



タダラフィル錠 10 mg CI「サワイ」および タダラフィル錠 20 mg CI「サワイ」の 健康成人における生物学的同等性試験

中川美聡^{1)*} / 小川志麻²⁾ / 木曾達也²⁾ / 大西明弘^{3)**}

● 要旨

ジェネリック医薬品のタダラフィル錠 10 mg CI「サワイ」およびタダラフィル錠 20 mg CI「サワイ」について、先発医薬品であるシアリス[®]錠 10 mg およびシアリス[®]錠 20 mg 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。

試験薬投与後 72 時間までの血漿中タダラフィル濃度より、両製剤の血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) と最高血漿中濃度 (Cmax) を算出し、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_t と Cmax の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は、生物学的同等性の判定基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。なお、本試験において認められた有害事象は、いずれも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。

したがって、タダラフィル錠 10 mg CI「サワイ」とシアリス[®]錠 10 mg、ならびにタダラフィル錠 20 mg CI「サワイ」とシアリス[®]錠 20 mg は、それぞれ治療学的に同等であると考えられた。

キーワード：タダラフィル、ジェネリック医薬品、生物学的同等性試験、血漿中濃度、日本人健康成人男性

はじめに

タダラフィルは、ホスホジエステラーゼ 5 阻害作用により効果を発揮する勃起不全治療剤である。陰茎海綿体の細胞は、性的刺激により一酸化窒素を産生する。一酸化窒素はサイクリック GMP (cGMP) の産生を促進し、これにより陰茎海綿体および陰茎動脈の平滑筋の弛緩が起こり、陰茎海綿体の充血と勃起がもたらされる。タダラフィルは、cGMP を分解するホスホジエステラーゼ 5 を阻害することにより、cGMP の蓄積を増強し、勃起能力を改善させ

る。わが国では、タダラフィルを有効成分とする勃起不全治療剤としてシアリス[®]錠 (日本イーライリリー株式会社) が発売されている。

タダラフィル錠 10 mg CI「サワイ」およびタダラフィル錠 20 mg CI「サワイ」は、1 錠中にタダラフィルを 10 mg または 20 mg 含有する錠剤であり、先発医薬品であるシアリス[®]錠 10 mg およびシアリス[®]錠 20 mg 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沢井製薬株式会社で開発された。

今回、タダラフィル錠 10 mg CI「サワイ」とシアリス[®]錠 10 mg、ならびにタダラフィル錠 20 mg CI「サワイ」とシアリス[®]錠 20 mg の治療学的同等性を検証するために、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」¹⁾ に従って生物学的同等性試験を実施した。

1) 医療法人相生会 福岡みらい病院

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

表1 治験薬

	名称	製造販売元	剤形	成分・組成
10 mg 錠	タダラフィル錠 10 mg CI「サワイ」	沢井製薬株式会社	フィルム コーティング錠	1 錠中、タダラフィル 10 mg を含有
	シアリス [®] 錠 10 mg	日本イーライリリー 株式会社		
20 mg 錠	タダラフィル錠 20 mg CI「サワイ」	沢井製薬株式会社	フィルム コーティング錠	1 錠中、タダラフィル 20 mg を含有
	シアリス [®] 錠 20 mg	日本イーライリリー 株式会社		

表2 治験デザイン

	被験者数	第Ⅰ期	休薬期間	第Ⅱ期
10 mg 錠	8	シアリス [®] 錠 10 mg	7 日間	タダラフィル錠 10 mg CI「サワイ」
	8	タダラフィル錠 10 mg CI「サワイ」		シアリス [®] 錠 10 mg
20 mg 錠	8	シアリス [®] 錠 20 mg	7 日間	タダラフィル錠 20 mg CI「サワイ」
	8	タダラフィル錠 20 mg CI「サワイ」		シアリス [®] 錠 20 mg

1. 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、治験審査委員会で承認を得た治験実施計画書を遵守して、2017年4月に医療法人相生会 福岡みらい病院にて実施した。

1.1. 治験薬

本治験に使用した治験薬の概要を表1に示した。

1.2. 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、薬物の代謝・排泄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。

1.3. 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16名を1群8名の2群に無作為に割り付けた。休薬期間は7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、10時間以上の絶食下、治験

