

デルモゾール DP 製剤の生物学的同等性に関する資料

岩城製薬株式会社 学術部

試験実施：軟膏・クリームは昭和 59 年、ローションは昭和 63 年

〔概要〕 試料薬と対照薬について以下の薬理試験を行い、両者の抗炎症作用を比較した。各データについて検定を行い 5%水準の有意差を検定した。

1. カラゲニン浮腫の抑制効果（足蹠浮腫法）
2. ペーパーディスク肉芽形成抑制法
3. 皮内色素浸出法（ヒスタミン血管透過性亢進抑制試験）

・軟膏

	製剤名	製造業者
試料薬	デルモゾール DP 軟膏	岩城製薬株式会社
対照薬	リンデロン DP 軟膏	塩野義製薬株式会社

・クリーム

	製剤名	製造業者
試料薬	デルモゾール DP クリーム	岩城製薬株式会社
対照薬	リンデロン DP クリーム	塩野義製薬株式会社

ローション

	製剤名	製造業者
試料薬	デルモゾール DP ローション	岩城製薬株式会社
対照薬	リンデロン DP ローション	塩野義製薬株式会社

〔試験方法〕

1. カラゲニン浮腫の抑制効果（足蹠浮腫法）

軟膏とクリームについては薬剤を 1 日塗布、3 日塗布および 5 日塗布した場合について、足蹠浮腫の抑制効果を調べた。ローションについては 5 日間塗布した場合について調べた。

(1) 1 日塗布

健康なラット 36 匹を一群 12 匹ずつ、薬物無投与群（以後 Control 群と記す）、対照薬塗布群および試料薬塗布群の 3 群に分ける。対照薬群および試料薬群については、各々の薬剤を 100mg ずつ 1 時間ごとに 3 回ラットの足蹠に塗布する。このとき、3 回目の塗布直前に起炎物質 0.1mL/ラット (1%カラゲニン水溶液) を足蹠皮下に注射する。

起炎物質を注射した時から 1, 2, 3, 4 および 5 時間後に足容積を測定し、起炎物質投与直前の足容積に対する各時間の足容積の増加（浮腫）を浮腫率として表した。

一方、Control 群は薬剤を塗布せずに起炎物質を注射し、その後薬剤塗布群と同じ操作をして各時間の浮腫率を求めた。

(2) 3 日塗布

Control 群、対照薬群および試料薬群の 12 匹のラットについて以下の操作を行う。

対照薬および試料薬群については各々の薬剤を 100mg ずつ 2 日間午前 9 時、正午および午後 3 時の 3 回塗布し、3 日目は 1 日塗布と同じ操作をして足容積を測定し各時間の浮腫率を求めた。Control 群については薬剤を塗布しないこと以外は、薬剤塗布群と同じ操作をして浮腫率を求める。

(3)5 日塗布

Control 群、対照薬群および試料薬群の 12 匹ずつのラットについて以下の操作を行う。

対照薬および試料薬群については各々の薬剤を 100mg ずつ 4 日間午前 9 時、正午および午後 3 時の 3 回塗布し、5 日目は 1 日塗布と同じ操作をして足容積を測定し各時間の浮腫率を求めた。

