



テルミサルタン OD錠 20 mg「サワイ」および テルミサルタン 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

杉山大介¹⁾* / 松隈京子²⁾* / 竹内 讓³⁾* / 加藤智久⁴⁾ / 上野真義⁴⁾ / 大西明弘⁵⁾**

● 要旨

ジェネリック医薬品のテルミサルタン OD錠 20 mg「サワイ」およびテルミサルタン OD錠 40 mg「サワイ」と、先発医薬品であるミカルディス®錠 20 mg およびミカルディス®錠 40 mg 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絶食下单回投与による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、「水で服用する試験」と「水なしで服用する試験」を実施した。

試験薬投与後72時間までの血漿中テルミサルタン濃度から求めた血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC_t)と最高血漿中濃度(C_{max})を指標として、両製剤のバイオアベイラビリティを比較した。その結果、水あり、水なしの両投与条件下で、テルミサルタン OD錠 20 mg「サワイ」とミカルディス®錠 20 mg、テルミサルタン OD錠 40 mg「サワイ」とミカルディス®錠 40 mg 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)~log(1.25)の範囲内であった。なお、本試験において被験者8例に16件の有害事象が認められたが、いずれも軽度で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、テルミサルタン OD錠 20 mg「サワイ」とミカルディス®錠 20 mg、テルミサルタン OD錠 40 mg「サワイ」とミカルディス®錠 40 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：テルミサルタン，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

テルミサルタンは、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。わが国では、テルミサルタン製剤としてミカルディス®錠 20 mg およびミカルディス®錠 40 mg (日本

ベーリンガーインゲルハイム株式会社)が上市されている。

テルミサルタン OD錠 20 mg「サワイ」およびテルミサルタン OD錠 40 mg「サワイ」は、テルミサルタン水和物として初めての口腔内崩壊錠であり、先発医薬品であるミカルディス®錠 20 mg およびミカルディス®錠 40 mg 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内にあるが、

1) 九州大学先端医療イノベーションセンター

2) 医療法人相生会 杉岡記念病院 (現 医療法人相生会 福岡みらい病院)

3) 一般財団法人 新田塚医療福祉センター 福井総合病院

4) 沢井製薬株式会社 開発部

5) 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
20 mg	テルミサルタン OD錠 20 mg 「サワイ」	沢井製薬株式会社	口腔内崩壊錠	1錠中, テルミサルタン 20 mg を含有
	ミカルデイス®錠 20 mg	日本ベーリンガー インゲルハイム株式会社	素錠	
40 mg	テルミサルタン OD錠 40 mg 「サワイ」	沢井製薬株式会社	口腔内崩壊錠	1錠中, テルミサルタン 40 mg を含有
	ミカルデイス®錠 40 mg	日本ベーリンガー インゲルハイム株式会社	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
20 mg	水あり 試験	10	14日間	テルミサルタン OD錠 20 mg 「サワイ」
		10		ミカルデイス®錠 20 mg
	水なし 試験	10	14日間	テルミサルタン OD錠 20 mg 「サワイ」
		10		ミカルデイス®錠 20 mg
40 mg	水あり 試験	14	14日間	テルミサルタン OD錠 40 mg 「サワイ」
		14		ミカルデイス®錠 40 mg
	水なし 試験	10	14日間	テルミサルタン OD錠 40 mg 「サワイ」
		10		ミカルデイス®錠 40 mg

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。

今回、テルミサルタン OD錠 20 mg 「サワイ」とミカルデイス®錠 20 mg およびテルミサルタン OD錠 40 mg 「サワイ」とミカルデイス®錠 40 mg の治療学的同等性を検証するため、「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」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、「医薬品承認申請ガイドブック」²⁾に従い、「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、20 mg錠水あり試験は2015年5月から同年6月に九州大学先端医療イノベーションセンターにて、20 mg錠水なし試験は2015年8月に医療法人相生会 杉岡記念病院(現

医療法人相生会 福岡みらい病院)にて実施した。40 mg錠水あり試験は2015年3月から同年7月に、40 mg錠水なし試験は2015年2月から同年3月に一般財団法人 新田塚医療福祉センター 福井総合病院にて実施した。

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、20 mg錠水あり、水なし試験および40 mg錠

表3 治験スケジュール表

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	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1日目 (入院日)	—	入 院									
入院2日目 (投与日)	~9:00	—		○		○		○	○	○	
	9:00	0	○								○
	9:30	0.5		○							
	10:00	1		○							
	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		○							
入院3日目	9:00	24		○		○		○			○
	13:00	—									○
	19:00	—									○
入院4日目	9:00	48		○		○		○			○
	13:00	—									○
	19:00	—									○
入院5日目 (退院日)	9:00	72		○		○		○	○	○	
	10:00	退 院									

事前検診後のスケジュールは、各期共通とした。

水なし試験では被験者20名を1群10名の2群に、40mg錠水あり試験では被験者28名を1群14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14日間とした(表2)。

10時間以上の絶食下、水あり試験では両製剤を水150mLとともに、水なし試験ではテルミサルタンOD錠20mg「サワイ」およびテルミサルタンOD錠40mg「サワイ」を水なしで唾液とともに、ミカルディス®錠20mgおよびミカルディス®錠40

mgを水150mL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72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。

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, CK, 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
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, パルピツール酸類, 三環系抗うつ剤

* : 事前検診のみで実施した

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。第I期と第II期の観察検査項目および時期は同一とした。なお、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0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72時間(合計13時点)の血漿中テルミサルタン濃度をLC/MS法で測定した。

7. 統計解析

最終採血時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)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および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」³⁾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。

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(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. 20 mg 錠水あり試験

1) 対象被験者

被験者20例をテルミサルタンの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22~37歳(平均30.4歳)、体重は51.8~76.2kg(平均63.9kg)、BMIは18.9~24.7(平均22.0)であった。

2) 血漿中薬物濃度

テルミ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の分散分析結果を表5-1に示した。血漿中テルミ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。

3) 生物学的同等性

血漿中テルミ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(1.08)およびlog(0.94)~log(1.20)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投与条件下で、テルミサルタンOD錠20mg「サワイ」とミカルディス®錠20mgは生物学的に同等であると判定された(表7)。

