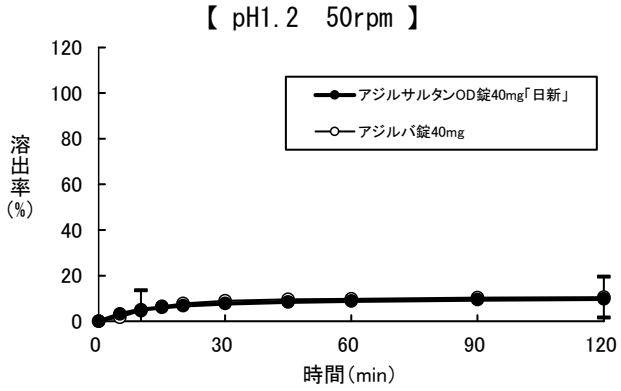
アジルサルタン OD 錠 40mg「日新」の生物学的同等性に関する資料

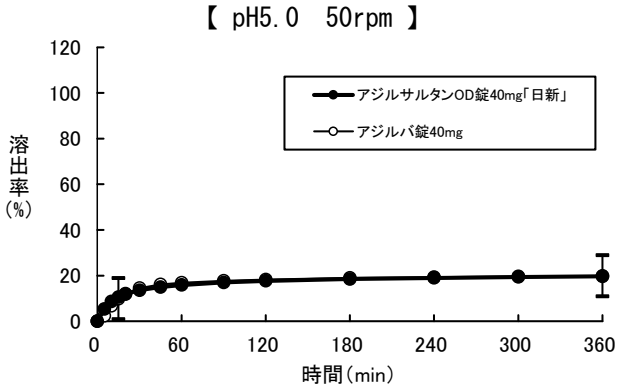
日新製薬株式会社

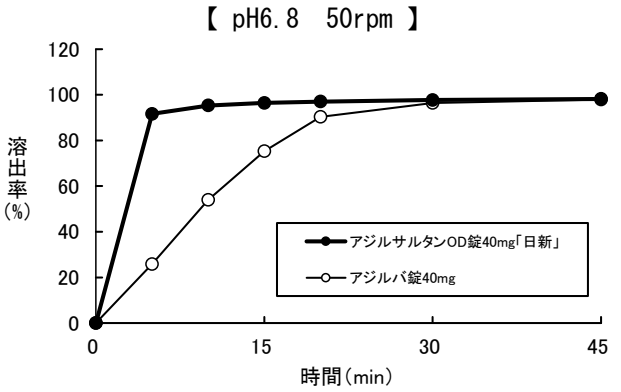
アジルサルタン OD 錠 40mg「日新」〔錠剤（口腔内崩壊錠）、アジルサルタンとして 40mg〕とアジルバ錠 40mg〔錠剤（通常錠）、アジルサルタンとして 40mg〕の生物学的同等性を検討するために、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」及び「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、以下の試験を行った。

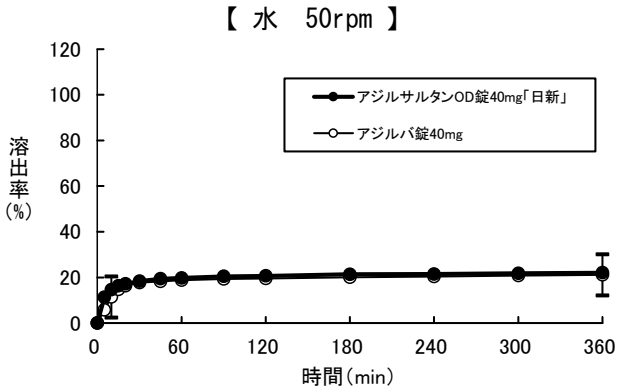
1．溶出挙動の類似性

アジルサルタン OD 錠 40mg「日新」（試験製剤）及びアジルバ錠 40mg（標準製剤）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　4．溶出挙動の類似性の判定」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。









回転数	試験液	平均溶出率の判定
パドル法 50rpm	pH1.2	判定ポイントにおいて、試験製剤は標準製剤の±9%の範囲にあった。
	pH5.0	判定ポイントにおいて、試験製剤は標準製剤の±9%の範囲にあった。
	pH6.8	f2 関数の値が 42 以上だった。
	水	判定ポイントにおいて、試験製剤は標準製剤の±9%の範囲にあった。
パドル法 100rpm	実施すべき試験液性（pH6.8）において、パドル法、50rpm の溶出試験で、30 分以内に標準製剤、試験製剤ともに平均 85%以上溶出したため、試験を省略した。	

