

カンデサルタン錠 12mg「FFP」の 生物学的同等性に関する資料

| | | |
|--------------------|-------|---|
| 1. 溶出挙動の類似性 | | 2 |
| 2. 試験成績概要 | | 3 |
| (1)有効性(生物学的同等性)の評価 | | 3 |
| (2)安全性の評価 | | 4 |
| 3. まとめ | | 4 |

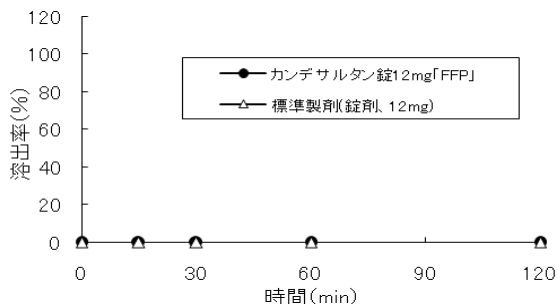
共創未来ファーマ株式会社

カンデサルタン錠 12mg「FFP」の生物学的同等性に関する資料

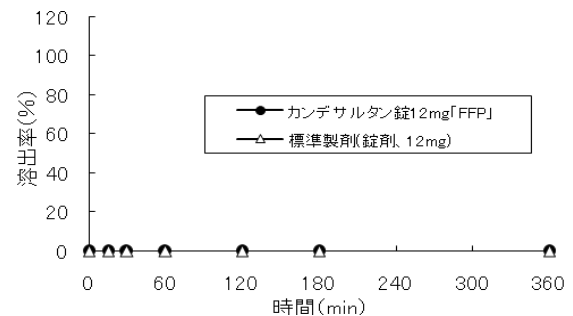
1. 溶出挙動の類似性

カンデサルタン錠 12mg「FFP」(共創未来ファーマ)及び標準製剤(錠剤、カンデサルタンシレキセチルとして 12mg)のヒトでの生物学的同等性試験に先立ち、溶出挙動により両製剤の類似性を推察した。その結果、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(薬食審査発第 0229 第 10 号、平成 24 年 2 月 29 日一部改正)に従い判定するとき、いずれの場合においても溶出挙動が類似していると判定された。

