



アナグレリドカプセル 0.5 mg「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験

加藤智久¹⁾ / 佐々木啓徳¹⁾ / 田中孝典^{2)*} / 嶋田 顕^{3)**}

● 要旨

ジェネリック医薬品のアナグレリドカプセル 0.5 mg「サワイ」と先発医薬品であるアグリリン[®]カプセル 0.5 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法による生物学的同等性試験を行った。

治験薬投与後 12 時間までの血漿中アナグレリド濃度を測定し、有効成分の血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_t) と最高血漿中濃度 (Cmax) 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_t と Cmax の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間および対数値の平均値の差は、生物学的同等性の判定基準を満たした。

本治験において認められた有害事象はすべて軽度で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。

以上の結果より、アナグレリドカプセル 0.5 mg「サワイ」は、アグリリン[®]カプセル 0.5 mg との生物学的同等性が検証された。

キーワード : アナグレリド, 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

アナグレリドの明確な標的分子は不明であるが、血小板を産生する巨核球の形成および成熟を抑制することにより、血小板数を低下させると考えられる¹⁾²⁾。

わが国では、アナグレリド製剤としてアグリリ

ン[®]カプセル 0.5 mg (武田薬品工業株式会社) が上市されている。

アナグレリドカプセル 0.5 mg「サワイ」は、1 カプセル中にアナグレリド塩酸塩水和物を 0.61 mg (アナグレリドとして 0.5 mg) 含有する製剤で、先発医薬品であるアグリリン[®]カプセル 0.5 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

表 1 治験薬

治験薬	名称	製造販売元	剤形	成分・組成
試験製剤	アナグレリドカプセル 0.5 mg「サワイ」	沢井製薬株式会社	硬カプセル剤	1 カプセル中アナグレリド塩酸塩水和物 0.61 mg (アナグレリド 0.5 mg) を含有
標準製剤	アグリリン [®] カプセル 0.5 mg	武田薬品工業株式会社		

1) 沢井製薬株式会社 開発部 2) 医療法人相生会 にしくまもと病院 3) 昭和医科大学江東豊洲病院 腫瘍内科

* : 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2 適格性基準

【選択基準】

事前検診時に適否の確認を行い、以下に示す選択基準のすべてを満たす者を本治験の被験者として適格であると判断した。

- 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 体重が50 kg以上80 kg以下の者
- ③ BMI「体重(kg) / [身長(m)]²」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 事前検診の結果を考慮し、治験責任医師または治験分担医師が本治験の被験者として適格と判断した者
- ⑤ 治験参加中の遵守事項に従い、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】

事前検診時に適否の確認を行い、以下に示す除外基準のいずれにも該当しない者を本治験の被験者として適格であると判断した。

- ① 心疾患の既往歴、または危険因子の既往歴がある者（心不全、低カリウム血症、QT延長症候群の家族歴）
- ② QTc \geq 450 msec および BNP \geq 18.4 pg/mL の者
- ③ 臨床検査結果が以下の基準に該当する者

検査項目	基準値	検査項目	基準値
白血球数	3,100 / μ L 未満	カリウム	3.5 mEq/L 未満
好中球数	1,500 / μ L 未満	カルシウム	8.5 mg/dL 未満
ヘモグロビン量	13.1 g/dL 未満	マグネシウム	1.5 mEq/L 未満 (1.9 mg/dL 未満)
血小板数	145,000 / μ L 未満		

- ④ 出血している者、出血傾向のある者
- ⑤ 臨床検査値が以下の基準に該当する者、または胸部 X 線検査にて異常所見のある者

検査項目	基準値
SpO ₂	96% 未満
KL-6	500 U/mL 以上
SP-A	43.8 ng/mL 以上
SP-D	109 ng/mL 以上

- ⑥ 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・呼吸器・心臓・肝臓・腎臓・骨髄・血液等の疾患がある者、またはその既往歴がある者
- ⑦ 事前検診の臨床検査で ALT が 45 U/L を超えた者
- ⑧ 事前検診の12誘導心電図で WPW 症候群、完全右脚ブロック、Brugada 症候群と判定された者（機器自動判定を含む）
- ⑨ 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）
- ⑩ 薬物に対する過敏症・薬物に対するアレルギーなどがある者
- ⑪ アルコールあるいは薬物依存者
- ⑫ 2年以内に喫煙した者（事前検診時のコチニン検査で陽性の者も含む）
- 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 事前検診の免疫学的検査で陽性が確認された者
- ⑯ 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

