

原 著

## アジルサルタンOD錠40mg「サワイ」の 健康成人における生物学的同等性試験

矢 澤 利 枝<sup>1,\*</sup>  
平 栗 貢 一<sup>2</sup>  
佐々木 啓 徳<sup>2</sup>  
大 西 明 弘<sup>3,\*\*</sup>

### 要 旨

ジェネリック医薬品のアジルサルタンOD錠40mg「サワイ」と先発医薬品であるアジルバ<sup>®</sup>錠40mgとの生物学的同等性を検証するため、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試験を行った。アジルサルタンOD錠40mg「サワイ」は口腔内崩壊錠であるため、「水で服用する試験」と「水なしで服用する試験」を実施した。

治験薬投与後48時間までの血漿中アジルサルタン濃度を測定し、有効成分の血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）と最高血漿中濃度（Cmax）を指標として、両製剤のバイオアベイラビリティを比較した。その結果、いずれの試験においても、両製剤のAUC<sub>0-48</sub>とCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。

本治験において認められた有害事象は、すべて軽度で回復が確認されており、被験者の安全性に問題はなかった。

以上の結果より、アジルサルタンOD錠40mg「サワイ」は、アジルバ錠40mgと治療学的に同等であると考えた。

アジルサルタンOD錠40mg「サワイ」の服用感に関する調査および口腔内崩壊時間の測定を実施したところ、いずれの項目にも特記すべき問題はなかった。

1：医療法人相生会 墨田病院

2：沢井製薬株式会社 開発部

3：東京慈恵会医科大学 臨床検査医学

\*：治験責任医師      \*\*：医学専門家

責任著者連絡先：沢井製薬株式会社 開発部 佐々木啓徳

〒532-0003 大阪府大阪市淀川区宮原5-2-30

## Bioequivalence Study of Azilsartan OD Tablets 40mg “Sawai” in Healthy Volunteers

Rie Yazawa<sup>1</sup>, Kouichi Hiraguri<sup>2</sup>, Yoshinori Sasaki<sup>2</sup> and Akihiro Ohnishi<sup>3</sup>

1: *Sumida Hospital*

2: *Development department, Sawai Pharmaceutical Co., Ltd.*

3: *Departments of Laboratory Medicine, The Jikei University School of Medicine*

Corresponding author : Yoshinori Sasaki

Development department, Sawai Pharmaceutical Co., Ltd.

2-30, Miyahara 5-chome, Yodogawa-ku, Osaka 532-0003

### はじめに

アジルサルタンはアンジオテンシンⅡタイプ1 (AT<sub>1</sub>) 受容体に結合してアンジオテンシンⅡと拮抗し、主にその強力な血管収縮作用を抑制することによって生ずる末梢血管抵抗の低下により降圧作用を示す<sup>1)</sup>。

わが国では、アジルサルタン製剤としてアジルバ<sup>®</sup>錠 (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40mg「サワイ」は、先発医薬品であるアジルバ錠40mgと同一の有効成分を同量含有する剤形の異なるジェネリック医薬品として沢井製薬株式会社で開発された持続性AT<sub>1</sub>レセプターブロッカーである。

アジルサルタンOD錠40mg「サワイ」とアジルバ錠40mgとの治療学的同等性を検証するため、「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<sup>2)</sup>に従って、生物学的同等性試験を実施した。なお、アジルサルタンOD錠40mg「サワイ」は口腔内崩壊錠のため、「医薬品承認申請ガイドブック<sup>3)</sup>に従い、「水で服用する試験」と「水なしで服用する試験」を行った。さらに「水なしで服用する試験」においてアジルサルタンOD錠40mg「サワイ」について服用感に関する調査および口腔内崩壊時間の測定も行った。

### I 対象と方法

本治験は「医薬品の臨床試験の実施の基準」(GCP)に則り、博多クリニック 臨床試験審査委員会で承認を得た治験実施計画書を遵守して、2020年6月から同年7月に医療法人相生会 墨田病院にて実施された。

#### 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45歳未満の日本人健康成人男性を対象とした。

治験薬投与前4週間以内に事前検診を行い、薬物に対するアレルギーや、薬物動態および安全性に影響を及ぼすと思われる疾患・手術歴のない志願者の中から、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、これらの被験者には、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、文書による同意を得た。

#### 3. 治験デザインおよび投与方法

治験デザインは2剤2期のクロスオーバー法とし、被験者20例を1群10例の2群に無作為に割り付けた。休薬期間は14日間とした(表2)。

治験薬投与前の諸検査で健康状態に問題がないと判断された被験者に対し、「水で服用

表1 治験薬

名称	製造販売元	剤形	成分・組成
アジルサルタンOD錠 40mg「サワイ」	沢井製薬株式会社	素錠 (口腔内崩壊錠)	1錠中, アジルサルタン40mgを含有
アジルバ錠40mg	武田薬品工業株式会社	フィルム コーティング錠	

表2 治験デザイン

試験	被験者数	第I期	休業期間	第II期
水で 服用する試験	10	アジルバ錠40mg	14日間	アジルサルタンOD錠 40mg「サワイ」
	10	アジルサルタンOD錠 40mg「サワイ」		アジルバ錠40mg
水なしで 服用する試験	10	アジルバ錠40mg		アジルサルタンOD錠 40mg「サワイ」
	10	アジルサルタンOD錠 40mg「サワイ」		アジルバ錠40mg

