

カンデサルタン錠 2 mg 「サワイ」、カンデサルタン錠 4 mg 「サワイ」、 カンデサルタン錠 8 mg 「サワイ」および カンデサルタン錠 12 mg 「サワイ」の 健康成人における生物学的同等性試験

松 隈 京 子^{1)*} 陶 易 王^{2)*} 加 藤 智 久³⁾
木 綿 梢 里³⁾ 上 野 眞 義³⁾ 大 西 明 弘^{4)**}

要 旨

新規ジェネリック医薬品のカンデサルタン錠「サワイ」と先発医薬品であるプロプレス[®]錠の各含量製剤について生物学的同等性を検証するため、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30時間または48時間までの血漿中カンデサルタン濃度より血漿中濃度-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、いずれの含量においても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)~log(1.25)の範囲内であった。なお、本試験で有害事象は認められず、安全性に問題はなかった。

以上の結果から、カンデサルタン錠「サワイ」とプロプレス[®]錠の各含量製剤は治療学的に同等であることが確認された。

キーワード：カンデサルタン シレキセチル, 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

はじめに

カンデサルタン シレキセチルは、吸収過程で速やかに加水分解され、活性代謝物カンデサルタンとなり、アンジオテンシンIIタイプ1(AT₁)受容体を選択的に結合し、昇圧系として作用するアンジオテンシンIIに拮抗することにより降圧作用を示す。わが国では、カンデサルタン シレキセチルを有効成分とする製剤としてプロプレス[®]錠(武田薬品工

業株式会社)が上市されている。

カンデサルタン錠2 mg「サワイ」、カンデサルタン錠4 mg「サワイ」、カンデサルタン錠8 mg「サワイ」およびカンデサルタン錠12 mg「サワイ」は、1錠中にカンデサルタン シレキセチル2 mg, 4 mg, 8 mg および12 mg を含有する製剤であり、先発医薬品であるプロプレス[®]錠の各含量製剤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。

1) 医療法人相生会 九州臨床薬理クリニック (現 医療法人相生会 杉岡記念病院)

2) 医療法人社団 勲和会 愛和クリニック

3) 沢井製薬株式会社 開発部

4) 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

表1 治験薬

治験薬名		製造販売元	ロット番号	成分・組成
2 mg 錠	カンデサルタン錠 2 mg 「サワイ」	沢井製薬株式会社	641T1S2302	1 錠中, カンデサルタンシレキセチル 2 mg を含有
	プロプレス [®] 錠 2	武田薬品工業株式会社	OJ611	
4 mg 錠	カンデサルタン錠 4 mg 「サワイ」	沢井製薬株式会社	641T2S2704	1 錠中, カンデサルタンシレキセチル 4 mg を含有
	プロプレス [®] 錠 4	武田薬品工業株式会社	OG630	
8 mg 錠	カンデサルタン錠 8 mg 「サワイ」	沢井製薬株式会社	641T3S1502	1 錠中, カンデサルタンシレキセチル 8 mg を含有
	プロプレス [®] 錠 8	武田薬品工業株式会社	OG013	
12 mg 錠	カンデサルタン錠 12 mg 「サワイ」	沢井製薬株式会社	641T4S2303	1 錠中, カンデサルタンシレキセチル 12 mg を含有
	プロプレス [®] 錠 12	武田薬品工業株式会社	OJ608	

表2 治験デザイン (各試験共通)

被験者数	第Ⅰ期	休薬期間	第Ⅱ期
10	プロプレス [®] 錠	7日間	カンデサルタン錠「サワイ」
10	カンデサルタン錠「サワイ」		プロプレス [®] 錠

表3 治験スケジュール表 (2 mg 錠, 4 mg 錠, 8 mg 錠)

試験日	時刻	経過時間 (hr)	治験薬投与	薬物動態用採血	自覚症状・他覚所見	医師の診察	生理学的検査	臨床検査	食事
入院日 (入院1日目)	18:00		入 院						
	19:00	—							○
投与日 (入院2日目)	6:00	—		○		○	○	○	
	9:00	0	○		↑				
	10:00	1		○					
	11:00	2		○					
	12:00	3		○					
	13:00	4		○		○	○		○
	14:00	5		○					
	15:00	6		○					
	16:00	7		○					
	17:00	8		○					
退院日 (入院3日目)	19:00	10							○
	21:00	12		○					
	9:00	24		○					○
退院日 (入院3日目)	15:00	30		○	↓	○	○	○	
	17:00		退 院						

表4 治験スケジュール表 (12 mg 錠)

試験日	時刻	経過時間 (hr)	治験薬投与	薬物動態用採血	自覚症状・他覚所見	医師の診察	血圧・脈拍数・体温	心電図検査	臨床検査	食事
入院日 (入院1日目)	18:00		入院							
	19:00	—								○
投与日 (入院2日目)	6:00	—		○		○	○	○	○	
	9:00	0	○		↑					
	10:00	1		○						
	11:00	2		○						
	12:00	3		○						
	13:00	4		○		○	○	○		○
	14:00	5		○						
	15:00	6		○						
	16:00	7		○						
	17:00	8		○						
	19:00	10								○
	21:00	12			○					
投与翌日 (入院3日目)	9:00	24		○		○	○			○
	13:00	28								○
	19:00	34								○
退院日 (入院4日目)	9:00	48		○		○	○	○	○	
	11:00		退院							

