

アズレンうがい液4%「ケンエー」の生物学的同等性について

健栄製薬株式会社
研究開発部

アズレンうがい液4%「ケンエー」は、アズレンスルホン酸ナトリウム水和物を4w/v%含有する含嗽剤である。

今回、本製剤が新医薬品として承認を与えられた医薬品（またはそれに準ずる医薬品）と生物学的に同等であることを確認するために、効力を裏付ける薬理作用についての比較試験を行った。

なお、本資料は株式会社新薬開発研究所にて行われた試験結果をまとめたものである。

[1] 供試製剤

試験製剤：アズレンうがい液4%「ケンエー」(健栄製薬株式会社)

〔4w/v%アズレンスルホン酸ナトリウム水和物液〕

標準製剤：AZ液(N社)

〔4w/v%アズレンスルホン酸ナトリウム水和物液〕

[2] 口内炎モデルに対する治癒促進作用(ハムスター)¹⁾

【実験動物】

ハムスター(5週齢, Slc:Syrian, 雄): 4週齢の動物を購入し、1週間の検疫期間を含む予備飼育の後、一般状態に異常が見られなかった動物を選択した。

【試験方法】

ハムスターに5mg/mL ペントバルビタールナトリウム溶液を6mL/kgの割合(ペントバルビタールナトリウムとして30mg/kg)で腹腔内投与して麻酔した。右側頬嚢を引き出し、その粘膜面を生理食塩液で洗浄後、10%酢酸生理食塩溶液30 μ Lを皮内注射して口内炎を作成した。創傷部(口内炎)の長径及び短径を測定した後、供試製剤50 μ L/animal(アズレンスルホン酸ナトリウム水和物として2mg)を創傷部に塗布した。供試製剤の投与は1日2回、7日間連続で行った。各投与日の1回目の薬剤投与前と最終投与日の翌日に、創傷作成時と同様にして創傷部の長径及び短径を測定した。なお、対照は供試製剤の代わりに生理食塩液を投与し、同様に試験を行った。

