



# レナリドミドカプセル 5 mg 「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験

永田淑子<sup>1)\*</sup> / 小川志麻<sup>2)</sup> / 佐々木啓徳<sup>2)</sup> / 嶋田 顕<sup>3)\*\*</sup> / 石澤賢一<sup>4)\*\*</sup>

## ● 要旨

ジェネリック医薬品のレナリドミドカプセル 5 mg 「サワイ」と先発医薬品であるレブラミド<sup>®</sup>カプセル 5 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。

試験薬投与後 24 時間までの血漿中レナリドミド濃度を測定し、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、両製剤のバイオアベイラビリティを比較した。その結果、両製剤の 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」の基準である  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であった。

本試験において認められた有害事象は、すべて軽度で、回復、軽快および臨床的に問題ないことが確認され、被験者の安全性に問題はなかった。

以上の結果より、レナリドミドカプセル 5 mg 「サワイ」は、レブラミド<sup>®</sup>カプセル 5 mg と生物学的に同等であり、治療学的に同等であることが推察される。

**キーワード**：レナリドミド、カプセル、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

レナリドミドは、サイトカイン産生調節作用および造血器腫瘍細胞に対する増殖抑制作用、血管新生阻害作用などを介して、抗悪性腫瘍効果を示すと考

えられている<sup>1)</sup>。これらの薬理作用に基づき、レナリドミドは血液腫瘍に対する治療薬として開発が進められ<sup>2)</sup>、ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社よりレブラミド<sup>®</sup>カプセル 2.5 mg/5 mg が販売されている。一方、レナリドミドはヒトにおいて催

表 1 試験薬

名称	製造販売元	剤形	成分・組成
レナリドミドカプセル 5 mg 「サワイ」	沢井製薬株式会社	硬カプセル剤	1 カプセル中、レナリドミド 5 mg を含有
レブラミド <sup>®</sup> カプセル 5 mg	ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社		1 カプセル中、レナリドミド 5 mg (レナリドミド水和物とし 5.174 mg) を含有

1) 久留米大学医学部附属病院 2) 沢井製薬株式会社 開発部 3) 昭和大学江東豊洲病院 腫瘍内科

4) 国立大学法人山形大学医学部附属病院 第三内科

\*：試験責任医師 \*\*：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2 選択基準・除外基準

## 【選択基準】

- ① 同意取得時の年齢が20歳以上45歳未満の日本人健康成人男性
- ② 事前検診時の体重が50 kg以上80 kg以下の者
- ③ 事前検診時のBMI「体重 (kg) / [身長 (m)]<sup>2</sup>」が18.5以上25.0未満の範囲にある者 (小数点第2位切り捨て)
- ④ 本剤はヒトにおいて催奇形性を有する可能性があることを理解した上で、本治験への参加に同意し、本治験の禁止事項を遵守できる者
- ⑤ 第Ⅰ期治験薬投与直後から第Ⅱ期投与30日後まで、性交渉 (すべての避妊具・避妊手段を使用する性交渉も含む) を完全に控えることに同意する者
- ⑥ 第Ⅰ期治験薬投与直後から第Ⅱ期投与30日後まで、精子、精液を提供しないことに同意する者
- ⑦ 第Ⅰ期治験薬投与直後から第Ⅱ期投与30日後まで、全血、血漿その他の血液成分を提供しないことに同意する者
- ⑧ 事前検診の結果が以下の基準を満たす者
 

<ul style="list-style-type: none"> <li>• PT-INR ≤ 1.15</li> <li>• APTT ≤ 38.0 秒</li> <li>• FDP &lt; 5.0 μg/mL</li> <li>• D ダイマー ≤ 1.0 μg/mL</li> <li>• 白血球数 ≥ 3,100/μL</li> <li>• 好中球数 ≥ 1,500/μL</li> <li>• ヘモグロビン量 ≥ 13.1 g/dL</li> <li>• 血小板数 ≥ 145,000/μL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• KL-6 ≤ 500 U/mL</li> <li>• SP-A &lt; 43.8 ng/mL</li> <li>• SP-D &lt; 110 ng/mL</li> <li>• SpO<sub>2</sub> ≥ 96%</li> <li>• クレアチニン ≤ 1.07 mg/dL</li> <li>• BUN ≤ 20.0 mg/dL</li> </ul>
--	--
- ⑨ 事前検診の胸部X線検査において異常所見が認められない者
- ⑩ 治験参加中の遵守事項に従い、本治験実施計画書に定めた診察・検査を受け、自覚症状などの申告ができる者

