



# 炭酸ランタン顆粒分包 500 mg 「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験

田中孝典<sup>1)\*</sup> / 吉原達也<sup>2)\*</sup> / 加藤智久<sup>3)</sup> / 木曾達也<sup>3)</sup> / 大西明弘<sup>4)\*\*</sup>

## ● 要旨

ジェネリック医薬品の炭酸ランタン顆粒分包 500 mg 「サワイ」と先発医薬品であるホスレノール<sup>®</sup>顆粒分包 500 mg 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、食後連続投与による 2 剤 2 期のクロスオーバー試験を行った。本剤は、消化管内でリン酸イオンと結合して不溶性のリン酸ランタンを形成し、腸管でのリン吸収を抑制することにより血中リン濃度を低下させる薬剤であることから、リン吸収抑制作用を主要評価項目とする薬力学的試験を実施した。

被験者 60 例を対象に、無投与の観察期間（無投与日）4 日間の後、治験薬を 3 日間連続投与し、無投与日の平均尿中リン排泄量と治験薬投与日の平均尿中リン排泄量の差（ $\Delta$ 尿中リン排泄量）を製剤間で比較した。その結果、両製剤の  $\Delta$ 尿中リン排泄量の平均値の差の 90% 信頼区間は、本治験で定めた生物学的同等性の基準の範囲内であった。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。

以上のことから、炭酸ランタン顆粒分包 500 mg 「サワイ」は、ホスレノール<sup>®</sup>顆粒分包 500 mg と治療学的に同等であると考えられた。

**キーワード**：炭酸ランタン，ジェネリック医薬品，生物学的同等性試験，血漿中濃度，日本人健康成人男性

## はじめに

炭酸ランタン顆粒分包 500 mg 「サワイ」は、先発医薬品であるホスレノール<sup>®</sup>顆粒分包 500 mg（バイエル薬品株式会社）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製剤である。このたび、両製剤の治療学的同等性を検証するために、日本人健康成人男性を対象とした生物学的同等性試験を行った。本剤は、消化管内でリン酸イオンと結合して不溶性のリン酸ランタンを形成し、腸管でのリン吸収を抑制することにより血中リン濃度を低下させる薬

剤であり、バイオアベイラビリティの測定が治療効果の指標とならないことから、リン吸収抑制作用を主要評価項目とする薬力学的試験を実施した。また、副次評価項目として、経時的なリン吸収抑制作用と薬物動態を評価した。

## I. 試験の対象と方法

本試験の実施に際しては「医薬品の臨床試験の実施の基準」（GCP）に則り、博多クリニック 臨床試験審査委員会にて承認を得た試験実施計画書を遵守して、2016 年 11 月から同年 12 月の間に医療法人相生会 にしくまもと病院ならびに医療法人相生会

1) 医療法人相生会 にしくまもと病院 臨床薬理センター

2) 医療法人相生会 福岡みらい病院 臨床研究センター

3) 沢井製薬株式会社 開発部

4) 東京慈恵会医科大学 臨床検査医学 消化器・肝臓内科 / 慈恵第三病院 中央検査部

\*：試験責任医師 \*\*：医学専門家

表1 治験薬

名称	製造販売元	剤形	成分・組成
炭酸ランタン顆粒分包 500 mg「サワイ」	沢井製薬株式会社	顆粒剤	1包中, ランタン 500 mg (炭酸ランタン水和物として 954 mg) を含有
ホスレノール <sup>®</sup> 顆粒分包 500 mg	バイエル薬品株式会社		

表2 治験デザイン

群	被験者数 <sup>*1</sup>	第I期	休薬期間	第II期
A	30	ホスレノール <sup>®</sup> 顆粒分包 500 mg	7日間 以上	炭酸ランタン顆粒分包 500 mg「サワイ」
B	30	炭酸ランタン顆粒分包 500 mg「サワイ」		ホスレノール <sup>®</sup> 顆粒分包 500 mg

\*1: 各群 10 例を対象に血漿中ランタン濃度を測定した

表3-1 投与スケジュール (PDのみ)

	入院期間										
	入院日	-5日目	-4日目	-3日目	-2日目	-1日目	1日目	2日目	3日目	退院日	
治験薬 投与	—	—	無投与				朝:● 昼:● 夕:●	朝:● 昼:● 夕:●	朝:● 昼:● 夕:●	—	
検体採取	—	—	蓄尿	蓄尿	蓄尿	蓄尿	蓄尿	蓄尿	蓄尿	蓄尿	—

●: 治験薬服用

表3-2 投与スケジュール (PD + PK)

	入院期間											
	入院日	-5日目	-4日目	-3日目	-2日目	-1日目	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	退院日
治験薬 投与	—	—	無投与				朝:● 昼:● 夕:●	朝:● 昼:● 夕:●	朝:● 昼:● 夕:●	朝:● 昼:— 夕:—	—	—
検体採取	—	—	蓄尿	蓄尿	蓄尿	蓄尿	蓄尿	蓄尿	蓄尿	蓄尿	採血	—

●: 治験薬服用

福岡みらい病院にて実施した。

### 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、薬物に対するアレルギーや、評価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た。被験者60例を1群30例ずつAまたはBの2群に無作為に割り付け、60例全員を対象に尿中リン排泄量(PD)を測定し、60例中の20例を対象に血漿中ランタン濃度(PK)を測定することとした。休薬期間は第I期の最終投与から7日間以上とした(表2)。

