

アンブロキシソール塩酸塩シロップ小児用 0.3% 「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

アンブロキシソール塩酸塩は、肺表面活性物質および気道液の分泌を促進し、更に線毛運動を亢進することにより気道壁を潤滑にして、喀痰喀出を促進し去痰作用を示す薬剤である。

小児用ムコソルバン®シロップ 0.3%は 1 mL 中アンブロキシソール塩酸塩 3 mg を含有し消化管から吸収されて作用を発現する。このことから、吸収により作用を発現する製剤の生物学的同等性試験を目的として小児用ムコソルバン®シロップ 0.3% (帝人ファーマ株式会社) に対するアンブロキシソール塩酸塩シロップ 0.3% 「TCK」 (辰巳化学株式会社) の 2 剤 2 期のクロスオーバー法により健康な成人男子に経口投与したときのアンブロキシソール塩酸塩の血中濃度を測定し、 C_{max} および AUC_t について比較検討した。¹⁾

I. 試験方法

1. 治験薬

試験製剤としてアンブロキシソール塩酸塩シロップ小児用 0.3% 「TCK」 (辰巳化学株式会社) (以下、「試験製剤」という) を、標準製剤として小児用ムコソルバン®シロップ 0.3% (帝人ファーマ株式会社) (以下、「標準製剤」という) を用いた。なお、試験製剤は辰巳化学株式会社において製造された。

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 14 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 6 日間とした。また被験者 14 名は 7 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 5mL (アンブロキシソール塩酸塩 15 mg) を水 100 mL と共に服用した。なお投与前 12 時間および投与後 4 時間は絶食とした。

5. 血液試料採取方法

血清中薬物濃度測定用の採血は、投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、6、9、12 および 24 時間の計 10 回行った。

市販の採血管、採血針を用いて採血後、直ちに分離剤入凝促スピッツ管に静かに入れ 30 分間静置した後、遠心分離し血清を得た。血清は分析時まで凍結保存した。

6. 血清中濃度測定対象物および測定方法

アンブロキシソール塩酸塩を測定対象として HPLC 法により測定した。

なお、定量限界 (3.50 ng/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} は血清中アンブロキシソール塩酸塩濃度の最高実測値とし算出した。

統計解析は、ラテン方格法の分散分析を行い、実験精度および試験製剤と標準製剤との差の標準製剤に対する比率の 95 %信頼区間を算出し、同等性の判定は江島らの報告²⁻⁴⁾に従った。

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	20	79.5	標準製剤 5mL	6 日間	試験製剤 5mL
2	21	66			
3	42	68			
4	22	73.5			
5	38	77.5			
6	32	69.5			
7	22	57.5			
8	45	69.5	試験製剤 5mL	6 日間	標準製剤 5mL
9	42	61.5			
10	31	80.5			
11	21	75			
12	22	62.5			
13	33	64			
14	34	74.5			

II. 結果

1. 薬物濃度および薬物動態

試験製剤および標準製剤をヒトに投与した時の血清中濃度推移を Fig 1 に示した。また血清中アンブロキシソール塩酸塩 (平均値±S.D.) を Table 2 に示し、 C_{max} および AUC_t とそれぞれにおける試験製剤と標準製剤との差の標準製剤に対する比率、更に T_{max} および $T_{1/2}$ (平均値±S.D.) を Table 3 に示した。

試験製剤および標準製剤における C_{max} の平均値は 25.653 ng/mL、26.616 ng/mL であり、 AUC_t の平均値は 181.326 ng・hr/mL、186.924 ng・hr/mL であった。 C_{max} における試験製剤と標準製剤の差の標準製剤に対

する比率は 3.6 % であり、 AUC_t の比率は 3.0 % であった。また、試験製剤および標準製剤における T_{max} の平均値は 2.00 hr、1.82 hr であり、 $T_{1/2}$ の平均値は 5.487 hr、5.252 hr であった。

分散分析の結果を Table 4 に示した。 C_{max} 及び AUC_t にはいずれも有意水準 10 % で群又は持ち込み効果に有意差は認められなかった。また時期および薬剤においても C_{max} 、 AUC_t にはいずれも有意水準 5 % で有意差は認められなかった。

