

セルトラリン OD錠 25 mg 「トowa」 および セルトラリン OD錠 50 mg 「トowa」 の生物学的同等性

松隈京子¹⁾ 松島多映²⁾ 小池佳代²⁾
黒川尚也²⁾

Bioequivalence study of
SERTRALINE OD TABLETS 25 mg “TOWA”
and SERTRALINE OD TABLETS 50 mg “TOWA”

Kyoko MATSUGUMA *et al.*, Medical Co.LTA SUGIOKA MEMORIAL HOSPITAL CLINICAL RESEARCH CENTER

Summary

Orally disintegrating tablet preparations of SERTRALINE OD TABLETS 25 mg “TOWA” and SERTRALINE OD TABLETS 50 mg “TOWA” has been developed using RACTAB[®] technology by Towa Pharmaceutical Co., Ltd. as a generic version of JZOLOFT[®] Tablets 25 mg and JZOLOFT[®] Tablets 50 mg and the bioequivalence of each of these preparation was assessed.

Healthy Japanese adult male volunteers received SERTRALINE OD TABLETS 50 mg “TOWA” as the test product and JZOLOFT[®] 50 mg Tablets as the reference product in a two-way crossover design with a washout interval of at least 11 days in a bioequivalence study. The test product was ingested with 150 mL water as one condition in the study (i.e., administration with water), and without water as the other condition (i.e., administration without water), while the reference product was only ingested with 150 mL water. After verification of the bioequivalence between SERTRALINE OD TABLETS 50 mg “TOWA” and JZOLOFT[®] Tablets 50 mg, a dissolution test was performed using SERTRALINE OD TABLETS 25 mg “TOWA” as the test product and SERTRALINE OD TABLETS 50 mg “TOWA” as the reference product to determine bioequivalence between the different strengths.

For the 50 mg formulation, 24 healthy volunteers ingested the test product with water, of whom 23 completed the study, while 24 healthy volunteers ingested the test product without water, of whom 23 completed the study. The 90% confidence intervals for the difference between the mean values of logarithmic transformed AUC₇₂ and C_{max} as the bioequivalence parameters were computed, and were log(1.0051)-log(1.0789) for AUC₇₂ and log(0.9368)-log(1.0806) for C_{max} in the study with water, and log(1.0280)-log(1.1574) for AUC₇₂ and log(1.0063)-log(1.1503) for C_{max} in the study without water, all falling within the range of log(0.80)-log(1.25) and therefore meeting the criteria for bioequivalence. No serious adverse events were observed in any subjects given the investigational products. For the 25 mg formulations, the dissolution tests demonstrated that the difference between the mean

1) 医療法人相生会 杉岡記念病院 臨床研究センター (〒 813-0017 福岡市東区香椎照葉 3-6-1)

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

dissolutions of the test product and reference product, and the individual dissolutions for the test products in each study met the criteria for equivalent dissolution specified in the guideline for bioequivalence studies for different strengths.

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

Key words : Sertraline, 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セルトラリン OD 錠 25 mg 「トーフ」およびセルトラリン OD 錠 50 mg 「トーフ」を、ジェイゾロフト[®]錠 25 mg およびジェイゾロフト[®]錠 50 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。

セルトラリン OD 錠 50 mg 「トーフ」を試験製剤とした試験では、ジェイゾロフト[®]錠 50 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 11 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、試験製剤を唾液のみで、標準製剤を水 150 ml とともに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。セルトラリン OD 錠 25 mg 「トーフ」を試験製剤とした試験では、ジェイゾロフト[®]錠 50 mg 「トーフ」との生物学的同等性を検証したセルトラリン OD 錠 50 mg 「トーフ」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。

50 mg 製剤において、水なし服用試験および水あり服用試験いずれも組み入れられた 24 例のうち 23 例が試験を完了した。生物学的同等性評価パラメータの AUC_{72} 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、水なし服用試験で AUC_{72} が $\log(1.0280) \sim \log(1.1574)$, C_{max} が $\log(1.0063) \sim \log(1.1503)$, 水あり服用試験では AUC_{72} が $\log(1.0051) \sim \log(1.0789)$, C_{max} が $\log(0.9368) \sim \log(1.0806)$ 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。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。また、25 mg 製剤の溶出試験では、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が「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。

したがって、それぞれの試験におい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 : セルトラリン, 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

緒 言

厚生労働省は、2011 年に精神疾患をがん、脳卒中、心臓病、糖尿病に並ぶ「5 大疾患」として位置付けて、重点対策を行うことを決定した。精神疾患には認知症、統合失調症、薬物・アルコール依存症なども含まれるが、現在、社会的にも問題になっているのがうつ病である。厚生労働省の患者調査によると、うつ病 (ICD-10 の F32-33) に分類された患者数は、平成 8 年には 20.7 万人であったのが、平成 11 年には 24.3 万人、平成 14 年には 44.4 万人、

平成 17 年には 63.1 万人、平成 20 年には 70.4 万人と、平成 8 年比で約 3.4 倍に増加している¹⁾。うつ病は、抑うつ気分、罪業感、興味の喪失、自殺念慮等の精神症状を主とし、睡眠障害、食欲減退、疲労感、性欲減退等の身体症状を伴う精神疾患である。うつ病に対する薬物治療は、三環系抗うつ薬と同程度の効果を有し、かつ抗コリン作用、 α_1 受容体阻害作用等による副作用が少なく、安全性の高い薬剤であると評価されている選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor : 以下、「SSRI」と略す) が第一選択薬となってい

表1 治験薬の概略

治験薬	試験製剤	標準製剤
製剤名	セルトラリン OD錠 50 mg 「トーワ」	ジェイゾロフト®錠 50 mg
製造元または製造販売元	東和薬品株式会社	ファイザー株式会社
ロット番号	SRD-203	13BC114
成分・含量	1錠中にセルトラリンを50 mg含有	

る。SSRIの1つである塩酸セルトラリンは、臨床用量範囲において血漿中濃度が線形に推移し、加齢による薬物動態の違いやチトクロムP450に対する影響も少なく、薬物相互作用のリスクが低いことから、海外では、従来のSSRIと比較して、安全に使用しやすいSSRIであることが示唆されている。また、SSRI間で直接比較した外国試験の結果から、国内での承認用量とは異なるものの、塩酸セルトラリンはマレイン酸フルボキサミンおよび塩酸パロキセチンと同程度の有効性を有し、マレイン酸フルボキサミンと比較して、有害事象による中止が少なく、塩酸パロキセチンと比較して、退薬症状、体重増加および認知機能に対する影響が少ないことが示されている²⁾。

