

## フスコブロン配合シロップの生物学的同等性試験

### 1. 試験目的

フスコブロン配合シロップは、ジヒドロコデインリン酸塩、*dl*-メチルエフェドリン塩酸塩及びクロルフェニラミンマレイン酸塩を有効成分として配合した鎮咳剤である。今回、本製剤の生物学的同等性試験を実施したので報告する。

### 2. 試験方法

被験者：健康成人男子

投与方法：クロスオーバー法 水200mLと共に絶食単回経口投与

投与量：10mL(ジヒドロコデインリン酸塩30mg、*dl*-メチルエフェドリン塩酸塩60mg、クロルフェニラミンマレイン酸塩12mg) (1回投与量:承認外用量)

標準製剤：北陸製薬(株)製造 フスコデシロップ  
(現在の製造販売名・会社と異なる場合があります)

試験実施期間：平成14年4月26日～平成15年1月14日

測定対象：血漿中未変化体濃度

測定方法：LC/MS/MS法

### 3. 試験結果

#### (1) ジヒドロコデインリン酸塩

得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

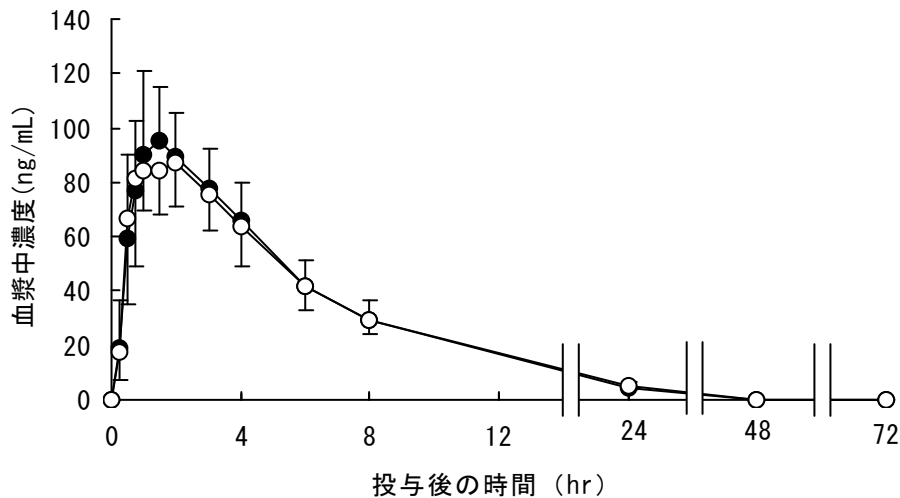


図1 平均血漿中濃度推移

○：自社製剤、●：標準製剤、n=10、平均±標準偏差

表1 薬物動態パラメータ (n=10、平均±標準偏差)

	投与量(mg)	AUC <sub>0-72</sub> (ng・hr/mL)	Cmax(ng/mL)	Tmax(hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
自社製剤	30	797.9±160.8	96.5±17.2	1.33±0.59	5.88±0.45
標準製剤	30	804.4±146.7	101.9±24.7	1.50±0.41	5.82±0.55

AUC<sub>0-72</sub>：0～72時間の血漿中濃度－時間曲線下面積、Cmax：最高血漿中濃度

Tmax：最高血漿中濃度到達時間、T<sub>1/2</sub>：消失半減期

表2 同等性の判定結果

項目	Cmax	AUC <sub>0-72</sub>
母平均の比	0.96	0.99
90%信頼区間	$\log(0.88) \sim \log(1.05)$	$\log(0.94) \sim \log(1.04)$
判定基準 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$	適合	適合

(2) *dl*-メチルエフェドリン塩酸塩

得られた薬物動態パラメータ (AUC、C<sub>max</sub>) について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

