



**社内資料**

VVL-03

**【バルサルタン錠 20mg・40mg・80mg・160mg 「サノフィ」】  
生物学的同等性に関する試験**

2014年4月作成

**サノフィ株式会社**

#### ◆製剤の生物学的同等性に関する試験概要

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」および、「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」に従い試験を実施し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C<sub>max</sub>）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、バルサルタン錠20mg「サノフィ」、バルサルタン錠40mg「サノフィ」、バルサルタン錠80mg「サノフィ」、バルサルタン錠160mg「サノフィ」は、標準製剤との生物学的同等性が確認された。

なお、各製剤の生物学的同等性試験の詳細については、以下を参照ください。

1. バルサルタン錠 20mg「サノフィ」の生物学的同等性試験
2. バルサルタン錠 40mg「サノフィ」の生物学的同等性試験
3. バルサルタン錠 80mg「サノフィ」の生物学的同等性試験
4. バルサルタン錠 160mg「サノフィ」の生物学的同等性試験

## 1. バルサルタン錠 20mg「サノフィ」の生物学的同等性試験

### 【試験目的】

バルサルタン錠 20mg「サノフィ」と標準製剤の溶出挙動の同等性を検討するため、「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」に従い溶出試験を実施した。

### 【使用製剤】

試験製剤：バルサルタン錠 20mg「サノフィ」

標準製剤：バルサルタン錠 40mg「サノフィ」

### 【試験条件】

溶出試験法：パドル法

試験液：50rpm                   pH1.2、pH3.0、pH6.8、水

100rpm                   pH1.2

検体数：各製剤ともに12ベッセル

判定基準：(1)平均溶出率

標準製剤溶出パターン	判定基準
標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合	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±10%の範囲にある。
標準製剤が30分以内に85%以上溶出せず、規定された試験時間において平均85%以上溶出する場合	標準製剤の平均溶出率が40%及び85%となる適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又はf2関数の値が50以上である。

#### (2)個々の溶出率

上記の最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、標準製剤の平均溶出率が85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。

【試験結果】

(1)平均溶出率

回転数 (rpm)	試験液	判定時間 (分)	標準製剤 (%)	試験製剤 (%)	判定
50	pH1.2	10	36.3	39.4	適合
		60	87.4	91.1	
	pH3.0	10	44.3	47.0	適合
		45	88.6	93.3	
	pH6.8	15	99.8	101.6	適合
水	15	86.6	90.1	適合	
100	pH1.2	10	47.4	49.8	適合
		45	88.0	91.7	

