



ミグリトール錠 50 mg 「トーフ」 および ミグリトール錠 75 mg 「トーフ」 の 日本人健康成人男性における生物学的同等性

井上 恵¹⁾ / 大西有紀²⁾ / 黒川尚也²⁾

Bioequivalence study of MIGLITOL TABLETS 50 mg “TOWA” and MIGLITOL TABLETS 75 mg “TOWA” in healthy Japanese male volunteers

Megumi INOUE, *et al.*, SOUSEIKAI PS Clinic

● 要旨

東和薬品株式会社において、ミグリトール錠 50 mg 「トーフ」 およびミグリトール錠 75 mg 「トーフ」 をセイブル[®]錠 50 mg およびセイブル[®]錠 75 mg のジェネリック医薬品として開発したことから、製剤間の生物学的同等性について検証を行った。

50 mg 製剤においては、ミグリトール錠 50 mg 「トーフ」 を試験製剤、セイブル[®]錠 50 mg を標準製剤として、75 mg 製剤においては、ミグリトール錠 75 mg 「トーフ」 を試験製剤、セイブル[®]錠 75 mg を標準製剤として、それぞれ日本人の健康成人男性志願者を対象に、休薬期間を 7 日間以上とした 2 剤 2 期クロスオーバー法により血糖上昇抑制作用を比較する薬力学的試験を実施した。

50 mg 製剤では、治験薬が投与された 30 例のうち 28 例が試験を完了した。非投与時と治験薬投与時におけるシヨ糖負荷後の血漿中グルコースの AUC₀₋₃ および C_{max} の差 (Δ AUC₀₋₃ および Δ C_{max}) について、対数変換値の平均値の差の 90% 信頼区間は、Δ AUC₀₋₃ が log(0.8500) ~ log(0.9949)、Δ C_{max} が log(0.8824) ~ log(0.9859) と、いずれも log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内であり、生物学的同等性の判定基準に適合した。治験薬が投与された全被験者に重篤な有害事象は認められなかった。

75 mg 製剤では、治験薬が投与された 23 例のうち 21 例が試験を完了した。対数変換値の平均値の差の 90% 信頼区間は、Δ AUC₀₋₃ が log(0.8744) ~ log(1.1519)、Δ C_{max} が log(0.8887) ~ log(1.1609) と、いずれも log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内であり、生物学的同等性の判定基準に適合した。治験薬が投与された全被験者に重篤な有害事象は認められなかった。

したがって、50 mg 製剤、75 mg 製剤ともに試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であり、治療学的な同等性を保証できると考えた。

Key words : グルコース, ミグリトール, 生物学的同等性, 健康成人, ヒト, 血中濃度, 薬力学, ジェネリック医薬品

1) 医療法人相生会 ピーエスクリニック (〒 812-0025 福岡市博多区店屋町 6 番 18 号ランダムスクウェアビル 8 階)

2) 東和薬品株式会社 (〒 571-8580 大阪府門真市新橋町 2 番 11 号)

緒 言

日本における糖尿病患者は、食生活をはじめとする生活習慣の欧米化が進むにつれて年々増加傾向を示している¹⁾。平成9年以降、糖尿病が強く疑われる人および糖尿病の可能性が否定できない人は増加しており、平成24年の調査においても糖尿病が強く疑われる人および糖尿病の可能性が否定できない人の人数は2050万人と推定されている²⁾。

インスリン非依存状態の糖尿病では、十分な食事療法、運動療法を2～3カ月行っても良好な血糖コントロールが得られない場合、血糖降下薬の適応となる。現在、経口血糖降下薬としてはスルホニル尿素 (SU) 薬、ビグアニド薬、 α グルコシダーゼ阻害薬 (α -GI)、チアゾリジン薬、速効型インスリン分泌促進薬 (グリニド薬)、DPP-4 阻害薬、SGLT2 阻害薬が臨床使用されており、それぞれの薬物作用の特性や副作用を考慮に入れながら、各患者の病態に応じて薬剤の選択が行なわれている³⁾。

ミグリトールは α -GIの一種であり、類薬としてはアカルボースやボグリボースがある。このうちボグリボースおよびアカルボースはほとんど体内に吸収されないが、ミグリトールは25～100 mgを投与したとき、投与量の50～90%が吸収され、その大部分が小腸上部で吸収されることが知られている⁴⁾。現在、ミグリトールを1錠中に50 mg および75 mg 含有するセイブル[®]錠50 mg およびセイブ

ル[®]錠75 mg が、株式会社三和化学研究所から製造販売されている⁵⁾。

今回そのジェネリック医薬品として、東和薬品株式会社においてミグリトール錠50 mg 「トーワ」およびミグリトール錠75 mg 「トーワ」が開発され、セイブル[®]錠50 mg およびセイブル[®]錠75 mg との生物学的同等性を評価するため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」⁶⁾ (以下、「同等性試験ガイドライン」と略す) に準じて、日本人の健康成人男性志願者を対象とした血糖上昇抑制作用を比較する薬力学的試験を実施した。また、上述よりミグリトールは体内に吸収される性質を持つため、参考として血漿中ミグリトール濃度の測定も実施した。

本治験は博多クリニック 臨床試験審査委員会の承認を得て、医薬品の臨床試験の実施に関する基準⁷⁾ (GCP) を遵守して実施した。

I. 治 験 薬

試験製剤には、東和薬品株式会社で治験薬 GMP を遵守し、また実生産ロットの1/10以上の製造スケールで製造されたロットを用いた。また、標準製剤には、既承認医薬品の3ロットについて同等性試験ガイドラインで定める条件で溶出試験を実施し、適切に選択したロットを用いた。治験薬の概略を表1および表2に示す。

なお、試験製剤と標準製剤について同等性試験ガ

表1 50 mg 製剤の治験薬の概略

治験薬	試験製剤	標準製剤
製剤名	ミグリトール錠50 mg 「トーワ」	セイブル [®] 錠50 mg
製造元または製造販売元	東和薬品株式会社	株式会社三和化学研究所
ロット番号	MIGT-203	FH11101
成分・含量	1錠中にミグリトールを50 mg 含有	

表2 75 mg 製剤の治験薬の概略

治験薬	試験製剤	標準製剤
製剤名	ミグリトール錠75 mg 「トーワ」	セイブル [®] 錠75 mg
製造元または製造販売元	東和薬品株式会社	株式会社三和化学研究所
ロット番号	MIGT-303	KA01601
成分・含量	1錠中にミグリトールを75 mg 含有	

表3 検査項目

医師の診察	一般状態（自覚症状・他覚所見）の調査
理学的検査等	身長 [*] 、体重 [*] 、BMI [*] 、理学的検査〔血圧・脈拍数（坐位、安静時）、体温（腋窩）、心電図（12誘導心電図）〕
臨床検査	血液学検査〔白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球像（好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球）〕、 生化学検査〔総蛋白、アルブミン、AST (GOT)、ALT (GPT)、LD (LDH)、総ビリルビン、直接ビリルビン、ALP、 γ -GT (γ -GTP)、アミラーゼ、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、グルコース、インスリン [*] 、HbA1c [*] 、1,5-AG [*] 〕、尿検査（比重、pH、糖定性、蛋白定性、潜血定性、ウロビリノーゲン定性）、 免疫学検査 [*] 〔梅毒（RPR法、TP抗体法）、HBs抗原、HCV抗体、HIV抗原・抗体〕 75gグルコース負荷試験 [*] 〔糖負荷後30分、1時間および2時間値の3時点の血糖値〕

