

ジフルプレドナート軟膏 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、標準製剤マイザー軟膏及び試験製剤ジフルプレドナート軟膏 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と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軟膏 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。

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軟膏 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、軟膏剤）

2) 標準製剤

（先発医薬品、ジフルプレドナート 0.05%含有、軟膏剤）

3) 陰性対照

ジフルプレドナート軟膏基剤

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	28.6	26.4	18.9 ^{*,#}	22.1 [*]
標準誤差	1.9	1.7	1.5	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)

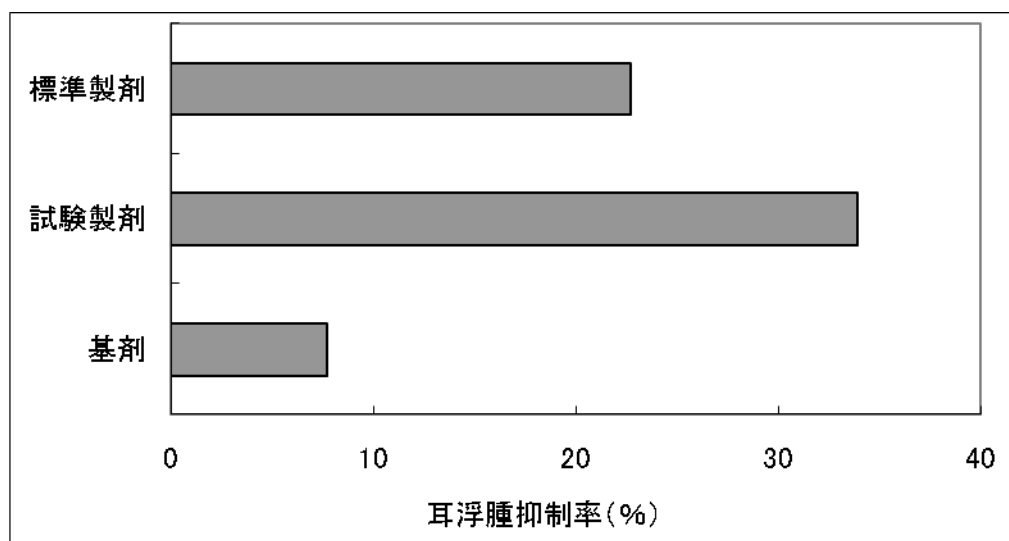


図 1 無処置群に対する耳浮腫抑制率 (%、平均値、n=8)

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 0.1 mL 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	111.3	104.0	89.6 ^{*,#}	91.8 [*]
標準誤差	3.6	3.2	2.5	2.9

* : 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)

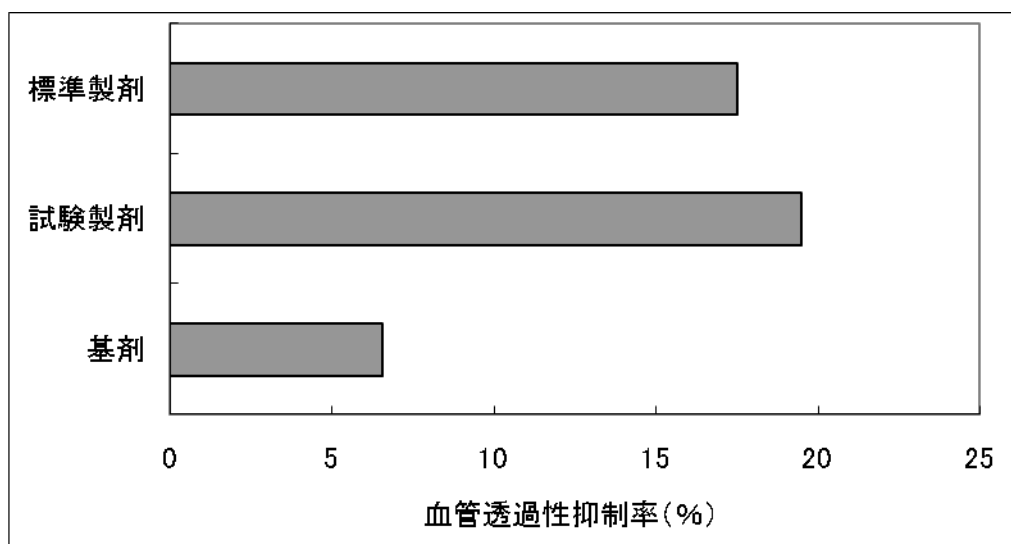


図2 無処置群に対する血管透過性抑制率（%、平均値、n=8）

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	63.4	61.1	44.8 *.#	41.0 *
標準誤差	3.0	2.7	1.9	2.1

