

薬力学的試験

I. ビーグル犬胃内有泡性粘液モデルに対する作用

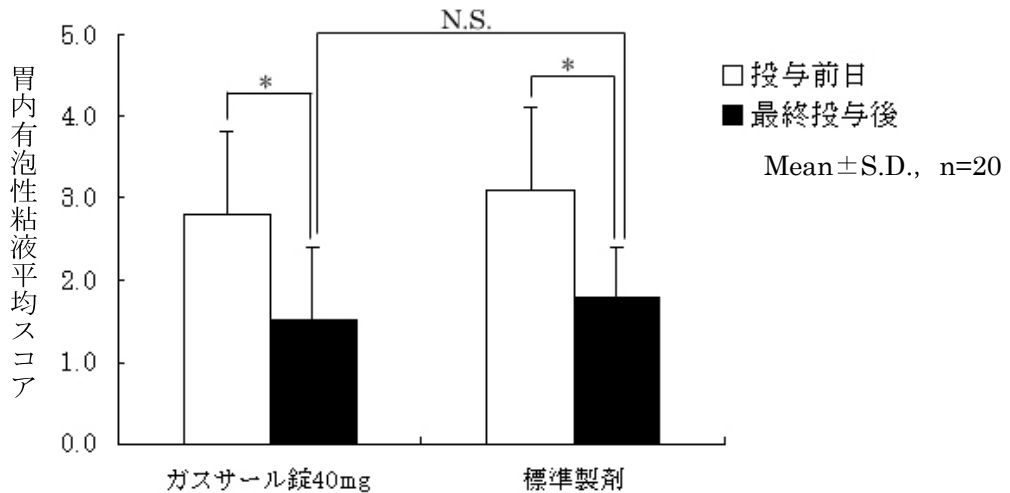
ビーグル犬胃内有泡性粘液モデル(1群 10匹)の2群においてガスサル錠 40mg と標準製剤を、クロスオーバー法にてそれぞれ1回1錠(ジメチルポリシロキサンとして40mg)、投与開始3日間は1日3回、4日目(最終投与日)は1日2回投与し、さらに最終投与時に発泡剤を同時に投与することにより、投与開始前日と最終投与後の胃内有泡性粘液の消泡効果を比較検討した。

評価は胃内有泡性粘液及びレンズ面粘液付着状態の観察結果から、以下の判定基準を用いて行った。ガスサル錠 40mg 及び標準製剤は、いずれも胃内有泡性粘液量及びレンズ面粘液付着量を投与前に比べ有意に減少させ、また両剤間において有意差は認められなかった。以上の結果から両剤の消泡効果は、生物学的に同等であると判断された¹⁾。

胃内有泡性粘液の判定基準		
程 度	胃内有泡性粘液量	スコア
—	なし	0
軽 度	痕 跡	1
中等度	限局して少量	2
重 度	限局して多量、または比較的広範囲に少量	3
最重度	広範囲に多量	4

レンズ面粘液付着の判定基準		
程 度	レンズ面粘液付着	スコア
—	なし	0
軽 度	レンズ面の1~2割に粘液付着	1
中等度	レンズ面の約半分に粘液付着	2
重 度	レンズ面の7~8割に粘液付着	3
最重度	レンズ面全体に粘液付着	4

(1) 胃内有泡性粘液



* $p < 0.05$, 投与前日値に対して有意差あり (対応のある Wilcoxon 検定)

