



# レナリドミドカプセル 5 mg 「FNK」の 生物学的同等性試験

三上 洋<sup>1)\*</sup> / 島田尚輝<sup>2)</sup> / 丹治 慶<sup>2)</sup> / 小林亜実<sup>2)</sup> /  
伊藤雅士<sup>2)</sup> / 柴山浩彦<sup>3)\*\*</sup>

## Bioequivalence Study of lenalidomide Capsules 5 mg “FNK”

Hiroshi MIKAMI (Osaka Pharmacology Clinical Research Hospital), *et al.*

### ● 要旨

ジェネリック医薬品であるレナリドミドカプセル 5 mg 「FNK」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、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン<sup>1)</sup>」に基づき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実施した。

治験薬投与 12 時間後までの血漿中レナリドミド濃度を測定し、AUC<sub>t</sub> および C<sub>max</sub> を生物学的同等性評価のパラメータ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> および 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>」の同等の基準である  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であり、両製剤は生物学的に同等であることが確認された。

本治験で認められた有害事象は、いずれも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。また、死亡およびその他重篤な有害事象は認められなかった。

以上より、レナリドミドカプセル 5 mg 「FNK」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考えられた。

キーワード：レナリドミド、ジェネリック医薬品、生物学的同等性試験、血漿中濃度

### はじめに

レナリドミドは、詳細な作用機序は解明されていないが、薬理的にはサイトカイン産生調節作用、造血器腫瘍細胞に対する増殖抑制作用、血管新生阻害作用を持つと考えられている。これらの作用から、抗造血器悪性腫瘍剤として開発され、レブラミド<sup>®</sup>カプセル 2.5 mg およびレブラミド<sup>®</sup>カプセル 5 mg が、ブリストル・マイヤーズ スクイブ社から発

売されている<sup>2)</sup>。

サリドマイド誘導体であるレナリドミドは、サリドマイドと同様にヒトにおいて催奇形性を有する可能性があるため、レブラミド<sup>®</sup>カプセルの使用は RevMate<sup>®</sup>（レナリドミド・ポマリドミド適正管理手順）下で厳格に管理されている。

藤本製薬株式会社は、先発医薬品であるレブラミド<sup>®</sup>カプセル 2.5 mg および同カプセル 5 mg のジェネリック医薬品としてレナリドミドカプセル 2.5

1) 医療法人平心会 大阪治験病院 2) 藤本製薬株式会社 3) 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 血液内科

\*: 治験責任医師, \*\*: 医学専門家

責任著者連絡先：藤本製薬株式会社 臨床開発部 島田尚輝 (〒 580-8503 大阪府松原市西大塚 1-3-40)

表1 治験薬の概略

	試験製剤	標準製剤 <sup>2)</sup>
名称	レナリドミドカプセル5 mg 「FNK」	レブラミド <sup>®</sup> カプセル5 mg
成分・組成	1カプセル中, レナリドミド5 mg (レナリドミドとして5 mg) を含有	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て5.174 mg) を含有
外観	白色	白色～灰黄白色 (不透明)
剤形	硬カプセル剤 (3号)	硬カプセル剤 (2号)
包装	PTP包装	PTP包装
製造販売元	藤本製薬株式会社	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
保存条件	室温保存	室温保存

mg 「FNK」 および同カプセル5 mg 「FNK」 を開発した。「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン<sup>1)</sup>」に基づき、レブラミド<sup>®</sup>カプセル5 mg とレナリドミドカプセル5 mg 「FNK」 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実施したので以下に報告する。

本治験では、レナリドミドの安全性に係る背景を踏まえ、RevMate<sup>®</sup>と同様の安全管理手順であるサリドマイド製剤安全管理手順 (TERMS<sup>®</sup>) に基づき安全管理体制を構築し、厳格な安全管理の徹底を図り、被験者の人権保護、安全性の確保、ならびに福祉の配慮に努めた。なお、市販後のレナリドミドカプセル「FNK」に係る安全管理の運用については、厚生労働省の「サリドマイド及びレナリドミドの安全管理に関する検討会」にて議論の上、TERMS<sup>®</sup>によって管理することも許容可能と判断されている<sup>3)</sup>。なお、レナリドミドカプセル2.5 mg 「FNK」 および同カプセル5 mg 「FNK」 は、2025年2月にジェネリック医薬品として藤本製薬株式会社が製造販売承認を取得し、販売元は日本化薬株式会社となっている。

