



シロドシン OD 錠 4 mg 「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験

竹内 譲^{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シロドシン OD 錠 4 mg 「サワイ」と先発医薬品であるユリーフ®OD 錠 4 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。本剤は口腔内崩壊錠であることから、「水なしで服用する試験」と「水で服用する試験」を実施した。

治験薬投与後 24 時間までの血漿中シロドシン濃度より、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、生物学的同等性の判定基準である log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内であった。なお、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。

したがって、シロドシン OD 錠 4 mg 「サワイ」は、ユリーフ®OD 錠 4 mg と治療学的に同等であると考えられた。

キーワード : シロドシン, 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

シロドシンは、 α_{1A} 受容体拮抗作用により前立腺・前立腺部尿道の平滑筋を弛緩させ尿道内圧を低下し、前立腺肥大に伴う排尿困難を改善する選択的 α_{1A} 遮断薬・前立腺肥大症に伴う排尿障害改善薬である。わが国では、シロドシンを有効成分とする製剤としてユリーフ®OD 錠 (キッセイ薬品工業株式会社) 等が発売されている。

シロドシン OD 錠 4 mg 「サワイ」は、1 錠中にシロドシン 4 mg を含有する口腔内崩壊錠であり、先発医薬品であるユリーフ®OD 錠 4 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、シロドシン OD 錠 4 mg 「サワイ」とユリーフ®OD 錠 4 mg と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。本

表 1 治験薬

名称	製造販売元	剤形	成分・組成
シロドシン OD 錠 4 mg 「サワイ」	沢井製薬株式会社	素錠 (口腔内崩壊錠)	1 錠中, シロドシン 4 mg を含有
ユリーフ®OD 錠 4 mg	キッセイ薬品工業株式会社		

1) 一般財団法人 新田塚医療福祉センター 福井総合病院 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2 治験デザイン

	被験者数	第Ⅰ期	休薬期間	第Ⅱ期
水なしで服用する試験	12	ユリーフ®OD錠4mg	7日間	シロドシンOD錠4mg「サワイ」
	12	シロドシンOD錠4mg「サワイ」		ユリーフ®OD錠4mg
水で服用する試験	12	ユリーフ®OD錠4mg	7日間	シロドシンOD錠4mg「サワイ」
	12	シロドシンOD錠4mg「サワイ」		ユリーフ®OD錠4mg

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	血圧・脈拍数・体温	12誘導心電図	臨床検査	食事
同意取得											
事前検診	—	—				○	○	○	○	○	
入院日 (入院1日目)	18:00	入院									
	19:00	—									○
投与日 (入院2日目)	6:00	—		○		○		○	○	○	
	9:00	0	○								
	9:05	0.08		○							
	9:10	0.17		○							
	9:15	0.25		○							
	9:30	0.5		○							
	9:45	0.75		○							
	10:00	1		○							
	10:20	1.33		○							
	10:40	1.67		○							
	11:00	2		○		○		○			
	12:00	3		○							
	13:00	4		○							○
	17:00	8		○							
19:00	—									○	
21:00	12		○								
退院日 (入院3日目)	9:00	24		○		○		○	○	○	
	11:00	退院									

剤は口腔内崩壊錠であることから、「水なしで服用する試験」と「水で服用する試験」を実施した。

I. 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

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	血圧, 脈拍数, 体温, 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, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, AST, ALT, ALP, LD, γ -GT, ナトリウム, カリウム, クロール, 尿素窒素, クレアチニン, 尿酸, 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, 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。

