

一般用医薬品のイブプロフェンとアセトアミノフェンの配合剤における新規製剤技術の応用：配合成分の薬物動態の改善

29PB-223

Application of a new formulation technology for OTC combination drugs containing ibuprofen and acetaminophen: Improving pharmacokinetics of the components

山根 志真¹ Shiho Yamane, 川瀬 一朗¹ Ichiro Kawase, Polivka Valentine², Rauch Clemence²,

宮台 信男¹ Nobuo Miyadai, 内田 直樹³ Naoki Uchida,

1. エスエス製薬株式会社、2. Opella, a Sanofi company, Neuilly-sur-Seine, France、3. 昭和大学医学部薬理学

【研究の目的など】

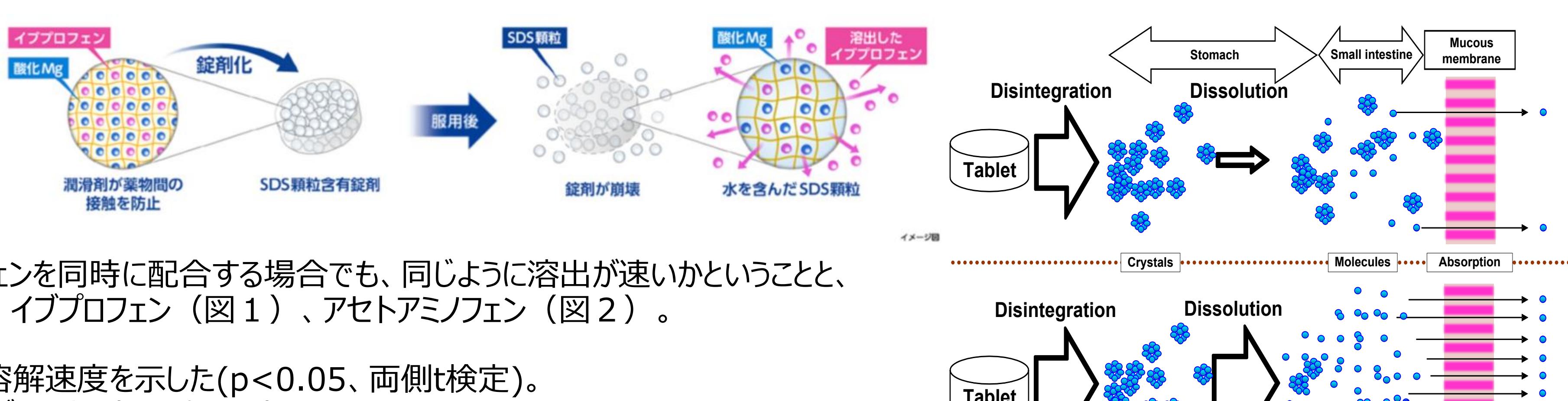
我々はイブプロフェンとアセトアミノフェン、作用点の異なる2つの鎮痛成分の併用効果を期待し、新規解熱鎮痛剤を開発した。これらの成分はそれぞれ単成分よりも、配合することで効果が高まるという臨床試験結果が報告されている^{1, 2)}。一般用医薬品において、頭痛などの痛みを早く緩和したいという生活者ニーズは高く、速効性のある効果的な医薬品の開発が重要である。当社独自の特許技術であるクイックアクション製法により、酸化マグネシウムとイブプロフェンの安定した配合を可能とし、イブプロフェンの溶解及び吸収を早めることが薬物動態試験で示されている^{3, 4)}。今回、初めて2種類の鎮痛成分を配合した新規製剤をクイックアクション製法を用いて開発し、溶出速度と体内動態の関係について検討するために薬物動態試験により確認したので報告する。

【方法】

日本人健康被験者24例を対象とし、イブプロフェンとアセトアミノフェンの薬物動態プロファイルを比較する非盲検、無作為化、2群、クロスオーバー試験（n=12×2）をGCPに基づき実施した。本試験で使用した薬剤は、クイックアクション製法で開発した自社新規製剤の解熱鎮痛剤（IP-TA, 2024年9月発売）であり、クイックアクション製法を用いていない類似配合剤（IP-TB）を標準製剤とした。なお、既報^{3, 4)}のデータに基づき、必要なサンプルサイズは21例と算出され、脱落等のリスクに鑑み、24例にて実施した。なお、クロスオーバー2期前に、1例脱落したため、IP-TA投与:n=23、IP-TB投与:n=24、n₁≠n₂で解析した。

