

ケトプロフェンパップ 30mg 「三和」
生物学的同等性試験
〈鎮痛作用比較試験〉

販 売 元：(株) 三和化学研究所
製造販売元：救急薬品工業 (株)

はじめに

ケトプロフェンパップ 30mg「三和」と先発医薬品であるモーラスパップ 30mg(以下、標準製剤)の生物学的同等性の検討を行った。

本製剤は局所皮膚適用製剤であるため薬効薬理比較試験を実施し、ラットによる炎症性疼痛抑制試験による鎮痛作用を評価の指標とした。使用した製剤を表 1 に示す。

表 1. 使用製剤の概要

| | 試験製剤 | 標準製剤 |
|-----------|--|--------------|
| 製品名 | ケトプロフェンパップ 30mg「三和」 | モーラスパップ 30mg |
| 1 枚中の有効成分 | 1 枚中 (膏体 10g、10×14cm) ケトプロフェン 30mg を含有 | |
| 剤型 | パップ剤 | |
| ロット番号 | 5221 | 3919 |

1. ラットによる鎮痛作用比較試験 (炎症性疼痛抑制試験<Randall-Selitto 法>)

1. 1 試験方法

Wistar 系雄性ラットを 1 群 10 匹用いた。足蹠にケトプロフェンパップ 30mg「三和」、ケトプロフェンパップ 30mg「三和」の基剤及び標準製剤の小片 (ケトプロフェンパップ 30mg「三和」及び標準製剤は 2×3cm に裁断したもので、ケトプロフェンとして 1.3mg 含有している) を貼付し 2 時間放置した後、薬剤を剥がし足蹠皮下に 20%酵母懸濁液 0.1mL を注射して炎症性浮腫を生じさせた。注射後、ケトプロフェンパップ 30mg「三和」、ケトプロフェンパップ 30mg「三和」の基剤及び標準製剤をそれぞれ 2 時間貼付した。注射 2 時間後に薬剤を剥がし、足蹠の疼痛閾値を、圧刺激鎮痛効果測定装置を用いて測定した。

1. 2 統計解析

Scheffé 法による多重比較検定を行い、無処置群及び各被験薬群間の有意差検定を行った。

1. 3 結果

試験結果を表 2 に示した。

ケトプロフェンパップ 30mg「三和」貼付群、標準製剤貼付群の疼痛閾値比は、無処置群、基剤貼付群に比べ高い値を示した。ケトプロフェンパップ 30mg「三和」貼付群は無処置群及び基剤貼付群に対して有意な差をもって鎮痛効果が認められた。また、ケトプロフェンパップ 30mg「三和」貼付群と標準製剤貼付群の鎮痛作用を比較した結果、有意な差はなかった。

表 2. 炎症足圧痛抑制効果

| 試験群 | 疼痛閾値比 | 閾値上昇率 (%) |
|---------------------------|------------------|-----------|
| 無処置 | 0.46±0.02 | — |
| ケトプロフェンパップ 30mg「三和」の基剤 | 0.49±0.02 | 6.5 |
| ケトプロフェンパップ 30mg「三和」 | 0.65±0.01*** ### | 41.3 |
| 標準製剤 (パップ剤) | 0.66±0.01*** ### | 43.5 |

*** : 無処置に対する有意差、P<0.001

(Mean±S. E., n=10)

: 試験製剤の基剤に対する有意差、P<0.001

ケトプロフェンパップ 30mg 「三和」
生物学的同等性試験
＜抗炎症比較試験＞

販 売 元：(株) 三和化学研究所
製造販売元：救急薬品工業 (株)

はじめに

ケトプロフェンパップ 30mg「三和」と先発医薬品であるモーラスパップ 30mg(以下、標準製剤)の生物学的同等性の検討を行った。

本製剤は局所皮膚適用製剤であるため薬効薬理比較試験を実施し、ラットによるカラゲニン足蹠浮腫抑制試験、アジュバント関節炎抑制試験、血管透過性亢進抑制試験による抗炎症作用を評価の指標とした。使用した製剤を表 1 に示す。

表 1. 使用製剤の概要

| | 試験製剤 | 標準製剤 |
|-----------|--|--------------|
| 製品名 | ケトプロフェンパップ 30mg「三和」 | モーラスパップ 30mg |
| 1 枚中の有効成分 | 1 枚中 (膏体 10g、10×14cm) ケトプロフェン 30mg を含有 | |
| 剤型 | パップ剤 | |
| ロット番号 | 5221 | 3919 |

1. ラットによる抗炎症比較試験 (カラゲニン足蹠浮腫抑制試験)

1. 1 試験方法

Wistar 系雄性ラットを 1 群 9 匹用いた。足蹠に 1%カラゲニン生理食塩水溶液 0.1mL を皮下注射した後、ケトプロフェンパップ 30mg「三和」、ケトプロフェンパップ 30mg「三和」の基剤及び標準製剤の小片 (ケトプロフェンパップ 30mg「三和」及び標準製剤は 2×3cm に裁断したもので、ケトプロフェンとして 1.3mg 含有している) を右後肢甲部に巻き付け、その上を脱脂綿で覆い、伸縮性粘着包帯で固定した。カラゲニン注射の 1、3、5 時間後に足蹠容積を測定した。

