



# シロドシン錠 4 mg 「日医工」の健康成人における生物学的同等性試験

鎌谷直之<sup>1)</sup> / 中崎瑞穂<sup>2)</sup> / 新村美和<sup>2)</sup> / 中根俊治<sup>2)</sup>

## Bioequivalence study of SILODOSIN TABLETS 4 mg 「NICHIIKO」 on healthy adults

Naoyuki KAMATA (*Tsukuba International Clinical Pharmacology Clinic*) et al.

### はじめに

シロドシンは、選択的に前立腺等に分布する  $\alpha_{1A}$  受容体を遮断することにより、前立腺肥大症に伴う排尿障害を改善する治療に用いられている。

日医工(株)が開発したシロドシン錠 4 mg 「日医工」〔1錠中にシロドシン 4 mg を含有〕(以下、「試験製剤」とする)は、先発医薬品であるユリーフ<sup>®</sup>錠 4 mg〔1錠中にシロドシン 4 mg を含有〕(以下、「標準製剤」とする)と同一有効成分を同量含有する同一剤形の製剤である。

今回、シロドシン錠 4 mg 「日医工」とユリーフ<sup>®</sup>錠 4 mg の生物学的同等性を検証するため「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」<sup>1)</sup>(以下、「同等性試験ガイドライン」と略す)に準じて、健康な成人男性を対象としたバイオアベイラビリティ

の比較による生物学的同等性試験を計画した。

本治験は、医療法人社団 薬善会 つくば国際臨床薬理クリニック 治験審査委員会の承認を得て、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(省令 GCP)を遵守して、医療法人社団 薬善会 つくば国際臨床薬理クリニックにて実施した。

### I. 試験方法

#### 1. 使用薬剤

表 1 に使用した治験薬を示した。

同等性試験ガイドラインに従い、試験製剤と標準製剤の溶出挙動の類似性を検証した結果、全ての試験条件において判定基準に適合した(図 1)。また、試験製剤の安定性を検証するため、「医薬品の製造(輸入)承認申請に際して添付すべき安定性試験成績の取り扱いについて」<sup>2)</sup>に従い、加速条件下

表 1 治験薬

製剤	試験製剤	標準製剤
販売名	シロドシン錠 4 mg 「日医工」	ユリーフ <sup>®</sup> 錠 4 mg
ロット番号	SIL4T1-3	CJP2801
製造販売	日医工株式会社	キッセイ薬品工業株式会社
成分・含量	1錠中にシロドシン 4 mg を含有	

1) 医療法人社団 薬善会 つくば国際臨床薬理クリニック 2) 日医工株式会社 開発・企画本部

Key words : シロドシン, 健康成人男性, 生物学的同等性試験

(40°C, 相対湿度 75%) における 6 ヶ月の安定性試験を実施したところ, いずれの試験項目についても規格に適合した。

## 2. 被験者

本試験の目的と内容および安全性について十分説明し, 被験者が内容をよく理解したことを確認した上で, 本人の自由意思による当該試験参加の同意を事前に文書にて得た後, スクリーニング検査を実施し, 試験責任医師によって試験参加に適切と判断された健康成人男性志願者を被験者とした。

試験に参加した被験者数は, 36 名であった。また年齢は, 20 ~ 40 (平均 ± 標準偏差: 27.7 ± 5.9) 歳で, 体重は 53.9 ~ 81.8 (65.2 ± 6.4) kg であった。

## 3. 試験デザインおよび投与方法

被験者を無作為に 2 群に割り付け, 5 日間以上の休薬期間において試験製剤ならびに標準製剤を投与する, 2 剤 2 期クロスオーバー法により実施した (表 2)。投与は 10 時間以上絶食後, 試験製剤または標準製剤のいずれか 1 錠を, 水 150 mL とともに単回経口投与した。

## 4. 試験スケジュール

第 I 期および第 II 期ともに, 表 3 に示す試験スケジュールに従って実施した。

## 5. 安全性の評価項目

安全性評価のため, 表 4 に示す諸検査を実施した。

### 1) 試験薬投与前の健康状態

第 I 期試験薬投与前には, 診察, 臨床検査に加え, スクリーニング検査後の病気の有無, 薬剤の使用等を試験責任 (分担) 医師による問診により確認した。また, 第 II 期試験薬投与前には, 診察, 臨床検査に加え, 休薬期間中の自覚症状の有無, 薬剤の使用等を確認した。

