

ポリスチレンスルホン酸 Ca 経口ゼリー
20%分包 25g 「三和」
生物学的同等性試験

(株) 三和化学研究所

2020.11 改訂

はじめに

ポリスチレンスルホン酸 Ca 経口ゼリー20%分包 25g「三和」(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	ポリスチレンスルホン酸 Ca 経口ゼリー 20%分包 25g「三和」	カリメート散
含有量	1個(25g)中にポリスチレンスルホン酸 カルシウム5gを含有する。	1g中にポリスチレンスルホン酸カルシ ウム1gを含有する。
剤型	淡黄白色～淡黄色のゼリー様	微黄白色～淡黄色の散剤
ロット番号	13QJ1	80076A

1.1. 試験方法

試験製剤1個を10メッシュで篩過したものとその含有量に相当する標準製剤を試料とし、「日局」溶出試験法第2法パドル法に準拠してカリウム交換容量を比較した。なお、試験製剤の試料の調製については、試験製剤が服用され、口中で咀嚼、嚥下され、さらにヒト胃幽門を通過して小腸に至るときの大きさは直径2mm以下と予想されるため、先端を切断したシリンジに試験製剤を充填、ゲル化させた後に10メッシュで篩過した。

試験液に塩化カリウム溶液を用い、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。

1.2. 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のカリウム濃度を、「日局」一般試験法 原子吸光光度法により吸光度を測定した。別に測定した検量線から試験液中のカリウム濃度を求めた。試験製剤のカリウム交換容量の算出においては、製剤中の水分や医薬品添加物による体積増加を考慮し、試験製剤の重量からPS-Ca量を差し引いた水分補正值を用いて補正した。

1.3. 統計解析

試験開始後の各時間毎に、試験製剤と標準製剤のPS-Ca 1gあたりのカリウム交換容量をそれぞれ算出し、その平均値について Student の t 検定により有意差検定を行った(危険率5%)。

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PS-Ca 1gあたりのカリウム交換容量は、試験開始後10分後でほぼ飽和に達し、開始10、15、30、60及び120分後のカリウム交換容量に有意な差は認められなかった。

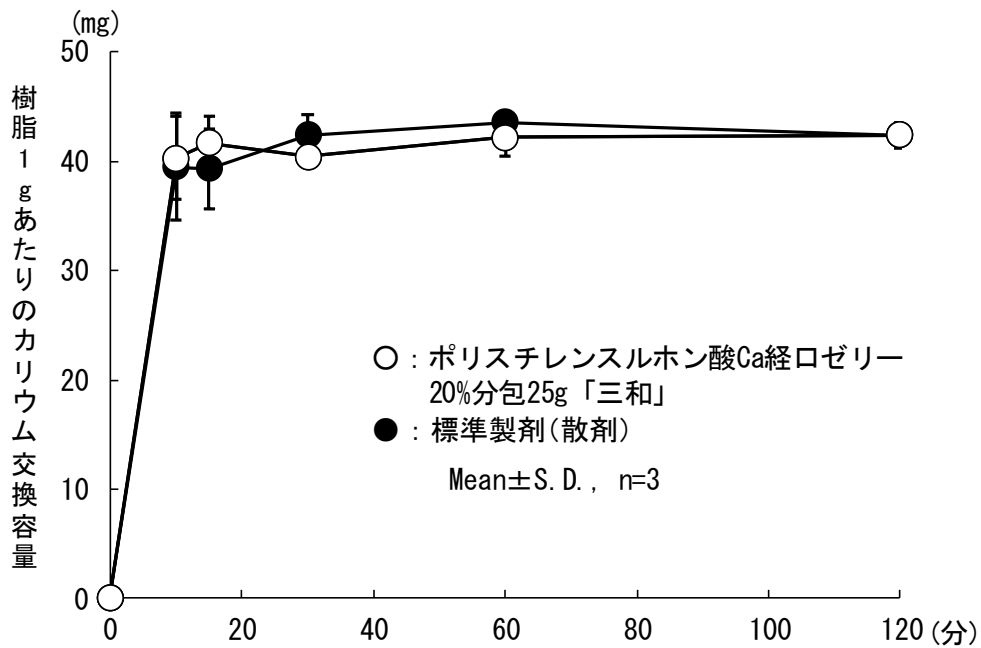


図1 試験製剤と標準製剤の経時的なカリウム交換用量の比較

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

10週齢のCrj:Wistar系雄性ラットを1群10匹用いた。試験群及び投与量を表2に示した。試験製剤は、2.5g/kg (PS-Caとして0.5g/kg)の投与量に相当する重量を注射筒内に充填し、標準製剤は、1g/5mLとなるように精製水を加え均一に懸濁し、0.5g/kgに相当する投与液量を、それぞれ経口ゾンデを用いて投与した。