## 【除外基準】

- ① パートナーが妊娠している者
- ② 治験期間内にパートナーの妊娠を希望する者、またはパートナー自身が妊娠を希望する者
- ③ 静脈血栓塞栓症の既往歴がある者
- ④ 長期臥床の者、脱水、心不全のある者
- ⑤ 糖尿病、高脂血症、高血圧症、高尿酸血症のある者
- ⑥ 発熱、咽頭痛等、感染症を疑う症状のある者
- ⑦ 事前検診の免疫学的検査で、B型肝炎ウイルスキャリアまたは既往感染 (HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体または HBs 抗体陽性) が確認された者
- ⑧ 事前検診の免疫学的検査で、RPR、TP 抗体、HCV 抗体、HIV 抗原・抗体、HTLV-I 抗体のいずれかに陽性が確認された者
- ⑨ 薬物動態および安全性に影響を及ぼすと考えられる消化管・心臓・肝臓・腎臓・血液等の疾患がある者、またはその既往歴がある者
- ⑩ 胃腸管部位に胃切除、胃腸縫合術、腸管切除などの大きな手術歴がある者 (虫垂切除術および鼠径ヘルニア修復術は可とする)
- ⑪ サリドマイドを含む薬物に対する過敏症・薬物に対するアレルギーがある者、またはその既往歴がある者
- ⑫ アルコールあるいは薬物依存者
- ⑬ 第Ⅰ期治験薬投与前12週間以内に臨床試験に参加し、他の治験薬の投与を受けた者 (健康食品の臨床試験は第Ⅰ期治験薬投与前4週間以内とする)
- ⑭ 第Ⅰ期治験薬投与前4週間以内に200 mLまたは12週間以内に400 mLを超えるような採血 (献血など)、もしくは、治験薬投与前2週間以内に成分献血を実施した者
- ⑮ その他、治験責任医師または治験分担医師により治験参加に不適格と判断された者

奇形性を有する可能性があることから、胎児への曝露を避けるため、RevMate<sup>®</sup> (レブラミド・ポマリスト適正管理手順)<sup>2)</sup> 下での使用が定められている<sup>1)</sup>。

レナリドミドカプセル5 mg「サワイ」は、1カプセル中にレナリドミド5 mgを含有する製剤で、先発医薬品であるレブラミド<sup>®</sup>カプセル5 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。レ

ナリドミドカプセル5 mg「サワイ」の医薬品製造販売承認申請に際し、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」<sup>3)</sup> に従い、レブラミド<sup>®</sup>カプセル5 mgを対照とする生物学的同等性試験を実施したため、以下に報告する。

前述のとおり、レナリドミドはヒトにおいて催奇形性を有する可能性があるため、本治験ではRevMate<sup>®</sup>にならった「適正管理手順」を策定し、

表3 投薬基準

各期の治験薬投与前の検査結果が以下の基準を満たす者を治験薬投与可能と判断する。	
• PT-INR $\leq 1.15$	• KL-6 $\leq 500$ U/mL
• APTT $\leq 38.0$ 秒	• SP-A $< 43.8$ ng/mL
• FDP $< 5.0$ $\mu$ g/mL	• SP-D $< 110$ ng/mL
• Dダイマー $\leq 1.0$ $\mu$ g/mL	• SpO <sub>2</sub> $\geq 96\%$
• 白血球数 $\geq 3,100/\mu$ L	• クレアチニン $\leq 1.07$ mg/dL
• 好中球数 $\geq 1,500/\mu$ L	• BUN $\leq 20.0$ mg/dL
• ヘモグロビン量 $\geq 13.1$ g/dL	
• 血小板数 $\geq 145,000/\mu$ L	

表4 治験デザイン

目標被験者数	第I期	休薬期間	第II期
30	レブラミド <sup>®</sup> カプセル 5 mg	14 日間以上	レナリドミドカプセル 5 mg 「サワイ」
30	レナリドミドカプセル 5 mg 「サワイ」		レブラミド <sup>®</sup> カプセル 5 mg

厳格な安全管理の下で生物学的同等性試験を実施した。

### 1. 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、医療法人北武会 美しが丘病院治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、2021年10月から同年12月に久留米大学医学部附属病院にて実施された。

本治験に係わるすべての医師、薬剤師および治験協力者が、レナリドミドの催奇形性、適正管理の必要性、ならびに「適正管理手順」についての説明を受け、当該手順を遵守することに同意した。また、血液内科医師、産婦人科医師および薬剤師を含む委員から成る運営委員会が、治験開始前に本手順を踏まえた治験実施体制の適切性を確認し、治験終了時に本手順の遵守状況の適切性を確認した。

#### 1. 治験薬

本治験に使用した治験薬の概要を表1に示した。試験製剤には、実生産ロットの1/10以上のスケールで製造された製剤を使用した。標準製剤には、市販製剤3ロットの中から「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に定める溶出試験で中間の溶出性を示したロットの製剤を用いた。同ガイドラインに従い両製剤の溶出率を比較した結果、試験製剤の溶出挙動は、すべての試験条件において標準製剤と類似していると判定された。

本治験では「適正管理手順」に従い、治験薬の管理は鍵のかかる保管庫を用いて本剤単独で行い、出入庫のたびに施錠した。

#### 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、表2に示す選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当し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。

被験者は、本治験の内容、レナリドミドの催奇形性と起こりうる副作用、ならびに「適正管理手順」(禁止事項の遵守を含む)について十分な説明を受け、理解の上志願し、本治験への参加と「適正管理手順」の遵守について文書により同意した。

