

スクロードパスタの同等性試験に関する資料（抜粋）
- 効力を裏付ける薬理作用の比較試験 -

大阪市淀川区西中島 5-13-9
共和薬品工業株式会社

改訂年月日：06.2.24

SCR-D-1(1)

はじめに

スクロードパスタ(KP642)は、ポビドンヨード及び精製白糖を含有する皮膚潰瘍治療剤で、ポビドンヨードによる殺菌作用と精製白糖による創傷治癒作用を併せ持つため、褥瘡や皮膚潰瘍の治療に対して合目的な治療剤で、その有用性は広く認められている。

褥瘡や皮膚潰瘍は二次感染を併発し易く、治療においては創傷の治療とともに創傷面の細菌感染の除去あるいは予防が重要といわれている。

共和薬品工業株式会社がスクロードパスタを新規に開発するに際して、先発品ユーパスタコーワ(興和株式会社製造)との生物学的同等性試験を薬効薬理比較試験により実施することとし、薬効薬理比較試験として、1)モルモットの黄色ブドウ球菌に対する抗菌作用及び創傷治癒作用を指標とした薬効薬理比較試験、2)ラットの熱傷モデルに対する熱傷治癒作用を指標とした薬効薬理比較試験、3)Hydrocortisone 負荷ラット円形切除創 MRSA 感染症モデルに対する抗菌作用及び創傷治癒作用を指標とした薬効薬理比較試験を行った。

(1) 黄色ブドウ球菌に対する抗菌作用及び創傷治癒作用を指標とした薬効薬理比較試験

共和薬品工業株式会社がスクロードパスタを新規に開発するに際して、先発品ユーパスタコーワ(興和株式会社製造)との生物学的同等性試験を薬効薬理比較試験により実施することとし、黄色ブドウ球菌のモルモット皮膚感染モデルを用いて、その抗菌作用及び創傷治癒作用を指標とした治療実験を行った。

1 . 試験試料

- 1) 被験薬：スクロードパスタ(KP642) [共和薬品工業株式会社製造 Lot No. 642_1031]
- 2) 被験薬(KP642)基剤：[共和薬品工業株式会社製造 Lot No.B01]
- 3) 対照薬：ユーパスタコーワ[興和株式会社製造 Lot No. IC451]

2 . 試験動物

Hartley 系雄性モルモット(体重:350g 前後)30 匹。

3 . 群の構成

動物は 30 匹を無作為に用い、下記の群構成で試験した。

群	動物 No.	部位	用 量	動物数
コントロール(感染対照)	1 ~ 10	右	-	10
被験薬基剤		左	0.1g	
被 験 薬	11 ~ 20	右	1 日 2 回 7 日間 連続塗布適用	10
対 照 薬	21 ~ 30	右		10

4. 試験方法

試験前日、腹部をバリカンで毛刈りした後、脱毛用スーパーワックス(ハリウッド化粧品)を用いて更に抜毛した。コントロール(感染対照)及び被験薬基剤塗布群では左側及び右側に部位各1箇所を、また、被験薬塗布群及び対照薬塗布群では右側1箇所を選び、そこに2cm角のガムテープ(ニチバン)を貼りつけて勢いよく剥がす操作を5~6回繰り返した。

