

原 著

日本人骨髓異形成症候群患者における アザシチジン注射用100mg「オーハラ」/「NK」の 生物学的同等性試験

山 口 正 木^{1,*}・飯 野 昌 樹^{2,*}・伊 藤 俊 朗^{3,*}
安 藤 寿 彦^{4,*}・藤 田 浩 之^{5,*}・河 合 泰 一^{6,*}
古 川 達 雄^{7,*}・原 崎 頼 子^{8,*}・金 井 良 高^{9,*}
前 田 裕 弘^{9,*}・藤 崎 智 明^{10,*}・玉 井 洋 太 郎^{11,*}
萩 原 政 夫^{12,*}・住 昌 彦^{13,*}・高 橋 良 一^{14,*}
名 和 由 一 郎^{15,*}・木 村 晋 也^{4,**}・香 川 由 佳¹⁶
河 城 孝 史¹⁷

-
- 1：石川県立中央病院 血液内科
2：地方独立行政法人 山梨県立病院機構 山梨県立中央病院 血液内科
3：独立行政法人 国立病院機構 まつもと医療センター 血液内科
4：佐賀大学医学部内科学講座 血液・呼吸器・腫瘍内科
5：社会福祉法人 恩賜財団済生会支部 神奈川県済生会横浜市南部病院 血液内科
6：福井県立病院 血液・腫瘍内科
7：日本赤十字社 長岡赤十字病院 血液内科
8：地方独立行政法人 宮城県立病院機構 宮城県立がんセンター 血液内科
9：独立行政法人 国立病院機構 大阪南医療センター 血液内科（現所属・医療法人敬任会 南河内おか病院 血液内科）
10：日本赤十字社 松山赤十字病院 内科
11：医療法人沖繩徳洲会 湘南鎌倉総合病院 血液内科（現名称・医療法人徳洲会 湘南鎌倉総合病院）
12：公益財団法人 ライフ・エクステンション研究所付属 永寿総合病院 血液内科
13：日本赤十字社 長野赤十字病院 血液内科
14：近江八幡市立総合医療センター 血液内科
15：愛媛県立中央病院 血液内科
16：大原薬品工業株式会社
17：日本化薬株式会社
*：治験責任医師 **：医学専門家
責任著者連絡先：大原薬品工業株式会社 香川由佳
〒520-3403 滋賀県甲賀市甲賀町烏居野121-15

要 旨

後発医薬品として開発したアザシチジン注射用100mg「オーハラ」/「NK」と、その先発医薬品であるビダーザ[®]注射用100mgを2剤2期のクロスオーバー法により日本人骨髓異形成症候群患者に単回皮下投与して血漿中未変化体濃度を測定した。得られたパラメータ (AUC_t, C_{max}) について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、生物学的同等性の判定基準log(0.80)~log(1.25)を満たしていたことから、両製剤の生物学的同等性が確認された。

Bioequivalence Study of Azacitidine for Injection 100mg “OHARA”/“NK” in Japanese Patients with Myelodysplastic Syndromes

Masaki Yamaguchi¹, Masaki Iino², Toshiro Ito³, Toshihiko Ando⁴, Hiroyuki Fujita⁵,
Yasukazu Kawai⁶, Tatsuo Furukawa⁷, Yoriko Harazaki⁸, Yoshitaka Kanai⁹,
Yasuhiro Maeda⁹, Tomoaki Fujisaki¹⁰, Yotaro Tamai¹¹, Masao Hagihara¹²,
Masahiko Sumi¹³, Ryoichi Takahashi¹⁴, Yuichiro Nawa¹⁵, Shinya Kimura⁴,
Yuka Kagawa¹⁶ and Takashi Kawashiro¹⁷

1 : *Department of Hematology, Ishikawa Prefectural Central Hospital*

2 : *Department of Hematology, Yamanashi Prefectural Central Hospital*

3 : *Division of Hematology, National Hospital Organization Matsumoto Medical Center*

4 : *Division of Hematology, Respiratory Medicine and Oncology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Saga University*

5 : *Department of Hematology, Saiseikai Yokohamashi Nanbu Hospital*

6 : *Department of Hematology and Oncology, Fukui Prefectural Hospital*

7 : *Department of Hematology, Nagaoka Red Cross Hospital*

8 : *Department of Hematology, Miyagi Cancer Center*

9 : *Department of Hematology, National Hospital Organization Osaka Minami Medical Center (Current affiliation · Hematology, Minamikawachi Oka Hospital)*

10 : *Department of Internal Medicine, Matsuyama Red Cross Hospital*

11 : *Division of Hematology, Shonan Kamakura General Hospital*

12 : *Department of Hematology, Eiju General Hospital*

13 : *Department of Hematology, Nagano Red Cross Hospital*

14 : *Department of Hematology, Omihachiman Community Medical Center*

15 : *Division of Hematology, Ehime Prefectural Central Hospital*

16 : *OHARA Pharmaceutical Co., Ltd.*

17 : *Nippon Kayaku Co., Ltd.*

Corresponding author : Yuka Kagawa

OHARA Pharmaceutical Co., Ltd.

121-15, Toriino, Koka-cho, Koka-shi, Shiga 520-3403, Japan

緒言

アザシチジンはシチジンのピリミジン環5位の炭素原子を窒素原子に変換したスクレオシドアナログであり¹⁾、国内では骨髓異形成症候群 (myelodysplastic syndromes, 以下「MDS」という) 等の治療にビダーザ[®]注射用100mgとして日本新薬株式会社で製造販売している。

アザシチジン注射用100mg「オーハラ」/「NK」(以下「OHK-10161」という)は、先発医薬品であるビダーザ注射用100mgと同一有効成分であるアザシチジンを同量含有する後発医薬品として大原薬品工業株式会社および日本化薬株式会社により共同開発された。

今回、OHK-10161と先発医薬品であるビダーザ注射用100mgとの皮下投与での治療学的な同等性を検証することを目的に、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」²⁾(以下「BEガイドライン」という)に準じて、日本人MDS患者を対象に、2剤2期クロスオーバー法により単回皮下投与した際の血漿中未変化体濃度推移を指標に試験を実施したので報告する。

なお試験は、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」第14条第3項および第80条の2、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(平成9年3月27日、厚生省令第28号)、その他関連法令および関連通知ならびに「ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則」を遵守し、表1に示す治験実施医療機関および治験責任医師の下で、2019年12月～2020年10月に実施した。各治験実施医療機関における試験の実施に先立ち、表1に示す治験審査委員会にて承認された。