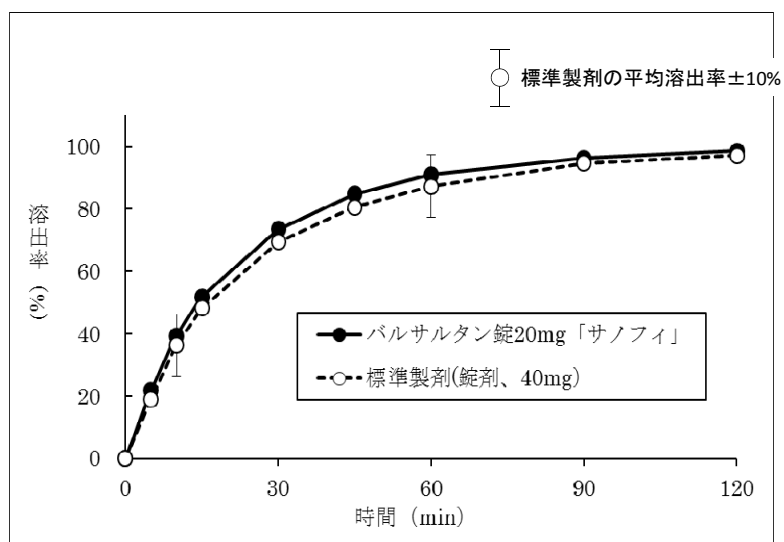


図 1: pH1.2(50rpm)における溶出曲線

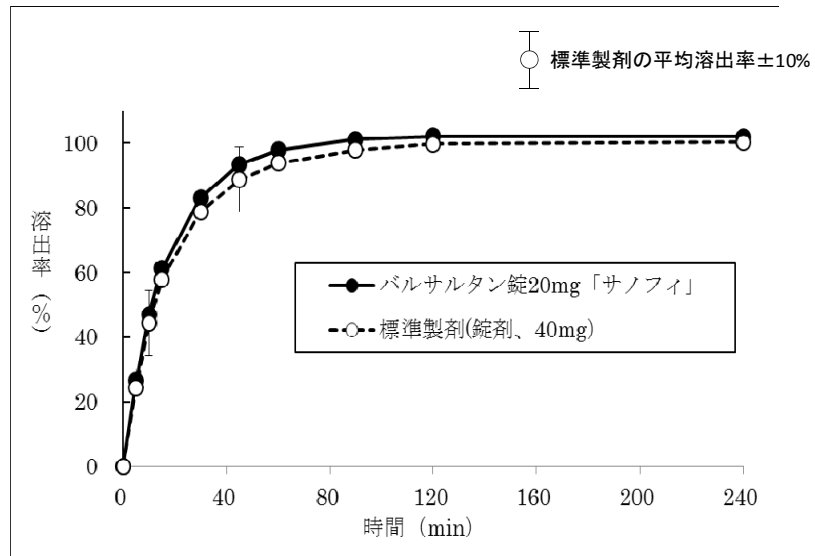


図 2: pH3.0(50rpm)における溶出曲線

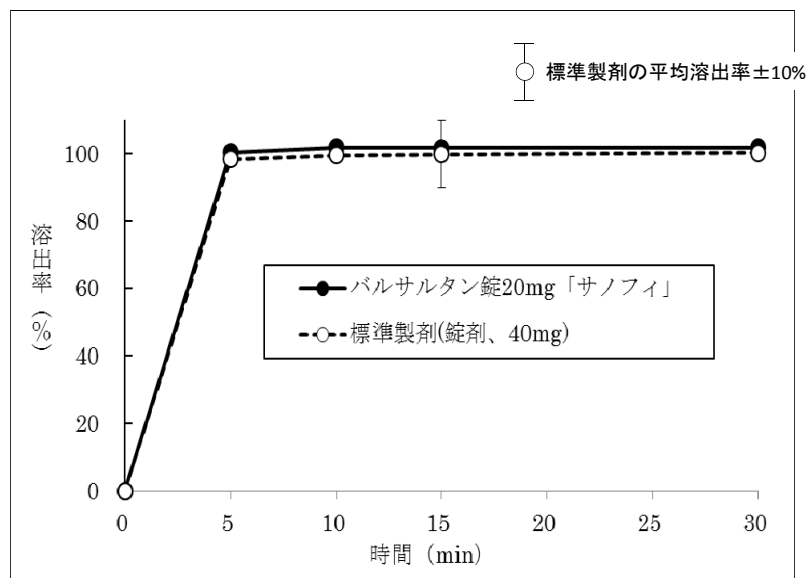


図 3: pH6.8(50rpm)における溶出曲線

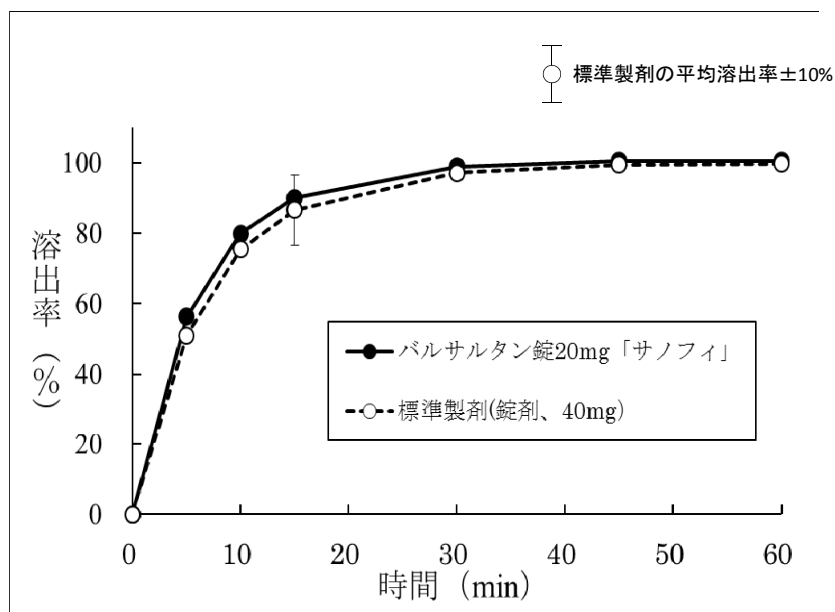


図 4:水(50rpm)における溶出曲線

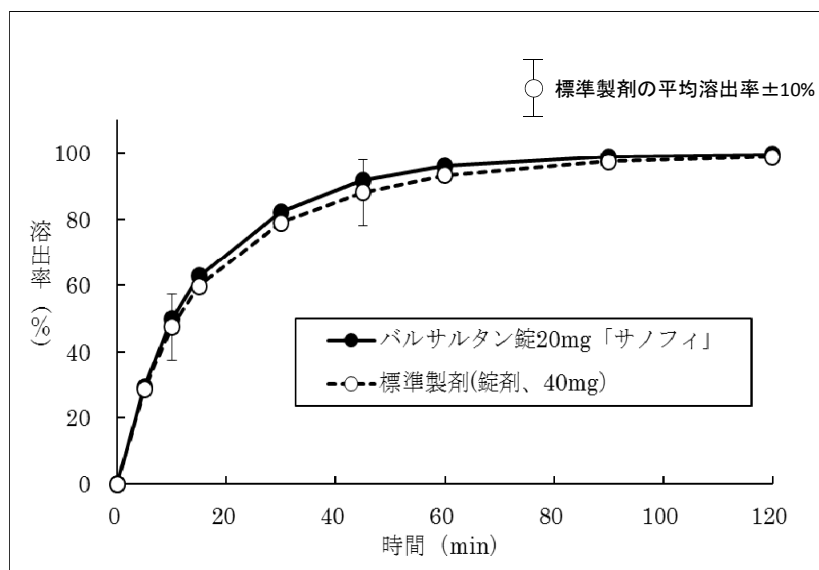


図 5:pH1.2(100rpm)における溶出曲線

(2)個々の溶出率

最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率において、いずれの試験条件においても、試験製剤の平均溶出率の±15%以内であり、判定基準に適合した。

【結 論】

バルサルタン錠 20mg 「サノフィ」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」に基づき、バルサルタン錠 40mg 「サノフィ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

## 2. バルサルタン錠 40mg「サノフィ」の生物学的同等性試験

### 【試験目的】

バルサルタン錠 40mg「サノフィ」と標準製剤の生物学的同等性を検討するため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い試験を実施した。

