

原 著

フェブキシスタット錠10mg/20mg/40mg「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^{1,*}
山 本 美 月²
東 良 柄²
佐々木 啓 徳²
大 西 明 弘^{3,**}

要 旨

ジェネリック医薬品のフェブキシスタット錠10mg/20mg/40mg「サワイ」と先発医薬品であるフェブリク®錠10mg/20mg/40mgとの生物学的同等性をそれぞれ検証するため、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。

試験薬投与後までの血漿中フェブキシスタット濃度を測定し、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 (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、「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)~log(1.25)の範囲内であった。なお、本試験において認められた有害事象は、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。

以上の結果から、フェブキシスタット錠10mg/20mg/40mg「サワイ」とフェブリク錠10mg/20mg/40mgは治療学的に同等であると考えた。

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：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

Bioequivalence Study of Febuxostat Tablets 10mg/20mg/40mg “Sawai” in Healthy Volunteers

Yoshiko Nagata¹, Mitsuki Yamamoto², Ryohei Azuma²,
Yoshinori Sasaki² and Akihiro Ohnishi³

1: Kurume University 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

はじめに

フェブキシostatは、尿酸生成を掌るキサンチンオキシダーゼの酸化型(Ki値:0.6nmol/L)、還元型(Ki値:3.1nmol/L)をいずれも阻害することにより、尿酸生成を抑制し、他の主要なプリン・ピリミジン代謝酵素の活性に影響を及ぼさず、キサンチンオキシダーゼを選択的に阻害する(*in vitro*試験)。わが国では、フェブキシostat製剤としてフェブリク錠10mg/20mg/40mg(帝人ファーマ株式会社)が上市されている。

フェブキシostat錠10mg/20mg/40mg「サワイ」は、それぞれ1錠中にフェブキシostat 10mg/20mg/40mgを含有する製剤で、先発医薬品であるフェブリク錠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、フェブキシostat錠10mg/20mg/40mg「サワイ」とフェブリク錠10mg/20mg/40mg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」¹⁾に従って生物学的同等性試験を実施した。

I 対象と方法

本試験は「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で承認を得た試験実施計画書を遵守して、2020年9月から同年10月に久留米大学医学部附属病院にて実施された。

1. 試験薬

本試験に使用した試験薬の詳細を表1に示した。

2. 被験者

本試験では、20歳以上45歳未満の日本人健康成人男性を対象とした。

試験薬投与前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、試験責任医師が試験参加に適切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、あらかじめ試験の目的、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. 試験デザインおよび投与方法

試験デザインは2剤2期のクロスオーバー法とし、被験者34名を1群17名の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)。

試験薬投与前の諸検査で健康状態に問題が

表1 治験薬

試験	名称	製造販売元	剤形	成分・組成
10mg	フェブキシスタット錠 10mg「サワイ」	沢井製薬株式会社	フィルム コーティング錠	1錠中, フェブキシスタット10mgを含有
	フェブリク錠10mg	帝人ファーマ 株式会社		
20mg	フェブキシスタット錠 20mg「サワイ」	沢井製薬株式会社	フィルム コーティング錠	1錠中, フェブキシスタット20mgを含有
	フェブリク錠20mg	帝人ファーマ 株式会社		
40mg	フェブキシスタット錠 40mg「サワイ」	沢井製薬株式会社	フィルム コーティング錠	1錠中, フェブキシスタット40mgを含有
	フェブリク錠40mg	帝人ファーマ 株式会社		

表2 治験デザイン

試験	被験者数	第I期	休業期間	第II期
10mg	17	フェブリク錠10mg	7日間	フェブキシスタット錠 10mg「サワイ」
	17	フェブキシスタット錠 10mg「サワイ」		フェブリク錠10mg
20mg	17	フェブリク錠20mg	7日間	フェブキシスタット錠 20mg「サワイ」
	17	フェブキシスタット錠 20mg「サワイ」		フェブリク錠20mg
40mg	17	フェブリク錠40mg	7日間	フェブキシスタット錠 40mg「サワイ」
	17	フェブキシスタット錠 40mg「サワイ」		フェブリク錠40mg

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錠を水150mLとともに単回経口投与した。なお、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・運動等について被験者を管理した。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3-(1)(2)〕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。

表3-(1) 治験スケジュール表 (10mg錠)

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	臨床検査	食事
同意取得												
事前検診	-	-				○	○	○	○	○	○*	
入院日 (入院1日目)	-	入院										
	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		○								
	10:30	1.5		○								
	11:00	2		○								
	11:30	2.5		○								
	12:00	3		○		○		○	○			
	13:00	4		○								○
	15:00	6		○								
	17:00	8		○								
	19:00	10										○
21:00	12		○									
退院日 (入院3日目)	1:00	16		○								
	9:00	24				○		○	○	○	○*	
	-	退院										

※：CRPは除いた

6. 血漿中薬物濃度の測定

10mg錠の試験では、治験薬投与前、投与後0.17, 0.33, 0.67, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 16時間（合計14時点）、20mg錠および40mg錠の試験では、治験薬投与前、投与

後0.17, 0.33, 0.67, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 24時間（合計14時点）の血漿中フェブキソスタット濃度を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

表3-(2) 治験スケジュール表 (20mg錠・40mg錠)

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	臨床検査	食事
同意取得												
事前検診	-	-				○	○	○	○	○	○	
入院日 (入院1日目)	-	入院										
	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		○								
	10:30	1.5		○								
	11:00	2		○								
	11:30	2.5		○								
	12:00	3		○			○		○	○		
	13:00	4		○								○
	15:00	6		○								
	17:00	8		○								
	19:00	10										
21:00	12		○									
退院日 (入院3日目)	9:00	24		○		○		○	○	○	○	
	-	退院										

面積 (AUC) 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_∞、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クロア (現・株式会社EPクロア)〕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_iおよびCmaxの対数値の平均値の差の

