

グリメピリド OD錠 1 mg 「日医工」 および グリメピリド OD錠 3 mg 「日医工」 の 健康成人における生物学的同等性試験

中道 昇¹⁾ 小松崎 徹也²⁾ 伊藤 誠³⁾
中根 俊治³⁾ 鈴木 翔³⁾

Bioequivalence study of
GLIMEPIRIDE OD TABLETS 1 mg 「NICHIIKO」 and
GLIMEPIRIDE OD TABLETS 3 mg 「NICHIIKO」
on healthy adults

Noboru NAKAMICHI (*Yokohama Minoru Clinic*),
Tetsuya KOMATSUZAKI (*Tsukuba international Clinical Pharmacology Clinic*), et al.

はじめに

グリメピリドは、膵β細胞からのインスリン分泌促進作用とインスリン抵抗性改善作用を持ち、血糖降下作用を発現すると考えられているスルホニルウレア系経口血糖降下剤で、2型糖尿病の治療に臨床で用いられている。

日医工(株)が開発したグリメピリド OD錠 1 mg 「日医工」(1錠中に日局グリメピリド 1 mg 含有)およびグリメピリド OD錠 3 mg 「日医工」(1錠中に日局グリメピリド 3 mg 含有)(以下、「試験製剤」と略す)は、先発医薬品であるアマリール[®] 1 mg 錠(1錠中に日局グリメピリド 1 mg 含有)およびアマリール[®] 3 mg 錠(1錠中に日局グリメピリド 3 mg

含有)(以下、「標準製剤」と略す)と同一有効成分を同量含有する口腔内崩壊錠である。

今回、グリメピリド OD錠 1 mg 「日医工」とアマリール[®] 1 mg 錠(以下、「1 mg 製剤」と略す)、およびグリメピリド OD錠 3 mg 「日医工」とアマリール[®] 3 mg 錠(以下、「3 mg 製剤」と略す)の生物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)~3)}(以下、「同等性試験ガイドライン」と略す)に準じて、健康な成人男性を対象としたバイオアベイラビリティの比較による生物学的同等性試験を計画した。

1 mg 製剤は、医療法人社団新東会 横浜みのるクリニック治験審査委員会の承認を得て、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(省令 GCP)を

1) 医療法人社団新東会 横浜みのるクリニック 2) 医療法人社団薬善会 つくば国際臨床薬理クリニック
3) 日医工株式会社 開発・企画本部

Key words : グリメピリド, 健康成人男性, 生物学的同等性試験

表1 治験薬

製 剤	1 mg 製剤		3 mg 製剤	
	試験製剤	標準製剤	試験製剤	標準製剤
販 売 名	グリメピリド OD 錠 1 mg 「日医工」	アマリール®1 mg 錠	グリメピリド OD 錠 3 mg 「日医工」	アマリール®3 mg 錠
ロット番号	GLI10D-2	1F639A	GLI30D-2	1D746A
製 造	日医工株式会社	サノフィ株式会社	日医工株式会社	サノフィ株式会社
成分・含量	1錠中に日局グリメピリド 1 mg 含有		1錠中に日局グリメピリド 3 mg 含有	

遵守して、医療法人社団新東会 横浜みのるクリニックにて実施した。

3 mg 製剤は、医療法人社団薬善会 つくば国際臨床薬理クリニック治験審査委員会の承認を得て、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（省令GCP）を遵守して、医療法人社団薬善会 つくば国際臨床薬理クリニックにて実施した。

なお、試験製剤は口腔内崩壊錠のため、「医薬品承認申請ガイドブック 2000」⁴⁾に則り、水あり投与試験と水なし投与試験を実施した。

I. 試験方法

1. 使用薬剤

表1に使用した治験薬を示した。

同等性試験ガイドラインに従い、試験製剤と標準製剤の溶出挙動の類似性を検証した結果、すべての試験条件において判定基準に適合した（図1および図2）。また、試験製剤の安定性を検証するため、「医薬品の製造（輸入）承認申請に際して添付すべき安定性試験成績の取り扱いについて」⁵⁾に従い、加速条件下（40℃、相対湿度75%）における6ヵ月の安定性試験を実施したところ、品質に変化は認められなかった。

2. 被験者

本治験の目的と内容および安全性について十分説明し、被験者が内容をよく理解したことを確認した上で、本人の自由意思による当該治験参加の同意を事前に文書にて得た後、スクリーニング検査を実施し、治験責任医師によって治験参加に適切と判断された健康成人男性志願者を被験者とした。

1 mg 製剤の水あり投与試験および水なし投与試験の各治験に参加した被験者数はそれぞれ40名（うち1名中止）および20名であった。また年齢

は、20～32（平均±標準偏差：24.6±3.7）歳および21～30（25.7±2.8）歳で、体重は51.0～83.2（63.4±7.2）kg および53.2～77.8（65.0±7.1）kg であった。

3 mg 製剤の水あり投与試験および水なし投与試験の各治験に参加した被験者数はそれぞれ20名であった。また年齢は、20～40（平均±標準偏差：29.2±7.2）歳および20～38（27.2±5.1）歳で、体重は50.2～79.1（64.9±7.6）kg および55.0～72.9（64.5±5.2）kg であった。

3. 治験デザインおよび投与方法

被験者を無作為に2群に割り付け、5日間以上の休薬期間をおいて試験製剤ならびに標準製剤を投与する、2剤2期クロスオーバー法により実施した（表2）。1 mg 製剤は絶食時（10時間以上の絶食後）、3 mg 製剤は食後〔10時間以上の絶食後、低脂肪食（700 kcal 以下、かつ、総エネルギーに対する脂質のエネルギーの占める割合は20%以下）を20分以内に摂り、食後30分〕に、試験製剤および標準製剤のいずれか1錠を水150 mL とともに服用する水あり投与試験、試験製剤では1錠を唾液とともに服用し、標準製剤では1錠を水150 mL とともに服用する水なし投与試験を実施した。

