

平成20年12月17日

球形吸着炭製剤に関する今後の対応について

ジェネリック医薬品品質情報検討会WGでの検討の結果、球形吸着炭製剤については、種々の文献で指摘されている内容については疑問もあるものの、この製剤の物理化学的特性等も鑑み、まずは、以下のような物理化学的性質等に関する試験を実施することが、信頼性の確保の観点から必要と考える。

1. 物理的性質試験等の実施

先発品と後発品それぞれ3ロットについて、体内での球形吸着炭の濃度を勘案の上、国立医薬品食品衛生研究所を中心に、下記の①から④までの物質毎の吸着量の濃度依存性を測定し、吸着曲線を作成する。

- ① DL-β-アミノイソ酪酸
- ② β-インドール酢酸
- ③ インドール
- ④ トリプトファン

また、同様にそれぞれのロットについて、活性炭の JIS 規格試験法等も参考にして、基本特性比較の検討を行う。

2. 試験の実施及び結果の報告等について

物理化学的試験の実施に際しては、試験内容及び試験方法等の試験計画について、WGで確認する。

確認された承された試験について、すみやかに実施し、その結果について、再度WGで評価を行う。

試験の結果及び評価を踏まえ、その後の対応についてWGにおいて、再検討を行う。

ジェネリック医薬品品質情報検討会ワーキンググループメンバー（敬称略）

1. 製剤試験ワーキンググループ

（独）医薬品医療機器総合機構

国立医薬品食品衛生研究所

国立医薬品食品衛生研究所

愛知県衛生研究所

大阪府立公衆衛生研究所

神奈川県衛生研究所

京都府保健環境研究所

埼玉県衛生研究所

静岡県環境衛生科学研究所

東京都健康安全研究センター

富山県薬事研究所

兵庫県立健康環境科学研究所

福岡県保健環境研究所

青柳 伸男

川西 徹

四方田 千佳子

三上 栄一

梶村 計志

松阪 綾子

中村 昌子

大村 厚子

前田 有美恵

岸本 清子

寺崎 さち子

祭原 ゆかり

堀 就英

2. イトラコナゾール製剤・球形吸着炭製剤ワーキンググループ

（独）医薬品医療機器総合機構

国立医薬品食品衛生研究所

国立医薬品食品衛生研究所

国立医薬品食品衛生研究所

明治薬科大学

〈臨床〉

北里大学臨床薬理研究所

大阪市立大学

和歌山県立医科大学

青柳 伸男

川西 徹

四方田 千佳子

鹿庭 なほ子

緒方 宏泰

蓮沼 智子

西沢 良記

重松 隆

第3回ジェネリック医薬品品質情報検討会 議事概要①

開催日時:平成21年7月2日(木)

○学会等での発表・論文および医薬品医療機器総合機構への相談内容に関する審議

平成20年10月～平成21年3月までの間の文献及び学会発表、20年度下半期の医薬品医療機器総合機構への相談内容等において、明らかに後発医薬品の品質に問題があることを示すものはないと評価された。

これらのうち、文献等で用いられた試験方法等に問題があって、当該文献等の内容のみでは後発医薬品の品質について判断できないもの、また機構への相談品目を契機としたものについて、念のため、試験方法の検討も含め、ワーキンググループ(WG)で検討することとした。具体的品目は以下のものである。

- ・エチゾラム錠(溶出試験)
- ・ニフェジピン徐放錠(CR錠及びL錠)(溶出試験)
- ・ピペリデン塩酸塩錠(溶出試験)
- ・ランソプラゾールカプセル(溶出試験)
- ・リマプロスタアルファデックス錠(含量均一性試験)

なお、上記品目以外の試験の実施についても、WGで過去の文献等を検討し、本検討会に報告することとした。

出典: http://www.info.pmda.go.jp/generic/generic_index.html より

24

ジェネリック医薬品品質情報検討会委員名簿(平成21年7月)改訂版

- 西島 正弘 国立医薬品食品衛生研究所所長(座長)
- 飯沼 雅朗 (社)日本医師会常任理事
- 中谷 譲二 (社)日本歯科医師会理事
- 生出 泉太郎 (社)日本薬剤師会副会長
- 武藤 正樹 有限責任中間法人日本ジェネリック医薬品学会理事長
- 永井 恒司 NPOジェネリック医薬品協議会理事長
- 緒方 宏泰 明治薬科大学薬剤学教授
- 青柳 伸男 (独)医薬品医療機器総合機構 顧問
- 喜多村 孝幸 日本医科大学附属病院・脳神経外科准教授
- 井関 健 北海道大学病院薬剤部長
- 楠本 正明 舞鶴共済病院薬剤部長
- 三上 栄一 愛知県衛生研究所衛生化学部長