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 (好塩基球, 好酸球, 好中球, リンパ球, 単球)
血液生化学的検査	総蛋白, アルブミン, A/G比, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, AST, ALT, ALP, LD, γ -GT, 血糖, 総コレステロール, 中性脂肪, 尿酸, 尿素窒素, クレアチニン, ナトリウム, カリウム, クロール, CRP
尿検査 (中間尿とした)	蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, ビリルビン, 比重, pH, ケトン体, 潜血
免疫学的検査*	RPR法, 梅毒TP抗体, HBs抗原, HCV抗体, HIV抗原・抗体, HTLV-I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, パルビツール酸類, 三環系抗うつ剤

* : 事前検診のみで実施した

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, かつ, 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。

90%信頼区間がそれぞれ $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ 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 $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ 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 (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. 10mg錠

1) 対象被験者

治験を終了した33例を薬物動態の評価対象とし, 欠測により薬物動態解析対象除外となった1例を含む34例を安全性の評価対象とした。被験者の年齢は20~43歳 (平均25.6歳), 体重は53.1~78.1kg (平均65.3kg), BMIは18.5~24.9 (平均22.0) であった。

2) 血漿中薬物濃度

平均血漿中フェブキソスタット濃度推移を図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および参考パラメータの分散分析結果を表6に示した。血漿中フェブキソスタット濃度は製剤間で類似した推移を示し, AUC_{∞} , MRT, kelおよび t_{max} にお

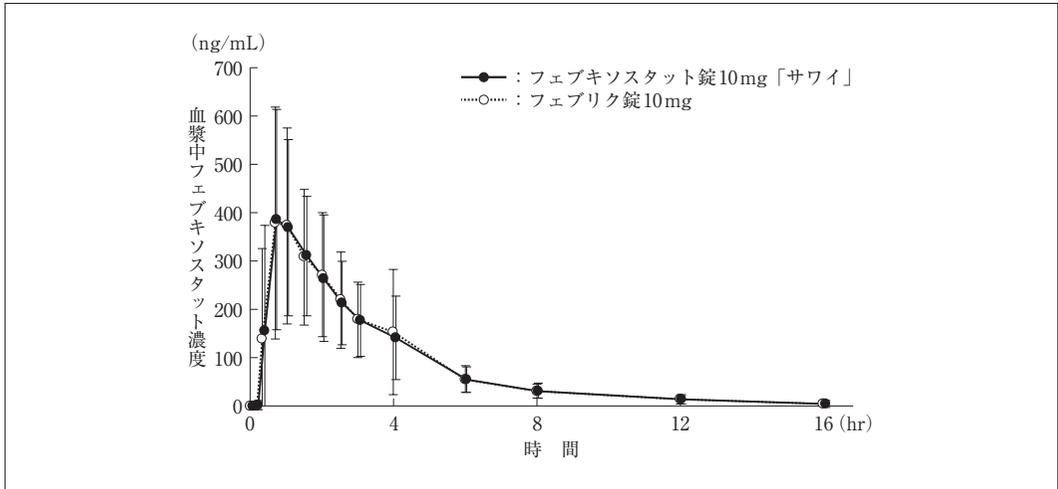


図1 10mg試験における血漿中フェブキシスタット濃度 (33例, 平均値±S.D.)

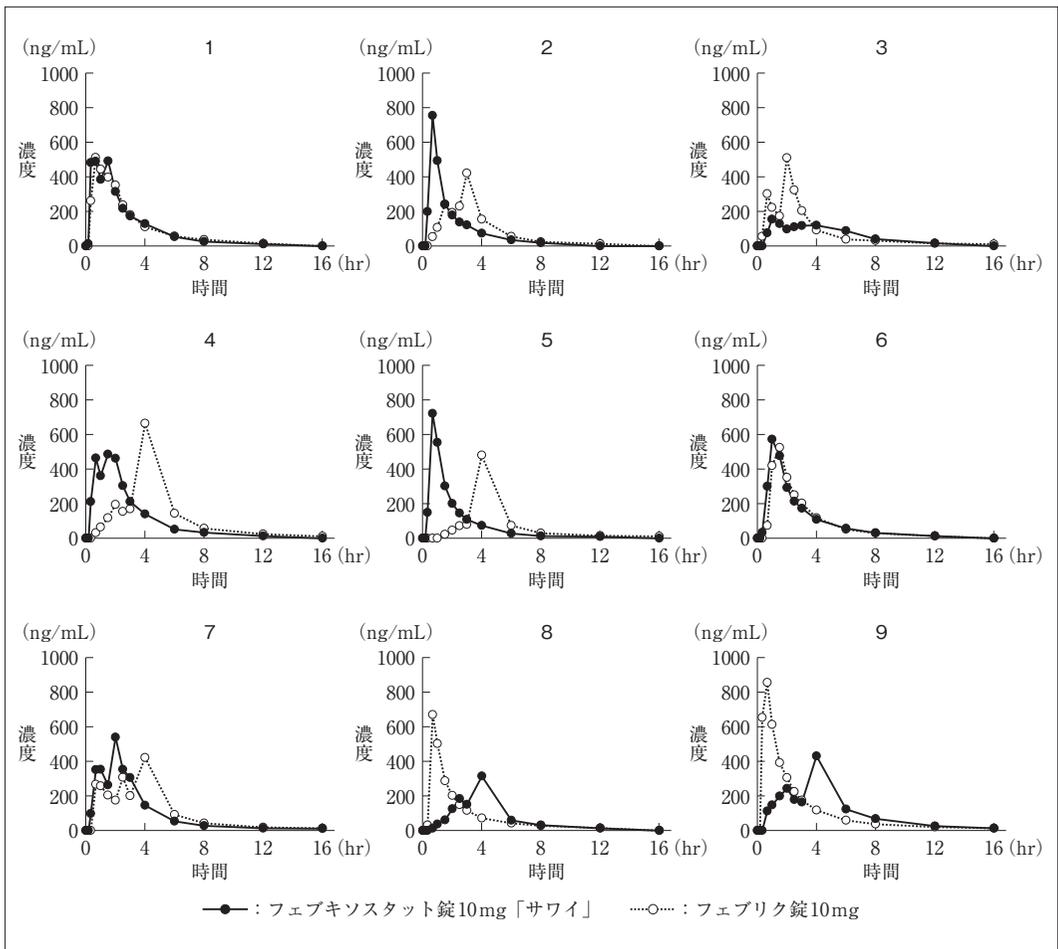


図2 10mg試験における各被験者の血漿中フェブキシスタット濃度(1)

