

日薬連発第 234 号  
2025 年 3 月 31 日

加盟団体 殿

日本製薬団体連合会

**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及び  
その質疑応答集（Q&A）等の一部改正について**

標記について、令和 7 年 3 月 31 日付け医薬薬審発 0331 第 7 号にて厚生労働省 医薬局 医薬品審査管理課長より通知がありました。

つきましては、本件につき貴会会員に周知徹底いただきたく、ご配慮の程よろしくお願い申し上げます。

事 務 連 絡  
令 和 7 年 3 月 31 日

各関係団体 御中

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課

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及び  
その質疑応答集 (Q&A) 等の一部改正について

標記について、別紙写しのとおり、各都道府県衛生主管部（局）長宛てに「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等の一部改正について」（令和7年3月31日付け医薬薬審 0331 第7号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知）及び「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関する質疑応答集 (Q&A) について」等の一部改正について」（令和7年3月31日付け厚生労働省医薬局医薬品審査管理課事務連絡）を发出了したので、お知らせします。

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長  
（ 公 印 省 略 ）

「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」等の  
一部改正について

医療用医薬品の申請に際し添付すべき生物学的同等性に関する資料のうち、医療用後発医薬品の局所皮膚適用製剤の新規承認申請に係るものについては、「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」（平成18年11月24日付け薬食審査発第1124004号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）の別紙4「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」及び「局所皮膚適用製剤の剤形追加のための生物学的同等性試験ガイドラインについて」（平成18年11月24日付け薬食審査発第1124001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）の別添において示しているところです。

今般、「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」及び「局所皮膚適用製剤の剤形追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」をそれぞれ改正し、別紙1、2のとおりとしましたので、貴管下関係事業者に対し周知方よろしくお願いいたします。

記

1 改正を行ったガイドライン

- (1) 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
- (2) 局所皮膚適用製剤の剤形追加のための生物学的同等性試験ガイドライン

2 適用時期

1に掲げるガイドラインについて、令和7年3月31日以降に行われる医療用後発医薬品の承認申請に適用すること。ただし、令和8年3月31日までに行われる医療用後発医薬品の承認申請については、なお、従前の例によることができること。

# 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

## 目次

### 第 1 章. 緒言

### 第 2 章. 用語

### 第 3 章. 試験

#### I. 標準製剤と試験製剤

#### II. 生物学的同等性の許容域

#### III. 生物学的同等性試験

##### 1. 皮膚薬物動態学的試験

###### 1) 予試験

###### 2) 本試験

###### 3) 統計処理

##### 2. 薬理学的試験

###### 1) 蒼白化反応の測定

###### 2) 製剤適用時間と蒼白化反応の観察継続時間

###### 3) ステロイド応答性被験者の選択

###### 4) 本試験

###### 5) 統計処理

##### 3. 残存量試験

###### 1) 予試験

###### 2) 本試験

###### 3) 統計処理

4. 薬物動態学的試験

1) 製剤適用時間

2) 本試験

3) 統計処理

5. 臨床試験

6. *In vitro* 効力試験

7. 動物試験

IV. 曝露量試験

第 4 章. 生物学的同等性試験結果の記載事項

付録 1 モデル式をあてはめて角層全体に分布している薬物濃度を推定する方法

付録 2 製剤適用時間を Emax モデルに従って決定する方法

## 第1章. 緒言

本ガイドラインは、令和2年3月19日薬生薬審発0319第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知（別紙1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」）において対象とされる医薬品であり、かつ、適用されることにより有効成分が全身循環血流へ到達して治療効果を発揮することが期待されない局所の疾患に用いられる皮膚適用製剤（以後、局所皮膚適用製剤と略す）について、生物学的同等性試験の実施方法の原則を示したものである。

## 第2章. 用語

本ガイドラインで使用する用語の意味を以下に示す。

バイオアベイラビリティ：未変化体又は活性代謝物が作用部位に到達する速度と量。

生物学的に同等な製剤：バイオアベイラビリティが同等である製剤。

治療学的に同等な製剤：治療効果が同等である製剤。

先発医薬品：新医薬品として承認を与えられた医薬品又はそれに準じる医薬品。

後発医薬品：先発医薬品と同一の有効成分を同一含量含む同一剤形の製剤であり、用法用量が同一である医薬品。局所皮膚適用製剤では、単位面積当たりの皮膚に適用される薬物量が同一である製剤を後発医薬品とする。シート状の製剤では、先発医薬品と面積が同一の製剤であり、液状又は半固形状の製剤では、単位質量当たりの含量が先発医薬品と同一の製剤である。軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、パップ剤、テープ剤、ローション剤、外用エアゾール剤、ポンプスプレー剤、外用散剤、リニメント剤は各々異なる剤形として取り扱う。

