



オルメサルタン OD 錠 5 mg 「サワイ」、 オルメサルタン OD 錠 10 mg 「サワイ」、 オルメサルタン OD 錠 20 mg 「サワイ」 および オルメサルタン OD 錠 40 mg 「サワイ」 の 健康成人における生物学的同等性試験

高野和彦^{1)*} / 木曾達也²⁾ / 大西明弘^{3)**}

● 要旨

ジェネリック医薬品のオルメサルタン OD 錠「サワイ」と先発医薬品であるオルメテック[®]錠の各含量（5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg）製剤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。オルメサルタン OD 錠「サワイ」は口腔内崩壊錠であるため、「水で服用する試験」と「水なしで服用する試験」を実施した。

活性代謝物であるオルメサルタンの血漿中濃度より、血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_t）と最高血漿中濃度（C_{max}）を算出し、バイオアベイラビリティを比較した結果、いずれの含量・投与条件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、本試験において被験者 7 例に 11 件の有害事象が認められたが、いずれも軽度で回復または軽快が確認されており、被験者の安全性に問題はなかった。

したがって、オルメサルタン OD 錠「サワイ」は、オルメテック[®]錠の各含量製剤と治療学的に同等であると考えられた。

キーワード：オルメサルタン，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

オルメサルタン メドキシミルは、アンジオテンシン II 受容体のサブタイプ AT₁ 受容体の拮抗薬である。内因性昇圧物質のアンジオテンシン II に対して受容体レベルで競合的に拮抗することにより降圧作用を現す。なお、オルメサルタン メドキシミルはプロドラッグであり、経口投与後、主に小腸上皮

においてエステラーゼにより加水分解を受け、活性代謝物であるオルメサルタンに変換される。

オルメサルタン OD 錠 5 mg 「サワイ」、オルメサルタン OD 錠 10 mg 「サワイ」、オルメサルタン OD 錠 20 mg 「サワイ」およびオルメサルタン OD 錠 40 mg 「サワイ」は、1 錠中にオルメサルタン メドキシミルを 5 mg, 10 mg, 20 mg および 40 mg 含有する口腔内崩壊錠で、先発医薬品であるオルメ

1) 医療法人北武会 美しが丘病院

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 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

試験	名称	製造販売元	剤形	成分・組成
5 mg	オルメサルタン OD錠 5 mg 「サワイ」	沢井製薬株式会社	口腔内崩壊錠	1錠中、オルメサルタンメドキシミル5 mgを含有
	オルメテック®錠 5 mg	第一三共株式会社	素錠	
10 mg	オルメサルタン OD錠 10 mg 「サワイ」	沢井製薬株式会社	口腔内崩壊錠	1錠中、オルメサルタンメドキシミル10 mgを含有
	オルメテック®錠 10 mg	第一三共株式会社	素錠	
20 mg	オルメサルタン OD錠 20 mg 「サワイ」	沢井製薬株式会社	口腔内崩壊錠	1錠中、オルメサルタンメドキシミル20 mgを含有
	オルメテック®錠 20 mg	第一三共株式会社	素錠	
40 mg	オルメサルタン OD錠 40 mg 「サワイ」	沢井製薬株式会社	口腔内崩壊錠	1錠中、オルメサルタンメドキシミル40 mgを含有
	オルメテック®錠 40 mg	第一三共株式会社	素錠	

表2 治験デザイン

試験	被験者数	第I期	休薬期間	第II期	
5 mg	水あり試験	10	オルメテック®錠 5 mg	7日間	オルメサルタン OD錠 5 mg 「サワイ」
		10	オルメサルタン OD錠 5 mg 「サワイ」		オルメテック®錠 5 mg
	水なし試験	10	オルメテック®錠 5 mg	7日間	オルメサルタン OD錠 5 mg 「サワイ」
		10	オルメサルタン OD錠 5 mg 「サワイ」		オルメテック®錠 5 mg
10 mg	水あり試験	10	オルメテック®錠 10 mg	7日間	オルメサルタン OD錠 10 mg 「サワイ」
		10	オルメサルタン OD錠 10 mg 「サワイ」		オルメテック®錠 10 mg
	水なし試験	10	オルメテック®錠 10 mg	7日間	オルメサルタン OD錠 10 mg 「サワイ」
		10	オルメサルタン OD錠 10 mg 「サワイ」		オルメテック®錠 10 mg
20 mg	水あり試験	10	オルメテック®錠 20 mg	7日間	オルメサルタン OD錠 20 mg 「サワイ」
		10	オルメサルタン OD錠 20 mg 「サワイ」		オルメテック®錠 20 mg
	水なし試験	10	オルメテック®錠 20 mg	7日間	オルメサルタン OD錠 20 mg 「サワイ」
		10	オルメサルタン OD錠 20 mg 「サワイ」		オルメテック®錠 20 mg
40 mg	水あり試験	10	オルメテック®錠 40 mg	7日間	オルメサルタン OD錠 40 mg 「サワイ」
		10	オルメサルタン OD錠 40 mg 「サワイ」		オルメテック®錠 40 mg
	水なし試験	10	オルメテック®錠 40 mg	7日間	オルメサルタン OD錠 40 mg 「サワイ」
		10	オルメサルタン OD錠 40 mg 「サワイ」		オルメテック®錠 40 mg

テック®錠 5 mg, オルメテック®錠 10 mg, オルメテック®錠 20 mg およびオルメテック®錠 40 mg (第一三共株式会社) 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。

本治験の検討段階ではオルメテック® OD錠が未発売であったことから、オルメサルタン OD錠「サワイ」とオルメテック®錠の各含量製剤について、「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。オルメサルタン OD錠「サワイ」は口腔内崩壊錠のため、「水で服用する試験」(以下、水あり試験)と「水なしで服用する試験」(以下、水なし試験)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、2014年12月から2015年

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	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)	17:00	入院									
		—								○	
	19:00	—									○
投与日 (入院2日目)	7:00	—		○		○		○	○		
	9:00	0	○		↑						
	9:30	0.5		○							
	10:00	1		○							
	10:30	1.5		○							
	11:00	2		○		○		○			
	11:30	2.5		○							
	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		○	↓	○		○	○	○
10:00		退院									

4月の間に、医療法人北武会 美しが丘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40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、被験者20名を1群10名の2群に無作為に割り付けた。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、治験薬1錠を投与した。水あり試験では両製剤を水150 mLとともに服用させた。水なし試験ではオルメサルタンOD錠「サワイ」の各含量製剤を水なしで唾液とともに、オルメテック®錠の各含量製剤を水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。

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, 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, γ -GT, CK, 血糖, 総コレステロール, 中性脂肪, 尿酸, 尿素窒素, クレアチニン, ナトリウム, カリウム, クロール
尿検査	蛋白, 糖, 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*	梅毒 TP 抗体, 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

* : 事前検診のみで実施した

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24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

オルメサルタンメドキシミルは経口投与後、腸管および肝臓あるいは血漿において加水分解され、ほとんどが活性代謝物オルメサルタンとして生体内に存在すると考えられることから、測定対象物はオルメサルタンとした。治験薬投与前、0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 24時間（合計12時点）の血漿中オルメサルタン濃度をLC/MS法で測定した。

7. 統計解析

治験薬投与後24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_t）と最高血漿中濃度（C_{max}）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, t_{max}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

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、両製剤の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)～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。

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。

II. 結 果

1. 5 mg 錠水あり試験

1) 対象被験者

被験者19例を薬物動態の評価対象とし、自己都合により脱落した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21～34歳（平均27.4歳）、体重は50.8～71.4kg（平均62.8kg）、BMIは18.8～24.6（平均21.6）であった。

2) 血漿中薬物濃度

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の分散分析結果を表5-1に示した。血漿中オルメサルタン濃度は製剤間で類似した推移を示し、AUC_∞, MRT, kel, およびt_{max}において製剤間に有意差は認められな

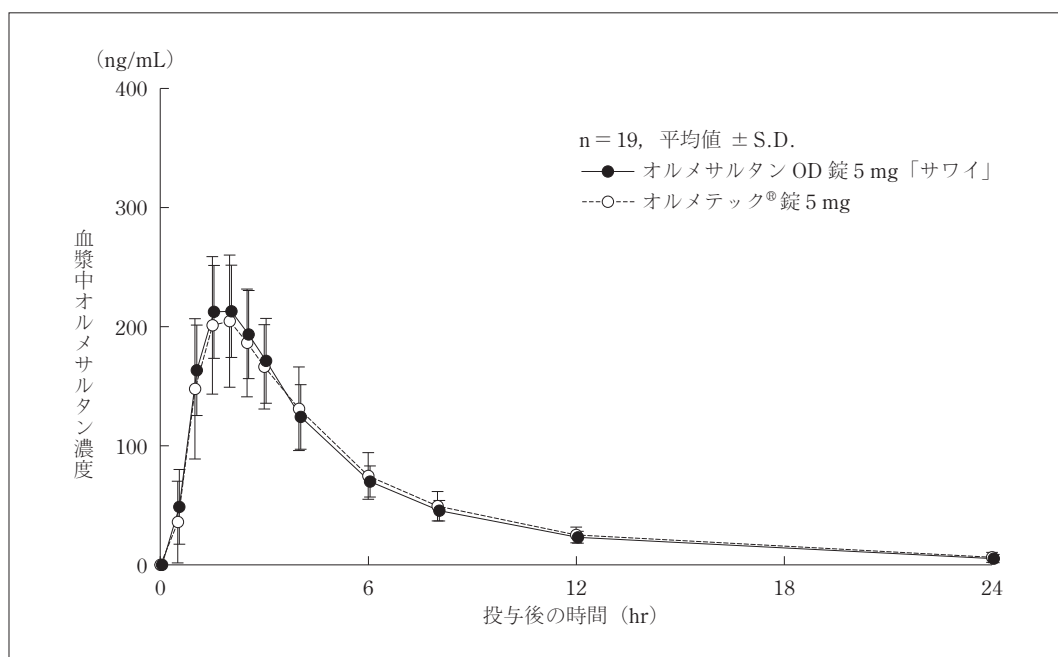


図1 5 mg 錠水あり試験の血漿中オルメサルタン濃度

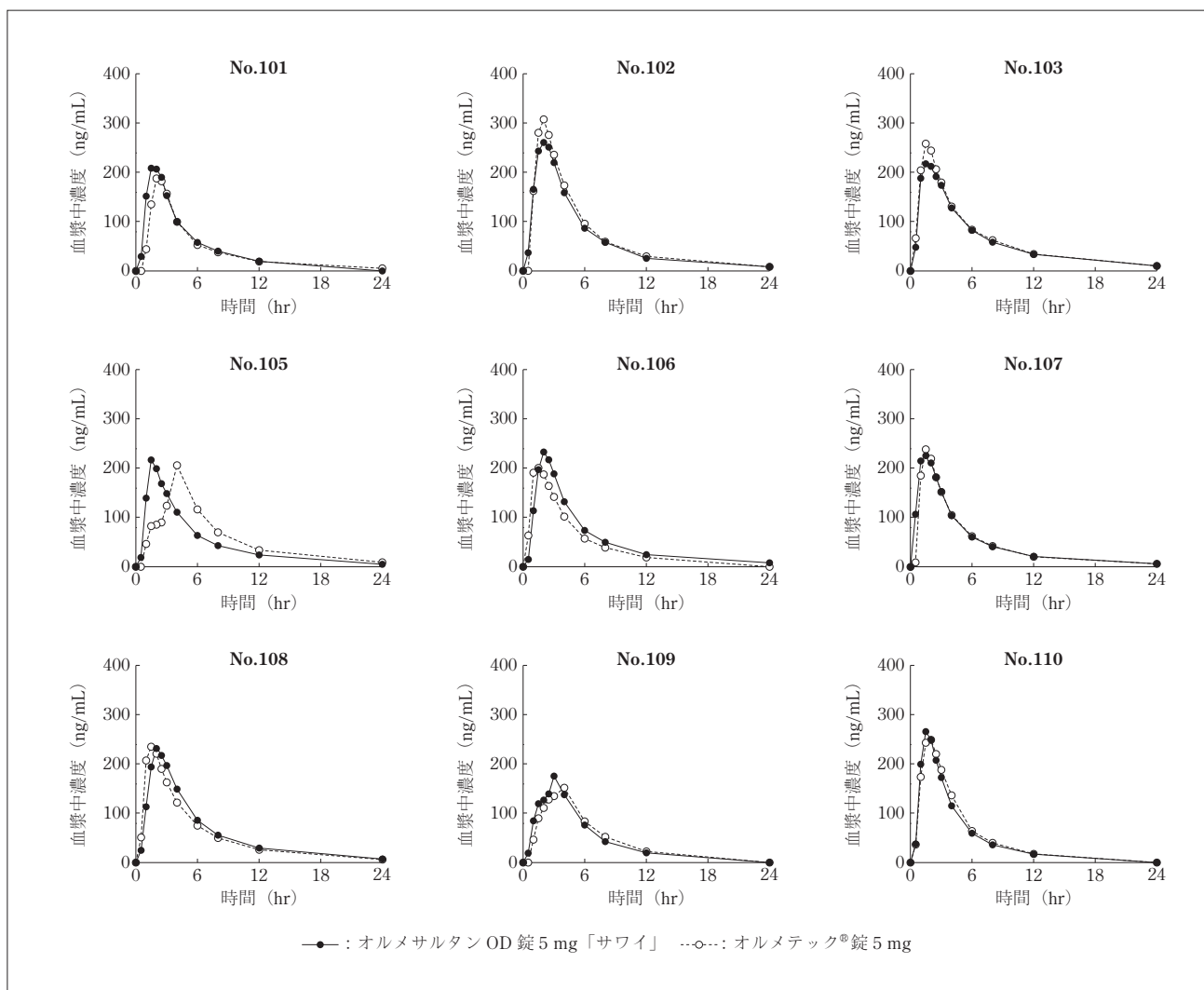


図2 5 mg 錠水あり試験の各被験者の血漿中オルメサルタン濃度 (1)