表5 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, 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, 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, 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 (eGFR), 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, 梅毒血清反応 (TP 抗体法, RPR 法), HCV 抗体, HIV 抗原・抗体

今回, カンデサルタン錠「サワイ」とプロプレス®錠の各含量剤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

本治験は「医薬品の臨床試験の実施の基準」(GCP)に則り, 治験審査委員会で承認を得た治験実施計画書を遵守して, 2012年9月から2013年4

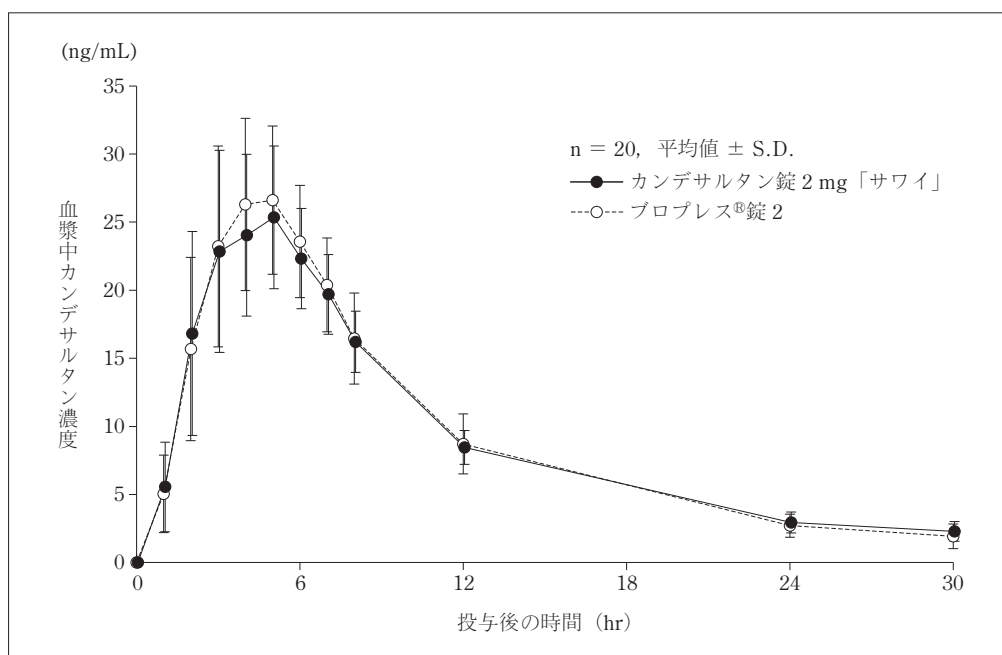


図1 2 mg 錠投与時の血漿中カンデサルタン濃度

表6 2 mg 錠投与時の薬物動態パラメータ (n = 20, 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 _∞ (%)
カンデサルタン錠 2 mg 「サワイ」	278.30 ± 36.40	308.25 ± 37.07	26.86 ± 5.61	4.65 ± 1.09	0.085 ± 0.018	8.65 ± 2.28	9.33 ± 0.93	90.3 ± 5.0
プロプレス [®] 錠 2	281.87 ± 57.06	304.03 ± 63.47	28.16 ± 5.28	4.70 ± 1.22	0.096 ± 0.014	7.39 ± 1.06	9.05 ± 0.74	92.8 ± 2.2
分散分析結果*	—	p = 0.6243	—	p = 0.8502	p = 0.0098	—	p = 0.0785	—

* : p < 0.05 で有意差あり

月の間に医療法人相生会 九州臨床薬理クリニック
および医療法人社団 勲和会 愛和クリニックで実
施した。

1. 治験薬

本治験に使用した治験薬の詳細を表1に示した。

2. 被験者

本治験では、20歳以上40歳未満の日本人健康成
人男性を対象とした。

治験薬投与前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、治験責任医師が治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、あらかじめ治験の目的、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. 治験デザインおよび投与方法

治験デザインは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)。

治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、治験薬1錠を水150 mLとともに経口投与し
た。なお、治験薬投与後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期の治験薬投与前日から投与後
30時間(2 mg 錠, 4 mg 錠, 8 mg 錠)または投与
後48時間(12 mg 錠)の諸検査終了時まで、実施
医療機関で被験者を管理した。治験薬以外の薬剤の
使用を禁止し、飲食物・嗜好品の摂取や姿勢および

