

原 著

ニロチニブカプセル200mg「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,*}
萩原 千晴²
灘井 亮²
佐々木 啓徳²
嶋田 顕^{3,**}

要 旨

ジェネリック医薬品のニロチニブカプセル200mg「サワイ」と先発医薬品であるタシグナ[®]カプセル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。

試験薬投与後72時間までの血漿中ニロ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、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、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、ニロチニブカプセル200mg「サワイ」は、タシグナカプセル200mgとの生物学的同等性が確認された。

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：昭和医科大学江東豊洲病院 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 Nilotinib Capsules 200 mg “Sawai” in Healthy Volunteers

Kazuhiko Takano¹, Chiharu Hagiwara², Ryou Nadai², Yoshinori Sasaki² and Ken Shimada³

1: *Utsukushigaoka Hospital*

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

3: *Department of Oncology, Showa Medical 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

ニロチニブは、アデノシン三リン酸 (ATP) と競合的に拮抗し、Bcr-Ablチロシンキナーゼを阻害することによって、Bcr-Abl発現細胞に細胞死を誘導する¹⁾²⁾。ニロチニブは、Bcr-Ablだけでなく、幹細胞因子 (SCF) 受容体のc-kitおよび血小板由来成長因子 (PDGF) 受容体チロシンキナーゼを阻害するが、イマチニブよりもBcr-Ablに対し選択的に作用する³⁾⁴⁾。また、ニロチニブは疎水性相互作用によってイマチニブ抵抗性Bcr-Abl変異体にも結合することが可能であり、多くのイマチニブ抵抗性Bcr-Abl変異体も阻害する^{4)~6)}。

わが国では、ニロチニブ製剤としてタシグナ[®]カプセル200mg (ノバルティス ファーマ株式会社) 等が上市されている。

ニロチニブカプセル200mg「サワイ」は、1カプセル中にニロチニブを200mg含有する製剤で、先発医薬品であるタシグナカプセル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抗悪性腫瘍剤である。

ニロチニブカプセル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」⁷⁾に従い、タシグナカプセル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。

なお、タシグナカプセル150mgのジェネリック医薬品として開発されたニロチニブカプセル150mg「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」⁸⁾で規定される溶出試験により、ニロチニブカプセル200mg「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、2024年2月から同年7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、ニロチニブ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

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	ニロチニブカプセル 200mg「サワイ」	沢井製薬株式会社	硬カプセル剤	1カプセル中, ニロチニブ塩酸塩二水和物 227.40mg (ニロチニブとして200mg) を含有
標準製剤	タシグナカプセル 200mg	ノバルティス ファーマ 株式会社		1カプセル中, ニロチニブ塩酸塩二水和物 220.60mg (ニロチニブとして200mg) を含有

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。

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80例を1群40例の2群に無作為に割り付けた。休薬期間は14日間以上とした。後観察期間は第Ⅱ期治験薬投与後から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、ニロチニブカプセル200mg「サワイ」またはタシグナカプセル200mg 1カプセルを水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4-(1)、表4-(2)、表4-(3)〕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。また、退院後一定期間はePRO(電子被験者日誌)を使用し、注意すべき副作用に関する自覚症状の有無を確認した。治験責任医師または治験分担医師は、被験者の回答内容を随時確認し、異常が認められた場合は適切な処置をとった。

6. 血漿中薬物濃度の測定

治験薬投与前、投与後0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 24, 48および72時間(合計17時点)の血漿中ニロチニブ濃度を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、両製剤の対数値の平均値の差および平均値の差の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(イービーエス株式会社)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」⁷⁾を参考に、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)の範囲にあり、かつAUC_tおよびC_{max}の対数値の平均値の差がlog(1.11)を超えないとき、両製剤は生物学的に同等と

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 事前検診の臨床検査が下記基準を満たす者
 - ・白血球数 \geq 4000/ μ L
 - ・好中球数 \geq 1800/ μ L
 - ・リンパ球数 \geq 800/ μ L
 - ・ヘモグロビン量 \geq 14.0g/dL
 - ・血小板数 \geq 120000/ μ L
- ⑤ 第I期投与後から第II期終了時 (投与後28日) まで避妊が可能なる者
- 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 心疾患の既往歴、高血圧症がある者
- ② 事前検診でBNP \geq 18.4pg/mLの者
- ③ 事前検診の12誘導心電図にてQTcF \geq 450msecの者、あるいは、QT間隔延長のおそれまたはその既往歴のある者
- ④ 事前検診でカリウム $<$ 3.5mEq/L、あるいは、マグネシウム $<$ 1.5mg/dLの者
- ⑤ 貧血がある者
- ⑥ 出血している者、出血傾向のある者
- ⑦ 発熱、咽頭痛等、感染症を疑う症状のある者
- ⑧ 事前検診でリパーゼ $>$ 42U/Lに該当する者、あるいは、肺炎またはその既往歴がある者
- ⑨ 事前検診で血糖 $>$ 100mg/dLの者
- ⑩ 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
- ⑪ 事前検診の肺線維症バイオマーカー検査が下記基準に該当する者
 - ・KL-6 \geq 500U/mL
 - ・SP-A \geq 43.8ng/mL
 - ・SP-D \geq 110ng/mL
- ⑫ 事前検診で経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) $<$ 96%の者
- ⑬ 事前検診の胸部X線検査で異常所見が認められる者
- ⑭ 第I期治験薬投与前4週間以内に治験薬以外のすべての薬剤を使用した者
- ⑮ 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・呼吸器等の疾患がある者、またはその既往歴がある者
- ⑯ 事前検診の臨床検査でALTが45U/Lを超えた者
- ⑰ 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)
- ⑱ 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)
- ⑲ 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
- ⑳ アルコールあるいは薬物依存者
- ㉑ 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)
- ㉒ 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
- ㉓ 事前検診の免疫学的検査で陽性が確認された者
- ㉔ 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	第Ⅰ期	休薬期間	第Ⅱ期	後観察期間
40	タシグナカプセル 200mg	14日間以上	ニロチニブカプセル 200mg「サワイ」	28日間以上
40	ニロチニブカプセル 200mg「サワイ」		タシグナカプセル 200mg	

