

ピコスルファートナトリウム内用液 0.75% 「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内用液 0.75%「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内用液 0.75%「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水和物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ターゼ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内用液 0.75%「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

1 群 10 匹のラットを用い、両製剤それぞれそれぞれピコスルファートナトリウム水和物 2、4、8、16mg/kg、体重 100g あたり 0.5mL となるように精製水で希釈した溶液を経口投与した。対照群には体重 100g あたり 0.5mL の精製水を投与した。

結果は表 1～表 4 の通りで 0～4 時間目においては少数の動物が下痢便を排泄したが、糞排泄量、糞水分含量は両製剤とも、どの用量群においても対照群比し有意な差認められなかった。4～8 時間目においては下痢便排泄動物数は用量依存的に増加し、各用量においてほぼ両製剤とも同様の下痢動物が認められた。糞排泄量、糞水分含量は両製剤とも 2mg/kg では有意の増加は認められなかったが、糞水分含量は 4mg/kg から、糞排泄量は 8mg/kg から両製剤とも有意の増加が認められた。両製剤の同一投与量群を比較した場合には、その差は有意でなかった。

表 1 下痢便排泄動物数

| | 0～4 時間 | 4～8 時間 | 0～8 時間 |
|----------------|--------|--------|--------|
| 対 照 群 | 0/10 | 0/10 | 0/10 |
| 試験製剤 (2mg/kg) | 0/10 | 2/10 | 2/10 |
| 試験製剤 (4mg/kg) | 1/10 | 3/10 | 3/10 |
| 試験製剤 (8mg/kg) | 1/10 | 9/10 | 9/10 |
| 試験製剤 (16mg/kg) | 2/10 | 10/10 | 10/10 |
| 標準製剤 (2mg/kg) | 0/10 | 2/10 | 2/10 |
| 標準製剤 (4mg/kg) | 1/10 | 4/10 | 4/10 |
| 標準製剤 (8mg/kg) | 2/10 | 9/10 | 9/10 |
| 標準製剤 (16mg/kg) | 3/10 | 10/10 | 10/10 |

表 2 乾燥重量

| | 0~4 時間 | 4~8 時間 | 0~8 時間 |
|---------------|-------------|-------------|-------------|
| 対 照 群 | 0.44±0.05mg | 0.44±0.05mg | 0.88±0.05mg |
| 試験製剤(2mg/kg) | 0.43±0.04mg | 0.42±0.04mg | 0.85±0.06mg |
| 試験製剤(4mg/kg) | 0.42±0.04mg | 0.46±0.04mg | 0.88±0.05mg |
| 試験製剤(8mg/kg) | 0.51±0.05mg | 0.49±0.04mg | 1.00±0.06mg |
| 試験製剤(16mg/kg) | 0.50±0.04mg | 0.52±0.04mg | 1.02±0.06mg |
| 標準製剤(2mg/kg) | 0.50±0.06mg | 0.44±0.04mg | 0.94±0.05mg |
| 標準製剤(4mg/kg) | 0.46±0.04mg | 0.43±0.05mg | 0.90±0.04mg |
| 標準製剤(8mg/kg) | 0.51±0.05mg | 0.49±0.03mg | 1.00±0.05mg |
| 標準製剤(16mg/kg) | 0.52±0.03mg | 0.51±0.03mg | 1.04±0.05mg |