無投与の観察期間(無投与日)4日間の後、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、治験薬を1日3回食直後に、3日間連続投与した。血漿中ランタン濃度の測定を行う被験者20例には、3日間連続投与の翌朝にも1回、同

表 4-1 治験スケジュール (PDのみ)

試験日	時刻	治験薬投与	蓄尿	自覚症状・他覚所見	医師の診察	身体所見	血圧・脈拍数・体温	12誘導心電図	臨床検査	食事
同 意 取 得										
事前検診	—				○	○	○	○	○	
入院1日目 (入院日)	16:00	入 院								
	19:00									○
入院2日目	8:35									○
	12:35									○
	18:35									○
入院3-6日目 (無投与日)	7:00				○		○			
	8:35									○
	12:35									○
入院7-9日目 (治験薬投与日)	18:35									○
	7:00				○		○	○*2	○*2	
	8:35									○
	9:00	○								
	12:35									○
	13:00	○								
入院10日目 (退院日)	18:35									○
	19:00	○								
	8:35									
入院10日目 (退院日)	9:00				○		○	○	○	
	—	退 院								

\*2: 入院7日目のみ実施した

様の方法で治験薬を投与した(表 3-1, 3-2)。治験期間中の食事は、1日あたりのリン含有量を1300 mg 程度に統一し、朝、昼、夕食のリン含有量を均等にした。

#### 4. 被験者の管理

治験期間中は、被験者を実施医療機関に入院させ、治験薬以外の薬剤の使用を禁止し、飲食物・嗜好品の摂取や姿勢および行動・運動等を制限した。

#### 5. 観察検査項目・時期

治験スケジュール表(表 4-1, 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. 尿検体および血漿検体の採取

被験者60例を対象に、無投与日4日間と治験薬投与日3日間に各日24時間蓄尿を行い、尿量を記録した。尿検体は冷所に保存し、各日4 mL 分取した。

また、血漿中ランタン濃度の測定を行う被験者20例を対象に、最終投与の投与前、投与後1, 2, 3, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 8, 10, 12, 24, 48時間に採血を行い、血漿2 mL を分取した。

表 4-2 治験スケジュール (PD + PK)

試験日	時刻	経過時間 (hr)	治験薬投与	蓄尿	薬物動態用採血	自覚症状・他覚所見	医師の診察	身体所見	血圧・脈拍数・体温	12誘導心電図	臨床検査	食事
同意取得												
事前検診	—						○	○	○	○	○	
入院1日目 (入院日)	16:00											
	19:00											○
入院2日目	8:35											○
	12:35											○
	18:35											○
入院3-6日目 (無投与日)	7:00						○		○			
	8:35											○
	12:35											○
	18:35											○
入院7-9日目 (治験薬投与日)	7:00						○		○	○*2	○*2	
	8:35											○
	9:00		○									
	12:35											○
	13:00		○									
	18:35											○
入院10日目 (治験薬投与日)	19:00		○									
	6:00	—			○		○		○			
	8:35	—										○
	9:00	0	○									
	10:00	1			○							
	11:00	2			○							
	12:00	3			○							
	13:00	4			○							○
	13:30	4.5			○							
	14:00	5			○							
	14:30	5.5			○							
	15:00	6			○							
	17:00	8			○							
19:00	10			○							○	
21:00	12			○								
入院11日目	9:00	24			○		○		○			○
	13:00	—										○
	19:00	—										○
入院12日目 (退院日)	9:00	48			○		○		○	○	○	
	11:00											

\*2: 入院7日目のみ実施した

表5 観察検査項目

診 察	医師の診察
身体所見 * <sup>3</sup>	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	赤血球数, 白血球数, 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, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, AST, ALT, ALP, LD, $\gamma$ -GT, ナトリウム, カリウム, クロール, カルシウム, 無機リン, 尿素窒素, クレアチニン, 尿酸, 総コレステロール, 中性脂肪, 血糖
尿 検 査	糖, 蛋白, ウロビリノーゲン, 比重, pH, ケトン体, ビリルビン, 潜血
免疫学的検査 * <sup>3</sup>	HBs 抗原, 梅毒定性, HCV 抗体, HIV 抗原・抗体
尿中薬物検査 * <sup>3</sup>	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, パルピツール酸, 三環系抗うつ剤

