

ネイサート坐剤の生物学的同等性に関する資料

日新製薬株式会社
安全管理部

ネイサート坐剤は、1個中にジフルコルトロン吉草酸エステル0.2mg及びリドカイン40mgを含有する配合坐剤である。痔核に伴う出血、疼痛、腫脹の症状の緩解を目的とし、抗炎症作用を持つジフルコルトロン吉草酸エステルと鎮痛効果を持つリドカインとの配合により、速効的かつ持続的な鎮痛・抗炎症作用を示す。

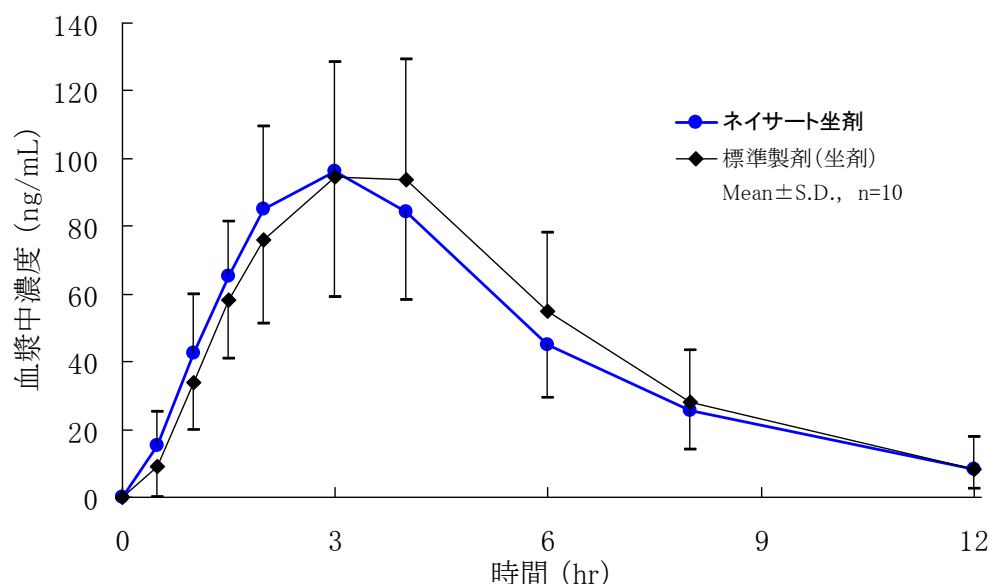
そこで、ネイサート坐剤（日新製薬）と標準製剤（坐剤、ジフルコルトロン吉草酸エステルとして0.2mg、リドカインとして40mg）とで、リドカインについてはヒトでの血漿中濃度比較試験を行い、ジフルコルトロン吉草酸エステルについては、分解が早く、かつ含量も少ないことから血漿中濃度測定は困難であるため、ラットを用いたクロトン油混合起炎剤誘発痔疾モデル並びに擦過刺激痔疾モデルにおける抗炎症効果について薬理比較試験を行い、両剤の生物学的同等性を検討した。

1. リドカイン血漿中濃度比較試験

健康成人男子10名に、ネイサート坐剤及び標準製剤（坐剤）を、それぞれ1個（ジフルコルトロン吉草酸エステルとして0.2mg、リドカインとして40mg）絶食時単回肛門内投与し、1週間の休薬期間をおいた2剤2期クロスオーバー法で両剤のリドカインの血漿中濃度を比較検討した。

その結果、リドカインの平均血漿中濃度推移は以下に示したとおりで、平均最高血漿中濃度到達時間Tmaxはネイサート坐剤が2.95時間、標準製剤が3.05時間で、平均最高血漿中濃度Cmaxはそれぞれ100.72ng/mL、101.27ng/mL、消失半減期T_{1/2}はそれぞれ2.30時間、2.25時間と算出された。

得られた薬物動態パラメータをもとに90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、0～12時間までの血漿中濃度曲線下面積AUC₀₋₁₂はlog(0.9398)～log(1.0989)、Cmaxはlog(0.9453)～log(1.0481)であり、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインが要求するlog(0.8)～log(1.25)の範囲内であった。



