

トアラセット配合錠「共創未来」の 生物学的同等性試験について

体内薬物動態に関する資料

共創未来ファーマ株式会社

トアラセット配合錠「共創未来」の生物学的同等性に関する資料

【要約】

日本人健康成人男子を対象として、トアラセット配合錠「共創未来」（共創未来ファーマ株式会社）と標準製剤（錠剤、トラマドール塩酸塩 37.5mg/アセトアミノフェン 325mg）との体内薬物動態による生物学的同等性を2剤2期のクロスオーバー法により試験した。その結果、指標としたトアラセット配合錠「共創未来」と標準製剤との血漿中未変化体濃度（トラマドール濃度及びアセトアミノフェン濃度）のAUC及び C_{max} はガイドライン*の判定基準に適合し、両製剤は生物学的に同等であると判定された。

*：後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号）

【試験材料及び試験方法】

1. 投与量

トアラセット配合錠「共創未来」及び標準製剤のそれぞれ1錠（それぞれトラマドール塩酸塩として37.5mg及びアセトアミノフェンとして325mg）を絶食単回経口投与した。

2. 採血ポイント

トラマドール：治験薬投与前、投与後0.17、0.33、0.5、0.75、1、1.5、2、3、5、8、12、24、36及び48時間

アセトアミノフェン：治験薬投与前、投与後0.17、0.33、0.5、0.67、0.83、1、1.33、1.67、2、2.5、3、5、8、12、24及び36時間

3. 治験薬

	被験薬	対照薬
名称	トアラセット配合錠「共創未来」	標準製剤 (錠剤、トラマドール塩酸塩 37.5mg/ アセトアミノフェン 325mg)
Lot No.	TACFC0001	—
剤形	淡黄色・フィルムコーティング錠	淡黄色・フィルムコーティング錠
成分・含有量	1錠中日局トラマドール塩酸塩 37.5mg 及び日局アセトアミノフェン 325mg を含有	
製造会社	共創未来ファーマ株式会社	—

4. 被験者

日本人健康成人男子

トラマドール : 24 例

アセトアミノフェン : 54 例

5. 試験方法

トラマドール濃度の試験では被験者 24 例を無作為に 1 群 12 例の 2 群に、アセトアミノフェン濃度の試験では被験 54 例を無作為に 1 群 27 例の 2 群に割り付けた。被験者にトアラセット配合錠「共創未来」又は標準製剤のそれぞれ 1 錠（いずれもトラマドール塩酸塩として 37.5mg 及びアセトアミノフェンとして 325mg）を絶食単回経口投与する 2 剤 2 期のクロスオーバー法により試験した。なお、アセトアミノフェンの濃度の試験において 1 例が治験薬と関連性がない有害事象（CK 増加）により治験を中止したため、53 例を生物学的同等性評価の対象例とした。

6. 評価項目及び定量法

生物学的同等性は血漿中トラマドール濃度及びアセトアミノフェン濃度の AUC 及び C_{max} で評価し、定量は LC/MS/MS 法により行った。

【試験結果及び考察】

1. 血漿中トラマドール濃度の推移

トアラセット配合錠「共創未来」及び標準製剤投与後の血漿中トラマドール濃度は、ほぼ同様の推移を示した（図 1）。

トアラセット配合錠「共創未来」及び標準製剤の血漿中トラマドール濃度の AUC_{0-48} 、 C_{max} 、 t_{max} 及び $t_{1/2}$ の平均値は、表 1 に示すようにほぼ一致した。

トアラセット配合錠「共創未来」及び標準製剤の血漿中トラマドール濃度の AUC_{0-48} 、 C_{max} に対する対数値の平均値の差の 90%信頼区間はそれぞれ、 AUC_{0-48} : $\log(0.9657) \sim \log(1.0154)$ 、 C_{max} : $\log(0.8906) \sim \log(1.1001)$ であり、生物学的同等性の判定基準 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ を満たしていた。