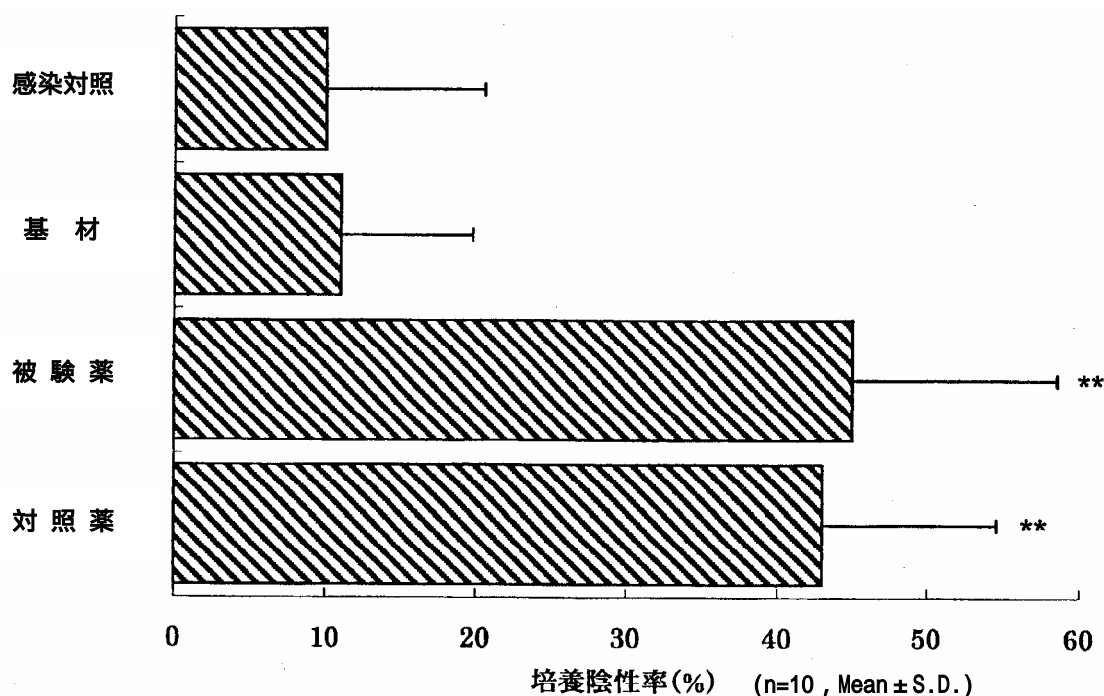
これらの皮膚擦過傷作成部位に接種菌液を各部位当たり50 μ Lずつ塗布接種した。

感染部位をパラフィルムで覆いSelf-adhering form padを乗せた後、粘着性包帯で20時間固定して感染処置とした。

臨床投与経路と同様に外用経皮適用とし、菌接種24時間目より7日間に亙り、検体を0.1g/siteで1日2回皮膚面に連続塗布適用した。

5. 結果

被験薬スクロドパスタ(KP642)塗布群と対照薬ユーパスタコーワ塗布群は感染部位の肉眼的評価においても、また、培養試験においても、危険率1%或いは5%で統計学的な有意差が認められ、また、その平均値の差は \pm 20%の範囲内にあり、かつ、有意水準が等しかったことより、両製剤は生物学的に同等であるものと判定した。



** : P<0.01 * : P<0.05 + : P<0.10 N.S. : no significant

図1. モルモットの黄色ブドウ球菌感染モデルに対する治療効果試験における培養試験陰性率

(2) ラットの熱傷モデルに対する熱傷治癒作用を指標とした 薬効薬理比較試験

共和薬品工業株式会社がスクロードパスタを新規に開発するに際して、先発品ユーパスタコーワ(興和株式会社製造)との生物学的同等性試験を薬効薬理比較試験により実施することとし、ラットの熱傷モデルに対する熱傷治癒作用を指標とした治療試験を行った。

1. 試験試料

- 1) 被験薬：スクロードパスタ(KP642) [共和薬品工業株式会社製造 Lot No. 642_1031]
- 2) 被験薬(KP642)基剤：[共和薬品工業株式会社製造 Lot No. B01]
- 3) 対照薬：ユーパスタコーワ[興和株式会社製造 Lot No. IC451]

2. 試験動物

Wistar 系雄性ラット 30 匹。

3. 群の構成

動物は 30 匹を無作為に 1 群 10 匹として用い、下記の群構成で試験した。

群	動物 No.	部位	用量	動物数
被験薬基剤	1 ~ 10	正中線上	50mg	10
被験薬	11 ~ 20	正中線上	1日2回10日間	10
対照薬	21 ~ 30	正中線上	連続塗布適用	10

