



アジルサルタン OD 錠 40 mg 「DSEP」 / 「日新」 / 「杏林」 / 「フェルゼン」 / 「ケミファ」 / 「明治」 の 健康成人における生物学的同等性試験

干野英明^{1)*} / 平岩直樹²⁾ / 松田純子³⁾ / 酒井哲郎⁴⁾ / 沖野真二⁵⁾ /
田代康正⁶⁾ / 石渡和也⁷⁾ / 住野清一^{8)**}

● 要旨

後発医薬品として開発したアジルサルタン OD 錠 40 mg 「DSEP」 / 「日新」 / 「杏林」 / 「フェルゼン」 / 「ケミファ」 / 「明治」と、その先発医薬品であるアジルバ[®]錠 40 mg との生物学的同等性試験を、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき実施した。

両製剤を用いて日本人健康成人男性を対象に 2 剤 2 期のクロスオーバー法による単回経口投与を行い、血漿中未変化体濃度を測定した。アジルサルタン OD 錠 40 mg 「DSEP」 / 「日新」 / 「杏林」 / 「フェルゼン」 / 「ケミファ」 / 「明治」は口腔内崩壊錠であるため、「水なし試験」と「水あり試験」を実施した。得られたパラメータ (AUC_t, C_{max}) について統計解析を行った結果、「水なし試験」、「水あり試験」いずれの試験においても、両製剤の AUC_t 及び C_{max} の対数変換値の平均値の差の 90% 信頼区間は log(0.80) ~ log(1.25) の範囲であり、両製剤の生物学的同等性が確認された。

緒 言

アジルサルタンは、アンジオテンシン II タイプ 1 (AT₁) 受容体に結合してアンジオテンシン II と拮抗することで主にその強力な血管収縮作用を抑制し、末梢血管の抵抗を低下させることにより降圧作用を示す持続性 AT₁ レセプターブロッカーである。

本邦においては、アジルサルタンを有効成分とする製剤としてアジルバ[®]錠 10 mg, アジルバ[®]錠 20 mg,

アジルバ[®]錠 40 mg 及びアジルバ[®]顆粒 1% (製造販売元: 武田薬品工業株式会社) が上市されている。

アジルサルタン OD 錠 40 mg 「DSEP」 / 「日新」 / 「杏林」 / 「フェルゼン」 / 「ケミファ」 / 「明治」は、アジルバ[®]錠 40 mg と同一の有効成分を同量含有するが、剤形の異なる口腔内崩壊錠のジェネリック医薬品として開発された。

アジルサルタン OD 錠 40 mg 「DSEP」 / 「日新」 / 「杏林」 / 「フェルゼン」 / 「ケミファ」 / 「明治」

1) 医療法人社団慈昂会 白石内科クリニック

(〒003-0011 北海道札幌市白石区中央 1 条 7 丁目 10 番 30 号 白石中央メディカルビル 1 階)

2) 第一三共エスファ株式会社 製品企画部 (〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1)

3) 日新製薬株式会社 信頼性保証本部 企画開発部 (〒994-0069 山形県天童市清池東 2-3-1)

4) キョーリンリメディオ株式会社 営業本部 学術部 (〒920-0017 石川県金沢市諸江町下丁 287-1)

5) ダイト株式会社 製薬本部 医療薬品部 (〒101-0047 東京都千代田区内神田 3-6-2 アーバンネット神田ビル 18F)

6) 日本ケミファ株式会社 製剤技術開発部 (〒101-0032 東京都千代田区岩本町 2-2-3)

7) Meiji Seika ファルマ株式会社 ジェネリック企画推進部 開発推進 G (〒104-8002 東京都中央区京橋 2-4-16)

8) 医療法人社団 緑友会 らいおんハートクリニック押切 (〒272-0107 千葉県市川市押切 3-7 さとみの郷)

*: 治験責任医師 **: 医学専門家

表1 治験薬の詳細

治験薬	製剤名	製造販売元	剤形	成分・組成
試験製剤	アジルサルタン OD 錠 40 mg 「DSEP」/「日新」/「杏林」/ 「フェルゼン」/「ケミファ」/ 「明治」	第一三共エスファ株式会社, 日新製薬株式会社, キョーリンリメディオ株式会社, ダイト株式会社, 日本ケミファ株式会社, Meiji Seika ファルマ株式会社	フィルム コーティング錠 (口腔内崩壊錠)	1錠中, アジルサルタン 40 mg を含有
標準製剤	アジルバ [®] 錠 40 mg	武田薬品工業株式会社	フィルム コーティング錠	

表2 試験デザイン

試験名	被験者数	第I期	休薬期間	第II期
水なし試験	15	試験製剤: 1錠 (水なし)	第I期投与日 から6日間	標準製剤: 1錠 (水あり)
	15	標準製剤: 1錠 (水あり)		試験製剤: 1錠 (水なし)
水あり試験	15	試験製剤: 1錠 (水あり)	第I期投与日 から6日間	標準製剤: 1錠 (水あり)
	15	標準製剤: 1錠 (水あり)		試験製剤: 1錠 (水あり)

