

ゾルミトリプタン OD 錠 2.5 mg 「トーフ」の 日本人健康成人男性における生物学的同等性

田中孝典¹⁾ 春名由佳²⁾ 森口達郎²⁾

Bioequivalence study of
ZOLMITRIPTAN OD TABLETS 2.5 mg “TOWA”
in healthy Japanese male volunteers

Takanori TANAKA *et al.*, Nishikumamoto Hospital

Summary

Orally disintegrating tablet preparations of ZOLMITRIPTAN OD TABLETS 2.5 mg “TOWA” using RACTAB[®] technology were developed by Towa Pharmaceutical Co., Ltd. as a generic version of Zomig[®] RM Tablets 2.5 mg, and the bioequivalence between this generic preparation and Zomig[®] RM Tablets 2.5 mg was assessed.

Healthy Japanese adult male volunteers received ZOLMITRIPTAN OD TABLETS 2.5 mg “TOWA” as the test product and Zomig[®] RM Tablets 2.5 mg as the reference product in a two-way crossover design bioequivalence study with a washout interval of at least 5 days and using 2 varying conditions, i.e., with 150 mL water for oral ingestion of the test and reference products and without water. The 90% confidence intervals for the difference of the unchanged drug (Zolmitriptan) was the primary endpoint, and a pharmacokinetic analysis of the active metabolite (N-desmethyl metabolite) was performed to obtain reference data.

48 healthy volunteers ingested the test and reference products without water, and all volunteers completed participation in the study. The 90% confidence intervals for the difference between the mean values of logarithmic-transformed AUC₁₂ and C_{max} of the unchanged drug were computed as bioequivalence parameters, and were $\log(0.9998) \sim \log(1.0782)$ for AUC₁₂ and $\log(1.0167) \sim \log(1.1555)$ for C_{max}, all falling within the range of $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ and therefore meeting the criteria for bioequivalence. For the active metabolite, the 90% confidence intervals for the difference between the mean values of logarithmic-transformed AUC₁₂ and C_{max} were computed as reference data, and were $\log(1.0039) \sim \log(1.0731)$ for AUC₁₂ and $\log(1.0127) \sim \log(1.1326)$ for C_{max}.

24 healthy volunteers ingested the test and reference products with water, and all volunteers completed participation in the study. The 90% confidence intervals for the difference between the mean values of logarithmic-transformed AUC₁₂ and C_{max} of the unchanged drug were computed as bioequivalence parameters, and were $\log(0.9101) \sim \log(1.0035)$ for AUC₁₂ and $\log(0.8132) \sim \log(0.9967)$ for C_{max}, all falling within the range of $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ and therefore meeting the criteria for bioequivalence. For the active metabolite, the 90% confidence intervals for the difference between the mean values of logarithmic-transformed AUC₁₂ and C_{max} were computed as reference data, and were $\log(0.9016) \sim \log(1.0093)$ for AUC₁₂ and $\log(0.8211) \sim \log(1.0142)$ for C_{max}.

No serious adverse events were observed in any subjects given the investigational products ingested

1) 医療法人相生会 にしくまもと病院 (〒 861-4157 熊本県熊本市南区富合町古閑 1012 番地)

2) 東和薬品株式会社 (〒 571-8580 大阪府門真市新橋町 2-11)

with or without water.

In conclusion, the test product and the reference product were bioequivalent, and are therefore considered to be therapeutically equivalent.

Key words: zolmitriptan, N-desmethyl metabolite, bioequivalence, healthy Japanese male volunteers, plasma concentration, bioavailability, generic drug, orally disintegrating tablet

要 旨

東和薬品株式会社において、RACTAB[®]技術を用いた口腔内崩壊錠であるゾルミトリプタン OD 錠 2.5 mg 「トーワ」を、ゾーミック[®]RM 錠 2.5 mg のジェネリック医薬品として開発したことから、製剤間の生物学的同等性について検証を行った。

ゾルミトリプタン OD 錠 2.5 mg 「トーワ」を試験製剤、ゾーミック[®]RM 錠 2.5 mg を標準製剤として、日本人の健康成人男性志願者を対象に、休薬期間を5日間以上とした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。なお、試験製剤および標準製剤を水なしで服用する水なし服用試験と、試験製剤および標準製剤を水 150 ml とともに服用する水あり服用試験の2試験を実施した。また、生物学的同等性の評価対象は未変化体のゾルミトリプタンとし、参考として活性代謝物のN-脱メチル体の薬物動態解析を行った。

水なし服用試験において、組み入れられた48例全例が試験を完了した。未変化体の判定パラメータのAUC₁₂およびC_{max}について、対数変換値の平均値の差の90%信頼区間は、AUC₁₂が $\log(0.9998) \sim \log(1.0782)$ 、C_{max}が $\log(1.0167) \sim \log(1.1555)$ で、いずれも $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、生物学的同等性の判定基準に適合した。活性代謝物はAUC₁₂が $\log(1.0039) \sim \log(1.0731)$ 、C_{max}が $\log(1.0127) \sim \log(1.1326)$ であった。

水あり服用試験において、組み入れられた24例全例が試験を完了した。未変化体の判定パラメータのAUC₁₂およびC_{max}について、対数変換値の平均値の差の90%信頼区間は、AUC₁₂が $\log(0.9101) \sim \log(1.0035)$ 、C_{max}が $\log(0.8132) \sim \log(0.9967)$ で、いずれも $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、生物学的同等性の判定基準に適合した。活性代謝物はAUC₁₂が $\log(0.9016) \sim \log(1.0093)$ 、C_{max}が $\log(0.8211) \sim \log(1.0142)$ であった。

水なし服用試験および水あり服用試験ともに治験薬が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。

したがって、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であり、治療学的な同等性を保証できると考えた。

キーワード: ゾルミトリプタン, N-脱メチル体, 生物学的同等性, 健康成人, ヒト, 血中濃度, バイオアベイラビリティ, ジェネリック医薬品, 口腔内崩壊錠

結 言

わが国の年間片頭痛有病率は8.4%で、前兆のある片頭痛が2.6%、前兆のない片頭痛が5.8%である。片頭痛有病率は20～40歳代の女性で高い。未成年者における有病率は高校生9.8%、中学生4.8%である。片頭痛治療には、頭痛発作の頓挫を目的とした急性期治療と、頭痛発作の予防療法とがあり、このうち急性期治療には、step-care（段階的治療）とstratified-care（層別化治療）の二つの考え方があり、step-careは最初は安全性が高く安価な薬剤を投与し、治療の効果がみられなかった場合にトリプタンなどのより高価な特異的治療を選択す

る方法であり、stratified-careは片頭痛による重症度に応じて治療薬を選択する方法である。ランダム化試験ではstratified-careの有効性が示され、片頭痛の重症度に応じた層別治療を推奨している。まず軽度～中等度の頭痛には非ステロイド性抗炎症薬（以下、「NSAIDs」と略す）またはNSAIDs＋制吐剤を使用する。次の中等度～重度の頭痛、または軽度～中等度の頭痛でも過去にNSAIDsの効果がなかった場合には、トリプタンが推奨されている。トリプタンは経口薬、点鼻液、皮下注射薬が日本で使用され、各種薬剤のなかから発作頻度、強さ、日常支障度の程度、随伴症状などを考慮した薬剤を選択する^{1)～3)}。

表1 治験薬の概略

治験薬	試験製剤	標準製剤
製剤名	ゾルミトリプタン OD錠 2.5 mg 「トーワ」	ゾーミック®RM錠 2.5 mg
製造元または製造販売元	東和薬品株式会社	アストラゼネカ株式会社
ロット番号	ZMTD-103	05510
成分・含量	1錠中にゾルミトリプタンを2.5 mg含有	

表2 検査項目

医師の診察	一般状態（自覚症状・他覚所見）の調査
理学的検査等	身長 [*] 、体重 [*] 、BMI [*] 、理学的検査〔血圧・脈拍数（臥位、安静時）、体温（腋窩）〕、心電図（12誘導心電図）
臨床検査	血液学検査〔白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球像（好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球） ^{**} 〕、生化学検査〔総蛋白、アルブミン、AST (GOT) ^{**} 、ALT (GPT) ^{**} 、LD (LDH)、総ビリルビン ^{**} 、直接ビリルビン、ALP、 γ -GT (γ -GTP)、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、ナトリウム、クロール、カリウム、総コレステロール、中性脂肪、グルコース〕、尿検査（比重、pH、糖定性、蛋白定性、潜血反応、ウロビリノーゲン定性）、免疫学検査 [*] 〔梅毒（RPR法、TP抗体法）、HBs抗原、HCV抗体、HIV抗原・抗体〕

*：スクリーニング検査時のみ実施

**：第I期入所時に実施した項目

表3 試験デザイン

試験名	例数	被験者番号	第I期	休業期間	第II期
水なし 服用試験	24例	201～224	標準製剤（水なし）	5日間以上	試験製剤（水なし）
	24例	225～248	試験製剤（水なし）		標準製剤（水なし）
水あり 服用試験	12例	301～312	標準製剤（水あり）	5日間以上	試験製剤（水あり）
	12例	313～324	試験製剤（水あり）		標準製剤（水あり）

