

バルサルタン錠 40 mg 「杏林」, バルサルタン錠 80 mg 「杏林」 及び バルサルタン錠 160 mg 「杏林」 の生物学的同等性試験

〔 バルサルタン錠 40 mg 「杏林」とディオバン[®]錠 40 mg,
バルサルタン錠 80 mg 「杏林」とディオバン[®]錠 80 mg,
バルサルタン錠 160 mg 「杏林」とディオバン[®]錠 160 mg の比較 〕

生 島 一 平¹⁾ 井 窪 万 里 子²⁾ 多 田 昌 市³⁾
高 木 亜 矢³⁾ 杉 崎 瑞 穂³⁾ 砂 田 真 智 子³⁾
竹 内 文 和³⁾

緒 言

バルサルタンは、AT₁受容体の選択性に優れ、24時間安定した降圧作用を示すアンジオテンシン II (A II) 受容体拮抗薬であり、日本では2000年11月より「高血圧症」を適応とした1日1回投与の降圧薬として、20 mg, 40 mg, 80 mg 錠が発売された。その後、160 mg 投与を必要とする高血圧患者は合併症が多く多種類の薬剤を使用することも多いなど、高血圧患者の使用経験から、患者の服薬

時の負担軽減、コンプライアンス向上の観点から、160 mg 錠も追加販売され、临床上、汎用されている薬剤である¹⁾。

バルサルタン錠 40 mg 「杏林」、バルサルタン錠 80 mg 「杏林」、バルサルタン錠 160 mg 「杏林」は1錠中にそれぞれバルサルタンを40 mg, 80 mg, 160 mg 含有するフィルムコーティング錠であり、先発医薬品である「ディオバン[®]錠 40 mg」, 「ディオバン[®]錠 80 mg」, 「ディオバン[®]錠 160 mg」(ノバルティスファーマ株式会社) と同一の有効成分を同

表1 治験薬

	治験薬名	製造番号	製造会社
試験製剤	バルサルタン錠 40 mg 「杏林」	P1808	キョーリンリメディオ株式会社
	バルサルタン錠 80 mg 「杏林」	P1X02	
	バルサルタン錠 160 mg 「杏林」	P1806	
標準製剤	ディオバン [®] 錠 40 mg	P0650	ノバルティスファーマ株式会社
	ディオバン [®] 錠 80 mg	P3202	
	ディオバン [®] 錠 160 mg	P0315	

キーワード：バルサルタン, デイオバン[®]錠, 生物学的同等性, 血漿中濃度

1) 医療法人相生会 墨田病院 (治験責任医師) 2) 南砺市民病院 内科 (医学専門家)

3) キョーリンリメディオ株式会社 製剤開発センター

表2 溶出試験条件

回転数 (rpm)	製剤	試験液	類似性の判定基準	判定
50	40 mg 錠	pH 1.2 (溶出試験第1液) pH 3.0 (薄めた McIlvaine の緩衝液) pH 6.8 (溶出試験第2液) 水	基準 A1 基準 A1 基準 B 基準 B	適合 適合 適合 適合
	80 mg 錠	pH 1.2 (溶出試験第1液) pH 3.0 (薄めた McIlvaine の緩衝液) pH 6.8 (溶出試験第2液) 水	基準 A2 基準 A1 基準 B 基準 A1	適合 適合 適合 適合
	160 mg 錠	pH 1.2 (溶出試験第1液) pH 4.0 (薄めた McIlvaine の緩衝液) pH 6.8 (溶出試験第2液) 水	基準 A3 基準 A1 基準 B 基準 A1	適合 適合 適合 適合
100	40 mg 錠	pH 1.2 (溶出試験第1液)	基準 A1	適合
	80 mg 錠	pH 3.0 (薄めた McIlvaine の緩衝液)	基準 A1	適合
	160 mg 錠	pH 4.0 (薄めた McIlvaine の緩衝液)	基準 B	適合

基準 A1：試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 42 以上である。
 基準 A2：試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 12\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 46 以上である。
 基準 A3：試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 9\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 53 以上である。
 基準 B：試験製剤が 15 分以内に平均 85% 以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にある。

量含有する同一剤形のジェネリック医薬品である。

今回、バルサルタン錠 40 mg 「杏林」、バルサルタン錠 80 mg 「杏林」、バルサルタン錠 160 mg 「杏林」(以下、試験製剤) と「ディオバン[®]錠 40 mg」、 「ディオバン[®]錠 80 mg」、 「ディオバン[®]錠 160 mg」(以下、標準製剤) の生物学的同等性を検証するにあたり、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」²⁾(以下、ガイドライン) に従って、日本人健康成人男性志願者を対象に生物学的同等性試験を計画した。

I. 治験薬

使用した治験薬を表 1 に示した。試験製剤は実生産ロットの 1/10 以上のスケールで製造されたバルサルタン錠 40 mg 「杏林」、バルサルタン錠 80 mg 「杏林」、バルサルタン錠 160 mg 「杏林」を用いた。標準製剤には市販されている「ディオバン[®]錠 40 mg」、 「ディオバン[®]錠 80 mg」、 「ディオバン[®]錠 160 mg」(以下、それぞれ 40 mg 錠、80 mg 錠、160 mg 錠) の各 3 ロットについて、ガイドラインに従った溶出試験を行い、それぞれ中間の溶出性を

