



タダラフィル錠 20 mg AD 「TE」 の 生物学的同等性試験

高沢謙二^{1)*} / 鎌倉慎吾²⁾ / 田浦健一郎²⁾ / 岸 和範²⁾ /
田中真理恵²⁾ / 内田直樹^{3)**}

Bioequivalence Study of Tadalafil Tablets 20 mg AD “TE”

Kenji TAKAZAWA (Shinanozaka Clinic), *et al.*

● 要旨

タダラフィル錠 20 mg AD 「TE」とアドシルカ[®]錠 20 mg (製造販売元: 日本新薬株式会社)との生物学的同等性を、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき検討した。

同等性試験ガイドラインに規定された溶出試験にて両製剤の溶出挙動を比較したところ、類似していると判断された。その後、日本人健康成人男性を対象に 2 剤 2 期の非盲検クロスオーバー法にて単回経口投与し、投与後 72 時間までの血漿中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。

主要評価パラメータである AUC₀₋₇₂ 及び C_{max} について、両製剤の対数変換値の平均値の差の 90% 信頼区間を求めた結果、AUC₀₋₇₂ 及び C_{max} は、90% 信頼区間が log(0.80) ~ log(1.25) の範囲にあったことから、両製剤は生物学的に同等であることが確認された。

安全性に関しては、治験薬との関連性が否定できない有害事象は認められたものの、いずれも回復が確認されており、治験薬の安全性については臨床上特に問題ないものと判断された。

以上より、タダラフィル錠 20 mg AD 「TE」とアドシルカ[®]錠 20 mg は生物学的に同等であると判断された。

Key words: タダラフィル(Tadalafil), 生物学的同等性(Bioequivalence), 血漿中濃度(Plasma concentration)

I. はじめに

タダラフィルは選択的ホスホジエステラーゼ 5 (PDE5) 阻害剤である。PDE5 は生体内で海綿体と肺動脈の平滑筋に多く分布する。タダラフィルはその選択的 PDE5 阻害作用により、肺動脈平滑筋細胞内の cGMP レベルを高く維持する。その結果、内因性 NO による血管拡張が増強されるため、肺動

脈性肺高血圧症 (PAH) における肺血行動態の改善が期待される。本邦では、タダラフィルを有効成分とする肺動脈性肺高血圧症治療剤としてアドシルカ[®]錠 20 mg (製造販売元: 日本新薬株式会社) が上市されている。

トーアエイヨー株式会社は、アドシルカ[®]錠 20 mg と同一有効成分を同量含有する同一剤形の製剤であるタダラフィル錠 20 mg AD 「TE」を開発した。タ

1) 医療法人社団 信濃会 信濃坂クリニック 2) トーアエイヨー株式会社 3) 昭和大学 医学部 薬理学講座 臨床薬理学部門
*: 治験責任医師 **: 医学専門家

表1 治験薬

項目	試験製剤	標準製剤
名称	タグラフィル錠 20 mg AD 「TE」	アドシルカ [®] 錠 20 mg
製造	トーアエイヨー株式会社	日本イーライリリー株式会社*
ロット番号	WM02002	E4945A
成分・組成	1錠中タグラフィル 20 mg 含有	1錠中タグラフィル 20 mg 含有

* : 試験実施時

ダグラフィル錠 20 mg AD 「TE」とアドシルカ[®]錠 20 mg の生物学的同等性を検証するにあたり、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」¹⁾ (以下「同等性試験ガイドライン」という)に基づき、日本人健康成人男性でバイオアベイラビリティを比較する生物学的同等性試験を実施した。

