

# バルサルタン錠 20 mg, 40 mg, 80 mg および 160 mg 「日医工」の健康成人における生物学的同等性試験

信岡史将<sup>1)</sup> 森豊隆志<sup>2)</sup> 井原涼子<sup>2)</sup>  
切原賢治<sup>2)</sup> 山口 潔<sup>2)</sup> 中根俊治<sup>3)</sup>  
御子貝 綾<sup>3)</sup>

Bioequivalence study of  
VALSARTAN TABLETS 20 mg, 40 mg, 80 mg and 160 mg 「NICHIIKO」  
in healthy adults

Fumimasa NOBUOKA (*Ageo Medical Clinic*),  
Takashi MORITOYO (*The University of Tokyo Hospital*) et al.

## はじめに

バルサルタンは、アンジオテンシンIIタイプ1受容体（以下、「AT<sub>1</sub>受容体」と略す）に高い親和性を有し、選択的に結合することで、昇圧因子として作用するアンジオテンシンII（以下、「AT II」と略す）と拮抗し、降圧作用を示すAT II受容体拮抗薬として臨床で用いられている。

日医工(株)が開発したバルサルタン錠 20 mg 「日医工」（1錠中にバルサルタン 20 mg 含有）、バルサルタン錠 40 mg 「日医工」（1錠中にバルサルタン 40 mg 含有）、バルサルタン錠 80 mg 「日医工」（1錠中にバルサルタン 80 mg 含有）およびバルサルタン錠 160 mg 「日医工」（1錠中にバルサルタン 160 mg 含有）（以下、「試験製剤」と略す）は、先発医薬品であるディオバン<sup>®</sup>錠 20 mg [1錠中にバルサルタン（日局）20 mg 含有]、ディオバン<sup>®</sup>錠 40 mg

[1錠中にバルサルタン（日局）40 mg 含有]、ディオバン<sup>®</sup>錠 80 mg [1錠中にバルサルタン（日局）80 mg 含有] およびディオバン<sup>®</sup>錠 160 mg [1錠中にバルサルタン（日局）160 mg 含有]（以下、「標準製剤」と略す）とそれぞれ同一有効成分を同量含有する同一剤形の製剤である。

今回、バルサルタン錠 20 mg 「日医工」とディオバン<sup>®</sup>錠 20 mg（以下、「20 mg 製剤」と略す）、バルサルタン錠 40 mg 「日医工」とディオバン<sup>®</sup>錠 40 mg（以下、「40 mg 製剤」と略す）、バルサルタン錠 80 mg 「日医工」とディオバン<sup>®</sup>錠 80 mg（以下、「80 mg 製剤」と略す）およびバルサルタン錠 160 mg 「日医工」とディオバン<sup>®</sup>錠 160 mg（以下、「160 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」<sup>1)~4)</sup>（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

1) 医療法人社団順信会 上尾メディカルクリニック 2) 東京大学医学部附属病院 3) 日医工株式会社 開発・企画本部

**Key words:** バルサルタン, 健康成人男性, 生物学的同等性試験

表1 治験薬

製 剤	20 mg 製剤		40 mg 製剤	
	試験製剤	標準製剤	試験製剤	標準製剤
販 売 名	バルサルタン錠 20 mg 「日医工」	ディオバン <sup>®</sup> 錠 20 mg	バルサルタン錠 40 mg 「日医工」	ディオバン <sup>®</sup> 錠 40 mg
ロット番号	VAL20T-1	P0100	VAL40T-1	P0707
製 造	日医工株式会社	ノバルティスファーマ 株式会社	日医工株式会社	ノバルティスファーマ 株式会社
成分・含量	1錠中にバルサルタン 20 mg 含有		1錠中にバルサルタン 40 mg 含有	

製 剤	80 mg 製剤		160 mg 製剤	
	試験製剤	標準製剤	試験製剤	標準製剤
販 売 名	バルサルタン錠 80 mg 「日医工」	ディオバン <sup>®</sup> 錠 80 mg	バルサルタン錠 160 mg 「日医工」	ディオバン <sup>®</sup> 錠 160 mg
ロット番号	VAL80T-1	P3493	VAL160T-1	P0377
製 造	日医工株式会社	ノバルティスファーマ 株式会社	日医工株式会社	ノバルティスファーマ 株式会社
成分・含量	1錠中にバルサルタン 80 mg 含有		1錠中にバルサルタン 160 mg 含有	

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。

本治験は、20 mg 製剤、80 mg 製剤および 160 mg 製剤は医療法人社団順信会 上尾メディカルクリニック治験審査委員会、40 mg 製剤は東京大学医学部附属病院臨床試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、それぞれ医療法人社団 順信会上尾メディカルクリニックおよび東京大学医学部附属病院にて実施した。

## 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, 2, 3, 4）。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」<sup>5)</sup>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格と判断された健康成人男性志願者を被験者とした。

20 mg 製剤、40 mg 製剤、80 mg 製剤および 160 mg 製剤の各治験に参加した被験者数はそれぞれ 20 名、24 名（うち 1 名は辞退したため中止）、20 名（うち 1 名は辞退したため中止）および 36 名であった。また年齢は、20～31（平均±標準偏差：23.2±3.6）歳、20～33（23.5±3.1）歳、20～35（26.3±4.7）歳および 20～36（27.5±4.7）歳で、体重は 53.3～72.5（61.9±6.2）kg、51.5～76.1（64.0±7.9）kg、51.5～73.6（66.1±5.6）kg および 50.1～71.8（61.1±5.9）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に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）。10 時間以上絶食中の被験者に、試験製剤または標準製剤のいずれか 1 錠を、水 150 mL とと

