

生物学的同等性試験

ジクロフェナクナトリウムテープ15mg「NP」
ジクロフェナクナトリウムテープ30mg「NP」
 (経皮鎮痛消炎剤)

ジクロフェナクナトリウム貼付剤であるジクロフェナクナトリウムテープ15mg「NP」・同30mg「NP」の医薬品製造販売承認申請を行うにあたり、「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18年11月24日改訂 薬食審査発第1124004号)」に規定された「残存量試験」に準拠し、標準製剤又はジクロフェナクナトリウムテープ15mg「NP」を健康成人男子の背部皮膚に貼付した時のジクロフェナクナトリウムの皮膚への移行量を指標として、両製剤の生物学的同等性を検証した。また、ジクロフェナクナトリウムテープ30mg「NP」は、同15mg「NP」と単位面積あたりの薬物量、製剤処方が同一のため、同15mg「NP」で試験を実施した。

I. 試料

試験製剤: ジクロフェナクナトリウムテープ15mg「NP」

1枚7cm×10cm(膏体1.5g/70cm²)中にジクロフェナクナトリウムを15mg含有

標準製剤: テープ剤、15mg

1枚7cm×10cm(膏体1.5g/70cm²)中にジクロフェナクナトリウムを15mg含有

治験薬には両製剤ともに5cm×3.5cm(ジクロフェナクナトリウムとして3.75mg含有、7cm×10cm製剤の1/4サイズ)に裁断した製剤を用いた。

II. 試験

1) 治験

(1) 被験者

日本人健康成人男子志願者を対象とした。

(2) 試験方法

被験者6名に対し、各被験者の背部皮膚を4つの貼付部位(I~IV)に分け(図1)、マーキングした後、表1に従いそれぞれ2箇所ずつ、計8箇所にて治験薬を貼付し、貼付後0時間(15秒後)及び貼付後24時間に除去した。除去された各治験薬から薬物を回収し、薬物回収量(薬物残存量)を測定した。

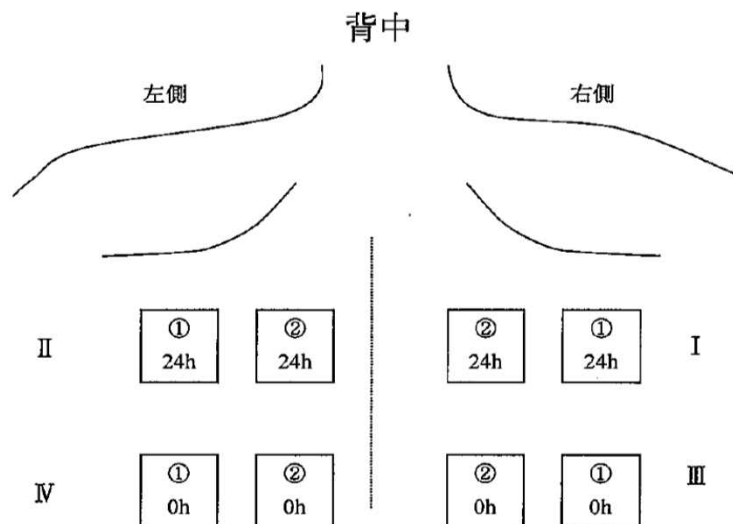


図1. 貼付部位(各部位には治験薬1枚を貼付)

表1. 群及び貼付部位ごとの治験薬適用時間

	部位 I	部位 II	部位 III	部位 IV
A群	試験製剤を 24時間貼付	標準製剤を 24時間貼付	試験製剤を 0時間貼付	標準製剤を 0時間貼付
B群	標準製剤を 24時間貼付	試験製剤を 24時間貼付	標準製剤を 0時間貼付	試験製剤を 0時間貼付

