



# ピルフェニドン錠 200 mg 「日医工」の健康成人における生物学的同等性試験

川島佳美<sup>1)</sup>／福岡万紀子<sup>2)</sup>／岡山達哉<sup>2)</sup>／中根俊治<sup>2)</sup>

## Bioequivalence study of PIRFENIDONE TABLETS 200 mg 「NICHIIKO」 on healthy adults

Yoshimi KAWASHIMA (*Koganeibashi Sakura Clinic*), et al.

### はじめに

ピルフェニドンは、炎症性サイトカイン、抗炎症性サイトカイン等の各種サイトカインおよび線維化形成に関与する増殖因子に対する産生調節作用、線維芽細胞増殖抑制作用やコラーゲン産生抑制作用等を有している。ピルフェニドンは、これらの複合的な作用に基づく抗線維化作用により、肺間質の線維化を抑制することで特発性肺線維症に有効な薬剤として用いられている。

日医工株式会社が開発したピルフェニドン錠 200 mg 「日医工」(1錠中にピルフェニドン 200 mg を含有)(以下、「試験製剤」と略す)は、先発医薬品であるピレスパ<sup>®</sup>錠 200 mg (1錠中にピルフェニドン 200 mg を含有)(以下、「標準製剤」と略す)と

同一有効成分を同量含有する同一剤形の製剤である。なお、先発医薬品であるピレスパ<sup>®</sup>錠 200 mg は希少疾用医薬品として承認されている。

今回、ピルフェニドン錠 200 mg 「日医工」とピレスパ<sup>®</sup>錠 200 mg の生物学的同等性を検証するため「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」<sup>1)</sup>(以下、「同等性試験ガイドライン」と略す)に準じて、健康な成人男性を対象としたバイオアベイラビリティの比較を行った。

本治験は、医療法人社団 翔医会 小金井橋さくらクリニック治験審査委員会の承認を得て、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(省令 GCP)を遵守し、医療法人社団 翔医会 小金井橋さくらクリニックにて実施した。

表 1 治験薬

| 製 剤   | 試験製剤                      | 標準製剤                       |
|-------|---------------------------|----------------------------|
| 販 売 名 | ピルフェニドン錠 200 mg 「日医工」     | ピレスパ <sup>®</sup> 錠 200 mg |
| ロット番号 | PIR200T1-2                | 0137                       |
| 製 造   | 日医工株式会社                   | 塩野義製薬株式会社                  |
| 成分・含量 | 1錠中にピルフェニドン<br>200 mg を含有 | 1錠中にピルフェニドン<br>200 mg を含有  |

1) 医療法人社団 翔医会 小金井橋さくらクリニック 2) 日医工株式会社 開発・企画本部

Key words : ピルフェニドン, 健康成人男性, 生物学的同等性試験

## 試験方法

### 1. 使用薬剤

表1に使用した治験薬を示した。

同等性試験ガイドラインに従い、試験製剤と標準製剤の溶出挙動の類似性を検証した結果、全ての試験条件において類似性の判定基準に適合した(図1)。また、試験製剤の安定性を検証するため、「医薬品の製造(輸入)承認申請に際して添付すべき安定性試験成績の取り扱いについて」<sup>2)</sup>に従い、加速条件下(40°C, 相対湿度75%)における6カ月の安定性試験を実施したところ、いずれの試験項目についても、規格に適合した。

### 2. 被験者

本治験の目的と内容および安全性について十分説明し、被験者が内容をよく理解したことを確認した上で、本人の自由意思による当該治験参加の同意を事前に文書にて得た後、スクリーニング検査を実施し、治験責任医師によって治験参加に適格と判断された健康成人男性志願者を被験者とした。治験に参加した被験者数は、26名であった。また年齢は、20～34(平均±標準偏差:26.4±4.2)歳で、体重は49.55～76.20(61.63±7.08)kgであった。