### 2) 自覚症状および他覚所見

試験薬投与後から諸検査終了までの間, 試験責任 (分担) 医師による診察および聴取により確認した。加えて, 自覚症状においては, 第 II 期退院後 1 週間までの間, 被験者による試験責任 (分担) 医師への報告により確認した。

### 3) 生理学的検査

試験薬投与前および投与 24 時間後に体温, 脈拍, 血圧および心電図検査を実施した。また, 必要

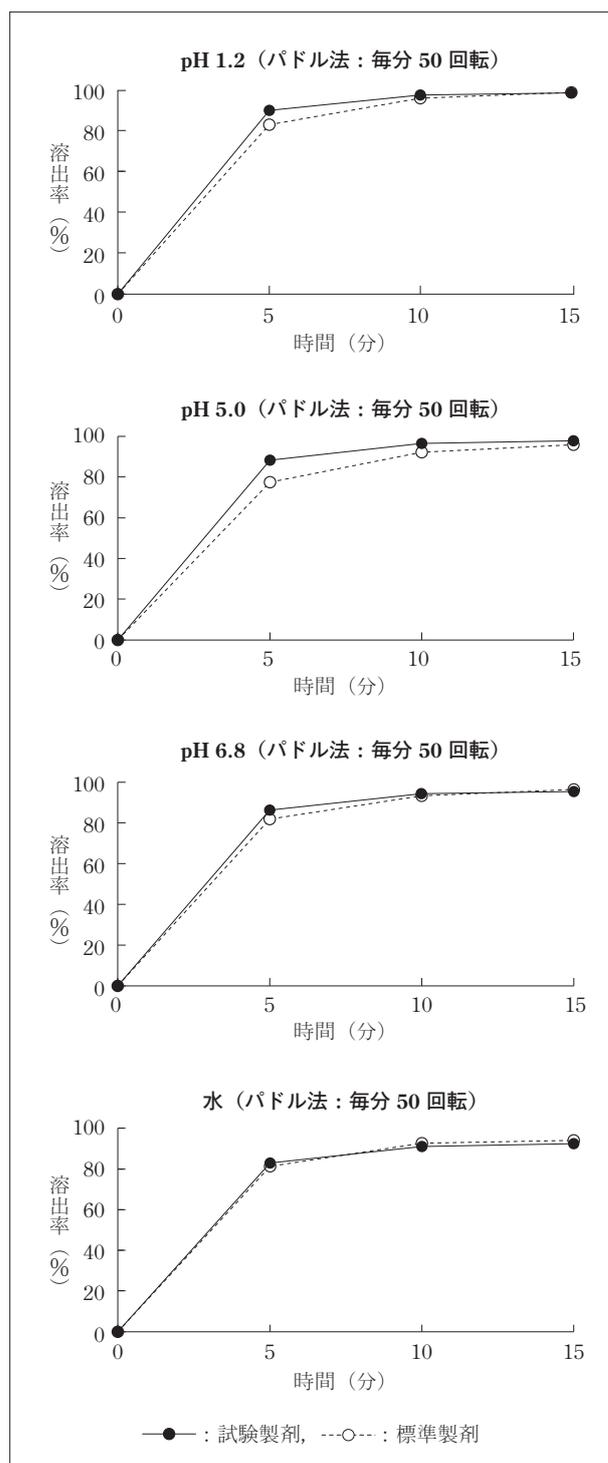


図 1 溶出試験結果

に応じて追加検査を実施することとした。

### 4) 臨床検査

試験薬投与前日および投与 24 時間後に, 血液学的検査, 生化学的検査および尿検査を実施した。また, 必要に応じて追加検査を実施することとした。

表2 治験デザイン

被験者識別コード	第I期	休薬期間	第II期
C01 ~ C18	試験製剤投与	5日間以上	標準製剤投与
D01 ~ D18	標準製剤投与		試験製剤投与

表3 治験スケジュール

	経過時間 (hr)	薬剤投与	測定用採血	自覚症状 他覚所見	診察	体温 脈拍 血圧 心電図	臨床検査 (採血・採尿)	食事	
前日	入院								
							○	○*	
1日目			○	常 時 観 察	○	○			
	0	○							
	0.083		○						
	0.167		○						
	0.333		○						
	0.667		○						
	1		○						
	1.5		○						
	2		○						
	2.5		○						
	3.5		○						
	4								○
	5		○						
	7		○						
	10							○	
	12		○						
2日目	24		○		○	○	○		
	退院								