する試験」では10時間以上の絶食下、治験薬1錠を水150mLとともに服用させた。「水なしで服用する試験」では10時間以上の絶食下、アジルサルタンOD錠40mg「サワイ」1錠を舌の上ののせ、唾液を浸潤させて舌で軽くつぶし崩壊後、唾液とともに服用させた。服用後1分以内に、唾液を3回以上飲み込ませた。アジルバ錠40mgは1錠を水150mLとともに服用させた。

治験薬投与前1時間と投与後2時間は絶飲とし、投与後4時間は絶食とした。

#### 4. 被験者の管理

治験期間中は、治験薬以外の薬剤の使用を禁止し、飲食物、喫煙、姿勢および行動・運動等を管理した。入院期間中の食事は、各期同一の献立とした。

#### 5. 観察検査項目・時期

治験スケジュール表(表3)に従い、各観察検査(表4)を実施した。観察検査項目および検査時期は、各期同一とした。治験期間

中に発現した自覚症状・他覚所見については、随時、治験責任医師または治験分担医師が確認することとした。

#### 6. 血漿中薬物濃度の測定

治験薬投与前、投与後0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48時間(合計13時点)の血漿中アジルサルタン濃度をLC/MS法で測定した。

#### 7. 統計解析

最終採血時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC<sub>t</sub>)と最高血漿中濃度(C<sub>max</sub>)を生物学的同等性評価のパラメータとし、対数値の平均値の差の90%信頼区間を算出した。また、参考パラメータとしてAUC<sub>∞</sub>、MRT、kelおよびt<sub>max</sub>について分散分析を行い、両製剤の分散比を有意水準5%で検定した。統計解析にはBESTS〔株式会社CACクロア(現・イーピーエス株式会社)〕を用いた。

#### 8. 生物学的同等性の評価

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラ

表3 治験スケジュール表（水で服用する試験・水なしで服用する試験共通）

試験日	時刻	経過時間 (hr)	治験薬投与	薬物動態用採血	自覚症状・他覚所見	医師の診察	身体所見	体温	血圧・脈拍数	12誘導心電図	臨床検査	食事
同意取得												
事前検診	-	-				○	○	○	○	○	○	
入院日 (入院1日目)	-	入院										
	19:00	-						○			○	○
投与日 (入院2日目)	7:00	-		○		○		○	○	○		
	9:00	0	○									
	9:30	0.5		○								
	10:00	1		○								
	10:30	1.5		○								
	11:00	2		○								
	11:30	2.5		○								
	12:00	3		○		○		○	○			
	13:00	4		○								○
	15:00	6		○								
	17:00	8		○								
	19:00	10										○
21:00	12			○								
入院3日目	9:00	24		○		○		○	○			○
	13:00	-										○
	19:00	-										○
退院日 (入院4日目)	9:00	48		○		○		○	○	○	○	
	-	退院										

すべてのポイントにおいて薬物動態用採血を優先した原則として、治験薬投与および採血は、被験者番号順に一定間隔で実施した事前検診後のスケジュールは、各期共通とした

イン<sup>4)</sup>の判定基準（表5）に従い、両製剤のAUCおよびCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間がそれぞれlog(0.80)~log(1.25)の範囲内にあるとき、両製剤は生物学的に同等と判定することとした。

上記を満たさない場合でも、総被験者数が20名（1群10名）以上で、両製剤の溶出挙動が類似であり、かつ上記の基準を満たさないパラメータの対数値の平均値の差がlog(0.90)~log(1.11)の範囲にあれば、両製剤は生物学

表4 観察検査項目

診察	医師の診察
身体所見*	身長, 体重, BMI
生理学的検査	血圧, 脈拍数, 体温, 12誘導心電図
血液学的検査	白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 血小板数, 白血球分類 (好中球, リンパ球, 単球, 好酸球, 好塩基球)
血液生化学的検査	総蛋白, アルブミン, AST, ALT, LD, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, ALP, γ-GT, CK, 尿素窒素, クレアチニン, 尿酸, ナトリウム, クロール, カリウム, 総コレステロール, 中性脂肪, 血糖, CRP
尿検査 (中間尿とした)	比重, pH, 糖, 蛋白, 潜血, ケトン体, ビリルビン, ウロビリノーゲン
免疫学的検査*	RPR法, 梅毒TP抗体, HBs抗原, HCV抗体, HIV抗原・抗体
尿中薬物検査*	フェンシクリジン類, ベンゾジアゼピン類, コカイン系麻薬, 覚せい剤, 大麻, モルヒネ系麻薬, バルビツール酸類, 三環系抗うつ剤

\* : 事前検診のみで実施した

表5 生物学的同等性の判定基準

試験製剤と標準製剤のAUC<sub>t</sub>およびC<sub>max</sub>の対数値の平均値の差の90%信頼区間がlog(0.80)~log(1.25)の範囲にあるとき, 両製剤は生物学的に同等と判定した。

上記を満たさない場合でも, 総被験者数が20名 (1群10名) 以上で, 両製剤の溶出挙動が類似であり, かつ上記の基準を満たさないパラメータの対数値の平均値の差がlog(0.90)~log(1.11)の範囲にあれば, 両製剤は生物学的に同等と判定した。

的に同等と判定することとした。

## 9. 安全性の評価

治験薬投与後に自覚症状・他覚所見が認められた場合や, 生理学的検査, 臨床検査において異常が認められた場合は有害事象とし, 程度および治験薬との関連性 (明らかに関連あり, おそらく関連あり, 関連あるかもしれない, 関連なし) を判定することとした。なお, 有害事象のうち, 治験薬との関連が否定されないものを副作用とした。

