

## 生物学的同等性試験

### ロキソプロフェンNaパップ100mg「NP」

(経皮鎮痛消炎剤)

ロキソプロフェンナトリウム水和物貼付剤であるロキソプロフェンNaパップ100mg「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」<sup>1)</sup>に規定された「皮膚薬物動態学的試験」に準拠し、標準製剤あるいはロキソプロフェンNaパップ100mg「NP」を健康成人男性の背部皮膚に適用した時の角層中ロキソプロフェン量を指標として、両製剤の生物学的同等性を検証した。

### I. 試料

試験製剤: ロキソプロフェンNaパップ100mg「NP」

1枚(10cm×14cm)中にロキソプロフェンナトリウム水和物113.4mg(無水物として100mg)含有

標準製剤: パップ剤、100mg

1枚(10cm×14cm)中にロキソプロフェンナトリウム水和物113.4mg(無水物として100mg)含有

※本治験では両製剤共に円形(直径20mm、面積3.14cm<sup>2</sup>)に裁断した製剤を用いた。

### II. 試験

#### 1) 治験

##### (1) 被験者

日本人健康成人男性志願者を対象とした。

##### (2) 試験方法

被験者(8名)の背部皮膚を8つの貼付部位(部位A~H)に分け、試験製剤あるいは標準製剤を1部位に1枚ずつ、それぞれ4枚貼付した(図1:貼付例)。治験薬は、貼付後4時間、8時間、12時間及び24時間に除去した。貼付部位による偏りの影響を排除するため、被験者を無作為に2群に分けて割付けを均等にし、部位ごとに貼付時間を割付けた。治験薬除去後、貼付部位の角層剥離を行い、剥離した角層中ロキソプロフェン量を測定した。また、ブランク角層採取部位からブランク角層を採取した。

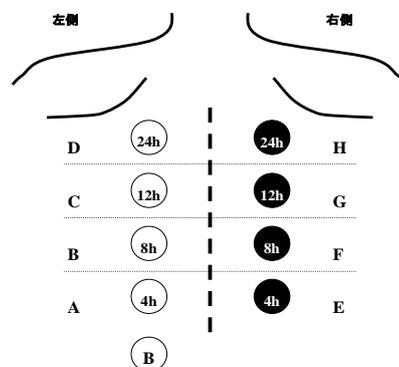


図1. 治験薬貼付部位及び貼付時間(例示)

##### (3) 貼付時間

4、8、12、24時間

#### 2) 角層中薬物量測定

LC-MS/MS 法により、角層中ロキソプロフェン量を測定した。

#### 3) 結果及び考察

##### (1) 角層中薬物量の推移

試験製剤又は標準製剤を貼付した時の平均角層中ロキソプロフェン量の推移を図2に示す。両製剤の角層中ロキソプロフェン量はほぼ同様の推移を示した。

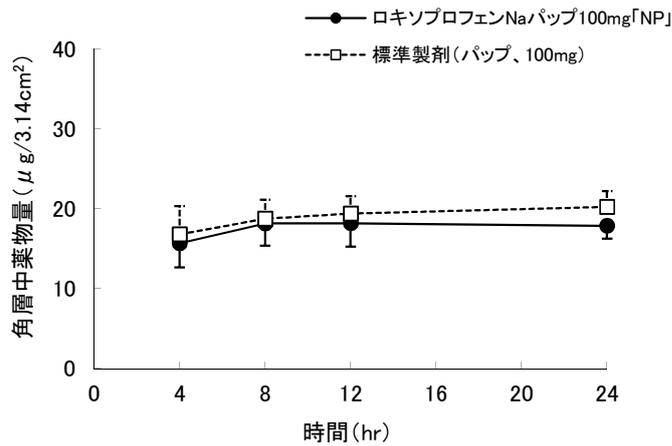


図2. 角層中ロキソプロフェン量・平均値推移図 (平均値±S.D.、n=8)

