

ジフルプレドナートローション 0.05% 「MYK」 の 生物学的同等性試験成績

発 売：日本ジェネリック株式会社
製造販売：前田薬品工業株式会社

要約

薬理効果を検討するために、代表的な急性炎症モデルであるラットクロトン油耳浮腫抑制試験、ラット毛細血管透過性抑制試験及びラットカラゲニン背部浮腫抑制試験、慢性炎症モデルであるラット肉芽増殖抑制試験（ペーパーディスク法）を実施した結果、標準製剤マイザークリーム及び試験製剤ジフルプレドナートローション 0.05% 「MYK」は、無処置群及び試験製剤基剤群と比較して、著明な抗炎症作用を示した。各試験の同等性判定パラメータについて、有意差検定（ $p < 0.05$ ）を行った結果、試験製剤は、無処置群及び試験製剤基剤群に比較して有意差が認められ、標準製剤と試験製剤の間には有意差は認められなかった。全身作用の指標として、副腎及び胸腺について比較したが、萎縮はほとんど認められなかった。以上のことから、代表的なラット急性・慢性炎症モデルにおいて、標準製剤と試験製剤ジフルプレドナートローション 0.05% 「MYK」の薬理効果には差がなく、抗炎症作用は同程度であり、両製剤は同等の有効性及び安全性を有する製剤であると考えられた。

また、2～3 週間の臨床試験を実施した結果、試験製剤ジフルプレドナートローション 0.05% 「MYK」は、湿潤型湿疹・皮膚炎群及び苔癬化型湿疹皮膚炎群に対して、それぞれ 70.0%及び 85.0%の改善率を示し、皮膚所見の改善、疾患別の改善では、有意差は認められなかった。安全性についても、副作用は 2 例に認められたがいずれも軽度であり、臨床検査値の異常変動も認められなかった。以上のことから、試験製剤ジフルプレドナートローション 0.05% 「MYK」は、治療効果及び安全性の高い外用剤であるといえる。

I. ラットクロトン油耳浮腫抑制試験

(1) 試験方法

実験動物：Wistar 系雄性ラット

試験薬剤：

1) 試験製剤

ジフルプレドナートローション 0.05% 「MYK」

（前田薬品工業株式会社、ジフルプレドナート 0.05%含有、ローション剤）

2) 標準製剤

（先発医薬品、ジフルプレドナート 0.05%含有、クリーム剤）

3) 陰性対照

ジフルプレドナートローション基剤

試験方法：右耳介内側に 5%クロトン油含有起炎剤 400 μ L を浸潤させたフェルトを一定圧力で 15 秒間圧着して起炎させた。起炎 1 時間後、右耳介外側に試験薬剤 20m g を塗布し、その 5 時間後に左右耳介の同一部位を直径 8mm のパンチで打ち抜き、左右の質量差から耳浮腫量を算出した。

(2) 結果

試験製剤及び標準製剤は、いずれも著明な浮腫抑制作用を示し、試験製剤と標準製剤との比較においても有意差は認められず、両剤の生物学的同等性が確認された。各群の耳浮腫量の平均値及び標準誤差を表 1 に、無処置群に対する耳浮腫抑制率を図 1 に示した。

表 1 各群の耳浮腫量 (mg、n=8)

項目	無処置	基剤	試験製剤	標準製剤
平均値	25.2	25.9	16.2 ^{*,#}	16.2 [*]
標準誤差	2.0	1.1	1.3	1.6

* : 無処置群に比較して有意 (p<0.05、t 検定)

: 基剤群に比較して有意 (p<0.05、t 検定)

