

ビーソフテン[®]油性クリーム 0.3%の 生物学的同等性試験

宮 脇 寛 海¹⁾
安 部 梨 沙²⁾
中 根 俊 治²⁾
和 田 千 賀 子²⁾

Bioequivalence study of BESOFTEN OILY CREAM 0.3%

Hiromi MIYAWAKI, et al: *Miyawaki Orthopedic Clinic*

はじめに

ヘパリン類似物質は、持続性のある高い保湿能と血液凝固抑制作用を有し、これを有効成分とするビーソフテン[®]クリーム 0.3%は血行促進・皮膚保湿剤として既に臨床で使用されている。ビーソフテン[®]クリーム 0.3%は水中油型の乳剤性基剤であり、ヒルドイド[®]クリーム 0.3%の後発医薬品である。今回、日医工(株)では、油中水型の乳剤性基剤であるヒルドイド[®]ソフト軟膏 0.3%の後発医薬品として、ビーソフテン[®]油性クリーム 0.3%を新たに開発した

(表1)。

ビーソフテン[®]油性クリーム 0.3%は1 g中にヘパリン類似物質 3.0 mgを含有し、ヒルドイド[®]ソフト軟膏 0.3%と同一有効成分を同量含有する同一剤型の製剤である。

ヘパリン類似物質を含む油中水型の乳剤性基剤のクリーム剤の開発に当たり、油性クリームが冬場を使用される場合が多いことを考慮し、冬場においても伸びが良く使用感に優れ、乳化安定性に優れた製剤の開発を目指した。

通常、軟膏やクリーム剤には油脂類として、サラ

表1 ヘパリン類似物質製剤の先発医薬品と後発医薬品

	先発医薬品 (製造：マルホ株式会社)	後発医薬品 (製造：日医工株式会社)
水中油型基剤	ヒルドイド [®] クリーム 0.3%	ビーソフテン [®] クリーム 0.3%
油中水型基剤	ヒルドイド [®] ソフト軟膏 0.3%	ビーソフテン [®] 油性クリーム 0.3%

1) 宮脇整形外科医院 2) 日医工株式会社 開発・企画本部

Key words : ヘパリン類似物質, 健康成人男性, 生物学的同等性試験

表2 治験薬

製 剤	試験製剤	標準製剤
販 売 名	ビーソフテン [®] 油性クリーム 0.3%	ヒルドイド [®] ソフト軟膏 0.3%
ロット番号	HEP03Cr-1	15806
製 造	日医工株式会社	マルホ株式会社
成分・含量	1 g 中にヘパリン類似物質 3.0 mg を含有	

表3 治験スケジュール

	時 刻	経 過 時 間 (hr)	薬 剤 塗 布	食 事	自覚症状	皮膚所見	生理学的検査 問 診 聴打診	臨床検査 (採血・ 採尿)	水分量 測 定	
前 日	～ 19:00					入 院				
	19:30			○						
1 日 目	7:00	－ 1.5		○* ¹	常 時 観 察	○	○	○	○	
	8:30	0	○							
		直後								○
	9:00	0.5								○
	9:30	1					○* ²			○
	10:30	2								○
	11:30	3								○
	12:30	4		○* ¹						○
	13:30	5								○
	14:30	6								○
	16:30	8								○
	18:30	10								○
19:00	10.5		○							
2 日 目	8:30	24				○* ²				
	9:00	24.5					○	○		
	9:30					退 院				

