



プレガバリンカプセル 25 mg 「日医工」 および プレガバリンカプセル 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⁾／沖 守²⁾／原あゆみ³⁾／伊藤 誠³⁾／中根俊治³⁾

Bioequivalence study of PREGABALIN CAPSULES 25 mg 「NICHIIKO」 and PREGABALIN CAPSULES 150 mg 「NICHIIKO」 on healthy adults

Uguri KAMIYA (*Kitashinyokohama Internal Medicine Clinic*), Mamoru OKI (*Seisyukai 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カプセル 25 mg 「日医工」 (1 カプセル中にプレガバリン 25 mg を含有) およびプレガバリンカプセル 150 mg 「日医工」 (1 カプセル中にプレガバリン 150 mg を

含有) (以下、「試験製剤」と略す) は、先発医薬品であるリリカ[®]カプセル 25 mg (1 カプセル中にプレガバリン 25 mg を含有) およびリリカ[®]カプセル 150 mg (1 カプセル中にプレガバリン 150 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。

今回、プレガバリンカプセル 25 mg 「日医工」とリリカ[®]カプセル 25 mg (以下、「25 mg 製剤」と略す)、およびプレガバリンカプセル 150 mg 「日医工」とリリカ[®]カプセル 150 mg (以下、「150 mg 製剤」と略す) の生物学的同等性を検証するため「後

表 1 治験薬

製 剤	25 mg 製剤		150 mg 製剤	
	試験製剤	標準製剤	試験製剤	標準製剤
販 売 名	プレガバリンカプセル 25 mg 「日医工」	リリカ [®] カプセル 25 mg	プレガバリンカプセル 150 mg 「日医工」	リリカ [®] カプセル 150 mg
ロット番号	PRE25C1-2	N72793	PRE150C3-2	R45322
製 造	日医工株式会社	ファイザー株式会社	日医工株式会社	ファイザー株式会社
成分・含量	1 カプセル中にプレガバリン 25 mg を含有		1 カプセル中にプレガバリン 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) 医療法人社団成守会 成守会クリニック

