

原 著

エルトロンボパグ錠25mg「サワイ」の
健康成人における生物学的同等性試験

土 田 竜 平¹・加 藤 智 久¹
 小 川 志 麻¹・佐々木 啓 徳¹
 大 塚 由 絵^{2,*}・中 川 美 聡^{3,*}
 高 沢 謙 二^{4,*}・嶋 田 顕^{5,**}

要 旨

ジェネリック医薬品のエルトロンボパグ錠25mg「サワイ」と先発医薬品であるレボレード[®]錠25mg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72時間までの血漿中エルトロンボパグ濃度を測定し、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中等度および軽度で、すべて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。

以上の結果より、エルトロンボパグ錠25mg「サワイ」は、レボレード錠25mgとの生物学的同等性が検証された。

1：沢井製薬株式会社 開発部

2：久留米大学医学部附属病院

3：医療法人相生会 福岡みらい病院

4：医療法人社団 信濃会 信濃坂クリニック

5：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 Eltrombopag Tablets 25mg “Sawai” in Healthy Volunteers

Ryuhei Tsuchida¹, Tomohisa Kato¹, Shima Ogawa¹, Yoshinori Sasaki¹, Yoshie Otsuka²,
Misato Nakagawa³, Kenji Takazawa⁴ and Ken Shimada⁵

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

2 : Kurume University Hospital

3 : SOUSEIKAI Fukuoka Mirai Hospital

4 : Shinanozaka Clinic

5 : 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

エルトロンボパグは、ヒトロンボポエチン受容体との特異的な相互作用を介して、トロンボポエチンのシグナル伝達経路の一部を活性化することにより巨核球、骨髓前駆細胞の増殖および分化を促進させる¹⁾²⁾。

わが国では、エルトロンボパグ製剤としてレボレード[®]錠12.5mg/25mg（ノバルティスファーマ株式会社）が上市されている。

エルトロンボパグ錠25mg「サワイ」は、1錠中にエルトロンボパグ オラミンを31.9mg（エルトロンボパグとして25mg）含有する製剤で、先発医薬品であるレボレード錠25mg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経口造血刺激薬である。

エルトロンボパグ錠25mg「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」³⁾に従い、レボレード錠25mg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、レボレード錠12.5mgのジェネリック医薬品として開発されたエルトロンボパグ錠12.5mg「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」⁴⁾で規定される溶出試験により、エルトロンボパグ錠25mg「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（久留米大学医学部附属病院より委託）、博多クリニック 臨床試験審査委員会（福岡みらい病院より委託）、医療法人社団 信濃会 信濃坂クリニック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8月から同年9月に福岡みらい病院および2024年9月から同年12月に信濃坂クリニックにて実施された。なお、久留米大学医学部附属病院では治験薬投与は実施されなかった。

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、18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、エルトロンボパグ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

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	エルトロンボパグ錠 25mg「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 エルトロンボパグ オラミン 31.9mg (エルトロンボパグとして 25mg) を含有
標準製剤	レボレード錠25mg	ノバルティス ファーマ 株式会社		

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、予想される危険性を十分に説明し、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90例を1群45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（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、エルトロンボパグ錠25mg「サワイ」またはレボレード錠25mg 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時間は絶飲とし、投与後6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)および表4-(2)〕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0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 48および72時間（合計16時点）の血漿中エルトロンボパグ濃度を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（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」³⁾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）以上で実施され、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、生理学的検査において異常が認

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18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、本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事前検診時の眼科検査において白内障またはその疑いがある者
- ②事前検診時の臨床検査において血小板数が400000/ μ Lを超えた者
- ③事前検診時の医師の診察および臨床検査において、貧血があり、かつ、白血球分画において未熟細胞または異型細胞が確認された者
- ④本人または2親等以内の親族について、血液疾患がある者、またはその既往歴がある者
- ⑤第Ⅰ期治験薬投与前30日以内に喫煙した者
- ⑥事前検診時の尿中コチニン検査において陽性となった者
- ⑦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・腎臓等の疾患がある者、またはその既往歴がある者
- ⑧事前検診の臨床検査でALTが45U/Lを超えた者
- ⑨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）
- ⑩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）
- ⑪脳血管障害、血栓塞栓症、虚血性心疾患、自己免疫疾患、痙攣性疾患（てんかんを含む）など、重大な疾患の既往がある者
- ⑫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
- ⑬アルコールあるいは薬物依存者
- ⑭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）
- ⑮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
- ⑯事前検診の免疫学的検査で陽性が確認された者
- ⑰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	休業期間	第Ⅱ期
45	レボレード錠25mg	14日間以上	エルトロンボパグ錠25mg「サワイ」
45	エルトロンボパグ錠25mg「サワイ」		レボレード錠25mg

