社内資料

クロベタゾールプロピオン酸エステルクリーム 0.05%「MYK」
生物学的同等性試験資料
（2019 年）

前田薬品工業株式会社

クロベタゾールプロピオン酸エステルクリーム 0.05%「MYK」の生物学的同等性試験成績

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及びラット毛細血管透過性抑制試験、慢性炎症モデルであるラット肉芽増殖抑制試験（綿球法）を実施した結果、標準製剤デルモベートクリーム 0.05%と試験製剤クロベタゾールプロピオン酸エステルクリーム 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）行った結果、標準製剤及び試験製剤は、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。以上のことから、急性・慢性炎症モデルにおいて、標準製剤と試験製剤クロベタゾールプロピオン酸エステルクリーム 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、同等の有効性を有する製剤であると考えられた。

3 週間の臨床試験を実施した結果、標準製剤及び試験製剤クロベタゾールプロピオン酸エステルクリーム 0.05%「MYK」は、尋常性乾癬、掌蹠膿疱症、湿疹・皮膚炎群、痒疹群などに対して、それぞれ 75.0%及び 67.3%の有効率を示し、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、副作用の内訳、発現率は、両剤で差はなかった。以上のことから、標準製剤と試験製剤クロベタゾールプロピオン酸エステルクリーム 0.05%「MYK」は、同様に治療効果の極めて高い外用剤であるといえる。

Ⅰ．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

クロベタゾールプロピオン酸エステルクリーム 0.05%「MYK」

（前田薬品工業株式会社、クロベタゾールプロピオン酸エステル 0.1%含有）

2）標準製剤

（先発医薬品、クロベタゾールプロピオン酸エステル 0.1%含有、クリーム剤）

3）陰性対照

クロベタゾールプロピオン酸エステルクリーム 0.05%「MYK」基剤

試験方法：右耳介内側に 5%クロトン油含有起炎剤 400μＬ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 10ｍｇ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、左右の質量差を耳浮腫量とした。

（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＝12）

項　目	無処置	基剤	試験製剤	標準製剤
平均値	14.08	12.43	3.92	5.11
標準誤差	1.37	1.83	0.67	1.35

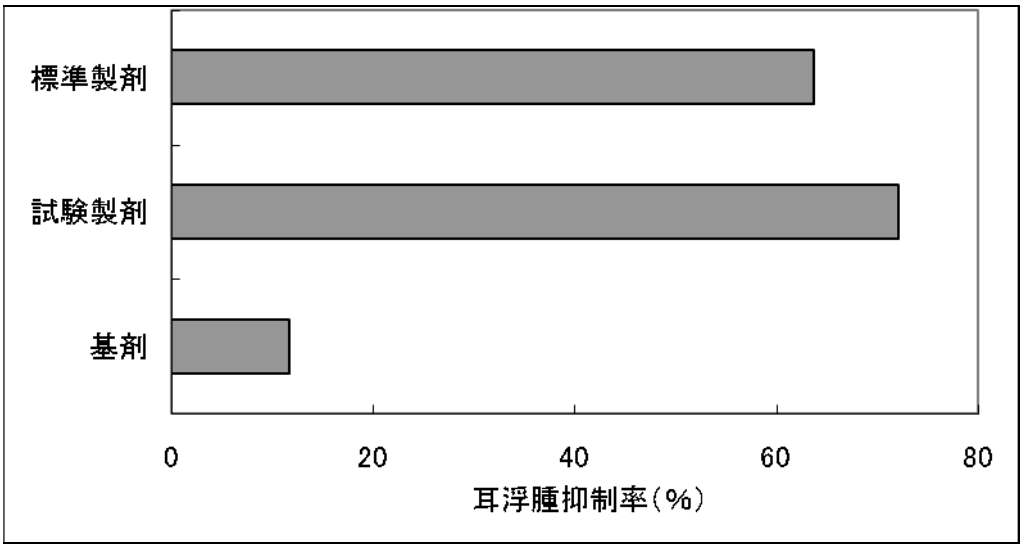

図 1　無処置群に対する耳浮腫抑制率（%、平均値、n＝12）

Ⅱ．ラット毛細血管透過性抑制試験

（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後、体重 100ｇ当たり 4%Pontamine Sky Blue 生理食塩水溶液 0.1mL を直ちに静注した。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、起炎 1 時間前及び起炎直後に 200ｍｇ投与し、ポリエチレンフィルムで密封した。