出典: http://www.info.pmda.go.jp/generic/generic_index.html より

26

第3回ジェネリック医薬品品質情報検討会 議事概要②

○抗癌薬注射剤等の採用に当たり、ジェネリック医薬品の同等性を示すために、ヒトあるいは動物における血中濃度の測定が医療機関から要求されることがあること等が紹介された。本件については、注射剤が均一な溶液状態である静脈内投与の製剤は、投与後ただちに血中に入ること製剤間の差が生じるとは考えられず、現行ガイドラインの取扱い(同等性試験不要)が科学的には適当と考えられることが確認された。

機構相談でのアルコール臭の苦情の関係については、安全性等に問題はない程度の微量(ppbオーダー)の混入であるものの、信頼性の確保の観点から、混入の原因や対応等について、次回の検討会において、詳細報告を行うこととした。

○イトラコナゾール製剤・球形吸着炭製剤については、第2回に報告した今後の対応のとおり、WGでの検討を踏まえ試験等を実施しているところであるが、次回以降の本検討会において、進捗状況等についてとりまとめた上で報告することとした。

出典: http://www.info.pmda.go.jp/generic/generic_index.html より

25

宿題事項②の関連資料

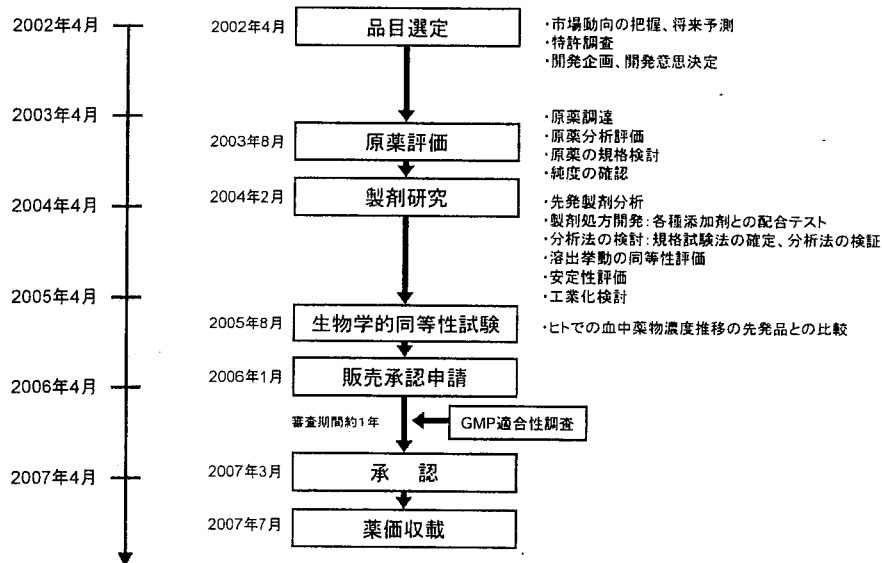
後発医薬品の審査基準及び 生物学的同等性について

ジェネリック医薬品の品質確保等について

- 後発医薬品の承認審査に当たっては、品質、有効性、安全性を厳正に審査。
 - 品質の審査
(製剤の品質:有効成分の含有量、溶出性、不純物濃度等を比較、確認)
 - 有効性・安全性の審査
(生物学的同等性:例えばヒトでの血中濃度を比較し、同等性を確認)
- 承認後の製造段階においても、先発医薬品と後発医薬品に同じ品質管理に係る基準(GMP)を適用。定期的に都道府県が査察を実施。

先発医薬品と後発医薬品との間で、
品質、有効性及び安全性に差異なし

ジェネリック医薬品の平均的開発フロー



出典:平成19年10月24日 薬価専門部会 資料3より

(医薬工業協議会調べ)

