

アズレンうがい液4%「ニットー」
生物学的同等性試験

－薬効薬理に関する資料－

日東メディック株式会社

I. 目的

アズレンうがい液4%「ニッター」(試験製剤)とアズノール[®]うがい液4%(標準製剤)について生物学的同等性を検証する。

II. 試験概要

生物学的同等性試験を実施するにあたり、本製剤は口腔局所適用製剤であり、バイオアベイラビリテイの測定が治療効果の指標とならない医薬品であるため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて(平成9年12月22日付 医薬審第487号)」にある投与後の血中薬物濃度の比較による生物学的同等性試験ではなく、作用部位による薬理効果を指標とした比較試験により生物学的同等性試験を実施した。

薬理効果を比較する試験として「ラット口腔内毛細血管透過性抑制作用」と「ハムスター口内炎治癒効果」を指標に試験を実施することとした。

III. 方法と結果

(1) ラット口腔内毛細血管透過性亢進モデルに対する消炎作用

試験方法

生理食塩液でラット口腔内を2回洗浄した後、試験製剤又は標準製剤（液剤、4%）の20倍希釈液0.5mLを口腔内に注入し、20分後に尾静脈より生理食塩液及び4%P-SB（Pontamine Sky Blue 6BX）溶液（0.5mL/100g body weight）を注射した。

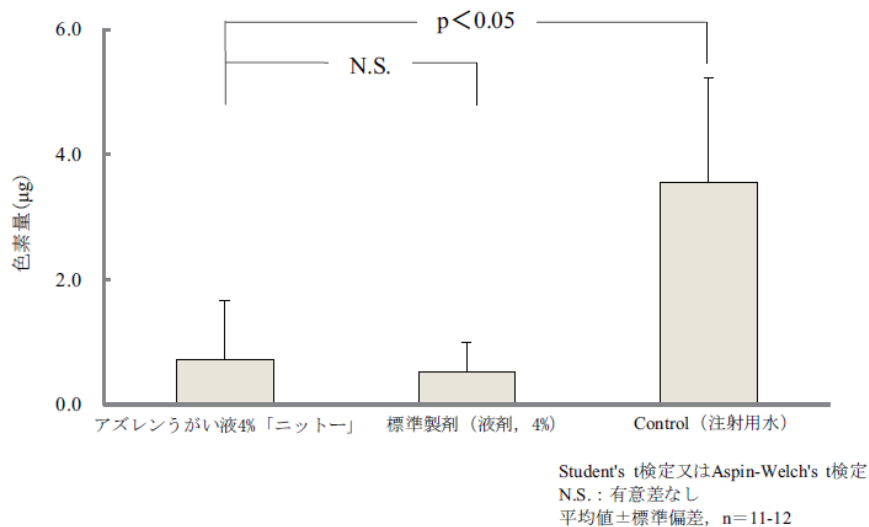
その10分後に口腔内の液体を除去し、口腔内を38°Cに加温した生理食塩液で3分間洗浄し、その直後に38°Cに加温した5%酢酸水溶液0.5mLを口腔内に注入した。

さらにその20分後に口腔内に貯留している液体を回収し、回収液中に含まれるP-SB濃度を分光光度計で測定した。

各群のP-SB漏出量につき、F検定による等分散検定を行い、等分散であったものについてはStudentのt検定を、不等分散であったものについてはAspin-Welchのt検定を行った。

試験結果

試験製剤又は標準製剤の両剤ともControl（注射用水）に対して有意な色素量の減少が認められ、両剤間では有意な差は認められず、両剤の生物学的同等性が確認された。



ラット口腔内毛細血管透過性抑制作用

(2) ハムスター口内炎モデルに対する治癒効果

試験方法

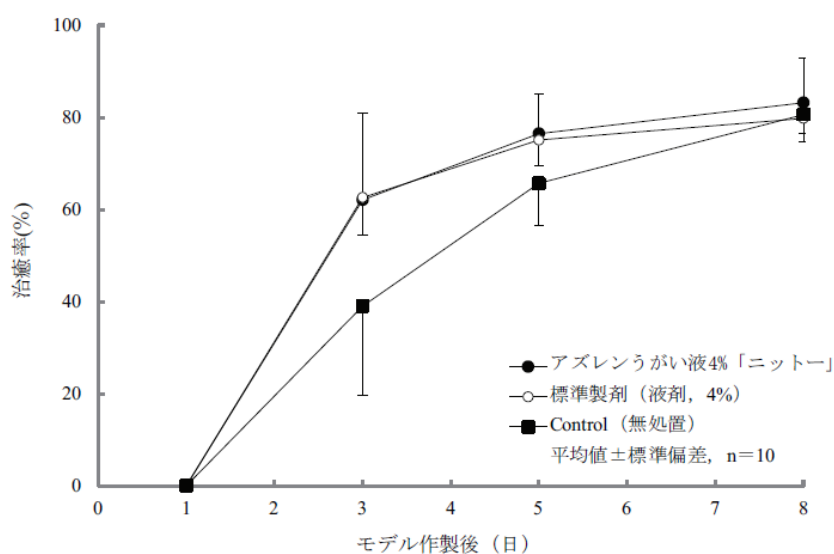
試験製剤又は標準製剤（液剤、4%）の800倍希釈液を2.5mL/回の用量で、酢酸創傷作製1日後より1.5時間間隔で1日5回、7日間、ハムスター口内炎モデルの頬のう内に注入投与（含嗽）した。酢酸創傷作成日を0日目として、1、3、5及び8日目に創傷部面積を求め、下記式にて治癒率を算出した。

$$\text{治癒率}(\%) = \frac{\text{第1日目の創傷面積} - \text{各測定日の創傷面積}}{\text{第1日目の創傷面積}} \times 100$$

算出された治癒率について、Bartlettの等分散性検定を行い、等分散の場合にはDunnettの多重比較検定を、不等分散の場合にはSteelの多重比較検定を用いてControl（無処置）との比較を行った。また、試験製剤又は標準製剤の2群間において、分散の均一性につきF検定を行い、等分散であったものについてはStudentのt検定を、不等分散であったものについてはAspin-Welchのt検定を行った。

試験結果

両剤ともControl（無処置）に対して治癒率に有意な差が認められ、両剤間では有意な差は認められず、両剤の生物学的同等性が確認された。



ハムスター口内炎治癒効果

IV. 結論

試験製剤と標準製剤は、「ラット口腔内毛細血管透過性抑制作用」と「ハムスター口内炎治癒効果」のいずれもが同等であり、生物学的に同等であると判断した。