

ケトプロフェンテープ 20mg・40mg 「三和」

生物学的同等性試験

＜カラゲニン浮腫抑制作用＞

＜炎症性疼痛に対する作用＞

＜アジュバント関節炎抑制作用＞

販 売 元：(株) 三和化学研究所

製造販売元：救急薬品工業 (株)

2017.12 改訂

目的

「ケトプロフェンテープ 20mg・40mg「三和」」の抗炎症作用及び鎮痛作用について、動物を用いた試験によりその効果を確認する。また、その薬理作用について先発品である標準製剤を対照に比較を行う。

I カラゲニン足蹠浮腫抑制試験

1. 被験薬

試験薬：「ケトプロフェンテープ 20mg「三和」」

Lot No. 6E11QH

本品1枚（10×7cm）中ケトプロフェン 20mg を含有する。

「ケトプロフェンテープ 20mg「三和」基剤」

Lot No. 6E11QHP

対照薬：標準製剤

本品1枚（10×7cm）中ケトプロフェン 20mg を含有する。

2. 試験方法

ラット（SD系雄性）の右後肢（腓骨外踝の直上まで）一定部位までの足容積を測定後、被験薬（3.5×2.5cm）を足甲に均一に貼付した。貼付2時間後に薬剤を拭き取り、右後肢足蹠に1.0%カラゲニン生理食塩液を皮下に接種した。カラゲニン接種3時間後に、足容積を再測定し、足容積の増加値を浮腫の程度の指標とした。抗炎症作用は、起炎剤注射後の足容積浮腫率より計算した。

3. 結果

カラゲニン接種3時間後の浮腫率及び抑制率を表-1に示した。また、各群間の有意差検定を表-2に示した。

無処置群に対する「ケトプロフェンテープ 20mg「三和」」群の浮腫抑制率は34.5%、対照薬群である標準製剤は46.3%であり、両製剤とも有意に高い浮腫抑制率を示した。

浮腫抑制率において、「ケトプロフェンテープ 20mg「三和」」群と標準製剤群との間で独立標本の扱いに従ったt検定で有意な差は認められなかった。また、「ケトプロフェンテープ 20mg「三和」」群は「ケトプロフェンテープ 20mg「三和」基剤」群に対しても有意な浮腫抑制効果が認められた。

表-1 各薬剤の浮腫率及び無処置群に対する各薬剤の浮腫抑制率

	無処置	ケトプロフェンテープ 20mg「三和」基剤	ケトプロフェンテープ 20mg「三和」	標準製剤
浮腫率 (%)	72.2±14.1	60.8±10.6	47.3±10.2	38.8±12.0
抑制率 (%)	—	15.8	34.5	46.3

(Mean±S.D., n=10)

表－ 2 各群間の有意差検定

	無処置	ケト [°] ロフェンテ [°] 20mg「三和」基剤	ケト [°] ロフェンテ [°] 20mg「三和」	標準製剤
無処置		—	* *	* *
ケト [°] ロフェンテ [°] 20mg「三和」基剤	—		* *	* *
ケト [°] ロフェンテ [°] 20mg「三和」	* *	* *		—
標準製剤	* *	* *	—	

平均値の群間比較は、分散に有意差がない組合せは Student's t 検定で、差がある組合せは Welch 検定で行った。

- : P>0.05 有意差は認められない
- * : P<0.05 有意差が認められる
- * * : P<0.01 有意差が認められる

4. 結論

カラゲニン足蹠浮腫抑制試験による結果で、「ケトプロフェンテ[°] 20mg「三和」」は無処置及び「ケトプロフェンテ[°] 20mg「三和」基剤」に対して高い浮腫抑制率を示し、有意な差をもって抗炎症効果が認められた。

また、その浮腫抑制作用において標準製剤とは有意差は認められず、両製剤は同等の抗炎症作用を有する製剤であると示唆された。

II 炎症性疼痛に対する作用 (Randall-Selitto 法) 試験

1. 被験薬

試験薬：「ケトプロフェンテープ 20mg 「三和」」

Lot No. 6E11QH

本品 1 枚 (10×7cm) 中ケトプロフェン 20mg を含有する。

「ケトプロフェンテープ 20mg 「三和」 基剤」

Lot No. 6E11QHP

対照薬：標準製剤

本品 1 枚 (10×7cm) 中ケトプロフェン 20mg を含有する。

2. 試験方法

ラット (Wistar 系雄性) の右後肢に予め試験前日に除毛処理し、当日起炎剤注射 2 時間前に除毛した足蹠でのものがき反応を指標とした疼痛閾値を測定した。足蹠に被検薬 (2.5×3.5cm) をそれぞれ 2 時間貼付した。2 時間後被検薬を剥がし、足蹠皮下にイースト懸濁液を注射し、炎症性浮腫を生じさせた。起炎剤注射 3 時間後に右後肢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。起炎剤注射前後における疼痛閾値の比率 (疼痛閾値比) 及び無処置群に対する疼痛閾値の上昇率 (閾値上昇率) を計算し、鎮痛効果の判定を行った。