^{*}：スクリーニング検査時のみ実施

表4 50 mg 製剤の試験デザイン

例数	被験者番号	第I期	休薬期間	第II期
15例	101～115	標準製剤	7日間以上	試験製剤
15例	117～131	試験製剤		標準製剤

表5 75 mg 製剤の試験デザイン

例数	被験者番号	第I期	休薬期間	第II期
12例	101～112	標準製剤	7日間以上	試験製剤
12例	113～124	試験製剤		標準製剤

イドラインに従い溶出試験を実施した。

II. 生物学的同等性試験の方法

1. 被験者

日本人の健康成人男性志願者に対し、事前に試験の目的、試験方法、危険性および被験者にとって臨床上の利益がないこと等について十分な説明を行い、各志願者から文書による同意を得た。第I期治験薬投与前4週以内にスクリーニング検査を実施し、試験参加に適格と判断された志願者を被験者として組み入れた。スクリーニング時および入所期間中に実施した検査項目を表3に示す。

2. 試験デザイン

試験デザインを表4および表5に示す。

50 mg 製剤では被験者30例、75 mg 製剤では被験者24例を無作為に2群に割り付け、クロスオーバー法を用いて試験製剤および標準製剤を投与する

デザインとした。第I期治験薬投与前から第II期治験薬投与前まで、7日間以上の休薬期間をおいた。

なお、50 mg 製剤において、第I期治験薬投与前に1例（被験者番号116）が脱落となったため、新たに1例（被験者番号131）を割り付けた。

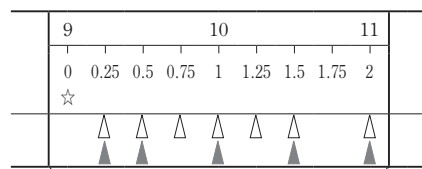
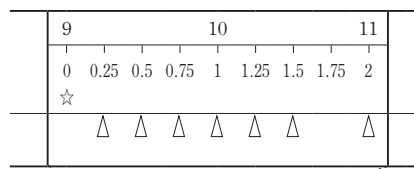
3. 被験者の管理および試験スケジュール

各被験者は入所日より、治験薬投与後24時間の諸検査終了時まで、医療法人相生会 ピーエスクリニックにおいて管理された。

第I期、第II期とも入所期間中は表3の検査項目を表6に示すスケジュールで実施した。治験薬投与2日前は治験薬を投与せずにシヨ糖負荷後にグルコース動態用採血を実施した（非投与時）。次に治験薬投与日は治験薬を投与し、シヨ糖負荷後にグルコース動態用採血を実施した（治験薬投与時）。また、ミグリトールは類薬と異なり血漿中に移行することから、治験薬投与時にはミグリトール動態用

表6 試験スケジュール

	入所日			治験薬投与3日前					治験薬投与2日前 (非投与時)					治験薬投与1日前										
	18	19	23	8	9	13	19	23	6	7	8	9	10	11	12	13	19	23	8	9	13	19	23	
時刻																								
シヨ糖負荷後時間 (hr)																								
シヨ糖負荷 (☆)																								
(水 150 mL 投与はシヨ糖負荷の10分前)																								
グルコース (△) 動態用採血																								
ミグリトール (▲) 動態用採血																								
入所期間と食事 (●)・睡眠 (■)																								
自覚症状, 他覚所見																								
診察, 体温																								
血圧, 脈拍																								
心電図																								
臨床検査																								



	治験薬投与日 (治験薬投与時)																		2日目	
	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	8	9
時刻																				
シヨ糖負荷後時間 (hr)																				
シヨ糖負荷 (☆)																				
(治験薬投与はシヨ糖負荷の10分前)																				
グルコース (△) 動態用採血																				
ミグリトール (▲) 動態用採血																				
入所期間と食事 (●)・睡眠 (■)																				
自覚症状, 他覚所見																				
診察, 体温																				
血圧, 脈拍																				
心電図																				
臨床検査																				

の採血を実施した。なお、入所期間中の食事は第I期および第II期とも全員同一の献立とした。

被験者の制限事項として入所期間中はアルコール、カフェインやグレープフルーツ含有飲食物の摂取および喫煙を禁止した。また休薬期間を含め試験期間中は激しい運動および他の薬剤の使用を禁止した。

4. 投与量および投与方法

非投与時および治験薬投与時のそれぞれにおい

て、前日から10時間以上絶食した被験者に、以下の方法により被験者ごとに2分間隔で投与した。また、投与10分後に50 mg 製剤ではシヨ糖水 75 g / 225 mL, 75 mg 製剤ではシヨ糖水 100 g / 200 mL を負荷した。

① 治験薬投与時 (治験薬投与日)

試験製剤または標準製剤1錠 (ミグリトールとして50 mg または75 mg) を水 150 mL とともに投与した。

表7 生物学的同等性の判定基準

生物学的同等性評価パラメータ (Δ AUC ₃ , Δ Cmax)	試験製剤と標準製剤の対数変換値の平均値の差の90%信頼区間 が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にある場合。
--	---

② 非投与時〈治験薬投与2日前〉

治験薬投与日の治験薬投与と同時刻に水 150 mL のみ投与した。

5. 採血方法および血漿の処理

グルコース動態用の採血は投与前, ショ糖負荷後 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 2, 2.5 および 3 時間の計 10 時点とした。ミグリトール動態用の採血は投与前, ショ糖負荷後 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 8, 12 および 24 時間の計 13 時点とした。採血後, 速やかに 4°C, 3000 rpm で 10 分以上遠心分離して血漿を保存容器に分取し, 濃度測定に用いるまで凍結遮光保存した。

6. 血漿中グルコースおよびミグリトール濃度の測定

血漿中グルコース濃度は, 生化学自動分析装置により測定した。本測定の定量下限値は 5 mg/dL であった。

血漿中ミグリトール濃度は, 液体クロマトグラフィー/タンデムマススペクトロメトリーを用いて東和薬品株式会社で測定した。本測定の定量下限値は 3.00 ng/mL であり, 定量下限値に満たないものはその血漿中濃度を 0.00 ng/mL として取り扱った。

7. 血漿中グルコース動態解析

試験製剤および標準製剤について, 非投与時と治験薬投与時における血漿中グルコースの最高血漿中濃度 (Cmax) および最高血漿中濃度到達時間 (tmax) は各被験者の実測値から算出した。非投与時と治験薬投与時における血漿中グルコースの 0 ~ 3 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積 (AUC₃) は台形法により算出した。非投与時と治験薬投与時における血漿中グルコースの Cmax の差 (Δ Cmax) および AUC₃ の差 (Δ AUC₃) は非投与時の値から治験薬投与時の値を被験者ごとに差し引くことにより算出した。なお, 非投与時の Cmax および AUC₃ について, 分散分析により時期を変動要因として検定 ($\alpha = 0.05$) し, Cmax および AUC₃ とともに両製剤の平均値間で有意差を認めなかった場合には, 非投与時の値として第 I 期および第 II 期の

