

ロキソプロフェン Na 錠 60mg「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

ロキソプロフェンナトリウム水和物は、フェニルプロピオン酸系のプロドラッグであり即効性で鎮痛効果も大きく、吸収後代謝されて活性体のトランス・アルコール体となって慢性関節リウマチ、腰痛症、術後の疼痛、急性上気道炎などに効果を示し、また比較的胃腸障害を起こしにくい鎮痛・抗炎症・解熱剤である。

ロキソニン®錠 60mg は 1 錠中ロキソプロフェンナトリウム水和物 68.1 mg（無水物として 60 mg）を含有し消化管から吸収された後、活性体のトランス・アルコール体に変換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ロキソニン®錠 60mg に対するロキソプロフェン Na 錠 60mg「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ロキソプロフェンナトリウム水和物（未変化体）およびトランス・アルコール体の血中濃度を測定し、AUC_t および C_{max} について比較検討した。¹⁾

I. 試験方法

1. 治験薬

試験製剤としてロキソプロフェン Na 錠 60mg「TCK」（辰巳化学株式会社）（以下、「試験製剤」という）を、標準製剤としてロキソニン®錠 60mg（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 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 8 日間とした。また被験者 14 名は 7 名ずつの 2 群に年齢、体重を考慮して割り付けた。

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（ロキソプロフェンナトリウム無水物として 60 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 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4 および 6 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

離剤入り凝促スピッツ管にとり、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

ロキソプロフェンナトリウム水和物（未変化体）およびトランス・アルコール体を測定対象として HPLC 法により測定した。

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} は血清中ロキソプロフェンナトリウム水和物（未変化体）及びトランス・アルコール体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。

Table1 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	25	65.0	標準 製剤 1 錠	8 日 間	試験 製剤 1 錠
2	23	70.0			
3	39	78.5			
4	46	79.0			
5	34	64.5			
6	20	48.5			
7	35	66.0	試験 製剤 1 錠		標準 製剤 1 錠
8	33	67.5			
9	23	67.0			
10	21	56.0			
11	34	69.5			
12	46	68.0			
13	43	60.5			
14	32	80.0			

II. 結果

試験製剤と標準製剤投与後の平均血清中濃度の時間的推移を Fig 1～2 および Table 2 に、各被験者における血清中濃度推移を Fig 3～6 に、薬物動態パラメータについては Table 3 に示した。

(1) ロキソプロフェンナトリウム水和物

試験製剤および標準製剤における AUC_t の平均値は 10.00±2.60 μg・hr/mL、10.09±2.25 μg・hr/mL であり、C_{max} の平均値は 6.58±2.29 μg/mL、6.43±2.30 μg/mL であった。AUC_t 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 0.94 %であり、 $C_{\max}$ の比率は 2.45 %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 0.50 ± 0.20 hr、 0.55 ± 0.30 hr であり、 $T_{1/2}$ の平均値は 1.30 ± 0.15 hr、 1.34 ± 0.22 hr であった。

分散分析の結果を Table 4 に示した。 AUC_t および $C_{\max}$ 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 AUC_t 、 $C_{\max}$ 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 AUC_t の実験精度は、最小検出差を 20 %としたときの検出力が 99.2 %であり、検出力を 80 %としたときの最小検出差は 12.9 %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 8 名 (1 群 4 名) であった。一方、 $C_{\max}$ の実験精度は検出力が 88.3 %、最小検出差は 17.9 %であり、最小被験者例数は 12 名 (1 群 6 名) であった。

AUC_t および $C_{\max}$ 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。 AUC_t の 95 %信頼区間は、 $-8.27 \sim 10.15$ %であった。一方、 $C_{\max}$ の 95 %信頼区間は、 $-15.22 \sim 10.33$ %であった。

