

原 著

ダサチニブ錠20mg/50mg「サワイ」の 健康成人における生物学的同等性試験

高 野 和 彦^{1,*}
平 栗 貢 一²
佐々木 啓 徳²
嶋 田 顕^{3,**}

要 旨

ジェネリック医薬品のダサチニブ錠20mg/50mg「サワイ」と先発医薬品であるスプリセル[®]錠20mg/50mg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。

治験薬投与後24時間までの血漿中ダサチニブ濃度を測定し、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、本治験において認められた有害事象は、いずれも軽度または中等度であり、回復または軽快が確認され、被験者の安全性に問題はなかった。

以上の結果から、ダサチニブ錠20mg/50mg「サワイ」とスプリセル錠20mg/50mgは治療学的に同等であると考えた。

1：医療法人北武会 美しが丘病院

2：沢井製薬株式会社 開発部

3：昭和大学江東豊洲病院 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

Bioequivalence Study of Dasatinib Tablets 20mg/50mg “Sawai” in Healthy Volunteers

Kazuhiko Takano¹, Kouichi Hiraguri², Yoshinori Sasaki² and Ken Shimada³

1 : Medical Corporation Hokubukai Utsukushigaoka Hospital

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

3 : Department of Oncology, Showa University Koto Toyosu Hospital

Corresponding author : Yoshinori Sasaki

Development department, Sawai Pharmaceutical Co., Ltd.

2-30, Miyahara 5-chome, Yodogawa-ku, Osaka 532-0003

はじめに

ダサチニブは特定の蛋白チロシンキナーゼドメインにあるATP結合部位においてATPと競合する。BCR-ABLのみならずSRCファミリーキナーゼ (SRC, LCK, YES, FYN), c-Kit, エフリンA2 (EPHA2) 受容体およびPDGFの β 受容体に対する阻害作用も有する、多標的キナーゼ阻害薬 (multikinase inhibitor) である。また、ダサチニブはABLキナーゼの活性化ループが活性型 (開放型) および不活性型 (閉鎖型) の両方の立体構造に結合可能であると考えられている。

ダサチニブ錠20mg/50mg「サワイ」は、それぞれ1錠中にダサチニブ20mg/50mgを含有する製剤で、先発医薬品であるスプリセル[®]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、ダサチニブ錠20mg/50mg「サワイ」とスプリセル錠20mg/50mg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

本治験は「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治験実施計画書を遵守して、20mg錠は2019年11月から2020年3月に、50mg錠は2019年2月から同年4月に医療法人北武会 美しが丘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、本剤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。

表1 治験薬

試験	名称	製造販売元	剤形	成分・組成
20mg	ダサチニブ錠 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、ダサチニブ20mgを含有
	スプリセル錠 20mg	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社		1錠中、ダサチニブ20mg (ダサチニブ水和物として20.7mg) を含有
50mg	ダサチニブ錠 50mg「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、ダサチニブ50mgを含有
	スプリセル錠 50mg	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社		1錠中、ダサチニブ50mg (ダサチニブ水和物として51.8mg) を含有

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14日間とした(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4)に従い、各観察検査(表5)を実施した。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。

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, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24時間(合計14時点)の血漿中ダサチニブ濃度を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〔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6)に従い、両製剤のAUC_tおよびC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間がそれぞれ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変動が認められた場合、本治験で設定した有害事象基準(表7)および中止基準(表8)に該当し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

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
- ③BMI「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臨床検査結果が以下の基準を満たす者
白血球数：4000/ μ L以上、好中球数：1800/ μ L以上、ヘモグロビン量：14.0g/dL以上、
血小板数：120000/ μ L以上
- ⑤第Ⅰ期投与後から第Ⅱ期投与後14日まで避妊が可能な者
- ⑥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
- ⑦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について、いずれにも抵触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発熱、咽頭痛等、感染症を疑う症状のある者
- ②貧血がある者
- ③出血している者、出血傾向のある者
- ④心疾患の既往歴、高血圧症がある者
- ⑤間質性肺疾患の既往歴がある者、および罹患を疑う症状(呼吸困難、咳嗽)がある者
- ⑥肺線維症バイオマーカー検査が基準値上限から逸脱した者
- ⑦経皮的動脈血酸素飽和度(SpO₂)が96%未満の者
- ⑧胸部X線検査で異常所見が認められる者
- ⑨低カリウム血症または低マグネシウム血症等によるQT間隔延長のおそれがある者
- ⑩12誘導心電図でQTcが450msec以上の者
- ⑪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
- 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
- ⑯第Ⅰ期治験薬投与前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
- ⑰事前検診の免疫学的検査で陽性が確認された者
- ⑱事前検診の免疫学的検査でHBs抗原、HBs抗体、HBc抗体にて陽性が確認された者
- ⑲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

試験	被験者数	第Ⅰ期	休薬期間	第Ⅱ期
20mg	48	スプリセル錠20mg	14日間	ダサチニブ錠20mg「サワイ」
	48	ダサチニブ錠20mg「サワイ」		スプリセル錠20mg
50mg	32	スプリセル錠50mg	14日間	ダサチニブ錠50mg「サワイ」
	32	ダサチニブ錠50mg「サワイ」		スプリセル錠50mg

表4 治験スケジュール表

イベント		事前 検診								
		来院	入院日 (入院1日目)	投与日						
投薬後経過日数		—	—1							
時刻		—	—	7:00	9:00	9:10	9:20	9:30	9:45	10:00
投薬後経過時間 (hr)		—	—	—	0	0.17	0.33	0.5	0.75	1
治験薬投与					●					
薬物動態用採血				●		●	●	●	●	●
検査項目	医師の診察	●		●*						●
	身体所見	●								
	生理学的検査 (血圧・脈拍数・体温)	●		●*						●
	経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO ₂)	●		●*						●
	12誘導心電図	●	入院	●*						●
	胸部X線検査	●		●*						
	血液学的検査・血液生化学的検査・尿検査	●		●						
	臨床検査 肺線維症バイオマーカー検査 (KL-6, SP-D, SP-A)	●		●						
	免疫学的検査・尿中薬物検査	●								
	電話での体調確認									
食事			●							

*：入院日1日目から入院2日目の治験薬投与までに実施する

イベント											
		入院日 (入院1日目)		投与日							
投薬後経過日数		—1									
時刻		—	—	7:00	9:00	9:10	9:20	9:30	9:45	10:00	
経過時間 (hr)		—	—	—	0	0.17	0.33	0.5	0.75	1	
治験薬投与					●						
薬物動態用採血				●		●	●	●	●	●	
検査項目	医師の診察			●*						●	
	身体所見										
	生理学的検査 (血圧・脈拍数・体温)			●*						●	
	経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO ₂)			●*						●	
	12誘導心電図			●*						●	
	胸部X線検査			●*							
	血液学的検査・血液生化学的検査・尿検査			●							
	臨床検査 肺線維症バイオマーカー検査 (KL-6, SP-D, SP-A)			●							
	免疫学的検査・尿中薬物検査										
	電話での体調確認										
食事				●							

*：入院日1日目から入院2日目の治験薬投与までに実施する

**：終了時検査で実施した肺線維症バイオマーカー検査の結果を治験責任医師または治験分担医師が確認し、
***：治験終了日のみ実施する

(20mg錠/50mg錠共通)

第Ⅰ期

(入院2日目)								投与日翌日 (入院3日目)	退院日 (入院4日目)	—	来院	—
0								1	2	3~6	7	8~12
10:30	11:00	12:00	13:00	15:00	17:00	19:00	21:00	9:00	9:00	—	—	—
1.5	2	3	4	6	8	—	12	24	48	—	—	—
●	●	●	●	●	●		●	●				
					●			●	●		●	
					●			●	●		●	
					●			●	●		●	
			●					●	●		●	
									●		●	
									●		●	
									●		●	
									●		●	
			●			●		●	●	●		●

第Ⅱ期											終了時 検査	治験 終了日 ^{※※}
(入院2日目)								投与日翌日 (入院3日目)	退院日 (入院4日目)	—	来院	—
0								1	2	3~6	7	8~13
10:30	11:00	12:00	13:00	15:00	17:00	19:00	21:00	9:00	9:00	—	—	—
1.5	2	3	4	6	8	—	12	24	48	—	—	—
●	●	●	●	●	●		●	●				
					●			●	●		●	●
					●			●	●		●	●
					●			●	●		●	●
			●					●	●		●	●
									●		●	●
									●		●	●
									●		●	●
									●		●	●
			●			●		●	●	●		● ^{※※※}

同日に実施する電話による体調確認と併せて治験を終了しても問題ないと判断された日

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, 経皮的動脈血酸素飽和度 (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, ALP, LDH, γ -GTP, CK, 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, 無機リン, 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
肺線維症バイオマーカー検査	KL-6, SP-D, SP-A
免疫学的検査*	HBs抗原, 梅毒TP抗体, RPR法, HCV抗体, HIV抗原・抗体, HBs抗体, HBc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, バルビツール酸類, 三環系抗うつ剤
電話での体調確認	

