

カムシア配合錠 LD「日新」の生物学的同等性に関する資料

日新製薬株式会社

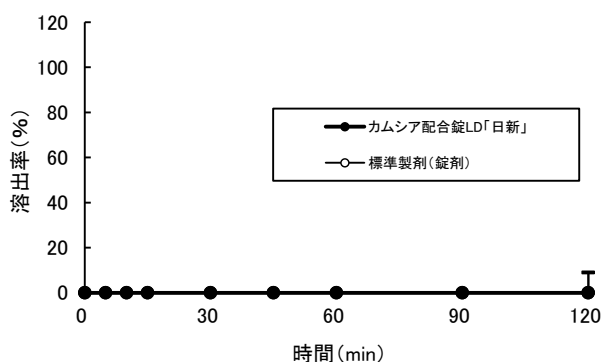
1. 生物学的同等性試験

1-1. 溶出挙動

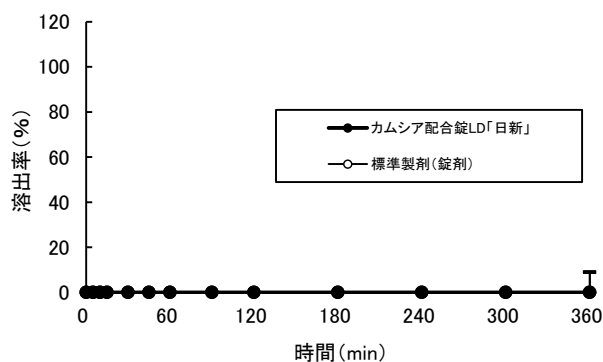
1-1-1. カンデサルタン シレキセチル（溶出挙動の類似性）

カムシア配合錠 LD「日新」（日新製薬）及び標準製剤（錠剤、カンデサルタン シレキセチルとして 8mg 及びアムロジピンとして 2.5mg）のヒトでの生物学的同等性試験に先立ち、溶出挙動により両製剤の類似性を推察した。その結果、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン 4. 溶出挙動の類似性の判定」に従い判定するとき、いずれの場合においても溶出挙動が類似していると判定された。

