



# デフェラシロクス顆粒分包 360 mg 「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験

田中孝典<sup>1)\*</sup> / 小川志麻<sup>2)</sup> / 佐々木啓徳<sup>2)</sup> / 大西明弘<sup>3)\*\*</sup>

## Bioequivalence Study of Deferasirox Granules Sachet “Sawai” in Healthy Volunteers

Takanori TANAKA<sup>1)</sup> / Shima OGAWA<sup>2)</sup> / Yoshinori SASAKI<sup>2)</sup> / Akihiro OHNISHI<sup>3)</sup>

1) Nishikumamoto Hospital

2) Development department, Sawai Pharmaceutical Co., Ltd

3) Departments of Laboratory Medicine, The Jikei University School of Medicine

Corresponding author: Yoshinori Sasaki

Development department, Sawai Pharmaceutical Co., Ltd (2-30, Miyahara 5-chome, Yodogawa-ku, Osaka 532-0003)

### ● 要旨

ジェネリック医薬品のデフェラシロクス顆粒分包 360 mg 「サワイ」と先発医薬品であるジャドニュー<sup>®</sup>顆粒分包 360 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絶食下单回投与による 2 剤 2 期のクロスオーバー試験を行った。

試験薬投与後 48 時間までの血漿中デフェラシロクス濃度を測定し、有効成分の血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC<sub>t</sub>) と最高血漿中濃度 (C<sub>max</sub>) を指標として、両剤のバイオアベイラビリティを比較した。その結果、両剤の AUC<sub>t</sub> と C<sub>max</sub> 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」<sup>1)</sup> の基準である log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内であった。

なお、本試験において有害事象は認められなかった。

以上の結果から、デフェラシロクス顆粒分包 360 mg 「サワイ」とジャドニュー<sup>®</sup>顆粒分包 360 mg は治療学的に同等であると考えられた。

**キーワード:** デフェラシロクス, 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

デフェラシロクスは 3 価の鉄イオンに選択的な鉄キレート剤である。デフェラシロクスにより、体内に蓄積した鉄は胆汁を介して排泄される。わが国で

は、デフェラシロクス製剤としてジャドニュー<sup>®</sup>顆粒分包 360 mg (ノバルティスファーマ株式会社) 等が上市されている。

デフェラシロクス顆粒分包 360 mg 「サワイ」は、1 包中にデフェラシロクス 360 mg を含有する

1) 医療法人相生会 にしくまもと病院 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

責任著者連絡先: 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

名称	製造販売元	剤形	成分・組成
デフェラシロクス顆粒分包 360 mg 「サワイ」	沢井製薬株式会社	顆粒	1包中、デフェラシロクス 360 mg を含有
ジャドニユ <sup>®</sup> 顆粒分包 360 mg	ノバルティスファーマ 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
14	ジャドニユ <sup>®</sup> 顆粒分包 360 mg	7日間	デフェラシロクス顆粒分包 360 mg 「サワイ」
14	デフェラシロクス顆粒分包 360 mg 「サワイ」		ジャドニユ <sup>®</sup> 顆粒分包 360 mg

製剤で、先発医薬品であるジャドニユ<sup>®</sup>顆粒分包 360 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、デフェラシロクス顆粒分包 360 mg 「サワイ」とジャドニユ<sup>®</sup>顆粒分包 360 mg 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」<sup>1)</sup>に従って生物学的同等性試験を実施した。

## I. 対象と方法

本治験は「医薬品の臨床試験の実施の基準」(GCP)に則り、博多クリニック 臨床試験審査委員会にて承認を得た治験実施計画書を遵守して、2018年11月に医療法人相生会 にしくまもと病院にて実施された。

### 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、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、被験者を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時間以上の絶食下で、治験薬1包を水150 mLとともに経口投与した。なお、治験薬投与後4時間は絶食、投与前1時間と投与後1時間は絶飲とした。