* : 事前検診のみで実施した

表6 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。

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. 20mg錠

1) 対象被験者

治験を終了した84例および第Ⅱ期最終採血後に中止となった1例を薬物動態の評価対象とし, 中止により薬物動態解析対象除外となった11例を含む96例を安全性の評価対象とし

た。また, 中止例の中止理由を表9に示した。被験者の年齢は20～44歳 (平均27.3歳), 体重は50.0～78.4kg (平均62.2kg), BMIは18.5～24.8 (平均21.2) であった。

2) 血漿中薬物濃度

平均血漿中ダサチニブ濃度推移を図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10に示した。血漿中ダサチニブ濃度は製剤間で類似した推移を示し, AUC_∞, MRT, kelおよびtmaxにおいて製剤間に有意

表7 有害事象基準

診察・検査項目	有害事象基準
診察	下記のいずれかの症状が見られた場合 発熱、息切れ、階段や坂を上る時の動悸や息切れ、体がだるい、 のどの痛み、めまい、ふらつき、出血、吐き気、嘔吐、むかむかする、 消化管出血（腹痛、血が混ざった便、黒色便）、息苦しい、から咳、 胸の痛み、全身のむくみ、気を失う
体温	38.0℃を上回る場合
QTc時間	450msec以上
SpO ₂	96%未満
胸部X線検査	治験責任医師または治験分担医師により異常が認められた場合
白血球数、好中球数、 ヘモグロビン量、血小板数	以下のいずれかに該当する場合 ・白血球数：4000/ μ L未満 ・好中球数：1800/ μ L未満 ・ヘモグロビン量：14.0g/dL未満 ・血小板数：120000/ μ L未満
肺線維症バイオマーカー検査	KL-6：500U/mL以上 SP-A：43.8ng/mL以上 SP-D：110ng/mL以上

表8 中止基準

診察・検査項目	中止基準
QTc時間	480msec以上
胸部X線検査	治験責任医師または治験分担医師により治験継続不可能と判断された場合
白血球数、好中球数、 ヘモグロビン量、血小板数	以下のいずれかに該当する場合 ・白血球数：3000/ μ L未満 ・好中球数：1500/ μ L未満 ・ヘモグロビン量：13.0g/dL未満 ・血小板数：100000/ μ L未満
肺線維症バイオマーカー検査	KL-6：500U/mL以上 SP-A：43.8ng/mL以上 SP-D：110ng/mL以上

差は認められなかった。

3) 生物学的同等性

血漿中ダサチニブ濃度より求めたAUC₀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)～log(1.07) およびlog(0.95)～log(1.16)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、ダサチニブ

錠20mg「サワイ」とスプリセル錠20mgは生物学的に同等であると判定された（表11）。

4) 安全性

本治験において、被験者39例に83件の有害事象が認められたが、すべて軽度または中等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12）。

〔p.43（539）につづく〕

表9 20mg錠試験における中止理由と薬物動態解析

被験者 番号	中止理由	薬物動態解析評価
1	ヘモグロビンが投与基準 [*] から逸脱したため中止	対象外
7	ヘモグロビンが投与基準 [*] から逸脱したため中止	対象外
15	ヘモグロビンが投与基準 [*] から逸脱したため中止	対象外
19	好中球が中止基準に該当したため中止	対象外
22	ヘモグロビンが投与基準 [*] から逸脱したため中止	対象外
26	白血球数が投与基準 [*] から逸脱したため中止	対象外
29	ヘモグロビンが投与基準 [*] から逸脱したため中止	対象外
38	CKおよびASTが高値であったため中止	対象外
53	ヘモグロビンが中止基準に該当したため中止	対象
64	白血球数が投与基準 [*] から逸脱し、好中球が中止基準に該当したため中止	対象外
70	CKが高値であったため中止	対象外
91	白血球数が投与基準 [*] から逸脱したため中止	対象外

※投与基準：下記のいずれかに該当する場合は投与不可とした。

- ・選択基準④を満たさない場合
- ・除外基準①～⑩に抵触する場合
- ・その他、治験責任医師または治験分担医師により投薬不可と判断された場合

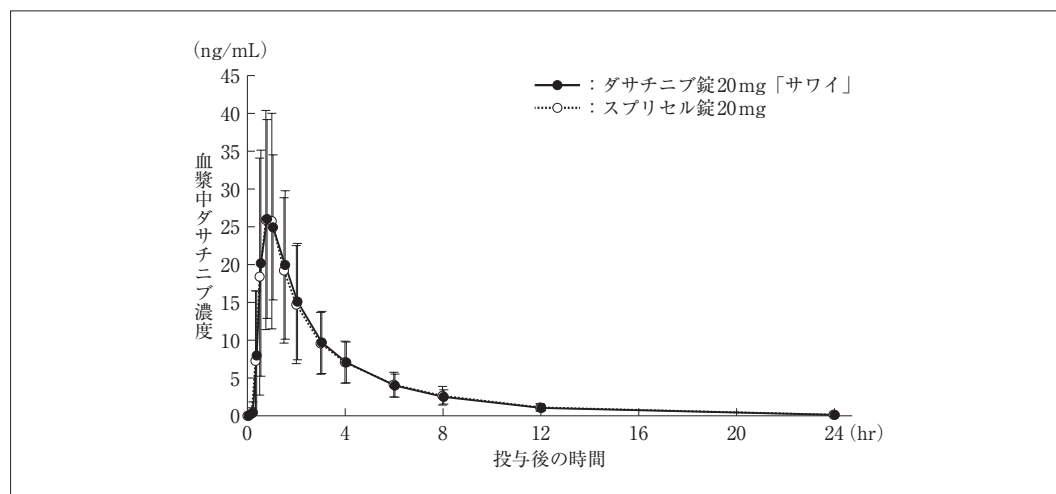


図1 20mg錠の血漿中ダサチニブ濃度（85例，平均値±S.D.）

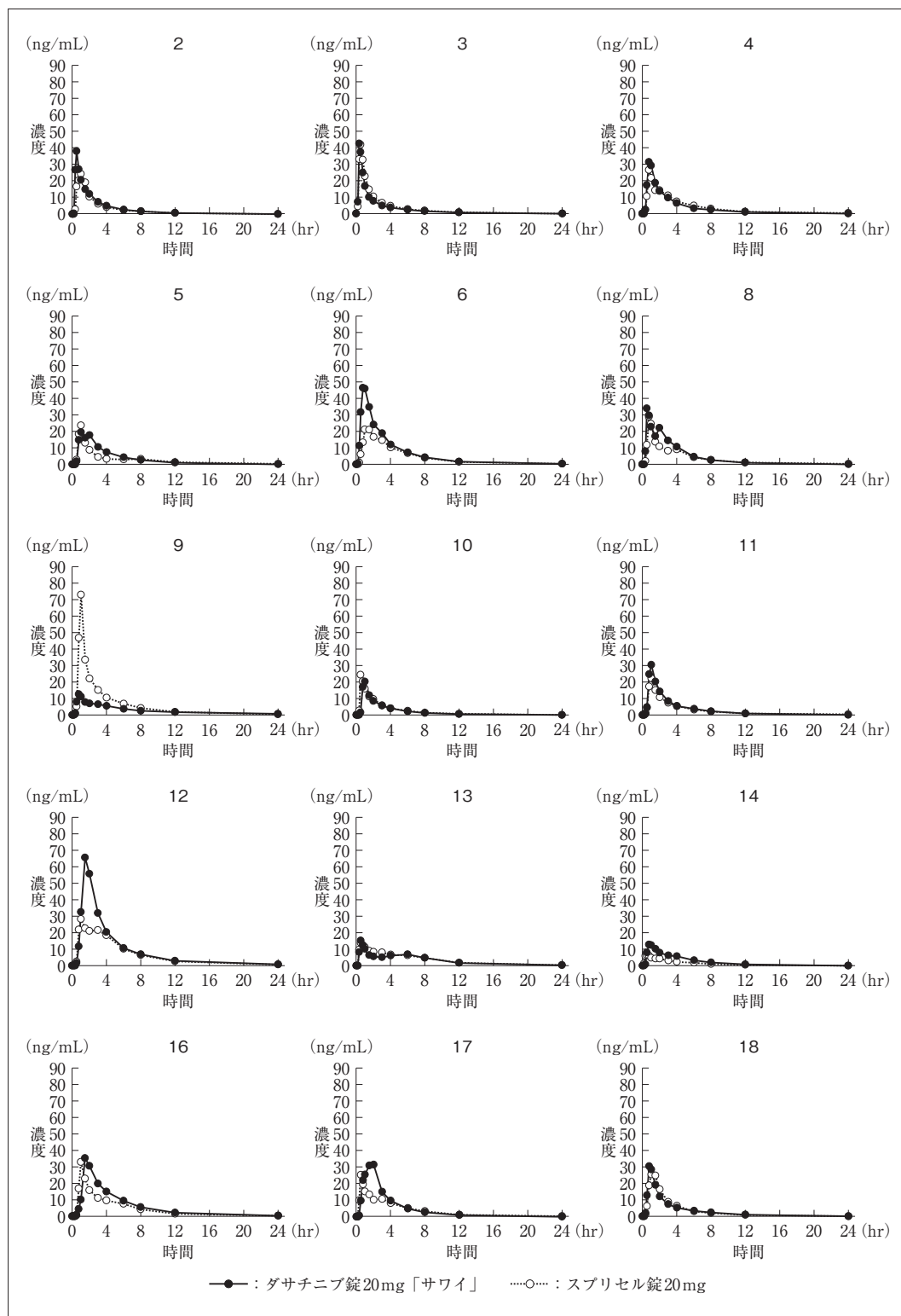


図2 20mg錠の各被験者の血漿中ダサチニブ濃度(1)

