

# 一般用医薬品におけるイブプロフェンおよびアセトアミノフェンの配合剤における薬物動態の検討

27-58-am-01

Pharmacokinetic evaluation of fixed-dose combination of ibuprofen and acetaminophen in over-the-counter drug

○植田誠子、中條光章、宮台 信男、川瀬 一郎、Ryu So-young

エスエス製薬株式会社 an Opella. Company

## 【背景と目的】

発熱と疼痛は、日常生活でよく経験する臨床症状で、これらの症状の持続・再発は機能的、社会的及び心理的健康に悪影響を及ぼす。このため、一般用医薬品(OTC)の解熱鎮痛薬として、安全性が高く、速効性があり、より強力に作用を示す製剤が望まれる。イブプロフェンとアセトアミノフェンは、OTC解熱鎮痛薬の成分として世界的に汎用されており、両成分の併用で相乗的な効果を示すことが報告されている。我々は、イブプロフェンの溶出性を向上させるクイックアクション®製法を応用し、両成分の配合製剤を開発した。今回、両成分の配合剤における薬物動態の特性を溶出性の観点から評価した。

## 【方法】

薬物動態の評価は、日本人健康被験者を対象とし、非盲検、無作為化、2製剤、2期間、2群のクロスオーバー試験で、我々の開発した配合剤(IP-TA)及び既発売の配合剤(IP-TB)投与後のイブプロフェンとアセトアミノフェンの血中薬物濃度を測定した。該当被験者24例を無作為にIP-TA先行投与群とIP-TB先行投与群に割り付け、7日間の休薬後に別の薬剤を投与した。IP-TAとIP-TBに含まれる各成分の用量が異なることから、IP-TAの薬物濃度を用量比(195/160 = 1.22)で除して薬物動態指標を用量補正した。 $C_{max}$ 及びAUCについては、線形混合効果モデルを用いて両製剤の補正した幾何最小二乗平均(GLSM)の比(IP-TA/IP-TB)を求めた。

溶出試験は、イブプロフェンについて実施し、日本薬局方のパドル法に準拠し、パドル回転数毎分50回、試験液量900mL、試験液温度 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ とし、日局第1液(pH 1.2)、第2液(pH 6.8)及び薄めたMcllvaine緩衝液(pH 4.0)を用い、各配合剤の1錠について6回ずつ行った。

生体での溶出挙動を模すために、胃(pH1.2)、十二指腸(pH4.0)および小腸(pH6.8)の滞留時間を各々15分間、15分間、150分間とし、各pHにおける溶出率から加重平均溶出率を算出した。また、イブプロフェンの吸収率をWagner-Nelson法で求め、加重平均溶出率と吸収率との関係を分析した[in vitro in vivo correlation (IVIVC)]。

## 【結果】

薬物動態試験において、各製剤投与による副作用は見られなかった。イブプロフェンの $C_{max}$ は、IP-TBに比較しIP-TAにおいて高値で(図1)、用量補正した $C_{max}$ のGLSM比は1.368(95%CI: 1.248–1.500)で、 $AUC_{0-1}$ 、 $AUC_{0-2}$ 及び $AUC_{0-3}$ の用量調整したGLSM比もIP-TAで有意に高値であった(表1)。また、 $C_{max}$ 到達時間( $t_{max}$ )及び吸収速度定数( $k_a$ )は、いずれもIP-TAにおけるイブプロフェンの吸収が速やかであることを示した(表1)。一方、アセトアミノフェンの薬物動態プロファイルは、IP-TAとIP-TBとで差異はなかった(図2)。

Wagner-Nelson法で求めたイブプロフェンの吸収率(Fa)及び非吸収率(1-Fa)を図3に示す。IP-TAでは約40分後、IP-TBでは約220分後に完全吸収となった。1-Faから求めた平均吸収時間(MAT)はIP-TAでは22.5分、IP-TBでは42.6分であった(表2)。

イブプロフェンの溶出率はpH 1.2ではIP-TBの方が溶出性が高かったが、pH 4.0及びpH 6.8ではIP-TAの溶出性が高かった(図4)。加重平均溶出率(D)はIP-TAでは12分ほぼ完全に溶出したが、IP-TBでは120分間で完全溶出に到達しなかった(図4、表2)。