\*: 臨床検査終了後に食事を摂る

表4 観察・検査項目

医師の診察	既往歴*, 現病歴*, 聴打診等, 自覚症状, 他覚所見
生理学的検査	体温, 脈拍数, 血圧, 心電図
血液学的検査	白血球数, 赤血球数, ヘマトクリット値, 血色素量, 血小板数, 白血球分画
生化学的検査	TP, A/G, ALB, T-Bil, D-Bil, AST, ALT, ALP, LDH, $\gamma$ -GTP, CK, T-Cho, TG, BUN, UA, Crea, Na, Cl, K, CRP
尿検査	尿蛋白定性, 尿糖定性, 尿ウロビリノーゲン定性, 尿ビリルビン定性, 尿pH, 尿ケトン体定性, 尿潜血定性, 尿沈渣
その他*	HBs抗原, HCV抗体, 梅毒血清反応 (RPR, TPHA抗体), HIV抗原・抗体

\*: スクリーニング検査時のみ実施

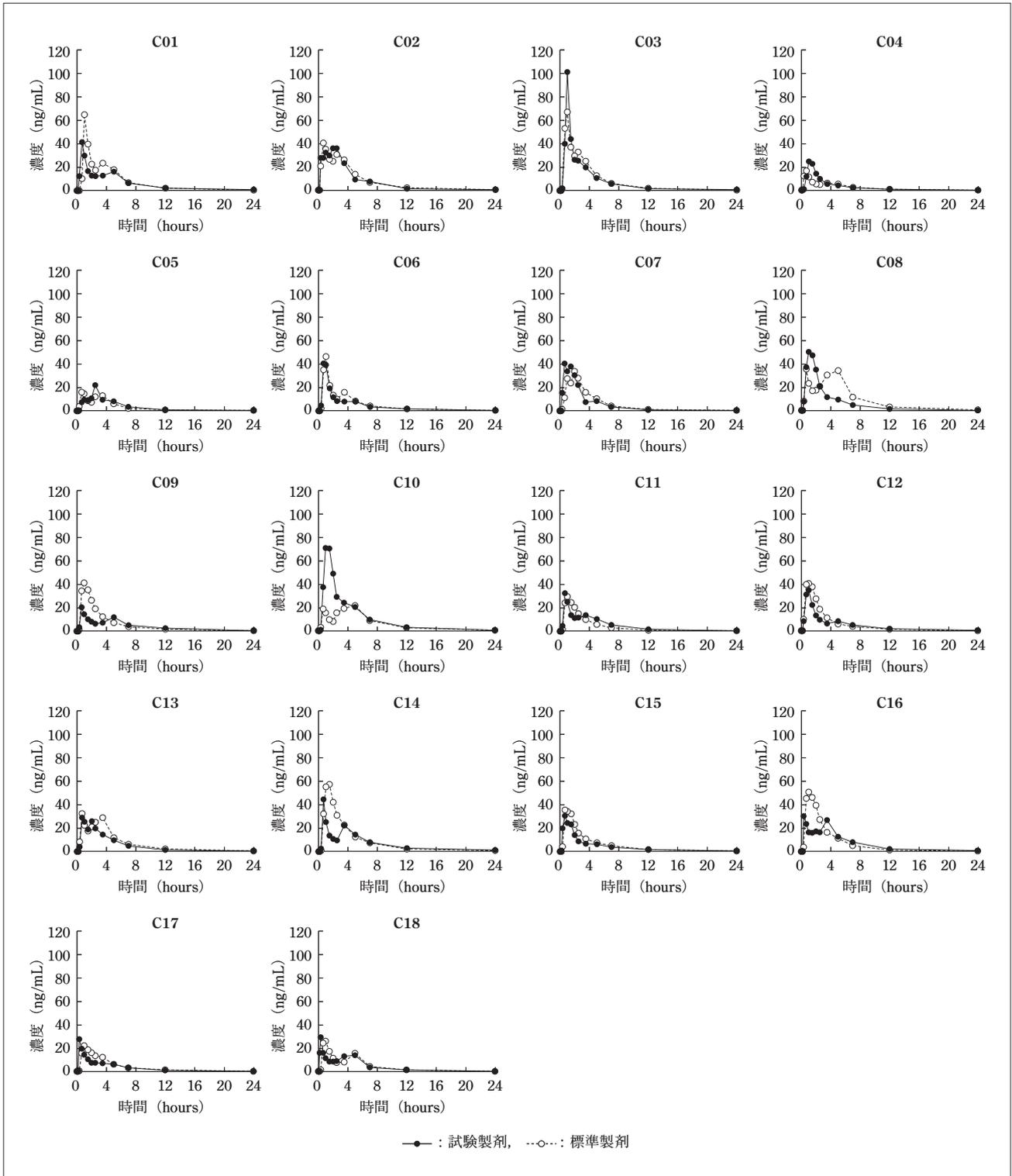


図 2-1 個々の被験者の血漿中シロドシン濃度推移

6. 血漿中濃度の測定

1) 測定対象および測定方法

血漿中シロドシンを測定対象とし、分析法バリデーションで保証された定量法 (LC/MS/MS 法) により実施した。なお、当該定量法の定量下限未満

を N.D. とした。

2) 採血時間および採血方法

治験薬投与前、投与 0.083, 0.167, 0.333, 0.667, 1, 1.5, 2, 2.5, 3.5, 5, 7, 12 および 24 時間 (計 14 時点) とし、EDTA・2Na 添加の採血管

