

表へー45 男性型脱毛症患者におけるフィナステリド 6 週間反復経口投与後の
精液中フィナステリド濃度 (海外臨床試験) トー参5

		フィナステリド		
		0.2 mg	1 mg	5 mg
症例数		31	35	35
検出限界を超えた症例数		5 (16.1%)	14 (40.0%)	30 (85.7%)
投与後 6 週間のフィナステリド濃度 (ng/mL)	最大値	0.61	1.52	8.55
	Mean±SD	0.07±0.17	0.26±0.42	1.61±1.77
Tukey の傾向検定		P<0.001		
群間比較 (ANOVA)	0.2 mg	—	P<0.05	p<0.001
	1 mg	—	—	p<0.001

(4) 製剤の生物学的同等性試験 …………… 添付資料へー37、40、へー参17、33~35

1) 製剤変更の経緯

前立腺肥大症治療薬開発時の臨床試験に用いた製剤はいずれも海外にて開発されたものであり、臨床第 I 相及び前期第 II 相試験では 5 mg カプセル剤を、臨床薬理試験及び臨床後期第 II 相試験では 5 mg 円形フィルムコーティング錠 (円形錠) を、臨床第 III 相二重盲検比較試験及び長期投与試験では 5 mg ■■■■ A 形フィルムコーティング錠 (■■■■ A 形錠) を使用した。男性型脱毛症治療薬開発時の臨床試験にはフィナステリド 0.2 及び 1 mg を含有する円形フィルムコーティング錠を使用した。

2) 製剤間の生物学的同等性試験へー37、40、へー参17、33~35

① 前立腺肥大症治療薬としての製剤へー37、へー参17、33~35

カプセル剤から円形錠に変更した際の同等性については、既に海外で溶出試験並びにヒト生物学的同等性試験へ参33 が行われており、また本薬の血漿中未変化体濃度推移が本邦と海外で、類似しているとの知見が第 I 相試験の結果から得られていたことから (本概要書 377 頁、図へー20) へ参17、これらのデータをもって担保できるものと考えた。円形錠から ■■■■ A 形錠への切り替え時の同等性については、両製剤の処方の違いが溶出試験で同等性を担保できる軽微な変更であり、また、既に実施されていた海外での溶出試験並びにヒト生物学的同等性試験の成績から確保されていると考えたへ参34。本邦においても、円形錠から ■■■■ A 形錠間のヒト生物学的同等性試験を実施したへ参37。その結果、海外と同様に両製剤間の生物学的同等性が確認された。なお、臨床薬理試験と後期第 II 相試験で用いた円形錠は含有成分の配合量に軽微な違いがあるが、処方成分は同一で、海外で実施の溶出試験では差はなく (表へー46) へ参35、基本的に同一の製剤と考えられた。

表へ-46 2種の円形錠についての溶出性試験成績^{へ-参35}

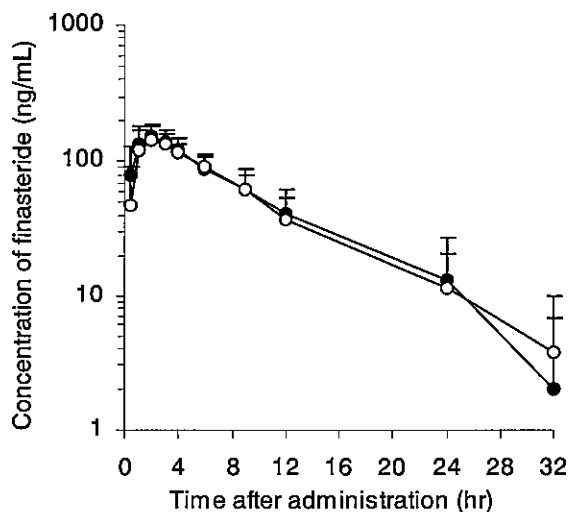
臨床薬理試験			後期第II相試験		
溶出率 (%)			溶出率 (%)		
15分	30分	45分	15分	30分	45分
86.7±0.82	93.2±3.19	96.0±1.55	90.5±1.05	93.2±1.33	93.7±1.86

