

テルミサルタン錠 80mg「FFP」の 生物学的同等性に関する資料

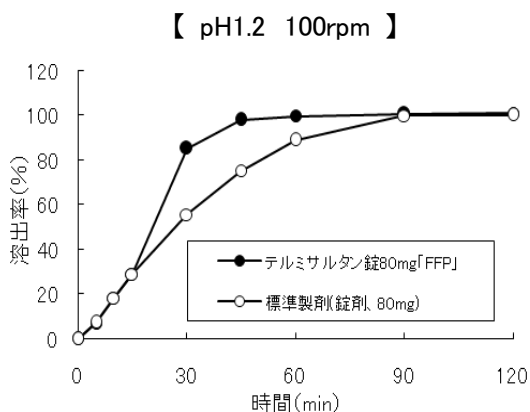
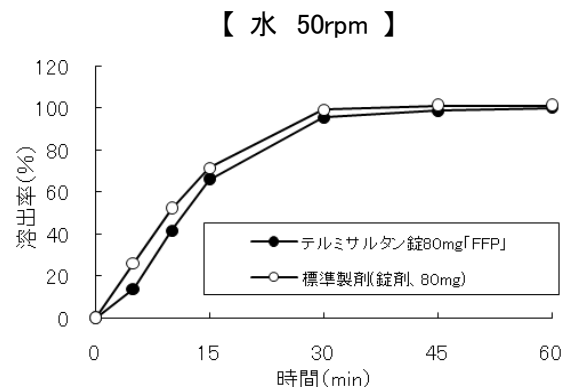
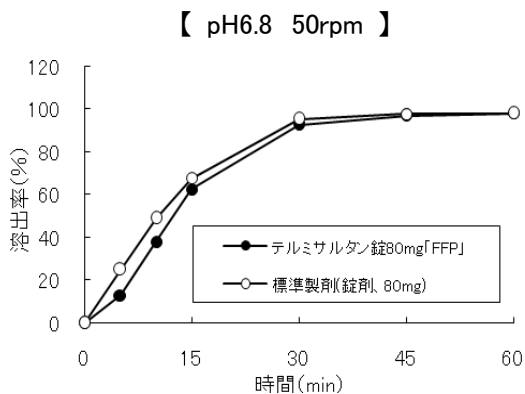
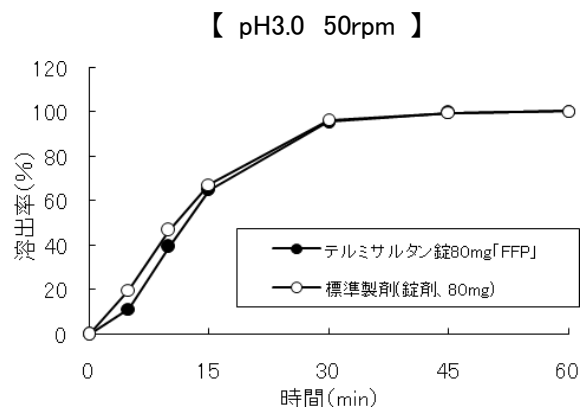
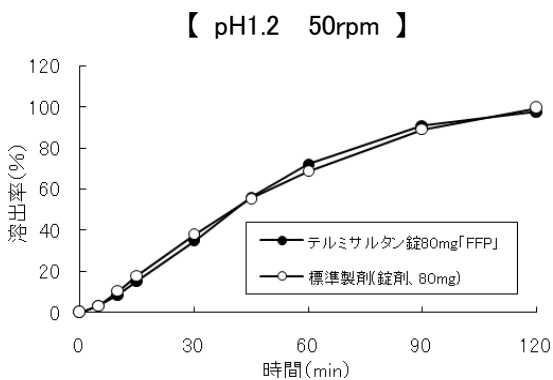
1. 溶出挙動の類似性	2
2. 試験成績概要	3
(1)有効性(生物学的同等性)の評価	3
(2)安全性の評価	4
3. まとめ	4

富士フイルムファーマ株式会社

テルミサルタン錠 80mg「FFP」の生物学的同等性に関する資料

1. 溶出挙動の類似性

テルミサルタン 80mg 「FFP」(富士フィルムファーマ)及び標準製剤(錠剤、テルミサルタンとして 80mg)のヒトでの生物学的同等性試験に先立ち、溶出挙動により両製剤の類似性を推察した。その結果、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(薬食審査発第 0229 第 10 号、平成 24 年 2 月 29 日一部改正)に従い判定するとき、いずれの場合においても溶出挙動が類似していると判定された。



rpm	試験液	平均溶出率	判定
50	pH1.2	試験製剤の平均溶出率は、標準製剤の平均溶出率の±15の範囲内であった。	適
	pH3.0		
	pH6.8		
	水		
100	pH1.2		

(n=12)