示した 1 ロットを選択した。

また、表 2 に示す試験条件で溶出試験を行った結果、各治験薬の溶出挙動はすべての試験条件において基準に適合し、「類似」と判定した。平均溶出率曲線を図 1 ①～③に示した。

II. 試験方法

本治験は、「医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP)」³⁾⁴⁾ に則り、医療法人相生会 九州臨床薬理クリニック 臨床試験審査委員会で承認を得た治験実施計画書を遵守して、2011 年 11 月～2012 年 5 月に医療法人相生会 墨田病院において実施した。

1. 被験者

試験開始前 4 週間以内に事前検診を行い、現疾患がなく、薬剤に対するアレルギー等の特異体質及び薬物動態に影響を及ぼすと思われる内臓疾患の既往歴や外科手術歴がない等の基準を満たす、20 歳以上 40 歳以下の日本人健康成人男性志願者の中から、治験責任医師により治験参加に適格と判断された者を選択した。

被験者には、あらかじめ治験の目的、試験方法、

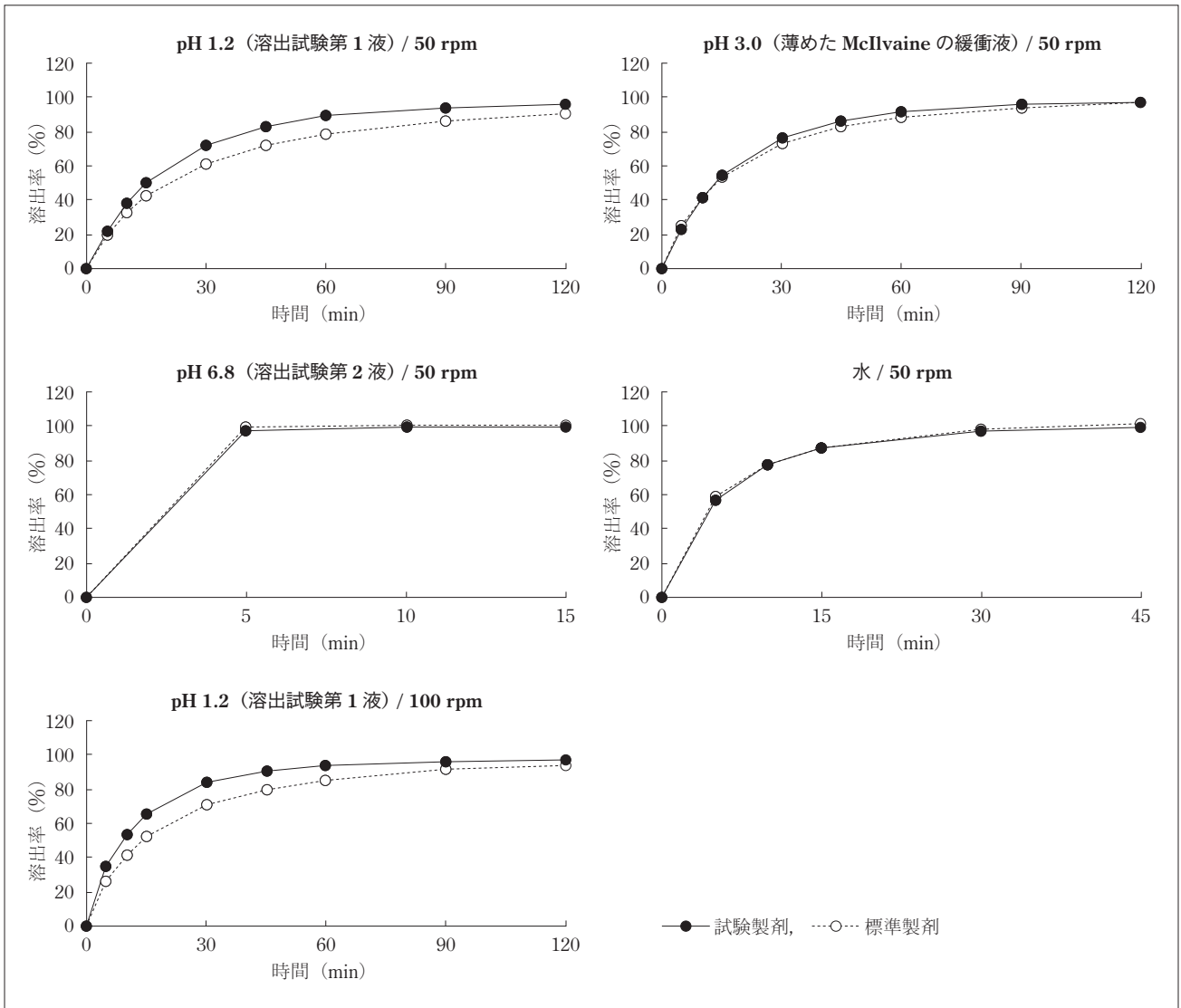


図1① 各溶出試験条件下における12ベッセルの平均溶出率(40mg錠)

予想される危険性等について十分な説明を行い、文書による同意を得た。

2. 治験デザイン及び投与方法

各治験デザインは2剤2期の非盲検クロスオーバー法とし、被験者を無作為に割り付けた(表3)。被験者は、割り付け順に10時間以上の絶食後に治験薬のいずれか1錠を水200mLとともに服用した。なお、治験薬投与後4時間までは摂食を禁止とし、休薬期間は第I期治験薬投与日から7日間とした。