Mean±SD、測定：HPLC法、n=6、試験液：精製水—900 mL、回転数：50 rpm (パドル法)

i) カプセルと円形錠間の生物学的同等性試験^{へ-参33}

海外における試験^{へ-参33}

20 から 26 歳までの健康成人男子 (n=18) を対象に 2 期間クロスオーバー法によりカプセル (第 I 相試験使用製剤と同一) と円形錠 (後期第 II 相試験使用製剤と同一) を空腹時単回投与し、両製剤投与後の血漿中未変化体濃度を比較した。投与量は用いた測定法の感度を考慮し、各製剤とも 20 mg (4 カプセル又は 4 錠) とした。同等性の検定は分散分析により行った。本試験の成績は図へ-24 及び表へ-47 のとおりで、両製剤投与時のパラメータデータはよく一致しており、AUC 及び C_{max} において両製剤間に有意差はなかった。また分散分析の結果からも生物学的に同等であることが示された。



パラメータ	カプセル (5 mg×4)	円形錠 (5 mg×4)
AUC _(0-∞) (ng·hr/mL) ¹⁾	1386.2 ± 407.5	1459.5 ± 565.6
C _{max} (ng/mL) ¹⁾	155.3 ± 35.7	169.3 ± 31.7
t _{1/2} (hr) ²⁾	5.25 ± 1.78	5.51 ± 2.21
T _{max} (hr) ³⁾	2.0 ± 0.79	2.0 ± 0.9

1) Mean±SD

2) Harmonic Mean±SD (SD based on Jackknife estimate)

3) Median±SD

図へ-24 カプセル及び円形錠投与後の血漿中未変化体濃度推移^{へ-参33}

[Mean±SD、○—○：カプセル、●—●：円形錠]

表へ-47 カプセルと円形錠間の試験における分散分析結果へ-参33

パラメータ		AUC _(0-∞) (ng·hr/mL)		C _{max} (ng/mL)	
製剤		カプセル	円形錠	カプセル	円形錠
平均±標準偏差		1386.2±407.5	1459.5±565.6	155.3±35.7	169.3±31.7
統計 解析 結果	幾何平均比 (GMR)	1.053		1.089	
	GMRの90%信頼区間	0.965, 1.149		1.005, 1.182	
	事後確率	0.99		0.99	
	薬剤効果 (P値)	>0.20		0.08	

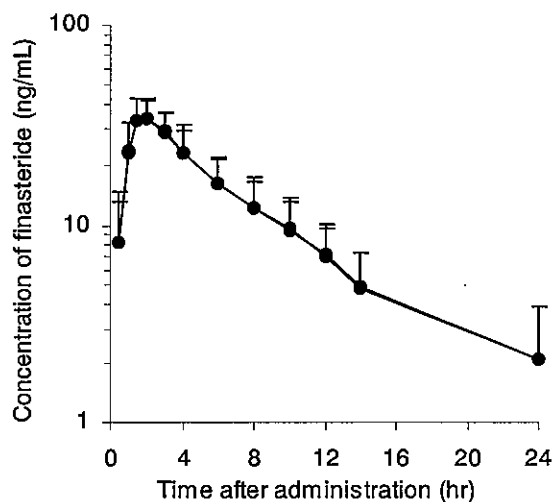
注1) 円形錠は海外の第Ⅲ相試験使用製剤であり、当初市販予定製剤としていた。

注2) 事後確率は真の平均比が0.80~1.25の間にある事後確率。事後確率が0.90以上の場合は群間の差が20%未満。

ii) 円形錠と██████形錠間の試験へ-37、へ-参34

海外における試験へ-参34

18から32歳までの健康成人男子 (n=24) を対象に円形錠 (後期第Ⅱ相試験使用製剤) と██████形錠 (第Ⅲ相試験使用製剤) の5 mg 1錠を空腹時単回投与し、2期間クロスオーバーデザインの分散分析を用い、薬物動態パラメータを製剤間で比較した。本試験の成績は図へ-25及び表へ-48に示したとおりで、薬物動態パラメータは両製剤間でいずれも類似しており、また分散分析の結果から、両製剤は生物学的に同等であると考えられた。