表2. 試験群及び投与量

試験群名	投与量/1回	動物数
偽手術群 ^a	—	10
対照群 ^a	—	10
試験製剤投与群	2.5g/kg (0.5g/kg) ^b	10
標準製剤投与群	0.5g/kg (0.5g/kg) ^b	10

a: 精製水を5mL/kgで経口投与した。

b: PS-Caとしての投与量

2.2. 試験方法

実験日の午前中にラットの両腎臓摘出を行った。偽手術群は、腹壁を切開後、腎臓摘出を行わずに切開部を縫合した。手術4、8、24、28及び32時間後の計5回、薬剤を経口投与した。

採血はエーテル麻酔下にて腎臓摘出手術24時間前及び24時間後(腎臓摘出2日目)に外頸静脈より0.7mLの採血を行い、48時間後(腎臓摘出3日目)に腹部大動脈より全採血を行った。

血清カリウム値は自動炎光光度計を用いて測定し、48時間後の血清についてはナトリウムを自動炎光光度計を用いて、カルシウム、マグネシウム、尿素窒素及びグルコースは自動分析装置を用いて測定した。

2.2. 薬効評価

試験製剤投与群の血清カリウム値の平均値の90%信頼区間が、標準製剤投与群の血清カリウム値の平均値の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定した。

2.3. 統計解析

両腎臓摘出による高カリウム血症の確認について、対照群と偽手術群の血清カリウム値の比較を Student の t 検定にて行った (危険率 5%)。

対照群と薬剤投与群の血清カリウム値の比較は、一元配置分散分析及び Scheffé の多重比較にて行った (危険率 5%)。

2.4. 結果

試験結果を表 3 及び図 2 に示した。

両腎臓摘出ラットの血清カリウム値の変化について、対照群の血清カリウム値は経日的に上昇し、摘出 2 日目及び 3 日目の血清カリウム値は、偽手術群に比べ有意に高値であった。

両腎臓摘出ラットの血清カリウム値に対する試験製剤と標準製剤の作用について、試験製剤と標準製剤投与群の血清カリウム値は、摘出 2 日目、3 日目とも対照群に対して有意な低下を示した。試験製剤の血清カリウム値の 90%信頼区間は、摘出 2 日目、3 日目とも標準製剤投与群の血清カリウムの平均値の 80~125%の範囲内であり、両剤は生物学的に同等と判定した。

また、カリウム以外の各血清中パラメータについては両薬剤間に有意差は認められなかった。

表 3. 両腎臓摘出ラットの血清カリウム値の変化

試験群	血清カリウム値 (mEq/L)		
	腎臓摘出前	腎臓摘出 2 日目	腎臓摘出 3 日目
対照群	5.13±0.10	7.50±0.17	9.38±0.21
偽手術群	5.24±0.15	5.38±0.11 [#]	4.41±0.09 [#]

: 腎臓摘出対照群に対する有意差 (p<0.001、Student の t 検定)

(Mean±S. E., n=10)

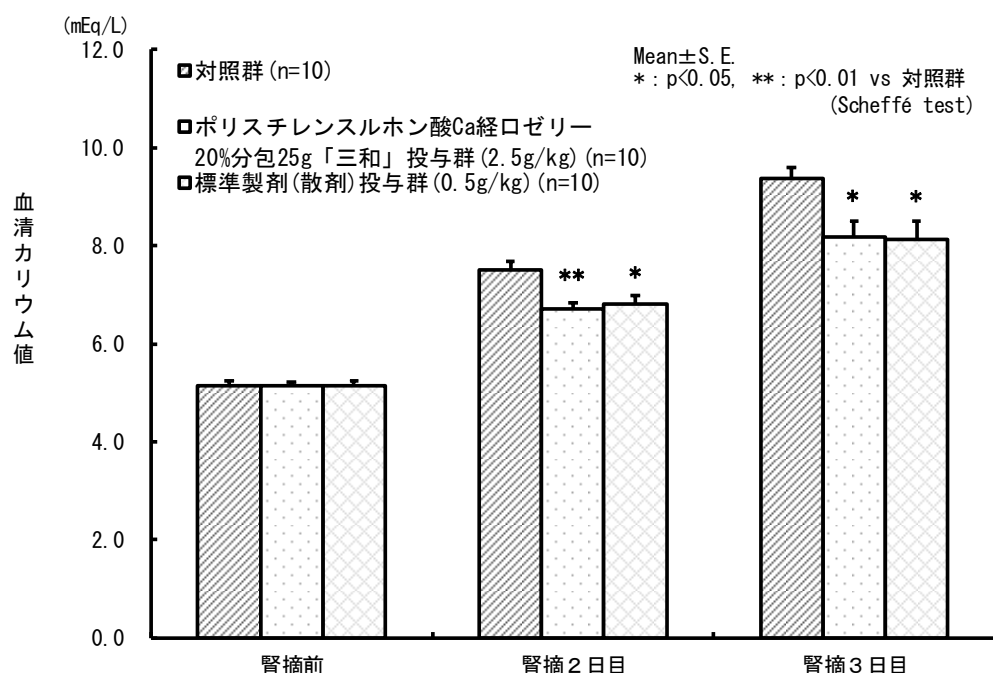


図 2 両腎臓摘出ラットの高カリウム血症に対する試験製剤及び標準製剤の作用

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-Ca 1g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、かつ両製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のゼリー剤）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。