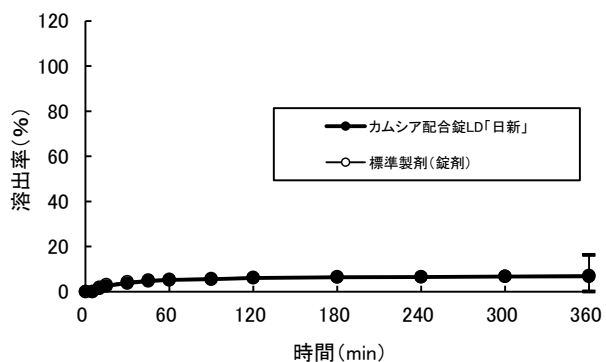
【 pH1.2 50rpm 】



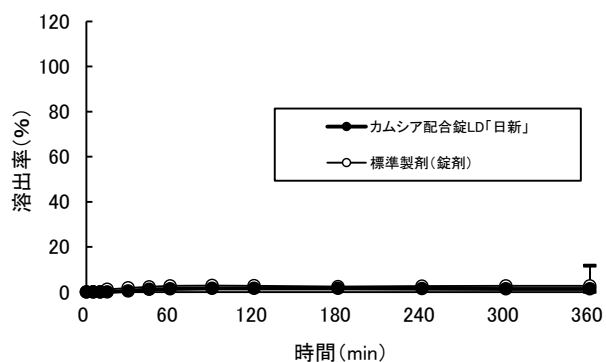
【 pH4.0 50rpm 】



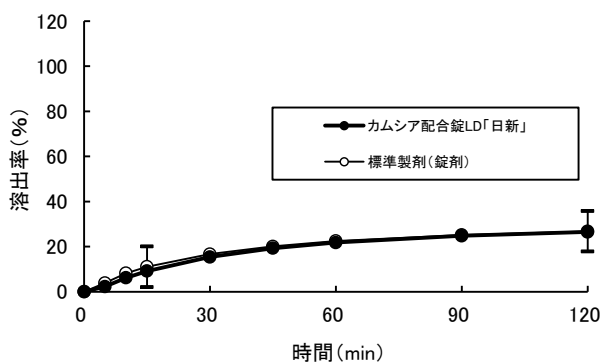
【 pH6.8 50rpm 】



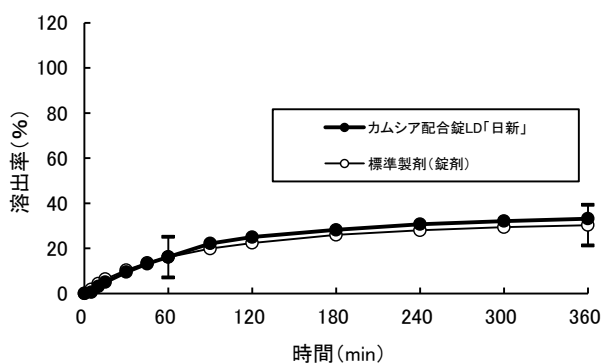
【 水 50rpm 】



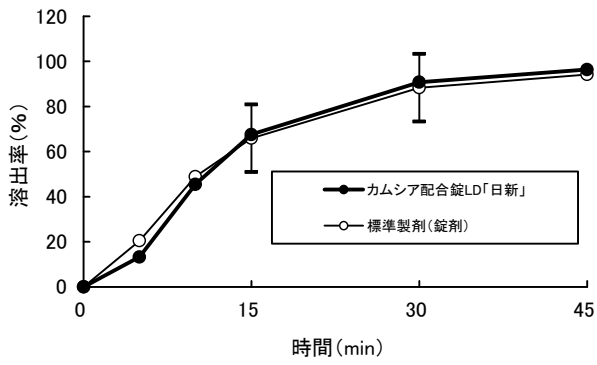
【 pH1.2[ポリソルベート 80 添加 0.1% (w/v)] 50rpm 】



【 pH4.0[ポリソルベート 80 添加 0.1% (w/v)] 50rpm 】



【 pH6.8[ポリソルベート 80 添加 0.1% (w/v)] 50rpm 】



回転数	試験液	平均溶出率の判定
パドル法 50rpm	pH1.2	判定ポイントにおいて、試験製剤は標準製剤の±9%の範囲にあった。
	pH4.0	判定ポイントにおいて、試験製剤は標準製剤の±9%の範囲にあった。
	pH6.8	判定ポイントにおいて、試験製剤は標準製剤の±9%の範囲にあった。
	水	判定ポイントにおいて、試験製剤は標準製剤の±9%の範囲にあった。
	pH1.2 [ポリソルベート 80 添加 0.1% (w/v)]	判定ポイントにおいて、試験製剤は標準製剤の±9%の範囲にあった。
	pH4.0 [ポリソルベート 80 添加 0.1% (w/v)]	判定ポイントにおいて、試験製剤は標準製剤の±9%の範囲にあった。
	pH6.8 [ポリソルベート 80 添加 0.1% (w/v)]	判定ポイントにおいて、試験製剤は標準製剤の±15%の範囲にあった。
パドル法 100rpm	実施すべき試験液性 (pH6.8[ポリソルベート 80 添加 0.1% (w/v)]) において、パドル法、50rpm の溶出試験で、30 分以内に標準製剤、試験製剤ともに平均 85%以上溶出したため、試験を省略した。	