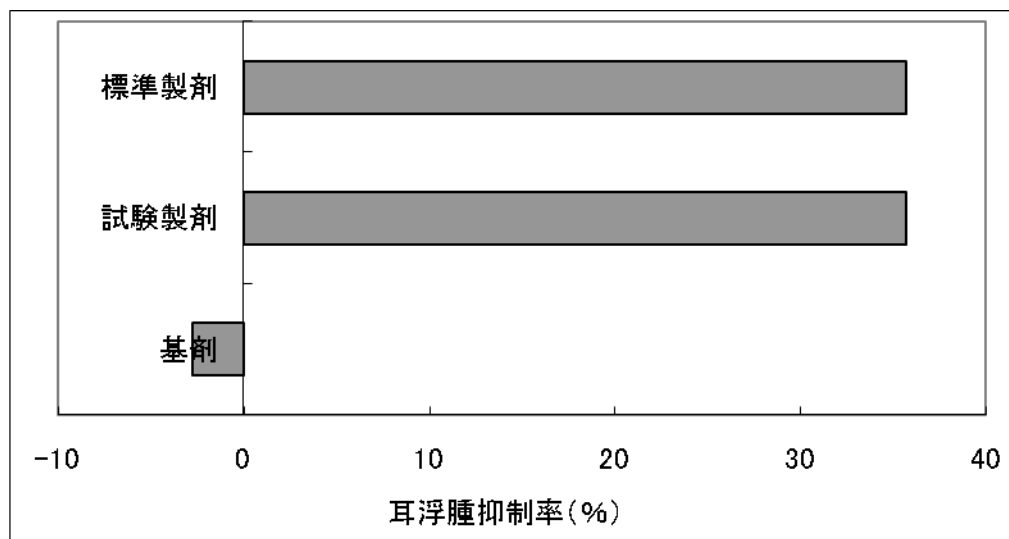


図 1 無処置群に対する耳浮腫抑制率 (%、平均値、n=8)

II. ラット毛細血管透過性亢進抑制試験

(1) 試験方法

実験動物 : Wistar 系雄性ラット

試験薬剤 : I. ラットクロトン油耳浮腫抑制試験と同じ

試験方法 : 体重 100 g 当たり 4%Pontamine Sky Blue 生理食塩水溶液 0.1mL を静注した後、背部正中線対称上下左右 4 箇所 に 0.1%Histamine 生理食塩水溶液 0.1mL を皮内注射して起炎させた。15 分後に頸動脈放血致死させて背部皮膚を剥離し、青染部面積を測定した。試験薬剤は、起炎 2 時間前に 100mg を塗布し、起炎直前に拭き取った。

(2) 結果

試験薬剤及び標準薬剤は、いずれも著明な血管透過性抑制作用を示し、試験薬剤と標準薬剤との比較においても有意差は認められず、両剤の生物学的同等性が確認された。各群の青染部面積の平均値及び標準誤差を表 2 に、無処置群に対する血管透過性抑制率を図 2 に示した。

表 2 各群の青染部面積 (mm²、n=8)

項目	無処置	基剤	試験薬剤	標準薬剤
平均値	118.8	118.0	99.1 ^{*,#}	97.6 [*]
標準誤差	1.6	2.5	1.9	2.7

* : 無処置群に比較して有意 (p<0.05、t 検定)

: 基剤群に比較して有意 (p<0.05、t 検定)