N.S : Not significant

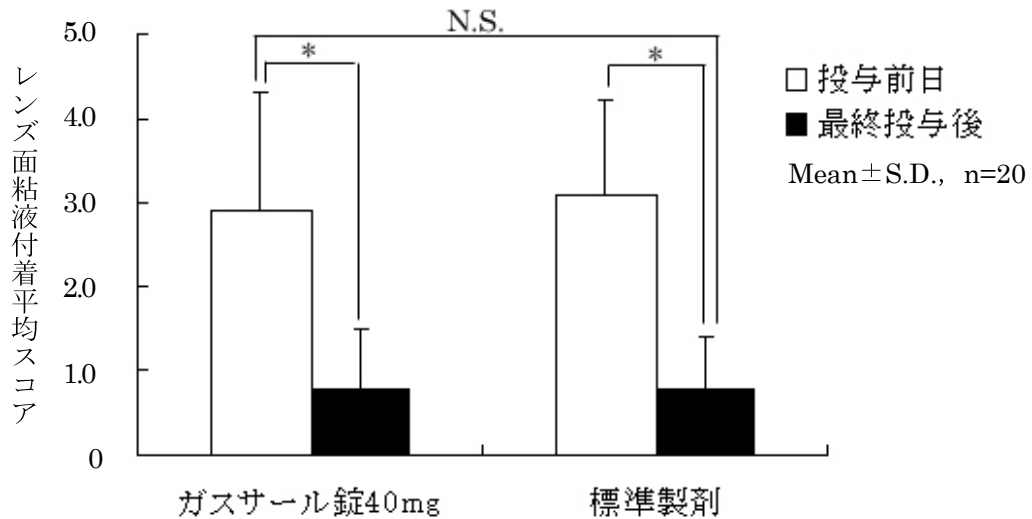
胃内有泡性粘液平均スコア

	ガスサル錠 40mg	標準製剤
投与前日	2.8 ± 1.0	3.1 ± 1.0
最終投与後	1.5 ± 0.9	1.8 ± 0.6

(Mean ± S.D., n=20)

ガスサル錠 40mg の生物学的同等性に関する資料

(2) レンズ面粘液付着



* p<0.05, 投与前日値に対して有意差あり (対応のある Wilcoxon 検定)

N.S. : Not significant

レンズ面粘液付着平均スコア

	ガスサル錠 40mg	標準製剤
投与前日	2.9 ± 1.4	3.1 ± 1.1
最終投与後	0.8 ± 0.7	0.8 ± 0.6

(Mean ± S.D., n=20)

II. ラットの胃液及び腸液における消泡効果

Exo-vivo 試験と *in vitro* 試験 において、生理食塩液および注射用水と比べ、ガスサル錠 40mg と標準製剤は有意に消泡効果を発現した。さらにガスサル錠 40mg と標準製剤間には有意差は認められず、両剤は生物学的に同等であると判断された。

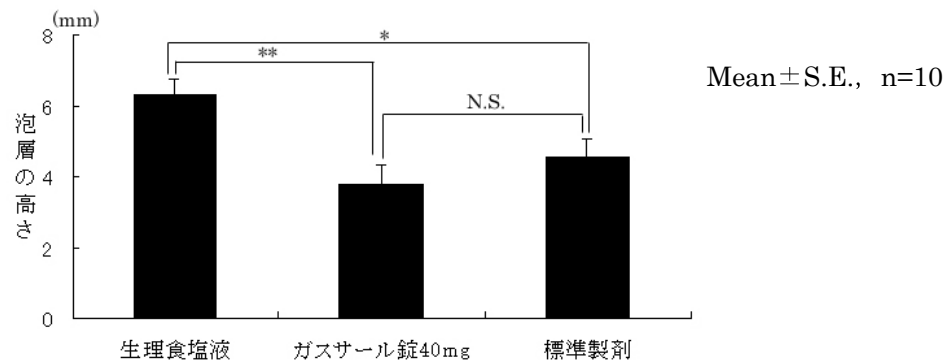
1. *Exo-vivo* 試験

Wistar 雄性ラット(1群 10匹)3群に、生理食塩液 5mL/kg、ガスサル錠 40mg 及び標準製剤 1錠 (ジメチルポリシロキサンとして 40mg) /5mL/kg を1回投与量として、投与開始3日間は1日3回、4日目(最終投与日)は1日1回投与し、安楽死させた後、胃液及び腸液を採取し、起泡沫試験及び表面張力試験を行った。