3. 被験者の管理

各被験者には第I期治験薬投与日1週間前から第II期治験薬投与後24時間(退所日)までの治験期間中は、治験薬以外の薬剤の使用を原則として禁止した。その他、薬物動態に影響する可能性の排除及び安全を確保するため、治験期間中は飲食物・嗜好

品の摂取や行動及び運動などに制限を設けた。

4. 観察検査項目・時期

第I期、第II期ともに治験スケジュール(表4)に従い、医師の診察、生理学的検査、心電図検査及び臨床検査を実施した(表5)。

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・治験分担医師が確認した。治験薬投与後に自覚症状または他覚所見の発現が認められた場合、もしくは生理学的検査値または臨床検査値において異常変動が認められた場合は有害事象として取り扱い、治験薬との因果関係について判定することとした。

治験薬投与後に有害事象が発現した場合は、重症度(軽度、中等度、重度)、重篤度(非重篤、重篤)、転帰(回復、軽快、不変)及び治験薬との因

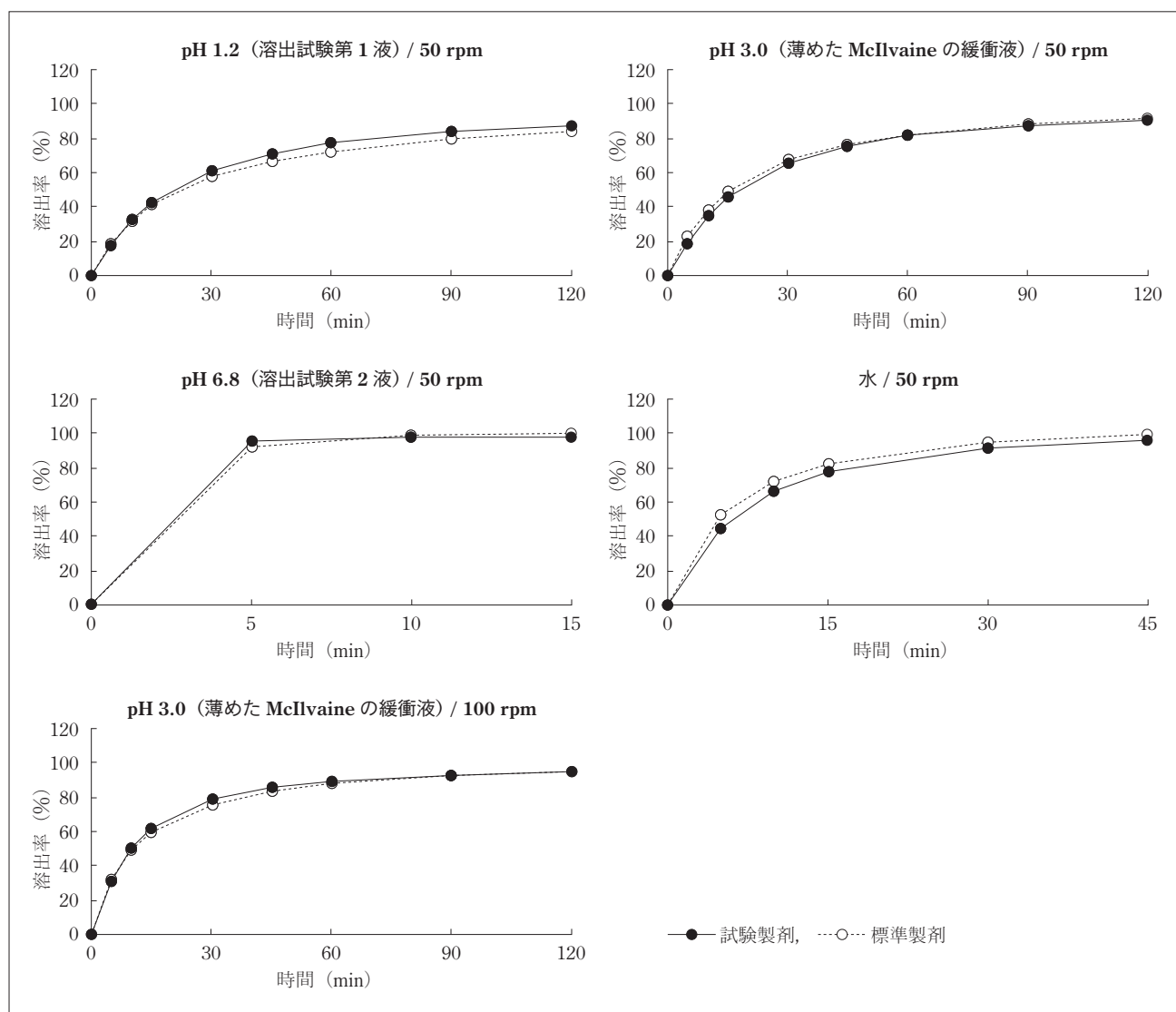


図1② 各溶出試験条件下における12ベッセルの平均溶出率(80mg錠)

果関係(あり, なし)をそれぞれ判定することとした。なお, 治験薬との因果関係は, 「なし」以外を副作用とすることとした。

5. 採血時点及び採血方法

各治験の採血時点は, 投与前, 投与後0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 24時間の計12点とした。被験者の前腕部皮静脈よりヘパリンナトリウム入りの真空採血管を使用し, 試験スケジュールに従って3mLずつ採血した。採取した血液は, 4°C, 3,000rpmで10分間遠心分離し, ポリプロピレン製の保存容器に血漿を分取した。得られた血漿は, 分析開始時まで-20°C以下で凍結保存した。