実験精度を Table 5 に示した。有意水準を 5 % としたときの C_{max} の実験精度は、最小検出差を 20 % としたときの検出力が 97 % であり、検出力を 80 % としたときの最小検出差は 15 % であり、最小検出差 20 %、検出力を 80 % 以上とするために必要な最小被験者例数は 10 名 (1 群 5 名) であった。一方、 AUC_t の実験精度は検出力が 99 %、最小検出差は 13 % であり、最小被験者例数は 8 名 (1 群 4 名) であった。

C_{max} および AUC_t について、試験製剤と標準製剤との差の標準製剤に対する比率の 95 % 信頼区間を Table 6 に示した。 C_{max} の 95 % 信頼区間は、-6.8 ~ 14.0 % であった。一方、 AUC_t の 95 % 信頼区間は -6.3 ~ 12.3 % であった。

アムロキシール塩酸塩シロップ小児用 0.3% 「TCK」 および標準製剤の経口投与後における血中濃度を測定し比較検討した。

分散分析の結果、 C_{max} および AUC_t のいずれにおいても群又は持ち込み効果がなかったことより、本実験における 2 群 2 期のラテン方格法は適切であったと判断された。

C_{max} におけるアムロキシール塩酸塩シロップ小児用 0.3% 「TCK」と標準製剤との差の標準製剤に対する比率は 3.6 % であり、 AUC_t では 3.0 % であった。従って、いずれも 20 % 以内にあり十分に基準を満たしていた。

統計学的に生物学的同等性を保証するためには、製剤間に有意差がなく、更に一定の実験精度を持つことが必要である。そこで生物学的同等性に関する基準では、分散分析の検定を有意水準 5 ~ 10 % として行い、そのときの実験精度は検出力 80 % 以上、最小検出差が 20 % 以下となることが望ましいとされている。

C_{max} においては検出力が 97 %、最小検出差は 15 % であり、 AUC_t では検出力が 99 %、最小検出差は 13 % となり、また C_{max} の 95 % 信頼区間は -6.8 ~ 14.0 % であり、 AUC_t では -6.3 ~ 12.3 % となり ± 20 % の範囲内にあり実験精度の点で十分に基準を満たしていた。

