

ベマカスト注の生物学的同等性に関する資料

日新製薬株式会社
安全管理部

ベマカスト注は、1 mL 中にフラビンアデニンジヌクレオチドナトリウムをフラビンアデニンジヌクレオチド（以下、FAD）として 10mg と肝臓エキス 15 μ L を含有する配合剤である。本剤は、活性型ビタミン B₂ である FAD と肝臓エキスの相互作用により、慢性肝疾患、ビタミン B₂ 欠乏症及び消耗性疾患などに有用であることが確認されている。

そこで、ベマカスト注（日新製薬）と標準製剤（注射剤、1 mL 中に FAD として 10mg、肝臓エキス 15 μ L）とで、総ビタミン B₂ を分析対象とした血漿中濃度（増加量）比較試験、及び四塩化炭素肝障害ラットの肝機能に対する作用、部分的肝切除ラットの肝内総ビタミン B₂ 量に対する作用について薬理比較試験を行い、両製剤の生物学的同等性を検討した。

1. 血漿中濃度比較試験

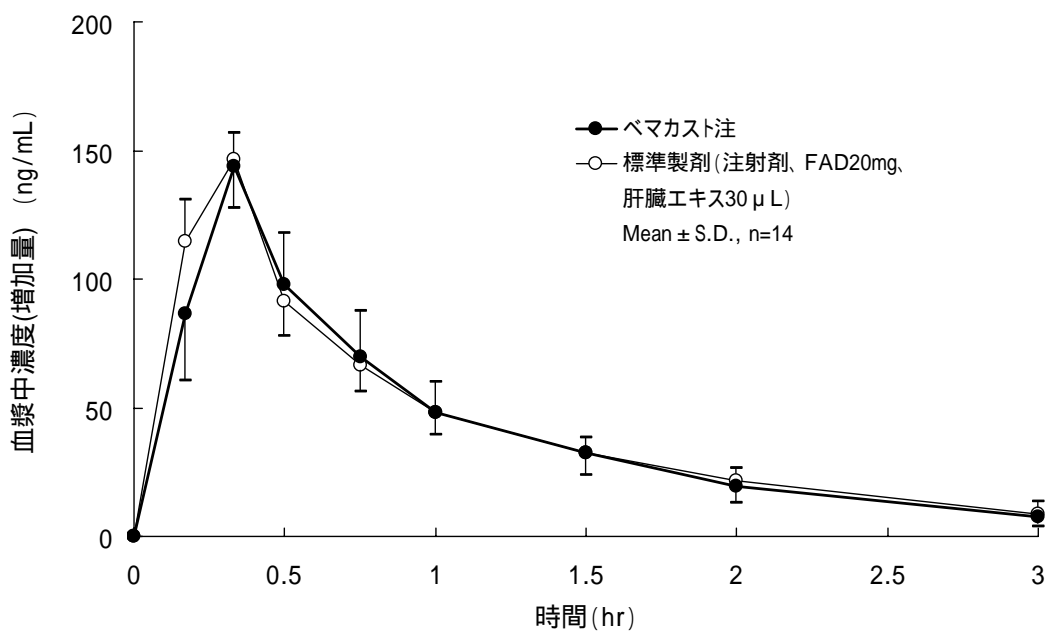
健康成人男子 14 名に、ベマカスト注及び標準製剤を、それぞれ 2 mL（FAD として 20mg、肝臓エキス 30 μ L）絶食時単回皮下投与又は筋肉内投与し、1 週間の休薬期間をおいた 2 剤 2 期クロスオーバー法で両製剤の総ビタミン B₂ の血漿中濃度（増加量）を比較検討した。

その結果、総ビタミン B₂ の平均血漿中濃度（増加量）推移は次ページに示したとおりで、皮下投与においては、平均最高血漿中濃度（増加量）到達時間 T_{max} はベマカスト注と標準製剤ともに 0.32 時間で、平均最高血漿中濃度（増加量）C_{max} はそれぞれ 144.2ng/mL、146.7ng/mL、平均消失半減期 T_{1/2} はそれぞれ 0.65 時間、0.68 時間と算出された。

