



プレガバリン OD 錠 150 mg 「日医工」の健康成人における生物学的同等性試験

神谷有久理^{*1}／原あゆみ^{*2}／伊藤 誠^{*2}／北坂利明^{*2}

Bioequivalence study of PREGABALIN OD TABLETS 150 mg 「NICHIIKO」 on healthy adults

Uguri KAMIYA (Kitashinyokohama Internal Medicine Clinic), et al.

はじめに

プレガバリンは、神経系に存在する Ca イオンチャンネルの一部に作用し各種興奮性神経伝達物質の放出を抑制することにより鎮痛作用を発揮し、神経障害性疼痛および線維筋痛症に伴う疼痛の治療に用いられている。

日医工株式会社が開発したプレガバリン OD 錠 150 mg 「日医工」(プレガバリンとして 150 mg を含有) (以下、「試験製剤」とする) は、先発医薬品であるリリカ[®] OD 錠 150 mg (プレガバリンとして 150 mg を含有) (以下、「標準製剤」とする) と同一有効成分を同量含有する同一剤形の製剤である。

今回、プレガバリン OD 錠 150 mg 「日医工」とリリカ[®] OD 錠 150 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」¹⁾ (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による生物学的同等性試験を計画した。本治験は、医療法人社団快晴会 田奈整形外科・外科 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) を遵守して、医療法人社団快晴会 北新横浜内科クリニックにて実施した。なお、本製剤は口腔内崩壊錠のため、「医薬品承認申請ガイドブック 2000」²⁾ に則り、水あり投与試験と水なし投与試験を実施した。

表 1 治験薬

| 製 剤 | 試験製剤 | 標準製剤 |
|---------|---------------------------|------------------------------|
| 販 売 名 | プレガバリン OD 錠 150 mg 「日医工」 | リリカ [®] OD 錠 150 mg |
| ロット番号 | PRE150OD1-5 | S81306 |
| 製 造 販 売 | 日医工株式会社 | ファイザー株式会社 |
| 成分・含量 | 1 錠中にプレガバリンとして 150 mg を含有 | |

*1: 医療法人社団快晴会 北新横浜内科クリニック *2: 日医工株式会社 開発・企画本部

Key words : プレガバリン, 口腔内崩壊錠, 健康成人男性, 生物学的同等性試験

I. 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、すべ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」³⁾に従い、加速条件下(40℃, 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。

水あり投与試験および水なし投与試験の各治験に参加した被験者数はそれぞれ46例および24例であり、それぞれの被験者の年齢は、20~40(平均±標準偏差:29.3±6.4)歳、および23~40(32.1±5.3)歳で、体重は54.0~77.0(64.6±6.5)kg、および51.3~80.9(66.5±7.9)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日間以上の休業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)。投与は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とともに服用する水あり投与試験と、口腔内で治験薬を崩壊させ、唾液とともに服用する水なし投与試験を実施した。