【本製品に用いられている製剤技術について】

弊社では、解熱鎮痛成分イブプロフェンはBCS Class2に分類される酸性物質で、胃内酸性下ではその溶解性は悪くなるという点に着目し、酸化マグネシウム（制酸剤）を独自のSDS技術（Swellable Dynamic System）を用い、製剤化した。これによりイブプロフェンの溶出改善及び吸収速度の上昇が確認されている³⁾。

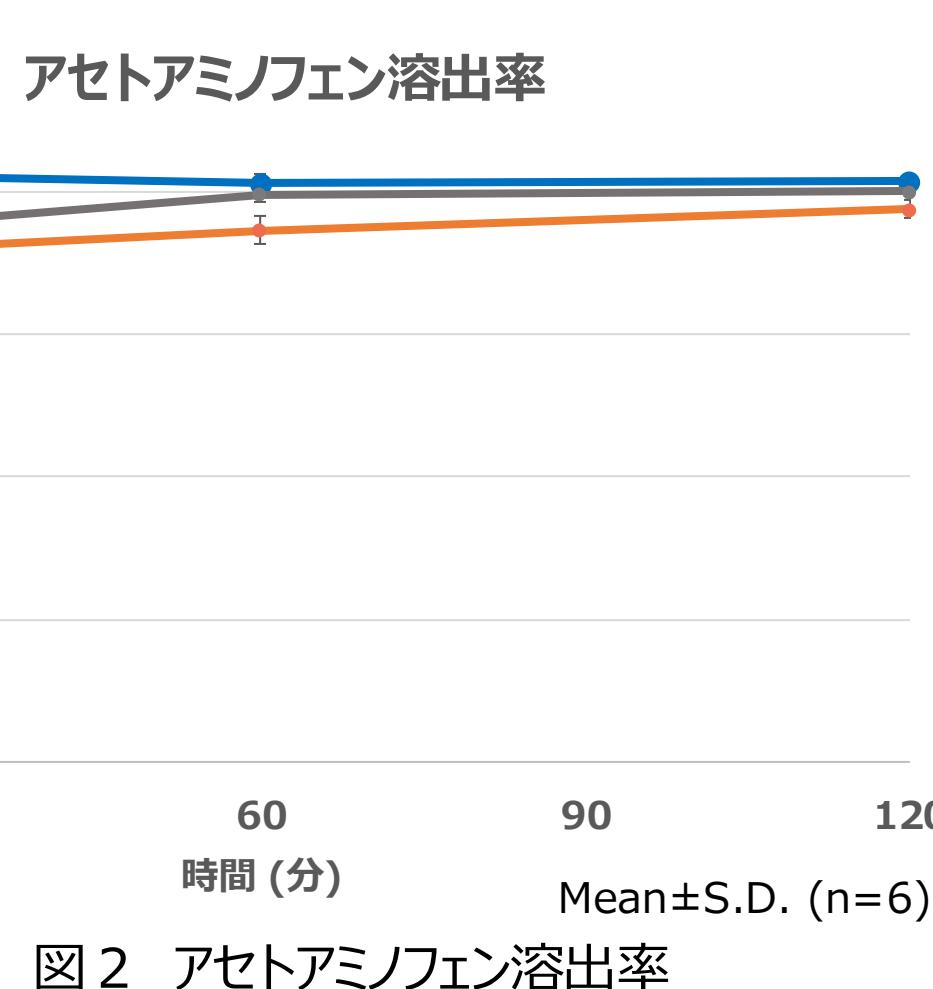
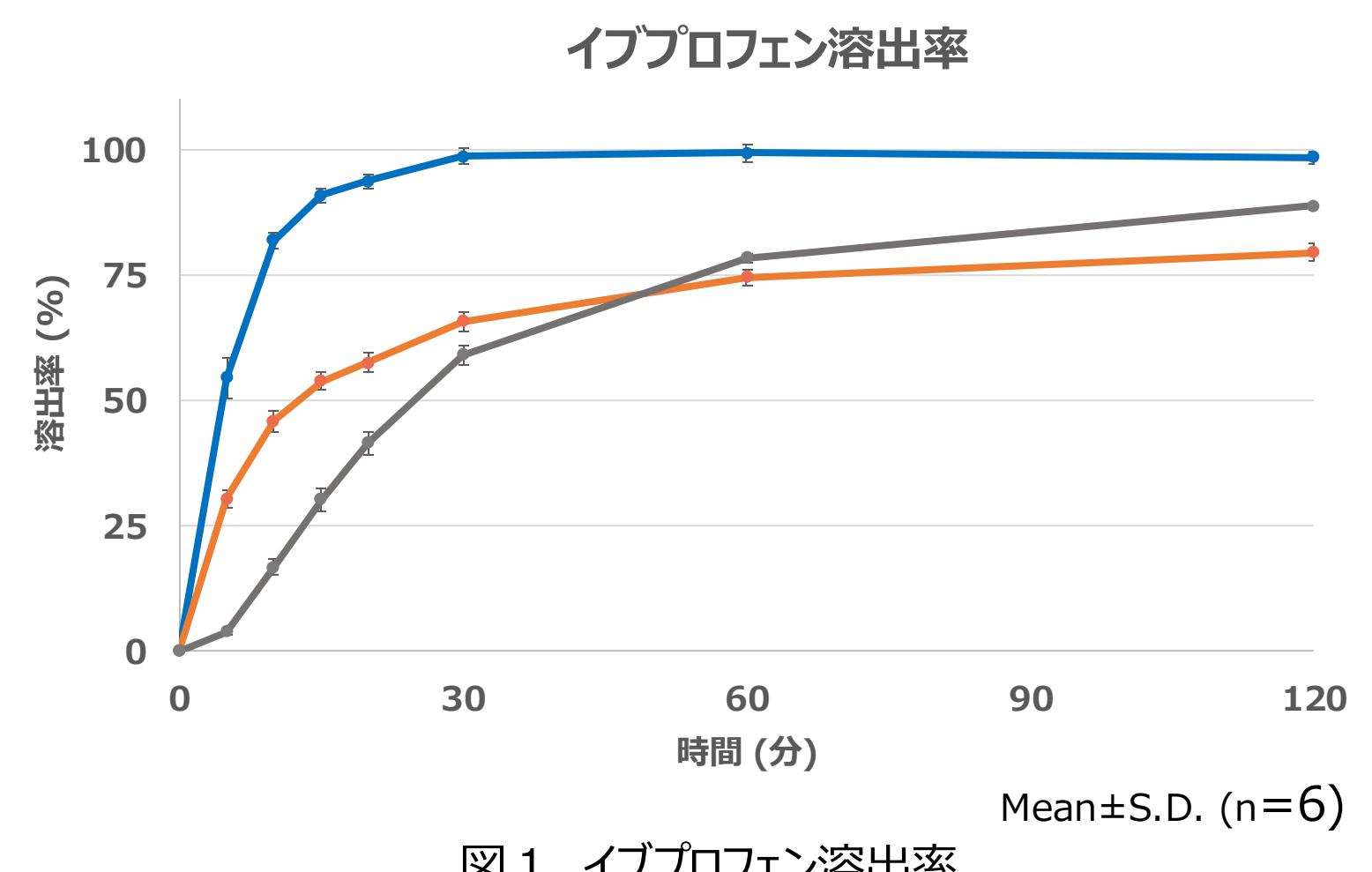


