



トアラセット[®]配合錠「杏林」の 生物学的同等性試験

高野和彦¹⁾／南 眞司²⁾／重倉好博³⁾／佐賀幸治³⁾／
渡部浩史³⁾／砂田真智子³⁾／乗安浩克³⁾

● 要旨

トアラセット[®]配合錠「杏林」と先発医薬品であるトラムセット[®]配合錠の生物学的同等性の検証を目的に、日本人健康成人男性志願者を対象とした非盲検2剤2期クロスオーバー法による生物学的同等性試験を実施した。

治験薬投与後の血漿中トラマドール濃度及びアセトアミノフェン濃度をLC-MS/MS法により、それぞれ24時間及び12時間まで測定し、得られた血漿中濃度から試験製剤及び標準製剤の評価パラメータ(AUC_{0-t}及びC_{max})を算出し、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い生物学的同等性を評価した。その結果、試験製剤と標準製剤の評価パラメータ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〔log(0.80)～log(1.25)〕を満たしており、両製剤は生物学的に同等であると判定された。また、治験薬を投与された全被験者に重篤な有害事象は認められなかった。

以上のことから、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であり、トアラセット[®]配合錠「杏林」は臨床においてトラムセット[®]配合錠と同等の治療効果と安全性が期待できるジェネリック医薬品であると結論された。

キーワード：トラマドール塩酸塩、アセトアミノフェン、トラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン配合錠、トアラセット配合錠、生物学的同等性、血漿中濃度、ジェネリック医薬品

緒 言

トラマドール塩酸塩は、 μ オピオイド受容体に対する作用及びモノアミン再取り込み阻害作用により鎮痛効果を示すと考えられている。また、アセトアミノフェンは、非ステロイド性消炎鎮痛剤とは異なり、末梢におけるシクロオキシゲナーゼ阻害作用は弱く、主として中枢神経系で鎮痛作用を示すと考えられている。トラマドール塩酸塩とアセトアミノフェンの作用機序は異なるが、併用することにより多様な疼痛疾患に対する有効性が期待できることから、配合錠として開発された¹⁾。

トアラセット[®]配合錠「杏林」は、1錠中にトラマドール塩酸塩37.5 mgとアセトアミノフェン325 mgを含有するフィルムコーティング錠であり、先発医薬品である「トラムセット[®]配合錠」(ヤンセンファーマ株式会社)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である。

今回、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」²⁾(以下、後発医薬品ガイドライン)に従い、トラムセット[®]配合錠を標準製剤として日本人健康成人男性志願者を対象に、トアラセット[®]配合錠「杏林」の生物学的同等性を評価した。

1) 医療法人 北武会 美しが丘病院 (治験責任医師) 2) 南砺市民病院 内科 (医学専門家)

3) キョーリンリメディオ株式会社 高岡創剤研究所

表1 治験薬

	試験製剤	標準製剤
治験薬名	トアラセット®配合錠「杏林」	トラムセット®配合錠
製造番号	P6X03	1800A
製造会社	キョーリンリメディオ株式会社	ヤンセンファーマ株式会社
有効成分	1錠中トラマドール塩酸塩 37.5 mg 及びアセトアミノフェン 325 mg を含有する	

