

原 著

トラマドール塩酸塩 OD錠 25mg 「KO」 および
トラマドール塩酸塩 OD錠 50mg 「KO」 の
生物学的同等性試験

丸 山 達 也^{1,*}
熊 谷 雄 治^{2,**}
久 保 延 昭³
須 坂 浩 章³
池 田 誠 一 郎³

要 旨

トラマドール塩酸塩 OD錠 50mg 「KO」 について、トラマール[®] OD錠 50mg を標準製剤として、日本人健康成人男性志願者を対象に、2剤2期クロスオーバー試験により試験製剤と標準製剤の生物学的同等性を評価した。試験製剤と標準製剤の AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内にあり、両製剤は生物学的に同等であると判定された。

トラマドール塩酸塩 OD錠 25mg 「KO」 については、トラマール OD錠 50mg と生物学的同等性が確認されたトラマドール塩酸塩 OD錠 50mg 「KO」 を標準製剤とした溶出試験により生物学的同等性を評価した。標準製剤に対する試験製剤の平均溶出率および試験製剤の個々の溶出率は「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」における溶出挙動の同等性の判定基準に適合した。

以上より、トラマドール塩酸塩 OD錠 25mg 「KO」とトラマール[®] OD錠 25mg、トラ

1 : 東京大学医学部附属病院 臨床研究推進センター P1 ユニット

2 : 北里大学病院臨床研究センター

3 : 寿製薬株式会社

* : 治験責任医師 ** : 医学専門家

責任著者連絡先 : 寿製薬株式会社 臨床開発部 久保延昭

〒389-0606 長野県埴科郡坂城町大字上五明字東川原 198

マドール塩酸塩OD錠50mg「KO」とトラマールOD錠50mgは、いずれも治療学的な同等性を保証できるものと考えられた。

緒言

トラマドール塩酸塩は、非麻薬指定の中枢性鎮痛薬であり、 μ オピオイド受容体の作動作用ならびにノルアドレナリンおよびセロトニンの再取り込み阻害作用によって侵害受容性疼痛および神経障害性疼痛を抑制し鎮痛効果を発揮する¹⁾²⁾。

本邦では、トラマドール塩酸塩を1錠中に25mgおよび50mg含有する経口固形製剤として、2010年に日本新薬(株)によりトラマール[®]カプセルの名称で上市され、その後、トラマール[®]OD錠25mgおよびトラマール[®]OD錠50mgとして2014年から同社により製造販売されており、現在、非オピオイド鎮痛剤で治療困難な各種癌性疼痛および各種慢性疼痛の鎮痛の効能・効果で臨床使用されている³⁾。

トラマドール塩酸塩OD錠25mg「KO」およびトラマドール塩酸塩OD錠50mg「KO」は、それぞれトラマドール塩酸塩を1錠中に25mgおよび50mg含有する製剤として寿製薬(株)によって開発された。なお、オピオイド鎮痛剤を初めて使用する場合、低用量から開始し、忍容性を確認しながら緩徐かつ慎重な用量調節を行い、個々の患者に適した用量を選択することが重要とされており⁴⁾、これを踏まえ、トラマドール塩酸塩OD錠25mg、50mg「KO」は、手指により割り易く高い分割精度をもつカラテ型OD錠(かわらOD錠[®])とし、錠剤分割時の利便性を高めた製剤として開発された。

今回、トラマドール塩酸塩OD錠50mg「KO」について、トラマールOD錠50mgとの生物学的同等性を評価するため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」⁵⁾(以下、「BE試験GL」という)に準じ、日本人健康成人男性志願者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実施した。なお、トラマールOD錠50mgおよびトラマドール塩酸塩OD錠50mg「KO」は口腔内崩壊錠であることから、水とともに服用する「水あり服用試験」および水なしで服用する「水なし服用試験」を実施した。また、トラマドール塩酸塩OD錠25mg「KO」については、トラマドール塩酸塩OD錠50mg「KO」と有効成分および剤形が同一で、有効成分の含量が異なる製剤として開発されたことから、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」⁶⁾(以下、「含量違いGL」という)に従い、トラマドール塩酸塩OD錠50mg「KO」を標準製剤とした溶出試験により生物学的同等性を評価した。

I トラマドール塩酸塩OD錠50mg「KO」の生物学的同等性試験

1. 治験薬

試験製剤であるトラマドール塩酸塩OD錠50mg「KO」は、実生産ロットの1/10以上の製造スケールで製造されたロットを用いた。また、標準製剤としたトラマールOD錠50mgは、市販品3ロットについてBE試験GLに従って溶出試験を実施し、中間の溶出性を示したロットを用いた。本治験で用いた治験薬を表1に示した。なお、試験製剤および標準製剤についてBE試験GLに従って溶出試験を実施した結果、両製剤の溶出挙動は類似していると判定された。

2. 治験方法

1) 治験の倫理的实施

本治験は、東京大学医学部附属病院治験審査委員会において承認を得た上で、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保

表1 治験薬

	試験製剤	標準製剤
製剤名	トラマドール塩酸塩OD錠50mg「KO」	トラマールOD錠50mg
製造元または製造販売元	寿製薬(株)	日本新薬(株)
ロット番号	J01X	208401
成分・含量・剤形	1錠中にトラマドール塩酸塩を50mg含有する片面に割線を施した円形の錠剤	

表2 治験デザイン（水あり服用試験，水なし服用試験共通）

被験者数	第Ⅰ期	休薬期間	第Ⅱ期
12	試験製剤：トラマドール塩酸塩OD錠50mg「KO」	3日間以上	標準製剤：トラマールOD錠50mg
12	標準製剤：トラマールOD錠50mg		試験製剤：トラマドール塩酸塩OD錠50mg「KO」

等に関する法律」第14条第3項および第80条の2に規定する基準、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」⁷⁾，その他関連法令および関連通知，ヘルシンキ宣言の倫理的原則を遵守し，被験者の人権，福祉および安全を最大限に確保し，治験実施計画書に従って実施された。

2) 被験者

治験開始前にスクリーニング検査を実施し，年齢が20歳以上40歳以下，BMIが18.5kg/m²以上25.0kg/m²未満の日本人健康成人男性志願者で，治験責任医師により治験参加に適格と判断された者を被験者とした。なお，スクリーニング検査に先立って本治験参加志願者に対し，治験の目的，方法，被験者の心身の健康に対する予期される利益はないこと，予測される不利益の他，治験に必要な事項について説明文書に基づき十分な説明を行い，各志願者本人の自由意思に基づく同意を文書により得た。

3) 治験デザインおよび投与方法

各試験とも，それぞれ被験者24名を，試験製剤先行群（水あり服用試験：A群，水なし服用試験：B群），標準製剤先行群（水あり服用試験：C群），標準製剤先行群（水なし服用試験：D群）の各群12名の2群に無作為に割り付け，表2に示す治験デザインに従い，第Ⅰ期投薬日より第Ⅱ期投薬日まで3日間以上の休薬期間を設けた2剤2期のクロスオーバー法により実施した。なお，目標被験者数の設定にあたっては，先発医薬品であるトラマール（カプセル剤）の生物学的同等性試験⁸⁾で報告されているトラマドール塩酸塩50mg単回経口投与時のC_{max}（対数変換値）における被験者内変動（分散分析における残差分散）を参考に， $\alpha = 0.05$ ，検出力90%以上で生物学的同等性を検証するのに必要な被験者数を算出し，さらに中止・脱落例の発生等を考慮し，各試験とも1群12例（計24例）を目標被験者数として設定した。