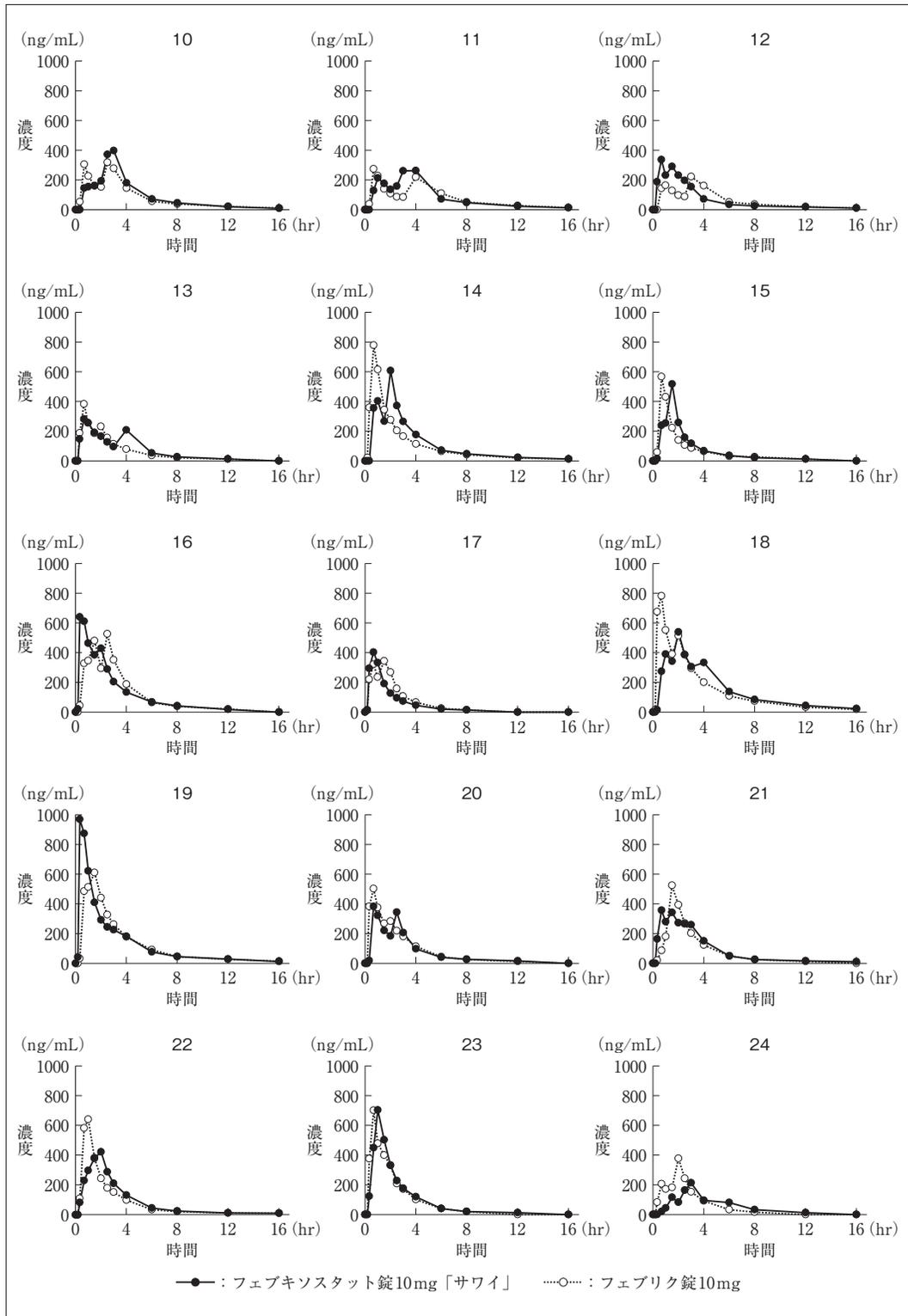


図2 10mg試験における各被験者の血漿中フェブキシostat濃度(2)