※判定ポイントにおける標準製剤の平均溶出率の±9%の範囲を ⊕ で示す。

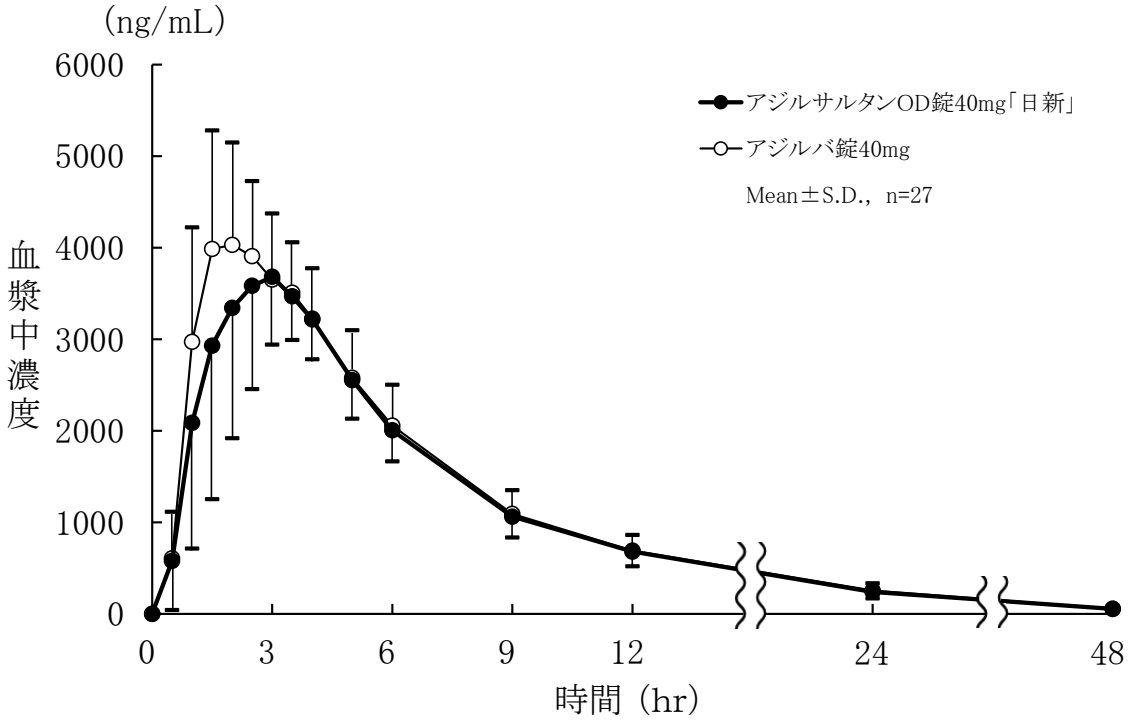
2．血漿中濃度比較試験

2-1．水で服用

健康成人男子 27 名に、アジルサルタン OD 錠 40mg「日新」及びアジルバ錠 40mg を、それぞれ 1 錠（アジルサルタンとして 40mg）絶食時単回経口投与（水 150mL で服用）し、6 日間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濃度を比較検討した。

その結果、アジルサルタンの血漿中未変化体濃度推移は以下に示したとおりで、最高血漿中濃度到達時間Tmax はアジルサルタン OD 錠 40mg「日新」が 2.6 時間、アジルバ錠 40mg が 2.2 時間で、最高血漿中濃度Cmax はそれぞれ 4156.3ng/mL、4532.4ng/mL、消失半減期 $T_{1/2}$ はそれぞれ 9.8 時間、10.0 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、0～48 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 $AUC_{0\text{-}48}$ は log(0.8955)～log(0.9791)、Cmax は log(0.8564)～log(0.9836)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)～log(1.25)の範囲内であった。



薬剤名	血漿中濃度(ng/mL)															$AUC_{0\text{-}48}$	Cmax	Tmax	$T_{1/2}$
	0 hr	0.5 hr	1 hr	1.5 hr	2 hr	2.5 hr	3 hr	3.5 hr	4 hr	5 hr	6 hr	9 hr	12 hr	24 hr	48 hr	(ng・hr/mL)	(ng/mL)	(hr)	(hr)
アジルサルタンOD錠40mg「日新」	0.0	578.2	2087.0	2929.1	3341.0	3582.0	3681.6	3467.7	3216.2	2552.7	2004.0	1061.7	680.1	239.7	52.7	32038.2	4156.3	2.6	9.8
±S.D.	–	535.7	1375.0	1678.3	1424.3	1127.9	689.7	478.4	437.1	421.6	339.5	227.1	161.0	72.6	21.4	5389.5	697.4	0.9	1.0
アジルバ錠40mg	0.0	604.7	2972.3	3984.0	4030.5	3905.1	3651.6	3508.4	3222.8	2577.1	2053.9	1091.2	690.3	253.2	55.8	34108.8	4532.4	2.2	10.0
±S.D.	–	510.8	1247.7	1294.6	1118.6	822.6	711.8	548.7	552.0	521.0	446.5	259.9	169.9	79.9	23.8	5342.5	775.7	1.0	1.0