本治験ではレナリドミド投与による血栓塞栓症、骨髄抑制、出血、感染症および間質性肺疾患の発現リスクを考慮し、関連する検査結果が正常な者を組み入れる目的で投薬基準(表3)を設定した。第II期投与前に投薬基準を満たさない被験者は中止することとした。

#### 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14日間以上とした(表4)。

投薬基準を満たし、治験薬投与前の診察、諸検査

表5 治験スケジュール表

試験日	時刻	経過時間	治験薬投与	薬物動態用採血	医師の診察	体温	血圧・脈拍数	12誘導心電図	経皮的動脈酸素飽和度	臨床検査	肺線維症バイオマーカー	甲状腺機能検査	胸部X線検査	PCR検査	遵守状況の確認 (禁止事項の理解の確認を含む)	食事	
		(hr)															
同 意 取 得																	
事前検診	—	—			○	○	○	○	○	○	○	○	○				
入院時	—	—				○								○			
入院期間中	入院日 (入院1日目)	—	入 院														
		—									○					②	
		19:00	—														○
	投与日 (入院2日目)	7:00	—		○	○	○	○	○	○							
		9:00	0	○													
		9:10	0.17		○												
		9:20	0.33		○												
		9:40	0.67		○												
		10:00	1		○												
		10:20	1.33		○												
		10:40	1.67		○												
		11:00	2		○	○	○	○	○	○							
		11:20	2.33		○												
		11:40	2.67		○												
		12:00	3		○												
		13:00	4		○												○
		15:00	6		○												
	17:00	8		○	○	○	○		○								
	19:00	—														○	
	21:00	12		○													
	投与1日後 (入院3日目)	9:00	24		○	○	○	○	○	○	○						○
		13:00	—														○
		17:00	32			○	○	○		○							
		19:00	—														○
	投与2日後 (入院4日目)	9:00	48			○	○	○	○	○	○						○
		13:00	—														○
		17:00	56			○	○	○		○							
19:00		—														○	
退院日 (入院5日目)	9:00	72			○	○	○	○	○	○	○						
	—		退 院														
来院時	投与7日後	—	—			○	○	○	○	○	○	○				○	
	第Ⅱ期投与14日後	—	—			②	②	②	②	②	②	②				②	
	第Ⅱ期投与21日後	—	—			②	②	②	②	②	②	②				②	
	第Ⅱ期投与30日後	—	—			②	②	②	②	②	②	②	②	②		②	

すべてのポイントにおいて薬物動態用採血を優先させた  
 原則として、治験薬投与および採血は、被験者番号順に一定間隔で実施した  
 PCR検査は、各期の投与7日前から入院時まで実施した  
 事前検診後のスケジュールは各期共通としたが、②は第Ⅱ期のみ実施した

表6 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, SpO <sub>2</sub>
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), PT-INR, APTT, FDP, Dダイマー
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
尿検査 (中間尿とした)	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
肺線維症バイオマーカー	KL-6, SP-A, SP-D
甲状腺機能検査	TSH, FT <sub>3</sub> , FT <sub>4</sub>
免疫学的検査*	RPR, 梅毒TP抗体, HBs抗原, HBc抗体, HBs抗体, HCV抗体, HIV抗原・抗体, HTLV-I抗体
尿中薬物検査*	アンフェタミン類 (AMP), バルビツール酸類 (BAR), ベンゾジアゼピン類 (BZO), コカイン系麻薬 (COC), 大麻 (THC), メチレンジオキシメタンフェタミン (MDMA), モルヒネ系麻薬 (OPI), オキシコドン類 (OXY), フェンシクリジン (PCP), プロポキシフェン類 (PPX), 三環系抗うつ剤 (TCA)
胸部X線検査*	
SARS-CoV-2 PCR検査**	

\* : 事前検診のみで実施した

\*\* : 入院時に実施した

表7 生物学的同等性の判定基準

<p>試験製剤と標準製剤の AUC, および Cmax の対数値の平均値の差の 90%信頼区間が <math>\log(0.80) \sim \log(1.25)</math> の範囲にあるとき, 両製剤は生物学的に同等と判定した。</p> <p>上記を満たさない場合でも, 総被験者数が 20 名 (1 群 10 名) 以上で, 両製剤の溶出挙動が類似であり, かつ上記の基準を満たさないパラメータの対数値の平均値の差が <math>\log(0.90) \sim \log(1.11)</math> の範囲にあれば, 両製剤は生物学的に同等と判定した。</p>
--

表8 中止・脱落の理由

被験者番号	中止・脱落の理由
5	第Ⅱ期投与前に SP-A が投薬基準に適合しなかった
26	第Ⅱ期投与前に SP-D が投薬基準に適合しなかった
38	第Ⅱ期投与前に自己都合により同意を撤回した
42	第Ⅱ期投与前に SP-D が投薬基準に適合しなかった
43	第Ⅱ期投与前にヘモグロビンが投薬基準に適合しなかった
52	第Ⅱ期投与前に BUN が投薬基準に適合しなかった
54	第Ⅱ期投与前に好中球数が投薬基準に適合しなかった
57	第Ⅱ期投与前に SP-D が投薬基準に適合しなかった

