

カルベジロール錠 20mg 「TCK」の生物学的同等性試験

—バイオアベイラビリティの比較—

辰巳化学株式会社

はじめに

カルベジロールは、 α 遮断効果による血管拡張作用をもつ非選択性の β 遮断薬であり、本態性高血圧症、腎実質性高血圧症および狭心症に有効な持続性高血圧・狭心症治療剤である。

アーチスト[®]錠 20mg は 1 錠中カルベジロール 20mg 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アーチスト[®]錠 20mg (第一三共株式会社) に対するカルベジロール錠 20mg 「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カルベジロールの血中濃度を測定し、 C_{max} および AUC_t について比較検討を行った。¹⁾

I. 試験方法

1. 治験薬

試験製剤としてカルベジロール錠 20mg 「TCK」(辰巳化学株式会社) (以下、「試験製剤」という) を、標準製剤としてアーチスト[®]錠 20mg (第一三共株式会社) (以下、「標準製剤」という) を用いた。なお、試験製剤は辰巳化学株式会社において製造された。

2. 被験者

健康な成人男子志望者の中から、事前の健康診断および臨床検査において臨床的に問題がないと判断された 20 名を被験者とした。被験者の年齢および体重を Table 1 に示した。

3. 実験計画

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 6 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 (カルベジロール 20mg) を水 150 mL と共に服用した。なお投与前 10 時間以上は絶食とした。

5. 血液試料採取方法

血漿中薬物濃度測定用の採血は、投与前、投与後 20 分、40 分、1、1.5、2、4、6、8 および 12 時間の計 10 回行った。へパリン加真空採血管を用いて前腕静脈採血し、遠心分離し血漿を得た。血漿は分析時まで凍結保存した。

6. 血漿中濃度測定対象物および測定方法

カルベジロールを測定対象として HPLC 法により測定した。

なお、定量限界 (1.81 ng/mL) 未満の測定値は「0」として解析した。

7. データ解析

生物学的同等性を検討する比較項目として、 AUC_t および C_{max} を用いた。 AUC_t は台形法により、 C_{max} は血漿中カルベジロール濃度の最高実測値とし算出した。

統計解析は、同等性試験ガイドラインおよび文献^{2)~4)}の方法に準じて行った。

AUC_t および C_{max} の試験製剤と標準製剤の対数値の平均値の差の 90%信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ 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であると判定した。

Table 1 投与スケジュール

被験者	年齢 (歳)	体重 (kg)	投与スケジュール		
			I 期	休薬期間	II 期
1	29	55.5	試験製剤	6 日間	標準製剤
2	24	63.0			
3	22	67.5			
4	24	59.5			
5	23	70.0			
6	20	69.0			
7	22	60.0			
8	26	70.5			
9	20	65.0			
10	26	60.0			
11	35	58.5	標準製剤	6 日間	試験製剤
12	24	65.5			
13	25	57.0			
14	22	67.0			
15	21	52.5			
16	21	67.0			
17	22	64.5			
18	20	57.5			
19	20	85.0			
20	22	52.0			

II. 結果

1. 薬物濃度および薬物動態

試験製剤と標準製剤投与後の平均血漿中濃度の時間の推移を Fig 1 および Table 2 に、各被験者における血漿中濃度推移を Fig 2 および Fig 3 に、薬物動態パラメータについては Table 3 に示した。

両製剤とも投与後血漿中カルベジロール濃度が上昇し、試験製剤で 0.89 ± 0.30 時間、標準製剤で 0.93 ± 0.40

時間に T_{max} に達した。また、 C_{max} は試験製剤で 47.24 ± 17.69 ng/mL、標準製剤で 51.96 ± 21.34 ng/mL であった。 AUC_t は試験製剤で 159.72 ± 62.41 ng·hr/mL、標準製剤で 158.85 ± 58.66 ng·hr/mL であり、血漿中カルベジロール濃度推移は両製剤ともほぼ同様の推移を示した。

2. バイオアベイラビリティの比較

試験製剤および標準製剤の薬物動態パラメータにおける分散分析の結果を Table 4 に示した。また、得られた AUC_t および C_{max} について試験製剤と標準製剤の対数値の平均値の差の 90%信頼区間を Table 5 に示した。