4. 治験スケジュール

第I期および第II期ともに、表3に示す治験スケジュールに従って実施した。

5. 安全性の評価項目

安全性評価のため、表4に示す諸検査を実施した。

1) 治験薬投与前の健康状態

第I期治験薬投与前には、診察、臨床検査に加え、スクリーニング検査後の病気の有無、薬剤の使用等を治験責任（分担）医師による問診により確認

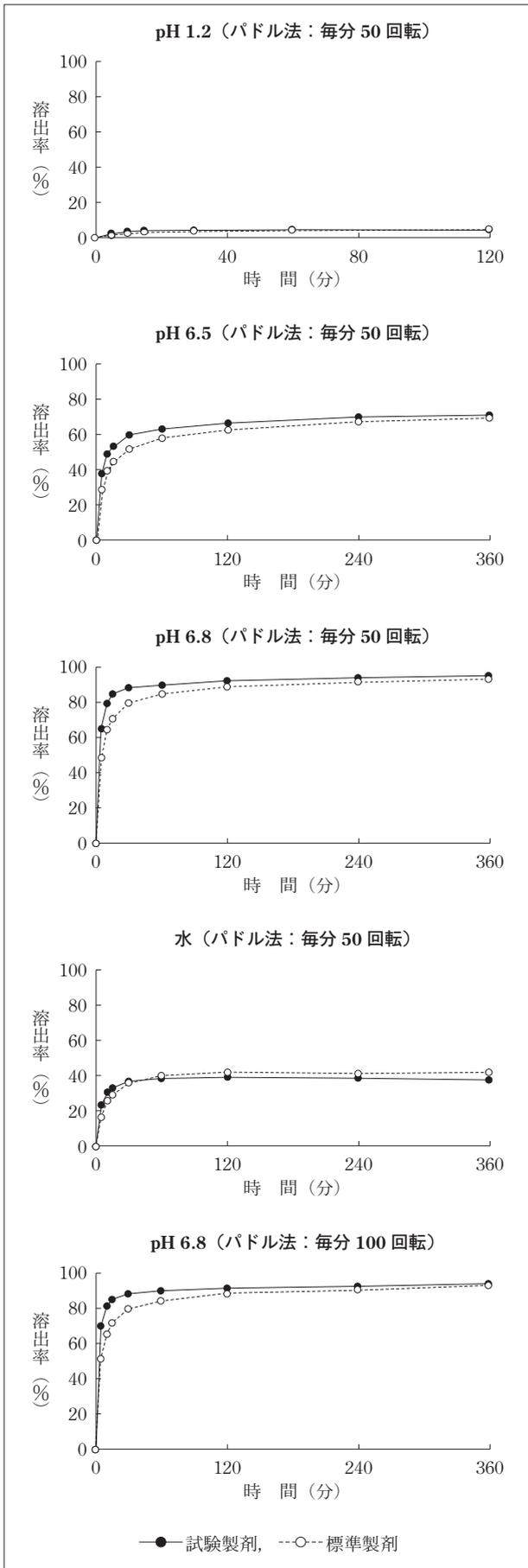


図1 1 mg 製剤 溶出試験結果

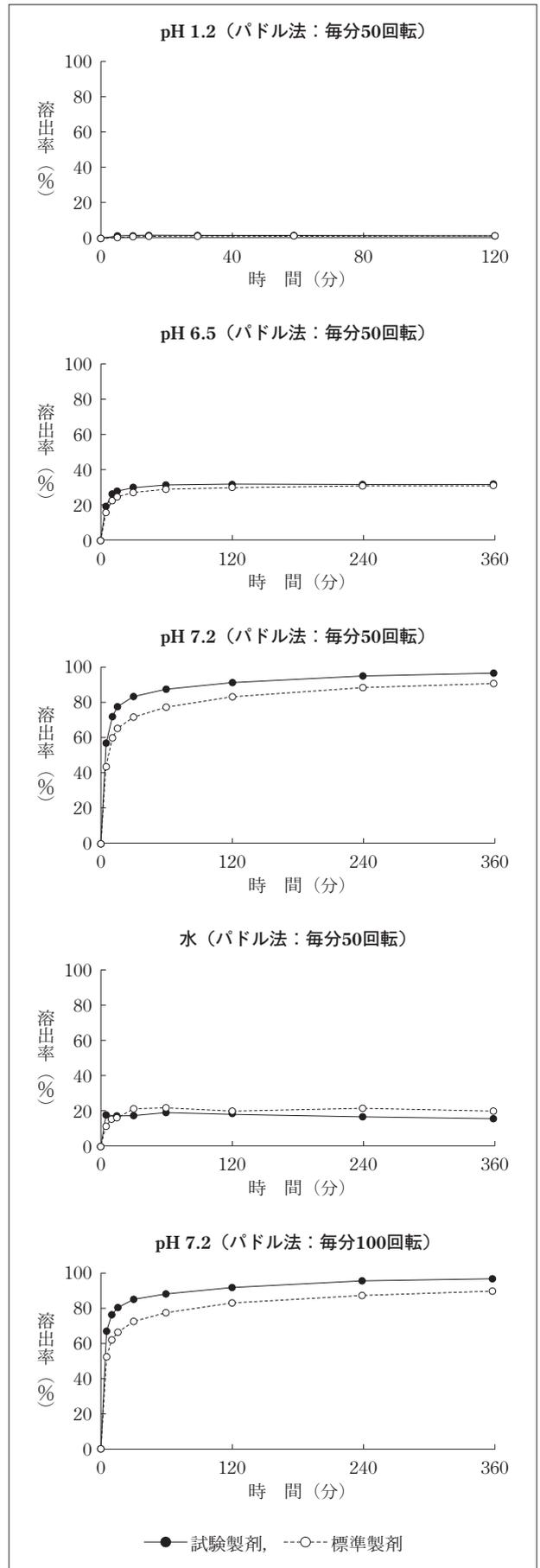


図2 3 mg 製剤 溶出試験結果

表2 治験デザイン

被験者群	第I期	休薬期間	第II期
A, C群	試験製剤投与	5日間以上	標準製剤投与
B, D群	標準製剤投与		試験製剤投与

表3 治験スケジュール

	時刻*1	経過時間 (hr)	薬剤投与	測定用採血	自覚症状 他覚所見	診察, 体温 脈拍, 血圧 心電図	簡易 血糖測定	臨床検査 (採血・ 採尿)	食事	
前日	~ 15:00							○	○*2,3	
	19:00								○	
1日目	~ 9:00			○		○				
	8:30								○*2,3	
	9:00	0	○							
	9:30	0.5		○*1						
	9:45	0.75		○*2			○*2			
	10:00	1		○*1			○*1			
	10:30	1.5		○	常 時 観 察		○			
	11:00	2		○		○				
	12:00	3		○		○				
	13:00	4		○					○*3	
	15:00	6		○						
	17:00	8		○						
19:00									○	
20:00	11		○*2							
2日目	9:00	24		○			○		○	

*1 : 1 mg 製剤のみ実施 *2 : 3 mg 製剤のみ実施 *3 : 採血・検査を優先とする

表4 観察・検査項目

医師の診察	既往歴*, 現病歴*, 自覚症状, 他覚所見
生理学的検査	体温, 脈拍数, 血圧, 心電図
血液学的検査	白血球数, 赤血球数, ヘマトクリット値, 血色素量, 血小板数, 白血球分画
生化学的検査	TP, A/G, ALB, T-Bil, TG, AST, ALT, ALP, LDH, γ -GTP, BUN, Crea, T-Cho, CK, Na, K, Cl, Glu
尿検査	尿蛋白定性, 尿糖定性, 尿ウロビリノーゲン定性, 尿ビリルビン定性, 尿pH, 尿ケトン体定性, 尿潜血定性
その他*	HBs 抗原, HCV 抗体, 梅毒血清反応 (RPR, TPHA), HIV 抗体

