



フィンゴリモドカプセル 0.5 mg 「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験

東 良柄¹⁾ / 佐々木啓徳¹⁾ / 米納 誠^{2)*} / 大西明弘^{3)**}

● 要旨

ジェネリック医薬品のフィンゴリモドカプセル 0.5 mg 「サワイ」と先発医薬品であるイムセラ[®]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。

試験薬投与後 672 時間までの全血中フィンゴリモド濃度を測定し、有効成分の全血中濃度-時間曲線下面積 (AUC_t) と最高全血中濃度 (C_{max}) 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 C_{max} の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は、生物学的同等性の判定基準を満たした。

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、フィンゴリモドカプセル 0.5 mg 「サワイ」は、イムセラ[®]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：フィンゴリモド, ジェネリック医薬品, 生物学的同等性試験, 全血中濃度, 日本人健康成人男性

はじめに

フィンゴリモドは生体内で活性代謝物であるリン酸化体に代謝される¹⁾。リン酸化体は、スフィンゴシン 1-リン酸 (S1P) 受容体 1 (S1P₁ 受容体) と結合し、その内在化と分解を誘導することで、S1P₁ 受容体の機能的アンタゴニストとして作用するた

め、リンパ節などの二次リンパ組織からのリンパ球の移出を抑制する。ミエリン抗原特異的な Th17 細胞を含む自己反応性 T 細胞も、同様の機序でリンパ節からの移出が抑制されるため、中枢神経系組織への浸潤が抑制される^{2)~4)}。

一方、外来性病原体の感染に対し重要な役割を担うエフェクターメモリー T 細胞は、二次リンパ組

表 1 試験薬

試験薬	名称	製造販売元	剤形	成分・組成
試験製剤	フィンゴリモドカプセル 0.5 mg 「サワイ」	沢井製薬株式会社	硬カプセル剤	1 カプセル中フィンゴリモド塩酸塩 0.56 mg (フィンゴリモドとして 0.5 mg) を含有
標準製剤	イムセラ [®] カプセル 0.5 mg	田辺ファーマ株式会社		

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) 東京慈恵会医科大学 臨床検査医学

*: 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 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 糖尿病およびブドウ膜炎の既往歴がある者、または事前検診時のHbA1cが5.6%以上の者
- ② 事前検診時の眼科学的検査において黄斑浮腫と診断された者、または疑いのある者
- ③ 事前検診時および各期投与前の心電図検査で以下の循環器系症状が認められた者、または既往歴がある者
 - ・房室ブロック (第Ⅱ度以上)、洞不全症候群、虚血性心疾患、うっ血性心不全がある者
 - ・心拍数が45回/分を下回った者、β遮断薬・Ca拮抗薬を投与中の者、失神の既往歴がある者
 - ・低カリウム血症、QT延長症候群またはQT延長のある者
- ④ 事前検診時の白血球数が3500/mm³以下の者、またはリンパ球数が800/mm³以下の者
- ⑤ 事前検診時に感染症に罹患している者およびその可能性のある者
- ⑥ 事前検診時の収縮期血圧および拡張期血圧がそれぞれ139 mmHg, 89 mmHgを上回った者
- ⑦ 第Ⅰ期治験薬投与4週間前より第Ⅱ期終了時までの間に生ワクチンを接種する可能性のある者
- ⑧ クラスⅠa (キニジン、プロカインアミド等) またはクラスⅢ (アミオダロン、ソタロール等) 抗不整脈剤を投与中の者
- ⑨ 糖尿病、高血圧、循環器系疾患、呼吸器疾患等の基礎疾患がある者、またはその可能性および既往歴がある者
- ⑩ 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
- ⑪ 事前検診の臨床検査でASTまたはALTが実施医療機関の基準値上限 (AST: 40 U/L, ALT: 45 U/L) から逸脱した者
- ⑫ 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)
- ⑬ 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
- ⑭ アルコールあるいは薬物依存者
- ⑮ 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)
- ⑯ 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
- ⑰ 事前検診の免疫学的検査で陽性が確認された者
- ⑱ 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	休業期間	第Ⅱ期
10	イムセラ®カプセル 0.5 mg	63日間 以上	フィンゴリモドカプセル 0.5 mg 「サワイ」
10	フィンゴリモドカプセル 0.5 mg 「サワイ」		イムセラ®カプセル 0.5 mg