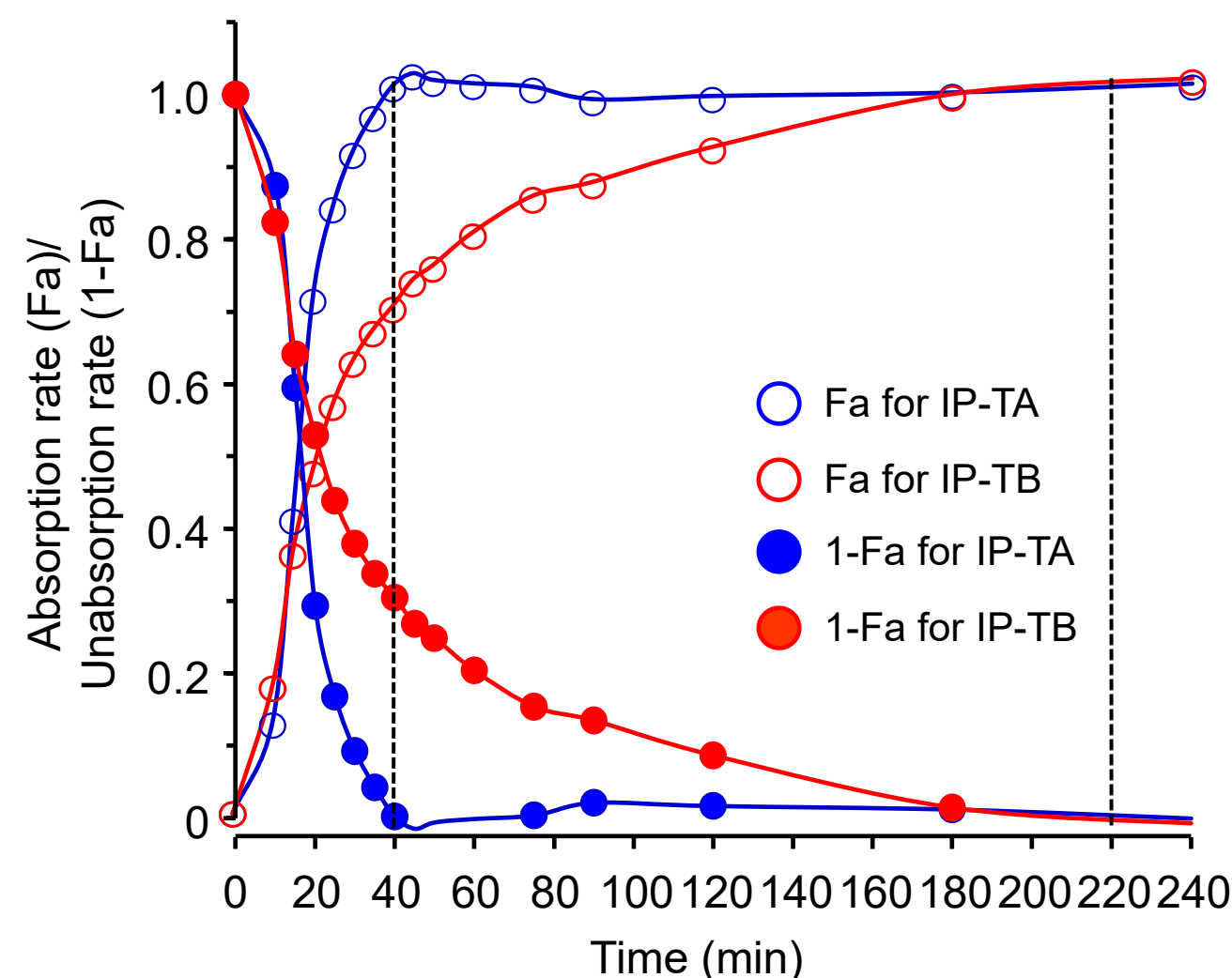


図3 イブプロフェンの吸収率と非吸収率

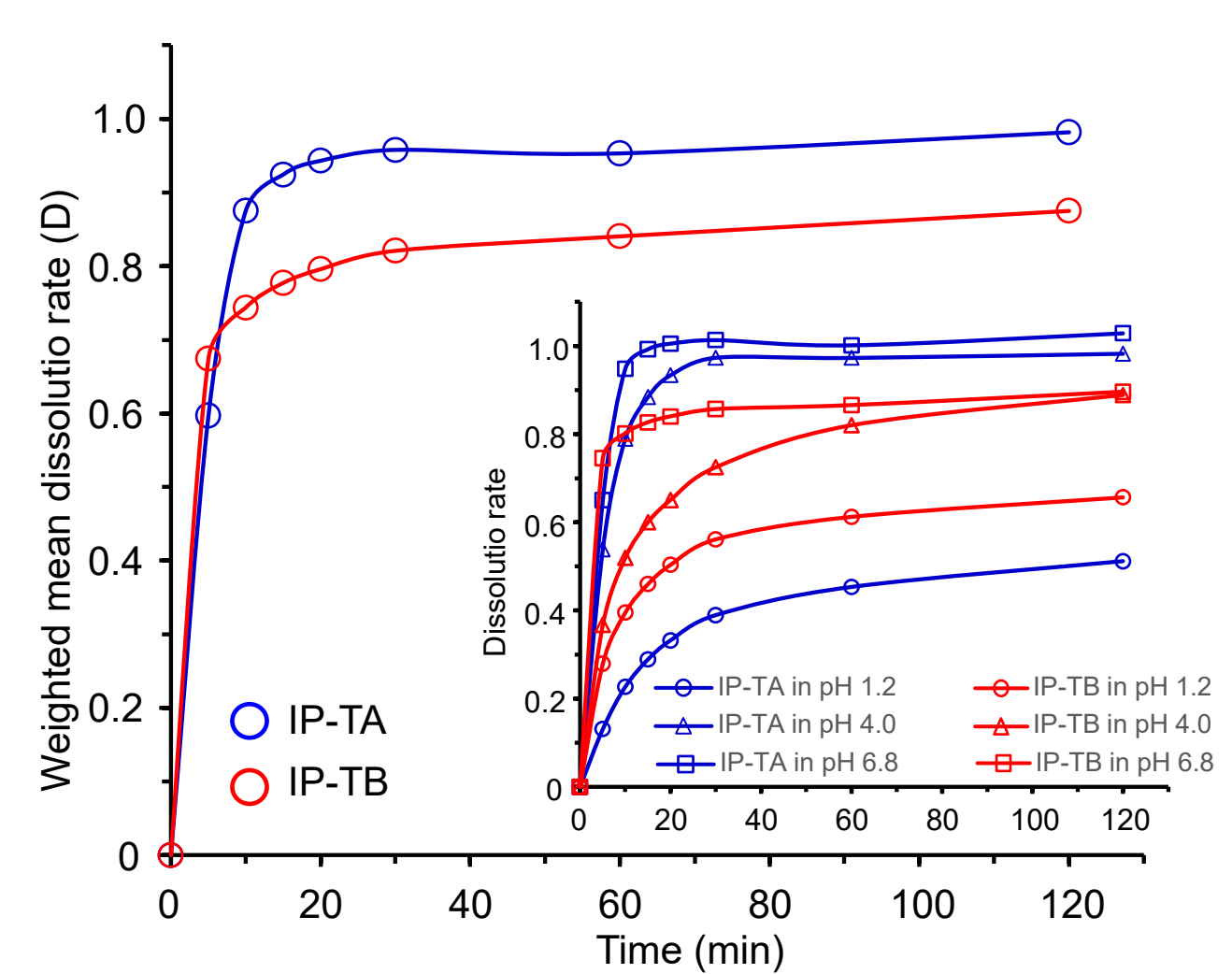


図4 イブプロフェンの溶出率及び加重平均溶出率

イブプロフェンの吸収率(Fa)と加重平均溶出率(D)との関係を図5に示す。IP-TAでは一定のラグタイム(12分間)を維持した平行関係であった。一方、IP-TBでは投与初期ではラグタイムは12.5分であったが、中期以降では溶出率と吸収率の乖離がみられた(図5、表2)。IVIVC分析では、時間スケールとラグタイムを加味するとIP-TA及びIP-TBともに溶出性と吸収性は高い関係性を示した( $R^2$ は各々0.993、0.976)。

