

## 生物学的同等性試験

### ヘパリン類似物質油性クリーム0.3%「ニプロ」

(血行促進・皮膚保湿剤)

ヘパリン類似物質油性クリーム0.3%「ニプロ」について、「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日付 薬食審査発第1124004号 一部改正 別紙4)に規定された「皮膚薬物動態学的試験」に準拠し、標準製剤を対照とした生物学的同等性試験を実施した。

#### I. 試料(治験薬)

試験製剤:ヘパリン類似物質油性クリーム0.3%「ニプロ」(1g中にヘパリン類似物質 3.0mg を含有)

標準製剤:油性クリーム、0.3%製剤(1g中にヘパリン類似物質 3.0mg を含有)

治験薬(試験製剤、標準製剤)は、1適用部位(直径18mmの円形、面積2.54cm<sup>2</sup>)に対して5mg(ヘパリン類似物質質量として0.015mg)を適用した。

#### II. 治験

##### 1) 被験者

日本人健康成人男性志願者を対象とした。

##### 2) 治験方法

被験者の前腕部内側を4つの適用部位(部位A~D)に分け、I群の4名には部位A及びDに試験製剤、部位B及びCに標準製剤を、II群の4名には部位A及びDに標準製剤、部位B及びCに試験製剤をそれぞれ適用した(図1及び表1)。被験者8名は各群に無作為に割付けた。試験製剤あるいは標準製剤は、各部位1箇所につき5mgを適用し、適用4時間後に粘着テープを用いて適用部位の角層剥離を行った。なお、予試験において、角層中薬物量は、治験薬適用後2時間から8時間まで緩やかに漸増し、4、6及び8時間の薬物量間に有意な差が認められなかったことから、適用時間を4時間に設定した。

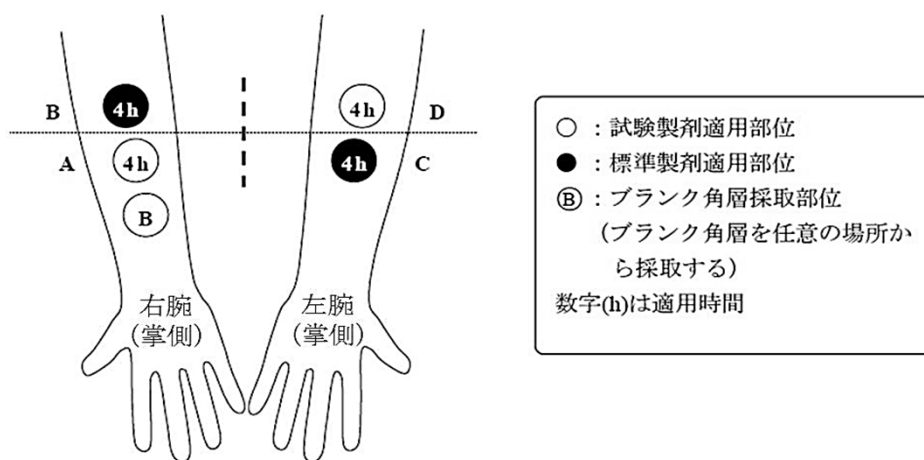


図1. 治験薬適用部位及び適用時間(例示)

表1. 群及び適用部位毎の治験薬適用時間

群	例数	右腕	左腕	右腕	左腕
		部位A	部位D	部位B	部位C
I	4	試験製剤 5mg、4時間適用		標準製剤 5mg、4時間適用	
II	4	標準製剤 5mg、4時間適用		試験製剤 5mg、4時間適用	

##### 3) 角層中薬物量測定

紫外可視吸光度測定法により、角層中ヘパリン類似物質含有量を測定した。

##### 4) 結果

###### (1) 角層中薬物量

試験製剤または標準製剤を4時間適用した時の角層中薬物(ヘパリン類似物質)量を図2に示す。

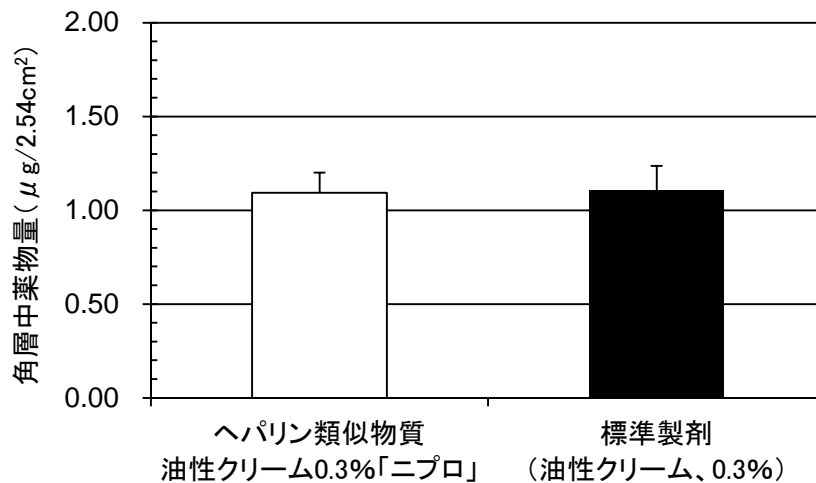


図2. 治験薬適用後4時間の角層中薬物量(平均値±標準偏差、n=8)

(2) 生物学的同等性の確認

適用4時間後の両製剤の角層中薬物量の平均値の差の90%信頼区間及び生物学的同等性の判定を表2に示す。本製剤は、作用の強い医薬品に属さないため、「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」に従って、作用の強い医薬品以外の場合の許容域(平均値の差の90%信頼区間が $\log(0.70) \sim \log(1.43)$ の範囲内)を用いて判定した結果、得られた平均値の差の90%信頼区間  $\log(0.9639) \sim \log(1.0237)$ は、判定基準内であったため、本製剤と標準製剤とは生物学的に同等であると判定された。

表2. 生物学的同等性の統計解析結果

	角層中薬物量 <sup>a)</sup> ( $\mu\text{g}/2.54\text{cm}^2$ )	平均値の差の90%信頼区間	判定 <sup>b)</sup>
試験製剤	1.093 ± 0.107	$\log(0.9639) \sim \log(1.0237)$	適
標準製剤	1.103 ± 0.134		

a)平均値±標準偏差(n=8)

b)生物学的同等性の判定基準;作用の強い医薬品以外の場合の許容域は、平均値の差の90%信頼区間が $\log(0.70) \sim \log(1.43)$ の範囲内である。

5) 結論

健康成人男性を対象とした皮膚薬物動態学的試験により角層中へ移行した薬物量を比較することによって生物学的同等性を評価した結果、ヘパリン類似物質油性クリーム0.3%「ニプロ」は、標準製剤と「生物学的に同等」と判定された。したがって、本製剤は、標準製剤と同等の臨床効果が期待できる製剤であると考えられた。