

マキサカルシトール軟膏 25 μ g/g「イワキ」の同等性に関する資料

試験実施 2010 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

健康成人男性 12 名にマキサカルシトール軟膏 25 μ g/g「イワキ」とその標準製剤を単回経皮投与して角層中マキサカルシトール量を測定した。生物学的同等性の判定時間である投与後 6 時間における角層中薬物量について統計解析した結果、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試験ガイドライン(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〕

12 名の健康成人男性を対象に実施した。背部に製剤を単回経皮投与し、一定時間適用後の皮膚角層中のマキサカルシトール量を測定した。

被験者	・健康成人男性志願者 12 例		
被験物質	試験製剤	標準製剤	
	マキサカルシトール軟膏 25 μg/g「イワキ」	オキサロール軟膏 25 μg/g	
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/1 区画	区画	方法
	10 μL	直径約 2cm の円	開放塗布
検体の採取方法及び測定方法	・適用及び角層採取時間：6 時間		
	・採取検体：角層剥離テープによる角層採取		
	・測定方法：LC MS/MS		

4) 薬物動態の結果(角層中マキサカルシトール量)

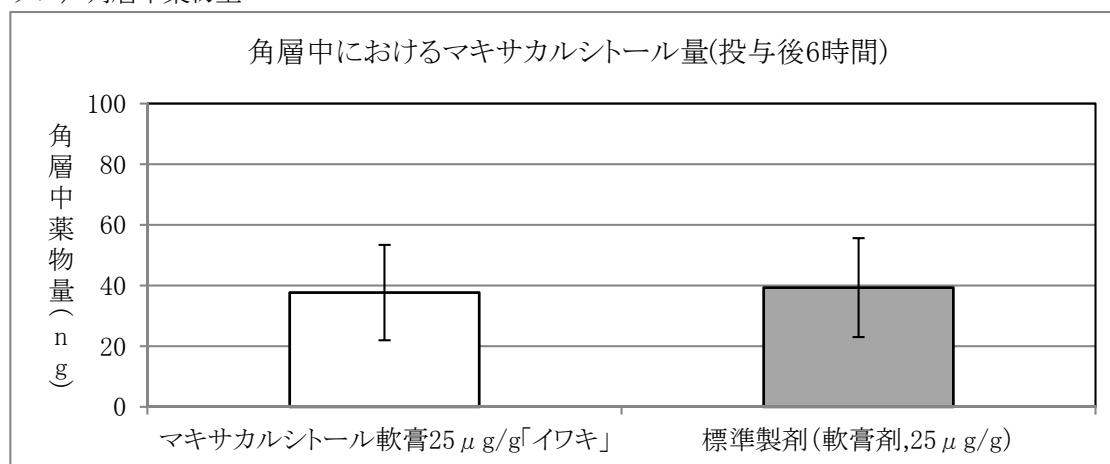
それぞれの製剤の角層中薬物量を以下の表とグラフに示した。

適用時間 6 時間における角層中薬物量(ng) (n=12 平均±標準偏差)

薬剤名	角層中薬物量(ng)
マキサカルシトール軟膏 25 μ g/g「イワキ」	37.687±15.739
標準製剤(軟膏剤、25 μ g/g)	39.328±16.286

角層中薬物量は、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) 角層中薬物量



5) 生物学的同等性の検討

12名の被験者による予試験をもとに試験条件(薬剤適用時間及び必要試験例数)の検討を行なった。その結果、6時間適用で行うことが妥当であると判断された。また、予試験の12例で必要試験例数を満たしており、予試験の結果により生物学的同等性の判定を行った。

6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 $\log(0.89) \sim \log(1.02)$ であり、生物学的同等性の判定基準 [$\log(0.80) \sim \log(1.25)$] を満たしており、マキサカルシトール軟膏 $25 \mu\text{g/g}$ 「イワキ」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

本治験において、中止・脱落した被験者はなかった。治験実施計画書からの逸脱は認められず、生物学的同等性の解析から除外された被験者はなかった。

医師による診察、生物学的検査及び臨床検査の結果から、治験期間中に、一例において「頭痛」が認められた。当該被験者には、不定期であるが月に1～2度の頻度で頭痛を発現しており、習慣性の症状であることが確認された。症状は軽度で処置なく翌日に回復している。投与後の経過時間及び発現時期との相関関係が否定できないため、治験薬との因果関係は「関係ないらしい」と判断された。

