

クラリスロマイシン錠 200mg 「フェルゼン」

生物学的同等性に関する資料

1. 試験方法

1) 薬剤（試験製剤、標準製剤）

試験製剤：クラリスロマイシン錠 200mg 「フェルゼン」

標準製剤：錠剤、200mg/錠

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表 1 に示した。

3) 試験計画

投与スケジュールを表 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 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

表 1 の投与スケジュールに従い、各製剤とも 1 錠（クラリスロマイシンとして 200mg（力価））を水 150mL 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

血液は、投与前、投与後 1、1.5、2、2.5、4、6、8 および 12 時間に前腕静脈より採取した。ヘパリン含有真空採血管を用いて採血し、直ちに冷却遠心分離し血漿を得た。血漿は測定時まで凍結保存した。

6) 血漿中濃度（測定対象物、測定方法）

クラリスロマイシンを測定対象として HPLC 法により測定した。

7) 解析

生物学的同等性を検討する比較項目として、 C_{max} および AUC_{0-12hr} を用いた。 C_{max} は血中クラリスロマイシン濃度の最高実測値とし、 AUC_{0-12hr} は台形法により算出した。

統計解析は、江島らの報告^{1~3)}に基づき、 C_{max} および AUC_{0-12hr} の対数値についてラテン方格法の分散分析を行い、更に、 C_{max} および AUC_{0-12hr} の対数値について、標準製剤の平均値に対するクラリスロマイシン錠 200mg 「フェルゼン」の平均値の差の 90%信頼区間を算出し、同等性の判定を行った。

【表 1】 被験者の年齢・体重 および 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	II 期
1	23	52.0	標準製剤 1錠	6日間	試験製剤 1錠
2	23	62.0			
3	24	65.5			
4	26	67.5			
5	25	66.0			
6	28	63.0			
7	25	65.5			
8	30	65.0			
9	22	54.5			
10	29	62.0			
11	23	59.0	試験製剤 1錠	6日間	標準製剤 1錠
12	28	58.5			
13	32	64.0			
14	26	61.0			
15	22	74.5			
16	26	60.5			
17	23	61.5			
18	33	66.5			
19	30	54.0			
20	20	59.1			

2. 結果

クラリスロマイシン錠 200mg「フェルゼン」および標準製剤の血中濃度推移を図 1 に示した。また、血漿中クラリスロマイシン濃度（平均値±S.D.）を表 2 に、C_{max}、AUC_{0-12hr}、T_{max} および T_{1/2}（平均値±S.D.）を表 3 に示した。

クラリスロマイシン錠 200mg「フェルゼン」および標準製剤における C_{max} の平均値は 0.514 µg/mL、0.490µg/mL であり、AUC_{0-12hr} の平均値は 2.996µg・hr/mL、2.947µg・hr/mL であった。また、両製剤における T_{max} の平均値は 2.05hr、2.03hr であり、T_{1/2} の平均値は 3.60hr、3.51 hr であった。

分散分析の結果を表 4 に示した。C_{max} および AUC_{0-12hr} について、クラリスロマイシン錠 200 mg「フェルゼン」および標準製剤それぞれの対数値の標準製剤の平均値に対するクラリスロマイシン錠 200「フェルゼン」の平均値の差の 90%信頼区間を表 5 に示した。

C_{max} の 90%信頼区間は log (0.9105) ~ log (1.1439) であった。一方、AUC_{0-12hr} の 90%信頼区間は log (0.8990) ~ log (1.1462) であった。