試験製剤と標準製剤の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、 AUC_t では $\log(0.9343) \sim \log(1.0961)$ 、 C_{max} では $\log(0.8418) \sim \log(1.0405)$ であり、いずれも同等性試験

ガイドラインで要求される $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。

III. 考察

健康成人男子 20 名を対象とし、カルベジロール錠 20mg 「TCK」とアーチスト®錠 20mg を 2 剤 2 期のクロスオーバー法で経口投与し、経時的な血漿中濃度から求めた AUC_t および C_{max} について両製剤のバイオアベイラビリティを比較し、生物学的同等性を検証した。

AUC_t および C_{max} の試験製剤と標準製剤の平均値の差の 90%信頼区間は、同等性試験ガイドラインにて規定されている $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であったことより、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

Fig 1 平均血漿中濃度推移

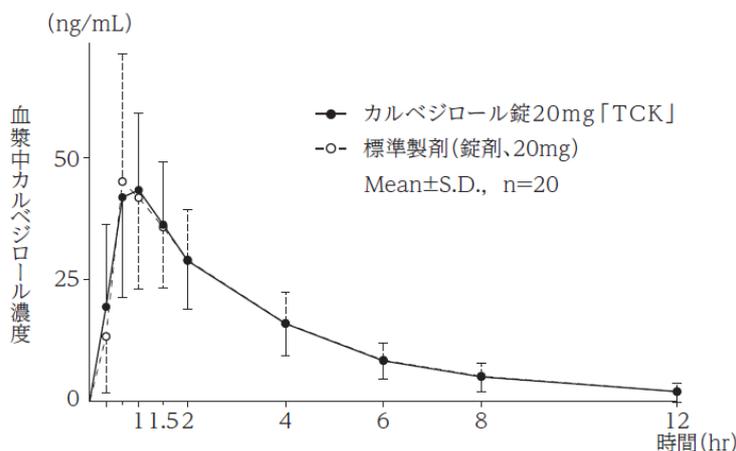


Table 2 カルベジロール錠 20mg 「TCK」 および標準製剤の平均血漿中濃度

薬剤名		血漿中濃度 (ng/mL)								
		0.33	0.66	1	1.5	2	4	6	8	12
カルベジロール錠 20mg 「TCK」	平均値	19.38	41.93	43.43	36.30	28.86	15.93	8.24	4.94	1.91
	±S.D.	17.00	20.55	15.82	12.96	9.88	6.68	3.86	3.04	2.15
標準製剤 (錠剤、20mg)	平均値	13.26	45.18	41.86	35.77	29.02	15.98	8.38	5.08	1.91
	±S.D.	11.60	26.36	18.75	12.42	10.33	6.38	3.50	2.62	1.65

(n=20)

Fig 2 各被験者における血漿中濃度推移 (試験製剤先行群)