3) 日医工株式会社 開発・企画本部

Key words : プレガバリン, 健康成人男性, 生物学的同等性試験

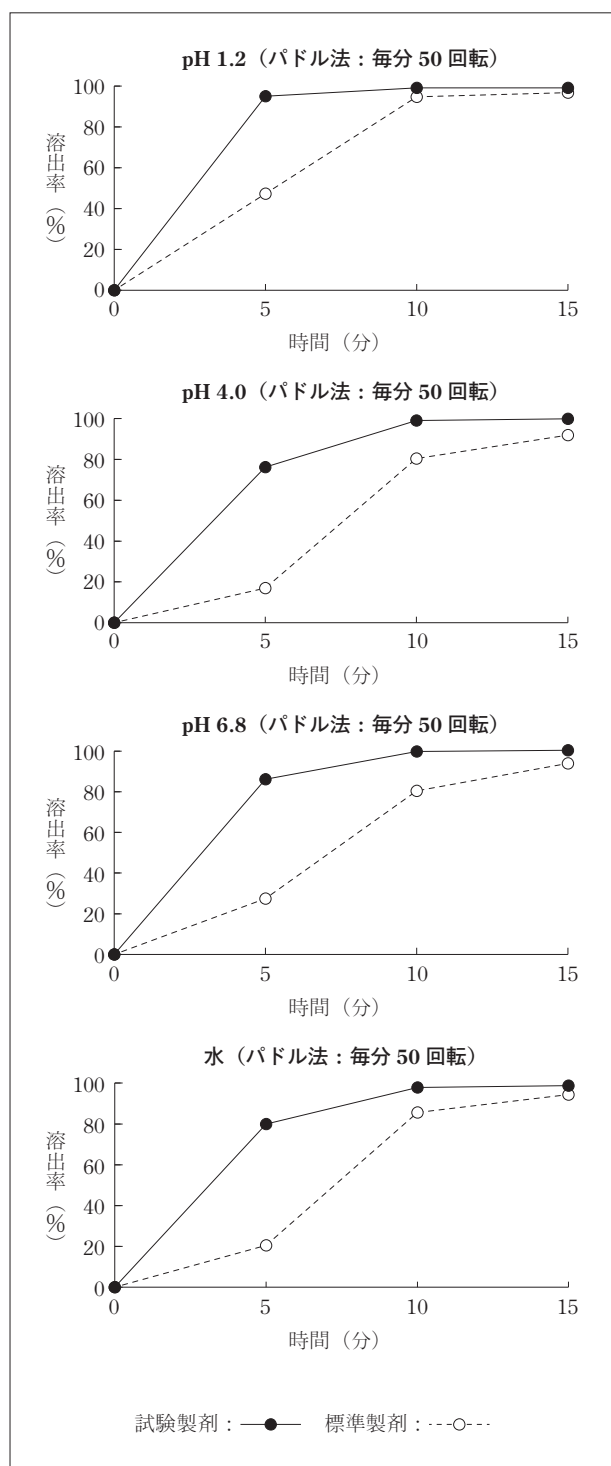


図1 溶出試験結果 <25 mg 製剤>

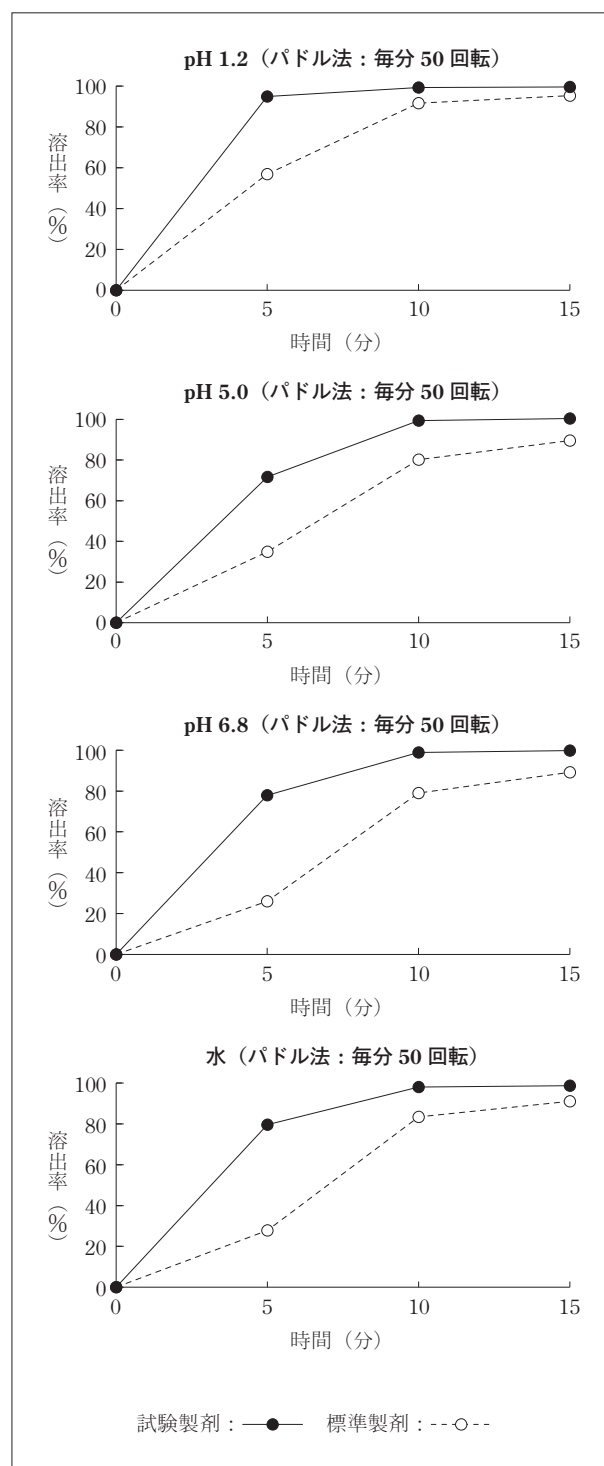


図2 溶出試験結果 <150 mg 製剤>

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、25 mg 製剤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、150 mg 製剤は

