

デキサメサゾン製剤の生物学的同等性に関する参考資料

岩城製薬株式会社 学術部

デキサメサゾン製剤は1968年～1971年の間に承認を受けた古い薬で、1977年に再評価を受けています。軟膏は1979年に、クリーム、ローションは1983年に処方変更を行っております。このため、薬理試験については煩雑な経緯を辿っております。

デキサメサゾン製剤は、1970年代に当時発売されていたオルガドロン軟膏との生物学的同等性を確認しておりますが、2008年現在、標準製剤は存在しません。従って、次の同等性試験は、現在のデキサメサゾン製剤の抗炎症作用を確認するための参考情報として存在します。

I. 処方変更前の試験（昭和58年の薬理試験）

初期の処方の製剤と、当時販売されていた標準製剤との薬理試験です。デキサメサゾン軟膏0.1%「イワキ」については発売時の1968年当時の薬理試験の実施がありません。ただし、1979年（昭和58年）に標準製剤との薬理試験を実施しています。

なお、初期の処方では基剤にラノリンが含まれており、処方変更にてラノリンを削除しております。

[目的]

試料薬と標準製剤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。

1. カラゲニン浮腫の抑制効果（足蹠浮腫法）
2. 綿球による炎症性の肉芽増殖の抑制効果（綿球法）
3. 人工創傷の自然治癒遅延作用（創傷治癒法）

・軟膏

	製剤名	製造業者
試料薬	デキサメサゾン軟膏「イワキ」（現処方）	岩城製薬株式会社
標準製剤	オルガドロン軟膏	三共株式会社

・クリーム

	製剤名	製造業者
試料薬	デキサメサゾンクリーム「イワキ」（旧処方）	岩城製薬株式会社
標準製剤	オルガドロンクリーム	三共株式会社

・ローション

	製剤名	製造業者
試料薬	デキサメサゾンローション「イワキ」（旧処方）	岩城製薬株式会社
標準製剤	オルガドロンクリーム	三共株式会社

[試験方法]

1. カラゲニン浮腫の抑制効果（足蹠浮腫法）

足蹠浮腫については薬剤を1日塗布、3日塗布および5日塗布した場合について、浮腫の抑制効果を調べた。

(1) 1日塗布

健康なラット30匹を一群10匹ずつ、薬物無投与群（以後Control群と記す）、標準製剤塗布群および試料薬塗布群の3群に分ける。

標準製剤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、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る。

(2) 3日塗布

Control 群、標準製剤群および試料薬群の 10 匹のラットについて以下の操作を行う。

標準製剤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、標準製剤群および試料薬群の 10 匹ずつのラットについて以下の操作を行う。

標準製剤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。

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

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

2. 綿球による炎症性の肉芽増殖の抑制効果 (綿球法)

Control 群、標準製剤群および試料薬群の各群 10 匹ずつのラットについて以下の操作を行う。

エーテル麻酔下でラットの背部正中線に沿って皮膚を切開し、予め重量を測定し滅菌した綿球 30±1mg を左右の腋下に各 1 個ずつ挿入した。

標準製剤群と試料薬群は各々の薬剤 50mg ずつを、手術当日より 7 日間 1 日 2 回、綿球を挿入した部分に塗布し、8 日目にラットを屠殺して綿球とそれを含む肉芽組織を剥離する。これらを恒量になるまで乾燥したあと秤量し、綿球重量を差し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。

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

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. 人工創傷の自然治癒遅延作用 (創傷治癒法)

Control 群、標準製剤群及び試料薬群の各群 10 匹ずつのラットについて以下の操作を行う。

エーテル麻酔下にラットの背部両側腹の皮膚を 1cm 切開後、中心部で 1 箇所縫合して人工創傷を作る。

試料薬及び標準製剤群については各々薬剤 25mg ずつを手術後より 7 日間 1 日 2 回創傷面に塗布し、8 日目にラットを屠殺して創傷面を中央に持つ皮膚片 (縦 1cm 横 3cm) を剥離する。この皮膚片の総称部に並行する一端を固定し、他端に荷重をかけ創傷部位を開裂させるに要する荷重量を求めた。