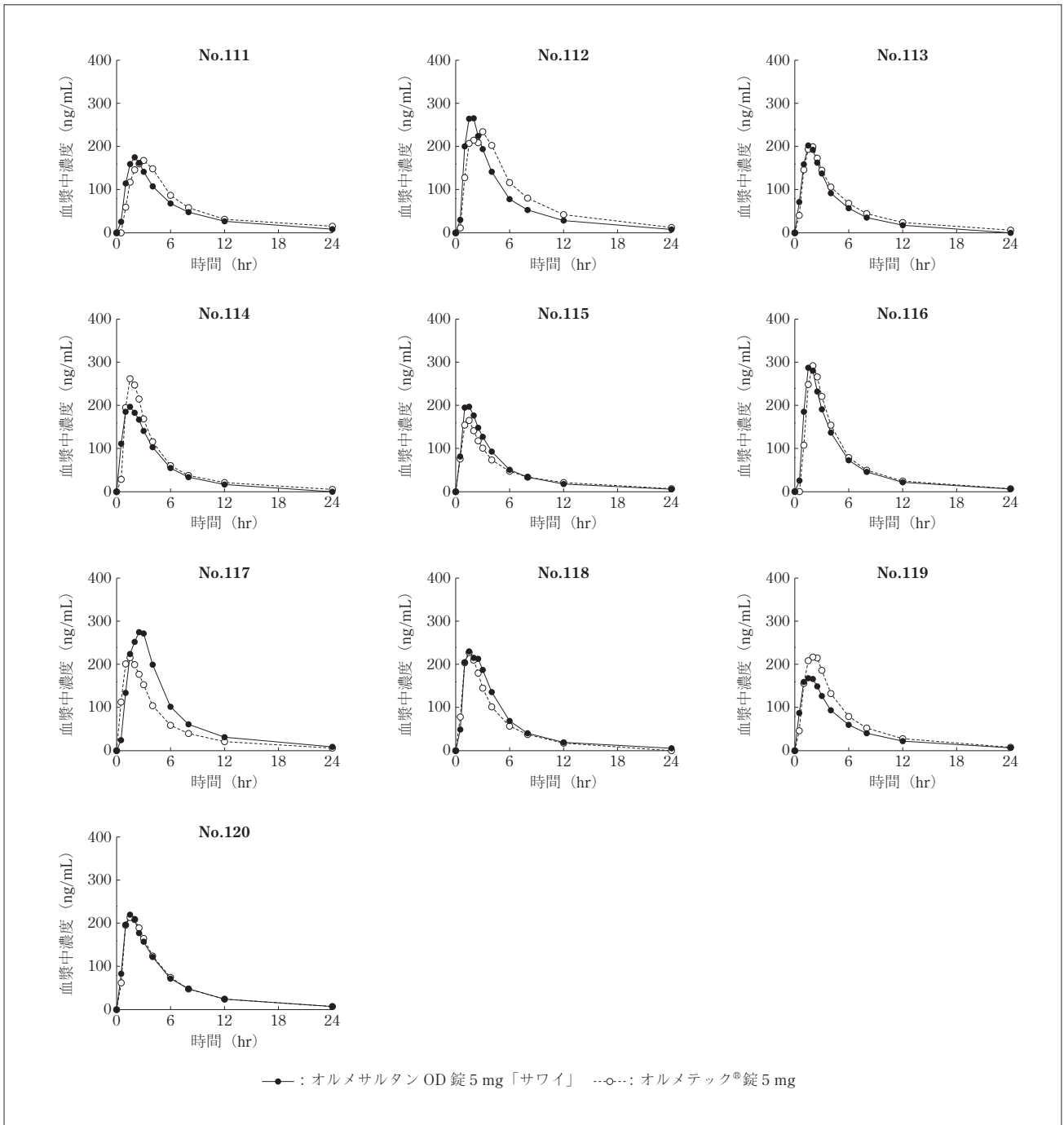


図2 5 mg 錠水あり試験の各被験者の血漿中オルメサルタン濃度 (2)

表 5-1 5 mg 錠水あり試験の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 _∞ (%)
オルメサルタン OD 錠 5 mg 「サワイ」	1223.93 ± 187.27	1265.21 ± 214.90	223.67 ± 34.71	1.76 ± 0.42	0.139 ± 0.042	5.34 ± 1.22	5.49 ± 0.55	97.0 ± 3.1
オルメテック® 錠 5 mg	1244.94 ± 216.35	1298.59 ± 246.09	222.48 ± 40.88	2.08 ± 0.82	0.132 ± 0.039	5.59 ± 1.37	5.76 ± 0.74	96.2 ± 3.7
分散分析結果 *	—	p = 0.5854	—	p = 0.0877	p = 0.4754	—	p = 0.1111	—

* : p < 0.05 で有意差あり

かった。

3) 生物学的同等性

血漿中オルメサルタン濃度より求めた AUC_{0-t} および C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、 $\log(0.93) \sim \log(1.05)$ および $\log(0.95) \sim \log(1.07)$ 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、オルメサルタン OD錠 5 mg 「サワイ」とオルメテック[®]錠 5 mg は、水あり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 件の軽度の有害事象が認められたが、軽快が確認されており、被験者の安全性に問題はなかった(表 10)。

2. 5 mg 錠水なし試験

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。被験者の年齢は 20 ～ 39 歳(平均 27.1 歳)、体重は 50.4 ～ 76.8 kg(平均 61.7 kg)、BMI は 18.6 ～ 23.2(平均 21.0)であった。

2) 血漿中薬物濃度

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の分散分析結果を表 5-2 に示した。血漿中オルメサルタン濃度は製剤間で類似した推移を示し、 AUC_{∞} 、MRT、kel、および t_{max} において製剤間に有意差は認められなかった。

3) 生物学的同等性

血漿中オルメサルタン濃度より求めた AUC_{0-t} および C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、 $\log(0.94) \sim \log(1.05)$ および $\log(0.96) \sim \log(1.08)$ 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、オルメサルタン OD錠 5 mg 「サワイ」とオルメテック[®]錠 5 mg は、水なし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 件の軽度の有害事象が認められたが、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(表 10)。

3. 10 mg 錠水あり試験

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。被験者の年齢は 20 ～ 37 歳(平均 23.7 歳)、体重は 51.2 ～ 75.1 kg(平均 63.2 kg)、BMI は 18.7 ～ 24.3(平均 21.7)であった。

2) 血漿中薬物濃度

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の分散分析結果を表 6-1 に示した。血漿中オルメサルタン濃度は製剤間で類似した推移を示したが、 AUC_{∞} で製剤間に有意差が認められた。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

血漿中オルメサルタン濃度より求めた AUC_{0-t} および C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、 $\log(1.04) \sim \log(1.15)$ および $\log(0.99) \sim \log(1.11)$ 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、オルメサルタン OD錠 10 mg 「サワイ」とオルメテック[®]錠 10 mg は、水あり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、有害事象は認められなかった。

4. 10 mg 錠水なし試験

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。被験者の年齢は 20 ～ 36 歳(平均 25.1 歳)、体重は 52.1 ～ 78.3 kg(平均 66.2 kg)、BMI は 18.5 ～ 24.8(平均 22.3)であった。

2) 血漿中薬物濃度

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の分散分析結果を表 6-2 に示した。血漿中オルメサルタン濃度は製剤間で類似した推移を示し、 AUC_{∞} 、MRT、kel、および t_{max} において製剤間に有意差は認められなかった。

3) 生物学的同等性

血漿中オルメサルタン濃度より求めた AUC_{0-t} および C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、 $\log(0.90) \sim \log(1.01)$ および $\log(0.91) \sim \log(1.10)$ 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、オルメサルタン OD錠 10 mg 「サワイ」とオルメテック[®]錠 10 mg は、水なし試験において生物学的に同等であると判定された(表 9)。

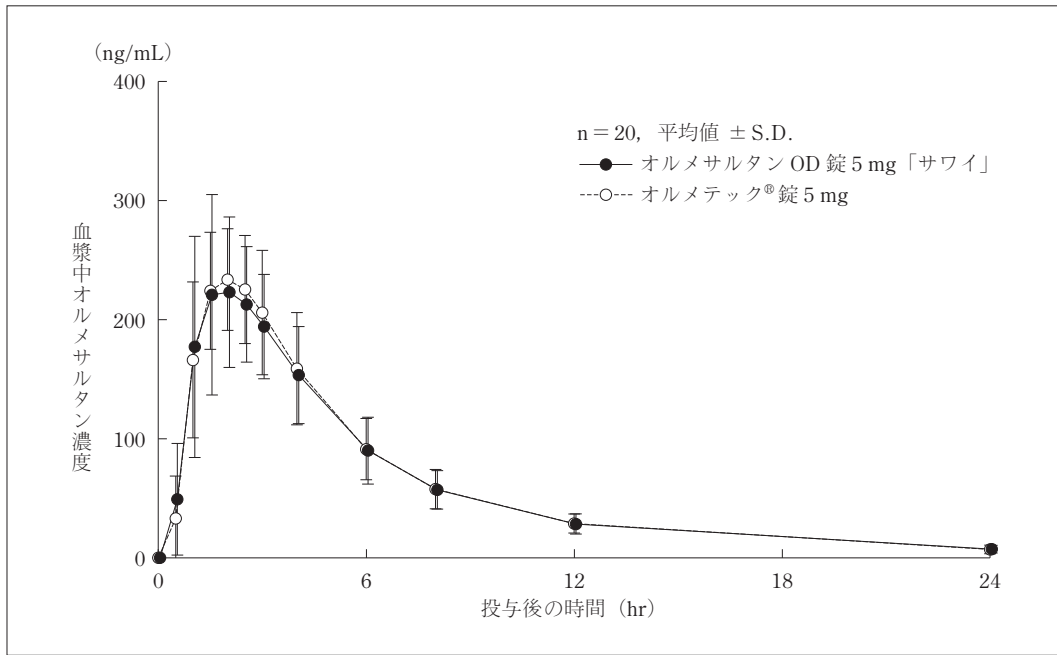


図3 5mg錠水なし試験の血漿中オルメサルタン濃度

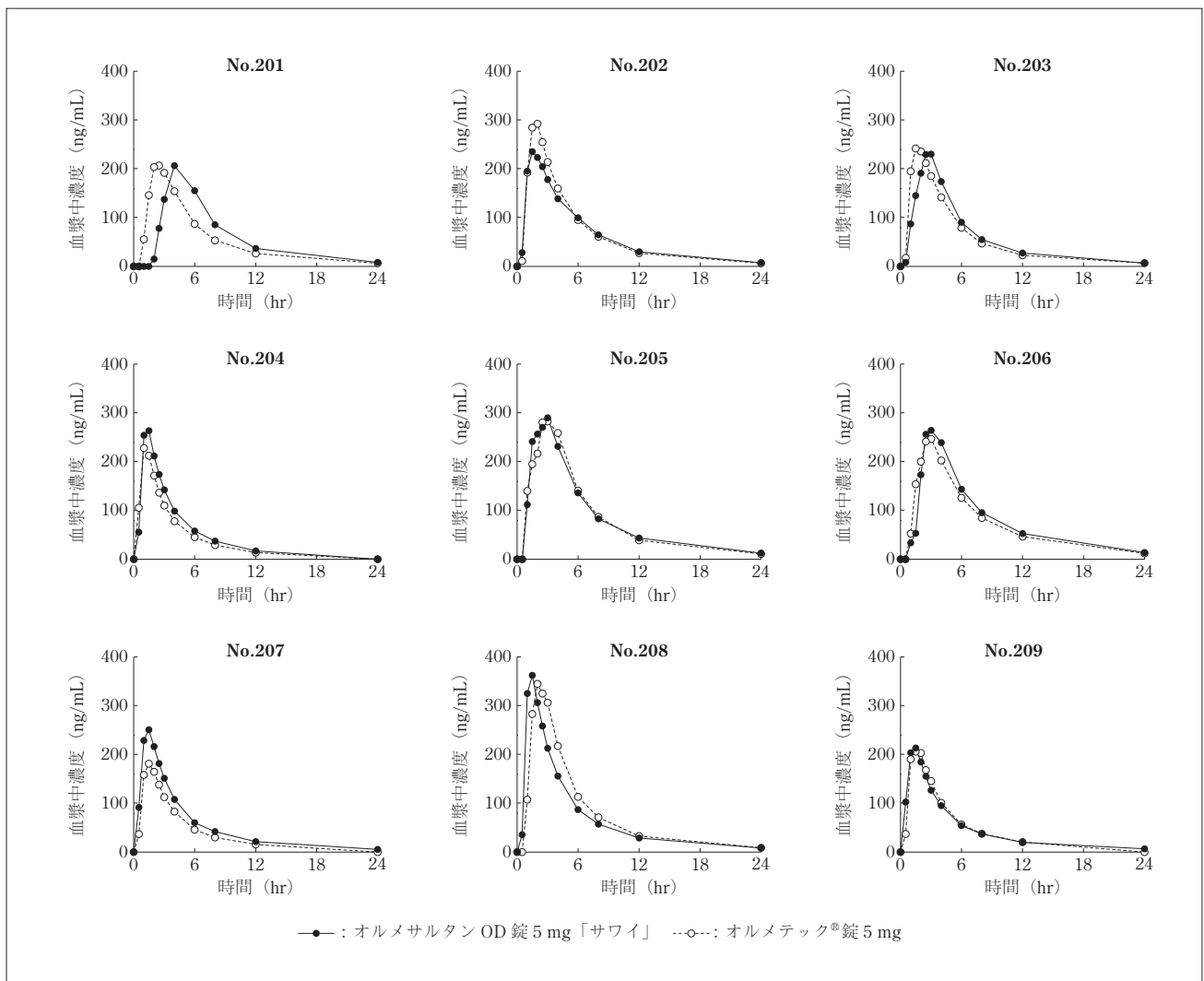


図4 5mg錠水なし試験の各被験者の血漿中オルメサルタン濃度 (1)