後発医薬品の承認審査

- 後発医薬品が先発医薬品と品質・有効性・安全性が同等であることを、以下のデータ(添付資料)に基づき検証する。
 - ▶ 規格及び試験方法
 - ◆ 3ロットについて3回の繰り返し測定の実測値
 - ◆ 試験法のバリデーション(*)結果
 } ⇒ 有効成分の含量、不純物等について先発品と同等
 ※ 試験法のバリデーションとは、試験法の特異性、検出限界等を考慮し、用いる試験法が適切なものであるかどうかについて確認を行うこと。
 - ▶ 安定性
 - ◆ 3ロットについて、温度40℃(±1℃)、湿度75%(±5%)、6カ月間以上で試験を実施 ⇒ 安定性について先発品と同等
 - ▶ 生物学的同等性
 - ◆ 健康成人に後発医薬品と先発医薬品とを交互に投与し、その血中濃度推移等を比較 ⇒ 治療的に先発品と同等
 - ※ 色、形、味、添加物が先発医薬品と同一であることは求めている。
 - ※ 先発医薬品と後発医薬品で添加物が異なるにしても、生物学的同等性試験によって、有効性・安全性が同等であることを担保
 - ※ 添加物については、ヒトでの安全性が確認されているもののみ認めている。
- 適合性調査の実施
 - ▶ 添付資料が信頼性の基準に沿って作成されていることを確認する調査
 - ◆ 添付資料(生物学的同等性試験を含む)と原資料(生データ)との整合性の確認
 - ◆ 後発医薬品として初めて承認される成分を含有する医薬品等については、必要に応じて、治験依頼者及び治験実施施設のGCP(医薬品の臨床試験の実施の基準)適合性に関する実地調査
 - ▶ 製造管理・品質管理の基準に沿って製造が行われることを確認する調査
 - ◆ 製造所及び製造工程に係るGMP(医薬品の製造管理及び品質管理の基準)適合性に関する調査
 - ※ GMP適合性調査は、品目ごとの承認時の調査に加え、承認後も製造施設ごとに定期的に調査を実施

後発医薬品の承認審査に必要なデータ、審査基準等は、米国と同じ

規格及び試験方法の設定

項目	原薬	製剤	剤型	「12 製剤試験」の内容
1 名称	○	○	散剤、顆粒剤	製剤均一性試験、粒度試験、溶出試験又は崩壊試験
2 構造式又は示性式	△	×	錠剤、丸剤、カプセル剤、トローチ剤	製剤均一性試験、溶出試験又は崩壊試験
3 分子式及び分子量	○	×	注射剤	不溶性異物検査、採取容量試験、製剤均一性試験、無菌試験、不溶性微粒子試験、エンドキシン試験又は発熱性物質試験、放出試験、粒子径試験
4 基原	△	△		
5 含量規格	○	○	エアゾール剤(定量性が要求されるもの)	噴射時間と噴射量との関係、粒子径試験(懸濁タイプの場合)
6 性状	○	○	エリキシル剤、酒精剤、チンキ剤、流エキス剤	アルコール数測定
7 確認試験	○	○	眼軟膏剤	金属性異物試験、無菌試験、放出試験、粒子径試験、展延性試験
8 示性値(物理的・化学的性質等)	△	△	硬膏剤等の経皮吸収剤	粘着力試験、放出試験
9 純度試験	○	△	坐剤	熔融温度試験、放出試験、軟化点
10 水分含量(水分又は乾燥減量)	△	△	点眼剤	不溶性異物検査、無菌試験、放出試験、粒子径試験
11 強熱残分、灰分又は酸不溶性灰分	△	×		
12 製剤試験	×	○		
13 特殊試験	△	△		
14 その他の試験項目(微生物限度試験、原薬の粒子径を含む)	△	△		
15 定量法	○	○		
16 標準物質	△	△		
17 試薬・試液	△	△		

出典:厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知より抜粋

(別 添)

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン

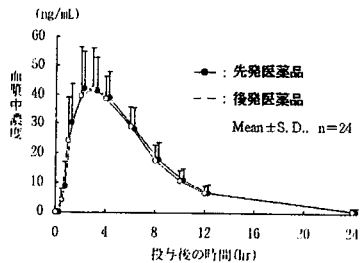
目 次

- 第1章 緒言
- 第2章 用語
- 第3章 試験
 - A. 経口通常製剤及び腸溶性製剤
 - I. 標準製剤と試験製剤
 - II. 生物学的同等性試験
 - 1. 試験法
 - 1) 実験計画
 - 2) 例数
 - 3) 被験者
 - 4) 投与条件
 - a 投与量
 - b 投与方法
 - ① 単回投与試験
 - ② 多回投与試験
 - 5) 測定
 - a 採取体液
 - b 採取回数及び時間
 - c 測定成分
 - d 分析法
 - 6) 休薬期間
 - 2. 評価法
 - 1) 同等性評価パラメータ
 - 2) 生物学的同等の許容域
 - 3) 統計学的解析
 - 4) 同等性の判定

(以下略)

生物学的同等性試験

- ・ 生物学的同等性試験を行う目的は、先発医薬品に対する後発医薬品の治療学的な同等性を保証することにある。
- ・ 先発医薬品と後発医薬品のヒトでの血中濃度推移等について、同等性を確認する。



	AUC (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)
先発医薬品	333.47 ± 70.72	46.28 ± 11.53
後発医薬品	324.49 ± 66.82	45.61 ± 13.44