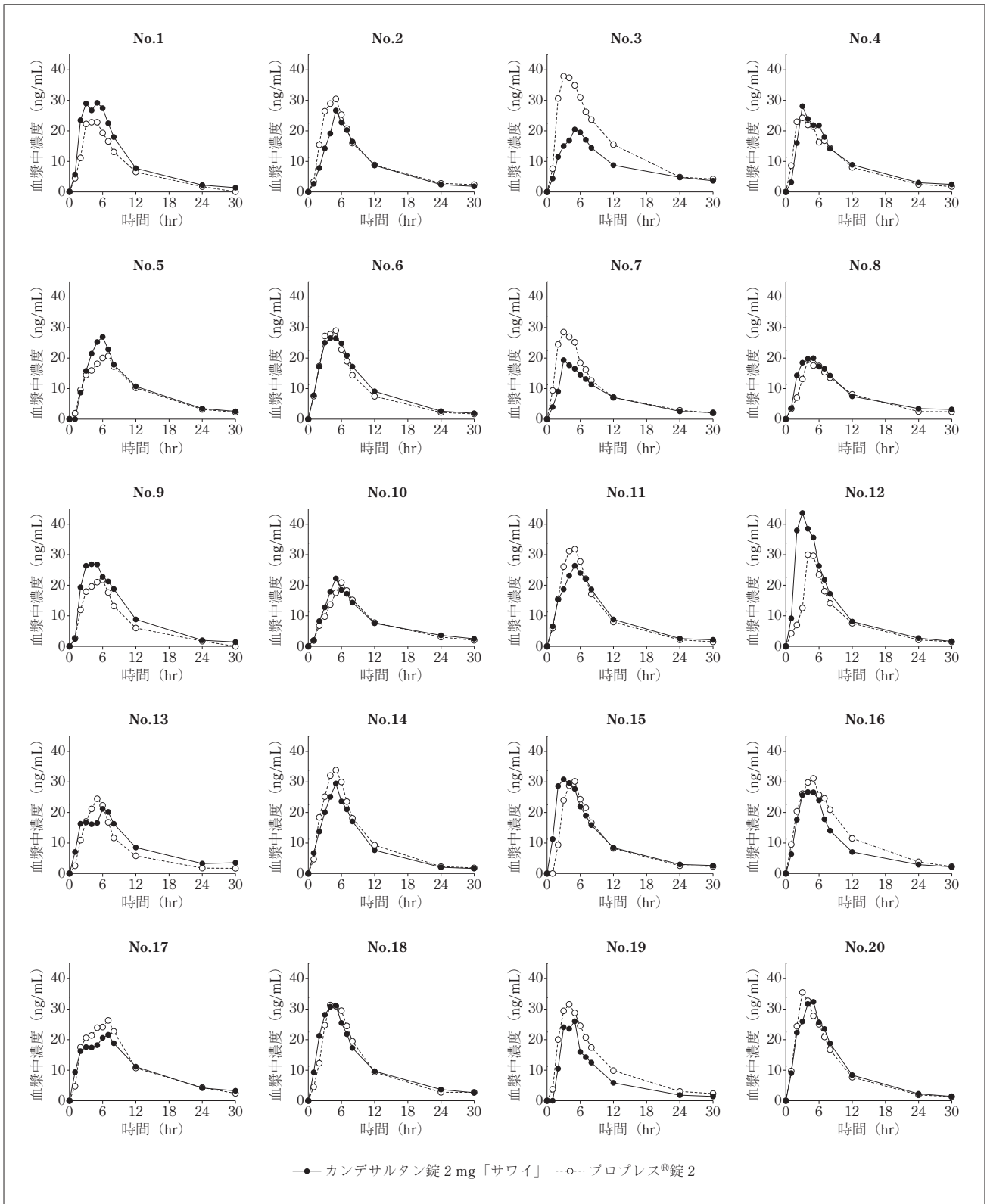


図2 2 mg錠投与時の各被験者の血漿中カンデサルタン濃度

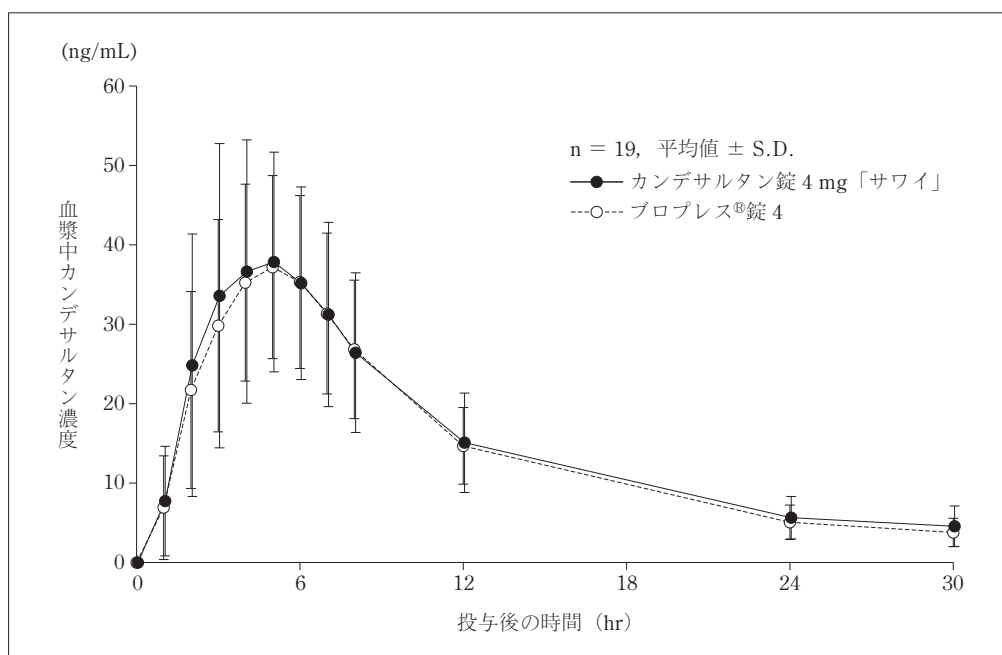


図3 4 mg 錠投与時の血漿中カンデサルタン濃度

表7 4 mg 錠投与時の薬物動態パラメータ (n = 19, 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 _∞ (%)
カンデサルタン錠 4 mg 「サワイ」	458.70 ± 168.67	538.92 ± 181.07	41.03 ± 16.05	4.53 ± 1.12	0.084 ± 0.028	9.86 ± 5.06	10.00 ± 1.51	86.0 ± 13.2
プロプレス [®] 錠 4	439.46 ± 124.78	496.64 ± 132.95	39.20 ± 12.28	4.95 ± 1.08	0.088 ± 0.024	8.86 ± 4.28	9.81 ± 1.41	89.0 ± 10.2
分散分析結果*	—	p = 0.0266	—	p = 0.1226	p = 0.1017	—	p = 0.4893	—

* : p < 0.05 で有意差あり

行動・運動等を制限した。また、治験期間中の食事は、各期同一の献立とした。

5. 観察検査項目・時期

治験スケジュール表(表3, 表4)に従い、各観察検査(表5)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、治験期間中に発現した自覚症状・他覚所見については、随時、治験責任医師または治験分担医師が確認することとした。

6. 血漿中薬物濃度の測定

2 mg 錠, 4 mg 錠, 8 mg 錠は、治験薬投与前、投与後1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 24, 30時間(合計12時点)、12 mg 錠は、治験薬投与前、投与後1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 24, 48時間(合計12時点)の血漿中カンデサルタン濃度をLC/MS

法で測定した。定量限界は1.25 ng/mLとし、定量限界未満の濃度は計算上0として取り扱った。

7. 統計解析

治験薬投与後30時間(2 mg 錠, 4 mg 錠, 8 mg 錠)または投与後48時間(12 mg 錠)までの血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC_t)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。