* : スクリーニング検査時のみ実施

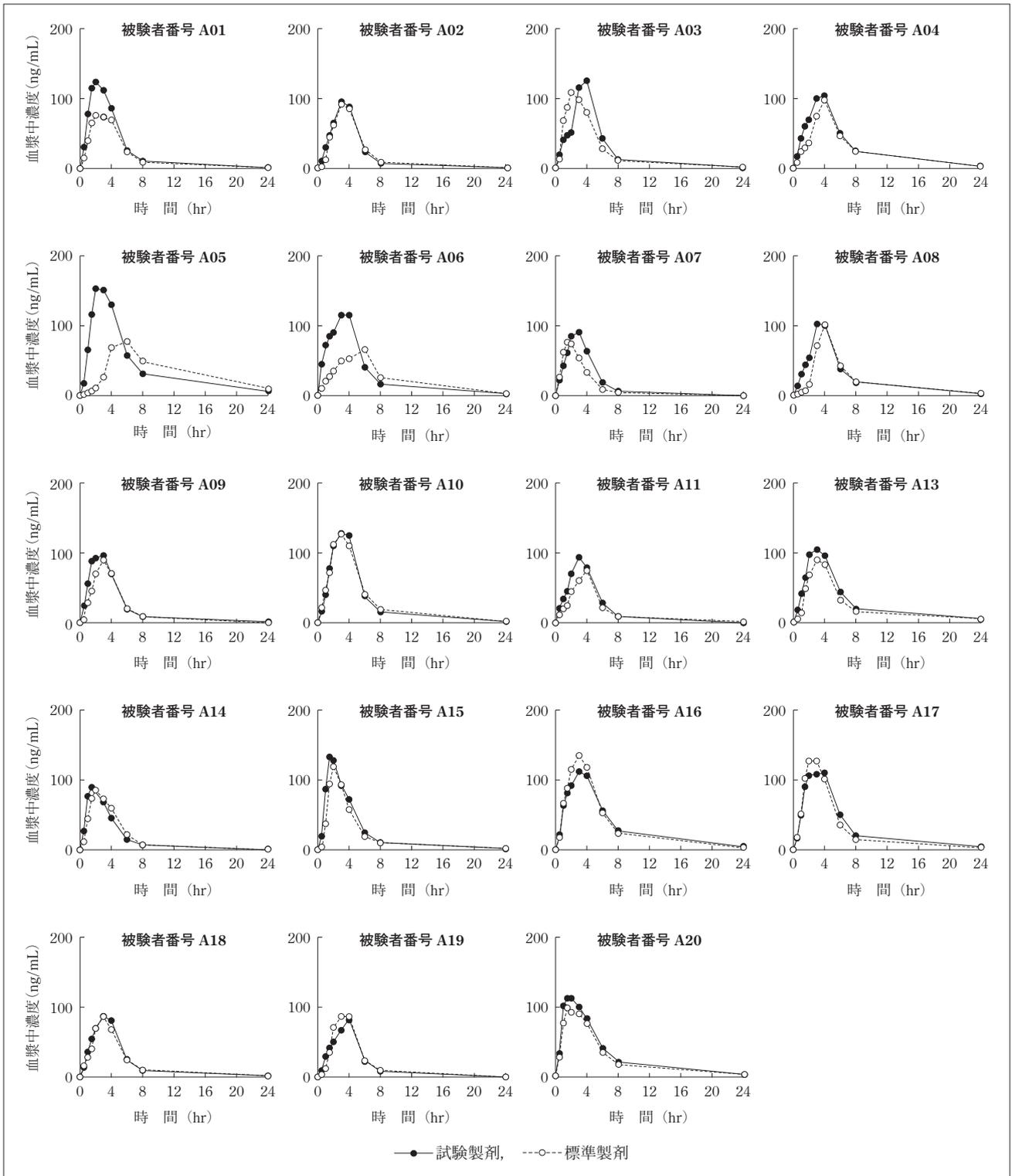


図 3-1 個々の被験者の血漿中グリメピリド濃度推移 (1 mg 製剤・水あり投与試験)

した。また、第Ⅱ期治験薬投与前には、診察、臨床検査に加え、休薬期間中の自覚症状の有無、薬剤の使用等を確認した。

2) 自覚症状および他覚所見

治験薬投与後から諸検査終了までの間、治験責任

(分担) 医師による診察および聴取により確認した。加えて、自覚症状においては、第Ⅱ期諸検査終了1週間までの間、被験者による治験責任(分担)医師への報告により確認した。

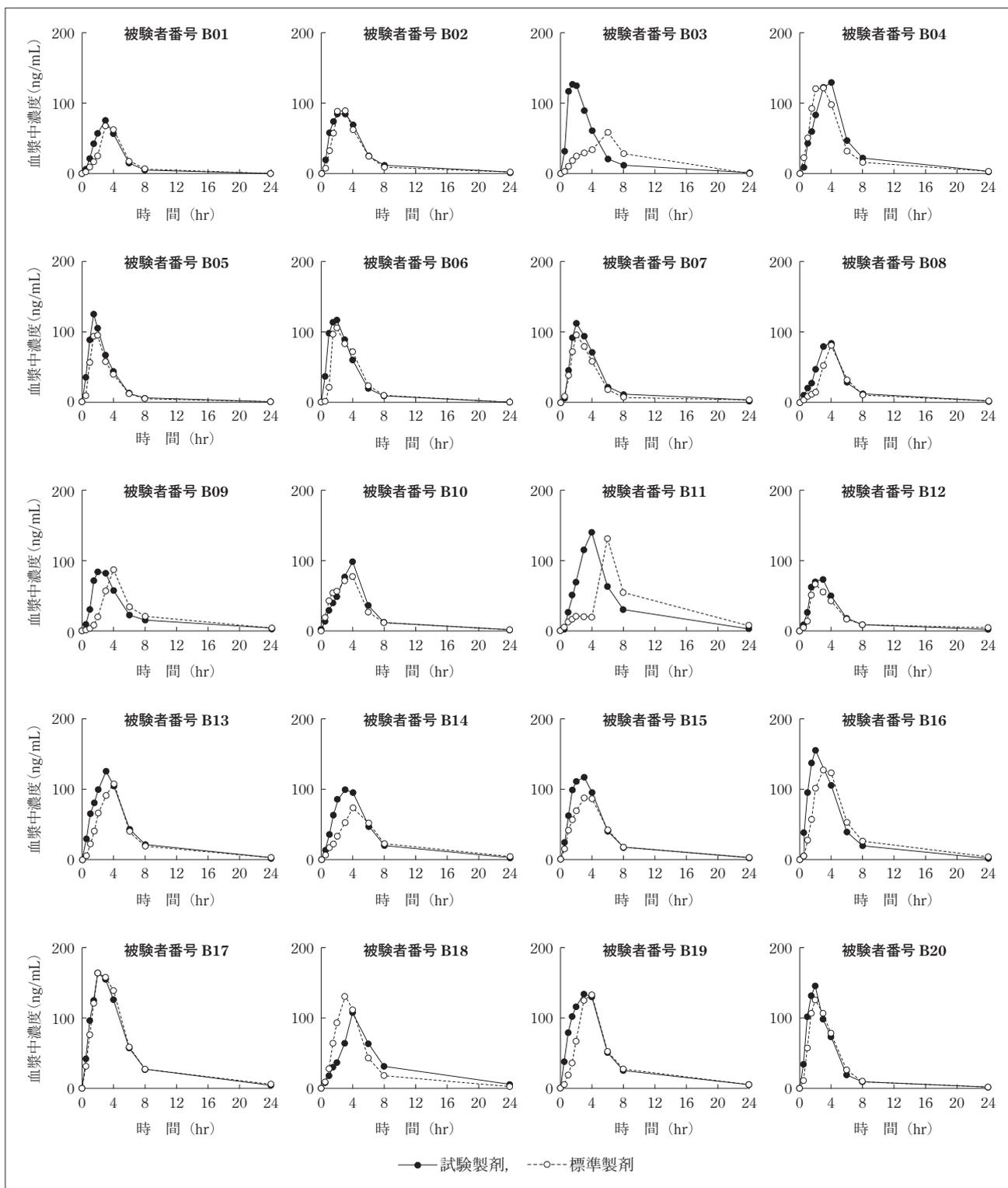


図 3-2 個々の被験者の血漿中グリメピリド濃度推移 (1 mg 製剤・水あり投与試験)