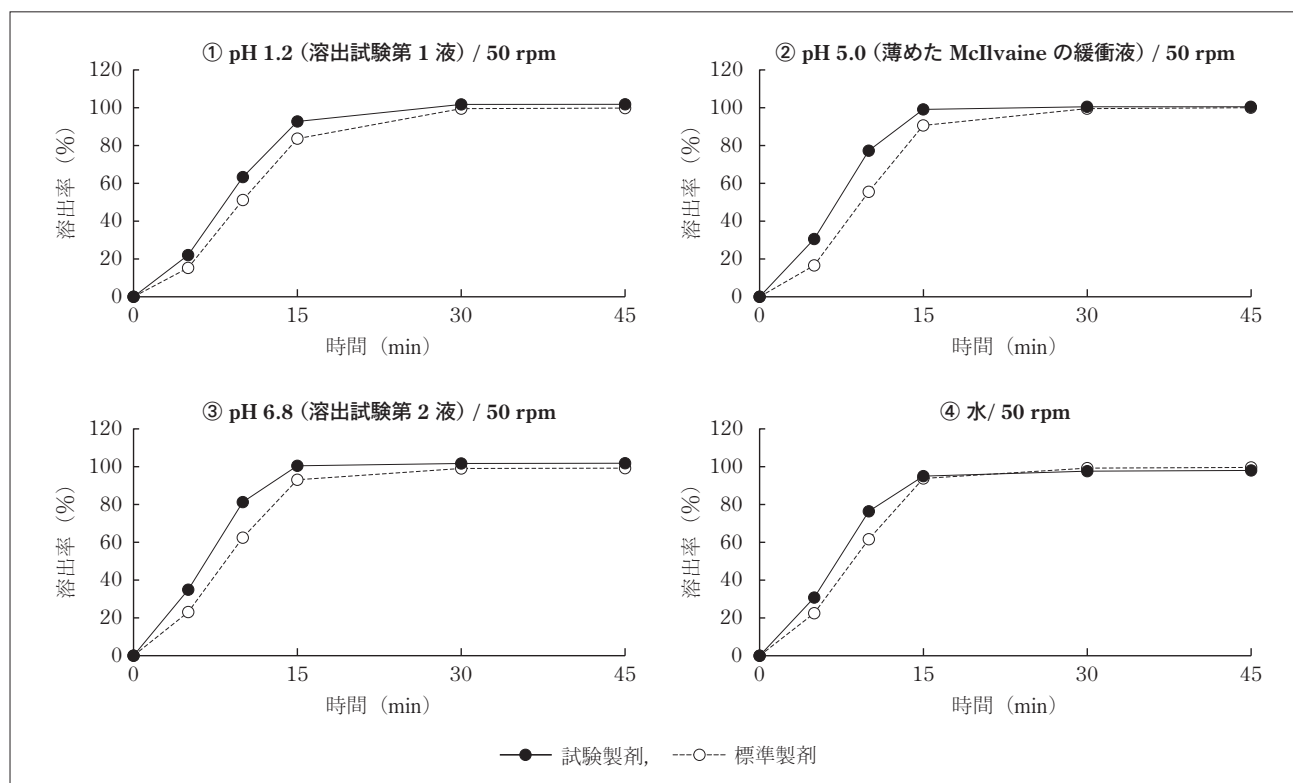


図1-1 各溶出試験条件下における12ベッセルの平均溶出曲線(トラマドール塩酸塩)

I. トアラセット®配合錠「杏林」の 生物学的同等性試験

1. 治験薬

治験薬を表1に示した。試験製剤には実生産ロットの1/10以上のスケールで製造されたトアラセット®配合錠「杏林」を用いた。標準製剤には市販されているトラムセット®配合錠の3ロットについて、後発医薬品ガイドラインに従った溶出試験を行い、中間の溶出性を示したロットを用いた。

また、トアラセット®配合錠「杏林」とトラムセット®配合錠の各有効成分について溶出試験を行った結果、治験薬の溶出挙動はすべての試験条件において基準に適合し、「類似」と判定した。

平均溶出曲線を図1に示した。

2. 試験方法

本治験は、「医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)」³⁾に則り、医療法人北武会 美しが丘病院 治験審査委員会にて承認を得た治験実施計画書を遵守し、2017年1月～2017年2月に医療法人北武会 美しが丘病院において実施した。

1) 被験者

本治験は、20歳以上40歳以下の日本人健康成人男性を対象とした。

試験開始前4週間以内にスクリーニング検査を行い、現疾患、薬剤に対するアレルギー等の特異体質、薬物動態に影響を及ぼすと考えられる既往歴や外科手術歴がなく、CYP3A4の活性に影響を及ぼす

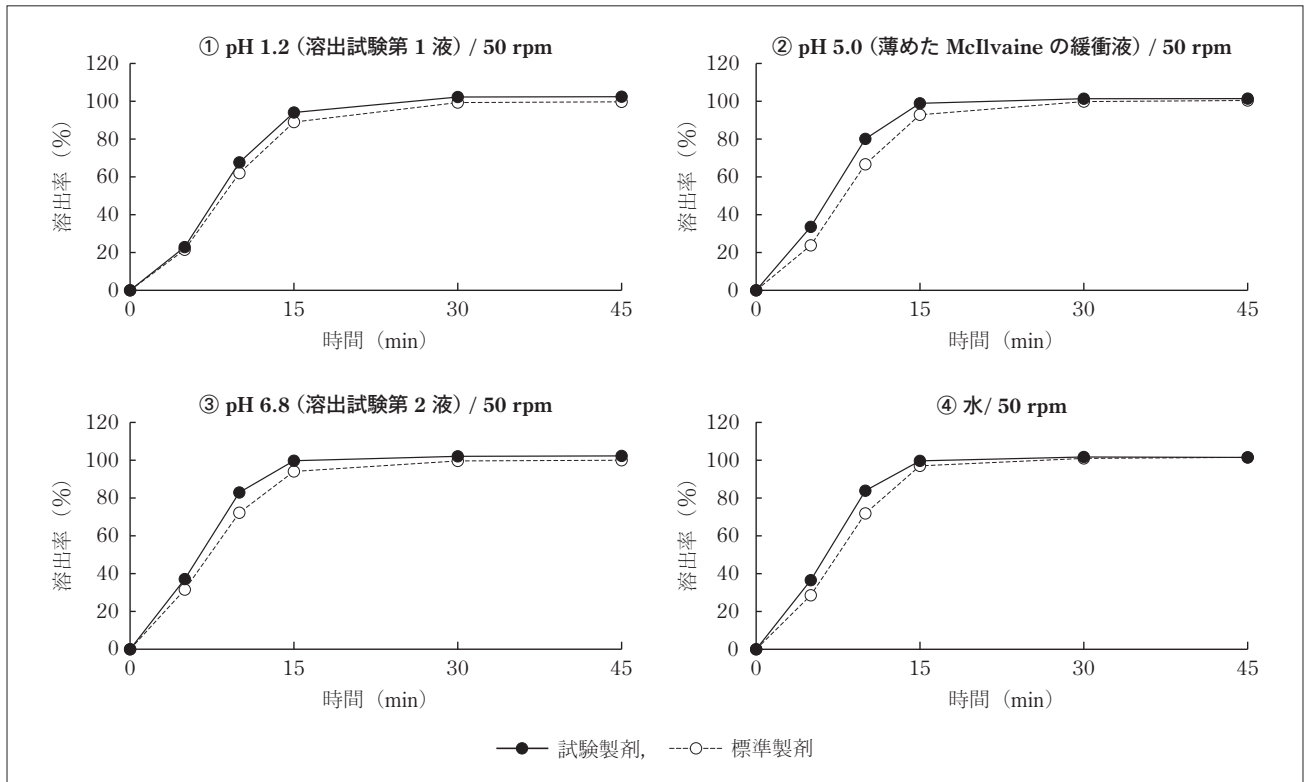


図 1-2 各溶出試験条件下における 12 ベッセルの平均溶出曲線 (アセトアミノフェン)

