

ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏0.05%「JG」の薬効薬理試験

1.試験目的

ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏0.05%「JG」は、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルを主薬とする外用合成副腎皮質ホルモン剤である。今回、本製剤の薬効薬理試験(ラットクロトン油耳浮腫抑制試験、ラットカラゲニン足浮腫抑制試験、ラット血管透過性抑制試験及びラット肉芽増殖抑制試験)を実施し、統計学的手法により解析した結果を報告する。

2-1.試験名称

ラットクロトン油耳浮腫抑制試験

2-2.試験動物

体重160g前後のWistar/ST系雄性ラット(6週齢):1群12匹

2-3.試験製剤

試験製剤(ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏0.05%「JG」)、標準製剤(先発製剤)、基剤

2-4.試験方法

ラットの右耳介内側に5%クロトン油含有起炎剤400 $\mu$ Lを浸潤させたフェルトを一定圧力で15秒間圧着して起炎させた。起炎1時間後、右耳介外側に試験製剤10mgを塗布し、その5時間後に左右耳介の同一部位を直径8mmのパンチで打ち抜き、左右の質量差から耳浮腫率を算出した。

2-5.試験結果

試験製剤及び標準製剤は、いずれも著明な浮腫抑制作用を示し、試験製剤と標準製剤との比較においても優位差は認められず、両剤の生物学的同等性が確認された。耳浮腫率の平均値、標準誤差及び耳浮腫抑制率を表1に、コントロール(無処置)に対する耳浮腫抑制率を図1に示した。

表1 ラットの耳浮腫率 (%、n=12)

		試験製剤	標準製剤	基剤	コントロール
浮腫率	平均値(mm)	51.1	51.7	81.1	90.5
	標準誤差	5.3	5.2	5.5	4.8
浮腫抑制率(%)		43.5	42.9	10.4	-

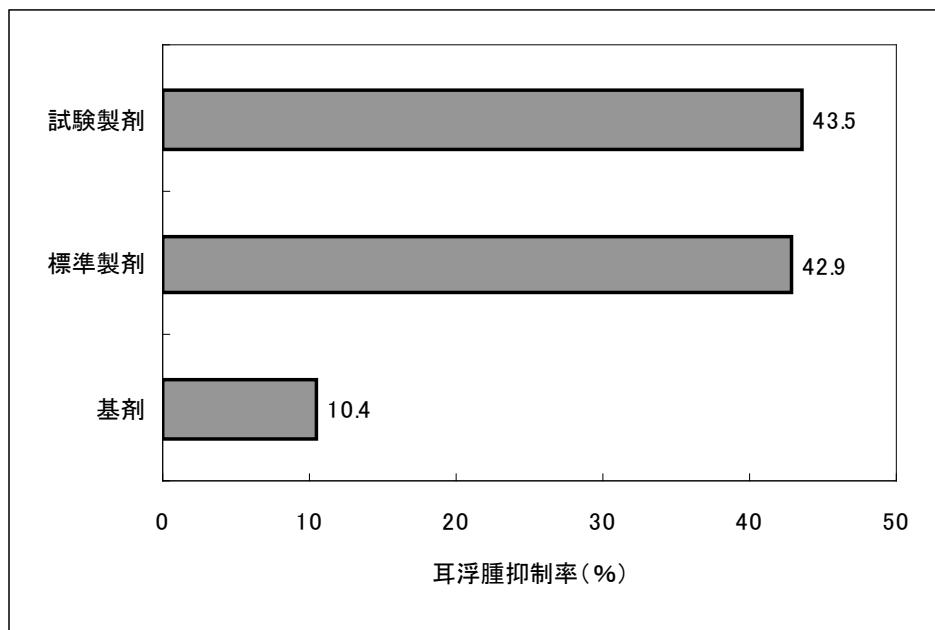


図1 コントロール(無処置)に対する耳浮腫抑制率 (%、平均値、n=12)

