

ラグノス NF 経口ゼリー分包 12g
生物学的同等性試験

(株) 三和化学研究所

2019.10 改訂

生物学的同等性試験方法

ラグノス NF 経口ゼリー分包 12g と標準製剤（モニラック・シロップ 65%）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。

- ① 緩下作用
- ② 糞便 pH
- ③ 高アンモニア血症

1. 被験薬剤及び投与方法

試験製剤：ラグノス NF 経口ゼリー分包 12g 14SK1202Ⅲ01

標準製剤：モニラック・シロップ 65% 13F060Z

① 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	投与量 (g/kg) ^{a)}	動物数
対照群（無処置） ^{b)}	—	10
ラグノス NF 経口ゼリー分包 12g 投与群	2.86	10
	4.36	10
	6.50	10
標準製剤投与群	2.86	10
	4.36	10
	6.50	10

a)：ラクツロース量として b)：空投与

② 糞便 pH に対する作用（ラット）＜単回の経口投与＞

試験群	投与量 (g/kg) ^{a)}	動物数
対照群（無処置） ^{b)}	—	10
ラグノス NF 経口ゼリー分包 12g 投与群	0.59	10
	1.30	10
	2.86	10
標準製剤投与群	0.59	10
	1.30	10
	2.86	10

a)：ラクツロース量として b)：空投与

③ 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、7 日間及び四塩化炭素投与 1 時間前に 1 回の計 22 回とした。＞

試験群	投与量 (g/kg) ^{a)}	動物数
対照群（無処置） ^{b)}	—	15
ラグノス NF 経口ゼリー分包 12g 投与群	0.65	15
	1.95	15
標準製剤投与群	0.65	15
	1.95	15

a)：ラクツロース量として b)：空投与

2. 結果

① 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〉(表1、表2)

ラグノス NF 経口ゼリー分包 12g をラットに経口投与し、緩下作用及び糞便排泄量に対する作用を標準製剤と比較検討した。

その結果、標準製剤をラクツロースとして 2.86、4.36 及び 6.50g/kg ラットに経口投与したことで、下痢発現時間は発現時間の短縮がみられ、投与後 12 時間までの糞便湿重量及び糞便乾燥重量の重量増加がみられた。いずれの測定値も用量相関的に作用がみられ、最高用量群である 6.50g/kg の投与量において対照群(無処置)に対し統計学的有意差がみられた。

一方、ラグノス NF 経口ゼリー分包 12g を標準製剤と同様にラットに投与したことで、下痢発現時間は発現時間の短縮がみられ、投与後 12 時間までの糞便湿重量及び糞便乾燥重量の重量増加がみられた。いずれの測定値も標準製剤と同様に用量相関的な作用がみられ、最高用量群である 6.50g/kg の投与量において対照群(無処置)に対し統計学的有意差がみられた。

また、両薬物の同一用量間において統計学的な有意差は認められなかった。

以上より、ラグノス NF 経口ゼリー分包 12g は緩下作用及び糞便排泄量に対する作用を有し、その効力は標準製剤と生物学的に同等であることが確認された。

② 糞便 pH に対する作用(ラット)〈単回の経口投与〉(表3)

ラグノス NF 経口ゼリー分包 12g をラットに経口投与し、糞便 pH に対する作用を標準製剤である標準製剤と比較検討した。

その結果、標準製剤をラクツロースとして 0.59、1.30 及び 2.86g/kg ラットに経口投与したことで、投与後 6 時間の糞便 pH に用量相関的な低下がみられた。また、最高用量である 2.86g/kg の投与量において有意な糞便 pH 低下を示した。

一方、ラグノス NF 経口ゼリー分包 12g を標準製剤と同様にラットに投与したことで、投与後 6 時間の糞便 pH に低下がみられた。その効力は標準製剤と同様に用量相関性がみられ、最高用量において有意な糞便 pH 低下を示した。

また、両薬物の同一用量間において統計学的な有意差は認められなかった。

以上より、ラグノス NF 経口ゼリー分包 12g は糞便 pH 低下作用を有しており、その効力は標準製剤と生物学的に同等であることが確認された。

③ 高アンモニア血症に対する作用(ラット) (表4)

四塩化炭素及び酢酸アンモニウムにより高アンモニア血症を惹起させたラットを用いて、ラグノス NF 経口ゼリー分包 12g の血中アンモニア濃度に対する作用を標準製剤と比較検討した。

対照群(無処置)の血中アンモニア濃度は四塩化炭素投与前に比べ、四塩化炭素投与後約 24 時間の値が統計学的に有意な高値を示し、高アンモニア血症の発症を確認できた。また、標準製剤をラクツロースとして 0.65 及び 1.95g/kg、1 日 3 回、計 22 回経口投与した結果、用量依存的な血中アンモニア濃度の低下が認められた。更に、1.95g/kg の高用量群の四塩化炭素投与後約 24 時間の血中アンモニア濃度は対照群(無処置)に対し、統計学的に有意な低値を示し、薬効が確認できた。

一方、ラグノス NF 経口ゼリー分包 12g を標準製剤と同様にラットに経口投与した結果、1.95g/kg の高用量群において四塩化炭素投与前の血中アンモニア濃度が対照群(無処置)に対し、統計学的に有意な低値を示した。この低下作用は、ラクツロースの血中アンモニア濃度低下作用の機序に基づく可能性も考えられたが、標準製剤でみられて

