

## ニコ 200 ソフトカプセルの生物学的同等性に関する資料

堀井薬品工業株式会社

## 1. 目 的

健康成人男子志願者を対象とし、トコフェロールニコチン酸エステル(200mg カプセル)を 600mg 経口投与後、血漿中のトコフェロールニコチン酸エステル濃度を経時的に測定することによりトコフェロールニコチン酸エステル製剤(ニコ 200 ソフトカプセル[堀井薬品工業(株)製造]及び標準製剤)間の生物学的同等性について検討する。

## 2. 方 法

### 1) 被験者

#### I. 被験者数

医学ボランティア会会員から治験責任医師が下記の条件により選定した 14 名の被験者とした。

#### II. 選定条件(下記の条件を全て満足する者)

- ①年齢 20～35 歳の日本人男子
- ②体重が(身長-100) × 0.9 の±20%の範囲にある者
- ③スクリーニング検査時に行う健康診断・臨床検査に異常が認められない者
- ④本治験に不適当と考えられる既往歴がなく、薬物等に対するアレルギー歴・特異体質、麻薬中毒・アルコール中毒の既往のない者
- ⑤治験開始前 1 週間以内に、本治験に影響を及ぼすと思われる薬剤を使用していない者
- ⑥トコフェロールニコチン酸エステル製剤および本治験の目的・内容等について、十分な説明をうけ、理解したうえ自発的に志願した者で、書面で治験参加の同意をした者

### 2) 治験デザイン

被験者の割りつけはラテン方格法で行い、休薬期間を 6 日間とするクロスオーバー法により実施した。

| 被験者 No.  | 第 I 期                   | 第 II 期                  |
|----------|-------------------------|-------------------------|
| No. 1～ 7 | ニコ 200 ソフトカプセル (3 カプセル) | 標準製剤 (3 カプセル)           |
| No. 8～14 | 標準製剤 (3 カプセル)           | ニコ 200 ソフトカプセル (3 カプセル) |

薬剤の投与方法は、ニコ 200 ソフトカプセルを 3 カプセルまたは標準製剤を 3 カプセル、それぞれ朝食後 30 分に 200mL の水とともに経口投与した。

### 3) 解析方法

最高血漿中濃度(以下  $C_{max}$ )、最高血漿中濃度到達時間(以下  $T_{max}$ )は実測値を採用し、血漿中濃度時間曲線下面積(以下 AUC)は検出限界以下の実測値を濃度 0 とみなし、台形法により求めた。また、薬物の平均滞留時間(Mean Residence Time : MRT)、消失速度定数( $K_{el}$ )および生物学的半減期( $T_{1/2}$ )についても算出した。生物学的同等性のための検定には、 $C_{max}$ 、AUC および MRT について、それぞれ 2×2 ラテン方格法による分散分析を行った。

生物学的検査および臨床検査の投薬前後の比較検討には paired t-test を用い、有意水準 5%以下で統計学的に有意差ありとした。

### 3. 結 果

#### 1) 治験経過

健康人 14 名を対象としたこの治験において、No.5 の被験者を除いて第Ⅰ期、第Ⅱ期ともに順調に経過し、日程を終了した。No.5 の被験者は、第Ⅱ期投薬前の尿検査において異常（潜血の強陽性）が認められたため、投薬はせずに脱落させた。また、血漿中トコフェロールニコチン酸エステルの定量後、No.12 の被験者においては血漿中トコフェロールニコチン酸エステルの動態に第Ⅱ期と比較して第Ⅰ期に異常な変動を認め、棄却検定の結果棄却された。その結果、生物学的同等性については 12 例を対象に比較検討した。

