

原 著

## アジルサルタン錠20mg/40mg「サワイ」/「ニプロ」の健康成人における生物学的同等性試験

田 中 孝 典<sup>1,\*</sup>  
佐々木 啓 徳<sup>2</sup>  
中 川 秀 稔<sup>3</sup>

---

### 要 旨

ジェネリック医薬品のアジルサルタン錠20mg/40mg「サワイ」/「ニプロ」と先発医薬品であるアジルバ<sup>®</sup>錠20mg/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。

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<sub>t</sub>) と最高血漿中濃度 (C<sub>max</sub>) 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>t</sub> とC<sub>max</sub>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)～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、アジルサルタン錠20mg/40mg「サワイ」/「ニプロ」は、アジルバ錠20mg/40mgと治療学的に同等であると考えた。

---

1：医療法人相生会 にしくもと病院

2：沢井製薬株式会社 開発部

3：ニプロ株式会社 医薬事業部 医薬品研究所 臨床開発部

\*：治験責任医師

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

ニプロ株式会社 医薬事業部 医薬品研究所 臨床開発部 中川秀稔

〒566-8510 大阪府摂津市千里丘新町3-26

## Bioequivalence Study of Azilsartan Tablets 20mg/40mg “Sawai”/“NIPRO” in Healthy Volunteers

Takanori Tanaka<sup>1</sup>, Yoshinori Sasaki<sup>2</sup> and Hidetoshi Nakagawa<sup>3</sup>

1 : Nishikumamoto Hospital

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

3 : Clinical Development Section, Pharmaceutical Research Laboratories, NIPRO Co., Ltd.

Corresponding author :

Yoshinori Sasaki : Development department, Sawai Pharmaceutical Co., Ltd.

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

Hidetoshi Nakagawa : Clinical Development Section, Pharmaceutical Research Laboratories,

NIPRO Co., Ltd.

3-26, Senriokashimmachi, Settsu, Osaka 566-8510

### 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。

アジルサルタン錠20mg/40mg「サワイ」/「ニプロ」は、1錠中にアジルサルタン20mg/40mgを含有する製剤で、先発医薬品であるアジルバ錠20mg/40mgと同一の有効成分を同量含有する同一剤形のジェネリック医薬品として開発された持続性AT<sub>1</sub>レセプターブロッカーである。

アジルサルタン錠20mg/40mg「サワイ」/「ニプロ」とアジルバ錠20mg/40mgとの治療学的同等性を検証するため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」<sup>2)</sup>に従って、生物学的同等性試験を実施した。

### 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にて承認を得た治験実施計画書を遵守して、2021年4月から同年6月に医療法人相生会 にしくまもと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24例を1群12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)。

表1 治験薬

試験	名称	製造販売元	剤形	成分・組成
20mg	アジルサルタン錠20mg 「サワイ」/「ニプロ」	沢井製薬株式会社 ニプロ株式会社	フィルム コーティング錠	1錠中, アジルサルタン20mgを含有
	アジルバ錠20mg	武田薬品工業株式会社		
40mg	アジルサルタン錠40mg 「サワイ」/「ニプロ」	沢井製薬株式会社 ニプロ株式会社	フィルム コーティング錠	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		

表2 治験デザイン

試験	被験者数	第Ⅰ期	休薬期間	第Ⅱ期
20mg	12	アジルバ錠20mg	14日間	アジルサルタン錠20mg 「サワイ」/「ニプロ」
	12	アジルサルタン錠20mg 「サワイ」/「ニプロ」		アジルバ錠20mg
40mg	12	アジルバ錠40mg	14日間	アジルサルタン錠40mg 「サワイ」/「ニプロ」
	12	アジルサルタン錠40mg 「サワイ」/「ニプロ」		アジルバ錠40mg

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、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。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)と最高血漿中濃度(Cmax)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tmax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・イービーエス株式会社)〕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イン」<sup>2)</sup>の判定基準(表5)に従い、両製剤