*¹: 臨床検査採血後および水分量測定後に食事を摂る *²: 皮膚刺激性評価の判定を行う

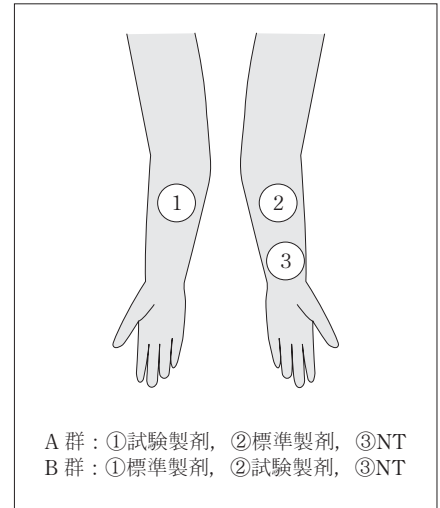
シミツロウやセレシンが使用されることが多い。サラシミツロウはミツバチの巣由来の成分で、特異な臭いがあるという特徴があり、セレシンは鉱物由来の成分で、特異な臭いは少ないという特徴がある。サラシミツロウは生物活動に由来する成分であるため、ロットばらつきが生じる可能性があり、このばらつきが製剤品質に影響する懸念がある。このことから、油脂類としてセレシンを使用することとし、種々の配合比や製造方法の検討からビーソフテン[®]油性クリーム 0.3%を開発した。

今回、ビーソフテン[®]油性クリーム 0.3% (以下、「試験製剤」と略す) とヒルドイド[®]ソフト軟膏 0.3% (以下、「標準製剤」と略す) の生物学的同等性を検証するため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」^{1)~3)} (以下、「同等性試験ガイドライン」と略す) に準じて健康な成人男性を対象とした皮表角層水分含有量 (以下、水分量と略す) の曲線下面積の比較による生物学的同等性試験を計画した。本治験は、宮脇整形外科医院治験審査委員会の承認を得て、医薬品の臨床試験の実施の基準に関す

表4 治験薬の塗布

塗布群	部位	治験薬	適用箇所	投与量
A群 (20名)	右前腕屈側部	試験製剤	1箇所	1箇所の投与量：50 μL 総投与量：100 μL
	左前腕屈側部	標準製剤	1箇所	
		NT	1箇所	—
B群 (20名)	右前腕屈側部	標準製剤	1箇所	1箇所の投与量：50 μL 総投与量：100 μL
	左前腕屈側部	試験製剤	1箇所	
		NT	1箇所	—

NT：非塗布部位



A群：①試験製剤，②標準製剤，③NT
B群：①標準製剤，②試験製剤，③NT

図1 治験薬の塗布部位

表5 水分量の算出式

・式1：測定n時点における水分量

$$[W_n] = (W_{Tn} - W_{NTn}) - (W_{T1} - W_{NT1})$$

W_{T1} : 塗布前における塗布部位の水分量測定値

W_{NT1} : 塗布前における非塗布部位の水分量測定値

W_{Tn} : 測定n時点における塗布部位の水分量測定値

W_{NTn} : 測定n時点における非塗布部位の水分量測定値

・式2：AUC_{0~t}

$$AUC_{0 \sim t} = ([W_1] + [W_2])(t_2 - t_1)/2 + \dots + ([W_{n-1}] + [W_n])(t_n - t_{n-1})/2 = \int [W_n] dn$$

る省令（省令GCP）を遵守して宮脇整形外科医院にて実施された。

I. 試験方法

1. 治験薬

表2に使用した治験薬を示した。

2. 被験者

本治験の目的と内容および安全性について十分説明し、被験者が内容をよく理解したことを確認した上で、本人の自由意思による当該治験参加の同意を事前に文書にて得た後、スクリーニング検査を実施し、治験責任医師によって治験参加に適格と判断された健康成人男性志願者を被験者とした。治験に参加した被験者数は40名であった。また年齢は、20～35歳（平均±標準偏差：24±4歳）で、体重は53.3～78.5kg（62.8±6.4kg）であった。

なお、医療機関および治験に参加した被験者の了解を得た後、治験薬塗布の印象に関するアンケートを実施した。

3. 治験デザイン

表3に示す治験スケジュールに従って実施した。

1) 投与量・塗布方法

表4および図1に従い、半径2cmの塗布部位に標準製剤および試験製剤を50 μL塗布後、10秒間塗り広げ塗布した。表面に残存製剤が認められた場合には、塗布終了10秒後に乾いた脱脂綿で拭き取った。

2) 水分量測定時点

塗布前、塗布直後および塗布後0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10時間（11時点）目に水分量を測定した。