3. 結果

ラットの炎症性疼痛に対する抑制試験の結果を表-3 に各群間の有意差検定の結果を表-4 に示した。

「ケトプロフェンテープ 20mg 「三和」」は、無処置及び「ケトプロフェンテープ 20mg 「三和」基剤」に対して有意に高い疼痛閾値を示した。

また、その疼痛抑制効果は「ケトプロフェンテープ 20mg 「三和」」と標準製剤との間で独立標本の扱いに従った t 検定で有意な差は認められなかった。

表-3 疼痛閾値比と閾値上昇率

試験群	疼痛閾値比	閾値上昇率 (%)
無処置	0.31±0.14	—
ケトプロフェンテープ 20mg 「三和」 基剤	0.32±0.08	3.2
ケトプロフェンテープ 20mg 「三和」	0.59±0.11**	90.3
標準製剤	0.59±0.11**	90.3

(Mean±S.D., n=10)

平均値の群間比較は、分散に有意差がない組合せは Student's t 検定で、差がある組合せは Welch 検定で行った。

** : P<0.01 無処置からの有意差が認められる

表－４ イースト懸濁液注射 3 時間後の各群間の有意差検定

	無処置	ケト [°] ロフェンテ [°] 20mg「三和」基剤	ケト [°] ロフェンテ [°] 20mg「三和」	標準製剤
無処置		—	* *	* *
ケト [°] ロフェンテ [°] 20mg「三和」基剤	—		* *	* *
ケト [°] ロフェンテ [°] 20mg「三和」	* *	* *		—
標準製剤	* *	* *	—	

平均値の群間比較は、分散に有意差がない組合せは Student's t 検定で、差がある組合せは Welch 検定で行った。

— : P>0.05 有意差は認められない

* : P<0.05 有意差が認められる

* * : P<0.01 有意差が認められる

4. 結論

炎症性圧痛に対する抑制試験 (Randall-Selitto 法) の結果で、「ケトプロフェンテープ 20mg「三和」」は無処置及び「ケトプロフェンテープ 20mg「三和」基剤」に対して高い疼痛閾値を示し、有意な差をもって疼痛抑制効果が認められた。

また、その疼痛抑制作用において標準製剤とは有意差は認められず、両製剤は同等の鎮痛作用を有する製剤であると示唆された。

Ⅲ アジュバント関節炎抑制試験

1. 被験薬

試験薬：「ケトプロフェンテープ 20mg 「三和」」

Lot No. 6E11QH

本品1枚（10×7cm）中ケトプロフェン 20mg を含有する。

「ケトプロフェンテープ 20mg 「三和」 基剤」

Lot No. 6E11QHP

対照薬：標準製剤

本品1枚（10×7cm）中ケトプロフェン 20mg を含有する。

2. 試験方法

ラット(SD系雄性)にアジュバント処置後15日目に十分に二次炎症が発症したラットを選定し、関節炎惹起動物として群分けをし、毛刈りをして被検薬を貼付した。被検薬（3.5×4cm）を後肢関節部位より足蹠にかけて1日1回6時間、15日目より22日目まで貼付した。アジュバント処置後15日、18日及び22日目に右後肢容積を測定し、15日目の足容積を基準として浮腫率を算出し、治療効果を比較した。

3. 結果

アジュバント関節炎抑制試験結果を表-5、6に各群間の有意差検定の結果を表-7に示した。

「ケトプロフェンテープ 20mg 「三和」」は、無処置及び「ケトプロフェンテープ 20mg 「三和」 基剤」に対して被験薬投与後7日目において有意に高い浮腫抑制率を示した。

また、その浮腫抑制効果は「ケトプロフェンテープ 20mg 「三和」」と標準製剤との間で独立標本の扱いに従ったt検定で有意な差は認められなかった。

表-5 後肢足蹠浮腫率 (%)

試験群	後肢足蹠浮腫率 (%) (Mean±S. D., n=10)	
	18日目	22日目
無処置	107.1±16.0	109.3±15.8
ケトプロフェンテープ 20mg 「三和」 基剤	106.1±14.4	106.7±17.2
ケトプロフェンテープ 20mg 「三和」	87.2±10.9	86.3±11.8
標準製剤	92.4±10.8	86.2±10.0

表－6 浮腫抑制率 (%)

試験群	浮腫抑制率 (%)	
	18 日目	22 日目
無処置	—	—
ケトプロフェンテープ 20mg 「三和」 基剤	0.93	2.38
ケトプロフェンテープ 20mg 「三和」	18.58	21.04
標準製剤	13.73	21.13

表－7 処置後 22 日目の各群間の有意差検定

	無処置	ケトプロフェンテープ 20mg 「三和」基剤	ケトプロフェンテープ 20mg 「三和」	標準製剤
無処置	—	—	**	**
ケトプロフェンテープ 20mg 「三和」基剤	—	—	**	**
ケトプロフェンテープ 20mg 「三和」	**	**	—	—
標準製剤	**	**	—	—

平均値の群間比較は、分散に有意差がない組合せは Student's t 検定で、差がある組合せは Welch 検定で行った。

- : P>0.05 有意差は認められない
- * : P<0.05 有意差が認められる
- ** : P<0.01 有意差が認められる

4. 結論

アジュバント関節炎抑制試験による結果で、「ケトプロフェンテープ 20mg 「三和」」は無処置及び「ケトプロフェンテープ 20mg 「三和」基剤」に対して被験薬投与 3 日目より浮腫抑制を示し、7 日目では有意な差をもって抗炎症効果が認められた。

また、その浮腫抑制作用において標準製剤とは有意差は認められず、両製剤は同等の抗炎症作用を有する製剤であると示唆された。

※ ケトプロフェンテープ 20mg・40mg 「三和」の生物学的同等性試験に関する資料につきましては、貴院のみの使用にとどめて頂きますようお願い申し上げます。