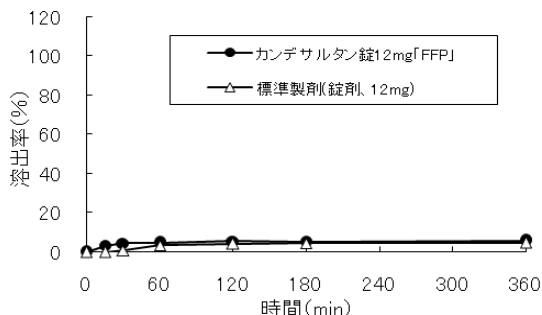
【 pH1.2 50rpm 】



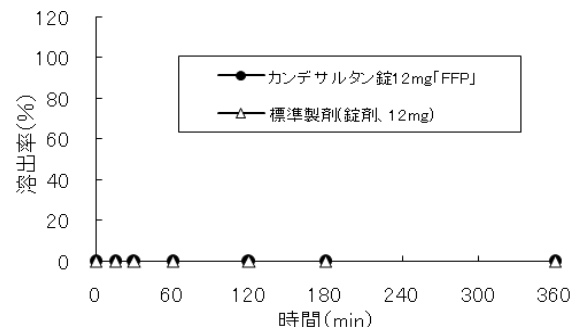
【 pH4.0 50rpm 】



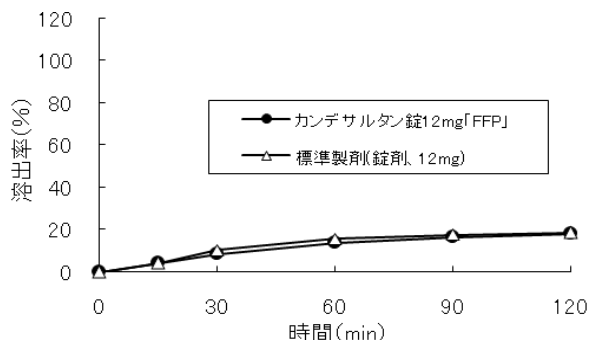
【 pH6.8 50rpm 】



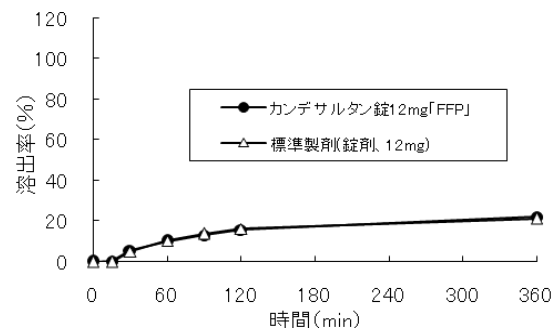
【 水 50rpm 】



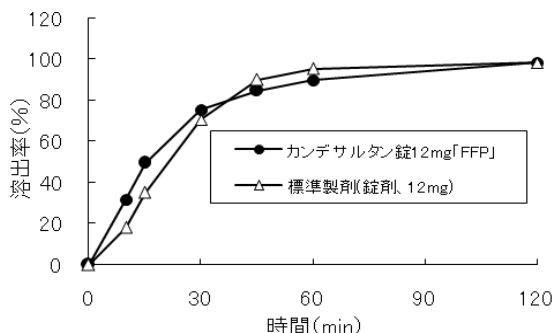
【 0.1w/v%ポリソルベート 80 含有 pH1.2 50rpm 】



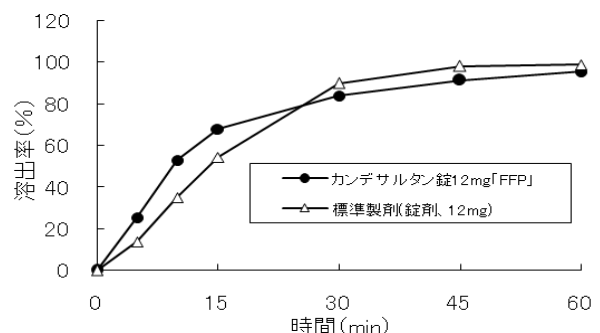
【0.1w/v%ポリソルベート 80 含有 pH4.0 50rpm 】



【 0.1w/v%ポリソルベート 80 含有 pH6.8 50rpm 】



【 0.1w/v%ポリソルベート 80 含有 pH6.8 100rpm 】



| rpm | 試験液 | 判定 | rpm | 試験液 | 判定 |
|-----|-------|-------------------------------------|-----|----------------------------|--------------------------------------|
| 50 | pH1.2 | 試験製剤の平均溶出率は、標準製剤の平均溶出率の±9%の範囲内であった。 | 50 | 0.1w/v%ポリソルベート 80 含有 pH1.2 | 試験製剤の平均溶出率は、標準製剤の平均溶出率の±9%の範囲内であった。 |
| | pH4.0 | | | 0.1w/v%ポリソルベート 80 含有 pH4.0 | |
| | pH6.8 | | | 0.1w/v%ポリソルベート 80 含有 pH6.8 | 試験製剤の平均溶出率は、標準製剤の平均溶出率の±15%の範囲内であった。 |
| | 水 | | 100 | 0.1w/v%ポリソルベート 80 含有 pH6.8 | |

2. 試験成績概要

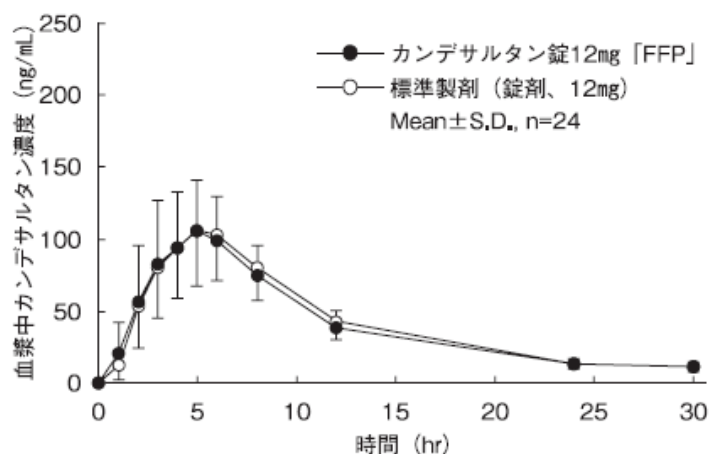
(1) 有効性（生物学的同等性）の評価

日本人健康成人男子 24 名に、カンデサルタン錠 12mg 「FFP」及び標準製剤（錠剤、12mg）を、それぞれ 1 錠（カンデサルタン シレキセチルとして 12mg）絶食時単回経口投与し、7 日間以上の休薬期間をおいた 2 剤 2 期クロスオーバー法で両製剤の血漿中カンデサルタン濃度を比較検討した。なお、本臨床試験は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（薬食審査発第 0229 第 10 号、平成 24 年 2 月 29 日一部改正）に従って計画した。