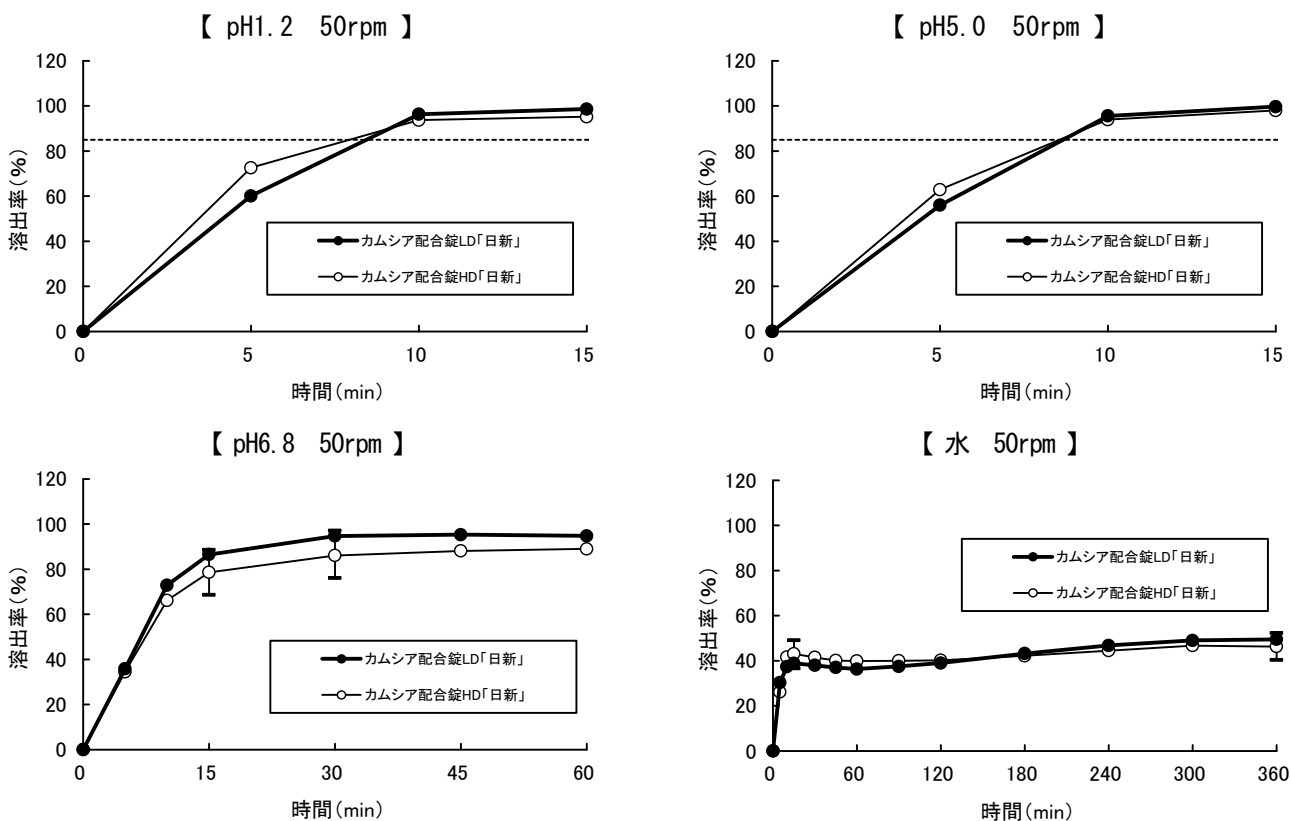
※判定ポイントにおける標準製剤の平均溶出率の±9%又は±15%の範囲を  で示す。

1-1-2. アムロジピン（溶出挙動の同等性）

カムシア配合錠 LD「日新」（日新製薬）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「製剤の処方変更水準と要求される試験」の「2. 要求される試験」のB水準に従い、カムシア配合錠 HD「日新」（日新製薬）を標準製剤として溶出試験を行った。なお、カムシア配合錠 HD「日新」は、ヒトを対象とした生物学的同等性試験より標準製剤（錠剤、カンデサルタン シレキセチルとして8mg 及びアムロジピンとして5mg）との同等性が確認されている。

