

原 著

ダパグリフロジン錠10mg「サワイ」の 健康成人における生物学的同等性試験

干 野 英 明^{1,*}
堀 優 太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ダパグリフロジン錠10mg「サワイ」と先発医薬品であるフォシーガ®錠10mg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法による生物学的同等性試験を行った。

治験薬投与後48時間までの血漿中ダパグリフロジン濃度を測定し、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、生物学的同等性の判定基準を満たした。

本治験において認められた有害事象は、すべて軽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。

以上の結果より、ダパグリフロジン錠10mg「サワイ」は、フォシーガ錠10mgとの生物学的同等性が確認された。

1：医療法人社団慈昂会 白石内科クリニック

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

*：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 Dapagliflozin Tablets 10mg “Sawai” in Healthy Volunteers

Hideaki Hoshino¹, Yuta Hori², Ryouhei Azuma², Yoshinori Sasaki² and Akihiro Ohnishi³

1 : Shiroishi Internal Medicine Clinic

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

ナトリウム・グルコース共輸送体 (SGLT) 2は、腎尿細管に特異的に発現しており、近位尿細管でグルコースを再吸収する役割を担う主要な輸送体である。ダパグリフロジンは、SGLT2の競合的かつ可逆的な選択的阻害剤である。ダパグリフロジンは、腎におけるグルコースの再吸収を抑制し、尿中グルコース排泄を促進することにより、空腹時および食後の血糖コントロールを改善する¹⁾。

わが国では、ダパグリフロジン製剤としてフォシーガ[®]錠5mg/10mg (アストラゼネカ株式会社) が上市されている。

ダパグリフロジン錠10mg「サワイ」は、1錠中にダパグリフロジン10mgを含有する製剤で、先発医薬品であるフォシーガ錠10mg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選択的SGLT2阻害剤である。

ダパグリフロジン錠10mg「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、フォシーガ錠10mg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。

なお、フォシーガ錠5mgのジェネリック医薬品として開発されたダパグリフロジン錠5mg「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」³⁾で規定される溶出試験により、ダパグリフロジン錠10mg「サワイ」との生物学的同等性が確認されている。

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、医療法人社団慈昂会 福住内科クリニック 治験審査委員会 (白石内科クリニックより委託) で承認を得た治験実施計画書を遵守して、2021年9月に医療法人社団慈昂会 白石内科クリニックにて実施された。

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、ダパグリフロジン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、

表1 治験薬

治験薬	名称	製造販売元	剤形	成分・組成
試験製剤	ダバグリフロジン錠 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, ダバグリフロジン10mgを含有
標準製剤	フォシーガ錠 10mg	アストラゼネカ 株式会社		1錠中, ダバグリフロジン10mg (ダバグリフロジンプロピレングリ コール水和物として12.3mg)を含有

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

【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事前検診の臨床検査でクレアチニンクリアランス(Cockcroft-Gault式)が80mL/min以下の者
- ②事前検診の臨床検査で血糖値が実施医療機関の基準値(70~109mg/dL)から逸脱した者
- ③事前検診の臨床検査でHbA1cが実施医療機関の基準値(4.6~6.2%)から逸脱した者
- ④臨床的に重要な低血糖症(反応性低血糖症、インスリン過量投与および甲状腺機能低下症)の既往(過去3か月以内)または合併症を有する者
- ⑤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
- ⑥事前検診の臨床検査でALTが実施医療機関の基準値上限(45U/L)から逸脱した者
- ⑦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)
- ⑧薬物に対する過敏症・アレルギーなどがある者
- ⑨アルコールあるいは薬物依存者
- ⑩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
(健康食品の臨床試験は第Ⅰ期治験薬投与前4週間以内とする)
- ⑪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
- ⑫事前検診の免疫学的検査で陽性が確認された者
- ⑬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

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32例を1群16例の2群に無作為に割り付けた。休薬期間は7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1時間は絶飲

表3 治験デザイン

被験者数	第Ⅰ期	休薬期間	第Ⅱ期
16	フォシーガ錠10mg	7日間以上	ダバグリフロジン錠 10mg「サワイ」
16	ダバグリフロジン錠 10mg「サワイ」		フォシーガ錠10mg

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4）に従い、各観察検査（表5）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, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48時間（合計17時点）の血漿中ダバグリフロジン濃度を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、両製剤の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EPクロア（現・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log(0.80)～log(1.25)の範囲にあるとき、両製剤は生物学的に同等と判定することとした。