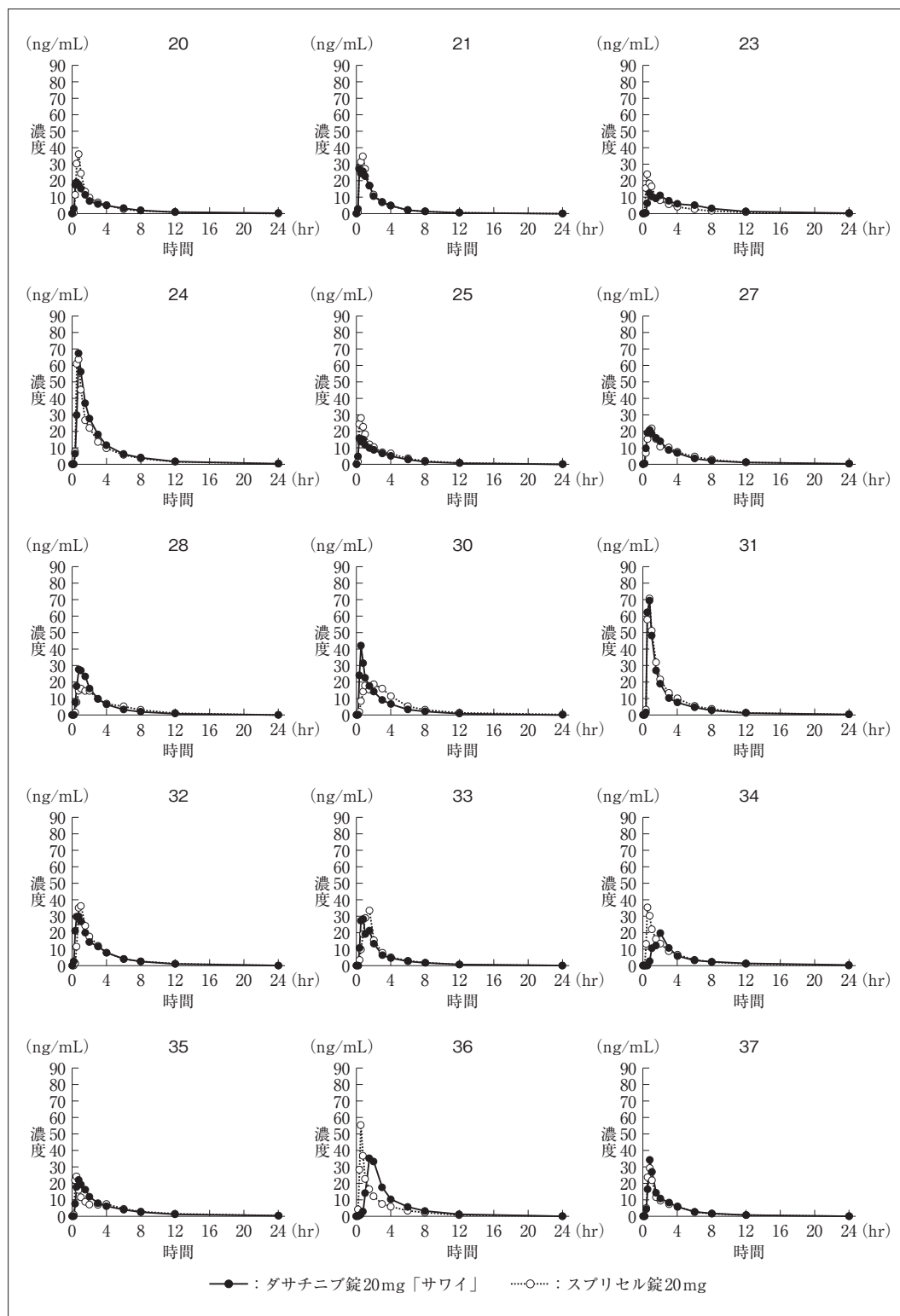


図2 20mg錠の各被験者の血漿中ダサチニブ濃度(2)

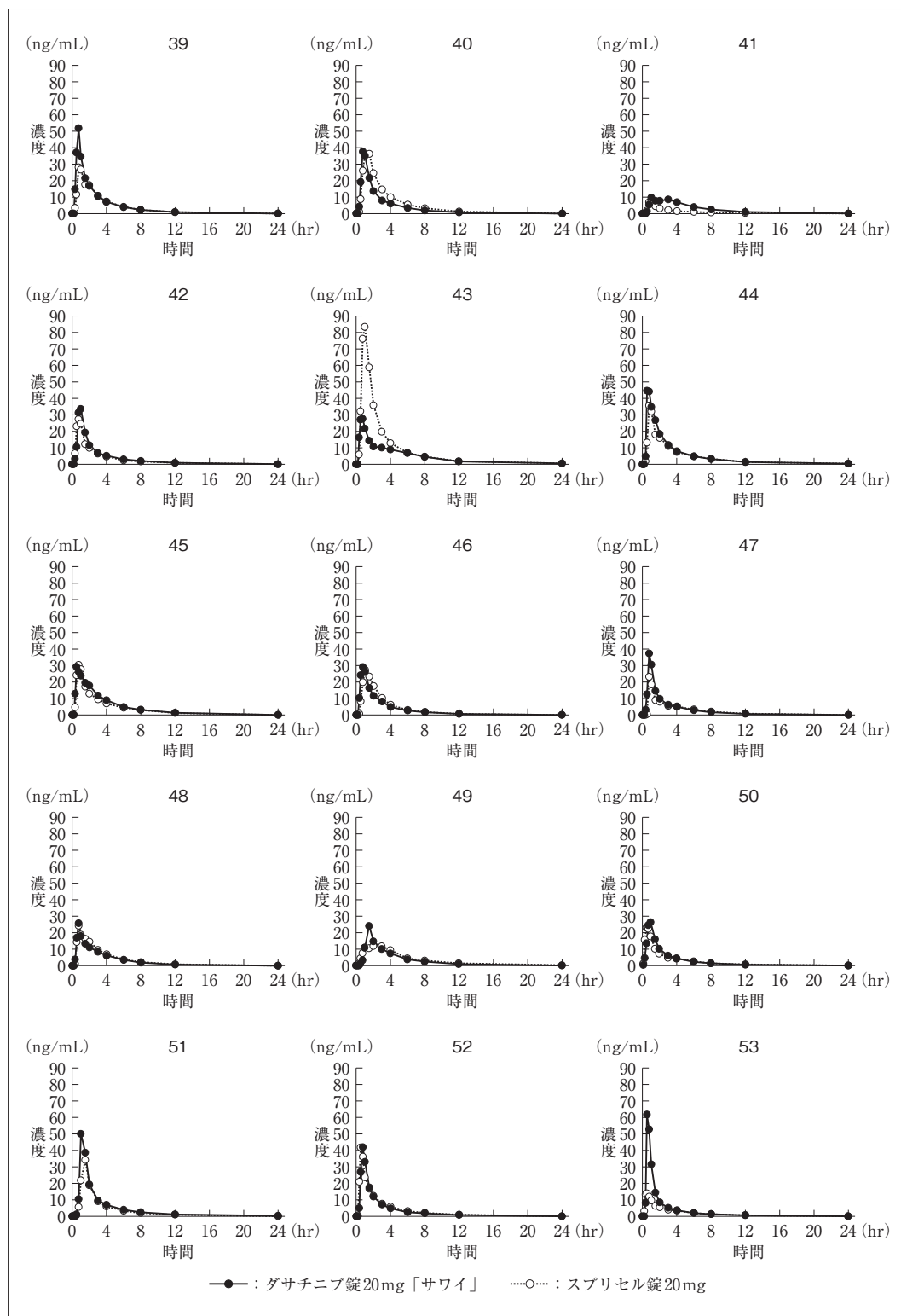


図2 20mg錠の各被験者の血漿中ダサチニブ濃度(3)

