

# トリホモン軟膏

(ジフルプレドナート製剤)

生物学的同等性に関する資料

- ・ 富士カプセル株式会社  
安全管理室

## ◎目的

当社製剤「トリホモン軟膏」と先発製剤「マイザー軟膏」（三菱ウェルファーマ株式会社）との2製剤間の薬効・薬理作用の抗炎症作用の同等性について、カラゲニン浮腫抑制作用、Paper disc 法による肉芽増殖抑制作用及び、ヒスタミンによる血管透過性亢進抑制作用の試験をすることにより検討した。

## ◎被験薬剤

試験薬剤：・「トリホモン軟膏」（富士カプセル株式会社）  
1g 中ジフルプレドナート 0.5mg 含有：Lot No. A-1  
・「トリホモン軟膏基剤」 Lot No. A-1

対照薬剤：・「マイザー軟膏」（三菱ウェルファーマ株式会社）  
1g 中ジフルプレドナート 0.5mg 含有：Lot. No. AM3

## ◎実施時期

平成4年3月1日～6月30日

## ◎実験動物

Wistar 系雄性ラット（血管透過性亢進抑制作用試験）  
SD 系雄性ラット（カラゲニン浮腫抑制作用試験、肉芽増殖抑制作用試験）

## ◎カラゲニン浮腫抑制作用試験 (in vitro 試験)

### ○実験方法

ラットの右後肢容積（腓骨外躁の直上まで）を測定後、試験薬剤または対照薬剤 120mg を足首より下の部分に均一に塗布し、通気性のある絆創膏で覆い、2時間後に薬剤を拭き取り、1%カラゲニン生理食塩液 0.05ml を塗布足蹠皮下に接種した。カラゲニン接種の3時間後に足容積を再測定し、足容積の増加値を浮腫の程度の指標とした。

### ○結果

カラゲニン接種3時間後の足蹠浮腫率及び薬剤の浮腫抑制率を表-1に示した。

「トリホモン軟膏」及び「マイザー軟膏」は、無処置群及び「トリホモン軟膏基剤」に対して有意な浮腫抑制作用を示し、また、「トリホモン軟膏」及び「マイザー軟膏」間の浮腫抑制効果に有意差は認められなかった（表-2）。

表-1. ラット足蹠浮腫率と無処置群に対する抑制率

薬剤	浮腫率 (%) (Mean±S. D.)	抑制率 (%)
トリホモン軟膏	52.0±15.9	31.0
マイザー軟膏	48.3±14.4	35.3
トリホモン軟膏基剤	75.6±15.2	0.13
無処置	75.7±14.8	—

表-2. 各薬剤間の有意差検定

	無処置	トリホモン軟膏基剤	マイザー軟膏	トリホモン軟膏
無処置		—	※	※
トリホモン軟膏基剤	—		※	※
マイザー軟膏	※	※		—
トリホモン軟膏	※	※	—	

— :  $p < 0.05$  で有意差は認められない

※ :  $p < 0.01$  で有意差が認められる

### ○結論

急性炎症モデルであるカラゲニンによるラットの足蹠浮腫に対する抑制作用を指標として抗炎症効果を比較したところ、「トリホモン軟膏」と「マイザー軟膏」は、無処置及び「トリホモン軟膏基剤」に対して有意にその抑制効果を示し、また、「トリホモン軟膏」の「マイザー軟膏」に対する炎症抑制効果は、同等の作用を示した。

### ◎肉芽増殖抑制作用試験

#### ○実験方法

ラットを除毛後、エーテル麻酔下で背部正中線に沿って皮膚を小さく切開し、両側肩胛部皮下に paper disc(東洋濾紙、直径 8mm、 $29 \pm 1$ mg)を挿入し、ミヘル針で閉じた。試験薬剤または対照薬剤各 30mg を挿入部位上の正常皮膚に 1 日 1 回 7 日間均一に塗布し、8 日目に paper disc を取り巻いて増殖した肉芽組織を摘出し、乾燥させ重量を測定した。