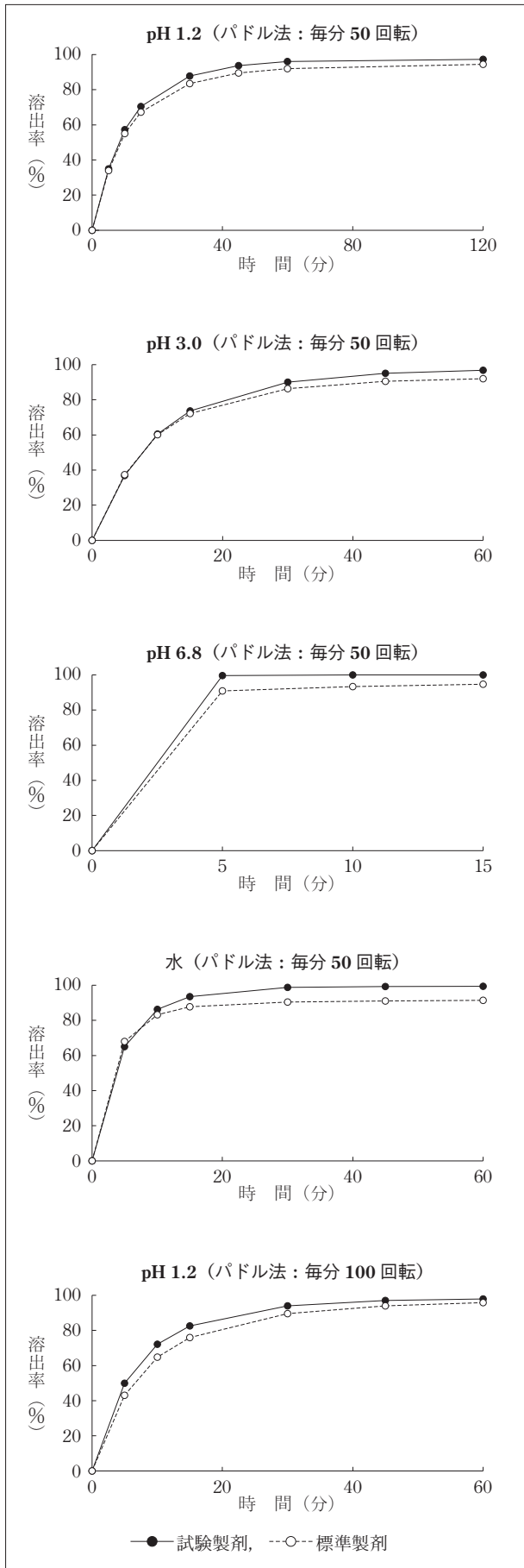


図1 20 mg 製剤 溶出試験結果

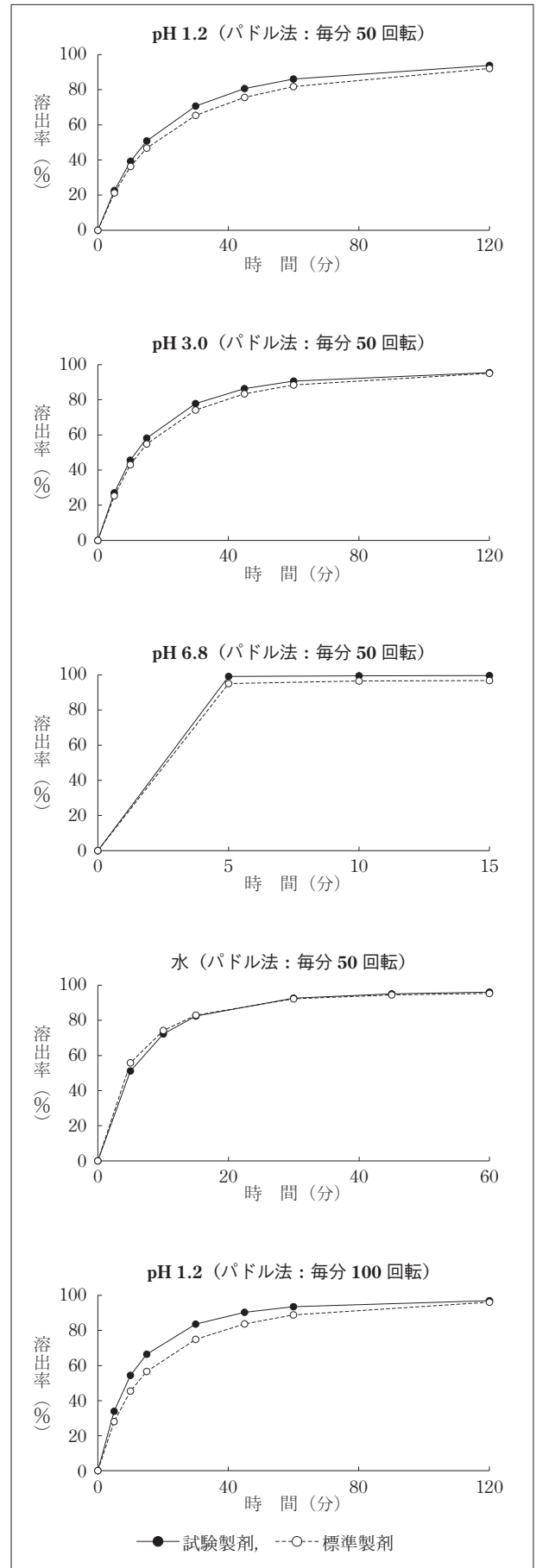


図2 40 mg 製剤 溶出試験結果

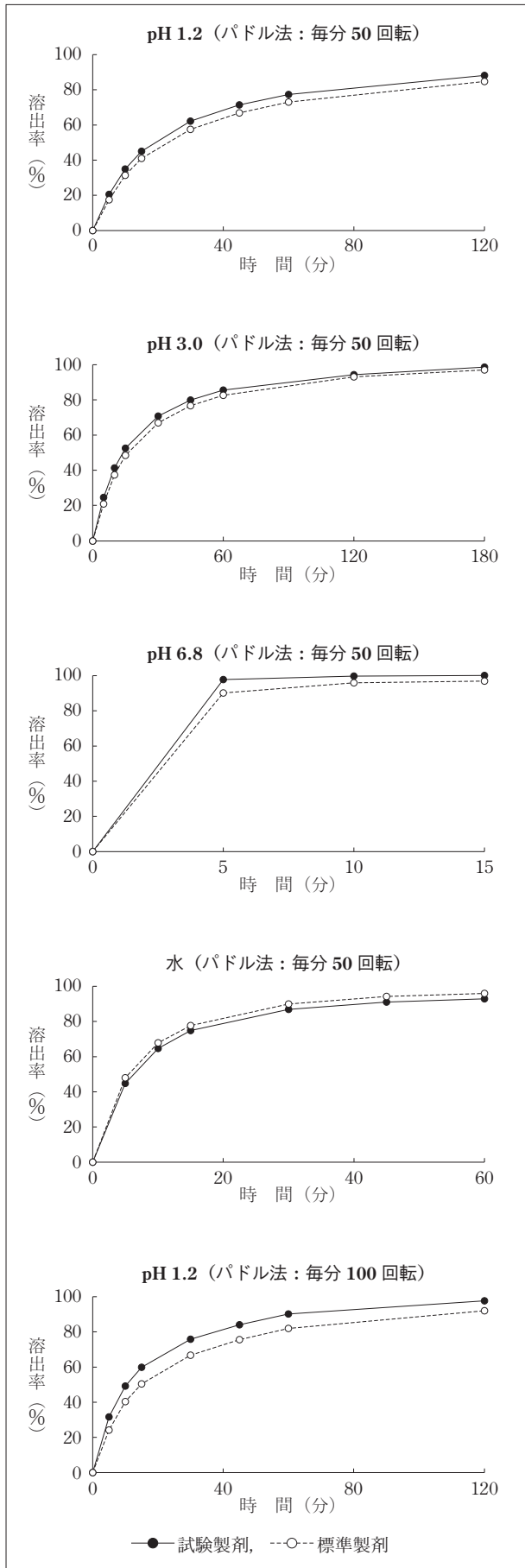


図3 80 mg 製剤 溶出試験結果

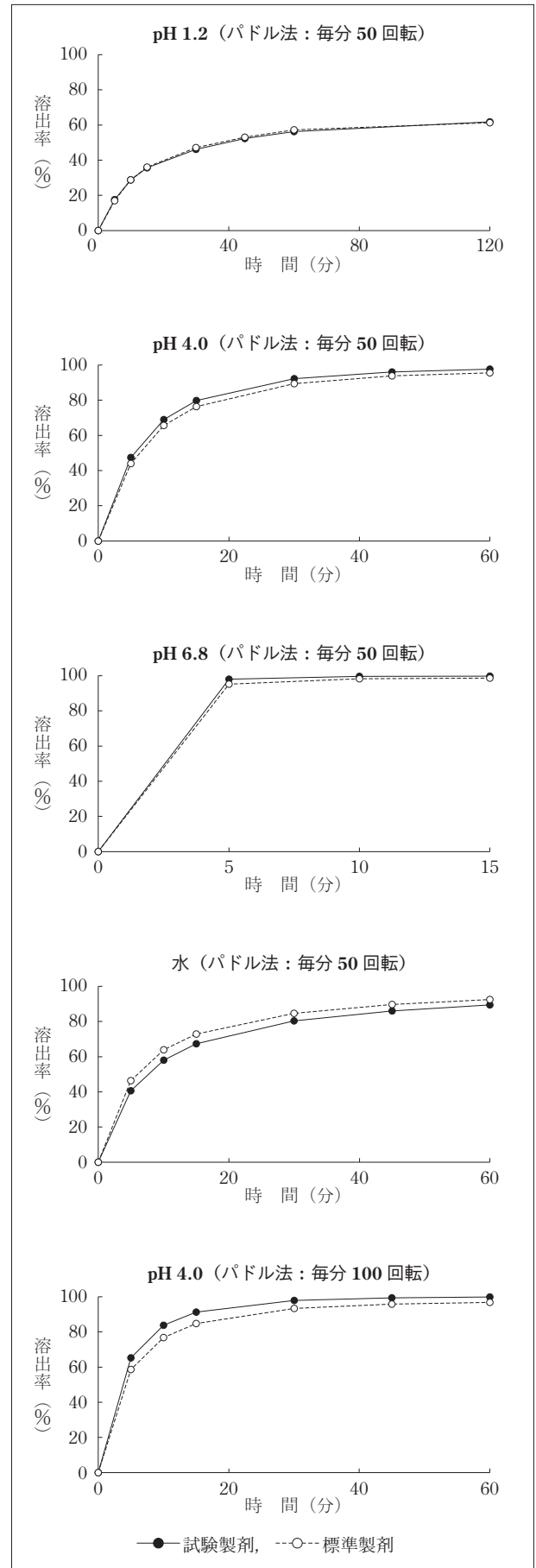


図4 160 mg 製剤 溶出試験結果

表2 治験デザイン

被験者群	第Ⅰ期	休薬期間	第Ⅱ期
A群	試験製剤投与	5日間以上	標準製剤投与
B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	経過時間 (hr)	薬剤投与	測定用採血	自覚症状 他覚所見	体温 脈拍 血圧	診察 心電図	臨床検査 (採血・採尿)	食事
前日 (入所日)	入 所								
	19:00								○*1
	~ 19:00							○*2	
	~ 21:00								○*2
1日目	~ 9:00			○	常 時 観 察	○	○	○*1	
	9:00	0	○						
	9:30	0.5		○					
	10:00	1		○					
	11:00	2		○					
	11:30	2.5		○					
	12:00	3		○					
	12:30	3.5		○					
	13:00	4		○					○*3
	15:00	6		○					
	17:00	8		○					
	19:00	10							
21:00	12		○		○*1				
2日目	9:00	24		○		○	○	○	
	9:00 ~	退 所							