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、生理学的検査において異常が認められた場合、臨床検査において異常変動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80例を安全性の評価対象とし、治験を完了した76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

平均血漿中ニロ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。

血漿中ニロチニブ濃度は製剤間で類似した推移を示した。AUC_∞、kelおよびMRTで製剤間に有意差は認められたが、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

血漿中ニロチニブ濃度より求めた両製剤のAUC_∞およびCmaxの対数値の平均値の差、平均値の差の90%信頼区間はlog(0.87)、log(0.82)~log(0.94) およびlog(0.99)、log(0.93)~

log(1.06) であり、AUC_∞およびCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間はいずれも基準であるlog(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、かつ、AUC_∞およびCmaxの対数値の平均値の差はいずれもlog(1.11)を超えない値であった。したがって、ニロチニブカプセル200mg「サワイ」とタシグナカプセル200mg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80例のうち14例に17件の有害事象が発現した。有害事象の発現状況を表9-(1)および表9-(2)に示した。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、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加(3例3件)、血中アルカリホスファターゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、鼻出血、四肢不快感、血中ブドウ糖増加、皮膚乾燥、発熱、C-反応性蛋白増加、失神寸前の状態、血便排泄、口腔咽頭痛、胸痛、COVID-19(各1例1件)であり、いずれも軽度で回復または軽快が確認された。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加(2例2件)、鼻出血、四肢不快感、血中ブドウ糖増加、皮膚乾燥、発熱、失神寸前の状態、血便排泄、口腔咽頭痛、胸痛およびCOVID-19は、いずれの事象も治験薬との関連性は関連なしと判断された。それら以外の有害事象は治験薬との関連性は関連ありと判断された。

[p.32 (1084) につづく]

表 4-(1)

イベント		事前検診				
		来院日	入院5日前 ～入院日	入院日 (入院1日目)		
投薬後経過日数		-	-	-1		
時刻		-	-	-	-	
投薬後経過時間 (hr)		-	-	-	-	
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 (体温)	●			●	
	生理学的検査 (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	●		入院	●	
	臨床検査	血液学的検査・ 血液生化学検査・尿検査	●			●
		Na, K, Mg, Cl, Ca, Pのみ	●			●
		内分泌学的検査 (BNP)	●			
肺線維症バイオマーカー検査		●			●	
免疫学的検査・尿中薬物検査		●				
SARS-CoV-2 PCR検査			●			
ePROを用いた体調確認						
食事					●	

表4-(2) 治験

イベント	入院5日前 ～入院日	入院日 (入院1日目)	投与日 (入院2日目)							
			7:00	9:00	11:00	13:00	17:00	19:00		
投薬後経過日数	-	-1	0							
時刻	-	-	-	7:00	9:00	11:00	13:00	17:00	19:00	
経過時間 (hr)	-	-	-	-	0	2	4	8	10	
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 (体温)		●	●		●	●	●		
	生理学的検査 (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		●							
	臨床検査	血液学的検査・ 血液生化学検査・尿検査		●						
		Na, K, Mg, Cl, Ca, Pのみ		●			●	●		
		肺線維症バイオマーカー検査		●						
SARS-CoV-2 PCR検査	●									
ePROを用いた体調確認	←									
食事			●			●		●		

スケジュール表 (第Ⅱ期)

第Ⅱ期														
入院3日目			入院4日目			退院日	/	来院日	/	来院日	/	来院日	/	来院日
1			2			3	4~6	7	8~13	14	15~20	21	22~27	28
9:00	13:00	19:00	9:00	13:00	19:00	9:00	-	-	-	-	-	-	-	-
24	-	-	48	-	-	72	-	-	-	-	-	-	-	-
→														
●			●			●		●		●		●		●
●			●			●		●		●		●		●
●			●			●		●		●		●		●
●			●			●		●		●		●		●
●			●			●		●		●		●		●
						●								●
						●		●		●		●		●
●			●			●		●		●		●		●
						●		●		●		●		●
←														
●	●	●	●	●	●									