とアジルバ[®]錠 40 mg の生物学的同等性試験は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」(令和2年3月19日, 薬生薬審発0319第1号)に従って実施された。また, アジルサルタン OD 錠 40 mg 「DSEP」/「日新」/「杏林」/「フェルゼン」/「ケミファ」/「明治」は口腔内崩壊錠のため, 「医薬品承認申請ガイドブック」に従い, 「水なし試験」と「水あり試験」を実施した。

I. 対象と方法

本治験は, 実施医療機関である医療法人社団慈昂会 白石内科クリニックが委託している医療法人社団慈昂会 福住内科クリニック治験審査委員会で承認を得て, 薬機法第14条第3項及び第80条の2, 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(GCP省令)」(平成9年3月27日, 厚生省令第28号)及び当該省令の一部を改正する省令及び「ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則」を遵守して実施した。本治験における「水なし試験」は2021年7月に, 「水あり試験」は2021年7月～2021年9月に医療法人社団慈昂会 白石内科クリニックにて実施した。

1. 治験薬

本治験に使用した治験薬の詳細を表1に示した。

2. 被験者

本治験では, 20歳以上40歳以下の日本人健康成人男性を対象とし, あらかじめ治験の目的, 試験方法, 予想される危険性等を十分に説明し, 文書による同意が得られた。

治験薬投与前30日以内に事前検診を行い, 薬物に対するアレルギーや, 薬物の代謝・排泄及び安全性評価に影響を及ぼすと思われる疾患・手術歴がなく, 第I期治験薬投与前の観察・検査結果より, 治験責任医師が治験参加に適格と判断した者を被験者として選択した。なお, 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)予防のため, 第I期入所の数日前に新型コロナウイルス(PCR(ポリメラーゼ連鎖反応))検査を実施した上で, 陰性の場合のみ入所を許可することとした。

3. 治験デザイン及び投与方法

「水なし試験」及び「水あり試験」いずれも生物学的同等性試験ガイドラインに基づいて, 無作為化, 非盲検, 2剤2期のクロスオーバー試験により実施した(表2)。それぞれ第I期及び第II期においてアジルサルタン OD 錠 40 mg 「DSEP」/「日新」/「杏林」/「フェルゼン」/「ケミファ」/「明治」(以下, 試験製剤) 1錠又はアジルバ[®]錠 40 mg (以下, 標準製剤) 1錠を投与することとした。休薬期間は第I期投与日から6日間とした。いずれの試験も, 被験者30例を1群15例の2群に設定し

表3 観察・検査項目

医師の診察	問診 (現在の一般状態など), 内科的診察 (聴打診, 視診, 触診など)	
生理学的検査及び心電図	体温 (腋窩), 血圧・脈拍数 (安静時, 坐位), 標準12誘導心電図 (安静時)	
臨床検査	血液学的検査	白血球数, 赤血球数, 血色素量, ヘマトクリット, 血小板数, 白血球像 [好塩基球 (Baso), 好酸球 (Eosino), 好中球 (Neutro), リンパ球 (Lympho), 単球 (Mono)]
	血液生化学的検査	総蛋白 (TP), アルブミン (Alb), 総ビリルビン, AST (GOT), ALT (GPT), γ -GT (γ -GTP), ALP, LD (LDH), CK (CPK), 総コレステロール, 中性脂肪, 尿素窒素 (UN), クレアチニン, 尿酸, ナトリウム (Na), カリウム (K), クロール (Cl), CRP*, 血糖
	尿検査	蛋白定性, 糖定性, ウロビリノーゲン, ビリルビン, 比重, ケトン体, 潜血反応

* : 第I期, 第II期の投与前 (入所時) のみに実施することとした。

表4 治験スケジュール

時刻 ^{*1}	時間	治験薬 投与	食事	観察・検査項目							
				自覚 症状	診察	体温	血圧/ 脈拍	心電図	臨床検査 (採尿・採血)	薬動用 採血	
前日 (入所日)	~ 17:00	入所				○					
	}								○		
	19:00		○								
1日目 (投与日)	~ 8:30			常 時 観 察	○	○	○	○			○
	}										
	9:00	0	○								
	9:30	0.5									○
	10:00	1									○
	10:30	1.5									○
	11:00	2									○
	11:30	2.5									○
	12:00	3			○	○	○				○
	12:30	3.5									○
	13:00	4			○ ^{*2}						○
	14:00	5									○
	15:00	6									○
	18:00	9									○
	19:00	10			○						
21:00	12								○		
2日目	9:00	24	○ ^{*2}	○	○	○				○	
	13:00	28	○								
	19:00	34	○								
3日目	9:00	48		○	○	○	○	○	○	○	
	9:30~	退 所 ^{*3}									