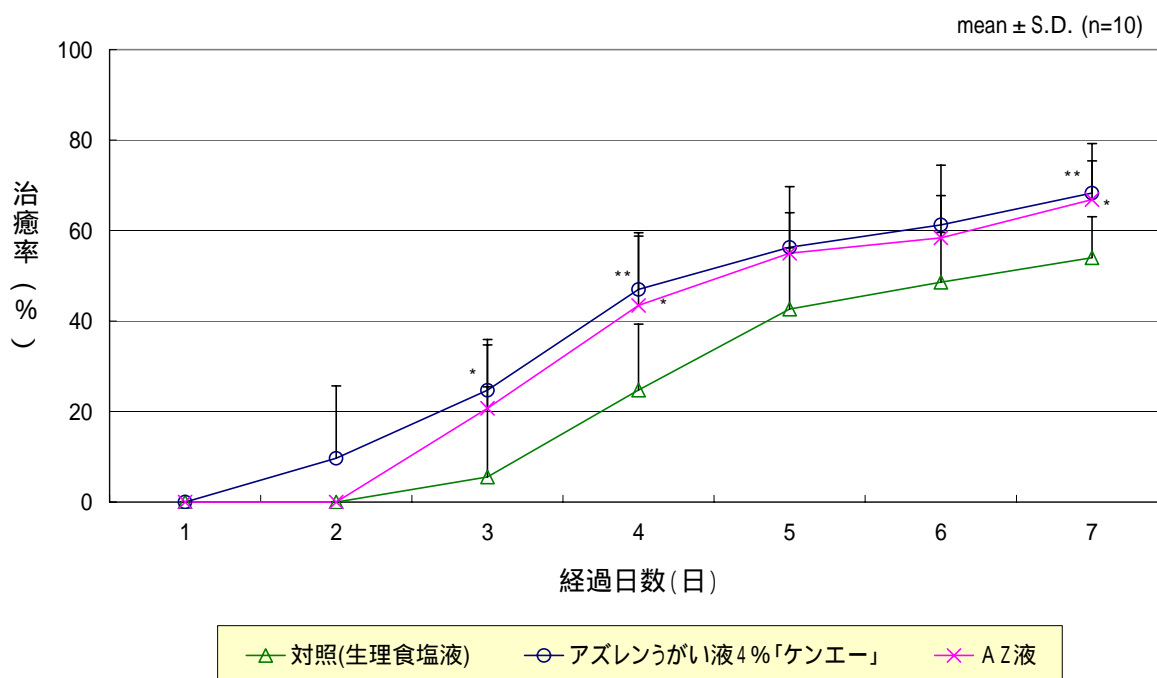
【評価方法】

創傷作成時及び薬剤投与後の各測定時点における創傷部の長径及び短径から創傷面積を算出し、さらにこれらの創傷面積値から以下の式に従って治癒率を算出した。試験製剤、標準製剤及び対照の各群の治癒率を用いた一元配置分散分析法により、3群間の有意差検定を行った。3群間に有意差ありと判断された場合は、さらにTukey法により、いずれの群間に有意差があるかを求めた。なお検定は、1日の結果ごとに行った。

$$\text{創傷面積(mm}^2\text{)} = \text{短径(mm)} \times \text{長径(mm)}$$

$$\text{治癒率(\%)} = \frac{\text{創傷作成時の創傷面積(mm}^2\text{)} - \text{各測定時点での創傷面積(mm}^2\text{)}}{\text{創傷作成時の創傷面積(mm}^2\text{)}} \times 100$$

【試験結果】



* : p<0.05, ** : p<0.01 (対照と比較してTukeyの多重比較検定で有意差有り。)

【考 察】

アズレンうがい液4%「ケンエー」及び標準製剤であるAZ液の生物学的同等性について、ハムスターの酢酸誘発頬嚢部創傷モデルを用いて検討した。その結果、両製剤とも対照に比べて有意に治癒率の上昇が認められたが、両製剤間に有意な差は認められなかった。以上の結果より、アズレンうがい液4%「ケンエー」は標準製剤であるAZ液と同程度の口内炎治癒促進作用を示すことが確認された。