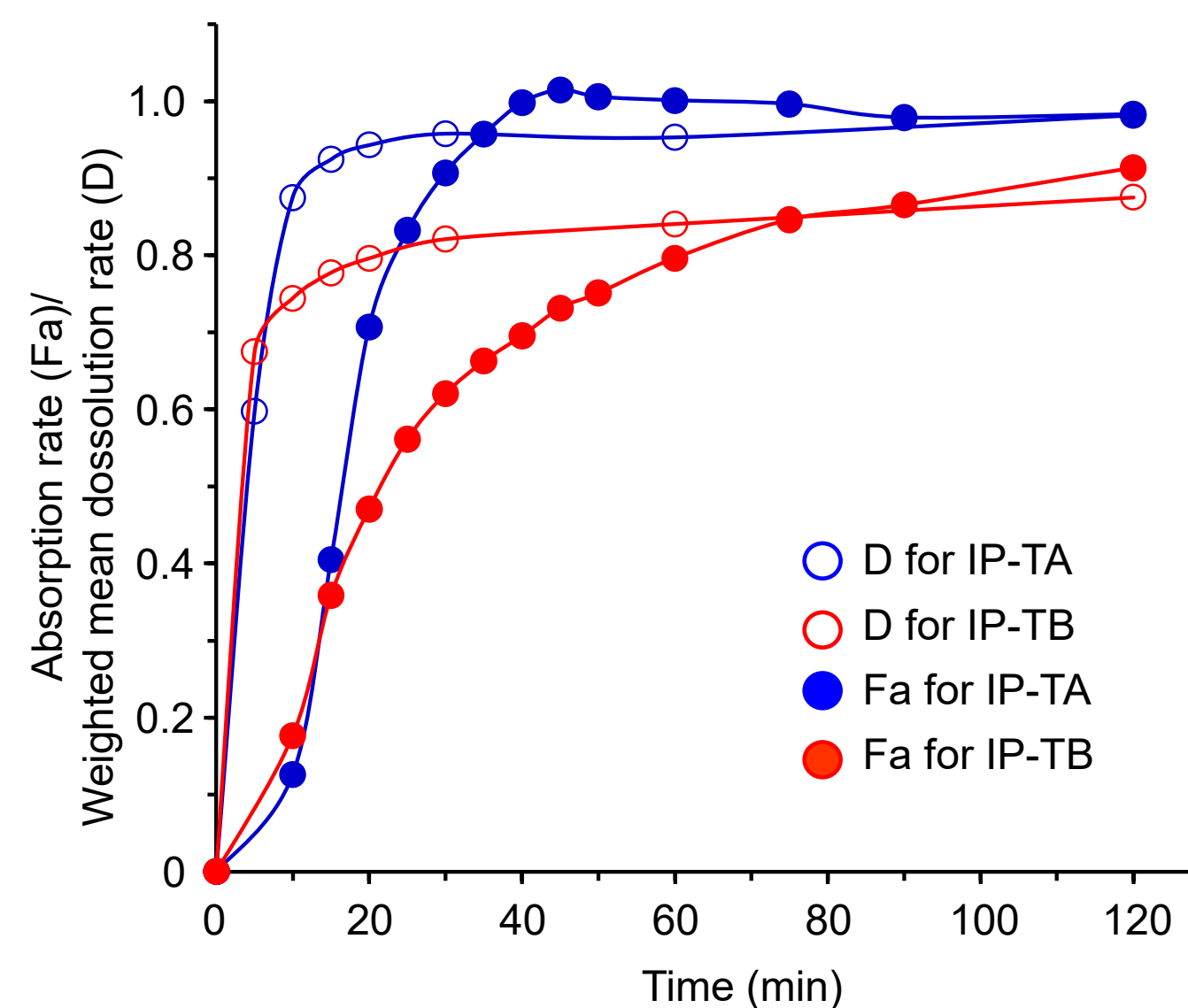


図5 イブプロフェンの吸収率と加重平均溶出率の関係

