

原 著

フェブキシスタットOD錠20mg「サワイ」の
健康成人における生物学的同等性試験

竹 内 讓^{1,*}
矢ヶ崎 千 良^{2,*}
小 川 志 麻³
佐々木 啓 徳³
大 西 明 弘^{4,**}

要 旨

ジェネリック医薬品のフェブキシスタットOD錠20mg「サワイ」と先発医薬品であるフェブリク®錠20mg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。フェブキシスタットOD錠20mg「サワイ」は口腔内崩壊錠であるため、「水で服用する試験」と「水なしで服用する試験」を実施した。

治験薬投与後24時間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、いずれの試験においても「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。なお、本治験において認められた有害事象は、いずれも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OD錠20mg「サワイ」は、フェブリク錠20mgと治療学的に同等であると考えた。

1：一般財団法人 新田塚医療福祉センター 福井総合病院

2：医療法人仁愛会 日立おおみか病院

3：沢井製薬株式会社 開発部

4：東京慈恵会医科大学 臨床検査医学

*：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

Bioequivalence Study of Febuxostat OD Tablets 20mg “Sawai” in Healthy Volunteers

Yuzuru Takeuchi¹, Chiyoshi Yagasaki², Shima Ogawa³,
Yoshinori Sasaki³ and Akihiro Ohnishi⁴

1: Fukui General Hospital

2: Hitachi Omika Hospital

3: Development department, Sawai Pharmaceutical Co., Ltd.

4: 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

フェブキソスタットは、尿酸生成を掌るキサンチンオキシダーゼの酸化型 (Ki 値: 0.6 nmol/L)、還元型 (Ki 値: 3.1 nmol/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、フェブキソスタット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。

フェブキソスタット OD 錠 20mg 「サワイ」は、先発医薬品であるフェブリク錠 20mg と同一の有効成分を同量含有する剤形の異なる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、フェブキソスタット OD 錠 20mg 「サワイ」とフェブリク錠 20mg との治療学的同等性を検証するため、「剤形が異なる製剤の追加のため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。なお、フェブキソスタット OD 錠 20mg 「サワイ」は口腔内崩壊錠のため、「医薬品承認申請ガイドブック」²⁾ に従い、「水で服用する試験」

と「水なしで服用する試験」を行った。

I 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、「水で服用する試験」は一般財団法人 新田塚医療福祉センター 福井総合病院 治験審査委員会で承認を得た治験実施計画書を遵守して、2018年2月に同病院にて実施された。「水なしで服用する試験」は日立おおみか病院 治験審査委員会で承認を得た治験実施計画書を遵守して、2018年6月に同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、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、治験責任医師が治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

表1 治験薬

名称	製造販売元	剤形	成分・組成
フェブキシスタットOD錠 20mg「サワイ」	沢井製薬株式会社	素錠 (口腔内崩壊錠)	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	フィルム コーティング錠	

表2 治験デザイン

試験	目標 被験者数	第Ⅰ期	休薬期間	第Ⅱ期
水で 服用する試験	16	フェブリク錠20mg	7日間	フェブキシスタットOD錠 20mg「サワイ」
	16	フェブキシスタットOD錠 20mg「サワイ」		フェブリク錠20mg
水なしで 服用する試験	16	フェブリク錠20mg		フェブキシスタットOD錠 20mg「サワイ」
	16	フェブキシスタットOD錠 20mg「サワイ」		フェブリク錠20mg

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、被験者を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)。

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、「水で服用する試験」では治験薬1錠を水150mLとともに服用させた。「水なしで服用する試験」ではフェブキシスタットOD錠20mg「サワイ」1錠を水なしで唾液とともに、フェブリク錠20mg 1錠を水150mLとともに服用させた。

治験薬投与前1時間と投与後2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3-(1)(2)〕に従い、各観察検査(表4)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, 0.67, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 24時間(合計14時点)の血漿中フェブキシスタット濃度を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、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, t_{max}について分散分析を行い、両製剤