治療学的同等性が厳密に評価されるべき医薬品：免疫抑制剤、作用強度の強いステロイド剤、レチノイド、抗がん剤、クロラムフェニコール等の作用が強い医薬品、その他の安全性確保の観点から治療学的同等性が厳密に評価されるべき医薬品。

曝露量：全身循環血流に到達した薬物量。

## 第3章. 試験

### I. 標準製剤と試験製剤

原則として、先発医薬品の3ロットについて、*in vitro* 放出試験を行い、中間の放出性を示すロットの製剤を標準製剤とする。*In vitro* 放出試験には、製剤及び薬物の特性に応じて、パドルオーバーディスク法、拡散セル法など、先発医薬品のロット間における放出速度の差を適切に評価できる方法を用いる。試験は $32\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ で実施し、試験液には、水又は水-アルコール混液等を用いる。製剤と試験液を隔てる膜を用いる場合には、膜透過が

律速とならない膜を用いる。繰り返し数は6以上とする。In vitro 放出試験が不適切な場合には、それに代わる製剤の特性に応じた適当な物理化学的試験を行い、中間の特性を示したロットの製剤を標準製剤とする。

後発医薬品の試験製剤は、実生産ロットと同じスケールで製造された製剤であることが望ましいが、実生産ロットの1/10以上の大きさのロットの製剤でもよい。有効成分が溶解している均一な溶液製剤では、ロットの大きさはこれより小さくてもよい。なお、実生産ロットと生物学的同等性試験に用いるロットの製法は同じで、両者の品質及びバイオアベイラビリティは共に同等であるものとする。

標準製剤の含量又は力価はなるべく表示量に近いものを用いる。又、試験製剤と標準製剤の間の含量又は力価の差は表示量の5%以内であることが望ましい。

## II. 生物学的同等性の許容域

生物学的同等性の許容域は、同等性評価パラメータが対数正規分布するとみなせる場合には、試験製剤と標準製剤のパラメータの母平均の比で表すとき、治療学的同等性が厳密に評価されるべき医薬品では0.80~1.25、それ以外の医薬品では0.70~1.43である。同等性評価パラメータが正規分布するとみなせる場合には、試験製剤と標準製剤のパラメータの母平均の差を標準製剤の母平均に対する比として表すとき、治療学的同等性が厳密に評価されるべき医薬品では-0.20~+0.20、それ以外の医薬品では-0.30~+0.30である。効力試験又は臨床試験で評価を行う場合には、医薬品の特性に応じて適切な許容域を設定する。

### III. 生物学的同等性試験

本節では、局所皮膚適用製剤の代表的な生物学的同等性の評価方法として、1. 皮膚薬物動態学的試験、2. 薬理学的試験、3. 残存量試験、4. 薬物動態学的試験、5. 臨床試験、6. *in vitro* 効力試験、及び、7. 動物試験を示す。局所皮膚適用製剤の生物学的同等性の評価に当たっては、薬物及び製剤の特性に応じて最適の試験法を採用する。上述する試験法以外で適切なものがあれば、それを採用しても差し支えない。

液状又は半固形状の製剤のうち、治療学的同等性が厳密に評価されるべき医薬品においては、患者を対象に、薬理効果又は臨床効果を指標として、統計学的に同等性を評価する検証的な臨床試験を基本とする。ただし、標準製剤と添加剤の種類が同じで、添加剤の量と製剤学的な特性（粘度、エマルジョン構造、粒度分布、pH、密度等）が同等な試験製剤で、*in vitro* 試験（放出試験及び透過試験）で同等である場合には、上記以外の特性が有効性・安全性に影響を与える可能性を考慮した上で、皮膚薬物動態学的試験により生物学的同等性を保証できる場合もある。治療学的同等性が厳密に評価されるべき医薬品に該当しない液状又は半固形状の製剤においては、標準製剤と試験製剤間の剤形区分が同じで基剤の性状も同じ場合は、生物学的同等性の評価法として有効成分の特性に合わせて皮膚薬物動態学的試験を選択することができる。このとき同じ基剤の性状とは、油性、水性、乳剤性（W/O型、O/W型）などが同じであることをいう。標準製剤と試験製剤間の剤形区分が異なる場合、又は同じ剤形区分で基剤の性状が異なる場合には、生物学的同等性評価において、患者を対象に、薬理効果又は臨床効果を指標とした臨床試験の実施が必要である。

試験の実施方法、分析法、並びに、サンプル保存中及び分析操作中の薬物の安定性などについては、十分にバリデーションしておく。以下にヒト試験を行う際の一般的な留意事項を示す。

- 臨床試験を除き、原則として、試験に適した健康な皮膚の状態にある志願者を被験者とする。試験に適した健康な皮膚の状態とは、一般的に、以下の状態を示す。
  - ・湿疹・皮膚炎、色素異常等の皮膚疾患がないこと。
  - ・傷、傷跡がないこと。
  - ・日焼けによる炎症がないこと。
  - ・アトピー性皮膚炎等の既往歴がないこと。
  - ・薬物過敏症の既往歴がないこと。
  - ・適用予定部位に何ら異常が認められないこと。

