

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% 「MYK」

及び

ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルクリーム 0.05% 「MYK」

生物学的同等性試験資料

(2019 年)

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% 「MYK」 及び ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルクリーム 0.05% 「MYK」 の生物学的同等性試験成績

要約

生物学的同等性を検討するため、ステロイド剤の血管収縮作用を指標とした皮膚蒼白度比較試験を自由意思による同意の得られた健康成人男子を対象として実施した結果、標準製剤アンテベート製剤（軟膏及びクリーム）及び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製剤（0.05%軟膏及び0.05%クリーム）は、白色ワセリン（陰性対照）及びそれぞれの試験製剤基剤と比較して、著明な皮膚蒼白度を示した。

試験物質除去後 2 時間、4 時間及び 6 時間における皮膚蒼白度について、蒼白度判定が±以上の例数及び+以上の例数によるカイ二乗 (χ^2) 検定を行った結果、標準製剤及び試験製剤は、いずれの時点においても、白色ワセリン及びそれぞれの試験製剤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有意差は認められなかった。

安全性に関しては、自・他覚所見の異常、臨床的に重要な臨床検査値の異常変動、塗布部位における皮膚刺激性等の有害事象は認められず、両剤の安全性に相違はないと考えられた。

以上のことから、標準製剤と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製剤(0.05%軟膏及び0.05%クリーム)は、有効性及び安全性において生物学的に同等であると判断した。

I. 試験方法

被験者：健康成人男子 20 名

試験薬剤：

1) 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% 「MYK」、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルクリーム 0.05% 「MYK」

(前田薬品工業株式会社、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル 0.05% 含有)

2) 標準製剤

(先発医薬品、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル 0.05% 含有)

3) 陰性対照

ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏基剤、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルクリーム基剤、白色ワセリン

投与方法：20m g を密封包帯法により 4 時間塗布した。

観察時点：除去後 2、4 及び 6 時間

判定基準：皮膚科医師による目視判定

皮膚状態	蒼白度の判定
反応なし	—
微弱な蒼白現象	±
明らかな蒼白現象	+
著しい蒼白現象	++

II. 結果

蒼白度判定が±以上の例数及び＋以上の例数は、標準製剤と試験製剤とで同数であり、いずれの時点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。各群の皮膚蒼白度を表 1 及び表 2 に示した。

表 1 軟膏剤の皮膚蒼白度

除去後	試験薬剤	－	±	＋	2＋	合計	±以上	＋以上
2 時間	試験製剤	0	3	11	6	20	20	17
	試験製剤基剤	19	1	0	0	20	1	0
	標準製剤	0	11	7	2	20	20	9
	日局白色ワセリン	19	1	0	0	20	1	0
4 時間	試験製剤	0	2	14	4	20	20	18
	試験製剤基剤	19	1	0	0	20	1	0
	標準製剤	0	7	10	3	20	20	13
	日局白色ワセリン	20	0	0	0	20	0	0
6 時間	試験製剤	0	4	11	5	20	20	16
	試験製剤基剤	20	0	0	0	20	0	0
	標準製剤	0	7	10	3	20	20	13
	日局白色ワセリン	20	0	0	0	20	0	0

表 2 クリーム剤の皮膚蒼白度

除去後	試験薬剤	－	±	＋	2＋	合計	±以上	＋以上
2 時間	試験製剤	2	7	9	2	20	18	11
	試験製剤基剤	20	0	0	0	20	0	0
	標準製剤	2	8	10	0	20	18	10
	日局白色ワセリン	19	1	0	0	20	1	0
4 時間	試験製剤	1	10	8	1	20	19	9
	試験製剤基剤	20	0	0	0	20	0	0
	標準製剤	1	11	8	0	20	19	8
	日局白色ワセリン	20	0	0	0	20	0	0
6 時間	試験製剤	1	9	9	1	20	19	10
	試験製剤基剤	20	0	0	0	20	0	0
	標準製剤	0	11	8	1	20	20	9
	日局白色ワセリン	20	0	0	0	20	0	0