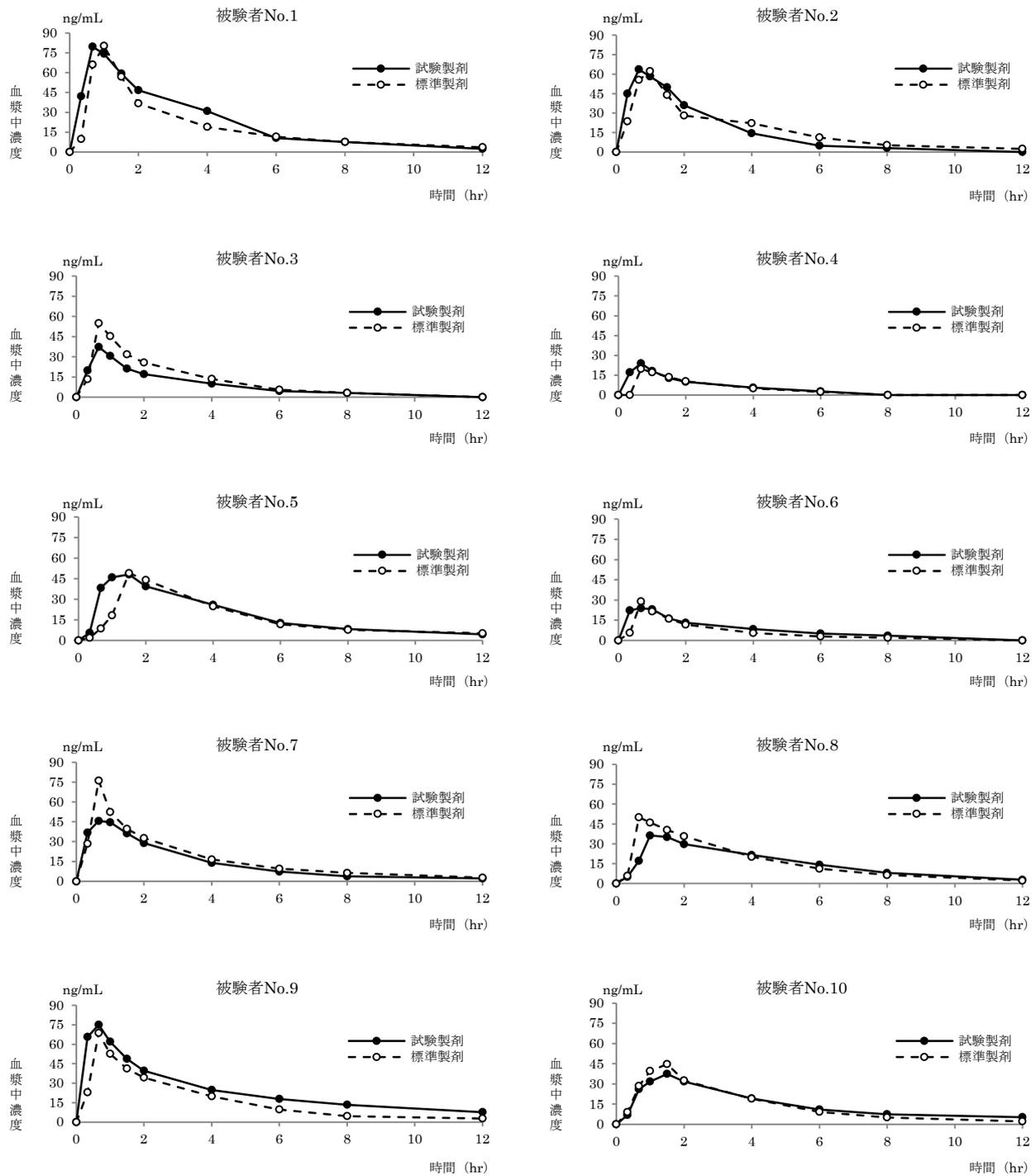


Fig 3 各被験者における血漿中濃度推移（標準製剤先行群）

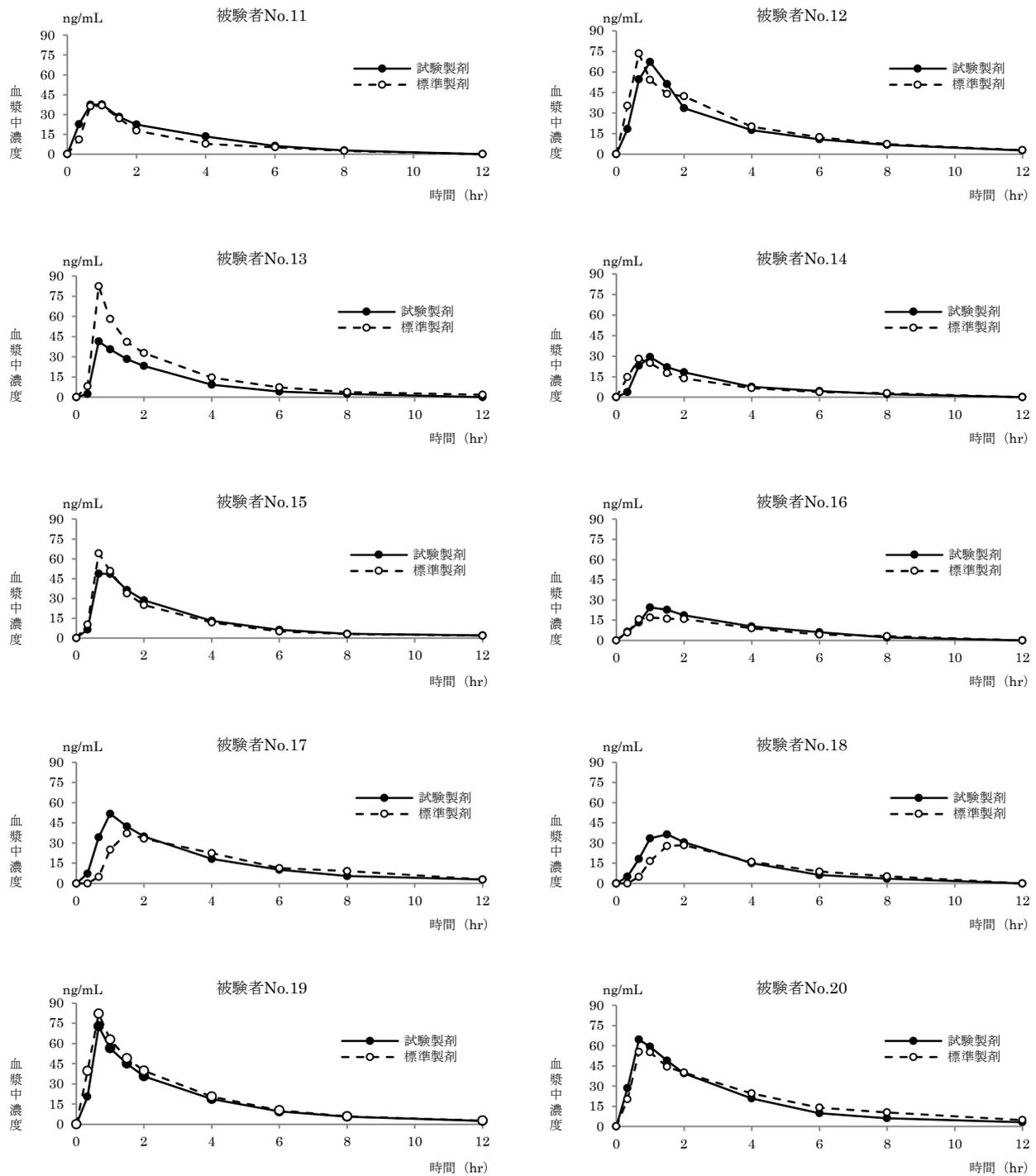


Table 3 カルベジロール錠 20mg 「TCK」と標準製剤の AUC_t、C_{max}、T_{max}および T_{1/2}

薬剤名	AUC _t (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
カルベジロール錠 20mg 「TCK」	159.718±62.413	47.240±17.689	0.89±0.30	3.019±1.071
標準製剤 (錠剤、20mg)	158.851±58.663	51.961±21.337	0.93±0.40	3.093±0.806

(平均値±S.D., n=20)

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
AUC _t	被験者間変動	19	1.339361	0.070493	17.619	*
	群又は持込効果	1	0.004869	0.004869	0.066	
	被験者/群	18	1.334493	0.074138	18.530	*
	時期	1	0.002703	0.002703	0.675	
	薬剤	1	0.000268	0.000268	0.067	
	残差	8	0.072016	0.004001		
	総変動	39	1.414348			
C _{max}	被験者間変動	19	1.219117	0.064164	9.110	*