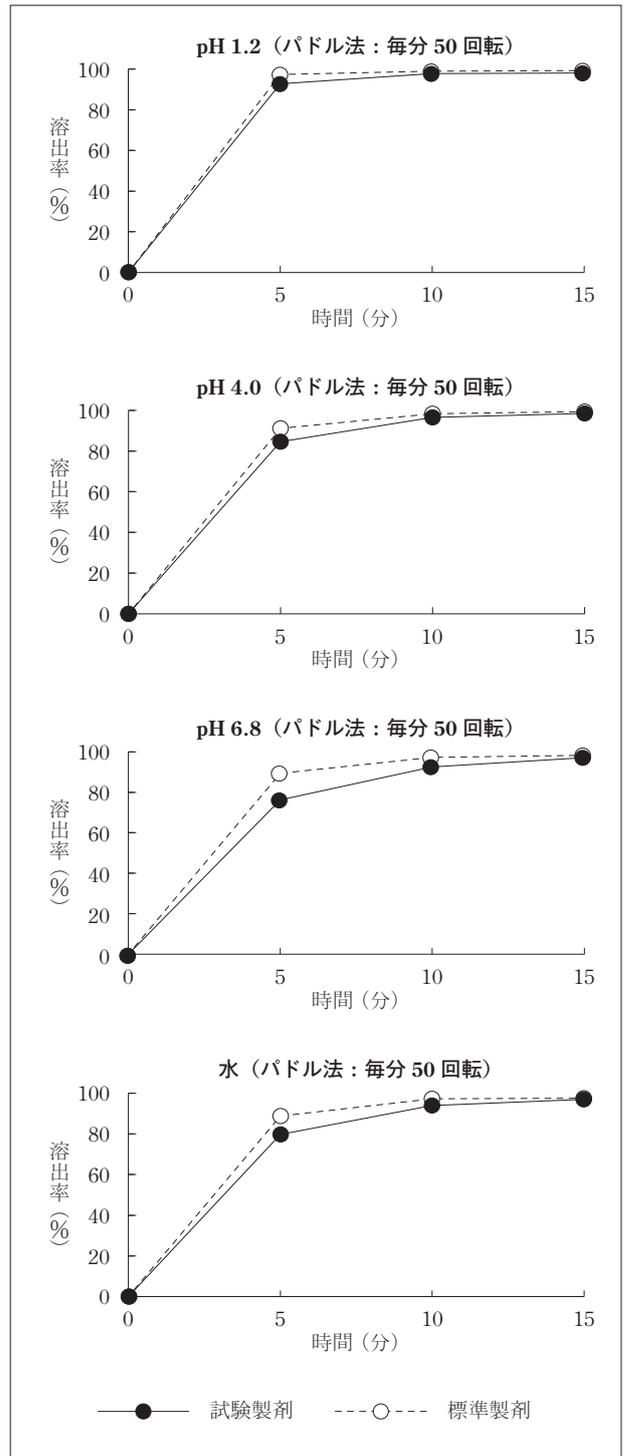


図1 溶出試験結果

表2 治験デザイン

| 投与条件 | 被験者識別コード | 第I期 | 休業期間 | 第II期 |
|-------|--|------------------|-------|------------------|
| 水あり投与 | N77-E01 ~ N77-E23 N77-F24 ~ N77-F46 | 試験製剤投与 標準製剤投与 | 5日間以上 | 標準製剤投与 試験製剤投与 |
| 水なし投与 | N77-C01 ~ N77-C12 N77-D13 ~ N77-D24 | 試験製剤投与 標準製剤投与 | 5日間以上 | 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 他覚所見 | 診察 | 体温 脈拍 血圧 | 心電図 | 臨床検査 (採血・採尿) | 食事 |
|------|-----------|------|-------|--------------|----|----------------|-----|-----------------|----|
| 前日 | | | | ↑ ↓ | 入院 | | | | |
| | | | ○ | | | ○ | ○ | ○ | ○* |
| 1日目 | 0 | ○ | | | | | | | |
| | 0.083 | | ○ | | | | | | |
| | 0.167 | | ○ | | | | | | |
| | 0.333 | | ○ | | | | | | |
| | 0.667 | | ○ | | | | | | |
| | 1 | | ○ | | | | | | |
| | 1.25 | | ○ | | | | | | |
| | 1.5 | | ○ | | | | | | |
| | 2 | | ○ | | | | | | |
| | 3 | | ○ | | | ○ | ○ | | |
| 4 | | ○ | | | | | | ○* | |
| 6 | | ○ | | | | | | | |
| 10 | | ○ | | | | | | | |
| 10.5 | | ○ | | | | | | ○ | |
| 2日目 | 24 | | ○ | | ○ | ○ | ○ | | |
| | | | | 退院 | | | | | |

*: 測定用採血や臨床検査終了後に食事を摂る

表4 観察・検査項目

| | |
|--------|---|
| 医師の診察 | 既往歴*, 現病歴*, 聴打診等, 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, AST, ALT, ALP, LDH, γ -GT, CK, T-Cho, TG, BUN, UA, Crea, Glu, AMY, 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