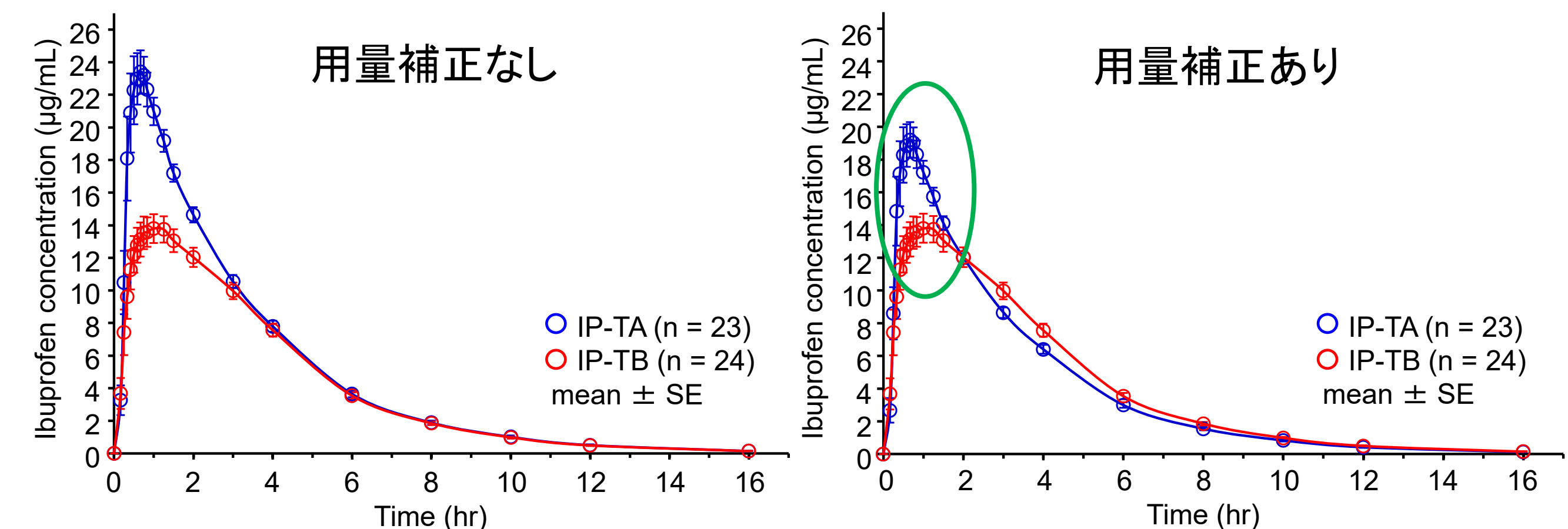
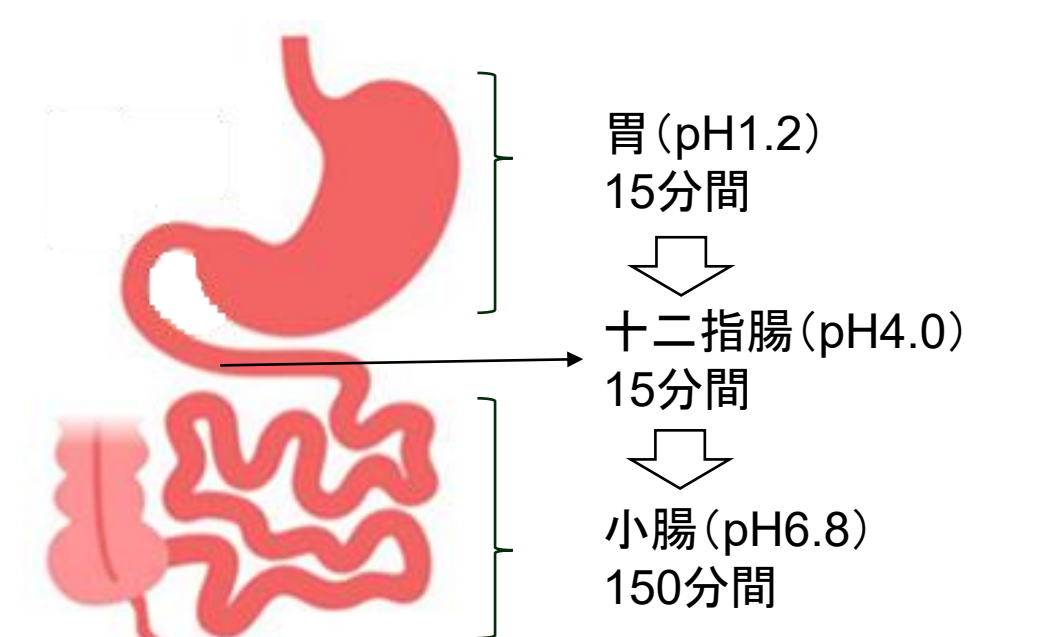