トリプタン製剤の一つであるゾルミトリプタンは、中枢移行性が良いのが特徴で、確実な片頭痛発作抑制効果が期待されている。現在、ゾルミトリプタンを1錠中に2.5 mgを含有するゾーミック®RM錠2.5 mgが、水なしで飲め、利便性の高いことが期待される口腔内速溶錠として、アストラゼネカ株式会社から製造販売されている⁴⁾。

今回そのジェネリック医薬品として、東和薬品株式会社において RACTAB® (Rapid And Comfortable Tablets) 技術⁵⁾を用いた口腔内崩壊錠であるゾルミトリプタン OD錠2.5 mg「トーワ」が開発され、ゾーミック®RM錠2.5 mg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」⁶⁾およびその一部改正^{7)~9)}（以下、「同等性試験ガイドライン」と略す）に準じて、日本人

の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を比較する生物学的同等性試験を実施した。また、活性代謝物であるN-脱メチル体は、作用部位である5-HT_{1B}および5-HT_{1D}受容体に対して、未変化体のゾルミトリプタンと比べて2～7.9倍の受容体親和性を示すことから、参考としてN-脱メチル体の薬物動態解析を行った¹⁰⁾。

本治験は医療法人相生会九州臨床薬理クリニック臨床試験審査委員会の承認を得て、医薬品の臨床試験の実施に関する基準^{11)~16)} (GCP) を遵守して実施した。

I. 治験薬の概略

試験製剤には、東和薬品株式会社で治験薬 GMP を遵守し、また実生産ロットの1/10以上の製造ス

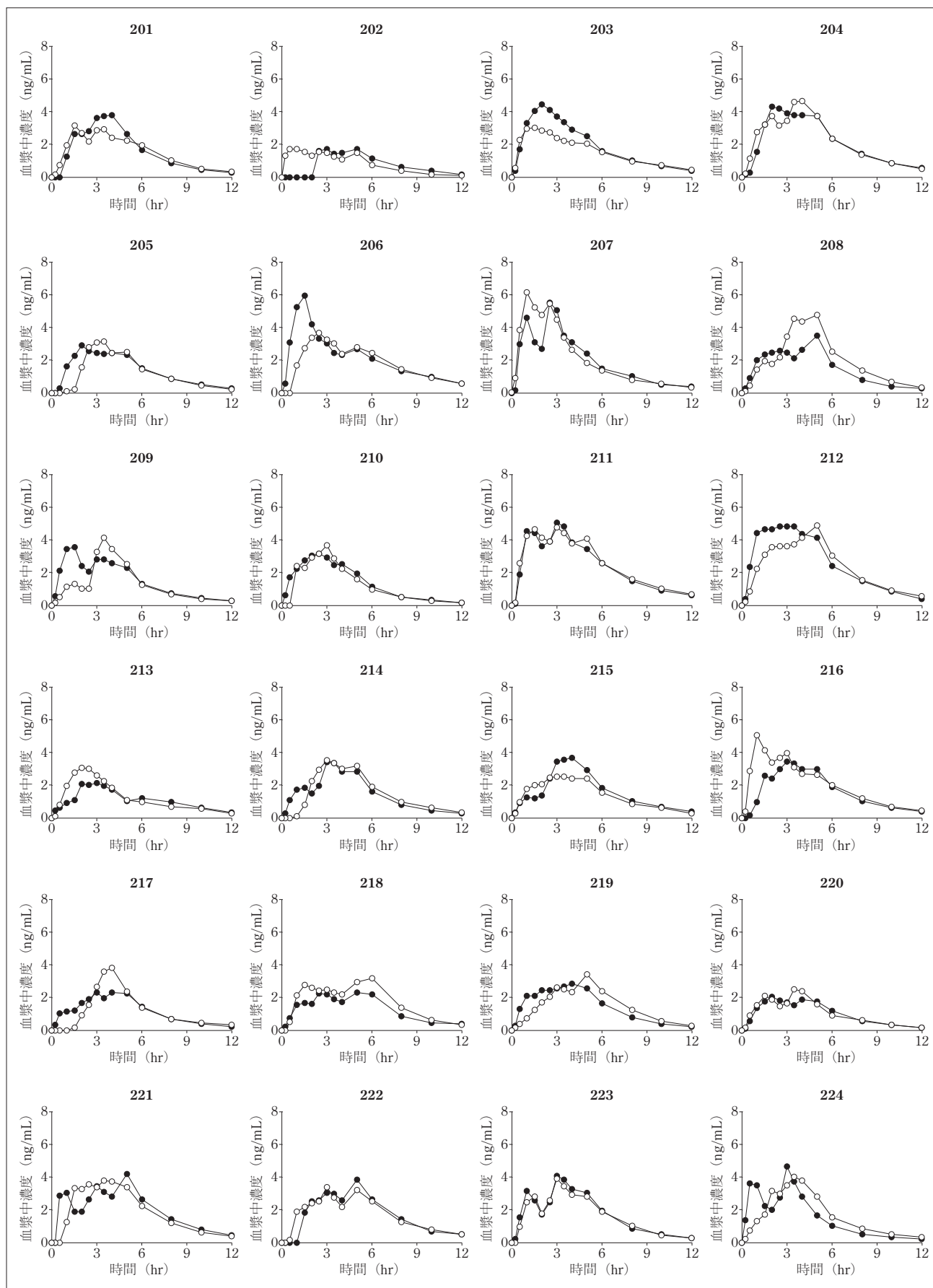


図 1-1 試験製剤および標準製剤の各被験者の血漿中ゾルミトリプタン濃度推移 (水なし服用試験)
 (—○—: 試験製剤, —●—: 標準製剤)

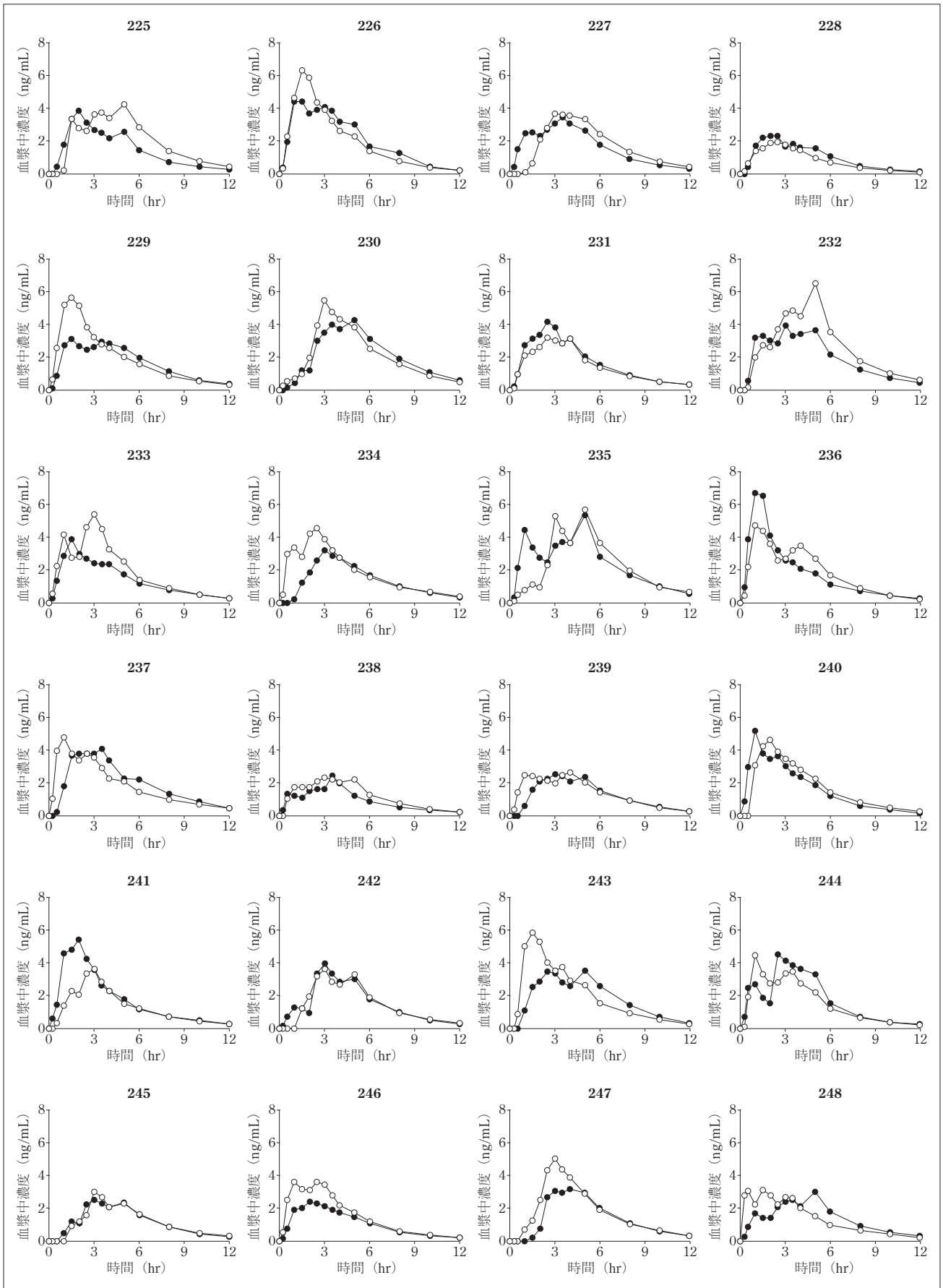


図 1-2 試験製剤および標準製剤の各被験者の血漿中ゾルミトリプタン濃度推移 (水なし服用試験)