血漿中グルコース濃度から求めた平均パラメータを用い, いずれももしくはいずれかに有意差を認めた場合には, 各期の血漿中グルコース濃度から求めたパラメータを用いた。グルコース動態パラメータの算出および統計解析には, 株式会社 CAC エクシケア (現 株式会社 CAC クロア) の「BESTS (Version 5.0.0.0-X01)」を用いた。

8. 生物学的同等性の評価

同等性試験ガイドラインを参考に, 血糖上昇抑制作用の指標として血漿中グルコースの Δ AUC₃ および Δ Cmax を生物学的同等性評価パラメータとし, 両製剤の対数変換値の平均値の差の 90% 信頼区間を算出した。また, 治験薬投与時の血漿中グルコースの tmax を参考パラメータとして, 未変換値を用いて分散分析により両製剤の平均値の検定 ($\alpha = 0.05$) を行った。

試験製剤と標準製剤の生物学的同等性については表 7 の基準を満たす場合に生物学的に同等と判定することとした。なお, 参考パラメータは, 試験製剤と標準製剤の平均値間に有意な差がある場合には, 治療上問題とならない差であるか考察することとした。

9. 安全性の評価

本治験において治験薬が投与された全被験者を安全性評価の対象とし, 有害事象が発現した場合には, その程度を 3 段階 (1. 軽度, 2. 中等度, 3. 高度), 重篤性を 2 段階 (1. 重篤, 2. 非重篤) で判定することとした。

また治験薬との因果関係は 4 段階 (1. 関連あり, 2. 関連があるかもしれない, 3. おそらく関連なし, 4. 関連なし) で判定し, 1 ~ 3 を治験薬との因果関係を否定できない有害事象とするものとした。

10. 血漿中ミグリトール動態解析

試験製剤および標準製剤それぞれについて, 治験薬投与時における血漿中ミグリトールの Cmax および tmax は各被験者の実測値から算出した。0 ~ 24 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積 (AUC₂₄)

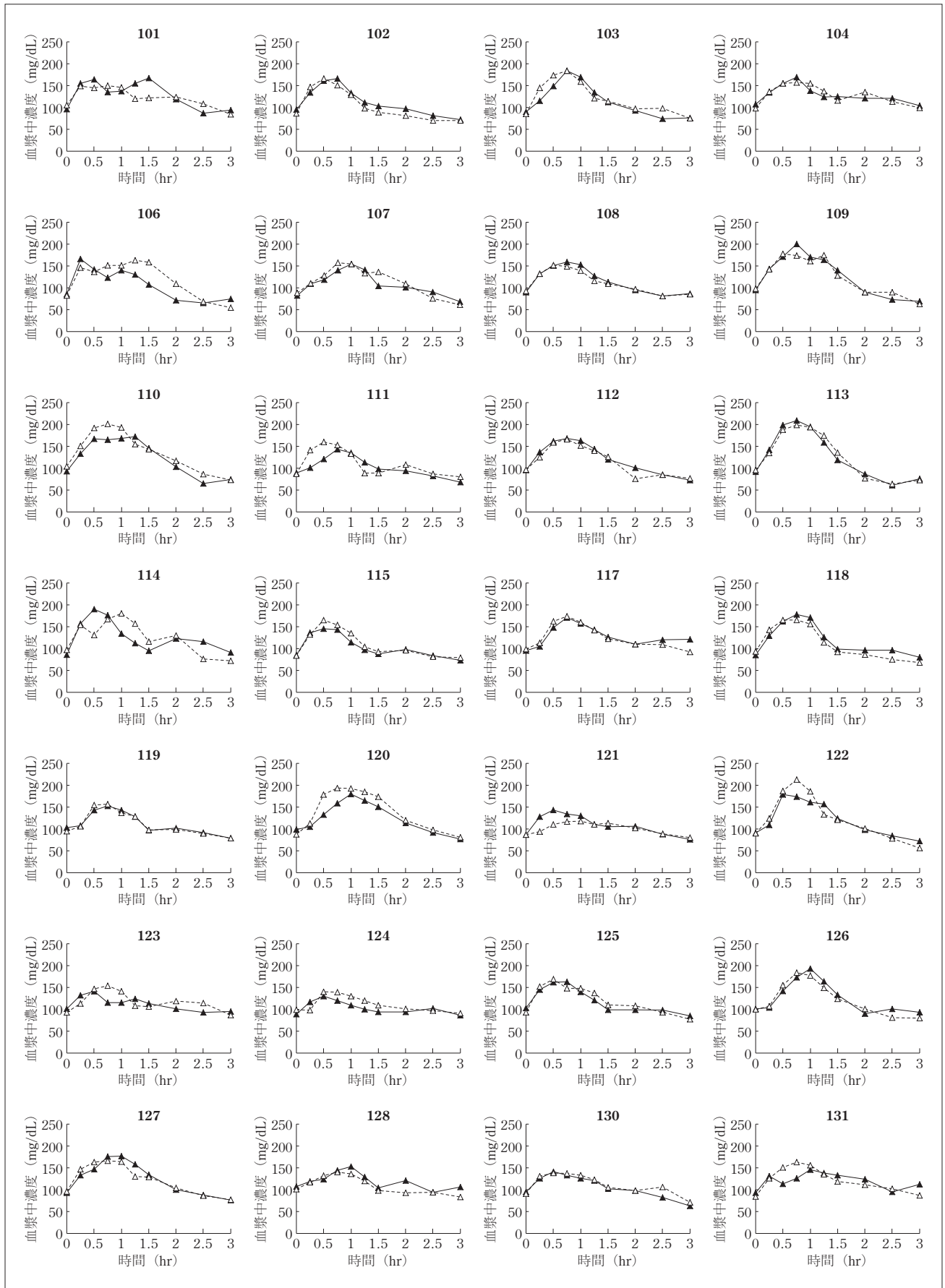


図 1-1 非投与時における各被験者の血漿中グルコース濃度推移 <50 mg 製剤>

[--△--: 試験製剤 (非投与時), —▲—: 標準製剤 (非投与時)]