表3 治験デザイン

被験者数	第 I 期	休薬期間	第 II 期
20	アグリリン®カプセル 0.5 mg	7 日間以上	アナグレリドカプセル 0.5 mg 「サワイ」
20	アナグレリドカプセル 0.5 mg 「サワイ」		アグリリン®カプセル 0.5 mg

表4 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	体温	血圧・脈拍数・SPO ₂	12誘導心電図	胸部X線検査	臨床検査 尿中薬物検査 免疫学的検査 BNP検査	臨床検査 血液生化学的検査 血液生化学的検査	検査 SARS-CoV-2	食事
同 意 取 得															
事前検診	—	—				○	○	○	○	○	○	○	○		
入院5日前～入院日	—	—												○	
入院1日目 (入院日)	—	入 院													
	19:00	—						○						○	
入院2日目 (投与日)	7:00	—	○			○		○	○	○					
	9:00	0	○												
	9:10	0.17		○											
	9:20	0.33		○											
	9:30	0.5		○											
	9:45	0.75		○											
	10:00	1		○						○					
	10:15	1.25		○											
	10:30	1.5		○											
	11:00	2		○		○		○	○	○					
	11:30	2.5		○											
	12:00	3		○						○					
	12:30	3.5		○											
	13:00	4		○						○					○
	14:00	5		○											
	15:00	6		○						○					
	17:00	8		○		○		○	○	○					
19:00	10													○	
21:00	12		○												
入院3日目 (退院日)	9:00	24				○		○	○	○	○		○		
	—	退 院													
第Ⅱ期投与7日後 (来院日)	—	入 院													
	—					○		○	○	○			○		
	—	退 院													

すべてのポイントにおいて薬物動態用採血を優先した。
 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。
 退院～次回来院までの間、毎日電話等により体調確認を実施した。
 事前検診後のスケジュールは、各期共通とした。

表5 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, SpO ₂ , 12誘導心電図
胸部X線検査	
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), 好中球数**
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, LDH, γ-GTP, 総コレステロール, 中性脂肪, 尿酸, BUN, クレアチニン, ナトリウム, カリウム, マグネシウム, クロール, カルシウム, 血糖, CRP, 肺線維症マーカー (KL-6, SP-A, SP-D)
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, コチニン
免疫学的検査*	梅毒検査 (STS法, TP抗原法), HBs抗原, HCV抗体, HIV抗原・抗体
尿中薬物検査*	アンフェタミン類, パルビツール酸類, ベンゾジアゼピン類, コカイン系麻薬, 大麻, モルヒネ系麻薬, フェンシクリジン, 三環系抗うつ剤, メチレンジオキシメタンフェタミン, オキシコドン類, プロポキシフェン類
BNP検査*	
SARS-CoV-2 PCR検査	
退院後の体調確認	

* : 事前検診のみで実施した。

** : 白血球数と白血球分類の好中球割合より算出した。

表6 被験者の背景 (n = 40)

	年 齢 (歳)	身 長 (cm)	体 重 (kg)	BMI
平均値	25.6	171.8	62.9	21.2
S.D.	5.4	6.2	6.0	1.7
最大値	44	187.3	76.4	24.6
最小値	20	158.4	50.9	18.6

医薬品として沢井製薬株式会社で開発された本態性血小板血症治療剤である。

アナグレリドカプセル0.5 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」³⁾に従い、アグリリン®カプセル0.5 mgを対照とする生物学的同等性試験を実施したので、以下に報告する。