（2）結果

試験製剤及び標準製剤は、いずれも著明な血管透過性抑制作用を示し、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＝12）

項 目	無処置	基剤	試験製剤	標準製剤
平均値	153.19	153.72	129.38	128.43
標準誤差	5.76	5.38	3.82	3.18

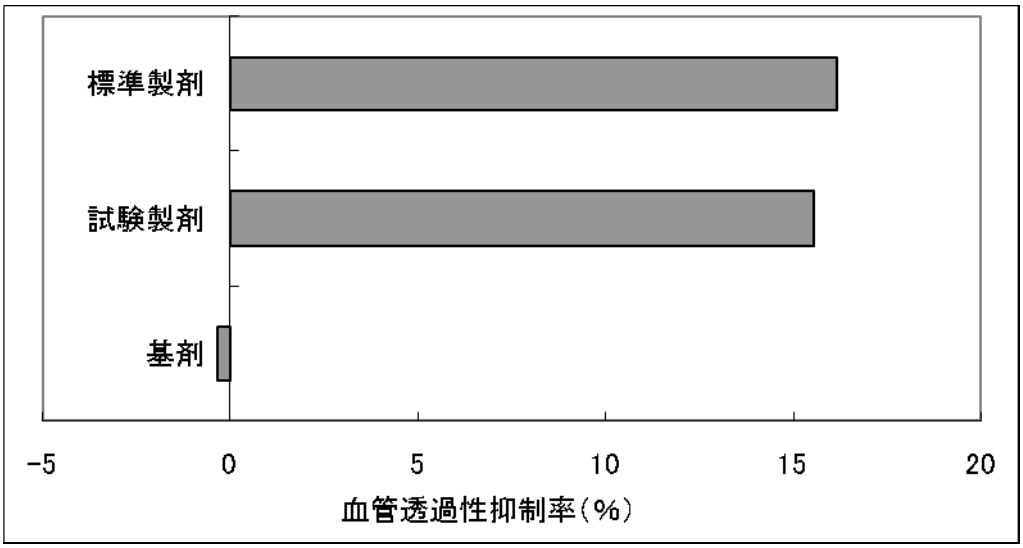

図 2　無処置群に対する血管透過性抑制率（%、平均値、n＝12）

Ⅲ．ラット肉芽増殖抑制試験（綿球法）

（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綿球を 1 個ずつ埋め込み、7 日目に綿球及びそれを包む肉芽組織を摘出し、埋め込み前綿球と摘出後乾燥綿球との質量差を肉芽腫量とした。試験薬剤は、手術直後、3 日目及び 5 日目に、50ｍｇを左右埋め込み部に塗布した。

（2）結果

試験製剤及び標準製剤は、いずれも著明な肉芽増殖抑制作用を示し、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。各群の肉芽腫量の平均値及び標準誤差を表 3 に、無処置群に対する肉芽増殖抑制率を図 3 に示した。