投与前日より被験者を10時間以上絶食させた後，試験製剤1錠または標準製剤1錠（トラマドール塩酸塩として50mg）を，水あり服用試験では水150mLとともに，水なし服用試験では水なし（唾液）で，それぞれ経口投与した。治験薬投与前1時間から治験薬投与

し服用試験：C群），標準製剤先行群（水あり服用試験：B群，水なし服用試験：D群）の各群12名の2群に無作為に割り付け，表2に示す治験デザインに従い，第Ⅰ期投薬日より第Ⅱ期投薬日まで3日間以上の休薬期間を設けた2剤2期のクロスオーバー法により実施した。なお，目標被験者数の設定にあたっては，先発医薬品であるトラマール（カプセル剤）の生物学的同等性試験⁸⁾で報告されているトラマドール塩酸塩50mg単回経口投与時のC_{max}（対数変換値）における被験者内変動（分散分析における残差分散）を参考に， $\alpha = 0.05$ ，検出力90%以上で生物学的同等性を検証するのに必要な被験者数を算出し，さらに中止・脱落例の発生等を考慮し，各試験とも1群12例（計24例）を目標被験者数として設定した。

後4時間の薬物濃度測定用採血時点までは飲水（水あり服用試験の治験薬投与時を除く）を禁止した。また、治験薬投与前10時間から治験薬投与後4時間までは絶食とした。

4) 被験者の管理

第Ⅰ期の治験薬投与前日より第Ⅱ期治験薬投与2日目に実施する諸検査の終了まで、被験者を実施医療機関に入院させ、管理した。第Ⅰ期治験薬投与前2週から退院（第Ⅱ期治験薬投与2日目）まで、治験薬以外の薬剤の使用を原則として禁止し、飲食および嗜好品の摂取、姿勢および行動・運動等を制限した。なお、入院期間中の食事は、各期同一の献立とした。

5) 観察・検査項目、時期

第Ⅰ期および第Ⅱ期ともに、治験スケジュール表（表3）に従い、表4に示す観察・検査を実施した。

6) 採血時点および採血方法

薬物濃度測定用の採血は、各期とも投与前、投与後0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12および24時間の計16時点とし、ヘパリンナトリウム含有真空採血管を用い、前腕静脈より採血した。採取した血液は冷却遠心分離（4℃, 3000rpm×10分）後、血漿を保存容器に分取し、測定時まで凍結保存（-20℃以下）した。なお、薬物濃度測定用の採血時点は、標準製剤1錠（50mg）を空腹時単回経口投与したときの薬物動態³⁾〔最高血漿中濃度到達時間（ T_{max} ）：1.33±0.69hr（水あり服用）、1.19±0.25hr（水なし服用）、消失半減期（ $t_{1/2}$ ）：5.46±0.81hr（水あり服用）、5.66±1.11hr（水なし服用）（それぞれ平均値±標準偏差, n=24）〕を参考とし、BE試験GLに準じて、投与直前に1点、最高血漿中濃度（ C_{max} ）に達するまでに1点、 C_{max} 付近に2点、消失過程に3点の計7点以上で、最終サンプリング時間tまでの血漿中濃度-時間曲線下面積（ AUC_t ）が無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（ AUC_{∞} ）の80%以上になると予

測される時点を設定した。

7) 血漿中薬物濃度の測定

血漿中トラマドール濃度の測定は、LC-MS/MS（定量下限：1.0ng/mL）により、寿製薬(株)総合研究所 生物学研究室において行った。

8) 薬物動態の解析

各々の血漿中薬物濃度測定値から T_{max} 、 C_{max} 、 AUC_t 、 AUC_{∞} 、消失速度定数（ k_{el} ）、 $t_{1/2}$ 、平均滞留時間（ MRT_t ）等の薬物動態パラメータを、モデルに依らない常法に従って算出した。すなわち、 C_{max} と T_{max} については、各被験者の観測（採血）時点の最高値を示す血漿中薬物濃度および採血時間の実測値を用い、 AUC_t および AUC_{∞} については定量下限値未満を濃度0とみなし、実測値に基づく台形法により求めた。 MRT_t に関しても、 AUC_t に準じ、台形公式の応用によって算出した。 k_{el} は、血漿中薬物濃度の対数値を応答変数とし、時間を説明変数とした最小二乗法による回帰分析を血漿中濃度-時間曲線の終末部分に適用して求めた。 $t_{1/2}$ は、自然対数 $\ln 2$ （0.693）を k_{el} で除して算出した。その後、各パラメータの平均値および標準偏差を算出した。算出された各薬物動態パラメータにつき、その対数変換値（ T_{max} については未変換値）を用い2×2ラテン方格法による分散分析を行い、これに基づき両製剤の平均値の差の90%信頼区間をそれぞれ算出した。なお、薬物動態パラメータおよび生物学的同等性はWinNonlin[®]のNon-compartmental Analysisを用いて(株)アイ・ディー・ディーにより算出され、生物学的同等性を評価した。

9) 生物学的同等性の評価

BE試験GLの同等性評価パラメータである AUC_t および C_{max} の対数変換後の平均値の差の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。

10) 安全性の評価

本治験において治験薬が投与された全被験

表3 治験スケジュール

項目 日程	時刻	経過時間 (hr)	治験薬投与	薬物濃度測定用採血	医師の診察	身長・体重・BMI	体温・血圧・脈拍数・呼吸数	12誘導心電図	臨床検査(血液・尿)	食事	自覚症状調査	有害事象調査
スクリーニング検査	-	-4週以内	-	-	●	●	●	●	●		↑	
投与前日	-	-			●					夕食		
1日目 (投与日)	~9:00	投与前		●	●		●	●	●			
	9:00	0	●									↑
	9:15	0.25		●								
	9:30	0.5		●								
	9:45	0.75		●								
	10:00	1		●								
	10:15	1.25		●								
	10:30	1.5		●								
	10:45	1.75		●								
	11:00	2		●	●		●	●				
	11:30	2.5		●								
	12:00	3		●								
	13:00	4		●						昼食		
	15:00	6		●								
17:00	8		●									
21:00	12		●						夕食			
2日目	9:00	24		●	●		●	●	●	朝食	↓	↓

注1：食事は薬物濃度測定用採血、諸検査終了後に摂取

注2：投与前日～2日目は、第I期、第II期とも同様のスケジュールで実施

者を対象とし、発現した有害事象の程度を1. 軽度、2. 中等度、3. 高度の3段階で、重篤度を1. 非重篤、2. 重篤の2段階で判定した。また、治験薬との因果関係を1. 関連なし、2. 関連ないともいえない、3. 多分関連あり、4. 明らかに関連ありの4段階で判定した。

3. 治験結果

1) 水あり服用試験

(1)被験者

中止・脱落例や治験実施計画書からの逸脱例等はなく、全被験者(24名)を生物学的同等性および安全性の評価対象とした。被験者

表4 観察・検査項目

被験者背景 ^{*1}	年齢（同意取得日のもの）、身長、体重、BMI	
医師の診察	健康状態、既往歴 ^{*2} 、現症 ^{*2} 、治験参加歴 ^{*2} 、献血歴 ^{*2} 等の調査 内科的診察（問診、聴診、触診、打診、視診等）	
理学的検査等	バイタルサイン〔体温（腋窩体温）、血圧・脈拍数（安静座位）、呼吸数〕 12誘導心電図（安静臥位）	
臨床検査	血液学的検査	白血球数、白血球分画（好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球）、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数
	血液生化学的検査	総蛋白、総ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、LDH、 γ -GTP、空腹時血糖、総コレステロール、中性脂肪、尿酸、尿素窒素、クレアチニン、CK (CPK)、Na、K、Cl
	尿検査	定性（蛋白、糖、ウロビリノーゲン、pH、潜血）
	尿中薬物検査 ^{*1}	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、三環系抗うつ剤および尿中コチニン検査
	アルコール検査	呼気アルコール
	感染症検査 ^{*1}	HBs抗原、HCV抗体、梅毒血清反応、HIV抗原・抗体