例を安全性の評価対象とした。被験者の年齢は20~43歳 (平均30.9歳), 身長は164.6~179.2cm (平均172.7cm), 体重は54.3~76.6kg (平均63.2kg), BMIは18.5~24.7 (平均21.1)であった。

### 2) 血漿中薬物濃度

平均血漿中アジルサルタンの濃度推移を図1, 各被験者の血漿中濃度推移を図2に示した。薬物動態パラメータの平均値および参考パラメータの分散分析結果を表6に示した。

血漿中アジルサルタン濃度は製剤間で類似した推移を示し, AUC<sub>∞</sub>, MRT, kelおよびt<sub>max</sub>において有意差は認められなかった。

### 3) 生物学的同等性

血漿中アジルサルタン濃度より求めたAUC<sub>t</sub>およびC<sub>max</sub>の対数値の平均値の差の90%信頼区間は, log(0.96)~log(1.05) およびlog(0.88)~

## II 結果

### 1. 水で服用する試験

#### 1) 対象被験者

治験を終了した19例を薬物動態の評価対象とし, 自己都合により脱落した1例を含む20

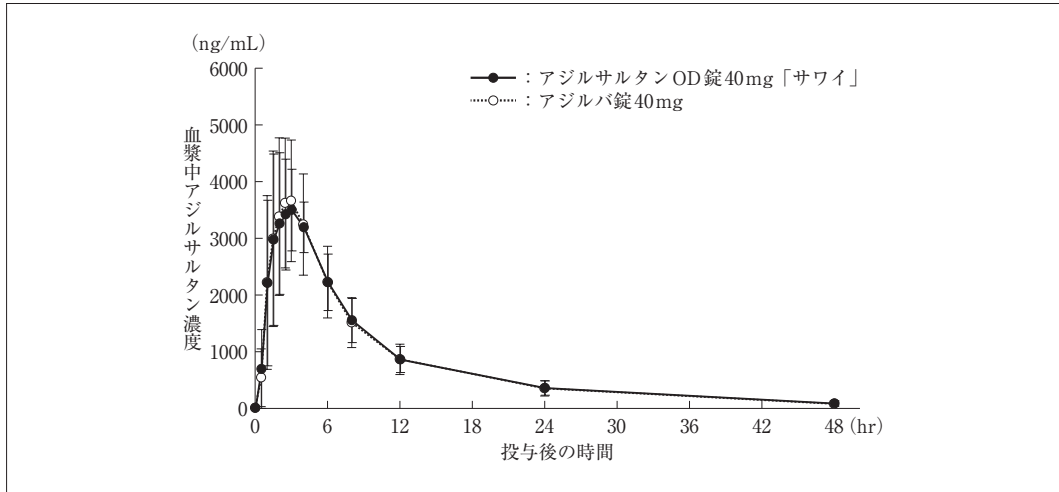


図1 水で服用する試験の血漿中アジルサルタン濃度 (19例, 平均値±S.D.)

