

原 著

## アンブリセンタン錠2.5mg「KMP」/「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験

鎌 谷 直 之<sup>1,\*</sup>  
片 山 圭一郎<sup>2</sup>  
佐々木 啓 徳<sup>3</sup>

---

### 要 旨

ジェネリック医薬品のアンブリセンタン錠2.5mg「KMP」/「サワイ」と先発医薬品であるヴォリブリス錠2.5mgとの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。

治験薬投与後48時間までの血漿中アンブリセンタン濃度を測定し、有効成分の血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC<sub>t</sub>）と最高血漿中濃度（C<sub>max</sub>）を指標として、両製剤のバイオアベイラビリティを比較した。その結果、両製剤のAUC<sub>t</sub>とC<sub>max</sub>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、本治験において認められた有害事象は軽度または中等度であり、いずれも回復が確認されており、被験者の安全性に問題はなかった。

以上の結果から、アンブリセンタン錠2.5mg「KMP」/「サワイ」とヴォリブリス錠2.5mgは治療学的に同等であると考えられた。

---

1：医療法人社団薬善会 つくば国際臨床薬理クリニック

2：共創未来ファーマ株式会社 研究開発部

3：沢井製薬株式会社 開発部

\*：治験責任医師

責任著者連絡先：沢井製薬株式会社 開発部 佐々木啓徳  
〒532-0003 大阪市淀川区宮原5-2-30

## Bioequivalence Study of Ambrisentan Tablets 2.5mg “KMP”/“Sawai” in Healthy Volunteers

Naoyuki Kamatani<sup>1</sup>, Keiichiro Katayama<sup>2</sup> and Yoshinori Sasaki<sup>3</sup>

1 : Yakuzenkai Medical Corporation Tsukuba International Clinical Pharmacology Clinic

2 : Ethical R & D Department, Kyosomirai Pharma CO., LTD.

3 : Development department, Sawai Pharmaceutical Co., Ltd.

Corresponding author : Yoshinori Sasaki

Development department, Sawai Pharmaceutical Co., Ltd.

2-30, Miyahara 5-chome, Yodogawa-ku, Osaka 532-0003

### はじめに

アンブリセンタンはエンドセリン (ET) 受容体のうち ET<sub>A</sub> 受容体に高親和性, ET<sub>B</sub> 受容体には低親和性 (ET<sub>A</sub> 受容体に比べて 1/4000 以下の親和性) を示す選択的 ET<sub>A</sub> 受容体拮抗薬である。PAH (肺動脈性肺高血圧症) 患者において血漿中 ET-1 濃度は高く, 右心房圧や病態の程度と相関することなどから, ET-1 が PAH の発症および進展に重要であると考えられている。アンブリセンタンは, 肺血管 ET<sub>A</sub> 受容体阻害作用を介して内因性の ET-1 による肺血管平滑筋の収縮および増殖を抑制し, PAH の症状を改善すると考えられる。わが国では, アンブリセンタン製剤としてヴォリブリス錠 2.5mg (グラクソ・スミスクライン株式会社) が上市されている。

アンブリセンタン錠 2.5mg 「KMP」/「サワイ」は, 1 錠中にアンブリセンタン 2.5mg を含有する製剤で, 先発医薬品であるヴォリブリス錠 2.5mg 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, アンブリセンタン錠 2.5mg 「KMP」/「サワイ」とヴォリブリス錠 2.5mg 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」<sup>1)</sup> 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, 医療法人社団薬善会つくば国際臨床薬理クリニックの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, 2020年2月から同年3月につくば国際臨床薬理クリニックにて実施された。

#### 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45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切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24名を1群12名の2群に無作為

表1 治験薬

名称	製造販売元	剤形	成分・組成
アンプリセンタン錠2.5mg 「サワイ」	沢井製薬株式会社	フィルム コーティング錠	1錠中, アンプリセンタン2.5mgを含有
ヴォリプリス錠2.5mg	グラクソ・スミスクライン 株式会社		

表2 治験デザイン

被験者数	第Ⅰ期	休薬期間	第Ⅱ期
12	ヴォリプリス錠2.5mg	7日間	アンプリセンタン錠2.5mg「サワイ」
12	アンプリセンタン錠2.5mg「サワイ」		ヴォリプリス錠2.5mg

