

# ゾルピデム酒石酸塩 OD 錠 10 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<sup>1)</sup>  
森 田 彩 香<sup>2)</sup>  
辻 下 智 也<sup>2)</sup>  
中 根 俊 治<sup>2)</sup>

Bioequivalence study of  
ZOLPIDEM TARTRATE OD TABLETS 10 mg 「NICHIIKO」  
in healthy adults

Uguri KAMIYA, et al: *Kitashinyokohama internal medicine Clinic*

## はじめに

ゾルピデム酒石酸塩は中枢神経系に存在するベンゾジアゼピン受容体のサブタイプである $\omega 1$  (BZD<sub>1</sub>) 受容体に対して選択的な親和性を示し、催眠鎮静作用を示すとされている速効性の短時間型睡眠薬であり、翌朝までの持ち越し効果が少ない不眠症治療薬として用いられている。

日医工(株)が開発したゾルピデム酒石酸塩 OD 錠 10 mg 「日医工」(1錠中にゾルピデム酒石酸塩 10 mg を含有) (以下、「試験製剤」と略す) は、先発医薬品であるマイスリー<sup>®</sup>錠 10 mg (1錠中にゾルピデム酒石酸塩 10 mg を含有) (以下、「標準製剤」と略す) と同一有効成分を同一量含有する口腔内崩壊錠である。

今回、ゾルピデム酒石酸塩 OD 錠 10 mg 「日医工」とマイスリー<sup>®</sup>錠 10 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による生物学的同等性試験を計画した。本試験は、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」<sup>2)</sup> に則り、水なし投与試験と水あり投与試験を実施した。

## I. 試験方法

### 1. 治験薬

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

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** : ゾルピデム酒石酸塩, 口腔内崩壊錠, 健康成人男性, 生物学的同等性試験

表1 治験薬

製 剤	試験製剤	標準製剤
販 売 名	ゾルピデム酒石酸塩 OD錠 10 mg 「日医工」	マイスリー®錠 10 mg
ロット番号	ZOL100D-1	H040F01
製 造	日医工株式会社	アステラス製薬株式会社
成分・含量	1錠中にゾルピデム酒石酸塩 10 mg を含有	