3) 生理学的検査

治験薬投与前, 治験薬投与後 24 時間目に体温, 脈拍, 血圧および心電図検査の測定を実施した。また, 必要に応じて追加検査を実施した。

4) 臨床検査

治験薬投与前, 治験薬投与後 24 時間目に, 血液学的検査, 生化学的検査および尿検査を実施した。また, 薬理作用を考慮し, 1 mg 製剤では治験薬投与後 1, 1.5, 2 および 3 時間に, 3 mg 製剤では治

表5 各採血時間における平均血漿中グリメピリド濃度 <1 mg 製剤・水あり投与試験>

採血時間 (hr)	0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	24
試験製剤 投与群	0	20.5 ± 11.2	55.7 ± 27.5	79.7 ± 32.2	92.8 ± 32.2	100 ± 22.3	90.3 ± 26.2	34.5 ± 14.7	15.5 ± 7.6	1.96 ± 1.64
標準製剤 投与群	0	10.1 ± 8.0	32.0 ± 21.0	55.3 ± 32.0	73.0 ± 37.6	83.6 ± 31.8	79.0 ± 27.4	36.8 ± 22.0	16.7 ± 10.8	2.52 ± 2.13

(ng/mL, 平均 ± 標準偏差, n = 39)

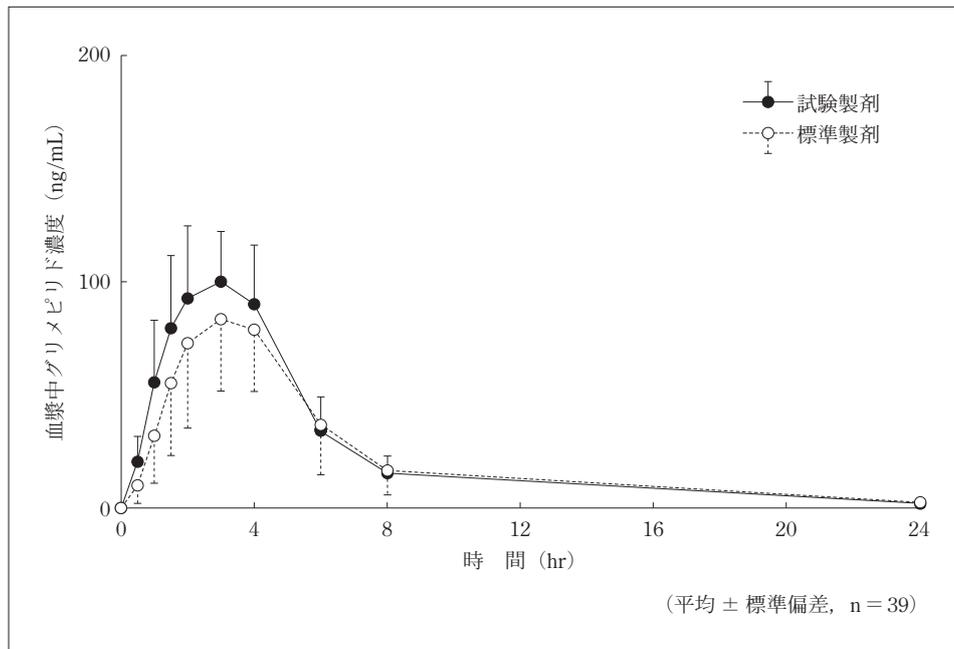


図4 平均血漿中グリメピリド濃度推移 <1 mg 製剤・水あり投与試験>

表6 薬物動態パラメータ <1 mg 製剤・水あり投与試験>

パラメータ	試験製剤	標準製剤
C _{max} (ng/mL)	111.8 ± 22.8	98.5 ± 24.2
AUC _t (ng·hr/mL)	607.2 ± 172.3	549.4 ± 172.2
AUC _∞ (ng·hr/mL)	612.0 ± 192.7	559.0 ± 195.2
t _{max} (hr)	2.81 ± 0.86	3.18 ± 1.25
t _{1/2} (hr)	4.15 ± 1.62	4.71 ± 2.24
MRT (hr)	4.78 ± 0.75	5.34 ± 1.11

(平均 ± 標準偏差, n = 39)

験薬投与後 0.75, 1.5, 2 および 3 時間に簡易血糖測定を実施し、血糖値が 50 mg/dL 以下の場合または治験責任 (分担) 医師が必要と判断した場合にはブドウ糖の投与を行った。

その他、必要に応じて追加検査を実施した。

6. 血漿中濃度の測定

1) 測定対象および測定方法

グリメピリドを測定対象とし、分析法バリデーションで保証された定量法 (LC/MS/MS 法) により (株) ネモト・サイエンスにて実施した。なお、当該定量法の定量限界は 1 ng/mL であり、定量限界未満を N.D. とした。

