

バルヒディオ配合錠の生物学的同等性に関する資料

ニプロESファーマ株式会社

バルヒディオ配合錠 EX「タナベ」

バルヒディオ配合錠 EX「タナベ」(試験製剤)について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(医薬審第487号：平成9年12月22日、薬食審査発0229第10号：平成24年2月29日一部改正)に準拠して、生物学的同等性試験を実施した。

試験製剤(Lot No. ZHWB)と標準製剤(先発医薬品)をそれぞれ1錠(バルサルタンとして80mg及びヒドロクロロチアジドとして12.5mg含有)、2剤2期クロスオーバー法(休薬期間：7日間)により健康成人男子(9名/A群、10名/B群、計19名)に投与前10時間以上の絶食後、200mLの水とともに単回経口投与した。投与前(0時間)、投与後1/3、2/3、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24および36時間の計14時点で、前腕静脈から1回につき9mL(血漿として約3mL)の血液をヘパリン加真空採血管で採取した。

1. バルサルタン

採取した全ての血液を遠心分離し、下記11の時点において得られた血漿中のバルサルタン濃度をHPLC法により測定した(定量限界：0.010 μ g/mL)。得られた濃度値から下表に示す如く薬物動態学的パラメータを算出した。

<測定時点>

投与前(0時間)、投与後1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24時間

両剤のC_{max}およびAUC₀₋₂₄の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、それぞれlog(0.8009)～log(1.0210)およびlog(0.8108)～log(1.0664)であり、いずれもガイドラインの基準であるlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であった。

バルサルタンの薬物動態学的パラメータ(平均±標準偏差, n=19)

	バルヒディオ配合錠 EX「タナベ」	標準製剤(合剤, バルサルタン 80mg/ ヒドロクロロチアジド 12.5mg)
C _{max} (μ g/mL)	7.214±1.710	7.959±1.801
AUC ₀₋₂₄ (μ g·hr/mL)	52.307±14.888	55.795±13.439
AUC _{0-∞} (μ g·hr/mL)	55.588±16.068	59.366±14.441
T _{max} (hr)	2.92±1.10	3.00±0.87
MRT ₀₋₂₄ (hr)	6.46±0.75	6.50±0.55
MRT _{0-∞} (hr)	8.02±1.35	8.08±0.98
kel (hr ⁻¹)	0.1185±0.0246	0.1152±0.0156
t _{1/2} (hr)	6.07±1.18	6.13±0.85

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC：濃度-時間曲線下面積、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、MRT：平均滞留時間、kel：消失速度定数、t_{1/2}：消失半減期

2. ヒドロクロロチアジド

採取した全ての血液を遠心分離し、下記14の時点において得られた血漿中のヒドロクロロチアジド濃度をHPLC法により測定した(定量限界：0.300ng/mL)。得られた濃度値から下表に示す如く薬物動態学的パラメータを算出した。

<測定時点>

投与前(0時間)、投与後1/3、2/3、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24、36時間

両剤のC_{max}およびAUC₀₋₃₆の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、それぞれlog(0.8041)～log(1.0199)およびlog(0.8566)～log(1.1108)であり、いずれもガイドラインの基準であるlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であった。

ヒドロクロロチアジドの薬物動態学的パラメータ(平均±標準偏差, n=19)

	バルヒディオ配合錠 EX「タナベ」	標準製剤(合剤,バルサルタン 80mg/ ヒドロクロロチアジド 12.5mg)
Cmax (ng/mL)	76.776±20.437	83.003±19.086
AUC ₀₋₃₆ (ng・hr/mL)	539.920±132.228	547.221±124.119
AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	580.689±170.290	577.820±134.811
Tmax (hr)	2.24±0.73	1.87±0.80
MRT ₀₋₃₆ (hr)	7.92±1.33	7.62±0.97
MRT _{0-∞} (hr)	10.53±3.04	9.76±1.68
kel (hr ⁻¹)	0.0918±0.0353	0.0912±0.0304
t _{1/2} (hr)	8.46±2.78	8.10±1.68