(2) トランス・アルコール体

試験製剤および標準製剤における AUC_t の平均値は 2.64 ± 0.68 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 、 2.70 ± 0.62 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ であり、 $C_{\max}$ の平均値は 1.00 ± 0.27 $\mu\text{g/mL}$ 、 1.00 ± 0.23 $\mu\text{g/mL}$ であった。 AUC_t 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 2.32 %であり、 $C_{\max}$ の比率は 0.51 %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 0.84 ± 0.30 hr、 0.91 ± 0.23 hr であり、 $T_{1/2}$ の平均値は 1.58 ± 0.19 hr、 1.56 ± 0.35 hr であった。

分散分析の結果を Table 4 に示した。 AUC_t および $C_{\max}$ 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 AUC_t 、 $C_{\max}$ 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 AUC_t の実験精度は、最小検出差を 20 %としたときの検出力が 99.6 %であり、検出力を 80 %としたときの最小検出差は 12.2 %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

8 名 (1 群 4 名) であった。一方、 $C_{\max}$ の実験精度は検出力が 99.8 %、最小検出差は 11.0 %であり、最小被験者例数は 8 名 (1 群 4 名) であった。

AUC_t および $C_{\max}$ 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。 AUC_t の 95 %信頼区間は、 $-6.35 \sim 11.00$ %であった。一方、 $C_{\max}$ の 95 %信頼区間は、 $-8.38 \sim 7.38$ %であった。

III. 考察

試験製剤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、 AUC_t および $C_{\max}$ 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された。

ロキソプロフェンナトリウム水和物の AUC_t 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は 0.94 %であり、 $C_{\max}$ では 2.45 %であった。また、トランス・アルコール体の AUC_t 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は 2.32 %であり、 $C_{\max}$ では 0.51 %であった。従って、いずれも 20 %以内で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 %となることが望ましいとされている。

ロキソプロフェンナトリウム水和物において、 AUC_t においては検出力が 99.2 %、最小検出差は 12.9 %であり、 $C_{\max}$ では検出力が 88.3 %、最小検出差は 17.9 %となり、また AUC_t の 95 %信頼区間は $-8.27 \sim 10.15$ %であり、 $C_{\max}$ では $-15.22 \sim 10.33$ %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。また、トランス・アルコール体において、 AUC_t においては検出力が 99.6 %、最小検出差は 12.2 %であり、 $C_{\max}$ では検出力が 99.8 %、最小検出差は 11.0 %となり、また AUC_t の 95 %信頼区間は $-6.35 \sim 11.00$ %であり、 $C_{\max}$ では $-8.38 \sim 7.38$ %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、ロキソプロフェン Na 錠 60mg「TCK」と標準製剤は生物学的に同等であると判断された。

Fig 1 平均血清中濃度推移 (ロキソプロフェンナトリウム水和物)

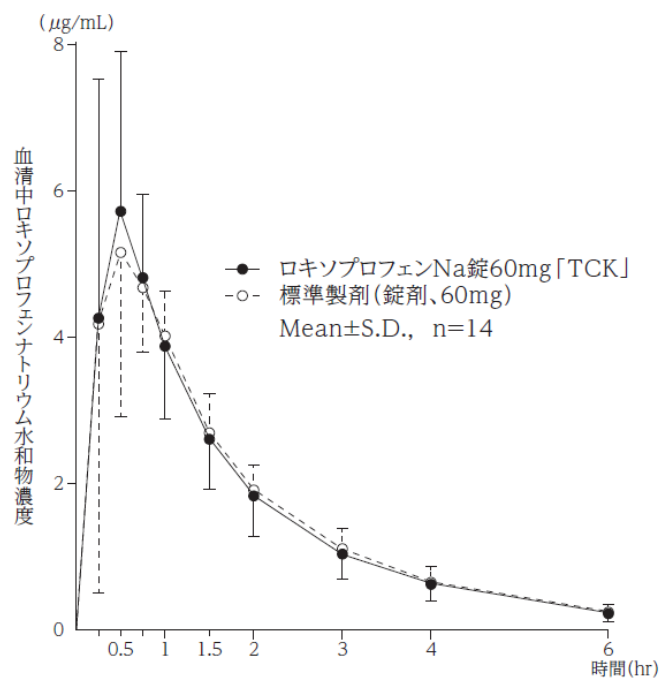


Fig 2 平均血清中濃度推移 (トランス・アルコール体)

