

アダパレンゲル 0.1%「TCK」の生物学的同等性試験

辰巳化学株式会社

はじめに

アダパレンは、日本初の外用レチノイド製剤であり、細胞核内にあるレチノイン酸受容体に結合し、遺伝子転写促進化を誘導することでレチノイド様作用を発揮します。その結果、タンパク質合成が変化し、表皮の角化細胞の分化を抑制することによって尋常性ざ瘡においてみられる面皰を改善する。

アダパレンゲル 0.1%「TCK」は、1g 中にアダパレンを 1mg 含有し皮膚に適用されて作用を発現する外用剤である。このことから、局所適用を目的とする製剤としてディフェリン®ゲル 0.1%に対するアダパレンゲル 0.1%「TCK」の生物学的同等性に関する試験として、健康成人男子の背部に塗布したときの角層中未変化体量を比較検討した。¹⁾

I. 試験方法

1. 試験製剤および標準製剤

試験製剤としてアダパレンゲル 0.1%「TCK」(辰巳化学株式会社) (以下「試験製剤」という) を、標準製剤としてディフェリン®ゲル 0.1% () (以下「標準製剤」という) を用いた。

2. 被験者

健康な成人男子志望者の中から、事前の健康診断および臨床検査において臨床的に問題がないと判断された 12 名を被験者とした。

3. 試験方法

12 例の被験者を無作為に 6 例ずつの 2 群に分け、被験者の背部に I～IV の 4 区画 (背部左側：I・III、背部右側：II・IV) を設定し、各区画内に 2 箇所 (直径 30mm) の適用部位を設け、それぞれの適用部位に治験薬を 4 及び 24 時間単回適用することとした (各製剤において同一の適用時間を 2 箇所ずつ設けることとした)。適用部位及び適用時間を Fig.1 に示す。

治験薬の適用量は、適用部位 1 箇所 (直径 30mm) あたり 30mg (アダパレンとして 0.03mg) とする

こととした。投与量及び投与方法を Table.1 に示す。

皮膚角層資料の採取は各適用時間終了後に、治験薬を除去した後、被験者の背部皮膚より角層剥離用粘着テープ (面積：3.14 cm²) を用いて行った。一カ所当りの剥離回数は 20 回とし、連続して採取することとした。治験薬投与部位の皮膚角層を採取した粘着テープはポリエチレン製の袋に封入し、速やかに凍結保存 (-20 °C 以下) することとした。

角層中薬物濃度の測定はアダパレン (未変化体) を測定対象として LC/MS/MS 法により測定した。

II. 試験結果

角層中アダパレン濃度 (ng/3.14 cm²) は有効数字 3 桁目を四捨五入して有効数字 2 ケタで表示した。角層中アダパレン濃度が定量限界 (180.00 ng/3.14 cm²) 未満の場合には濃度を「N.D.」と表示した。

被験者別の角層中アダパレン濃度を Table.2 に示す。

試験製剤及び標準製剤を適用部位 1 箇所あたり 30mg (アダパレンとして 0.03mg) 単回適用した時の角層中薬物濃度における平均値±標準偏差を Table.3 に示す。適用 4 時間が試験製剤で 830.01 ± 353.89 ng/3.14cm²、標準製剤で 1033.53 ± 450.90 ng/3.14cm²、適用 24 時間が試験製剤で 779.65 ± 234.07 ng/3.14cm²、標準製剤で 893.01 ± 253.90 ng/3.14cm²であった。

統計解析の結果、両製剤の対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間は、適用 4 時間では log(0.73)～log(0.87)、適用 24 時間では log(0.77)～log(0.99)、であり、いずれの時点でも生物学的同等性の判定基準である log(0.70)～log(1.43)を満たしており、標準製剤と試験製剤は生物学的に同等であると判断された。

Fig.1 被験者背部の適用部位及び適用時間

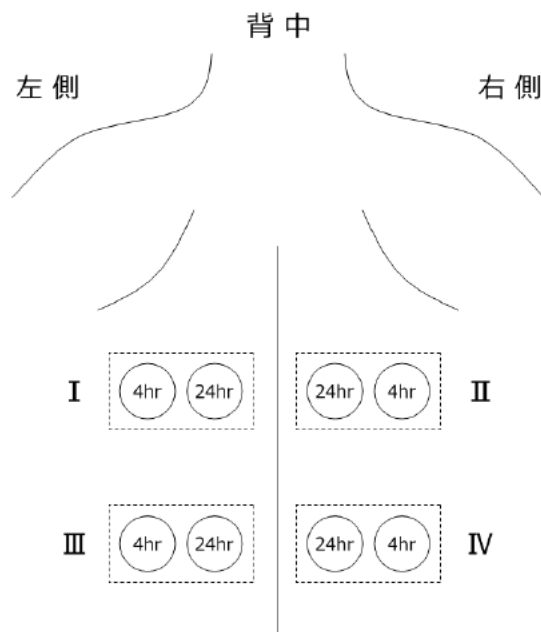


Table.1 投与量及び投与方法

投与位置 I	投与薬剤	試験製剤	標準製剤
	適用部位 a)	4カ所	4カ所
	適用面積/ 投与量	直径 30 mm の範囲/30 mg (アダパレン として 0.03mg)	直径 30 mm の範囲/30 mg (アダパレン として 0.03mg)
	塗布時間	適用部位 4カ所について、それぞれ投与 4、24 時間後に治験薬を除去し、粘着テ ープにて角層を除去し、角層中薬物濃度 を測定 注)	適用部位 4カ所について、それぞれ投与 4、24 時間後に治験薬を除去し、粘着テ ープにて角層を除去し、角層中薬物濃度 を測定 注)
	角層除去枚数	20 枚	20 枚