4. 試験方法

ペントバルビタールナトリウム(ネンプタール、大日本住友製薬、40mg/kg、i.p.)麻酔下に動物の背部皮膚を除毛し、消毒用エタノールで皮膚を消毒した後、焼灼ゴテを用いて熱傷(200℃、5sec、直径1cm)を正中線上に1箇所作成した。熱傷作成24時間後より、検体50mgを1日2回10日間塗布し、この間0、1、3、5、7、10及び14日目の各時点で経日的に熱傷部の面積を測定した。

臨床投与経路と同様に外用経皮適用とし、熱傷作成24時間後より10日間に亙り、検体を50mg/siteで1日2回皮膚面に連続塗布適用した。

5. 結果

被験薬スクロードパスタ(KP642)塗布群と対照薬ユーパスタコーワ塗布群は熱傷面積より算出した治癒促進率においても、また、背部皮膚熱傷部組織中のヒドロキシプロリン含量においても、危険率5%或いは1%で統計学的な有意差が認められ、また、その平均値の差は±20%の範囲内にあり、かつ、有意水準が等しかったことより、両製剤は生物学的に同等であると判定した。

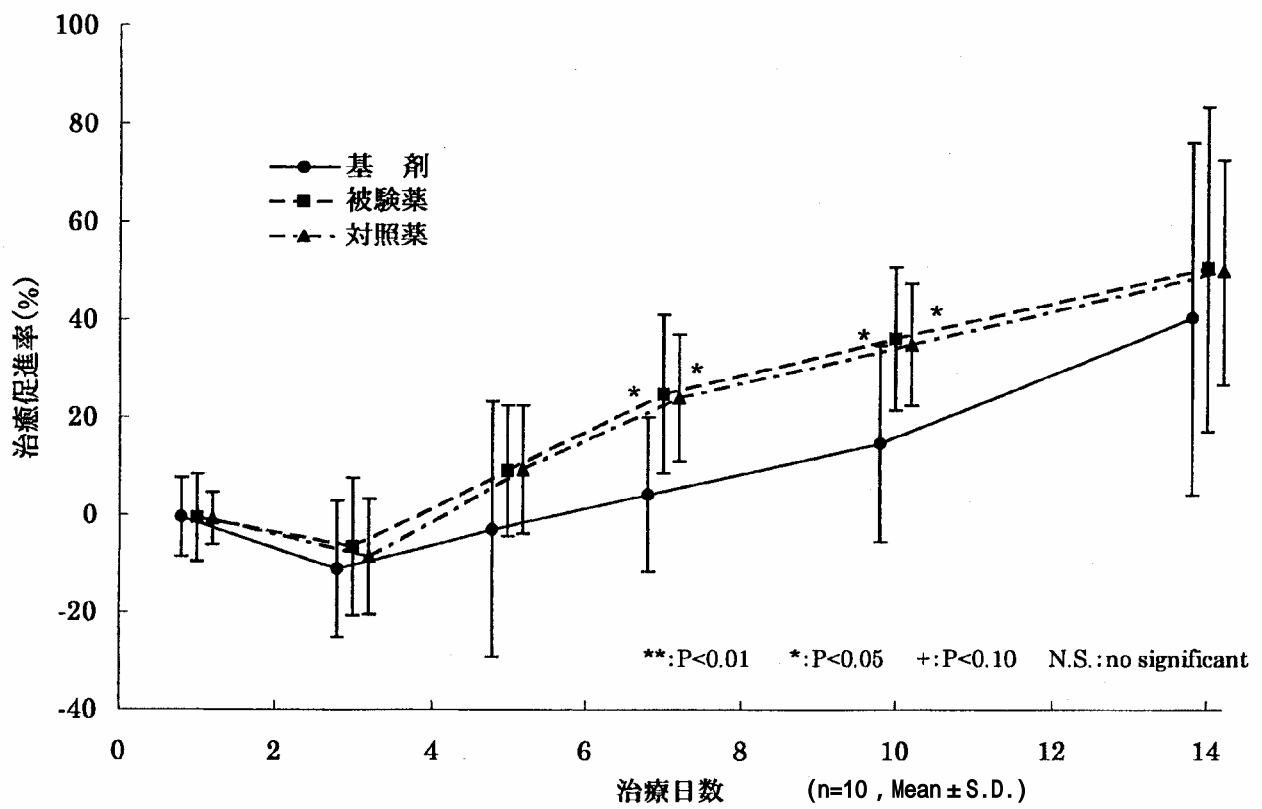


図2 . ラット熱傷モデルに対する治療効果試験における治癒促進率

表1 . ラット熱傷モデルに対する治療効果試験における熱傷部のヒドロキシプロリン量