パラメータ	円形錠 (5 mg×1)	██████A形錠 (5 mg×1)
AUC _(0-∞) (ng·hr/mL)	259.1 ± 95.9	256.9 ± 84.7
C _{max} (ng/mL)	36.3 ± 7.4	36.7 ± 7.0
t _{1/2} (hr) ¹⁾	5.15 ± 1.21	5.05 ± 1.27
T _{max} (hr)	1.85 ± 0.52	1.98 ± 0.60

Mean ± SD

1) Harmonic Mean ± SD (SD based on Jackknife estimate)

図へ-25 円形錠及び██████形錠投与後の血漿中未変化体濃度推移へ-参34

[Mean ± SD、○—○：円形錠、●—●：██████形錠]

表へ-48 円形錠及び \blacksquare A形錠間の試験における分散分析結果^{へ-参34}

パラメータ		AUC _(0-∞) (ng·hr/mL)		C _{max} (ng/mL)	
製剤		円形錠	\blacksquare A形錠	円形錠	\blacksquare A形錠
平均±標準偏差		259.1±95.9	256.9±84.7	36.3±7.4	36.7±7.0
統計 解析 結果	幾何平均比 (GMR)	0.980		0.992	
	GMRの90%信頼区間	0.932, 1.030		0.950, 1.036	
	事後確率	0.999		0.999	
	薬剤効果 (P値)	0.791		0.637	

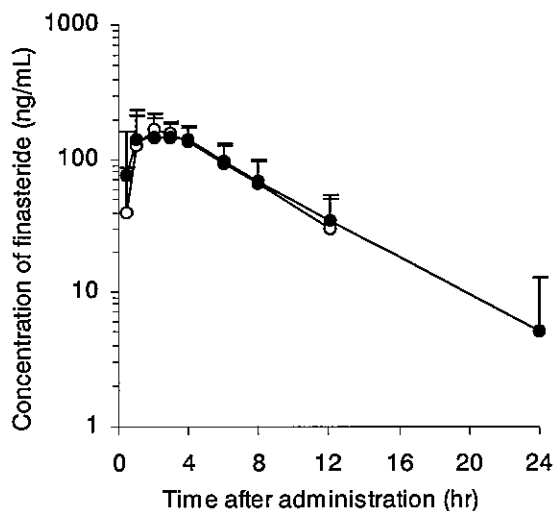
注1) 円形錠は海外の第Ⅲ相試験使用製剤であり、 \blacksquare A形錠は海外の市販製剤。

注2) 用量調整後の幾何平均比。

注3) 事後確率は真の平均比が0.80~1.25の間にある事後確率。事後確率が0.90以上の場合は群間の差が20%未満。

本邦における試験^{へ-37}

20から23歳までの健康成人男子 (n=20、内1名が脱落) を対象に、2×2 ラテン方格クロスオーバー法により円形錠と \blacksquare A形錠を空腹時単回経口投与し、両剤型投与後の血漿中未変化体濃度を測定した。投与量は測定感度を考慮し、各剤型とも20 mg (4錠) とした。同等性の検定はAUC及びC_{max}についての分散分析により行った。円形錠と \blacksquare A形錠間の生物学的同等性試験の結果を図へ-26及び表へ-49に示した。両製剤の血漿薬物動態パラメータはよく一致しており、分散分析の結果でも生物学的に同等であることが確認された。



パラメータ	円形錠 (5 mg×4)	\blacksquare A形錠 (5 mg×4)
AUC _(0-∞) (ng·hr/mL)	1377 ± 471	1400 ± 476
C _{max} (ng/mL)	203 ± 45	203 ± 40
t _{1/2} (hr)	3.8 ± 1.2	3.9 ± 1.2
T _{max} (hr)	2.1 ± 0.9	2.2 ± 1.3

図へ-26 円形錠及び \blacksquare A形錠投与後の血漿中未変化体濃度推移^{へ-37}

[各製剤とも5 mg錠を4錠 (20 mg) 投与、n=19、Mean+SD]

