ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験データ情報集

ジクロフェナクナトリウム局所皮膚適用製剤〈掲載一覧〉

配列順	製剤名	製造販売元	ページ
1	ジクロフェナクナトリウムパップ 70 mg「オオイシ」・同 140 mg	株式会社大石膏盛堂	189
2	ジクロフェナク Na ゲル 1%「ラクール」	三友薬品株式会社	190
3	ジクロフェナク Na ローション 1%「ラクール」	三友薬品株式会社	191
4	ジクロフェナク Na テープ 15 mg「ラクール」・同 30 mg	三友薬品株式会社	192
5	ジクロフェナク Na パップ 70 mg「ラクール」・同 140 mg	三友薬品株式会社	193
6	ジクロフェナクナトリウムテープ 15 mg「三和」・同 30 mg	株式会社三和化学研究所	194
7	ベギータゲル 1%	シオノケミカル株式会社	195
8	ジクロフェナクナトリウムクリーム 1%「テイコク」	帝國製薬株式会社	196
9	ジクロフェナクナトリウムテープ 15 mg「テイコク」・同 30 mg	帝國製薬株式会社	197
10	アデフロニックゲル 1%	テバ製薬株式会社	198
11	ジクロフェナク Na ゲル 1%「日本臓器」	東光薬品工業株式会社	199
12	ジクロフェナク Na ローション 1%「日本臓器」	東光薬品工業株式会社	200
13	ジクロフェナク Na テープ 15 mg「東光」・同 30 mg	東光薬品工業株式会社	201
14	ジクロフェナク Na パップ 70 mg「東光」・同 140 mg	東光薬品工業株式会社	202
15	ジクロフェナク Na クリーム 1%「日本臓器」	日本臓器製薬株式会社	203
16	ジクロフェナク Na テープ 15 mg「日本臓器」・同 30 mg	日本臓器製薬株式会社	204
17	ジクロフェナク Na パップ 70 mg「日本臓器」・同 140 mg	日本臓器製薬株式会社	205
18	ジクロフェナクナトリウムテープ 15 mg「NP」・同 30 mg	ニプロパッチ株式会社	206
19	ジクロフェナク Na テープ 15 mg「トーワ」・同 30 mg	ニプロファーマ株式会社	207
20	ジクロフェナクナトリウムテープ 15 mg「JG」・同 30 mg	日本ジェネリック株式会社	208
21	ジクロフェナクナトリウムクリーム 1%「ユートク」	祐徳薬品工業株式会社	209
22	ジクロフェナクナトリウムテープ 15 mg「ユートク」・同 30 mg	祐徳薬品工業株式会社	210

注）製造販売元の社名 50 音順にて配列した.

無断転載禁止

〔付　　録〕

ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験データ情報集

日本ジェネリック医薬品学会代表理事　武藤　正樹
「ジェネリック研究」編集委員会委員長　緒方　宏泰

先般よりジェネリック医薬品の使用促進が図られています．ジェネリック医薬品は，先発医薬品製剤が示す臨床上の有効性・安全性をそのまま受け継げる医薬品であり，薬価が安いことにより，患者，国民からの期待が強い医薬品です．ジェネリック医薬品の臨床上の有効性・安全性が先発医薬品と同等であることは，ジェネリック医薬品が先発医薬品に対し生物学的同等性を示すことによって保証されます．そのため，患者，医療スタッフに生物学的同等性データを正しく伝え，正しい理解を求めることが，ジェネリック医薬品に対する信頼性を高めるための基本的な条件と考えられます．

日本ジェネリック医薬品学会は，ジェネリック医薬品への正しい理解を拡げる活動を行ってきましたが，新たな取り組みとして，ジェネリック医薬品の基本的なデータである生物学的同等性データを中心とする情報を，統一したフォーマットに従って，学会誌であります「ジェネリック研究」にて公表していくことを決定しました．この情報集によって，生物学的同等性について正しい情報が医療の中に伝えられ，誤解が払拭されることを期待しています．

■編集方針としましては：

・該当する医薬品を販売している全メーカに依頼する
・統一のフォーマットに従った表記とする
・生物学的同等性試験ガイドラインに従った内容とする
　製造販売承認年月日の明記
　標準製剤の明記
　生物学的同等性を示すために用いた試験
　生物学的同等性を示す生データの表示
　統計的評価の結果の表示
　付帯情報としての溶出挙動のデータの表示
・生物学的同等性試験データの読み方の解説を付記する

以上の条件によって，公平で，見やすく，理解しやすい情報集にしたいと考えております．

今後，要求度の高い医薬品から同様の企画で，随時，情報のご提供をお願いし，学会誌「ジェネリック研究」にて公表していく予定にしております．利用の便宜のために，今後，まとめた形での出版も考えております．

また，公平性を担保するため，該当各社にご依頼したことは，情報集には記載させていただきます．

■今回は，第6回目として，ジクロフェナクナトリウム局所皮膚適用製剤について情報の提供をお願いし，回答のあった全メーカの情報を掲載しております．

■今回の掲載データの読み方については，184ページを参照してください．

無断転載禁止

調査対象医薬品の一覧

商品名	情報提供依頼先（販売会社を含む）
ジクロフェナクナトリウムパップ 70 mg「オオイシ」・同 140 mg	株式会社大石膏盛堂，キョーリンリメディオ株式会社，杏林製薬株式会社
ジクロフェナク Na ゲル 1%「ラクール」	三友薬品株式会社，ラクール薬品販売株式会社
ジクロフェナク Na ローション 1%「ラクール」	三友薬品株式会社，ラクール薬品販売株式会社
ジクロフェナク Na テープ 15 mg「ラクール」・同 30 mg	三友薬品株式会社，ラクール薬品販売株式会社，キョーリンリメディオ株式会社，杏林製薬株式会社
ジクロフェナク Na パップ 70 mg「ラクール」・同 140 mg	三友薬品株式会社，ラクール薬品販売株式会社
ジクロフェナクナトリウムテープ 15 mg「三和」・同 30 mg	株式会社三和化学研究所
ベギータゲル 1%	シオノケミカル株式会社，日本ジェネリック株式会社
ジクロフェナクナトリウムクリーム 1%「テイコク」	帝國製薬株式会社，日医工株式会社
ジクロフェナクナトリウムテープ 15 mg「テイコク」・同 30 mg	帝國製薬株式会社，日医工株式会社
アデフロニックゲル 1%	テバ製薬株式会社
ジクロフェナク Na ゲル 1%「日本臓器」	東光薬品工業株式会社，日本臓器製薬株式会社
ジクロフェナク Na ローション 1%「日本臓器」	東光薬品工業株式会社，日本臓器製薬株式会社
ジクロフェナク Na テープ 15 mg「東光」・同 30 mg	東光薬品工業株式会社
ジクロフェナク Na パップ 70 mg「東光」・同 140 mg	東光薬品工業株式会社
ジクロフェナク Na クリーム 1%「日本臓器」	日本臓器製薬株式会社
ジクロフェナク Na テープ 15 mg「日本臓器」・同 30 mg	日本臓器製薬株式会社
ジクロフェナク Na パップ 70 mg「日本臓器」・同 140 mg	日本臓器製薬株式会社
ジクロフェナクナトリウムテープ 15 mg「NP」・同 30 mg	ニプロパッチ株式会社，ニプロファーマ株式会社
ジクロフェナク Na テープ 15 mg「トーワ」・同 30 mg	ニプロファーマ株式会社，東和薬品株式会社
ジクロフェナクナトリウムテープ 15 mg「JG」・同 30 mg	日本ジェネリック株式会社
ジクロフェナクナトリウムクリーム 1%「ユートク」	祐徳薬品工業株式会社
ジクロフェナクナトリウムテープ 15 mg「ユートク」・同 30 mg	祐徳薬品工業株式会社

注）製造販売元の社名 50 音順

ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験データ情報集
バックナンバー

ジェネリック研究 第 2 巻 第 2 号（2008 ; 2 : 196-269）　アムロジピンベシル酸塩製剤
ジェネリック研究 第 3 巻 第 1 号（2009 ; 3 : 078-108）　プランルカスト水和物製剤
ジェネリック研究 第 3 巻 第 2 号（2009 ; 3 : 172-214）　ツロブテロール貼付剤
ジェネリック研究 第 4 巻 第 1 号（2010 ; 4 : 062-090）　ラタノプロスト点眼液
ジェネリック研究 第 5 巻 第 1 号（2011 ; 5 : 138-187）　ラベプラゾールナトリウム製剤

無断転載禁止

生物学的同等性試験データの読み方

【解説】 明治薬科大学名誉教授
「ジェネリック研究」編集委員会委員長　緒方　宏泰

薬物血中濃度測定によって得られた比較項目，AUC，Cmax

同一被験者に，標準製剤（先発医薬品）と試験製剤（ジェネリック医薬品）を交差試験の試験計画の割り付に従って，投与し，それぞれの場合に得られた血中薬物濃度から，個々の被験者におけるAUCが算出され，また，実測値としてCmaxが得られる．その平均値としてまとめた値が示される．これらの試験計画，例えば，血中濃度の測定のためのサンプリング時間，被験者の拘束条件や拘束時間，拘束期間内の食餌摂取時間や食餌の内容など，さらに，血中濃度の測定方法や測定条件は，すべて，同一試験においては，同一の方法，同一条件である．このようにして得られた比較項目の両製剤間の比較を，90％信頼区間によって行う．

具体的には，試験製剤の比較項目の平均値の90％信頼区間（$\alpha = 0.05$）が標準製剤の比較項目の平均値の80％～125％の間に入っていることを，生物学的に同等とする基準としている．この判定方法では，生産者リスク（本来，同等である製品が非同等と判定される危険率）は，試験上のばらつきによって変動し，ばらつきが大きいほど，そのリスクは大きくなるが，消費者リスク（本来，非同等である製品が同等と判定される危険率）は，試験上のばらつきに関係なく5％以内に維持される．そのため，患者に非同等な製品は渡さないという視点からは，90％信頼区間法により同等と判定された場合は，統計上は前提条件なしに積極的に『同等』を主張していると受け取ることができる．

各メーカが行った試験結果を比較した場合，標準製剤であっても，AUCやCmaxの平均値が大きく異なる場合がある．それは，被験者間で薬物を処理する能力（全身クリアランス）が異なるためであり，同一薬物を同一製剤で同一量投与したとしても，血中薬物濃度は被験者毎に異なる．同一の薬物ではあるが，異なる製剤を異なる被験者に投与した場合に示される血中薬物濃度の差異は，製剤から放出された薬物量や放出される速度の違いか，被験者の有する全身クリアランスの違いによるかを特定することは不可能である．両製剤を投与した場合に全身クリアランスは等しいという条件に揃えるならば，その場合には得られた血中薬物濃度の違いは，製剤からの薬物の放出量や放出速度の違いであると推定できる．

生物学的同等性試験は，製剤間の特性の比較を目的とするため，両製剤を投与した場合に全身クリアランスは等しいという条件に揃えることが必要である．それには，二つの方法がある．一つの方法は，両製剤を服用するそれぞれの被験者群が示す全身クリアランスの平均値が両被験者群で等しくなるようにすることである．個々の被験者ではやや異なっているため，平均値として同じ値にするには被験者数を多く取ることが必要となる．このような条件で得られた血中薬物濃度の違いは，製剤要因による違いと推定できる．もう一つの方法は，同一被験者に両製剤を服用していただくという方法である．同一被験者内でも，厳密に言うと，時期が異なれば全身クリアランスは少し変化しているが，異なる被験者間の全身クリアランスの差異に比べれば，遙かに小さい．そのため，少数の被験者を対象とした試験であっても，両製剤を服用した場合の全身クリアランスは等しいという条件は比較的容易に確保できる．しかし，この場合には，相対的に全身クリアランスの差異が小さいという条件を確保しているだけであるので，少数例での試験であることから，全身クリアランスの絶対値は多数の被験者を対象とした平均値と一致した値とは必ずしもならない可能性がある．そのため，生物学的同等性試験結果に示されているAUC値やCmax値は，同一試験内

無断転載禁止

の相対的比較に用いている値であり，他の試験結果とも比較できる絶対的な値ではない．この点を注意していただきたい．

参考データとして，tmax，kelの値の平均値も示し，それらの値については生物学的同等性の判定には用いないが，統計の検定の結果を示し，有意な差異が統計上認められる場合には，その理由をコメントすることとなっている．tmax値は全身循環血中に薬物が移行する速度に依存する．Cmaxも同様に全身循環血中に薬物が移行する速度にも依存する．そこで，tmaxが治療上，重要な意味を持つ場合に限って，tmaxを評価項目にすることにしており，通常は参考データという位置づけにしている．但し，統計上の手法として検定を行い，有意差が検出された場合には，臨床上の意味については見解を示すことになっている．

kelは原則的には，製剤に関わらない薬物固有の値である．そのため，kelも生物学的同等性の評価には用いない．この場合にも，統計上の手法として検定を行い，有意差が検出された場合には，推定できる理由や臨床上の意味については見解を示すことになっている．tmax，kelの値を検定により評価する場合，データの変動が少なく，まとまりすぎている場合には，小さな差異であっても有意差有りと判定してしまう場合がある．当然，この場合は，臨床的な重要性は全くない．検定では，このような例が出るので，統計上の有意性と臨床上の有意性を区別して議論しなければならないことがある．

溶出挙動データのみによる生物学的同等性の判定

ヒトを対象とする生物学的同等性試験を行い，その同等性を実証することが基本である．製剤に使っている添加剤の量や種類を一部変更した製剤（製剤処方を一部変更した製剤）を新たに臨床に提供する場合，変更しない前の製剤とヒトを対象とした生物学的同等性試験により同等性が示された場合は，一部変更した製剤の臨床上の有効性，安全性は変更前の製剤と同等であると判断される．

製剤に使っている添加剤の量や種類の変更の程度は種々あり得るが，その中で，従来の研究や経験からその変更幅では薬物血中濃度が変化することはあり得ないと考えられる変更もある．その場合も，原則論をもとに，全てヒト試験により生物学的同等性を示さなければならないとすることは，非科学的で，不合理である．そこで，ガイドラインでは，ヒト試験を行わなくてもよい変更幅（許容幅）を添加剤の種類との関連で規定している（経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性ガイドライン）．ガイドラインでは，添加剤の変更が許容幅に入っている場合にも，変更された医薬品中の主薬の主要な物理化学的特性が変化していないことを，更に，溶出挙動の同等性から判断するという構成を採用している．

この場合，注意しなければならないのは，溶出挙動の差異と投与後の血中薬物濃度の差異が対応しているということを前提にはしていない．もともと，薬物血中濃度が変化するとは考えられない許容幅を決定し，更に，変更された製剤の溶出挙動から見た物理化学的特性も同等とする範囲内に収まっていることで，変更後の医薬品の生物学的同等性は担保できていると見極める目的で行っている．

また，すでに臨床で用いられ，その臨床上の有効性，安全性が確認されている医薬品とは，その主薬の含量は異なるが，同用量を投与した場合の臨床上の有効性，安全性は同等である医薬品を開発する場合には，同用量を用いてヒトを対象とする生物学的同等性試験を行い，同等性が示された場合には，含量を同一に合わせた場合には臨床上の有効性，安全性が同等となる医薬品として判断している．

この場合も，原則的には，ヒト試験により生物学的同等性を示さなければならないが，主薬含量のみが異なり，製剤に使用されている添加剤の種類や量の相対的変化が殆どない場合にも，全てヒトを対象とする生物学的同等性試験により，生物学的同等性を確認しなければならないとすることは，非科学的で，不合理である．そこで，ガイドラインでは，すでに臨床上の有効性，安全性が確認されている製剤の主薬含量と添加剤含量の関係を中心に置き，主薬含量が異なる医薬品において添加剤含量が相対的に変化したとしても，薬物血中濃度を変化させることはない許容範囲内を設定した（含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性ガイドライン）．ガイドラインでは，添加剤の相対的変更率が許容幅に入っている場合にも，変更された医薬品中の主薬の主要な

無断転載禁止

物理化学的特性が変化していないことを，更に，溶出挙動の同等性から判断するという構成を採用している．

すでに医療において複数の含量製剤が存在する場合，厚労省はそれぞれのジェネリックメーカに，含量の異なる製剤をすべて揃えて販売することを求めている．そのため，今後，ヒトを対象とした生物学的同等性試験によって臨床的同等性を担保した医薬品と，溶出挙動の同等性によって臨床的同等性を担保した医薬品が医療に提供される例が多くなることが推定される．

以下，生物学的同等性試験を進めるステップに沿って，解説する．

標準製剤の選択

先発医薬品を標準医薬品として用いる．一般に，医薬品製剤はロット毎に製造されるが，それぞれ，品質規格に合格していることを確認して市場に出される．しかし，規格内であっても品質はロット毎に変動している．そこで，試験に用いる標準製剤は，先発医薬品の3ロットの溶出挙動を検討し，それらの中間に位置するロットをあてる．現実に標準製剤の品質が規格内ではあっても変動していることへの対応である．

