



ミグリトール OD 錠 50 mg 「サワイ」 および ミグリトール OD 錠 75 mg 「サワイ」 の 健康成人における生物学的同等性試験

村上晴美¹⁾* / 田中孝典²⁾* / 加藤智久³⁾ / 上野真義³⁾ / 大西明弘⁴⁾**

● 要旨

ジェネリック医薬品のミグリトール OD 錠 50 mg 「サワイ」 およびミグリトール OD 錠 75 mg 「サワイ」と先発医薬品であるセイブル[®] OD 錠 50 mg およびセイブル[®] OD 錠 75 mg の生物学的同等性を検証するため、2 剤 2 期のクロスオーバー試験を行った。本剤は口腔内崩壊錠のため、「水なしで服用する試験」と「水で服用する試験」を実施した。

日本人健康成人男性を対象に治験薬を絶食下单回投与し、蔗糖負荷後の血漿中グルコース濃度と血漿中ミグリトール濃度を測定した。また、第 1 期の治験薬投与前日に蔗糖負荷のみを行い、無投与時の血漿中グルコース濃度を測定した。

各試験において血漿中グルコース濃度から求めた ΔAUC_t （無投与時と治験薬投与時の AUC_t の差）と ΔC_{max} （無投与時と治験薬投与時の C_{max} の差）について、製剤間の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間を算出した結果、いずれも $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。また、血漿中ミグリトール濃度から求めた AUC_t と C_{max} についても、製剤間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。

本治験では、50 mg 投与の被験者 40 例中 16 例に 27 件、75 mg 投与の被験者 40 例中 16 例に 32 件の有害事象が認められたが、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、ミグリトール OD 錠 50 mg 「サワイ」とセイブル[®] OD 錠 50 mg、ならびにミグリトール OD 錠 75 mg 「サワイ」とセイブル[®] OD 錠 75 mg は治療学的に同等であることが確認された。

キーワード：ミグリトール、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

はじめに

ミグリトールは腸管において、二糖類から単糖類への分解を担う二糖類水解酵素（ α -グルコシダーゼ）を阻害することによって、糖質の消化・吸収を遅延させ、食後過血糖を改善する。わが国では、ミグリトールを有効成分とする口腔内崩壊錠としてセイブル[®] OD 錠（株式会社三和化学研究所）が上市

されている。

ミグリトール OD 錠 50 mg 「サワイ」 およびミグリトール OD 錠 75 mg 「サワイ」 は、1 錠中にミグリトールを 50 mg および 75 mg 含有する製剤であり、先発医薬品のセイブル[®] OD 錠 50 mg およびセイブル[®] OD 錠 75 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、沢井製薬株式会社が開発した。

1) 医療法人相生会 墨田病院

2) 医療法人相生会 にしくまもと病院

3) 沢井製薬株式会社 開発部

4) 東京慈恵会医科大学 臨床検査医学 消化器・肝臓内科／慈恵第三病院 中央検査部

*：治験責任医師 **：医学専門家

表1 治験薬

		名称	製造販売元	剤形	成分・組成
50 mg	試験製剤	ミグリトール OD錠 50 mg 「サワイ」	沢井製薬株式会社	割線入り素錠 (口腔内崩壊錠)	1錠中ミグリトール 50 mg を含有
	標準製剤	セイブル® OD錠 50 mg	株式会社 三和化学研究所	素錠	
75 mg	試験製剤	ミグリトール OD錠 75 mg 「サワイ」	沢井製薬株式会社	割線入り素錠 (口腔内崩壊錠)	1錠中ミグリトール 75 mg を含有
	標準製剤	セイブル® OD錠 75 mg	株式会社 三和化学研究所	素錠	

表2 治験デザイン

	被験者数	第I期		休薬期間	第II期
		無投与日	治験薬投与日		
50 mg	10	蔗糖負荷	セイブル® OD錠 50 mg 1錠 + 蔗糖負荷	7日間以上	ミグリトール OD錠 50 mg 「サワイ」 1錠 + 蔗糖負荷
	10		ミグリトール OD錠 50 mg 「サワイ」 1錠 + 蔗糖負荷		セイブル® OD錠 50 mg 1錠 + 蔗糖負荷
75 mg	10	蔗糖負荷	セイブル® OD錠 75 mg 1錠 + 蔗糖負荷	7日間以上	ミグリトール OD錠 75 mg 「サワイ」 1錠 + 蔗糖負荷
	10		ミグリトール OD錠 75 mg 「サワイ」 1錠 + 蔗糖負荷		セイブル® OD錠 75 mg 1錠 + 蔗糖負荷

ミグリトール OD錠 50 mg 「サワイ」とセイブル® OD錠 50 mg, ならびにミグリトール OD錠 75 mg 「サワイ」とセイブル® OD錠 75 mg の治療学的同等性を検証するため, 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」¹⁾に従って, 生物学的同等性試験を実施した。本剤は口腔内崩壊錠のため, 「水なしで服用する試験」(以下, 水なし試験)と「水で服用する試験」(以下, 水あり試験)を行った。

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, 50 mg・水なし試験を2015年11月に, 50 mg・水あり試験を2015年11月から同年12月に医療法人相生会 墨田病院で実施した。また, 75 mg・水なし試験と75 mg・水あり試験を2015年11月から同年12月に医療法人相生会にしくまもと病院で実施した。

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格と判断した者を被験者として選択した。本治験では蔗糖負荷を行うため, 事前検診で空腹時血糖, HbA1cのほか, 糖負荷後2時間血糖値が正常範囲から外れる者を除外した。なお, 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, 各試験で被験者20名を1群10名の2群に無作為に割り付けた。投与量は1錠とし, 休薬期間は7日間以上とした(表2)。

表3 治験スケジュール表(1) 第I期

試験日	時刻	蔗糖負荷後の時間 (hr)	治験薬投与	蔗糖負荷	測定用採血 血糖中グルコース濃度	測定用採血 血漿中ミグリオール濃度	自覚症状・他覚所見	医師の診察	血圧・脈拍数・体温	12誘導心電図	臨床検査	食事	
入院日 (入院1日目)	15:00		入 院										
	19:00	—										○	
投与日 (入院2日目)	6:00	—			○		↑	○	○				
	9:00	0		○									
	9:15	0.25			○								
	9:30	0.5			○								
	9:45	0.75			○								
	10:00	1			○								
	10:15	1.25			○								
	10:30	1.5			○								
	11:00	2			○								
	12:00	3			○								
	13:00	4										○	○
	19:00	10											○
	投与日 (入院3日目)	6:00	—			○		○		○	○	○	
8:50		—	○										
9:00		0		○									
9:15		0.25			○								
9:30		0.5			○								
9:45		0.75			○								
10:00		1			○	○							
10:15		1.25			○								
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4日目)	9:00	24						○	○	○	○		
	—		退 院										

表3 治験スケジュール表(2) 第II期

試験日	時刻	蔗糖負荷後の時間 (hr)	治験薬投与	蔗糖負荷	測定用採血 血漿中グルコース濃度	測定用採血 血漿中ミグリトール濃度	自覚症状・他覚所見	医師の診察	血圧・脈拍数・体温	12誘導心電図	臨床検査	食事	
入院日 (入院1日目)	15:00										○		
	19:00											○	
投与日 (入院2日目)	6:00				○	○	↑ ↓	○	○	○			
	8:50		○										
	9:00	0		○									
	9:15	0.25			○								
	9:30	0.5			○								
	9:45	0.75			○								
	10:00	1			○	○							
	10:15	1.25			○								
	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						○	○	○	○		
	—												

まず第I期の治験薬投与前日を「無投与日」とし、10時間以上の絶食下で蔗糖負荷を行った。蔗糖75g相当の単シロップを混和した水180 mLを服用させ、その後すぐに水20 mLでカップをすすぎ服用させた。

各期の治験薬投与日には、10時間以上の絶食下、水なし試験では治験薬1錠を水なしで唾液とともに、水あり試験では治験薬1錠を水150 mLとともに服用させた。治験薬服用10分後に蔗糖負荷を行った。蔗糖負荷の方法は無投与日と同一とした。各期の蔗糖負荷前1時間と蔗糖負荷後2時間は絶食とし、蔗糖負荷後4時間は絶食とした。

4. 被験者の管理

第I期の治験薬投与2日前（無投与前日）から治験薬投与後24時間の諸検査終了時まで、ならびに、第II期治験薬投与前日から治験薬投与後24時間の諸検査終了時まで、被験者を実施医療機関に入院させ管理した。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)に従い、各観察検査(表4)を実施した。治験期間中に発現した自覚症

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	血圧, 脈拍数, 体温, 12誘導心電図
血液学的検査	赤血球数, 白血球数, 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, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, AST, ALT, ALP, LD, γ -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, HbA1c*
尿検査	糖, 蛋白, ウロビリノーゲン, 比重, pH, ケトン体, ビリルビン, 潜血
免疫学的検査*	HBs抗原, 梅毒TP抗体, RPR法, 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, パルビツール酸類, 三環系抗うつ剤
糖負荷試験*	トレーラン®G液 75gによるOGTT

* : 事前検診のみで実施した

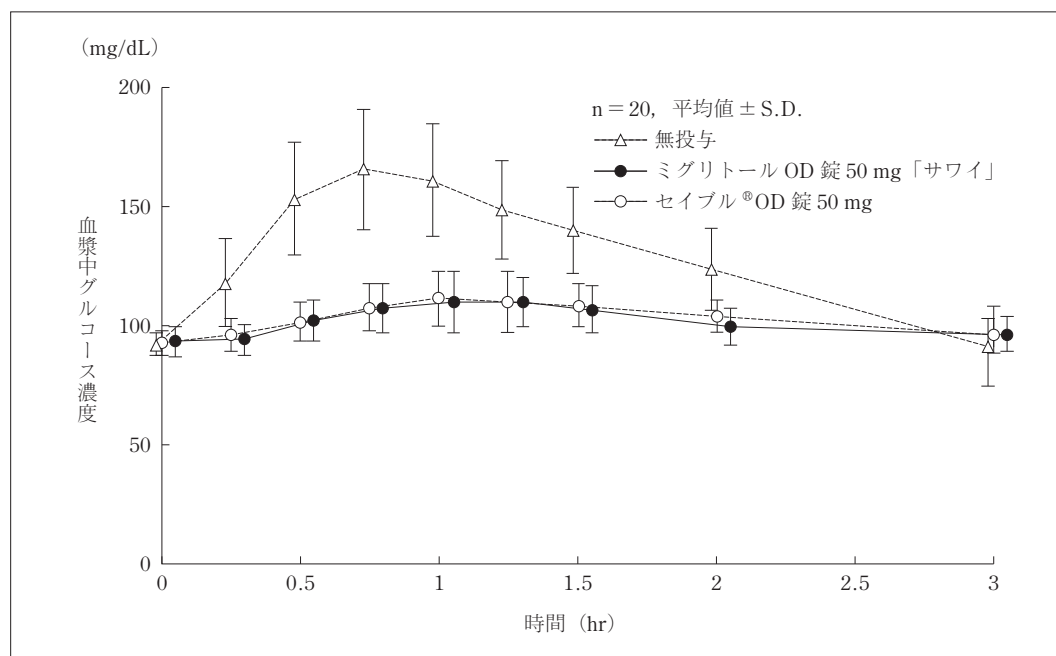


図1 50 mg・水なし投与時の平均血漿中グルコース濃度

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. 血漿中濃度の測定

無投与日と各期投与日の蔗糖負荷前、蔗糖負荷後0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 2, 3時間(合計9時点)の血漿中グルコース濃度を比色法(ムタロターゼ法)で測定した。