(—○—: 試験製剤, —●—: 標準製剤)

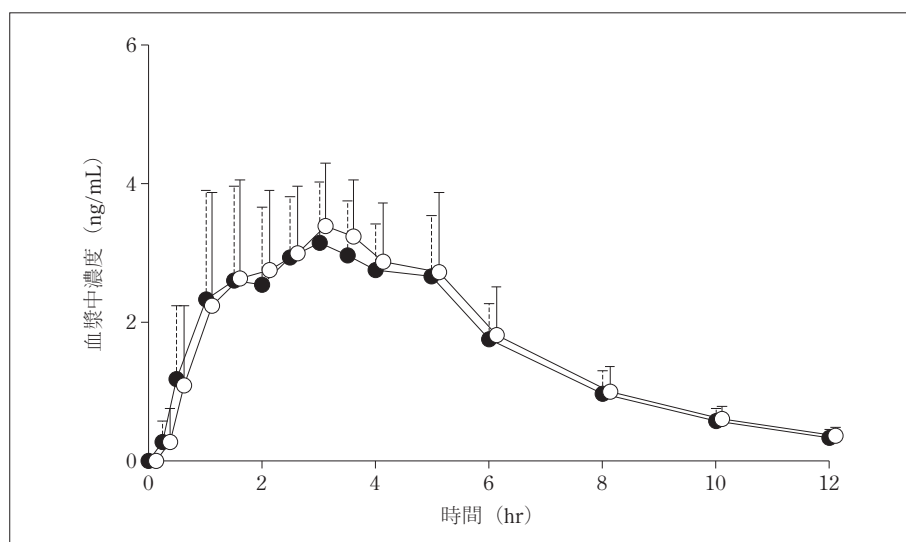


図2 試験製剤および標準製剤の血漿中ゾルミトリプタン平均濃度推移 (水なし服用試験)
(n = 48, 平均値 + 標準偏差, —○—: 試験製剤, —●—: 標準製剤)

表6 試験製剤および標準製剤の薬物動態パラメータ
(ゾルミトリプタン, 水なし服用試験)

項目	試験製剤	標準製剤
AUC ₁₂ (ng・hr/mL)	20.33 ± 4.99	19.57 ± 4.84
C _{max} (ng/mL)	4.049 ± 1.153	3.741 ± 1.099
t _{max} (hr)	2.885 ± 1.302	2.979 ± 1.194
t _{1/2} (hr)	2.637 ± 0.451	2.583 ± 0.313
AUC _∞ (ng・hr/mL)	21.69 ± 5.42	20.84 ± 5.21
MRT ₁₂ (hr)	4.490 ± 0.515	4.511 ± 0.493
kel (/hr)	0.2698 ± 0.0427	0.2723 ± 0.0336

n = 48, 平均値 ± 標準偏差

5. 採血方法および血漿の処理

薬物動態用の採血は投与前, 投与後 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 8, 10 および 12 時間の計 15 回とした。採血後, 速やかに 4°C, 3000 rpm で 10 分以上遠心分離して血漿を保存容器に分取し, 濃度測定に用いるまで -20°C 以下で凍結遮光保存した。

6. 血漿中ゾルミトリプタン (未変化体) および N-脱メチル体 (活性代謝物) 濃度の測定

血漿中ゾルミトリプタンおよび N-脱メチル体濃度の測定は, 液体クロマトグラフィー/タンデムマスペクトロメトリーを用いて東和薬品株式会社に測定した。本測定の定量下限値はゾルミトリプタンおよび N-脱メチル体ともに 0.10 ng/mL であり, 定量下限値に満たないものはその血漿中濃度を 0.00 ng/mL として取り扱った。

7. 薬物動態解析

試験製剤および標準製剤それぞれについて, 最高血漿中濃度 (C_{max}) および最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}) は各被験者の実測値から算出した。0 ~ 12 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積 (AUC₁₂) および平均滞留時間 (MRT₁₂) は台形法により算出した。消失速度定数 (kel) および消失半減期 (t_{1/2}) は消失相から最小二乗法により算出し, 無限大時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積 (AUC_∞) は外挿法により算出した。薬物動態パラメータの算出および統計解析には, 株式会社 CAC エクシケアの「BESTS (Version 4.0.0.3)」を用いた。

8. 生物学的同等性の評価

同等性試験ガイドラインの判定パラメータである AUC₁₂ および C_{max} について両製剤の対数変換値の

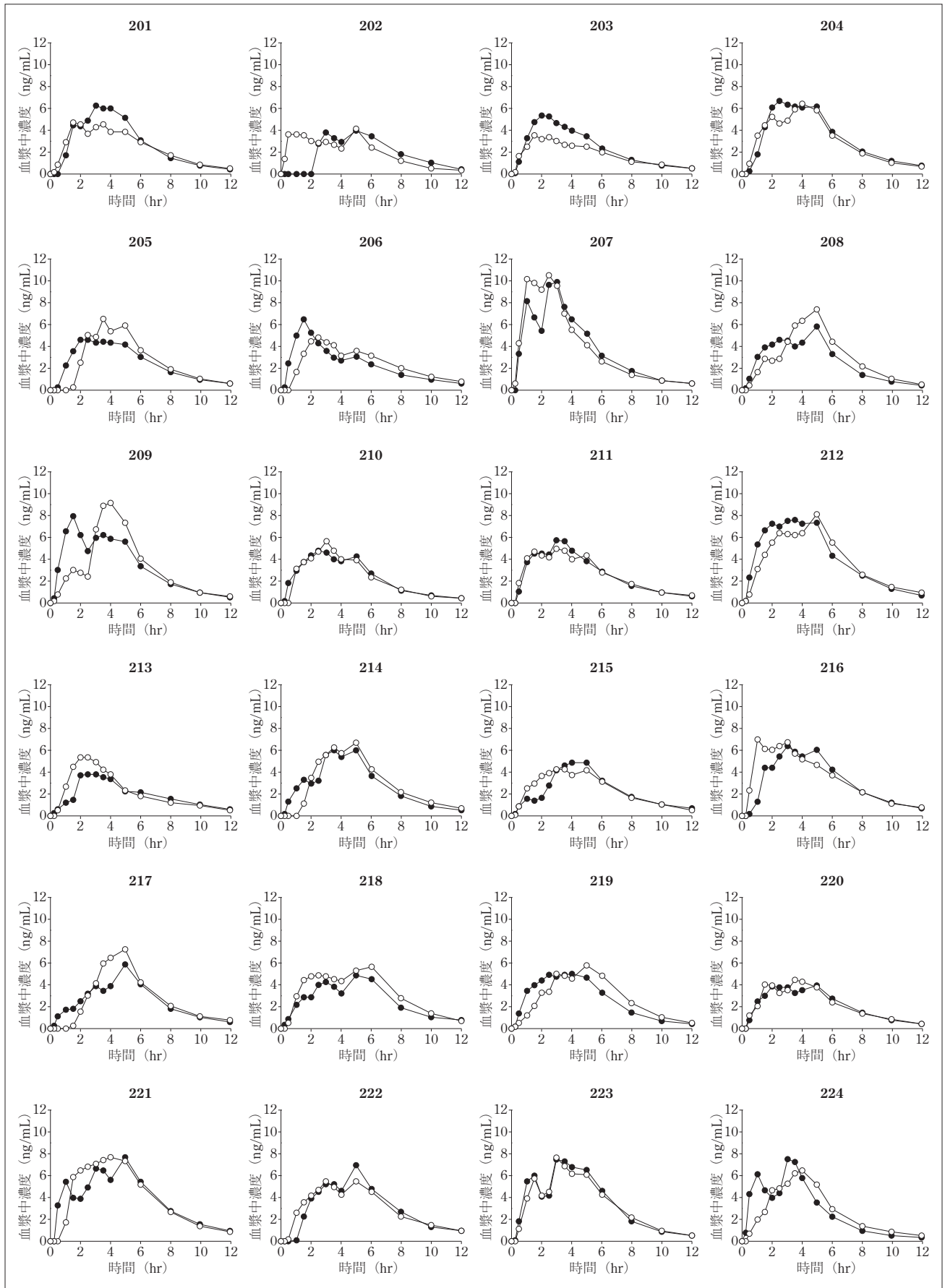


図 3-1 試験製剤および標準製剤の各被験者の血漿中 N- 脱メチル体濃度推移 (水なし服用試験)