### 【使用製剤】

試験製剤：バルサルタン錠 40mg「サノフィ」

標準製剤：ディオバン錠 40mg

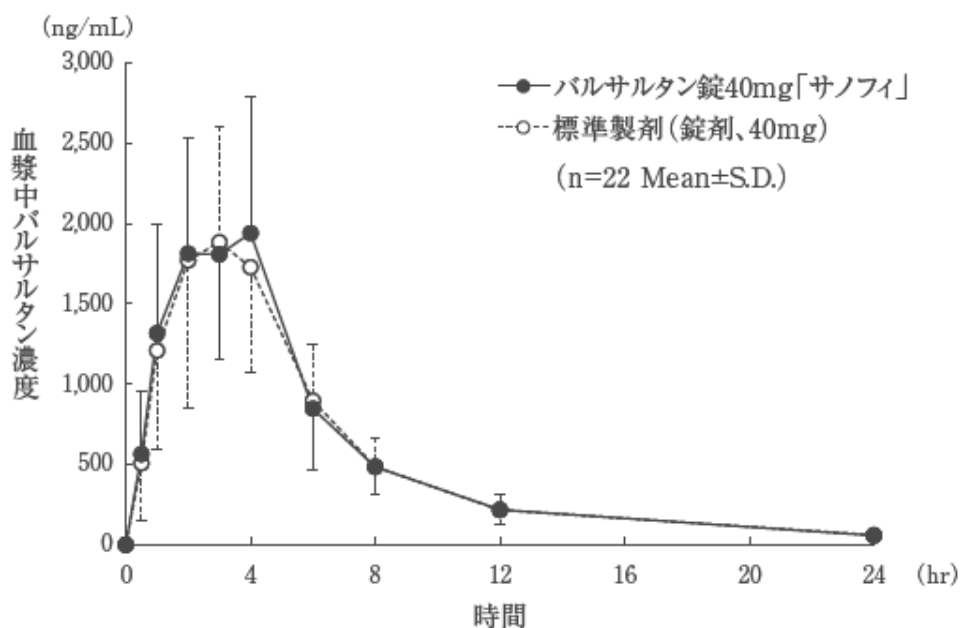
### 【試験方法】

クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（バルサルタンとして 40mg）健康成人男子に絶食単回経口投与（n = 22）して血漿中未変化体濃度を測定した。

### 【試験結果】

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0→24</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
バルサルタン錠 40mg「サノフィ」	13024.1 ±4196.8	2229.3 ±794.9	2.7±1.2	5.29±0.81
標準製剤（錠剤、40mg）	12743.0 ±3877.3	2239.8 ±795.7	3.0±1.2	5.28±1.31

(Mean ± S.D., n=22)



血漿中濃度並びに AUC、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。

## 【結 論】

得られた薬物動態パラメータ（AUC、C<sub>max</sub>）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



### 3. バルサルタン錠 80mg「サノフィ」の生物学的同等性試験

#### 【試験目的】

バルサルタン錠 80mg「サノフィ」と標準製剤の生物学的同等性を検討するため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い試験を実施した。

#### 【使用製剤】

試験製剤：バルサルタン錠 80mg「サノフィ」

標準製剤：ディオバン錠 80mg

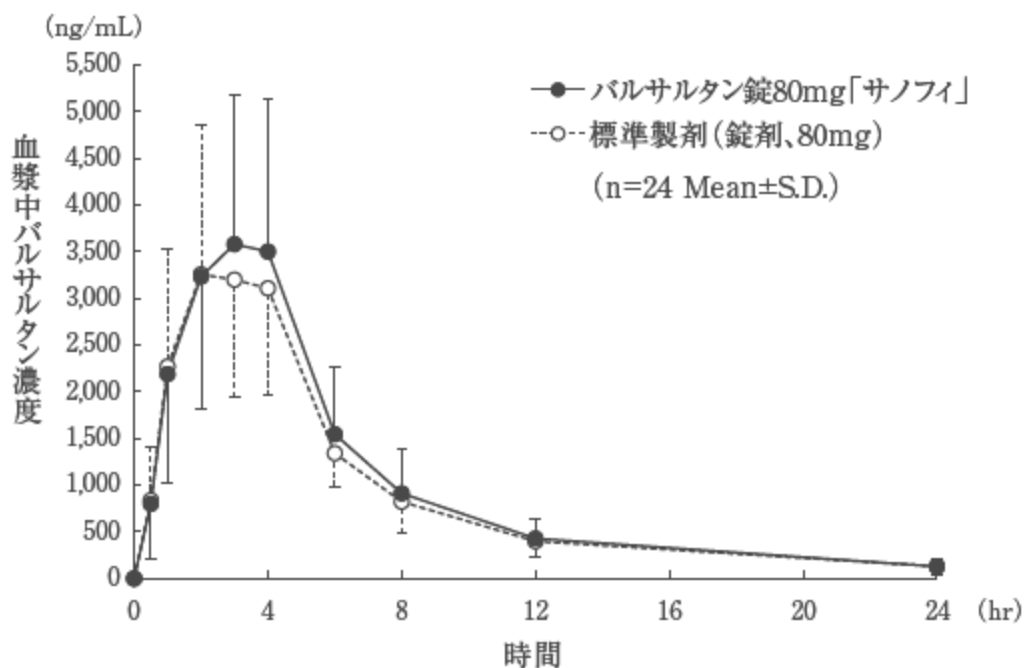
#### 【試験方法】

クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（バルサルタンとして 80mg）健康成人男子に絶食単回経口投与（n=24）して血漿中未変化体濃度を測定した。

