

トラニラスト点眼液 0.5% 「SN」 の 生物学的同等性に関する資料

【はじめに】

トラニラスト製剤であるトラニラスト点眼液 0.5% 「SN」と標準製剤との生物学的同等性を検討するため、薬効薬理試験を実施した。

【試験内容】

製剤	試験製剤：トラニラスト点眼液 0.5% 「SN」 標準製剤：トラニラスト点眼液 0.5% プラセボ：トラニラスト点眼液 0.5% 「SN」の処方より主薬であるトラニラストを除いたもの
----	---

1. 実験的アレルギー性結膜炎モデルにおける血管透過性亢進の抑制作用

被験対象	(1) ラット 40 例 (1 群 10 例) (2) モルモット 40 例 (1 群 10 例)
試験方法	(1) ラットにおける血管透過性亢進の抑制作用 試験製剤投与群、標準製剤投与群、プラセボ投与群及び対照群の 4 群に分けた。まず、IgE 抗血清の生理食塩液 4 倍希釈液 (PCA 価 8 倍) 30 μ L を、ラットの左右の上眼瞼結膜下にマイクロシリンジを用いて注射し、受身感作した。受身感作 72 時間後に、対応する抗原として 1%OA 溶液 (卵白アルブミン 300mg/生理食塩液 30mL) 及び 1%PSB 6B 色素溶液 (色素 300mg/生理食塩液 30mL) の等量混合液 1mL を尾静脈内投与し、結膜局所に結膜炎を誘発した。各群においては、結膜炎誘発 20 分前及び 10 分前に、試験製剤、標準製剤、プラセボ及び生理食塩液 1 回 10 μ L (合計 20 μ L) を、マイクロシリンジを用いてそれぞれラットの両目に投与した。 結膜炎誘発 30 分後に動物を屠殺し、切り出した上眼瞼結膜からホルムアミドを用いて色素を抽出した。色素抽出液を分光光度計を用いて波長 625nm で測定し、算出した漏出色素量から血管透過性亢進の抑制率を比較した。 (2) モルモットにおける血管透過性亢進の抑制作用 下記内容を除き、(1) に準ずる。 IgE 抗血清の生理食塩液 8 倍希釈液 (PCA 価 125 倍) 10 μ L を、モルモットの右上眼瞼結膜下にマイクロシリンジを用いて注射し、受身感作した。受身感作 8 日後に、対応する抗原として 2%OA 溶液 (卵白アルブミン 600mg/生理食塩液 30mL) 及び 1%PSB 6B 色素溶液 (色素 300mg/生理食塩液 30mL) の等量混合液 2mL/kg を上腕静脈内投与し、結膜局所に結膜炎を誘発した。

2. スギ花粉誘発結膜炎モルモットにおける結膜炎抑制作用

被験対象	モルモット 72 例 (1 群 12 例)
試験方法	<p>無処置群、試験製剤投与群 (感作無し)、感作群 (対照)、試験製剤投与群 (感作)、標準製剤投与群 (感作) 及びプラセボ投与群 (感作無し) の 6 群に分けた。モルモットの両上眼瞼皮内に抗血清^{注1)} 10μL を各製剤の投与 72 時間前及び 24 時間前に皮内注射し、受身感作した。最終感作の 24 時間後に 5mg/mL 抗原 (スギ花粉) 液 10μL を両目に点眼し、30 分後及び 1 時間後に観察した。なお、各製剤は、抗原惹起の 1 時間前及び 30 分前に 10μL 両目に投与した。判定は、下記の浮腫判定スコアにより行った。</p> <p>0 : 変化無し 2 : 眼瞼あるいは球結膜に軽度の浮腫を認める 4 : 眼瞼あるいは球結膜に強い浮腫を認める 6 : 眼瞼及び球結膜全体に強い浮腫反応を認める</p> <p>注 1) 下記方法により採取した抗血清である。 スギ花粉を水酸化アルミニウムゲルと共にモルモットの腹腔内に投与して能動感作し、14 日後に血清を採集してスギ花粉に対する抗体価をモルモット PCA 反応及び結膜炎モデルにより評価した。その結果、100 倍の希釈スギ花粉抗血清液で PCA 陽性反応を示し、原液で浮腫判定スコア 4 の結膜炎を惹起する抗血清を得た。</p>