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、博多クリニック 臨床試験審査委員会(にしくまもと病院より委託)で承認を得た治験実施計画書を遵守して、2023年6月から同年7月に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、アナグレリドに特徴的な副作用の発現リスクを回避または軽減するために設定した適格性基準(表2)を満たし、かつ薬物に対するアレルギーや、薬物動態および安全性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40例を1群20例の2群に無作為に割り付けた。休薬期間は7日間以上とした(表3)。

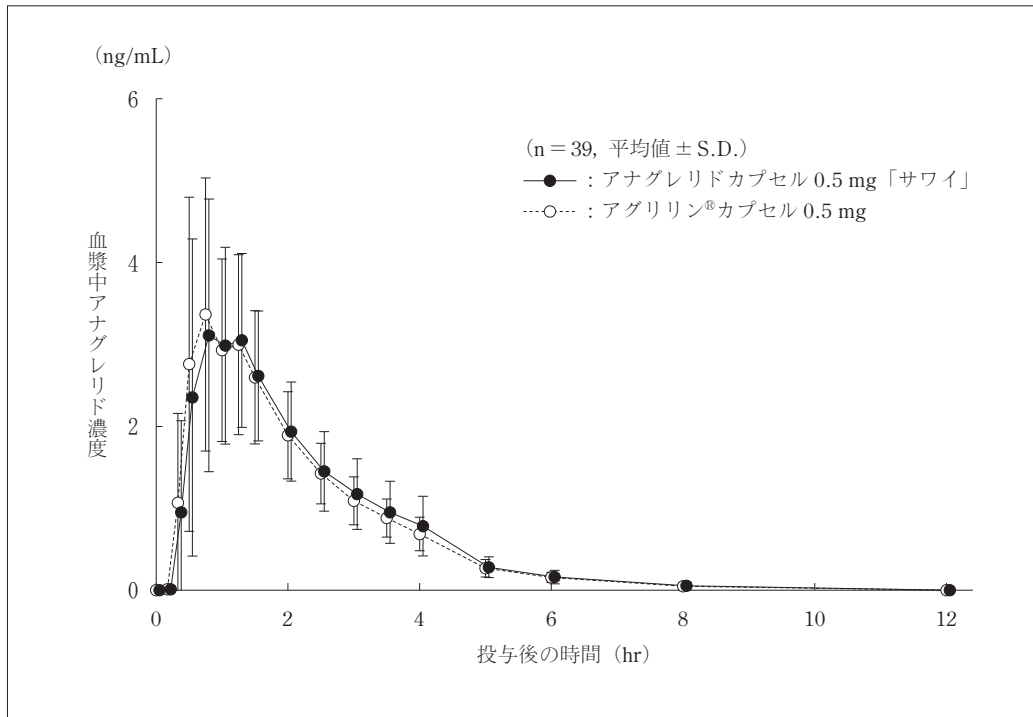


図1 血漿中アナグレリド濃度

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、アナグレリドカプセル 0.5 mg 「サワイ」またはアグリリン®カプセル 0.5 mg 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4)に従い、各観察検査(表5)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 0.17, 0.33, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 8 および 12 時間(合計 17 時点)の血漿中アナグレリド濃度を 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_t)と最高血漿中濃度(C_{max})を生物学的同等性評価のパラメータとし、両製剤の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_∞, MRT, kel および t_{max} 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 (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」³⁾を参考に、両製剤の AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間が log(0.80) ~ log(1.25) の範囲にあり、対数値の平均値の差が log(1.11) 以下であるとき、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

