

ピコスルファートナトリウム錠 2.5m g 「ツルハラ」  
生物学的同等性に関する資料

鶴原製薬株式会社

2014年1月作成

ピコスルファートナトリウム錠 2.5m g 「ツルハラ」と標準製剤との  
生物学的同等性について検討した

緒言

ピコスルファートナトリウム錠 2.5m g 「ツルハラ」と標準製剤との生物学的同等性を検討した。両製剤の有効成分であるピコスルファートナトリウムは小腸ではほとんど吸収されず大腸に達した後、腸内細菌の有するアシルスルファテースによって遊離のジフェノール型に分解されて瀉下作用をあらわすとされており、その作用はジフェノール型の腸管に対する直接的刺激によるとされている。従って投与後の血漿中濃度の推移より生物学的同等性を検討することは不適切と判断し、薬効薬理試験を行った。

■使用薬剤

- ・試験製剤           ピコスルファートナトリウム錠 2.5m g 「ツルハラ」
- ・対照薬           標準製剤

① 糞便の性状および糞便中の水分率より水分吸収抑制作用に対する薬効比較試験

1) 実験方法・結果

猫 10 匹にクロスオーバー法を用いて両製剤それぞれ 4 錠を経口投与し、投与前後の糞便の外観形状スコア(表 1 参照)および水分率を測定した。その結果は表 2、表 3 の通りで両製剤ともに 4 錠投与により投与前に比し、糞便の外観形状スコアはさらに増加し、投与前に比し有意差が認められるが、4 錠投与時に比しその差は有意でなかった。水分率は 16 錠投与によっても 4 錠投与と比べて明らかな増加はみられなかった。またピコスルファートナトリウム錠 2.5m g 「ツルハラ」と標準製剤との比較においては 4 錠、16 錠の両投与量群間とも有意な差は認められなかった。

表 1 スコア基準表

Grade	判定基準	
0	正常便 (Formed stool)	形・硬さともに正常
1	有形軟便 (Formed but Loose stool)	形は保つが軟らかい
2	軟便 (Loose stool)	形が崩れ一ヶ所に停まる軟便
3	粘液便 (Mucous stool)	形が崩れた粘液性便
4	液状便 (Liquid stool)	水様便

2) 統計学的検討・結果

糞便外観スコア、水分率につき F 検定および students t 検定を行った。結果、表 4、表 5 に示した。いずれの群間にも有意の差は認められず動物の割り付けは適切であった。

表 2 投与前・後における糞便の外観形状スコア

	投与前	投与後
試験製剤 4錠 (n=10)	0.6±0.2	3.5±0.4*
標準製剤 4錠 (n=10)	0.5±0.2	3.7±0.5*
試験製剤 16錠 (n=10)	0.8±0.2	5.5±0.5*
標準製剤 16錠 (n=10)	0.7±0.2	5.4±0.7*
		*P<0.001

表 3 投与前・後における水分率

	投与前	投与後
試験製剤 4錠 (n=10)	61.4±1.0	73.2±1.4*
標準製剤 4錠 (n=10)	62.3±0.9	70.4±1.1*
試験製剤 16錠 (n=10)	62.3±0.9	75.0±1.2*
標準製剤 16錠 (n=10)	60.0±1.0	71.4±1.3*
		*P<0.001

表 4 糞便の外観形状スコアにおける統計学的検討

	F 検定	t 検定
試験製剤 4錠 投与前・投与後の比較	1.94 (N.S)	7.802 (P<0.001)
試験製剤 16錠 投与前・投与後の比較	2.26 (N.S)	4.372 (P<0.001)
標準製剤 4錠 投与前・投与後の比較	3.11 (N.S)	4.351 (P<0.001)
標準製剤 16錠 投与前・投与後の比較	3.06 (N.S)	4.453 (P<0.001)
試験製剤 4錠と 16錠投与後の比較	1.31 (N.S)	1.684 (P<0.05)
標準製剤 4錠と 16錠投与後の比較	1.26 (N.S)	1.317 (P<0.05)
試験製剤 4錠と 標準製剤 4錠投与後の比較	1.21 (N.S)	0.172 (P<0.05)
試験製剤 16錠と 標準製剤 16錠投与後の比較	1.16 (N.S)	0.076 (P<0.05)

表 5 水分率における統計学的検討

	F 検定	t 検定
試験製剤 4 錠 投与前・投与後の比較	1. 41 (N. S)	6. 444 (P<0. 001)
試験製剤 16 錠 投与前・投与後の比較	1. 30 (N. S)	7. 460 (P<0. 001)
標準製剤 4 錠 投与前・投与後の比較	1. 19 (N. S)	4. 811 (P<0. 001)
標準製剤 16 錠 投与前・投与後の比較	1. 37 (N. S)	6. 442 (P<0. 001)
試験製剤 4 錠と 16 錠投与後の比較	1. 21 (N. S)	0. 956 (P<0. 05)
標準製剤 4 錠と 16 錠投与後の比較	1. 22 (N. S)	0. 098 (P<0. 05)
試験製剤 4 錠と 標準製剤 4 錠投与後の比較	1. 29 (N. S)	1. 487 (P<0. 05)
試験製剤 16 錠と 標準製剤 16 錠投与後の比較	1. 15 (N. S)	1. 758 (P<0. 05)

②大腸での水分吸収に対するピコスルファートナトリウム錠 2.5mg 「ツルハラ」と標準製剤の薬効比較試験

1) 実験方法・結果

1 群 10 匹のラットを用い、大腸分節内に Tyrode Solution 3mL とともにピコスルファートナトリウム錠 2.5mg 「ツルハラ」あるいは標準製剤 1 錠を挿入し結紮を行い 60 分後の大腸分節内に残存する液体量を測定した。その結果表 6 に示した通りで、ピコスルファートナトリウム錠 2.5mg 「ツルハラ」、標準製剤は両製剤とも 1 錠の大腸分節内挿入により、対照群に比し有意に残存液体量を増加させた。また、両製剤間には有意な差はみられなかった。

2) 統計学的検討・結果

使用したラット体重につき F 検定および students t 検定を行った。結果、いずれの群間にも有意の差は認められず動物の割り付けは適切であった。

得られた大腸内残存液体量につき F 検定および students t 検定を行った結果を表 7 に示した。

表 6 大腸内残存液体量

		残存液体量 (mL)
対照群	(n=10)	0.61±0.05
試験製剤 群	(n=10)	1.97±0.14 <sup>**</sup>
標準製剤 群	(n=10)	2.06±0.14 <sup>**</sup>
		<sup>**</sup> P<0.01

表 7 統計学的検討

	F 検定	t 検定
対照群と試験製剤群	2.67 (N.S)	5.127 P<0.001
対照群と標準製剤群	2.62 (N.S)	5.595 P<0.001
試験製剤群と標準製剤群	1.02 (N.S)	0.287 (N.S)

#### 結論

これらの結果よりピコスルファートナトリウム錠 2.5mg「ツルハラ」、標準製剤は、in situ 大腸分節からの水分吸収抑制あるいは大腸壁からの水分分泌に対して生物学的に同等な作用を有するものと推察された。