に割り付けた。休薬期間は7日間とした(表2)。

治験薬投与前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150mLとともに経口投与した。なお、治験薬投与後4時間は絶食、投与前1時間と投与後1時間は絶飲とした。

#### 4. 被験者の管理

治験期間中は、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行動・運動等を制限した。各期の治験薬投与前日(入院日)から投与後48時間(退院日)の諸検査終了時までには被験者を治験実施医療機関に入院させて管理した。入院期間中の食事は、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)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、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

治験薬投与前、投与後0.33, 0.67, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 24, 48時間(合計18時点)の血漿中アンプリセン

タン濃度をLC/MS法で測定した。

#### 7. 統計解析

最終採血時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC<sub>t</sub>)と最高血漿中濃度(C<sub>max</sub>)を生物学的同等性評価のパラメータとし、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<sub>∞</sub>、MRT、kelおよびt<sub>max</sub>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クロア(現・株式会社EPクロア)〕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」の判定基準(表5)に従い、両製剤のAUC<sub>t</sub>およびC<sub>max</sub>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。また、この範囲外であっても、本治験が被験者数20名(1群10名)以上で実施され、両製剤の溶出挙動が類似の場合には、対数値の平均値の差がlog(0.90)~log(1.11)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。

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	薬物動態用採血	自覚症状・他覚所見	医師の診察	身体所見	体温・血圧・脈拍数	12誘導心電図	臨床検査	食事
同意取得											
事前検診	-	-				○	○	○	○	○	
入院日 (入院1日目)	-	入院									
	19:00	-								○	○
投与日 (入院2日目)	6:30	-		○		○		○	○		
	9:00	0	○								
	9:20	0.33		○							
	9:40	0.67		○							
	10:00	1		○							
	10:30	1.5		○							
	11:00	2		○		○		○			
	11:30	2.5		○							
	12:00	3		○							
	12:30	3.5		○							
	13:00	4		○							○
	14:00	5		○							
	15:00	6		○							
	16:00	7		○							
17:00	8		○								
19:00	10		○							○	
21:00	12		○								
入院3日目	9:00	24		○		○		○	○		○
	13:00	-									○
	19:00	-									○
退院日 (入院4日目)	9:00	48		○		○		○	○	○	
	-	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, 12誘導心電図
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, 血小板数, 白血球分類 (好塩基球, 好酸球, 好中球, リンパ球, 単球)
血液生化学的検査	総蛋白, アルブミン, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, AST, ALT, ALP, LD, $\gamma$ -GT, ナトリウム, カリウム, クロール, 尿素窒素, クレアチニン, 尿酸, 総コレステロール, 中性脂肪, 血糖
尿検査	糖, 蛋白, ウロビリノーゲン, ビリルビン, 比重, pH, ケトン体, 潜血
免疫学的検査*	RPR法, TPHA, HBs抗原, HCV抗体, HIV抗原・抗体
尿中薬物検査*	フェンシクリジン類, ベンゾジアゼピン類, コカイン系麻薬, 覚せい剤, 大麻, モルヒネ系麻薬, バルビツール酸類, 三環系抗うつ剤

\* : 事前検診で実施した

表5 生物学的同等性の判定基準

試験製剤と標準製剤の生物学的同等性評価パラメータの対数値の平均値の差の90%信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ 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評価パラメータの対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ であり, かつ, ガイドラインに定める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, 被験者数20名 (1群10名) 以上で実施された場合に限られる。

## 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, 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。なお, 有害事象のうち, 治験薬との関連が否定されないものを副作用とした。

## II 結果

### 1. 対象被験者

治験を終了した23例を薬物動態の評価対象とし, 薬物動態採血の遅れにより中止・解析除外した1例を含む24例を安全性の評価対象とした。被験者の年齢は20~44歳 (平均28.9

歳), 体重は51.2~65.9kg (平均59.4kg), BMIは18.8~22.7 (平均20.8) であった。

### 2. 血漿中薬物濃度

平均血漿中アンプリセンタン濃度推移を図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の平均値および参考パラメータの分散分析結果を表6に示した。血漿中アンプリセンタン濃度は製剤間で類似した推移を示し, いずれのパラメータでも製剤間に有意差は認められなかった。

