

日本薬局方 アムロジピンベシル酸塩錠

販売名  
**アムロジピン錠2.5mg「科研」**  
**アムロジピン錠5mg「科研」**  
**アムロジピン錠10mg「科研」**

## 生物学的同等性試験

発 売 元：科研製薬株式会社

製造販売元：ダイト株式会社

## <アムロジピン錠 2.5mg「科研」の生物学的同等性試験>

### I. はじめに

ベシル酸アムロジピン（アムロジピンベシル酸塩）は、英国ファイザー社が開発した作用持続時間の長いジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤である。

今回我々は、アムロジピンとして、1錠中 2.5mg を含有する製剤『アムロジピン錠 2.5mg「科研」』を開発するにあたり、1錠中アムロジピンとして 2.5mg を含有する製剤を標準製剤とする生物学的同等性を検討した。

なお、本試験は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（医薬審第 487 号及び医薬審第 786 号）に準拠し、2 剤 2 期の非盲検クロスオーバー法を用いてヒトにおける投薬後の血中濃度比較試験により、比較検討した。

また、本試験実施にあたり、被験者の管理その他は「ヘルシンキ宣言」及び「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP 省令）」に則して行った。

### II. 生物学的同等性試験

#### 1. 試験実施期間

2006 年 6 月～2006 年 7 月

#### 2. 試験方法

##### (1) 試験薬剤

試験製剤：アムロジピン錠 2.5mg「科研」

（製造販売業者：ダイト株式会社、ロット番号 AB1T04）

標準製剤：1錠中アムロジピンとして 2.5mg を含有する製剤（ロット番号 0505030A）

##### (2) 被験者

健康成人男子 12 名を無作為に各 6 名の 2 群に分けた。

##### (3) 試験デザイン

2 剤 2 期の非盲検クロスオーバー試験

##### (4) 投与量および投与方法

投与前日の夕食後から 10 時間以上絶食した翌朝の空腹時に、被験者に標準製剤又は試験薬剤 1 錠（アムロジピンとして 2.5mg）を水 150mL と共に服用させ、投与後 4 時間まで絶食絶水とした。

##### (5) 休薬期間

初回投与後 14 日間以上

##### (6) 採血時間

投与前、投与後 2, 4, 6, 8, 10, 12, 15, 24, 48 及び 72 時間目の計 11 時点とした。

### 3. 試験結果

アムロジピン錠 2.5mg「科研」及び標準剤の血漿中濃度推移および薬物動態パラメータは図1、表1に示すとおりであった。得られた薬物動態パラメータ（Cmax、AUC）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