医療法人社団成守会 成守会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、25 mg 製剤は、医療法人快晴会 北新横浜内科クリニック、150 mg 製剤は、医療法人社団成守会 成守会クリニックにて実施した。

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
25 mg 製剤：N47-A01～N47-A12 150 mg 製剤：A01～A12	試験製剤投与	5日間以上	標準製剤投与
25 mg 製剤：N47-B13～N47-B24 150 mg 製剤：B01～B12	標準製剤投与		試験製剤投与

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、25 mg 製剤および150 mg 製剤の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および図2)。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」²⁾に従い、加速条件下(40°C, 相対湿度75%)における6ヵ月の安定性試験を実施したところ、25 mg 製剤および150 mg 製剤の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切と判断された健康成人男性志願者を被験者とした。各治験に参加した被験者数は、25 mg 製剤および150 mg 製剤ともに24名であった。また年齢は、それぞれ20～40(平均±標準偏差:27.0±6.8)歳および20～40(29.9±6.3)歳で、体重は53.6～78.8(63.8±6.3)kgおよび54.8～76.1(63.4±7.2)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カプセルを、水150 mLとともに単回経口投与した。

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、投与3時間後および24時間後に、体温、脈拍、血圧の測定、治験薬投与前および治験薬投与24時間後に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/MS/MS法)により、血漿中プレガバリン濃度を測定した。なお、当該定量法の定量下限未満をN.D.とした。

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	体温 脈拍 血圧 診察	心電図	臨床検査 (採血・採尿)	食事
前日					入院			
			○		○	○	○*2	○*1
1日目	0	○					○*3	
	0.083		○*2					
	0.167		○					
	0.333		○					
	0.667		○					
	1		○					
	1.25		○					
	1.5		○					
	2		○					
	3		○		○			
	4		○					○*1
	6		○					
	10		○					○*1,*3
10.5							○*2	
2日目	24		○		○	○	○	
					退院			

*1: 測定用採血や臨床検査終了後に食事を摂る

*2: 25 mg 製剤にて実施

*3: 150 mg 製剤にて実施

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, TG, AST, ALT, ALP, LDH, γ -GT, T-Cho, BUN, Crea, UA, CK, 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

2) 採血時間および採血方法

25 mg 製剤は, 治験薬投与前, 治験薬投与 0.083, 0.167, 0.333, 0.667, 1, 1.25, 1.5, 2, 3, 4, 6, 10, および 24 時間 (計 14 時点), 150 mg 製剤は,

治験薬投与前, 治験薬投与 0.167, 0.333, 0.667, 1, 1.25, 1.5, 2, 3, 4, 6, 10 および 24 時間 (計 13 時点) とし, 前腕部皮静脈より EDTA・2Na 添加の採血管で採血した。採取した血液はただちに冷