(○— : 試験製剤, ●— : 標準製剤)

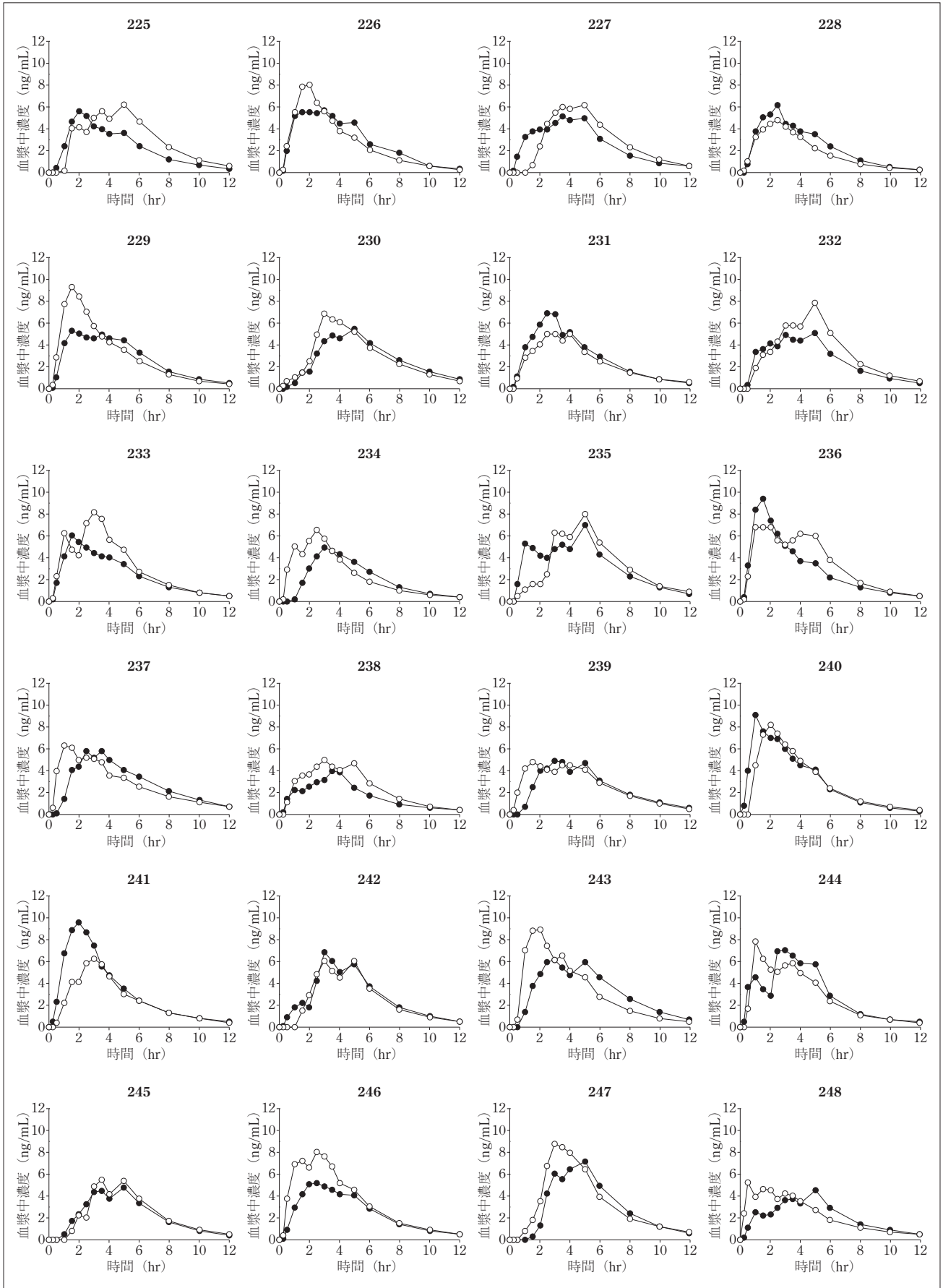


図 3-2 試験製剤および標準製剤の各被験者の血漿中 N-脱メチル体濃度推移 (水なし服用試験)

(○—: 試験製剤, ●—: 標準製剤)

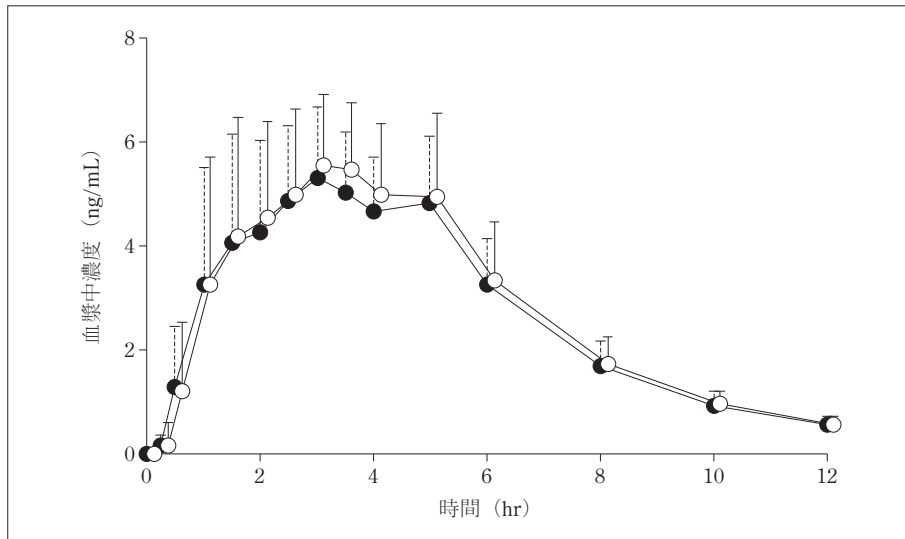


図4 試験製剤および標準製剤の血漿中N-脱メチル体平均濃度推移 (水なし服用試験) (n = 48, 平均値 + 標準偏差, —○— : 試験製剤, —●— : 標準製剤)

表7 試験製剤および標準製剤の薬物動態パラメータ (N-脱メチル体, 水なし服用試験)

項目	試験製剤	標準製剤
AUC ₁₂ (ng•hr/mL)	34.19 ± 6.22	32.96 ± 6.22
Cmax (ng/mL)	6.558 ± 1.564	6.117 ± 1.482
tmax (hr)	3.146 ± 1.353	3.292 ± 1.263
t _{1/2} (hr)	2.492 ± 0.406	2.483 ± 0.323
AUC _∞ (ng•hr/mL)	36.27 ± 6.52	34.97 ± 6.42
MRT ₁₂ (hr)	4.608 ± 0.531	4.637 ± 0.504
kel (/hr)	0.2849 ± 0.0427	0.2839 ± 0.0376

n = 48, 平均値 ± 標準偏差

平均値の差の90%信頼区間を算出した。また、参考パラメータであるAUC_∞、MRT₁₂およびkelは対数変換値、tmaxは未変換値を用いて、分散分析により両製剤の平均値の検定(α = 0.05)を行った。

試験製剤と標準製剤の生物学的同等性については、未変化体を表5の基準を用いて判定した。なお、活性代謝物は参考データとして、薬物動態解析を行った。

9. 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者を安全性評価の対象とし、有害事象が発現した場合には、その程度を3段階(1. 軽度, 2. 中等度, 3. 高度)、重篤性を2段階(1. 重篤, 2. 非重篤)で判定することとした。

また治験薬との因果関係は4段階(1. 関連あり, 2. 関連があるかもしれない, 3. おそらく関

連なし, 4. 関連なし)で判定し、1~3を治験薬との因果関係を否定できない有害事象とするものとした。

III. 試験結果

1. 同等性および安全性評価対象例

1) 水なし服用試験

治験薬を投与した全被験者は48例であり、年齢は20~36歳、身長は157.5~187.8cm、体重は46.6~81.8kg、BMIは18.5~24.9であった。投与した全被験者に中止・脱落はなかったため、48例を同等性および安全性の評価対象とした。

2) 水あり服用試験

治験薬を投与した全被験者は24例であり、年齢は20~32歳、身長は161.8~187.4cm、体重は54.6~77.6kg、BMIは19.6~24.7であった。投