3) 水分量測定方法

測定には皮膚水分計コルネオメーター（Corneometer[®] CM825；Courage & Khazaka electronic GmbH）を用い、塗布部位におけるCapacitance（静電容量）を測定し、コルネオメーター独自の0～120の相対値に変換した値（単位；任意単位/a.u.）を用いた。測定値は塗布部位にプ

表6 観察・検査項目

医師の診察	既往歴* ¹ , 現病歴* ¹ , 聴打診等, 自覚症状, 他覚所見, 治験薬塗布部位 (左右前腕屈側部) の皮膚観察
生理学的検査	体温, 脈拍数, 血圧
血液学的検査	白血球数, 赤血球数, ヘマトクリット値, 血色素量, 血小板数, MCV, MCH, MCHC, 白血球分画
生化学的検査	TP, ALB, T-Bil, AST, ALT, ALP, γ -GTP, T-Cho, BUN, Crea, Ca, Na, K, Cl
尿検査	尿糖定性, 尿蛋白定性, 尿ウロビリノーゲン定性, 尿ビリルビン定性, 尿ケトン体定性, 尿潜血定性, 尿pH, 比重
その他* ¹	HBs抗原, HCV抗体, 梅毒血清反応, HIV抗原・抗体

*¹: スクリーニング検査時のみ実施

表7 皮膚刺激性評価基準

判定基準	皮膚反応	評点
—	反応なし	0
±	軽い紅斑	0.5
+	紅斑	1.0
++	紅斑+浮腫	2.0
+++	紅斑+浮腫+丘疹, 漿液性丘疹, 小水疱	3.0
■	大水疱	4.0

表8 皮膚刺激性指数の算出式 (式3)

$$\text{皮膚刺激指数 (SI)} = \frac{\Sigma (\text{各被験者の評点 [塗布後 1 時間および 24 時間の強いほうの皮膚反応]})}{\text{被験者数}} \times 100$$

ローブをあて, 各部位について3回測定し, その平均値とした。

4) パラメータの算出

各時点における水分量は, [(各塗布部位の水分量の測定値) - (非塗布部位の水分量の測定値)] を算出し, 塗布前 (1時点目) との変化量として求めた。すなわち, 表5; 式1に示す式に従って求めた。

また, AUC_{0-t} については $[W_n]$ に基づく台形法により求めた (表5; 式2)。

4. 安全性の評価項目

安全性評価のため, 表6に示す諸検査を実施した。

1) 治験薬塗布前の健康状態

治験薬塗布前には, 臨床検査に加え, スクリーニング検査後の病気の有無, 薬剤の使用等を治験責任 (分担) 医師による問診および治験薬塗布部位 (左右前腕屈側部) の皮膚観察を実施した。

2) 自覚症状および他覚所見

治験薬塗布後から諸検査終了までの間に, 治験責任 (分担) 医師による診察および聴取により確認した。加えて, 自覚症状においては, 第II期諸検査終了1週間後までの間に, 被験者による治験責任 (分担) 医師への報告により確認した。