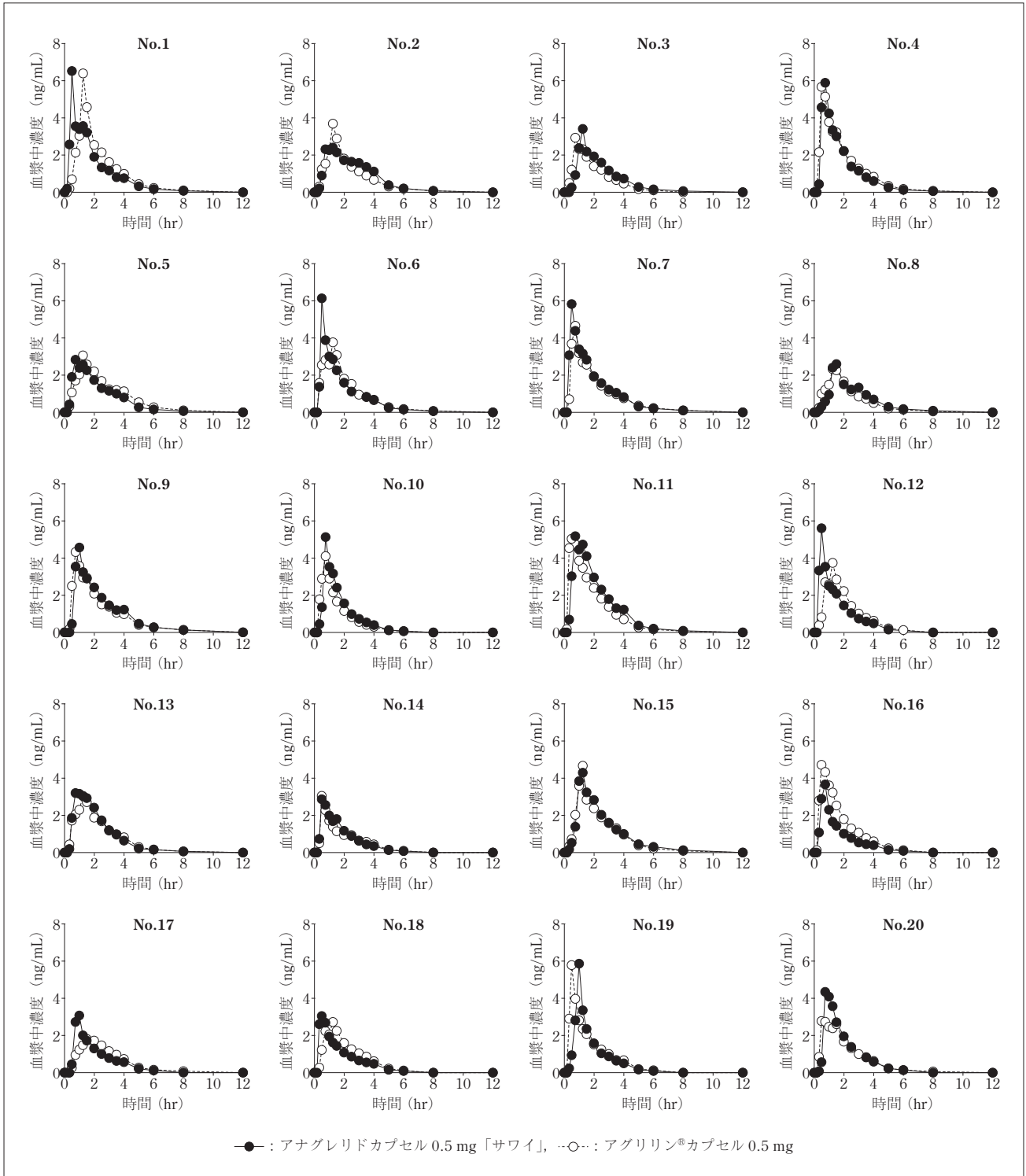


図2 各被験者の血漿中アナグレリド濃度 (1)

場合、生理学的検査において異常が認められた場合、臨床検査において異常変動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（関連ありまたは関連なし）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. 試験結果

