

アセトアミノフェン錠 200mg 「TCK」 の生物学的同等性試験

—バイオアベイラビリティの比較—

辰巳化学株式会社

はじめに

アセトアミノフェンは、解熱鎮痛剤であり、シクロオキシゲナーゼ阻害作用は殆どなく、視床下部の体温調節中枢に作用して皮膚血管を拡張させて体温を下げる。

今回、アセトアミノフェン錠 200mg 「TCK」とカロナール®錠 200 の生物学的同等性を検討するため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」¹⁾ (以下、「同等性試験ガイドライン」という) に従い、日本人健康成人男子を対象として、絶食時に経口投与し、血漿中のアセトアミノフェンの濃度推移から両剤のバイオアベイラビリティを比較した。

I. 試験方法

1. 治験薬

試験製剤としてアセトアミノフェン錠 200mg 「TCK」(辰巳化学株式会社) (以下、「試験製剤」という) を、標準製剤としてカロナール®錠 200 () (以下、「標準製剤」という) を用いた。

2. 被験者

健康な成人男子志望者の中から、事前の健康診断および臨床検査において臨床的に問題がないと判断された 20 名を被験者とした。被験者の年齢および体重を Table 1 に示した。

3. 実験計画

投与スケジュールを Table 1 に示した。試験は 2 群 2 期のラテン方格法により行い、休薬期間は 7 日間 (被験者 14 のみ 20 日間) とした。また被験者 20 名は 10 名ずつの 2 群に無作為に割り付けた。

4. 投与方法および投与量

投与スケジュールに従い、各製剤とも 1 錠 (アセトアミノフェン 200 mg) を水 150 mL と共に服用した。なお投与前 10 時間以上は絶食とした。

5. 血液試料採取方法

血漿中薬物濃度測定用の採血は、投与前、投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、4、6 および 10 時間の計 10 回行った。採血については、前腕静脈より 10 mL (血漿として 3mL) をヘパリンナトリウム加真空採血管を用いて採血し、冷却遠心分離により得られた血漿を分取し、測定まで -20℃ 以下で凍結保存した。

6. 血漿中濃度測定対象物および測定方法

アセトアミノフェンを測定対象として HPLC 法により測定した。

なお、定量限界 (0.100 µg/mL) 未満の測定値は「0」として解析した。

7. データ解析

生物学的同等性を検討する比較項目として、AUC_t および C_{max} を用いた。AUC_t は台形法により、C_{max} は血漿中アセトアミノフェン濃度の最高実測値とし算出し、統計解析を行った。

AUC_t および C_{max} の試験製剤と標準製剤の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間が log(0.80) ~ log(1.25) の範囲にあるとき、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

Table 1 投与スケジュール

被験者	年齢 (歳)	体重 (kg)	投与スケジュール		
			I 期	休薬期間	II 期
1	21	65.6	試験製剤 1 錠	7 日間 ※	標準製剤 1 錠
2	24	65.0			
3	34	67.8			
4	23	62.0			
5	21	55.8			
6	32	61.5			
7	36	67.0			
8	23	81.4			
9	22	67.9			
10	25	57.2			
11	23	52.9	標準製剤 1 錠	試験製剤 1 錠	
12	23	58.8			
13	27	65.7			
14	22	74.4			
15	22	58.2			
16	28	62.9			
17	24	64.1			
18	25	55.7			
19	22	65.1			
20	22	65.9			

※：被験者 14 のみ 20 日間

II. 結果

1. 薬物濃度および薬物動態

試験製剤と標準製剤投与後の平均血漿中濃度の時間の推移を Fig 1 および Table 2 に、各被験者における血漿中濃度推移を Fig 2 および Fig 3 に、薬物動態パラメータについては Table 3 に示した。

両製剤とも投与後血漿中アセトアミノフェン濃度が上昇し、試験製剤で 0.6 ± 0.1 時間、標準製剤で 0.7 ± 0.1 時間に T_{max} に達した。また、C_{max} は試験製剤で 2.7 ± 0.5 µg/mL、標準製剤で 2.6 ± 0.3 µg/mL であった。AUC_t は試験製剤で 8.0 ± 1.2 µg·hr/mL、標準製剤で 8.5 ± 1.9

μg・hr/mLであった。

2. バイオアベイラビリティの比較

試験製剤および標準製剤の薬物動態パラメータにおける分散分析の結果を Table 4 に示した。また、得られた AUC_t および C_{max} について試験製剤と標準製剤の対数値の平均値の差の 90%信頼区間を Table 5 に示した。

試験製剤と標準製剤の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、AUC_t では log(0.85)~log(1.05)、C_{max} では log(0.95)~log(1.10) であり、いずれも同等性試験ガイドラインで要求される log(0.80)~log(1.25) の範囲内であった。