II. 対象と方法

1. 治験薬の溶出挙動

使用した治験薬を表1に示した。アドシルカ[®]錠 20 mg の3ロットについて、同等性試験ガイドラインに従い、毎分50回転のパドル法で、試験液に pH 1.2 (0.1%ポリソルベート 80), pH 1.2 (0.5%ポリソルベート 80), pH 6.8 (0.1%ポリソルベート 80), pH 6.8 (0.5%ポリソルベート 80), pH 4.0 (0.1%ポリソルベート 80) 及び pH 4.0 (0.5%ポリソルベート 80) を用いて、試験回数6ベッセルで溶出試験を行ったところ、少なくとも1ロットにおいて平均85%以上溶出したので、溶出時間5~90分において溶出速度が最も遅かった pH 6.8 (0.5%ポリソルベート 80) の試験液の試験成績に基づいて、中間の溶出性を示した製剤を標準製剤として選択した。

毎分50回転のパドル法で、試験液に pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8, 水, pH 1.2 (0.5%ポリソルベート 80), pH 4.0 (0.5%ポリソルベート 80) 及び pH 6.8 (0.5%ポリソルベート 80) を用いて、また、毎分100回転のパドル法で、試験液に pH 6.8 (0.5%ポリソルベート 80) を用いて、試験回数12ベッセルで標準製剤と試験製剤の溶出試験を行った。各試験条件における標準製剤と試験製剤の平均溶出曲線の比較を図1に、比較時点における標準製剤と試験製剤の平均溶出率の比較、溶出挙動の類似性の判定を表2に示す。

標準製剤及び試験製剤の溶出挙動を比較したところ、全ての試験条件において溶出挙動の類似性の判定基準に適合したので、両製剤の溶出挙動は類似していると判断された。

2. 試験方法

(1) 各基準の遵守

本治験は、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(平成9年3月27日付厚生省令第28号)に従い、医療法人社団 信濃会 信濃坂クリニック 治験審査委員会で承認された治験実施計画書を遵守して、2019年7月~11月に医療法人社団 信濃会 信濃坂クリニックにおいて実施した。

(2) 被験者

治験薬投与前4週以内にスクリーニング検査を実施し、20歳以上40歳以下の日本人健康成人男性志願者の中から治験責任医師が適格と判断した被験者を選択した。なお、被験者には、あらかじめ治験の目的、方法、予測される不利益、その他治験に必要な事項について十分な説明を行い、本人の自由意思に基づき、文書による同意を得た。

(3) 治験デザイン及び投与方法

治験デザインは、2剤2期の非盲検クロスオーバー法とした(表3)。

治験薬の投与は、10時間以上の絶食下で、試験製剤1錠又は標準製剤1錠を水150 mLと共に服用させた。治験薬投与後4時間までは絶食とし、治験薬投与前1時間から治験薬投与後4時間までは水分摂取も禁止した。

(4) 被験者の管理

被験者は、第I期及び第II期の投与前日から投与後72時間の臨床検査採血及び諸検査終了まで(この期間を「入所期間」とした)、治験責任医師等の管理下におかれた。入所期間中は指定されたもの以外の飲食物の摂取及び喫煙を禁止し、姿勢、行動及