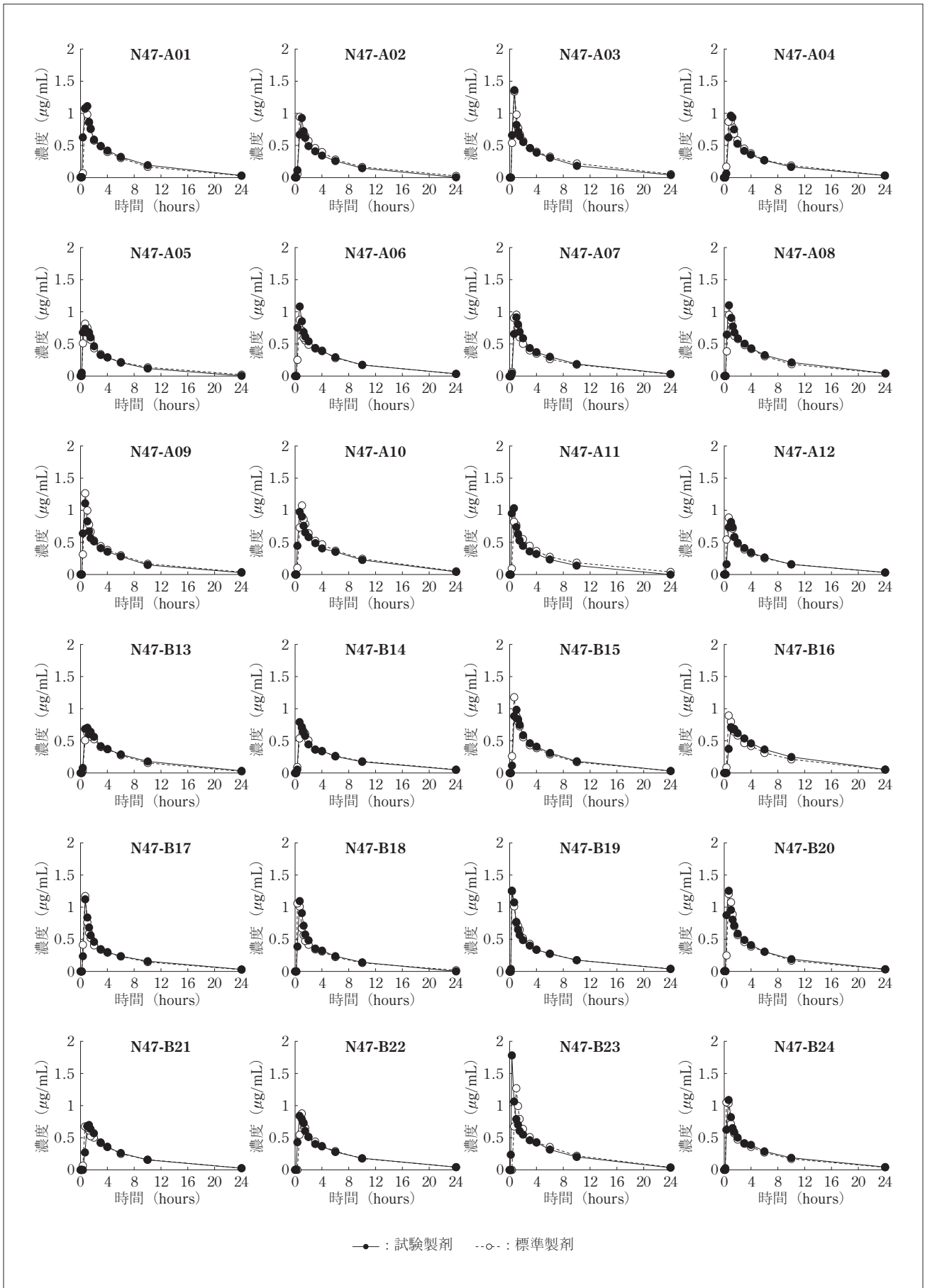


図3 個々の被験者の血漿中プレガバリン濃度推移 (25 mg 製剤)