また、筋肉内投与においては、平均最高血漿中濃度（増加量）到達時間 T_{max} はベマカスト注が 0.31 時間、標準製剤が 0.30 時間で、平均最高血漿中濃度（増加量）C_{max} はそれぞれ 155.5ng/mL、150.6ng/mL、平均消失半減期 T_{1/2} はそれぞれ 0.65 時間、0.60 時間と算出された。

得られた薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）について統計解析を行った結果、皮下投与及び筋肉内投与のいずれにおいても、両製剤の生物学的同等性が確認された。

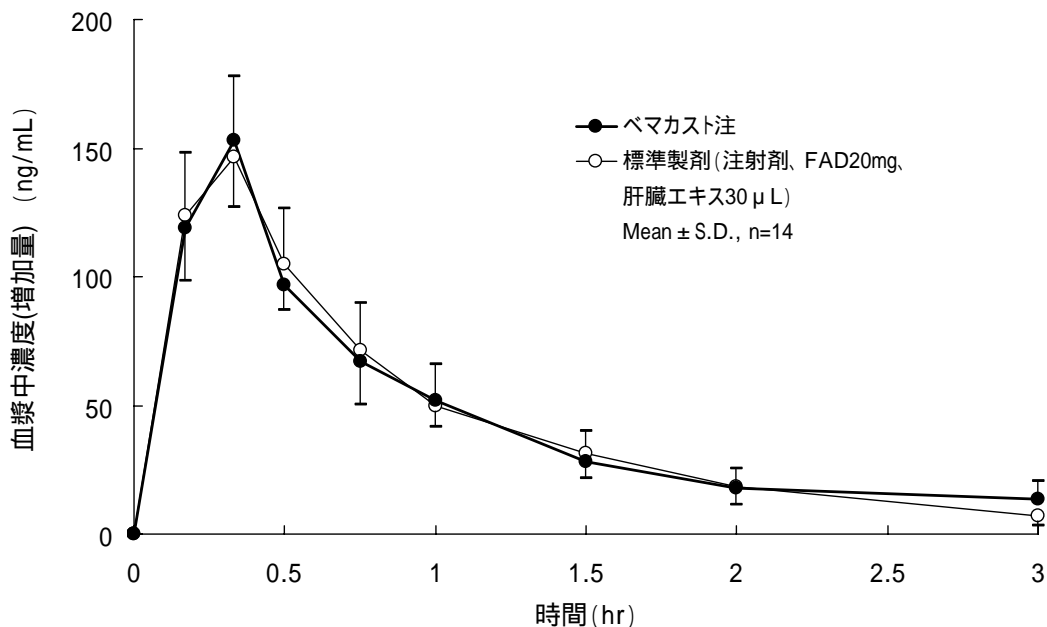
皮下投与における血漿中濃度（増加量）推移



薬剤名	血漿中濃度(増加量) (ng/mL)									AUC ₀₋₃ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
	0 hr	0.17 hr	0.33 hr	0.5 hr	0.75 hr	1 hr	1.5 hr	2 hr	3 hr				
ベマカスト注	0.0	86.3	143.9	97.7	69.9	48.1	32.5	19.7	7.6	132.13	144.2	0.32	0.65
± S.D.	-	25.9	16.2	20.1	17.6	12.1	8.6	6.7	3.7	16.54	15.88	0.06	0.12
標準製剤	0.0	114.6	146.4	91.4	66.6	47.9	32.5	21.8	8.6	133.75	146.7	0.32	0.68
± S.D.	-	16.4	10.2	13.7	10.2	8.5	5.9	4.5	4.7	9.21	10.68	0.04	0.13

(n=14)

筋肉内投与における血漿中濃度（増加量）推移



薬剤名	血漿中濃度(増加量) (ng/mL)									AUC ₀₋₃ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
	0 hr	0.17 hr	0.33 hr	0.5 hr	0.75 hr	1 hr	1.5 hr	2 hr	3 hr				
ベマカスト注	0.0	119.0	153.1	97.0	66.8	51.8	28.1	18.0	13.5	134.07	155.5	0.31	0.65
± S.D.	-	20.5	24.7	10.0	16.4	14.0	6.3	6.8	7.3	15.21	24.06	0.06	0.10
標準製剤	0.0	123.8	146.7	104.6	71.5	49.5	31.1	18.5	6.9	134.01	150.6	0.30	0.60
± S.D.	-	24.4	19.7	21.7	18.1	8.1	9.0	6.8	3.7	16.67	17.47	0.07	0.12