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

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病気の有無、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

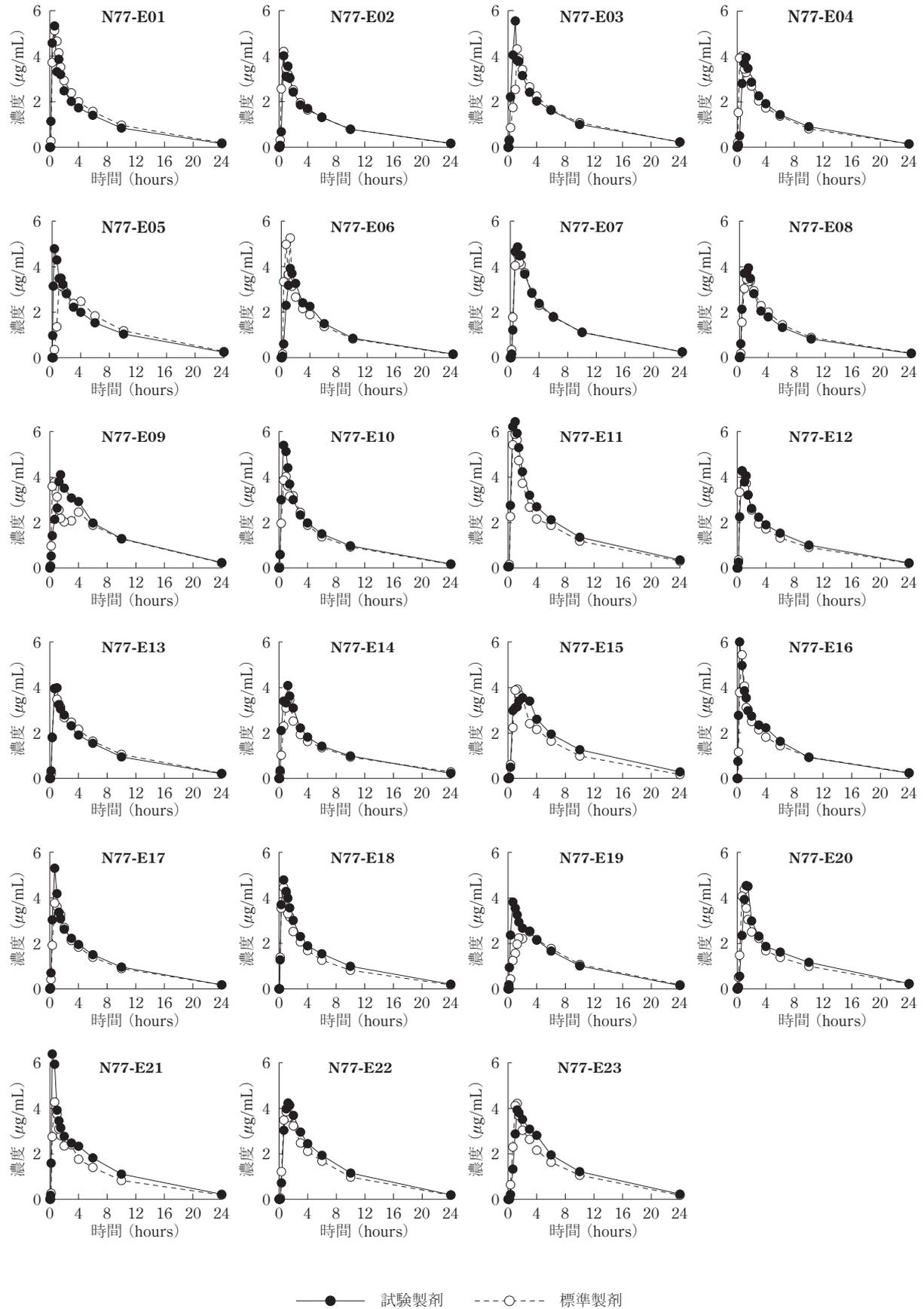


図 2-1 個々の被験者の血漿中プレガバリン濃度推移〈水あり投与試験〉

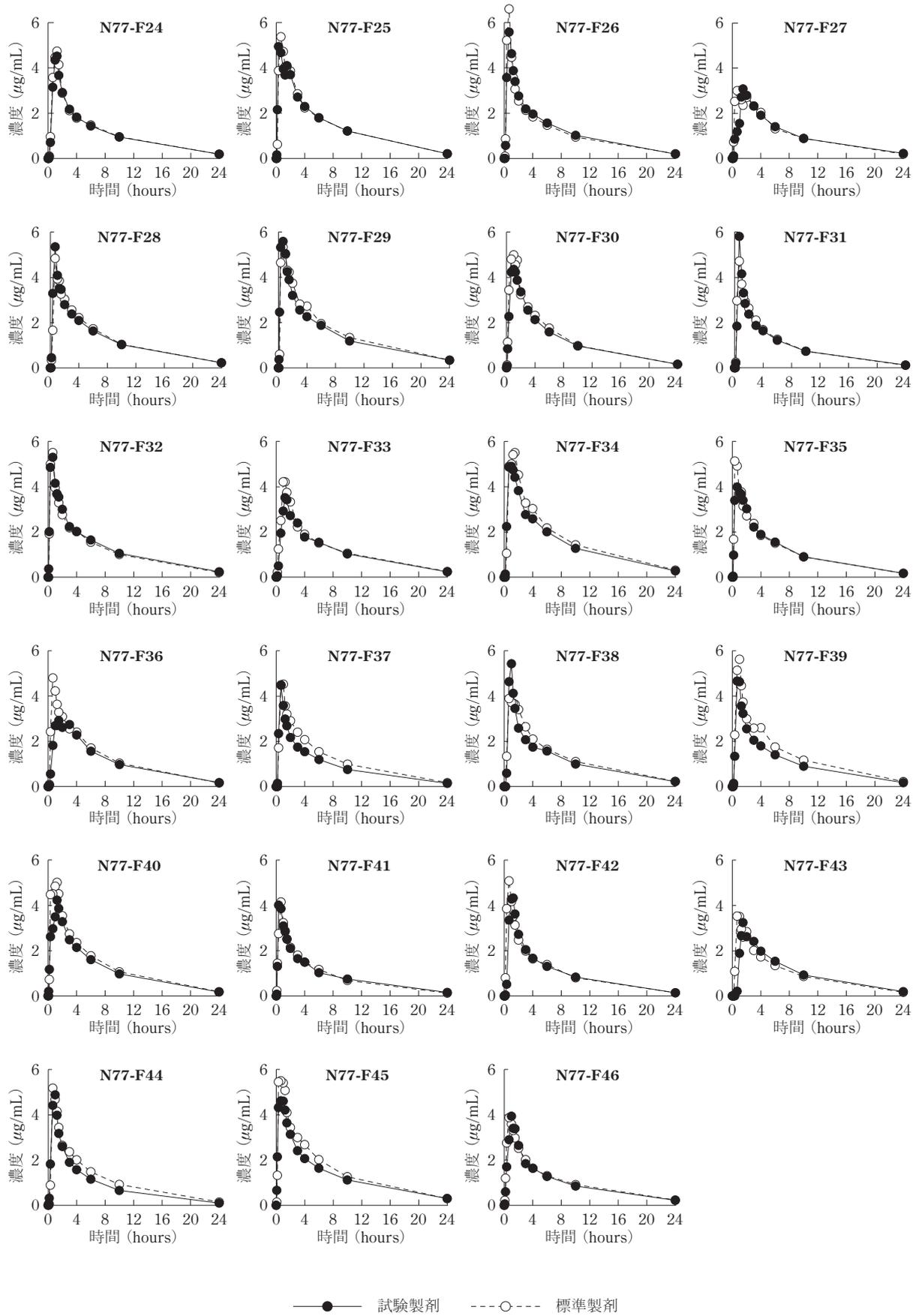


図 2-2 個々の被験者の血漿中プレガバリン濃度推移〈水あり投与試験〉

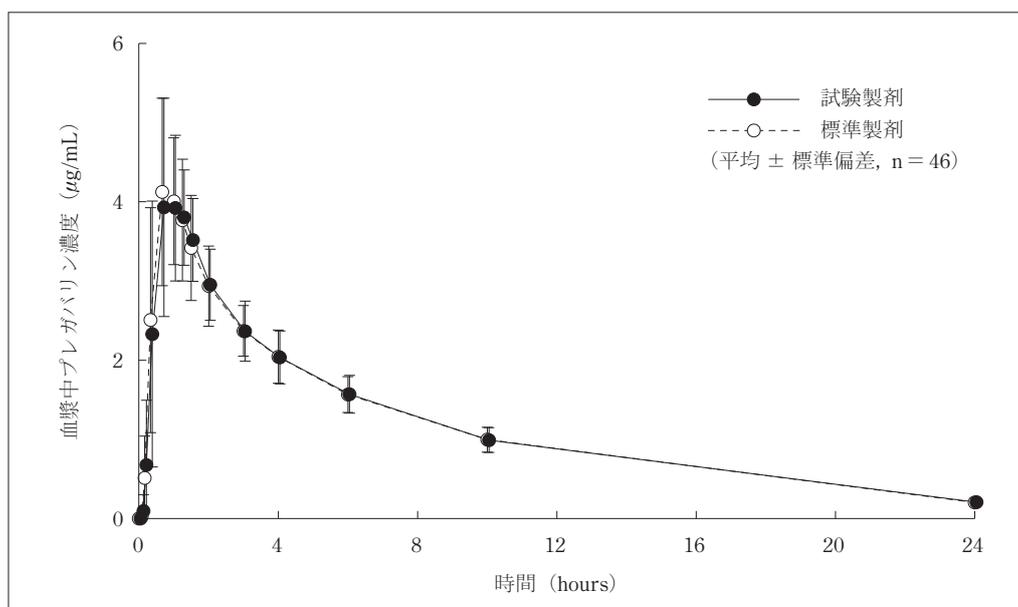


図3 平均血漿中プレガバリン濃度推移〈水あり投与試験〉

表5 薬物動態パラメータ〈水あり投与試験〉

| パラメータ | 試験製剤 | 標準製剤 |
|---|--------------------|--------------------|