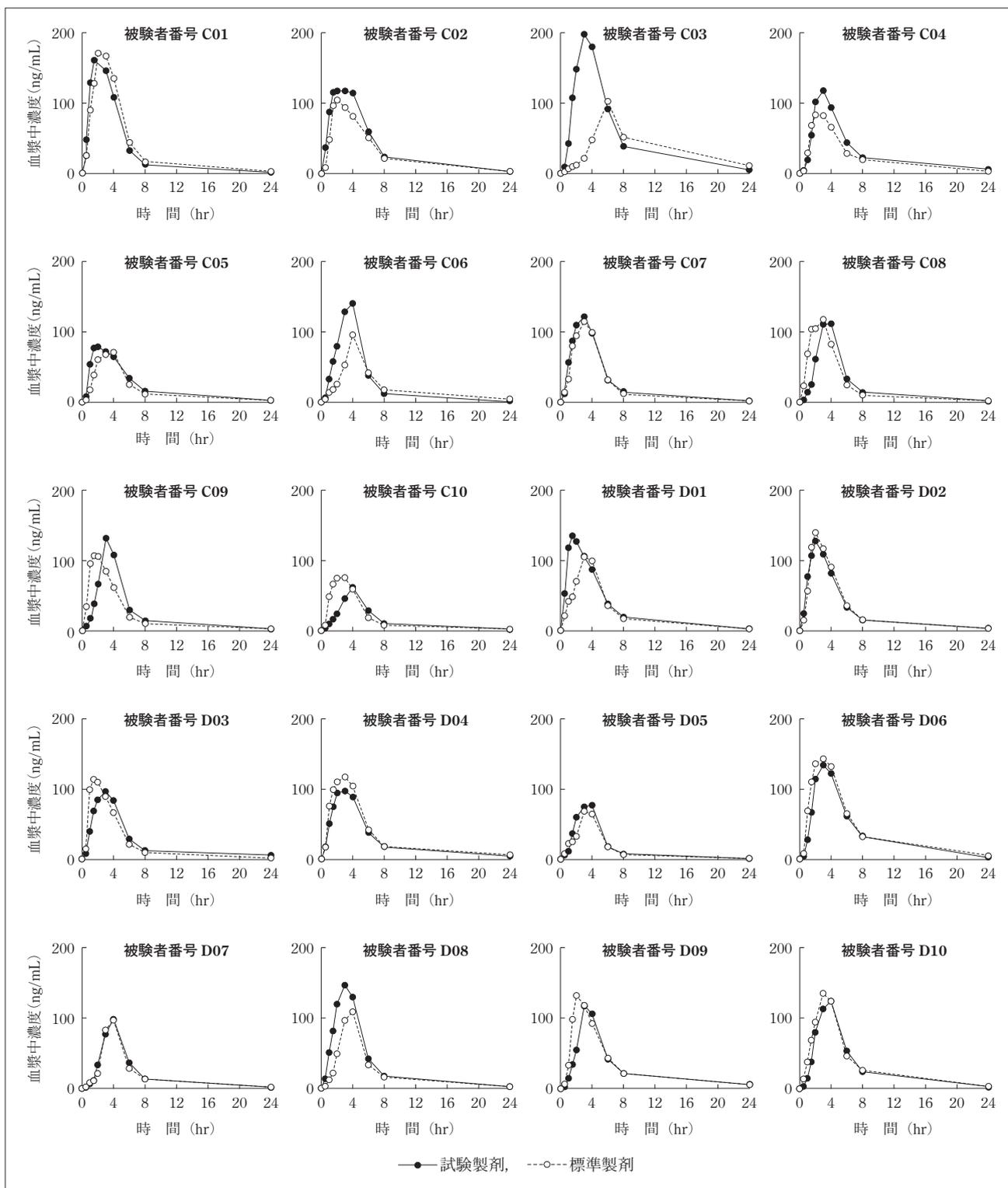


図5 個々の被験者の血漿中グリメピリド濃度推移 <1 mg 製剤・水なし投与試験>

2) 採血時間および採血方法

1 mg 製剤は、治験薬投与前、投与 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8 および 24 時間 (計 10 時点)、3 mg 製剤は、治験薬投与前、投与 0.75, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 11 および 24 時間 (計 10 時点) とし、ヘパ

リンナトリウム入り真空採血管を用い、前腕静脈より採血した。採取した血液はただちに冷却遠心分離後、血漿をサンプル管に分取し、測定時まで凍結保存した。

表7 各採血時間における平均血漿中グリメピリド濃度 <1 mg 製剤・水なし投与試験>

採血時間 (hr)	0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	24
試験製剤 投与群	0	13.5 ± 15.2	43.7 ± 35.6	69.8 ± 40.5	92.8 ± 37.6	113 ± 32.7	104 ± 27.7	40.6 ± 16.0	18.0 ± 7.6	2.82 ± 1.62
標準製剤 投与群	0	11.7 ± 8.9	45.4 ± 29.5	71.6 ± 39.7	86.7 ± 43.4	97.6 ± 33.2	89.0 ± 24.7	37.7 ± 19.6	17.6 ± 10.2	3.31 ± 2.24

(ng/mL, 平均 ± 標準偏差, n = 20)

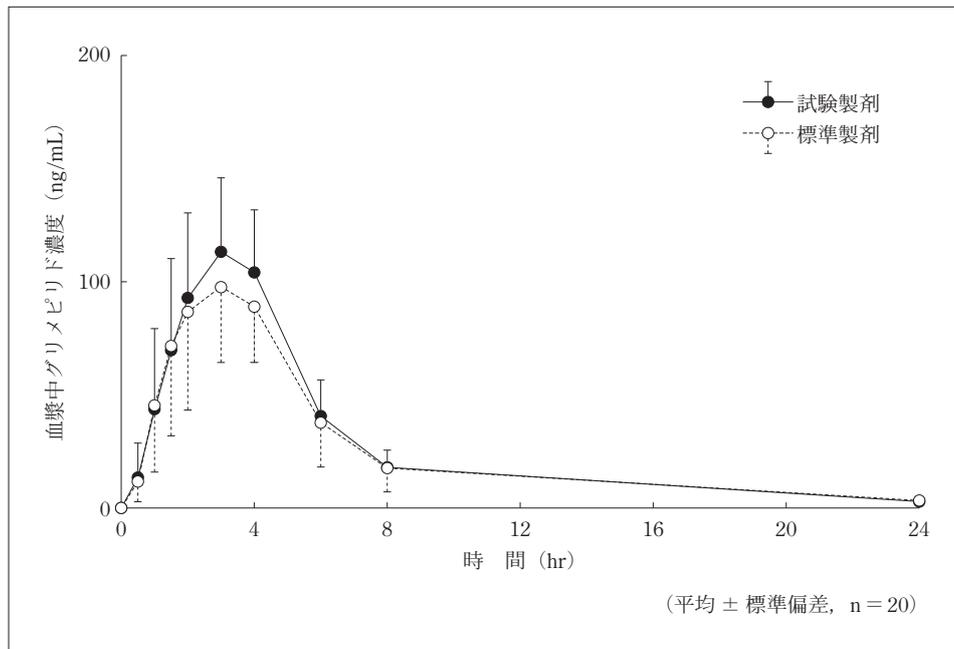


図6 平均血漿中グリメピリド濃度推移 <1 mg 製剤・水なし投与試験>

表8 薬物動態パラメータ <1 mg 製剤・水なし投与試験>

パラメータ	試験製剤	標準製剤
C _{max} (ng/mL)	120.4 ± 31.8	110.3 ± 25.7
AUC _t (ng·hr/mL)	668.2 ± 197.2	621.1 ± 175.0
AUC _∞ (ng·hr/mL)	691.5 ± 201.2	649.0 ± 186.6
t _{max} (hr)	3.03 ± 0.80	2.95 ± 1.09
t _{1/2} (hr)	5.16 ± 1.28	5.59 ± 0.90
MRT (hr)	5.25 ± 0.60	5.39 ± 0.97

(平均 ± 標準偏差, n = 20)

7. 解析方法

薬物動態パラメータとして、最高血漿中濃度 (C_{max})、血漿中濃度 - 時間曲線下面積 (AUC_t, AUC_∞)、最高血漿中濃度到達時間 (t_{max})、消失半減期 (t_{1/2}) および平均滞留時間 (MRT) を算出した。各パラメータにつき、基本統計量 (平均値, 標準偏差) を求めた。なお, N.D. は “濃度 0” とし

て計算した。また、薬物動態パラメータの算出および解析には Excel (マイクロソフト(株)) および BESTS (株) CAC エクシケア) を用いた。

8. 生物学的同等性の判定

同等性試験ガイドラインに従い、試験製剤と標準製剤の C_{max} および AUC_t の対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間が log(0.80) ~ log(1.25) の範囲にあ