以上のことより、アムロキシール塩酸塩シロップ小児用 0.3% 「TCK」と標準製剤は生物学的に同等であると判断された。

III. 考察

Fig 1 平均血清中濃度推移

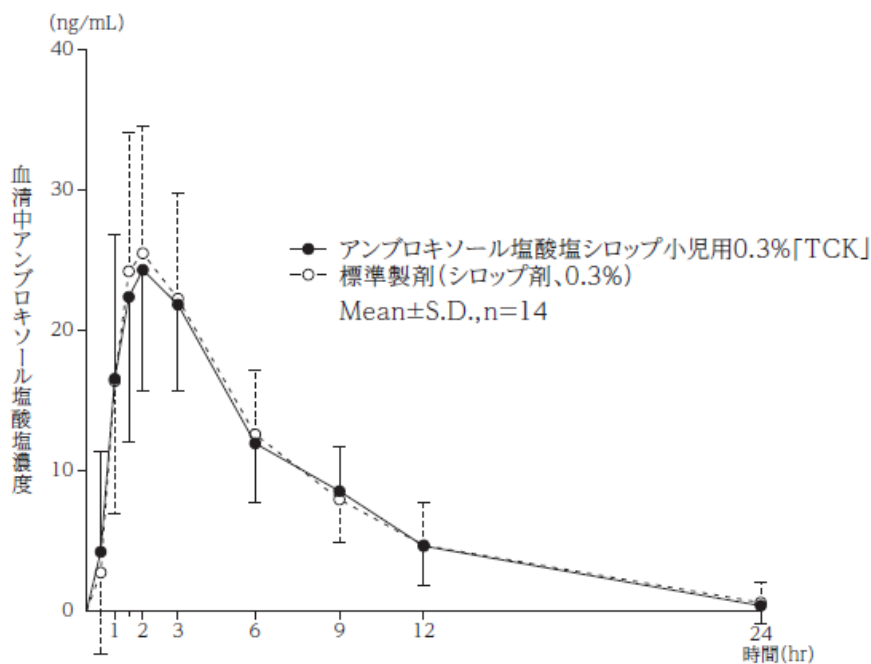


Table 2 アンブロキシール塩酸塩シロップ小児用 0.3% 「TCK」 および標準製剤の平均血清中濃度

薬剤名		血清中濃度 (ng/mL)								
		0.5	1	1.5	2	3	6	9	12	24
アンブロキシール 塩酸塩シロップ小児用 0.3% 「TCK」	平均値	4.175	16.502	22.334	24.308	21.953	11.904	8.502	4.591	0.339
	±S.D.	7.191	10.221	10.305	8.661	6.139	4.196	3.120	2.804	1.269
標準製剤 (シロップ剤、0.3%)	平均値	2.699	16.344	24.164	25.444	23.359	12.544	7.909	4.640	0.560
	±S.D.	5.787	9.501	9.827	9.055	7.478	4.548	3.052	3.077	1.426

(n = 14)

Fig 2 各被験者における血清中濃度推移 (標準製剤先行群)

