

アダパレンゲル0.1%の同等性に関する資料

試験実施 2017年

(1) 生物学的同等性試験 (皮膚薬物動態学的試験)

1) 試験結果の概要

アダパレンゲル0.1%「イワキ」と標準製剤を健康な成人男性30名の背部皮膚に、皮膚薬物動態学的試験を実施し、両剤の生物学的同等性を検証した。適用後8時間及び24時間における角層中アダパレン未変化体量について、90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、いずれの適用時間においても $\log(0.70) \sim \log(1.43)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。また、安全性に問題となる事例は認められなかった。

2) ガイドライン等

- ・後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン/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ガイドライン (平成9年12月22日医薬審第487号) (改正平成18年11月24日薬食審第1124004号) に基づいて実施した。
- ・本試験はGCPを遵守して実施した。

3) 試験方法の詳細

[試験方法]

健康成人男子30名を対象に行った。背部に製剤を塗布し、一定時間適用後に角層を採取し、皮膚角層中のアダパレン量を測定した。なお、各剤形ごと12名の被験者による予試験を元に、本試験の条件設定(薬剤適用時間及び本試験実施人数等)を行っている。

次の投与方法で、無作為に被験者を割り付け実施した。

被験者	・20歳以上40歳以下の健康男性 30例		
被験物質	試験製剤		標準製剤
	アダパレンゲル0.1%「イワキ」		デオフィリンゲル0.1%
投与量及び投与方法	・次の投与方法で、無作為に被験者を割り付け実施した。		
	投与量と投与方法		
	投与量/1区画	区画	方法
	10 μ L	直径約2cmの円 (2.38cm ²)	開放塗布
検体の採取方法及び測定方法	・薬剤の適用時間		
	適用及び角層採取時間		
	8時間、24時間		
	・採取体液等：角層剥離テープによる角層採取		
	・測定方法：LC MS/MS		

4) 薬物動態の解析結果(角層中アダパレン未変化体量(ng/2.83cm²))

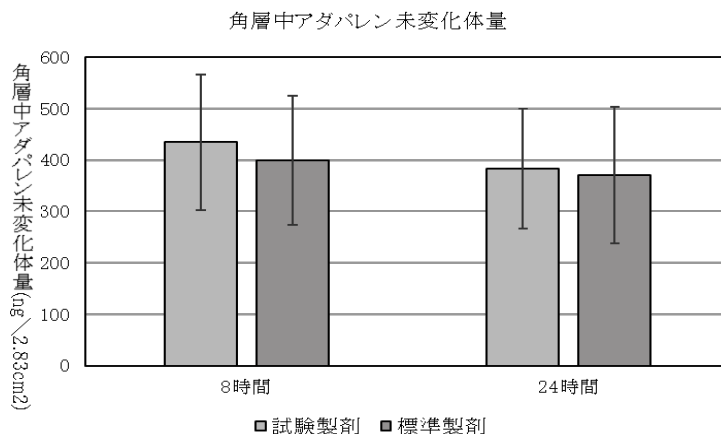
それぞれの製剤の角質からの薬物回収量を以下の表とグラフに示した。

薬物動態パラメーター(角層中アダパレン未変化体量(ng/2.83cm²)) (平均値±標準偏差 n=30)

薬剤名	薬剤適用時間	8時間	24時間
アダパレンゲル0.1%「イワキ」		434.997±131.767	383.169±116.110
標準製剤(ゲル剤、0.1%)		398.760±125.620	370.698±132.210

角層中のアダパレン未変化体量は、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。

(グラフ) 薬物回収量



5) 生物学的同等性の検討

得られた薬物動態パラメータにより生物学的同等性の判定を行った。8時間適用における角層中薬物量の平均値の差の90%信頼区間は $\log(1.0186) \sim \log(1.1860)$ 、24時間適用においては $\log(0.9702) \sim \log(1.1205)$ であり、生物学的同等性の判定基準 [$\log(0.70) \sim \log(1.43)$] を満たしており、試験製剤と標準製剤の生物学的同等性が確認された。

6) (参考) 試験における安全性評価

医師による診察、生理学的検査及び臨床検査により安全性を評価した。試験製剤及び標準製剤を塗布した予試験(合計12名)および本試験(30名)のうち、予試験にて1例1件の有害事象(白血球減少/非重篤・軽度)が認められた。有害事象に対する処置は必要ないと判断され、退院後7日後のうち回復が確認され、試験製剤及び標準製剤との因果関係も否定された。その他の被験者の一般状態及び、臨床問題となる変化は認められなかった。単回投与時における本製剤の安全性に問題はないものと判断された。

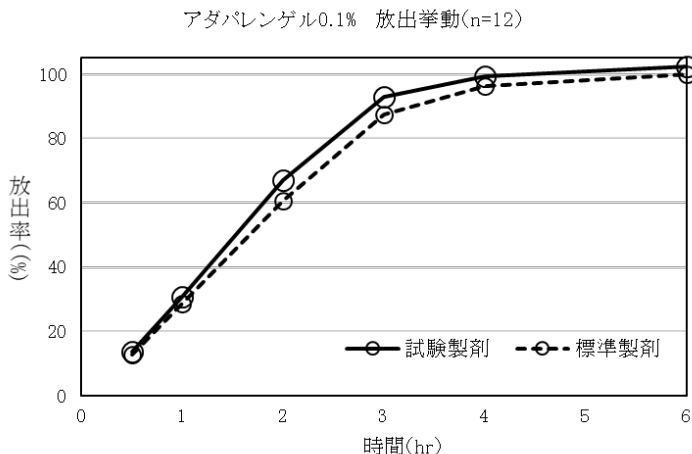
(2) (参考) 生物学的同等性試験における放出試験

試験製剤と標準製剤について、後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン/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おける放出試験(3章. 試験 I. 標準製剤と試験製剤に示される *in vitro* 放出試験)を行い、その放出パターンを比較したところ、皮膚薬物動態学試験に用いた試験製剤と標準製剤は、同様の放出挙動を示した。

1) 試験条件詳細

試験条件	放出試験法 (パドルオーバーディスク法) 攪拌速度: 50rpm 試験液量: 900mL 試験液の温度: 32°C 試験数: 12 ベッセル
溶出液	エタノール(99.5)/水 混液(3:2)
定量法	HPLC

2) 結果



以上