AUC: 血中濃度-時間曲線下面積
C_{max}: 最高血中濃度

- ▶ 血中濃度が測定できない場合等には、薬理学的効果の比較等により同等性を検討する。
- ▶ 生物学的同等性試験は、薬事法上の治験に該当し、GCP(医薬品の臨床試験の実施の基準)に従って実施されなければならない。
- ▶ ヒトでの生物学的同等性試験は、昭和55年6月30日以降に承認申請される医薬品について提出が求められている。

第1章 緒言

本ガイドラインは、後発医薬品の生物学的同等性試験の実施方法の原則を示したものである。生物学的同等性試験を行う目的は、先発医薬品に対する後発医薬品の治療学的な同等性を保証することにある。生物学的同等性試験では、通常、先発医薬品と後発医薬品のバイオアベイラビリティを比較する。それが困難な場合、又は、バイオアベイラビリティの測定が治療効果の指標とならない医薬品では、原則として、先発医薬品と後発医薬品との間で、効力を裏付ける薬理作用、又は、主要効能に対する治療効果を比較する（以下、これらの比較試験をそれぞれ薬力学的試験及び臨床試験という）。また、経口製剤では、溶出挙動が生物学的同等性に関する重要な情報を与えるので、溶出試験を実施する。

第2章 用語

本ガイドラインで使用する用語は、以下の意味で用いる。

バイオアベイラビリティ：未変化体又は活性代謝物が体循環血中に入る速度と量。

生物学的に同等な製剤：バイオアベイラビリティが同等である製剤。

治療学的に同等な製剤：治療効果が同等である製剤。

先発医薬品：新医薬品として承認を与えられた医薬品又はそれに準じる医薬品。

後発医薬品：先発医薬品と同一の有効成分を同一量含む同一剤形の製剤で、用法用量も等しい医薬品。

第3章 試験

A. 経口通常製剤及び腸溶性製剤

I. 標準製剤と試験製剤

原則として、先発医薬品の3ロットにつき、以下の①あるいは②の試験液で、第3章、A. V. に示した溶出試験を行い（ただし、毎分50回転のパドル法のみ、試験回数は6ベッセル以上）、中間の溶出性を示すロットの製剤を標準製剤とする。

①規格及び試験方法に溶出試験が設定されている場合には、その溶出試験液。

②第3章、A. V. に示した溶出試験条件の試験液の中で、少なくとも1ロットにおいて薬物が平均85%以上溶出する場合は溶出速度が最も遅い試験液、いずれのロットもすべての試験液において平均85%以上溶出しな場合は溶出速度が最も速い試験液。

上記の溶出試験により標準製剤を適切に選択できない医薬品においては、製剤の特性に応じた適当な溶出（放出）試験又はそれに代わる物理化学的試験を行い、中間の特性を示したロットの製剤を標準製剤とする。有効成分が溶解した状態で投与される製剤は、溶出試験を行わずに、適当なロットを標準製剤としてよい。

後発医薬品の試験製剤は、実生産ロットと同じスケールで製造された製剤であることが望ましいが、実生産ロットの1/10以上の大きさのロットの製剤でもよい。有効成分が溶解している均一な溶液製剤では、ロットの大きさはこれより小さくてもよい。なお、実生産ロットと同等性試験に用いるロットの製法は同じで、両者の品質及びバイオアベイラビリティは共に同等であるものとする。

標準製剤の含量又は力価はなるべく表示量に近いものを用いる。また、試験製剤と標準製剤の含量又は力価の差が表示量の5%以内であることが望ましい。

II. 生物学的同等性試験

1. 試験法

本試験に先立ち、予試験を行うなどして、必要例数及び体液採取間隔を含む適切な試験法を定め、その設定根拠を明らかにする。

1) 実験計画

原則としてクロスオーバー法で行う。被験者の割付は無作為に行う。消失半減期が極めて長い医薬品などでクロスオーバー試験を行うことが難しい場合には、並行群間比較試験法で試験を行うことができる。

2) 例数

同等性を判定するのに十分な例数で試験を行う。例数が不足したために同等性が示せない場合には、本試験と同じ方法により例数追加試験（add-on subject study）を1回行うことができる。追加試験は本試験の例数の半分以上の例数で行う。本試験で総被験者数20名（1群10名）以上、あるいは本試験及び追加試験を併せて総被験者数30名以上の場合には、後述するように、信頼区間に依らず、試験製剤と標準製剤のバイオアベイラビリティの平均値の差と溶出試験の結果に基づいて生物学的同等性を判定することもできる。

