

原 著

ヒドロキシクロロキン硫酸塩錠200mg「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験

田 中 孝 典^{1,*}・原 中 美 環^{2,*}
矢 澤 利 枝^{3,*}・灘 井 亮⁴
加 藤 智 久⁴・佐々木 啓 徳⁴
大 西 明 弘^{5,**}

要 旨

ジェネリック医薬品のヒドロキシクロロキン硫酸塩錠200mg「サワイ」と先発医薬品であるプラケニル[®]錠200mg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並行群間比較試験を行った。

試験薬投与後72時間までの全血中R-ヒドロキシクロロキン濃度を測定し、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%信頼区間および対数値の平均値の差は、試験計画時に定めた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、中等度または軽度で、被験者の安全性に問題はなかった。

以上の結果より、ヒドロキシクロロキン硫酸塩錠200mg「サワイ」は、プラケニル錠200mgとの生物学的同等性が確認された。

1：医療法人相生会 にしくもと病院

2：医療法人相生会 博多クリニック

3：医療法人相生会 墨田病院

4：沢井製薬株式会社 開発部

5：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 Hydroxychloroquine Sulfate Tablets 200 mg “Sawai” in Healthy Volunteers

Takanori Tanaka¹, Miwa Haranaka², Rie Yazawa³, Ryou Nadai⁴,
Tomohisa Kato⁴, Yoshinori Sasaki⁴ and Akihiro Ohnishi⁵

1 : Nishikumamoto Hospital

2 : Hakata Clinic

3 : Sumida Hospital

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

5 : 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

ヒドロキシクロロキンの皮膚エリテマトーデス、全身性エリテマトーデスに対する薬効には、主にリソソーム内へのヒドロキシクロロキンの蓄積によるpHの変化とそれに伴うリソソーム内の種々の機能の抑制が関与しているものと推察される¹⁾。

わが国では、免疫調整剤としてプラケニル[®]錠200mg（サノフィ株式会社）が上市されている。

ヒドロキシクロロキン硫酸塩錠200mg「サワイ」は、1錠中にヒドロキシクロロキン硫酸塩200mgを含有する製剤で、先発医薬品であるプラケニル錠200mg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。

ヒドロキシクロロキン硫酸塩錠200mg「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²⁾」に従い、プラケニル錠200mg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。

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、博多クリニック 臨床試験審査委員会（にしくまもと病院および墨田病院についても当該委員会へ委託）で承認を得た治験実施計画書を遵守して、2023年4月から同年7月ににしくまもと病院、博多クリニックおよび墨田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、ヒドロキシクロロキン硫酸塩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

表1 治験薬

名称	製造販売元	剤形	成分・組成
ヒドロキシクロロキン硫酸塩錠 200mg「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, ヒドロキシクロロキン硫酸塩200mg を含有
プラケニル錠200mg	サノフィ株式会社		

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

ヒドロキシクロロキンの終末相における消失半減期が約50日と長い³⁾ことから、治験デザインは並行群間比較試験とし、被験者110例を1群55例の2群に無作為に割り付けた。後観察期間は28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時間以上の絶食下、治験薬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。

5. 観察検査項目・時期

治験スケジュール表〔表4-(1)、表4-(2)〕に従い、各観察検査(表5)を実施した。ヒドロキシクロロキン硫酸塩に特徴的な副作用として網膜症等の重篤な眼障害が挙げられている³⁾ことから、眼科検査を実施した。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0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72時間(合計18時点)の全血中R-ヒドロキシクロロキン濃度をLC/MS法で測定した。また、参考のために、各採血時点の全血中S-

ヒドロキシクロロキン濃度も測定した。なお、生物学的同等性の評価は、主薬理作用への寄与が大きい光学異性体として血中濃度が高値を示すR体⁴⁾⁵⁾を評価対象とした。

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、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(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」²⁾の判定基準を参考に、R-ヒドロキシクロロキンについて、両製剤のAUC_tおよびCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間がそれぞれlog(0.80)~log(1.25)の範囲内にあり、かつ対数値の平均値の差がlog(1.11)を超えない範囲にあるとき、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、眼科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。

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50kg以上80kg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
- ⑥ 事前検診後から治験終了時 (投与後28日) まで適切な方法 [子宮内避妊器具 (IUD)、ホルモン避妊薬、殺精子剤入りのコンドームまたはダイアフラム等の二重バリア法等] で避妊することに同意できる者

【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 視力障害のある者 [矯正視力で良い方の視力が0.6以下、または一眼の視力が0.1以下 (レーシック手術による矯正も含む)]
- ② 網膜症あるいは黄斑症を有する者または既往歴がある者
- ③ 緑内障の疑いがある者または既往歴がある者
- ④ 事前検診の眼科検査 (SD-OCT 検査等) で異常が認められた者
- ⑤ 事前検診の臨床検査で下記基準に該当した者
 - 白血球数<3100/ μ L
 - 好中球数<1500/ μ L
 - ヘモグロビン量<13.1g/dL
 - 血小板数<145000/ μ L
- ⑥ 事前検診の臨床検査で血糖が60~100mg/dLの範囲を逸脱した者
- ⑦ 心疾患、心不全、心筋梗塞、心室不整脈の既往歴がある者
- ⑧ 事前検診の12誘導心電図でQTc \geq 450msecの者
- ⑨ 事前検診の生理学的検査または12誘導心電図で徐脈 (<50bpm) の者
- ⑩ 事前検診の臨床検査で下記基準に該当した者
 - カリウム \leq 3.5mEq/L
 - マグネシウム \leq 1.5mEq/L (1.9mg/dL)
 - カルシウム<8.5mg/dL
- ⑪ クラスIAおよびⅢ抗不整脈薬、三環系抗うつ薬、抗精神病薬、抗菌薬を治験薬投与4週間前より使用した者
- ⑫ 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
- ⑬ 事前検診の臨床検査でALTが45U/Lを超えた者
- ⑭ 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)
- ⑮ 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)
- ⑯ 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
- ⑰ アルコールあるいは薬物依存者
- ⑱ 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治験薬投与前4週間以内とする)
- ⑲ 治験薬投与前4週間以内に200mLまたは12週間以内に400mL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
- ⑳ 事前検診の免疫学的検査で陽性が確認された者
- ㉑ 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	投与薬剤	後観察期間
55	プラケニル錠200mg	28日間以上
55	ヒドロキシクロロキン硫酸塩錠200mg「サワイ」	

II 試験結果

1. 対象被験者

治験を終了した110例を薬物動態および安全性の評価対象とした。プラケニル錠200mg投与群（55例）の被験者の年齢は20～44歳（平均29.8歳）、身長は159.1～181.5cm（平均171.6cm）、体重は52.2～75.6kg（平均63.6kg）、BMIは18.5～24.8（平均21.6）であった。ヒドロキシクロロキン硫酸塩錠200mg「サワイ」投与群（55例）の被験者の年齢は20～43歳（平均29.4歳）、身長は160.5～184.2cm（平均171.5cm）、体重は50.2～77.8kg（平均63.6kg）、BMIは18.8～24.9（平均21.5）であった。

2. 全血中薬物濃度

平均全血中R-ヒドロキシクロロキン濃度推移を図1-(1)に、各被験者の全血中濃度推移を図1-(2)に示した。R-ヒドロキシクロロキンの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-(1)に示した。

全血中R-ヒドロキシクロロキン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。

また、参考として測定したS-ヒドロキシクロロキンについて、平均全血中S-ヒドロキシクロロキン濃度推移を図2-(1)に、各被験者の全血中濃度推移を図2-(2)に示した。S-ヒドロキシクロロキンの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-(2)に示した。全血中S-ヒドロキシクロロキン濃度は製剤間で類似した推移を示した。

3. 生物学的同等性

全血中R-ヒドロキシクロロキン濃度より求めた AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、 $\log(0.90) \sim \log(1.08)$ および $\log(0.88) \sim \log(1.06)$ であり、いずれも基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。また、 AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差は $\log(0.99)$ および $\log(0.96)$ であり、基準である $\log(1.11)$ を超えない値であった。したがって、ヒドロキシクロロキン硫酸塩錠200mg「サワイ」とプラケニル錠200mgは生物学的に同等であると判定された〔表7-(1)〕。

S-ヒドロキシクロロキンの AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間を参考までに示した。 AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間はいずれも $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、また、対数値の平均値の差が $\log(1.11)$ を超えない値であった〔表7-(2)〕。

4. 安全性

安全性解析対象集団110例のうち14例に19件の有害事象が発現し、その内訳はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2例2件）、挫傷、靭帯捻挫、下痢、耳不快感、COVID-19、インフルエンザ、発熱、咽喉頭炎、口腔ヘルペス、マイボーム腺機能不全、上咽頭炎、浮動性めまい、背部痛、末梢性ニューロパチー、白血球数増加、C-反応性蛋白増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各1例1件）であった。いずれも軽度または中等度であり、挫傷、靭帯捻挫およびマ

[p.117 (1277)につづく]

表4-(1) 治験スケジュール表

		事前検診								
		来院	入院日			入院2日目 (投与日)				
時刻		-	-	-	19:00	-	9:00	13:00	19:00	
治験薬投与後日数		-	-1			0				
治験薬投与							●			
薬物動態用採血						←				
検査項目	自覚症状・他覚所見						←			
	医師の診察	●				●		●		
	身体所見	●								
	生理学的検査 (体温)	●	●			●		●		
	生理学的検査 (血圧・脈拍数)	●				●		●		
	12誘導心電図	●				●		●		
	眼科検査	●								
	臨床検査	血液学的検査・ 血液生化学検査・尿検査	●	●						
		免疫学的検査・ 尿中薬物検査	●							
	SARS-CoV-2 PCR/TMA 検査		● ^{**2}							
食事			●				●	●		

※1：眼底，光干渉断層計 (SD-OCT) のみ実施

※2：入院5日前～入院日に実施

(全体)

入院期間								後観察期間		
入院3日目			入院4日目			退院日		1回目 来院	2回目 来院	3回目 来院
9:00	13:00	19:00	9:00	13:00	19:00	9:00	-	9:00	9:00	9:00
1			2			3		7 (±2)	14 (±2)	28 (+7)
→										
→										
●			●			●	退院	●	●	●
●			●			●		●	●	●
●			●			●		●	●	●
●			●			●				●
						● ^{*1}				●
						●		●	●	●
●	●	●	●	●	●					