その他の被験者の一般状態及び、臨床上問題となる大きな変化は認められず、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。

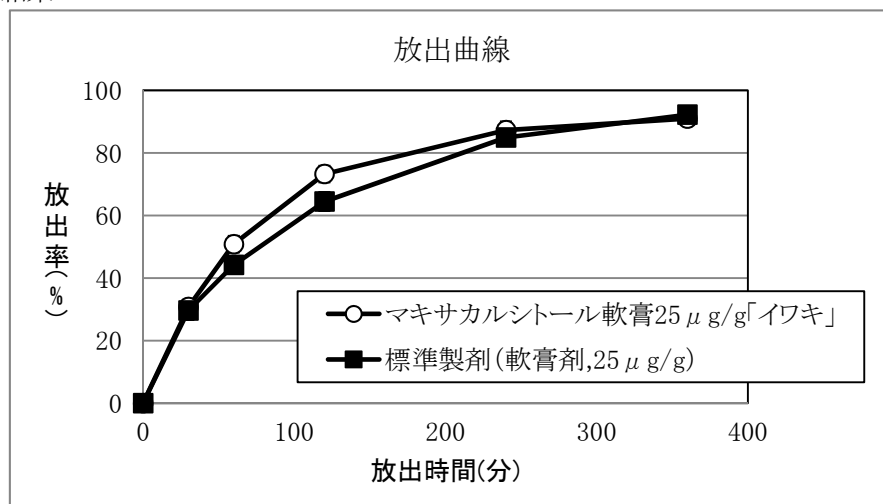
(2) (参考) 生物学的同等性試験における放出試験

マキシカルシトール軟膏 25 μ g/g「イワキ」とその標準製剤について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(パドルオーバーディスク法) 攪拌速度:50rpm, 試験液:テトラヒドロフラン/2-プロパノール混液(4:1) 試験液量:900mL, 試験液の温度:32°C, 試験数:12 ベッセル
定量法	LC /MS

2)結果



(3) 暴露量試験

1)試験結果の概要

ウサギの損傷皮膚にマキシカルシトール軟膏 25 μ g/g「イワキ」とその標準製剤を投与した後の血液中マキシカルシトール濃度を測定し、両製剤の暴露量を比較した。24 時間経皮投与したときの AUC_t について統計解析した結果、マキシカルシトール軟膏 25 μ g/g「イワキ」の暴露量は標準製剤の暴露量と比較して同等以下であると判定された。

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試験ガイドライン (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。
- 本試験は薬事法施行規則第 43 条「申請資料の信頼性の基準」に従い実施した。

3)試験方法の詳細

[試験方法]

それぞれ 10 羽のウサギを対象に実施した。背部損傷皮膚に製剤を密封塗布し、一定時間後の血液中のマキシカルシトール量を測定した。

被験動物	・ウサギ (Kb1:JW 系統, 雄性) 各 10 例	
被験物質	試験製剤	標準製剤
	マキシカルシトール軟膏 25 μ g/g「イワキ」	オキサロール軟膏 25 μ g/g
投与量及び投与方法	・投与量および投与区画: 1.0g/body・5×10cm ・投与方法: 剪毛背部に、テープストリッピングをにて損傷皮膚作成し、密封塗布	
検体の採取方法及び測定方法	・観察時点: 塗布前、投与開始後 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24 時間 ・検体: 血漿 ・測定方法: LC MS/MS	

4) 薬物動態の結果(血漿マキサカルシトール濃度)

それぞれの製剤の血漿マキサカルシトール濃度及び薬物動態パラメータを以下の表とグラフに示した。

血漿中マキサカルシトール濃度 (pg/mL)

(n=10 平均±標準偏差)

