

ゲンタマイシン硫酸塩軟膏 0.1%「イワキ」生物学的同等性に関する資料

岩城製薬 学術部

試験実施 平成 13 年

ラットの緑膿菌感染熱傷モデルを用い経時的に熱傷部位の面積、感染部位の細菌数及び熱傷部位のヒドロキシプロリン量を測定した。モルモット黄色ブドウ球菌感染モデルを用い感染部位の経時的治療効果、細菌数、菌陰性化率を測定した。

	製剤名	製造業者
試験製剤	ゲンタマイシン硫酸塩軟膏 0.1%「イワキ」	岩城製薬株式会社
標準製剤	ゲンタシン軟膏 0.1%	MSD 株式会社

(1) ラットの実験的熱創傷における緑膿菌感染症に対する効果を指標とした薬効薬理試験

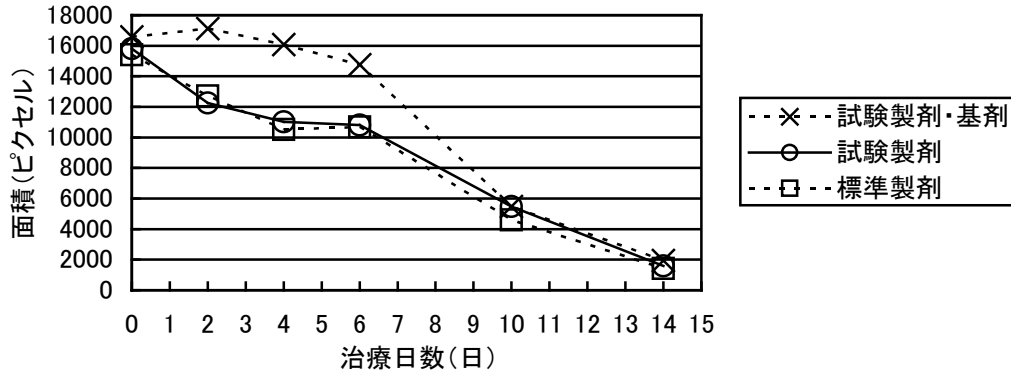
ラットの背部皮膚正中線上 2 箇所焼灼ゴテを用いて熱傷を作成し、24 時間後、緑膿菌 (*P. aeruginosa*, IID strain No. 1210) を接種し、感染させ、接種翌日より薬剤 50mg を 1 日 4 回、14 日間塗布し、下記の測定を行った。

なお、対照としてゲンタマイシン硫酸塩軟膏 0.1%「イワキ」の基剤を用いて同様の測定を行った。

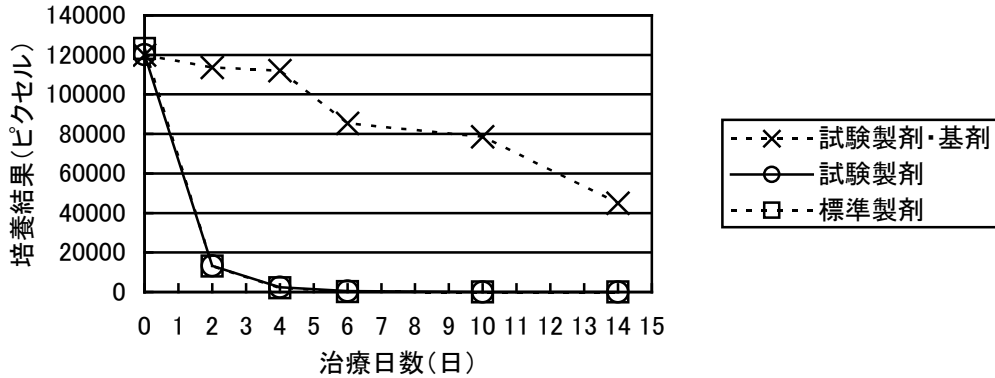
- ① 所定の間隔で頭側熱傷部面積の測定 (デジタルカメラで撮影後、画像解析ソフトにて計測)。
- ② 塗布期間中 1 回 (尻側熱傷部) 及び最終投与日の計 2 回、組織を採取しヒドロキシプロリン量を測定
- ③ 所定の間隔で熱傷部位からサンプリングし培養後、抗菌効果を検討 (デジタルカメラで撮影後、画像解析ソフトにてコロニー面積を計測)。