I 治験薬および試験方法

1. 治験薬

治験薬の概要は表2に示した。

1) 標準製剤

標準製剤であるビダーザ注射用100mg(製造番号:112801BX)は、先発医薬品3ロットから含量が表示量に最も近いロットを選定した³⁾。

2) 試験製剤

試験製剤であるOHK-10161(製造番号:AZ1J1901)は、実生産ロットの1/10以上の製造スケールで製造した。

2. 試験方法

1) 被験者

日本人MDS患者を対象に、第I期治験薬投与前4週間以内にスクリーニング検査(表3)を実施し、選択基準・除外基準(表4)に従って被験者を選択した。また、被験者は治験について十分な説明を受け、自由意思により書面にて治験参加の同意をした者である。

目標被験者数は24名と設定した。

2) 治験デザインおよび投与方法

表5に示すように、被験者を無作為に2群に割り付け、ビダーザ注射用100mgまたはOHK-10161の1製剤単位(アザシチジンとして100mg)をクロスオーバー法にて単回皮下投与した。休薬期間は12時間以上とした。

ビダーザ注射用100mgまたはOHK-10161の1バイアルに注射用水4mLを注入し、激しく振り混ぜて均一な懸濁液(アザシチジン25mg/mL)とした。投与部位は腹部とし、懸濁液の全量を1箇所にて皮下投与し、投与開始から1分以内に投与を完了した。第II期の投与部位は第I期の対側部とした。

3) 被験者の管理

表6に示す治験スケジュールに従い、入所日を0日目として入所1日目と2日目の午前9時に治験薬を投与し、許容時間は±1時間とした。ただし、同一被験者の投与時刻は第I期と第II期で同一とした。

治験薬投与前12時間から投与後4時間は絶食、治験薬投与時から投与後2時間は絶飲食とした。治験薬投与から投与後2時間は安静

表1 治験実施医療機関における実施体制

| 治験実施医療機関 | 診療科 | 治験責任医師 | 治験審査委員会 |
|-------------------------------------|-------------|--|--|
| 地方独立行政法人 宮城県立病院機構 宮城県立がんセンター | 血液内科 | 原崎頼子 | 宮城県立がんセンター 受託研究審査委員会 |
| 公益財団法人 ライフ・エクステンション 研究所付属 永寿総合病院 | 血液内科 | 萩原政夫 | 医療法人社団りんどう会 山手皮フ科 クリニック 治験審査委員会 |
| 社会福祉法人 恩賜財団済生会支部 神奈川県済生会横浜市南部病院 | 血液内科 | 藤田浩之 | 社会福祉法人 恩賜財団済生会 中央 治験審査委員会 |
| 石川県立中央病院 | 血液内科 | 山口正木 | 石川県立中央病院 治験審査委員会 |
| 福井県立病院 | 血液・ 腫瘍内科 | 河合泰一 | 福井県立病院 治験薬等委員会 |
| 地方独立行政法人 山梨県立病院機構 山梨県立中央病院 | 血液内科 | 飯野昌樹 | 地方独立行政法人 山梨県立病院機構 山梨県立中央病院 治験審査委員会 |
| 日本赤十字社 長野赤十字病院 | 血液内科 | 住 昌彦 | 長野赤十字病院 治験審査委員会 |
| 近江八幡市立総合医療センター | 血液内科 | 高橋良一 | 近江八幡市立総合医療センター 治験 審査委員会 |
| 独立行政法人 国立病院機構 大阪南医 療センター | 血液内科 | 前田裕弘 (~2020年2月12日) 金井良高 (2020年2月13日~) | 独立行政法人 国立病院機構 大阪南医 療センター 受託研究 (治験等) 審査 委員会 |
| 愛媛県立中央病院 | 血液内科 | 名和由一郎 | 愛媛県立中央病院 治験審査委員会 |
| 佐賀大学医学部附属病院 | 血液・ 腫瘍内科 | 安藤寿彦 | 佐賀大学医学部附属病院 治験審査委 員会 |
| 医療法人沖繩徳洲会 湘南鎌倉総合病 院 [*] | 血液内科 | 玉井洋太郎 | 徳洲会グループ 共同治験審査委員会 |
| 独立行政法人 国立病院機構 まつもと 医療センター | 血液内科 | 伊藤俊朗 | 独立行政法人 国立病院機構 まつもと 医療センター 受託研究 (治験) 審査 委員会 |
| 日本赤十字社 長岡赤十字病院 | 血液内科 | 古川達雄 | 長岡赤十字病院 治験審査委員会 |
| 日本赤十字社 松山赤十字病院 | 内科 | 藤崎智明 | 松山赤十字病院 治験審査委員会 |

※：試験当時（現名称・医療法人徳洲会 湘南鎌倉総合病院）

表2 治験薬の概要

| 項目 | 試験製剤 | 標準製剤 |
|-------|-------------------------|-------------------------|
| 識別記号 | OHK-10161 | ビダーザ注射用100mg |
| 成分・含量 | 1バイアル中 アザシチジン100mg含有 | 1バイアル中 アザシチジン100mg含有 |
| 添加物 | D-マンニトール100mg | D-マンニトール100mg |
| 剤形 | 凍結乾燥注射剤 | 凍結乾燥注射剤 |
| 性状 | 白色の凍結乾燥塊または粉末 | 白色のケーキ状の塊または粉末 |
| 保存条件 | 室温保存 | 室温保存 |

表3 スクリーニング検査時の観察・検査項目

| | |
|----------|---|
| 医師の診察 | 問診（被験者背景* ¹ 、自覚症状、他覚所見）、聴打診等、ECOG PS、被験者としての適否判定 |
| 身体所見 | 身長、体重、体表面積* ² |
| 生理学的検査 | 血圧・脈拍数（座位）、体温（腋窩）、12誘導心電図（臥位）、SpO ₂ |
| 血液学的検査 | 白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、血小板数、白血球像（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、AST、ALT、ALP、LDH、γ-GTP、CK（CPK）、総コレステロール、中性脂肪、尿酸、BUN、クレアチニン、電解質（Na、K、Cl）、空腹時血糖 |
| 尿検査 | 定性（蛋白、糖、ウロビリノーゲン、ビリルビン、ケトン体、潜血反応）、尿沈渣 |
| 妊娠検査（尿） | 妊娠の可能性のある女性のみ実施（例えば、閉経後1年を経過していない女性） |
| 免疫学的検査 | 梅毒血清反応（TP抗体法およびRPR法）、HBs抗原、HCV抗体、HIV抗原抗体 |

*1：被験者背景調査項目：性別、年齢、原疾患の病型およびリスク分類、アザシチジンによる治療歴、合併症、既往歴、薬物アレルギーの有無、併用薬、併用療法、献血経験、治験経験、その他