また、各期の治験薬投与前、治験薬投与後1.17, 2.17, 3.17, 4.17, 6.17, 8.17, 12.17時間(蔗糖負荷後1, 2, 3, 4, 6, 8, 12時間)(合計8時点)の血漿中ミグリトール濃度をLC/MS法で測定した。

7. 統計解析

グルコースの統計解析に際しては、試験製剤投与時と標準製剤投与時の血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC_t)および最高血漿中濃度(C_{max})について、Dunnett多重比較検定を用いて無投与時のAUC_tおよびC_{max}と比較し、治験デザインの妥当性を評価した。治験薬投与時と無投与時の間に有意差が認められたとき、すなわち治験薬の血糖上昇抑制効果が確認できたとき、本治験のデザインは妥当であると判断することとした。

次に、製剤ごとに算出した Δ AUC_tおよび Δ

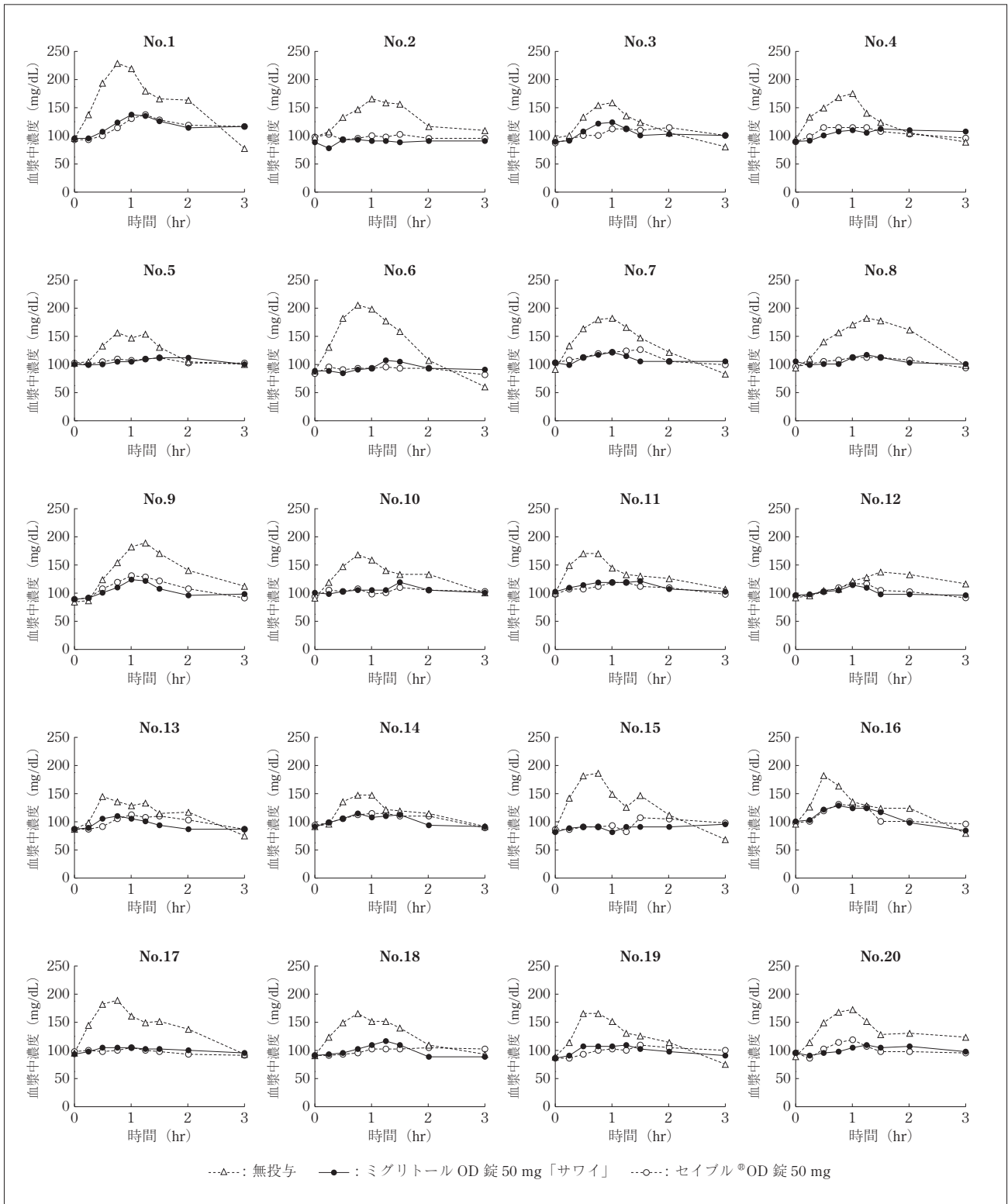


図2 50 mg・水なし投与時の各被験者における血漿中グルコース濃度

表5 50 mg・水なし投与時の動態パラメータ (グルコース) (n=20, 平均値±S.D.)

	AUC _t (mg・hr/dL)	Cmax (mg/dL)	tmax (hr)	ΔAUC _t (mg・hr/dL)	ΔCmax (mg/dL)
無投与	389.2 ± 33.2	173.6 ± 21.4	0.85 ± 0.27		
ミグリトール OD錠 50 mg 「サワイ」	306.2 ± 20.6	114.3 ± 10.5	1.21 ± 0.50	83.0 ± 31.0	65.7 ± 21.5
Dunnett の多重比較*	p = 0.0000***	p = 0.0000***	—	—	—
セイブル® OD錠 50 mg	310.4 ± 18.0	114.5 ± 10.5	1.26 ± 0.36	78.8 ± 32.5	66.5 ± 21.9
Dunnett の多重比較*	p = 0.0000***	p = 0.0000***	—	—	—

*対照：無投与 *** : p < 0.001

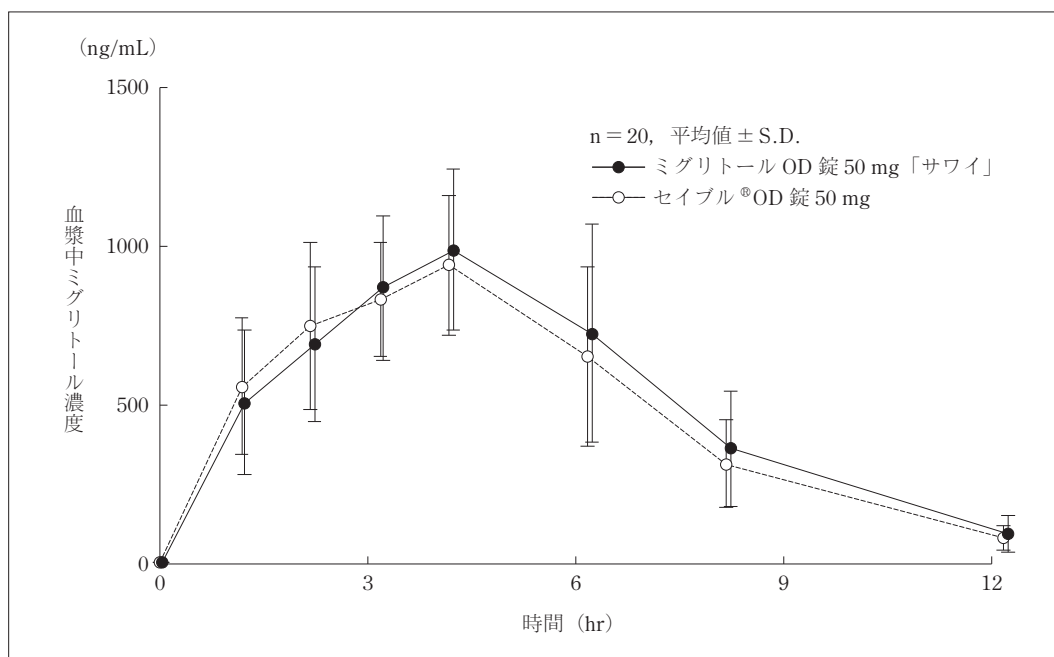


図3 50 mg・水なし投与時の平均血漿中ミグリトール濃度

Cmax の対数値について分散分析を行い、試験製剤投与時と標準製剤投与時の平均値の差の90%信頼区間を求めた。なお、 ΔAUC_t は治験薬投与時と無投与時の AUC_t の差、 ΔC_{max} は治験薬投与時と無投与時の血漿中グルコース濃度を差し引いた値の最大値とした。

ミグリトールについては、試験製剤投与時と標準製剤投与時の AUC_t および C_{max} 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 k_{el} の対数値、ならびに t_{max} 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 および EXSUS [株式会社 CAC エクシケア (現 株式会社 CAC 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」に従い、試験製剤と標準製剤の生物学的同等性を評価した。

グルコースについては、試験製剤と標準製剤の ΔAUC_t および ΔC_{max} の対数値の平均値の差の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。

ミグリトールについては、試験製剤と標準製剤の AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の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。

