

アルクロメタゾンプロピオン酸エステル軟膏 0.1%「イワキ」生物学的同等性試験

2020年12月改訂

2014年12月作成

岩城製薬学術部

1)生物学的同等性試験:ヒトにおける血管収縮作用

[試験の概要]

試験概要	実施時期	1997年～1998年
	ガイドライン等	<ul style="list-style-type: none"> 「後発医薬品の生物学的同等性ガイドラインについて(平成9年12月22日薬審第487号)」に基づいて実施した。 本治験はGCPを遵守して実施された。
	試験方法	<ul style="list-style-type: none"> 薬理学試験 皮膚毛細血管収縮反応(皮膚蒼白化)の測定
同等性の概要	<ul style="list-style-type: none"> アルクロメタゾンプロピオン酸エステル軟膏 0.1%「イワキ」と標準製剤(軟膏剤、0.1%)を、それぞれ健康成人男子 27 名に単回経皮投与し、皮膚血管収縮試験を行い、血管収縮反応(皮膚蒼白化)を判定した。判定結果をスコア化し、統計解析をした結果、両剤の生物学的同等性が確認された。 	

[被験物質]

試験製剤	標準製剤	試験製剤基剤
アルクロメタゾンプロピオン酸エステル軟膏 0.1%「イワキ」	標準製剤(軟膏 0.1%)	アルクロメタゾンプロピオン酸エステル軟膏 0.1%「イワキ」基剤

[試験方法]

試験は健康成人男子 28 名を対象に行われた。背部に製剤をパッチテスト用絆創膏により各 50mg/1ユニットで貼付した。貼付時間は 4 時間とし、薬剤除去後一定時間(2、4、6、24 時間)ごとに下記表 1 における判断基準で血管収縮反応と皮膚刺激反応を観察した。

また、薬剤塗布前後に診察及び臨床検査を行い、安全性を確認した。

[皮膚血管収縮の判断基準]

表 1 血管収縮試験における判定基準

スコア	判定基準(血管収縮)	判定基準(皮膚刺激)
0	反応なし	反応なし
1	微弱な蒼白化	微弱な紅斑
2	明らかな蒼白化	明らかな紅斑
3	著しい蒼白化	浮腫又は丘疹を伴う紅斑

[結果]

試験製剤と標準製剤の血管収縮反応スコアはほぼ同様に推移していた。標準製剤と試験製剤の血管収縮反応スコアの推移には有意差は認められなかった。また、試験製剤または標準製剤と、試験製剤基剤の間には有意差が認められ、試験製剤及び標準製剤におけるプロピオン酸アルクロメタゾンの薬理効果が確認された。

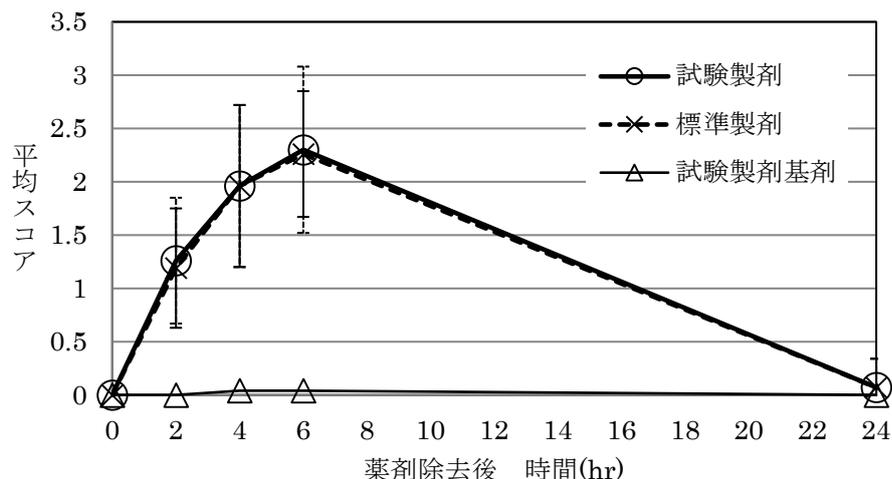
皮膚刺激について、1例で貼付薬剤全てにおいて表1のスコア 1～2 レベルの背中の痒みと発赤が認められた。これは薬剤貼付部位に一致しており薬剤との関連性ありと判断された。また 1 例でテープによる皮膚炎と判断された発赤が認められた。使用したテープによる皮膚炎であり治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。テープによる皮膚炎の一例は解析対象から除外している。

その他の被験者に関して、自・他覚症状は認められなかった。

その他に臨床検査値に異常を認めたものが 1 名いたが、調査の結果、治験薬との関連はないことが確認された。

なお、血管収縮反応の解析についてはテープによる皮膚炎と判断される発赤を生じた 1 例を除外している。血管収縮反応についての結果を下に示す。

血管収縮反応平均スコア (n=27)



2)生物学的同等性試験:動物における抗炎症効果

[試験の概要]

試験概要	実施時期	1998年
	ガイドライン等	・「医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料の取り扱い等について(昭和55年5月30日薬審第718号)」に基づいて実施した。
	試験方法	・マウスにおけるクロトン耳浮腫抑制法 ・ラットを用いたペーパーディスク肉芽形成抑制法
同等性の概要	マウスを用いたクロトン油耳浮腫抑制試験及びラットを用いたペーパーディスク肉芽形成抑制試験において、試験製剤及び標準製剤(軟膏剤、0.1%)を塗布し、浮腫抑制率及び肉芽形成抑制率を指標に統計解析した結果、両剤の生物学的同等性が確認された。	

