

チャルドール内用液 0.75%の薬理作用

試験実施：昭和60年

1. 試験目的

チャルドール内用液 0.75% (ピコスルファートナトリウム) はフェノールフタレイン系暖下剤で、一般のフェノール化合物が強力な刺激性暖下作用をもちながら、胃腸の不耐性をもたらすのに対し、副作用が少なく優れた暖下作用を持つといわれている¹⁾。その薬理作用は、小腸の蠕動運動に影響を与えず²⁾、大腸粘膜の直接作用による蠕動運動の亢進及び水分吸収抑制によるものと報告されている¹⁾。

今回、チャルドール内用液 0.75% の瀉下作用及び硫酸バリウム排泄作用について他の下剤と比較検討し、また、ピコスルファートナトリウムの安全性について急性毒性試験を実施したので、その成績を報告する。

2. 試験材料

(1) 薬物

試験薬としてピコスルファートナトリウムを 0.75% 含有するチャルドール内用液 0.75% (テバ製薬) を、対照薬としてセンノサイド末 (日本粉末薬品) 及び酢酸ビソキサチン (1錠中 60mg 含有するラキソナリン錠 (日本ベーリンガーインゲルハイム) を用いた。

薬物は 0.5% アラビアゴム溶液にて投与量が 0.5mL/100g となるように所要用量を希釈及び懸濁して調製した。

また、急性毒性試験で用いたピコスルファートナトリウムは、0.5% メチルセルロース溶液に懸濁し、投与量がマウスでは 0.1mL/10g、ラットでは 1.0mL/100g になるように所要用量を用時調製した。投与用量はマウスで、10.0、12.0、14.4、17.3 及び 20.7g/kg (公比 1.2) の 5 用量、ラットでは 5.0、7.0、9.8、13.7 及び 19.2g/kg (公比 1.4) の 5 用量とした。

(2) 動物

実験には 4 週齢の ICR 系雌雄マウス (静岡県実験動物農業共同組合)、4 週齢の Wistar 系雌雄ラット (日本クレアまたは静岡県実験動物農業共同組合) を購入し、室温 22±1℃、湿度 55±10%、証明時間 8:00~22:00 の一定環境下の飼育室で、固形飼料 (CE-2、日本クレア) 及び水道水を自由に与えて、1 週間以上の予備飼育を行った後実験に用いた。

3. 試験方法

(1) 瀉下作用

瀉下活性は鶴見ら³⁾の方法により測定した。すなわち，試験前に飼料及び水を自由に摂取させた動物を用い，濾紙を敷いた5連ケージに1匹ずつ収容し2時間観察後に下痢便排出動物を除外して1群10匹を構成した。

動物に各用量の薬物を経口投与し，濾紙を敷いた5連ケージに1匹ずつ収容した。その後1時間毎に下痢便排出の有無を観察し，2時間毎に濾紙を交換した。薬物投与後8時間まで観察し，その全経過時間内の瀉下効果発現率から50%有効量(ED_{50})ならびに95%信頼限界をLitchfield-Wilcoxon法により算出した。瀉下効果は水様粘液便の明らかな下痢便から，濾紙にしみのつく軟便までを下痢便とみなして判定した。

(2) 硫酸バリウム排泄作用

神田らの方法⁴⁾に従って行った。すなわち，24時間絶食した1群10匹のラットに，各用量の薬物を経口投与した。その1時間後に50%硫酸バリウム懸濁液(0.5%アラビアゴム溶液)2mL/rat)を経口投与し，硫酸バリウムが糞便中に排泄されるまでの時間を測定した。

(3) 急性毒性試験

18時間絶食した1群10匹のマウス及びラットに，各用量の薬物を経口投与した。経口投与後7日間に亘って，一般症状及び死亡状況を観察した。死亡例は発見後直ちに，また，生存率については投与後8日目に剖検を行った。50%致死用量(LD_{50} 値)は，投与後7日目までの累積死亡匹数からLitchfield-Wilcoxon法により算出した。

4. 試験結果及び結論

(1) 瀉下作用

ラットにおける瀉下作用の ED_{50} 値は，チャルドール内用液0.75%が3.76(2.10~6.71)mg/kg，センノサイド末が11.61(9.39~14.35)mg/kg及びラキソナリン錠が62.16(16.97~227.74)mg/kgであった。

(2) 硫酸バリウム排泄作用

チャルドール内用液 0.75%のラットにおける硫酸バリウム排泄作用を表1に示す.

いずれの薬物も無処置対照群に対して有意な排泄促進作用を示した($p < 0.001$). チャルドール内用液 0.75%は低用量で強力な排泄促進作用を示した.

