

バルサルタン錠 20 mg 「タカタ」、バルサルタン錠 40 mg 「タカタ」、
バルサルタン錠 80 mg 「タカタ」および
バルサルタン錠 160 mg 「タカタ」の生物学的同等性試験

沖 守¹⁾ 古谷 智大²⁾ 山内 将雄²⁾
尾崎 明芳²⁾ 小菅 宏喜²⁾ 吉田 久男²⁾

Bioequivalence studies of

VALSARTAN Tablets 20 mg 「TAKATA」、VALSARTAN Tablets 40 mg 「TAKATA」、
VALSARTAN Tablets 80 mg 「TAKATA」 and VALSARTAN Tablets 160 mg 「TAKATA」

Mamoru OKI¹⁾, Tomohiro FURUYA²⁾, Masao YAMAUCHI²⁾,
Akiyoshi OZAKI²⁾, Hiroki KOSUGE²⁾, and Hisao YOSHIDA²⁾

1) Seishukai Clinic

2) Department of Research and Development, TAKATA SEIYAKU Co., Ltd.

要 旨

高田製薬(株)は、ディオバン[®]錠 20 mg、ディオバン[®]錠 40 mg、ディオバン[®]錠 80 mg およびディオバン[®]錠 160 mg (ノバルティスファーマ(株)製) のジェネリック医薬品として、バルサルタン錠 20 mg 「タカタ」、バルサルタン錠 40 mg 「タカタ」、バルサルタン錠 80 mg 「タカタ」およびバルサルタン錠 160 mg 「タカタ」を開発した。

バルサルタン錠 160 mg 「タカタ」については、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、先発医薬品であるディオバン[®]錠 160 mg を標準製剤として、溶出挙動の類似性を評価した後、健康成人男子志願者を被験者とした 2 剤 2 期のクロスオーバー法により両製剤を絶食下单回経口投与し、投与後 36 時間までの未変化体の血漿中濃度から、試験製剤と標準製剤の生物学的同等性を評価した。試験製剤および標準製剤投与後の薬物動態パラメータ (平均値 ± SD) は、 AUC_t が 36.947 ± 12.044 および $35.635 \pm 11.279 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、 C_{max} が 5.767 ± 1.610 および $5.519 \pm 1.910 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 T_{max} が 2.83 ± 1.20 および $3.25 \pm 0.97 \text{ hr}$ 、 AUC_{∞} が 37.742 ± 12.067 および $36.185 \pm 11.433 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、 MRT が 6.923 ± 0.992 および $6.970 \pm 0.720 \text{ hr}$ 、 k_{el} が 0.1042 ± 0.0204 および $0.1040 \pm 0.0145 \text{ hr}^{-1}$ 、 $t_{1/2}$ が 7.19 ± 3.13 および $6.79 \pm 0.98 \text{ hr}$ であった。判定パラメータの対数値の平均値の差の 90% 信頼区間を求めた結果、 AUC_t が $\log 0.9302 \sim \log 1.1747$ 、 C_{max} が $\log 0.9337 \sim \log 1.2398$ であり、いずれも生物学的同等の許容域である $\log 0.80 \sim \log 1.25$ の範囲にあった。よって、両製剤は生物学的に同等と判断された。

バルサルタン錠 20 mg 「タカタ」、バルサルタン錠 40 mg 「タカタ」およびバルサルタン錠 80 mg 「タカタ」については、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、ディオバン[®]錠 160 mg との生物学的同等性が確認されたバルサルタン錠 160 mg 「タカタ」を標準製剤とし、

それぞれ溶出試験により生物学的同等性を評価した。この結果、20 mg 錠、40 mg 錠および80 mg 錠とも標準製剤に対する試験製剤の平均溶出率および試験製剤の個々の溶出率は、溶出挙動の同等性の判定基準を満たしていた。よって、バルサルタン錠20 mg「タカタ」、バルサルタン錠40 mg「タカタ」およびバルサルタン錠80 mg「タカタ」とバルサルタン錠160 mg「タカタ」は生物学的に同等とみなされた。

以上より、バルサルタン錠20 mg「タカタ」、バルサルタン錠40 mg「タカタ」、バルサルタン錠80 mg「タカタ」およびバルサルタン錠160 mg「タカタ」は、先発医薬品であるディオバン[®]錠20 mg、ディオバン[®]錠40 mg、ディオバン[®]錠80 mg およびディオバン[®]錠160 mg と、それぞれ臨床上的有効性および安全性に差はないと考えられた。

Key words : Valsartan, bioequivalence, plasma concentration

はじめに

バルサルタンはスイス・チバガイギー社（現ノバルティスファーマ社）で開発されたアンジオテンシンII受容体拮抗薬であり、AT₁受容体に選択的に結合し、1日1回の投与で24時間安定した降圧作用を示す。本邦では1992年5月より臨床試験を開始し、2000年11月に高血圧症の適応でディオバン[®]錠20 mg、ディオバン[®]錠40 mg およびディオバン[®]錠80 mg が発売された。また、患者のコンプライアンス向上の観点から2004年12月にディオバン[®]錠160 mg が発売された¹⁾。

高田製薬(株)は、ディオバン[®]錠20 mg、ディオバン[®]錠40 mg、ディオバン[®]錠80 mg およびディオバン[®]錠160 mg のジェネリック医薬品として、バルサルタン錠20 mg「タカタ」、バルサルタン錠40 mg「タカタ」、バルサルタン錠80 mg「タカタ」およびバルサルタン錠160 mg「タカタ」を開発した。

