



ジルムロ[®]配合 OD 錠 HD 「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験

田中孝典^{1)*} / 灘井 亮²⁾ / 佐々木啓徳²⁾ / 大西明弘^{3)**}

● 要旨

ジェネリック医薬品のジルムロ[®]配合 OD 錠 HD 「サワイ」と先発医薬品であるザクラス[®]配合錠 HD 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。ジルムロ[®]配合 OD 錠 HD 「サワイ」は口腔内崩壊錠であるため、「水なしで服用する試験」と「水で服用する試験」を実施した。

治験薬投与後 48 時間までの血漿中アジルサルタン濃度および治験薬投与後 120 時間までの血漿中アムロジピン濃度を測定し、それぞれの有効成分の血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_t) と最高血漿中濃度 (C_{max}) を指標とし、両製剤のバイオアベイラビリティを比較した結果、いずれの試験においても両製剤の 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」¹⁾ の基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ 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、軽度で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。

したがって、ジルムロ[®]配合 OD 錠 HD 「サワイ」は、ザクラス[®]配合錠 HD と治療学的に同等であると考えられた。

また、ジルムロ[®]配合 OD 錠 HD 「サワイ」について服用感に関する調査および口腔内崩壊時間の測定を実施したところ、服薬アドヒアランスの観点において問題はないと考えられた。

キーワード: アジルサルタン, アムロジピン, 配合錠, 口腔内崩壊錠 (OD 錠), 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

アジルサルタンはアンジオテンシン II タイプ 1 (AT₁) 受容体に結合してアンジオテンシン II と拮

抗し、主にその強力な血管収縮作用を抑制することによって生ずる末梢血管抵抗の低下により降圧作用を示す。アムロジピンベシル酸塩はジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬として作用を示すが、作用の

表 1 治験薬

| 名称 | 製造販売元 | 剤形 | 成分・組成 |
|------------------------------------|------------|----------------------|--|
| ジルムロ [®] 配合 OD 錠 HD 「サワイ」 | 沢井製薬株式会社 | フィルムコーティング錠 (口腔内崩壊錠) | 1 錠中、アジルサルタン 20 mg およびアムロジピンベシル酸塩 6.93 mg (アムロジピンとして 5 mg) を含有 |
| ザクラス [®] 配合錠 HD | 武田薬品工業株式会社 | フィルムコーティング錠 | |

1) 医療法人相生会 にしくまもと病院 2) 沢井製薬株式会社 開発部 3) 東京慈恵会医科大学 臨床検査医学
*: 治験責任医師 **: 医学専門家

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)

表2 治験デザイン

| 試験 | 被験者数 | 第 I 期 | 休薬期間 | 第 II 期 |
|------------|------|-----------------------|-------|-----------------------|
| 水なしで服用する試験 | 16 | ザクラス®配合錠 HD | 14 日間 | ジルムロ®配合 OD 錠 HD 「サワイ」 |
| | 16 | ジルムロ®配合 OD 錠 HD 「サワイ」 | | ザクラス®配合錠 HD |
| 水で服用する試験 | 10 | ザクラス®配合錠 HD | 14 日間 | ジルムロ®配合 OD 錠 HD 「サワイ」 |
| | 10 | ジルムロ®配合 OD 錠 HD 「サワイ」 | | ザクラス®配合錠 HD |

発現が緩徐で持続的であるという特徴を有する。ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬は膜電位依存性 L 型カルシウムチャンネルに特異的に結合し、細胞内へのカルシウムの流入を減少させることにより、冠血管や末梢血管の平滑筋を弛緩させる。

ジルムロ®配合 OD 錠 HD 「サワイ」は、1 錠中にアジルサルタン 20 mg およびアムロジピンベシル酸塩 6.93 mg (アムロジピンとして 5 mg) 含有する口腔内崩壊錠で、先発医薬品であるザクラス®配合錠 HD (武田薬品工業株式会社) と有効成分および効能・効果が同一で、用法・用量が既承認の範囲にあるが、剤形の異なる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。

ジルムロ®配合 OD 錠 HD 「サワイ」とザクラス®配合錠 HD について、「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」²⁾ に従って、生物学的同等性試験を実施した。また、ジルムロ®配合 OD 錠 HD 「サワイ」は口腔内崩壊錠のため、「医薬品承認申請ガイドブック」³⁾ に従い、「水なしで服用する試験」と「水で服用する試験」を行った。「水なしで服用する試験」については、ジルムロ®配合 OD 錠 HD 「サワイ」について服用感に関する調査および口腔内崩壊時間の測定も行った。

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、博多クリニック 臨床試験審査委員会で承認を得た治験実施計画書を遵守して、「水なしで服用する試験」および「水で服用する試験」は 2019 年 8 月から同年 9 月に医療法人相生会 にしくまもと病院にて実施された。

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、「水なしで服用する試験」では被験者 32 名を 1 群 16 名の 2 群に、「水で服用する試験」では被験者 20 名を 1 群 10 名の 2 群に、それぞれ無作為に割り付けた。休薬期間は 14 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、治験薬 1 錠を投与した。「水なしで服用する試験」ではジルムロ®配合 OD 錠 HD 「サワイ」を水なしで唾液とともに、ザクラス®配合錠 HD を水 150 ml とともに服用させた。「水で服用する試験」では両製剤を水 150 ml とともに服用させた。なお、治験薬投与前 1 時間と投与後 2 時間は絶飲とし、投与後 4 時間は絶食とした。

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 120 時間 (退院日) の諸検査終了時までには、被験者を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。観察検査項目および検査時期

表3 治験スケジュール表 (全試験共通)

| 試験日 | 時刻 | 経過時間 (hr) | 治験薬投与 | 薬物動態用採血 | 濃度評価 血漿中アジルサルタン | 濃度評価 血漿中アムロジピン | 自覚症状・他覚所見 | 医師の診察 | 身体所見 | 血圧・脈拍数・体温 | 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) | 16:00 | | 入 院 | | | | | | | | | | | |
| | — | — | | | | | | | | | | ○ | | |
| | 19:00 | — | | | | | | | | | | | ○ | |
| 投与日 (入院2日目) | 7:00 | — | | ○ | ○ | ○ | | ○ | | ○ | ○ | | | |
| | 9:00 | 0 | ○ | | | | ↑ ↓ | | | | | | | |
| | 10:00 | 1 | | ○ | ○ | ○ | | | | | | | | |
| | 10:30 | 1.5 | | ○ | ○ | | | | | | | | | |
| | 11:00 | 2 | | ○ | ○ | ○ | | | | | | | | |
| | 11:30 | 2.5 | | ○ | ○ | | | | | | | | | |
| | 12:00 | 3 | | ○ | ○ | ○ | | | | | | | | |
| | 13:00 | 4 | | ○ | ○ | ○ | | | ○ | | ○ | | | ○ |
| | 14:00 | 5 | | ○ | | ○ | | | | | | | | |
| | 15:00 | 6 | | ○ | ○ | ○ | | | | | | ○ | | |
| | 16:00 | 7 | | ○ | | ○ | | | | | | | | |
| | 17:00 | 8 | | ○ | ○ | ○ | | | | | | | | |
| | 18:00 | 9 | | ○ | | ○ | | | | | | | | |
| | 19:00 | — | | | | | | | | | | | | ○ |
| | 21:00 | 12 | | ○ | ○ | ○ | | | | | | | | |
| 投与1日後 (入院3日目) | 9:00 | 24 | | ○ | ○ | ○ | | | ○ | | ○ | | | ○ |
| | 13:00 | — | | | | | | | | | | | ○ | |
| | 19:00 | — | | | | | | | | | | | ○ | |
| 投与2日後 (入院4日目) | 9:00 | 48 | | ○ | ○ | ○ | | ○ | | ○ | | | ○ | |
| | 13:00 | — | | | | | | | | | | | ○ | |
| | 19:00 | — | | | | | | | | | | | ○ | |
| 投与3日後 (入院5日目) | 9:00 | 72 | | ○ | | ○ | | ○ | | ○ | | | ○ | |
| | 13:00 | — | | | | | | | | | | | ○ | |
| | 19:00 | — | | | | | | | | | | | ○ | |
| 投与4日後 (入院6日目) | 9:00 | 96 | | ○ | | ○ | | ○ | | ○ | | | ○ | |
| | 13:00 | — | | | | | | | | | | | ○ | |
| | 19:00 | — | | | | | | | | | | | ○ | |
| 投与5日後 (退院日) | 9:00 | 120 | | ○ | | ○ | | ○ | | ○ | ○ | ○ | | |
| | — | | 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 | 血圧, 脈拍数, 体温, 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, 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 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 |