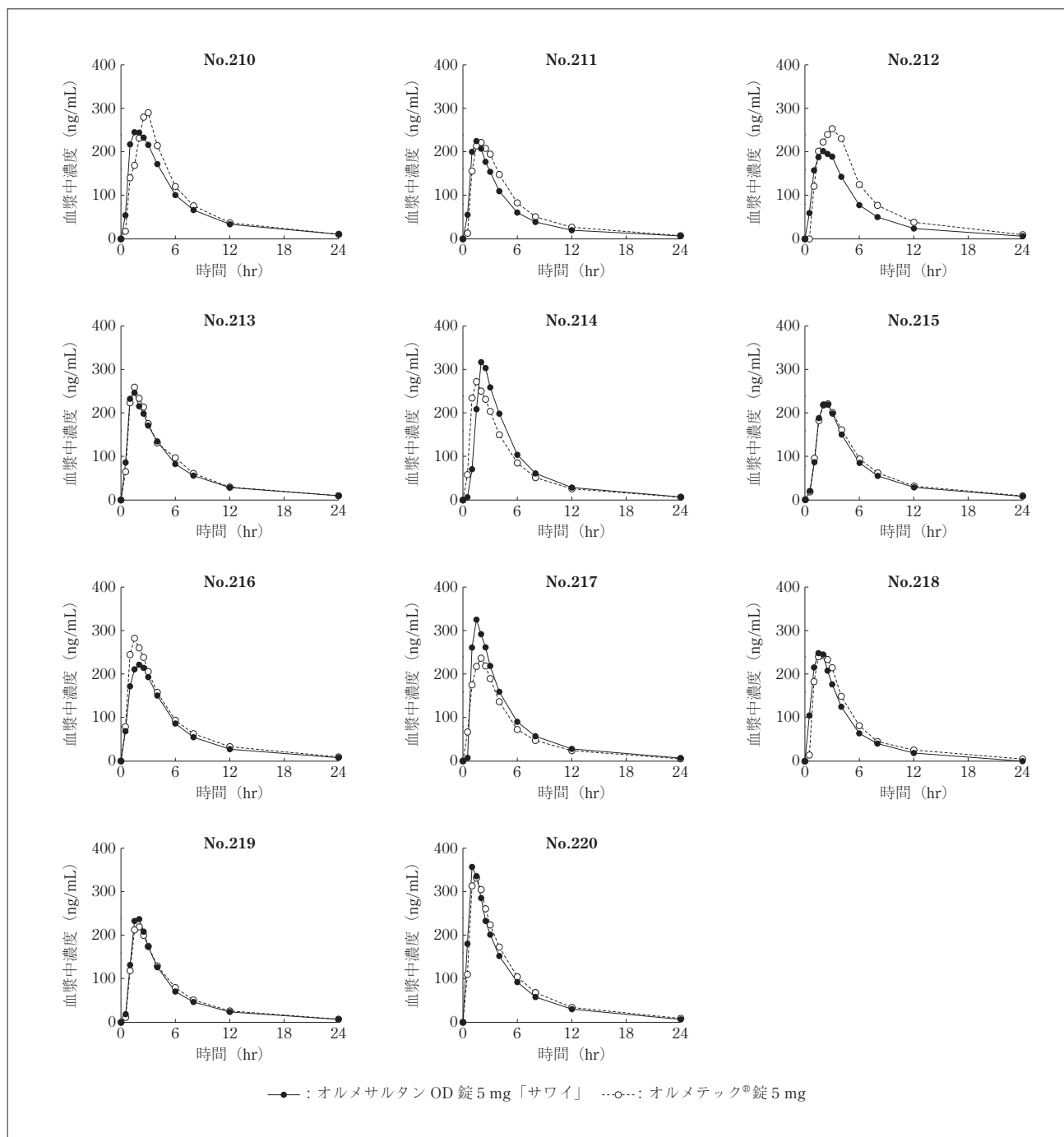


図4 5 mg 錠水なし試験の各被験者の血漿中オルメサルタン濃度 (2)

表5-2 5 mg 錠水なし試験の薬物動態パラメータ (n = 20, 平均値 ± S.D.)

	AUC _t (ng・hr/mL)	AUC _∞ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	kel (hr ⁻¹)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	AUC _t /AUC _∞ (%)
オルメサルタン OD 錠 5 mg 「サワイ」	1439.09 ± 249.41	1498.08 ± 271.84	257.85 ± 47.93	1.98 ± 0.75	0.129 ± 0.027	5.55 ± 0.87	5.74 ± 0.74	96.2 ± 2.1
オルメテック®錠 5 mg	1461.81 ± 308.94	1518.88 ± 337.89	252.84 ± 42.01	2.03 ± 0.62	0.132 ± 0.023	5.39 ± 0.76	5.69 ± 0.60	96.6 ± 2.0
分散分析結果*	—	p = 0.9354	—	p = 0.7618	p = 0.4755	—	p = 0.7318	—

* : p < 0.05 で有意差あり

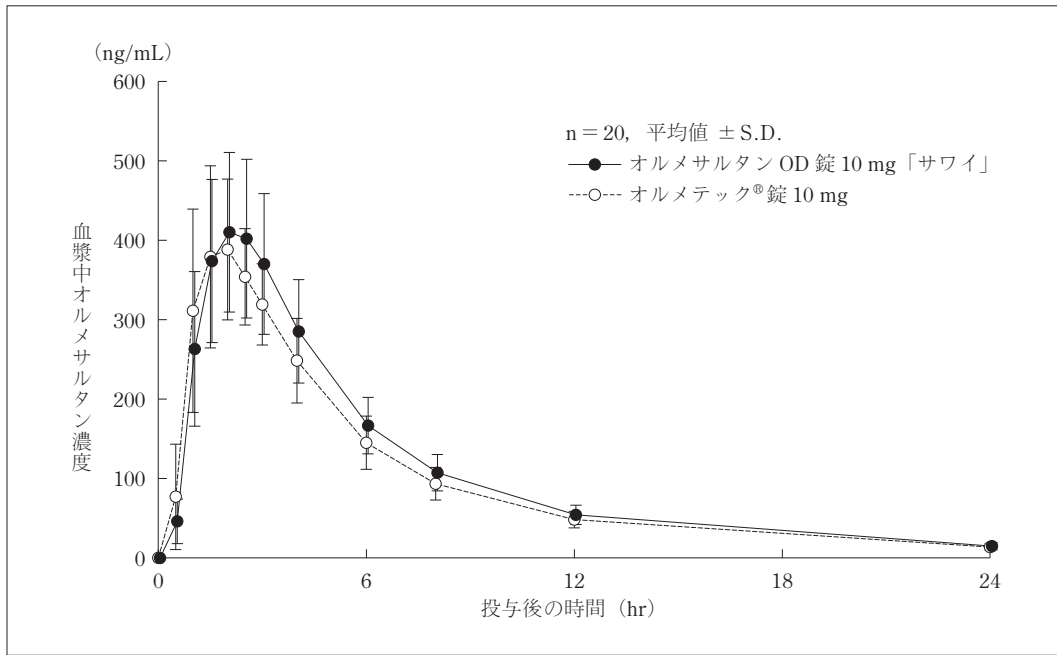


図5 10 mg 錠水あり試験の血漿中オルメサルタン濃度

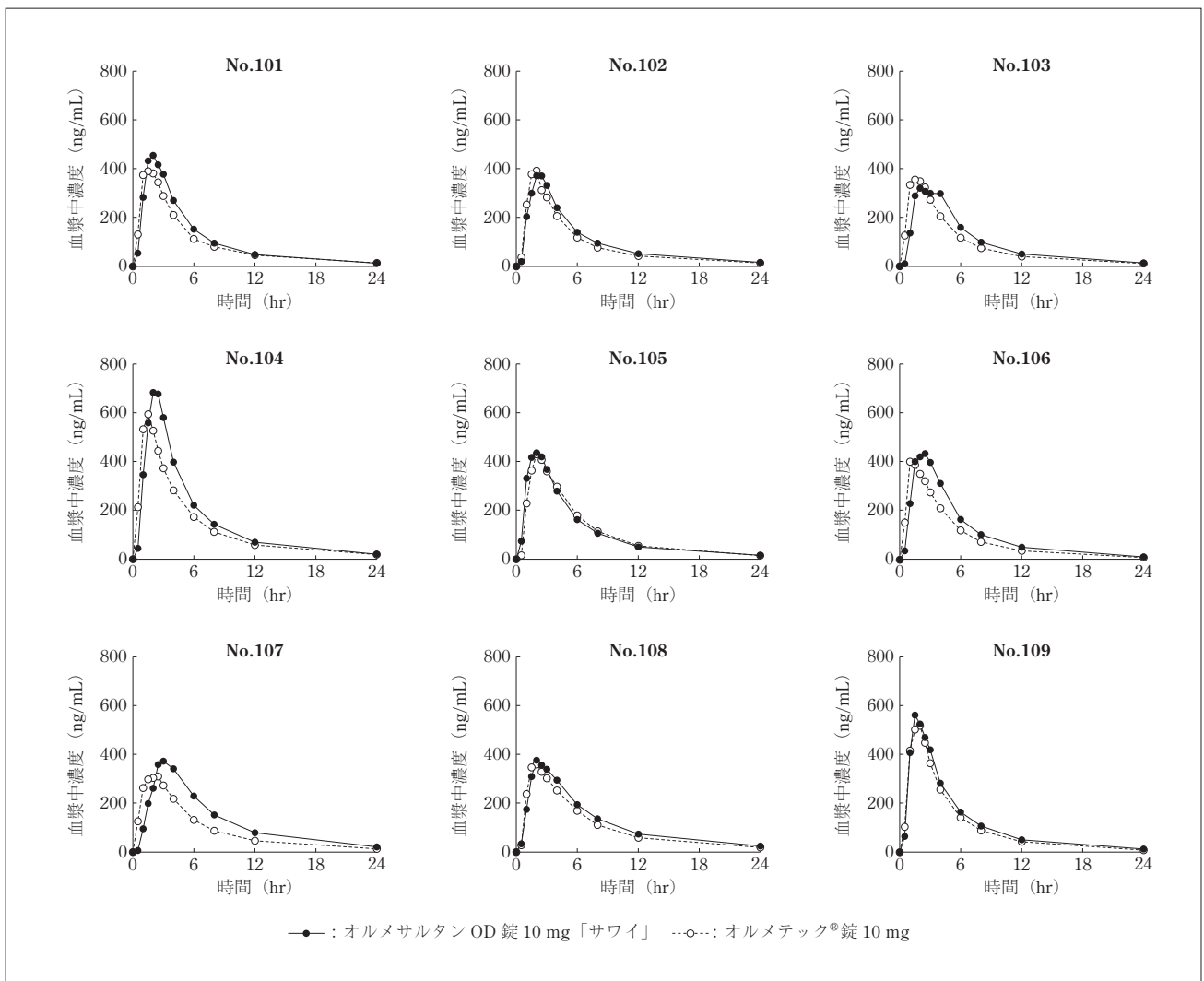


図6 10 mg 錠水あり試験の各被験者の血漿中オルメサルタン濃度 (1)