\*1: 40 mg 製剤のみ実施 \*2: 20 mg, 80 mg, 160 mg 製剤のみ実施 \*3: 採血終了後に食事を摂取

もに単回経口投与した。

#### 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。

##### 3) 生理学的検査

20 mg 製剤, 80 mg 製剤および160 mg 製剤は治験薬投与前、治験薬投与24時間後に体温、脈拍、血圧の測定および心電図検査を実施し、40 mg 製剤

表4 観察・検査項目

医師の診察	既往歴 <sup>*1</sup> , 現病歴 <sup>*1</sup> , 聴打診等, 自覚症状, 他覚所見
生理学的検査	体温, 脈拍数, 血圧, 12誘導心電図
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, $\gamma$ -GTP, T-Cho, UA, BUN, Crea, 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 <sup>*1</sup>	HBs抗原, HCV抗体, 梅毒血清反応 (TPHA, RPR <sup>*2</sup> , STS <sup>*3</sup> ), HIV抗体 <sup>*3</sup> , HIV抗原抗体 <sup>*2</sup>

\*1: スクリーニング検査時のみ実施 \*2: 20 mg, 80 mg, 160 mg 製剤のみ実施 \*3: 40 mg 製剤のみ実施

については治験薬投与前, 治験薬投与12時間後に体温, 脈拍, 血圧の測定, 投与後24時間後に体温, 脈拍, 血圧の測定および心電図検査を実施した。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24時間後に, 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, 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

バルサルタンを測定対象とし, 分析法バリデーションで保証された定量法 (LC/MS/MS法) により実施した。なお, 当該定量法の定量限界は0.01  $\mu\text{g/mL}$  であり, 定量限界未満をN.D.とした。

#### 2) 採血時間および採血方法

治験薬投与前, 投与後0.5, 1, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 6, 8, 12および24時間 (計12時点) とし, 20 mg 製剤, 80 mg 製剤, 160 mg 製剤については, ヘパリンナトリウム入り真空採血管を, 40 mg 製剤については, EDTA $\cdot$ 2Na添加の採血管を用い, 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。

### 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 ( $AUC_t$ ,  $AUC_{\infty}$ ), 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  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲にあ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. 血漿中バルサルタン濃度推移

#### 1) 20 mg 製剤

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バルサルタン濃度推移を図5に, 各採血時間における平均血漿中バルサルタン濃度を表5に, 平均血漿中バルサルタン濃度推移を図6に, 薬物動態パラメータを表6に示した。

試験製剤の血漿中バルサルタン濃度は, 投与2.50  $\pm$  0.90時間後に  $C_{\max} 0.979 \pm 0.364 \mu\text{g/mL}$  に達した。標準製剤においては, 投与2.58  $\pm$  1.04時間後に  $C_{\max} 0.998 \pm 0.363 \mu\text{g/mL}$  に達した。また,  $AUC_t$  は試験製剤が  $5.70 \pm 2.02 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ , 標準製剤が  $5.64 \pm 1.96 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$  となり,  $AUC_t/AUC_{\infty}$  はそれぞれ  $96.2 \pm 2.2\%$  および  $96.2 \pm 1.4\%$  を示した。

#### 2) 40 mg 製剤

治験に組み入れた24例のうち, 中止した1例を除く23例を解析に用いた。

個々の被験者の血漿中バルサルタン濃度推移を図7に, 各採血時間における平均血漿中バルサルタン濃度を表7に, 平均血漿中バルサルタン濃度推移を図8に, 薬物動態パラメータを表8に示した。



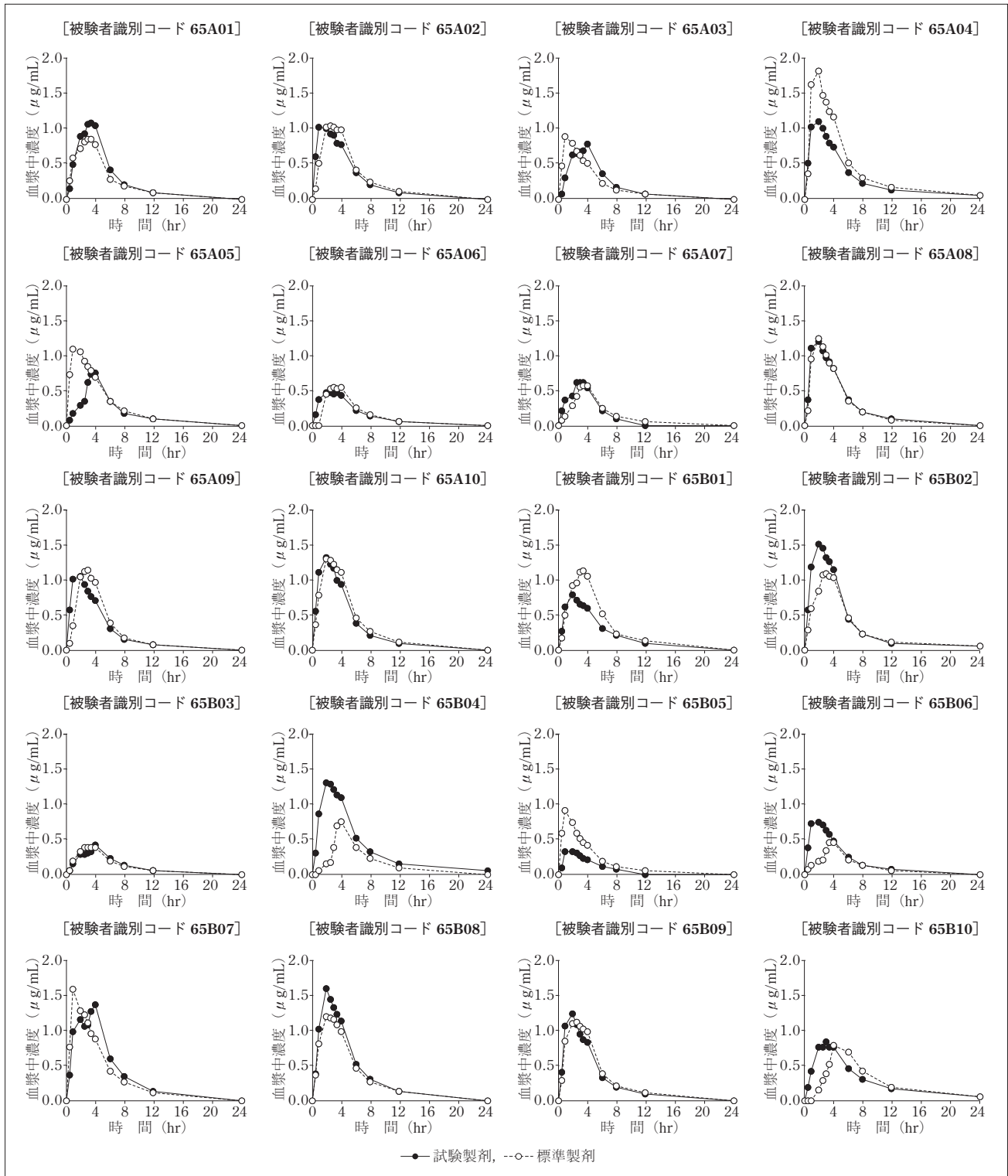


図5 個々の被験者の血漿中バルサルタン濃度推移 (20 mg 製剤)