3. 安全性

本治験において試験製剤を投与された 20 例中 3 例に 7 件の有害事象が認められた。標準製剤を投与された 20 例中 2 例に 7 件の有害事象が認められた。

また、死亡、その他の重篤な有害事象が認められなかったことから、両薬剤の安全性に相違はないと判断した。

III. 考察

健康成人男子 20 名を対象とし、アセトアミノフェン錠 200mg 「TCK」とコロナール®錠 200 を 2 剤 2 期のクロスオーバー法で経口投与し、経時的な血漿中濃度から求めた AUC_t および C_{max} について両製剤のバイオアベイラビリティを比較し、生物学的同等性を検証した。

AUC_t および C_{max} の試験製剤と標準製剤の平均値の差の 90%信頼区間は、同等性試験ガイドラインにて規定されている log(0.80)~log(1.25) の範囲内であったことより、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

Fig 1 平均血漿中濃度推移

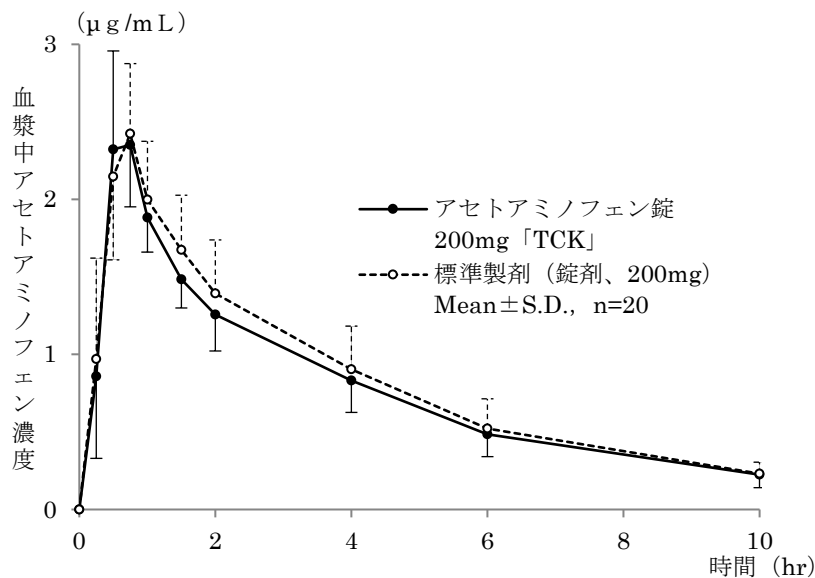


Table 2 アセトアミノフェン錠 200mg 「TCK」 および標準製剤の平均血漿中濃度

薬剤名		血漿中濃度 (μg/mL)								
		0.25(h)	0.5	0.75	1	1.5	2	4	6	10
アセトアミノフェン錠 200mg 「TCK」	平均値	0.8583	2.3221	2.3512	1.8819	1.4846	1.2572	0.8312	0.4852	0.2240
	±S.D.	0.5286	0.6353	0.3992	0.2217	0.1849	0.2349	0.2051	0.1443	0.0833
標準製剤 (錠剤、200mg)	平均値	0.9710	2.1463	2.4229	1.9972	1.6750	1.3927	0.9029	0.5222	0.2307
	±S.D.	0.6504	0.5364	0.4528	0.3774	0.3518	0.345	0.2800	0.1917	0.0746

(n=20)

Fig 2 各被験者における血漿中濃度推移 (試験製剤先行群)