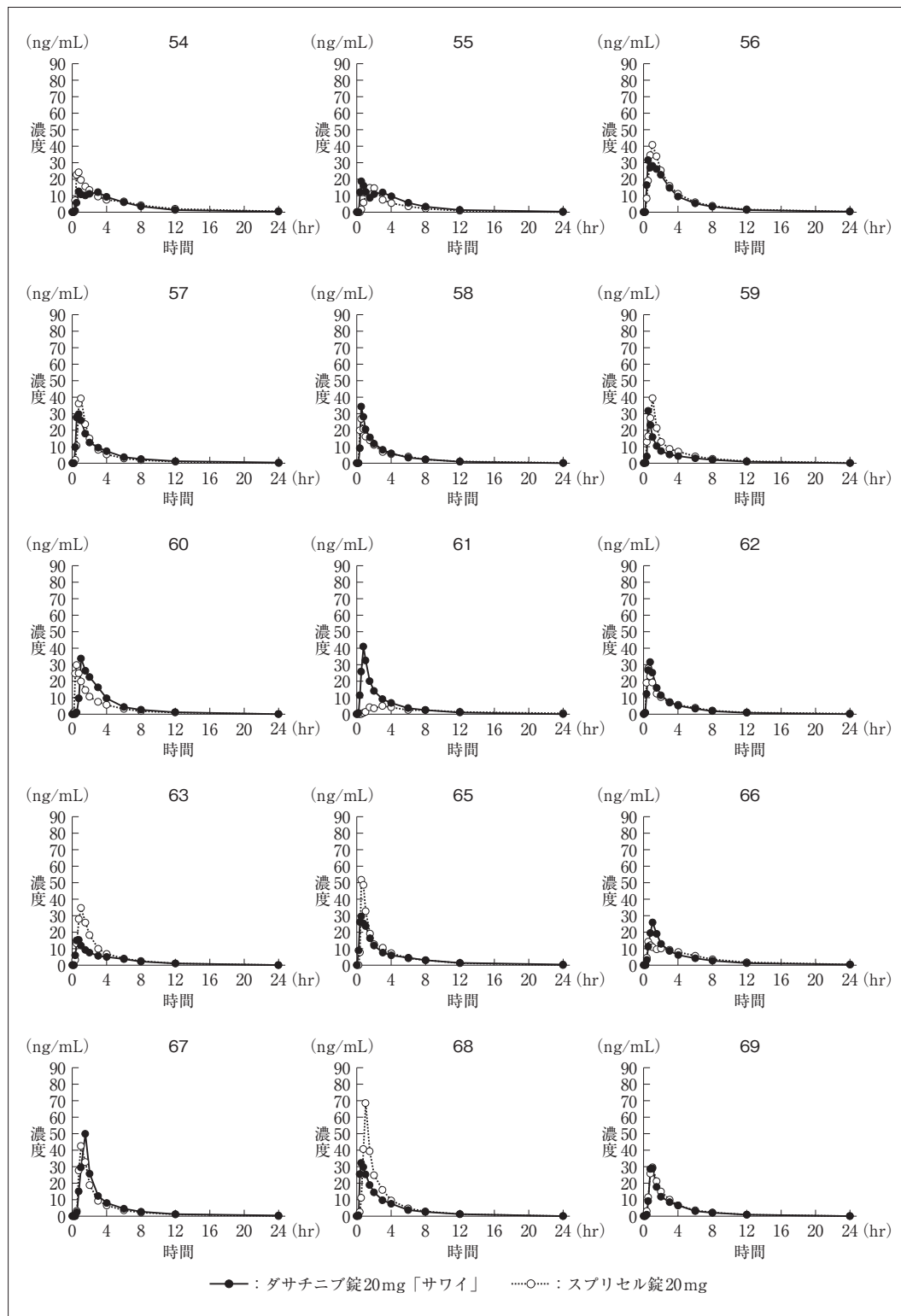


図2 20mg錠の各被験者の血漿中ダサチニブ濃度(4)

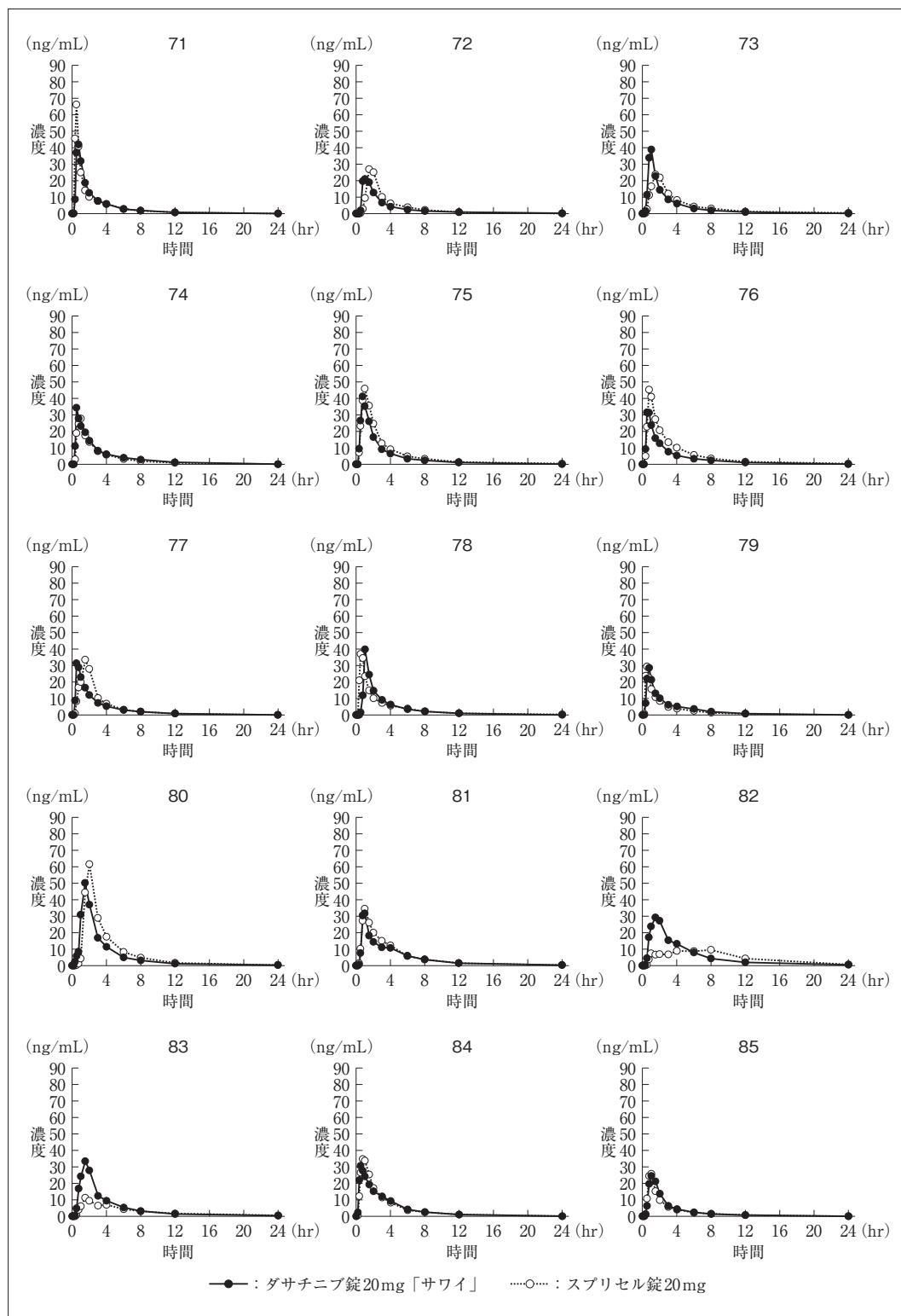


図2 20mg 錠の各被験者の血漿中ダサチニブ濃度(5)