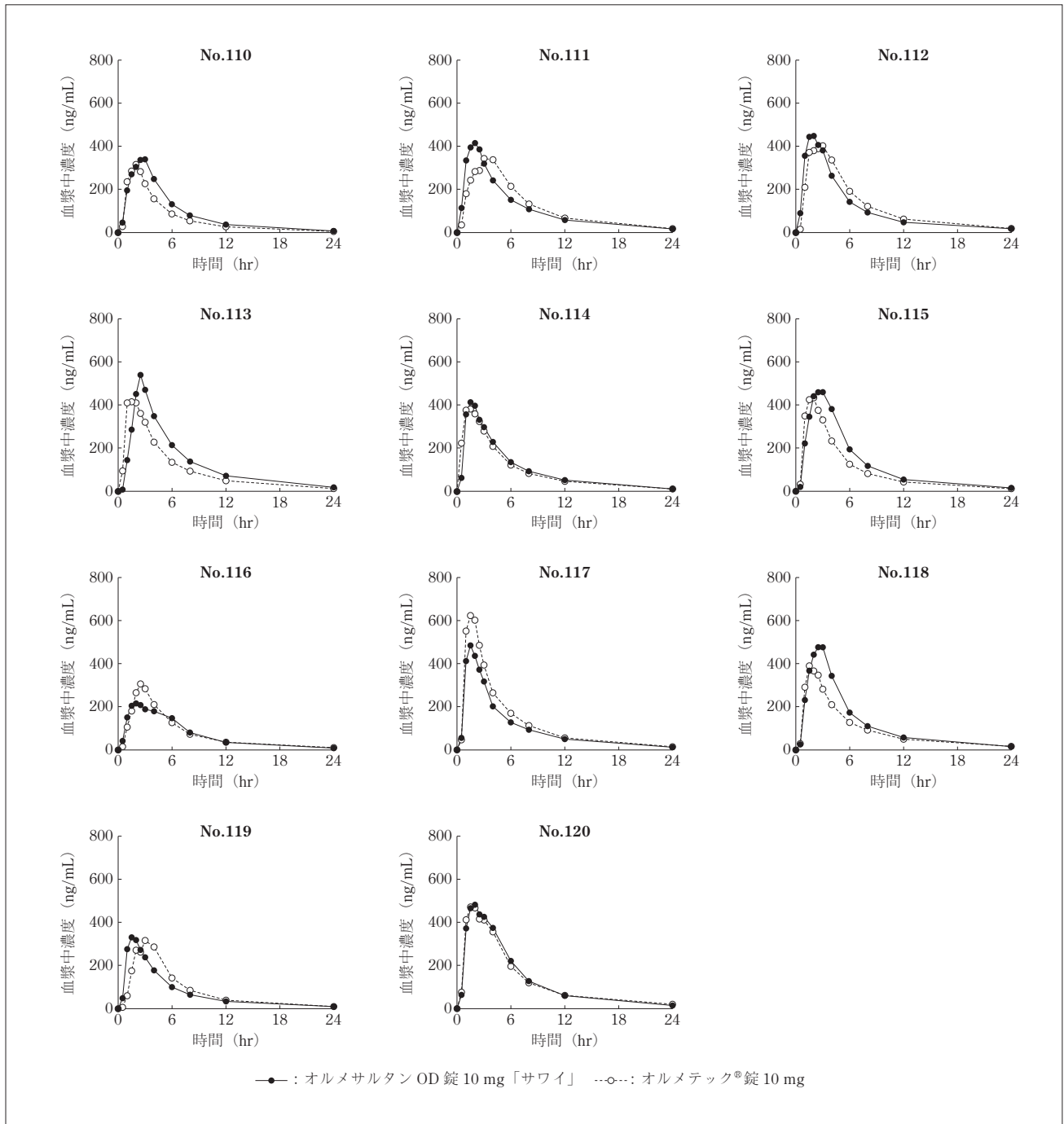


図6 10 mg錠水あり試験の各被験者の血漿中オルメサルタン濃度 (2)

表 6-1 10 mg錠水あり試験の薬物動態パラメータ (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 _∞ (%)
オルメサルタン OD錠 10 mg 「サワイ」	2632.30 ± 479.28	2759.04 ± 508.01	430.73 ± 99.71	2.13 ± 0.48	0.121 ± 0.011	5.77 ± 0.56	6.00 ± 0.45	95.5 ± 1.3
オルメテック®錠 10 mg	2406.54 ± 432.57	2526.61 ± 462.47	407.38 ± 87.64	1.95 ± 0.58	0.118 ± 0.012	5.93 ± 0.57	5.85 ± 0.45	95.3 ± 1.3
分散分析結果*	—	p = 0.0081	—	p = 0.3219	p = 0.2586	—	p = 0.1148	—

* : p < 0.05 で有意差あり

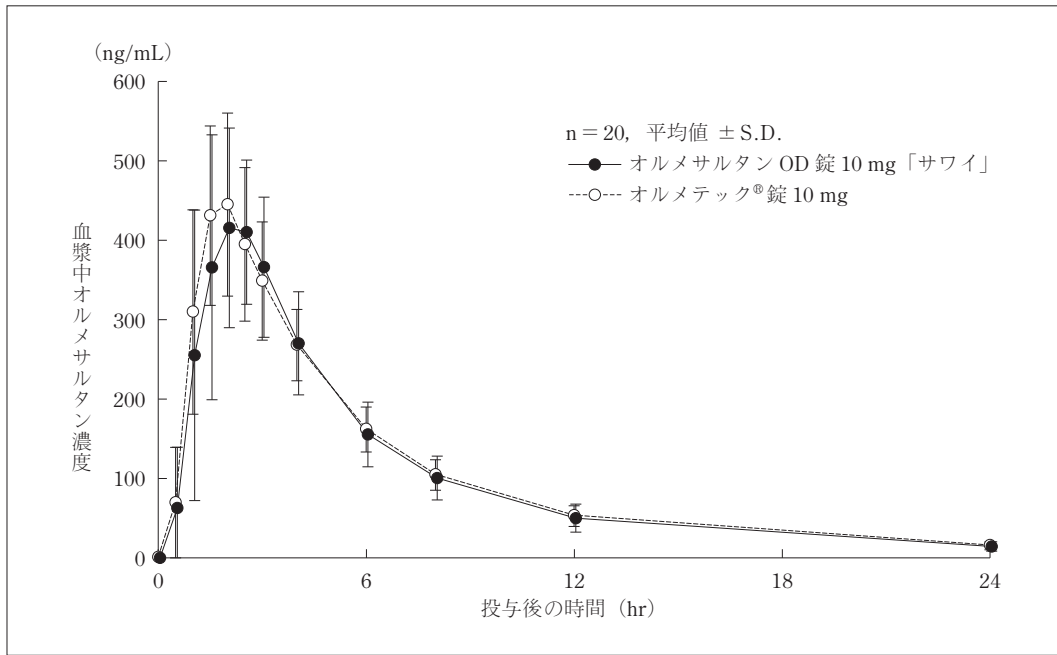


図7 10 mg 錠水なし試験の血漿中オルメサルタン濃度

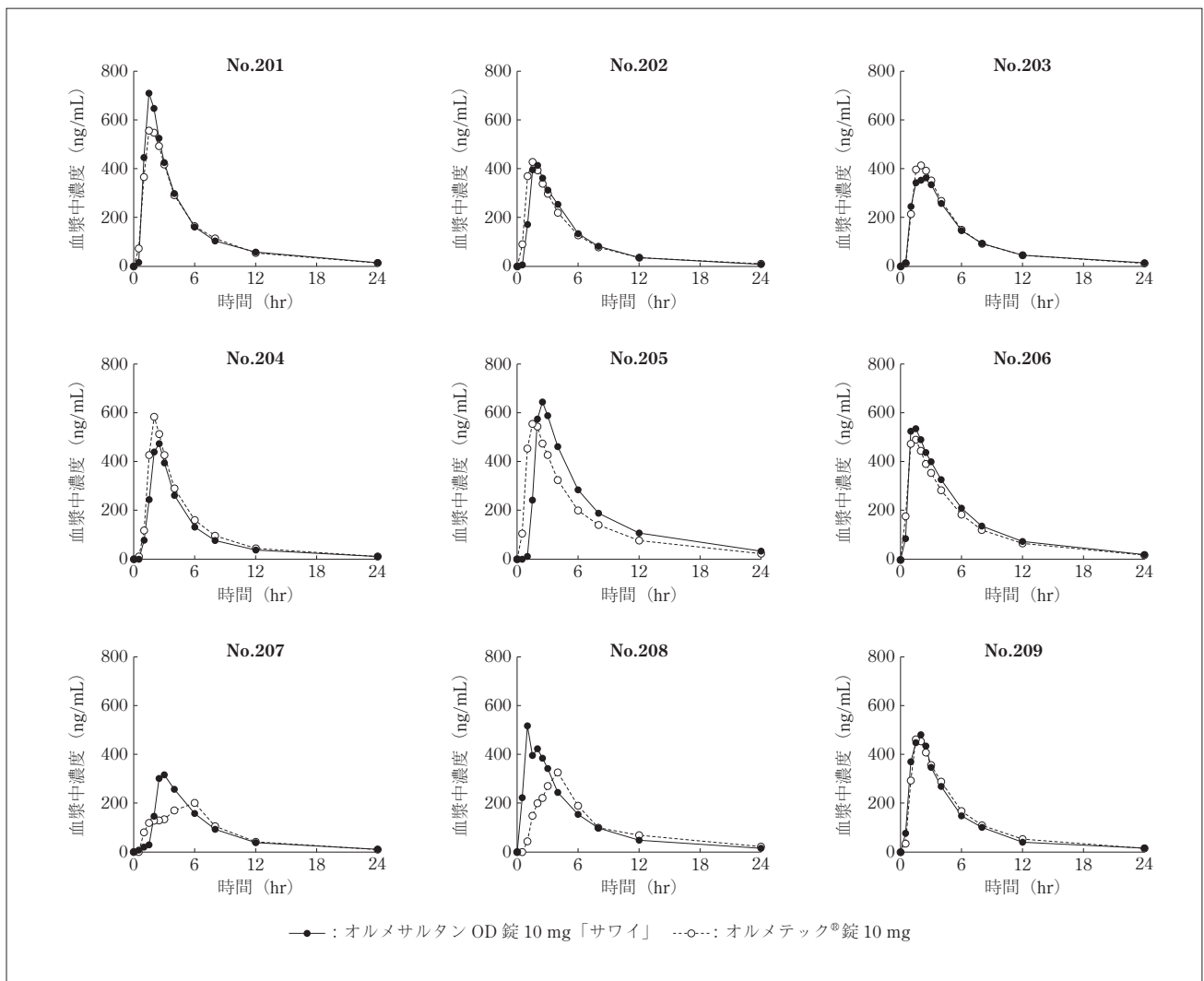


図8 10 mg 錠水なし試験の各被験者の血漿中オルメサルタン濃度 (1)

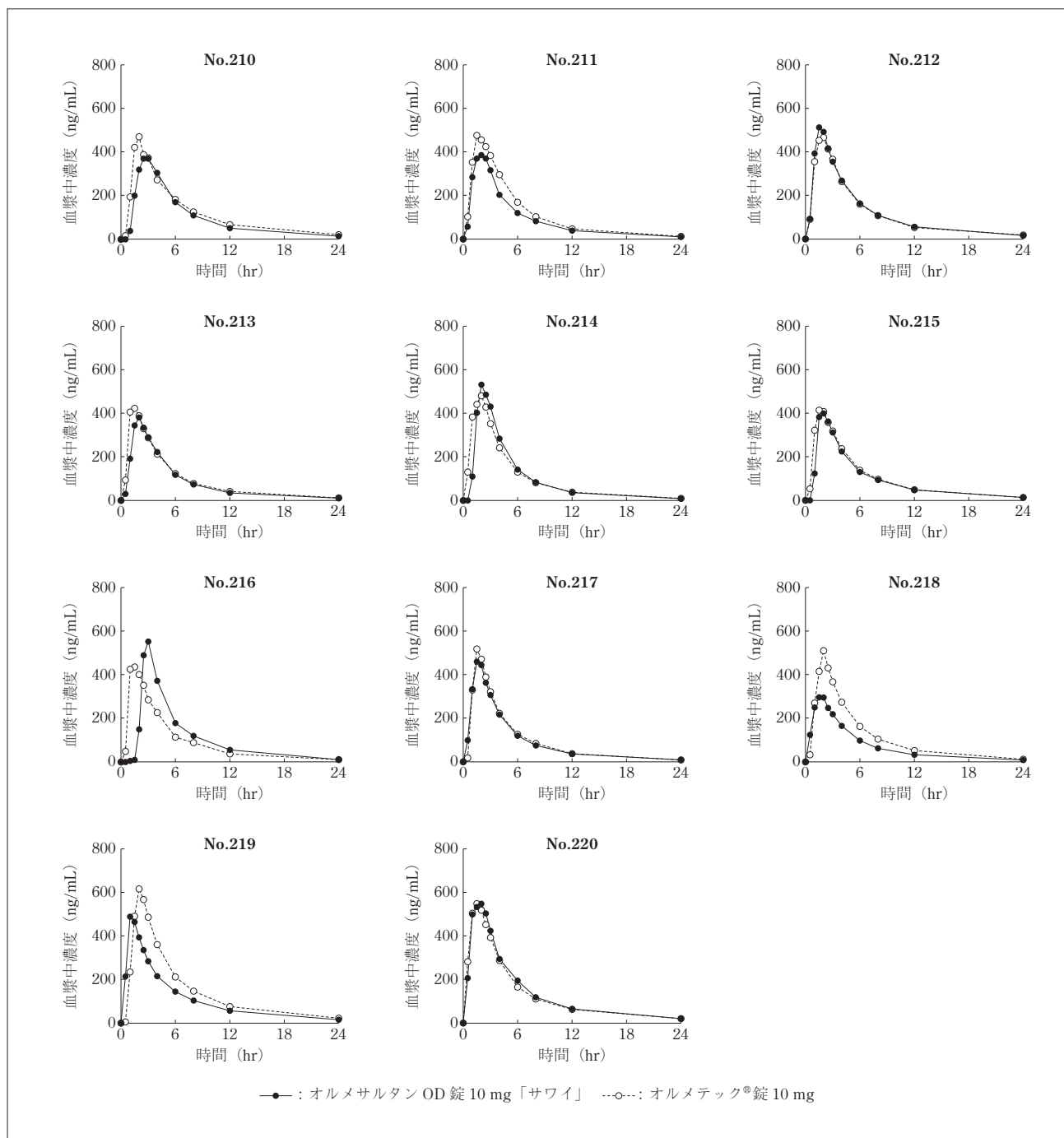


図8 10 mg錠水なし試験の各被験者の血漿中オルメサルタン濃度 (2)

