

ラグノスゼリー※
生物学的同等性試験

(株) 三和化学研究所

※H. 21 年 9 月医療事故防止対策に伴い、販売名を従来のラグノスゼリーからラグノスゼリー分包
16.05g に変更し、販売名以外は全く同一の製剤である。

2013.04 改訂

生物学的同等性試験方法

試験製剤とラクツロースゼリー剤の先行医薬品カロリールゼリーとの生物学的同等性評価を行う目的で、ラクツロース製剤は吸収されることによって効果を期待する医薬品でないことから、2 剤の効力を裏付ける薬理作用の比較試験を実施した。8-9 週齢の Slc : SD 系雄性ラットまたは 4 週齢の Crj : CD-1 (ICR) 系雄性マウスを用いた緩下作用及び糞便排泄量に対する作用、糞便 pH に対する作用ならびに高アンモニア血症に対する作用についての試験を *in vivo* の効力薬理試験として選択し、両薬剤の生物学的同等性を検証した。

1. 被験薬剤及び投与方法

① 試験薬：ラグノスゼリー

Lot No. LK1-4

② 比較対照薬：カロリールゼリー

Lot No. 117

緩下作用及び糞便排泄量に対する作用（ラット）＜単回の経口投与＞

試験群名	投与量 (g/kg) ^{a)}	動物数
無処置対照群 ^{b)}	—	10
ラグノスゼリー投与群	2.86	10
	4.36	10
	6.50	10
カロリールゼリー投与群	2.86	10
	4.36	10
	6.50	10

a) : ラクツロースとしての投与量

b) : 空投与を行う

糞便 pH に対する作用（ラット）＜単回の経口投与＞

試験群名	投与量 (g/kg) ^{a)}	動物数
無処置対照群 ^{b)}	—	10
ラグノスゼリー投与群	0.59	10
	1.30	10
	2.86	10
カロリールゼリー投与群	0.59	10
	1.30	10
	2.86	10

a) : ラクツロースとしての投与量

b) : 空投与を行う

高アンモニア血症に対する作用（ラット）

＜経口投与とし、投与回数は四塩化炭素投与前に 1 日 3 回（午前 9 時から 5 時間間隔）、3 日間及び四塩化炭素投与 1 時間前に 1 回の計 10 回とした。＞

試験群名	投与量 (g/kg) ^{a)}	動物数
無処置対照群 ^{b)}	—	15
ラグノスゼリー投与群	0.65	15
	1.95	15
カロリールゼリー投与群	0.65	15
	1.95	15

a) : ラクツロースとしての投与量

b) : 空投与を行う

緩下作用（マウス）＜単回の経口投与＞

試験群名	投与量 (g/kg) ^{a)}	投与容量 (mL/kg)	動物数
無処置対照群 ^{b)}	—	32.5	10
ラグノスゼリー投与群	2.86	14.3	10
	4.36	21.8	10
	6.50	32.5	10
カロリーールゼリー投与群	2.86	14.3	10
	4.36	21.8	10
	6.50	32.5	10