表3-(1) 治験スケジュール表（水で服用する試験）

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	血圧・脈拍数・体温	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)	18:00	入院									
	19:00	-									○
投与日 (入院2日目)	6:00	-		○		○		○	○	○	
	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		○		○		○	○	○	
	11:00	退院									

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」³⁾の判定基準（表5）に従い、両製剤の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。

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、

表3-(2) 治験スケジュール表 (水なしで服用する試験)

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	血圧・脈拍数・体温	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)	6:00	-		○		○		○	○		
	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									

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。

II 結果

1. 水で服用する試験

1) 対象被験者

治験を終了した31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例を含む

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	血圧, 脈拍数, 体温, 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, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, AST, ALT, γ -GT, ALP, LD, 総コレステロール, 中性脂肪, 尿素窒素, クレアチニン, 尿酸, ナトリウム, カリウム, クロール, 血糖
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
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。

32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26.7歳), 体重は50.1~77.0kg (平均64.3kg), BMIは18.7~24.7 (平均21.4) 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

血漿中フェブキソスタット濃度より求めた AUC , および C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間は, $\log(0.96) \sim \log(1.04)$ および $\log(0.88) \sim \log(1.07)$ 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, フェブキソスタットOD錠20mg「サワイ」とフェブリク錠20mgは, 水で服用する試験において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, 被験者2例に2件の有害事象が認められたが, いずれも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(表8)。

2. 水なしで服用する試験

1) 対象被験者

治験を終了した30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23~44歳 (平均35.4歳), 体重は50.9~79.4kg (平均64.3kg), BMIは18.7~24.7 (平均21.9) であった。

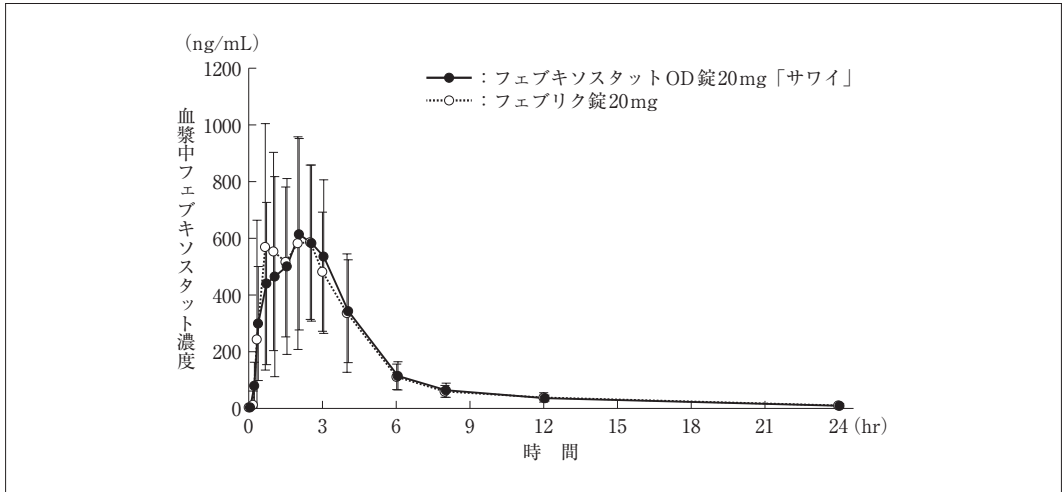


図1 水で服用する試験の血漿中フェブキシスタット濃度 (n=31, 平均値±S.D.)