測定対象成分のクリアランスの個体内変動が大きいなどの理由で多数の必要例数が推定される場合には、多回投与試験あるいは安定同位体を同時に投与する試験なども有用である。

3) 被験者

原則として健康成人志願者を被験者とする。

医薬品の適用集団が限られている医薬品では、第3章、A. V. に従った溶出試験の一つ以上の条件において、標準製剤と試験製剤の溶出率の間に「著しい差」^aがある場合には、適用集団を対象とした生物学的同等性試験の実施が必要となる。適用集団が限られていない医薬品の通常製剤では、第3章、A. V. に従った溶出試験によりpH 6.8付近（ただし、塩基性薬物はpH 3.0～6.8）の試験液で、標準製剤と試験製剤の溶出率の間に「特異的に著しい差」^bが認められる場合には、低胃酸の被験者で

試験する。腸溶性製剤は、低胃酸の被験者で試験を行う必要はない。(*「著しい差」とは、次の2つのいずれかを意味する。第1は、溶出の速い方の製剤の平均溶出率が80%に達した時点で他方の製剤の平均溶出率が50%以下の場合である。ただし、標準製剤と試験製剤の溶出ラグ時間(薬物が5%溶出するまでの時間)の平均値の差が10分以内で両製剤とも溶出ラグ時間以降15分以内に平均85%以上溶出する場合には、製剤間の溶出率に著しい差はないとする。また、溶出の速い方の製剤の平均溶出率が15分で85%以上であるときに、溶出の遅い方の製剤の平均溶出率がもう一方の製剤の平均溶出率に対して60%以下の場合には、著しい差があるとする。第2は、いずれの製剤も平均溶出率が規定された試験時間内に80%に達せず、規定された試験時間の最終時間において溶出の遅い方の製剤の平均溶出率が他方の製剤の平均溶出率の60%以下の場合である。ただし、標準製剤及び試験製剤が共に規定された試験時間内に平均20%以上の溶出率を示さない場合には、適切な比較が行えないので、製剤間の溶出率に著しい差はないとみなす。*^b pH 6.8 付近(ただし、塩基性薬物はpH 3.0~6.8)で標準製剤と試験製剤の溶出率に「著しい差」が観測され、それ以外の試験条件では「著しい差」が観測されない条件がある場合を、「特異的な差」とする。pH 6.8 付近(ただし、塩基性薬物はpH 3.0~6.8)で標準製剤と試験製剤の溶出率に「著しい差」が認められても、他のすべてのpHでも同程度又はそれ以上の差が認められる場合には「特異的な差」とはいわない。)

薬効又は副作用が強いなどの理由により、健康人での試験が望ましくない場合は当該医薬品の適用患者で試験を行う。遺伝的多形があって、薬物のクリアランスが被験者間で大きく異なる場合はクリアランスの大きい被験者で試験を行う。

試験前後及び試験中は、被験者の健康状態に注意を払い、その観察結果を記録する。特に、有害事象の発現に注意する。

4) 投与条件

a. 投与量：原則として、1投与単位又は臨床常用量を用いる。検出限界が高いなど分析上に問題がある場合には、原則として規定された用量の上限を超えない量を投与することができる。

b. 投与方法：原則として、単回投与で試験を行う。ただし、繰返し投与される医薬品は多回投与で試験を行うこともできる。

① 単回投与試験：原則として、10時間以上の絶食後、被験製剤を100~200 mLの一定量の水(通常、150 mL)と共に投与する。投与後、4時間までは絶食とする。ただし、食後投与が用法に明記され、絶食投与ではバイオアベイラビリティが著しく低くなる場合、又は、重篤な有害事象の発現頻度が高くなる場合においては、食後投与で試験を行う。食後投与では、低脂肪食(700 kcal以下、且つ、総エネルギーに対する脂質のエネルギーの占める割合は20%以下)を20分以内に摂り、用法に定められた時間に製剤を投与する。用法に服用時間が定められていない場合には、食後30分に製剤を投与する。

② 多回投与試験：測定のために体液を採取する時は、単回投与試験と同様、原則として絶食投与する。それまでの投与は原則として等間隔とし、測定時に食後投与する場合を除き、食間投与(食事と投与の間隔を2時間以上あける)とする。

5) 測定

a. 採取体液：原則として血液とする。尿を採取体液とすることもできる。

b. 採取回数及び時間：採取体液として血液を用いる場合は、C_{max}、AUCなどの評価に十分な回数の体液を採取する。投与直前に1点、C_{max}に達するまでに1点、C_{max}附近に2点、消失過程に3点の計7点以上の体液の採取が必要である。体液の採取は、原則としてAUC_tがAUC_∞の80%以上になる時点まで行う(t_{max}から消失半減期の3倍以上にわたる時間に相当する)。未変化体又は活性代謝物の消失半減期が非常に長い場合は、少なくとも72時間にわたって体液の採取を行う。