薬1錠を水150 mLとともに服用させた。なお、治験薬投与前1時間と投与後1時間は絶飲とし、投与後4時間は絶食とした。

1.4. 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・嗜好品の摂取や姿勢および行動・運動等を制限した。各期の治験薬投与前日(入院日)から投与後72時間(退院日)の諸検査終了時までには、被験者を実施医療機関に入院させて管理した。入院期間中の食事は、各期同一の献立とした。

1.5. 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。

1.6. 血漿中薬物濃度の測定

治験薬投与前、投与後0.17, 0.33, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72時間(合計14時点)の血漿中タダラフィル濃度をLC/MS法で測定した。

1.7. 統計解析

治験薬投与後72時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC₀₋₇₂)と最高血漿中濃度(C_{max})を生物学的同源性評価のパラメータとし、対数値の平均

表3 治験スケジュール表 (両試験共通)

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1日目 (入院日)	—	入院										
	19:00	—								○	○	
入院2日目 (投与日)	7:00	—		○		○		○	○			
	9:00	0	○		↑ ↓							
	9:10	0.17		○								
	9:20	0.33		○								
	9:30	0.5		○								
	10:00	1		○								
	11:00	2		○								
	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	—									○	
入院4日目	9:00	48		○		○		○			○	
	13:00	—									○	
	19:00	—									○	
入院5日目 (退院日)	9:00	72		○		○		○	○	○		
	—	退院										

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_{∞} , t_{max} , kel および MRT 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) を用いた。

1.8. 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」¹⁾ の判定基準 (表5) に従い、両製剤の AUC_{∞} および C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間がそれぞれ $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内にあるとき、両製剤は生物学的に同等であると判定することとした。

1.9. 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

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	体温, 血圧, 脈拍数, 12誘導心電図
血液学的検査	赤血球数, 白血球数, 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, 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
尿検査	糖, 蛋白, ウロビリノーゲン, 比重, pH, ケトン体, ビリルビン, 潜血
免疫学的検査*	HBs抗原, 梅毒TP抗体, RPR法, 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

* : 事前検診で実施した

表5 生物学的同等性の判定基準

<p>試験製剤と標準製剤の生物学的同等性評価パラメータ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と判定する。</p> <p>なお, 上記の判定基準に適合しない場合でも, 試験製剤と標準製剤の生物学的同等性評価パラメータの対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ であり, 且つ, ガイドラインに定める溶出試験で溶出挙動が類似していると判定された場合には, 生物学的に同等と判定する。ただし, この規定が適用されるのは, 被験者数20名(1群10名)以上で実施された場合に限られる。</p>
--

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。

2. 結 果

2.1. タダラフィル錠 10 mg CI「サワイ」の生物学的同等性試験

2.1.1. 対象被験者

治験を終了した16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28.7歳), 体重は51.9～75.9 kg(平均61.1 kg), BMIは18.6～23.9(平均21.1)であった。

2.1.2. 血漿中薬物濃度

平均血漿中濃度推移を図1, 各被験者の血漿中濃度推移を図2, 薬物動態パラメータおよび参考パラメータの分散分析結果を表6に示した。血漿中タダラフィル濃度は製剤間で類似した推移を示し, AUC_{∞} , t_{max} , kel および MRT において製剤間に

有意差は認められなかった。

2.1.3. 生物学的同等性

血漿中タダラフィル濃度より求めた AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間は, $\log(0.97) \sim \log(1.08)$ および $\log(0.92) \sim \log(1.17)$ 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, タダラフィル錠 10 mg CI「サワイ」とシアリス®錠 10 mg は生物学的に同等であると判定された(表7)。

2.1.4. 安全性

本治験において有害事象は認められず, 被験者の安全性に問題はなかった。

2.2. タダラフィル錠 20 mg CI「サワイ」の生物学的同等性試験

2.2.1. 対象被験者

治験を終了した16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22～44歳(平均30.8歳), 体重は54.4～75.8 kg(平均64.1 kg), BMIは19.0～24.3(平均21.3)であった。

