

ケトプロフェンテープ 20mg「BMD」

【薬効薬理】 生物学的同等性に関する資料
ラット摘出皮膚による皮膚透過性試験（皮膚透過性試験）



品質保証部

◎目的

当社製剤「ケトプロフェンテープ20mg「BMD）」と「標準製剤」との2製剤間の同等性について、薬効・薬理作用の皮膚透過性試験をすることにより検討した。

◎被験薬剤

試験製剤：「ケトプロフェンテープ20mg「BMD）」（富士カプセル株式会社[※]）
1枚(0.7g/70cm²)中、「日局」ケトプロフェン20mg含有（Lot No. RH-111）

標準製剤：1枚(1.4g/70cm²)中、「日局」ケトプロフェン20mg含有

(※2009年12月1日付で本製品は富士カプセル(株)から(株)バイオメディクスへ承継いたしました。)

◎実施時期

平成8年2月～9月

◎実験動物

Wistar系雄性ラット

◎実験方法

ラットの腹部に剪毛処理を施した後、同部位の皮膚を摘出した。ドナー側(表皮側)に被験薬剤を適用し、アクセプター側(真皮側)には等張リン酸緩衝液を入れ、試験開始後2、4、6及び8時間後にアクセプター側より採取し、液体クロマトグラフィーを用いてケトプロフェンの量を測定し、累積皮膚透過量を算出した。

◎結果

ケトプロフェンの皮膚透過性試験結果を表-1及び図-1に示した。
試験製剤は標準製剤と同等の透過傾向を示し、各時間における累積皮膚透過量、Flux及びLag timeに有意差認められなかった(表-2)。

表-1. 累積皮膚透過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$ Mean \pm S. E. n=5)

検体	2時間	4時間	6時間	8時間	Flux	Lag time
試験製剤	18.59 ± 6.25	52.28 ± 15.81	86.82 ± 24.55	115.35 ± 30.37	15.77 ± 3.74	1.11 \pm 0.13
標準製剤	17.51 ± 3.78	48.84 ± 8.14	77.34 ± 10.96	106.44 ± 14.91	14.40 ± 1.80	0.86 \pm 0.32

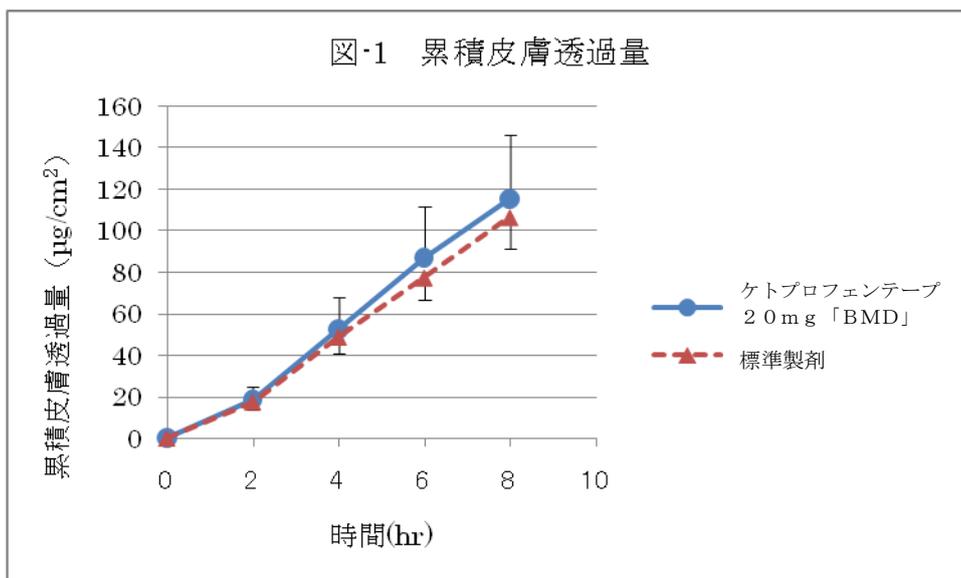


表-2. 試験製剤及び標準製剤との有意差検定

		t_0	自由度	P	有意差
累積透過量	2 時間目	0.1479	8	>0.05	なし
	4 時間目	0.1934	8	>0.05	なし
	6 時間目	0.3526	8	>0.05	なし
	8 時間目	0.2633	8	>0.05	なし
Flux		0.3306	8	>0.05	なし
Lag time		0.2690	8	>0.05	なし