\*<sup>3</sup>: 事前検診で実施した

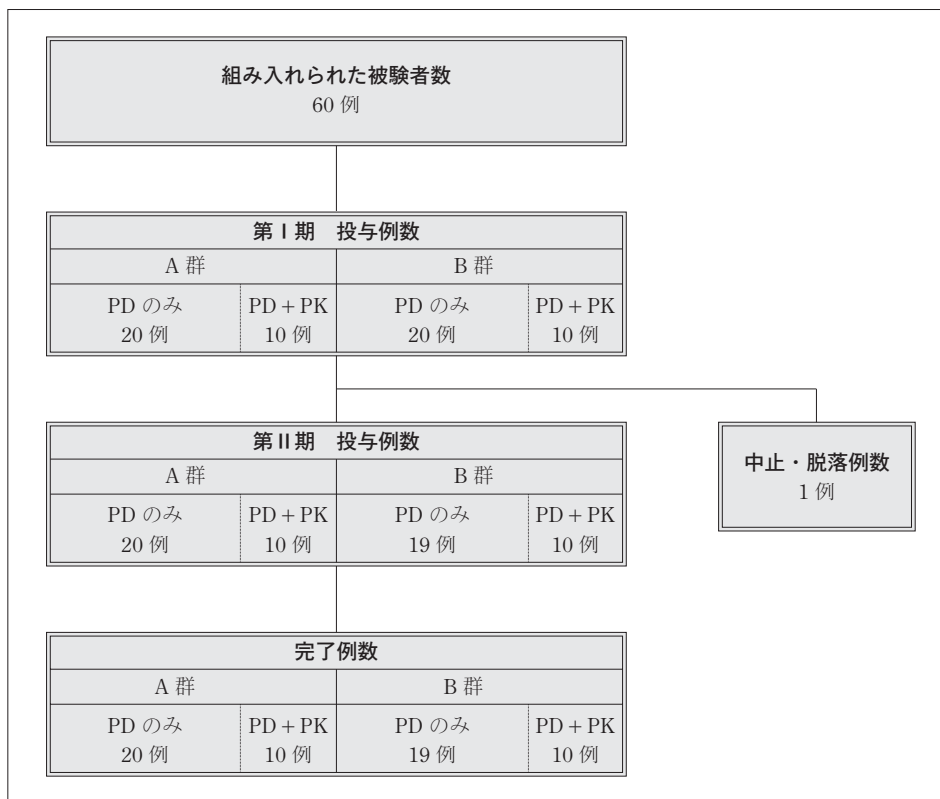


図1 被験者の内訳

## II. リン吸収抑制作用の評価方法

### 1. 尿中リン排泄量の算出

各日の尿中リン酸濃度を比色法により測定し, 尿量および尿中リン酸濃度から各日の24時間尿中リン排泄量を算出した。無投与日4日間の平均値を「無投与日の平均尿中リン排泄量」, 治験薬投与日3日間の平均値を「治験薬投与日の平均尿中リン排泄量」とした。

### 2. リン吸収抑制作用(主要評価項目)の評価

「無投与日の平均尿中リン排泄量」と「治験薬投与日の平均尿中リン排泄量」の差( $\Delta$ 尿中リン排泄量)について, 両製剤の平均値の差の90%信頼区間を求めた。炭酸ランタン投与によるリン吸収抑制量と, 透析患者における薬物療法において必要とされるリン吸収抑制量を考慮し, 両製剤の $\Delta$ 尿中リン排泄量の平均値の差の90%信頼区間が $\pm 1.63$  mmolの範囲内にあるとき, 炭酸ランタン顆粒分包

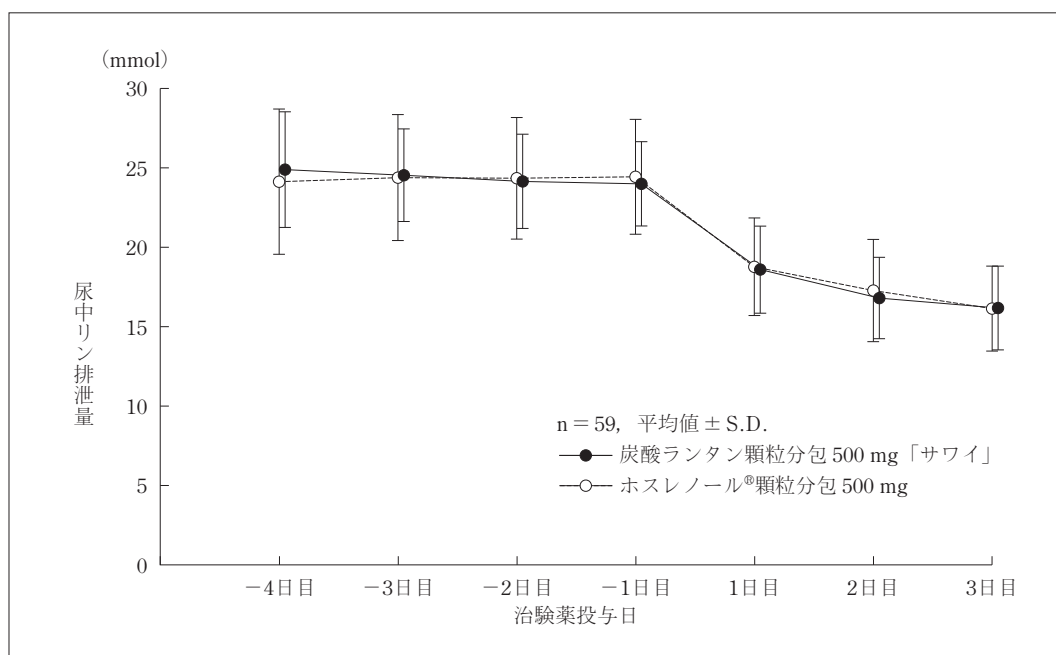


図2 尿中リン排泄量

500 mg 「サワイ」とホスレノール®顆粒分包 500 mg は生物学的に同等であると判定することとした。

### 3. 経時的なリン吸収抑制作用（副次評価項目）の評価

「無投与日の平均尿中リン排泄量」と「治験薬投与1日目の尿中リン排泄量」の差、ならびに「無投与日の平均尿中リン排泄量」と「治験薬投与2日目の尿中リン排泄量」の差について、製剤間で有意水準を5%とするt検定を行った。また、「無投与日の平均尿中リン排泄量」と「治験薬投与3日目の尿中リン排泄量」の差について、両製剤の平均値の差の90%信頼区間を求めた。t検定で製剤間に有意差が認められず、90%信頼区間が $\pm 1.63$  mmol の範囲内にあるとき、炭酸ランタン顆粒分包 500 mg 「サワイ」とホスレノール®顆粒分包 500 mg の経時的なリン吸収抑制作用に差はないと判定することとした。