以上

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% 「MYK」 及び
ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルクリーム 0.05% 「MYK」

薬効薬理試験資料

(2019 年)

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%

「MYK」及びベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル クリーム 0.05% 「MYK」の薬効薬理試験成績

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、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）を実施した結果、標準製剤アンテベート製剤（軟膏及びクリーム）及び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製剤（0.05%軟膏及び0.05%クリーム）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、標準製剤及び試験製剤は、無処置群及びそれぞれの試験製剤基剤群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・慢性炎症モデルにおいて、標準製剤アンテベート製剤（軟膏及びクリーム）と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製剤（0.05%軟膏及び0.05%クリーム）の薬理効果には差がなく、抗炎症作用は同程度であり、いずれの剤型においても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

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% 「MYK」、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルクリーム 0.05% 「MYK」

(前田薬品工業株式会社、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル 0.05% 含有)

2) 標準製剤

アンテベート軟膏、アンテベートクリーム

(先発医薬品、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル 0.05% 含有)

3) 陰性対照

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% 「MYK」基剤、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルクリーム 0.05% 「MYK」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 10m 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率を算出した。

(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。各群の耳浮腫率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 各群の耳浮腫率 (%、n=12)

項目		無処置	基剤	試験製剤	標準製剤
軟膏	平均値	90.5	81.1	51.1	51.7
	標準誤差	4.8	5.5	5.3	5.2
クリーム	平均値	90.5	81.6	59.8	59.5
	標準誤差	4.8	5.0	5.3	5.3

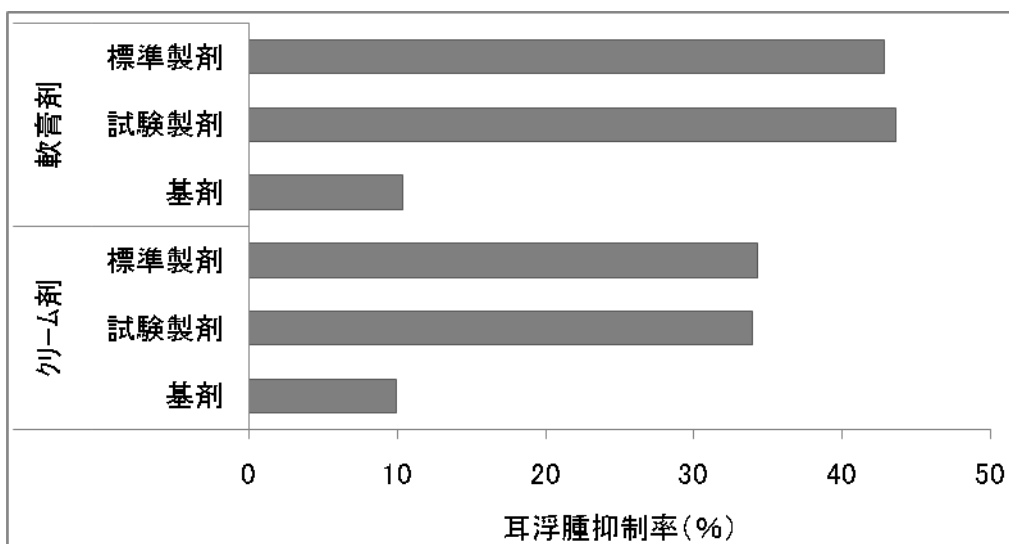


図 1 無処置群に対する耳浮腫抑制率 (%、平均値、n=12)

II. ラットカラゲニン足浮腫抑制試験

(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：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。試験薬剤は、起炎 5 時間前に 100mg を塗布した。

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

表 2 各群の足浮腫率 (%、n=12)