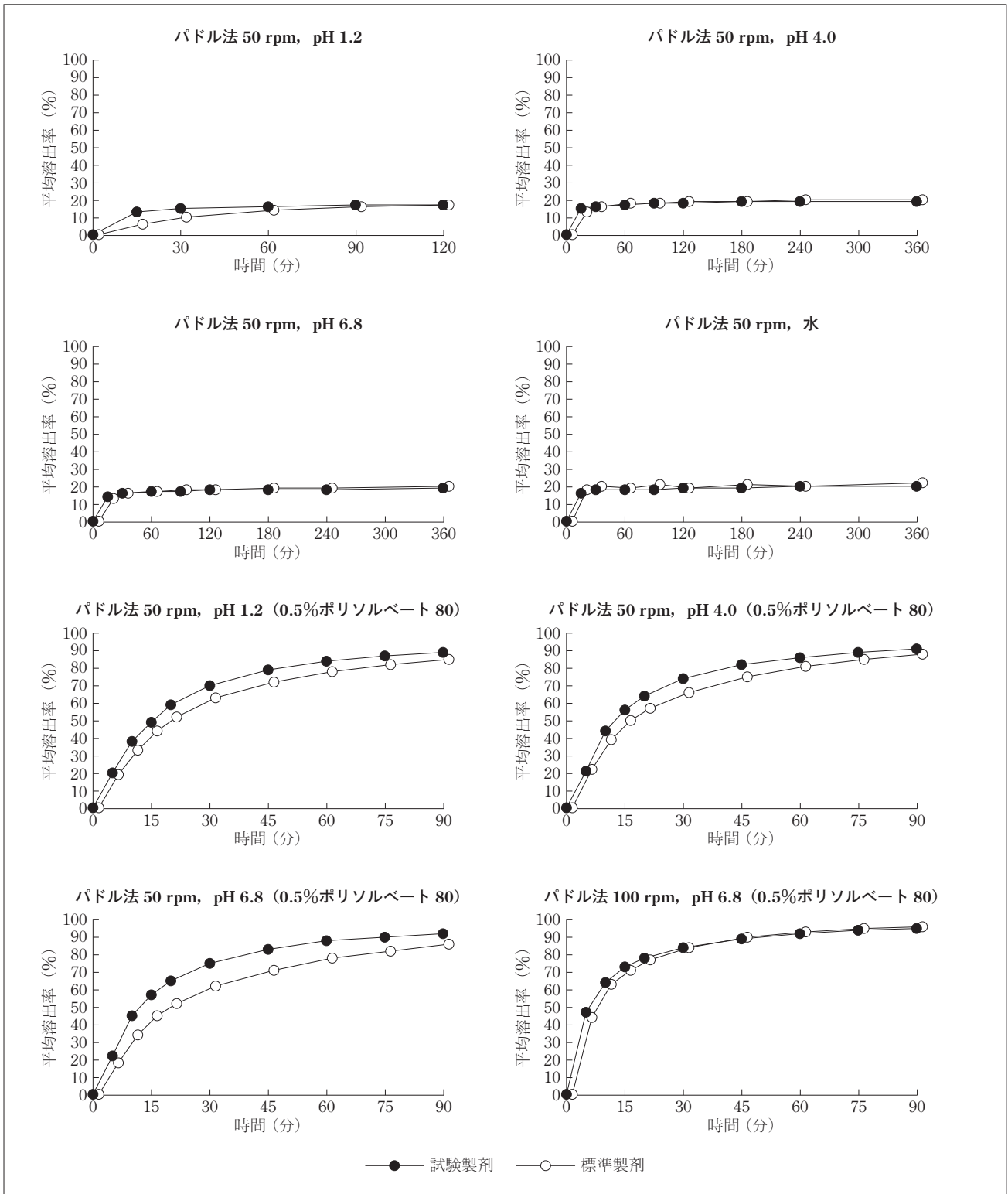


図1 各試験条件下における標準製剤及び試験製剤の平均溶出曲線の比較 (n = 12)

