

アーガメイト 89.29%顆粒 5.6g

生物学的同等性試験

(株)三和化学研究所

2012.08 作成

はじめに

アーガメイト 89.29%顆粒 5.6g(以下、試験製剤)とカリメート散(以下、標準製剤)の生物学的同等性を検証するにあたって、両薬剤の薬力学的試験(以下の2試験)を実施した。経時的なカリウム交換容量を比較するため *in vitro* での「カリウム交換容量比較試験」を実施した。また、ポリスチレンスルホン酸カルシウム(以下、PS-Ca)は、消化管から全く吸収されず、消化管内で薬効を発現し糞便中に排泄されることから、「両腎臓摘出ラットの高カリウム血症モデルを用いた薬力学的試験」を選択し、両薬剤の生物学的同等性を検証した。

1.カリウム交換容量比較試験

1.1.使用薬剤

使用薬剤を表1に示した。

表1 使用薬剤一覧

	試験製剤	標準製剤
製品名	アーガメイト 89.29%顆粒 5.6g	カリメート散
含有量	1g 中に PS-Ca0.8929g を含有する。	1g 中に PS-Ca1g を含有する。
剤型	微黄白色～淡黄色の顆粒剤	微黄白色～淡黄色の散剤
ロット番号	04JL1	87403A

1.2.試験方法

PS-Ca 約 5g に相当する試験製剤と標準製剤を量り、試験液に塩化カリウム標準原液を用い、「日局」溶出試験法のパドル法に従いパドル回転数 100rpm にて溶出試験開始 10、15、30、60 及び 120 分後に溶出液を採取した。

1.3.試験液中のカリウムの定量

経時的にサンプリングした試験液に内標準液(塩化マグネシウム)を加えて「日局」一般試験法液体クロマトグラフィーにより試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するカリウムのピーク面積の比を求めることによりカリウム濃度を求めた。

1.4.結果

試験結果を図1に示した。

試験製剤と標準製剤のカリウム交換容量は、試験開始 10 分後にほぼ飽和に達した。両者のカリウム交換容量を、二元配置分散分析(有意水準は $p < 0.05$)により比較した結果、両者のカリウム交換容量と各測定時間のカリウム交換容量に有意な差は認められなかった。