### III. 薬物動態の評価方法

#### 1. 薬物動態パラメータの算出

各採血時点の血漿中ランタン濃度をLC/MS法により測定し、製剤ごとに $AUC_t$ ,  $C_{max}$ ,  $AUC_{\infty}$ ,  $t_{max}$ ,  $MRT$  および  $kel$  を算出した。

#### 2. 薬物動態（副次評価項目）の評価

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 $\log(0.70) \sim \log(1.43)$  の範囲内にあるとき、炭酸ランタン顆粒分包 500 mg 「サワイ」とホスレノール®顆粒分包 500 mg の薬物動態に大きな差はないと判定することとした。

### IV. 安全性の評価方法

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（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。

### V. 試験結果

#### 1. 対象被験者

全日程を終了した59例を尿中リン排泄量の評価対象とし、20例を薬物動態の評価対象とした。第II期治験薬投与前にALT高値が認められ中止した1例を含む60例を安全性の評価対象とした（図1）。被験者の年齢は20～43歳（平均29.3歳）、体重は50.0～78.7 kg（平均61.8 kg）、BMIは18.5～24.9（平均21.3）であった。

#### 2. 尿中リン排泄量

尿中リン排泄量の平均値推移を図2、各被験者の尿中リン排泄量の推移を図3に示した。無投与日4

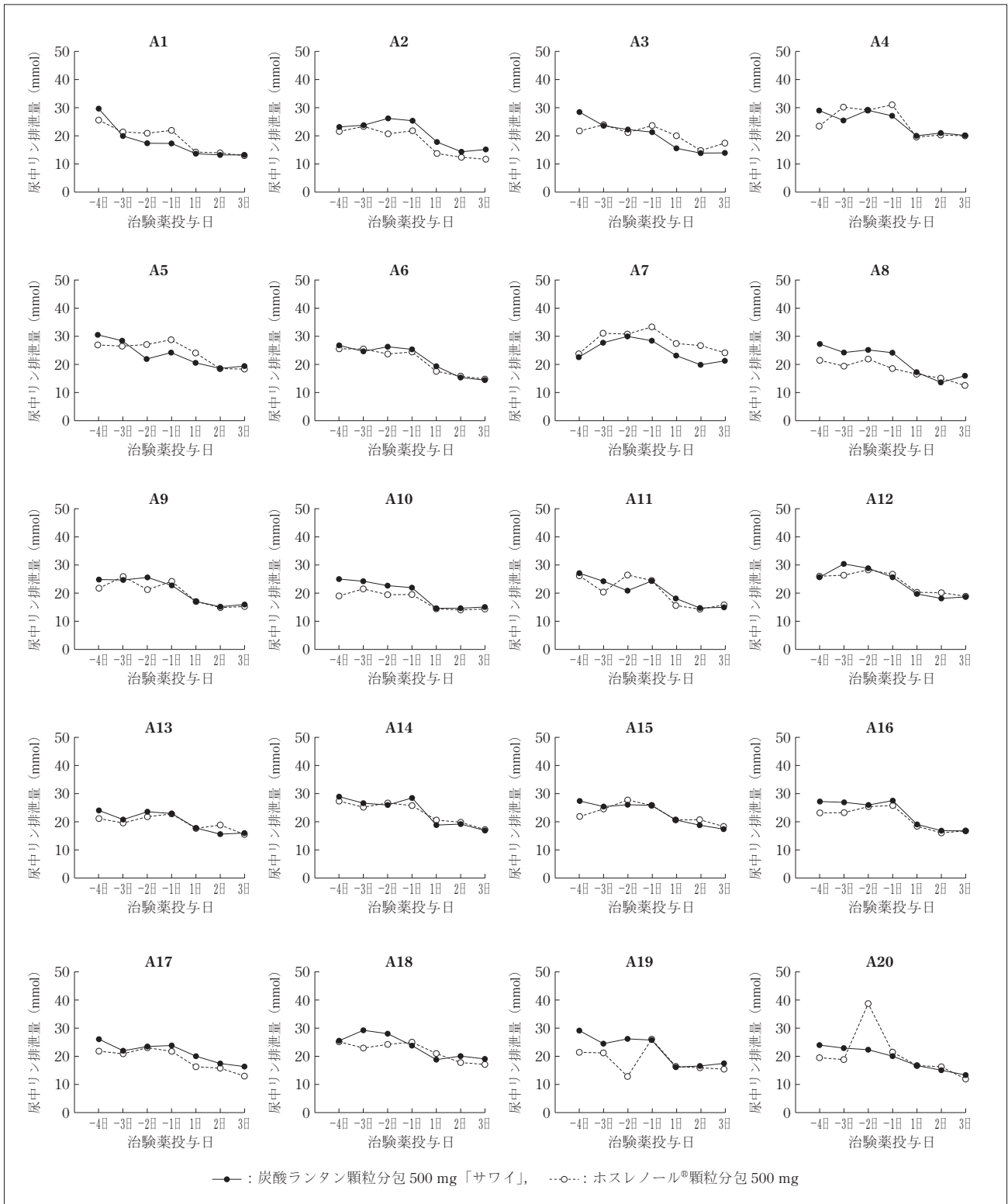


図3 各被験者の尿中リン排泄量(1)