* : 事前検診のみで実施した

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, 且つ, 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。

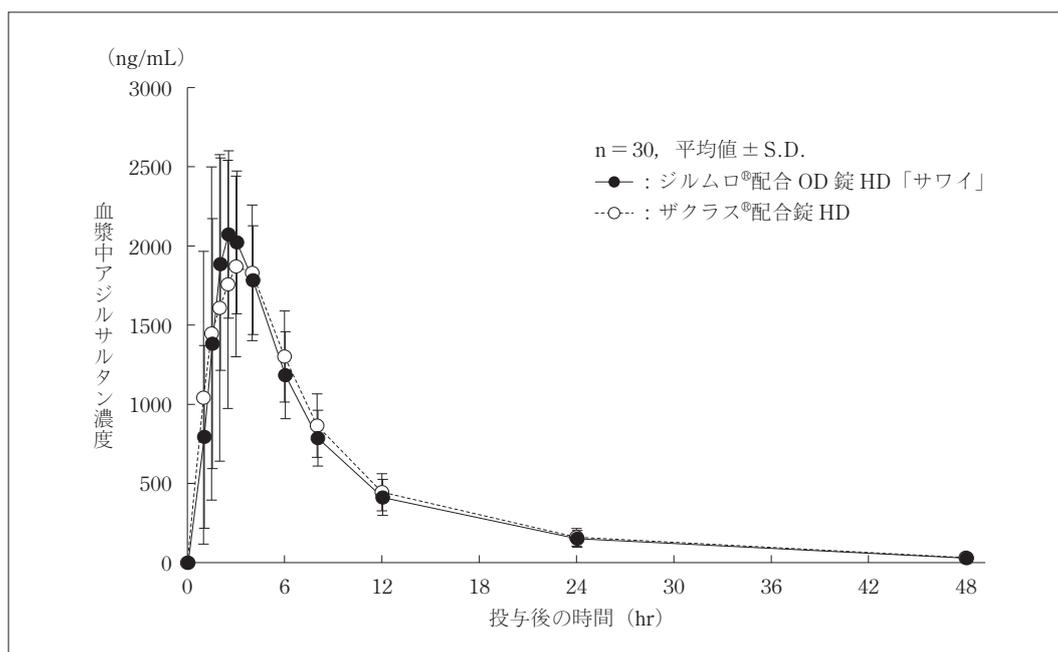


図1 水なしで服用する試験の血漿中アジルサルタン濃度

は, 各期同一とした。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1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4,

6, 8, 12, 24, 48時間(合計12時点)の血漿中アジルサルタン濃度を, 治験薬投与前, 投与後1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 12, 24, 48, 72, 96, 120時間(合計16時点)の血漿中アムロジピン濃度をLC/MS法で測定した。

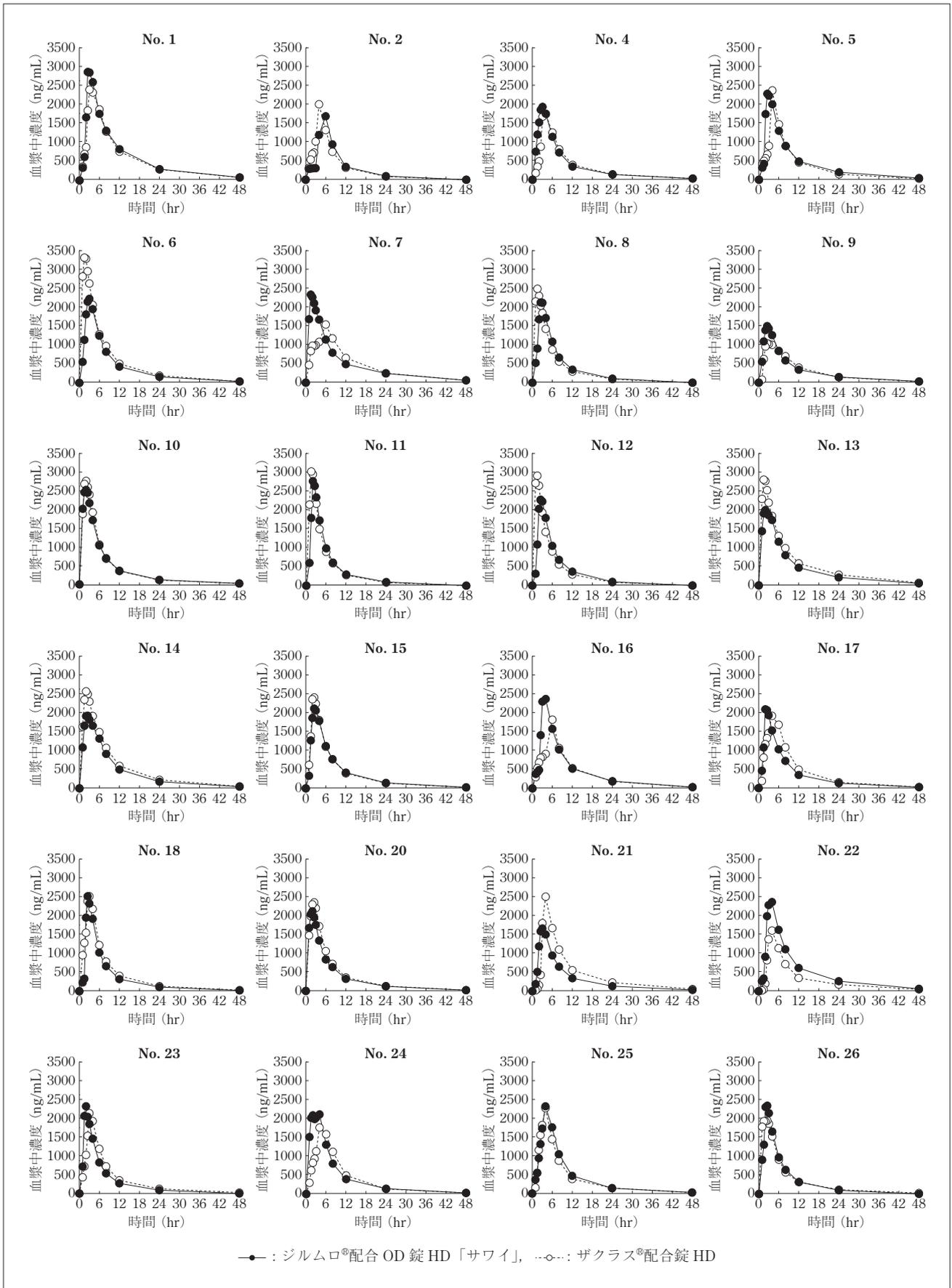


図2 水なしで服用する試験の各被験者の血漿中アジルサルタン濃度 (1)

