



バルデナフィル錠 20 mg 「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験

田中孝典^{1)*} / 木綿梢里²⁾ / 佐々木啓徳²⁾ / 大西明弘^{3)**}

● 要旨

ジェネリック医薬品のバルデナフィル錠 20 mg 「サワイ」と、先発医薬品であるレビトラ[®]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 15 時間までの血漿中バルデナフィル濃度より、両製剤の血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_t) と最高血漿中濃度 (C_{max}) 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 C_{max} 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。なお、本試験において認められた有害事象は、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、バルデナフィル錠 20 mg 「サワイ」は、レビトラ[®]錠 20 mg と治療学的に同等であると考えられた。

キーワード: バルデナフィル, 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

陰茎海綿体平滑筋および関連小動脈を弛緩させて陰茎を勃起させる cGMP は、グアニル酸シクラーゼによる合成と PDE5 による加水分解とのバランスにより調節されている。バルデナフィルは PDE5 を阻害することにより cGMP 量を増加させ、陰茎を勃起させる。

わが国では、バルデナフィルを有効成分とする製剤としてレビトラ[®]錠 20 mg (バイエル薬品株式会社) が上市されている。

バルデナフィル錠 20 mg 「サワイ」は、先発医薬品であるレビトラ[®]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開

発された、勃起不全治療剤である。

今回、バルデナフィル錠 20 mg 「サワイ」とレビトラ[®]錠 20 mg との治療学的同等性を保証するために、「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。

I. 対象と方法

本試験の実施に際しては「医薬品の臨床試験の実施の基準」(GCP) に則り、試験審査委員会で承認を得た試験実施計画書を遵守した。本試験は、2019 年 3 月に医療法人相生会 にしくまもと病院にて実施した。

1. 試験薬

本試験に使用した試験薬の詳細を表 1 に示した。

1) 医療法人相生会 にしくまもと病院 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
*: 試験責任医師 **: 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 大阪市淀川区宮原 5-2-30)

表1 治験薬

名称	製造販売元	剤形	成分・組成
バルデナフィル錠 20 mg 「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、バルデナフィル 20 mg (バルデナフィル塩酸塩水和物として 23.705 mg) を含有
レビトラ [®] 錠 20 mg	バイエル薬品株式会社		

表2 治験デザイン

被験者数	第I期	休薬期間	第II期
30	レビトラ [®] 錠 20 mg	4日間	バルデナフィル錠 20 mg 「サワイ」
30	バルデナフィル錠 20 mg 「サワイ」		レビトラ [®] 錠 20 mg

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。

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60名を1群30名の2群に無作為に割り付けた。休薬期間は4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、10時間以上の絶食下、治験薬1錠を水150 mLとともに投与した。なお、治験薬投与前1時間と投与後1時間は絶食とし、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・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)から治験薬投与後24時間(退院日)の諸検査終了時までは、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。

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0.17, 0.33, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 15時間(合計16時点)の血漿中バルデナフィル濃度をLC/MS法で測定した。

7. 統計解析

治験薬投与後15時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC_t)と最高血漿中濃度(C_{max})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_∞, MRT, kel, t_{max}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。

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」の判定基準(表5)に従い、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であると判定することとした。また、この範囲外であっても、本治験が被験者数20名(1群10名)以上で実施され、両製剤の溶出挙動が類似の場合には、対数値の平均値の差がlog(0.90)~log(1.11)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。

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

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	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, 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	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, パルビツール酸類, 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

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。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。