## I. 試験方法

### 1. 治験計画

本治験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を遵守して実施した。また、「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」(GCP)、その他関連する法規等を遵守し、実施医療機関の治験審査委員会で試験計画の妥当性に関する審査を受け、承認を得た後に医療法人平心会 大阪治験病院において実施した。ま

た、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、治験責任医師等および治験スタッフはレナリドミドの危険性および治験薬の取り扱いの遵守に関するレナリドミドの安全管理の教育を受けた上で治験を実施した。

### 2. 治験薬

レナリドミドカプセル5 mg 「FNK」 (以下、試験製剤) およびレブラミド<sup>®</sup>カプセル5 mg (以下、標準製剤) の概略を表1に示す。両製剤は、溶出試験において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン<sup>1)</sup>」で規定するすべての試験条件において類似していると判定された。

### 3. 被験者

治験薬投与の前日までにスクリーニング検査を実施し、選択基準を満たし、かつ除外基準に抵触せず、治験責任医師または治験分担医師が適当と判断した健康な日本人男性を被験者とした。被験者の組入基準を表2に示す。被験者に対して、治験の目的、方法、予測される不利益、その他治験に必要な事項について説明文書に基づいた十分な説明を行い、全員から本人の自由意志による同意を文書で得た。目標とする投与被験者数は、同等性の解析に必要と統計的に算出された症例数である20例 (1群10例×2群) に中止率等を考慮して36例 (1群18例×2群) とした。

### 4. 投与方法

被験者は、10時間以上絶食した状態で水150 mLとともに、試験製剤または標準製剤の1カプセルを噛まずに単回経口投与した。服用時の飲水を除き投与前後2時間は絶水とし、投与後4時間は絶食とした。また、治験薬の各期の投与前には被験者が表

表 2 被験者の組入基準

【選択基準】以下のすべての基準を満たす者を選択した。

- (1) 治験実施計画書で規定するレナリドミドの安全管理（妊娠回避の徹底等）を遵守できる者
- (2) 本治験の目的・内容、予測される危険性などについて十分説明を受け、理解が得られた者で、本人から自由意思による同意を文書で得られた者
- (3) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 35 歳未満の者
- (4) BMI が 18.5 以上 25.0 未満の者
- (5) 体重が 50 kg 以上 80 kg 未満の者