2) 薬物回収量の測定

HPLC法により、残存するジクロフェナクナトリウム量を測定した。

3) 薬物移行量の算出

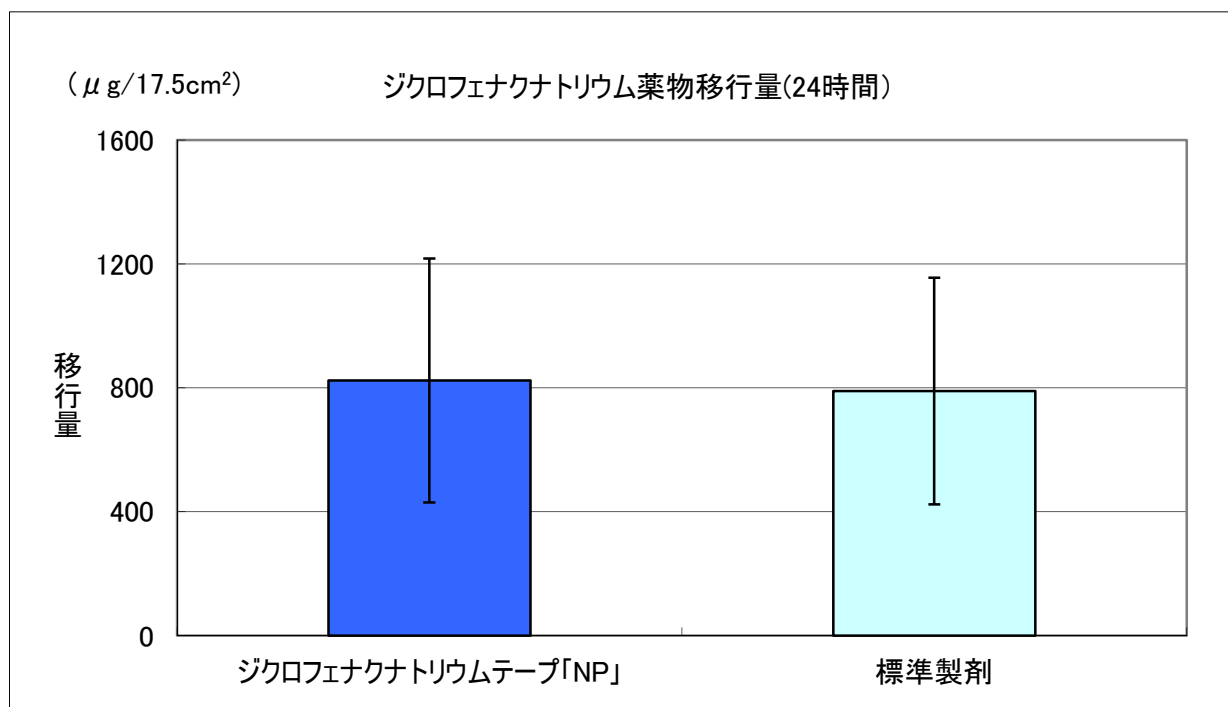
貼付後0時間の薬物残存量の平均値から貼付後24時間の薬物残存量の平均値を差し引いた値を薬物移行量とした。

$$\text{薬物移行量} = (\text{貼付後0時間の薬物残存量の平均値}) - (\text{貼付後24時間の薬物残存量の平均値})$$

4) 結果

(1) 皮膚への薬物移行量

試験製剤及び標準製剤貼付24時間の皮膚への薬物移行量を下図に示した。



(Mean ± S.D., n=6)

(2) 同等性評価パラメータ

	薬物移行量※ (μg)	試験製剤と標準製剤の対数変換された値に対する平均値の差の 90%信頼区間 (ガイドラインにおける判定基準)	
ジクロフェナクナトリウムテープ 15mg「NP」	823.96 ± 393.59	-0.0802 ~ 0.1307 (-0.1549 ~ 0.1553)	83.1% ~ 135.1% (70.0% ~ 143.0%)
標準製剤 (テープ剤、15mg)	789.73 ± 366.08		

※治験薬1枚(5cm × 3.5cm、ジクロフェナクナトリウムとして3.75mg含有)の平均薬物移行量 (Mean ± S.D., n=6)