- 製剤の適用部位は、背部、胸部、前腕部など適切な部位を選択する。
- 試験開始前には、皮膚の物理的な損傷、もしくは界面活性剤や薬品などの化学的刺激による損傷は避ける。通常環境を維持し、界面活性剤で洗浄を行った後は皮膚表面を常態に戻すために、十分な時間（通常 2 時間）放置する。
- 用法に明示してある場合を除いて、製剤適用部位に密封型の覆いをしてはならない。試験に当たって、必要ならば製剤適用部位を非密封型の器具で保護してもよい。
- 精確な測定が行えるように、用法用量の範囲で適切な薬物適用量、製剤適用時間\*、適用面積で試験を行う。生物学的同等性を評価するために最適の製剤適用時間は、薬物や製剤の特性及び試験法毎に異なるので、必要な場合には予試験を行って製剤適用時間を決定する。
  - \* 生物学的同等性試験のために製剤を塗布又は貼付している時間を製剤適用時間と呼ぶ。製剤適用時間は、用法・用量に定めている、製剤を患部に塗布又は貼付している時間と必ずしも一致しないことがある。
- 試験のばらつきを考慮して、例数を決める。ばらつきが大きいことが予想される場合には、同一製剤について、同一被験者内で複数の観察箇所（複数の製剤適用部位）を設け、平均値を求める方法も有効である。ばらつきの大きさを予測するために、以下の事項についても検討しておく。
  - ・ 角層剥離や蒼白化反応の視覚的方法による判定などにおける測定者内、測定者間の再現性
  - ・ 測定値の被験者間変動、被験者内の適用部位間の変動
  - ・ 薬物抽出法や分析法によるばらつき
- 適用部位による偏りの影響を排除するために、比較を行う組み合わせ（例えば、標準製剤と試験製剤、被験者選択用適用部位（後述）など）毎に、適用部位はランダムに割り付ける。
- 薬物のバイオアベイラビリティは日内変動（サーカディアンリズム）の影響を受ける可能性があり、又、皮膚の状態は周囲の環境の影響を受けやすいので、一定の環境及び製剤適用条件で試験を行うようにする。
- 局所皮膚適用製剤の試験は操作手順が複雑なので、製剤の適用方法、製剤適用時間終了時における製剤の除去法、試料の回収方法、薬理反応などの測定又は皮膚剥離などの手順、分析法の手順などについて、詳細な標準操作手順書（SOP）を作成しておく。

## 1. 皮膚薬物動態学的試験

この試験は、定常状態において角層内に存在する薬物量から生物学的同等性を評価する方法である。皮膚に適用された製剤では、通常、薬物は製剤から適用部位の角層へ分布し、角層を通過した後に生きた表皮細胞層へ到達する。そのために、粘着性のテープで薬物適用部位の角層を剥がし、角層に存在する薬物を定量することにより、薬物の皮膚へのバイオアベイラビリティを評価することができる。本方法は、作用部位が角層内又は角層より深部にある薬物を含む製剤に適用できる。1回の塗布で角層を傷つける薬物には、本方法は適さない。

1回の操作によって粘着テープで剥離される単位面積あたりの角層の量（層数）は、被験者内、被験者間、角層剥離操作者間で変動する。従って、剥離操作の回数を規定しても、被験者によって角層全体の厚さに対して剥離された角層の厚さ、すなわち、角層の回収率は異なり、これが、皮膚薬物動態学的試験により生物学的同等性を評価する上で検出力を低下させる大きな要因となる。薬物の回収量を回収した角層の質量で補正し平均角層内薬物濃度で評価することにより、あるいは付録 1 に示す方法で、回収された角層を角層の厚さ  $L$  で規準化し角層全体の薬物濃度を計算することにより、検出力が上がる可能性もある。

液状又は半固形状の製剤において、皮膚薬物動態学的試験によって生物学的同等性を適切に評価し得るのは、原則として、試験製剤が標準製剤と同一の剤形区分であり、かつ基剤の性状が同じ場合である。基剤の性状の類似性については、油性、水性、乳剤性（W/O 型、O/W 型）などが一致していること等に基づき判断する。

試験の実施にあたっては、製剤の適用、ふき取り、角層剥離などの各手順を、試験製剤と標準製剤で同一の方法によって行う。更に、バイアスを排除するため、製剤の適用を実施する者と、ふき取り及び角層剥離を実施する者は別の者を充てることとし、製剤の適用に関する情報が、ふき取り及び角層剥離を実施する者に共有されないよう盲検化する。