項目		無処置	基剤	試験製剤	標準製剤
軟膏	平均値	57.7	57.2	37.2	37.0
	標準誤差	3.8	3.5	2.7	3.1
クリーム	平均値	57.7	55.7	36.1	37.1
	標準誤差	3.8	3.4	3.1	2.5

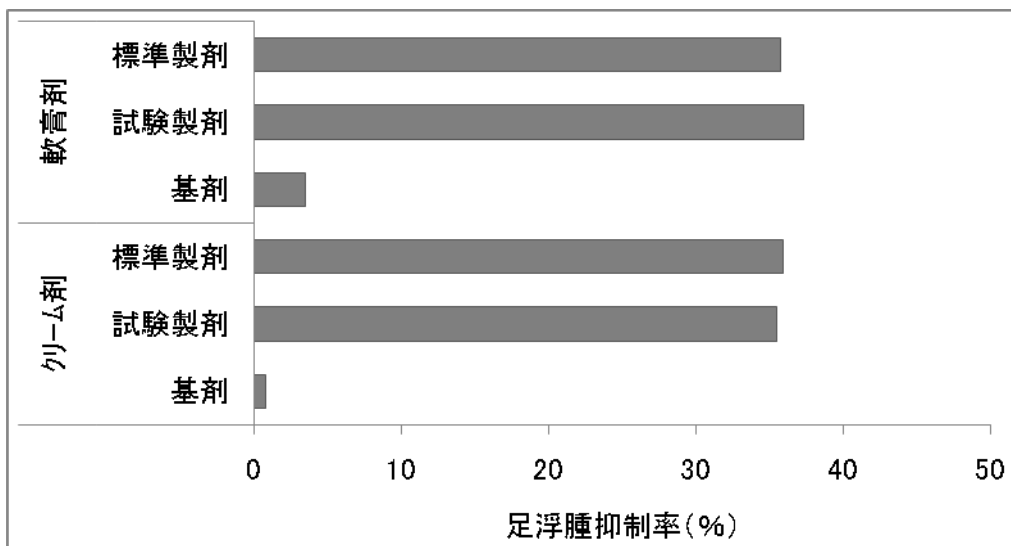


図 2 無処置群に対する足浮腫抑制率 (%、平均値、n=12)

Ⅲ. ラット血管透過性抑制試験

(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：体重 100 g 当たり 4%Pontamine Sky Blue 生理食塩水溶液 0.1mL を静注した後、背部正中線対称上下左右 4 箇所 に 0.1%Histamine 生理食塩水溶液 0.1m L を皮内注射して起炎させた。15 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 2 及び 1 時間前に、100m g 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 3 に、無処置群に対する血管透過性抑制率を図 3 に示した。

表 3 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
軟膏	平均値	172.7	160.3	114.1	113.0
	標準誤差	3.2	5.1	3.2	4.6
クリーム	平均値	172.7	160.6	109.4	112.2
	標準誤差	3.2	3.9	3.2	2.9