^{*1}：スクリーニング検査時のみ実施

^{*2}：スクリーニング検査時および第I期治験薬投与前のみ実施

24名の年齢は20～40歳〔平均値±標準偏差（以下同）；27.5±6.9歳〕、体重は56.8～76.8kg（64.59±5.51kg）、BMIは19.5～24.6kg/m²（22.20±1.48kg/m²）であった。

(2)薬物動態の解析結果

試験製剤および標準製剤経口投与後の各被験者の血漿中トラマドール濃度の推移を図1に、その平均濃度推移を図2に示す。また、試験製剤および標準製剤の各平均薬物動態パラメータを表5に示す。

試験製剤および標準製剤それぞれ1錠、トラマドール塩酸塩として50mgを水とともに単回経口投与したときの血漿中トラマドール濃度より求めた薬物動態パラメータの平均値±標準偏差は、AUC_tが1346.34±384.35ng・hr/mLおよび1339.88±372.89ng・hr/mL、C_{max}が181.33±32.29ng/mLおよび173.44±28.80ng/mL、T_{max}が1.3±0.63hrおよび1.5±0.59hr、t_{1/2}が5.89±1.32hrおよび5.90±1.20hr、k_{el}が0.123±0.0258hr⁻¹および0.122±0.0238hr⁻¹、AUC_∞が1455.00±472.01ng・hr/mLおよび

1446.42±458.97ng・hr/mL、MRT_tが8.51±1.90hrおよび8.55±1.76hrであった。なお、AUC_tのAUC_∞に対する比の平均値は両製剤とも80%以上であった。

(3)生物学的同等性の評価結果

同等性評価パラメータ（AUC_tおよびC_{max}）の対数変換値の平均値の差とその90%信頼区間および分散分析による製剤間の検定結果を表6に示した。

同等性評価パラメータにおける対数変換値の平均値の差の90%信頼区間は、AUC_tがlog(0.9643)～log(1.0386)、C_{max}がlog(0.9767)～log(1.1154)であり、いずれも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、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定された。

また、分散分析の結果、AUC_tおよびC_{max}ともに有意水準 $\alpha=0.05$ で製剤間に有意差は認められなかった。

参考パラメータ（t_{1/2}、k_{el}、AUC_∞およびMRT_t）の対数変換値およびT_{max}の未変換値

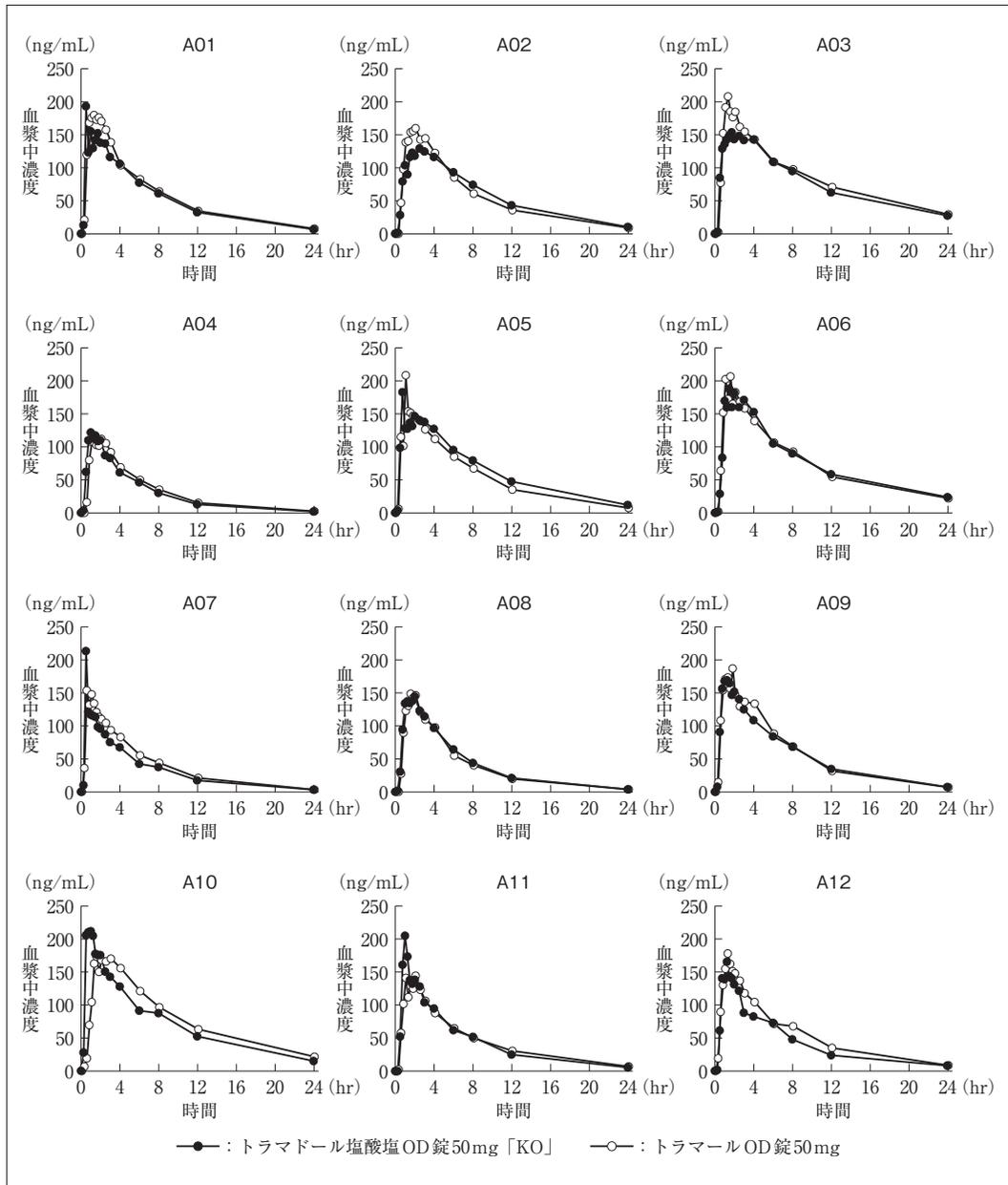


図1-1) 各被験者の血漿中トラマドール濃度推移 (水あり服用試験 A群：試験製剤先行群)

について分散分析を行った結果，すべてのパラメータにおいて製剤間に有意差は認められなかった (表7)。

(4)安全性

治験薬の投与を受けた24名中，試験製剤

投与時に3名 (6件)，標準製剤投与時に2名 (3件) の有害事象が認められた (表8)。2件以上認められた有害事象は，「悪心」であった。これらの有害事象は，すべて軽度・一過性かつ処置を要することなく回復が確認され，

