

アクアスチン液

(水酸化アルミニウムゲル 水酸化マグネシウム配合剤)

生物学的同等性に関する資料

富士カプセル株式会社

学術情報部

目的

当社製剤アクアスチン液と先発製剤マーロックス(山之内製薬株式会社)との 2 製剤間の同等性をラットを用いた実験的胃潰瘍に対する作用により検討した。

使用薬剤

試験製剤：アクアスチン液(富士カプセル株式会社)

Lot No.A

含量：Al₂O₃ 100.5% Mg(OH)₂ 100.3%

標準製剤：マーロックス(山之内製薬株式会社)

Lot No.KBK24S

含量：Al₂O₃ 101.0% Mg(OH)₂ 99.5%

プラセボ：アクアスチン液の処方から水酸化アルミニウムゲル及び水酸化マグネシウムを除き、その代わりに精製水を加えて調製した。

実施時期

平成元年 10 月 24 日～平成元年 11 月 10 日

実験動物

SD 系雄性ラット(6 週齢)を購入し、1 週間の予備飼育を行いプラセボ群、試験薬投与群、対照薬投与群の 4 群に分けた。

幽門結紮潰瘍に対する作用

実験方法

48 時間絶食後のラットを用い、エーテル麻酔下に腹部を正中切開して幽門部を結紮した。切開部縫着直後に検体を経口投与し、18 時間後の胃潰瘍の程度を観察し、判定基準に従いスコア化して潰瘍係数とした。

判定基準

- 0 : 潰瘍発生なし
- 0.5 : 小潰瘍が 1～5 個
- 1 : 小潰瘍が 6～10 個あるいは中潰瘍が 1 個
- 1.5 : 小潰瘍が 11 個以上あるいは中潰瘍が 2～5 個
- 2 : 小潰瘍が 11 個以上かつ中潰瘍が 2～5 個
- 2.5 : 中潰瘍が 6～10 個あるいは大潰瘍が 1 個
- 3 : 中潰瘍が 11 個以上あるいは大潰瘍が 1 個
- 3.5 : 中潰瘍が 11 個以上あるいは大潰瘍が 2～5 個
- 4 : 大潰瘍が 6～10 個
- 4.5 : 大潰瘍が 11 個以上あるいは穿孔
- 5 : 穿孔により死亡

結果

各実験群の潰瘍係数 (mean ± SD) を表 1 に示した。潰瘍係数において、試験薬投与群及び対照薬投与群ではコントロール群に対してそれぞれ 54.2%及び 52.1%の有意な抑制作用が認められた。一方、試験薬のプラセボ投与群ではコントロール群に対する差は認められなかったが、試験薬投与群はプラセボ投与群に対して有意な抑制作用を示し、試験薬の幽門結紮潰瘍に対する抑制作用は主薬である水酸化アルミニウムゲルと水酸化マグネシウムに起因するものと考えられた。また、試験薬投与群と対照薬投与群の差の検定の結果、両群の潰瘍係数は等分散であり、更に t 値 0.0877 で P > 0.8 と判定された。これより両製剤の幽門結紮潰瘍に対する抑制作用は同等であると考えられた。

表 1. 幽門結紮潰瘍に対する作用 (潰瘍係数)

実験群	潰瘍係数 (スコア) (mean ± SD)	抑制率 (%)
コントロール群	4.8 ± 0.1	-
プラセボ投与群	4.8 ± 0.1	0.0
試験薬投与群	2.2 ± 0.4 ^{*****}	54.2
対照薬投与群	2.3 ± 0.4 ^{*****}	52.1

* * * P < 0.001 (対コントロール群)

P < 0.001 (対プラセボ群)

水浸拘束ストレス潰瘍に対する作用

実験方法

24 時間絶食後のラットを用い、検体を経口投与。水槽に胸部まで浸し 5 時間後のラットの胃潰瘍の評価を行い潰瘍係数を求めた。

結果

各実験群の潰瘍係数 (mean ± SD) を表 2 に示した。潰瘍係数において、試験薬投与群及び対照薬投与群ではコントロール群に対してそれぞれ 47.8%及び 45.8%の有意な抑制作用が認められた。一方、試験薬のプラセボ投与群ではコントロール群に対する差は認められなかったが、試験薬投与群はプラセボ投与群に対して有意な抑制作用を示し、試験薬の水浸拘束ストレス潰瘍に対する抑制作用は主薬である水酸化アルミニウムゲルと水酸化マグネシウムに起因するものと考えられた。また、試験薬投与群と対照薬投与群の差の検定の結果、両群の潰瘍係数は等分散であり、更に t 値 0.2458 で P > 0.8 と判定された。これより両製剤の水浸拘束ストレス潰瘍に対する抑制作用は同等であると考えられた。

