

イミダプリル塩酸塩錠 5mg「TCK」の生物学的同等性試験

辰巳化学株式会社第一研究所
研究開発部

はじめに

イミダプリル塩酸塩は、化学構造中にSH基を有さないプロドラッグ型のアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤で、良好な血圧コントロールを示し、組織、血管において、強力かつ持続的なACE活性阻害作用を示す高血圧症、腎実質性高血圧症治療薬である(ex vivo、マウス、ラット)。

タナトリル錠5は1錠中イミダプリル塩酸塩5mgを含有し消化管より吸収されて作用を発現する。このことから、吸収により作用を発現する製剤の生物学的同等性試験を目的としてタナトリル錠5(田辺三菱製薬株式会社)に対するイミダプリル塩酸塩錠5mg「TCK」(辰巳化学株式会社)の2剤2期のクロスオーバー法により健康な成人男子に経口投与したときのイミダプリルの血中濃度を測定し、C_{max}およびAUC_{0-12hr}について比較検討を行った。¹⁾

I. 試験方法

1. 治験薬

被験製剤としてイミダプリル塩酸塩錠5mg「TCK」(辰巳化学株式会社 製造Lot: RAJC)を、標準製剤としてタナトリル錠5(田辺三菱製薬株式会社 製造Lot: 56048)を用いた。

2. 被験者

本治験の目的と内容および安全性について十分説明し、本人の自由意思による当該治験に参加の同意を事前に文章にて得た後、スクリーニング検査を実施し、治験医師によって治験参加に問題無しと判断された健康な成人男子志望者20名を被験者とした。被験者の年齢およびBMIをTable 1に示した。

検診の内容

内科的診察

血圧、脈拍数、体温

血液学的検査:白血球数、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、MCV、MCH、MCHC、血小板数、白血球分類

血液生化学的検査:総蛋白、アルブミン、A/G、総ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDH、 γ -GTP、CK(CPK)、総コレステロール、中性脂肪、BUN、尿酸、クレアチニン、Na、Cl、K、血糖、アミラーゼ

尿検査:糖定性、蛋白定性、ウロビリノーゲン、ビリルビン、ケトン体、潜血反応、pH

免疫血清学的検査:梅毒血清反応、HBs抗原、HCV抗体、HIV抗体

3. 治験の計画

投与スケジュールをTable 1に示した。試験は2群2期のラテン方格法により行い、休薬期間は5日間とした。また被験者20名は10名ずつの2群に無作為に割り付けた。

4. 投与方法および投与量

投与スケジュールに従い、各製剤とも1錠(イミダプリル塩酸塩5mg)を水150mLと共に服用した。なお、投与前12時間以上は絶食とし、投与後4時間までは、安静座位を保持し絶食とした。

5. 血液試料採取方法

血液は、投与前、投与後0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8および12時間にEDTA・2Na添加の採血管を用い、前腕静脈より採血した。採取した血液は、転倒混和後速やかに冷却遠心分離(4,3000rpm×15分)して血漿を得た。血漿は分析時まで遮光下凍結保存(-20以下)した。

6. 血中濃度の測定対象物および測定方法

イミダプリルを測定対象として分析法バリデーションで保証された定量法(LC/MS/MS)により、Seigiken Laboratories Canada Incにおいて測定した。なお、当該定量法の定量限界は0.100ng/mLであり定量限界未満をN.D.とした。

Table 1 投与スケジュール

被験者	年齢(歳) (平均値±S.D.)	BMI	投与スケジュール		
			期	休薬期間	期
B201	20~33 (26.6±4.6)	18.6	被験製剤	5日間	標準製剤
B202		23.1			
B203		21.1			
B204		21.1			
B205		19.2			
B206		19.5			
B207		19.6			
B208		23.3			
B209		20.2			
B219		20.8			
B210	23.9	標準製剤	1錠	被験製剤	
B211	20.2				
B212	22.2				
B213	19.4				
B214	21.2				
B215	22.7				
B216	20.0				
B217	20.3				
B218	20.7				
B220	18.6				