現在、セルトラリンを1錠中に25 mg含有するジェイゾロフト®錠25 mgおよびジェイゾロフト® OD錠25 mg、1錠中に50 mg含有するジェイゾロフト®錠50 mgおよびジェイゾロフト® OD錠50 mg、1錠中に100 mg含有するジェイゾロフト®錠100 mgおよびジェイゾロフト® OD錠100 mgが、ファイザー株式会社から製造販売されている³⁾。

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⁴⁾を用いてセルトラリン OD錠25 mg「トーワ」およびセルトラリン OD錠50 mg「トーワ」が開発された。セルトラリン OD錠50 mg「トーワ」については、開発当時、ジェイゾロフト® OD錠50 mgが未発売であったためジェイゾロフト®錠50 mgを対照薬とし、ジェイゾロフト®錠50 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」⁵⁾およびその一部改正^{6)~8)} (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。

本治験は博多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^{9)~16)} (GCP) を遵守して実施した。

また、セルトラリン OD錠25 mg「トーワ」については、セルトラリン OD錠50 mg「トーワ」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」⁸⁾¹⁷⁾¹⁸⁾ (以下、「含量違いガイドライン」と略す) に従い、セルトラリン OD錠50 mg「トーワ」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。

1. セルトラリン OD錠50 mg「トーワ」の生物学的同等性試験

1. 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以上の製造スケールで製造されたロットを用いた。また、標準製剤には、既承認医薬品の3ロットについて同等性試験ガイドラインで定める条件で溶出試験を実施し、適切に選択したロットを用いた。治験薬の概略を表1に示す。

なお、両製剤について同等性試験ガイドラインに従い溶出試験を実施した。

2. 生物学的同等性試験の方法

1) 被験者

日本人の健康成人男性志願者に対し、事前に試験の目的、試験方法、危険性および被験者にとって臨床上の利益がないこと等について十分な説明を行い、各志願者から文書による同意を得た。第I期治験薬投与前4週以内にスクリーニング検査を実施し、試験参加に適格と判断された志願者を被験者として組み入れた。スクリーニング時および入所期間中に実施した検査項目を表2に示す。

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 (坐位, 安静後), 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

表3 試験デザイン

試験名	例数	被験者番号	第I期	休薬期間	第II期
水なし 服用試験	12例	101～112	標準製剤 (水あり)	11日間以上	試験製剤 (水なし)
	12例	113～124	試験製剤 (水なし)		標準製剤 (水あり)
水あり 服用試験	12例	301～312	標準製剤 (水あり)	11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)

2) 試験デザイン

試験デザインを表3に示す。なお、試験製剤を唾液のみで、標準製剤を水あり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。

水なし服用試験および水あり服用試験いずれも、被験者24例を無作為に2群に割り付け、クロスオーバー法を用いて試験製剤および標準製剤を投与した。第I期の最終採血から第II期の治験薬投与までには、11日間以上の休薬期間をおいた。

3) 被験者の管理および試験スケジュール

各被験者は投与前日より、治験薬投与後72時間の諸検査終了時まで、医療法人相生会 杉岡記念病院において管理された。

第I期、第II期とも入所期間中は表2の検査項目を表4に示すスケジュールで実施した。また、入所期間中の食事は第I期および第II期とも全員同一の献立とした。

被験者の制限事項として入所期間中はアルコール、カフェインやグレープフルーツ含有飲食物の摂取および喫煙を禁止した。また、第I期治験薬投与2週間前から休薬期間を含み第II期終了まで、セイヨウトギリソウ (セント・ジョーンズ・ワート)

含有食品の摂取を禁止した。さらに、休薬期間を含め試験期間中は激しい運動および他の薬剤の使用を禁止した。

4) 投与量および投与方法

治験薬投与前10時間以上絶食した被験者に、試験製剤または標準製剤1錠 (ともにセルトラリンとして50 mg) を投与した。水なし服用試験においては、試験製剤は唾液とともに、標準製剤は水150 mLとともに投与し、水あり服用試験においては、試験製剤および標準製剤ともに水150 mLを用いて投与した。

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2, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 24, 48および72時間の計12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) 血漿中セルトラリン濃度の測定

血漿中セルトラリン濃度は、液体クロマトグラフィー/タンデムマスマスペクトロメトリーを用いて東和薬品株式会社で測定した。本測定の定量下限値は0.50 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。

表4 試験スケジュール

時刻 投与後時間 (hr)	前日					1日目																	
	16	17	18	19	23	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
薬物動態用採血																							
入所期間と食事 (●)・睡眠 (■)				●	■								●						●				■
自覚症状, 他覚所見	◆																						
薬剤投与									●														
診察, 体温	●					●						●						●					
血圧, 脈拍						●						●						●					
心電図						●						●						●					
臨床検査						●						●						●					

時刻 投与後時間 (hr)	2日目											3日目											4日目		
	7	8	9	13	19	20	21	22	23	7	8	9	13	19	20	21	22	23	7	8	9				
薬物動態用採血																									
入所期間と食事 (●)・睡眠 (■)	■	■	●	●	●				■	■	■	●	●	●					■	■	■	■	■		
自覚症状, 他覚所見																									
薬剤投与																									
診察, 体温			●									●											●		
血圧, 脈拍			●									●											●		
心電図																							●		
臨床検査																							●		

表5 生物学的同等性の判定基準

生物学的同等性評価パラメータ (AUC _t , C _{max})	試験製剤と標準製剤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) の範囲にある場合。
参考パラメータ (AUC _∞ , t _{max} , MRT _t , kel)	試験製剤と標準製剤の平均値間に有意な差がある場合には, 治療上問題とならない差であるか考察する。

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。0~72時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC₇₂) および平均滞留時間 (MRT₇₂) 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 5.0.0.0-X01)」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生物学的同等性評価パラメータである AUC₇₂ および C_{max} について両製剤の対数変換値の平均値の差の90%信頼区間を算出した。また, 参考パラメータである AUC_∞, MRT₇₂ および kel は対数変換値, t_{max} 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表5の基準を用いて判定した。

