

ジフルプレドナート軟膏 0.05% 「イワキ」

ジフルプレドナートクリーム 0.05% 「イワキ」

ジフルプレドナートローション 0.05% 「イワキ」

生物学的同等性に関する資料

岩城製薬株式会社 学術部

1) 試験の概要

試験概要	実施時期	軟膏 1991年・クリーム 1992年・ローション 1993年
	ガイドライン等	・「生物学的同等性に関する試験基準」(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	・試験製剤および標準製剤について、以下の薬理試験を行い、両者の効力を比較した。 1. クロトン油耳浮腫抑制法(ラット) 2. ペーパーディスク肉芽形成抑制法(ラット)
同等性の要約	ラットを用いたクロトン油耳浮腫抑制試験及びペーパーディスク肉芽形成抑制試験において、ジフルプレドナート軟膏 0.05% 「イワキ」、ジフルプレドナートクリーム 0.05% 「イワキ」、ジフルプレドナートローション 0.05% 「イワキ」並びにそれぞれの標準製剤を塗布し、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、いずれの製剤も標準製剤との生物学的同等性が確認された。	
備考1	クロトン油耳浮腫は炎症の患部が皮膚表皮の浅在性であり、急性炎症のモデルとして用いられる。肉芽形成は炎症の患部が皮膚の深在性であり、亜急性炎症モデルとして用いられる。	
備考2	本試験は、1990年代に旧販売名スチブロン軟膏及びクリーム及びローションに対して実施している。なお、本剤は販売名変更をかさね2020年にジフルプレドナート軟膏 0.05% 「イワキ」及びクリーム及びローションとして供給されている。 標準製剤は、軟膏剤においてマイザー軟膏 0.05%で、クリーム剤、ローション剤においてマイザークリーム 0.05%となる。ローション剤の開発を実施した1993年に、マイザーローションは既に中止となっているためである。	

2) クロトン油耳浮腫抑制法(ラット)

[被験薬]

軟膏の試験	<ul style="list-style-type: none"> ・ジフルプレドナート軟膏 0.05% 「イワキ」 ・ジフルプレドナート軟膏 0.05% 「イワキ」の基剤 ・ジフルプレドナート軟膏 0.05% 「イワキ」の標準製剤
クリームの試験	<ul style="list-style-type: none"> ・ジフルプレドナートクリーム 0.05% 「イワキ」 ・ジフルプレドナートクリーム 0.05% 「イワキ」の基剤 ・ジフルプレドナートクリーム 0.05% 「イワキ」の標準製剤
ローションの試験	<ul style="list-style-type: none"> ・ジフルプレドナートローション 0.05% 「イワキ」 ・ジフルプレドナートローション 0.05% 「イワキ」の基剤 ・ジフルプレドナートローション 0.05% 「イワキ」の標準製剤 (ジフルプレドナートクリーム 0.05% 「イワキ」の標準製剤に同じ)

[試験方法]

各群 10 匹のエーテル麻酔したラットの右耳内側全体にミクロスパーテルで均一になるよう 20mg の薬剤塗布を行った。1 時間後にラットを再びエーテル麻酔し、エーテルで湿らせた脱脂綿を用いて薬剤を除去した。その後、直ちに起炎物質（クロトン油含有起炎剤（蒸留水 1、ピリジン 4、エーテル 5、10%クロトン油エーテル溶液 10 の比率の混合溶液でクロトン油の最終濃度は 5%）100 μL をドライヤーで乾かしつつ右耳内側全体に均一になるよう同部位に滴下塗布した。左耳は薬剤およびクロトン油含有起炎剤を塗布せずに無処置とし、コントロールとした。起炎物質塗布後から 6 時間後、ラットを屠殺し、エーテルで湿らせた脱脂綿でクロトン油含有起炎剤を除去し、直径 10mm の皮細工用ハトメ抜きで両耳介を打抜き、左右の耳重量を測定して製剤の炎症抑制作用を評価した。

なお、薬剤塗布より屠殺までラットにポリプロピレン製の首かさを装着し、個別ケージに入れ、薬剤およびクロトン油含有起炎剤の他部分への付着および経口摂取を防止した。

(参考) 浮腫率 E (%) = $(W_R - W_L) / W_L \times 100$

W_R : 右耳重量 (起炎剤塗布) W_L : 左耳重量 (起炎剤未塗布)

浮腫抑制率 I (%) = $(E_C - E_D) / E_C \times 100$

E_C : コントロール群の平均浮腫率 E_D : 薬剤塗布群の平均浮腫率

[結果]