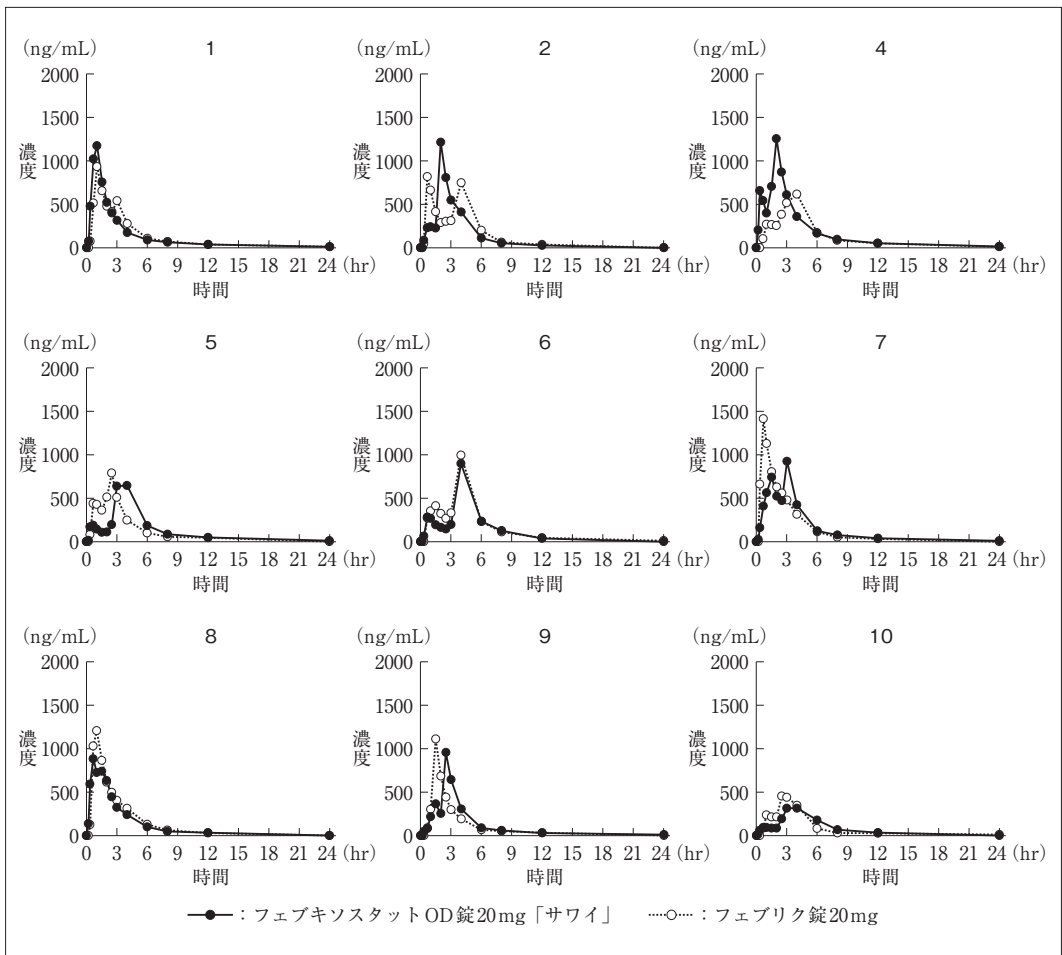


図2 水で服用する試験の各被験者の血漿中フェブキシスタット濃度(1)