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

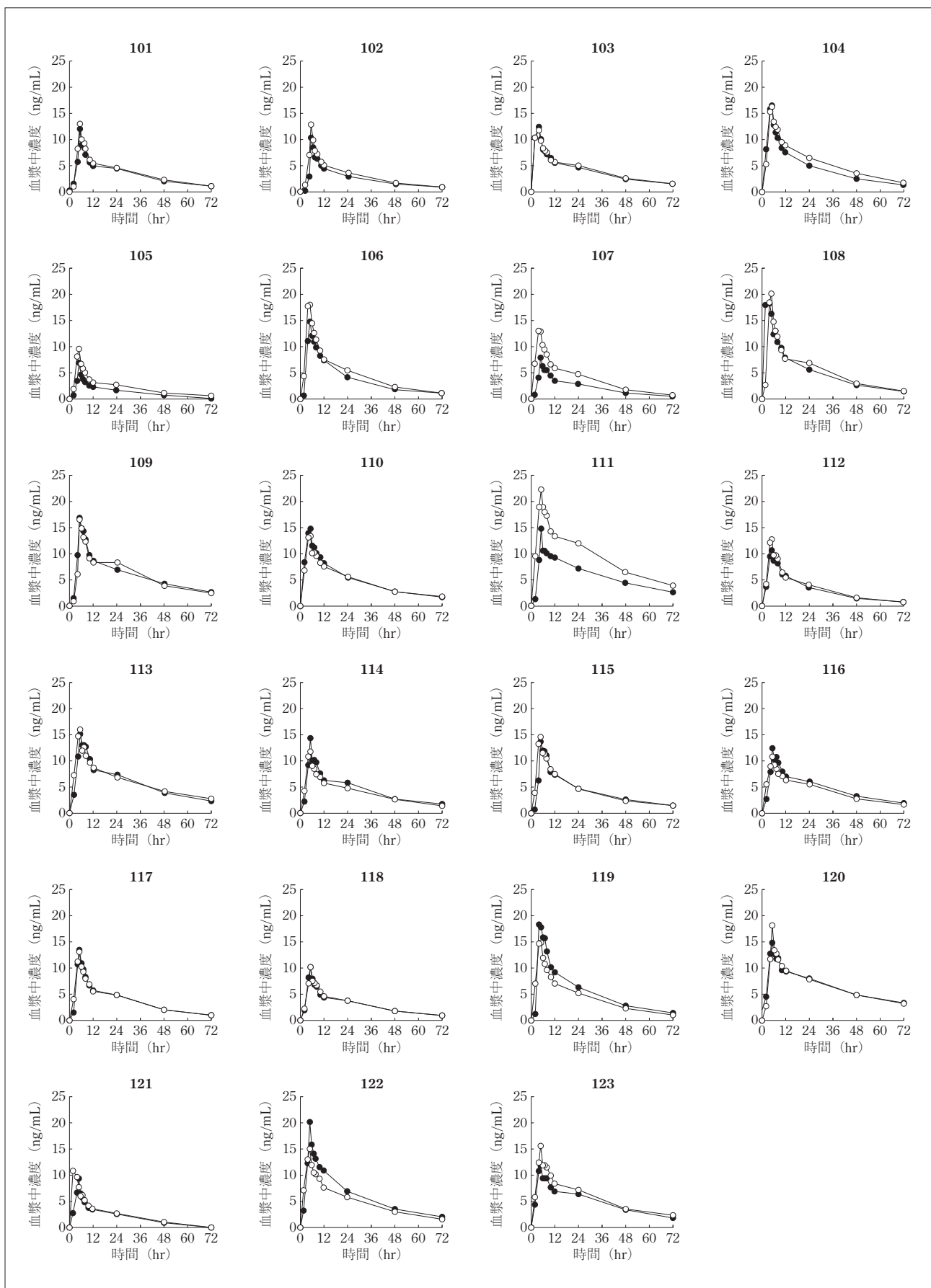


図1 試験製剤および標準製剤の各被験者の血漿中セルトラリン濃度推移 (水なし服用試験)

(—○— : 試験製剤, —●— : 標準製剤)

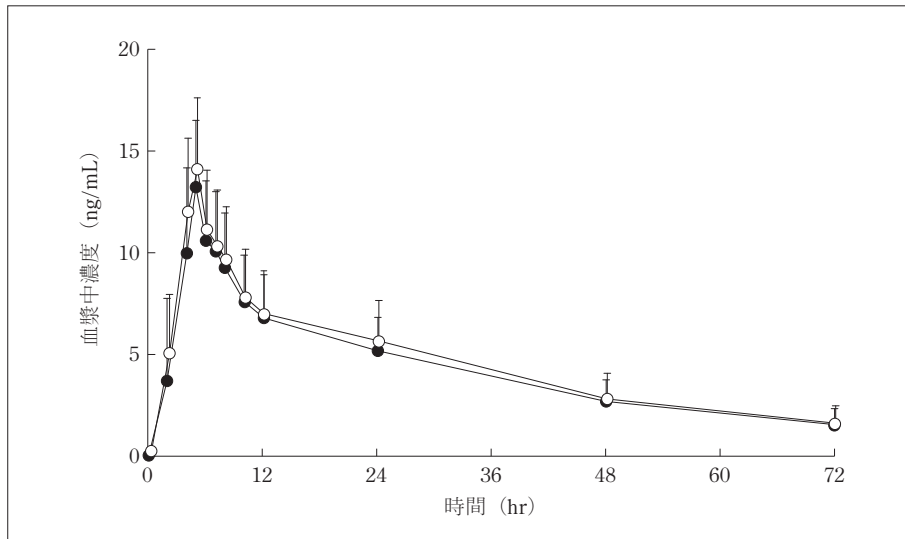


図2 試験製剤および標準製剤の血漿中セフトラリン平均濃度推移 (水なし服用試験) (n = 23, 平均値 + 標準偏差, —○—: 試験製剤, —●—: 標準製剤)

表6 試験製剤および標準製剤の薬物動態パラメータ (水なし服用試験)

項目	試験製剤	標準製剤
AUC ₇₂ (ng•hr/mL)	328.0 ± 111.0	303.8 ± 101.0
Cmax (ng/mL)	14.360 ± 3.181	13.438 ± 3.373
tmax (hr)	4.8 ± 0.7	4.9 ± 0.3
t _{1/2} (hr)	25.61 ± 4.57	26.33 ± 4.92
AUC _∞ (ng•hr/mL)	390.4 ± 149.9	365.9 ± 138.2
MRT ₇₂ (hr)	24.20 ± 2.33	24.41 ± 2.39
kel (/hr)	0.02787 ± 0.00480	0.02718 ± 0.00492

n = 23, 平均値 ± 標準偏差

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。

3. 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24例であり, 年齢は20~33歳, 身長は163.0~182.1 cm, 体重は53.1~79.3 kg, BMIは19.5~24.2であった。投与した全被験者のうち, 1例 (被験者番号124) が有害事象により第II期投与前に中止となったため,

試験を完了した23例を同等性の評価対象とした。安全性の評価対象は投与した全被験者を評価対象とした。

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163.3~175.5 cm, 体重は50.4~72.8 kg, BMIは18.5~24.9であった。投与した全被験者のうち, 1例 (被験者番号321) が自己都合により第II期入所日までに脱落となったため, 試験を完了した23例を同等性の評価対象とした。安全性の評価は投与した全被験者を評価対象とした。

