

エルカトニン筋注10単位「NP」の
生物学的同等性試験

ニプロ株式会社

I はじめに

エルカトニン筋注10単位「NP」は1アンプル中にエルカトニン 10 エルカトニン単位を含有する注射剤である。今回、市販のエルカトニン製剤(標準製剤)との生物学的同等性をビーグル犬を対象として本剤の臨床効果の直接の作用である血清カルシウム低下作用により検討した。

II 試験期間

試験は平成2年7月10日～平成2年8月10日で行った。

III 対 象

試験開始に先立ち飼育管理条件、一般状態及び各種検査(血液検査、糞便検査等)が社内基準を満たすビーグル犬14匹(体重:8.5～12.3 kg)を対象とした。

IV 試験薬剤

(1) TC: エルカトニン筋注10単位「NP」

[1アンプル中にエルカトニン 10 エルカトニン単位を含有する注射剤]

L o t N o . T C 1 0 - 0 0 1

(2) EC: 標準製剤

[1アンプル中にエルカトニン 10 エルカトニン単位を含有する注射剤]

L o t N o . E L A 2 0 C F

TCについてはあらかじめ「エルカトニン筋注10単位「NP」の規格及び試験方法」に基づき試験を行い、これに適合することを確認した。また、ECは市販品を使用した。

V 試験方法

(1)投与量・投与方法

1回2アンプル(20エルカトニン単位)を筋肉内投与した。24時間以上絶食させたビーグル犬を1群7匹として2群に分け、1週間の休薬期間をおくクロスオーバー法により試験を行い、第1群はECを先行投与、TCを後行投与、第II群はTCを先行投与、ECを後行投与とした。

(2) 採血方法及び試験試料

採血は投与前及び投与後 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 及び 12 時間目に行った。各時間 3～5 mL を採血し、血清を分取し、試料とした。試料は測定時まで -20℃ で保存した。

(3) 測定及び解析方法

「エルカトニン筋注10単位「NP」の規格及び試験方法」の定量法に準じ、各時間における血清カルシウム濃度を測定し、投与前値を 0 としたときの各時間における血清カルシウムの低下量を算出し、AUC 及び C_{max} 値を求め、分散分析により解析した。

VI 結 果

血清カルシウムの低下量の測定結果及び分析結果

血清カルシウムの低下量、AUC 及び C_{max} を表－1 及び表－2 に、両薬剤の平均血清カルシウムの低下量の推移を図－1 に示した。また、AUC 及び C_{max} についての分散分析を表－3 及び表－4 に示した。

本試験における投与前値(0 hr)は TC で 88.6～114.9 µg/mL(平均 102.7 µg/mL)、EC で 86.1～113.6 µg/mL(平均 105.0 µg/mL)であり、各時間における血清カルシウム濃度の実測値はすべて検出限界内(50～150 µg/mL)であった。

