



デュタステリドカプセル 0.5 mg AV 「TC」 / 「DSEP」 / 「日医工」 / 「AFP」 / 「JG」 / 「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験

沖 守^{1)*} / 後藤正浩²⁾ / 酒井祐尚³⁾ / 中根俊治⁴⁾ / 才木良則⁵⁾ / 和田繁則⁶⁾ / 佐々木啓徳⁷⁾

● 要旨

ジェネリック医薬品のデュタステリドカプセル 0.5 mg AV 「TC」 / 「DSEP」 / 「日医工」 / 「AFP」 / 「JG」 / 「サワイ」と、先発医薬品であるアボルブ[®]カプセル 0.5 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 192 時間までの血漿中デュタステリド濃度より、最高血漿中濃度 (C_{max}) と両製剤の血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-192}) を算出し、バイオアベイラビリティを比較した。その結果、 C_{max} と AUC_{0-192} において、両製剤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」の生物学的同等性判定基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。また、安全性においては、重篤な有害事象が 1 例に 1 件認められたが、回復が確認されており、その他臨床に特に問題はなかった。

したがって、デュタステリドカプセル 0.5 mg AV 「TC」 / 「DSEP」 / 「日医工」 / 「AFP」 / 「JG」 / 「サワイ」は、アボルブ[®]カプセル 0.5 mg と治療学的に同等であると考えられた。

キーワード : デュタステリド, 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

デュタステリドは、テストステロンをジヒドロテストステロンへ変換する 1 型および 2 型 5 α 還元酵素を阻害する。ジヒドロテストステロンは前立腺肥大に関与する主なアンドロゲンである。

わが国では、デュタステリドを有効成分とする製剤としてアボルブ[®]カプセル 0.5 mg (グラクソ・スミスクライン株式会社) 等が上市されている。

デュタステリドカプセル 0.5 mg AV 「TC」 / 「DSEP」 / 「日医工」 / 「AFP」 / 「JG」 / 「サワイ」(以下、試験製剤と記載する。) は、先発医薬品であ

- 1) 医療法人社団成守会 成守会クリニック 2) 東洋カプセル株式会社 研究開発部
3) 第一三共エスファ株式会社 経営戦略部 4) 日医工株式会社 開発・企画本部 臨床試験部
5) 東亜薬品株式会社 研究開発本部 6) 日本ジェネリック株式会社 開発部 7) 沢井製薬株式会社 開発部
* : 治験責任医師

【著者連絡先】

東洋カプセル株式会社 研究開発部 後藤正浩 (〒418-0046 静岡県富士宮市中里東町 560)
第一三共エスファ株式会社 経営戦略部 酒井祐尚 (〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1)
日医工株式会社 開発・企画本部 臨床試験部 中根俊治 (〒936-0857 富山県滑川市下梅沢 205-1)
東亜薬品株式会社 研究開発本部 才木良則 (〒939-3542 富山県富山市水橋開発 277-10)
日本ジェネリック株式会社 開発部 和田繁則 (〒100-6739 東京都千代田区丸の内 1-9-1 グラントウキョウノースタワー 39 階)
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

治験薬	製造販売元	剤形	成分・組成
試験製剤	東洋カプセル株式会社, 第一三共エスファ株式会社, 日医工株式会社, 東亜薬品株式会社, 日本ジェネリック株式会社および沢井製薬株式会社	軟カプセル剤	1カプセル中, デュタステリド 0.5 mg を含有
標準製剤	グラクソ・スミスクライン株式会社		

表2 治験デザイン

被験者数	第I期	休薬期間	第II期
13	試験製剤	28日以上	標準製剤
13	標準製剤		試験製剤

るアボルブ®カプセル 0.5 mg (以下, 標準製剤と記載する。) 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, 1型および2型の5 α 還元酵素阻害薬 (前立腺肥大症治療薬) である。

今回, 試験製剤と標準製剤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

本治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, 成守会クリニック治験審査委員会で承認を得た治験実施計画書を遵守した。本試験は, 2018年6月から同年7月に医療法人社団成守会 成守会クリニックにて実施した。

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40歳以下の日本人健康成人男性を対象とした。

第I期治験薬投与前4週間以内にスクリーニング検査を行い, 被験者の安全性, 治験薬の薬物動態または安全性の評価への影響を考慮し, 薬物アレルギー, 心血管系疾患, 肝疾患, 腎疾患, 内分泌系疾患, 消化器系疾患, 血液疾患, 呼吸器系疾患, 精神神経疾患等の現症または既往および胃切除, 胃腸吻合術, 腸管切除術等, 胃腸部位に大きな手術歴のない志願者の中から, 治験責任医師または治験分担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26名を1群13名の2群に無作為に割り付けた。休薬期間は28日以上とした(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カプセルを水150 mLとともに投与した。なお, 投与後4時間までは絶食とした。