4) 安全性

被験者3例に5件の有害事象が認められたが、

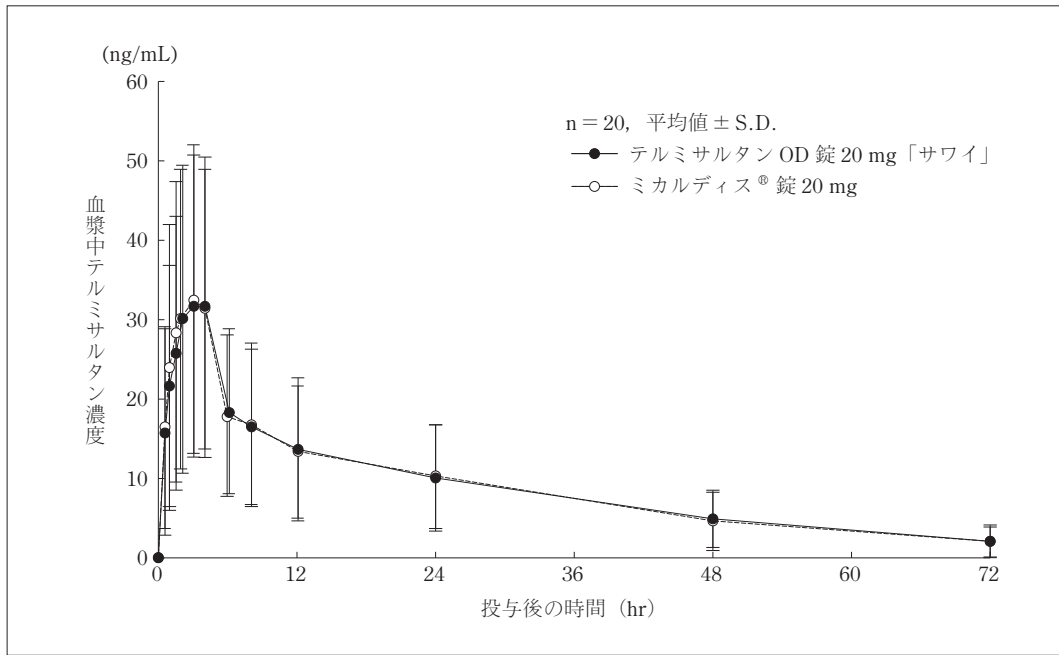


図1 20 mg 錠水あり試験の血漿中テルミサルタン濃度

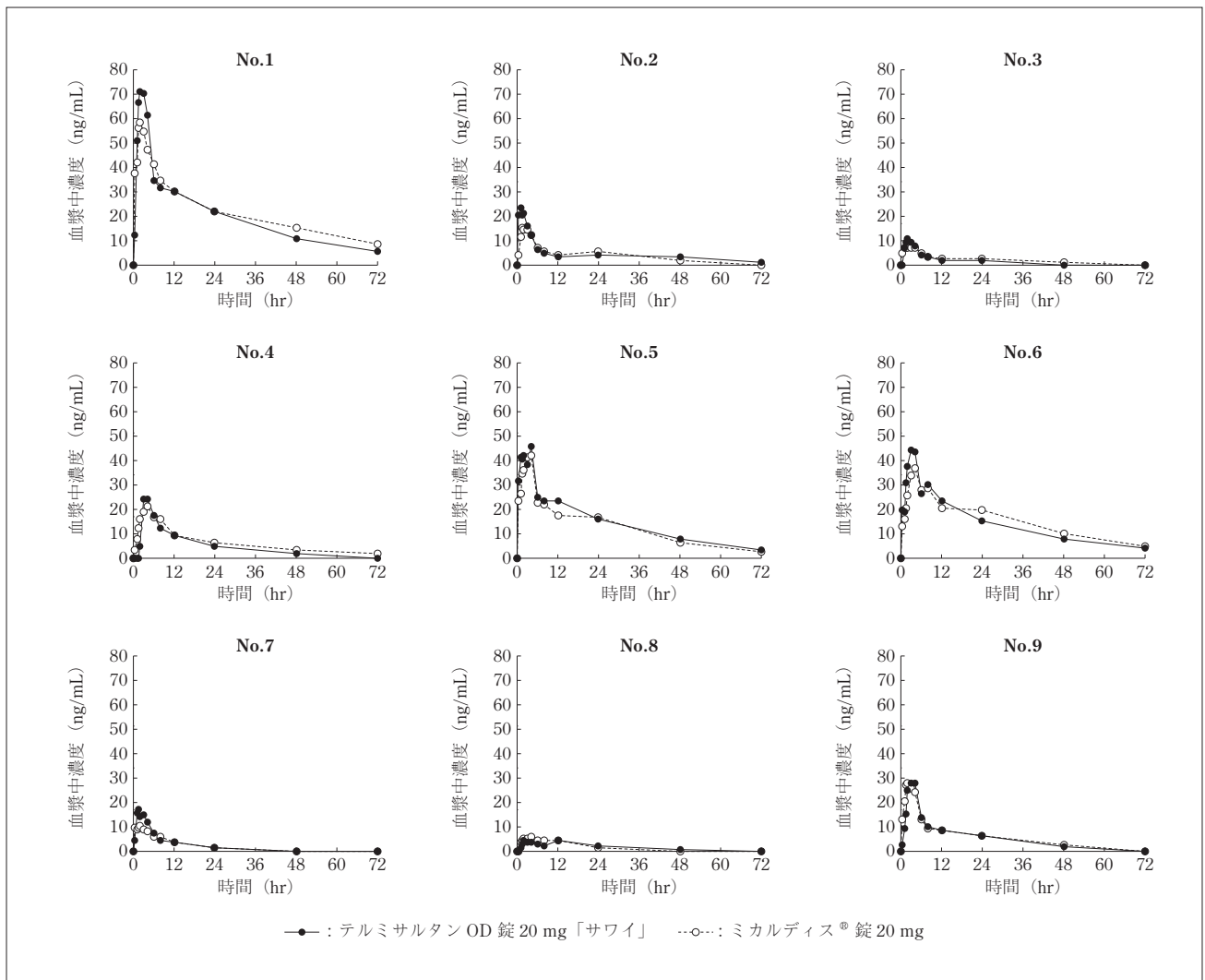


図2 20 mg 錠水あり試験の各被験者の血漿中テルミサルタン濃度 (1)