1) 対象被験者

被験者として登録され、治験薬の投与を受けた40例を安全性の評価対象とし、治験を完了した39例を薬物動態の評価対象とした。被験者の背景は表6

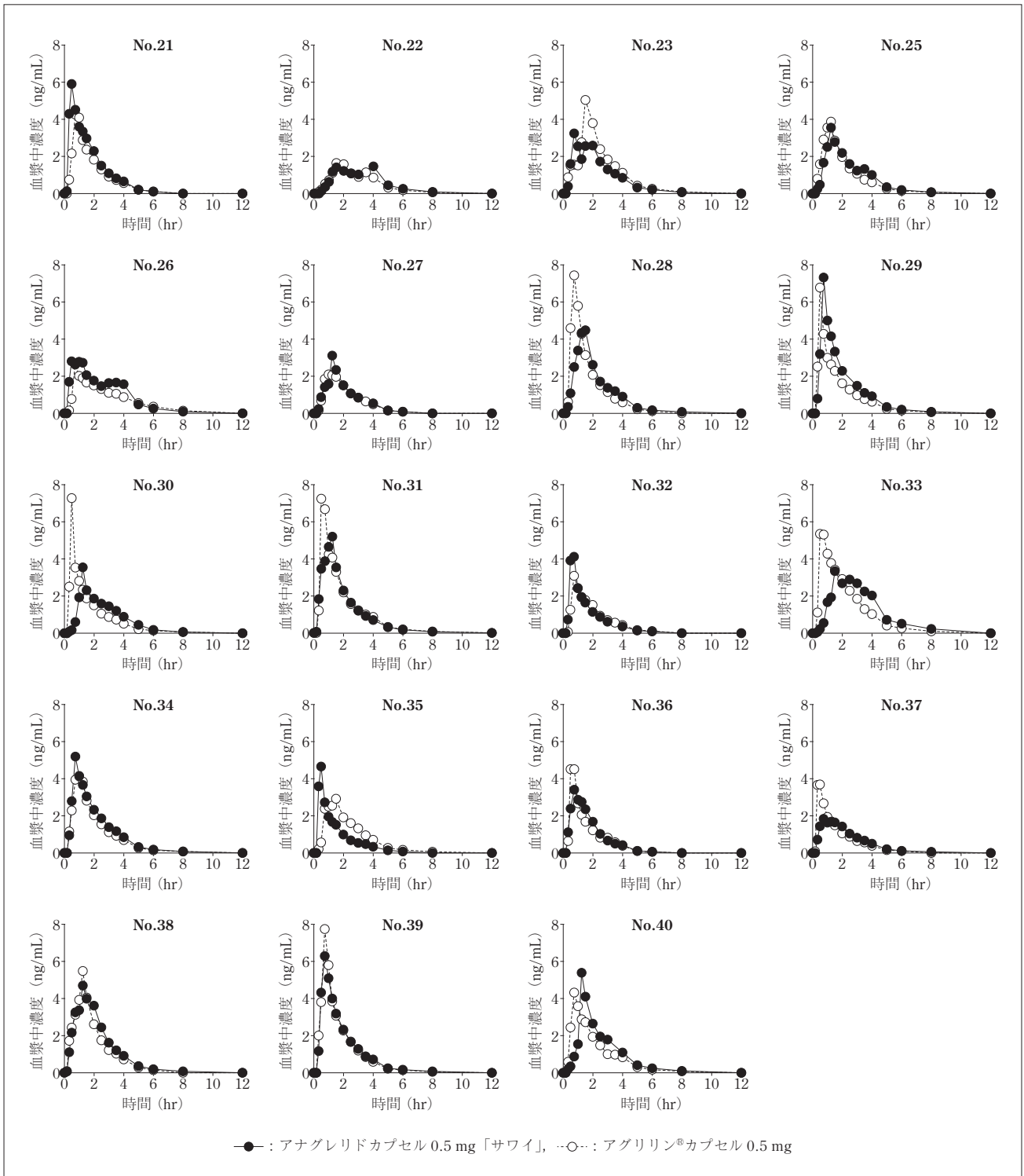


図2 各被験者の血漿中アナグレリド濃度 (2)

に示すとおりであった。

2) 血漿中薬物濃度

平均血漿中アナグレリド濃度推移を図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7に示した。

血漿中アナグレリド濃度は製剤間で類似した推移を示した。AUC_∞, MRT, kelおよびtmax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