8. 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、AUC_tおよびCmaxの対数値の平均値

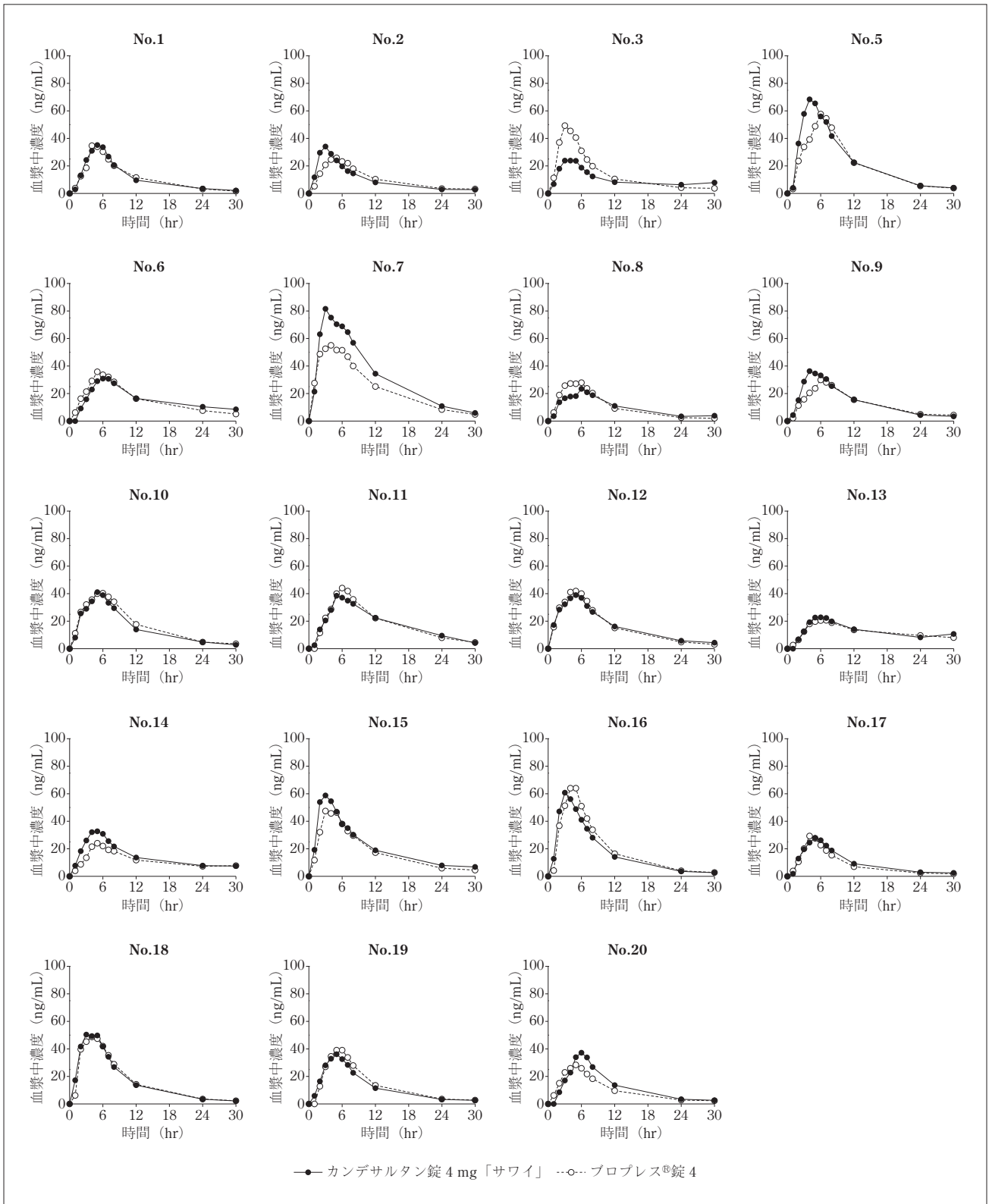


図4 4 mg 錠投与時の各被験者の血漿中カンデサルタン濃度

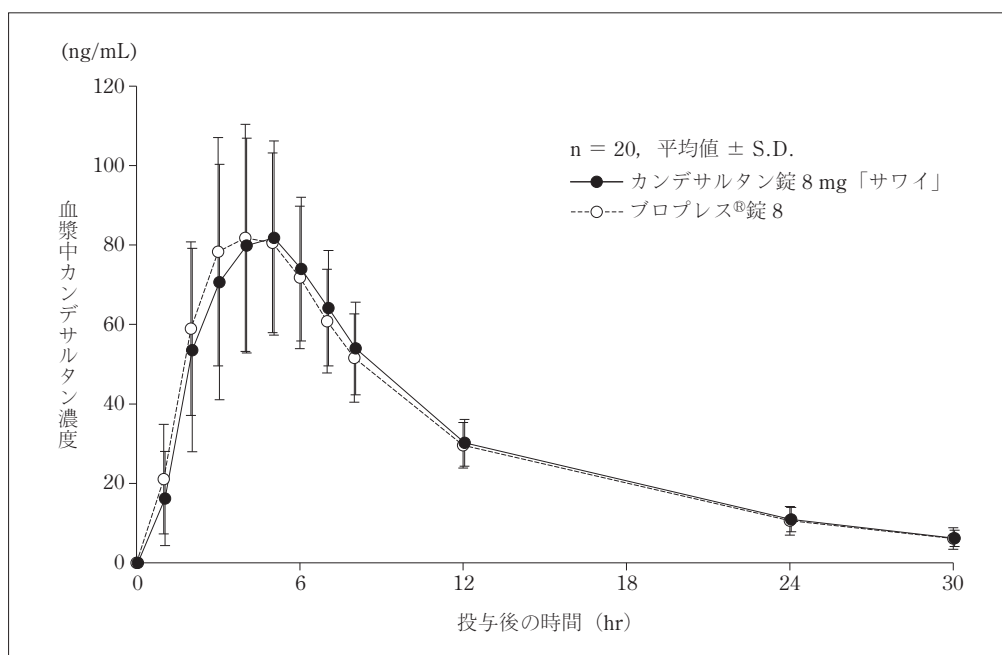


図5 8 mg錠投与時の血漿中カンデサルタン濃度

表8 8 mg錠投与時の薬物動態パラメータ (n = 20, 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 _∞ (%)
カンデサルタン錠8 mg 「サワイ」	933.97 ± 204.43	1006.70 ± 206.74	85.60 ± 23.49	4.70 ± 0.98	0.093 ± 0.017	7.74 ± 1.48	9.59 ± 0.96	92.6 ± 3.7
プロプレス [®] 錠8	933.15 ± 188.88	1009.93 ± 200.44	87.61 ± 26.35	3.90 ± 1.21	0.092 ± 0.018	7.92 ± 1.93	9.37 ± 1.05	92.5 ± 4.8
分散分析結果*	—	p = 0.9020	—	p = 0.0213	p = 0.6448	—	p = 0.1017	—

* : p < 0.05 で有意差あり

の差の90%信頼区間がそれぞれ $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ 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。

9. 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

2.1. 2 mg錠投与試験

1) 対象被験者

治験を終了した20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20～39歳（平均29.4歳）、体重は55.8～71.7 kg（平均62.7 kg）、BMIは19.3～24.6（平均21.7）であった。

2) 血漿中薬物濃度

カンデサルタンの平均血漿中濃度推移を図1、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6、各被験者の血漿中濃度推移を図2に示した。血漿中カンデサルタン濃度は製剤間で類似した推移を示し、両製剤のAUC_∞、MRTおよびtmaxに有意差は認められなかった。両製剤のkelには有意差が認められたが、これは検出力が高かった ($1 - \beta = 0.9470$) ためにわずかな差が有意な差として検出されたものと考えられた。