表1 チャルドール内用液 0.75%のラットにおける硫酸バリウム排泄作用

薬物	用量 (mg/kg)	例数	排泄時間(分) 平均±標準誤差
無処置対照	—	10	428.5 ± 6.8
チャルドール内用液 0.75%	5	10	260.1 ± 8.6***
	10	10	223.0 ± 6.4***
	25	10	181.2 ± 5.1***
センノサイド末	25	10	263.6 ± 14.3***
	50	10	248.9 ± 15.4***
ラキソナリン錠	30	10	217.2 ± 10.6***
	80	10	185.0 ± 5.9***

*** : $p < 0.001$ (対無処置対照)

(3) 急性毒性試験

ピコスルファートナトリウムの経口投与による LD₅₀ 値及び死亡推移を表 2 に示す。

表 2 ピコスルファートナトリウムの経口投与による急性毒性試験

動物種	性	用量 (g/kg)	例数	投与後死亡動物数				計	LD ₅₀ 値 (g・kg) (95%信頼限界)		
				0 日			1 日			2 日	～ 7 日
				1hr	3hr	6hr					
マウス	雄	10.0	10					0/10	14.7 (13.4～16.2)		
		12.0	10	1				1/10			
		14.4	10	3	1	1		5/10			
		17.3	10	5	2	1		8/10			
		20.7	10	8	2			10/10			
	雌	10.0	10					0/10	15.8 (14.3～17.4)		
		12.0	10	1				1/10			
		14.4	10	2	1			3/10			
		17.3	10	5	1	1		7/10			
		20.7	10	7	2			9/10			
ラット	雄	5.0	10					0/10	11.5 (9.5～14.0)		
		7.0	10		1			1/10			
		9.8	10	2	1			3/10			
		13.7	10	5	2			7/10			
		19.2	10	8	2			10/10			
	雌	5.0	10					0/10	12.7 (10.5～15.3)		
		7.0	10					0/10			
		9.8	10	2				2/10			
		13.7	10	3	1	2		6/10			
		19.2	10	8	2			10/10			

1) マウス

①LD₅₀ 値

マウスの LD₅₀ 値(95%信頼限界)は、雄 14.7(13.4～16.2)g/kg、雌 15.8(14.3～17.4)g/kg であった。

②一般症状

雌雄とも 12.0g/kg 以上の投与群で、投与直後より自発運動の減少、筋緊張の低下及び失調性歩行を呈した後、静穏状態及び腹臥を発現して、投与後 24 時間以内に死亡が認められた。12.0g/kg 以下の投与群で、投与後 30 分頃より軽度な下痢を発現する動物が散見されたが、投与後 1 日目にはほとんどの動物が正常に回復した。

③剖検所見

死亡例では、雌雄とも腺胃部及び小腸粘膜の充血あるいはビランが著明に認められ、また、消化管内に水分の貯留が認められた。その他、死亡例において異常は認められなかった。なお、生存例では特記すべき異常は認められなかった。

2) ラット

①LD₅₀ 値

ラットにおける LD₅₀ 値(95%信頼限界)は、雄 11.5(9.5~14.0)g/kg, 雌 12.7(10.5~15.3)g/kg であった.

②一般症状

雄 7.0g/kg 及び雌 9.8g/kg 以上の投与群で、投与直後より自発運動の減少、筋緊張の低下及び失調性歩行を呈した後、静穏状態及び腹臥を発現して、振戦、痙攣を伴い投与後 24 時間以内に死亡した。また、ほとんどの投与群で投与後 30 分頃より下痢がみられ、特に高用量投与群で著明であったが、投与後 3 日目にはほとんどの動物が正常便に回復した。

③剖検所見

死亡例では、雌雄とも腺胃部、幽門部、十二指腸粘膜の著名な充血あるいはビランがみられ、また、消化管内の水分貯留が認められた。その他、死亡例において異常は認められなかった。なお、生存例では特記すべき異常は認められなかった。

以上の結果より、チャルドール内用液 0.75%は低用量で確実な瀉下効果を発現し、ピコスルファートナトリウムの経口投与による LD₅₀ 値はマウス及びラットとも 10g/kg 以上と極めて低毒性であり、高い安全性が認められた。

5. 参考文献

- 1) Pala, G. et al.: Arch. Int. Pharmacodyn., **164**(2), 356 (1966).
- 2) 鶴見介登ら：応用薬理, **14**(4), 549 (1977).
- 3) 鶴見介登ら：日薬理誌, **65**, 643 (1969).
- 4) 神田成年ら：テバ製薬株式会社(旧 大洋薬品工業株式会社 研究開発本部) 社内資料(1980).