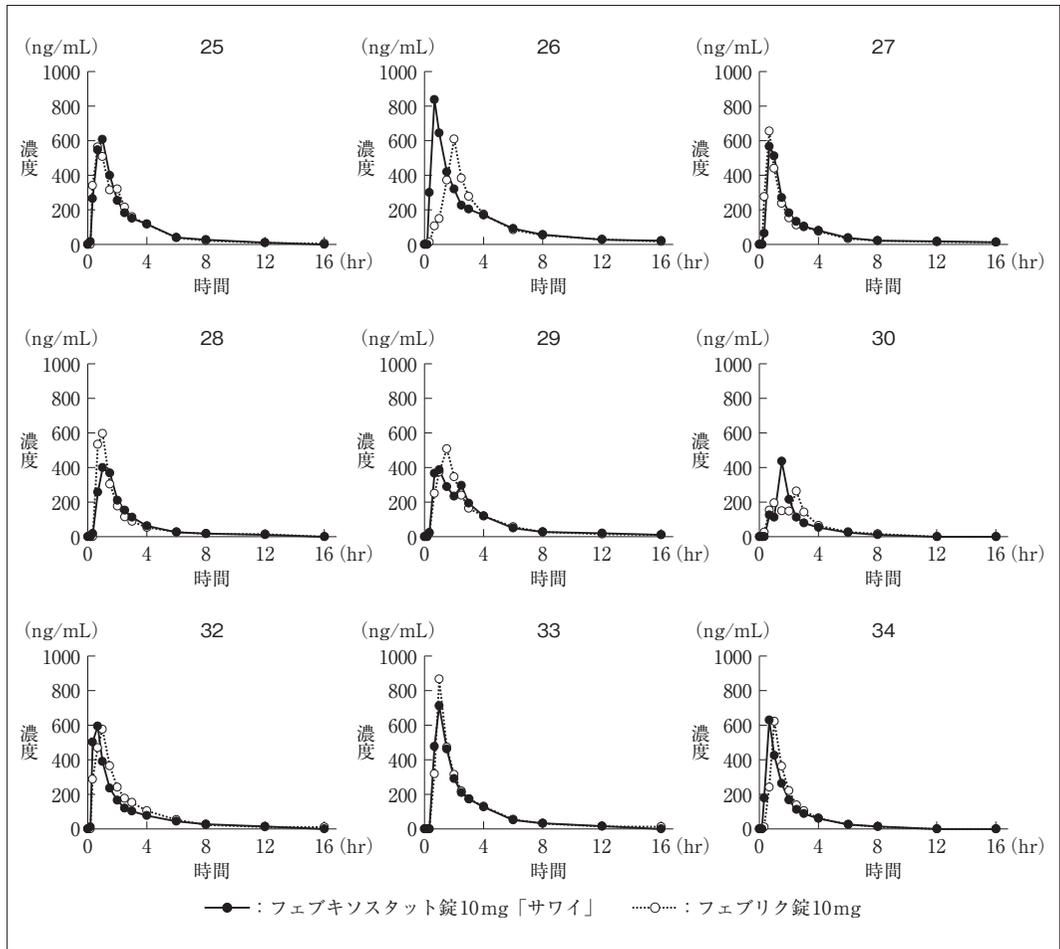


図2 10mg試験における各被験者の血漿中フェブキシスタット濃度(3)

表6 10mg錠の薬物動態パラメータ (n=33, 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 _∞ (%)
フェブキシスタット錠 10mg「サワイ」	1348.5 ±395.8	1408.3 ±418.7	504.9 ±183.1	1.43 ±1.06	0.206 ±0.079	3.91 ±1.67	3.40 ±0.76	95.9 ±2.6
フェブリク錠 10mg	1368.1 ±372.3	1432.7 ±390.3	541.6 ±162.9	1.58 ±1.07	0.203 ±0.093	4.10 ±1.97	3.42 ±0.73	95.6 ±3.1
分散分析結果*	—	p=0.2097	—	p=0.6114	p=0.5634	—	p=0.8625	—

* : p<0.05で有意差あり

表7 10mg錠の生物学的同等性解析結果

	AUC _t	C _{max}
対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.95)～log(1.01)	log(0.81)～log(1.03)
対数値の平均値の差	log(0.98)	log(0.91)

* : log(0.80)～log(1.25) の範囲にあるとき、生物学的に同等と判断する

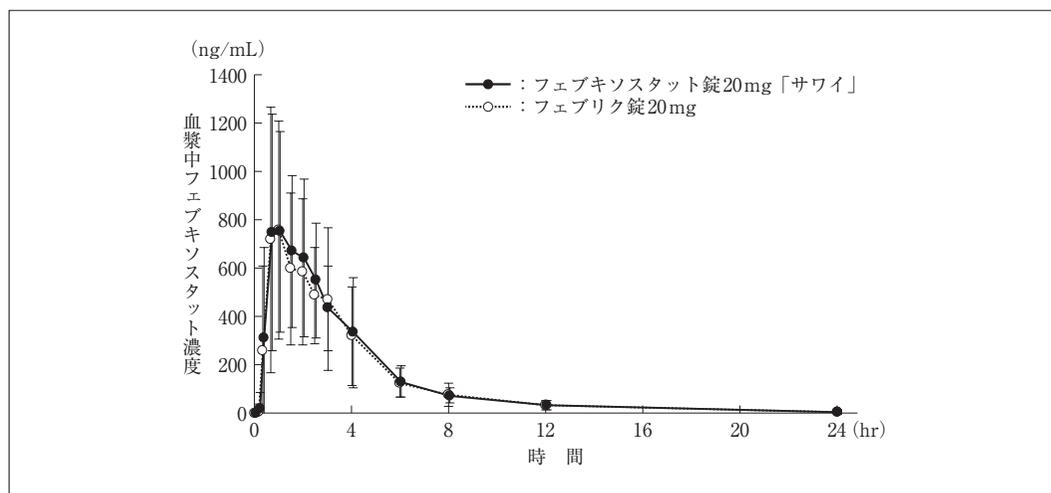


図3 20mg試験における血漿中フェブキシスタット濃度 (32例, 平均値±S.D.)

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

血漿中フェブキシスタット濃度より求めた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(0.95)～log(1.01) およびlog(0.81)～log(1.03) 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、フェブキシスタット錠10mg「サワイ」とフェブリック錠10mg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。

2. 20mg錠

1) 対象被験者

治験を終了した32例を薬物動態の評価対象とし、自己都合により脱落した1例および

別の薬剤服用により薬物動態解析対象除外となった1例を含む34例を安全性の評価対象とした。被験者の年齢は20～44歳(平均24.6歳)、体重は50.2～74.5kg(平均62.3kg)、BMIは18.7～24.6(平均21.2)であった。

2) 血漿中薬物濃度

平均血漿中フェブキシスタット濃度推移を図3、各被験者の血漿中濃度推移を図4、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8に示した。血漿中フェブキシスタット濃度は製剤間で類似した推移を示し、AUC_∞、MRT、kelおよびt_{max}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

血漿中フェブキシスタット濃度より求めた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(1.01)～log(1.07) およ