び運動などに制限を設けた。また、第Ⅰ期、第Ⅱ期の食事は同一献立とした。

(5) 臨床観察及び検査項目

第Ⅰ期及び第Ⅱ期ともに治験スケジュール (表4) に従い、医師の診察、生理学的検査及び臨床検

査を実施した (表5)。治験期間中に発現した自覚症状及び他覚所見については、治験責任医師等が確認した。

(6) 採血時点及び採血方法

採血時点については、同等性試験ガイドラインを

表2 標準製剤と試験製剤の比較時点における平均溶出率の比較

試験条件	比較時点	平均溶出率 (%)				判定
		標準製剤	試験製剤	差	基準	
パドル法 50 rpm, pH 1.2	30分 ¹⁾	10	15	5	9	適合 ⁵⁾
	120分 ²⁾	17	17	0	9	適合 ⁵⁾
パドル法 50 rpm, pH 4.0	15分 ¹⁾	13	15	2	9	適合 ⁵⁾
	360分 ²⁾	20	19	1	9	適合 ⁵⁾
パドル法 50 rpm, pH 6.8	15分 ¹⁾	13	14	1	9	適合 ⁵⁾
	360分 ²⁾	20	19	1	9	適合 ⁵⁾
パドル法 50 rpm, 水	15分 ¹⁾	18	16	2	9	適合 ⁵⁾
	360分 ²⁾	22	20	2	9	適合 ⁵⁾
パドル法 50 rpm, pH 1.2 (0.5%ポリソルベート 80)	15分 ³⁾	44	49	5	15	適合 ⁶⁾
	90分 ⁴⁾	85	89	4	15	適合 ⁶⁾
パドル法 50 rpm, pH 4.0 (0.5%ポリソルベート 80)	10分 ³⁾	39	44	5	15	適合 ⁶⁾
	75分 ⁴⁾	85	89	4	15	適合 ⁶⁾
パドル法 50 rpm, pH 6.8 (0.5%ポリソルベート 80)	15分 ³⁾	45	57	12	15	適合 ⁶⁾
	90分 ⁴⁾	86	92	6	15	適合 ⁶⁾
パドル法 100 rpm, pH 6.8 (0.5%ポリソルベート 80)	5分 ³⁾	44	47	3	15	適合 ⁶⁾
	30分 ⁴⁾	84	84	0	15	適合 ⁶⁾

1) 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

2) 規定された試験時間

3) 標準製剤の平均溶出率が40%付近の適当な時点

4) 標準製剤の平均溶出率が85%付近の適当な時点

5) 判定基準：試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にある。

6) 判定基準：試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

pH 1.2：溶出試験第1液

pH 4.0：薄めた McIlvaine の緩衝液（リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液）

pH 6.8：溶出試験第2液

表3 治験デザイン

群	被験者番号	被験者数	第I期	休薬期間	被験者数	第II期
試験製剤先行群	C01～C12	12例	タグラフィル錠 20 mg AD「TE」×1錠	14日間	11例*	アドシルカ [®] 錠 20 mg ×1錠
標準製剤先行群	D01～D12	12例	アドシルカ [®] 錠 20 mg ×1錠		12例	タグラフィル錠 20 mg AD「TE」×1錠

*：第I期終了後に1例中止した。

参考とし、治験薬投与前、投与後0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 32, 48及び72時間の計13時点とした。各採血時点に、ヘパリンナトリウム添加真空採血管を用いて採血し、速やかに遠心分離後、測定時まで-20℃以下で凍結保存した。

(7) 血漿中タグラフィル未変化体濃度の測定方法

血漿中タグラフィル未変化体濃度は、トーアエイヨー株式会社にてLC/MS/MS法により測定した。

本測定法の定量下限は5.00 ng/mLであり、分析法バリデーションの結果、選択性、定量下限、検量線、分析単位内及び分析単位間の真度及び精度、マトリックス効果、キャリーオーバー、希釈の妥当性、回収率、安定性（室温、凍結保存、凍結融解操作及び試料前処理後）において良好な結果が確認された。

表4 治験スケジュール

	時刻*	投与後 時間 (hr)	同意 取得	投薬 可否 判定	投薬	観察・検査項目								
						被験者 背景	採血		採尿	診察	血圧・ 脈拍数	体温	心電図	有害 事象
							血漿中 薬物濃度 測定†	臨床 検査						
スクリーニング§			○			○		○	○	○	○	○	○	
前日 (入所日)	—							○	○	○	○			
1日目 (投与日)	~9:00	投与前		○			○			○	○	○	○	
	9:00	0			○									↑ ↓
	9:30	0.5				○								
	10:00	1				○								
	11:00	2				○								
	12:00	3				○			○	○				
	13:00‡	4				○								
	15:00	6				○								
	17:00	8				○			○	○				
21:00	12				○									
2日目 (観察日)	9:00‡	24				○			○	○				
	17:00	32				○								
3日目 (観察日)	9:00‡	48				○			○	○				
4日目 (退所日)	9:00‡	72				○	○	○	○	○	○	○		