| C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) | 4.586 ± 0.834 | 4.513 ± 0.825 |
| AUC_t ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) | 28.111 ± 3.892 | 28.208 ± 3.819 |
| AUC_{∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) | 29.968 ± 4.295 | 30.045 ± 4.190 |
| t_{max} (hr) | 0.94 ± 0.38 | 0.90 ± 0.41 |
| $t_{1/2}$ (hr) | 6.14 ± 0.54 | 6.12 ± 0.63 |
| MRT (hr) | 6.44 ± 0.32 | 6.42 ± 0.36 |

(平均±標準偏差, n=46)

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、薬剤の使用等を確認した。

2) 自覚症状および他覚所見

入院後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、自覚症状については、第Ⅱ期退院後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、投与3時間後および投与24時間後に体温、脈拍、血圧を実施し、心電図検査については、治験薬投与前および投与24時間後に実施した。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) 測定対象および測定方法

血漿中プレガバリン濃度を測定対象とし、分析法バリデーションで保証された定量法（LC/MS/MS法）により実施した。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、投与0.083, 0.167, 0.333, 0.667, 1, 1.25, 1.5, 2, 3, 4, 6, 10 および 24 時間後（計14時点）とし、ヘパリンNa添加の採血管を用いて前腕部皮静脈より採血した。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