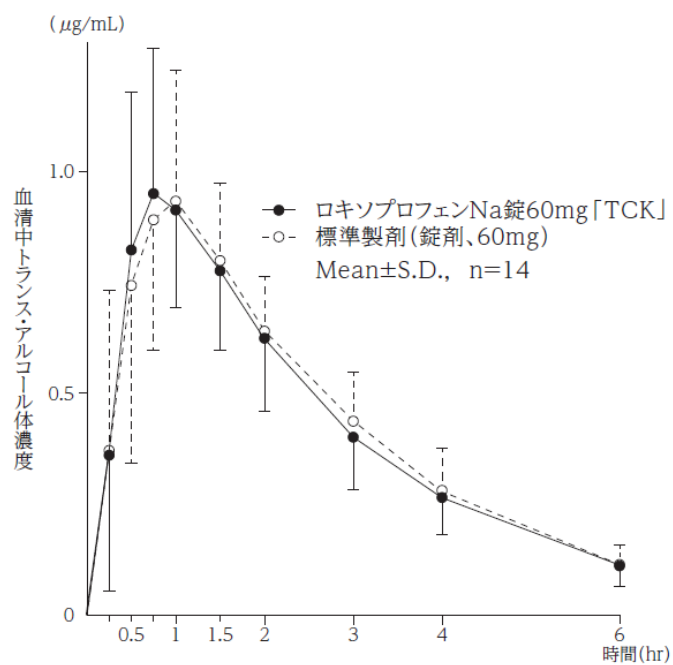


Table 2 ロキソプロフェン Na 錠 60mg 「TCK」 および標準製剤の平均血清中濃度

(1) ロキソプロフェンナトリウム水和物

薬剤名		血清中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)								
		0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	3	4	6
ロキソプロフェン Na 錠 60mg 「TCK」	平均値	4.26	5.72	4.81	3.87	2.60	1.83	1.03	0.62	0.22
	$\pm$ S.D.	3.27	2.18	1.14	0.99	0.68	0.55	0.35	0.23	0.11
標準製剤 (錠剤、60mg)	平均値	4.18	5.15	4.67	4.01	2.69	1.91	1.11	0.65	0.24
	$\pm$ S.D.	3.67	2.24	0.88	0.61	0.53	0.35	0.27	0.22	0.10

(n=14)

(2) トランス・アルコール体

薬剤名		血清中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)								
		0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	3	4	6
ロキソプロフェン Na 錠 60mg 「TCK」	平均値	0.36	0.82	0.95	0.91	0.78	0.62	0.40	0.26	0.11
	$\pm$ S.D.	0.31	0.35	0.33	0.22	0.18	0.16	0.12	0.08	0.05
標準製剤 (錠剤、60mg)	平均値	0.37	0.74	0.89	0.93	0.80	0.64	0.44	0.28	0.11
	$\pm$ S.D.	0.36	0.40	0.29	0.20	0.18	0.12	0.11	0.10	0.04

(n=14)

Fig 3 各被験者における血清中濃度推移 (ロキソプロフェンナトリウム水和物、標準製剤先行群)