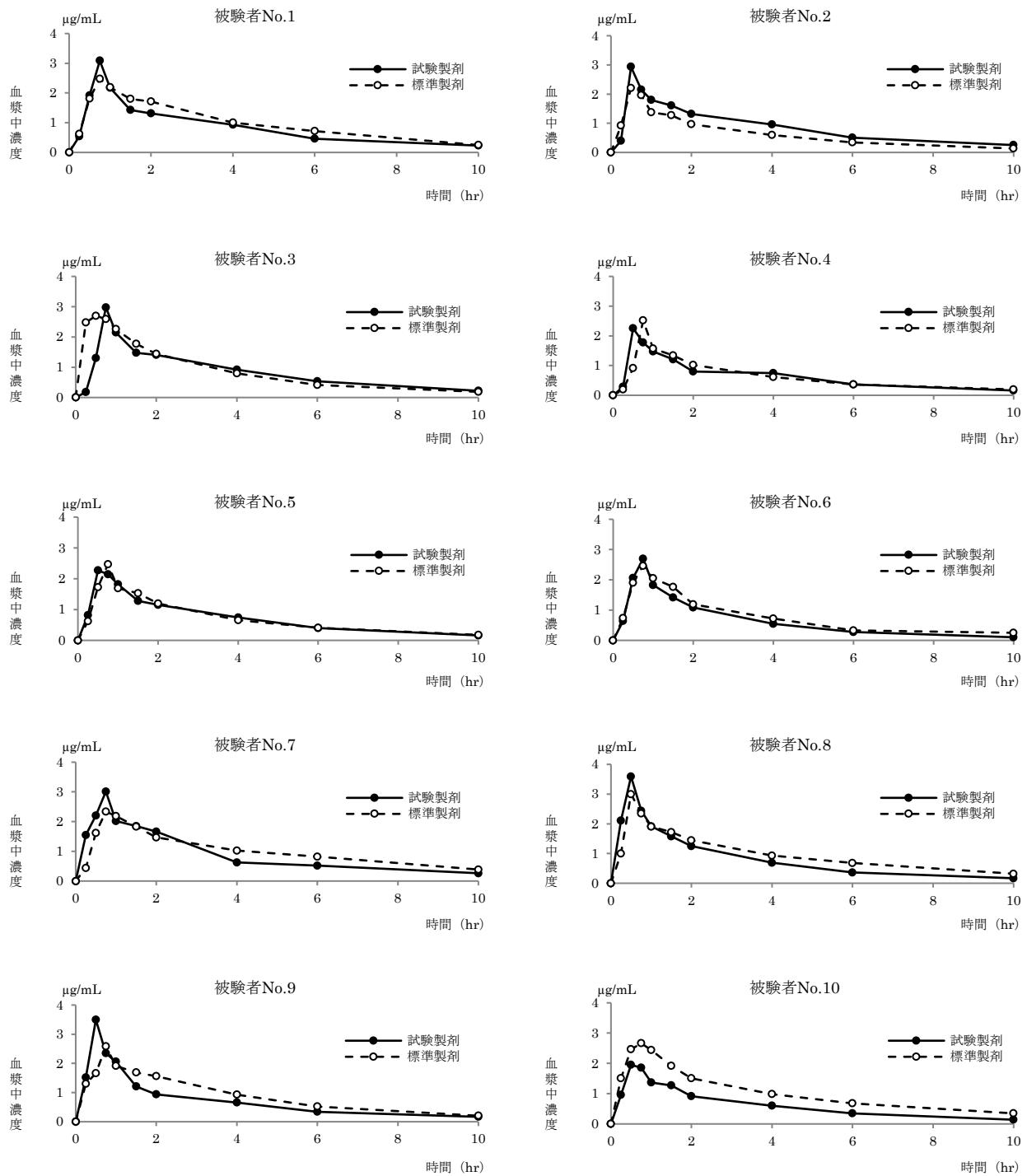


Fig 3 各被験者における血漿中濃度推移（標準製剤先行群）

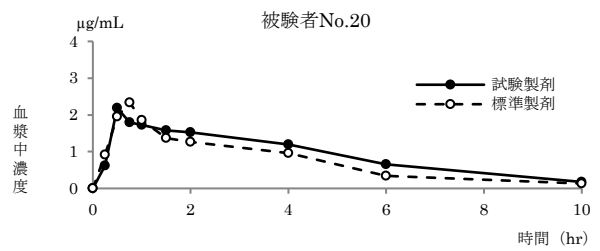
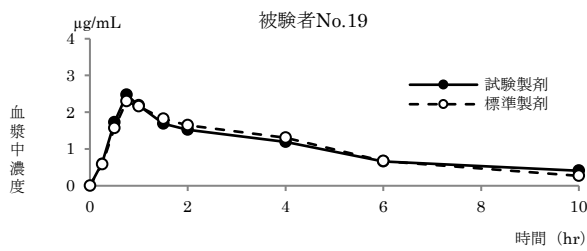
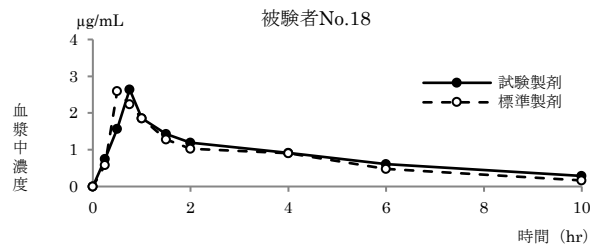
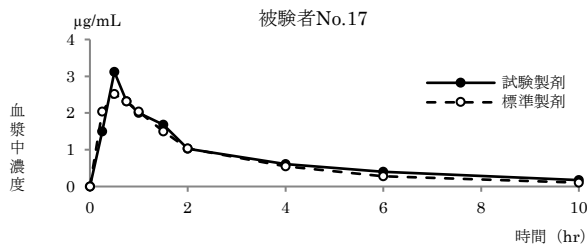
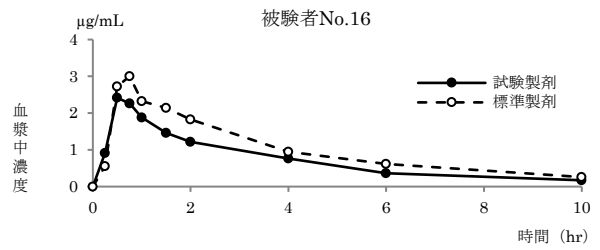
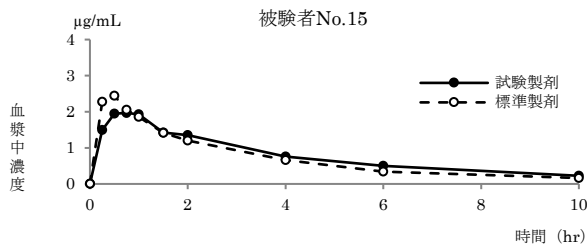
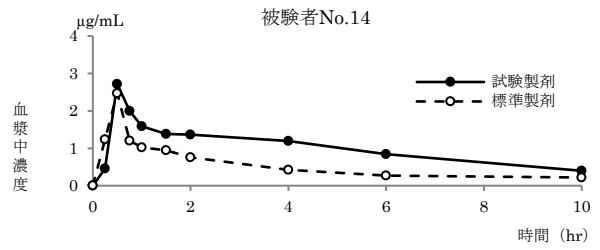
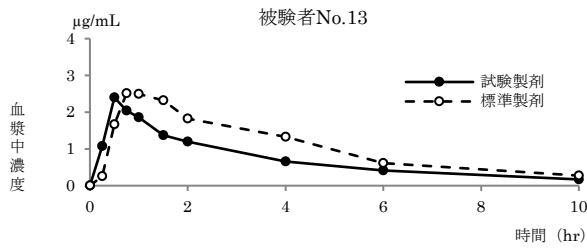
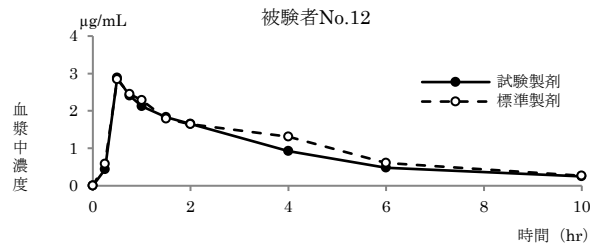
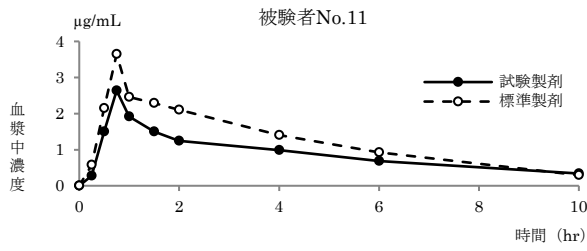


Table 3 アセトアミノフェン錠 200mg 「TCK」と標準製剤の AUC_t、C_{max}、T_{max}および T_{1/2}

薬剤名	AUC _t ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
アセトアミノフェン錠 200mg 「TCK」	8.0±1.2	2.7±0.5	0.6±0.1	3.2±0.6
標準製剤 (錠剤、200mg)	8.5±1.9	2.6±0.3	0.7±0.1	3.6±0.5