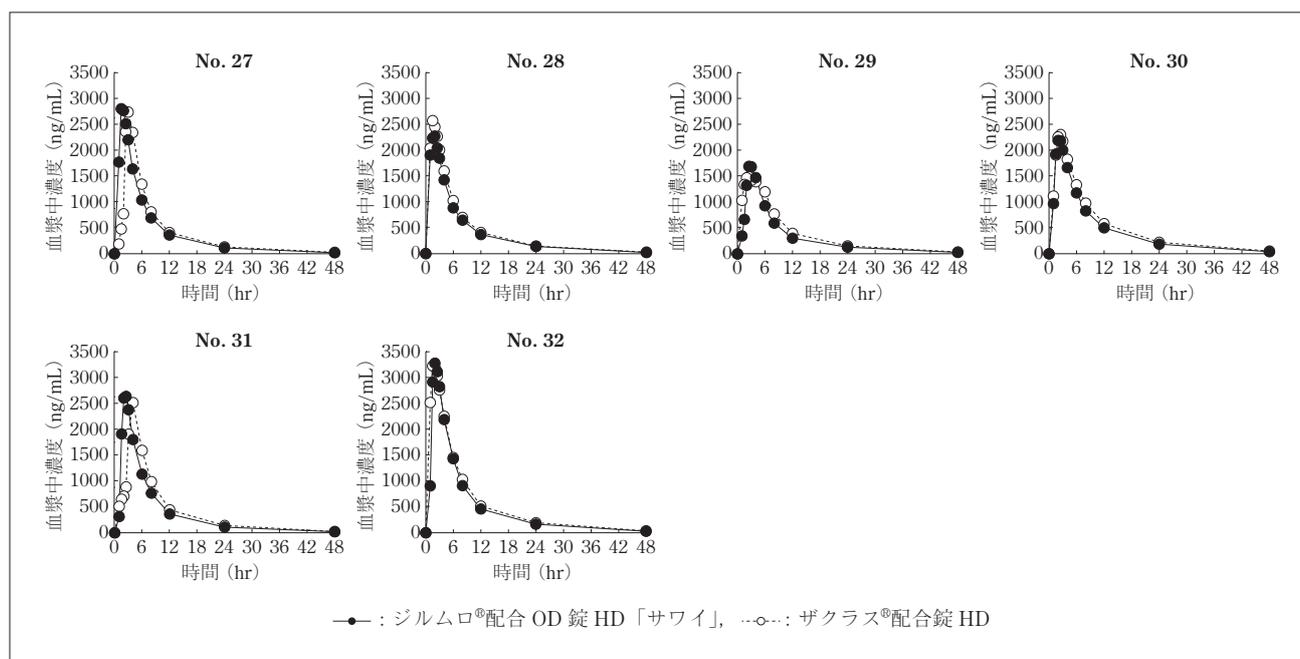


図2 水なしで服用する試験の各被験者の血漿中アジルサルタン濃度 (2)

表6-1 水なしで服用する試験のアジルサルタン薬物動態パラメータ (n=30, 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 _∞ (%) |
|-------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------|----------------|----------------------------|--------------------------|----------------|---|
| ジルムロ®配合 OD錠 HD 「サワイ」 | 18531.7 ± 3484.9 | 18889.8 ± 3812.3 | 2263.6 ± 385.7 | 2.65 ± 0.94 | 0.079 ± 0.020 | 9.19 ± 1.81 | 9.36 ± 1.19 | 98.4 ± 2.1 |
| ザクラス®配合錠 HD | 19362.8 ± 3733.0 | 19798.4 ± 4001.7 | 2310.9 ± 537.5 | 2.98 ± 1.26 | 0.077 ± 0.017 | 9.36 ± 1.64 | 9.63 ± 1.57 | 98.0 ± 1.9 |
| 分散分析結果* | — | p = 0.1263 | — | p = 0.1579 | p = 0.3017 | — | p = 0.1457 | — |

* : p < 0.05 で有意差あり

7. 統計解析

有効成分ごとに、最終採血時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積 (AUC_t) と最高血漿中濃度 (Cmax) 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_∞, MRT, kel, tmax 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) 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_t および Cmax 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。

