



# エレクトリプタン錠 20 mg 「日医工」の健康成人における生物学的同等性試験

三浦洋菜<sup>1)</sup> / 伊藤 誠<sup>2)</sup> / 大野剛史<sup>2)</sup> / 北坂利明<sup>2)</sup>

## Bioequivalence study of ELETRIPTAN HYDROBROMIDE TABLETS 20 mg 「NICHIIKO」 on healthy adults

Hirona MIURA (*Higashi-Shinjyuku Clinic*) et al.

### はじめに

エレクトリプタンは、5-HT<sub>1B/1D</sub> 受容体に高い選択性を示し、速やかな頭痛改善効果が得られるトリプタン系片頭痛治療薬である。

日医工(株)が開発したエレクトリプタン錠 20 mg 「日医工」〔1 錠中にエレクトリプタン臭化水素酸塩 24.242 mg (エレクトリプタンとして 20 mg を含有)〕 (以下、「試験製剤」と略す) は、先発医薬品であるレルパックス<sup>®</sup>錠 20 mg [1 錠中にエレクトリプタン臭化水素酸塩 24.242 mg (エレクトリプタンとして 20 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、エレクトリプタン錠 20 mg 「日医工」とレルパックス<sup>®</sup>錠 20 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、医療法人社団三矢会 上毛大橋クリニック 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) を遵守して、医療法人社団盟生会 東新宿クリニックにて実施した。

### 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、試験製剤と標準

表 1 治験薬

製 剤	試験製剤	標準製剤
販 売 名	エレクトリプタン錠 20 mg 「日医工」	レルパックス <sup>®</sup> 錠 20 mg
ロット番号	ELE20T1-3	N21919A
製造販売	日医工株式会社	ファイザー株式会社
成分・含量	1 錠中にエレクトリプタン臭化水素酸塩 24.242 mg (エレクトリプタンとして 20 mg を含有)	

1) 医療法人社団盟生会 東新宿クリニック 2) 日医工株式会社 開発・企画本部

Key words : エレクトリプタン臭化水素酸塩, 健康成人男性, 生物学的同等性試験

製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>2)</sup>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、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格と判断された健康成人男性志願者を被験者とした。

治験に参加した被験者数は、40名であった。また年齢は、20～35(平均±標準偏差:26.5±4.3)歳で、体重は52.6～77.3(63.5±6.8)kgであった。

## 3. 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錠を、150 mLの水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