表3 治験スケジュール表 (20mg/40mg 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	SARS-CoV-2 PCR検査	食事
同意取得													
事前検診	-	-				○	○	○	○	○	○*		
入院5日前~入院日	-	-										○	
入院													
入院日 (入院1日目)	16:00	-						○			○		
	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													

※：CRP以外の項目を実施

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

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)~

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, $\gamma$ -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*	アンフェタミン類, バルビツール酸類, ベンゾジアゼピン類, コカイン系麻薬, 大麻, モルヒネ系麻薬, フェンシクリジン, 三環系抗うつ剤, メチレンジオキシメタンフェタミン, オキシコドン類, プロボキシフェン類
SARS-CoV-2 PCR検査**	

\* : 事前検診のみで実施した

\*\* : 入院5日前～入院日までに実施した

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Cmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ 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 $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲にあれば, 両製剤は生物学的に同等と判定した。

$\log(1.11)$ の範囲にあれば, 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。

## II 結果

### 1. アジルサルタン錠20mg [「サワイ」/「ニプロ」]の生物学的同等性試験

#### 1) 対象被験者

治験を終了した23例を薬物動態の評価対象とし, 被験者都合により脱落した1例を含む24例を安全性の評価対象とした。被験者の年齢は20～41歳 (平均24.8歳), 身長は161.4～184.7cm (平均171.0cm), 体重は50.3～78.3kg (平均65.0kg), BMIは18.9～24.6 (平均22.1)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。

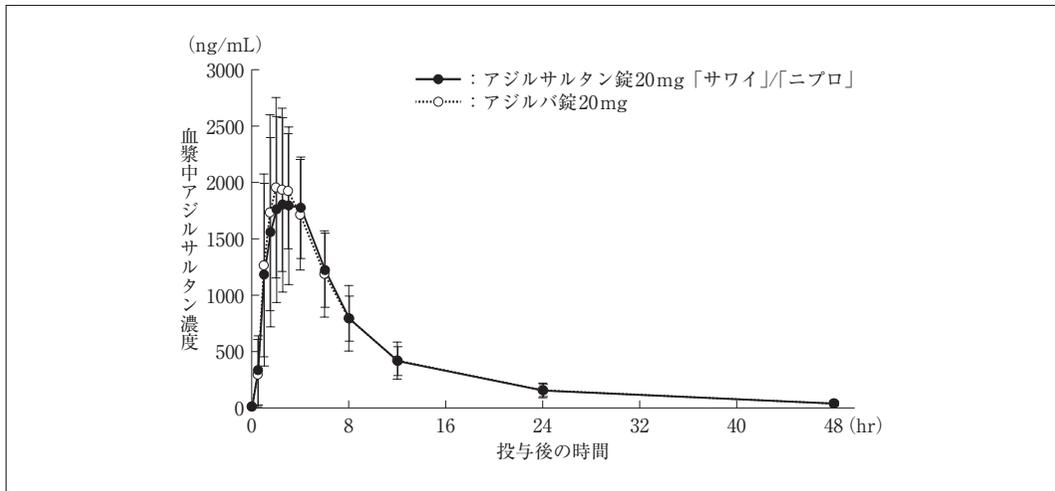


図1 20mg試験における血漿中アジルサルタン濃度 (23例, 平均値±S.D.)