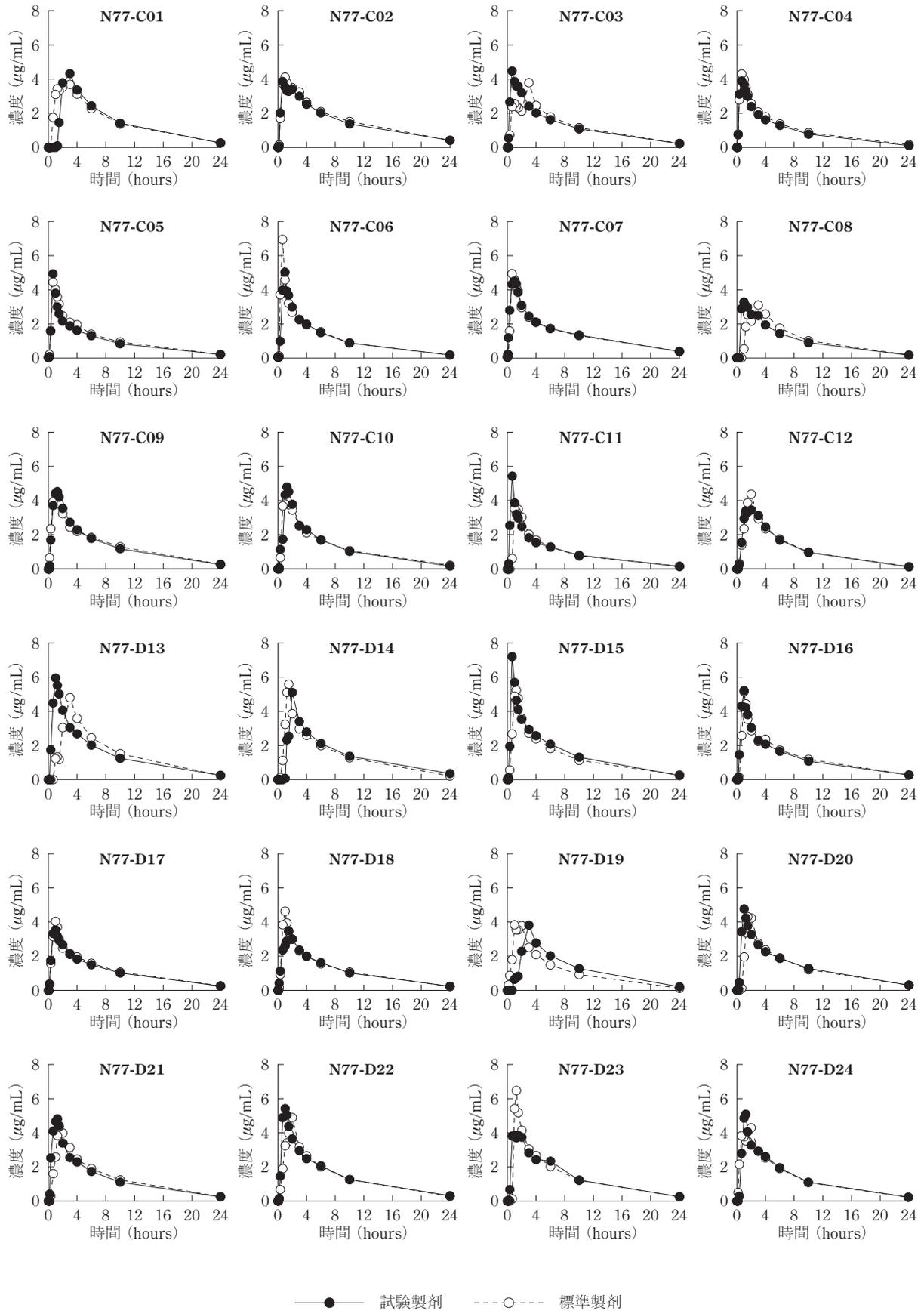


図4 個々の被験者の血漿中プレガバリン濃度推移〈水なし投与試験〉

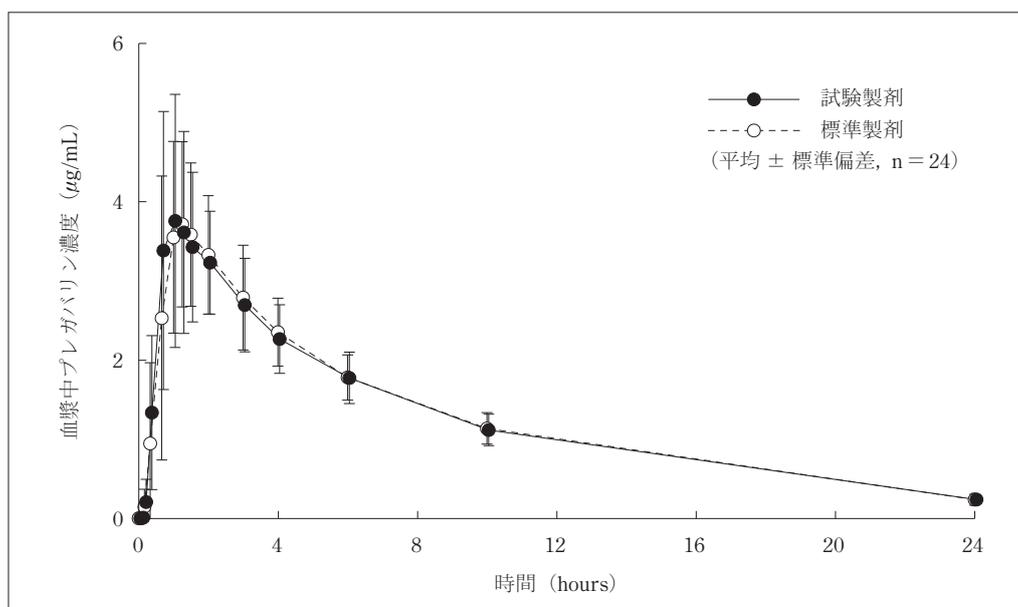


図5 平均血漿中プレガバリン濃度推移〈水なし投与試験〉

表6 薬物動態パラメータ〈水なし投与試験〉

| パラメータ | 試験製剤 | 標準製剤 |
|---|--------------------|--------------------|
| C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) | 4.595 ± 0.906 | 4.537 ± 0.886 |
| AUC_t ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) | 30.278 ± 4.421 | 30.377 ± 4.024 |
| AUC_∞ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) | 32.465 ± 5.127 | 32.503 ± 4.637 |
| t_{max} (hr) | 1.25 ± 0.66 | 1.51 ± 0.79 |
| $t_{1/2}$ (hr) | 6.19 ± 0.82 | 6.12 ± 0.77 |
| MRT (hr) | 6.68 ± 0.47 | 6.74 ± 0.42 |

(平均 ± 標準偏差, n = 24)

(C_{max}), 血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_t , AUC_∞), 最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}), 消失半減期 ($t_{1/2}$) 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[®]) および BESTS (株) 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_{max} および AUC_t の対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ 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 $\alpha = 0.05$) が同等性を支持するものであるかを検討した。

II. 試験結果および考察

1. 血漿中濃度推移

1) 水あり投与試験

治験に組み入れた 46 例全例を解析に用いた。

個々の被験者の血漿中プレガバリン濃度推移を図 2 に, 平均血漿中プレガバリン濃度推移を図 3 に, 薬物動態パラメータを表 5 に示した。

試験製剤の血漿中プレガバリン濃度は, 投与 0.94 ± 0.38 時間後に C_{max} $4.586 \pm 0.834 \mu\text{g/mL}$ に達した。標準製剤においては, 投与 0.90 ± 0.41 時間後に C_{max} $4.513 \pm 0.825 \mu\text{g/mL}$ に達した。また, AUC_t は試験製剤が $28.111 \pm 3.892 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$, 標準製剤が $28.208 \pm 3.819 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ となり, AUC_t/AUC_∞ はそれぞれ $93.9 \pm 1.4\%$ および $93.9 \pm 1.7\%$ であった。

