

アジルサルタン錠 20mg「TCK」の生物学的同等性試験

—バイオアベイラビリティの比較—

辰巳化学株式会社

はじめに

アジルサルタン錠 20mg「TCK」とアジルバ錠 20mg の生物学的同等性を検討するため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(以下、「同等性試験ガイドライン」という)に従い、日本人健康成人男子を対象として、絶食時に経口投与し、血漿中のアジルサルタンの濃度推移から両製剤のバイオアベイラビリティを比較した。

I. 試験方法

1. 治験薬

試験製剤としてアジルサルタン錠 20mg「TCK」(以下、「試験製剤」という)を、標準製剤としてアジルバ錠 20mg (以下、「標準製剤」という)を用いた。

2. 被験者

健康な成人男子志望者の中から、事前の健康診断および臨床検査において臨床的に問題がないと判断された 30 名を被験者とした。

3. 試験計画

試験は 2 群 2 期のラテン方格法により行い、休薬期間は 7 日間以上とした。また被験者 30 名は 15 名ずつの 2 群に無作為に割り付けた。

試験製剤と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠健康成人男子に絶食単回経口投与した。

4. 血漿中濃度測定対象物および測定方法

アジルサルタンを測定対象として LC-MS/MS 法により測定した。

なお、定量限界 (1.00 ng/mL) 未満の測定値は「0」として解析した。

5. データ解析

生物学的同等性を検討する比較項目として、 AUC_t および C_{max} を用いた。 AUC_t は台形法により、 C_{max} は血漿中アジルサルタン濃度の最高実測値とし算出し、統計解析を行った。

AUC_t および C_{max} の試験製剤と標準製剤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、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

なお、2 例の中止・脱落例が発生したため、28 例を解析対象とした。

II. 結果

1. 薬物濃度および薬物動態

薬物動態パラメータについては Table 1 に、試験製剤と標準製剤投与後の平均血漿中濃度の時間的推移を Fig 1 および Table 2 に、各被験者における血漿中濃度推移を Fig 2 および Fig 3 に示した。

2. バイオアベイラビリティの比較

試験製剤および標準製剤の薬物動態パラメータにおける分散分析の結果を Table 3 に示した。また、得られた AUC_t および C_{max} について試験製剤と標準製剤の対数値の平均値の差の 90%信頼区間を Table 4 に示した。

3. 安全性

本治験において試験製剤を投与された 29 例中 1 例に副作用と判断された有害事象が 1 件、標準製剤を投与された 29 例中 1 例に有害事象が 1 件認められ、1 例に副作用と判断された有害事象が 1 件認められた。

また、死亡、その他の重篤な有害事象が認められなかったことから、安全性に問題はないと判断された。

III. 考察

健康成人男子 28 名を対象とし、アジルサルタン錠 20mg「TCK」とアジルバ錠 20mg を 2 剤 2 期のクロスオーバー法で経口投与し、経時的な血漿中濃度から求めた AUC_t および C_{max} について両製剤のバイオアベイラビリティを比較し、生物学的同等性を検証した。

AUC_t および C_{max} の試験製剤と標準製剤の平均値の差の 90%信頼区間は、同等性試験ガイドラインにて規定されている $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であったことより、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

1) 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：別紙 (令和 2 年 3 月 19 日 薬生薬審発 0319 第 1 号)