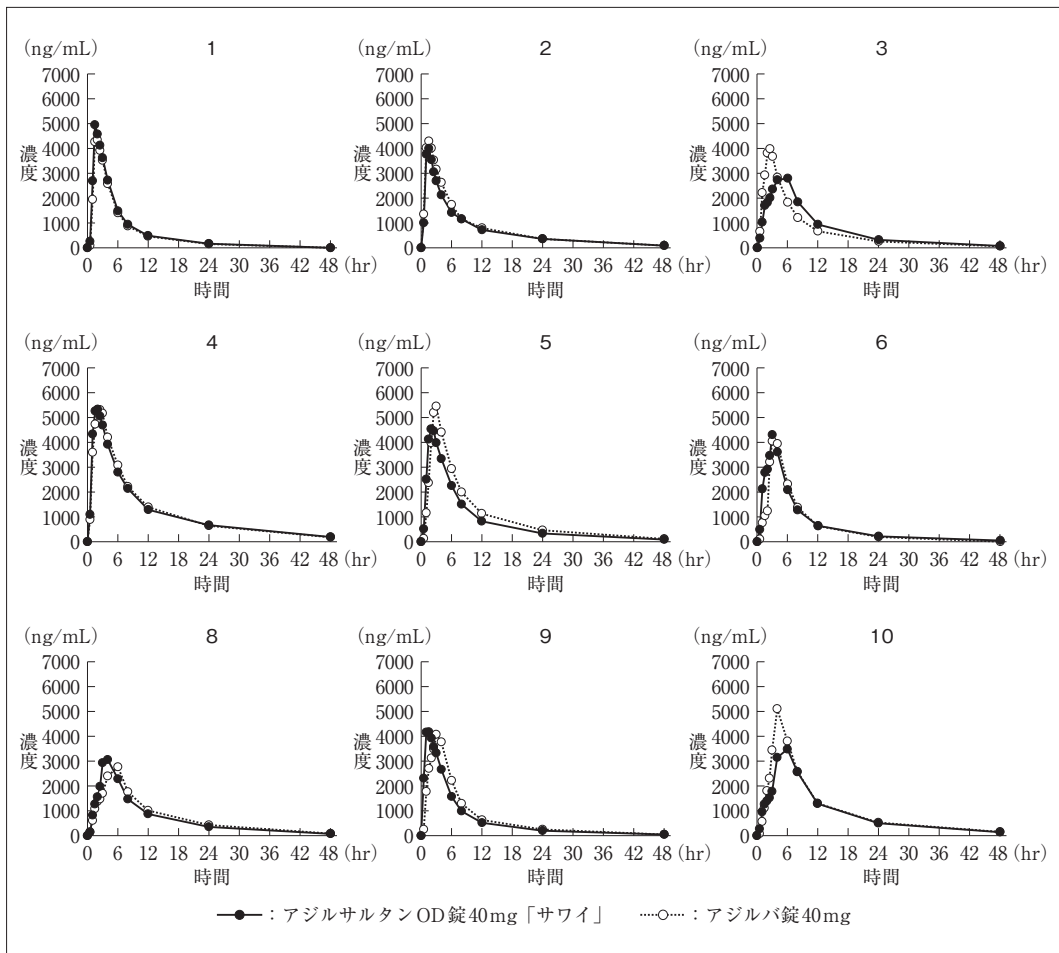


図2 水で服用する試験の各被験者の血漿中アジルサルタン濃度(1)

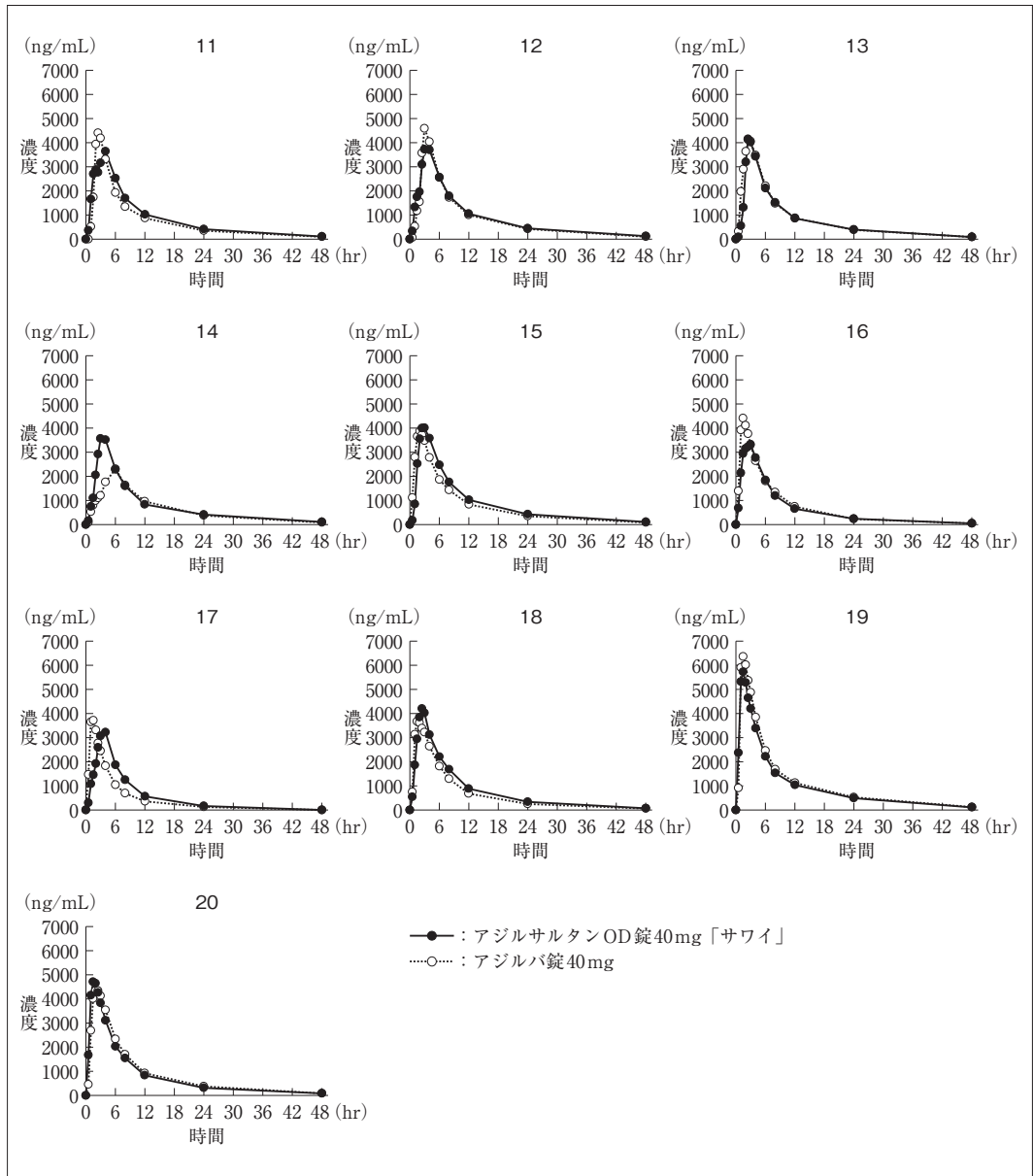


図2 水で服用する試験の各被験者の血漿中アジルサルタン濃度(2)

log(1.03) であり、いずれも log(0.80)~log(1.25) の範囲内であった。したがって、アジルサルタンOD錠40mg「サワイ」とアジルバ錠40mgは、水で服用する試験において生物学的に同等であると判定された(表7)。

#### 4) 安全性

本治験において、被験者3例に3件の有害事象が認められたが、すべて軽度で、回復が確認されており、被験者の安全性に問題はなかった(表8)。



表6 水で服用する試験の薬物動態パラメータ (19例, 平均値±S.D.)