織を介する循環能を有さないため、フィンゴリモドはエフェクターメモリーT細胞に対しほとんど影響しない⁵⁾。また、フィンゴリモドは、ヒトおよび動物の中枢神経系 (CNS) への移行性を有し、アストログリオシス、脱髄および神経細胞の傷害を

抑制することが明らかにされている⁴⁾⁶⁾。

わが国では、フィンゴリモド製剤としてイムセラ®カプセル 0.5 mg (田辺ファーマ株式会社) およびジレニア®カプセル 0.5 mg (ノバルティスファーマ株式会社) が上市されている。

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	12誘導心電図	ホルター心電図	モニター心電図	臨床検査	PCR検査 ^{***}	眼科学的検査	食事
同 意 取 得																
事前検診	—	—				○	○	○	○	○			○		○	
入院日まで	—	—									○*			○		
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	○		↑							↑				
	10:00	1		○		○		○	○							
	11:00	2		○		○		○	○							
	12:00	3				○		○	○							
	13:00	4		○		○		○	○							○
	14:00	5				○		○	○							
	15:00	6		○		○		○	○	○						
	17:00	8		○												
	19:00	10		○												○
	20:00	11		○												
	21:00	12		○												
	22:00	13		○												
	23:00	14		○												
入院3日目	0:00	15		○												
	1:00	16		○												
	3:00	18		○												
	5:00	20		○												
	9:00	24		○		○		○	○	○		↓	○	○		○
	13:00	28		○												○
	17:00	32		○												
19:00	—														○	
21:00	36		○													

*: 第I期入院日までに実施した。

** : PCR検査は入院日までに1回、入院3日目から5日目までの間に1回実施した。

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。

事前検診後のスケジュールは、各期共通とした。

表4 治験スケジュール表 (つづき)

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	12誘導心電図	ホルター心電図	モニター心電図	臨床検査	PCR検査 ^{***}	眼科学的検査	食事	
入院4日目	9:00	48		○		○		○	○					○		○	
	13:00	—															○
	19:00	—															○
入院5日目	9:00	72		○		○		○	○					○		○	
	13:00	—															○
	19:00	—															○
入院6日目	9:00	96		○		○		○	○							○	
	13:00	—															○
	19:00	—															○
入院7日目	9:00	120				○		○	○							○	
	13:00	—															○
	19:00	—															○
入院8日目	9:00	144				○		○	○							○	
	13:00	—															○
	19:00	—															○
退院日 (入院9日目)	9:00	168		○	↓	○		○	○	○		○			○		
	—	退院															
投与後14日目 (来院1回目)	—	入院															
	9:00	336		○	↑	○		○	○	○		○					
投与後21日目 (来院2回目)	—	入院															
	9:00	504		○		○		○	○								
投与後28日目 (来院3回目)	—	入院															
	9:00	672		○	↓	○		○	○	○		○			○		

***: PCR検査は入院日までに1回、入院3日目から5日目までの間に1回実施した。

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。

事前検診後のスケジュールは、各期共通とした。

フィンゴリモドカプセル0.5 mg「サワイ」は、1カプセル中にフィンゴリモド塩酸塩0.56 mg (フィンゴリモドとして0.5 mg) を含有する製剤で、先発医薬品であるイムセラ[®]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医薬品として沢井製薬株式会社で開発された多発性硬化症治療剤である。

フィンゴリモドカプセル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」⁷⁾ に従い、イムセラ[®]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 治験審査委員会

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	血圧, 脈拍数, 体温, 12誘導心電図, ホルター心電図**, モニター心電図
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, γ -GT, CK, 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, HbA1c, CRP
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
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*	アンフェタミン類, バルビツール酸類, 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
眼科学的検査	眼科病歴, 矯正視力, 眼底検査, 光干渉断層計 (OCT) 検査による中心窩網膜厚測定
SARS-CoV-2 PCR 検査	

* : 事前検診のみで実施した。

** : 第I期入院日までに実施した。

表6 被験者の背景 (n = 20)

	年 齢 (歳)	身 長 (cm)	体 重 (kg)	BMI
平均値	30.7	170.3	63.4	21.8
S.D.	7.3	5.3	6.1	1.8
最大値	44	177.4	72.6	24.3
最小値	20	160.7	50.1	18.6