(n=14)

2. 薬理比較試験

1) 四塩化炭素肝障害ラットの肝機能 (AST (GOT)、ALT (GPT)) に対する作用

Wistar 系雄性ラット 90 匹を 1 群 5 ~ 10 匹とし、一投与経路につき無処置対照群、コントロール群、ベマカスト注の基剤群 (以下、プラセボ群)、ベマカスト注群、標準製剤群の 5 群を割りつけ、試験に供した。投与経路は皮下及び筋肉内の二投与経路とした。

無処置対照群にはオリーブオイルを、その他の群には 10% 四塩化炭素のオリーブオイル溶液を体重当たり 2 mL/kg 腹腔内投与した。四塩化炭素投与直前及び投与後 8 時間に各製剤を体重当たり 1 mL/kg、皮下投与では頸背部皮下、筋肉内投与では大腿部筋肉内に投与した。無処置対照群及びコントロール群には、生理食塩液を同量投与した。四塩化炭素投与後 24 時間に血液を採取し、AST (GOT) 及び ALT (GPT) の測定を行った。

その結果は以下のとおりで、ベマカスト注群及び標準製剤群は AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇に対して抑制効果を示した。また、ベマカスト注群、標準製剤群の間に有意差は認められなかった。

AST (GOT)、ALT (GPT) 測定値 (KV) KV: Karmen 単位

		無処置対照群	コントロール群	プラセボ群	ベマカスト注群	標準製剤群
皮下投与	AST (GOT)	280.34 ± 9.32	1589.77 ± 332.94	1343.05 ± 127.87	1165.95 ± 182.55	1068.32 ± 82.29
	ALT (GPT)	114.38 ± 6.67	505.99 ± 119.76	407.68 ± 42.49	373.19 ± 63.92	379.28 ± 32.24
筋肉内投与	AST (GOT)	218.02 ± 36.05	1541.20 ± 184.95	1498.44 ± 156.54	1328.25 ± 123.51	1387.67 ± 319.90
	ALT (GPT)	73.80 ± 16.53	471.64 ± 61.88	508.89 ± 56.94	445.23 ± 55.54	436.64 ± 95.70

2) 部分的肝切除ラットの肝内総ビタミン B₂ 量に対する作用

Wistar 系雄性ラット 50 匹を 1 群 5 匹とし、一投与経路につき無処置対照群、コントロール群、ベマカスト注の基剤群 (以下、プラセボ群)、ベマカスト注群、標準製剤群の 5 群を割りつけ、試験に供した。投与経路は皮下及び筋肉内の二投与経路とした。

無処置対照群を除くすべてのラットの肝臓を部分的に切除した。無処置対照群のラットには肝臓の体外露出操作のみ実施した。肝切除直後及び切除後 24 時間に各製剤を体重当たり 1 mL/kg、皮下投与では頸背部皮下、筋肉内投与では大腿部筋肉内に投与した。無処置対照群及びコントロール群には生理食塩液を同様に投与した。肝切除後 48 時間に肝臓を摘出し、肝内総ビタミン B₂ 量を測定した。

その結果は以下のとおりで、ベマカスト注群及び標準製剤群は肝内総ビタミン B₂ 量低下に対して改善作用を示した。また、ベマカスト注群、標準製剤群の間に有意差は認められなかった。

肝内総ビタミン B₂ 量 (µg/g)

	無処置対照群	コントロール群	プラセボ群	ベマカスト注群	標準製剤群
皮下投与	29.8 ± 0.1	23.2 ± 0.1	23.2 ± 0.1	28.1 ± 0.1	27.9 ± 0.1
筋肉内投与	29.8 ± 0.1	23.3 ± 0.1	23.4 ± 0.1	28.0 ± 0.1	27.9 ± 0.1

3. まとめ

ベマカスト注と標準製剤は生物学的に同等であり、臨床の場においても同等の効果が期待できると判断した。