#### ○結果

マイザー軟膏、トリホモン軟膏及びその基剤をラット背部の埋入部位に塗布し、無処置に対する肉芽増殖抑制率を表-3 に示した。

「トリホモン軟膏」及び「マイザー軟膏」は、無処置群及び「トリホモン軟膏基剤」に対して有意な肉芽増殖抑制作用を示し、「トリホモン軟膏」及び「マイザー軟膏」間の肉芽増殖抑制効果に有意差は認められなかった(表-4)。

表-3. ラットの肉芽形成乾燥重量と無処置群に対する肉芽増殖抑制率

薬剤	肉芽形成乾燥重量 (mg) (Mean±SD)	無処置に対する抑制率 (%)
トリホモン軟膏	$16.1 \pm 3.0$	57.5
マイザー軟膏	$17.1 \pm 6.2$	59.6
トリホモン軟膏基剤	$35.2 \pm 8.6$	7.1
無処置	$37.9 \pm 12.2$	—

表-4. 各薬剤間の有意差検定

	無処置	トリホモン軟膏基剤	マイザー軟膏	トリホモン軟膏
無処置		—	※	※
トリホモン軟膏基剤	—		※	※
マイザー軟膏	※	※		—
トリホモン軟膏	※	※	—	

— :  $p < 0.05$  で有意差は認められない

※ :  $p < 0.01$  で有意差が認められる

### ○結論

Paper disc 法による肉芽増殖に対する抑制作用を指標として抗炎症効果を比較したところ、「トリホモン軟膏」と「マイザー軟膏」は、無処置及び「トリホモン軟膏基剤」に対して有意にその抑制効果を示し、また、「トリホモン軟膏」の「マイザー軟膏」に対する炎症抑制効果は、同等の作用を示した。

### ◎血管透過性亢進抑制作用試験

#### ○実験方法

ラットの背部を除毛し、ヒスタミン接種 2 時間前及び 1 時間前に試験薬剤または対照薬剤 480mg をその部分に均一に擦り込むように塗布し、脊柱対称に 0.01%ヒスタミン 2 塩酸-タイロド液 0.05ml を塗布部位の皮内に接種し、直ちに 1%エバンスブルー生理食塩液 5ml/Kg 体重を尾静脈内接種した。30 分後に剥離した背部皮膚をコルク板上に張り付け 1 夜放置後、長径及び短径を測定し、その平均値を直径とした。

#### ○結果

マイザー軟膏、トリホモン軟膏及びその基剤をヒスタミン接種の 2 時間前にラット背部に塗布し、ヒスタミン接種 30 分後の皮内漏出色素直径及び血管透過性抑制率を表-5 に示した。

「トリホモン軟膏」及び「マイザー軟膏」は、無処置群及び「トリホモン軟膏基剤」に対して有意な血管透過性亢進抑制作用を示し、また、「トリホモン軟膏」及び「マイザー軟膏」間の血管透過性亢進抑制効果に有意差は認められなかった(表-6)。

表-5. 血管透過性亢進作用抑制率

薬剤	皮内漏出色素直径 (mm) (Mean±SD)	無処置に対する抑制率 (%)
トリホモン軟膏	4.6±0.8	48.0
マイザー軟膏	4.8±1.0	45.3
トリホモン軟膏基剤	7.9±1.6	9.9
無処置	8.8±1.0	—

表-6. 各薬剤間の有意差検定

	無処置	トリホモン軟膏基剤	マイザー軟膏	トリホモン軟膏
無処置		—	※	※
トリホモン軟膏基剤	—		※	※
マイザー軟膏	※	※		—
トリホモン軟膏	※	※	—	

— :  $p < 0.05$  で有意差は認められない

※ :  $p < 0.01$  で有意差が認められる

### ○結論

ヒスタミンによる血管透過性亢進に対する抑制作用を指標として抗炎症効果を比較したところ、「トリホモン軟膏」と「マイザー軟膏」は、無処置及び「トリホモン軟膏基剤」に対して有意にその抑制効果を示し、また、「トリホモン軟膏」の「マイザー軟膏」に対する炎症抑制効果は、同等の作用を示した。