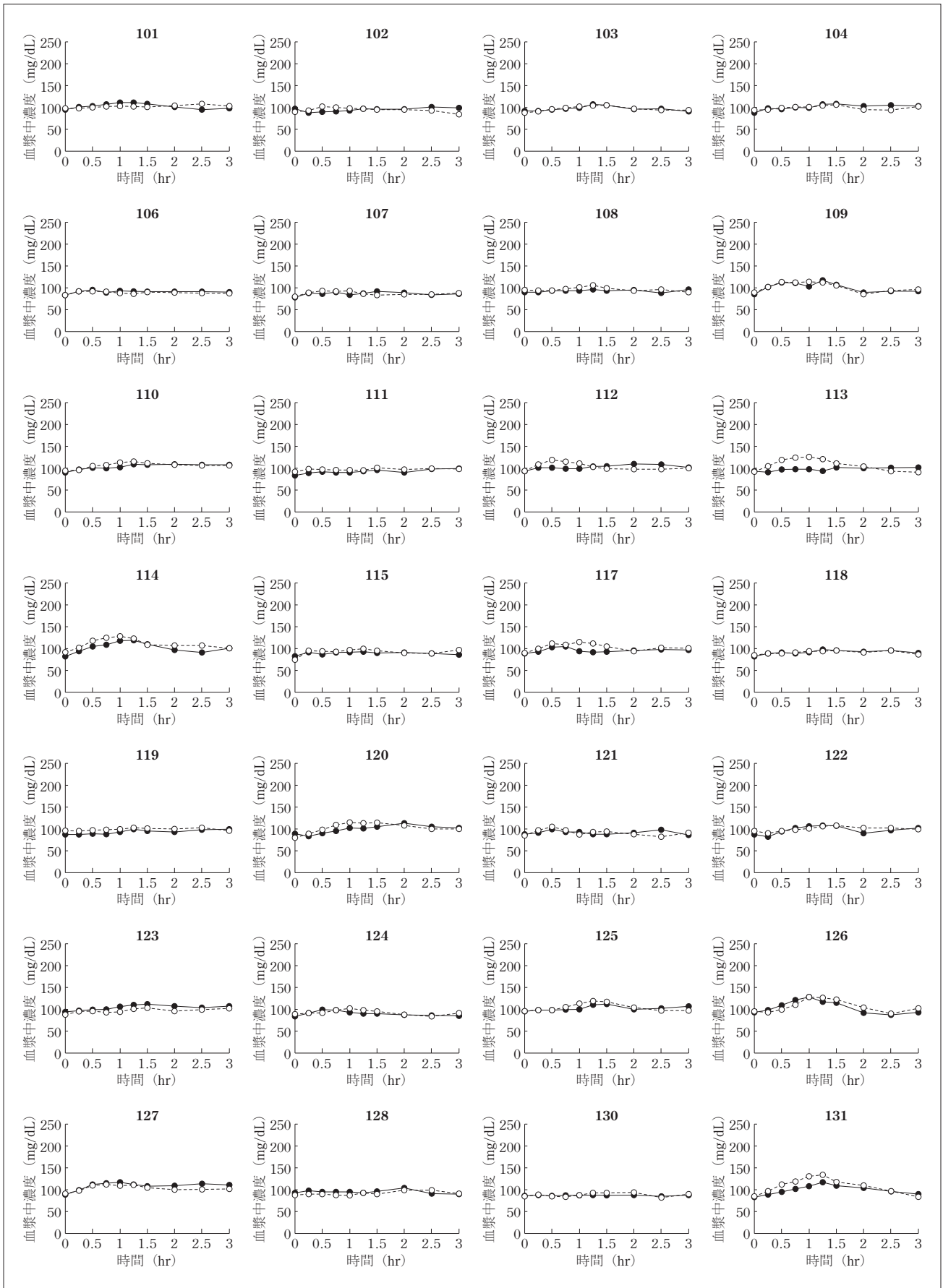


図 1-2 治験薬投与時における各被験者の血漿中グルコース濃度推移 (50 mg 製剤)

[---○---: 試験製剤 (治験薬投与時), —●—: 標準製剤 (治験薬投与時)]

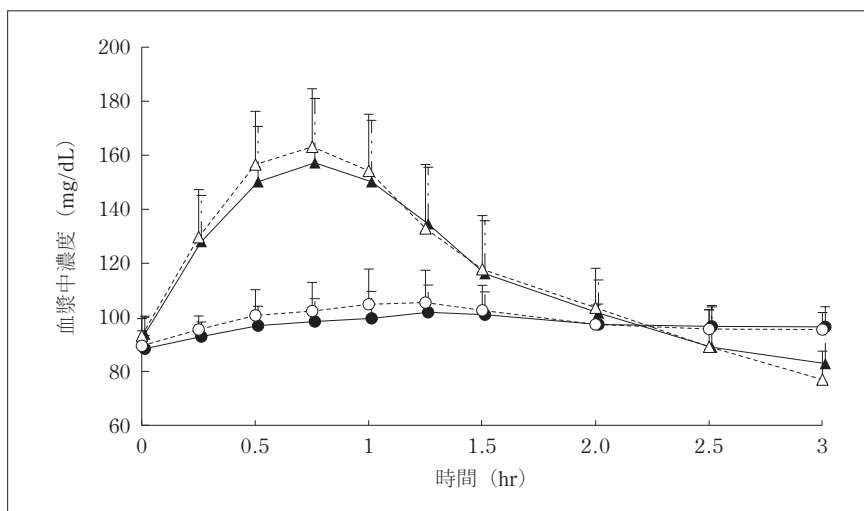


図2 血漿中グルコース平均濃度推移〈50 mg 製剤〉

[n = 28, 平均値 + 標準偏差, --△--: 試験製剤 (非投与時), —▲—: 標準製剤 (非投与時), --○--: 試験製剤 (治験薬投与時), —●—: 標準製剤 (治験薬投与時)]

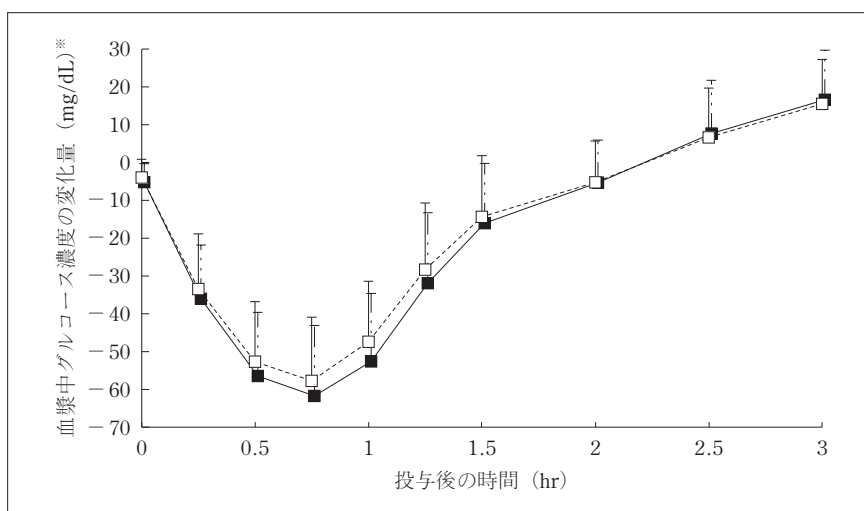


図3 血漿中グルコース平均変化量推移〈50 mg 製剤〉

(n = 28, 平均値 + 標準偏差, --□--: 試験製剤, —■—: 標準製剤) ※: 各治験薬投与時 - 非投与時

表8 血漿中グルコース動態パラメータ〈50 mg 製剤〉

項目	試験製剤	標準製剤
Δ AUC ₃ (mg・hr/dL)	56.2 ± 16.1	61.0 ± 16.9
Δ Cmax (mg/dL)	54.91 ± 16.43	58.13 ± 16.64
tmax* (hr)	1.179 ± 0.504	1.321 ± 0.597

※: 治験薬投与時

n = 28, 平均値 ± 標準偏差

は台形法により算出した。消失半減期 ($t_{1/2}$) は消失相から最小二乗法により算出した。各パラメータの算出には、株式会社CACエクシケアの「BESTS (Version 5.0.0.0-X01)」を用いた。

III. 50 mg 製剤の試験結果

1. 同等性および安全性評価対象例

治験薬を投与された被験者は30例であった。そ

表9 生物学的同等性評価パラメータの対数変換値の平均値の差およびその90%信頼区間<50 mg 製剤>

パラメータ	Δ AUC ₃	Δ Cmax
平均値の差	log(0.9196)	log(0.9327)
平均値の差の90%信頼区間	log(0.8500)~log(0.9949)	log(0.8824)~log(0.9859)

表10 参考パラメータの平均値の差および平均値の検定結果<50 mg 製剤>

パラメータ	tmax
平均値の差	- 0.1081
平均値の検定	N.S.