*2：体表面積の算出はDu Bois式を用いた。

Du Bois式：体表面積（m²）＝身長（cm）^{0.725}×体重（kg）^{0.425}×0.007184

座位とした。

各期治験薬投与前30分に副作用（悪心、嘔吐）予防のため、制吐剤である5-HT₃受容体拮抗薬（グラニセトロン塩酸塩、ラモセトロン塩酸塩等）を前投与した。同一被験者において、5-HT₃受容体拮抗薬の薬剤、投与経路および投与量は第Ⅰ期と第Ⅱ期で同一とした。前投与から治験薬投与までの時間の許容範囲は30±5分とした。

4) 観察および検査項目

表6の治験スケジュールに従い、表7の項目について実施した。

5) 薬物濃度測定の採血時間、測定成分および測定方法

薬物濃度測定の採血時間は、各期の治験薬投与前、治験薬投与後0.083（5分）、0.167（10分）、0.333（20分）、0.5（30分）、0.75（45分）、1、2、4時間の計9点とし、ヘパリンナトリウム含有真空採血管にて、前腕部皮静脈から各時点2mLを採血した。分離した血漿は処理後、測定まで-70℃以下で凍結保存した。血漿中アザシチジン濃度は、バリデートされた

LC/MS/MS法により測定した（定量下限値：6.250 ng/mL）。

3. 評価方法

1) 生物学的同等性

血漿中アザシチジン濃度について、最高血漿中濃度（C_{max}）および最終採血時点（t）までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_t）を生物学的同等性評価のパラメータとした。

生物学的同等性の判定は、BEガイドラインに従い試験製剤と標準製剤のC_{max}およびAUC_t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した。パラメータの算出および生物学的同等性の評価はそれぞれ「Phoenix[®] WinNonlin 8.1」および「SAS[®] Release 9.4 TS1M4（x64版）」を用いた。

2) 安全性

有害事象名はMedDRA/J ver.23.1に従って読み替え、有害事象の重症度は、CTCAE v5.0 JCOG¹⁾に基づき判定することとした。治験薬との因果関係が「あり」または「不明」と判定された有害事象は、副作用として取り扱った。

表4 選択基準・除外基準

【選択基準】

- ・年齢20歳以上80歳以下（同意取得時）の日本人
- ・細胞学的または組織学的所見に基づき、MDSとして、医師により確定診断され、かつFAB分類においてRA, RAEBまたはRAEB-Tに分類され、かつIPSSリスク分類でIntermediate-2またはHighに分類される
- ・第Ⅰ期治験薬投与時にビダーザ注射用100mgによる1サイクル以上の治療歴がある
- ・アザシチジンの1回の投与量として100mgの投与が可能である
- ・スクリーニング検査時の体表面積（Du Bois式）が 1.33m^2 以上かつ 1.8m^2 以下
- ・スクリーニング検査時のECOG PSが2以下で、十分な期間（6カ月以上）の生存が期待できる
- ・スクリーニング検査時の臨床検査等で以下の基準を満たす
 総ビリルビン：施設基準値上限の1.5倍以下，AST：施設基準値上限の2倍以下，ALT：施設基準値上限の2倍以下，血中クレアチニン：施設基準値上限の1.5倍以下，SpO₂：93%以上

【除外基準】

- ・アザシチジンまたはマンニトールに対する過敏症の既往歴がある
- ・急性骨髄性白血病と診断されたことがある
- ・骨髄移植歴または造血幹細胞移植歴を有する、または造血幹細胞移植の適応予定がある
- ・第Ⅰ期治験薬投与前4週間以内にビダーザ注射用100mg以外の抗悪性腫瘍剤（ホルモン剤を含む）による治療または免疫療法を受けた
- ・第Ⅰ期治験薬投与前7日間以内に輸血を行った
- ・第Ⅰ期治験薬投与前7日間以内にG-CSF、M-CSFまたはエリスロポエチンの投与を受けた
- ・重篤な肝機能障害または腎機能障害を有する
- ・冠動脈疾患またはその既往歴がある
- ・悪性腫瘍の脳転移がある
- ・同時活動性の重複癌を有する
- ・間質性肺炎またはその既往歴がある
- ・抗生物質または抗ウイルス剤等の全身投与を要する感染症を合併している
- ・薬物の吸収、分布、代謝、排泄に重大な影響を及ぼす恐れのある合併症または既往歴がある
- ・スクリーニング検査において、梅毒血清反応、HBs抗原、HCV抗体またはHIV抗原抗体検査で陽性と判定された
- ・第Ⅰ期治験薬投与前2週間以内にスクレオシド系薬物（ラミブジン、エムトリシタビン等）を使用した
- ・第Ⅰ期治験薬投与前1週間以内にグレープフルーツ（ジュース、果実）含有飲食品やセイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有飲食品、またはそれらを含有する栄養補助食品および飲料を摂取した
- ・第Ⅰ期治験薬投与前16週間以内に新有効成分含有医薬品の臨床試験に、12週間以内にその他の臨床試験に、あるいは4週間以内にバッチテストに参加し、薬物の投与を受けた
- ・第Ⅰ期治験薬投与前4週間以内に200mL、もしくは12週間以内に400mL以上の採血、または第Ⅰ期治験薬投与前の2週間以内に成分献血をした
- ・授乳中、妊娠中または妊娠を予定している女性または本治験参加中に避妊を確実に実施できない者

表5 目標被験者数および用法・用量

| 群 | 目標被験者数 | 第Ⅰ期 | 休薬期間 | 第Ⅱ期 |
|---|--------|----------------------------------|--------|----------------------------------|
| | | 1日目 | | 2日目 |
| A | 12名 | OHK-10161 (アザシチジンとして100mg) | 12時間以上 | ビダーザ注射用100mg (アザシチジンとして100mg) |
| B | 12名 | ビダーザ注射用100mg (アザシチジンとして100mg) | | OHK-10161 (アザシチジンとして100mg) |