バルサルタン錠160 mg「タカタ」については、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」²⁾~⁵⁾（以下、ガイドラインという）に従い、ディオバン[®]錠160 mg を標準製剤として、溶出挙動の類似性を評価した後、健康成人男子志願者を被験者とした2剤2期のクロスオーバー法により両製剤を絶

食下单回経口投与し、投与後36時間までの未変化体の血漿中濃度から、試験製剤と標準製剤の生物学的同等性を評価した。

バルサルタン錠20 mg「タカタ」、バルサルタン錠40 mg「タカタ」およびバルサルタン錠80 mg「タカタ」については、バルサルタン錠160 mg「タカタ」と有効成分の含量が異なる製剤として開発されたことから、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」^{3)~6)}（以下、含量違いのガイドラインという）に従い、バルサルタン錠160 mg「タカタ」を標準製剤として、溶出試験により生物学的同等性を確認した。

I. バルサルタン錠160 mg「タカタ」の生物学的同等性試験

1. 試験方法

1) 製 剤

治験薬は表1のものを用いた。試験製剤は実生産ロットの1/10以上の製造スケールで製造された。なお、標準製剤は、ガイドラインに従い、ディオバン[®]錠160 mgの3ロットについて水を試験液とした溶出試験（パドル法、50 rpm、各ロットn=6）を行い、中間の溶出性を示したロットとした。

試験製剤および標準製剤について、pH 1.2（溶出

表1 治験薬〈160 mg 錠〉

項 目	試験製剤	標準製剤
製 剤 名	バルサルタン錠160 mg「タカタ」	ディオバン [®] 錠160 mg
製 造 会 社	高田製薬(株)	ノバルティスファーマ(株)
表 示 量	1錠中バルサルタン160 mgを含有する	
ロット番号	VA4T04	P0386

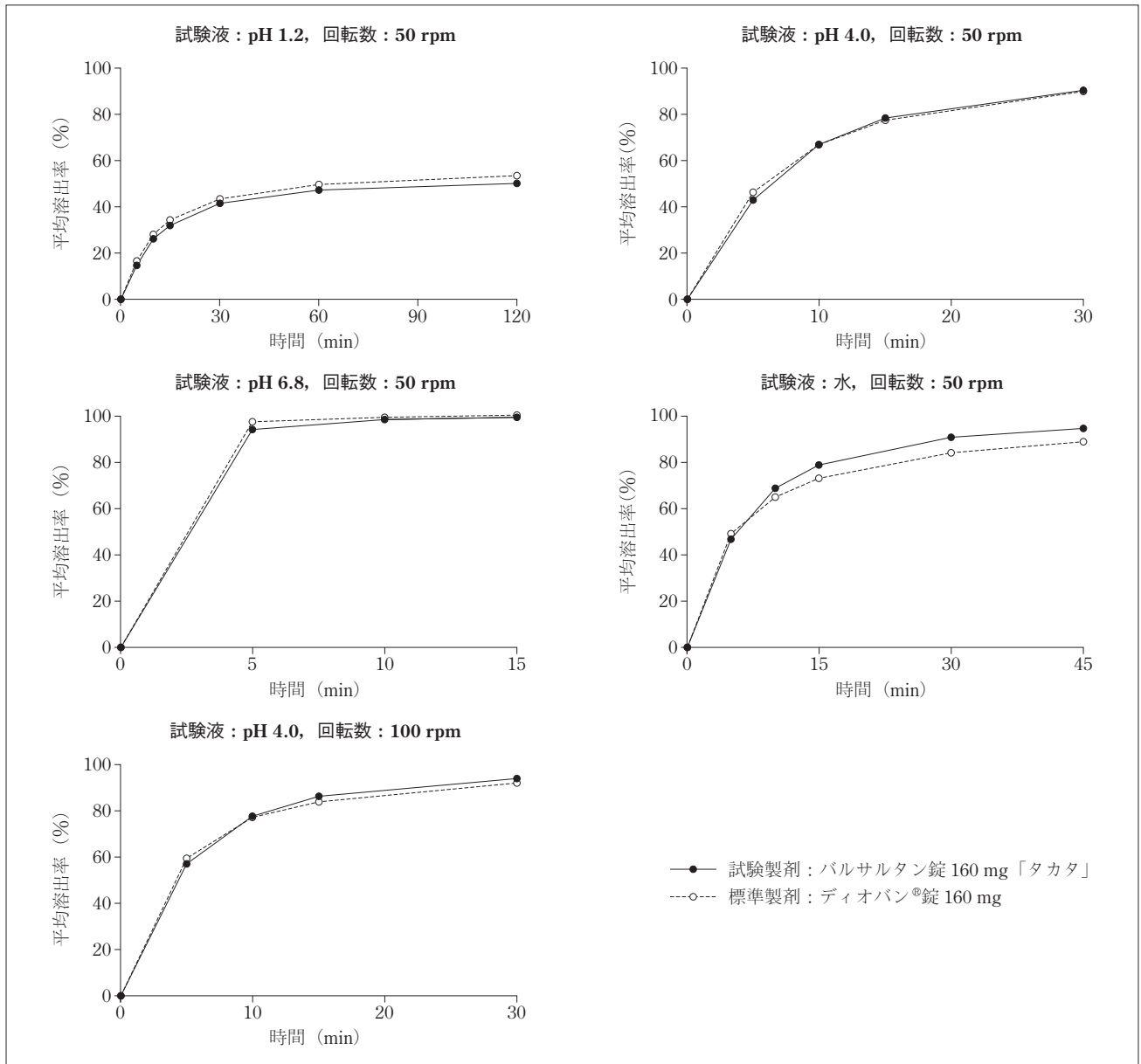


図1 溶出試験における平均溶出曲線 (パドル法, 各条件 n = 12) <160 mg 錠>

試験第1液), pH 4.0 (pH 4.0の薄めた McIlvaineの緩衝液), pH 6.8 (溶出試験第2液) および水を試験液とした溶出試験 (パドル法, 50 rpm または 100 rpm, 各条件 n = 12) を実施した。この結果は図1に示すとおりであり, いずれの試験条件においても両製剤の溶出挙動は類似していると判定された。