【本試験の前に：イブプロフェン・アセトアミノフェン溶出試験】

今回、薬物動態試験実施前に、IP-TAにおいてイブプロフェンに加え、アセトアミノフェンを同時に配合する場合でも、同じように溶出が速いかということ、アセトアミノフェンの溶出性に変化があるかを、既存の類似2製品と比較し、確認した：イブプロフェン（図1）、アセトアミノフェン（図2）。

結果：

- すべての測定時間において、IP-TAはIP-TBおよびIP-TCと比較して有意に高い溶解速度を示した(p<0.05、両側t検定)。
- アセトアミノフェンの溶解速度は一貫しており、併用成分がその溶解性に影響を及ぼさなかったことを示した。



成分：1回服用量	IP-TA	IP-TB	IP-TC
イブプロフェン	195mg	160mg	195mg
アセトアミノフェン	195mg	160mg	195mg
無水カフェイン	65mg	50mg	80mg
プロモバレリル尿素	-	-	100mg
酸化マグネシウム	70mg	-	90mg
乾燥水酸化アルミニウムゲル	-	70mg	-

【溶出条件】
・溶出液：薄めたpH4.0 McIlvaine緩衝液
・温度：37°C
・液量：900mL
・回転数：50rpm
・試料：1錠/バッセル
・溶出試験機（RT-J2000）、天秤（AP225W-AD）