Control 群は、薬剤を塗布しないこと以外は薬剤塗布群と同様の操作をし、創傷部を開裂させるのに要する荷重量を求めた。

$$\text{創傷治癒遅延率 (\%)} \quad I = (W_c - W_t) / W_c \times 100$$

W_c : Control 群の荷重量

W_t : 薬剤塗布群の荷重量

[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(%)	23.9	66.0	81.1	79.0	78.7
試料薬	浮腫率(%)	13.9	17.3	22.3	26.3	24.1
	抑制率(%)	41.84	73.79	72.50	66.67	69.38
標準製剤	浮腫率(%)	14.7	20.1	23.6	29.3	25.1
	抑制率(%)	38.49	69.55	70.90	92.91	68.11

(2) 3日塗布

		1時間	2時間	3時間	4時間	5時間
Control	浮腫率(%)	23.4	67.1	81.3	81.2	78.5
試料薬	浮腫率(%)	9.0	10.0	12.2	12.5	17.3
	抑制率(%)	61.54	85.10	84.99	84.60	77.93
標準製剤	浮腫率(%)	9.4	10.7	12.7	13.3	18.1
	抑制率(%)	59.83	84.05	84.38	83.62	76.91

(3) 5日塗布

		1時間	2時間	3時間	4時間	5時間
Control	浮腫率(%)	22.6	66.5	81.1	79.8	79.5
試料薬	浮腫率(%)	5.1	7.0	10.7	12.2	12.3
	抑制率(%)	77.43	89.47	86.81	84.71	84.53
標準製剤	浮腫率(%)	5.7	7.4	10.9	12.5	13.0
	抑制率(%)	74.78	88.87	86.56	84.34	83.65

・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(%)	23.2	66.5	81.6	79.3	78.6
試料薬	浮腫率(%)	20.1	25.1	27.2	29.5	33.4
	抑制率(%)	13.36	62.26	66.67	62.80	61.32
標準製剤	浮腫率(%)	20.5	25.3	27.3	29.7	30.8
	抑制率(%)	11.64	61.95	66.54	62.55	60.81

(2) 3日塗布

		1時間	2時間	3時間	4時間	5時間
Control	浮腫率(%)	23.0	65.2	78.4	81.3	78.4
試料薬	浮腫率(%)	8.3	16.3	16.5	18.6	20.1
	抑制率(%)	63.74	75.00	78.95	77.12	74.36
標準製剤	浮腫率(%)	8.6	16.6	16.9	18.9	20.5
	抑制率(%)	62.78	74.54	78.95	77.12	74.36

(3) 5日塗布

		1時間	2時間	3時間	4時間	5時間
Control	浮腫率(%)	22.6	62.5	82.1	79.8	79.2
試料薬	浮腫率(%)	6.5	16.7	10.8	11.4	11.9
	抑制率(%)	71.24	84.83	86.85	85.71	84.97
標準製剤	浮腫率(%)	6.7	9.7	11.0	11.8	12.7
	抑制率(%)	70.35	84.42	86.60	85.21	83.96

・ローション

(1) 1日塗布

		1時間	2時間	3時間	4時間	5時間
Control	浮腫率(%)	23.4	66.5	81.1	79.3	78.6
試料薬	浮腫率(%)	18.3	23.1	21.6	26.4	27.8
	抑制率(%)	21.79	65.26	73.37	66.74	64.63
標準製剤	浮腫率(%)	20.3	25.2	27.2	29.5	30.7
	抑制率(%)	13.25	62.11	64.46	62.81	60.94

(2) 3日塗布

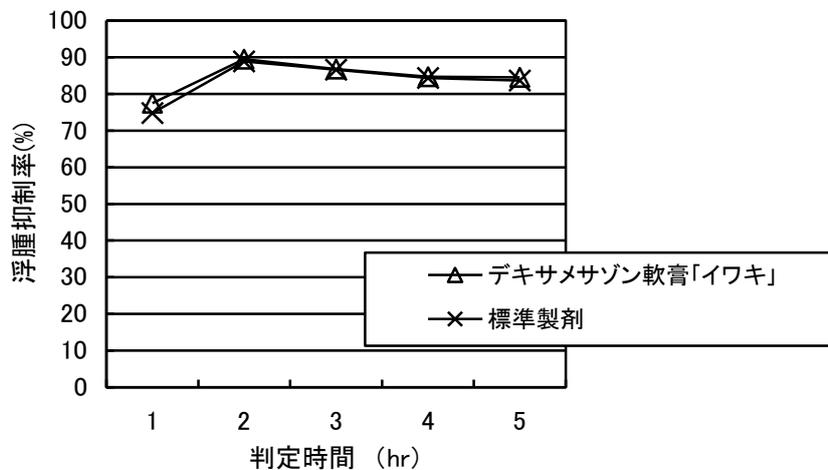
		1時間	2時間	3時間	4時間	5時間
Control	浮腫率(%)	23.0	65.1	78.5	81.3	78.4
試料薬	浮腫率(%)	9.6	14.8	15.1	17.0	21.2
	抑制率(%)	58.26	77.27	80.76	79.09	72.96
標準製剤	浮腫率(%)	8.5	16.4	16.7	18.8	20.3
	抑制率(%)	63.04	74.81	78.73	76.88	74.11