#### 【試験結果】

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0→24</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
バルサルタン錠 80mg「サノフィ」	24149.7 ±9832.4	4073.9 ±1554.7	3.0±1.0	5.81±1.00
標準製剤（錠剤、80mg）	22373.7 ±7677.9	3783.2 ±1415.6	2.7±1.0	5.98±1.25

(Mean±S.D.,n=24)



血漿中濃度並びに AUC、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。

**【結 論】**

得られた薬物動態パラメータ（AUC、C<sub>max</sub>）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

#### 4. バルサルタン錠 160mg「サノフィ」の生物学的同等性試験

##### 【試験目的】

バルサルタン錠 160mg「サノフィ」と標準製剤の生物学的同等性を検討するため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い試験を実施した。

##### 【使用製剤】

試験製剤：バルサルタン錠 160mg「サノフィ」

標準製剤：ディオバン錠 160mg

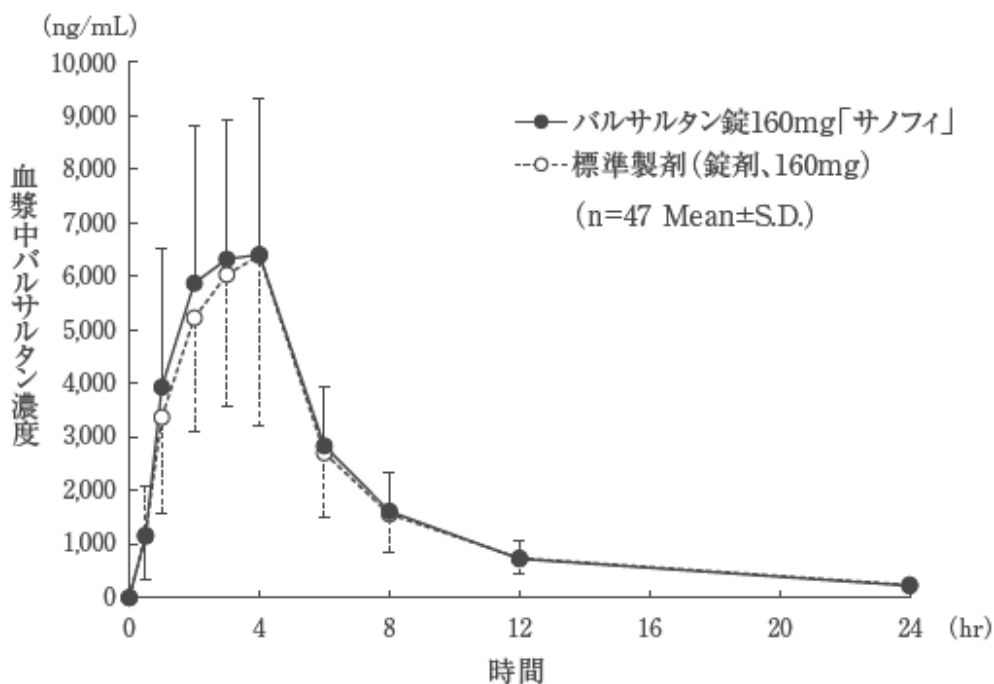
##### 【試験方法】

クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（バルサルタンとして160mg）健康成人男子に絶食単回経口投与（n=47）して血漿中未変化体濃度を測定した。

##### 【試験結果】

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0→24</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
バルサルタン錠 160mg「サノフィ」	42996.3 ±14991.6	7714.6 ±2096.1	2.9±1.0	5.78 ±0.84*
標準製剤（錠剤、160mg）	41418.1 ±14960.9	7187.3 ±3065.5	3.0±1.0	6.43 ±1.87

(Mean±S.D., n=47 \* n=46)



血漿中濃度並びに AUC、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。

## 【結 論】

得られた薬物動態パラメータ（AUC、C<sub>max</sub>）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。