Cmax : 最高血漿中濃度、AUC : 濃度-時間曲線下面積、Tmax : 最高血漿中濃度到達時間、MRT : 平均滞留時間、kel : 消失速度定数、t_{1/2} : 消失半減期

以上の結果より、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

なお、バルサルタン及びヒドロクロロチアジドの平均及び被験者別の血漿中濃度推移をそれぞれ図1及び図2に示す。

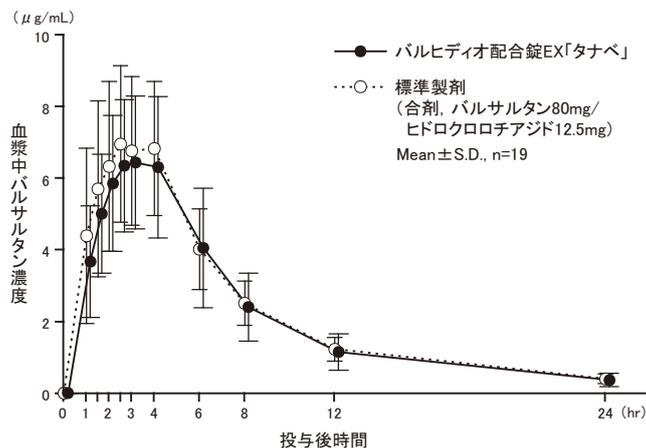