投与後時間(hr)	塗布前	0.25 (15分)	0.5 (30分)	1	2	4	8	24
薬剤名								
マキサカルシトール軟膏 25 μ g/g「イワキ」	N.D	2740 ±810	4310 ±950	4080 ±1010	1990 ±420	253 ±63	54.8 ±32.9	N.D
標準製剤 (軟膏剤、25 μ g/g)	N.D	2480 ±520	4250 ±890	3600 ±500	1910 ±380	258 ±58	52.4 ±19.8	4.04 ±12.78

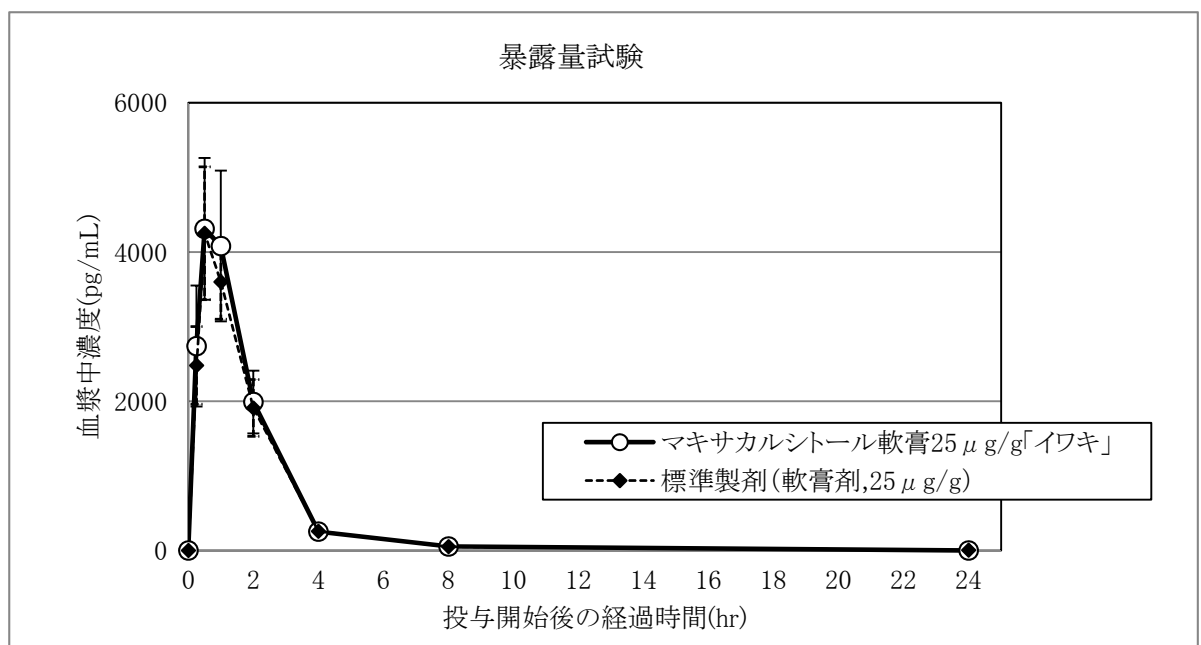
血液中濃度は、被験動物の状態、測定回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

薬物動態パラメータ

(n=10 平均±標準偏差)

薬剤名	AUC _t (pg·hr/mL)	(参考) AUC _∞ (pg·hr/mL)	(参 考) Cmax (pg/mL)
マキサカルシトール軟膏 25 μ g/g「イワキ」	9660±1210	9270±1200	4690±760
標準製剤 (軟膏剤、25 μ g/g)	9110±640	8800±610	4260±890

(グラフ) 血漿中濃度



5) 暴露量の検討

マキサカルシトール軟膏 25 μ g/g「イワキ」及び標準製剤をウサギ損傷皮膚に 24 時間経皮投与した時の AUC_t はそれぞれ 9660±1210pg·h/mL 及び 9110±640pg·h/mL を示した。マキサカルシトール軟膏 25 μ g/g「イワキ」及び標準製剤の AUC_t の平均値の差の 90%信頼区間の上限は log (1.14) で、判定基準 [log (1.25) 以下] を満たしており、マキサカルシトール軟膏 25 μ g/g「イワキ」の暴露量は標準製剤と比較して「同等以下」であると判定された。

以上