表4-1) 治験スケジュール表（事前検診～第Ⅰ期）

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検査	眼科検査	食事
											尿中薬物検査	免疫学的検査	尿中コチニン検査	血液生化学的検査 血液生化学的検査 尿検査			
同意取得																	
事前検診	－	－				○	○	○	○	○	○	○	○		○ ^{※1}		
入院5日前～入院日														○			
入院1日目 (入院日)	－	入 院															
		－						○					○				
	19：00	－															○
入院2日目 (投与日)	7：00	－		○		○		○	○	○							
	9：00	0	○														
	9：30	0.5		○													
	10：00	1		○													
	10：30	1.5		○													
	11：00	2		○													
	11：30	2.5		○													
	12：00	3		○													
	12：30	3.5		○													
	13：00	4		○		○		○	○								
	14：00	5		○													
	15：00	6		○													○
	17：00	8		○													
	19：00	10															○
	21：00	12		○													
入院3日目	9：00	24		○		○		○	○								○
	13：00	－															○
	19：00	－															○
入院4日目	9：00	48		○		○		○	○								○
	13：00	－															○
	19：00	－															○
入院5日目 (退院日)	9：00	72		○		○		○	○	○			○ ^{※2}				
	－		退 院														

※1：第Ⅰ期投与前までに実施する。

※2：尿中コチニン検査を除く。

表4-(2) 治験スケジュール表 (第Ⅱ期)

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検査	眼科検査	食事
											尿中薬物検査	免疫学的検査	尿中コチニン検査	血液生化学的検査 血液学的検査 尿検査			
入院5日前～入院日															○		
入院1日目 (入院日)	—	入 院															
	19:00	—						○						○		○ ^{※3}	○
入院2日目 (投与日)	7:00	—		○		○		○	○	○							
	9:00	0	○														
	9:30	0.5		○													
	10:00	1		○													
	10:30	1.5		○													
	11:00	2		○													
	11:30	2.5		○													
	12:00	3		○													
	12:30	3.5		○													
	13:00	4		○		○		○	○								
	14:00	5		○													
	15:00	6		○													○
	17:00	8		○													
	19:00	10															○
	21:00	12		○													
入院3日目	9:00	24		○		○		○	○								○
	13:00	—															○
	19:00	—															○
入院4日目	9:00	48		○		○		○	○								○
	13:00	—															○
	19:00	—															○
入院5日目 (退院日)	9:00	72		○		○		○	○	○			○ ^{※2}				
	—	退 院															
来院日 (第Ⅱ期投与14日後)	—	来 院															
	—	—														○ ^{※4}	
来院日 (第Ⅱ期投与28日後)	—	来 院															
	—	—														○ ^{※5}	

※2：尿中コチニン検査を除く。

※3：第Ⅰ期終了後～第Ⅱ期投与前に実施する。

※4：アロワンス±7日

※5：アロワンス+7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, 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, 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
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抗原法), HBs抗原, HCV抗体, HIV抗原・抗体, HTLV-I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
尿中コチニン検査	
SARS-CoV-2検査	PCR検査または抗原検査
眼科検査	視力検査, 細隙灯顕微鏡検査

*: 事前検診のみで実施した。

** : HTLV-I 抗体は久留米大学医学部附属病院のみで実施

表6 被験者の背景 (n=90)

	年齢 (歳)	身長 (cm)	体重 (kg)	BMI
平均値	26.7	171.0	61.1	20.8
S.D.	7.3	5.1	5.7	1.6
最大値	44	181.8	75.2	24.7
最小値	18	157.5	50.2	18.5

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90例を安全性の評価対象とし, 治験を完

了した86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

平均血漿中エルトロンボパグ濃度推移を図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。

血漿中エルトロンボパグ濃度は製剤間で類似した推移を示した。AUC_∞で製剤間に有意差は認められたが, MRT, kelおよびtmaxにおいて製剤間に有意差は認められなかった。

[p.63 (431)につづく]

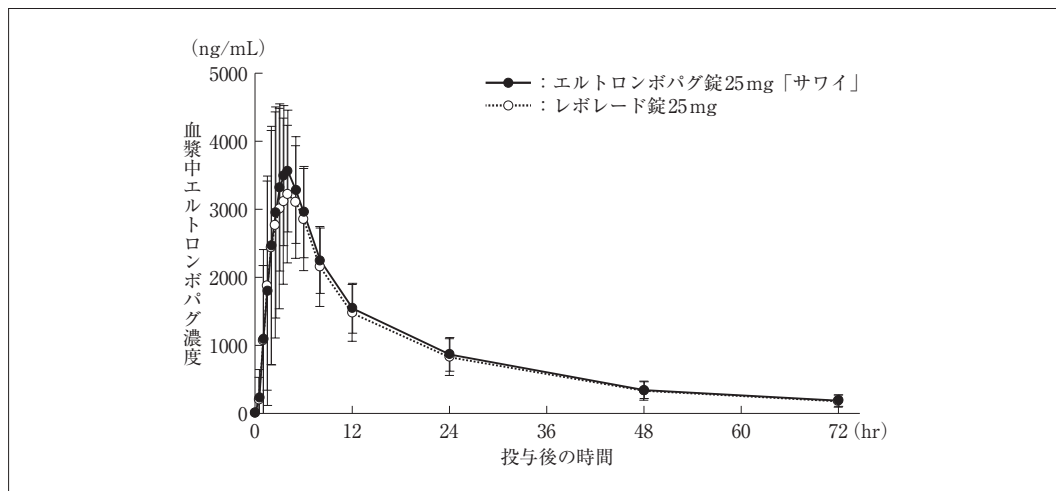


図1 血漿中エルトロノバグ濃度 (n=86, 平均値±S.D.)

