

クリンダマイシンリン酸エステルゲル 1%「イワキ」の同等性に関する資料

試験実施 2008 年

(1) 生物学的同等性試験（皮膚薬物動態学的試験）

1) 試験結果の概要

健康成人男子 20 名にクリンダマイシンリン酸エステルゲル 1%「イワキ」とその標準製剤を単回経皮投与して角層中未変化体量を測定した。生物学的同等性判定のパラメータである定常状態及び投与後 12 時間における薬物回収量の対数変換値について統計解析した結果、標準製剤との生物学的同等性が確認された。

2) ガイドライン等

- ・後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン／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ガイドライン（平成 9 年 12 月 22 日医薬審第 487 号）（改正平成 18 年 11 月 24 日薬食審第 1124004 号）に基づいて実施した。
- ・本試験は GCP を遵守して実施した。

3) 試験方法の詳細

〔試験方法〕

20 名の健康成人男性を対象に実施した。背部に製剤を単回経皮投与し、一定時間適用後の皮膚角層中のクリンダマイシンリン酸エステル量を測定した。

なお、8 名の被験者による予試験を元に、本試験の条件設定（薬剤適用時間及び本試験実施人数等）を行っている。

被験者	・健康成人男性志願者 20 例		
被験物質	試験製剤		標準製剤
	クリンダマイシンリン酸エステルゲル 1%「イワキ」		ダラシン T ゲル 1%
投与量及び投与方法	・次の投与方法で、無作為に被験者を割り付け実施した。		
	投与量と投与方法		
	投与量/1 区画	区画	方法
	10 μ L	直径約 2cm の円	開放塗布
検体の採取方法及び測定方法	・観察時点		
	適用及び角層採取時間		
	4 時間、12 時間		
	・採取体液等：角層剥離テープによる角層採取		
	・測定方法 : LC MS/MS		

4) 薬物動態の解析結果(角層中クリンダマイシンリン酸エステル量)

それぞれの製剤の角層からの薬剤回収量を以下の表とグラフに示した。

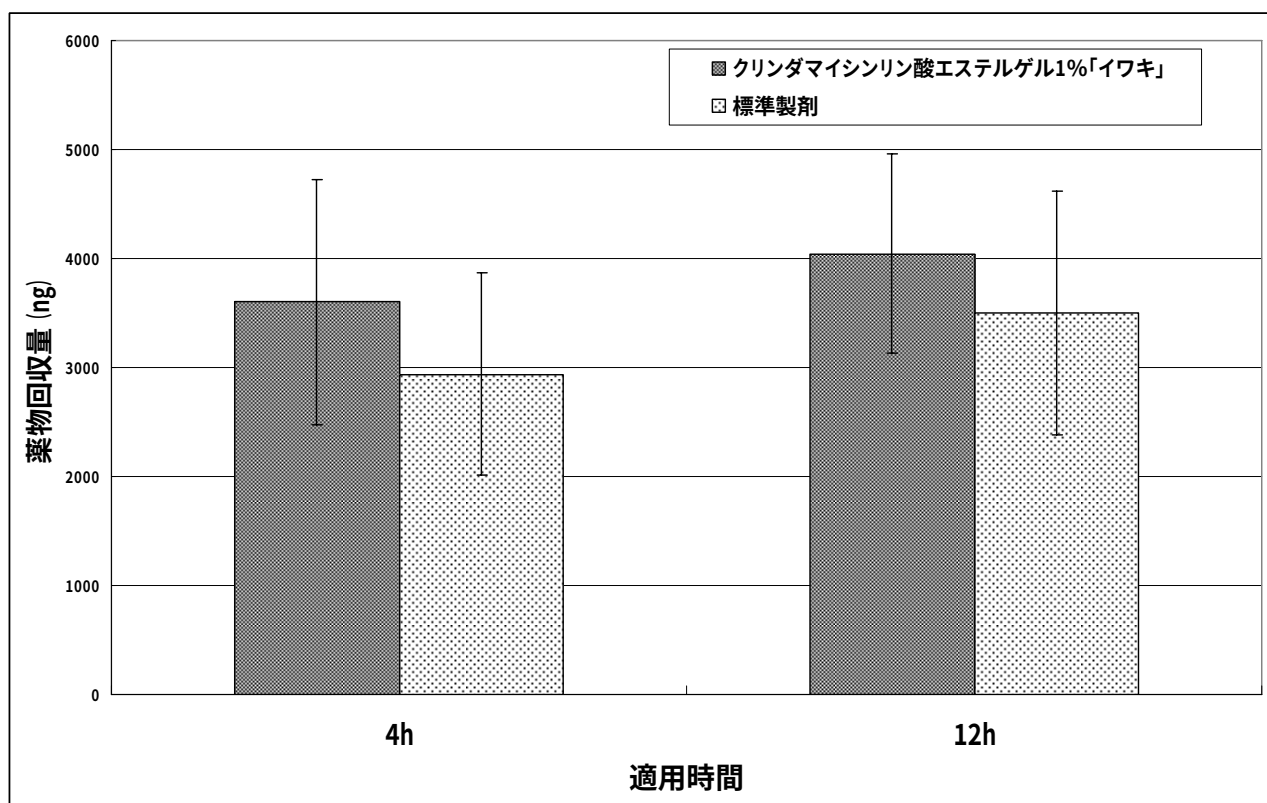
薬物回収量(ng)