表6 治験スケジュール

| | 時間 | 標準時刻 | 制吐剤投与 | 治験薬投与 | 食事 | 観察・検査項目 | | | | | | | |
|--------------|--------------|-------------|---------|-------|----|----------|-------|----|-----------|----|----------------------------|---------|----|
| | | | | | | 採血 | | 採尿 | 自覚症状・他覚所見 | 診察 | 血圧・脈拍数・体温・SpO ₂ | 12誘導心電図 | |
| | | | | | | 血漿中濃度測定用 | 臨床検査用 | | | | | | |
| 第Ⅰ期 | 0日目 (入所日) | 入 所 | | | | | | | | | | | |
| | | ～治験薬投与前12時間 | ～21:00 | | | 夕食 | | ○ | ○ | | ○ | ○ | |
| | | 治験薬投与前12時間～ | 21:00～ | | | 絶食 | | | | | | | |
| | 1日目 | ～治験薬投与前 | 起床～9:00 | ○ | | 絶食 | ○ | | | | ○ | ○ | ○* |
| | | 治験薬投与 | 9:00 | | ○ | 絶飲食 | | | | | | | |
| | | 投与後0.083時間 | 9:05 | | | | ○ | | | | | | |
| | | 投与後0.167時間 | 9:10 | | | | ○ | | | | | | |
| | | 投与後0.333時間 | 9:20 | | | | ○ | | | | | | |
| | | 投与後0.5時間 | 9:30 | | | | ○ | | | | | | |
| | | 投与後0.75時間 | 9:45 | | | | ○ | | | | | | |
| | | 投与後1時間 | 10:00 | | | | ○ | | | | | | |
| | | 投与後2時間 | 11:00 | | | ○ | | | | | | | |
| | | 投与後4時間 | 13:00 | | | 絶食 | ○ | ○ | ○ | | ○ | ○ | ○* |
| | | 投与後4時間～ | 13:00～ | | | 昼食 | | | | | | | |
| | | 投与後8時間～ | 17:00～ | | | 夕食 | | | | | | | |
| | | 治験薬投与前12時間～ | 21:00～ | | | 絶食 | | | | | | | |
| 第Ⅱ期 | 2日目 | ～治験薬投与前 | 起床～9:00 | ○ | | 絶食 | ○ | ○ | ○ | | ○ | ○ | ○* |
| | | 治験薬投与 | 9:00 | | ○ | 絶飲食 | | | | | | | |
| | 投与後0.083時間 | 9:05 | | | ○ | | | | | | | | |
| | 投与後0.167時間 | 9:10 | | | ○ | | | | | | | | |
| | 投与後0.333時間 | 9:20 | | | ○ | | | | | | | | |
| | 投与後0.5時間 | 9:30 | | | ○ | | | | | | | | |
| | 投与後0.75時間 | 9:45 | | | ○ | | | | | | | | |
| | 投与後1時間 | 10:00 | | | ○ | | | | | | | | |
| | 投与後2時間 | 11:00 | | | ○ | | | | | | | | |
| | 投与後4時間 | 13:00 | | | 絶食 | ○ | ○ | ○ | | ○ | ○ | ○* | |
| | 投与後4時間～ | 13:00～ | | | 昼食 | | | | | | | | |
| | 投与後8時間～ | 17:00～ | | | 夕食 | | | | | | | | |
| 3日目 (退所日) | ～投与後24時間 | 起床～9:00 | | | 朝食 | | ○ | ○ | | ○ | ○ | ○ | |
| 退 所 | | | | | | | | | | | | | |

*：治験責任（分担）医師が必要と認めた場合のみ実施

表7 第I期および第II期の観察・検査項目

| | |
|----------|--|
| 医師の診察 | 問診（自覚症状，他覚所見），聴打診等，治験薬投与または退所の可否判定 |
| 生理学的検査 | 血圧・脈拍数（座位），体温（腋窩），12誘導心電図（臥位），SpO ₂ |
| 血液学的検査 | 白血球数，赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット値，血小板数，白血球像（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，AST，ALT，ALP，LDH， γ -GTP，CK（CPK），総コレステロール，中性脂肪，尿酸，BUN，クレアチニン，電解質（Na，K，Cl），空腹時血糖 |
| 尿検査 | 定性（蛋白，糖，ウロビリノーゲン，ビリルビン，ケトン体，潜血反応），尿沈渣 |
| 妊娠検査（尿） | 妊娠の可能性のある女性（例えば，閉経後1年を経過していない女性）のみ，0日目（入所日）に実施 |

II 試験結果

1. 被験者

被験者の内訳を図1に示した。スクリーニング検査の結果，登録症例29名のうち，治験薬投与前に中止となった2名を除いた27名に治験薬が投与され，これらを安全性の評価対象とした。また，血漿中薬物濃度測定用検体の処理不備により薬物動態解析に不採用の判断となった中止例1名および第II期完了後に判明した選択基準不適格例1名を除いた25名について，生物学的同等性を評価した。

生物学的同等性の評価対象とした被験者背景を表8に示した。

2. 生物学的同等性

生物学的同等性の評価対象である被験者25名について，平均血漿中アザシチジン濃度の時間推移を図2に，薬物動態パラメータを表9に示した。また，個々の被験者について，血漿中アザシチジン濃度の時間推移を図3に示した。

血漿中アザシチジン濃度より求めたAUC₀₋₂₄およびC_{max}の対数値の平均値の差およびその90%信頼区間を表10に示した。90%信頼区間はいずれのパラメータも生物学的同等性の判定基準log(0.80)~log(1.25)を満たしていることから，両製剤は生物学的に同等と判断した。

3. 安全性

治験薬を投与したすべての被験者27名について，有害事象および副作用の発現頻度を表11に示した。

OHK-10161における有害事象および副作用の発現率は，ピダーザ注射用100mgにおけるそれぞれの発現率を上回るものではなかった。

有害事象を全被験者および製剤別に集計した結果を表12に，製剤別で有害事象を重症度分類に集計した結果を表13にそれぞれ示した。

有害事象の重症度はすべてGrade 1またはGrade 2であった。また，重篤度についてはすべて非重篤であり，転帰については無処置または処置薬の使用により，すべて回復または軽快となった。

注射部位紅斑（6名），注射部位硬結（1名）および注射部位反応（7名）は，治験薬との因果関係は「あり」，血中カリウム増加（1名）は治験薬との因果関係は「不明」と判断され，これらを副作用として取り扱った。

臨床検査項目に関連する有害事象として，腎機能障害，血中カリウム増加および尿潜血陽性が各1件認められた。腎機能障害は，第II期治験薬投与前のBUNおよび血中クレアチニンの結果から，重症度がGrade 1の有害事象として判定された。退所後の追跡調査にて回復を確認し，治験薬との因果関係は「なし」と判定

