

カルベジロール錠 2.5 mg「サワイ」の 健康成人における生物学的同等性試験

水 山 和 之^{1)*}
上 野 眞 義²⁾
大 西 明 弘^{3)**}

要 旨

新規ジェネリック医薬品のカルベジロール錠 2.5 mg「サワイ」と、先発医薬品であるアーチスト[®]錠 2.5 mg との生物学的同等性試験を検証するため、日本人健康成人男性を対象に絶食下单回投与による 2 剤 2 期のクロスオーバー試験を行った。

試験薬投与後 12 時間までの血漿中(S)-カルベジロール濃度より、両製剤の血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC_t)と最高血漿中濃度(C_{max})を算出し、バイオアベイラビリティを比較した結果、AUC_tと C_{max} の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。本試験では 2 件の有害事象が認められたが、軽度で回復が確認されており、安全性に問題はなかった。

以上の結果から、カルベジロール錠 2.5 mg「サワイ」は、アーチスト[®]錠 2.5 mg と治療学的に同等であることが確認された。

キーワード : カルベジロール, ジェネリック医薬品, 生物学的同等性試験, 血漿中濃度, 日本人健康成人男性

1) 医療法人財団 同仁記念会 明和病院

2) 沢井製薬株式会社 開発部

3) 東京慈恵会医科大学附属第三病院 内科学 / 臨床検査医学, 中央検査部

* : 治験責任医師 ** : 医学専門家

はじめに

カルベジロールは、 α_1 受容体遮断作用を併せ持つ β 受容体遮断薬で、高用量で降圧作用および抗狭心症作用を示すほか、低用量においても心機能を改善し、慢性心不全の進展を抑制する。わが国では、カルベジロールを有効成分とする慢性心不全治療薬としてアーチスト[®]錠 2.5 mg (第一三共株式会社) 等が上市されている。

カルベジロール錠 2.5 mg「サワイ」は、1錠中にカルベジロール 2.5 mg を含有する製剤であり、先発医薬品であるアーチスト[®]錠 2.5 mg と同一の有効成分を同量含有する同一剤形のジェネリック医薬品として沢井製薬株式会社で開発された。

今回、カルベジロール錠 2.5 mg「サワイ」とアーチスト[®]錠 2.5 mg との治療学的同等性を検証するために、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」¹⁾に従って生物学的同等性試験を実施した。

I 対象と方法

本試験は「医薬品の臨床試験の実施の基準」(GCP) に則り、試験審査委員会で承認を得た試験実施計画書を遵守して、2009年2月から同年3月の間に医療法人財団 同仁記念会 明和病院で実施した。

1. 試験薬

本試験に使用した試験薬の詳細を表1に示した。

2. 被験者

本試験では、20歳以上35歳以下の日本人健康成人男性を対象とした。

試験薬投与前4週間以内に事前検診を行い、薬物

に対するアレルギーや、薬物の代謝・排泄に影響を及ぼすと思われる疾患・手術歴のない志願者の中から、試験責任医師が試験参加に適格と判断した者を被験者として選択した。なお、これらの被験者には、あらかじめ試験の目的、試験方法、予想される危険性等を十分に説明し、文書による同意を得た。

3. 試験デザインおよび投与方法

試験デザインは2剤2期のクロスオーバー法とし、被験者を2群に無作為に割り付けた。休薬期間は7日間とした(表2)。

試験薬投与日の朝の諸検査で健康状態に問題がないと判断された被験者に対し、10時間以上の絶食下で、試験薬1錠を水150 mLとともに経口投与した。なお、試験薬投与後4時間は絶食、投与後1時間は絶飲とした。

4. 被験者の管理

第I期および第II期の試験薬投与前日から投与後24時間の諸検査終了時まで、実施医療機関で被験者を管理した。試験薬以外の薬剤の使用を禁止し、飲食物・嗜好品の摂取や姿勢および行動・運動等を制限した。また、試験期間中の食事は、各期同一の献立とした。

5. 観察検査項目・時期

試験スケジュール表(表3)に従い、各観察検査(表4)を実施した。第I期と第II期の観察検査項目および時期は同一とした。なお、試験期間中に発現した自覚症状・他覚所見については、随時、試験責任医師または試験分担医師が確認することとした。

6. 採血ポイント・方法

採血ポイントは、標準製剤のインタビューフォー

表1 試験薬

試験薬名	製造販売元	ロット番号	成分・組成
カルベジロール錠 2.5 mg「サワイ」	沢井製薬株式会社	527T2S0904	1錠中、カルベジロール 2.5 mg を含有
アーチスト [®] 錠 2.5 mg	第一三共株式会社	CHA0168	