### 3. 治験デザインおよび投与方法

被験者を無作為に2群に割り付け、5日間以上の休薬期間において試験製剤ならびに標準製剤を投与する、2剤2期クロスオーバー法により実施した(表2)。10時間以上絶食後、試験製剤または標準製剤のいずれか1錠を、水150mLとともに単回経口投与した。ピルフェニドンの投与により光線過敏症を発現することがあるため、入院期間中は、直射日光を避け、院外への外出を禁止した。なお、退院後少なくとも48時間、また、可能な限り休薬期間中および退院後1週間までは外出時には長袖の衣服、帽子等の着用や日傘、日焼け止め効果の高いサンスクリーン(SPF50+, PAⅢ)の使用により、紫外線にあたることを避けるなど、光曝露に対する防護策を講じた。

### 4. 治験スケジュール

第I期および第II期ともに、表3に示す治験スケジュールに従って実施した。

### 5. 安全性の評価項目

安全性評価のため、表4に示す諸検査を実施し

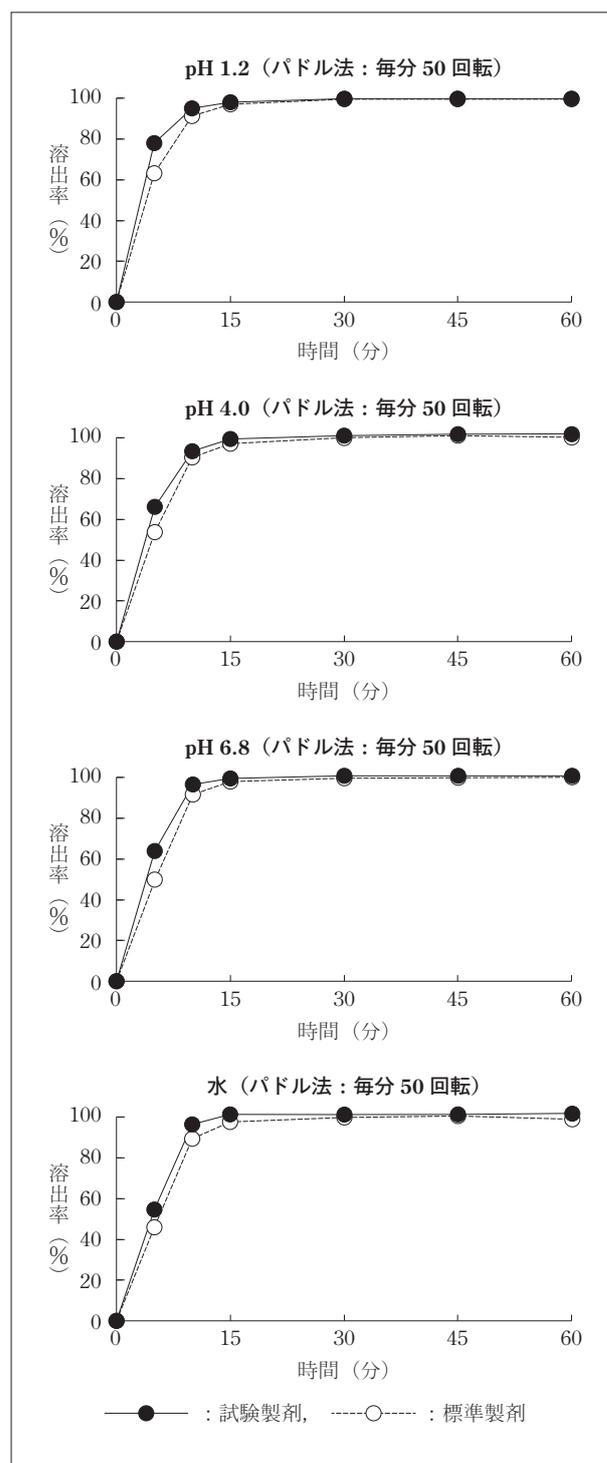


図1 溶出試験結果

た。

#### 1) 治験薬投与前の健康状態

第I期治験薬投与前には、診察、臨床検査に加え、スクリーニング検査後の疾病の有無、薬剤の使用等を治験責任(分担)医師による問診により確認した。また、第II期治験薬投与前には、診察、臨床検査に加え、休薬期間中の自覚症状の有無、薬剤の