Control 群については薬剤を塗布しないこと以外は、薬剤塗布群と同じ操作をして浮腫率を求める。

※足容積の測定法

ビーカーに水を満し、あらかじめラットの後肢の一定部位にマジックインキで印をして、その印のところに迄浸漬したときにビーカーからこぼれ落ちる水の量(g)を測定する。

$$\text{浮腫率(\%)} \quad E = (V_t - V_0) / V_0 \times 100$$

V_t : 起炎剤注入後の足容積

V_0 : 起炎剤注入前の足容積

$$\text{浮腫抑制率(\%)} \quad I = (E_c - E_d) / E_c \times 100$$

E_c : Control 群の浮腫率

E_d : 薬剤塗布群の浮腫率

1%カラゲニン水溶液 : PICNIN-A (逗子化学研究所) 100mg を滅菌蒸留水 10mL に溶かし 1 日放置してから使用する。

2. ペーパーディスク肉芽形成抑制法

軟膏とクリームについて実施した。

Control 群、試料薬塗布群および対照薬塗布群の各群 12 匹ずつのラットについて以下の操作を行った。

ペントバルビタールナトリウム麻酔下、ラットの背部を除毛、消毒し、中央部正中線に沿って 1cm の長さに皮膚を切開し、あらかじめ秤量滅菌したペーパーディスクをピンセットを用い左右腋下に 1 個ずつ挿入した後、切開部を縫合した。

試料薬塗布群および対照薬塗布群について、各々の薬剤 100mg ずつを、ペーパーディスク挿入部周辺の皮膚にすり込んだ。薬剤塗布は 1 日 2 回 7 日間行った。

8 日目にラットをエーテルにより屠殺してペーパーディスクとそれを含む肉芽組織を剥離し、これらを乾燥 (60℃24 時間) した後秤量し、ペーパーディスク重量を差引いて肉芽組織の乾燥重量を求めた。

Control 群は薬剤を塗布しないこと以外は薬剤塗布群と同様に操作し、肉芽組織の乾燥重量を求める。

ペントバルビタールナトリウム : ネンブタール注射液 (大日本製薬)

ペーパーディスク (東洋ろ紙) : 直径 8mm、厚さ 1.5mm、重量 $30 \pm 1\text{mg}$

$$\text{肉芽増殖抑制率} \quad I (\%) = (W_c - W_d) / W_c \times 100$$

W_c : Control 群の乾燥肉芽重量

W_d : 薬剤塗布群の乾燥肉芽重量

3. 皮内色素浸出法（ヒスタミン血管透過性亢進抑制試験）

Control 群、試料薬塗布群および対照薬塗布群の各群 11 匹ずつの（ローションは各群 12 匹ずつ）ラットについて以下の操作を行った。

ラットの背部を除毛し、中央部正中線を中心に 4 箇所を試料薬塗布群及び対照薬塗布群について各々100mg/site を塗布した。2 時間後、色素静注 2%ポンタミンスカイブルー0.2mL/100g ラット体重を尾静脈より投与し、直ちに 1%ヒスタミン/生理食塩水 0.1mL/site を 4 箇所の薬剤塗布部位に皮内注射し、その 20 分後にクロロホルム麻酔下で屠殺した。

浸出色素の定量は以下のように行った。

皮膚を剥離し染色部位を切り取り細切後、アセトンと 0.35 硫酸ナトリウム溶液の 6:4 混合液 5mL に入れ一夜色素を抽出した。15 時間後 15 分間浸透して遠心分離 (2500rpm15min) した後、上清を採取し、n-ヘキサンで洗浄後 620nm における吸光度を測定した。

別に作成した検量線より浸出色素量を算出した。

[結果]

1. カラゲニン浮腫の抑制効果（足蹠浮腫法）

・軟膏

(1) 1 日塗布

		1 時間	2 時間	3 時間	4 時間	5 時間
Control	浮腫率(%)	57.5±3.8	86.8±4.3	91.8±3.7	88.7±3.8	84.7±3.5
試料薬	浮腫率(%)	40.0±3.0	62.5±2.7	62.6±3.1	56.8±4.6	55.5±4.5
	抑制率(%)	30.4	28.0	31.8	36.0	34.5
対照薬	浮腫率(%)	39.1±3.4	59.4±3.7	61.2±3.8	63.3±3.5	55.6±2.2
	抑制率(%)	32.0	31.6	33.3	28.6	34.4

(2) 3 日塗布

		1 時間	2 時間	3 時間	4 時間	5 時間
Control	浮腫率(%)	58.0±4.0	85.1±4.3	89.2±4.3	88.3±3.7	84.0±3.7
試料薬	浮腫率(%)	31.5±1.8	50.3±2.7	57.1±3.7	56.2±4.0	50.3±4.0
	抑制率(%)	45.7	40.9	36.0	36.4	40.1
対照薬	浮腫率(%)	35.2±3.6	57.6±2.8	54.4±2.0	48.3±2.1	49.4±2.3
	抑制率(%)	39.3	32.3	39.0	45.3	41.2