2) 血漿中セフトラリン濃度の解析結果

① 水なし服用試験

被験者23例を解析対象とし, 各被験者の血漿中セフトラリン濃度推移を図1に, その平均濃度推移

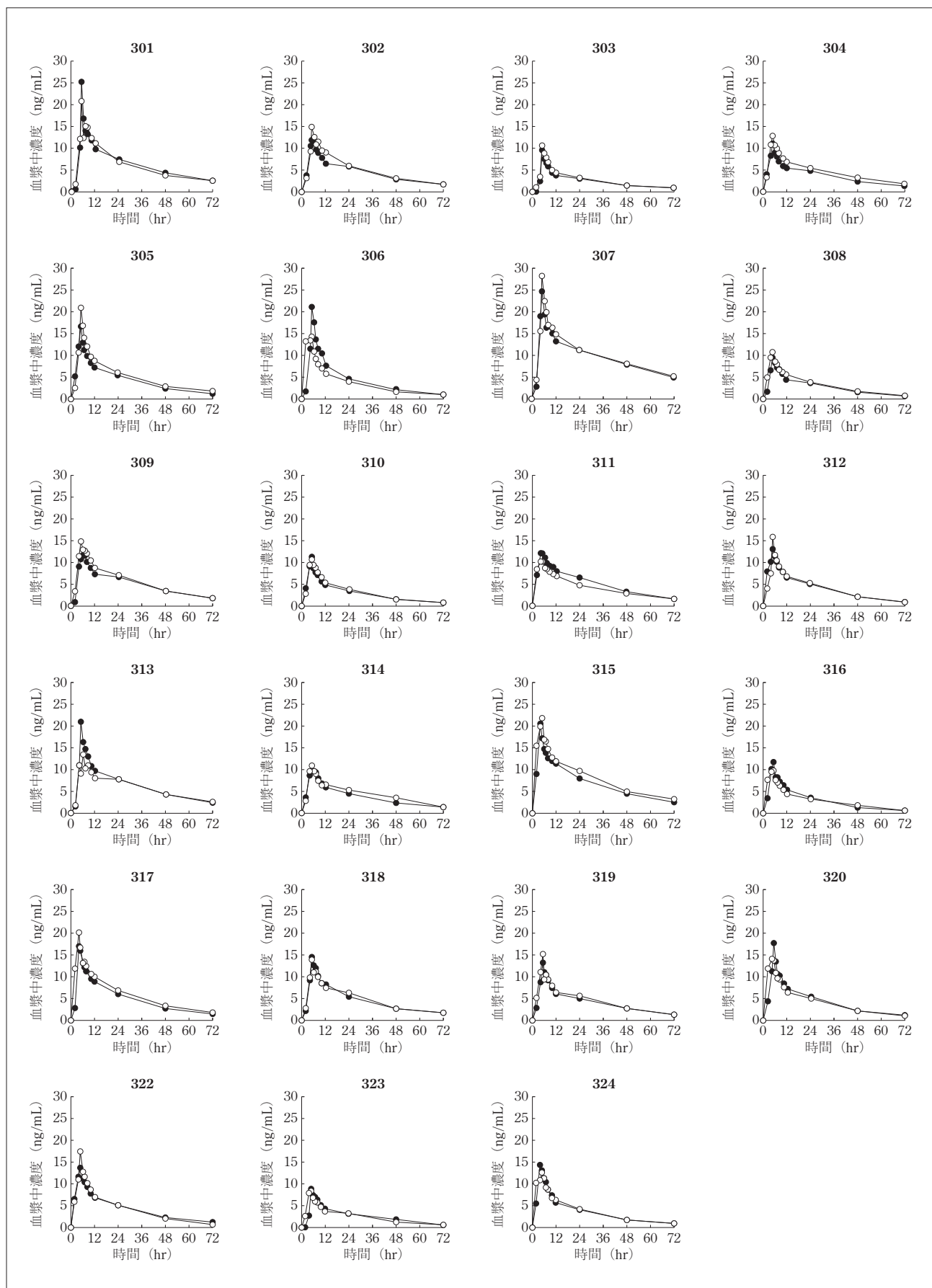


図3 試験製剤および標準製剤の各被験者の血漿中セルトラリン濃度推移 (水あり服用試験)

(—○— : 試験製剤, —●— : 標準製剤)

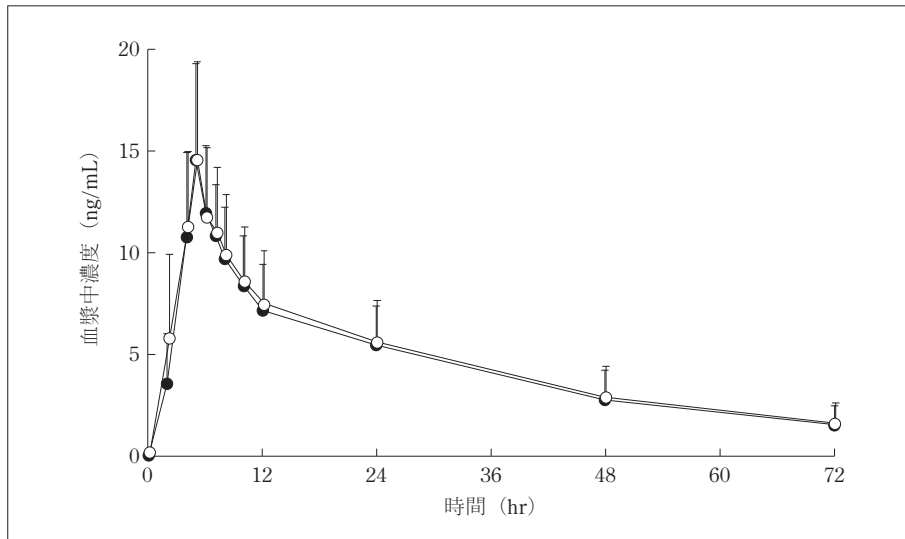


図4 試験製剤および標準製剤の血漿中セフトラリン平均濃度推移 (水あり服用試験) (n = 23, 平均値 + 標準偏差, —○—: 試験製剤, —●—: 標準製剤)

表7 試験製剤および標準製剤の薬物動態パラメータ (水あり服用試験)

項目	試験製剤	標準製剤
AUC ₇₂ (ng•hr/mL)	339.6 ± 123.9	325.3 ± 115.3
Cmax (ng/mL)	14.939 ± 4.755	14.846 ± 4.800
tmax (hr)	4.9 ± 0.4	4.9 ± 0.5
t _{1/2} (hr)	25.63 ± 5.13	25.42 ± 4.17
AUC _∞ (ng•hr/mL)	405 ± 184	387 ± 166
MRT ₇₂ (hr)	24.10 ± 2.28	24.46 ± 1.97
kel (/hr)	0.02793 ± 0.00480	0.02787 ± 0.00390

n = 23, 平均値 ± 標準偏差

を図2に示す。また、薬物動態パラメータを表6に示す。

血漿中セフトラリ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 4.8 ± 0.7 hr, 標準製剤で投与後 4.9 ± 0.3 hr に tmax となった。各被験者の血漿中濃度より求めた Cmax は試験製剤で 14.360 ± 3.181 ng/mL, 標準製剤で 13.438 ± 3.373 ng/mL, AUC₇₂ は試験製剤で 328.0 ± 111.0 ng•hr/mL, 標準製剤で 303.8 ± 101.0 ng•hr/mL であった。また、t_{1/2} は試験製剤で 25.61 ± 4.57 hr, 標準製剤で 26.33 ± 4.92 hr であった。

