

リーダイ配合錠の生物学的同等性試験

試験実施期間：平成3年3月5日～平成3年3月6日

1. 試験目的

ベルベリン塩化物水和物は、消化管運動に対して抑制作用を有し、また、ゲンノショウコウエキスは、腸管主に十二指腸及び小腸の蠕動を抑制させる作用を有することが知られており、これらを有効成分として配合した製剤は、下痢に対して広く臨床適用されている。

ベルベリン塩化物水和物はほとんど吸収されないため、ベルベリン塩化物水和物及びゲンノショウコウエキスを含有する錠剤であるリーダイ配合錠とフェロベリンAの生物学的同等性試験を2項目の薬理試験、すなわち、マウスの小腸輸送能に対する作用及びラットのヒマシ油下痢に対する作用により検討したので、その結果を報告する。

2. 実験材料および実験方法

(1) 検体

試験薬としてリーダイ配合錠（テバ製薬）及び対照薬としてフェロベリンA（オルガノン）を使用した。また、プラセボとしてリーダイ配合錠の処方より主薬であるベルベリン塩化物水和物及びゲンノショウコウエキスを除いたものを用いた。

試験薬及び対照薬並びにプラセボ錠を各々乳鉢内で粉碎後、0.5%メチルセルロース溶液に懸濁し、いずれも投与容量が小腸輸送能に対する作用では、10錠/20mL/kg、ヒマシ油下痢に対する作用においては20錠/20mL/kgとなるように調製した。

(2) 動物

7週齢の ddY 系雄性マウス及び7週齢の Wistar 系雄性ラットを使用した。

(3) 実験方法

1) マウス小腸輸送能に対する作用

24時間絶食したマウス（体重：22.4～29.4g）に、検体（コントロール群には0.5%メチルセルロース溶液）を胃ゾンデを用いて経口投与し、その1時間後に1%エバンスブルー溶液0.2mL/匹を経口投与した。更に20分後、マウスをエーテル麻酔致死させて、胃から結腸に至る全腸管を摘出し、小腸全長に対するエバンスブルー溶液先進部の移行率を下式に従って算出し、小腸輸送能の指標とした。

$$\text{移行率 (\%)} = \frac{\text{幽門からエバンスブルー溶液先進部までの長さ (cm)}}{\text{小腸全長 (cm)}} \times 100$$

2) ラットヒマシ油下痢に対する作用

18時間絶食したラット（体重：130.2～148.9g）に検体を胃ゾンデを用いて経口投与し、その1時間後にヒマシ油0.5mL/個体を経口投与した。その後濾紙上に設置した5連ケージに1匹ずつ収容して、下痢（水様から無形の糞排出）発現時間をヒマシ油投与後最大6時間目まで観察し、下痢の発現しなかった動物数を求めた。

(4) 統計学的検定

小腸移行率及び下痢発現抑制動物数について統計学的検定を行った。コントロール群と検体塗擦群の検定は、先ず等分散検定 (F 検定) を $p < 0.05$ で行い、等分散の場合は Student の t 検定で、また、不等分散の場合は Cochran-Cox 検定を行った。また、下痢発現抑制動物数については、 $p < 0.05$ で χ^2 検定により有意差検定を行った。更に試験薬と対照薬塗擦群の浮腫率について江島らの方法を参考として有意差検定を行い、製剤間の同等性を検討した。

3. 実験結果

(1) マウス小腸輸送能に対する作用

コントロール群及び各検体投与群の小腸移行率を (平均) を表 1 に示した。コントロール群及びプラセボ投与群の小腸移行率は各々 61.1% 及び 64.6% であり、両群の間に有意差は認められなかった。一方、試験薬及び対照薬の小腸移行率は、各々 46.0% 及び 45.1% を示し、コントロール群に対して 24.7% 及び 26.2% であり有意な ($p < 0.01$) 抑制作用が認められた。

小腸移行率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。

表 1 マウス小腸輸送能に対する作用結果

検 体	用 量 (錠/20mL/kg)	例数	小腸移行率 (%)	抑制率 (%)
コントロール	—	10	61.1	—
プラセボ (基剤)	10	10	64.6	-5.7
リーダイ配合錠	10	10	46.0** , ##	24.7
フェロベリンA	10	10	45.1 **	26.2

** : $p < 0.01$ 対コントロール群 (Student-t / Cochran-Cox 検定)

: $p < 0.01$ 対プラセボ群 (Student-t / Cochran-Cox 検定)

(2) ラットヒマシ油下痢に対する作用

コントロール群及び各検体投与群のヒマシ油により惹起される下痢発現に対する抑制動物数を表 2 示した。

コントロール群及びプラセボ投与群の下痢発現抑制率は、各々 0% 及び 10% であり、両群の間に $p < 0.05$ で有意差は認められなかった ($\chi^2 = 1.053$)。一方、試験薬及び対照薬投与群の下痢発現抑制率は各々 60% 及び 50% であり、コントロール群に対して有意な紅斑抑制作用 (いずれも $p < 0.01$ 、各々 $\chi^2 = 8.571$ 、 $\chi^2 = 6.667$) が認められた。また、試験薬投与群はプラセボ投与群に対しても有意な下痢発現抑制作用 ($p < 0.05$ 、 $\chi^2 = 5.495$) を示した。

下痢発現抑制動物数につき χ^2 検定により統計学的検定を行った結果、両投与群間 ($\chi^2 = 0.202$) について $p < 0.05$ で有意差は認められなかったことから、両製剤の薬効に差はないと考えられた。

表2 ラットヒマシ油下痢に対する作用結果

検 体	用 量 (錠/20mL/kg)	例数	下痢抑制動物数 /使用動物数	抑制率 (%)
コントロール	—	10	0 / 10	0
プラセボ (基剤)	20	10	1 / 10	10
リーダイ配合錠	20	10	6 / 10 ^{**,#}	60
フェロベリンA	20	10	5 / 10 ^{**}	50

** : $p < 0.01$ 対コントロール群 (χ^2 検定)

: $p < 0.05$ 対プラセボ群 (χ^2 検定)

4. 結論

リーダイ配合錠とフェロベリンAは、マウス小腸輸送能及びラットヒマシ油下痢に対する作用において、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。