試験製剤の血漿中バルサルタン濃度は、投与 2.57 ± 1.01 時間後に  $C_{max} 1.84 \pm 0.51 \mu\text{g/mL}$  に達した。標準製剤においては、投与 3.02 ± 0.86 時間後に  $C_{max} 1.89 \pm 0.79 \mu\text{g/mL}$  に達した。また、 $AUC_t$  は試験製剤が  $10.90 \pm 3.31 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、標準製剤が

$11.49 \pm 4.75 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$  となり、 $AUC_t/AUC_\infty$  はそれぞれ  $95.2 \pm 1.6\%$  および  $95.3 \pm 1.7\%$  を示した。

3) 80 mg 製剤

治験に組み入れた 20 例のうち、中止した 1 例を除く 19 例を解析に用いた。

表5 各採血時間における平均血漿中バルサルタン濃度〈20 mg 製剤〉

採血時間 (hr)	0	0.5	1	2	2.5	3	3.5	4	6	8	12	24
試験製剤 投与群	0	0.304 ± 0.184	0.710 ± 0.359	0.903 ± 0.410	0.857 ± 0.354	0.833 ± 0.309	0.802 ± 0.294	0.772 ± 0.287	0.347 ± 0.119	0.194 ± 0.074	0.0870 ± 0.0350	0.0257 ± 0.0118
標準製剤 投与群	0	0.258 ± 0.231	0.625 ± 0.480	0.825 ± 0.462	0.824 ± 0.394	0.831 ± 0.338	0.809 ± 0.274	0.785 ± 0.247	0.361 ± 0.129	0.202 ± 0.078	0.0912 ± 0.0392	0.0260 ± 0.0112

(μg/mL, 平均 ± 標準偏差, n = 20)

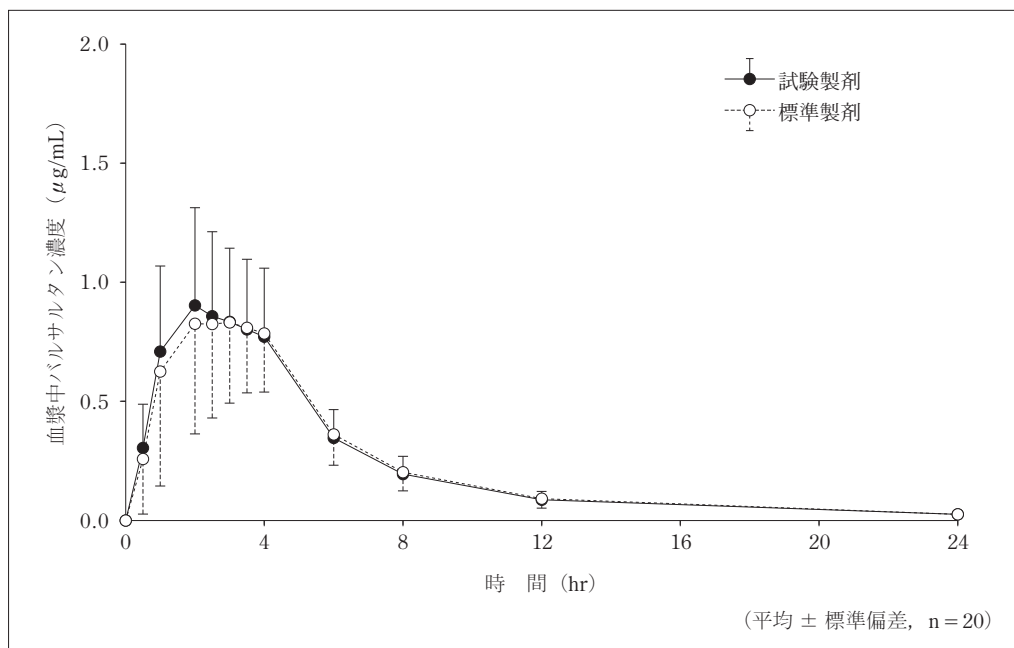


図6 平均血漿中バルサルタン濃度推移〈20 mg 製剤〉

表6 薬物動態パラメータ〈20 mg 製剤〉

パラメータ	試験製剤	標準製剤
$C_{max}$ (μg/mL)	0.979 ± 0.364	0.998 ± 0.363
$AUC_t$ (μg·hr/mL)	5.70 ± 2.02	5.64 ± 1.96
$AUC_{\infty}$ (μg·hr/mL)	5.92 ± 2.08	5.86 ± 2.03
$t_{max}$ (hr)	2.50 ± 0.90	2.58 ± 1.04
$t_{1/2}$ (hr)	5.77 ± 0.97	5.67 ± 0.57
MRT (hr)	5.38 ± 0.68	5.58 ± 0.90

(平均 ± 標準偏差, n = 20)

個々の被験者の血漿中バルサルタン濃度推移を図9に、各採血時間における平均血漿中バルサルタン濃度を表9に、平均血漿中バルサルタン濃度推移を図10に、薬物動態パラメータを表10に示した。

試験製剤の血漿中バルサルタン濃度は、投与2.76 ± 0.96時間後に  $C_{max}$  3.14 ± 1.09 μg/mLに達した。標準製剤においては、投与2.71 ± 0.80時間後に  $C_{max}$  3.17 ± 1.32 μg/mLに達した。また、 $AUC_t$ は試験製剤が 16.92 ± 5.13 μg·hr/mL、標準製剤が

16.56 ± 5.91 μg·hr/mLとなり、 $AUC_t/AUC_{\infty}$ はそれぞれ 96.3 ± 1.8%および 96.1 ± 2.1%を示した。

#### 4) 160 mg 製剤

治験に組み入れた36例すべてを解析に用いた。

個々の被験者の血漿中バルサルタン濃度推移を図11に、各採血時間における平均血漿中バルサルタン濃度を表11に、平均血漿中バルサルタン濃度推移を図12に、薬物動態パラメータを表12に示した。