(n=20 平均±標準偏差)

薬剤名	投与後時間	4 時間	12 時間
クリンダマイシンリン酸エステルゲル1%「イワキ」		3604.52±1125.21	4041.20±913.27
標準製剤 (ゲル1%)		2937.14±925.26	3497.96±1121.16

薬物回収量は、被験者の選択、角層の剥離回数、適用時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(グラフ) 薬物回収量



5) 生物学的同等性の検討

8名の被験者による予試験結果をもとに検討し、本試験実施の条件設定を行い、20名の健康成人男性を対象に本試験を実施した。試験製剤及び標準製剤投与後の平均角層中クリンダマイシンリン酸エステル量は、近似した値を示した。

角層中薬物量データをもとに試験製剤及び標準製剤との生物学的同等性について統計学的に比較検討した結果、対数変換データによる治験薬適用後4時間及び12時間の角層中薬物回収量の平均値の差の90%信頼区間は、いずれも生物学的同等性の判断基準 $[\log(0.70) \sim \log(1.43)]$ にあることを示していたことから、試験製剤と標準製剤とは「同等」と判定され、両製剤間の生物学的同等性が検証された。

6) (参考) 試験における安全性評価

医師による診察、生物学的検査及び臨床検査の結果から、予試験(合計8名)及び本試験(20名)を通して治験期間中に、被験者の一般状態及び、臨床上問題となる変化は認められず、単回投与時における本製剤の安全性に問題はないものと判断された。