[3] 口腔粘膜毛細血管透過性亢進モデルに対する消炎作用(ラット) ¹⁾

【実験動物】

ラット(6週齢, Slc:SD, 雄): 5週齢の動物を購入し、1週間の検疫期間を含む予備飼育の後、一般状態に異常が見られなかった動物を選択した。

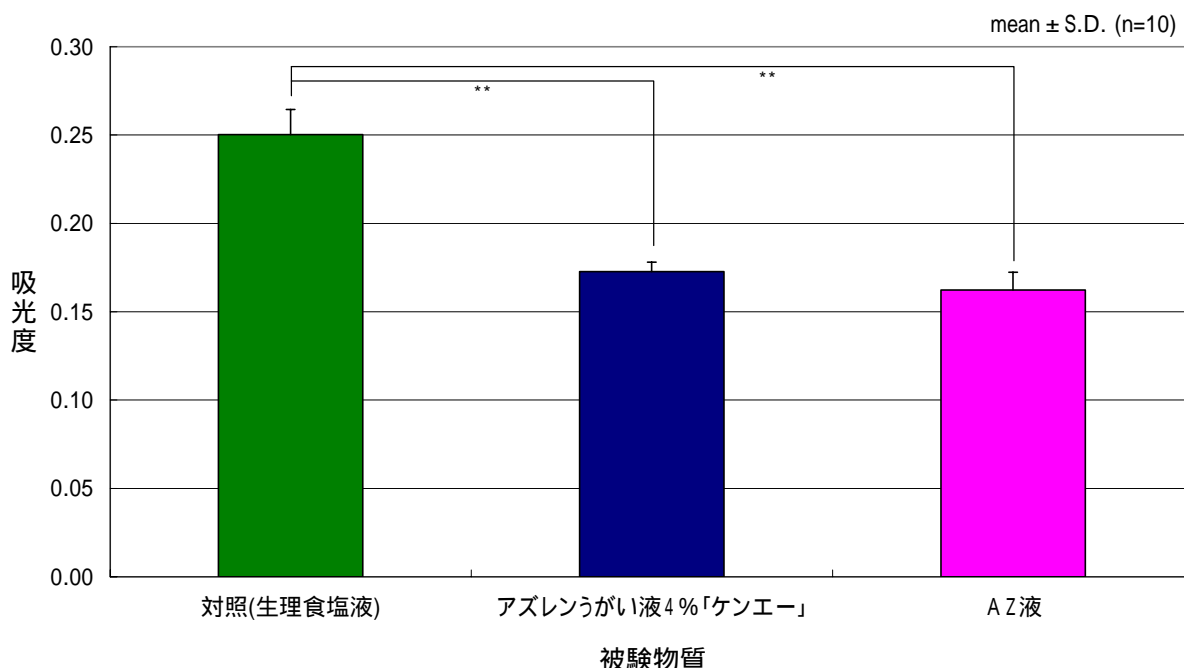
【試験方法】

ラットに5mg/mL ペントバルビタールナトリウム溶液を6mL/Kgの割合(ペントバルビタールナトリウムとして30mg/kg)で腹腔内投与して麻酔した。気管を切開し、呼吸を維持するためにカニューレを挿入した。食道上部を糸で結紮し、鼻孔を瞬間接着剤で密閉し、0.2mg/mL 硫酸アトロピン溶液を1mL/Kgの割合(硫酸アトロピンとして0.2mg/Kg)で皮下投与した。生理食塩液0.5mLで口腔内を2回洗浄した後、供試製剤50µL/animal(アズレンスルホン酸ナトリウム水和物として2mg)を口腔内に注入した。20分後、4%ポンタミンスカイブルー生理食塩溶液を0.5mL/100gの割合で静脈内投与し、注入した供試製剤を除去し、すぐに0.5%酢酸生理食塩溶液0.5mLを口腔内に注入した。20分後に注入した酢酸溶液を回収し、回収液に5mol/L塩酸1.5mLを加えて遠心分離(2500rpm, 10分)し、上清のポンタミンスカイブルー溶液の吸光度を波長600nmで測定した。なお、対照は供試製剤の代わりに生理食塩液を投与し、同様に試験を行った。

【評価方法】

試験製剤、標準製剤及び対照の各群の吸光度を用いた一元配置分散分析法により、3群間の有意差検定を行った。3群間に有意差ありと判断された場合は、さらに Tukey 法により、いずれの群間に有意差があるかを求めた。

【試験結果】



** : p<0.01 (対照と比較してTukeyの多重比較検定で有意差有り。)

【考 察】

アズレンうがい液4%「ケンエー」及び標準製剤であるAZ液の生物学的同等性について、ラットの酢酸誘発口腔粘膜毛細血管透過性亢進モデルを用いて薬力学的に検討した。その結果、両製剤とも対照に比べて有意に吸光度が低く、両製剤の間には吸光度に有意な差は認められなかった。吸光度は血管から漏出したポンタミンスカイブルーの量に比例する。吸光度が対照より低いことは対照より血管からのポンタミンスカイブルーの漏出量が少ない、つまり血管透過性が低いことを意味し、供試薬剤が消炎作用を持つことを表している。以上の結果より、アズレンうがい液4%「ケンエー」は標準製剤であるAZ液と同程度の消炎作用を示すことが確認された。

【4】まとめ

以上の結果より、アズレンうがい液4%「ケンエー」は標準製剤であるAZ液と生物学的にほぼ同等であることが確認された。

【5】参考文献

- 1) 竹田 秀一ほか：アズレンの抗炎症、創傷治癒作用 特に粘膜における作用，応用薬理 25(1)：1-6,1983 .

(2008年12月作成)