a) : ラクツロースとしての投与量

b) : 日本薬局方精製水を投与

2. 結果

- ①ラットにおける緩下作用及び糞便排泄量に対する作用の検討では、ラグノスゼリー及びカロリーールゼリーでは各用量投与群で全例に下痢が発現し、かつ両薬剤の同一用量間の下痢発現までの時間に統計学的な有意差は認められなかった。また、被験薬剤投与 12 時間後までの糞便排泄量では、ラグノスゼリー及びカロリーールゼリーは共に各用量投与群において無処置対照群と比較し、湿重量及び乾燥重量それぞれに統計学的に有意な用量依存的増加が認められた。一方、両被験薬剤の同一用量間の糞便排泄量に統計学的な有意差は認められなかった。
- ②ラットにおける糞便 pH に対する作用では、ラグノスゼリー及びカロリーールゼリーは共に各用量投与群の投与 6 時間後の糞便 pH において、無処置対照群と比較しそれぞれ統計学的に有意な用量依存的低下が認められた。一方、両被験薬剤の同一用量間の糞便 pH に統計学的な有意差は認められなかった。
- ③ラットにおける高アンモニア血症モデルに対する作用では、ラグノスゼリー及びカロリーールゼリーを共に各用量について 1 日 3 回、3 日間の前投与することにより、四塩化炭素投与 24 時間後の血中アンモニア濃度を無処置対照群に比べそれぞれ用量依存的かつ統計学的に有意に低下させた。一方、両被験薬剤の同一用量間の血中アンモニア濃度に統計学的な有意差は認められなかった。
- ④マウスにおける緩下作用の検討において、ラグノスゼリーでは 2.86g/kg 投与群で 10 例中 8 例、4.36 及び 6.50g/kg 投与群で共に 10 例全例、カロリーールゼリーの投与では 2.86g/kg 投与群で 10 例中 8 例、4.36 及び 6.50g/kg 投与群で共に 10 例全例に下痢が発現した。下痢発現例における下痢発現時間は、両薬剤の同一用量間で同様の値を示し、統計学的な有意差は認められなかった。

以上の検討結果から、ラグノスゼリーは、カロリーールゼリーと効力において生物学的に同等であると判断された。

表1 ラットにおけるラグノスゼリーの緩下作用（下痢発現時間）

投与群	投与量 (g/kg)	体重 ^{c)} (g)	下痢発 現時間 (時間)	発現数 (匹) ^{d)} 0-12 時間	経時的下痢発現数 (匹) ^{a)}					
					0-2 時間	(2)-4 時間	(4)-6 時間	(6)-8 時間	(8)-10 時間	(10)-12 時間
無処置 対照群 ^{b)}	—	329.2 ±3.4	—	0/10	0	0	0	0	0	0
ラグノス ゼリー	2.86	322.6 ±5.3	4.7 ±0.5	10/10	0	5	4	1	0	0
	4.36	330.5 ±3.2	2.9 ±0.3	10/10	3	7	0	0	0	0
	6.50	334.2 ±2.7	3.1 ±0.1	10/10	0	10	0	0	0	0
カロリール ゼリー	2.86	328.1 ±3.7	3.8 ±0.3	10/10	0	8	2	0	0	0
	4.36	324.1 ±2.5	3.6 ±0.3	10/10	1	8	1	0	0	0
	6.50	328.0 ±3.5	3.0 ±0.1	10/10	0	10	0	0	0	0

a)：経時的下痢発現数は、下痢発現時間が（ ）内の数値である動物を含まない。

b)：空投与を行った。

c)：平均±標準誤差

d)：下痢発現動物数／使用動物数

表2 ラットにおけるラグノスゼリーの糞便排泄量に対する作用

投与群	投与量 (g/kg)	動物数 (匹)	糞便湿重量(g) ^{a)}				糞便乾燥重量(g) ^{a)}			
			0-4 時間	4-8 時間	8-12 時間	0-12 時間	0-4 時間	4-8 時間	8-12 時間	0-12 時間
無処置 対照群 ^{b)}	—	10	2.09 ±0.26	0.85 ±0.19	0.90 ±0.19	3.84 ±0.23	0.95 ±0.11	0.47 ±0.10	0.59 ±0.12	2.02 ±0.13
ラグノス ゼリー	2.86	10	3.36 ±0.34	1.44 ±0.32	1.75 ±0.47	6.55 ^{**} ±0.38	1.57 [*] ±0.13	0.72 ±0.17	0.71 ±0.19	3.00 ^{**} ±0.18
	4.36	10	7.64 ^{**} ±0.58	1.73 ±0.32	0.88 ±0.23	10.25 ^{**} ±0.56	2.66± ^{**} 0.14	0.57 ±0.11	0.28 ±0.07	3.51 ^{**} ±0.13
	6.50	10	9.30 ^{**} ±0.60	2.90 ^{**} ±0.44	1.73 ±0.43	13.92 ^{**} ±0.75	3.18 ^{**} ±0.18	0.73 ±0.11	0.42 ±0.10	4.33 ^{**} ±0.16
カロリール ゼリー	2.86	10	5.34 ^{**} ±0.51	1.16 ±0.36	0.66 ±0.19	7.16 ^{**} ±0.37	2.15 ^{**} ±0.16	0.48 ±0.15	0.31 ±0.10	2.93 ^{**} ±0.14
	4.36	10	6.03 ^{**} ±0.69	1.82 ±0.24	0.71 ±0.23	8.57 ^{**} ±0.52	2.21 ^{**} ±0.20	0.56 ±0.07	0.24 ±0.08	3.00 ^{**} ±0.13
	6.50	10	8.34 ^{**} ±0.39	2.77 ^{**} ±0.42	1.08 ±0.21	12.18 ^{**} ±0.18	2.86 ^{**} ±0.10	0.67 ±0.09	0.26 ±0.06	3.79 ^{**} ±0.08