*1 : 投与後の時刻は1例目の予定時刻を示す。2例目以降は間隔を置いて行った。

*2 : 既定の採血及び諸検査終了後に食事を摂った。

*3 : 安全性を確認した後に退所とした。

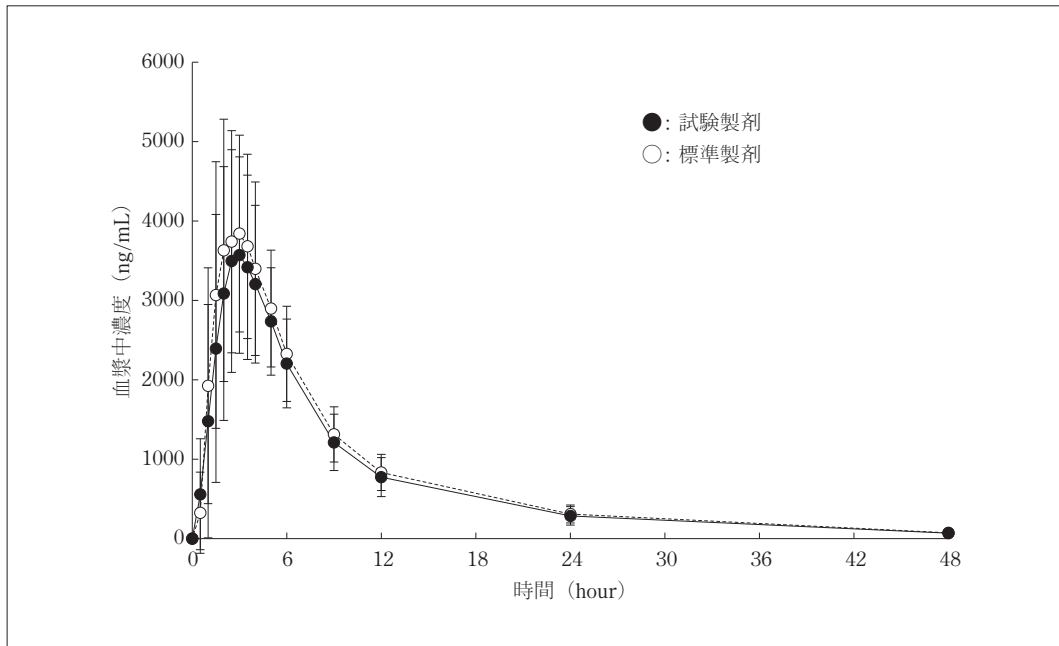


図1 平均血漿中アジルサルタン濃度推移〔水なし試験（平均値±標準偏差）〕

表5 薬物動態パラメータの要約統計量〔水なし試験（平均値±標準偏差）〕

	AUC _t (ng・hr/mL)	AUC _∞ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	kel (hr ⁻¹)	t _{1/2} (hr)	MRT _t (hr)	AUC _t /AUC _∞ (%)
試験製剤 (N=30)	33980.87 ± 8196.16	35021.91 ± 8735.78	4173.63 ± 930.45	2.8 ± 1.2	0.0688 ± 0.0080	10.2 ± 1.1	9.78 ± 1.29	97.2 ± 1.0
標準製剤 (N=30)	36862.62 ± 8004.49	37985.00 ± 8517.20	4646.68 ± 1006.30	2.7 ± 1.2	0.0686 ± 0.0085	10.2 ± 1.1	9.75 ± 1.19	97.2 ± 1.0

た。

「水なし試験」では、治験薬投与前の諸検査で治験責任医師等が的確と判断した被験者に対し、10時間以上の絶食下、試験製剤は1錠水なしで唾液とともに、標準製剤は1錠水150 mLとともに単回経口投与した。なお、治験薬投与前1時間から治験薬投与後4時間は、標準製剤服用時の水を除き、飲食を禁止した。「水あり試験」では治験薬のいずれか1錠を水150 mLとともに単回経口投与し、その他の諸条件は治験薬服用時の水を除き、「水なし試験」と同様の設定で実施した。

4. 被験者の管理

被験者は、第I期及び第II期の治験薬投与前日に実施医療機関に入院し、投与後48時間の諸検査終了まで、治験責任医師等の管理下におかれた。治験期間中は、他剤の使用、飲食物、嗜好品の摂取や姿勢及び運動等を制限した。第I期及び第II期の食事

は同一のメニューとした。

5. 観察検査項目・時期

「水なし試験」、「水あり試験」とともに、実施する観察・検査項目（表3）及び治験スケジュール（表4）は第I期及び第II期とも共通とした。治験責任医師又は治験分担医師は、第I期投与前から第II期終了時まで自覚症状、他覚所見を観察した。

6. 血漿中薬物濃度の測定

各試験、投与期ともに治験薬投与前、投与後0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 9, 12, 24, 48時間（合計15時点）に採血し、血漿中アジルサルタン濃度をLC-MS/MS法で測定した。

7. 統計解析

試験製剤と標準製剤の血漿中アジルサルタン濃度のAUC_t（最終測定時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積）及びC_{max}（最高血漿中濃度）を生物学的同等性の評価パラメータとし、対数変換値の平均値

表6 AUC_t (常用対数変換) の分散分析結果 (水なし試験)

変動要因		自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値
被験者間変動	群又は持込効果	1	0.004560	0.004560	0.2519	0.6197
	被験者/群	28	0.506831	0.018101	9.8327	0.0000
被験者内変動	薬 剤	1	0.022104	0.022014	11.9583	0.0018
	時 期	1	0.000410	0.000410	0.2227	0.6406
	残 差	28	0.051545	0.001841	—	—

表7 C_{max} (常用対数変換) の分散分析結果 (水なし試験)