で承認を得た治験実施計画書を遵守して, 2021年8月から2022年1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, フィンゴリモ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た。目標被験者数を20例とし, 1群10例の2群に無作為に割り付けた。休薬期間は63日間以上とした (表3)。

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時間以上絶食下, フィンゴリモドカプセル0.5 mg「サワイ」またはイムセラ®カプセル0.5 mg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。入所期間中の食事は, 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

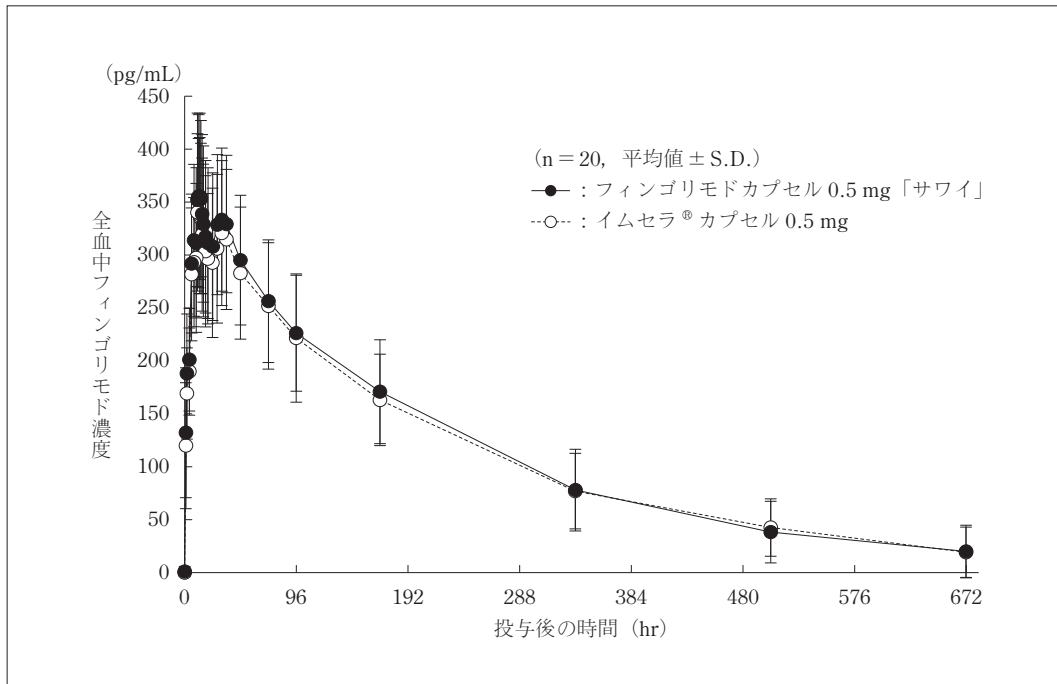


図1 全血中フィンゴリモド濃度

(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) 全血中薬物濃度の測定

治験薬投与前、投与後1, 2, 4, 6, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 20, 24, 28, 32, 36, 48, 72, 96, 168, 336, 504, 672時間(合計26時点)の全血中フィンゴリモド濃度をLC/MS法で測定した。

7) 統計解析

最終採血時点までの全血中濃度-時間曲線下面積(AUC)と最高全血中濃度(Cmax)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」⁷⁾の判定基準に従い、両製剤のAUC_t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. 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、治験を完了した20例を薬物動態および安全性の評価対象とした。被験者の背景は表6に示すとおりであった。

2) 全血中薬物濃度

平均全血中フィンゴリモド濃度推移を図1、各被験者の全血中濃度推移を図2、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。