a) : 平均±標準誤差

b) : 空投与を行った。

* : p<0.05, ** : p<0.01 ; Tukey の多重比較による無処置対照群との有意差

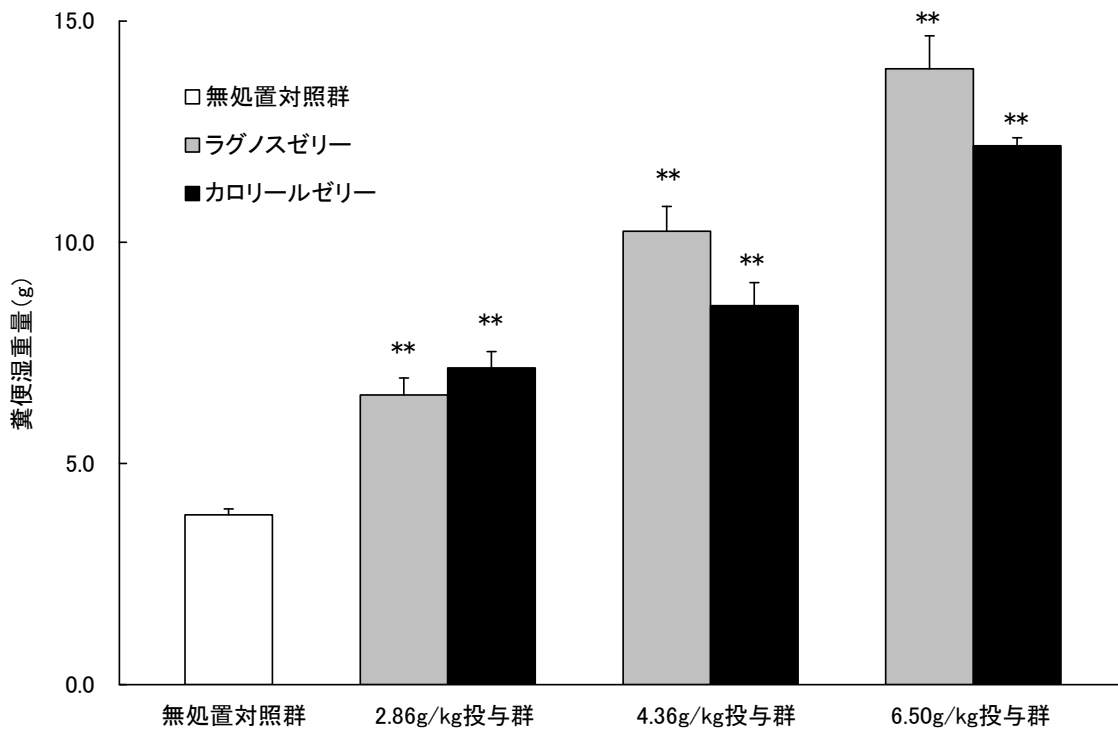


図1 ラットにおけるラグノスゼリーの糞便湿重量に対する作用
(0~12時間)