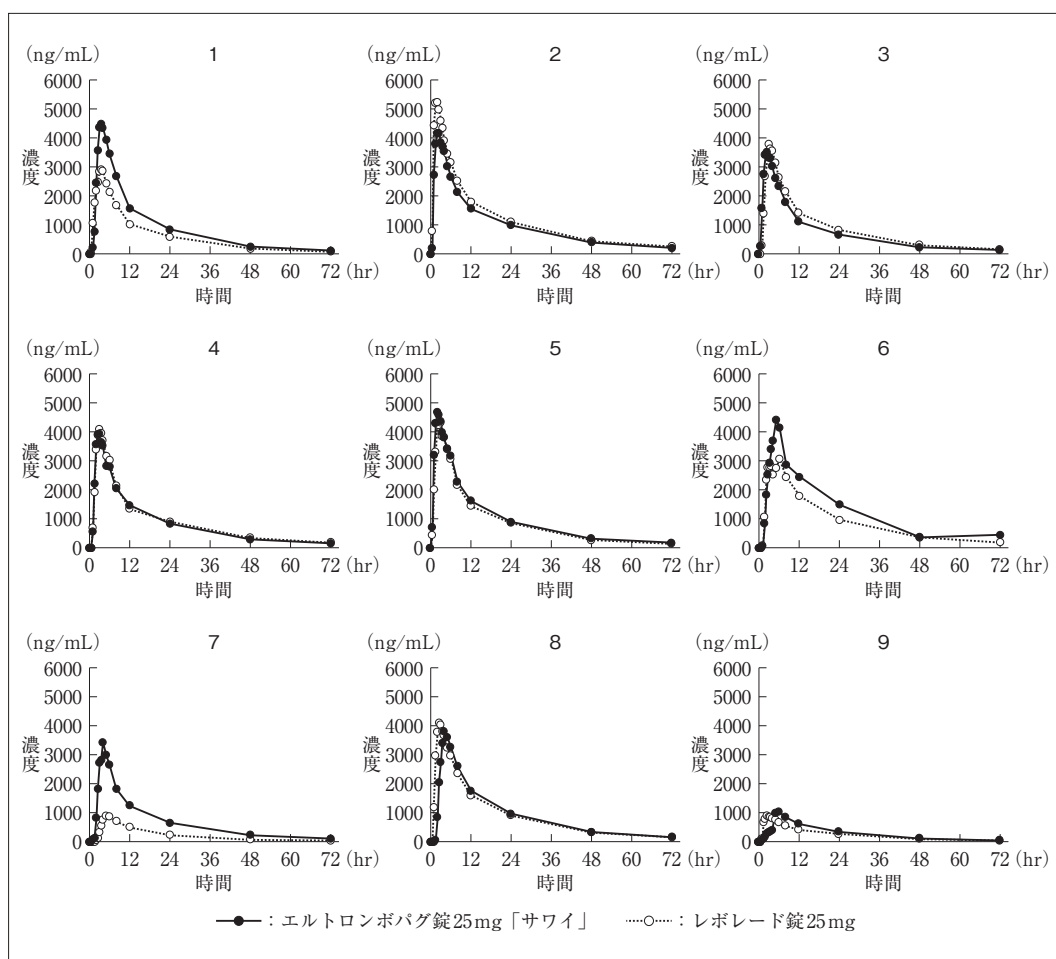


図2 各被験者の血漿中エルトロノバグ濃度(1)