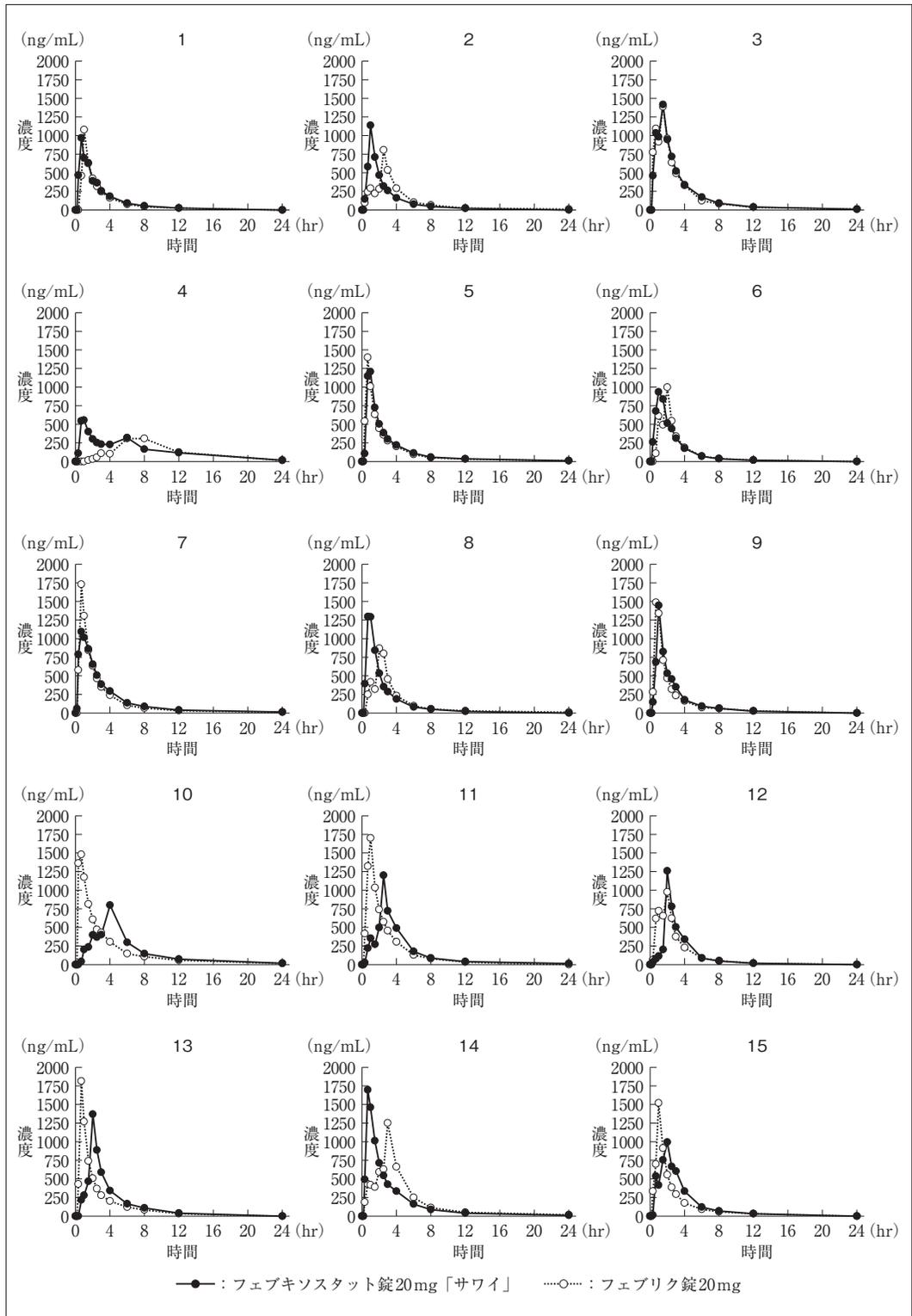


図4 20mg試験における各被験者の血漿中フェブキシスタット濃度(1)

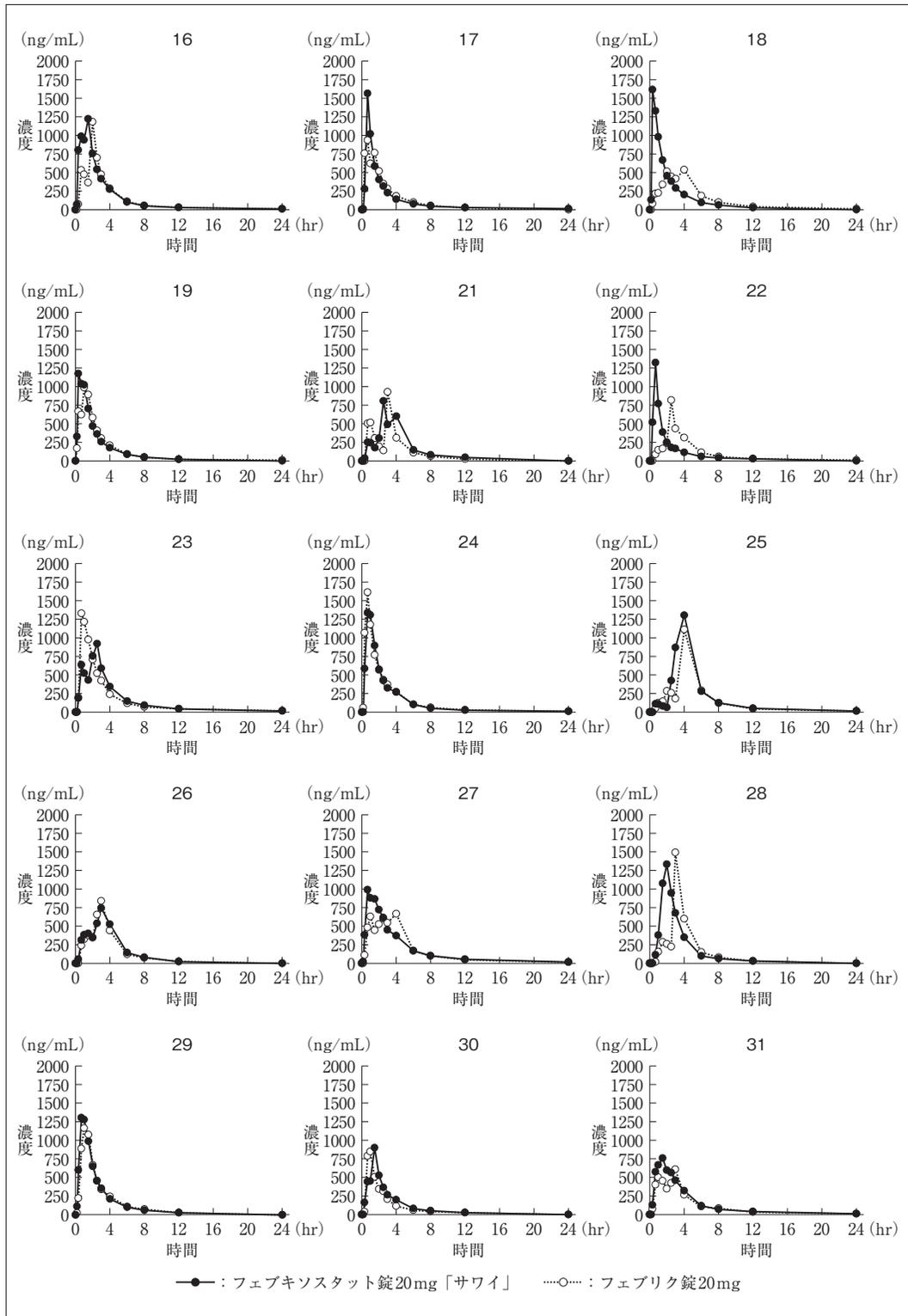


図4 20mg試験における各被験者の血漿中フェブキシスタット濃度(2)