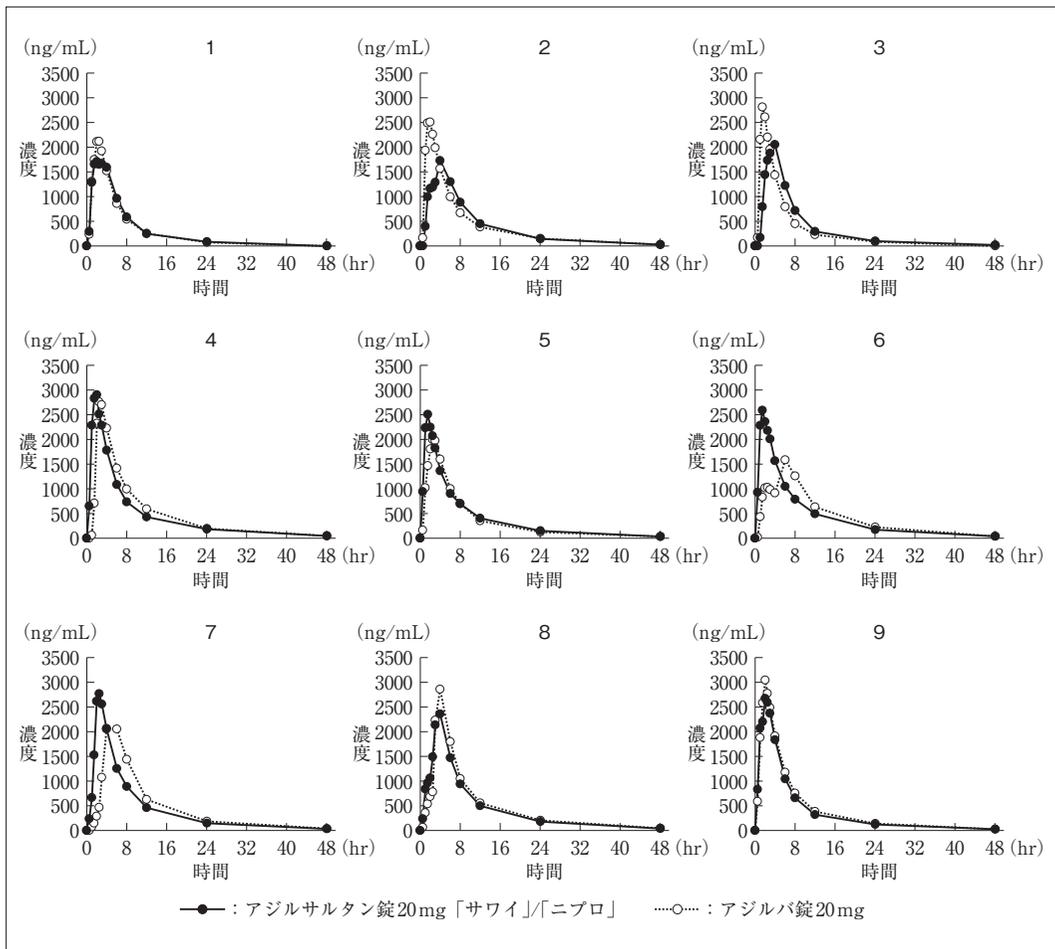


図2 20mg試験の各被験者の血漿中アジルサルタン濃度(1)