** : $p < 0.01$; Tukey の多重比較による無処置対照群との有意差

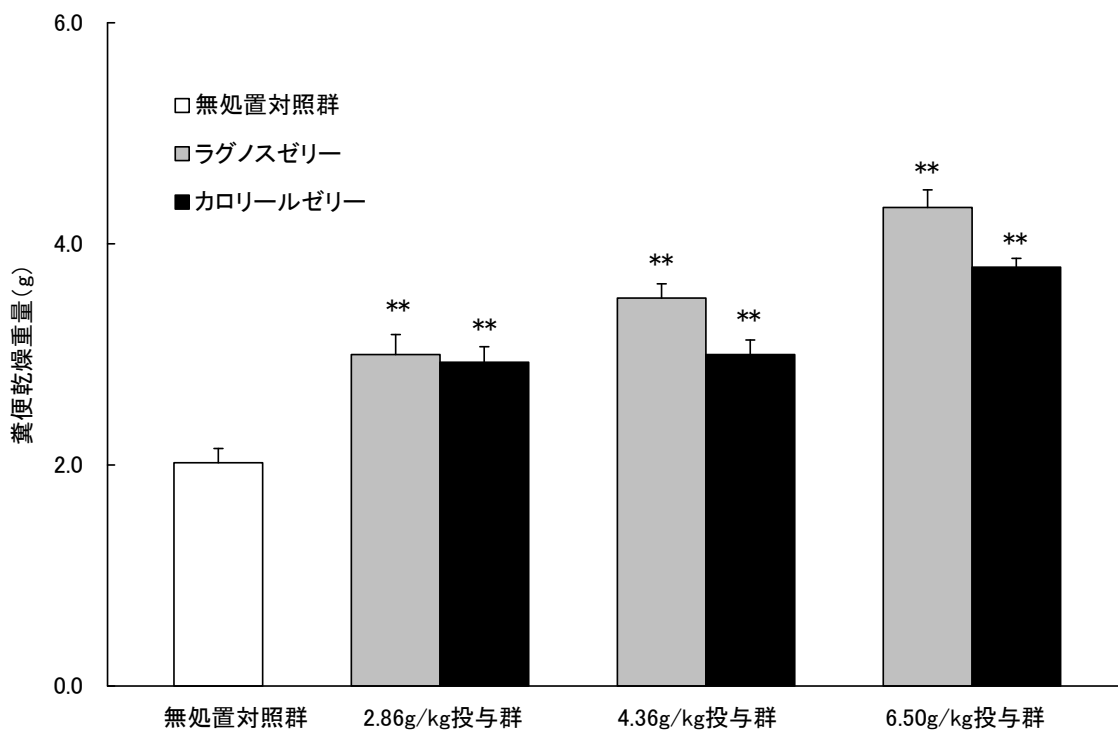


図2 ラットにおけるラグノスゼリーの糞便乾燥重量に対する作用
(0~12時間)

** : $p < 0.01$; Tukey の多重比較による無処置対照群との有意差

表3 ラットにおけるラグノスゼリーの糞便 pH に対する作用

投与群	投与量 (g/kg)	動物数 (匹)	体重 (g) ^{a)}	糞便 pH ^{a)}	
				投与前	投与後 6 時間
無処置 対照群 ^{b)}	—	10	321.2 ± 2.7	6.89 ± 0.06	6.94 ± 0.03
ラグノス ゼリー	0.59	10	326.5 ± 2.9	6.91 ± 0.08	6.65 ± 0.03 ^{**}
	1.30	10	322.4 ± 2.7	6.88 ± 0.07	6.36 ± 0.06 ^{**}
	2.86	10	321.2 ± 3.7	6.93 ± 0.07	5.58 ± 0.08 ^{**}
カロリール ゼリー	0.59	10	318.4 ± 2.4	6.92 ± 0.07	6.61 ± 0.03 ^{**}
	1.30	10	319.7 ± 3.3	6.89 ± 0.06	6.38 ± 0.07 ^{**}
	2.86	10	324.7 ± 2.7	6.91 ± 0.08	5.61 ± 0.09 ^{**}