変動要因		自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値
被験者間変動	群又は持込効果	1	0.000284	0.000284	0.0161	0.8998
	被験者/群	28	0.491598	0.017557	3.6141	0.0005
被験者内変動	薬 剤	1	0.033905	0.033905	6.9794	0.0133
	時 期	1	0.002980	0.002980	0.6135	0.4401
	残 差	28	0.136022	0.004858	—	—

表8 AUC_∞ (常用対数変換) の分散分析結果 (水なし試験)

変動要因		自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値
被験者間変動	群又は持込効果	1	0.005331	0.005331	0.2753	0.6039
	被験者/群	28	0.542196	0.019364	10.4049	0.0000
被験者内変動	薬 剤	1	0.022187	0.022187	11.9216	0.0018
	時 期	1	0.000507	0.000507	0.2727	0.6057
	残 差	28	0.052110	0.001861	—	—

表9 t_{max} (無変換) の分散分析結果 (水なし試験)

変動要因		自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値
被験者間変動	群又は持込効果	1	0.104167	0.104167	0.0634	0.8030
	被験者/群	28	45.983333	1.642262	1.4637	0.1596
被験者内変動	薬 剤	1	0.204167	0.204167	0.1820	0.6730
	時 期	1	4.004167	4.004167	3.5687	0.0693
	残 差	28	31.416667	1.122024	—	—

表10 MRT_t (常用対数変換) の分散分析結果 (水なし試験)

変動要因		自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値
被験者間変動	群又は持込効果	1	0.006896	0.006896	1.4000	0.2467
	被験者/群	28	0.137933	0.004926	5.7037	0.0000
被験者内変動	薬 剤	1	0.000007	0.000007	0.0084	0.9277
	時 期	1	0.003937	0.003937	4.5583	0.0416
	残 差	28	0.024183	0.000864	—	—

表 11 kel (常用対数変換) の分散分析結果 (水なし試験)

変動要因		自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値
被験者間変動	群又は持込効果	1	0.004511	0.004511	0.9886	0.3286
	被験者/群	28	0.127764	0.004563	11.5076	0.0000
被験者内変動	薬 剤	1	0.000041	0.000041	0.1027	0.7510
	時 期	1	0.000011	0.000011	0.0287	0.8667
	残 差	28	0.011102	0.000397	—	—

表 12 評価パラメータ (AUC_t, C_{max}) の薬剤間差及び 90%信頼区間 (水なし試験)

	薬剤間差	90%信頼区間
AUC _t	log(0.9156)	log(0.8767) ~ log(0.9562)
C _{max}	log(0.8963)	log(0.8353) ~ log(0.9618)

表 13 有害事象一覧 (水なし試験)

被験者 No.	有害事象名	治験薬	発現日	転帰	中止	程度	重篤度	関連性
ND14	総ビリルビン上昇	試験製剤	第 I 期 投与 3 日目	軽快 第 I 期 投与 5 日目	無	軽度	重篤でない	多分関連なし

の差の 90%信頼区間を算出した。また、参考パラメータとして AUC_∞, MRT_t, kel, t_{max} 及び t_{1/2} を求め、t_{max} は実測値を用いて無変換値の平均値と標準偏差を求めた。AUC_t, MRT_t 及び kel の対数変換値及び t_{max} の無変換値について分散分析を行い、平均値の差 (薬剤間差) 及び平均値の差の 90%信頼区間を算出した。

8. 生物学的同等性の評価

評価方法は生物学的同等性試験ガイドラインに準拠した。生物学的同等性の評価パラメータである、試験製剤と標準製剤の血漿中アジルサルタン濃度の AUC_t 及び C_{max} について、その対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間が log(0.80) ~ log(1.25) の範囲にあるとき両製剤は同等と判定することとした。AUC_t 及び C_{max} がこの判定基準を満たさなかった場合でも、総被験者数 20 例 (1 群 10 例) 以上で対数変換値の平均値の差が log(0.90) ~ log(1.11) の範囲にあり、かつ両製剤の溶出挙動が類似していると判断された場合には両製剤は生物学的に同等と判定することとした。

9. 安全性の評価

治験薬投与開始後、被験者に生じたすべての好ま

しくない又は意図しない疾病又は徴候 (臨床検査値の異常を含む) を有害事象とし、程度、重篤度及び治験薬との関連性を判定することとした。なお、有害事象のうち治験薬との関連性が否定できないものを副作用とした。

II. 結 果

1. 水なし試験

1) 対象被験者

被験者は 1 群 15 例の計 30 例で実施し、試験製剤及び標準製剤における生物学的同等性解析対象例数、安全性解析対象例数は、いずれもそれぞれ投与された 30 例であった。