2) 治験計画

本治験は, 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」, 当該省令の一部を改正する省令および関連通知 (GCP 省令) を遵守し, 成守会クリニックの治験審査委員会の承認を得た治験実施計画書に

従って実施した。

3) 被験者

投与前4週間以内に事前健診を実施し, 治験責任医師または治験分担医師が適当と判断した健康成人男子志願者を被験者とした。なお, 被験者には事前に治験の目的, 方法, 予測される不利益, その他治験に必要な事項について説明文書に基づき十分な説明を行い, 全員から本人の自由意思に基づき, 文書による治験参加の同意を得た。

4) 投与方法および投与量

被験者20名を1群10名の2群に無作為に分け, 各々試験製剤と標準製剤をラテン方格に割り付け

表2 割り付け〈160 mg錠〉

群	被験者数	第I期	休薬期間	第II期
1	10名	標準製剤	14日間	試験製剤
2	10名	試験製剤		標準製剤

た。なお、休薬期間は初回投与後14日間とした(表2)。

製剤の投与は2剤2期のクロスオーバー法による絶食下单回経口投与とし、投与前日の夕食後から10時間以上絶食させた翌朝の空腹時、試験製剤または標準製剤1錠(バルサルタン160mg:先発医薬品の1投与単位)を水150mLとともに経口投与した。なお、投与後4時間までは絶食とした。

5) 被験者の管理

被験者は投与前日(入院日)の17時から投与後48時間の検査終了時まで入院とし、治験責任医師または治験分担医師の管理下においた。入院期間中は、指定されたもの以外の飲食物の摂取を禁止し、第I期、第II期は同一献立とした。治験の実施中、治験責任医師は被験者の安全に対して十分な監視体制をとり、自覚症状・他覚所見とあわせて治験の進行の是非を確認し、有害事象が発現した場合には治験責任医師または治験分担医師が被験者に適切な処置を施すこととした。

6) 臨床観察および検査項目

第I期、第II期ともに、治験スケジュール(表3)に従い医師の診察、生理学的検査および臨床検査を実施した。また、治験実施期間中に発現した自覚症状および他覚所見については、適宜治験責任医師または治験分担医師が確認した。

(1) 診察

問診、聴診、触診等

(2) 生理学的検査

血圧(臥位)、脈拍数(臥位)、体温(腋窩)、安静時12誘導心電図

(3) 臨床検査

① 血液学的検査

白血球数、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット、血小板数、白血球像(BASO, EOSIN, NEUTRO, LYMPH, MONO)

② 血液生化学的検査

総蛋白、総ビリルビン、アルカリフォスファター

ゼ(ALP)、AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、 γ -GTP、CPK(CK)、血糖、総コレステロール、トリグリセライド(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

③ 尿検査

蛋白定性、糖定性、潜血反応、ウロビリノーゲン

7) 採血時間および採血方法

文献¹⁾を参考とし、投与前、投与後0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、8、12、24および36時間の計15回、ヘパリンナトリウム加真空採血管を用い、前腕静脈からそれぞれ10mLの血液を採取した。採取した血液は速やかに4°C、毎分3000回転で10分間遠心分離して血漿を分取し、得られた血漿を分析時まで-20°C以下で凍結保存した。

8) 血漿中濃度の測定

血漿中の未変化体濃度はLC/MS法により測定した。本測定法の定量範囲は0.01~10 μ g/mLであり、分析法バリデーションの結果、特異性、直線性、真度、精度(併行精度、室内再現精度)および安定性(血漿中、試料溶液中)のいずれの項目においても良好な結果が得られた。

9) 生物学的同等性の評価

ガイドラインに従い、以下のとおり評価した。解析はBESTS(株)CACエクシケア製)を用いて実施した。なお、定量限界(0.01 μ g/mL)未満の測定値は「0」として解析した。

(1) パラメータ

最終採血時間(投与後36時間)までの血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC_t)および最高血漿中濃度(C_{max})を生物学的同等性の判定パラメータ、最高血漿中濃度到達時間(T_{max})、無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC_∞)、平均滞留時間(MRT)および消失速度定数(k_{el})を参考パラメータとし、別に消失半減期(t_{1/2})を求めた。なお、AUC_tは実測値に基づいて台形法により求め、C_{max}は実測値の最大値を用いた。また、k_{el}の算出は、消失相の最終観測点からさかのぼって

表3 治験スケジュール〈160 mg 錠〉

	時刻	経過時間 (hr)	薬剤投与	食事	観察・検査項目					
					自覚症状 他覚所見	診察	生理学的 検査	心電図	臨床検査用 採血・採尿	薬物濃度 測定用採血
入院日	～17:00	— 16(入院)								
	19:00	— 14		○						
1日目	投与前				随 時 観 察	○	○	○	○	○
	9:00	0	○							○
	9:30	0.5								○
	10:00	1								○
	10:30	1.5								○
	11:00	2								○
	11:30	2.5								○
	12:00	3								○
	12:30	3.5								○
	13:00	4		○		○	○	○		○
	14:00	5								○
	15:00	6								○
	17:00	8								○
	19:00	10		○						
21:00	12							○		
2日目	9:00	24		○	○	○			○	
	13:00	28		○						
	19:00	34		○						
	21:00	36							○	
3日目 (退院)	9:00	48			○	○	○	○		