日間の平均値を「無投与日の平均尿中リン排泄量」、治験薬投与日3日間の平均値を「治験薬投与日の平均尿中リン排泄量」として、「無投与日の平均尿中リン排泄量」と「治験薬投与日の平均尿中リン排泄量」について製剤ごとに有意水準を5%とするt検

定を行ったところ、いずれも有意差が認められ(表6)、治験薬投与によりリン吸収抑制作用が発現していることが示された。

### 3. リン吸収抑制作用(主要評価項目)の評価

「無投与日の平均尿中リン排泄量」と「治験薬投

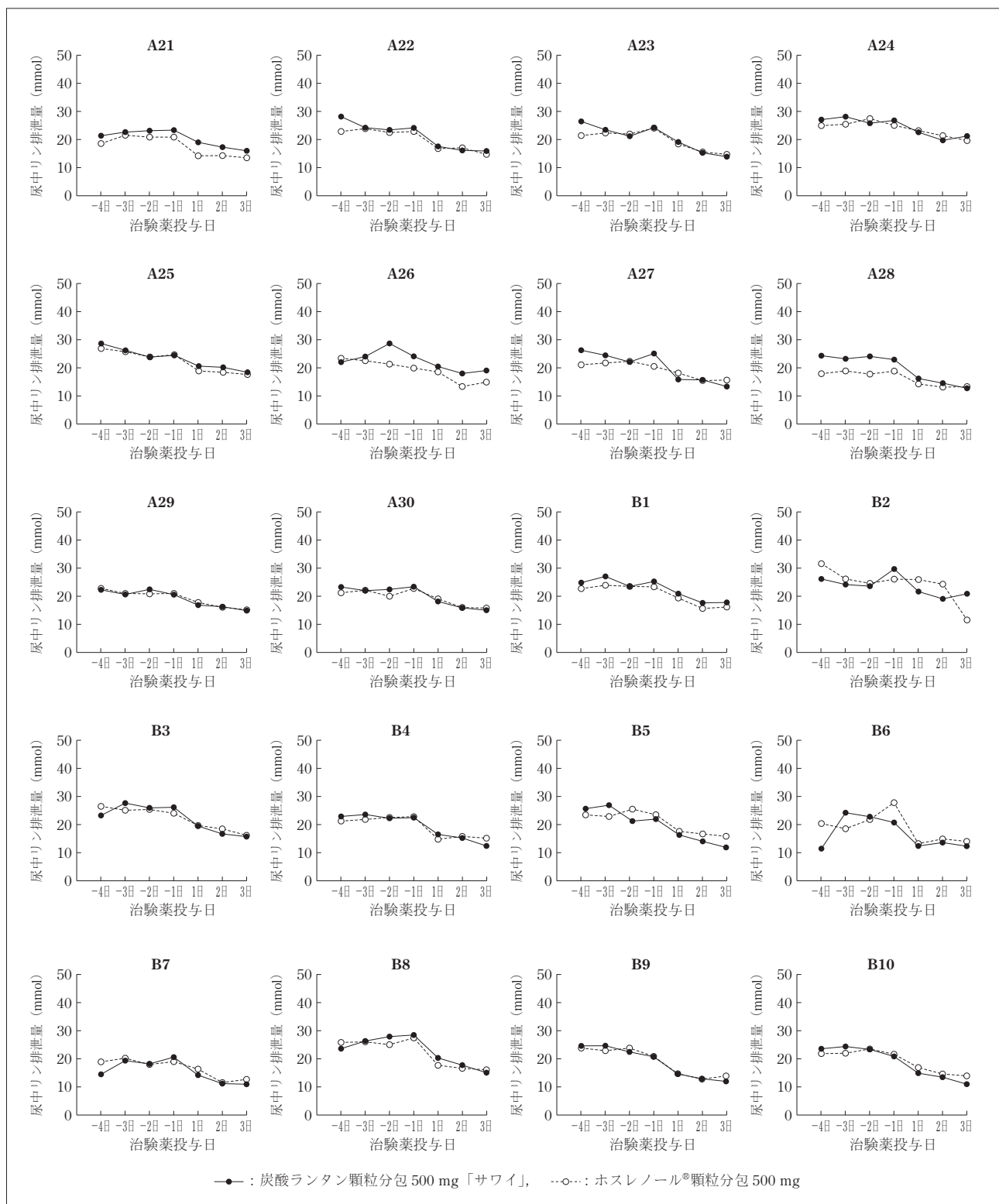


図3 各被験者の尿中リン排泄量(2)

与日の平均尿中リン排泄量」の差(Δ尿中リン排泄量)について、両製剤のΔ尿中リン排泄量の平均値の差の90%信頼区間を求めた結果、±1.63 mmolの範囲内であった(表6)。したがって、炭酸ランタン顆粒分包500 mg「サワイ」とホ