2) 血漿中薬物濃度と薬物動態パラメータ

平均血漿中未変化体濃度推移を図 1、各被験者の血漿中濃度推移を付図 1 に示した。また、薬物動態パラメータの要約統計量を表 5 に示した。

試験製剤及び標準製剤投与後の AUC_t/AUC_∞ は、97.2 ± 1.0% 及び 97.2 ± 1.0% であり、ともに 80% 以上であった。

3) 生物学的同等性

評価パラメータである AUC_t, C_{max} 及び参考パラ

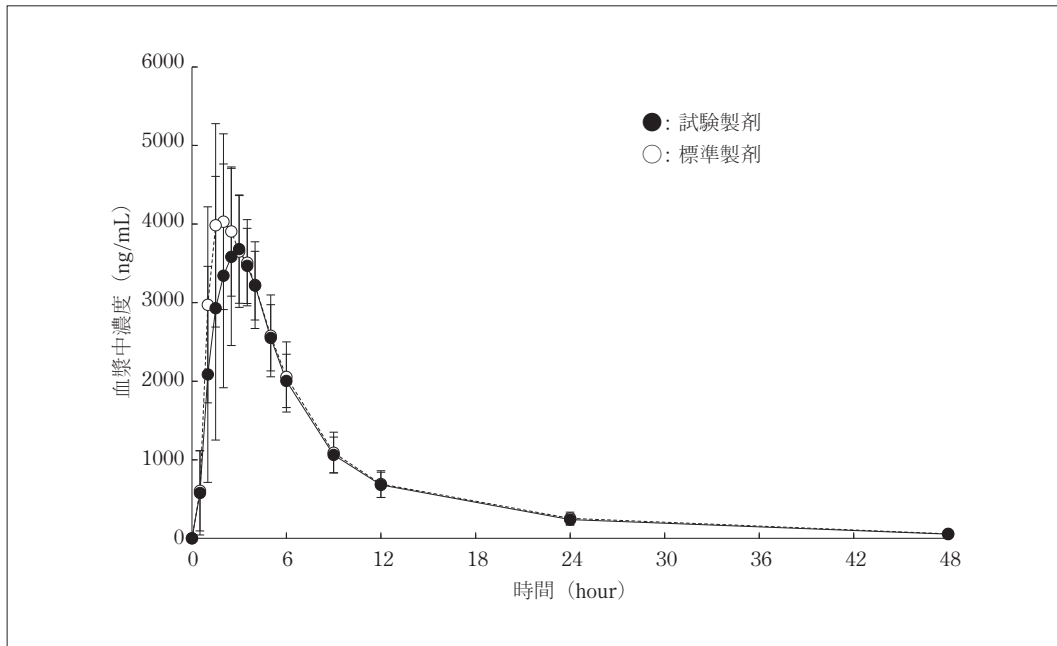


図2 平均血漿中アジルサルタン濃度推移 [水あり試験 (平均値 ± 標準偏差)]

表14 薬物動態パラメータの要約統計量 [水あり試験 (平均値 ± 標準偏差)]

	AUC _t (ng·hr/mL)	AUC _∞ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	kel (hr ⁻¹)	t _{1/2} (hr)	MRT _t (hr)	AUC _t /AUC _∞ (%)
試験製剤 (N = 27)	32038.18 ± 5389.49	32808.34 ± 5698.93	4156.32 ± 697.39	2.6 ± 0.9	0.0711 ± 0.0076	9.8 ± 1.0	9.10 ± 0.96	97.7 ± 0.8
標準製剤 (N = 27)	34108.81 ± 5342.47	34940.03 ± 5713.39	4532.40 ± 775.69	2.2 ± 1.0	0.0702 ± 0.0072	10.0 ± 1.0	8.87 ± 0.86	97.7 ± 0.8

メータである AUC_∞, MRT_t, kel 及び t_{max} の分散分析結果を表6～11に示した。また評価パラメータである AUC_t, C_{max} の薬剤間差及び90%信頼区間を表12に示した。

評価パラメータの分散分析では、「薬剤」の有意差 (有意水準 $\alpha = 0.05$) が AUC_t 及び C_{max} で認められたが、薬剤間差は、AUC_t では $\log(0.9156)$, C_{max} では $\log(0.8963)$ であり、90%信頼区間は、AUC_t では $\log(0.8767) \sim \log(0.9562)$, C_{max} では $\log(0.8353) \sim \log(0.9618)$ であり、いずれのパラメータも生物学的同等性の基準 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。

参考パラメータでは、「薬剤」の有意差 (有意水準 $\alpha = 0.05$) が AUC_∞ に認められたが、kel に有意差は認められず、その差は治療上問題ないものと考えた。

4) 安全性

重篤な有害事象は認められなかった。重篤でない有害事象として試験製剤に「総ビリルビン上昇」が1例に1件認められた (表13)。程度は軽度、追跡調査で軽快が確認され、治験薬との関連性は「多分関連なし」であり、臨床問題なかった。

その他、自覚症状、他覚所見、生理学的検査、心電図検査及び臨床検査値に問題となる事項は認められなかった。

2. 水あり試験

1) 対象被験者

被験者は1群15例の計30例で実施し、第I期治験薬投与後の中止・脱落例数が1例あり、第II期入所前の中止・脱落例数が2例あった。それにより試験製剤及び標準製剤における生物学的同等性解析対象例数はそれぞれ27例、安全性解析対象例数は投与されたそれぞれ28例及び29例であった。

表 15 AUC_G (常用対数変換) の分散分析結果 (水あり試験)