N.S. : 有意差なし

表11 有害事象の一覧<50 mg 製剤>

投与薬剤	有害事象名	例数	程度	重篤性	因果関係
ミグリトール錠 50 mg 「トーワ」	下痢	9 例	軽度	非重篤	関連あり
	腹部膨満	8 例	軽度	非重篤	関連あり
	腹痛	6 例	軽度	非重篤	関連あり
	放屁増加	3 例	軽度	非重篤	関連あり
セイブル [®] 錠 50 mg	下痢	12 例	軽度	非重篤	関連あり
	腹部膨満	10 例	軽度	非重篤	関連あり
	腹痛	5 例	軽度	非重篤	関連あり
	放屁増加	4 例	軽度	非重篤	関連あり

の年齢は20～36歳、身長は160.6～185.4 cm、体重は49.5～72.9 kg、BMIは18.5～23.8であった。このうち、2例(被験者番号105, 129)が自己都合により第Ⅱ期入所日までに脱落となったため、試験を完了した28例を同等性の評価対象とした。安全性の評価は治験薬を投与された被験者を対象とした。

2. 血漿中グルコース濃度の解析結果

被験者28例を解析対象とし、各被験者の血漿中グルコース濃度推移を図1に、その平均濃度推移を図2に、治験薬投与時から非投与時の血漿中グルコース濃度を差し引いた平均変化量推移を図3に示す。また、血漿中グルコース動態パラメータを表8に示す。なお、非投与時のAUC₃およびCmaxともに両製剤の平均値間で有意差を認めなかったため、非投与時の値として第Ⅰ期および第Ⅱ期の血漿中グルコース濃度から求めた平均パラメータを用いた。

3. 生物学的同等性の評価

試験製剤と標準製剤の Δ AUC₃および Δ Cmaxの対数変換値について、平均値の差およびその90%信頼区間を表9に示す。また、両製剤のtmaxの未変換値について、平均値の差および平均値の検定結果を表10に示す。

同等性評価パラメータの Δ AUC₃および Δ Cmaxにおいて、対数変換値の平均値の差の90%信頼区間は、 Δ AUC₃がlog(0.8500)～log(0.9949)、 Δ Cmaxがlog(0.8824)～log(0.9859)であり、ともにlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であった。

なお、参考パラメータであるtmaxの検定の結果、両製剤の平均値間に有意差($\alpha = 0.05$)を認めなかった。

以上より、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判定された。

4. 安全性の評価

ミグリトール錠 50 mg 「トーワ」を投与した29例中13例(26件)、セイブル[®]錠 50 mgを投与した

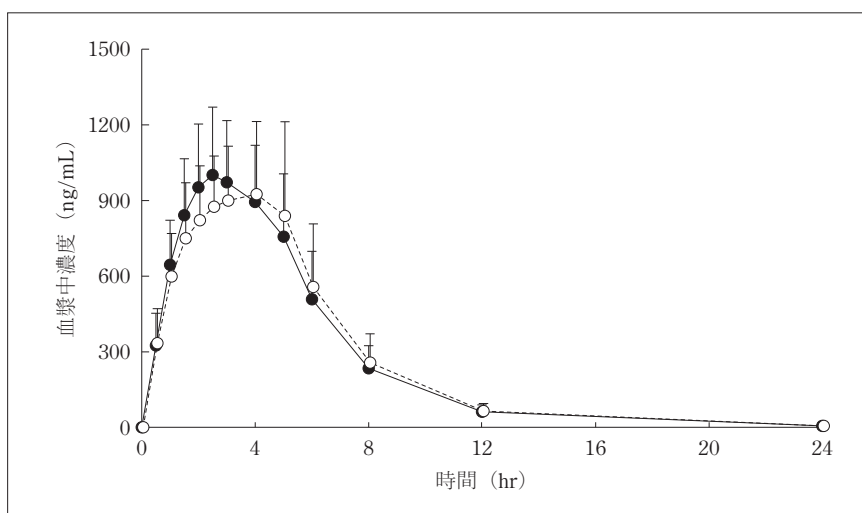


図4 血漿中ミグリトール平均濃度推移〈50 mg 製剤〉
(n = 28, 平均値 + 標準偏差, ---○---: 試験製剤, —●—: 標準製剤)

表12 血漿中ミグリトール動態パラメータ〈50 mg 製剤〉

項目	試験製剤	標準製剤
AUC ₂₄ (ng・hr/mL)	6278 ± 1635	6251 ± 1338
Cmax (ng/mL)	1084.779 ± 244.712	1104.398 ± 229.017
tmax (hr)	3.36 ± 1.31	2.84 ± 1.14
t _{1/2} (hr)	3.066 ± 0.345	3.095 ± 0.444

n = 28, 平均値 ± 標準偏差

表13 血漿中ミグリトールの AUC₂₄ および Cmax の対数変換値の平均値の差およびその 90%信頼区間〈50 mg 製剤〉

項目	平均値の差	90%信頼区間
AUC ₂₄	log(0.9882)	log(0.8736) ~ log(1.1179)
Cmax	log(0.9773)	log(0.8967) ~ log(1.0652)

29 例中 17 例 (31 件) に有害事象が認められた。いずれも治験薬との因果関係が否定できない有害事象であったが、すべて軽度で処置することなく回復しており、臨床上問題はないと判断された。有害事象の一覧を表 11 に示す。

5. 血漿中ミグリトール濃度の解析結果

同等性評価対象の被験者 28 例における、血漿中ミグリトール平均濃度推移を図 4 に、血漿中ミグリトール動態パラメータを表 12 に示す。

また、血漿中ミグリトール濃度は生物学的同等性の評価に用いないが、参考として試験製剤と標準製剤の AUC₂₄ および Cmax の対数変換値について、平均値の差およびその 90%信頼区間を求めたところ、AUC₂₄ が log(0.8736) ~ log(1.1179)、Cmax が

log(0.8967) ~ log(1.0652) であった (表 13)。

IV. 75 mg 製剤の試験結果

1. 同等性および安全性評価対象例

24 例で試験を開始し、第 I 期治験薬投与前に 1 例 (被験者番号 124) が脱落したため、治験薬を投与された被験者は 23 例となり、その年齢は 20 ~ 38 歳、身長は 161.6 ~ 182.9 cm、体重は 54.0 ~ 73.8 kg、BMI は 18.5 ~ 23.9 であった。このうち、1 例 (被験者番号 115) が有害事象により第 II 期投与前に中止、1 例 (被験者番号 123) が自己都合により第 II 期入所日までに脱落となったため、試験を完了した 21 例を同等性の評価対象とした。安全性の評価は治験薬を投与された被験者を対象とした。