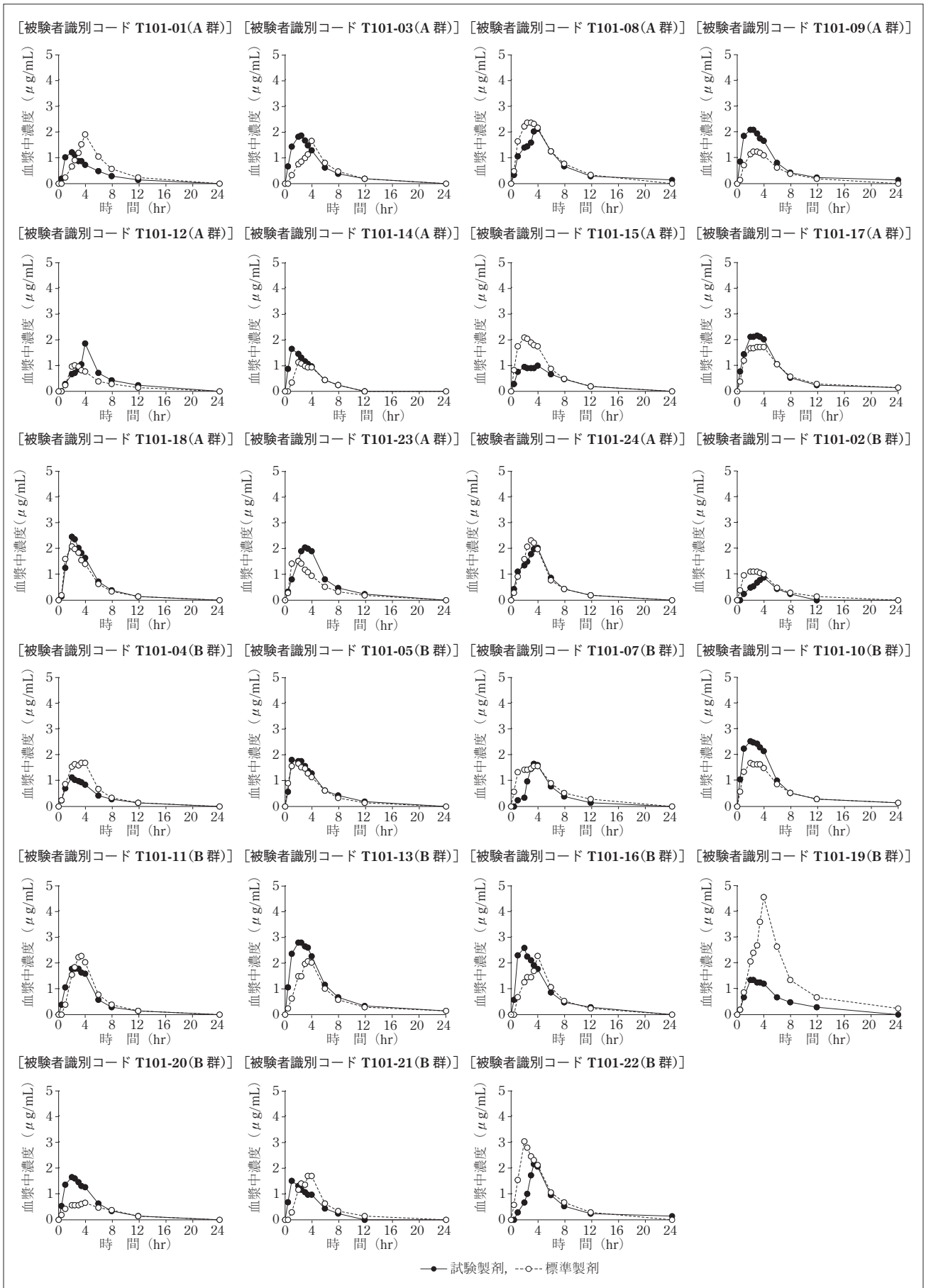


図7 個々の被験者の血漿中バルサルタン濃度推移〈40 mg 製剤〉

表7 各採血時間における平均血漿中バルサルタン濃度〈40 mg 製剤〉

採血時間 (hr)	0	0.5	1	2	2.5	3	3.5	4	6	8	12	24
試験製剤 投与群	0	0.437 ± 0.312	1.17 ± 0.66	1.53 ± 0.68	1.55 ± 0.60	1.55 ± 0.54	1.54 ± 0.53	1.51 ± 0.49	0.721 ± 0.238	0.398 ± 0.120	0.180 ± 0.060	0.0612 ± 0.0268
標準製剤 投与群	0	0.288 ± 0.242	0.910 ± 0.517	1.48 ± 0.57	1.54 ± 0.55	1.57 ± 0.56	1.63 ± 0.65	1.67 ± 0.79	0.830 ± 0.456	0.465 ± 0.235	0.204 ± 0.112	0.0669 ± 0.0445

(μg/mL, 平均 ± 標準偏差, n = 23)

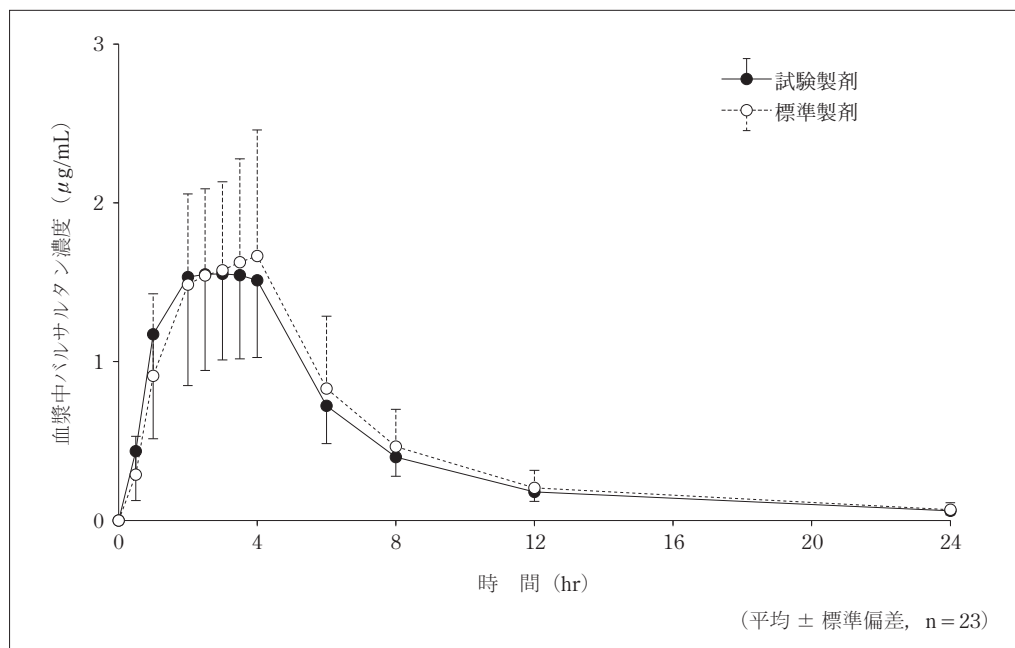


図8 平均血漿中バルサルタン濃度推移〈40 mg 製剤〉

表8 薬物動態パラメータ〈40 mg 製剤〉

パラメータ	試験製剤	標準製剤
$C_{max}$ (μg/mL)	1.84 ± 0.51	1.89 ± 0.79
$AUC_t$ (μg·hr/mL)	10.90 ± 3.31	11.49 ± 4.75
$AUC_{\infty}$ (μg·hr/mL)	11.46 ± 3.54	12.08 ± 5.16
$t_{max}$ (hr)	2.57 ± 1.01	3.02 ± 0.86
$t_{1/2}$ (hr)	6.11 ± 0.78	5.92 ± 0.76
MRT (hr)	5.72 ± 0.65	5.92 ± 0.60

(平均 ± 標準偏差, n = 23)

試験製剤の血漿中バルサルタン濃度は、投与 3.03 ± 0.91 時間後に  $C_{max}$  6.62 ± 2.33 μg/mL に達した。標準製剤においては、投与 2.85 ± 0.90 時間後に  $C_{max}$  6.13 ± 1.84 μg/mL に達した。また、 $AUC_t$  は試験製剤が 36.31 ± 11.97 μg·hr/mL、標準製剤が 33.86 ± 8.96 μg·hr/mL となり、 $AUC_t/AUC_{\infty}$  はそれぞれ 96.6 ± 1.4% および 96.5 ± 1.8% 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。

20 mg 製剤, 40 mg 製剤, 80 mg 製剤および 160 mg 製剤において、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  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  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) 20 mg 製剤