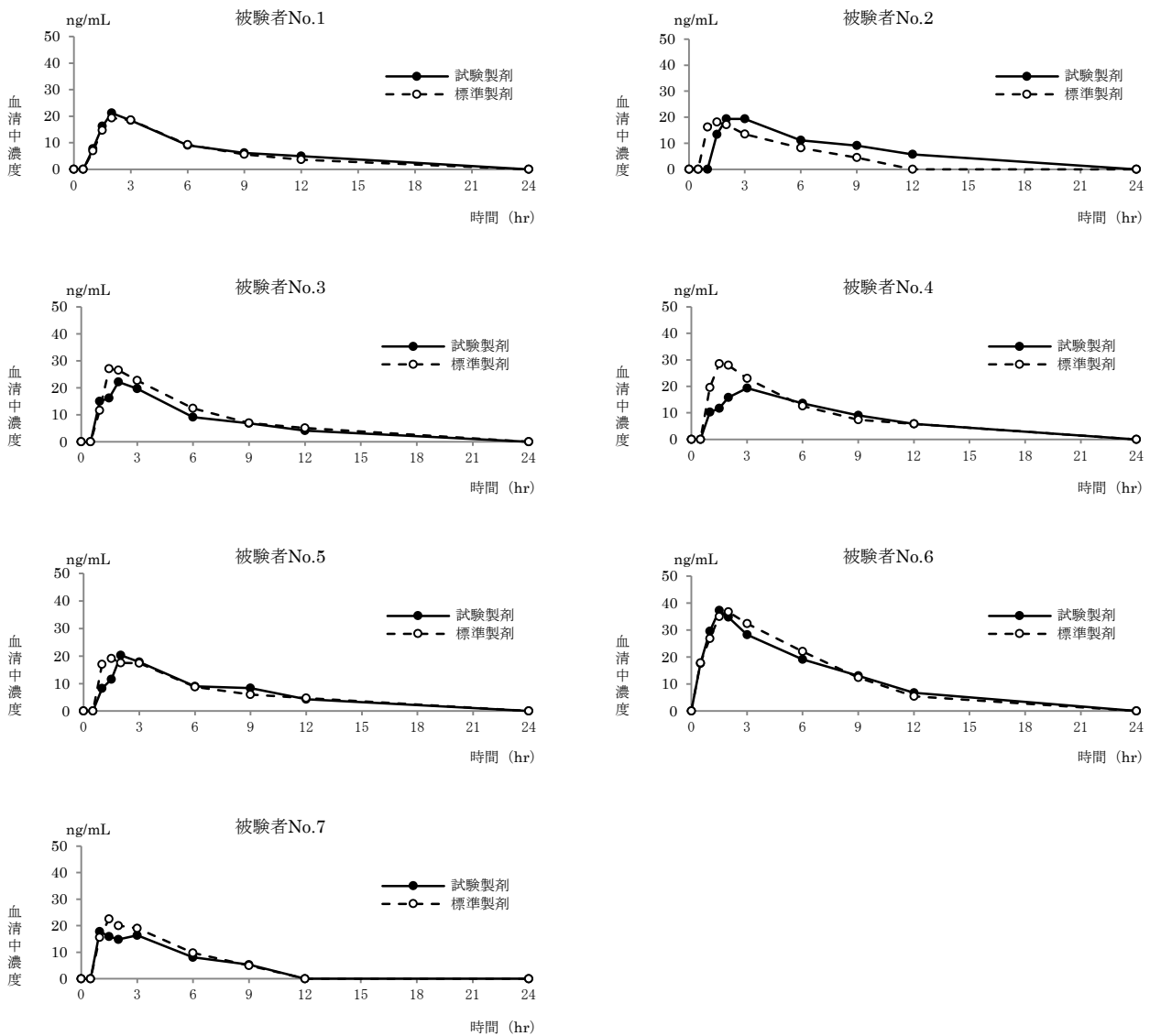


Fig 3 各被験者における血清中濃度推移（試験製剤先行群）

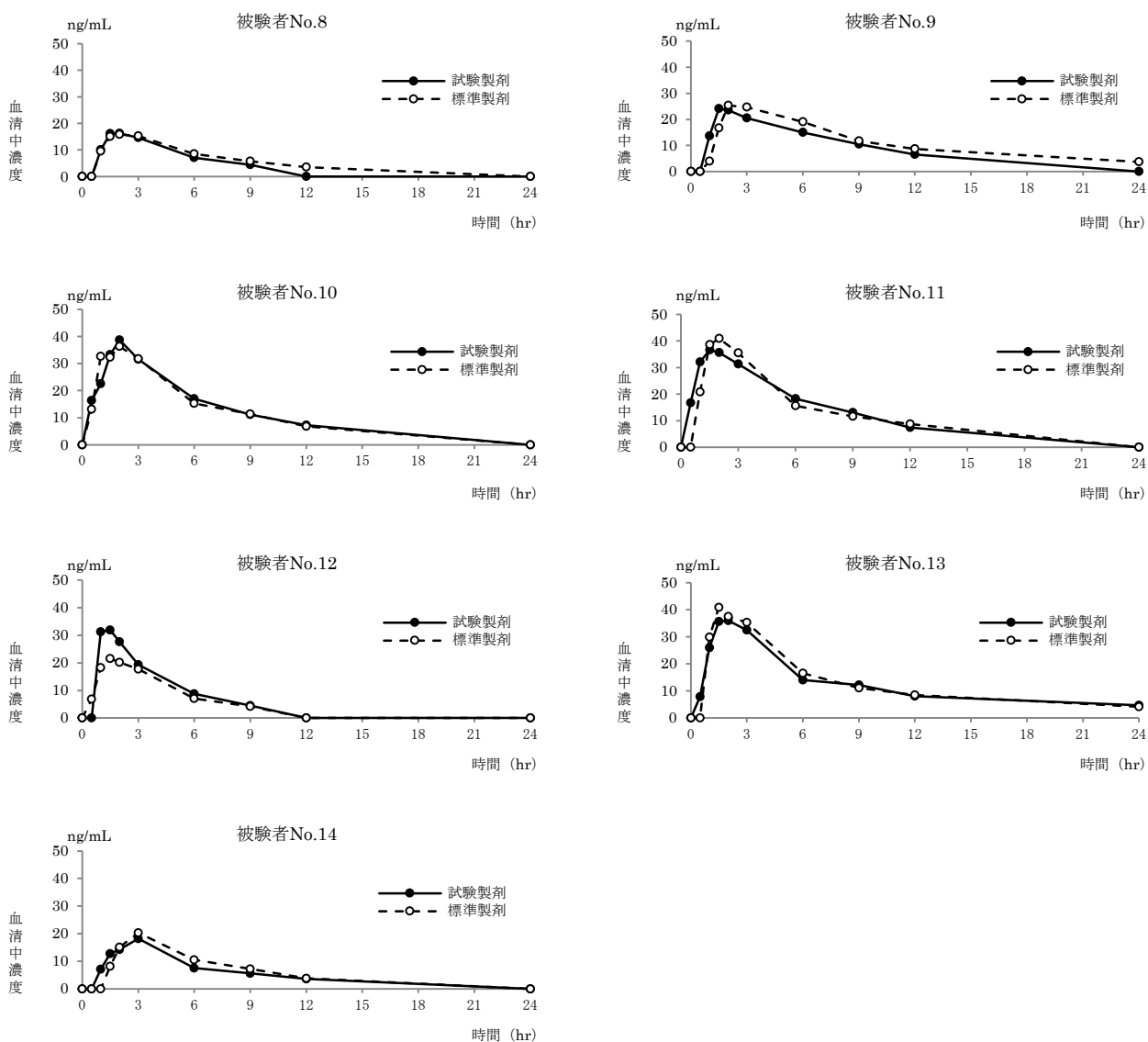


Table 3 アンブロキシール塩酸塩シロップ小児用 0.3% 「TCK」と標準製剤の AUC_t 、 C_{max} 、 T_{max} および $T_{1/2}$

薬剤名	AUC_t (ng·hr/mL)	$ X_t - X_s /X_s$ (%)	C_{max} (ng/mL)	$ X_t - X_s /X_s$ (%)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
アンブロキシール塩酸塩 シロップ小児用 0.3% 「TCK」	181.326 ± 69.977	3.0	25.653 ± 8.410	3.6	2.00 ± 0.62	5.487 ± 1.970
標準製剤 (シロップ剤、0.3%)	186.924 ± 74.374		26.616 ± 8.732		1.82 ± 0.42	5.252 ± 1.956

(平均値 ± S.D., n = 14)

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	検定
AUC _t	被験者間変動	13	129906.36	9992.80	22.391	*
	群又は持込効果	1	11442.10	11442.10	1.159	
	被験者/群	12	118464.27	9872.02	22.121	*
	時期	1	306.77	306.77	0.687	
	薬剤	1	219.30	219.30	0.491	
	残差	12	5355.34	446.28		
	総変動	27	135787.77			