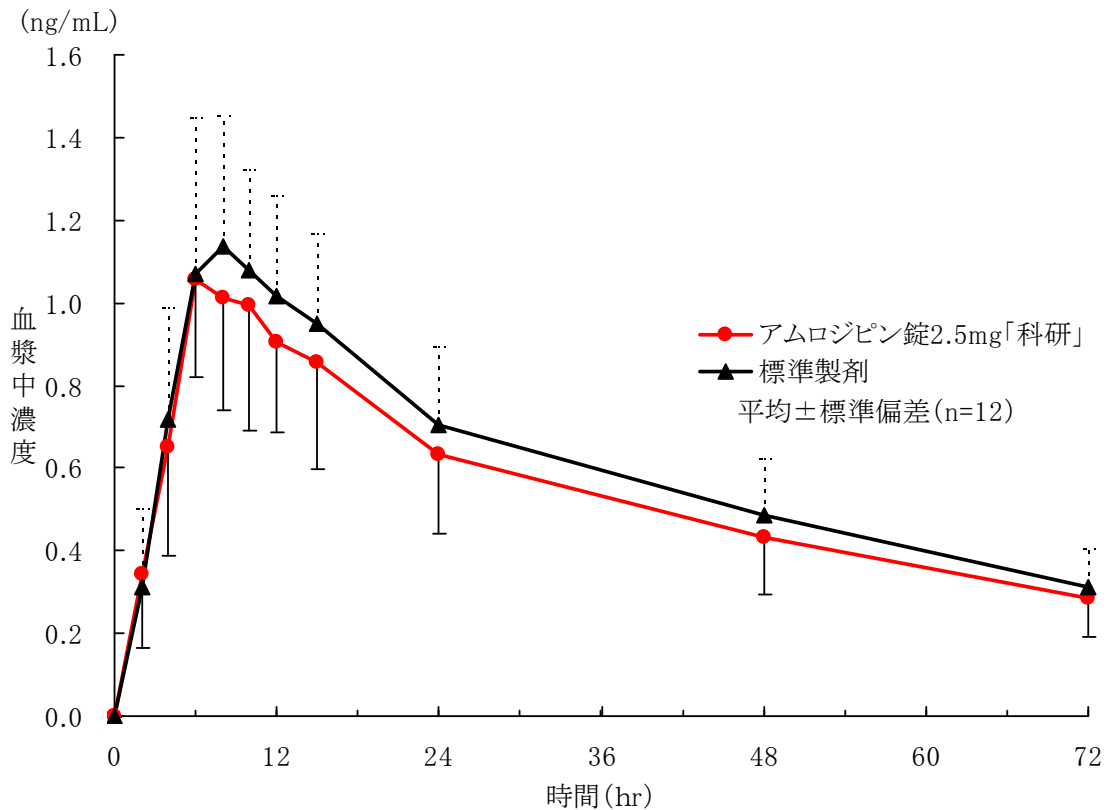


図1.平均血漿中濃度推移

表1.薬物動態パラメータ

(平均値±標準偏差)

製剤名	判定パラメータ		参考パラメータ	
	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-72</sub> (ng·hr/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
アムロジピン錠 2.5mg「科研」	1.116±0.233	39.736±11.431	7.7±2.1	41.4±6.3
標準剤	1.229±0.361	43.806±11.101	9.7±2.9	42.4±12.6

<統計解析>

パラメータ	Cmax	AUC <sub>0-72</sub>	判定基準
90%信頼区間*	0.842~1.010	0.827~0.970	0.8~1.25

\*: 両剤のCmax及びAUC<sub>0-72</sub>の対数値の平均値の差の90%信頼区間が、0.8~1.25の範囲にあるとき、両剤は生物学的に同等と判断した。

## <アムロジピン錠 5mg「科研」の生物学的同等性試験>

### I. はじめに

ベシル酸アムロジピン（アムロジピンベシル酸塩）は、英国ファイザー社が開発した作用持続時間の長いジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤である。

今回我々は、アムロジピンとして、1錠中 5mg を含有する製剤『アムロジピン錠 5mg「科研」』を開発するにあたり、1錠中アムロジピンとして 5mg を含有する製剤を標準製剤とする生物学的同等性を検討した。

なお、本試験は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（医薬審第 487 号及び医薬審第 786 号）に準拠し、2 剤 2 期の非盲検クロスオーバー法を用いてヒトにおける投薬後の血中濃度比較試験により、比較検討した。

また、本試験実施にあたり、被験者の管理その他は「ヘルシンキ宣言」及び「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP 省令）」に則して行った。

### II. 生物学的同等性試験

#### 1. 試験実施期間

2006 年 6 月～2006 年 7 月

#### 2. 試験方法

##### (1) 試験薬剤

試験製剤：アムロジピン錠 5mg「科研」

（製造販売業者：ダイト株式会社、ロット番号 AB2T04）

標準製剤：1錠中アムロジピンとして 5mg を含有する製剤（ロット番号 05051221）

##### (2) 被験者

健康成人男子 12 名を無作為に各 6 名の 2 群に分けた。

##### (3) 試験デザイン

2 剤 2 期の非盲検クロスオーバー試験

##### (4) 投与量および投与方法

投与前日の夕食後から 10 時間以上絶食した翌朝の空腹時に、被験者に標準製剤又は試験薬剤 1 錠（アムロジピンとして 5mg）を水 150mL と共に服用させ、投与後 4 時間まで絶食絶水とした。

##### (5) 休薬期間

初回投与後 14 日間以上

##### (6) 採血時間

投与前、投与後 2, 4, 6, 8, 10, 12, 15, 24, 48 及び 72 時間目の計 11 時点とした。

### 3. 試験結果

アムロジピン錠 5mg「科研」及び標準製剤の血漿中濃度推移および薬物動態パラメータは図2、表2に示すとおりであった。得られた薬物動態パラメータ（Cmax、AUC）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