○-○: 円形錠、●-●: \blacksquare A形錠

ii) 個々の溶出率

フィナステリド1 mg錠を試験した結果、それぞれの試験液における平均溶出率は■分以内に■%以上に達したため、■分におけるフィナステリド1 mg錠の平均溶出率とフィナステリド0.2 mg錠の個々の溶出率の比較を行った（表へー51）。その結果、それぞれの試験液におけるフィナステリド0.2 mg錠の個々の溶出率は、フィナステリド1 mg錠の平均溶出率±■%の範囲を超えるものはなく判定基準に適合した。

表へー51 フィナステリド1 mg錠の平均溶出率及び0.2 mg錠の個々の溶出率(%)^{へ-40}

パドル回転数	50 rpm								100 rpm	
	pH 1.2		pH 5.0		pH 6.8		水		pH 1.2	
試験液	■		■		■		■		■	
1 mg錠×1錠 /ベッセル	■		■		■		■		■	
0.2 mg錠×5錠 /ベッセル	結果*2	差*3	結果*2	差*3	結果*2	差*3	結果*2	差*3	結果*2	差*3
#1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
#2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
#3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
#4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
#5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
#6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
#7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
#8	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
#9	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
#10	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
#11	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
#12	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

*1: ■分における平均溶出率(%) [n=12]

*2: 0.2 mg錠×5錠の ■分における個々の溶出率(%)

*3: 1mg錠×1錠の ■分後における平均溶出率(%)と0.2mg錠×5錠の ■分における個々の溶出率(%)の差

iii) 判定

上記 i) 及び ii) の結果より、平成 12 年 2 月 14 日医薬審第 64 号「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、第 5 章 溶出挙動の同等性の判定」の判定基準を満たしたことから、フィナステリド 1 mg 錠 1 錠及び 0.2 mg 錠 5 錠の溶出挙動は同等であり、各製剤を同一用量服用した場合には生物学的に同等であると判定した。

(5) 市販予定製剤に関する検討 添付資料へー参36、ト-3、4

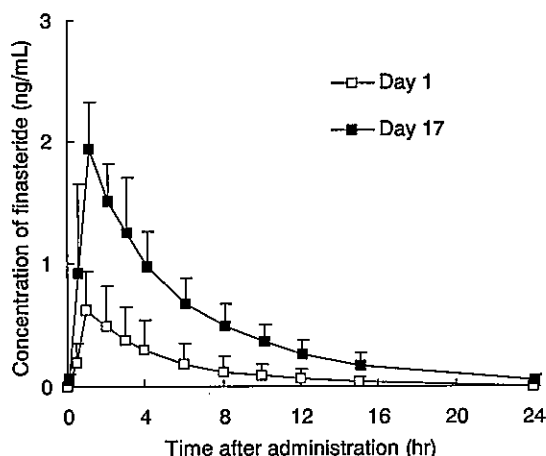
1) 血漿中未変化体濃度^{へー参36、ト-3}

健康成人男子にフィナステリド 0.2 及び 1mg 錠を 1 日 1 回 1 錠 17 日間反復経口投与した時の第 1 日目及び第 17 日目の薬物動態パラメータを表へー52 に、また投与期間中並びに投与終了後の血漿中未変化体濃度推移を図へー27~30 に示す^{ト-3}。AUC 及び C_{max} は、第 1 日目と第 17 日目で比較すると、0.2 mg 投与群でそれぞれ約 4.7 及び 3.5 倍増加したが、1 mg 投与群ではそれぞれ約 1.2 及び 1.1 倍でほぼ同程度であった。また、投与量で補正した $AUC_{(0-24hr)}$ 、 C_{max} について用量間で比較した場合、第 17 日目においてはほぼ同程度であった。いずれの投与量においても第 2~3 日目に定常状態に達し、第 17 日目までの各日の平均トラフ濃度は、0.2 mg 投与群で 0.0271~0.0573 ng/mL、1 mg 投与群で 0.216~0.319 ng/mL であった。