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。入院期間中の食事は, 全被験者で同一の献立とした。

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, 72, 192時間(合計15時点)の血漿中デュタステリド濃度をLC-MS/MS法で測定した。

7. 統計解析

治験薬投与後192時間までの最高血漿中濃度(C_{max})と血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC_{0-192})

表3 治験スケジュール表

試験日	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	身長・体重・BMI	バイタルサイン (体温・血圧・脈拍数)	12誘導心電図	臨床検査(血液・尿)	食事
同意取得										
スクリーニング検査	—			○	○	○	○	○	○	
入院日 (入院1日目)	入院									
	—			↑						○
投与日 (入院2日目)	~0		○		○		○	○	○	
	0	○								
	0.5		○							
	1		○							
	1.5		○							
	2		○							
	2.5		○							
	3		○							
	4		○			○		○		○
	6		○							
8		○								
12		○							○	
入院3日目	24		○		○		○			○*
入院4日目	48		○		○		○			○*
入院5日目	72		○		○		○	○	○	○
	退院									
退院後5日目 通院	192		○	↓	○		○	○	○	

*: 3回摂取した(朝食, 昼食, 夕食)。

朝食は9時, 昼食は13時, 夕食は19時を目安として摂取した。

なお, 観察・検査の実施時刻が重なる場合, それらの終了後に食事とした。

臨床検査: 感染症検査はスクリーニング検査のみ実施した。

を生物学的同等性判定パラメータとし, 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 $AUC_{0-\infty}$, MRT , k_{el} , t_{max} , $t_{1/2}$ についても分散分析を行い, 両製剤の分散比を有意水準5%で検定した。薬物動態パラメータについては WinNonlin (Pharsight 社製, バージョン6.2以降) を用いて算出し, 記述統計量の算出等については SAS 9.4 (SAS 社製) を使用した。

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, C_{max} および AUC_{0-192} において, 両製剤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。また, この範囲外であっても, 本試験が被験者数20名(1群10名)以上で実施され,

表4 観察検査項目

診 察	健康状態, 既往歴*, 現症*, 治験参加歴**, 献血歴等の調査** 内科的診察 (問診, 聴診, 触診, 打診, 視診等)
被験者背景***	年齢 (同意取得日のもの), 身長, 体重, BMI
生理学的検査	体温 (腋窩体温), 血圧・脈拍数 (安静臥位), 12誘導心電図 (安静臥位)
血液学的検査	白血球数, 白血球分画 (好中球, リンパ球, 単球, 好酸球, 好塩基球), 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 血小板数
血液生化学的検査	総蛋白, アルブミン, 総ビリルビン, AST (GOT), ALT (GPT), ALP, LDH, γ -GTP, CK (CPK), 総コレステロール, 中性脂肪, 尿酸, 尿素窒素, クレアチニン, Na, K, Cl, 空腹時血糖
尿検査	定性 (蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, ビリルビン, ケトン体, pH, 潜血)
感染症検査***	HBs 抗原, HCV 抗体, 梅毒血清反応 (TPHA 法および RPR 法), HIV 抗原・抗体