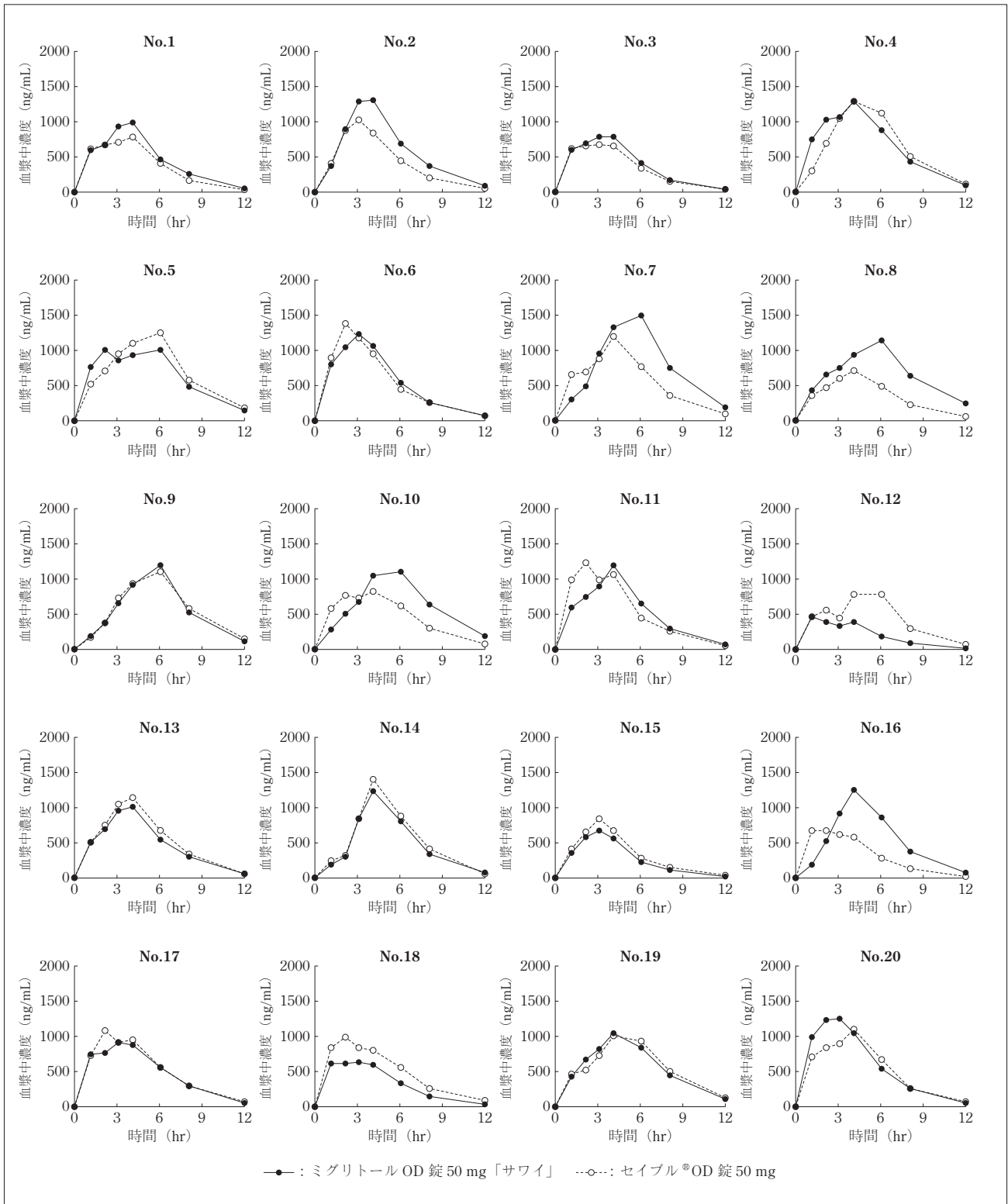


図4 50 mg・水なし投与時の各被験者における血漿中ミグリトール濃度

表6 50 mg・水なし投与時の薬物動態パラメータ (ミグリトール) (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 _∞ (%)
ミグリトール OD 錠 50 mg 「サワイ」	6309.3 ± 1677.4	6587.8 ± 1835.8	1059.3 ± 260.0	4.22 ± 1.36	0.355 ± 0.040	1.98 ± 0.25	4.82 ± 0.63	96.1 ± 2.3
セイブル [®] OD 錠 50 mg	5990.3 ± 1294.0	6210.6 ± 1391.0	1026.0 ± 231.0	3.72 ± 1.19	0.360 ± 0.031	1.94 ± 0.16	4.68 ± 0.56	96.6 ± 1.3
分散分析結果*	—	p = 0.5549	—	p = 0.0856	p = 0.5876	—	p = 0.3086	—

*: p < 0.05 で有意差あり

表7 50 mg・水なし投与時の生物学的同等性解析

	グルコース		ミグリトール	
	ΔAUC _t	ΔCmax	AUC _t	Cmax
対数値の平均値の差の 90%信頼区間*	log(1.02) ~ log(1.12)	log(0.93) ~ log(1.05)	log(0.93) ~ log(1.15)	log(0.92) ~ log(1.14)
対数値の平均値の差	log(1.07)	log(0.99)	log(1.03)	log(1.02)

*: 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

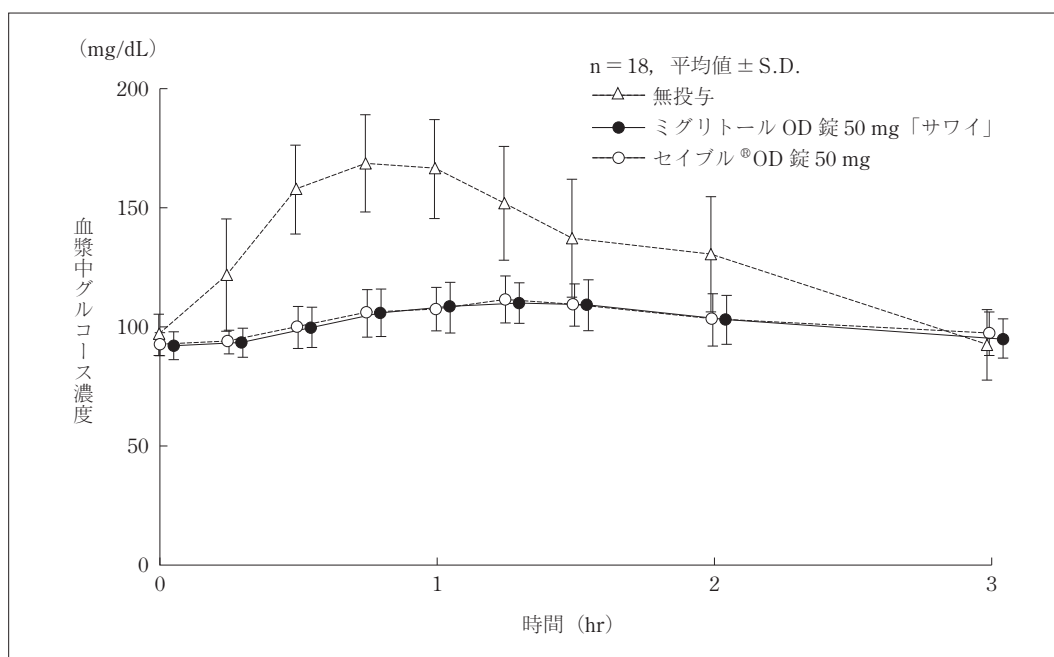


図5 50 mg・水あり投与時の平均血漿中グルコース濃度

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, 心電図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(関連なし, おそらく関連なし, 関連があるかもしれない, 関連あり)を判定することとした。

II. ミグリトール OD 錠 50 mg 「サワイ」の試験結果

1. 水なし試験

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20例の年齢は21～44歳

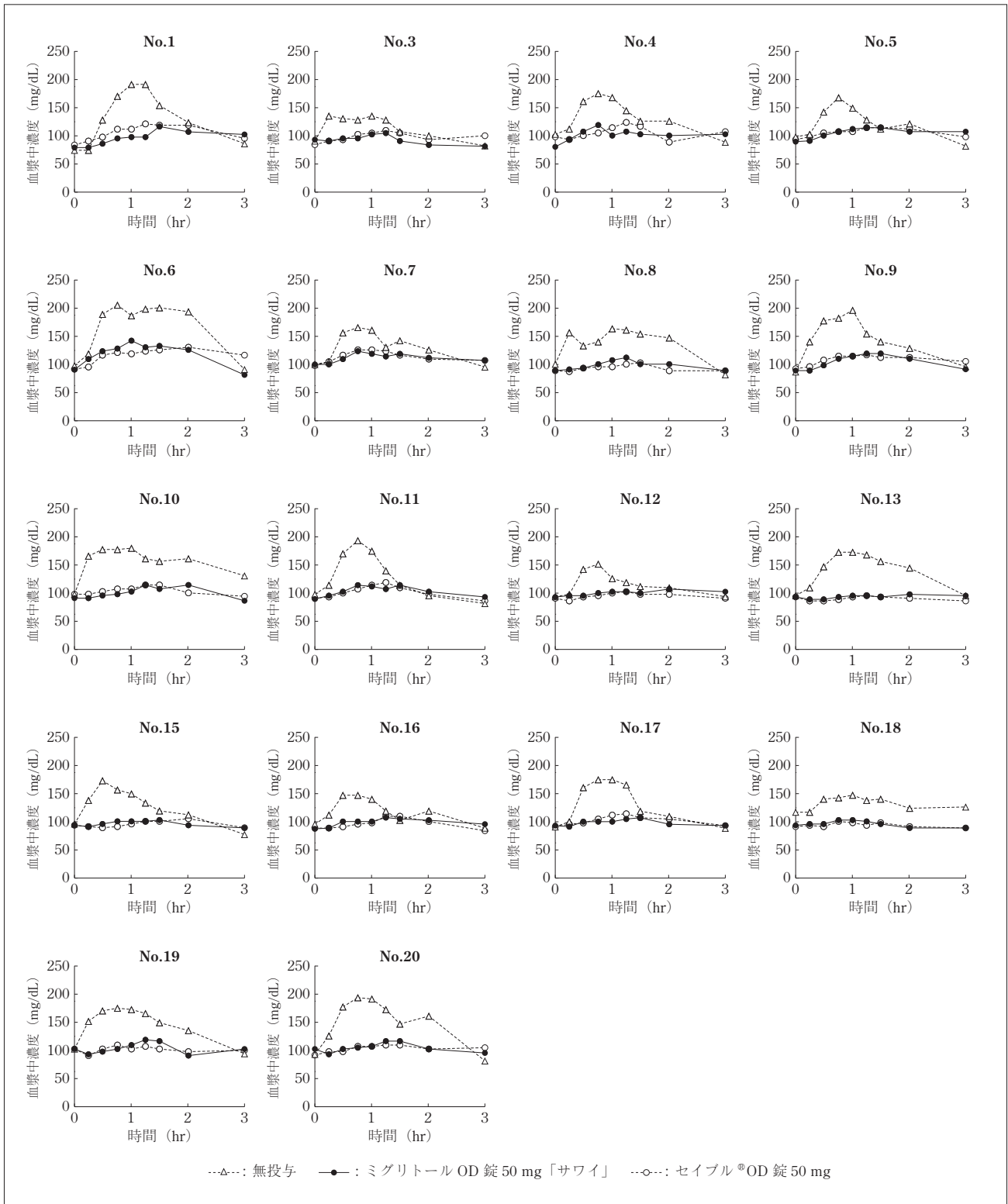


図6 50 mg・水あり投与時の各被験者における血漿中グルコース濃度

表8 50 mg・水あり投与時の動態パラメータ (グルコース) (n = 18, 平均値 ± S.D.)