	AUC <sub>t</sub> (ng·hr/mL)	AUC <sub>∞</sub> (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	kel (hr <sup>-1</sup> )	T <sub>1/2</sub> (hr)	MRT (hr)	AUC <sub>t</sub> /AUC <sub>∞</sub> (%)
アジルサルタンOD錠 40mg「サワイ」	37050.4 ±7352.2	38326.3 ±8211.5	4044.3 ±768.2	2.92 ±1.39	0.069 ±0.016	10.40 ±1.74	10.21 ±1.44	97.0 ±2.1
アジルバ錠40mg	37111.5 ±9222.3	38263.9 ±10045.2	4271.1 ±907.6	2.68 ±1.36	0.072 ±0.018	10.05 ±1.79	10.03 ±1.60	97.4 ±2.1
分散分析結果*	—	p=0.6921	—	p=0.5464	p=0.2247	—	p=0.3125	—

\* : p<0.05で有意差あり

表7 水で服用する試験の生物学的同等性解析結果

	AUC <sub>t</sub>	Cmax
対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.96)～log(1.05)	log(0.88)～log(1.03)
対数値の平均値の差	log(1.01)	log(0.95)

\* : log(0.80)～log(1.25) の範囲にあるとき、生物学的に同等と判断する

表8 水で服用する試験の有害事象一覧

被験者番号	有害事象	程度	投与薬剤	転帰	治験薬との関連性
1	血中ビリルビン増加	軽度	アジルバ錠40mg	回復	関連あるかもしれない
4	血圧低下	軽度	アジルバ錠40mg	回復	明らかに関連あり
6	関節腫脹	軽度	アジルバ錠40mg	回復	関連なし

## 2. 水なしで服用する試験

### 1) 対象被験者

治験を終了した20例を薬物動態および安全性の評価対象とした。被験者の年齢は20～44歳(平均29.6歳)、身長は157.6～182.3cm(平均171.7cm)、体重は53.3～77.1kg(平均62.6kg)、BMIは18.7～24.5(平均21.2)であった。

### 2) 血漿中薬物濃度

平均血漿中アジルサルタンの濃度推移を図3、各被験者の血漿中濃度推移を図4に示した。薬物動態パラメータの平均値および参考パラメータの分散分析結果を表9に示した。

血漿中アジルサルタン濃度は製剤間で類似

した推移を示し、AUC<sub>∞</sub>、MRT、kelおよびtmaxにおいて有意差は認められなかった。

### 3) 生物学的同等性

血漿中アジルサルタン濃度より求めたAUC<sub>t</sub>およびCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間は、log(0.93)～log(1.03)およびlog(0.90)～log(1.03)であり、いずれもlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であった。したがって、アジルサルタンOD錠40mg「サワイ」とアジルバ錠40mgは、水なしで服用する試験において生物学的に同等であると判定された(表10)。

### 4) 安全性

本治験において、有害事象は認められなかった。



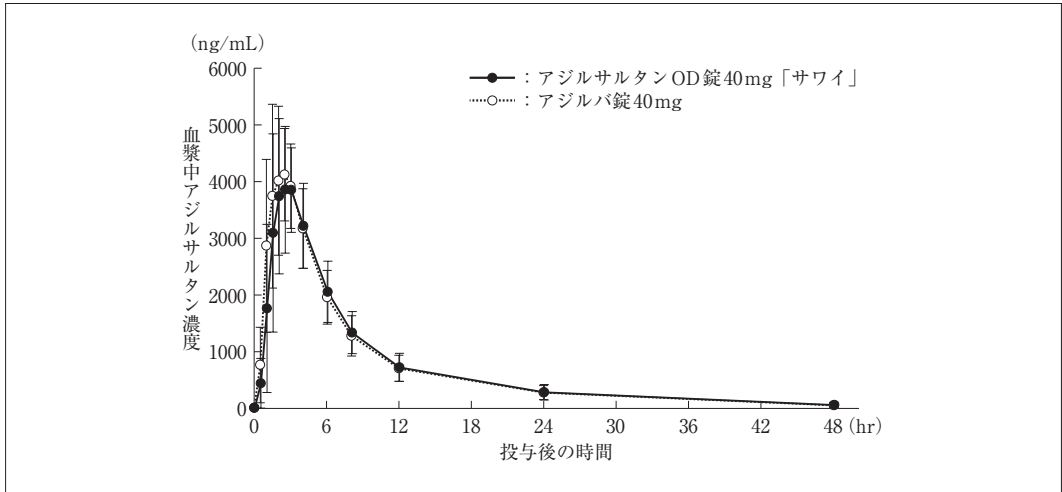


図3 水なしで服用する試験の血漿中アジルサルタン濃度 (20例, 平均値±S.D.)