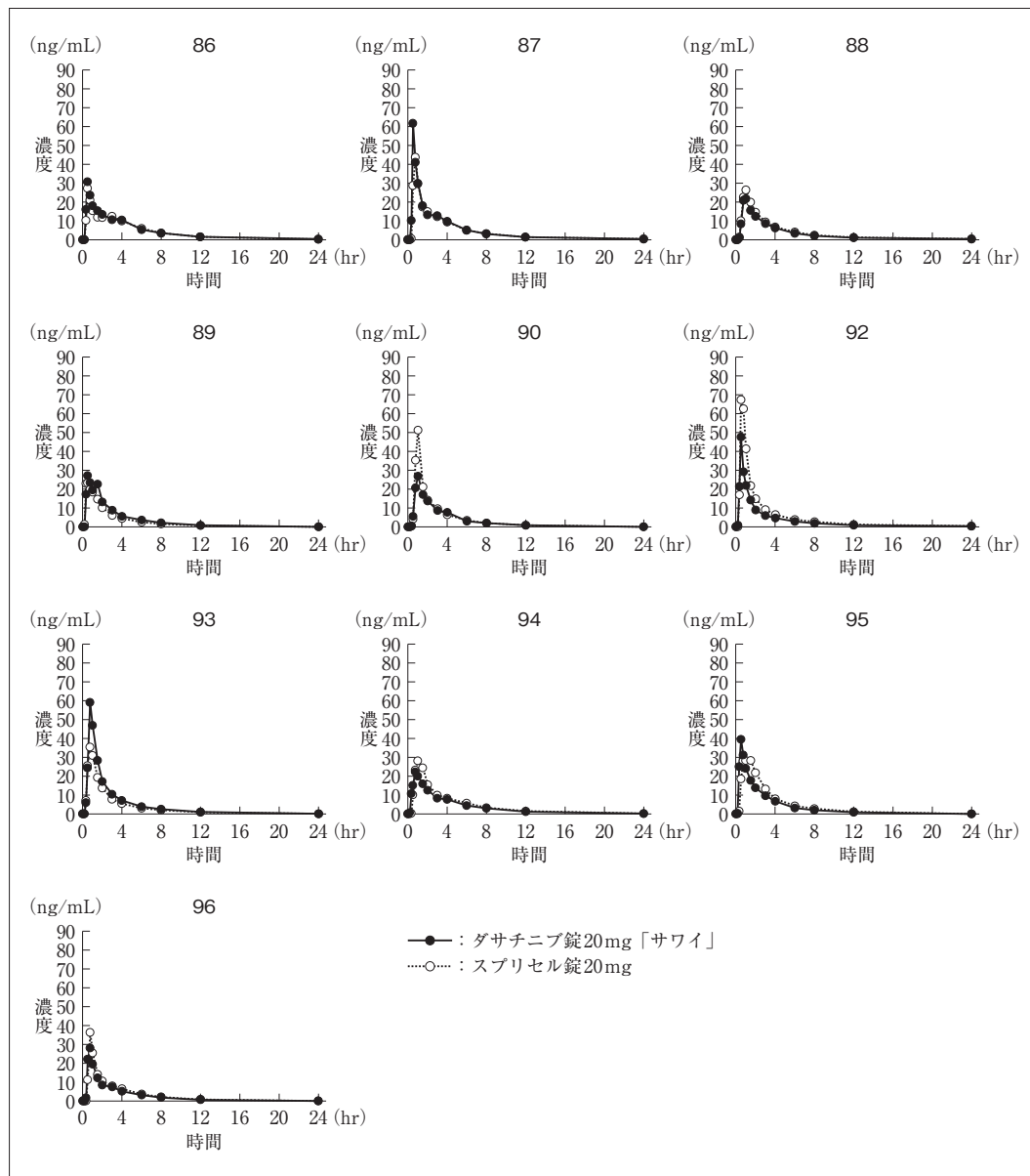


図2 20mg錠の各被験者の血漿中ダサチニブ濃度(6)

表10 20mg錠の薬物動態パラメータ (n=85, 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 _∞ (%)
ダサチニブ錠 20mg「サワイ」	87.7519 ±26.5828	87.9190 ±27.4930	32.7627 ±12.7646	0.82 ±0.35	0.192 ±0.048	3.88 ±1.16	4.01 ±0.74	100.1 ±2.4
スプリセル錠 20mg	88.1927 ±29.4711	88.6212 ±30.2975	32.4757 ±15.6155	0.99 ±0.88	0.186 ±0.045	3.97 ±1.05	4.16 ±0.92	99.8 ±2.4
分散分析結果*	—	p=0.6704	—	p=0.0788	p=0.3896	—	p=0.1424	—

*: p<0.05で有意差あり

表11 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(0.96)～log(1.07)	log(0.95)～log(1.16)
対数値の平均値の差	log(1.02)	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

2. 50mg錠

1) 対象被験者

治験を終了した51例および第Ⅱ期最終採血後に中止となった2例を薬物動態の評価対象とし、自己都合により脱落した2例および中止により薬物動態解析対象除外となった9例を含む64例を安全性の評価対象とした。また、中止例の中止理由を表13に示した。被験者の年齢は20～43歳（平均25.4歳）、体重は51.0～79.8kg（平均62.9kg）、BMIは18.5～24.9（平均20.9）であった。

2) 血漿中薬物濃度

平均血漿中ダサチニブ濃度推移を図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14に示した。血漿中ダサチニブ濃度は製剤間で類似した推移を示したが、AUC_∞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

血漿中ダサチニブ濃度より求めたAUC_tおよびCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間は、log(1.01)～log(1.19) およびlog(0.93)～log(1.22) 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、ダサチニブ錠50mg「サワイ」とスプリセル錠50mgは生物学的に同等であると判定された（表15）。

4) 安全性

本治験において、被験者31例に57件の有害事象が認められたが、すべて軽度または中等度で回復または軽快が確認されており、被験者の安全性に問題はなかった（表16）。

Ⅲ 考 察

ジェネリック医薬品のダサチニブ錠20mg/50mg「サワイ」について、先発医薬品であるスプリセル錠20mg/50mg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。

表12 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
1	ヘモグロビン減少	軽度	スプリセル錠20mg	回復	おそらく関連あり
7	ヘモグロビン減少	軽度	スプリセル錠20mg	回復	おそらく関連あり
8	ヘモグロビン減少	軽度	ダサチニブ錠20mg「サワイ」	回復	おそらく関連あり
10	ヘモグロビン減少	軽度	ダサチニブ錠20mg「サワイ」	回復	おそらく関連あり
11	白血球数減少	軽度	スプリセル錠20mg	回復	おそらく関連あり
	ヘモグロビン減少 [*]	軽度		回復	おそらく関連あり
	白血球数減少	軽度	ダサチニブ錠20mg「サワイ」	回復	おそらく関連あり
	ヘモグロビン減少 [*]	軽度		回復	おそらく関連あり
15	ヘモグロビン減少	軽度	スプリセル錠20mg	回復	おそらく関連あり
18	好中球数減少	軽度	スプリセル錠20mg	回復	おそらく関連あり
19	白血球数減少 [*]	軽度	スプリセル錠20mg	回復	おそらく関連あり
	好中球数減少	軽度		回復	おそらく関連あり
	白血球数減少 [*]	軽度		回復	おそらく関連あり
22	好中球数減少	軽度	スプリセル錠20mg	回復	おそらく関連あり
	ヘモグロビン減少	軽度		回復	おそらく関連あり
23	ヘモグロビン減少	軽度	スプリセル錠20mg	回復	おそらく関連あり
	ヘモグロビン減少	軽度	ダサチニブ錠20mg「サワイ」	回復	おそらく関連あり
26	ヘモグロビン減少	軽度	スプリセル錠20mg	回復	おそらく関連あり
	白血球数減少	軽度		回復	おそらく関連あり
28	白血球数減少	軽度	ダサチニブ錠20mg「サワイ」	回復	おそらく関連あり
29	ヘモグロビン減少	軽度	スプリセル錠20mg	回復	おそらく関連あり
38	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	軽度	スプリセル錠20mg	回復	関連なし
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	軽度		回復	関連なし
41	白血球数減少	軽度	スプリセル錠20mg	回復	おそらく関連あり
	白血球数減少	軽度	ダサチニブ錠20mg「サワイ」	回復	おそらく関連あり
45	好中球数減少	軽度	ダサチニブ錠20mg「サワイ」	回復	おそらく関連あり
47	白血球数減少	軽度	スプリセル錠20mg	回復	おそらく関連あり
	白血球数減少	軽度	ダサチニブ錠20mg「サワイ」	回復	おそらく関連あり
	ヘモグロビン減少	軽度		回復	おそらく関連あり
51	ヘモグロビン減少	軽度	ダサチニブ錠20mg「サワイ」	回復	おそらく関連あり
	ヘモグロビン減少 [*]	軽度	スプリセル錠20mg	回復	おそらく関連あり
	ヘモグロビン減少 [*]	軽度		回復	おそらく関連あり

(表つづく)

(表のつづき)

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
53	白血球数減少	軽度	ダサチニブ錠20mg「サワイ」	回復	おそらく関連あり
	ヘモグロビン減少	軽度		回復	おそらく関連あり
	白血球数減少	軽度	スプリセル錠20mg	回復	おそらく関連あり
	ヘモグロビン減少*	軽度		回復	おそらく関連あり
	ヘモグロビン減少*	軽度		回復	おそらく関連あり
54	ヘモグロビン減少	軽度	スプリセル錠20mg	回復	おそらく関連あり
	好中球数減少	軽度		回復	おそらく関連あり
56	ヘモグロビン減少	軽度	スプリセル錠20mg	回復	おそらく関連あり
	A型インフルエンザウイルス検査陽性	中等度		回復	関連なし
58	白血球数減少	軽度	ダサチニブ錠20mg「サワイ」	回復	おそらく関連あり
	白血球数減少*	軽度	スプリセル錠20mg	回復	おそらく関連あり
	ヘモグロビン減少	軽度		回復	おそらく関連あり
	白血球数減少*	軽度		回復	おそらく関連あり
61	ヘモグロビン減少	軽度	スプリセル錠20mg	回復	おそらく関連あり
63	白血球数減少	軽度	ダサチニブ錠20mg「サワイ」	回復	おそらく関連あり
	ヘモグロビン減少	軽度	スプリセル錠20mg	回復	おそらく関連あり
64	白血球数減少	軽度	ダサチニブ錠20mg「サワイ」	回復	おそらく関連あり
	好中球数減少*	軽度		回復	おそらく関連あり
	好中球数減少*	軽度		回復	おそらく関連あり
66	白血球数減少	軽度	ダサチニブ錠20mg「サワイ」	回復	おそらく関連あり
	好中球数減少	軽度		回復	おそらく関連あり
	白血球数減少	軽度	スプリセル錠20mg	回復	おそらく関連あり
	好中球数減少	軽度		回復	おそらく関連あり
	ヘモグロビン減少	軽度		回復	おそらく関連あり
68	ヘモグロビン減少	軽度	ダサチニブ錠20mg「サワイ」	回復	おそらく関連あり
	ヘモグロビン減少*	軽度	スプリセル錠20mg	回復	おそらく関連あり
	ヘモグロビン減少*	軽度		回復	おそらく関連あり
70	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	軽度	ダサチニブ錠20mg「サワイ」	回復	関連なし
71	白血球数減少	軽度	スプリセル錠20mg	回復	おそらく関連あり
	ヘモグロビン減少	軽度		回復	おそらく関連あり
	好中球数減少	軽度		回復	おそらく関連あり