結果は以下のとおりであり、平均溶出率及び個々の溶出率ともにガイドラインの基準を全て満たし溶出挙動が同等と判断されたため、両製剤は生物学的に同等とみなされた。

(1) 平均溶出率：全ての試験条件において、平均溶出率の判定は基準に適合していた。



回転数	試験液	平均溶出率の判定
パドル法 50rpm	pH1.2	15分以内に平均85%以上溶出した。
	pH5.0	15分以内に平均85%以上溶出した。
	pH6.8	判定ポイントにおいて、試験製剤は標準製剤の±10%の範囲にあった。
	水	判定ポイントにおいて、試験製剤は標準製剤の±6%の範囲にあった。
パドル法 100rpm	実施すべき試験液性 (pH6.8) において、パドル法、50rpmの溶出試験で、30分以内に標準製剤、試験製剤ともに平均85%以上溶出したため、試験を省略した。	

※判定ポイントにおける標準製剤の平均溶出率の±6%又は±10%の範囲を \pm で示す。

(2) 個々の溶出率：全ての試験条件において、個々の溶出率の判定は基準に適合していた。

回転数	試験液	個々の溶出率の判定
パドル法 50rpm	pH1.2	試験製剤の個々の溶出率は、最終比較時点において、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものはなかった。
	pH5.0	
	pH6.8	
	水	試験製剤の個々の溶出率は、最終比較時点において、試験製剤の平均溶出率±9%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±15%の範囲を超えるものはなかった。

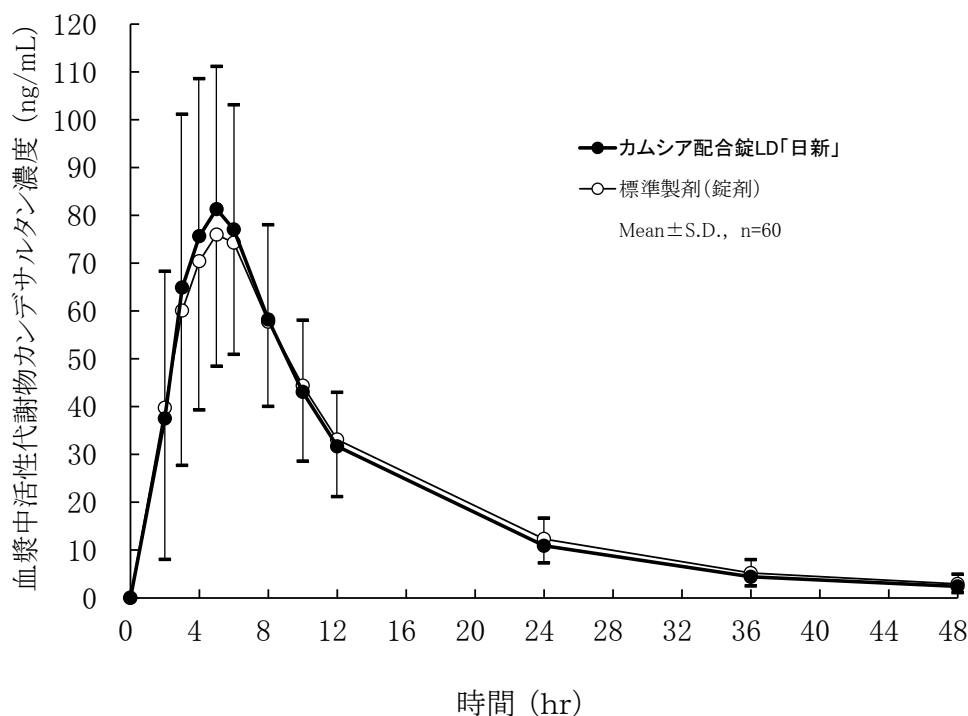
1-2. 血漿中濃度比較試験

1-2-1. カンデサルタン シレキセチル

健康成人男子 60 名に、カムシア配合錠 LD「日新」及び標準製剤（錠剤）を、それぞれ 1 錠（カンデサルタン シレキセチルとして 8mg 及びアムロジピンとして 2.5mg）絶食時単回経口投与し、14 日間の休薬期間をおいた 2 剤 2 期クロスオーバー法で両製剤の活性代謝物カンデサルタンの血漿中濃度を比較検討した。