試験製剤

ジェネリック医薬品として開発しようとしている製剤を試験製剤とする．既に実生産として大量生産に移っているものではないので，ロットはない．また，通常，実生産で行われる1ロットよりも小スケールで生産されているため，実生産時の製剤特性とは異なる可能性がある．そのようなことの歯止めとして，実生産ロットの1/10以上の大きさのロットの製品であることを求めている．また，承認後，実生産に移った場合に得られる製品と試験製剤は品質的に同等であることが必要とされている．

被験者の選択

被験者は，一般には，健康成人を用いる．2製剤の相対的関係を検討することが試験目的であるため，相対的関係が患者の場合と同じであれば，必ずしも患者を対象とした試験は必要としない．但し，適用患者が限定され，しかも，4条件（pH1.2，pH5.5～6.5，pH6.8～7.5，水）で測定された標準製剤と試験製剤の溶出曲線の比較において，1試験条件においても溶出挙動が大きく異なる場合には，健常人試験によって生物学的に同等であるとされても，患者群で生物学的に非同等となる可能性を否定できないので，該当する患者を被験者とする試験を行う．

予試験

開発メーカが該当する薬物の検討が初めての場合，生物学的同等性試験のプロトコル作成のための基礎情報を得る目的で，予試験を行う．その結果を元に，本試験のプロトコルを作成する．血中濃度のサンプリング時間，被験者数などである．AUC値は実測値のみで台形法で算出し，無限大時間まで外挿して算出した場合の80％以上になるようにサンプリング時間を設定する．被験者数は得られたそれぞれのパラメータ値の平均値と分散から，統計的に同等性を満たすための被験者数を見積もり，その値を参考に本試験の被験者数を決定する．但し，少数例での検討であるため，本試験での結果とは異なる可能性を有している．本試験での結果から見ると，サンプリング間隔が疎になってしまった，サンプリング期間が短くなってしまった，被験者数が少なくなってしまったなどの乖離が起こってしまっている可能性があるが，それら，全てのケースで，評価において，試験者（企業）側のリスクを上げる要因とはなっても，患者側のリスクは5％以下に維持されるので，予試験による見積もり間違いは，生物学的同等性の評価レベルを下げることにはならない．そのため，ガイドラインが示す試験条件にあわないデータは認めないという縛りはかけていない．

経口通常製剤

試験条件

原則的には，空腹時投与条件で試験を行う．但し，用法に食後投与が規定され，かつ，空腹時投与した場合，被験者への副作用の危険性が高まるおそれがある場合や，血中薬物濃度が低すぎ測定出来ない場合に限って，食後投与条件で試験を行うとしている．この場合にも，食餌は脂肪含量が低いものと

無断転載禁止

し，しかも，食餌摂取 30 分後に製剤を投与し，可能な限り製剤が食餌の影響を受けないように規定している．

このように，臨床条件では多くの場合食後投与であるが，生物学的同等性試験では，原則，空腹時投与としている．これは，食餌によって，消化管の蠕動運動の昂進，分泌液の分泌昂進，さらに食餌との直接的な混合など，製剤に対し外部的な力が加わることによって，製剤の崩壊や製剤中の薬物の溶出が促進され，製剤間の差異が縮小することを避けるための方法である．あくまで，製剤特性の評価を目的としているため，製剤特性の差異が大きく出る可能性のある条件を試験条件として設定し，その条件においても生物学的に同等であることによって，患者における過誤のリスクを抑える立場を堅持している．

本試験データに基づく生物学的同等性の評価

血中薬物濃度の実測値に基づき，各被験者の Cmax 値，AUC 値を得る．原則，各パラメータ値の対数値を分散分析し，総残差値を用いて 90％信頼区間を算出し，生物学的同等性の基準にそって評価する．

参考資料として, tmax および kel（消失速度定数）は仮説検定法に基づいて統計的評価を加える．有意な差異が認められたときには，その原因について考察する．この結果は生物学的同等性の評価には加えない．

試験製剤の評価パラメータ値の平均値の 90％信頼区間が同等性の評価基準に入らなかった場合，更に，1 回の追加試験を行うことが出来る．追加試験の結果は 1 回目の試験結果と統合し，同様に 90％信頼区間により同等性を評価する．但し，試験製剤の評価パラメータ値の平均値が標準製剤の 90 ～ 111％の範囲にあるが，90％信頼区間が生物学的同等性の評価基準を満たさなかった場合は，主に，該当する薬物の個体内変動が大きいためと推定される．その場合，4 条件（pH1.2，pH5.5 ～ 6.5，pH6.8 ～ 7.5，水）における試験製剤の溶出挙動に標準製剤との類似性が認められた場合は，ヒトを対象とした追加試験を行うことなく，生物学的に同等と判定できる．

溶出挙動の比較

4 試験条件（pH1.2, pH5.5 ～ 6.5, pH6.8 ～ 7.5, 水）で測定された溶出挙動の製剤間の比較に関するデータは，上記追加試験の免除として用いた場合は，類似性を有することが同等性の評価データとなる．一方，追加試験の免除に用いていない場合は，単なる参考データである．この場合には，当然，溶出挙動の類似性を有することは，生物学的同等性の条件とはならない．本情報集においても，溶出挙動に関する比較データを収載しているが，生物学的同等性評価に用いる場合と，単なる参考データである場合がある．溶出挙動は類似していなくても，ヒト試験で同等が示されれば良い．溶出挙動の類似性が生物学的同等性の前提ではない．

製剤処方を一部変更した製剤，含量が異なる経口固形製剤のそれぞれの生物学的同等性を溶出挙動の同等性データによって担保するケースの場合，その根拠となっている製剤処方変更の程度（水準）を明らかにし，その上で，溶出曲線および溶出挙動の同等性の程度を表す数値を示す．この数値が生物学的同等性を評価するデータとなる．

経口徐放性製剤

経口徐放性製剤の場合には，上記の通常製剤とは異なる条件が負荷される．投与された製剤は消化管の多様な生理的環境を通過しながら薬物を放出する．生物学的同等性を安定的に保証するためには，ヒト試験による血中濃度が類似の挙動を取っているという確認だけでなく，製剤からの薬物放出が類似していることの担保も必要と考えた．そのため，試験製剤が標準製剤と製剤の大きさ，形状，比重，が類似し，しかも，見かけ上似通った放出挙動を示すことを，絶対的な条件としている．見かけ上似通った放出挙動を示すことは，複数試験条件（パドル 50 rpm；pH1.2，pH3.0 ～ 5.0，pH6.8 ～ 7.5，水，pH6.8 ～ 7.5 にポリソルベート 80, 1.0％(W/V)添加，その他，パドル 100 rpm，200 rpm；回転バスケット法 100 rpm，200 rpm；崩壊試験器 30 ストローク / 分，ディスク無し，30 ストローク / 分，ディスク有り）での溶出挙動がすべて類似していることで確認する．但し，この複数試験条件での類似性は，品質評価や品質管理には適用していない．

無断転載禁止

以上の条件にある医薬品について，ヒトを対象とした生物学的同等性試験を行う．この場合，空腹時投与での比較と合わせ，食後投与での比較も行い，両条件で生物学的同等性を示すことが必要である．食餌は脂肪含量が高い食餌とし，消化管内で製剤が受ける外部的環境を相対的に過酷にした条件での試験である．このような条件であっても，消化管内で両製剤の薬物放出の挙動が類似し，その結果として生物学的に同等であることを求めている．食後投与による試験は，臨床では食後投与が多いからと言った考察から選ばれたのでなく，製剤を過酷条件においても，制御機構の頑強さが両製剤で同等であると確認することを目的に実施する．

口腔内崩壊錠

口腔内崩壊錠の場合，ガイドラインには特別な記載はないが，運用上，付加的な試験が要求されている．服用される条件は一般的には，水を用いない条件での服用となるが，場合によっては，水と共に服用される可能性がある．そこで，水で服用されても生物学的同等性が保証されていることは，安全性の観点から重要である．そこで，水を用いる条件，水を用いない条件でも，生物学的に同等であることを要求している．

溶出試験

実生産のロットごとの品質を確認するための試験法である．原則，1時点における評価となっている．この規格に合格した製品が臨床に供給される．試験規格に合格していれば，ロット間の生物学的同等性は維持されている．規格を作成する場合は，当然，対象試験製剤の同等性を保証することを目的にしており，処方が異なる多銘柄製剤全ての同等性を保証するための検討は行われていない．また，規格設定においては，溶出速度と血中薬物濃度の相関性を基本に設定したものばかりでなく，同等性を保証するための下限の検討のみで設定された場合もあり，以上の理由から，記載された溶出試験条件によって，多銘柄製剤の溶出挙動を測定し，比較しても，その場合の，早い，遅いは，血中濃度の高い，低いとは，関係のない情報となり，比較することは無意味である．規格に入った製剤であるかどうかという点においてのみ用いる．

全身適用を目的とした貼付剤の生物学的同等性評価

評価パラメータ，評価方法，評価基準

全身適用を目的としている場合は，全身循環血中薬物濃度が医薬品の有効性，安全性に関わるので，全身適用を目的とする経口製剤と同様のパラメータを対象に同様の方法，基準で評価する．なお，貼付剤という製剤として開発される場合，ある意図，例えば持効性などによる場合にも，Cmax，AUCでは不十分とならない限り，通常通りの評価項目で評価する．経口徐放性製剤と同様である．

放出速度

貼付剤中の薬物の放出速度は，一般には薬物血中濃度との対応は悪い例が多く，ヒトに替わる評価方法とはされていない．但し，処方内容が限られた範囲での放出速度とバイオアベイラビリティとの関連性は成立するかもしれない．また，経口固形医薬品の溶出挙動の類似性，同等性と，ヒトを対象とした生物学的同等性との対応などの基礎研究も進んでおらず，そのため，放出挙動のデータを生物学的同等性の判定に補助的にしろ使うことは行っていない．

品質管理を目的とした試験は，全身適用を目的とした貼付剤においても規定し行うことが求められる．USP法を準用した方法などを設定している例が多い．規格設定にあたっては，経口固形製剤と同様に，放出速度と血中薬物濃度の相関性をもとに設定したものばかりでなく，同等性を保証するための下限の検討のみで設定された場合もあり，以上の理由から，記載された放出試験条件によって多銘柄製剤間の比較を行っても無意味である．規格に入っているかどうかという点においてのみ用いる．

詳しくは，平成18年11月24日　薬食審査発第1124004号別添資料を見ていただきたい．ジェネリック研究，2008；2：50-66に掲載している．

無断転載禁止

【以下は，第４巻第１号における追記である】

薬力学的試験，臨床試験による治療学的同等性の証明

ラタノプロスト点眼液を主な例に，データの読み方を解説する．

ラタノプロスト点眼液の適応は緑内障，高眼圧症であり，局所作用を期待する点眼剤である．そのため，投与後の血液中薬物濃度が作用発現のための原因要因とはならない．薬力学的試験，臨床試験による治療学的同等性の証明が求められる．

1）ガイドライン中，薬力学的試験，臨床試験による治療学的同等性の証明に関連した記載

a）後発医薬品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）

Ⅲ．薬力学的試験：『本試験は，ヒトにおける薬理効果を指標に，治療学的同等性を証明する試験である．血中又は尿中の未変化体又は活性代謝物の定量的測定が困難な医薬品，及びバイオアベイラビリティの測定が治療効果の指標とならない医薬品に対して適用される．薬力学的試験においては，薬理効果の時間的推移を比較することが望ましい．…（中略）…本試験の同等の許容域は，医薬品の薬効を考慮し，個別に定められる.』

Ⅳ．臨床試験：『本試験は臨床効果を指標に，治療学的同等性を証明する試験である．生物学的同等性及び薬力学的試験が困難あるいは適切でないときに適用される．本試験の同等性の許容域は，医薬品の薬効の特性を考慮し，個別に定められる.』

b）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）

Ⅱ．生物学的同等性の許容域:『同等性評価パラメータが対数正規分布するとみなせる場合には，試験製剤と標準製剤のパラメータの母平均の比で表すとき，作用が強い医薬品では 0.80 ～ 1.25，作用が強い医薬品以外の医薬品では 0.70 ～ 1.43 である.』

Ⅲ．生物学的同等性試験：

2．薬理学的試験：『局所皮膚適用製剤を適用することにより生じる薬理学的反応を測定して，生物学的同等性を評価する方法である．臨床効果又は皮膚からの薬物のバイオアベイラビリティと相関のある薬理学的反応を対象とする.』

4．薬物動態学的試験：『製剤を適用した後の薬物の血中濃度を測定し，薬物動態パラメータから生物学的同等性を評価する方法である．薬物の作用部位が角層内又は角層より下部あるいはその両方にあり，薬効又は作用部位濃度と，薬物動態が良い相関を示す場合には有用な方法である.』

5．臨床試験：『臨床効果を指標として生物学的同等性を評価する方法である．薬物に応じて治療効果に関連する適切な項目を選択する．統計的に同等性を評価し得る被験者数で試験を行う．薬物毎に適切な同等性の許容域を設定し，標準製剤と試験製剤の臨床効果の同等性を判定する.』

7．動物試験：『製剤を適用することにより動物の皮膚表面に生じる薬理学的反応を指標として生物学的同等性を評価する方法である．…（中略）…薬物毎に適切な同等性の許容域を設定し，標準製剤と試験製剤の効力の同等性を判定する.』

同ガイドライン Q&A

Q14　本ガイドラインでは，従来の試験法である動物を対象とした薬理学的試験法による生物学的同等性の評価方法が認められていないが，その理由はなにか.

(A) 後発医薬品ガイドラインにおいては，原則としてすべての医薬品でヒトを対象として生物学的同等性試験を実施することとされている. 動物試験は，生物学的同等性の結果がヒトの結果と相関し，且つ製剤間のバイオアベイラビリティの差を識別しやすい場合に，ヒト試験の代替となり得る．…（後略）

2）薬力学的試験法

a）測定指標

ラタノプロスト点眼液は，局所作用を期待する医薬品である．そのため，全循環血中薬物濃度ではなく，作用発現部位中薬物濃度の時間推移を測定する，あるいは，臨床効果と関連性を有する薬理効果の指標の時間推移を測定することが，治療学的（生物学的）同等性を実証するために必要となる．ラタノプロスト点眼液では，眼圧低下度が指標とされている．

無断転載禁止

b）試験対象

基本的にヒト試験である．ヒト試験に代わって動物試験を行う場合の条件は，『動物試験は，生物学的同等性の結果がヒトの結果と相関し，且つ製剤間のバイオアベイラビリティの差を識別しやすい場合に，ヒト試験の代替となり得る.』の規定がガイドラインの基本的スタンスである．動物試験がヒト試験の代替になり得ることを示すデータ，即ち，動物試験での生物学的同等性の結果がヒトの結果と相関し，且つ製剤間のバイオアベイラビリティの差を識別しやすい，ことを示すことが求められると考えられる．

ラタノプロスト点眼液では，原則，健常被験者を対象に眼圧の測定が行われている．イヌを用いた試験が１社で行われ，承認を受けている．

c）同等性の判定基準

作用発現部位中の薬物濃度を指標とする場合，全身作用を期待する医薬品の場合には，原則，『同等性評価パラメータが対数正規分布するとみなせる場合には，試験製剤と標準製剤のパラメータの母平均の比で表すとき，0.80 ～ 1.25』である．また，局所皮膚適用製剤においては，『作用が強い医薬品では 0.80 ～ 1.25，作用が強い医薬品以外の医薬品では 0.70 ～ 1.43』であると規定している．

薬理学的作用を指標とする場合には，全身作用を期待する医薬品においては，『本試験の同等性の許容域は，医薬品の薬効を考慮し，個別に定められる.』とし，局所皮膚適用製剤においても，同様のスタンスであると想定される．

ラタノプロスト点眼液では，企業によって許容域の表記が異なっているが，試験製剤の比較指標の 90％信頼区間が先発医薬品の 0.70 ～ 1.43 の範囲に入っていることを同等とする条件にして，厚労省は承認を行ったことが推定される．局所適用製剤であることから，局所皮膚適用製剤ガイドラインにおける作用発現部位中の薬物濃度を指標とする規準に準拠させたと推定される．

d）薬理学的反応を示す指標のまとめ方

ラタノプロスト点眼液の場合，薬理学的反応は眼圧を低下させることである．医薬品を投与した場合の，医薬品を投与しない場合を基準にした眼圧の変化値（低下値）が医薬品の効果の指標となる．

眼圧の変化値（低下値）を算出する方法は限定されていない．

標準製剤，試験製剤を投与する前日に，同一被験者において薬物を投与せず，あるいはプラセボを投与し，規定した時間に眼圧を測定する．医薬品を投与した場合にも，規定された時間に眼圧を測定する．同一時間において測定された両眼圧値の差を変化値（低下値）とする．この場合には，医薬品を投与した場合にも，ベースライン（医薬品が投与されない場合の眼圧値）が前日のベースラインと同じであると仮定して算出している．しかし，これは仮定に過ぎず，ベースラインの個体内での日間変動が，算出された低下値の誤差に含まれる．