表6-2 10 mg錠水なし試験の薬物動態パラメータ (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 _∞ (%)
オルメサルタン OD錠 10 mg 「サワイ」	2532.77 ± 576.51	2655.23 ± 630.26	469.00 ± 105.58	2.00 ± 0.61	0.120 ± 0.010	5.80 ± 0.48	5.86 ± 0.49	95.6 ± 1.1
オルメテック®錠 10 mg	2634.92 ± 443.20	2765.65 ± 482.65	468.79 ± 92.88	2.03 ± 1.09	0.119 ± 0.012	5.86 ± 0.62	5.88 ± 0.60	95.4 ± 1.5
分散分析結果*	—	p = 0.1428	—	p = 0.9257	p = 0.5966	—	p = 0.9283	—

* : p < 0.05 で有意差あり

4) 安全性

本治験において、被験者1例に1件の軽度の有害事象が認められたが、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(表10)。

5. 20 mg 錠水あり試験

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。被験者の年齢は20～39歳(平均25.4歳)、体重は53.4～74.4 kg(平均62.9 kg)、BMIは19.0～22.8(平均20.9)であった。

2) 血漿中薬物濃度

平均血漿中濃度推移を図9, 各被験者の血漿中濃度推移を図10, 薬物動態パラメータの分散分析結果を表7-1に示した。血漿中オルメサルタン濃度は製剤間で類似した推移を示し, AUC_{∞} , MRT, kel , および t_{max} において製剤間に有意差は認められなかった。

3) 生物学的同等性

血漿中オルメサルタン濃度より求めた AUC_{τ} および C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間は, $\log(0.89) \sim \log(1.00)$ および $\log(0.84) \sim \log(0.99)$ 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, オルメサルタン OD 錠 20 mg 「サワイ」とオルメテック®錠 20 mg は, 水あり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2件の軽度の有害事象が認められたが、軽快が確認されており、被験者の安全性に問題はなかった(表10)。

6. 20 mg 錠水なし試験

1) 対象被験者

被験者19例を薬物動態の評価対象とし、自己都合により脱落した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21～38歳(平均24.5歳)、体重は50.3～73.3 kg(平均62.6 kg)、BMIは18.5～23.9(平均21.1)であった。

2) 血漿中薬物濃度

平均血漿中濃度推移を図11, 各被験者の血漿中濃度推移を図12, 薬物動態パラメータの分散分析結果を表7-2に示した。血漿中オルメサルタン濃度は製剤間で類似した推移を示し, AUC_{∞} , MRT, kel , および t_{max} において製剤間に有意差は認めら

れなかった。

3) 生物学的同等性

血漿中オルメサルタン濃度より求めた AUC_{τ} および C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間は, $\log(0.88) \sim \log(1.01)$ および $\log(0.91) \sim \log(1.08)$ 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, オルメサルタン OD 錠 20 mg 「サワイ」とオルメテック®錠 20 mg は, 水なし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2件の軽度の有害事象が認められたが、回復または軽快が確認されており、被験者の安全性に問題はなかった(表10)。

7. 40 mg 錠水あり試験

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。被験者の年齢は20～36歳(平均26.0歳)、体重は50.8～77.6 kg(平均61.3 kg)、BMIは18.6～24.6(平均20.6)であった。

2) 血漿中薬物濃度

平均血漿中濃度推移を図13, 各被験者の血漿中濃度推移を図14, 薬物動態パラメータの分散分析結果を表8-1に示した。血漿中オルメサルタン濃度は製剤間で類似した推移を示し, AUC_{∞} , MRT, kel , および t_{max} において製剤間に有意差は認められなかった。

3) 生物学的同等性

血漿中オルメサルタン濃度より求めた AUC_{τ} および C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間は, $\log(0.97) \sim \log(1.08)$ および $\log(0.94) \sim \log(1.08)$ 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, オルメサルタン OD 錠 40 mg 「サワイ」とオルメテック®錠 40 mg は, 水あり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、有害事象は認められなかった。

8. 40 mg 錠水なし試験

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。被験者の年齢は20～39歳(平

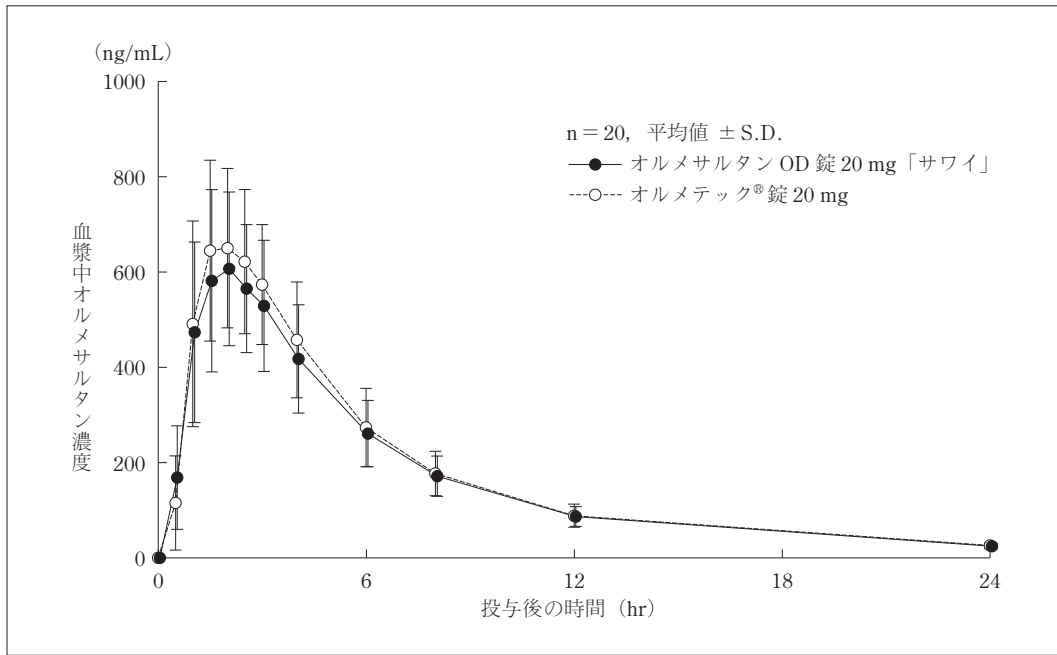


図9 20 mg 錠水あり試験の血漿中オルメサルタン濃度

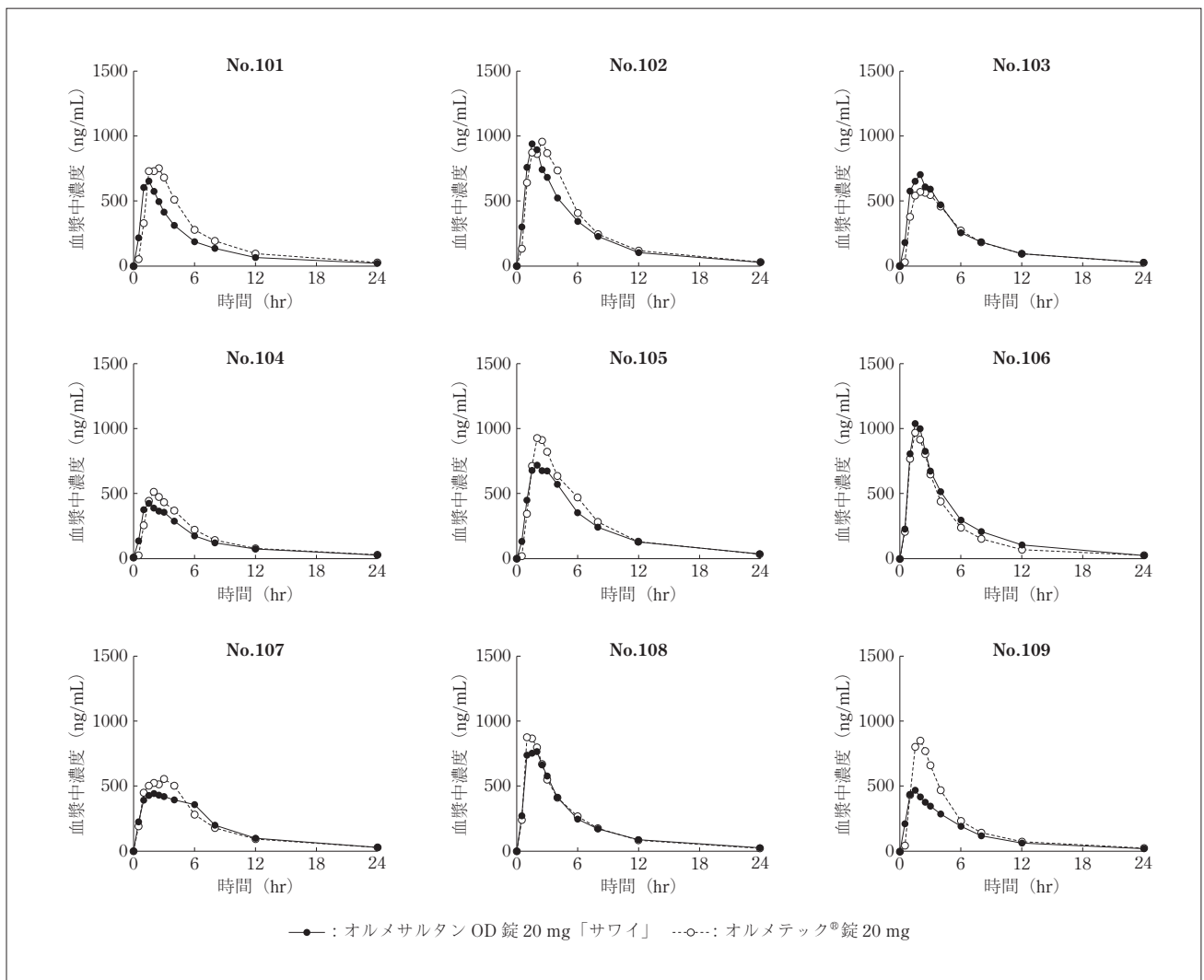


図10 20 mg 錠水あり試験の各被験者の血漿中オルメサルタン濃度 (1)

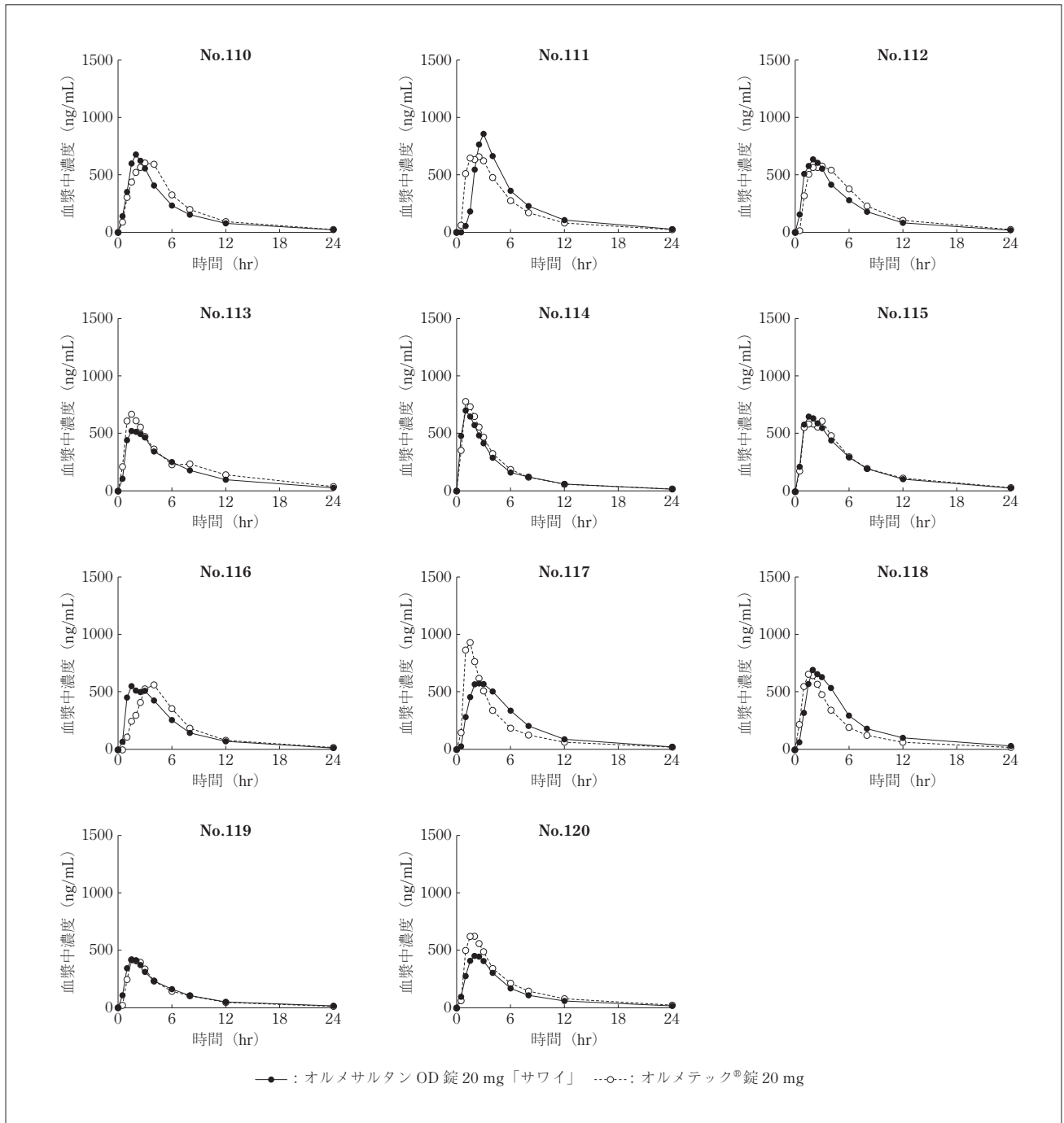


図 10 20 mg 錠水あり試験の各被験者の血漿中オルメサルタン濃度 (2)

