

アズレン含嗽用顆粒 0.4% 「ツルハラ」
生物学的同等性に関する資料

鶴原製薬株式会社

2013年8月作成

アズレン含嗽用顆粒 0.4%「ツルハラ」と標準製剤との生物学的同等性について検討した

緒言

アズレン含嗽用顆粒 0.4%「ツルハラ」と標準製剤との生物学的同等性を検討した。両製剤の有効成分であるアズレンスルホン酸ナトリウム水和物は、口腔・咽頭の炎症性疾患に対する外用薬として調製した含嗽用製剤である。

従って本剤は吸収されることによって効果を期待する医薬品ではないので、生物学的同等性を検討するには血中濃度推移の比較では不適切と判断し、薬効薬理試験を行った。

■使用薬剤

- ・ 被験薬 アズレン含嗽用顆粒 0.4%「ツルハラ」
- ・ 対照薬 標準製剤

① 家兔における酢酸惹起実験的口内炎に対する作用

◆ 試験方法

家兔をペントバルビタールナトリウム(30mg/kg、i. v.)麻酔下にて、上顎の歯肉口唇移行部粘膜下に 5%酢酸(生理食塩液で希釈)0.025mL 注射し、翌日より 1 日 4 回(9 時、12 時、15 時及び 17 時)10 日間、脱脂綿に浸み込ませた検体で炎症部位に 3 分間処置を施す、酢酸注射翌日及び 11 日目に炎症部(白変部)の大きさ(長径×短径)を測定し、これを損傷係数とした。注射翌日の損傷係数を 100 としたときの 11 日目の相対損傷係数を求める。なお、処置中、動物は無麻酔のまま固定器に四肢を固定して行う。

◆ 結果

各用量における相対損傷係数を下表に示す

試験群	0.02%処置					0.04%処置				
	動物 No.	体重 (kg)	酢酸注射翌日の損傷係数	酢酸注射 11 日目の損傷係数	相対損傷係数	動物 No.	体重 (kg)	酢酸注射翌日の損傷係数	酢酸注射 11 日目の損傷係数	相対損傷係数
アズレン含嗽用顆粒 0.4%「ツルハラ」処置群	1	2.4	26.8	5.8	22	1	2.4	25.1	2.8	11
	2	2.6	21.5	3.7	17	2	2.3	27.9	2.5	9
	3	2.3	23.7	5.5	23	3	2.7	22.6	1.6	7
	4	2.5	20.2	3.8	19	4	2.5	26.4	2.6	10
	5	2.7	28.8	6.0	21	5	2.4	28.2	2.3	8
	平均相対損傷係数±SE 20.4±1.1					平均相対損傷係数±SE 9.0±0.7				
標準製剤処置群	1	2.5	20.9	3.8	18	1	2.6	22.9	1.8	8
	2	2.5	27.3	5.7	21	2	2.3	24.3	2.4	10
	3	2.8	23.4	5.4	23	3	2.5	28.7	2.9	10
	4	2.4	26.1	5.0	19	4	2.4	21.1	2.5	12
	5	2.3	25.2	6.0	24	5	2.3	26.2	1.8	7
	平均相対損傷係数±SE 21.0±1.1					平均相対損傷係数±SE 9.4±0.9				

試験群	0.02%処置				
	動物 No.	体重 (kg)	酢酸注射翌日の損傷係数	酢酸注射11日目の損傷係数	相対損傷係数
プラセボ処置群	1	2.7	21.8	7.2	33
	2	2.4	25.9	10.1	39
	3	2.6	23.7	9.7	41
	4	2.4	26.3	9.2	35
	5	2.5	27.5	10.5	38
	平均相対損傷係数±SE 37.2±1.4				
コントロール群	1	2.6	24.9	9.0	36
	2	2.4	29.2	11.7	40
	3	2.5	23.3	8.6	37
	4	2.6	28.4	11.9	42
	5	2.6	20.1	7.0	35
	平均相対損傷係数±SE 38.0±1.3				

平均値の有意差検定

	プラセボとコントロール		Aとコントロール		Bとコントロール		AとB	
	F	t	F	t	F	t	F	t
0.02%処置	1.20	0.41	1.47	10.41*	1.31	9.81*	1.12	0.38
0.04%処置			3.40	19.55*	2.24	18.23*	1.52	0.36

