

タクロリムス軟膏 0.1%「イワキ」の同等性に関する資料

[はじめに]

タクロリムス軟膏 0.1%「イワキ」は先発製品メーカーが保有する特許の満了に伴い、溶剤のトリアセチンを、使用実績が長いことでより安全性が高いと考える先発製品と同成分の炭酸プロピレンに処方変更いたしました。(2014 年 9 月承認)

処方変更は、「局所皮膚適用製剤(半固形製剤及び貼付剤)の処方変更のための生物学的同等性試験ガイドライン」(薬食審査第 1101 第 1 号:平成 22 年 11 月 1 日)における C 水準に該当しています。同ガイドラインに従って処方変更前のタクロリムス軟膏 0.1%「イワキ」を標準製剤とした放出試験及び動物の皮膚を用いた透過試験を実施し、生物学的同等性を確認しています。

本資料は、今回実施した処方変更後製品と処方変更前製品による「タクロリムス軟膏 0.1%「イワキ」(処方変更後)の同等性試験」(放出及び透過性)に続き、発売前の申請時のデータである処方変更前製品と先発医薬品の同等性が確認された「タクロリムス軟膏 0.1%「イワキ」(処方変更前)の生物学的同等性試験」(皮膚薬物動態学的試験、放出試験、暴露量試験)で構成いたします。

(1)タクロリムス軟膏 0.1%「イワキ」(処方変更後)生物学的同等性試験

試験実施 2013 年

1)試験結果の概要

添加物変更後のタクロリムス軟膏 0.1%「イワキ」は「局所皮膚適用製剤(半固形製剤及び貼付剤)の処方変更のための生物学的同等性試験ガイドライン」(薬食審査第 1101 第 1 号:平成 22 年 11 月 1 日)に従い、放出試験及び動物の皮膚を用いた透過試験を実施し、添加物変更前のタクロリムス軟膏 0.1%「イワキ」との生物学的同等性が確認された。

2)ガイドライン等

「局所皮膚適用製剤(半固形製剤及び貼付剤)の処方変更のための生物学的同等性試験ガイドライン」(薬食審査第 1101 第 1 号:平成 22 年 11 月 1 日)に基づいて実施した。

3)放出試験

[試験方法]

被験物質	試験製剤	標準製剤
	タクロリムス軟膏 0.1%「イワキ」 (処方変更後)	タクロリムス軟膏 0.1%「イワキ」(旧処方)
試験条件	溶出試験法(軟膏ディスクを用いた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(7:3) 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/MS	

[結果]

放出試験では、試験製剤及び標準製剤各々 12 ベッセルでその放出率を比較した。規定された時間 240 分の半分程度放出した時点 60 分及び規定された時間 240 分において、標準製剤の平均放出率に対する試験製剤の放出率は、その比で 0.8 から 1.2 の範囲であった。また試験製剤の放出率のばらつきは標準製剤の放出率のばらつきと同程度かそれより小さかった。ガイドラインの同等性判定基準に基づき、放出挙動は同等と判定された。

放出挙動等を次ページに表示する。

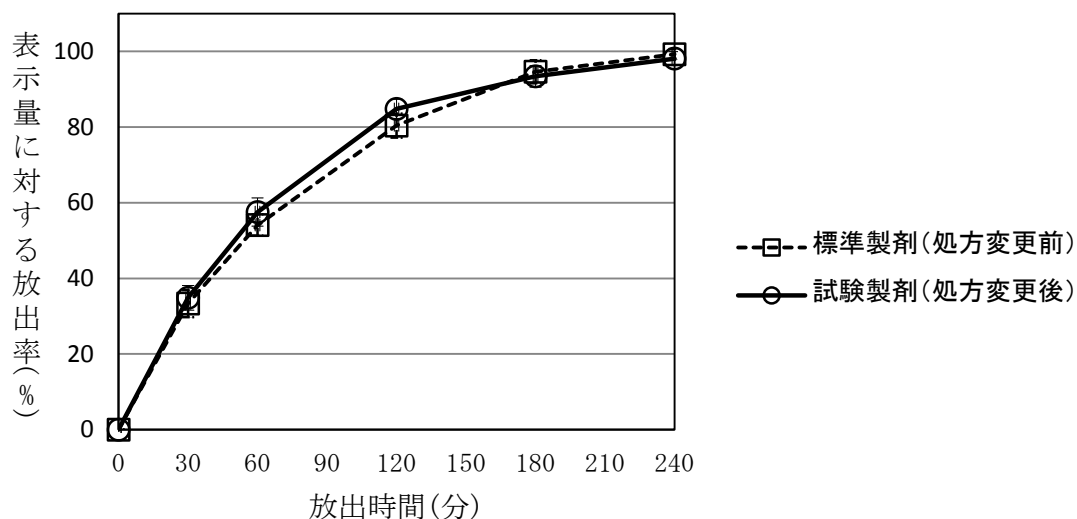
[放出挙動等]