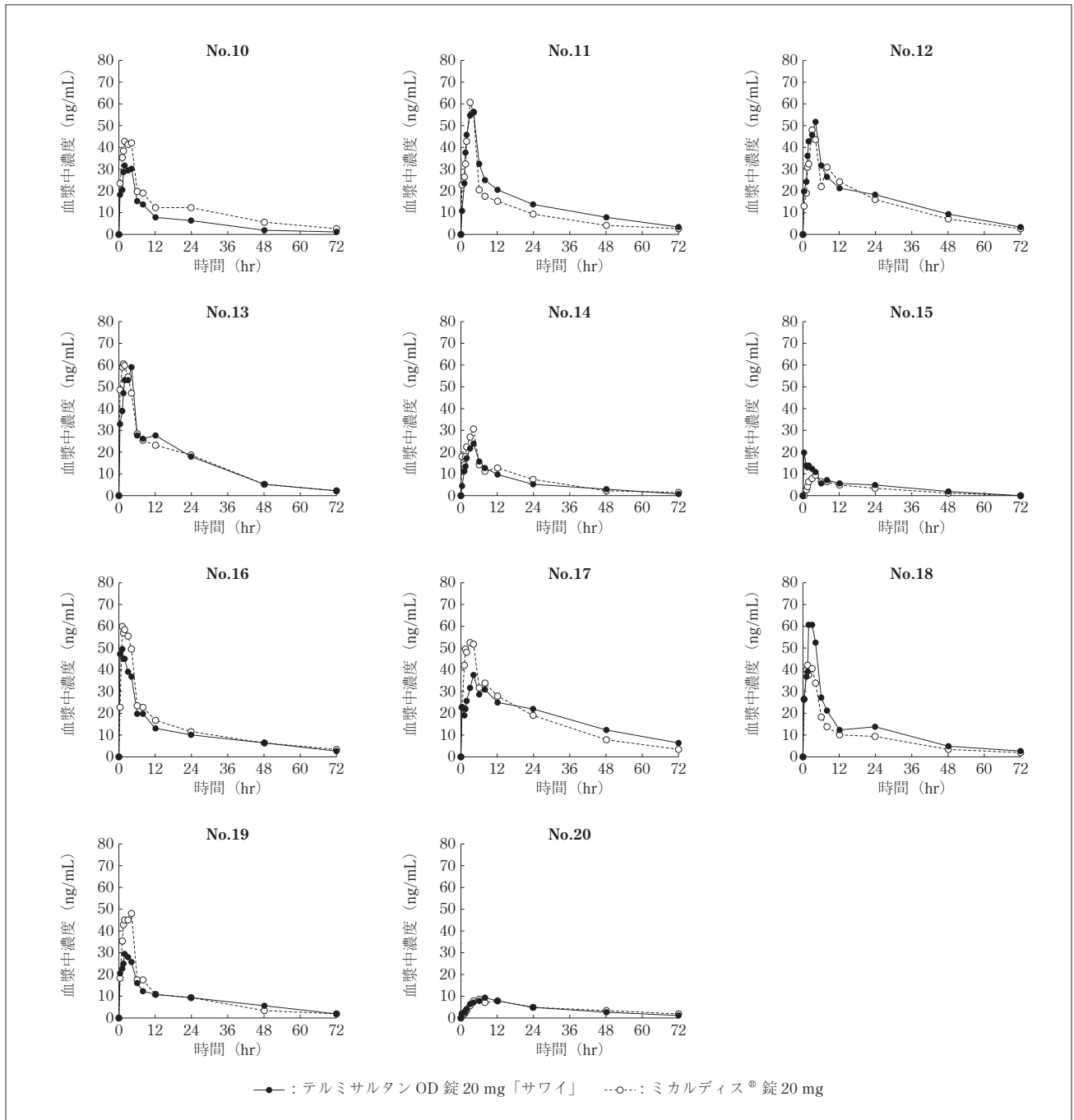


図2 20 mg錠水あり試験の各被験者の血漿中テルミサルタン濃度 (2)

表 5-1 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 _∞ (%)
テルミサルタン OD錠 20 mg 「サワイ」	650.05 ± 415.95	719.88 ± 468.06	34.98 ± 19.20	2.95 ± 1.68	0.037 ± 0.012	20.28 ± 5.04	20.16 ± 4.07	90.8 ± 3.8
ミカルディス®錠 20 mg	649.90 ± 406.38	731.57 ± 480.15	34.50 ± 19.96	3.03 ± 1.29	0.036 ± 0.014	21.43 ± 6.54	20.01 ± 3.93	89.7 ± 5.8
分散分析結果*	—	p = 0.7309	—	p = 0.8212	p = 0.5781	—	p = 0.9325	—