表2 治験デザイン

| 被験者識別コード  | 第I期    | 休薬期間  | 第II期   |
|-----------|--------|-------|--------|
| C01 ~ C13 | 試験製剤投与 | 5日間以上 | 標準製剤投与 |
| D01 ~ D13 | 標準製剤投与 |       | 試験製剤投与 |

表3 治験スケジュール

|     | 経過時間 (hr) | 薬剤投与 | 測定用採血 | 自覚症状<br>他覚所見*1 | 体温<br>脈拍<br>血圧<br>診察 | 心電図 | 臨床検査<br>(採血・採尿) | 食事  |
|-----|-----------|------|-------|----------------|----------------------|-----|-----------------|-----|
| 前日  |           |      |       | ↑<br>入院<br>↓   |                      |     | ○               | ○*2 |
| 1日目 | 0         | ○    | ○     |                | ○                    | ○   |                 |     |
|     | 0.167     |      | ○     |                |                      |     |                 |     |
|     | 0.333     |      | ○     |                |                      |     |                 |     |
|     | 0.667     |      | ○     |                |                      |     |                 |     |
|     | 1         |      | ○     |                |                      |     |                 |     |
|     | 1.5       |      | ○     |                |                      |     |                 |     |
|     | 2         |      | ○     |                |                      |     |                 |     |
|     | 3         |      | ○     |                |                      |     |                 |     |
|     | 4         |      | ○     |                |                      |     |                 | ○*2 |
|     | 6         |      | ○     |                |                      |     |                 |     |
|     | 8         |      | ○     |                |                      |     |                 |     |
|     | 10        |      |       |                |                      |     |                 |     |
| 12  |           | ○    |       |                |                      |     |                 |     |
| 2日目 | 24        |      |       |                | ○                    | ○   | ○               |     |
|     |           |      |       | ↓<br>退院        |                      |     |                 |     |

\*1: 第I期退院後の休薬期間および第II期退院後1週間においても自覚症状等の有害事象について調査する。

\*2: 採血, 体温, 脈拍, 血圧および診察終了後に食事を摂る。

使用等を確認した。

2) 自覚症状および他覚所見

治験薬投与前日から諸検査終了までの間, 治験責任(分担)医師による診察および聴取により確認した。加えて, 自覚症状においては, 第II期諸検査終了1週間までの間, 被験者による治験責任(分担)医師への報告により確認した。

3) 生理学的検査

治験薬投与前および治験薬投与24時間後に, 体温, 脈拍, 血圧の測定および心電図検査を実施し

た。また, 必要に応じて追加検査を実施することとした。

4) 臨床検査

治験薬投与前日および治験薬投与24時間後に血液学的検査, 生化学的検査および尿検査を実施した。また, 必要に応じて追加検査を実施することとした。

6. 血漿中濃度の測定

1) 測定方法および測定対象

分析法バリデーションで保証された定量法(LC/

表4 観察・検査項目

|        |   |
|--------|---|
| 医師の診察  | 既往歴*, 現病歴*, 自覚症状, 他覚所見  |
| 生理学的検査 | 体温, 脈拍数, 血圧, 心電図  |
| 血液学的検査 | 白血球数, 赤血球数, ヘマトクリット値, 血色素量, 血小板数, 白血球分画   |
| 生化学的検査 | TP, A/G, ALB, T-Bil, D-Bil, TG, AST, ALT, ALP, LDH, $\gamma$ -GT, T-Cho, BUN, Crea, CK, Na, K, Cl |
| 尿検査    | 尿蛋白定性, 尿糖定性, 尿ウロビリノーゲン定性, 尿ビリルビン定性, 尿pH, 尿ケトン体定性, 尿潜血定性   |
| その他*   | HBs抗原, HCV抗体, 梅毒血清反応, HIV抗原・抗体  |