いずれの剤形についても、ジフルプレドナート「イワキ」製剤塗布群は、コントロール群、及びジフルプレドナート「イワキ」基剤塗布群に比較して有意に浮腫を抑制し、ジフルプレドナート「イワキ」各製剤に抗炎症作用が認められた。

また、抗炎症作用は、ジフルプレドナート「イワキ」製剤塗布群とその標準製剤塗布群においてほぼ同じであり、ジフルプレドナート「イワキ」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、表 1 及び図 1~3 に示す。

表 1. クロトン耳浮腫法

・軟膏

	平均浮腫率±SE (%)	抑制率 (%)
Control	89.7±3.4	—
ジフルプレドナート軟膏 0.05% 「イワキ」	20.2±1.9	77.5
ジフルプレドナート軟膏 0.05% 「イワキ」 の基剤	78.5±7.5	12.5
ジフルプレドナート軟膏 0.05% 「イワキ」 の標準製剤	24.0±1.1	73.2

・クリーム

	平均浮腫率±SE (%)	抑制率 (%)
Control	87.3±7.8	—
ジフルプレドナートクリーム 0.05% 「イワキ」	27.7±2.1	68.3
ジフルプレドナートクリーム 0.05% 「イワキ」 の基剤	75.4±5.1	13.6
ジフルプレドナートクリーム 0.05% 「イワキ」 の標準製剤	31.4±3.0	64.0

・ローション

	平均浮腫率±SE (%)	抑制率 (%)
Control	80.2±6.0	—
ジフルプレドナートローション 0.05% 「イワキ」	32.2±2.8	59.9
ジフルプレドナートローション 0.05% 「イワキ」 の基剤	81.7±5.7	-1.9
ジフルプレドナートローション 0.05% 「イワキ」 の標準製剤	29.8±3.3	62.8

図1 [軟膏] ラットにおけるクロトン油浮腫抑制法

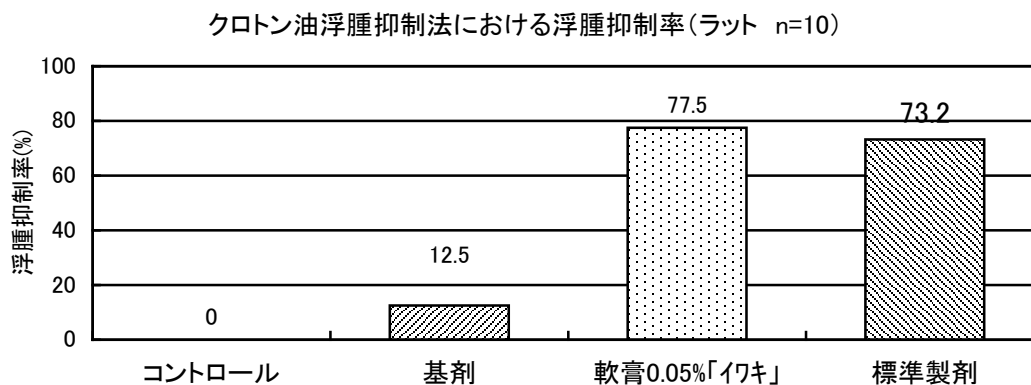


図2 [クリーム] ラットにおけるクロトン油浮腫抑制法

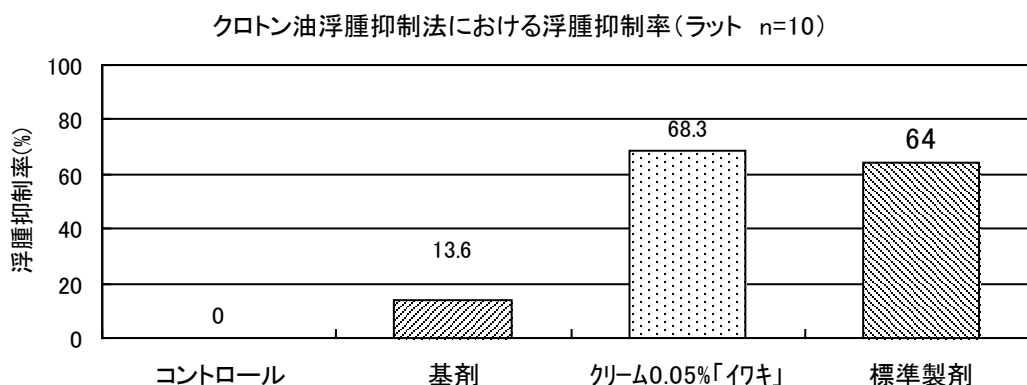
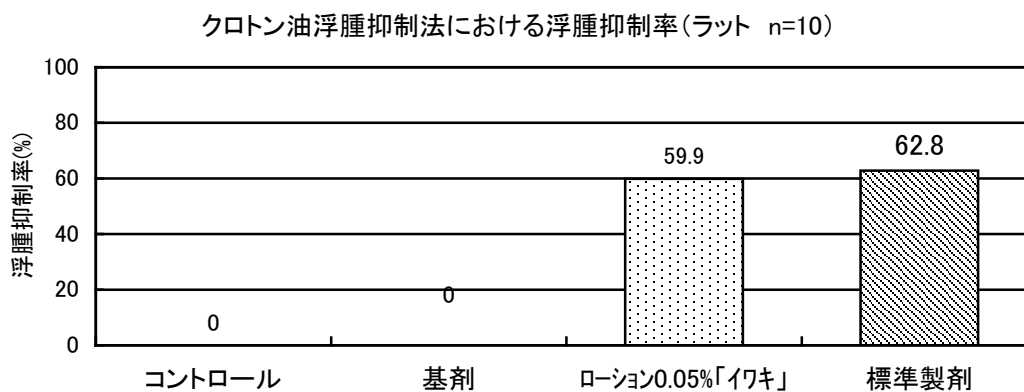