【除外基準】以下のいずれか 1 項目以上に該当する者を除外した。

- (1) パートナーが妊娠している者、治験期間内にパートナーの妊娠を希望するまたはパートナー自身が妊娠を希望する者
- (2) HBs 抗原、HBc 抗体、HBs 抗体のいずれかが陽性の者、HCV 抗体陽性の者、あるいは HIV 抗原・抗体陽性の者
- (3) 深部静脈血栓症または肺塞栓症の既往歴を有する者
- (4) 長期臥床の者、脱水状態にある者、心不全のある者
- (5) 糖尿病、高脂血症、または高尿酸血症の者、あるいはその既往歴を有する者
- (6) 発熱、咽頭痛等、感染症を疑う症状のある者
- (7) 薬物に対する過敏症を有する者
- (8) 1 週間に 14 単位を超えるアルコール（1 単位の目安：ビール 500 mL）を消費する者
- (9) アルコール依存または薬物依存を有する者、あるいはその既往歴を有する者
- (10) スクリーニング検査の検査値が、以下に定める基準値範囲外の者
  - 白血球数：39～98 ( $10^3/\mu\text{L}$ )
  - ヘモグロビン量：13.5～17.6 (g/dL)
  - 血小板数：13.0～36.9 ( $10^4/\mu\text{L}$ )
  - 好中球数：1,500 以上 ( $/\mu\text{L}$ )
  - FDP：5.0 未満 ( $\mu\text{g/mL}$ )
  - D-ダイマー：1.0 未満 ( $\mu\text{g/mL}$ )
  - APTT：26.5～37.2 (秒)
  - PT-INR：0.88～1.17
  - KL-6：500 未満 (U/mL)
  - SP-A：43.8 未満 (ng/mL)
  - SP-D：110.0 未満 (ng/mL)
  - AST (GOT)：10～40 (IU/L)
  - ALT (GPT)：5～45 (IU/L)
  - BUN：8.0～22.0 (mg/dL)
  - クレアチニン：0.61～1.04 (mg/dL)
  - SpO<sub>2</sub>：96 以上 (%)
  - 収縮期血圧：140 未満 (mmHg)
  - 拡張期血圧：90 未満 (mmHg)
- (11) 胸部 X 線検査の結果、治験責任医師等が異常ありと判断した者
- (12) 第 I 期の治験薬投与前 1 週間から第 II 期の治験薬投与 72 時間後の観察、検査／調査、評価が完了するまでに治験薬以外の薬剤およびサプリメントを服用する必要がある者
- (13) 第 I 期の治験薬投与前 12 週間以内に他の臨床試験に参加し、薬剤の投与を受けた者
- (14) 第 I 期の治験薬投与前 12 週間以内に 400 mL 以上の全血採血、4 週間以内に 200 mL 以上の全血採血または 2 週間以内に成分採血（血漿成分採血および血小板成分採血）を行った者
- (15) 採血時または注射時に気分が悪くなったことがある者
- (16) 薬物の吸収、分布、代謝、排泄に影響を及ぼす消化管、心臓、肝臓および腎臓等の疾患を有する者、またはその既往歴を有する者
- (17) 胃切除、胃腸縫合術、腸管切除等の胃腸管部位に大きな手術歴のある者
- (18) 第 I 期の治験薬投与前 12 週間以内の喫煙歴（電子タバコを含む）がある者
- (19) 過去にレナリドミドを服用したことがある者
- (20) その他、治験責任医師等が本治験の対象として不適切と判断した者

3に示す投与基準をすべて満たしていることを確認した。休薬期は8日とした。

### 5. 被験者の管理

すべての被験者は、第I期および第II期の治験薬投与前日から投与後72時間の採血および検査終了まで入院し、治験責任医師または治験分担医師の管理下に置かれた。治験薬以外の薬剤、サプリメントおよび併用療法の使用は、第I期の治験薬投与前1週間から第II期の治験薬投与72時間後、または中止時の観察、検査/調査、評価が完了するまで禁止した。ただし、有害事象、合併症等に対する治療は必要に応じて実施できるものとした。各期の入院前日から退院時までアルコール含有飲料およびカフェイン含有飲料の摂取を禁止した。入院期間中は実施医療機関で提供される食事を決められた時刻に摂った。

### 6. 診察、検査項目

治験スケジュールを表4に示す。本治験では、診察、身体検査、生理学的検査、臨床検査、画像検査を実施した。検査項目を以下に示す。

- 1) 被験者背景
  - 性別、生年月日、身長、喫煙習慣の有無、病歴の有無
- 2) 医師の診察
- 3) バイタルサイン測定（臥位）
  - 血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）、脈拍数、体温、呼吸数、SpO<sub>2</sub>
- 4) 体重測定
  - 体重、BMI
- 5) 心電図（安静時12誘導）検査
- 6) 胸部X線検査
- 7) 臨床検査
  - ① 血液学的検査
    - 白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球分画（好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球）、FDP、D-ダイマー、APTT、PT-INR、TSH、T3、T4、KL-6、SP-A、SP-D
  - ② 血液生化学的検査
    - 総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、総コレステロール、中性脂肪、AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH、ALP、 $\gamma$ -GTP、BUN、クレアチニン、尿酸、CK (CPK)、Na、K、Cl、Ca
  - ③ 血清学的検査