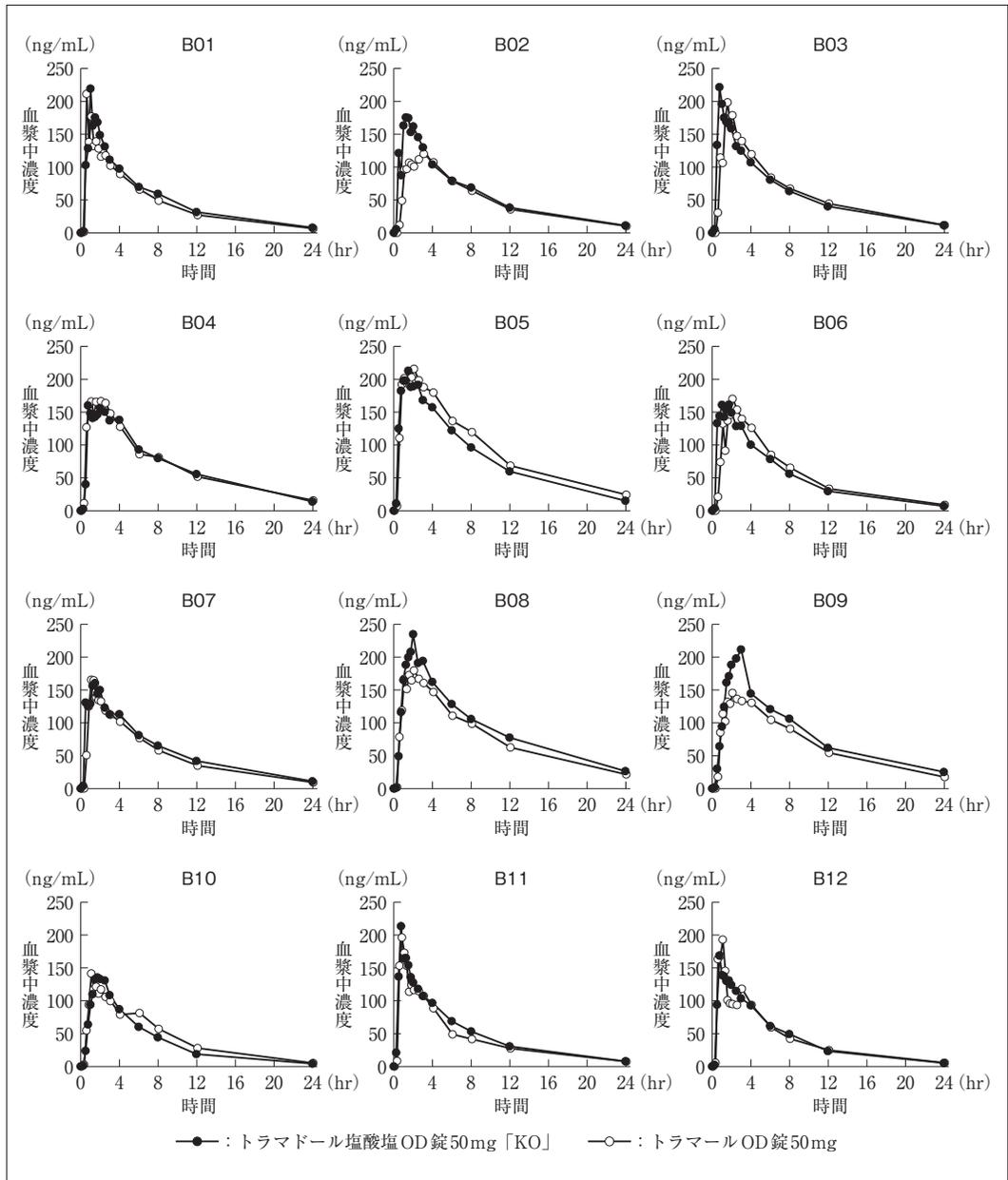


図1-(2) 各被験者の血漿中トラマドール濃度推移 (水あり服用試験B群：標準製剤先行群)

治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。したがって、治験薬との因果関係が否定されず副作用と判断された事象は認められず、また、重篤な有害事象もなかった。

2) 水なし服用試験

(1)被験者

中止・脱落例や治験実施計画書からの逸脱例等はなく、全被験者(24名)を生物学的同等性および安全性の評価対象とした。被験者

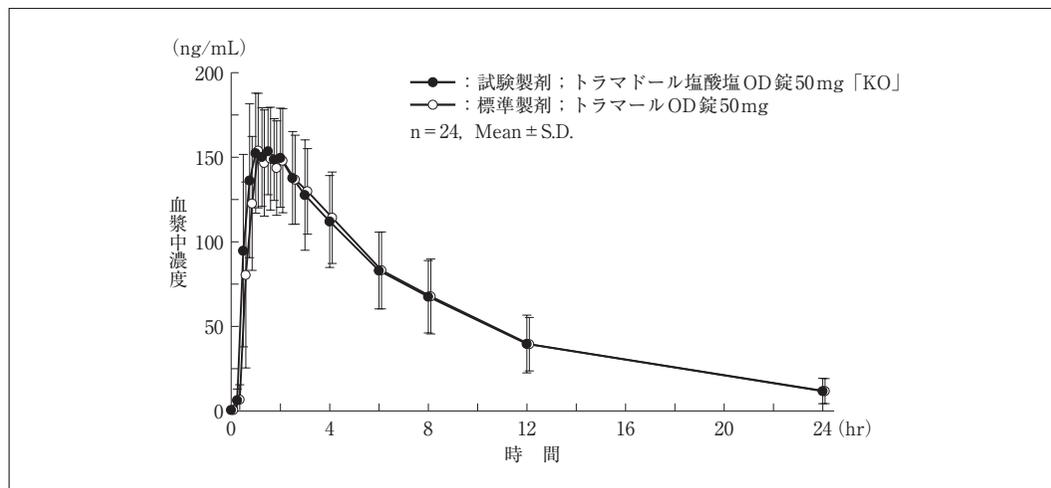


図2 試験製剤および標準製剤の血漿中トラマドール平均濃度推移（水あり服用試験）

表5 試験製剤および標準製剤の各平均薬物動態パラメータ（水あり服用試験）

薬物動態パラメータ	試験製剤 トラマドール塩酸塩OD錠50mg「KO」	標準製剤 トラマールOD錠50mg
AUC _t (ng・hr/mL)	1346.34 ± 384.35	1339.88 ± 372.89
C _{max} (ng/mL)	181.33 ± 32.29	173.44 ± 28.80
T _{max} (hr)	1.3 ± 0.63	1.5 ± 0.59
t _{1/2} (hr)	5.89 ± 1.32	5.90 ± 1.20
k _{el} (hr ⁻¹)	0.123 ± 0.0258	0.122 ± 0.0238
AUC _∞ (ng・hr/mL)	1455.00 ± 472.01	1446.42 ± 458.97
MRT _t (hr)	8.51 ± 1.90	8.55 ± 1.76
AUC _t /AUC _∞ (%)	93.6 ± 3.9	93.6 ± 3.6

n = 24, 平均値 ± 標準偏差

表6 AUC_t, C_{max}の平均値の差とその90%信頼区間および製剤間の検定結果（水あり服用試験）

同等性評価パラメータ	平均値の差		検定結果 (p値)
	点推定値	90%信頼区間	
AUC _t (対数変換値)	log(1.0007)	log(0.9643) ~ log(1.0386)	p = 0.9727
C _{max} (対数変換値)	log(1.0437)	log(0.9767) ~ log(1.1154)	p = 0.2802

表7 参考パラメータの平均値の差および製剤間の検定結果（水あり服用試験）

参考パラメータ	T_{max} (未変換値)	$t_{1/2}$ (対数変換値)	k_{el} (対数変換値)	AUC_{∞} (対数変換値)	MRT_t (対数変換値)
平均値の差（点推定値）	0.8759	$\log(0.9944)$	$\log(1.0056)$	$\log(1.0011)$	$\log(0.9920)$
検定結果（ p 値）	$p=0.2003$	$p=0.7745$	$p=0.7745$	$p=0.9631$	$p=0.6585$