3) 生理学的検査

治験薬塗布前, 治験薬塗布後24.5時間目に, 体温, 脈拍および血圧の測定を実施した。また, 必要に応じて追加検査を実施した。

4) 臨床検査

治験薬塗布前, 治験薬塗布後24.5時間目に, 血液学的検査, 生化学的検査および尿検査を実施した。また, 必要に応じて追加検査を実施した。

5) 皮膚刺激性判定

塗布後1時間および24時間に塗布部位の皮膚反応を観察し, 皮膚刺激性評価基準 (表7) に従って

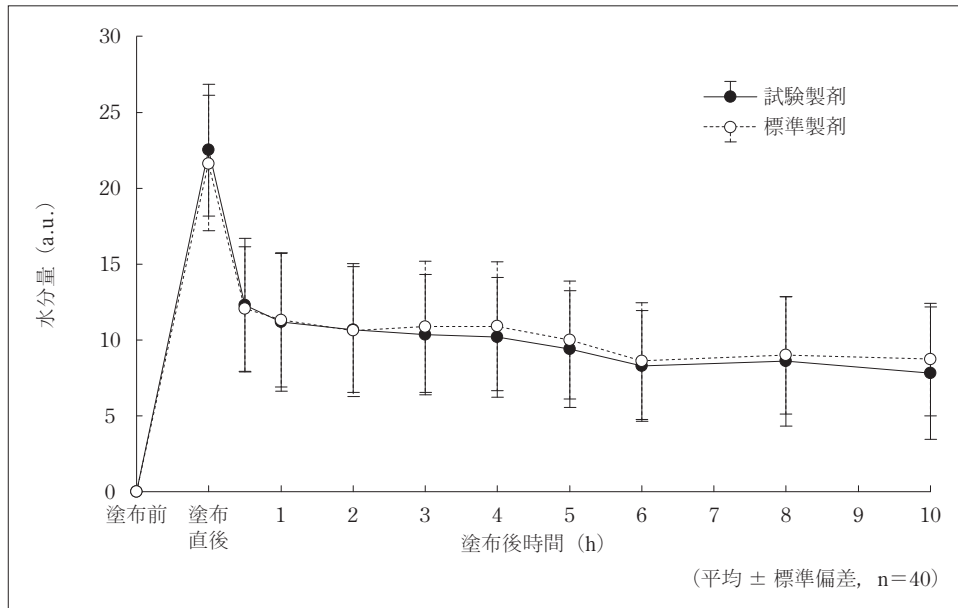


図2 平均水分量推移

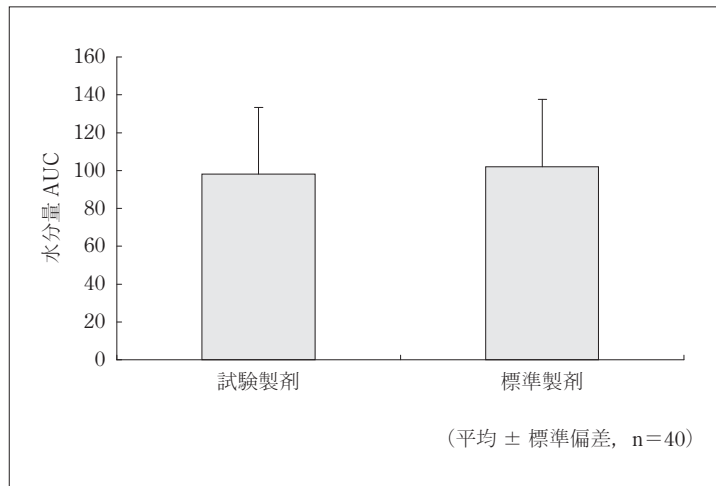


図3 平均水分量 AUC_{0~10h}

表9 水分量推移および AUC

採血時間 (hr)	塗布前	塗布直後	0.5	1	2	3	4	5	6	8	10	AUC _{0~10h}
試験製剤 投与群	0	22.5 ±4.4	12.3 ±4.4	11.2 ±4.6	10.7 ±4.1	10.4 ±4.0	10.2 ±4.0	9.4 ±3.9	8.3 ±3.7	8.6 ±4.3	7.8 ±4.4	98.2 ±35.1
標準製剤 投与群	0	21.6 ±4.5	12.0 ±4.1	11.3 ±4.4	10.6 ±4.4	10.9 ±4.3	10.9 ±4.2	10.0 ±3.9	8.6 ±3.8	9.0 ±3.9	8.7 ±3.7	101.9 ±35.8

(平均 ± 標準偏差, n = 40)

判定を行った。塗布後1時間および24時間の強い方の皮膚反応をその被験者の評点とし、表8；式3により各治験薬の皮膚刺激指数を算出した。

5. 生物学的同等性の検証

主要評価項目である水分量測定値からの保湿能

〔水分量の曲線下面積 (AUC)〕に関する比較検討 (生物学的同等性の検証) は、既知文献⁴⁾⁵⁾を参考とし、「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」³⁾の薬理学的試験に従って、実施条件を設定した。