群	平均 ± 標準偏差	Tukey 多重比較	
		vs 基剤	vs 試験薬
被験薬基剤	12.80 ± 5.41	-	
被 験 薬	26.18 ± 7.11	* *	-
対 照 薬	25.04 ± 8.29	* *	N.S.

(単位 : mg/g dry tissue)

** : P<0.01、* : P<0.05、+ : P<0.10、N.S. : no significant

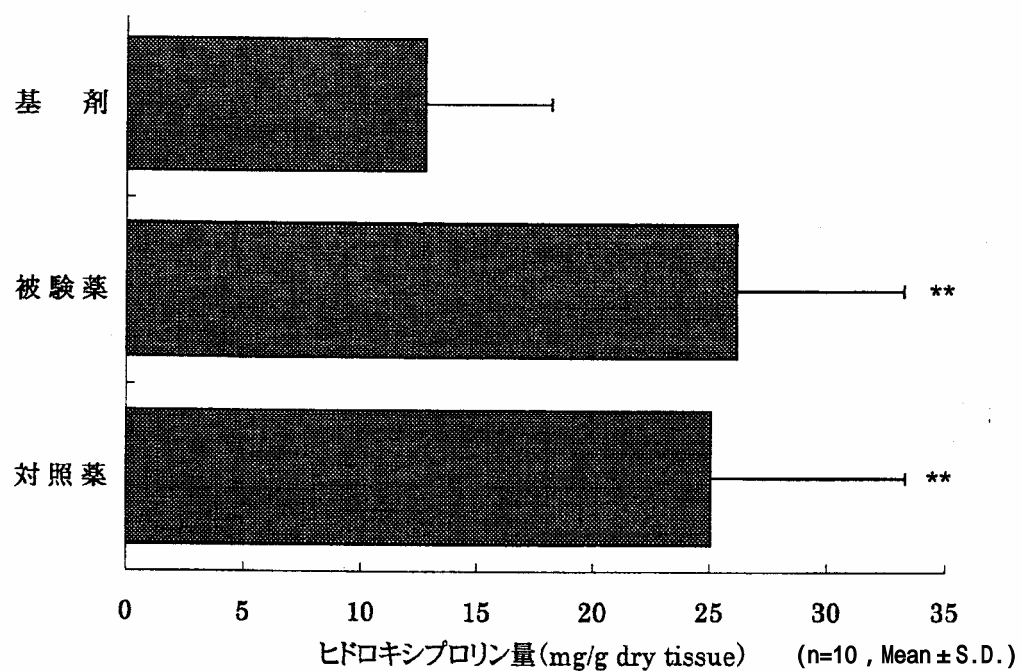


図3 . ラット熱傷モデルに対する治療効果試験における熱傷部のヒドロキシプロリン量

(3) Hydrocortisone 負荷ラット円形切除創 MRSA 感染症モデルに対する 抗菌作用及び創傷治癒作用を指標とした薬効薬理比較試験

共和薬品工業株式会社がスクロードパスタを新規に開発するに際して、先発品ユーパスタコーワ(興和株式会社製造)との生物学的同等性試験を薬効薬理比較試験により実施することとし、Hydrocortisone 負荷ラット円形切除創 MRSA(Methicillin-Resistant S.aureus)感染症モデルを用いて、その抗菌作用及び創傷治癒作用を指標とした治療実験を行った。