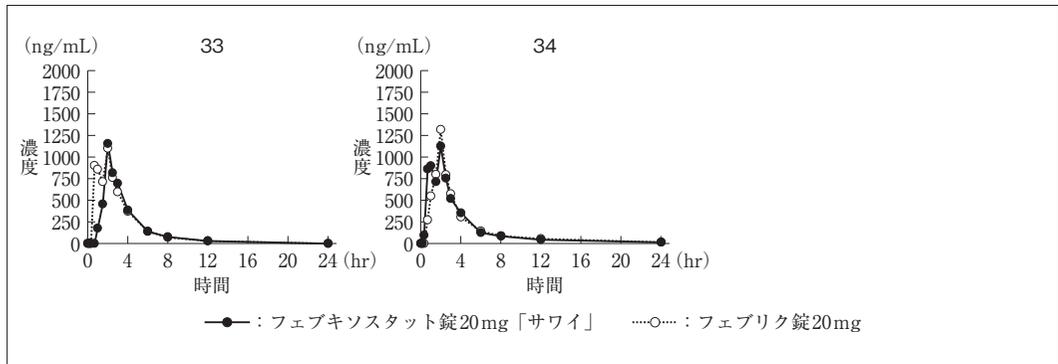


図4 20mg試験における各被験者の血漿中フェブキシスタット濃度(3)

表8 20mg錠の薬物動態パラメータ (n=32, 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 _∞ (%)
フェブキシスタット錠 20mg「サワイ」	3246.6 ±603.3	3296.3 ±652.3	1154.3 ±268.8	1.51 ±0.97	0.163 ±0.061	4.93 ±1.96	4.03 ±0.91	98.7 ±2.7
フェブリク錠 20mg	3132.0 ±644.4	3189.8 ±674.7	1133.4 ±369.9	2.03 ±1.54	0.155 ±0.061	5.16 ±1.90	4.21 ±1.12	98.3 ±2.5
分散分析結果*	—	p=0.0619	—	p=0.1196	p=0.4810	—	p=0.3559	—

* : p<0.05で有意差あり

表9 20mg錠の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(1.01)～log(1.07)	log(0.94)～log(1.17)
対数値の平均値の差	log(1.04)	log(1.05)

* : log(0.80)～log(1.25) の範囲にあるとき、生物学的に同等と判断する

びlog(0.94)～log(1.17)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、フェブキシスタット錠20mg「サワイ」とフェブリク錠20mgは生物学的に同等であると判定された(表9)。

4) 安全性

本試験において、被験者1例に3件の有害事象が認められたが、いずれも軽度であり、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(表10)。

3. 40mg錠

1) 対象被験者

試験を終了した34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20～44歳(平均27.4歳)、体重は51.3～73.2kg(平均63.1kg)、BMIは18.6～24.8(平均21.5)であった。

2) 血漿中薬物濃度

平均血漿中フェブキシスタット濃度推移を図5、各被験者の血漿中濃度推移を図6、薬物動態パラメータの平均値および参考パラメー

表10 20mg錠の有害事象一覧

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
32	発熱	軽度	フェブリク錠20mg	回復	関連あるかもしれない
	倦怠感	軽度		回復	関連あるかもしれない
	食欲減退	軽度		回復	関連あるかもしれない

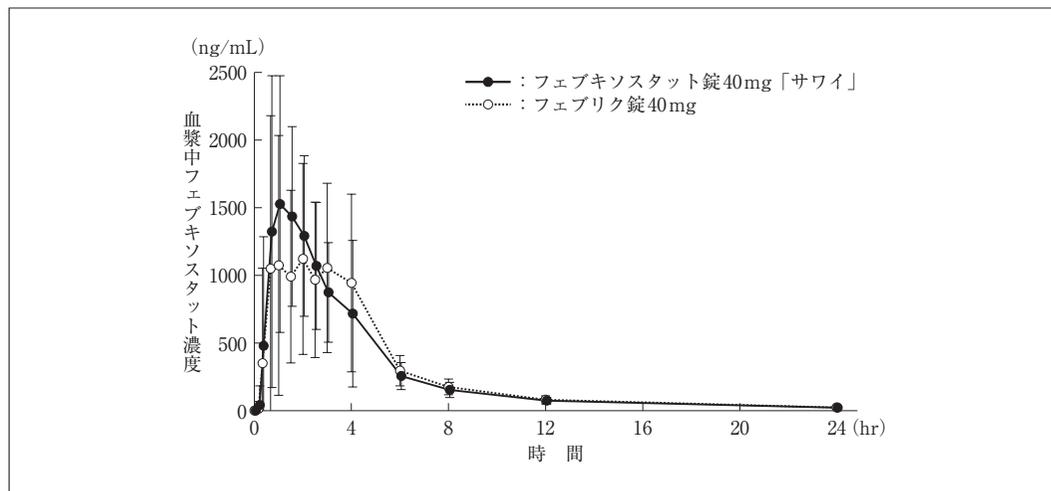


図5 40mg試験における血漿中フェブキシスタット濃度 (34例, 平均値±S.D.)