表8 有害事象の一覧（水あり服用試験）

被験者番号	有害事象名	治験薬および発現時期	重症度	重篤度	処置	転帰	治験の継続	治験薬との因果関係
A01	腹部違和感	試験製剤 第I期投与後71.5時間	軽度	非重篤	なし	軽快	継続	関連なし
	発熱	試験製剤 第I期投与後37時間	軽度	非重篤	なし	回復	継続	関連なし
A02	悪心	試験製剤 第I期投与後1時間	軽度	非重篤	なし	回復	継続	関連なし
	悪心	試験製剤 第I期投与後2時間	軽度	非重篤	なし	回復	継続	関連なし
A03	悪心	試験製剤 第I期投与後1時間	軽度	非重篤	なし	回復	継続	関連なし
	頭部不清明感	試験製剤 第I期投与後71時間	軽度	非重篤	なし	回復	継続	関連なし
A05	尿酸高値	標準製剤 第II期投与後26時間	軽度	非重篤	なし	回復	継続	関連なし
B02	くしゃみ	標準製剤 第I期投与後71時間	軽度	非重篤	なし	回復	継続	関連なし
	鼻汁	標準製剤 第I期投与後71時間	軽度	非重篤	なし	回復	継続	関連なし

試験製剤：トラマドール塩酸塩OD錠50mg「KO」
標準製剤：トラマールOD錠50mg

24名の年齢は20～39歳〔平均値±標準偏差（以下同）：25.0±6.8歳〕、体重は48.3～79.3kg（62.77±6.85kg）、BMIは18.8～24.6kg/m²（21.47±1.60kg/m²）であった。

(2)薬物動態の解析結果

試験製剤および標準製剤経口投与後の各被験者の血漿中トラマドール濃度の推移を図3に、その平均濃度推移を図4に示す。また、試験製剤および標準製剤の各平均薬物動態パラメータを表9に示す。

試験製剤および標準製剤それぞれ1錠、トラマドール塩酸塩として50mgを水なし（唾液）で単回経口投与したときの血漿中トラマドール濃度より求めた薬物動態パラメータの平均値±標準偏差は、 AUC_t が1237.60±418.03ng・hr/mLおよび1229.13±383.13ng・hr/mL、 C_{max} が157.69±31.75ng/mLおよび151.87±23.70ng/mL、 T_{max} が1.9±0.73hrおよび2.0±0.75hr、 $t_{1/2}$ が5.50±1.31hrおよび5.51±1.04hr、 k_{el} が0.132±0.0290hr⁻¹および0.130±0.0239hr⁻¹、

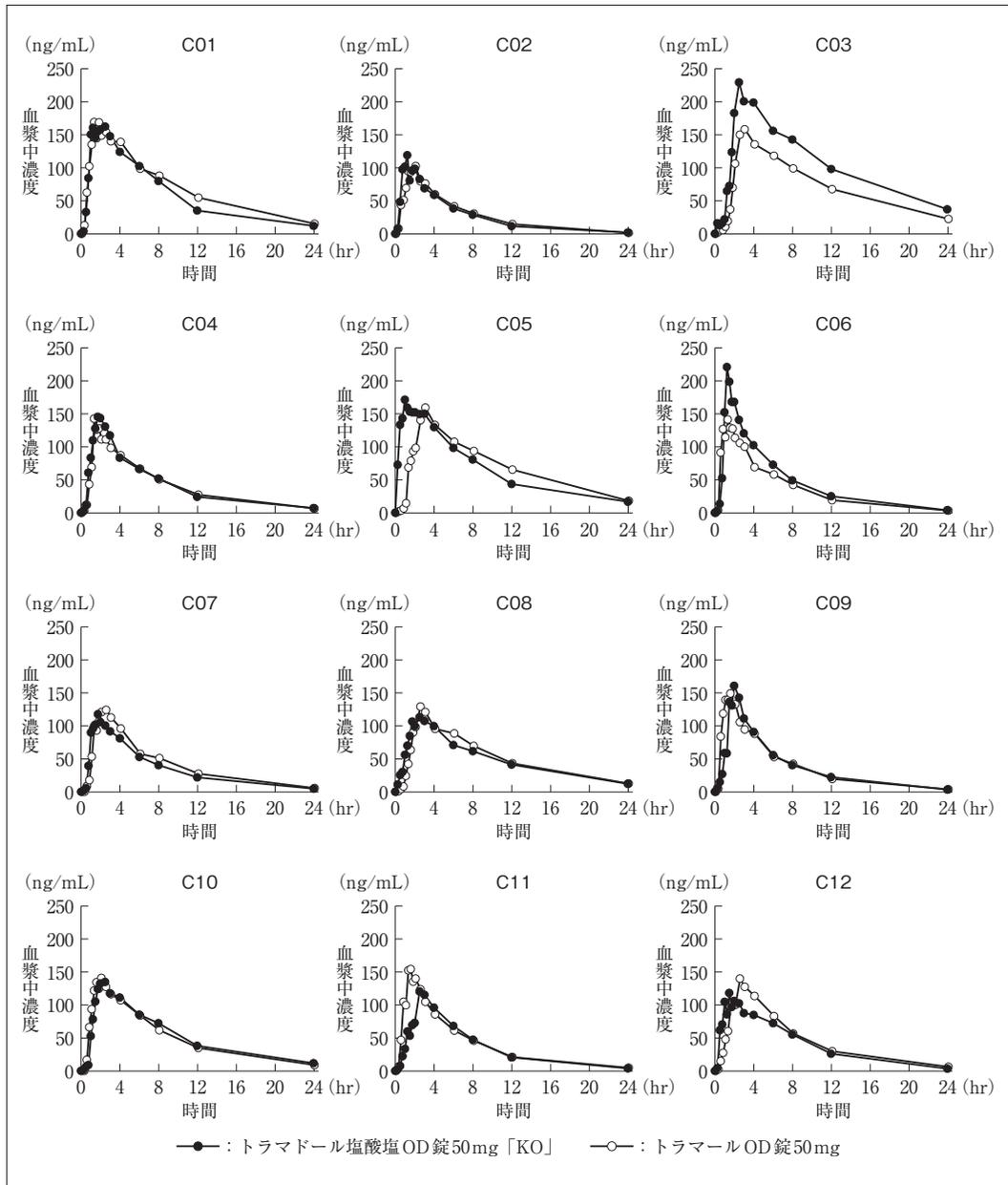


図3-(1) 各被験者の血漿中トラマドール濃度推移 (水なし服用試験C群：試験製剤先行群)

AUC_{∞} が $1329.98 \pm 514.44 \text{ ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ および $1318.22 \pm 459.08 \text{ ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}$, $MRT_{1/2}$ が $8.38 \pm 1.98 \text{ hr}$ および $8.57 \pm 1.88 \text{ hr}$ であった。なお, AUC の AUC_{∞} に対する比の平均値は両製剤とも80%以上であった。