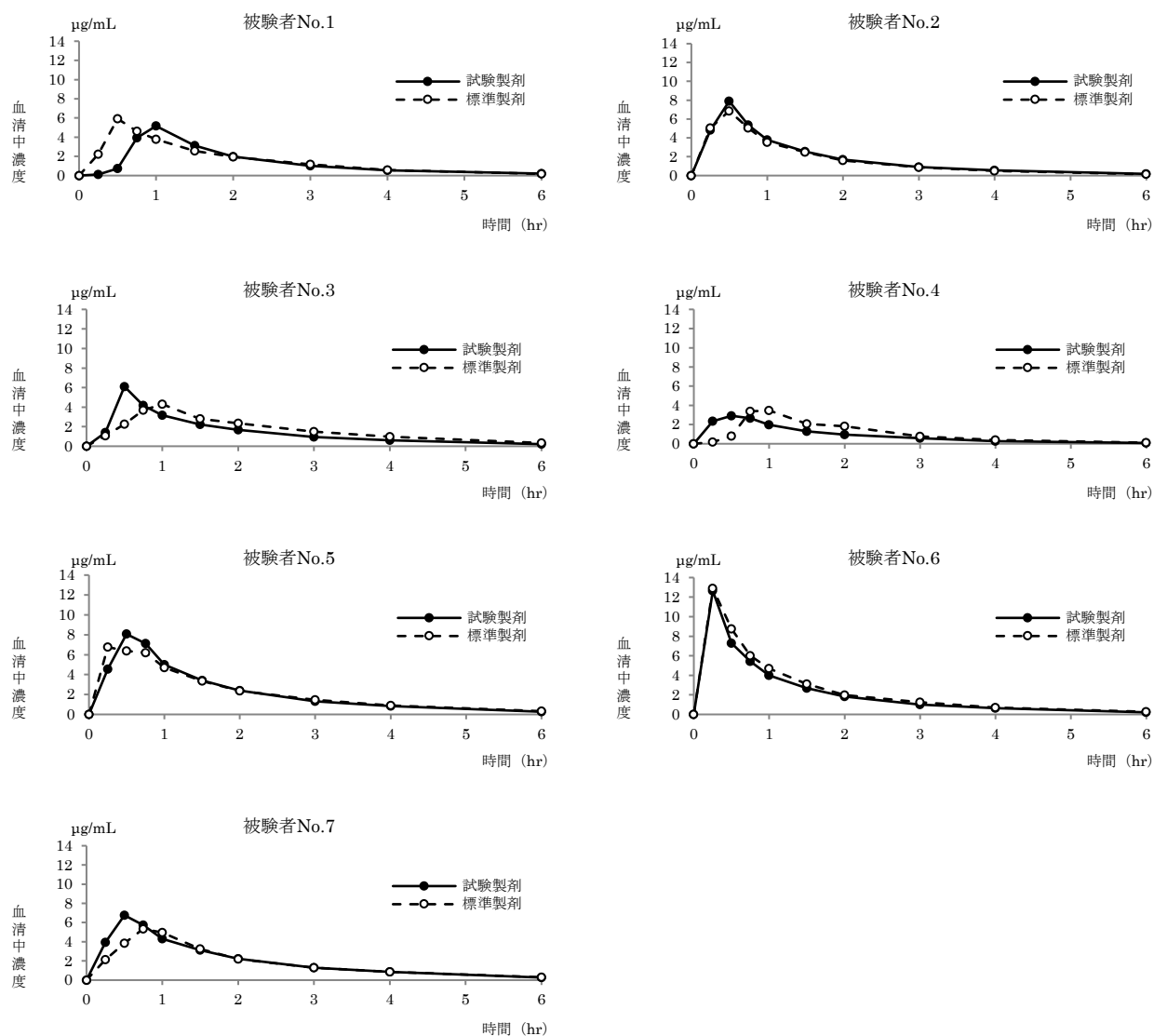


Fig 4 各被験者における血清中濃度推移（ロキソプロフェンナトリウム水和物、試験製剤先行群）

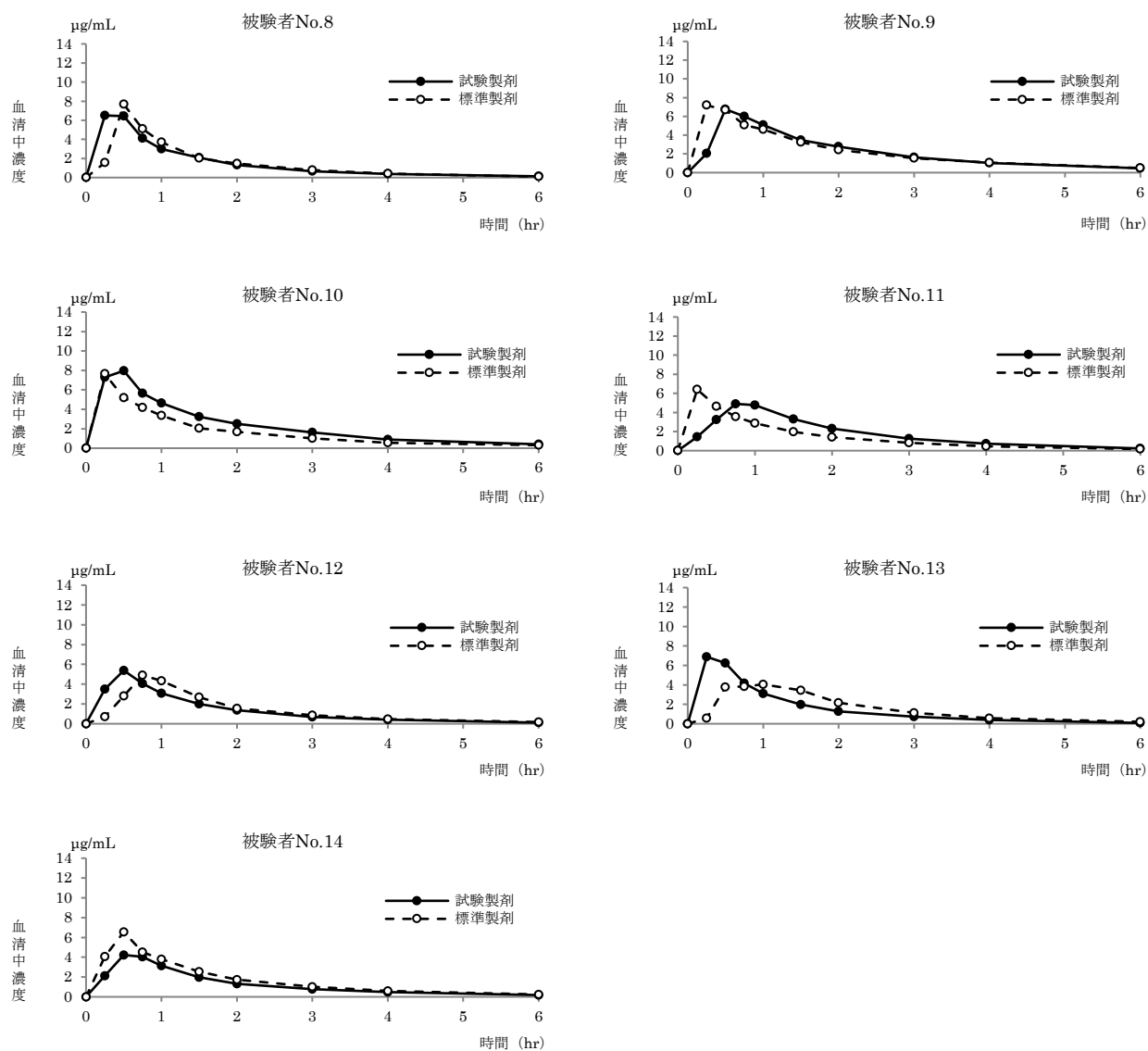


Fig 5 各被験者における血清中濃度推移（トランス・アルコール体、標準製剤先行群）