表4-(2) 治験スケジュール表

		入院日											
		19:00	9:00	9:30	10:00	10:30	11:00	11:30	12:00				
時刻		-	-	9:00	9:30	10:00	10:30	11:00	11:30	12:00			
治験薬投与後時間		-	-	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3			
治験薬投与				●									
薬物動態用採血				●	●	●	●	●	●	●	●		
検査項目	医師の診察			●									
	生理学的検査（体温）	●		●									
	生理学的検査（血圧・脈拍数）			●									
	12誘導心電図			●									
	眼科検査												
	臨床検査	血液学的検査・ 血液生化学検査・尿検査	●										
SARS-CoV-2 PCR/TMA 検査		●	※2										
食事			●										

※1：眼底，光干渉断層計（SD-OCT）のみ実施

※2：入院5日前～入院日に実施

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。

(入院期間)

入院期間																
入院2日目 (投与日)								入院3日目				入院4日目			退院日	
12:30	13:00	13:30	14:00	15:00	17:00	19:00	21:00	9:00	13:00	19:00	21:00	9:00	13:00	19:00	9:00	—
3.5	4	4.5	5	6	8	—	12	24	—	—	36	48	—	—	72	
●	●	●	●	●	●		●	●			●	●				●
	●							●				●				●
	●							●				●				●
	●							●				●				●
																● ^{*1}
																●
	●					●		●	●	●		●	●	●		

退院

*1

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, 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, AST, ALT, LD, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, ALP, γ -GT, 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, マグネシウム, カルシウム, 総コレステロール, 中性脂肪, 血糖, 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*	梅毒検査 (STS法, TP抗体法), 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, 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
眼科検査	視力, 視野, 色覚, 眼圧, 細隙灯顕微鏡, 眼底, 光干渉断層計 (SD-OCT)
SARS-CoV-2 PCR/TMA検査**	

* : 事前検診のみで実施した。

** : 入院5日前～入院日に実施

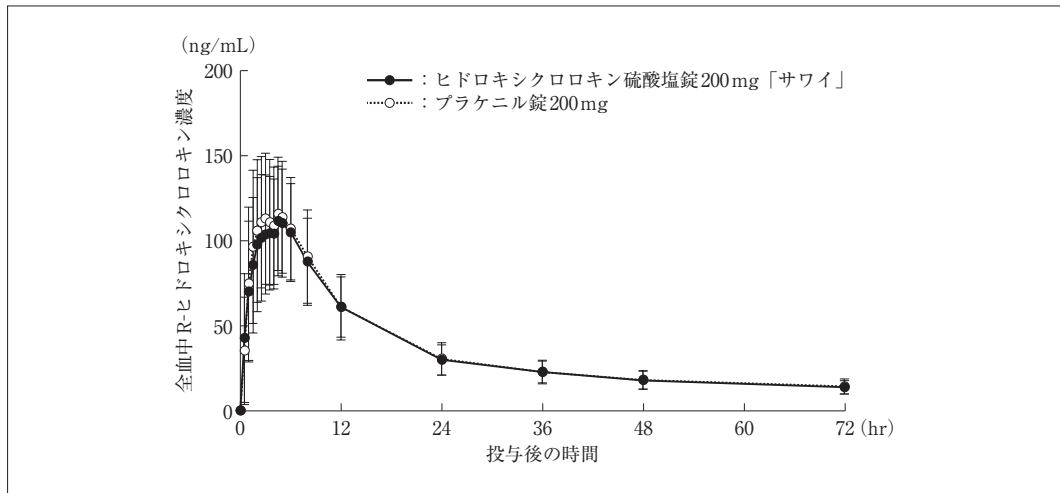


図1-(1) 全血中R-ヒドロキシクロロキン濃度
(ヒドロキシクロロキン硫酸塩錠200mg「サワイ」: n=55, プラケニル錠200mg : n=55, 平均値±S.D.)

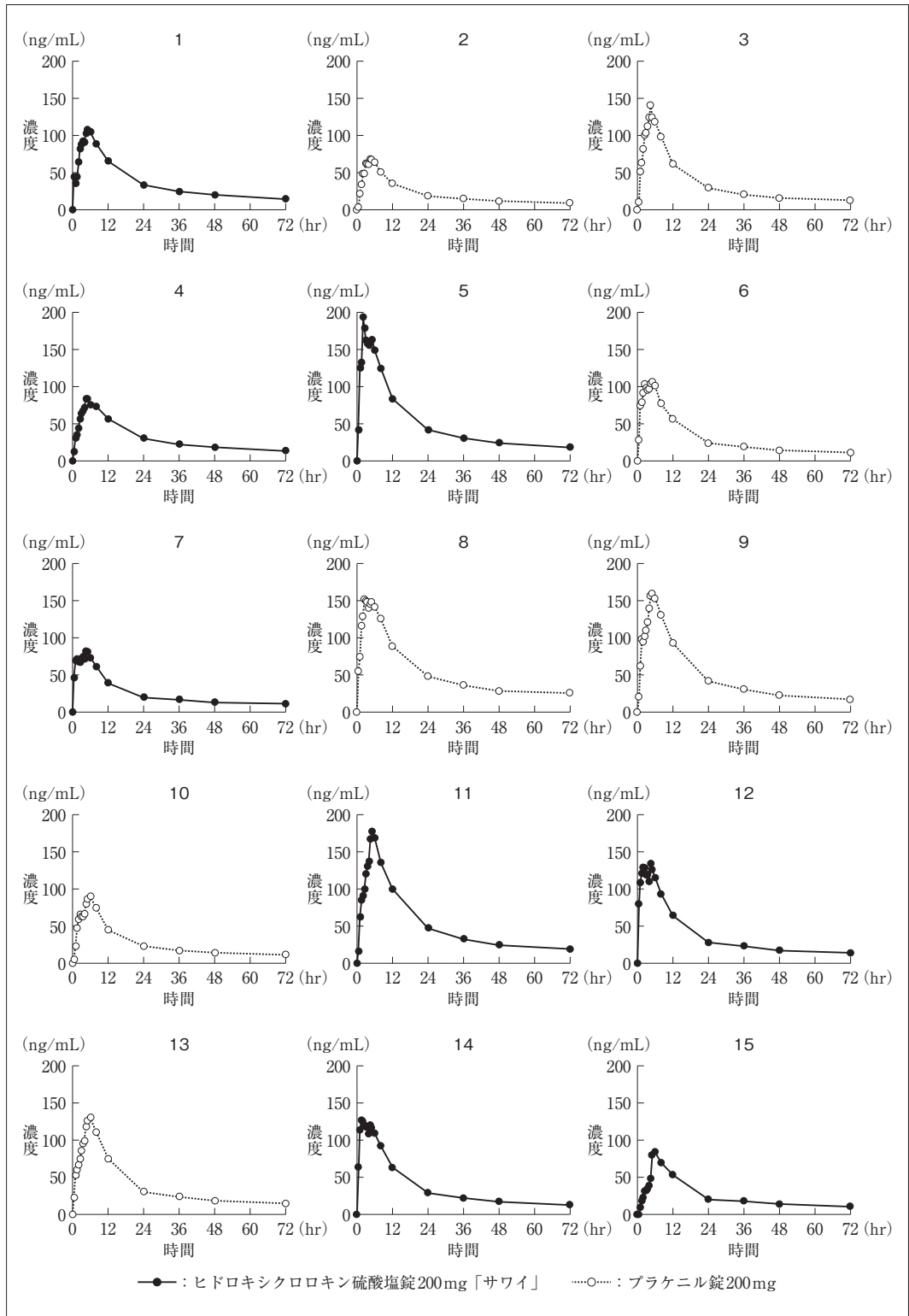


図1-(2) 各被験者の全血中R-ヒドロキシクロロキン濃度(1)

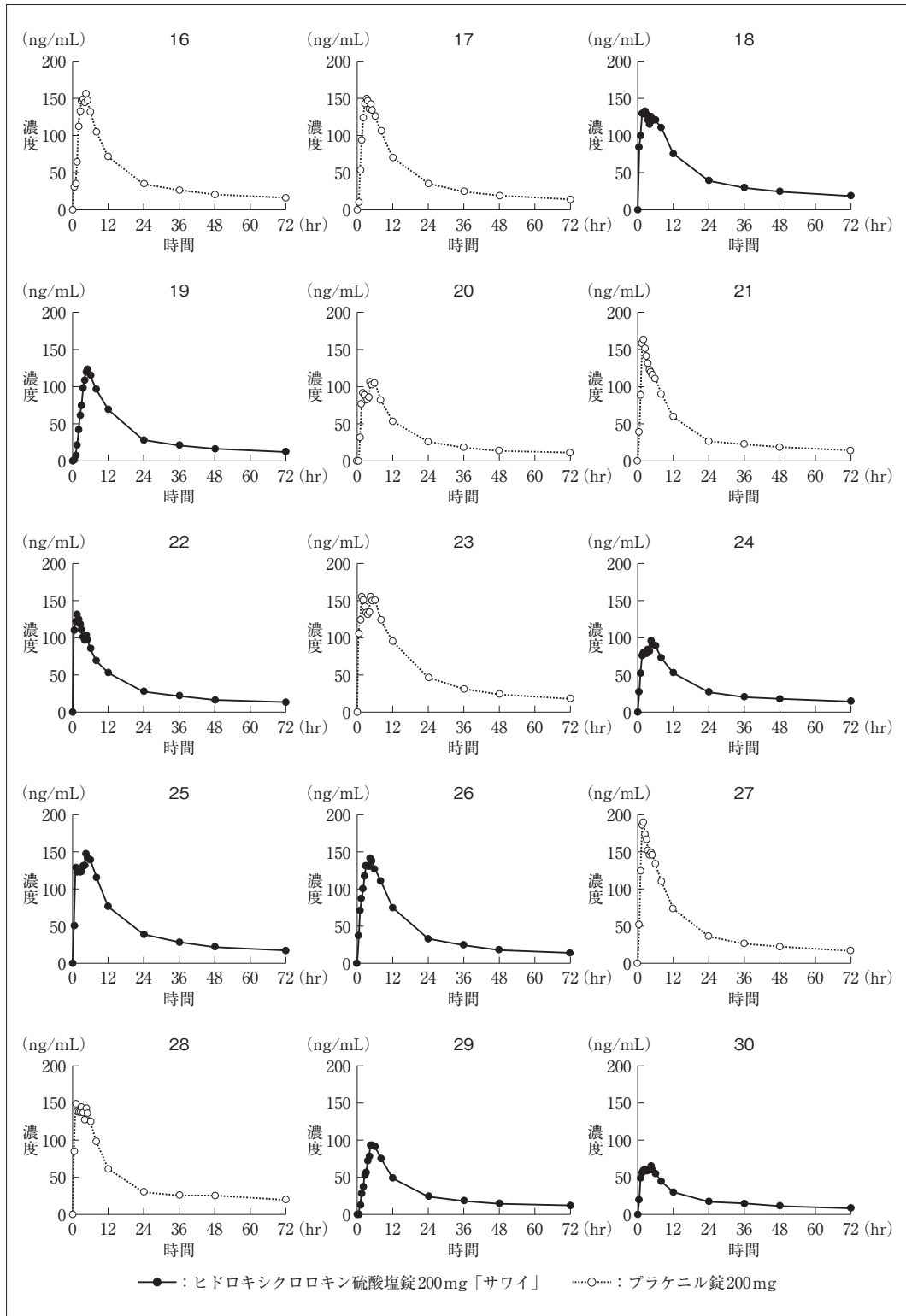


図1-(2) 各被験者の全血中R-ヒドロキシクロロキン濃度(2)