上記を満たさない場合でも、総被験者数が20名（1群10名）以上で、両製剤の溶出挙動が類似であり、かつ上記の基準を満たさないパラメータの対数値の平均値の差がlog(0.90)～log(1.11)の範囲にあれば、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。

Ⅱ 試験結果

1. 対象被験者

被験者として登録され、治験薬の投与を受けた32例を安全性の評価対象とし、治験を完了した31例を薬物動態の評価対象とした。被験者の背景は表6に示すとおりであった。

2. 血漿中薬物濃度

平均血漿中ダバグリフロジン濃度推移を図1、各被験者の血漿中濃度推移を図2に示した。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7に示した。

血漿中ダバグリフロジン濃度は製剤間で類似した推移を示し、AUC_∞で製剤間に有意差

表4 治験スケジュール表

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	SARS-CoV-2 PCR検査	食事
同 意 取 得													
事前検診	—	—				○	○	○	○	○	○		
～入院日	—	—										○	
入院日 (入院1日目)	—	入 院											
	—	—						○			○		
	13:00	—											○
	19:00	—											○
投与日 (入院2日目)	7:00	—		○		○		○	○	○			
	9:00	0	○										
	9:10	0.17		○									
	9:20	0.33		○									
	9:30	0.5		○									
	9:45	0.75		○									
	10:00	1		○									
	10:15	1.25		○									
	10:30	1.5		○									
	11:00	2		○									
	12:00	3		○		○		○	○				
	13:00	4		○									○
	15:00	6		○									
	17:00	8		○									
	19:00	10											○
	21:00	12		○									
入院3日目	9:00	24		○		○		○	○				○
	13:00	—											○
	19:00	—											○
	21:00	36		○									
退院日 (入院4日目)	9:00	48		○		○		○	○	○	○		
	—		退 院										

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。

事前検診後のスケジュールは、各期共通とした。

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	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 (好中球, リンパ球, 単球, 好酸球, 好塩基球)
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, CK, 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, 総コレステロール, 中性脂肪, 血糖, CRP, HbA1c, クレアチニンクリアランス (Cockcroft-Gault式)
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*	RPR法, 梅毒TP抗体, 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, パルビツール酸類, 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, プロボキシフェン類
SARS-CoV-2 PCR検査**	

* : 事前検診のみで実施した。

** : 各期入院日までに実施した。

表6 被験者の背景 (n=32)

	年齢 (歳)	身長 (cm)	体重 (kg)	BMI
平均値	29.0	173.5	65.2	21.6
S.D.	8.5	4.9	6.1	1.9
最大値	44	184.9	77.5	24.9
最小値	20	161.5	56.5	18.6

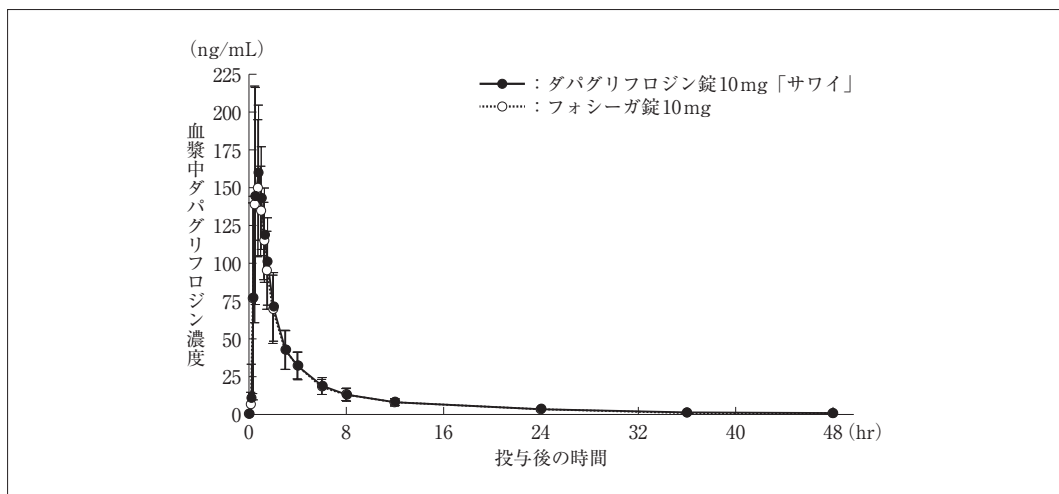


図1 血漿中ダバグリフロジン濃度 (n=31, 平均値±S.D.)