* : スクリーニング検査および第 I 期治験薬投与前のみ実施した

** : 各来院時に実施した

*** : スクリーニング検査のみ実施した

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。

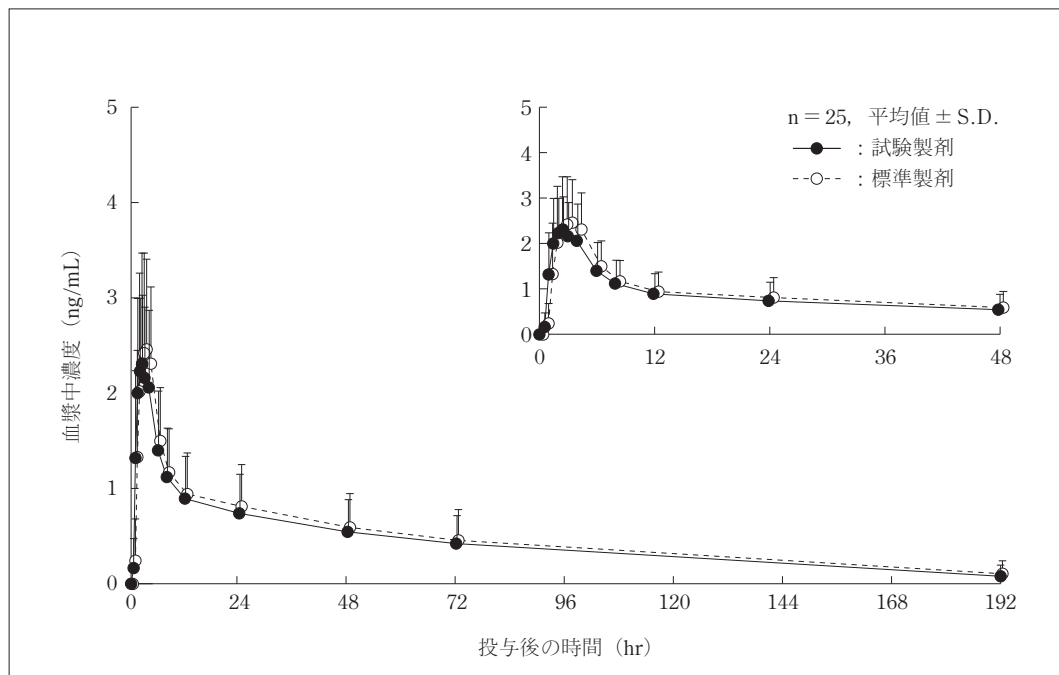


図1 血漿中デュタステリド濃度

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 $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ 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, 臨床検査, バイタルサイン (体温・血圧・脈拍数) および12誘導心電図において異常が認め