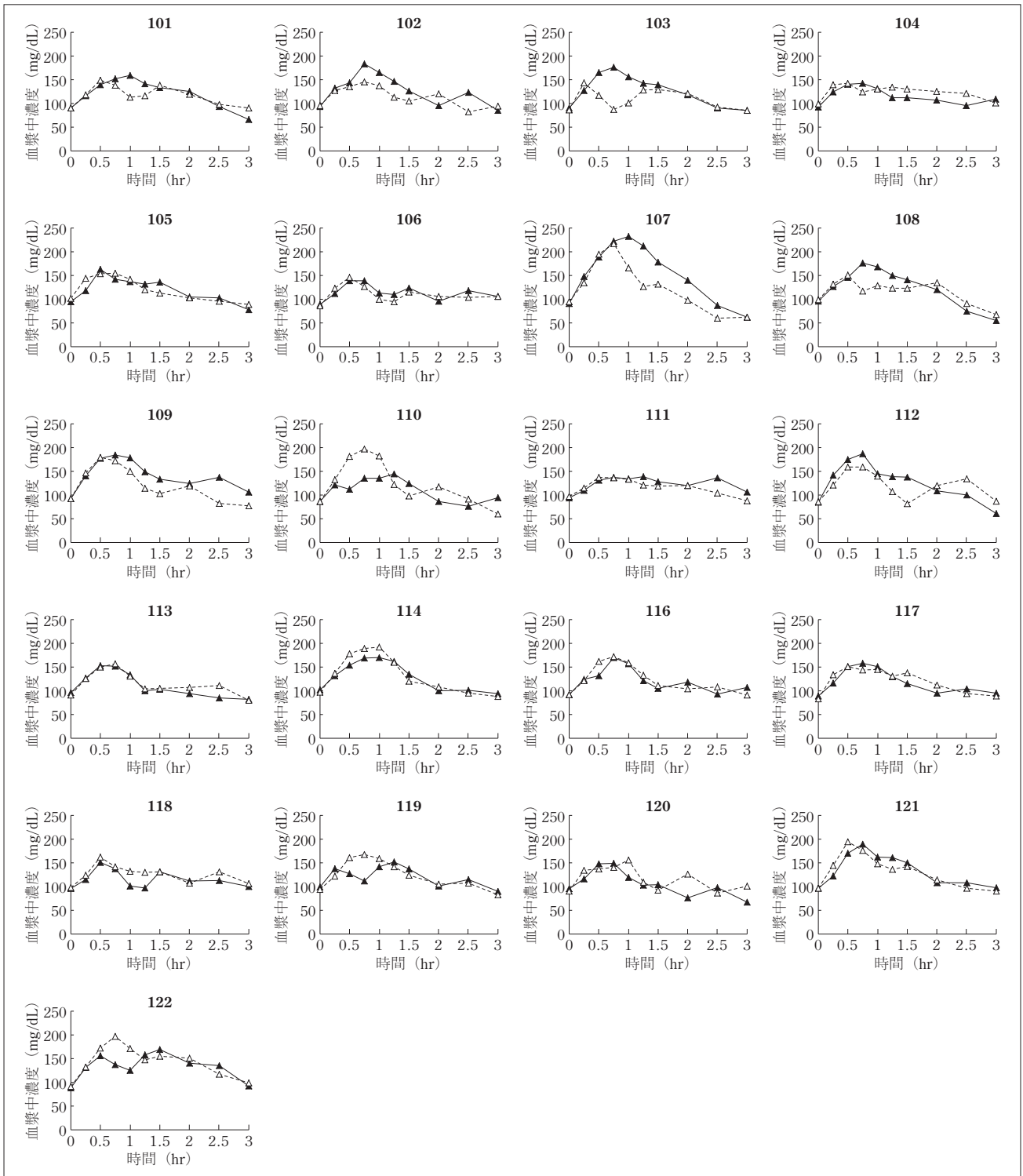


図5-1 非投与時における各被験者の血漿中グルコース濃度推移〈75 mg 製剤〉
 [-△-: 試験製剤 (非投与時), -▲-: 標準製剤 (非投与時)]

2. 血漿中グルコース濃度の解析結果

被験者 21 例を解析対象とし、各被験者の血漿中グルコース濃度推移を図 5 に、その平均濃度推移を図 6 に、治験薬投与時から非投与時の血漿中グルコース濃度を差し引いた平均変化量推移を図 7

に示す。また、血漿中グルコース動態パラメータを表 14 に示す。なお、非投与時の AUC₃ および Cmax について、両製剤の平均値間に有意差を認めため、各期の血漿中グルコース濃度から求めたパラメータを用いた。

