

エフェーミック注 1mL

エフェーミック注 2mL

生物学的同等性に関する資料

鶴原製薬株式会社

エフェーミック注と標準製剤の同等性について検討した。標準製剤はフラビンアデニンジヌクレオチド (FAD) と肝臓エキスを含む配合剤であることから、同等性の検討にあたっては両成分について行うことが必要と考えられた。FAD についてはラットを用いた浅野¹⁾ らの報告を参考として健常人に投与した場合の血清中フラビン誘導体の濃度推移より同等性を判定することが可能と考えられた。しかし、もう一方の成分である肝臓エキスは新鮮なブタの肝臓から得られた抽出成分であり、種々の核酸やビタミンをはじめ多くの微量成分が含まれており、これらはもともと生体内に存在することから血中濃度を比較することは不可能と考えられた。従って、肝臓エキスの生物学的同等性については浅野²⁾ らの報告を参考にラット肝障害に対する抑制効果を比較する薬効薬理試験により判定することとした。

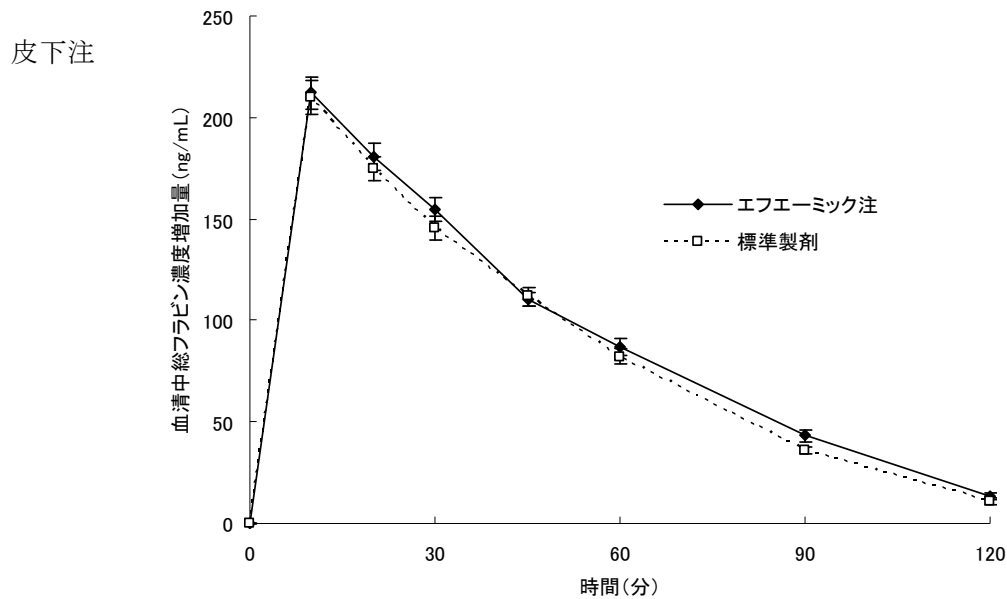
1) 血清中総フラビン濃度の比較(フラビンアデニンジヌクレオチド)

FAD については筋注、皮下注の場合、血中へは FAD の形では移行せず、FMN あるいはリボフラビンの形で吸収されると報告されている。予試験にて確認したところでも FAD の増加はほとんど認められず、FMN、リボフラビンの増加が顕著であった。そしてリボフラビンが FMN より若干遅れてピークに達した後徐々に減少した。これらの結果より皮下及び筋注した場合 FMN→リボフラビンとして血中に移行し、代謝されるものと考えられる。減衰カーブについては両者ともほとんど違いは認められなかった。また、総フラビン量を求めたところ、この減衰曲線も FMN、リボフラビンと同様であった。従って、今回の試験では血清中総フラビン量を求め比較検討することとした。

あらかじめ健康診断を実施し、異常の認められなかった成人男子 24 名に対し文書による同意を得た後、皮下注群 12 名、筋注群 12 名に分け、それぞれ製剤試験により同等と認められた両製剤を 2 mL ずつ投与した。試験は 1 週間の間隔を置いてクロスオーバー法により行った。

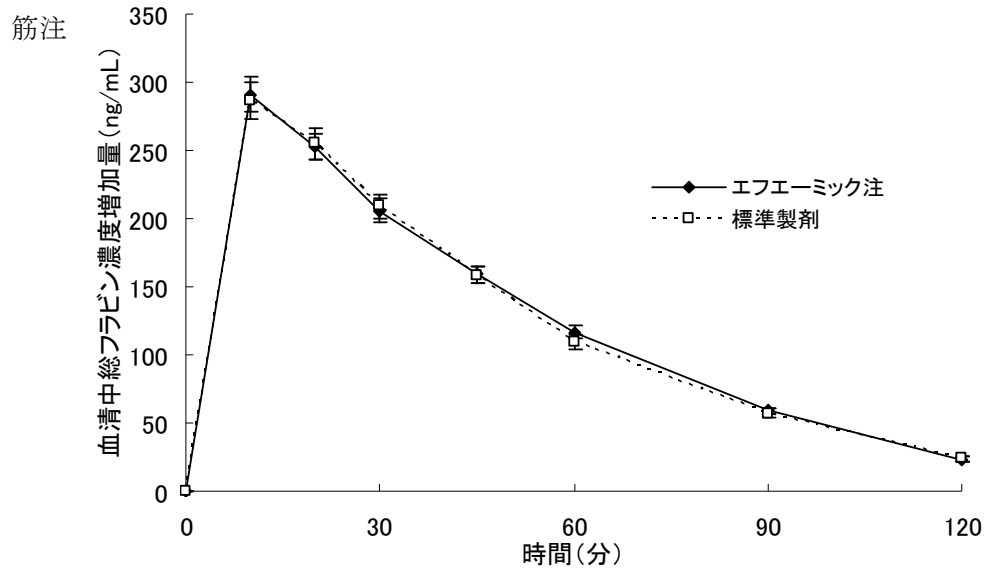
その結果、皮下注、筋注とも投与後速やかに血中に移行し、投与後 10 分で総フラビン濃度は皮下注で 169~258ng/mL、筋注で 215~373ng/mL のピークに達した後速やかに