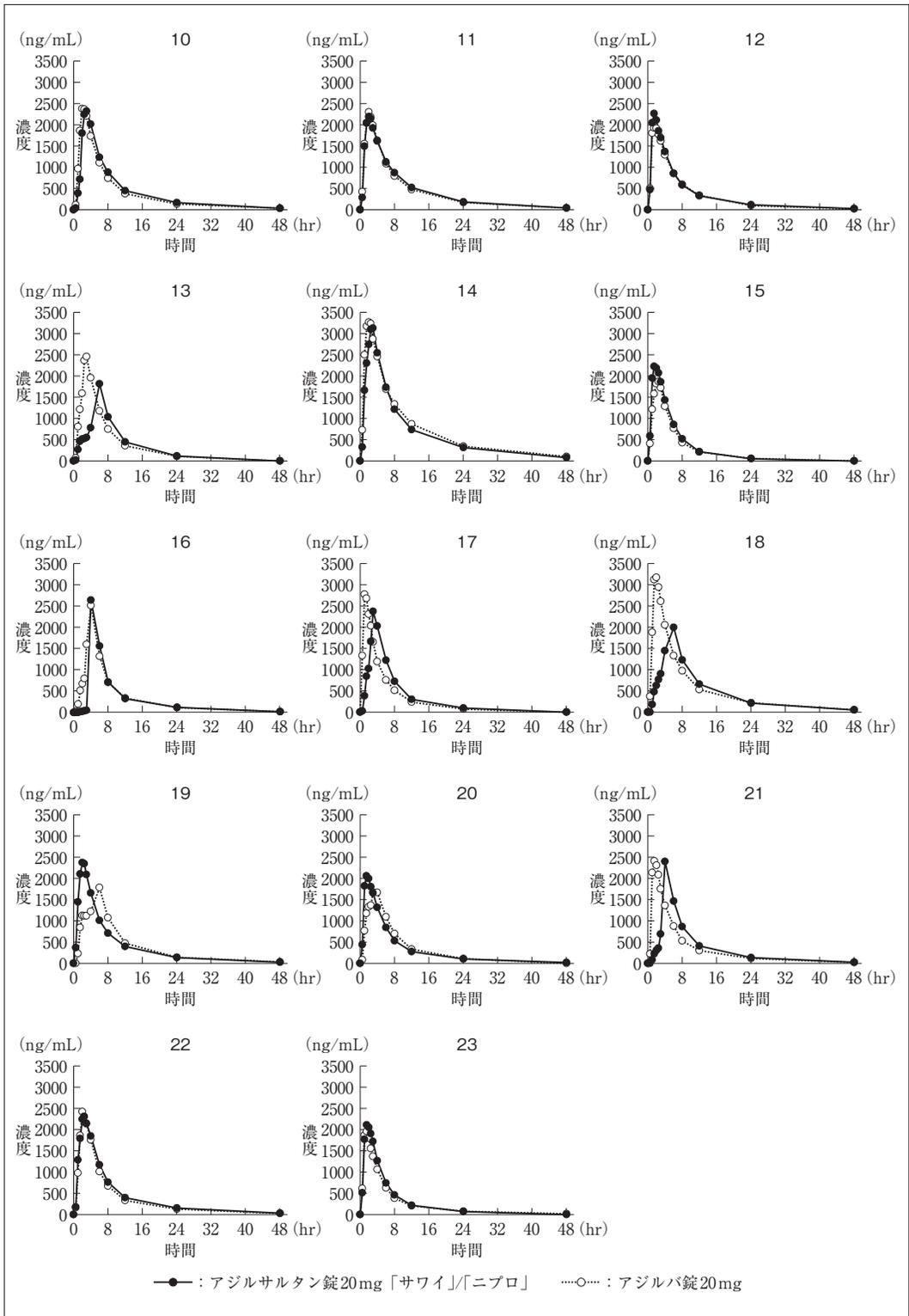


図2 20mg試験の各被験者の血漿中アジルサルタン濃度(2)

表6 20mg試験の薬物動態パラメータ (23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> (%)
アジルサルタン錠20mg 「サワイ」/「ニプロ」	18246.0 ±3870.1	18593.8 ±4234.6	2325.3 ±359.3	2.83 ±1.37	0.080 ±0.022	9.14 ±1.90	9.23 ±1.31	98.5 ±2.1
アジルバ錠20mg	18513.4 ±4816.8	18863.3 ±5242.5	2376.6 ±479.8	2.65 ±1.34	0.080 ±0.020	9.07 ±1.90	9.02 ±1.47	98.5 ±2.1
分散分析結果*	—	p=0.8148	—	p=0.7057	p=0.9221	—	p=0.4144	—

\* : p<0.05で有意差あり

表7 20mg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(1.03)	log(0.91)~log(1.08)
対数値の平均値の差	log(1.00)	log(0.99)

\* : 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 20mg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
7	発熱	軽度	アジルサルタン錠20mg 「サワイ」/「ニプロ」	回復	関連なし
15	頭痛	軽度	アジルサルタン錠20mg 「サワイ」/「ニプロ」	回復	おそらく関連あり
	発熱	軽度	アジルサルタン錠20mg 「サワイ」/「ニプロ」	回復	関連なし

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(0.96)~log(1.03)およびlog(0.91)~log(1.08)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、アジルサルタン錠20mg「サワイ」/「ニプロ」と

アジルバ錠20mgは、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2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)。