「0」(定量限界未満)を除く3～6点に対して最小二乗法を適用し、最も相関係数 (r) の大きい直線の勾配を採用した。

(2) 分散分析

AUC_∞, MRT および k_{el} については対数変換データ, T_{max} については未変換データにつき, 2×2 ラテン方格法による分散分析を行った。

(3) 生物学的同等性の判定

試験製剤と標準製剤の AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間(非対称, 最短区間)が, log 0.80 ~ log 1.25 の範囲にあるとき, 試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判定することとした。なお, ガイドラインで規定された溶出試験のすべての試験条件で試験製剤と標準製剤の溶出挙

動が類似していると判定されており, また, 総被験者数 20 名 (1群 10 名) 以上の基準を満足していることから, 上記の判定に適合しない場合でも, 試験製剤と標準製剤の AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差が log 0.90 ~ log 1.11 の場合には, 両製剤は生物学的に同等と判定することとした。

2. 試験結果

1) 被験者

中止・脱落した被験者はなく, 全被験者 (20 名) を生物学的同等性および安全性の評価対象とした。なお, 被験者 20 名の年齢は 20 ~ 36 歳, 体重は 52.4 ~ 72.1 kg, BMI は 19.2 ~ 24.9 であった。

2) 薬物動態

試験製剤および標準製剤経口投与後の各被験者の

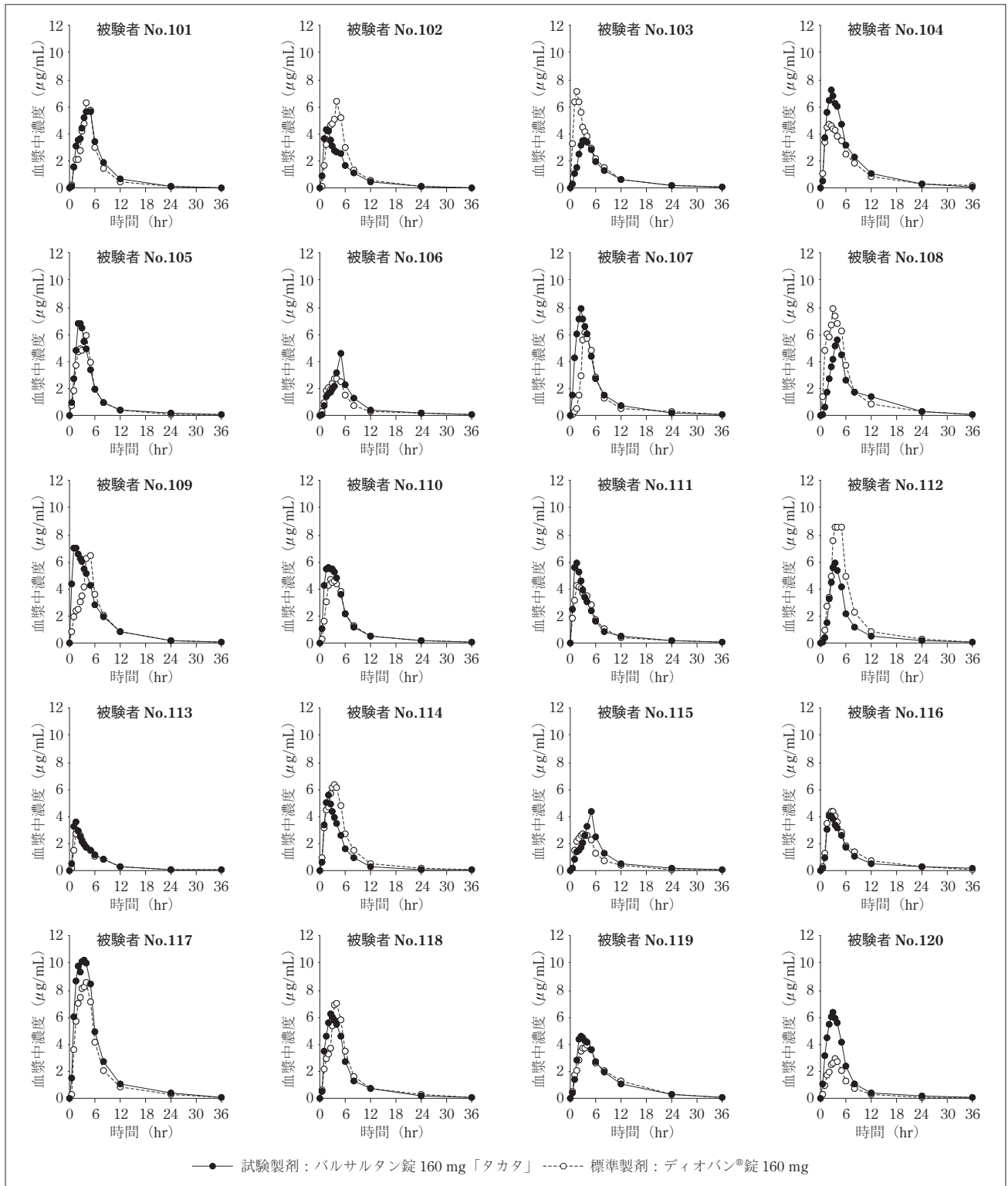


図2 各被験者の血漿中未変化体濃度の推移 (160 mg 錠)