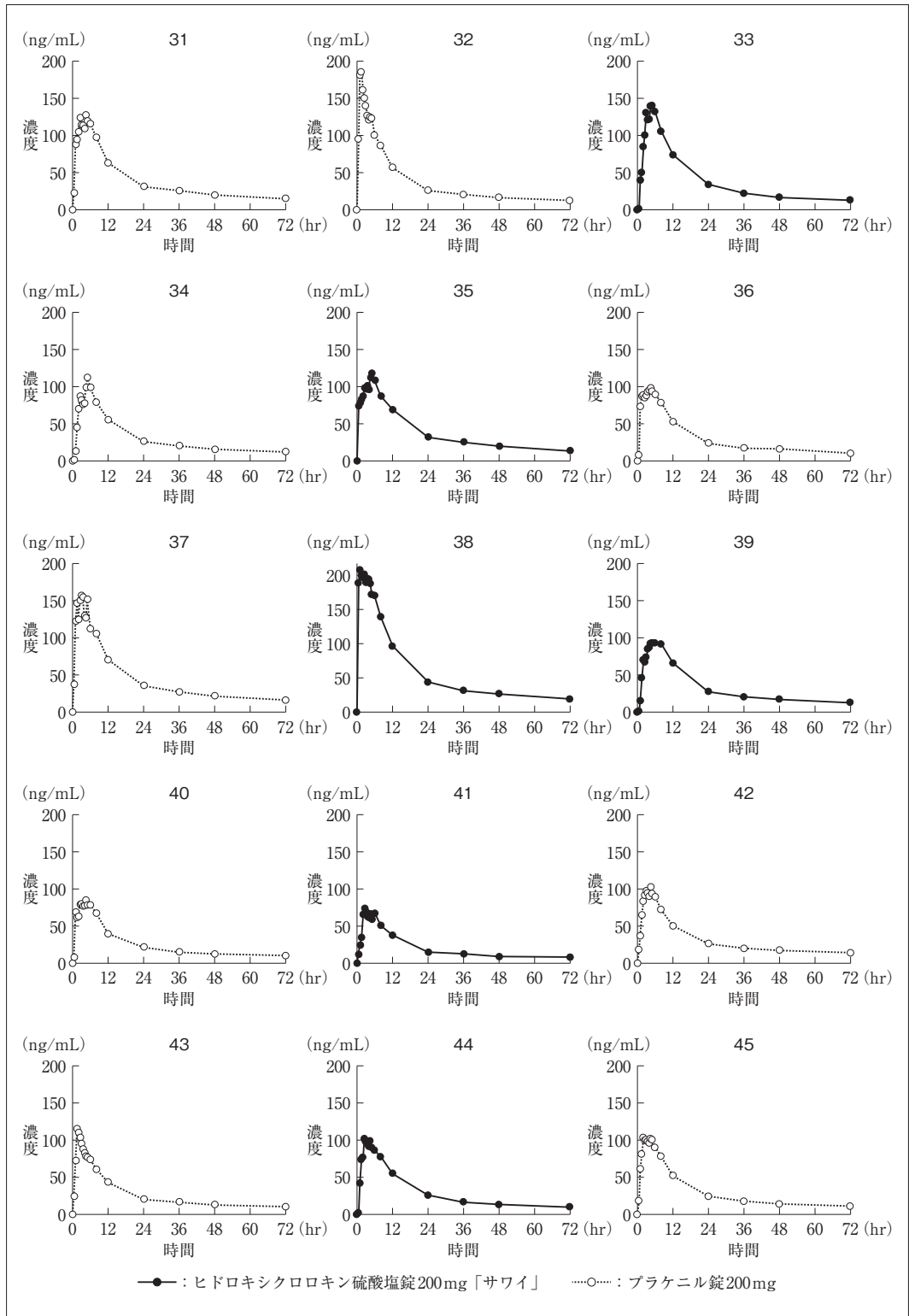


図1-(2) 各被験者の全血中R-ヒドロキシクロロキン濃度(3)

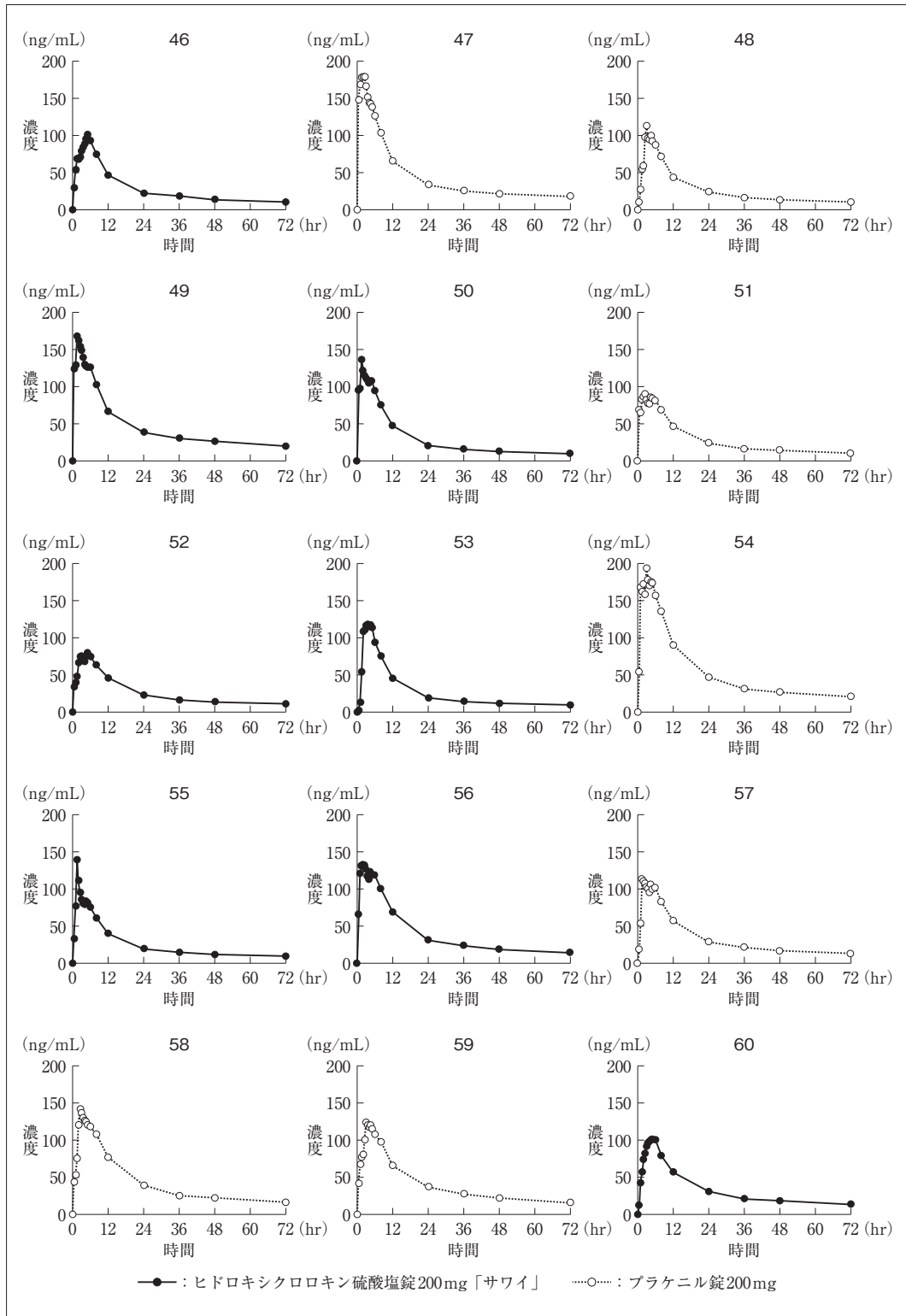


図1-(2) 各被験者の全血中R-ヒドロキシクロロキン濃度(4)