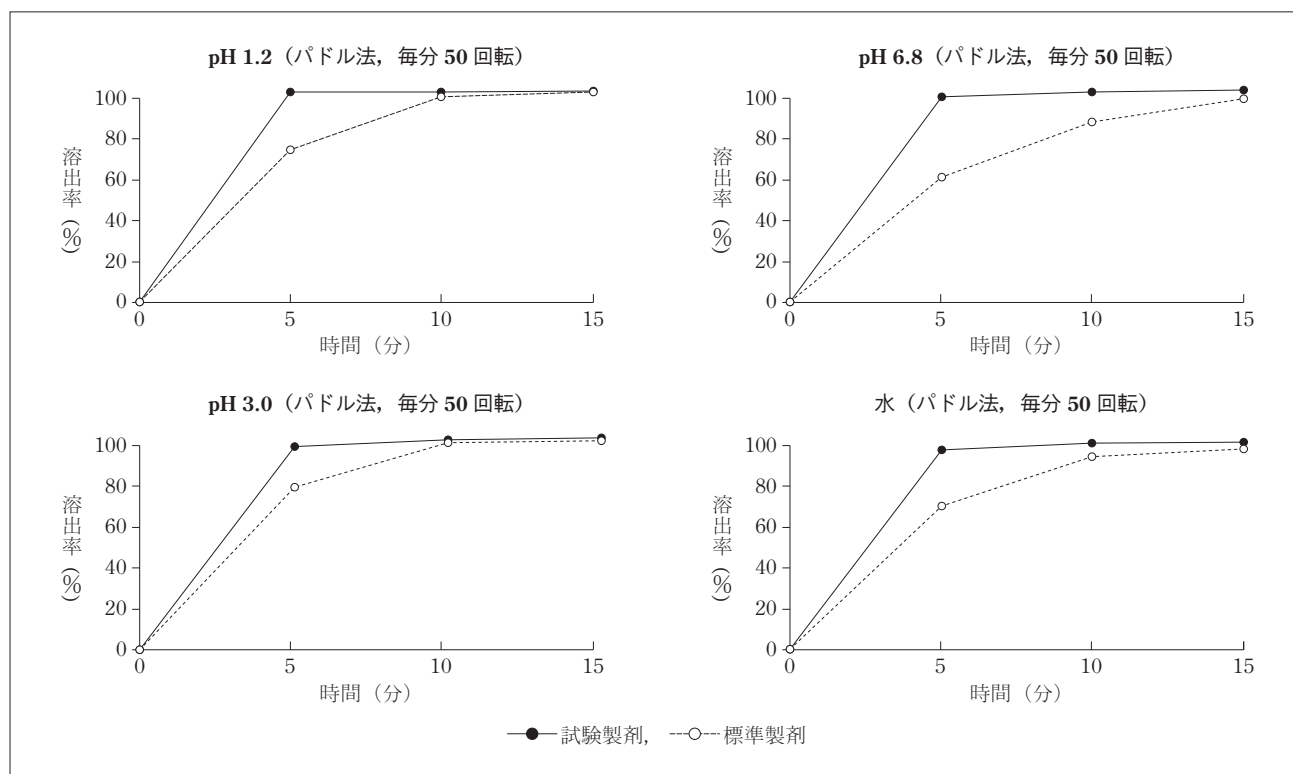


図1 溶出試験結果

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>3)</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、品質に変化は認められなかった。

## 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。

水なし投与試験および水あり投与試験の各治験に参加した被験者数は、それぞれ20名(うち、水あり投与試験において1名は辞退により中止)であった。また年齢は、21～35(平均±標準偏差: 27.3±4.5)歳、および20～35(26.3±4.8)歳で、体重は55.5～75.5(62.7±5.7)kg、および53.8～80.7(63.1±7.1)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)。投与は10時間以上絶食後、試験製剤1錠を口腔内で崩壊させ唾液とともに服用または標準製剤1錠を水150 mLとともに服用する水なし投与試験と、試験製剤または標準製剤のいずれか1錠を水

表2 治験デザイン

被験者群	第I期	休薬期間	第II期
A群 (A01 ~ A10) C群 (C01 ~ C10)	試験製剤投与	5日間以上	標準製剤投与
B群 (B11 ~ B20) D群 (D11 ~ D20)	標準製剤投与		試験製剤投与

表3 治験スケジュール

	時刻	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 心電図	診察	臨床検査 (採血・採尿)	食事	
前日	~ 15:30	入院								
	15:30							○		
	19:00								○	
1日目	~ 8:30			○	常 時 観 察	○	○			
	8:30	0	○							
	8:45	0.25		○						
	9:00	0.5		○						
	9:15	0.75		○						
	9:30	1		○						
	10:00	1.5		○						
	10:30	2		○						
	11:30	3		○						
	12:30	4								○
	13:30	5		○						
	16:30	8		○						
	19:00	10.5								
20:30	12		○					○		
2日目	8:30	24		○		○	○	○		
	11:30	退院								

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, $\gamma$ -GTP, CK, T-Cho, TG, BUN, Crea, 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 (TPHA, STS), HIV抗原・抗体