また、抗炎症作用は、カラゲニン注射後各時間の足蹠容積浮腫率を指標に評価した。

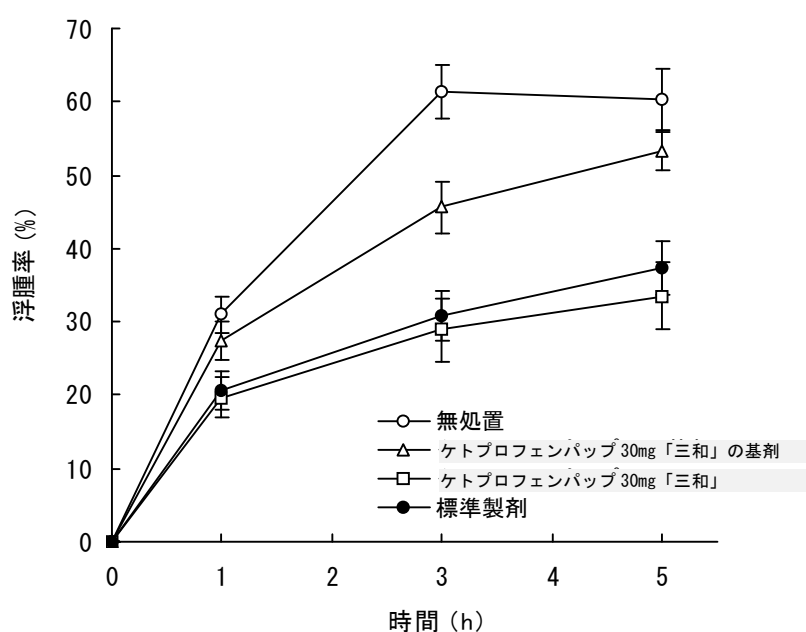
1. 2 統計解析

Scheffé 法による多重比較検定を行い、無処置群及び各被験薬群間の有意差検定を行った。

1. 3 結果

試験結果を図 1 に示した。

ケトプロフェンパップ 30mg「三和」貼付群は無処置群及び基剤貼付群に対して有意な差をもってカラゲニン浮腫抑制作用を示した。また、ケトプロフェンパップ 30mg「三和」貼付群と標準製剤貼付群を比較した結果、有意な差はなかった。



| | | |
|-------------------------|----------------------|--------------|
| | | 標準製剤 |
| | ケトプロフェンパップ 30mg 「三和」 | P=0.9994 |
| ケトプロフェンパップ 30mg 「三和」の基剤 | P=0.0034 ## | P=0.0402 # |
| 無処置 | P=0.1054 | P=0.0000 *** |

Scheffé 型多重比較 (交互作用)

*** : 無処置に対する有意差、 $P < 0.001$

#, ## : 試験製剤の基剤に対する有意差、 $P < 0.05$ 、 $P < 0.01$

図 1. カラゲニン足蹠浮腫抑制試験

2. ラットによる抗炎症比較試験 (アジュバント関節炎抑制試験)

2. 1 試験方法

SD 系雄性ラットを 1 群 8 匹用いた。右後肢足蹠に *Mycobacterium Butyricum* の死菌体を 0.3mg/0.05mL 皮下注射し、処置後 14 日目に関節炎が確立したラットを選定した。アジュバント注射後、14 日目より 20 日目までの 7 日間、ケトプロフェンパップ 30mg 「三和」、ケトプロフェンパップ 30mg 「三和」の基剤及び標準製剤の小片 (ケトプロフェンパップ 30mg 「三和」及び標準製剤は 2×3cm に裁断したもので、ケトプロフェンとして 1.3mg 含有している。) を右後肢甲部に 1 日 1 回 6 時間貼付した。処置 14 日目の浮腫を基準として 14 日目以降の相対的な浮腫の変動により治療効果を比較した。

