

センノシド錠 12mg「タイヨー」の生物学的同等性試験

試験実施期間：平成 8 年 9 月 25 日～平成 8 年 10 月 9 日

1. 試験目的

センノシドは胃及び小腸から吸収されることなく、そのままの形で作用部位の大腸に達し、腸内菌の作用でレインアンスロンに代謝されて瀉下作用を発現する。このセンノシド（センノシド A 及び B のカルシウム塩として）を 1 錠中に 12mg に含有するセンノシド錠 12mg「タイヨー」の生物学的同等性試験についてノバルティスのプルゼニド錠を対照薬として、ラットにおける瀉下作用及びラットにおける硫酸バリウム排泄促進作用の 2 項目の薬力学的試験により、比較検討したので報告する。

2. 実験材料及び実験方法

(1) 検体

センノシド錠 12mg「タイヨー」（テバ製薬）及びプルゼニド錠（ノバルティス）を使用した。いずれの検体も動物 1 匹あたり各 1 錠をゾンデの先端で胃内へ押し込んで強制経口投与し、直後に精製水 1 mL を経口投与した。

その他、硫酸バリウム懸濁液として、50% (w/v) となるように硫酸バリウムを 1% アラビアゴム水溶液に懸濁し、動物 1 匹あたり 2 mL を強制経口投与した。

(2) 動物

6 週齢の SD 系雄性ラット（日本エスエルシー）を購入し、試験開始時の体重が約 300～400g で使用した。

(3) 実験方法

1) ラットにおける瀉下作用

実験前に飼料及び水道水を自由に摂取させた動物をろ紙を敷いた個別ケージに収容して 1 時間観察し、軟便及び下痢便の動物がいないことを確認した。これらの動物を各実験群の平均体重に大きな偏りが生じないようにコントロール群を含む 3 群に 1 群 10 匹となるように群分けした。検体投与後ろ紙を敷いた個別ケージに収容し、その後 2 時間毎に 8 時間まで下痢便排泄の有無を観察した。なお、ろ紙にシミの付く軟便から水溶粘液便の明らかなものまでを下痢便とみなして判定した。

2) ラットにおける硫酸バリウム排泄促進作用

動物を個別ケージに収容して 24 時間絶食させた後、軟便及び下痢便の動物がいないことを確認した。これらの動物を各実験群の平均体重に大きな偏りが生じないようにコントロール群を含む 3 群に 1 群 10 匹となるように群分けし、検体を投与した。その 1 時間後に硫酸バリウム懸濁液 2 mL を強制経口投与し、硫酸バリウム糞便中に排泄されるまでの時間を最大 480 分まで測定した。なお、480 分までに排泄のみられなかった動物の排泄時間は 480 分とした。

3) 統計学的検定

瀉下作用では下痢便排泄について、コントロール群と各検体投与群、及び各製剤投与群間の検定は Fisher の直接確立計算法を用いて行った。また、硫酸バリウム排泄時間について、コントロール群と各検体投与群、及び各製剤投与群間の検定は、まず、Bartlett の等分散検定後に、Kruskal-Wallis の順位和検定を行い、 $p < 0.05$ で差のある場合に Tukey の多重比較法を用いた。さらに、各製剤投与群間の同等性を江島らの方法を参考として行った。

3. 実験結果

(1) ラットにおける瀉下作用 (表1及び図1)

センノシド錠12mg「タイヨー」及びプルゼニド錠投与群では10例中各々8例及び9例に下痢便排泄が観察され、コントロール群に対していずれも有意な瀉下作用 ($p < 0.01$) が認められた。

両製剤はFisherの直接確立計算法による統計学的検定の結果、 $p = 0.5000$ であり、両群間に $p < 0.5000$ まで有意な差が認められず、両製剤の作用に差はないと考えられた。

表1 ラットにおける瀉下作用結果

実験群	例数	用量 (錠/匹)	下痢便排泄動物数/使用動物数
コントロール	10	—	0/10
センノシド錠12mg「タイヨー」	10	1	8/10 **
プルゼニド錠	10	1	9/10 **

** : $p < 0.01$ vs コントロール群 (Fisherの直接確立計算法)

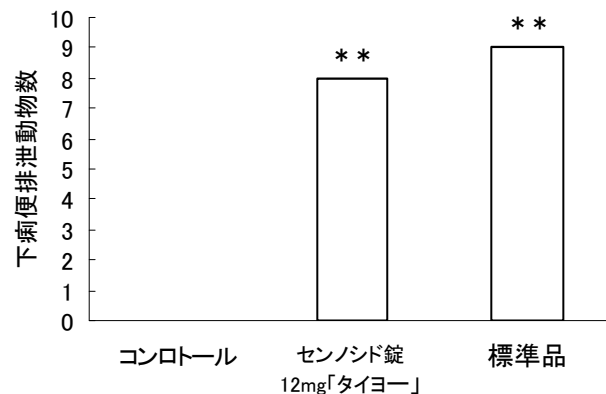


図1 ラットにおける瀉下作用結果

それぞれの値は10例の平均値を表す。

** : $p < 0.01$ vs コントロール群 (Fisherの直接確立計算法)

センノシド錠12mg「タイヨー」とプルゼニド錠との間に有意差なし。

(2) ラットにおける硫酸バリウム排泄促進作用 (表2及び図2)

センノシド錠12mg「タイヨー」及びプルゼニド錠投与群の排泄時間は、各々378分及び353分であり、コントロール群に対して各々19.7%及び25.1%の有意な排泄促進作用 ($p < 0.01$) が認められた。

両製剤は薬について $p < 0.05$ で有意差は認められず、江島らの基準も満たされており、両製剤の作用に差はなかった。

表2 ラットにおける硫酸バリウム排泄促進作用結果

実験群	例数	用量 (錠/匹)	排泄時間 (分)	排泄促進率 (%)
コントロール	10	—	471	—
センノシド錠12mg「タイヨー」	10	1	378 **	19.7
プルゼニド錠	10	1	353 **	25.1

** : $p < 0.01$ vs コントロール群 (Kruskal-Wallis/Tukeyの多重比較法)

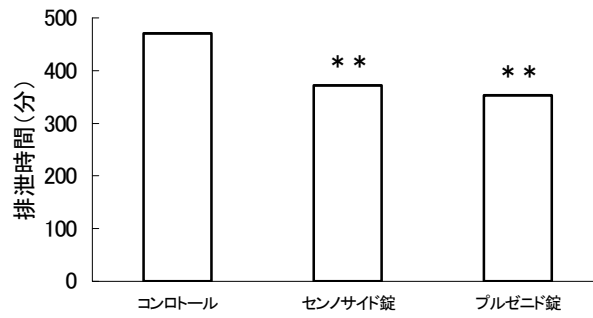


図2 ラットにおける硫酸バリウム排泄促進作用結果
それぞれの値は10例の平均値を表す。

** : $p < 0.01$ vs コントロール群 (Kruskal-Wallis/Tukeyの多重比較法)
センノシド錠12mg「タイヨー」とプルゼニド錠との間に有意差なし。

4. 結論

センノシド錠12mg「タイヨー」とプルゼニド錠は、ラットにおける瀉下作用及び硫酸バリウム排泄促進作用において、いずれも有意差が認められなかった。従って、両製剤は薬力学的試験において生物学的に同等であると判断され、臨床における両製剤投与後の効果も同等と考えられた。