

タイムック配合内用液の生物学的同等性試験

試験実施期間：平成 6 年 6 月 2 日～平成 6 年 6 月 24 日

1. 試験目的

1mL 中に制酸及び胃粘膜保護作用を有する水酸化アルミニウム・ゲル 560mg（酸化アルミニウムとして 22.4mg）及び同様な制酸作用を有する水酸化マグネシウム 40mg を含有する配合製剤であるタイムック配合内用液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

タイムック配合内用液（テバ製薬）及びマーロックス（アステラス製薬）を使用し、いずれも製剤をそのまま強制経口投与した。投与容量は、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 とした。

2) 動物

いずれの実験においても 9 週齢の Wistar 系雄性ラットを 1 群 40 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

潰瘍係数について、各群ごとに平均値を算出した。コントロール群と各製剤間の有意差検定は、 $p < 0.05$ で F 検体を行い、両群が等分散のため Student-t 検定を用いた。また、検体の各パラメーターにつき、製剤間の同等性を江島らの方法を参考として行った。

4. 実験結果

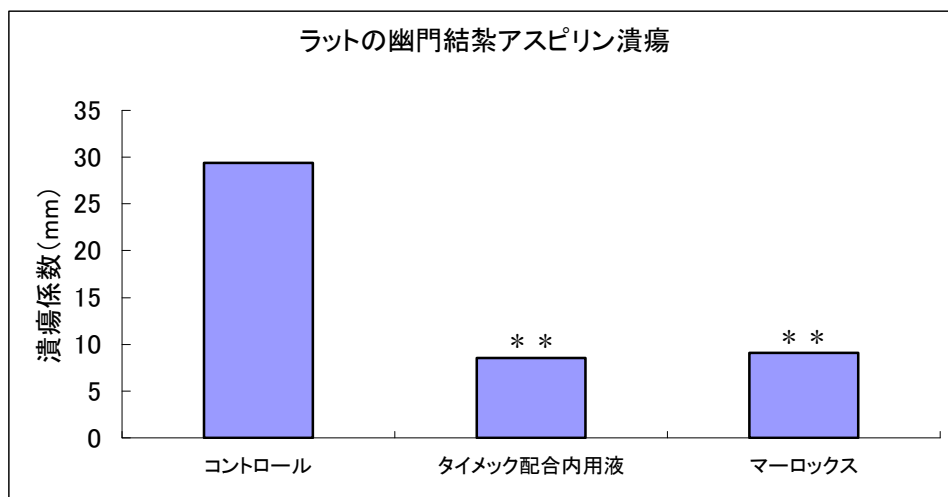
(1) ラットの幽門結紮アスピリン潰瘍に対する作用

表 1 に示すように、タイムック配合内用液とマーロックス投与群の潰瘍係数は、各々 8.54mm 及び 9.10mm あり、コントロール群に対して各々 71.0% 及び 69.0% の有意な潰瘍形成抑制作用 ($p < 0.01$) が認められた。また、両製剤は薬について $p < 0.05$ で有意差は認められず、江島らの基準も満たされており、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	—	40	29.40	—
タイムック配合内用液	1	40	8.54**	71.0
マーロックス	1	40	9.10**	69.0

** : $p < 0.01$ vs コントロール (Student-t 検定)



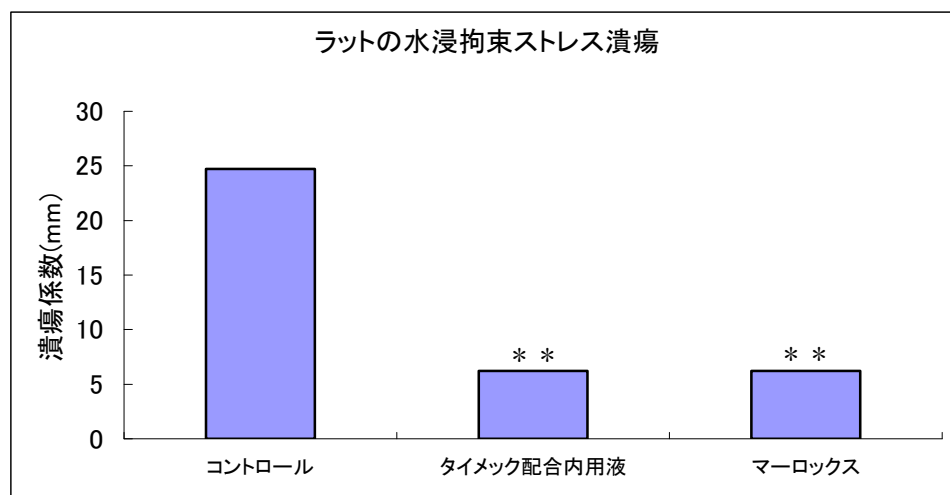
(2) ラットの水浸拘束ストレス潰瘍に対する作用

表 2 に示すように、タイムック配合内用液とマーロックス投与群の潰瘍係数は、各々 6.24mm 及び 6.19mm を示し、コントロール群に対して各々74.8%及び 75.0%の有意な潰瘍形成抑制作用 ($p < 0.01$) が認められた。また、両製剤は薬について $p < 0.05$ で有意差は認められず、江島らの基準も満たされており、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	—	40	24.74	—
タイムック配合内用液	10	40	6.24**	74.8
マーロックス	10	40	6.19**	75.0

** : $p < 0.01$ vs コントロール (Student-t 検定)



5. 結論

タイムック配合内用液とマーロックスは、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。従って、両製剤は薬力学的試験において同等生物学的に同等であると判断され、臨床における両製剤投与後の効果も同等と考えられた。