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期諸検査終

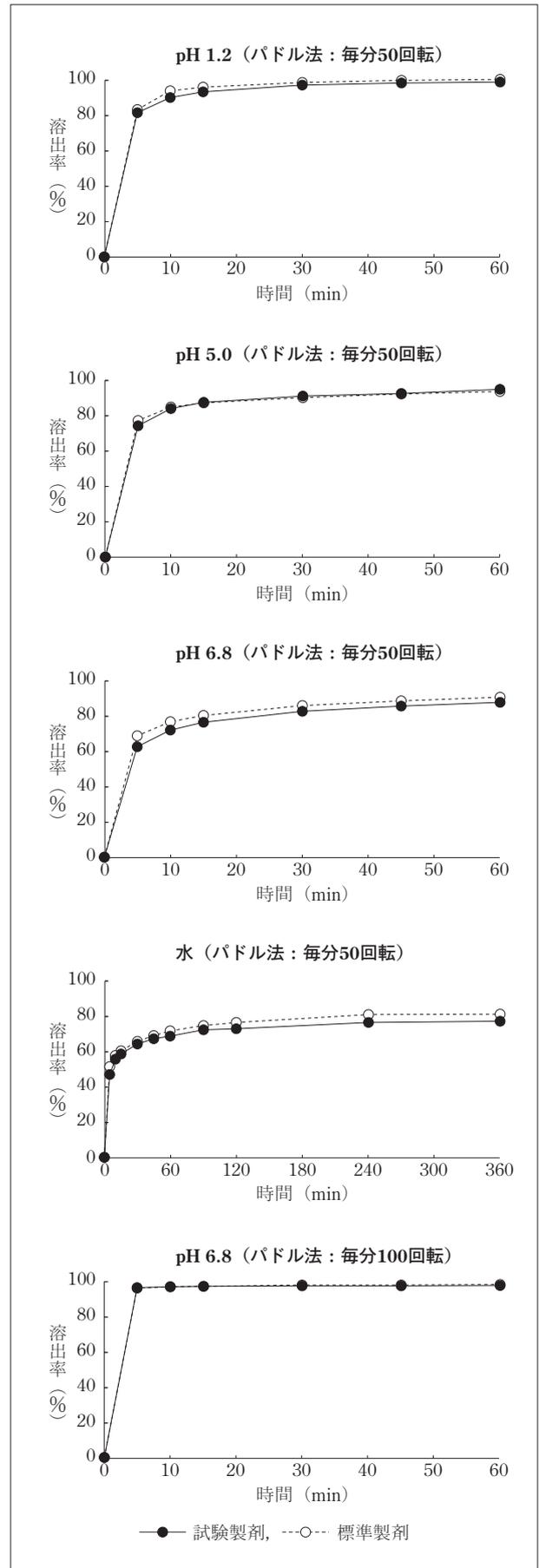


図1 溶出試験結果

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
17EC01 ~ 17EC19	試験製剤投与	5日間以上	標準製剤投与
17ED01 ~ 17ED21	標準製剤投与		試験製剤投与

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	所		○	○*	
1日目	0	○	○	常時 観 察	○	○			
	0.167		○						
	0.333		○						
	0.5		○						
	0.75		○						
	1		○						
	1.25		○						
	1.5		○						
	1.75		○						
	2		○						
	3		○			○			
	4								○
	5		○						
	8		○						
10							○		
12		○							
2日目	24		○		○	○	○		
				退	所				

\* : 測定用採血や生理学的検査, 臨床検査, 診察終了後に食事を摂る

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, 治験薬投与3および24時間後に体温, 脈拍および血圧, 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治験薬投与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) 測定対象および測定方法

エレクトリプタンを測定対象とし, 分析法バリデー

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, $\gamma$ -GTP, CK, T-Cho, 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, HIV抗原・抗体