Fig. 1 平均血漿中濃度推移

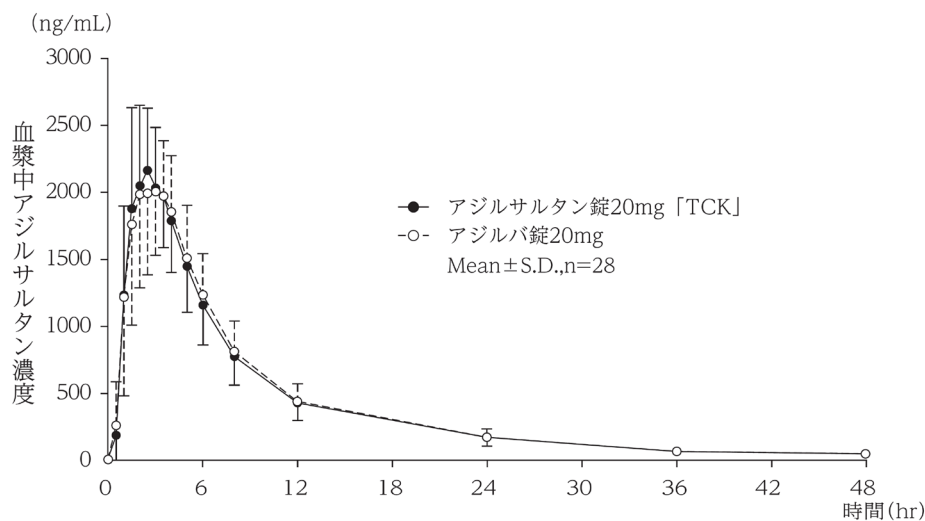


Table 1 アジルサルタン錠 20mg 「TCK」と標準製剤の AUC_t 、 C_{max} 、 T_{max} および $T_{1/2}$

薬剤名	AUC_t (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
アジルサルタン錠 20mg 「TCK」	18,735.43 ± 4,227.78	2,383.99 ± 419.20	2.41 ± 0.84	9.73 ± 0.98
標準製剤 (錠剤、20mg)	18,993.85 ± 4,391.98	2,348.30 ± 434.18	2.55 ± 0.95	9.62 ± 0.72

(平均値 ± S.D., n = 28)

Table 2 アジルサルタン錠 20mg 「TCK」 および標準製剤の平均血漿中濃度

薬剤名		血漿中濃度 (ng/mL)									
		0.5(hr)	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	5	6
アジルサルタン錠 20mg 「TCK」	平均値	179.93	1224.12	1864.06	2034.39	2149.52	2019.48	1956.96	1776.08	1437.74	1147.92
	± S.D.	194.49	662.00	752.42	600.10	464.36	450.07	382.10	386.24	343.54	295.59
標準製剤 (錠剤、20mg)	平均値	253.43	1207.00	1747.54	1971.85	1979.29	1992.65	1958.69	1840.64	1496.35	1222.41
	± S.D.	322.61	736.21	747.38	696.57	608.53	473.78	412.61	419.21	395.04	307.73

血漿中濃度 (ng/mL)				
8	12	24	36	48
764.08	417.25	163.31	61.19	34.22
210.92	126.31	64.07	27.55	15.99
799.57	427.56	164.75	60.62	34.09
229.62	134.27	61.09	26.15	15.59

(n = 28)

Table 3 分散分析の結果

パラメータ	変動要因	自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値	
AUC _t	被験者間変動						
	群又は持込効果	1	0.000279	0.000279	0.0160	0.9003	n.s.
	被験者/群	26	0.453140	0.017428	12.8456	0.0000	***
	被験者内変動						
	薬剤	1	0.000446	0.000446	0.3291	0.5711	n.s.
	時期	1	0.000038	0.000038	0.0281	0.8682	n.s.
	残差	26	0.035276	0.001357			
C _{max}	被験者間変動						
	群又は持込効果	1	0.001076	0.001076	0.1082	0.7449	n.s.
	被験者/群	26	0.258598	0.009946	3.8494	0.0005	***
	被験者内変動						
	薬剤	1	0.000619	0.000619	0.2395	0.6287	n.s.
	時期	1	0.001287	0.001287	0.4980	0.4867	n.s.
	残差	26	0.067179	0.002584			

n.s. : 有意差なし * : p<0.05 ** : p<0.01 *** : p<0.001

Table 4 アジルサルタン錠 20mg 「TCK」と標準製剤の対数値の平均値の差の 90%信頼区間

項目	AUC _t	C _{max}
試験製剤と標準製剤の 対数値の平均値の差の 90%信頼区間	log(0.9496)~log(1.0260)	log(0.9627)~log(1.0711)

Fig. 2 各被験者における血漿中濃度推移（試験製剤先行群）