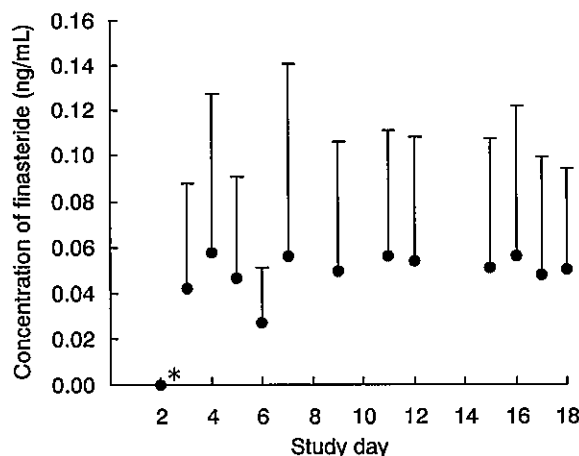
表へー52 フィナステリド反復経口投与時の第 1 日目及び第 17 日目の薬物動態パラメータ^{ト-3}

投与量	投与時期	AUC _(0-24hr) (ng·hr/mL) ^a	AUC _(0-∞) (ng·hr/mL) ^a	C _{max} (ng/mL) ^a	T _{max} (hr) ^b	t _{1/2} (hr) ^c
0.2 mg (n=12)	第 1 日目	2.19 ± 3.70	2.27 ± 3.68	0.56 ± 0.42	1.17 ± 0.39	2.76 ± 0.43
	第 17 日目	10.39 ± 3.84*	10.71 ± 4.24*	1.96 ± 0.42*	1.17 ± 0.58	4.11 ± 0.38*
1 mg (n=11)	第 1 日目	49.29 ± 12.40	50.67 ± 13.77	9.89 ± 2.56	1.36 ± 0.92	4.15 ± 0.26
	第 17 日目	60.49 ± 17.02*	62.04 ± 18.69*	10.84 ± 2.05	1.45 ± 0.93	4.13 ± 0.23

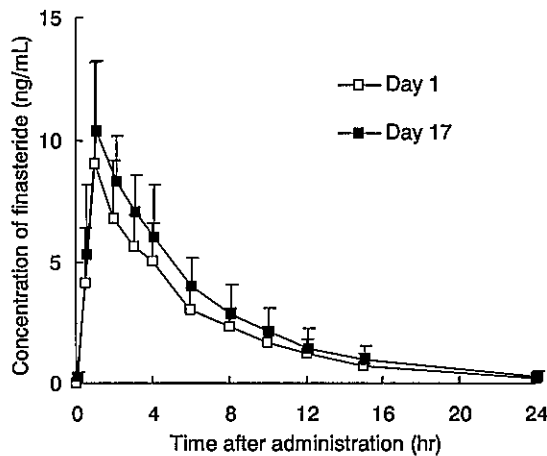
a : 幾何平均 ± 幾何標準偏差、b : 算術平均 ± 標準偏差、c : 調和平均 ± ジャックナイフ標準偏差
* : p < 0.05、第 1 日目に対して検定 (AUC_(0-24hr)、AUC_(0-∞)、C_{max} は対数変換後 1 標本 t 検定、T_{max} は 1 標本 Wilcoxon 検定、t_{1/2} は逆数変換後 1 標本 t 検定)



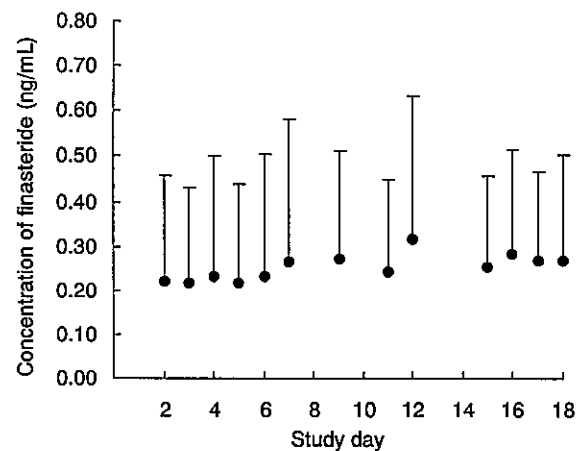
図へー27 フィナステリド 0.2 mg 反復経口投与における第 1 日目及び第 17 日目の血漿中未変化体濃度推移 (n=12、Mean+SD)



図へー28 フィナステリド 0.2 mg の 17 日間反復経口投与における血漿中未変化体のトラフ濃度推移 (n=12、Mean+SD) * : < 0.02 ng/mL