\* : スクリーニング検査時のみ実施

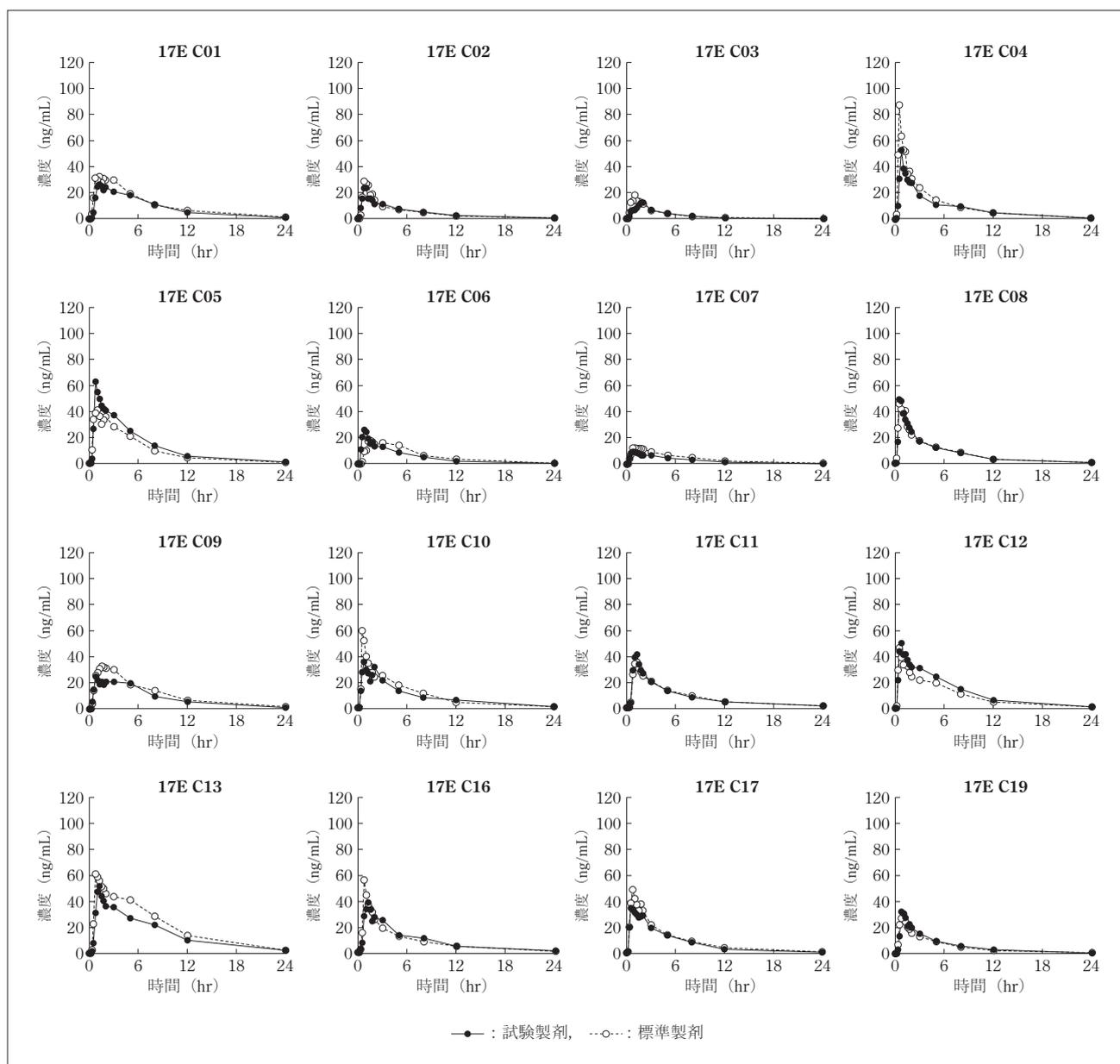


図2 個々の被験者の血漿中エルトロプタン濃度推移 (1)