② 水あり服用試験

被験者 23 例を解析対象とし、各被験者の血漿中セフトラリン濃度推移を図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。

血漿中セフトラリ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 4.9 ± 0.4 hr, 標準製剤で投与後 4.9 ± 0.5 hr に tmax となった。各被験者の血漿中濃度より求めた Cmax は試験製剤で 14.939 ± 4.755 ng/mL, 標準製剤で 14.846 ± 4.800 ng/mL, AUC₇₂ は試験製剤で 339.6 ± 123.9 ng•hr/mL, 標準製剤で 325.3 ± 115.3 ng•hr/mL であった。また、t_{1/2} は試験製剤で 25.63 ± 5.13 hr, 標準製剤で 25.42 ± 4.17 hr であった。

3) 生物学的同等性の評価

① 水なし服用試験

試験製剤と標準製剤の AUC₇₂ 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8に示す。また、両製剤の AUC_∞, MRT₇₂ 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

表 8 生物学的同等性評価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 (水なし服用試験)

パラメータ	AUC ₇₂	Cmax
平均値の差	log(1.0907)	log(1.0759)
平均値の差の90%信頼区間	log(1.0280) ~ log(1.1574)	log(1.0063) ~ log(1.1503)

表 9 参考パラメータの平均値の差および平均値の検定結果 (水なし服用試験)

パラメータ	AUC _∞	MRT ₇₂	kel	tmax
平均値の差	log(1.0805)	log(0.9906)	log(1.0250)	-0.0187
平均値の検定	p < 0.05	N.S.	N.S.	N.S.

N.S. : 有意差なし

表 10 生物学的同等性評価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 (水あり服用試験)

パラメータ	AUC ₇₂	Cmax
平均値の差	log(1.0413)	log(1.0061)
平均値の差の90%信頼区間	log(1.0051) ~ log(1.0789)	log(0.9368) ~ log(1.0806)

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 (水あり服用試験)

パラメータ	AUC _∞	MRT ₇₂	kel	tmax
平均値の差	log(1.0405)	log(0.9837)	log(0.9991)	0.0101
平均値の検定	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S. : 有意差なし

9に示す。

生物学的同等性評価パラメータのAUC₇₂およびCmaxについて、対数変換値の平均値の差の90%信頼区間は、AUC₇₂がlog(1.0280) ~ log(1.1574)、Cmaxがlog(1.0063) ~ log(1.1503)であり、いずれも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_∞、MRT₇₂、kelおよびtmaxの検定の結果、AUC_∞で両製剤の平均値間に有意差(α = 0.05)を認めた。AUC_∞については、平均値の差の90%信頼区間がlog(1.0191) ~ log(1.1457)とlog(0.80) ~ log(1.25)の範囲内であり、問題となる差ではないと考えた。

② 水あり服用試験

試験製剤と標準製剤のAUC₇₂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_∞、MRT₇₂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。

生物学的同等性評価パラメータのAUC₇₂およびCmaxについて、対数変換値の平均値の差の90%信頼区間は、AUC₇₂がlog(1.0051) ~ log(1.0789)、Cmaxがlog(0.9368) ~ log(1.0806)であり、いずれも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_∞、MRT₇₂、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。

4) 安全性の評価

① 水なし服用試験

セルトラリンOD錠50mg「トーフ」群で24例中5例(6件)に、ジェイゾロフト®錠50mg群で23例中5例(5件)に有害事象が認められ、セルトラリンOD錠50mg「トーフ」群で1例中止となった。また、セルトラリンOD錠50mg「トーフ」投与およびジェイゾロフト®錠50mg投与の下痢(それぞれ4件)は治験薬との因果関係が否定できない有害事象と判定された。いずれも処置することなく回復しており臨床上問題は無いと判断され

表 12 有害事象の一覧 (水なし服用試験)

投与薬剤	被験者番号	有害事象名	程度	重篤性	因果関係
セルトラリン OD 錠 50 mg 「トーワ」	105	下痢	軽度	非重篤	関連あり
	110	下痢	軽度	非重篤	関連あり
	112	下痢	軽度	非重篤	関連あり
	119	下痢	軽度	非重篤	関連あり
	124	AST 上昇	軽度	非重篤	関連なし
		ALT 上昇	軽度	非重篤	関連なし
ジェイゾロフト [®] 錠 50 mg	110	下痢	軽度	非重篤	関連あり
	111	血管迷走神経反応	中等度	非重篤	関連なし
	113	下痢	軽度	非重篤	関連あり
	114	下痢	軽度	非重篤	関連あり
	116	下痢	軽度	非重篤	関連あり

表 13 有害事象の一覧 (水あり服用試験)

投与薬剤	被験者番号	有害事象名	程度	重篤性	因果関係
セルトラリン OD 錠 50 mg 「トーワ」	312	下痢	軽度	非重篤	関連あり
ジェイゾロフト [®] 錠 50 mg	315	悪心	軽度	非重篤	関連あり

表 14 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

た。有害事象の一覧を表 12 に示す。

② 水あり服用試験

セルトラリン OD 錠 50 mg 「トーワ」群で 24 例中 1 例 (1 件) に, ジェイゾロフト[®]錠 50 mg 群で 23 例中 1 例 (1 件) に有害事象が認められた。これらはいずれも治験薬との因果関係が否定できない有害事象と判定されたが, 処置することなく回復しており臨床上問題は無いと判断された。有害事象の

一覧を表 13 に示す。

4. 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

水なし服用試験で試験製剤を投与された被験者を対象として, 治験薬の服用感に関するアンケート調査 (有効回答数: n = 24) および口腔内崩壊錠の崩壊時間測定 (n = 24) を実施した。アンケートの調査項目は表 14 の 5 項目とし, それぞれについて