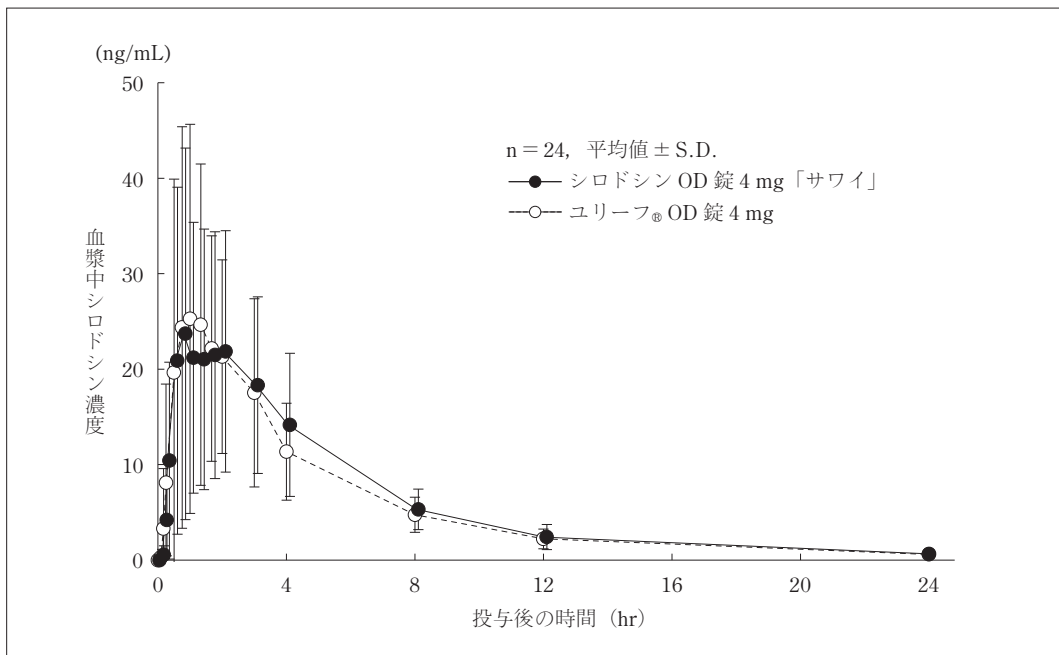


図1 水なしで服用する試験の血漿中シロドシン濃度

実施計画書を遵守して, 「水なしで服用する試験」は2017年1月から2017年3月の間に, 「水で服用する試験」は2017年6月に, 一般財団法人 新田塚医療福祉センター 福井総合病院にて実施した。