表 7-1 20 mg 錠水あり試験の薬物動態パラメータ (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 _∞ (%)
オルメサルタン OD 錠 20 mg 「サワイ」	4098.87 ± 868.35	4308.31 ± 900.69	644.87 ± 171.13	1.80 ± 0.44	0.118 ± 0.010	5.90 ± 0.50	6.05 ± 0.40	95.1 ± 1.1
オルメテック®錠 20 mg	4321.00 ± 854.64	4547.55 ± 896.31	703.15 ± 165.89	2.15 ± 0.78	0.116 ± 0.011	6.02 ± 0.56	6.00 ± 0.51	95.0 ± 1.0
分散分析結果*	—	p = 0.1151	—	p = 0.0928	p = 0.3866	—	p = 0.5958	—

* : p < 0.05 で有意差あり

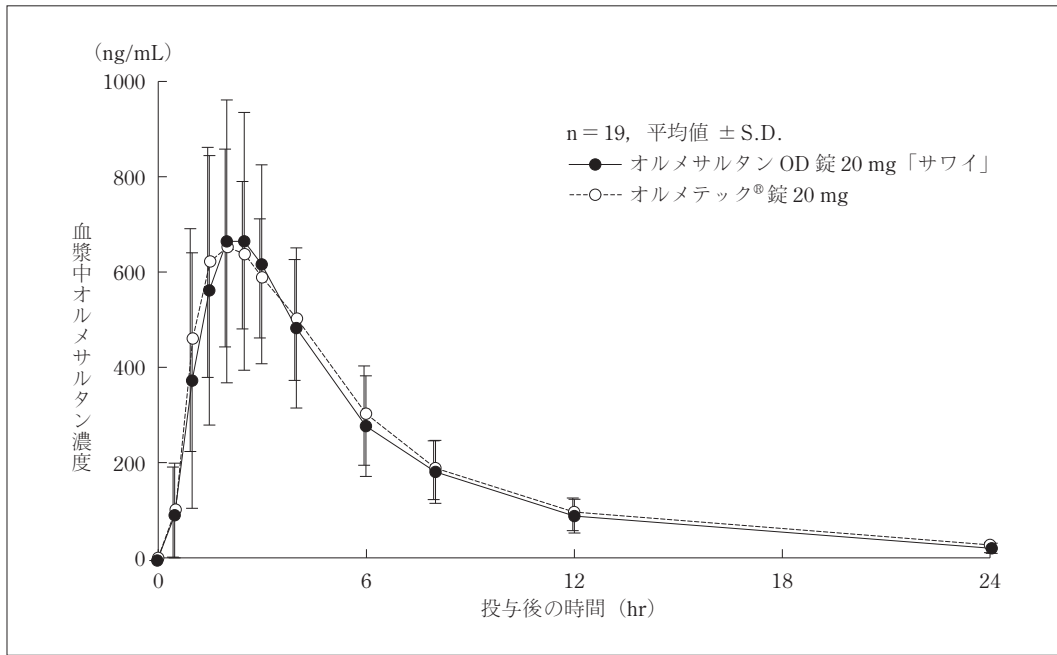


図 11 20 mg 錠水なし試験の血漿中オルメサルタン濃度

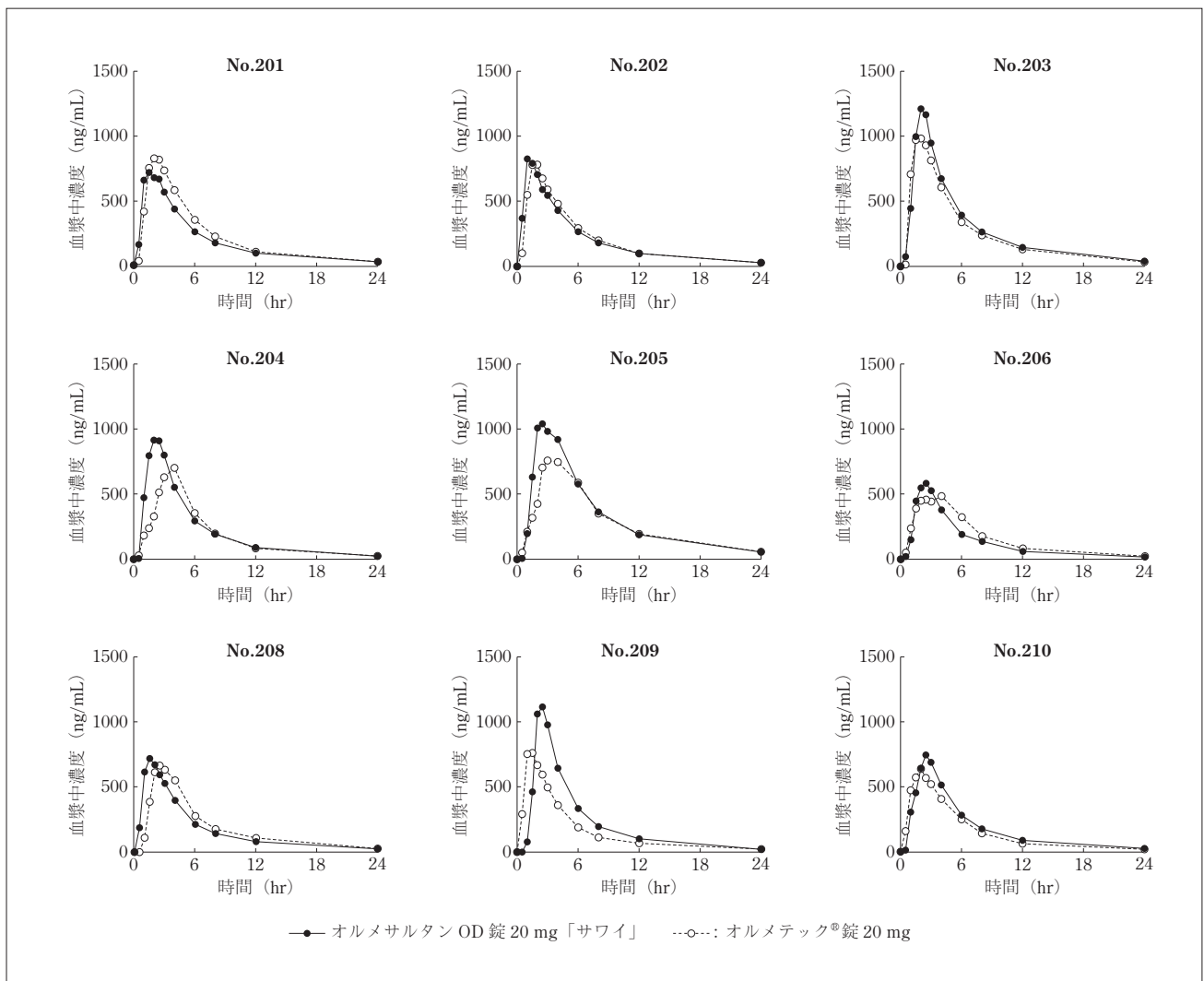


図 12 20 mg 錠水なし試験の各被験者の血漿中オルメサルタン濃度 (1)

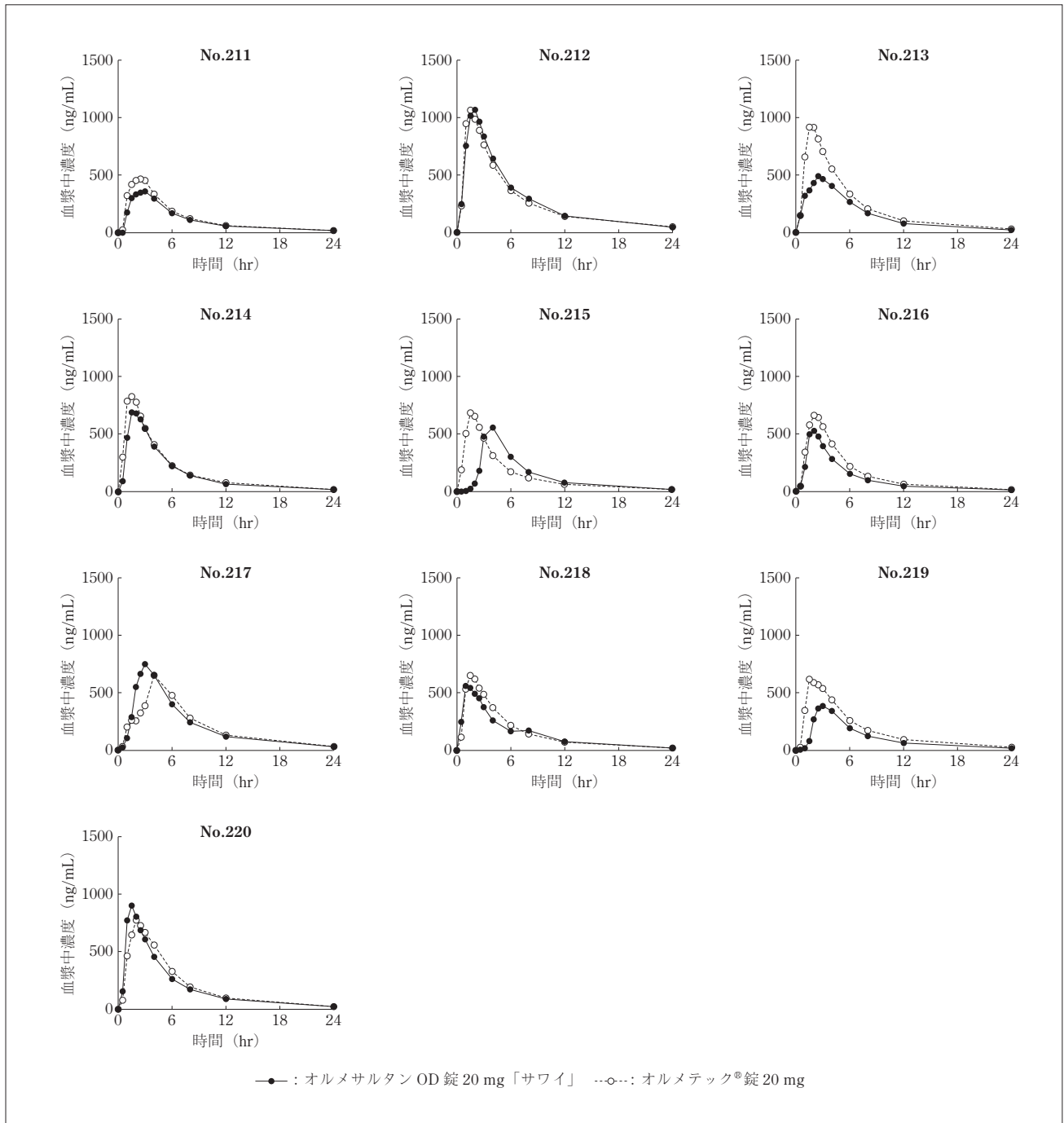


図 12 20 mg 錠水なし試験の各被験者の血漿中オルメサルタン濃度 (2)

表 7-2 20 mg 錠水なし試験の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 _∞ (%)
オルメサルタン OD 錠 20 mg 「サワイ」	4386.67 ± 1445.29	4600.29 ± 1529.25	744.79 ± 246.68	2.18 ± 0.77	0.122 ± 0.009	5.74 ± 0.44	6.11 ± 0.50	95.4 ± 1.0
オルメテック®錠 20 mg	4536.93 ± 1015.01	4770.55 ± 1107.54	732.25 ± 150.80	2.24 ± 0.89	0.118 ± 0.010	5.89 ± 0.52	6.07 ± 0.61	95.2 ± 1.1
分散分析結果*	—	p = 0.1513	—	p = 0.7400	p = 0.3273	—	p = 0.7883	—