体液として尿を用いる場合は、血液を用いる場合に準じる。

デコンボリューションによりFを評価する場合には、吸収が終了するまでの体液採取が必要であるが、長時間の体液採取は必ずしも必要とされない。

c. 測定成分：原則として、有効成分の未変化体を測定する。合理的な理由がある場合、主活性代謝物を測定成分とすることができる。立体異性体の混合物から成る医薬品では、主薬理作用への寄与が大きい異性体を測定成分とする。ただし、文献等で立体特異的な薬物動態を示すことが報告されていないならば、異性体を分離測定する必要はない。

d. 分析法：特異性、真度、精度、直線性、定量限界、試料中の測定対象物の安定性などについて、十分にバリデーションを行った方法を用いる。

6) 休薬期間

通例、未変化体又は活性代謝物の消失半減期の5倍以上の休薬期間を置く。

2. 評価法

1) 同等性評価パラメータ

血液を採取体液とする場合には、単回投与試験では、AUC_t及びC_{max}を生物学的同等性判定パラメータとする。多回投与試験では、AUC_∞及びC_{max}を生物学的同等性判定パラメータとする。C_{max}は実測値を用い、AUCは台形法で計算した値を用いる。デコンボリューションでFが算出できる場合は、AUCの代わりにFを用いることができる。

AUC_∞、t_{max}、MRT、kelなどは参考パラメータとする。多回投与においては、C_tも参考パラメータとする。

尿を採取体液とする場合は、A_{et}、A_{e_t}、A_{e_∞}、U_{max}及びU_tをAUC_t、AUC_t、AUC_∞、C_{max}及びC_tに代わるパラメータとして用いる。

2) 生物学的同等の許容域

生物学的同等の許容域は、AUC及びC_{max}が対数正規分布する場合には、試験製剤



持続性Ca拮抗剤 高血圧症・狭心症治療剤
 劇薬・処方せん医薬品*

アムロジピンOD錠2.5mg「サワイ」
 アムロジピンOD錠5mg「サワイ」
 AMLODIPINE OD

アムロジピンベシル酸塩口腔内崩壊錠

貯法：室温保存
 開封後は湿気を避けて保存すること
 使用期限：外箱に表示

日本標準商品分類番号
 872171

	OD錠2.5mg	OD錠5mg
承認番号	22100AMX02070000	22100AMX02071000
薬価収載	2009年11月	2009年11月
販売開始	2009年11月	2009年11月

*注意一医師等の処方せんにより使用すること

と標準製剤のパラメータの母平均の比で表すとき0.80~1.25である。AUC及びCmaxが正規分布する場合には、試験製剤と標準製剤のパラメータの母平均の差を標準製剤の母平均に対する比として表すとき-0.20~+0.20である。作用が強くない薬物では、Cmaxについてはこれよりも広い範囲を生物学的同等の許容域とすることもある。tmaxなど上記以外のパラメータで生物学的同等性を評価する場合には、生物学的同等の許容域は薬物毎に定められる。

3) 統計学的解析

原則として、tmaxを除くパラメータでは対数正規分布することが多いので、対数変換をして解析する。90%信頼区間(非対称、最短区間)で生物学的同等性を評価する。これの代わりに、有意水準5%の2つの片側検定(two one-sided tests)で評価してもよい。合理的な理由があれば他の適当なものを用いてもよい。例数追加試験(add-on subject study)を実施した場合には、本試験のデータと併合して、試験(study)を変動要因のひとつとして解析する。ただし、両試験間で製剤、実験計画、分析法、被験者の特性などに大きな違いがない場合に限る。

4) 同等性の判定

試験製剤と標準製剤の生物学的同等性判定パラメータの対数値の平均値の差の90%信頼区間が、log(0.80)~log(1.25)の範囲にあるとき、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判定する。

なお、上記の判定基準に適合しない場合でも、試験製剤と標準製剤の生物学的同等性判定パラメータの対数値の平均値の差がlog(0.90)~log(1.11)であり、且つ、第3章、A.