Ⅲ. 結論

本剤(ジクロフェナクナトリウムテープ15mg「NP」)と標準製剤について、健康成人男子の背部皮膚に貼付した時のジクロフェナクナトリウムの皮膚への移行量を指標として、両製剤の生物学的同等性を検証した。本剤と標準製剤の薬物移行量の平均値の差の90%信頼区間は、 $\log(0.70) \sim \log(1.43)$ の範囲内で両製剤の生物学的同等性が確認された。

生物学的同等性試験

ジクロフェナクナトリウムテープ15mg「NP」(一部処方変更品)

ジクロフェナクナトリウムテープ30mg「NP」(一部処方変更品)

(経皮鎮痛消炎剤)

ジクロフェナクナトリウムテープ15mg「NP」・同30mg「NP」について、添加物成分の一部変更に伴い、「局所皮膚適用製剤(半固形製剤及び貼付剤)の処方変更のための生物学的同等性試験ガイドライン(平成22年11月1日 薬食審査発1101第1号)」に従って、一部処方変更製剤と標準製剤(処方変更前)との生物学的同等性を検証した。製剤の処方変更水準はC水準に該当すると判断し、放出試験及び動物の皮膚を用いた透過試験を実施した。

I. 試料

試験製剤: ジクロフェナクナトリウムテープ30mg「NP」一部処方変更(一変処方)

1枚10cm×14cm(膏体3g/140cm²)中にジクロフェナクナトリウムを30mg含有

標準製剤: ジクロフェナクナトリウムテープ30mg「NP」処方変更前

1枚10cm×14cm(膏体3g/140cm²)中にジクロフェナクナトリウムを30mg含有

両製剤ともに放出試験には5cm²の大きさに裁断した製剤を、また透過試験には直径15mmの円形に打ち抜いた製剤を用いた。

II. 試験

1)放出試験

(1)試験条件

装置	回転数	試験液	試験液量	温度	サンプリング	測定物質	測定方法
パドルオーバーディスク法	50rpm	水/エタノール混液(7:3)	500mL	32±0.5℃	5点(最終時点を含める)	ジクロフェナク	HPLC法

(2)試験結果

試験製剤及び標準製剤の放出曲線を図1、放出挙動の同等性の判定を表1に示す。

4時間で両製剤ともに70%の放出率に達したが、さらに放出は続き、6時間目の標準製剤の平均放出率に対する試験製剤の平均放出率の比は 1.04 であり、適合基準の範囲(0.8~1.2)内にあった。このときの試験製剤及び標準製剤の放出率のばらつき(標準偏差)はそれぞれ 2.6%及び2.9%であり、ばらつきの差を検証するため、F検定を行った結果、分散に有意差は認められなかった。また、6時間目の放出率の半分程度の放出率を示した2時間目の標準製剤の平均放出率に対する試験製剤の平均放出率の比は 0.98であり、0.8~1.2 の範囲内であった。このときの試験製剤及び標準製剤のばらつきはそれぞれ 1.5%及び1.2%であり、F検定を行った結果、分散に有意差は認められなかった。以上のことから、両製剤の放出挙動は同等であると判定された。

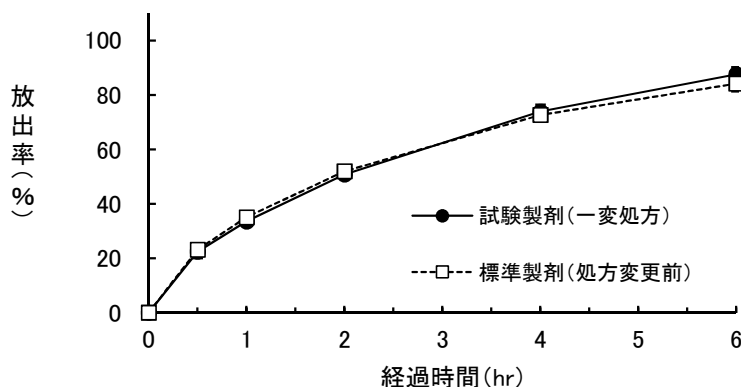


図1. 試験製剤及び標準製剤の放出曲線 (平均値±標準偏差、n=12)