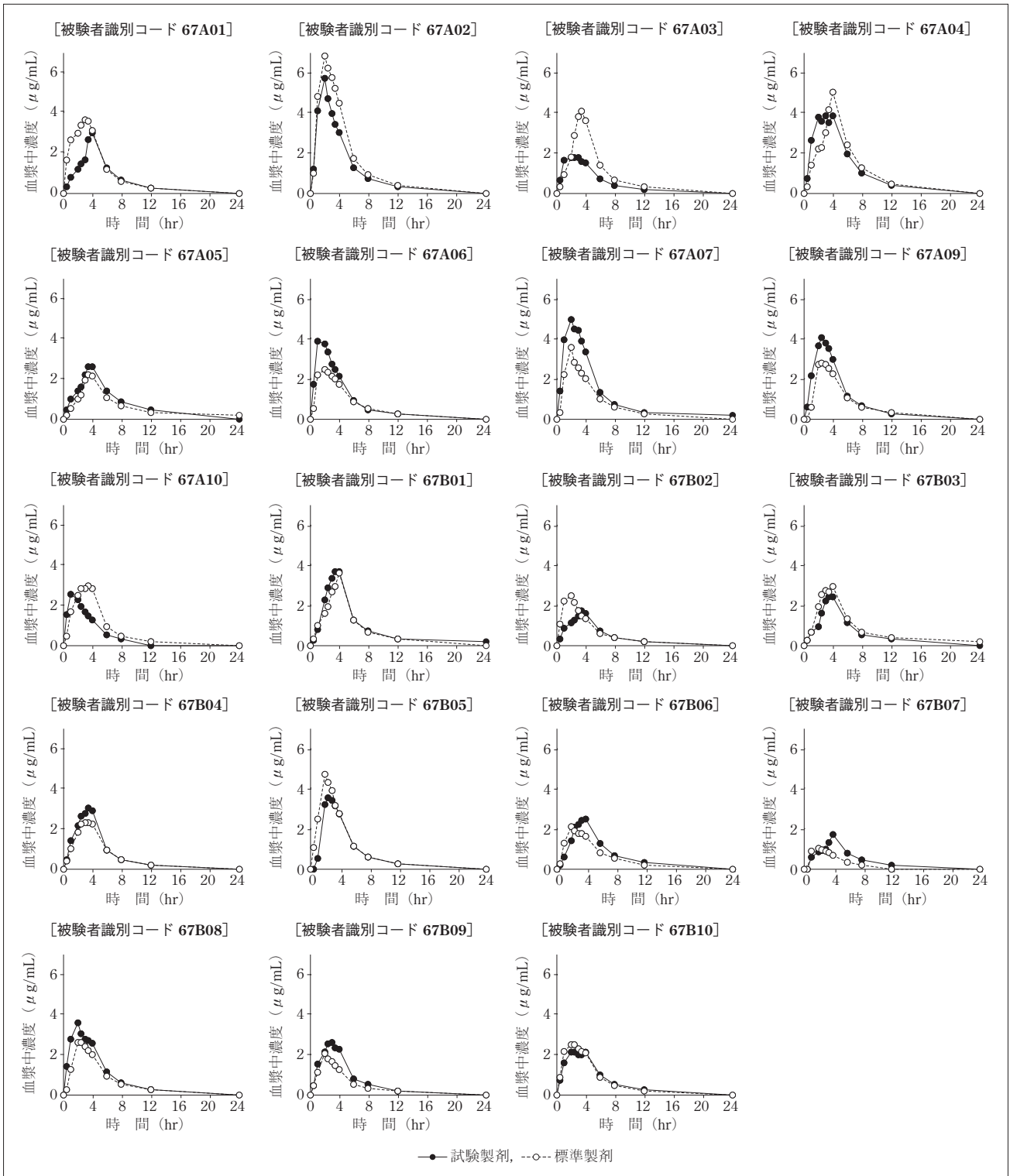


図9 個々の被験者の血漿中バルサルタン濃度推移 <80 mg 製剤>

治験薬投与された20例すべてに有害事象は認められなかった。

2) 40 mg 製剤

治験薬投与された24例中6例に8件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

かった事象は5例に6件であった。その内訳は、試験製剤でWBC増加1例(1件)、T-Bil増加2例(2件)、標準製剤でT-Bil増加1例(1件)、尿中ケトン体陽性1例(1件)、頭痛1例(1件)であった。いずれの事象も軽度で、医師により回復、軽快

表9 各採血時間における平均血漿中バルサルタン濃度〈80 mg 製剤〉

採血時間 (hr)	0	0.5	1	2	2.5	3	3.5	4	6	8	12	24
試験製剤 投与群	0	0.661 ± 0.519	1.77 ± 1.21	2.53 ± 1.40	2.59 ± 1.13	2.61 ± 0.97	2.61 ± 0.78	2.53 ± 0.71	1.07 ± 0.33	0.575 ± 0.182	0.247 ± 0.080	0.0761 ± 0.0365
標準製剤 投与群	0	0.505 ± 0.419	1.61 ± 1.02	2.57 ± 1.34	2.59 ± 1.14	2.65 ± 1.07	2.61 ± 1.07	2.50 ± 1.11	1.06 ± 0.45	0.560 ± 0.220	0.235 ± 0.079	0.0737 ± 0.0301

(μg/mL, 平均 ± 標準偏差, n = 19)

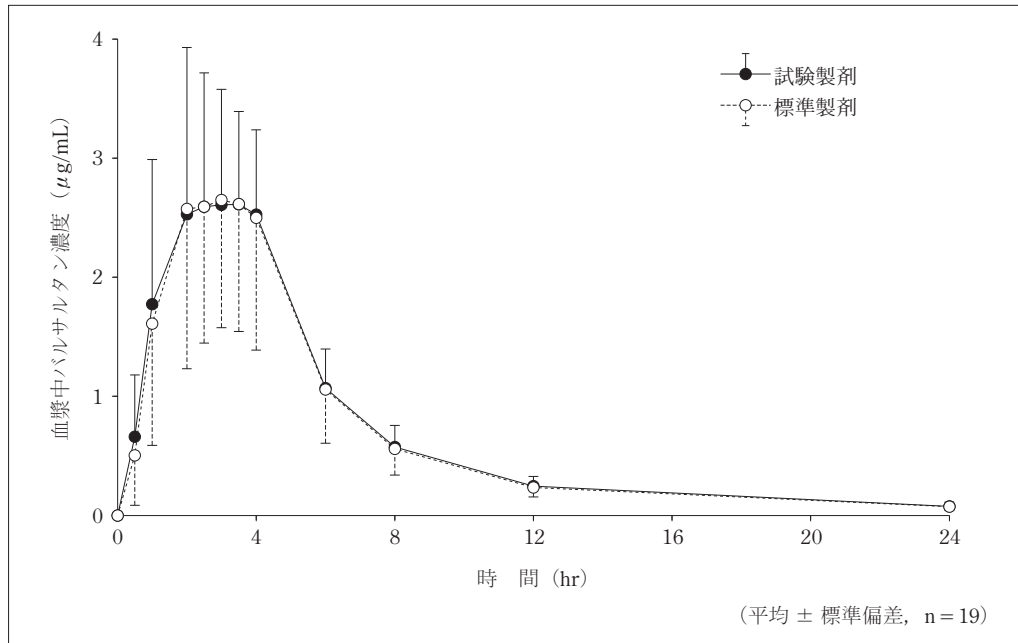


図10 平均血漿中バルサルタン濃度推移〈80 mg 製剤〉

表10 薬物動態パラメータ〈80 mg 製剤〉

パラメータ	試験製剤	標準製剤
C <sub>max</sub> (μg/mL)	3.14 ± 1.09	3.17 ± 1.32
AUC <sub>t</sub> (μg·hr/mL)	16.92 ± 5.13	16.56 ± 5.91
AUC <sub>∞</sub> (μg·hr/mL)	17.58 ± 5.33	17.21 ± 5.98
t <sub>max</sub> (hr)	2.76 ± 0.96	2.71 ± 0.80
t <sub>1/2</sub> (hr)	5.68 ± 0.85	5.86 ± 0.94
MRT (hr)	5.43 ± 0.71	5.40 ± 0.64

(平均 ± 標準偏差, n = 19)

または追跡不要と判断されており、安全性に特に問題はなかった。

### 3) 80 mg 製剤

治験薬投与された20例中2例に4件有害事象が認められ、いずれも治験薬との関連は否定できなかった。その内訳は試験製剤でT-Bil上昇2例(2件)、標準製剤でT-Bil上昇2例(2件)であった。いずれの事象も軽度で回復を確認しており、安全性に特に問題はなかった。

### 4) 160 mg 製剤

治験薬投与された36例すべてに有害事象は認められなかった。

## 考 察

本生物学的同等性試験において、20 mg 製剤、40 mg 製剤、80 mg 製剤および160 mg 製剤は、主要評価項目であるC<sub>max</sub>およびAUC<sub>t</sub>の対数変換値の平均値の差の90%信頼区間が生物学的同等性の判