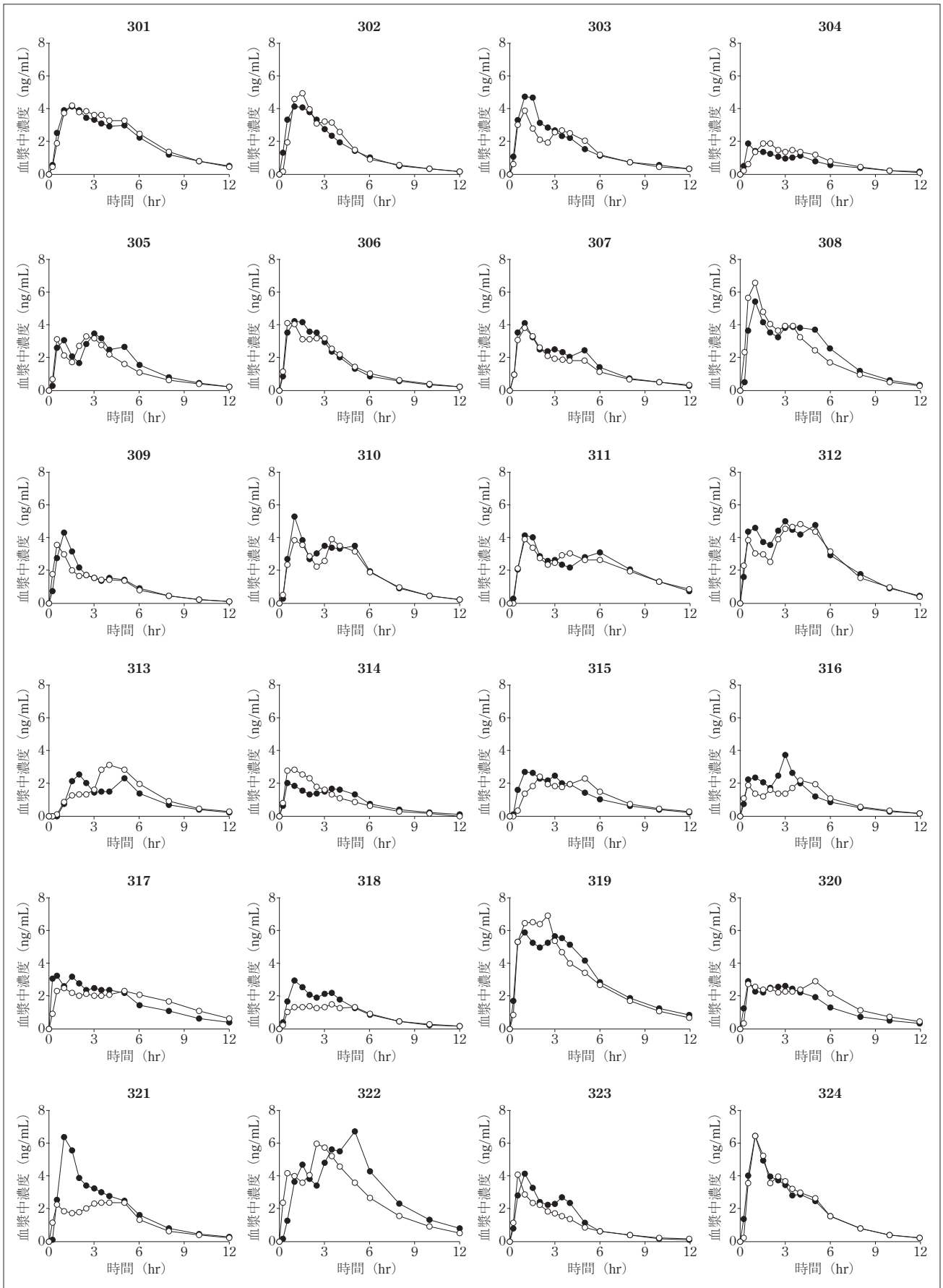


図5 試験製剤および標準製剤の各被験者の血漿中ゾルミトリプタン濃度推移(水あり服用試験)

(○—○: 試験製剤, ●—●: 標準製剤)

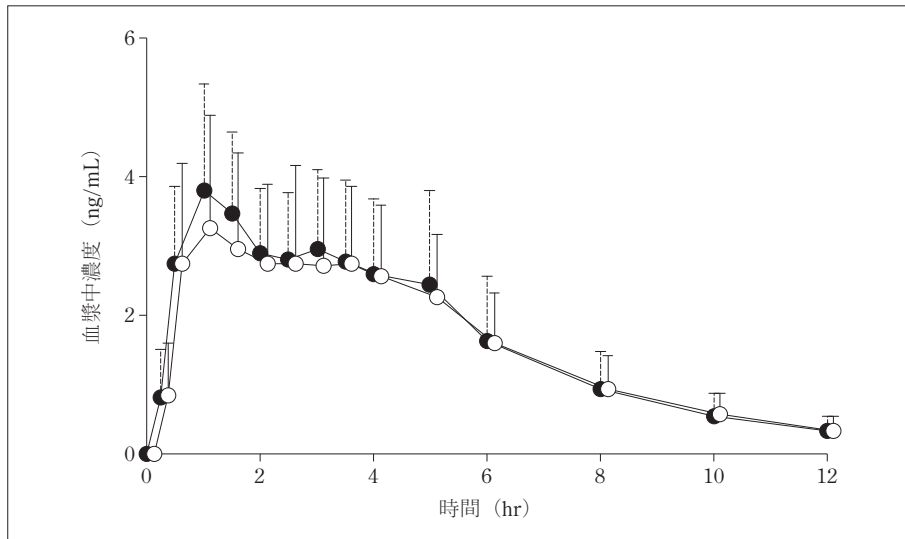


図6 試験製剤および標準製剤の血漿中ゾルミトリプタン平均濃度推移 (水あり服用試験)
(n = 24, 平均値 + 標準偏差, —○— : 試験製剤, —●— : 標準製剤)

表8 試験製剤および標準製剤の薬物動態パラメータ
(ゾルミトリプタン, 水あり服用試験)

項目	試験製剤	標準製剤
AUC ₁₂ (ng・hr/mL)	19.69 ± 7.47	20.67 ± 8.03
C _{max} (ng/mL)	3.850 ± 1.493	4.198 ± 1.364
t _{max} (hr)	2.167 ± 1.457	1.396 ± 1.073
t _{1/2} (hr)	2.659 ± 0.554	2.622 ± 0.512
AUC _∞ (ng・hr/mL)	21.03 ± 8.10	21.95 ± 8.78
MRT ₁₂ (hr)	4.155 ± 0.579	4.022 ± 0.484
kel (/hr)	0.2704 ± 0.0504	0.2738 ± 0.0513

n = 24, 平均値 ± 標準偏差

与した全被験者に中止・脱落はなかったため、24例を同等性および安全性の評価対象とした。

2. 水なし服用試験の解析結果

1) 血漿中ゾルミトリプタン濃度

被験者48例を解析対象とし、各被験者の血漿中ゾルミトリプタン濃度推移を図1に、その平均濃度推移を図2に示す。また、薬物動態パラメータを表6に示す。

血漿中ゾルミトリプタン濃度は両製剤ともほぼ同様の推移を示し、試験製剤で投与後2.885 ± 1.302 hr、標準製剤で投与後2.979 ± 1.194 hrにt_{max}となった。各被験者の血漿中濃度より求めたC_{max}は試験製剤で4.049 ± 1.153 ng/mL、標準製剤で3.741 ± 1.099 ng/mL、AUC₁₂は試験製剤で20.33 ± 4.99 ng・hr/mL、標準製剤で19.57 ± 4.84 ng・hr/mLであった。また、t_{1/2}は試験製剤で2.637 ± 0.451 hr、

標準製剤で2.583 ± 0.313 hrであった。

2) 血漿中N-脱メチル体濃度

被験者48例を解析対象とし、各被験者の血漿中N-脱メチル体濃度推移を図3に、その平均濃度推移を図4に示す。また、薬物動態パラメータを表7に示す。

血漿中N-脱メチル体濃度は両製剤ともほぼ同様の推移を示し、試験製剤で投与後3.146 ± 1.353 hr、標準製剤で投与後3.292 ± 1.263 hrにt_{max}となった。各被験者の血漿中濃度より求めたC_{max}は試験製剤で6.558 ± 1.564 ng/mL、標準製剤で6.117 ± 1.482 ng/mL、AUC₁₂は試験製剤で34.19 ± 6.22 ng・hr/mL、標準製剤で32.96 ± 6.22 ng・hr/mLであった。また、t_{1/2}は試験製剤で2.492 ± 0.406 hr、標準製剤で2.483 ± 0.323 hrであった。