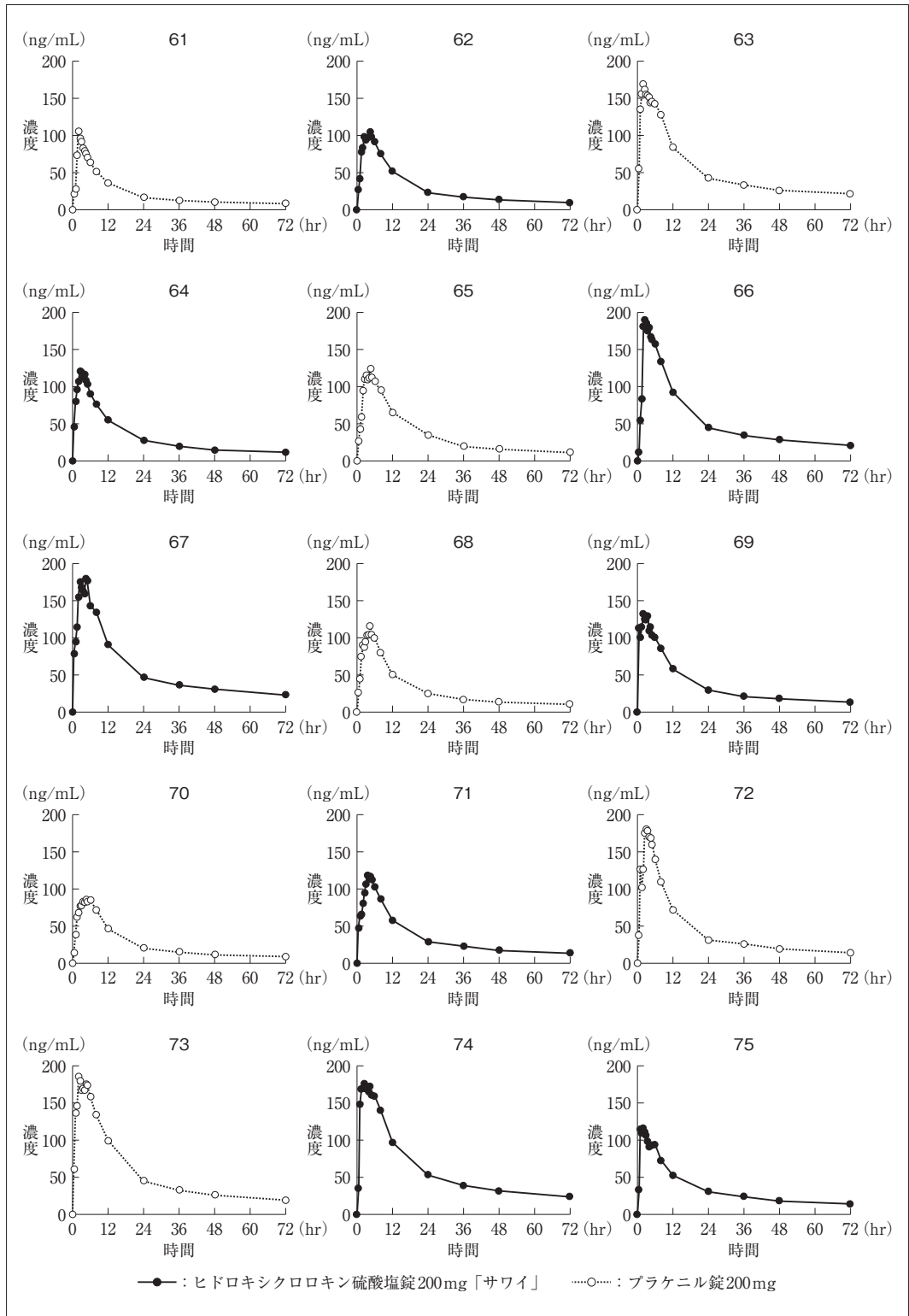


図1-(2) 各被験者の全血中R-ヒドロキシクロロキン濃度(5)

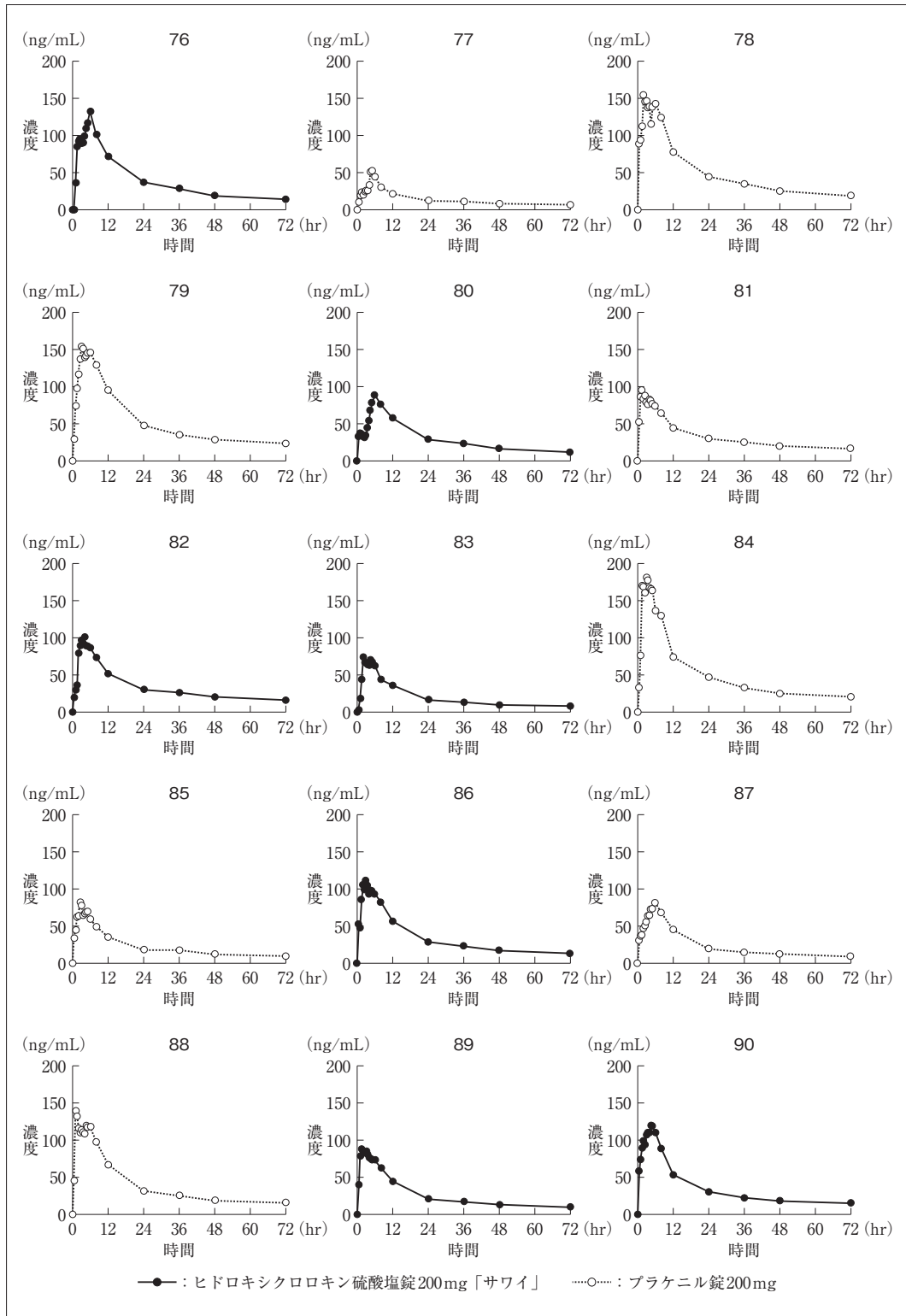


図1-(2) 各被験者の全血中R-ヒドロキシクロロキン濃度(6)

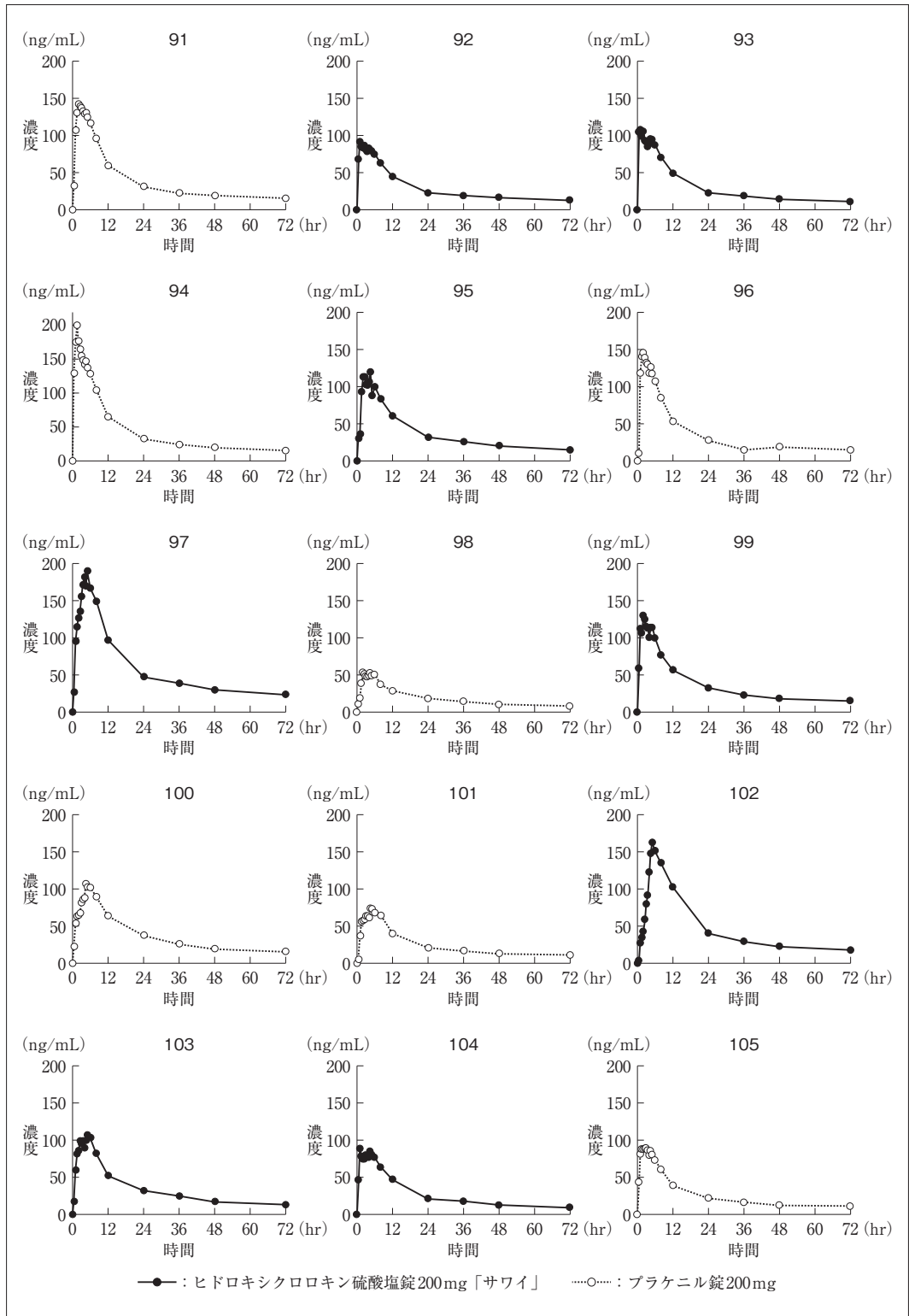


図1-(2) 各被験者の全血中R-ヒドロキシクロロキン濃度(7)

