生物学的同等性試験

バルサルタン錠80mg「ニプロ」

（選択的AT_1受容体ブロッカー）

バルサルタン錠80mg「ニプロ」について、下記の省令等に準じ、標準製剤を対照とした生物学的同等性試験（溶出試験及び血中濃度測定）を実施した。

- 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成9年12月22日 医薬審第487号、平成13年5月31日一部改正 医薬審発第786号、平成18年11月24日一部改正 薬食審査発第1124004号、及び平成24年2月29日一部改正 薬食審査発0229第10号）（以下、同等性試験ガイドライン）
- 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成9年3月27日　厚生省令第28号、平成15年6月12日一部改正 厚生労働省令第106号、平成16年12月21日一部改正 厚生労働省令第172号、平成18年3月31日一部改正 厚生労働省令第72号及び平成20年2月29日一部改正　厚生労働省令第24号）

Ⅰ. 試料

試験製剤：バルサルタン錠80mg「ニプロ」
（1錠中バルサルタン80mg含有）
標準製剤：錠剤、80mg
（1錠中バルサルタン80mg含有）

Ⅱ. 試験

1. 溶出試験

1）試験条件

装置	回転数	試験液	試験液量	温度	製剤の投与数
パドル法	50 rpm	pH 1.2	900 mL	37±0.5 ℃	1錠/ベッセル
		pH 3.0			
		pH 6.8			
		水			
	100 rpm	pH 1.2			

2）試験結果

試験液	標準製剤の平均溶出率	試験製剤の平均溶出率	判定
pH 1.2 （50 rpm）	30分以内に平均85%以上溶出せず、規定された試験時間において85%以上となった	標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった	適
pH 3.0 （50 rpm）	30分以内に平均85%以上溶出せず、規定された試験時間において85%以上となった	標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった	適
pH 6.8 （50 rpm）	15分以内に平均85%以上溶出した	15分以内に平均85%以上溶出した	適
水 （50 rpm）	15分以内に平均85%以上溶出した	15分以内に平均85%以上溶出した	適
pH 1.2 （100 rpm）	30分以内に平均85%以上溶出せず、規定された試験時間において85%以上となった	標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった	適

同等性試験ガイドラインに従ってバルサルタン錠80mg「ニプロ」と標準製剤の溶出挙動を比較した。その結果、全ての条件において溶出挙動の類似性の判定条件を満たしていたため、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

各試験条件における試験製剤及び標準製剤の平均溶出曲線 （Mean±S.D.、n=12）

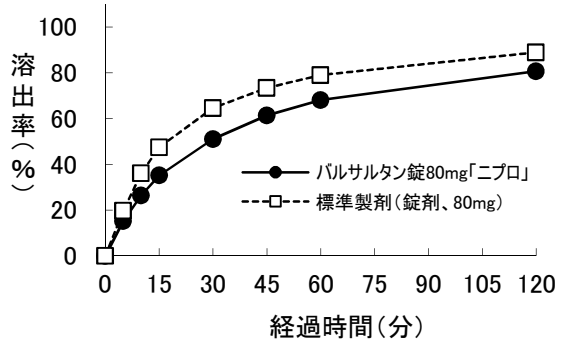


図1-1 試験液：pH 1.2 (50 rpm)

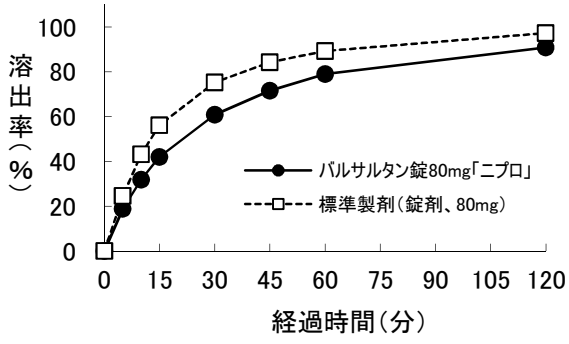


図1-2 試験液：pH 3.0 (50 rpm)

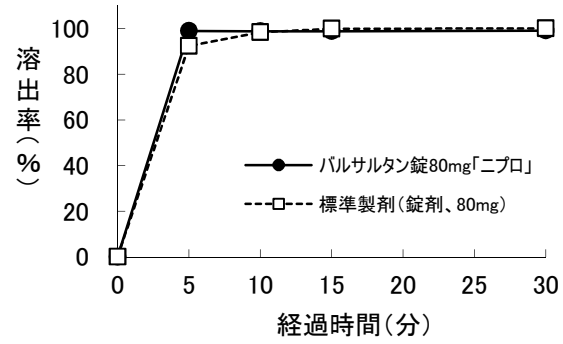


図1-3 試験液：pH 6.8 (50 rpm)