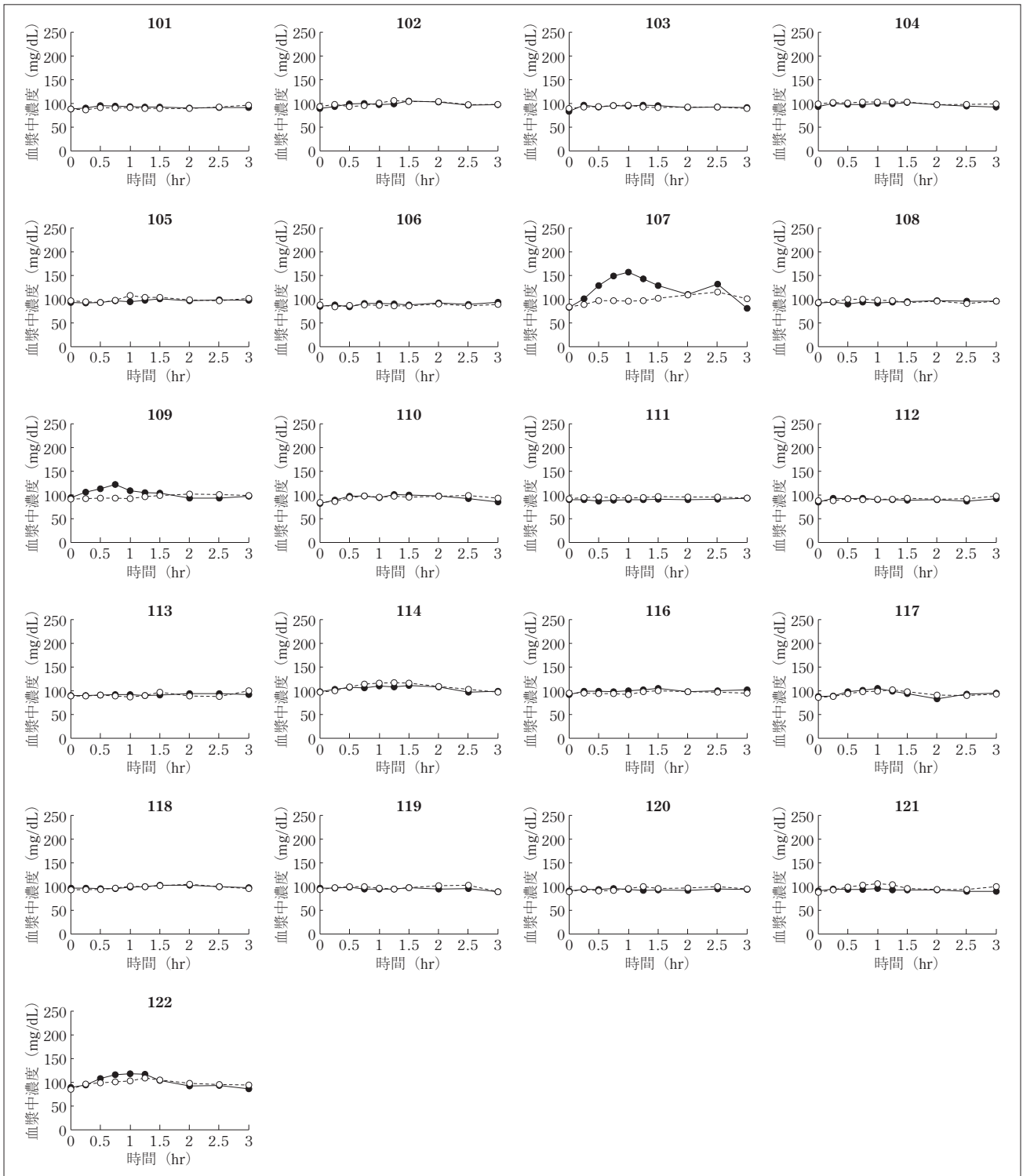


図5-2 治験薬投与時における各被験者の血漿中グルコース濃度推移〈75 mg 製剤〉
 [---○---: 試験製剤 (治験薬投与時), —●—: 標準製剤 (治験薬投与時)]

3. 生物学的同等性の評価

試験製剤と標準製剤の ΔAUC_3 および ΔC_{max} の対数変換値について、平均値の差およびその90%信頼区間を表15に示す。また、両製剤の t_{max} は未変換値について、平均値の差および平均値の検

定結果を表16に示す。

生物学的同等性評価パラメータの ΔAUC_3 および ΔC_{max} において、対数変換値の平均値の差の90%信頼区間は、 ΔAUC_3 が $\log(0.8744) \sim \log(1.1519)$ 、 ΔC_{max} が $\log(0.8887) \sim \log(1.1609)$

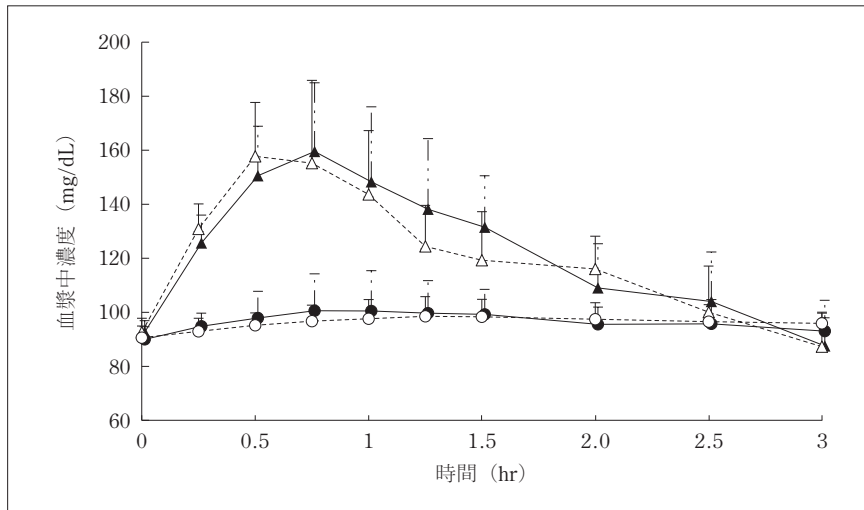


図6 血漿中グルコース平均濃度推移〈75 mg 製剤〉

[n = 21, 平均値 + 標準偏差, --△--: 試験製剤 (非投与時), —▲—: 標準製剤 (非投与時), --○--: 試験製剤 (治験薬投与時), —●—: 標準製剤 (治験薬投与時)]

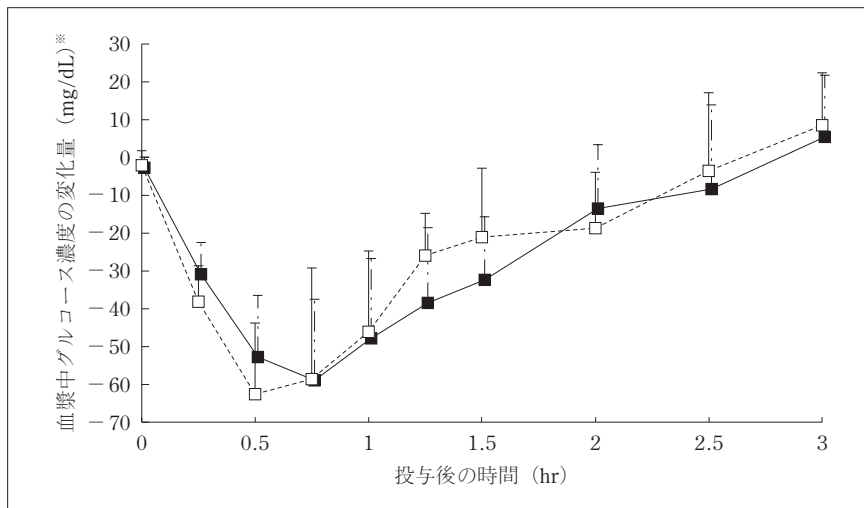


図7 血漿中グルコース平均変化量推移〈75 mg 製剤〉

(n = 21, 平均値 + 標準偏差, --□--: 試験製剤, —■—: 標準製剤) ※: 各治験薬投与時-非投与時

表14 血漿中グルコース動態パラメータ〈75 mg 製剤〉

項目	試験製剤	標準製剤
Δ AUC ₃ (mg・hr/dL)	74.8 ± 19.3	79.1 ± 26.0
Δ Cmax (mg/dL)	62.7 ± 19.0	62.0 ± 15.8
tmax* (hr)	1.714 ± 0.780	1.298 ± 0.757

※: 治験薬投与時

n = 21, 平均値 ± 標準偏差

であり、ともに $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。

なお、参考パラメータである tmax の検定の結果、両製剤の平均値間に有意差 ($\alpha = 0.05$) を認

めなかった。

以上より、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判定された。

表 15 生物学的同等性評価パラメータの対数変換値の平均値の差およびその 90%信頼区間
〈75 mg 製剤〉

パラメータ	Δ AUC ₃	Δ Cmax
平均値の差	log(1.0036)	log(1.0157)
平均値の差の 90%信頼区間	log(0.8744) ~ log(1.1519)	log(0.8887) ~ log(1.1609)

表 16 75 mg 製剤の参考パラメータの平均値の差
および平均値の検定結果 〈75 mg 製剤〉

パラメータ	tmax
平均値の差	0.3297
平均値の検定	N.S.

