

ポビドンヨードガーグル 7%「マイラン」

(旧販売名:ネグミンガーグル 7%)の生物学的同等性(殺菌力)試験

緒言

ポビドンヨード製剤であるポビドンヨードガーグル 7%「マイラン」の殺菌力を、標準品を対照とし、生物学的同等性について*in vivo*及び*in vitro*の試験を行い、比較した。

1.*in vivo*におけるポビドンヨードガーグル7%「マイラン」の生物学的同等性試験

1.1 試験の概要

健康成人男性志願者を対象に、被験者28例を無作為に14例ずつの2群（第1群、第2群）に割付け、ポビドンヨードガーグル7%「マイラン」または標準品の15倍希釈液、30倍希釈液による消毒直後の口腔内の菌数を測定するクロスオーバー法によって実施した。

表1 試験製剤と標準品との生物学的同等性試験スケジュール

消毒群		第1段階 S60.7.15 ～60.7.17	第2段階 S60.7.22 ～60.7.24	第3段階 S60.7.25 ～60.7.27
		BL測定値	消毒直後	消毒直後
第1群	30倍希釈群 (n=7)	BL値3回測定し、平均する。	ポビドンヨードガーグル 7%「マイラン」 3回測定し、平均する。	標準品 3回測定し、平均する。
	15倍希釈群 (n=7)			
第2群	30倍希釈群 (n=7)	BL値3回測定し、平均する。	標準品 3回測定し、平均する。	ポビドンヨードガーグル 7%「マイラン」 3回測定し、平均する。
	15倍希釈群 (n=7)			

1.2 結論

ポビドンヨードガーグル7%「マイラン」及び標準品を用い、健康男子28名の口腔内を消毒し、消毒前後における菌数の指数減少値より殺菌効果を評価した。両製剤の30倍希釈液及び15倍希釈液による殺菌力をラテン方格法による分散分析の検定を行った結果、有意水準5%で両製剤間には有意差を認めなかった。

表2 試験製剤及び標準品の殺菌力比較の分散分析表（30倍希釈液）

変 動 要 因	自由度	平方和	平均平方和	F _o
被 験 者 間	13	2.69904	0.20762	9.476**
群又は持込	1	0.19140	0.19140	0.916
被験者／群	12	2.50764	0.20897	9.537**
時 期	1	0.02047	0.02047	0.934
薬	1	0.01993	0.01993	0.910
残 差	12	0.26292	0.02191	
総 変 動	27	3.002		

表3 試験製剤及び標準品の殺菌力比較の分散分析表（15倍希釈液）

変 動 要 因	自由度	平方和	平均平方和	F _o
被 験 者 間	13	2.74852	0.21142	8.554**
群又は持込	1	0.49689	0.49689	2.648
被験者／群	12	2.25163	0.18764	7.591**
時 期	1	0.00018	0.00018	0.007
薬	1	0.00428	0.00428	0.173
残 差	12	0.29660	0.02472	
総 変 動	27	3.04958		

*：有意水準5%で有意差を認める。

**：有意水準1%で有意差を認める。

F：（1，12，0.05）＝4.75，F（12，12，0.05）＝2.69 F（13，12，0.05）＝2.66

F：（1，12，0.01）＝9.33，F（12，12，0.01）＝4.16 F（13，12，0.01）＝4.10

2.in vitroにおけるポビドンヨードガーグル7%「マイラン」の生物学的同等性試験

2.1 試験の概要

最小発育阻止濃度（MIC）、フェノール係数法及び改良Kelsey－Sykes法の3法を用いて行った。

2.2 結論

最小発育阻止濃度（MIC）は両製剤とも全く同一の値を示した（表4）。フェノール係数はF検定及びt検定を行った結果、両製剤間には有意差は認められなかった（表5,6,7）。また、改良Kelsey－Sykes法の3段階の濃度で両製剤とも全く同じ判定結果を示した（表8及び表9）。

これにより、ポビドンヨードガーグル7%「マイラン」と標準品は生物学的に同等であると判断された。

表4 最小発育阻止濃度（MIC）の測定（ $\mu\text{g/mL}$ ）

試料 供試菌株	ポビドンヨードガーグル 7%「マイラン」	標準品
<i>St.aureus</i> FDA209PJC-1	100	100
<i>E.coli</i> NIHJ-JC-2	400	400
<i>Ps.aeruginosa</i> NCTC 10490	400	400
<i>Pr.vulgaris</i> HX-19	200	200