表-1 エルカトニン筋注10単位「NP」の血清カルシウムの低下量

No.	時期	0 h r	1 h r	2 h r	3 h r	4 h r	5 h r	6 h r	8 h r	12 h r	Cmax	AUC
1	Ⅱ期	0	0.6	-4.7	-2.4	-7.8	-6.5	-4.3	-3.3	-1.2	-7.8	39.6
2		0	0.2	-3.9	-5.9	-1.3	-1.0	-0.6	-1.1	1.2	-5.9	13.7
3		0	-3.1	-3.3	-4.9	-6.4	-1.0	-2.1	-0.6	0.0	-6.4	23.7
4		0	-10.8	-16.6	-11.9	-11.7	-6.1	-3.3	-1.8	-1.8	-16.6	71.1
5		0	0.6	-3.3	-4.1	-5.7	-3.3	-2.1	-1.0	0.2	-5.7	21.6
6		0	-1.0	-4.7	-6.4	-3.3	-2.7	-1.2	1.0	-0.2	-6.4	17.3
7		0	-2.4	-3.6	-7.7	-6.3	-4.1	-3.4	-4.7	0.9	-7.7	41.5
8	Ⅰ期	0	1.4	-2.5	-7.5	-4.1	-3.1	-1.0	0.8	1.4	-7.5	12.1
9		0	0.2	-5.9	-7.5	-6.3	-4.1	-2.9	-1.0	0.2	-7.5	30.6
10		0	-2.8	-11.4	-13.9	-11.0	-4.1	-4.3	-2.0	1.1	-13.9	53.5
11		0	-4.5	-6.7	-7.3	-6.3	-1.2	-0.8	-0.8	3.3	-7.3	23.0
12		0	-6.7	-6.7	-9.5	-3.6	-2.2	-0.6	0.9	0.7	-9.5	25.5
13		0	-2.9	-6.9	-10.8	-4.9	-2.0	-0.6	0.2	0.6	-10.8	26.6
14		0	-3.6	-9.5	-12.2	-12.0	-4.2	-2.4	-1.0	-0.2	-12.2	48.5
平均		—	-2.5	-6.4	-8.0	-6.5	-3.3	-2.1	-1.0	0.4	-8.9	32.0
標準偏差		—	3.2	3.7	3.2	3.1	1.7	1.3	1.5	1.2	3.2	16.2

表-2 標準製剤の血清カルシウムの低下量

No.	時期	0 h r	1 h r	2 h r	3 h r	4 h r	5 h r	6 h r	8 h r	12 h r	Cmax	AUC
1	I 期	0	-0.4	-6.3	-9.0	-7.6	-4.3	-3.3	-1.6	-1.2	-9.0	39.8
2		0	-2.7	-4.6	-4.6	-5.6	-2.7	-1.7	-0.5	0.0	-5.6	24.3
3		0	-3.9	-4.1	-4.5	-2.0	-1.8	-0.8	-0.2	1.8	-4.5	14.5
4		0	-11.0	-11.3	-17.6	-12.9	-7.0	-4.5	-1.5	-0.2	-17.6	71.5
5		0	1.3	-1.6	-6.7	-6.5	-4.4	-3.2	-0.8	-0.2	-6.7	25.5
6		0	-2.4	-6.5	-5.7	-2.4	-1.2	-0.4	-0.2	1.1	-6.5	17.2
7		0	-4.6	-6.6	-7.4	-7.0	-6.5	-4.4	-0.9	0.0	-7.4	41.5
8	II 期	0	0.9	-1.8	-6.9	-4.2	-3.4	-1.0	0.0	2.9	-6.9	11.1
9		0	-2.5	-4.1	-8.8	-3.7	-2.1	-1.7	-1.3	1.2	-8.8	25.3
10		0	-4.7	-7.1	-4.4	-14.9	-8.1	-4.7	-0.6	-0.4	-14.9	48.9
11		0	-4.1	-6.5	-4.7	-3.9	-1.2	-1.2	0.0	-0.2	-6.5	22.6
12		0	-1.8	-2.2	-7.1	-6.1	-2.2	-1.8	-1.0	-0.8	-7.1	26.7
13		0	-1.8	-3.6	-3.4	-8.1	-3.6	-1.4	-0.8	0.0	-8.1	25.0
14		0	-4.4	-14.2	-7.5	-6.7	-4.3	-4.3	-0.4	0.2	-14.2	44.4
平均		—	-3.0	-5.8	-7.0	-6.5	-3.8	-2.5	-0.7	0.3	-8.8	31.3
標準偏差		—	2.9	3.4	3.4	3.5	2.1	1.5	0.5	1.1	3.7	15.6