表2 試験デザイン

被験者数	第I期	休薬期間	第II期
12	標準製剤	7日間	試験製剤
12	試験製剤		標準製剤

表3 治験スケジュール表

試験日	時刻	経過時間 (hr)	治験薬投与	血漿中薬物濃度測定	自覚症状・他覚所見	医師の診察	生理学的検査	心機能検査	臨床検査	食事
入院日 (入院1日目)	17:00	—							○	
	19:00	—								○
投与日 (入院2日目)	8:00	—		○		○	○	○		
	9:00	0	○		↑					
	9:15	0.25		○						
	9:30	0.5		○						
	9:45	0.75		○						
	10:00	1		○						
	10:30	1.5		○						
	11:00	2		○		○	○	○		
	12:00	3		○						
	13:00	4		○						○
	15:00	6		○						
	17:00	8		○						
19:00	10								○	
21:00	12			○						
退院日 (入院3日目)	9:00	24			↓	○	○	○	○	
入院										
退院										

表4 観察検査項目

診察	医師の診察
身体所見*	身長, 体重, BMI
生理学的検査	体温, 血圧, 脈拍数
心機能検査	12誘導心電図
血液学的検査	白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, MCV, MCH, MCHC, 血小板数, 白血球分類(好中球, リンパ球, 単球, 好酸球, 好塩基球)
血液生化学的検査	総蛋白, アルブミン, A/G, AST, ALT, LD, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, ALP, γ -GT, CK, 尿素窒素, クレアチニン, 尿酸, ナトリウム, クロール, カリウム, 総コレステロール, 中性脂肪, 血糖
尿検査	比重, pH, 糖, 蛋白, 潜血, ケトン体, ビリルビン, ウロビリノーゲン
免疫学的検査*	HBs抗原, 梅毒TP抗体, RPR法, HCV抗体, HIV抗原・抗体

* : 事前検診で実施した

ム²⁾を参考に, 治験薬投与前, 投与後 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12時間の合計12時点とした。

被験者の前腕部皮静脈よりヘパリンナトリウム加

真空採血管を用いて血液10 mLを採取し, 直ちに4°C, 3,000 rpmで10分間の遠心分離を行った。その後, 血漿を保存容器に分取し, 血漿中薬物濃度測定時まで-20°C以下で凍結保存した。

7. 血漿中薬物濃度の測定

カルベジロールの主薬理作用である β 受容体遮断作用について、S 体は R 体に比べて 200 倍程度の活性を有し、また、異性体間で体内動態に差があることが報告されている³⁾。したがって「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の規定に基づき、本治験では血漿中(S)-カルベジロール濃度を測定した。(S)-カルベジロール濃度の測定には LC/MS 法を用い、定量限界は 0.05 ng/mL とした。

8. 統計解析

治験薬投与後 12 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積(AUC)と最高血漿中濃度(Cmax)の対数値の平均値の差の 90%信頼区間を算出した。また、参考パラメータとして AUC_∞、MRT および kel の対数値、ならびに tmax の実数値について分散分析を行い、両製剤の分散比を有意水準 5% で検定した。統計解析には BESTS (株式会社 CAC エクシケア) を用いた。

9. 生物学的同等性の評価

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、両製剤の AUC_{0-t} および Cmax の対数値の平均値の差の 90%信頼区間がそれぞれ log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内にあるとき、両製剤は生物学的に同等であると判定することとした。

10. 安全性の評価

治験薬投与後に自覚症状・他覚所見が認められた場合や、生理学的検査、心機能検査または臨床検査

において異常が認められた場合は有害事象とし、程度および治験薬との関連性(明らかに関連あり、おそらく関連あり、関連あるかもしれない、関連なし)を判定することとした。

II 結 果

1. 対象被験者

治験を終了した 24 例を薬物動態および安全性の評価対象とした。被験者の年齢は 20 ~ 33 歳(平均 24.0 歳)、体重は 50.3 ~ 72.1 kg(平均 61.8 kg)、BMI は 19.2 ~ 24.3(平均 21.0)であった。

2. 血漿中薬物濃度

カルベジロールの平均血漿中濃度推移を図 1、各被験者の血漿中濃度推移を図 2、薬物動態パラメータおよび参考パラメータの分散分析結果を表 5 に示した。血漿中(S)-カルベジロール濃度は製剤間で類似した推移を示し、両製剤の AUC_∞、MRT、kel および tmax に有意差は認められなかった。

3. 生物学的同等性

血漿中(S)-カルベジロール濃度より求めた AUC_{0-t} および Cmax の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、log(0.94) ~ log(1.05) および log(0.86) ~ log(1.14) であり、いずれも log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内であった。したがって、カルベジロール錠 2.5 mg「サワイ」とアーチスト®錠 2.5 mg は生物学的に同等であると判定された(表 6)。