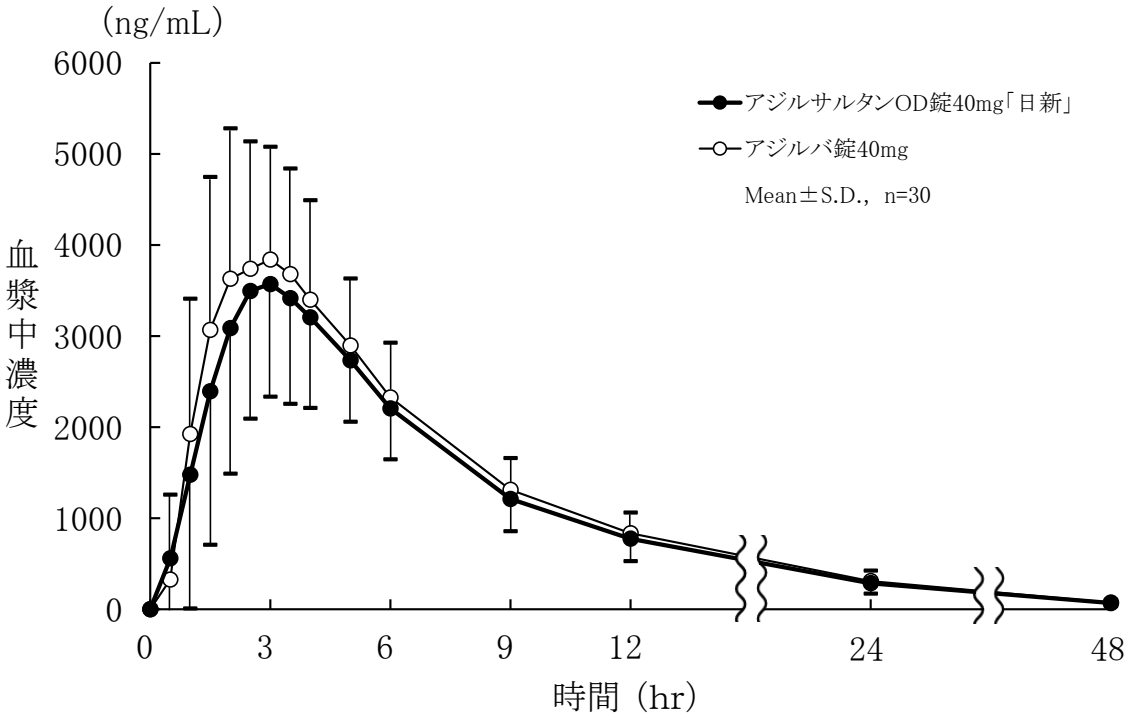
(n=27)

2-2. 水なしで服用（アジルバ錠 40mg は水で服用）

健康成人男子 30 名に、アジルサルタン OD 錠 40mg「日新」及びアジルバ錠 40mg を、それぞれ 1 錠（アジルサルタンとして 40mg）絶食時単回経口投与（アジルサルタン OD 錠 40mg「日新」は水なしで服用、アジルバ錠 40mg は水 150mL で服用）し、6 日間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濃度を比較検討した。

その結果、アジルサルタンの血漿中未変化体濃度推移は以下に示したとおりで、最高血漿中濃度到達時間Tmax はアジルサルタン OD 錠 40mg「日新」が 2.8 時間、アジルバ錠 40mg が 2.7 時間で、最高血漿中濃度Cmax はそれぞれ 4173.6ng/mL、4646.7ng/mL、消失半減期 $T_{1/2}$はともに 10.2 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、0～48 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 $AUC_{0\text{-}48}$ は log(0.8767)～log(0.9562)、Cmax は log(0.8353)～log(0.9618)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)～log(1.25)の範囲内であった。



薬剤名	血漿中濃度(ng/mL)															$AUC_{0\text{-}48}$	Cmax	Tmax	$T_{1/2}$
	0 hr	0.5 hr	1 hr	1.5 hr	2 hr	2.5 hr	3 hr	3.5 hr	4 hr	5 hr	6 hr	9 hr	12 hr	24 hr	48 hr	(ng・hr/mL)	(ng/mL)	(hr)	(hr)
アジルサルタンOD錠40mg「日新」	0.0	559.2	1479.3	2395.2	3086.8	3495.7	3571.1	3416.9	3204.3	2735.0	2206.0	1212.5	774.9	286.9	68.0	33980.9	4173.6	2.8	10.2
±S.D.	−	698.4	1469.1	1687.3	1598.1	1402.2	1236.9	1160.7	993.1	676.4	558.9	354.9	245.5	116.2	33.7	8196.2	930.4	1.2	1.1
アジルバ錠40mg	0.0	326.4	1925.5	3067.8	3630.4	3739.1	3841.8	3680.3	3399.2	2897.4	2327.1	1312.5	833.7	310.4	73.3	36862.6	4646.7	2.7	10.2
±S.D.	−	511.0	1485.1	1678.8	1651.8	1399.0	1239.0	1160.6	1092.4	735.5	599.4	347.7	227.7	112.9	32.1	8004.5	1006.3	1.2	1.1

(n=30)

3. まとめ

アジルサルタン OD 錠 40mg「日新」とアジルバ錠 40mg は生物学的に同等であり、臨床の場においても同等の効果が期待できると判断した。

2023 年 2 月作成