【試験結果】

1.実験的アレルギー性結膜炎モデルにおける血管透過性亢進の抑制作用

ラットにおける試験結果及び統計結果を表 1～4 に、モルモットにおける試験結果及び統計結果を表 5～8 に示した。

表 1 ラットにおける漏出色素量抑制率

群	漏出色素量 (µg/site)	抑制率 (%)	
		試験製剤投与群	プラセボ投与群
試験製剤投与群	9.8±2.1**注 2)	63.3**注 3)	62.1**注 4)
プラセボ投与群	25.9±3.9	3.0	—
対照群	26.7±4.4	—	—

平均±標準誤差 ** : p<0.01

注 2) プラセボ投与群及び対照群に対する抑制作用

注 3) 対照群に対する抑制率

注 4) プラセボ投与群に対する抑制率

表 2 ラットにおける漏出色素量抑制率 (統計結果)

比較群	一元配置分散分析
試験製剤投与群 VS 対照群	**
試験製剤投与群 VS プラセボ投与群	**
対照群 VS プラセボ投与群	—

** : p<0.01 — : 有意差なし

表 3 ラットにおける漏出色素量抑制率<標準製剤投与群との比較>

群	漏出色素量 (µg/site)	抑制率 (%) 注 3)
試験製剤投与群	9.8±2.1	63.3
標準製剤投与群	9.5±1.2	64.4
対照群	26.7±4.4	—

平均±標準誤差

注 3) 対照群に対する抑制率

表 4 ラットにおける漏出色素量抑制率<標準製剤投与群との比較> (統計結果)

比較群	Student の t-test
試験製剤投与群 VS 標準製剤投与群	—

— : 有意差なし (p<0.05)

表 5 モルモットにおける漏出色素量抑制率

群	漏出色素量 (µg/site)	抑制率 (%)	
		試験製剤投与群	プラセボ投与群
試験製剤投与群	2.2±0.6**注2)	54.2**注3)	62.7**注4)
プラセボ投与群	5.9±0.7	3.0	—
対照群	4.8±0.5	—	—

平均±標準誤差 ** : p<0.01

注 2) プラセボ投与群及び対照群に対する抑制作用

注 3) 対照群に対する抑制率

注 4) プラセボ投与群に対する抑制率

表 6 モルモットにおける漏出色素量抑制率 (統計結果)

比較群	一元配置分散分析
試験製剤投与群 VS 対照群	**
試験製剤投与群 VS プラセボ投与群	*
対照群 VS プラセボ投与群	—

* : p<0.05 ** : p<0.01 — : 有意差なし

表 7 モルモットにおける漏出色素量抑制率<標準製剤投与群との比較>

群	漏出色素量 (µg/site)	抑制率 (%) 注3)
試験製剤投与群	2.2±0.6	54.2
標準製剤投与群	1.0±0.3	79.2
対照群	4.8±0.5	—

平均±標準誤差

注 3) 対照群に対する抑制率

表 8 モルモットにおける漏出色素量抑制率<標準製剤投与群との比較> (統計結果)

比較群	Student の t-test
試験製剤投与群 VS 標準製剤投与群	—

— : 有意差なし (p<0.05)