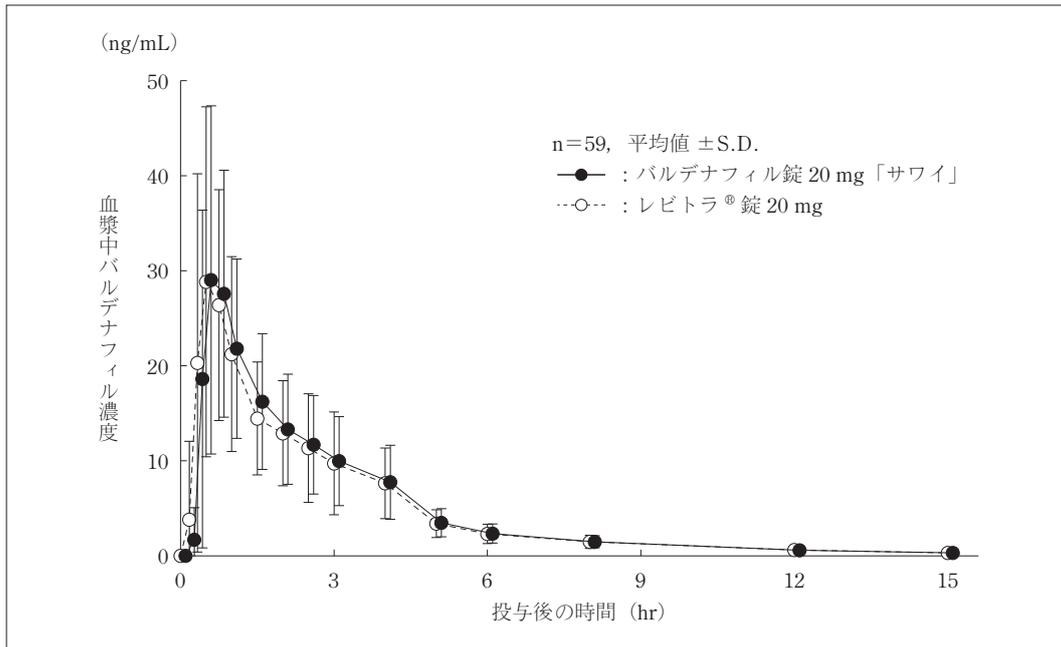


図1 血漿中パルデナフィル濃度

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。

II. 結 果

1. 対象被験者

治験を終了した59例を薬物動態の評価対象とし, 有害事象により中止となった1例を含む60例

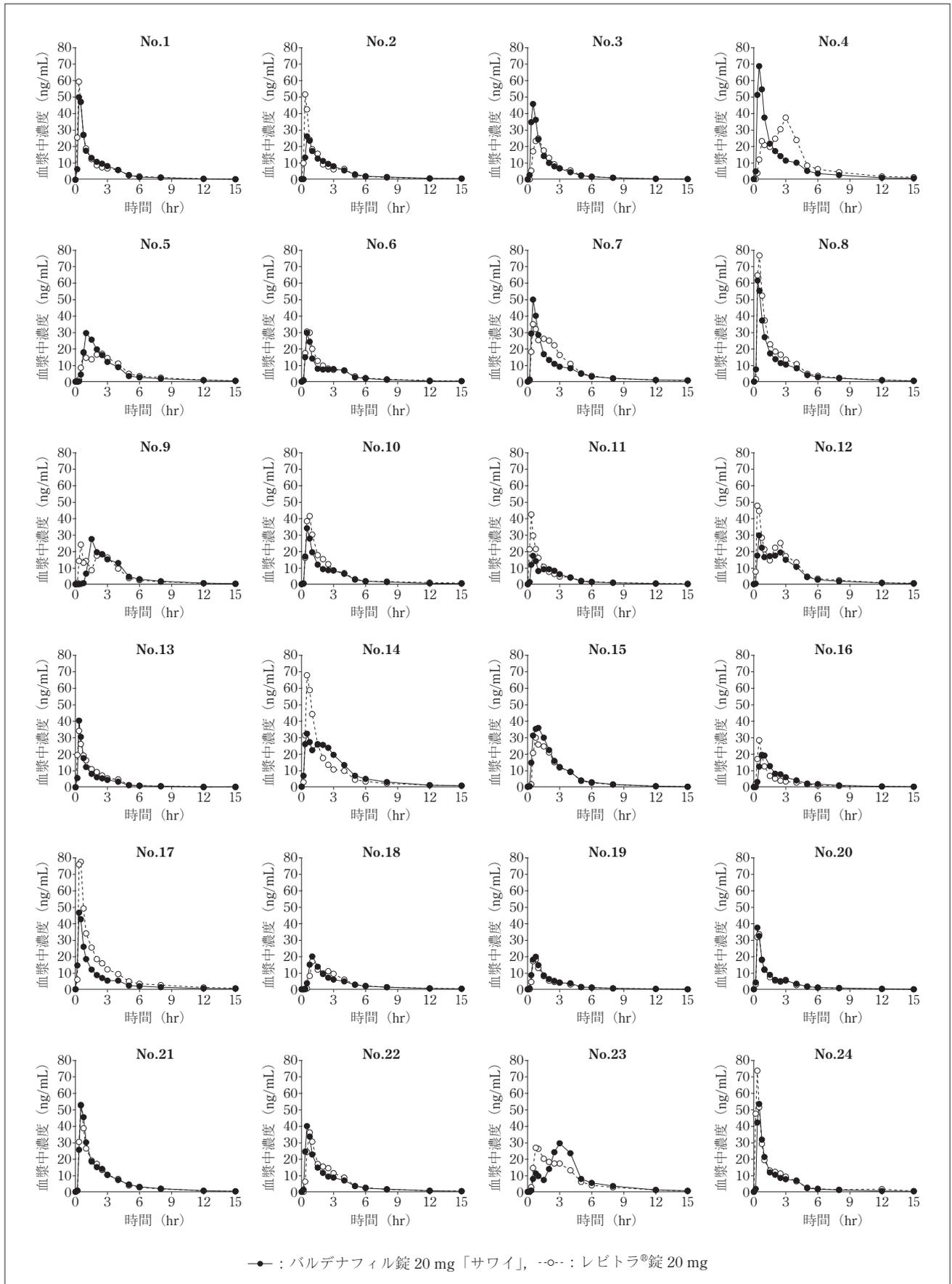


図2 個々の被験者の血漿中バルデナフィル濃度 (1)