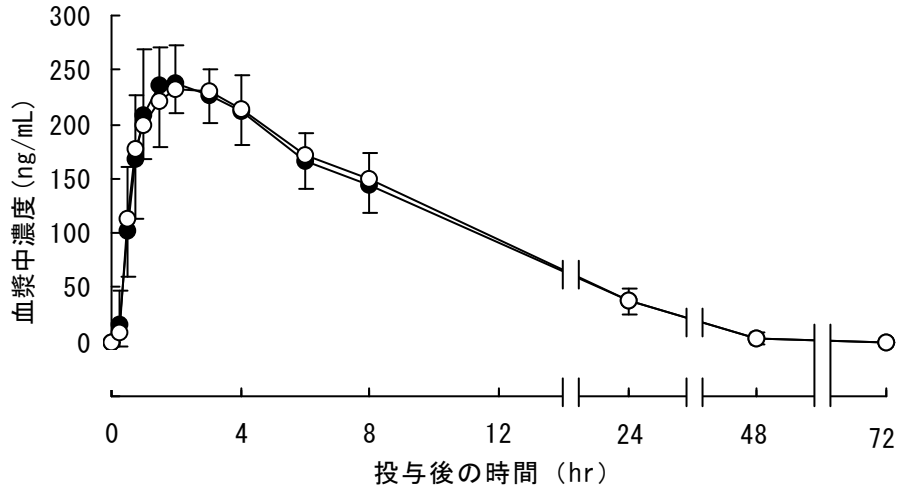


図2 平均血漿中濃度推移

○：自社製剤、●：標準製剤、n=10、平均±標準偏差

表3 薬物動態パラメータ (n=10、平均±標準偏差)

	投与量 (mg)	AUC <sub>0-72</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
自社製剤	60	3506 ± 501	244.8 ± 30.9	2.28 ± 0.96	8.3 ± 1.5
標準製剤	60	3426 ± 661	251.0 ± 38.7	1.65 ± 0.63	8.3 ± 1.6

AUC<sub>0-72</sub>：0～72時間の血漿中濃度-時間曲線下面積、C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度

T<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間、T<sub>1/2</sub>：消失半減期

表4 同等性の判定結果

項目	C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-72</sub>
母平均の比	0.98	1.03
90%信頼区間	$\log(0.93) \sim \log(1.03)$	$\log(0.96) \sim \log(1.11)$
判定基準 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$	適合	適合

(3) クロルフェニラミンマレイン酸塩

得られた薬物動態パラメータ (AUC、Cmax) について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

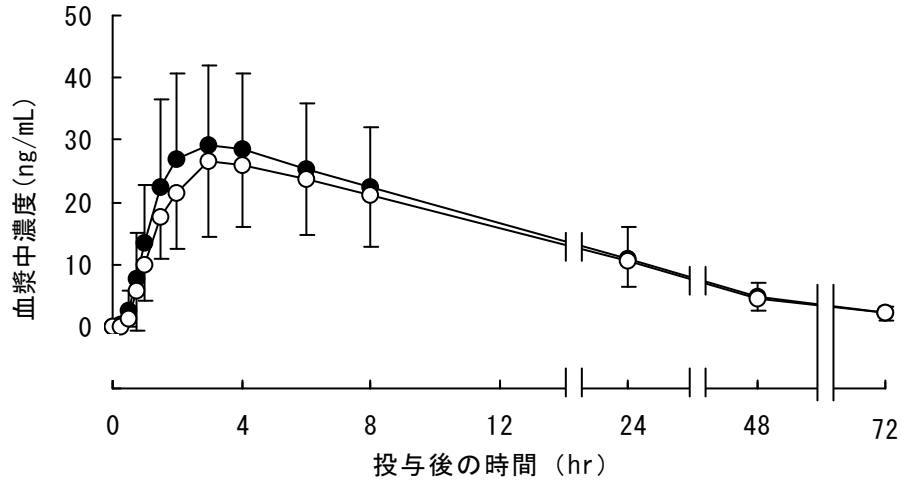


図3 平均血漿中濃度推移

○：自社製剤、●：標準製剤、n=10、平均±標準偏差

表5 薬物動態パラメータ (n=10、平均±標準偏差)

	投与量 (mg)	AUC <sub>0-72</sub> (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
自社製剤	12	680.3 ± 269.9	27.08 ± 11.46	3.6 ± 1.1	19.9 ± 4.1
標準製剤	12	715.8 ± 328.8	29.97 ± 13.61	3.1 ± 0.8	19.6 ± 3.3

AUC<sub>0-72</sub>：0～72時間の血漿中濃度－時間曲線下面積、Cmax：最高血漿中濃度

Tmax：最高血漿中濃度到達時間、T<sub>1/2</sub>：消失半減期

表6 同等性の判定結果

項目	Cmax	AUC <sub>0-72</sub>
母平均の比	0.92	0.98
90%信頼区間	$\log(0.86) \sim \log(0.99)$	$\log(0.92) \sim \log(1.04)$
判定基準 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$	適合	適合