	群又は持込効果	1	0.002477	0.002477	0.037	
	被験者/群	18	1.216640	0.067591	9.597	*
	時期	1	0.008081	0.008081	1.147	
	薬剤	1	0.008290	0.008290	1.177	
	残差	8	0.126773	0.007043		
	総変動	39	1.362261			

$$F_{0.05} (19,18) = 2.203 \quad * : P < 0.05$$

$$F_{0.05} (18,18) = 2.217 \quad † : P < 0.10$$

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

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

Table 5 カルベジロール錠 20mg 「TCK」と標準製剤の対数値の平均値の差の 90%信頼区間

項目	AUC _t	C _{max}
試験製剤と標準製剤の 対数値の平均値の差の 90%信頼区間	log(0.9343)~log(1.0961)	log(0.8418)~log(1.0405)

- 1) 辰巳化学株式会社 社内資料
- 2) 江島 昭 他：生物学的同等性の試験方法についての解説. 医薬品研究 13 : 1106-1119, 1982
- 3) 江島 昭 他：生物学的同等性の試験方法についての解説—統計解析 その 2—. 医薬品研究 13 : 1267-1271, 1982
- 4) 江島 昭 他：生物学的同等性の試験方法についての解説—統計解析 その 3—. 医薬品研究 15 : 123-133, 1984