表 10 90%信頼区間および検出力

項目	log(AUC)
log(信頼区間)	0.87 ~ 1.05
検出力	> 0.999

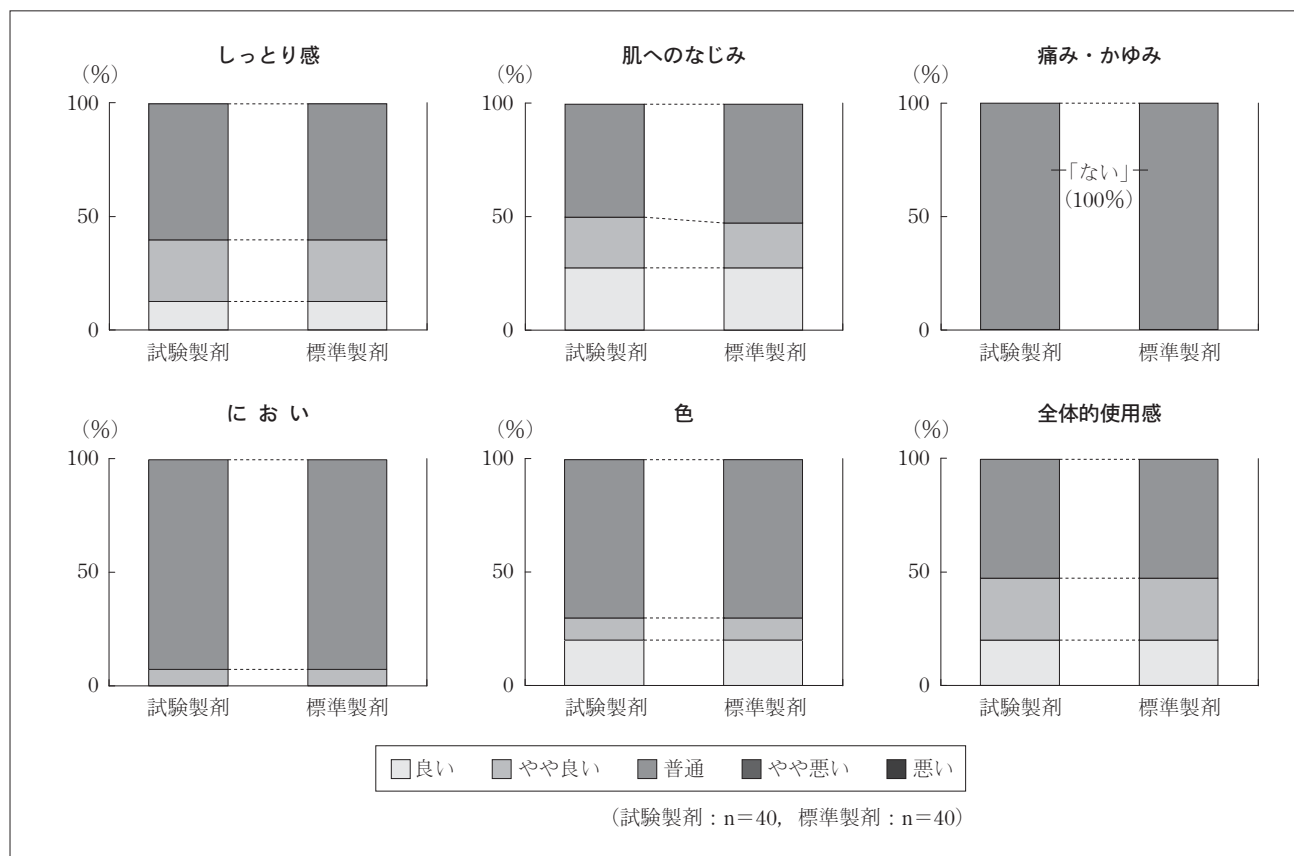


図 4 アンケート結果

2 製剤間（試験製剤および標準製剤）の同等性は、同等性試験ガイドラインに従い、90%信頼区間法で評価した。パラメータには、経時的に測定した水分量の曲線下面積（ $AUC_{0\sim 10h}$ ）とこれを対数変換した値を用いた。