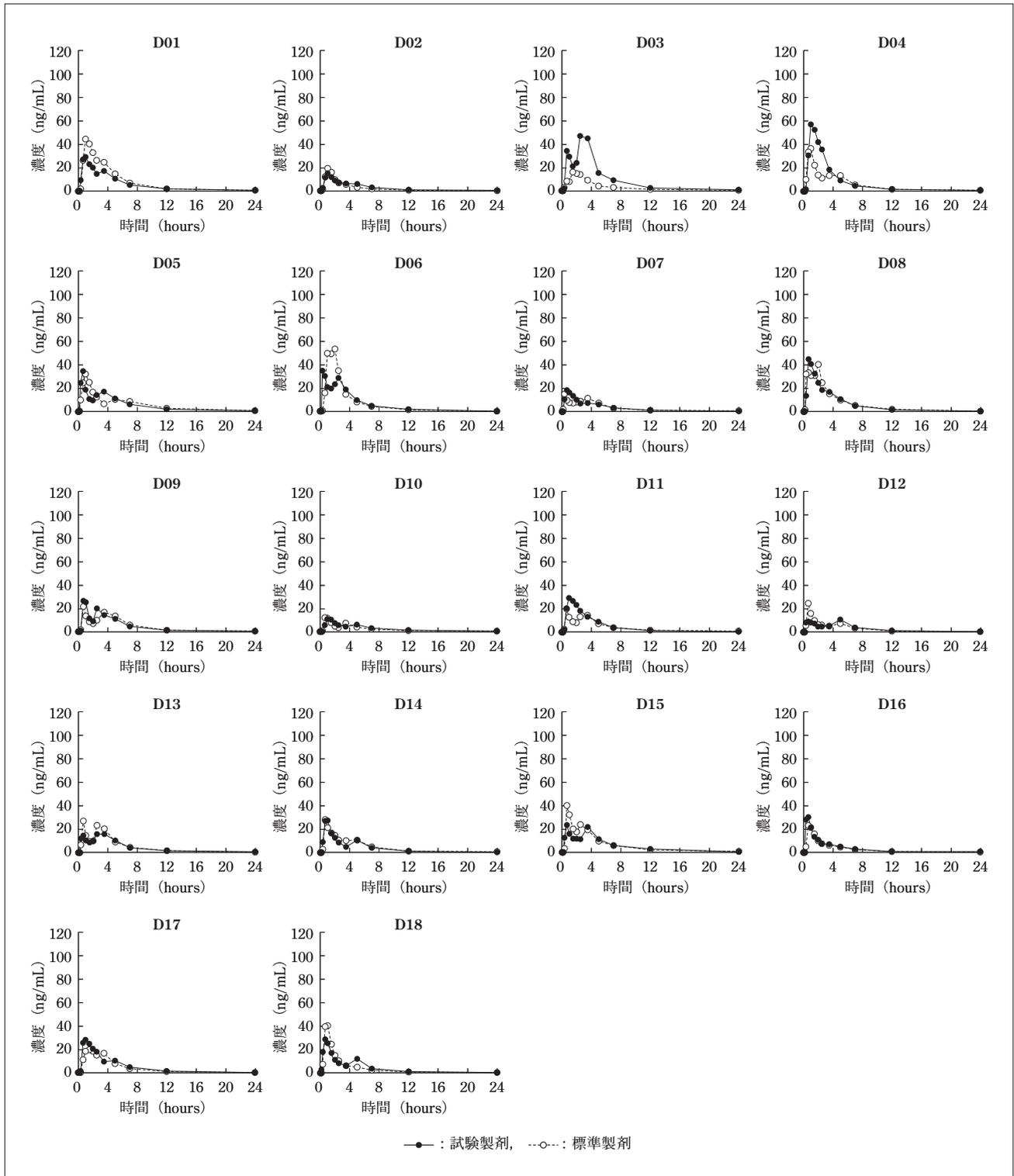


図 2-2 個々の被験者の血漿中シロドシン濃度推移

を用いて前腕部皮静脈より採血した。採取した血液はただちに冷却遠心分離後、血漿をサンプル管に採取し、測定時まで凍結保存した。

### 7. 解析方法

薬物動態パラメータとして、最高血漿中濃度

( $C_{max}$ )、血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC,  $AUC_{\infty}$ )、最高血漿中濃度到達時間 ( $t_{max}$ )、消失半減期 ( $t_{1/2}$ ) および平均滞留時間 (MRT) を算出した。各パラメータにつき、基本統計量 (平均値、標準偏差) を求めた。なお、N.D. は“濃度 0”として計

