

ラノコナゾールクリーム1%「イワキ」及び外用液、軟膏の同等性に関する資料

試験実施 2008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

健康成人男子 20 名にラノコナゾールクリーム1%「イワキ」、ラノコナゾール外用液1%「イワキ」、ラノコナゾール軟膏1%「イワキ」並びにその標準製剤を単回経皮投与して角層中未変化体量を測定した。生物学的同等性判定のパラメータである定常状態及び投与後 24 時間における薬物回収量の対数変換値について統計解析した結果、いずれの製剤も標準製剤との生物学的同等性が確認された。

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 20 名を対象に行った。背部に製剤を開放塗布し、一定時間適用後に角層を採取し、皮膚角層中のラノコナゾール量を測定した。

なお、各剤形ごと6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）を行なっている。

被験者	・ 20 歳以上 40 歳以下の健康男性 20 例			
被験物質	試験製剤		標準製剤	
	ラノコナゾールクリーム1%「イワキ」		アスタットクリーム1%	
	ラノコナゾール外用液1%「イワキ」		アスタット外用液1%	
	ラノコナゾール軟膏1%「イワキ」		アスタット軟膏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
	クリーム及び軟膏	10 μ L	直径約 2cm の円	開放塗布
	外用液	5 μ L		
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		
	クリーム	6 時間、24 時間		
	外用液及び軟膏	4 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(角質中ラノコナゾール量)

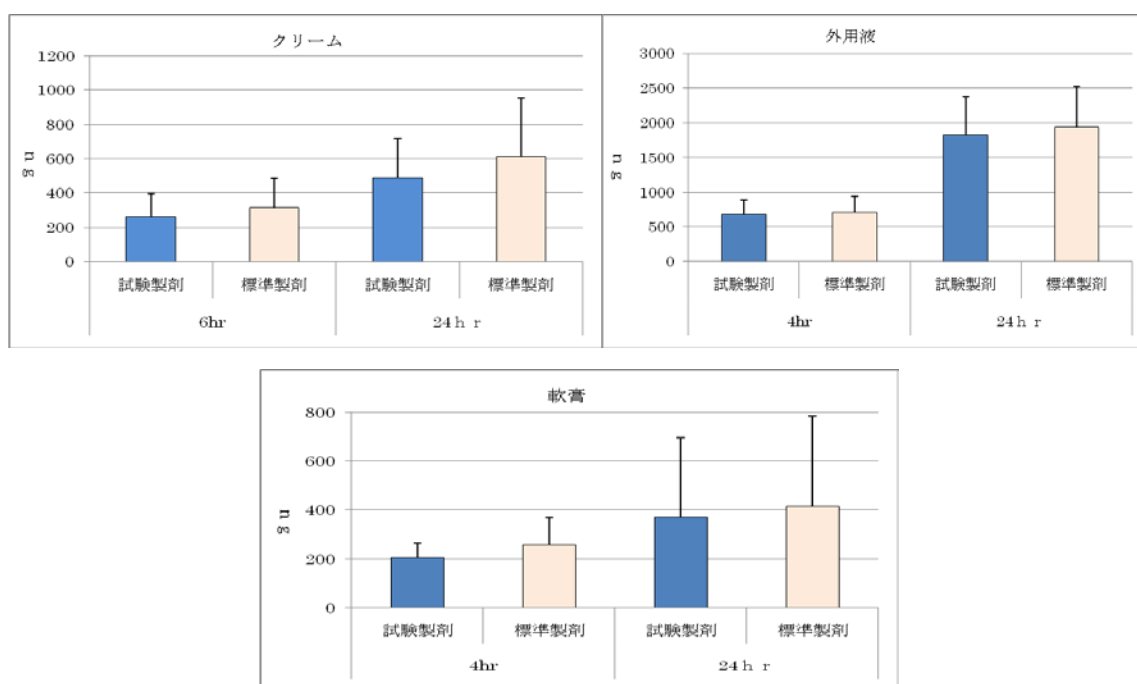
それぞれの製剤の角層からの薬物回収量を以下の表とグラフに示した。

薬物回収量 (ng) (n=20 平均±標準偏差)

薬剤名	投与後時間	6 時間	24 時間
ラノコナゾールクリーム 1%「イワキ」		260.1±137.1	488.5±231.3
標準製剤 (クリーム 1%)		314.5±173.7	611.6±342.6
薬剤名	投与後時間	4 時間	24 時間
ラノコナゾール外用液 1%「イワキ」		683.0±203.7	1828.8±555.0
標準製剤 (外用液 1%)		709.3±226.2	1934.4±582.6
ラノコナゾール軟膏 1%「イワキ」		204.9±58.9	369.9±327.1
標準製剤 (軟膏 1%)		258.1±111.5	416.4±370.1