7. 薬物動態解析

生物学的同等性を検討する比較項目として、 C_{max} および AUC_{0-12hr} を用いた。 C_{max} は血中イミダプリル濃度の最高実測値とし、 AUC_{0-12hr} は台形法により算出した。

統計解析は、江島らの報告^{2・4)}に基づいて、 C_{max} および AUC_{0-12hr} の対数変換値のラテン方格法の分散分析を行い、更に C_{max} および AUC_{0-12hr} の対数変換値の平均値の差の90%信頼区間を算出し、同等性の判定を行った。

結果

イミダプリル塩酸塩錠 5 mg「TCK」および標準製剤をヒトに投与したときの平均血中濃度推移を Fig 1 に、各被験者の血中濃度推移を Fig 2 に示した。また血中イミダプリル濃度(平均値 ± S.D.)を Table 2 に示し、 C_{max} 、 AUC_{0-12hr} 、更に T_{max} および $T_{1/2}$ を Table 3 に示した(平均値 ± S.D.)。

イミダプリル塩酸塩錠 5 mg「TCK」および標準製剤における C_{max} の平均値は 14.250 ng/mL、14.235 ng/mL であり、 AUC_{0-12hr} の平均値は 61.607 ng・hr/mL、63.432 ng・hr/mL であった。また、イミダプリル塩酸塩錠 2.5mg「TCK」および標準製剤における T_{max} の平均値は 2.1hr、2.2hr であり、 $T_{1/2}$ の平均値は 1.65hr、1.62hr であった。

分散分析の結果を Table 4 に示した。 C_{max} および AUC_{0-12hr} にはいずれも有意水準 10% で群又は持込効果に有意差は認められなかった。また時期および薬剤においても C_{max} および AUC_{0-12hr} にはいずれも有意水準 5% で有意差は認められなかった。

C_{max} および AUC_{0-12hr} について、イミダプリル塩酸塩錠 5mg「TCK」および標準製剤の平均値の差の90%信頼区間を Table 5 に示した。 C_{max} の90%信頼区間は $\log(0.9101) \sim \log(1.2314)$ であった。一方、 AUC_{0-12hr} の90%信頼区間は、 $\log(0.8837) \sim \log(1.1528)$ であった。

