

## ケトコナゾールクリーム 2%「NR」の生物学的同等性試験

製造販売元：東光薬品工業株式会社  
販 売 元：日医工株式会社

## 緒 言

ケトコナゾールクリーム 2%「NR」はイミダゾール系抗真菌剤であるケトコナゾールを含有するクリーム剤である。

本剤につき、モルモット実験的真菌感染モデルを用いた試験及び *in vitro* 抗真菌作用試験により、先発品である市販同種同効品との比較検討を行った。

## 要 約

ケトコナゾールクリーム 2%「NR」と市販同種同効品との抗真菌作用の比較検討を行い、以下の結果を得た。

- 1) モルモット実験的白癬菌感染モデルに対する治療効果試験において、ケトコナゾールクリーム 2%「NR」投与群の白癬菌接種部位の皮膚病変度が無処置群及び基剤投与群に対して有意 ( $P < 0.01$ ) に改善され、また、接種部皮膚の逆培養でも菌の発育が有意に抑制されたことから、ケトコナゾールクリーム 2%「NR」の白癬菌に対する治療効果が示され、その効力は市販同種同効品と同等であった。
- 2) モルモット実験的脂漏性皮膚炎モデルに対する治療効果試験において、ケトコナゾールクリーム 2%「NR」投与群の癬風菌接種部位の皮膚病変度が無処置群及び基剤投与群に対して有意 ( $P < 0.01$ ) に改善され、また、接種部皮膚の逆培養でも菌の発育が有意に抑制されたことから、ケトコナゾールクリーム 2%「NR」の白癬菌に対する治療効果が示され、その効力は市販同種同効品と同等であった。
- 3) *in vitro* 抗真菌作用試験において、ケトコナゾールクリーム 2%「NR」添加群は皮膚糸状菌、酵母糸状菌及び癬風菌の各真菌に対して 5~30 分の作用時間で抗真菌活性を示し、無処置群に比し有意 ( $P < 0.01$ ) な抗真菌作用が認められ、その効力は市販同種同効品と同等であった。

## 被験薬剤

1. ケトコナゾールクリーム 2%「NR」(略号: KC)

1 g 中

ケトコナゾール 20mg

2. ケトコナゾールクリーム 2%「NR」基剤

上記ケトコナゾールクリーム 2%「NR」からケトコナゾールを除いたもの。

3. 市販同種同効品(略号: NC)

1 g 中

ケトコナゾール 20mg

## 実験材料

### 1. 使用動物

7週齢の Hartley 系雄性モルモットを1週間の予備飼育後、健康な動物を選択し、使用した。

### 2. 使用菌種

- 1) 皮膚糸状菌 (*Trichophyton mentagrophytes*、*Trichophyton rubrum*、*Microsporum canis*、*Epidermophyton floccosum*)
- 2) 癬菌 (*Malassezia furfur*)
- 3) 酵母糸状菌 (*Candida albicans*)

### 3. 試薬

蒸留水、生理食塩液、Tween 80、サブロー寒天培地、クロラムフェニコール、硫酸カナマイシン

## 試験方法

以下の3種類の試験により評価した。

#### 試験Ⅰ：モルモット実験的白癬菌感染モデルに対する治療効果の検討

モルモットの背部除毛皮膚に白癬菌を接種し、接種部の病変度を観察する方法で、イミダゾール系抗真菌剤等の in vivo における抗白癬菌活性の評価として汎用されている。

#### 試験Ⅱ：モルモット実験的脂漏性皮膚炎モデルに対する治療効果の検討

Iと同様に、モルモット背部除毛皮膚に脂漏性皮膚炎の原因である癬菌を接種し、病変度を観察する方法である。

#### 試験Ⅲ：抗真菌作用の比較 (in vitro)

皮膚糸状菌 (白癬) 4種、酵母糸状菌 (カンジダ症) 及び癬菌 (脂漏性皮膚炎) の計6種の標準菌株を使用し、各種真菌に対する作用を in vitro により検証する方法である。