3) 生物学的同等性

血漿中カンデサルタン濃度より求めたAUC_tおよ

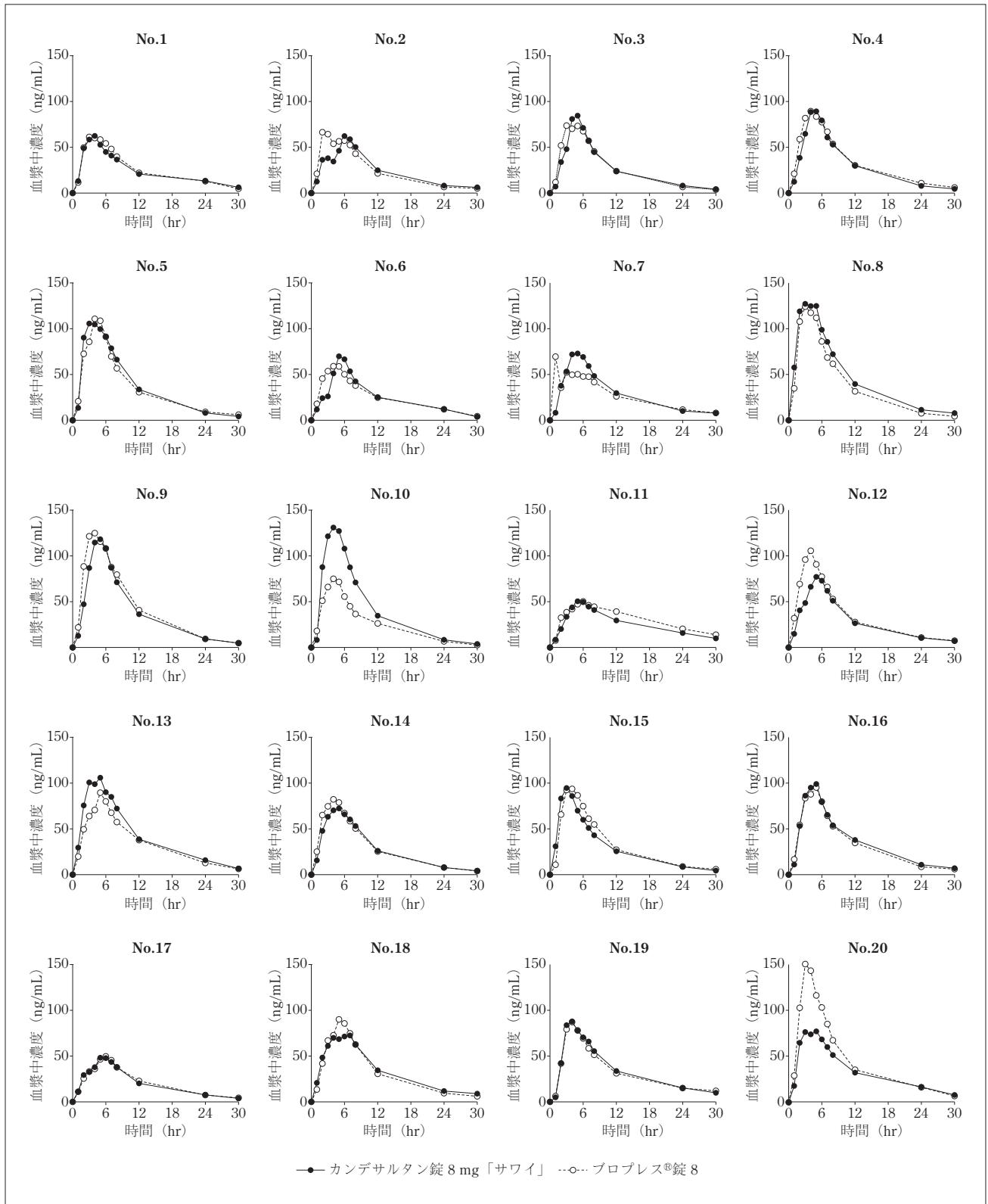


図6 8 mg 錠投与時の各被験者の血漿中カンデサルタン濃度

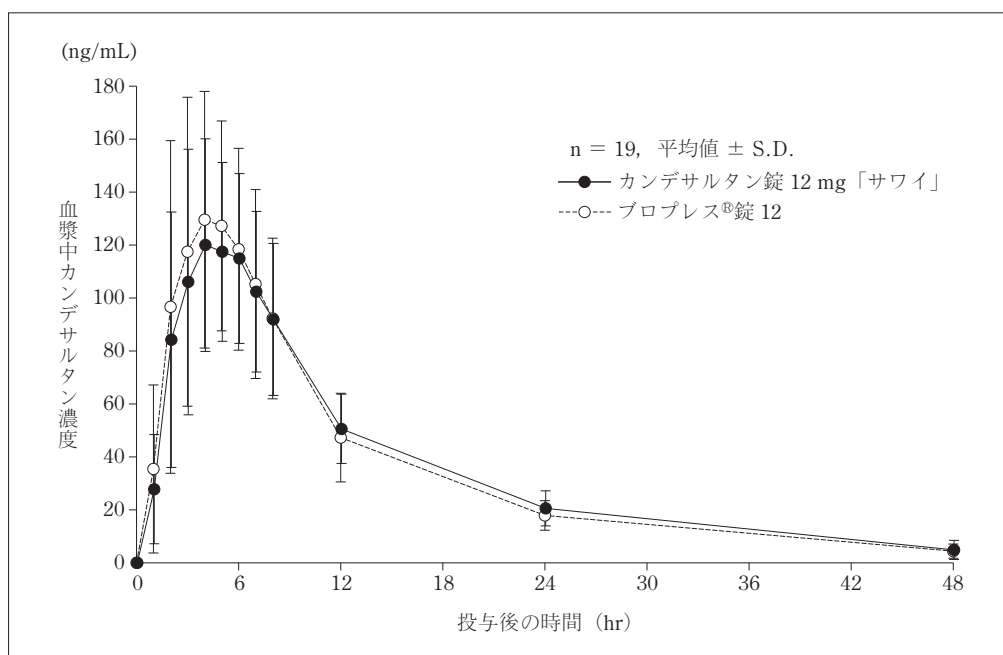


図7 12 mg錠投与時の血漿中カンデサルタン濃度

表9 12 mg錠投与時の薬物動態パラメータ (n = 19, 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 _∞ (%)
カンデサルタン錠 12 mg 「サワイ」	1738.84 ± 372.05	1829.09 ± 394.15	134.98 ± 43.24	4.58 ± 1.17	0.071 ± 0.025	10.90 ± 3.71	12.37 ± 2.05	95.3 ± 4.9
プロプレス [®] 錠 12	1715.51 ± 463.72	1799.10 ± 456.00	145.56 ± 53.15	4.42 ± 1.43	0.070 ± 0.021	11.08 ± 4.32	11.78 ± 1.84	95.1 ± 5.3
分散分析結果*	—	p = 0.4652	—	p = 0.5664	p = 0.8073	—	p = 0.1741	—

* : p < 0.05 で有意差あり

びCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間は、 $\log(0.91) \sim \log(1.09)$ および $\log(0.87) \sim \log(1.04)$ であり、いずれも $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。したがって、カンデサルタン錠 2 mg 「サワイ」とプロプレス[®]錠 2 は生物学的に同等であると判定された(表10)。

4) 安全性

有害事象は認められなかった。

2.2. 4 mg錠投与試験

1) 対象被験者

治験を終了した19例を薬物動態の評価対象とした。安全性の評価は、自己都合による脱落1例を含む20例を対象とした。被験者20例の年齢は20～39歳(平均28.2歳)、体重は51.1～69.7 kg(平均63.1 kg)、BMIは18.9～24.2(平均21.6)で

あった。

2) 血漿中薬物濃度

カンデサルタンの平均血漿中濃度推移を図3、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7、各被験者の血漿中濃度推移を図4に示した。血漿中カンデサルタン濃度は製剤間で類似した推移を示し、両製剤のMRT, kel および tmax に有意差は認められなかった。両製剤のAUC_∞には有意差が認められたが、これは検出力が高かった(1 - β > 0.9999) ためにわずかな差が有意な差として検出されたものと考えられた。

3) 生物学的同等性

血漿中カンデサルタン濃度より求めたAUC_t およびCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間は、 $\log(0.97) \sim \log(1.09)$ および $\log(0.93) \sim \log(1.14)$