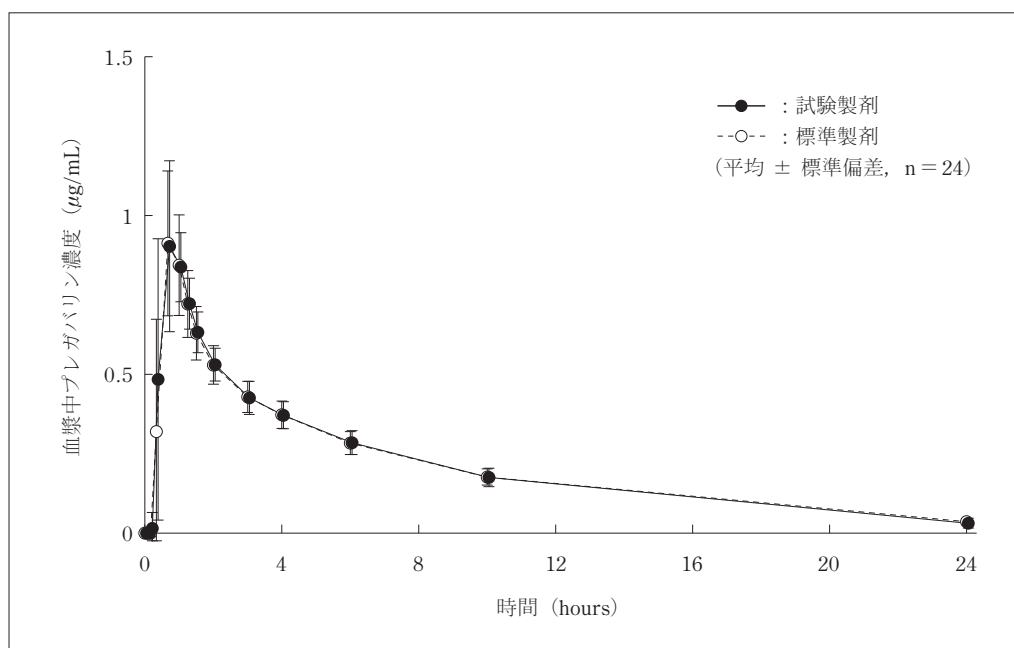


図4 平均血漿中プレガバリン濃度〈25 mg 製剤〉

表5 薬物動態パラメータ〈25 mg 製剤〉

パラメータ	試験製剤	標準製剤
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	1.018 ± 0.245	0.993 ± 0.197
AUC_t ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	5.110 ± 0.648	5.113 ± 0.573
AUC_{∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	5.381 ± 0.755	5.424 ± 0.647
t_{max} (hr)	0.77 ± 0.23	0.73 ± 0.23
$t_{1/2}$ (hr)	5.83 ± 0.66	5.96 ± 0.67
MRT (hr)	6.11 ± 0.58	6.29 ± 0.37

(平均±標準偏差, n = 24)

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_{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 (マイクロソフト株) 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. 結果および考察

1. 血漿中プレガバリン濃度推移

1) 25 mg 製剤

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3に、平均血漿中プレガバリン濃度推移を図4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0.77±0.23時間後に C_{max} $1.018 \pm 0.245 \mu\text{g/mL}$ に達した。標準製剤においては、投与0.73±0.23時間後に C_{max} $0.993 \pm 0.197 \mu\text{g/mL}$ に達した。また、