2. 試験成績概要

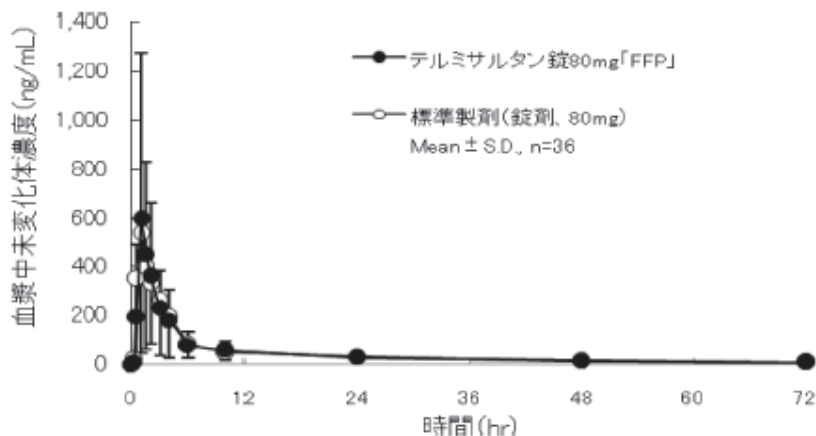
(1) 有効性（生物学的同等性）の評価

日本人健康成人男子 36 名に、テルミサルタン錠 80mg 「FFP」及び標準製剤（錠剤、80mg）を、それぞれ 1 錠（1 錠中にテルミサルタンとして 80mg）絶食時単回経口投与し、14 日間以上の休薬期間をおいた 2 剤 2 期クロスオーバー法で両製剤の血漿中テルミサルタン濃度を比較検討した。なお、本臨床試験は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（薬食審査発第 0229 第 10 号、平成 24 年 2 月 29 日一部改正）に従って計画した。

比較検討の結果、それぞれの平均血漿中濃度推移は以下に示したとおりで、テルミサルタン錠 80mg 「FFP」及び標準製剤の血漿中濃度曲線下面積 AUC_{0-72} はそれぞれ 2989.1ng・hr/mL、2956.5ng・hr/mL で平均最高血漿中濃度到達時間 T_{max} はそれぞれ 1.4 時間、1.4 時間で、平均最高血漿中濃度 C_{max} はそれぞれ 672.62ng/mL、629.65ng/mL、平均消失半減期 $t_{1/2}$ はそれぞれ 22.9 時間、20.9 時間と算出された。

得られた薬物動態パラメータをもとに 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、0~72 時間までの血漿中濃度曲線下面積 AUC_{0-72} は $\log(0.948)\sim\log(1.101)$ 、 C_{max} は $\log(0.816)\sim\log(1.262)$ であり、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインが要求する $\log(0.80)\sim\log(1.25)$ の範囲内ではなかった。しかしながら、テルミサルタン錠 80mg 「FFP」と標準製剤の生物学的同等性判定のパラメータの対数値の平均値の差が血漿中濃度曲線下面積 AUC_{0-72} は $\log(1.022)$ 及び C_{max} は $\log(1.015)$ と $\log(0.90)\sim\log(1.11)$ の範囲内であった。

1) 血漿中テルミサルタン未変化体濃度推移



薬剤名	時間 (hr)	血漿中テルミサルタン未変化体濃度 (ng/mL)												
		0	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	6	10	24	48	72
テルミサルタン錠 80mg 「FFP」	Mean	0.00	8.04	195.06	592.60	446.95	358.01	226.30	180.71	77.99	54.31	26.29	13.77	6.29
	±S.D.	0.00	14.85	296.30	678.73	378.44	302.00	156.58	125.30	54.86	40.50	18.25	14.64	7.05
標準製剤 (錠剤、80mg)	Mean	0.00	16.01	347.78	535.75	396.62	332.75	260.64	191.64	79.69	48.04	28.59	11.58	5.47
	±S.D.	0.00	27.46	511.34	492.71	337.18	251.73	227.04	168.73	57.09	33.64	20.73	8.61	4.87

2) 血漿中テルミサルタン濃度パラメータ

薬剤名		AUC_{0-72} (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
テルミサルタン錠 80mg 「FFP」	Mean	2989.1	672.62	1.4	22.9
	±S.D.	2008.8	637.49	0.9	12.7
標準製剤 (錠剤、80mg)	Mean	2956.5	629.65	1.4	20.9
	±S.D.	1994.4	481.31	1.1	8.9

(2) 安全性の評価

1) 有害事象

試験製剤投与群 3 件 (3 例) に有害事象が認められたが、標準製剤投与群に有害事象は認められなかった。

有害事象の内訳は、試験製剤投与群で白血球数減少、総ビリルビン上昇、好酸球増加が各 1 件であった。認められた有害事象 3 件はいずれも治験薬との因果関係は「なし」であった。

2) 死亡及びその他の重要な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象は報告されなかった。

3) 安全性の結論

テルミサルタン錠 80mg 「FFP」及び標準製剤に重篤な有害事象は認められず、安全性に問題はないと判断した。

3. まとめ

健康成人男子を対象として、テルミサルタン錠 80mg 「FFP」と標準製剤の生物学的同等性を検討した結果、平均値の差の 90%信頼区間が、 AUC_{0-72} 及び C_{max} 共に同等性の判定基準内に入っており、両製剤とも安全性に特に問題はなかったため両製剤は同等の有用性が期待できるものと考えられた。