#### 1) 予試験

本試験に先立ち、次のような事項について、予め検討しておく。

- a. 十分な分析感度を得るために、適切な薬物適用量、製剤適用時間、適用面積及び皮膚剥離面積を決定する。液状又は半固形状の製剤を用いる場合、製剤の適用量は、原則として、固体（半固形）の場合は  $1\sim 5\text{ mg/cm}^2$ 、液体の場合は最高  $10\text{ }\mu\text{L/cm}^2$  までの範囲とする。
- b. 角層を剥離する部位の皮膚上に製剤が残存する場合は、適切に除去する方法（ふき取る等）を設定する。液状又は半固形状の製剤を用いる場合、除去方法の適切性は、適用直後に製剤を除去し、角層を剥離することで回収される薬物量（1回目及び2回目

の操作によって剥離された角層試料中のものを含む)が、塗布した薬物量の10%未満であること等によって確認する。

- c. 粘着テープからの薬物の抽出法・分析法を確立し、それらのバリデーションを行う。
- d. 定常状態に達する時間を検討する。本試験における製剤適用時間は、角層中の薬物濃度が定常状態に達する時間又はそれより長い時間とする。
- e. ばらつきに関する予試験の結果から、繰り返し数を決定する。繰り返しは、定常状態に達する時間を超える数時点（製剤適用時間は極端に大きく変化させない）、又は、同一の製剤適用時間での数箇所のいずれでもよい。
- f. 付録1に従い、経表皮水分喪失量（TEWL）を測定してモデル式を用いて角層上に分布している薬物量を推定する場合には、TEWLの測定は被験者の状態や環境の影響を受けやすいので、測定条件を検討し、一定の条件で測定する。

## 2) 本試験

本試験の手順は以下のとおりである。被験者数及び被験者一人当たりの試験製剤及び標準製剤の適用部位数は、ばらつきに関する予試験の結果から決定する。

- a. 試験製剤1～数箇所、標準製剤1～数箇所を適切に割り付け、必要ならば測定の妨げとならないようにマークを付けておく。
- b. 試験及び標準製剤を適用する。
- c. 予め設定された時間に製剤を除去する。通常、2回分の操作によって剥離された角層試料は、単に薬物が付着した層であって吸収された層とは見なさず、生物学的同等性の評価については、3回目以降の操作によって剥離された角層試料中の薬物量をもとに行う。なお、液状又は半固形状の製剤を用いる場合には、皮膚上に残存している製剤を、1)予試験のbにて設定した適当な方法でふき取る。このとき、1回目及び2回目の2回分の操作によって剥離された角層試料についても破棄をせず、製剤のふき取りが適切に行われていることを確認する目的で、3回目以降の操作によって剥離された角層試料とは切り分けて分析する。
- d. 角層を粘着テープで剥離する。

### モデル式によらない場合：

粘着テープを用いて角層を10回～20回の一定回数、又は、例えばTEWLが50g/m<sup>2</sup>hとなる時点まで剥離する。テープ剥離物は、同一の分析用回収容器に入れる。

### 付録1に示したモデル式を用いて角層内薬物濃度を推定する場合：

角層を予め質量を測定してある粘着テープで剥離する。粘着テープの質量を測定し、個別の分析用回収容器に入れる。上記の操作を20回繰り返すか、又は、角層が約

80% 除去される時点まで繰り返す。角層の厚さ  $L$  を算出するために、製剤を適用していない部位の角層を 1 回又は 2 回剥離するたびに TEWL を測定する。

- e. 分析用回収容器内の薬物量を定量する。モデル式によらない場合には、角層からの薬物回収量あるいは平均角層内薬物濃度（薬物全回収量の実測値を回収した全角層の質量で除す）を求める。モデル式を用いて角層内薬物濃度を推定する場合には、付録 1 に示した式を用いて角層内薬物濃度を計算する。
- f. 同一被験者内で同一製剤について適用部位が複数存在する場合には、被験者ごとに各製剤の平均値を求め、それらを各被験者の測定値とする。

### 3) 統計処理

同等性評価パラメータは、定常状態における薬物回収量、平均角層内薬物濃度、又は、角層内薬物濃度とする。データは原則として対数変換する。標準製剤と試験製剤の同等性評価パラメータの平均値の差の 90%信頼区間を、パラメトリックな手法で計算する。

## 2. 薬理学的試験

局所皮膚適用製剤を適用することにより生じる薬理学的反応を測定して、生物学的同等性を評価する方法である。臨床効果又は皮膚からの薬物のバイオアベイラビリティと相関のある薬理学的反応を対象とする。

コルチコステロイドの場合には遅延性の血管収縮作用により皮膚が蒼白化し、薬物適用部位からの薬物の吸収量に応じた強度の白斑が生じる。蒼白化反応と臨床効果との間には、高度の相関性が認められており、コルチコステロイドでは、蒼白化反応の強度を指標にして生物学的同等性を評価できる。但し、作用の弱いコルチコステロイドでは蒼白化反応が弱く、蒼白化反応を指標にできないことがある。以下に蒼白化反応によるコルチコステロイドの評価方法を示す。