(3) 5 日塗布

		1 時間	2 時間	3 時間	4 時間	5 時間
Control	浮腫率(%)	41.1±3.0	74.9±5.0	83.7±4.7	85.7±4.3	82.5±2.8
試料薬	浮腫率(%)	27.2±2.5	42.1±2.9	52.2±3.7	51.2±1.8	45.7±1.7
	抑制率(%)	33.8	43.8	37.6	40.3	44.6
対照薬	浮腫率(%)	23.8±3.5	46.2±2.7	49.8±2.5	52.9±2.5	48.2±1.6
	抑制率(%)	42.1	38.3	40.5	38.3	41.6

・クリーム

(1) 1 日塗布

		1 時間	2 時間	3 時間	4 時間	5 時間
Control	浮腫率(%)	57.5±3.8	86.8±4.3	91.8±3.7	88.7±3.8	84.7±3.5
試料薬	浮腫率(%)	29.6±2.8	50.6±4.6	57.4±2.4	51.5±4.0	48.1±3.9
	抑制率(%)	48.5	41.7	37.5	41.9	43.2
対照薬	浮腫率(%)	34.0±2.7	51.1±3.4	52.2±3.0	51.9±3.5	50.8±2.9
	抑制率(%)	40.9	41.1	43.1	41.5	40.0

(2) 3 日 塗布

		1 時間	2 時間	3 時間	4 時間	5 時間
Control	浮腫率(%)	58.0±4.0	85.1±4.3	89.2±4.3	88.3±3.7	84.0±3.7
試料薬	浮腫率(%)	23.1±2.2	41.3±2.0	42.7±2.1	40.9±2.3	37.1±2.3
	抑制率(%)	60.2	51.5	52.1	53.7	55.8
対照薬	浮腫率(%)	24.7±2.4	41.9±3.3	47.2±3.5	44.8±3.7	39.5±3.9
	抑制率(%)	57.9	50.8	47.1	49.3	53.0

(3) 5 日 塗布

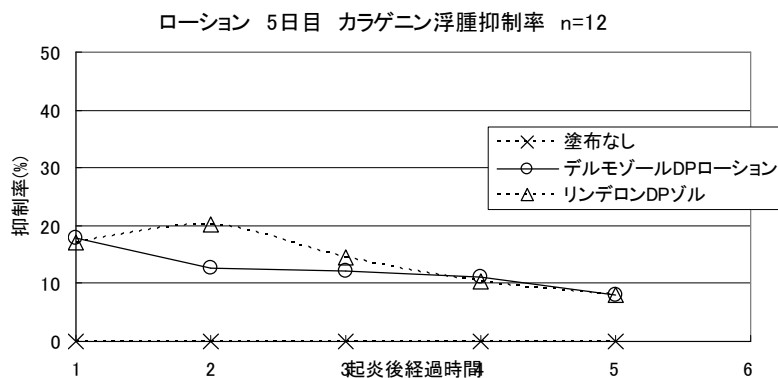
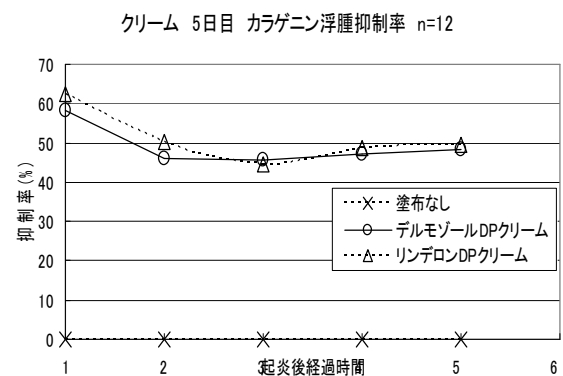
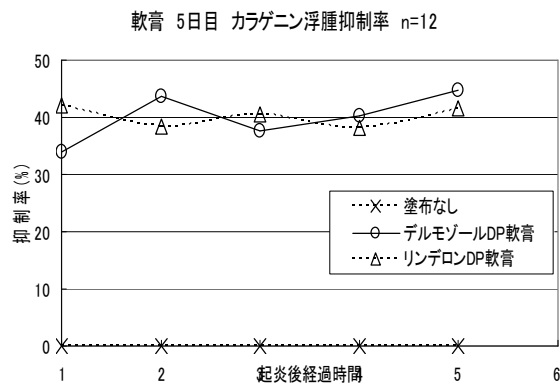
		1 時間	2 時間	3 時間	4 時間	5 時間
Control	浮腫率(%)	41.1±3.0	74.9±5.0	83.7±4.7	85.7±4.3	82.5±2.8
試料薬	浮腫率(%)	17.1±2.1	40.3±2.9	45.6±2.5	45.4±2.8	42.6±2.4
	抑制率(%)	58.4	46.2	45.5	47.0	48.4
対照薬	浮腫率(%)	15.4±1.9	37.3±2.8	44.9±2.2	44.0±3.2	41.8±3.0
	抑制率(%)	62.5	50.2	44.6	48.7	49.3