(1) 起泡沫試験

1) 胃液

胃液において、ガスサル錠 40mg 及び標準製剤は、それぞれ危険率 $p < 0.01$ 、 $p < 0.05$ で生理食塩液に比べ有意な減少が認められ、また両剤間に有意な差は認められなかった。

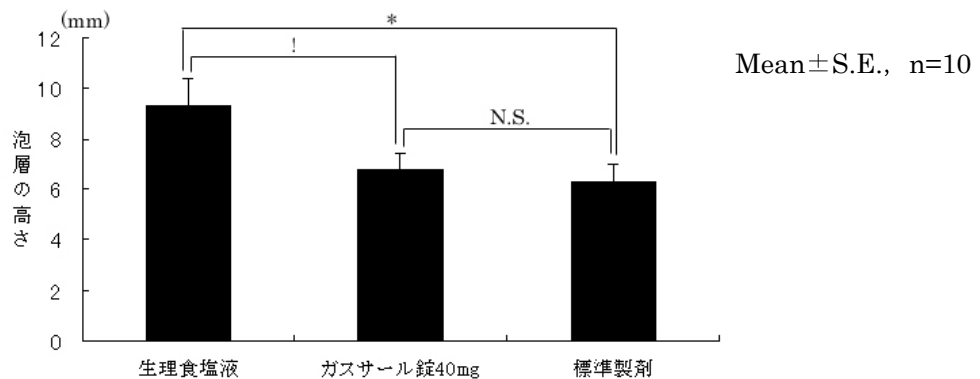


** $p < 0.01$ (t 検定) * $p < 0.05$ (t 検定)

N.S. : Not significant

2) 腸液

腸液において、ガスサル錠 40mg 及び標準製剤は、それぞれ危険率 $p < 0.10$ 、 $p < 0.05$ で生理食塩液に比べ有意な減少が認められ、また両剤間に有意な差は認められなかった。



! $p < 0.10$ (t 検定) * $p < 0.05$ (t 検定)

N.S. : Not significant

起泡沫試験における泡層の平均の高さ

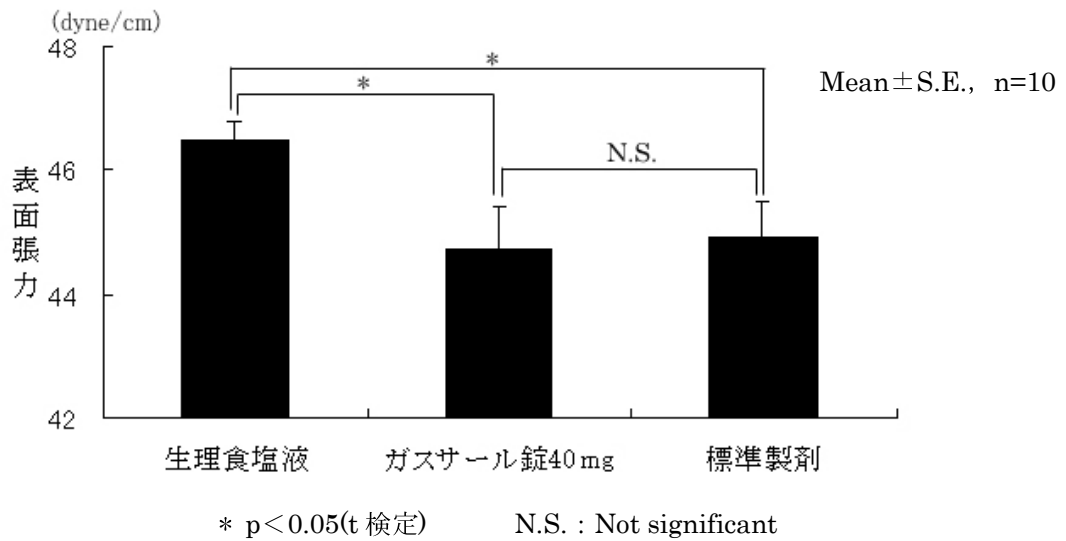
	胃液		腸液	
	泡層の高さ (mm)	減少率 (%)	泡層の高さ (mm)	減少率 (%)
生理食塩液	6.32 ± 0.42	/	9.29 ± 1.12	/
ガスサル錠 40mg	3.78 ± 0.56	40.2	6.72 ± 0.73	27.7
標準製剤	4.54 ± 0.52	28.2	6.31 ± 0.65	32.1