その結果、活性代謝物カンデサルタンの血漿中濃度推移は以下に示したとおりで、最高血漿中濃度到達時間 T_{max} はカムシア配合錠 LD「日新」が 4.8 時間、標準製剤が 5.0 時間で、最高血漿中濃度 C_{max} はそれぞれ 88.5ng/mL、81.3ng/mL、消失半減期 $T_{1/2}$ はそれぞれ 10.9 時間、10.8 時間と算出された。

得られた薬物動態パラメータをもとに 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、0~48 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 AUC_{0-48} は $\log(0.9395) \sim \log(1.0083)$ 、 C_{max} は $\log(1.0279) \sim \log(1.1468)$ であり、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインが要求する $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。



薬剤名	血漿中活性代謝物カンデサルタン濃度 (ng/mL)													AUC_{0-48} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
	0 hr	2 hr	3 hr	4 hr	5 hr	6 hr	8 hr	10 hr	12 hr	24 hr	36 hr	48 hr					
カムシア配合錠LD「日新」	0.00	37.5	64.9	75.6	81.3	77.0	58.2	43.1	31.7	10.9	4.41	2.39	1016.1	88.5	4.8	10.9	
±S.D.	-	29.5	36.3	32.9	29.8	26.1	19.8	14.5	10.5	3.6	1.92	1.32	283.5	31.2	1.2	5.1	
標準製剤（錠剤）	0.00	39.7	60.1	70.4	76.0	74.3	57.8	44.4	33.1	12.3	5.20	2.90	1041.3	81.3	5.0	10.8	
±S.D.	-	28.5	32.4	31.1	27.5	23.4	17.7	13.7	9.9	4.3	2.80	2.07	277.5	28.2	1.1	4.3	

(n=60)

1-2-2. アムロジピン

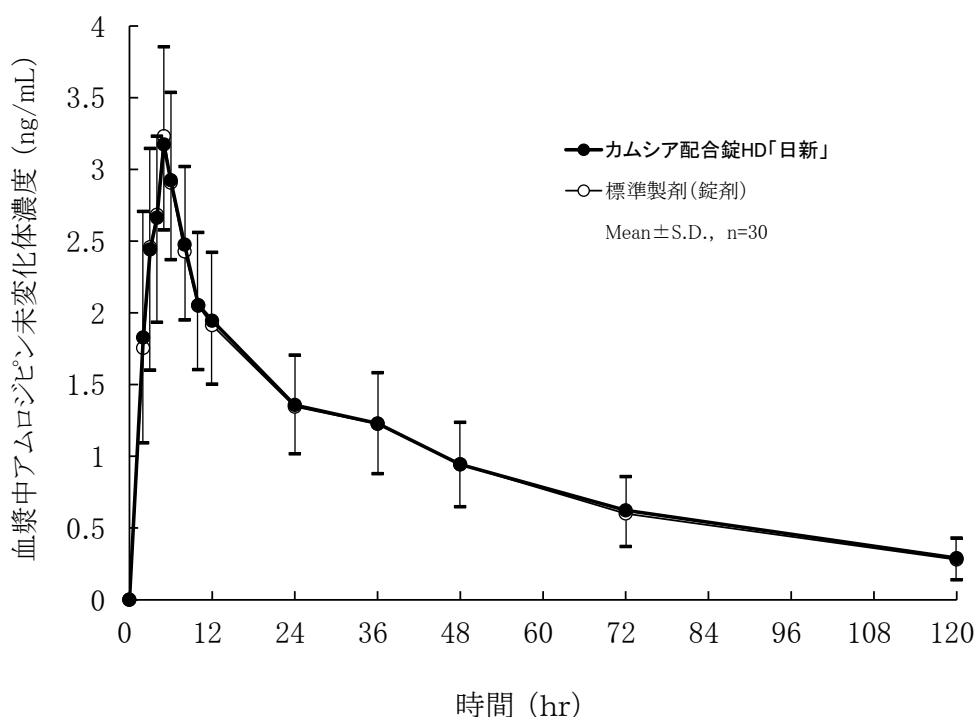
カムシア配合錠 LD「日新」の有効成分の 1 つであるアムロジピンは、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い溶出試験にて生物学的同等性を検証した結果、カムシア配合錠 HD「日新」と生物学的に同等とみなされた。