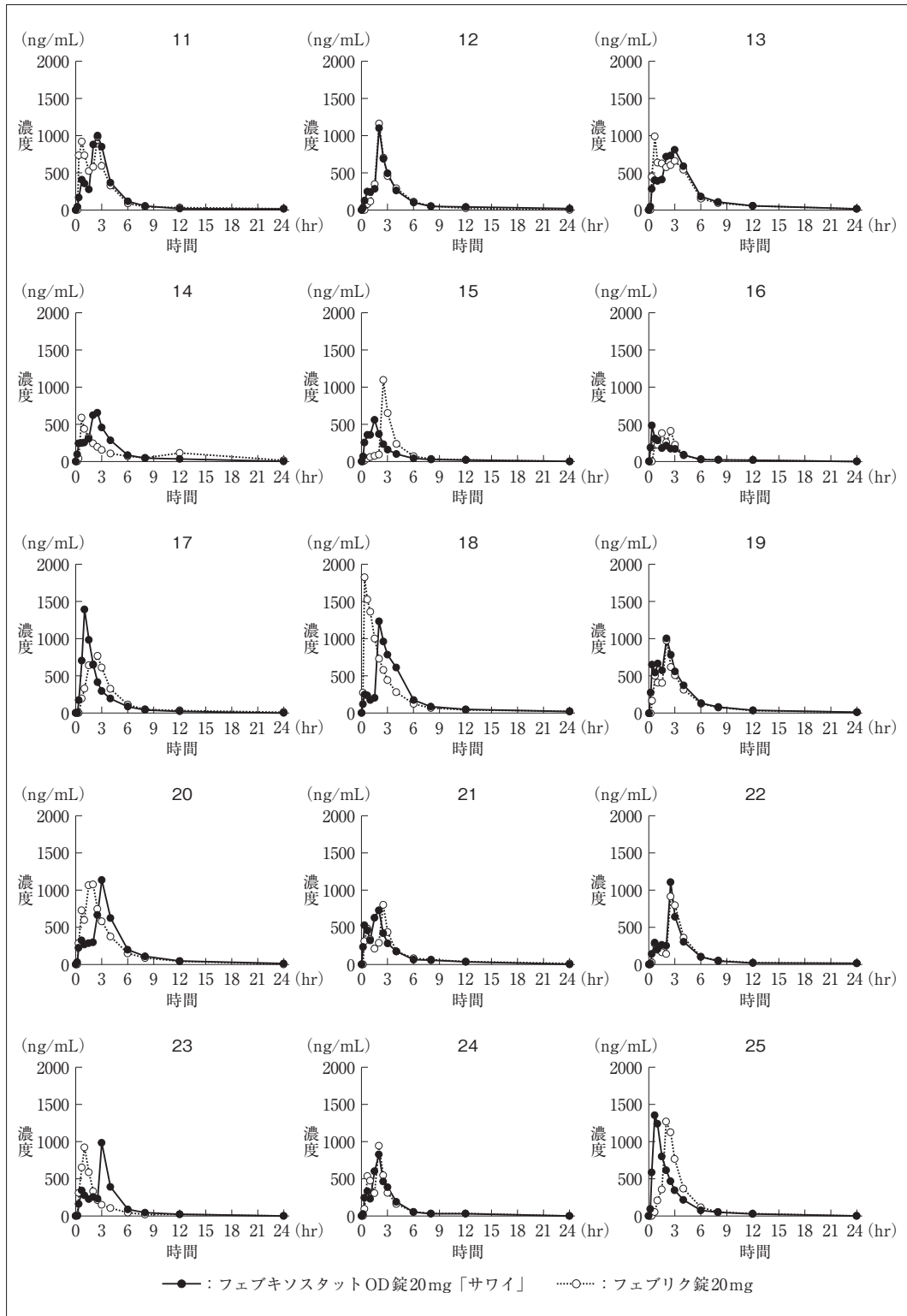


図2 水で服用する試験の各被験者の血漿中フェブキシostat濃度(2)