で健康状態に問題がないと判断された被験者に対し, 治験薬投与前より 10 時間以上の絶食下, 治験薬 1 カプセルを水 150 mL とともに服用させた。治験薬投与前 1 時間と投与後 1 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

治験責任医師, 治験分担医師または治験協力者は, 被験者の人権保護に十分に配慮し, 「適正管理

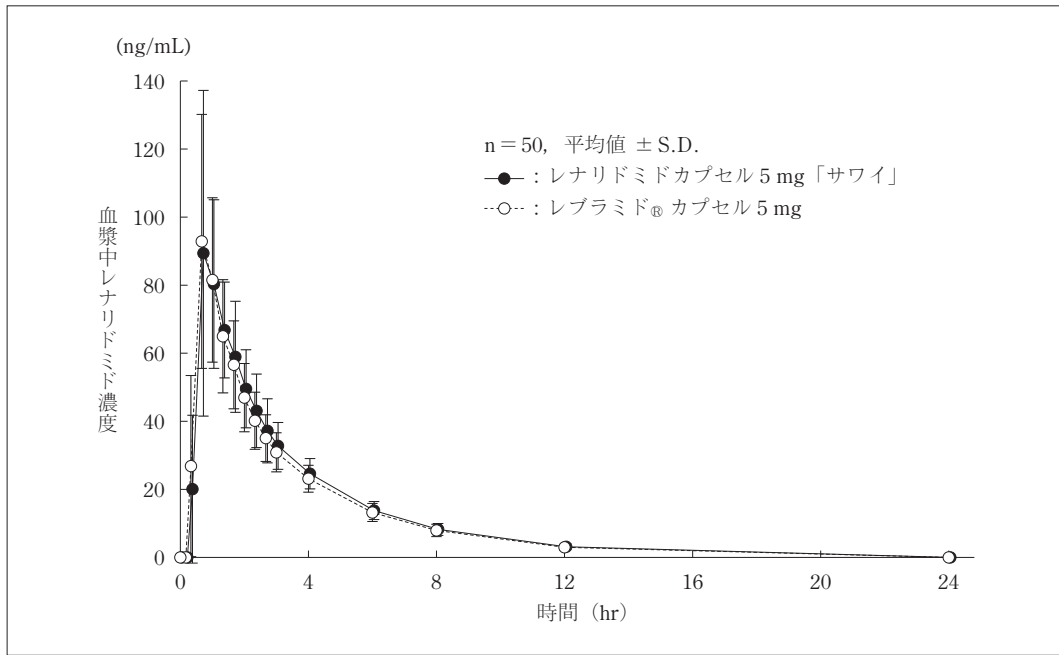


図1 血漿中レナリドミド濃度

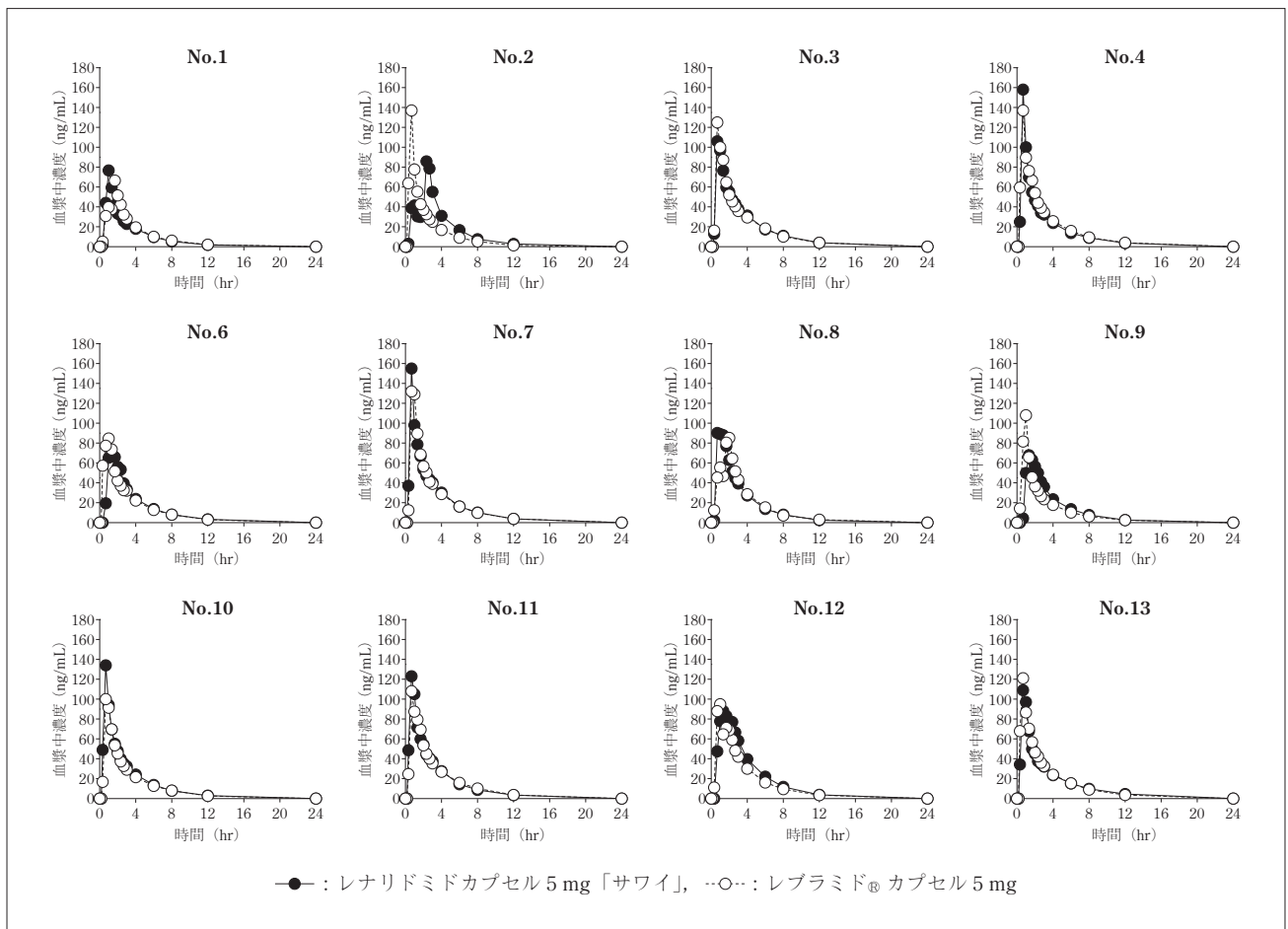


図2 各被験者の血漿中レナリドミド濃度 (1)