## 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、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。第I期と第II期の観察検査項目および時期は同一とした。なお、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, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 24, 48時間(合計15時点)の血漿中デフェラシロクス濃度をLC/MS法で測定した。

## 7. 統計解析

最終採血時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC<sub>t</sub>)と最高血漿中濃度(C<sub>max</sub>)を生物学的同

表3 治験スケジュール表

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)	16:00	入 院									
	19:00	—									○
投与日 (入院2日目)	7:00	—		○	↑	○		○	○	○	
	9:00	0	○								
	9:30	0.5		○							
	10:00	1		○							
	10:30	1.5		○							
	11:00	2		○							
	12:00	3		○			○		○		
	13:00	4		○							○
	14:00	5		○							
	15:00	6		○							
	16:00	7		○							
	17:00	8		○							
	19:00	10		○							○
	21:00	12		○							
入院3日目	9:00	24		○		○		○			○
	13:00	—									○
	19:00	—									○
退院日 (入院4日目)	9:00	48		○	↓	○		○	○	○	
	—	退 院									

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<sub>∞</sub>、MRT、kelおよびtmax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クロー)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」の判定基準(表5)に従い、両製剤のAUC<sub>0-t</sub>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

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	体温, 血圧, 脈拍数, 12誘導心電図
血液学的検査	白血球数, 赤血球数, 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, AST, ALT, LD, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, ALP, $\gamma$ -GT, 尿素窒素, クレアチニン, 尿酸, ナトリウム, クロール, カリウム, 総コレステロール, 中性脂肪, 血糖, 血清フェリチン, トランスフェリン, 血清鉄, TIBC, トランスフェリン飽和度 (飽和指数)
尿 検 査	比重, pH, 糖, 蛋白, 潜血, ケトン体, ビリルビン, ウロビリノーゲン
免疫学的検査*	RPR法, 梅毒TP抗体, HBs抗原, 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, バルビツール酸類, 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。

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。なお, 有害事象のうち, 治験薬との関連が否定されないものを副作用とした。

## II. 結 果

### 1. 対象被験者

治験を終了した28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歳から44歳(平均24.3歳), 体重は56.9kgから76.6kg(平均64.0kg), BMIは18.5から24.2(平均21.3)であった。

### 2. 血漿中薬物濃度

平均血漿中デフェラシロクス濃度推移を図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の平均値及び参考パラメータの分散分析結果を表6に示した。血漿中デフェラシロクス濃度は製剤間で類似した推移を示し, いずれのパラメータでも製剤間に有意差は認められなかった。

### 3. 生物学的同等性

血漿中デフェラシロクス濃度より求めたAUC<sub>t</sub>お

よびC<sub>max</sub>の対数値の平均値の差の90%信頼区間は,  $\log(1.01) \sim \log(1.10)$  および  $\log(1.02) \sim \log(1.17)$  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, デフェラシロクス顆粒分包360mg「サワイ」とジャドニユ<sup>®</sup>顆粒分包360mg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, 有害事象は認められなかった。

## 考 察

ジェネリック医薬品のデフェラシロクス顆粒分包360mg「サワイ」について, 先発医薬品であるジャドニユ<sup>®</sup>顆粒分包360mg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。

その結果, 両製剤のAUC<sub>t</sub>およびC<sub>max</sub>の対数値の平均値の差の90%信頼区間は $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。参考パラメータの分散分析においても, すべてのパラメータで製剤間に有意差は認められなかった。したがって, デフェラシロ