図3 [ローション] ラットにおけるクロトン油浮腫抑制法



3) ペーパーディスク肉芽形成抑制法 (ラット)

[被験薬]

軟膏の試験	<ul style="list-style-type: none"> ・ジフルプレドナート軟膏 0.05% 「イワキ」 ・ジフルプレドナート軟膏 0.05% 「イワキ」 の基剤 ・ジフルプレドナート軟膏 0.05% 「イワキ」 の標準製剤
クリームの試験	<ul style="list-style-type: none"> ・ジフルプレドナートクリーム 0.05% 「イワキ」 ・ジフルプレドナートクリーム 0.05% 「イワキ」 の基剤 ・ジフルプレドナートクリーム 0.05% 「イワキ」 の標準製剤
ローションの試験	<ul style="list-style-type: none"> ・ジフルプレドナートローション 0.05% 「イワキ」

	<ul style="list-style-type: none"> ・ジフルプレドナートローション 0.05%「イワキ」の基剤 ・ジフルプレドナートローション 0.05%「イワキ」の標準製剤 (ジフルプレドナートクリーム 0.05%「イワキ」の標準製剤に同じ)
--	---

[試験方法]

各群 10 匹のエーテル麻酔したラットを、背部を除毛後に消毒し、中央部正中線に沿って 1cm の長さに皮膚を切開し、あらかじめ秤量滅菌（乾燥滅菌 180°C40 分）したペーパーディスクをピンセットを用い左右両側腹部皮下に 1 個ずつ挿入した後、切開部を連続自動縫合機を用いて縫合した。

次に薬剤無投与群以外のラットについて、各薬剤を 50mg ずつ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。試験終了翌日にラットをエーテルにより屠殺しペーパーディスクとそれを含む肉芽組織を剥離し、その乾燥重量から肉芽形成量を求めた。

コントロール群は薬剤を塗布しないこと以外は他の群と同様の操作を行った群である。

(参考) 肉芽形成抑制率 I (%) = $(W_c - W_d) / W_c \times 100$

W_c: コントロール群の平均肉芽乾燥重量

W_d: 薬剤塗布群の平均肉芽乾燥重量

[結果]

いずれの製剤についても、ジフルプレドナート「イワキ」製剤塗布群は、コントロール群及びジフルプレドナート「イワキ」基剤塗布群と比較して有意に浮腫を抑制した。ジフルプレドナート「イワキ」各製剤に抗炎症作用が認められた。

また、抗炎症作用は、ジフルプレドナート「イワキ」製剤塗布群はその標準製剤塗布群とほぼ同じであり、ジフルプレドナート「イワキ」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、表 2 及び図 4~6 に示す。

表 2. ペーパーディスク法

・軟膏

	平均肉芽重量±SE (mg)	抑制率 (%)
Control	63.0±1.9	—
ジフルプレドナート軟膏 0.05%「イワキ」	36.3±2.0	42.4
ジフルプレドナート軟膏 0.05%「イワキ」の基剤	60.1±2.3	4.6
ジフルプレドナート軟膏 0.05%「イワキ」の標準製剤	34.7±1.9	44.9

・クリーム

	平均肉芽重量±SE (mg)	抑制率 (%)
Control	66.1±4.3	—
ジフルプレドナートクリーム 0.05%「イワキ」	38.2±1.8	42.2
ジフルプレドナートクリーム 0.05%「イワキ」の基剤	61.5±2.3	7.0
ジフルプレドナートクリーム 0.05%「イワキ」の標準製剤	39.5±0.5	40.2