図 1-1. バルサルタンの平均血漿中未変化体濃度推移

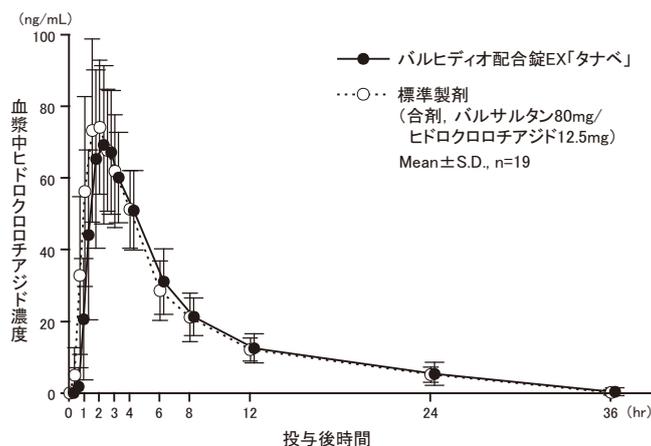


図 1-2. ヒドロクロロチアジドの平均血漿中未変化体濃度推移

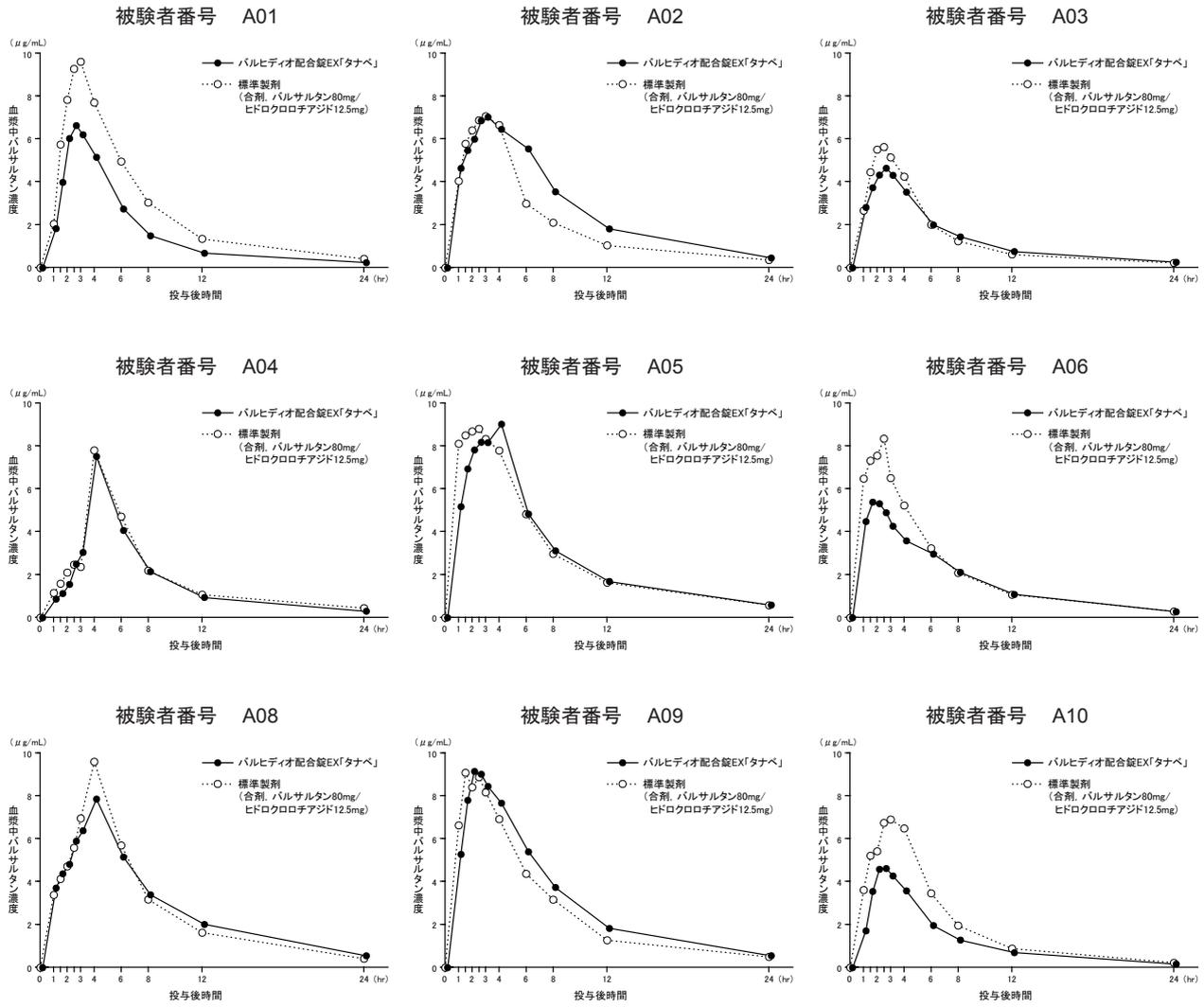


図 2-1-1. バルサルタンの被験者別血漿中未変化体濃度推移 — 試験製剤先行群 (A 群) —