よって、アムロジピンの血漿中濃度比較試験については、カムシア配合錠 HD「日新」の結果を示す。

健康成人男子 30 名に、カムシア配合錠 HD「日新」及び標準製剤（錠剤）を、それぞれ 1 錠（カンデサルタン シレキセチルとして 8mg 及びアムロジピンとして 5mg）絶食時単回経口投与し、14 日間の休薬期間をおいた 2 剤 2 期クロスオーバー法で両製剤の血漿中濃度を比較検討した。

その結果、アムロジピンの血漿中未変化体濃度推移は以下に示したとおりで、最高血漿中濃度到達時間 T_{max} はカムシア配合錠 HD「日新」が 4.8 時間、標準製剤が 4.9 時間で、最高血漿中濃度 C_{max} はそれぞれ 3.25ng/mL、3.26ng/mL、消失半減期 $T_{1/2}$ はそれぞれ 41.4 時間、40.5 時間と算出された。

得られた薬物動態パラメータをもとに 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、0~120 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 AUC_{0-120} は $\log(0.9744) \sim \log(1.0453)$ 、 C_{max} は $\log(0.9583) \sim \log(1.0267)$ であり、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインが要求する $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。



薬剤名	血漿中アムロジピン未変化体濃度 (ng/mL)														AUC_{0-120} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
	0 hr	2 hr	3 hr	4 hr	5 hr	6 hr	8 hr	10 hr	12 hr	24 hr	36 hr	48 hr	72 hr	120 hr				
カムシア配合錠HD「日新」	0.00	1.83	2.44	2.66	3.17	2.92	2.48	2.05	1.95	1.36	1.23	0.943	0.623	0.290	115.5	3.25	4.8	41.4
±S.D.	-	0.88	0.84	0.73	0.60	0.61	0.54	0.50	0.48	0.35	0.35	0.293	0.235	0.140	32.8	0.68	0.8	8.0
標準製剤(錠剤)	0.00	1.76	2.46	2.68	3.23	2.91	2.43	2.05	1.91	1.35	1.23	0.943	0.601	0.280	113.9	3.26	4.9	40.5
±S.D.	-	0.66	0.69	0.55	0.62	0.54	0.48	0.45	0.41	0.33	0.35	0.295	0.229	0.141	31.1	0.61	0.6	7.1

(n=30)

1-3. まとめ

カムシア配合錠 LD「日新」と標準製剤（錠剤）は生物学的に同等であり、臨床の場においても同等の効果が期待できると判断した。

2. 溶出試験

カムシア配合錠 LD「日新」は、日本薬局方医薬品各条に定められたカンデサルタン シレキセチル・アムロジピンベシル酸塩錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

	試験液	回転数	規定時間	溶出規格
(1) カンデサルタン シレキセチル	第 2 液 [ポリソルベート 80 添加 0.1%(w/v)]	75rpm	45 分	80%以上
(2) アムロジピンベシル酸塩	pH4.0	50rpm	30 分	80%以上

2016 年 8 月作成