V.に従った溶出試験で溶出挙動が類似していると判定された場合には、生物学的に同等と判定する。ただし、この規定が適用されるのは、本試験で総被験者数20名(1群10名)以上、あるいは本試験及び追加試験を併せて総被験者数30名以上が用いられた場合に限られる。

参考パラメータの統計学的評価の結果は判定を行うときに参照され、試験製剤と標準製剤の平均値間に有意な差があると判定された場合には、治療上その差が問題とならない差であるかどうかについて説明が求められる。

(以下略)

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(妊婦、産婦、授乳婦等への投与)の項参照)
- 2) ジヒドロピリジン系化合物に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

組成

アムロジピンOD錠2.5mg「サワイ」：1錠中に日局アムロジピンベシル酸塩3.47mg(アムロジピンとして2.5mg)を含有する。

添加物として、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、還元麦芽抽出水アメ、軽質無水ケイ酸、タウマチン、ヒドロキシプロピルセルロース、フマル酸ステアрилNa、D-マンニトール、トメントール、黄色5号アルミニウムレーキ、香料を含有する。

アムロジピンOD錠5mg「サワイ」：1錠中に日局アムロジピンベシル酸塩6.93mg(アムロジピンとして5mg)を含有する。

添加物として、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、還元麦芽抽出水アメ、軽質無水ケイ酸、タウマチン、ヒドロキシプロピルセルロース、フマル酸ステアрилNa、D-マンニトール、トメントール、黄色5号アルミニウムレーキ、香料を含有する。

製剤の性状

品名	剤形	外形			性状
		直径(mm)	重量(mg)	厚さ(mm)	
アムロジピンOD錠2.5mg「サワイ」	素錠 (口腔内崩壊錠)	2.5	約85	2.9	淡橙色
		SW A1	【識別コード：SW A1】		
アムロジピンOD錠5mg「サワイ」	崩壊入り素錠 (口腔内崩壊錠)	5	約120	3.0	淡橙色
		SW A2	【識別コード：SW A2】		

【効能・効果】

- ・高血圧症
- ・狭心症

【効能・効果に関連する使用上の注意】

本剤は効果発現が緩徐であるため、緊急な治療を要する不安定狭心症には効果が期待できない。

【用法・用量】

・高血圧症

通常、成人にはアムロジピンとして2.5~5mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減する。

・狭心症

通常、成人にはアムロジピンとして5mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

本剤は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込むこと。(「適用上の注意」の項参照)

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 過度に血圧の低い患者(さらに血圧が低下するおそれがある。)
- 2) 肝機能障害のある患者(本剤は主に肝で代謝されるため、肝機能障害患者では、血中濃度半減期の延長及び血中濃度-時間曲線下面積(AUC)が増大することがある。また高用量(10mg)において副作用の発現率が高まる可能性がある。)
注)本剤の承認された1日用量は、通常2.5~5mgである。
- 3) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- 4) 重篤な腎機能障害のある患者(一般的に腎機能障害のある患者では、降圧に伴い腎機能が低下することがある。)

2. 重要な基本的注意

- 1) 降圧作用に基づくめまい等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- 2) 本剤は血中濃度半減期が長く投与中止後も緩徐な降圧効果が認められるので、本剤投与中止後に他の降圧剤を使用するときは、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	順序・危険因子
降圧作用を有する薬剤	相互作用を増強するおそれがある。慎重に観察を行うなど注意して使用すること。	相互に作用を増強するおそれがある。
リトナビル	本剤のAUCが上昇することが予想される。	リトナビルのチトクロームP450に対する競合的阻害作用により、本剤の代謝が阻害される可能性が考えられる。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

1) 重大な副作用(頻度不明)

- 1) 肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を



中止し、適切な処置を行うこと。

(2)血小版減少、白血球減少、血小板減少又は白血球減少があらわれることがあるので、検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3)房室ブロック：房室ブロック(初期症状：徐脈、めまい等)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2)その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

Table with 2 columns: Organ system (肝臓, 循環器, 精神神経系, 消化器, 筋・骨格系, 泌尿・生殖器, 代謝異常, 血液, 過敏症, 口腔, その他) and Symptoms/Effects.

注1) 高用量(10mg)において高頻度に認められたとの報告がある。(本剤の承認された1日用量は、通常2.5~5mgである。)

注2) 発現した場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされていること及び高齢者での体内動態試験で血中濃度が高く、血中濃度半減期が長くなる傾向が認められているので、低用量(2.5mg/日)から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。(動物実験で妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが認められている。)

2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。(動物実験で母乳中へ移行することが認められている。)

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

8. 過量投与

1) 症状：過度の末梢血管拡張により、ショックを含む著しい血

圧低下と反射性頻脈を起こすことがある。

2) 処置：心・呼吸機能のモニターを行い、頻回に血圧を測定する。著しい血圧低下が認められた場合は、四肢の巻上、輸液の投与等、心血管系に対する処置を行う。症状が改善しない場合は、循環血液量及び排尿量に注意しながら昇圧剤の投与を考慮する。本剤は蛋白結合率が高いため、透析による除去は有効ではない。