その結果、活性代謝物であるカンデサルタンの平均血漿中濃度推移は以下に示したとおりで、血漿中濃度曲線下面積 AUC_{0-30} はカンデサルタン錠 12mg 「FFP」が $1188.0\text{ng} \cdot \text{hr/mL}$ で、標準製剤が $1226.8\text{ng} \cdot \text{hr/mL}$ で平均最高血漿中濃度到達時間 T_{\max} はそれぞれ 4.58 時間、5.08 時間で、平均最高血漿中濃度 C_{\max} はそれぞれ 114.9ng/mL 、 114.5ng/mL 、平均消失半減期 $t_{1/2}$ はそれぞれ 8.68 時間、8.36 時間と算出された。

得られた薬物動態パラメータをもとに 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、0～30 時間までの血漿中濃度曲線下面積 AUC_{0-30} は $\log(0.8976) \sim \log(1.0429)$ 、 C_{\max} は $\log(0.9040) \sim \log(1.1187)$ であり、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインが要求する $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。

1) 血漿中カンデサルタン濃度推移



| 薬剤名 | 時間 (hr) | 血漿中カンデサルタン濃度 (ng/mL) | | | | | | | | | | |
|-----------------------|---------|----------------------|------|------|------|------|-------|-------|------|------|------|------|
| | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 8 | 12 | 24 | 30 |
| カンデサルタン錠 12mg「FFP」 | | 0.0 | 19.7 | 55.5 | 82.7 | 94.2 | 105.0 | 98.4 | 74.1 | 39.2 | 12.8 | 10.7 |
| | ±S.D. | 0.0 | 22.1 | 39.4 | 44.3 | 38.2 | 36.0 | 30.9 | 20.8 | 10.7 | 4.3 | 4.5 |
| 標準製剤 (錠剤、12mg) | | 0.0 | 12.9 | 54.1 | 79.8 | 95.0 | 105.0 | 103.0 | 80.3 | 41.3 | 13.7 | 10.2 |
| | ±S.D. | 0.0 | 10.4 | 30.6 | 34.9 | 36.1 | 38.0 | 32.0 | 23.5 | 11.6 | 4.8 | 4.2 |

2) 血漿中カンデサルタン濃度パラメータ

| 薬剤名 | | AUC ₀₋₃₀ (ng・hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | t _{1/2} (hr) |
|-----------------------|-------|-----------------------------------|-----------------|--------------|--------------------------|
| カンデサルタン錠 12mg「FFP」 | | 1188.0 | 114.9 | 4.58 | 8.68 |
| | ±S.D. | 292.9 | 37.7 | 1.21 | 3.16 |
| 標準製剤 (錠剤、12mg) | | 1226.8 | 114.5 | 5.08 | 8.36 |
| | ±S.D. | 294.4 | 37.2 | 1.06 | 2.95 |

(2) 安全性の評価

1) 有害事象

試験製剤投与群 2 件 (2 例)、標準製剤投与群 3 件 (3 例) に有害事象が認められたが、有害事象の件数に大きな差は認められなかった。

有害事象の内訳は、試験製剤投与群ではトリグリセリド上昇が 2 例、標準製剤投与群ではトリグリセリド上昇が 3 例であった。認められた有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象、すなわち副作用については認められなかった。

2) 死亡及びその他の重要な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象は報告されなかった。

3) 安全性の結論

カンデサルタン錠 12mg「FFP」及び標準製剤 1 錠の単回投与において、安全であり、またその認容性も良好であると判断した。

3. まとめ

健康成人男子を対象として、カンデサルタン錠 12mg「FFP」と標準製剤の生物学的同等性を検討した結果、平均値の差の 90%信頼区間が、AUC₀₋₃₀ 及び Cmax 共に同等性の判定基準内に入っており、両製剤とも安全性に特に問題はなかったため両製剤は同等の有用性が期待できるものと考えられた。