

マリキナ配合顆粒  
生物学的同等性に関する資料

鶴原製薬株式会社

## マリキナ配合顆粒と標準製剤との血中濃度比較による検討

### 1. 緒言

マリキナ配合顆粒と標準製剤との生物学的同等性を検討するため、両製剤投与後の血漿中アセトアミノフェン、無水カフェイン、サリチルアミド、プロメタジンメチレンジサリチル酸塩濃度推移を比較した。

### 2. 実験方法

#### (1) 使用薬剤

マリキナ配合顆粒  
標準製剤

#### (2) 対象

あらかじめ健康診断を実施し、異常の認められなかった健康成人男子12名

#### (3) 投与量

製剤試験により同等と認められた両製剤2g<sup>\*</sup>（アセトアミノフェンとして300mg、無水カフェインとして120mg、サリチルアミドとして540mg、メチレンジサリチル酸プロメタジンとして27mg）ずつを空腹時経口投与した。

※ メチレンジサリチル酸プロメタジンの濃度が低値のため、承認外の用量(承認では1回につき1g投与)を投与した。

#### (4) 投与方法

ボランティア12名を6名ずつ2群に分け、クロスオーバー法により試験を行った。1群にマリキナ配合顆粒、他群には標準製剤を同時に水150mLとともに経口投与した。経時的に採血し血漿中アセトアミノフェン、無水カフェイン、サリチルアミド、プロメタジンメチレンジサリチル酸塩濃度を測定した。

#### (5) 採血時間

アセトアミノフェン：投与前、0.25時間、0.5時間、0.75時間、1時間、1.5時間、2時間、4時間、6時間、8時間目

無水カフェイン：投与前、0.25時間、0.5時間、0.75時間、1時間、1.5時間、2時間、4時間、6時間、8時間、10時間、24時間目

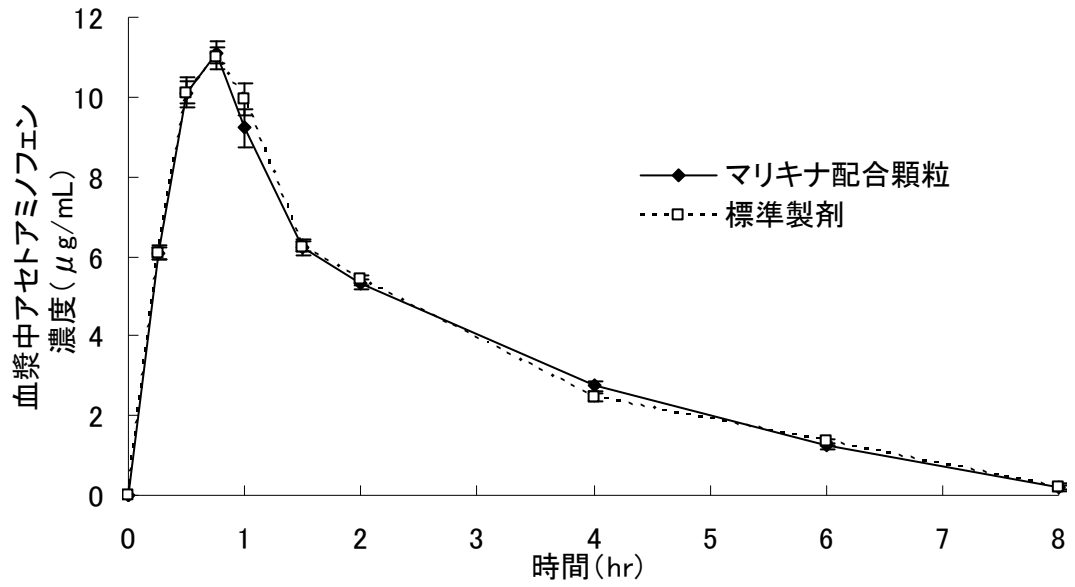
サリチルアミド：投与前、0.25時間、0.5時間、0.75時間、1時間、1.5時間、2時間、4時間目

プロメタジンメチレンジサリチル酸塩：投与前、1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、8時間、10時間、24時間目