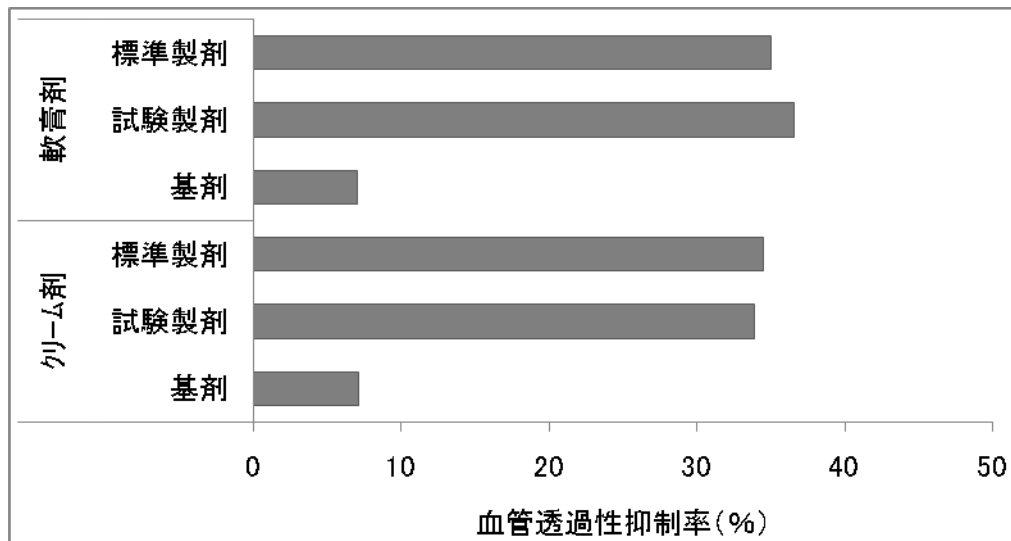


図 3 無処置群に対する血管透過性抑制率 (%)、平均値、n=12)

IV. 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。試験薬剤は、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。

（2）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。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4に、無処置群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及び胸腺の体重100g当たりの質量を図5及び図6に示した。

表4 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	試験製剤	標準製剤
軟膏	肉芽腫量 (mg)	22.4 ± 0.8	22.2 ± 0.7	19.1 ± 0.6	19.1 ± 0.6
	副腎 (mg/100 体重)	28.8 ± 1.8	27.1 ± 1.5	26.0 ± 1.6	29.0 ± 1.2
	胸腺 (mg/100 体重)	270.2 ± 10.0	266.8 ± 9.4	243.9 ± 10.2	240.5 ± 9.4
クリーム	肉芽腫量 (mg)	25.6 ± 1.0	25.5 ± 0.8	21.7 ± 1.0	21.6 ± 1.0
	副腎 (mg/100 体重)	25.7 ± 1.1	26.4 ± 1.0	25.2 ± 1.3	24.5 ± 1.3
	胸腺 (mg/100 体重)	270.0 ± 9.6	265.9 ± 8.4	241.9 ± 8.7	243.7 ± 8.6

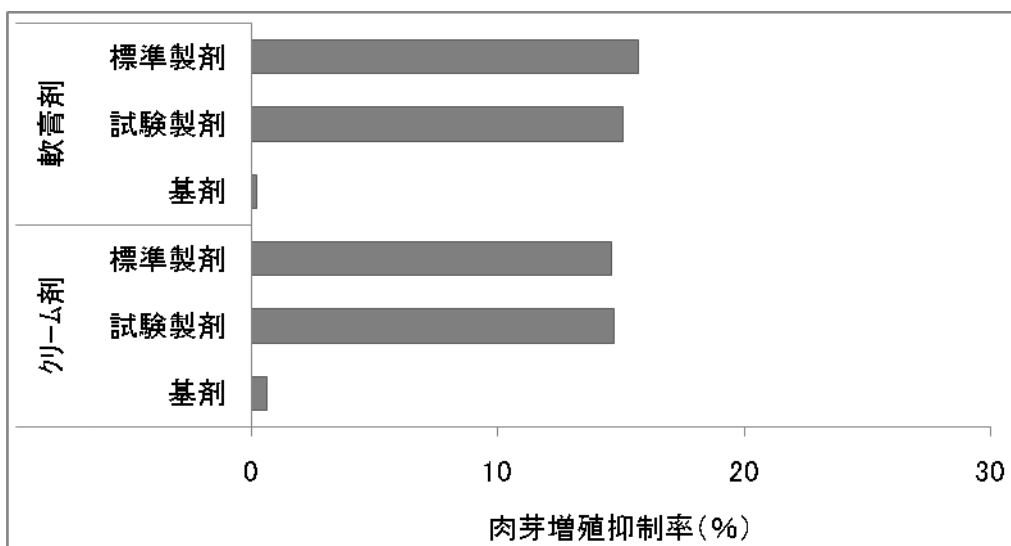


図4 無処置群に対する肉芽増殖抑制率 (%、平均値、n=12)