図へー29 フィナステリド 1 mg 反復経口投与における第 1 日目及び第 17 日目の血漿中未変化体濃度推移
(n=11, Mean+SD)



図へー30 フィナステリド 1 mg の 17 日間反復経口投与における血漿中未変化体のトラフ濃度推移
(n=11, Mean+SD)

海外（米国）において、健康成人男子にフィナステリド 1 mg 錠を 1 日 1 回 17 日間反復投与した際、国内試験と同様に、 C_{max} 及び $AUC_{(0-24hr)}$ は第 1 日目よりも第 17 日目で約 1.4 倍程度増加し、第 3 日目に定常状態に達した（表へー53）^{へー参 36}。

表へー53 フィナステリド反復経口投与時の第 1 日目及び第 17 日目の薬物動態パラメータ

（海外臨床試験）^{へー参 36}

[投与量：1 mg, n=12]

投与時期	$AUC_{(0-24hr)}$ (ng·hr/mL) ^a	C_{max} (ng/mL) ^a	T_{max} (hr) ^b	$t_{1/2}$ (hr) ^c
第 1 日目	35.0±18.0	6.32±1.87	1.58±0.51	4.49±1.58
第 17 日目	47.1±27.2*	8.83±2.91*	1.33±0.49	4.79±1.49

a：幾何平均±幾何標準偏差、b：算術平均±標準偏差、c：調和平均±ジャックナイフ標準偏差

*：p<0.001、第 1 日目に対して検定（対数変換後 1 標本 t 検定）

2) 食事の影響^{ト-4}

健康成人男子にフィナステリド 0.2 及び 1 mg 錠を 2 期間クロスオーバー法により 1 日 1 回 1 錠 7 日間反復経口投与し、空腹時と食後投与時の薬物動態を比較した。第 6 日目まではすべて空腹時に経口投与し、第 7 日目には空腹時又は食後 30 分以内に経口投与した。第 7 日目における空腹時及び食後投与時の薬物動態パラメータを表へー54 に示す^{ト-4}。0.2 及び 1 mg 錠ともに、いずれのパラメータにおいても空腹時及び食後投与間でほぼ同値であり、フィナステリドの血漿中動態に及ぼす食事の影響は認められなかった。

なお、空腹時投与における第 1 日目と第 7 日目の AUC 及び C_{max} を比較すると、0.2 mg 投与群

でそれぞれ約 3.4 及び 2.8 倍に増加したが、1 mg 投与群ではそれぞれ約 1.1 及び 1.2 倍と同程度であった。また、第 3 日目以降の定常状態における平均トラフ濃度は、0.2 mg 投与群で 0.0339 ~ 0.0427 ng/mL、1 mg 投与群で 0.314 ~ 0.409 ng/mL であった。これらの結果は前述した 17 日間反復投与試験^{ト-3} とほぼ同様なものであった。

表へ-54 フィナステリド反復経口投与時の第 7 日目の空腹時並びに食後投与における薬物動態パラメータ^{ト-4} [n=12/群]

投与量 (mg)	投与方法	AUC _(0-24hr) (ng·hr/mL) ^a	C _{max} (ng/mL) ^a	T _{max} (hr) ^b	t _{1/2} (hr) ^c
0.2	空腹時	11.0 ± 3.84	2.17 ± 0.499	1.25 ± 0.452	3.49 ± 0.243
	食後	11.2 ± 4.25	1.94 ± 0.481	1.54 ± 0.582	3.68 ± 0.342
	GMR ^d	1.02 (0.955, 1.09)	0.893 (0.812, 0.983)		
1	空腹時	54.8 ± 51.2	9.00 ± 7.31	1.58 ± 0.669	4.41 ± 0.221
	食後	64.8 ± 17.3	9.42 ± 1.43	2.00 ± 0.953	4.56 ± 0.184
	GMR ^d	1.18 (0.891, 1.57)	1.05 (0.779, 1.40)		

全群共に第 6 日目までは空腹時投与。

a: 幾何平均 ± 幾何標準偏差、b: 算術平均 ± 標準偏差、c: 調和平均 ± ジャックナイフ標準偏差

d: 幾何平均比 (90% 信頼区間)、食後投与のパラメータ / 空腹時投与のパラメータ