

デキサメタゾン軟膏口腔用0.1%「CH」の
生物学的同等性試験（薬力学的試験）に関する資料

デキサメタゾン軟膏『デキサメタゾン軟膏口腔用0.1%「CH」』（長生堂製薬株式会社 製造販売）と標準製剤との生物学的同等性について、綿球による肉芽腫形成、カラゲニン足蹠浮腫、ヒスタミン刺激による血管透過性亢進の3種類の急性炎症モデルを用いて薬力学的試験にて検討を行ったところ、以下のような結果を得た。

[各試験における被験薬剤]

試験製剤：デキサメタゾン軟膏口腔用0.1%「CH」（1g中にデキサメタゾン1mg含有）

標準製剤：1g中にデキサメタゾン1mg含有

なお、本試験では、デキサメタゾン軟膏口腔用0.1%「CH」の旧処方製剤を標準製剤とする。旧処方製剤は、承認申請に際し、動物を用いた薬力学的試験による生物学的同等性試験において標準製剤（デキサメタゾン軟膏、1mg/g）と同等であることが確認された製剤である。

<1. 綿球による肉芽腫形成の抑制>

1-1. 方法

被験動物：体重120～140gのシリアン系雄性ハムスター

塗布量：試験製剤又は標準製剤をそれぞれ10匹のハムスターに対し、下記の群構成のとおり塗布した。なお、薬剤無処置群をコントロール群とした。

群	塗布量	動物数（匹）
試験製剤塗布群	100mg（デキサメタゾンとして0.1mg）／回	10
標準製剤塗布群	100mg（デキサメタゾンとして0.1mg）／回	10
コントロール群	—	10

試験方法：各ハムスターの頬部に綿球を植込み、被験薬剤100mgを綿球植込み直後と翌日より1日1回3日間にわたって右側粘膜に塗布し、左側は未処置とした。6日目に肉芽組織を剥離して重量を測定し、各群の左頬及び右頬肉芽腫重量を用いて次式により抑制率として求め、薬物効果を比較した。

$$\text{抑制率（\%）} = \frac{\text{左頬肉芽腫重量} - \text{右頬肉芽腫重量}}{\text{左頬肉芽腫重量}} \times 100$$

1-2. 結果

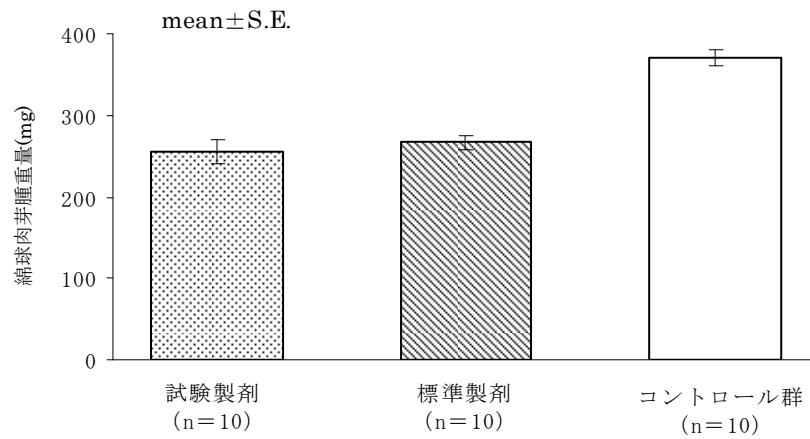
綿球による肉芽腫形成の抑制効果を表1及び図1に示す。

表1

群	左頬（mg）	右頬（mg）	抑制率（\%）
試験製剤塗布群	341.4±8.7	254.8±14.9	25.5±3.5
標準製剤塗布群	348.2±8.4	267.0±8.7	23.3±2.0
コントロール群	365.2±7.5	370.4±10.1	-1.5±2.0

（平均±標準誤差）

図1. 綿球肉芽腫形成に対する抗炎症効果 (ハムスター)



綿球をハムスターの頬袋に植込み、形成されている肉芽腫を6日目に摘出し、左右の肉芽腫重量の差から抑制率を求めた結果、試験製剤及び標準製剤塗布群ではそれぞれ25.5%及び23.3%の抑制率を示し、コントロール群と比較して有意な抑制効果が認められた。