血漿中未変化体濃度の推移を図2に、平均血漿中未変化体濃度の推移を図3に、薬物動態パラメータを表4にそれぞれ示した。

試験製剤および標準製剤の平均血漿中未変化体濃度の推移を比較すると、ほぼ同様の傾向を示した。

また、試験製剤および標準製剤投与後の薬物動態パラメータ (平均値 ± SD) は、 AUC_t が 36.947 ± 12.044 および $35.635 \pm 11.279 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、 C_{max} が 5.767 ± 1.610 および $5.519 \pm 1.910 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 T_{max} が 2.83 ± 1.20 および $3.25 \pm 0.97 \text{ hr}$ 、 AUC_{∞} が 37.742

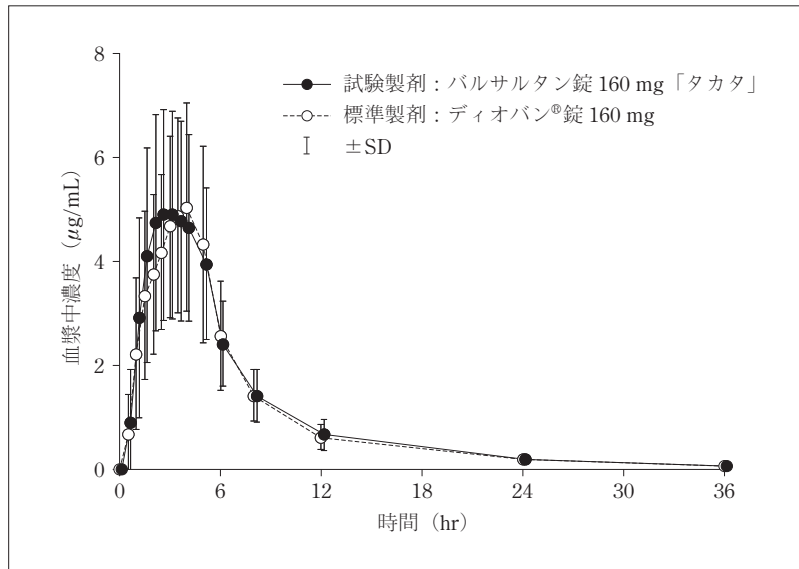


図3 試験製剤および標準製剤投与後の平均血漿中未変化体濃度の推移 (n = 20) <160 mg 錠>

表4 薬物動態パラメータ <160 mg 錠>

パラメータ (単位)	試験製剤	標準製剤
AUC _t (µg・hr/mL)	36.947 ± 12.044	35.635 ± 11.279
C _{max} (µg/mL)	5.767 ± 1.610	5.519 ± 1.910
T _{max} (hr)	2.83 ± 1.20	3.25 ± 0.97
AUC _∞ (µg・hr/mL)	37.742 ± 12.067	36.185 ± 11.433
MRT (hr)	6.923 ± 0.992	6.970 ± 0.720
k _{el} (hr ⁻¹)	0.1042 ± 0.0204	0.1040 ± 0.0145
t _{1/2} (hr)	7.19 ± 3.13	6.79 ± 0.98

平均値 ± SD (n = 20)

表5 判定パラメータの平均値の差と平均値の差の90%信頼区間 <160 mg 錠>

パラメータ	AUC _t (対数変換)	C _{max} (対数変換)
平均値の差	log 1.0454	log 1.0759
平均値の差の 90%信頼区間	下側限界値 log 0.9302 上側限界値 log 1.1747	log 0.9337 log 1.2398

表6 参考パラメータの分散分析における製剤間の検定結果 <160 mg 錠>

パラメータ	T _{max} (未変換)	AUC _∞ (対数変換)	MRT (対数変換)	k _{el} (対数変換)
p 値	0.2137	0.4456	0.7237	0.8134

表7 試験製剤〈20 mg錠, 40 mg錠および80 mg錠〉

項目	20 mg錠	40 mg錠	80 mg錠
製剤名	バルサルタン錠 20 mg 「タカタ」	バルサルタン錠 40 mg 「タカタ」	バルサルタン錠 80 mg 「タカタ」
製造会社	高田製薬(株)		
表示量	1錠中バルサルタン 20 mg を含有する	1錠中バルサルタン 40 mg を含有する	1錠中バルサルタン 80 mg を含有する
ロット番号	VA1T01	VA2T01	VA3T01

標準製剤は表1に示したバルサルタン錠 160 mg「タカタ」とした。

±12.067 および 36.185 ± 11.433 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$,
MRT が 6.923 ± 0.992 および 6.970 ± 0.720 hr, k_{el}
が 0.1042 ± 0.0204 および 0.1040 ± 0.0145 hr^{-1} ,
 $t_{1/2}$ が 7.19 ± 3.13 および 6.79 ± 0.98 hr であった。

3) 生物学的同等性の評価

判定パラメータ (AUC_t , C_{max}) の平均値の差と平均値の差の90%信頼区間を表5に, 参考パラメータ (T_{max} , AUC_{∞} , MRT, k_{el}) の分散分析における製剤間の検定結果を表6にそれぞれ示した。