また，別な方法としては，医薬品を投与する直前に眼圧を測定し，投与直前眼圧値とする．医薬品投与後に規定された時間に眼圧を測定する．投与直前眼圧値と投与後の眼圧値の差を変化値とする．この場合には，医薬品が投与されない場合のベースラインの眼圧値が１日一定に保たれると仮定して変化値を算出している．実際には変化しており，算出された低下値には，個体内でのベースライン値の時間による変動が誤差として含まれる．

以上の２つの方法のどちらがよいかはケースバイケースである．より，誤差が少ない方法を選択すべきである．

変化値ではなく，測定値を比較の対象とする場合があるが，それは，誤りである．例えば，医薬品が投与されていない場合の眼圧が 15 mmHg，投与した場合に 12 mmHg となった場合を想定する．変化値は 3 mmHg であるが，測定値は 12 mmHg である．薬効による眼圧の変化は 3 mmHg である．測定値 12 mmHg には，医薬品の作用によって 15 mmHg が 3 mmHg 低下し 12 mmHg になったという結果の中に，間接的に薬効による眼圧変化が組み込まれているが，実測値の中で薬効の値が占める率は遙かに小さい．また，12 mmHg の中に占める誤差（変動）の割合も 3 mmHg の中に占める誤差（変動）の占める割合に比し遙かに小さい．このように，12 mmHg の値には，医薬品の効果の変動を検出する力は小さく，医薬品製剤の評価項目とすることは不適当である．

無断転載禁止

【以下は，第5巻第1号における追記である】

腸溶性フィルムコーティング錠の生物学的同等性評価

ラベプラゾールナトリウム錠を例に，データの読み方を解説する．

評価パラメータ，評価方法，評価基準

全身適用を目的とする経口固形製剤であり，腸溶性フィルムコーティング錠であることを理由に，評価パラメータ，評価方法，評価基準が異なるということはない．

溶出挙動

ヒトを対象とする生物学的同等性試験により，同等と判定されることによって，同等と評価される．その場合，溶出挙動は参考資料としての位置づけでしかない．そのため，溶出挙動の類似性は認められなくても，認められていてもかまわない．

ただし，被験者数20名以上によるヒト試験の結果，試験製剤の評価パラメータ値の平均値の90％信頼区間が同等とする80％～125％の範囲に入っていない場合に，標準製剤の値に対し試験製剤の評価パラメータ値の平均値が90％～111％の範囲にあり，同時に，溶出挙動が標準製剤と類似している場合には，生物学的に同等と判定している．このケースに限り，溶出挙動の類似性を利用している．

製剤特性を評価する規格試験法

経口固形製剤は，一般的には，溶出試験法によりロット間の同等性を保証し，この試験に合格している製剤ロットは，互いに生物学的にも同等であるとして医療に提供される．

ただし，主成分が水に溶けやすく，かつ消化管から速やかに吸収される場合には，投与後の主成分の血中濃度が，さらに製剤からの主成分の溶出速度が，製剤の崩壊速度に依存した挙動を取る可能性がある．このような状況にある場合には，製剤のロット間の生物学的同等性は，崩壊速度を指標にした試験に合格することによって保証できると考えられる．企業がデータに基づいてこの点を示せば，崩壊速度（崩壊時間の上限を規定）が規格試験法として規定される．ラベプラゾールナトリウム錠は，この例に該当すると考えられる．

【以下は，第6巻第2号における追記である】

局所皮膚適用製剤の生物学的同等性評価

ジクロフェナクナトリウム製剤を例に，データの読み方を解説する．「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，ジェネリック研究，2008；2：175-182に掲載）をもとに述べる．

1）試験方法の選択

局所皮膚適用製剤の生物学的同等性を確認するための試験法は，1. 皮膚薬物動態学的試験，2. 薬理学的試験，3. 残存量試験，4. 薬物動態学的試験，5. 臨床試験，6. *in vitro* 効力試験，7. 動物試験が挙げられている．

生物学的同等性試験は，臨床上の有効性，安全性が同等であることを確認する試験であると位置づけされるが，作用発現部位中薬物濃度が比較したい2製剤で重なっていることが示されれば，自動的に例外なく全面的に，臨床上の有効性，安全性は両製剤で同等であると判断できる．局所皮膚適用製剤の場合，作用発現部位が皮膚の角層あるいはその深部である場合には，角層は作用発現部位あるいは必ず通らなければならない部位となるため，角層中の薬物濃度を評価指標としている．**：皮膚薬物動態学的試験**

一般に，局所適用を目的に皮膚に投与した製剤から適用時間内に皮膚角層中に移行する薬物量は，多くの場合，投与された薬物量のうちの限られた量である．投与後，一定時間経過後に製剤中に残存している量を測定し，投与量から差し引いた値を皮膚への移行量とし評価する．**：残存量試験**

皮膚に適用された医薬品の一部は全身循環血に到達する．薬物は皮膚から吸収されないと全身循環血中には現れないが，全身循環血中に現れた薬物は作用部位を通り抜けた医薬品量を含む吸収された薬物量を反映しており，この場合，局所の効果，作用が

無断転載禁止

血中薬物濃度と対応していることが示されたならば，評価指標として用いることができる．：**薬物動態学的試験**

皮膚表面が作用部位である場合，医薬品の臨床上の有効性と関連のある作用を指標とする薬理学試験，あるいはヒトに適用した場合の臨床上の有効性と関連が認められる *in vitro* 効力試験を代替の評価試験に用いる．コルチコステロイドの場合には，遅延性の血管収縮作用により皮膚が蒼白化し，薬物適用部位からの薬物の吸収量に応じた強度の白斑が生じる．蒼白化反応と臨床効果との間には，高度の相関性が認められており，コルチコステロイドの場合には，蒼白化反応の強度を指標にして生物学的同等性を評価できる．：**薬理学的試験，*in vitro* 効力試験**

患者を対象とした妥当な指標を対象とする臨床試験で有効性を評価することも，当然，可能である．：**臨床試験**

製剤を適用することによって皮膚表面に生じる薬理学的な反応を指標として，製剤比較試験に動物を用いることも可能である．ただし，作用部位が皮膚表面にあり，薬効を発揮するために薬物が角層を透過する必要のない場合に限定される．：**動物試験**

動物試験の項に規定された範囲外にも，過去，動物を用いた評価試験が行われてきた経緯があるが，ヒト試験結果と対応することが示される動物モデルであることが明らかにされない限り，原則，動物モデルによる評価は受け入れない．

また，*in vitro* 試験についても，上記で規定されている *in vitro* 効力試験以外は，原則，評価には用いない．*in vitro* 放出試験を製剤の臨床上の有効性，安全性の比較評価に用いるには，使用する条件で臨床上の有効性，安全性と関連する放出速度が測定できることが，データで示されていなければならない．

2）生物学的同等性の許容域

同等性評価パラメータが対数正規分布と見なせる場合には，試験製剤と標準製剤のパラメータの母平均の比で表すとき，作用が強い医薬品では，0.80 ～ 1.25，作用が強い医薬品以外の医薬品では 0.70 ～ 1.43 である．医薬品の使用目的，適用方法を考慮し，全身適用の医薬品と比べ許容範囲は広く規定される．なお，作用が強い医薬品とは，免疫抑制剤，作用強度が強いステロイド剤，レチノイド，抗がん剤，クロラムフェニコール及びそれに準じる医薬品である．

効力試験または臨床試験で評価を行う場合には，医薬品の特性に応じて許容域を設定する．

3）被験者

臨床試験を除く試験では，原則として，健康な皮膚の状態にある志願者を被験者とする．これら被験者では角層バリア機能がしっかりと維持されており，医薬品の製剤から皮膚への放出（移行）過程より，むしろ透過過程の速度が相対的に遅くなっていることが推定され，製剤の放出機能の差は臨床上，反映されにくい状態となっている．一方，角層が損傷を受けている場合には医薬品の透過速度は大きくなり，医薬品の製剤から皮膚への放出（移行）過程が律速過程に変化する可能性も考えられ，製剤の放出機能の差の影響を受けやすい状態になる．このように，健常皮膚を対象とした生物学的同等性試験の評価結果は，角層のバリア機能が損傷を受けている皮膚における生物学的同等性を保証しているとは限らない．

皮膚の疾患部位は患者間および患者内で均質でなく，また，疾患の治癒あるいは悪化に伴い，皮膚の状態も変化するので，同等性を保証する皮膚の状態を特定することは難しい．

一方，様々な状態の皮膚に対して同一の製剤が臨床においては適用されているという状態を考慮すると，局所皮膚適用製剤の生物学的同等性は，全身適用を目的とする医薬品の評価ほど厳密に保証することは必要としていないと考えられる．

以上の考察により，健康な皮膚を対象として生物学的同等性の評価が行われる．

なお，角層が損傷を受けている病態皮膚では，薬物の透過性が亢進し，薬物が全身循環血に多く到達し全身性の副作用を発現する懸念がある．そのため，別に規定する作用が強い医薬品については，角層のバリア機能が低下し医薬品の透過性が亢進した皮膚に医薬品製剤を適用し，有効成分の全身への暴露量を評価することを求めている．：**暴露量試験**

4）製剤の適用部位

背部，胸部，前腕部など適切な部位を選択する．

無断転載禁止

適用部位による偏りの評価への影響を排除するため，比較を行う組み合わせ毎に適用部位をランダムに割り付ける．同一被験者内で同一製剤の適用部位を複数に設定した場合は，それらの平均値をその被験者のその製剤の測定値とする．

5）生物学的同等性試験の実際

局所適用を目的に皮膚に投与した製剤から，適用時間内に皮膚角層中に移行する薬物量は多くの場合，投与量の限られた量である．そのため，製剤から皮膚角層への薬物の移行は一定速度（ゼロ次）がほぼ維持されていると考えられる．一定の時間経過の後，ほぼ一定の定常状態が形成され，角層中の平均薬物濃度は一定の値を維持する．角層中の定常状態平均薬物濃度は製剤からの放出（移行）速度と薬物の角層中からの消失速度のバランスで決定される．有効成分が同じである2製剤の比較においては，薬物の角層中からの消失速度は同じと考えられるため，製剤からの放出（移行）速度（製剤要因）によって角層中の定常状態薬物濃度は決定される．そこで，皮膚薬物動態試験，残存量試験では定常状態にあると見なせる時点での測定値の比較を行う．

5)-1.　皮膚薬物動態学的試験

粘着性のテープで薬物適用部位の角層を剥がし，角層中に存在する薬物を定量する．予め設定された時間後に製剤を除去し，皮膚上に軟膏やクリームなどが残存している場合には適当な方法で拭き取る．通常，2回分の操作によって剥離された角層は，薬物が付着した層と見なし吸収された層とは見なさないので，これらは分析の対象とはせずに破棄する．粘着テープを用いて角層を10～20回の一定回数，剥離する．角層からの薬物回収量あるいは平均角層内薬物濃度（薬物全回収量の実測値を回収した全角層の質量で除す）を求め，同一被験者内で同一製剤について適用部位を複数設定した場合は，被験者毎に各製剤の平均値を求め，それらを各被験者の測定値とする．

5)-2.　残存量試験

対照部位については，製剤適用後直ちに製剤を除去し，軟膏やクリームなどで皮膚上に残った過剰な薬剤を脱脂綿などで拭き取る．製剤，薬剤の拭き取りに用いた脱脂綿など，また覆いや保護器具を用いた場合にはこれらに付着した薬物などを，定められた各分析用回収容器に回収する．

適用部位については，設定された製剤適用時間後に製剤を除去し，軟膏やクリームなどで皮膚上に残った過剰な薬剤を脱脂綿などで拭き取る．製剤，薬剤の拭き取りに用いた脱脂綿など，覆いや保護器具を用いた場合にはこれらに付着した薬物などを，定められた各分析用回収容器に回収する．

各部位毎に，各分析用回収容器に回収された薬物量を合わせたものを，その部位からの薬物回収量とする．

同一被験者内で同一製剤の適用部位または対照部位が複数存在する場合には，それらの平均値をその被験者のその製剤または対照の測定値とする．

対照部位からの薬物回収量から設定された時間後における薬物回収量を差し引いた量を，薬物が製剤から皮膚へ分布した量とする．

6）製剤

先発医薬品に対するジェネリック医薬品は，それぞれ，同一剤形の同一含量の製剤間で生物学的同等性試験が行われる．単位表面積あたりの皮膚に適用される薬物量が同一である製品である．シート状の製剤では，先発医薬品と面積が同一の製剤であり，液状または半固形状の製剤では，単位質量あたりの含量が先発医薬品と同一の製剤である．

局所皮膚適用製剤では，軟膏剤，クリーム剤，ゲル剤，パップ剤，テープ剤，ローション剤，スプレー剤，散剤，リニメント剤は各々異なる剤形として取り扱う．

局所皮膚適用製剤の場合，効能･効果が同一であっても，さまざまな剤形があり，剤形によって適用法がさまざまであるため，“用法・用量が同一である”の解釈に幅を持たせる必要がある．すなわち，塗布，塗擦，貼付は，皮膚に適用することでは同じ用法であると解釈でき，また，使用目的に照らし合わせて先発剤形と有効成分濃度が同じである場合，または1日の有効成分の適用量が大きく異ならないと解釈できる場合には，「用法・用量が既承認の範囲内にある」としてよい．

剤形追加における生物学的同等性試験は，「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

無断転載禁止

試験ガイドライン」に準じるが，用法に１日数回塗布すると記載されている製剤から，１日の適用回数が記載されている製剤を剤形追加する場合，例えば軟膏剤から貼付剤を剤形追加する場合には，剤形追加する貼付剤は，その持続的な効果が期待されるため，薬物放出が持続していることを示す必要がある．すなわち，剤形追加する貼付剤については，予試験で製剤適用の最終時間における角層内薬物濃度が定常状態における角層内薬物濃度の ±20％以内（点推定，５例以上）であることを示した後，本試験において角層内の薬物濃度が定常状態に達する時間またはそれより長い時間の１点で，標準製剤と試験製剤の比較を行う．

また，用法に１日の適用回数が記載されている製剤から，１日数回塗布すると記載されている製剤を剤形追加する場合，例えば貼付剤から軟膏剤を剤形追加する場合には，貼付剤においては，既に臨床試験により効果の持続性が示されていること，及び軟膏剤は患者により繰り返し数回塗布されることから効果の持続性は期待できるものとして，角層内の薬物濃度が定常状態に達する場合は定常状態の１点で，定常状態に到達せず薬物濃度が上昇を続ける場合には投与開始後約４時間の時点１点で，また，定常状態が一定時間持続せず角層内薬物濃度が最高値に達したのち低下する場合には，最高値以降の適当な時点１点で，標準製剤と試験製剤の比較を行う．

7）*in vitro* 放出試験

生物学的同等性試験においては，他の製剤と同様，生物学的同等性の判定はヒト（健常人，患者）を対象とした試験結果（局所皮膚適用製剤については，一部，動物試験，*in vitro* 効力試験による評価は認めている）に対し行うこととし，更に，*in vitro* 溶出試験や *in vitro* 放出試験で標準製剤と試験製剤の間で溶出挙動や放出挙動が類似している，あるいは同等であることを条件にはしていない．

in vitro 放出試験は，標準製剤（先発医薬品）のロットの選択において用いる方法として示しているのみである．

in vitro 放出試験結果を生物学的同等性が成立していることを判断する際の一つのデータとして用いているのが，製剤処方の一部を変更した医薬品の評価の場合である．製剤処方の一部を変更した医薬品の，変更前の医薬品との生物学的同等性を評価する場合，経口固形製剤と同様，バイオアベイラビリティが変化することは想定できない変更幅を規定し，その範囲内の変更であり，更に，製剤特性が極めて似通っていることを評価することを目的で試験条件を設定した *in vitro* 放出試験によって，製剤特性が極めて似通っていると判定された場合には，ヒト試験などによる生物学的同等性試験を行うことなく，生物学的同等性は保持されていると判断している．この限定された条件に入らない場合には，通常通り生物学的同等性試験を行うことによって，処方の一部を変更した医薬品と変更前の医薬品間の生物学的同等性を示すことが必要であるとされている．

なお，製剤の品質規格試験法には *in vitro* 放出速度の測定を用いている．試験対象の製剤（製品）が該当する製剤（製品）１つに限られており，製剤処方，製造法，製剤機器等が全て変化しない状態での製造上の変動をチェックすることを目的としている．そのため，ロット間でどの程度の変動が許容されるかの検討は容易であり，データが収集され，規格値が決定されている．この場合，許容できる範囲の決定においては，このように絞り込んだ条件での検討であるため，放出速度と臨床上の有効性，安全性との対応性は示されなくても，規格値の設定は可能であると考えている．

8）ジクロフェナクナトリウムの局所皮膚適用製剤

ジクロフェナクナトリウムの局所皮膚適用製剤には，テープ剤，クリーム剤，ゲル剤，ローション剤，パップ剤がある．それぞれ，異なる剤形として扱われる．先発医薬品に対するジェネリック医薬品は，それぞれ，同一剤形の同一含量の製剤間，あるいは異なる剤形間で生物学的同等性試験が行われる．同一剤形間の比較では，単位表面積あたりの皮膚に適用される薬物量が同一である製品である．シート状の製剤では，先発医薬品と面積が同一の製剤であり，液状または半固形状の製剤では，単位質量あたりの含量が先発医薬品と同一の製剤である．剤形が異なる場合は，使用目的に照らし合わせて先発剤形と有効成分濃度が同じである場合，または１日の有効成分の適用量が大きく異ならないと解釈できる場合に

