

生物学的同等性試験

アダパレンゲル0.1%「ニプロ」

(尋常性ざ瘡治療剤)

アダパレンゲル0.1%「ニプロ」について、「局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン」(平成15年7月7日 薬食審査発第0707001号、平成18年11月24日一部改正 薬食審査発第1124004号)に規定された「皮膚薬物動態学的試験」に準拠し、標準製剤を対照とした生物学的同等性試験を実施した。

I. 試料(治験薬)

試験製剤: アダパレンゲル0.1%「ニプロ」(1g中にアダパレン 1mg を含有)

標準製剤: ゲル剤、0.1%(1g中にアダパレン 1mg を含有)

治験薬(試験製剤、標準製剤)は、1箇所(直径18mm、面積2.54cm²)あたり5mg(アダパレンとして5μg)を適用した。

II. 治験

1) 被験者

日本人の健康成人男性志願者を対象とした。

2) 治験方法

被験者の前腕部内側を左右4箇所ずつ計8箇所の適用部位(部位a~h)に分け、8つの適用部位にそれぞれ治験薬5mgを適用した。治験薬は適用4時間及び24時間後に除去した。なお、適用部位の偏りをなくすため、被験者を無作為に2群に分けて試験製剤と標準製剤の割付を均等にし、部位毎に適用時間を割り付けた。それぞれの治験薬除去後、適用部位1箇所あたり22回の角層剥離を行った。また、治験薬適用前に治験薬適用部位以外の前腕部内側の任意の場所1箇所から22回の角層剥離を行った。

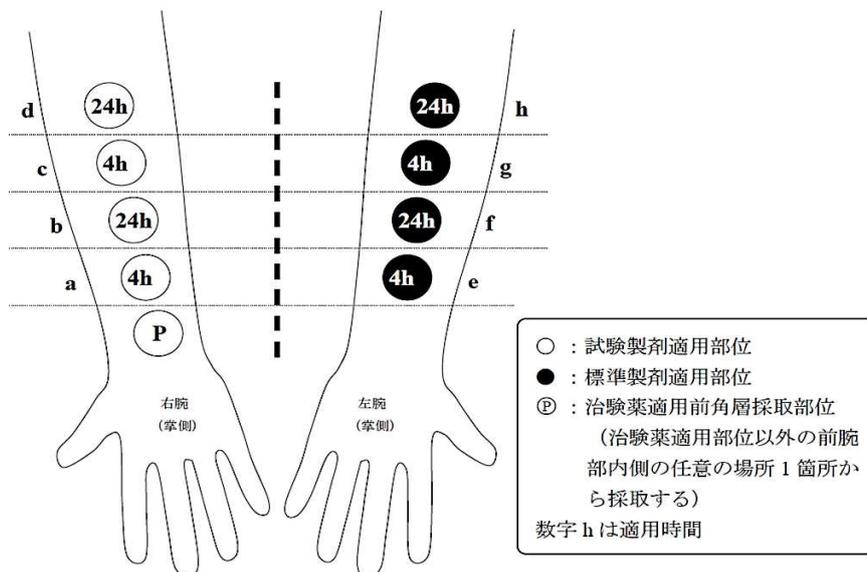


図1. 治験薬適用部位及び適用時間(例示)

表1. 群構成及び治験薬の割付

群	例数	前腕部内側(右腕)				前腕部内側(左腕)			
		部位a	部位b	部位c	部位d	部位e	部位f	部位g	部位h
I	8	試験製剤(適用時間: 4h、24h)				標準製剤(適用時間: 4h、24h)			
II	8	標準製剤(適用時間: 4h、24h)				試験製剤(適用時間: 4h、24h)			

3) 角層中薬物量測定

HPLC-FL法により、角層中アダパレン量を測定した。

4) 結果

(1) 角層中薬物量

試験製剤または標準製剤を4時間及び24時間適用した時の角層中薬物(アダパレン)量を図2に示す。試験製剤及び標準製剤適用前値はいずれも $0.000 \mu\text{g}/2.54\text{cm}^2$ であった。