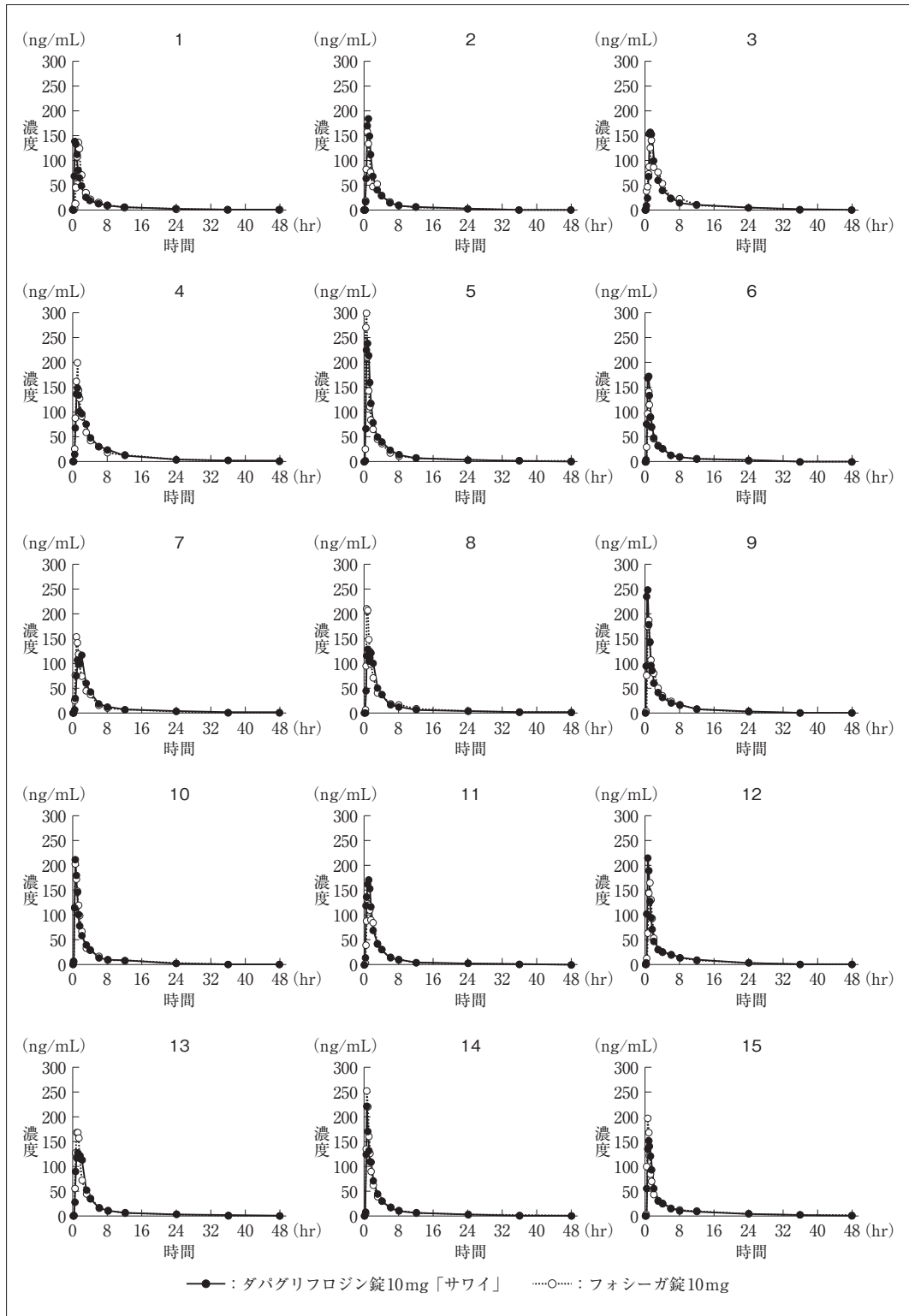


図2 各被験者の血漿中ダバグリフロジン濃度(1)

