

2019 年 6 月改訂

2005 年 7 月作成

テルビナフィン塩酸塩外用液 1%「イワキ」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

本試験製剤の剤型は液剤であるが、同等性試験にあたっては予備試験を行わず、クリーム剤の予備試験で設定された 300mg/mL を参考とし、投与量とした。

尚、試験方法はいずれもクリーム剤と同じ操作で行った。

I・モルモットの実験的白癬菌感染モデルに対する治療効果

実験動物：皮膚の角質を除去したモルモット（各群 10 匹）

菌種：*Trichophyton mentagrophytes* 菌液(2×10^7 孢子/mL) 50 μ L/body

試験製剤：テルビナフィン塩酸塩外用液 1%「イワキ」

（旧販売名 テビーナ液 1%）（Lot : L-00112）（岩城製薬）

試験製剤基剤：テルビナフィン塩酸塩外用液 1%「イワキ」

（旧販売名 テビーナ液 1%基剤）（Lot : L-00113）（岩城製薬）

標準製剤：ラミシール液（Lot : 1K02）（ノバルティスファーマ）

他に対照群として薬剤無塗布群を設けた。

1) 試験方法

モルモットの背部を除毛後、約 2cm 角片のガムテープによる剥離操作を 4～6 回繰り返し角質層を除去し、この部位に *Trichophyton mentagrophytes* 菌液(2×10^7 孢子/mL)を 50 μ L 接種した。菌接種 5 日目より被験物質 300mg/body を 1 日 1 回各々 14 日間連続塗布した。菌接種翌日より試験製剤投与終了翌日まで菌接種部位を肉眼的に観察し、基準に従い病変スコアをつけた。更に被験物質投与終了翌々日にモルモット全例をエーテル麻酔下に致死させ、背部皮膚を摘出し、感染部位の表皮を小片に切り取り、7 日間培養し菌集落の有無を調べ、切片陽性率を算出した（逆培養試験）。

結果は各群での平均値及び標準偏差を算出した。各群間の有意差は Bartlett 法により等分散性の検定を行い、等分散の場合は更に一元配置分散分析を行い、有意な場合 Tukey 法により平均値の比較を、不等分散の場合は Kurskal-Wallis の H 検定を行い、有意な場合は Tukey 法により平均順位の比較を行った。