(表つづく)

(表12 20mg錠の有害事象一覧のつづき)

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
74	ヘモグロビン減少	軽度	ダサチニブ錠20mg「サワイ」	回復	おそらく関連あり
	ヘモグロビン減少	軽度	スプリセル錠20mg	回復	おそらく関連あり
75	ヘモグロビン減少	軽度	スプリセル錠20mg	回復	おそらく関連あり
78	ヘモグロビン減少	軽度	ダサチニブ錠20mg「サワイ」	回復	おそらく関連あり
	白血球数減少	軽度	スプリセル錠20mg	回復	おそらく関連あり
	好中球数減少	軽度		回復	おそらく関連あり
	ヘモグロビン減少	軽度		回復	おそらく関連あり
79	白血球数減少	軽度	ダサチニブ錠20mg「サワイ」	回復	おそらく関連あり
80	失神寸前の状態（血管迷走神経反射）	軽度	ダサチニブ錠20mg「サワイ」	回復	関連なし
	ヘモグロビン減少	軽度	ダサチニブ錠20mg「サワイ」	回復	おそらく関連あり
	ヘモグロビン減少	軽度	スプリセル錠20mg	回復	おそらく関連あり
81	白血球数減少	軽度	ダサチニブ錠20mg「サワイ」	回復	おそらく関連あり
	白血球数減少	軽度	スプリセル錠20mg	回復	おそらく関連あり
85	ヘモグロビン減少	軽度	スプリセル錠20mg	回復	おそらく関連あり
88	白血球数減少	軽度	スプリセル錠20mg	回復	おそらく関連あり
91	白血球数減少	軽度	ダサチニブ錠20mg「サワイ」	回復	おそらく関連あり
	ヘモグロビン減少	軽度		回復	おそらく関連あり
94	白血球数減少	軽度	ダサチニブ錠20mg「サワイ」	回復	おそらく関連あり
	ヘモグロビン減少	軽度		回復	おそらく関連あり
	ヘモグロビン減少	軽度	スプリセル錠20mg	回復	おそらく関連あり

※：同一期に同症状が2回発現した。

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。20mg錠の試験では、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。50mg錠の試験において、AUC_∞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、ダサチニブ錠20mg/50mg「サワイ」とスプリセル錠20mg/50mg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または中等度で、回復または軽快が確認されており、被験者の安全性に問題はなかった。

以上の試験結果より、ダサチニブ錠20mg/50mg「サワイ」とスプリセル錠20mg/50mg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。

〔p.54（550）につづく〕

表13 50mg錠試験における中止理由と薬物動態解析

被験者 番号	中止理由	薬物動態解析評価
1	本人からの自己都合による第Ⅱ期参加辞退のため脱落	対象外
13	好中球が中止基準に該当したため中止	対象外
23	SP-Dが中止基準に該当したため中止	対象外
26	本人からの自己都合による第Ⅱ期参加辞退のため脱落	対象外
31	ヘモグロビンが選択基準から逸脱したため中止	対象外
33	好中球が中止基準に該当したため中止	対象
37	有害事象（発疹）発現のため中止	対象外
44	ヘモグロビンが選択基準から逸脱したため中止	対象外
47	ヘモグロビンが選択基準から逸脱したため中止	対象外
52	ヘモグロビンが選択基準から逸脱したため中止	対象外
54	有害事象（嘔吐）発現のため中止	対象外
55	好中球が中止基準に該当したため中止	対象
60	SP-Aが中止基準に該当したため中止	対象外

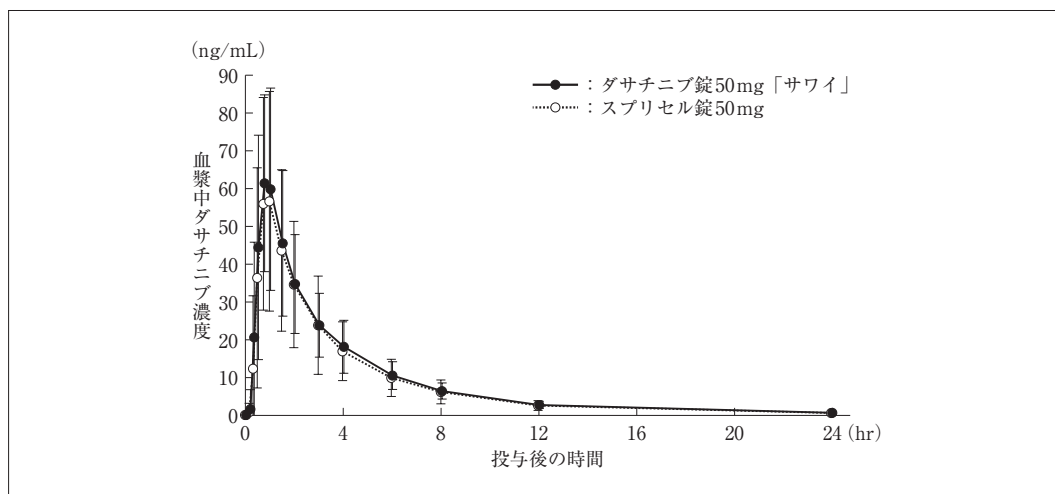


図3 50mg錠の血漿中ダサチニブ濃度（53例，平均値±S.D.）

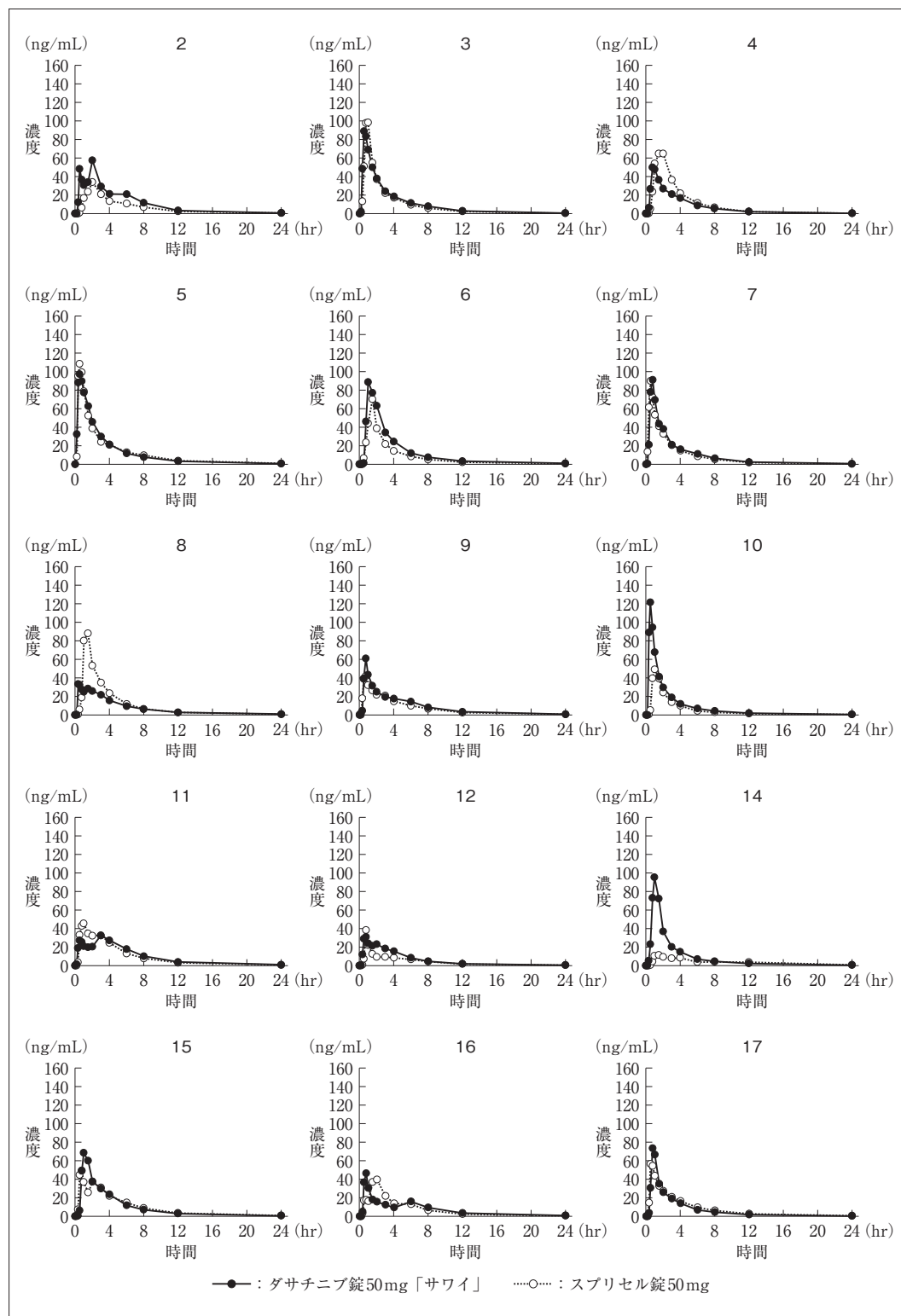


図4 50mg錠の各被験者の血漿中ダサチニブ濃度(1)