### 1) 蒼白化反応の測定

蒼白化反応の測定には、視覚的方法と色差計を用いる方法がある。

視覚的方法では、製剤を適用した部分の色と、適用していない周辺部分の色との差を、4 段階又は 5 段階にスコア化し、熟練した測定者が蒼白化の程度を判定する。通常、複数の測定者が独立に蒼白化の程度を測定し、平均スコアを評価に用いる。蒼白化反応を視覚的方法で測定する場合には、判定の偏りを可能な限り避けるために、測定者に対して、（又、可能ならば被験者に対しても、）すべての観察部位（試験製剤適用部位、標準製剤

適用部位、試験と同時に応答性被験者を選択する際には被験者選択用適用部位)を盲験化する。

色差計を用いる場合には、蒼白化の程度を、例えばハンター式表色系 (Lab) あるいは JIS Z 8729 による表色系 ( $L^*a^*b^*$ ) などで色差として表す。色差計による測定では、通常、色の変化は製剤適用部位の測定値を、ベースライン (製剤適用 1 時間前から適用するまでの間の皮膚の色調の平均値) の測定値及び各測定時点での製剤非適用部位の測定値で補正するが、ベースラインのみで補正することもある。

## 2) 製剤適用時間と蒼白化反応の観察継続時間

十分な測定感度を得るために、適切な薬物適用量、製剤適用時間、適用面積を決定する。蒼白化反応で生物学的同等性を評価する場合の製剤適用時間は、 $E_{max}$  (最大薬理効果) モデルにおける  $E_{max}$  の半分の効果を与える時間  $T_{50}$  とする。 $E_{max}$  モデルを用いて製剤適用時間  $T_{50}$  を求める詳細な方法は、付録 2 に示した。

蒼白化反応の観察は、蒼白化反応が消失するまで経時的に継続する。予試験において、観察を継続する時間、及び、観察時点 (通常 5 点程度) を検討しておく。

## 3) ステロイド応答性被験者の選択

生物学的同等性の評価に当たっては、ステロイド応答性の被験者のデータを用いる。

ステロイド応答性被験者の選択は次のように行う。2 つの製剤適用時間  $T_1$  及び  $T_2$  を、 $T_{50}/n$ 、 $T_{50} \times n$  により決定する。 $n$  には 2 又は 3 を代入する。 $T_1$  適用後の測定値を  $AUEC_1$ 、 $T_2$  適用後の測定値を  $AUEC_2$  とするとき、 $AUEC_2/AUEC_1 > 1.25$  となる被験者をコルチコステロイド応答性被験者とする。

ステロイド応答性の被験者を本試験の前に予め選択しておくことが望ましいが、本試験終了後にステロイド応答性被験者のデータのみを採用するのでも差し支えない。後者の場合には、試験に必要な例数よりも多く被験者を参加させる必要がある。

## 4) 本試験

本試験の手順は以下のとおりである。被験者数及び被験者一人当たりの試験製剤及び標準製剤の適用部位数は、ばらつきに関する予試験の結果から決定する。

- a. 試験製剤 1~数箇所、標準製剤 1~数箇所、製剤非適用部位 2 箇所を割り付け、必要ならば測定の妨げとならないようにマークを付けておく。コルチコステロイド応答性被験者のデータを本試験終了後に選択する場合には、ステロイド応答性被験者選択用適

用部位（製剤適用時間  $T_1$ ,  $T_2$  に相当）各 1～数箇所も割り付けて、必要ならばマークを付けておく。

- b. 色差計で蒼白化反応を測定する場合には、製剤を塗布する前にベースラインを測定しておく。
- c. 製剤を適用する。コルチコステロイド応答性被験者のデータを本試験終了後に選択する場合で、視覚的方法で蒼白化反応を測定するのであれば、製剤の除去時間が同時になるように、ステロイド応答性被験者選択用適用部位への製剤の適用開始時間を工夫する。
- d. 定められた時間に製剤を除去し、皮膚上に軟膏やクリームなどが残存している場合には適当な方法でふき取る。
- e. a. で定めた観察個所の蒼白化反応を経時的に測定する。色差計で蒼白化反応を測定する場合は、測定値をベースライン（及び製剤非適用部位の値）で補正する。
- f. 各被験者毎に、処理部位の皮膚蒼白化反応の AUEC を計算する。同一の処理について被験者内で複数の観察部位がある場合には、平均値をその被験者のその処理の AUEC とする。予めコルチコステロイド応答性被験者が選択されていない場合には、コルチコステロイド非応答性被験者のデータは棄却する。