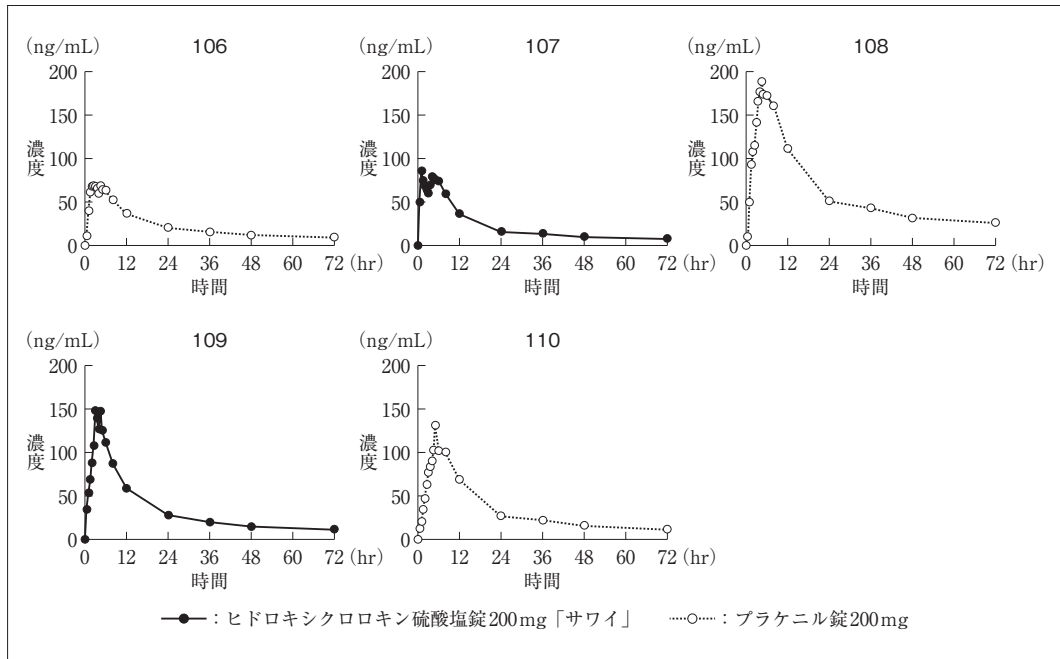


図1-(2) 各被験者の全血中R-ヒドロキシクロロキン濃度(8)

表6-(1) R-ヒドロキシクロロキンの薬物動態パラメータ
(ヒドロキシクロロキン硫酸塩錠200mg「サワイ」: n=55, プラケニル錠200mg: n=55, 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 _∞ (%)
ヒドロキシクロロキン硫酸塩錠 200mg「サワイ」	2519.15 ±699.72	3522.13 ±993.87	122.12 ±34.30	3.45 ±1.57	0.014 ±0.002	50.32 ±8.59	22.31 ±1.22	71.7 ±4.6
プラケニル錠 200mg	2575.29 ±760.21	3651.63 ±1117.27	128.34 ±38.87	3.31 ±1.40	0.014 ±0.003	51.98 ±9.73	22.26 ±1.19	70.8 ±5.0
分散分析結果*	—	p=0.643	—	p=0.609	p=0.388	—	p=0.859	—

*: p<0.05で有意差あり

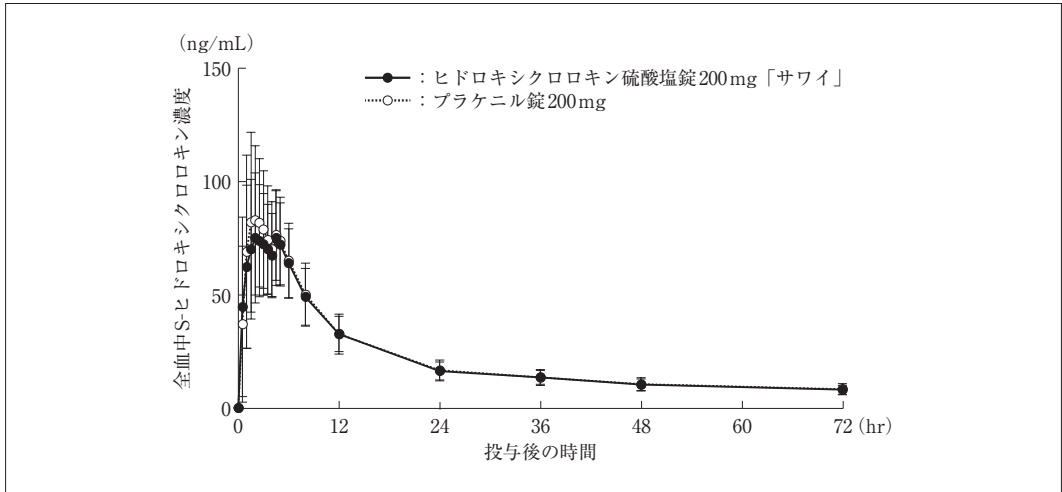


図2-(1) 全血中S-ヒドロキシクロロキン濃度 (参考)
 (ヒドロキシクロロキン硫酸塩錠200mg「サワイ」: n=55, プラケニル錠200mg: n=55, 平均値±S.D.)

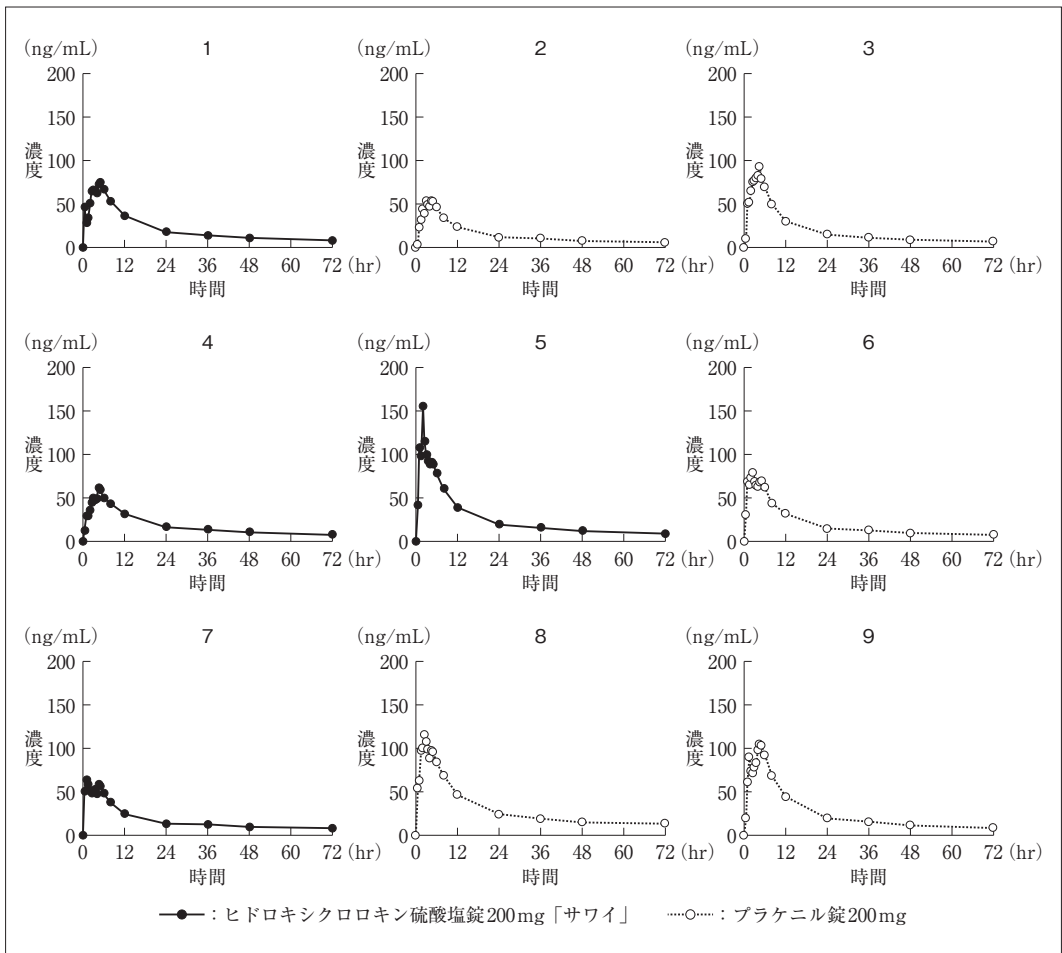


図2-(2) 各被験者の全血中S-ヒドロキシクロロキン濃度 (参考) (1)