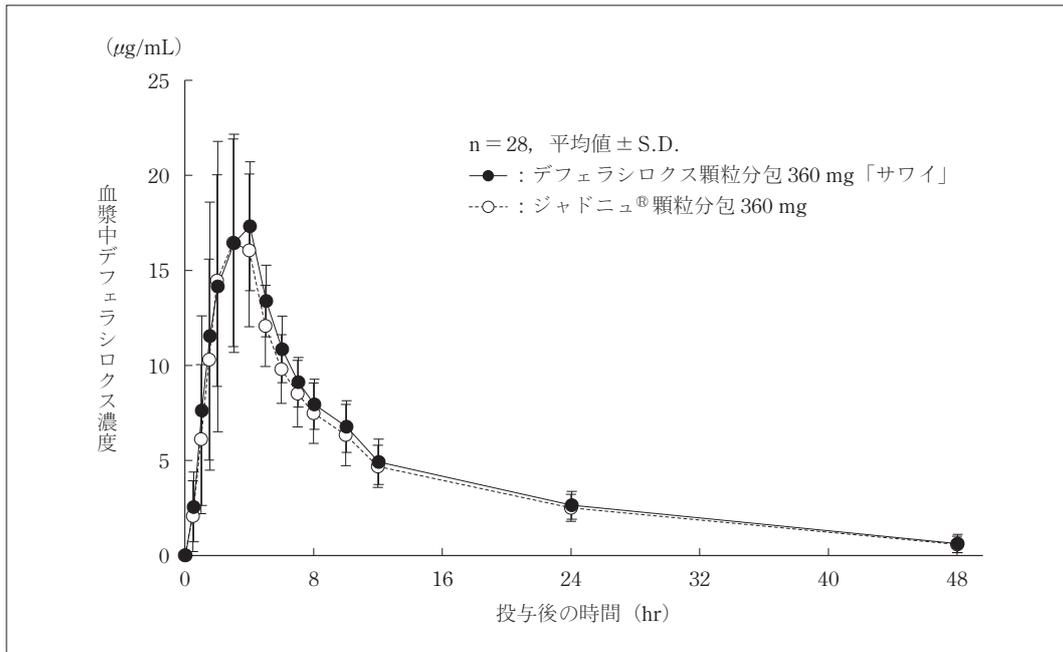


図1 血漿中デフェラシロクス濃度