* : 9:00 に服薬した場合の時刻を例として示す。

† : 同時刻に診察, 各種検査等がある場合, 血漿中薬物濃度測定用採血を時刻通りに実施した。

‡ : 食事の時刻は, 9:00 に服薬した場合, 朝食 9:00, 昼食 13:00, 夕食 19:00 を目安とし, 各時刻における検査の実施後とした。

§ : 第 I 期治験薬投与前 4 週間以内に実施した。

表5 観察及び検査項目

診 察	内科的診察 (自覚症状及び他覚所見), 問診 (薬剤使用の有無, 採血の有無, 他の治験参加への有無, 合併症・ 既往歴の有無)*	
身体所見*	身長, 体重	
バイタルサイン	血圧・脈拍数 (十分な安静の後に測定), 体温 (腋窩)	
心電図検査	12 誘導心電図 (十分な安静の後に測定)	
臨床 検査	血液学的検査	白血球数, 赤血球数, 血色素量, ヘマトクリット値, 血小板数, 白血球 分画 (好塩基球, 好酸球, 好中球, リンパ球, 単球)
	血液生化学検査	総ビリルビン, AST (GOT), ALT (GPT), γ -GTP, ALP, 尿素窒素, 総蛋白, アルブミン, LDH, 総コレステロール, HDL-コレステロール, LDL-コレステロール, 中性脂肪, クレアチニン, 尿酸, 電解質 (Na, K, Cl), 血糖 (空腹時)
	尿検査	蛋白定性, 糖定性, 尿潜血反応
	免疫学的検査*	HBs 抗原, HCV 抗体, 梅毒血清反応, HIV 抗原・抗体

* : スクリーニング検査時の実施項目

表6 被験者背景

項目	年齢 (歳)	身長 (cm)	体重 (kg)	BMI (kg/m ²)
平均値 ± 標準偏差	25.7 ± 4.2	171.56 ± 5.80	63.18 ± 7.93	21.35 ± 1.57
最小値～最大値	21～33	162.8～189.8	53.0～84.0	18.6～24.0

(n = 24)