* : p < 0.05 で有意差あり

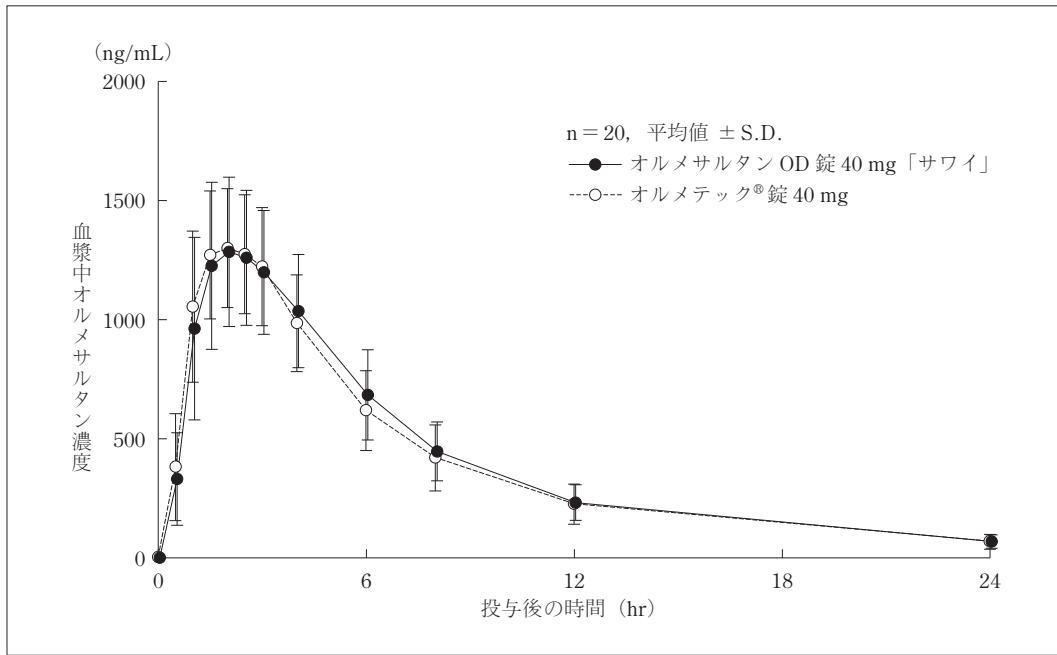


図13 40 mg 錠水あり試験の血漿中オルメサルタン濃度

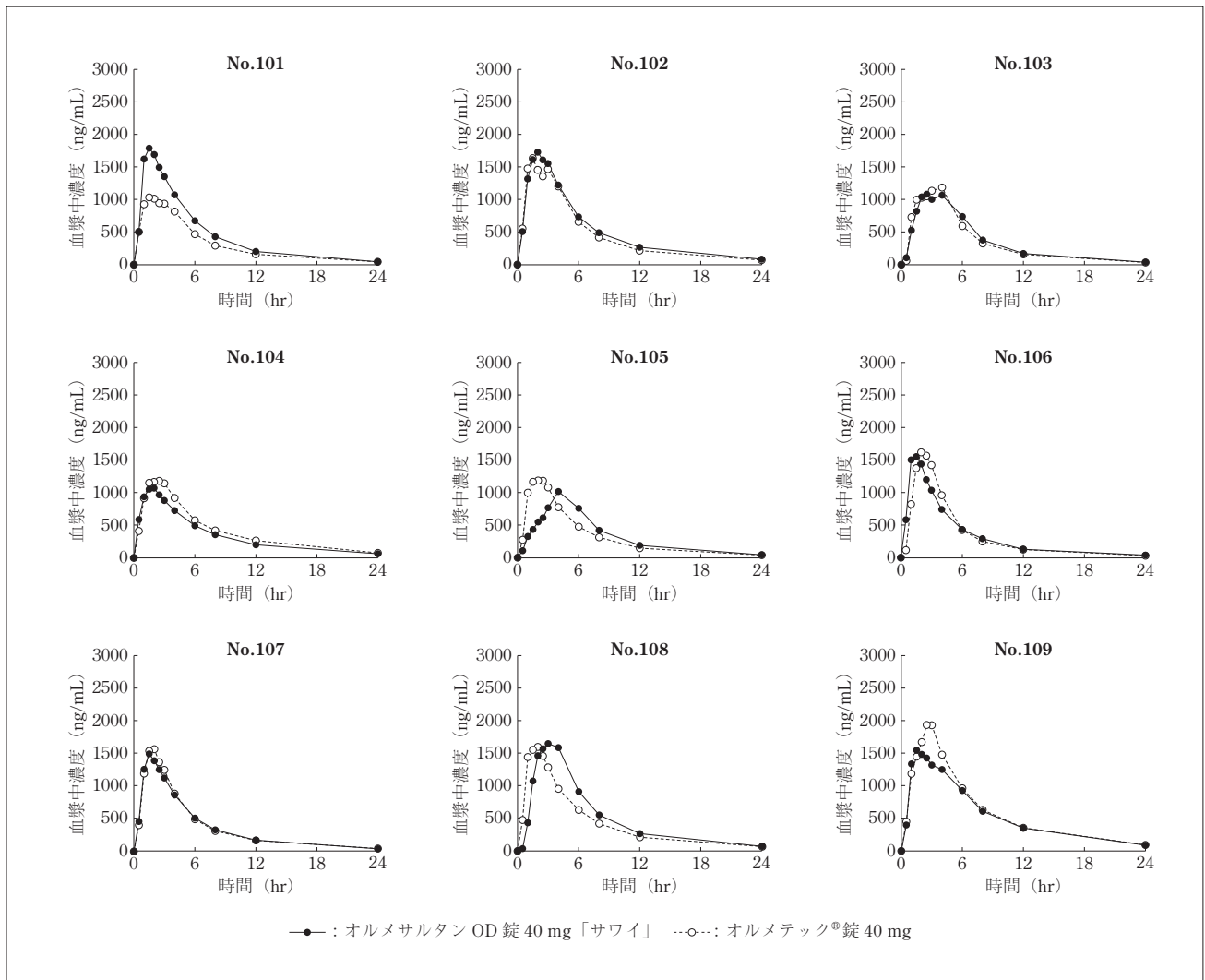


図14 40 mg 錠水あり試験の各被験者の血漿中オルメサルタン濃度 (1)

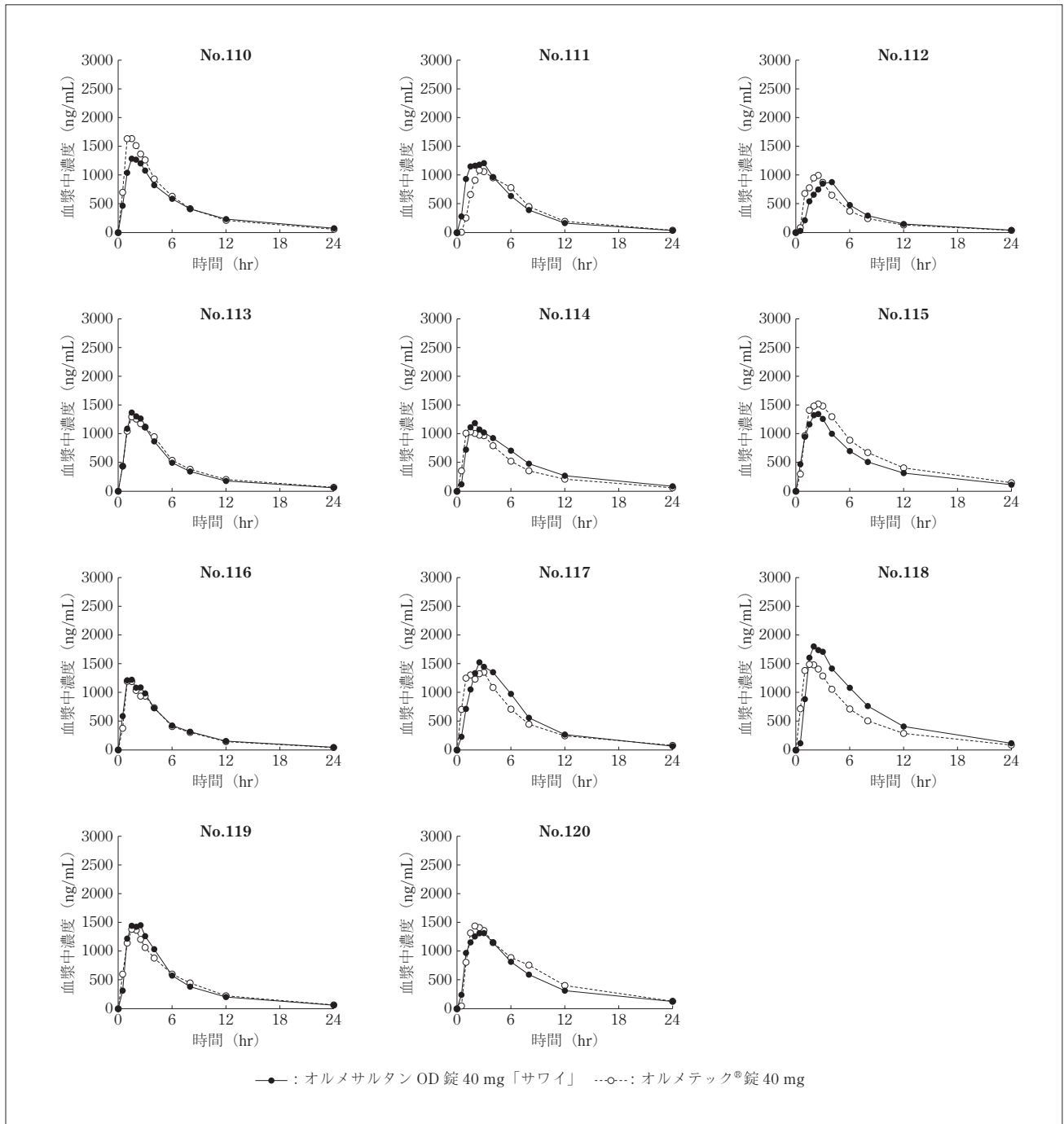


図 14 40 mg 錠水あり試験の各被験者の血漿中オルメサルタン濃度 (2)

表 8-1 40 mg 錠水あり試験の薬物動態パラメータ (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 _∞ (%)
オルメサルタン OD 錠 40 mg 「サワイ」	9941.11 ± 2160.31	10549.48 ± 2383.26	1376.42 ± 262.55	2.28 ± 0.80	0.117 ± 0.015	6.01 ± 0.80	6.40 ± 0.59	94.4 ± 2.1
オルメテック®錠 40 mg	9715.90 ± 2237.13	10317.28 ± 2528.73	1368.39 ± 255.52	2.03 ± 0.72	0.115 ± 0.012	6.07 ± 0.63	6.27 ± 0.60	94.5 ± 1.8
分散分析結果*	—	p = 0.4154	—	p = 0.1964	p = 0.5045	—	p = 0.2260	—