2. 2 統計解析

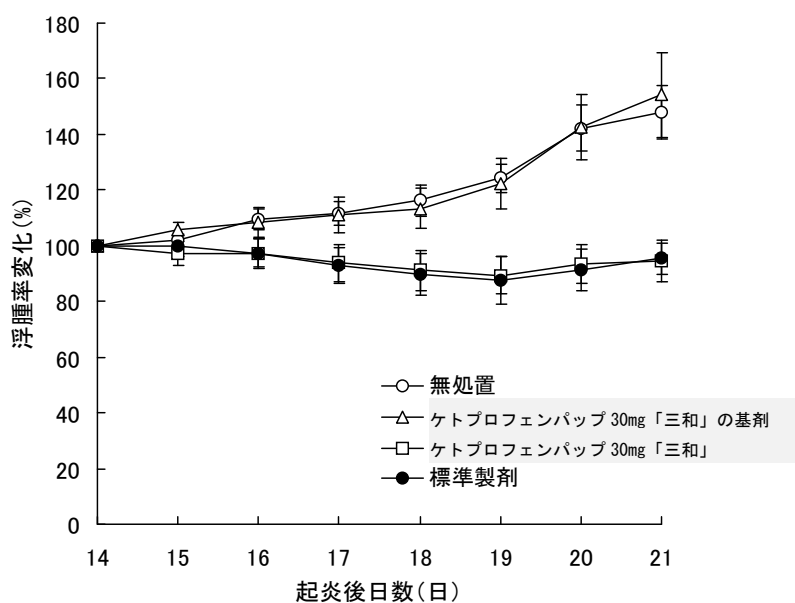
Scheffé 法による多重比較検定を行い、無処置群及び各被験薬群間の有意差検定を行った。

2. 3 結果

試験結果を図2に示した。

ケトプロフェンパップ 30mg「三和」貼付群は無処置群及び基剤貼付群に対して、アジュバントによって惹起された関節炎に対し浮腫抑制作用を示した。

また、ケトプロフェンパップ 30mg「三和」貼付群と標準製剤貼付群を比較した結果、有意な差はなかった。



| | | 標準製剤 | |
|---------------------------|-----|------------------------|--------------|
| | | ケトプロフェンパップ 30mg「三和」 | P=1 |
| ケトプロフェンパップ 30mg「三和」の基剤 | | P=0.0000 ### | P=0.0000 ### |
| 無処置 | P=1 | P=0.0000 *** | P=0.0000 *** |

Scheffé 型多重比較 (交互作用)

*** : 無処置に対する有意差、 $P < 0.001$

: 試験製剤の基剤に対する有意差、 $P < 0.001$

図2. アジュバント関節炎抑制試験

3. ラットによる抗炎症比較試験（血管透過性亢進抑制試験）

3.1 試験方法

Wistar系雄性ラットを1群10匹用いた。ラットの背部にケトプロフェンパップ30mg「三和」、その基剤及び標準製剤の小片（ケトプロフェンパップ30mg「三和」及び標準製剤は4×5cmに裁断したもので、ケトプロフェンとして4.3mg含有している）を4時間貼付した後除去し、0.1%ヒスタミン生理食塩水溶液と対照として生理食塩水を各0.05mLを背部に皮内注射し、直ちに5%ポントアミンスカイブル生理食塩水溶液（1mL/kg）を尾静脈に注入した。30分後にラットを放血致死させ、色素漏出部面積の測定また色素を抽出して漏出色素量を測定した。

3.2 統計解析

Scheffé法による多重比較検定を行い、無処置群及び各被験薬群間の有意差検定を行った。

3.3 結果

試験結果を表2に示した。

ケトプロフェンパップ30mg「三和」貼付群は無処置群及び基剤貼付群に対して有意な差をもって血管透過性亢進抑制作用を示した。

また、ケトプロフェンパップ30mg「三和」貼付群と標準製剤貼付群を比較した結果、有意な差はなく薬力学的同等性が認められた。

表2. 血管透過性抑制率

| 試験群 | 漏出色素面積 (mm ²) | 抑制率 (%) | | 漏出色素量 (μg) | 抑制率 (%) | |
|-----------------------|---------------------------|---------|------|----------------|---------|------|
| | | 無処置 | 基剤 | | 無処置 | 基剤 |
| 無処置 | 101.5±3.9 | — | — | 32.7±2.6 | — | — |
| ケトプロフェンパップ30mg「三和」の基剤 | 95.6±4.2 | 5.8 | — | 29.0±2.4 | 11.3 | — |
| ケトプロフェンパップ30mg「三和」 | 78.6±3.4** # | 22.6 | 17.8 | 17.5±1.8*** ## | 46.5 | 39.7 |
| 標準製剤 | 80.4±2.9** # | 20.8 | 15.9 | 17.8±2.1*** # | 45.6 | 38.6 |

** , *** : 無処置に対する有意差 P<0.01、P<0.001

(Mean±S.E., n=10)

#, ## : 基剤に対する有意差 P<0.05、P<0.01

漏出色素面積 (mm²)

| | | 標準製剤 | |
|-----|----------|---------------------------|-------------|
| | | ケトプロフェンパップ 30mg「三和」 | P=0.9898 |
| | | ケトプロフェンパップ 30mg「三和」の基剤 | P=0.0480 # |
| 無処置 | P=0.7258 | P=0.0012 ** | P=0.0029 ** |

Scheffé型多重比較

漏出色素量 (μg)

| | | 標準製剤 | |
|-----|----------|---------------------------|--------------|
| | | ケトプロフェンパップ 30mg「三和」 | P=0.9998 |
| | | ケトプロフェンパップ 30mg「三和」の基剤 | P=0.0126 # |
| 無処置 | P=0.7282 | P=0.0005 *** | P=0.0006 *** |

Scheffé型多重比較