表3 投与基準

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。

FDP : 5.0 未満 ( $\mu\text{g/mL}$ )
D-ダイマー : 1.0 未満 ( $\mu\text{g/mL}$ )
APTT : 26.5 ~ 37.2 (秒)
PT-INR : 0.88 ~ 1.17
KL-6 : 500 未満 (U/mL)
SP-A : 43.8 未満 (ng/mL)
SP-D : 110.0 未満 (ng/mL)
白血球数 : 39 ~ 98 ( $10^3/\mu\text{L}$ )
ヘモグロビン量 : 13.5 ~ 17.6 (g/dL)
血小板数 : 13.0 ~ 36.9 ( $10^4/\mu\text{L}$ )
好中球数 : 1,500 以上 ( $/\mu\text{L}$ )
BUN : 8.0 ~ 22.0 (mg/dL)
クレアチニン : 0.61 ~ 1.04 (mg/dL)
SpO <sub>2</sub> : 96 以上 (%)

CRP、HBs 抗原、HBc 抗体、HBs 抗体、HCV 抗体、HIV 抗原・抗体

#### ④ 尿検査

pH、蛋白定性、糖定性、潜血反応定性、ケトン体定性、ウロビリノーゲン定性、尿中薬物

### 7. 評価基準

本治験の評価項目を以下に示す。

#### 1) 主要評価項目

生物学的同等性評価のパラメータ：未変化体（レナリドミド；R体およびS体）のAUC、C<sub>max</sub>

#### 2) 副次的評価項目

##### ① 生物学的同等性評価の参考パラメータ：

未変化体（レナリドミド；R体およびS体）のAUC<sub>∞</sub>、t<sub>max</sub>、MRT、k<sub>el</sub>

##### ② 薬物動態パラメータ：

未変化体（レナリドミド；R体およびS体）のAUC<sub>t</sub>、C<sub>max</sub>、AUC<sub>∞</sub>、t<sub>max</sub>、MRT、k<sub>el</sub>、t<sub>1/2</sub>

#### 3) 安全性評価項目

##### ① 有害事象

##### ② 臨床検査（血液、尿）

##### ③ バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温、呼吸数、SpO<sub>2</sub>）、体重

##### ④ 心電図（安静時12誘導）検査

AUC<sub>t</sub> : 0 から t 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積  
AUC<sub>∞</sub> : 0 から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

表4 治験スケジュール

時期	来院	治験薬投与からの時間	被験者の同意取得	理解度確認	選択基準・除外基準の確認	被験者背景の確認	医師の診察	体重測定	バイタルサイン測定	心電図(安静時12誘導)検査	臨床検査(血液)	臨床検査(尿)	胸部X線検査	食事	薬物濃度測定用採血	治験薬の服薬	遵守状況の確認	
同意取得		-	●															
スクリーニング検査		-		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●					
-	投与前日(入院1日目)	-									●	●		●			★	
第Ⅰ期 ・ 第Ⅱ期	投与日(入院2日目)	投与前					●	●	●	●					●			
		0 hr													●	●		
		0.25 hr														●		
		0.5 hr														●		
		0.75 hr														●		
		1 hr					●		●	●	●					●		
		1.5 hr														●		
		2 hr														●		
		3 hr														●		
		4 hr													●	●		
		6 hr														●		
		9 hr													●	●		
	12 hr														●			
	投与1日後(入院3日目)	24 hr					●	●	●	●	●	●		●				
	投与3日後退院日(入院5日目)	72 hr		●			●	●	●	●	●	●		●				
休薬期		-																
中止時		-		●			●	●	●	●	●	●						
後観察期	最終投与14日後	-															●	
	最終投与28日後	-															●	

★第Ⅱ期のみ実施

$C_{max}$  : 最高血漿中濃度

$t_{max}$  : 最高血漿中濃度到達時間

MRT : 平均滞留時間

$k_{el}$  : 消失速度定数

$t_{1/2}$  : 消失半減期

### 8. 薬物濃度の測定

薬物濃度測定用採血は、各期の治験薬投与前、投与後0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 9, 12時間目(計12時点)とし、血漿中レナリドミド濃度をLC-MS/MS法で測定した。

### 9. 統計解析

生物学的同等性評価のパラメータとして  $AUC_t$  と  $C_{max}$  を、参考パラメータとして  $AUC_{\infty}$ ,  $t_{max}$ , MRT,  $k_{el}$  を求め、それぞれ要約統計量を算出した。生物学的同等性の評価は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン<sup>1)</sup>」に準拠して、 $AUC_t$  と  $C_{max}$  で試験製剤と標準製剤間の対数値の平均値の差を求め、その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