①標準製剤の平均放出率に対する試験製剤の平均放出率の比

放出時間(分)	60	240
試験製剤／標準製剤	1.06	0.99

②放出挙動

試験製剤及び標準製剤の平均放出曲線 (n=12)



4) 動物の皮膚を用いた透過試験

[試験方法]

被験物質	試験製剤	標準製剤
	タクロリムス軟膏 0.1%「イワキ」 (処方変更後)	タクロリムス軟膏 0.1%「イワキ」(旧処方)
試験条件	拡散セル法 動物種:ラット 試験液:ポリエチレングリコール 400 40%含有リン酸塩緩衝塩化ナトリウム試液 試験液量:15mL, 試験液の温度:32℃, 試験数:6 回	
定量法	LC MS/MS	

[結果]

動物の皮膚を用いた透過試験では、試験製剤及び標準製剤各々試験回数6でその透過率を比較した。規定された時間 24 時間の半分程度通過した時点 18 時間及び規定された時間 24 時間において、標準製剤の平均透過率に対する試験製剤の透過率は、その比で 0.7 から 1.3 の範囲であった。また、試験製剤の透過率のばらつきは標準製剤の透過率のばらつきと同程度かそれより小さかった。ガイドラインの同等性判定基準に基づき、透過挙動は同等と判定された。

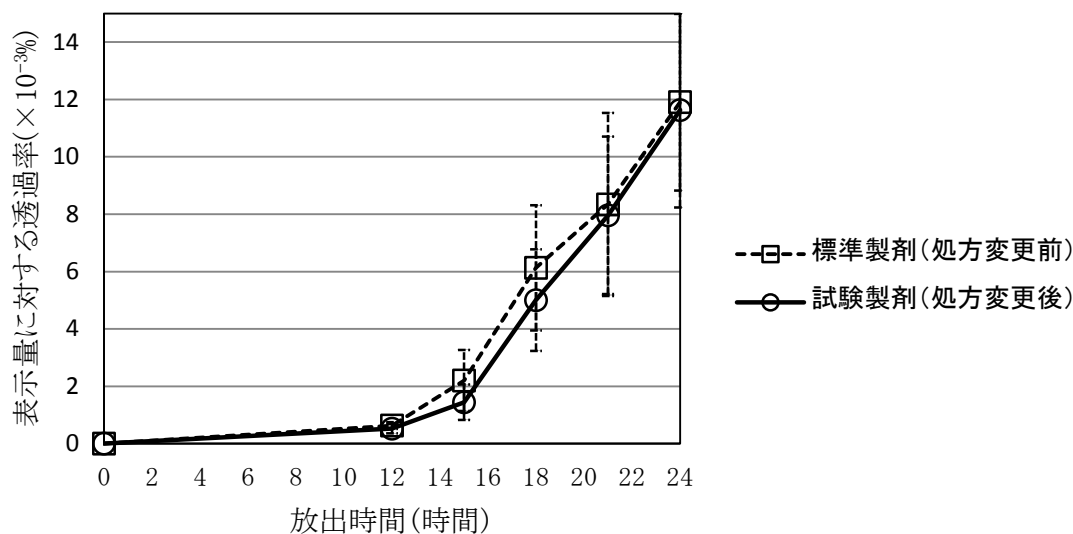
[透過挙動等]