3-1.試験名称

ラットカラゲニン足浮腫抑制試験

3-2.試験動物

体重140g前後のWistar/ST系雄性ラット(5週齢):1群12匹

3-3.試験製剤

試験製剤(ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏0.05%「JG」)、標準製剤(先発製剤)、  
基剤

3-4.試験方法

ラット左後肢足蹠に1%カラゲニン生理食塩水溶液0.1mLを皮下注射し、起炎した。起炎前、起炎3時間後に足容積を測定し、足容積差から足浮腫率を算出した。試験製剤は起炎5時間前に100mgを塗布した。

3-5.試験結果

試験製剤及び標準製剤は、いずれも著明な浮腫抑制作用を示し、試験製剤と標準製剤との比較においても有意差は認められず、両剤の生物学的同等性が確認された。足浮腫率の平均値、標準誤差及び足浮腫抑制率を表2に、コントロール(無処置)に対する足浮腫抑制率を図2に示した。

表2 ラットの足浮腫率 (%、n=12)

		試験製剤	標準製剤	基剤	コントロール
浮腫率	平均値(mm)	37.2	37.0	57.2	57.7
	標準誤差	2.7	3.1	3.5	3.8
浮腫抑制率(%)		35.5	35.9	0.9	-

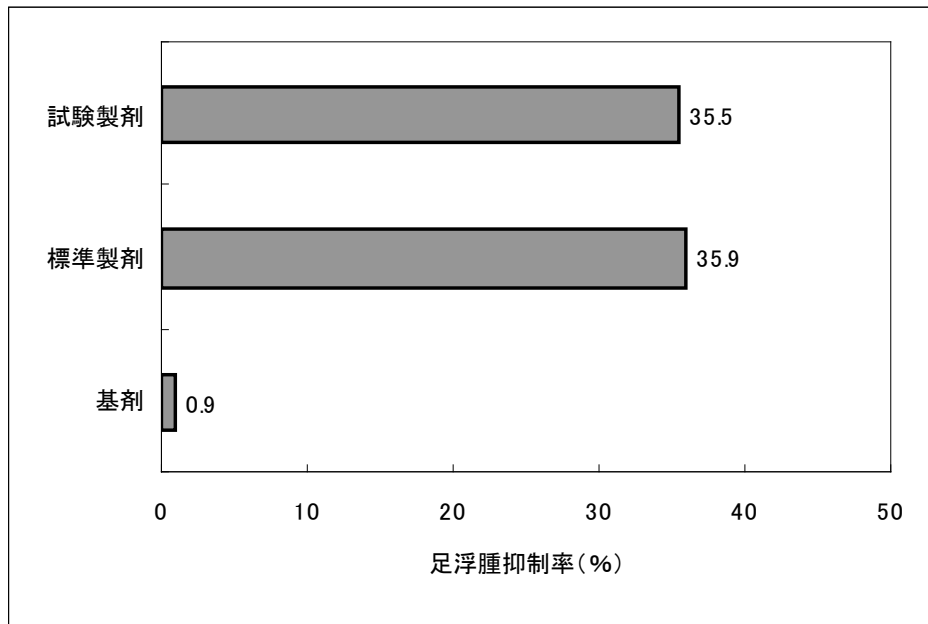


図2 コントロール(無処置)に対する足浮腫抑制率 (%、平均値、n=12)

4-1.試験名称

ラット血管透過性抑制試験

4-2.試験動物

体重130g前後のWistar/ST系雄性ラット(5週齢):1群12匹

4-3.試験製剤

試験製剤(ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏0.05%「JG」、標準製剤(先発製剤)、基剤

4-4.試験方法

体重100g当たり4%Pontamine Sky Blue生理食塩水溶液0.1mLを静注した後、ラットの背部正中線対称上下左右4箇所(0.1%Histamine生理食塩水溶液0.1mLを皮内注射して起炎させ、青染部面積を測定した。試験製剤は、起炎2時間前及び1時間前に、100mgを塗布した。