表 3　各群の肉芽腫量（ｍｇ、n＝12）

項　目	無処置	基剤	試験製剤	標準製剤
平均値	68.99	70.36	48.54	48.50
標準誤差	3.51	3.46	2.20	1.81

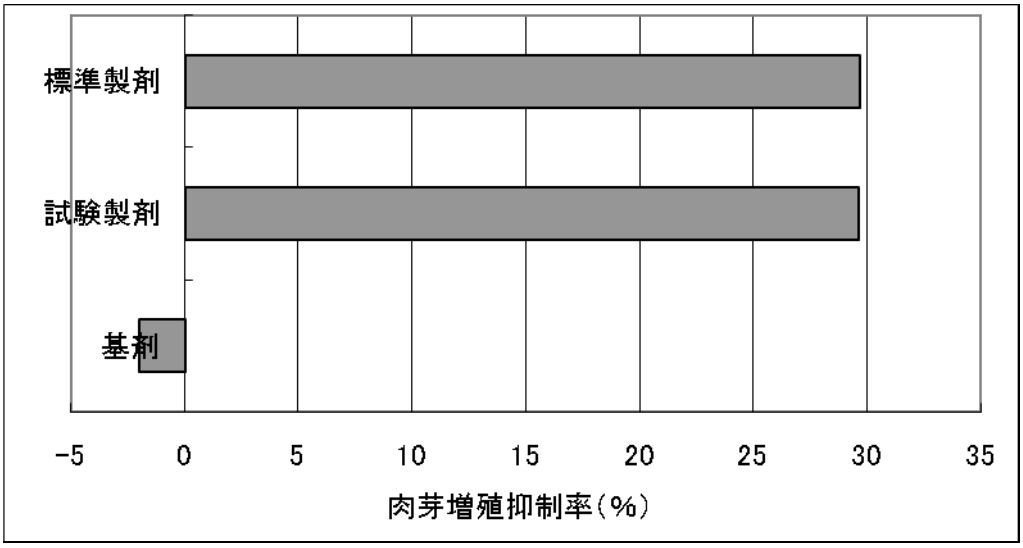

図 3　無処置群に対する肉芽増殖抑制率（%、平均値、n＝12）

Ⅳ. 慢性難治性皮膚疾患に対する臨床試験（ハーフサイドテスト）

（1）出展

猿渡　邦彦　他：新薬と臨床 36（9）、113-119（1987）

（2）試験方法

対象患者：尋常性乾癬、掌蹠膿疱症、湿疹・皮膚炎群、痒疹群等で、左右対称に皮膚所見のある症例（合計 52 例）

試験薬剤：

1）試験製剤

クロベタゾールプロピオン酸エステルクリーム 0.05%「MYK」

（前田薬品工業株式会社、クロベタゾールプロピオン酸エステル 0.05%含有）

2）標準製剤

デルモベートクリーム 0.05%

（先発医薬品、クロベタゾールプロピオン酸エステル 0.05%含有）

試験方法：左側に試験製剤、右側に標準製剤をそのまま塗布し、外用期間は 3 週間とした。紅斑、丘疹、浸潤・肥厚、鱗屑・痂皮、落屑、瘙痒の 6 所見を観察し、各所見について「高度改善、中等度改善、軽度改善、不変」の 4 段階で評価した。

（3）結果

試験製剤及び標準製剤の皮膚所見の改善、疾患別改善、副作用発現率は、いずれも 3 週間の使用では有意差は認められず、両剤の極めて高い治療効果が確認された。各疾患の改善率を表 4 に、副作用発現率を表 5 に示した。

表 4　各疾患の改善率

項 目	試験製剤		標準製剤	
	有効率（%）	改善数／例数	有効率（%）	改善数／例数
尋常性乾癬	46.2	6/13	61.5	8/13
掌蹠膿疱症	57.1	4/ 7	71.4	5/ 7
湿疹・皮膚炎群	82.8	24/29	86.2	25/29
痒疹群	50.0	1/ 2	50.0	1/ 2
その他	0.0	0/ 1	0.0	0/ 1
合計	67.3	35.52	73.1	39/52

表 5　副作用発現率

項 目	発現症例数	副作用の内訳
	例数（%）	
試験製剤	0（0.0）	－
標準製剤	1（1.9）	皮膚の乾燥化傾向

以上