○結論

試験製剤と標準製剤は、ラット腹部摘出皮膚透過性試験を行った結果、皮膚透過性において両製剤は同等の透過傾向及び透過量を示した。

ケトプロフェンテープ 20mg「BMD」

【薬効薬理】 生物学的同等性に関する資料
ラットによる血漿中濃度比較試験（経皮吸収性試験）

 **株式会社 ビオメディクス**

品質保証部

◎目的

当社製剤「ケトプロフェンテープ20mg「BMD）」と「標準製剤」との2製剤間の同等性について、薬効・薬理作用の経皮吸収性試験をすることにより検討した。

◎被験薬剤

試験製剤：「ケトプロフェンテープ20mg「BMD）」（富士カプセル株式会社[※]）
1枚(0.7g/70cm²)中、「日局」ケトプロフェン20mg含有（Lot No. RH-111）

標準製剤：1枚(1.4g/70cm²)中、「日局」ケトプロフェン20mg含有

(※2009年12月1日付で本製品は富士カプセル(株)から(株)ビオメディクスへ承継いたしました。)

◎実施時期

平成8年2月～9月

◎実験動物

Wistar系雄性ラット

◎実験方法

ラットの背部皮膚を除毛処理し、翌日同部位に被験薬剤を貼付し固定した。適用後、1、3、6、9、12及び24時間目に血液を採取し、液体クロマトグラフィーを用いて血漿中のケトプロフェンの量を測定した。

◎結果

ケトプロフェンの血漿中濃度を表-1及び図-1に示した。また、薬物動態パラメーターを表-2に示した。試験製剤は標準製剤と同等の血漿中濃度推移を示し、薬物動態パラメーターに有意な差は認められなかった(表-3)。

表-1. 血漿中ケトプロフェン濃度(ng/mL Mean±S. E. n=5)

検体	1時間	3時間	6時間	9時間	12時間	24時間
試験製剤	72.78 ±9.08	222.06 ±42.26	469.21 ±81.63	530.98 ±65.07	518.37 ±74.17	371.49 ±48.22
標準製剤	56.06 ±8.71	268.04 ±26.35	461.20 ±78.24	653.81 ±49.10	555.11 ±78.77	430.19 ±52.59

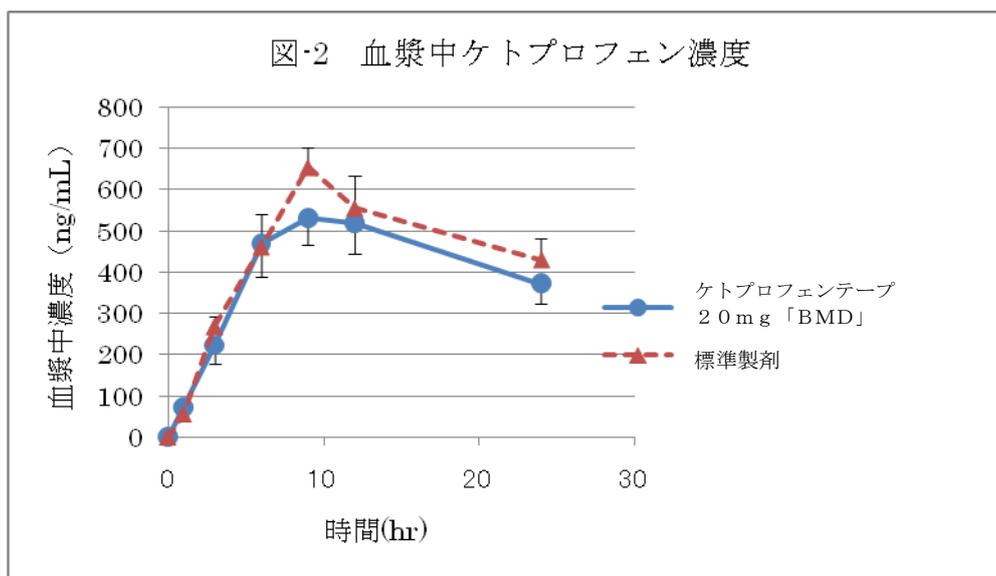


表-2. 薬物動態パラメーター (Mean±S. E. n=5)

検体	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC _(0→24) (ng·h/mL)	MRT (h)	VRT (h)
試験製剤	614.12 ±66.06	8.4±1.1	9781.62 ±952.35	12.69 ±0.41	44.47 ±1.39
標準製剤	692.79 ±47.68	9.0±1.0	10843.66 ±998.12	12.87 ±0.38	45.27 ±0.88