	AUC _t (mg・hr/dL)	Cmax (mg/dL)	tmax (hr)	ΔAUC _t (mg・hr/dL)	ΔCmax (mg/dL)
無投与	396.9 ± 44.9	172.7 ± 18.8	0.79 ± 0.23		
ミグリトール OD 錠 50 mg 「サワイ」	304.8 ± 19.6	113.3 ± 9.8	1.26 ± 0.38	92.1 ± 39.2	68.3 ± 15.6
Dunnett の多重比較*	p = 0.0000***	p = 0.0000***	—	—	—
セイブル® OD 錠 50 mg	306.1 ± 22.7	112.5 ± 9.6	1.28 ± 0.34	90.8 ± 41.0	69.0 ± 14.5
Dunnett の多重比較*	p = 0.0000***	p = 0.0000***	—	—	—

*対照：無投与 *** : p < 0.001

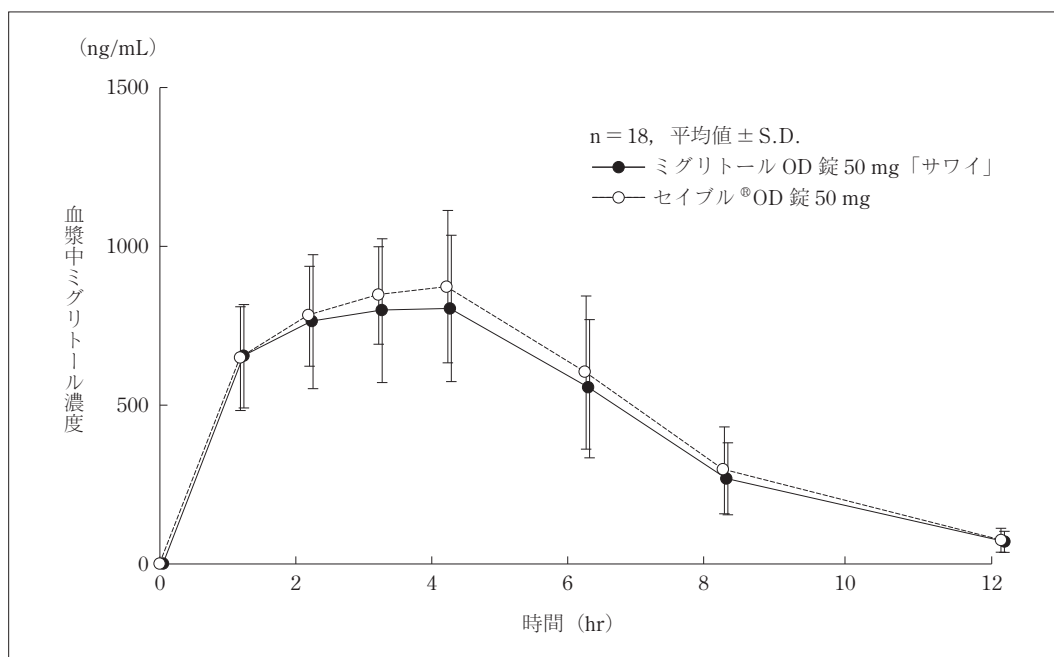


図7 50 mg・水あり投与時の平均血漿中ミグリトール濃度

(平均 28.3 歳), 体重は 52.5 ~ 79.0 kg (平均 65.5 kg), BMI は 18.5 ~ 24.9 (平均 21.8) であった。

2) 血漿中濃度

平均血漿中グルコース濃度推移を図 1, 各被験者の血漿中グルコース濃度推移を図 2, 動態パラメータおよび Dunnett 多重比較の結果を表 5 に示した。治験薬の投与により, 血漿中グルコース濃度の上昇が抑制されていることが認められた。

平均血漿中ミグリトール濃度推移を図 3, 各被験者の血漿中ミグリトール濃度推移を図 4, 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 に示した。血漿中ミグリト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

血漿中グルコース濃度より求めた ΔAUC_t および ΔCmax の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は, log(1.02) ~ log(1.12) および log(0.93) ~ log(1.05) であり, いずれも log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内であった。

血漿中ミグリトール濃度より求めた AUC_t および Cmax の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は, log(0.93) ~ log(1.15) および log(0.92) ~ 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, 水なしの条件下で, ミグリトール OD 錠 50 mg 「サワイ」とセイブル® OD 錠 50 mg は生物学的に同等であると判定された (表 7)。

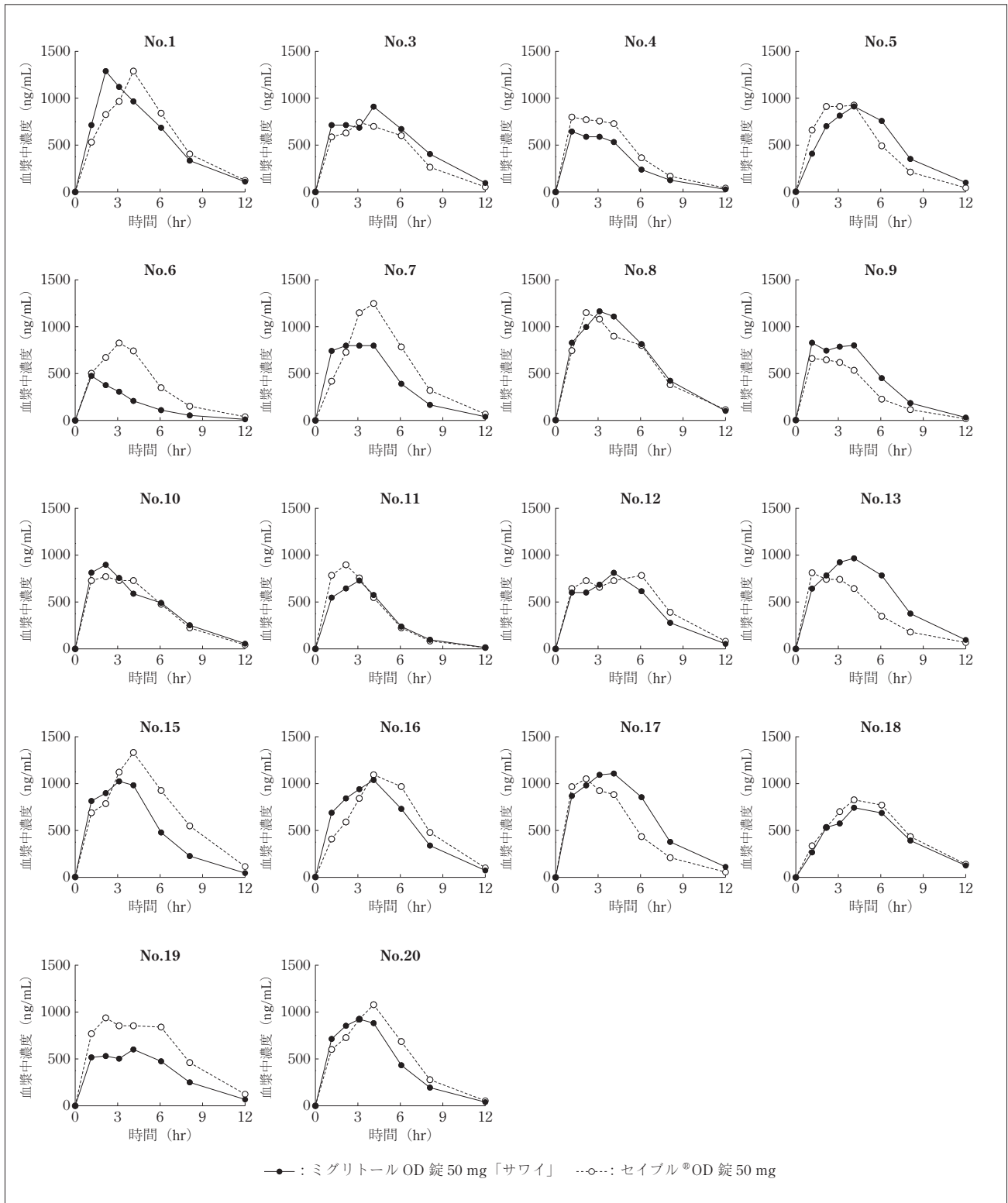


図8 50 mg・水あり投与時の各被験者における血漿中ミグリトール濃度

表9 50 mg・水あり投与時の薬物動態パラメータ (ミグリトール) (n = 18, 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 _∞ (%)
ミグリトール OD錠 50 mg 「サワイ」	5531.7 ± 1521.9	5733.2 ± 1597.6	881.4 ± 204.1	3.11 ± 1.16	0.352 ± 0.034	1.98 ± 0.20	4.46 ± 0.50	96.6 ± 1.5
セイブル [®] OD錠 50 mg	5884.4 ± 1307.3	6100.5 ± 1400.9	955.3 ± 201.1	3.11 ± 1.39	0.359 ± 0.041	1.96 ± 0.24	4.53 ± 0.54	96.6 ± 1.7
分散分析結果*	—	p = 0.2806	—	p = 1.0000	p = 0.4448	—	p = 0.6579	—

* : p < 0.05 で有意差あり

表10 50 mg・水あり投与時の生物学的同等性解析

	グルコース		ミグリトール	
	ΔAUC _t	ΔCmax	AUC _t	Cmax
対数値の平均値の差の 90%信頼区間*	log(0.95) ~ log(1.10)	log(0.95) ~ log(1.02)	log(0.81) ~ log(1.05)	log(0.83) ~ log(1.01)
対数値の平均値の差	log(1.02)	log(0.99)	log(0.92)	log(0.92)