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。

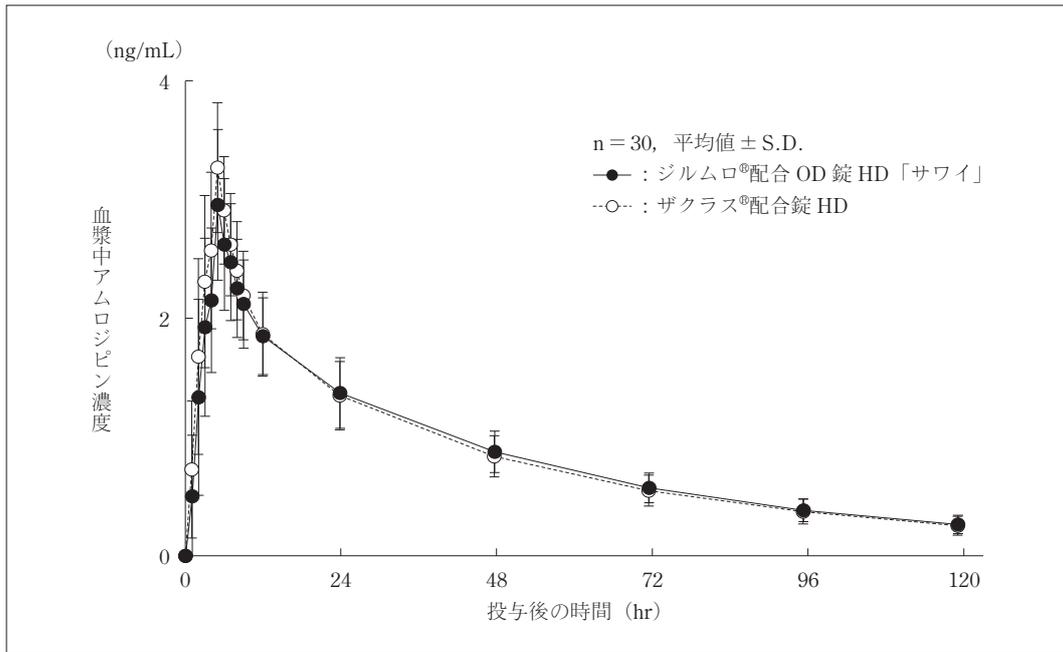


図3 水なしで服用する試験の血漿中アムロジピン濃度

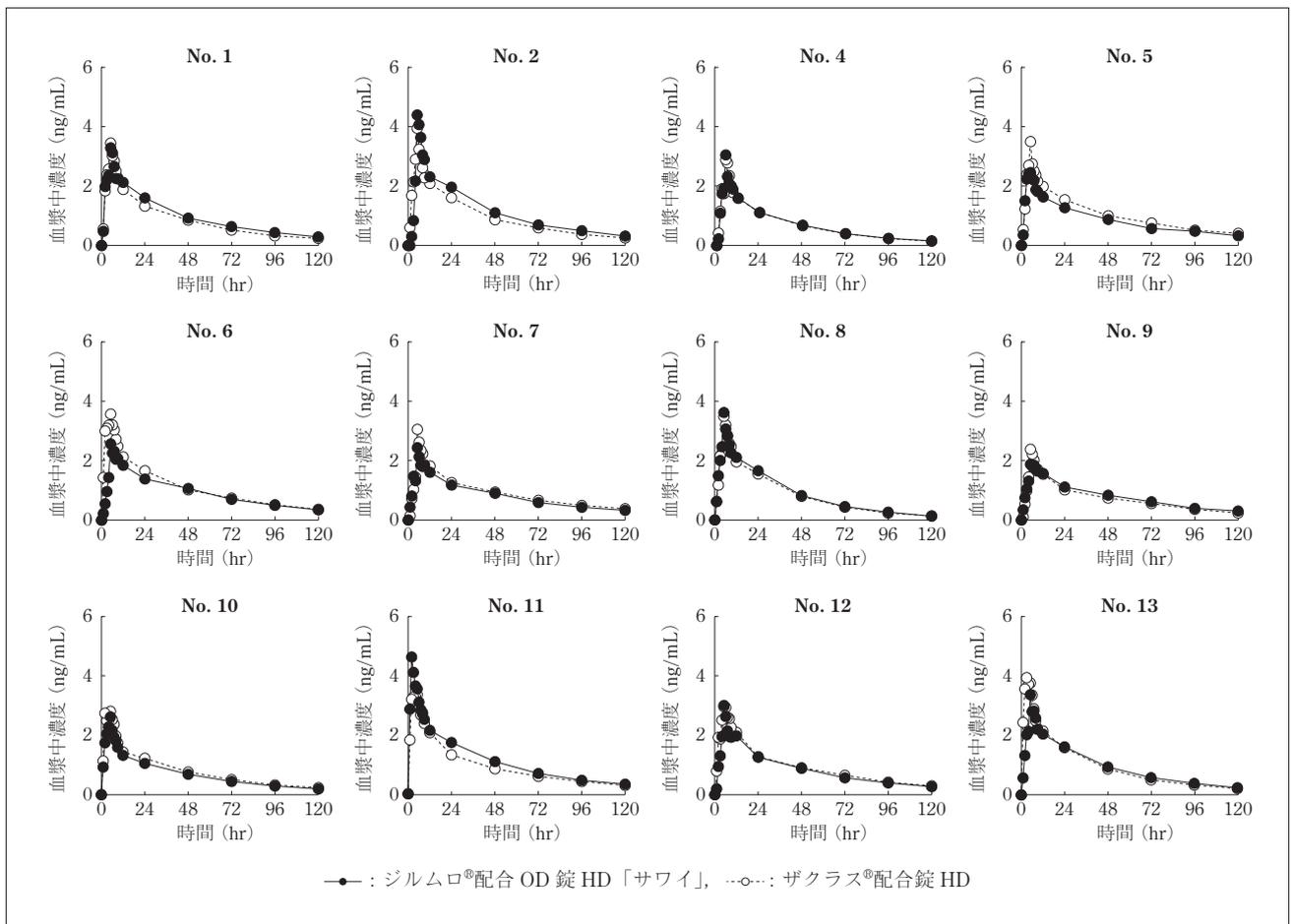


図4 水なし服用する試験の各被験者の血漿中アムロジピン濃度 (1)

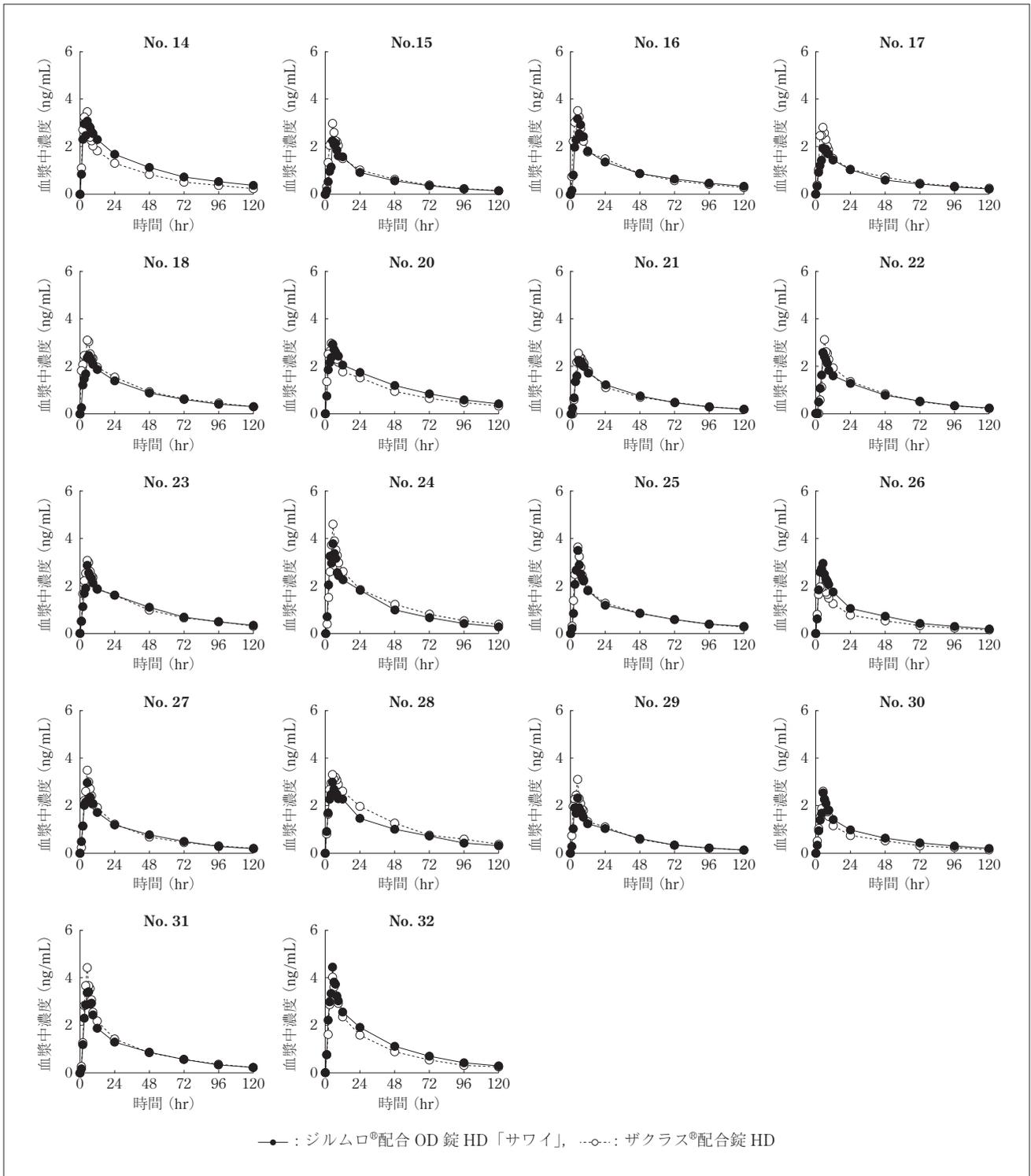


図4 水なし服用する試験の各被験者の血漿中アムロジピン濃度 (2)

II. 結 果

1. 水なしで服用する試験

1) 対象被験者

治験を終了した30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例を含む32例を安

全性の評価対象とした。被験者の年齢は20～28歳(平均21.8歳)、体重は50.7～74.7kg(平均62.0kg)、BMIは18.5～24.5(平均21.0)であった。

表 6-2 水なしで服用する試験のアムロジピン薬物動態パラメータ (n = 30, 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 _∞ (%) |
|---------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------|----------------|----------------------------|--------------------------|-----------------|---|
| ジルムロ [®] 配合 OD 錠 HD 「サワイ」 | 106.144 ± 20.256 | 122.700 ± 24.566 | 2.996 ± 0.695 | 4.97 ± 0.61 | 0.017 ± 0.003 | 42.13 ± 6.49 | 38.94 ± 2.59 | 86.8 ± 3.9 |
| ザクラス [®] 配合錠 HD | 106.436 ± 20.391 | 122.112 ± 25.354 | 3.296 ± 0.538 | 4.93 ± 0.45 | 0.017 ± 0.003 | 41.52 ± 6.63 | 37.61 ± 2.59 | 87.5 ± 3.7 |
| 分散分析結果* | — | p = 0.8108 | — | p = 0.8147 | p = 0.4475 | — | p = 0.0000 | — |

* : p < 0.05 で有意差あり

表 7 水なしで服用する試験の生物学的同等性解析結果

| | | AUC _t | Cmax |
|---------|--------------------|-----------------------|-----------------------|
| アジルサルタン | 対数値の平均値の差の90%信頼区間* | log(0.91) ~ log(1.01) | log(0.93) ~ log(1.06) |
| | 対数値の平均値の差 | log(0.96) | log(0.99) |
| アムロジピン | 対数値の平均値の差の90%信頼区間* | log(0.96) ~ log(1.04) | log(0.85) ~ log(0.94) |
| | 対数値の平均値の差 | log(1.00) | log(0.90) |

* : 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

2) 血漿中薬物濃度

アジルサルタンの平均血漿中濃度推移を図 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および参考パラメータの分散分析結果を表 6-1 に示した。血漿中アジルサル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有意差は認められなかった。同様に、アムロジピンの平均血漿中濃度推移を図 3, 各被験者の血漿中濃度推移を図 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 6-2 に示した。血漿中アムロジピン濃度は製剤間で類似した推移を示したが、MRT で製剤間に有意差が認められた。その他のパラメータにおいて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