### 3. 結果

アセトアミノフェンは投与後0.75時間～1時間に最高血漿中濃度(10.26～13.17 $\mu$ g/mL)に達しすみやかに減少し8時間でほとんど消失している。無水カフェインも同様にすみやかに吸収され、投与後0.75時間～1時間で最高血漿中濃度(5.90～7.67 $\mu$ g/mL)に達し、24時間目にはほとんど消失した。サリチルアミドは非常にすみやかに0.5時間で最高血漿中濃度(557～842ng/mL)に達し、またすみやかに消失し4時間でほぼ完全に血漿中より消失した。プロメタジンメチレンジサリチル酸塩は比較的緩やかに血漿中濃度は上昇し3～5時間で最高血漿中濃度(4.25～6.77ng/mL)に達し、24時間目にはほぼ消失した。この傾向は両製剤で同様であり、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(0.8)～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。

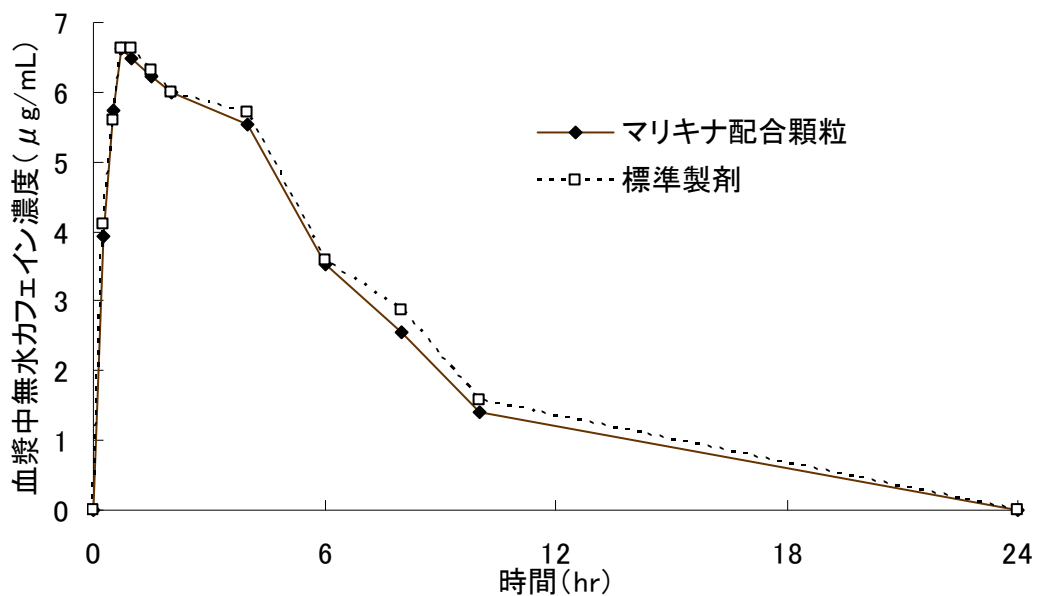
### 血漿中アセトアミノフェン濃度推移



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-8</sub> (μg · hr/mL)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
マリキナ配合顆粒	28.2 ± 0.4	11.5 ± 0.3	0.75 ± 0.04	1.9 ± 0.1
標準製剤	28.2 ± 0.5	11.5 ± 0.2	0.77 ± 0.05	2.0 ± 0.1

(Mean ± S.E., n=12)