\*: スクリーニング検査時のみ実施

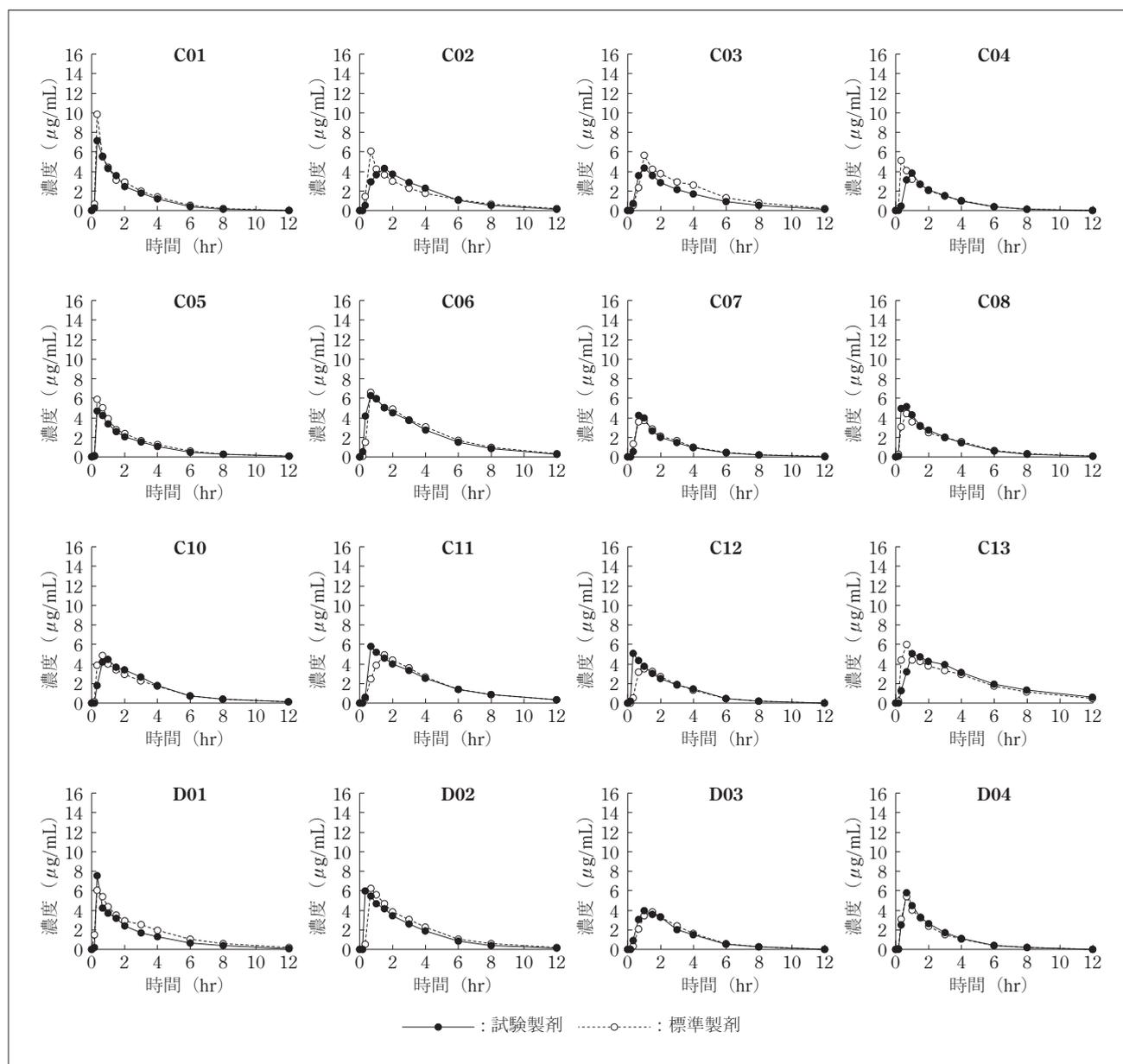


図2 個々の被験者の血漿中ピルフェニドン濃度推移 (1)