注)粘着テープ 20 枚から皮膚表面の残存薬物除去に要した剥離テープを差し引いた 3 枚目以降の 18 枚について角層中アダパレン濃度を測定する。

Table.2 被験者別角層中アダパレン濃度

被験者 No.	治験薬	背部	区画	角層中アダパレン濃度			
				4 時間		24 時間	
				ng/3.14cm ²	平均値	ng/3.14cm ²	平均値
1	試験製剤	左側	I	1346.19	1239.98	979.74	1172.63
			III	1133.77		1365.51	
	標準製剤	右側	II	1177.36	1228.71	1080.32	1204.54
			IV	1280.06		1328.76	
2	試験製剤	左側	I	1340.84	1028.02	1207.51	1041.22
			III	715.20		874.92	
	標準製剤	右側	II	1501.55	1022.67	1178.36	876.97
			IV	543.79		575.58	
3	試験製剤	左側	I	788.92	837.19	663.21	678.31
			III	885.45		693.40	
	標準製剤	右側	II	964.46	864.59	469.01	553.31
			IV	764.72		637.60	
4	試験製剤	左側	I	796.90	863.34	608.86	1006.24
			III	929.77		1403.61	
	標準製剤	右側	II	726.50	991.82	975.91	1068.33
			IV	1257.14		1160.74	
5	試験製剤	左側	I	355.15	440.51	525.91	638.03
			III	525.86		750.14	
	標準製剤	右側	II	607.80	642.44	553.71	1064.24
			IV	677.07		1574.76	
6	試験製剤	左側	I	625.90	517.41	687.67	687.58
			III	408.92		687.49	
	標準製剤	右側	II	620.75	734.72	720.04	744.24
			IV	848.69		768.44	
7	試験製剤	右側	II	572.00	594.65	1191.74	1031.42
			IV	617.29		871.09	
	標準製剤	左側	I	790.50	877.77	881.97	620.95
			III	965.03		359.93	
8	試験製剤	右側	II	651.90	774.86	504.14	737.66
			IV	897.81		971.18	
	標準製剤	左側	I	971.97	869.30	731.25	766.32
			III	766.62		801.39	
9	試験製剤	右側	II	1497.69	1483.63	561.35	790.54
			IV	1469.57		1019.72	
	標準製剤	左側	I	1425.74	1482.57	1286.03	1149.70
			III	1539.40		1013.36	
10	試験製剤	右側	II	858.87	937.79	535.46	544.09
			IV	1016.71		552.71	
	標準製剤	左側	I	2437.68	2003.41	1294.10	1005.60
			III	1569.14		717.09	
11	試験製剤	右側	II	1111.14	1030.93	650.67	632.03
			IV	950.72		613.39	
	標準製剤	左側	I	1701.75	1416.17	980.54	1175.88
			III	1130.59		1371.21	
12	試験製剤	右側	II	423.67	211.84	449.90	396.08
			IV	N.D.		342.26	
	標準製剤	左側	I	356.06	268.19	460.43	486.08
			III	180.31		511.72	

N.D. : 定量限界 180.00 ng/3.14cm²

Table.3 角層中アダパレン濃度の要約統計量（平均値、標準偏差）

治験薬	角層中アダパレン濃度 (ng/3.14cm ²)	
	4 時間	24 時間
標準製剤	1033.53	893.01
標準偏差	450.90	253.90
試験製剤	830.01	779.65
標準偏差	353.89	234.07

Table.4 適用 4 時間での角層中アダパレン濃度（対数変換値）の統計解析結果

変動要因	自由度	平方和	平均平方	分散比
薬 剤	1	0.0573	0.0573	11.6195
被験者間変動	11	1.0586	0.0962	19.5072
残 差	11	0.0543	0.0049	
総 変 動	23	1.1701		

90%信頼区間 $\log(0.73) \sim \log(0.87)$

Table.5 適用 24 時間での角層中アダパレン濃度（対数変換値）の統計解析結果

変動要因	自由度	平方和	平均平方	分散比
薬 剤	1	0.0213	0.0213	1.8827
被験者間変動	11	0.2818	0.0256	2.2623
残 差	11	0.1246	0.0113	
総 変 動	23	0.4278		

90%信頼区間 $\log(0.77) \sim \log(0.99)$

参考文献

- 1) 「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 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号 別紙