表-3. 試験製剤及び標準製剤との有意差検定

	t ₀	自由度	P	有意差	
血漿中濃度	1時間	1.3285	8	>0.05	なし
	3時間	0.9232	8	>0.05	なし
	6時間	0.0708	8	>0.05	なし
	9時間	1.5068	8	>0.05	なし
	12時間	0.3396	8	>0.05	なし
	24時間	0.8227	8	>0.05	なし
Cmax	0.9656	8	>0.05	なし	
Tmax	0.4084	8	>0.05	なし	
AUC	0.7698	8	>0.05	なし	
MRT	0.3250	8	>0.05	なし	
VRT	0.4859	8	>0.05	なし	

○結論

試験製剤と標準製剤は、ラットを用いた経皮吸収性試験を行った結果、両製剤は同等の経皮吸収性を示した。

ケトプロフェンテープ 20mg「BMD」

【薬効薬理】 生物学的同等性に関する資料
ラット足蹠を用いたカラゲニン浮腫抑制作用
(カラゲニン浮腫抑制作用試験)



株式会社 **バイオメディクス**

品質保証部

◎目的

当社製剤「ケトプロフェンテープ20mg「BMD）」と「標準製剤」との2製剤間の同等性について、薬効・薬理作用の抗炎症試験をすることにより検討した。

◎被験薬剤

試験製剤：「ケトプロフェンテープ20mg「BMD）」（富士カプセル株式会社[※]）
1枚(0.7g/70cm²)中、「日局」ケトプロフェン20mg含有（Lot No. RH-111）

標準製剤：1枚(1.4g/70cm²)中、「日局」ケトプロフェン20mg含有

プラセボ：有効成分を含まない「ケトプロフェンテープ20mg「BMD）」基剤のみから成る製剤

([※]2009年12月1日付で本製品は富士カプセル(株)から(株)ビオメディクスへ承継いたしました。)

◎実施時期

平成8年2月～9月

◎実験動物

SD系雄性ラット

○実験方法

ラットの後足蹠容積を測定後、被験薬剤を足甲及び大腿部に貼付し、2時間後に薬剤を拭き取り、1%カラゲニン生理食塩液を同足蹠皮下に注射した。カラゲニン接種3時間後に後足蹠容積を再測定し、足蹠容積の増加値を浮腫の指標とした。

○結果

カラゲニン接種3時間後の足蹠浮腫率及び薬剤の浮腫抑制率を表-1に示した。
試験製剤及び標準製剤は、無処置及びプラセボに対して有意な浮腫抑制作用を示し、試験製剤及び標準製剤間の浮腫抑制効果に有意差は認められなかった(表-2)。

表-1. ラット足蹠浮腫率と無処置群に対する抑制率

検体	浮腫率(%) [※]	抑制率(%)
試験製剤	47.3±10.2	34.5
標準製剤	38.8±12.0	46.3
プラセボ	60.8±10.6	15.8
無処置	72.2±14.1	—

※浮腫率(%)：Mean±S. D.

表-2. 各薬剤間の有意差検定

検体	無処置	プラセボ	標準製剤	試験製剤
無処置		—	※	※
プラセボ	—		※	※
標準製剤	※	※		—
試験製剤	※	※	—	

— : $p > 0.05$ で有意差は認められない
 ※ : $p < 0.01$ で有意差が認められる

○結論

急性炎症モデルであるカラゲニンによるラットの足蹠浮腫抑制試験において、試験製剤と標準製剤は、無処置及びプラセボに対して有意にその抑制効果を示し、試験製剤の標準製剤に対する浮腫抑制効果は、同等の作用を示した。

ケトプロフェンテープ 20mg「BMD」

【薬効薬理】 生物学的同等性に関する資料
アジュバント関節炎抑制作用
(アジュバント関節炎抑制作用試験)

 **株式会社 ビオメディクス**

品質保証部

◎目的

当社製剤「ケトプロフェンテープ20mg「BMD」と「標準製剤」との2製剤間の同等性について、薬効・薬理作用の関節炎症抑制試験をすることにより検討した。

◎被験薬剤

試験製剤：「ケトプロフェンテープ20mg「BMD」(富士カプセル株式会社※)
1枚(0.7g/70cm²)中、「日局」ケトプロフェン20mg含有(Lot No. RH-111)

標準製剤：1枚(1.4g/70cm²)中、「日局」ケトプロフェン20mg含有

プラセボ：有効成分を含まない「ケトプロフェンテープ20mg「BMD」基剤のみから成る製剤

(※2009年12月1日付で本製品は富士カプセル(株)から(株)ビオメディクスへ承継いたしました。)

◎実施時期

平成8年2月～9月

◎実験動物

SD系雄性ラット

○実験方法

アジュバント注射液をラット尾根部皮内に注射し、その後1日6時間薬剤を貼付し、アジュバント処置後15、18及び22日目に右後肢容積測定を行った。尚、15日目の右後肢容積を基準として浮腫率を算出し、治療効果を比較した。