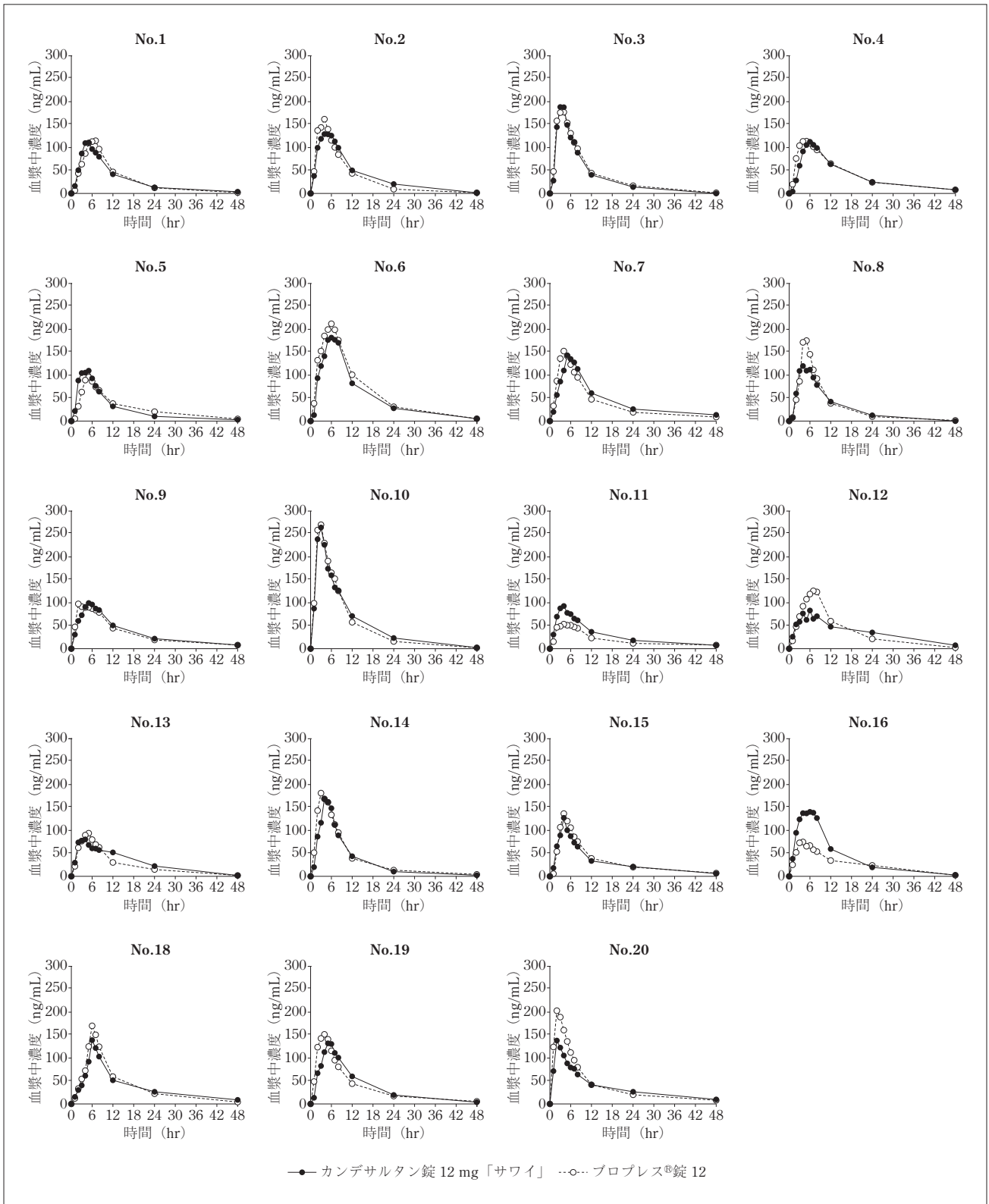


図8 12 mg錠投与時の各被験者の血漿中カンデサルタン濃度

表10 生物学的同等性解析結果

		AUC _t	Cmax
2 mg 錠	対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.91)～log(1.09)	log(0.87)～log(1.04)
	対数値の平均値の差	log(1.00)	log(0.95)
4 mg 錠	対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.97)～log(1.09)	log(0.93)～log(1.14)
	対数値の平均値の差	log(1.03)	log(1.03)
8 mg 錠	対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.94)～log(1.06)	log(0.90)～log(1.07)
	対数値の平均値の差	log(1.00)	log(0.98)
12 mg 錠	対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.96)～log(1.10)	log(0.85)～log(1.07)
	対数値の平均値の差	log(1.03)	log(0.95)

*: 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

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、カンデサルタン錠4 mg「サワイ」とプロプレス[®]錠4は生物学的に同等であると判定された(表10)。

4) 安全性

有害事象は認められなかった。

2.3. 8 mg 錠投与試験

1) 対象被験者

治験を終了した20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20～30歳(平均22.7歳)、体重は52.2～77.5 kg(平均62.3 kg)、BMIは19.2～24.8(平均21.0)であった。

2) 血漿中薬物濃度

カンデサルタンの平均血漿中濃度推移を図5、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8、各被験者の血漿中濃度推移を図6に示した。血漿中カンデサルタン濃度は製剤間で類似した推移を示し、両製剤のAUC_∞、MRTおよびkelに有意差は認められなかった。両製剤のtmaxには有意差が認められたが、その差は約1時間であった。

3) 生物学的同等性

血漿中カンデサルタン濃度より求めたAUC_tおよびCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間は、log(0.94)～log(1.06)およびlog(0.90)～log(1.07)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、カンデサルタン錠8 mg「サワイ」とプロプレス[®]錠8は生物学的に同等であると判定された(表10)。

4) 安全性

有害事象は認められなかった。