図4 各被験者の血漿中ジヒドロコデイン濃度推移  
 ○：フスコブロン配合シロップ、●：フスコデシロップ

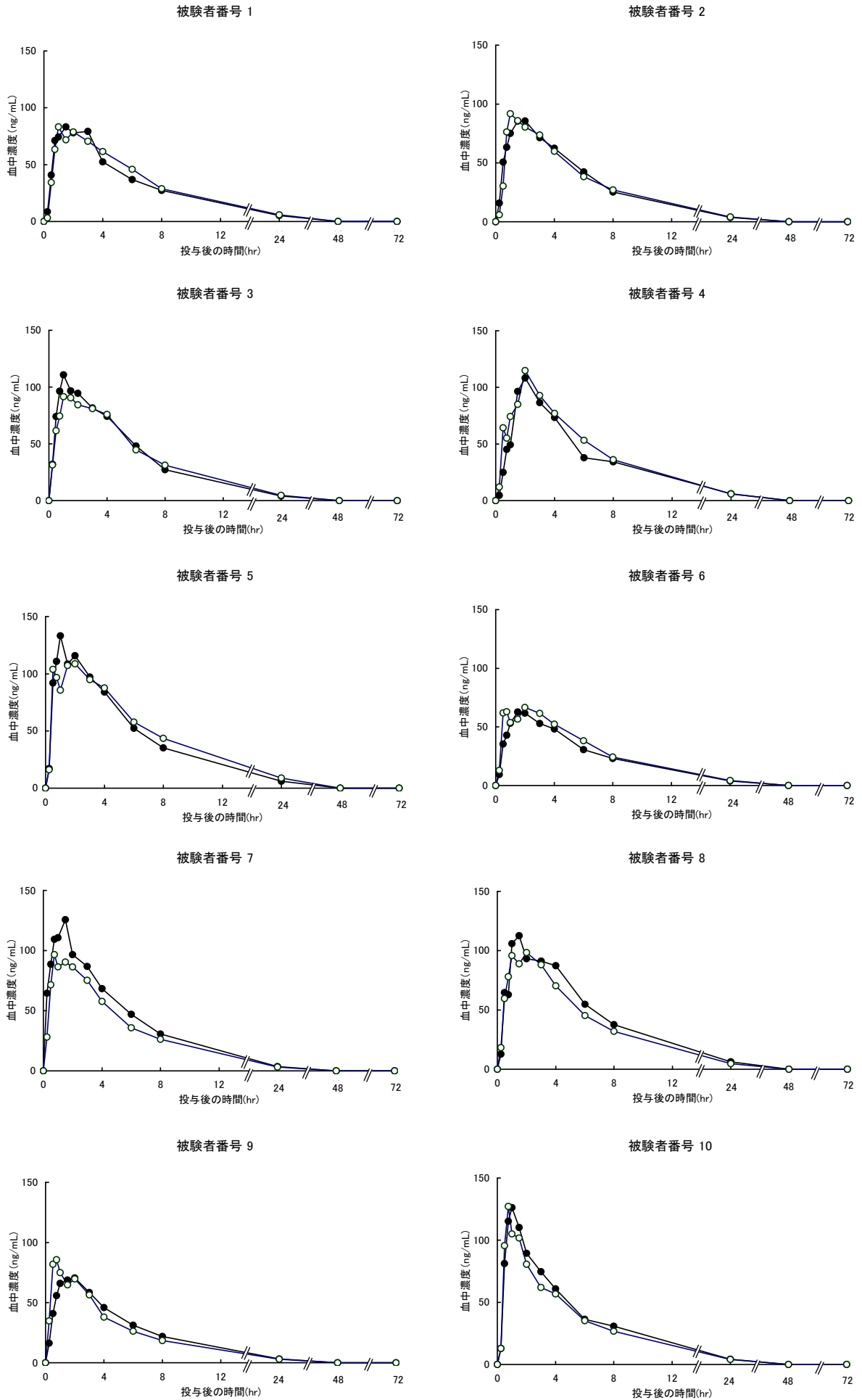


図5 各被験者の血漿中メチルエフェドリン濃度推移  
