

生物学的同等性試験

ロキソプロフェンNaゲル1%「NP」

(経皮鎮痛消炎剤)

ロキソプロフェンナトリウム水和物ゲルであるロキソプロフェンNaゲル1%「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ゲル1%「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ゲル1%「NP」

1g中にロキソプロフェンナトリウム水和物(日局) 11.3mg(無水物として10mg)含有

標準製剤: ゲル剤、1%

1g中にロキソプロフェンナトリウム水和物(日局) 11.3mg(無水物として10mg)含有

※治験薬は両製剤共に適用部位1箇所(直径25mmの円、面積4.91cm²)あたりに35mg適用した。

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(8名)の背部皮膚を8つの適用部位(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箇所ずつ、それぞれ4箇所適用した(図1:適用例)。治験薬は、適用後2時間、4時間、6時間及び8時間に除去した。適用部位の偏りをなくすため、被験者を無作為に2群に分けて割付けを均等にし、部位ごとに適用時間を割付けた。治験薬除去後、適用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。

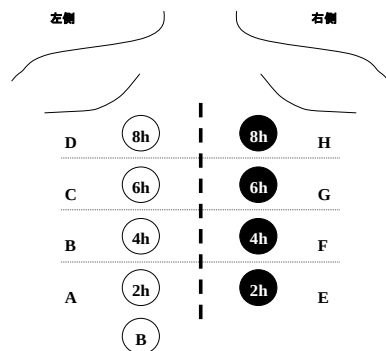


図1. 治験薬適用部位及び適用時間(例示)

(3) 適用時間

2、4、6、8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適用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。

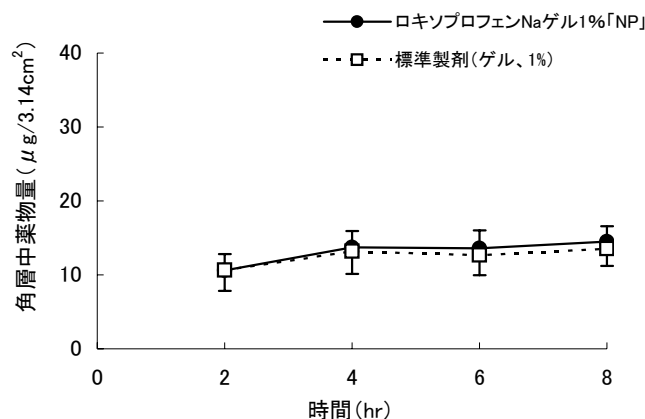


図2. 適用時間ごとの平均角層中ロキソプロフェン量 (平均値±S.D.、n=8)

(2) 生物学的同等性の確認

適用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。

適用時間	製剤間の差	平均値の差の90%信頼区間	判定
★ 2hr	log (1.0110)	log (0.8847) ~ log (1.1553)	適
★ 4hr	log (1.0503)	log (0.9392) ~ log (1.1745)	適
6hr	log (1.0803)	log (1.0089) ~ log (1.1567)	適
8hr	log (1.0764)	log (1.0058) ~ log (1.1519)	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)等から、試験製剤、標準製剤ともに角層中薬物量は適用2時間では上昇過程にあり、適用4時間から適用8時間まで定常状態にあると判断された。したがって、定常状態に達した適用4時間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、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、その他の適用時間(2、6、8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から、試験製剤は製剤適用初期から適用8時間に渡って標準製剤と同等な皮膚薬物動態を示すことが確認された。

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)