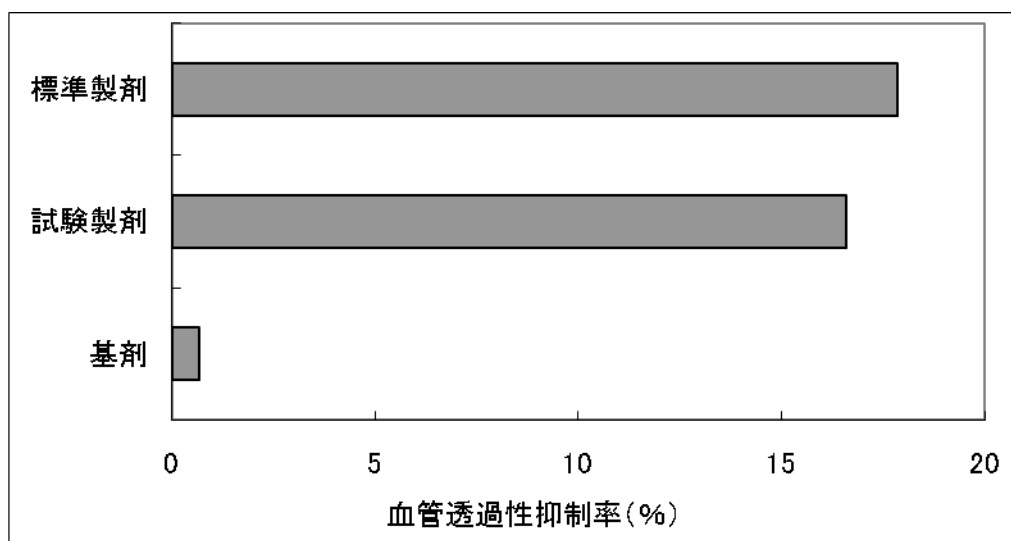


図2 無処置群に対する血管透過性抑制率 (%、平均値、n=8)

Ⅲ. ラットカラゲニン背部皮膚浮腫抑制試験

(1) 試験方法

実験動物：Wistar 系雄性ラット

試験薬剤：I. ラットクロトン油耳浮腫抑制試験と同じ

試験方法：背部の右上部と左下部に1%カラゲニン生理食塩水溶液 0.1m L、右下部と左上部に生理食塩液 0.1m Lを皮内注射した。その3時間後に頸動脈放血致死させて背部皮膚を剥離し、各注射部位を直径13mmのパンチで打ち抜いて皮膚質量を測定し、質量差から背部浮腫率を算出した。試験薬剤は、注射2時間前に100mgを塗布し、注射直前に拭き取った。

(2) 結果

試験薬剤及び標準薬剤は、いずれも著明な浮腫抑制作用を示し、試験薬剤と標準薬剤との比較においても有意差は認められず、両剤の生物学的同等性が確認された。各群の背部浮腫率の平均値及び標準誤差を表3に、無処置群に対する背部浮腫抑制率を図3に示した。

表3 各群の背部浮腫率 (%、n=8)

項目	無処置	基剤	試験薬剤	標準薬剤
平均値	56.3	52.4	36.4 *#	34.9 *
標準誤差	3.1	2.3	3.5	3.6

*：無処置群に比較して有意 (p<0.05、t検定)

#：基剤群に比較して有意 (p<0.05、t検定)

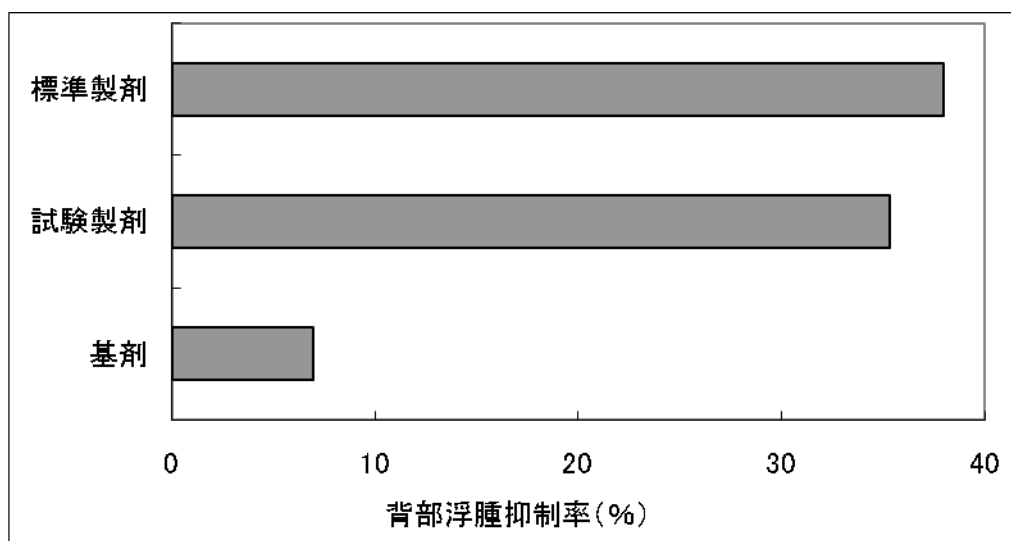


図3 無処置群に対する背部浮腫抑制率(%, 平均値、n=8)