### 血漿中無水カフェイン濃度推移

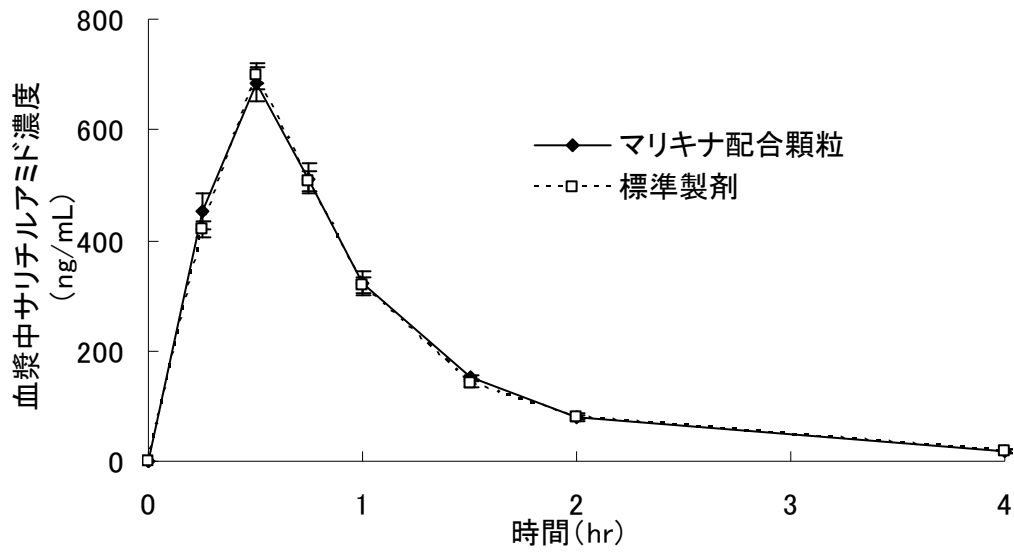


平均値±S.E.、n=12

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-24</sub> (μg·hr/mL)	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
マリキナ配合顆粒	51.6±1.7	6.8±0.1	0.85±0.06	3.1±0.2
標準製剤	54.2±1.1	6.9±0.1	0.79±0.04	3.4±0.1

(Mean±S.E.、n=12)

### 血漿中サリチルアミド濃度推移

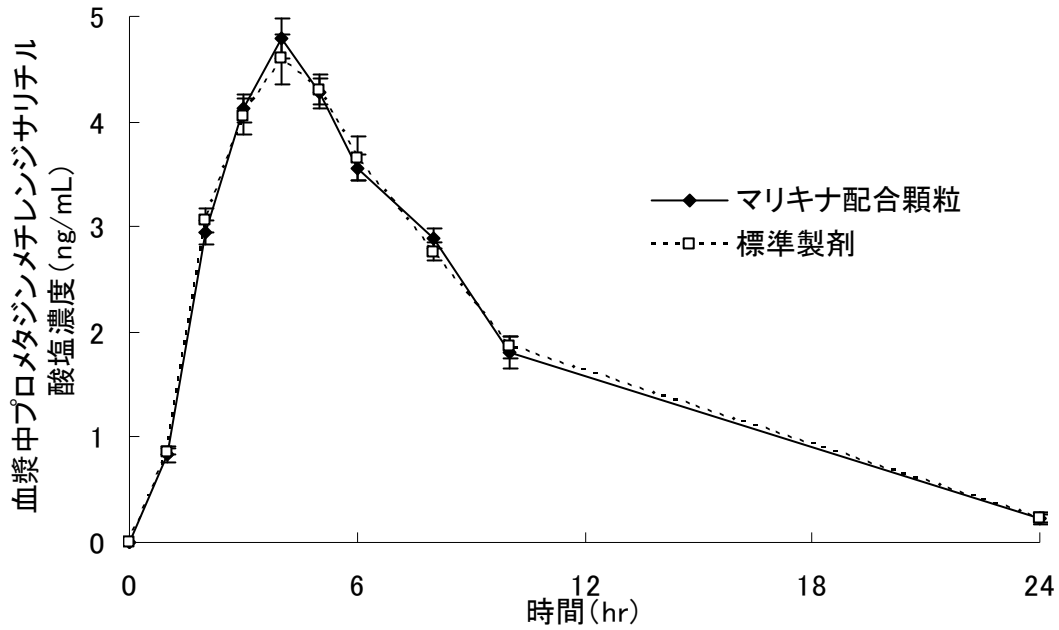


平均値±S.E.、n=12

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-4</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
マリキナ配合顆粒	727.2 ± 25.0	700.6 ± 24.9	0.48 ± 0.02	0.53 ± 0.05
標準製剤	712.6 ± 16.5	699.5 ± 21.4	0.52 ± 0.02	0.48 ± 0.03

(Mean±S.E.、n=12)

## 血漿中プロメタジンメチレンジサリチル酸塩濃度推移



平均値±S. E.、n=12

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-24</sub> (ng · hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
マリキナ配合顆粒	44.2 ± 1.4	5.0 ± 0.2	4.0 ± 0.2	4.4 ± 0.3
標準製剤	44.3 ± 1.1	5.0 ± 0.2	4.2 ± 0.2	4.6 ± 0.4

(Mean ± S.E., n=12)

血漿中濃度並びに AUC、C<sub>max</sub> 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。