1 . 試験試料

- 1) 被験薬：スクロードパスタ(KP642) [共和薬品工業株式会社製造 Lot No. 642_1031]
- 2) 被験薬(KP642)基剤：[共和薬品工業株式会社製造 Lot No. B01]
- 3) 対照薬：ユーパスタコーワ[興和株式会社製造 Lot No. IC451]

2 . 試験動物

Sprague Dawley 系雄性ラット 30 匹。

3 . 群の構成

動物は 30 匹を無作為に 1 群 10 匹として用い、下記の群構成で試験した。

群	動物 No.	部位	用 量	動物数
被験薬基剤	1 ~ 10	左右腹側部	各部位当たり 0.1g	10
被 験 薬	11 ~ 20	左右腹側部	1 日 2 回 14 日間	10
対 照 薬	21 ~ 30	左右腹側部	連続塗布適用	10

4 . 試験方法

Pentobarbital sodium(40mg/kg , i.p.)麻酔下に、動物の腹側部皮膚を除毛し、消毒用エタノールで皮膚を消毒した後、正中線に左右対称に直径 15mm の穴を皮革打抜き用ポンチで打抜き、円形切除創 2ヶ所を作成した(腹側部皮膚円形切除創)。これらの部位に接種菌液を各部位当り 50 μ L ずつ塗布接種した。感染部位をパラフィルムで覆い Self adhering form pad を乗せた後、粘着性包帯で 20 時間固定して感染処置とした。

臨床投与経路と同様に外用経皮適用とし、菌液接種 24 時間後より 14 日間に亙り、検体を 0.1g/site で 1 日 2 回皮膚面に連続塗布適用した。

5. 結 果

被験薬スクロドパスタ(KP642)塗布群と対照薬ユーパスタコーワ塗布群は感染部位の肉眼的評価においても、円形切除創面積より算出した治癒促進率においても、培養試験の陰性率においても、また、腹側部皮膚円形切除創組織中のヒドロキシプロリン含量においても、いずれのパラメータにおいても統計学的な有意差が認められ、また、その平均値の差は $\pm 20\%$ の範囲内にあり、かつ、有意水準が等しかったことより、両製剤は生物学的に同等であると判定した。