(3)生物学的同等性の評価結果

同等性評価パラメータ (AUC ,および C_{max})の対数変換値の平均値の差とその90%信頼区間および分散分析による製剤間の検定結果を表10に示した。

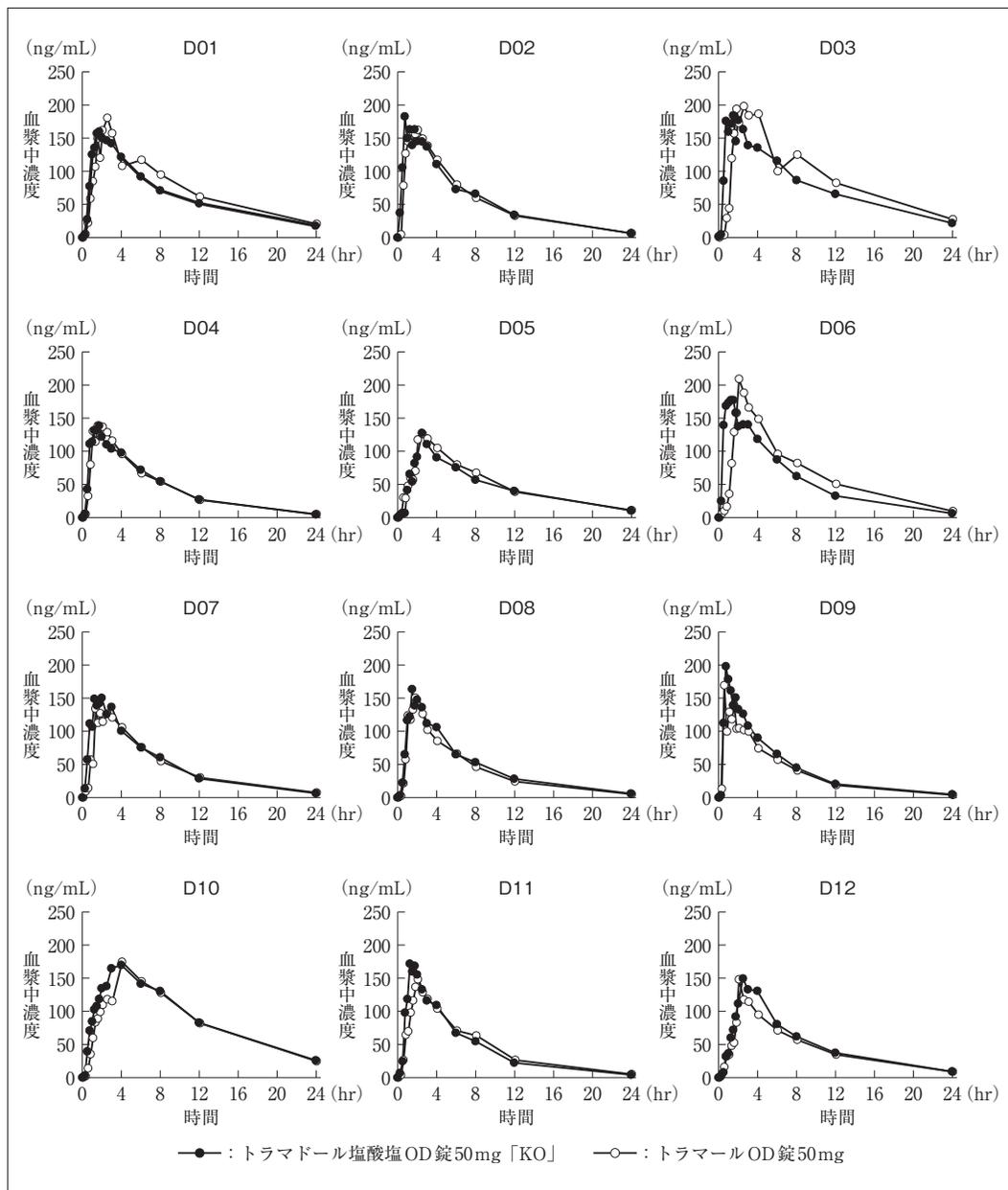


図3-(2) 各被験者の血漿中トラマドール濃度推移 (水なし服用試験D群：標準製剤先行群)

同等性評価パラメータにおける対数変換値の平均値の差の90%信頼区間は、 AUC_t が $\log(0.9572) \sim \log(1.0508)$ 、 C_{max} が $\log(0.9730) \sim \log(1.0914)$ であり、いずれも生物学的同等性の判定基準 [$\log(0.80) \sim \log(1.25)$] を満たし

ており、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定された。

また、分散分析の結果、 AUC_t および C_{max} ともに有意水準 $\alpha = 0.05$ で製剤間に有意差は認められなかった。

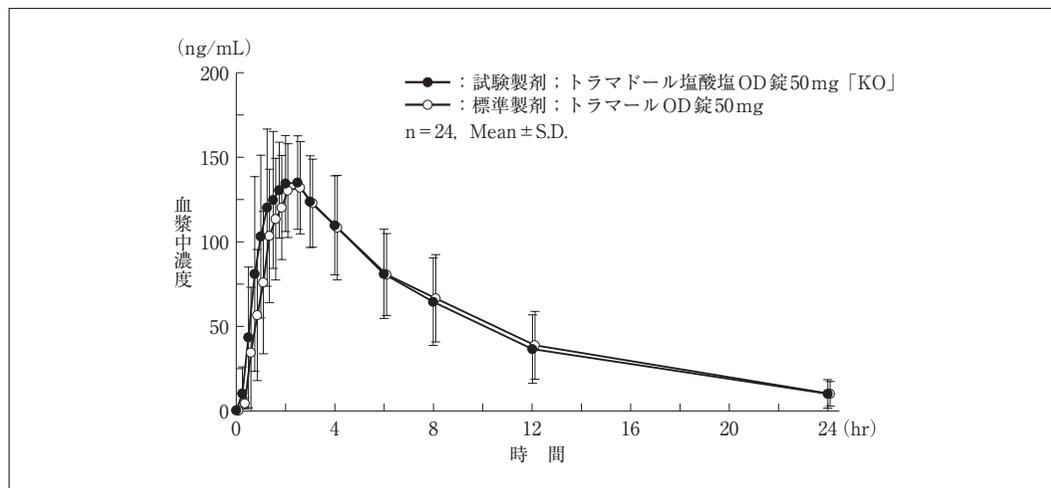


図4 試験製剤および標準製剤の血漿中トラマドール平均濃度推移（水なし服用試験）

表9 試験製剤および標準製剤の各平均薬物動態パラメータ（水なし服用試験）

薬物動態パラメータ	試験製剤 トラマドール塩酸塩OD錠50mg「KO」		標準製剤 トラマールOD錠50mg	
	Mean	S.D.	Mean	S.D.
AUC _t (ng・hr/mL)	1237.60	± 418.03	1229.13	± 383.13
C _{max} (ng/mL)	157.69	± 31.75	151.87	± 23.70
T _{max} (hr)	1.9	± 0.73	2.0	± 0.75
t _{1/2} (hr)	5.50	± 1.31	5.51	± 1.04
k _{el} (hr ⁻¹)	0.132	± 0.0290	0.130	± 0.0239
AUC _∞ (ng・hr/mL)	1329.98	± 514.44	1318.22	± 459.08
MRT _t (hr)	8.38	± 1.98	8.57	± 1.88
AUC _t /AUC _∞ (%)	94.3	± 3.9	94.2	± 3.4

n = 24, 平均値 ± 標準偏差

表10 AUC_t, C_{max}の平均値の差とその90%信頼区間および製剤間の検定結果（水なし服用試験）

同等性評価パラメータ	平均値の差		検定結果 (p値)
	点推定値	90%信頼区間	
AUC _t (対数変換値)	log(1.0029)	log(0.9572) ~ log(1.0508)	p = 0.9163
C _{max} (対数変換値)	log(1.0305)	log(0.9730) ~ log(1.0914)	p = 0.3785

表11 参考パラメータの平均値の差および製剤間の検定結果（水なし服用試験）

参考パラメータ	T_{max} (未変換値)	$t_{1/2}$ (対数変換値)	k_{el} (対数変換値)	AUC_{∞} (対数変換値)	MRT_t (対数変換値)
平均値の差（点推定値）	0.9179	log(0.9893)	log(1.0109)	log(1.0025)	log(0.9746)
検定結果（ p 値）	$p=0.3149$	$p=0.5125$	$p=0.5125$	$p=0.9302$	$p=0.0969$