血漿中アジル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(0.91) ~ log(1.01) および log(0.93) ~ log(1.06) であり、いずれも log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内であった。また、血漿中アムロジピン濃度より求めた 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(1.04) および log(0.85) ~ log(0.94) 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、ジルムロ[®]配合 OD 錠 HD「サワイ」とザクラス[®]配合錠

HD は、「水なしで服用する試験」において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、有害事象は認められなかった。

2. 水で服用する試験

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、中止した 1 例を含む 20 例を安全性の評価対象とした。被験者の年齢は 20 ~ 25 歳 (平均 21.1 歳), 体重は 51.2 ~ 73.0 kg (平均 63.0 kg), BMI は 18.5 ~ 24.5 (平均 21.2) であった。

2) 血漿中薬物濃度

アジルサルタンの平均血漿中濃度推移を図 5, 各被験者の血漿中濃度推移を図 6, 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 8-1 に示した。血漿中アジルサル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有意差は認められなかった。同様に、アムロジピンの平均血漿中濃度推移を図 7, 各被験者の血漿中濃度推移を図 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 8-2 に示した。血漿中アムロジピ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有意差は認められなかった。

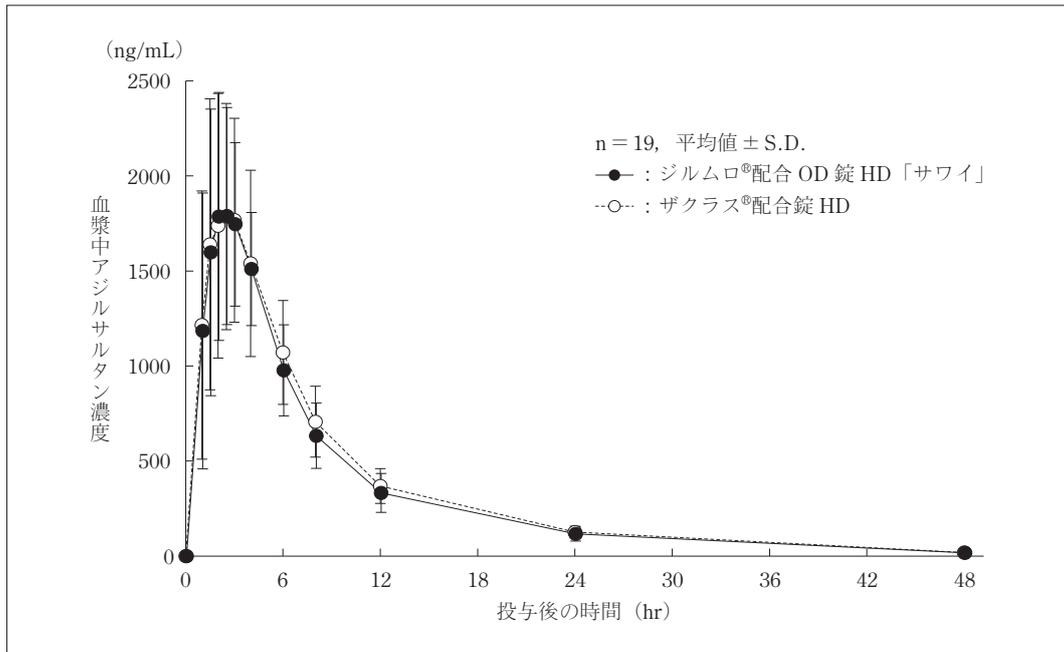


図5 水で服用する試験の血漿中アジルサルタン濃度

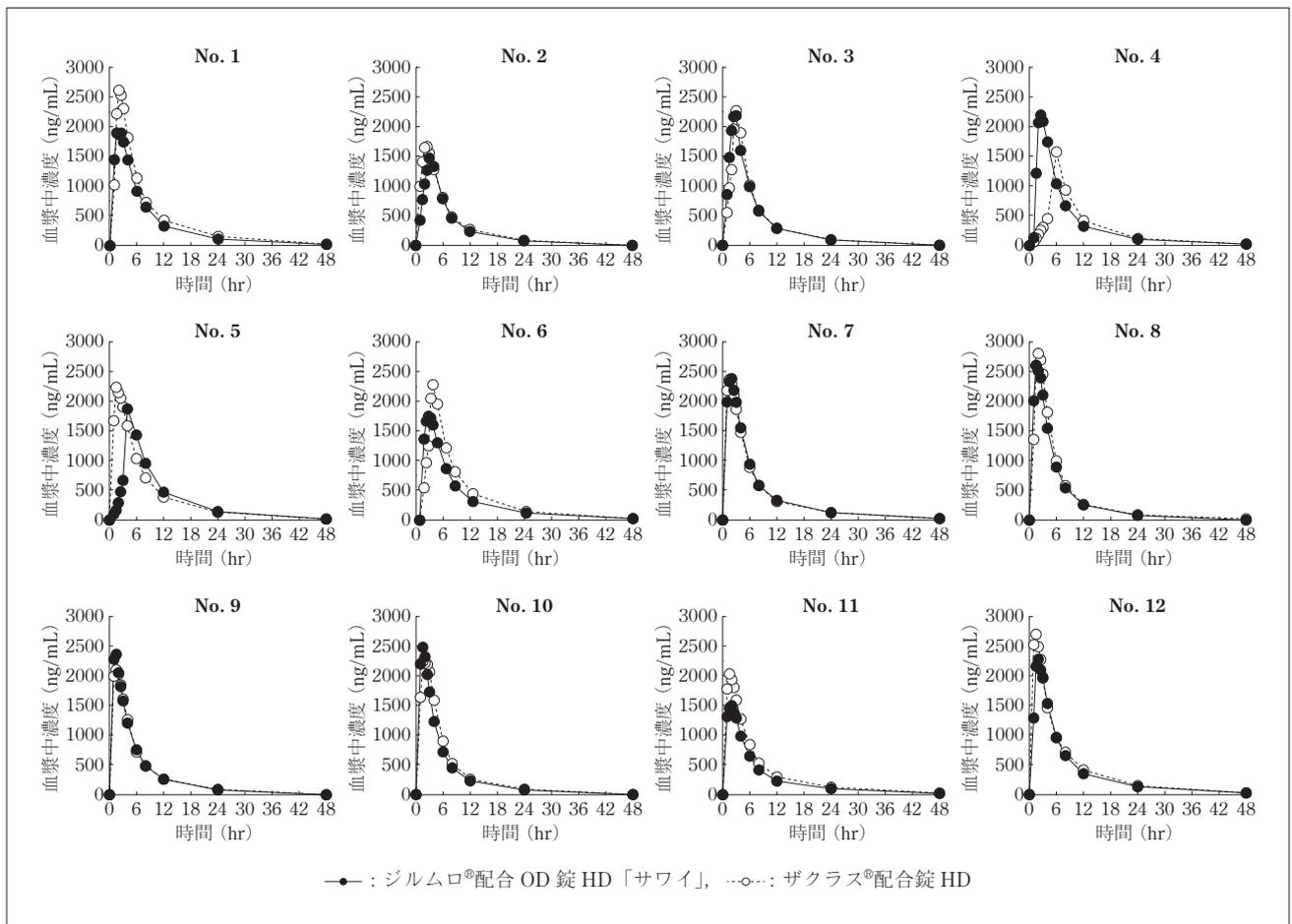


図6 水で服用する試験の各被験者の血漿中アジルサルタン濃度 (1)