表 2. 水浸ストレス潰瘍に対する作用 (潰瘍係数)

実験群	潰瘍係数 (スコア) (mean ± SD)	抑制率 (%)
コントロール群	44.50 ± 2.65	-

プラセボ投与群	42.99 ± 2.83	3.4
試験薬投与群	23.23 ± 2.53****#	47.8
対照薬投与群	24.14 ± 2.69****#	45.8

***P<0.001 (対コントロール群)

###P<0.001 (対プラセボ群)

インドメタシン潰瘍に対する作用

実験方法

24時間絶食後のラットを用い、検体を経口投与。10分後に0.5%メチルセルロース生理食塩水に懸濁したインドメタシン 25mg/5ml/kg を皮下投与した。投与5時間後のラットの胃潰瘍の評価を行い潰瘍係数を求めた。

結果

各実験群の潰瘍係数 (mean ± SD) を表 3 に示した。潰瘍係数において、試験薬投与群及び対照薬投与群ではコントロール群に対してそれぞれ 43.2%及び 45.3%の有意な抑制作用が認められた。一方、試験薬のプラセボ投与群ではコントロール群に対する差は認められなかったが、試験薬投与群はプラセボ投与群に対して有意な抑制作用を示し、試験薬のインドメタシン潰瘍に対する抑制作用は主薬である水酸化アルミニウムゲルと水酸化マグネシウムに起因するものと考えられた。また、試験薬投与群と対照薬投与群の差の検定の結果、両群の潰瘍係数は等分散であり、更に t 値 0.1512 で P>0.8 と判定された。これより両製剤のインドメタシン潰瘍に対する抑制作用は同等であると考えられた。

表 3. インドメタシン潰瘍に対する作用 (潰瘍係数)

実験群	潰瘍係数 (スコア) (mean ± SD)	抑制率 (%)
コントロール群	34.18 ± 3.57	-
プラセボ投与群	35.78 ± 3.23	-4.7
試験薬投与群	19.41 ± 3.23****#	43.2
対照薬投与群	18.69 ± 3.41****#	45.3

***P<0.001 (対コントロール群)

###P<0.001 (対プラセボ群)

エタノール潰瘍に対する作用

実験方法

24時間絶食後のラットを用い、検体を経口投与。30分後に無水エタノール 1ml/匹を経口投与した。投与1時間後のラットの胃潰瘍の評価を行い潰瘍係数を求めた。

結果

各実験群の潰瘍係数 (mean ± SD) を表 4 に示した。潰瘍係数において、試験薬投与群

及び対照薬投与群ではコントロール群に対してそれぞれ 41.7%及び 43.3%の有意な抑制作用が認められた。一方、試験薬のプラセボ投与群ではコントロール群に対する差は認められなかったが、試験薬投与群はプラセボ投与群に対して有意な抑制作用を示し、試験薬のエタノール潰瘍に対する抑制作用は主薬である水酸化アルミニウムゲルと水酸化マグネシウムに起因するものと考えられた。また、試験薬投与群と対照薬投与群の差の検定の結果、両群の潰瘍係数は等分散であり、更に t 値 0.1926 で $P > 0.8$ と判定された。これより両製剤のエタノール潰瘍に対する抑制作用は同等であると考えられた。

表 4. エタノール潰瘍に対する作用 (潰瘍係数)

実験群	潰瘍係数 (スコア) (mean ± SD)	抑制率 (%)
コントロール群	120.27 ± 8.60	-
プラセボ投与群	114.74 ± 7.79	4.6
試験薬投与群	70.07 ± 6.50 ^{*****}	41.7
対照薬投与群	68.22 ± 7.07 ^{*****}	43.3

* * * $P < 0.001$ (対コントロール群)

$P < 0.001$ (対プラセボ群)

結論

ラットを用いて手法の異なる 4 種の実験的急性胃潰瘍に対するアクアスチン液とマーロックスの効果を比較検討した。その結果、アクアスチン液及びマーロックスは共に幽門結紮潰瘍、水浸拘束ストレス潰瘍、インドメタシン潰瘍及びエタノール潰瘍のいずれに対しても有意な抑制作用を氏名、更に、両製剤の効果は 4 種いずれの潰瘍においても同等であると考えられる結果が得られた。従って、両製剤は生物学的に同等であると判断した。