薬物回収量は、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

18名の被験者による予試験結果をもとに検討し、本試験実施の条件設定を行い、20名の健康成人男性を対象に本試験を実施した。試験製剤及び標準製剤投与後の平均角層中ラノコナゾール量はそれぞれの剤形ごとに近似した値を示した。

角層中薬物量データをもとに試験製剤及び標準製剤との生物学的同等性について統計学的に比較検討した結果、対数変換データによる平均値の差の90%信頼区間はいずれも生物学的同等性の判断基準 [$\log(0.70) \sim \log(1.43)$]にあることを示していたことから、試験製剤とそれぞれの標準製剤とは「同等」と判定され、両製剤間の生物学的同等性が検証された。

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の結果から、予試験(合計18名)および本試験(20名)を通して治験期間中に、被験者の一般状態及び、臨床上問題となる変化は認められず、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

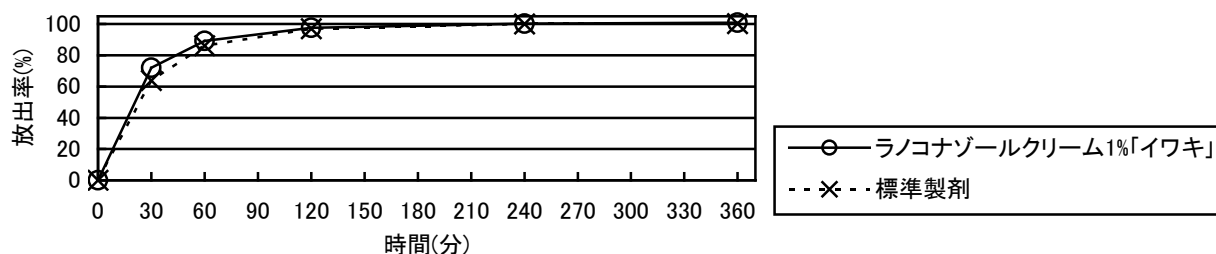
ラノコナゾールクリーム 1%「イワキ」、ラノコナゾール軟膏 1%「イワキ」とそれぞれの標準製剤について、後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン/局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドラインにおける放出試験(3章. 試験 I. 標準製剤と試験製剤に示される *in vitro* 放出試験)を行い、その放出パターンを比較したところ、皮膚薬物動態学試験に用いた試験製剤と標準製剤は、同様の放出挙動を示した。

1) 試験条件詳細

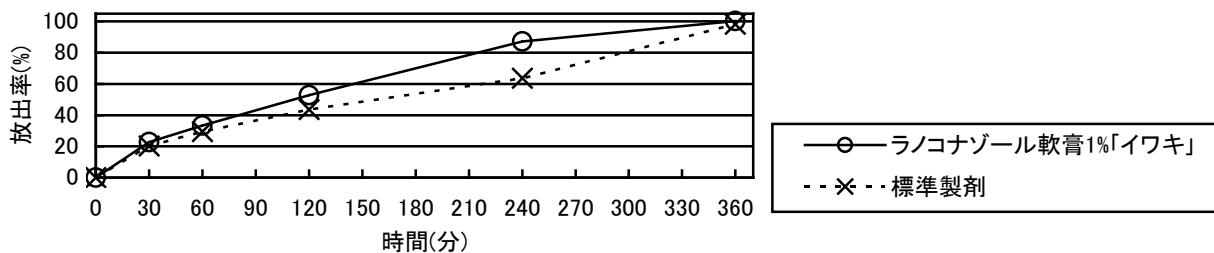
試験条件	日本薬局方一般試験法溶出試験法 (パドル法) 攪拌速度: 50rpm 試験液量: 900mL 試験液の温度: 32°C 試験数: 12 ベッセル
溶出液	クリーム: 2-プロパノール 軟膏: 60vol%テトラヒドロフラン水溶液
定量法	HPLC

2) 結果

クリーム剤 放出挙動 (n=12)



軟膏剤 放出挙動 (n=12)



(3) (参考) 生物学的同等性試験における定量試験

ラノコナゾール外用液 1%「イワキ」と標準製剤は主薬が溶解している液剤であるため、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)には該当しないため、定量試験により標準製剤を選定した。HPLC による定量結果を比較したところ、皮膚薬物動態学試験に用いた試験製剤と標準製剤の含量の差は5%以内であった。

結果 (n=3)

	含量(%)
ラノコナゾール外用液 1%「イワキ」	101.0 ± 0.20
標準製剤	102.3 ± 0.87

以上