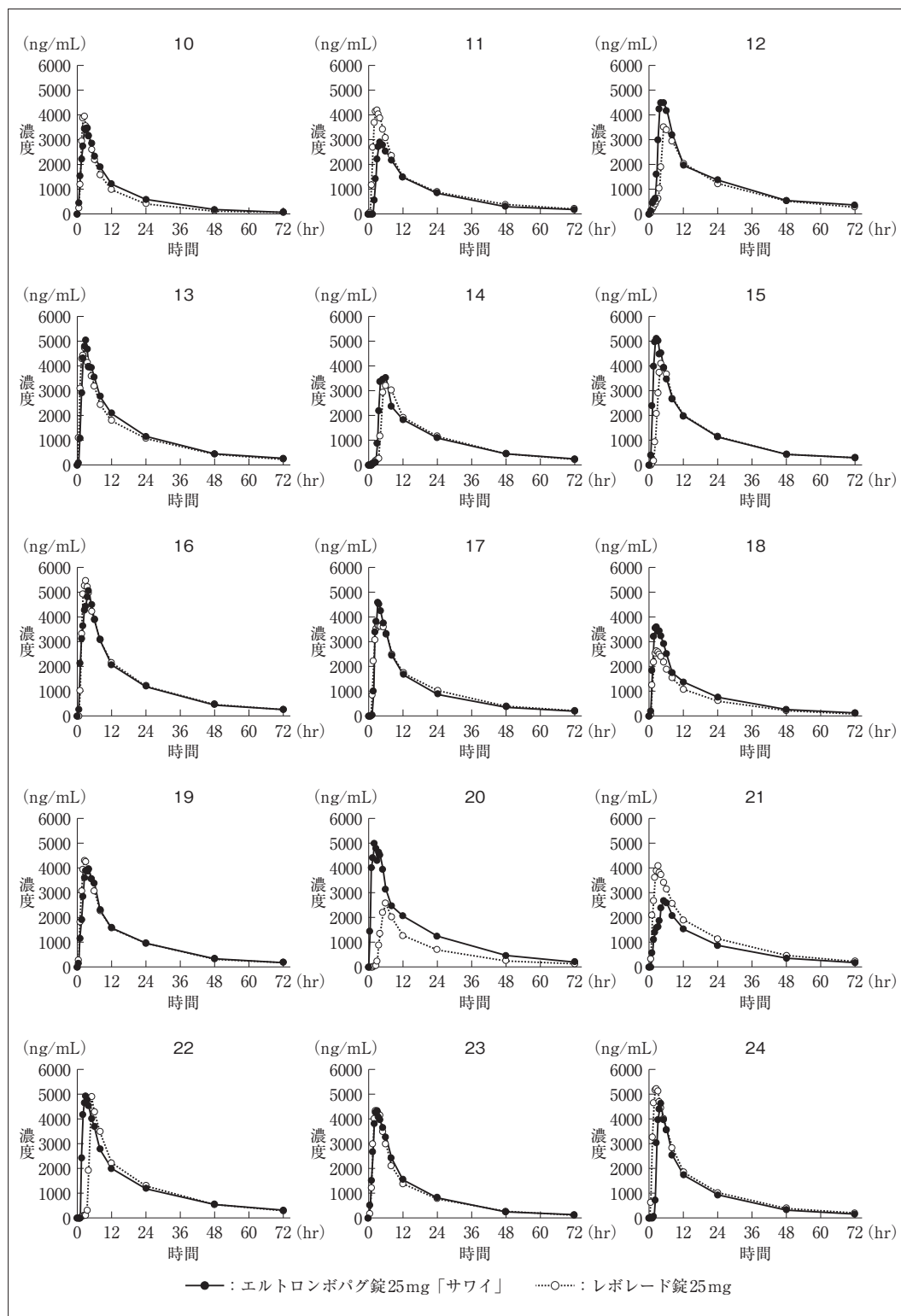


図2 各被験者の血漿中エルロンボパグ濃度(2)