無断転載禁止

は，「用法・用量が既承認の範囲内にある」としてよいとしている．

ジクロフェナクナトリウムは作用が強い医薬品ではないので，生物学的同等性の許容域は比較パラメータ値が対数正規分布と見なす場合，試験製剤と標準製剤の平均値の比は 0.70 ～ 1.43 である．また，比較パラメータ値が正規分布を示すとする場合には，平均値の差を標準製剤の平均に対する比として表すとき，－0.30 ～＋0.30 である．

製剤の品質規格試験法とその規格値は参考資料として記載した．医療に供給される製品が，臨床上の有効性，安全性が先発医薬品と同等であると保証できるものであることを担保するための試験規格である．実際の製品は，規格に合格していることで品質は保証される．

無断転載禁止

ジクロフェナクナトリウムパップ 70 mg「オオイシ」・同 140 mg

製造販売元：株式会社大石膏盛堂
製造販売承認年月日：2010 年 7 月 15 日

有効成分 1 枚中：ジクロフェナクナトリウム 70 mg・140 mg　　剤形：パップ剤
標準製剤：ナボールパップ 70 mg・同 140 mg（製造販売元：久光製薬株式会社）　剤形：パップ剤
ロット番号：02012A（140 mg）

添加剤

ジクロフェナクナトリウムパップ 70 mg「オオイシ」・同 140 mg [a] 1 製剤中	ゼラチン，プロピレングリコール，軽質無水ケイ酸，D-ソルビトール，プロピレングリコール脂肪酸エステル，ポリアクリル酸ナトリウム，ポリブテン，pH 調節剤，その他 2 成分
ナボールパップ 70 mg・同 140 mg [b] 1 製剤中	アジピン酸ジイソプロピル，エデト酸ナトリウム水和物，*l*-メントール，カオリン，カルメロースナトリウム，乾燥亜硫酸ナトリウム，乾燥硫酸アルミニウムカリウム，グリセリン，ジブチルヒドロキシトルエン，D-ソルビトール，pH 調節剤，ポリアクリル酸ナトリウム，その他 4 成分

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験（皮膚薬物動態学的試験）

生物学的同等性の判定：70 mg 製剤・140 mg 製剤ともに単位表面積あたりの薬剤量，製剤処方は同一のため，140 mg 製剤にて試験した．角層内薬物回収量の対数値の平均値の差の 90％信頼区間がガイドライン許容域内．

ヒト試験

ジクロフェナクナトリウム 2.25 mg（140 mg 製剤を 1.5 cm × 1.5 cm に打ち抜いたもの）を 12 名の健康成人男子の背部に，標準製剤と試験製剤をそれぞれ 4 カ所ずつ 8 時間適応し，薬物を除去した後，角層を剥離してジクロフェナクナトリウム回収量を測定し，被験者ごとの単位表面積（1 cm^2）あたりの回収量の平均値を集計した．

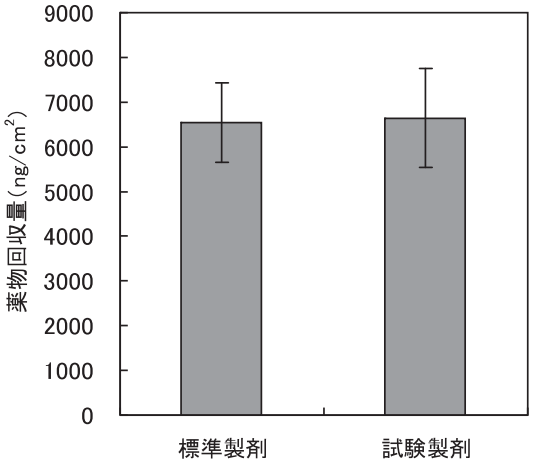

図 1. 標準製剤と試験製剤の平均角層内薬物回収量
（8 時間，n ＝ 12，平均値 ± 標準偏差）

表 1. 各被験者の平均薬物回収量（ng/cm^2）

	標準製剤	試験製剤
No.1	7115.61	6690.23
No.2	6370.12	5926.69
No.3	7796.65	8309.91
No.4	5102.13	5572.63
No.5	6725.14	6199.75
No.6	6393.64	6815.59
No.7	7066.09	8413.35
No.8	5099.44	4741.95
No.9	6700.33	7407.37
No.10	6920.86	6059.14
No.11	7625.10	7503.40
No.12	5546.20	6037.00
Mean	6538.443	6639.751
SD	891.899	1105.628

表 2. 角層内薬物回収量（平均値 ± 標準偏差）及び対数の平均値の差の 90％信頼区間

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数値の平均値の差の 90％信頼区間
角層内薬物回収量（ng/ cm^2）	6538.44 ± 891.90	6639.75 ± 1105.63	（0.9963 ～ 1.0631）

放出試験（参考資料）

方　法：日本薬局方溶出試験法（パドル法）　薬剤固定方法：パドルオーバーディスクアセンブリー
試験液：溶出試験第 2 液 500 mL
温　度：32 ± 0.5℃　回転数：50 rpm
放出率：社外非開示

無断転載禁止

ジクロフェナクNaゲル1%「ラクール」

製造販売元：三友薬品株式会社
製造販売承認年月日：2010年7月15日

有効成分：ジクロフェナクナトリウム1%　　剤形：ゲル剤
標準製剤：ボルタレンゲル1%（製造販売元：同仁医薬化工株式会社）　剤形：ゲル剤
ロット番号：80520

添加剤

ジクロフェナクNaゲル1%「ラクール」[a] 1製剤中	ヒドロキシプロピルセルロース，ヒドロキシエチルセルロース，ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンセチルエーテル，ピロ亜硫酸ナトリウム，イソプロパノール，pH調節剤，*l*-メントール
ボルタレンゲル1%[b] 1製剤中	アジピン酸ジイソプロピル，乳酸，イソプロパノール，ピロ亜硫酸ナトリウム，ヒドロキシエチルセルロース，ヒドロキシプロピルセルロース

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験（皮膚薬物動態学的試験）

生物学的同等性の判定：角層内薬物回収量の対数値の平均値の差の90%信頼区間がガイドライン許容域内．

ヒト試験

ジクロフェナクナトリウム0.2 mgを12名の健康成人男子の背部に，標準製剤と試験製剤をそれぞれ4カ所ずつ4時間適用し（塗布面積は1カ所あたり3.14 cm^2），薬物を除去した後，角層を剥離してジクロフェナクナトリウム回収量を測定し，被験者ごとの単位表面積（3.14 cm^2）あたりの回収量の平均値を集計した．

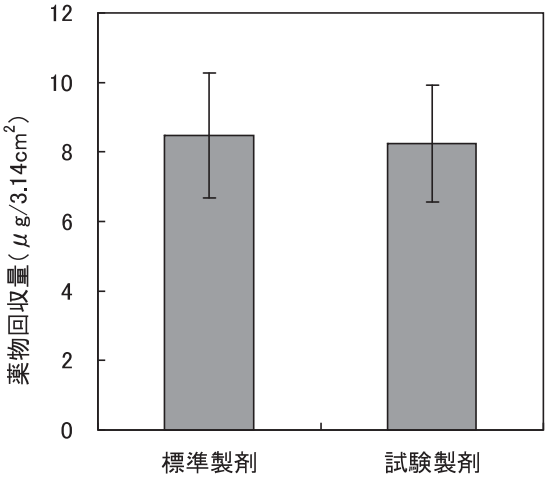

図1．標準製剤と試験製剤の平均角層内薬物回収量
（4時間，n＝12，平均値 ± 標準偏差）

表1．各被験者の平均薬物回収量（μg/3.14cm^2）

	標準製剤	試験製剤
No.1	10.06	6.11
No.2	9.39	9.25
No.3	9.19	8.12
No.4	11.27	10.71
No.5	8.28	10.79
No.6	11.23	8.54
No.7	7.13	8.61
No.8	6.65	7.82
No.9	7.04	8.72
No.10	8.08	7.88
No.11	5.59	4.80
No.12	7.84	7.54
Mean	8.479	8.241
SD	1.793	1.686

表2．角層内薬物回収量（平均値 ± 標準偏差）及び対数の平均値の差

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90%信頼区間）
角層内薬物回収量（μg/3.14 cm^2）	8.48 ± 1.79	8.24 ± 1.69	0.971（0.866 ～ 1.089）

放出試験（参考資料）

方　法：日本薬局方溶出試験法（パドル法）　薬剤固定方法：軟膏用ディスク使用
試験液：pH6.5リン酸緩衝液900 mL
温　度：32 ± 0.5℃　回転数：50 rpm
放出率：120分60%以上

無断転載禁止

ジクロフェナクNaローション1%「ラクール」

製造販売元：三友薬品株式会社
製造販売承認年月日：2008年7月15日

有効成分：ジクロフェナクナトリウム1%　　剤形：ローション剤
標準製剤：ボルタレンゲル1%（製造販売元：同仁医薬化工株式会社）　剤形：ゲル剤
ロット番号：60550

添加剤

ジクロフェナクNaローション1%「ラクール」[a] 1製剤中	八アセチルしょ糖，エタノール，グリセリン，ヒドロキシプロピルセルロース，ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンセチルエーテル，*l*-メントール
ボルタレンゲル1%[b] 1製剤中	アジピン酸ジイソプロピル，乳酸，イソプロパノール，ピロ亜硫酸ナトリウム，ヒドロキシエチルセルロース，ヒドロキシプロピルセルロース

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験（皮膚薬物動態学的試験）

生物学的同等性の判定：角層内薬物回収量の対数値の平均値の差の90%信頼区間がガイドライン許容域内．

ヒト試験

ジクロフェナクナトリウム0.2 mgを16名の健康成人男子の背部に，標準製剤と試験製剤をそれぞれ4カ所ずつ4時間適用し（塗布表面積は1カ所あたり3.14 cm^2），薬物を除去した後，角層を剥離してジクロフェナクナトリウム回収量を測定し，被験者ごとの単位表面積（3.14 cm^2）あたりの回収量の平均値を集計した．

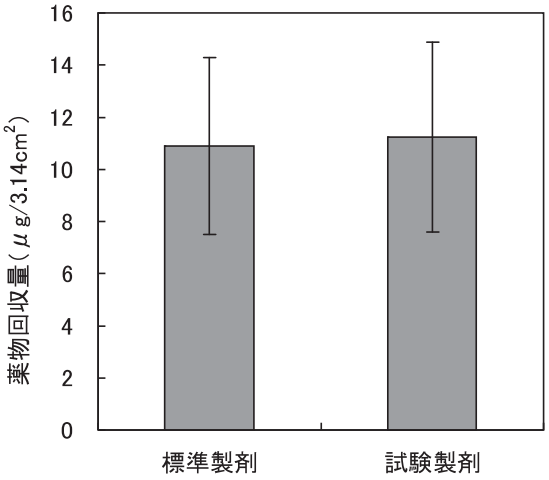

図1．標準製剤と試験製剤の平均角層内薬物回収量
（4時間，n＝16，平均値 ± 標準偏差）

表1．各被験者の平均薬物回収量（μg/3.14cm^2）

	標準製剤	試験製剤
No.1	16.83	17.32
No.2	8.28	9.54
No.3	16.67	15.85
No.4	8.08	6.88
No.5	9.01	7.36
No.6	14.42	14.94
No.7	11.90	14.95
No.8	8.58	9.45
No.9	9.16	8.08
No.10	9.78	10.30
No.11	9.94	11.05
No.12	7.79	6.91
No.13	16.11	15.08
No.14	8.12	10.72
No.15	12.44	14.53
No.16	7.02	7.05
Mean	10.883	11.251
SD	3.394	3.641

表2．角層内薬物回収量（平均値 ± 標準偏差）及び対数の平均値の差

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90%信頼区間）
角層内薬物回収量（μg/3.14 cm^2）	10.88 ± 3.39	11.25 ± 3.64	1.025（0.965 ～ 1.090）

放出試験（参考資料）

方　法：日本薬局方溶出試験法（パドル法）　薬剤固定方法：軟膏用ディスク使用
試験液：pH6.5リン酸緩衝液800 mL
温　度：32 ± 0.5℃　回転数：50 rpm
放出率：2時間45 ～ 65%，6時間75%以上

無断転載禁止

ジクロフェナクNaテープ15 mg「ラクール」・同30 mg

製造販売元：三友薬品株式会社
製造販売承認年月日：2009年1月14日

有効成分1枚中：ジクロフェナクナトリウム15 mg・30 mg　　剤形：テープ剤
標準製剤：ボルタレンテープ15 mg・同30 mg（製造販売元：同仁医薬化工株式会社）　剤形：テープ剤
ロット番号：60608（15 mg）

添加剤

ジクロフェナクNaテープ15 mg「ラクール」・同30 mg[a] 1製剤中	スチレン・イソプレン・スチレンブロックコポリマー，テルペン樹脂，スクワラン，流動パラフィン，イソステアリン酸，タルク，*l*-メントール，ジブチルヒドロキシトルエン
ボルタレンテープ15 mg・同30 mg[b] 1製剤中	エステルガムHG，スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体，流動パラフィン，ポリイソブチレン，*N*-メチル-2-ピロリドン，ジブチルヒドロキシトルエン，*l*-メントール，その他3成分

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験（残存量試験）

生物学的同等性の判定：15 mg製剤・30 mg製剤ともに単位表面積あたりの薬剤量，製剤処方は同一のため，15 mg製剤にて試験した．薬物移行量の対数値の平均値の差の90％信頼区間がガイドライン許容域内．

ヒト試験

ジクロフェナクナトリウム15 mg（7 cm × 10 cm）を16名の健康成人男子の背部に，標準製剤と試験製剤をそれぞれ4カ所ずつ並列に配置して貼付投与し，被験者ごとに貼付後15秒間の薬物回収量の平均値から貼付後24時間の薬物回収量の平均値を差し引いた値をジクロフェナクナトリウム移行量とした．

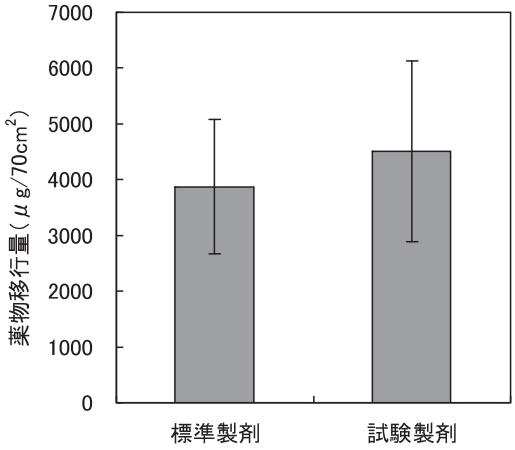

図1. 標準製剤と試験製剤の平均薬物移行量
（24時間，n＝16，平均値 ± 標準偏差）

表1. 各被験者の平均薬物移行量（μg/70 cm²）

	標準製剤	試験製剤
No.1	3713.3	1984.7
No.2	4745.5	4694.2
No.3	3356.7	4872.1
No.4	3163.7	4731.9
No.5	3756.2	4537.2
No.6	4616.3	4432.3
No.7	5014.0	5077.3
No.8	4853.0	6724.8
No.9	1713.9	2901.1
No.10	6604.4	7961.5
No.11	3245.8	3295.6
No.12	4854.9	4878.1
No.13	3596.4	5278.0
No.14	3163.4	4274.2
No.15	2106.6	1307.6
No.16	3436.8	5232.0
Mean	3871.3	4511.4
SD	1204.3	1619.9

表2. 薬物移行量（平均値 ± 標準偏差）及び対数の平均値の差

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90％信頼区間）
薬物移行量（μg/70 cm²）	3870 ± 1200	4510 ± 1620	1.132（0.983 ～ 1.303）

放出試験（参考資料）

方　法：日本薬局方溶出試験法（パドル法）　薬剤固定方法：パドルオーバーディスクアセンブリー
試験液：pH6.5リン酸緩衝液900 mL
温　度：32 ± 0.5℃　回転数：50 rpm
放出率：8時間65％以上

無断転載禁止

ジクロフェナクNaパップ70 mg「ラクール」・同140 mg

製造販売元：三友薬品株式会社
製造販売承認年月日：2010年7月15日

有効成分1枚中：ジクロフェナクナトリウム70 mg・140 mg　　剤形：パップ剤
標準製剤：ナボールパップ70 mg・同140 mg（製造販売元：久光製薬株式会社）　剤形：パップ剤
ロット番号：08010A（70 mg）

添加剤

ジクロフェナクNaパップ70 mg「ラクール」・同140 mg[a] 1製剤中	ジブチルヒドロキシトルエン，ポリビニルアルコール（部分けん化物），ポリアクリル酸部分中和物，D-ソルビトール，グリセリン，ポリソルベート80，ケイ酸アルミン酸マグネシウム，酸化チタン，カオリン，エデト酸ナトリウム水和物，pH調節剤，パラベン，*N*-メチル-2-ピロリドン，*l*-メントール
ナボールパップ70 mg・同140 mg[b] 1製剤中	アジピン酸ジイソプロピル，エデト酸ナトリウム水和物，*l*-メントール，カオリン，カルメロースナトリウム，乾燥亜硫酸ナトリウム，乾燥硫酸アルミニウムカリウム，グリセリン，ジブチルヒドロキシトルエン，D-ソルビトール，pH調節剤，ポリアクリル酸ナトリウム，その他4成分