表 3 糞排泄量

| | 0~4 時間 | 4~8 時間 | 0~8 時間 |
|---------------|-------------|----------------------------|----------------------------|
| 対 照 群 | 0.95±0.11mg | 0.96±0.10mg | 1.91±0.10mg |
| 試験製剤(2mg/kg) | 0.94±0.09mg | 0.95±0.09mg | 1.88±0.13mg |
| 試験製剤(4mg/kg) | 0.94±0.09mg | 1.10±0.08mg | 2.04±0.09mg |
| 試験製剤(8mg/kg) | 1.11±0.11mg | 1.57±0.12mg ^{***} | 2.68±0.18mg ^{***} |
| 試験製剤(16mg/kg) | 1.15±0.09mg | 1.73±0.11mg ^{***} | 2.89±0.11mg ^{***} |
| 標準製剤(2mg/kg) | 1.05±0.12mg | 1.02±0.10mg | 2.07±0.13mg |
| 標準製剤(4mg/kg) | 1.05±0.10mg | 1.05±0.11mg | 2.11±0.10mg |
| 標準製剤(8mg/kg) | 1.18±0.12mg | 1.56±0.09mg ^{***} | 2.63±0.15mg ^{***} |
| 標準製剤(16mg/kg) | 1.21±0.07mg | 1.71±0.15mg ^{***} | 2.97±0.16mg ^{***} |

※※ P < 0.01

表 4 水分含量

| | 0~4 時間 | 4~8 時間 | 0~8 時間 |
|---------------|-----------|--------------------------|--------------------------|
| 対 照 群 | 53.3±1.3% | 53.8±1.0% | 53.8±1.0% |
| 試験製剤(2mg/kg) | 53.1±1.1% | 55.7±0.9% | 54.5±0.6% |
| 試験製剤(4mg/kg) | 54.9±1.1% | 58.6±1.2% ^{***} | 57.0±1.0% [*] |
| 試験製剤(8mg/kg) | 53.9±0.8% | 68.0±1.8% ^{***} | 62.4±1.0% ^{***} |
| 試験製剤(16mg/kg) | 56.9±1.3% | 70.4±1.0% ^{***} | 65.0±1.1% ^{***} |
| 標準製剤(2mg/kg) | 52.8±1.0% | 56.1±1.1% | 54.6±0.8% |
| 標準製剤(4mg/kg) | 55.8±1.2% | 59.0±1.2% ^{***} | 57.2±0.9% [*] |
| 標準製剤(8mg/kg) | 56.0±1.3% | 68.0±1.8% ^{***} | 63.0±1.4% ^{***} |
| 標準製剤(16mg/kg) | 56.8±1.2% | 70.4±1.0% ^{***} | 64.9±0.9% ^{***} |

※ 0.05 < P < 0.01 ※※ P < 0.01

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。

糞排泄量、乾燥重量、糞水分含量につき F 検定および students t 検定を行った結果を表 5～表 7 に示した。

表 5 乾燥重量

| | 0～4 時間 | | 4～8 時間 | | 0～8 時間 | |
|---------------------|---------|----------|---------|----------|---------|----------|
| | F 検定 | t 検定 | F 検定 | t 検定 | F 検定 | t 検定 |
| 対照群と試験製剤(2mg/kg)群 | 1.41 NS | 0.626 NS | 1.35 NS | 0.409 NS | 1.10 NS | 0.370 NS |
| 対照群と試験製剤(4mg/kg)群 | 1.24 NS | 0.258 NS | 1.43 NS | 0.258 NS | 1.02 NS | 0.013 NS |
| 対照群と試験製剤(8mg/kg)群 | 1.07 NS | 0.342 NS | 2.77 NS | 0.944 NS | 1.23 NS | 1.549 NS |
| 対照群と試験製剤(16mg/kg)群 | 1.18 NS | 0.971 NS | 1.36 NS | 1.245 NS | 1.42 NS | 1.648 NS |
| 対照群と標準製剤(2mg/kg)群 | 1.53 NS | 0.776 NS | 1.37 NS | 0.003 NS | 1.09 NS | 0.741 NS |
| 対照群と標準製剤(4mg/kg)群 | 1.10 NS | 0.407 NS | 1.13 NS | 0.058 NS | 1.87 NS | 0.247 NS |
| 対照群と標準製剤(8mg/kg)群 | 1.07 NS | 1.114 NS | 2.43 NS | 0.927 NS | 1.07 NS | 1.659 NS |
| 対照群と標準製剤(16mg/kg)群 | 2.04 NS | 1.507 NS | 1.73 NS | 1.252 NS | 1.10 NS | 2.042 NS |
| 試験製剤群と標準製剤群 | | | | | | |
| (2mg/kg) (2mg/kg) | 2.15 NS | 0.883 NS | 1.02 NS | 0.463 NS | 1.01 NS | 1.086 NS |
| (4mg/kg) (4mg/kg) | 1.13 NS | 0.694 NS | 1.61 NS | 0.449 NS | 1.91 NS | 0.261 NS |
| (8mg/kg) (8mg/kg) | 1.01 NS | 0.030 NS | 1.14 NS | 0 | 1.22 NS | 0.009 NS |
| (16mg/kg) (16mg/kg) | 1.73 NS | 0.449 NS | 1.27 NS | 0.059 NS | 1.28 NS | 0.253 NS |