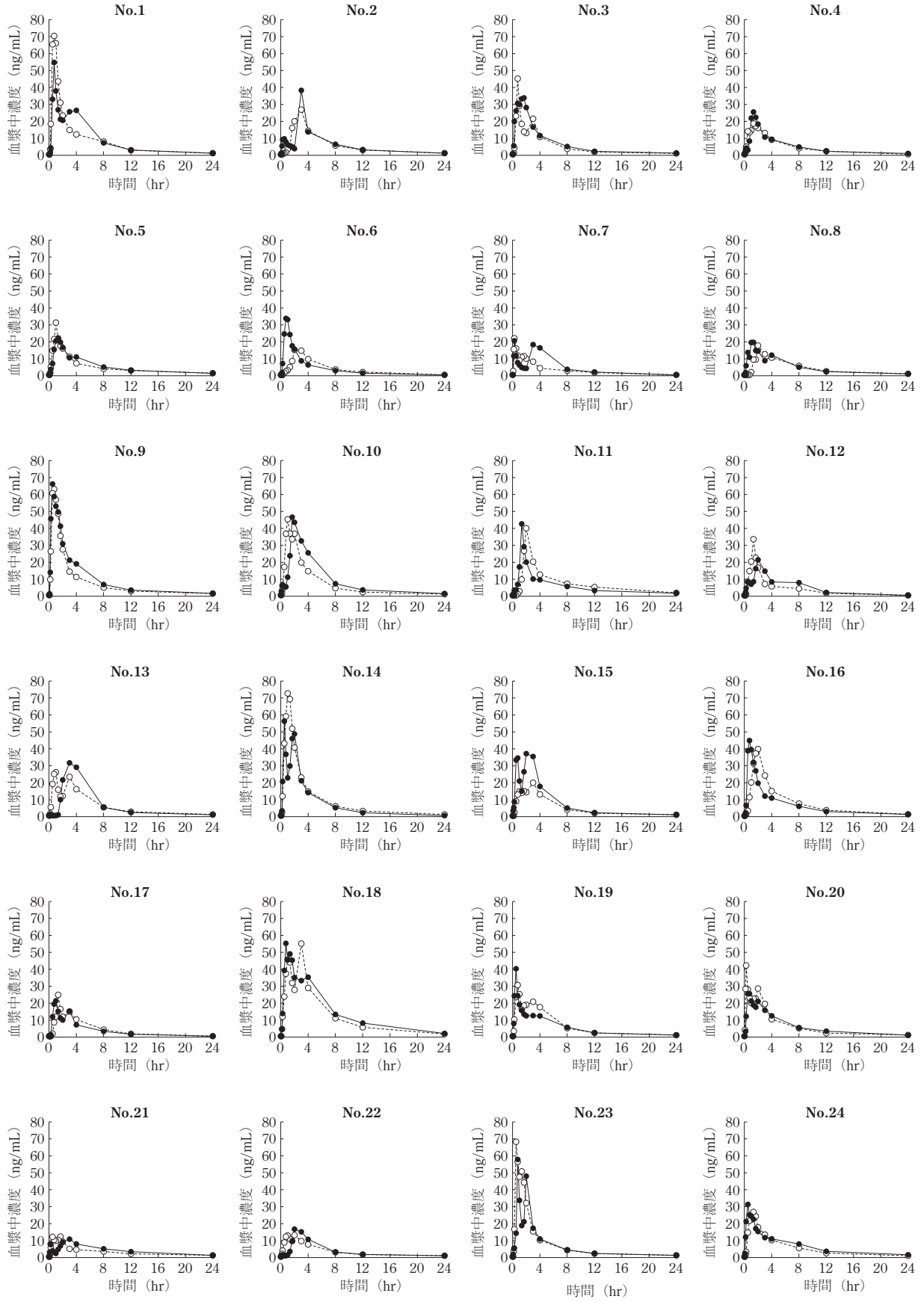
1. 治 験 薬

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



●—: シロドシン OD錠 4mg 「サワイ」, ---○---: ユリーフ®OD錠 4mg

図2 水なしで服用する試験の各被験者の血漿中シロドシン濃度

表6 水なしで服用する試験の薬物動態パラメータ (n = 24, 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 _∞ (%)
シロドシンOD錠4mg 「サワイ」	146.388 ± 57.695	151.241 ± 59.922	35.369 ± 15.097	1.31 ± 0.83	0.146 ± 0.052	5.19 ± 1.40	5.20 ± 0.90	97.0 ± 3.4
ユリーフ®OD錠4mg	136.187 ± 54.651	141.396 ± 56.964	35.666 ± 18.724	1.42 ± 0.82	0.133 ± 0.043	5.65 ± 1.47	5.11 ± 0.86	96.5 ± 3.5
分散分析結果*	—	p = 0.0537	—	p = 0.5740	p = 0.0758	—	p = 0.5623	—

* : p < 0.05 で有意差あり

表7 水なしで服用する試験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(1.09)	log(1.02)	log(1.16)
Cmax	log(1.03)	log(0.92)	log(1.16)

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24名を1群12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対し、10時間以上の絶食下、治験薬1錠を投与した。「水なしで服用する試験」では治験薬を水なしで唾液とともに、「水で服用する試験」では水100 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2時間は絶飲とし、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)から投与後24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。

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0.08, 0.17, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.33, 1.67, 2, 3, 4, 8, 12, 24時間(合計15時点)の血漿中シロドシン濃度をLC/MS法で測定した。

7. 統計解析

治験薬投与後24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(Cmax)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_∞, tmax, 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。

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_tおよびCmax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