## 2. アジルサルタン錠40mg「サワイ」/「ニプロ」の生物学的同等性試験

### 1) 対象被験者

治験を終了した22例を薬物動態の評価対象とし、COVID-19感染により中止した1例お

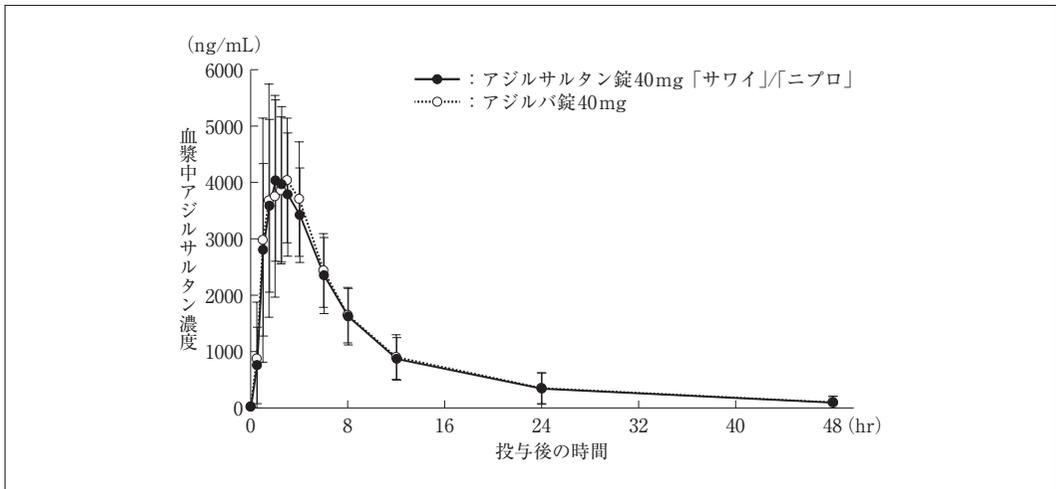


図3 40mg試験における血漿中アジルサルタン濃度 (22例, 平均値±S.D.)

よび被験者都合により脱落した1例を含む24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28.6歳), 身長は162.8～184.2cm (平均173.0cm), 体重は53.1～79.1kg (平均65.1kg), BMIは19.0～24.7 (平均21.7)であった。

#### 2) 血漿中薬物濃度

平均血漿中アジルサルタン濃度推移を図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,  $AUC_{\infty}$ , MRT,  $kel$ および $t_{max}$ 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 $AUC_t$ および $C_{max}$ の対数値の平均値の差の90%信頼区間は,  $\log(0.93) \sim \log(1.00)$  および  $\log(0.85) \sim \log(0.97)$  であり, いずれも  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であった。したがって, アジルサルタン錠40mg「サワイ」/「ニプロ」とアジルバ錠40mgは, 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, 被験者1例に1件の有害事象が認められたが, 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11)。

### III 考 察

ジェネリック医薬品のアジルサルタン錠20mg/40mg「サワイ」/「ニプロ」について, 先発医薬品であるアジルバ錠20mg/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。

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, アジルサルタン錠20mg/40mg「サワイ」/「ニプロ」とアジルバ錠20mg/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