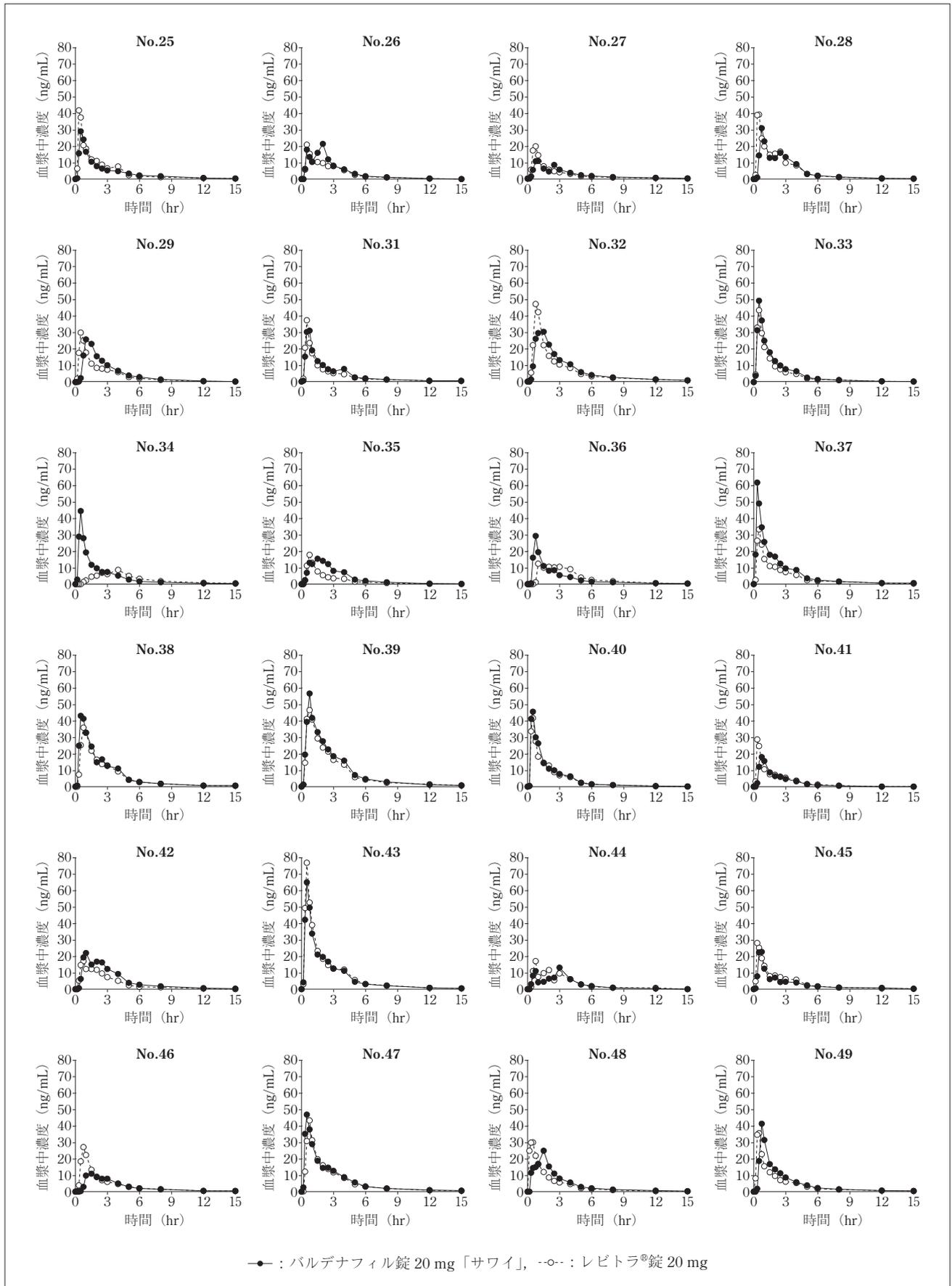


図2 個々の被験者の血漿中バルデナフィル濃度 (2)