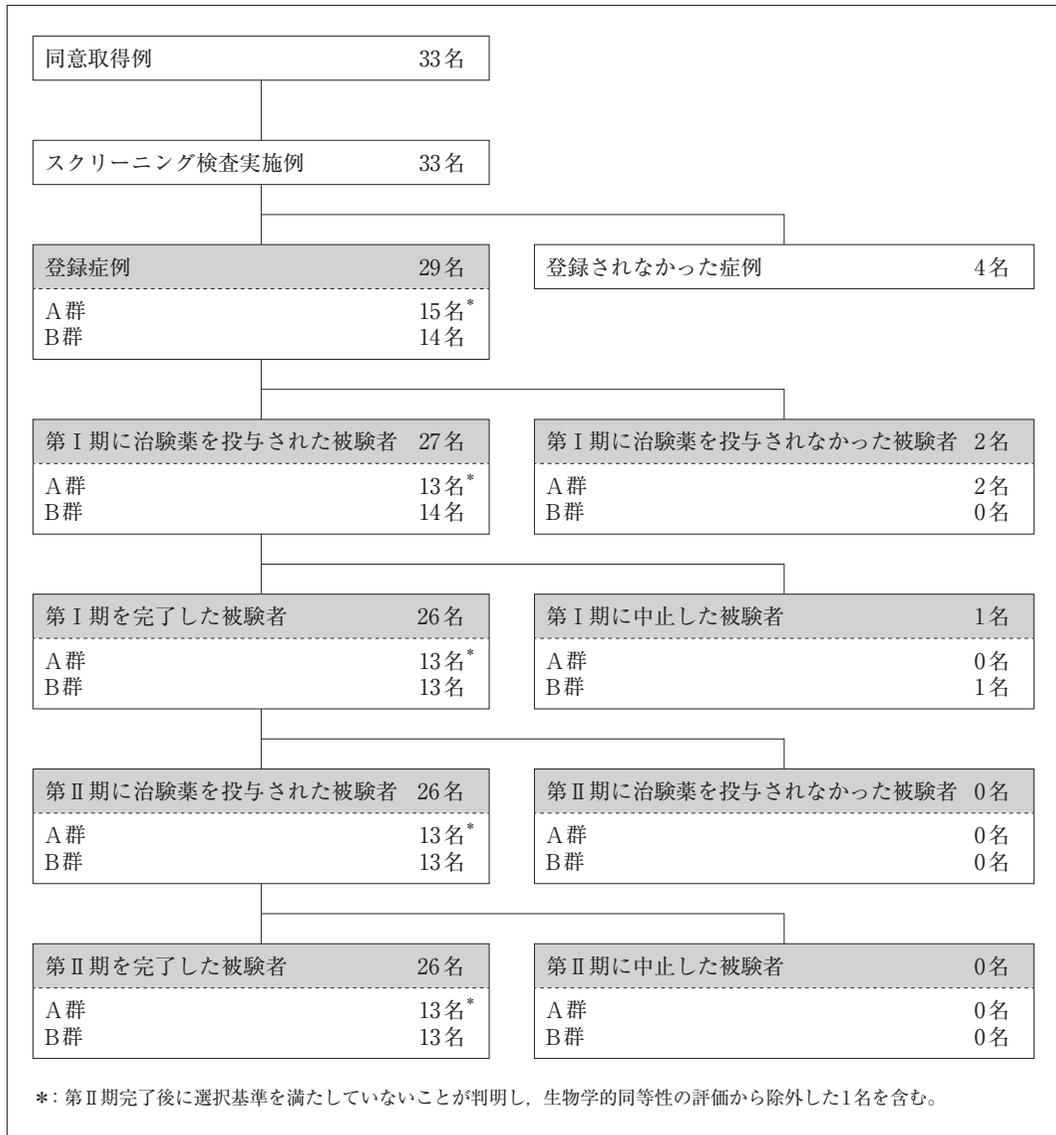


図1 被験者の内訳

された。血中カリウム増加は、第Ⅰ期治験薬投与後4時間における血清カリウムが施設基準値を超える高値を示し、重症度がGrade 2の有害事象として判定された。その後無処置にて、退所日において施設基準値の範囲内に回復し、治験薬との因果関係は「不明」と判定された。尿潜血陽性は、第Ⅰ期治験薬投与後4時間において尿潜血(1+)を認め、重症度がGrade 1の

有害事象として判定された。その後無処置にて、第Ⅱ期治験薬投与前に(-)に回復し、治験薬との因果関係は「なし」と判定された。その他、基準値からの逸脱値は散見されたものの、いずれも異常変動とは判定されなかった。

以上より、本治験では重篤な有害事象は認められず、OHK-10161とピダゲザ注射用100mgの安全性に問題はないと判断した。

[p.58 (738)につづく]

表8 生物学的同等性の評価対象とした被験者背景

| | | 全被験者 (25名) | A群 (12名) | B群 (13名) |
|------------------------|-----------|---------------|---------------|---------------|
| 性別 | 男性 | 19名 | 10名 | 9名 |
| | 女性 | 6名 | 2名 | 4名 |
| 年齢 (歳) | 平均値±標準偏差 | 70.6±6.8 | 69.1±9.0 | 72.0±3.8 |
| | 中央値 | 71.0 | 69.5 | 71.0 |
| | (最小値-最大値) | (44-80) | (44-79) | (66-80) |
| 身長 (cm) | 平均値±標準偏差 | 163.15±6.70 | 163.76±7.08 | 162.58±6.56 |
| | 中央値 | 162.80 | 164.35 | 162.70 |
| | (最小値-最大値) | (152.0-174.0) | (152.0-172.8) | (153.2-174.0) |
| 体重 (kg) | 平均値±標準偏差 | 57.14±7.74 | 58.47±6.43 | 55.91±8.86 |
| | 中央値 | 57.60 | 58.80 | 55.10 |
| | (最小値-最大値) | (40.5-69.5) | (48.0-69.3) | (40.5-69.5) |
| 体表面積 (m ²) | 平均値±標準偏差 | 1.609±0.129 | 1.631±0.118 | 1.588±0.140 |
| | 中央値 | 1.620 | 1.625 | 1.570 |
| | (最小値-最大値) | (1.38-1.83) | (1.42-1.82) | (1.38-1.83) |

