

デキサメタゾンプロピオン酸エステル軟膏 0.1% 「MYK」 の 生物学的同等性試験成績

発 売：日本ジェネリック株式会社
製造販売：前田薬品工業株式会社

要約

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及びラットカラゲニン背部浮腫抑制試験、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）、アレルギー性炎症モデルであるラット PCA 反応抑制試験及びマウス遅延型アレルギー反応抑制試験を実施した結果、標準製剤メサデルム軟膏 0.1%及び試験製剤デキサメタゾンプロピオン酸エステル軟膏 0.1% 「MYK」は、無処置群及びそれぞれの試験製剤基剤群と比較して、著明な抗炎症作用を示した。

各試験の同等性判定パラメータについて、有意差検定（ $p < 0.05$ ）を行った結果、試験製剤は、無処置群及びそれぞれの試験製剤基剤群と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有意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・アレルギー性炎症モデルにおいて、標準製剤と試験製剤デキサメタゾンプロピオン酸エステル軟膏 0.1% 「MYK」の薬理効果には差がなく、抗炎症作用は同程度であり、両製剤は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。

I. ラットクロトン油耳浮腫抑制試験

(1) 試験方法

実験動物：Wistar 系雄性ラット

試験薬剤：

1) 試験製剤

デキサメタゾンプロピオン酸エステル軟膏 0.1% 「MYK」(前田薬品工業株式会社、デキサメタゾンプロピオン酸エステル 0.1%含有、軟膏剤)

2) 標準製剤

(先発医薬品、デキサメタゾンプロピオン酸エステル 0.1%含有、軟膏剤)

3) 陰性対照

デキサメタゾンプロピオン酸エステル軟膏基剤

試験方法：右耳介内側に 5%クロトン油含有起炎剤 400 μ 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、右耳介外側に試験薬剤 20m g 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量を算出した。

(2) 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。各群の耳浮腫量の平均値及び標準誤差を表 1 に、無処置群に対する耳浮腫抑制率を図 1 に示した。

表1 各群の耳浮腫量 (mg、n=12)

項目	無処置	基剤	試験製剤	標準製剤
平均値	30.6	30.0	20.9 *,#	21.1 *,#
標準誤差	1.7	0.8	0.7	1.1

* : 無処置に比較して有意 (p<0.05、Tukey の多重比較) 、 # : 基剤に比較して有意 (p<0.05、Tukey の多重比較)

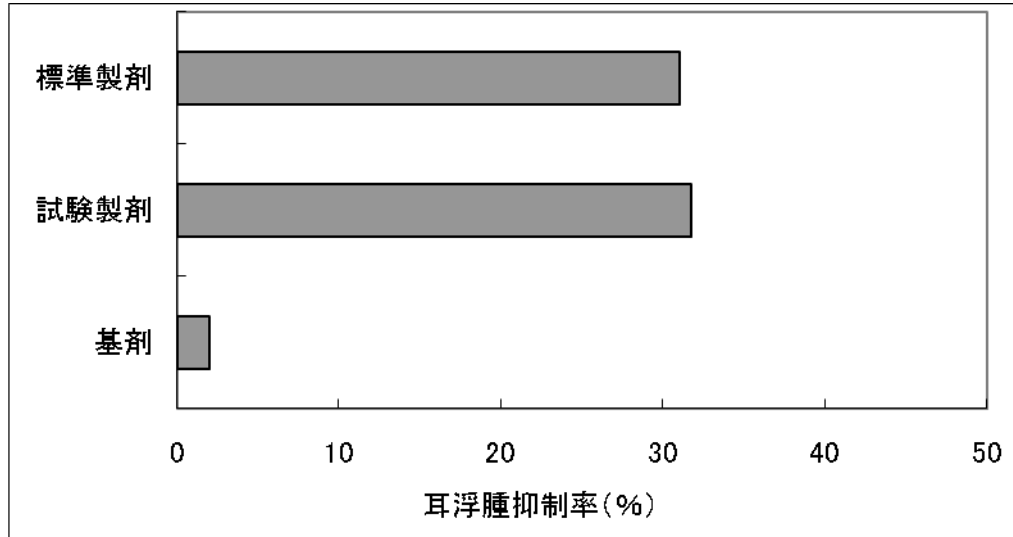


図1 無処置群に対する耳浮腫抑制率 (%、平均値、n=12)

