

# バルサルタン錠 40mg「FFP」の 生物学的同等性に関する資料

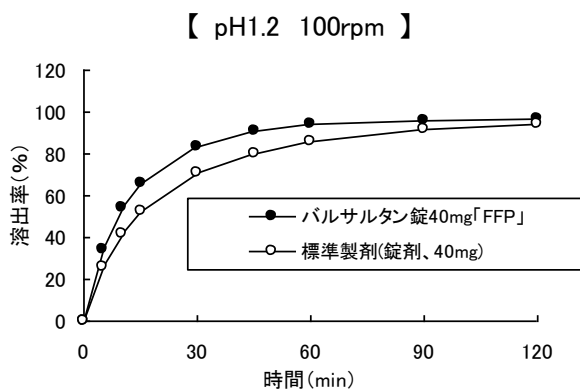
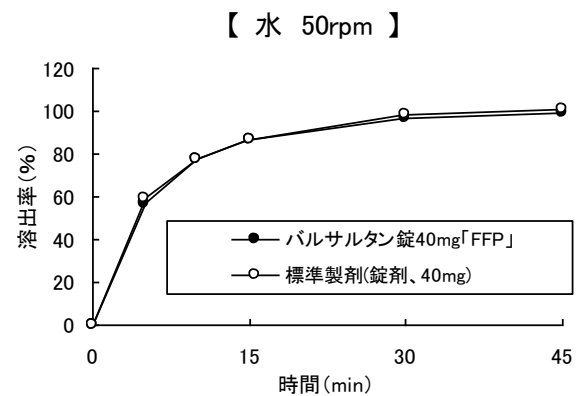
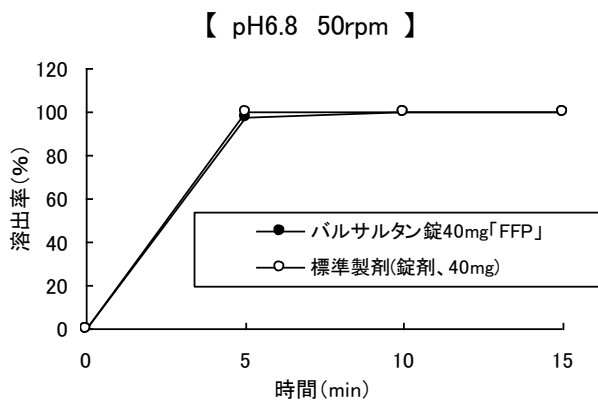
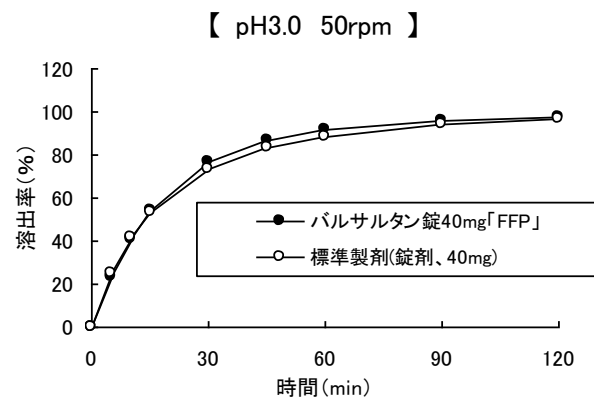
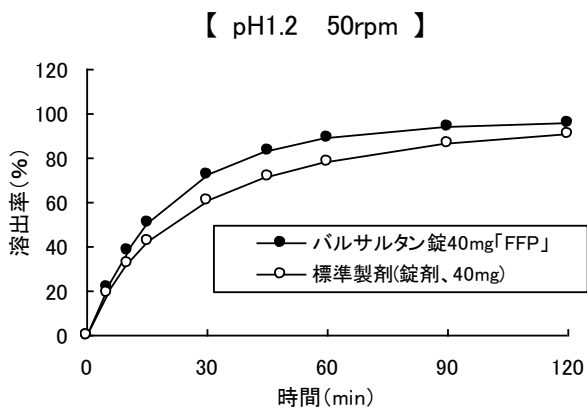
1. 溶出挙動の類似性	.....	2
2. 試験成績概要	.....	3
(1)有効性(生物学的同等性)の評価	.....	3
(2)安全性の評価	.....	4
3. まとめ	.....	4

共創未来ファーマ株式会社

# バルサルタン錠 40mg「FFP」の生物学的同等性に関する資料

## 1. 溶出挙動の類似性

バルサルタン錠 40mg「FFP」(共創未来ファーマ)及び標準製剤(錠剤、バルサルタンとして 40mg)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等の一部改正(1)後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン」(薬食審査発第 1124004 号、平成 18 年 11 月 24 日)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。



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±15%の範囲内であった。
	pH3.0	
	pH6.8	
	水	
100	pH1.2	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。

(n=12)