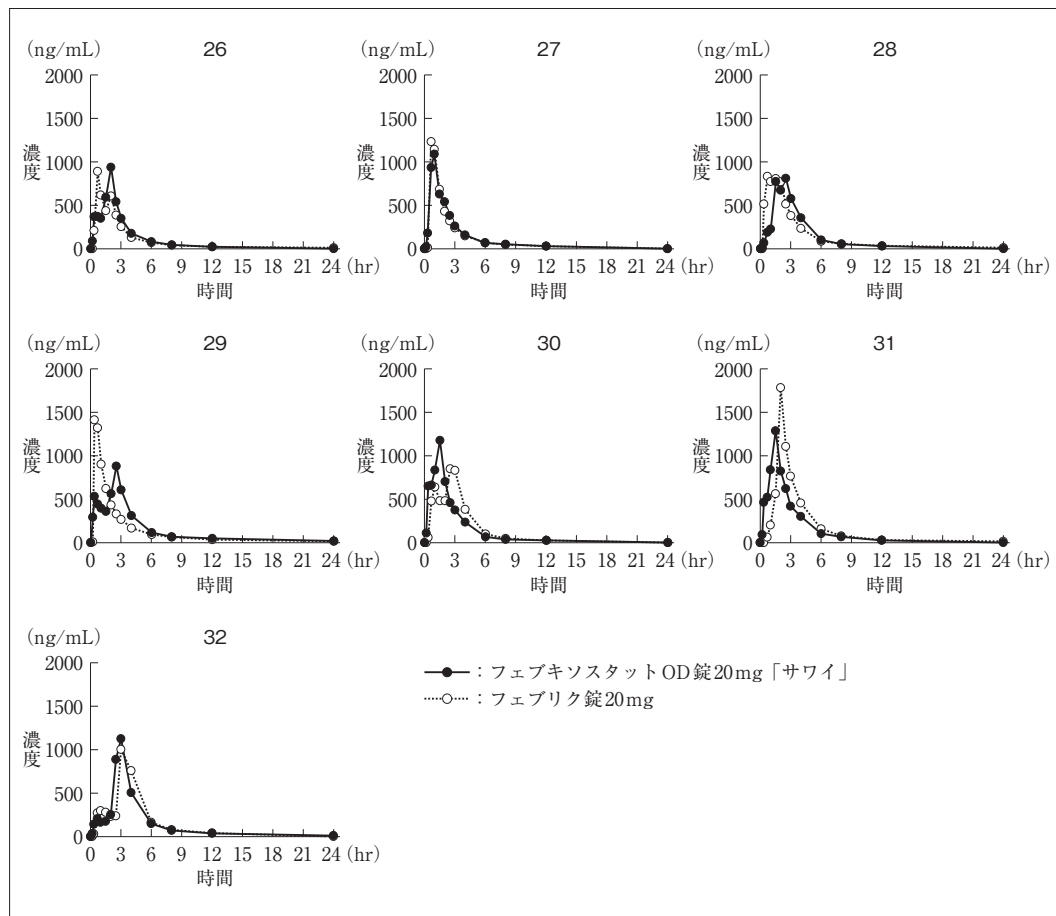


図2 水で服用する試験の各被験者の血漿中フェブキシスタット濃度(3)

表6 水で服用する試験の薬物動態パラメータ (n=31, 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OD錠 20mg「サワイ」	2897.2 ±699.0	2958.5 ±728.1	965.7 ±259.2	2.17 ±0.96	0.164 ±0.084	5.45 ±2.84	4.17 ±0.76	98.0 ±4.5
フェブリク錠 20mg	2899.8 ±725.9	2958.6 ±748.2	1001.6 ±320.3	1.79 ±1.02	0.168 ±0.100	5.67 ±2.97	4.24 ±0.81	98.1 ±4.1
分散分析結果*	—	p=0.9987	—	p=0.1157	p=0.9285	—	p=0.6370	—

* : p<0.05で有意差あり

表7 水で服用する試験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(0.96)～log(1.04)	log(0.88)～log(1.07)
対数値の平均値の差	log(1.00)	log(0.97)

* : 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8 水で服用する試験の有害事象一覧

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
2	異常感 (気分不良)	軽度	フェブリク錠20mg	回復	関連あるかもしれない
29	頭痛	軽度	フェブキシスタットOD錠 20mg「サワイ」	回復	関連あるかもしれない