(3) 5日塗布

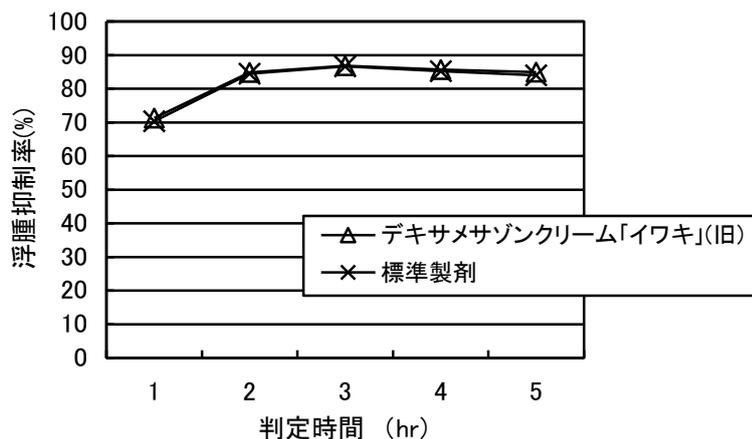
		1時間	2時間	3時間	4時間	5時間
Control	浮腫率(%)	22.6	62.7	81.9	79.9	79.3
試料薬	浮腫率(%)	7.7	10.2	11.6	12.9	14.3
	抑制率(%)	65.93	83.73	85.84	83.85	81.97
標準製剤	浮腫率(%)	6.9	9.9	10.5	12.0	13.0
	抑制率(%)	69.47	84.21	86.81	84.98	83.61

5日間塗布の結果をグラフ化した。

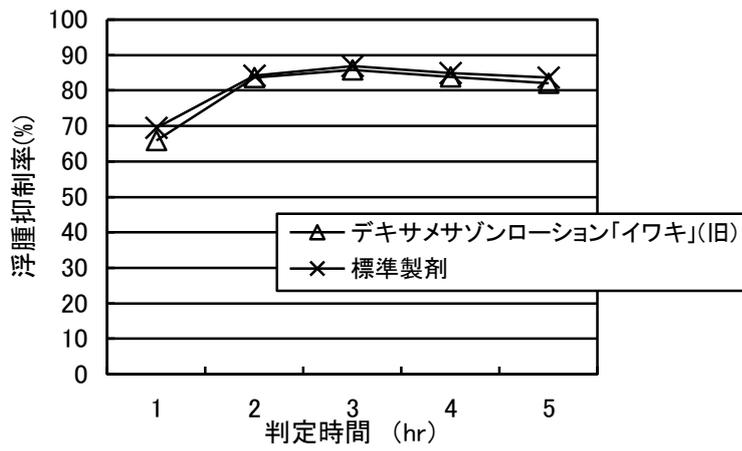
軟膏 カラゲニン浮腫抑制効果 n=10



クリーム カラゲニン浮腫抑制効果 n=10



ローション カラゲニン浮腫抑制効果 n=10



2. 綿球による炎症性の肉芽増殖の抑制効果 (綿球法)

