

クラリスロマイシン錠200mg「TCK」の生物学的同等性試験

辰巳化学株式会社
第一研究所
研究開発部

はじめに

クラリスロマイシンは、細胞のリポソームに結合して蛋白合成を阻害することにより強い抗菌力を持ち、また組織移行性もよく、急性・慢性呼吸器感染症やクラミジア感染症などに優れた効果を示すニューマクロライド系抗生物質である。

クラリス錠200は1錠中クラリスロマイシン200mg(力価)を含有し消化管より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クラリス錠200に対するクラリスロマイシン錠200mg「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クラリスロマイシンの血中濃度を測定し、 C_{max} およびAUC_{0-12hr}について比較検討を行った。

1)

I. 試験方法

1. 被験製剤および標準製剤

被験製剤としてクラリスロマイシン錠200mg「TCK」(辰巳化学株式会社)を、標準製剤としてクラリス錠200を用いた。なお、クラリスロマイシン錠200mg「TCK」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

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, 3, 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. 血中濃度の測定対象物および測定方法

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。

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	23	52.0	標準製剤 1錠	6日間	クラリスロマイシン錠 200mg「TCK」 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	クラリスロマイシン錠 200mg「TCK」 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			

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、 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²⁻⁴⁾に基づいて、 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「TCK」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。

II. 結果

クラリスロマイシン錠 200mg「TCK」および標準製剤をヒトに投与したときの血中濃度推移を Fig 1 に示した。また血中クラリスロマイシン濃度 (平均値±S.D.) を Table 2 に示し、 C_{max} 、 AUC_{0-12hr} 、 T_{max} および $T_{1/2}$ (平均値±S.D.) を Table 3 に示した。クラリスロマイシン錠 200mg「TCK」および標準製剤における C_{max} の平均値は $0.514 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $0.490 \mu\text{g}/\text{mL}$ であり、 AUC_{0-12hr} の平均値は $2.996 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、 $2.947 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であった。また、クラリスロマイシン錠 200「TCK」および標準製剤における T_{max} の平均値は 2.05 hr、2.03 hr であり、 $T_{1/2}$ の平均値は 3.60 hr、3.51 hr であった。

分散分析の結果を Table 4 に示した。 C_{max} およ

び AUC_{0-12hr} にはいずれも有意水準 10% で群又は持込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} および AUC_{0-12hr} にはいずれも有意水準 5% で有意差は認められなかった。 C_{max} および AUC_{0-12hr} について、クラリスロマイシン錠 200mg「TCK」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 200mg「TCK」の平均値の差の90%信頼区間を Table 5 に示した。 C_{max} の90%信頼区間は $\log(0.9105) \sim \log(1.1439)$ であった。一方、 AUC_{0-12hr} の90%信頼区間は、 $\log(0.8990) \sim \log(1.1462)$ であった。

III. 考察

クラリスロマイシン錠 200mg「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_{0-12hr} のいずれにおいても群又は持込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した。

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

以上のことより、クラリスロマイシン錠 200mg「TCK」と標準製剤は生物学的に同等であると考え

Fig 1 血中濃度推移

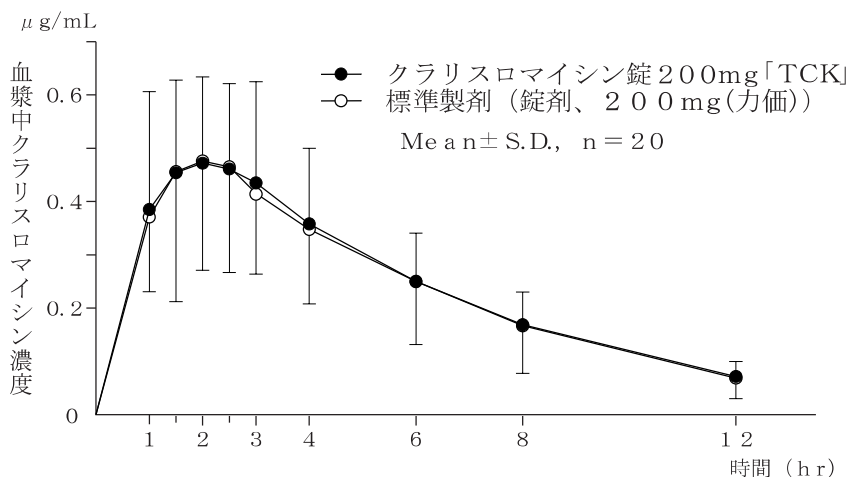


Table 2 クラリスロマイシン錠200mg「TCK」および標準製剤の平均血中濃度

薬剤名	血漿中濃度($\mu\text{g/mL}$)								
	1	1.5	2	2.5	3	4	6	8	12
クラリスロマイシン錠200mg 「TCK」 ±S.D.	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 0.061	0.072 0.028
標準製剤 ±S.D.	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

Table 3 クラリスロマイシン錠200mg「TCK」および標準製剤の C_{\max} 、 $AUC_{0-12\text{hr}}$ 、 T_{\max} および $T_{1/2}$

薬剤名	$AUC_{0-12\text{hr}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{\max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
クラリスロマイシン錠200mg 「TCK」	2.996 ± 1.135	0.514 ± 0.223	2.05 ± 0.58	3.60 ± 0.81
標準製剤 (錠剤、200mg)	2.947 ± 1.179	0.490 ± 0.165	2.03 ± 0.41	3.51 ± 0.85

(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	検定
C_{\max}	被験者変動	19	0.999288	0.052594	6.441	*
	群又は持込効果	1	0.032859	0.032859	0.612	
	被験者/群	18	0.966429	0.053690	6.576	*
	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			
$AUC_{0-12\text{hr}}$	被験者変動	19	1.015124	0.053428	5.777	*
	群又は持込効果	1	0.007725	0.007725	0.138	
	被験者/群	18	1.007398	0.055967	6.051	*
	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			

 $F_{0.05}(19, 18) = 2.203$ * $P < 0.05$ $F_{0.05}(18, 18) = 2.217$ † $P < 0.10$ $F_{0.05}(1, 18) = 4.414$ $F_{0.10}(1, 18) = 3.007$

Table 5 クラリスロマイシン錠200mg「TCK」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
	$\log(0.8) \sim \log(1.25)$
C_{\max}	$\log(0.9105) \sim \log(1.1439)$
$AUC_{0-12\text{hr}}$	$\log(0.8990) \sim \log(1.1462)$

- 1). 辰巳化学株式会社社内資料
- 2). 江島ら：医薬品研究 13(5) 1106(1982)
- 3). 江島ら：医薬品研究 13(6) 1267(1982)
- 4). 江島ら：医薬品研究 15(1) 123(1984)