\*: スクリーニング検査時のみ実施

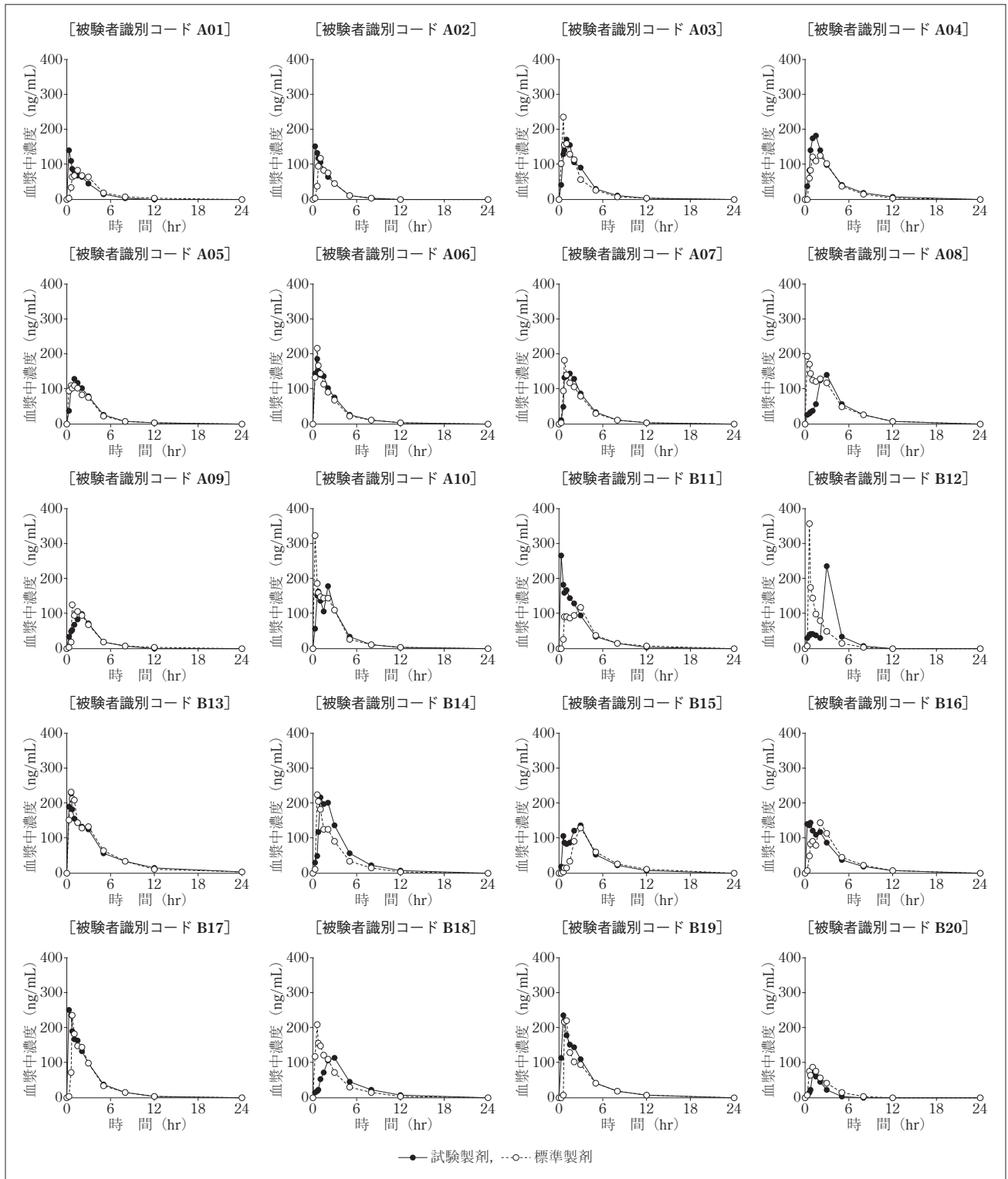


図2 個々の被験者の血漿中ゾルピデム濃度推移〈水なし投与〉

150 mL とともに服用する水あり投与試験を実施した。

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、臨床検査に加え、スク

表5 各採血時間における平均血漿中ゾルピデム濃度〈水なし投与〉

採血時間 (hr)	0	0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	3	5	8	12	24
試験製剤 投与群	0	87.3 ± 81.3	114 ± 72.4	116 ± 58.0	122 ± 51.4	116 ± 45.6	114 ± 41.2	100 ± 44.9	34.9 ± 15.4	15.0 ± 8.24	5.14 ± 3.45	0.451 ± 0.717
標準製剤 投与群	0	58.7 ± 88.2	121 ± 99.8	137 ± 60.1	130 ± 49.1	108 ± 28.3	106 ± 26.1	86.1 ± 27.9	32.7 ± 14.5	14.4 ± 8.20	4.74 ± 3.34	0.364 ± 0.748