判定パラメータの対数値の平均値の差の90%信頼区間を求めた結果, AUC_t が $\log 0.9302 \sim \log 1.1747$, C_{max} が $\log 0.9337 \sim \log 1.2398$ と, いずれも生物学的同等の許容域である $\log 0.80 \sim \log 1.25$ の範囲にあり, 生物学的に同等と判断された。また, 参考パラメータの分散分析の結果, いずれのパラメータも製剤間に有意差 ($p < 0.05$) は認められなかった。

以上のとおり, 試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判断された。

4) 安全性

治験薬が投与された被験者20名を安全性の評価対象とした。被験者20名において有害事象の発現は認められなかった。なお, 臨床検査値については, 基準値から逸脱した被験者が散見されたものの, いずれも生理的変動または被験者固有の変動の範囲内と考えられ, 臨床上問題となる所見は認められなかった。

以上のことから, 安全性について問題はないと判断した。

II. バルサルタン錠 20 mg「タカタ」, バルサルタン錠 40 mg「タカタ」およびバルサルタン錠 80 mg「タカタ」の生物学的同等性試験

1. 試験方法

試験製剤は表7のものを用いた。試験製剤は実生産ロットの1/10以上の製造スケールで製造された。バルサルタン錠 20 mg「タカタ」, バルサルタン錠 40 mg「タカタ」およびバルサルタン錠 80 mg「タカタ」は, バルサルタン錠 160 mg「タカタ」と有効成分の含量が異なる製剤として開発されたことから, デイオバン[®]錠 160 mg と生物学的同等性が確認されたバルサルタン錠 160 mg「タカタ」を標準製剤として, 含量違いのガイドラインに従い, pH 1.2 (溶出試験第1液), pH 4.0 (pH 4.0の薄めた McIlvaine の緩衝液), pH 6.8 (溶出試験第2液) および水を試験液とした溶出試験 (パドル法, 50 rpm または 100 rpm, 各条件 $n = 12$) を実施した。溶出試験の結果, 溶出挙動が同等性の判定基準を満たすとき, 試験製剤と標準製剤は生物学的に同等とみなすこととした。

2. 試験結果

試験製剤および標準製剤について実施した溶出試験の平均溶出曲線を図4に, 各製剤の平均溶出率の結果を表8に, 最終判定時間における各試験製剤の個々の溶出率の結果を表9にそれぞれ示した。含量違いのガイドラインに従い, pH 1.2 (50 rpm) は規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点および規定された試験時間の2時点 (10 および 120 分), pH 4.0 および水 (いずれも 50 rpm) は標準製剤の平均溶出率が60%および85%付近の2時点 (10 および 30 分), pH 6.8 (50 rpm) および pH 4.0 (100 rpm) は標準製剤が