* : 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11 50 mg 投与時の有害事象

投与薬剤	有害事象	件数	
		水なし	水あり
ミグリトール OD錠 50 mg 「サワイ」	腹部膨満	1	1
	下痢	3	1
	放屁	1	1
セイブル [®] OD錠 50 mg	腹部膨満	8	2
	下痢	3	2
	放屁	3	0
	腹痛	0	1
合計		19	8

4) 安全性

被験者 11 例に 19 件の有害事象が認められ、その内訳は、腹部膨満 (8 例 9 件)、下痢 (5 例 6 件)、放屁 (4 例 4 件) であった (表 11)。いずれも治験薬との関連性は否定されなかったが、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。

2. 水あり試験

1) 対象被験者

治験を終了した 18 例を薬物動態の評価対象とし、自己都合により脱落した 2 例を含めた 20 例を安全性の評価対象とした。脱落例を含めた被験者 20 例の年齢は 20 ~ 44 歳 (平均 29.2 歳)、体重は

52.5 ~ 78.6 kg (平均 63.8 kg)、BMI は 19.3 ~ 24.0 (平均 21.7) であった。

2) 血漿中濃度

平均血漿中グルコース濃度推移を図 5、各被験者の血漿中グルコース濃度推移を図 6、動態パラメータおよび Dunnett 多重比較の結果を表 8 に示した。治験薬の投与により、血漿中グルコース濃度の上昇が抑制されていることが認められた。

平均血漿中ミグリトール濃度推移を図 7、各被験者の血漿中ミグリトール濃度推移を図 8、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 に示した。血漿中ミグリト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

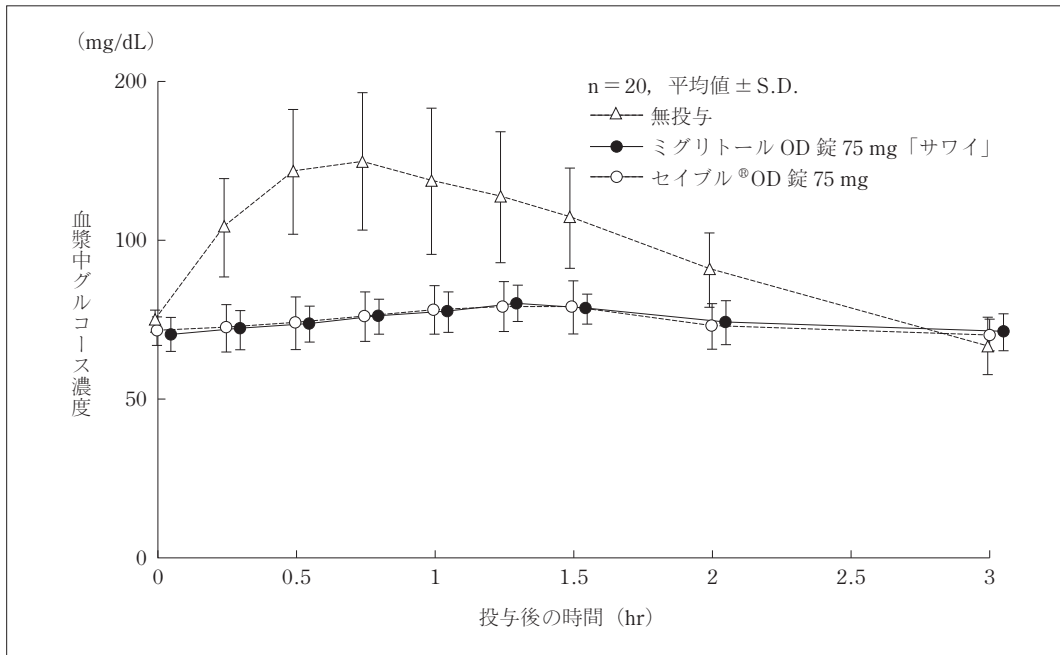


図9 75 mg・水なし投与時の平均血漿中グルコース濃度

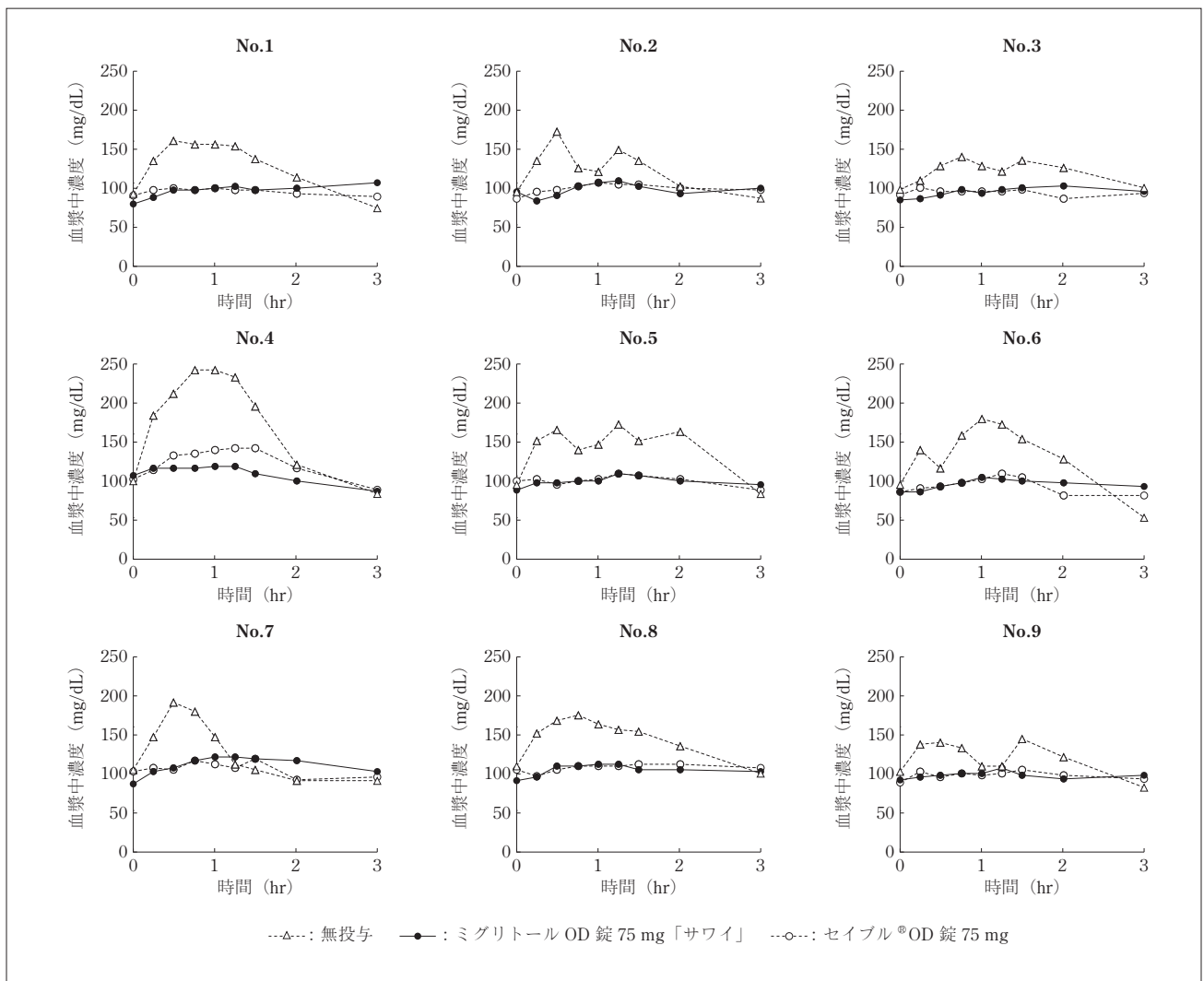


図10 75 mg・水なし投与時の各被験者における血漿中グルコース濃度 (1)

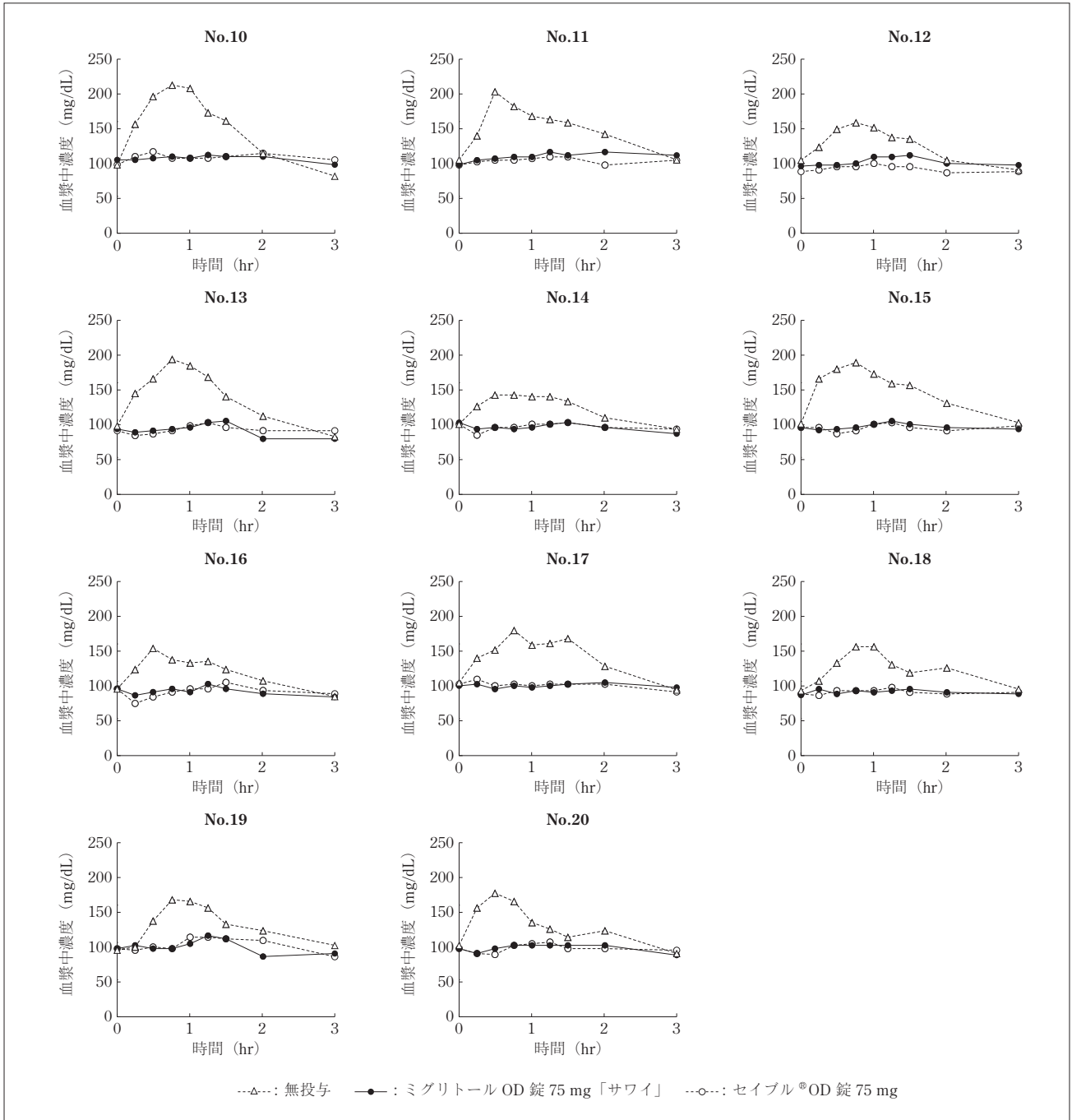


図 10 75 mg・水なし投与時の各被験者における血漿中グルコース濃度 (2)