①標準製剤の平均透過率に対する試験製剤の平均透過率の比

放出時間(時間)	18	24
試験製剤／標準製剤	0.82	0.98

②透過挙動

試験製剤及び標準製剤の平均透過曲線 (n=6)



(2)タクロリムス軟膏 0.1%「イワキ」(処方変更前) 生物学的同等性試験

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 8 名にタクロリムス軟膏 0.1%「イワキ」と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。生物学的同等性の判定時間である投与後 4 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〕

8 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タクロリムス量を測定した。

被験者	・健康成人男性志願者 8 例		
被験物質	試験製剤		標準製剤
	タクロリムス軟膏 0.1%「イワキ」(処方変更前)		プロトピック軟膏 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/1 区画	区画	方法
	10 μ L	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:4 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(角層中タクロリムス量)

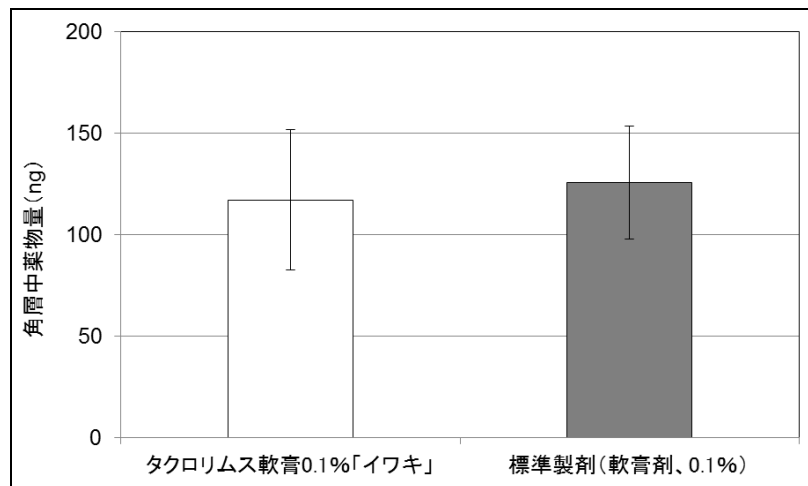
それぞれの製剤の角層中薬物量を以下の表とグラフに示した。

適用時間 4 時間における角層中薬物量(ng) (n=8 平均±標準偏差)

薬剤名	角層中薬物量(ng)
タクロリムス軟膏 0.1%「イワキ」	117.036±34.738
標準製剤(軟膏剤、0.1%)	125.592±28.026

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

8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、4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8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。

4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 $\log(0.85) \sim \log(0.98)$ 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、タクロリムス軟膏 0.1%「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

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、被験者の一般状態及び、临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。

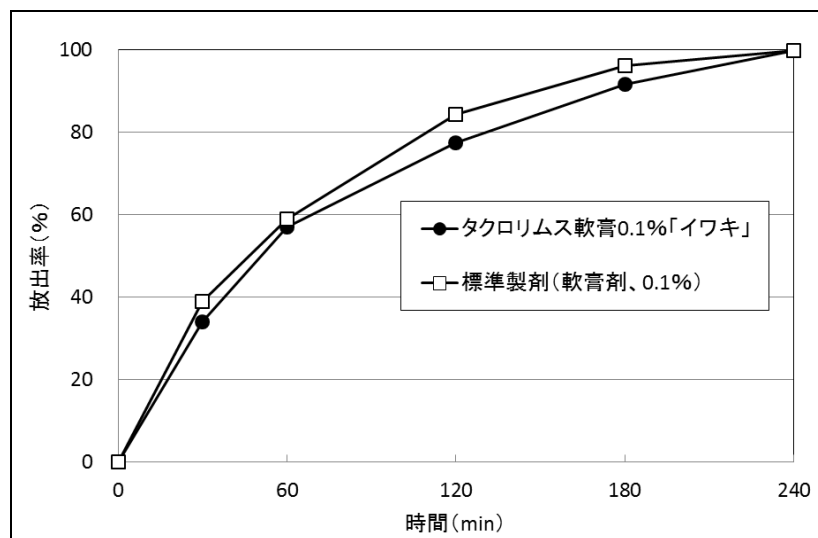
(2)(参考)生物学的同等性試験における放出試験

タクロリムス軟膏 0.1%「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	溶出試験法(軟膏ディスクを用いた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(7:3) 試験液量:900mL, 試験液の温度:32℃, 試験数:12 ベッセル
定量法	LC MS/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タクロリムス軟膏 0.1%「イワキ」とその標準製剤を投与した後の血液中タクロリムス濃度を測定し、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、タクロリムス軟膏0.1%「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タクロリムス量を測定した。