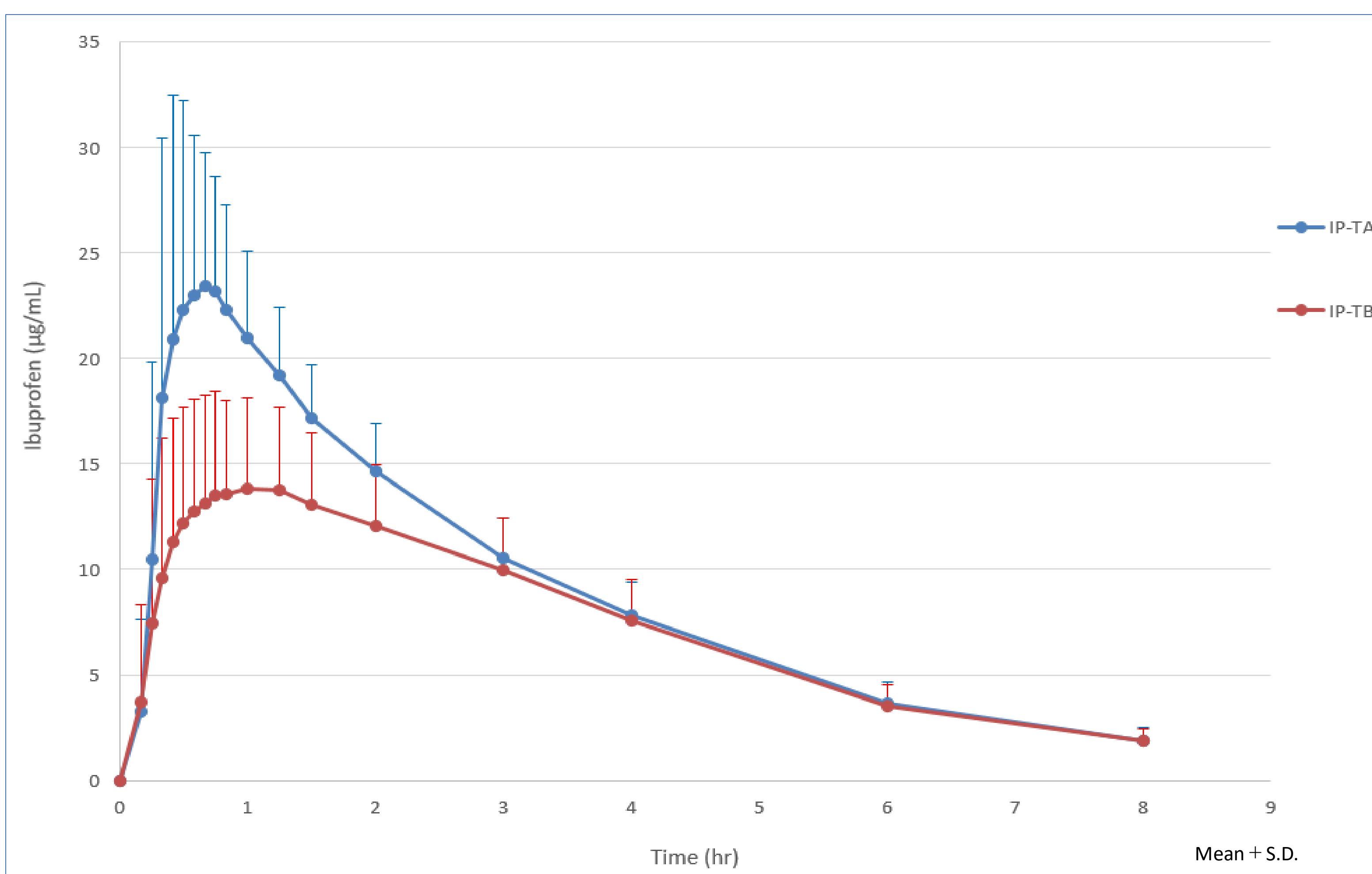


図3 Mean (+SD) Plot of Plasma Ibuprofen Concentration

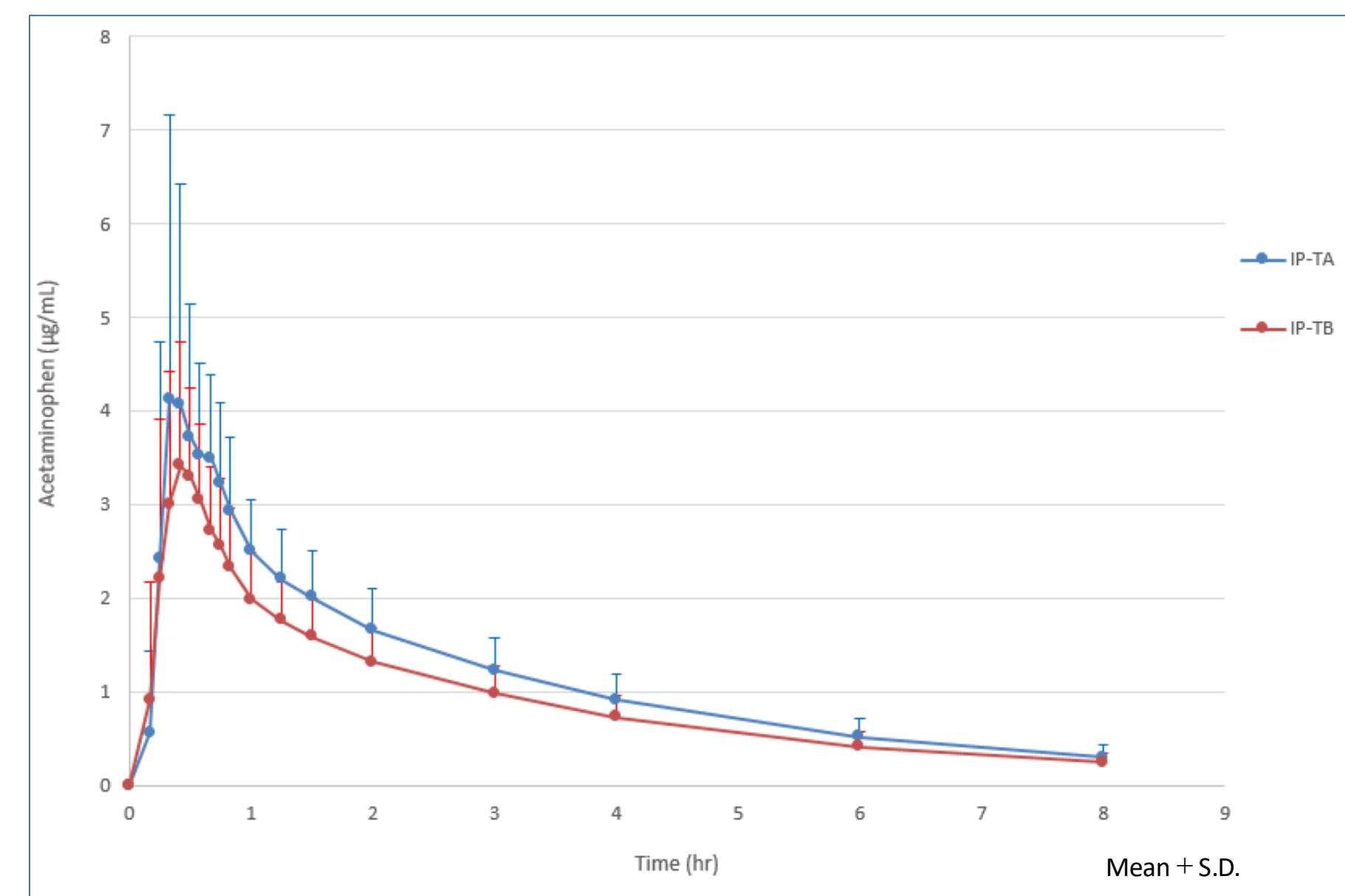


図4 Mean (+SD) Plot of Plasma Acetaminophen Concentration

Product	Summary Statistics	Cmax (μg/ml)	AUC _{0-0.5} (μg · hr/mL)	AUC _{0-t} (μg · hr/mL)	AUC _{0-∞} (μg · hr/mL)	Ka (1/hr)	Tmax (hr)	t _{1/2} (1/hr)
IP-TA (n=23)	Mean	27.925	5.458	78.770	79.226	9.327	0.66	2.07
	SD	5.858	3.417	13.142	13.344	5.654	0.41	0.21
IP-TB (n=24)	Mean	16.955	3.328	64.911	65.368	5.417	1.10	2.11
	SD	3.775	2.278	11.180	11.365	5.796	0.78	0.19
P Value		<0.001	0.037	<0.001	<0.001	0.003	-	-

表1 Descriptive Statistics of PK Parameters of Ibuprofen

【結果】

この試験では、IP-TAのイブプロフェンCmaxはIP-TBと比較して統計学的に有意な増加(p<0.001)が示された。本試験は対数変換して統計的比較を行っており、検証的試験として実施した。