* : p < 0.05 で有意差あり

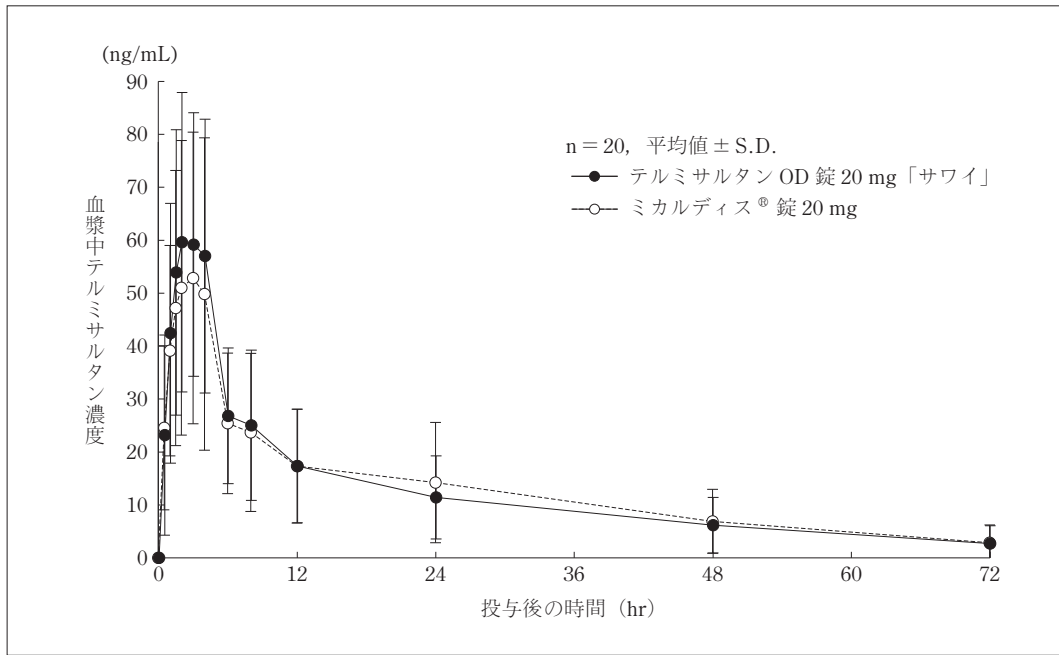


図3 20 mg 錠水なし試験の血漿中テルミサルタン濃度

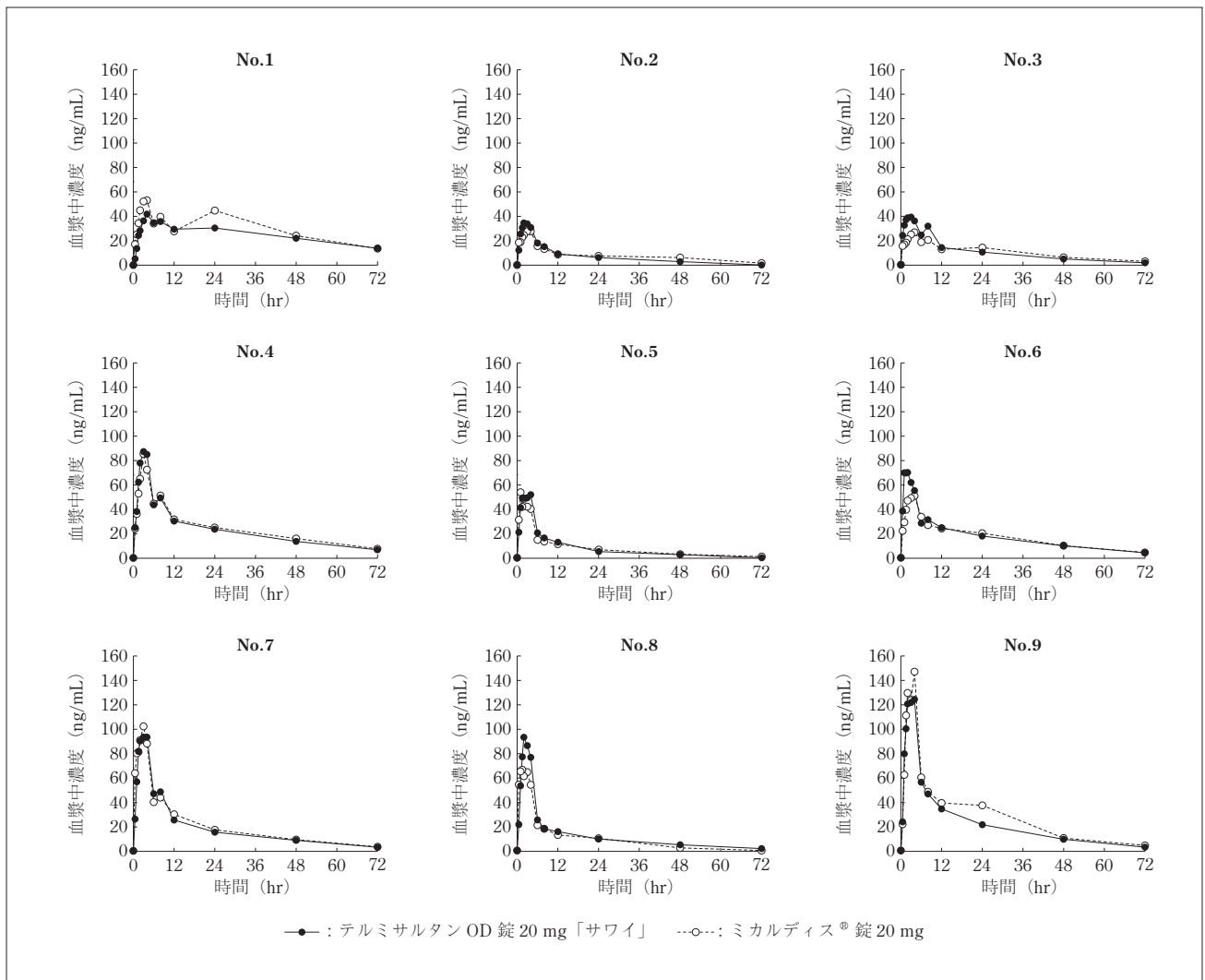


図4 20 mg 錠水なし試験の各被験者の血漿中テルミサルタン濃度 (1)

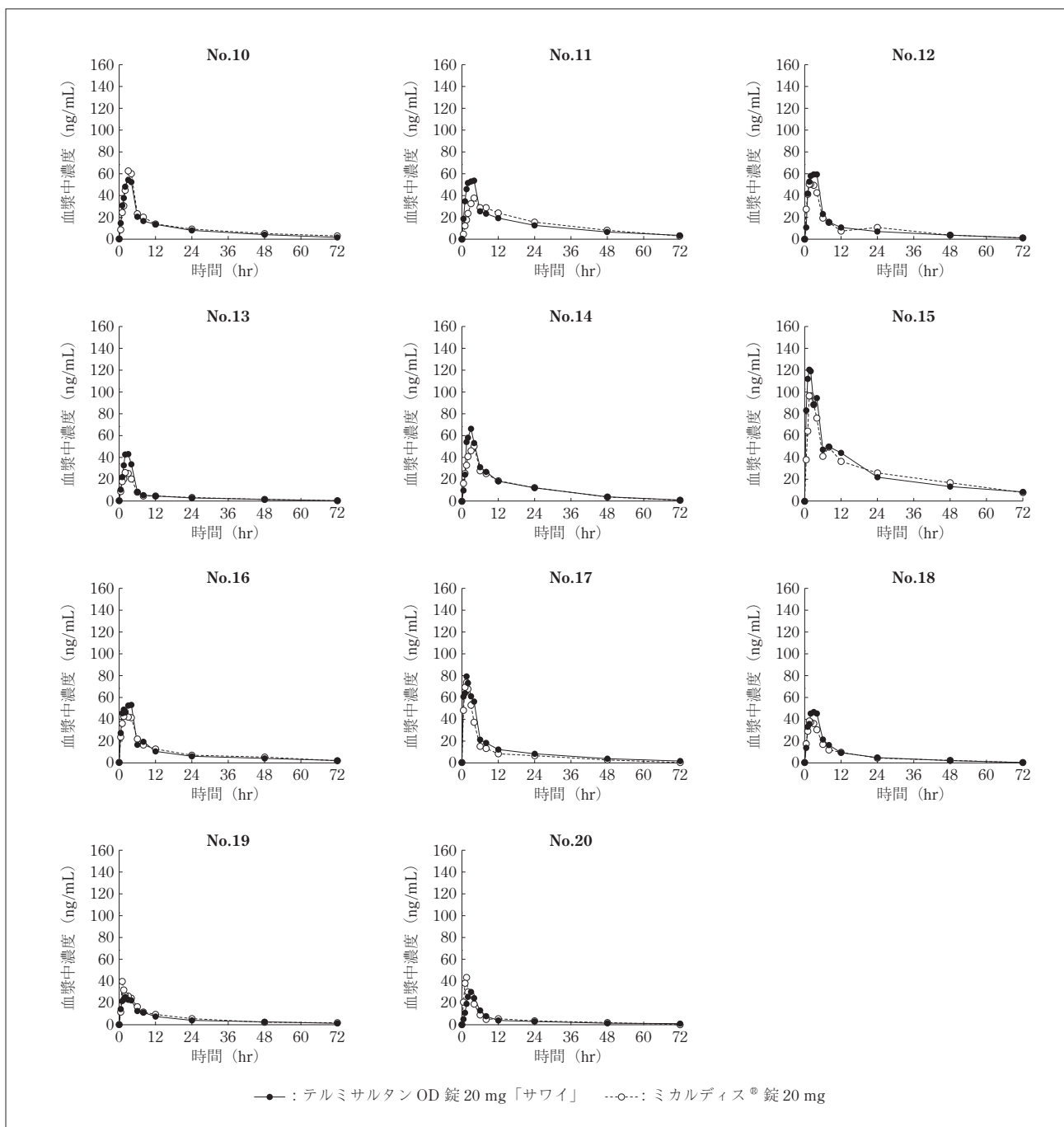


図4 20 mg 錠水なし試験の各被験者の血漿中テルミサルタン濃度 (2)

表 5-2 20 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 _∞ (%)
テルミサルタン OD 錠 20 mg 「サワイ」	902.50 ± 510.52	1021.97 ± 661.03	63.19 ± 28.18	2.90 ± 0.84	0.034 ± 0.010	22.42 ± 7.37	18.01 ± 4.12	91.0 ± 6.9
ミカルディス®錠 20 mg	937.90 ± 592.41	1044.58 ± 702.87	58.80 ± 29.82	2.65 ± 1.16	0.035 ± 0.009	20.77 ± 4.97	19.32 ± 4.46	91.4 ± 4.8
分散分析結果*	—	p = 0.8704	—	p = 0.3694	p = 0.1952	—	p = 0.0408	—