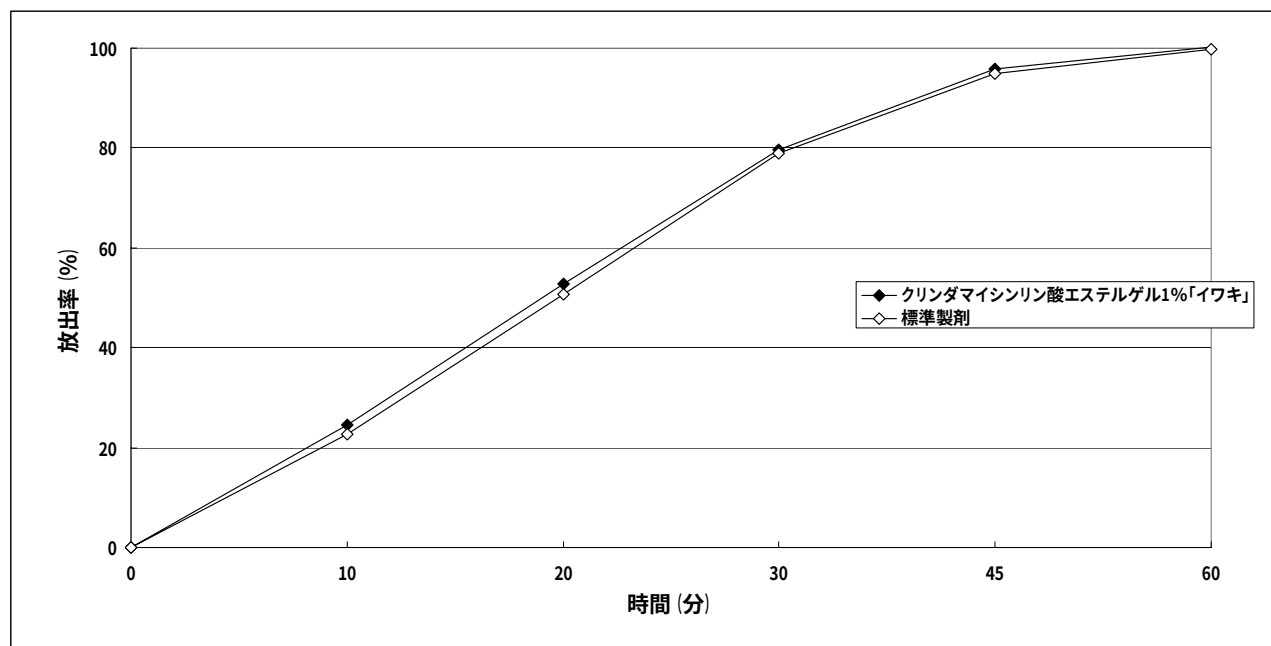
(2) (参考) 生物学的同等性試験における放出試験

クリンダマイシンリン酸エステルゲル1%「イワキ」とその標準製剤について、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン／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おける放出試験(3章.試験I.標準製剤と試験製剤に示される *in vitro* 放出試験)を行い、その放出パターンを比較したところ、皮膚薬物動態学試験に用いた試験製剤と標準製剤は同様の放出挙動を示した。

1) 試験条件詳細

試験条件	日本薬局方一般試験法溶出試験法（パドル法） 攪拌速度：50rpm 試験液：水 試験液量：900mL 試験液の温度：32℃ 試験数：12 ベッセル
定量法	HPLC

2) 結果



以上

クリンダマイシンリン酸エステルゲル 1%「イワキ」の同等性に関する参考試験 資料

試験実施 2009 年

(1) マウス皮膚感染症モデルにおけるリン酸クリンダマイシンゲル製剤の抗菌作用の比較

本製剤は、皮膚局所で作用する外用剤であり、また生体内で加水分解されクリンダマイシンとして抗菌力を発揮する医薬品であることから、同等性評価方法の一つとして、マウス皮膚感染症モデルに対する抗菌力の比較が妥当であると考えられた。

本製剤の生物学的同等性は、皮膚薬物動態学試験にて確認されているところではあるが、医療現場に向けたより充実した情報提供の目的において実施した。

1) 試験の概要

熱傷による易感染化マウスに菌を皮内接種した感染症モデルを用いて、薬剤塗布後の感染皮膚内の生菌数を比較することで同等性を評価した。生物学的同等性判定のパラメータとして感染後 3 日目および 5 日目において、感染皮膚内の生菌数の対数変換値について統計解析した結果、標準製剤との生物学的同等性が確認された。

2) 試験方法の詳細

〔試験方法〕

各群 6 匹のマウスを対象に実施した。熱傷創を作成した部分に菌液を皮内接種 2 時間後、製剤 200mg を該当部分に経皮投与し、その後同様に 1 日 1 回を 3 日間又は 5 日間塗布した。なお製剤塗布 20 分後に絆創膏で塗布部位を覆った。

生菌数の測定は、感染皮膚を摘出し、生食中で破碎した懸濁液を培養して実施した。

被験動物	・マウス 1 群 6 匹		
被験物質	試験製剤		標準製剤
	クリンダマイシンリン酸エステルゲル 1%「イワキ」		ダラシン T ゲル 1%
調査対象菌種	・<i>Propionibacterium acnes</i> ATCC6919 (以降 <i>P.acnes</i>) ・<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC35556 (以降 <i>S.aureus</i>)		
投与量及び投与方法	・次の投与方法で、無作為に被験動物を割り付け実施した。		
	投与量と投与方法		
	投与量/1 区画	区画	方法
	200mg	直径 2cm の円	塗布
検体の採取方法及び測定方法	・観察時点		
	適用及び検体採取時間		
	3 日間、5 日間		
	・採取体液等：感染皮膚		
	・測定方法：検体懸濁液を培養し、生菌数を測定		

4) 生菌数測定結果

両製剤ともに、塗布した期間が3日間、5日間と長くなるに従い、いずれの菌種でも無塗布群と比較して有意な生菌数の減少が認められた。生菌数測定結果を以下の表とグラフに示した。

(*P.acnes*) 生菌数(cfu/skin)の対数変換値

(n=6 平均±標準偏差)