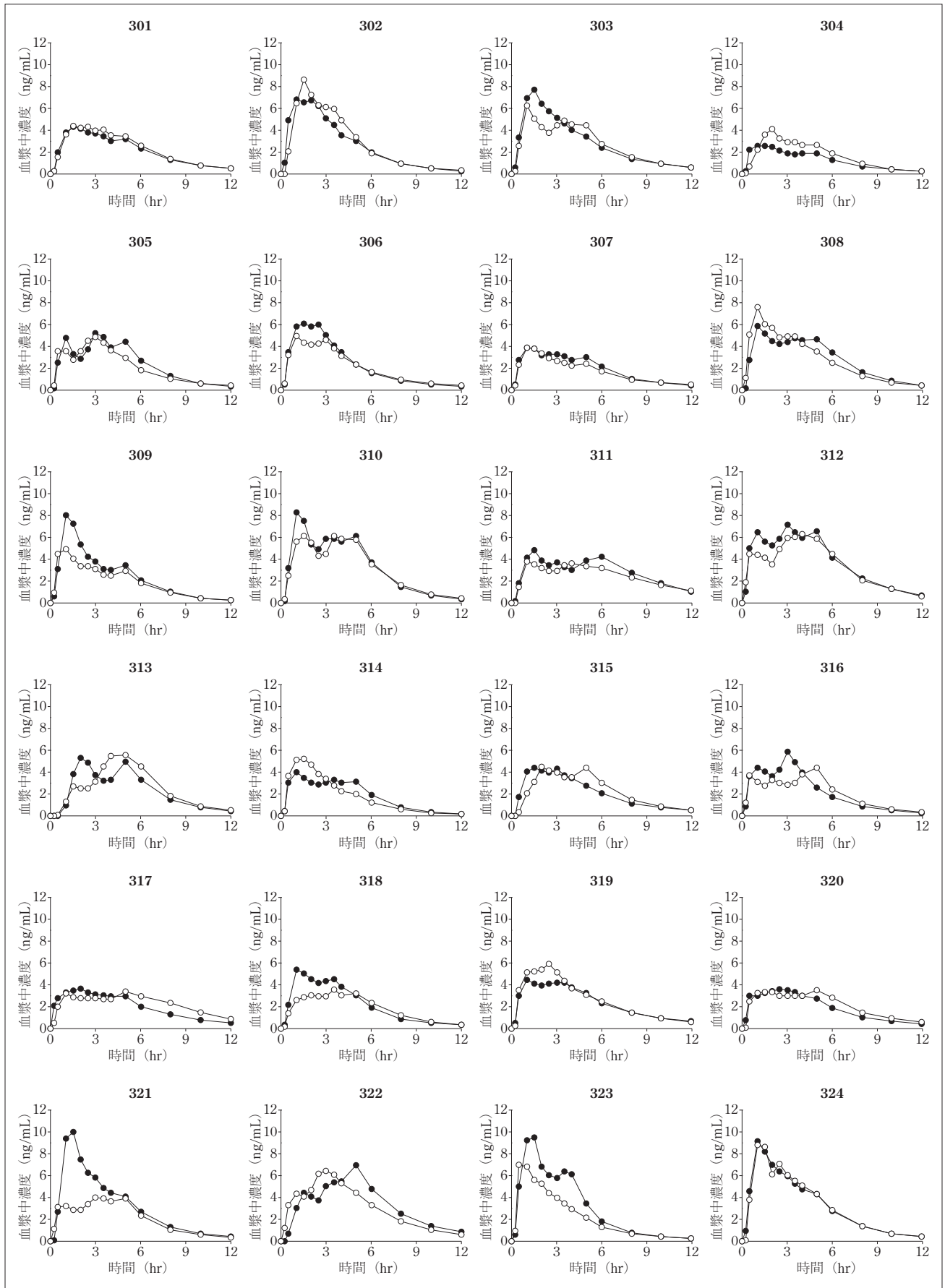


図7 試験製剤および標準製剤の各被験者の血漿中N-脱メチル体濃度推移(水あり服用試験)

(—○—: 試験製剤, —●—: 標準製剤)

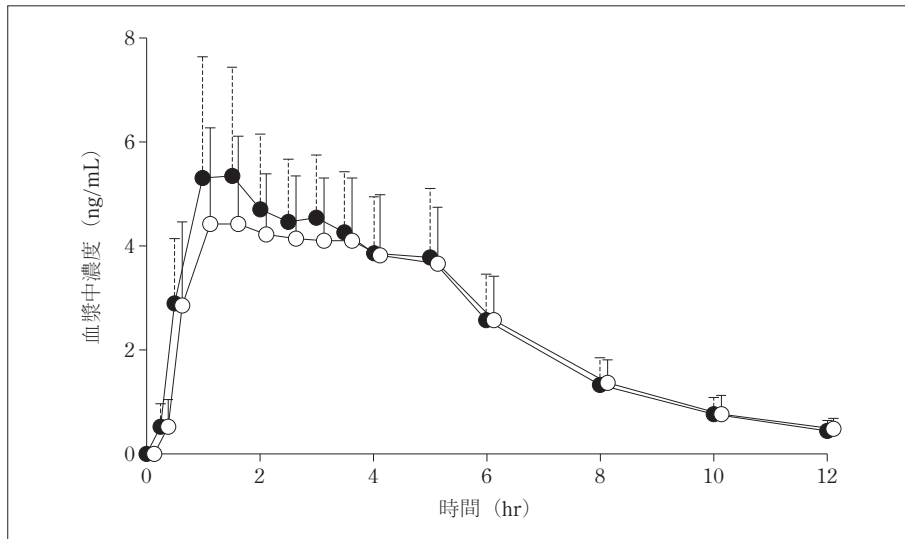


図8 試験製剤および標準製剤の血漿中N-脱メチル体平均濃度推移 (水あり服用試験) (n = 24, 平均値 + 標準偏差, —○— : 試験製剤, —●— : 標準製剤)

表9 試験製剤および標準製剤の薬物動態パラメータ (N-脱メチル体, 水あり服用試験)

項目	試験製剤	標準製剤
AUC ₁₂ (ng•hr/mL)	29.00 ± 6.01	30.65 ± 7.24
C _{max} (ng/mL)	5.338 ± 1.564	5.961 ± 2.035
t _{max} (hr)	2.354 ± 1.514	1.708 ± 0.977
t _{1/2} (hr)	2.664 ± 0.605	2.613 ± 0.566
AUC _∞ (ng•hr/mL)	30.94 ± 6.29	32.42 ± 7.45
MRT ₁₂ (hr)	4.290 ± 0.555	4.140 ± 0.488
kel (/hr)	0.2719 ± 0.0550	0.2778 ± 0.0615

n = 24, 平均値 ± 標準偏差

3. 水あり服用試験の解析結果

1) 血漿中ゾルミトリプタン濃度

被験者24例を解析対象とし、各被験者の血漿中ゾルミトリプタン濃度推移を図5に、その平均濃度推移を図6に示す。また、薬物動態パラメータを表8に示す。

血漿中ゾルミトリプタン濃度は両製剤ともほぼ同様の推移を示し、試験製剤で投与後2.167 ± 1.457 hr、標準製剤で投与後1.396 ± 1.073 hrにt_{max}となった。各被験者の血漿中濃度より求めたC_{max}は試験製剤で3.850 ± 1.493 ng/mL、標準製剤で4.198 ± 1.364 ng/mL、AUC₁₂は試験製剤で19.69 ± 7.47 ng•hr/mL、標準製剤で20.67 ± 8.03 ng•hr/mLであった。また、t_{1/2}は試験製剤で2.659 ± 0.554 hr、標準製剤で2.622 ± 0.512 hrであった。

2) 血漿中N-脱メチル体濃度の解析結果

被験者24例を解析対象とし、各被験者の血漿中N-脱メチル体濃度推移を図7に、その平均濃度推移を図8に示す。また、薬物動態パラメータを表9に示す。

血漿中N-脱メチル体濃度は両製剤ともほぼ同様の推移を示し、試験製剤で投与後2.354 ± 1.514 hr、標準製剤で投与後1.708 ± 0.977 hrにt_{max}となった。各被験者の血漿中濃度より求めたC_{max}は試験製剤で5.338 ± 1.564 ng/mL、標準製剤で5.961 ± 2.035 ng/mL、AUC₁₂は試験製剤で29.00 ± 6.01 ng•hr/mL、標準製剤で30.65 ± 7.24 ng•hr/mLであった。また、t_{1/2}は試験製剤で2.664 ± 0.605 hr、標準製剤で2.613 ± 0.566 hrであった。

表10 判定パラメータの対数変換値の平均値の差およびその90%信頼区間
(ゾルミトリプタン, 水なし服用試験)

パラメータ	AUC ₁₂	Cmax
平均値の差	log (1.0383)	log (1.0839)
平均値の差の90%信頼区間	log (0.9998) ~ log (1.0782)	log (1.0167) ~ log (1.1555)

表11 参考パラメータの平均値の差および平均値の検定結果
(ゾルミトリプタン, 水なし服用試験)

パラメータ	AUC _∞	MRT ₁₂	kel	tmax
平均値の差	log (1.0396)	log (0.9947)	log (0.9855)	- 0.0315
平均値の検定	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S. : 有意差なし

表12 判定パラメータの対数変換値の平均値の差およびその90%信頼区間
(N-脱メチル体, 水なし服用試験)

パラメータ	AUC ₁₂	Cmax
平均値の差	log (1.0379)	log (1.0710)
平均値の差の90%信頼区間	log (1.0039) ~ log (1.0731)	log (1.0127) ~ log (1.1326)

4. 水なし服用試験の生物学的同等性の評価

1) ゾルミトリプタン

試験製剤と標準製剤のAUC₁₂およびCmaxの対数変換値について、平均値の差およびその90%信頼区間を表10に示す。また、両製剤のAUC_∞, MRT₁₂およびkelは対数変換値, tmaxは未変換値について、平均値の差および平均値の検定結果を表11に示す。

