

アロミドン製剤の生物学的同等性に関する資料

岩城製薬株式会社 学術部

[目的]

臨床効果と高い相関性を示す血管収縮作用確認試験により薬効を確認した。

また、本剤が持つ抗炎症作用について、実際に炎症が抑えられていることを動物実験によって確認した。

1) 血管収縮作用(ヒト)

[試験方法]

健常成人男子30名を対象に行った。前腕部に本剤をパッチテスト用絆創膏により各20mg/1ユニットで貼付した。薬剤貼付は4時間行い、薬剤除去後一定時間（薬剤除去から2時間、4時間、6時間、24時間経過後）に表1における判断基準で血管収縮反応を観察した。また、貼付前と貼付除去後24時間経過時に診察を行い、血管収縮反応以外（安全性確認のための項目）についても観察した。

被験物質

軟膏の試験	クリームの試験
・アロミドン軟膏	・アロミドンクリーム
・アロミドン軟膏基剤	・アロミドンクリーム基剤
・アロミドン軟膏の標準製剤	・アロミドンクリームの標準製剤

表1：血管収縮試験における観察基準

スコア	判断基準（血管収縮反応）
0	蒼反応なし
1	微弱な蒼白化
2	明らかな蒼白化現象
3	著しい蒼白化現象

[結果]

アロミドン軟膏、クリームは、基剤のみ塗布及び無塗布の場合に比較して、明らかな血管収縮反応が認められ、プロピオニ酸デプロドンの薬理効果が確認された。

なお、それぞれの製剤について基剤のみ塗布及び無塗布を比較したところ、基剤の皮膚に対する影響を認めなかった。

また、血管収縮反応は、標準製剤とほぼ同じ経時的推移をたどり、アロミドン製剤及びその標準製剤との間に有意な差はなかった。

また、血管収縮反応以外の観察項目（自・他覚症状、パッチ貼付部位皮膚の状態、体温、血圧、脈拍数、臨床検査）において薬剤と関連のある事象は観察されなかった。

それぞれの製剤の血管収縮反応の推移を、図1、2に示す。

図1 [軟膏] ヒトにおける血管収縮作用

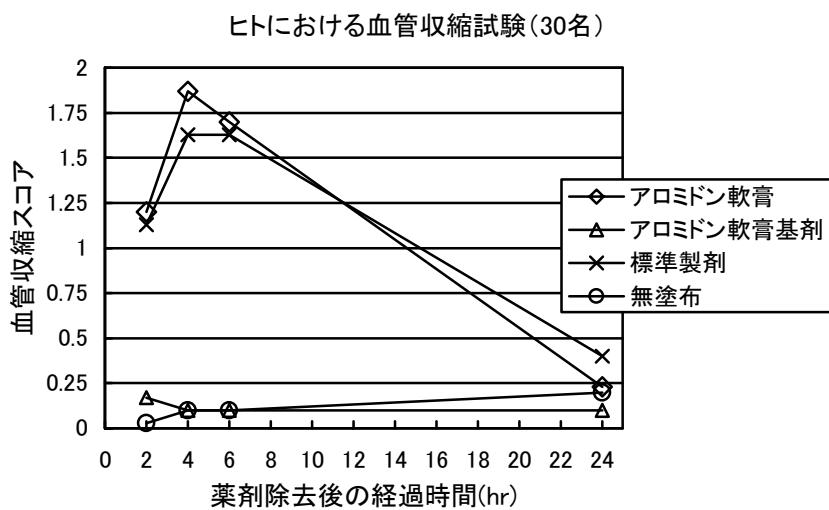
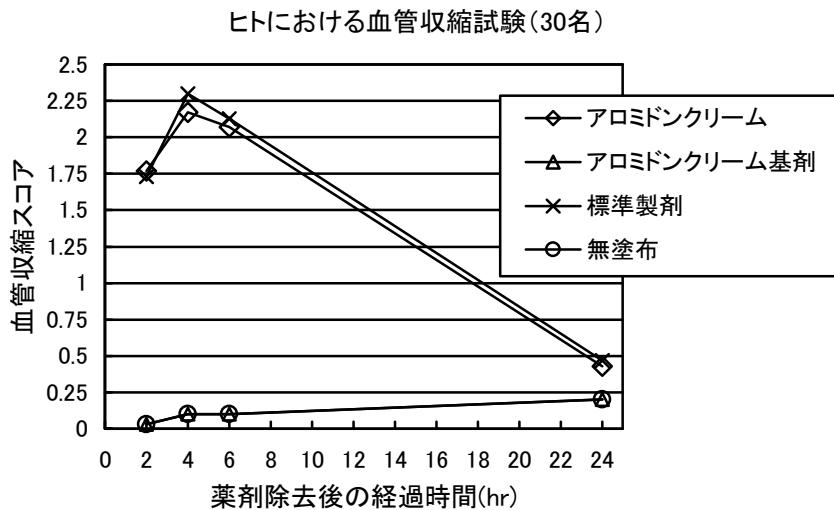


図2 [クリーム] ヒトにおける血管収縮作用



2) 抗炎症作用

ステロイド骨格外用剤の評価法として繁用され、また酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン製剤の効力試験法として使用されているカラゲニン足蹠浮腫抑制法を用いて、本製剤の抗炎症作用を確認した。

被験物質

軟膏の試験	クリームの試験
・アロミドン軟膏	・アロミドンクリーム
・アロミドン軟膏基剤	・アロミドンクリーム基剤
・アロミドン軟膏の標準製剤	・アロミドンクリームの標準製剤

[試験方法]