表7 対数変換値の平均値の差と平均値の差の90%信頼区間

| 投与条件 | 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 |
|-------|------------------|-----------------|-------------------------|
| 水あり投与 | C _{max} | log(1.0171) | log(0.9751)~log(1.0610) |
| | AUC _t | log(0.9958) | log(0.9756)~log(1.0164) |
| 水なし投与 | C _{max} | log(1.0118) | log(0.9374)~log(1.0921) |
| | AUC _t | log(0.9948) | log(0.9774)~log(1.0124) |

表8 治験薬との関連が否定できなかった有害事象〈水あり投与試験〉

| 試験製剤 | | | 標準製剤 | | |
|-----------|----|----|-----------|----|----|
| 事 象 | 例数 | 件数 | 事 象 | 例数 | 件数 |
| 傾 眠 | 6 | 6 | 傾 眠 | 10 | 10 |
| 浮動性めまい | 4 | 4 | 浮動性めまい | 4 | 4 |
| 異常感 | 2 | 2 | 異常感 | 4 | 4 |
| 抱合ビリルビン増加 | 1 | 1 | 抱合ビリルビン増加 | 1 | 1 |
| 血中ビリルビン増加 | 1 | 1 | 血中ビリルビン増加 | 1 | 1 |

表9 治験薬との関連が否定できなかった有害事象〈水なし投与試験〉

| 試験製剤 | | | 標準製剤 | | |
|--------|----|----|--------|----|----|
| 事 象 | 例数 | 件数 | 事 象 | 例数 | 件数 |
| 傾 眠 | 4 | 4 | 傾 眠 | 5 | 5 |
| 浮動性めまい | 3 | 3 | 浮動性めまい | 2 | 2 |
| 頭部不快感 | 1 | 1 | | | |
| 頭 痛 | 1 | 1 | | | |
| 悪 心 | 1 | 1 | | | |
| 嘔 吐 | 1 | 1 | | | |
| 異常感 | 1 | 1 | | | |
| 倦怠感 | 1 | 1 | | | |

2) 水なし投与試験

治験に組み入れた24例全例を解析に用いた。

個々の被験者の血漿中プレガバリン濃度推移を図4に、平均血漿中プレガバリン濃度推移を図5に、薬物動態パラメータを表6に示した。

試験製剤の血漿中プレガバリン濃度は、投与1.25±0.66時間後にC_{max} 4.595±0.906 μg/mLに達した。標準製剤においては、投与1.51±0.79時間後にC_{max} 4.537±0.886 μg/mLに達した。また、AUC_tは試験製剤が30.278±4.421 μg・hr/mL、標準製剤が30.377±4.024 μg・hr/mLとなり、AUC_t/AUC_∞はそれぞれ93.5±2.2%および93.6±2.1%であった。

2. 生物学的同等性の評価

解析結果を表7に示した。

水あり投与試験および水なし投与試験のいずれの試験においても、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log(0.80)~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α=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

1) 水あり投与試験

治験薬を投与された46例中21例に34件の有害事象を認められ、いずれの有害事象も治験薬との関

連は否定されなかった。その内訳を表8に示した。いずれの有害事象も非重篤で程度は軽度であり、無処置にて回復していることから、安全性に問題はな

2) 水なし投与試験

治験薬を投与された24例中9例に20件の有害事象が認められ、いずれの有害事象も治験薬との関連は否定されなかった。その内訳を表9に示した。いずれの有害事象も非重篤で程度は軽度であり、無処置にて回復していることから、安全性に問題はな

結 論

プレガバリンOD錠150mg「日医工」とリリカ® OD錠150mgとの生物学的同等性を検証した。その結果、水あり投与試験および水なし投与試験のいずれの試験においても、 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、日医工株式会社製プレガバリンOD錠150mg「日医工」と、ファイザー株式会社製リリカ® OD錠150mg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

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（薬食審査発0229第10号 平成24年2月29日）
- 2) 財団法人日本薬剤師研修センター編集：医薬品承認申請ガイドブック2000
- 3) 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）