### 3. 生物学的同等性

血漿中アンプリセンタン濃度より求めたAUC<sub>0-24</sub>およびC<sub>max</sub>の対数値の平均値の差の90%信頼区間は,  $\log(0.99) \sim \log(1.03)$  および $\log(0.91) \sim \log(1.02)$  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, アンプリセンタン錠2.5mg 「KMP」/「サワイ」とヴォリブ

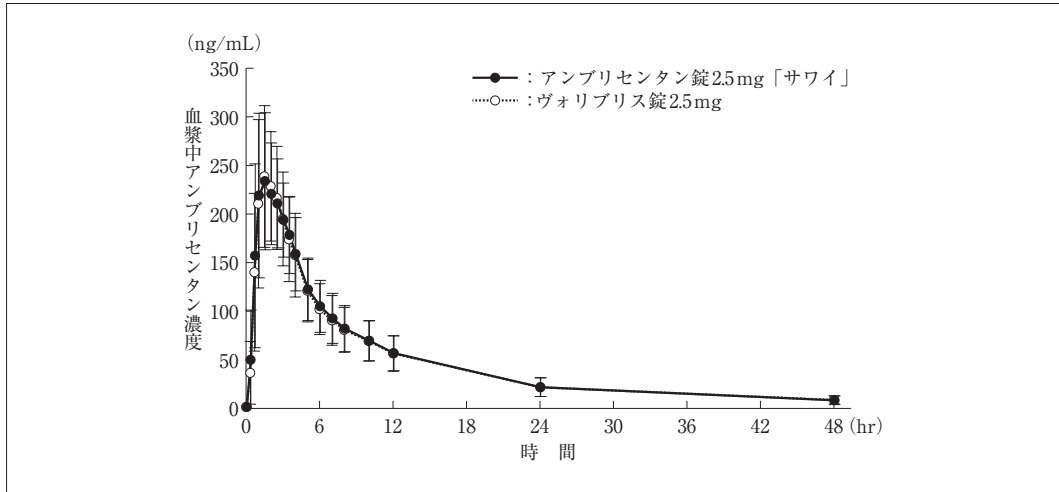


図1 血漿中アンプリセンタン濃度 (23例, 平均値±S.D.)