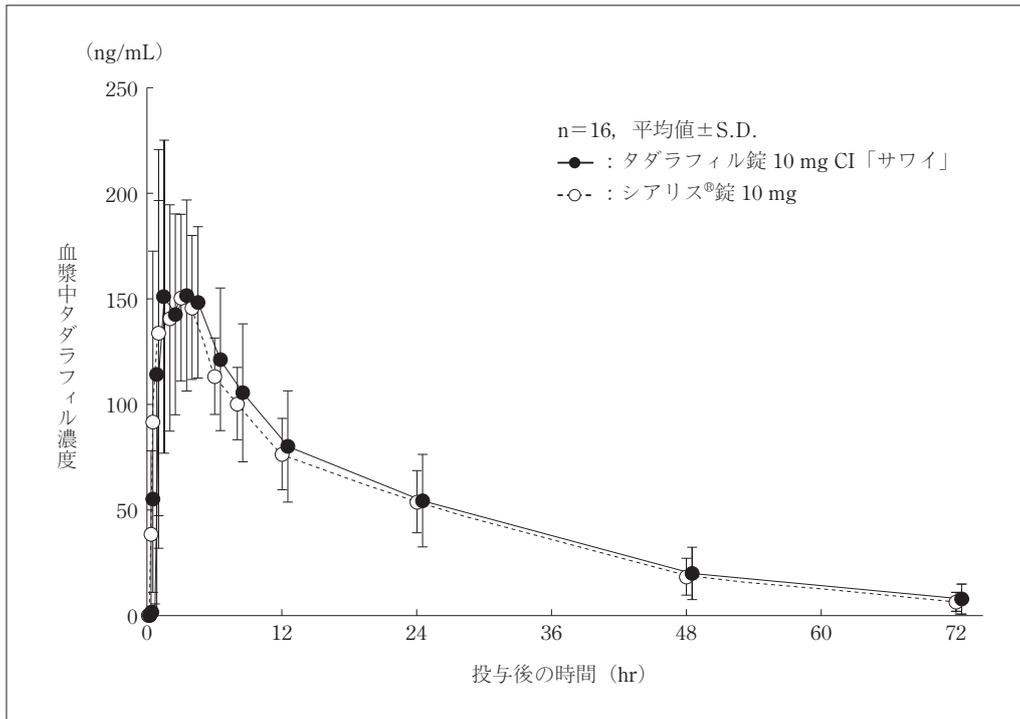


図1 10 mg錠投与における血漿中タダラフィル濃度

表6 10 mg錠の薬物動態パラメータ (n=16, 平均値 ± S.D.)

	AUC _t (ng・hr/mL)	AUC _∞ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	kel (hr ⁻¹)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	AUC _t /AUC _∞ (%)
タダラフィル錠 10 mg CI「サワイ」	3436.92 ± 1153.27	3670.12 ± 1363.76	192.71 ± 51.42	1.91 ± 1.54	0.046 ± 0.013	16.40 ± 4.81	18.68 ± 3.77	94.7 ± 4.5
シアリス [®] 錠 10 mg	3285.94 ± 724.33	3458.74 ± 821.08	187.04 ± 55.26	2.50 ± 1.85	0.047 ± 0.011	15.52 ± 3.38	18.79 ± 3.26	95.5 ± 2.8
分散分析結果*	—	p = 0.3346	—	p = 0.4060	p = 0.1578	—	p = 0.6600	—

* : p < 0.05 で有意差あり

表7 10 mg錠の生物学的同等性解析結果

	対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間*	
		下限	上限
AUC _t	log(1.03)	log(0.97)	log(1.08)
Cmax	log(1.04)	log(0.92)	log(1.17)

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

2.2.2 血漿中薬物濃度

平均血漿中濃度推移を図3, 各被験者の血漿中濃度推移を図4, 薬物動態パラメータおよび参考パラメータの分散分析結果を表8に示した。血漿中タダラフィル濃度は製剤間で類似した推移を示し, AUC_∞, tmax, kelおよびMRTにおいて製剤間に

有意差は認められなかった。

2.2.3 生物学的同等性

血漿中タダラフィル濃度より求めたAUC_tおよびCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間は, log(0.94)~log(1.01)およびlog(0.84)~log(0.99)であり, いずれもlog(0.80)~log(1.25)の範囲内で