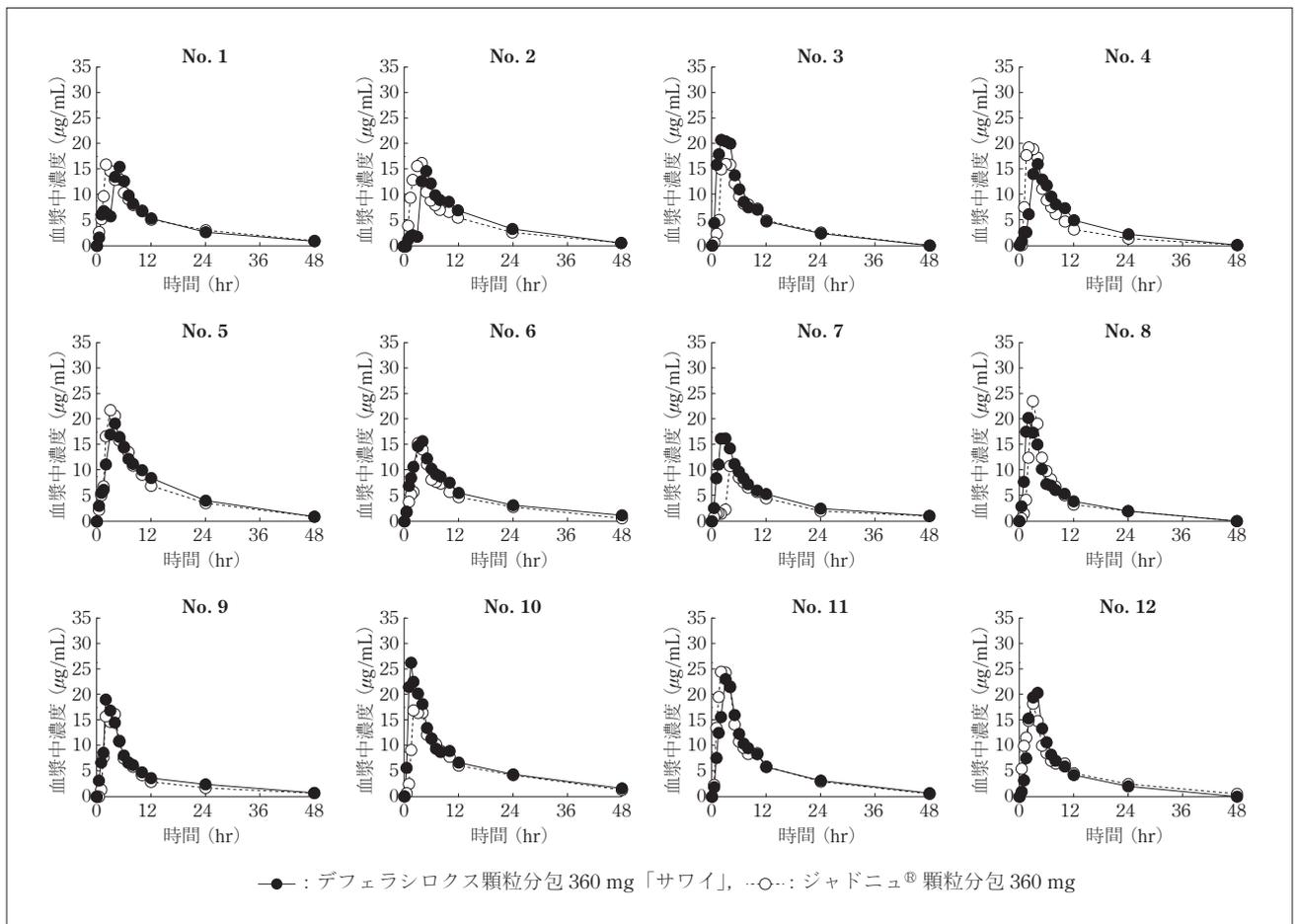


図2 各被験者の血漿中デフェラシロクス濃度 (1)