#### 2) 血漿中トコフェロールニコチン酸エステルの動態

No.5 および No.12 の被験者を除いた薬物動態諸係数は下記のとおりとなった。

##### ニコ 200 ソフトカプセル投与群

| Subject    |        | AUC <sub>0~24</sub>                  | Kel    | T <sub>1/2</sub> | Tmax | Cmax                 | MRT   |
|------------|--------|--------------------------------------|--------|------------------|------|----------------------|-------|
| No.        | period | ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ ) | (/hr)  | (hr)             | (hr) | ( $\mu\text{g/mL}$ ) | (hr)  |
| 1          | Ⅰ      | 8.7748                               | 0.123  | 5.62             | 4    | 2.095                | 6.35  |
| 2          |        | 7.5318                               | 0.146  | 4.75             | 4    | 1.246                | 7.08  |
| 3          |        | 3.4943                               | 0.139  | 4.99             | 6    | 0.720                | 8.17  |
| 4          |        | 6.3140                               | 0.121  | 5.71             | 6    | 1.587                | 8.63  |
| 6          |        | 3.6378                               | 0.151  | 4.59             | 4    | 1.045                | 6.05  |
| 7          |        | 5.0950                               | 0.131  | 5.29             | 6    | 1.382                | 7.33  |
| mean       |        | 5.80795                              | 0.1353 | 5.155            | 5.0  | 1.3458               | 7.268 |
| S.D.       |        | 2.12607                              | 0.0121 | 0.459            | 1.1  | 0.4718               | 1.003 |
| 8          | Ⅱ      | 5.8338                               | 0.112  | 6.19             | 6    | 1.008                | 8.06  |
| 9          |        | 5.2123                               | 0.113  | 6.14             | 6    | 1.337                | 7.85  |
| 10         |        | 3.5150                               | 0.107  | 6.46             | 4    | 0.778                | 7.35  |
| 11         |        | 7.1285                               | 0.138  | 5.01             | 5    | 1.499                | 7.31  |
| 13         |        | 6.0333                               | 0.172  | 4.04             | 6    | 1.492                | 6.83  |
| 14         |        | 5.4058                               | 0.101  | 6.85             | 4    | 1.204                | 7.47  |
| mean       |        | 5.52145                              | 0.1239 | 5.780            | 5.2  | 1.2197               | 7.478 |
| S.D.       |        | 1.18970                              | 0.0266 | 1.050            | 1.0  | 0.2850               | 0.434 |
| total mean |        | 5.66470                              | 0.1296 | 5.468            | 5.1  | 1.2828               | 7.373 |
| S.D.       |        | 1.64935                              | 0.0206 | 0.839            | 1.0  | 0.3774               | 0.745 |

##### 標準製剤投与群

| Subject    |        | AUC <sub>0~24</sub>                  | Kel    | T <sub>1/2</sub> | Tmax | Cmax                 | MRT   |
|------------|--------|--------------------------------------|--------|------------------|------|----------------------|-------|
| No.        | period | ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ ) | (/hr)  | (hr)             | (hr) | ( $\mu\text{g/mL}$ ) | (hr)  |
| 1          | Ⅱ      | 8.3808                               | 0.223  | 3.11             | 5    | 1.877                | 6.78  |
| 2          |        | 2.9330                               | 0.126  | 5.48             | 3    | 0.720                | 5.68  |
| 3          |        | 4.5588                               | 0.141  | 4.91             | 6    | 0.800                | 7.72  |
| 4          |        | 6.2648                               | 0.164  | 4.22             | 6    | 1.397                | 7.60  |
| 6          |        | 3.7188                               | 0.080  | 8.63             | 4    | 0.830                | 7.11  |
| 7          |        | 6.0385                               | 0.101  | 6.83             | 3    | 1.384                | 6.85  |
| mean       |        | 5.31578                              | 0.1394 | 5.530            | 4.5  | 1.1680               | 6.957 |
| S.D.       |        | 1.98082                              | 0.0503 | 1.964            | 1.4  | 0.4587               | 0.734 |
| 8          | Ⅰ      | 4.6840                               | 0.095  | 7.31             | 4    | 0.910                | 7.05  |
| 9          |        | 7.1285                               | 0.128  | 5.42             | 6    | 1.503                | 7.39  |
| 10         |        | 3.9365                               | 0.111  | 6.27             | 4    | 0.707                | 7.85  |
| 11         |        | 7.2940                               | 0.129  | 5.37             | 6    | 1.451                | 7.71  |
| 13         |        | 6.5290                               | 0.135  | 5.15             | 6    | 1.720                | 7.56  |
| 14         |        | 6.6745                               | 0.093  | 7.44             | 4    | 1.160                | 7.18  |
| mean       |        | 6.04108                              | 0.1150 | 6.161            | 5.0  | 1.2418               | 7.457 |
| S.D.       |        | 1.39014                              | 0.0182 | 1.018            | 1.1  | 0.3856               | 0.309 |
| total mean |        | 5.67843                              | 0.1272 | 5.846            | 4.8  | 1.2049               | 7.207 |
| S.D.       |        | 1.67492                              | 0.0383 | 1.527            | 1.2  | 0.4059               | 0.597 |

血漿中トコフェロールニコチン酸エステル濃度  
( $\mu\text{g/mL}$ )

