

チャルドール錠 1 mgの生物学的同等性試験

試験実施期間：平成 2年 7月12日～平成 2年 7月26日

1. 試験目的

ジフェニルメタン系化合物であるピコスルファートナトリウムは、大腸細菌叢由来の酵素により活性型に加水分解され、腸管の蠕動運動の亢進、大腸での水分吸収阻害によって瀉下作用を示す大腸刺激性緩下剤である。ピコスルファートナトリウムは、胃、小腸ではほとんど吸収されず大腸で加水分解されて薬理作用を示した後、大部分は糞便と共に排泄される。

今回、ピコスルファートナトリウムを 1mg 含有するチャルドール錠 1mg とラキシベロン液（帝人株）の生物学的同等性を、ラットの瀉下作用及び硫酸バリウム排泄促進作用の 2 項目の薬効薬理試験により、比較検討したので報告する。

2. 実験材料および実験方法

(1) 検体

試験薬としてチャルドール錠 1mg（テバ製薬）および対照薬としてラキシベロン錠（帝人）を使用した。また、プラセボとして試験薬から主薬であるピコスルファートナトリウムを除いたものを使用した。

(2) 動物

約 30 週齢の SD 系雄性ラットを使用した。

(3) 実験方法

1) 瀉下作用

Wistar 系雄性ラットを 1 群 10 匹用いた。動物は試験前に水及び飼料を自由に摂取させ、濾紙上に設置した 5 連ケージに 1 匹ずつ隔離収容した。検体投与前に 1 時間の観察を行い、下痢便を排出した動物は実験から除外した。検体は、エーテル麻酔下に経口投与した。瀉下効果は濾紙にしみの着く軟便、半水様粘液性便及び水様性便を下痢便とみなし、各々を 1、2 及び 3 点にスコア化して判定した。また、下痢の観察は薬物投与 8 時間までは 1 時間毎に、その後 2 時間毎に 12 時間目で行った。全経過時間内の下痢発現率から 50%瀉下有効量（ED₅₀）及び 95%信頼限界を Litchfield-Wilcoxon 法により算出した。

2) 硫酸バリウム排泄促進作用

Wistar 系雄性ラットを 1 群 10～11 匹用いた。動物は 24 時間絶食させた後、濾紙上に設置した 5 連ケージに 1 匹ずつ隔離収容した。検体投与前に 1 時間の観察を行い、下痢便を排出した動物は実験から除外した。検体は、エーテル麻酔下に経口投与した。検体投与の 1 時間後に硫酸バリウム懸濁液の 2mL/匹を経口投与し、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（T₁）。観察は硫酸バリウム投与の 8 時間（480 分）後までに行い、それ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。なお、コントロール群には 5mL/kg の 0.5%メチルセルロース水溶液を経口投与し、硫酸バリウム排泄時間を測定した（T₀）。排泄促進率は下式から算出した。

$$\text{排泄促進率 (\%)} = ((T_0 - T_1) / T_0) \times 100$$

(4) 統計学的検定

① 瀉下作用

検体投与群間の有意差検定は、下痢発現動物数を $p < 0.05$ で χ^2 検定により行った。また、スコアの経時的推移については、各検体投与群の対応する用量間について有意差検定を $p < 0.05$ で χ^2 検定により行った。

② 硫酸バリウム排泄促進作用

検体投与群間の有意差検定は、まず $p < 0.05$ で F 検定を行い、両群が等分散の場合は Student の t 検定により、不等分散の場合は Cochran-Cox 検定により行った。

試験薬と対照薬投与群における同等性についての検定は、江島らの方法に準じて行った。

3. 実験結果

(1) 瀉下作用

各検体投与群の下痢発現動物数を表 1 に示した。試験薬及び対照薬投与は用量に依存した瀉下作用を示し、これらの ED₅₀ 値は各々 1.62 (1.24-2.12) mg/kg 及び 1.72 (1.22-2.44) mg/kg であった。一方、プラセボ投与群は、瀉下作用を示さなかった。

各検体投与群の観察時間毎の排便スコアの合計を表 2 に示した。試験薬及び対照薬は投与量に依存して高い排便スコアを示し、また、各検体に対応する用量における排便スコアの経時的推移は近似していた。

下痢発現動物数及び排便スコアの経時的推移について χ^2 検定を行った結果、両検体投与群間に有意な差は認められなかったことから、両製剤間の薬効に差はないと考えられた。

瀉下作用－発現動物数結果

検 体	用 量 (mg/kg)	例数	下痢発現動物数 (発現率：%)	ED ₅₀ 値 mg/kg (95%信頼限界)
プラセボ	0(3錠)	10	0 (0)	—
チャルドール錠 1mg	1.33(1錠)	10	3 (30)	1.62 (1.24-2.12)
	2.70(2錠)	10	9 (90)	
	4.05(3錠)	10	10 (100)	
ラキソベロン液	1.30(0.13mL)	10	3 (30)	1.72 (1.22-2.44)
	2.74(0.27mL)	10	8 (80)	
	4.06(0.40mL)	10	10 (100)	

用量：ピコスルファートナトリウムとしての投与量

表 2 瀉下作用－排便スコア結果

検 体	用 量 (mg/kg)	例数	排便スコア										合計
			観察時間 (時間)										
			1	2	3	4	5	6	7	8	10	12	
チャルドール錠 1mg	1.33(1錠)	10	0	0	0	2	8	4	3	0	4	5	26
	2.70(2錠)	10	0	0	10	20	5	7	3	8	7	10	70
	4.05(3錠)	10	0	2	14	23	24	20	14	10	19	15	141
ラキソベロン液	1.30(0.13mL)	10	0	0	0	3	3	2	3	1	5	2	19
	2.74(0.27mL)	10	0	0	8	16	11	11	8	4	7	9	74
	4.06(0.40mL)	10	0	2	15	25	17	15	15	11	16	18	134

用量：ピコスルファートナトリウムとしての投与量

(2) 硫酸バリウム排泄促進作用

コントロール群及び各検体投与群の硫酸バリウム排泄時間を表3に示した。試験薬1錠及び対応する対照薬投与群はコントロール群に対し、各々44.8%及び43.3%の有意な排泄促進率を示した。また、試験薬2錠及び対応する対照薬投与群はコントロール群に対し、各々60.6%及び59.3%の有意な排泄促進率を示した。一方、プラセボ投与群ではコントロール群に対して有意な差は認められなかった。

試験薬と対照薬投与群における硫酸バリウム排泄促進作用について江島らの方法を参考として、統計学的検定を行った。その結果、薬について有意差は認められず、検定精度についても江島らの基準を十分に満足することから、両製剤の薬効に差はないと考えられた。

硫酸バリウム排泄促進作用結果

検 体	用 量 (mg/kg)	例数	排泄時間 ^{a)} (分)	排泄促進率 (%)
コントロール	—	10	426.5	—
プラセボ	0 (1錠)	10	449.3	-5.3
チャルドール錠 1mg	1.34 (1錠)	10	235.3 **	44.8
	2.68 (2錠)	10	168.2 **	60.6
ラキシベロン液	1.30(0.13mL)	10	242.0 **	43.3
	2.70(0.27mL)	10	173.4 **	59.3

用量：ピコスルファートナトリウムとしての投与量

**：p<0.01 対コントロール群 (Cochran-Cox 検定)

a)：硫酸バリウム投与後8時間以内に排泄のみられなかった動物の排泄時間は480分とした。

4. 結論

チャルドール錠1mg及びラキシベロン液の排便促進作用について比較検討した結果、いずれも両製剤の効果に有意差は認められなかった。したがって、両製剤は薬効薬理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。