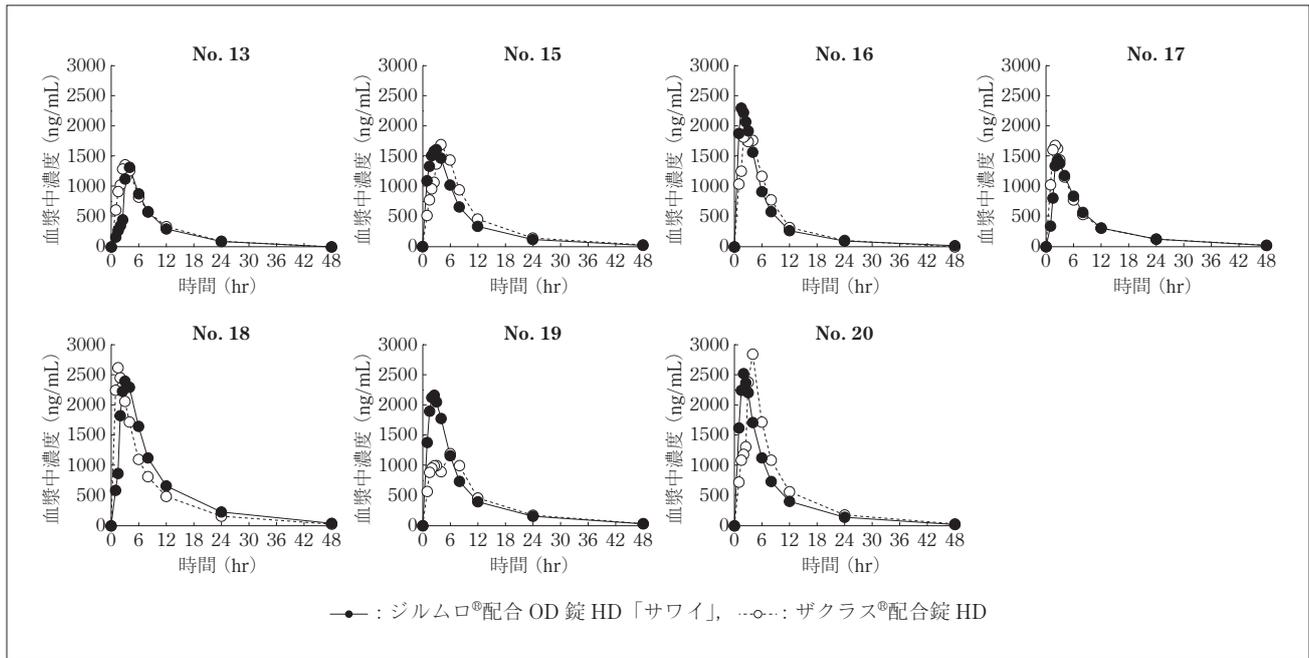


図6 水で服用する試験の各被験者の血漿中アジルサルタン濃度 (2)

表 8-1 水で服用する試験のアジルサルタン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 _∞ (%) |
|--------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------|----------------|----------------------------|--------------------------|----------------|---|
| ジルムロ®配合 OD 錠 HD 「サワイ」 | 15854.3 ± 3201.3 | 16020.5 ± 3388.7 | 2041.2 ± 414.3 | 2.37 ± 0.80 | 0.085 ± 0.019 | 8.53 ± 1.68 | 8.65 ± 1.19 | 99.2 ± 1.9 |
| ザクラス®配合錠 HD | 16821.3 ± 2912.4 | 16979.4 ± 3093.9 | 2115.5 ± 491.9 | 2.66 ± 1.43 | 0.086 ± 0.020 | 8.39 ± 1.62 | 8.86 ± 1.27 | 99.2 ± 2.0 |
| 分散分析結果* | — | p = 0.0578 | — | p = 0.4206 | p = 0.6574 | — | p = 0.3921 | — |

* : p < 0.05 で有意差あり

3) 生物学的同等性

血漿中アジル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(0.89) ~ log(0.99) および log(0.89) ~ log(1.07) であり、いずれも log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内であった。また、血漿中アムロジピン濃度より求めた AUC_t および Cmax の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は、log(0.99) ~ log(1.03) および log(0.96) ~ log(1.05) 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、ジルムロ®配合 OD 錠 HD「サワイ」とザクラス®配合錠 HD は、「水で服用する試験」において生物学的に同等であると判定された (表 9)。

4) 安全性

本治験において、被験者 1 例に 1 件の有害事象

が認められたが、軽度で回復が確認されており、被験者の安全性に問題はないことが確認された (表 10)。

III. 服用感調査および口腔内崩壊時間測定

1. 対象および方法

水なしで服用する試験において、ジルムロ®配合 OD 錠 HD「サワイ」が投与された被験者を対象として、服用感に関する調査を実施した。

表 11 に示す調査項目について、Visual Analogue Scale (VAS) を用いた。長さ 100 mm の直線を用い、例えば「飲みやすさ」の場合、線の左端を「飲みにくい (0)」, 右端を「飲みやすい (100)」として、服用時に感じた印象がどのあたりに位置するかを、直線に交差する線として被験者が記入した。こ