表4-(3) 治験スケジュール表

イベント	第I期・									
	入院日 (入院1日目)		投与日							
投薬後経過日数	-1		0							
時刻	-	-	7:00	9:00	9:30	10:00	10:30	11:00	12:00	13:00
投薬後経過時間 (hr)	-	-	-	0	0.5	1	1.5	2	3	4
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)		●					●		●
	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		●								
臨床検査	血液学的検査・ 血液生化学検査・尿検査		●							
	Na, K, Mg, Cl, Ca, Pのみ		●							●
	肺線維症バイオマーカー検査		●							
食事		●								●

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。

(入院期間中)

第Ⅱ期

(入院2日目)							入院3日目			入院4日目			退院日
							1			2			3
14:00	15:00	16:00	17:00	18:00	19:00	21:00	9:00	13:00	19:00	9:00	13:00	19:00	9:00
5	6	7	8	9	10	12	24	-	-	48	-	-	72
●	●	●	●	●	●	●	●			●			●
			●				●			●			●
			●				●			●			●
			●				●			●			●
			●				●			●			●
			●				●			●			●
													●
													●
			●				●			●			●
													●
					●		●	●	●	●	●	●	

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, 経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO ₂)
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, マグネシウム, カルシウム, 無機リン, 総コレステロール, 中性脂肪, 血糖, リパーゼ, 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
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*	梅毒検査 (STS法, TP抗原法), HBs抗原, HBs抗体, HBc抗体, 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
内分泌学的検査*	BNP
SARS-CoV-2 PCR検査	
ePROを用いた体調確認	

* : 事前検診のみで実施した。

表6 被験者の背景 (n=80)

	年齢 (歳)	身長 (cm)	体重 (kg)	BMI
平均値	28.8	172.1	64.7	21.8
S.D.	6.9	6.5	6.8	1.9
最大値	44	184.1	80.0	24.9
最小値	20	157.5	50.0	18.5

Ⅲ 考察および結論

ジェネリック医薬品のニロチニブカプセル 200mg「サワイ」について、先発医薬品であるタシグナカプセル 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_∞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)の範囲内であり、かつ、AUC_∞およびC_{max}の対数値の平均値の差がいずれも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、AUC_∞、kelおよびMRTで製剤間に有意差は認められたが、検出力が非常に高かったために僅かな差が有意な差として検出されたものと考えられた。その他の参考パラメータにおいて有意差は認められなかった。 [p.38 (1090)につづく]

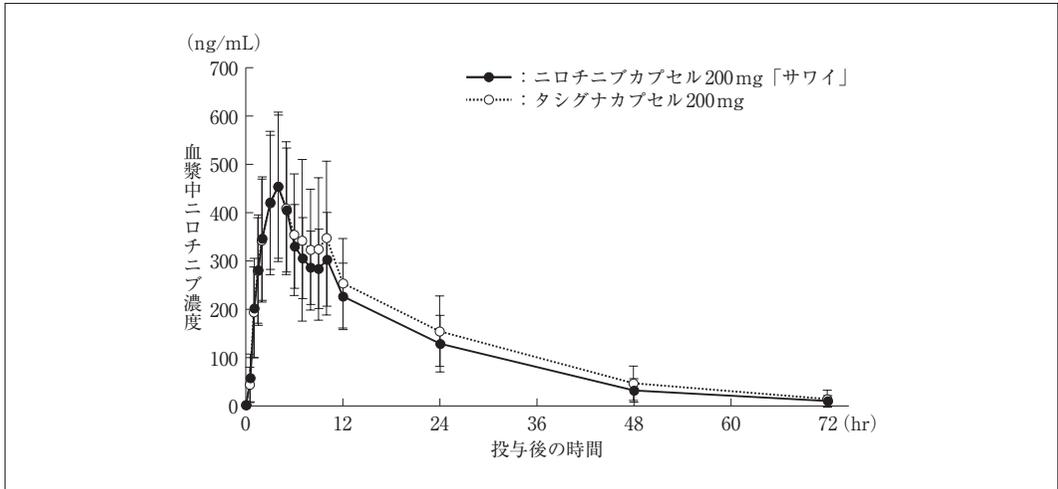


図1 血漿中ニロチニブ濃度 (n=76, 平均値±S.D.)