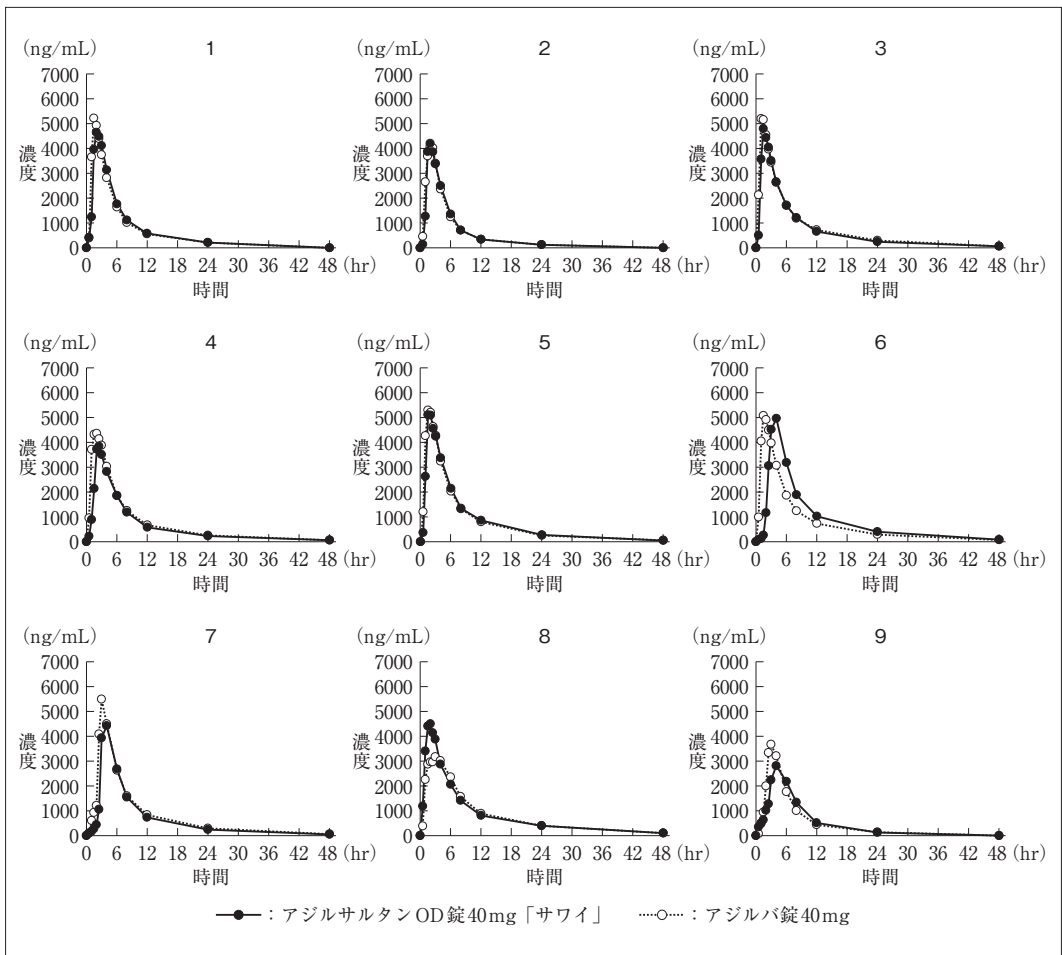


図4 水なしで服用する試験の各被験者の血漿中アジルサルタン濃度(1)