このことから、血漿中トラマドール濃度を指標にしたとき、トアラセット配合錠「共創未来」及び標準製剤は生物学的に同等であると判定された。

表1 トアラセット配合錠「共創未来」及び標準製剤投与後の血漿中トラマドール濃度の薬物動態パラメータ

治験薬	AUC _{0→48} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
トアラセット配合錠 「共創未来」	997.208 ±370.869	160.631 ±35.370	1.05±0.43	5.98±1.13
標準製剤 (錠剤、トラマドール塩酸塩 37.5mg) アセトアミノフェン 325mg)	1008.295 ±376.691	165.726 ±51.911	1.14±0.63	5.97±1.20

各値は Mean±S. D.

(n=24)

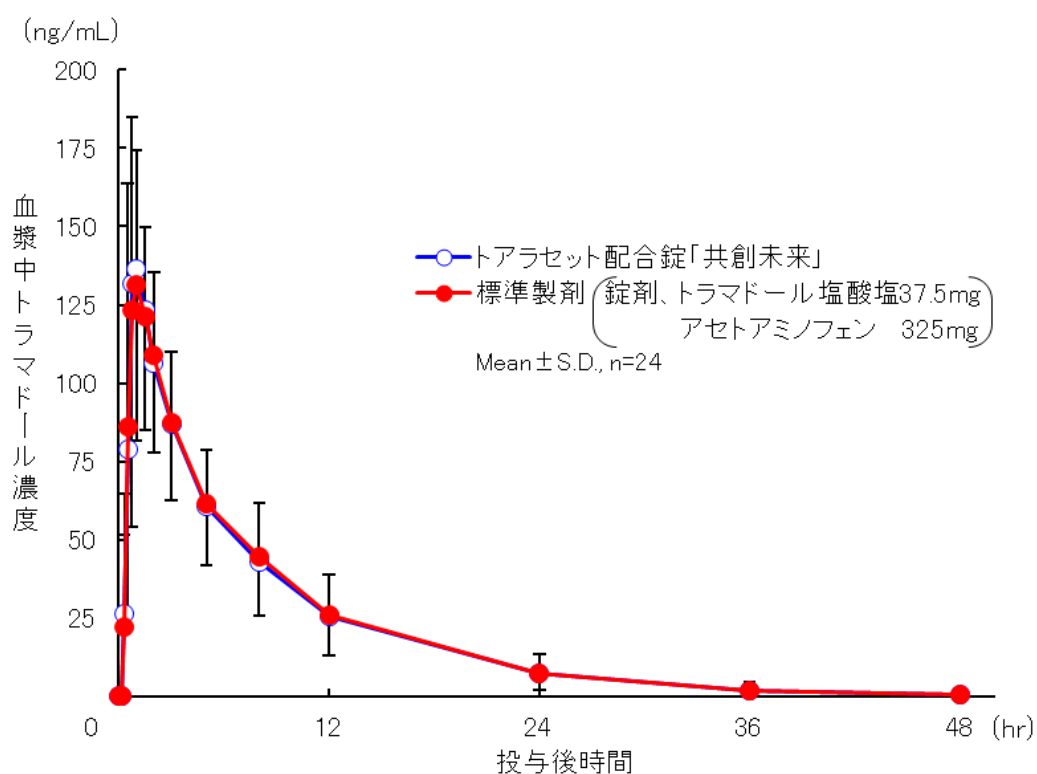


図1 トアラセット配合錠「共創未来」及び標準製剤投与後の血漿中トラマドール濃度推移

血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

2. 血漿中アセトアミノフェン濃度の推移

トアラセット配合錠「共創未来」及び標準製剤投与後の血漿中アセトアミノフェン濃度は、ほぼ同様の推移を示した（図2）。

トアラセット配合錠「共創未来」及び標準製剤の血漿中アセトアミノフェン濃度の AUC_{0-36} 、 C_{max} 、 t_{max} 及び $t_{1/2}$ の平均値は、表2に示すようにほぼ一致した。