・ローション

5 日 塗布

		1 時間	2 時間	3 時間	4 時間	5 時間
Control	浮腫率(%)	40.1±1.8	55.5±1.6	68.9±1.2	74.8±1.7	66.6±1.8
試料薬基剤	浮腫率(%)	39.1±1.9	57.3±2.1	71.3±2.1	74.2±2.2	67.9±1.3
	抑制率(%)	2.5	-3.2	-3.5	0.8	-2.0
試料薬	浮腫率(%)	32.9±1.5	48.5±2.3	60.5±2.5	66.5±2.0	61.3±1.5
	抑制率(%)	18.0	12.6	12.2	11.1	8.0
対照薬	浮腫率(%)	33.2±0.9	44.3±1.6	58.9±1.3	67.0±1.2	61.3±1.2
	抑制率(%)	17.2	20.2	14.5	10.4	8.0

5 日間塗布の結果をグラフ化した。



2. ペーパーディスク肉芽形成抑制法

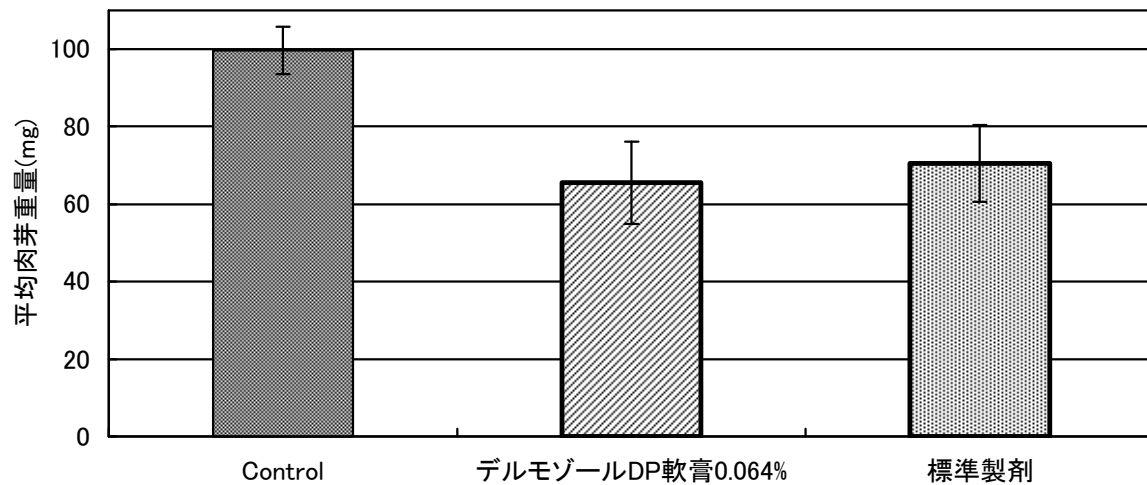
軟膏

	平均肉芽重量±SE (mg)	抑制率 (%)
Control	99.6±6.1	—