* : p < 0.05 で有意差あり

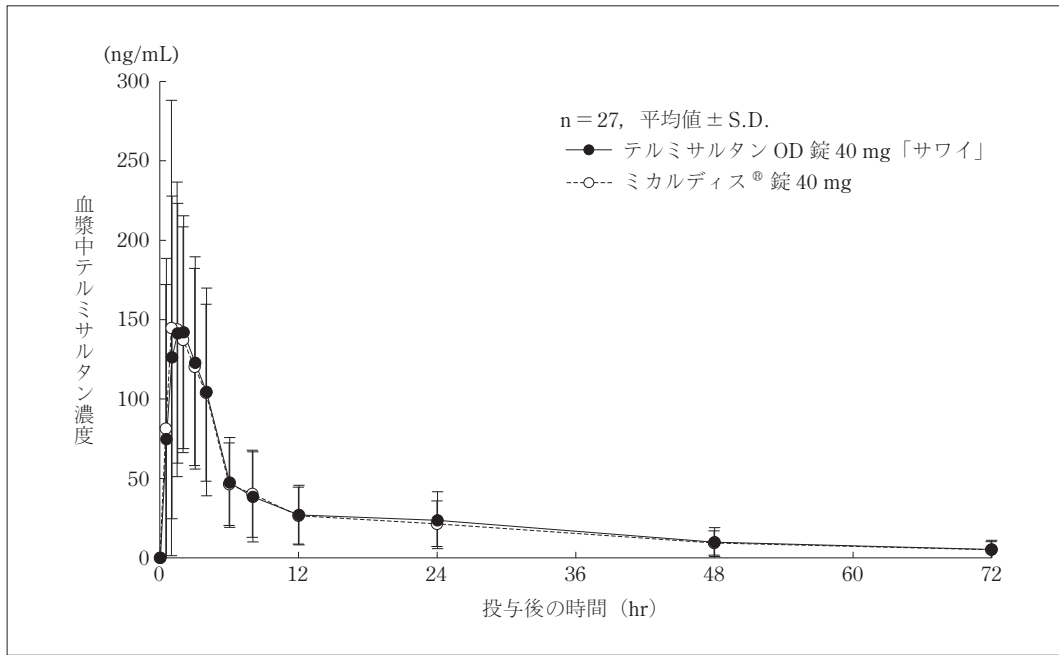


図5 40 mg錠水あり試験の血漿中テルミサルタン濃度

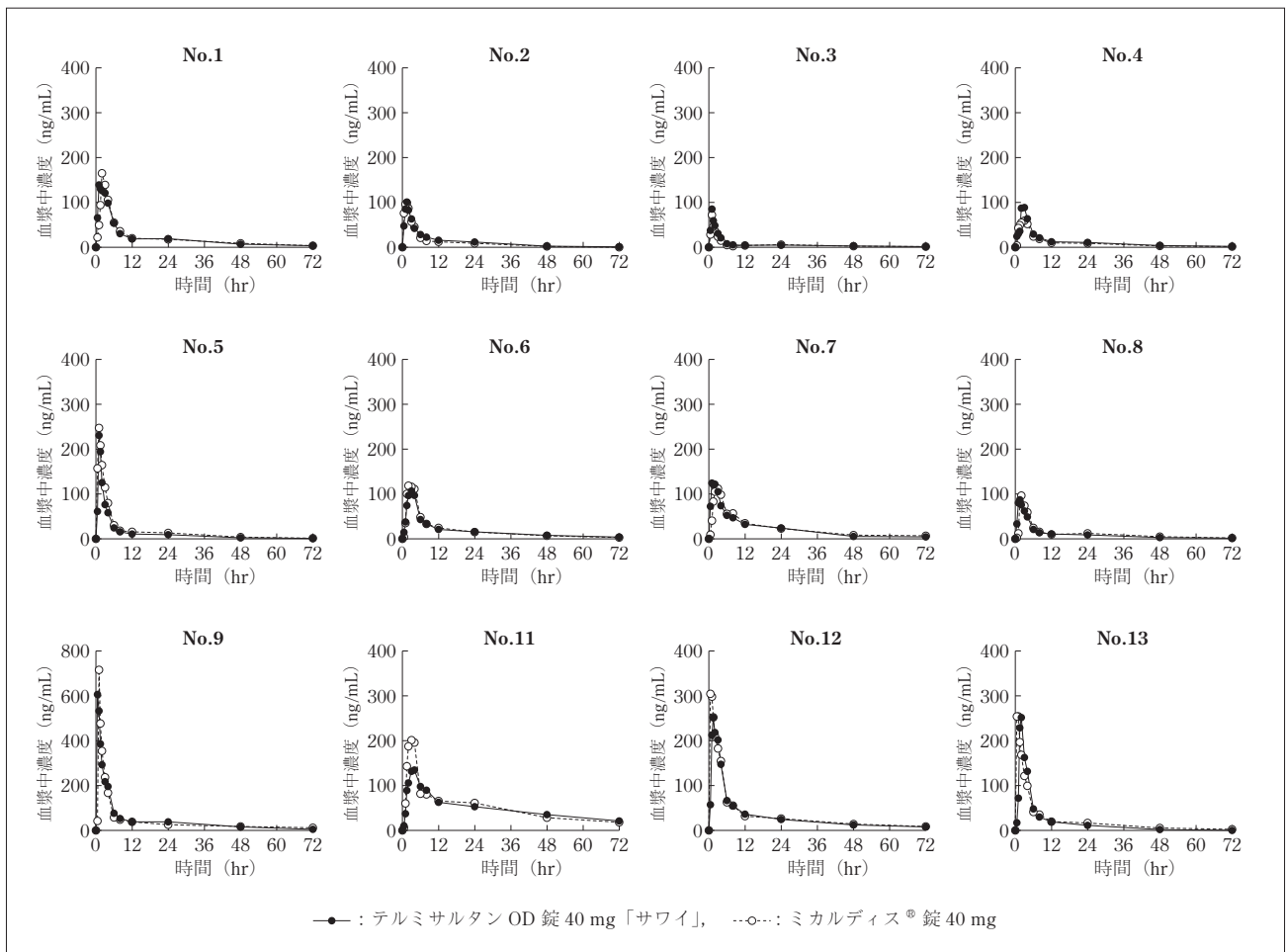


図6 40 mg錠水あり試験の各被験者の血漿中テルミサルタン濃度 (1)