6. 血漿中薬物濃度の測定方法

血漿中バルサルタン濃度の測定は, キョーリンリメディオ株式会社 製剤開発センターにおいて, あ

らかじめバリデートされた定量法(LC-MS/MS法, 定量下限10ng/mL)により行い, 定量下限未満をBLQ(0ng/mL)として取り扱った。

7. 統計解析

治験薬投与後の薬物動態パラメータを求め, 生物学的同等性の判定パラメータである AUC_{0-24} 及び C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間を算出した。 AUC_{0-24} 及び C_{max} , 参考パラメータである $AUC_{0-\infty}$, MRT_{0-24} 及び k_{el} の対数値, 並びに t_{max} の未変換値について分散分析を行い, 「薬剤」を変動要因として分散比を有意水準5%で検定した。また, $AUC_{0-24}/AUC_{0-\infty}$ 及び t_{max} の値から, 採血時点及び休薬期間の妥当性を検討した。なお, 薬物動態パラメータの算出及び統計解析には, BESTS(株式会社シーエーシー)を用いた。

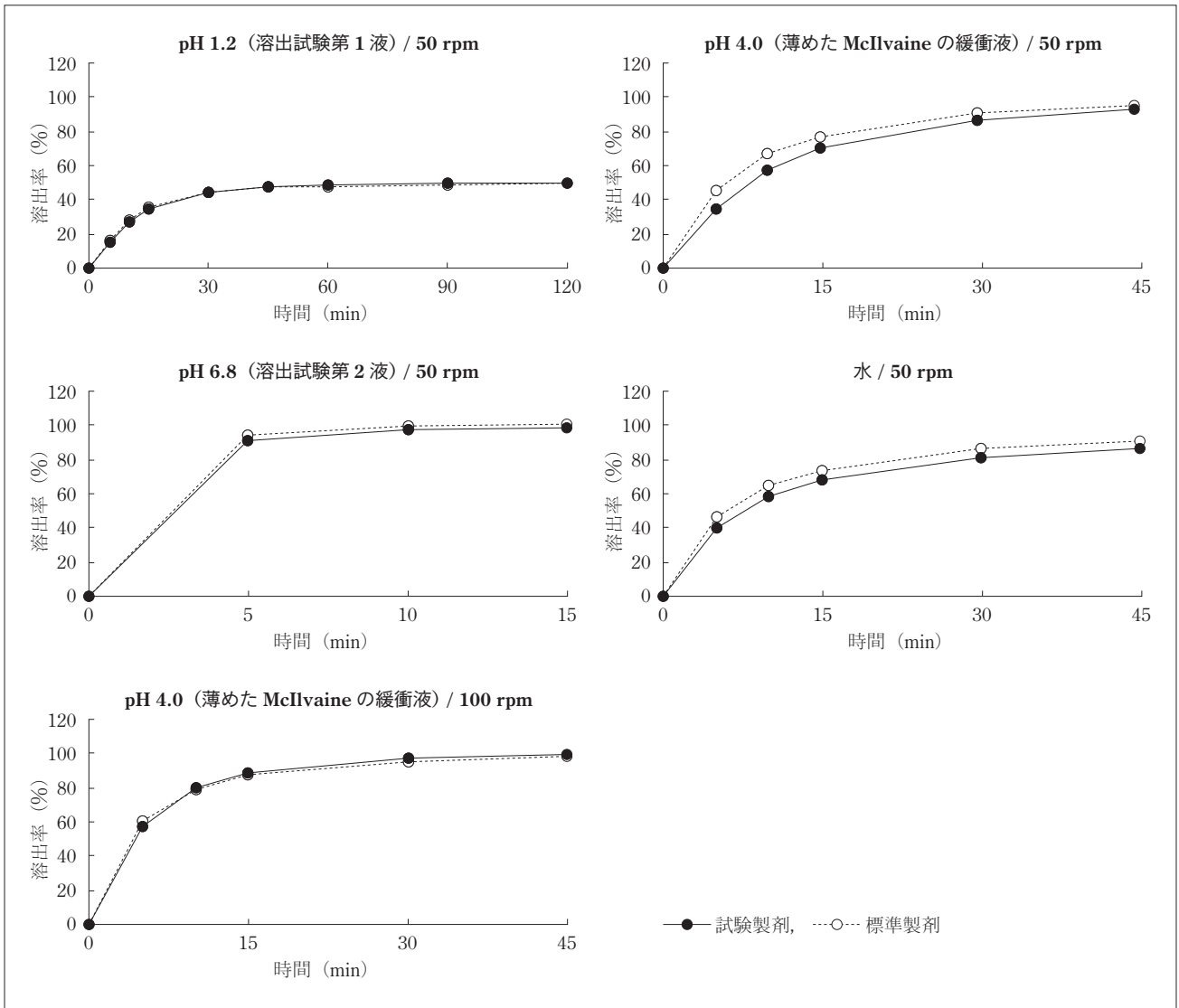


図 1 ③ 各溶出試験条件下における 12 ベッセルの平均溶出率 (160 mg 錠)