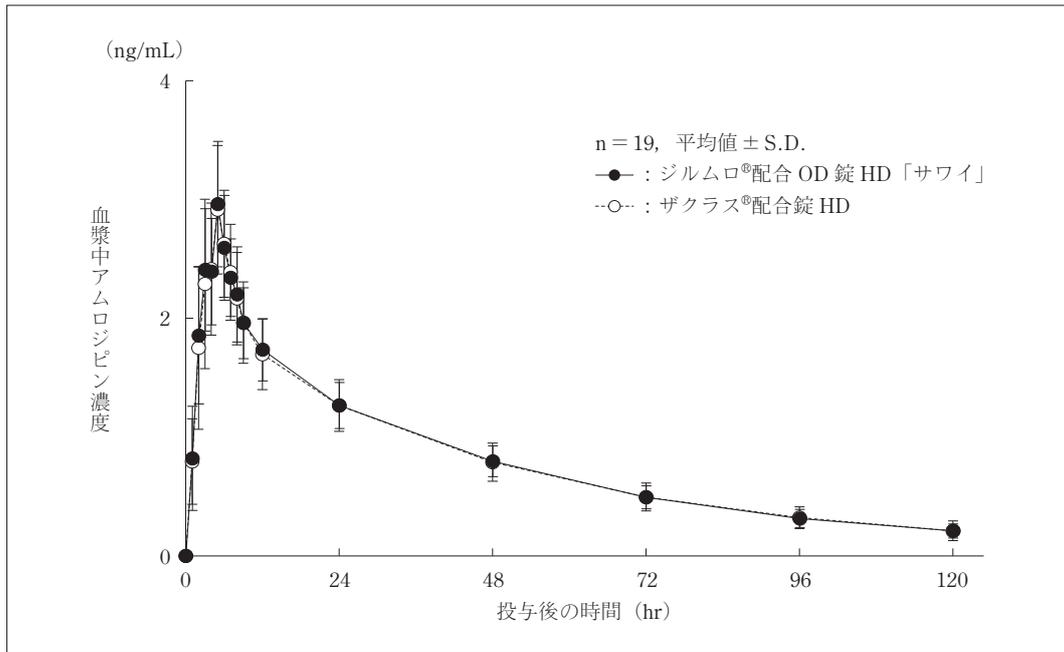


図7 水で服用する試験の血漿中アムロジピン濃度

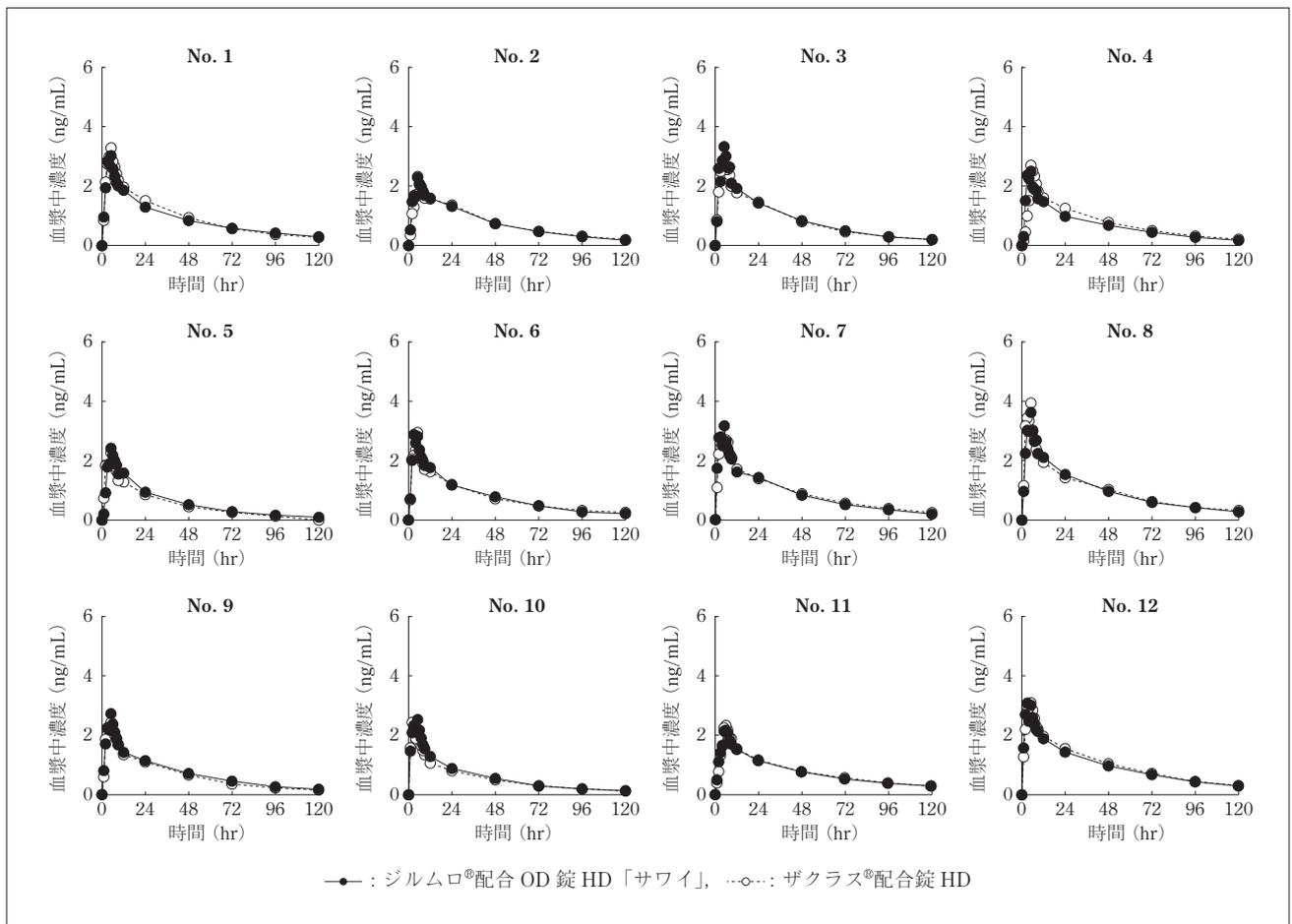


図8 水で服用する試験の各被験者の血漿中アムロジピン濃度 (1)

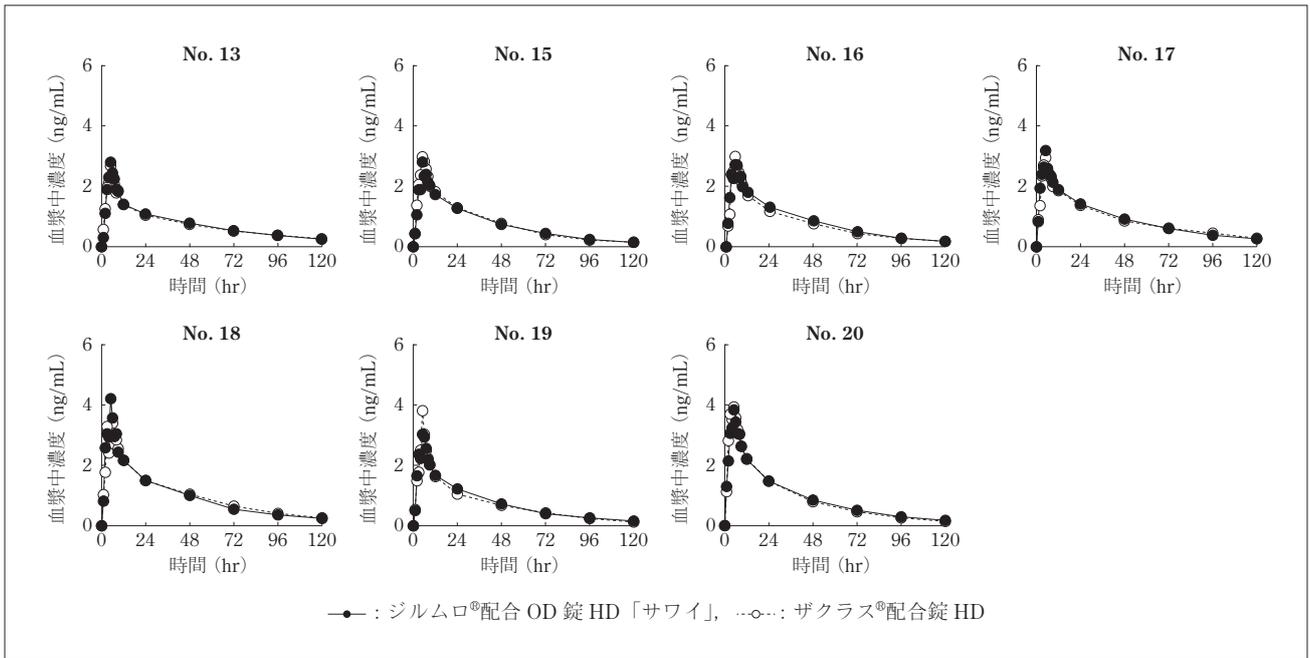


図8 水で服用する試験の各被験者の血漿中アムロジピン濃度 (2)

表8-2 水で服用する試験のアムロジピン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 _∞ (%) |
|-------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------|----------------|----------------------------|--------------------------|-----------------|---|
| ジルムロ®配合 OD錠 HD 「サワイ」 | 98.254 ± 14.999 | 110.268 ± 18.137 | 2.970 ± 0.525 | 4.84 ± 0.69 | 0.019 ± 0.003 | 38.41 ± 6.62 | 36.72 ± 2.46 | 89.3 ± 3.6 |
| ザクラス®配合錠 HD | 97.844 ± 17.450 | 110.286 ± 21.320 | 2.955 ± 0.529 | 5.00 ± 0.82 | 0.019 ± 0.004 | 38.22 ± 6.83 | 36.86 ± 3.13 | 89.1 ± 3.8 |
| 分散分析結果* | — | p = 0.6883 | — | p = 0.4903 | p = 0.7606 | — | p = 0.8150 | — |

* : p < 0.05 で有意差あり

表9 水で服用する試験の生物学的同等性解析結果

| | | AUC _t | Cmax |
|---------|--------------------|-----------------------|-----------------------|
| アジルサルタン | 対数値の平均値の差の90%信頼区間* | log(0.89) ~ log(0.99) | log(0.89) ~ log(1.07) |
| | 対数値の平均値の差 | log(0.94) | log(0.97) |
| アムロジピン | 対数値の平均値の差の90%信頼区間* | log(0.99) ~ log(1.03) | log(0.96) ~ log(1.05) |
| | 対数値の平均値の差 | log(1.01) | log(1.00) |

* : 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10 水で服用する試験の有害事象一覧

| 被験者番号 | 有害事象 | 程度 | 投与薬剤 | 転帰 | 治験薬との関連性 |
|--------|--------------------|----|---------------------|----|----------|
| No. 14 | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 軽度 | ジルムロ®配合 OD錠 HD「サワイ」 | 回復 | 関連なし |

の交点と直線の左端との距離をVASスコアとして測定し、その平均値および標準偏差を求めた。口腔内崩壊時間測定は、口腔内にジルムロ®配合OD錠HD「サワイ」を入れてから崩壊するまでの時間を測定した。