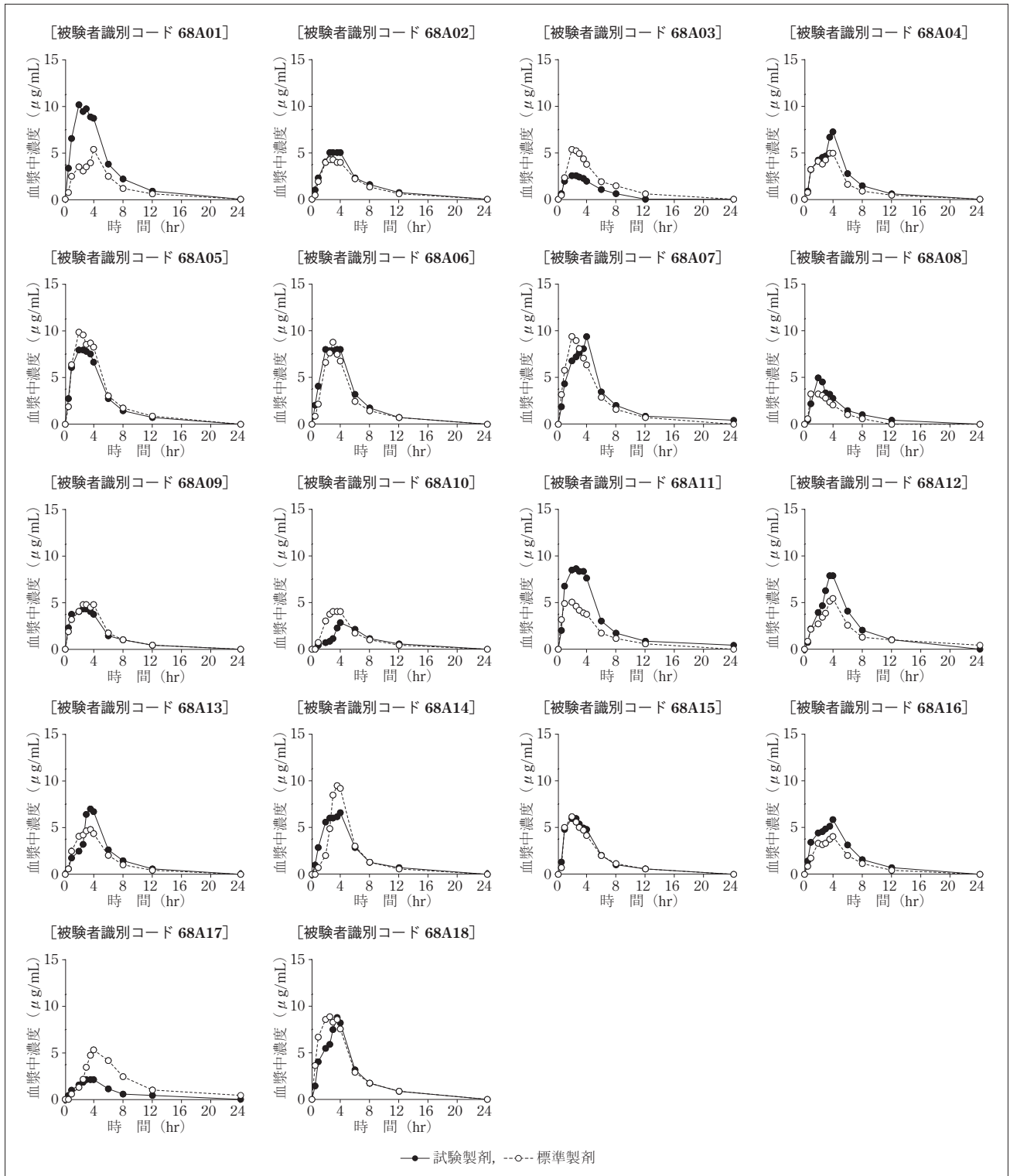


図 11 個々の被験者の血漿中バルサルタン濃度推移 (160 mg 製剤) (1)

定基準を満たしており、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。

血漿中濃度推移については、いずれの用量もそれぞれ吸収はすみやかで、投与後2～3時間で最高血漿中濃度に達し、投与量に依存した  $C_{max}$  および

AUC が得られた (図 13)。試験製剤の投与量と  $C_{max}$  および  $AUC_t$  においてはそれぞれ相関係数が 0.9984 および 0.9964、標準製剤の投与量と  $C_{max}$  および  $AUC_t$  ではそれぞれ相関係数が 0.9994 および 0.9953 となり、先発医薬品で報告<sup>6)</sup> されているよ

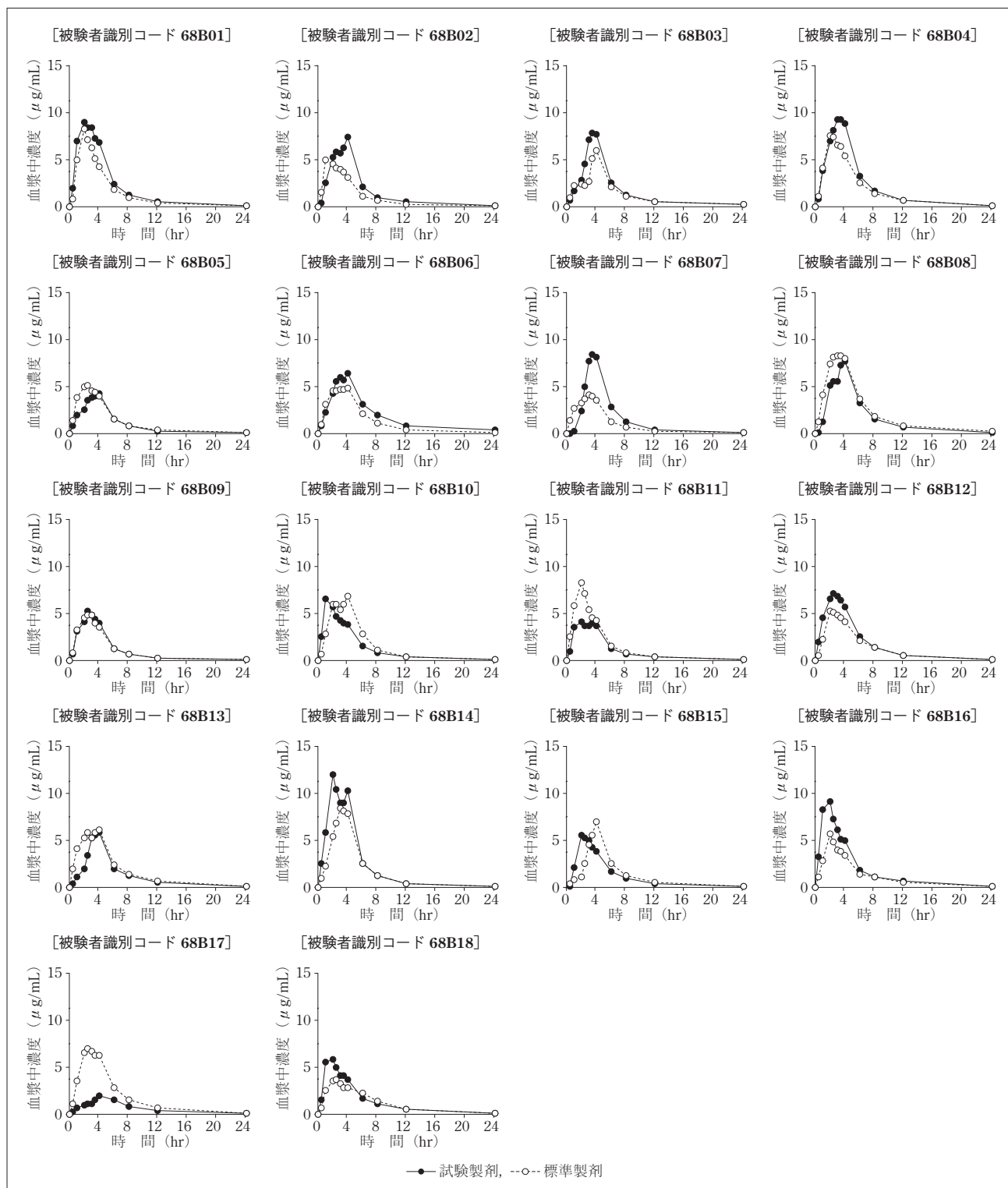


図 11 個々の被験者の血漿中バルサルタン濃度推移 (160 mg 製剤) (2)

うに、いずれの製剤においても体内動態はほぼ線形性を示した。

消失半減期は、試験製剤で 5.53 ~ 6.11 時間、標準製剤で 5.55 ~ 5.92 時間であり、消失過程もほぼ同じと考えられた。

また、安全性 (副作用) については、40 mg 製剤の試験製剤で WBC 増加 1 例 (1 件)、T-Bil 増加 2 例 (2 件)、標準製剤で T-Bil 増加 1 例 (1 件)、尿中ケトン体陽性 1 例 (1 件)、頭痛 1 例 (1 件)、80 mg 製剤の試験製剤で T-Bil 上昇 2 例 (2 件)、標準

表 11 各採血時間における平均血漿中バルサルタン濃度 <160 mg 製剤>

採血時間 (hr)	0	0.5	1	2	2.5	3	3.5	4	6	8	12	24
試験製剤 投与群	0	1.20 ± 0.91	3.40 ± 2.06	5.11 ± 2.63	5.38 ± 2.23	5.63 ± 2.18	5.81 ± 2.19	5.83 ± 2.25	2.33 ± 0.78	1.24 ± 0.40	0.541 ± 0.177	0.151 ± 0.067
標準製剤 投与群	0	1.12 ± 0.86	3.19 ± 1.59	4.99 ± 2.21	5.15 ± 1.97	5.20 ± 1.82	5.23 ± 1.73	5.11 ± 1.70	2.17 ± 0.69	1.19 ± 0.37	0.523 ± 0.165	0.148 ± 0.064