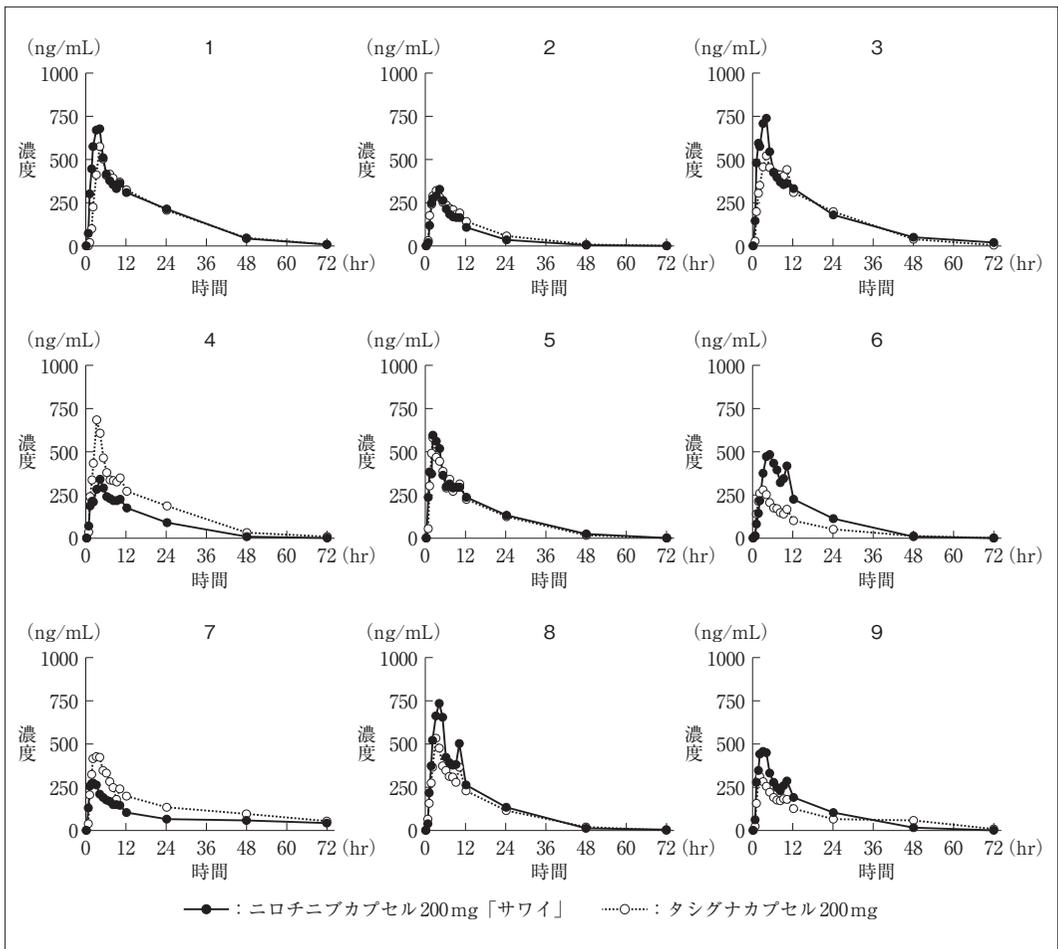


図2 各被験者の血漿中ニロチニブ濃度(1)