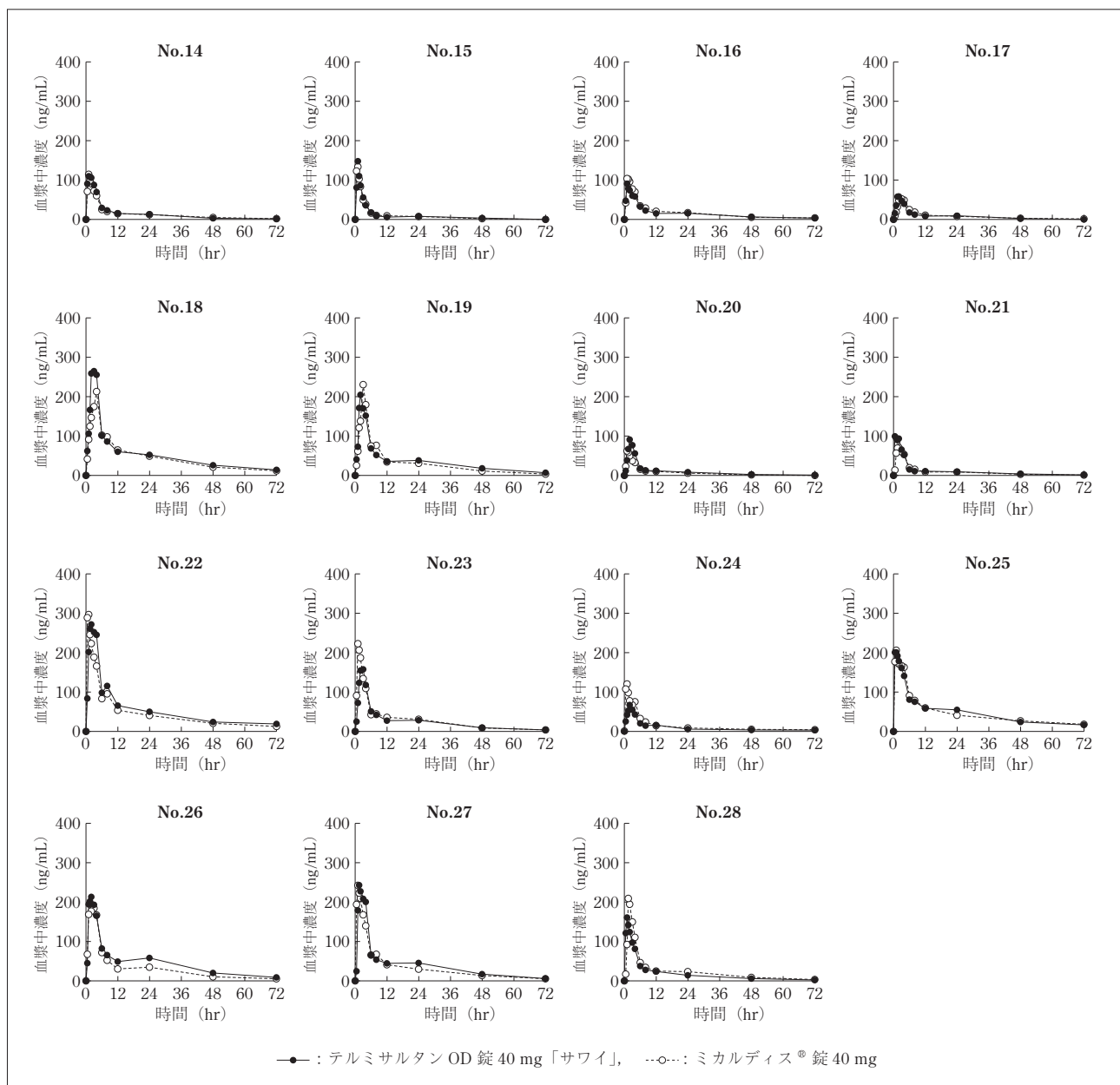


図6 40 mg 錠水あり試験の各被験者の血漿中テルミサルタン濃度 (2)

表 6-1 40 mg 錠水あり試験の薬物動態パラメータ (n=27, 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 _∞ (%)
テルミサルタン OD 錠 40 mg 「サワイ」	1711.83 ± 1126.22	1918.17 ± 1342.76	169.63 ± 109.88	1.69 ± 0.90	0.035 ± 0.011	22.68 ± 11.51	17.06 ± 3.53	91.1 ± 7.5
ミカルディス®錠 40 mg	1663.28 ± 996.89	1871.43 ± 1225.27	181.93 ± 130.41	1.65 ± 0.94	0.035 ± 0.010	22.28 ± 9.39	16.95 ± 2.91	91.5 ± 6.5
分散分析結果*	—	p = 0.7277	—	p = 0.8456	p = 0.9954	—	p = 0.9258	—