・軟膏

	肉芽増殖重量(mg)	肉芽増殖抑制率(%)
コントロール	74.18	—
試料薬	28.67	61.35
標準製剤	31.29	57.82

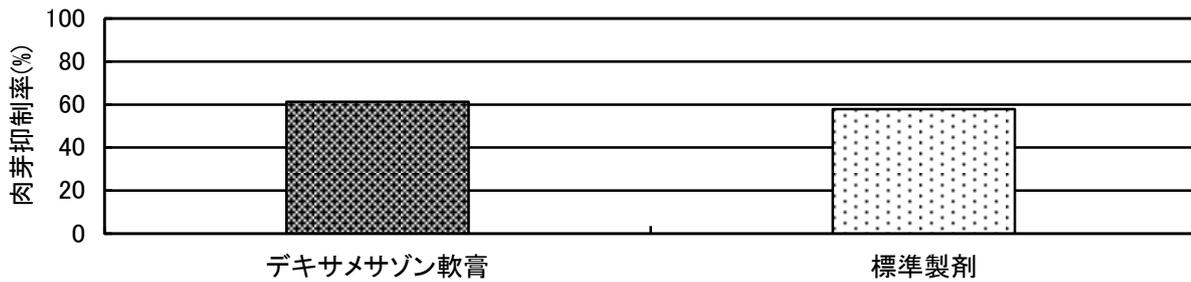
・クリーム

	肉芽増殖重量(mg)	肉芽増殖抑制率(%)
コントロール	74.19	—
試料薬	28.63	61.41
標準製剤	31.16	58.00

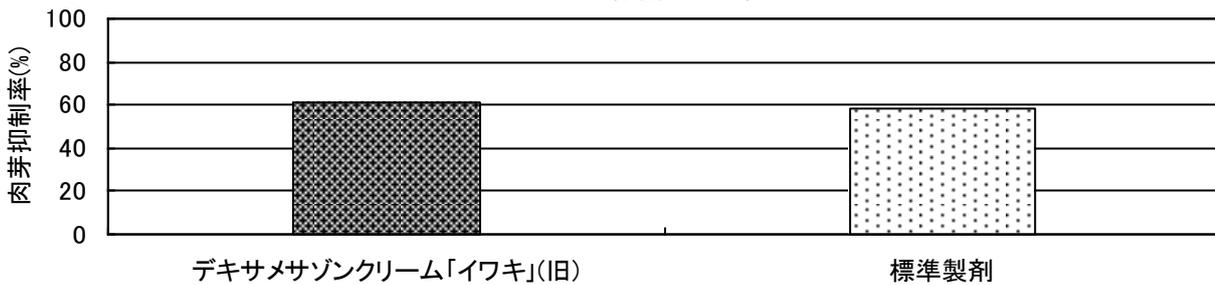
・ローション

	肉芽増殖重量(mg)	肉芽増殖抑制率(%)
コントロール	74.23	—
試料薬	33.06	55.46
標準製剤	31.62	57.40

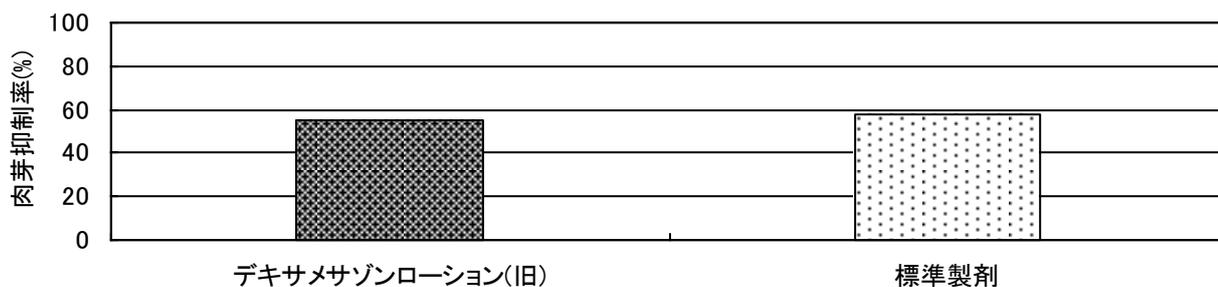
軟膏 肉芽形増殖抑制効果 n=10



クリーム 肉芽形増殖抑制効果 n=10



ローション 肉芽形増殖抑制効果 n=10



3. 人工創傷の自然治癒遅延作用 (創傷治癒法)