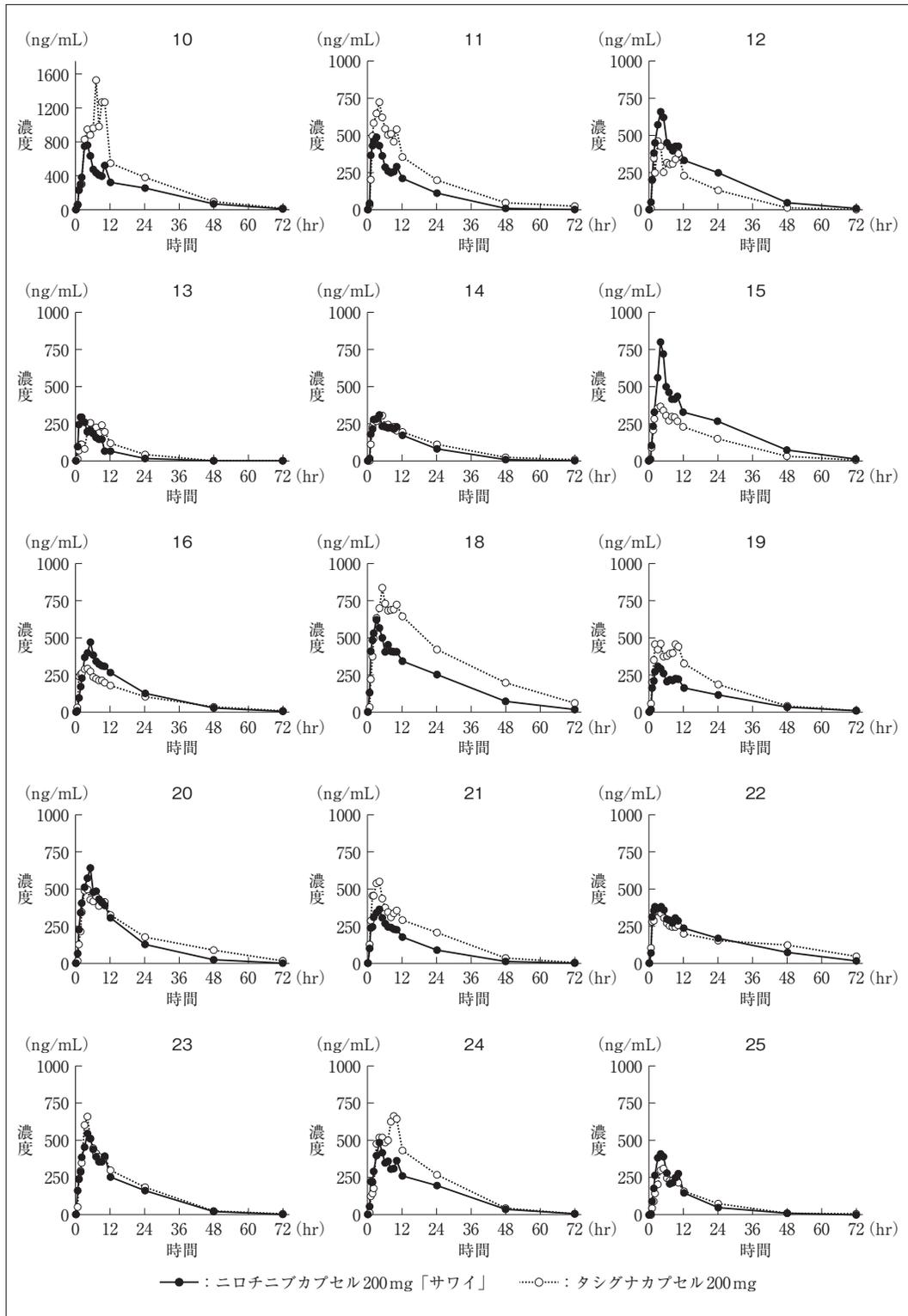


図2 各被験者の血漿中ニロチニブ濃度(2)

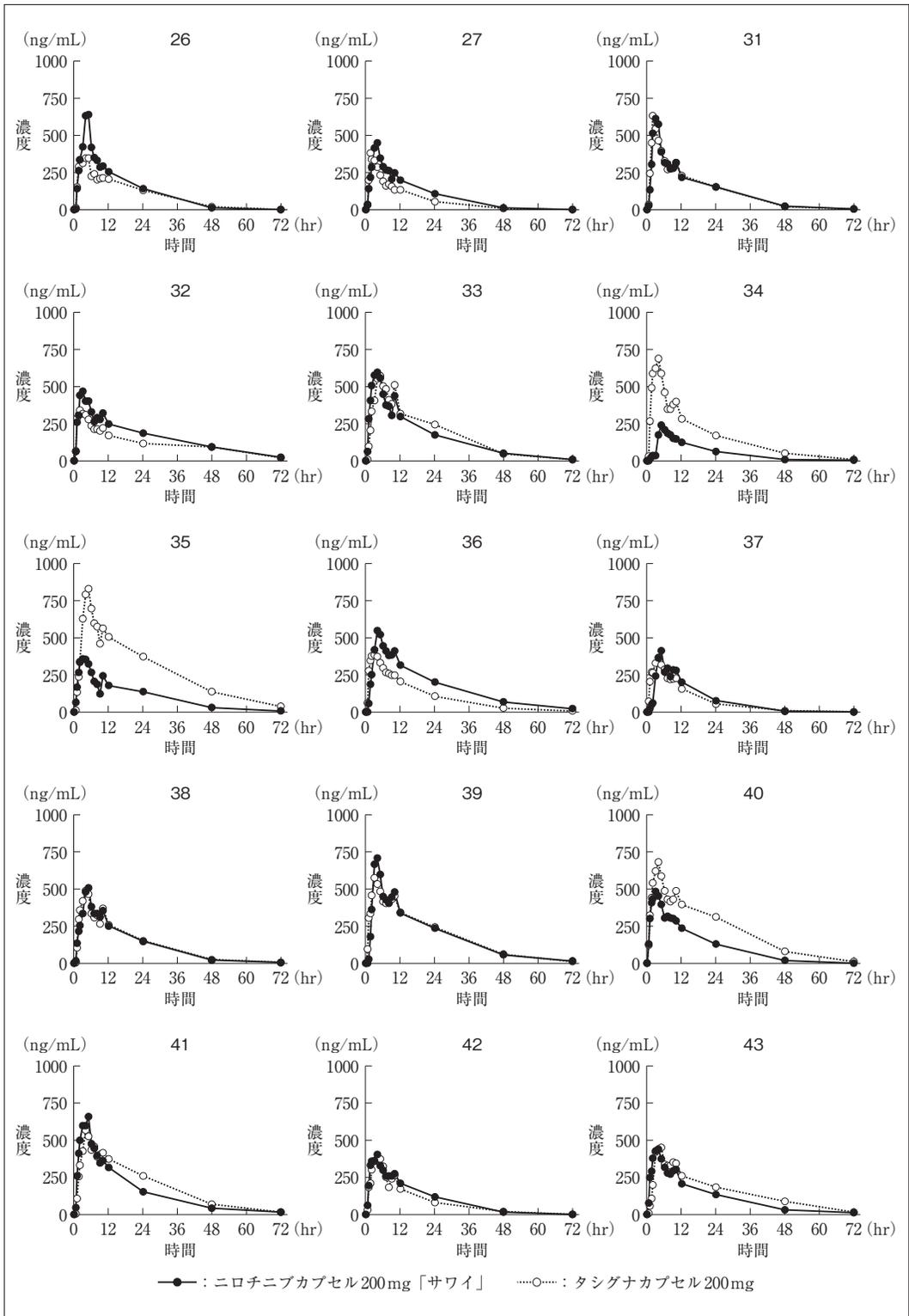


図2 各被験者の血漿中ニコチン酸濃度(3)