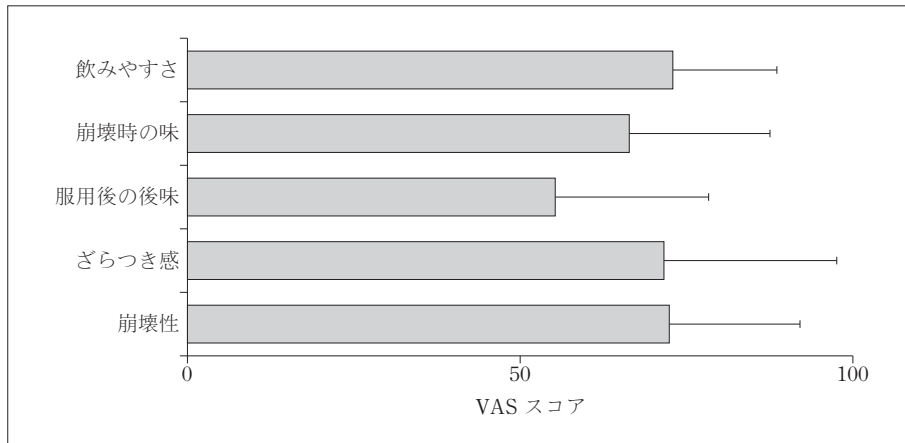


図5 服用感アンケート集計結果 (VAS, n = 24, 平均値+標準偏差)

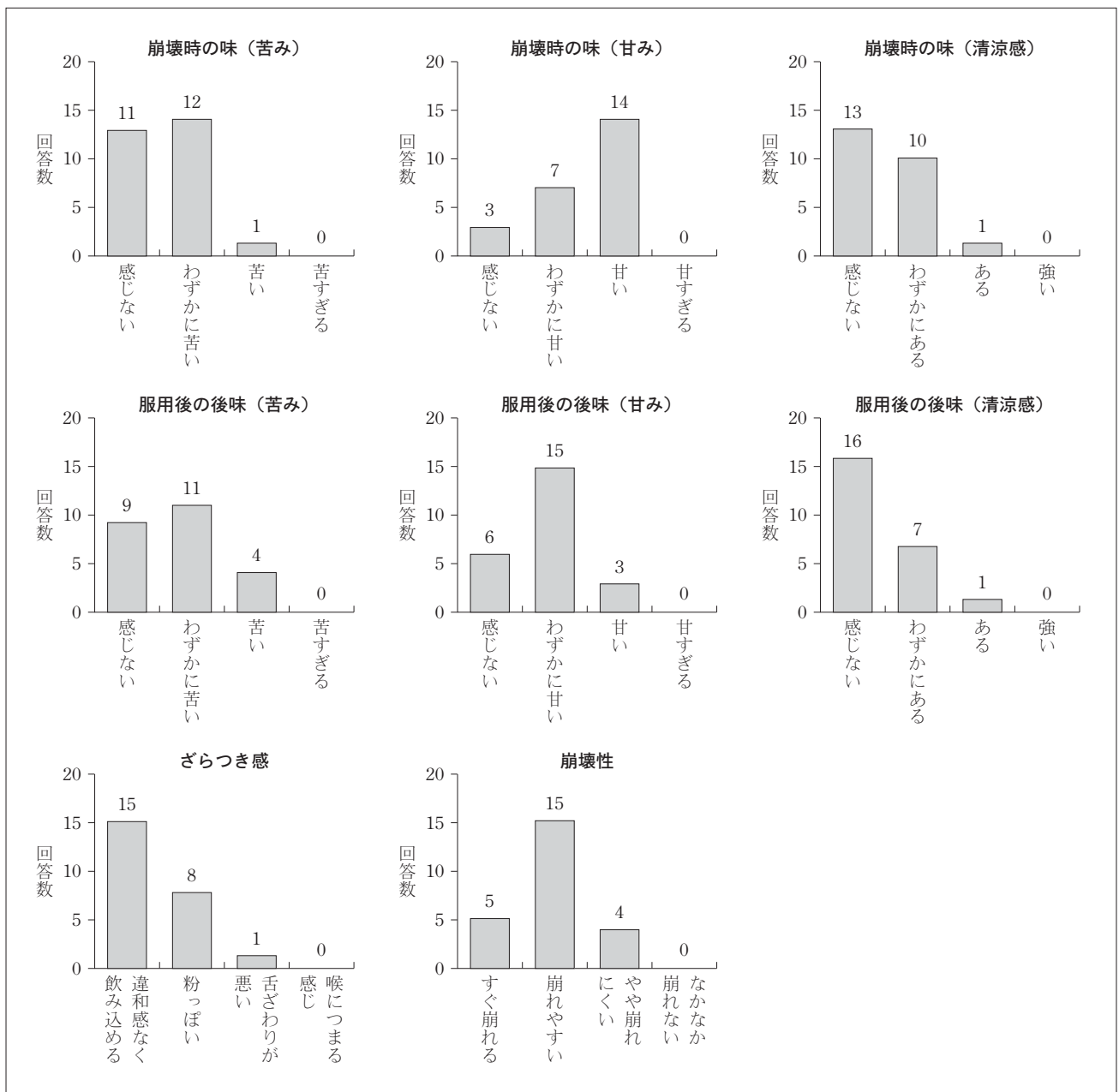


図6 服用感アンケート集計結果 (選択方式)

Visual Analogue Scale (VAS) を用いた方法と選択方式の回答の二通りとした。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、口腔内に試験製剤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 5 に、選択方式の集計結果を図 6 に示す。VAS による調査では、「服用後の後味」に関して他の項目と比較してスコアが低値を示したものの、スコアの平均値がすべての項目で 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、服用時ともに、苦みよりも甘みを強く感じる傾向がみられた。清涼感に関しては崩壊時および服用後ともに

「感じない」「わずかにある」との回答が多く、ざらつき感および崩壊性では、「違和感なく飲み込める」および「崩れやすい」との回答がいずれも過半数を占めていた。

3) 崩壊時間測定結果

崩壊時間測定の結果を図 7 に示す。崩壊時間の平均値は 16.2 秒であった。

5. 考察および結論

セルトラリン OD 錠 50 mg 「トーワ」とジェイゾロフト®錠 50 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生物学的同等性評価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、試験製剤および標準製剤に認められた有害事象はすべて臨床問題はないと判断された。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。

水なし服用試験で試験製剤を投与させ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、苦みよりも甘みが強く、舌ざわりも良好であった。また、崩壊時間も全被験者で 20 秒以内と崩れやすく、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。

今回開発されたセルトラリン OD 錠「トーワ」

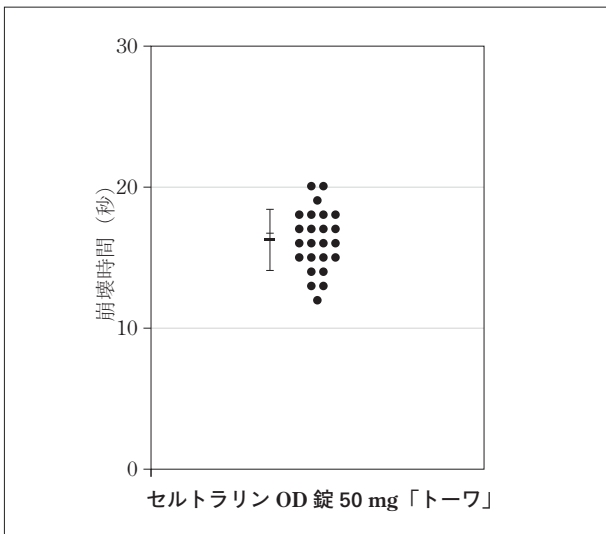


図 7 崩壊時間測定結果 (n = 24, 平均値 ± 標準偏差)

