

硝酸イソソルビドテープ 40mg「東光」の同等性に関する資料

ーヒト血漿中硝酸イソソルビドの測定ー

東光薬品工業株式会社

緒 言

硝酸イソソルビドテープ 40mg「東光」は虚血性心疾患治療薬である硝酸イソソルビド(以下 I S D N と略す) を含有するテープ剤である。

本試験では、硝酸イソソルビドテープ 40mg「東光」貼付によるヒト血漿中 I S D N 未変化体の測定を行い、市販同種同効品との比較検討を行った。

要 約

硝酸イソソルビドテープ 40mg「東光」と市販同種同効品とのクロスオーバー法による試験を行い、ヒト血漿中 I S D N 未変化体濃度について比較検討し、以下のバイオアベイラビリティー (BA) 項目についての結果を得た。

- 1) 血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-56}) において、硝酸イソソルビドテープ 40mg「東光」と市販同種同効品との群間の差及び持ち込み効果 (時期と薬の交互作用) は認められず、両者の同等性が保証された。
- 2) 最高血中濃度 (C_{max}) において、硝酸イソソルビドテープ 40mg「東光」と市販同種同効品との群間の差及び持ち込み効果は認められず、両者の同等性が保証された。

被験薬剤

1. 硝酸イソソルビドテープ 40mg「東光」(略号: I P H)
1 枚 (5 5 mm × 5 5 mm) 中、I S D N 4 0 m g 含有
2. 市販同種同効品 (略号: F T S)
1 枚 (7 1 mm × 7 1 mm) 中、I S D N 4 0 m g 含有

被験者

被験者は、志願者から事前の検査において問題のなかった健常成人男子から選択した。

試験方法

1. 薬剤投与及び採血
被験者を無作為に 2 群に分け、1 週間の休薬期間をおいたクロスオーバー法により第 I 期は一方の群に I P H、他方の群に F T S を、第 II 期は第 I 期で I P H を貼付した群に F T S、他方の群に I P H をそれぞれ被験者の胸部に 1 枚ずつ貼付した。

薬剤投与後、1、3、6、9、12、24、36、48、50、52及び56時間の計11時点に、被験者前腕肘動脈より血液を採取した。

2. ISDNの定量

採取した血液から前処理によりISDNを抽出し、ガスクロマトグラフ法により、血漿中ISDN濃度を測定した。

結果及び考察

被験者の血漿中濃度推移を図-1及び2に、また、それを基に台形法により求めたAUC₀₋₅₆及びC_{max}を2×2ラテン方格法に従って表した結果を表-1及び2に示した。

これらのデータを基に分散分析を行った結果、AUC₀₋₅₆及びC_{max}のいずれについても群間の差及び持ち込み効果（時期と薬の交互作用）、更に時期及び薬に関する被験者内変動は認められず、本法の妥当性が示された。

各比較項目についての実験精度の各項目、有意水準（ α ）=0.05、検出力（ $1-\beta$ ）=0.8における最小検出差（ Δ ）、平均値の差の比率、その95%推定信頼区間等を求めた結果を表-3に示した。

AUC₀₋₅₆及びC_{max}の最小検出差はいずれも約1.8と、20%以下の満足する値となり、平均値の差がそれぞれ5.4及び0.4%であることから、硝酸イソソルビドテープ40mg「東光」と市販同種同効品は同等であると判定でき、更に、それらの95%推定信頼区間がそれぞれ20%以内であることが同等性を保証している。

以上、硝酸イソソルビドテープ40mg「東光」と市販同種同効品のヒト血漿中ISDN濃度（AUC₀₋₅₆及びC_{max}）の比較において、満足すべき実験精度の基に、両製剤の同等性が判定及び保証された。