II. ラットカラゲニン背部皮膚浮腫抑制試験

(1) 試験方法

実験動物 : Wistar 系雄性ラット

試験薬剤 : I. ラットクロトン油耳浮腫抑制試験と同じ

試験方法 : 背部の右上部と左下部に 1%カラゲニン生理食塩水溶液 0.1mL、右下部と左上部に生理食塩液 0.1mL を皮内注射した。その 3 時間後に頸動脈放血致死させて背部皮膚を剥離し、各注射部位を直径 13mm のパンチで打ち抜いて皮膚質量を測定し、質量差から背部浮腫率を算出した。試験薬剤は、注射 2 時間前に 100mg を密封塗布し、注射直前に拭き取った。

(2) 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。各群の背部浮腫率の平均値及び標準誤差を表 2 に、無処置群に対する背部浮腫抑制率を図 2 に示した。

表2 各群の背部浮腫率 (%、n=12)

項目	無処置	基剤	試験製剤	標準製剤
平均値	57.1	56.0	39.8 *,#	41.1 *,#
標準誤差	3.1	2.4	1.9	3.2

* : 無処置に比較して有意 (p<0.05、Tukey の多重比較) 、 # : 基剤に比較して有意 (p<0.05、Tukey の多重比較)

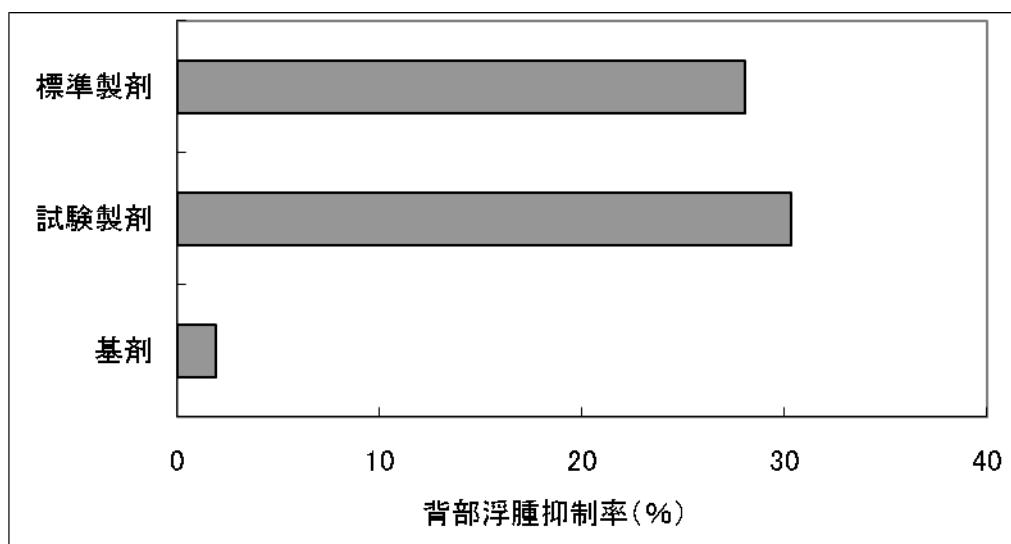


図2 無処置群に対する背部浮腫抑制率(%, 平均値、n=12)

Ⅲ. ラット肉芽腫増殖抑制試験(ペーパーディスク法)

(1) 試験方法

実験動物：Wistar 系雄性ラット

試験薬剤：I. ラットクロトン油耳浮腫抑制試験と同じ

試験方法：左右の大腿付根皮下にペーパーディスクを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。試験薬剤は、0(手術日)、2、4及び6日目に1日1回、30mgを左右埋め込み部に塗布した。

(2) 結果

試験薬剤及び標準薬剤は、いずれも著明な肉芽増殖抑制作用を示し、試験薬剤と標準薬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。各群の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3に、無処置群に対する肉芽増殖抑制率を図3に示した。

表3 各群の肉芽腫量、副腎及び胸腺(平均値±標準誤差、n=12)

項目	無処置	基剤	試験薬剤	標準薬剤
肉芽腫量 (mg)	33.8 ± 1.3	34.0 ± 1.4	22.5* [#] ± 0.9	22.5* [#] ± 0.5
副腎 (mg/100g 体重)	20.0 ± 0.7	20.1 ± 0.6	18.1 ± 0.4	17.7* [#] ± 0.5
胸腺 (mg/100g 体重)	287.0 ± 10.3	292.4 ± 14.1	183.9* [#] ± 8.1	159.1* [#] ± 6.6