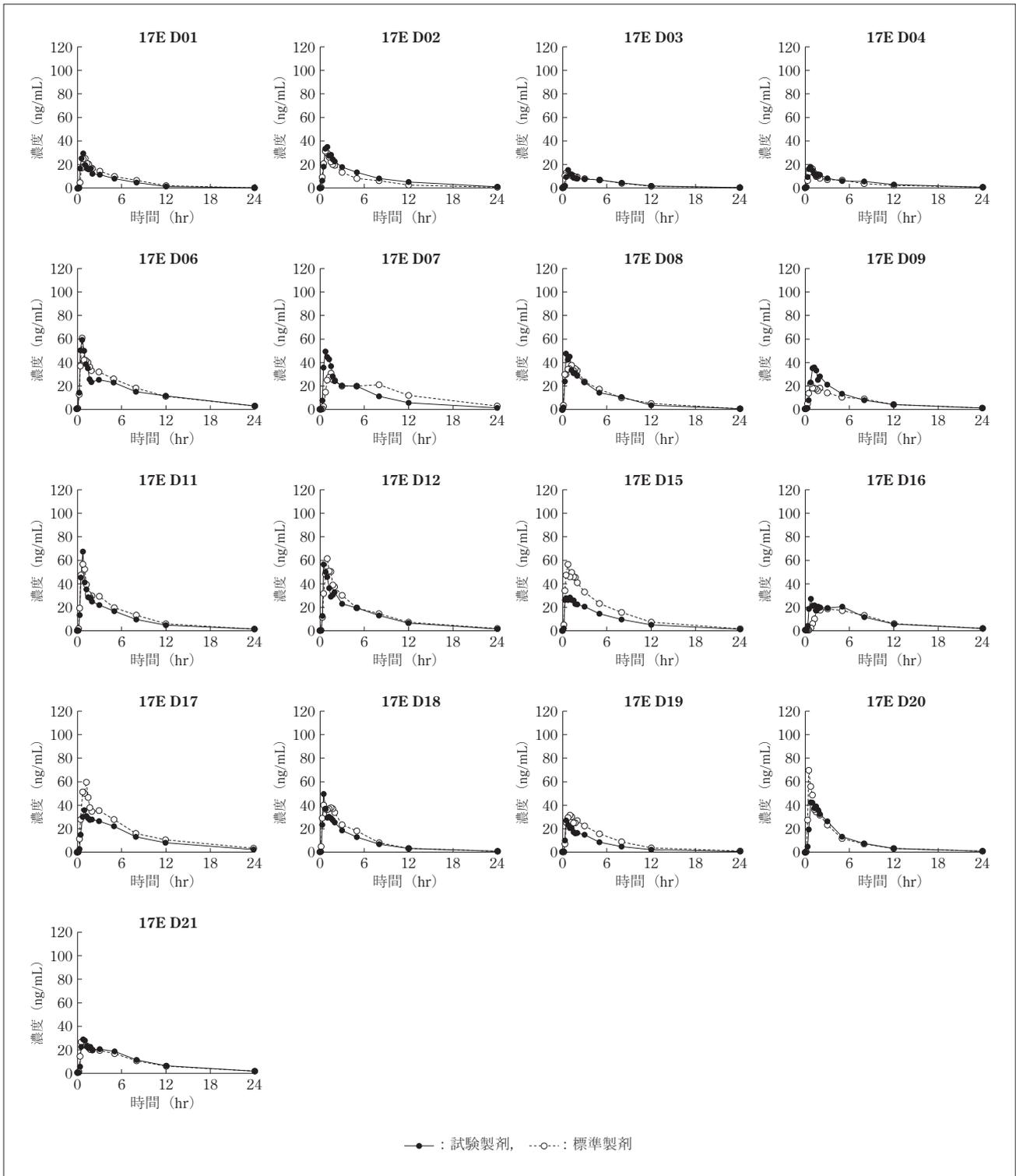


図2 個々の被験者の血漿中エレクトリプタン濃度推移 (2)

ションで保証された定量法 (LC/MS/MS 法) により実施した。なお、当該定量法の定量下限未満を N.D. とした。

2) 採血時間および採血方法

治験薬投与前, 投与 0.167 (10 分), 0.333 (20

分), 0.5 (30 分), 0.75 (45 分), 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 3, 5, 8, 12, および 24 時間 (計 15 時点) とし, 前腕部皮静脈よりヘパリン添加の採血管で採血した。採取した血液はただちに冷却遠心分離後, 血漿をサンプル管に分取し, 測定時まで凍結保