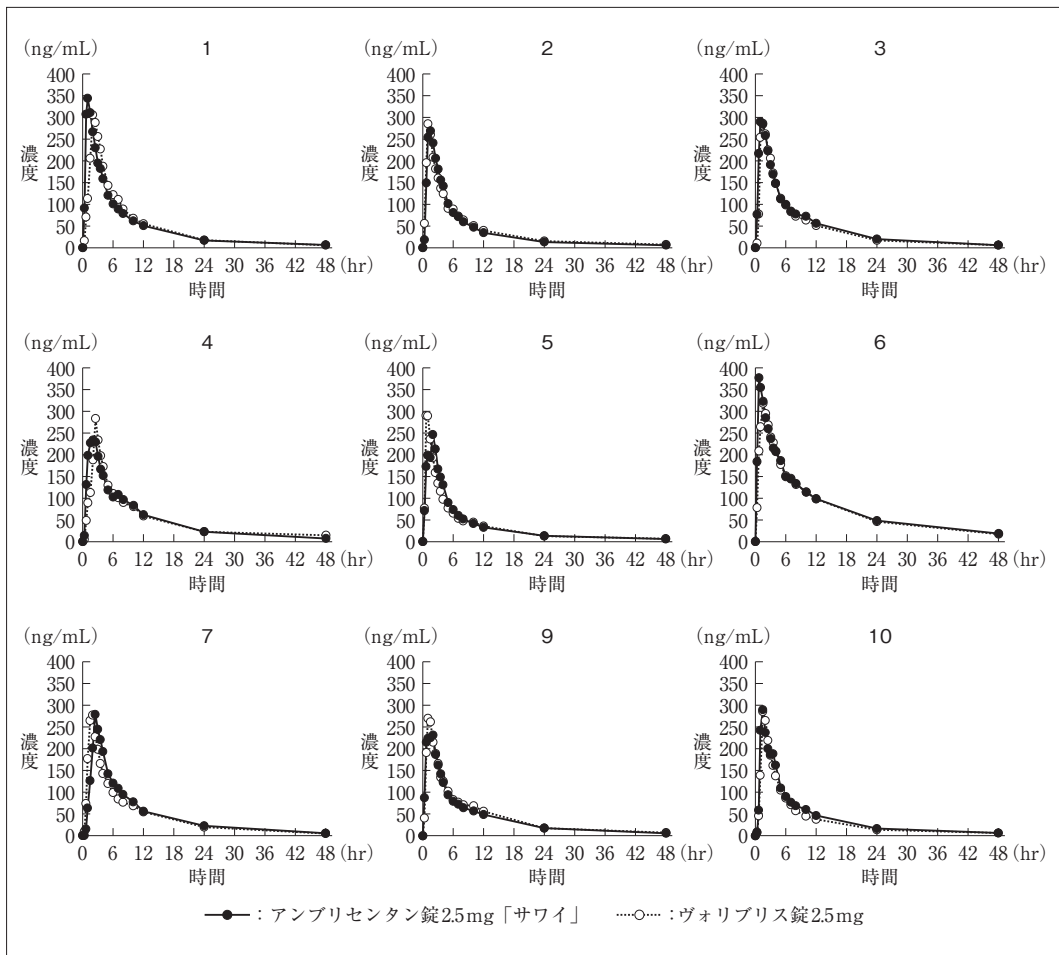


図2 各被験者の血漿中アンプリセンタン濃度(1)