(ng/mL, 平均 ± 標準偏差, n = 20)

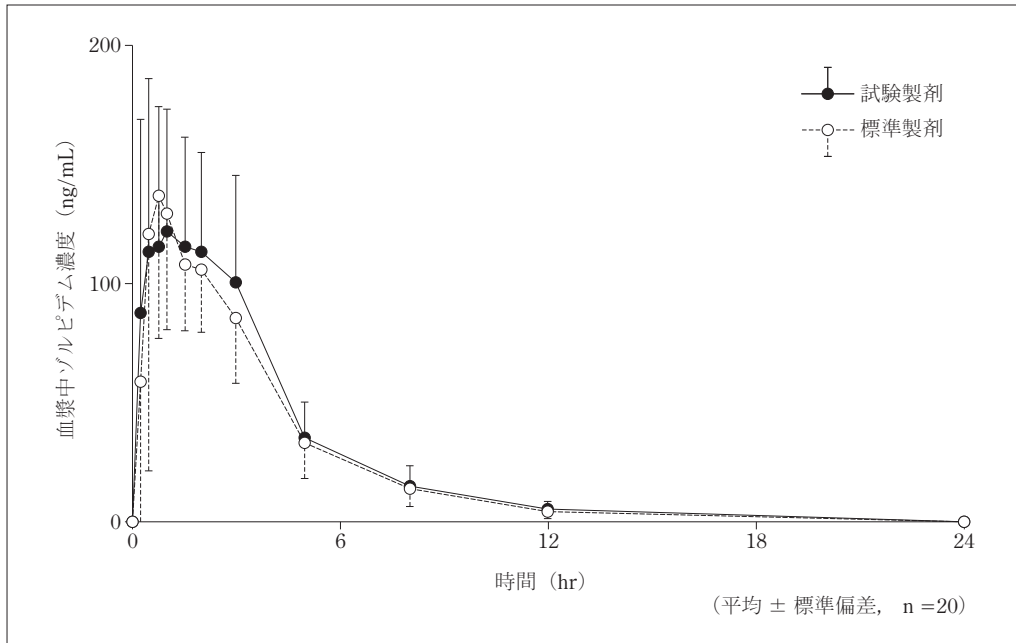


図3 平均血漿中ゾルピデム濃度推移〈水なし投与〉

表6 薬物動態パラメータ〈水なし投与〉

パラメータ	試験製剤	標準製剤
C <sub>max</sub> (ng/mL)	171 ± 53.8	184 ± 75.1
AUC <sub>t</sub> (ng・hr/mL)	602.3 ± 196.3	562.5 ± 171.5
AUC <sub>∞</sub> (ng・hr/mL)	600.6 ± 200.7	559.0 ± 175.5
t <sub>max</sub> (hr)	1.31 ± 1.02	1.04 ± 0.84
t <sub>1/2</sub> (hr)	2.81 ± 0.90	2.59 ± 0.75
MRT (hr)	3.51 ± 0.75	3.50 ± 0.81

(平均 ± 標準偏差, n = 20)

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

治験薬投与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期退院1週

間後までの間, 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, 治験薬投与後24時間目に体温, 脈拍, 血圧検査および心電図の測定を実施した。また, 必要に応じて追加検査を実施した。