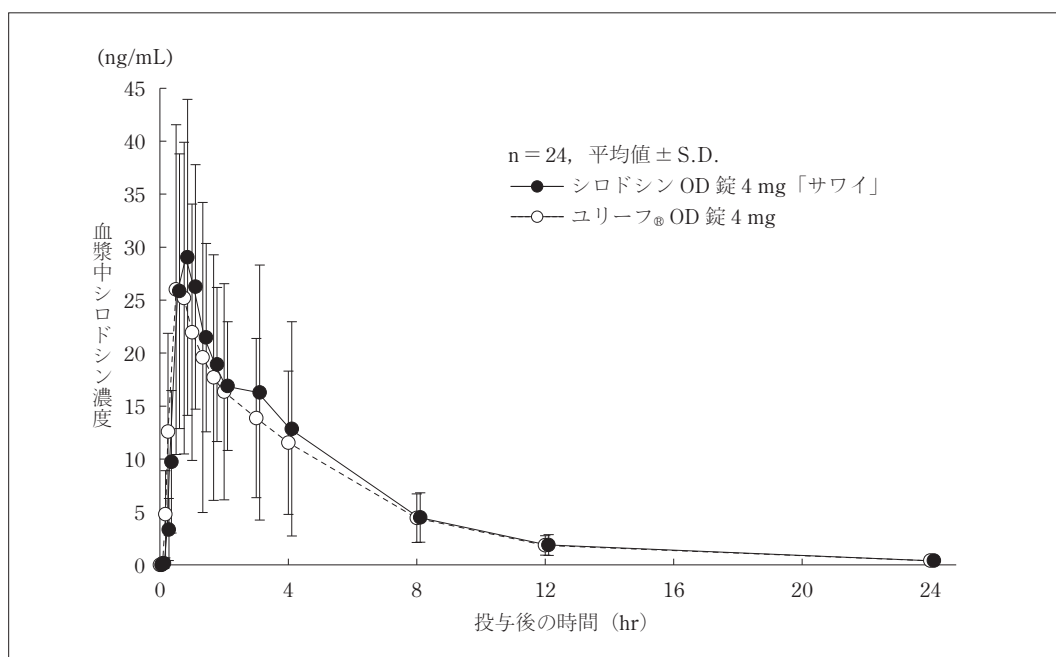


図3 水で服用する試験の血漿中シロドシン濃度

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. 水なしで服用する試験

1) 対象被験者

治験を終了した24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20～37歳（平均25.5歳）、体重は54.7～77.2 kg（平均64.1 kg）、BMIは19.0～24.5（平均21.5）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。血漿中シロドシン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。

3) 生物学的同等性

血漿中シロドシン濃度より求めた AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、 $\log(1.02) \sim \log(1.16)$ および $\log(0.92) \sim \log(1.16)$ 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、シロドシン OD 錠 4 mg 「サワイ」とユリーフ® OD 錠 4 mg は、「水なしで服用する試験」において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、被験者4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）。

2. 水で服用する試験

1) 対象被験者

治験を終了した24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20～40歳（平均30.0歳）、体重は50.3～68.3 kg（平均61.5 kg）、BMIは18.5～24.4（平均20.9）であった。

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。血漿中シロドシン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