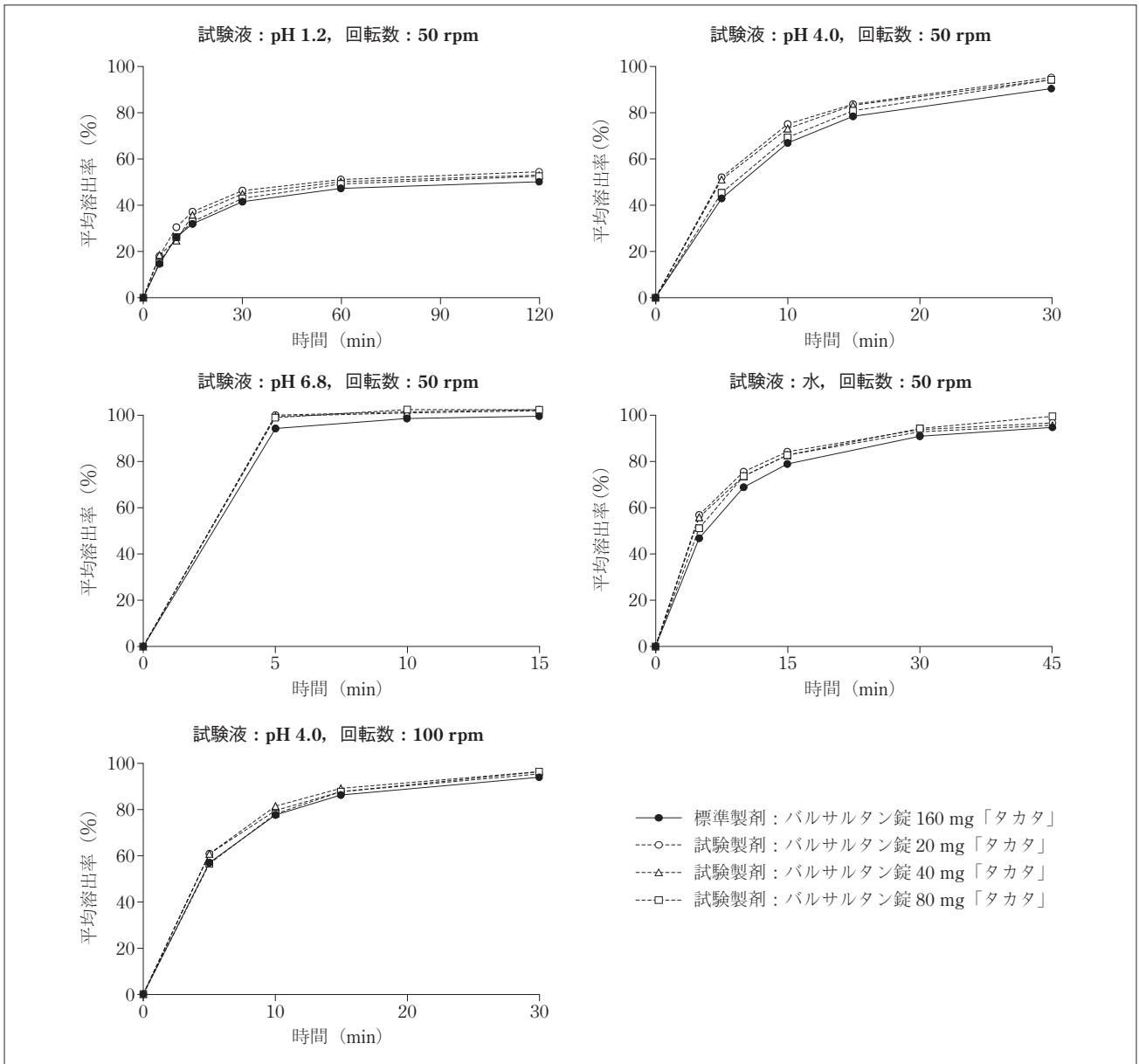


図4 溶出試験における平均溶出曲線 (パドル法, 各条件 n = 12) <20 mg 錠, 40 mg 錠および 80 mg 錠>

表8 試験製剤と標準製剤の平均溶出率 (パドル法, 各条件 n = 12)
<20 mg 錠, 40 mg 錠および 80 mg 錠>

回転数 (rpm)	50								100
	pH 1.2		pH 4.0		pH 6.8	水		pH 4.0	
試験液	10	120	10	30	15	10	30	15	
判定時間 (min)									
標準製剤の平均溶出率 (%)	26.3	50.1	66.8	90.2	99.4	68.8	91.0	86.0	
試験製剤 (20 mg 錠) の平均溶出率 (%)	29.4	53.1	74.8	95.0	101.6	73.5	92.7	87.2	
試験製剤 (40 mg 錠) の平均溶出率 (%)	30.4	54.2	73.0	94.1	102.2	75.5	93.6	89.1	
試験製剤 (80 mg 錠) の平均溶出率 (%)	25.9	52.6	69.0	94.3	102.2	73.6	94.2	87.5	
溶出の同等性の判定	いずれの 含量も適合		いずれの 含量も適合		いずれの 含量も適合	いずれの 含量も適合		いずれの 含量も適合	

表9 最終判定時間の試験剤の個々の溶出率 (パドル法, 各条件 n = 12) <20 mg 錠, 40 mg 錠および 80 mg 錠>
<20 mg 錠>

回転数 (rpm)		50				100
試験液		pH 1.2	pH 4.0	pH 6.8	水	pH 4.0
判定時間 (min)		120	30	15	30	15
試験剤の平均溶出率 (%)		53.1	95.0	101.6	92.7	87.2
判定時間の試験剤 の個々の溶出率 (%)	最大値 (%)	54.0	96.7	103.0	93.7	88.2
	最小値 (%)	52.2	93.8	99.6	90.9	86.0
試験剤の平均溶出率 ± 15% または ± 12% の範囲の個数*		12	12	12	12	12
溶出の同等性の判定		適合	適合	適合	適合	適合

<40 mg 錠>

回転数 (rpm)		50				100
試験液		pH 1.2	pH 4.0	pH 6.8	水	pH 4.0
判定時間 (min)		120	30	15	30	15
試験剤の平均溶出率 (%)		54.2	94.1	102.2	93.6	89.1
判定時間の試験剤 の個々の溶出率 (%)	最大値 (%)	54.6	96.7	104.3	95.2	90.6
	最小値 (%)	53.6	93.0	100.3	92.0	88.2
試験剤の平均溶出率 ± 15% または ± 12% の範囲の個数*		12	12	12	12	12
溶出の同等性の判定		適合	適合	適合	適合	適合

<80 mg 錠>

回転数 (rpm)		50				100
試験液		pH 1.2	pH 4.0	pH 6.8	水	pH 4.0
判定時間 (min)		120	30	15	30	15
試験剤の平均溶出率 (%)		52.6	94.3	102.2	94.2	87.5
判定時間の試験剤 の個々の溶出率 (%)	最大値 (%)	53.6	95.8	103.3	96.1	88.4
	最小値 (%)	51.8	92.8	100.8	93.3	86.0
試験剤の平均溶出率 ± 15% または ± 12% の範囲の個数*		12	12	12	12	12
溶出の同等性の判定		適合	適合	適合	適合	適合

*含量違いのガイドラインに従い, 標準剤の平均溶出率が 85% 以上の時 (pH 4.0 : 50 rpm, pH 6.8 : 50 rpm, 水 : 50 rpm および pH 4.0 : 100 rpm) は ± 15%, 50% 以上 85% 未満の時 (pH 1.2 : 50 rpm) は ± 12% を基準とした

15 分以内に平均 85% 以上溶出したことから 15 分において判定を実施した。

バルサルタン錠 20 mg 「タカタ」, バルサルタン錠 40 mg 「タカタ」 およびバルサルタン錠 80 mg 「タカタ」 の溶出試験の結果, 試験剤と標準剤の平均溶出率の差は, いずれの含量においても pH 1.2 (50 rpm) の 10 および 120 分で ± 8% 以内, その他の試験液については各判定時間における平均溶出率の差が ± 10% 以内であり, ガイドラインの基準を満たしていた。また, 最終判定時間における

試験剤の個々の溶出率は, いずれの含量においてもすべての試験液で含量違いのガイドラインの判定基準に適合していることを確認した。よって, いずれの含量においても試験剤と標準剤の溶出挙動は同等と判断された。