IV. ラット肉芽腫増殖抑制試験(ペーパーディスク法)

(1) 試験方法

実験動物：Wistar 系雄性ラット

試験薬剤：I. ラットクロトン油耳浮腫抑制試験と同じ

試験方法：左右の大腿付根皮下にペーパーディスクを1個ずつ埋め込み、7日目にペーパーディスク及びそれを包む肉芽組織、副腎及び胸腺を摘出し、埋め込み前ペーパーディスクと摘出後乾燥ペーパーディスクとの質量差を肉芽腫量とした。試験薬剤は、手術直後(0日目)から6日目まで1日1回、40mgを左右埋め込み部に塗布した。

(2) 結果

試験薬剤及び標準薬剤は、いずれも著明な肉芽増殖抑制作用を示し、試験薬剤と標準薬剤との比較においても有意差は認められず、両剤の生物学的同等性が確認された。全身作用の指標として副腎と胸腺について比較したが、萎縮はほとんど認められなかった。各群の肉芽腫量並びに副腎及び胸腺の体重100g当たりの質量の平均値及び標準誤差を表4に、無処置群に対する肉芽増殖抑制率を図4に示した。

表4 各群の肉芽腫量、副腎及び胸腺(平均値±標準誤差、n=8)

項目	無処置	基剤	試験薬剤	標準薬剤
肉芽腫量 (mg)	37.8 ± 1.8	37.7 ± 2.2	19.6*. ± 2.6	21.4* ± 2.5
副腎 (mg/100g 体重)	21.2 ± 0.4	21.5 ± 0.7	18.3 ± 0.7	18.2 ± 0.6
胸腺 (mg/100g 体重)	315.2 ± 16.2	278.4 ± 12.1	153.6 ± 16.0	149.8 ± 14.9

*：無処置群に比較して有意 (p<0.05、t検定)

#：基剤群に比較して有意 (p<0.05、t検定)

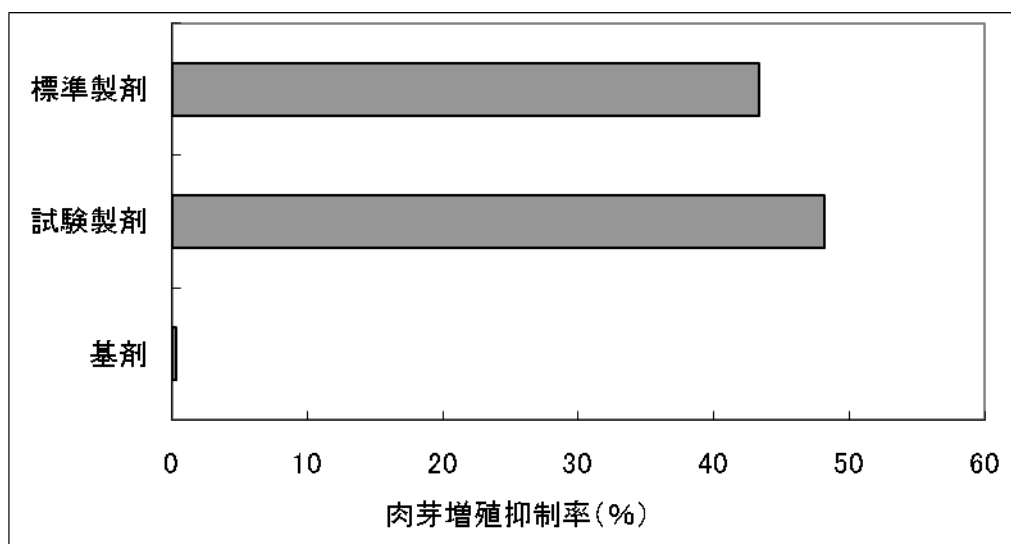


図4 無処置群に対する肉芽増殖抑制率 (%、平均値、n=8)