表 3 治験デザイン

投与製剤	群	被験者数 (被験者番号)	第 I 期	休薬期間	第 II 期
40 mg 錠	C	38 例 (C01 ~ C38)	標準製剤	7 日間	試験製剤
	D	38 例 (D41 ~ D78)	試験製剤		標準製剤
80 mg 錠	G	30 例 (G01 ~ G30)	標準製剤	7 日間	試験製剤
	H	30 例 (H31 ~ H60)	試験製剤		標準製剤
160 mg 錠	I	9 例 (I01 ~ I09)	標準製剤	7 日間	試験製剤
	J	9 例 (J11 ~ J19)	試験製剤		標準製剤

表4 各期の治験スケジュール

時 期	経過時間	投薬	食事	起床就寝	観察・検査項目									
					自覚症状	診察	体温	脈拍/血圧	心電図	臨床検査(採尿・採血)	薬物濃度測定用採血			
前日	～17:00	入所				○				○	○			
	19:00			○										
	23:00			○										
1日目 (投与日)	～治験薬投与前			○	常時観察	○	○	○				○		
	9:00	0	○										○	
	9:30	0.5											○	
	10:00	1											○	
	11:00	2							○				○	
	12:00	3								○			○	
	13:00	4		○					○				○	
	15:00	6											○	
	17:00	8											○	
	19:00	10		○									○	
	21:00	12											○	
	23:00	14											○	
	～24:00					○								
	2日目	～8:00				○								
		9:00	24			○		○	○	○	○	○	○	○
～10:30						退所								

8. 生物学的同等性の評価

ガイドラインに従い、試験製剤と標準製剤の血漿中バルサルタン濃度の AUC_{0-24} 及び C_{max} を生物学的同等性の判定パラメータとし、 AUC_{0-24} 及び C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にあるとき、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判定した。

上記の判定で適合しない場合でも、試験製剤と標準製剤の AUC_{0-24} 及び C_{max} の対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲にあり、ガイドラインに従った溶出試験において、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た場合には生物学的に同等と判定した。ただし、本試験の総被験者数20名(1群10名)以上、あるいは本試験及び追加試験を併せて総被験者数30名以上が用いられた場合に限ることとした。

III. 結果及び考察

1. 被験者及び解析対象

被験者背景を表6に示した。

1) 40 mg 錠

試験は被験者76例で実施したが、1例(被験者D63)が第II期投与前に治験を中止した。このため、試験製剤投与群76例、標準製剤投与群75例を安全性の評価対象とした。また、中止となった1例(被験者D63)を除く75例を生物学的同等性の解析対象とした。

2) 80 mg 錠

試験は被験者60例で実施したが、1例(被験者G27)が第II期投与前に、治験参加を取りやめ中止した。このため、試験製剤投与群59例、標準製剤投与群60例を安全性の評価対象とした。また、中止となった1例(被験者G27)を除く59例を生物

表5 観察及び検査項目

診 察	内科的診察 (聴打診, 視診, 触診など), 問診 (現在の一般状態, アレルギーを含む既往歴*, 飲酒・喫煙の有無など*)
身体所見*	身長, 体重, BMI
バイタルサイン	体温 (腋窩), 血圧・脈拍数 (臥位)
心電図検査	標準 12 誘導心電図 (安静時)
血液学的検査	白血球数 (WBC), 赤血球数 (RBC), 血色素量 (Hb), ヘマトクリット値 (Ht), 血小板数 (PLT), 末梢血液像 (Baso, Eosino, Neutro, Lympho, Mono)
血液生化学検査	総蛋白 (TP), アルブミン (Alb), 総ビリルビン (T-Bil), AST (GOT), ALT (GPT), AL-P, LDH, γ -GTP, CPK, 総コレステロール (T-Cho), 中性脂肪 (TG), 尿酸 (UA), 尿素窒素 (BUN), クレアチニン (Cre), ナトリウム (Na), クロール (Cl), カリウム (K), 血糖 (Glu)
尿検査 (定性)	糖, 蛋白, ウロビリノーゲン, ビリルビン, ケトン体, 潜血反応, pH
免疫学的検査*	HBs 抗原, HCV 抗体, 梅毒血清反応 (RPR・TP 抗体法), HIV 抗原・抗体

*: 事前検診時の実施項目

表6 被験者背景 (事前検診時)

投与製剤	被験者 例数	範 囲 (平均値 \pm S.D.)			
		年齢 (歳)	身長 (cm)	体重 (kg)	BMI (kg/m ²)
40 mg 錠	76	20 ~ 39 (25.7 \pm 5.4)	158.3 ~ 191.7 (172.80 \pm 5.74)	51.9 ~ 89.2 (63.26 \pm 6.41)	18.7 ~ 24.4 (21.16 \pm 1.41)
80 mg 錠	60	20 ~ 40 (25.6 \pm 5.2)	157.0 ~ 184.0 (171.39 \pm 5.81)	50.6 ~ 75.4 (61.91 \pm 5.66)	18.8 ~ 24.8 (21.07 \pm 1.61)
160 mg 錠	18	20 ~ 34 (23.7 \pm 3.7)	159.9 ~ 188.9 (172.09 \pm 6.19)	53.5 ~ 72.6 (62.72 \pm 5.51)	19.2 ~ 24.3 (21.17 \pm 1.47)

学的同等性の解析対象とした。

3) 160 mg 錠

試験は被験者 18 例で実施し, 中止例はいなかった。このため, 試験製剤投与群 18 例, 標準製剤投与群 18 例を安全性の評価対象とした。なお, 1 例 (被験者 I06) の第 II 期投与前の血漿検体にバルサルタンが検出されたことから, 正確な生物学的同等性評価を行うため, 1 例 (被験者 I06) を除く 17 例を生物学的同等性の解析対象とした。

