

スクラルファート細粒90%「タイヨー」の生物学的同等性試験

試験実施期間：昭和54年1月21日～昭和54年1月26日

<試験目的>

1g中に直接的抗ペプシン作用・制酸作用、胃粘膜保護作用を発現するシヨ糖硫酸エステルアルミニウム塩であるスクラルファート水和物900mgを含有するスクラルファート細粒90%「タイヨー」の生物学的同等性試験を、中外製薬㈱製のアルサルミン細粒を対照薬として、ラットを用いた3種の急性潰瘍モデル（水浸拘束ストレス潰瘍、レセルピン潰瘍、幽門結紮潰瘍）及び2種の慢性潰瘍モデル（酢酸潰瘍、クランピング・コーチゾン潰瘍）に対する作用の5項目の薬理試験で、比較検討したので報告する。

<実験材料および実験方法>

1. 検体

スクラルファート細粒90%「タイヨー」（大洋薬品工業）及びアルサルミン細粒（中外製薬）を使用し、いずれも精製水に懸濁して使用した。

2. 動物

体重 200g 前後の Wistar 系ラットを1群10匹使用した。

3. 実験方法

(1) 水浸拘束ストレス潰瘍に対する作用

ラットを軽エーテル麻酔下で 30×40cm のプラスチック製の板に固定した。恒温槽を用い、水温を 22℃ に保ち、固定したラットの剣状突起の深さになるように水槽を調節して18時間ストレスを负荷した。その後、動物を致死させ、胃を摘出して大彎に沿って切開し、胃内壁に発生した潰瘍の個々の長さ (mm) を測定し、1匹当たりの総和を潰瘍係数 (mm) として求めた。検体（スクラルファート水和物として 200mg/kg）は、ストレス負荷20分前に経口投与した。

(2) レセルピン潰瘍に対する作用

ラットに検体（スクラルファート水和物として 50mg/kg）を経口投与した30分後に、レセルピン 5mg/kg を背部皮下に注射した。その18時間後に動物を致死させ、胃を摘出して大彎に沿って切開後、附着している凝血塊を軽く洗い流した。胃内壁を観察して、下記の等級分けに従って潰瘍指数を決定した。

- 0 無損傷
- 1 皮下出血
- 2 1～5個の小潰瘍
- 3 多数の小潰瘍（5個以上）又は、1個の著大な潰瘍
- 4 多数の著大な潰瘍
- 5 穿孔性潰瘍

(3) 幽門結紮潰瘍に対する作用

40時間絶食（水は自由摂取）したラットを、エーテル麻酔下で Shay の幽門結紮法に従って幽門部を結紮した。絶食・絶水下で15時間放置後、動物を致死させ、胃液量、pH、総酸度、遊離塩基を測定した。さらに、潰瘍の発生状態は M nchow の潰瘍指数を用いて判定した。検体（スクラルファート水和物として 50mg/kg）は、幽門結紮30分前に経口投与した。

(4) 酢酸潰瘍に対する作用

ラットをエーテル麻酔下で開腹し、胃体部に円筒状の枠（内径 6mm, 高さ 10mm）を密着させ、その中に 100% 酢酸 0.05mL を注入した。そのまま30秒間放置した後、酢酸を回収し、枠を除去して漿膜面に付着した酢酸を脱脂綿で吸い取り、腸間膜で酢酸塗布部を覆い、開腹した。術後2日目により性状飼育を行い、検体(スクラルファート水和物として100mg/kg/日)投与8日目に動物を致死させ、胃を摘出して大彎に沿って切開し、潰瘍部分の長径と短径を測り、その積を潰瘍係数 (mm²) として求めた。

(5) クランピング・コーチゾン潰瘍に対する作用

18時間絶食（水は自由摂取）したラットをエーテル麻酔下で開腹し、前胃と胃体部の境界線よりも5～7mm 胃体部側の大彎部分の漿膜面にガーゼ及び金属板をあてがい、その上から鉗子でクランプした。ペニシリン処置を行ってから閉腹し、酢酸コーチゾン 7mg/100g を筋注、リンゲルブドウ糖液 10mL を皮下注射して第1日目を終えた。第2日目は、前日に閉腹した箇所を再度開腹し、ガーゼと金属板を取り外した後、大彎のクランプ部分の密着を指先で離して、胃液の通過を確認してから再度閉腹した。酢酸コーチゾン及びリンゲルブドウ糖液の投与は、第7日目まで継続した。なお、動物は第1日目は絶食・絶水、第2日目は夕方から水のみ摂取、第3日目からは正常飼育とした。また、術後の感染防止のために第7日目までペニシリンの筋注を行った。検体は、コーチゾン投与中止後から、1日2回、スクラルファート水和物として 100mg/kg 経口投与（200 mg/kg/日）を16日間連続して行い、最終投与の翌日に動物を致死させ、胃を摘出して小彎に沿って切開し、潰瘍部分の長径と短径を測り、その積を潰瘍係数 (mm²) として求めた。

4. 統計学的検定

各試験項目の得られたパラメーターについて、Student の *t* 検定により各投与群間の有意差検定を行い、コントロール群に対する作用の有無及び製剤間の同等性を検討した。

<実験結果>

1. 水浸拘束ストレス潰瘍に対する作用

表1に示すように、スクラルファート細粒90%「タイヨー」とアルサルミン細粒投与群の潰瘍係数は、各々28.2mm 及び 29.7mm を示し、コントロール群に対して各々 42.4% 及び 39.4% の有意な潰瘍形成抑制作用 ($p < 0.01$) が認められた。また、Student の *t* 検定を用いて2群間の有意差検定を行った結果、両製剤間に $p < 0.05$ で有意差は認められず、両製剤の作用に差はなかった。