試験	結果
熱傷面積	治療 2, 4, 6 日目まで試験製剤塗布群及び標準製剤塗布群と、試験製剤の基剤塗布群との間に有意差 ($P < 0.01$) が認められた。なお、試験製剤群と標準製剤群の間に有意差を認めなかった。
ヒドロキシプロリン量	皮膚の再生の指標としてコラーゲン蛋白に含まれるヒドロキシプロリン量を測定し、コラーゲン増加を推定した。 治療 7 日目に試験製剤塗布群及び標準製剤塗布群と、試験製剤の基剤塗布群との間に有意差 ($P < 0.01$) が認められた。なお、試験製剤群と標準製剤群の間に有意差を認めなかった。
抗菌効果	治療 2, 4, 6, 10, 14 日目において試験製剤塗布群及び標準製剤塗布群と、試験製剤の基剤塗布群との間に有意差 ($P < 0.01$) が認められた。なお、試験製剤群と標準製剤群の間に有意差を認めなかった。

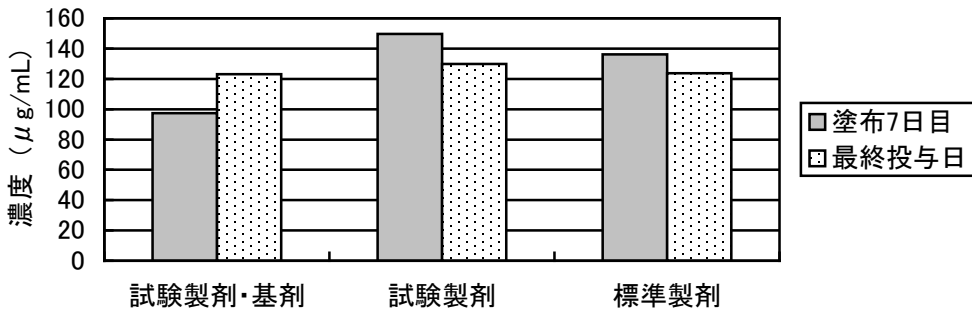
ラット実験的熱傷 熱傷部面積の変化



ラット実験的熱傷 緑膿菌培養結果



ラット実験的熱傷 ヒドロキシプロリン量の変化



(2) モルモットの実験的黄色ブドウ球菌感染症に対する効果を指標とした薬効薬理試験

モルモットの背部皮膚を除毛し、2cm 角のガムテープで1箇所を3~4回繰り返し剥離し、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus* IF0 13276) を接種し感染させ、接種24時間後製剤200mgを1日2回、7日間塗布し、下記の試験を行った。

なお、対照としてゲンタマイシン硫酸塩軟膏0.1%「イワキ」の基剤を用いて同様の測定を行った。

① 薬剤塗布期間中、所定の間隔で観察し、判定スコアに従い治療効果を評価。

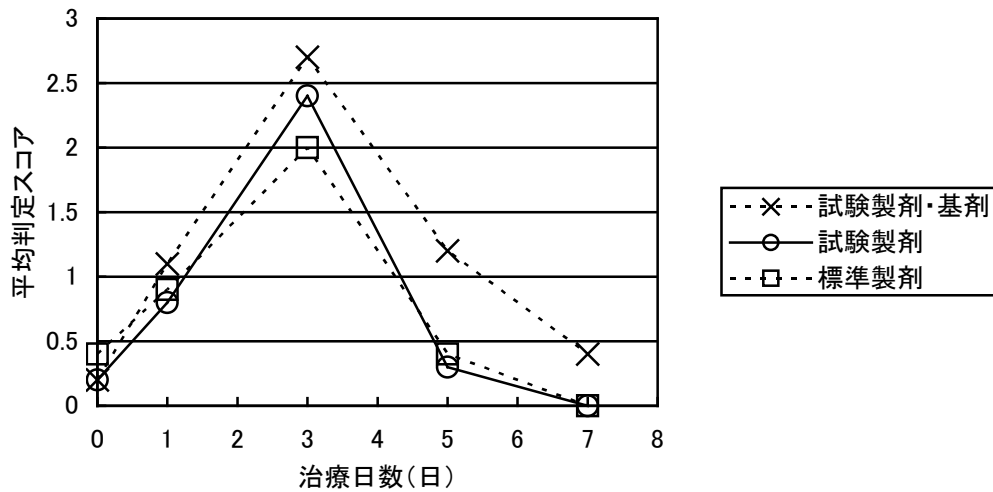
判定スコア

- +1: 少数個の小さな紅斑または紅斑性丘疹が島状に散在して認められる状態または病変が軽快し、新しい体毛が発育してきた状態
- +2: 紅斑が感染部位全体に広がり、表皮剥離を伴う状態。
- +3: 部分的に強い発赤、腫脹などの炎症症状が認められ、豊富に鱗屑が生じる状態。
- +4: 肥厚した痂皮の形成が見られる状態