Fig 1 平均血中濃度推移

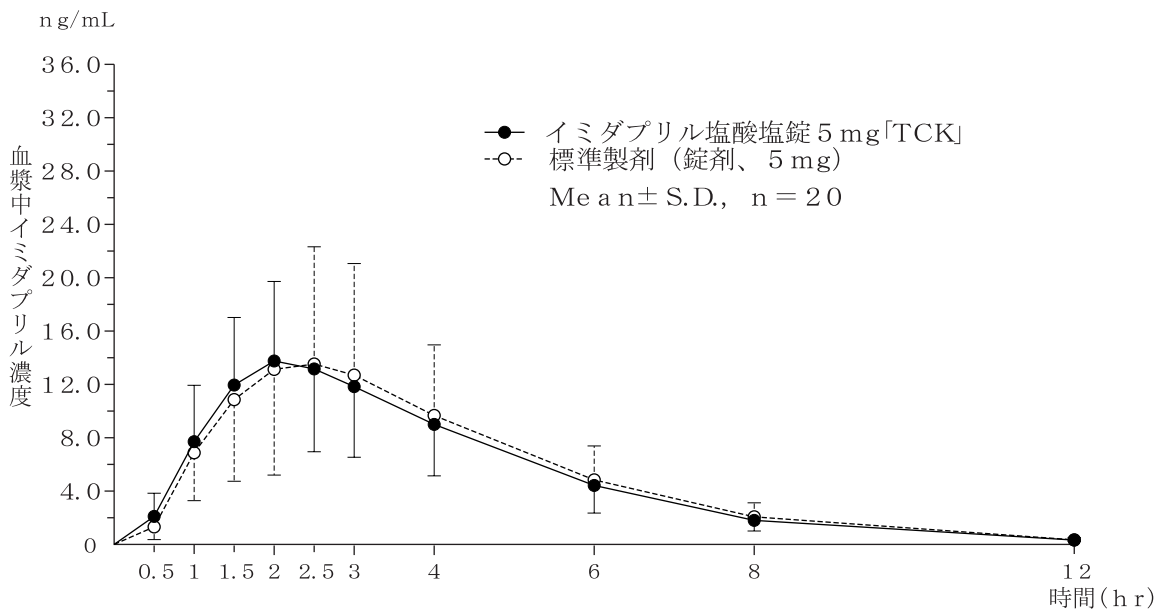


Table 2 イミダプリル塩酸塩錠 5mg「TCK」および標準製剤の平均血中濃度

薬剤名	血漿中濃度 (ng/mL)										
	時間 (hr)	0.5	1	1.5	2	2.5	3	4	6	8	12
イミダプリル塩酸塩錠 5mg「TCK」	平均値	2.101	7.705	11.949	13.755	13.160	11.832	8.999	4.422	1.803	0.324
	± S.D.	1.737	4.227	5.096	5.964	6.211	5.296	3.849	2.072	0.797	0.093
標準製剤 (錠剤、5mg)	平均値	1.316	6.875	10.858	13.127	13.523	12.695	9.668	4.837	2.067	0.342
	± S.D.	0.955	3.594	6.122	7.928	8.796	8.368	5.291	2.548	1.052	0.157

Table 3 イミダプリル塩酸塩錠 5mg「TCK」および標準製剤のAUC_{0-12hr}、C_{max}、T_{max}およびT_{1/2}

薬 剤 名	AUC _{0-12hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
イミダプリル塩酸塩錠5mg「TCK」	61.607±24.614	14.250±6.453	2.1±0.6	1.65±0.24
標準製剤 (錠剤、5mg)	63.432±33.638	14.235±8.748	2.2±0.5	1.62±0.29

(平均値±S.D., n = 20)