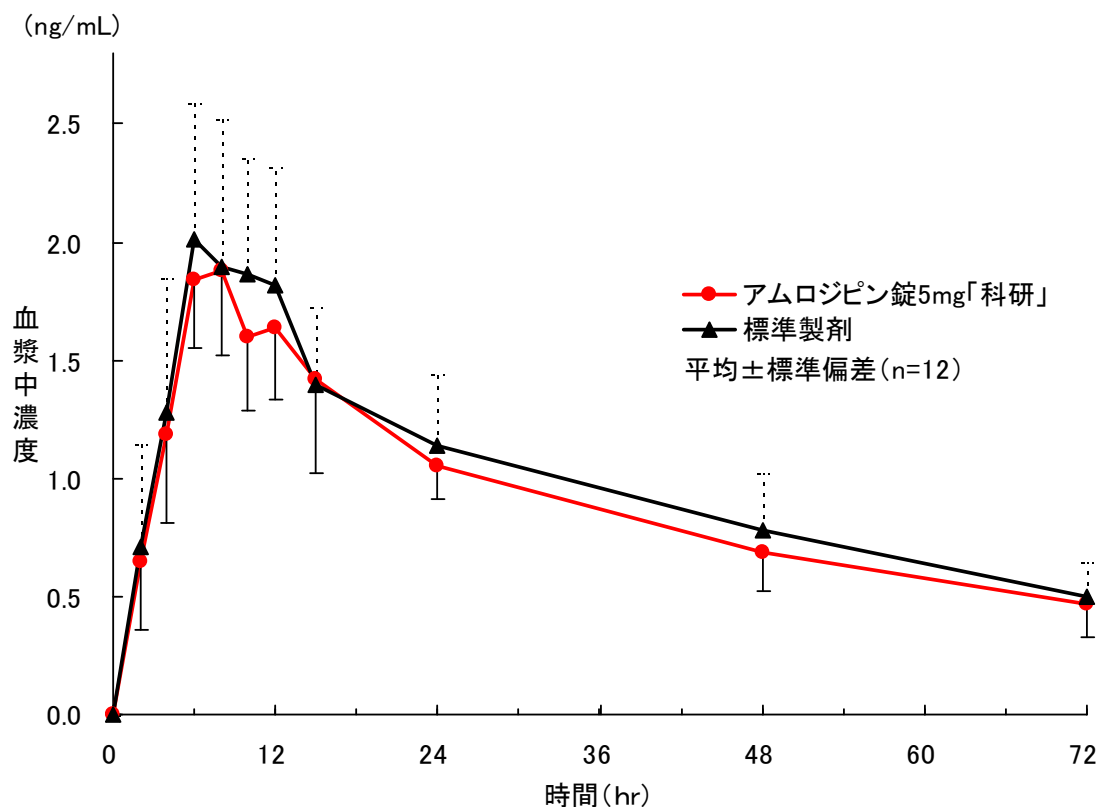


図 1.平均血漿中濃度推移

表 1.薬物動態パラメータ

(平均値±標準偏差)

製剤名	判定パラメータ		参考パラメータ	
	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-72</sub> (ng·hr/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
アムロジピン錠 5mg「科研」	2.002±0.335	66.400±10.626	7.5±1.7	41.9±16.7
標準製剤	2.117±0.564	71.913±19.583	7.8±2.2	41.7±10.5

<統計解析>

パラメータ	Cmax	AUC <sub>0-72</sub>	判定基準
90%信頼区間*	0.832~1.114	0.829~1.074	0.8~1.25

\*: 両製剤の Cmax 及び AUC<sub>0-72</sub> の対数値の平均値の差の 90%信頼区間が、0.8~1.25 の範囲にあるとき、両製剤は生物学的に同等と判断した。

## <アムロジピン錠 10mg「科研」の生物学的同等性試験>

### I. はじめに

アムロジピン錠 10mg「科研」はアムロジピン錠 5mg「科研」と含量が異なる製剤として開発されたことから、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成12年2月14日医薬審第64号、平成18年11月24日一部改正）」に基づき、溶出試験を実施した。

### II. 生物学的同等性試験(溶出挙動の比較による生物学的同等性の検討)

#### 1. 試験方法

本剤について、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」の第3章 2.「要求される試験」のB水準に従い、溶出試験を実施した。

#### 2. 検体（製造販売業者はいずれもダイト株式会社）

試験製剤：アムロジピン錠 10mg「科研」（ロット番号：AB3T01）

標準製剤：アムロジピン錠 5mg「科研」（ロット番号：K611618）

#### 3. 試験条件

試験法：日本薬局方一般試験法溶出試験法 パドル法

試験液量：900mL

測定方法：液体クロマトグラフィー

試験条件

試験液	サンプリング時間（分）	回転数
pH1.2	5, 10, 15, 30, 60, 120	50rpm
pH5.0	5, 10, 15, 30, 60, 360	
pH6.8		
水		
pH6.8	5, 10, 15, 30	100rpm
試験液温	37.0±0.5℃	
ベッセル数	12 ベッセル	