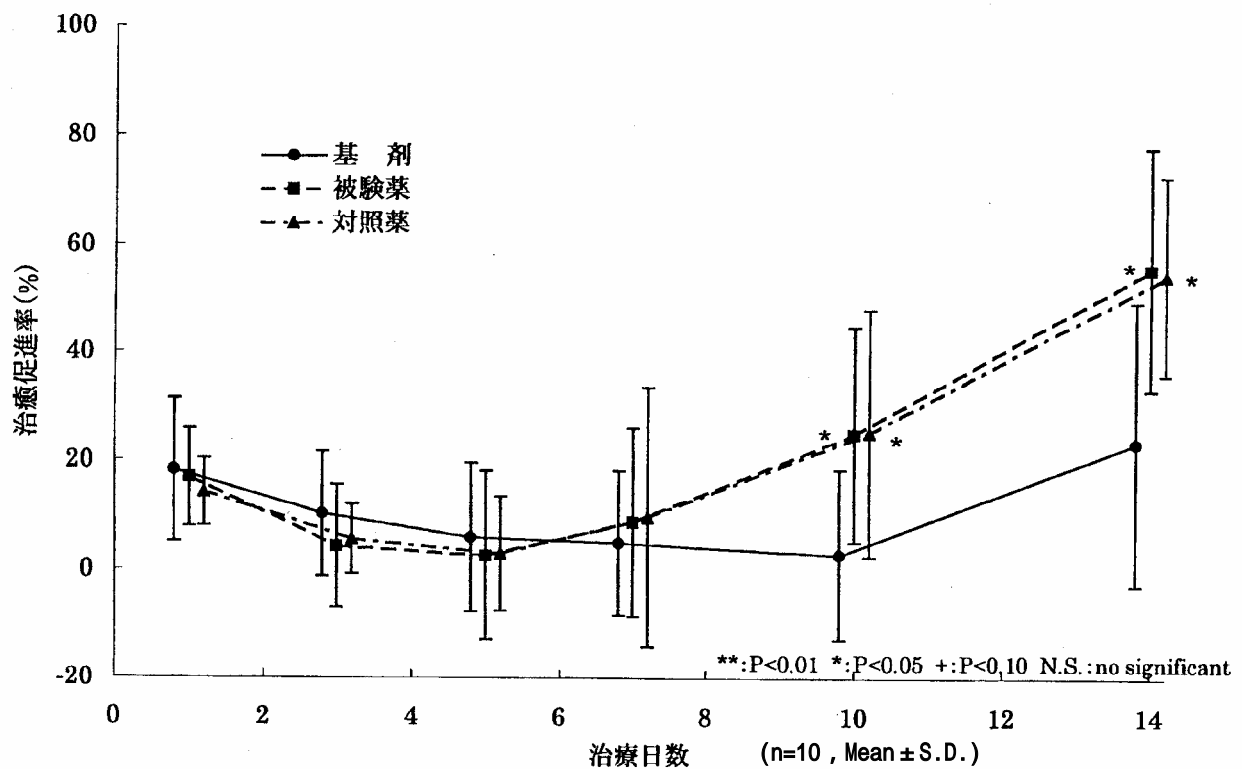


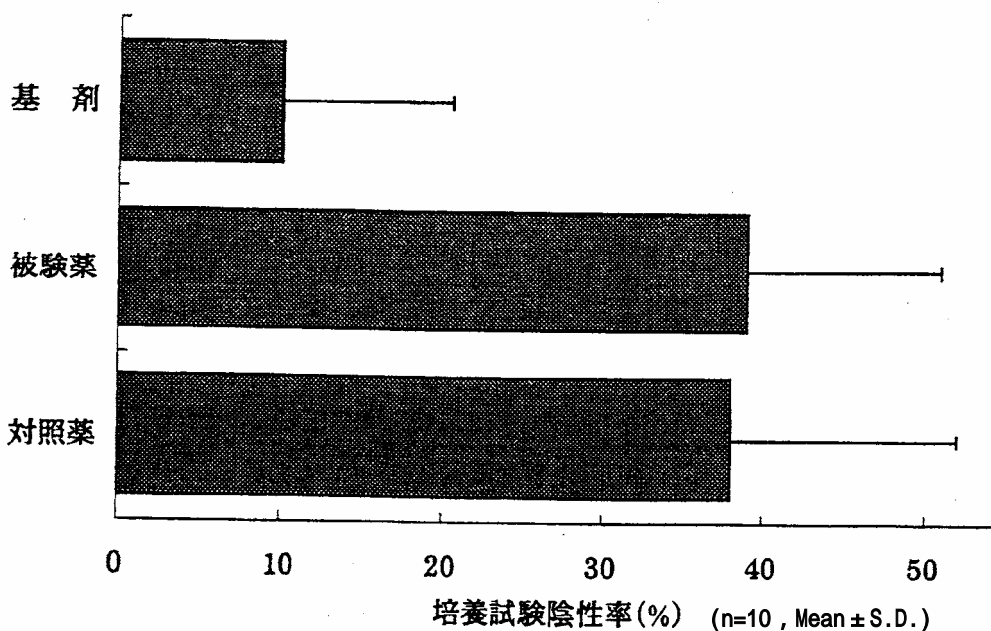
図4 . Hydrocortisone 負荷ラット円形切除創 MRSA 感染症モデルに対する
治療効果試験における治癒促進率