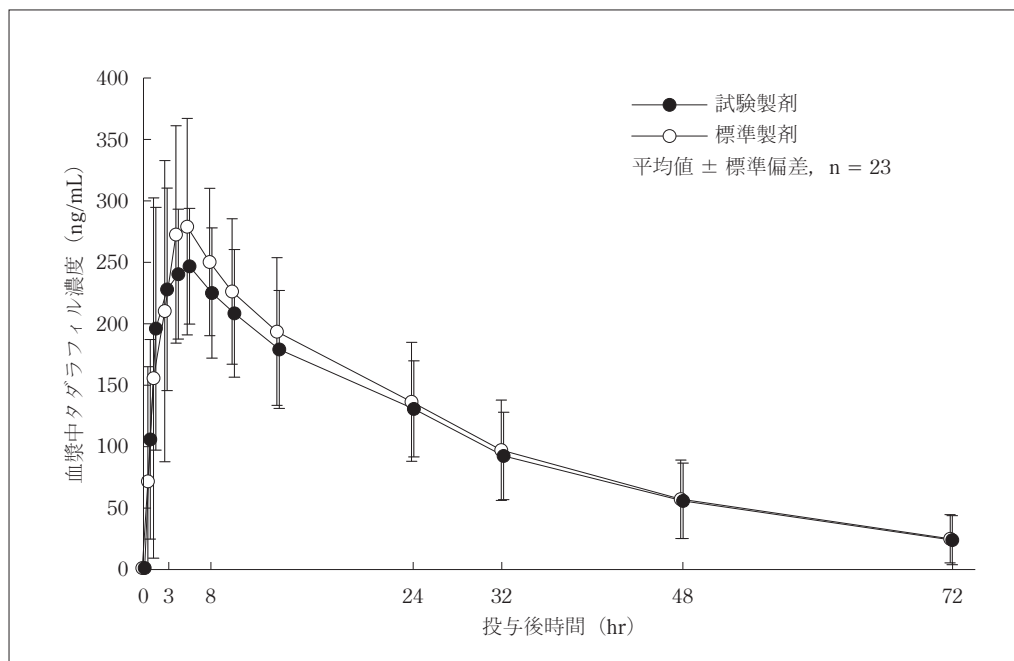


図2 平均血漿中タダラフィル濃度推移

表7 薬物動態パラメータ

治験薬	AUC ₀₋₇₂ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _∞ (ng·hr/mL)	t _{max} (hr)	MRT ₀₋₇₂ (hr)	MRT _∞ (hr)	kel (/hr)	t _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₇₂ / AUC _∞ (%)
試験製剤	7303 ± 2126	285 ± 48	8097 ± 2954	3.0 ± 1.9	22.0 ± 3.7	28.4 ± 9.6	0.0417 ± 0.0134	18.6 ± 6.7	92.2 ± 6.7
標準製剤	7692 ± 2646	312 ± 78	8516 ± 3269	3.3 ± 1.3	21.8 ± 3.9	28.3 ± 10.0	0.0416 ± 0.0130	18.6 ± 6.8	92.1 ± 7.0

(平均値 ± 標準偏差, n = 23)

(8) 生物学的同等性の評価

同等性試験ガイドラインに従い、以下のように評価を行った。なお、薬物動態パラメータの算出及び生物学的同等性判定のための分散分析等の解析に当たっては「Phoenix WinNonlin 8.1 (Certara 社)」及び「SAS 9.4 (SAS Institute Japan 株式会社)」を使用した。

1) パラメータ

同等性判定パラメータとして投与後 72 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積 (AUC₀₋₇₂) は台形

法、最高血漿中濃度 (C_{max}) は実測値を用いて算出した。参考パラメータとして AUC_∞、最高血漿中濃度到達時間 (t_{max})、投与後 72 時間までの平均滞留時間 (MRT₀₋₇₂)、MRT_∞、消失速度定数 (kel) 及び消失半減期 (t_{1/2}) を算出した。また、AUC_∞ に対する AUC₀₋₇₂ の比を確認した。

2) 分散分析

AUC₀₋₇₂、C_{max}、AUC_∞、MRT₀₋₇₂、MRT_∞、kel 及び t_{1/2} の対数変換値、t_{max} の未変換値について、分散分析を行った。