a) : 平均 ± 標準誤差

b) : 空投与を行った。

** : p < 0.01 ; Tukey の多重比較による無処置対照群との有意差

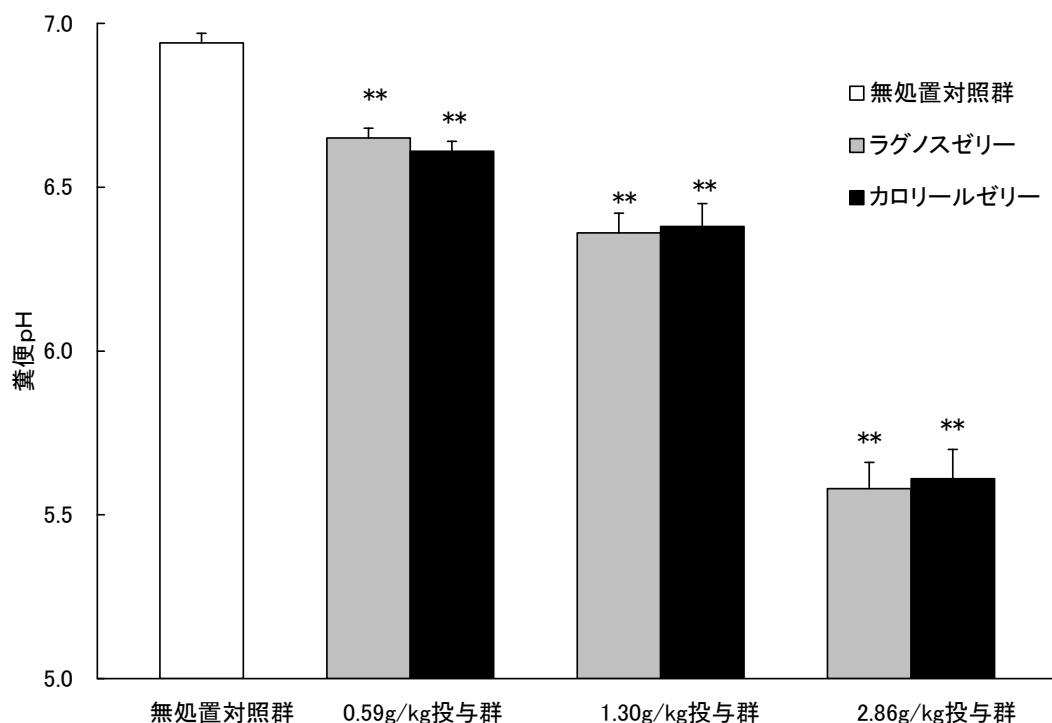


図3 ラットにおけるラグノスゼリーの糞便 pH に対する作用
(投与後 6 時間)

** : p < 0.01 ; Tukey の多重比較による無処置対照群との有意差

表4 ラットにおけるラグノスゼリーの高アンモニア血症に対する作用

投与群	投与量 (g/kg) ^{a)} ×3回/日	動物数 (匹)	血中アンモニア濃度(μg/dL) ^{b)}		
			被験物質 投与開始前	被験物質 最終投与前	四塩化炭素 投与24時間後
無処置 対照群 ^{c)}	—	15	55.7±1.3	63.6±1.6	113.9±2.6
ラグノス ゼリー	0.65	15	55.9±1.4	63.6±1.5	92.5±1.5 ^{**}
	1.95	15	55.9±1.5	63.0±2.2	69.9±2.0 ^{**}
カロリール ゼリー	0.65	15	55.9±1.5	60.7±1.1	93.1±1.2 ^{**}
	1.95	15	55.6±1.6	61.9±1.3	67.6±2.5 ^{**}