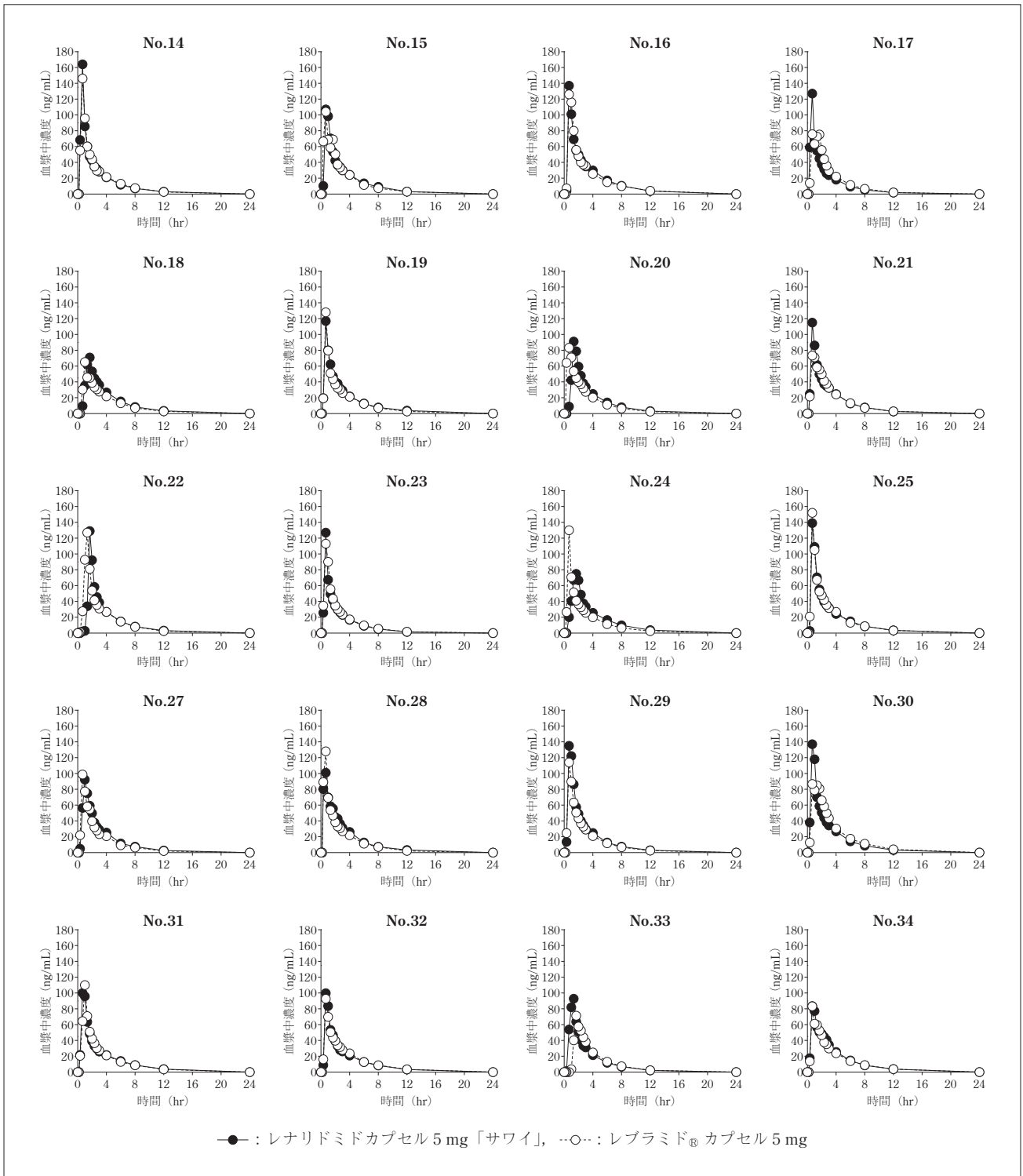


図2 各被験者の血漿中レナリドミド濃度 (2)

手順)に従い以下に示す「禁止事項」を被験者に遵守させた。

・第Ⅰ期治験薬投与直後から第Ⅱ期投与30日後まで、性交渉(すべての避妊具・避妊手段を使用する性交渉も含む)を禁止する。(第Ⅰ期投与後に中止・脱落した場合、第Ⅰ期投与30日後まで禁止す