表 2 治験デザイン

群	被験者数	第 I 期	休業期間	第 II 期
A 群	12 例	標準製剤	第 I 期 治験薬投与日より 7 日間	試験製剤
B 群	12 例	試験製剤		標準製剤

飲食物の摂取制限などを順守できる志願者の中から、治験責任医師により治験参加が適格と判断された者を選択した。

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について十分な説明を行い、文書による同意を得た後、治験を実施した。

2) 治験デザイン及び投与方法

治験デザインは 2 剤 2 期の非盲検クロスオーバー法とし、被験者を無作為に割り付けた (表 2)。被験者は、10 時間以上の絶食後、割り付け順に治験薬のいずれか 1 錠を水 150 mL とともに服用した。なお、治験薬投与後 4 時間までは摂食を禁止し、休業期間は第 I 期治験薬投与日より 7 日間とした。

3) 被験者の管理

各被験者には原則として、MAO 阻害剤は第 I 期治験薬投与日 2 週間前から、その他の薬剤は第 I 期治験薬投与日 1 週間前から第 II 期治験薬投与後 24

時間まで、使用を禁止した。その他、薬物動態に影響する可能性を排除し、安全性を確保するため、治験期間中は飲食物・嗜好品の摂取や行動及び運動などに制限を設けた。

4) 観察・検査項目及び治験スケジュール

治験スケジュール (表 3) に従い、医師の診察、生理学的検査、心電図検査及び臨床検査を実施した (表 4)。

治験期間中に自覚症状または他覚所見が発現した場合、随時、治験責任医師・治験分担医師が確認することとした。また、治験薬投与後に自覚症状または他覚所見の発現が認められた場合、もしくは生理学的検査値または臨床検査値に異常変動が認められた場合は有害事象として取り扱い、治験薬との因果関係を判定することとした。

5) 採血時点及び採血方法

採血時点は投与前、投与後 0.25, 0.5, 0.75, 1,

表3 治験スケジュール

時 期	経過 時間	投薬	食事	起床 就寝	観察・検査項目						
					自覚 症状	診察	体温	脈拍・ 血圧	心電図	臨床検査 (採尿・採血)	測定用 採血
前々日	16:00～ 19:00	入 所									
	19:00			○							
	～23:00				○						
前日	～8:00				○						
	9:00			○						○	
	13:00			○							
	19:00			○							
	～23:00				○						
1日目 (投薬日)	6:00～				○		○	○	○		○
	9:00	0	○								
	9:15	0.25									○
	9:30	0.5									○
	9:45	0.75									○
	10:00	1									○
	10:30	1.5									○
	11:00	2									○
	12:00	3									○
	13:00			○							
	14:00	5									○
	17:00	8									○
	19:00			○							
	21:00	12									○
～23:00											○
2日目	～8:00				○						
	9:00	24		○						○	○
	～12:00頃	退 所									

1.5, 2, 3, 5, 8, 12 及び 24 時間 (計 12 点) とした。被験者の前腕部皮静脈よりヘパリンナトリウム入りの真空採血管を使用し、治験スケジュールに従って 5 mL ずつ採血した。採取した血液より得られた血漿は、分析開始時まで遮光下、 -20°C 以下で凍結保存した。

6) 血漿中薬物濃度の測定方法

血漿中トラマドール濃度及び血漿中アセトアミノフェン濃度 (各未変化体) の測定は、あらかじめバ

リデートされた定量法 (LC-MS/MS 法, 定量下限: トラマドール 1 ng/mL, アセトアミノフェン 30 ng/mL) により実施した。トラマドールは治験薬投与後 24 時間まで、アセトアミノフェンは 12 時間まで測定した。なお、定量下限未満 (BLQ) は 0 ng/mL として取り扱った。

当該試験においては、分析法の再現性確認のため、ISR (Incurred Samples Reanalysis)⁴⁾ を行った。

表4 観察及び検査項目

診 察	内科的診察（聴打診，視診，触診など），問診（現在の一般状態，アレルギーを含む既往歴 [*] ，飲酒・喫煙の有無など [*] ）
身体所見 [*]	身長，体重，BMI
バイタルサイン	血圧・脈拍数（座位），体温（腋窩），呼吸数 [*]
心電図検査	標準12誘導心電図（安静時）
血液学的検査	白血球数（WBC），赤血球数（RBC），血色素量（Hb），ヘマトクリット値（Ht），血小板数（PLT），末梢血液像〔好塩基球（Baso），好酸球（Eosino），好中球（Neutro），リンパ球（Lympho），単球（Mono）〕
血液生化学的検査	総蛋白（TP），アルブミン（Alb），総ビリルビン（T-Bil），直接ビリルビン（D-Bil），AST（GOT），ALT（GPT），ALP（AL-P），LDH（LD）， γ -GTP，CK（CPK），血糖（Glu），総コレステロール（T-Cho），中性脂肪（TG），尿酸（UA），尿素窒素（BUN），クレアチニン（Cre），ナトリウム（Na），カリウム（K），クロール（Cl）
尿検査	定性（蛋白，糖，ウロビリノーゲン，ビリルビン，ケトン体，潜血），pH
免疫学的検査 [*]	HBs抗原，HCV抗体，梅毒血清反応（TPHA/RPR），HIV抗原・抗体
尿中乱用薬物検査 [*]	トライエージDOA（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，バルビツール酸類，三環系抗うつ剤）