( $\mu\text{g/mL}$ , 平均  $\pm$  標準偏差,  $n = 36$ )

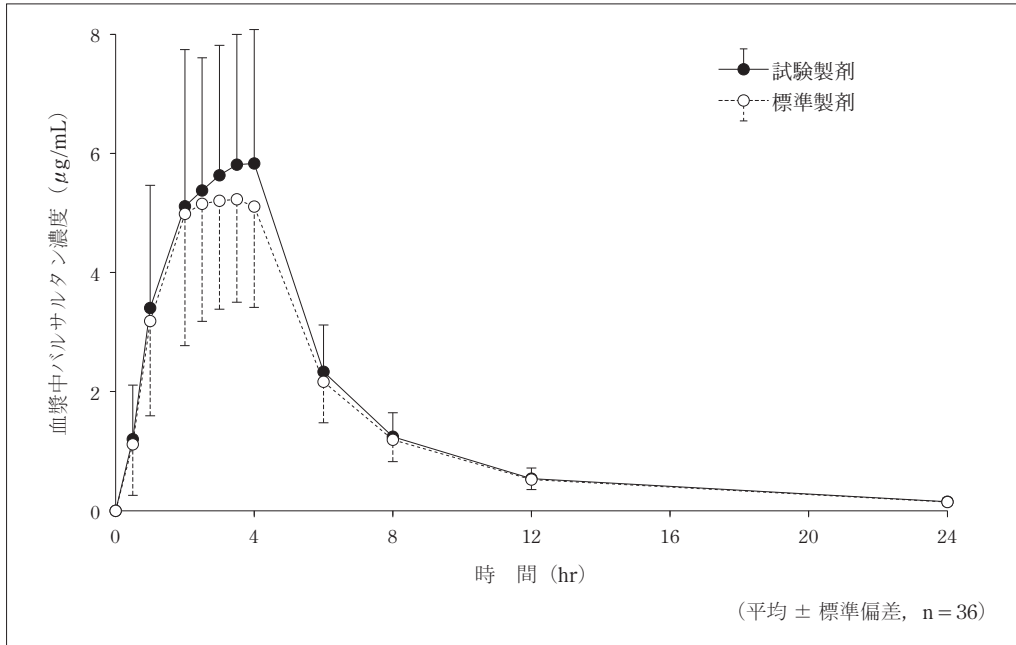


図 12 平均血漿中バルサルタン濃度推移 <160 mg 製剤>

表 12 薬物動態パラメータ <160 mg 製剤>

パラメータ	試験製剤	標準製剤
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	6.62 $\pm$ 2.33	6.13 $\pm$ 1.84
$AUC_t$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ )	36.31 $\pm$ 11.97	33.86 $\pm$ 8.96
$AUC_{\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ )	37.56 $\pm$ 12.33	35.10 $\pm$ 9.28
$t_{\max}$ (hr)	3.03 $\pm$ 0.91	2.85 $\pm$ 0.90
$t_{1/2}$ (hr)	5.53 $\pm$ 0.74	5.55 $\pm$ 0.90
MRT (hr)	5.49 $\pm$ 0.65	5.48 $\pm$ 0.62

(平均  $\pm$  標準偏差,  $n = 36$ )

製剤で T-Bil 上昇 2 例 (2 件) が認められたが、いずれも軽度で、医師により回復、軽快または追跡不要と判断されており、安全性の面からはいずれの製剤も特に問題はなかった。

### 結 論

バルサルタン錠 20 mg 「日医工」とディオバン<sup>®</sup>錠 20 mg, バルサルタン錠 40 mg 「日医工」とディオバン<sup>®</sup>錠 40 mg, バルサルタン錠 80 mg 「日医工」と

ディオバン<sup>®</sup>錠 80 mg およびバルサルタン錠 160 mg 「日医工」とディオバン<sup>®</sup>錠 160 mg との生物学的同等性を検証した。その結果、20 mg 製剤, 40 mg 製剤, 80 mg 製剤および 160 mg 製剤の  $C_{\max}$  および  $AUC_t$  の対数変換値の平均値の差の 90% 信頼区間はいずれも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)製バルサルタン錠 20 mg 「日医工」とノバルティスファーマ(株)製ディオバン<sup>®</sup>



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
20 mg 製剤	C <sub>max</sub>	log(0.972)	log(0.845) ~ log(1.118)
	AUC <sub>t</sub>	log(1.002)	log(0.886) ~ log(1.133)
40 mg 製剤	C <sub>max</sub>	log(1.013)	log(0.855) ~ log(1.199)
	AUC <sub>t</sub>	log(0.976)	log(0.853) ~ log(1.117)
80 mg 製剤	C <sub>max</sub>	log(1.010)	log(0.878) ~ log(1.161)
	AUC <sub>t</sub>	log(1.035)	log(0.919) ~ log(1.166)
160 mg 製剤	C <sub>max</sub>	log(1.044)	log(0.920) ~ log(1.185)
	AUC <sub>t</sub>	log(1.040)	log(0.930) ~ log(1.162)

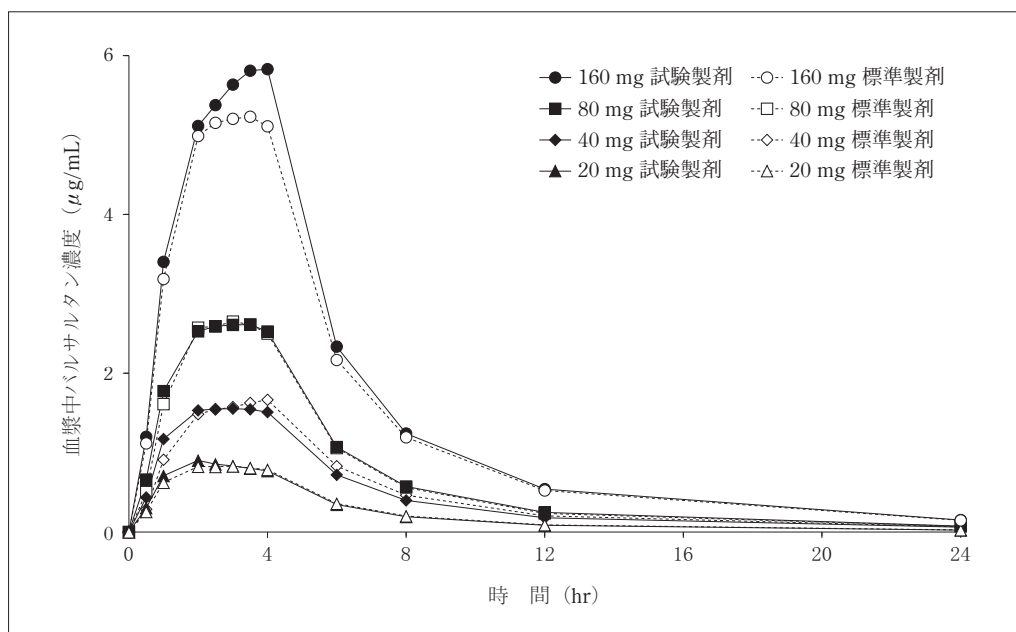


図 13 平均血漿中バルサルタン濃度推移

錠 20 mg, 日医工(株)製バルサルタン錠 40 mg「日医工」とノバルティスファーマ(株)製ディオバン®錠 40 mg, 日医工(株)製バルサルタン錠 80 mg「日医工」とノバルティスファーマ(株)製ディオバン®錠 80 mg および日医工(株)製バルサルタン錠 160 mg「日医工」とノバルティスファーマ(株)製ディオバン®錠 160 mg 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) 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 0229 第 10 号 平成 24 年 2 月 29 日)
- 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)
- 6) 丁 宗鉄, 上馬場和夫: Angiotensin II 受容体拮抗薬 CGP48933 (Valsartan) の第 I 相臨床試験—単回投与試験—. 臨床医薬 **10**: 1703-1725, 1998.