および t_{max} に有意差は認められなかった。

3) 生物学的同等性

血漿中グルコース濃度より求めた ΔAUC_t および ΔC_{max} の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、 $\log(0.95) \sim \log(1.10)$ および $\log(0.95) \sim \log(1.02)$ であり、いずれも $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。

血漿中ミグリトール濃度より求めた AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、

$\log(0.81) \sim \log(1.05)$ および $\log(0.83) \sim \log(1.01)$ 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、水ありの条件下で、ミグリトール OD 錠 50 mg 「サワイ」とセイブル®OD 錠 50 mg は生物学的に同等であると判定された (表 10)。

4) 安全性

被験者 5 例に 8 件の有害事象が認められ、その内訳は、腹部膨満 (3 例 3 件), 下痢 (3 例 3 件),

表 12 75 mg・水なし投与時の動態パラメータ (グルコース) (n = 20, 平均値 ± S.D.)

	AUC _t (mg・hr/dL)	Cmax (mg/dL)	tmax (hr)	ΔAUC _t (mg・hr/dL)	ΔCmax (mg/dL)
無投与	395.6 ± 39.5	175.5 ± 25.6	0.76 ± 0.26		
ミグリトール OD 錠 75 mg 「サワイ」	299.0 ± 18.9	108.4 ± 6.5	1.40 ± 0.48	96.6 ± 34.9	75.4 ± 20.7
Dunnett の多重比較*	p = 0.0000***	p = 0.0000***	—	—	—
セイブル® OD 錠 75 mg	297.9 ± 23.0	108.5 ± 10.1	1.10 ± 0.41	97.7 ± 28.1	75.4 ± 19.9
Dunnett の多重比較*	p = 0.0000***	p = 0.0000***	—	—	—

*対照：無投与 *** : p < 0.001

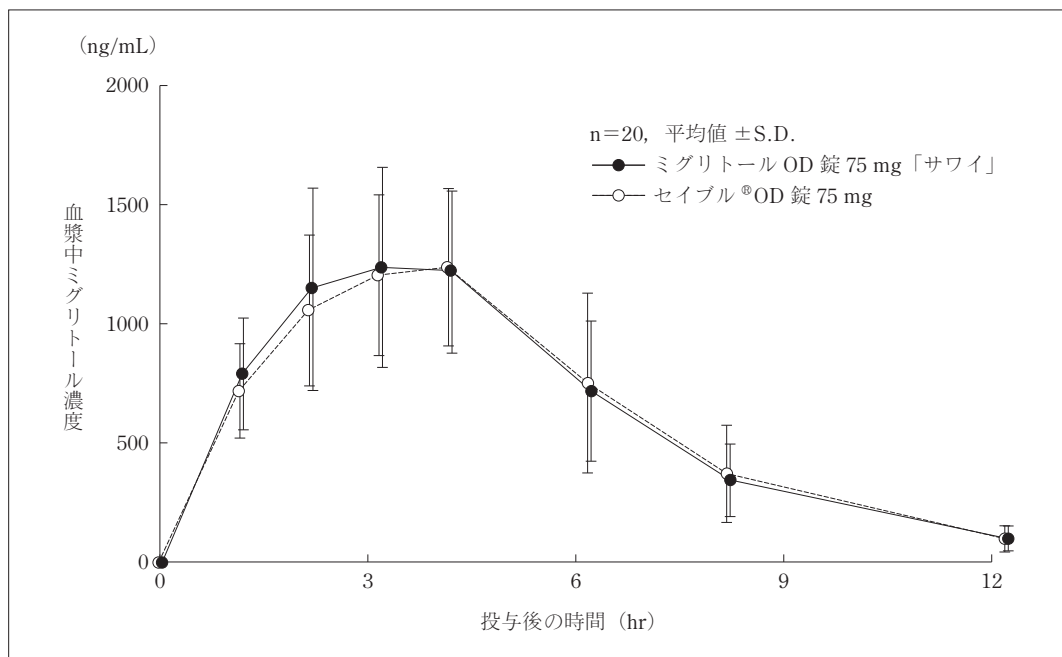


図 11 75 mg・水なし投与時の平均血漿中ミグリトール濃度

放屁 (1例1件), 腹痛 (1例1件) であった (表 11)。いずれも治験薬との関連性は否定されなかったが, 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, ミグリトール OD 錠 50 mg 「サワイ」とセイブル® OD 錠 50 mg は生物学的に同等であることが確認された。

III. ミグリトール OD 錠 75 mg 「サワイ」の試験結果

1. 水なし試験

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 20 例の年齢は 20 ~ 44 歳 (平均 26.3 歳), 体重は 50.0 ~ 73.9 kg (平均 61.9 kg), BMI は 18.5 ~ 24.9 (平均 21.0) であった。

2) 血漿中濃度

平均血漿中グルコース濃度推移を図 9, 各被験者の血漿中グルコース濃度推移を図 10, 動態パラメータおよび Dunnett 多重比較の結果を表 12 に示した。治験薬の投与により, 血漿中グルコース濃度の上昇が抑制されていることが認められた。

平均血漿中ミグリトール濃度推移を図 11, 各被験者の血漿中ミグリトール濃度推移を図 12, 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 13 に示した。血漿中ミグリトール濃度は製剤間で類似した推移を示したが, 両製剤の kel に有

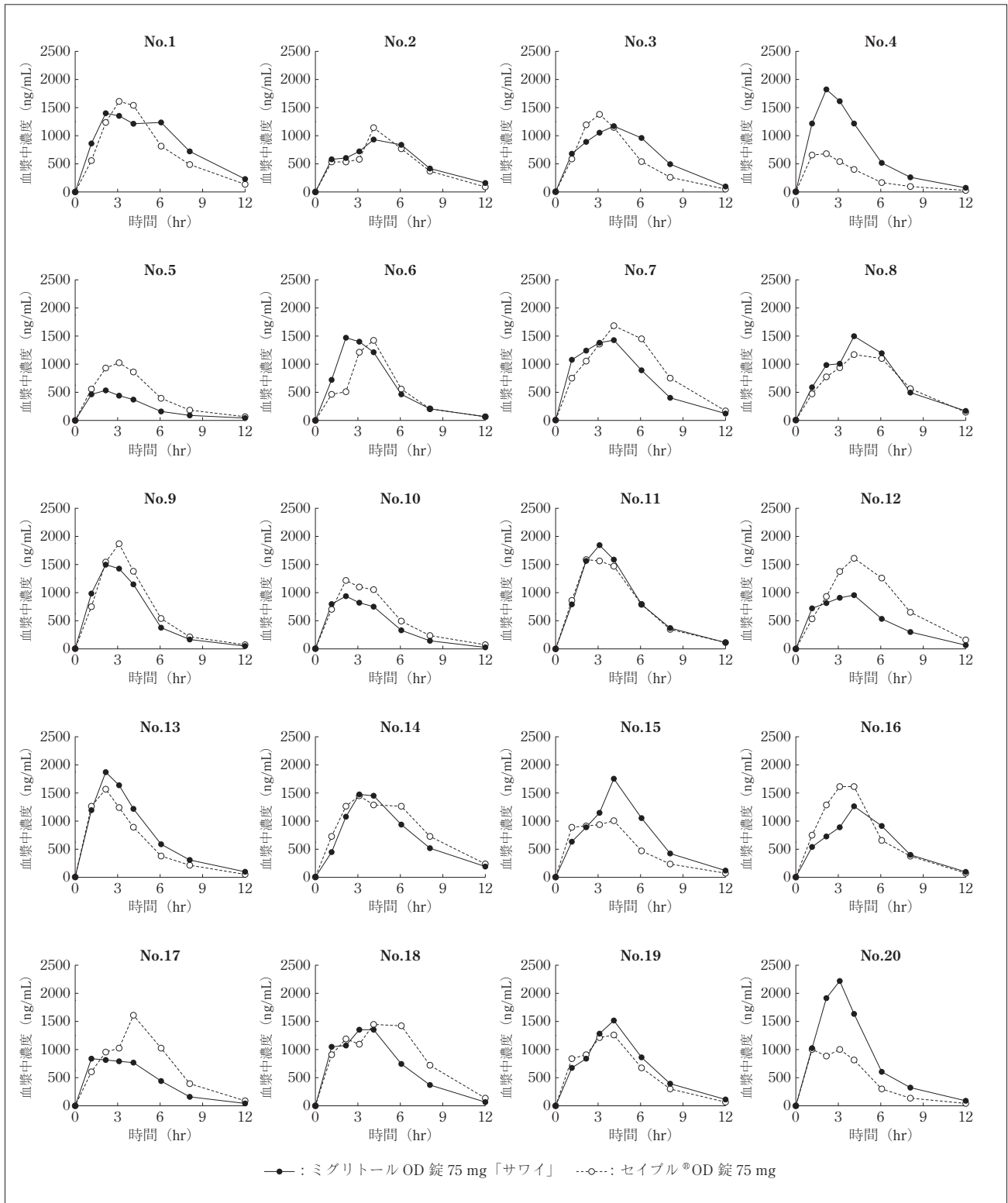


図 12 75 mg・水なし投与時の各被験者における血漿中ミグリトール濃度

表 13 75 mg・水なし投与時の薬物動態パラメータ (ミグリトール) (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 _∞ (%)
ミグリトール OD 錠 75 mg 「サワイ」	7740.8 ± 1941.0	8063.1 ± 2059.9	1384.1 ± 411.6	3.17 ± 1.03	0.330 ± 0.041	2.14 ± 0.28	4.45 ± 0.52	96.1 ± 1.9
セイブル [®] OD 錠 75 mg	7717.8 ± 2069.6	8016.7 ± 2211.5	1365.4 ± 293.2	3.42 ± 0.79	0.342 ± 0.037	2.05 ± 0.23	4.51 ± 0.56	96.5 ± 1.5
分散分析結果*	—	p = 0.9551	—	p = 0.2691	p = 0.0462	—	p = 0.6078	—