2. スギ花粉誘発結膜炎モルモットにおける結膜炎抑制作用

試験結果を図 1 及び 2 に示した。なお、統計処理は非対応両側 t 検定で行い、危険率 5%以下を有意差有りとした。

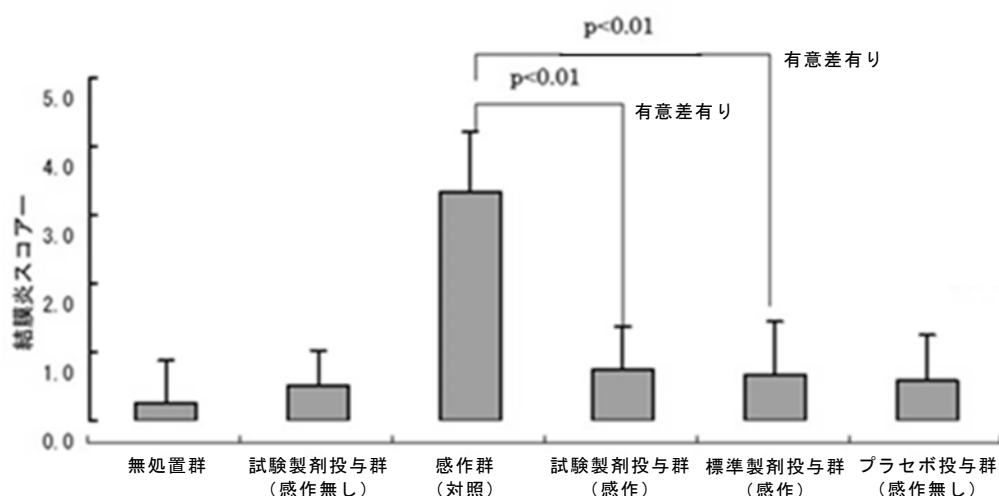


図 1 結膜炎抑制作用（抗原惹起 30 分後）

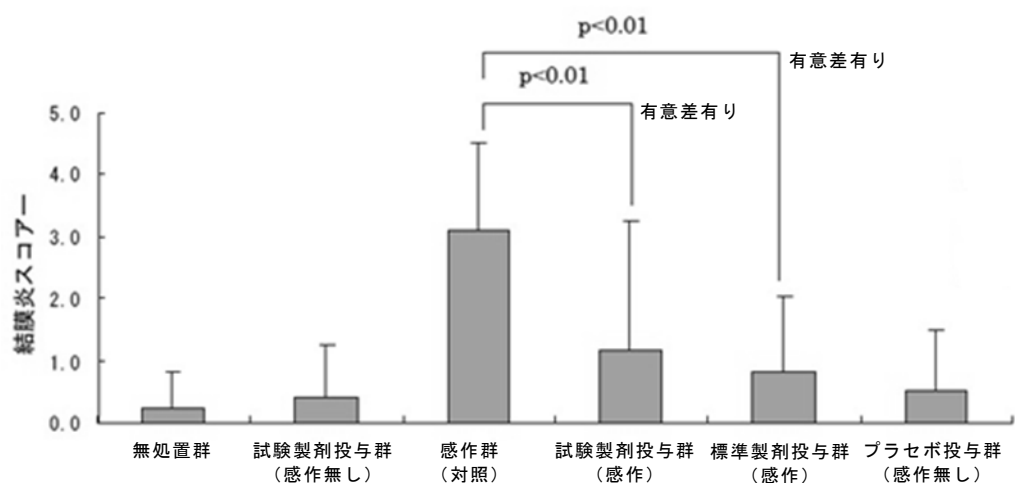


図 2 結膜炎抑制作用（抗原惹起 1 時間後）

【評価】

実験的アレルギー性結膜炎モデル（ラット及びモルモット）における血管透過性亢進の抑制効果及びスギ花粉誘発結膜炎モルモットにおける結膜炎抑制作用を確認した結果、試験製剤及び標準製剤は、対照群に対して同様の抑制効果を示した。また、両製剤の間に優位な差は認められなかった。

【結論】

トラニラスト点眼液 0.5%「SN」と標準製剤との生物学的同等性を検討するため薬効薬理試験を行った結果、両製剤は生物学的に同等であると判断された。