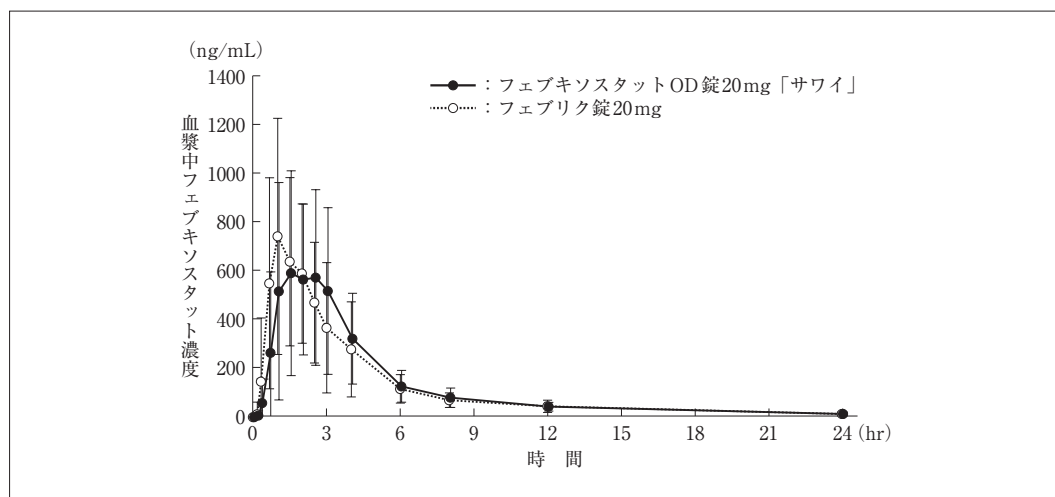


図3 水なしで服用する試験の血漿中フェブキシスタット濃度 (n=30, 平均値±S.D.)

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9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(0.97)～log(1.03)およびlog(0.84)～log(1.02)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OD錠20mg「サワイ」とフェブリク錠20mgは、水なしで服用する試験において生物学的に同等であると