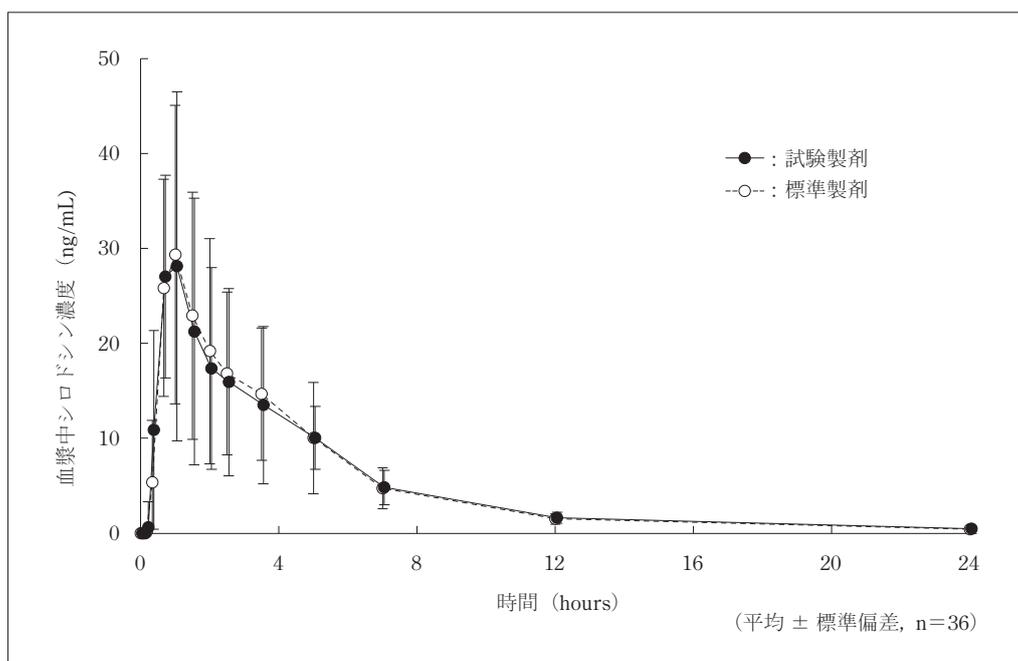


図3 平均血漿中シロドシン濃度推移

表5 薬物動態パラメータ

パラメータ	試験製剤	標準製剤
$C_{max}$ (ng/mL)	33.87 ± 17.04	33.06 ± 14.11
$AUC_t$ (ng·hr/mL)	122.82 ± 43.99	123.84 ± 45.66
$AUC_{\infty}$ (ng·hr/mL)	126.58 ± 44.49	127.13 ± 46.03
$t_{max}$ (hr)	1.05 ± 0.88	1.09 ± 0.78
$t_{1/2}$ (hr)	5.28 ± 0.73	5.16 ± 0.79
MRT (hr)	4.83 ± 0.70	4.67 ± 0.61