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験（皮膚薬物動態学的試験）

生物学的同等性の判定:70 mg製剤･140 mg製剤ともに単位表面積あたりの薬剤量，製剤処方は同一のため，70 mg製剤にて試験した．角層内薬物回収量の対数値の平均値の差の90％信頼区間がガイドライン許容域内．

ヒト試験

ジクロフェナクナトリウム3 mg（70 mg製剤を直径20 mmの円形に裁断したもの）を12名の健康成人男子の背部に，標準製剤と試験製剤をそれぞれ8カ所ずつ並列に配置して貼付投与し，6時間後及び24時間後に薬物を除去した後，角層を剥離してジクロフェナクナトリウム回収量を測定し，被験者ごとの単位表面積（3.14 cm^2）あたりの回収量の平均値を集計した．

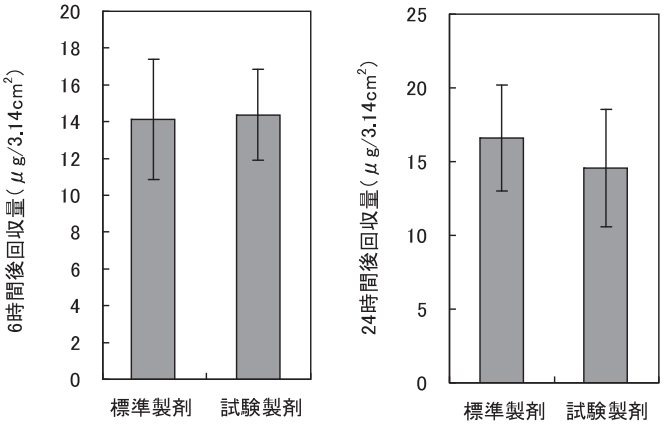

図1. 標準製剤と試験製剤の平均角層内薬物回収量
（6時間及び24時間，n＝12，平均値 ± 標準偏差）

表1. 各被験者の平均薬物回収量（μg/3.14 cm^2）

	6時間後 標準製剤	6時間後 試験製剤		24時間後 標準製剤	24時間後 試験製剤
No.1	17.18	14.08	No.1	21.19	8.27
No.2	11.96	15.90	No.2	17.87	15.72
No.3	16.53	15.84	No.3	11.54	20.91
No.4	16.24	17.78	No.4	20.08	15.19
No.5	12.93	16.12	No.5	16.65	12.20
No.6	13.14	17.60	No.6	17.53	17.41
No.7	11.60	11.08	No.7	15.07	14.39
No.8	14.50	13.40	No.8	13.40	7.65
No.9	10.30	12.27	No.9	13.87	14.75
No.10	10.72	11.26	No.10	14.55	14.00
No.11	21.62	15.75	No.11	23.58	20.16
No.12	12.61	11.27	No.12	13.90	14.01
Mean	14.11	14.36	Mean	16.60	14.56
SD	3.27	2.47	SD	3.59	3.99

表2. 角層内薬物回収量（平均値 ± 標準偏差）及び対数の平均値の差

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90％信頼区間）
6時間後の角層内薬物回収量（μg/3.14 cm^2）	14.11 ± 3.27	14.36 ± 2.47	1.027（0.929 ～ 1.135）
24時間後の角層内薬物回収量（μg/3.14 cm^2）	16.60 ± 3.59	14.56 ± 3.99	0.860（0.710 ～ 1.041）

放出試験（参考資料）

方　法：日本薬局方溶出試験法（パドル法）　薬剤固定方法：パドルオーバーディスクアセンブリー
試験液：pH6.5リン酸緩衝液900 mL
温　度：32 ± 0.5℃　回転数：50 rpm
放出率：24時間55％以上

無断転載禁止

ジクロフェナクナトリウムテープ 15 mg「三和」・同 30 mg

製造販売元：株式会社三和化学研究所
製造販売承認年月日：2009 年 7 月 13 日

有効成分 1 枚中：ジクロフェナクナトリウム 15 mg・30 mg　　剤形：テープ剤
標準製剤：ボルタレンテープ 15 mg・同 30 mg（製造販売元：同仁医薬化工株式会社）剤形：テープ剤
ロット番号：70060（15 mg）

添加剤

ジクロフェナクナトリウムテープ 15 mg「三和」・同 30 mg [a] 1 製剤中	*l*-メントール，ジブチルヒドロキシトルエン，*N*-メチル-2-ピロリドン，スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体，エステルガム，流動パラフィン，その他 2 成分
ボルタレンテープ 15 mg・同 30 mg [b] 1 製剤中	エステルガム HG，スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体，流動パラフィン，ポリイソブチレン，*N*-メチル-2-ピロリドン，ジブチルヒドロキシトルエン，*l*-メントール，その他 3 成分

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験（残存量試験）

生物学的同等性の判定：15 mg 製剤・30 mg 製剤ともに単位表面積あたりの薬剤量，製剤処方は同一のため，15 mg 製剤にて試験した．薬物移行量の対数値の平均値の差の 90％信頼区間がガイドライン許容域内．

ヒト試験

ジクロフェナクナトリウム 3.75 mg（15 mg 製剤を 5 cm × 3.5 cm に打ち抜いたもの）を 6 名の健康成人男子の背部に，標準製剤と試験製剤をそれぞれ 2 カ所ずつ並列に配置して貼付投与し，被験者ごとに貼付後 15 秒間の薬物回収量の平均値から貼付後 24 時間の薬物回収量の平均値を差し引いた値をジクロフェナクナトリウム移行量とした．

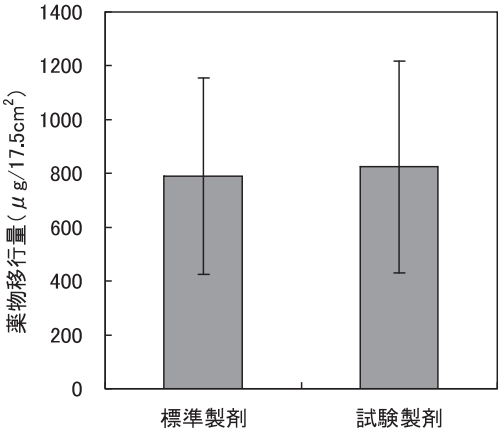

図 1. 標準製剤と試験製剤の平均薬物移行量
（24 時間，n ＝ 6，平均値 ± 標準偏差）

表 1. 各被験者の平均薬物移行量（μg/17.5 cm²）

	標準製剤	試験製剤
No.1	734.0552	725.7090
No.2	1418.1155	1579.9805
No.3	899.0355	742.4518
No.4	325.9185	589.5845
No.5	783.6525	844.5031
No.6	577.6316	461.5214
Mean	789.73480	823.95838
SD	366.07635	393.59357

表 2. 薬物移行量（平均値 ± 標準偏差）及び対数の平均値の差

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90％信頼区間）
薬物移行量（μg/17.5 cm²）	789.73 ± 366.08	823.96 ± 393.59	1.060（0.831 ～ 1.351）

放出試験（参考資料）

方　法：日本薬局方溶出試験法（パドル法）　薬剤固定方法：固定用ディスク使用
試験液：水／エタノール（99.5）混液（7：3）500 mL
温　度：32 ± 0.5℃　回転数：50 rpm
放出率：2 時間 40 ～ 60％，6 時間 70％以上

無断転載禁止

ベギータゲル 1%

製造販売元：シオノケミカル株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 13 日

有効成分：ジクロフェナクナトリウム 1%　　剤形：ゲル剤
標準製剤：ボルタレンゲル 1%（製造販売元：同仁医薬化工株式会社）　剤形：ゲル剤
ロット番号：40910

添加剤

ベギータゲル 1% [a] 1 製剤中	ヒドロキシプロピルセルロース，イソプロパノール，ヒドロキシエチルセルロース，*l*-メントール，ピロ亜硫酸ナトリウム，pH 調整剤
ボルタレンゲル 1% [b] 1 製剤中	アジピン酸ジイソプロピル，乳酸，イソプロパノール，ピロ亜硫酸ナトリウム，ヒドロキシエチルセルロース，ヒドロキシプロピルセルロース

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験（皮膚薬物動態学的試験）

生物学的同等性の判定：角層内薬物回収量の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間がガイドライン許容域内．

ヒト試験

ジクロフェナクナトリウム 5 mg を 19 名の健康成人男子の左前前腕部屈曲側に，標準製剤と試験製剤をそれぞれ 3 カ所ずつ 4 時間適用し（塗布表面積は 1 カ所あたり 2.0 cm^2），薬物を除去した後，角層を剥離してジクロフェナクナトリウム回収量を測定し，被験者ごとの単位表面積（1 cm^2）あたりの回収量の平均値を集計した．

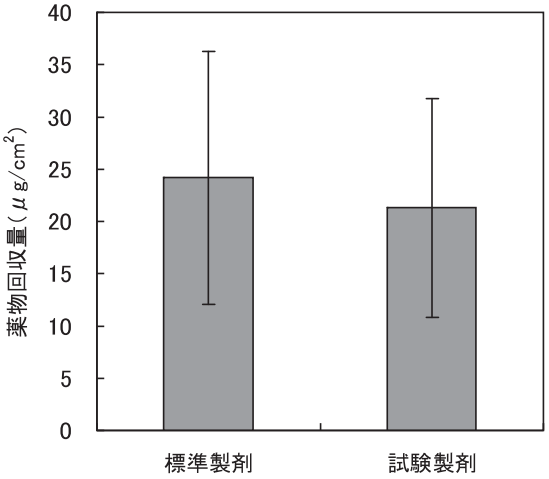

図 1. 標準製剤と試験製剤の平均角層内薬物回収量
（4 時間，n ＝ 19，平均値 ± 標準偏差）

表 1. 各被験者の平均薬物回収量（$\mu g/cm^2$）

	標準製剤	試験製剤
No.1	14.32	13.55
No.2	31.70	23.26
No.3	9.94	6.56
No.4	42.75	43.56
No.5	45.95	33.78
No.6	36.20	32.43
No.7	17.50	16.58
No.8	41.42	30.32
No.9	6.84	6.48
No.10	19.02	15.32
No.11	17.06	14.74
No.12	12.93	11.25
No.13	15.28	15.35
No.14	23.67	22.09
No.15	20.22	20.16
No.16	27.97	24.65
No.17	34.99	27.07
No.18	10.19	11.18
No.19	31.30	36.53
Mean	24.171	21.309
SD	12.109	10.477

表 2. 角層内薬物回収量（平均値 ± 標準偏差）及び対数の平均値の差

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90 %信頼区間）
角層内薬物回収量（$\mu g/cm^2$）	24.171 ± 12.109	21.309 ± 10.477	0.89（0.83 ～ 0.94）

放出試験（参考資料）

方　法：日本薬局方溶出試験法（パドル法）　薬剤固定方法：パドルオーバーディスクアセンブリー
試験液：pH6.5 リン酸緩衝液 500 mL
温　度：32 ± 0.5℃　回転数：50 rpm
放出率：120 分 45 ～ 65 %，360 分 75 %以上

無断転載禁止

ジクロフェナクナトリウムクリーム 1%「テイコク」

製造販売元：帝國製薬株式会社
製造販売承認年月日：2007 年 3 月 15 日

有効成分：ジクロフェナクナトリウム 1%　　剤形：クリーム剤
標準製剤：ボルタレンゲル 1%（製造販売元：同仁医薬化工株式会社）　剤形：ゲル剤
ロット番号：30860

添加剤

ジクロフェナクナトリウムクリーム 1%「テイコク」[a] 1 製剤中	ワセリン，ミリスチン酸イソプロピル，スクワラン，プロピレングリコール，ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油，ジブチルヒドロキシトルエン，パラオキシ安息香酸メチル，パラオキシ安息香酸ブチル，*l*-メントール，カルボキシビニルポリマー，pH 調節剤，その他 2 成分
ボルタレンゲル 1% [b] 1 製剤中	アジピン酸ジイソプロピル，乳酸，イソプロパノール，ピロ亜硫酸ナトリウム，ヒドロキシエチルセルロース，ヒドロキシプロピルセルロース

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験（皮膚薬物動態学的試験）

生物学的同等性の判定：角層内薬物回収量の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間がガイドライン許容域内．

ヒト試験

ジクロフェナクナトリウム 0.2 mg を 12 名の健康成人男子の背部に，標準製剤と試験製剤をそれぞれ 3 カ所ずつ 4 時間適用し（塗布表面積は 1 カ所あたり 3.14 cm^2），薬物を除去した後，角層を剥離してジクロフェナク回収量を測定し，被験者ごとの単位表面積（1 cm^2）あたりの回収量の平均値を集計した．

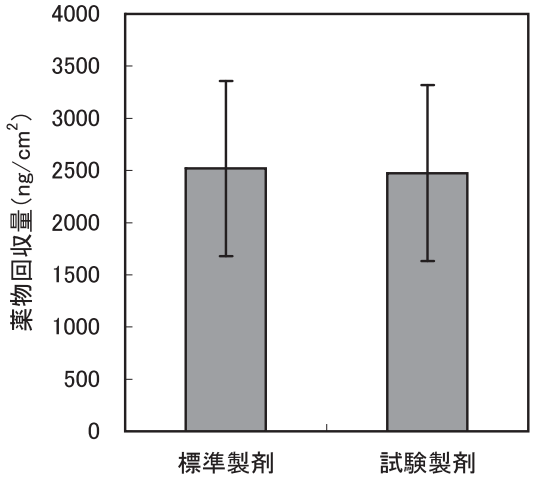

図 1. 標準製剤と試験製剤の平均角層内薬物回収量
（4 時間，n ＝ 12，平均値 ± 標準偏差）

表 1. 各被験者の平均薬物回収量（ng/cm^2）

	標準製剤	試験製剤
No.1	3170.4	2211.8
No.2	1424.6	1168.0
No.3	2430.4	2666.3
No.4	2565.7	2581.1
No.5	2853.2	2805.6
No.6	3498.5	2430.6
No.7	3360.7	2323.0
No.8	2197.4	2862.8
No.9	3703.4	4240.2
No.10	2193.9	3263.8
No.11	1790.7	1151.1
No.12	1037.5	1995.3
Mean	2518.9	2475.0
SD	839.3	843.8

表 2. 角層内薬物回収量（平均値 ± 標準偏差）及び対数の平均値の差の 90%信頼区間

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差の 90 %信頼区間
角層内薬物回収量（ng/ cm^2）	2518.9 ± 839.3	2475.0 ± 843.8	（0.82 ～ 1.18）

無断転載禁止

ジクロフェナクナトリウムテープ 15 mg「テイコク」・同 30 mg

製造販売元：帝國製薬株式会社
製造販売承認年月日：2007 年 3 月 15 日

有効成分 1 枚中：ジクロフェナクナトリウム 15 mg・30 mg　　剤形：テープ剤
標準製剤：ボルタレンテープ 15 mg・同 30 mg（製造販売元：同仁医薬化工株式会社）　剤形：テープ剤
ロット番号：40440（15 mg）

添加剤

ジクロフェナクナトリウムテープ 15 mg「テイコク」・同 30 mg [a] 1 製剤中	スチレン・イソプレン・スチレンブロックコポリマー，ポリブテン，脂環族飽和炭化水素樹脂，流動パラフィン，*l*-メントール，その他 1 成分
ボルタレンテープ 15 mg・同 30 mg [b] 1 製剤中	エステルガム HG，スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体，流動パラフィン，ポリイソブチレン，*N*-メチル-2-ピロリドン，ジブチルヒドロキシトルエン，*l*-メントール，その他 3 成分

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験（残存量試験）

生物学的同等性の判定：15 mg 製剤・30 mg 製剤ともに単位表面積あたりの薬剤量，製剤処方は同一のため，15 mg 製剤にて試験した．薬物移行量の対数値の平均値の差の 90％信頼区間がガイドライン許容域内．

ヒト試験

ジクロフェナクナトリウム 0.673 mg（15 mg 製剤を直径 20 mm の円形に裁断したもの）を 12 名の健康成人男子の背部に，標準製剤と試験製剤をそれぞれ 4 カ所ずつ貼付投与し，被験者ごとに貼付後 15 秒間の薬物回収量の平均値から貼付後 24 時間の薬物回収量の平均値を差し引いた値をジクロフェナクナトリウム移行量とした．