* : p < 0.05 で有意差あり

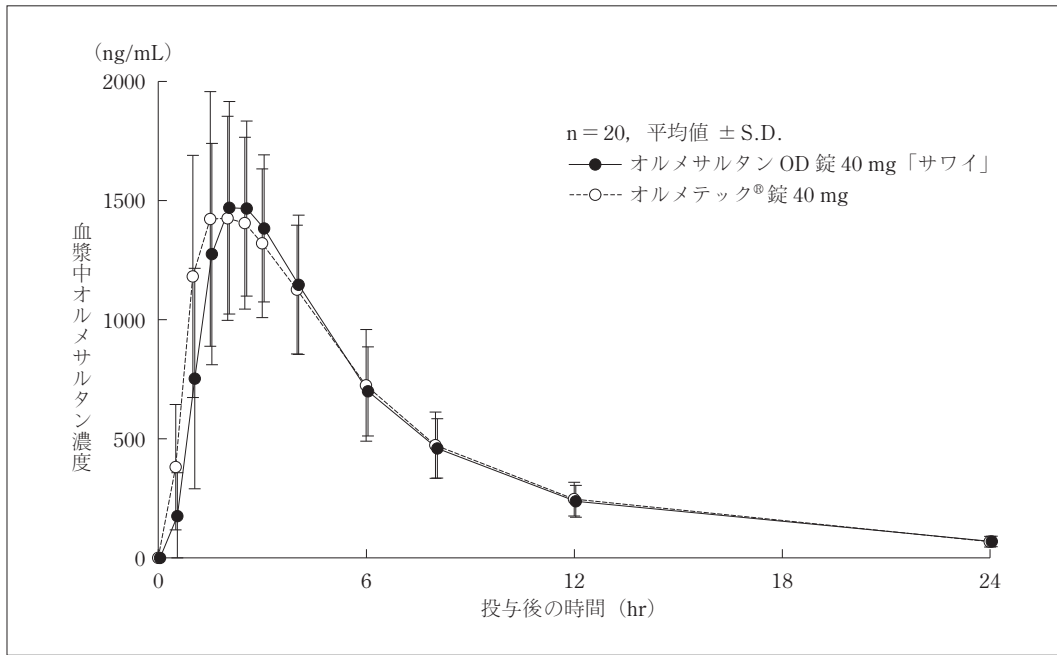


図 15 40 mg 錠水なし試験の血漿中オルメサルタン濃度

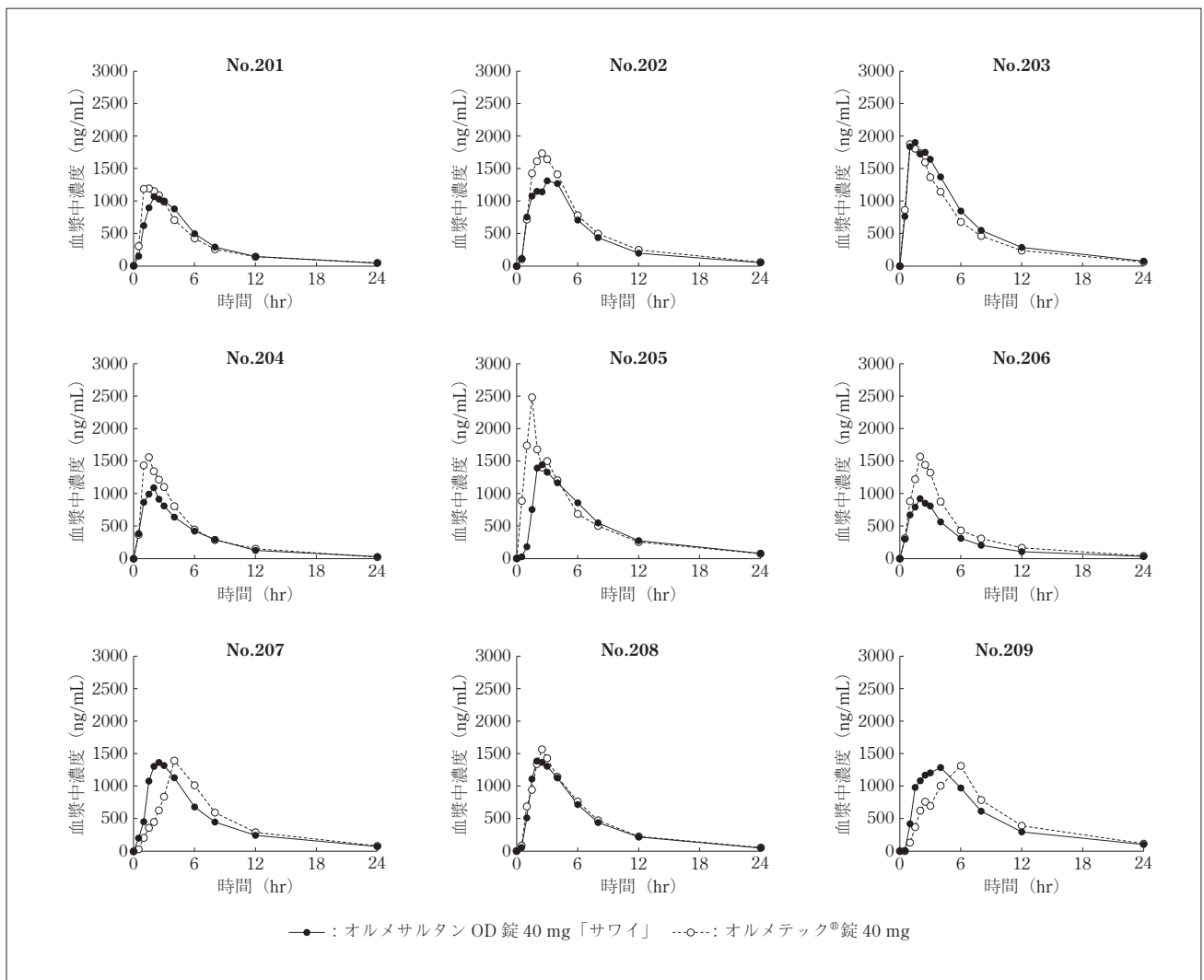


図 16 40 mg 錠水なし試験の各被験者の血漿中オルメサルタン濃度 (1)

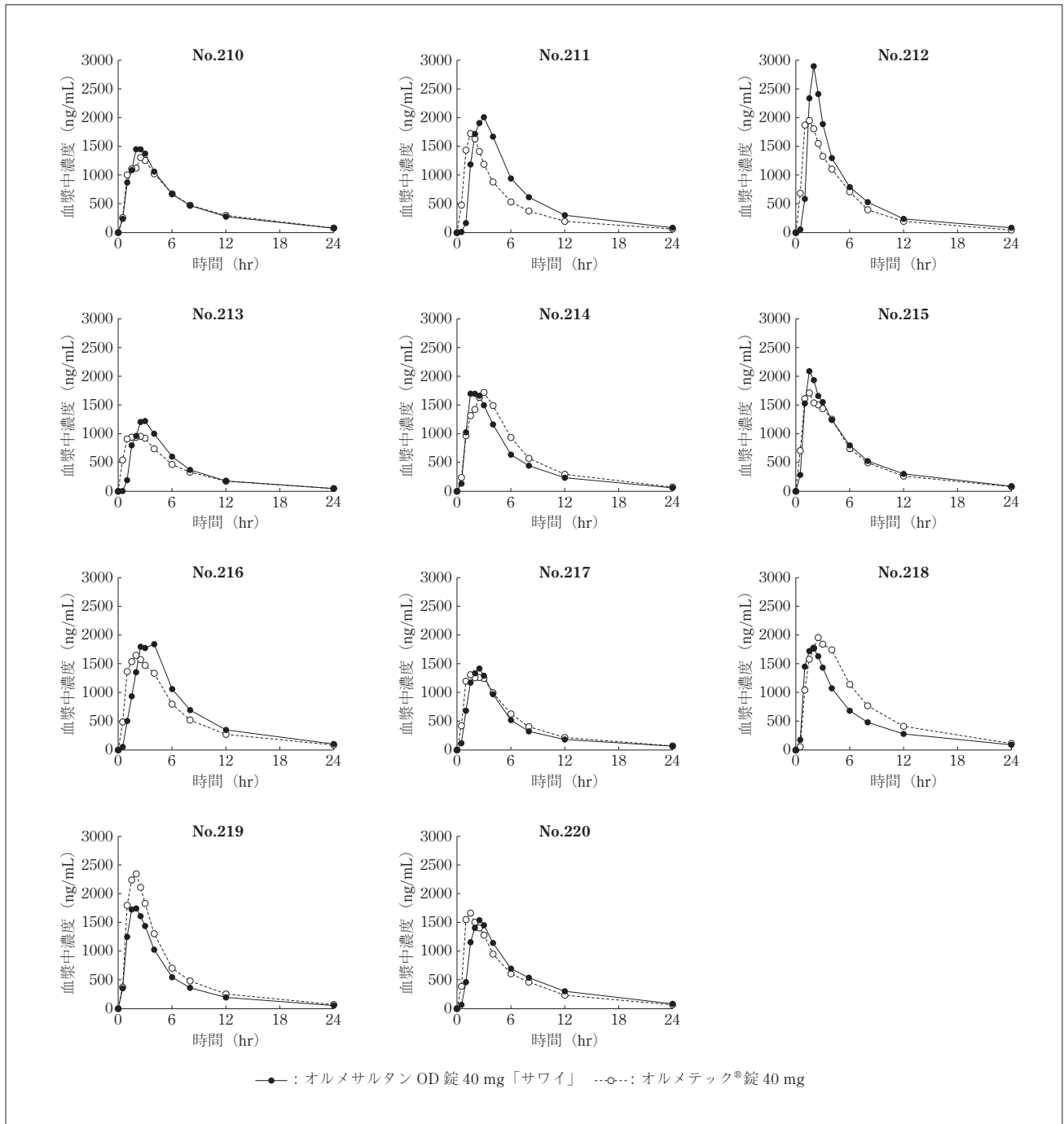


図 16 40 mg 錠水なし試験の各被験者の血漿中オルメサルタン濃度 (2)

表 8-2 40 mg 錠水なし試験の薬物動態パラメータ (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 _∞ (%)
オルメサルタン OD錠 40 mg 「サワイ」	10417.71 ± 2351.89	11026.03 ± 2529.39	1572.38 ± 446.36	2.38 ± 0.72	0.116 ± 0.011	6.01 ± 0.55	6.38 ± 0.47	94.6 ± 1.3
オルメテック®錠 40 mg	10836.12 ± 2070.63	11419.19 ± 2217.39	1648.82 ± 366.86	2.23 ± 1.13	0.119 ± 0.011	5.86 ± 0.50	6.26 ± 0.75	95.0 ± 1.3
分散分析結果*	—	p = 0.2637	—	p = 0.5079	p = 0.1811	—	p = 0.2386	—

* : p < 0.05 で有意差あり

表9 生物学的同等性解析結果

			AUC _t	Cmax
5 mg	水あり 試験	対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.93) ~ log(1.05)	log(0.95) ~ log(1.07)
		対数値の平均値の差	log(0.99)	log(1.01)
	水なし 試験	対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.94) ~ log(1.05)	log(0.96) ~ log(1.08)
		対数値の平均値の差	log(0.99)	log(1.02)
10 mg	水あり 試験	対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(1.04) ~ log(1.15)	log(0.99) ~ log(1.11)
		対数値の平均値の差	log(1.09)	log(1.05)
	水なし 試験	対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.90) ~ log(1.01)	log(0.91) ~ log(1.10)
		対数値の平均値の差	log(0.95)	log(1.00)
20 mg	水あり 試験	対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.89) ~ log(1.00)	log(0.84) ~ log(0.99)
		対数値の平均値の差	log(0.95)	log(0.91)
	水なし 試験	対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.88) ~ log(1.01)	log(0.91) ~ log(1.08)
		対数値の平均値の差	log(0.95)	log(0.99)
40 mg	水あり 試験	対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.97) ~ log(1.08)	log(0.94) ~ log(1.08)
		対数値の平均値の差	log(1.03)	log(1.00)
	水なし 試験	対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.89) ~ log(1.02)	log(0.87) ~ log(1.02)
		対数値の平均値の差	log(0.95)	log(0.94)

* : 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 有害事象一覧

試験	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	
5 mg	水あり 試験	105	白血球数減少	軽度	オルメサルタン OD 錠 5 mg 「サワイ」	軽快	関連あるかもしれない
	水なし 試験	205	総ビリルビン上昇	軽度	オルメテック [®] 錠 5 mg	回復	おそらく関連あり
10 mg	水なし 試験	219	総ビリルビン上昇	軽度	オルメサルタン OD 錠 10 mg 「サワイ」	回復	おそらく関連あり
20 mg	水あり 試験	110	総ビリルビン上昇	軽度	オルメテック [®] 錠 20 mg	軽快	おそらく関連あり
			総ビリルビン上昇	軽度		軽快	おそらく関連あり
	水なし 試験	220	好中球減少	軽度	オルメサルタン OD 錠 20 mg 「サワイ」	回復	関連あるかもしれない
			白血球数減少	軽度		軽快	関連あるかもしれない
40 mg	水なし 試験	208	総ビリルビン上昇	軽度	オルメテック [®] 錠 40 mg	軽快	おそらく関連あり
			総ビリルビン上昇	軽度		軽快	おそらく関連あり
		220	好中球減少	軽度	オルメサルタン OD 錠 40 mg 「サワイ」	回復	関連あるかもしれない
			白血球減少	軽度		軽快	関連あるかもしれない

均 26.3 歳), 体重は 55.6 ~ 76.7 kg (平均 63.2 kg), BMI は 19.0 ~ 24.6 (平均 21.2) であった。

2) 血漿中薬物濃度

平均血漿中濃度推移を図 15, 各被験者の血漿中濃度推移を図 16, 薬物動態パラメータの分散分析

結果を表 8-2 に示した。血漿中オルメサルタン濃度は製剤間で類似した推移を示し, AUC_∞, MRT, kel, および tmax において製剤間に有意差は認められなかった。

3) 生物学的同等性

血漿中オルメサルタン濃度より求めた AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、 $\log(0.89) \sim \log(1.02)$ および $\log(0.87) \sim \log(1.02)$ 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、オルメサルタンOD錠40mg「サワイ」とオルメテック[®]錠40mgは、水なし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2例に4件の軽度の有害事象が認められたが、回復または軽快が確認されており、被験者の安全性に問題はなかった(表10)。

考 察

今回、ジェネリック医薬品のオルメサルタンOD錠「サワイ」の各含量製剤について、先発医薬品であるオルメテック[®]錠の各含量製剤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。オルメサルタンOD錠「サワイ」は口腔内崩壊錠であることから水あり試験と水なし試験を行い、血漿中オルメサルタン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、いずれの含量・投与条件においても、両製剤の AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差

の90%信頼区間は $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。参考パラメータの分散分析において、10mg錠水あり試験の AUC_{∞} 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、オルメサルタンOD錠「サワイ」とオルメテック[®]錠の各含量製剤は、生物学的に同等であると判定された。

なお、本治験において被験者7例に11件の有害事象が認められたが、いずれも軽度で回復または軽快が確認されており、被験者の安全性に問題はなかった。

以上の試験結果より、オルメサルタンOD錠「サワイ」とオルメテック[®]錠の各含量製剤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。

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)