* : p < 0.05 で有意差あり

表 14 75 mg・水なし投与時の生物学的同等性解析

	グルコース		ミグリトール	
	ΔAUC _t	ΔCmax	AUC _t	Cmax
対数値の平均値の差の 90%信頼区間*	log(0.88) ~ log(1.04)	log(0.98) ~ log(1.02)	log(0.86) ~ log(1.17)	log(0.84) ~ log(1.17)
対数値の平均値の差	log(0.96)	log(1.00)	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

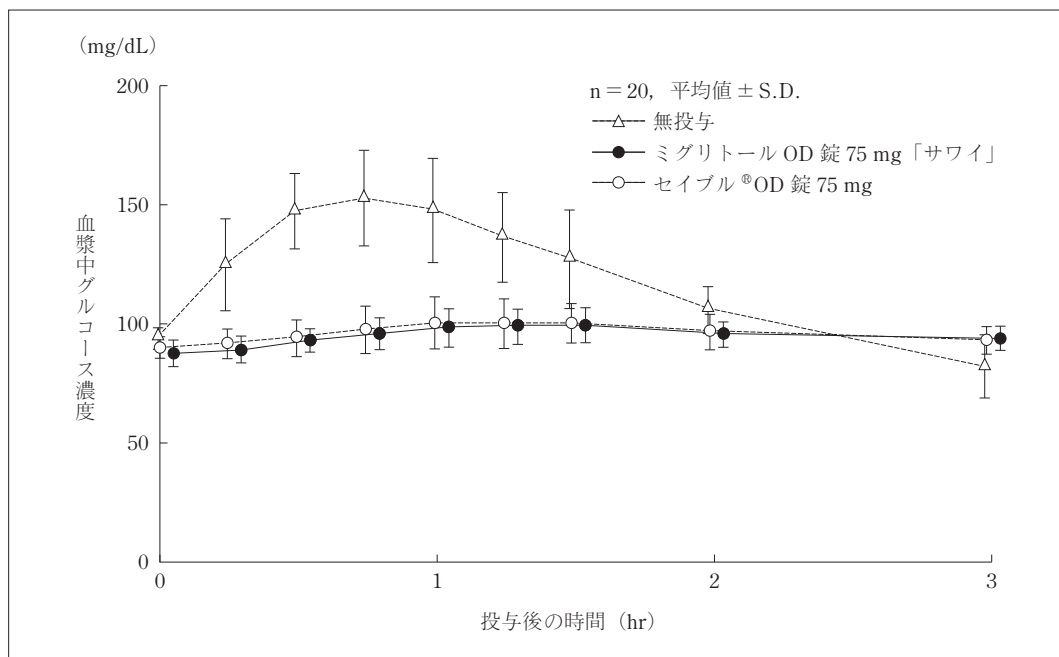


図 13 75 mg・水あり投与時の平均血漿中グルコース濃度

意差が認められた。その他のパラメータでは製剤間に有意差は認められなかった。

3) 生物学的同等性

血漿中グルコース濃度より求めた ΔAUC_t および ΔCmax の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、log(0.88) ~ log(1.04) および log(0.98) ~ log(1.02) であり、いずれも log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内

であった。

血漿中ミグリトール濃度より求めた AUC_t および Cmax の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、log(0.86) ~ log(1.17) および log(0.84) ~ log(1.17) 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、水なしの条件下で、ミグリトール

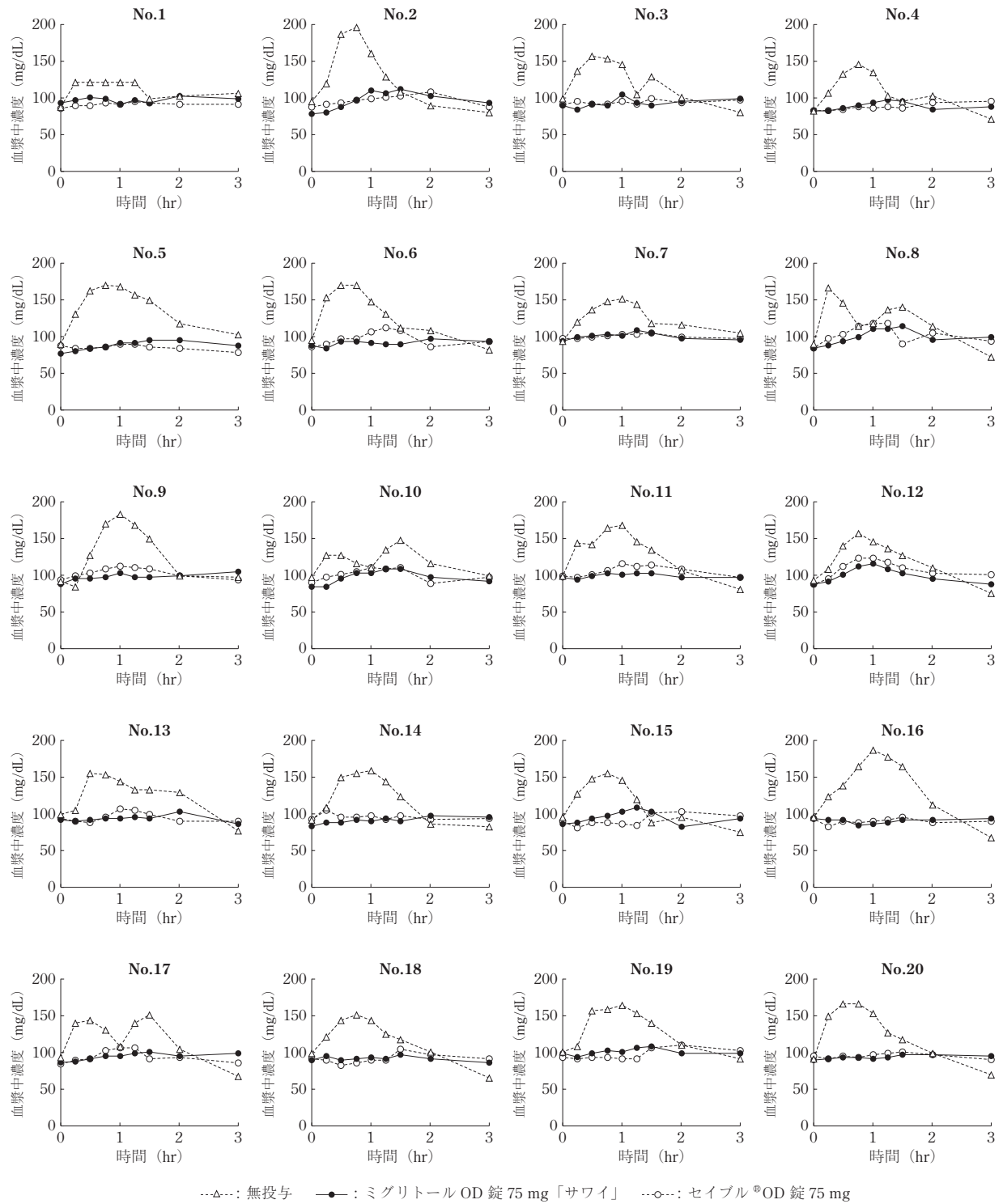


図14 75 mg・水あり投与時の各被験者における血漿中グルコース濃度

表 15 75 mg・水あり投与時の動態パラメータ (グルコース) (n = 20, 平均値 ± S.D.)

	AUC _t (mg・hr/dL)	Cmax (mg/dL)	tmax (hr)	ΔAUC _t (mg・hr/dL)	ΔCmax (mg/dL)
無投与	357.0 ± 21.4	160.9 ± 16.2	0.81 ± 0.33		
ミグリトール OD 錠 75 mg 「サワイ」	285.6 ± 11.4	103.3 ± 6.4	1.65 ± 0.55	71.4 ± 23.2	65.7 ± 17.9
Dunnett の多重比較*	p = 0.0000***	p = 0.0000***	—	—	—
セイブル® OD 錠 75 mg	288.7 ± 17.2	105.6 ± 8.3	1.38 ± 0.58	68.3 ± 26.7	64.6 ± 17.5
Dunnett の多重比較*	p = 0.0000***	p = 0.0000***	—	—	—