## 結果

### 試験Ⅰ. モルモット実験的白癬菌感染モデルに対する治療効果試験

結果を図-1に示した。

KC投与群は、白癬菌感染による病変に対し、投与6日目以降スコアは徐々に減少し、10日目以降は無処置群と、13日目以降は基剤群と比較して有意な低値を示した。その効果はNCと同等であった。また、逆培養では、KC及びNC共に菌の発育が認められず、無処置群及び基剤群と比較して有意な低値を示した。

## 試験Ⅱ．モルモット実験的脂漏性皮膚炎モデルに対する治療効果試験

結果を図－2に示した。

KC投与群は、脂漏性皮膚炎の病変に対し、投与開始以降スコアは徐々に減少し、13日目以降は無処置群及び基剤群と比較して有意な低値を示した。その効果は市販同種同効品NCと同等であった。また、逆培養では、KC及びNC共に菌の発育が認められず、無処置群及び基剤群と比較して有意な低値を示した。

## 試験Ⅲ．in vitro 抗真菌作用試験

結果を図－3－1～3に示した。

in vitro において、KC投与群は皮膚糸状菌、酵母糸状菌及び黴風菌の各真菌に対して5～30分の作用時間で抗真菌活性を示し、無処置群に比し有意な抗真菌作用が認められ、その効果はNCと同等であった。

## 考察

試験Ⅰ及び試験Ⅱでは、白癬菌及び黴風菌感染モルモットに対する治療効果と皮膚中の菌の陰性化を評価した結果、薬剤塗布群で明らかに治療効果が認められ、且つ、皮膚切片の逆培養においても菌は検出されなかった。特にⅠの白癬糸状菌は、角質内部で繁殖する菌であり、試験後の皮膚切片の逆培養においても菌が検出されなかったことから、塗布した製剤中のケトコナゾールが皮膚角層に浸透し、真菌に直接的に作用して抗真菌力を発揮した結果と考えられる。

また、試験Ⅲのin vitro 試験の結果、白癬菌、皮膚カンジダ菌、黴風菌のいずれに対しても高い抗菌力が示された。

以上の3つの試験の結果から、ケトコナゾールクリーム2%「NR」は市販同種同効品と生物学的に同等であると言える。

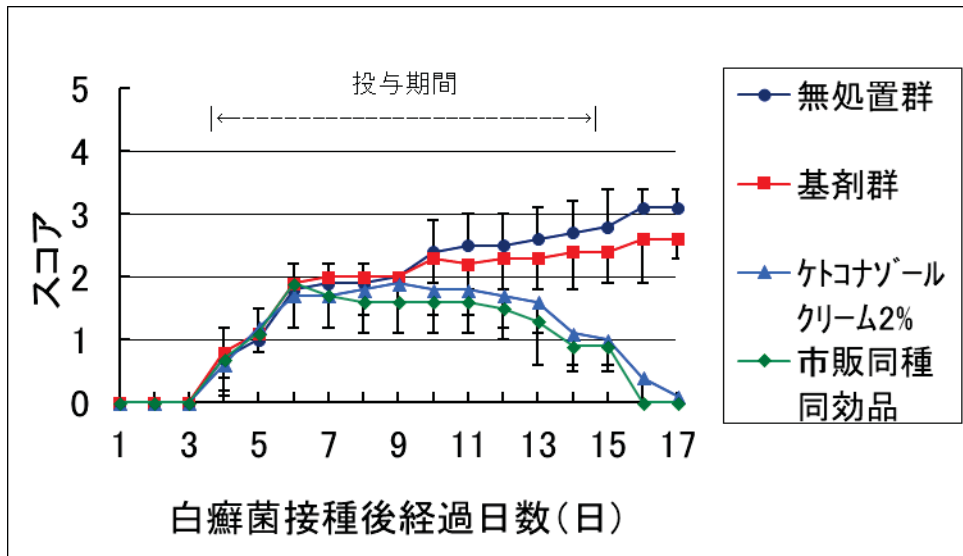


図-1. モルモット実験的白癬菌感染モデルに対する治療効果(平均±S.D.)