*：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）

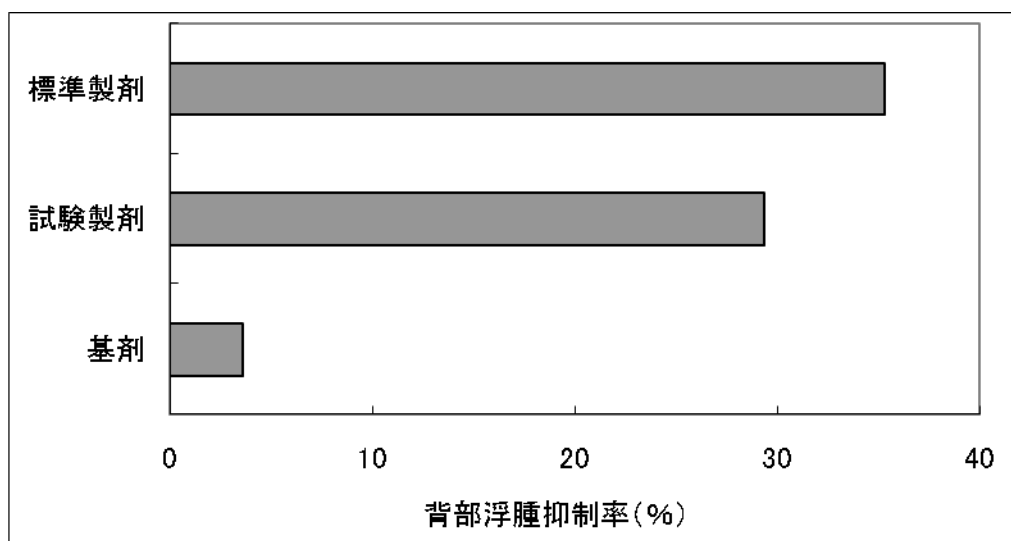


図3 無処置群に対する背部浮腫抑制率(%, 平均値、n=8)

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)	42.4 ± 1.6	44.8 ± 3.5	25.4* [#] ± 2.4	25.5* ± 1.3
副腎 (mg/100g 体重)	23.7 ± 0.8	23.0 ± 0.6	20.2 ± 1.0	21.7 ± 0.6
胸腺 (mg/100g 体重)	288.8 ± 11.9	304.3 ± 10.4	172.1 ± 12.6	179.4 ± 8.9

*：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)

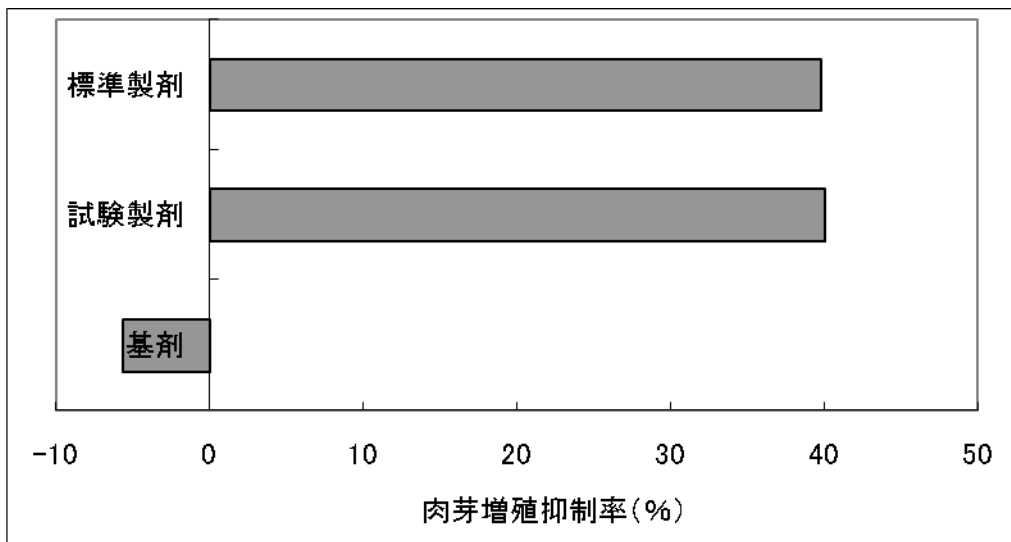


図4 無処置群に対する肉芽増殖抑制率 (%、平均値、n=8)

以上