表1 ラットのストレス潰瘍に対する作用結果

薬物	用量 (mg/kg)	例数	潰瘍係数 (mm)	抑制率 (%)
コントロール	—	10	49.0	—
スクラルファート細粒 90%「タイヨー」	200	10	28.2 **	42.4
アルサルミン細粒	200	10	29.7 **	39.4

** : $p < 0.01$ vs コントロール (Student-*t* 検定)

2. レセルピン潰瘍に対する作用

表2に示すように、スクラルファート細粒90%「タイヨー」とアルサルミン細粒投与群の潰瘍指数は、各々1.7 及び1.8を 示し、コントロール群に対して各々41.4%及び37.9%の有意な潰瘍形成抑制作用 ($p < 0.01$) が認められた。また、Student の *t* 検定を用いて2群間の有意差検定を行った結果、両製剤間に $p < 0.05$ で有意差は認められず、両製剤の作用に差はなかった。

表2 ラットのレセルピン潰瘍に対する作用結果

薬物	用量 (mg/kg)	例数	潰瘍係数	抑制率 (%)
コントロール	—	10	2.9	—
スクラルファート細粒 90%「タイヨー」	50	10	1.7 **	41.4
アルサルミン細粒	50	10	1.8 **	37.9

** : $p < 0.01$ vs コントロール (Student-*t* 検定)

3. 幽門結紮潰瘍に対する作用

表3に示すように、スクラルファート細粒90%「タイヨー」とアルサルミン細粒投与群の潰瘍指数は、各々12.7及び14.0を示し、コントロール群に対して各々62.4%及び58.6%の有意な潰瘍形成抑制作用 ($p < 0.01$) が認められた。また、胃液量は各々10.5mL及び10.6mL、胃液pHは各々2.85及び2.78であり、コントロール群に対して各々18.6%及び17.8%の有意な抑制作用 ($p < 0.05$) または各々106.5%及び101.4%の有意な上昇作用 ($p < 0.01$) が認められた。さらに、総酸度は各々58.6mEq/L及び59.5mEq/L、遊離塩基は各々20.2mEq/L及び21.0mEq/Lであり、コントロール群に対して各々30.0%及び28.9%並びに58.9%及び57.3%の有意な抑制作用 (いずれも $p < 0.01$) が認められた。また、全てのパラメーターについて Student の t 検定を用いて2群間の有意差検定を行った結果、両製剤間に $p < 0.05$ で有意差は認められず、両製剤の作用に差はなかった。

表3 ラットの幽門結紮潰瘍に対する作用結果

薬物	用量 (mg/kg)	例数	潰瘍係数	胃液量 (mL)	胃液 pH	総酸度 (mEq/L)	遊離塩基 (mEq/L)
コントロール	—	10	33.8	12.9	1.38	83.7	49.2
スクラルファート細粒90%「タイヨー」	50	10	12.7 ** (62.4)	10.5 * (18.6)	2.85 ** (106.5)	58.6 ** (30.0)	20.2 ** (58.9)
アルサルミン細粒	50	10	14.0 ** (58.6)	10.6 * (17.8)	2.78 ** (101.4)	59.5 ** (28.9)	21.0 ** (57.3)

(): 抑制率 % または上昇率 % 、*、** : $p < 0.05$, $p < 0.01$ vs コントロール (Student-t 検定)

4. 酢酸潰瘍に対する作用

表4に示すように、スクラルファート細粒90%「タイヨー」とアルサルミン細粒投与群の潰瘍係数は、各々7.3及び7.7を示し、コントロール群に対して各々45.5%及び42.5%の有意な治癒促進作用 ($p < 0.01$) が認められた。また、Student の t 検定を用いて2群間の有意差検定を行った結果、両製剤間に $p < 0.05$ で有意差は認められず、両製剤の作用に差はなかった。

表4 ラットの酢酸潰瘍に対する作用結果

薬物	用量 (mg/kg/day)	例数	潰瘍係数 (mm ²)	治癒率 (%)
コントロール	—	10	13.4	—
スクラルファート細粒90%「タイヨー」	100	10	7.3 **	45.5
アルサルミン細粒	100	10	7.7 **	42.5

** : $p < 0.01$ vs コントロール (Student-t 検定)

5. クランピング・コーチゾン潰瘍に対する作用

表5に示すように、スクラルファート細粒90%「タイヨー」とアルサルミン細粒投与群の潰瘍係数は、各々10.9及び11.8を示し、コントロール群に対して各々45.8%及び41.3%の有意な治癒促進作用 ($p < 0.01$) が認められた。また、Student の t 検定を用いて2群間の有意差検定を行った結果、両製剤間に $p < 0.05$ で有意差は認められず、両製剤の作用に差はなかった。

表5 ラットのクランピング・コーチゾン潰瘍に対する作用結果

薬物	用量 (mg/kg/day)	例数	潰瘍係数 (mm ²)	治癒率 (%)
コントロール	—	10	20.1	—
スクラルファート細粒90%「タイヨー」	200	10	10.9 **	45.8
アルサルミン細粒	200	10	11.8 **	41.3

** : $p < 0.01$ vs コントロール (Student-t 検定)

<結論>

スクラルファート細粒90%「タイヨー」とアルサルミン細粒は、ラットを用いた3種の急性潰瘍モデル (水浸拘束ストレス潰瘍, レセルピン潰瘍, 幽門結紮潰瘍) 及び2種の慢性潰瘍モデル (酢酸潰瘍, クランピング・コーチゾン潰瘍) に対する作用において有意差が認められなかった。したがって、両製剤は生物学的に同等と判断され、両製剤投与後の治療効果も同等と考えられた。