表 6 糞排泄量

| | 0～4 時間 | | 4～8 時間 | | 0～8 時間 | |
|---------------------|---------|----------|---------|----------|---------|----------|
| | F 検定 | t 検定 | F 検定 | t 検定 | F 検定 | t 検定 |
| 対照群と試験製剤(2mg/kg)群 | 1.35 NS | 0.072 NS | 1.16 NS | 0.106 NS | 1.65 NS | 0.141 NS |
| 対照群と試験製剤(4mg/kg)群 | 1.51 NS | 0.073 NS | 1.37 NS | 1.110 NS | 1.22 NS | 0.937 NS |
| 対照群と試験製剤(8mg/kg)群 | 1.12 NS | 1.075 NS | 1.51 NS | 3.937 ※ | 2.97 NS | 3.713 ※ |
| 対照群と試験製剤(16mg/kg)群 | 1.34 NS | 1.485 NS | 1.35 NS | 5.178 ※ | 1.21 NS | 6.315 ※ |
| 対照群と標準製剤(2mg/kg)群 | 1.31 NS | 0.645 NS | 1.03 NS | 0.433 NS | 1.48 NS | 0.998 NS |
| 対照群と標準製剤(4mg/kg)群 | 1.22 NS | 0.755 NS | 1.33 NS | 0.613 NS | 1.01 NS | 1.359 NS |
| 対照群と標準製剤(8mg/kg)群 | 1.28 NS | 1.455 NS | 1.09 NS | 4.430 ※ | 2.11 NS | 4.637 ※ |
| 対照群と標準製剤(16mg/kg)群 | 2.11 NS | 1.637 NS | 2.26 NS | 4.241 ※ | 2.36 NS | 5.557 ※ |
| 試験製剤群と標準製剤群 | | | | | | |
| (2mg/kg) (2mg/kg) | 1.79 NS | 0.753 NS | 1.20 NS | 0.204 NS | 1.12 NS | 1.018 NS |
| (4mg/kg) (4mg/kg) | 1.24 NS | 0.915 NS | 2.00 NS | 0.354 NS | 1.20 NS | 0.484 NS |
| (8mg/kg) (8mg/kg) | 1.14 NS | 0.408 NS | 1.65 NS | 0.066 NS | 1.41 NS | 0.123 NS |
| (16mg/kg) (16mg/kg) | 1.57 NS | 0.504 NS | 1.89 NS | 0.152 NS | 1.96 NS | 0.426 NS |