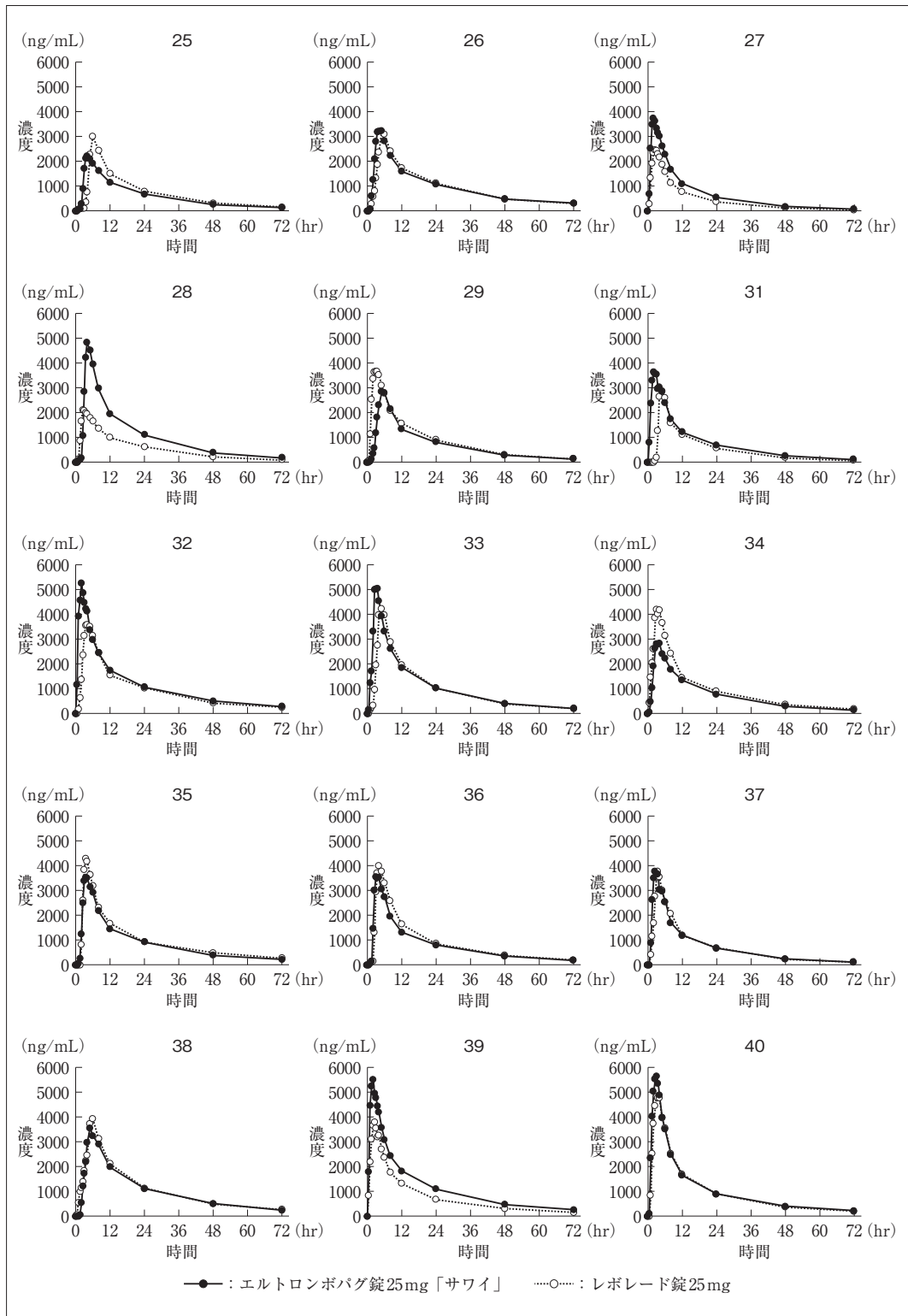


図2 各被験者の血漿中エルトロンボパグ濃度(3)