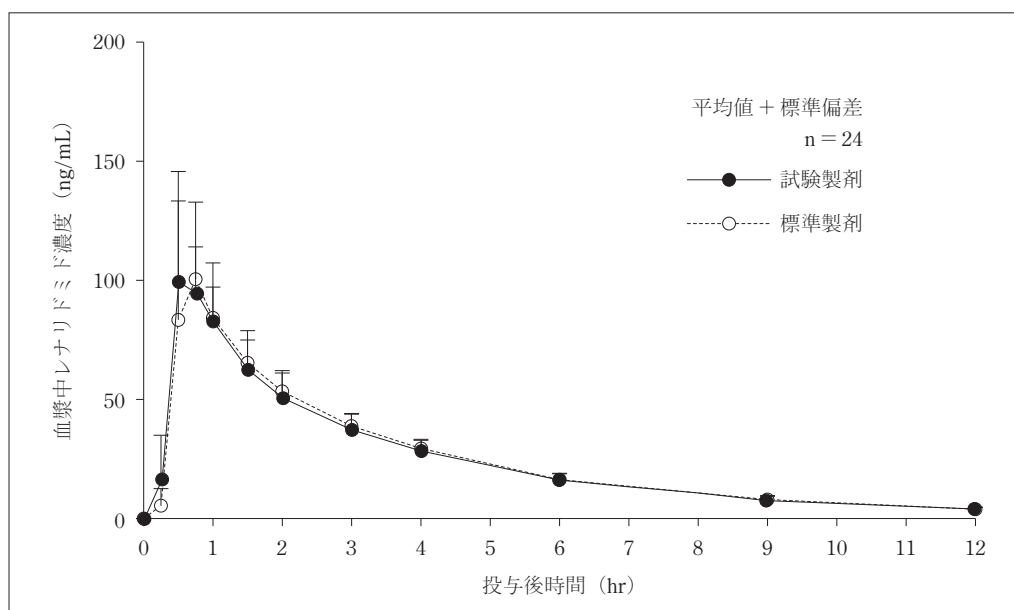


図1 血漿中レナリドミド濃度の推移

表5 薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	製剤	n	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
AUC <sub>t</sub> (hr・ng/mL)	試験製剤	24	300.46	39.98	233.2	296.38	363.1
	標準製剤	24	304.02	35.75	224.3	304.13	376.8
C <sub>max</sub> (ng/mL)	試験製剤	24	116.75	24.70	75.0	114.50	177.0
	標準製剤	24	113.54	30.08	63.0	108.50	185.0
AUC <sub>∞</sub> (hr・ng/mL)	試験製剤	24	315.71	42.93	244.9	311.08	380.1
	標準製剤	24	319.30	37.98	232.1	320.68	397.7
t <sub>max</sub> (hr)	試験製剤	24	0.667	0.272	0.50	0.500	1.50
	標準製剤	24	0.792	0.343	0.50	0.750	2.00
MRT (hr)	試験製剤	24	3.242	0.231	2.89	3.218	3.71
	標準製剤	24	3.323	0.297	2.83	3.262	3.93
k <sub>el</sub> (/hr)	試験製剤	24	0.250	0.030	0.20	0.240	0.31
	標準製剤	24	0.253	0.028	0.20	0.254	0.31
t <sub>1/2</sub> (hr)	試験製剤	24	2.814	0.327	2.25	2.884	3.49
	標準製剤	24	2.775	0.310	2.24	2.726	3.45

とした。また、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 $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ 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。

#### 10. 安全性の評価

安全性の評価は、治験薬が投与された際に起こる新たに発現あるいは増悪した、あらゆる好ましくない徴候、症状または疾患ならびに臨床検査値の異常

を有害事象とし、重症度、重篤度および治験薬との因果関係などを判定することとした。発現した有害事象のうち治験薬との因果関係が否定できないものを副作用とした。

## II. 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が治験実施計画書を遵守した。また、本治験に参加した被験者全員が事前に定めた禁止事項を遵守し、催奇形性リスクが懸念される事案は発生しな