^{*}：スクリーニング検査時のみ実施項目

7) 統計解析

トラマドール及びアセトアミノフェンについて，それぞれ治験薬投与後の薬物動態パラメータ（ C_{max} ， AUC_{0-t} ， $AUC_{0-\infty}$ ， t_{max} ， $t_{1/2}$ ， k_{el} ， MRT_{0-t} 及び $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$ （%））を求め，生物学的同等性の評価パラメータである C_{max} 及び AUC_{0-t} の対数値の平均値の差の90%信頼区間を算出した。

参考パラメータである $AUC_{0-\infty}$ ， MRT_{0-t} 及び k_{el} の対数値，並びに t_{max} の未変換値について分散分析を行い，「薬剤」を変動要因として分散比を有意水準5%で検定した。また， $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$ 及び t_{max} の値から，採血時点及び休薬期間の妥当性を検討した。なお，薬物動態パラメータの算出及び統計解析には「BESTS Ver.5.0.0」（株式会社CACクロア）を用いた。

8) 生物学的同等性の評価

後発医薬品ガイドラインに従い，トラマドール及びアセトアミノフェンについて，試験製剤と標準製剤の血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び AUC_{0-t} を生物学的同等性の評価パラメータとし， C_{max} 及び AUC_{0-t} の対数値の平均値の差の90%信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にあるとき，試験製剤と標準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

治験薬が投与された全被験者を安全性評価の対象

表5 被験者背景（スクリーニング検査時）

項 目	範 囲	(平均値 ± S.D.)
年齢（歳）	20 ~ 37	(26 ± 4.9)
身長（cm）	159.6 ~ 185.0	(172.4 ± 6.04)
体重（kg）	57.6 ~ 78.2	(66.6 ± 5.48)
BMI (kg/m ²)	19.4 ~ 24.8	(22.4 ± 1.40)

(n = 24)

とし，治験薬投与後に自覚症状または他覚所見の発現が認められた場合，もしくは生理学的検査値，心電図または臨床検査値に異常変動が認められた場合は有害事象として取り扱い，治験薬との因果関係を判定することとした。有害事象が発現した場合は，重症度（軽度，中等度，重度），重篤度（非重篤，重篤），転帰（回復，軽快，未回復，その他）及び治験薬との因果関係（あり，なし）について，それぞれ判定することとした。なお，治験薬との因果関係が「あり」と判定された有害事象を副作用とした。

3. 結果及び考察

1) 被験者及び解析対象

被験者背景を表5に示した。治験は被験者24例により開始したが，休薬期間中に1例が治験を中止したため，試験製剤投与群23例，標準製剤投与群24例を安全性の評価対象とした。