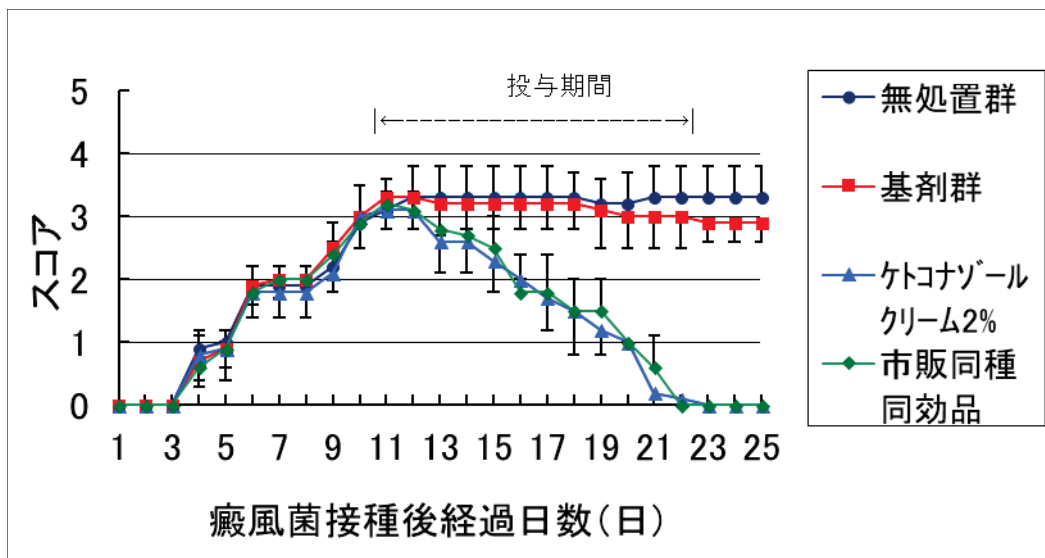


図-2. モルモット実験的脂漏性皮膚炎モデルに対する治療効果(平均±S.D.)

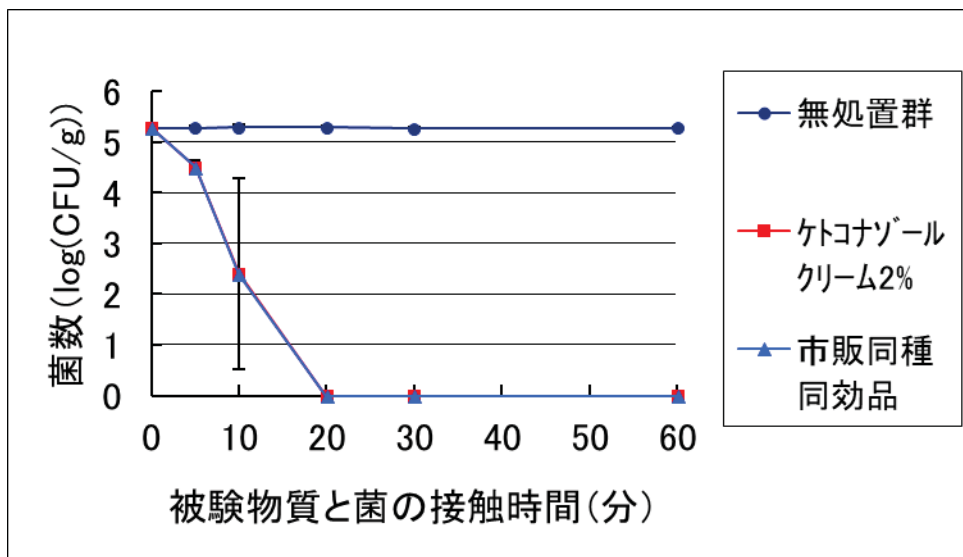


図3-1. 白癬菌 (*Trichophyton rubrum*) に対する抗真菌作用 (平均±S.D.)