○結果

ラットのアジュバント関節炎に対する試験製剤と標準製剤の作用を表-1に示した。試験製剤と標準製剤は、無処置及びプラセボに対して有意差を認め、試験製剤と標準製剤、無処置とプラセボには有意差は認められなかった(表-2)。

表-1. アジュバント関節炎治療効果

検体	後肢足蹠浮腫率(%) [※] ()内は浮腫抑制率(%)	
	18day	22day
試験製剤	87.2±10.9 (18.58)	86.3±11.8 (21.04)
標準製剤	92.4±10.8 (13.73)	86.2±10.0 (21.13)
プラセボ	106.1±14.4 (0.93)	106.7±17.2 (2.38)
無処置	107.1±16.0	109.3±15.8

※後肢足蹠浮腫率(%) : Mean±S. D.

表-2. 各薬剤間の有意差検定

検体	無処置	プラセボ	標準製剤	試験製剤
無処置		—	※	※
プラセボ	—		※	※
標準製剤	※	※		—
試験製剤	※	※	—	

— : $p > 0.05$ で有意差は認められない
 ※ : $p < 0.01$ で有意差が認められる

○結論

慢性関節炎モデルであるアジュバント関節炎に対して、18 日目、22 日目と日を迫うに従って無処置の浮腫率は増加し、プラセボについてもやや増加した。これに対し、試験製剤は有意な抑制作用を示し、標準製剤と同程度の抑制効果を示した。

ケトプロフェンテープ 20mg「BMD」

【薬効薬理】 生物学的同等性に関する資料
ラット足蹠を用いた炎症性疼痛に対する作用
(Randall-Selitto 法)



品質保証部

◎目的

当社製剤「ケトプロフェンテープ20mg「BMD）」と「標準製剤」との2製剤間の同等性について、薬効・薬理作用の鎮痛作用試験をすることにより検討した。

◎被験薬剤

試験製剤：「ケトプロフェンテープ20mg「BMD）」（富士カプセル株式会社[※]）
1枚(0.7g/70cm²)中、「日局」ケトプロフェン20mg含有（Lot No. RH-111）

標準製剤：1枚(1.4g/70cm²)中、「日局」ケトプロフェン20mg含有

プラセボ：有効成分を含まない「ケトプロフェンテープ20mg「BMD）」基剤のみから成る製剤

(※2009年12月1日付で本製品は富士カプセル(株)から(株)バイオメディクスへ承継いたしました。)

◎実施時期

平成8年2月～9月

◎実験動物

Wistar系雄性ラット

◎実験方法

ラットの後肢足蹠皮下にイースト懸濁液を注射した。注射2時間前後に疼痛閾値を測定した。被験薬剤は、起炎薬剤注射後2時間前後に後肢の疼痛閾値を測定した後に貼付し、また、起炎薬剤注射時においては、被験薬剤を剥がし、注射後3時間貼付した。

◎結果

ラットの炎症足圧痛の結果を表-1に示した。プラセボは無処置に対してほとんど鎮痛作用を示さなかったが、試験製剤及び標準製剤は無処置に対して閾値上昇を示し、いずれも有意差が認められた。尚、試験製剤及び標準製剤間の閾値上昇率においては、有意差は認められず、同等の鎮痛作用を示した(表-2)。

表-1. 炎症性疼痛閾値比と閾値上昇率

検体	疼痛閾値(×10g) [※]	閾値上昇率(%)
試験製剤	0.59±0.11	90.3
標準製剤	0.59±0.11	90.3
プラセボ	0.32±0.08	3.2
無処置	0.31±0.14	—

※疼痛閾値(×10g)：Mean±S. D.

表-2. 各薬剤間の有意差検定

検体	無処置	プラセボ	標準製剤	試験製剤
無処置		—	※	※
プラセボ	—		※	※
標準製剤	※	※		—
試験製剤	※	※	—	

— : $p > 0.05$ で有意差は認められない
 ※ : $p < 0.01$ で有意差が認められる

○結論

鎮痛作用と最も相関性が高いとされている炎症を惹起させた部位に、圧刺激を加えることでの鎮痛作用にて評価を行うラットの炎症足圧抑制作用試験においては、試験製剤は無処置に対して有意な閾値上昇率を示した。一方、比較薬剤である標準製剤においても、無処置に対して閾値上昇を示し、試験製剤の標準製剤に対する閾値上昇率においては、有意差は認められず、同等の鎮痛作用を示した。