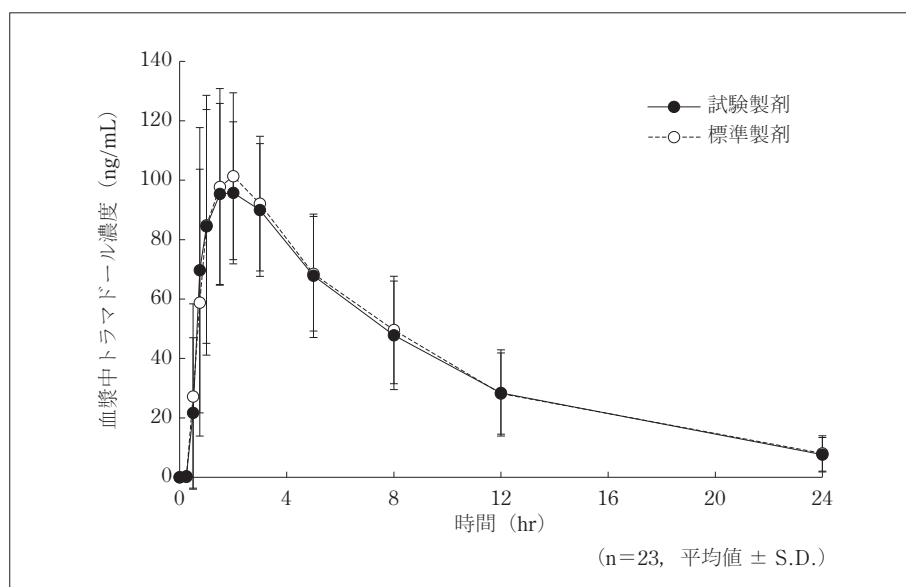


図 2-1 治験薬投与後の平均血漿中トラマドール濃度-時間推移

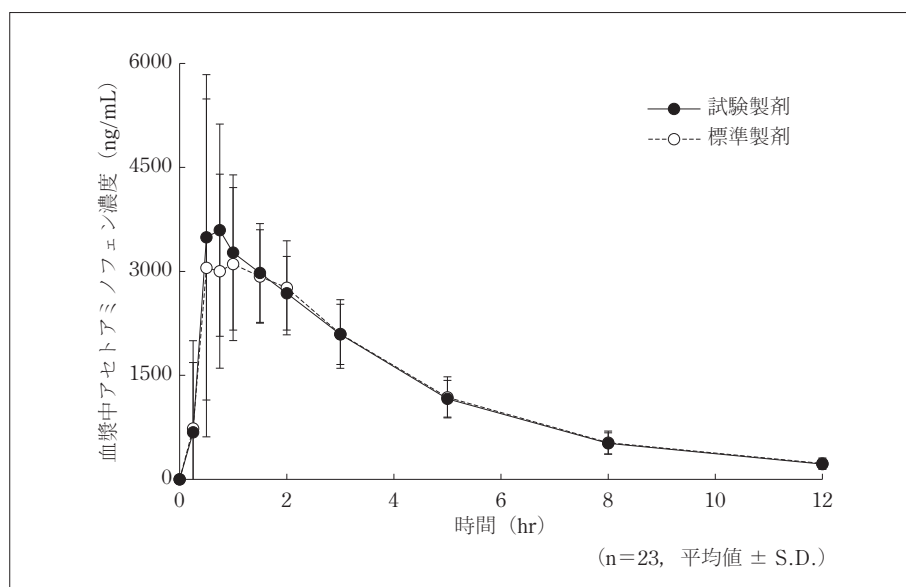


図 2-2 治験薬投与後の平均血漿中アセトアミノフェン濃度-時間推移

また、生物学的同等性は中止 1 例を除く 23 例を解析対象とした。

2) 薬物動態

治験薬投与後のトラマドール及びアセトアミノフェンの平均血漿中濃度推移を図 2 に、被験者毎の血漿中濃度推移を図 3 及び図 4 に示した。また、トラマドール及びアセトアミノフェンの薬物動態パラメータを表 6 に示した。

(1) トラマドール

t_{max} の平均値は試験製剤で 1.72 時間、標準製剤で 1.79 時間であり、薬物濃度は t_{max} の後に漸減し

ていることから、採血時点は後発医薬品ガイドラインの「投与直前に 1 点、 C_{max} に達するまでに 1 点、 C_{max} 附近に 2 点、消失過程に 3 点」の基準を満たした。また、 $AUC_{0-24}/AUC_{0-\infty}$ の平均値は試験製剤で 94.0%、標準製剤で 93.5%と、共に 80%以上であり採血時点及び最終採血時間の設定は妥当であると考えられた。第 II 期の治験薬投与前の血漿中トラマドール濃度は、すべての被験者において BLQ であり、休薬期間の設定は妥当であると考えられた。

(2) アセトアミノフェン

t_{max} の平均値は試験製剤で 1.11 時間、標準製剤

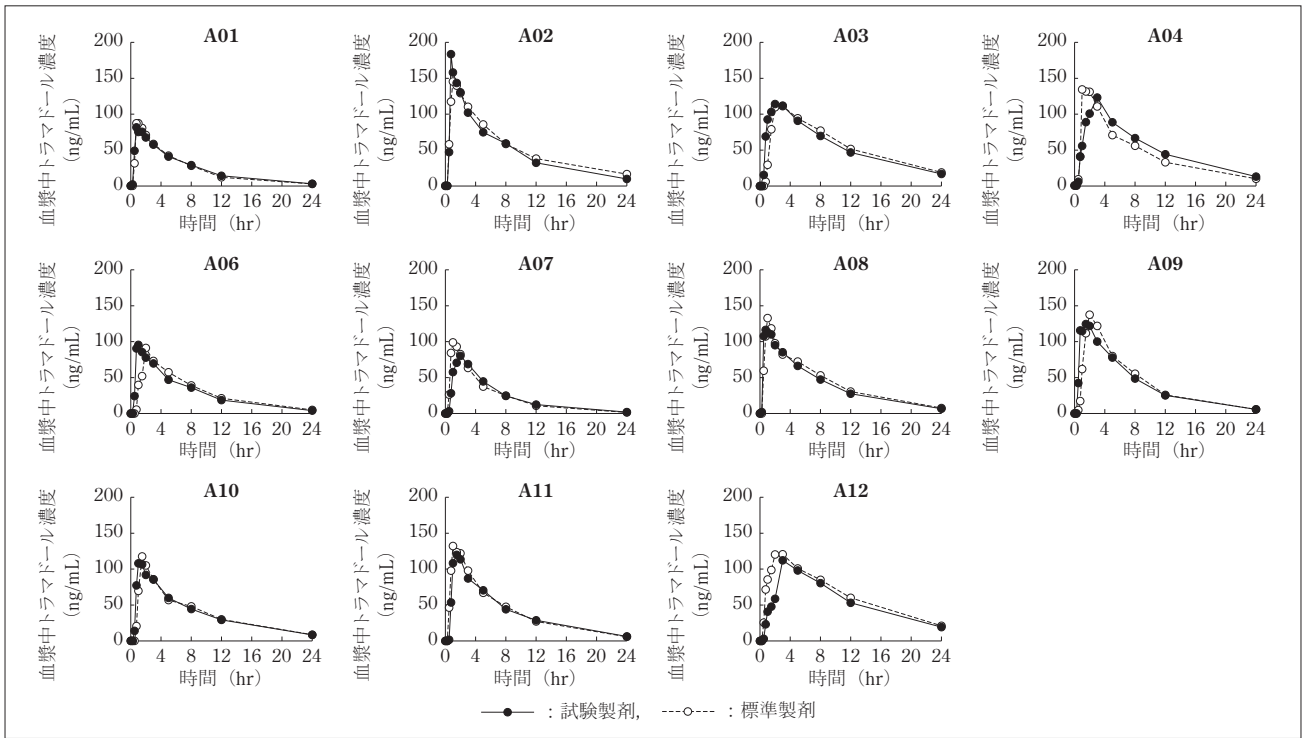


図 3-1 被験者毎の血漿中トラマドール濃度推移 (A 群)