*：無処置に比較して有意(p<0.05、Tukeyの多重比較)、#：基剤に比較して有意(p<0.05、Tukeyの多重比較)

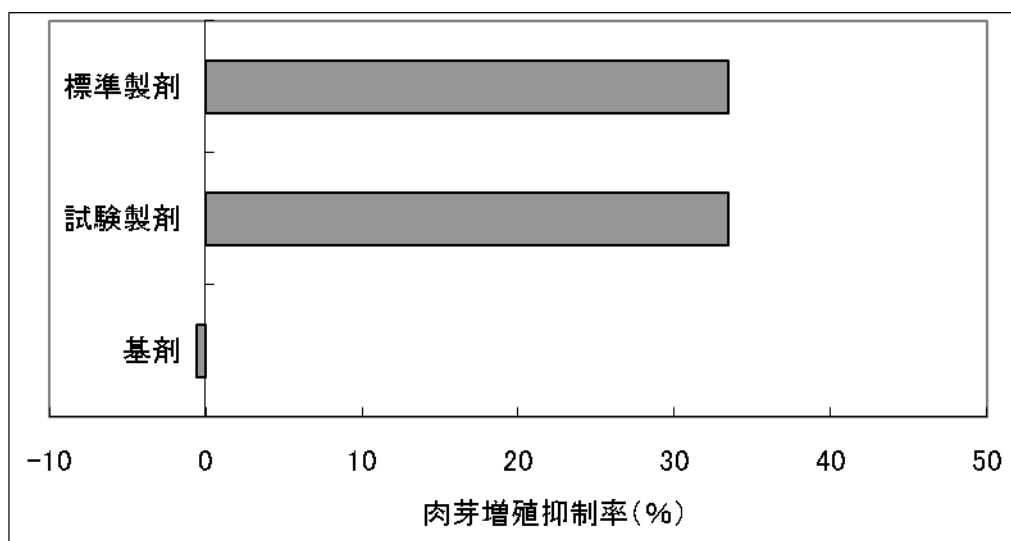


図3 無処置群に対する肉芽増殖抑制率 (%、平均値、n=12)

IV. ラット PCA 反応抑制試験

(1) 試験方法

実験動物：Wistar 系雄性ラット

試験薬剤：I. ラットクロトン油耳浮腫抑制試験と同じ

試験方法：背部正中線対象に上下左右 4 箇所、抗卵白アルブミンラット血清（抗体価 128）を生理食塩水で 24 倍希釈した溶液 0.1mL を皮内注射し、その 48 時間後、体重 200 g 当たり 0.5%卵白アルブミン・0.25%エバンスブルー生理食塩水溶液 1mL を静注し起炎した。起炎 30 分後に頸動脈放血致死させて背部皮膚を剥離し、青染部面積を測定した。試験薬剤は、起炎 24 及び 5 時間前に 100mg を塗布した。

(2) 結果

試験薬剤及び標準薬剤は、いずれも著明な血管透過性抑制作用を示し、試験薬剤と標準薬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。各群の青染部面積の平均値及び標準誤差を表 4 に、無処置群に対する血管透過性抑制率を図 4 に示した。

表 4 各群の青染部面積 (mm²、n=12)

項目	無処置	基剤	試験薬剤	標準薬剤
平均値	169.8	158.7	108.2 ^{*,#}	101.6 ^{*,#}
標準誤差	6.8	5.2	6.2	6.9

*：無処置に比較して有意 (p<0.05、Tukey の多重比較)、#：基剤に比較して有意 (p<0.05、Tukey の多重比較)