表12 有害事象の一覧（水なし服用試験）

被験者番号	有害事象名	治験薬および発現時期	重症度	重篤度	処置	転帰	治験の継続	治験薬との因果関係
C01	悪心	試験製剤 第I期投与後1.5時間	軽度	非重篤	なし	回復	継続	関連なし
C05	嘔気	試験製剤 第I期投与後0.5時間	軽度	非重篤	なし	回復	継続	関連なし
C12	悪心	試験製剤 第I期投与後1.5時間	軽度	非重篤	なし	回復	継続	関連ないとも いえない
C08	口内炎	標準製剤 第II期投与後26時間	軽度	非重篤	なし	回復	継続	関連なし
D08	頭痛	標準製剤 第I期投与後1.5時間	軽度	非重篤	なし	回復	継続	関連なし
D09	悪心	標準製剤 第I期投与後1時間	軽度	非重篤	なし	回復	継続	関連なし
	嘔吐	標準製剤 第I期投与後4.5時間	軽度	非重篤	なし	回復	継続	関連ないとも いえない
	口内炎	標準製剤 第I期投与後48時間	軽度	非重篤	なし	回復	継続	関連なし

試験製剤：トラマドール塩酸塩OD錠50mg「KO」
標準製剤：トラマールOD錠50mg

参考パラメータ（ $t_{1/2}$, k_{el} , AUC_{∞} および MRT_t ）の対数変換値および T_{max} の未変換値について分散分析を行った結果、すべてのパラメータにおいて製剤間に有意差は認められなかった（表11）。

(4)安全性

治験薬の投与を受けた24名中、試験製剤投与時に3名（3件）、標準製剤投与時に3名（5件）の有害事象が認められた（表12）。2件以上認められた有害事象は、「悪心」および「口内炎」であった。これらの有害事象は、すべて軽度・一過性かつ処置を要することなく

回復が確認されたが、試験製剤投与時の「悪心」（1名1件）および標準製剤投与時の「嘔吐」（1名1件）については、いずれも治験薬との因果関係は「関連ないともいえない」と判定された。したがって、治験薬との因果関係が否定されず副作用と判断された事象は「悪心」および「嘔吐」の各1名1件であった。なお、重篤な有害事象は認められなかった。

4. 考察 I

トラマドール塩酸塩OD錠50mg「KO」とトラマールOD錠50mgの生物学的同等性を評価するため、BE試験GLに従い日本人健康成

表13 試験薬（試験製剤）

製剤名	トラマドール塩酸塩OD錠25mg「KO」
製造元または製造販売元	寿製薬(株)
ロット番号	F29X1
成分・含量・剤形	1錠中にトラマドール塩酸塩を25mg含有する片面に割線を施した円形の錠剤

表14 溶出試験条件

試験法	ベッセル数	回転数 (回転/分)	試験液	サンプリング時間 (分)	試験液量 (mL)	試験液の温度 (°C)
日局溶出試験法 (パドル法)	n=12	50	pH1.2	5, 10, 15, 30	900	37±0.5
			pH4.0			
			pH6.8			
			水			

人男性を対象として2剤2期のクロスオーバー法による生物学的同等性試験（「水あり服用試験」および「水なし服用試験」）を実施した。その結果、両試験ともに同等性評価パラメータであるAUC_tおよびC_{max}の対数変換値における平均値の差の90%信頼区間は、生物学的同等性の判定基準を満たしていた。安全性においては、「水なし服用試験」において2件の副作用（試験製剤投与時に認められた「悪心」1件および標準製剤投与時に認められた「嘔吐」1件）が認められたが、いずれも軽度であり、トラマドール塩酸塩製剤で報告されている既知の副作用であった。また、両製剤で有害事象の発現に特定の傾向はみられず、臨床で、特段の問題となるものはなかった。以上より、トラマドール塩酸塩OD錠50mg「KO」は、トラマールOD錠50mgと生物学的に同等であり、治療学的な同等性を保証できるものと考えられた。

II トラマドール塩酸塩OD錠25mg「KO」の生物学的同等性試験

1. 試験薬

試験製剤は、実生産ロットの1/10以上の製造スケールで製造された表13のロットを用いた。標準製剤は、トラマールOD錠50mgとヒトにおける生物学的同等性が確認された表1のトラマドール塩酸塩OD錠50mg「KO」とした。

2. 生物学的同等性試験の方法

含量違いGLに従い、トラマドール塩酸塩OD錠25mg「KO」について、トラマドール塩酸塩OD錠50mg「KO」を標準製剤とした溶出試験により生物学的同等性を評価した。各試験条件において溶出挙動が同等性の判定基準に適合するとき、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。溶出試験条件を表14に示す。

3. 試験結果

試験製剤および標準製剤について実施した溶出試験の溶出率-時間曲線を図5に、両製剤の平均溶出率および最終比較時点における試

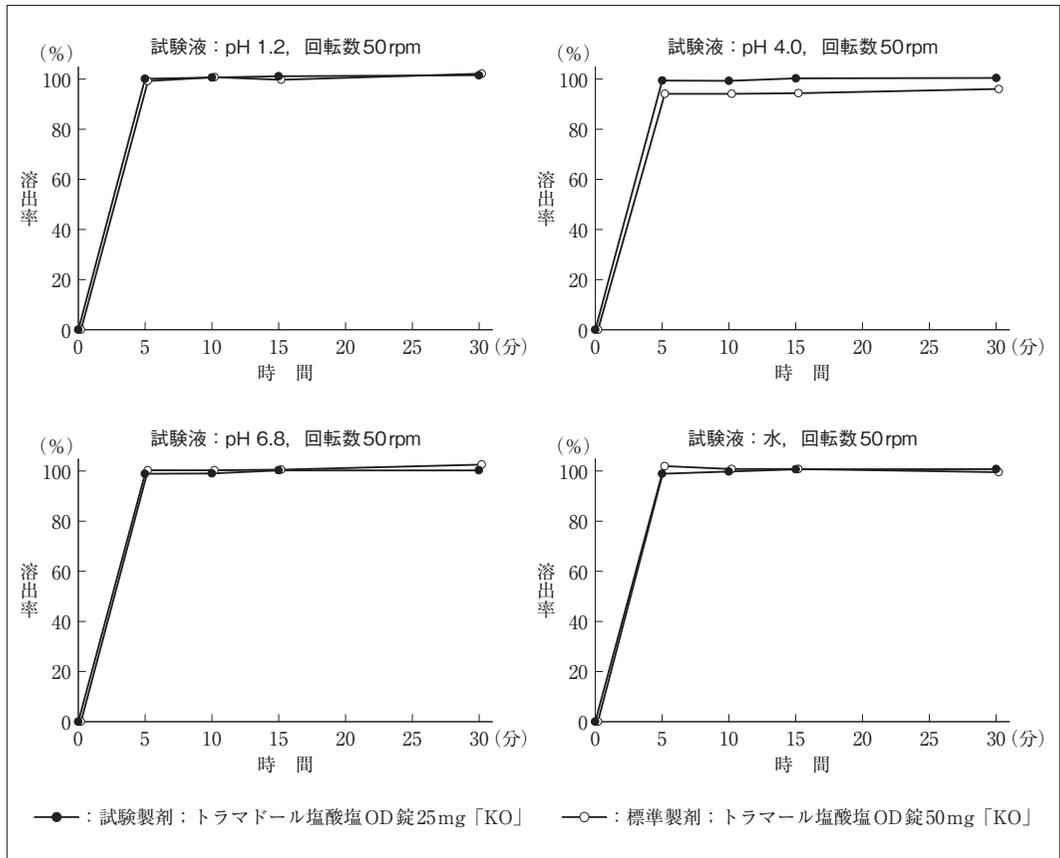


図5 試験製剤と標準製剤の溶出率-時間曲線

験製剤の平均溶出率と個々の溶出率との差の最大値をそれぞれ表15および表16に示す。パドル法100回転/分の試験については、パドル法50回転/分の溶出試験で30分以内に標準製剤、試験製剤ともに85%以上溶出したため省略した。