試験製剤と標準製剤が生物学的に同等であった場合には、対数変換した $AUC_{0\sim 10h}$ の 90%信頼区間法における検出力を Diletti らの方法⁶⁾ により求めることとした。

6. 生物学的同等性の判定

試験製剤と標準製剤の生物学的同等性判定パラメータの対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間が、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にあるとき、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判定することとした。

II. 結果および考察

1. 水分量

治験薬塗布後の平均水分量推移を図 2, 平均水分量 AUC を図 3 に、平均水分量推移および AUC を表 9 に示す。

治験薬塗布後の平均水分量推移は、標準製剤および試験製剤ともに塗布直後ではほぼ同じ最高値を示した後、塗布後 30 分で減少し、以降 10 時間まで多少の増減はあるものの漸減傾向を示した。

本試験における水分量の $AUC_{0\sim 10h}$ は試験製剤および標準製剤でそれぞれ 98.2 ± 35.1 および 101.9 ± 35.8 であった。

2. 統計解析の結果

解析結果を表 10 に示した。

水分量の AUC_{0-10h} の対数変換値を用い同等性の検証を行ったところ、90%信頼区間は $\log(0.87) \sim \log(1.05)$ と、生物学的同等性の判定基準 [$\log(0.80) \sim \log(1.25)$] の範囲内であったことから、両製剤は生物学的に同等であると判断した。また、検出力を求めたところ、99.9%以上であった。

3. 皮膚刺激性

治験薬塗布後1時間および24時間の皮膚刺激性判定については、標準製剤および試験製剤ともにいずれの被験者においても皮膚反応は認められず、評点および指数ともに0であった。

4. 安全性

治験薬塗布された40例中4例に5件の有害事象が認められたが、治験薬との関連は否定された。

内訳は、感冒3例3件、ビリルビン上昇1例1件、好酸球増加1例1件であり、いずれも軽度で回復を確認しており、安全性には特に問題は認められなかった。

5. 被験者の印象

治験薬を塗布した際の「しっとり感」、「肌へのなじみ」、「痛み・かゆみ」、「におい」、「色」および「全体的使用感」についてアンケートを実施した結果、試験製剤と標準製剤の印象はほぼ変わらないものであった(図4)。

結 論

ヘパリン類似物質製剤の一つである油中水型の乳剤性基剤であるヒルドイド®ソフト軟膏0.3%と、その後発医薬品として開発したビーソフテン®油性クリーム0.3%について、健康成人を対象とした皮表角層水分含有量の曲線下面積の比較による生物学

的同等性試験を実施した。

ビーソフテン®油性クリーム0.3%とヒルドイド®ソフト軟膏0.3%を塗布し、塗布部位の水分量を経時的に測定することから得られた水分量推移より、2製剤間の生物学的同等性の検討を行った。

統計解析の結果、試験製剤と標準製剤の AUC_{0-10h} の対数変換値の平均値の差の90%信頼区間は、同等性試験ガイドラインの判定基準を満たしていた。

したがって、日医工(株)が開発したビーソフテン®油性クリーム0.3%と、先発製剤であるマルホ(株)製ヒルドイド®ソフト軟膏0.3%は、生物学的に同等であると判断された。また、皮膚刺激性および治験薬に起因すると思われる重篤な副作用は認められず、安全性に問題はないと考えられた。

文 献

- 1) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて(医薬審第487号平成9年12月22日)。
- 2) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(医薬審第786号平成13年5月31日)。
- 3) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(薬食審査発第1124004号平成18年11月24日)。
- 4) 安藤隆夫, 白石弘之, 正井達雄, 他: ムコ多糖多硫酸エステルを含有する外用剤の皮膚表面水分含有量に対する影響—各種外用剤との比較検討—。香粧会誌 **8**: 246-250, 1984。
- 5) 土肥孝彰, 村上尚史, 平田篤由, 他: ヒルドイドローションとヒルドイドの生物学的同等性試験。薬理と治療 **29**: 127-134, 2001。
- 6) Diletti E, Hauschke D, Steinijans VW: Sample Size Determination for Bioequivalence Assessment by Means of Confidence Intervals. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol **29**: 1-8, 1991。