(2) 生物学的同等性の検証

貼付時点における両製剤の角層中薬物量の対数値の平均値の差の90%信頼区間及び判定を以下に示す。

貼付後時間	薬剤間の差	平均値の差の90%信頼区間	判定
4hr	log (0.938)	log (0.887) ~ log (0.993)	適
★ 8hr	log (0.964)	log (0.926) ~ log(1.004)	適
12hr	log (0.933)	log (0.894) ~ log(0.974)	適
★ 24hr	log (0.884)	log (0.843) ~ log(0.927)	適

注1: ★は両製剤の生物学的同等性の評価時点を示す。

注2: 判定基準; 平均値の差の90%信頼区間がlog (0.70) ~ log (1.43)の範囲内である。

(3) 考察

角層中ロキソプロフェン量の推移(図2)から、試験製剤、標準製剤ともに角層中薬物量は貼付8時間後から定常状態に達したと判断された。したがって、定常状態に達した治験薬貼付8時間後と製剤適用の最終時点である治験薬貼付24時間後で両製剤の生物学的同等性の検証を行った。その結果、両製剤の角層中ロキソプロフェン量の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、いずれも生物学的同等性の判定基準 log(0.70)~log(1.43)の範囲内であり、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であることが確認された。また、その他の貼付時間(4、12時間)においても対数値の平均値の差の90%信頼区間は、生物学的同等性の判定基準の範囲内にあることが確認された。

参考資料

- 1) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(薬食審査発第1124004号: 平成18年11月24日)

生物学的同等性試験

ロキソプロフェンNaパップ100mg「NP」(一部処方変更品)

(経皮鎮痛消炎剤)

ロキソプロフェンNaパップ100mg「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(薬食審査発1101第1号、平成22年11月1日)に従って標準製剤(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。

1. 試料

試験製剤: ロキソプロフェンNaパップ100mg「NP」一部処方変更(一変処方)

1枚(10cm×14cm)中にロキソプロフェンナトリウム水和物113.4mg(無水物として100mg)含有

標準製剤: ロキソプロフェンNaパップ100mg「NP」処方変更前

1枚(10cm×14cm)中にロキソプロフェンナトリウム水和物113.4mg(無水物として100mg)含有

2. 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	50 rpm	塩化ナトリウム溶液(1→25)	500 mL	32±0.5 °C	5点(最終時点を含める)	ロキソプロフェン	HPLC法

(2)試験結果

標準製剤及び試験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、さらに放出は続いたが、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1.0であり、0.8~1.2の範囲内であることが確認された。また、試験製剤及び標準製剤の6時間目の放出率のばらつき(標準偏差)はそれぞれ2.8%及び2.4%であり、ばらつきの差を検証するため、F検定を行ったところ、分散に有意差は認められなかったことから、両製剤の放出率のばらつきは、同程度であることが確認された。次に、6時間目の放出率の半分程度放出した1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1.1であり、0.8~1.2の範囲内であることが確認された。このときの試験製剤及び標準製剤のばらつきはともに1.9%であった。ばらつきの差を検証するためにF検定を行ったところ、分散に有意差は認められなかったことから、両製剤の放出率のばらつきは、同程度であることが確認された。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。

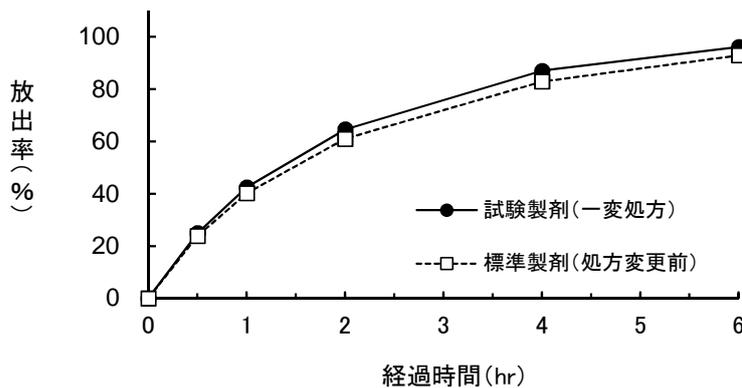


図1. 標準製剤及び試験製剤の放出曲線 (平均値±標準偏差、n=12)