表 15 試験製剤の概略

項目	試験製剤
製剤名	セルトラリン OD 錠 25 mg 「トーワ」
製造元	東和薬品株式会社
ロット番号	SRD-103
成分・含量	1 錠中にセルトラリンを 25 mg 含有

表 16 溶出試験条件

試験法	試験回数	回転数 (rpm)	試験液	サンプリング時間 (分)	試験液量 (mL)	試験液の温度 (°C)
パドル法	n = 12	50	pH 1.2	5, 15, 30, 60, 120	900	37 ± 0.5
			pH 5.0	5, 15, 30, 60, 120, 180		
			pH 6.8	5, 15, 30, 60, 120		
			水	5, 15, 30		
		100	pH 1.2	5, 10, 15		

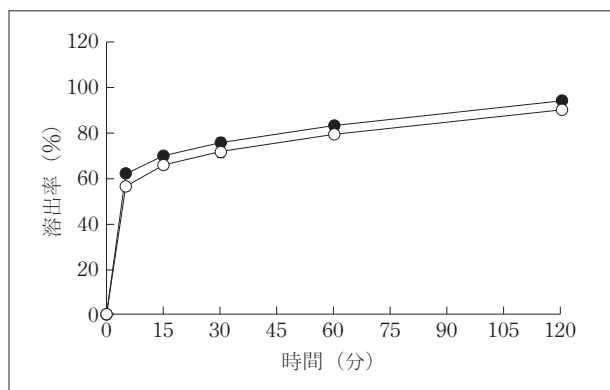


図8 pH 1.2, 50 rpm の試験製剤および標準製剤の溶出率 - 時間曲線 (—○—: 試験製剤 25 mg 錠, —●—: 標準製剤 50 mg 錠)

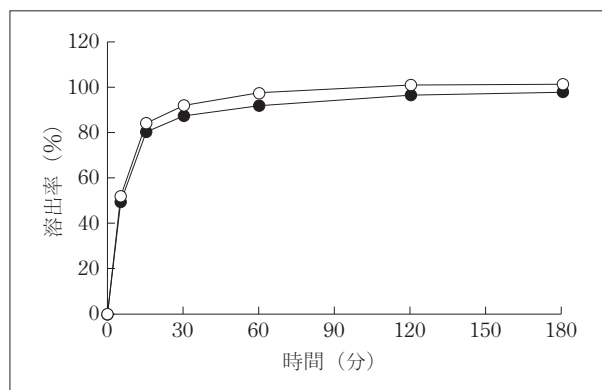


図9 pH 5.0, 50 rpm の試験製剤および標準製剤の溶出率 - 時間曲線 (—○—: 試験製剤 25 mg 錠, —●—: 標準製剤 50 mg 錠)

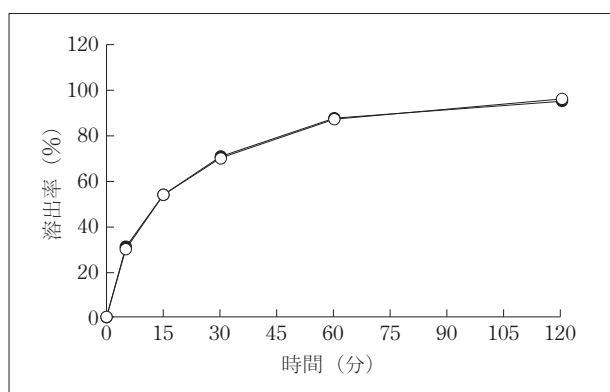


図10 pH 6.8, 50 rpm の試験製剤および標準製剤の溶出率 - 時間曲線 (—○—: 試験製剤 25 mg 錠, —●—: 標準製剤 50 mg 錠)

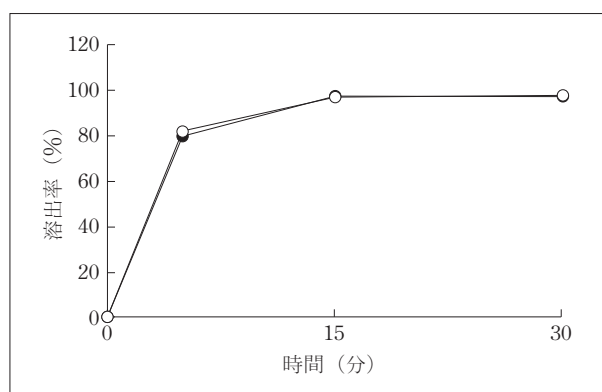


図11 水, 50 rpm の試験製剤および標準製剤の溶出率 - 時間曲線 (—○—: 試験製剤 25 mg 錠, —●—: 標準製剤 50 mg 錠)

は, RACTAB[®]技術を用い主成分粒子を苦味マスキングすることで, 苦味を抑えた製剤としている。服用感アンケートでは, 多くの被験者が甘みや舌ざわりの良さを感じており, 飲みやすさの評価は良好であった。また, 試験製剤の崩壊時間は全被験者で20秒以内と崩れやすく, 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ことから, 服薬アドヒアランスの向上に寄与できる製剤であると考えられる。

II. セルトラリン OD 錠 25 mg 「トーフ」の生物学的同等性試験

1. 試験製剤

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 15 のロットを用いた。標準製剤は, ジェイゾロフト[®]錠 50 mg とヒトにおける生物学的同等性が確認された表 1 のセルトラリン OD 錠 50 mg 「トーフ」とした。

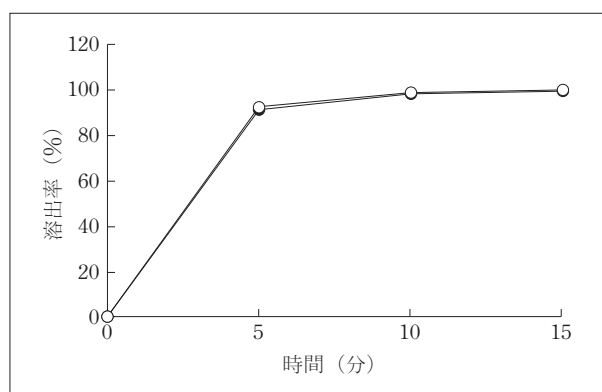


図12 pH 1.2, 100 rpm の試験製剤および標準製剤の溶出率 - 時間曲線 (—○—: 試験製剤 25 mg 錠, —●—: 標準製剤 50 mg 錠)