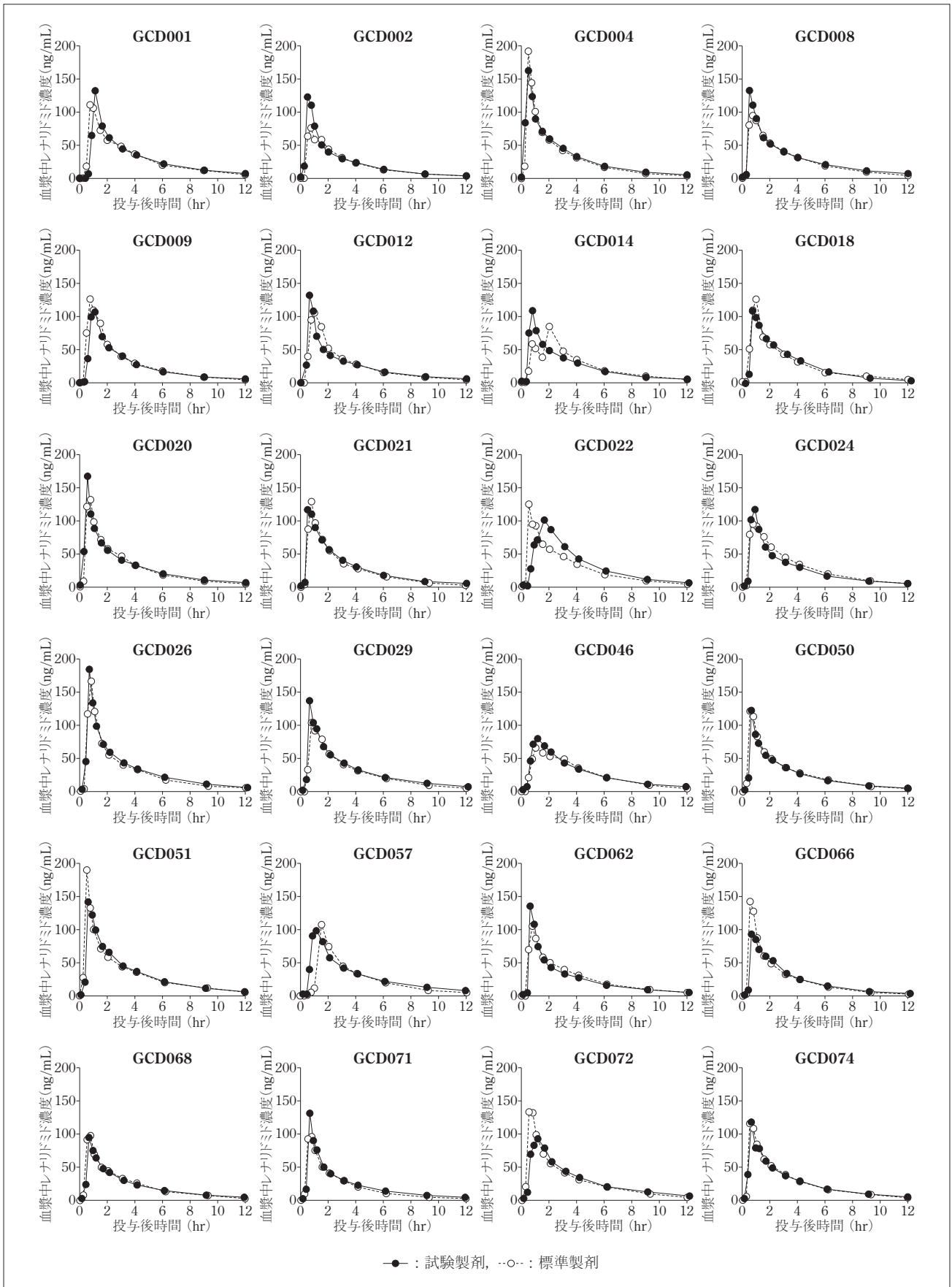


図2 個々の被験者の血漿中レナリドミド濃度推移

表6 同等性の評価

	薬物動態 パラメータ	結 果		生物学的同等の 基準範囲
		対数値の平均値の差*	対数値の平均値の差*の 90%信頼区間	
同等性評価 パラメータ	AUC <sub>t</sub>	log(0.990)	log(0.967)～log(1.013)	log(0.80)～log(1.25)
	C <sub>max</sub>	log(1.033)	log(0.950)～log(1.123)	log(0.80)～log(1.25)
参考 パラメータ	AUC <sub>∞</sub>	log(0.990)	log(0.967)～log(1.014)	log(0.80)～log(1.25)
	t <sub>max</sub>	-0.151	-0.347～0.045	-0.20～0.20
	MRT	log(0.979)	log(0.957)～log(1.002)	log(0.80)～log(1.25)
	k <sub>el</sub>	log(0.987)	log(0.947)～log(1.028)	log(0.80)～log(1.25)

\*t<sub>max</sub> は製剤間の平均値の差（対数未変換）/標準製剤の平均値（対数未変換）

かった。

### 1. 対象被験者

本治験は、74例から同意を取得した。37例が適格と判断され、このうち投与基準を満たす32例が割り付けられ、投与が開始された。薬物動態の採血をすべて完了した24例を薬物動態の解析対象集団とし、中止・脱落した症例を含む一度でも治験薬を投与された32例を安全性の解析対象集団とした。これは同等性の解析に必要であると統計的に算出した必要症例数の20例（1群10例×2群）を満たした。薬物動態の解析対象集団における被験者背景は、年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は26.7±4.2歳、身長は170.11±5.29cm、体重は64.17±5.96kg、BMIは22.12±1.74kg/m<sup>2</sup>であった。

### 2. 血漿中薬物濃度

試験製剤および標準製剤を単回経口投与したときの血漿中レナリドミド濃度推移および薬物動態パラメータを図1および表5に示す。血漿中レナリドミド濃度は、試験製剤および標準製剤は同様の推移を示した。個々の被験者の血漿中レナリドミド濃度推移を図2に示す。