る。)

・第Ⅰ期治験薬投与直後から第Ⅱ期投与30日後まで、精子および精液の提供を禁止する。(第Ⅰ期投与後に中止・脱落した場合、第Ⅰ期投与30日後まで禁止する。)

・第Ⅰ期治験薬投与直後から第Ⅱ期投与30日後

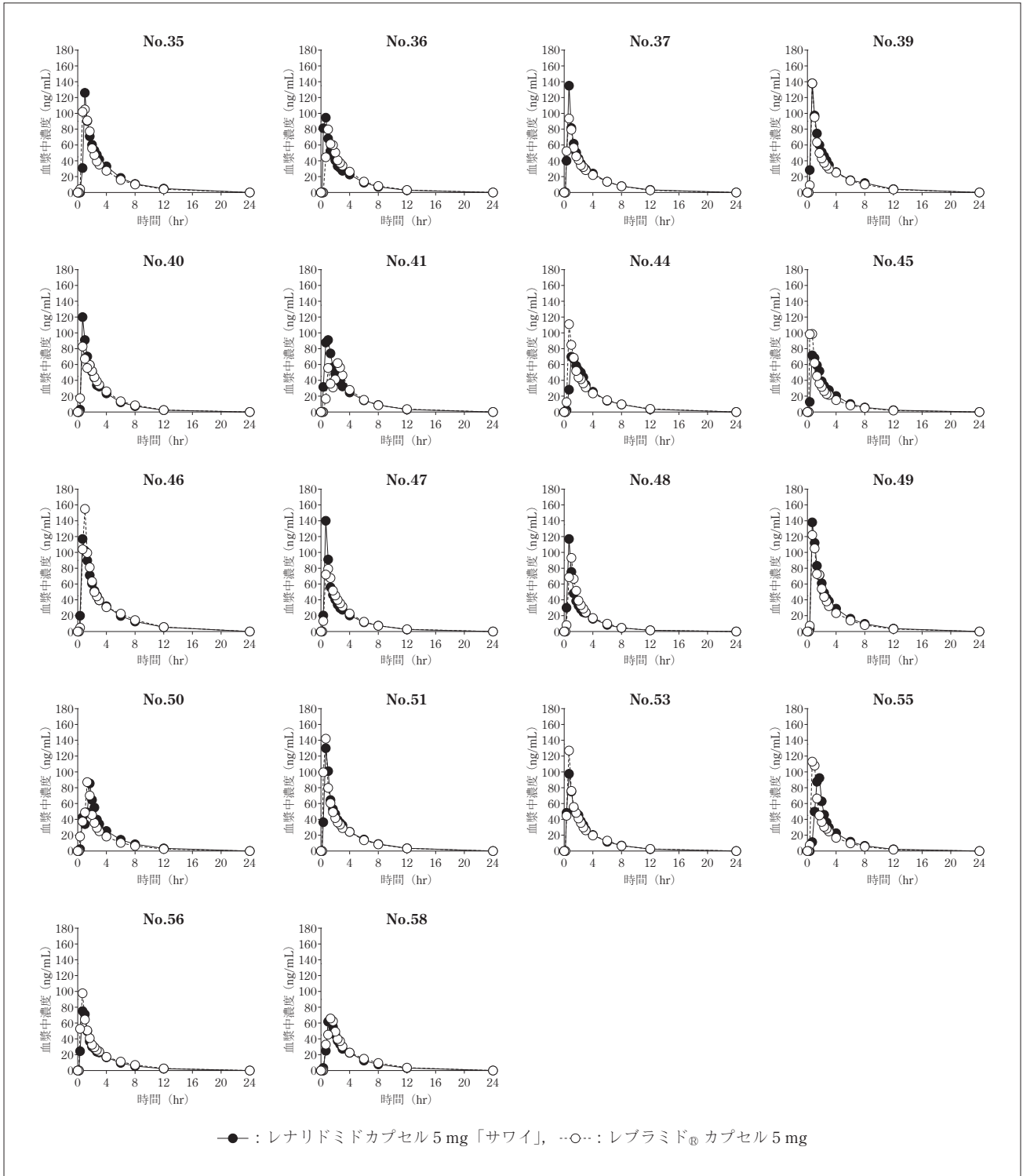


図2 各被験者の血漿中レナリドミド濃度 (3)