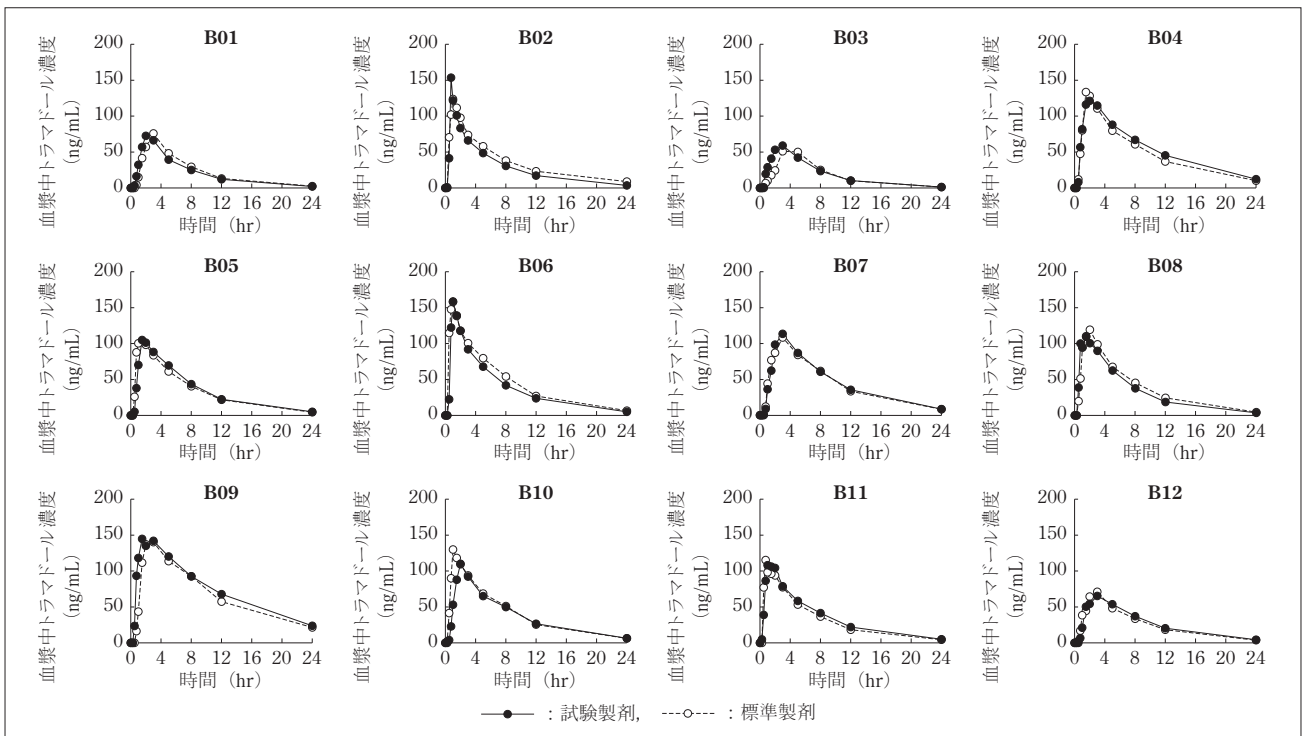


図 3-2 被験者毎の血漿中トラマドール濃度推移 (B 群)

で1.18時間であり、薬物濃度は t_{max} の後に漸減していることから、採血時点は後発医薬品ガイドラインの「投与直前に1点、 C_{max} に達するまでに1点、 C_{max} 附近に2点、消失過程に3点」の基準を満たし

た。また、 $AUC_{0-12}/AUC_{0-\infty}$ の平均値は試験製剤で94.3%、標準製剤で94.1%と、共に80%以上であり採血時点及び最終採血時間の設定は妥当であると考えられた。第Ⅱ期の治験薬投与前の血漿中アセト