#### 5) 統計処理

同等性評価パラメータは AUEC とする。

色差計を用いて蒼白化反応を評価する場合に、AUEC が負の値となるときには、データの対数変換は行わない。標準製剤と試験製剤の同等性評価パラメータの平均値の差の 90%信頼区間を、パラメトリックな手法で計算する。

視覚的方法で蒼白化反応を評価するときには、標準製剤と試験製剤の同等性評価パラメータの平均値の差の 90%信頼区間を、ノンパラメトリックな方法又はパラメトリックな方法で計算する。パラメトリックな方法を用いる場合にはデータは原則的に対数変換する。

### 3. 残存量試験

皮膚に適用された後の製剤中に残存する薬物量から、皮膚に分布した薬物量を推定する方法である。局所皮膚適用製剤では、製剤中に含有される薬物量に比較し皮膚へ分布する薬物量はわずかである。そのため、少量の分布量における製剤間の差を、大量に残存する薬物量から正確に評価することは難しいが、精度よく求めることができれば有用な方法である。

## 1) 予試験

本試験に先立ち、次のような事柄について、予め検討しておく。

- a. 必要ならば適切な薬物適用量、適用面積の検討を行う。
- b. テープ剤やパップ剤等においては、必要に応じて、皮膚に適用する試験製剤及び標準製剤の質量と薬物含量との関係を調べておく。
- c. 製剤からの薬物の抽出法・分析法及び皮膚上に残存する過剰な薬剤をふき取るために用いた脱脂綿や洗浄液からの薬物の抽出法・分析法を確立し、それぞれバリデーションを十分に行う。

## 2) 本試験

製剤適用時間は用法に従うか、又は、角層中の薬物濃度が定常状態にあるとみなせる一定時間までとする。

本試験の手順は以下のとおりである。被験者数及び被験者一人当たりの試験製剤及び標準製剤の適用部位数は、ばらつきに関する予試験の結果から決定する。

- a. 試験製剤 1～数箇所、標準製剤 1～数箇所、それぞれの製剤の対照部位を 1～数箇所を適切に割り付け、必要ならば測定の影響とならないようにマークを付けておく。
- b. 皮膚に適用する製剤の質量を測定する。
- c. 製剤を適用する。
- d. 対照部位については、製剤適用後直ちに製剤を除去し、軟膏やクリームなどで皮膚上に残った過剰な薬剤を脱脂綿等でふき取る。製剤、薬剤ふき取りに用いた脱脂綿等、覆いや保護器具を用いた場合にはこれに付着した薬物などを、それぞれ定められた分析用回収容器に入れる。
- e. 設定された製剤適用時間  $t$  に製剤を除去し、軟膏やクリームで皮膚上に残った過剰な薬剤を脱脂綿等でふき取る。製剤、薬剤ふき取りに用いた脱脂綿等、覆いや保護器具を用いた場合にはこれに付着した薬物などを、定められた各分析用回収容器に回収する。
- f. 各部位毎に、各分析用回収容器に回収された薬物量を合わせたものを、その部位からの薬物回収量とする。
- g. 同一被験者内で同一製剤の適用部位又は対照部位が複数存在する場合には、それらの平均値をその被験者のその製剤又は対照の測定値とする。

h. 「対照部位からの薬物回収量」から「tにおける薬物回収量」を差し引いた量を、薬物が製剤から皮膚へ分布した量とする。

### 3) 統計処理

同等性評価パラメータは、薬物が製剤から皮膚へ分布した量とする。

データは原則的に対数変換する。標準製剤と試験製剤の同等性評価パラメータの平均値の差の90%信頼区間を、パラメトリックな手法で計算する。

## 4. 薬物動態学的試験

製剤を適用した後の薬物の血中濃度を測定し、薬物動態パラメータから生物学的同等性を評価する方法である。薬物の作用部位が角層内又は角層より下部あるいはその両方にあり、薬効又は作用部位濃度と、薬物動態が良い相関を示す場合には有用な方法である。

### 1) 製剤適用時間

必要ならば適切な薬物適用量、適用面積の検討を行う。本試験における製剤適用時間は用法に従うか、又は、血中濃度が定常状態に達する一定時間又はそれより長い時間とする。

### 2) 本試験

令和2年3月19日薬生薬審発0319第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知の別紙1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って試験を実施する。

### 3) 統計処理

同等性評価パラメータは後発医薬品ガイドラインに従って得たAUC、又は、定常状態における血中濃度とする。データは原則的に対数変換する。標準製剤と試験製剤の同等性評価パラメータの平均値の差の90%信頼区間を、パラメトリックな手法で計算する。

## 5. 臨床試験

薬理効果又は臨床効果を指標として生物学的同等性を評価する方法である。薬物に応じて治療効果に関連する適切な項目を選択する。統計的に同等性を評価し得る被験者数で試験を行う。