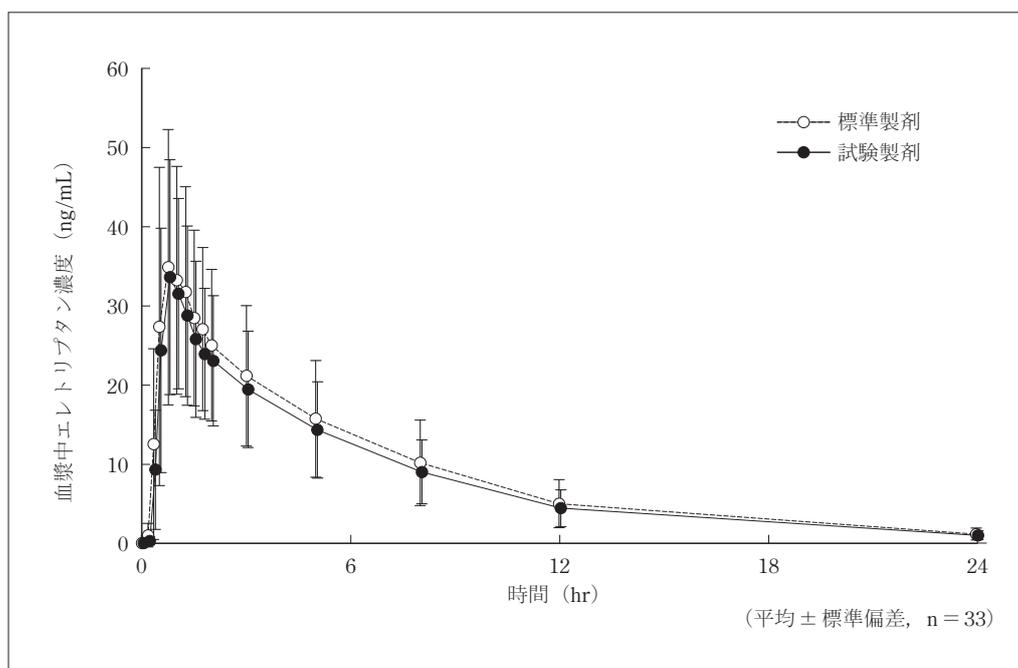


図3 平均血漿中エレクトリプタン濃度推移

表5 薬物動態パラメータ

パラメータ	試験製剤	標準製剤
$C_{max}$ (ng/mL)	37.0 ± 14.7	39.7 ± 18.5
$AUC_t$ (ng·hr/mL)	194.5 ± 74.8	215.5 ± 94.4
$AUC_{\infty}$ (ng·hr/mL)	202.0 ± 78.7	224.3 ± 99.6
$t_{max}$ (hr)	0.85 ± 0.31	0.90 ± 0.35
$t_{1/2}$ (hr)	4.96 ± 0.79	5.04 ± 0.79
MRT (hr)	5.85 ± 0.70	5.90 ± 0.83

表6 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
$C_{max}$	log(0.9541)	log(0.8693) ~ log(1.0473)
$AUC_t$	log(0.9145)	log(0.8599) ~ log(0.9725)

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 ( $AUC_t$ ,  $AUC_{\infty}$ )、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。

## II. 結果および考察

### 1. 血漿中エレクトリプタン濃度推移

治験に組み入れた40例のうち中止例を除く33例を解析に用いた。

個々の被験者の血漿中エレクトリプタン濃度推移を図2に、平均血漿中エレクトリプタン濃度推移を図3に、薬物動態パラメータを表5に示した。

試験製剤の血漿中エレクトリプタン濃度は、投与0.85±0.31時間後に $C_{max}$  37.0±14.7 ng/mLに達した。標準製剤においては、投与0.90±0.35時間後に $C_{max}$  39.7±18.5 ng/mLに達した。また、 $AUC_t$ は試験製剤が194.5±74.8 ng·hr/mL、標準製剤が215.5±94.4 ng·hr/mLとなり、 $AUC_t/AUC_{\infty}$ はそれぞれ96.5±1.8%および96.4±2.0%を示した。

### 2. 生物学的同等性の評価

解析結果を表6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。

### 3. 安全性の評価

治験薬投与された40例のうち、3例に3件の有

害事象が認められたが、すべての有害事象において治験薬との関連が否定された。いずれの事象も処置後に回復していることから、安全性に特に問題はなかった。

## 結 論

エレクトリプタン錠20 mg「日医工」とレルパックス<sup>®</sup>錠20 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)製エレクトリプタン錠20 mg「日医工」と、ファイザー(株)製レルパックス<sup>®</sup>錠20 mgは生物学的に同等であると判定された。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、安全性に問題はなかった。

## 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)