タの分散分析結果を表11に示した。血漿中フェブキシスタット濃度は製剤間で類似した推移を示したが、MRTにおいて製剤間に有意差が認められた。その他のパラメータにおいて有意差は認められなかった。

3) 生物学的同等性

血漿中フェブキシスタット濃度より求めた AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、 $\log(0.96) \sim \log(1.03)$ および $\log(0.92) \sim \log(1.20)$ 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、フェブキシスタット錠40mg「サワイ」とフェブリク錠40mgは生物学的に同等であると判定された(表12)。

4) 安全性

本治験において、有害事象は認められなかった。

III 考察

ジェネリック医薬品のフェブキシスタット錠10mg/20mg/40mg「サワイ」について、先発医薬品であるフェブリク錠10mg/20mg/40mg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、いずれの製剤においても、両製剤の AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間は $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。10mg錠および20mg錠の試験では、 AUC_{∞} 、MRT、 k_{el} および t_{max} において、製剤間に有意差は認められなかった。40mg錠の試験において、MRTの製剤間に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

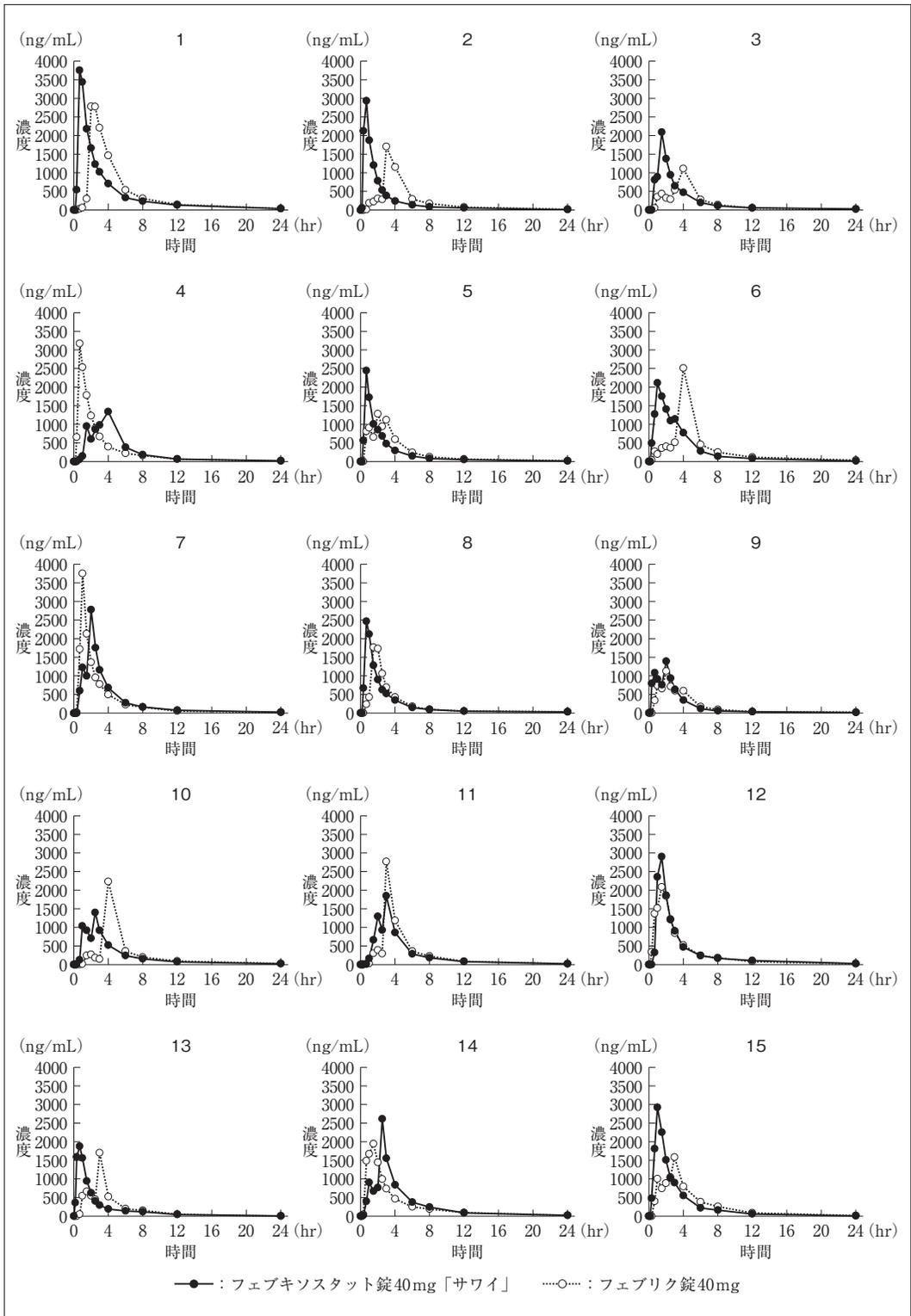


図6 40mg試験における各被験者の血漿中フェブキシスタット濃度(1)

