

スピラゾ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] 試料薬と対照薬について以下の薬理試験を行い、両者の抗炎症作用を比較した。

1. クロトン油耳浮腫法
2. ペーパーディスク肉芽形成抑制法（ペーパーディスク法）

・軟膏

	製剤名	製造業者
試料薬	スピラゾン軟膏	岩城製薬株式会社
対照薬	リドメックスコーワ軟膏	興和株式会社

・クリーム

	製剤名	製造業者
試料薬	スピラゾンクリーム	岩城製薬株式会社
対照薬	リドメックスコーワクリーム	興和株式会社

・ローション

	製剤名	製造業者
試料薬	スピラゾンローション	岩城製薬株式会社
対照薬	リドメックスコーワローション	興和株式会社

[試験方法]

1. クロトン油耳浮腫法

薬剤無塗布群（以後 Control 群と記す）、試料薬塗布群および対照薬塗布群の各群 10 匹ずつのラットについて、エーテル麻酔したラットの右耳内側全体に各々の薬剤 20mg をマイクロスパーテルで均一になるように塗布した。

1 時間後再びラットをエーテル麻酔し、エーテルで湿らせた脱脂綿にて薬剤を除去後、直ちに、マイクロシリンジを用いて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%）50 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た。

クロトン油含有起炎剤塗布後 6 時間後にラットを屠殺し、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た後、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浮腫率を求めた。

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せを装着し、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。

Control 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に操作し、左右の耳重量を測定して浮腫率を求めた。

$$\text{浮腫率 } E(\%) = (W_R - W_L) / W_L \times 100$$

W_R : 右耳重量（起炎剤処置）

W_L : 左耳重量（起炎剤無処置）

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

E_C : Control 群の平均浮腫率

E_d : 薬剤塗布群の平均浮腫率

2.ペーパーディスク法

Control 群、試料薬塗布群および対照薬塗布群の各群 10 匹ずつのラットについて以下の操作を行った。

エーテル麻酔下、電気バリカンでラットの背部を除毛、10%ポビドンヨード製剤（ネオヨジン液：岩城製薬）で消毒し、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℃40 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。

感染を防止するためペーパーディスク挿入に使用した器具は消毒用アルコールで消毒した。

試料薬塗布群および対照薬塗布群について、各々の薬剤 50mg ずつを、ペーパーディスク挿入部周辺の皮膚にたんねんにすり込んだ。薬剤塗布は 1 日 1 回 7 日間行った。

8 日目にラットをエーテルにより屠殺してペーパーディスクとそれを含む肉芽組織を剥離し、これらを乾燥（60℃24 時間）した後秤量し、ペーパーディスク重量を差引いて肉芽組織の乾燥重量を求めた。

Control 群は薬剤を塗布しないこと以外は薬剤塗布群と同様に操作し、肉芽組織の乾燥重量を求める。

ペーパーディスク（東洋ろ紙）：直径 8mm、厚さ 1.5mm、重量 30±1mg

肉芽増殖抑制率 $I(\%) = (W_c - W_d) / W_c \times 100$

（形成）

W_c : Control 群の乾燥肉芽重量

W_d : 薬剤塗布群の乾燥肉芽重量

[結果]

1. クロトン耳浮腫法

・軟膏

	平均浮腫率±SE(%)	抑制率(%)
Control	83.0±4.9	—
スピラゾン軟膏 0.3%	27.7±3.2	66.6
標準製剤	32.6±3.9	60.7