### 3. 生物学的同等性

生物学的同等性評価のパラメータであるAUC<sub>t</sub>およびC<sub>max</sub>の対数値について、90%信頼区間により同等性の解析を行った（表6）。対数値の平均値の差の90%信頼区間は、AUC<sub>t</sub>がlog(0.967)～log(1.013)、C<sub>max</sub>ではlog(0.950)～log(1.123)であり、いずれも「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン<sup>1)</sup>」における同等性の判定基準を満たした。

参考パラメータの対数値の平均値の差の90%信頼区間は、AUC<sub>∞</sub>ではlog(0.967)～log(1.014)、

MRTではlog(0.957)～log(1.002)、k<sub>el</sub>ではlog(0.947)～log(1.028)であった。また、t<sub>max</sub>では平均値の差と標準製剤の平均値（ともに対数未変換）の比の90%信頼区間は-0.347～0.045であった。

### 4. 安全性

本治験で認められた有害事象の一覧を表7に示す。有害事象は、8例/32例（25%）に認められた。「気分不良」および「急性胃腸炎」はGrade2であった。「気分不良」は、手指先しびれを含めて採血時の血管迷走神経反射によるものと考えられ、治験薬との因果関係は関連なしと判定された。また、「急性胃腸炎」は退院後の偶発的事象と考えられ、治験薬との因果関係は関連なしと判定された。Grade3以上の重篤な有害事象および死亡は認められなかった。また、本治験で認められたすべての有害事象の転帰は、最終観察時まで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いことが確認された。

臨床検査、バイタルサイン、体重、心電図において臨床上問題となる所見は認められなかった。

試験製剤と標準製剤を経口投与した時の安全性プロファイルには臨床上問題となる事象はなく、試験製剤の安全性について特に問題となるものはないと判断した。

## III. 考察と結論

藤本製薬株式会社が開発したレナリドミドカプセル「FNK」の製造販売承認申請にあたり、レブラミド<sup>®</sup>カプセル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。