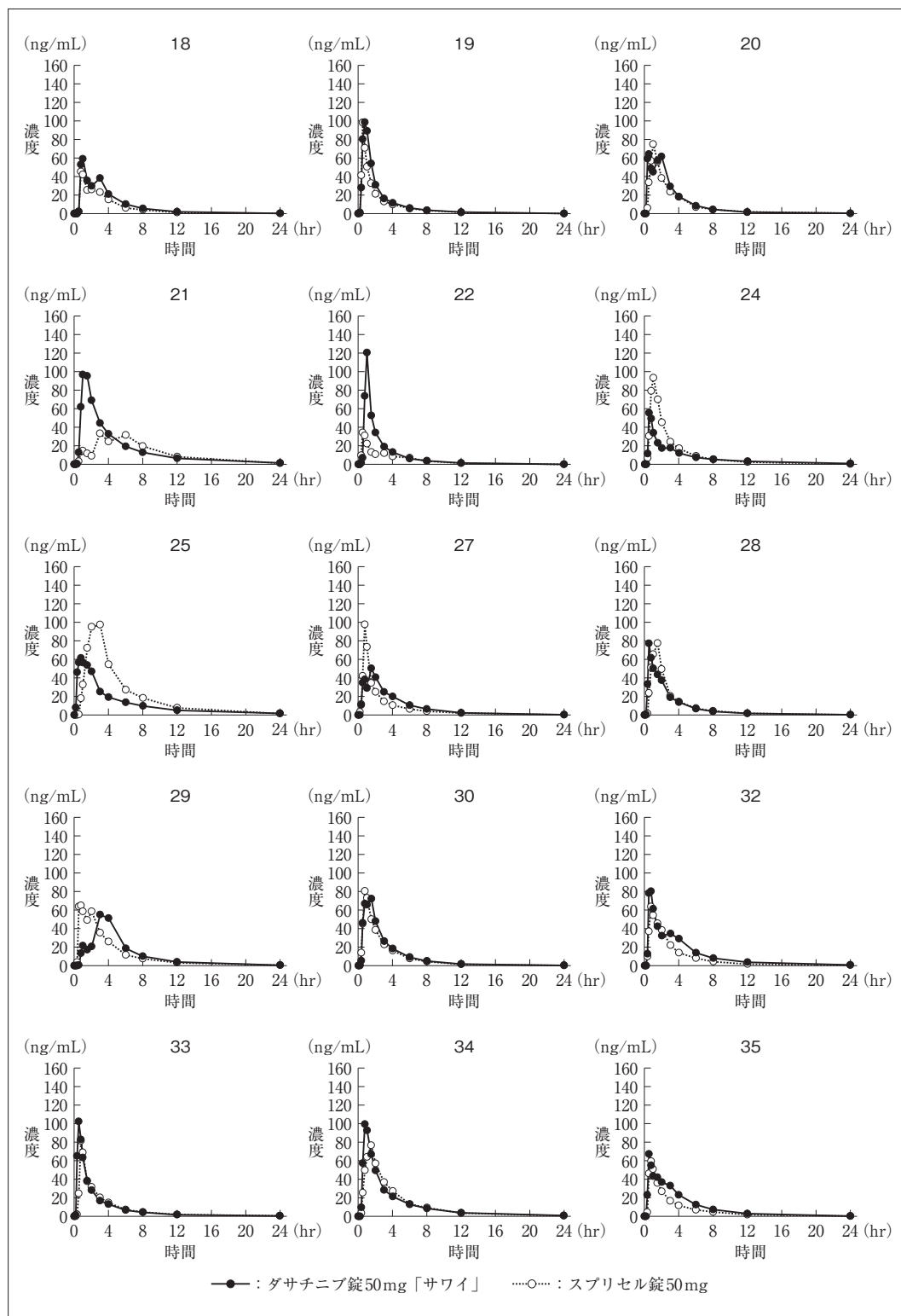


図4 50mg錠の各被験者の血漿中ダサチニブ濃度(2)

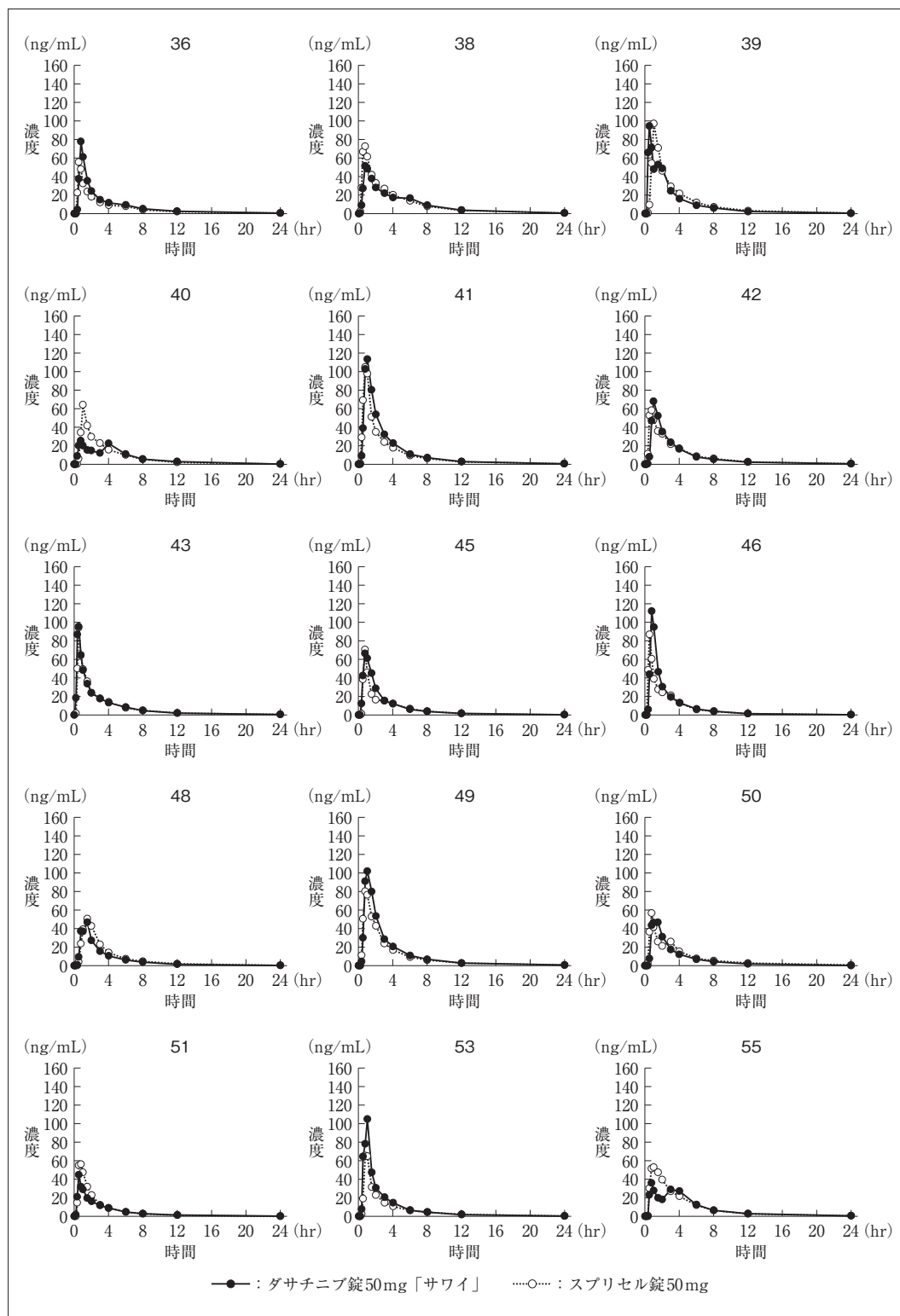


図4 50mg錠の各被験者の血漿中ダサチニブ濃度(3)