2. 安全性

各治験薬の有害事象一覧を表 7 に示した。

1) 40 mg 錠

試験製剤投与後の被験者 76 例中 12 例 13 件及び標準製剤投与後の 75 例中 8 例 9 件に有害事象が認められたが, 治験薬との因果関係は「なし」と治験責任医師によって判断された。

なお, 第 II 期投与前の臨床検査で被験者 D63 に

CPK 増加が認められたため, 被験者の安全性を考慮し第 II 期の投薬を中止した。追跡検査で基準値内への回復が確認され, 日常生活の被験者固有の変動と考えられることから, 治験薬との因果関係は「なし」と治験責任医師によって判断された。

2) 80 mg 錠

試験製剤投与後の被験者 59 例中 4 例 4 件及び標準製剤投与後の 60 例中 7 例 7 件に有害事象が認められ, 試験製剤投与後に発生した 1 例 1 件以外は, 治験薬との因果関係は「なし」と治験責任医師によって判断された。試験製剤投与後に発現した血中好酸球増加の 1 例 1 件は, 追跡検査で基準値内への回復を確認したが, 時間的関連性は否定できないため, 治験薬との因果関係は「あり」と治験責任医師によって判断された。

3) 160 mg 錠

試験製剤投与後の被験者 18 例中 2 例 2 件に有害

表7 有害事象一覧

投与製剤		被験者 番号	治験薬との 因果関係	重症度	転帰	PT
40 mg 錠	試験製剤	C02	なし	軽度	回復	好酸球数増加
	標準製剤	C08	なし	軽度	回復	
	試験製剤		なし	軽度	回復	
	標準製剤	C03	なし	軽度	回復	血中尿素増加
	標準製剤	C04	なし	軽度	回復	
	標準製剤	D65	なし	軽度	軽快	
	標準製剤	C01	なし	軽度	回復	血中ビリルビン増加
	試験製剤		なし	軽度	軽快	
	試験製剤	C19	なし	軽度	軽快	
	試験製剤	C30	なし	軽度	軽快	
	標準製剤	D43	なし	軽度	回復	
	試験製剤		なし	軽度	回復	
	試験製剤	D45	なし	軽度	回復	
	標準製剤	D50	なし	軽度	軽快	
	試験製剤		なし	軽度	軽快	
	試験製剤	D62	なし	軽度	回復	
	標準製剤	D41	なし	軽度	軽快	単球数増加
	標準製剤	D41	なし	中等度	回復	インフルエンザ
	試験製剤	D60	なし	軽度	回復	血中クレアチニン増加
	試験製剤	D62	なし	軽度	回復	白血球数減少
試験製剤	D63	なし	軽度	回復	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	
試験製剤	D74	なし	軽度	回復	血中カリウム減少	
80 mg 錠	試験製剤	G25	あり	軽度	回復	好酸球数増加
	標準製剤	G05	なし	軽度	回復	血中ビリルビン増加
	標準製剤	G09	なし	軽度	回復	
	標準製剤	G17	なし	軽度	回復	
	標準製剤	G23	なし	軽度	回復	
	試験製剤	H37	なし	軽度	軽快	
	標準製剤	H43	なし	軽度	軽快	
	試験製剤	H42	なし	軽度	回復	血中クレアチニン増加
	標準製剤	G06	なし	軽度	回復	白血球数減少
	標準製剤	H48	なし	軽度	軽快	
試験製剤	H45	なし	軽度	回復		
160 mg 錠	試験製剤	I09	なし	軽度	軽快	好酸球数増加
	試験製剤	J12	なし	軽度	回復	血中ビリルビン増加

(MedDRA/J Ver.15.1J)

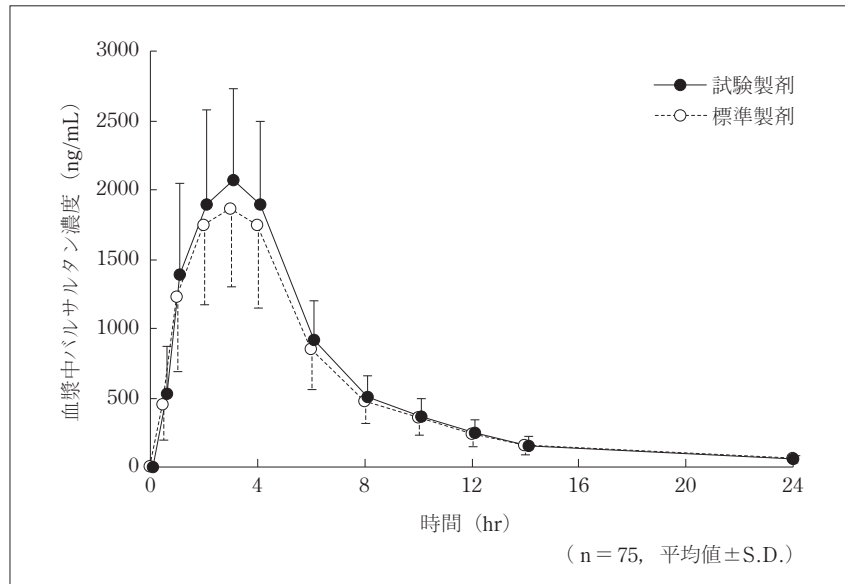


図2① 治験薬投与後の血漿中バルサルタン濃度 - 時間推移 (40 mg 錠)