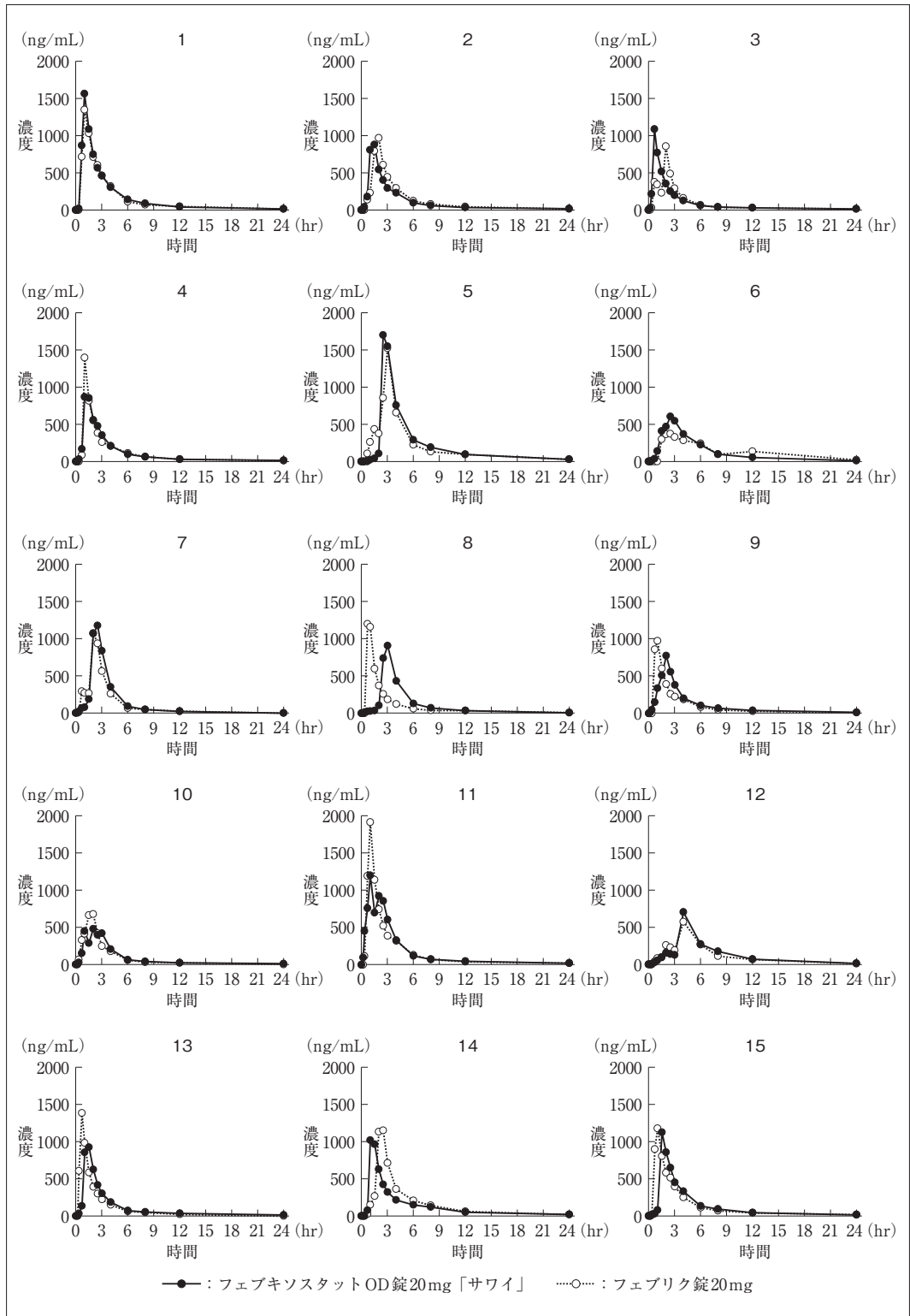


図4 水なしで服用する試験の各被験者の血漿中フェブキシostat濃度(1)