変動要因		自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値
被験者間変動	群又は持込効果	1	0.002597	0.002597	0.2832	0.5993
	被験者/群	25	0.229191	0.009168	5.2731	0.0000
被験者内変動	薬 剤	1	0.010988	0.010988	6.3201	0.0187
	時 期	1	0.000972	0.000972	0.5590	0.4616
	残 差	25	0.043464	0.001739	—	—

表 16 C_{max} (常用対数変換) の分散分析結果 (水あり試験)

変動要因		自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値
被験者間変動	群又は持込効果	1	0.000076	0.000076	0.0101	0.9208
	被験者/群	25	0.187027	0.007481	1.7907	0.0760
被験者内変動	薬 剤	1	0.018722	0.018722	4.4815	0.0444
	時 期	1	0.000064	0.000064	0.0153	0.9024
	残 差	25	0.104441	0.004178	—	—

表 17 AUC_∞ (常用対数変換) の分散分析結果 (水あり試験)

変動要因		自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値
被験者間変動	群又は持込効果	1	0.002514	0.002514	0.2551	0.6180
	被験者/群	25	0.246459	0.009858	5.6903	0.0000
被験者内変動	薬 剤	1	0.011045	0.011045	6.3753	0.0183
	時 期	1	0.000960	0.000960	0.5540	0.4636
	残 差	25	0.043312	0.001732	—	—

表 18 t_{max} (無変換) の分散分析結果 (水あり試験)

変動要因		自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値
被験者間変動	群又は持込効果	1	0.264652	0.264652	0.2721	0.6065
	被験者/群	25	24.318681	0.972747	1.1231	0.3870
被験者内変動	薬 剤	1	1.799858	1.799858	2.0780	0.1618
	時 期	1	0.244302	0.244302	0.2821	0.6000
	残 差	25	21.653846	0.866154	—	—

表 19 MRT_t (常用対数変換) の分散分析結果 (水あり試験)

変動要因		自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値
被験者間変動	群又は持込効果	1	0.000595	0.000595	0.1906	0.6661
	被験者/群	25	0.078087	0.003123	4.4764	0.0002
被験者内変動	薬 剤	1	0.001427	0.001427	2.0458	0.1650
	時 期	1	0.001419	0.001419	2.0334	0.1662
	残 差	25	0.017444	0.000698	—	—

表 20 kel (常用対数変換) の分散分析結果 (水あり試験)

変動要因		自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値
被験者間変動	群又は持込効果	1	0.000442	0.000442	0.1166	0.7356
	被験者/群	25	0.094820	0.003793	15.5862	0.0000
被験者内変動	薬 剤	1	0.000430	0.000430	1.7656	0.1959
	時 期	1	0.000387	0.000387	1.5919	0.2187
	残 差	25	0.006084	0.000243	—	—

表 21 評価パラメータ (AUC_t, C_{max}) の薬剤間差及び 90%信頼区間 (水あり試験)

	薬剤間差	90%信頼区間
AUC _t	log(0.9364)	log(0.8955) ~ log(0.9791)
C _{max}	log(0.9178)	log(0.8564) ~ log(0.9836)

表 22 有害事象一覧 (水あり試験)

被験者 No.	有害事象名	治験薬	発現日	転帰	中止	程度	重篤度	関連性
NG08	CK 上昇	標準製剤	第 I 期 投与 6 日目	消失 第 I 期 投与 13 日目	有	軽度	重篤でない	多分関連なし
NG10	COVID-19 感染	標準製剤	第 I 期 投与 2 日目	消失 第 I 期 投与 12 日目	有	軽度	重篤でない	関連なし
	尿ケトン体陽性	標準製剤	第 I 期 投与 2 日目	消失 第 I 期 投与 20 日目	無	軽度	重篤でない	多分関連なし
NH14	COVID-19 感染	試験製剤	第 I 期 投与 5 日目	消失 第 I 期 投与 15 日目	有	軽度	重篤でない	関連なし

2) 血漿中薬物濃度と薬物動態パラメータ

平均血漿中未変化体濃度推移を図 2, 各被験者の血漿中濃度推移を付図 2 に示した。また, 薬物動態パラメータの要約統計量を表 14 に示した。

試験製剤及び標準製剤投与後の AUC_t/AUC_∞は, 97.7 ± 0.8% 及び 97.7 ± 0.8% であり, とともに 80% 以上であった。

3) 生物学的同等性

評価パラメータである AUC_t, C_{max} 及び参考パラメータである AUC_∞, MRT_t, kel 及び t_{max} の分散分析結果を表 15 ~ 20 に示した。また, 評価パラメータである AUC_t, C_{max} の薬剤間差及び 90% 信頼区間を表 21 に示した。

評価パラメータの分散分析では, 「薬剤」の有意

差 (有意水準 $\alpha = 0.05$) が AUC_t 及び C_{max} で認められたが, 薬剤間差は, AUC_t では log(0.9364), C_{max} では log(0.9178) であり, 90% 信頼区間は, AUC_t では log(0.8955) ~ log(0.9791), C_{max} では log(0.8564) ~ log(0.9836) であり, いずれのパラメータも生物学的同等性の基準 log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内であった。