以上より、試験製剤と標準製剤の経時的なカリウム交換容量の挙動は同等であると判断した。

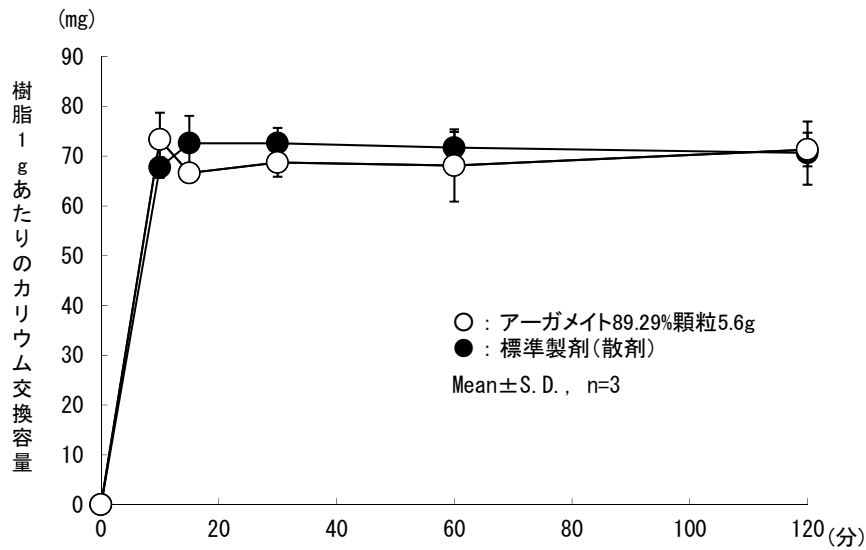


図 1 試験製剤と標準製剤の経時的なカリウム交換容量の比較

2. 両腎臓摘出ラットの高カリウム血症モデルを用いた薬力学的試験

2.1. 試験群及び投与方法

試験は2日に分けて行い、11週齢のCrlj:WI(Wistar)雄ラットの両側腎臓を摘出後(Day 1)、対照群、試験製剤及び標準製剤投与群の動物数がそれぞれ10匹(5匹/day)となるように振り分けた。Day 1及びDay 2に計5回、試験製剤及び標準製剤ではPS-Ca量として1回あたり0.5g/kgを、対照群では注射用水をそれぞれ強制経口投与した(表2)。

表 2. 試験群及び投与量

試験群	投与物質名	投与量 ^{a)} (g/kg)	濃度 (w/v%)	投与容量 (mL/kg)
対照群	注射用水	0	0	5
試験製剤投与群	試験製剤	0.5	11.2	5
標準製剤投与群	標準製剤	0.5	10	5

a) 1回あたりの投与量はPS-Ca量で表示。投与は両腎摘出日に2回、その翌日に3回、計5回行った。

2.2. 試験方法

両腎摘出によるラット腎不全モデルを用い、試験製剤を経口投与し、高カリウム血症に対する薬効を評価した。

2.3.薬効評価

動物の一般状態観察、体重測定を行うとともに、Day -1 (両腎摘出前日)、Day 2 及び 3 に採血して血清カリウムの測定及びその他の血液生化学的検査(ナトリウム、カルシウム、マグネシウム及び尿素窒素)を実施するとともに、Day 3 の採血後に剖検を行った。

2.4.統計解析

血液生化学的検査値について、各群の平均値及び標準誤差を算出した。以下に示す検定又は生物学的同等性判定に関する統計パラメータを算出した。

1) 対照群における評価(高カリウム血症モデルの確認)

両腎摘出前日 (Day -1) の血清カリウム値と Day 2 及び 3 の血清カリウム値を対応のある t 検定法により検定した。

2) 対照群と試験製剤及び標準製剤投与群との比較

対照群及び各投与群との間で以下の検定を行った。すなわち、Day 1~3 の体重、Day -1、Day 2 及び 3 の血清カリウム値並びに Day -1 及び Day 3 の血清カルシウム値並びに Day 3 の血清ナトリウム、マグネシウム及び尿素窒素値について、Bartlett 法による分散の一様性の検定(有意水準 5%)を行った。分散が一樣の場合は Tukey-Kramer 法によって平均値の検定を行った。一方、分散が一樣でない場合は平均順位の違いについて Steel-Dwass の検定を行った。

2.5.生物学的同等性の判定

対照群及び各投与群の間で血清カリウムの平均値に統計学的な有意差が得られたため、生物学的同等性の判定を行った。試験製剤投与群の血清カリウムの平均値の 90%信頼区間が、標準製剤投与群の血清カリウムの平均値の 80~125%の範囲にあるとき、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判断した。

2.6.結果

試験結果を図 2 に示した。

対照群において、Day -1、2 及び 3 の血清カリウムの平均値は、それぞれ 4.59、7.03 及び 10.03mEq/L と次第に上昇を示し、Day 2 及び 3 では投与開始前と比べて有意な高値($p<0.01$)を示した。

試験製剤投与群では、Day -1、2 及び 3 の血清カリウムの平均値は、それぞれ 4.56、7.03 及び 8.87mEq/L であり、Day 3 において対照群と比較して有意な低値($p<0.05$)を示した。標準製剤投与群では、Day -1、2 及び 3 の血清カリウムの平均値は、それぞれ 4.57、6.97 及び 8.83mEq/L であり、Day 3 において対照群と比較して有意な低値($p<0.05$)を示した。

Day 2 及び 3 の血清カリウム値に、試験製剤投与群と標準製剤投与群間で有意差はなかった。さらに、Day 3 における試験製剤投与群の血清カリウムの平均値の 90%信頼区間(8.14~