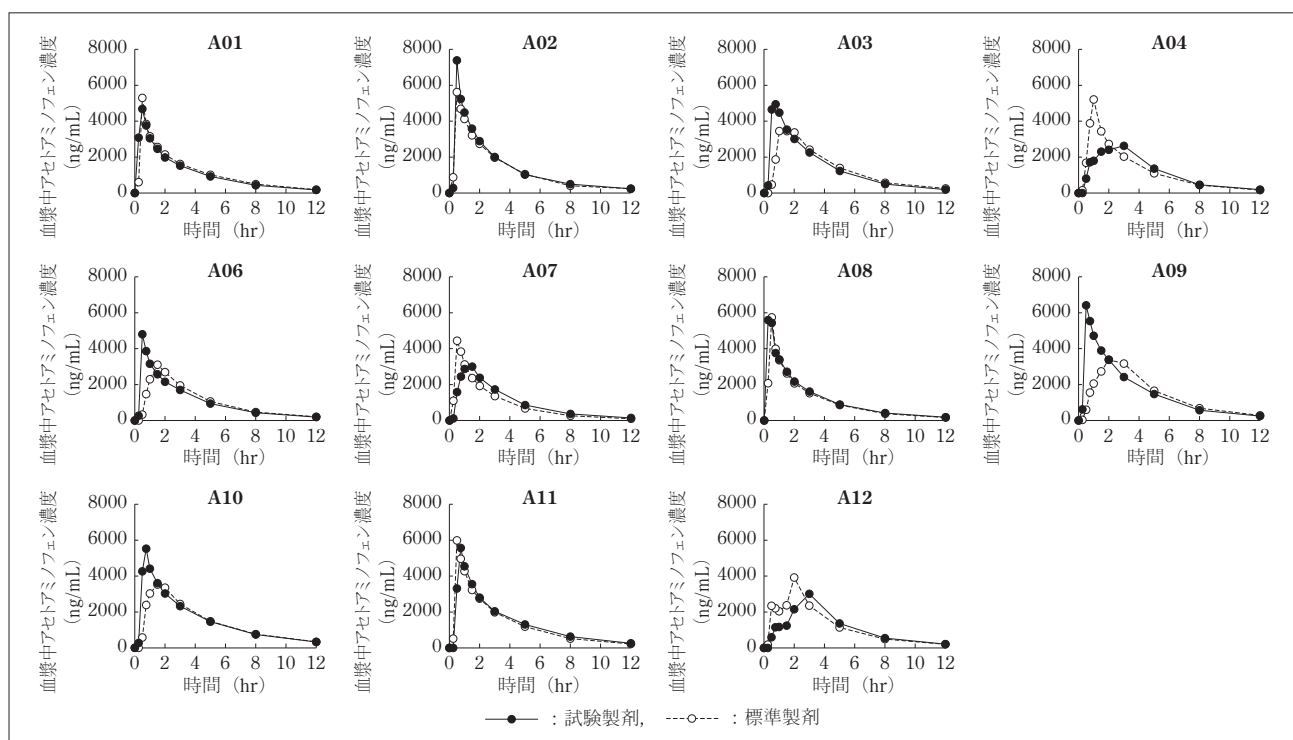


図 4-1 被験者毎の血漿中アセトアミノフェン濃度推移 (A 群)

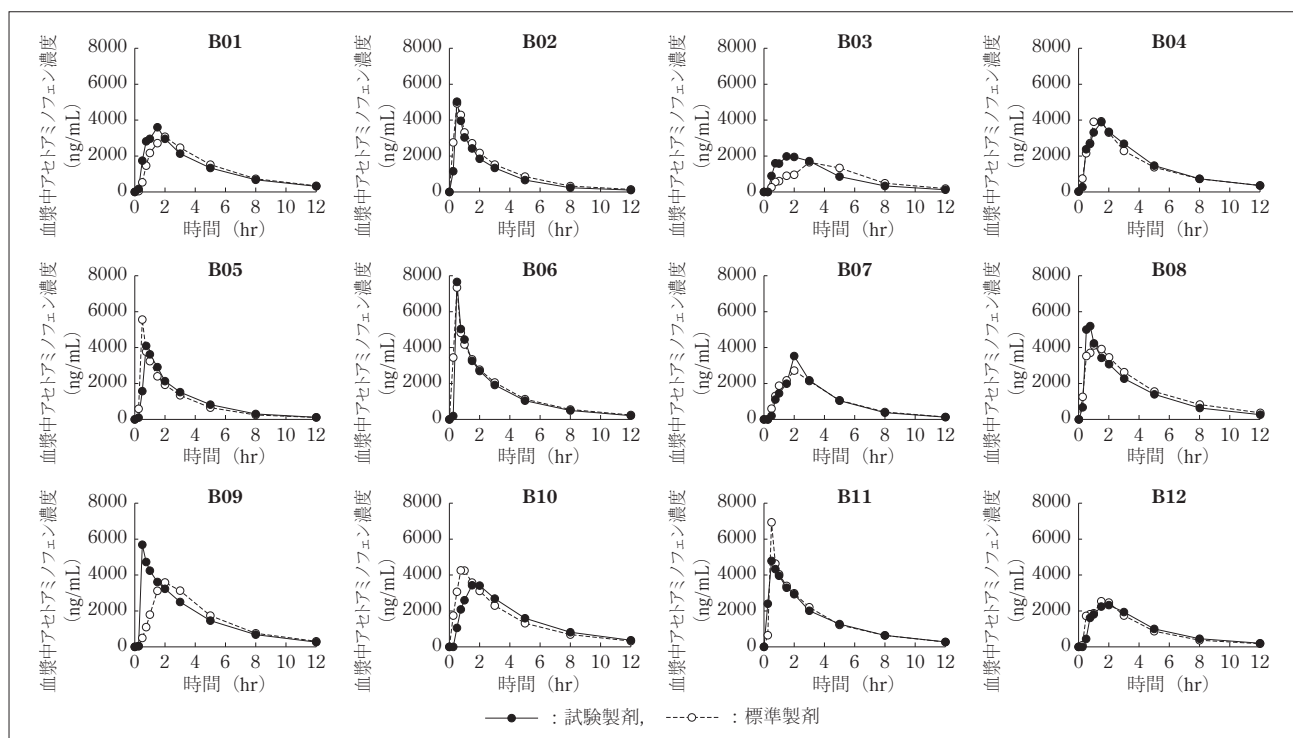


図 4-2 被験者毎の血漿中アセトアミノフェン濃度推移 (B 群)

アミノフェン濃度は、すべての被験者において BLQ であり、休薬期間の設定は妥当であると考えられた。

(3) ISR

各有効成分について ISR を実施した結果、いずれの測定対象についても判定基準⁴⁾を満たしたことから、測定法の再現性が確認された。

表 6-1 薬物動態パラメータ (トラマドール)

パラメータ	試験製剤	標準製剤	分散分析結果 [#]
C _{max} (ng/mL)	112.091 ± 29.652	114.663 ± 26.004	有意差なし
AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	918.7 ± 317.7	934.9 ± 309.4	有意差なし
AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	989.8 ± 383.7	1013.2 ± 377.4	有意差なし
t _{max} (hr)	1.72 ± 0.82	1.79 ± 0.89	有意差なし
t _{1/2} (hr)	5.7 ± 1.1	5.9 ± 1.4	—
k _{el} (hr ⁻¹)	0.1263 ± 0.0238	0.1248 ± 0.0282	有意差なし
MRT ₀₋₂₄ (hr)	7.0 ± 0.9	7.1 ± 0.8	有意差なし
AUC ₀₋₂₄ /AUC _{0-∞} (%)	94.0 ± 3.5	93.5 ± 4.1	—

n = 23 (平均値 ± S.D.)