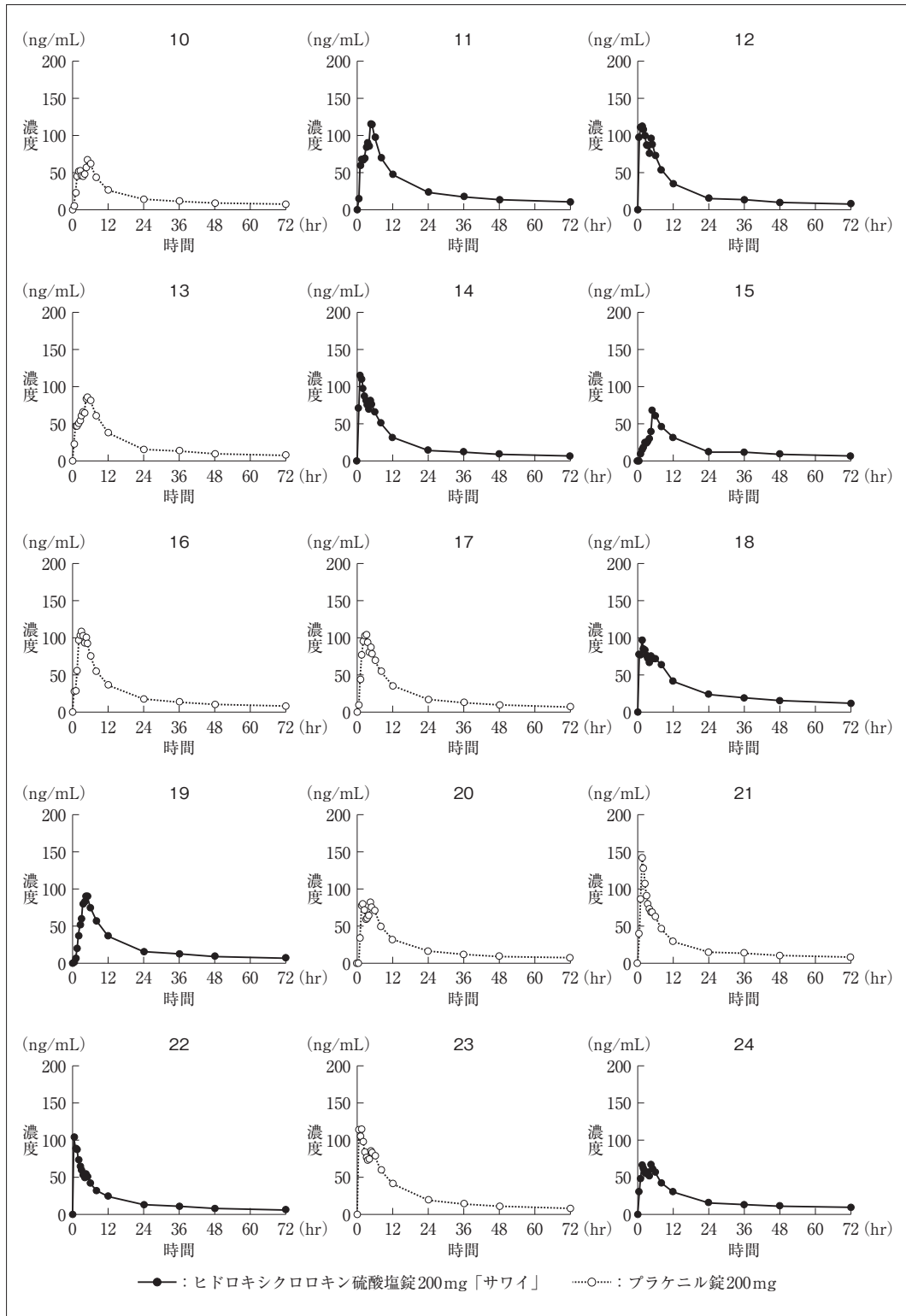


図2-(2) 各被験者の全血中S-ヒドロキシクロロキン濃度 (参考) (2)

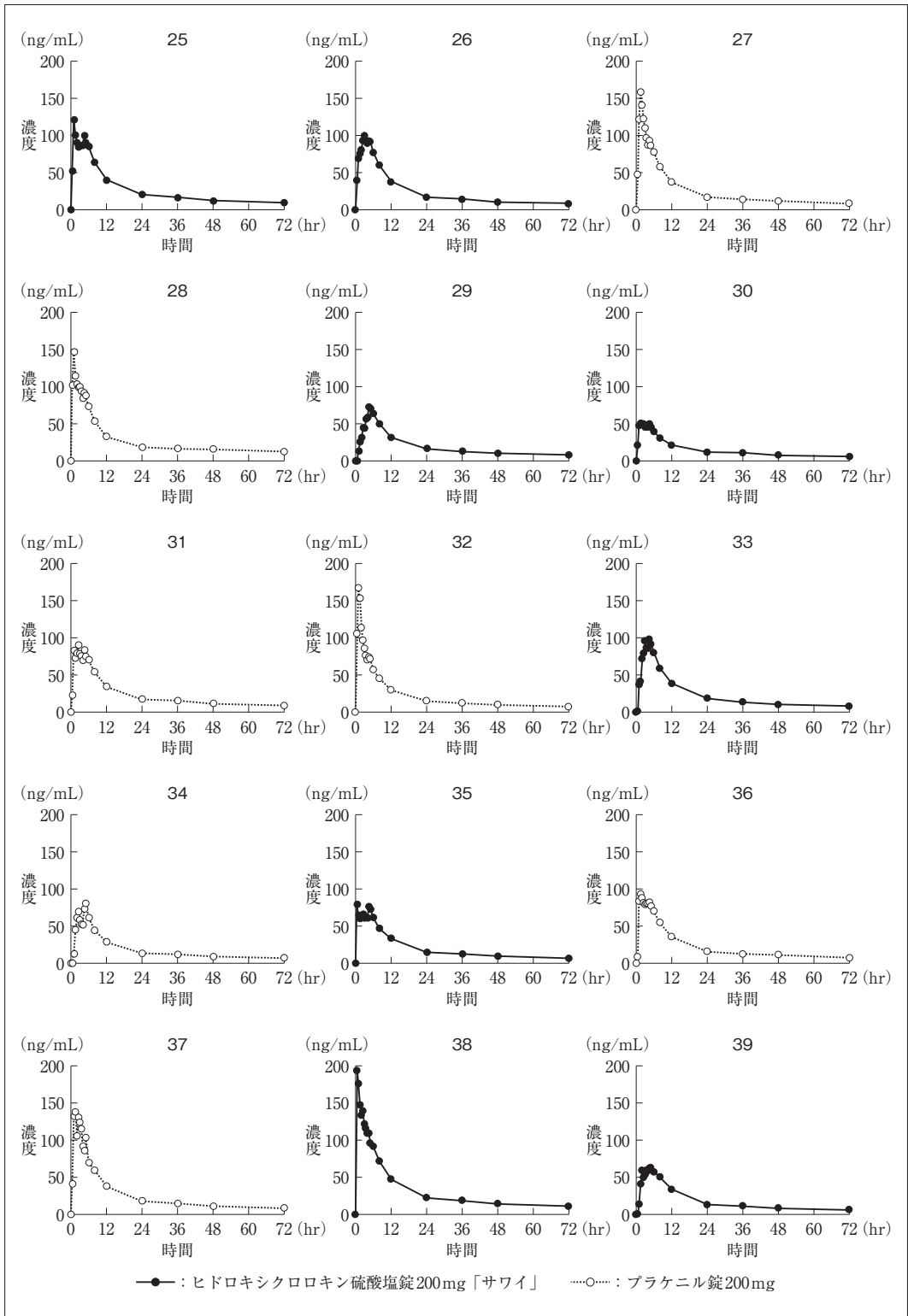


図2-(2) 各被験者の全血中S-ヒドロキシクロロキン濃度 (参考) (3)

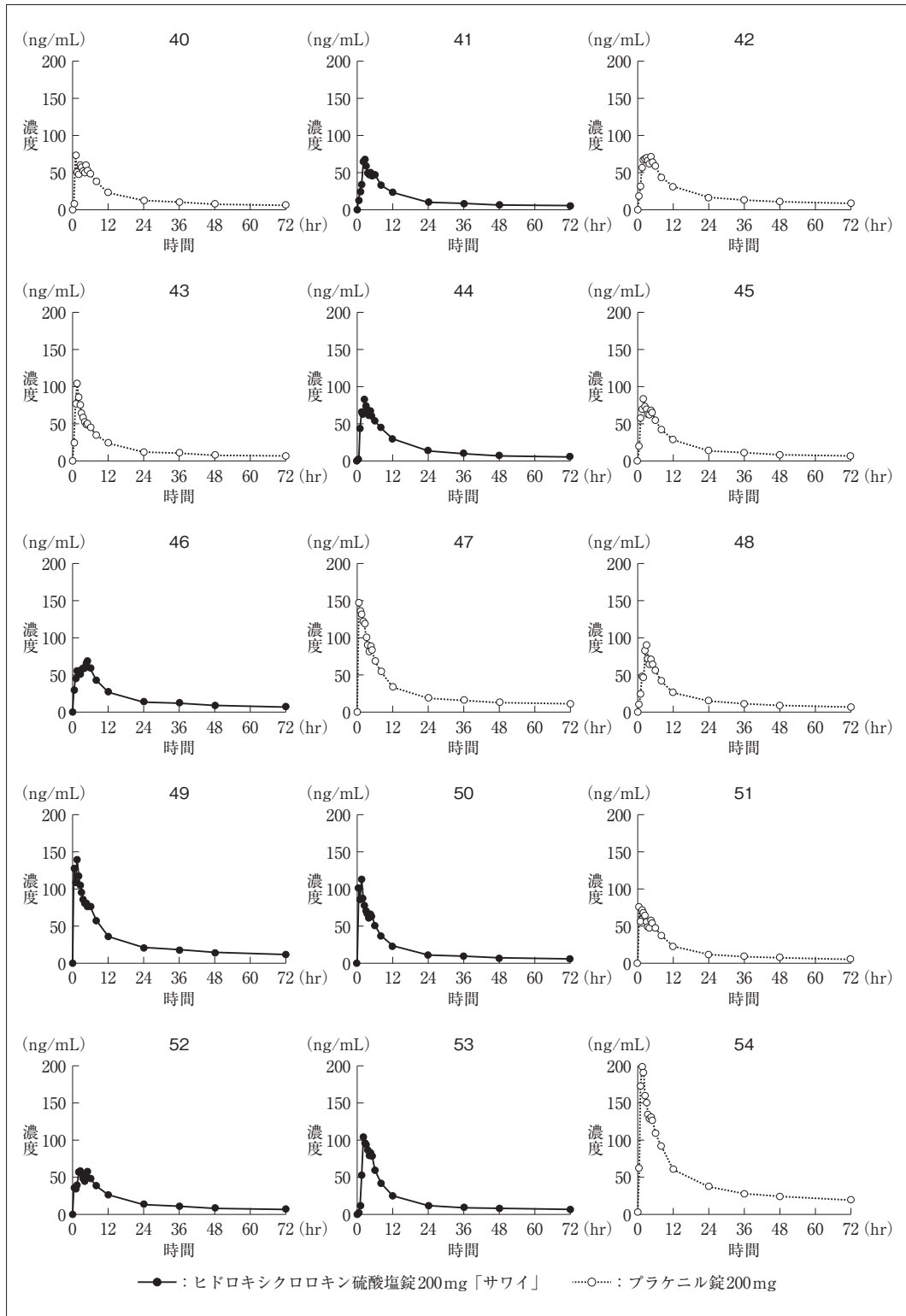


図2-(2) 各被験者の全血中S-ヒドロキシクロロキン濃度 (参考) (4)

