

カモスタットメシル酸塩錠100mg「NP」の生物学的同等性試験について

ニプロ株式会社

カモスタットメシル酸塩錠100mg「NP」を先発品を対照薬とし、健康成人男子を被験者として投薬後血漿中GPA(有効成分カモスタットメシル酸塩の活性代謝物)濃度を測定し、クロスオーバーによる生物学的同等性試験を実施した。

1. 試料

試験薬：カモスタットメシル酸塩錠100mg「NP」 Lot No. CMT-1
対照薬：先発品

2. 被験者

健康成人男子に対し参加者を募り、本試験の概要を十分説明し、医師の健康診断、臨床検査により正常と認められた者を被験者とした。

3. 投与方法

試験薬又は対照薬2錠(カモスタットメシル酸塩として200mg)ずつを水180mLと共に経口投与した。なお、投与2日前より退院時までアルコール飲料及びカフェイン含有飲料・清涼飲料水の摂取を禁止し、さらに投与10時間前より退院時までの喫煙を禁止した。食事は投与12時間前より投与後5時間目の採血終了時までは絶食とし、全員同一時間帯に統一食として与え、指定時間外の食事はいっさい禁止した。また、投与より投与後6時間目の最終採血終了時まで安静座位を保つよう横臥を禁じた。他剤の服用は原則として第1回目投与1週間前より第2回目投与後の退院時まで禁止した。

4. 交差の方法

14名の被験者を7名ずつ2群に分け、第1回目I群7名にはカモスタットメシル酸塩錠100mg「NP」を、II群7名には先発品を経口投与し、その後1週間の休薬期間を経て、第2回目はI群7名には先発品を、II群7名にはカモスタットメシル酸塩錠100mg「NP」を経口投与した。

5. 採血方法

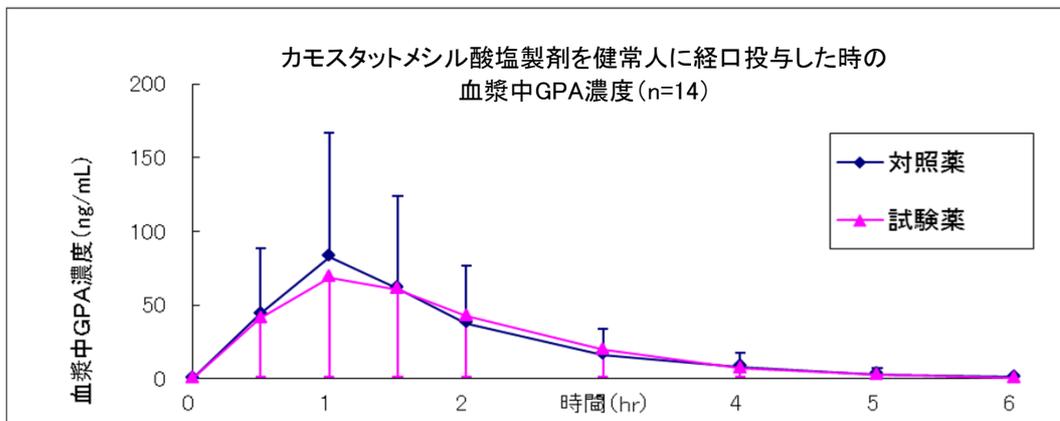
前腕静脈より採血し、直ちにヘパリンナトリウム入り真空採血管に入れ、血漿を分離後、測定時まで凍結保存した。