* : p < 0.05 で有意差あり

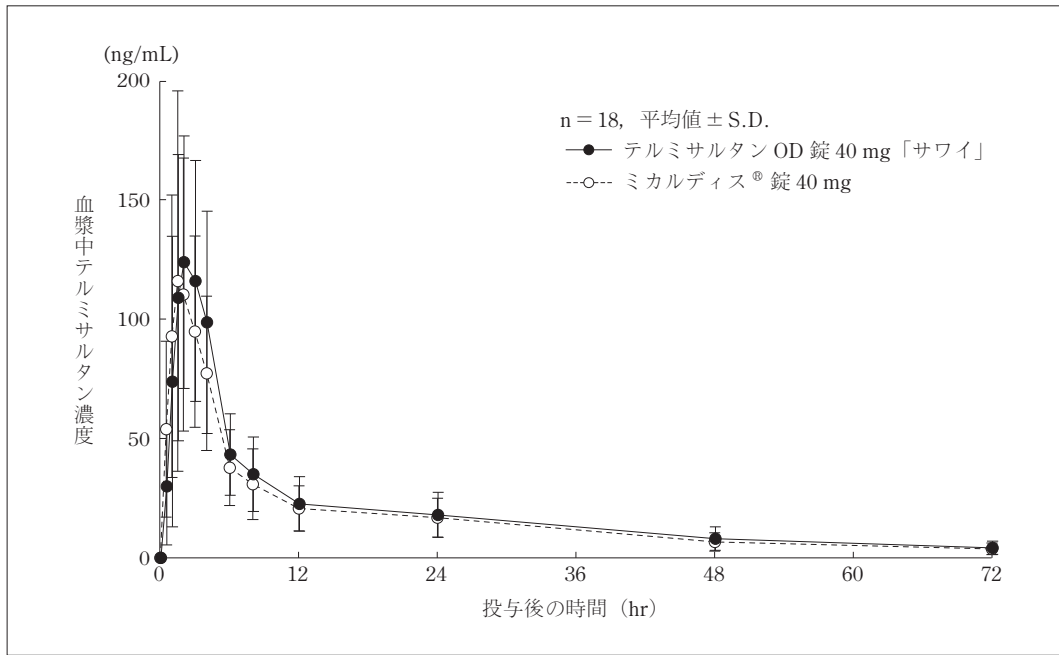


図7 40 mg錠水なし試験の血漿中テルミサルタン濃度

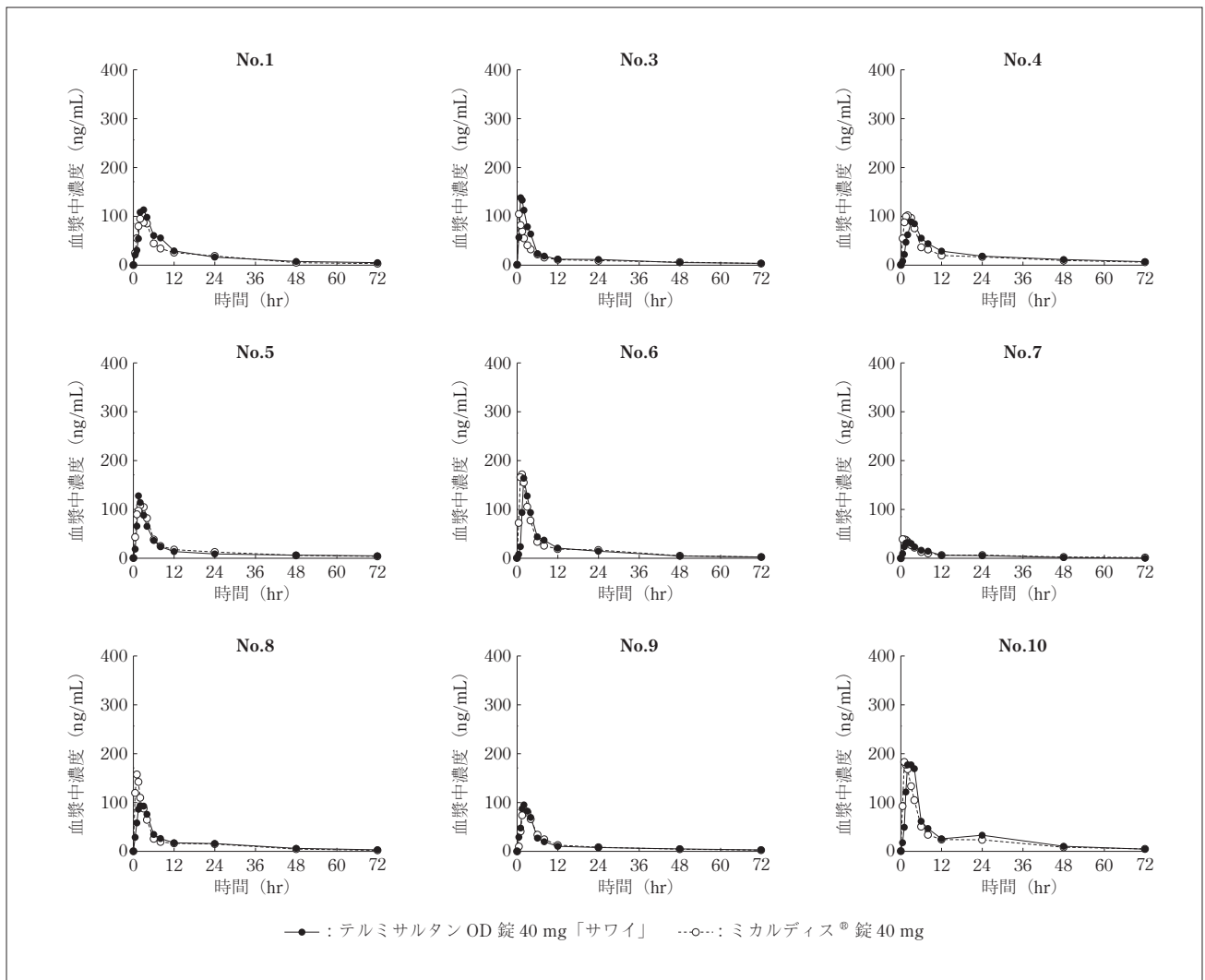


図8 40 mg錠水なし試験の各被験者の血漿中テルミサルタン濃度 (1)

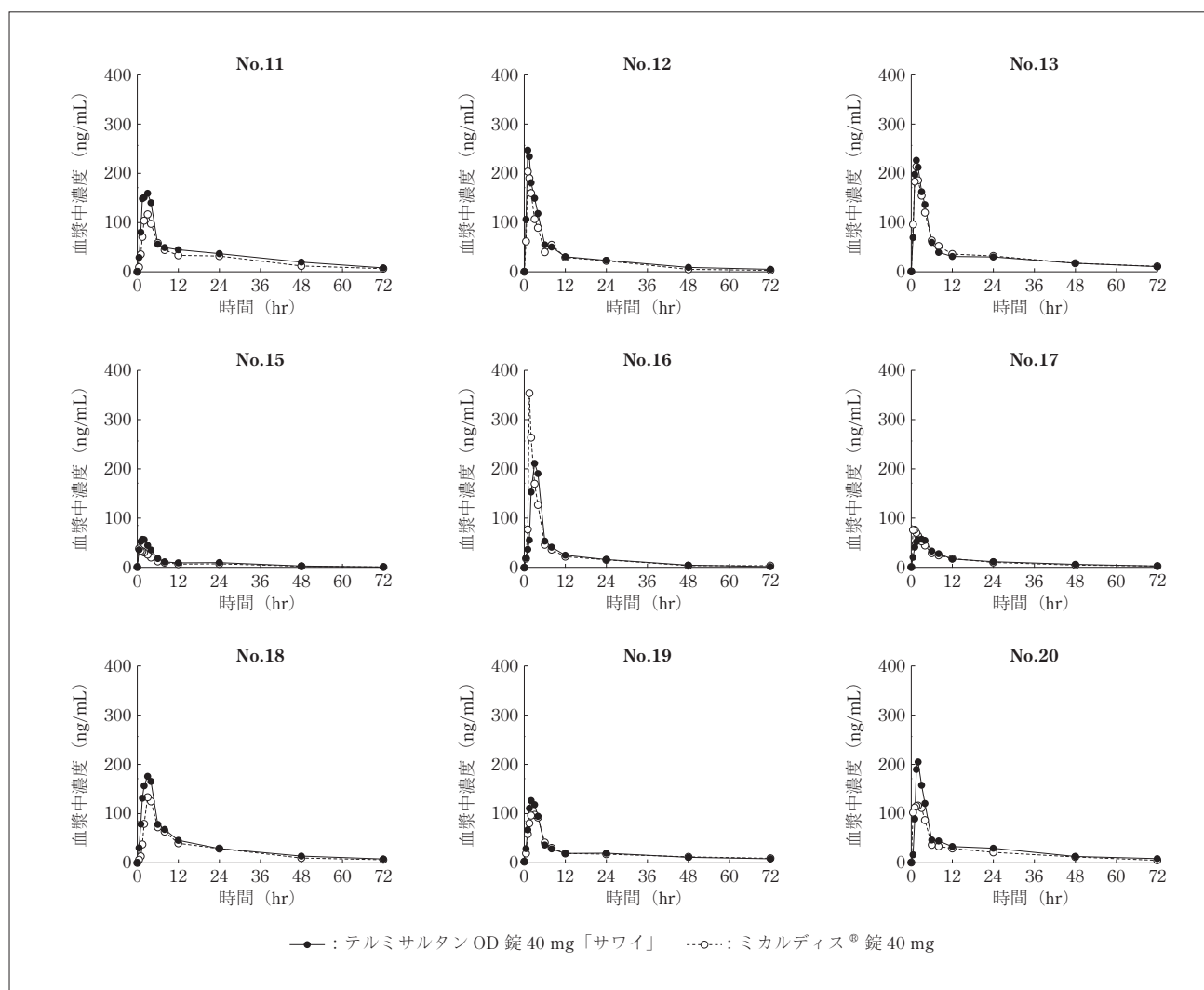


図8 40 mg 錠水なし試験の各被験者の血漿中テルミサルタン濃度 (2)