V. 慢性難治性皮膚疾患に対する臨床試験

(1) 出展

諸橋 正昭 他：薬理と治療 2 (1)、681 (1994)

(2) 試験方法

対象患者：

1) 湿潤型湿疹・皮膚炎群 21 例

(急性湿疹、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎)

2) 苔癬化型湿疹・皮膚炎群 23 例

(慢性湿疹、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎)

試験薬剤：ジフルプレドナートローション 0.05% 「MYK」

試験方法：湿潤型湿疹・皮膚炎群には 2 週間、苔癬化型湿疹・皮膚炎群には 3 週間、適量を 1 日 1～数回単純塗擦した。掻痒、潮紅、腫脹、丘疹、小水疱・膿疱、湿潤・肥厚、びらん、鱗屑・痂皮、その他及び総合皮膚所見について観察し、各症状に応じて「高度、中等度、軽度、軽微、なし」の 5 段階で判定した。

(3) 結果

有効性については、湿潤型湿疹・皮膚炎群及び苔癬化型湿疹・皮膚炎群の解析対象それぞれ 20 例において、改善以上の改善率が 70.0% (14/20) 及び 85.0% (17/20)、両者を総合的に評価した改善率は 77.5% (31/40) であった。安全性については、解析対象 41 例中、「安全である」39 例、「ほぼ安全である」1 例、「安全性に問題がある」1 例であり、副作用発現率は 4.9% (2/41) であった。副作用の内訳は、軽度の毛包炎 1 例及び軽度のステロイドご瘡で、いずれも抗生剤を投与することにより症状消失した。また、臨床検査値の異常変動は全く認められなかった。疾患別最終全般改善度を表 5 に、副作用発現例を表 6 に示した。

表 5 疾患別最終全般改善度

疾患名	例数	治癒	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	改善率 (%) *
湿潤型	急性湿疹	4	1	3	0	0	0	100.0
	接触皮膚炎	3	1	2	0	0	0	100.0
	アトピー性皮膚炎	2	0	0	1	0	1	50.0
	脂漏性皮膚炎	11	1	3	2	4	0	54.5
	小計	20	3	8	3	4	1	70.0
苔癬化型	慢性湿疹	9	0	3	5	0	1	88.9
	接触皮膚炎	1	0	0	0	1	0	0.0
	アトピー性皮膚炎	5	0	2	2	1	0	80.0
	脂漏性皮膚炎	5	0	4	1	0	0	100.0
	小計	20	0	9	8	2	1	85.0
計 (累積%)	40	3 (7.5)	17 (50.0)	11 (77.5)	6 (92.5)	2 (95.0)	1 (100.0)	77.5 (77.5)

* 改善率 (%) : 改善以上 (治癒、著明改善及び改善) 例数の評価対象例数に対する割合

表 6 副作用発現例

副作用発現例 1 湿潤型脂漏性皮膚炎の 58 歳、男性。 頭部に使用。	副作用：軽度の毛包炎 発現日及び経過：投与 1 週目頃より徐々に丘疹、膿疱が出現しはじめた。かゆみの増強はなかったため、試験薬の投与は継続した。試験終了日よりゲンタシンクリーム 14 日間の外用により皮疹はほぼ消失した。
副作用発現例 2 苔癬化型アトピー性皮膚炎の 24 歳、男性。 腹部に使用。	副作用：軽度のステロイドざ瘡 発現日及び経過：投与 2 週目の来院時に毛孔一致性丘疹を散在性に生じていた。かゆみはなく、特に問題はなかったため、試験薬の投与は継続した。クリンダマイシン 1% 液 14 日間の外用により症状は消失した。

以上