9.60mEq/L)は、標準製剤投与群の平均値の80~125%の範囲(7.06~11.04mEq/L)に含まれていることから、試験製剤と標準製剤の薬理効果に生物学的同等性が確認された。

なお、Day 3において、試験製剤投与群で対照群と比べて血清カルシウム有意な高値が認められたが、増加の程度は軽度で試験製剤投与群と標準製剤投与群との間に統計学的な差はみられなかった。ナトリウム、マグネシウム及び尿素窒素値には、試験製剤又は標準製剤投与による影響はみられなかった。

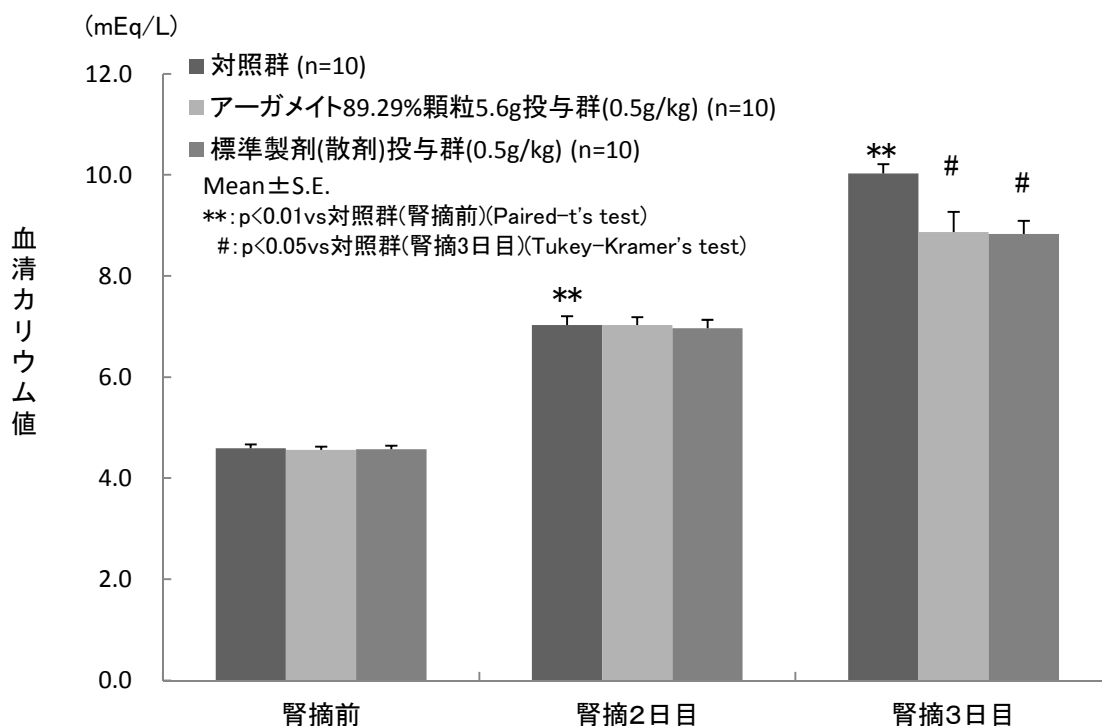


図2 両腎臓摘出ラットの高カリウム血症に対する試験製剤及び標準製剤の作用

2.7 結論

カリウム交換容量比較試験及び両腎臓摘出ラットの高カリウム血症モデルを用いた薬力学的試験の2試験を実施し、試験製剤と標準製剤の生物学的同等性を検証した。その結果、試験製剤と標準製剤のPS-Ca1gあたりの経時的なカリウム交換容量に有意差は認められなかった。また、両腎臓摘出ラットの高カリウム血症に対して、試験製剤及び標準製剤は有意な低下作用が認められ、かつ両薬剤間の血清カリウム値には有意差は認められなかった。

以上の結果より、試験製剤(PS-Caの顆粒剤)は標準製剤(PS-Caの散剤)と生物学的に同等であることが確認された。