図1 イブプロフェンの濃度-時間曲線

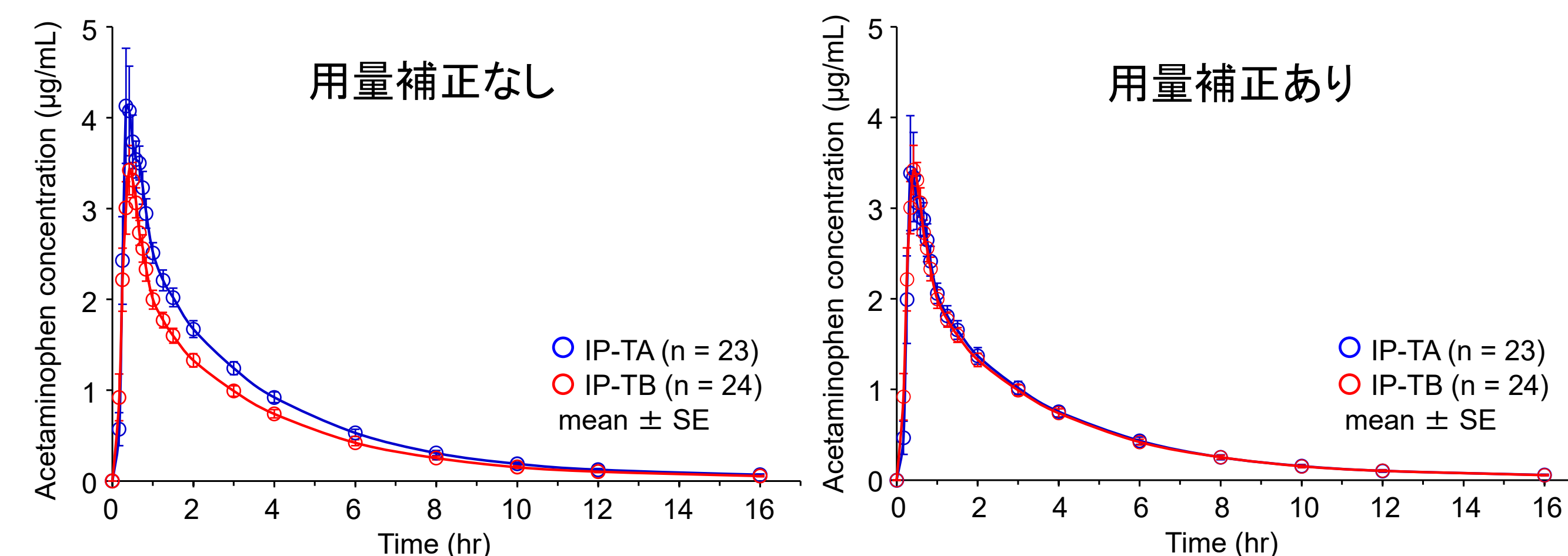


図2 アセトアミノフェンの濃度-時間曲線

表1 イブプロフェンの用量補正での薬物動態指標

	IP-TA	IP-TB	Dose-adjusted GLSM ratio
$C_{max}$ (µg/mL)	27.3 (24.7–30.1)	16.5 (15.0–18.2)	1.37 (1.25–1.50)
$AUC_{0-1}$ (µg·hr/mL)	15.6 (13.1–18.6)	9.0 (7.4–11.1)	1.43 (1.14–1.79)
$AUC_{0-2}$ (µg·hr/mL)	33.6 (30.6–36.8)	22.1 (19.3–25.2)	1.26 (1.12–1.42)
$AUC_{0-3}$ (µg·hr/mL)	46.2 (43.1–49.6)	33.3 (30.3–36.5)	1.16 (1.07–1.24)
$t_{max}$ (hr)	0.57 (0.47–0.71)	0.87 (0.65–1.18)	—
$k_a$ (hr <sup>-1</sup> )	7.28 (5.11–10.36)	3.31 (2.11–5.19)	—

各薬物動態指標は幾何平均(95%信頼区間)で示し、用量補正した指標の比は幾何最小二乗平均比(95%信頼区間)で示す。

表2 両製剤でのイブプロフェンの溶出率と吸収率の比較

指標	IP-TA	IP-TB
吸収率(Fa)からの所見(単位:分)		
$t_{0.5}Fa$	17	22
$t_{0.9}Fa$	30	112
$t_{1.0}Fa$	40	220
非吸収率(1-Fa)からの所見(単位:分)		
MAT	23	43
1-Faの形状	急峻な減衰	長時間持続
加重平均溶出率(D)からの所見(単位:分)		
$t_{0.5}D$	5	5
$t_{0.9}D$	12	120分間では未達
FaとDの関係(単位:分)		
$\Delta(Fa-D)$	一定(平行関係)	徐々に乖離
最適 $\Delta(Fa-D)$	12	13

日本薬学会第146年年会  
利益相反の開示

植田誠子、中條光章、宮台 信男、川瀬 一郎、Ryu So-young

著者は全てエスエス製薬株式会社 an Opella. Companyの社員であり、開示すべき利益相反はないが、会社の株またはストックオプションを保有しているかも知れない。  
薬物動態試験にご協力いただいた試験参加者、試験責任医師およびシミック株式会社に深謝するとともに、溶出試験を実施したスベラファーマ株式会社に感謝する。  
CIMIC株式会社およびスベラファーマ株式会社は、エスエス製薬株式会社の委託を受けてエスエス製薬株式会社の資金提供で実施した。