4) 臨床検査

治験薬投与前, 治験薬投与後24時間目に血液学的検査, 生化学的検査および尿検査を実施した。ま

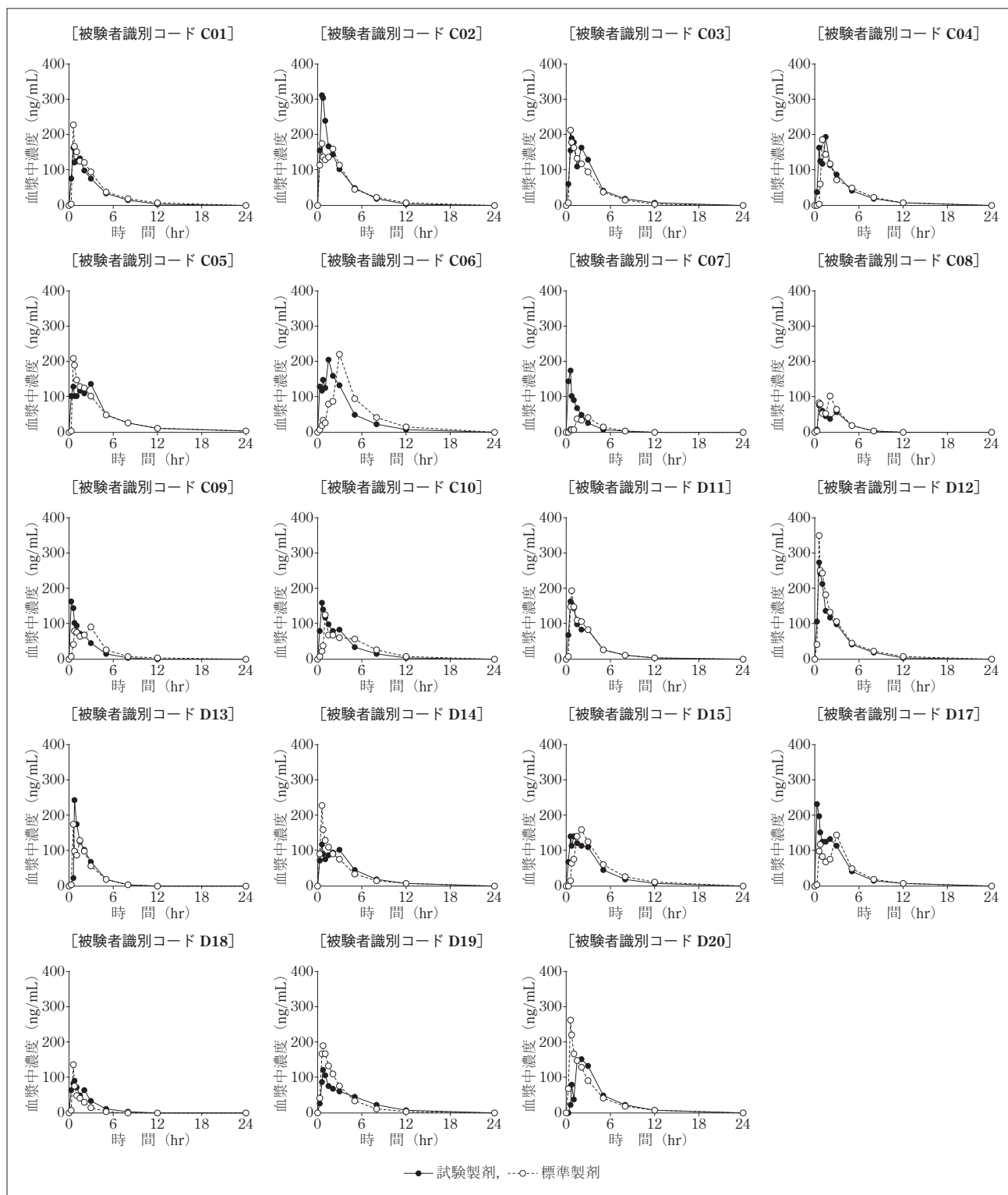


図4 個々の被験者の血漿中ゾルピデム濃度推移〈水あり投与〉

た、必要に応じて追加検査を実施した。

## 6. 血漿中濃度の測定

### 1) 測定対象および測定方法

ゾルピデムを測定対象とし、分析法バリデーションで保証された定量法(LC/MS/MS法)により測

定を実施した。なお、当該定量法の定量下限は0.5 ng/mLであり、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、治験薬投与後0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 5, 8, 12および24時間目(計12