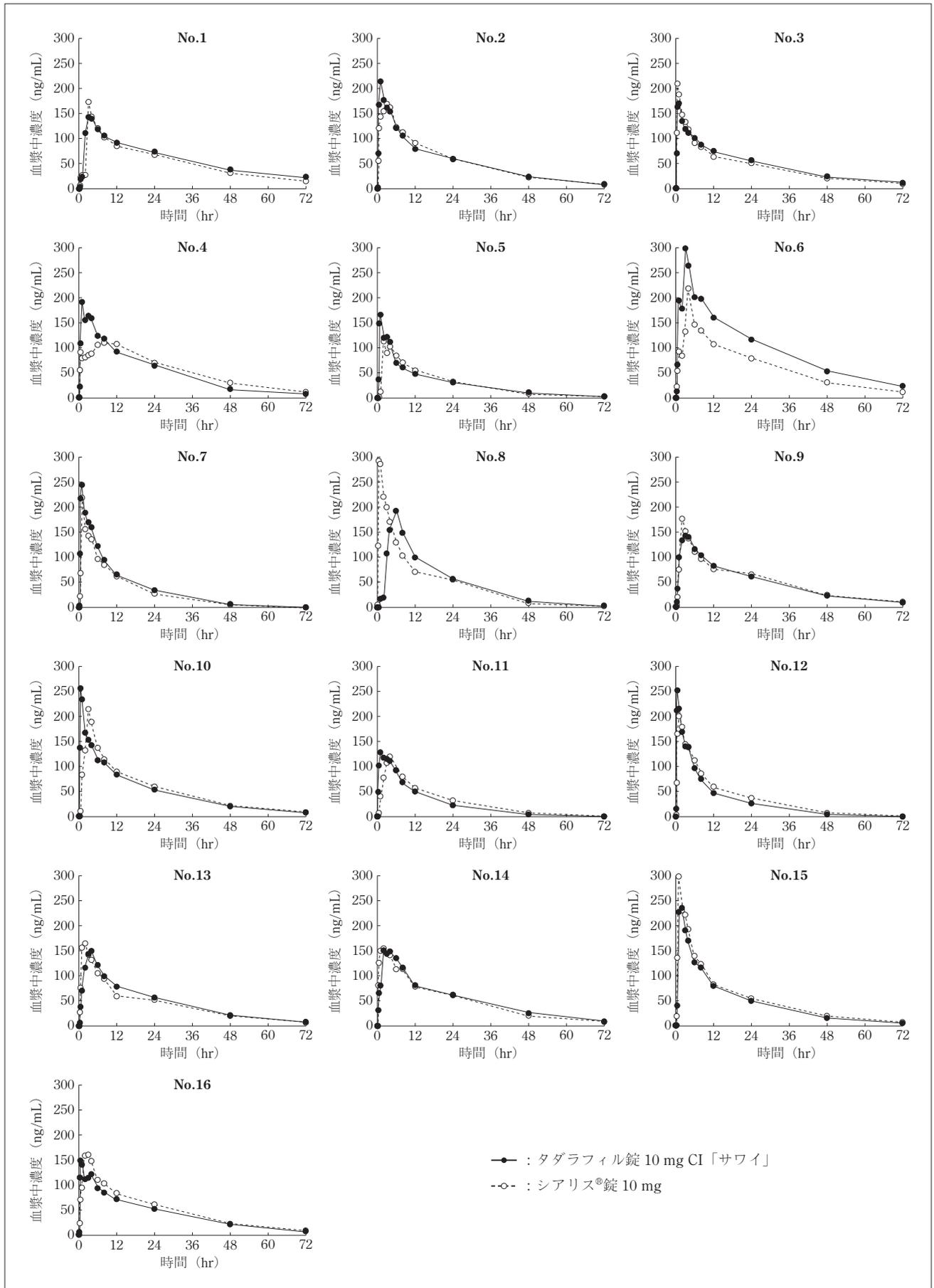


図2 10 mg 錠投与における各被験者の血漿中タダラフィル濃度

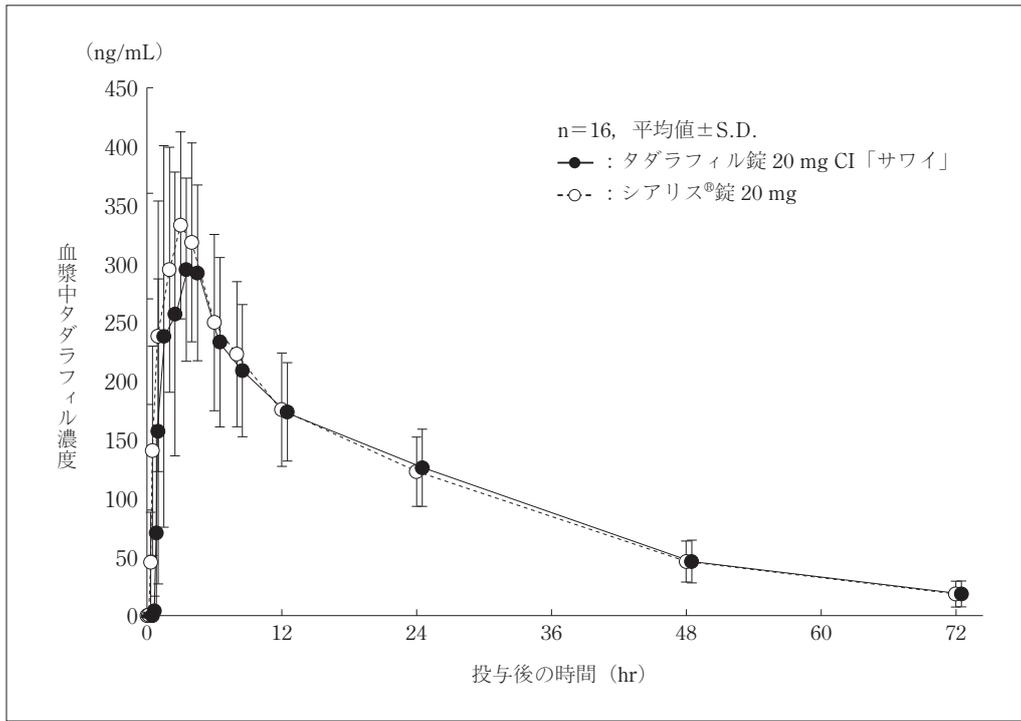


図3 20 mg錠投与における血漿中タダラフィル濃度

表8 20 mg錠の薬物動態パラメータ (n=16, 平均値 ± S.D.)

	AUC _t (ng·hr/mL)	AUC _∞ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	kel (hr ⁻¹)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	AUC _t /AUC _∞ (%)
タダラフィル錠 20 mg CI「サワイ」	7328.79 ± 1962.51	7846.16 ± 2229.47	333.05 ± 106.70	2.63 ± 1.30	0.043 ± 0.009	17.04 ± 4.04	20.57 ± 2.46	94.0 ± 4.1
シアリス [®] 錠 20 mg	7463.50 ± 1767.83	7995.13 ± 2035.70	359.32 ± 86.15	2.75 ± 0.93	0.042 ± 0.009	17.32 ± 4.61	20.12 ± 2.89	93.9 ± 4.5
分散分析結果*	—	p = 0.3011	—	p = 0.7537	p = 0.7351	—	p = 0.2979	—

* : p < 0.05 で有意差あり

表9 20 mg錠の生物学的同等性解析結果

	対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間*	
		下限	上限
AUC _t	log(0.97)	log(0.94)	log(1.01)
Cmax	log(0.91)	log(0.84)	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定する

あった。したがって、タダラフィル錠 20 mg CI「サワイ」とシアリス[®]錠 20 mg は生物学的に同等であると判定された (表9)。

2.2.4. 安全性

本治験において、被験者3例に有害事象 (合計4件) が認められたが、いずれも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10)。