2) 試験結果

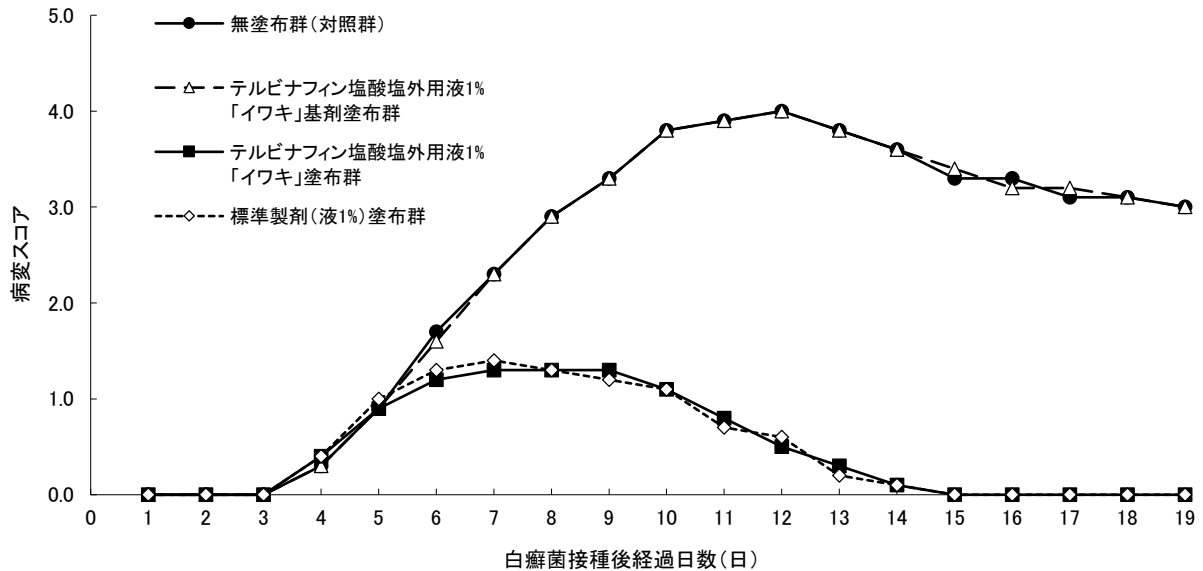
① 病変スコア

試験製剤群のスコア値は、4 日目以降徐々に増加し、7～9 日目には最大値を示したが、その後徐々に減少し、7 日目以降は対照群及び基剤群と比較し有意な低値を示した。

標準製剤群も試験製剤群と同様な経過を示し、7 日目以降対照群及び基剤群と比較し有意な低値を示した。

試験製剤群と標準製剤群に有意な差は認められなかった。

モルモット実験的白癬菌感染モデルに対するテルビナフィン塩酸塩外用液1%「イワキ」の治療効果



② 逆培養試験

切片陽性率は、対照群 88.0%、基剤群 84.0%であった。試験製剤群及び標準製剤群の切片陽性率は各々8.0%、7.0%を示した。両剤とも対照群及び基剤群と比較し有意な低値を示した。試験製剤群と標準製剤群間に有意な差は認められなかった。

Ⅱ・モルモットの実験的癬菌感染モデルに対する治療効果

実験動物：皮膚の角質を除去したモルモット（各群 10 匹）

菌種：*Malassezia furfur* 菌液(2×10^7 孢子/mL)50 μ L/body

試験製剤：テルビナフィン塩酸塩外用液 1%「イワキ」

（旧販売名 テビーナ液 1%）（Lot：L-00112）（岩城製薬）

試験製剤基剤：テルビナフィン塩酸塩外用液 1%「イワキ」

（旧販売名 テビーナ液 1%基剤）（Lot：L-00113）（岩城製薬）

標準製剤：ラミシール液（Lot：1K02）（ノバルティスファーマ）

他に対照群として薬剤無塗布群を設けた。

1) 試験方法

モルモットの背部を除毛後、約 2cm 角片のガムテープによる剥離操作を 4～6 回繰り返して、角質層を除去し、この部位に *Malassezia furfur* 菌液(2×10^7 孢子/mL)を 50 μ L 接種した。

菌接種 11 日目より被験物質 300mg/body を 1 日 1 回各々 14 日間連続塗布した。菌接種翌日より試験製剤塗布終了翌日まで、菌接種部位を肉眼観察し、基準に従い病変スコアをつけた。更に被験物質投与終了翌々日モルモット全例をエーテル麻酔下で致死させ、背部皮膚を摘出し、感染部位の表皮を小片に切り取り、7 日間培養し、菌集落の有無を調べ切片陽性率を算出した（逆培養試験）。