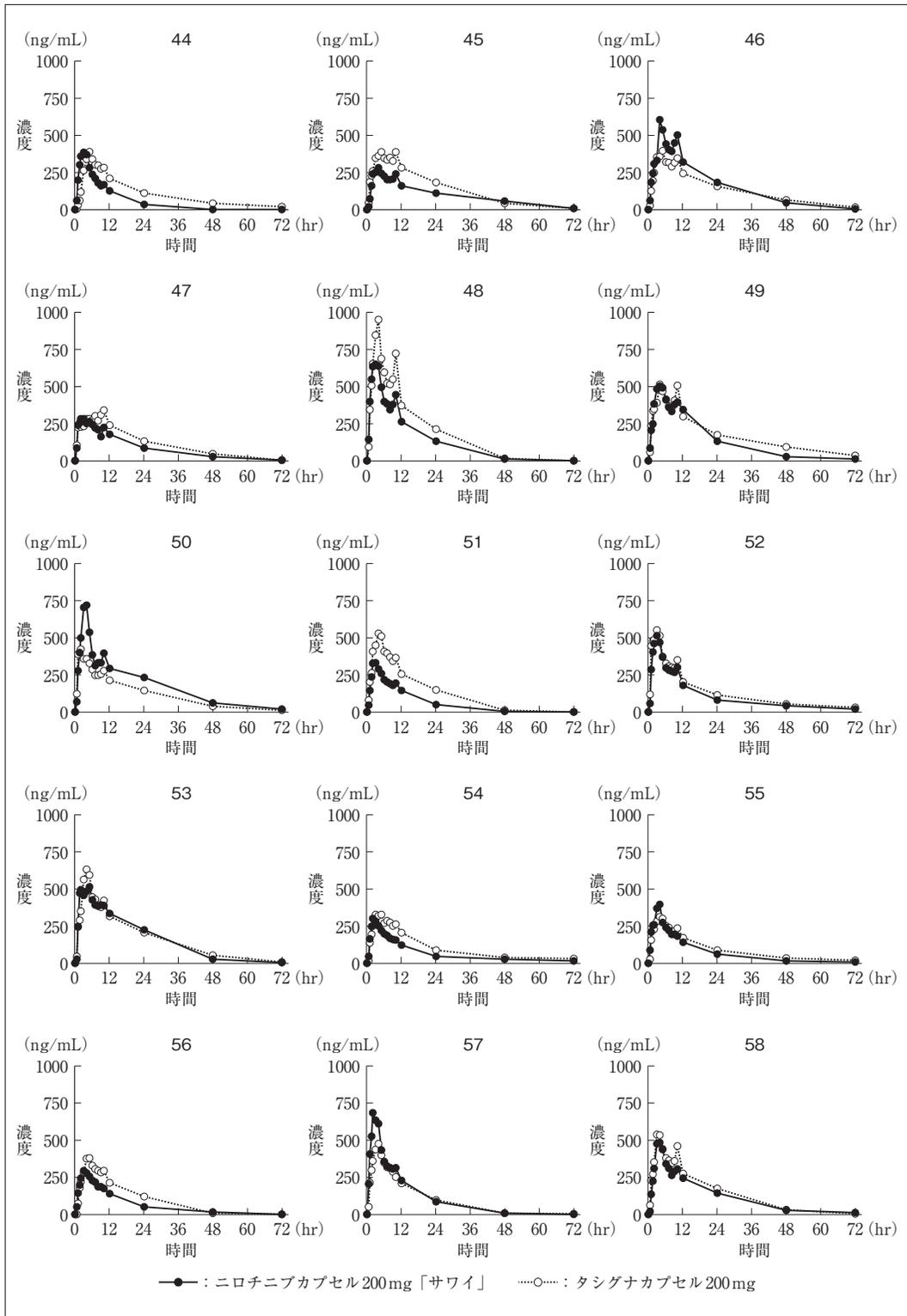


図2 各被験者の血漿中ニロチニブ濃度(4)