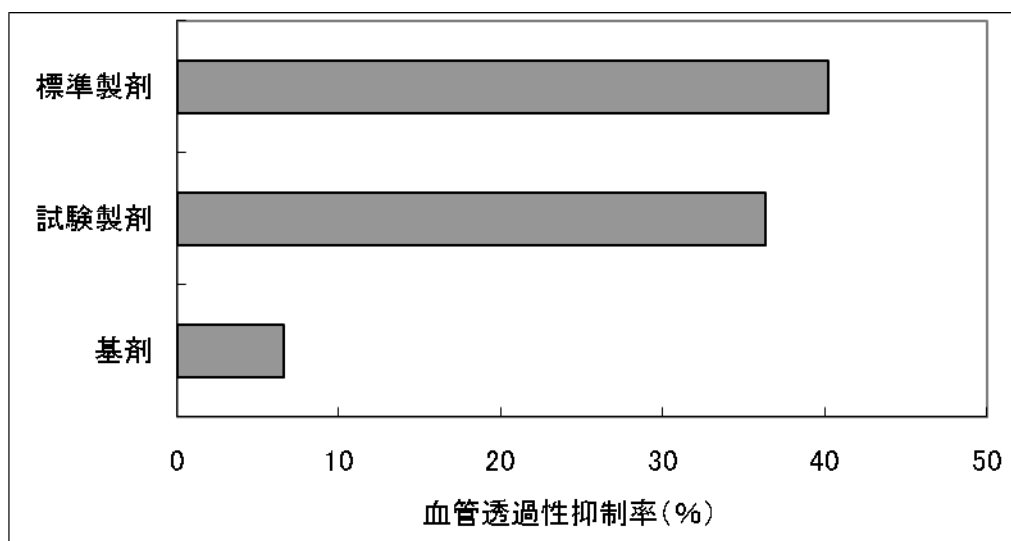


図4 無処置群に対する血管透過性抑制率 (%、平均値、n=12)

V. マウス遅延型アレルギー反応抑制試験

(1) 試験方法

実験動物：ICR 系雄性マウス

試験薬剤：I. ラットクロトン油耳浮腫抑制試験と同じ

試験方法：腹部に 1%塩化ピクリルエタノール溶液 0.1m L を塗布し感作した。感作 6 日後、両耳介内側それぞれに 1%塩化ピクリルオリーブ油溶液 20 μ L を塗布し起炎した。起炎前及び起炎 24 時間後に両耳介の厚さを測定し、その差を浮腫量とした。試験薬剤は、起炎 1 時間後に 20m g を両耳介外側に塗布した。

(2) 結果

試験薬剤及び標準薬剤は、いずれも著明な浮腫抑制作用を示し、試験薬剤と標準薬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。各群の耳浮腫量の平均値及び標準誤差を表 5 に、無処置群に対する耳浮腫抑制率を図 5 に示した。

表 5 各群の耳浮腫量 (10⁻³ c m、n=12)

項目	無処置	基剤	試験薬剤	標準薬剤
平均値	8.6	5.7	-0.5 *,#	0.6 *,#
標準誤差	1.2	1.5	0.5	0.6

*：無処置に比較して有意 (p<0.05、Tukey の多重比較)、#：基剤に比較して有意 (p<0.05、Tukey の多重比較)

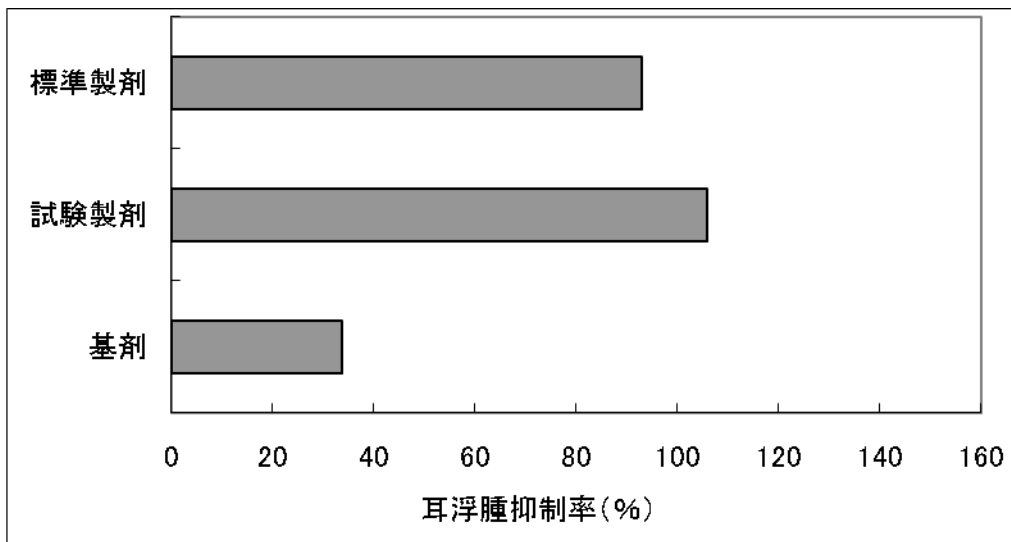


図5 無処置群に対する耳浮腫抑制率(%, 平均値、n=12)

以上