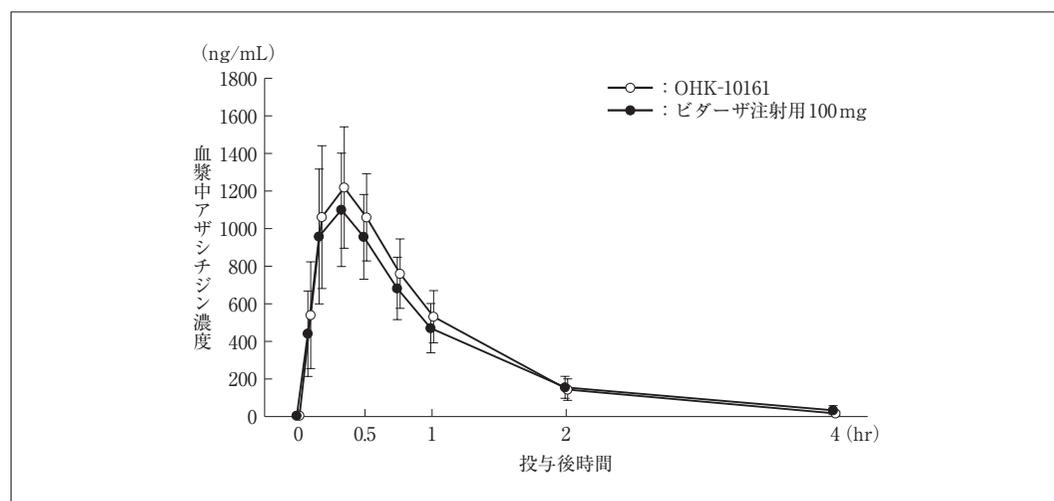


図2 平均血漿中アザシチジン濃度推移 (平均値±S.D., n=25)

表9 血漿中アザシチジン濃度の薬物動態パラメータ

| | C _{max} (ng/mL) | t _{max} (hr) | AUC _t (ng·hr/mL) | t _{1/2} (hr) | MRT _t (hr) | AUC _t /AUC _{inf} (%) |
|------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------------|--------------------------|--------------------------|---|
| OHK-10161 | 1254 ±338.4 | 0.340 ±0.102 | 1340 ±285.7 | 0.5300 ±0.09840 | 0.8431 ±0.1303 | 99.93 ±1.760 |
| ビダーザ注射用 100mg | 1135 ±308.0 | 0.337 ±0.137 | 1255 ±272.7 | 0.7124 ±0.1876 | 0.9288 ±0.1378 | 97.64 ±3.048 |

(平均値±S.D., n=25)

t_{max}: 最高血漿中濃度到達時間, t_{1/2}: 血漿中濃度消失半減期, MRT_t: 最終採血時点 (t) までの平均滞留時間, AUC_{inf}: 無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

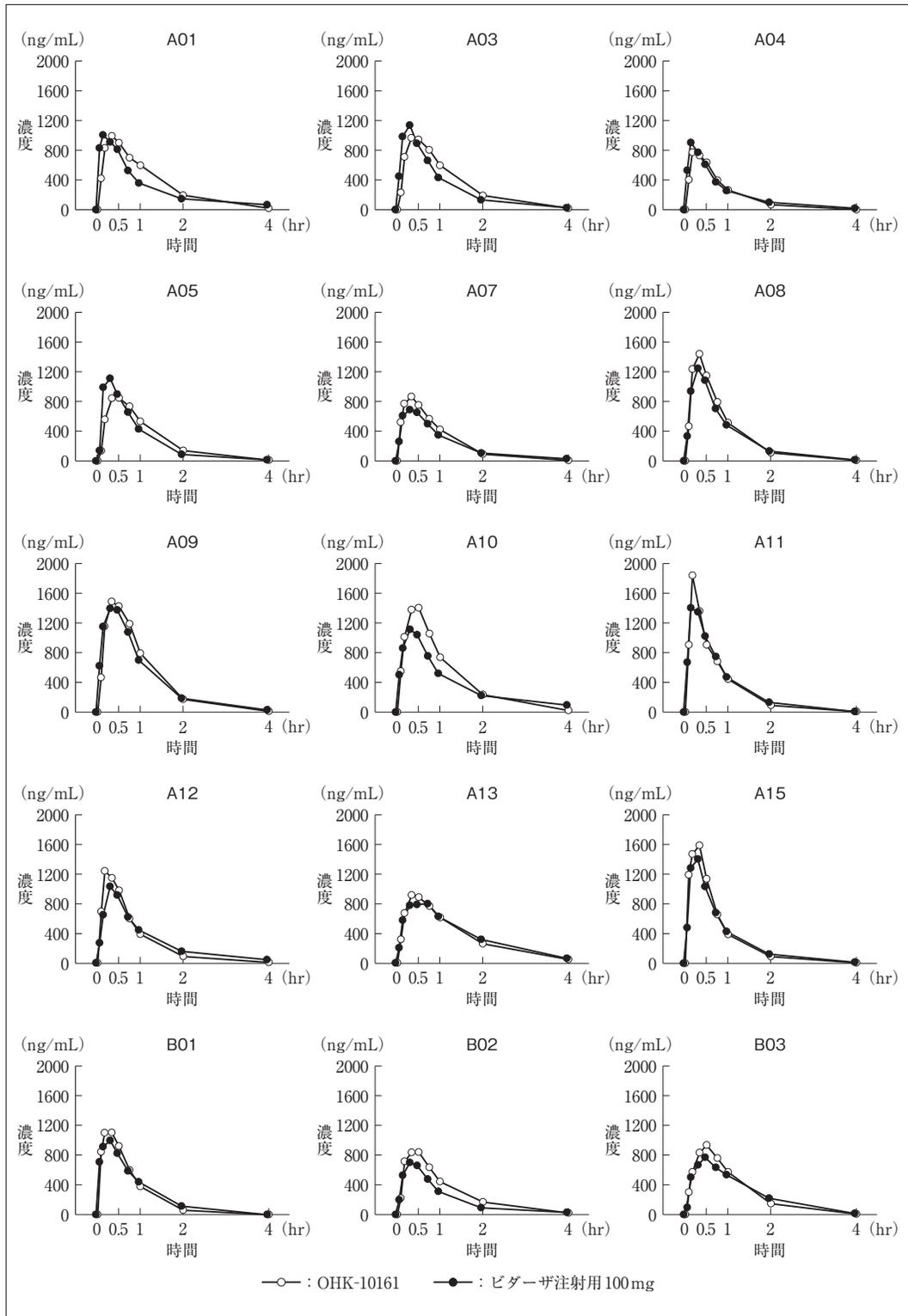


図3 血漿中アザシチジン濃度推移(1) (被験者番号：A01, A03~A05, A07~A13, A15, B01~B03)