(Mean ± S.E., n=10)

(2) 表面張力試験

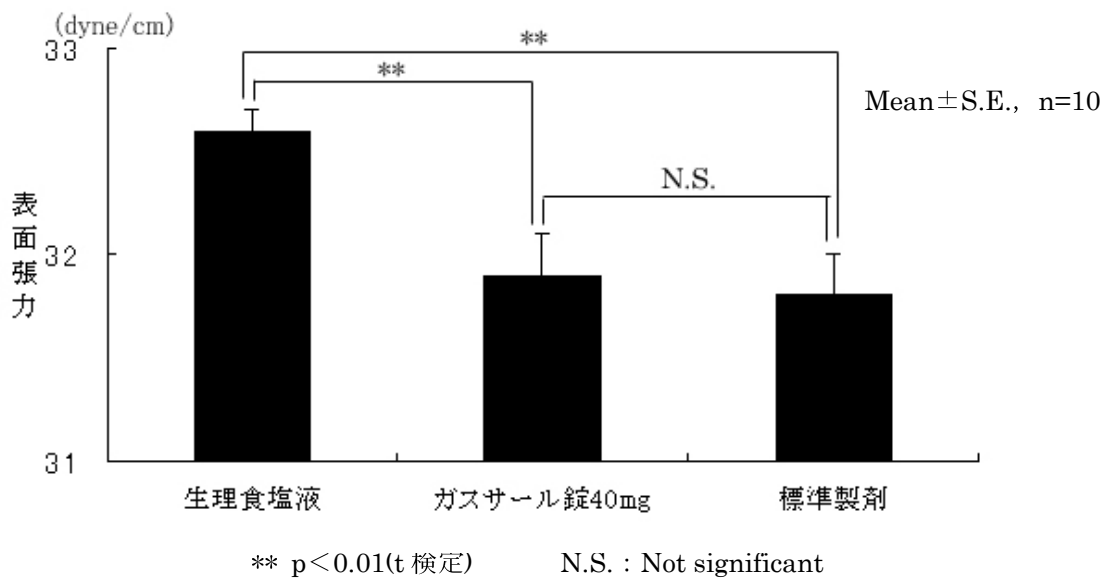
1) 胃液

胃液において、ガスサル錠 40mg 及び標準製剤は、いずれも危険率 $p < 0.05$ で生理食塩液に比べ有意な減少が認められ、また両剤間に有意な差は認められなかった。



2) 腸液

腸液において、ガスサル錠 40mg 及び標準製剤は、いずれも危険率 $p < 0.01$ で生理食塩液に比べ有意な減少が認められ、また両剤間に有意な差は認められなかった。



平均表面張力

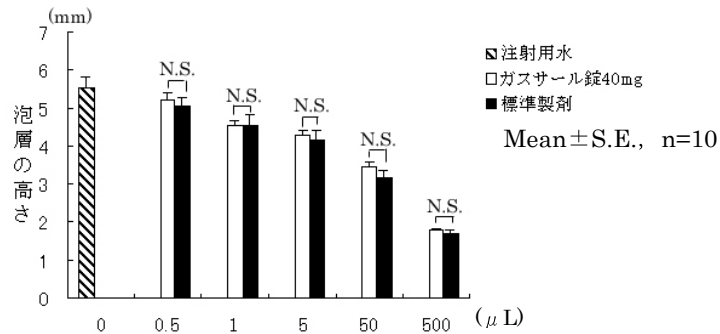
	胃液		腸液	
	表面張力 (dyne/cm)	減少率 (%)	表面張力 (dyne/cm)	減少率 (%)
生理食塩液	46.5 \pm 0.3	/	32.6 \pm 0.1	/
ガスサル錠 40mg	44.7 \pm 0.7	3.9	31.9 \pm 0.2	2.1
標準製剤	44.9 \pm 0.6	3.4	31.8 \pm 0.2	2.5