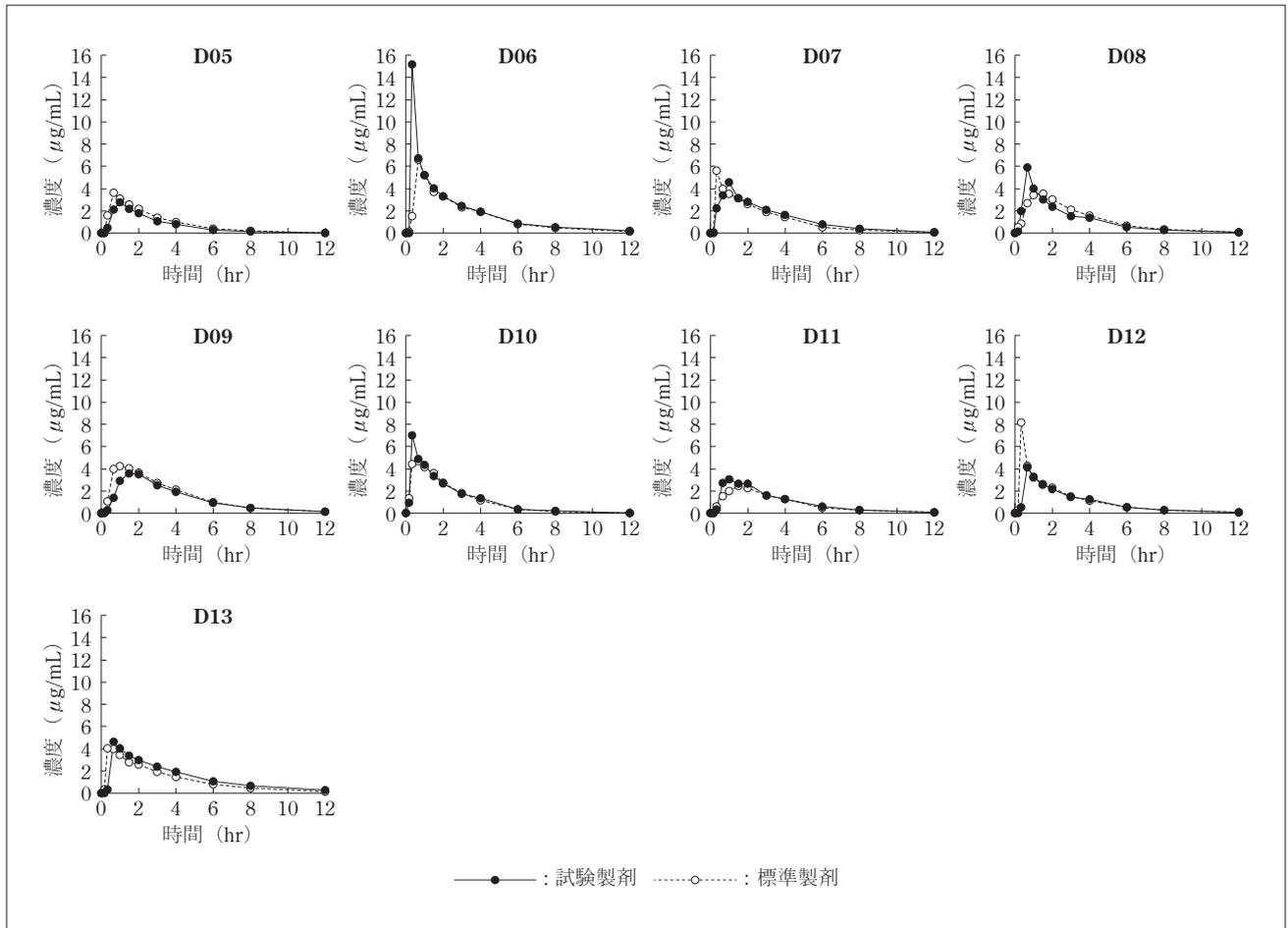


図2 個々の被験者の血漿中ピルフェニドン濃度推移 (2)