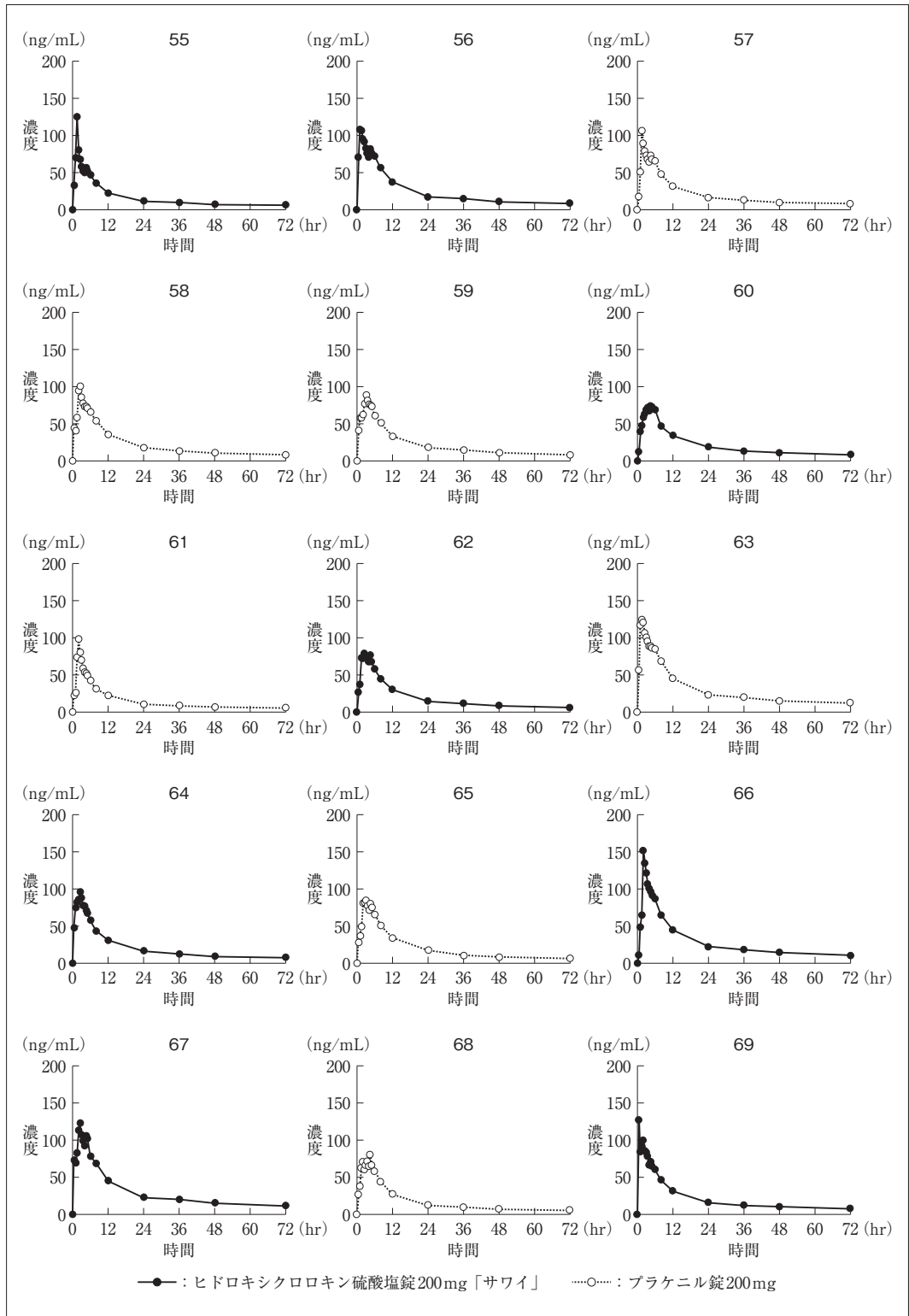


図2-(2) 各被験者の全血中S-ヒドロキシクロロキン濃度 (参考) (5)

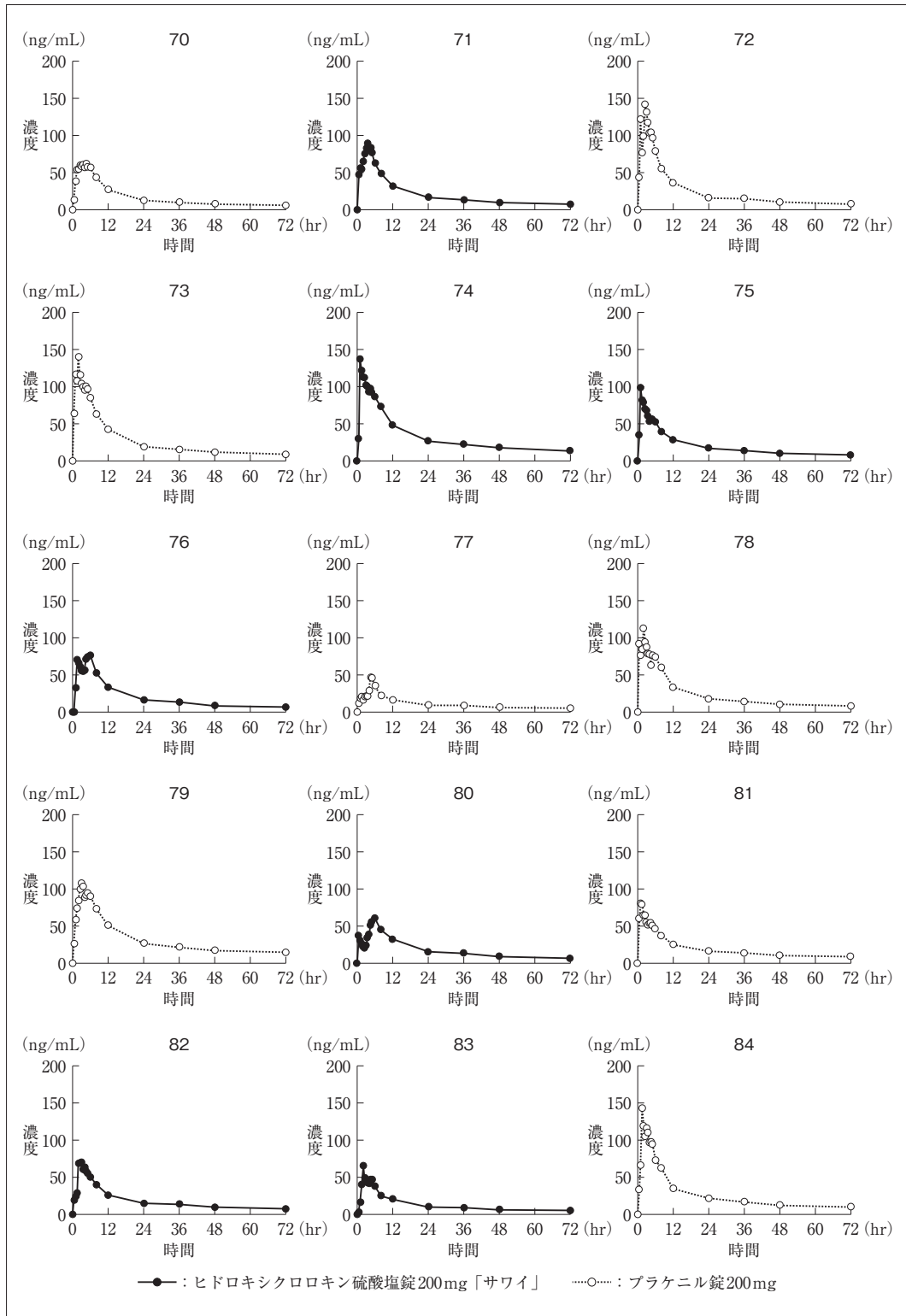


図2-(2) 各被験者の全血中S-ヒドロキシクロロキン濃度 (参考) (6)

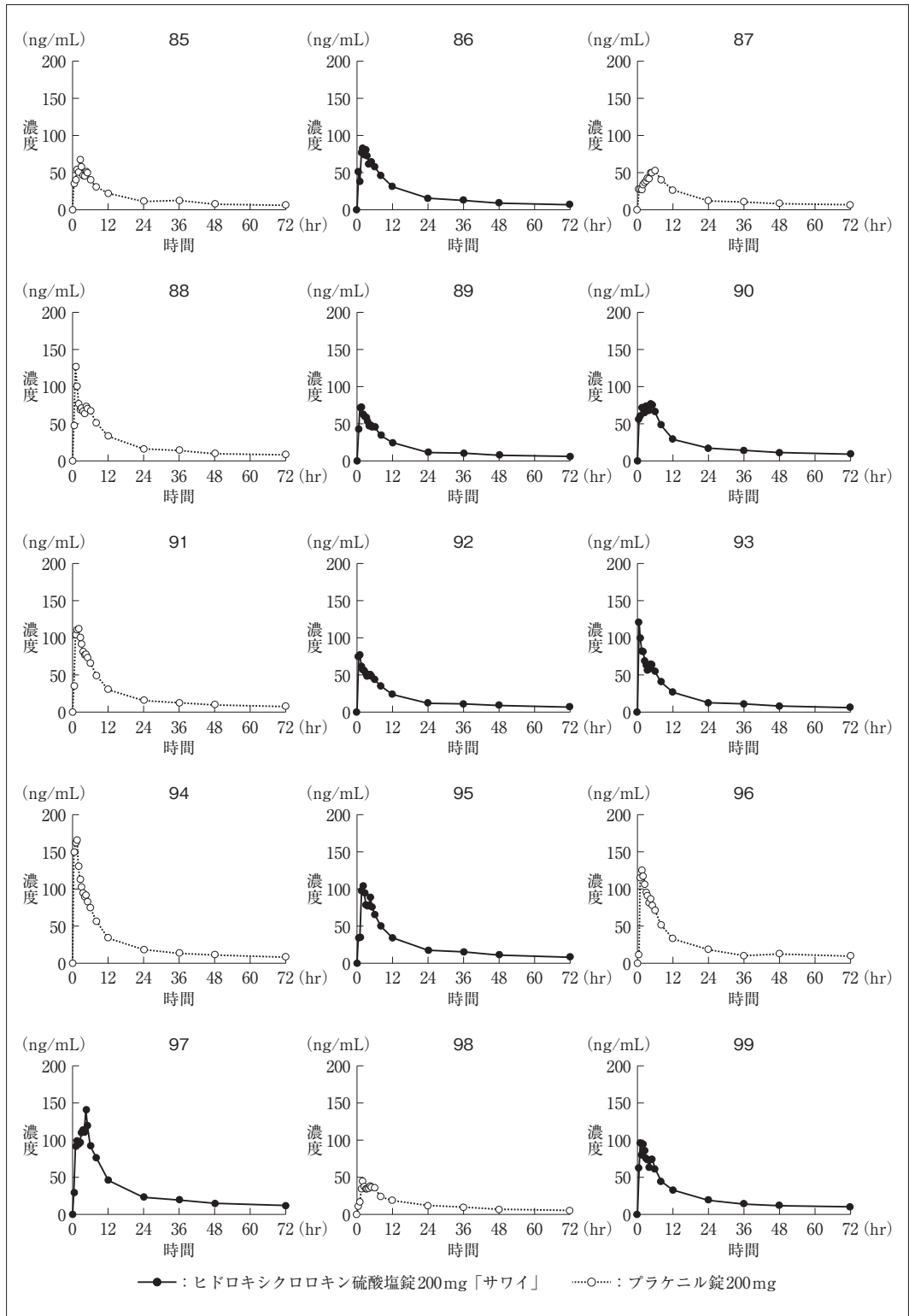


図2-(2) 各被験者の全血中S-ヒドロキシクロロキン濃度 (参考) (7)