試料薬	65.5±10.6	34.2
対照薬	70.5±9.9	29.2

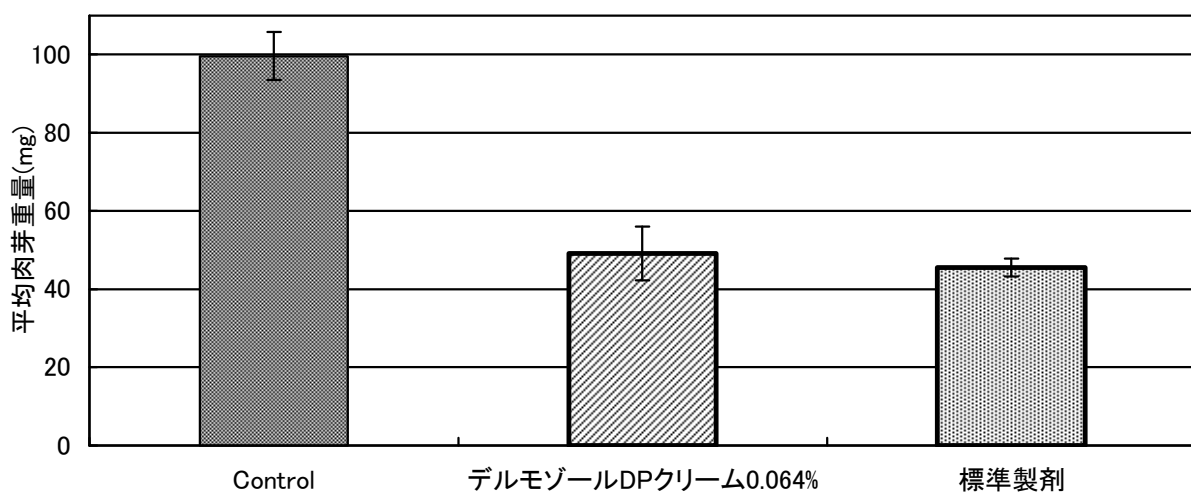
・クリーム

	平均肉芽重量±SE (mg)	抑制率 (%)
Control	99.6±6.1	—
試料薬	49.1±6.8	50.7
対照薬	45.5±2.3	54.3

軟膏 ペーパーディスクによる肉芽形成抑制 n=12



クリーム ペーパーディスクによる肉芽形成抑制 n=12



3. 皮内色素浸出法（ヒスタミン血管透過性亢進抑制試験）

軟膏

	色素浸出量±SE($\mu\text{g/mL}$)	抑制率(%)
Control	5.62±0.46	—
試料薬	3.10±0.17	44.8
対照薬	3.09±0.27	45.0

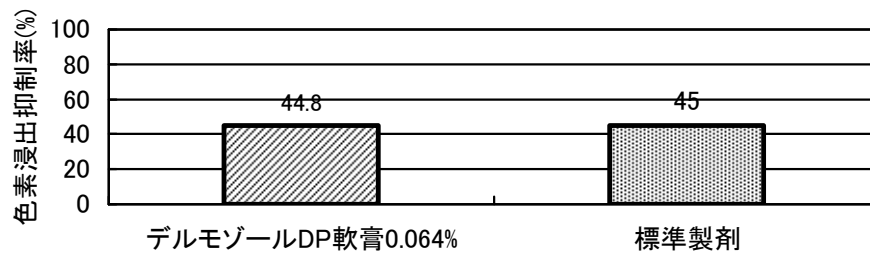
・クリーム

	色素浸出量±SE($\mu\text{g/mL}$)	抑制率(%)
Control	5.62±0.46	—
試料薬	2.95±2.93	47.5
対照薬	3.05±0.26	45.7