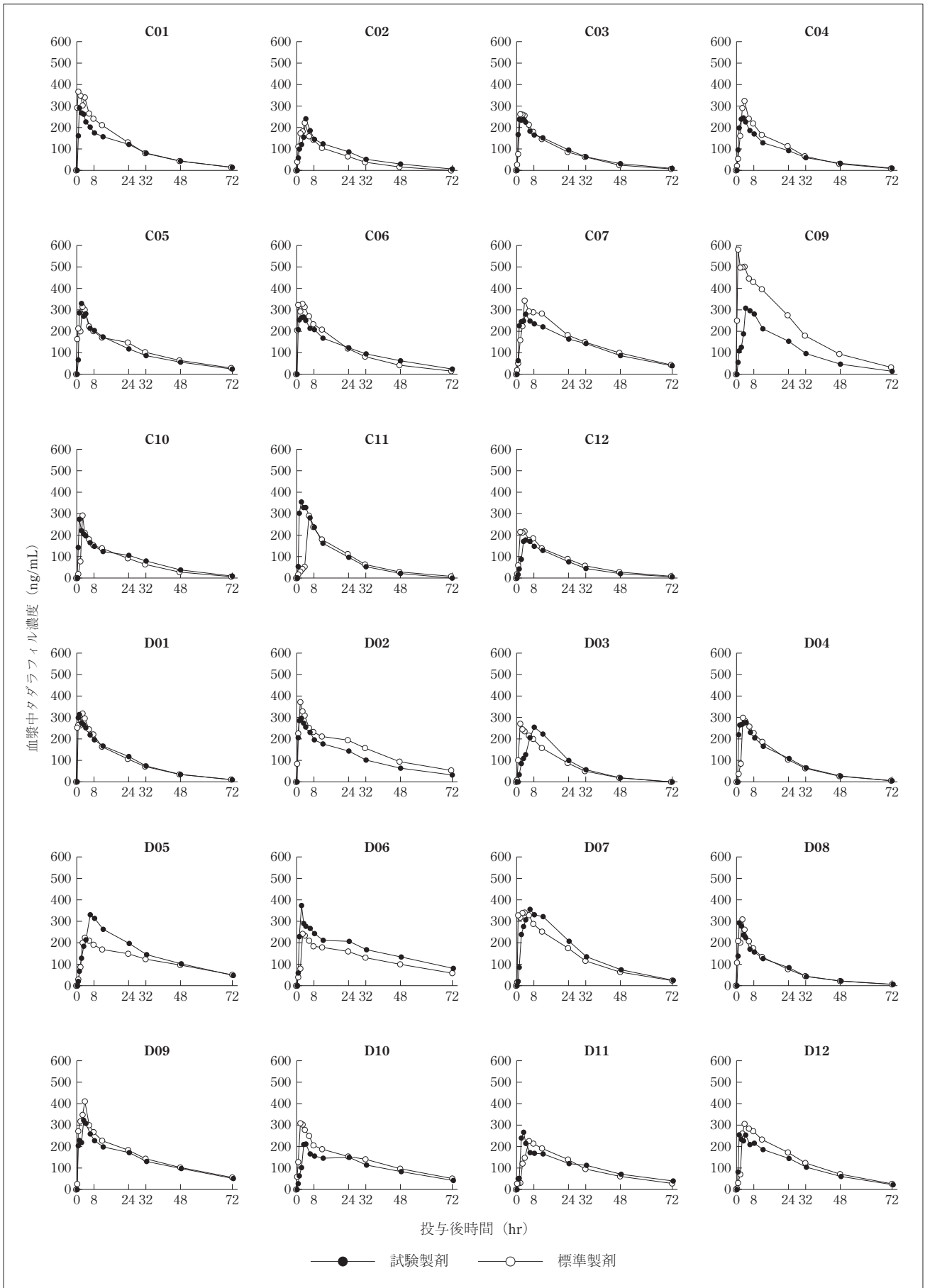


図3 個々の被験者における血漿中タダラフィル濃度推移

表8 AUC₀₋₇₂ の対数変換値を用いた分散分析

変動要因		自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値
被験者間変動	群又は持越し効果	1	0.077658	0.077658	2.5052	0.1284
	被験者 / 群	21	0.650985	0.030999	8.2257	0.0000
被験者内変動	製 剤	1	0.003189	0.003189	0.8461	0.3681
	時 期	1	0.003353	0.003353	0.8897	0.3563
	残 差	21	0.079140	0.003769	—	—

表9 C_{max} の対数変換値を用いた分散分析

変動要因		自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値
被験者間変動	群又は持越し効果	1	0.000882	0.000882	0.0849	0.7736
	被験者 / 群	21	0.218249	0.010393	2.0003	0.0600
被験者内変動	製 剤	1	0.013881	0.013881	2.6717	0.1170
	時 期	1	0.008799	0.008799	1.6935	0.2072
	残 差	21	0.109107	0.005196	—	—

表10 同等性判定パラメータの対数変換値の平均値の差及びその90%信頼区間

項 目	AUC ₀₋₇₂	C _{max}
平均値の差	log(0.9623)	log(0.9230)
平均値の差の90%信頼区間	log(0.8957) ~ log(1.0340)	log(0.8484) ~ log(1.0042)

