

タイムック懸濁用配合顆粒の生物学的同等性試験

試験実施期間：平成 7 年 11 月 8 日～平成 7 年 11 月 17 日

1. 試験目的

1g 中に制酸及び胃粘膜保護作用を有する乾燥水酸化アルミニウムゲル 448mg 及び同様な制酸作用を有する水酸化マグネシウム 400mg を含有する配合製剤であるタイムック懸濁用配合顆粒の生物学的同等性試験を、アステラス製薬(株)製のマーロックス懸濁内服用を対照薬として、ラットの幽門結紮アスピリン潰瘍に対する作用及び水浸拘束ストレス潰瘍に対する作用の 2 項目の薬理試験で、比較検討したので報告する。

2. 実験検体および実験方法

1) 検体

タイムック懸濁用配合顆粒（テバ製薬）及びマーロックス懸濁内服用（アステラス製薬）を使用し、いずれも 1g を 10mL の精製水で用時懸濁して、ラットの幽門結紮アスピリン潰瘍に対する作用の実験では 1mL/kg を、また、水浸拘束ストレス潰瘍に対する作用の実験においては 10mL/kg を強制経口投与した。

2) 動物

いずれの実験においても、8～9 週齢の Wistar 系雄性ラットを 1 群 10 匹使用した。

3) 実験方法

(1) ラットの幽門結紮アスピリン潰瘍に対する作用

24 時間絶食したラットをエーテル麻酔下で開腹し、幽門部を結紮した後、開腹部を縫合した。その直後に検体（コントロール群には精製水）1mL/kg を経口投与し、さらに 10 分後アスピリン懸濁液（150mg/5mL/kg）経口投与して絶食・絶水下に放置した。アスピリン投与 5 時間後に、ラットをエーテル麻酔致死させ、胃を摘出して 2%ホルマリン溶液 10mL を胃内に注入し、同液中に約 10 分浸して胃を固定した。大彎に沿って切開し、腺胃部に発生した潰瘍の個々の長さをノギスを用いて測定し、1 匹あたりの総和を潰瘍係数（mm）として求めた。

(2) ラットの水浸拘束ストレス潰瘍に対する作用

24 時間絶食したラットに検体（コントロール群には精製水）10mL/kg を経口投与した。ラットを拘束ケージに収容して 23±1℃の水槽内に剣状突起の深さまで浸して 5 時間ストレスを負荷した。その後、ラットをエーテル麻酔致死させ、以降の操作は（1）ラットの幽門結紮アスピリン潰瘍に対する作用と同様の操作を行い、1 匹あたりの総和を潰瘍係数（mm）として求めた。

3. 統計学的検定

ラットの幽門結紮アスピリン潰瘍に対する作用及び水浸拘束ストレス潰瘍に対する作用における潰瘍係数について、コントロールと各製剤間の有意差検定を、Bartlett の等分散検定後に Kruskal-Wallis の順位和検定で行い、 $p < 0.05$ で差のある場合には Tukey の多重比較法を用いた。また、検体の潰瘍係数につき、 $p < 0.05$ で F 検定後、両群が等分散のため Student-t 検定により有意差検定を行い、製剤間の同等性を検討した。

4. 実験結果

(1) ラットの幽門結紮アスピリン潰瘍に対する作用

表 1 に示すように、タイムック懸濁用配合顆粒とマーロックス懸濁内服用投与群の潰瘍係数は、各々 6.40mm 及び 6.94mm あり、コントロール群に対して各々 68.7% 及び 66.1% の有意な潰瘍形成抑制作用 ($p < 0.01$) が認められた。また、Student の t 検定を用いて 2 群間の有意差検定を行った結果、両製剤間に $p < 0.05$ で有意差は認められず、両製剤の作用に差はなかった。

表 1 ラットの幽門結紮アスピリン潰瘍に対する作用結果

薬物	用量 (mL/kg)	例数	潰瘍係数 (mm)	抑制率 (%)
コントロール	—	10	20.45	—
タイムック懸濁用配合顆粒	1	10	6.40**	68.7
マーロックス懸濁内服用	1	10	6.94**	66.1

** : $p < 0.01$ vs コントロール (Kruskal-Wallis/Tukey の多重比較法)

(2) ラットの水浸拘束ストレス潰瘍に対する作用

表 2 に示すように、タイムック懸濁用配合顆粒とマーロックス懸濁内服用投与群の潰瘍係数は、各々 7.50mm 及び 7.96mm を示し、コントロール群に対して各々 70.6% 及び 68.8% の有意な潰瘍形成抑制作用 ($p < 0.01$) が認められた。また、Student の t 検定を用いて 2 群間の有意差検定を行った結果、両製剤間に $p < 0.05$ で有意差は認められず、両製剤の作用に差はなかった。

表 2 ラットの水浸拘束ストレス潰瘍に対する作用結果

薬物	用量 (mL/kg)	例数	潰瘍係数 (mm)	抑制率 (%)
コントロール	—	10	25.55	—
タイムック懸濁用配合顆粒	10	10	7.50**	70.6
マーロックス懸濁内服用	10	10	7.96**	68.8

** : $p < 0.01$ vs コントロール (Kruskal-Wallis/Tukey の多重比較法)

5. 結論

タイムック懸濁用配合顆粒とマーロックス懸濁内服用は、ラットの幽門結紮アスピリン潰瘍に対する作用及び水浸拘束ストレス潰瘍に対する作用において有意差が認められなかった。したがって、両製剤は生物学的に同等と判断され、両製剤投与後の治療効果も同等と考えられた。