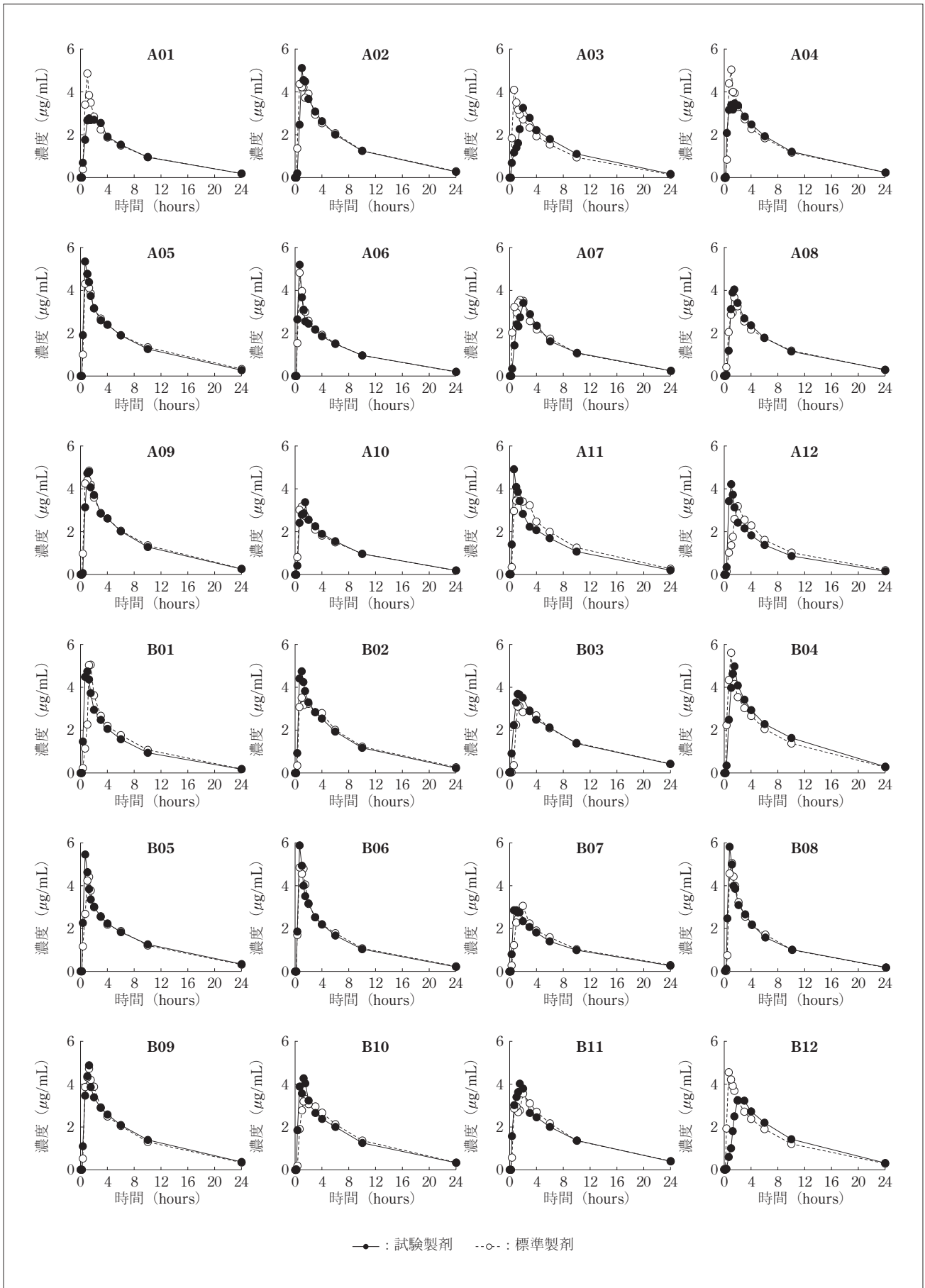


図5 個々の被験者の血漿中プレガバリン濃度推移 (150 mg 製剤)