MS/MS法)により、血漿中ピルフェニドン濃度を測定した。なお、当該定量法の定量下限未満をN.D.とした。

2) 採血時間および採血方法

治験薬投与前、治験薬投与0.167, 0.333, 0.667, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8および12時間後(計12時点)とし、前腕部皮静脈よりヘパリンNa添加の採血管で採血した。採取した血液はただちに冷却遠心分離後、血漿をサンプル管に分取し、測定時まで凍結保存した。

7. 解析方法

薬物動態パラメータとして、最高血漿中濃度(C<sub>max</sub>)、血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC<sub>t</sub>, AUC<sub>∞</sub>)、最高血漿中濃度到達時間(t<sub>max</sub>)、消失半減期(t<sub>1/2</sub>)および平均滞留時間(MRT)を算出した。各パラメータにつき、基本統計量(平均値、標準偏差)を求めた。なお、N.D.は“濃度0”として計算した。また、薬物動態パラメータの算出およ

び解析にはExcel(マイクロソフト株式会社)およびBESTS(株式会社CACクロア)を用いた。

8. 生物学的同等性の判定

同等性試験ガイドラインに従い、試験製剤と標準製剤のC<sub>max</sub>およびAUC<sub>t</sub>の対数変換値の平均値の差の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。また、分散分析における薬剤間の検定結果(有意水準α=0.05)が同等性を支持するものであるかを検討した。