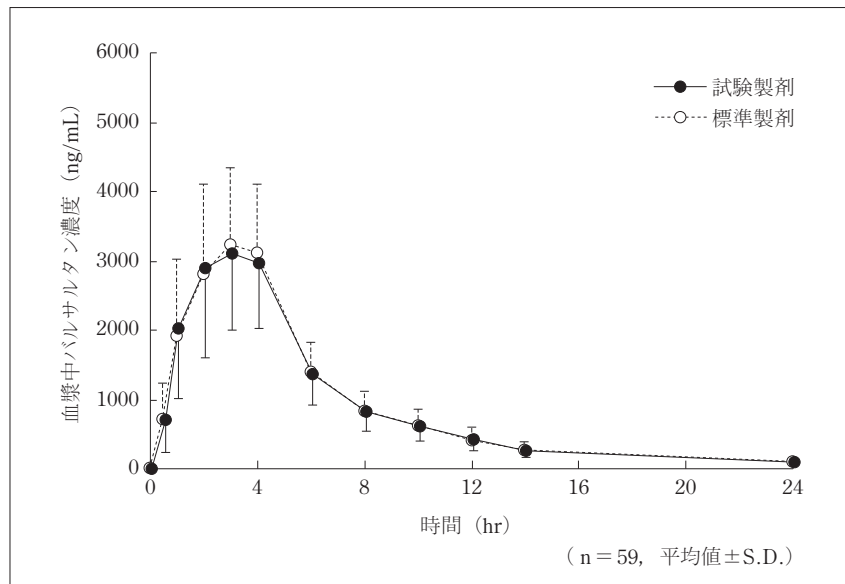


図2② 治験薬投与後の血漿中バルサルタン濃度 - 時間推移 (80 mg 錠)

事象が認められたが、治験薬との因果関係は「なし」と治験責任医師によって判断された。

いずれの事象も軽度又は中等度であり、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、本治験条件下における治験薬の安全性について問題ないと判断した。

3. 薬物動態

治験薬投与後のバルサルタンの平均血漿中濃度推移を図2①～③に示した。また、生物学的同等性の判定パラメータである AUC_{0-24} 及び C_{max} 、参考パラ

メータである $AUC_{0-\infty}$ 、 $AUC_{0-24}/AUC_{0-\infty}$ 、 t_{max} 、 MRT_{0-24} 、 k_{el} 及び $t_{1/2}$ を表8に示した。

いずれの試験においても、全ての被験者において、治験薬を投与後、血漿中バルサルタン濃度は上昇し、1.0～4.0時間で最大値を示し、消失過程として3点以上の血漿中バルサルタン濃度が測定可能であった。また、平均血漿中濃度推移において採血時点は、「ガイドライン」の条件（投与直前に1点、 C_{max} に達するまでに1点、 C_{max} 附近に2点、消失過程に3点の計7点以上）を満たした。試験製剤及び標準製剤投与後の $AUC_{0-24}/AUC_{0-\infty}$ の平均値に

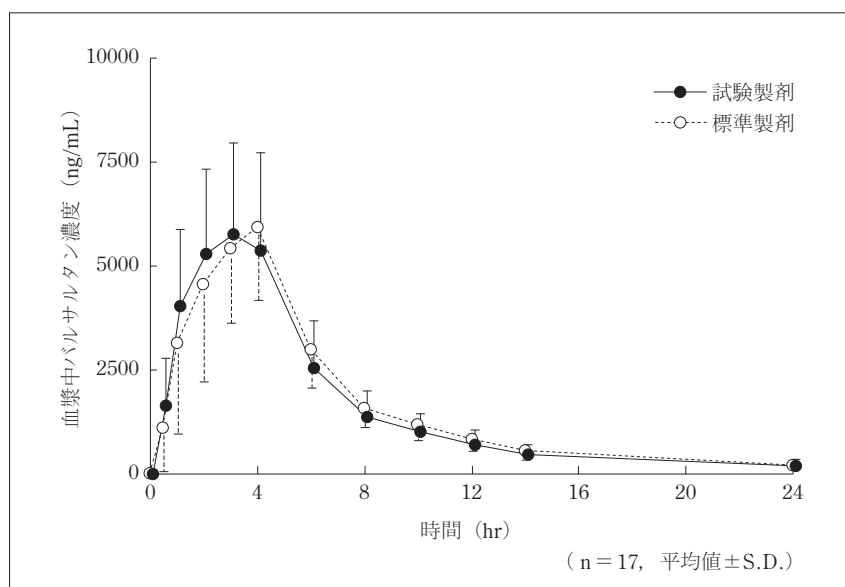


図2③ 治験薬投与後の血漿中バルサルタン濃度 - 時間推移 (160 mg錠)

