

クラリスロマイシン錠小児用 50mg「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、細胞のリボ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 50小児用は 1 錠中クラリスロマイシン 50mg(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 50 小児用(大正製薬株式会社)に対するクラリスロマイシン錠小児用 50mg「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小児用 50mg「TCK」(辰巳化学株式会社)を、標準製剤としてクラリス錠 50小児用(大正製薬株式会社)を用いた。なお、クラリスロマイシン錠小児用 50mg「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 50mg(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。

7. データ解析

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		
			期	休薬期間	期
1	21	65.5	標準製剤 1錠	6日間	クラリスロマイシン錠 小児用50mg「TCK」 1錠
2	22	68.0			
3	32	75.5			
4	26	60.0			
5	24	63.5			
6	22	63.5			
7	20	53.5			
8	24	69.0			
9	21	61.1			
10	31	60.7			
11	33	62.0	クラリスロマイシン錠 小児用50mg「TCK」 1錠	標準製剤 1錠	
12	20	69.0			
13	22	66.5			
14	22	60.0			
15	26	67.0			
16	27	62.0			
17	25	58.0			
18	21	65.0			
19	26	64.5			
20	22	60.5			

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小児用 50mg「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。

．結果

クラリスロマイシン錠小児用 50mg「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 $\pm$ S.D.）を Table 2 に示し、 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-12hr} 、 $T_{\max}$ および $T_{1/2}$ （平均値 $\pm$ S.D.）を Table 3 に示した。クラリスロマイシン錠小児用 50mg「TCK」および標準製剤における $C_{\max}$ の平均値は 139.20 ng/mL、146.44 ng/mL であり、 AUC_{0-12hr} の平均値は 794.91 ng·hr/mL、809.02 ng·hr/mL であった。また、クラリスロマイシン錠小児用 50mg「TCK」および標準製剤における $T_{\max}$ の平均値は 1.60 hr、1.68 hr であり、 $T_{1/2}$ の平均値は 3.95 hr、4.15 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小児用 50mg「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小児用 50mg「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 $\log(0.8303) \sim \log(1.0572)$ であった。一方、 AUC_{0-12hr} の 90%信頼区間は、 $\log(0.8895) \sim \log(1.0615)$ であった。

．考察

クラリスロマイシン錠小児用 50mg「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 $\log(0.8303) \sim \log(1.0572)$ であり、 AUC_{0-12hr} では $\log(0.8895) \sim \log(1.0615)$ 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小児用 50mg「TCK」と標準製剤は生物学的に同等であると考ええる。

Fig 1 血中濃度推移

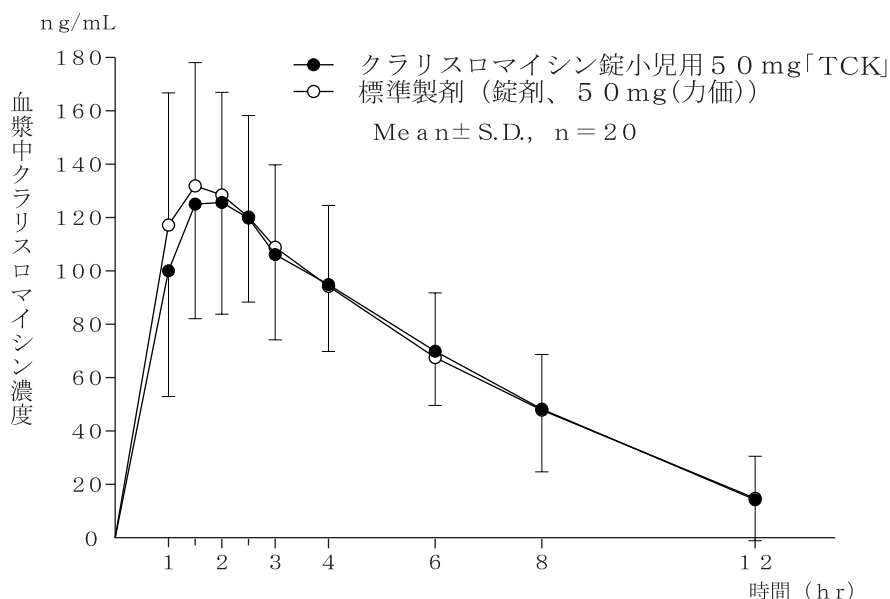


Table 2 クラリスロマイシン錠小児用 50mg 「TCK」および標準製剤の平均血中濃度

薬剤名	血漿中濃度 (ng/mL)								
	1	1.5	2	2.5	3	4	6	8	12
クラリスロマイシン錠小児用 50mg 「TCK」 ± S.D.	100.03 47.13	125.02 42.95	125.64 41.88	119.78 38.07	106.14 31.97	94.86 29.64	69.89 21.86	48.19 20.46	14.21 15.33
標準製剤 ± S.D.	117.18 49.55	131.85 46.21	128.45 38.46	120.14 31.84	108.84 30.91	94.21 24.43	67.51 17.96	47.83 23.16	14.73 15.78

Table 3 クラリスロマイシン錠小児用 50mg 「TCK」および標準製剤の C_{max} 、 AUC_{0-12hr} 、 T_{max} および $T_{1/2}$

薬剤名	AUC_{0-12hr} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
クラリスロマイシン錠小児用 50mg 「TCK」	794.91 ± 244.64	139.20 ± 44.75	1.60 ± 0.50	3.95 ± 0.70
標準製剤 (錠剤、50mg (力価))	809.02 ± 220.49	146.44 ± 41.78	1.68 ± 0.49	4.15 ± 0.92

(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	0.496652	0.026134	2.857	*
	群又は持込効果	1	0.047786	0.047786	1.917	
	被験者/群	18	0.448765	0.024931	2.726	*
	時期	1	0.001612	0.001612	0.176	
	薬剤	1	0.008011	0.008011	0.876	
	残差	18	0.164654	0.009147		
	総変動	39	0.670828			
AUC_{0-12hr}	被験者変動	19	0.653637	0.034397	7.020	*
	群又は持込効果	1	0.005419	0.005419	0.150	
	被験者/群	18	0.648118	0.036007	7.348	*
	時期	1	0.000640	0.000640	0.131	
	薬剤	1	0.001556	0.001556	0.318	
	残差	18	0.088200	0.004900		
	総変動	39	0.743932			

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

Table 5 クラリスロマイシン錠小児用 50mg 「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}	$\log(0.8303) \sim \log(1.0572)$
AUC_{0-12hr}	$\log(0.8895) \sim \log(1.0615)$

- 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)