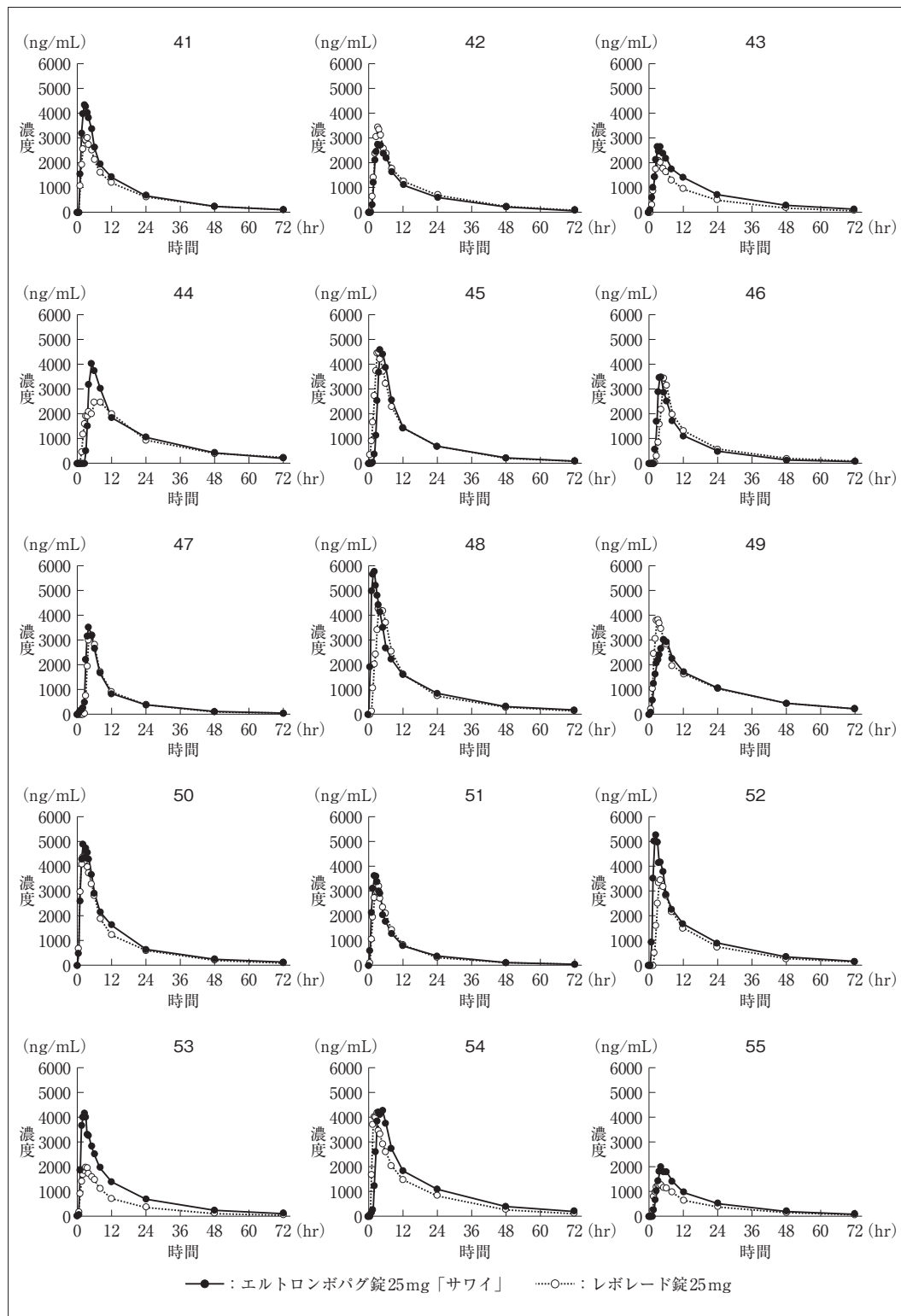


図2 各被験者の血漿中エルトロンボパグ濃度(4)

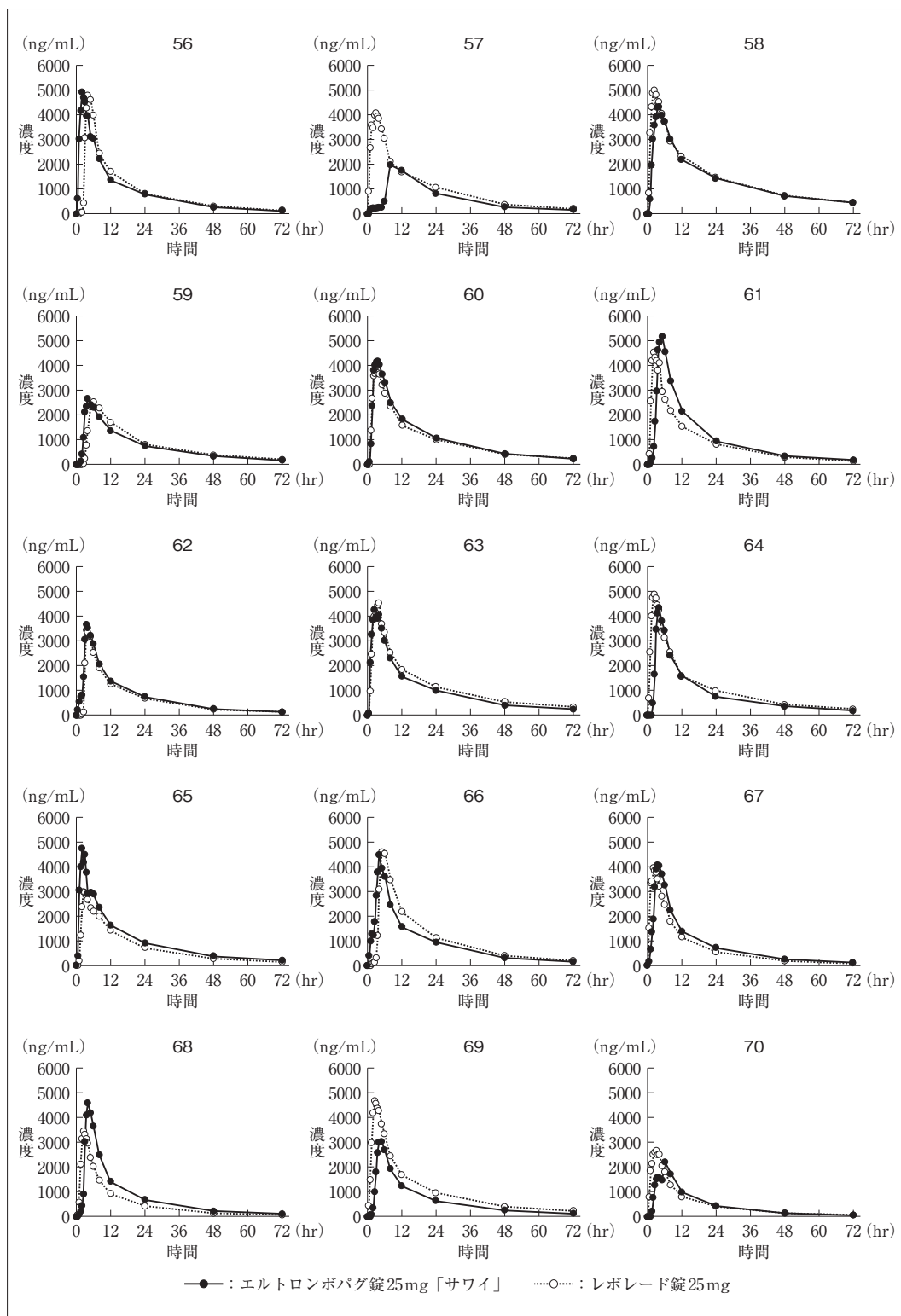


図2 各被験者の血漿中エルトロンボパグ濃度(5)