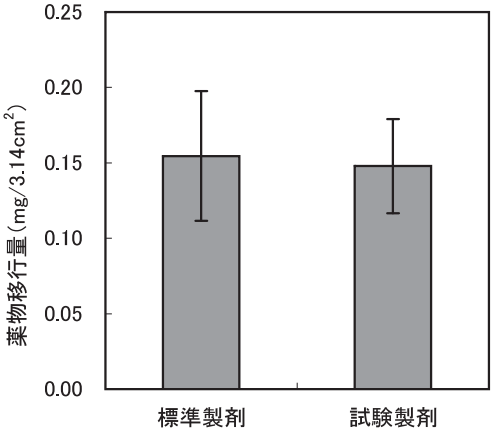

図 1．標準製剤と試験製剤の平均薬物移行量
（24 時間，n ＝ 12，平均値 ± 標準偏差）

表 1. 各被験者の平均薬物移行量（mg/3.14 cm²）

	標準製剤	試験製剤
No.1	0.221	0.193
No.2	0.107	0.149
No.3	0.101	0.090
No.4	0.167	0.156
No.5	0.141	0.160
No.6	0.231	0.181
No.7	0.197	0.176
No.8	0.143	0.144
No.9	0.143	0.125
No.10	0.152	0.169
No.11	0.146	0.123
No.12	0.106	0.108
Mean	0.155	0.148
SD	0.043	0.031

表 2. 薬物移行量（平均値 ± 標準偏差）及び対数の平均値の差の 90％信頼区間

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差の 90％信頼区間
薬物移行量（mg/3.14 cm²）	0.155 ± 0.043	0.148 ± 0.031	（0.89 ～ 1.05）

放出試験（参考資料）

方　法：日本薬局方溶出試験法（パドル法）　薬剤固定方法：何も使用せず
試験液：pH6.5 リン酸緩衝液 500 mL
温　度：32 ± 0.5℃　回転数：50 rpm
放出率：15 mg 30 時間 67％以上，30 mg 30 時間 64％以上

無断転載禁止

アデフロニックゲル 1%

製造販売元：テバ製薬株式会社
製造販売承認年月日：2007 年 3 月 15 日

有効成分：ジクロフェナクナトリウム 1%　　剤形：ゲル剤
標準製剤：ボルタレンゲル 1%（製造販売元：同仁医薬化工株式会社）　剤形：ゲル剤
ロット番号：40910

添加剤

アデフロニックゲル 1% a) 1 製剤中	イソプロパノール，ヒドロキシエチルセルロース，ヒドロキシプロピルセルロース，ピロ亜硫酸ナトリウム，*l*-メントール，pH 調整剤
ボルタレンゲル 1% b) 1 製剤中	アジピン酸ジイソプロピル，乳酸，イソプロパノール，ピロ亜硫酸ナトリウム，ヒドロキシエチルセルロース，ヒドロキシプロピルセルロース

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験（皮膚薬物動態学的試験）

生物学的同等性の判定：角層内薬物回収量の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間がガイドライン許容域内．

ヒト試験

ジクロフェナクナトリウム 5 mg を 19 名の健康成人男子の左前前腕部屈曲側に，標準製剤と試験製剤をそれぞれ 3 カ所ずつ 4 時間適用し（塗布表面積は 1 カ所あたり 2.0 cm^2），薬物を除去した後，角層を剥離してジクロフェナクナトリウム回収量を測定し，被験者ごとの単位表面積（1 cm^2）あたりの回収量の平均値を集計した．

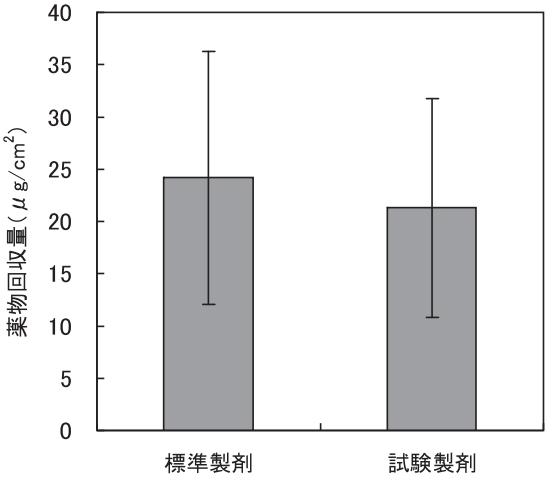

図 1．標準製剤と試験製剤の平均角層内薬物回収量
（4 時間，n ＝ 19，平均値 ± 標準偏差）

表 1. 各被験者の平均薬物回収量（$\mu g/cm^2$）

	標準製剤	試験製剤
No.1	14.319	13.545
No.2	31.695	23.263
No.3	9.937	6.557
No.4	42.747	43.559
No.5	45.954	33.779
No.6	36.202	32.432
No.7	17.503	16.584
No.8	41.424	30.322
No.9	6.842	6.482
No.10	19.018	15.320
No.11	17.064	14.743
No.12	12.932	11.245
No.13	15.276	15.350
No.14	23.665	22.088
No.15	20.218	20.157
No.16	27.968	24.653
No.17	34.994	27.071
No.18	10.194	11.178
No.19	31.301	36.534
Mean	24.171	21.309
SD	12.109	10.477

表 2. 角層内薬物回収量（平均値 ± 標準偏差）及び対数の平均値の差

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90 %信頼区間）
角層内薬物回収量（$\mu g/cm^2$）	24.171 ± 12.109	21.309 ± 10.477	0.89（0.83 ～ 0.94）

放出試験（参考資料）

方　法：日本薬局方溶出試験法（パドル法）　薬剤固定方法：パドルオーバーディスクアセンブリー
試験液：pH6.5 リン酸緩衝液 500 mL
温　度：32 ± 0.5℃　回転数：50 rpm
放出率：120 分 45 ～ 65 %，360 分 75 %以上

無断転載禁止

ジクロフェナクNaゲル1%「日本臓器」

製造販売元：東光薬品工業株式会社
製造販売承認年月日：2010年7月15日

有効成分：ジクロフェナクナトリウム1%　　剤形：ゲル剤
標準製剤：ボルタレンゲル1%（製造販売元：同仁医薬化工株式会社）　剤形：ゲル剤
ロット番号：80520

添加剤

ジクロフェナクNaゲル1%「日本臓器」[a] 1製剤中	ヒドロキシプロピルセルロース，ヒドロキシエチルセルロース，ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンセチルエーテル，ピロ亜硫酸ナトリウム，イソプロパノール，pH調節剤，*l*-メントール
ボルタレンゲル1%[b] 1製剤中	アジピン酸ジイソプロピル，乳酸，イソプロパノール，ピロ亜硫酸ナトリウム，ヒドロキシエチルセルロース，ヒドロキシプロピルセルロース

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験（皮膚薬物動態学的試験）

生物学的同等性の判定：角層内薬物回収量の対数値の平均値の差の90%信頼区間がガイドライン許容域内．

ヒト試験

ジクロフェナクナトリウム0.2 mgを12名の健康成人男子の背部に，標準製剤と試験製剤をそれぞれ4カ所ずつ4時間適用し（塗布表面積は1カ所あたり3.14 cm^2），薬物を除去した後，角層を剥離してジクロフェナクナトリウム回収量を測定し，被験者ごとの単位表面積（3.14 cm^2）あたりの回収量の平均値を集計した．

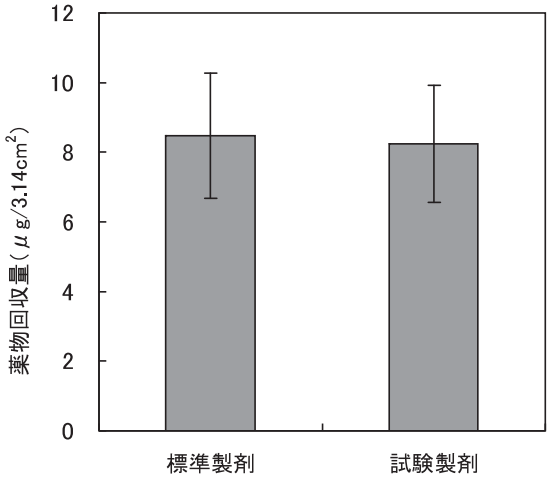

図1．標準製剤と試験製剤の平均角層内薬物回収量
（4時間，n＝12，平均値 ± 標準偏差）

表1．各被験者の平均薬物回収量（μg/3.14cm^2）

	標準製剤	試験製剤
No.1	10.06	6.11
No.2	9.39	9.25
No.3	9.19	8.12
No.4	11.27	10.71
No.5	8.28	10.79
No.6	11.23	8.54
No.7	7.13	8.61
No.8	6.65	7.82
No.9	7.04	8.72
No.10	8.08	7.88
No.11	5.59	4.80
No.12	7.84	7.54
Mean	8.479	8.241
SD	1.793	1.686

表2．角層内薬物回収量（平均値 ± 標準偏差）及び対数の平均値の差

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90%信頼区間）
角層内薬物回収量（μg/3.14 cm^2）	8.48 ± 1.79	8.24 ± 1.69	0.971（0.866 ～ 1.089）

放出試験（参考資料）

方　法：日本薬局方溶出試験法（パドル法）　薬剤固定方法：軟膏用ディスク使用
試験液：pH6.5リン酸緩衝液900 mL
温　度：32 ± 0.5℃　回転数：50 rpm
放出率：120分60%以上

無断転載禁止

ジクロフェナクNaローション1%「日本臓器」

製造販売元：東光薬品工業株式会社
製造販売承認年月日：2008年7月15日

有効成分：ジクロフェナクナトリウム1%　　剤形：ローション剤
標準製剤：ボルタレンゲル1%（製造販売元：同仁医薬化工株式会社）　剤形：ゲル剤
ロット番号：60550

添加剤

ジクロフェナクNaローション1%「日本臓器」[a] 1製剤中	八アセチルしょ糖，エタノール，グリセリン，ヒドロキシプロピルセルロース，ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンセチルエーテル，*l*-メントール
ボルタレンゲル1%[b] 1製剤中	アジピン酸ジイソプロピル，乳酸，イソプロパノール，ピロ亜硫酸ナトリウム，ヒドロキシエチルセルロース，ヒドロキシプロピルセルロース

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験（皮膚薬物動態学的試験）

生物学的同等性の判定：角層内薬物回収量の対数値の平均値の差の90%信頼区間がガイドライン許容域内．

ヒト試験

ジクロフェナクナトリウム0.2 mgを16名の健康成人男子の背部に，標準製剤と試験製剤をそれぞれ4カ所ずつ4時間適用し（塗布表面積は1カ所あたり3.14 cm^2），薬物を除去した後，角層を剥離してジクロフェナクナトリウム回収量を測定し，被験者ごとの単位表面積（3.14 cm^2）あたりの回収量の平均値を集計した．

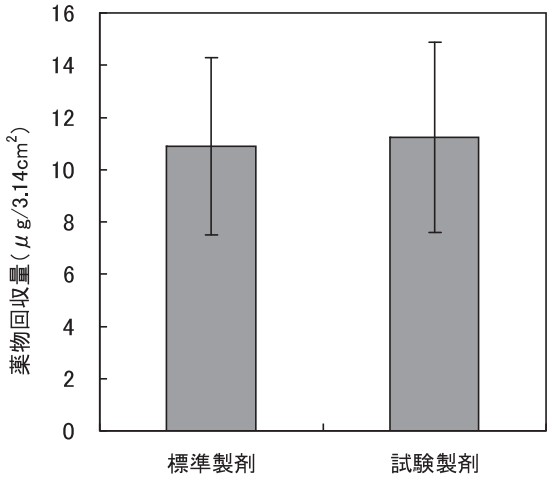

図1．標準製剤と試験製剤の平均角層内薬物回収量
（4時間，n＝16，平均値 ± 標準偏差）

表1．各被験者の平均薬物回収量（μg/3.14cm^2）

	標準製剤	試験製剤
No.1	16.83	17.32
No.2	8.28	9.54
No.3	16.67	15.85
No.4	8.08	6.88
No.5	9.01	7.36
No.6	14.42	14.94
No.7	11.90	14.95
No.8	8.58	9.45
No.9	9.16	8.08
No.10	9.78	10.30
No.11	9.94	11.05
No.12	7.79	6.91
No.13	16.11	15.08
No.14	8.12	10.72
No.15	12.44	14.53
No.16	7.02	7.05
Mean	10.883	11.251
SD	3.394	3.641

表2．角層内薬物回収量（平均値 ± 標準偏差）及び対数の平均値の差

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90%信頼区間）
角層内薬物回収量（μg/3.14 cm^2）	10.88 ± 3.39	11.25 ± 3.64	1.025（0.965 ～ 1.090）

放出試験（参考資料）

方　法：日本薬局方溶出試験法（パドル法）　薬剤固定方法：軟膏用ディスク使用
試験液：pH6.5リン酸緩衝液800 mL
温　度：32 ± 0.5℃　回転数：50 rpm
放出率：2時間45 ～ 65%，6時間75%以上

無断転載禁止

ジクロフェナクNaテープ15 mg「東光」・同30 mg

製造販売元：東光薬品工業株式会社
製造販売承認年月日：2009年1月14日

有効成分1枚中：ジクロフェナクナトリウム15 mg・30 mg　　剤形：テープ剤
標準製剤：ボルタレンテープ15 mg・同30 mg（製造販売元：同仁医薬化工株式会社）　剤形：テープ剤
ロット番号：60608（15 mg）

添加剤

ジクロフェナクNaテープ15 mg「東光」・同30 mg a) 1製剤中	スチレン・イソプレン・スチレンブロックコポリマー，テルペン樹脂，スクワラン，流動パラフィン，イソステアリン酸，タルク，*l*-メントール，ジブチルヒドロキシトルエン
ボルタレンテープ15 mg・同30 mg b) 1製剤中	エステルガムHG，スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体，流動パラフィン，ポリイソブチレン，*N*-メチル-2-ピロリドン，ジブチルヒドロキシトルエン，*l*-メントール，その他3成分

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験（残存量試験）

生物学的同等性の判定：15 mg製剤・30 mg製剤ともに単位表面積あたりの薬剤量，製剤処方は同一のため，15 mg製剤にて試験した．薬物移行量の対数値の平均値の差の90％信頼区間がガイドライン許容域内．

ヒト試験

ジクロフェナクナトリウム15 mg（7 cm × 10 cm）を16名の健康成人男子の背部に，標準製剤と試験製剤をそれぞれ4カ所ずつ並列に配置して貼付投与し，被験者ごとに貼付後15秒間の薬物回収量の平均値から貼付後24時間の薬物回収量の平均値を差し引いた値をジクロフェナクナトリウム移行量とした．

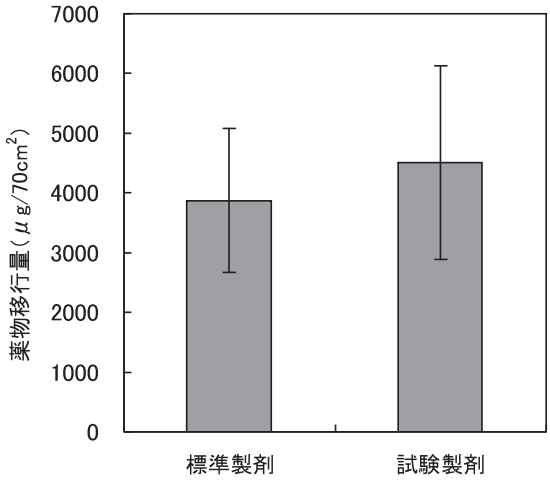

図1. 標準製剤と試験製剤の平均薬物移行量
（24時間，n＝16，平均値 ± 標準偏差）

表1. 各被験者の平均薬物移行量（μg/70 cm²）

	標準製剤	試験製剤
No.1	3713.3	1984.7
No.2	4745.5	4694.2
No.3	3356.7	4872.1
No.4	3163.7	4731.9
No.5	3756.2	4537.2
No.6	4616.3	4432.3
No.7	5014.0	5077.3
No.8	4853.0	6724.8
No.9	1713.9	2901.1
No.10	6604.4	7961.5
No.11	3245.8	3295.6
No.12	4854.9	4878.1
No.13	3596.4	5278.0
No.14	3163.4	4274.2
No.15	2106.6	1307.6
No.16	3436.8	5232.0
Mean	3871.3	4511.4
SD	1204.3	1619.9

表2. 薬物移行量（平均値 ± 標準偏差）及び対数の平均値の差

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90％信頼区間）
薬物移行量（μg/70 cm²）	3870 ± 1200	4510 ± 1620	1.132（0.983 ～ 1.303）

放出試験（参考資料）

方　法：日本薬局方溶出試験法（パドル法）　薬剤固定方法：パドルオーバーディスクアセンブリー
試験液：pH6.5リン酸緩衝液900 mL
温　度：32 ± 0.5℃　回転数：50 rpm
放出率：8時間65％以上

無断転載禁止

ジクロフェナクNaパップ70 mg「東光」・同140 mg

製造販売元：東光薬品工業株式会社
製造販売承認年月日：2010年7月15日

有効成分1枚中：ジクロフェナクナトリウム70 mg・140 mg　　剤形：パップ剤
標準製剤：ナボールパップ70 mg・同140 mg（製造販売元：久光製薬株式会社）　剤形：パップ剤
ロット番号：08010A（70 mg）