4-5.試験結果

試験製剤及び標準製剤は、いずれも著明な血管透過性抑制作用を示し、試験製剤と標準製剤との比較においても有意差は認められず、両剤の生物学的同等性が確認された。青染部面積の平均値、標準誤差及び血管透過性抑制率を表3に、コントロール(無処置)に対する血管透過性抑制率を図3に示した。

表3 ラットの背部の青染部面積 (mm<sup>2</sup>, n=12)

		試験製剤	標準製剤	基剤	コントロール
血管透過性	平均値(mm)	114.1	113.0	160.3	172.7
	標準誤差	3.2	4.6	5.1	3.2
血管透過性抑制率(%)		33.9	34.6	7.2	-

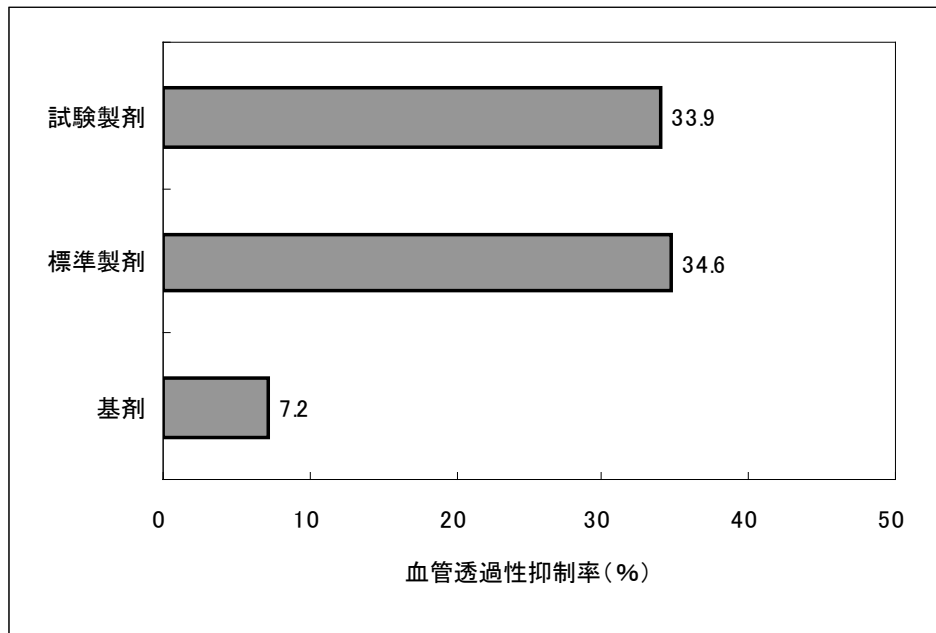


図3 コントロール(無処置)に対する血管透過性抑制率 (%、平均値、n=12)

5-1.試験名称

ラット肉芽増殖抑制試験(ペーパーディスク法)

5-2.試験動物

体重150g前後のWistar/ST系雄性ラット(5週齢):1群12匹

5-3.試験製剤

試験製剤(ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏0.05%「JG」、標準製剤(先発製剤)、  
基剤

5-4.試験方法

ラット左右の大腿付根皮下に綿球を1個ずつ埋め込み、7日目にペーパーディスク及びそれを包む肉芽組織、副腎及び胸腺を摘出し、埋め込み前ペーパーディスクと摘出後乾燥ペーパーディスクとの質量差を肉芽腫量とした。試験製剤は、手術直後(0日目)から6日目まで1日1回、50mgを左右埋め込み部に塗布した。

5-5.試験結果

試験製剤及び標準製剤は、いずれも著明な肉芽増殖抑制作用を示し、試験製剤と標準製剤との比較においても有意差は認められず、両剤の生物学的同等性が確認された。全身作用の指標として副腎と胸腺について比較したが、萎縮はほとんど認められなかった。肉芽腫量並びに副腎及び胸腺の体重100g当たりの質量の平均値及び標準誤差を表4に、コントロール(無処置)に対する肉芽増殖抑制率を図4に、全身作用の指標として副腎の体重100g当たりの質量の平均値及び標準誤差を表5及び図5に、胸腺の体重100g当たりの質量の平均値及び標準誤差を表6及び図6に示した。