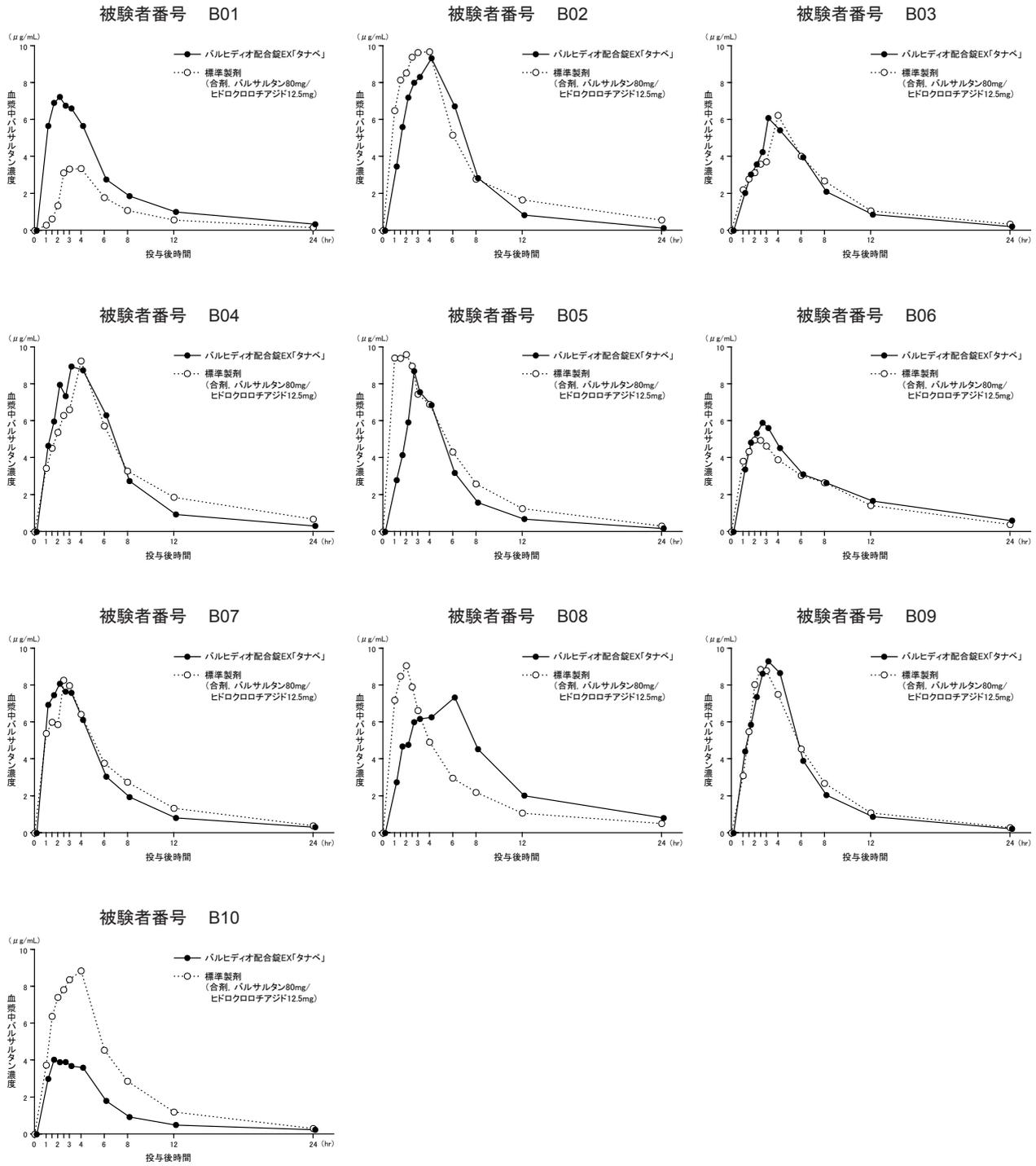


図 2-1-2.バルサルタンの被験者別血漿中未変化体濃度推移 —標準製剤先行群(B群)—

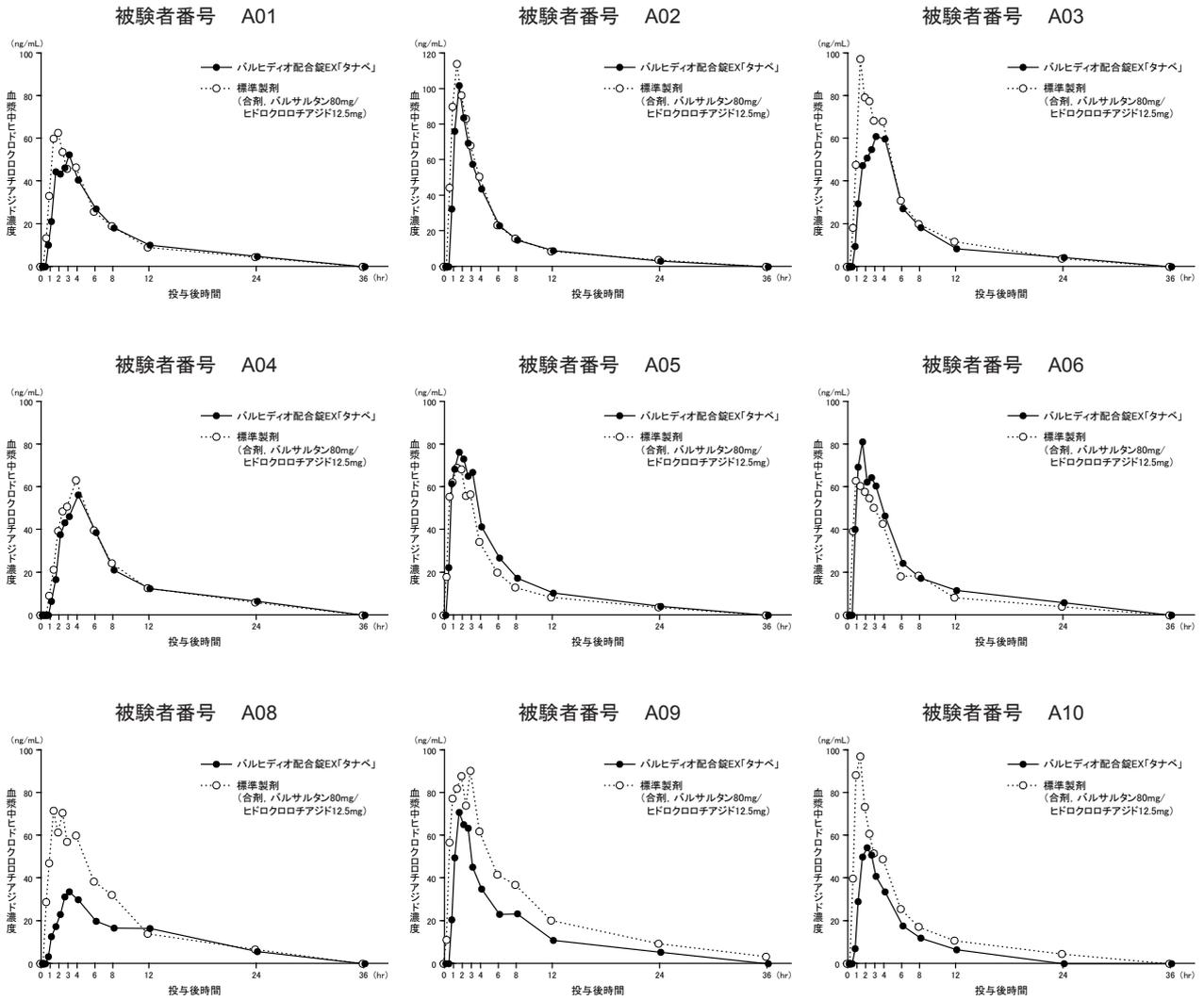


図 2-2-1. ヒドロクロチアジドの被験者別血漿中未変化体濃度推移 — 試験製剤先行群 (A 群) —

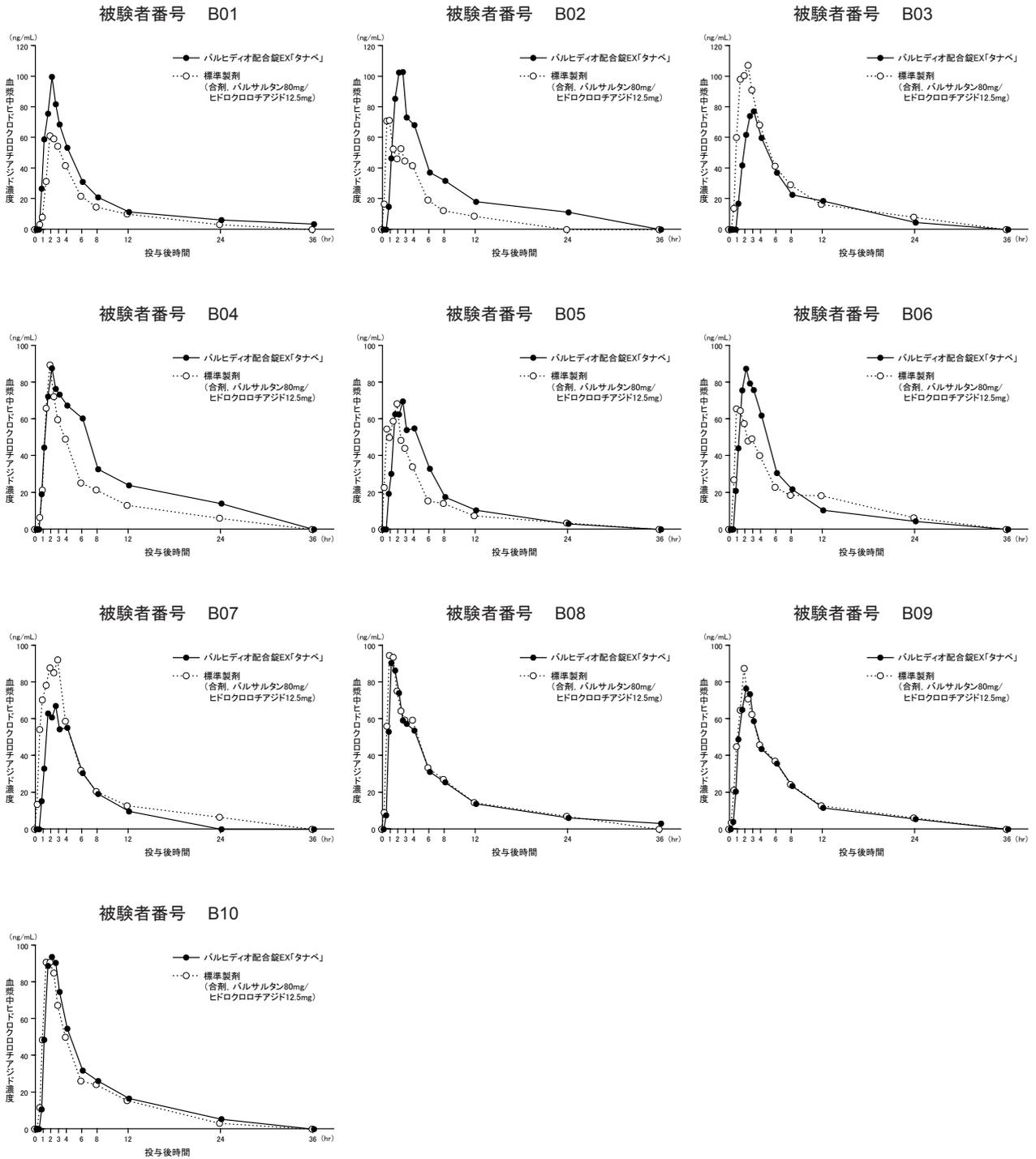


図 2-2-2. ヒドロクロチアジドの被験者別血漿中未変化体濃度推移 —標準製剤先行群(B群)—

バルヒディオ配合錠 MD「タナベ」

バルヒディオ配合錠 MD「タナベ」について、その処方を「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」(薬食審査発 0229 第 10 号：平成 24 年 2 月 29 日一部改正)「第 3 章. 1. 製剤の処方変更水準」に基づき、ヒトを対象とした生物学的同等性試験により先発医薬品との同等性が確認されているバルヒディオ配合錠 EX「タナベ」の処方と比較したところ、C 水準であった。

よって、「第 3 章. 2. 要求される試験 C 水準」に従い、バルヒディオ配合錠 EX「タナベ」を標準製剤として溶出試験を実施した。

その結果、バルヒディオ配合錠 MD「タナベ」は標準製剤との間で溶出挙動が同等と判定されたため*1)、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

*1) 社内資料：バルヒディオ配合錠の溶出挙動に関わる資料