統計学的な同等性評価を要する場合、薬物毎に適切な同等性の許容域を設定し、標準製剤と試験製剤の薬理効果又は臨床効果の同等性を判定する。

## 6. *In vitro* 効力試験

*In vitro* 効力試験は、*in vitro* における効力を指標として生物学的同等性を評価する方法である。作用部位が皮膚表面にあるか又は患部が表面に表れている場合に使用する殺菌・消毒剤などで、薬効を発揮するために薬物が角層を透過する必要がない場合には、適当な *in vitro* 試験で製剤の効力の同等性を評価してもよい。なお、ここで述べる *in vitro* 効力試験には、*in vitro* 放出試験は含まれない。

薬物毎に適切な同等性の許容域を設定し、標準製剤と試験製剤の効力の同等性を判定する。

## 7. 動物試験

製剤を適用することにより動物の皮膚表面に生じる薬理学的反応を指標として生物学的同等性を評価する方法である。薬物の作用部位が皮膚表面にあり、例えば、止血剤、殺菌・消毒剤、創傷治癒促進剤などで、薬効を発揮するために薬物が角層を透過する必要がないときには、製剤の効力を評価できる適当な動物試験で製剤の同等性を評価してもよい。

薬物毎に適切な同等性の許容域を設定し、標準製剤と試験製剤の効力の同等性を判定する。

## IV. 曝露量試験

正常皮膚に比べ病態皮膚では薬物透過性の亢進しているケースが多いと考えられ、この場合薬物が全身循環血流に到達したために生じる副作用が懸念される。曝露量試験は、バリア機能が低下し皮膚透過性が亢進した皮膚での曝露量を見積もる方法である。治療学的同等性が厳密に評価されるべき医薬品については、塗布部分の角層を完全剥離したヒト又は動物の皮膚を対象にして、第3章、III.に示す4の薬物動態学的試験、又は、3の残存量試験に準じて試験を行い、試験製剤の全身循環血流に到達する薬物量（曝露量）が先発医薬品と同程度又は許容される程度であることを確認する。なお、検証的な臨床試験にて、患者を対象とした全身性の安全性（原則、 $AUC_t$ 及び $C_{max}$ ）を確認する場合には、この限りではない。

#### 第4章. 生物学的同等性試験結果の記載事項

令和2年3月19日薬生薬審発0319第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知の別紙1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に準じて記載する。

以上

## 付録 1 モデル式をあてはめて角層全体に分布している薬物濃度を推定する方法

### 角層の厚さの推定方法

体内の水分は角層の中を次式に示す Fick の法則に従い拡散し、蒸発する。皮膚の表面から蒸発する水分量を経表皮水分喪失量(TEWL)という。

$$TEWL = \frac{K_w D_w \Delta C}{L} \quad (1)$$

ここで、 $K_w$  は水の角層-表皮細胞間分配係数、 $D_w$  は水の角層内での拡散定数、 $\Delta C$  は角層の最深部と最表面との間の水の濃度差、 $L$  は角層の厚さである。角層剥離で厚さ  $x$  分だけ除去された後の TEWL は次式で表される

$$TEWL = \frac{K_w D_w \Delta C}{L-x} \quad (2)$$

(2)式の逆数をとると

$$\frac{1}{TEWL_x} = \frac{L-x}{K_w D_w \Delta C} = \frac{L}{\gamma D_w} - \frac{x}{\gamma D_w} \quad (3)$$

ここで、 $\gamma = K_w \cdot \Delta C$  である。(3)式に従い、角層の密度が  $1\text{g/cm}^3$  で剥離面積を一定とみなすと、剥離された角層の累積質量を厚さ  $x$  に変換することができ、これを  $x$  軸にプロットし、 $y$  軸に  $1/TEWL_x$  をプロットする。 $x$  軸の切片から  $L$  が求まる。

### 薬物の拡散定数、分配係数、及び、角層上の薬物濃度の推定方法

製剤から皮膚へ分布した薬物の角層内の拡散は Fick の第 2 法則を用いて次の式で表される。

$$C_x = K C_{veh} \left[ \left( 1 - \frac{x}{L} \right) - \frac{2}{\pi} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n} \sin \left( \frac{n\pi x}{L} \right) \exp \left( -\frac{D n^2 \pi^2 t}{L^2} \right) \right] \quad (4)$$

ここで、 $C_x$  は深さ  $x$  における薬物濃度、 $C_{veh}$  は製剤中の薬物濃度、 $D$  は角層中の薬物の拡散定数、 $K$  は薬物の角層－製剤間分配係数、 $t$  は製剤適用時間である。式(4)に従って、テープに回収された薬物濃度（薬物量/角層の質量）を  $x$  に対してプロットし、最小二乗法により薬物の拡散定数  $D$  及び分配係数  $K$  を求める。