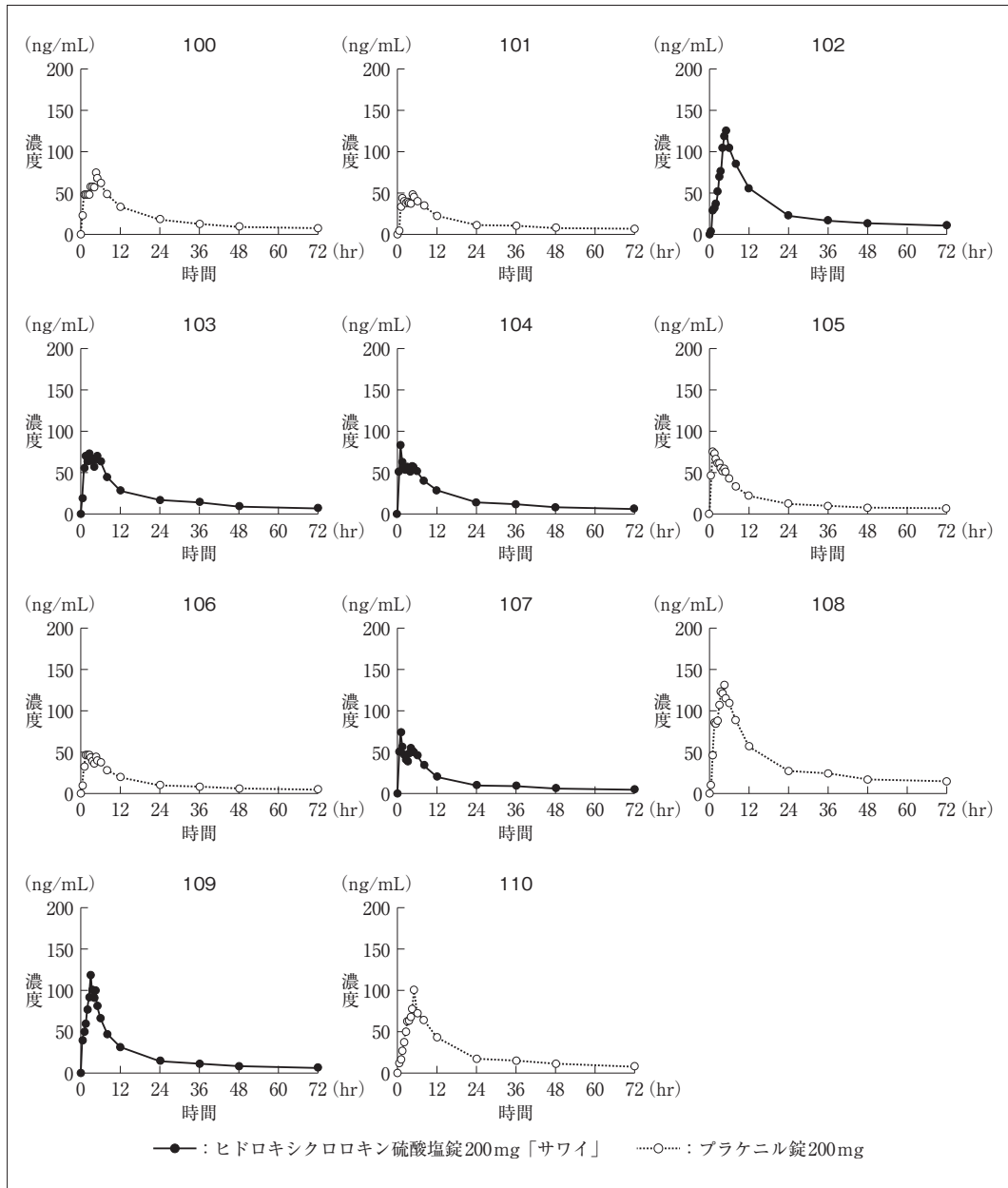


図2-(2) 各被験者の全血中S-ヒドロキシクロロキン濃度 (参考) (8)

表6-(2) S-ヒドロキシクロロキンの薬物動態パラメータ (参考)
(ヒドロキシクロロキン硫酸塩錠200mg「サワイ」: n=55, プラケニル錠200mg: n=55, 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/AUC _∞ (%)
ヒドロキシクロロキン硫酸塩錠 200mg「サワイ」	1499.20 ±342.15	2058.84 ±495.06	95.63 ±29.41	2.60 ±1.65	0.015 ±0.002	48.21 ±8.92	21.45 ±1.33	73.2 ±4.9
プラケニル錠 200mg	1533.33 ±409.59	2134.82 ±632.57	100.94 ±34.54	2.65 ±1.45	0.014 ±0.003	49.70 ±8.66	21.37 ±1.31	72.3 ±4.8
分散分析結果*	—	p=0.615	—	p=0.878	p=0.357	—	p=0.760	—

*: p<0.05で有意差あり

表7-(1) R-ヒドロキシクロロキン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(0.90)~log(1.08)	log(0.88)~log(1.06)
対数値の平均値の差	log(0.99)	log(0.96)

表7-(2) S-ヒドロキシクロロキンの生物学的同等性解析結果 (参考)

	AUC _t	Cmax
対数値の平均値の差の90%信頼区間	log(0.91)~log(1.07)	log(0.87)~log(1.07)
対数値の平均値の差	log(0.99)	log(0.96)

イボーム腺機能不全以外の事象は回復または軽快が確認された。挫傷、靭帯捻挫およびマイボーム腺機能不全については、偶発的な事象のため、回復・軽快するまでの追跡は不要と判断された。

有害事象のうち下痢は治験薬との関連ありと判断されたが、それ以外の有害事象はいずれも治験薬との関連なしと治験責任医師により判断され、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(表8)。

Ⅲ 考 察

ジェネリック医薬品のヒドロキシクロロキン硫酸塩錠200mg「サワイ」について、先発

医薬品であるプラケニル錠200mg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並行群間比較試験を行い、全血中R-ヒドロキシクロロキン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、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)の範囲内であり、かつ対数値の平均値の差がlog(1.11)を超えない値であった。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、ヒドロキシクロロキン硫酸塩錠200mg「サワイ」とプラケニル錠200mgは、生物学的に同等であると判定された。

表8 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	挫傷	軽度	プラケニル錠200mg	その他 [#]	関連なし
	靭帯捻挫	中等度	プラケニル錠200mg	その他 [#]	関連なし
6	下痢	軽度	プラケニル錠200mg	回復	関連あり
10	耳不快感	軽度	プラケニル錠200mg	回復	関連なし
15	COVID-19	軽度	ヒドロキシクロロキン硫酸塩錠 200mg「サワイ」	回復	関連なし
19	インフルエンザ	軽度	ヒドロキシクロロキン硫酸塩錠 200mg「サワイ」	回復	関連なし
38	発熱	軽度	ヒドロキシクロロキン硫酸塩錠 200mg「サワイ」	回復	関連なし
44	咽喉頭炎	中等度	ヒドロキシクロロキン硫酸塩錠 200mg「サワイ」	回復	関連なし
	口腔ヘルペス	軽度	ヒドロキシクロロキン硫酸塩錠 200mg「サワイ」	回復	関連なし
53	マイボーム腺機能不全	軽度	ヒドロキシクロロキン硫酸塩錠 200mg「サワイ」	その他 [#]	関連なし
87	上咽頭炎	軽度	プラケニル錠200mg	回復	関連なし
88	浮動性めまい	軽度	プラケニル錠200mg	回復	関連なし
	背部痛	中等度	プラケニル錠200mg	軽快	関連なし
91	末梢性ニューロパチー	軽度	プラケニル錠200mg	回復	関連なし
94	アスパラギン酸 アミノトランスフェラーゼ 増加	軽度	プラケニル錠200mg	回復	関連なし
100	白血球数増加	軽度	プラケニル錠200mg	回復	関連なし
	C-反応性蛋白増加	軽度	プラケニル錠200mg	回復	関連なし
110	アスパラギン酸 アミノトランスフェラーゼ 増加	軽度	プラケニル錠200mg	回復	関連なし
	アラニン アミノトランスフェラーゼ 増加	軽度	プラケニル錠200mg	回復	関連なし

#：偶発的な事象のため追跡不要

本治験で認められた有害事象は中等度または軽度で、被験者の安全性に問題はなかった。

以上の試験結果より、ヒドロキシクロロキン硫酸塩錠200mg「サワイ」とプラケニル錠200mgとの生物学的同等性が確認された。

利益相反

ヒドロキシクロロキン硫酸塩錠200mg「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 博多クリニック、医療法人相生会 にしくまもと病院および医療法人相生会 墨田病院で実施した。

参 考 文 献

- 1) サノフィ株式会社. プラケニル[®]錠200mg 医薬品インタビューフォーム, 2023年1月改訂 (第11版).
- 2) 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)]
- 3) サノフィ株式会社. プラケニル[®]錠200mg 添付文書, 2023年1月改訂 (第3版).
- 4) Midha KK, Hubbard JW, Rawson MJ, et al. The roles of stereochemistry and partial areas in a parallel design study to assess the bioequivalence of two formulations of hydroxychloroquine : A drug with a very long half life. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1996 ; 4 : 283-292.
- 5) サノフィ株式会社. プラケニル錠200mg 申請資料概要2.6.2.3.1.

(受理日：2024年9月3日)