[被験物質]

試験製剤	標準製剤	試験製剤基剤
アルクロメタゾンプロピオン酸エステル軟膏 0.1% 「イワキ」	標準製剤(軟膏 0.1%)	アルクロメタゾンプロピオン酸エステル軟膏 0.1% 「イワキ」基剤

[試験方法]

①マウスにおけるクロトン耳浮腫抑制法

試験製剤、標準製剤、試験製剤基剤、及びコントロール各群 12 匹のマウスについて以下の試験を行なった。

エーテル麻酔したマウスの右耳内側全体にマイクロシリンジを用いクロトン油含有起炎剤 10 μL を乾かした均一に塗布する操作を 2 回繰り返した。最初の起炎剤塗布の 5 分後、各々の薬剤 5mg を均一に塗布した。

左耳は薬剤及びクロトン油含有起炎剤を塗布せず無処置とした。薬剤塗布後 6 時間後にマウスを屠殺し、エーテルで湿らせた脱脂綿でクロトン油含有起炎剤及び薬剤を除去した後、直径 6mm のハトメ抜きで耳介を打ち抜き、左右の耳重量を測定して浮腫率を算出した。なお、コントロール群については薬剤を塗布しないこと以外は薬剤塗布群と同様の操作をし、左右の耳重量を測定して浮腫率を算出した。

(参考)

- ・浮腫率(%) = $\{(処置を行った組織重量 - 無処置の組織重量) / 無処置の組織重量\} \times 100$
- ・浮腫抑制率(%) = $\{(薬剤無投与群の浮腫率 - 薬剤塗布群の浮腫率) / 薬剤無投与群の浮腫率\} \times 100$

②ラットにおけるペーパーディスク肉芽形成抑制法

試験製剤、標準製剤、試験製剤基剤、及びコントロール各群 12 匹のラットについて以下の試験を行なった。

エーテル麻酔したラットの左右側腹部皮下に滅菌済ペーパーディスクを挿入、縫合した。次に薬剤無投与群以外のラットについて、各薬剤(本剤、本剤の基剤、本剤の標準製剤)を一定量ペーパーディスク挿入部上部皮膚に擦り込む処置を1日1回合計7日間行った。試験終了翌日にペーパーディスクを摘出しその乾燥重量から肉芽形成量を算出した。なお、コントロール群については薬剤を塗布しないこと以外は薬剤塗布群と同様の操作をし、肉芽形成量を算出した。

(参考)

・肉芽形成量(g) = (試験後ペーパーディスク乾燥重量 - 試験前ペーパーディスク乾燥重量)

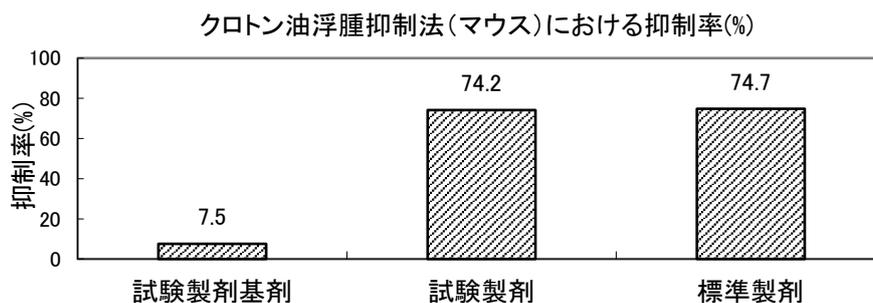
・肉芽形成抑制率(%)

$$= \{ (\text{薬剤無投与薬剤塗布群の平均肉芽形成量} - \text{薬剤塗布群の平均肉芽形成量}) / \text{薬剤無投与群の平均肉芽形成量} \} \times 100$$

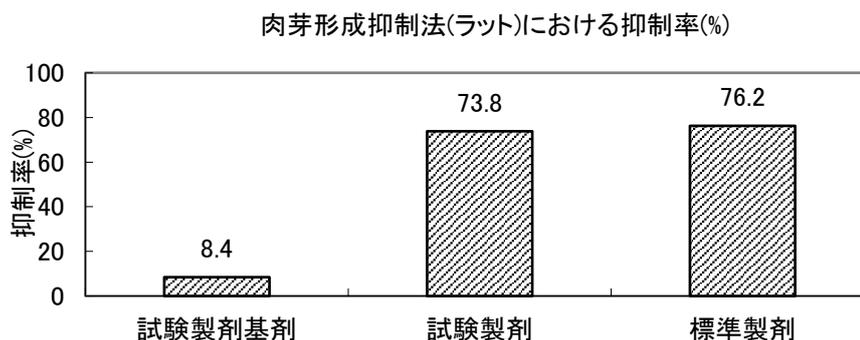
[結果]

クロトン油耳浮腫抑制試験、ペーパーディスク肉芽形成抑制試験において、試験製剤及び標準製剤は試験製剤基剤のみの場合に比べ薬効に明らかな差を見せ、抗炎症作用が認められた。試験製剤及び標準製剤におけるプロピオン酸アルクロメタゾンの薬理効果が確認された。なお、試験製剤と標準製剤はほぼ同様の炎症抑制率となり、有意差は見られなかった。

マウスにおけるクロトン油浮腫抑制率(n=12)



ラットにおける肉芽形成抑制率(n=12)



以上