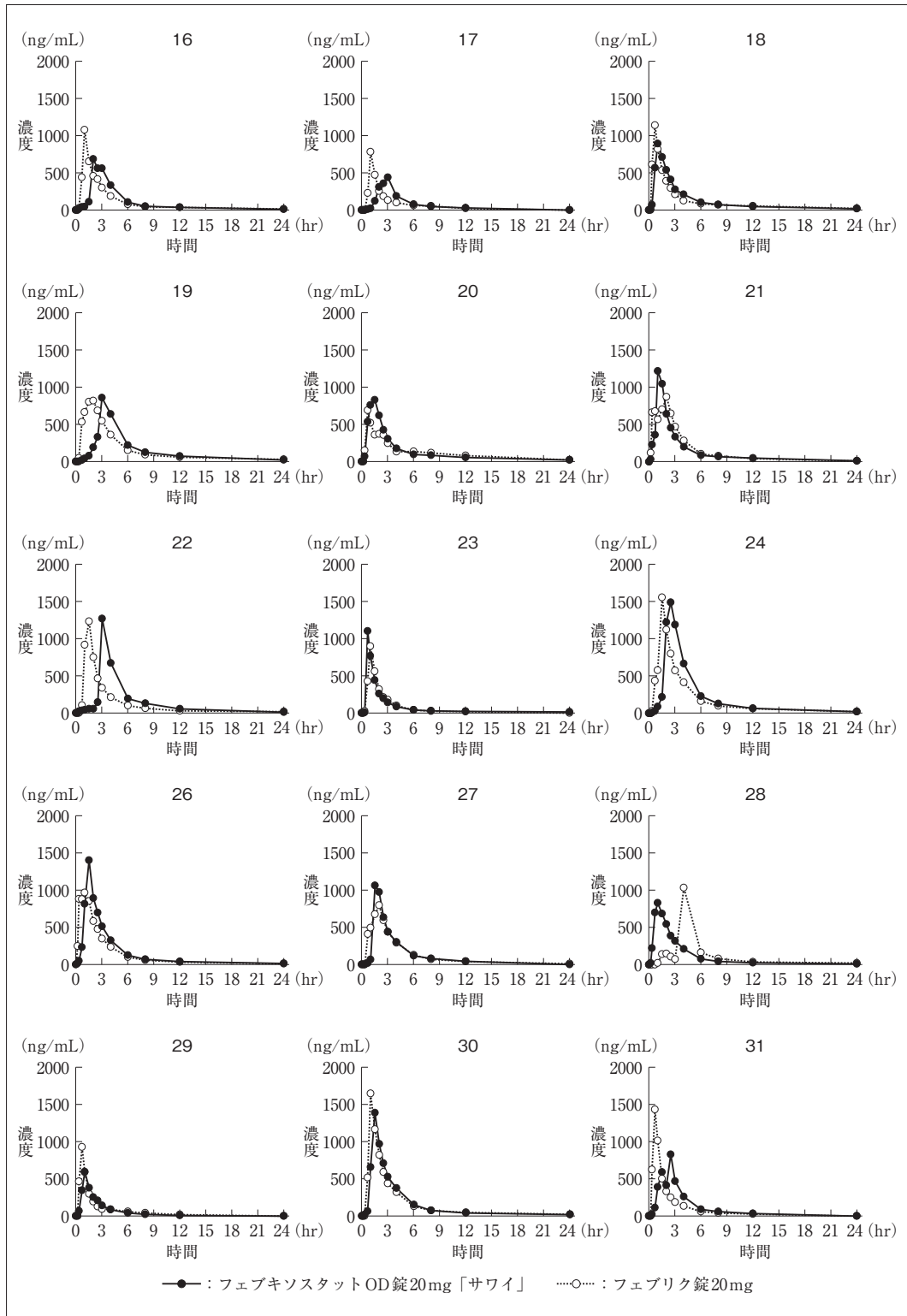


図4 水なしで服用する試験の各被験者の血漿中フェブキシスタット濃度(2)

表9 水なしで服用する試験の薬物動態パラメータ (n=30, 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OD錠 20mg「サワイ」	2976.5 ±882.6	3128.3 ±919.0	996.4 ±316.5	1.81 ±0.86	0.111 ±0.043	7.10 ±2.81	4.84 ±0.79	95.2 ±3.7
フェブリク錠 20mg	2955.6 ±825.2	3109.5 ±919.9	1081.7 ±341.9	1.57 ±0.93	0.118 ±0.059	6.88 ±2.37	4.60 ±1.10	95.7 ±3.5
分散分析結果*	—	p=0.7189	—	p=0.2260	p=0.7387	—	p=0.0800	—

* : p<0.05で有意差あり

表10 水なしで服用する試験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(0.97)~log(1.03)	log(0.84)~log(1.02)
対数値の平均値の差	log(1.00)	log(0.92)

* : 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11 水なしで服用する試験の有害事象一覧

被験者番号	有害事象	程度	投与薬剤	転帰	試験薬との関連性
15	白血球数減少	軽度	フェブリク錠20mg	回復	関連あるかもしれない
	白血球数減少	軽度	フェブキシスタットOD錠 20mg「サワイ」	回復	関連あるかもしれない
26	白血球数減少	軽度	フェブリク錠20mg	回復	関連あるかもしれない
30	白血球数減少	軽度	フェブリク錠20mg	回復	関連あるかもしれない

判定された(表10)。

4) 安全性

本試験において、被験者3例に4件の有害事象が認められたが、いずれも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(表11)。

III 考察

ジェネリック医薬品のフェブキシスタットOD錠20mg「サワイ」について、先発医薬品であるフェブリク錠20mg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。フェブキシスタットOD錠20mg「サワイ」は口腔内崩壊錠であることから「水で服用する試験」と「水なしで服用する試験」を行い、血漿中フェブキシスタット濃度から求めたパラメータを用いて生物学的同等性を評価した。

その結果、いずれの試験においても、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

有意差は認められなかった。

したがって、フェブキソスタットOD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。また、本治験で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。

以上の試験結果から、フェブキソスタットOD錠20mg「サワイ」とフェブリク錠20mg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。

なお、フェブリク錠10mgのジェネリック医薬品として開発されたフェブキソスタットOD錠10mg「サワイ」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインについて」⁴⁾で規定される溶出試験により、フェブキソスタットOD錠20mg「サワイ」との生物学的同等性が確認された。

利益相反

フェブキソスタットOD錠20mg「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、「水で服用する試験」は

一般財団法人 新田塚医療福祉センター 福井総合病院で、「水なしで服用する試験」は医療法人仁愛会 日立おおみか病院で実施した。

参 考 文 献

- 1) 剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン（平成13年5月31日医薬審発第783号）
- 2) 公益財団法人日本薬剤師研修センター編. 医薬品承認申請ガイドブック. 東京, 薬事日報社; 2000.
- 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号および平成24年2月29日薬食審査発0229第10号にて一部改正）〕
- 4) 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインについて〔平成12年2月14日医薬審第64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号および平成24年2月29日薬食審査発0229第10号にて一部改正）〕

（受理日：2022年2月16日）