表1. 放出挙動の同等性の判定

	放出率(%) ^{a)}		平均放出率の比		F検定(ばらつきの検証)	
	2時間目	6時間目	2時間目	6時間目	2時間目	6時間目
標準製剤	52.0±1.2	84.2±2.9	1.0	1.0	有意差なし	有意差なし
試験製剤	50.8±1.5	87.6±2.6	0.98	1.04		
生物学的同等性の判定			0.8~1.2の範囲にあり、適合した。		ばらつきは両製剤で同程度であり、適合した。	

a)平均値±標準偏差(n=12)

2) 動物の皮膚を用いた透過試験

(1) 試験条件

標本	ラット摘出皮膚 (n=9)
装置	縦型拡散セル(6well セル)
試験液の温度	32°C一定
試験液	pH7.4 等張リン酸緩衝液
試験時間	試験開始後2、4、6、8、10及び20時間
測定物質	ジクロフェナク
測定方法	HPLC法

(2) 結果

試験製剤及び標準製剤の皮膚透過率を図2、透過挙動の同等性の判定を表2に示す。試験時間 20時間目の平均透過率は標準製剤で26.29%、試験製剤で21.44%であった。また、その半分程度の透過率を示す時点として 10時間目の透過率は、標準製剤で 13.92%、試験製剤で 11.14%であった。20時間目及び10時間目において、標準製剤の平均透過率に対する試験製剤の平均透過率の比を求めた結果、それぞれ0.82及び0.80となり、いずれの時点も適合基準の範囲(0.7~1.3)内であった。また、20時間目及び10時間目において、各製剤の透過率のばらつきについてF検定を行った結果、いずれも分散に有意な差は認められなかった。以上のことから、両製剤の透過挙動は同等であると判定された。

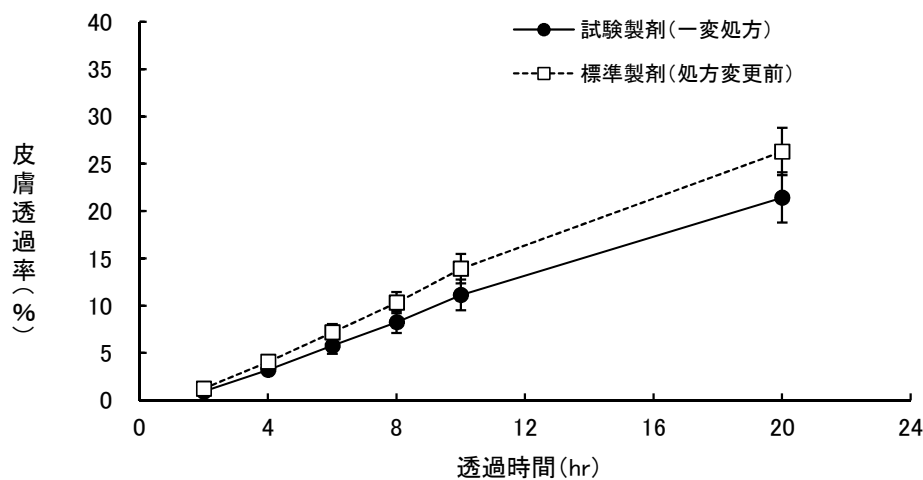


図2. 試験製剤及び標準製剤の皮膚透過率(平均値±標準偏差、n=9)

表2. 透過挙動の同等性の判定

	皮膚透過率(%) ^{a)}		平均透過率の比		F検定(ばらつきの検証)	
	10時間目	20時間目	10時間目	20時間目	10時間目	20時間目
標準製剤	13.92±1.56	26.29±2.51	1.0	1.0	有意差なし	有意差なし
試験製剤	11.14±1.62	21.44±2.64	0.80	0.82		
生物学的同等性の判定			0.7~1.3の範囲にあり、適合した。		ばらつきは両製剤で同程度であり、適合した。	

a)平均値±標準偏差(n=9)

III. 結論

局所皮膚適用製剤(半固形製剤及び貼付剤)の処方変更のための生物学的同等性試験ガイドラインに従い試験した結果、本剤(一部処方変更製剤)と標準製剤(処方変更前)は生物学的に同等であることが確認された。