健康なラット 1 群 12 匹ずつ、薬物無投与群（以下コントロール群と記す）、アロミドン製剤塗布群およびアロミドン製剤基剤塗布群、アロミドン製剤の標準製剤塗布群の 4 群に分ける。各々の薬剤 50mg をラットの足蹠に丹念に擦り込み(30 秒間)、更にその部位をサランラップで包んだ。更に 1 時間後にこの操作を再度繰り返した。2 度の薬剤擦り込みの後、微温湯に浸した脱脂綿で薬剤をふき取り、起炎物質 0.1mL/ラット(1%カラゲニン水溶液)を足蹠皮下に注射する。

なお、塗布した薬剤の経口的摂取防止のため、ラットに首かせをし、個別ケージに入れた。

起炎物質を注射した時から 3,4 および 5 時間後に足容積を測定し、起炎物質投与直前の足容積に対する各時間の足容積の増加（浮腫）を浮腫率として表した。

なおコントロール群は薬剤を塗布せずに起炎物質を注射し、その後他の薬剤塗布群と同じ操作をして各時間の浮腫率を求める。

(参考)

$$\text{浮腫率}(\%) = (V_t - V_0) / V_0 \times 100$$

V_t : 起炎剤注入後の足容積

V_0 : 起炎剤注入前の足容積

$$\text{浮腫抑制率}(\%) = (E_c - E_d) / E_c \times 100$$

E_c : コントロール群の浮腫率

E_d : 薬剤塗布群の浮腫率

[結果]

いずれの製剤についても、アロミドン製剤塗布群は、アロミドン製剤基剤塗布群、コントロール群に比較して有意に浮腫を抑制した。アロミドン各製剤に抗炎症作用が認められた。

また、抗炎症作用は、アロミドン製剤塗布群はその標準製剤塗布群とほぼ同じであり、アロミドン製剤及びその標準製剤との抗炎症作用に有意な差はなかった。

それぞれの製剤の結果を、図 3、4 に示す。

図3 [軟膏] ラットにおけるカラゲニン浮腫の抑制効果（足蹠浮腫法 n=12）

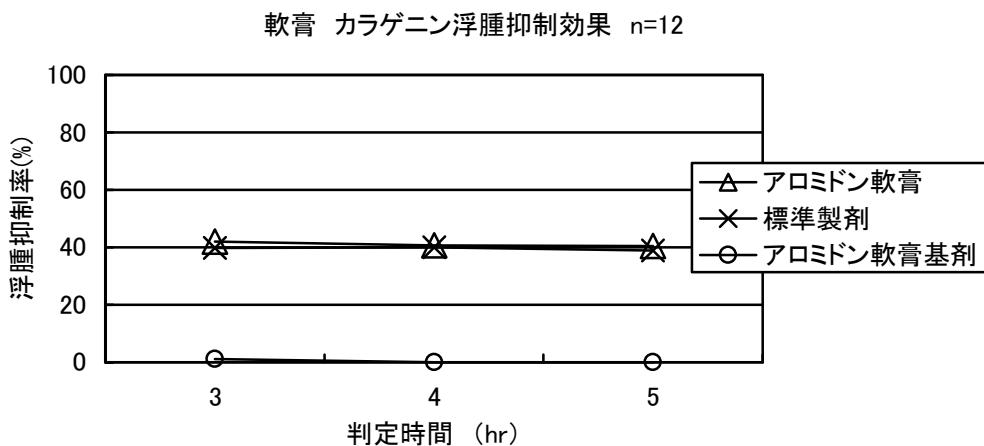
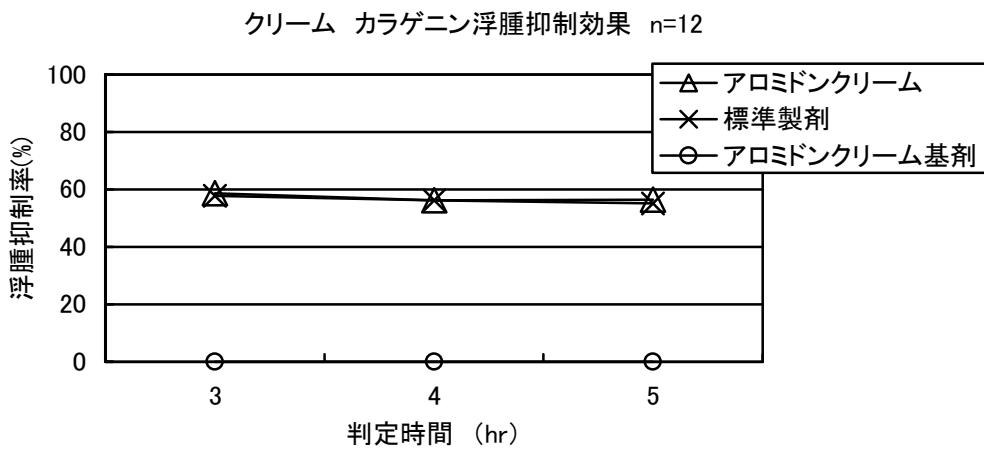


図4 [クリーム] ラットにおけるカラゲニン浮腫の抑制効果（足蹠浮腫法 n=12）



被検薬	項目	3 時間	4 時間	5 時間
Control	浮腫率(%)	77.1±1.0	77.5±0.9	78.2±0.8
アロミドンクリーム	浮腫率(%)	31.9±0.7	33.9±0.6	34.1±0.7
	抑制率(%)	58.6	56.3	56.4
標準製剤	浮腫率(%)	32.6±0.5	33.9±0.3	35.0±0.6
	抑制率(%)	57.7	56.3	55.2
アロミドンクリーム基剤	浮腫率(%)	77.4±0.7	77.7±0.7	78.6±0.6
	抑制率(%)	-0.4	-0.3	-0.5

本試験は平成 10 年 2 月 (カラゲニン浮腫)、平成 10 年 5 月 (血管収縮) に実施された。