※ P < 0.01

表 7 水分含量

| | 0～4 時間 | | 4～8 時間 | | 0～8 時間 | |
|---------------------|---------|----------|---------|----------|---------|----------|
| | F 検定 | t 検定 | F 検定 | t 検定 | F 検定 | t 検定 |
| 対照群と試験製剤(2mg/kg)群 | 1.34 NS | 0.072 NS | 1.29 NS | 1.382 NS | 2.67 NS | 0.590 NS |
| 対照群と試験製剤(4mg/kg)群 | 1.24 NS | 0.925 NS | 1.28 NS | 3.097 ※ | 1.04 NS | 2.261 ※※ |
| 対照群と試験製剤(8mg/kg)群 | 2.42 NS | 0.408 NS | 1.70 NS | 8.542 ※ | 1.13 NS | 6.195 ※ |
| 対照群と試験製剤(16mg/kg)群 | 1.06 NS | 1.954 NS | 1.25 NS | 10.680 ※ | 1.11 NS | 7.628 ※ |
| 対照群と標準製剤(2mg/kg)群 | 1.66 NS | 0.272 NS | 1.22 NS | 1.538 NS | 1.58 NS | 0.619 NS |
| 対照群と標準製剤(4mg/kg)群 | 1.09 NS | 1.447 NS | 1.48 NS | 3.219 ※ | 1.15 NS | 2.460 ※※ |
| 対照群と標準製剤(8mg/kg)群 | 1.11 NS | 2.126 NS | 3.03 NS | 6.961 ※ | 2.01 NS | 5.245 ※ |
| 対照群と標準製剤(16mg/kg)群 | 1.17 NS | 2.014 NS | 1.10 NS | 17.450 ※ | 1.24 NS | 8.168 ※ |
| 試験製剤群と標準製剤群 | | | | | | |
| (2mg/kg) (2mg/kg) | 1.20 NS | 0.218 NS | 1.57 NS | 0.319 NS | 1.69 NS | 0.098 NS |
| (4mg/kg) (4mg/kg) | 1.13 NS | 0.578 NS | 1.16 NS | 0.236 NS | 1.10 NS | 0.021 NS |
| (8mg/kg) (8mg/kg) | 2.69 NS | 1.324 NS | 1.78 NS | 0.036 NS | 2.27 NS | 0.448 NS |
| (16mg/kg) (16mg/kg) | 1.24 NS | 0.045 NS | 1.38 NS | 0.153 NS | 1.38 NS | 0.071 NS |

※※ 0.05 < P ※ P < 0.01

結論

これらの結果よりピコスルファートナトリウム内用液 0.75%「ツルハラ」、標準製剤は、in vivo において生物学的に同等な緩下作用を有するものと推察された。

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内用液 0.75%「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、それぞれピコスルファートナトリウム水和物 0.5 あるいは 2.0mg/2mL を含むように両製剤を Tyrode Solution にて希釈し、その 2mL を大腸分節内に注入した。対照群には Tyrode Solution 2mL の注入を行った。

その結果表 1 に示した通り、ピコスルファートナトリウム内用液 0.75%「ツルハラ」、標準製剤は両製剤ともピコスルファートナトリウム水和物 0.5mg/2mL の用量で対照群に比し有意な大腸内残存液体量増加作用を示し、2.0mg/2mL の用量ではその量はさらに増加した。また同用量の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 2 に示した。

表 1

大腸内残存液体量

| | 試験製剤 | 標準製剤 |
|-------------|-------------|-------------|
| 対照群 | 0.70±0.04 | |
| 0.5mg/2mL 群 | 1.39±0.06** | 1.42±0.06** |
| 2.0mg/2mL 群 | 2.07±0.06** | 2.02±0.06** |

** P<0.01

表 2

| | F 検定 | t 検定 |
|-----------------------------------|---------|----------------|
| 対照群と試験製剤 0.5mg/2mL 群 | 2.29 NS | 9.882 P<0.001 |
| 対照群と試験製剤 2.0mg/2mL 群 | 2.80 NS | 18.199 P<0.001 |
| 対照群と標準製剤 0.5mg/2mL 群 | 2.45 NS | 9.982 P<0.001 |
| 対照群と標準製剤 2.0mg/2mL 群 | 2.67 NS | 17.841 P<0.001 |
| 試験製剤 0.5mg/2mL 群と試験製剤 2.0mg/2mL 群 | 1.22 NS | 7.783 P<0.001 |
| 標準製剤 0.5mg/2mL 群と標準製剤 2.0mg/2mL 群 | 1.09 NS | 6.914 P<0.001 |
| 試験製剤 0.5mg/2mL 群と標準製剤 0.5mg/2mL 群 | 1.07 NS | 0.082 NS |
| 試験製剤 2.0mg/2mL 群と標準製剤 2.0mg/2mL 群 | 1.05 NS | 0.545 NS |

結論

これらの結果よりピコスルファートナトリウム内用液 0.75%「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。