表8 薬物動態パラメータ

パラメータ	投与製剤	試験製剤	標準製剤	分散分析結果 [#]
AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	40 mg錠	13406.9 ± 3892.5	12327.0 ± 3627.2	p = 0.0022 [#]
	80 mg錠	20836.7 ± 6406.9	21058.9 ± 6740.1	p = 0.8291
	160 mg錠	38180.5 ± 13906.6	39071.6 ± 11219.3	p = 0.6573
C _{max} (ng/mL)	40 mg錠	2216.14 ± 645.61	2035.79 ± 599.80	p = 0.0108 [#]
	80 mg錠	3437.52 ± 1090.16	3542.95 ± 1084.81	p = 0.4912
	160 mg錠	6545.56 ± 1994.98	6411.81 ± 1666.28	p = 0.8965
AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	40 mg錠	13915.7 ± 4106.3	12800.4 ± 3817.5	p = 0.0021 [#]
	80 mg錠	21742.2 ± 6670.5	21973.1 ± 7072.8	p = 0.8482
	160 mg錠	40422.0 ± 14963.4	40880.6 ± 11372.0	p = 0.7180
AUC ₀₋₂₄ /AUC _{0-∞} (%)	40 mg錠	96.5 ± 1.6	96.4 ± 1.5	—
	80 mg錠	95.7 ± 2.0	95.9 ± 1.6	—
	160 mg錠	94.8 ± 3.4	95.3 ± 2.6	—
t _{max} (hr)	40 mg錠	2.8 ± 0.9	2.8 ± 0.9	p = 0.6987
	80 mg錠	3.0 ± 0.9	3.0 ± 0.9	p = 0.8986
	160 mg錠	2.4 ± 1.1	3.4 ± 0.9	p = 0.0064 [#]
MRT ₀₋₂₄ (hr)	40 mg錠	5.6 ± 0.6	5.6 ± 0.6	p = 0.4339
	80 mg錠	5.9 ± 0.8	5.8 ± 0.6	p = 0.7116
	160 mg錠	5.6 ± 0.8	6.1 ± 0.9	p = 0.0500
k _{el} (hr ⁻¹)	40 mg錠	0.1203 ± 0.0149	0.1208 ± 0.0175	p = 0.8929
	80 mg錠	0.1164 ± 0.0188	0.1152 ± 0.0164	p = 0.6947
	160 mg錠	0.1078 ± 0.0266	0.1175 ± 0.0257	p = 0.0521
t _{1/2} (hr)	40 mg錠	5.9 ± 0.8	5.9 ± 0.9	—
	80 mg錠	6.1 ± 1.0	6.1 ± 0.8	—
	160 mg錠	6.8 ± 1.8	6.2 ± 1.3	—

40 mg錠 : n = 75, 80 mg錠 : n = 59, 160 mg錠 : n = 17 (平均値 ± S.D.)

[#] : p < 0.05 のとき有意差あり

表9 生物学的同等性の解析結果

判定パラメータ	投与製剤	対数値の 平均値の差	対数値の平均値の差の 90%信頼区間* (非対称, 最短)	生物学的同等性 の判定
AUC ₀₋₂₄	40 mg 錠	log(1.0887)	log(1.0413)～log(1.1383)	同等
	80 mg 錠	log(0.9896)	log(0.9131)～log(1.0725)	同等
	160 mg 錠	log(0.9643)	log(0.8379)～log(1.1099)	同等
C _{max}	40 mg 錠	log(1.0889)	log(1.0314)～log(1.1497)	同等
	80 mg 錠	log(0.9597)	log(0.8689)～log(1.0599)	同等
	160 mg 錠	log(1.0104)	log(0.8815)～log(1.1581)	同等

* : 生物学的同等性の判定基準 : log(0.80)～log(1.25)

ついて、それぞれ90%以上であり、同等性試験ガイドラインの条件である「体液の採取は、原則としてAUC_tがAUC_∞の80%以上になる時点まで行う」を満たしたことから、採血時間の設定は妥当であったと判断した。また、第Ⅱ期治験薬投与前の血漿中のバルサルタン濃度は、160 mg 錠投与後の1例を除くすべての被験者において定量下限未満であり、休薬期間の設定は妥当であったと判断した。以上より、治験デザインは妥当であったと判断した。

4. 統計解析及び生物学的同等性の評価

各製剤における生物学的同等性の解析結果を表9に示した。いずれの製剤においても判定パラメータであるC_{max}及びAUC₀₋₂₄の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、生物学的同等性の判定基準〔log(0.80)～log(1.25)〕を満たした。

IV. 結 論

先発医薬品である「ディオバン[®]錠 40 mg」, 「ディオバン[®]錠 80 mg」, 「ディオバン[®]錠 160 mg」とバルサルタン錠 40 mg「杏林」, バルサルタン錠 80 mg「杏林」, バルサルタン錠 160 mg「杏林」との各生物学的同等性の検証を目的に、日本人健康成人男性志願者を対象とした非盲検2剤2期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。

いずれの試験においても重要な有害事象は認められなかったため、本治験条件下における治験薬の安

全性は問題なく、また、試験製剤と標準製剤の判定パラメータの対数値の平均値の差の90%信頼区間は、生物学的同等性の判定基準〔log(0.80)～log(1.25)〕を満たした。

以上の結果から「ディオバン[®]錠 40 mg」, 「ディオバン[®]錠 80 mg」, 「ディオバン[®]錠 160 mg」とバルサルタン錠 40 mg「杏林」, バルサルタン錠 80 mg「杏林」, バルサルタン錠 160 mg「杏林」は、それぞれ生物学的に同等と判定され、臨床において同等の治療効果を期待できる製剤であると結論された。

参 考 文 献

- 1) 「ディオバン[®]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」医薬品インタビューフォーム, ノバルティス ファーマ株式会社, 2013年8月(改訂第18版)
- 2) 平成18年11月24日薬食審査発第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」
- 3) 平成9年3月27日厚生省令第28号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」
- 4) 平成20年2月29日厚生労働省令第24号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令」