#### 4. 試験結果

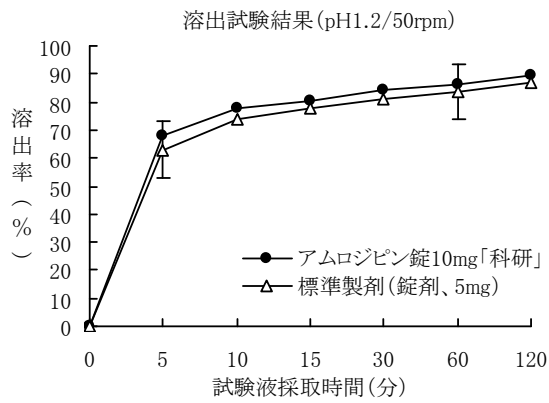
標準製剤を対象としたアムロジピン錠 10mg「科研」の溶出試験結果を次頁に示した。  
アムロジピン錠 10mg「科研」と標準製剤の溶出挙動は、すべての条件で基準に適合した。

#### 5. 結論

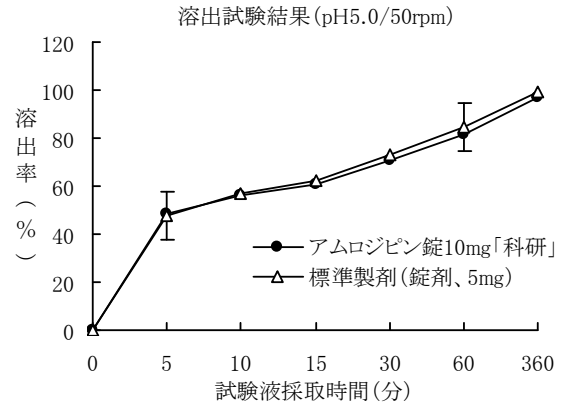
「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って溶出試験を実施した結果、アムロジピン錠 10mg「科研」と標準製剤の溶出挙動がすべての試験条件で同等と判定されたため、生物学的に同等と判断された。

[アムロジピン錠 10mg「科研」と標準製剤（アムロジピン錠 5mg「科研」）の各種条件下における溶出挙動]

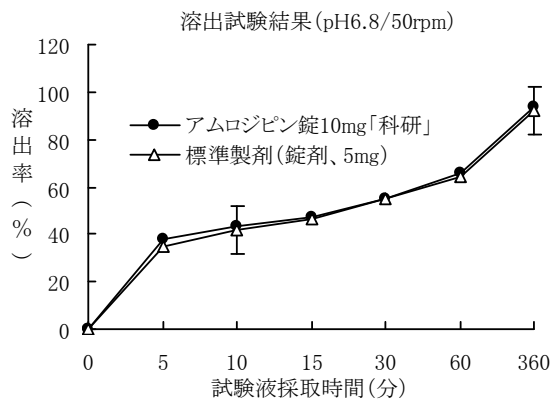
pH1.2, 50rpm



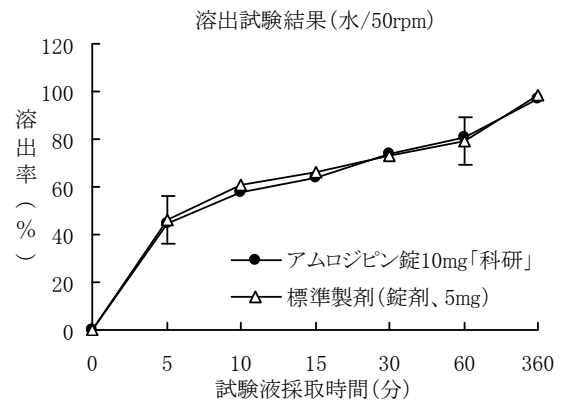
pH5.0, 50rpm



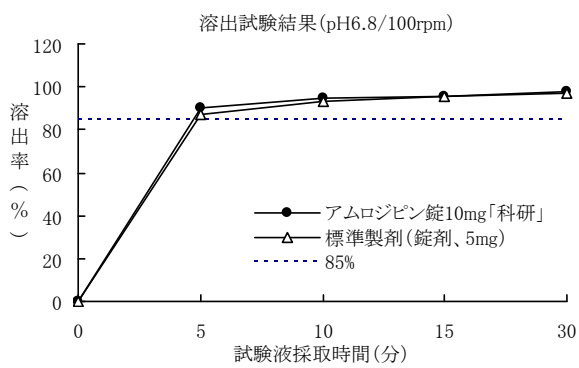
pH6.8, 50rpm



水, 50rpm



pH6.8, 100rpm



2012年10月改訂

\*\*\*