Fig 2 - 1 各被験者の血中濃度推移

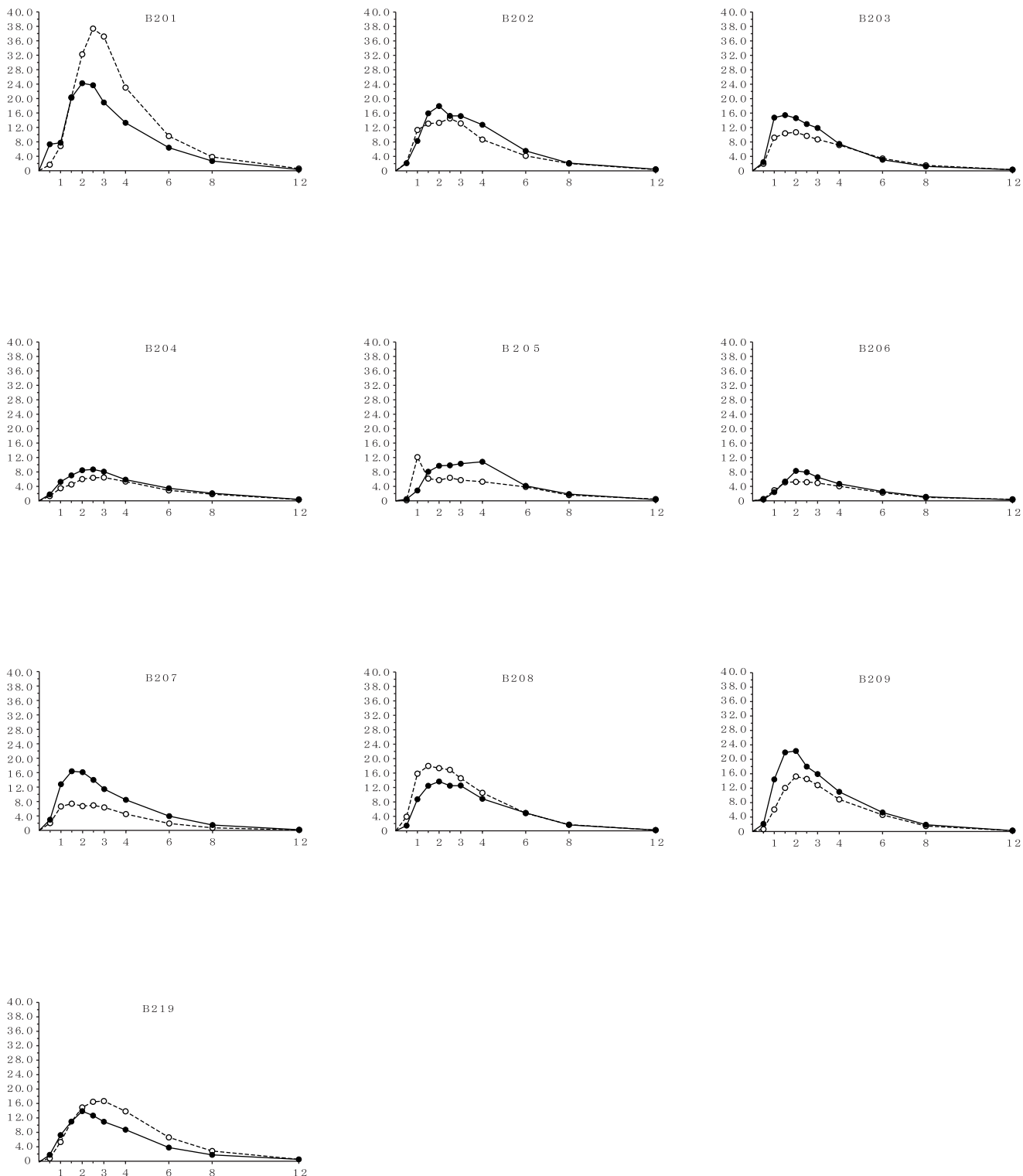
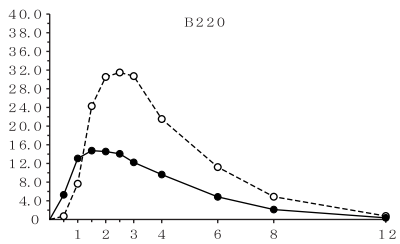
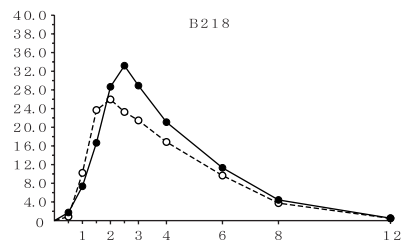
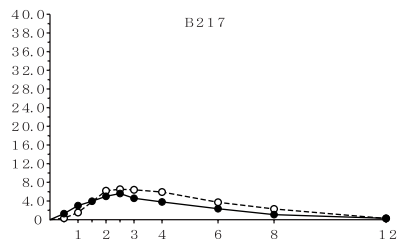
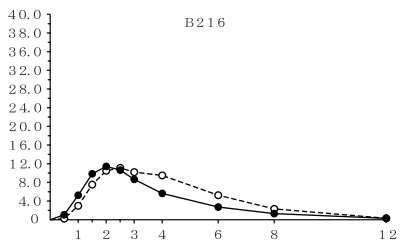
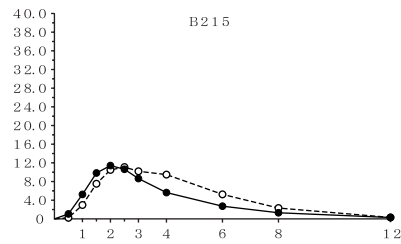
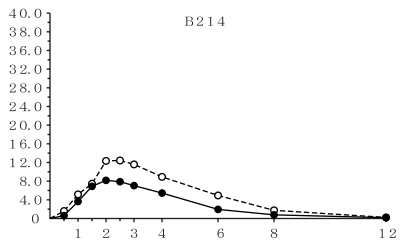
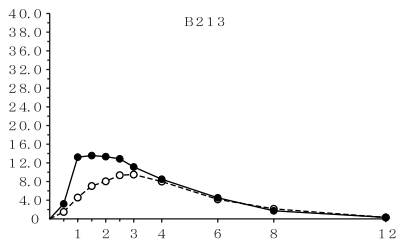
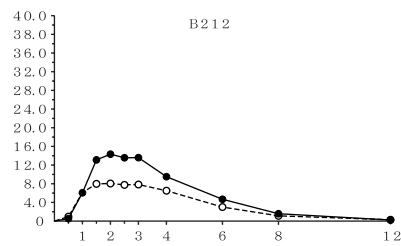
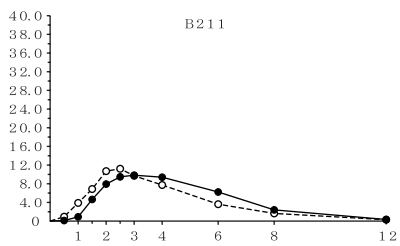
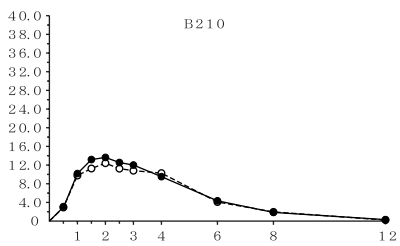