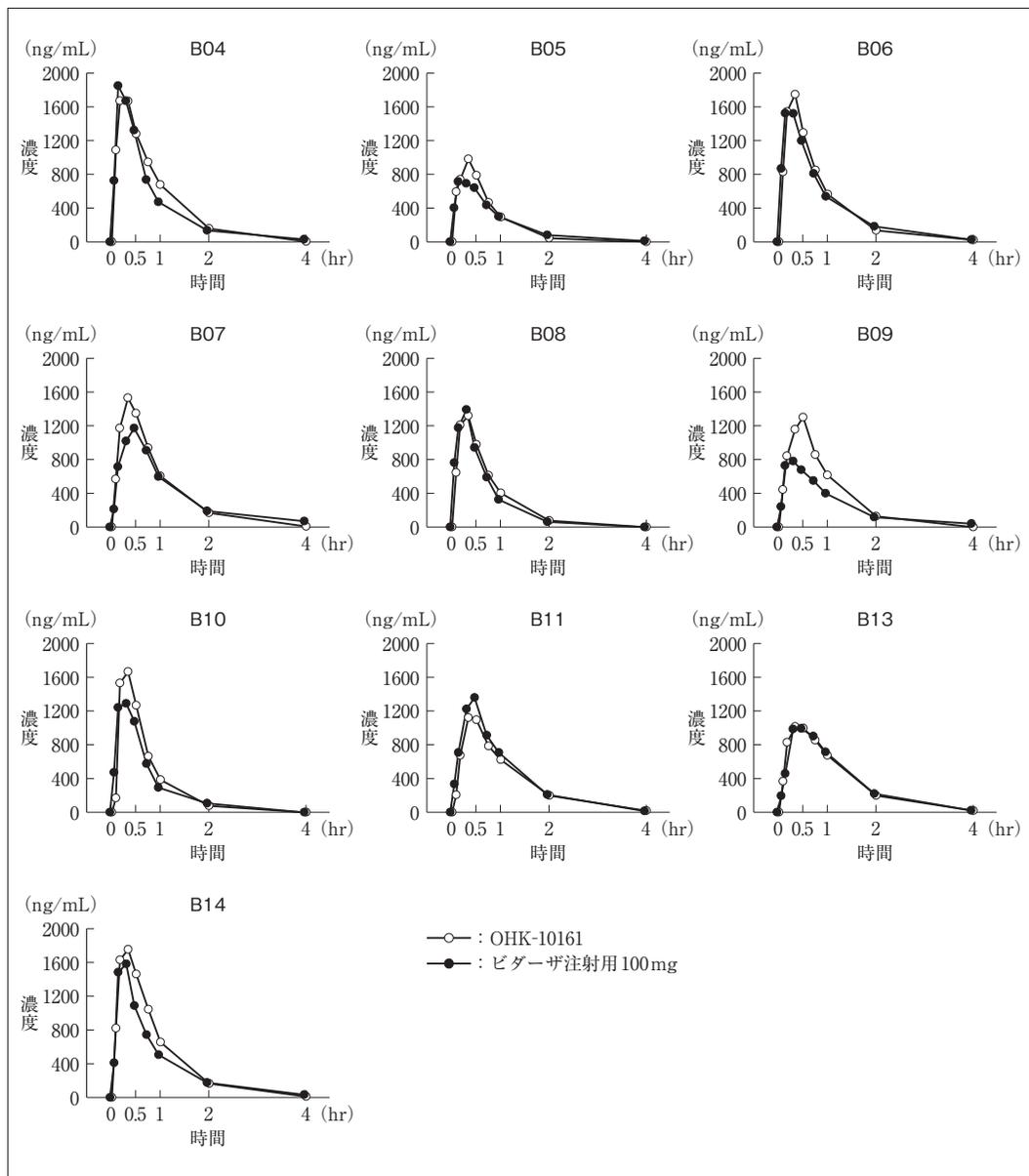


図3 血漿中アザチジン濃度推移(2) (被験者番号：B04～B11, B13, B14)

表10 AUC_tおよびC_{max}の対数値の平均値の差およびその90%信頼区間

| | 対数値の平均値の差 | 対数値の平均値の差の90%信頼区間 |
|------------------|-------------|-------------------------|
| AUC _t | log(1.0681) | log(1.0273)～log(1.1106) |
| C _{max} | log(1.1058) | log(1.0383)～log(1.1776) |

表 11 有害事象および副作用の発現頻度

| | | 投与例数 | 発現例数 | 発現率 (%) | 発現件数 |
|------|--------------|------|------|---------|------|
| 有害事象 | OHK-10161 | 26 | 11 | 42.3 | 15 |
| | ビダーザ注射用100mg | 27 | 14 | 51.9 | 17 |
| 副作用 | OHK-10161 | 26 | 11 | 42.3 | 12 |
| | ビダーザ注射用100mg | 27 | 13 | 48.1 | 13 |

表 12 有害事象の集計 (全被験者および製剤別)

| 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT) | 全被験者 (27名) | | | OHK-10161 (26名) | | | ビダーザ注射用100mg (27名) | | |
|--------------------------|---------------|------------|----------|--------------------|------------|----------|-----------------------|------------|----------|
| | 発現 例数 | 発現率 (%) | 発現 件数 | 発現 例数 | 発現率 (%) | 発現 件数 | 発現 例数 | 発現率 (%) | 発現 件数 |
| 全体 | 16 | 59.3 | 32 | 11 | 42.3 | 15 | 14 | 51.9 | 17 |
| 胃腸障害 | 1 | 3.7 | 2 | 0 | 0.0 | 0 | 1 | 3.7 | 2 |
| 口唇のひび割れ | 1 | 3.7 | 1 | 0 | 0.0 | 0 | 1 | 3.7 | 1 |
| 口腔粘膜血腫 | 1 | 3.7 | 1 | 0 | 0.0 | 0 | 1 | 3.7 | 1 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 14 | 51.9 | 24 | 10 | 38.5 | 11 | 13 | 48.1 | 13 |
| 注射部位紅斑 | 6 | 22.2 | 10 | 4 | 15.4 | 4 | 6 | 22.2 | 6 |
| 注射部位硬結 | 1 | 3.7 | 2 | 1 | 3.8 | 1 | 1 | 3.7 | 1 |
| 注射部位反応 | 7 | 25.9 | 12 | 5 | 19.2 | 6 | 6 | 22.2 | 6 |
| 臨床検査 | 2 | 7.4 | 2 | 1 | 3.8 | 1 | 1 | 3.7 | 1 |
| 血中カリウム増加 | 1 | 3.7 | 1 | 1 | 3.8 | 1 | 0 | 0.0 | 0 |
| 尿潜血陽性 | 1 | 3.7 | 1 | 0 | 0.0 | 0 | 1 | 3.7 | 1 |
| 神経系障害 | 1 | 3.7 | 2 | 1 | 3.8 | 1 | 1 | 3.7 | 1 |
| 頭痛 | 1 | 3.7 | 2 | 1 | 3.8 | 1 | 1 | 3.7 | 1 |
| 腎および尿路障害 | 1 | 3.7 | 1 | 1 | 3.8 | 1 | 0 | 0.0 | 0 |
| 腎機能障害 | 1 | 3.7 | 1 | 1 | 3.8 | 1 | 0 | 0.0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 | 3.7 | 1 | 1 | 3.8 | 1 | 0 | 0.0 | 0 |
| 皮下出血 | 1 | 3.7 | 1 | 1 | 3.8 | 1 | 0 | 0.0 | 0 |