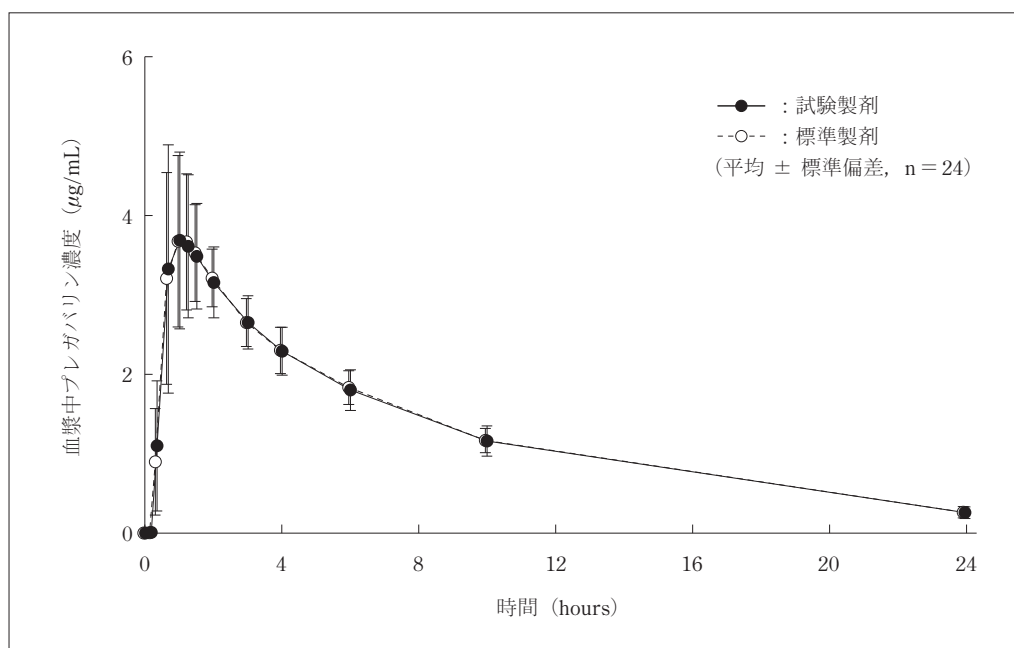


図6 平均血漿中プレガバリン濃度推移〈150 mg 製剤〉

表6 薬物動態パラメータ〈150 mg 製剤〉

パラメータ	試験製剤	標準製剤
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	4.345 ± 0.929	4.190 ± 0.778
AUC_t ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	30.837 ± 4.050	31.015 ± 3.507
AUC_{∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	33.268 ± 4.699	33.504 ± 4.140
t_{max} (hr)	1.20 ± 0.43	1.20 ± 0.42
$t_{1/2}$ (hr)	6.39 ± 0.72	6.40 ± 0.67
MRT (hr)	6.85 ± 0.42	6.89 ± 0.43

(平均 ± 標準偏差, n = 24)

AUC_t は試験製剤が $5.110 \pm 0.648 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$, 標準製剤が $5.113 \pm 0.573 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ となり, AUC_t/AUC_{∞} はそれぞれ $95.2 \pm 2.6\%$ および $94.4 \pm 1.8\%$ であった。

2) 150 mg 製剤

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 5 に, 平均血漿中プレガバリン濃度推移を図 6 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 1.20 ± 0.43 時間後に $C_{max} 4.345 \pm 0.929 \mu\text{g/mL}$ に達した。標準製剤においては, 投与 1.20 ± 0.42 時間後に $C_{max} 4.190 \pm 0.778 \mu\text{g/mL}$ に達した。また, AUC_t は試験製剤が $30.837 \pm 4.050 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$, 標準製剤が $31.015 \pm 3.507 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ となり, AUC_t/AUC_{∞} はそれぞれ $92.8 \pm 2.1\%$ および $92.7 \pm 2.1\%$ 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。

25 mg 製剤および 150 mg 製剤において, 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

1) 25 mg 製剤

治験薬投与された 24 例のうち, 1 例に 2 件 (傾眠 2 件) の有害事象が認められ, 治験薬との関連は否定されていないが, 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, 安全性に問題はないと考えられた。

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

	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
25 mg 製剤	C _{max}	log(1.0186)	log(0.9718) ~ log(1.0676)
	AUC _t	log(0.9973)	log(0.9728) ~ log(1.0224)
150 mg 製剤	C _{max}	log(1.0306)	log(0.9519) ~ log(1.1157)
	AUC _t	log(0.9922)	log(0.9778) ~ log(1.0069)

2) 150 mg 製剤

治験薬投与された24例のうち、1例に1件（毛嚢炎）の有害事象が認められたが、治験薬との関連は否定された。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、安全性に問題はないと考えられた。

結 論

プレガバリンカプセル25 mg「日医工」とリリカ®カプセル25 mg およびプレガバリンカプセル150 mg「日医工」とリリカ®カプセル150 mg との生物学的同等性を検証した。その結果、25 mg 製剤および150 mg 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カプセル25 mg「日医工」とファイザー株式会社製リリカ®カプセル25 mg、および日医工株式会社製プレガバリンカプセル150 mg「日医工」とファイザー株式会社製リリカ®カプセル150 mg は生物学的に同等であると判断された。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）