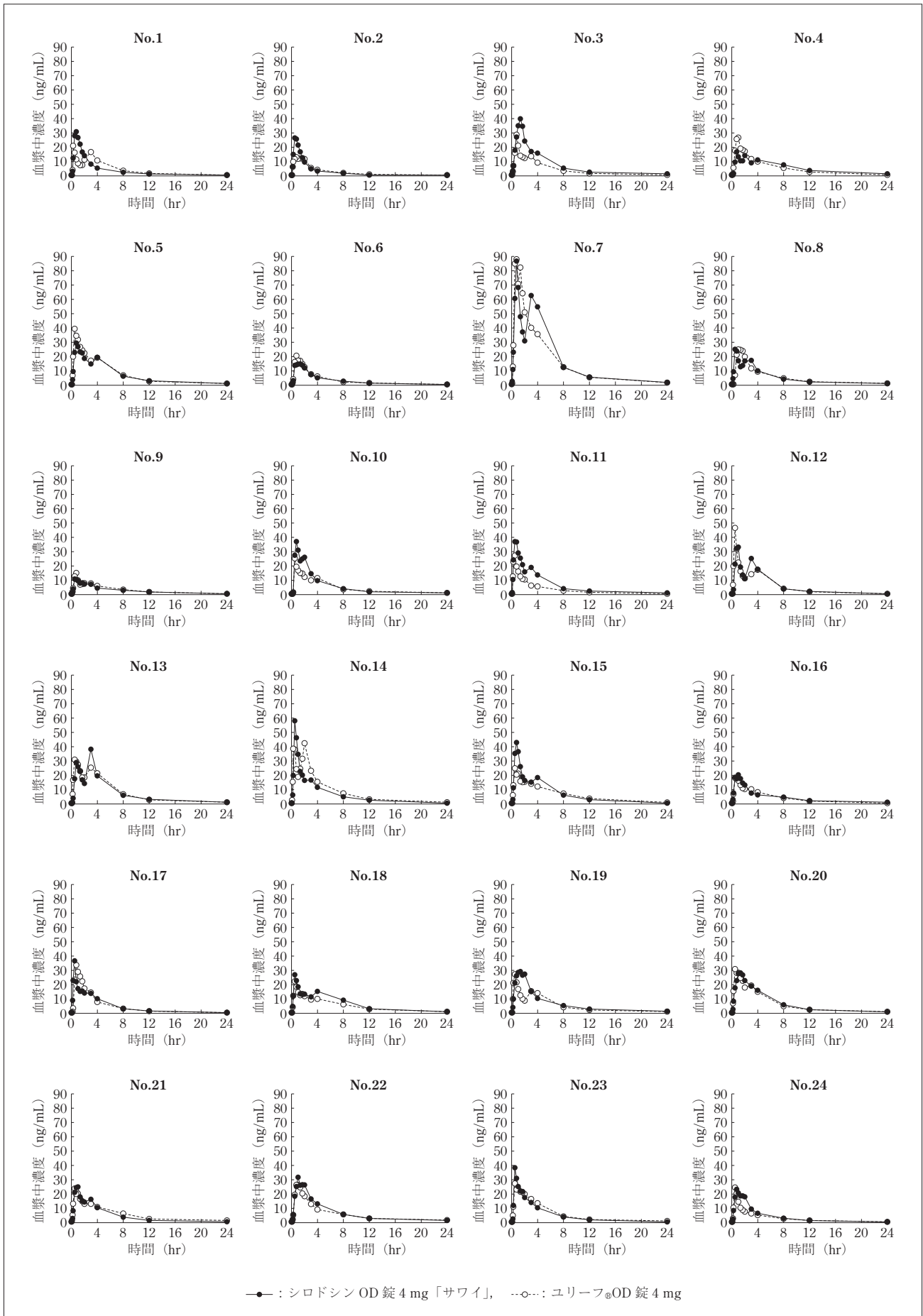


図4 水で服用する試験の各被験者の血漿中シロドシン濃度

表8 水で服用する試験の薬物動態パラメータ (n=24, 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 _∞ (%)
シロドシン OD 錠 4 mg 「サワイ」	131.881 ± 67.743	134.330 ± 69.920	32.474 ± 15.379	0.90 ± 0.54	0.178 ± 0.066	4.41 ± 1.51	4.59 ± 0.91	98.5 ± 3.3
ユリーフ® OD 錠 4 mg	122.606 ± 65.109	125.038 ± 67.482	29.227 ± 14.773	0.67 ± 0.34	0.176 ± 0.062	4.43 ± 1.54	4.74 ± 0.70	98.7 ± 3.5
分散分析結果 *	—	p = 0.1220	—	p = 0.1182	p = 0.9244	—	p = 0.2864	—

* : p < 0.05 で有意差あり

表9 水で服用する試験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(1.08)	log(1.00)	log(1.17)
Cmax	log(1.10)	log(0.99)	log(1.23)

表10 有害事象一覧

	被験者	有害事象	程度	投与薬剤	転帰	治験薬との関連性
水なしで服用 する試験	2	血圧低下	軽度	ユリーフ® OD 錠 4 mg	回復	関連あるかもしれない
	12	異常感	軽度	シロドシン OD 錠 4 mg 「サワイ」	回復	関連なし
	19	異常感	軽度	シロドシン OD 錠 4 mg 「サワイ」	回復	関連なし
	23	異常感	軽度	シロドシン OD 錠 4 mg 「サワイ」	回復	関連なし
水で服用する 試験	1	異常感	軽度	ユリーフ® OD 錠 4 mg	回復	関連なし
	2	口角口唇炎	軽度	ユリーフ® OD 錠 4 mg	回復	関連なし
	11	異常感	軽度	ユリーフ® OD 錠 4 mg	回復	関連なし
	21	悪心	軽度	シロドシン OD 錠 4 mg 「サワイ」	回復	関連あるかもしれない

有意差は認められなかった。

3) 生物学的同等性

血漿中シロドシン濃度より求めた AUC_t および Cmax の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、log(1.00)～log(1.17) および log(0.99)～log(1.23) 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、シロドシン OD 錠 4 mg 「サワイ」とユリーフ® OD 錠 4 mg は、「水で服用する試験」において生物学的に同等であると判定された(表9)。

4) 安全性

本治験において、被験者4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)。

考 察

ジェネリック医薬品のシロドシン OD 錠 4 mg 「サワイ」について、先発医薬品であるユリーフ® OD 錠 4 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。本剤は口腔内崩壊錠であることから、「水なしで服用する試験」と「水で服用する試験」を行い、血漿中シロドシン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、いずれの試験においても、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。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、シロドシン OD錠 4 mg「サワイ」とユリーフ® OD錠 4 mg は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、シロドシン OD錠 4 mg「サワイ」とユリーフ® OD錠 4 mg 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、ユリーフ® OD錠 2 mg のジェネリック医薬品として開発されたシロドシン OD錠 2 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、シロドシン OD錠 4 mg「サワイ」との生物学的同等性が確認された。

利益相反

シロドシン OD錠 4 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、一般財団法人 新田塚医療福祉センター 福井総合病院で実施した。

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）〕
- 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））