

生物学的同等性試験

アジルサルタン錠40mg「ニプロ」

(持続性AT₁レセプターブロッカー)

アジルサルタン錠40mg「ニプロ」について、下記の省令等に準じ、標準製剤を対照とした生物学的同等性試験(溶出試験及び血中濃度測定)を実施した。

- 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日一部改正 医薬審発第786号、平成18年11月24日一部改正 薬食審査発第1124004号、平成24年2月29日一部改正 薬食審査発0229第10号及び令和2年3月19日一部改正 薬生薬審発0319第1号)(以下、同等性試験ガイドライン)

I. 試料

試験製剤: アジルサルタン錠40mg「ニプロ」
 (1錠中にアジルサルタン40mg 含有)
 標準製剤: アジルバ錠40mg
 (1錠中にアジルサルタン40mg 含有)

II. 試験

1. 溶出試験

1) 試験条件

| 試験方法 | 回転数 | 試験液 | 試験液量 | 温度 | 製剤の投与数 |
|------|---------|--------|-------|----------|----------|
| パドル法 | 50 rpm | pH 1.2 | 900mL | 37±0.5°C | 1錠/1ベッセル |
| | | pH 5.0 | | | |
| | | pH 6.8 | | | |
| | 水 | | | | |
| | 100 rpm | pH 6.8 | | | |

2) 試験結果

| 試験液 | 標準製剤の平均溶出率 | 試験製剤の平均溶出率 | 判定 |
|---------------------|---|--|----|
| pH 1.2 (50 rpm) | 30分以内に平均85%以上溶出せず、規定された試験時間において50%に達しなかった | 標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった | 適 |
| pH 5.0 (50 rpm) | 30分以内に平均85%以上溶出せず、規定された試験時間において50%に達しなかった | 標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった | 適 |
| pH 6.8 (50 rpm) | 15~30分に平均85%以上溶出した | 標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近となる適当な2時点において、平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲になく、f2関数の値が42以上でなかった | 不適 |
| 水 (50 rpm) | 30分以内に平均85%以上溶出せず、規定された試験時間において50%に達しなかった | 標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった | 適 |
| pH 6.8 (100 rpm) | 15分以内に平均85%以上溶出した | 15分以内に平均85%以上溶出した | 適 |

同等性試験ガイドラインに従ってアジルサルタン錠40mg「ニプロ」と標準製剤(アジルバ錠40mg)の溶出挙動を比較した。その結果、pH 1.2、pH 5.0、水(50 rpm)及びpH 6.8(100 rpm)では溶出挙動における類似性の判定基準を満たしていたが、pH 6.8試験液(50 rpm)では類似性が認められなかった。なお、健康成人男子を対象とした生物学的同等性試験では、両製剤は生物学的に同等であることが確認されている。

各試験条件における試験製剤及び標準製剤の平均溶出曲線 (Mean±S.D., n=12)

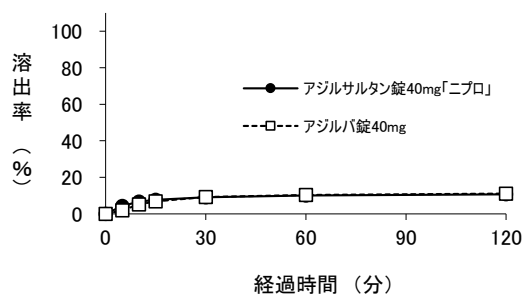


図1-1 試験液:pH 1.2 (パドル法、50 rpm)

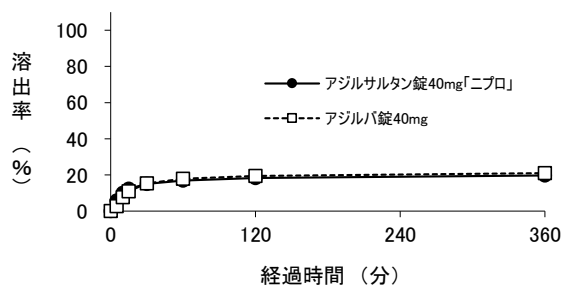


図1-2 試験液:pH 5.0 (パドル法、50 rpm)

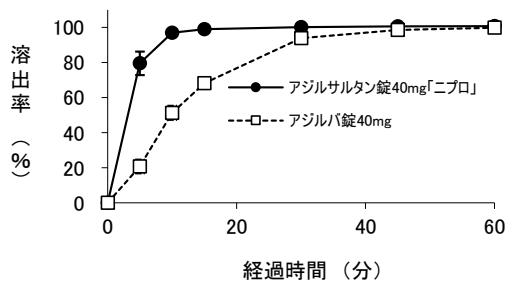


図1-3 試験液:pH 6.8 (パドル法、50 rpm)