また、本剤服用直後に活性炭を投与した場合、本剤のAUCは99%減少し、服用2時間後では49%減少したことから、本剤過量投与時の吸収抑制処置として活性炭投与が有効であると報告されている。

9. 適用上の注意

1) 分割後：分割後は早めに使用すること。分割後やむを得ず保存する場合には、湿気、光を避けて保存すること。

2) 薬剤交付時：

(1) PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)

(2) 本剤をPTPシート又は瓶から取り出して保存する場合は、湿気、光を避けて保存するよう指導すること。

3) 服用時：本剤は舌の上のせ唾液を湿潤させ、唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。

10. その他の注意

因果関係は明らかでないが、本剤による治療中に心筋梗塞や不整脈(心室性期拍を含む)がみられたとの報告がある。

【薬物動態】

生物学的同等性試験

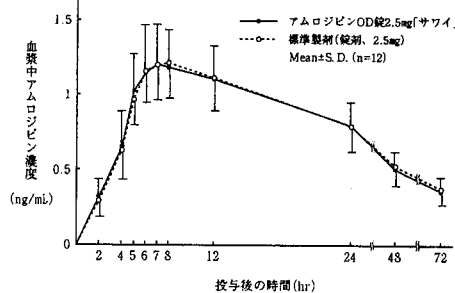
○アムロジピンOD錠2.5mg「サワイ」

アムロジピンOD錠2.5mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(アムロジピンとして2.5mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中アムロジピン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。1)

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

Table with 5 columns: Water status (水なし, 水あり), Cmax (ng/mL), Tmax (hr), T1/2 (hr), AUC0-72hr (ng·hr/mL). Compares Amlopidine OD 2.5mg and standard tablets.

〈水なしで服用時の血中濃度曲線〉



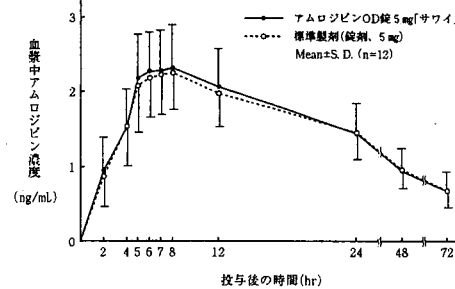
○アムロジピンOD錠5mg「サワイ」

アムロジピンOD錠5mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(アムロジピンとして5mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中アムロジピン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。2)

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

Table with 5 columns: Water status (水なし, 水あり), Cmax (ng/mL), Tmax (hr), T1/2 (hr), AUC0-72hr (ng·hr/mL). Compares Amlopidine OD 5mg and standard tablets.

〈水なしで服用時の血中濃度曲線〉



血漿中濃度ならびにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

【薬効薬理】

1. L型電位依存性Caチャネルを遮断することにより、Caイオンが血管平滑筋及び心筋の細胞内へ流入するのを抑制し、血管平滑筋を弛緩させて降圧作用を示す。作用発現は緩徐かつ持続的であり、心抑制作用は弱く、血管選択性が認められている。

2. 末梢細動脈の拡張による血管抵抗(後負荷)の軽減と、冠動脈及びその細動脈の拡張による心筋への酸素供給増加により、抗狭心症作用をあらわすと考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アムロジピンベシル酸塩(Amlodipine Besilate)

化学名：3-Ethyl 5-methyl (4RS)-2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate monobenzenesulfonate

分子式：C26H31ClN2O6·C6H5O3S

分子量：567.05

融点：約198℃(分解)

構造式：



【取扱い上の注意】

・安定性試験

PTP包装(PTPシートをアルミビニール包装(乾燥剤入り))及びバラ包装(ポリエチレン瓶(乾燥剤入り))したものを用いた加速試験(40℃75%RH、6ヶ月)の結果、通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。1) 4)

【包装】

アムロジピンOD錠2.5mg「サワイ」：

PTP：100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)、500錠(10錠×50)、1,000錠(10錠×100)

バラ：500錠

アムロジピンOD錠5mg「サワイ」：

PTP：100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)、500錠(10錠×50)、1,000錠(10錠×100)

バラ：500錠

【主要文献及び文献請求先】

・主要文献

- 1)、2) 沢井製薬(株)社内資料【生物学的同等性試験】
3)、4) 沢井製薬(株)社内資料【安定性試験】
文献請求先(主要文献(社内資料を含む)は下記にご請求下さい)
沢井製薬株式会社 医薬品情報センター
〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30
☎0120-381-999 FAX：06-6394-7355

製造販売元
沢井製薬株式会社
大阪市淀川区宮原5丁目2-30

K01 A091101