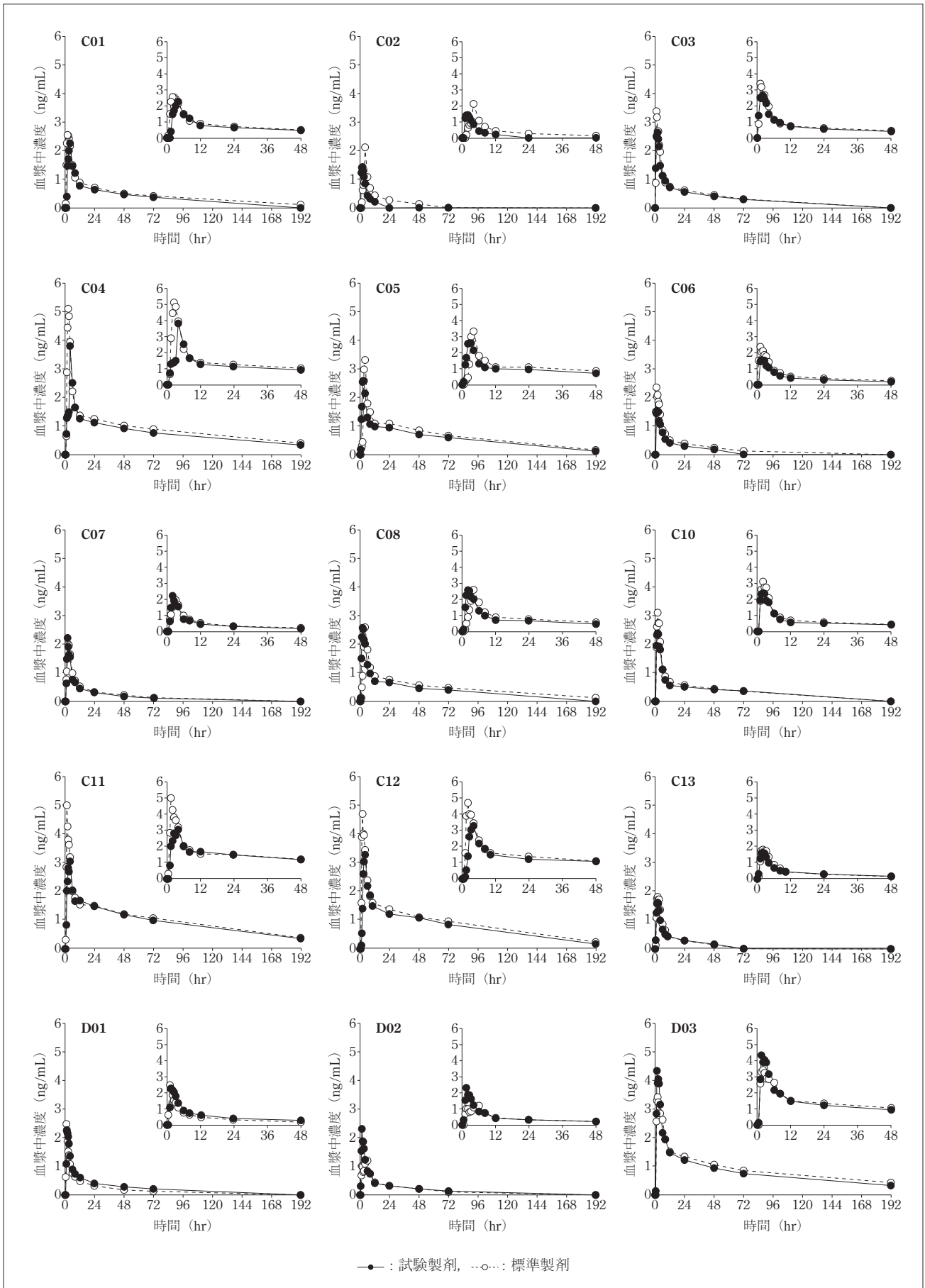


図2 各被験者の血漿中デュタステリド濃度 (1)

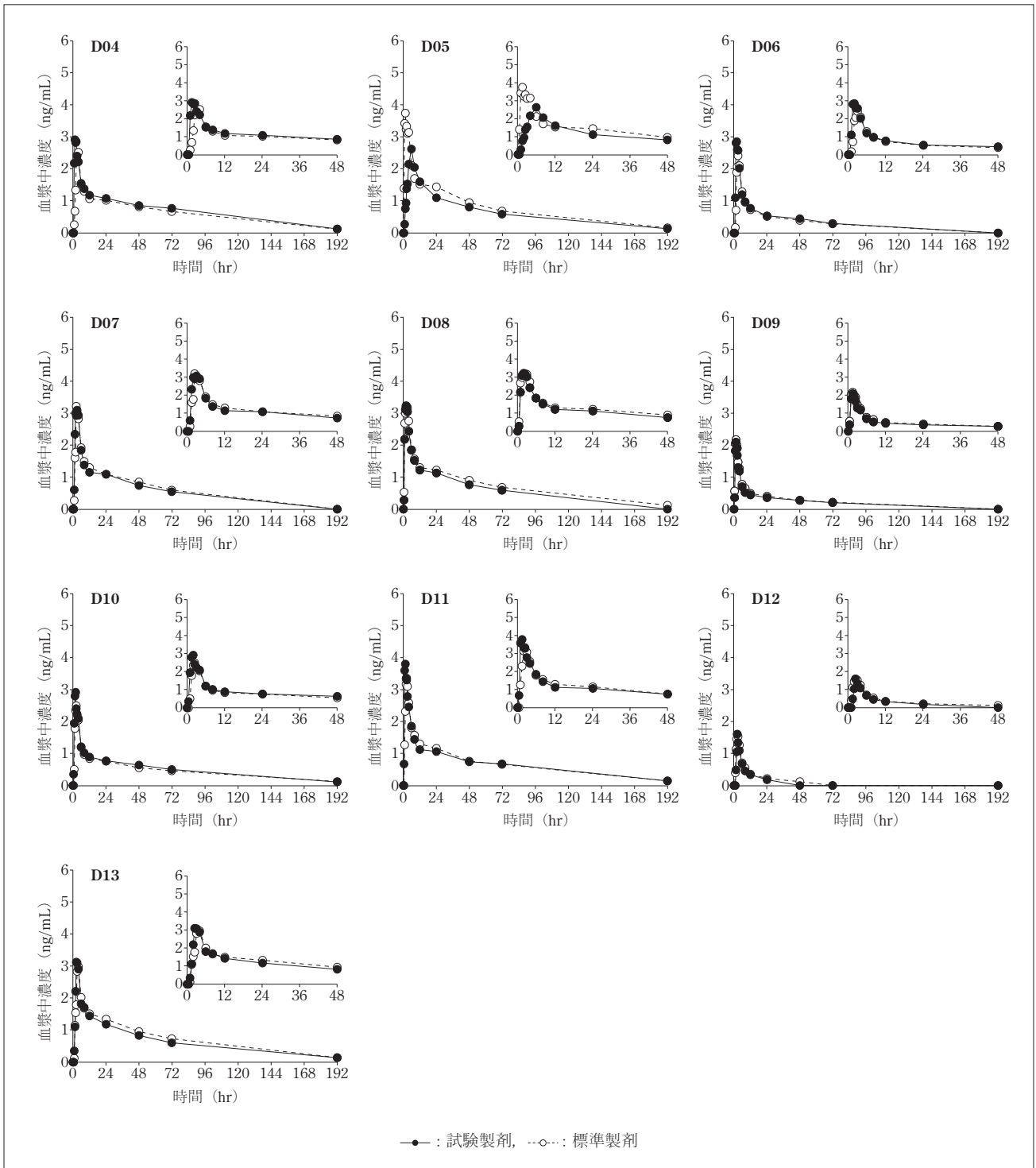


図2 各被験者の血漿中デュタステリド濃度 (2)