用語辞書：MedDRA/J ver.23.1

表13 有害事象の集計（製剤別重症度分類）

| OHK-10161 | 全重症度 (26名) | | | Grade 1 (26名) | | | Grade 2 (26名) | | |
|-------------------|---------------|------------|----------|------------------|------------|----------|------------------|------------|----------|
| | 発現 例数 | 発現率 (%) | 発現 件数 | 発現 例数 | 発現率 (%) | 発現 件数 | 発現 例数 | 発現率 (%) | 発現 件数 |
| 器官別大分類 (SOC) | | | | | | | | | |
| 基本語 (PT) | | | | | | | | | |
| 全体 | 11 | 42.3 | 15 | 10 | 38.5 | 13 | 2 | 7.7 | 2 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 10 | 38.5 | 11 | 9 | 34.6 | 10 | 1 | 3.8 | 1 |
| 注射部位紅斑 | 4 | 15.4 | 4 | 4 | 15.4 | 4 | 0 | 0.0 | 0 |
| 注射部位硬結 | 1 | 3.8 | 1 | 0 | 0.0 | 0 | 1 | 3.8 | 1 |
| 注射部位反応 | 5 | 19.2 | 6 | 5 | 19.2 | 6 | 0 | 0.0 | 0 |
| 臨床検査 | 1 | 3.8 | 1 | 0 | 0.0 | 0 | 1 | 3.8 | 1 |
| 血中カリウム増加 | 1 | 3.8 | 1 | 0 | 0.0 | 0 | 1 | 3.8 | 1 |
| 神経系障害 | 1 | 3.8 | 1 | 1 | 3.8 | 1 | 0 | 0.0 | 0 |
| 頭痛 | 1 | 3.8 | 1 | 1 | 3.8 | 1 | 0 | 0.0 | 0 |
| 腎および尿路障害 | 1 | 3.8 | 1 | 1 | 3.8 | 1 | 0 | 0.0 | 0 |
| 腎機能障害 | 1 | 3.8 | 1 | 1 | 3.8 | 1 | 0 | 0.0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 | 3.8 | 1 | 1 | 3.8 | 1 | 0 | 0.0 | 0 |
| 皮下出血 | 1 | 3.8 | 1 | 1 | 3.8 | 1 | 0 | 0.0 | 0 |
| ビダーザ注射用100mg | 全重症度 (27名) | | | Grade 1 (27名) | | | Grade 2 (27名) | | |
| 器官別大分類 (SOC) | | | | | | | | | |
| 基本語 (PT) | | | | | | | | | |
| 全体 | 14 | 51.9 | 17 | 13 | 48.1 | 14 | 2 | 7.4 | 3 |
| 胃腸障害 | 1 | 3.7 | 2 | 1 | 3.7 | 1 | 1 | 3.7 | 1 |
| 口唇のひび割れ | 1 | 3.7 | 1 | 0 | 0.0 | 0 | 1 | 3.7 | 1 |
| 口腔粘膜血腫 | 1 | 3.7 | 1 | 1 | 3.7 | 1 | 0 | 0.0 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 13 | 48.1 | 13 | 11 | 40.7 | 11 | 2 | 7.4 | 2 |
| 注射部位紅斑 | 6 | 22.2 | 6 | 6 | 22.2 | 6 | 0 | 0.0 | 0 |
| 注射部位硬結 | 1 | 3.7 | 1 | 0 | 0.0 | 0 | 1 | 3.7 | 1 |
| 注射部位反応 | 6 | 22.2 | 6 | 5 | 18.5 | 5 | 1 | 3.7 | 1 |
| 臨床検査 | 1 | 3.7 | 1 | 1 | 3.7 | 1 | 0 | 0.0 | 0 |
| 尿潜血陽性 | 1 | 3.7 | 1 | 1 | 3.7 | 1 | 0 | 0.0 | 0 |
| 神経系障害 | 1 | 3.7 | 1 | 1 | 3.7 | 1 | 0 | 0.0 | 0 |
| 頭痛 | 1 | 3.7 | 1 | 1 | 3.7 | 1 | 0 | 0.0 | 0 |

用語辞書：MedDRA/J ver.23.1

Ⅲ 結論および考察

日本人MDS患者を対象にアザシチジン注射用100mg「オーハラ」/「NK」であるOHK-10161とその先発医薬品ビダーザ注射用100mgを2剤2期クロスオーバー法により単回皮下投与した際の血漿中アザシチジン濃度を測定し、BEガイドラインに従って生物学的同等性を評価した。得られた生物学的同等性評価パラメータ（AUC_tおよびC_{max}）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、同等性の範囲内log(0.80)～log(1.25)であり、両製剤は生物学的に同等と判定した。

また、重篤な有害事象は認められず、OHK-10161とビダーザ注射用100mgの安全性に問題はないと判断した。

なお、アザシチジン注射用100mg「オーハラ」/「NK」の含量違い製剤としてアザシチジン注射用150mg「オーハラ」/「NK」を開発した。規格間の同等性を物理化学的試験により評価した結果、設定した判定基準に適合した。したがって、両製剤は生物学的に同等とみなされた⁵⁾。

利益相反

本治験に関する費用は大原薬品工業株式会社と日本化薬株式会社が負担した。

引用文献

- 1) 日本新薬株式会社. ビダーザ[®]注射用100mg 医薬品インタビューフォーム. 2021年3月改訂(第6版).
- 2) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(医薬審第487号:平成9年12月22日, 医薬審第786号:平成13年5月31日一部改正および薬食審査発第1124004号:平成18年11月24日一部改正, 薬食審査発0229第10号:平成24年2月29日一部改正).
- 3) 社内資料 ビダーザ注射用100mg標準製剤の選択 2020年.
- 4) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 (Nov. 27, 2017)/有害事象共通用語規準v5.0日本語訳JCOG版(略称CTCAE v5.0-JCOG) [CTCAE v5.0/MedDRA v20.1 (日本語表記MedDRA/J v21.1) 対応-2018年11月6日].
- 5) 社内資料 アザシチジン注射用100mgとアザシチジン注射用150mgの物理化学的特性の比較(含量が異なる製剤の生物学的同等性試験) 2021年.

(受理日:2022年5月18日)