[#] : 薬剤を変動要因とした分散比の検定 (p < 0.05)

表 6-2 薬物動態パラメータ (アセトアミノフェン)

パラメータ	試験製剤	標準製剤	分散分析結果 [#]
C _{max} (ng/mL)	4551.8 ± 1512.2	4359.6 ± 1431.1	有意差なし
AUC ₀₋₁₂ (ng・hr/mL)	14971.9 ± 2893.3	14814.0 ± 2751.9	有意差なし
AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	15906.2 ± 3210.8	15788.0 ± 3119.7	有意差なし
t _{max} (hr)	1.11 ± 0.79	1.18 ± 0.72	有意差なし
t _{1/2} (hr)	2.9 ± 0.3	2.8 ± 0.4	—
k _{el} (hr ⁻¹)	0.2456 ± 0.0306	0.2472 ± 0.0300	有意差なし
MRT ₀₋₁₂ (hr)	3.5 ± 0.4	3.6 ± 0.5	有意差なし
AUC ₀₋₁₂ /AUC _{0-∞} (%)	94.3 ± 1.7	94.1 ± 1.8	—

n = 23 (平均値 ± S.D.)

[#] : 薬剤を変動要因とした分散比の検定 (p < 0.05)

表 7 生物学的同等性の解析結果

成分名	評価パラメータ	対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間* (非対称, 最短区間)	生物学的同等性の判定
トラマドール	AUC ₀₋₂₄	log(0.9812)	log(0.9504) ~ log(1.0130)	同等
	C _{max}	log(0.9718)	log(0.9335) ~ log(1.0117)	同等
アセトアミノフェン	AUC ₀₋₁₂	log(1.0105)	log(0.9855) ~ log(1.0362)	同等
	C _{max}	log(1.0430)	log(0.9248) ~ log(1.1764)	同等

※生物学的同等性の判定基準 : log(0.80) ~ log(1.25)

3) 統計解析及び生物学的同等性の評価

試験製剤と標準製剤の生物学的同等性の解析結果を表7に示した。評価パラメータである各有効成分のC_{max}及びAUC_{0-t}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 [log(0.80) ~ log(1.25)] を満たし、両製剤は生物学的に同等であると判定された。

4) 安全性の評価

試験製剤投与後の被験者23例及び標準製剤投与後の被験者24例に有害事象は認められなかったこ

とから、本治験条件下における安全性に問題はないと判断した。

4. 結 論

先発医薬品であるトラムセット[®]配合錠とトアラセット[®]配合錠「杏林」の生物学的同等性の検証を目的に、日本人健康成人男性志願者を対象とした非盲検2剤2期クロスオーバー法による生物学的同等性試験を実施した。その結果、試験製剤と標準製剤の評価パラメータ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 [log(0.80)

~log(1.25)] を満たしており、両製剤は生物学的に同等であると判定された。また、本治験条件下における治験薬の安全性に問題ないと判断された。

以上のことから、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であり、トアラセット®配合錠「杏林」は臨床においてトラムセット®配合錠と同等の治療効果と安全性が期待できるジェネリック医薬品であると結論された。

II. 総 括

トアラセット®配合錠「杏林」について、後発医薬品ガイドラインに従い、トラムセット®配合錠を標準製剤として日本人健康成人男性志願者を対象とした生物学的同等性試験を実施した結果、両製剤は

生物学的に同等であると判定された。

したがって、トアラセット®配合錠「杏林」は、トラムセット®配合錠と同等の治療効果を期待できるジェネリック医薬品であると結論された。

参 考 文 献

- 1) 「トラムセット®配合錠」医薬品インタビューフォーム、ヤンセンファーマ株式会社、2017年7月改訂(改訂第9版)
- 2) 平成24年2月29日薬食審査発0229第10号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」
- 3) 平成9年3月27日厚生省令第28号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(一部改正を含む)
- 4) 平成25年7月11日薬食審査発0711第1号「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン」について

Bioequivalence Studies of TOARASET® Combination Tablets “KYORIN”

Kazuhiko TAKANO M.D.¹⁾ / Shinji MINAMI M.D., Ph.D.²⁾ / Yoshihiro SHIGEKURA³⁾ / Kouji SAGA³⁾ / Hiroshi WATABE³⁾ / Machiko SUNADA³⁾ / Hirokatsu NORIYASU³⁾

1) Utsukushigaoka Hospital (Principal Investigator)

2) Nanto Municipal Hospital, Internal Medicine (Medical Expert)

3) Kyorin Rimedio Co., Ltd. Takaoka Pharmaceutical Technology Innovation Center

Summary

The aim of this study is to evaluate the bioequivalence between TOARASET® combination tablets "KYORIN" as the test formulation and Tramcet® combination tablets as reference tablet in healthy Japanese adult male volunteers.

This study was carried out open-label, 2-period crossover and it was judged according to the guideline for bioequivalence studies of generic products that the test formulation was bioequivalent to the reference formulation.

As a result, the 90% confidence intervals for the difference between mean values of logarithmic transformed bioequivalence parameters (AUC_{0-t} and C_{max}) with the reference formulation and test formulation were computed, and were all falling within the range of log (0.80) to log (1.25) and therefore both formulations were determined to be biologically equivalent. No serious adverse events were observed in any subjects administered the investigational formulations.

In conclusion, TOARASET® combination tablets "KYORIN" could be expected to be equivalent therapeutic effect correspondingly to Tramcet® combination tablets in clinical treatments.