(平均 ± 標準偏差, n = 36)

表6 対数変換値の平均値の差と平均値の差の90%信頼区間

評価項目	対数変換値の平均値の差	対数変換値の平均値の差の90%信頼区間
$C_{max}$	log(1.0106)	log(0.8917) ~ log(1.1454)
$AUC_t$	log(1.0038)	log(0.9328) ~ log(1.0802)

算した。また、薬物動態パラメータの算出および解析には Excel (マイクロソフト株) および BESTS (株) CAC クロア) を用いた。

## 8. 生物学的同等性の判定

同等性試験ガイドラインに従い、試験製剤と標準製剤の  $C_{max}$  および  $AUC_t$  の対数変換値の平均値の差の90%信頼区間が  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲にあるとき両製剤は生物学的に同等と判定することと

した。また、分散分析における薬剤間の検定結果 (有意水準  $\alpha = 0.05$ ) が同等性を支持するものであるかを検討した。

## II. 結果および考察

### 1. 血漿中シロドシン濃度推移

治験に組み入れた36例全例を解析に用いた。

個々の被験者の血漿中シロドシン濃度推移を図

2-1 および 2-2 に、平均血漿中シロドシン濃度推移を図 3 に、薬物動態パラメータを表 5 に示した。

試験製剤の血漿中シロドシン濃度は、投与 1.05 ± 0.88 時間後に  $C_{max}$  33.87 ± 17.04 ng/mL に達した。標準製剤においては、投与 1.09 ± 0.78 時間後に  $C_{max}$  33.06 ± 14.11 ng/mL に達した。また、 $AUC_t$  は試験製剤が 122.82 ± 43.99 ng·hr/mL、標準製剤が 123.84 ± 45.66 ng·hr/mL となり、 $AUC_t/AUC_{\infty}$  はそれぞれ 96.8 ± 1.4% および 97.1 ± 1.4% を示した。

## 2. 生物学的同等性の評価

解析結果を表 6 に示した。

試験製剤と標準製剤の  $C_{max}$  および  $AUC_t$  の対数変換値の平均値の差の 90% 信頼区間はいずれも  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であり、生物学的同等性の基準を満たしていた。また、分散分析の結果、いずれも薬剤間に有意水準  $\alpha = 0.05$  で有意差は認められず、生物学的同等性を支持するものであった。

## 3. 安全性の評価

治験薬投与された 36 例のうち、5 例 6 件の有害事象が認められ、このうち治験薬との関連が否定できなかった有害事象は 3 例 4 件であった。その内訳は試験製剤において血圧低下が 1 例 (1 件)、標準製剤において嘔気が 1 例 (1 件)、腹痛が 1 例 (1 件)、CRP 上昇が 1 例 (1 件) であった。いずれも非重篤であり、回復していることから、安全性に特に問題はなかった。

## 結 論

シロドシン錠 4 mg 「日医工」とユリーフ錠® 4 mg との生物学的同等性を検証した。その結果、 $C_{max}$  および  $AUC_t$  の対数変換値の平均値の差の 90% 信頼区間はいずれも同等性試験ガイドラインの判定基準を満たしていた。

したがって、日医工(株)製シロドシン錠 4 mg 「日医工」と、キッセイ薬品工業(株)製ユリーフ錠® 4 mg は生物学的に同等であると判定された。また、治験薬に起因すると思われる重篤な副作用は認められず、安全性に問題はなかった。

なお、シロドシン錠 4 mg 「日医工」と同一剤形の製剤であり、同一有効成分を半量含有するシロドシン錠 2mg 「日医工」については、「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン」<sup>1)</sup> に従いシロドシン錠 4 mg 「日医工」を標準製剤として実施した溶出試験において、両製剤の溶出挙動が同等であったことから、シロドシン錠 2mg 「日医工」は、シロドシン錠 4 mg 「日医工」と生物学的に同等であると判定された。

## 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 (医薬審第 0229 号第 10 号 平成 24 年 2 月 29 日)
- 2) 医薬品の製造 (輸入) 承認申請に際して添付すべき安定性試験成績の取り扱いについて (薬審第 43 号 平成 3 年 2 月 15 日)