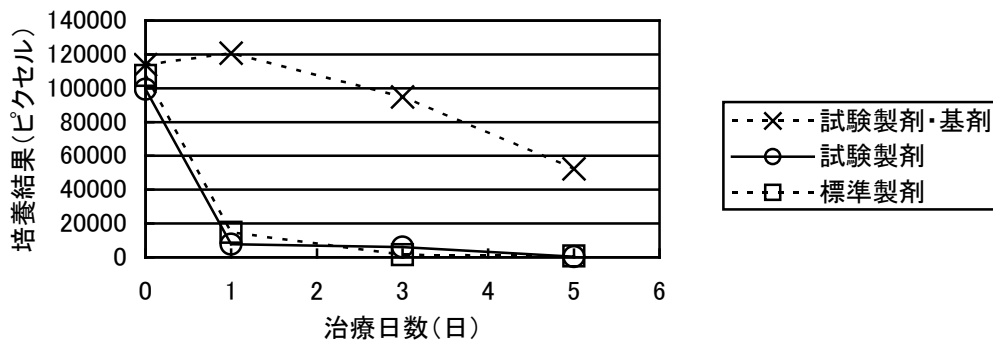
②所定の間隔で病巣皮膚表面を綿棒で擦過し、培養後コロニー面積から抗菌効果を検討した。また、最終日に皮膚細片を逆培養し、菌陰性化率を測定した。(皮膚細片周囲にコロニーを生じない場合を陰性と判定し、各群について皮膚小片総数に対する陰性生変数との比率を算出)

試験	結果
治療効果	治療 0, 1, 3, 7 日目において試験製剤塗布群及び標準製剤塗布群と、試験製剤の基剤塗布群との間に有意差は認められなかった。5 日目においてのみ製剤群と基剤群に有意差を認めた。(P<0.01) なお、試験製剤群と標準製剤群の間に有意差を認めなかった。
抗菌効果	治療 1, 3, 5 日目において試験製剤塗布群及び標準製剤塗布群と、試験製剤の基剤塗布群との間に有意差を認めた。(P<0.01) また、治療 7 日目においても試験製剤塗布群及び標準製剤塗布群と、試験製剤の基剤塗布群との間に有意差を認めた。(P<0.05) なお、試験製剤群と標準製剤群の間に有意差を認めなかった。

モルモット黄色ブドウ球菌感染モデル 治療効果の判定スコア



モルモット黄色ブドウ球菌感染モデル 培養結果



モルモット黄色ブドウ球菌感染モデル
治療 7 日目の皮膚細片の逆培養結果 (陰性率 (%))

試験製剤基剤	試験製剤	標準製剤
1±3	86±16	90±8

(3) In vitro 効力試験

ゲンタマイシン硫酸塩軟膏 0.1%「イワキ」(試験製剤)と同種同効先発品(標準製剤)について局外規第四部その2力価試験 円筒平板法を準用した効力試験により in vitro での抗菌力比較試験を行った。試験菌は *Staphylococcus epidermidis* ATCC12228 を用いた。

	1回	2回	3回	4回	5回	平均	標準偏差
試験製剤	101.05	99.39	99.54	99.37	102.49	100.37	1.379
標準製剤	98.79	102.46	100.98	102.06	101.35	101.13	1.430

力価 (%)

効力比 = 試験製剤力価 / 標準製剤力価 $\times 100 = 100.37 / 101.13 \times 100 = 99.25(\%)$

検定 $t = 0.644 < 2.776$ 有意差なし

以上より *Staphylococcus epidermidis* ATCC12228 に対し、試験製剤は標準製剤の 99.25%の抗菌力を示し、また両製剤の抗菌力は5%水準で有意差を認めなかった。

従って、試験製剤は標準製剤と同等の効力を有する薬剤であると推定される。

以上