表4 ラットの肉芽腫量 (平均値、n=12)

	試験製剤	標準製剤	基剤	コントロール
肉芽腫量 (mg)	19.1	19.1	22.2	22.4
標準誤差	0.6	0.6	0.7	0.8
肉芽増殖抑制率 (%)	14.7	14.7	0.9	—

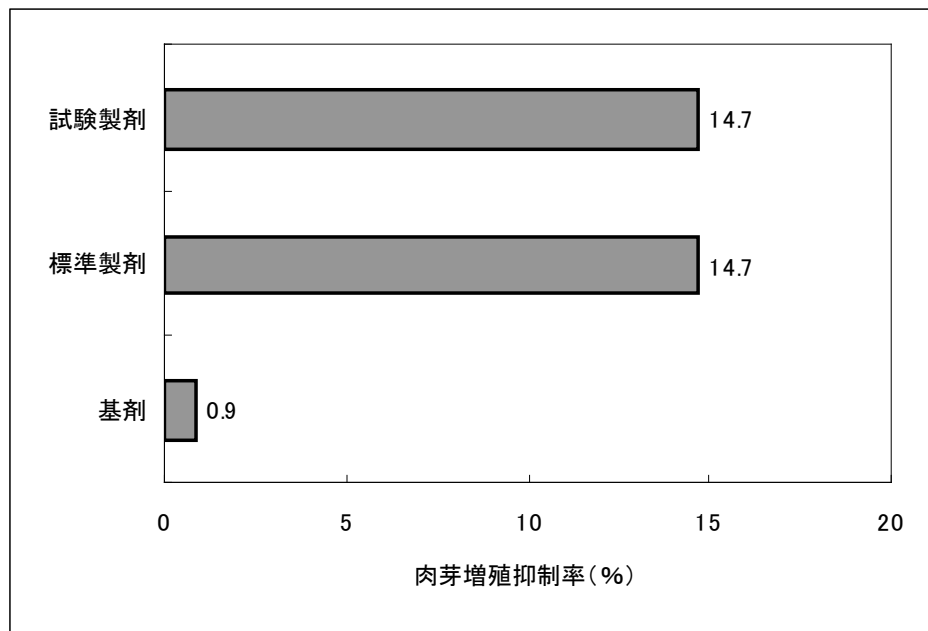


図4 コントロール(無処置)に対する肉芽増殖抑制率 (%、平均値、n=12)