感受性測定用培地：Mueller Hinton Agar（BBL）

接種菌増菌用培地：Mueller Hinton Broth（BBL）

表5 フェノール係数測定

試料 繰り返し	ポビドンヨードガーグル 7%「マイラン」	標準品
1	78	78
2	67	44
3	44	56
4	67	67
5	56	67
6	56	56
7	44	56
平均	59	61
δ n-1	12.6	11.0

供試菌数：Ps.aeruginosa NCTC 10490

表6 F検定 検定結果

試料 検定項目	ポビドンヨードガーグル 7% 「マイラン」			標準品			
	平均値 $\bar{x}$	偏差平方和 S_x	不偏分散 V_x	平均値 $\bar{y}$	偏差平方和 S_y	不偏分散 V_y	分散比 F_o
フェノール 係数	59	957	159.50	61	725	120.83	1.32

$$F_6^6(0.05) = 4.28$$

〔計算式〕

$$\text{偏差平方和 } S_x = \sum (x_i - \bar{x})^2, S_y = \sum (y_i - \bar{y})^2$$

$$\text{不偏分散 } V_x = S_x / n - 1, V_y = S_y / n - 1$$

$$\text{分散比 } F_o = \text{大きい}V / \text{小さい}V$$

表7 t検定 検定結果

試料 検定項目	ポビドンヨードガーグル 7% 「マイラン」			標準品			to
	平均値 $\bar{x}$	偏差 平方和 S_x	測定 データ数 n_A	平均値 $\bar{y}$	偏差 平方和 S_y	測定 データ数 n_B	
フェノール 係数	59	957	7	61	725	7	0.316

$$t(12, 0.05) = 2.179$$

〔計算式〕

$$|to| = \frac{\bar{x} - \bar{y}}{\sqrt{\frac{S_x + S_y}{n_A + n_B - 2} \left(\frac{n_A + n_B}{n_A \times n_B} \right)}}$$

 $\bar{x}$: ポビドンヨードガーグル 7%「マイラン」のフェノール係数の平均値

 $\bar{y}$: 標準品のフェノール係数の平均値

 S_x : ポビドンヨードガーグル 7%「マイラン」の偏差平方和 = $\sum (x_i - \bar{x})^2$
 S_y : 標準品の偏差平方和 = $\sum (y_i - \bar{y})^2$
 n_A : ポビドンヨードガーグル 7%「マイラン」の測定データ数

 n_B : 標準品の測定データ数

表8 改良Kelsey-Syles法（Cleanな条件）の測定結果

試料	濃度 (w/v%)	接種菌量 (個/mL)	検出培地												判定			
			(1)				(2)				(3)							
試験 製剤	0.0067	3.36×10 ⁸	+	+	-	-	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	不適	
	0.0133		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	適		
	0.0200		-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	適		
標準品	0.0067		+	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	不適	
	0.0133		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	適	
	0.0200		-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	適
試験 製剤	0.0067	4.89×10 ⁸	-	+	+	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	不適	
	0.0133		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	適	
	0.0200		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	適	
標準品	0.0067		+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	不適	
	0.0133		-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+	+	適
	0.0200		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	適
試験 製剤	0.0067	5.07×10 ⁸	-	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	不適	
	0.0133		-	+	-	-	-	+	+	-	-	+	+	+	+	+	適	
	0.0200		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	適
標準品	0.0067		+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	不適
	0.0133		-	+	-	-	+	+	-	-	+	-	+	+	+	+	+	適
	0.0200		-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	適

注 +：増殖が認められる。 -：増殖が認められない。 供試菌株：Ps.aeruginosa NCTC 10490

表9 改良Kelsey-Syles法（Dirtyな条件）の測定結果

試料	濃度 (w/v%)	接種菌量 (個/mL)	検出培地												判定			
			(1)				(2)				(3)							
試験 製剤	0.2	1.57×10 ⁸	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	不適		
	0.4		-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	適		
	0.6		-	-	-	-	+	+	-	-	-	+	-	+	-	適		
標準品	0.2		+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	不適		
	0.4		-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	+	+	+	+	適	
	0.6		-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	適	
試験 製剤	0.2	1.88×10 ⁸	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	不適		
	0.4		+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	適	
	0.6		-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	適		
標準品	0.2		+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	不適	
	0.4		-	+	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-	-	+	+	適
	0.6		+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	適	
試験 製剤	0.2	1.58×10 ⁸	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	不適	
	0.4		-	+	-	-	-	+	-	-	+	+	+	+	+	+	適	
	0.6		-	-	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-	+	-	適	
標準品	0.2		+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	不適	
	0.4		-	-	-	-	-	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	適
	0.6		-	-	+	-	-	-	-	+	-	+	+	-	+	-	適	

注 +：増殖が認められる。 -：増殖が認められない。 供試菌株：Ps.aeruginosa NCTC 10490