結果については実験Ⅰと同様の方法で検定を行った。

2) 試験結果

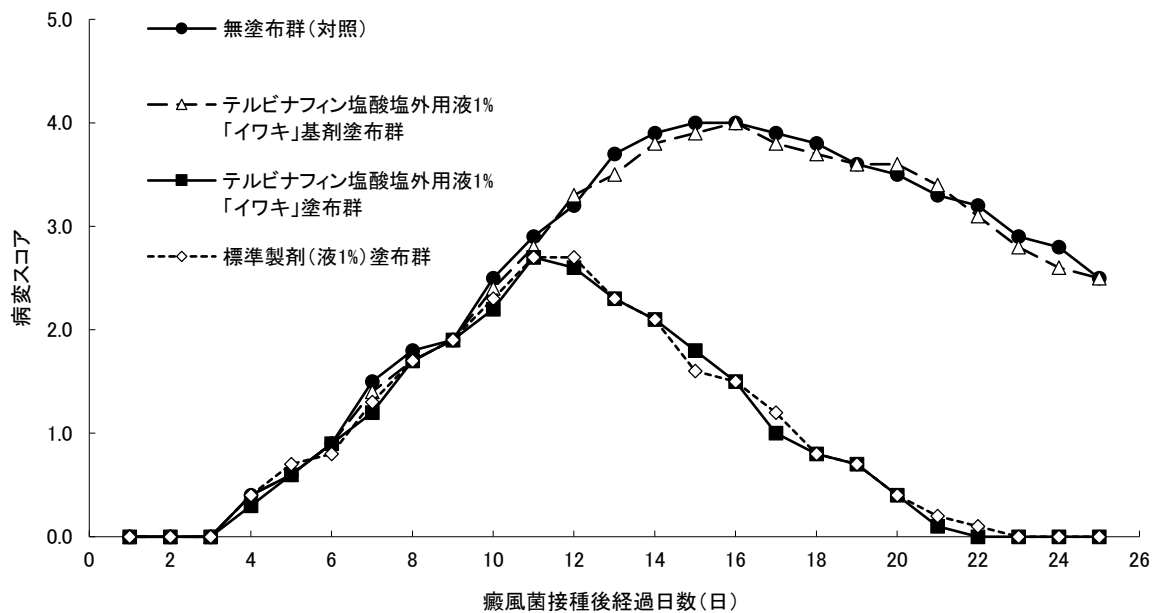
① 病変スコア

試験製剤群のスコア値は、4日目以降徐々に増加し、11日目に最大値を示したが、その後徐々に減少し、12日目以降は対照群及び基剤群と比較し有意な低値を示した。

標準製剤群も試験製剤群と同様な推移を示し、12日目は基剤群と、13日目以降は対照群及び基剤群と比較し有意な低値を示した。

試験製剤群と標準製剤群間には有意な差は認められなかった。

モルモット実験的癬菌感染モデルに対するテルビナフィン塩酸塩外用液1%「イワキ」の治療効果



② 逆培養試験

切片陽性率は、対照群 86.0%、基剤群 88.0%であった。試験製剤群及び標準製剤群の切片陽性率は各々12.0%及び 13.0%を示し、両剤とも対照群及び基剤群と比較し有意な低値を示した。

試験製剤群と標準製剤群間に有意な差は認められなかった。

Ⅲ・モルモットの実験的カンジダ菌感染モデルに対する治療効果

実験動物：皮膚の角質を除去したモルモット（各群 10 匹）

菌種：Candida albicans 菌液(2×10^7 孢子/mL) $50 \mu\text{L/body}$

試験製剤：テルビナフィン塩酸塩外用液 1%「イワキ」

（旧販売名 テビーナ液 1%）(Lot : L-00112)（岩城製薬）

試験製剤基剤：テルビナフィン塩酸塩外用液 1%「イワキ」

（旧販売名 テビーナ液 1%基剤）(Lot : L-00113)（岩城製薬）

標準製剤：ラミシール液（Lot : 1K02）（ノバルティスファーマ）

他に対照群として薬剤無塗布群を設けた。

1) 試験方法

モルモットの背部を除毛後、約 2cm 角片のガムテープによる剥離操作を 4~6 回繰り返して、角質層を除去し、この部位に *Candida albicans* 菌液 (2×10^7 孢子/mL) 50 μ L を接種した。

菌接種前日、接種翌日及び 4 日目にモルモットにプレドニゾロン 30mg/kg を皮下投与した。

菌接種 5 日目より被験物質 300mg/body を 1 日 1 回各々 3 日間連続投与した。菌接種翌日より試験製剤投与終了翌日まで、菌接種部位を肉眼的に観察し、基準に従い病変スコアをつけた。更に被験物質投与終了翌々日、モルモット全例をエーテル麻酔下で致死させ、背部皮膚を摘出後、感染部位の表皮を切り取り、細切後、生食を加え破碎し懸濁液とした。この懸濁液を 48 時間培養し、菌集落の有無を調べ、組織内生菌数を算出した。