 ○：フスコブロン配合シロップ、●：フスコデシロップ

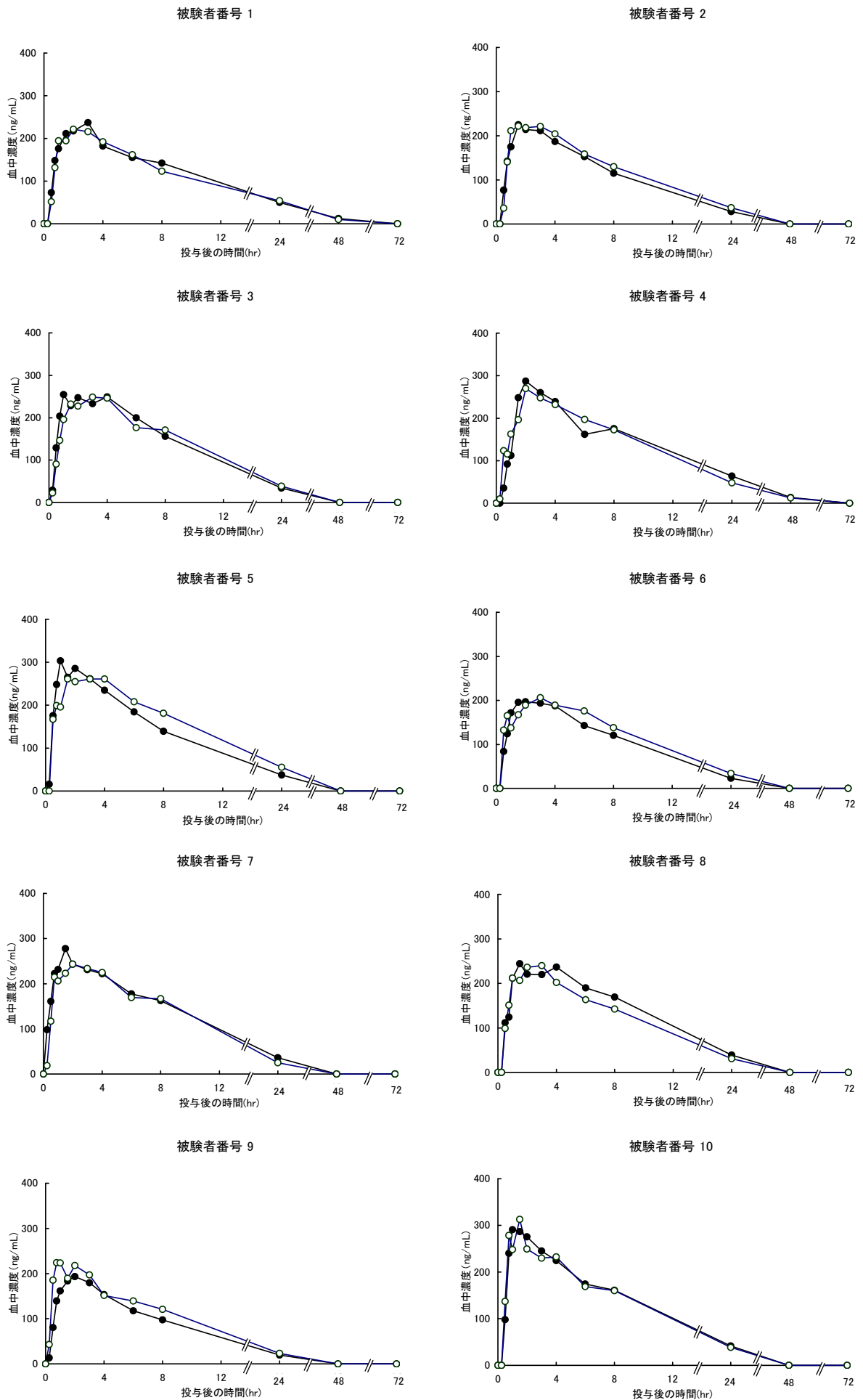
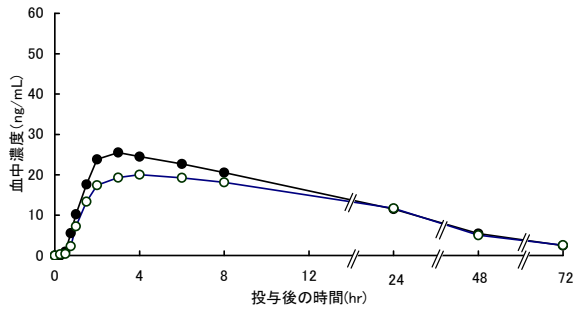