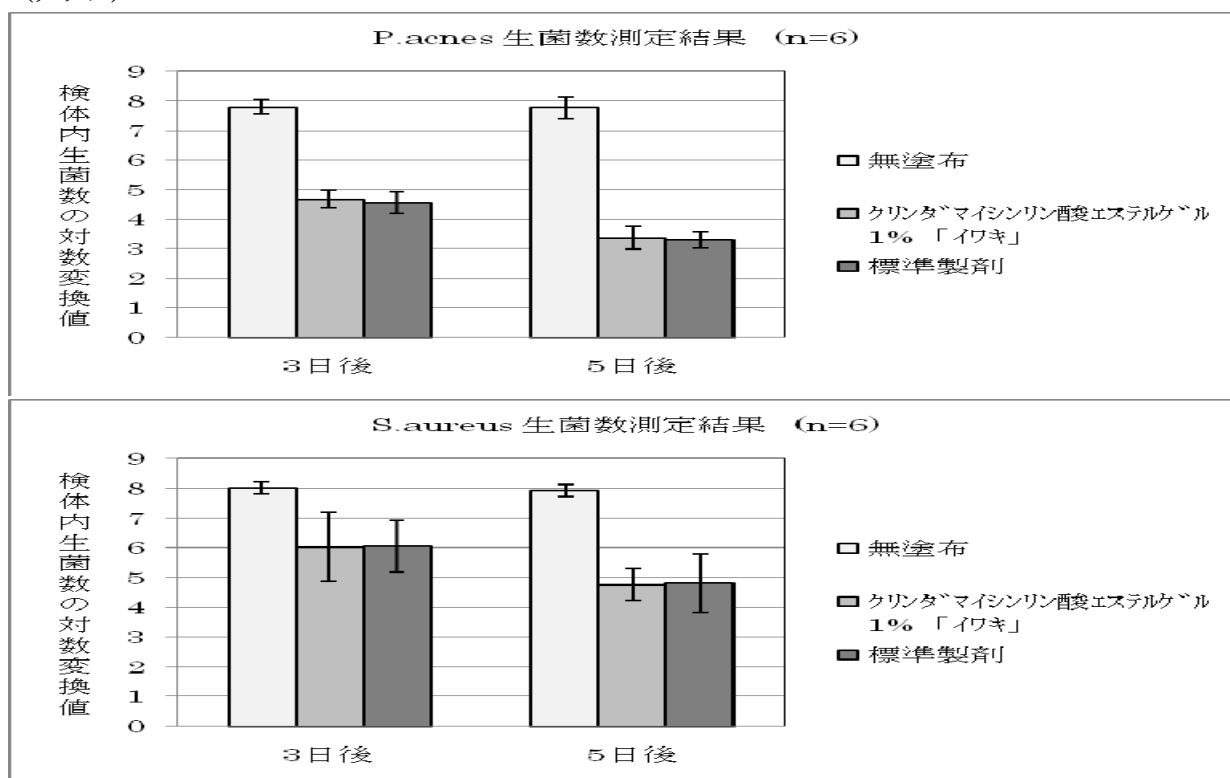
薬剤名	検体採取時間	3日後	5日後
無塗布		7.79±0.24	7.77±0.35
クリンダマイシンリン酸エステルゲル1%「イワキ」		4.67±0.30	3.38±0.40
標準製剤 (ゲル1%)		4.55±0.36	3.30±0.28

(*S.aureus*) 生菌数(cfu/skin)の対数変換値

(n=6 平均±標準偏差)

薬剤名	検体採取時間	3日後	5日後
無塗布		8.01±0.21	7.93±0.20
クリンダマイシンリン酸エステルゲル1%「イワキ」		6.03±1.16	4.76±0.54
標準製剤 (ゲル1%)		6.06±0.87	4.81±0.99

(グラフ)



5) 生物学的同等性の検討

クリンダマイシンリン酸エステルゲル 1%「イワキ」と、標準製剤の感染皮膚内の生菌数の対数値について、平均値の差の解析を行った。両製剤の生菌数の対数値の差の90%信頼区間を算出し、この値が標準製剤の平均値の±20%以内の範囲にあるとき、両製剤の抗菌活性は同等であると判断した。結果を以下に示す。

感染皮膚内の生菌数の対数値の平均値の差の90%信頼区間と同等性の判定

菌種	検体採取時間	3日後	5日後
<i>P.acnes</i>		-5.06%~10.26%	-8.31%~13.58%
<i>S.aureus</i>		-18.8%~17.31%	-18.23~16.43%
同等性の判断		同等	同等
同等性の判断基準		-20%~20%	

以上