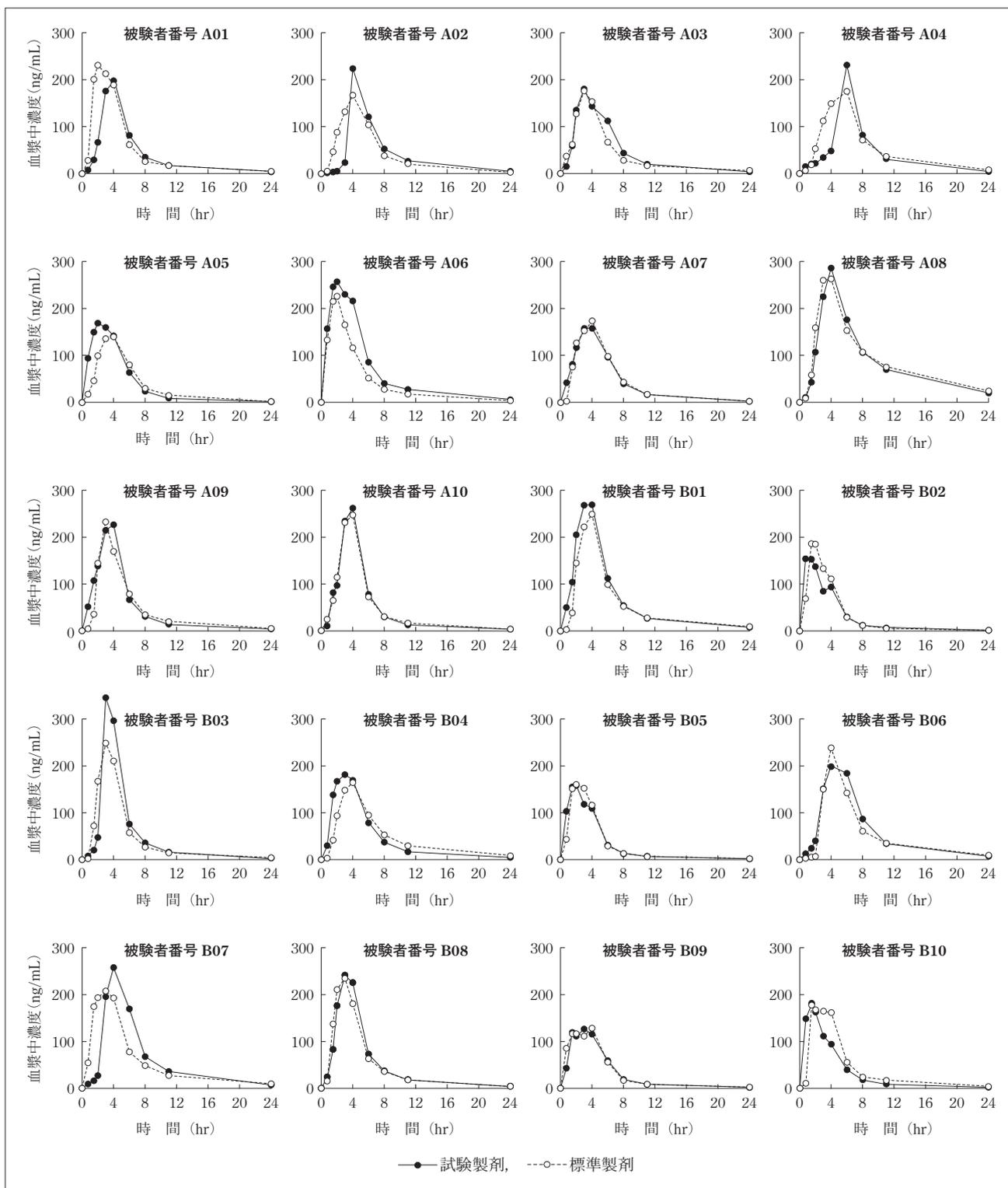


図7 個々の被験者の血漿中グリメピリド濃度推移 (3 mg 製剤・水あり投与試験)

るとき両製剤は生物学的に同等と判定することとした。また、分散分析における薬剤間の検定結果 (有意水準 $\alpha = 0.05$) が同等性を支持するものであるかを検討した。

II. 結果および考察

1. 血漿中グリメピリド濃度推移

1) 1 mg 製剤 (水あり投与試験)

治験に組み入れた 40 例のうち、中止した 1 例を

表9 各採血時間における平均血漿中グリメピリド濃度 <3 mg 製剤・水あり投与試験>

採血時間 (hr)	0	0.75	1.5	2	3	4	6	8	11	24
試験製剤 投与群	0	49.3 ± 52.5	90.7 ± 65.7	117 ± 66.7	173 ± 77.7	186 ± 71.6	98.1 ± 54.2	43.1 ± 25.4	21.2 ± 14.6	4.66 ± 4.01
標準製剤 投与群	0	27.8 ± 34.5	96.1 ± 66.7	141 ± 56.7	179 ± 47.3	176 ± 46.0	82.2 ± 38.5	38.9 ± 22.4	22.0 ± 15.0	5.81 ± 5.07

(ng/mL, 平均 ± 標準偏差, n = 20)

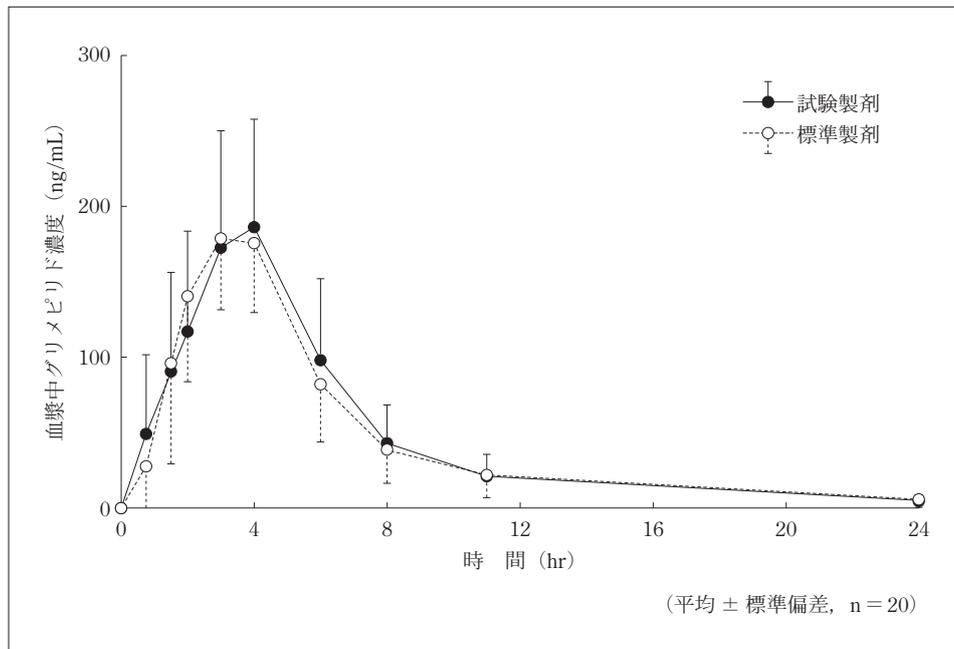


図8 平均血漿中グリメピリド濃度推移 <3 mg 製剤・水あり投与試験>

表10 薬物動態パラメータ <3 mg 製剤・水あり投与試験>

パラメータ	試験製剤	標準製剤
C _{max} (ng/mL)	215.1 ± 54.3	201.1 ± 40.7
AUC _t (ng·hr/mL)	1137.4 ± 337.0	1104.4 ± 308.0
AUC _∞ (ng·hr/mL)	1174.3 ± 371.5	1158.5 ± 361.0
t _{max} (hr)	3.21 ± 1.18	3.30 ± 1.12
t _{1/2} (hr)	5.17 ± 0.64	5.95 ± 1.06
MRT (hr)	5.56 ± 1.16	5.69 ± 1.07

(平均 ± 標準偏差, n = 20)

除く 39 例を解析に用いた。

個々の被験者の血漿中グリメピリド濃度推移を図 3-1, 3-2 に, 各採血時間における平均血漿中グリメピリド濃度を表 5 に, 平均血漿中グリメピリド濃度推移を図 4 に, 薬物動態パラメータを表 6 に示した。

試験製剤の血漿中グリメピリド濃度は, 投与 2.81 ± 0.86 時間後に C_{max} 111.8 ± 22.8 ng/mL に達し

た。標準製剤においては, 投与 3.18 ± 1.25 時間後に C_{max} 98.5 ± 24.2 ng/mL に達した。また, AUC_t は試験製剤が 607.2 ± 172.3 ng·hr/mL, 標準製剤が 549.4 ± 172.2 ng·hr/mL となり, AUC_t/AUC_∞ はそれぞれ 100.4 ± 6.3% および 100.1 ± 10.6% を示した。