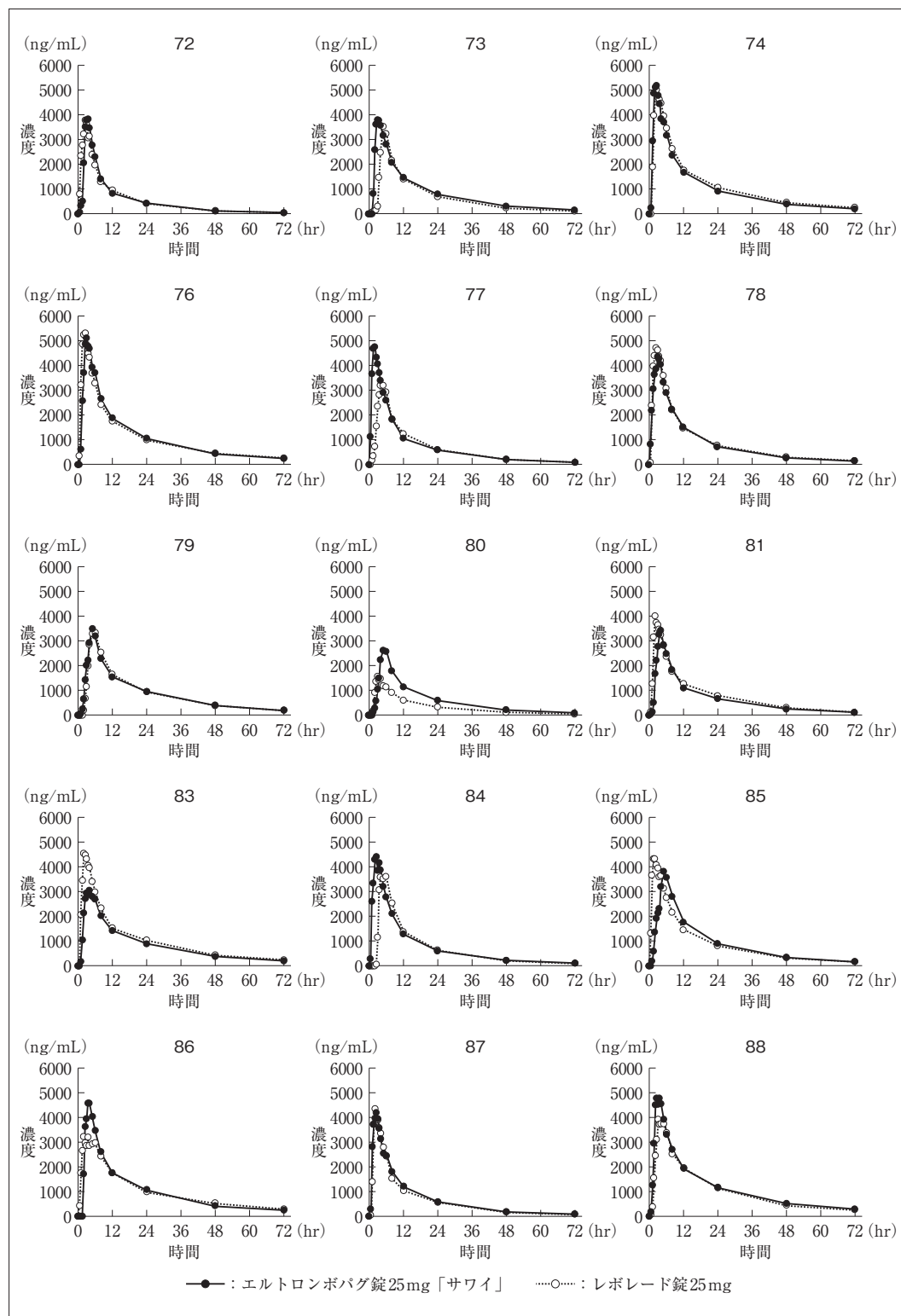


図2 各被験者の血漿中エルトロンボパ濃度(6)