A: アズレン含嗽用顆粒 0.4% 「ツルハラ」 B: 標準製剤

*P<0.05 で有意差あり

プラセボ処置群とコントロール群を比較したところ有意差 (P<0.05) は認められなかった。また、アズレン含嗽用顆粒 0.4% 「ツルハラ」 処置群とコントロール群及び標準製剤処置群とコントロール群を比較したところ、いずれの用量でも有意差が認められ、アズレン含嗽用顆粒 0.4% 「ツルハラ」 処置群と標準製剤処置群では各用量とも有意差は認められなかった。

② 家兔における実験的口腔内火傷創傷に対する作用

◆ 試験方法

家兔をペントバルビタールナトリウム(30mg/kg, i. v.) 麻酔下にて 80°Cの温度に保った電気ゴテの先端を左右の前歯部、歯肉頬移行部に 2 秒間押しあて、第 2 度火傷を生じさせた。火傷翌日より 1 日 4 回 (9 時、12 時、15 時及び 17 時)、10 日間脱脂綿に浸み込ませた検体で、火傷部位に 3 分間処置を施す。火傷 2 日目及び 11 日目に炎症の大きさ (長径×短径) を測定し、これを損傷係数とした。火傷 2 日目の損傷係数を 100 としたときの 11 日目の相対損傷係数を求める。なお、処置中、動物は無麻酔のまま固定器に四肢を固定して行う。

◆結果

各用量における相対損傷係数を下表に示す

試験群	0.04%処置					0.08%処置				
	動物 No.	体重 (kg)	火傷2日目の損傷係数	火傷11日目の損傷係数	相対損傷係数	動物 No.	体重 (kg)	火傷2日目の損傷係数	火傷11日目の損傷係数	相対損傷係数
アズレン含嗽用顆粒 0.4%「ツルハラ」処置群	1	2.8	62.5	7.1	11	1	2.6	60.2	5.4	9
	2	2.5	60.8	6.9	11	2	2.5	58.3	5.9	10
	3	2.6	57.3	6.6	12	3	2.8	63.7	5.1	8
	4	2.4	65.7	8.5	13	4	2.6	64.1	7.7	12
	5	2.6	59.4	8.2	14	5	2.9	59.7	4.8	8
	平均相対損傷係数±SE 12.2±0.6					平均相対損傷係数±SE 9.4±0.7				
標準製剤処置群	1	2.5	63.4	8.2	13	1	2.4	63.1	6.9	11
	2	2.9	66.0	7.3	11	2	2.8	61.0	4.9	8
	3	2.7	61.8	6.1	10	3	2.5	65.3	5.8	9
	4	2.5	65.2	8.6	13	4	2.4	60.9	6.2	10
	5	2.6	59.3	7.3	12	5	2.7	57.8	5.6	10
	平均相対損傷係数±SE 11.8±0.6					平均相対損傷係数±SE 9.6±0.5				
プラセボ処置群	1	2.4	62.1	12.9	21					
	2	2.7	58.3	11.1	19					
	3	2.8	64.7	14.2	22					
	4	2.5	60.9	13.8	23					
	5	2.6	65.4	15.8	24					
	平均相対損傷係数±SE 21.8±0.9									
コントロール群	1	2.7	63.8	15.4	24					
	2	2.5	66.2	13.1	20					
	3	2.8	62.4	13.1	21					
	4	2.9	59.3	13.8	23					
	5	2.6	59.9	15.2	25					
	平均相対損傷係数±SE 22.6±0.9									

平均値の有意差検定

	プラセボとコントロール		Aとコントロール		Bとコントロール		AとB	
	F	t	F	t	F	t	F	t
0.04 処置	1.16	0.64	2.53	9.49*	2.53	9.86*	1.00	0.49
0.08 処置			1.54	11.08*	3.31	12.28*	2.15	0.22

A: アズレン含嗽用顆粒 0.4%「ツルハラ」 B: 標準製剤

*P<0.05 で有意差あり

プラセボ処置群とコントロール群を比較したところ有意差 (P<0.05) は認められなかった。また、アズレン含嗽用顆粒 0.4%「ツルハラ」処置群とコントロール群及び標準製剤処置群とコントロール群を比較したところ、いずれの用量でも有意差が認められ、アズレン含嗽用顆粒 0.4%「ツルハラ」処置群と標準製剤処置群では各用量とも有意差は認められなかった。

以上の結果より、アズレン含嗽用顆粒 0.4%「ツルハラ」と標準製剤は生物学的に同等の製剤であると推定された。