a) : 被験物質投与は、四塩化炭素投与3日前から1日3回及び投与1時間前1回の計10回行った。

b) : 平均±標準誤差

c) : 空投与を行った。

** : p<0.01 ; Tukeyの多重比較による無処置対照群との有意差

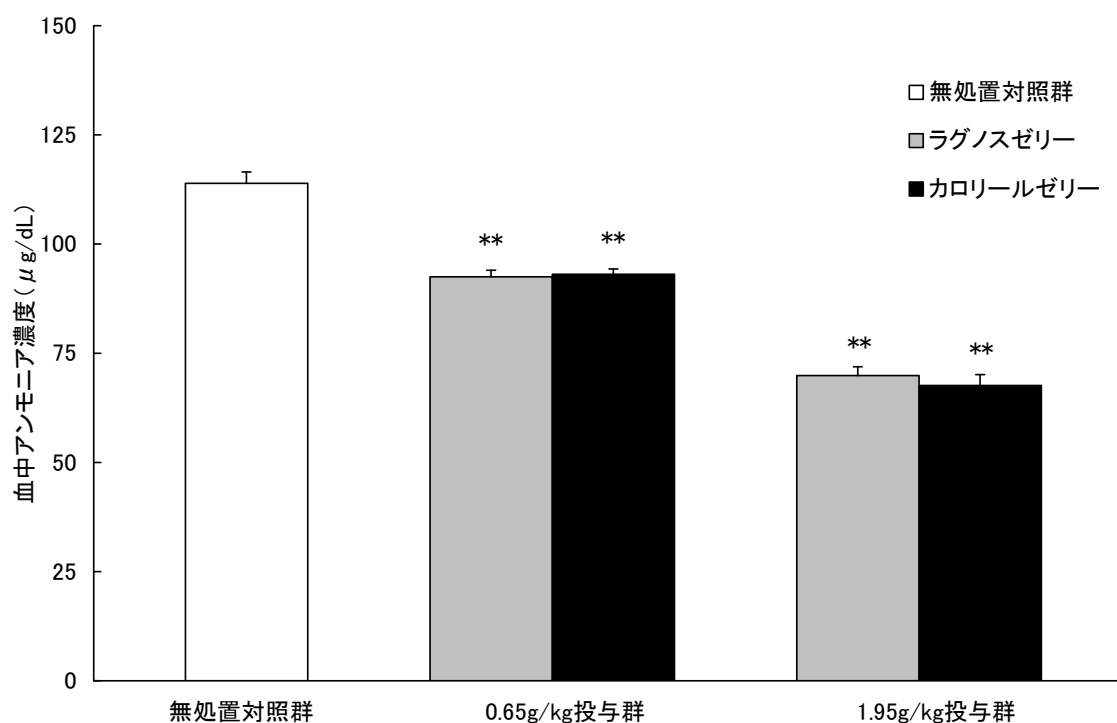


図4 ラグノスゼリーの高アンモニア血症ラットに対する作用
(四塩化炭素投与24時間後)

** : p<0.01 ; Tukeyの多重比較による無処置対照群との有意差

表5 ラットにおけるラグノスゼリーの高アンモニア血症に対する作用

投与群	投与量 (g/kg) ^{a)} × 3 回/日	動物数 (匹)	血清中尿素窒素濃度 (mg/dL) ^{b)}		
			被験物質 投与開始前	被験物質 最終投与前	四塩化炭素 投与 24 時間後
無処置 対照群 ^{c)}	—	15	18.9±0.5	20.3±0.4	16.7±0.5
ラグノス ゼリー	0.65	15	18.9±0.5	21.1±0.5	16.5±0.5
	1.95	15	19.0±0.4	21.3±0.5	15.7±0.5
カロリール ゼリー	0.65	15	19.6±0.4	20.6±0.3	17.3±0.5
	1.95	15	20.0±0.4	20.5±0.5	17.3±0.5

- a) : 被験物質投与は、四塩化炭素投与 3 日前から 1 日 3 回及び投与 1 時間前 1 回の計 10 回行った。
 b) : 平均±標準誤差
 c) : 空投与を行った。