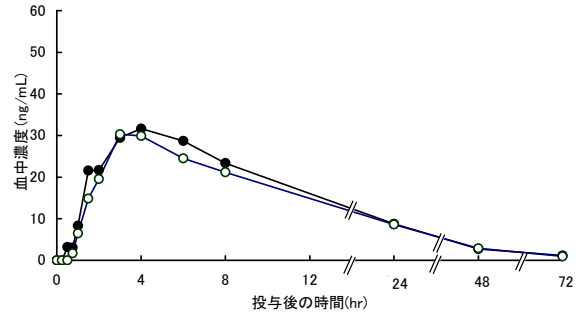
図6 各被験者の血漿中クロルフェニラミン濃度推移

○：フスコブロン配合シロップ、●：フスコデシロップ

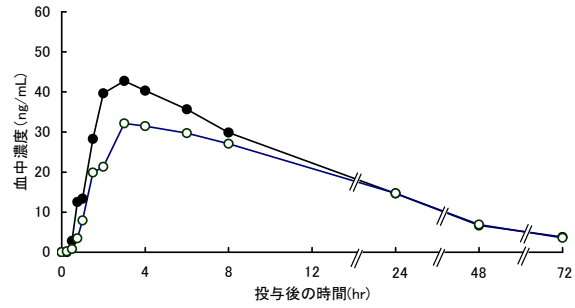
被験者番号 1



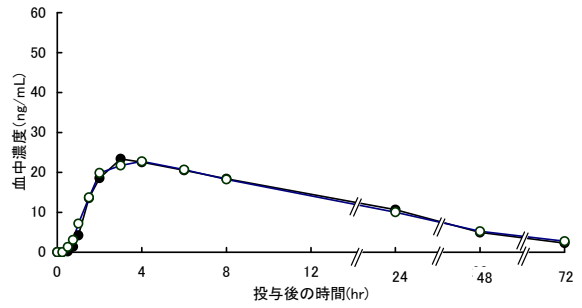
被験者番号 2



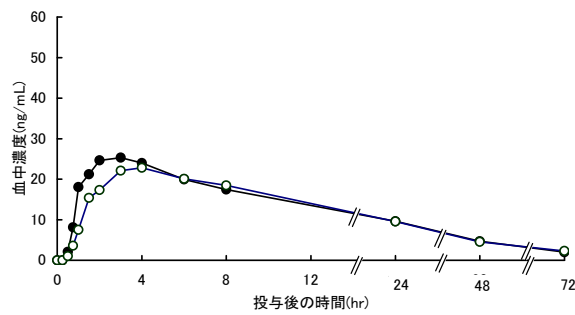
被験者番号 3



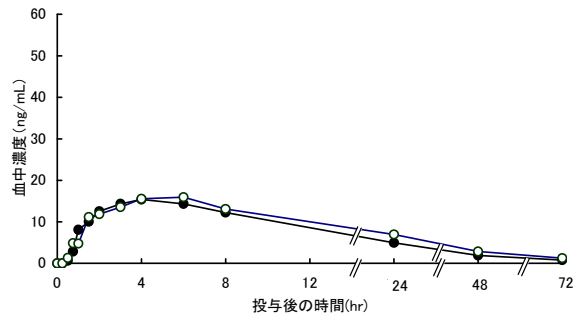
被験者番号 4



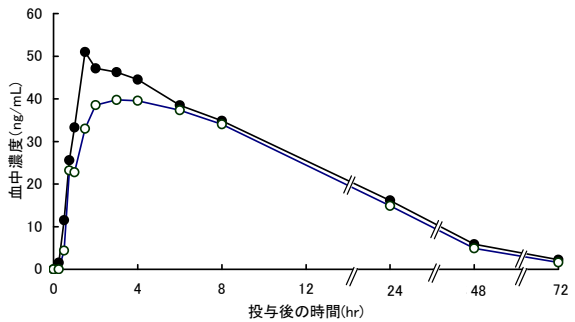
被験者番号 5



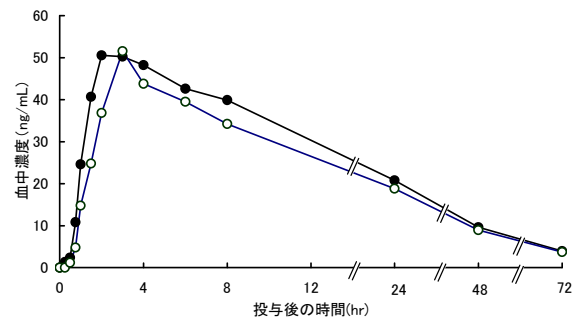
被験者番号 6



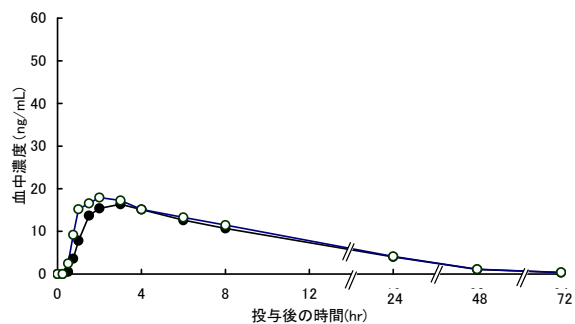
被験者番号 7



被験者番号 8



被験者番号 9



被験者番号 10