られた場合は有害事象とし、程度および治験薬との因果関係（明らかに関連あり，多分関連あり，関連ないともいえない，関連なし）を判定することとした。

II. 結 果

1. 対象被験者

25例を生物学的同等性の評価対象とし、中止例1例を含む26例を安全性の評価対象とした。被験者の年齢は21～40歳（平均29.6歳）、体重は

表6 デュタステリドの薬物動態パラメータ (n=25, 平均値±S.D.)

	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₁₉₂ (ng·hr/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	t _{max} (hr)	MRT (hr)	k _{el} (hr ⁻¹)	t _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₁₉₂ /AUC _{0-∞}
試験製剤	2.66 ± 0.732	83.6 ± 50.1	95.7 ± 61.2	2.4 ± 1.1	69.5 ± 31.4	0.0194 ± 0.0219	53.6 ± 23.5	0.895 ± 0.081
標準製剤	2.91 ± 0.988	91.7 ± 55.1	106 ± 70.9	2.5 ± 1.2	70.2 ± 32.2	0.0154 ± 0.00754	54.7 ± 23.9	0.909 ± 0.088
分散分析結果*	p = 0.0613	p = 0.0067	p = 0.0236	p = 0.8180	p = 0.4526	p = 0.3155	p = 0.3155	—

*: p < 0.05 で有意差あり

表7 デュタステリドの生物学的同等性解析結果

	C _{max}	AUC ₀₋₁₉₂
対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.859)~log(0.990)	log(0.819)~log(0.948)
対数値の平均値の差	log(0.922)	log(0.881)

*: 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 有害事象一覧

被験者番号	有害事象	重篤度	投与薬剤	転帰	治験薬との関連性
C09	虚血性心疾患	重篤	試験製剤	回復	関連ないともいえない

51.1 ~ 81.4 kg (平均 64.50 kg), BMI は 18.5 ~ 24.2 (平均 21.99) 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。血漿中デュタステリド濃度は製剤間で類似した推移を示したが, AUC₀₋₁₉₂ および AUC_{0-∞} で製剤間に有意差が認められた。その他のパラメータにおいては製剤間に有意差は認められなかった。

3. 生物学的同等性

血漿中デュタステリド濃度より求めた C_{max} および AUC₀₋₁₉₂ の対数値の平均値の差の90%信頼区間は, log(0.859) ~ log(0.990) および log(0.819) ~ log(0.948) 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, 試験製剤と標準製剤は, 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, 重篤な有害事象が1例に1件認められた(表8)。

試験製剤を投与した翌朝に虚血性心疾患の発現が

認められ, 他院での治療を要し, 治験中止となった。後日実施医療機関にて中止時検査を行い, 回復が確認された。被験者より聴取した早朝でのエピソードや食後に発症したことから自律神経の関与も否定できないが, 時間的経過から治験薬との因果関係については「関連ないともいえない」と判断された。

その他の被験者においては, 臨床上特に問題はなかった。

考 察

ジェネリック医薬品のデュタステリドカプセル 0.5 mg AV「TC」/「DSEP」/「日医工」/「AFP」/「JG」/「サイ」について, 先発医薬品であるアボルブ®カプセル 0.5 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。血漿中デュタステリド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 C_{max} および AUC₀₋₁₉₂ 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。以上のことから、デュタステリドカプセル 0.5 mg AV 「TC」 / 「DSEP」 / 「日医工」 / 「AFP」 / 「JG」 / 「サワイ」とアボルブ[®]カプセル 0.5 mg とは生物学的に同等であると判定された。また、安全性においては、重篤な有害事象が 1 例に 1 件認められたが、回復が確認されており、その他臨床上特に問題はなかった。

以上の試験結果より、デュタステリドカプセル 0.5 mg AV 「TC」 / 「DSEP」 / 「日医工」 / 「AFP」 / 「JG」 / 「サワイ」とアボルブ[®]カプセル 0.5 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する。

利益相反

本治験に関する費用は、東洋カプセル株式会社、第一三共エスファ株式会社、日医工株式会社、東亜薬品株式会社、日本ジェネリック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) 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）〕