*対照：無投与 *** : p < 0.001

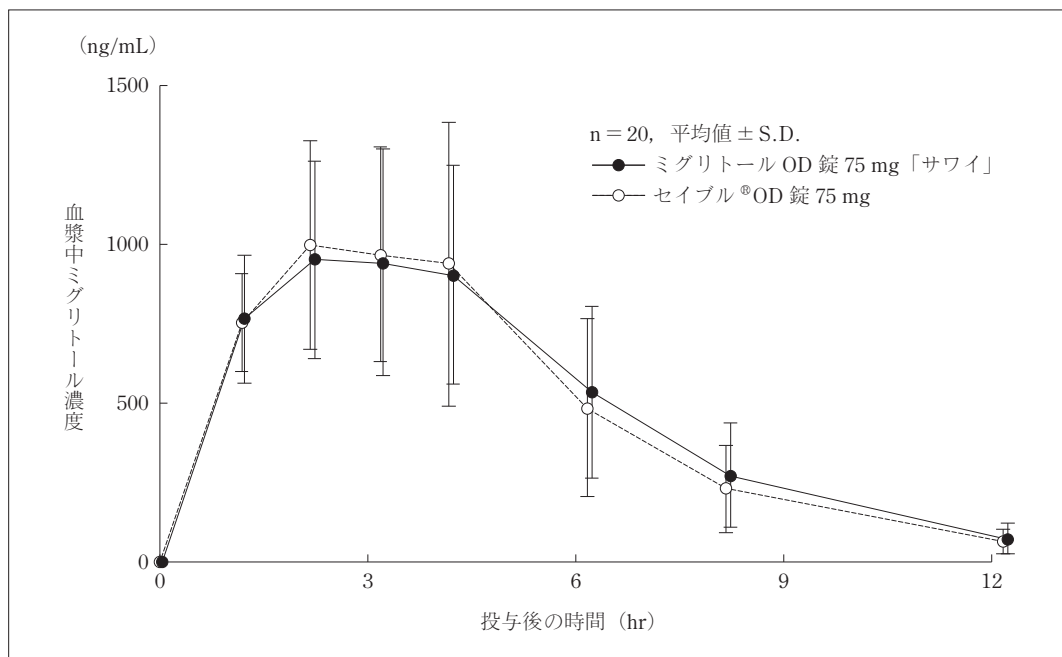


図 15 75 mg・水あり投与時の平均血漿中ミグリトール濃度

OD 錠 75 mg 「サワイ」とセイブル® OD 錠 75 mg は生物学的に同等であると判定された (表 14)。

4) 安全性

被験者 7 例に 13 件の有害事象が認められ、その内訳は、下痢 (7 例 9 件)、腹部膨満 (3 例 4 件) であった (表 18)。いずれも治験薬との関連性は否定されなかったが、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。

2. 水あり試験

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 20 例の年齢は 20 ~ 43 歳 (平均 23.6 歳)、体重は 53.3 ~ 73.4 kg (平均 60.6 kg)、BMI は 18.5 ~ 24.9 (平均 20.6) であった。

2) 血漿中濃度

平均血漿中グルコース濃度推移を図 13、各被験者の血漿中グルコース濃度推移を図 14、動態パラメータおよび Dunnett 多重比較の結果を表 15 に示した。治験薬の投与により、血漿中グルコース濃度の上昇が抑制されていることが認められた。

平均血漿中ミグリトール濃度推移を図 15、各被験者の血漿中ミグリトール濃度推移を図 16、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 16 に示した。血漿中ミグリト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。

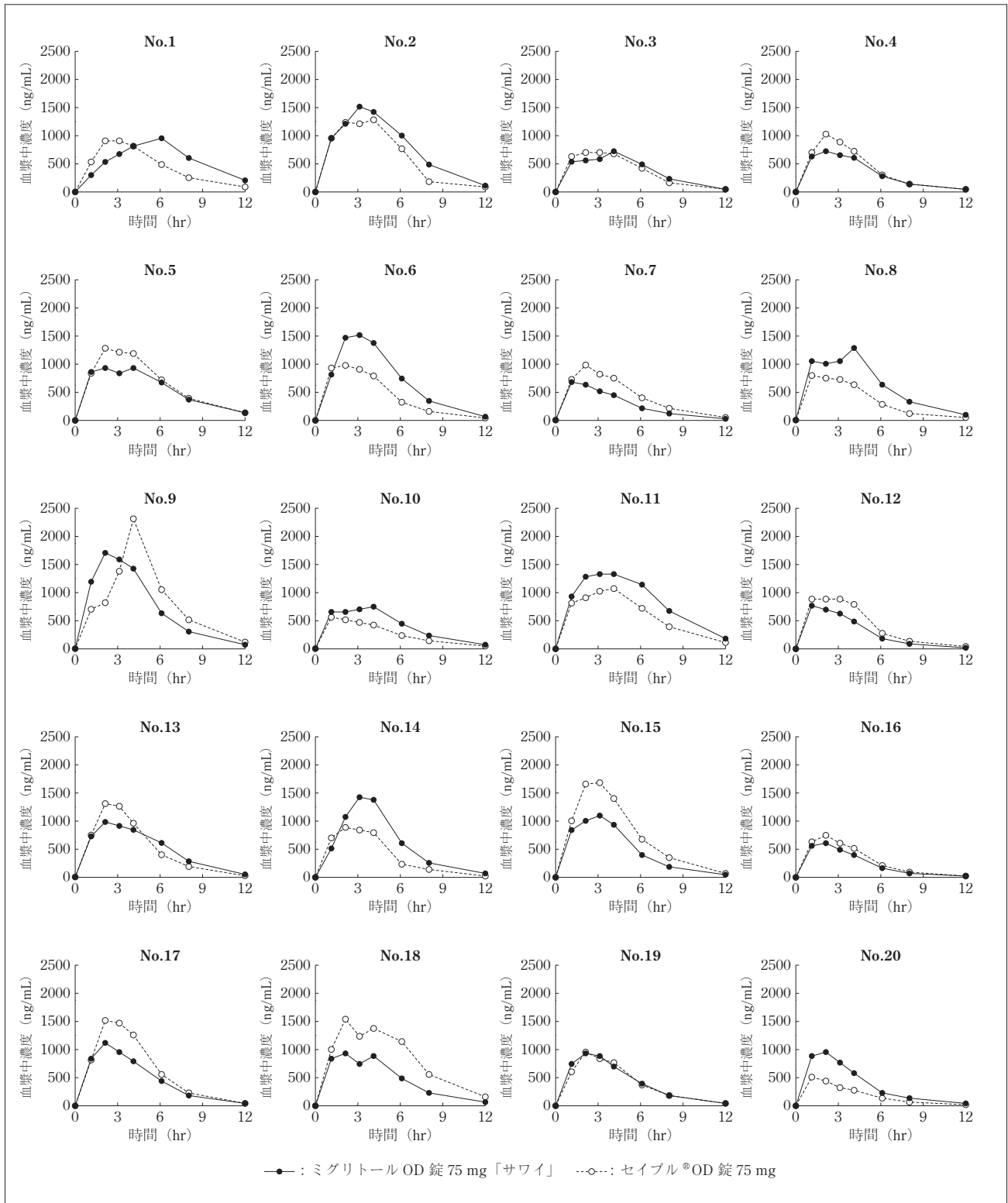


図 16 75 mg・水あり投与時の各被験者における血漿中ミグリトール濃度

表 16 75 mg・水あり投与時の薬物動態パラメータ (ミグリトール) (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 _∞ (%)
ミグリトール OD 錠 75 mg 「サワイ」	6124.7 ± 2110.7	6355.6 ± 2223.2	1047.8 ± 316.2	2.97 ± 1.24	0.337 ± 0.038	2.08 ± 0.24	4.28 ± 0.54	96.6 ± 1.9
セイブル [®] OD 錠 75 mg	5995.0 ± 2256.9	6189.4 ± 2356.2	1095.2 ± 430.0	2.37 ± 0.95	0.339 ± 0.036	2.07 ± 0.22	4.12 ± 0.38	97.0 ± 1.2
分散分析結果*	—	p = 0.6613	—	p = 0.0652	p = 0.6923	—	p = 0.1732	—

* : p < 0.05 で有意差あり

表 17 75 mg・水あり投与時の生物学的同等性解析

	グルコース		ミグリトール	
	ΔAUC _t	ΔCmax	AUC _t	Cmax
対数値の平均値の差の 90%信頼区間*	log(0.98) ~ log(1.15)	log(0.97) ~ log(1.07)	log(0.89) ~ log(1.20)	log(0.85) ~ log(1.13)
対数値の平均値の差	log(1.06)	log(1.02)	log(1.03)	log(0.98)

* : 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 18 75 mg 投与時の有害事象

投与薬剤	有害事象	件数	
		水なし	水あり
ミグリトール OD 錠 75 mg 「サワイ」	腹部膨満	3	2
	下痢	5	6
	AST 上昇	0	1
	ALT 上昇	0	1
セイブル [®] OD 錠 75 mg	腹部膨満	1	4
	下痢	4	5
合計		13	19

3) 生物学的同等性

血漿中グルコース濃度より求めた ΔAUC_t および ΔCmax の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は, log(0.98) ~ log(1.15) および log(0.97) ~ log(1.07) であり, いずれも log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内であった。

血漿中ミグリトール濃度より求めた AUC_t および Cmax の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は, log(0.89) ~ log(1.20) および log(0.85) ~ log(1.13) であり, いずれも log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内であった。

したがって水ありの条件下で, ミグリトール OD 錠 75 mg 「サワイ」とセイブル[®]OD 錠 75 mg は生

物学的に同等であると判定された (表 17)。

4) 安全性

被験者 9 例に 19 件の有害事象が認められ, その内訳は, 下痢 (9 例 11 件), 腹部膨満 (5 例 6 件), AST 上昇 (1 例 1 件), ALT 上昇 (1 例 1 件) であった (表 18)。いずれも治験薬との関連性は否定されなかったが, 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, ミグリトール OD 錠 75 mg 「サワイ」とセイブル[®]OD 錠 75 mg は生物学的に同等であることが確認された。

結 論

ジェネリック医薬品のミグリトール OD錠 50 mg「サワイ」およびミグリトール OD錠 75 mg「サワイ」について、先発医薬品であるセイブル® OD錠 50 mg およびセイブル® OD錠 75 mg 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。本剤は口腔内崩壊錠のため、水なし試験と水あり試験を行い、血漿中グルコース濃度と血漿中ミグリトール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。

50 mg 投与、75 mg 投与の各試験において、試験製剤投与時と標準製剤投与時のグルコースの ΔAUC_t と ΔC_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間を算出したところ、生物学的同等性の判定基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。また、ミグリトールの AUC_t と C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間も $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。75 mg・水なし試験の参考パラメータ kel において製剤間に有意差が認められたが、これは検出力 ($1-\beta > 0.9999$) が非常に高かったためにわずかな差が有意な差として検

出されたものであり、両製剤の有効性や安全性に差を生じさせるものではないと考えられた。このほか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、ミグリトール OD錠 50 mg「サワイ」とセイブル® OD錠 50 mg、ならびにミグリトール OD錠 75 mg「サワイ」とセイブル® OD錠 75 mg は生物学的に同等であると判定された。

本治験では、50 mg 投与の被験者40例中16例に27件、75 mg 投与の被験者40例中16例に32件の有害事象が認められたが、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、ミグリトール OD錠 50 mg「サワイ」とセイブル® OD錠 50 mg、ならびにミグリトール OD錠 75 mg「サワイ」とセイブル® OD錠 75 mg は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）〕