参考パラメータでは, 「薬剤」の有意差 (有意水準 $\alpha = 0.05$) が AUC_∞ に認められたが, kel に有意差は認められないことから AUC_t の有意差を反映したものであり, その差は治療上問題ないものと考えた。

4) 安全性

重篤な有害事象は認められなかった。重篤でない有害事象として 3 例に 4 件認められた (表 22)。治

験薬との関連性が「多分関連なし」であった有害事象として、「CK上昇」が1例に1件、「尿ケトン体陽性」が1例に1件認められたが、いずれも軽度であり、追跡調査により消失が確認された。なお、「CK上昇」については採血2日前に行った筋肉を使った動作による影響であること、「尿ケトン体陽性」については副作用報告にもないことから治験薬との関連性は「多分関連なし」であり臨床上問題なかった。また、治験薬との関連性が「関連なし」であった有害事象として、「COVID-19感染」が2例に2件認められたが、いずれも軽度であり、電話確認により消失が確認され、臨床上問題なかった。

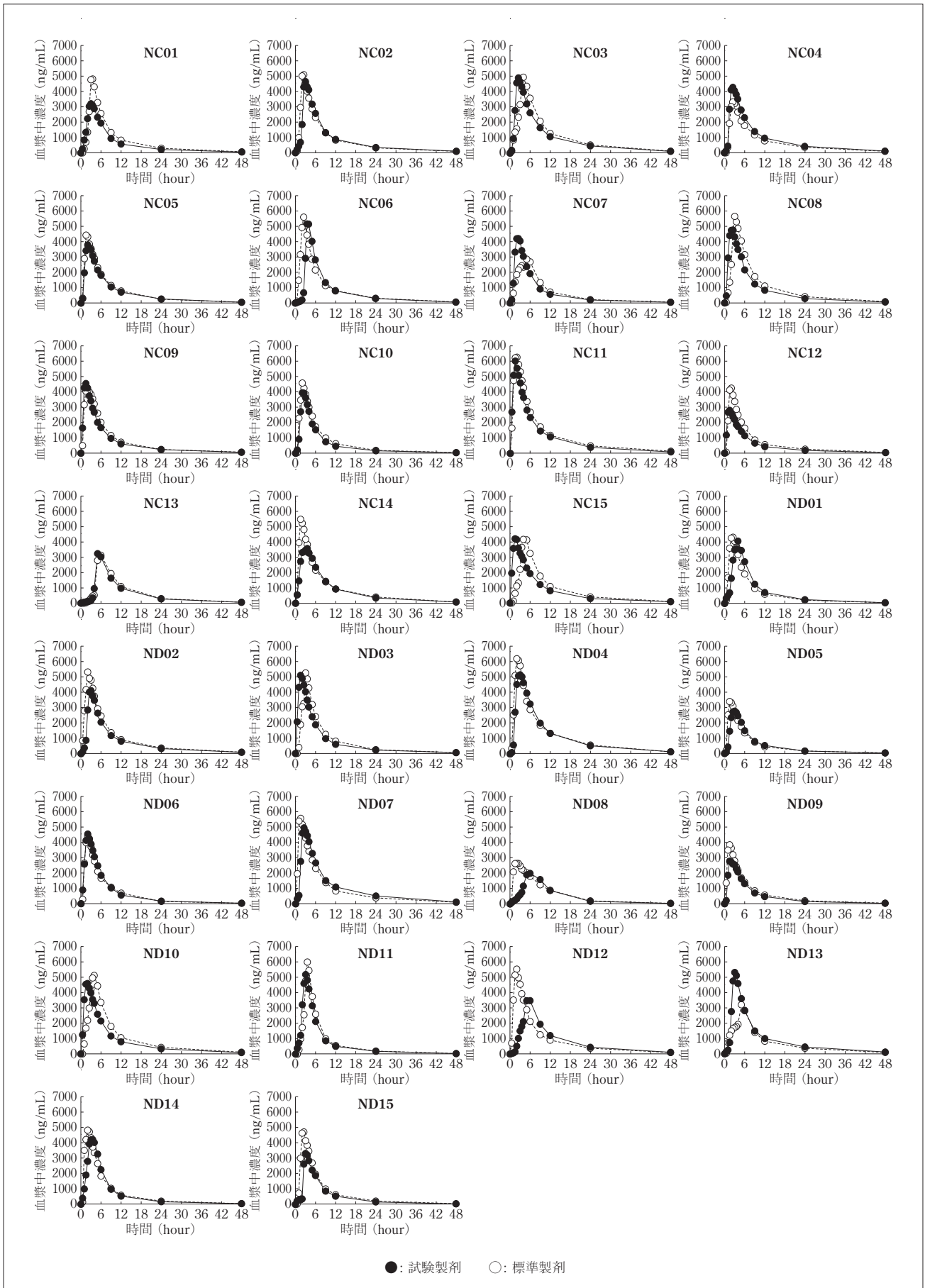
その他、自覚症状、他覚所見、生理学的検査、心電図検査及び臨床検査値に問題となる事項は認められなかった。