判定パラメータのAUC₁₂およびCmaxにおいて、対数変換値の平均値の差の90%信頼区間は、AUC₁₂がlog(0.9998)~log(1.0782), Cmaxがlog(1.0167)~log(1.1555)であり、ともにlog(0.80)~log(1.25)の範囲内であった。

なお、参考パラメータであるAUC_∞, MRT₁₂, kelおよびtmaxの検定の結果、両製剤の平均値間に有意差(α=0.05)を認めなかった。

2) N-脱メチル体

試験製剤と標準製剤のAUC₁₂およびCmaxの対数変換値について、平均値の差およびその90%信頼区間を表12に示す。

判定パラメータのAUC₁₂およびCmaxにおいて、対数変換値の平均値の差の90%信頼区間は、AUC₁₂

がlog(1.0039)~log(1.0731), Cmaxがlog(1.0127)~log(1.1326)であった。

5. 水あり服用試験の生物学的同等性の評価

1) ゾルミトリプタン

試験製剤と標準製剤のAUC₁₂およびCmaxの対数変換値について、平均値の差およびその90%信頼区間を表13に示す。また、両製剤のAUC_∞, MRT₁₂およびkelは対数変換値, tmaxは未変換値について、平均値の差および平均値の検定結果を表14に示す。

判定パラメータのAUC₁₂およびCmaxにおいて、対数変換値の平均値の差の90%信頼区間は、AUC₁₂がlog(0.9101)~log(1.0035), Cmaxがlog(0.8132)~log(0.9967)であり、ともにlog(0.80)~log(1.25)の範囲内であった。

なお、参考パラメータであるAUC_∞, MRT₁₂, kelおよびtmaxの検定の結果、tmaxで両製剤の平均値間に有意差(α=0.05)を認めた。tmaxについては、試験製剤の平均tmax(2.167 hr)は標準製剤の平均tmax(1.396 hr)より約46分遅いが、tmaxを補完する参考パラメータのMRT₁₂が信頼区間法の判定基準を満たしていること、ならびに、欧

表 13 判定パラメータの対数変換値の平均値の差およびその 90%信頼区間
(ゾルミトリプタン, 水あり服用試験)

パラメータ	AUC ₁₂	Cmax
平均値の差	log (0.9557)	log (0.9003)
平均値の差の 90%信頼区間	log (0.9101) ~ log (1.0035)	log (0.8132) ~ log (0.9967)

表 14 参考パラメータの平均値の差および平均値の検定結果
(ゾルミトリプタン, 水あり服用試験)

パラメータ	AUC _∞	MRT ₁₂	kel	tmax
平均値の差	log (0.9617)	log (1.0302)	log (0.9874)	0.5522
平均値の検定	N.S.	N.S.	N.S.	p < 0.05

N.S. : 有意差なし

表 15 判定パラメータの対数変換値の平均値の差およびその 90%信頼区間
(N-脱メチル体, 水あり服用試験)

パラメータ	AUC ₁₂	Cmax
平均値の差	log (0.9539)	log (0.9125)
平均値の差の 90%信頼区間	log (0.9016) ~ log (1.0093)	log (0.8211) ~ log (1.0142)

米人健康成人にゾルミトリプタン 5 mg (RM 錠) の単回経口投与時の tmax は 2.98 hr (中央値) であり, ゾルミトリプタンは経口投与における吸収が良好で, 服用 30 分後から有意に頭痛の軽減が認められていること¹⁰⁾ から, tmax の差は治療上問題とされない差であると考えた。

2) N-脱メチル体

試験製剤と標準製剤の AUC₁₂ および Cmax の対数変換値について, 平均値の差およびその 90%信頼区間を表 15 に示す。

判定パラメータの AUC₁₂ および Cmax において, 対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間は, AUC₁₂ が log(0.9016) ~ log(1.0093), Cmax が log(0.8211) ~ log(1.0142) であった。

6. 安全性の評価

1) 水なし服用試験

試験薬が投与された被験者 48 例に有害事象は認められなかった。

2) 水あり服用試験

試験薬が投与された被験者 24 例に有害事象は認められなかった。

IV. 服用感アンケートおよび崩壊時間測定

1. 対象および方法

水なし服用試験において, 試験製剤が投与された被験者を対象として, 試験薬の服用感に関するアンケート調査 (有効回答数: n = 48) および口腔内崩壊錠の崩壊時間測定 (n = 48) を実施した。アンケートの調査項目は表 16 の 5 項目とし, それぞれについて Visual Analogue Scale (VAS) を用いた方法と選択方式の回答の 2 通りとした。VAS では長さ 100 mm の直線を用い, 例えば「飲みやすさ」の場合, 線の左端を「飲みにくい (0)」, 右端を「飲みやすい (100)」として, 服用時に感じた印象がどのあたりに位置するかを, 直線に交差する線として被験者が記入した。この交点と直線の左端との距離を VAS スコアとして測定し, その平均値および標準偏差を求めた。崩壊時間測定は, 口腔内に試験薬を入れてから崩壊するまでの時間を測定した。

2. アンケート結果

服用感アンケートの VAS スコアの集計結果を図 9 に, 選択方式の集計結果 (一部重複回答, 未回答あり) を図 10 に示す。VAS による調査では, 試験

表 16 服用感アンケートの調査項目

調査項目	VAS (0 ~ 100)	選択方式の回答
飲みやすさ	飲みにくい～飲みやすい	
崩壊時の味	悪い～良い	苦み：感じない, わずかに苦い, 苦い, 苦すぎる 甘み：感じない, わずかに甘い, 甘い, 甘すぎる 清涼感：感じない, わずかにある, ある, 強い
服用後の後味	悪い～良い	苦み：感じない, わずかに苦い, 苦い, 苦すぎる 甘み：感じない, わずかに甘い, 甘い, 甘すぎる 清涼感：感じない, わずかにある, ある, 強い
ざらつき感	気になる～気にならない	違和感なく飲み込める, 粉っぽい, 舌ざわりが悪い, 喉につまる感じ
崩壊性	悪い～良い	すぐ崩れる, 崩れやすい, やや崩れにくい, なかなか崩れない

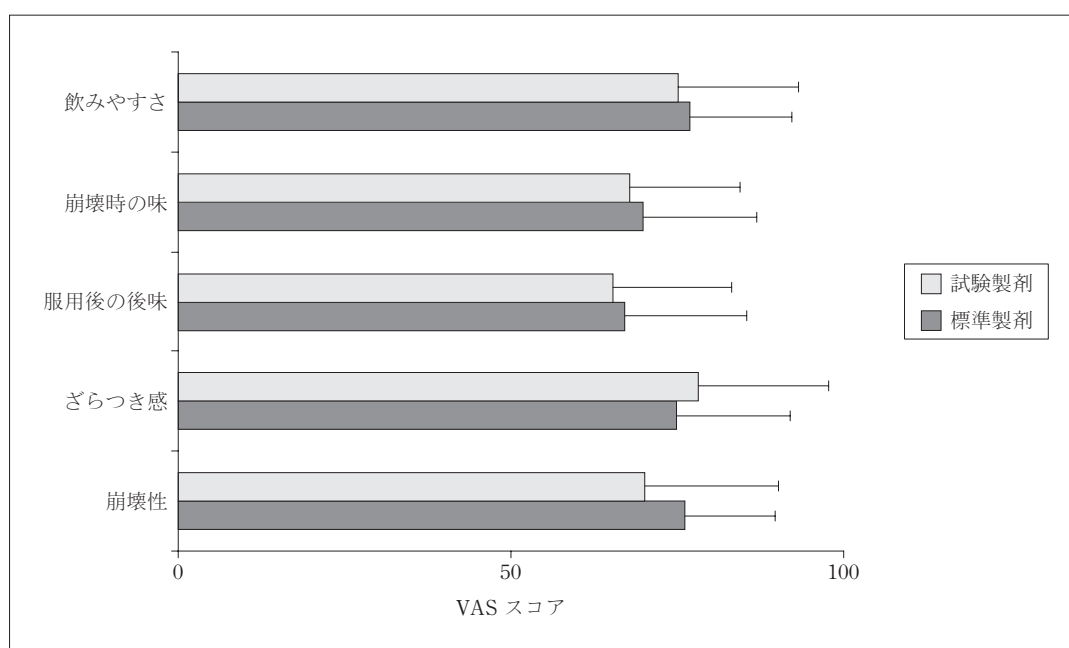


図 9 服用感アンケート集計結果 (VAS, n = 48, 平均値 + 標準偏差)

製剤および標準製剤ともにそのスコアの平均値がすべて 50 以上と好印象であった。また、選択方式による調査では、「崩壊時の味」は試験製剤および標準製剤ともにおおむね同様の結果で、「服用後の後味」は苦み、甘み、清涼感ともに試験製剤で「わずかにある」との回答が多かった。