結果については実験 I と同様の方法で検定を行った。

2) 試験結果

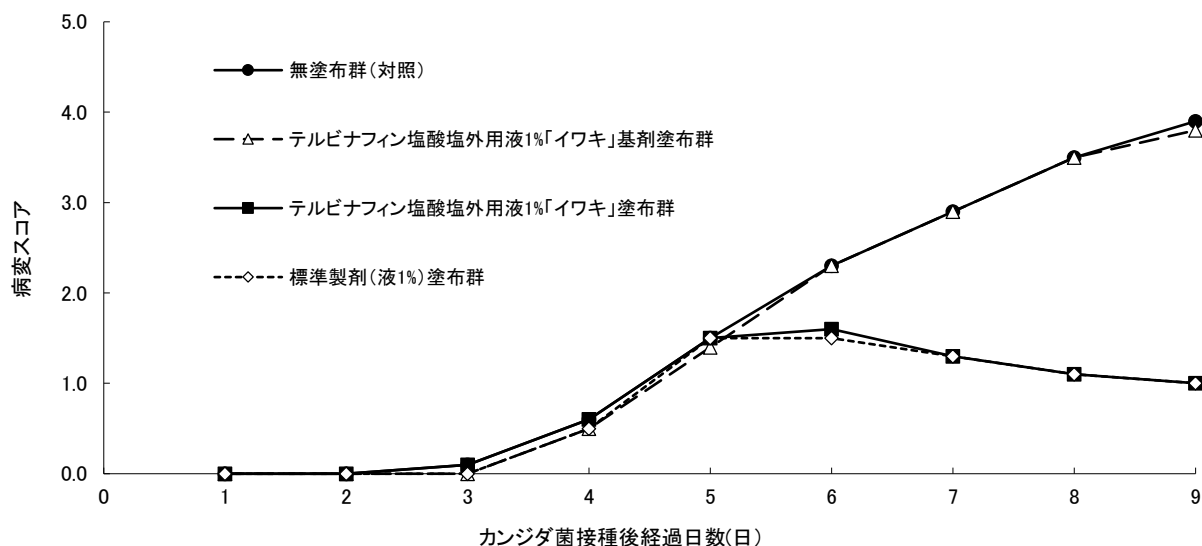
① 病変スコア

試験製剤群は 4 日目以降徐々にスコア値が増加し、6 日目には最大値を示したが、その後徐々に減少し、6 日目以降は対照群及び基剤群と比較し有意な低値を示した。

標準製剤群も試験製剤群と同様な推移を示し、6 日目以降は対照群及び基剤群と比較し有意な低値を示した。

試験製剤群と標準製剤群間に有意な差は認められなかった。

モルモット実験的カンジダ菌感染モデルに対するテルビナフィン塩酸塩外用液 1%「イワキ」の治療効果



② 組織内生菌数

対照群及び基剤群の組織内生菌数は、各々 $157.0 \times 10^2 \text{cells/tissue}$ 、 $150.40 \times 10^2 \text{cells/tissue}$ であった。試験製剤群及び標準製剤群では各々 $30.0 \times 10^2 \text{cells/tissue}$ 、 $32.6 \times 10^2 \text{cells/tissue}$ と低値を示し、対照群、基剤群と比較し有意な低値を示した。

試験製剤群と標準製剤群に有意な差は認められなかった。

考察

モルモットに白癬菌 (*T.mentagrophytes*)、癬風菌 (*M.furfur*) 及びカンジダ菌 (*C.albicans*) を接種し、各々の感染モデルを作製した。感染確認後、被験製剤を各々塗布し経日的な病変部位の観察とスコア化、感染部位の細菌学的検討により治療効果の比較検討を行った。

その結果、試験製剤と標準製剤は同様に優れた治療効果を示し、両製剤間に有意な差は認められなかった。

以上より、試験製剤（テルビナフィン塩酸塩外用液 1%「イワキ」）は標準製剤（ラミシール液）と生物学的に同等であると判断された。