N.S. : 有意差なし

表 17 有害事象の一覧 〈75 mg 製剤〉

投与薬剤	有害事象名	例数	程度	重篤性	因果関係
ミグリトール錠 75 mg 「トーワ」	下痢	17 例	軽度	非重篤	関連あり
	腹部膨満	9 例	軽度	非重篤	関連あり
	腹痛	4 例	軽度	非重篤	関連あり
	放屁増加	4 例	軽度	非重篤	関連あり
	扁桃炎	1 例	高度	非重篤	関連なし
セイブル [®] 錠 75 mg	下痢	15 例	軽度	非重篤	関連あり
	腹部膨満	9 例	軽度	非重篤	関連あり
	腹痛	6 例	軽度	非重篤	関連あり
	放屁増加	3 例	軽度	非重篤	関連あり

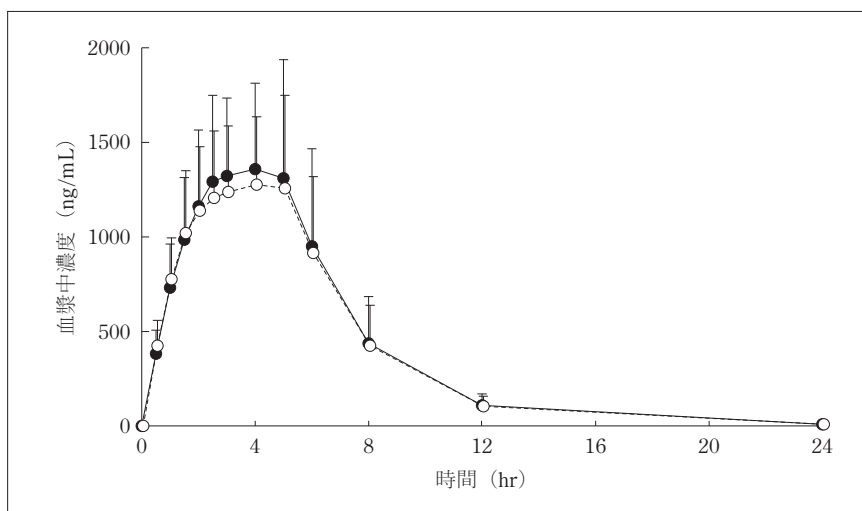


図 8 血漿中ミグリトール平均濃度推移 〈75 mg 製剤〉

(n = 21, 平均値 + 標準偏差, --○--: 試験製剤, —●—: 標準製剤)

4. 安全性の評価

ミグリトール錠 75 mg 「トーワ」を投与した 23 例中 19 例 (35 件) に、セイブル[®]錠 75 mg を投与した 21 例中 17 例 (33 件) に有害事象が認められ

た。被験者番号 115 の扁桃炎を除き、いずれも治験薬との因果関係が否定できない有害事象であったが、ともに軽度で処置することなく回復しており、臨床上問題はないと判断された。なお、被験者番号

表 18 血漿中ミグリトール動態パラメータ (75 mg 製剤)

項目	試験製剤	標準製剤
AUC ₂₄ (ng・hr/mL)	9276 ± 2692	9590 ± 3288
Cmax (ng/mL)	1497.809 ± 382.373	1654.940 ± 502.400
tmax (hr)	3.71 ± 1.32	3.57 ± 1.33
t _{1/2} (hr)	2.979 ± 0.304	2.999 ± 0.521

n = 21, 平均値 ± 標準偏差

表 19 血漿中ミグリトールの AUC₂₄ および Cmax の対数変換値の平均値の差およびその 90%信頼区間 (75 mg 製剤)

項目	平均値の差	90%信頼区間
AUC ₂₄	log(0.9938)	log(0.8371) ~ log(1.1799)
Cmax	log(0.9157)	log(0.7889) ~ log(1.0629)

115 の扁桃炎は治験継続困難と判断され内服薬が処方されたため、程度は高度と判定されたが、3日間で内服薬を服薬し、服薬開始から6日後の追跡調査で回復したことが確認され臨床問題はないと判断された。有害事象の一覧を表 17 に示す。

5. 血漿中ミグリトール濃度の解析結果

同等性評価対象の被験者 21 例における、血漿中ミグリトール平均濃度推移を図 8 に、血漿中ミグリトール動態パラメータを表 18 に示す。

また、血漿中ミグリトール濃度は生物学的同等性の評価に用いないが、参考として試験製剤と標準製剤の AUC₂₄ および Cmax の対数変換値について、平均値の差およびその 90%信頼区間を求めたところ、AUC₂₄ が log(0.8371) ~ log(1.1799)、Cmax が log(0.7889) ~ log(1.0629) であった (表 19)。

V. 考察および結論

ミグリトール錠 50 mg 「トーワ」とセイブル[®]錠 50 mg、ミグリトール錠 75 mg 「トーワ」とセイブル[®]錠 75 mg の生物学的同等性を評価するため、同等性試験ガイドラインに従い日本人の健康成人男性に 2 剤 2 期のクロスオーバー法で単回経口投与し、血糖上昇抑制作用を比較する薬力学的試験を実施した。その結果、生物学的同等性評価パラメータとした Δ AUC₃ および Δ Cmax は、いずれも生物学的同等性の判定基準に適合した。安全性においては、50 mg 製剤および 75 mg 製剤で認められた有害事

象はすべて臨床問題ないと判断された。

これらのことから、両製剤は生物学的に同等であり、治療学的な同等性を保証できると考えた。

謝 辞

本稿を終えるにあたり、薬物動態専門家として御監修を賜りました、新潟薬科大学薬学部薬物動態学教室教授 上野和行先生に衷心より篤く御礼申し上げます。

参 考 文 献

- 1) 北村正樹：糖尿病治療薬— α グルコシダーゼ阻害剤—の特徴と注意点. 耳展 51: 59-61, 2008.
- 2) 厚生労働省：平成 24 年 国民健康・栄養調査結果の概要.
- 3) 日本糖尿病学会：糖尿病診療ガイドライン 2016, 南山堂.
- 4) 黒山政一, 大谷道輝：違いがわかる! 同種・同効薬 改訂第 2 版, 南江堂, 185-194, 2015.
- 5) セイブル[®]錠 25 mg, セイブル[®]錠 50 mg, セイブル[®]錠 75 mg の医薬品添付文書 [2016 年 10 月改訂 (第 12 版)] (株式会社三和化学研究所).
- 6) 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, 平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号にて一部改正)].
- 7) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 [平成 9 年 3 月 27 日厚生省令第 28 号 (平成 15 年 6 月 12 日厚生労働省令第 106 号, 平成 16 年 12 月 21 日厚生労働省令第 172 号, 平成 18 年 3 月 31 日厚生労働省令第 72 号, 平成 20 年 2 月 29 日厚生労働省令第 24 号, 平成 24 年 12 月 28 日厚生労働省令第 161 号にて一部改正)].