Fig 2 - 2 各被験者の血中濃度推移



●— イミダプリル塩酸塩錠 5 mg「TCK」
 ○- 標準製剤 (錠剤、5mg)

Table 4 分散分析の結果

パラメータ	変動要因	自由度	平方和	平均平方	分散比	検定
C _{max}	被験者間変動	1	0.016368	0.016368	0.2221	*
	群又は持込効果	18	1.326446	0.073691	5.1406	
	被験者内変動					
	薬剤	1	0.006121	0.006121	0.4270	
	時期	1	0.014733	0.014733	1.0277	
AUC _{0-12hr}	残差	18	0.258033	0.014335		
	総変動	19				
	被験者間変動	1	0.001202	0.001202	0.0204	*
	群又は持込効果	18	1.062976	0.059054	5.3291	
	被験者内変動					
薬剤	1	0.000162	0.000162	0.0146		
時期	1	0.020468	0.020468	1.8471		
	残差	18	0.199466	0.011081		
	総変動	19				

$$F_{0.05}(18, 18) = 2.217$$

$$*: P < 0.05$$

$$F_{0.05}(1, 18) = 4.414$$

$$†: P < 0.10$$

$$F_{0.10}(1, 18) = 3.007$$

Table 5 イミダプリル塩酸塩錠 5mg「TCK」と標準製剤の平均値の差の90%信頼区間

パラメータ	90%信頼区間
	$\log(0.8) \sim \log(1.25)$
C _{max}	$\log(0.9101) \sim \log(1.2314)$
AUC _{0-12hr}	$\log(0.8837) \sim \log(1.1528)$

安全性

治験薬の投与を受けた20例には有害事象は認められなかった。

臨床検査値については、臨床問題となるものは認められなかった。生理学的検査および診察(自覚症状および他覚症状)については、異常値および異常所見は認められなかった。

考察

イミダプリル塩酸塩錠 5mg「TCK」および標準製剤の経口投与後における血中濃度を測定し比較検討した。

C_{max}およびAUC_{0-12hr}の平均値の差の90%信頼区間はいずれも「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイド

ライン」の判定基準値[$\log(0.8) \sim \log(1.25)$]を満たしていた。分散分析においても薬剤間の有意差は認められず生物学的同等性を支持するものであった。

以上のことより、イミダプリル塩酸塩錠 5mg「TCK」と標準製剤は生物学的に同等であると考えられる。また、治験を通じて、治験薬に起因すると思われる重篤な副作用は認められなかったことより、安全性に問題はないと判断された。

文献

- 1) . 辰巳化学株式会社社内資料
- 2) . 江島ら：医薬品研究 13(5) 1106(1982)
- 3) . 江島ら：医薬品研究 13(6) 1267(1982)
- 4) . 江島ら：医薬品研究 15(1) 123(1984)