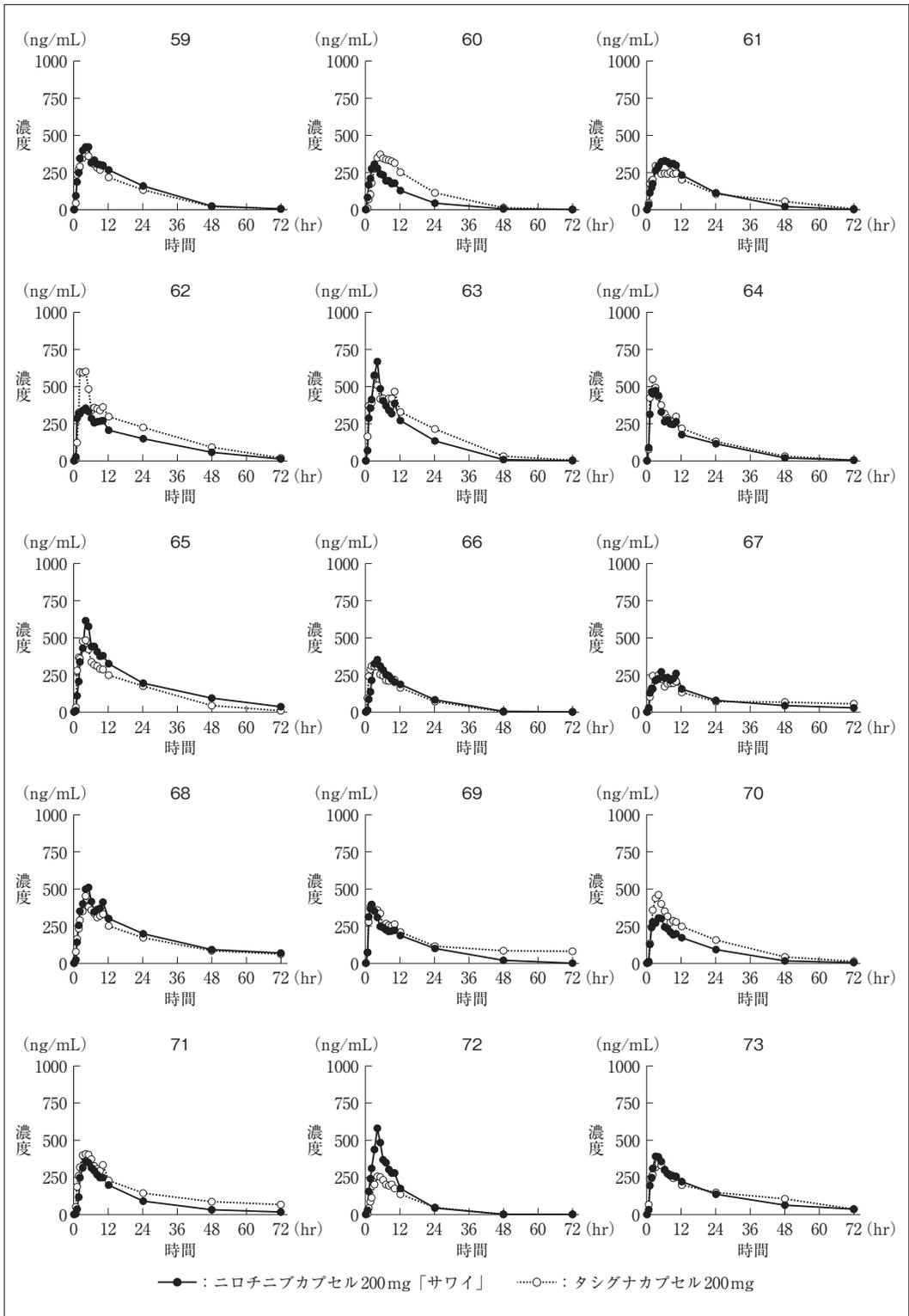


図2 各被験者の血漿中ニコチン濃度(5)