クリーム

	創傷部開裂荷重量(g)	創傷治癒遅延率 (%)
コントロール	63.0	—
試料薬	55.2	12.38
標準製剤	56.1	10.95

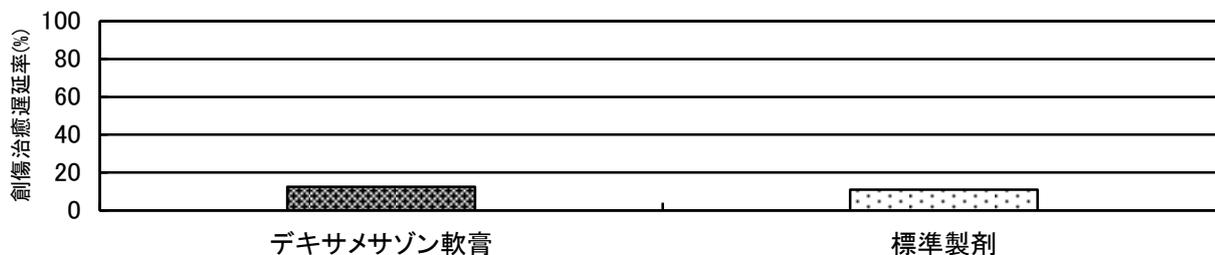
ローション

	創傷部開裂荷重量(g)	創傷治癒遅延率 (%)
コントロール	62.91	—
試料薬	45.69	27.37
標準製剤	47.38	24.69

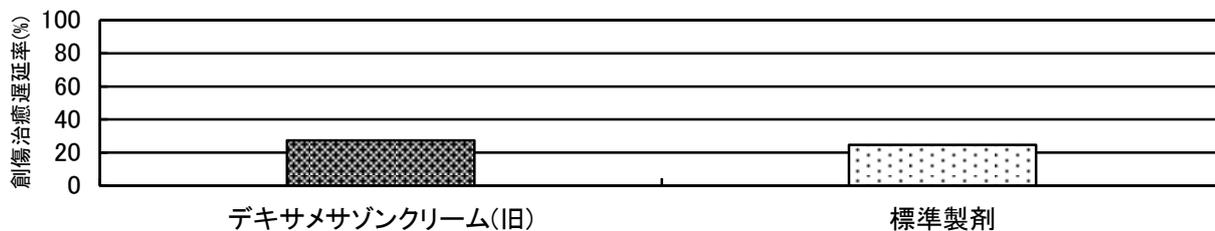
・ローション

	創傷部開裂荷重量(g)	創傷治癒遅延率 (%)
コントロール	62.87	—
試料薬	49.67	21.00
標準製剤	47.78	24.00

軟膏 自然治癒遅延作用 n=10



クリーム 自然治癒遅延作用 n=10



ローション 自然治癒遅延作用 n=10



[考察] 軟膏 クリーム ローションとも

- ①試料薬と標準製剤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試料薬と標準製剤は綿球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試料薬と標準製剤は創傷治癒遅延作用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（創傷治療作用）を認めなかった。
- ④以上の結果から試料薬および標準製剤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。

II. 昭和 58 年実施試験（処方変更が行われた際の薬理試験）

処方変更内容は、基剤からのラノリン削除他。

新処方は、平成 18 年現在販売しているデキサメサゾン製剤の処方である。

[目的] 試料薬と標準製剤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。

1. カラゲニン浮腫の抑制効果（足蹠浮腫法）
2. 綿球による炎症性の肉芽増殖の抑制効果（綿球法）
3. 人工創傷の自然治癒遅延作用（創傷治癒法）

・クリーム

	製剤名	製造業者
試料薬	デキサメサゾンクリーム（31199：新処方品）	岩城製薬株式会社
対照薬	デキサメサゾンクリーム（DXNC-I：旧処方品）	岩城製薬株式会社

・ローション

	製剤名	製造業者
試料薬	デキサメサゾンローション（31182：新処方品）	岩城製薬株式会社
対照薬	デキサメサゾンローション（DXNL-I：旧処方品）	岩城製薬株式会社

[試験方法]

1. カラゲニン浮腫の抑制効果（足蹠浮腫法）

足蹠浮腫については薬剤を 1 日塗布、3 日塗布および 5 日塗布した場合について、浮腫の抑制効果を調べた。

(1) 1 日塗布

健康なラット 30 匹を一群 10 匹ずつ、薬物無投与群（以後 Control 群と記す）、標準製剤塗布群および試料薬塗布群の 3 群に分ける。（予め 30 匹のラットに番号をつけ、乱数表の 0～30 までの数を初めから読みとり、それに対応する番号のラットを順番に取り出して 10 匹ずつ分けて各群に割り付ける。以後の実験に於いても同様な方法で動物の割り付けを行った。）

標準製剤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

浮腫率を求める。

(2) 3日塗布

Control 群、標準製剤群および試料薬群の 10 匹のラットについて以下の操作を行う。

標準製剤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、標準製剤群および試料薬群の 10 匹ずつのラットについて以下の操作を行う。

