

アロプリノール錠 100mg 「ツルハラ」
生物学的同等性に関する資料

鶴原製薬株式会社

アロプリノール錠 100mg 「ツルハラ」と標準製剤との比較による検討

1. 緒言

アロプリノール錠 100mg 「ツルハラ」と標準製剤との生物学的同等性を検討した。アロプリノールは吸収後、急速に代謝を受け測定が困難であり、また、代謝産物であるアロキサントニンもキサントニンオキシダーゼに対して阻害作用を示すことから下記の方法により血清中濃度を測定した。

- (1) 結果的にアロプリノール量と相関する血清中尿酸濃度の低下を測定する。
- (2) *in vitro* でキサントニンオキシダーゼの阻害率から血清中アロキサントニン濃度を測定し、アロプリノール濃度に換算する。

2. 実験方法

【尿酸の定量】

(1) 使用薬剤

アロプリノール錠 100mg 「ツルハラ」
標準製剤

(2) 対象

家兎 10 羽

(3) 投与量

製剤試験により同等と認められた両製剤各 1 錠を強制経口投与した。

(4) 投与方法

家兎 10 匹を 2 群に分け、1 群にはアロプリノール錠 100mg 「ツルハラ」、他群には標準製剤を経口投与した。休薬期間を 1 週間としたクロスオーバー法による。

(5) 採血時間

投与前、1 時間、2 時間、3 時間、5 時間、7 時間、24 時間目

【キサントニンオキシダーゼ阻害の測定】

(1) 使用薬剤

アロプリノール錠 100mg 「ツルハラ」
標準製剤

(2) 対象

家兎 10 羽

(3) 投与量

製剤試験により同等と認められた両製剤各 1 錠を強制経口投与した。

(4) 投与方法

家兎 10 匹を 2 群に分け、1 群にはアロプリノール錠 100mg 「ツルハラ」、他群には標準製剤を経口投与した。休薬期間を 1 週間としたクロスオーバー法による。

(5) 採血時間

投与前、0.5 時間、1 時間、2 時間、3 時間目

3. 結果

【尿酸の定量】

家兔の耳静脈より採血した血液を約1時間放置し、遠心分離して血清を分離し、除蛋白後、呈色反応を行い検量線より血中濃度を求め、投与前の血清尿酸含量を100%としたときの各時間の尿酸量を百分率で表した。

投与前値に対する各時間の平均血清中尿酸量(%)		
	アロプリノール錠 100mg「ツルハラ」	標準製剤
0	100	100
1	99.3±4.9	97.4±5.3
2	87.3±4.4**	92.6±3.3*
3	76.0±2.9**	78.6±2.2**
5	64.8±1.8**	70.1±2.6**
7	58.0±1.9**	58.8±1.9**
24	103.4±3.5	96.0±4.2

* : P<0.05、** : P<0.01

【キサンチンオキシダーゼ阻害の測定】

家兔の耳静脈より採血した血液を約1時間放置し、遠心分離して血清を分離し、この血清を *in vitro* で添加しヒポキサンチンからキサンチンオキシダーゼにより生成される尿酸濃度より各時間血清のキサンチンオキシダーゼ阻害率を求め、血清中アロキサンチン量からアロプリノール濃度を求めた。

各時間の平均アロプリノール濃度(μ g/mL)		
	アロプリノール錠 100mg「ツルハラ」	標準製剤
0	0	0
0.5	18.2±1.6**	20.3±1.9**
1	35.3±2.1**	32.1±2.0**
2	18.0±1.9**	19.5±1.9**
3	4.3±1.1**	5.3±1.2**

** : P<0.01

尿酸の定量およびキサンチンオキシダーゼ阻害の両面より、アロプリノール錠 100mg「ツルハラ」と標準製剤の製剤間の吸収に関し、有意差があるか検討した。その結果、尿酸値に対しては薬剤投与2時間目から有意な低下が認められ、7時間後にアロプリノール錠 100mg「ツルハラ」で44.3%、標準製剤で43.3%低下した。また、キサンチンオキシダーゼ阻害率から算定したアロプリノールの濃度は投与後0.5時間から有意に上昇し、1時間後にアロプリノール錠 100mg「ツルハラ」で35.3 μ g/mL、標準製剤で32.1 μ g/mLの最高値を示した。また、両試験とも同時間の被験薬と対照薬の間に有意な差は認められなかった。この結果について、くり返しのある2元配置で分散分析したところ、投与順序(A因子)および投与製剤(B因子)の寄与は小さく問題はなかった。

以上の結果より、アロプリノール錠 100mg「ツルハラ」および標準製剤は生物学的に同等の製剤であると認められた。