表5 ラットの副腎質量（平均値、n=12）

	試験製剤	標準製剤	基剤	コントロール
副腎 (mg/100g体重)	26.0	29.0	27.1	28.8
標準誤差	1.6	1.2	1.5	1.8

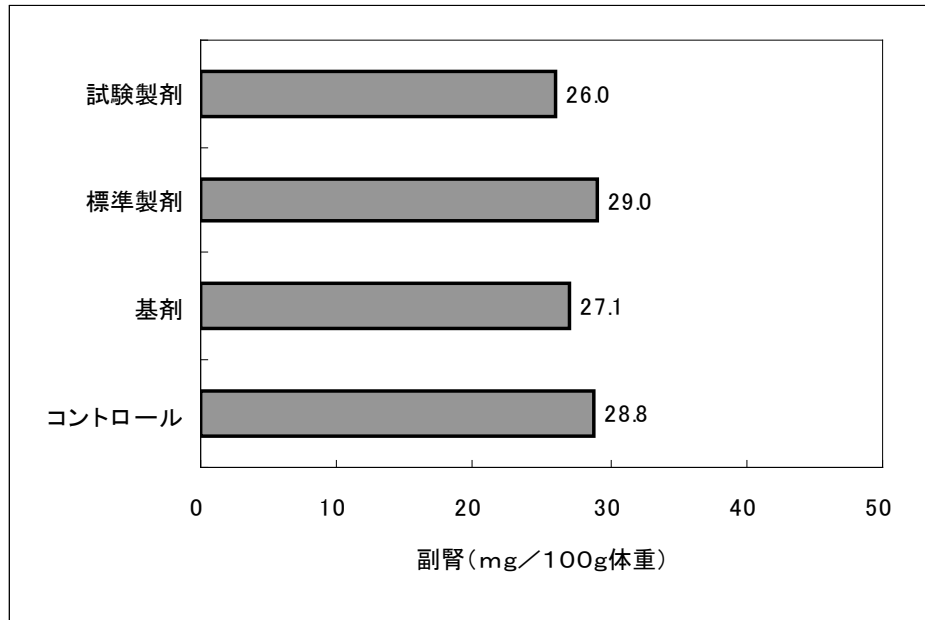


図5 ラットの副腎質量 (mg/100g体重、平均値、n=12)

表6 ラットの胸腺質量（平均値、n=12）

	試験製剤	標準製剤	基剤	コントロール
胸腺 (mg/100g体重)	243.9	240.5	266.8	270.2
標準誤差	10.2	9.4	9.4	10.0

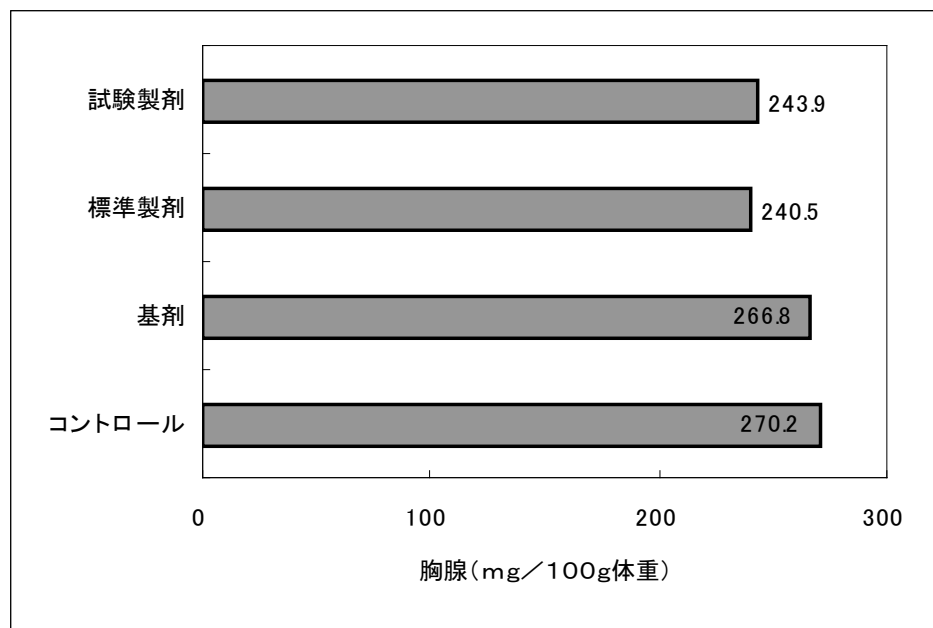


図6 ラットの胸腺質量 (mg/100g体重、平均値、n=12)

## 6.結論

薬理効果を検討するために、代表的な急性炎症モデルであるラットクロトン油耳浮腫抑制試験、ラットカラゲニン足浮腫抑制試験及びラット血管透過性抑制試験、慢性炎症モデルであるラット肉芽増殖抑制試験(ペーパーディスク法)を実施した。

各試験の同等性判定パラメーターについて、有意差検定( $p < 0.05$ )を行った結果、標準製剤及び試験製剤は、基剤に比較して有意差が認められ、標準製剤と試験製剤の間には優位差は認められなかった。全身作用の指標として、副腎及び胸腺について比較したが、萎縮はほとんど認められなかった。

以上のことから、代表的なラット急性・慢性炎症モデルにおいて、標準製剤と試験製剤の薬理効果には差がなく、抗炎症作用は同程度であり、同等の有効性及び安全性を有する製剤であると考えられた。

平成23年4月