2. 生物学的同等性試験の方法

セルトラリン OD 錠 25 mg 「トーフ」は, 含量違いガイドラインに従い, セルトラリン OD 錠 50 mg 「トーフ」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。各試験条件での溶出挙動が同等性の判定基準を満たすとき試験製剤と標準製剤は

表 17 試験製剤および標準製剤の平均溶出率

回転数 (rpm)	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	pH 1.2	15	65.2	69.5	- 4.3	③の a	適合	
		60	79.1	82.5	- 3.4			
	pH 5.0	15	84.5	80.7	3.8	②		
		30	92.4	87.6	4.8			
	pH 6.8	15	53.7	53.5	0.2	③の a		
		60	87.1	87.7	- 0.6			
		水	15	97.5	97.4			①
	100	pH 1.2	15	101.2	100.4			

平均溶出率の判定基準⁸⁾

以下に示すいずれかの基準を満たすとき適合とする。

① 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、又は 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 $\pm 10\%$ の範囲にある。

② 標準製剤が 15 ～ 30 分に平均 85%以上溶出する場合：

標準製剤の平均溶出率が約 60%および 85%となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 50 以上である。

③ 標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合：

以下のいずれかの基準に適合する。

a. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値は 50 以上である。

b. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%以上 85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 8\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 55 以上である。

c. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 6\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 61 以上である。ただし、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 10%以下の場合、規定された試験時間でのみ評価し、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 6\%$ の範囲にある。

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 16 に示す。

3. 結果および考察

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 8 ～ 12 に、両製剤の平均溶出率および最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率の最大値、最小値を表 17 および表 18 に示した。

すべての試験の条件において、試験製剤および標準製剤は明確なラグ時間を示さなかった。

pH 1.2 (50 rpm) および pH 6.8 (50 rpm) では、標準製剤は 30 分以降、規定された試験時間以内に平均 85%以上溶出した。そこで標準製剤の平均溶

出率が 40%および 85%付近となる適当な 2 時点において試験製剤および標準製剤の平均溶出率を比較することとした。ただし、標準製剤の平均溶出率が 40%付近となる時点が 15 分未満であったため、15 分を比較時点とした。その結果、それらの差はいずれも $\pm 10\%$ 以内であった。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、試験製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものはなかった。

pH 5.0 (50 rpm) では、標準製剤は 15 ～ 30 分に平均 85%以上溶出した。そこで標準製剤の平均溶出率が 60%および 85%付近となる適当な 2 時点において試験製剤および標準製剤の平均溶出率を比

表 18 最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率の最小値, 最大値

回転数 (rpm)	試験液	最終比較 時点(分)	i) 最小値 ~最大値 (%)	ii) 平均溶出 率の±15% の範囲(%)	iii) 平均溶出 率の±25% の範囲(%)	個々の溶出率の判定		同等性の 判定基準	判定
						ii) を 超えた数	iii) を 超えた数		
50	pH 1.2	60	73.1 ~ 85.1	64.1 ~ 94.1	54.1 ~ 104.1	0	0	a	適合
	pH 5.0	30	89.3 ~ 96.6	77.4 ~ 107.4	67.4 ~ 117.4	0	0		
	pH 6.8	60	85.6 ~ 90.0	72.1 ~ 102.1	62.1 ~ 112.1	0	0		
	水	15	94.6 ~ 99.6	82.5 ~ 112.5	72.5 ~ 122.5	0	0		
100	pH 1.2	15	99.0 ~ 103.0	86.2 ~ 116.2	76.2 ~ 126.2	0	0		

個々の溶出率の判定基準^{*)}

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、以下のいずれかの基準を満たすとき適合とする。

- 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。
- 標準製剤の平均溶出率が50%以上に達し85%に達しないとき、試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±20%の範囲を超えるものがない。
- 標準製剤の平均溶出率が50%に達しないとき、試験製剤の平均溶出率±9%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±15%の範囲を超えるものがない。

較することとした。ただし、標準製剤の平均溶出率が60%付近となる時点が15分未満であったため、15分を比較時点とした。その結果、それらの差はいずれも±10%以内であった。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、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものはなかった。

水(50 rpm)およびpH 1.2(100 rpm)では、試験製剤および標準製剤ともに15分以内に平均85%以上溶出した。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、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものはなかった。

以上の結果より、試験製剤の平均溶出率および個々の溶出率は、すべての試験条件でガイドラインの判定基準を満たしており、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

III. ま と め

セルトラリン OD錠 25 mg「トーワ」およびセルトラリン OD錠 50 mg「トーワ」の生物学的同等性試験を実施した。

セルトラリン OD錠 50 mg「トーワ」は、同等性試験ガイドラインに従い、ジェイゾロフト[®]錠 50 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を実施した結果、水なし服用試験お

よび水あり服用試験いずれも生物学的同等性の判定基準に適合した。

セルトラリン OD錠 25 mg「トーワ」は、含量違いガイドラインに従い、ジェイゾロフト[®]錠 50 mgと生物学的同等性が確認されたセルトラリン OD錠 50 mg「トーワ」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。

したがって、セルトラリン OD錠 25 mg「トーワ」とジェイゾロフト[®]錠 25 mg, セルトラリン OD錠 50 mg「トーワ」とジェイゾロフト[®]錠 50 mg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。

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

- 武田典子, 内田 直: うつ病運動療法の現状と展望. ストレス科学研究 **28**: 20-25, 2013.
- 原田喜充, 小原教仁, 今枝孝行: うつ病およびパニック障害治療薬 塩酸セルトラリン (ジェイゾロフト[™]錠 25 mg, 50 mg) の薬理学的, 薬物動態学および臨床学的特徴. 日本薬理学雑誌 **128**: 417-424, 2006.
- ジェイゾロフト[®]錠 25, 50, 100 mg, ジェイゾロフト[®] OD錠 25, 50, 100 mg の医薬品添付文書 [2015年3月

- 改訂 (第13版)] (ファイザー株式会社).
- 4) 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.
 - 5) 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).
 - 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 (平成13年5月31日 医薬審発第786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18年11月24日 薬食審査発第1124004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24年2月29日 薬食審査発0229第10号).
 - 9) 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).
 - 10) 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).
 - 11) 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).
 - 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18年3月31日 厚生労働省令第72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20年2月29日 厚生労働省令第24号).
 - 14) 薬事法施行規則等の一部を改正する省令 (平成24年12月28日 厚生労働省令第161号).
 - 15) 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスについて (平成24年12月28日 薬食審査発1228第7号).
 - 16) 「『医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令』のガイダンスについて」の一部改正等について (平成25年4月4日 薬食審査発0404第4号).
 - 17) 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ついて (平成12年2月14日 医薬審第64号).
 - 18) 「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」の訂正について (平成19年5月30日 審査管理課事務連絡).
-