まで、全血、血漿その他の血液成分の提供（献血など）を禁止する。（第Ⅰ期投与後に中止・脱落した場合、第Ⅰ期投与30日後まで禁止する。）

治験スケジュール表（表5）に従い、治験薬投与後は定期的に被験者を来院させ、第Ⅱ期投与30日後まで禁止事項の遵守状況を確認した。

また、治験期間中は、治験薬以外の薬剤の使用を禁止し、飲食物、喫煙、姿勢および行動・運動等を管理した。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5）に従い、各観察検査



表9 薬物動態パラメータ (n=50, 平均値±S.D.)

	AUC <sub>t</sub> (ng・hr/mL)	AUC <sub>∞</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	kel (hr <sup>-1</sup> )	T <sub>1/2</sub> (hr)	MRT (hr)	AUC <sub>t</sub> /AUC <sub>∞</sub> (%)
レナリドミドカプセル5mg 「サワイ」	282.92 ±42.70	276.98 ±41.94	108.13 ±26.51	0.92 ±0.40	0.250 ±0.025	2.80 ±0.28	3.84 ±0.34	102.2 ±0.3
レブラミド <sup>®</sup> カプセル5mg	275.30 ±42.75	269.51 ±41.82	105.19 ±24.87	0.88 ±0.37	0.254 ±0.024	2.75 ±0.25	3.76 ±0.34	102.2 ±0.2
分散分析結果*	—	p=0.0121	—	p=0.5490	p=0.1763	—	p=0.1569	—

\* : p&lt;0.05 で有意差あり

表10 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(1.05)	log(0.96)～log(1.09)
対数値の平均値の差	log(1.03)	log(1.03)

\* : log(0.80)～log(1.25)の範囲にあるとき, 生物学的に同等と判定する

(表6)を実施した。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

各期の治験薬投与前、投与後0.17, 0.33, 0.67, 1, 1.33, 1.67, 2, 2.33, 2.67, 3, 4, 6, 8, 12, 24時間(合計16時点)の血漿中レナリドミド濃度を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(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<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EPクロア(現:イーピーエス株式会社)〕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7)に従い、両製剤のAUC<sub>t</sub>およびCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間が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と判定することとした。

上記を満たさない場合でも、総被験者数が20名(1群10名)以上で、両製剤の溶出挙動が類似であり、かつ上記の基準を満たさないパラメータの対数

値の平均値の差がlog(0.90)～log(1.11)の範囲にあれば、両製剤は生物学的に同等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(関連あり, 関連なし)を判定することとした。なお、有害事象のうち、治験薬との関連ありを副作用とした。

## 2. 結 果

本治験に係わるすべての医師、薬剤師および治験協力者は、「適正管理手順」を遵守した。

治験責任医師または治験分担医師は、被験者に対し遵守状況の確認を定期的に行い、被験者が例外なく「禁止事項」を遵守したことを確認した。

#### 1. 対象被験者

治験を終了した50例を薬物動態解析対象集団とし、中止・脱落した8例を含む58例を安全性解析対象集団とした。また、中止・脱落の理由を表8に示した。被験者の年齢は20～44歳(平均28.2歳)、身長は157.1～185.8cm(平均172.5cm)、体重は50.5～79.5kg(平均65.3kg)、BMIは18.5～24.9(平均21.9)であった。

表 11 有害事象一覧

被験者番号	有害事象	程度	投与薬剤	転帰	治験薬との関連性
5	サーファクタントプロテイン増加	軽度	レナリドミドカプセル 5 mg 「サワイ」	回復	関連あり
13	血中トリグリセリド増加	軽度	レブラミド <sup>®</sup> カプセル 5 mg	回復	関連なし
15	好中球数減少	軽度	レブラミド <sup>®</sup> カプセル 5 mg	回復	関連あり
16	倦怠感	軽度	レブラミド <sup>®</sup> カプセル 5 mg	回復	関連あり
26	サーファクタントプロテイン増加	軽度	レナリドミドカプセル 5 mg 「サワイ」	回復	関連あり
27	アスパラギン酸 アミノトランスフェラーゼ増加	軽度	レナリドミドカプセル 5 mg 「サワイ」	回復	関連なし
29	尿中ブドウ糖陽性	軽度	レブラミド <sup>®</sup> カプセル 5 mg	回復	関連あり
40	血中トリグリセリド増加	軽度	レブラミド <sup>®</sup> カプセル 5 mg	軽快	関連なし
42	サーファクタントプロテイン増加	軽度	レブラミド <sup>®</sup> カプセル 5 mg	回復	関連あり
53	発熱	軽度	レナリドミドカプセル 5 mg 「サワイ」	回復	関連なし
54	好中球数減少	軽度	レブラミド <sup>®</sup> カプセル 5 mg	回復	関連あり
57	サーファクタントプロテイン増加	軽度	レブラミド <sup>®</sup> カプセル 5 mg	その他	関連あり