(Mean \pm S.E., n=10)

2. *In vitro* 試験（消泡試験）

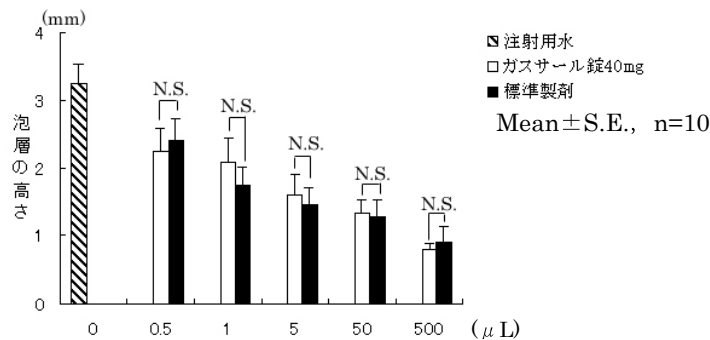
Wistar 雄性ラット 10 匹に、生理食塩液を 1 日 3 回、3 日間連続投与し、安楽死させた後、胃液及び腸液を採取した。胃液及び腸液の試料液に陰性対照(注射用水)500 μ L、ガスサル錠 40mg 及び標準製剤の懸濁液（1 錠/10mL、ジメチルポリシロキサンとして 4mg/mL）をそれぞれ 0.5、1、5、50 及び 500 μ L を添加し、起泡試験に準じて操作した。

1) 胃液



ガスサル錠 40mg 及び標準製剤は注射用水に対して 1 μ L では $p < 0.01$ 及び $p < 0.05$ で有意差が認められ、5 μ L、50 μ L 及び 500 μ L においては両剤とも $p < 0.01$ で有意差が認められた。同一薬物添加量では両剤間に有意な差は認められなかった。

2) 腸液



ガスサル錠 40mg 及び標準製剤は注射用水に対して 0.5 μ L では $p < 0.05$ 及び $p < 0.10$ で有意差が認められ、1 μ L では $p < 0.05$ 及び $p < 0.01$ で有意差が認められ、5 μ L、50 μ L 及び 500 μ L においては両剤とも $p < 0.01$ で有意差が認められた。同一薬物添加量では両剤間に有意な差は認められなかった。

消泡試験における泡層の平均の高さ及び減少率

	薬物添加量 (μ L)	胃液		腸液	
		泡層の高さ(mm)	減少率(%)	泡層の高さ(mm)	減少率(%)
注射用水	0	5.55 \pm 0.29	-	3.24 \pm 0.28	-
ガスサル錠 40mg	0.5	5.19 \pm 0.19	6.5	2.24 \pm 0.35	30.9
	1	4.53 \pm 0.13	18.4	2.10 \pm 0.34	35.2
	5	4.28 \pm 0.12	22.9	1.61 \pm 0.29	50.3
	50	3.43 \pm 0.16	38.2	1.33 \pm 0.21	59.0
	500	1.78 \pm 0.07	67.9	0.80 \pm 0.09	75.3
標準製剤	0.5	5.07 \pm 0.20	8.6	2.40 \pm 0.33	25.9
	1	4.55 \pm 0.29	18.0	1.75 \pm 0.26	46.0
	5	4.15 \pm 0.26	25.2	1.45 \pm 0.25	55.2
	50	3.15 \pm 0.23	43.2	1.27 \pm 0.27	60.8
	500	1.67 \pm 0.13	69.9	0.90 \pm 0.23	72.2

(Mean \pm S.E., n=10)

1) 東和薬品株式会社 社内資料：薬力学的試験（ビーグル犬胃内有泡性粘液モデルに対する消泡効果）

2) 東和薬品株式会社 社内資料：薬力学的試験（ラット胃液及び腸液における消泡効果）