2. 結 果

服用感調査のVASスコアの結果を表12および図9に示した。いずれの調査項目も、スコアの平均値がおおむね45以上であった。

口腔内崩壊時間測定の結果を表13および図10に示した。口腔内崩壊時間の平均値は37.47秒であった。

表 11 服用感調査項目

| 調査項目 | VAS (0 ~ 100) |
|----------|------------------|
| ① 飲みやすさ | 飲みにくい ← 飲みやすい |
| ② 崩壊時の苦み | 苦い ← 苦くない |
| ③ 薬の甘み | 気になる ← 気にならない |
| ④ 薬の味 | 悪い ← 良い |
| ⑤ 服用後の後味 | 気になる ← 気にならない |
| ⑥ 崩壊性 | なかなか崩れない ← すぐ崩れる |
| ⑦ ざらつき感 | 気になる ← 気にならない |

考 察

今回、ジェネリック医薬品のジルムロ®配合OD錠HD「サワイ」について、先発医薬品であるザクラス®配合錠HD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。ジルムロ®配合OD錠HD「サワイ」は口腔内崩壊錠であることから「水なし服用する試験」と「水で服用する試験」を行い、血漿中濃度から求めたパラメータを用いて生物学的同等性を評価した。

その結果、「水なし服用する試験」、「水で服用する試験」の両投与条件下で、両剤のAUC_tおよびCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間はlog(0.80) ~ 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、「水なしで服用する試験」のMRTで、製剤間に有意差が認められたが、これは検出力が非常に高かったことにより(1 - β

表 12 服用感調査結果 (VAS, n = 32, 平均値 ± S.D.)

| 項 目 | ジルムロ®配合OD錠HD「サワイ」 |
|----------|-------------------|
| ① 飲みやすさ | 64.86 ± 25.19 |
| ② 崩壊時の苦み | 53.73 ± 23.21 |
| ③ 薬の甘み | 77.30 ± 19.70 |
| ④ 薬の味 | 56.03 ± 15.88 |
| ⑤ 服用後の後味 | 56.54 ± 27.98 |
| ⑥ 崩壊性 | 46.97 ± 23.58 |
| ⑦ ざらつき感 | 78.95 ± 16.29 |

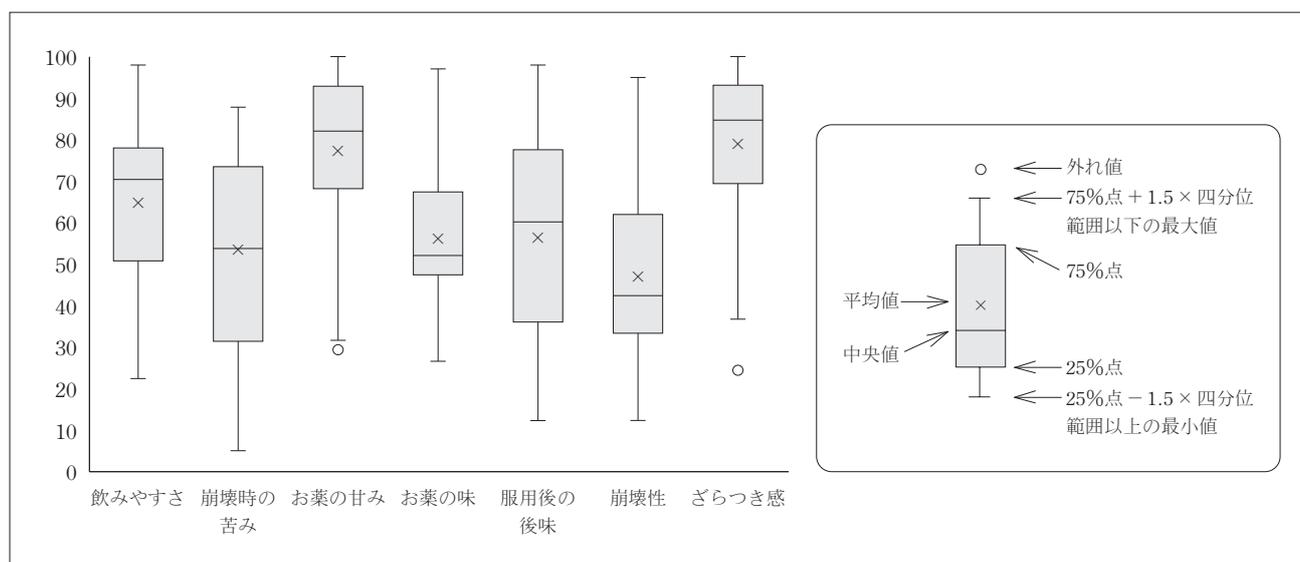


図 9 服用感調査結果 (VAS, n = 32, 箱ひげ図)

表 13 口腔内崩壊時間測定結果 (n = 32, 平均値 ± S.D.)

| | |
|-------------|-------------------------|
| | ジルムロ®配合 OD 錠 HD「サワイ」 |
| 口腔内崩壊時間 (秒) | 37.47 ± 8.08 |

> 0.9999) 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。その他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, ジルムロ®配合 OD 錠 HD「サワイ」とザクラス®配合錠 HD は, 生物学的に同等であると判定された。なお, 本治験において認められた有害事象は, 軽度で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, ジルムロ®配合 OD 錠 HD「サワイ」とザクラス®配合錠 HD 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考えられる。

また, ジルムロ®配合 OD 錠 HD「サワイ」について服用感に関する調査および口腔内崩壊時間の測定を実施したところ, 服薬アドヒアランスの観点において問題は無いと考えられた。

なお, ジルムロ®配合 OD 錠 LD「サワイ」は, 「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインについて」⁴⁾で規定される溶出試験により, ジルムロ®配合 OD 錠 HD「サワイ」との生物学的同等性が確認された。

利益相反

ジルムロ®配合 OD 錠 HD「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, 「水なしで服用する試験」および「水で服用する試験」は医療法人相生会 にしくまもと病院で実施した。

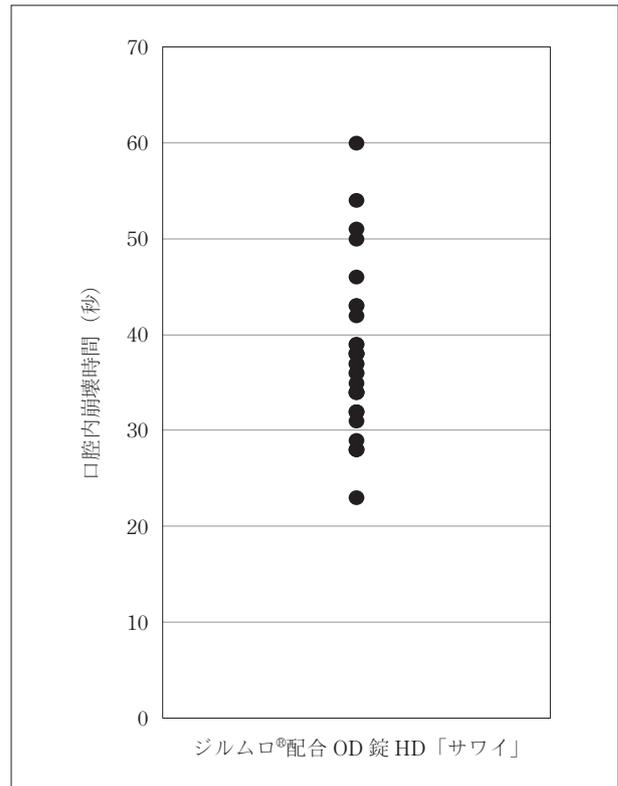


図 10 口腔内崩壊時間測定結果 (n = 32)

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 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)]
- 2) 剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン (平成 13 年 5 月 31 日医薬審発第 783 号)
- 3) 財団法人 日本薬剤師研修センター編集: 医薬品承認申請ガイドブック 2000
- 4) 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインについて [平成 12 年 2 月 14 日医薬審発第 64 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)]