3. 評価/判定

クラリスロマイシン錠 200mg「フェルゼン」および標準製剤を経口投与し、血中濃度から得られた薬物動態パラメータを比較検討した。

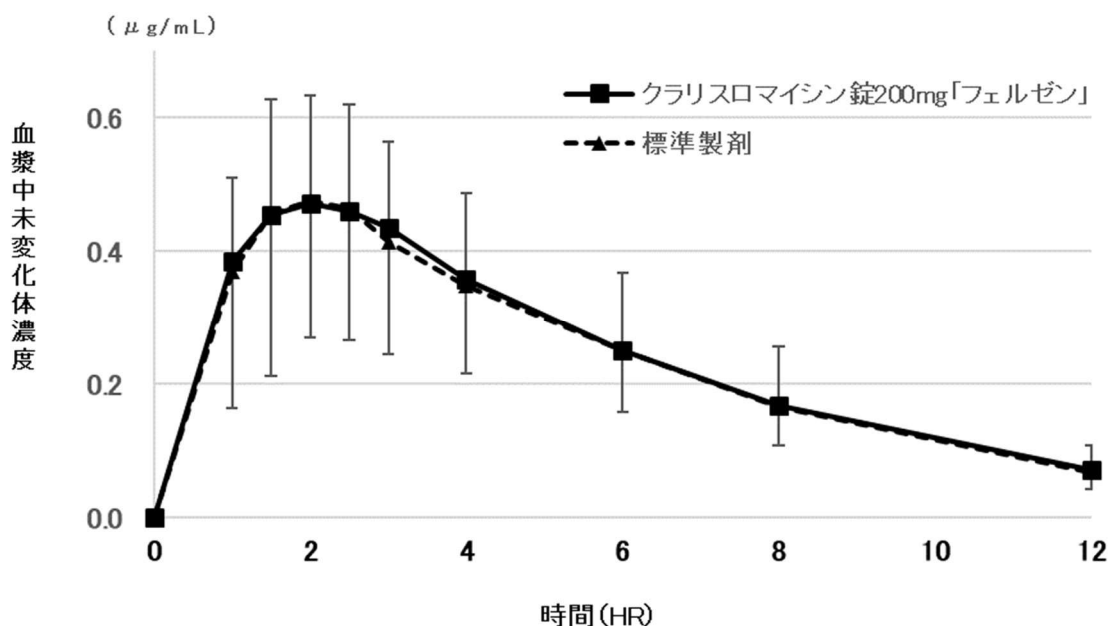
分散分析の結果、Cmax および AUC_{0-12hr} のいずれも群または持込効果がなかったことより、本検討における 2 群 2 期のラテン方格法は適切であったと判断された。

Cmax の 90%信頼区間は log (0.9105) ~ log (1.1439) であり、AUC_{0-12hr} では log (0.8990) ~ log (1.1462) であった。Cmax および AUC_{0-12hr} のいずれも生物学的同等性の基準値 (log (0.8) ~ log (1.25)) を満たしていた。

以上より、クラリスロマイシン錠 200mg「フェルゼン」と標準製剤は、生物学的に同等であると判定された。

- 【文献】 1) 江島ら：医薬品研究 13 (5) : 1106, 1982
 2) 江島ら：医薬品研究 13 (6) : 1267, 1982
 3) 江島ら：医薬品研究 15 (1) : 123, 1984

【図 1】 試験製剤と標準製剤の血中濃度推移



【表 2】 試験製剤と標準製剤の平均血中濃度

薬 剤	血漿中濃度 (µg/mL) ※上段：平均値、下段：標準偏差								
	1	1.5	2	2.5	3	4	6	8	12
試験製剤	0.385 0.221	0.454 0.242	0.472 0.201	0.461 0.194	0.435 0.190	0.358 0.142	0.250 0.091	0.169 0.064	0.072 0.028
標準製剤	0.371 0.140	0.456 0.172	0.476 0.158	0.465 0.156	0.414 0.150	0.348 0.140	0.250 0.118	0.167 0.089	0.069 0.039

【表3】試験製剤と標準製剤の薬物動態パラメータ

(平均値±標準偏差, n=20)

薬 剤	AUC _{0-12hr} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
試験製剤	2.996±1.135	0.514±0.223	2.05±0.58	3.60±0.81
標準製剤	2.947±1.179	0.490±0.165	2.03±0.41	3.51±0.85

【表4】分散分析 (判定パラメータ: Cmax、AUC_{0-12hr})

パラメータ	変動要因	自由度	平方和	平均平方	分散比	検 定
Cmax	被験者変動	19	0.999288	0.052594	6.441	p<0.05
	群または持込効果	1	0.032859	0.032859	0.612	
	被験者/群	18	0.966429	0.053690	6.576	p<0.05
	時期	1	0.000712	0.000712	0.087	
	薬剤	1	0.000780	0.000780	0.096	
	残差	18	0.146972	0.008165		
	総変動	39	1.147753			
AUC _{0-12hr}	被験者変動	19	1.015124	0.053428	5.777	p<0.05
	群または持込効果	1	0.007725	0.007725	0.138	
	被験者/群	18	1.007398	0.055967	6.051	p<0.05
	時期	1	0.009073	0.009073	0.981	
	薬剤	1	0.000424	0.000424	0.046	
	残差	18	0.166481	0.009249		
	総変動	39	1.191102			

【表5】試験製剤と標準製剤の平均値の差の90%信頼区間

パラメータ	90%信頼区間 ※log(0.8)~log(1.25)
Cmax	log (0.9105) ~ log (1.1439)
AUC _{0-12hr}	log (0.8990) ~ log (1.1462)