スレノール®顆粒分包500 mgは生物学的に同等であると判定された。

#### 4. 経時的なリン吸収抑制作用(副次評価項目)の評価

「無投与日の平均尿中リン排泄量」と「治験薬投



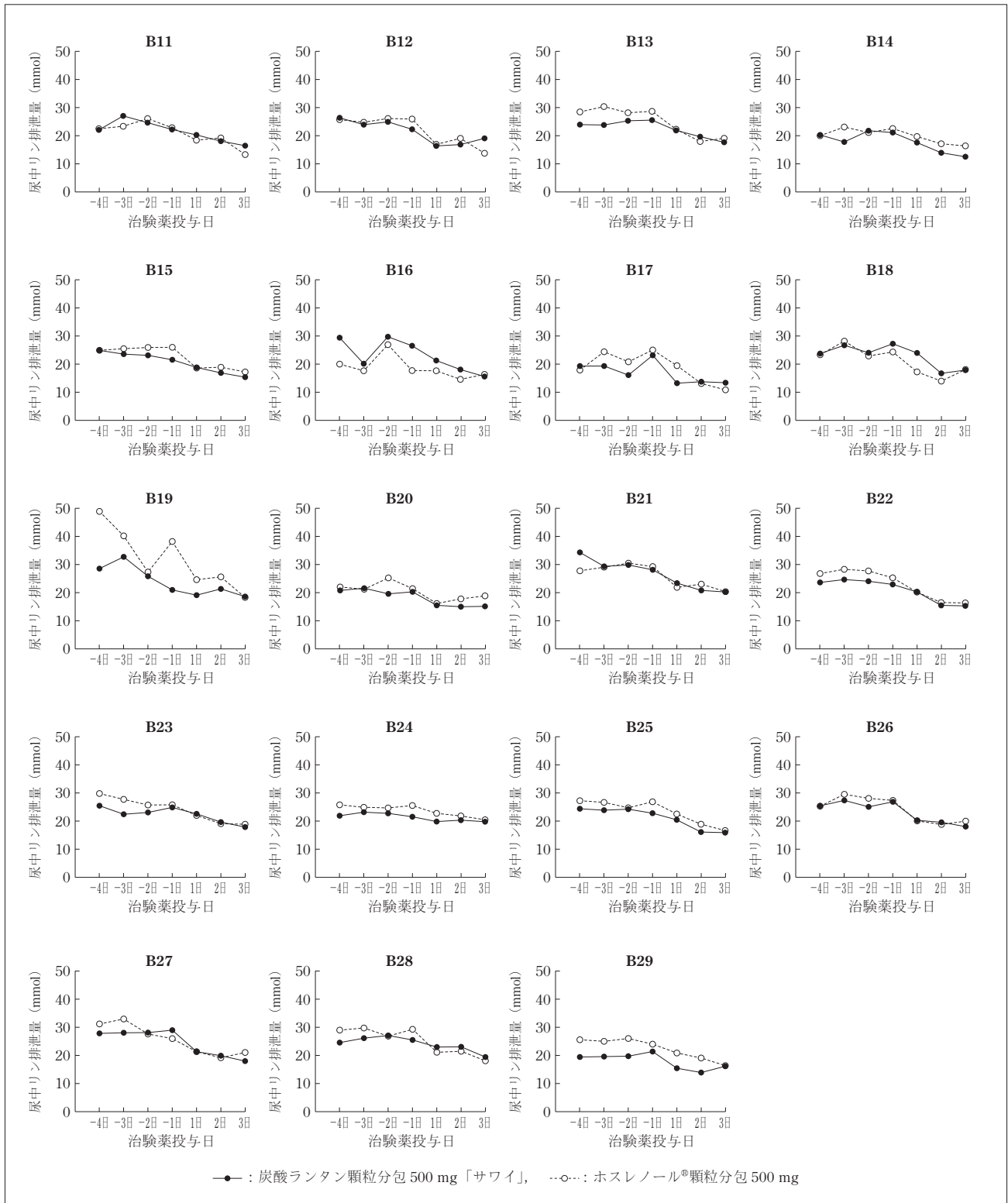


図3 各被験者の尿中リン排泄量 (3)

与1日目の尿中リン排泄量」の差,ならびに「無投与日の平均尿中リン排泄量」と「治験薬投与2日目の尿中リン排泄量」の差について,製剤間で有意水準を5%とするt検定を行ったところ,いずれにおいても有意差は認められなかった(表7)。また,

「無投与日の平均尿中リン排泄量」と「治験薬投与3日目の尿中リン排泄量」の差について,両製剤の平均値の差の90%信頼区間を求めたところ,±1.63 mmolの範囲内であった(表7)。したがって,炭酸ランタン顆粒分包 500 mg 「サワイ」とホ

表6 リン吸収抑制作用の解析結果 (n = 59, 平均値 ± S.D., 単位 : mmol)

	無投与日4日間の 平均尿中リン排泄量	治験薬投与日3日間の 平均尿中リン排泄量	t 検定結果 * <sup>4</sup>	Δ尿中リン排泄量 (無投与日平均 - 治験薬投与日平均)	両剤剤の Δ尿中リン排泄量の 平均値の差の 90%信頼区間 * <sup>5</sup>
炭酸ランタン顆粒分包 500 mg 「サワイ」	24.39 ± 2.38	17.19 ± 2.46	p = 0.0000	7.20 ± 1.75	- 0.23 ~ 0.75
ホスレノール <sup>®</sup> 顆粒分包 500 mg	24.32 ± 3.34	17.40 ± 2.68	p = 0.0000	6.93 ± 2.03	

\*<sup>4</sup> : p < 0.05 で有意差あり\*<sup>5</sup> : ± 1.63 の範囲内にあるとき生物学的に同等と判定する

表7 経時的なリン吸収抑制作用の解析結果 (n = 59, 平均値 ± S.D., 単位 : mmol)