添加剤

ジクロフェナクNaパップ70 mg「東光」・同140 mg[a] 1製剤中	ジブチルヒドロキシトルエン，ポリビニルアルコール（部分けん化物），ポリアクリル酸部分中和物，D-ソルビトール，グリセリン，ポリソルベート80，ケイ酸アルミン酸マグネシウム，酸化チタン，カオリン，エデト酸ナトリウム水和物，pH調節剤，パラベン，*N*-メチル-2-ピロリドン，*l*-メントール
ナボールパップ70 mg・同140 mg[b] 1製剤中	アジピン酸ジイソプロピル，エデト酸ナトリウム水和物，*l*-メントール，カオリン，カルメロースナトリウム，乾燥亜硫酸ナトリウム，乾燥硫酸アルミニウムカリウム，グリセリン，ジブチルヒドロキシトルエン，D-ソルビトール，pH調節剤，ポリアクリル酸ナトリウム，その他4成分

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験（皮膚薬物動態学的試験）

生物学的同等性の判定:70 mg製剤･140 mg製剤ともに単位表面積あたりの薬剤量，製剤処方は同一のため，70 mg製剤にて試験した．角層内薬物回収量の対数値の平均値の差の90％信頼区間がガイドライン許容域内．

ヒト試験

ジクロフェナクナトリウム3 mg（70 mg製剤を直径20 mmの円形に裁断したもの）を12名の健康成人男子の背部に，標準製剤と試験製剤をそれぞれ8カ所ずつ並列に配置して貼付投与し，6時間後及び24時間後に薬物を除去した後，角層を剥離してジクロフェナクナトリウム回収量を測定し，被験者ごとの単位表面積（3.14 cm^2）あたりの回収量の平均値を集計した．

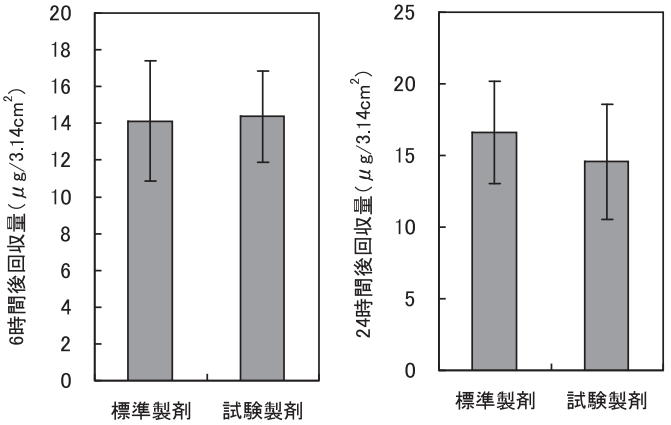

図1. 標準製剤と試験製剤の平均角層内薬物回収量
（6時間及び24時間，n＝12，平均値 ± 標準偏差）

表1. 各被験者の平均薬物回収量（μg/3.14cm^2）

	6時間後 標準製剤	6時間後 試験製剤		24時間後 標準製剤	24時間後 試験製剤
No.1	17.18	14.08	No.1	21.19	8.27
No.2	11.96	15.90	No.2	17.87	15.72
No.3	16.53	15.84	No.3	11.54	20.91
No.4	16.24	17.78	No.4	20.08	15.19
No.5	12.93	16.12	No.5	16.65	12.20
No.6	13.14	17.60	No.6	17.53	17.41
No.7	11.60	11.08	No.7	15.07	14.39
No.8	14.50	13.40	No.8	13.40	7.65
No.9	10.30	12.27	No.9	13.87	14.75
No.10	10.72	11.26	No.10	14.55	14.00
No.11	21.62	15.75	No.11	23.58	20.16
No.12	12.61	11.27	No.12	13.90	14.01
Mean	14.11	14.36	Mean	16.60	14.56
SD	3.27	2.47	SD	3.59	3.99

表2. 角層内薬物回収量（平均値 ± 標準偏差）及び対数の平均値の差

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90％信頼区間）
6時間後の角層内薬物回収量（μg/3.14 cm^2）	14.11 ± 3.27	14.36 ± 2.47	1.027（0.929 ～ 1.135）
24時間後の角層内薬物回収量（μg/3.14 cm^2）	16.60 ± 3.59	14.56 ± 3.99	0.860（0.710 ～ 1.041）

放出試験（参考資料）

方　法：日本薬局方溶出試験法（パドル法）　薬剤固定方法：パドルオーバーディスクアセンブリー
試験液：pH6.5リン酸緩衝液900 mL
温　度：32 ± 0.5℃　回転数：50 rpm
放出率：24時間55％以上

無断転載禁止

ジクロフェナクNaクリーム1%「日本臓器」

製造販売元：日本臓器製薬株式会社
製造販売承認年月日：2007年3月15日

有効成分：ジクロフェナクナトリウム1%　　剤形：クリーム剤
標準製剤：ボルタレンゲル1%（製造販売元：同仁医薬化工株式会社）　剤形：ゲル剤
ロット番号：30860

添加剤

ジクロフェナクNaクリーム1%「日本臓器」[a] 1製剤中	ワセリン，ミリスチン酸イソプロピル，スクワラン，プロピレングリコール，ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油，ジブチルヒドロキシトルエン，パラオキシ安息香酸メチル，パラオキシ安息香酸ブチル，カルボキシビニルポリマー，pH調節剤，*l*-メントール，その他2成分
ボルタレンゲル1%[b] 1製剤中	アジピン酸ジイソプロピル，乳酸，イソプロパノール，ピロ亜硫酸ナトリウム，ヒドロキシエチルセルロース，ヒドロキシプロピルセルロース

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験（皮膚薬物動態学的試験）

生物学的同等性の判定：角層内薬物回収量の対数値の平均値の差の90%信頼区間がガイドライン許容域内．

ヒト試験

ジクロフェナクナトリウム0.2 mgを12名の健康成人男子の背部に，標準製剤と試験製剤をそれぞれ3カ所ずつ4時間適用し（塗布表面積は1カ所あたり3.14 cm^2），薬物を除去した後，角層を剥離してジクロフェナク回収量を測定し，被験者ごとの単位表面積（1 cm^2）あたりの回収量の平均値を集計した．

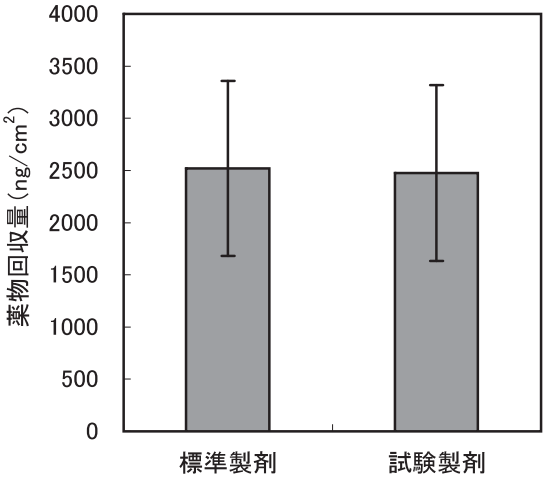

図1．標準製剤と試験製剤の平均角層内薬物回収量
（4時間，n＝12，平均値 ± 標準偏差）

表1．各被験者の平均薬物回収量（ng/cm^2）

	標準製剤	試験製剤
No.1	3170.4	2211.8
No.2	1424.6	1168.0
No.3	2430.4	2666.3
No.4	2565.7	2581.1
No.5	2853.2	2805.6
No.6	3498.5	2430.6
No.7	3360.7	2323.0
No.8	2197.4	2862.8
No.9	3703.4	4240.2
No.10	2193.9	3263.8
No.11	1790.7	1151.1
No.12	1037.5	1995.3
Mean	2518.9	2475.0
SD	839.3	843.8

表2．角層内薬物回収量（平均値 ± 標準偏差）及び対数の平均値の差の90%信頼区間

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差の90%信頼区間
角層内薬物回収量（ng/ cm^2）	2518.9 ± 839.3	2475.0 ± 843.8	（0.82 ～ 1.18）

無断転載禁止

ジクロフェナクNaテープ15 mg「日本臓器」・同30 mg

製造販売元：日本臓器製薬株式会社
製造販売承認年月日：2009年7月13日

有効成分1枚中：ジクロフェナクナトリウム15 mg・30 mg　　剤形：テープ剤
標準製剤：ボルタレンテープ15 mg・同30 mg（製造販売元：同仁医薬化工株式会社）　剤形：テープ剤
ロット番号：40440（15 mg）

添加剤

ジクロフェナクNaテープ15 mg「日本臓器」・同30 mg[a] 1製剤中	*l*-メントール，スチレン・イソプレン・スチレンブロックポリマー，ポリブテン，脂環族飽和炭化水素樹脂，流動パラフィン，その他1成分
ボルタレンテープ15 mg・同30 mg[b] 1製剤中	エステルガムHG，スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体，流動パラフィン，ポリイソブチレン，*N*-メチル-2-ピロリドン，ジブチルヒドロキシトルエン，*l*-メントール，その他3成分

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験（残存量試験）

生物学的同等性の判定：15 mg製剤・30 mg製剤ともに単位表面積あたりの薬剤量，製剤処方は同一のため，15 mg製剤にて試験した．薬物移行量の対数値の平均値の差の90％信頼区間がガイドライン許容域内．

ヒト試験

ジクロフェナクナトリウム0.673 mg（15 mg製剤を直径20 mmの円形に裁断したもの）を12名の健康成人男子の背部に，標準製剤と試験製剤をそれぞれ4カ所ずつ貼付投与し，被験者ごとに貼付後15秒間の薬物回収量の平均値から貼付後24時間の薬物回収量の平均値を差し引いた値をジクロフェナクナトリウム移行量とした．

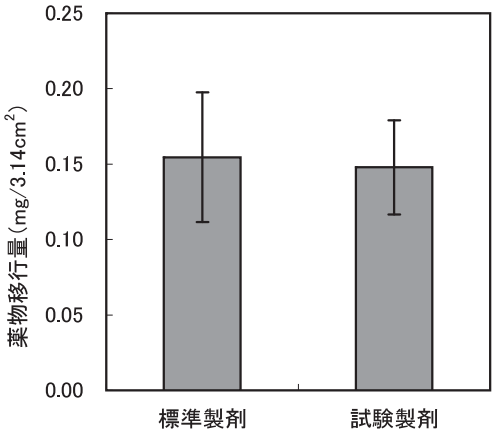

図1．標準製剤と試験製剤の平均薬物移行量
（24時間，n＝12，平均値 ± 標準偏差）

表1．各被験者の平均薬物移行量（mg/3.14 cm²）

	標準製剤	試験製剤
No.1	0.221	0.193
No.2	0.107	0.149
No.3	0.101	0.090
No.4	0.167	0.156
No.5	0.141	0.160
No.6	0.231	0.181
No.7	0.197	0.176
No.8	0.143	0.144
No.9	0.143	0.125
No.10	0.152	0.169
No.11	0.146	0.123
No.12	0.106	0.108
Mean	0.155	0.148
SD	0.043	0.031

表2．薬物移行量（平均値 ± 標準偏差）及び対数の平均値の差の90％信頼区間

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差の90％信頼区間
薬物移行量（mg/3.14 cm²）	0.155 ± 0.043	0.148 ± 0.031	（0.89 ～ 1.05）

放出試験（参考資料）

方　法：日本薬局方溶出試験法（パドル法）　薬剤固定方法：何も使用せず
試験液：pH6.5リン酸緩衝液500 mL
温　度：32 ± 0.5℃　回転数：50 rpm
放出率：15 mg 30時間67％，30 mg 30時間64％

無断転載禁止

ジクロフェナクNaパップ70 mg「日本臓器」・同140 mg

製造販売元：日本臓器製薬株式会社
製造販売承認年月日：2010年7月15日

有効成分1枚中：ジクロフェナクナトリウム70 mg・140 mg　　剤形：パップ剤
標準製剤：ナボールパップ70 mg・同140 mg（製造販売元：久光製薬株式会社）　剤形：パップ剤
ロット番号：08010A（70 mg）

添加剤

ジクロフェナクNaパップ70 mg「日本臓器」・同140 mg[a] 1製剤中	ジブチルヒドロキシトルエン，ポリビニルアルコール（部分けん化物），ポリアクリル酸部分中和物，D-ソルビトール，グリセリン，ポリソルベート80，ケイ酸アルミン酸マグネシウム，酸化チタン，カオリン，エデト酸ナトリウム水和物，pH調節剤，パラベン，*N*-メチル-2-ピロリドン，*l*-メントール
ナボールパップ70 mg・同140 mg[b] 1製剤中	アジピン酸ジイソプロピル，エデト酸ナトリウム水和物，*l*-メントール，カオリン，カルメロースナトリウム，乾燥亜硫酸ナトリウム，乾燥硫酸アルミニウムカリウム，グリセリン，ジブチルヒドロキシトルエン，D-ソルビトール，pH調節剤，ポリアクリル酸ナトリウム，その他4成分

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験（皮膚薬物動態学的試験）

生物学的同等性の判定：70 mg製剤・140 mg製剤ともに単位表面積あたりの薬剤量，製剤処方は同一のため，70 mg製剤にて試験した．角層内薬物回収量の対数値の平均値の差の90％信頼区間がガイドライン許容域内．

ヒト試験

ジクロフェナクナトリウム3 mg（70 mg製剤を直径20 mmの円形に裁断したもの）を12名の健康成人男子の背部に，標準製剤と試験製剤をそれぞれ8カ所ずつ並列に配置して貼付投与し，6時間後及び24時間後に薬物を除去した後，角層を剥離してジクロフェナクナトリウム回収量を測定し，被験者ごとの単位表面積（3.14 cm^2）あたりの回収量の平均値を集計した．

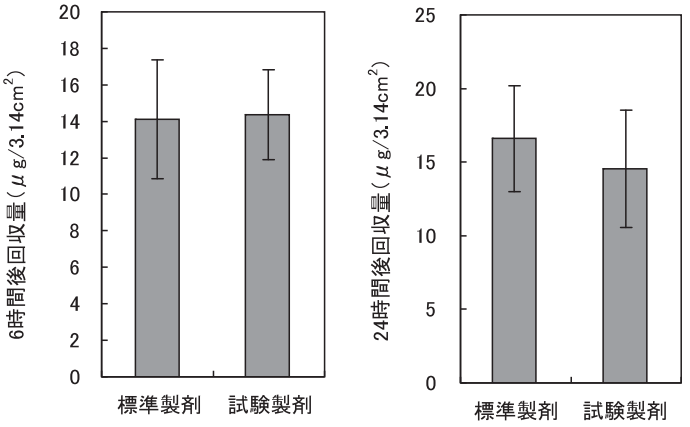

図1．標準製剤と試験製剤の平均角層内薬物回収量
（6時間及び24時間，n＝12，平均値 ± 標準偏差）

表1．各被験者の平均薬物回収量（μg/3.14 cm^2）

	6時間後			24時間後	
	標準製剤	試験製剤		標準製剤	試験製剤
No.1	17.18	14.08	No.1	21.19	8.27
No.2	11.96	15.90	No.2	17.87	15.72
No.3	16.53	15.84	No.3	11.54	20.91
No.4	16.24	17.78	No.4	20.08	15.19
No.5	12.93	16.12	No.5	16.65	12.20
No.6	13.14	17.60	No.6	17.53	17.41
No.7	11.60	11.08	No.7	15.07	14.39
No.8	14.50	13.40	No.8	13.40	7.65
No.9	10.30	12.27	No.9	13.87	14.75
No.10	10.72	11.26	No.10	14.55	14.00
No.11	21.62	15.75	No.11	23.58	20.16
No.12	12.61	11.27	No.12	13.90	14.01
Mean	14.11	14.36	Mean	16.60	14.56
SD	3.27	2.47	SD	3.59	3.99

表2．角層内薬物回収量（平均値 ± 標準偏差）及び対数の平均値の差

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90％信頼区間）
6時間後の角層内薬物回収量（μg/3.14 cm^2）	14.11 ± 3.27	14.36 ± 2.47	1.027（0.929 ～ 1.135）
24時間後の角層内薬物回収量（μg/3.14 cm^2）	16.60 ± 3.59	14.56 ± 3.99	0.860（0.710 ～ 1.041）

放出試験（参考資料）

方　法：日本薬局方溶出試験法（パドル法）　薬剤固定方法：パドルオーバーディスクアセンブリー
試験液：pH6.5リン酸緩衝液900 mL
温　度：32 ± 0.5℃　回転数：50 rpm
放出率：24時間55％以上

無断転載禁止

ジクロフェナクナトリウムテープ 15 mg「NP」・同 30 mg

製造販売元：ニプロパッチ株式会社
製造販売承認年月日：2009 年 7 月 13 日

有効成分 1 枚中：ジクロフェナクナトリウム 15 mg・30 mg　　剤形：テープ剤
標準製剤：ボルタレンテープ 15 mg・同 30 mg（製造販売元：同仁医薬化工株式会社）　　剤形：テープ剤
ロット番号：70060（15 mg）

添加剤

ジクロフェナクナトリウムテープ 15 mg「NP」・同 30 mg [a] 1 製剤中	*l*-メントール，ジブチルヒドロキシトルエン，*N*-メチル-2-ピロリドン，スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体，エステルガム，流動パラフィン，その他 2 成分
ボルタレンテープ 15 mg・同 30 mg [b] 1 製剤中	エステルガム HG，スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体，流動パラフィン，ポリイソブチレン，*N*-メチル-2-ピロリドン，ジブチルヒドロキシトルエン，*l*-メントール，その他 3 成分

