

生物学的同等性試験

ロキソプロフェンNaテープ 50mg「NP」 ロキソプロフェンNaテープ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テープ50mg「NP」・同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」¹⁾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テープ100mg「NP」を健康成人男性の背部皮膚に貼付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。また、ロキソプロフェンNaテープ50mg「NP」はロキソプロフェンNaテープ100mg「NP」と単位面積あたりの薬物量、製剤処方が同一のため、同100mg「NP」で試験を実施した。

I. 試料

試験製剤: ロキソプロフェンNaテープ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: テープ剤、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

※試験薬は両製剤共に円形(直径20mm、面積3.14cm²)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)。試験薬は、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。試験薬除去後、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。

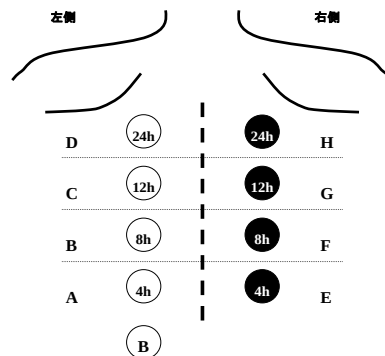


図1. 試験薬貼付部位及び貼付時間(例示)

(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。

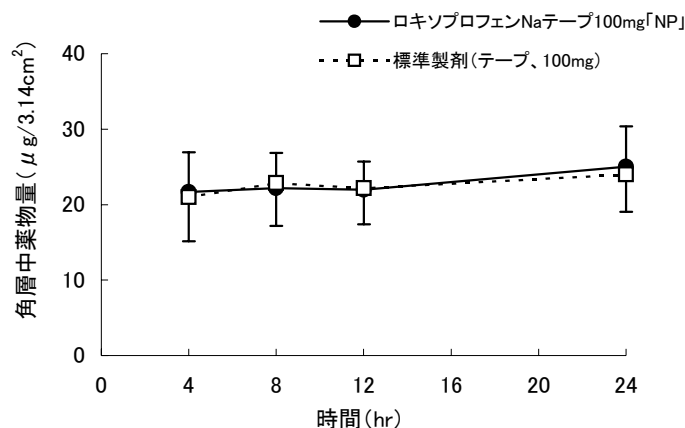


図2. 角層中ロキソプロフェン量・平均値推移図 (平均値±S.D.、n=8)

(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 (1.040)	log (0.961) ~ log (1.126)	適
8hr	log (0.976)	log (0.936) ~ log (1.017)	適
12hr	log (0.999)	log (0.945) ~ log (1.056)	適
★ 24hr	log (1.040)	log (0.984) ~ log (1.098)	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 $\log (0.70) \sim \log (1.43)$ 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4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4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 $\log(0.70) \sim \log(1.43)$ 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(8、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)