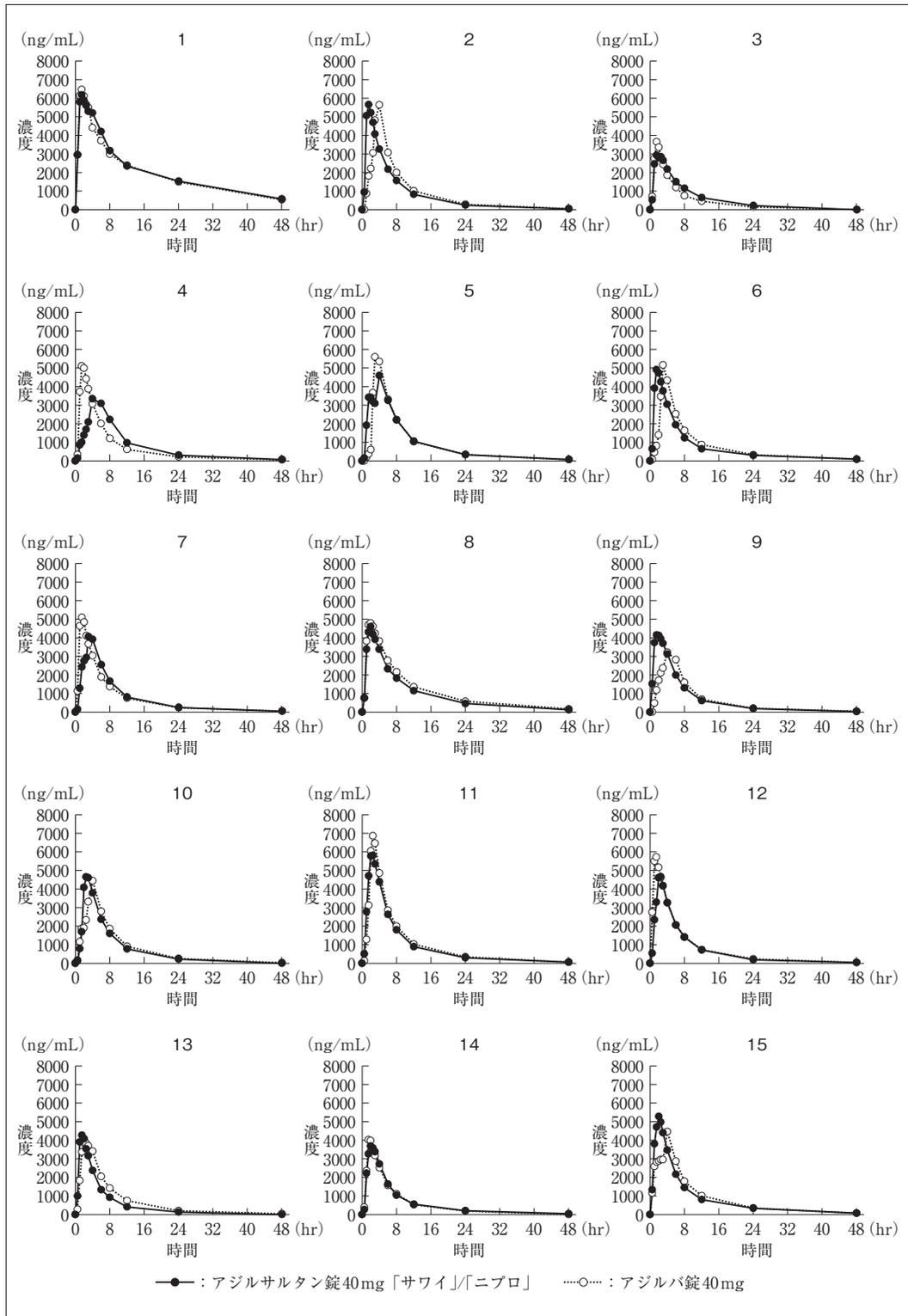


図4 40mg試験の各被験者の血漿中アジルサルタン濃度(1)