いないこと、これまでの予備検討で確認されていないことから偶発的かつ薬理的意義の低い変化だと推察された。一方、四塩化炭素投与後約 24 時間の血中アンモニア濃度は、用量依存的な低下が認められ、1.95g/kg の高用量群では統計学的に有意な低値を示した。更に、両薬物で薬効がみられた高用量群間における平均値比の 90%信頼区間は、85.22~120.90%を示し、生物学的同等性の基準である 80~125%の範囲内であることが確認された。

以上より、ラグノス NF 経口ゼリー分包 12g は高アンモニア血症に対する血中アンモニア濃度低下作用を有し、その効力は標準製剤と生物学的に同等であることが確認された。

以上の検討結果から、ラグノス NF 経口ゼリー分包 12g は、標準製剤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 緩下作用(ラット)＜単回の経口投与＞

試験群	投与量 (g/kg)	体重 ^{a)} (g)	下痢発現時間 ^{a)} (時間)	発現数(匹) 0-12 時間	経時的下痢発現数(匹) ^{b)}					
					0-2 時間	(2)-4 時間	(4)-6 時間	(6)-8 時間	(8)-10 時間	(10)-12 時間
対照群(無処置) ^{b)}		330±3	—	0/10	0	0	0	0	0	0
ラグノス NF ゼリー	2.86	328±3	8.4±0.4	7/10	0	0	0	4	3	0
	4.36	327±3	8.2±0.7	10/10	0	0	2	2	4	2
	6.50	330±3	4.1±0.4	10/10	1	4	5	0	0	0
標準製剤	2.86	328±2	9.1±0.4	8/10	0	0	0	2	5	1
	4.36	327±3	8.4±0.8	10/10	0	0	3	1	2	4
	6.50	327±3	4.0±0.3	10/10	1	5	4	0	0	0

a) : 平均値±標準誤差

b) : 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。

c) : 空投与を行った。

表2 糞便排泄量に対する作用(ラット)＜単回の経口投与＞

試験群	投与量 (g/kg)	動物数 (匹)	糞便湿重量(g) ^{a)}				糞便乾燥量(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
対照群(無処置) ^{b)}		10	1.14±0.17	0.95±0.22	1.62±0.28	3.71±0.21	0.64±0.10	0.55±0.12	1.05±0.17	2.24±0.12
ラグノス NF ゼリー	2.86	10	1.17±0.16	1.44±0.17	2.03±0.26	4.64±0.39	0.62±0.07	0.81±0.09	1.15±0.15	2.58±0.18
	4.36	10	1.39±0.08	1.14±0.20	2.70±0.21	5.23±0.22*	0.72±0.04	0.68±0.09	1.46±0.13	2.86±0.11
	6.50	10	3.17±0.59	2.97±0.23	2.01±0.15	8.15±0.46**	1.44±0.19	1.40±0.13	0.85±0.06	3.69±0.24**
標準製剤	2.86	10	1.36±0.08	1.63±0.09	1.62±0.20	4.60±0.22	0.76±0.05	0.93±0.06	0.87±0.12	2.57±0.11
	4.36	10	1.11±0.09	1.62±0.26	2.85±0.28	5.59±0.27**	0.56±0.04	0.99±0.16	1.52±0.16	3.08±0.15**
	6.50	10	2.63±0.38	2.61±0.14	2.73±0.20	7.96±0.33**	1.35±0.15	1.27±0.07	1.26±0.11	3.88±0.18**

a) : 平均値±標準誤差

b) : 空投与を行った。

* : p<0.05、** : p<0.01 ; Tukey-Kramer の多重比較による対照群(無処置)との有意差

表3 糞便 pH に対する作用(ラット) <単回の経口投与>

試験群	投与量 (g/kg)	動物数 (匹)	体重 ^{a)} (g)	糞便 pH ^{a)}	
				投与前	投与後 6 時間
対照群(無処置) ^{b)}	—	10	305±3	6.70±0.05	6.76±0.04
ラグロス NF ゼリー	0.59	10	308±3	6.65±0.08	6.63±0.05
	1.30	10	306±4	6.53±0.06	6.23±0.06**
	2.86	10	307±3	6.63±0.06	5.81±0.08**
標準製剤	0.59	10	307±3	6.54±0.06	6.57±0.05
	1.30	10	307±3	6.53±0.07	6.31±0.06**
	2.86	10	307±3	6.68±0.06	5.78±0.07**

a) : 平均値±標準誤差

b) : 空投与を行った。

表4 高アンモニア血症に対する作用(ラット)

試験群	投与量(g/kg)	動物数(匹)	血中アンモニア濃度(μg/dL) ^{a)}	
			四塩化炭素投与前	四塩化炭素投与 24 時間後
対照群(無処置) ^{b)}	—	15/14 ^{c)}	44.2±1.4	130.9±8.5 ^{\$\$}
ラグロス NF ゼリー	0.65	15	41.7±1.1	114.3±11.6
	1.95	15	38.6±1.1	98.8±7.5*
標準製剤	0.65	15/13 ^{c)}	43.9±1.3	100.8±10.1
	1.95	15	40.6±1.1	95.9±6.7*

a) : 平均値±標準誤差

b) : 空投与を行った。

c) : 四塩化炭素投与前/四塩化炭素投与後約 24 時間の動物数

*, **: p<0.05、p<0.01 ; Dunnett の多重比較による対照群(無処置)との有意差

\$\$: p<0.01 ; 対応のある t 検定による四塩化炭素投与前後の血中アンモニア濃度に対する有意差