## 2. 試験成績概要

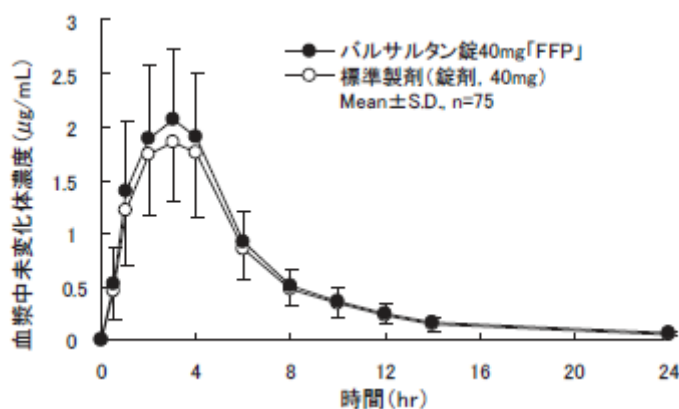
### (1) 有効性（生物学的同等性）の評価

日本人健康成人男子 76 名に、バルサルタン錠 40mg「FFP」及び標準製剤（錠剤、40mg）を、それぞれ 1 錠（バルサルタンとして 40mg）絶食時単回経口投与し、5 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バルサルタン未変化体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 1124004 号、平成 18 年 11 月 24 日）に従って計画した。

その結果、バル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  $AUC_{0-24}$  はバルサルタン錠 40mg「FFP」が  $13.41\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$  で、標準製剤が  $12.33\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$  で平均最高血漿中濃度到達時間  $T_{\text{max}}$  はそれぞれ 2.8 時間、2.8 時間で、平均最高血漿中濃度  $C_{\text{max}}$  はそれぞれ  $2.22\mu\text{g/mL}$ 、 $2.04\mu\text{g/mL}$ 、平均消失半減期  $t_{1/2}$  はそれぞれ 5.9 時間、5.9 時間と算出された。（被験者 1 例が第 II 期投与前に中止したため、生物学的同等性の解析は 75 例で行った。）

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、0~24 時間までの血漿中濃度曲線下面積  $AUC_{0-24}$  は  $\log(1.0413)\sim\log(1.1383)$ 、 $C_{\text{max}}$  は  $\log(1.0314)\sim\log(1.1497)$  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) 血漿中バルサルタン濃度推移



薬剤名	血漿中バルサルタン未変化体濃度 (µg/mL)												
	時間 (hr)	0	0.5	1	2	3	4	6	8	10	12	14	24
バルサルタン錠 40mg「FFP」		0.00	0.52	1.39	1.89	2.07	1.90	0.91	0.50	0.37	0.25	0.16	0.06
	±S.D.	0.00	0.34	0.66	0.68	0.65	0.59	0.29	0.16	0.13	0.09	0.06	0.03
標準製剤 (錠剤、40mg)		0.00	0.45	1.22	1.74	1.86	1.75	0.85	0.47	0.35	0.23	0.15	0.05
	±S.D.	0.00	0.26	0.54	0.58	0.57	0.60	0.29	0.16	0.13	0.09	0.06	0.03

#### 2) 血漿中バルサルタン濃度パラメータ

薬剤名	$AUC_{0-24}$ (µg·hr/mL)	$C_{\text{max}}$ (µg/mL)	$T_{\text{max}}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
バルサルタン錠 40mg「FFP」	13.41	2.22	2.80	5.90
±S.D.	3.89	0.65	0.90	0.80
標準製剤 (錠剤、40mg)	12.33	2.04	2.80	5.90
±S.D.	3.63	0.60	0.90	0.90

## (2) 安全性の評価

### 1) 有害事象

試験製剤投与後に認められた有害事象は被験者 76 例中 12 例 13 件であった。標準製剤投与後の認められた有害事象は被験者 75 例中 8 例 9 件であった。

有害事象の内訳は、試験製剤投与群では総ビリルビン増加 7 件、クレアチニン増加 1 件、カリウム減少 1 件、CPK 増加 1 件、血中好酸球増加 2 件、白血球数減少 1 件、であった。また、標準製剤投与群では総ビリルビン増加 3 件、尿素窒素増加 3 件、単球数増加 1 件、血中好酸球増加 1 件、B 型インフルエンザウイルス感染 1 件であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は「なし」と治験責任医師により判断された。

また、試験製剤投与群の CPK 増加では、被験者の安全性を考慮し標準製剤の投薬を中止した。追跡調査の結果、基準値内への回復を確認し、本事象は日常生活での被験者固有の変動と考えられるため、治験薬との因果関係はなしと治験責任医師により判断された。

また、標準製剤投与群の B 型インフルエンザウイルス感染は第 II 期投薬から約 35 時間後に発現し、被験者が近医を受診して処置が行われた、その後 12 日後に回復した。本事象は偶発的に起こった事象と考えられるため、治験薬との因果関係はなしと治験責任医師により判定された。

その他、いずれの事象も軽度で処置の必要はなく、追跡調査で回復又は軽快を確認、あるいは追跡検査は不要と判断され、治験を完了した。また、重要な有害事象は認められず、安全性について問題ないと判断した。

### 2) 安全性の結論

バルサルタン錠 40mg 「FFP」及び標準製剤 1 錠の単回投与において、重篤な有害事象は認められず、安全性上の問題はなしと判断した。

## 3. まとめ

健康成人男子を対象として、バルサルタン錠 40mg 「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、 $AUC_{0-24}$  及び  $C_{max}$  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。