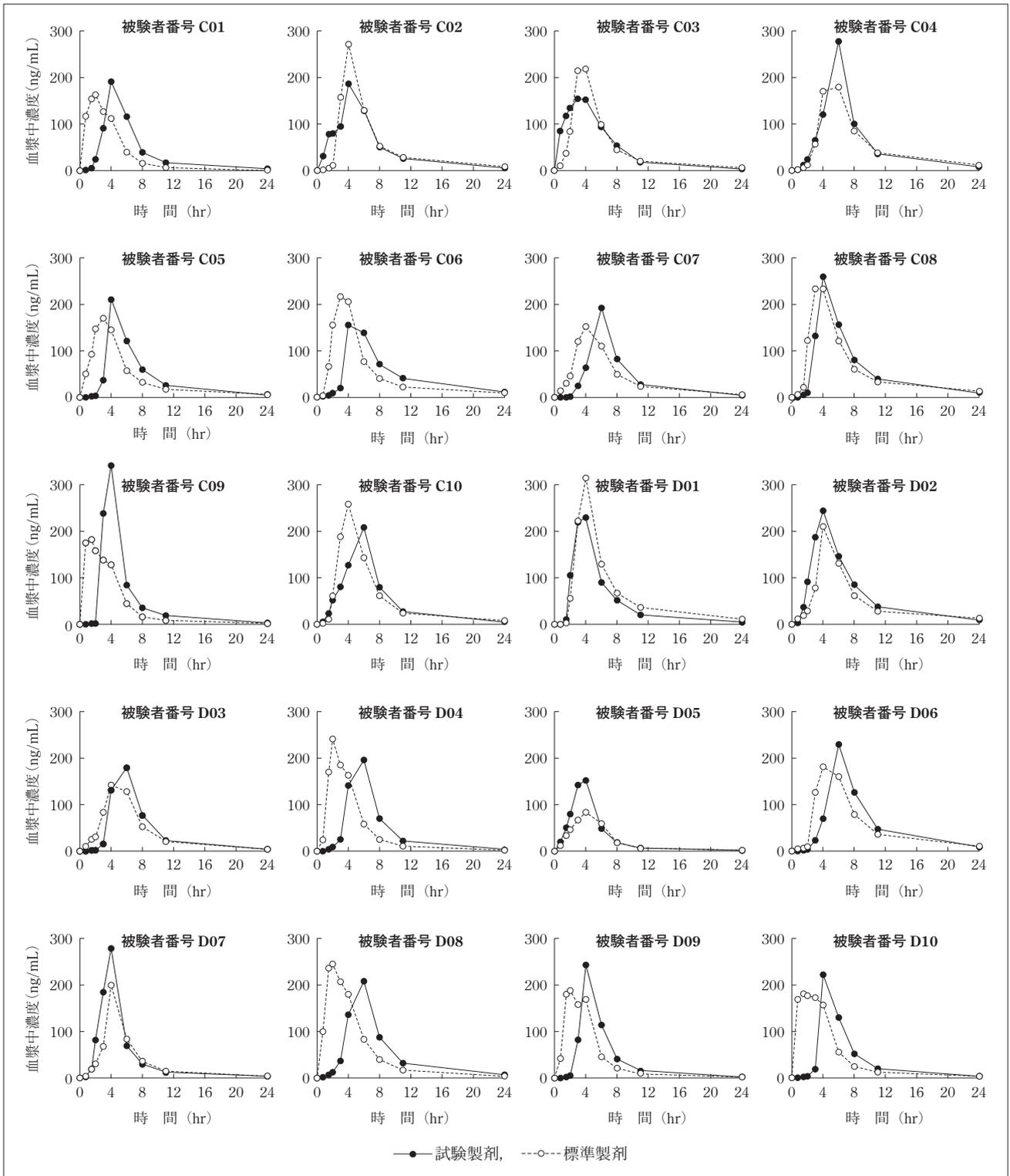


図9 個々の被験者の血漿中グリメピリド濃度推移 <3 mg 製剤・水なし投与試験>

2) 1 mg 製剤 (水なし投与試験)

治験に組み入れた 20 例すべてを解析に用いた。

個々の被験者の血漿中グリメピリド濃度推移を図 5 に、各採血時間における平均血漿中グリメピリド濃度を表 7 に、平均血漿中グリメピリド濃度推移を

図 6 に、薬物動態パラメータを表 8 に示した。

試験製剤の血漿中グリメピリド濃度は、投与 3.03 ± 0.80 時間後に C_{max} 120.4 ± 31.8 ng/mL に達した。標準製剤においては、投与 2.95 ± 1.09 時間後に C_{max} 110.3 ± 25.7 ng/mL に達した。また、AUC

表 11 各採血時間における平均血漿中グリメピリド濃度 <3 mg 製剤・水なし投与試験>

採血時間 (hr)	0	0.75	1.5	2	3	4	6	8	11	24
試験製剤 投与群	0	7.61 ± 19.8	19.1 ± 30.5	36.5 ± 42.4	93.4 ± 72.6	182 ± 70.7	146 ± 59.0	64.3 ± 26.3	25.5 ± 10.6	5.39 ± 2.82
標準製剤 投与群	0	37.9 ± 56.0	73.8 ± 78.0	100 ± 78.0	149 ± 56.9	184 ± 55.8	96.6 ± 42.0	43.8 ± 20.5	20.4 ± 10.0	6.16 ± 3.87

(ng/mL, 平均 ± 標準偏差, n = 20)

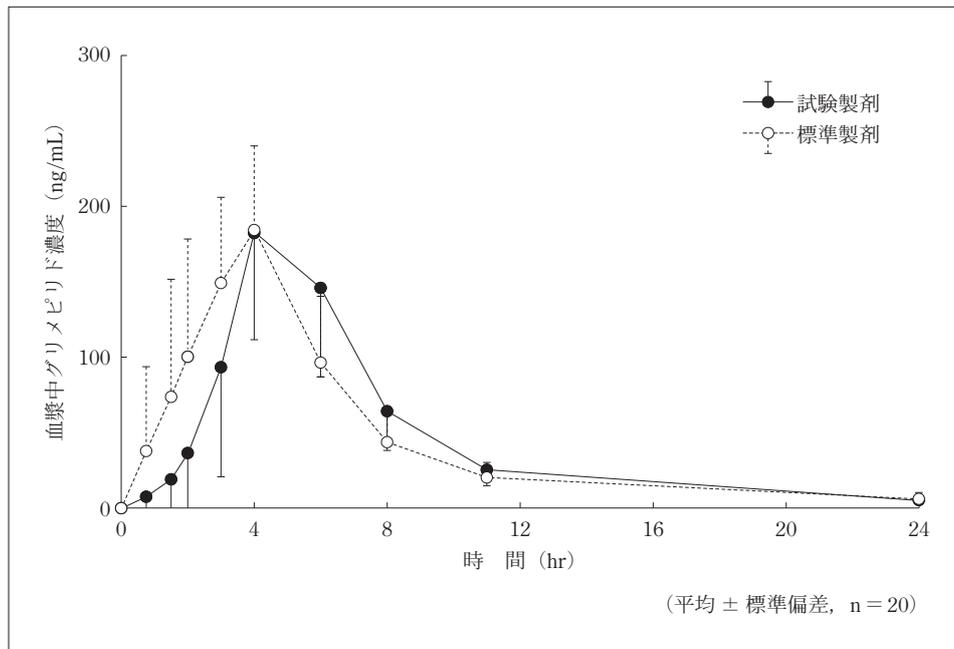


図 10 平均血漿中グリメピリド濃度推移 <3 mg 製剤・水なし投与試験>

表 12 薬物動態パラメータ <3 mg 製剤・水なし投与試験>

パラメータ	試験製剤	標準製剤
C _{max} (ng/mL)	217.6 ± 47.3	201.3 ± 51.3
AUC _t (ng·hr/mL)	1103.8 ± 206.7	1081.5 ± 245.1
AUC _∞ (ng·hr/mL)	1142.4 ± 224.5	1139.0 ± 275.6
t _{max} (hr)	4.65 ± 1.04	3.30 ± 1.16
t _{1/2} (hr)	4.74 ± 0.70	5.94 ± 1.12
MRT (hr)	6.78 ± 1.03	5.96 ± 1.26