| 薬剤名 | 血漿中濃度 (ng/mL) | | | | | | | | | | AUC ₀₋₁₂ (ng·hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | T _{1/2} (hr) |
|-----------|---------------|--------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----------------------------------|-----------------|--------------|--------------------------|
| | 0 hr | 0.5 hr | 1 hr | 1.5 hr | 2 hr | 3 hr | 4 hr | 6 hr | 8 hr | 12 hr | | | | |
| ネイサート坐剤 | 0.00 | 15.34 | 42.53 | 65.27 | 85.22 | 96.09 | 83.43 | 44.93 | 25.55 | 8.33 | 529.87 | 100.72 | 2.95 | 2.30 |
| ±S.D. | - | 9.92 | 17.49 | 16.20 | 24.04 | 32.43 | 26.03 | 15.50 | 11.53 | 6.04 | 156.19 | 26.96 | 0.76 | 0.57 |
| 標準製剤 (坐剤) | 0.00 | 9.00 | 34.01 | 58.20 | 75.93 | 94.71 | 93.58 | 55.04 | 28.14 | 8.43 | 553.99 | 101.27 | 3.05 | 2.25 |
| ±S.D. | - | 11.59 | 14.35 | 17.26 | 24.67 | 35.82 | 35.83 | 23.20 | 15.32 | 9.18 | 204.79 | 29.91 | 0.83 | 0.76 |

(n=10)

(裏面へ続く)

2. ラットクロトン油混合起炎剤誘発痔疾モデルにおける抗炎症効果

SD系雄性ラット40匹を1群10匹とし、無処置群、ネイサート坐剤の基剤を投与する群（以下、基剤群）、ネイサート坐剤を投与する群（以下、ネイサート坐剤群）、標準製剤（坐剤）を投与する群（以下、標準製剤群）の4群に分け試験に供した。

ラット肛門管部に、クロトン油混合液を浸した綿棒を挿入して起炎させ、起炎直後に各薬剤を肛門部に投与した。なお、無処置群には起炎剤の塗布のみを行い、薬剤投与は行わなかった。投与6時間後にラットを致死させ、肛門上皮の毛の輪状生え際より正確に13mmの長さに切り出した直腸肛門管部の湿重量を測定した。その重量と体重をもとに直腸肛門係数を算出し、炎症形成の指標とした。

その結果は以下に示したとおりで、ネイサート坐剤群と標準製剤群は、無処置群、基剤群と比較して統計学的に有意に炎症形成の指標である直腸肛門係数を減少させた。また、両剤間の直腸肛門係数に統計学的有意差は認められなかった。

クロトン油混合起炎剤誘発痔疾モデルにおける抗炎症効果

| 薬剤名 | 直腸肛門管部の湿重量(g) 平均値±S.D. | 直腸肛門係数 平均値±S.D. |
|----------|---------------------------|--------------------|
| 無処置群 | 0.3426±0.0413 | 1.58±0.17 |
| 基剤群 | 0.3056±0.0540 | 1.42±0.24 |
| ネイサート坐剤群 | 0.2260±0.0283** | 1.05±0.14** |
| 標準製剤群 | 0.2227±0.0331** | 1.04±0.16** |

**P<0.01: Tukeyの多重比較による無処置群との有意差

3. ラット擦過刺激痔疾モデルにおける抗炎症効果

SD系雄性ラット40匹を1群10匹とし、無処置群、ネイサート坐剤の基剤を投与する群（以下、基剤群）、ネイサート坐剤を投与する群（以下、ネイサート坐剤群）、標準製剤（坐剤）を投与する群（以下、標準製剤群）の4群に分け試験に供した。

アクリル樹脂製の三角柱を肛門内に挿入し、左右にそれぞれ10回転して物理的刺激を与えて起炎させ、その直後に各薬剤を肛門部に投与した。なお、無処置群には物理的刺激のみを行い、薬剤投与は行わなかった。投与3時間後にラットを致死させ、肛門上皮の毛の輪状生え際より正確に10mmの長さに切り出した直腸肛門管部の湿重量を測定した。その重量と体重をもとに直腸肛門係数を算出し、炎症形成の指標とした。

その結果は以下に示したとおりで、ネイサート坐剤群と標準製剤群は、無処置群、基剤群と比較して統計学的に有意に炎症形成の指標である直腸肛門係数を減少させた。また、両剤間の直腸肛門係数に統計学的有意差は認められなかった。

擦過刺激痔疾モデルにおける抗炎症効果

| 薬剤名 | 直腸肛門管部の湿重量(g) 平均値±S.D. | 直腸肛門係数 平均値±S.D. |
|----------|---------------------------|--------------------|
| 無処置群 | 0.3267±0.0323 | 1.33±0.15 |
| 基剤群 | 0.2967±0.0315 | 1.21±0.13 |
| ネイサート坐剤群 | 0.2051±0.0330** | 0.83±0.12** |
| 標準製剤群 | 0.2115±0.0134** | 0.86±0.07** |

**P<0.01: Tukeyの多重比較による無処置群との有意差

4. まとめ

ネイサート坐剤と標準製剤（坐剤）は生物学的に同等であり、臨床の場においても同等の効果が期待できると判断した。