2.4. 12 mg 錠投与試験

1) 対象被験者

治験を終了した19例を薬物動態の評価対象とした。安全性の評価は、自己都合による脱落1例を含む20例を対象とした。被験者20例の年齢は20～38歳(平均27.9歳)、体重は55.1～78.2 kg(平均63.9 kg)、BMIは18.7～24.6(平均21.6)であった。

2) 血漿中薬物濃度

カンデサルタンの平均血漿中濃度推移を図7、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9、各被験者の血漿中濃度推移を図8に示した。血漿中カンデサルタン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

血漿中カンデサルタン濃度より求めたAUC_tおよびCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間は、log(0.96)～log(1.10)およびlog(0.85)～log(1.07)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、カンデサルタン錠12 mg「サワイ」とプロプレス[®]錠12は生物学的に同等であると判定された(表10)。

4) 安全性

有害事象は認められなかった。

考 察

今回、新たに開発されたジェネリック医薬品のカ

ンデサルタン錠2 mg「サワイ」、カンデサルタン錠4 mg「サワイ」、カンデサルタン錠8 mg「サワイ」およびカンデサルタン錠12 mg「サワイ」について、先発医薬品であるプロプレス[®]錠の各含量製剤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、血漿中カンデサルタン濃度から求めたパラメータを用いて両製剤の生物学的同等性を評価した。その結果、いずれの含量においてもAUC_{0-∞}およびC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間は $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。2 mg錠では k_{el} 、4 mg錠ではAUC_{0-∞}、8 mg錠では t_{max} で製剤間に有意差が認められたが、いずれも両製剤の治療効果および安全性に差を生じさせるものではないと考えられた。2 mg錠、4 mg錠および8 mg錠のその他の参考パラメータ、ならびに12 mg錠のすべての参考パラメータでは、製剤間に有

意差は認められなかった。したがって、カンデサルタン錠「サワイ」とプロプレス[®]錠の各含量製剤は生物学的に同等であると判定された。なお、本治験で有害事象は認められず、安全性に問題はなかった。

以上の試験結果から、カンデサルタン錠2 mg「サワイ」、カンデサルタン錠4 mg「サワイ」、カンデサルタン錠8 mg「サワイ」およびカンデサルタン錠12 mg「サワイ」は、プロプレス[®]錠の各含量製剤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日医薬審発第786号,平成18年11月24日薬食審査発第1124004号および平成24年2月29日薬食審査発0229第10号にて一部改正)〕