表 6-2 40 mg 錠水なし試験の薬物動態パラメータ (n = 18, 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 _∞ (%)
テルミサルタン OD 錠 40 mg 「サワイ」	1409.05 ± 626.26	1575.23 ± 706.59	137.22 ± 61.51	2.19 ± 0.73	0.031 ± 0.009	24.53 ± 7.93	17.63 ± 2.47	90.0 ± 5.5
ミカルディス®錠 40 mg	1271.46 ± 520.84	1411.89 ± 602.95	131.73 ± 73.80	1.61 ± 0.83	0.033 ± 0.008	22.93 ± 7.10	17.47 ± 2.64	90.8 ± 5.6
分散分析結果*	—	p = 0.0158	—	p = 0.0099	p = 0.3155	—	p = 0.6632	—

* : p < 0.05 で有意差あり

いずれも軽度であり、回復が確認された (表 8)。

2. 20 mg 錠水なし試験

1) 対象被験者

被験者 20 例をテルミサルタンの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 ~ 30 歳 (平均 23.2 歳), 体重は 53.9 ~ 79.1 kg (平均

64.7 kg), BMI は 19.4 ~ 24.6 (平均 22.0) であった。

2) 血漿中薬物濃度

テルミサルタ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の分散分析結果を表 5-2 に示した。血漿中テルミ

表7 生物学的同等性解析結果

			AUC _t	Cmax
20 mg	水あり 試験	対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.91) ~ log(1.08)	log(0.94) ~ log(1.20)
		対数値の平均値の差	log(0.99)	log(1.06)
	水なし 試験	対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.94) ~ log(1.04)	log(0.98) ~ log(1.21)
		対数値の平均値の差	log(0.99)	log(1.09)
40 mg	水あり 試験	対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.95) ~ log(1.07)	log(0.90) ~ log(1.04)
		対数値の平均値の差	log(1.01)	log(0.97)
	水なし 試験	対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(1.03) ~ log(1.16)	log(0.94) ~ log(1.20)
		対数値の平均値の差	log(1.09)	log(1.06)

* : 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8 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	
20 mg	水あり 試験	1	咽頭痛	軽度	ミカルディス®錠 20 mg	回復	関連なし
			発熱	軽度		回復	関連なし
			咽頭発赤	軽度		回復	関連なし
	5	拡張期血圧上昇	軽度	ミカルディス®錠 20 mg	回復	関連なし	
	15	ALT 上昇	軽度	テルミサルタン OD 錠 20 mg 「サワイ」	回復	関連なし	
水なし 試験	15	単球増加	軽度	ミカルディス®錠 20 mg	回復	関連あるかもしれない	
		頭痛	軽度		回復	関連あるかもしれない	
		発熱	軽度		回復	関連あるかもしれない	
		脈拍増加	軽度		回復	関連あるかもしれない	
40 mg	水あり 試験	10	頭痛	軽度	ミカルディス®錠 40 mg	回復	関連あるかもしれない
			嘔気	軽度		回復	関連あるかもしれない
			嘔吐	軽度		回復	関連あるかもしれない
	水なし 試験	2	扁桃腺炎	軽度	ミカルディス®錠 40 mg	回復	関連なし
			発熱	軽度		回復	関連なし
		14	口唇ヘルペス	軽度	テルミサルタン OD 錠 40 mg 「サワイ」	回復	関連なし
		17	両眼球結膜充血	軽度	ミカルディス®錠 40 mg	回復	関連なし

サルタ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

血漿中テルミ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(0.94) ~ log(1.04) および log(0.98) ~ log(1.21) 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投与条件下で、テル

ミサルタン OD 錠 20 mg 「サワイ」とミカルディス®錠 20 mg は生物学的に同等であると判定された(表7)。

4) 安全性

被験者1例に4件の有害事象が認められたが、いずれも軽度であり、回復が確認された(表8)。

3. 40 mg 錠水あり試験

1) 対象被験者

治験を終了した27例を薬物動態の評価対象とし

た。自己都合により治験への参加を中止した1例を含む28例を、安全性の評価対象とした。被験者の年齢は20～38歳（平均26.9歳）、体重は51.0～75.8 kg（平均63.9 kg）、BMIは18.7～24.3（平均21.5）であった。

2) 血漿中薬物濃度

テルミ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の分散分析結果を表6-1に示した。血漿中テルミ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。

3) 生物学的同等性

血漿中テルミ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(0.95)～log(1.07) およびlog(0.90)～log(1.04)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投与条件下で、テルミサルタンOD錠40 mg「サワイ」とミカルディス®錠40 mgは生物学的に同等であると判定された(表7)。

4) 安全性

被験者1例に3件の有害事象が認められたが、いずれも軽度であり、回復が確認された(表8)。

4. 40 mg 錠水なし試験

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た。有害事象により治験への参加を中止した被験者2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20～38歳（平均23.4歳）、体重は55.9～77.6 kg（平均64.9 kg）、BMIは18.7～24.5（平均21.0）であった。

2) 血漿中薬物濃度

テルミサルタ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の分散分析結果を表6-2に示した。血漿中テルミサルタン濃度は製剤間で類似した推移を示したが、AUC_∞およびt_{max}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

血漿中テルミ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(1.03)～log(1.16) およびlog(0.94)～log(1.20)

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投与条件下で、テルミサルタンOD錠40 mg「サワイ」とミカルディス®錠40 mgは生物学的に同等であると判定された(表7)。

4) 安全性

被験者3例に4件の有害事象が認められたが、いずれも軽度であり、回復が確認された(表8)。

考 察

ジェネリック医薬品のテルミサルタンOD錠20 mg「サワイ」およびテルミサルタンOD錠40 mg「サワイ」について、先発医薬品であるミカルディス®錠20 mg およびミカルディス®錠40 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であることから水あり試験と水なし試験を行い、血漿中テルミサルタン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。

その結果、水あり、水なしの両投与条件下で、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)～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、20 mg 錠水なし試験のMRTおよび40 mg 錠水なし試験のAUC_∞で、製剤間に有意差が認められた。これは検出力が非常に高かった(MRT: 1-β = 0.9999, AUC_∞: 1-β = 0.9964) 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、両製剤の有効性及び安全性に差を生じさせるものではないと考えられた。また、40 mg 錠水なし試験のt_{max}で、製剤間に有意差が認められた。t_{max}について両製剤の平均値を比較すると、その差は30分程度であり、両製剤の有効性及び安全性に影響を与え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、テルミサルタンOD錠20 mg「サワイ」とミカルディス®錠20 mg およびテルミサルタンOD錠40 mg「サワイ」とミカルディス®錠40 mg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8例に16件の有害事象が認められたが、いずれも軽度で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、テルミサルタンOD錠20mg「サワイ」とミカルディス[®]錠20mgおよびテルミサルタンOD錠40mg「サワイ」とミカルディス[®]錠40mgは、治療学的に同等であることが確認された。

参 考 文 献

- 1) 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)
- 2) 財団法人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, 2000.
- 3) 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)]

1) 剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験