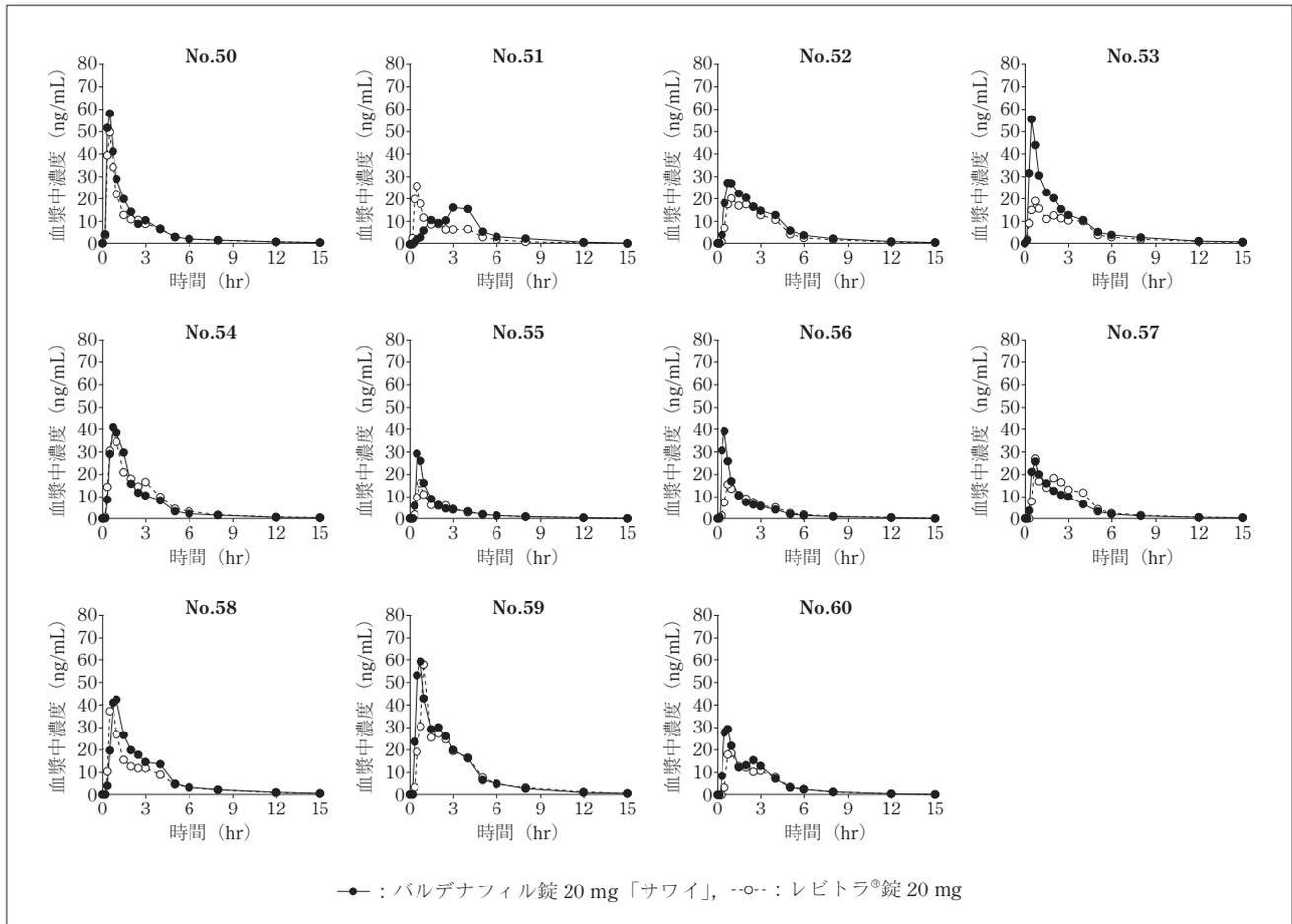


図2 個々の被験者の血漿中バルデナフィル濃度 (3)

表6 バルデナフィルの薬物動態パラメータ (n = 59, 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 _∞ (%)
バルデナフィル錠 20 mg 「サワイ」	74.372 ± 26.194	76.032 ± 26.777	35.740 ± 14.724	0.84 ± 0.62	0.225 ± 0.040	3.18 ± 0.60	2.91 ± 0.47	97.8 ± 1.1
レビトラ [®] 錠 20 mg	72.826 ± 27.678	74.593 ± 28.283	35.537 ± 16.840	0.72 ± 0.57	0.221 ± 0.040	3.26 ± 0.75	2.92 ± 0.51	97.6 ± 1.8
分散分析結果*	—	p = 0.3498	—	p = 0.2776	p = 0.4911	—	p = 0.8708	—

* : p < 0.05 で有意差あり

を安全性の評価対象とした。被験者の年齢は 20 ~ 24 歳 (平均 20.8 歳), 体重は 51.0 ~ 78.7 kg (平均 62.9 kg), BMI は 18.5 ~ 24.5 (平均 21.3) であった。

2. 血漿中薬物濃度

平均血漿中濃度推移を図 1, 各被験者の血漿中バルデナフィル濃度推移を図 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。血漿中濃度は製剤間で類似した推移を示し, AUC_∞, MRT, kel および tmax において製剤間に有意差は認められなかった。

3. 生物学的同等性

血漿中バルデナ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(0.98) ~ log(1.08) および log(0.92) ~ log(1.13) であり, いずれも log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内

表7 バルデナフィルの生物学的同等性解析結果

	AUC _t	Cmax
対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.98)~log(1.08)	log(0.92)~log(1.13)
対数値の平均値の差	log(1.03)	log(1.02)

* : log(0.8)~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 有害事象