表7 各採血時間における平均血漿中ゾルピデム濃度〈水あり投与〉

採血時間 (hr)	0	0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	3	5	8	12	24
試験製剤 投与群	0	84.1 ± 60.6	142 ± 72.1	142 ± 61.5	123 ± 50.8	115 ± 44.8	103 ± 36.8	89.0 ± 33.6	35.1 ± 14.3	15.1 ± 7.43	4.92 ± 2.82	0.407 ± 0.546
標準製剤 投与群	0	22.0 ± 33.8	136 ± 101	123 ± 70.3	117 ± 60.2	107 ± 41.5	102 ± 35.5	91.3 ± 42.9	39.3 ± 20.3	16.9 ± 9.78	5.84 ± 3.91	0.462 ± 0.614

(ng/mL, 平均 ± 標準偏差, n = 19)

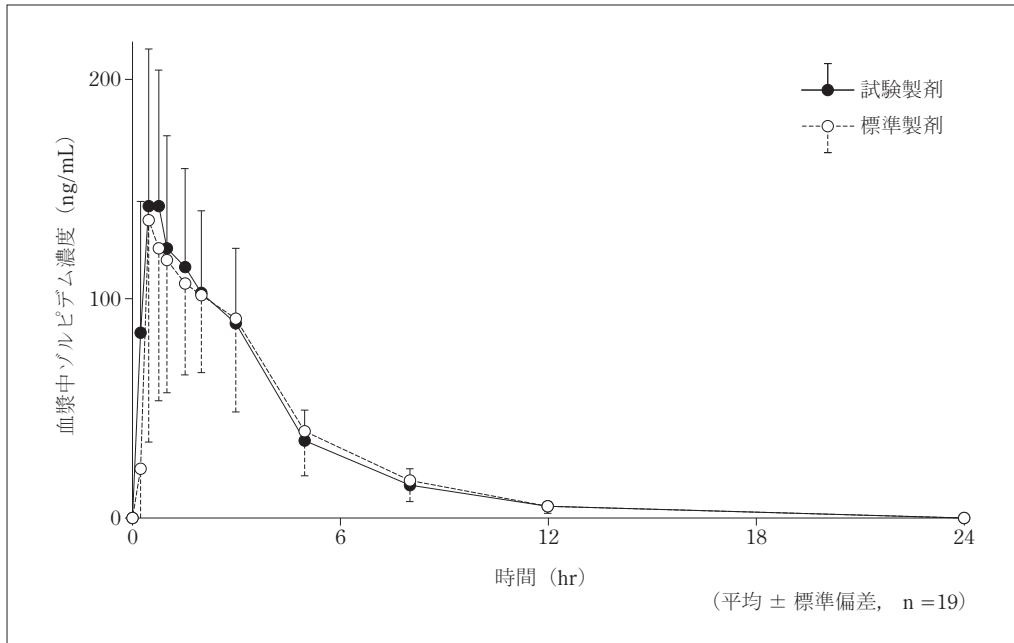


図5 平均血漿中ゾルピデム濃度推移〈水あり投与〉

表8 薬物動態パラメータ〈水あり投与〉

パラメータ	試験製剤	標準製剤
C <sub>max</sub> (ng/mL)	175 ± 59.4	181 ± 68.1
AUC <sub>t</sub> (ng•hr/mL)	588.8 ± 191.5	587.9 ± 216.8
AUC <sub>∞</sub> (ng•hr/mL)	586.8 ± 192.0	586.0 ± 219.0
t <sub>max</sub> (hr)	0.86 ± 0.69	1.26 ± 1.03
t <sub>1/2</sub> (hr)	2.74 ± 0.81	2.73 ± 0.88
MRT (hr)	3.48 ± 0.76	3.76 ± 0.86

(平均 ± 標準偏差, n = 19)

時点)とし、ヘパリンNa入り真空採血管を用い、前腕静脈より採血した。採取した血液はただちに冷却遠心分離し、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)) および BESTS (株) CAC エクシケア) 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

表9 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
水なし投与	$C_{max}$	$\log(0.956)$	$\log(0.830) \sim \log(1.103)$
	$AUC_t$	$\log(1.047)$	$\log(0.966) \sim \log(1.134)$
水あり投与	$C_{max}$	$\log(0.987)$	$\log(0.814) \sim \log(1.196)$
	$AUC_t$	$\log(1.033)$	$\log(0.953) \sim \log(1.119)$