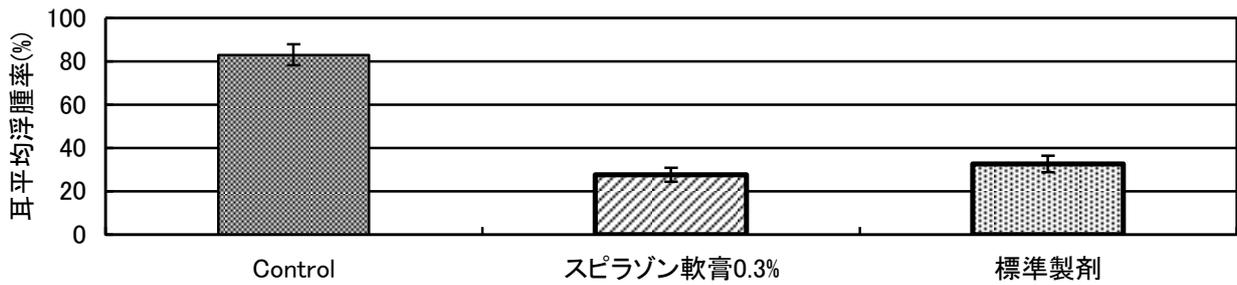
・クリーム

	平均浮腫率±SE(%)	抑制率(%)
Control	83.0±4.9	—
スピラゾンクリーム 0.3%	28.6±3.2	65.5
標準製剤	29.4±4.8	64.6

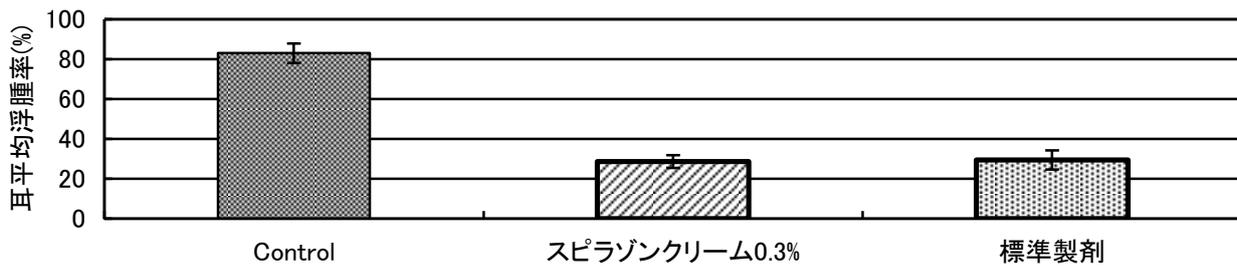
・ローション

	平均浮腫率±SE(%)	抑制率(%)
Control	83.0±4.9	—
スピラゾンローション 0.3%	33.3±3.2	59.9
標準製剤	34.7±3.2	58.2