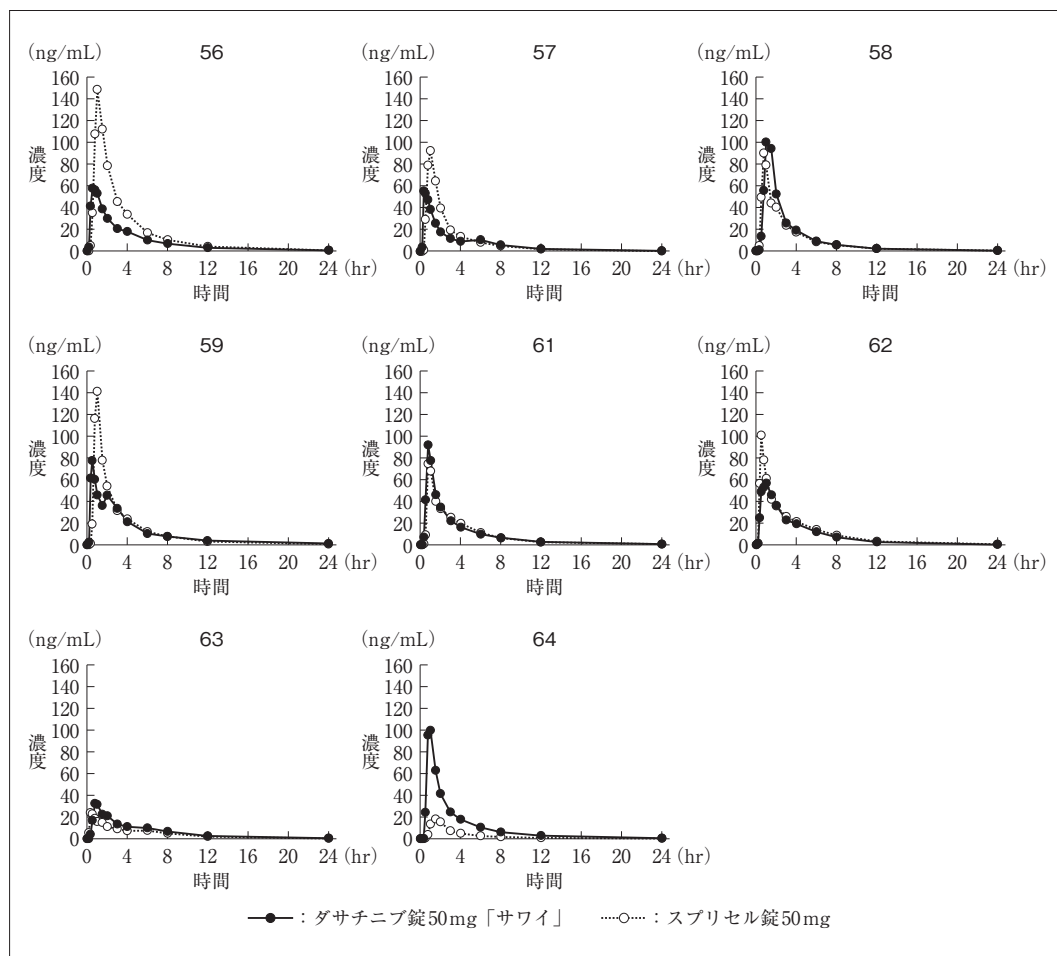


図4 50mg錠の各被験者の血漿中ダサチニブ濃度(4)

表14 50mg錠の薬物動態パラメータ (n=53, 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 _∞ (%)
ダサチニブ錠 50mg「サワイ」	214.4258 ±50.0055	218.1650 ±51.2825	72.6693 ±25.6326	0.90 ±0.53	0.154 ±0.027	4.62 ±0.72	4.28 ±0.74	98.3 ±1.2
スプリセル錠 50mg	202.4286 ±73.0442	205.7709 ±73.8484	70.1432 ±28.1062	1.00 ±0.55	0.156 ±0.033	4.63 ±0.92	4.32 ±0.87	98.3 ±1.6
分散分析結果*	—	p=0.0481	—	p=0.3547	p=0.8650	—	p=0.7704	—

* : p<0.05で有意差あり

表15 50mg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(1.01)～log(1.19)	log(0.93)～log(1.22)
対数値の平均値の差	log(1.10)	log(1.06)

* : 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

表16 50mg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
1	ヘモグロビン減少	軽度	スプリセル錠50mg	回復	おそらく関連あり
2	ヘモグロビン減少	軽度	スプリセル錠50mg	回復	おそらく関連あり
10	白血球数減少	軽度	スプリセル錠50mg	回復	おそらく関連あり
	好中球数減少	軽度		回復	おそらく関連あり
	ヘモグロビン減少	軽度	ダサチニブ錠50mg「サワイ」	回復	おそらく関連あり
13	白血球数減少	軽度	スプリセル錠50mg	回復	おそらく関連あり
	好中球数減少	軽度		回復	おそらく関連あり
14	ヘモグロビン減少	軽度	スプリセル錠50mg	回復	おそらく関連あり
17	白血球数減少	軽度	スプリセル錠50mg	回復	おそらく関連あり
18	ヘモグロビン減少	軽度	スプリセル錠50mg	回復	おそらく関連あり
	白血球数減少	軽度	ダサチニブ錠50mg「サワイ」	回復	おそらく関連あり
	ヘモグロビン減少	軽度		回復	おそらく関連あり
20	ヘモグロビン減少	軽度	ダサチニブ錠50mg「サワイ」	回復	おそらく関連あり
23	サーファクタントプロテイン増加	軽度	スプリセル錠50mg	回復	関連なし
24	ヘモグロビン減少	軽度	スプリセル錠50mg	回復	おそらく関連あり
	ヘモグロビン減少	軽度	ダサチニブ錠50mg「サワイ」	回復	おそらく関連あり
31	ヘモグロビン減少	軽度	スプリセル錠50mg	回復	おそらく関連あり
32	ヘモグロビン減少	軽度	ダサチニブ錠50mg「サワイ」	回復	おそらく関連あり
33	白血球数減少	軽度	ダサチニブ錠50mg「サワイ」	回復	おそらく関連あり
	好中球数減少	軽度		回復	おそらく関連あり
	白血球数減少	軽度	スプリセル錠50mg	回復	おそらく関連あり
	好中球数減少	軽度		回復	おそらく関連あり
35	皮膚潰瘍	軽度	スプリセル錠50mg	軽快	関連なし
	熱傷	軽度		軽快	関連なし
37	発疹	軽度	ダサチニブ錠50mg「サワイ」	回復	明らかに関連あり
39	白血球数減少	軽度	スプリセル錠50mg	回復	おそらく関連あり

(表つづく)

(表のつづき)

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
41	ヘモグロビン減少	軽度	ダサチニブ錠50mg「サワイ」	回復	おそらく関連あり
	白血球数減少	軽度	スプリセル錠50mg	回復	おそらく関連あり
	ヘモグロビン減少	軽度		回復	おそらく関連あり
42	白血球数減少	軽度	ダサチニブ錠50mg「サワイ」	回復	おそらく関連あり
	好中球数減少	軽度	スプリセル錠50mg	回復	おそらく関連あり
	白血球数減少	軽度		回復	おそらく関連あり
43	白血球数減少	軽度	ダサチニブ錠50mg「サワイ」	回復	おそらく関連あり
	白血球数減少	軽度	スプリセル錠50mg	回復	おそらく関連あり
44	ヘモグロビン減少 [*]	軽度	ダサチニブ錠50mg「サワイ」	回復	おそらく関連あり
	ヘモグロビン減少 [*]	軽度		回復	おそらく関連あり
46	白血球数減少	軽度	スプリセル錠50mg	回復	おそらく関連あり
	好中球数減少	軽度		回復	おそらく関連あり
47	ヘモグロビン減少	軽度	ダサチニブ錠50mg「サワイ」	回復	おそらく関連あり
52	ヘモグロビン減少 [*]	軽度	ダサチニブ錠50mg「サワイ」	回復	おそらく関連あり
	ヘモグロビン減少 [*]	軽度		回復	おそらく関連あり
53	ヘモグロビン減少	軽度	スプリセル錠50mg	回復	おそらく関連あり
54	悪心	中等度	ダサチニブ錠50mg「サワイ」	回復	関連なし
	嘔吐	中等度		回復	関連なし
	ヘモグロビン減少	軽度		回復	おそらく関連あり
55	好中球数減少	軽度	ダサチニブ錠50mg「サワイ」	回復	おそらく関連あり
	白血球数減少	軽度	スプリセル錠50mg	回復	おそらく関連あり
	好中球数減少	軽度		回復	おそらく関連あり
	ヘモグロビン減少	軽度		回復	おそらく関連あり
57	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	軽度	スプリセル錠50mg	回復	関連あるかもしれない
58	ヘモグロビン減少	軽度	ダサチニブ錠50mg「サワイ」	回復	おそらく関連あり
59	好酸球百分率増加	軽度	ダサチニブ錠50mg「サワイ」	軽快	おそらく関連あり
	白血球数減少 [*]	軽度	スプリセル錠50mg	回復	おそらく関連あり
	白血球数減少 [*]	軽度		回復	おそらく関連あり
60	サーファクタントプロテイン増加	軽度	ダサチニブ錠50mg「サワイ」	回復	関連なし
	白血球数減少	軽度		回復	おそらく関連あり
63	ヘモグロビン減少	軽度	スプリセル錠50mg	回復	おそらく関連あり

^{*}：同一期に同症状が2回発現した。

利益相反

ダサチニブ錠20mg/50mg「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、医療法人北武会 美しが丘病院で実施した。

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3月22日）