## 2. 血漿中薬物濃度

平均血漿中レナリドミド濃度推移を図 1, 各被験者の血漿中濃度推移を図 2 に示した。薬物動態パラメータの平均値および参考パラメータの分散分析結果を表 9 に示した。参考パラメータである AUC<sub>0-∞</sub> で製剤間に有意差が認められたものの, その他のパラメータにおいて有意差は認められず, 血漿中レナリドミド濃度は製剤間で類似した推移を示した。

## 3. 生物学的同等性

血漿中レナリドミド濃度より求めた AUC<sub>0-∞</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) ~ log(1.05) および log(0.96) ~ log(1.09) 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, レナリドミドカプセル 5 mg 「サワイ」とレブラミド<sup>®</sup>カプセル 5 mg は, 生物学的に同等であると判定された (表 10)。

## 4. 安全性

本治験で認められた有害事象を表 11 に示した。死亡およびその他の重篤な有害事象は認められなかった。

安全性解析対象集団 58 例のうちサーファクタントプロテイン増加が発現した 4 例 (被験者番号 5, 26, 42, 57) と好中球数減少が発現した 1 例 (被

験者番号 54) は, 第 II 期の投薬基準に適合せず, 治験中止となった。これらの事象は軽度で, サーファクタントプロテイン増加の 1 例 (被験者番号 57) を除き, 有害事象発現の 8 日後までに回復が確認された。被験者番号 57 は, 第 I 期投与 49 日後の追跡調査においても SP-D が基準値上限を逸脱していたが, 診察および胸部 CT 検査の結果より間質性肺炎等の所見は認められず, 関連する臨床検査値も正常であったことから, 治験責任医師により臨床的に問題ないと判断され, 治験を終了した。本治験で発現したサーファクタントプロテイン増加 (4 例 4 件) および好中球数減少 (2 例 2 件) は, 時間的経過からいずれも治験薬と関連ありと判断された。

このほかに治験薬との関連性が否定できない事象として倦怠感が 1 例 1 件, 尿中ブドウ糖陽性が 1 例 1 件発現し, いずれも軽度で, 回復が確認された。

また, 血中トリグリセリド増加が 2 例 2 件, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 1 例 1 件, 発熱が 1 例 1 件発現し, いずれも軽度で, 回復または軽快が確認された。血中トリグリセリド増加は食事の影響, アスパラギン酸アミノトランス

フェラーゼ増加は入院4日前の運動の影響、発熱は感冒によるものと考えられ、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

## 考 察

ジェネリック医薬品のレナリドミドカプセル5 mg「サワイ」について、先発医薬品であるレブラミド<sup>®</sup>カプセル5 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。レナリドミドが催奇形性を有することを踏まえ、胎児への曝露防止を目的とした「適正管理手順」を策定し、本治験に係わるすべての医師、薬剤師および治験協力者が本手順を遵守した。また、本治験に参加した被験者全員が本手順に定める禁止事項を遵守し、催奇形性リスクが懸念される事案は発生しなかった。

薬物動態解析対象集団50例の血漿中レナリドミド濃度を解析した結果、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)~log(1.25)の範囲内であった。参考パラメータの分散分析では、AUC<sub>∞</sub>で有意差が認められたが、これは検出力が非常に高かったことによりわずかな差が有意な差として検出されたもので、両製剤の有効性および安全性に差を生じさせるものではないと考えた。その他の参考パラメータでは製剤間に有意差は認められなかった。したがって、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の基準に

基づき、レナリドミドカプセル5 mg「サワイ」とレブラミド<sup>®</sup>カプセル5 mgは生物学的に同等であると判定された。

また、本治験では安全性解析対象集団58例のうち12例に12件の有害事象が認められたが、すべて軽度で、回復、軽快を確認、または臨床的に問題ないことが確認され、被験者の安全性に問題はなかった。

以上の試験結果より、レナリドミドカプセル5 mg「サワイ」とレブラミド<sup>®</sup>カプセル5 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。

## 利 益 相 反

レナリドミドカプセル5 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、久留米大学医学部附属病院で実施した。

## 参 考 文 献

- 1) レブラミド<sup>®</sup>カプセル2.5mg/5 mg 医薬品インタビューフォーム 2022年7月改訂(第16版)
- 2) RevMate<sup>®</sup>(レブラミド・ポマリスト適正管理手順) Ver.6.2 (2021年7月改訂)
- 3) 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,平成24年2月29日薬食審査発0229第10号および令和2年3月19日薬生薬審発0319第1号にて一部改正)〕