3. 考 察

ジェネリック医薬品のタダラフィル錠 10 mg CI「サワイ」およびタダラフィル錠 20 mg CI「サワイ」について、先発医薬品であるシアリス[®]錠 10

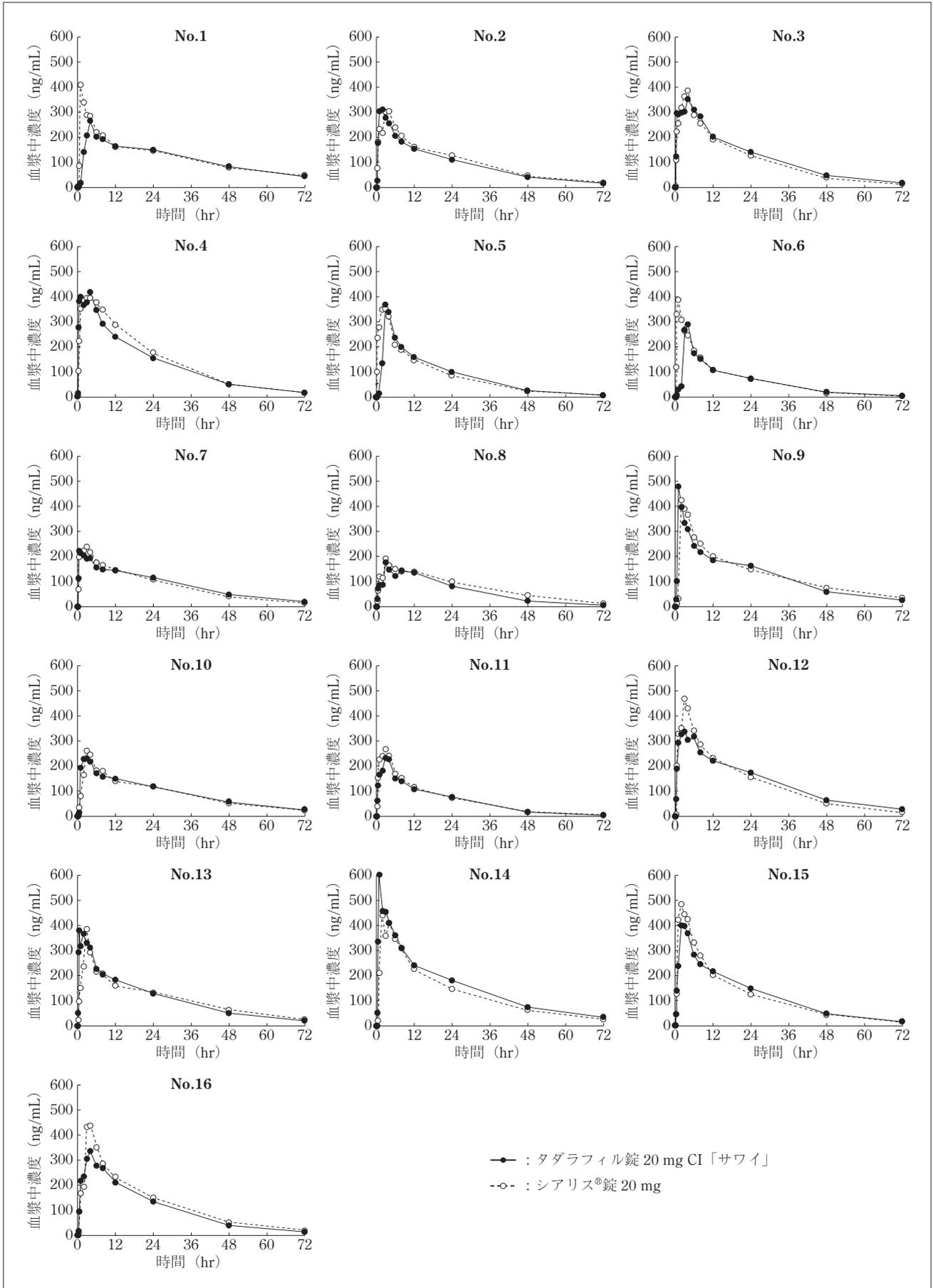


図4 20 mg錠投与における各被験者の血漿中タダラフィル濃度

表 10 有害事象一覧 (20 mg 錠)

被験者	器官別大分類*	基本語*	程度	投与薬剤	転帰	治験薬との関連性
No.8	神経系障害	頭痛	軽度	シアリス [®] 錠 20 mg	回復	おそらく関連あり
	筋骨格系および結合組織障害	背部痛	軽度	シアリス [®] 錠 20 mg	回復	おそらく関連あり
No.9	神経系障害	頭痛	軽度	タダラフィル錠 20 mg CI「サワイ」	回復	おそらく関連あり
No.16	筋骨格系および結合組織障害	背部痛	軽度	タダラフィル錠 20 mg CI「サワイ」	回復	おそらく関連あり

* : MedDRA/J Ver.20.0

mg およびシアリス[®]錠 20 mg 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。

血漿中タダラフィル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結果、いずれの試験においても、両薬剤の 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) ~ log(1.25) の範囲内であった。また、参考パラメータの分散分析において、製剤間に有意差は認められなかった。したがって、タダラフィル錠 10 mg CI「サワイ」とシアリス[®]錠 10 mg、ならびにタダラフィル錠 20 mg CI「サワイ」とシアリス[®]錠 20 mg は、それぞれ生物学的に同等であると判定された。

また、本治験において認められた有害事象はいずれも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、タダラフィル錠 10 mg CI「サワイ」とシアリス[®]錠 10 mg、ならびにタダラフィル錠 20 mg CI「サワイ」とシアリス[®]錠 20 mg の生物学的同等性が確認されたことから、それぞれの治療学的同等性は保証されるものとする。

利益相反

タダラフィル錠 10 mg CI「サワイ」およびタダラフィル錠 20 mg CI「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 福岡みらい病院で実施した。

参考文献

- 1) 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 日医薬審発 786 号, 平成 18 年 11 月 24 日薬食審査発第 1124004 号および平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号にて一部改正)〕