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
30	頭痛	中等度	レビトラ [®] 錠 20 mg	回復	関連なし
	歯痛	中等度	レビトラ [®] 錠 20 mg	回復	関連なし

であった。したがって、バルデナフィル錠 20 mg 「サワイ」とレビトラ[®]錠 20 mg 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、1例に2件の有害事象が認められた。いずれも中等度であったが、回復が確認された (表8)。

Ⅲ. 考 察

ジェネリック医薬品のバルデナフィル錠 20 mg 「サワイ」について、先発医薬品であるレビトラ[®]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。

血漿中バルデナ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。

その結果、両製剤の AUC_t および Cmax の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は log(0.80) ~ 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、バルデナフィル錠 20 mg 「サワイ」とレビトラ[®]錠 20 mg と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、バルデナフィル錠 20 mg 「サワイ」とレビトラ[®]錠 20 mg と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られる。

なお、レビトラ[®]錠 10 mg のジェネリック医薬品として開発されたバルデナフィル錠 10 mg 「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」²⁾で規定される溶出試験により、バルデナフィル錠 20 mg 「サワイ」との生物学的同等性が確認された。

利益相反

バルデナフィル錠 20 mg 「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 にしくまもと病院で実施した。

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)〕
- 2) 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日医薬審発第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)〕