- イブプロフェンのCmaxは、IP-TB投与群のMeanに対し約1.6倍 (27.925: 16.955) であり(幾何平均比:1.667、90%CI:1.520-1.828)、用量比に基づく増加率(1.2)を上回っていた。
- IP-TAはIP-TBよりも早くTmaxを達成し(Meanは26分速かった)、より迅速に作用発現することを示した。
- イブプロフェンの吸収率定数(Ka)は、IP-TBよりもIP-TAの方が有意に高く、速い吸収を支持するデータと言える。
- アセトアミノフェンについては、血漿濃度プロファイルはIP-TAとIP-TBの間で類似し、IP-TAはより高いCmaxを示し、用量比と一致する結果であった。

【考察及び結語】

IP-TAに含まれる酸化マグネシウムは、イブプロフェンの溶解と吸収を促進することが報告されている。これまでの研究結果と同様に、本研究では、IP-TAはIP-TBと比較してイブプロフェンの吸収が速く、血漿濃度が高いことが示され、鎮痛作用がより早く発現することが示唆された。特に、一部の制酸剤は、アセトアミノフェンのT_{max}を遅延させているが、IP-TAにおいては、アセトアミノフェンの吸収速度に対する影響は限定的であった。これらの薬物動態結果は、IP-TAは即効性があり、効果的な鎮痛剤であり、OTC疼痛管理において臨床的に意味のある利点を提供することを示唆している。今後、IP-TAの薬物動態と潜在的な臨床応用を更に探求したいと考える。

【引用・参考文献】

- Moore, R. A. et al., Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults - an overview of Cochrane reviews., Cochrane Database Syst Rev, 28, 2015, doi: 10.1002/14651858.CD008659.pub3.