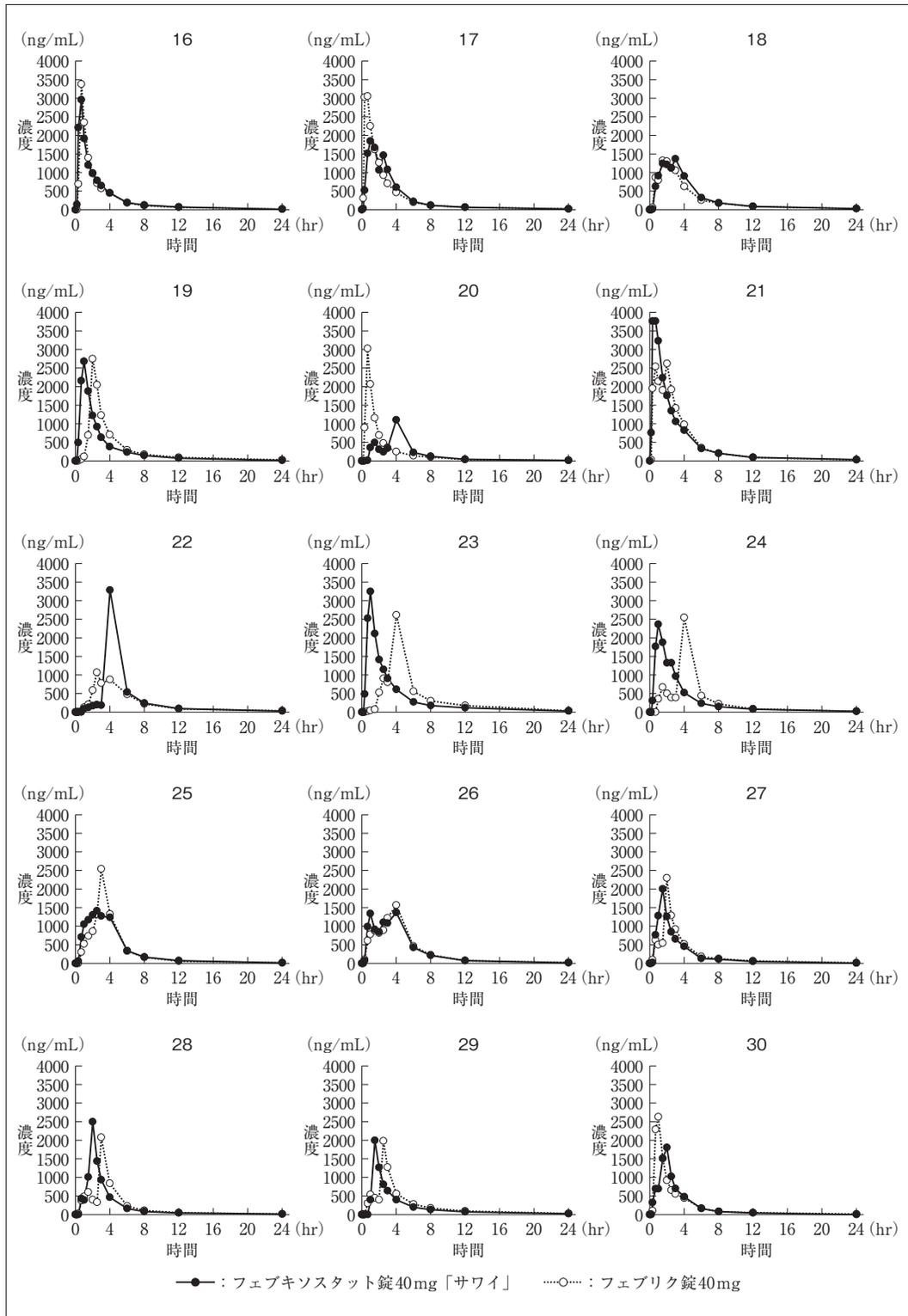


図6 40mg試験における各被験者の血漿中フェブキシostat濃度(2)

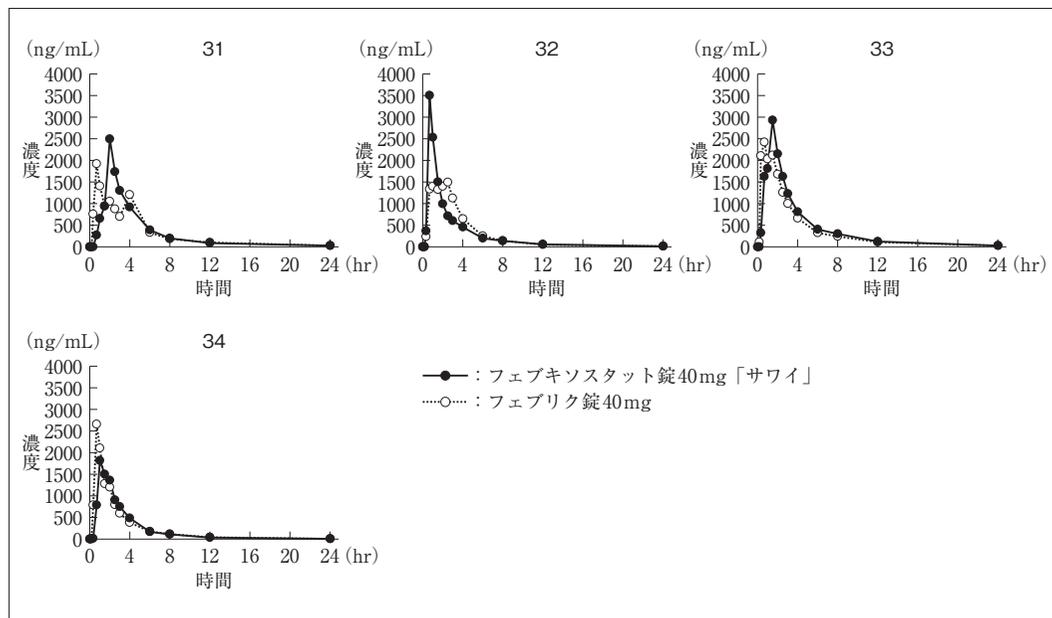


図6 40mg試験における各被験者の血漿中フェブキシスタット濃度(3)

表11 40mg錠の薬物動態パラメータ (n=34, 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 _∞ (%)
フェブキシスタット錠 40mg「サワイ」	6534.1 ±1645.6	6728.0 ±1700.9	2332.1 ±737.1	1.75 ±1.09	0.121 ±0.027	5.99 ±1.37	4.25 ±0.64	97.1 ±1.5
フェブリック錠 40mg	6543.1 ±1525.7	6748.4 ±1556.2	2219.0 ±688.3	2.18 ±1.17	0.124 ±0.027	5.89 ±1.43	4.68 ±0.85	96.9 ±2.0
分散分析結果*	—	p=0.6782	—	p=0.1312	p=0.6160	—	p=0.0185	—

* : p<0.05で有意差あり

表12 40mg錠の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(1.03)	log(0.92)～log(1.20)
対数値の平均値の差	log(0.99)	log(1.05)

* : log(0.80)～log(1.25)の範囲にあるとき、生物学的に同等と判断する

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られた。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、フェブキシスタット錠10mg/20mg/40mg「サワイ」とフェブリック錠10mg/20mg/40mgはいずれも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。

以上の試験結果から、フェブキソスタット錠10mg/20mg/40mg「サワイ」とフェブリク錠10mg/20mg/40mg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考えた。

利益相反

フェブキソスタット錠10mg/20mg/40mg「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) 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，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）〕

（受理日：2022年2月9日）