標準製剤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 : カラゲニン (ヘキスト社) 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. 綿球による炎症性の肉芽増殖の抑制効果 (綿球法)

Control 群、標準製剤群および試料薬群の各群 10 匹ずつのラットについて以下の操作を行う。

ペントバルビタールナトリウム (30mg/kg 腹腔内注射) 麻酔下でラットの背部を除毛、消毒し中央部正中線に沿って約 1cm の長さに皮膚を切開し、予め重量を測定し滅菌した綿球を左右の腋下に各 1 個ずつ挿入した後、切開部を縫合する。

標準製剤群と試料薬群は各々の薬剤 100mg ずつを、手術当日より 7 日間毎日午前 9 時と午後 3 時の 2 回、綿球を挿入した部分に塗布し、8 日目にラットを屠殺して綿球とそれを含む肉芽組織を剥離する。これらを恒量になるまで乾燥したあと秤量し、綿球重量を差し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 : ペントバルビタールナトリウム (大日本製薬) を滅菌蒸留水に溶かし 5% 液に調製して用いる。

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

(形成)

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. 人工創傷の自然治癒遅延作用 (創傷治癒法)

Control 群、標準製剤群及び試料薬群の各群 10 匹ずつのラットについて以下の操作を行う。

ペントバルビタールナトリウム (30mg/kg 腹腔内注射) 麻酔下にラットの背部両側腹の皮膚を 1cm 切開後直ちに縫合して人工創傷を作る。

試料薬及び標準製剤群については各々薬剤 25mg ずつを手術後より 7 日間毎日午前 9 時と午後 3 時の 2 回創傷面に塗布し、8 日目にラットを屠殺して創傷面を中央に持つ皮膚片 (縦 1cm 横 3cm) を剥離する。この皮膚片の総称部に並行する一端を固定し、他端に荷重をかけ創傷部位を開裂させるに要する荷重量を求めた。

Control 群は、薬剤を塗布しないこと以外は薬剤塗布群と同様の操作をし、創傷部を開裂させるのに要する荷重量を求めた。

$$\text{創傷治癒遅延率(\%)} \quad I = (W_c - W_t) / W_c \times 100$$

W_c : Control 群の荷重量

W_t : 薬剤塗布群の荷重量

[結果]

1. カラゲニン浮腫の抑制効果 (足蹠浮腫法)

・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(%)	48.23	69.99	84.83	81.08	79.08
試料薬	浮腫率(%)	35.09	48.22	46.30	55.43	47.45
	抑制率(%)	27.24	31.10	45.42	31.64	40.00
対照薬	浮腫率(%)	30.15	39.27	44.64	56.78	50.67
	抑制率(%)	37.49	43.89	47.38	29.97	35.93

(2) 3日塗布

		1時間	2時間	3時間	4時間	5時間
Control	浮腫率(%)	47.91	75.59	85.37	85.03	80.81
試料薬	浮腫率(%)	16.13	30.40	31.41	25.79	23.24
	抑制率(%)	66.33	59.78	63.21	69.67	71.24
対照薬	浮腫率(%)	22.97	35.57	32.14	29.09	26.28
	抑制率(%)	52.06	52.94	62.35	65.79	67.48

(3) 5日塗布

		1時間	2時間	3時間	4時間	5時間
Control	浮腫率(%)	53.18	76.23	85.17	85.50	84.67
試料薬	浮腫率(%)	9.44	16.99	29.68	31.38	28.03
	抑制率(%)	82.25	77.71	65.15	63.30	66.90
対照薬	浮腫率(%)	4.41	22.58	25.56	27.27	25.96
	抑制率(%)	91.71	70.38	68.82	68.11	69.34

・ローション

(1) 1日塗布

		1時間	2時間	3時間	4時間	5時間
Control	浮腫率(%)	40.56	63.88	81.60	78.91	69.96
試料薬	浮腫率(%)	31.46	36.75	39.15	48.87	42.74
	抑制率(%)	22.44	42.47	52.02	38.17	38.91
対照薬	浮腫率(%)	27.81	41.12	44.23	51.36	46.42
	抑制率(%)	31.43	35.63	45.80	34.91	33.65