表 2 . Hydrocortisone 負荷ラット円形切除創 MRSA 感染症モデルに対する

治療効果試験における培養試験結果

群	動物番号/培養試験陰性率 (%)										治療促進率 (%) 平均値 ± 標準偏差	Tukey 多重比較	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		vs 基剤	vs 被験薬
基 剤	0	30	20	0	0	10	10	20	0	10	10.00 ± 10.54	-	
被験薬	50	30	40	40	20	30	60	30	50	40	39.00 ± 11.97	**	-
対照薬	50	20	30	20	50	60	30	40	50	30	38.00 ± 13.98	**	N.S.

** : P<0.01、* : P<0.05、+ : P<0.10、N.S. : no significant



** : P<0.01、* : P<0.05、+ : P<0.10、N.S. : no significant

図 5 . Hydrocortisone 負荷ラット円形切除創 MRSA 感染症モデルに対する

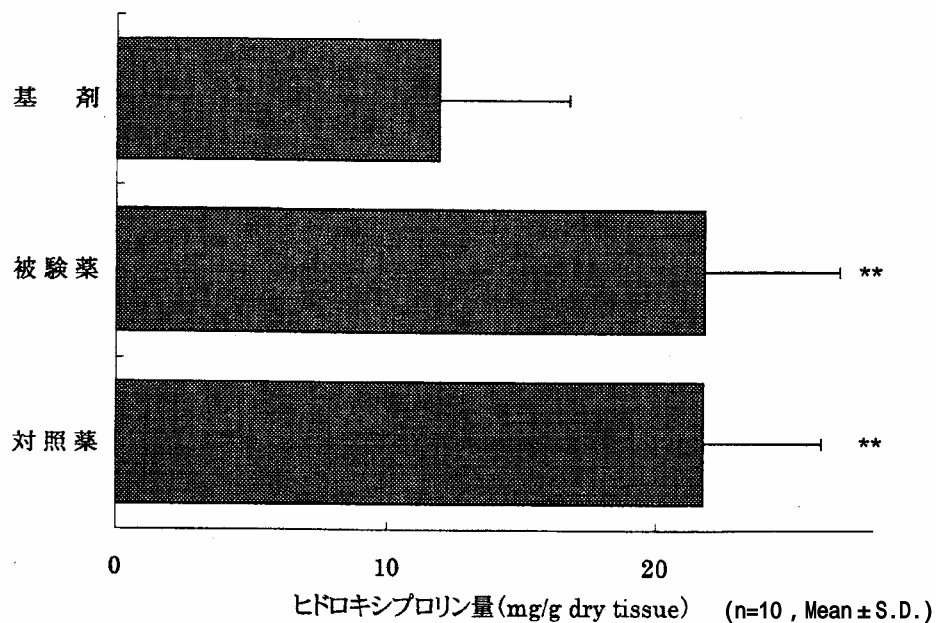
治療効果試験における培養試験結果

表3 . Hydrocortisone 負荷ラット円形切除創 MRSA 感染症モデルに対する
治療効果試験における円形切除創のヒドロキシプロリン量

群	平均 ± 標準偏差	Tukey 多重比較	
		vs 基剤	Vs 被験薬
被験薬基剤	11.89 ± 4.88	-	
被 験 薬	21.79 ± 4.94	* *	-
対 照 薬	21.74 ± 4.32	* *	N.S.

(単位 : mg/g dry tissue)

** : P<0.01、* : P<0.05、+ : P<0.10、N.S. : no significant



** : P<0.01、* : P<0.05、+ : P<0.10、N.S. : no significant

図6 . Hydrocortisone 負荷ラット円形切除創 MRSA 感染症モデルに対する
治療効果試験における円形切除創のヒドロキシプロリン量