C _{max}	被験者間変動	13	1767.83	135.99	12.045	*
	群又は持込効果	1	195.04	195.04	1.488	
	被験者/群	12	1572.79	131.07	11.609	*
	時期	1	7.43	7.43	0.658	
	薬剤	1	6.49	6.49	0.575	
	残差	12	135.48	11.29		
	総変動	27	1917.23			

$$F_{0.05} (1, 12) = 4.747$$

* : P < 0.05

$$F_{0.05} (12, 12) = 2.687$$

† : P < 0.10

$$F_{0.05} (13, 12) = 2.664$$

$$F_{0.10} (1, 12) = 3.177$$

Table 5 実験精度

パラメータ	検出力 1 - β	最小検出差 Δ	必要被験者例数
	Δ = 20 %	1 - β = 80 %	1 - β ≥ 80 %、Δ = 20 %
AUC _t	99 %	13 %	4
C _{max}	97 %	15 %	5

Table 6 アンブロキシール塩酸塩シロップ小児用 0.3% 「TCK」と標準製剤との差の標準製剤に対する比率の 95%信頼区間

パラメータ	95%信頼区間
AUC _t	-6.3 ~ 12.3 %
C _{max}	-6.8 ~ 14.0 %

- 1) 辰巳化学株式会社 社内資料
- 2) 江島 昭 他：生物学的同等性の試験方法についての解説．医薬品研究 13：1106-1119, 1982
- 3) 江島 昭 他：生物学的同等性の試験方法についての解説—統計解析 その2—．医薬品研究 13：1267-1271, 1982
- 4) 江島 昭 他：生物学的同等性の試験方法についての解説—統計解析 その3—．医薬品研究 15：123-133, 1984