(2) 3日塗布

		1時間	2時間	3時間	4時間	5時間
Control	浮腫率(%)	54.29	76.97	84.19	80.13	76.31
試料薬	浮腫率(%)	18.46	35.12	33.03	30.62	25.27
	抑制率(%)	66.00	54.37	60.77	61.79	66.89
対照薬	浮腫率(%)	19.07	33.22	39.87	32.55	23.49
	抑制率(%)	64.87	56.84	52.64	59.38	69.22

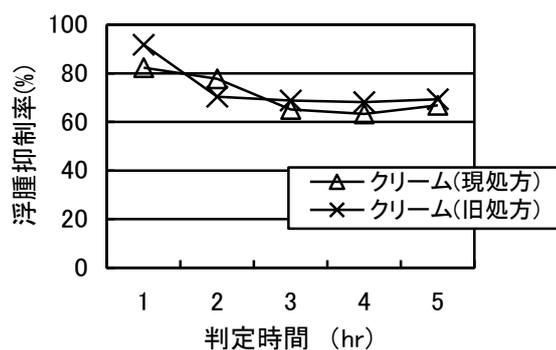
(3) 5日塗布

		1時間	2時間	3時間	4時間	5時間
Control	浮腫率(%)	53.18	76.23	85.17	85.50	84.67
試料薬	浮腫率(%)	3.28	19.08	25.58	26.91	26.15
	抑制率(%)	93.83	74.97	69.97	68.53	69.12
対照薬	浮腫率(%)	4.45	22.01	26.19	22.85	19.39

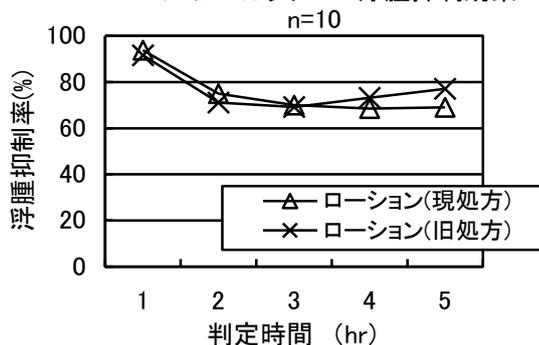
	抑制率(%)	91.63	71.13	69.25	73.27	77.10
--	--------	-------	-------	-------	-------	-------

5日間塗布の結果をグラフ化した。

クリーム カラゲニン浮腫抑制効果 n=10



ローション カラゲニン浮腫抑制効果 n=10



2. 綿球による炎症性の肉芽増殖の抑制効果 (綿球法)

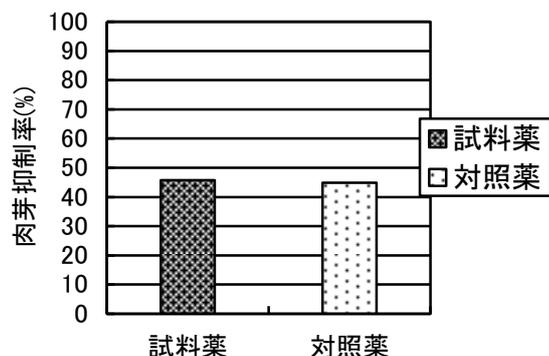
・クリーム

	肉芽増殖重量(mg)	肉芽増殖抑制率(%)
コントロール	76.24	—
試料薬	41.35	45.76
標準製剤	42.02	44.88

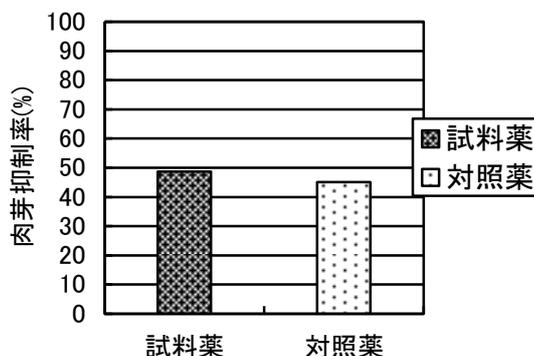
・ローション

	肉芽増殖重量(mg)	肉芽増殖抑制率(%)
コントロール	76.24	—
試料薬	39.13	48.68
標準製剤	41.87	45.08

クリーム 肉芽形増殖抑制効果 n=10



ローション 肉芽形増殖抑制効果 n=10



[考察]

- ①試料薬と標準製剤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試料薬と標準製剤は綿球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試料薬と標準製剤は創傷治癒遅延作用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（創傷治療作用）を認めなかった。
- ④以上の結果から試料薬および標準製剤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