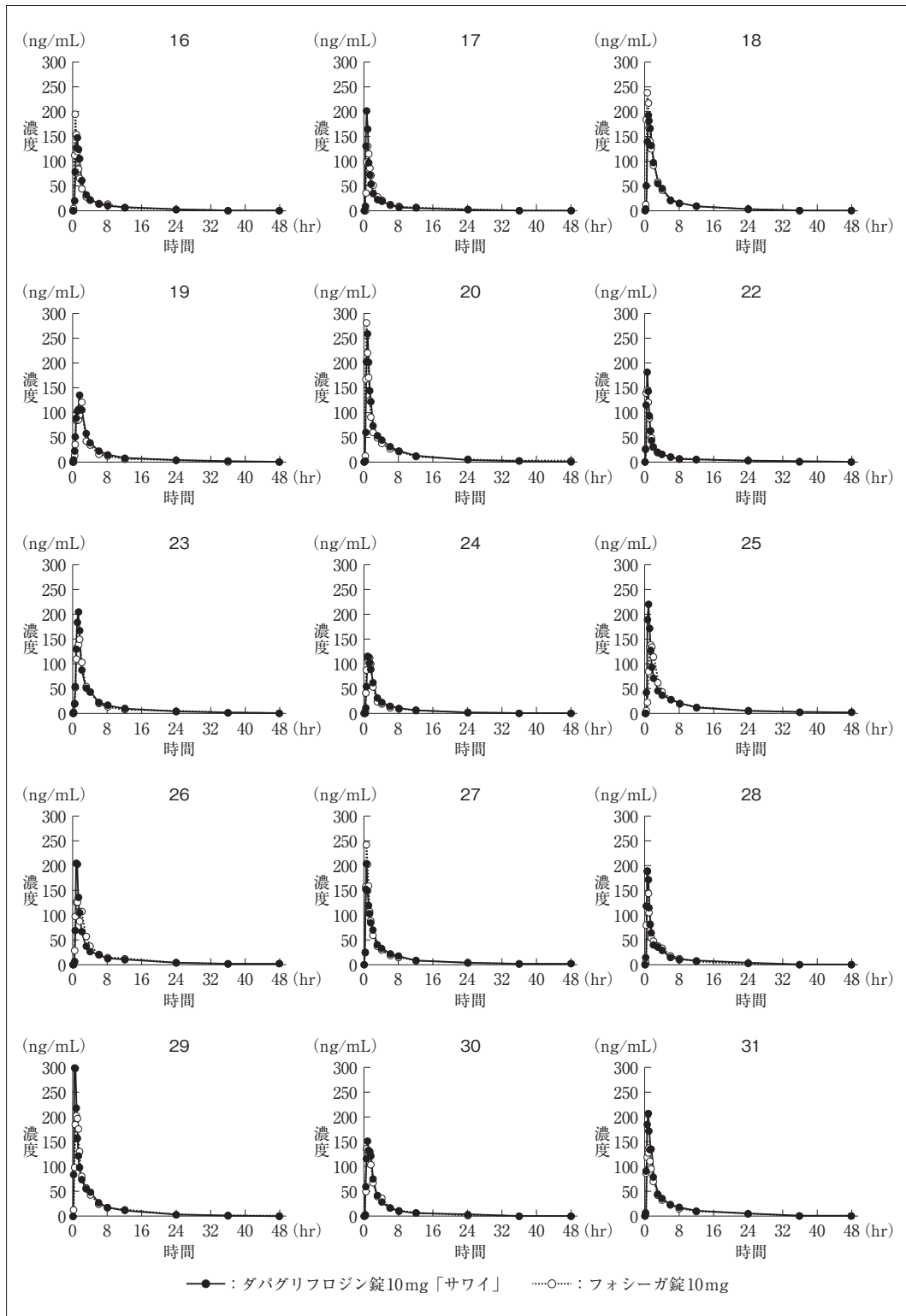


図2 各被験者の血漿中ダバグリフロジン濃度(2)

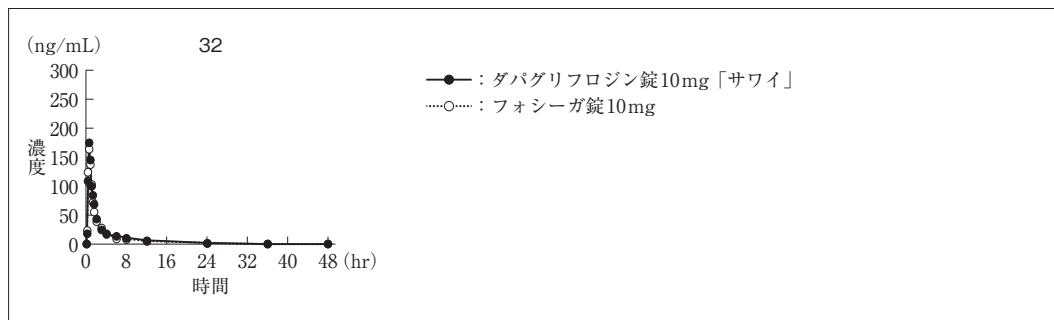


図2 各被験者の血漿中ダバグリフロジン濃度(3)