単位 各時間における血清カルシウムの低下量（投与前値を0としたときの値）、

Cmax : $\mu\text{g/mL}$ AUC : $\mu\text{g/mL} \cdot \text{h r}$

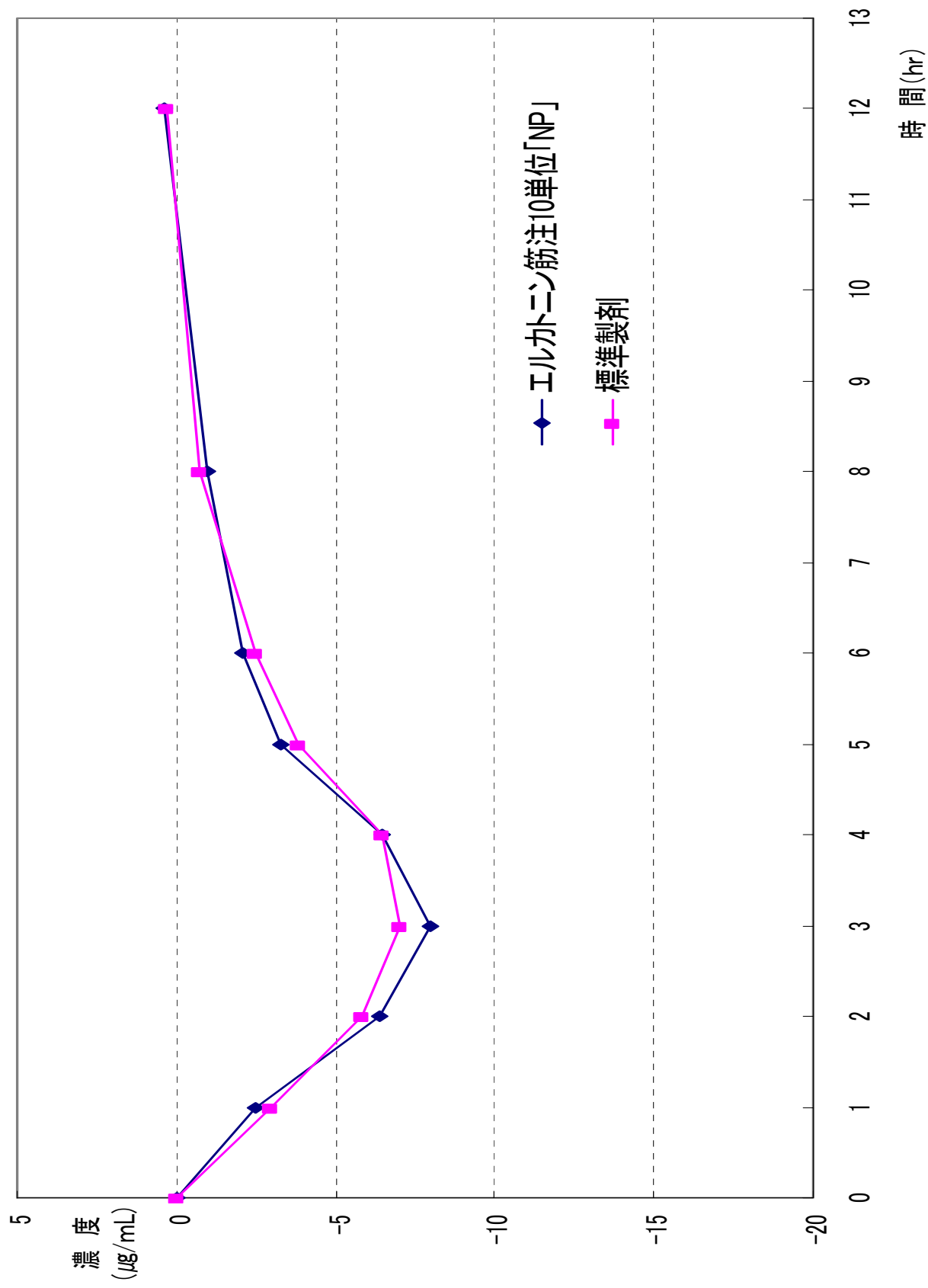


図-1 両薬剤の血清カルシウムの低下量の推移(平均値)

