

アクタリット錠 100「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

アクタリットは、慢性関節リウマチの成因である炎症（関節腔において軟骨組織を破壊する多核白血球の増加など）や遅延型アレルギー反応を抑制して腫脹や疼痛などの関節症状を改善する抗リウマチ剤である。

モーバー錠 100mg は 1 錠中アクタリット 100mg 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モーバー錠 100mg（三菱ウェルファーマ株式会社）に対するアクタリット錠 100「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クタリットの血漿中濃度を測定し、 C_{max} および AUC_{0-6hr} について比較検討を行った。¹⁾

1. 試験方法

1. 被験製剤および標準製剤

被験製剤としてアクタリット錠 100「TCK」（辰巳化学株式会社）を、標準製剤としてモーバー錠 100mg（三菱ウェルファーマ株式会社）を用いた。なお、アクタリット錠 100「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、休業期

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（アクタリット 100mg）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 1/3, 2/3, 1, 1.5, 2, 3, 4 および 6 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

アクタリットを測定対象として 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		
			期	休業期間	期
1	22	69.6	アクタリット錠 100「TCK」 1 錠	6 日 間	標準製剤 1 錠
2	22	55.8			
3	24	62.0			
4	23	65.4			
5	21	57.2			
6	22	59.8			
7	22	65.3			
8	22	61.7			
9	20	67.6			
10	21	66.7			
11	21	67.1	標準製剤 1 錠	6 日 間	アクタリット錠 100「TCK」 1 錠
12	20	64.2			
13	28	61.3			
14	22	80.0			
15	22	68.7			
16	21	55.3			
17	27	61.7			
18	24	65.3			
19	24	55.0			
20	22	71.6			

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_{0-6hr} を用いた。 C_{max} は血中アクタリット濃度の最高実測値とし AUC_{0-6hr} 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_{0-6hr} 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_{0-6hr} の対数値について標準製剤の平均値に対するアクタリット錠100「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

アクタリット錠100「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。また血中アクタリット濃度 (平均値 \pm S. D.) を Table 2 に示し、 C_{max} 、 AUC_{0-6hr} 、 T_{max} および $T_{1/2}$ (平均値 \pm S. D.) を Table 3 に示した。アクタリット錠100「TCK」および標準製剤における C_{max} の平均値は $2.554 \mu\text{g/mL}$ 、 $2.676 \mu\text{g/mL}$ であり、 AUC_{0-6hr} の平均値は $3.711 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、 $3.877 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であった。また、アクタリット錠100「TCK」および標準製剤における T_{max} の平均値は 0.88hr 、 0.85hr であり、 $T_{1/2}$ の平均値は 0.85hr 、 0.84hr であった。

分散分析の結果を Table 4 に示した。 C_{max} およ

び AUC_{0-6hr} 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_{0-6hr} 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_{0-6hr} について、アクタリット錠100「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アクタリット錠100「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 $\log(0.8495) \sim \log(1.0410)$ であった。一方、 AUC_{0-6hr} の90%信頼区間は、 $\log(0.9182) \sim \log(0.9968)$ であった。

考察

アクタリット錠100「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_{0-6hr} 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。

C_{max} の90%信頼区間は $\log(0.8495) \sim \log(1.0410)$ であり、 AUC_{0-6hr} では $\log(0.9182) \sim \log(0.9968)$ であった。 C_{max} および AUC_{0-6hr} 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、アクタリット錠100「TCK」と標準製剤は生物学的に同等であると考えられる。

Fig 1 血中濃度推移

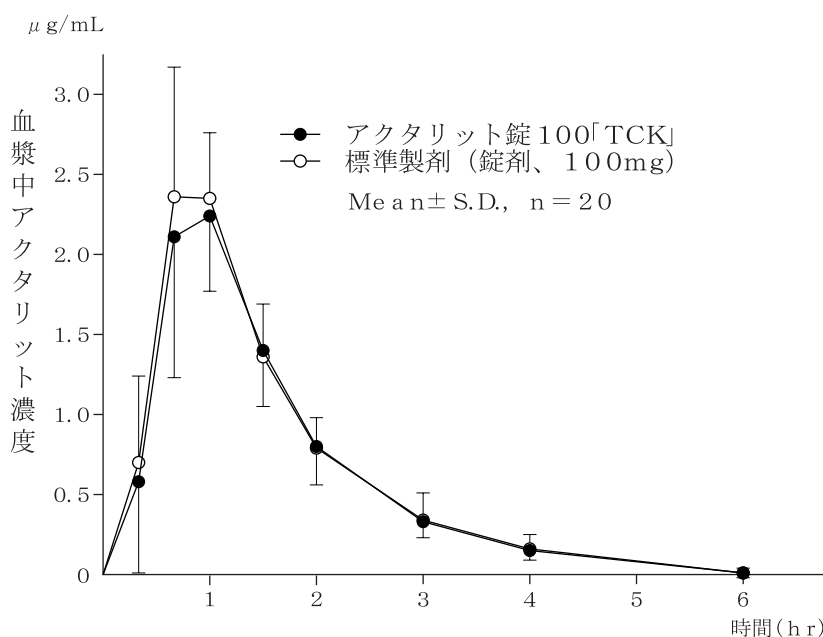


Table 2 アクタリット錠100「TCK」および標準製剤の平均血中濃度

薬剤名	血中濃度(μg/mL)							
	1/3	2/3	1	1.5	2	3	4	6
アクタリット錠100「TCK」	0.58	2.11	2.24	1.40	0.80	0.33	0.15	0.01
±S.D.	0.57	0.88	0.48	0.29	0.18	0.10	0.06	0.03
標準製剤	0.70	2.36	2.35	1.36	0.79	0.34	0.16	0.01
±S.D.	0.54	0.81	0.41	0.31	0.23	0.17	0.09	0.03

Table 3 C_{max}、AUC_{0-6hr}、T_{max}およびT_{1/2}

薬剤名	AUC _{0-6hr} (μg·hr/mL)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
アクタリット錠100「TCK」	3.711 ± 0.523	2.554 ± 0.630	0.88 ± 0.17	0.85 ± 0.16
標準製剤 (錠剤、100mg)	3.877 ± 0.526	2.676 ± 0.480	0.85 ± 0.17	0.84 ± 0.13

(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	0.219405	0.011548	1.781	
	群又は持込効果	1	0.018918	0.018918	1.698	
	被験者/群	18	0.200487	0.011138	1.718	
	時期	1	0.000644	0.000644	0.099	
	薬剤	1	0.007123	0.007123	1.098	
	残差	18	0.116723	0.006485		
	総変動	39	0.243894			
AUC _{0-6hr}	被験者変動	19	0.100150	0.005271	4.987	*
	群又は持込効果	1	0.000005	0.000005	0.001	
	被験者/群	18	0.100145	0.005564	5.264	*
	時期	1	0.001082	0.001082	1.024	
	薬剤	1	0.003697	0.003697	3.497	
	残差	18	0.019030	0.001057		
	総変動	39	0.123959			

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) = 4.414F_{0.10}(1, 18) = 3.007

Table 5 標準製剤の平均値に対するアクタリット錠100「TCK」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)
C _{max}	log(0.8495) ~ log(1.0410)
AUC _{0-6hr}	log(0.9182) ~ log(0.9968)

- 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)