表1. 放出挙動の同等性の判定

	放出率(%) <sup>a)</sup>		平均放出率比		F検定(ばらつきの検証)	
	1時間目	6時間目	1時間目	6時間目	1時間目	6時間目
標準製剤	40.2±1.9	92.9±2.4	1.0	1.0	有意差なし	有意差なし
試験製剤	42.5±1.9	96.1±2.8	1.1	1.0		
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(6 well セル)
試験液の温度	32°C±0.5°C
試験液	pH7.4 等張リン酸緩衝液
試験時間	試験開始後4、8、12、14、16、20及び24時間
測定物質	ロキソプロフェン
測定方法	HPLC法

### (2) 結果

標準製剤及び試験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 24時間の平均透過率は、標準製剤で31.80%、試験製剤で26.43%であった。また、その半分程度の透過率を示す時点として14時間目の透過率が、標準製剤で15.50%、試験製剤で14.69%であった。試験時間24時間及びその半分程度の透過率を示した14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、0.83及び0.95となり、いずれの時点も平均透過率の比が0.7～1.3の範囲にあることが確認された。また、試験時間24時間目及び14時間目において、標準製剤の透過率のばらつき(標準偏差)は、それぞれ5.93%及び3.53%であり、試験製剤の透過率のばらつきはそれぞれ6.38%及び4.20%であった。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、試験時間24時間目及び14時間目において、いずれも分散に有意な差は認められなかったことから、両製剤の透過率のばらつきは同程度であることが確認された。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。

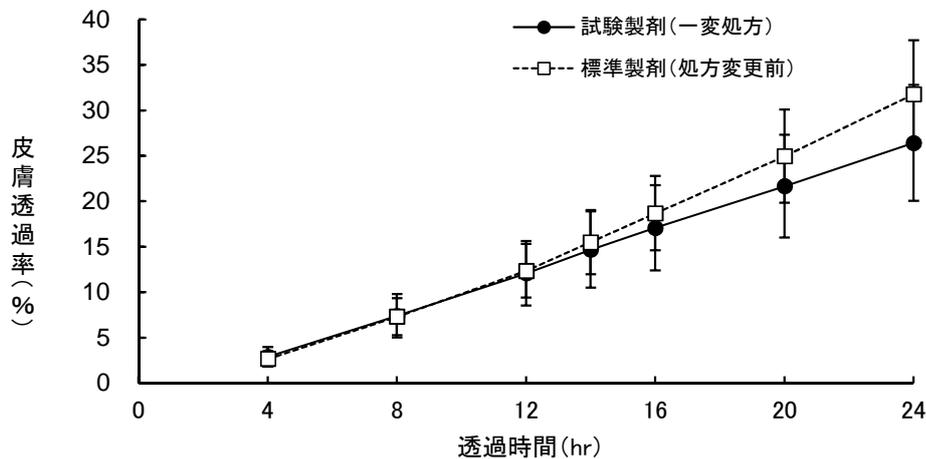


図2. 標準製剤及び試験製剤の皮膚透過率(平均値±標準偏差、n=9)

表2. 透過挙動の同等性の判定

	皮膚透過率(%) <sup>a)</sup>		平均透過率比		F検定(ばらつきの検証)	
	14時間目	24時間目	14時間目	24時間目	14時間目	24時間目
標準製剤	15.50±3.53	31.80±5.93	1.0	1.0	有意差なし	有意差なし
試験製剤	14.69±4.20	26.43±6.38	0.95	0.83		
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)

### 3. 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、標準製剤と試験製剤は生物学的に同等であることが確認された。