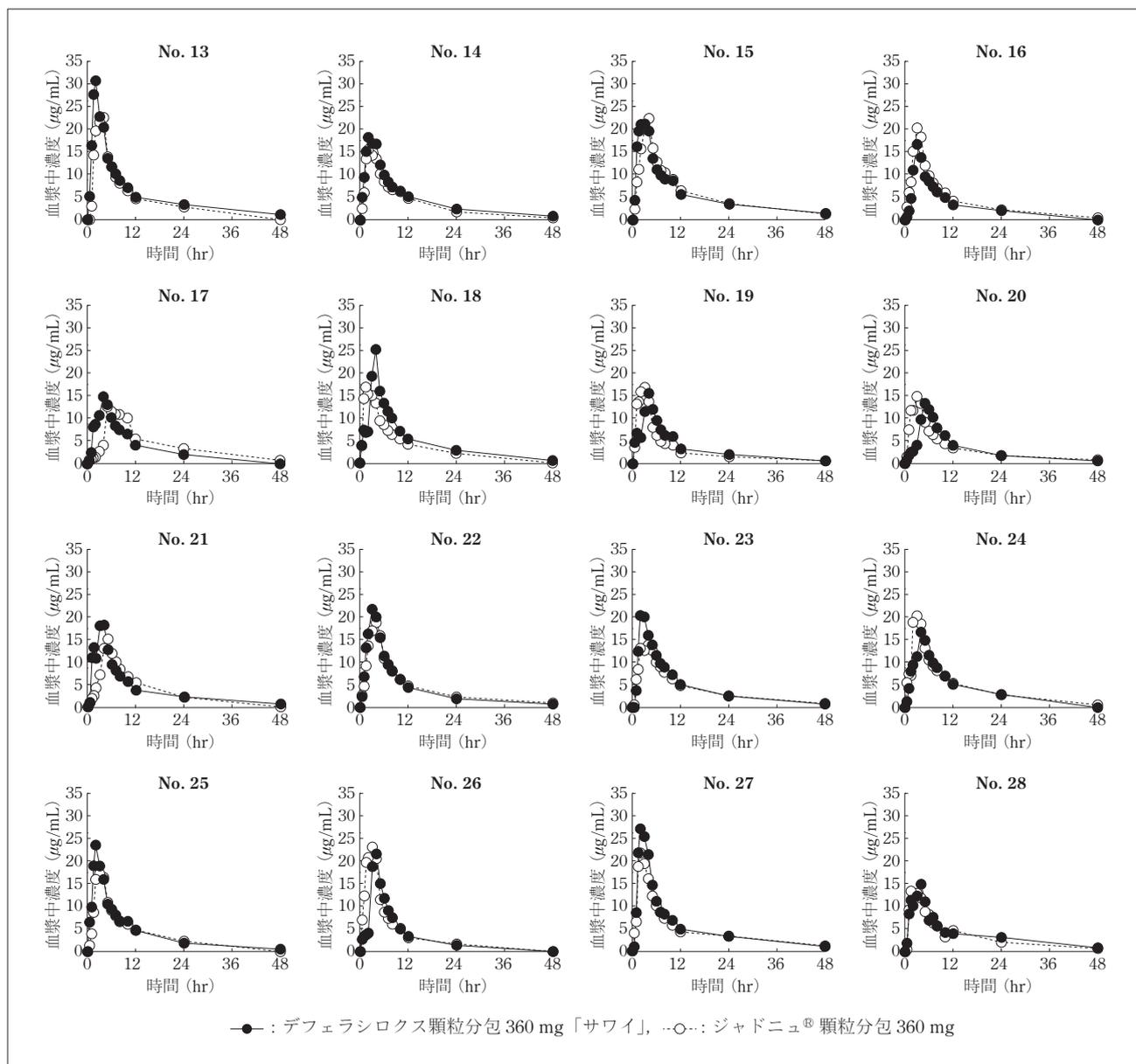


図2 各被験者の血漿中デフェラシロクス濃度(2)

表6 薬物動態パラメータ (n=28, 平均値±S.D.)

	AUC <sub>t</sub> (µg·hr/mL)	AUC <sub>∞</sub> (µg·hr/mL)	Cmax (µg/mL)	tmax (hr)	kel (hr <sup>-1</sup> )	T <sub>1/2</sub> (hr)	MRT (hr)	AUC <sub>t</sub> /AUC <sub>∞</sub> (%)
デフェラシロクス顆粒分包 360 mg 「サワイ」	203.393 ± 39.623	217.854 ± 47.656	19.662 ± 4.318	3.27 ± 1.08	0.057 ± 0.014	12.82 ± 3.00	12.14 ± 1.48	93.9 ± 3.7
ジャドニュー®顆粒分包 360 mg	191.739 ± 35.009	205.989 ± 39.265	17.989 ± 3.619	3.11 ± 1.02	0.056 ± 0.014	13.13 ± 3.24	12.18 ± 1.75	93.3 ± 4.0
分散分析結果*	—	p = 0.0681	—	p = 0.5802	p = 0.5946	—	p = 0.9727	—

\* : p < 0.05 で有意差あり

表7 生物学的同等性解析結果

	AUC <sub>t</sub>	Cmax
対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(1.01)～log(1.10)	log(1.02)～log(1.17)
対数値の平均値の差	log(1.06)	log(1.09)

\* : 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

クス顆粒分包360 mg「サワイ」とジャドニユ<sup>®</sup>顆粒分包360 mgは生物学的に同等であると判定された。また、本治験において有害事象は認められず、被験者の安全性に問題はなかった。

以上の試験結果から、デフェラシロクス顆粒分包360 mg「サワイ」とジャドニユ<sup>®</sup>顆粒分包360 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する。

なお、以上に報告したことは、容れ目違いの製剤であるデフェラシロクス顆粒分包90 mg「サワイ」とジャドニユ<sup>®</sup>顆粒分包90 mgにおいても同様と考

えられた。

#### 利益相反

デフェラシロクス顆粒分包360 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、医療法人相生会 にしくまもと病院で実施した。

#### 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日医薬審発第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）〕