表7 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 _∞ (%)
ダバグリフロジン錠 10mg「サワイ」	512.72 ±107.97	527.99 ±109.47	184.31 ±44.14	0.79 ±0.35	0.079 ±0.022	9.40 ±2.62	5.98 ±1.02	97.1 ±1.8
フォシーガ錠 10mg	498.72 ±111.79	514.18 ±117.27	175.41 ±48.54	0.80 ±0.37	0.085 ±0.024	8.87 ±2.86	5.95 ±1.10	97.1 ±1.8
分散分析結果*	—	p=0.0358	—	p=0.8872	p=0.2119	—	p=0.7788	—

* : p<0.05で有意差あり

表8 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(1.05)	log(0.98)～log(1.15)
対数値の平均値の差	log(1.03)	log(1.06)

が認められたが、MRT, kelおよびtmaxにおいて有意差は認められなかった。

3. 生物学的同等性

血漿中ダバグリフロジン濃度より求めた両製剤のAUC_tおよびCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間はlog(1.01)～log(1.05)およびlog(0.98)～log(1.15)であり、いずれも基準であるlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であった。したがって、ダバグリフロジン錠10mg「サワイ」とフォシーガ錠10mgは、生物学的に同等であると判定された(表8)。

4. 安全性

安全性解析対象集団32例のうち12例に22件の有害事象が発現した。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。有害事象の内訳は、尿中ブドウ糖陽性(10例17件)、血中ビリルビン増加(2例3件)、抱合ビリルビン増加(1例1件)、白血球数減少(1例1件)であり、いずれの事象も軽度ですべて回復または軽快が確認された。また、白血球数減少を除くいずれの事象も治験責任医師により治験薬との関連性は関連ありと判断された〔表9-(1)および表9-(2)〕。

表9-(1) 有害事象の発現状況（すべての有害事象）

投与薬剤		ダパグリフロジン錠 10mg「サワイ」	フォシーガ錠10mg
評価例数		32	31
器官別大分類*	基本語*	例数（％）	例数（％）
合計		11（34.4）	9（29.0）
臨床検査	尿中ブドウ糖陽性	10（31.3）	7（22.6）
臨床検査	血中ビリルビン増加	1（3.1）	2（6.5）
臨床検査	抱合ビリルビン増加	0（0.0）	1（3.2）
臨床検査	白血球数減少	0（0.0）	1（3.2）

*：MedDRA/J Ver 25.0

表9-(2) 有害事象の発現状況（治験薬との関連ありの有害事象）

投与薬剤		ダパグリフロジン錠 10mg「サワイ」	フォシーガ錠10mg
評価例数		32	31
器官別大分類*	基本語*	例数（％）	例数（％）
合計		11（34.4）	9（29.0）
臨床検査	尿中ブドウ糖陽性	10（31.3）	7（22.6）
臨床検査	血中ビリルビン増加	1（3.1）	2（6.5）
臨床検査	抱合ビリルビン増加	0（0.0）	1（3.2）

*：MedDRA/J Ver 25.0

Ⅲ 考察および結論

ジェネリック医薬品のダパグリフロジン錠10mg「サワイ」について、先発医薬品であるフォシーガ錠10mg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法による生物学的同等性試験を行った。

その結果、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。参考パラメータの分散分析において、AUC_∞で製剤間に有意差が認められたが、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。

本治験で認められた有害事象はすべて軽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、ダパグリフロジン錠10mg「サワイ」とフォシーガ錠10mgとの生物学的同等性が確認された。

利益相反

ダパグリフロジン錠10mg「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、医療法人社団慈昂会 白石内科クリニックで実施した。

参 考 文 献

- 1) アストラゼネカ株式会社. フォシーガ®錠5mg, フォシーガ®錠10mg 医薬品インタビューフォーム, 2025年4月改訂 (第15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) 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, 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: 2025年8月13日)