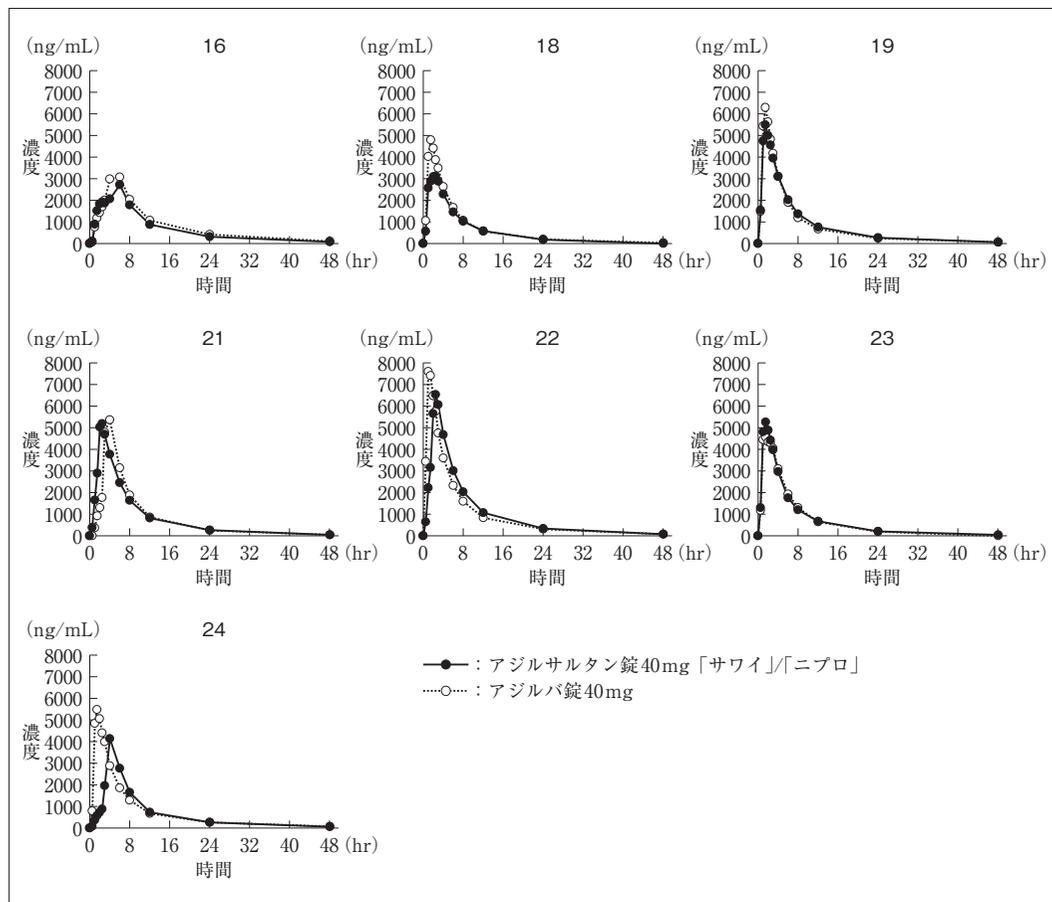


図4 40mg試験の各被験者の血漿中アジルサルタン濃度(2)

表9 40mg試験の薬物動態パラメータ (22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> (%)
アジルサルタン錠40mg 「サワイ」/「ニプロ」	38521.0 ±14329.5	39790.1 ±17205.7	4599.4 ±1038.5	2.45 ±1.15	0.076 ±0.018	9.58 ±2.36	9.26 ±1.63	97.9 ±3.1
アジルバ錠40mg	39849.7 ±13751.8	41151.2 ±16218.6	5054.6 ±1143.2	2.50 ±1.32	0.074 ±0.016	9.72 ±2.12	9.25 ±1.66	97.7 ±2.7
分散分析結果*	—	p=0.1576	—	p=0.8974	p=0.6740	—	p=0.8757	—

\* : p<0.05で有意差あり

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、アジルサルタン錠20mg/40mg「サワイ」/「ニプロ」とアジルバ

錠20mg/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。

なお、アジルバ錠10mgのジェネリック医

表10 40mg試験の生物学的同等性解析結果

	AUC <sub>t</sub>	C <sub>max</sub>
対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.93)～log(1.00)	log(0.85)～log(0.97)
対数値の平均値の差	log(0.97)	log(0.91)

\* : 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 40mg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
17	COVID-19	軽度	アジルサルタン錠40mg 「サワイ」/「ニプロ」	回復	関連なし

薬品として開発されたアジルサルタン錠10mg「サワイ」/「ニプロ」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>3)</sup>で規定される溶出試験により、アジルサルタン錠20mg「サワイ」/「ニプロ」との生物学的同等性が確認された。

#### 利益相反

本治験に関する費用はニプロ株式会社および沢井製薬株式会社が負担した。

#### 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) 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）〕
- 3) 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16日)