・ローション

	平均肉芽重量±SE (mg)	抑制率 (%)
Control	47.8±5.1	—
ジフルプレドナートローション 0.05%「イワキ」	21.5±2.3	55.0
ジフルプレドナートローション 0.05%「イワキ」の基剤	51.4±4.7	-7.5
ジフルプレドナートローション 0.05%「イワキ」の標準製剤	23.9±3.4	50.0

図4 [軟膏] ラットにおける肉芽形成浮腫抑制法

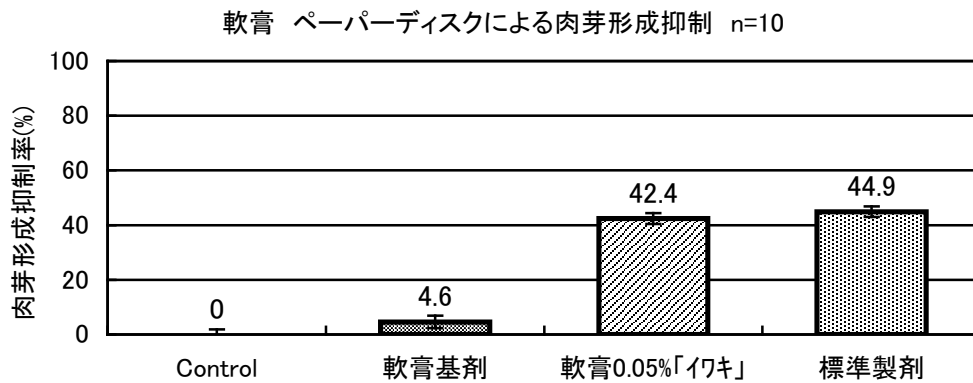


図5 [クリーム] ラットにおける肉芽形成浮腫抑制法

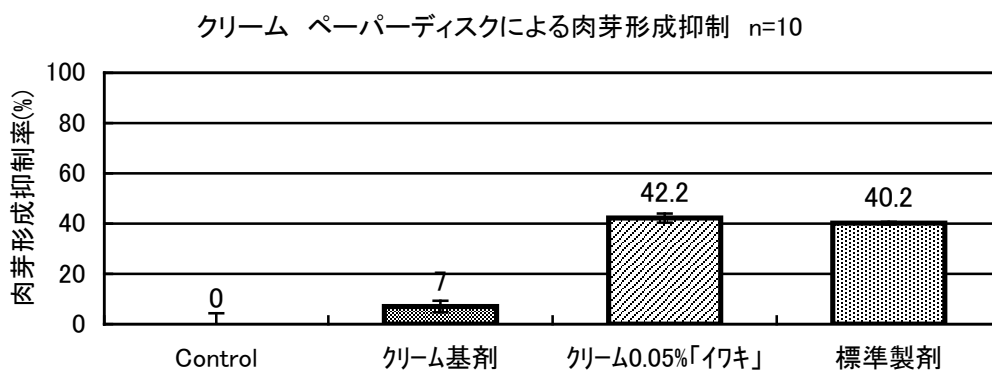
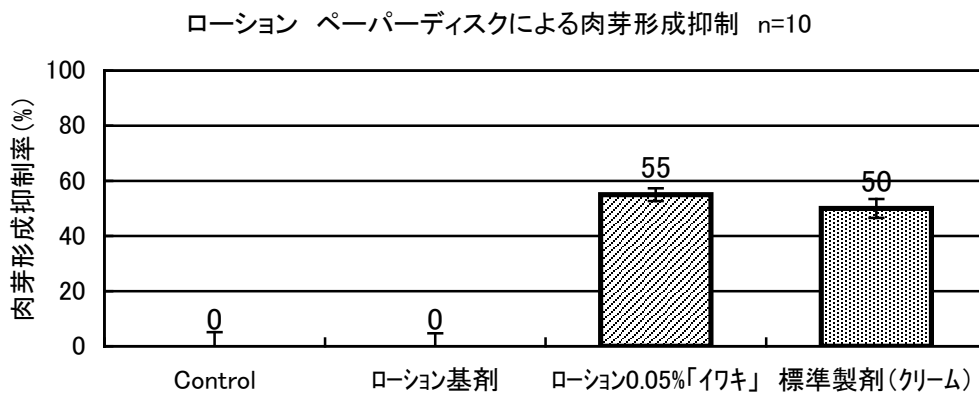


図6 [ローション] ラットにおける肉芽形成浮腫抑制法



以上