以上のとおり溶出挙動が同等と判断されたことから, バルサルタン錠 20 mg 「タカタ」, バルサルタン錠 40 mg 「タカタ」 およびバルサルタン錠 80 mg 「タカタ」 は, バルサルタン錠 160 mg 「タカタ」と生物学的に同等であるとみなされた。

Ⅲ. 考 察

高田製薬(株)は、ディオバン[®]錠 20 mg, デイオバン[®]錠 40 mg, デイオバン[®]錠 80 mg およびディオバン[®]錠 160 mg のジェネリック医薬品として、バルサルタン錠 20 mg 「タカタ」、バルサルタン錠 40 mg 「タカタ」、バルサルタン錠 80 mg 「タカタ」およびバルサルタン錠 160 mg 「タカタ」を開発した。

バルサルタン錠 160 mg 「タカタ」については、ガイドラインに従い、ディオバン[®]錠 160 mg を標準製剤として、生物学的同等性試験を実施した。この結果、血漿中未変化体濃度推移が十分に確認できたことから投与量に対する定量範囲の設定は適切であったと考えられた。採血ポイント、休薬期間についても、ガイドラインの基準を十分に満たしていたことから、試験デザインについては妥当であったと判断した。

試験製剤および標準製剤投与後の平均血漿中未変化体濃度の推移はほぼ同様の傾向を示した。判定パラメータである AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の 90%信頼区間を求めた結果、いずれも生物学的同等の許容域である $\log 0.80 \sim \log 1.25$ の範囲にあった。よって、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判断された。

安全性については、生物学的同等性試験の実施中に有害事象の発現は認められなかったことから、問題は無いと判断した。

バルサルタン錠 20 mg 「タカタ」、バルサルタン錠 40 mg 「タカタ」およびバルサルタン錠 80 mg 「タカタ」については、含量違いのガイドラインに従い、ディオバン[®]錠 160 mg との生物学的同等性が確認されたバルサルタン錠 160 mg 「タカタ」を標準製剤として溶出試験により生物学的同等性を確認した。この結果、いずれの含量においても溶出挙動は同等と判断され、バルサルタン錠 20 mg 「タカタ」、バルサルタン錠 40 mg 「タカタ」およびバルサルタン錠 80 mg 「タカタ」はバルサルタン錠 160 mg 「タカタ」と生物学的に同等であるとみなされた。

以上より、バルサルタン錠 20 mg 「タカタ」、バルサルタン錠 40 mg 「タカタ」、バルサルタン錠 80 mg 「タカタ」およびバルサルタン錠 160 mg 「タカタ」は、先発医薬品であるディオバン[®]錠 20 mg,

ディオバン[®]錠 40 mg, デイオバン[®]錠 80 mg およびディオバン[®]錠 160 mg と、それぞれ临床上の有効性および安全性に差はないと考えられた。

ま と め

高田製薬(株)は、ディオバン[®]錠 20 mg, デイオバン[®]錠 40 mg, デイオバン[®]錠 80 mg およびディオバン[®]錠 160 mg のジェネリック医薬品として、バルサルタン錠 20 mg 「タカタ」、バルサルタン錠 40 mg 「タカタ」、バルサルタン錠 80 mg 「タカタ」およびバルサルタン錠 160 mg 「タカタ」を開発した。

バルサルタン錠 160 mg 「タカタ」については、ガイドラインに従い、ディオバン[®]錠 160 mg を標準製剤として、健康成人男子志願者を被験者とした 2 剤 2 期のクロスオーバー法による生物学的同等性試験を実施した。この結果、判定パラメータである AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は生物学的同等の許容域である $\log 0.80 \sim \log 1.25$ の範囲にあり、両製剤は生物学的に同等と判断された。

バルサルタン錠 20 mg 「タカタ」、バルサルタン錠 40 mg 「タカタ」およびバルサルタン錠 80 mg 「タカタ」については、含量違いのガイドラインに従い、ディオバン[®]錠 160 mg との生物学的同等性が確認されたバルサルタン錠 160 mg 「タカタ」を標準製剤とした溶出試験により生物学的同等性を評価した結果、いずれの含量においても溶出挙動の同等性が確認された。

したがって、バルサルタン錠 20 mg 「タカタ」、バルサルタン錠 40 mg 「タカタ」、バルサルタン錠 80 mg 「タカタ」およびバルサルタン錠 160 mg 「タカタ」は、先発医薬品であるディオバン[®]錠 20 mg, デイオバン[®]錠 40 mg, デイオバン[®]錠 80 mg およびディオバン[®]錠 160 mg と、それぞれ临床上の有効性および安全性に差はないと考えられた。

参 考 文 献

- 1) デイオバン[®]錠 20 mg, デイオバン[®]錠 40 mg, デイオバン[®]錠 80 mg, デイオバン[®]錠 160 mg, デイオバン[®] OD 錠 20 mg, デイオバン[®] OD 錠 40 mg, デイオバン[®] OD 錠 80 mg, デイオバン[®] OD 錠 160 mg の医薬品インタビューフォーム：ノバルティスファーマ(株), 2013 年 8 月 (改訂第 18 版)
- 2) 平成 9 年 12 月 22 日付医薬審第 487 号「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」
- 3) 平成13年5月31日付医薬審発第786号「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」
 - 4) 平成18年11月24日付薬食審査発第1124004号「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」
 - 5) 平成24年2月29日付薬食審査発0229第10号「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」
 - 6) 平成12年2月14日付医薬審第64号「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドラインについて」
-