(平均値±S.D., n=20)

Table 4 分散分析の結果

パラメータ	変動要因	自由度	平方和	平均平方	分散比	
					基準値	解析値
AUC _t	被験者間変動 群又は持込効果	1	0.014280	0.014280	3.007	2.0245
	被験者/群	18	0.126963	0.007053	2.217	1.0246
	被験者内変動					
	薬剤	1	0.005928	0.005928	4.414	0.8611
	時期	1	0.005328	0.005328	4.414	0.7740
	残差	18	0.123912	0.006884	—	—
C _{max}	被験者間変動 群又は持込効果	1	0.001400	0.001400	3.007	0.2996
	被験者/群	18	0.084128	0.004674	2.217	1.4586
	被験者内変動					
	薬剤	1	0.001049	0.001049	4.414	0.3274
	時期	1	0.008929	0.008929	4.414	2.7867
	残差	18	0.057676	0.003204	—	—

Table 5 アセトアミノフェン錠 200mg 「TCK」と標準製剤の対数値の平均値の差の 90%信頼区間

項目	AUC _t	C _{max}
試験製剤と標準製剤の 対数値の平均値の差の 90%信頼区間	log(0.85)~log(1.05)	log(0.95)~log(1.10)

- 1) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：別紙（平成 9 年 12 月 22 日 医薬審第 487 号）