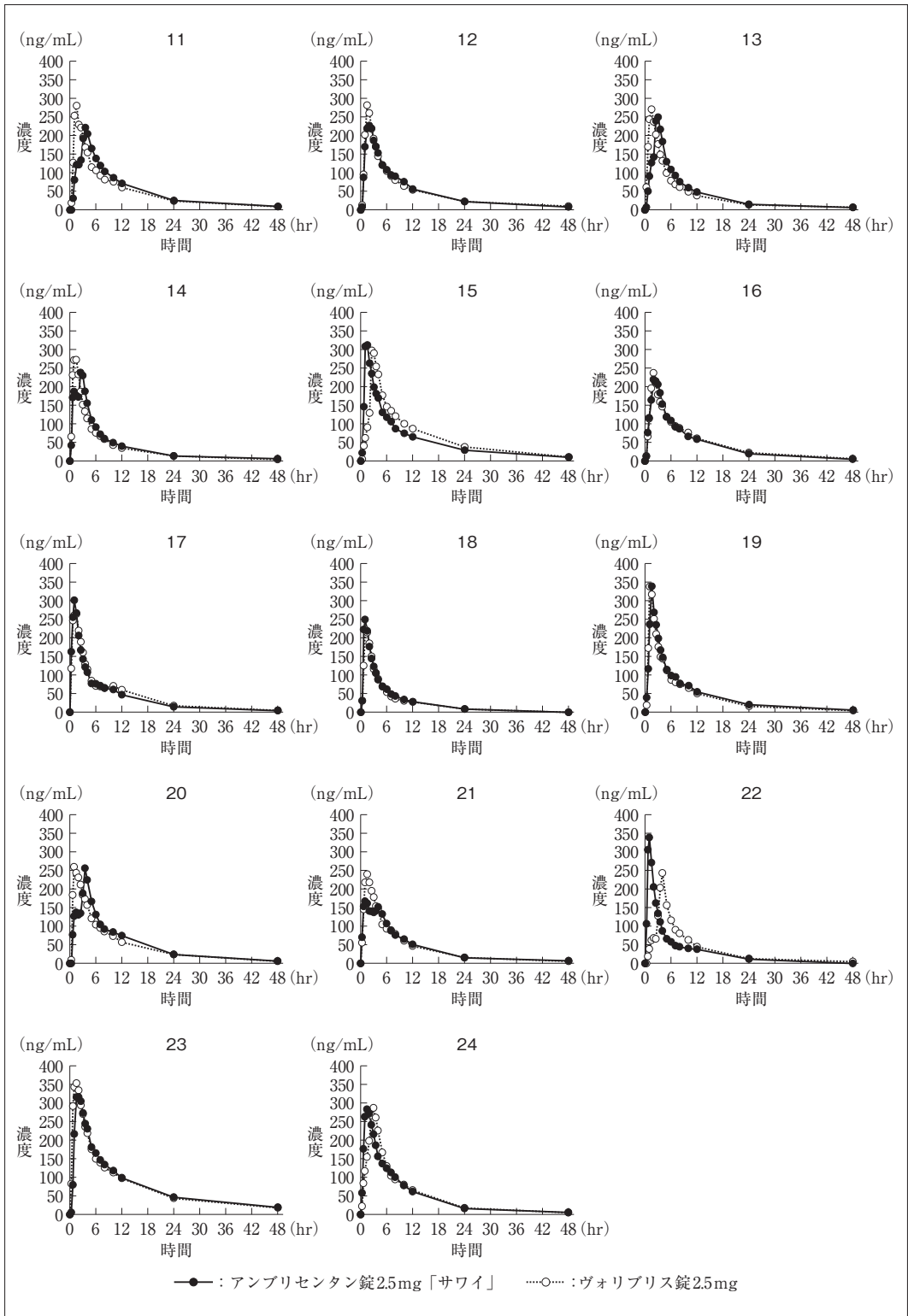


図2 各被験者の血漿中アンプリセタン濃度(2)

表6 薬物動態パラメータ (n=23, 平均値±S.D.)

	AUC <sub>t</sub> (ng·hr/mL)	AUC <sub>∞</sub> (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	kel (hr <sup>-1</sup> )	T <sub>1/2</sub> (hr)	MRT (hr)	AUC <sub>t</sub> /AUC <sub>∞</sub> (%)
アンプリセンタン錠 2.5mg 「サワイ」	2217.65 ±582.20	2344.71 ±679.22	273.15 ±49.83	1.79 ±0.80	0.062 ±0.013	11.58 ±2.22	10.42 ±1.38	95.1 ±2.7
ヴォリブリス錠 2.5mg	2203.71 ±586.05	2338.91 ±666.97	280.70 ±30.40	1.68 ±0.75	0.061 ±0.011	11.72 ±1.94	10.58 ±1.27	94.6 ±2.6
分散分析結果*	—	p=0.8327	—	p=0.6565	p=0.4552	—	p=0.4156	—

\* : p<0.05で有意差あり

表7 生物学的同等性解析結果

	AUC <sub>t</sub>	Cmax
対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.99)~log(1.03)	log(0.91)~log(1.02)
対数値の平均値の差	log(1.01)	log(0.96)

\* : log(0.80)~log(1.25) の範囲にあるとき、生物学的に同等と判断する

表8 有害事象一覧

被験者 番号	有害事象	程度	投与薬剤	投与日	発現日	消失日	転帰	治験薬との 関連性
15	失神寸前の 状態	中等度	アンプリセンタン錠2.5mg 「サワイ」	2020年 2月18日	2020年 2月18日	2020年 2月18日	回復	関連なし
21	白血球数 減少	軽度	ヴォリブリス錠2.5mg	2020年 2月25日	2020年 2月27日	2020年 3月14日	回復	関連あるかも もしれない

リス錠2.5mgは生物学的に同等であると判定された(表7)。

#### 4. 安全性

本治験において、被験者2例に2件の軽度または中等度の有害事象が認められたが、いずれも回復が確認されており、被験者の安全性に問題はなかった。被験者番号15に発現した症状(失神寸前の状態)は血管迷走神経性反応と考えられるため、治験薬との関連性は関連なしと判断された。被験者番号21に発現した白血球数減少は治験薬の投与と時間的に関連が疑われるため、治験薬との関連性は関連あるかもしれないと判断された(表8)。

### III 考察

ジェネリック医薬品のアンプリセンタン錠2.5mg「KMP」/「サワイ」について、先発医薬品であるヴォリブリス錠2.5mgとの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2剤2期のクロスオーバー試験を行った。

その結果、両製剤のAUC<sub>t</sub>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。参考パラメータの分散分析においても、すべての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、アンプリセンタン錠2.5mg「KMP」/



「サワイ」とヴォリブリス錠2.5mgは生物学的に同等であると判定された。また、本治験で認められた有害事象はいずれも回復が確認されており、被験者の安全性に問題はなかった。

以上の試験結果より、アンブリセタン錠2.5mg「KMP」/「サワイ」とヴォリブリス錠2.5mgの生物学的同等性が確認されたことから、両製剤の治療学的同等性は保証されるものとする。

#### 利益相反

アンブリセタン錠2.5mg「KMP」/「サワイ」の生物学的同等性試験は、沢井製薬株式会社からの委託により契約を締結して、医療法人社団葉善会つくば国際臨床薬理クリニックで実施した。

#### 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）〕

（受理日：2021年8月18日）