II. 結果および考察

1. 血漿中ピルフェニドン濃度推移

治験に組み入れた26例のうち、治験実施計画書の規定から逸脱したため中止した1例を除く25例を解析に用いた。

個々の被験者の血漿中ピルフェニドン濃度推移を図2に、平均血漿中ピルフェニドン濃度推移を図3

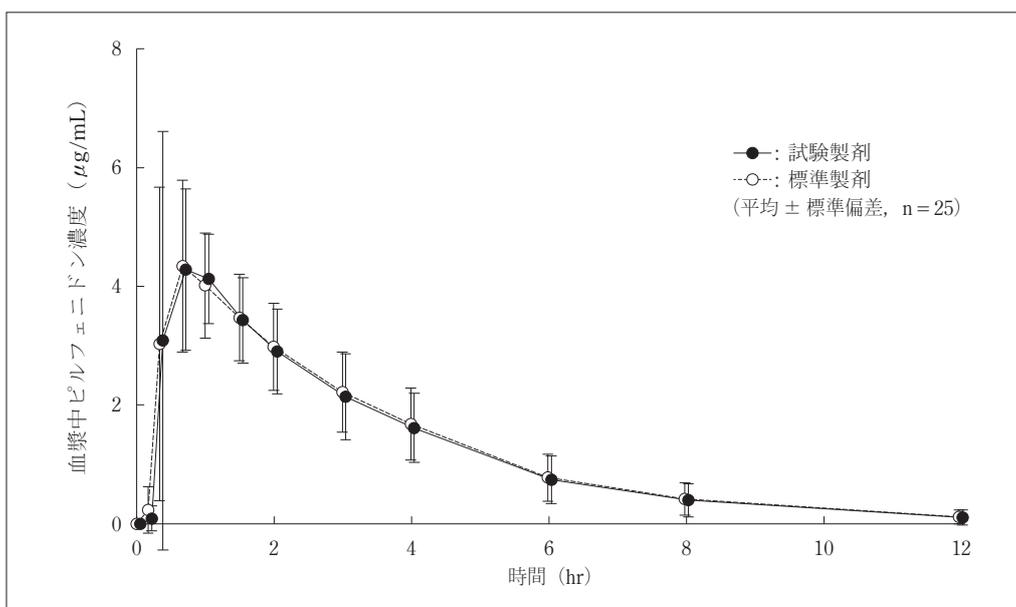


図3 平均血漿中ピルフェニドン濃度推移

表5 薬物動態パラメータ

| パラメータ   | 試験製剤             | 標準製剤             |
|---|------------------|------------------|
| $C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )                    | $5.38 \pm 2.38$  | $5.24 \pm 1.60$  |
| $AUC_t$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ )        | $15.32 \pm 4.68$ | $15.69 \pm 4.49$ |
| $AUC_{\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ ) | $15.74 \pm 5.14$ | $16.12 \pm 4.92$ |
| $t_{max}$ (hr)                                    | $0.75 \pm 0.35$  | $0.76 \pm 0.40$  |
| $t_{1/2}$ (hr)                                    | $2.04 \pm 0.50$  | $2.07 \pm 0.46$  |
| MRT (hr)  | $2.99 \pm 0.50$  | $3.03 \pm 0.47$  |

(平均  $\pm$  標準偏差,  $n = 25$ )

表6 対数変換値の平均値の差と平均値の差の90%信頼区間

| 評価項目      | 対数変換値の平均値の差    | 対数変換値の平均値の差の90%信頼区間              |
|-----------|----------------|----------------------------------|
| $C_{max}$ | $\log(1.0022)$ | $\log(0.8974) \sim \log(1.1193)$ |
| $AUC_t$   | $\log(0.9697)$ | $\log(0.9243) \sim \log(1.0173)$ |

に、薬物動態パラメータを表5に示した。

試験製剤の血漿中ピルフェニドン濃度は、投与  $0.75 \pm 0.35$  時間後に  $C_{max}$   $5.38 \pm 2.38 \mu\text{g/mL}$  に達した。標準製剤においては、投与  $0.76 \pm 0.40$  時間後に  $C_{max}$   $5.24 \pm 1.60 \mu\text{g/mL}$  に達した。また、 $AUC_t$  は試験製剤が  $15.32 \pm 4.68 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、標準製剤が  $15.69 \pm 4.49 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$  となり、 $AUC_t/AUC_{\infty}$  はそれぞれ  $97.9 \pm 2.1\%$  および  $97.8 \pm 1.8\%$  であった。

## 2. 生物学的同等性の評価

解析結果を表6に示した。

試験製剤と標準製剤の  $C_{max}$  および  $AUC_t$  の対数変換値の平均値の差の90%信頼区間はいずれも  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であり、生物学的同等性の基準を満たしていた。また、分散分析の結果、いずれも薬剤間に有意水準  $\alpha = 0.05$  で有意差は認められず、生物学的同等性を支持するものであった。

## 3. 安全性の評価

治験薬投与された26例のうち、1例に4件の有害事象が認められた。このうち治験薬との関連を否定できなかった有害事象は、試験製剤に認められた。

1例2件 (ALT 高値1件, AST 高値1件) であったが, 非重篤で経過観察により回復を確認できたことから, 安全性に問題はないと考えられた。

### 結 論

ピルフェニドン錠 200 mg 「日医工」とピレスパ®錠 200 mg の生物学的同等性を検証した。その結果,  $C_{max}$  および  $AUC_t$  の対数変換値の平均値の差の 90% 信頼区間はいずれも同等性試験ガイドラインの判定基準を満たしていた。

したがって, 日医工株式会社製ピルフェニドン錠 200 mg 「日医工」と塩野義製薬株式会社製ピレス

パ®錠 200 mg は生物学的に同等であると判定された。また, 治験薬に起因すると思われる重篤な副作用は認められず, 安全性に問題はないと考えられた。

### 文 献

- 1) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について (医薬審第 0229 号第 10 号 平成 24 年 2 月 29 日)
- 2) 医薬品の製造 (輸入) 承認申請に際して添付すべき安定性試験成績の取り扱いについて (薬審第 43 号 平成 3 年 2 月 15 日)