全血中フィンゴリモド濃度は製剤間で類似した推移を示し、AUC_∞, MRT, kelおよびtmaxにおいて製剤間に統計学的な有意差は認められなかった。

3) 生物学的同等性

全血中フィンゴリモド濃度より求めたAUC_tおよ

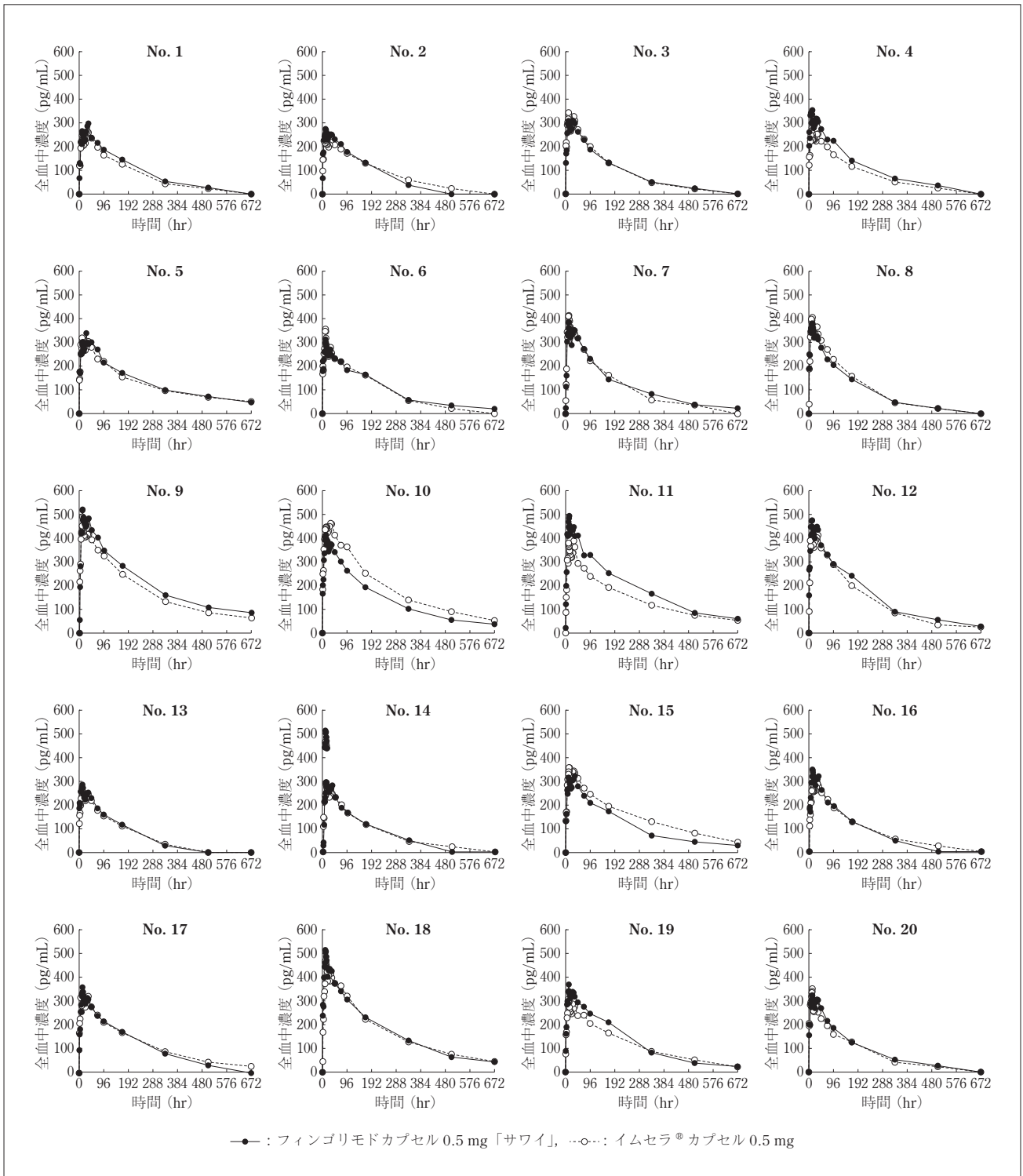


図2 各被験者の全血中フィンゴリモド濃度

び Cmax の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は、 $\log(0.96) \sim \log(1.08)$ および $\log(1.00) \sim \log(1.09)$ 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、フィンゴリモドカプセル 0.5 mg 「サワイ」とイムセラ®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 20 例のうち 11 例に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、徐脈 (7 例 11 件)、アラニンアミノトランスフェラーゼ

表7 薬物動態パラメータ (n=20, 平均値±S.D.)