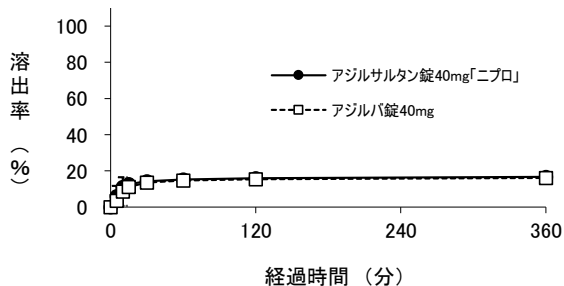


図1-4 試験液:水 (パドル法、50 rpm)

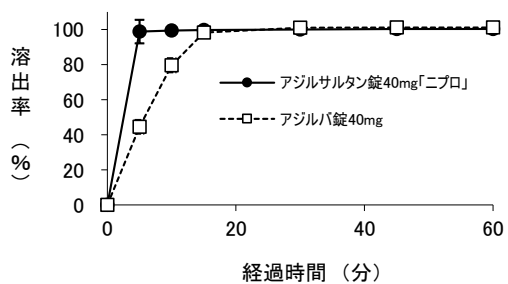


図1-5 試験液:pH 6.8 (パドル法、100 rpm)

2. 血中濃度測定及び統計解析

1) 治験の実施

| | |
|--------|--|
| 被験者 | 日本人の健康成人男子志願者 (n=22) |
| 試験製剤 | アジルサルタン錠40mg「ニプロ」: 1錠 |
| 標準製剤 | アジルバ錠40mg: 1錠 |
| 投与量 | アジルサルタンとして40mg |
| 投与条件 | クロスオーバー法 (休薬期間: 14日間以上) 10時間以上の絶食後、水150mLと共に単回経口投与した。 |
| 採血時間 | 0、0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24、48 |
| 測定対象物質 | アジルサルタン |
| 測定方法 | LC/MS法 |

2) 結果

(1) 血漿中濃度測定 (Mean±S.D., n=22)

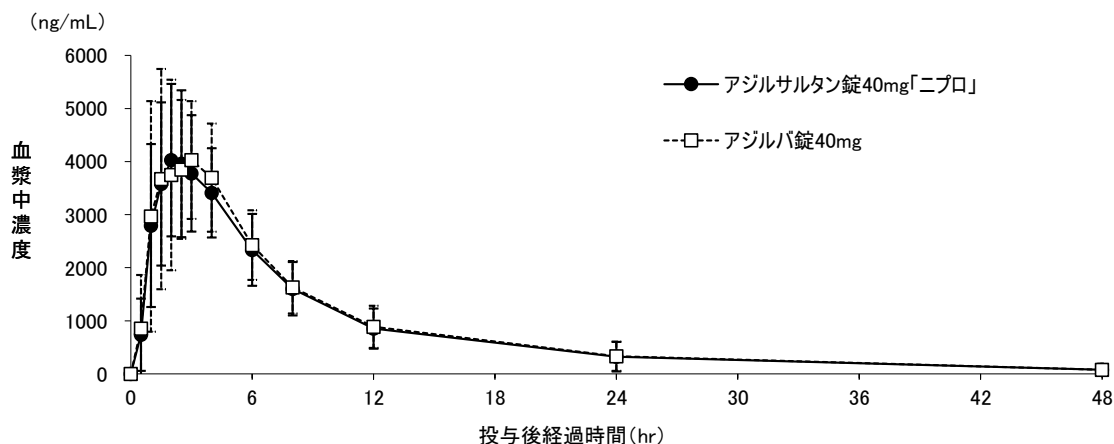


図2 血漿中アジルサルタン濃度推移

(2) 統計解析

表1 薬物動態パラメータ

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|------|----------------------------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|
| | AUC _{0→48hr} (ng·hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | t _{1/2} (hr) |
| 試験製剤 | 38521 ± 14329 | 4599 ± 1038 | 2.5 ± 1.2 | 9.6 ± 2.4 |
| 標準製剤 | 39850 ± 13752 | 5055 ± 1143 | 2.5 ± 1.3 | 9.7 ± 2.1 |

(Mean±S.D., n=22)

血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

表2 生物学的同等性判定パラメータ

| | 平均値の差の90%信頼区間 | 判定 |
|-----------------------|-----------------------|----|
| AUC _{0→48hr} | log(0.93) ~ log(1.00) | 適 |
| C _{max} | log(0.85) ~ log(0.97) | 適 |

得られた薬物動態パラメータ(AUC_{0→48hr}及びC_{max})について90%信頼区間法にて統計解析を実施した結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両製剤は生物学的に同等であると判断した。