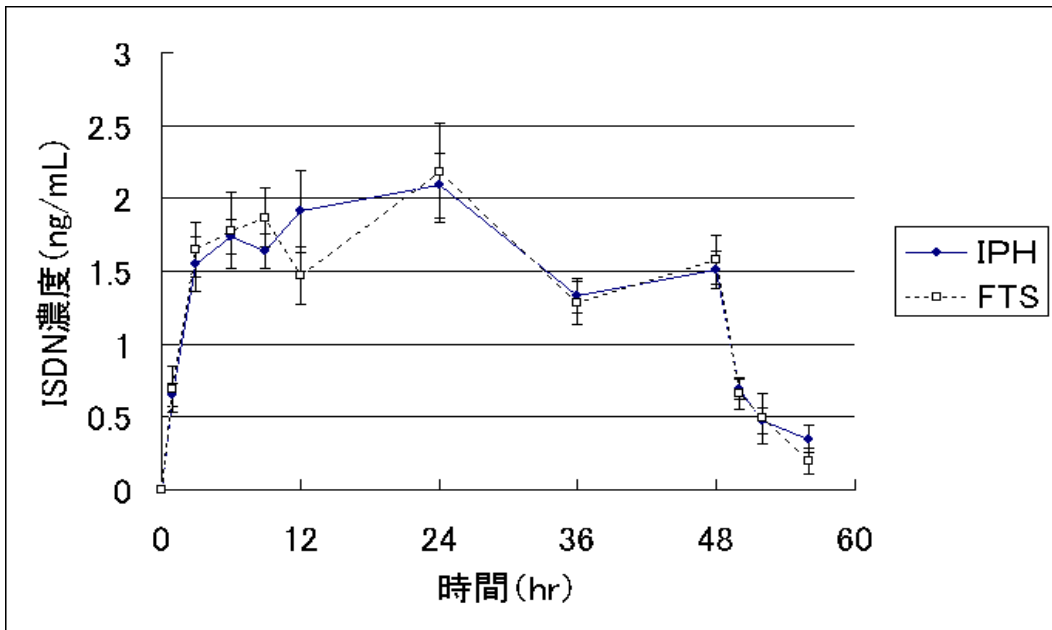


図-1 血漿中 I S D N 濃度推移：第 I 期（平均值±S. E.）

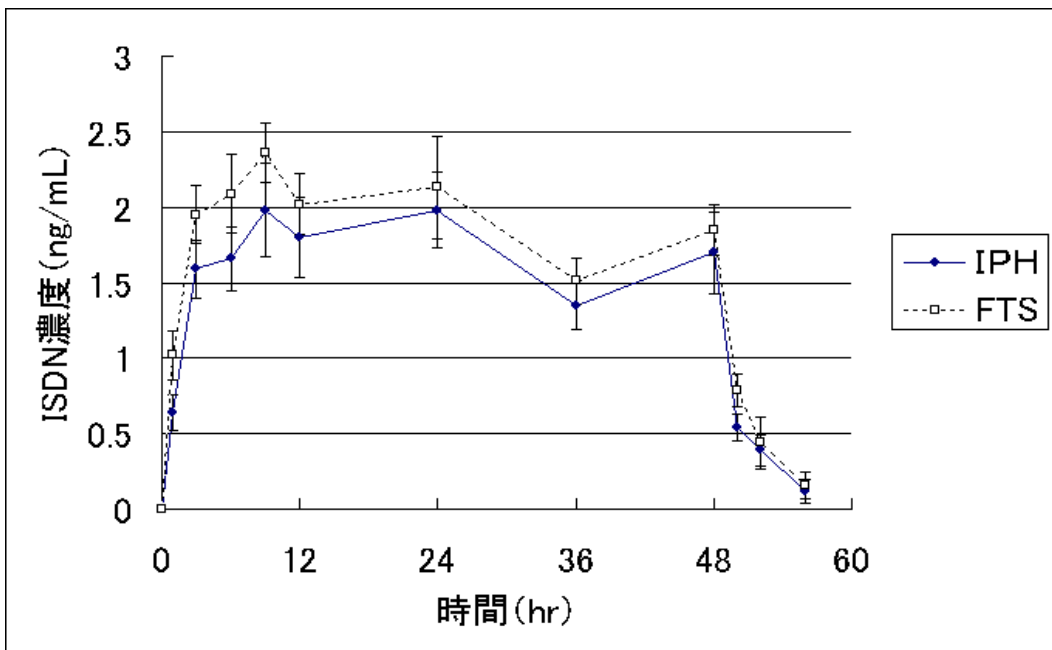


図-2 血漿中 I S D N 濃度推移：第 II 期（平均值±S. E.）

表-1 血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC)

群	被験者	時 期				合 計
		I		II		
A	No. 1	I P H	61.25	F T S	66.20	127.45
	No. 2		98.05		121.80	219.85
	No. 3		107.70		105.65	213.35
	No. 4		64.40		94.35	158.75
	No. 5		84.70		109.20	193.90
	No. 6		93.60		57.55	151.15
	No. 7		49.95		53.30	103.25
	No. 8		116.80		121.35	238.15
	No. 9		91.15		104.90	196.05
	No.10		76.55		113.25	189.80
		小計		844.15		947.55
B	No.11	F T S	68.15	I P H	43.95	112.10
	No.12		116.75		143.30	260.05
	No.13		59.10		82.65	141.75
	No.14		65.80		42.40	108.20
	No.15		51.45		70.50	121.95
	No.16		114.85		66.25	181.10
	No.17		150.95		133.60	284.55
	No.18		54.60		87.15	141.75
	No.19		41.95		66.75	108.70
	No.20		105.45		100.50	205.95
	小計		829.05		837.05	1666.10
計	時期 薬	I : 1673.20 IPH : 1681.20		II : 1784.60 FTS : 1776.60		3457.80

表-2 最高血中濃度 (C_{max})

群	被験者	時 期				合 計
		I		II		
A	No. 1	I P H	2.1	F T S	2.2	4.3
	No. 2		3.4		3.2	6.6
	No. 3		3.6		3.2	6.8
	No. 4		1.8		2.5	4.3
	No. 5		2.7		2.6	5.3
	No. 6		2.2		1.5	3.7
	No. 7		1.3		1.4	2.7
	No. 8		3.8		2.9	6.7
	No. 9		2.3		2.5	4.8
	No.10		2.4		3.8	6.2
		小計		25.6		25.8
B	No.11	F T S	2.0	I P H	1.3	3.3
	No.12		3.1		3.9	7.0
	No.13		1.6		2.2	3.8
	No.14		1.7		1.2	2.9
	No.15		1.3		1.7	3.0
	No.16		3.3		2.2	5.5
	No.17		4.4		4.0	8.4
	No.18		2.0		2.1	4.1
	No.19		1.2		1.7	2.9
	No.20		2.6		2.9	5.5
		小計		23.2		23.2
計	時期 薬	I : 48.8 IPH : 48.8	II : 49.0 FTS : 49.0			97.8

表-3 実験精度

BAの比較項目	AUC ₀₋₅₆	C _{max}
各種実験精度		
有意水準 (α)	0.05	0.05
検出力 ($1 - \beta$)	0.8	0.8
最小検出差 (Δ : %)	18.4	17.6
平均値の差 (%)	5.4	0.4
平均値の差の 95% 推定信頼区間 (%)	-7.7~18.4	-12.1~12.9
Δ を20%とするための 必要実験例数	9	9
Δ を20%としたときの 検出力 ($1 - \beta$)	0.85	0.89