	AUC _t (pg・hr/mL)	AUC _∞ (pg・hr/mL)	Cmax (pg/mL)	tmax (hr)	kel (hr ⁻¹)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	AUC _t /AUC _∞ (%)
フィンゴリモドカプセル0.5 mg 「サワイ」	76858.6 ±25944.1	85995.1 ±34831.6	368.8 ±77.0	16.55 ±8.17	0.004 ±0.001	182.07 ±71.40	176.03 ±33.11	91.1 ±5.6
イムセラ [®] カプセル0.5 mg	75248.0 ±24327.4	83797.3 ±31773.4	352.5 ±72.4	16.15 ±8.20	0.004 ±0.001	179.86 ±70.61	182.00 ±32.03	91.5 ±6.0
分散分析結果*	—	p=0.4944	—	p=0.8692	p=0.8212	—	p=0.1717	—

*: 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(0.96)~log(1.08)	log(1.00)~log(1.09)
対数値の平均値の差	log(1.02)	log(1.05)

表9-1 有害事象の発現状況 (すべての有害事象)

投与薬剤		フィンゴリモドカプセル0.5 mg 「サワイ」	イムセラ [®] カプセル0.5 mg
評価例数		20	20
器官別大分類	基本語	例数 (%)	例数 (%)
心臓障害	徐脈	5 (25.0%)	6 (30.0%)
臨床検査	肝機能検査値上昇	0 (0.0%)	1 (5.0%)
胃腸障害	下痢	0 (0.0%)	1 (5.0%)
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (20.0%)	2 (10.0%)
感染症および寄生虫症	咽頭炎	1 (5.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	上咽頭炎	1 (5.0%)	0 (0.0%)
心臓障害	心室性期外収縮	1 (5.0%)	0 (0.0%)
臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	1 (5.0%)
合計		9 (45.0%)	10 (50.0%)

MedDRA/J Ver 24.1

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		フィンゴリモドカプセル0.5 mg 「サワイ」	イムセラ [®] カプセル0.5 mg
評価例数		20	20
器官別大分類	基本語	例数 (%)	例数 (%)
心臓障害	徐脈	5 (25.0%)	6 (30.0%)
臨床検査	肝機能検査値上昇	0 (0.0%)	1 (5.0%)
胃腸障害	下痢	0 (0.0%)	1 (5.0%)
合計		5 (25.0%)	8 (40.0%)

MedDRA/J Ver 24.1

増加 (4例6件), 肝機能検査値上昇, 下痢, 咽頭炎, 上咽頭炎, 心室性期外収縮, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (各1例1件) であり, いずれも軽度で回復が確認された。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加, 咽頭炎, 上咽頭炎, 心室性期外収縮およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は, いずれの事象も治験薬との関連性は関連なしと判断された。それら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

ジェネリック医薬品のフィンゴリモドカプセル 0.5 mg 「サワイ」について, 先発医薬品であるイムセラ®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) の範囲内であった。参考パラメータの分散分析において, いずれのパラメータでも製剤間に統計学的な有意差は認められなかった。

したがって, フィンゴリモドカプセル 0.5 mg 「サワイ」とイムセラ®カプセル 0.5 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, フィンゴリモドカプセル 0.5 mg 「サワイ」とイムセラ®カプセル 0.5 mg の生物学的同等性が検証された。

利 益 相 反

フィンゴリモドカプセル 0.5mg 「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) Brinkmann V, Cyster JG, Hla T: FTY720: Sphingosine 1-Phosphate Receptor-1 in the Control of Lymphocyte Egress and Endothelial Barrier Function. *Am J Transplant* 2004; **4**(7): 1019-1025.
- 2) 千葉健治: スフィンゴシン 1-リン酸受容体調節薬, フィンゴリモド (FTY720) の自己免疫疾患治療への応用. *日本臨床免疫学会会誌* 2009; **32**(2): 92-101.
- 3) Brinkmann V: FTY720 (fingolimod) in Multiple Sclerosis: therapeutic effects in the immune and the central nervous system. *Br J Pharmacol* 2009; **158**(5): 1173-1182.
- 4) 田辺ファーマ株式会社: イムセラ®カプセル 0.5 mg 添付文書. 2025年12月改訂 (第3版)
- 5) Kursar M, Jänner N, Pfeffer, K, et al: Requirement of secondary lymphoid tissues for the induction of primary and secondary T cell responses against *Listeria monocytogenes*: *Eur J Immunol* 2008; **38**(1): 127-138.
- 6) Choi JW, Gardell SE, Herr DR, et al: TY720 (fingolimod) efficacy in an animal model of multiple sclerosis requires astrocyte sphingosine 1-phosphate receptor 1 (S1P₁) modulation: *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; **108**(2): 751-756.
- 7) 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)]