被験動物	・ウサギ(Kbl:JW 系統, 雄性) 各10例	
被験物質	試験製剤	標準製剤
	タクロリムス軟膏0.1%「イワキ」	プロトピック軟膏0.1%
投与量及び投与方法	・投与量:1.0g/body ・投与区画:5×10cm ・投与方法:投与日前日に背部を剪毛し、投与直前にテープストリッピングを施して損傷皮膚を作成した後、試験製剤及び標準製剤を密封塗布した。	
検体の採取方法及び測定方法	・観察時点:投与開始後0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24時間 ・採取検体:耳介静脈からの血液採取 ・測定方法:LC MS/MS	

4)薬物動態の結果(血液中タクロリムス濃度)

それぞれの製剤の血液中タクロリムス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。

血液中タクロリムス濃度 (ng/mL)

(n=10 平均±標準偏差)

薬剤名 \ 投与後時間(hr)	0.5	1	2	4	8	12	24
タクロリムス軟膏 0.1%「イワキ」	45.6 ±8.4	75.4 ±10.6	89.7 ±9.8	80.9 ±12.0	50.9 ±12.3	31.0 ±7.4	12.8 ±3.1
標準製剤(軟膏剤、0.1%)	42.5 ±9.2	74.3 ±11.9	88.2 ±11.6	79.0 ±9.0	44.5 ±7.4	28.2 ±5.3	13.4 ±2.5

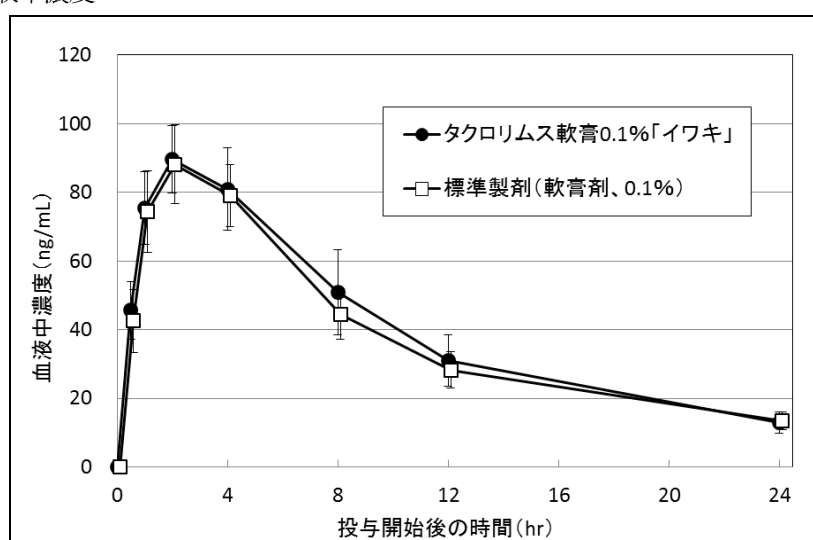
血液中濃度は、被験動物の状態、測定回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

薬物動態パラメータ

(n=10 平均±標準偏差)

薬剤名	AUCt(ng·h/mL)
タクロリムス軟膏 0.1%「イワキ」	986±178
標準製剤(軟膏剤、0.1%)	930±122

(グラフ) 血液中濃度



5)暴露量の検討

タクロリムス軟膏0.1%「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AUCtはそれぞれ986±178ng·h/mL及び930±122ng·h/mLを示した。タクロリムス軟膏0.1%「イワキ」及び標準製剤のAUCtの平均値の差の90%信頼区間の上限はlog(1.20)で、判定基準[log(1.25)以下]を満たしており、タクロリムス軟膏0.1%「イワキ」の暴露量は標準製剤と比較して「同等以下」とであると判定された。

以上