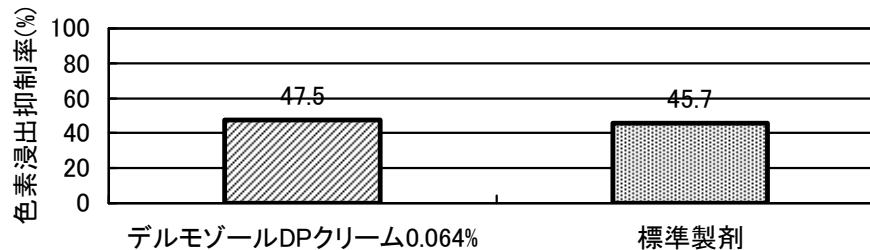
・ローション

	色素浸出量±SE($\mu\text{g/mL}$)	抑制率(%)
Control	9.65±0.54	—
試料薬基剤	9.36±0.54	3.0
試料薬	5.72±0.47	40.7
対照薬	5.91±0.35	38.8

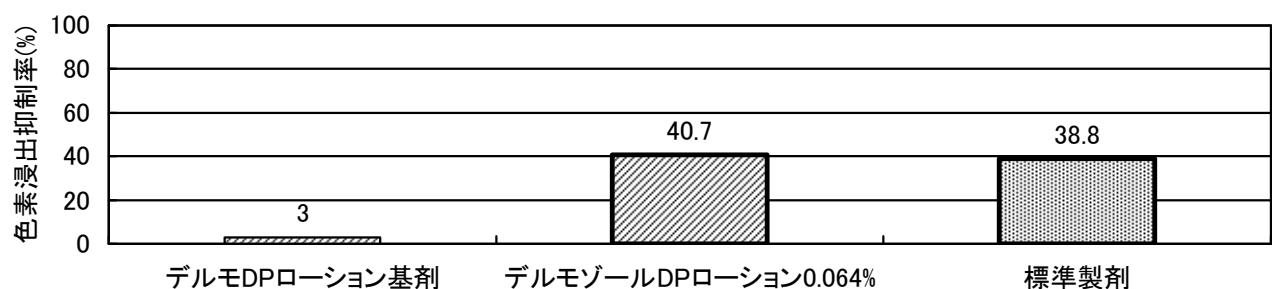
軟膏 ヒスタミン血管透過性亢進抑制試験 n=11



クリーム ヒスタミン血管透過性亢進抑制試験 n=11



ローション ヒスタミン血管透過性亢進抑制試験 n=12



[考察]

軟膏・クリーム

①試料薬と対照薬は足蹠浮腫法において有意差を認めなかった。

なお、両剤は Control 群に対して有意差を示し抗炎症作用（浮腫抑制）が認められた。

②試料薬と対照薬はペーパーディスク肉芽形成抑制法において有意差を認めなかった。

なお、両剤は Control 群に対して有意差を示し抗炎症作用（肉芽形成抑制）が認められた。

③試料薬と対照薬は皮内色素浸出法（ヒスタミン血管透過性亢進抑制試験）において有意差を認めなかった。

なお、両剤は Control 群に対して有意差が認められず抗炎症作用（ヒスタミン血管透過性亢進抑制）を認めた。

④以上の結果から試料薬および対照薬は効果に有意差が認められず、生物学的に同等であると推定される。

ローション

①試料薬と対照薬は足蹠浮腫法において有意差を認めなかった。

なお、両剤は Control 群に対して有意差を示し抗炎症作用（浮腫抑制）が認められた。

②試料薬と対照薬は皮内色素浸出法（ヒスタミン血管透過性亢進抑制試験）において有意差を認めなかった。

なお、両剤は Control 群に対して有意差が認められず抗炎症作用（ヒスタミン血管透過性亢進抑制）を認めた。

③以上の結果から試料薬および対照薬は効果に有意差が認められず、生物学的に同等であると推定される。

以 上