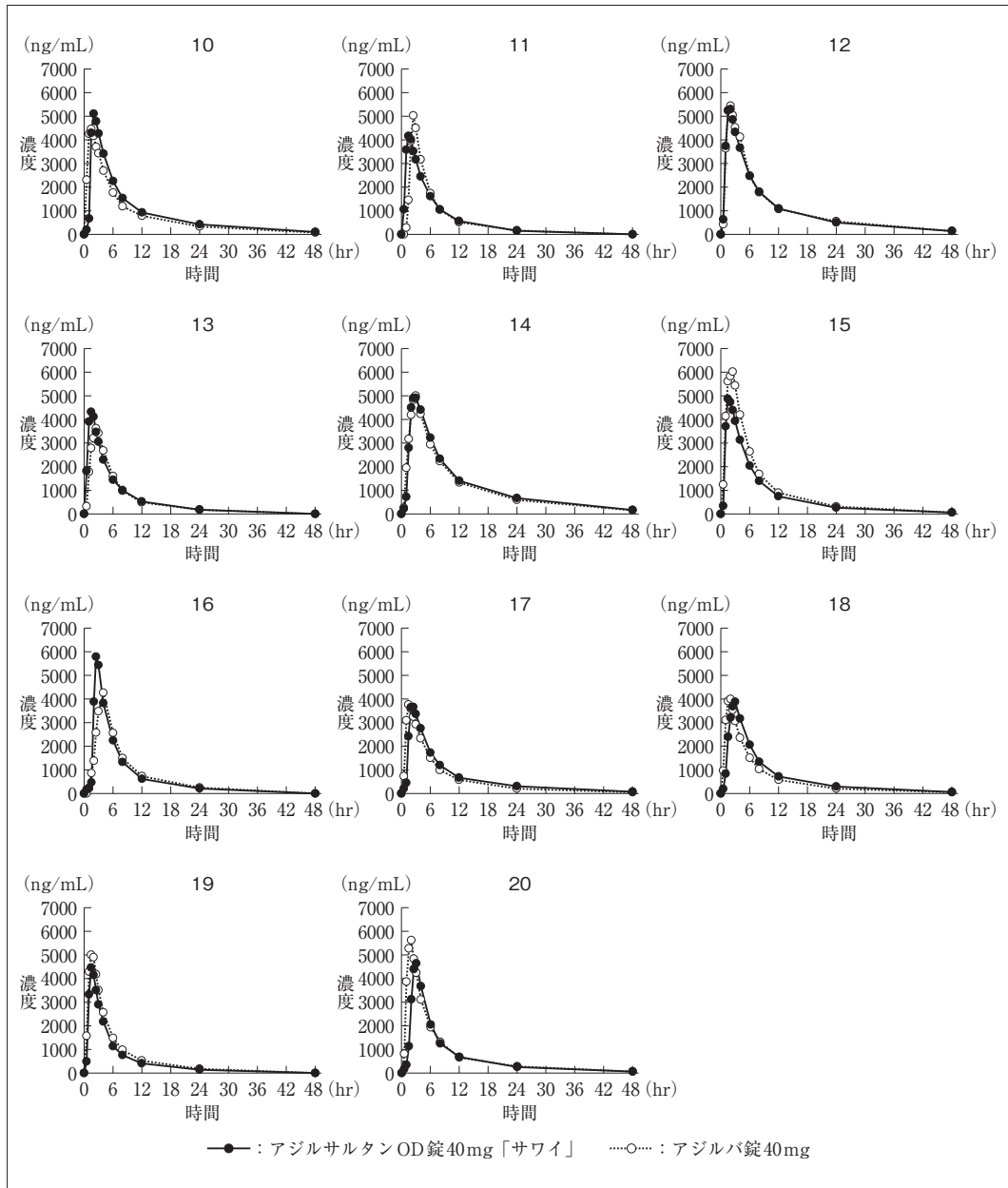


図4 水なしで服用する試験の各被験者の血漿中アジルサルタン濃度(2)

### 3. 服用感調査および口腔内崩壊時間測定

#### 1) 対象および方法

水なしで服用する試験の被験者を対象に口腔内崩壊錠の服用感に関するアンケート調査を実施した。

表11に示す調査項目について、Visual Analogue Scale (VAS) を用いた。一定の長さの直線を用い、例えば「飲みやすさ」の場合、線の左端を「飲みにくい (0)」, 右端を「飲みやすい (100)」として、服用時に感じた

表9 水なしで服用する試験の薬物動態パラメータ (20例, 平均値±S.D.)

	AUC <sub>t</sub> (ng·hr/mL)	AUC <sub>∞</sub> (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	kel (hr <sup>-1</sup> )	T <sub>1/2</sub> (hr)	MRT (hr)	AUC <sub>t</sub> /AUC <sub>∞</sub> (%)
アジルサルタンOD錠 40mg「サワイ」	33701.6 ±8364.5	34352.6 ±9241.1	4516.2 ±660.3	2.38 ±0.87	0.083 ±0.027	9.06 ±2.37	9.09 ±1.48	98.6 ±2.6
アジルバ錠40mg	34381.4 ±8141.0	34996.4 ±8929.2	4687.5 ±785.2	2.18 ±0.75	0.080 ±0.020	9.15 ±2.08	8.79 ±1.31	98.7 ±2.4
分散分析結果*	—	p=0.4466	—	p=0.3441	p=0.3068	—	p=0.0982	—

\* : p<0.05で有意差あり

表10 水なしで服用する試験の生物学的同等性解析結果

	AUC <sub>t</sub>	Cmax
対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.93)~log(1.03)	log(0.90)~log(1.03)
対数値の平均値の差	log(0.98)	log(0.97)

\* : log(0.80)~log(1.25)の範囲にあるとき, 生物学的に同等と判断する

表11 服用感調査項目

調査項目	VAS (0~100)
①飲みやすさ	飲みにくい~飲みやすい
②崩壊時の苦味	苦い~苦くない
③お薬の甘み	気になる~気にならない
④お薬の味	悪い~良い
⑤服用後の後味	気になる~気にならない
⑥崩壊性	なかなか崩れない~すぐ崩れる
⑦ざらつき感	気になる~気にならない

表12 服用感調査結果 (VAS, n=20, 平均値±S.D.)

調査項目	アジルサルタンOD錠 40mg「サワイ」
①飲みやすさ	84.5±14.2
②崩壊時の苦味	77.9±22.5
③お薬の甘み	78.0±18.6
④お薬の味	75.8±17.5
⑤服用後の後味	67.2±30.5
⑥崩壊性	68.8±19.5
⑦ざらつき感	87.8±7.1

印象がどのあたりに位置するかを, 直線に交差する線として被験者が記入した。この交点と直線の左端との距離をVASスコアとして測定し, その平均値および標準偏差を求めた。