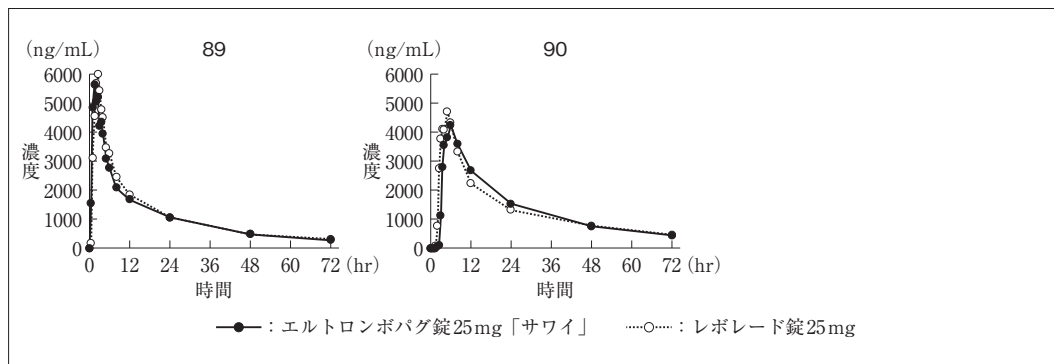


図2 各被験者の血漿中エルトロンボパグ濃度(7)

表7 薬物動態パラメータ (n=86, 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 _∞ (%)
エルトロンボパグ錠 25mg 「サワイ」	62915.4 ±15238.8	68495.8 ±18069.8	3997.3 ±938.4	3.58 ±1.24	0.035 ±0.004	20.19 ±2.68	18.77 ±2.11	92.4 ±2.6
レボレード錠25mg	60096.2 ±17517.3	65633.0 ±20740.0	3740.6 ±991.0	3.53 ±1.30	0.035 ±0.005	20.47 ±3.18	18.80 ±2.18	92.3 ±3.0
分散分析結果*	—	p=0.0179	—	p=0.8309	p=0.2544	—	p=0.8020	—

* : 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(1.02)～log(1.11)	log(1.03)～log(1.14)
対数値の平均値の差	log(1.07)	log(1.08)

3. 生物学的同等性

血漿中エルトロンボパグ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(1.02)～log(1.11)およびlog(1.03)～log(1.14)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、エルトロンボパグ錠25mg「サワイ」とレボレード錠25mg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90例のうち8例に12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、白血球数増加およびC-反応性蛋白増加が各2例に2件、下痢、結膜充血、創傷、眼痛、上咽頭炎、頭痛、悪心、嘔吐が各1例1件であった。創傷は中等度、その他は軽度であり、いずれの事象も回復が確認された。白血球数増加、C-反応性蛋白増加、創傷、眼痛、上咽頭炎、頭痛および悪心は、試験薬との関連性は関連なしと判断された。そ

表9-1) 有害事象の発現状況（すべての有害事象）

投与薬剤		エルトロンボパグ錠25mg 「サワイ」	レボレード錠25mg
評価例数		89	87
器官別大分類	基本語	例数（％）	例数（％）
感染症および寄生虫症	上咽頭炎	0 (0.0)	1 (1.1)
神経系障害	頭痛	1 (1.1)	0 (0.0)
眼障害	結膜充血	0 (0.0)	1 (1.1)
眼障害	眼痛	0 (0.0)	1 (1.1)
胃腸障害	下痢	0 (0.0)	1 (1.1)
胃腸障害	悪心	1 (1.1)	0 (0.0)
胃腸障害	嘔吐	0 (0.0)	1 (1.1)
臨床検査	白血球数増加	2 (2.2)	0 (0.0)
臨床検査	C-反応性蛋白増加	2 (2.2)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	創傷	0 (0.0)	1 (1.1)
合計		3 (3.4)	5 (5.7)

MedDRA/J Ver.27.1

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		エルトロンボパグ錠25mg 「サワイ」	レボレード錠25mg
評価例数		89	87
器官別大分類	基本語	例数（％）	例数（％）
眼障害	結膜充血	0 (0.0)	1 (1.1)
胃腸障害	下痢	0 (0.0)	1 (1.1)
胃腸障害	嘔吐	0 (0.0)	1 (1.1)
合計		0 (0.0)	2 (2.3)

MedDRA/J Ver.27.1

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。

Ⅲ 考察および結論

ジェネリック医薬品のエルトロンボパグ錠25mg「サワイ」について、先発医薬品であるレボレード錠25mg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(0.80)～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中等度および軽度で、すべて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。

以上の試験結果より、エルトロンボパグ錠25mg「サワイ」とレボレード錠25mgとの生物学的同等性が検証された。

利益相反

エルトロンボパグ錠25mg「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、久留米大学医学部附属病院、医療法人相生会 福岡みらい病院、医療法人社団 信濃会 信濃坂クリニックで実施した。

参 考 文 献

- 1) Erickson-Miller CL, Delorme E, Tian SS, et al. Preclinical activity of eltrombopag (SB-497115), an oral, nonpeptide thrombopoietin receptor agonist. *Stem Cells*. 2009 ; 27(2) : 424-430.
- 2) ノバルティス ファーマ株式会社. レボレード[®]錠12.5mg, 25mg 添付文書, 2024年11月改訂(第2版).
- 3) 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)〕
- 4) 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: 2026年3月10日)