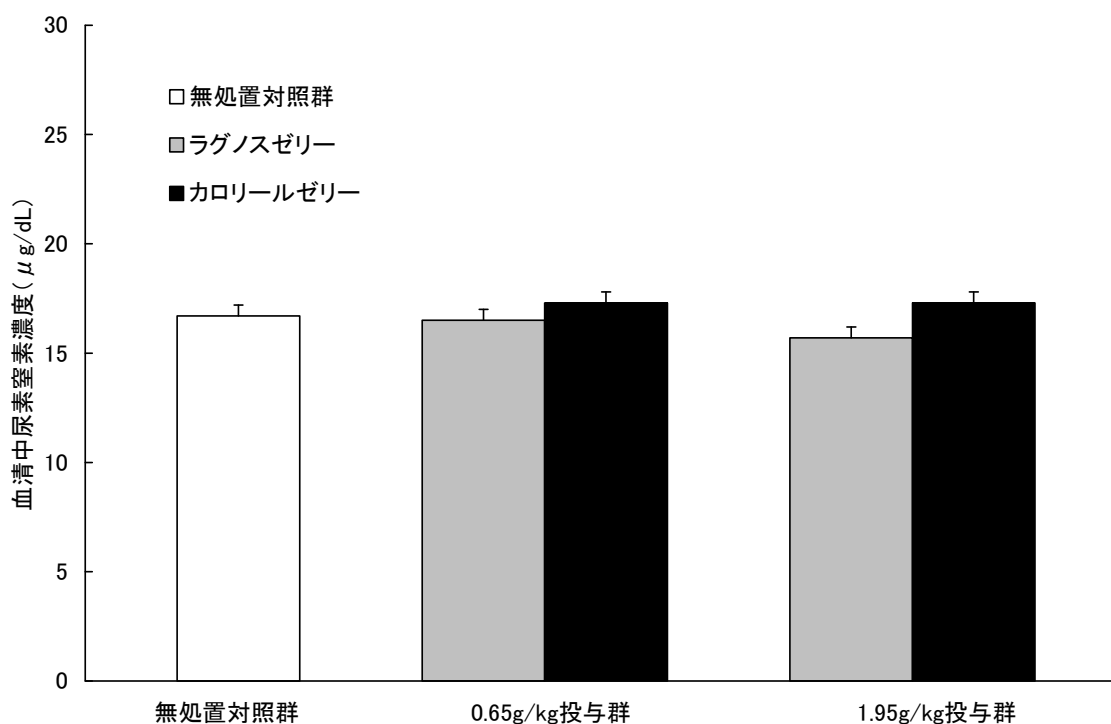


図5 ラグノスゼリーの高アンモニア血症ラットに対する作用
(四塩化炭素投与 24 時間後)

表6 マウスにおけるラグノスゼリーの緩下作用（下痢発現時間）

投与群	投与量 (g/kg)	体重 ^{c)} (g)	下痢発 現時間 (時間)	発現数 (匹) ^{d)} 0-12 時間	経時的下痢発現数 (匹) ^{a)}				
					0-2 時間	(2)-4 時間	(4)-6 時間	(6)-8 時間	(8)-10 時間
無処置 対照群 ^{b)}	—	29.25 ±0.52	—	0/10	0	0	0	0	0
ラグノス ゼリー	2.86	29.68 ±0.64	4.1 ±0.2	8/10	0	5	3	0	0
	4.36	29.17 ±0.52	2.8 ±0.3	10/10	3	6	1	0	0
	6.50	29.62 ±0.57	2.4 ±0.3	10/10	7	2	1	0	0
カロリール ゼリー	2.86	29.40 ±0.61	4.1 ±0.2	8/10	0	6	2	0	0
	4.36	29.39 ±0.46	2.6 ±0.2	10/10	5	5	0	0	0
	6.50	29.45 ±0.56	2.4 ±0.3	10/10	6	4	0	0	0

a)：経時的下痢発現数は、下痢発現時間が（ ）内の数値である動物を含まない。

b)：日本薬局方精製水（32.5mL/kg）を投与した。

c)：平均±標準誤差

d)：下痢発現動物数／使用動物数