口腔内崩壊時間について, 治験薬を口に入れてから錠剤が完全に崩れたと被験者が判断した時点までの時間を測定した。

## 2) 結果

服用感調査のVASスコアの結果を表12およ

び図5に示した。いずれの調査項目も, スコアの平均値が65以上であった。

口腔内崩壊時間測定の結果を表13および図6に示した。口腔内崩壊時間の平均値は26.6秒であった。

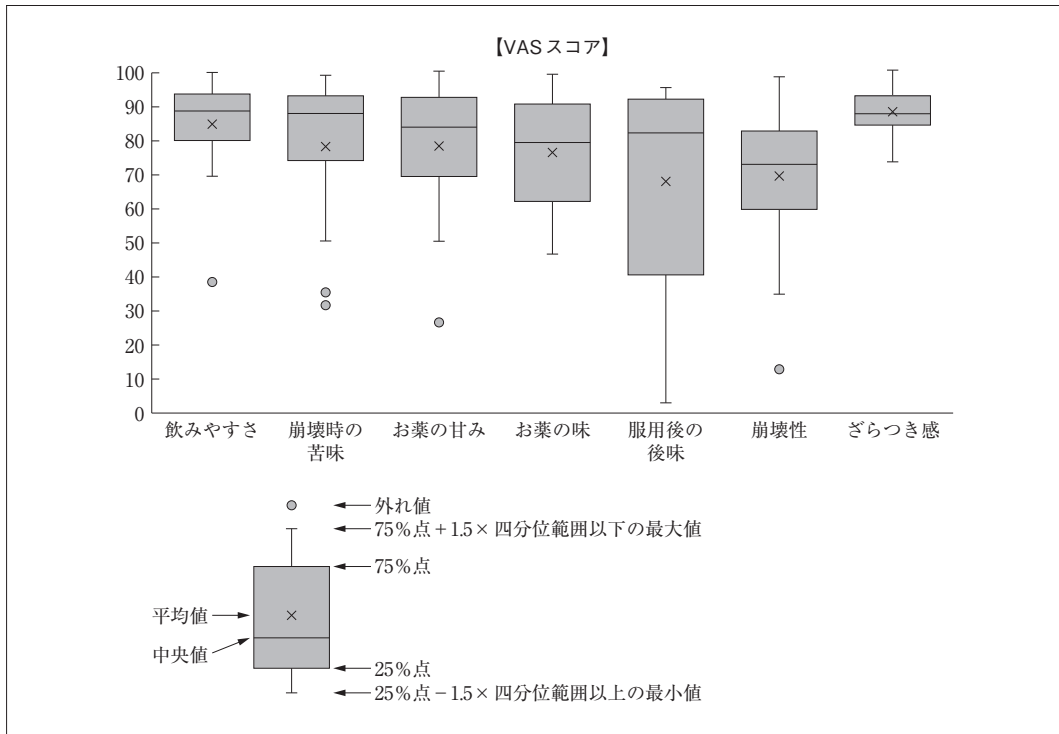


図5 服用感調査結果 (VAS, n=20, 箱ひげ図)

表13 口腔内崩壊時間測定結果  
(n=20, 平均値±S.D.)

	アジルサルタンOD錠 40mg「サワイ」
口腔内崩壊時間 (秒)	26.6 ± 5.9

### Ⅲ 考察

ジェネリック医薬品のアジルサルタンOD錠40mg「サワイ」について、先発医薬品であるアジルバ錠40mgとの生物学的同等性を検証するため、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試験を行った。アジルサルタンOD錠40mg「サワイ」は口腔内崩壊錠であることから「水で服用する試験」と「水なしで服用する試験」を行い、血漿中アジルサルタン濃度から求めたパラメータを用いて生物学的同等性を評価した。

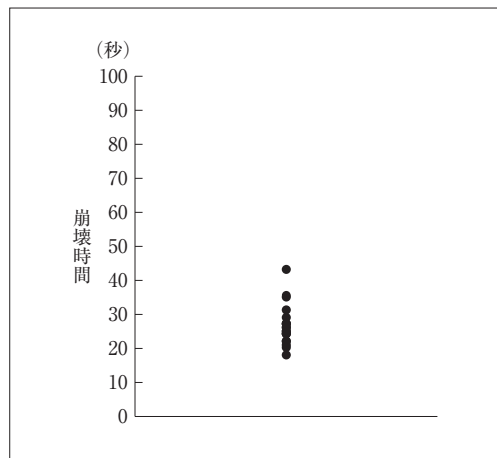


図6 アジルサルタンOD錠40mg「サワイ」の口腔内崩壊時間測定結果 (n=20)

その結果、いずれの試験においても、両製剤の $AUC_t$ および $C_{max}$ の対数値の平均値の差の90%信頼区間は $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。参考パラメータの分散分析

において、いずれのパラメータでも製剤間に有意差は認められなかった。

したがって、アジルサルタンOD錠40mg「サワイ」とアジルバ錠40mgは、生物学的に同等であると判定された。また、本治験で認められた有害事象はすべて軽度で回復が確認されており、被験者の安全性に問題はなかった。

以上の試験結果より、アジルサルタンOD錠40mg「サワイ」とアジルバ錠40mgの生物学的同等性が確認されたことから、両製剤の治療学的同等性は保証されるものと考えた。

また、アジルサルタンOD錠40mg「サワイ」の服用感に関する調査および口腔内崩壊時間の測定を実施したところ、いずれの項目にも特記すべき問題はなかった。

なお、アジルバ錠10mg/20mg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10mg/20mg「サワイ」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ついて」<sup>5)</sup>で規定される溶出試験により、アジルサルタンOD錠40mg「サワイ」との生物学的同等性が確認された。

#### 利益相反

アジルサルタンOD錠40mg「サワイ」の生物学的同等性試験は、沢井製薬株式会社からの委託によ

り契約を締結して、医療法人相生会 墨田病院で実施した。

#### 参 考 文 献

- 1) 作用機序（アジルバ錠：2012年1月18日承認、申請資料概要2.6.1）
- 2) 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（平成13年5月31日医薬審発第783号および令和2年3月19日薬生薬審発0319第1号にて一部改正）
- 3) 公益財団法人日本薬剤師研修センター編. 医薬品承認申請ガイドブック. 東京, 薬事日報社：2000.
- 4) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン〔平成9年12月22日医薬審第487号（平成13年5月31日医薬審第786号, 平成18年11月24日薬食審査発第1124004号, 平成24年2月29日薬食審査発0229第10号および令和2年3月19日薬生薬審発0319第1号にて一部改正）〕
- 5) 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ついて〔平成12年2月14日医薬審第64号（平成13年5月31日医薬審第786号, 平成18年11月24日薬食審査発第1124004号, 平成24年2月29日薬食審査発0229第10号および令和2年3月19日薬生薬審発0319第1号にて一部改正）〕

（受理日：2023年2月13日）