表－3 AUCに関する分散分析

①データ構成表

群	番号	時期Ⅰ	時期Ⅱ	計
Ⅰ群	1	39.8	39.6	79.4
	2	24.3	13.7	38.0
	3	14.5	23.7	38.2
	4	71.5	71.1	142.6
	5	25.5	21.6	47.1
	6	17.2	17.3	34.5
	7	41.5	41.5	83.0
	小計	234.3	288.5	462.8
Ⅱ群	8	12.1	11.1	23.2
	9	30.6	25.3	55.9
	10	53.5	48.9	102.4
	11	23.0	22.6	45.6
	12	25.5	26.7	52.2
	13	26.6	25.0	51.6
	14	48.5	44.4	92.9
	小計	219.8	204.0	423.8
計	(時期)	454.1	432.5	
	(薬剤)	438.3	448.3	886.6
	EC TC			

②ANOVA表

変動要因	自由度	平方和	平均平方	分散比
被験者間	13	6969.44	536.111	52.910
群又は持込効果	1	54.316	54.316	0.094
被験者/群	12	6915.12	576.26	56.873
時期	1	16.664	16.664	1.645
薬	1	3.570	3.570	0.352
残差	12	121.59	10.133	
総変動	27	7111.27		

$$F_{0.05}(1, 12) = 4.750$$

$$F_{0.05}(12, 12) = 4.750$$

$$F_{0.05}(13, 12) = 2.664$$

$$F_{0.10}(1, 12) = 3.180$$

③解析結果

平均の差	2.28%
必要実験例数	4例
信頼区間	$-3.34 \leq \delta \leq 1.91$
信頼区間(%)	$-10.66\% \leq \delta \leq 6.09\%$
検出力	0.99
最小検出差	11.73%

表－4 Cmaxに関する分散分析

①データ構成表

群	番号	時期Ⅰ	時期Ⅱ	計
Ⅰ群	1	9.0	7.8	16.8
	2	5.6	5.9	11.5
	3	4.5	6.4	10.9
	4	17.6	16.6	34.2
	5	6.7	5.7	12.4
	6	6.5	6.4	12.9
	7	7.4	7.7	15.1
	小計	57.3	56.5	113.8
Ⅱ群	8	7.5	6.9	14.4
	9	7.5	8.8	16.3
	10	13.9	14.9	28.8
	11	7.3	6.5	13.8
	12	9.5	7.1	16.6
	13	10.8	8.1	18.9
	14	12.2	14.2	26.4
	小計	68.7	66.5	135.2
計	(時期)	126.0	123.0	
	(薬剤)	123.8	125.2	249.0
	EC TC			

②ANOVA表

変動要因	自由度	平方和	平均平方	分散比
被験者間	13	322.569	24.010	21.896
群又は持込効果	1	16.356	16.356	0.641
被験者/群	12	306.213	25.518	22.518
時期	1	0.321	0.321	0.284
薬	1	0.070	0.070	0.062
残差	12	13.599	1.133	
総変動	27	336.559		

$$F_{0.05}(1, 12) = 4.750$$

$$F_{0.05}(12, 12) = 2.691$$

$$F_{0.05}(13, 12) = 2.664$$

$$F_{0.10}(1, 12) = 3.180$$

③解析結果

平均の差	1.13%
必要実験例数	5例
信頼区間	$-0.98 \leq \delta \leq 0.78$
信頼区間(%)	$-11.05\% \leq \delta \leq 8.78\%$
検出力	0.97
最小検出差	13.89%

IV 考 察

TC と EC の平均の差は、AUC で 2.28%、Cmax で 1.13%であり、いずれも 20% 以内であった。

分散分析で群又は持込効果を有意水準 $\alpha = 0.10$ で検定すると、AUC 及び Cmax とともに有意でなく、群の変動及び持込効果はないものと推定され、被験動物の割り付けは適切であったと考えられた。また、AUC 及び Cmax とともに薬剤間も統計的有意差はなかった。

一方、有意水準 $\alpha = 0.05$ 、検出力 $1 - \beta = 0.8$ としたときの最小検出差は AUC で 11.73%、Cmax で 13.89%、最小検出差を 20%としたときの検出力 $1 - \beta$ は、AUC で 0.99、Cmax で 0.97 であり、本試験の精度は十分であったと推定された。

以上の結果より、エルカトニン筋注10単位「NP」と標準製剤は生物学的に同等であると判断された。