また、試験製剤と標準製剤塗布群間の比較においては有意差は認められなかった。

<2. カラゲニンによる足蹠浮腫の抑制>

2-1. 方法

被験動物：体重200～250gのwistar系ST雄性ラット

塗布量：試験製剤又は標準製剤をそれぞれ10匹のラットに対し、下記の群構成のとおり塗布した。なお、薬剤無処置群をコントロール群とした。

群	塗布量	動物数 (匹)
試験製剤塗布群	100mg (デキサメタゾンとして0.1mg) /回	10
標準製剤塗布群	100mg (デキサメタゾンとして0.1mg) /回	10
コントロール群	—	10

試験方法：各ラットの左後肢足蹠の容積を測定後、各被験薬剤100mgを左後肢足蹠に塗布し、更に30分後に同量を塗布した。1回目の塗布から1時間後にエーテル麻酔下で1%カラゲニン懸濁液0.1mLを各群ラットの左後肢足蹠皮内に注射し、以後1時間毎に5時間後まで経時的に左後肢足蹠容積を測定した。カラゲニン投与前の足蹠容積に対する投与後の容積増加率を浮腫率として次式で求め、薬物効果を比較した。

$$\text{浮腫率 (\%)} = \frac{\text{測定時間毎の足蹠容積} - \text{カラゲニン投与前の足蹠容積}}{\text{カラゲニン投与前の足蹠容積}} \times 100$$

2-2. 結果

カラゲニンによる足蹠浮腫の抑制効果を表2及び図2に示す。

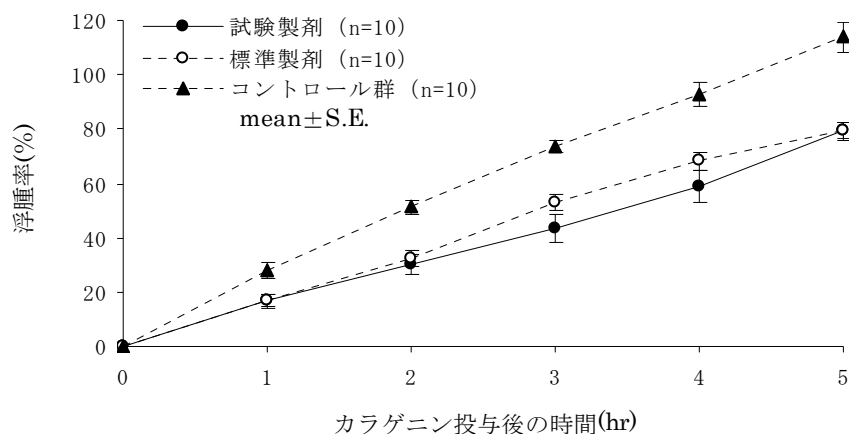
表2

群	測定時間毎の浮腫率 (%)					5時間後の浮腫抑制率 (%) ※
	1時間	2時間	3時間	4時間	5時間	
試験製剤塗布群	16.8	30.2	43.4	58.9	79.2	30.5
標準製剤塗布群	16.8	32.4	52.9	68.4	79.3	30.4
コントロール群	27.9	51.3	73.5	92.7	114.0	—

※5時間後の浮腫抑制率

$$\text{浮腫抑制率 (\%)} = \frac{\text{コントロール群の浮腫率} - \text{各被験薬剤塗布群の浮腫率}}{\text{コントロール群の浮腫率}} \times 100$$

図2. カラゲニン足蹠浮腫に対する抗炎症効果 (ラット)



1%カラゲニン懸濁液を起炎剤とし、ラット左後肢足蹠皮内に注射後、左後肢足蹠容積を経時的に測定し起炎剤投与前後の容積差から浮腫率を求めた結果、試験製剤及び標準製剤塗布群ではそれぞれカラゲニン投与5時間後において30.5%及び30.4%の浮腫抑制率を示し、コントロール群と比較して有意な抑制効果が認められた。