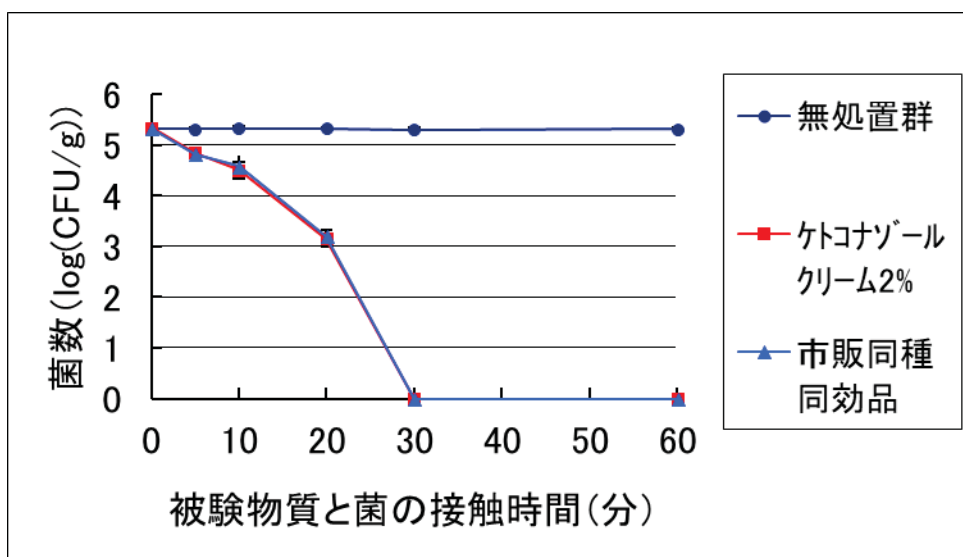


図3-2. カンジダ菌 (*Candida albicans*) に対する抗真菌作用 (平均±S.D.)

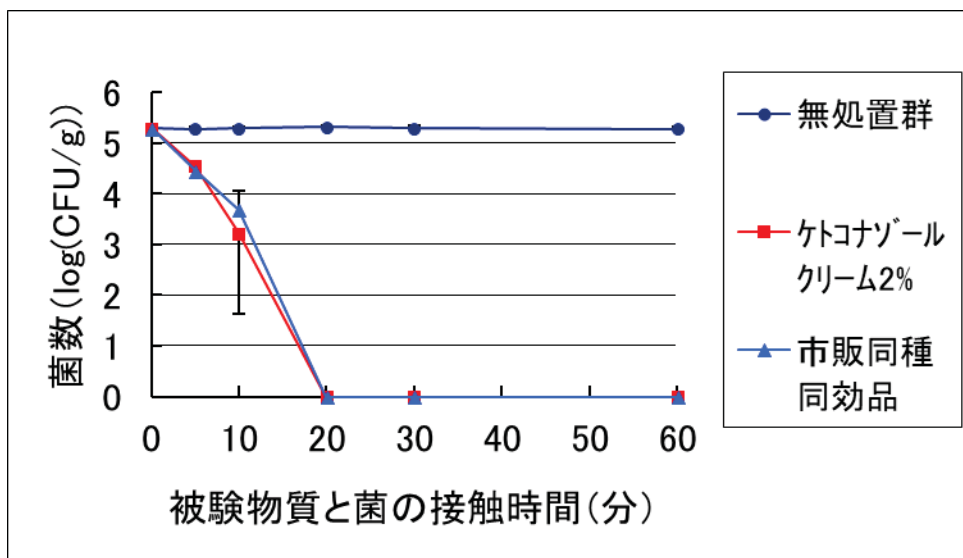


図3-3. 癬風菌 (*Malassezia furfur*) に対する抗真菌作用 (平均±S.D.)