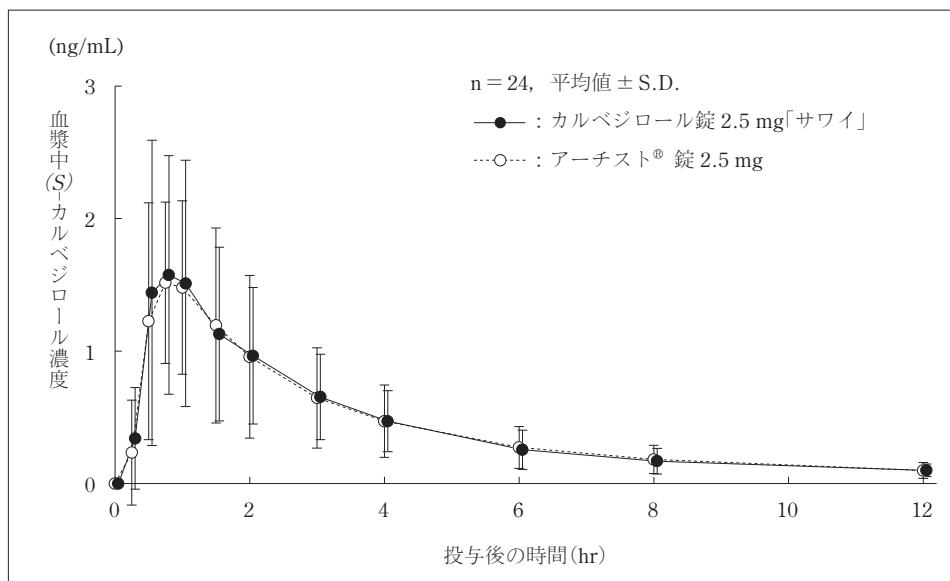


図 1 2.5 mg 錠投与時の血漿中(S)-カルベジロール濃度

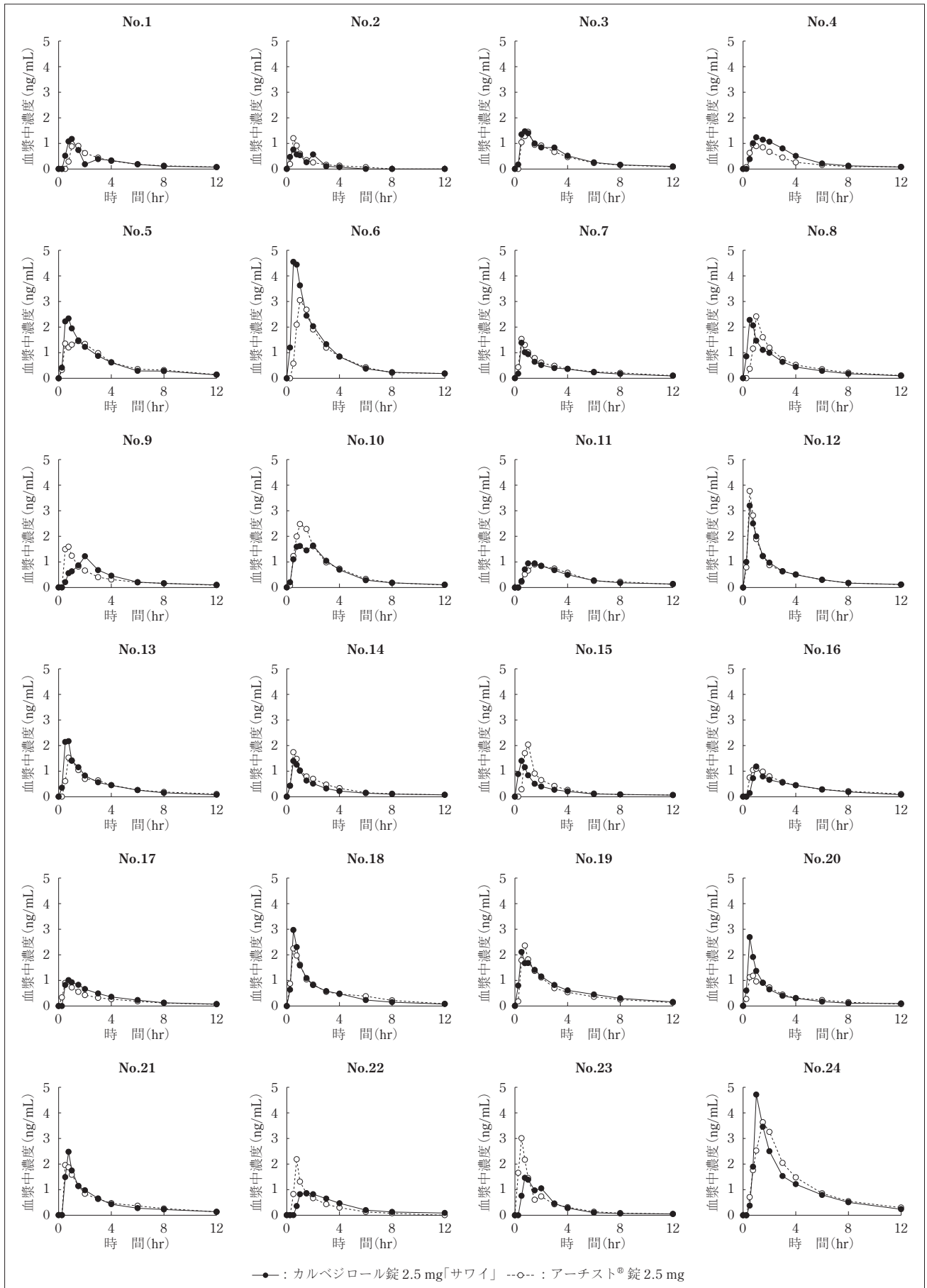


図2 2.5mg錠投与時の各被験者の血漿中(S)-カルベジロール濃度

表5 2.5 mg 錠投与時の薬物動態パラメータ (n=24, 平均値 ± S.D.)

	AUC _t (ng・hr/mL)	AUC _∞ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	kel (hr ⁻¹)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	AUC _t /AUC _∞ (%)
カルベジロール錠 2.5 mg 「サワイ」	5.2749 ± 2.5399	5.8695 ± 2.7063	1.9467 ± 1.0801	0.85 ± 0.46	0.209 ± 0.184	4.16 ± 1.46	3.32 ± 0.54	89.6 ± 4.2
アーチスト [®] 錠 2.5 mg	5.2581 ± 2.5163	5.8581 ± 2.7812	1.9050 ± 0.8493	0.86 ± 0.35	0.185 ± 0.059	4.05 ± 1.14	3.38 ± 0.53	89.6 ± 3.6
分散分析結果*	—	p = 0.9122	—	p = 0.9182	p = 0.8696	—	p = 0.4572	—

* : p < 0.05 で有意差あり

表6 生物学的同等性解析結果

	AUC _t	Cmax
対数値の平均値の差の 90% 信頼区間*	log(0.94) ~ log(1.05)	log(0.86) ~ log(1.14)
対数値の平均値の差	log(1.00)	log(0.99)

* : log(0.80) ~ log(1.25) の範囲にあるとき, 生物学的に同等と判定する

表7 有害事象一覧

被験者番号	副作用	程度	投与薬剤	転帰	治験薬との関連性