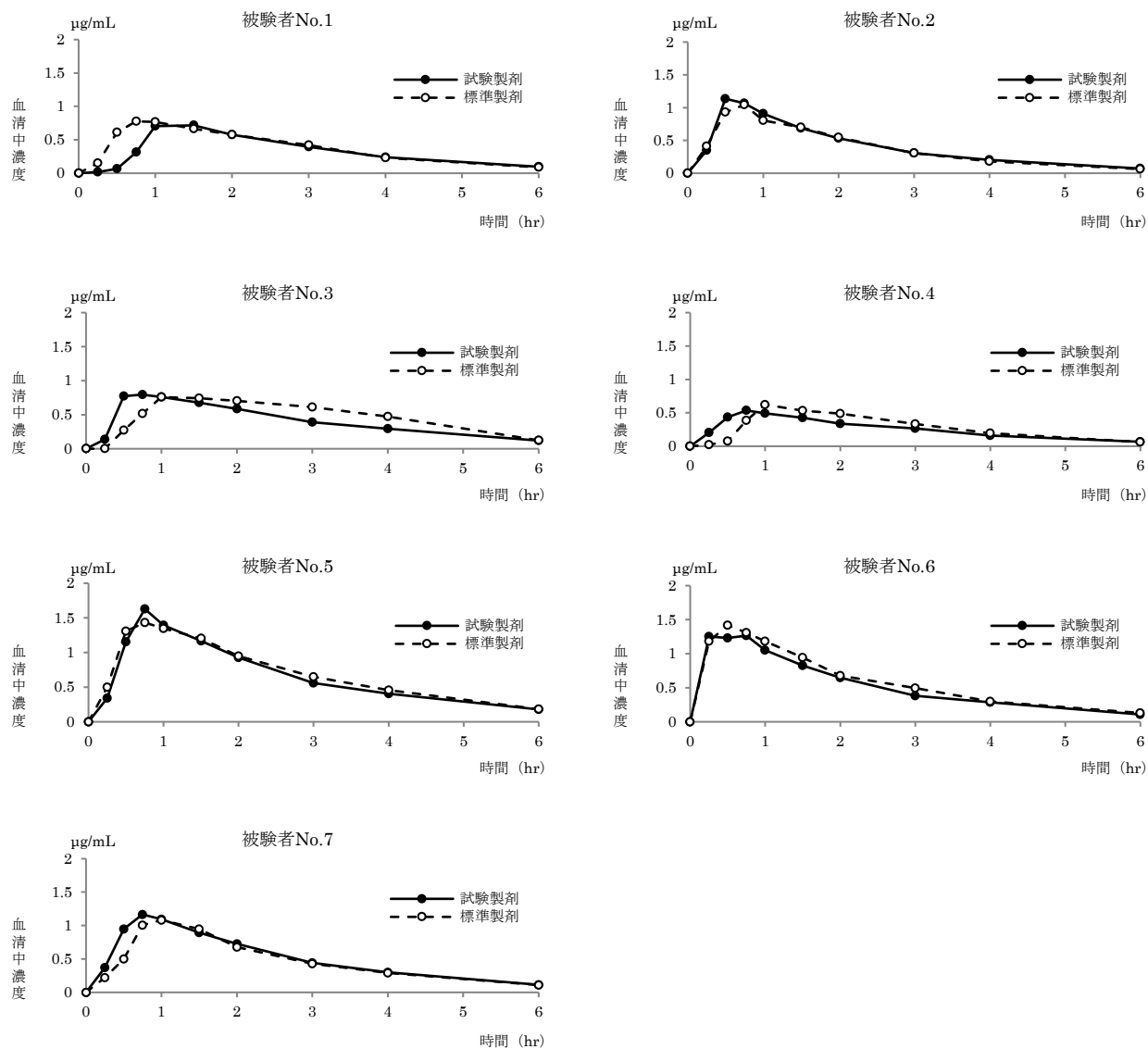


Fig 6 各被験者における血清中濃度推移（トランス・アルコール体、試験製剤先行群）

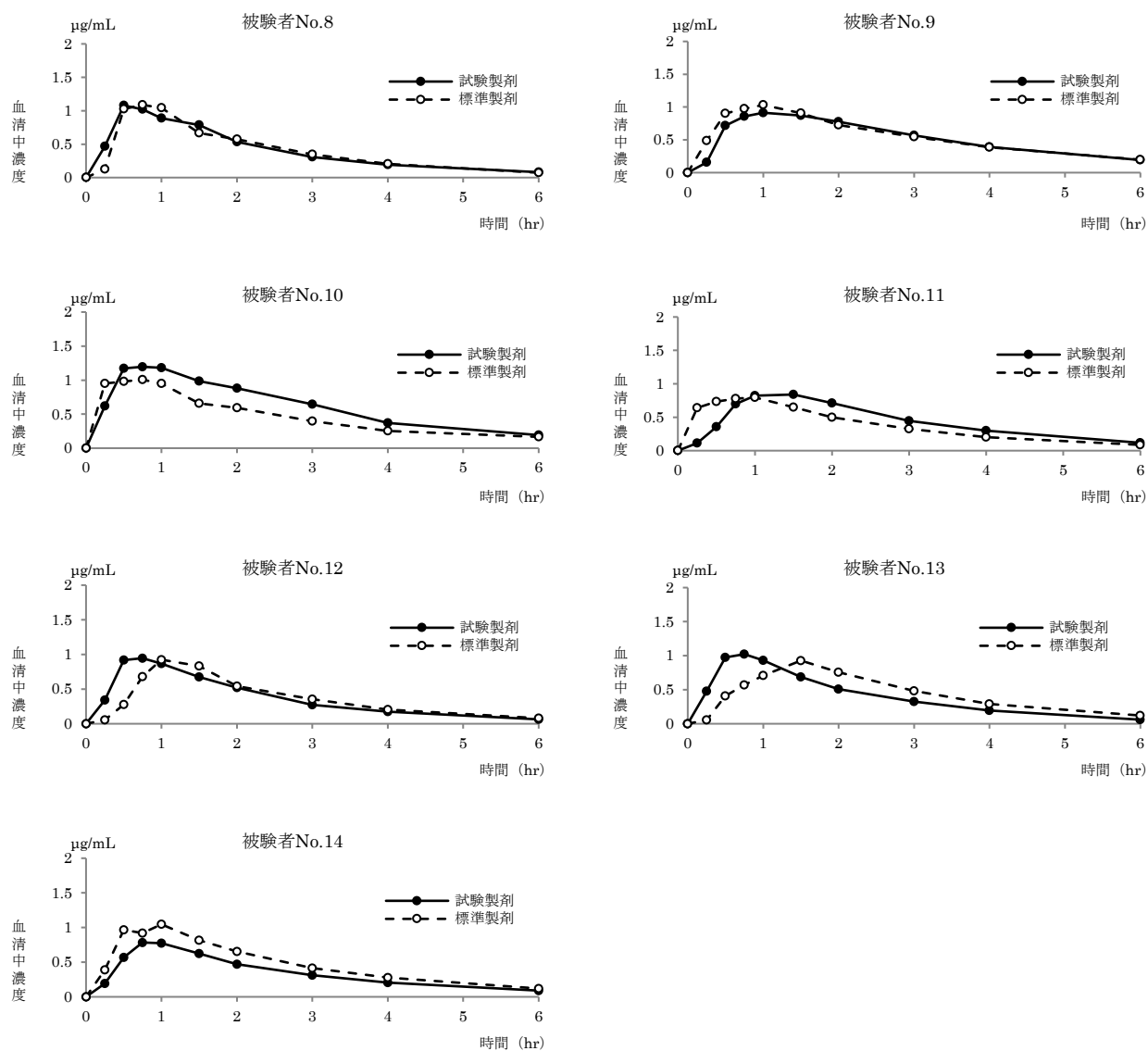


Table 3 ロキソプロフェン Na 錠 60mg 「TCK」と標準製剤の AUC_t、C_{max}、T_{max} および T_{1/2}

(1) ロキソプロフェンナトリウム水和物

薬剤名	AUC _t (μ g・hr/mL)	$ X_t - X_s / X_s$ (%)	C _{max} (μ g/mL)	$ X_t - X_s / X_s$ (%)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
ロキソプロフェン Na 錠 60mg 「TCK」	10.00±2.60	0.94	6.58±2.29	2.45	0.50±0.20	1.30±0.15
標準製剤 (錠剤、60mg)	10.09±2.25		6.43±2.30		0.55±0.30	1.34±0.22