3. 崩壊時間測定結果

崩壊時間測定の結果を図 11 に示す。崩壊時間の平均値は試験製剤が 21.9 秒、標準製剤が 18.7 秒であり、試験製剤と標準製剤は同程度の崩壊時間であった。

V. 考察および結論

ゾルミトリブタン OD 錠 2.5 mg 「トーフ」とゾーミック®RM 錠 2.5 mg の生物学的同等性を評価するため、同等性試験ガイドラインに従い日本人の健康成人男性に 2 剤 2 期のクロスオーバー法で単回経口投与したところ、水なし服用試験、水あり服用試験ともに判定パラメータは生物学的同等性の判定基準に適合した。安全性においては、両製剤とも有害事象は認められなかった。これらのことから、両製剤は生物学的に同等であり、治療学的な同等性を保証できると考えられた。

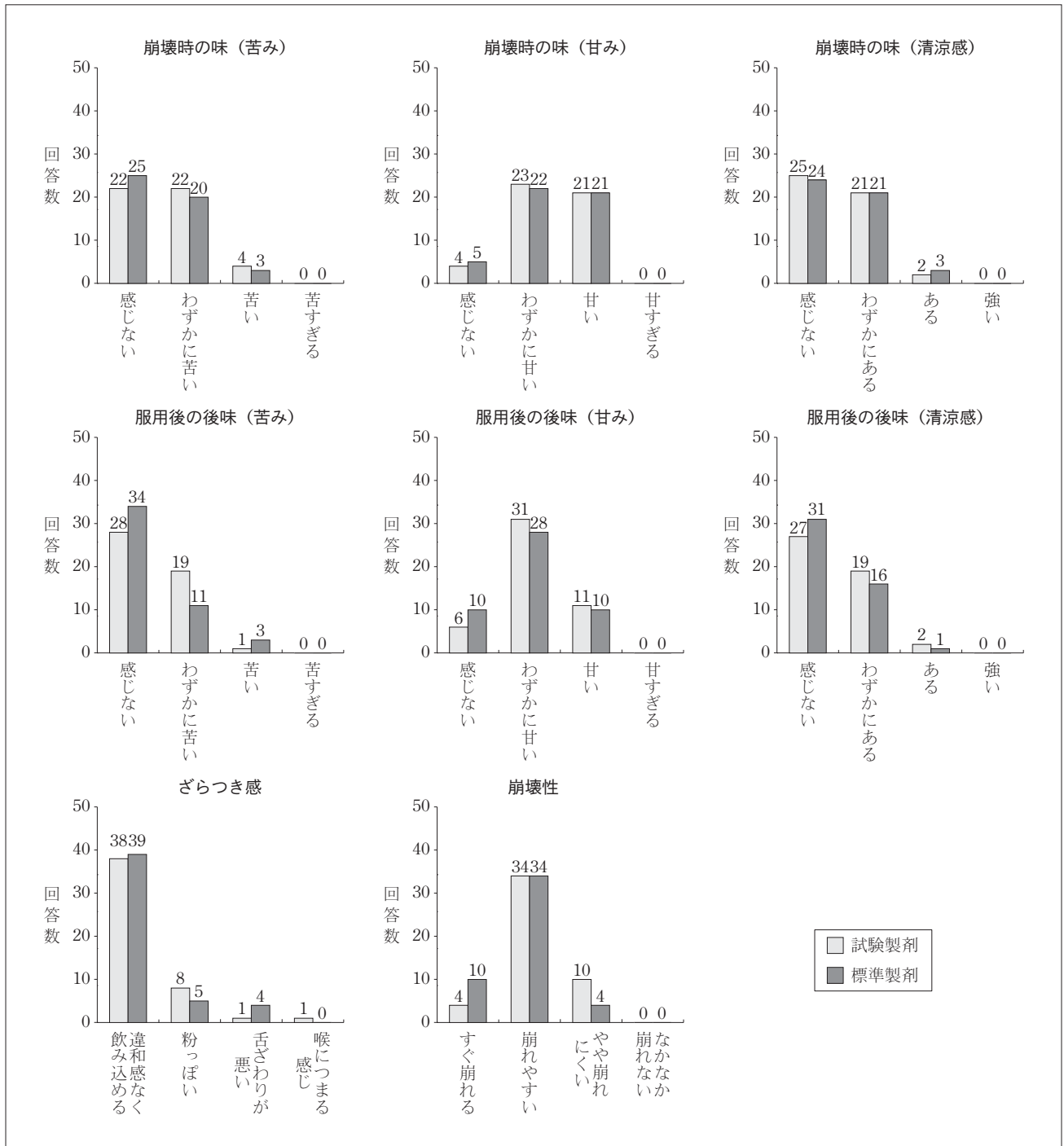


図 10 服用感アンケート集計結果 (選択方式)

水なし服用試験で試験製剤および標準製剤を投与された被験者を対象として、服用感アンケートを行ったところ、試験製剤および標準製剤について「崩壊時の味」は同様の結果で、「服用後の後味」は試験製剤で苦み、甘み、清涼感ともに「わずかにある」との回答が多かった。また、試験製剤の崩壊時間はおおむね 20 秒程度と崩れやすく、違和感なく水なしで服用することができると考えられた。

今回開発されたゾルミトリプタン OD 錠 2.5 mg 「トーフ」は、硬度と崩壊性を両立した口腔内崩壊錠の技術である RACTAB[®]技術⁵⁾を用いた製剤である。服用感アンケートでは、成分由来のわずかな苦味、甘みとともに清涼感が残る結果となったが、舌ざわりや崩壊性は良好であり、全体的な飲みやすさは良好であった。このことから服薬コンプライアンスに大きく影響しないと考えられる。したがって、

製剤化したゾルミトリプタン OD錠 2.5 mg「トローワ」はゾーミッグ®RM錠 2.5 mgと同様に服用でき、片頭痛患者の利便性向上に寄与できる製剤であると考えられる。

謝 辞

本稿を終えるにあたり、薬物動態専門家として御監修を賜りました、新潟薬科大学薬学部薬物動態学教室教授 上野和行先生に衷心より篤く御礼申し上げます。

参 考 文 献

- 1) 日本神経学会/日本頭痛学会 監修, 慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会 編: 慢性頭痛の診療ガイドライン2013. 医学書院, 東京, 2013.
- 2) 北川泰久, 他: 特集 神経疾患の新しい治療—現場で必須の知識と今後の展望—1. 頭痛治療のトピックス. 日本内科学会雑誌 **102** (8): 1907, 2013.
- 3) 中島健二, 他: 特集 神経疾患治療薬の現状と今後の開発3. 片頭痛. 臨床薬理 **36** (6): 277, 2005.
- 4) ゾーミッグ®RM錠 2.5 mgの医薬品添付文書〔2015年1月改訂 (第12版)〕アストラゼネカ株式会社.
- 5) 奥田 豊: RACTAB®技術を活用したOD錠の製剤設計. 薬剤学 **71** (1): 21-25, 2011.
- 6) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて (平成9年12月22日医薬審第487号).
- 7) 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 (平成13年5月31日医薬審発第786号).
- 8) 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 (平成18年11月24日薬食審査発第1124004号).
- 9) 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 (平成24年2月29日薬食審査発0229第10号).
- 10) ゾーミッグ®RM錠 2.5 mgの医薬品インタビューフォーム〔2015年1月 (改訂第10版)〕アストラゼネカ株式会社.

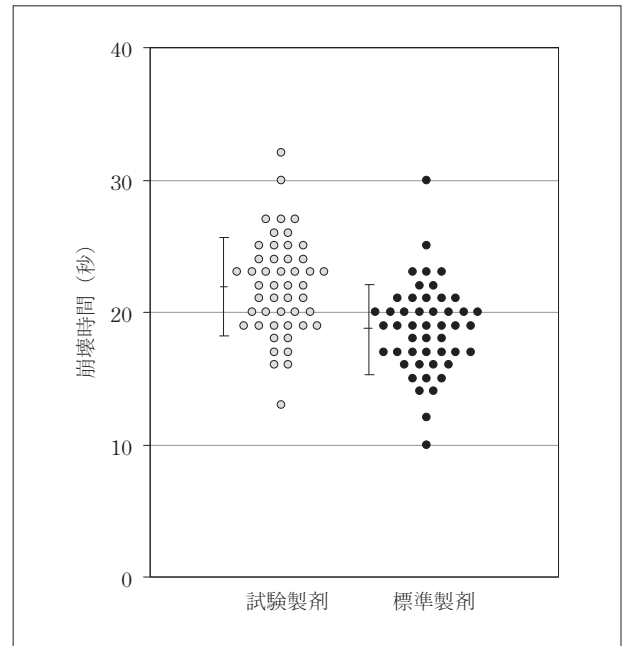


図 11 崩壊時間測定結果 (n = 48, 平均値 ± 標準偏差)

- 11) 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日厚生省令第28号).
- 12) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令 (平成15年6月12日厚生労働省令第106号).
- 13) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令 (平成16年12月21日厚生労働省令第172号).
- 14) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令 (平成18年3月31日厚生労働省令第72号).
- 15) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令 (平成20年2月29日厚生労働省令第24号).
- 16) 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」の運用について (平成23年10月24日薬食審査発第1024第1号).