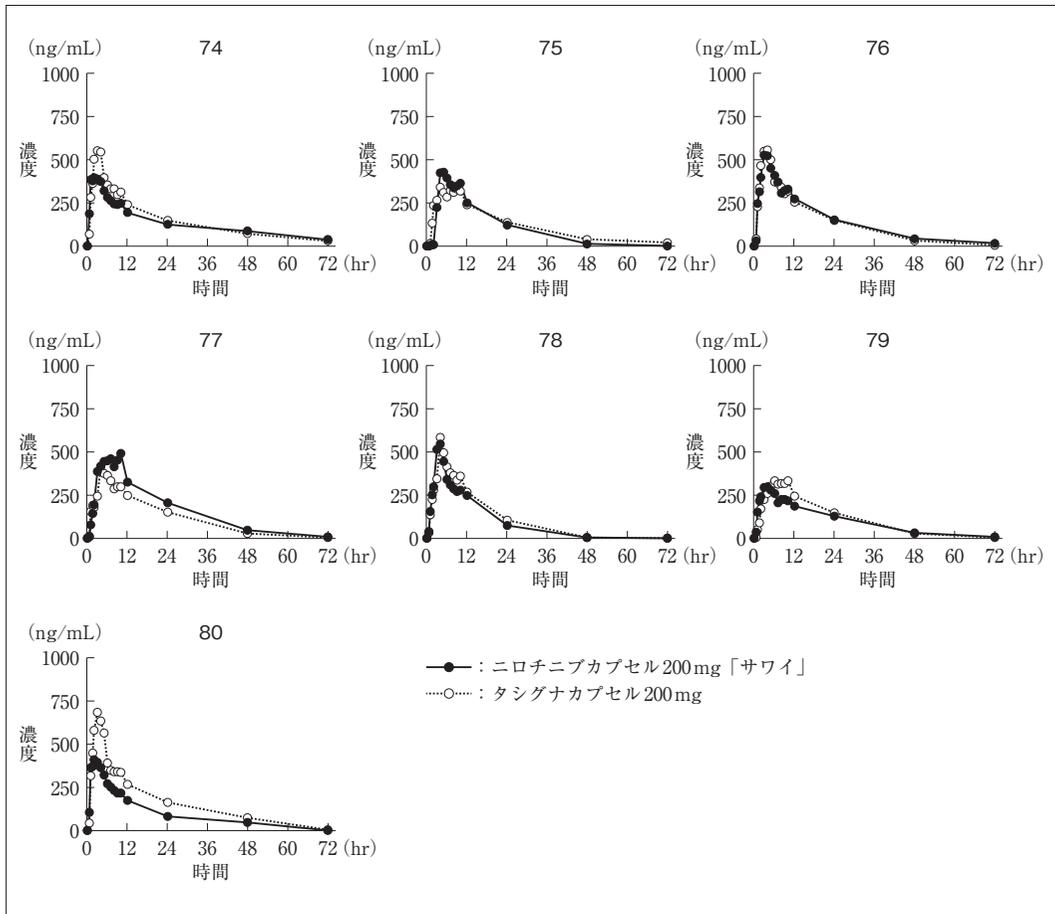


図2 各被験者の血漿中ニロチニブ濃度(6)

表7 薬物動態パラメータ (n=76, 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 _∞ (%)
ニロチニブカプセル 200mg 「サワイ」	8170.92 ±2738.11	8425.92 ±2878.34	474.17 ±142.53	3.82 ±1.17	0.069 ±0.024	12.30 ±8.53	16.04 ±3.45	97.4 ±5.9
タシグナカプセル 200mg	9437.83 ±3698.49	10036.61 ±4115.80	484.95 ±191.04	4.07 ±1.66	0.062 ±0.023	15.31 ±16.72	17.74 ±3.73	95.6 ±9.9
分散分析結果*	—	p=0.0005	—	p=0.2774	p=0.0093	—	p=0.0000	—

* : p<0.05で有意差あり

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、ニロチニブカプセル200mg「サワイ」とタシグナカプセル200mgとの生物学的同等性が確認された。

表8 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(0.82)～log(0.94)	log(0.93)～log(1.06)
対数値の平均値の差	log(0.87)	log(0.99)

表9-(1) 有害事象の発現状況（すべての有害事象）

投与薬剤		ニロチニブカプセル 200mg「サワイ」	タシグナカプセル 200mg
評価例数		79	77
器官別大分類	基本語	例数 (%)	例数 (%)
臨床検査	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.3)	0 (0.0)
臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.3)	0 (0.0)
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (3.8)	0 (0.0)
臨床検査	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.3)	0 (0.0)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	鼻出血	0 (0.0)	1 (1.3)
筋骨格系および結合組織障害	四肢不快感	0 (0.0)	1 (1.3)
臨床検査	血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	1 (1.3)
皮膚および皮下組織障害	皮膚乾燥	1 (1.3)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	1 (1.3)	0 (0.0)
臨床検査	C-反応性蛋白増加	1 (1.3)	0 (0.0)
神経系障害	失神寸前の状態	1 (1.3)	0 (0.0)
胃腸障害	血便排泄	0 (0.0)	1 (1.3)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	胸痛	1 (1.3)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	COVID-19	1 (1.3)	0 (0.0)
合計		9 (11.4)	5 (6.5)

MedDRA/J Ver.27.0

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		ニロチニブカプセル 200mg「サワイ」	タシグナカプセル 200mg
評価例数		79	77
器官別大分類	基本語	例数 (%)	例数 (%)
臨床検査	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.3)	0 (0.0)
臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.3)	0 (0.0)
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.3)	0 (0.0)
臨床検査	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.3)	0 (0.0)
臨床検査	C-反応性蛋白増加	1 (1.3)	0 (0.0)
合計		2 (2.5)	0 (0.0)

MedDRA/J Ver.27.0

利益相反

ニロチニブカプセル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、医療法人北武会 美しが丘病院で実施した。

参 考 文 献

- 1) ノバルティス ファーマ株式会社. Bcr-Abl発現細胞の増殖に対するニロチニブの作用（タシグナカプセル：2009年1月21日承認，申請資料概要2.6.2-2.1）
- 2) Fiskus W, Pranpat M, Bali P, et al. Combined effects of novel tyrosine kinase inhibitor AMN107 and histone deacetylase inhibitor LBH589 against Bcr-Abl-expressing human leukemia cells. *Blood*. 2006； **108**：645-652.
- 3) ノバルティス ファーマ株式会社. 細胞株を用いた測定系による選択的阻害作用（タシグナカプセル：2009年1月21日承認，申請資料概要2.6.2-2.1）
- 4) Manley PW, Cowan-Jacob SW, Mestan J. Advances in the structural biology, design and clinical development of Bcr-Abl kinase

inhibitors for the treatment of chronic myeloid leukaemia. *Biochim Biophys Acta*. 2005； **1754**：3-13.

- 5) ノバルティス ファーマ株式会社. Bcr-Abl変異体に対する自己リン酸化阻害，細胞増殖阻害（タシグナカプセル：2009年1月21日承認，申請資料概要2.6.2-2.2）
- 6) ノバルティス ファーマ株式会社. タシグナ[®]カプセル 添付文書，2023年7月改訂（第3版）.
- 7) 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）〕
- 8) 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9月22日）