(平均値±S.D., n=14)

(2) トランス・アルコール体

薬剤名	AUC _t (μ g・hr/mL)	$ X_t - X_s / X_s$ (%)	C _{max} (μ g/mL)	$ X_t - X_s / X_s$ (%)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
ロキソプロフェン Na 錠 60mg 「TCK」	2.64±0.68	2.32	1.00±0.27	0.51	0.84±0.30	1.58±0.19
標準製剤 (錠剤、60mg)	2.70±0.62		1.00±0.23		0.91±0.23	1.56±0.35

(平均値±S.D., n=14)

Table 4 分散分析の結果

(1) ロキソプロフェンナトリウム水和物

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	137.16	10.551	8.293	*
	群又は持込効果	1	1.46	1.456	0.129	
	被験者／群	12	135.70	11.308	8.888	*
	時期	1	1.31	1.313	1.032	
	薬剤	1	0.06	0.063	0.050	
	残差	12	15.27	1.272		
	総変動	27	153.80			
C _{max}	被験者間変動	13	123.70	9.516	9.574	*
	群又は持込効果	1	2.32	2.322	0.230	
	被験者／群	12	121.38	10.115	10.177	*
	時期	1	1.19	1.190	1.198	
	薬剤	1	0.17	0.174	0.175	
	残差	12	11.93	0.994		
	総変動	27	137.00			

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

$$* : P < 0.05$$

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

$$\dagger : P < 0.10$$

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

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

(2) トランス・アルコール体

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	9.94	0.764	9.421	*
	群又は持込効果	1	0.05	0.046	0.056	
	被験者／群	12	9.89	0.824	10.160	*
	時期	1	0.05	0.051	0.627	
	薬剤	1	0.03	0.027	0.339	
	残差	12	0.97	0.081		
	総変動	27	10.99			
C _{max}	被験者間変動	13	1.55	0.119	13.110	*
	群又は持込効果	1	0.02	0.022	0.169	
	被験者／群	12	1.53	0.127	14.005	*
	時期	1	0.00	0.001	0.087	
	薬剤	1	0.00	0.000	0.020	
	残差	12	0.11	0.009		
	総変動	27	1.66			

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

$$* : P < 0.05$$

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

$$\dagger : P < 0.10$$

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

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

Table 5 実験精度

(1) ロキソプロフェンナトリウム水和物

パラメータ	検出力 $1 - \beta$	最小検出差 Δ	必要被験者例数
	$\Delta = 20 \%$	$1 - \beta = 80 \%$	$1 - \beta \geq 80 \%, \Delta = 20 \%$
AUC _t	99.2 %	12.9 %	4
C _{max}	88.3 %	17.9 %	6

(2) トランス・アルコール体

パラメータ	検出力 $1 - \beta$	最小検出差 Δ	必要被験者例数
	$\Delta = 20 \%$	$1 - \beta = 80 \%$	$1 - \beta \geq 80 \%, \Delta = 20 \%$
AUC _t	99.6 %	12.2 %	4
C _{max}	99.8 %	11.0 %	4

Table 6 ロキソプロフェン Na 錠 60mg 「TCK」と標準剤の対数値の平均値の差の 95%信頼区間

(1) ロキソプロフェンナトリウム水和物

パラメータ	95 %信頼区間
AUC _t	-8.27 ~ 10.15 %
C _{max}	-15.22 ~ 10.33 %

(2) トランス・アルコール体

パラメータ	95 %信頼区間
AUC _t	-6.35 ~ 11.00 %
C _{max}	-8.38 ~ 7.38 %

- 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