(平均 ± 標準偏差, n = 20)

は試験製剤が 668.2 ± 197.2 ng·hr/mL, 標準製剤が 621.1 ± 175.0 ng·hr/mL となり, AUC_t/AUC_∞ はそれぞれ 96.6 ± 2.7% および 95.9 ± 2.3% を示した。

3) 3 mg 製剤 (水あり投与試験)

治験に組み入れた 20 例すべてを解析に用いた。

個々の被験者の血漿中グリメピリド濃度推移を図 7 に, 各採血時間における平均血漿中グリメピリド

濃度を表 9 に, 平均血漿中グリメピリド濃度推移を図 8 に, 薬物動態パラメータを表 10 に示した。

試験製剤の血漿中グリメピリド濃度は, 投与 3.21 ± 1.18 時間後に C_{max} 215.1 ± 54.3 ng/mL に達した。標準製剤においては, 投与 3.30 ± 1.12 時間後に C_{max} 201.1 ± 40.7 ng/mL に達した。また, AUC_t は試験製剤が 1137.4 ± 337.0 ng·hr/mL, 標準製剤

表 13 対数変換値の平均値の差と平均値の差の90%信頼区間

		評価項目	対数変換値の 平均値の差	対数変換値の 平均値の差の90%信頼区間
1 mg 製剤	水あり投与試験	C_{max} AUC_t	log(1.144) log(1.113)	log(1.081)~log(1.211) log(1.083)~log(1.143)
	水なし投与試験	C_{max} AUC_t	log(1.083) log(1.073)	log(0.997)~log(1.176) log(1.004)~log(1.147)
3 mg 製剤	水あり投与試験	C_{max} AUC_t	log(1.059) log(1.022)	log(0.998)~log(1.125) log(0.971)~log(1.076)
	水なし投与試験	C_{max} AUC_t	log(1.096) log(1.033)	log(0.969)~log(1.239) log(0.972)~log(1.097)

が 1104.4 ± 308.0 ng・hr/mL となり、 AUC_t/AUC_{∞} はそれぞれ $97.3 \pm 1.6\%$ および $95.9 \pm 2.5\%$ を示した。

4) 3 mg 製剤 (水なし投与試験)

治験に組み入れた 20 例すべてを解析に用いた。

個々の被験者の血漿中グリメピリド濃度推移を図 9 に、各採血時間における平均血漿中グリメピリド濃度を表 11 に、平均血漿中グリメピリド濃度推移を図 10 に、薬物動態パラメータを表 12 に示した。

試験製剤の血漿中グリメピリド濃度は、投与 4.65 \pm 1.04 時間後に C_{max} 217.6 \pm 47.3 ng/mL に達した。標準製剤においては、投与 3.30 \pm 1.16 時間後に C_{max} 201.3 \pm 51.3 ng/mL に達した。また、 AUC_t は試験製剤が 1103.8 ± 206.7 ng・hr/mL、標準製剤が 1081.5 ± 245.1 ng・hr/mL となり、 AUC_t/AUC_{∞} はそれぞれ $96.8 \pm 1.7\%$ および $95.4 \pm 3.0\%$ を示した。

2. 生物学的同等性の評価

解析結果を表 13 に示した。

1 mg 製剤および 3 mg 製剤のそれぞれの水あり投与試験および水なし投与試験において、試験製剤と標準製剤の C_{max} および AUC_t の対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間は log(0.80)~log(1.25) の範囲内であり、生物学的同等性の基準を満たしていた。また、分散分析の結果、薬剤間に有意水準 $\alpha = 0.05$ で有意差は認められず、生物学的同等性を支持するものであった。

3. 安全性の評価

1) 1 mg 製剤 (水あり投与試験)

治験薬投与された 40 例中 1 例に 1 件の有害事象が認められ、治験薬との関連が否定された。軽度で

回復を確認しており、安全性には特に問題は認められなかった。

2) 1 mg 製剤 (水なし投与試験)

治験薬投与された 20 例中 1 例に 1 件の有害事象が認められ、治験薬との関連が否定された。軽度で回復を確認しており、安全性には特に問題は認められなかった。

3) 3 mg 製剤 (水あり投与試験)

治験薬投与された 20 例中 5 例に 8 件の有害事象が認められ、いずれも治験薬との関連が否定できなかった。その内訳は、試験製剤において、低血糖 4 例 (4 件)、標準製剤において、低血糖 4 例 (4 件) であった。

いずれの事象も回復を確認しており、安全性には特に問題は認められなかった。

4) 3 mg 製剤 (水なし投与試験)

治験薬投与された 20 例中 4 例に 5 件の有害事象が認められ、このうち治験薬との関連が否定できなかった有害事象は 3 例に 4 件であった。その内訳は、試験製剤において、総ビリルビン値増加 1 例 (1 件)、標準製剤において、低血糖 1 例 (1 件)、総ビリルビン値増加 1 例 (1 件)、K 増加 1 例 (1 件) であった。

いずれの事象も回復を確認しており、安全性には特に問題は認められなかった。

結 論

グリメピリド OD 錠 1 mg 「日医工」とアマリール[®] 1 mg 錠およびグリメピリド OD 錠 3 mg 「日医工」とアマリール[®] 3 mg 錠との生物学的同等性を検証した。その結果、1 mg 製剤および 3 mg 製剤

のそれぞれの水あり投与試験および水なし投与試験において、 C_{max} および AUC_t の対数変換値の平均値の差の90%信頼区間は同等性試験ガイドラインの判定基準を満たしていた。

したがって、日医工(株)製グリメピリド OD 錠 1 mg 「日医工」とサノフィ(株)製アマリール[®] 1 mg 錠, および日医工(株)製グリメピリド OD 錠 3 mg 「日医工」とサノフィ(株)製アマリール[®] 3 mg 錠は生物学的に同等であると判断された。また、治験薬に起因すると思われる重篤な副作用は認められず、安全性に問題はないと考えられた。

文 献

- 1) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて (医薬審第 487 号 平成 9 年 12 月 22 日)
- 2) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について (医薬審第 786 号 平成 13 年 5 月 31 日)
- 3) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について (薬食審査発第 1124004 号 平成 18 年 11 月 24 日)
- 4) (財)日本薬剤師研修センター 編: 医薬品承認申請ガイドブック 2000, 薬事日報社, 東京, 2000
- 5) 医薬品の製造 (輸入) 承認申請に際して添付すべき安定性試験成績の取り扱いについて (薬審第 43 号 平成 3 年 2 月 15 日)