トアラセット配合錠「共創未来」及び標準製剤の血漿中アセトアミノフェン濃度の AUC_{0-36} 、 C_{max} に対する対数値の平均値の差の90%信頼区間はそれぞれ、 AUC_{0-36} : $\log(0.9736) \sim \log(1.0147)$ 、 C_{max} : $\log(0.9249) \sim \log(1.1064)$ であり、生物学的同等性の判定基準 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ を満たしていた。

このことから、血漿中アセトアミノフェン濃度を指標にしたとき、トアラセット配合錠「共創未来」と標準製剤は生物学的に同等であると判定された。

表2 トアラセット配合錠「共創未来」及び標準製剤投与後の血漿中アセトアミノフェン濃度の薬物動態パラメータ

治験薬	AUC_{0-36} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
トアラセット配合錠 「共創未来」	17220±5158	4815±1407	0.97±0.58	3.89±1.62
標準製剤 (錠剤、トラマドール塩酸塩 37.5mg アセトアミノフェン 325mg)	17270±4837	4826±1571	1.02±0.82	4.21±1.87

各値は Mean±S. D.

(n=53)

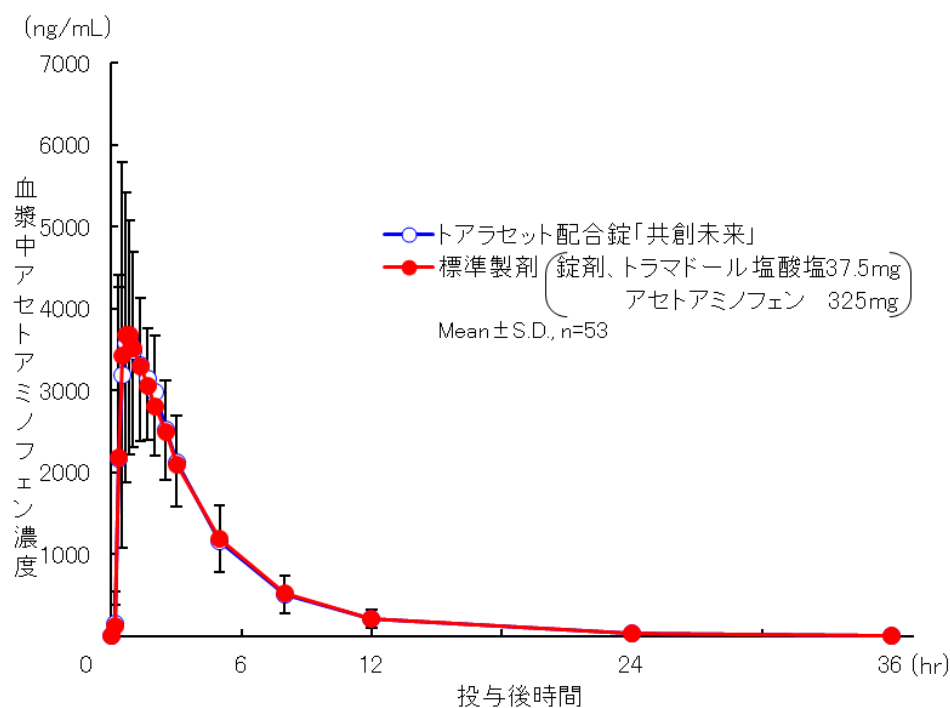


図2 トアラセット配合錠「共創未来」及び標準製剤投与後の血漿中アセトアミノフェン濃度推移

血漿中濃度並びに AUC、 C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

3. まとめ

以上の結果から、血漿中トラマドール濃度及びアセトアミノフェン濃度のいずれについても AUC 及び C_{max} に対する対数値の平均値の差の 90%信頼区間において両パラメータで生物学的同等性の判定基準 $\log(0.80 \sim 1.25)$ を満たしており、トアラセット配合錠「共創未来」と標準製剤の生物学的同等性が確認された。