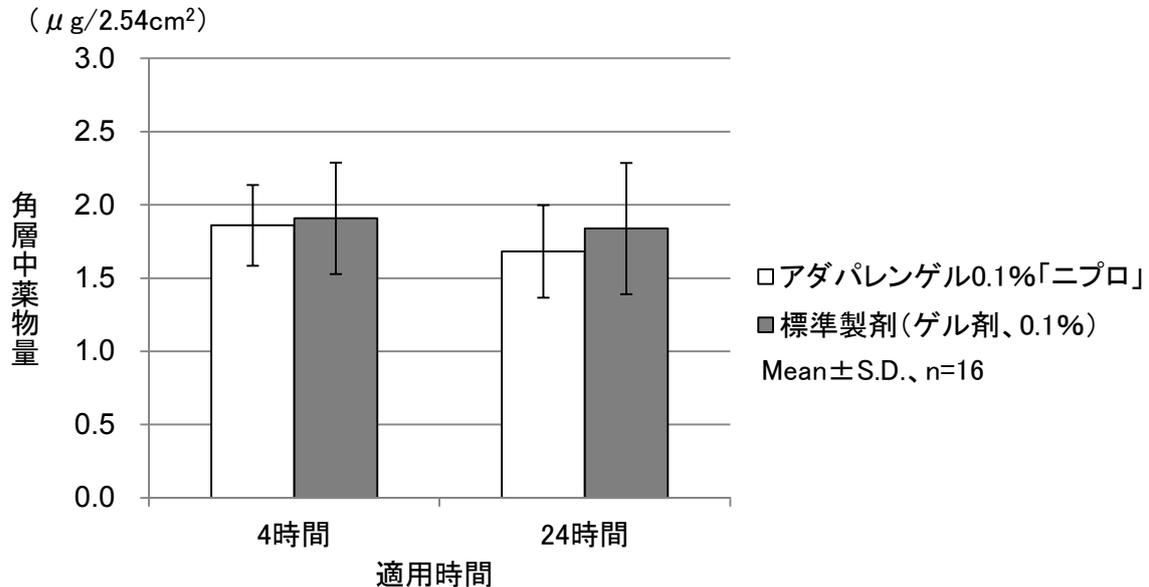


図2. 治験薬適用後4時間及び24時間の角層中薬物量

(2) 生物学的同等性の確認

適用4時間及び24時間後の両製剤の角層中薬物量の対数値の平均値の差の90%信頼区間及び生物学的同等性の判定を表2に示す。得られた角層中薬物量の対数値の平均値の差の90%信頼区間は適用4時間後で $\log(0.9326) \sim \log(1.0359)$ 、適用24時間後で $\log(0.8758) \sim \log(0.9745)$ を示した。いずれも「局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン」に定める同等性の判定基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ を満たしたことより、試験製剤と標準製剤とは生物学的に同等であると判定された。

表2. 生物学的同等性の統計解析結果

	適用時間	角層中アダパレン量 ($\mu\text{g}/2.54\text{cm}^2$)	対数値の平均値の差の 90%信頼区間	判定
試験製剤	4時間	1.860 ± 0.276	$\log(0.9326) \sim \log(1.0359)$	適
標準製剤		1.908 ± 0.381		
試験製剤	24時間	1.682 ± 0.316	$\log(0.8758) \sim \log(0.9745)$	適
標準製剤		1.838 ± 0.447		

平均値±標準偏差(n=16)

生物学的同等性の判定基準; 対数値の平均値の差の90%信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内である。

角層中濃度並びに薬物回収量は、被験者の選択、角層の剥離回数・適用時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

5) 結論

健康成人男性を対象とした皮膚薬物動態学的試験により角層中へ移行した薬物量を比較することによって生物学的同等性を評価した結果、アダパレンゲル0.1%「ニプロ」は標準製剤と生物学的に同等であることが確認された。