減少し、120分後にはほとんど投与前値に復した。これらの結果につきラテン方格法による分散分析の結果、皮下注、筋注とも AUC_{0-2} 、 C_{max} については有意差を認めず、両製剤の検定差を 20%としたときの検出力も皮下注では AUC_{0-2} : 84%、 C_{max} : 88%、また筋注では AUC_{0-2} : 92.8% C_{max} : 86%と高く、この試験が適切であったことが示された。また、平均値の差の検定 (F 検定及び t 検定) においても有意な差は認められなかった。



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC_{0-2} (ng · hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
エフエーミック注	182.9 ± 7.2	212.0 ± 8.4	0.2 ± 0.0	0.56 ± 0.03
標準製剤 (注射剤、2mL)	173.8 ± 7.1	209.7 ± 8.2	0.2 ± 0.0	0.46 ± 0.02

(Mean ± S.E., n=12)



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₂ (ng · hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
エフェミック注	252.5 ± 9.5	291.2 ± 13.3	0.2 ± 0.0	0.54 ± 0.01
標準製剤 (注射剤、2mL)	249.1 ± 11.1	286.8 ± 13.3	0.2 ± 0.0	0.53 ± 0.01

(Mean ± S.E., n=12)

2) ラットにおける薬効薬理試験(肝臓エキス)

浅野²⁾らの方法により四塩化炭素肝障害ラットを作製し、それに対するエフエーミック注、標準製剤及び対応量の FAD のみを投与し抑制効果を検討した。各薬剤及びコントロールとしての生理食塩液は四塩化炭素腹腔内投与と同時に1回各投与経路により投与した。正常ラット (Non-treated) に比し、生理食塩液投与群 (Control) では血中逸脱酵素の著しい増加がみられた。エフエーミック注及び標準製剤は GPT 及び Ac-P では有意な抑制はみられなかったが、Al-P は 1.0mg/kg 投与群で、GOT、LDH、aldolase は 0.3mg/kg 群以上で有意な抑制がみられた。これらのうち、GOT、Al-P は FAD 単独投与群に比しても有意に抑制され、肝臓エキスのラット四塩化炭素肝障害に対する抑制効果が認められた。また、エフエーミック注と標準製剤の抑制作用には各濃度とも有意な差は認められなかった。これらの結果より、エフエーミック注と標準製剤は生物学的に同等な製剤であると推察された。

1) 浅野 修也：薬物療法 9, 651 (1976)

2) 浅野 修也：薬物療法 9, 638 (1976)

ラット四塩化炭素肝障害に対する抑制効果

(mean ± S.E. n=8)

		GOT (Karmen 単位/mL)	GPT (Karmen 単位/mL)	LDH (Wroblewski 単位/mL)	Ac-P (K.A.単位/mL)	Al-P (K.A.単位/mL)	aldolase
Non-treated		127.8±0.3	51.0±4.4	360±21	19.6±0.9	28.5±1.0	15.1±0.9
Control		926.0±14.4 ※※	151.2±7.5 ※※	1352±31 ※※	29.0±1.2 ※※	38.5±1.3 ※※	83.9±1.7 ※※
標準製 剤	0.1mg/kg	903.5±15.9	139.1±4.8	1304±32	28.3±0.8	36.3±1.7	80.2±1.6
	0.3mg/kg	862.1±17.8 *	134.7±5.4	1243±35 *	27.7±1.1	34.7±1.3	77.7±1.5 *
	1.0mg/kg	730.8±16.0 ** ++	130.3±7.2	1220±34 *	25.9±1.3	33.1±1.1 ** +	63.9±1.0**
エフエ ーミ ック 注	0.1mg/kg	898.8±14.9	142.7±4.4	1296±36	29.3±1.3	37.3±1.2	81.6±1.8
	0.3mg/kg	869.3±13.7 *	130.4±7.2	1260±20 *	27.9±0.9	36.1±1.2	78.2±1.6 *
	1.0mg/kg	715.9±16.8 ** ++	134.9±5.3	1236±28 *	25.8±1.3	33.6±1.0 ** +	62.3±1.7**
FAD	0.3mg/kg	901.3±14.1	147.7±4.6	1257±19 *	30.6±1.3	36.6±1.4	79.2±1.0 *
	1.0mg/kg	888.6±10.8	142.0±3.9	1252±33 *	28.7±0.8	37.1±1.2	69.6±1.3 **

全ての値は正常ラット (Non-treated) に対して有意に高値であるが、Control 群にのみ※※を付し他は省略した。

* : Control 群に対して P<0.05、** : P<0.01

+ : 同濃度の FAD のみ投与群に対して P<0.05、++ : P<0.01