3) 生物学的同等性の判定

同等性試験ガイドラインに従い、試験製剤及び標準製剤のAUC₀₋₇₂及びC_{max}の対数変換値の平均値の差の90%信頼区間がlog(0.80)~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した。

III. 結果及び考察

第I期の試験終了後、1例が被験者都合により第II期来所できず中止した。安全性では被験者24例全例を解析対象集団とし、生物学的同等性(薬物動態)では中止例の1例を除外した被験者23例を解析対象集団とした。被験者背景を表6に示した。

1. 薬物動態

試験製剤及び標準製剤の血漿中薬物濃度の経時的推移及び算出された薬物動態パラメータを図2及び表7に、また、個々の被験者における血漿中薬物濃度の経時的推移を図3に示した。

試験製剤のAUC₀₋₇₂、C_{max}及びt_{max}はそれぞれ

7303 ± 2126 ng・hr/mL、285 ± 48 ng/mL及び3.0 ± 1.9 hrであった。また、標準製剤のAUC₀₋₇₂、C_{max}及びt_{max}はそれぞれ7692 ± 2646 ng・hr/mL、312 ± 78 ng/mL及び3.3 ± 1.3 hrであった。なお、AUC₀₋₇₂/AUC_∞は、試験製剤で92.2 ± 6.7%、標準製剤で92.1 ± 7.0%であり、ともにAUC₀₋₇₂はAUC_∞の80%以上であった。また、採血時点は、投与直前に1点、C_{max}に達するまでに1点、C_{max}付近に2点、消失過程に3点を満たしており、この成績に基づいてバイオアベイラビリティを比較検討することは問題ないと判断した。

2. 統計解析及び生物学的同等性解析結果

同等性判定パラメータであるAUC₀₋₇₂及びC_{max}について、対数変換値による分散分析結果を表8及び表9に、試験製剤と標準製剤の対数変換値の平均値の差及びその90%信頼区間を表10に示した。AUC₀₋₇₂の対数変換値の平均値の差はlog(0.9623)、その90%信頼区間はlog(0.8957)~log(1.0340)であった。C_{max}の対数変換値の平均値の差はlog

(0.9230), その90%信頼区間は $\log(0.8484) \sim \log(1.0042)$ であった。同等性判定パラメータである AUC_{0-72} 及び C_{max} について、試験製剤と標準製剤の対数変換値の差の90%信頼区間は、いずれも $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にあったことから、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等な製剤であると判断された。また、参考パラメータの分散分析を行った結果、薬剤間差に有意差は認められなかった。

3. 安全性

試験製剤投与の24例のうち、6例(25.0%)に有害事象が認められ、頭痛が6例(25.0%)、背部痛が1例(4.2%)であった。標準製剤投与の23例のうち、9例(39.1%)に有害事象が認められ、頭痛が8例(34.8%)、悪心及び筋肉痛がそれぞれ2例(8.7%)、嘔吐、悪寒、発熱及び背部痛がそれぞれ1例(4.3%)であった。試験製剤投与後の頭痛1例及び標準製剤投与後の背部痛1例の中等度を除き、軽度であった。いずれの有害事象も治験薬との

関連性があると判定されたが、いずれも回復が確認されており、治験薬の安全性については特に問題ないものと判断された。

IV. ま と め

タダラフィル錠20 mg AD「TE」と標準製剤であるアドシルカ[®]錠20 mgの生物学的同等性を検証した。その結果、両製剤の AUC_{0-72} 及び C_{max} の対数変換値の平均値の差の90%信頼区間は、いずれも $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にあり、両製剤は生物学的に同等と判定された。

以上より、タダラフィル錠20 mg AD「TE」はアドシルカ[®]錠20 mgと生物学的に同等であり、臨床上有用な製剤であると考えられる。

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等の一部改正について〔平成24年2月29日、薬食審査発0229第10号〕