23	総ビリルビン上昇	軽度	カルベジロール錠 2.5 mg「サワイ」	回復	関連あるかもしれない
	直接ビリルビン上昇	軽度	カルベジロール錠 2.5 mg「サワイ」	回復	関連あるかもしれない

4. 安全性

被験者 1 例に 2 件の有害事象が認められたが, 軽度であり, 回復が確認された(表 7)。

考 察

今回, 新たに開発されたジェネリック医薬品のカルベジロール錠 2.5 mg「サワイ」について, 先発医薬品であるアーチスト[®]錠 2.5 mg を対照に生物学的同等性試験を行った。

日本人健康成人男性を対象に 2 剤 2 期のクロスオーバー試験を行い, 血漿中(S)-カルベジロール濃度から求めたパラメータを用いて生物学的同等性を評価した結果, 両製剤の AUC_t および Cmax の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内であった。また, すべての参考パラメータで製剤間に有意差は認められなかった。

したがって, カルベジロール錠 2.5 mg「サワイ」とアーチスト[®]錠 2.5 mg は生物学的に同等であると判定された。なお, 本試験では 2 件の有害事象が認められたが, 軽度で回復が確認されており, 安全性に問題はなかった。

以上の試験結果から, カルベジロール錠 2.5 mg「サワイ」は, アーチスト[®]錠 2.5 mg と治療学的に同等であることが確認された。

参 考 文 献

- 1) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン[平成 9 年 12 月 22 日医薬審第 487 号(平成 13 年 5 月 31 日医薬審発 786 号および平成 18 年 11 月 24 日薬食審査発第 1124004 号にて一部改正)]
- 2) アーチスト[®]錠 2.5 mg インタビューフォーム(2008 年 4 月改訂 第 8 版)
- 3) Phuong NT, et al: Arch Pharm Res 27: 973, 2004.