6. 測定

液体クロマトグラフ法

7. 実測値

カモスタットメシル酸塩錠100mg「NP」(試験薬)と先発品(対照薬)の両製剤を経口投与した後の血漿中GPA濃度(各製剤 n = 14)の推移を次の図に示す。



8. 薬物動態パラメータ

カモスタットメシル酸塩錠100mg「NP」(試験薬)と先発品(対照薬)の両製剤を経口投与した時の薬物動態パラメータ(各製剤 n = 14)を次の表に示す。

カモスタットメシル酸塩製剤を健常人に経口投与した時の薬物動態パラメータ

製剤		T _{max} (hr)	C _{max} (ng/ml)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0→6hr} (ng·hr/ml)	AUC _{0→∞} (ng·hr/ml)	$\frac{AUC_{0 \rightarrow 6hr}}{AUC_{0 \rightarrow \infty}}$ (%)
対照薬	平均値 ¹⁾	1.1	87.8	1.0	150.3	158.2	91.2
	±標準誤差	0.1	17.7	0.1	31.4	31.4	3.2
試験薬	平均値 ¹⁾	1.2	85.8	1.0	146.3	156.6	89.6
	±標準誤差	0.1	20.2	0.1	28.7	27.9	3.1
相対的差(%) $\frac{ \bar{X}_s - \bar{X}_n }{\bar{X}_s}$		—	2.28%	—	2.66%	—	—

1) n=14

9. 統計解析¹⁾

(1) バイオアベイラビリティの近似値

薬物動学的パラメータより、両製剤のバイオアベイラビリティの差は対照薬の20%以内で両製剤はよく近似していることがわかった。

(2) 採血時間

AUC_{0→6hr}はほぼ全例でAUC_{0→∞}の80%以上を示し、妥当であった。

(3) 分散分析

パラメータ	C _{max}				AUC _{0→6hr}			
	自由度	平方和	平均平方	分散比	自由度	平方和	平均平方	分散比
被験者間変動	13	128064.88	9851.14	31.986*	13	320170.13	24628.47	30.929*
群又は持込効果	1	16046.50	16046.50	1.719	1	42896.66	42896.66	1.857
被験者／群	12	112018.38	9334.87	30.310*	12	277273.47	23106.12	29.017*
時期	1	0.66	0.66	0.002	1	533.32	533.32	0.670
薬	1	25.84	25.84	0.084	1	112.00	112.00	0.141
残差	12	3695.74	307.98		12	9555.63	796.30	
総変動	27	131787.13			27	330371.07		

F0.05 (13,12) = 2.660, F0.10 (13,12) = 2.131

F0.05 (12,12) = 2.687, F0.10 (12,12) = 2.147

F0.05 (1,12) = 4.747, F0.10 (1,12) = 3.177

*: α = 0.05の時有意差あり。

AUC_{0→6hr}及びC_{max}において「群又は持込効果」、「時期」及び「薬」の分散比はいずれもF表の値より小さく、両製剤間には有意差は認められなかった。AUC_{0→6hr}、C_{max}共に「被験者」、「被験者／群」で分散比がF表の値より大きいのは個体差によるものと思われる。

(4) 実験精度及び信頼区間

パラメータ	有意水準	C_{max}	$AUC_{0 \rightarrow 6hr}$
検出力	$\alpha = 0.05$	68.02%	73.24%
	$\alpha = 0.10$	80.13%	83.79%
最小検出差	$\alpha = 0.05$	23.08%	21.67%
	$\alpha = 0.10$	19.95%	18.74%
信頼区間(対称)	95%	$\pm 16.99\%$	$\pm 16.28\%$
	90%	$\pm 13.95\%$	$\pm 13.35\%$
必要実験例数	$\alpha = 0.05$	1群9例	1群9例
	$\alpha = 0.10$	1群7例	1群7例

検出力($1 - \beta$) : $\Delta = 0.2$ の条件
最小検出力(Δ) : $1 - \beta = 0.8$ の条件

$AUC_{0 \rightarrow 6hr}$ 、 C_{max} ともに検出力0.8以上、最小検出差20%以内の基準以上、平均値の差の95%信頼区間は20%の範囲内であり十分な実験精度を示した。

(5) 結論

カモスタットメシル酸塩錠100mg「NP」と先発品は生物学的に同等であることが証明された。

文献

1) 江島 昭 ほか : 医薬品研究 13, 1106 (1982)