III. 考察とまとめ

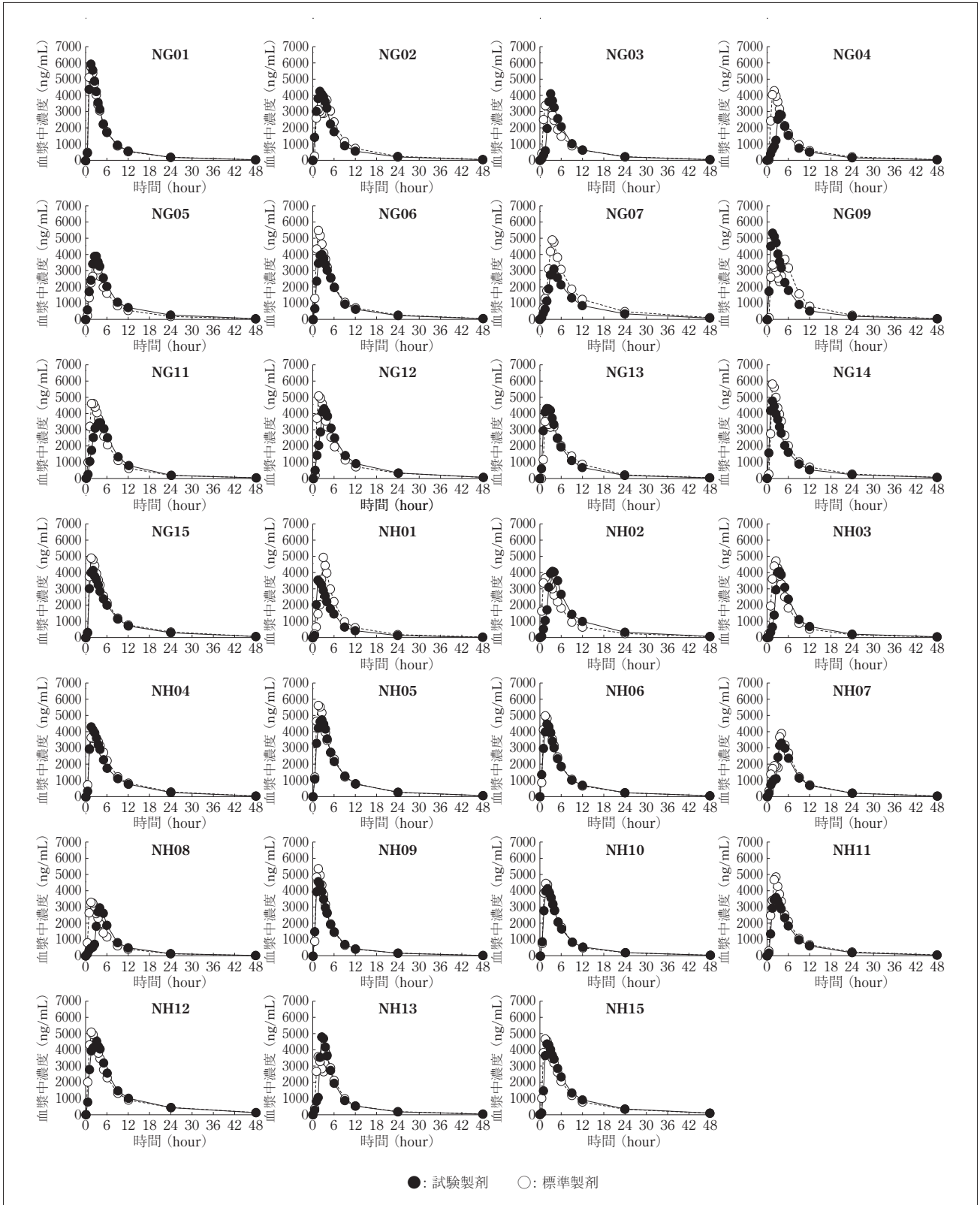
アジルサルタン OD錠 40 mg 「DSEP」 / 「日新」 / 「杏林」 / 「フェルゼン」 / 「ケミファ」 / 「明治」と、その先発医薬品であるアジルバ[®]錠 40 mg の生

物学的同等性を評価するため、生物学的同等性試験ガイドラインに従い日本人健康成人男性を対象に2剤2期のクロスオーバー法による単回経口投与を行った。アジルサルタン OD錠 40 mg 「DSEP」 / 「日新」 / 「杏林」 / 「フェルゼン」 / 「ケミファ」 / 「明治」は口腔内崩壊錠であることから、「水なし試験」及び「水あり試験」を実施した。その結果、いずれの試験においても生物学的パラメータ (AUC, C_{max}) の対数変換値の平均値の差の90%信頼区間は、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲であり、両製剤の生物学的同等性が確認された。また、本治験で認められた有害事象は全て軽度で重篤性はなく、消失もしくは軽快まで確認されたことより、被験者の安全性に問題はなかった。

したがって、アジルサルタン OD錠 40 mg 「DSEP」 / 「日新」 / 「杏林」 / 「フェルゼン」 / 「ケミファ」 / 「明治」はアジルバ[®]錠 40 mg と生物学的に同等であり、治療学的な同等性を保証できるものであると考えられた。



付図1 各被験者の血漿中濃度推移 (水なし試験)



付図2 各被験者の血漿中濃度推移 (水あり試験)