- Mehlisch, D.R. et al, Single-tablet fixed-dose combination of racemic ibuprofen/paracetamol in the management of moderate to severe postoperative dental pain in adult and adolescent patients: a multicenter, two-stage, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, factorial study, Clin Ther, 32, 1033-1049, 2010, doi: 10.1016/j.clinthera.2010.06.002
- 川瀬一朗, 速溶性イブプロフェン製剤の開発, 薬剤学, 69, 329-335, 2009
- 森 和也 (ほか), イブプロフェン配合剤の薬物動態試験, 医学と薬学, 57, 335-342, 2007

日本薬学会第145年年会
利益相反の開示

著者: 山根 志真, 川瀬 一朗, Polivka Valentine, Rauch Clemence, 宮台 信男, 内田 直樹,

- 今回の演題に関連して、開示すべき利益相反は以下のとおりです。
- SY, IK, NMは現在エスエス製薬株式会社の社員であり、CRはサノフィ社の社員である。サノフィ社はエスエス製薬株式会社の株を100%保有する親会社であり SY, IK, NM, CRはサノフィの株式又はストックオプションを保有する可能性がある。
- 謝辞: 本試験にご協力いただいた試験参加者の皆様、試験責任医師を務めていた福岡みらい病院の松木俊二医師に深謝するとともに、本稿を執筆するにあたりご支援をいただいたシミック株式会社に感謝する。