表7 有害事象の一覧

症例番号	有害事象名	重症度 重篤度	投与薬剤	治験薬との 因果関係	被験者最終観察時の 転帰
GCD038	ALT 増加	Grade 1 非重篤	標準製剤	関連あり	回 復
GCD054	発 熱	Grade 1 非重篤	標準製剤	関連なし	回 復
GCD062	頭 痛	Grade 1 非重篤	試験製剤	関連なし	回 復
	嘔 気	Grade 1 非重篤	試験製剤	関連なし	回 復
GCD065	AST 増加	Grade 1 非重篤	試験製剤	関連なし	回 復
	ALT 増加	Grade 1 非重篤	試験製剤	関連なし	回 復
	LDH 増加	Grade 1 非重篤	試験製剤	関連なし	回 復
	CK 増加	Grade 1 非重篤	試験製剤	関連なし	回 復
GCD067	頭 痛	Grade 1 非重篤	標準製剤	関連なし	回 復
	AST 増加	Grade 1 非重篤	標準製剤	関連なし	回 復
	LDH 増加	Grade 1 非重篤	標準製剤	関連なし	回 復
	CK 増加	Grade 1 非重篤	標準製剤	関連なし	回 復
GCD071	頭 痛	Grade 1 非重篤	標準製剤	関連あり	回 復
	頭 痛	Grade 1 非重篤	試験製剤	関連あり	回 復
GCD072	ALT 増加	Grade 1 非重篤	試験製剤	関連なし	回 復
GCD073	気分不良	Grade 2 非重篤	標準製剤	関連なし	回 復
	頭 痛	Grade 1 非重篤	標準製剤	関連なし	回 復
	急性胃腸炎	Grade 2 非重篤	標準製剤	関連なし	回 復

本治験の血漿中レナリドミド濃度の結果は、採血ポイントおよび休薬期間について「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン<sup>1)</sup>」の規定を満たしていた。また、各被験者は治験実施計画書に規定された飲食および嗜好品、併用薬剤、運動等の規定を

遵守していた。また、試験方法（治験薬投与、検査・観察等）において問題はみられず、治験実施計画書からの重大な逸脱は認められなかった。これらのことから、本治験の品質に問題ないと考えられた。

生物学的同等性の主要評価のパラメータである  $AUC_t$  および  $C_{max}$  の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、 $AUC_t$  では  $\log(0.967) \sim \log(1.013)$ 、 $C_{max}$  では  $\log(0.950) \sim \log(1.123)$  であり、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン<sup>1)</sup>」の同等性の判定基準である  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であった。

参考パラメータである  $t_{max}$  は、90%信頼区間による同等性の判定基準を満たさなかった。その理由として、レナリドミドは速やかに吸収されるため、被験者の生理状態のわずかな違いにより各被験者の  $t_{max}$  にばらつきが生じたことが原因と考えられた。

本治験において、主要評価項目および  $t_{max}$  以外の参考パラメータはすべて同等性の基準を満たした。 $t_{max}$  の平均値および中央値で、試験製剤と標準製剤の差はわずかであり、試験製剤で観測された  $t_{max}$  の最小値および最大値は標準製剤で観測された  $t_{max}$  の範囲内であった。また、本剤は1日1回連日投与が想定される抗悪性腫瘍薬であり即効性が求められる薬剤ではないため、本治験で確認された  $t_{max}$  の差が治療効果へ及ぼす影響は少ないと考えられる。

安全性に関して、8例/32例(25%)に有害事象が認められたが、いずれも臨床的に問題はなかった。また、臨床検査値およびバイタルサインに関し

て一定方向への明らかな変動傾向は認められず、心電図に異常が認められた被験者もおらず、安全性に問題はなかった。

以上より、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると考えられた。

#### IV. 利益相反

レナリドミドカプセル5 mg「FNK」の生物学的同等性試験は、藤本製薬株式会社からの委託により契約を締結して、医療法人平心会 大阪治験病院で実施した。また、本稿の投稿料は藤本製薬株式会社が負担した。

なお、共著者の島田尚輝、丹治 慶、小林亜実、伊藤雅士は藤本製薬株式会社の社員である。

#### V. 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,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)〕
- 2) レブラミド<sup>®</sup>カプセル2.5/5 mg 医薬品インタビューフォーム 2022年7月改訂(第16版).
- 3) TERMS<sup>®</sup>及びRevMate<sup>®</sup>の整合性とレナリドミド後発品のTERMS<sup>®</sup>による安全管理について(令和6年1月18日).