標準製剤であるトラマドール塩酸塩 OD錠 50mg 「KO」は、pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水のいずれの試験液を用いた場合も15分以内に85%以上の溶出性を示した。試験製剤であるトラマドール塩酸塩 OD錠 25mg 「KO」も同様に、いずれの試験液を用いた場合も15分以内に85%以上の溶出性を示した。また、最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、いずれの試験液においても試験製剤の

平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものがなかった。これらのことから、溶出挙動の同等性の判定基準に適合していると判断された。

4. 考察 II

含量違いGLに従い、トラマドール塩酸塩 OD錠 50mg 「KO」を標準製剤とした溶出試験により、トラマドール塩酸塩 OD錠 25mg 「KO」の生物学的同等性を評価したところ、試験製剤と標準製剤の溶出挙動は同等性の判定基準に適合していたことから、両製剤は生物学的に同等であり、含量違い製剤を同じ用量で服用したときの生物学的同等性を保証できるものと考えられた。

表 15 試験製剤および標準製剤の平均溶出率

回転数 (回転/分)	試験液	溶出時間 (分)	平均溶出率 (%)		溶出率の差 (%)	同等性の 判定基準	判定
			試験製剤	標準製剤			
50	pH1.2	15	101.2	99.8	1.4	*	適合
	pH4.0	15	100.3	94.4	5.9		
	pH6.8	15	100.3	100.6	-0.3		
	水	15	100.7	100.9	-0.2		

平均溶出率の判定基準

* : 標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合；試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、または15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。

表 16 最終比較時点における試験製剤の平均溶出率と個々の溶出率との差の最大値

回転数 (回転/分)	試験液	最終比較 時点 (分)	試験製剤の 平均溶出率 (%)	最小値～ 最大値 (%)	平均溶出率と 個々の溶出率との 差の最大値 (%)	同等性の判定基準	判定
50	pH1.2	15	101.2	99.4～103.4	2.2	標準製剤の平均溶出率 が85%以上に達する とき、試験製剤の 平均溶出率±15%の 範囲を超えるものが 12個中1個以下で、 ±25%の範囲を超え るものがない。	適合
	pH4.0	15	100.3	98.0～102.3	2.3		
	pH6.8	15	100.3	99.3～101.3	1.0		
	水	15	100.7	98.7～102.1	2.0		

結 語

トラマドール塩酸塩OD錠25mg「KO」およびトラマドール塩酸塩OD錠50mg「KO」の生物学的同等性試験を実施した。

BE試験GLに従い、トラマドール塩酸塩OD錠50mg「KO」について、トラマールOD錠50mgを標準製剤として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法による生物学的同等性試験（「水あり服用試験」および「水なし服用試験」）を実施した結果、いずれも生物学的同等性の判定基準に適合した。

含量違いGLに従い、トラマドール塩酸塩OD錠25mg「KO」について、トラマールOD錠50mgとヒトにおける生物学的同等性が確認

されたトラマドール塩酸塩OD錠50mg「KO」を標準製剤とした溶出試験により生物学的同等性を評価した結果、溶出挙動の同等性の判定基準に適合した。

以上より、トラマドール塩酸塩OD錠25mg「KO」とトラマールOD錠25mg、トラマドール塩酸塩OD錠50mg「KO」とトラマールOD錠50mgは生物学的に同等であり、いずれも治療学的な同等性を保証できるものと考えられた。

利益相反

トラマドール塩酸塩OD錠50mg「KO」の生物学的同等性試験は、寿製薬(株)の資金提供の下、寿製薬(株)からの委託により契約を締結した上で、東京大

学医学部附属病院 臨床研究推進センター P1ユニットで実施した。丸山達也および熊谷雄治においては本論文内容に開示すべき利益相反はない。久保延昭、須坂浩章および池田誠一郎は寿製薬(株)の社員である。

引用文献

- 1) ترامadol塩酸塩の薬理試験 (トラマールカプセル：2010年7月23日承認, 申請資料概要 2.4.2)
- 2) ترامadol塩酸塩の薬理試験 (トラマールカプセル：2013年6月14日承認, 申請資料概要 2.4.2)
- 3) 日本新薬株式会社. ترامadol[®]OD錠25mg, ترامadol[®]OD錠50mg 医薬品インタビューフォーム, 2020年11月改訂 (第15版).
- 4) Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, et al. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *J Pain*. 2009; **10**: 113-130.
- 5) 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 (令和2年3月19日付薬生薬審発0319第1号). 別紙1. 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン.
- 6) 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 (令和2年3月19日付薬生薬審発0319第1号). 別紙2. 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン.
- 7) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (平成9年3月27日付厚生省令第28号).
- 8) NS-315カプセル25mgとNS-315カプセル50mgの生物学的同等性試験 (トラマールカプセル：2010年7月23日承認, 申請資料概要2.7.6.3)

Bioequivalence Study of TRAMADOL OD TABLETS 25mg “KO” and TRAMADOL OD TABLETS 50mg “KO”

Tatsuya Maruyama¹, Yuji Kumagai², Nobuaki Kubo³,
Hiroaki Suzaka³ and Seiichiro Ikeda³

1 : *Clinical Research Promotion Center, The University of Tokyo Hospital*

2 : *Kitasato Clinical Research Center, Kitasato University School of Medicine*

3 : *Kotobuki Pharmaceutical Co., Ltd.*

Corresponding author : Nobuaki Kubo

Research & Development department, Kotobuki Pharmaceutical Co., Ltd.

198 Higashikawahara, Kamigomyo, Sakaki-machi, Hanishina-gun, Nagano 389-0606, Japan

Summary

To evaluate the bioequivalence by investigating the bioavailability of TRAMADOL OD TABLETS 50mg “KO” (test product) as compared to that of an innovator product, Tramal[®] OD Tablets 50mg (reference product), randomized sequence, single-dose, two-way crossover comparative studies were conducted in Japanese healthy male adult volunteers under fasting state. Because both test and reference products are orally disintegrating (OD) tablets, two bioequivalence studies were conducted in order to evaluate administration of them both with and without water. As a result, the 90%

confidence intervals of difference in the average values of logarithmic AUC_t and C_{max} between test and reference products were within the acceptable range of $\log(0.80)-\log(1.25)$, the regulatory criteria for bioequivalence, under both with and without water conditions.

The bioequivalence of two strength tablets, TRAMADOL OD TABLETS 25mg “KO” and 50mg “KO”, was assessed by the dissolution test in accordance with the regulatory guideline, “Guideline for bioequivalence studies for different strengths”. Results of the dissolution test met the criteria of the guideline.

Based on the results of these bioequivalence studies in healthy volunteers and the dissolution test, TRAMADOL OD TABLETS 25mg “KO” and TRAMADOL OD TABLETS 50mg “KO” are bioequivalent to Tramal[®] OD Tablets 25mg and Tramal OD Tablets 50mg, respectively, and are considered to be therapeutically equivalent to those innovator products.

(受理日：2022年2月24日)