血漿中アナグレリド濃度より求めた両製剤のAUC_tおよびCmaxの対数値の平均値の差, 平均値

表7 薬物動態パラメータ (n = 39, 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 _∞ (%)
アナグレリドカプセル 0.5 mg 「サワイ」	7.9523 ± 2.0385	7.9690 ± 2.0416	4.2566 ± 1.4091	0.97 ± 0.59	0.587 ± 0.159	1.26 ± 0.32	2.21 ± 0.42	99.8 ± 0.3
アグリリン®カプセル 0.5 mg	7.8638 ± 1.9412	7.8818 ± 1.9375	4.3050 ± 1.6112	0.90 ± 0.36	0.582 ± 0.152	1.27 ± 0.29	2.16 ± 0.35	99.7 ± 0.3
分散分析結果*	—	p = 0.7171	—	p = 0.5424	p = 0.8400	—	p = 0.5404	—

*: p < 0.05 で有意差あり

表8 生物学的同等性解析結果

	AUC _t	Cmax
対数値の平均値の差の90%信頼区間	log(0.97) ~ log(1.05)	log(0.92) ~ log(1.09)
対数値の平均値の差	log(1.01)	log(1.00)

表9-1 有害事象の発現状況 (すべての有害事象)

投与薬剤		アナグレリドカプセル 0.5 mg 「サワイ」	アグリリン®カプセル 0.5 mg
評価例数		40	40
器官別大分類	基本語	例数 (%)	例数 (%)
神経系障害	頭痛	3 (7.5%)	4 (10.0%)
心臓障害	動悸	3 (7.5%)	2 (5.0%)
感染症および寄生虫症	COVID-19	0 (0.0%)	1 (2.5%)
合計		5 (12.5%)	5 (12.5%)

MedDRA/J Ver.26.1

表9-2 有害事象の発現状況 (治験薬との関連ありの有害事象)

投与薬剤		アナグレリドカプセル 0.5 mg 「サワイ」	アグリリン®カプセル 0.5 mg
評価例数		40	40
器官別大分類	基本語	例数 (%)	例数 (%)
神経系障害	頭痛	3 (7.5%)	4 (10.0%)
心臓障害	動悸	3 (7.5%)	2 (5.0%)
合計		5 (12.5%)	5 (12.5%)

MedDRA/J Ver.26.1

の差の90%信頼区間は log(1.01), log(0.97) ~ log(1.05) および log(1.00), log(0.92) ~ log(1.09) であり, いずれも基準である log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内であった。また, AUC_t および Cmax の対数値の平均値の差はいずれも log(1.11) 以下であった。したがって, アナグレリドカプセル 0.5 mg 「サ

ワイ」とアグリリン®カプセル 0.5 mg は, 生物学的に同等であると判定された (表8)。

4) 安全性

安全性解析対象集団 40 例のうち 7 例に 13 件の有害事象が発現した。有害事象の発現状況を表9-1 および表9-2 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。有害事象の内訳は、頭痛 (6例7件)、動悸 (4例5件)、COVID-19 (1例1件) であり、いずれも軽度で回復が確認された。COVID-19は治験薬との関連性は関連なしと判断された。それ以外の有害事象は治験薬との関連性は関連ありと判断された。

考察および結論

ジェネリック医薬品のアナグレリドカプセル0.5 mg「サワイ」について、先発医薬品であるアグリリン®カプセル0.5 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法による生物学的同等性試験を行った。

その結果、両剤の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(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、かつ、AUC_tおよびC_{max}の対数値の平均値の差がいずれもlog(1.11)以下であった。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。

本治験で認められた有害事象はすべて軽度で回復

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、アナグレリドカプセル0.5 mg「サワイ」とアグリリン®カプセル0.5 mgとの生物学的同等性が検証された。

利益相反

アナグレリドカプセル0.5 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、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) Ahluwalia M, Donovan H, Singh N, et al: Anagrelide represses GATA-1 and FOG-1 expression without interfering with thrombopoietin receptor signal transduction. *J Thromb Haemost* 2010; **8**: 2252-2261
- 2) 武田薬品工業株式会社: アグリリン®カプセル0.5 mg 添付文書, 2026年2月改訂 (第2版)
- 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)]