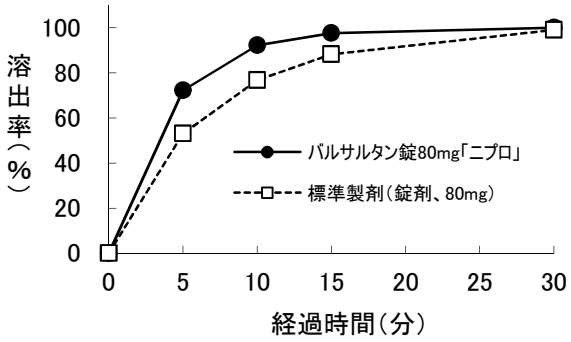


図1-4 試験液：水 (50 rpm)

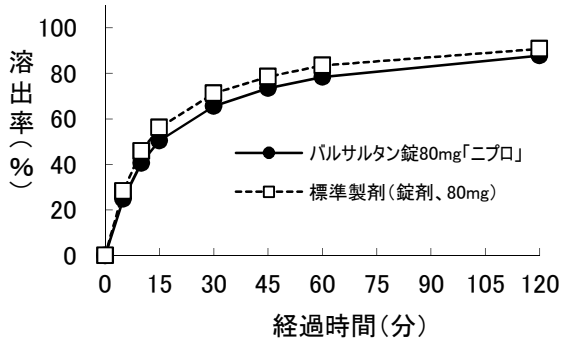


図1-5 試験液：pH 1.2 (100 rpm)

2. 血中濃度測定及び統計解析

1）治験の実施

被験者	日本人の健康成人男子志願者　（n = 22）
試験製剤	バルサルタン錠80mg「ニプロ」 :　1 錠
標準製剤	錠剤、80mg :　1 錠
投与量	バルサルタンとして80mg
投与条件	クロスオーバー法　（休薬期間: 7 日間以上 ）
	10時間以上の絶食後、水150mLとともに単回経口投与した。投与後4時間まで絶飲食とした。
採血時間	0、0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、12、24 hr
測定対象物質	バルサルタン
測定方法	LC/MS/MS法

2）結果

（1）血漿中濃度測定 （Mean±S.D.、n=22）

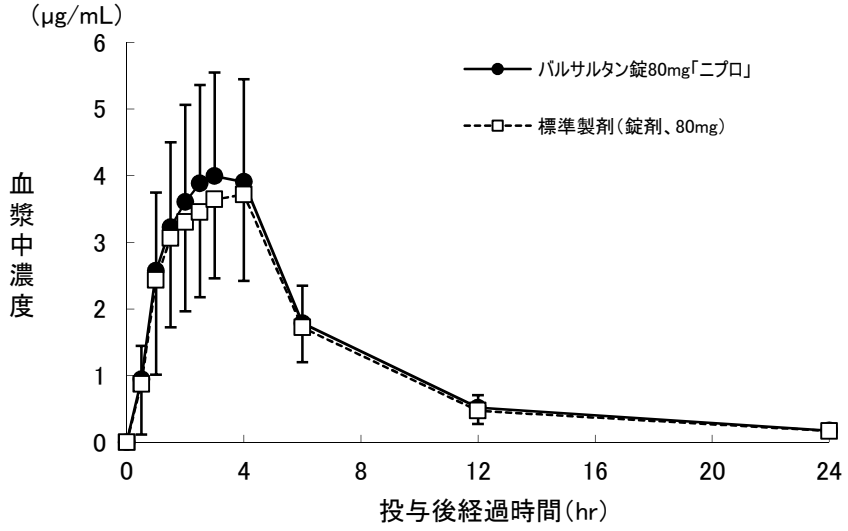


図2　血漿中バルサルタン濃度推移

（2）統計解析

表1 薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\rightarrow24hr}$（μg・hr/mL）	Cmax（μg/mL）	Tmax（hr）	t1/2（hr）
試験製剤	28.8±9.1	4.46±1.64	2.75±1.07	5.15±0.90
標準製剤	27.0±8.2	4.13±1.30	2.80±1.07	5.06±0.96

（Mean±S.D.、n=22）

血漿中濃度並びに$AUC_{0\rightarrow24hr}$、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

表2 生物学的同等性判定結果

	平均値の差の90%信頼区間	判定
$AUC_{0\rightarrow24hr}$	log(0.955) ～ log(1.199)	適
Cmax	log(0.941) ～ log(1.223)	適
得られた薬物動態パラメータ（$AUC_{0\rightarrow24hr}$及びCmax）について90 %信頼区間法にて統計解析を実施した結果、log(0.80)～log(1.25) の範囲内であり、両製剤は生物学的に同等であると判断した。		