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) 水なし投与試験

治験に組み入れた20例全例を解析に用いた。

個々の被験者の血漿中ゾルピデム濃度推移を図2に、各採血時間における平均血漿中ゾルピデム濃度を表5に、平均血漿中ゾルピデム濃度推移を図3に、薬物動態パラメータを表6に示した。

試験製剤の血漿中ゾルピデム濃度は、投与1.31 ± 1.02時間後に  $C_{max} 171 \pm 53.8$  ng/mLに達した。標準製剤においては、投与1.04 ± 0.84時間後に  $C_{max} 184 \pm 75.1$  ng/mLに達した。また、 $AUC_t$ は試験製剤が  $602.3 \pm 196.3$  ng·hr/mL、標準製剤が  $562.5 \pm 171.5$  ng·hr/mLとなり、 $AUC_t/AUC_{\infty}$ はそれぞれ  $100.5 \pm 1.3\%$  および  $100.8 \pm 1.2\%$  を示した。

#### 2) 水あり投与試験

治験に組み入れた20例のうち、中止した1例を除く19例を解析に用いた。

個々の被験者の血漿中ゾルピデム濃度推移を図4に、各採血時間における平均血漿中ゾルピデム濃度を表7に、平均血漿中ゾルピデム濃度推移を図5に、薬物動態パラメータを表8に示した。

試験製剤の血漿中ゾルピデム濃度は、投与0.86 ± 0.69時間後に  $C_{max} 175 \pm 59.4$  ng/mLに達した。標準製剤においては、投与1.26 ± 1.03時間後に  $C_{max} 181 \pm 68.1$  ng/mLに達した。また、 $AUC_t$ は試験製剤が  $588.8 \pm 191.5$  ng·hr/mL、標準製剤が  $587.9 \pm 216.8$  ng·hr/mLとなり、 $AUC_t/AUC_{\infty}$ はそれぞれ  $100.4 \pm 1.2\%$  および  $100.5 \pm 1.3\%$  を示した。

### 2. 生物学的同等性の評価

解析結果を表9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  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  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、分散分析において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) 水なし投与試験

治験薬投与された20例中1例に1件（穿刺部位疼痛）の有害事象が認められ、治験薬との関連は否定された。

当該事象は軽度で、回復を確認しており、安全性には特に問題はなかった。

#### 2) 水あり投与試験

治験薬投与された20例すべてに有害事象は認められなかった。

## 考 察

本生物学的同等性試験の水なし投与および水あり投与のいずれにおいても、主要評価項目である  $C_{max}$  および  $AUC_t$  の対数変換値の平均値の差の90%信頼区間が生物学的同等性の判定基準を満たしており、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判断された。

いずれの投与方法においても吸収はすみやかで、試験製剤では投与後0.86～1.31時間、標準製剤では1.04～1.26時間で最高血漿中濃度に達し、消失半減期は試験製剤で2.74～2.81時間、標準製剤で2.59～2.73時間とほぼ同じと考えられた。

また、安全性（副作用）について治験薬と関連が否定できなかった有害事象は認められず、安全性の面からはいずれの製剤も特に問題はなかった。



## 結 論

ゾルピデム酒石酸塩 OD錠 10 mg「日医工」とマイスリー<sup>®</sup>錠 10 mgと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)製ゾルピデム酒石酸塩 OD錠 10 mg「日医工」とアステラス製薬(株)製マイスリー<sup>®</sup>錠 10 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。

なお、ゾルピデム酒石酸塩 OD錠 10 mg「日医工」と同一有効成分を半量含有する同一剤形の製剤であるゾルピデム酒石酸塩 OD錠 5 mg「日医工」

については、「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」<sup>1)</sup>に従いゾルピデム酒石酸塩 OD錠 10 mg「日医工」を標準製剤として実施した溶出試験において、両製剤の溶出挙動が同等であったことより、ゾルピデム酒石酸塩 OD錠 5 mg「日医工」はゾルピデム酒石酸塩 OD錠 10 mg「日医工」と生物学的に同等であるとみなされた。

## 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 (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：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)