	Δ尿中リン排泄量		
	無投与日平均 - 投与1日目	無投与日平均 - 投与2日目	無投与日平均 - 投与3日目
炭酸ランタン顆粒分包 500 mg 「サワイ」	5.80 ± 2.05	7.59 ± 1.90	8.22 ± 2.05
ホスレノール <sup>®</sup> 顆粒分包 500 mg	5.55 ± 2.40	7.05 ± 2.18	8.19 ± 2.71
t 検定結果 ** <sup>6</sup>	p = 0.4777	p = 0.1235	—
平均値の差の90%信頼区間 * <sup>6</sup>	—	—	- 0.71 ~ 0.74

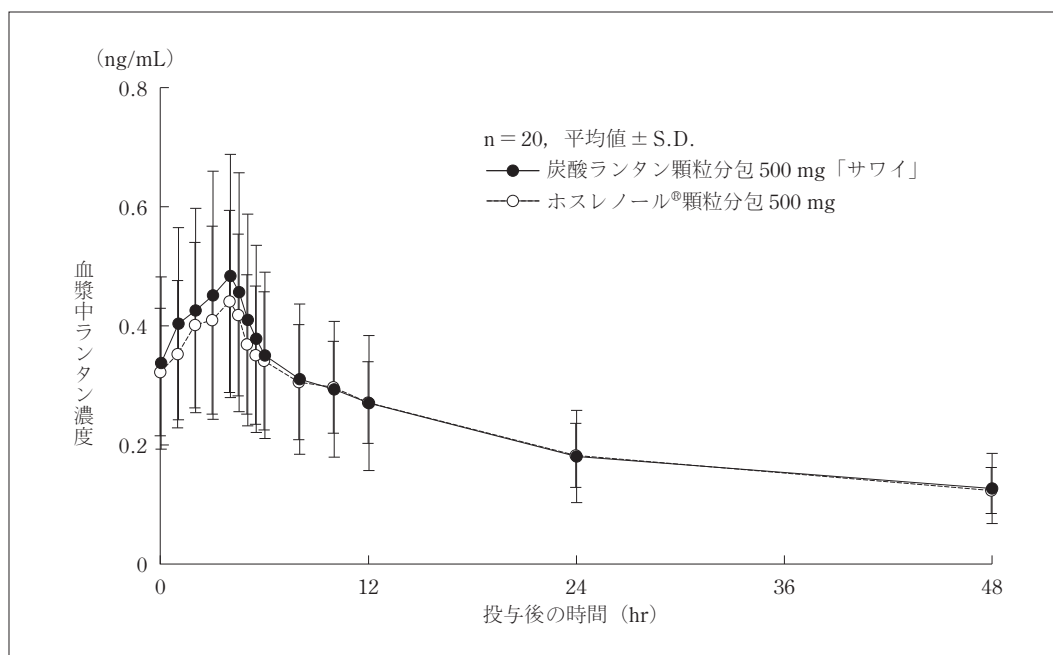
\*<sup>4</sup> : p < 0.05 で有意差あり\*<sup>6</sup> : t 検定で有意差が認められず, 90%信頼区間が ± 1.63 mmol の範囲内にあるとき, 両剤剤の経時的なリン吸収抑制作用に差はないと判定する