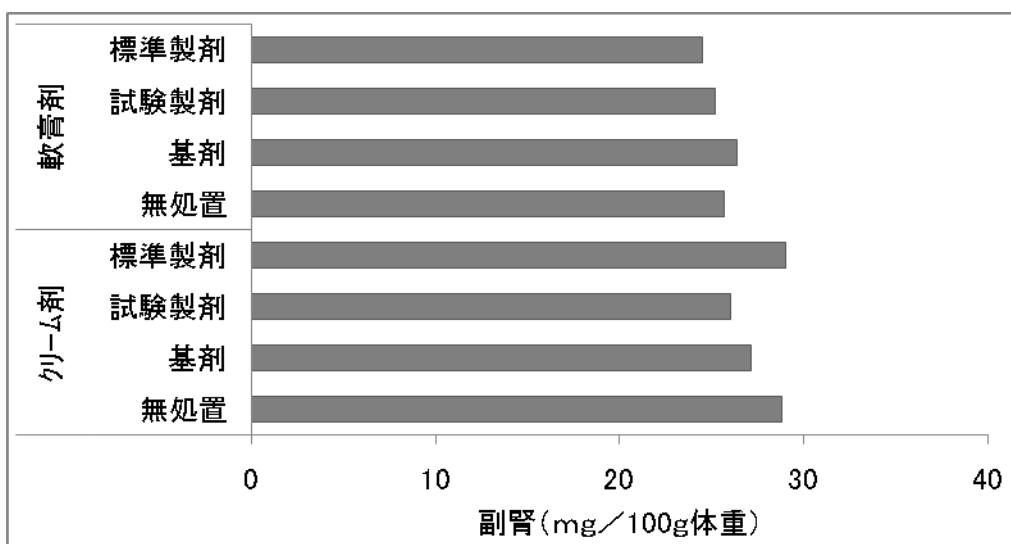


図5 副腎質量 (mg/100g 体重、平均値、n=12)

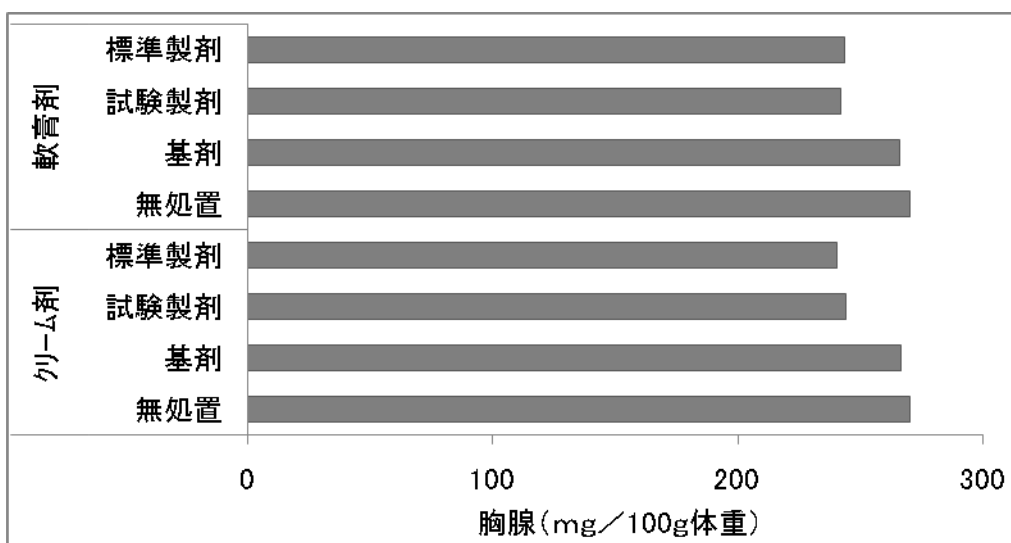


図6 胸腺質量 (mg/100g 体重、平均値、n=12)

以上