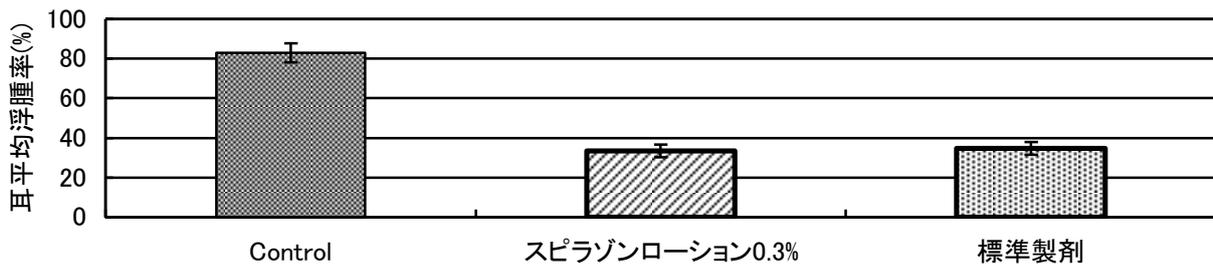
軟膏 クロトン油による耳平均浮腫率 n=10



クリーム クロトン油による耳平均浮腫率 n=10



ローション クロトン油による耳平均浮腫率 n=10



2.ペーパーディスク法

軟膏

	平均肉芽重量±SE(mg)	抑制率(%)
Control	83.1±5.2	—
試料薬	63.7±5.5	23.3
対照薬	64.3±4.5	22.6

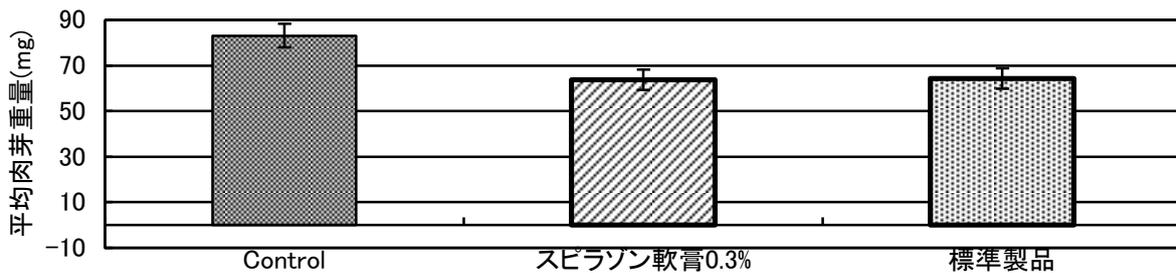
・クリーム

	平均肉芽重量±SE(mg)	抑制率(%)
Control	83.1±5.2	—
試料薬	57.3±3.3	31.0
対照薬	58.6±5.1	29.5

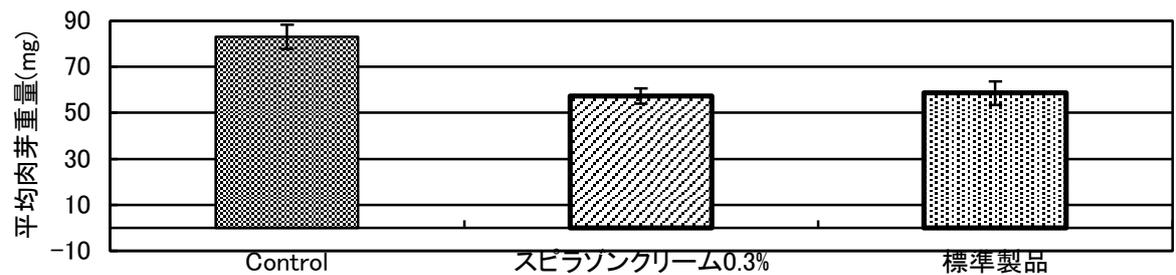
・ローション

	平均肉芽重量±SE(mg)	抑制率(%)
Control	83.1±5.2	—
試料薬	56.1±4.8	32.5
対照薬	60.4±4.1	27.3

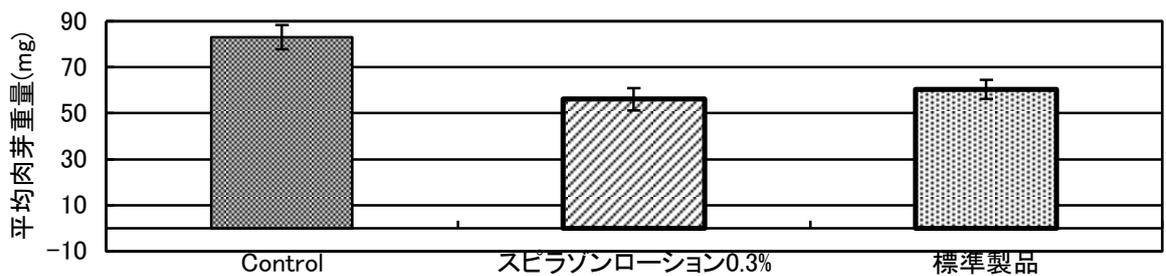
軟膏 ペーパーディスクによる肉芽形成抑制 n=10



クリーム ペーパーディスクによる肉芽形成抑制 n=10



ローション ペーパーディスクによる肉芽形成抑制 n=10



[考察]

- ① 試料薬と対照薬はクロトン油耳浮腫抑制法、ペーパーディスクによる炎症性の肉芽形成抑制法において抑制効果に有意差を認めなかった。
- ② 試料薬と対照薬は、クロトン油耳浮腫抑制法、ペーパーディスクによる炎症性の肉芽形成抑制法において **Control** に対して抑制効果に有意差を認めた。試料薬と対照薬に炎症に対する抑制効果が認められた。
- ③ 以上の結果から試料薬および対照薬は生物学的に同等であると推定される。