また、試験製剤と標準製剤塗布群間の比較においては有意差は認められなかった。

<3. ヒスタミン刺激による血管透過性亢進の抑制>

3-1. 方法

被験動物：体重430～520gのHartley系雄性モルモット

塗布量：モルモット12匹の腹部の離れた部位に下記の群構成のとおり塗布した。なお、薬剤無処置部位をコントロール部位とした。

群	塗布量	部位数 (ヶ所)
試験製剤塗布部位	100mg (デキサメタゾンとして0.1mg) /部位	12
標準製剤塗布部位	100mg (デキサメタゾンとして0.1mg) /部位	12
コントロール部位	—	12

試験方法：モルモット12匹の腹部をウレタン麻酔下で除毛した後、各被験薬剤100mgずつを腹部皮膚上の異なる箇所それぞれ1ヶ所ずつたんねんに塗布した。更に1時間後、同量の被験薬剤を塗布し、ヒスタミンを各部位に皮内注射した。ヒスタミン投与30分後に0.5%エバンスブルー溶液2mL/動物の割合で股動脈より投与し、ヒスタミン投与1時間後に腹部皮膚を剥離して青色色素に染まった各処置部位のそれぞれの面積 (長径×短径、mm²) を測定した。この各部位の染色部位面積を用いて次式により抑制率として求め、薬物効果を比較した。

$$\text{抑制率 (\%)} = \frac{\text{コントロール部位の染色部位面積} - \text{各被験薬剤塗布部位の染色部位面積}}{\text{コントロール部位の染色部位面積}} \times 100$$

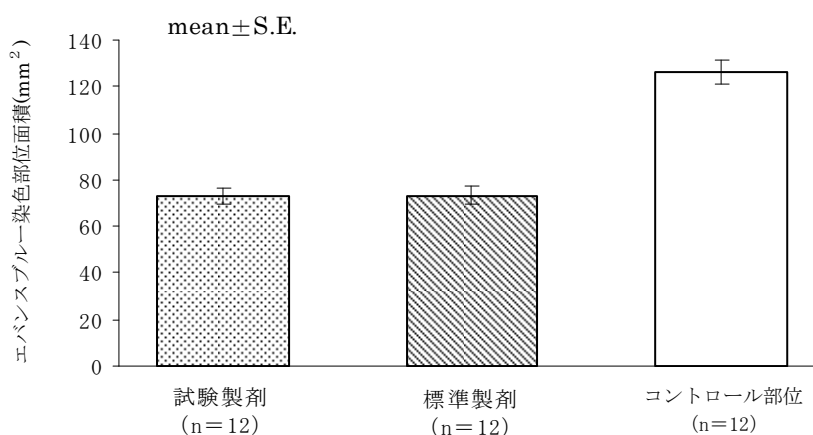
3-2. 結果

ヒスタミン刺激による血管透過性亢進の抑制効果を表3及び図3に示す。

表3

群	染色部位面積 (mm ²)	抑制率 (%)
試験製剤塗布部位	72.9 ± 3.4	42.2
標準製剤塗布部位	73.4 ± 3.5	41.8
コントロール部位	126.1 ± 5.2	—

図3. ヒスタミン刺激による血管透過性亢進に対する抗炎症効果 (モルモット)



ヒスタミンを局所適用し、血管透過性亢進を引き起こして色素漏出による染色部位面積を測定し、コントロール部位との面積差から色素漏出の抑制率を求めた結果、試験製剤及び標準製剤塗布部位ではそれぞれ42.2%及び41.8%の血管透過性亢進抑制率を示し、コントロール部位と比較して有意な抑制効果が認められた。

また、試験製剤と標準製剤塗布部位間の比較においては有意差は認められなかった。

<4. 結論>

本試験では、デキサメタゾン軟膏口腔用0.1%「CH」及び標準製剤を塗布し、綿球による肉芽腫形成、カラゲニンによる足蹠浮腫、ヒスタミン刺激による血管透過性亢進の3種類の急性炎症モデルを用いて両製剤の薬効を比較検討した。その結果、両製剤は何れもコントロール群と比較して有意な炎症抑制効果を示し、また、試験製剤と標準製剤間には有意差は認められなかった。

よって、『デキサメタゾン軟膏口腔用0.1%「CH」』（長生堂製薬株式会社 製造販売）と標準製剤の生物学的同等性が確認された。