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験（残存量試験）

生物学的同等性の判定：15 mg 製剤・30 mg 製剤ともに単位表面積あたりの薬剤量，製剤処方は同一のため，15 mg 製剤にて試験した．薬物移行量の対数値の平均値の差の 90％信頼区間がガイドライン許容域内．

ヒト試験

ジクロフェナクナトリウム 3.75 mg（15 mg 製剤を 5 cm × 3.5 cm に打ち抜いたもの）を 6 名の健康成人男子の背部に，標準製剤と試験製剤をそれぞれ 2 カ所ずつ並列に配置して貼付投与し，被験者ごとに貼付後 15 秒間の薬物回収量の平均値から貼付後 24 時間の薬物回収量の平均値を差し引いた値をジクロフェナクナトリウム移行量とした．

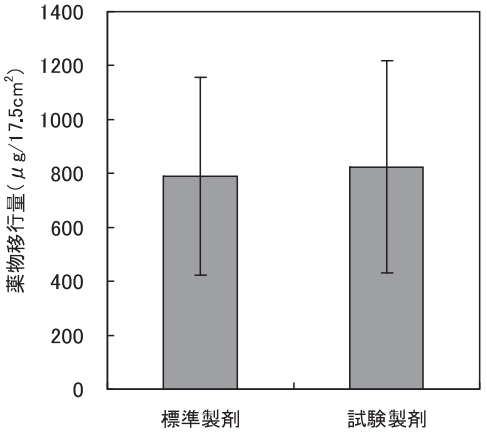

図 1. 標準製剤と試験製剤の平均薬物移行量
（24 時間，n ＝ 6，平均値 ± 標準偏差）

表 1. 各被験者の平均薬物移行量（μg/17.5 cm²）

	標準製剤	試験製剤
No.1	734.0552	725.7090
No.2	1418.1155	1579.9805
No.3	899.0355	742.4518
No.4	325.9185	589.5845
No.5	783.6525	844.5031
No.6	577.6316	461.5214
Mean	789.73480	823.95838
SD	366.07635	393.59357

表 2. 薬物移行量（平均値 ± 標準偏差）及び対数の平均値の差

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90％信頼区間）
薬物移行量（μg/17.5 cm²）	789.73 ± 366.08	823.96 ± 393.59	1.060（0.831 ～ 1.351）

放出試験（参考資料）

方　法：日本薬局方溶出試験法（パドル法）　薬剤固定方法：固定用ディスク使用
試験液：水／エタノール（99.5）混液（7：3）500 mL
温　度：32 ± 0.5℃　回転数：50 rpm
放出率：2 時間 40 ～ 60％，6 時間 70％以上

無断転載禁止

ジクロフェナクNaテープ15 mg「トーワ」・同30 mg

製造販売元：ニプロファーマ株式会社
製造販売承認年月日：2009年7月13日

有効成分1枚中：ジクロフェナクナトリウム15 mg・30 mg　　剤形：テープ剤
標準製剤：ボルタレンテープ15 mg・同30 mg（製造販売元：同仁医薬化工株式会社）　剤形：テープ剤
ロット番号：70060（15 mg）

添加剤

ジクロフェナクNaテープ15 mg「トーワ」・同30 mg[a] 1製剤中	*l*-メントール，ジブチルヒドロキシトルエン，*N*-メチル-2-ピロリドン，スチレン・イソプレン・スチレンブロックコポリマー，エステルガム，流動パラフィン，その他2成分
ボルタレンテープ15 mg・同30 mg[b] 1製剤中	エステルガムHG，スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体，流動パラフィン，ポリイソブチレン，*N*-メチル-2-ピロリドン，ジブチルヒドロキシトルエン，*l*-メントール，その他3成分

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験（残存量試験）

生物学的同等性の判定：15 mg製剤・30 mg製剤ともに単位表面積あたりの薬剤量，製剤処方は同一のため，15 mg製剤にて試験した．薬物移行量の対数値の平均値の差の90％信頼区間がガイドライン許容域内．

ヒト試験

ジクロフェナクナトリウム3.75 mg（15 mg製剤を5 cm × 3.5 cmに打ち抜いたもの）を6名の健康成人男子の背部に，標準製剤と試験製剤をそれぞれ2カ所ずつ並列に配置して貼付投与し，被験者ごとに貼付後15秒間の薬物回収量の平均値から貼付後24時間の薬物回収量の平均値を差し引いた値をジクロフェナクナトリウム移行量とした．

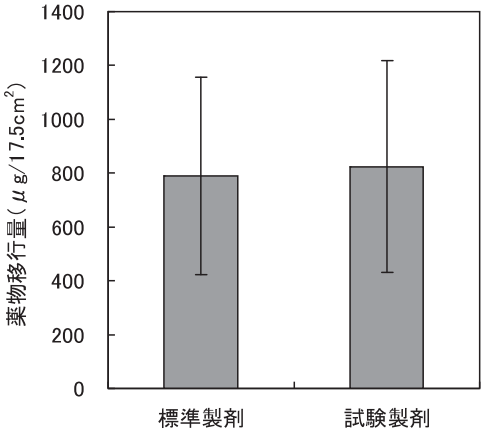

図1．標準製剤と試験製剤の平均薬物移行量
（24時間，n＝6，平均値 ± 標準偏差）

表1．各被験者の平均薬物移行量（μg/17.5 cm²）

	標準製剤	試験製剤
No.1	734.0552	725.7090
No.2	1418.1155	1579.9805
No.3	899.0355	742.4518
No.4	325.9185	589.5845
No.5	783.6525	844.5031
No.6	577.6316	461.5214
Mean	789.73480	823.95838
SD	366.07635	393.59357

表2．薬物移行量（平均値 ± 標準偏差）及び対数の平均値の差

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90％信頼区間）
薬物移行量（μg/17.5 cm²）	789.73 ± 366.08	823.96 ± 393.59	1.060（0.831 ～ 1.351）

放出試験（参考資料）

方　法：日本薬局方溶出試験法（パドル法）　薬剤固定方法：固定用ディスク使用
試験液：水／エタノール（99.5）混液（7：3）500 mL
温　度：32 ± 0.5℃　回転数：50 rpm
放出率：2時間40 ～ 60％，6時間70％以上

無断転載禁止

ジクロフェナクナトリウムテープ 15 mg「JG」・同 30 mg

製造販売元：日本ジェネリック株式会社
製造販売承認年月日：2009 年 7 月 13 日

有効成分 1 枚中：ジクロフェナクナトリウム 15 mg・30 mg　　剤形：テープ剤
標準製剤：ボルタレンテープ 15 mg・30 mg（製造販売元：同仁医薬化工株式会社）　剤形：テープ剤
ロット番号：70060（15 mg）

添加剤

ジクロフェナクナトリウムテープ 15 mg「JG」・同 30 mg [a] 1 製剤中	*l*-メントール，ジブチルヒドロキシトルエン，*N*-メチル-2-ピロリドン，スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体，エステルガム，流動パラフィン　その他 2 成分
ボルタレンテープ 15 mg・30 mg [b] 1 製剤中	エステルガム HG，スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体，流動パラフィン，ポリイソブチレン，*N*-メチル-2-ピロリドン，ジブチルヒドロキシトルエン，*l*-メントール，その他 3 成分

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験（残存量試験）

生物学的同等性の判定：15 mg 製剤・30 mg 製剤ともに単位表面積あたりの薬剤量，製剤処方は同一のため，15 mg 製剤にて試験した．薬物移行量の対数値の平均値の差の 90％信頼区間がガイドライン許容域内．

ヒト試験

ジクロフェナクナトリウム 3.75 mg（15 mg 製剤を 5 cm × 3.5 cm に打ち抜いたもの）を 6 名の健康成人男子の背部に，標準製剤と試験製剤をそれぞれ 2 カ所ずつ並列に配置して貼付投与し，被験者ごとに貼付後 15 秒間の薬物回収量の平均値から貼付後 24 時間の薬物回収量の平均値を差し引いた値をジクロフェナクナトリウム移行量とした．

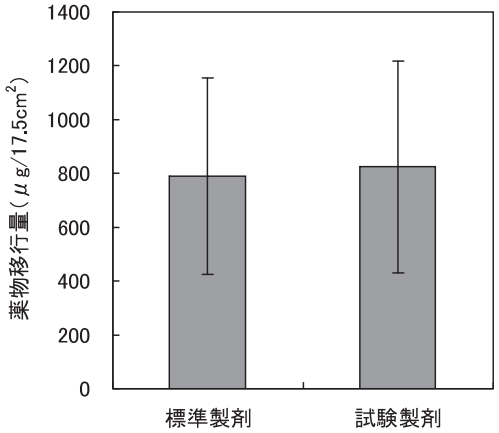

図 1. 標準製剤と試験製剤の平均薬物移行量
（24 時間，n=6，平均値 ± 標準偏差）

表 1. 各被験者の平均薬物移行量（μg/17.5 cm²）

	標準製剤	試験製剤
No.1	734.0552	725.7090
No.2	1418.1155	1579.9805
No.3	899.0355	742.4518
No.4	325.9185	589.5845
No.5	783.6525	844.5031
No.6	577.6316	461.5214
Mean	789.73480	823.95838
SD	366.07635	393.59357

表 2. 薬物移行量（平均値 ± 標準偏差）及び対数の平均値の差

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90％信頼区間）
薬物移行量（μg/17.5 cm²）	789.73 ± 366.08	823.96 ± 393.59	1.060（0.831 ～ 1.351）

放出試験（参考資料）

方　法：日本薬局方溶出試験法（パドル法）　薬剤固定方法：固定用ディスク使用
試験液：水／エタノール（99.5）混液（7：3）500 mL
温　度：32 ± 0.5℃　回転数：50 rpm
放出率：2 時間 40 ～ 60％，6 時間 70％以上

無断転載禁止

ジクロフェナクナトリウムクリーム 1%「ユートク」

製造販売元：祐徳薬品工業株式会社
製造販売承認年月日：2007 年 3 月 15 日

有効成分：ジクロフェナクナトリウム 1%　　剤形：クリーム剤
標準製剤：ボルタレンゲル 1%（製造販売元：同仁医薬化工株式会社）　剤形：ゲル剤
ロット番号：30860

添加剤

ジクロフェナクナトリウムクリーム 1%「ユートク」[a] 1 製剤中	*l*-メントール，白色ワセリン，ミリスチン酸イソプロピル，スクワラン，プロピレングリコール，ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油，ジブチルヒドロキシトルエン，パラオキシ安息香酸メチル，パラオキシ安息香酸ブチル，カルボキシビニルポリマー，pH 調節剤，その他 2 成分
ボルタレンゲル 1% [b] 1 製剤中	アジピン酸ジイソプロピル，乳酸，イソプロパノール，ピロ亜硫酸ナトリウム，ヒドロキシエチルセルロース，ヒドロキシプロピルセルロース

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験（皮膚薬物動態学的試験）

生物学的同等性の判定：角層内薬物回収量の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間がガイドライン許容域内．

ヒト試験

ジクロフェナクナトリウム 0.2 mg を 12 名の健康成人男子の背部に，標準製剤と試験製剤をそれぞれ 3 カ所ずつ 4 時間適用し（塗布表面積は 1 カ所あたり 3.14 cm^2），薬物を除去した後，角層を剥離してジクロフェナク回収量を測定し，被験者ごとの単位表面積（1 cm^2）あたりの回収量の平均値を集計した．

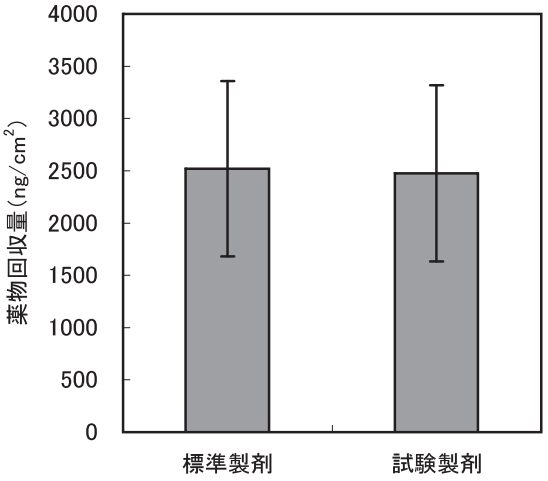

図 1. 標準製剤と試験製剤の平均角層内薬物回収量
（4 時間，n ＝ 12，平均値 ± 標準偏差）

表 1. 各被験者の平均薬物回収量（ng/cm^2）

	標準製剤	試験製剤
No.1	3170.4	2211.8
No.2	1424.6	1168.0
No.3	2430.4	2666.3
No.4	2565.7	2581.1
No.5	2853.2	2805.6
No.6	3498.5	2430.6
No.7	3360.7	2323.0
No.8	2197.4	2862.8
No.9	3703.4	4240.2
No.10	2193.9	3263.8
No.11	1790.7	1151.1
No.12	1037.5	1995.3
Mean	2518.9	2475.0
SD	839.3	843.8

表 2. 角層内薬物回収量（平均値 ± 標準偏差）及び対数の平均値の差の 90%信頼区間

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差の 90 %信頼区間
角層内薬物回収量（ng/ cm^2）	2518.9 ± 839.3	2475.0 ± 843.8	（0.82 ～ 1.18）

無断転載禁止

ジクロフェナクナトリウムテープ 15 mg「ユートク」・同 30 mg

製造販売元：祐徳薬品工業株式会社
製造販売承認年月日：2007 年 3 月 15 日

有効成分 1 枚中：ジクロフェナクナトリウム 15 mg・30 mg　　剤形：テープ剤
標準製剤：ボルタレンテープ 15 mg・同 30 mg（製造販売元：同仁医薬化工株式会社）　剤形：テープ剤
ロット番号：40440（15 mg）

添加剤

ジクロフェナクナトリウムテープ 15 mg「ユートク」・同 30 mg [a] 1 製剤中	*l*-メントール，スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体，ポリブテン，脂環族飽和炭化水素樹脂，流動パラフィン，その他 1 成分
ボルタレンテープ 15 mg・同 30 mg [b] 1 製剤中	エステルガム HG，スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体，流動パラフィン，ポリイソブチレン，*N*-メチル-2-ピロリドン，ジブチルヒドロキシトルエン，*l*-メントール，その他 3 成分

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験（残存量試験）

生物学的同等性の判定：15 mg 製剤・30 mg 製剤ともに単位表面積あたりの薬剤量，製剤処方は同一のため，15 mg 製剤にて試験した．薬物移行量の対数値の平均値の差の 90％信頼区間がガイドライン許容域内．

ヒト試験

ジクロフェナクナトリウム 0.673 mg（15 mg 製剤を直径 20 mm の円形に裁断したもの）を 12 名の健康成人男子の背部に，標準製剤と試験製剤をそれぞれ 4 カ所ずつ貼付投与し，被験者ごとに貼付後 15 秒間の薬物回収量の平均値から貼付後 24 時間の薬物回収量の平均値を差し引いた値をジクロフェナクナトリウム移行量とした．

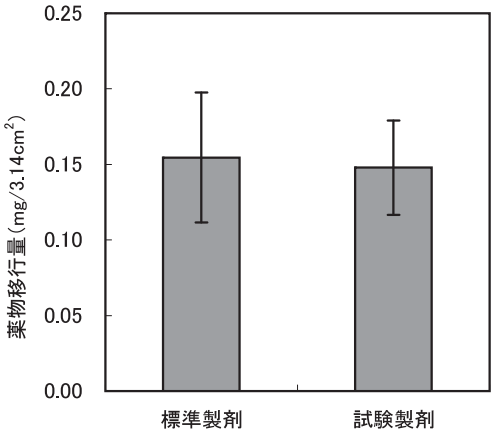

図 1. 標準製剤と試験製剤の平均薬物移行量
（24 時間，n ＝ 12，平均値 ± 標準偏差）

表 1. 各被験者の平均薬物移行量（mg/3.14cm²）

	標準製剤	試験製剤
No.1	0.221	0.193
No.2	0.107	0.149
No.3	0.101	0.090
No.4	0.167	0.156
No.5	0.141	0.160
No.6	0.231	0.181
No.7	0.197	0.176
No.8	0.143	0.144
No.9	0.143	0.125
No.10	0.152	0.169
No.11	0.146	0.123
No.12	0.106	0.108
Mean	0.155	0.148
SD	0.043	0.031

表 2. 薬物移行量（平均値 ± 標準偏差）及び対数の平均値の差の 90％信頼区間

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差の 90％信頼区間
薬物移行量（mg/3.14 cm²）	0.155 ± 0.043	0.148 ± 0.031	（0.89 ～ 1.05）

放出試験（参考資料）

方　法：日本薬局方溶出試験法（パドル法）　薬剤固定方法：何も使用せず
試験液：pH6.5 リン酸緩衝液 500 mL
温　度：32 ± 0.5℃　回転数：50 rpm
放出率：15 mg 30 時間 67％，30 mg 30 時間 64％

無断転載禁止