図4 血漿中ランタン濃度

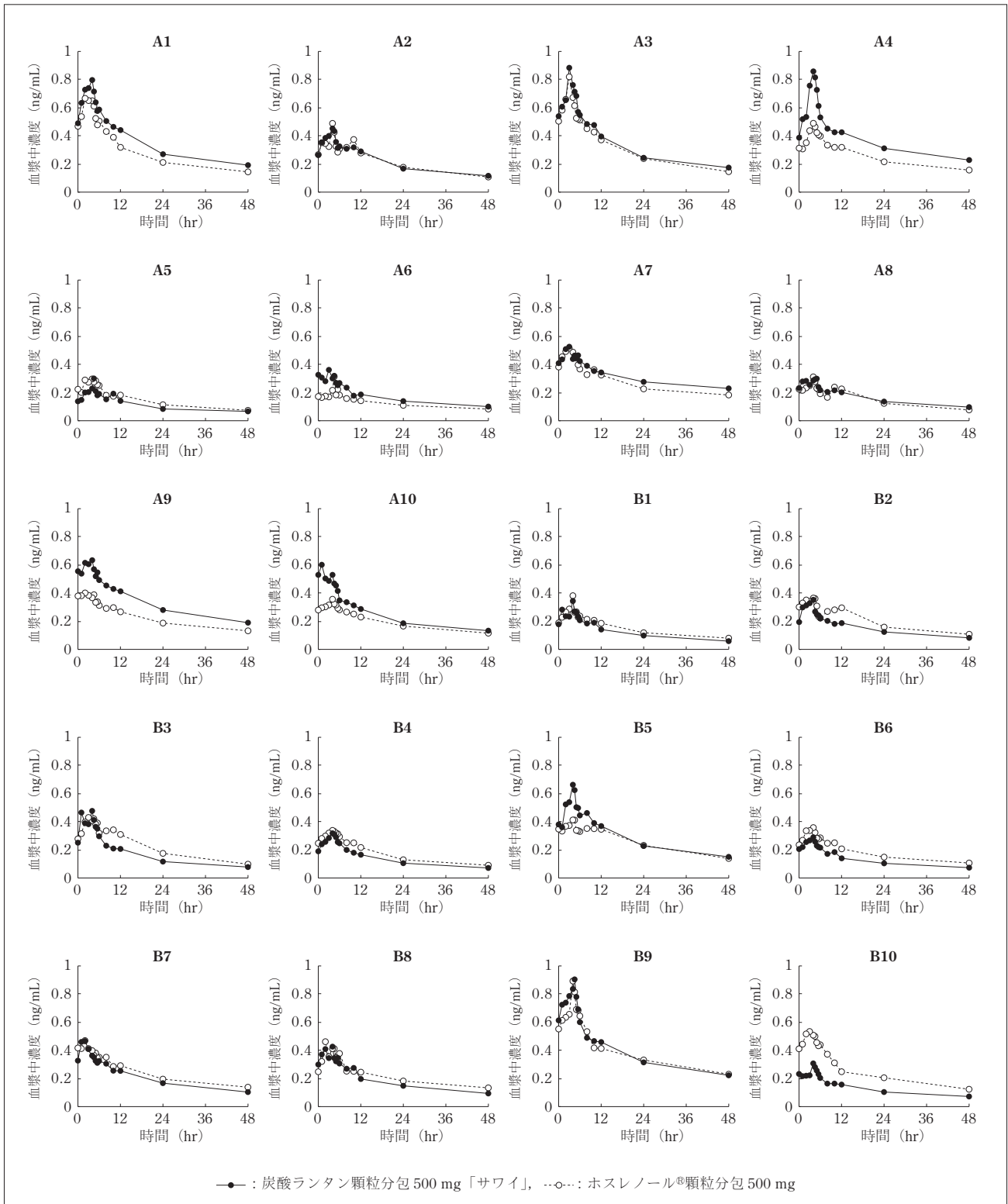


図5 各被験者の血漿中ランタン濃度

スレノール®顆粒分包 500 mg の経時的なリン吸収抑制作用に差はないと判定された。

### 5. 薬物動態（副次評価項目）の評価

血漿中ランタン濃度の平均値推移を図4、各被験者の血漿中ランタン濃度の推移を図5、薬物動態パ

ラメータの平均値を表8に示した。

両製剤の AUC<sub>t</sub> および C<sub>max</sub> の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間を求めたところ、log(0.91) ~ log(1.06) および log(0.97) ~ log(1.18) であった (表8)。したがって、炭酸ランタン顆粒分包 500

表8 薬物動態パラメータの解析結果 (n = 20, 平均値 ± S.D.)

	AUC <sub>t</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>∞</sub> (ng・hr/mL)	tmax (hr)	kel (hr <sup>-1</sup> )	T <sub>1/2</sub> (hr)	MRT (hr)
炭酸ランタン顆粒分包 500 mg 「サワイ」	10.7445 ± 4.4547	0.5136 ± 0.2120	17.0192 ± 8.1544	3.70 ± 0.91	0.022 ± 0.004	32.86 ± 8.35	17.99 ± 0.90
ホスレノール <sup>®</sup> 顆粒分包 500 mg	10.5177 ± 2.9978	0.4656 ± 0.1619	16.5343 ± 5.5239	3.43 ± 0.85	0.022 ± 0.005	32.70 ± 6.81	18.33 ± 0.82
対数値の平均値の差の 90%信頼区間 <sup>*7</sup>	log(0.91)~log(1.06)	log(0.97)~log(1.18)	—	—	—	—	—

\*7: log(0.70)~log(1.43)の範囲内にあるとき、両製剤の薬物動態に大きな差はないと判定する

表9 有害事象一覧

被験者 番号	症状・徴候	程度	投与薬剤 (投与時期)	転帰	処置	治験薬との関連性
37	AST 上昇	軽度	炭酸ランタン顆粒分包 500 mg 「サワイ」 (第I期)	回復	なし	関連あるかもしれない
	ALT 上昇	軽度	炭酸ランタン顆粒分包 500 mg 「サワイ」 (第I期)	軽快	なし	関連あるかもしれない
43	ALT 上昇	軽度	炭酸ランタン顆粒分包 500 mg 「サワイ」 (第I期)	軽快	なし	関連あるかもしれない

mg 「サワイ」 とホスレノール<sup>®</sup>顆粒分包 500 mg の薬物動態に大きな差はないと判定された。

## 6. 安全性の評価

本治験において、2例に3件の有害事象が認められたが、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9)。

## 考察および結論

ジェネリック医薬品の炭酸ランタン顆粒分包 500 mg 「サワイ」について、先発医薬品であるホスレノール<sup>®</sup>顆粒分包 500 mg 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。本剤は、消化管内でリン酸イオンと結合して不溶性のリン酸ランタンを形成し、腸管でのリン吸収を抑制することにより血中リン濃度を低下させる薬剤であることから、リン吸収抑制作用を主要評価項目とする薬力学的試

験を実施した。

無投与の観察期間4日間の後、治験薬を3日間連続投与し、無投与日の平均尿中リン排泄量と治験薬投与日の平均尿中リン排泄量の差(Δ尿中リン排泄量)を製剤間で比較した。その結果、両製剤のΔ尿中リン排泄量の平均値の差の90%信頼区間は、本治験で定めた生物学的同等性の基準である±1.63 mmolの範囲内であり、炭酸ランタン顆粒分包 500 mg 「サワイ」 とホスレノール<sup>®</sup>顆粒分包 500 mg は生物学的に同等であると判定された。

なお、本治験において認められた有害事象は、いずれも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、炭酸ランタン顆粒分包 500 mg 「サワイ」 とホスレノール<sup>®</sup>顆粒分包 500 mg 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られる。