上記で求めた  $L$ ,  $D$ ,  $K$  を Fick の第 2 法則の式を積分した次式に代入して、角層全体の薬物濃度  $A$  を計算する。

$$A = \int_0^L C_x dx = KC_{veh} \left[ \frac{1}{2} - \frac{4}{\pi^2} \left\{ \exp\left(-\frac{D\pi^2 t}{L^2}\right) + \frac{1}{9} \exp\left(-9\frac{D\pi^2 t}{L^2}\right) \right\} \right] \quad (5)$$

製剤適用時間が十分大きいときには、(5)式は

$$A = \frac{KC_{veh}}{2} \quad (6)$$

で表され、製剤中の薬物濃度が一定のとき角層全体の薬物濃度  $A$  は薬物の角層－製剤間分配係数に依存する。

付録 2 製剤適用時間を  $E_{max}$  モデルに従って決定する方法

$E_{max}$  モデル ((7)式) では、横軸に投与量( $D$ )、縦軸に薬物投与に伴う応答強度( $E$ )をプロットすることにより、モデル中のパラメータ  $ED_{50}$  ( $E_{max}$  の半分の効果を与える投与量) 及び  $E_{max}$  (最大薬理効果) を求めることができる。

$$E = E_0 + \frac{E_{max} \times D}{ED_{50} + D} \quad (7)$$

局所皮膚適用製剤では皮膚へ適用した製剤中に含まれる薬物の全量が皮膚に移行するわけではないので、実際に皮膚に移行した量を投与量として横軸にプロットする必要がある。製剤適用直後及び薬物の放出が終了する付近を除いては、実際に皮膚に分布した薬物量は適用量が一定の下では製剤適用時間に比例するので、 $E_{max}$  モデルを局所皮膚適用製剤に適用する際には、横軸に製剤適用時間  $T$  をプロットする。製剤適用時間  $T_{50}$  は、 $E_{max}$  (最大薬理効果) モデルにおける  $E_{max}$  の半分の効果を与える製剤適用時間である。具体的には、標準

製剤を用いて製剤適用時間(T)を変えて、製剤除去後の蒼白化の強度-時間曲線下面積

(AUEC) を求め、横軸に T を縦軸に AUEC をプロットする。このプロットに(8)式をあてはめ、適当な非線形最小二乗法のソフトウェアを用いて  $T_{50}$  を求める。なお、 $AUEC_0$  及び  $AUEC_{max}$  は、それぞれ、ベースラインの蒼白化の強度及び最大蒼白化強度である。パラメータを求めるときには、個々の被験者の値を求める必要はなく、平均値をプロットするのでよい。

$$AUEC = AUEC_0 + \frac{AUEC_{max} \times T}{T_{50} + T} \quad (8)$$

(別添)

局所皮膚適用製剤の剤形追加のための生物学的同等性試験ガイドライン

目次

第1章. 緒言

第2章. 用語

第3章. 生物学的同等性試験

第4章. 生物学的同等性試験結果の記載事項

## 第1章. 緒言

本ガイドラインは、既承認の局所皮膚適用製剤と有効成分及び効能・効果は同一で、用法・用量が既承認の範囲内にある剤形が異なる製剤を追加（以下、「剤形追加」という）する場合の生物学的同等性試験の実施方法の原則を示すものである。本ガイドラインは、剤形追加される局所皮膚適用製剤と先発医薬品との間の生物学的同等性を保証することを目的としている。局所皮膚適用製剤では、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、パップ剤、テープ剤、ローション剤、外用エアゾール剤、ポンプスプレー剤、外用散剤、リニメント剤は各々異なる剤形として取り扱う。また、必要に応じて、基剤の性状や製剤特性の差異を考慮する。

なお、適用されることにより有効成分が全身循環血流へ到達して治療効果を発揮することが期待される製剤は原則的には本ガイドラインの適用の対象とはならない。

## 第2章. 用語

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準じる。

## 第3章. 試験

### I. 標準製剤と試験製剤

標準製剤は、原則として、先発医薬品の3ロットについて、*in vitro* 放出試験を行い、中間の放出性を示すロットの製剤とする。*In vitro* 放出試験には、製剤及び薬物の特性に応じて、パドルオーバーディスク法、拡散セル法など先発医薬品のロット間における放出速度の差を適切に評価できる方法を用いる。試験は  $32\pm 0.5^{\circ}\text{C}$  で実施し、試験液には、水又は水-アルコール混液等を用いる。製剤と試験液を隔てる膜を用いる場合には、膜透過が律速とならない膜を用いる。繰り返し数は6以上とする。*In vitro* 放出試験が不適切な場合には、それに代わる製剤の特性に応じた適当な物理化学的試験を行い、中間の特性を示したロットの製剤を標準製剤とする。標準製剤の含量又は力価はなるべく表示量に近いものを用いる。また、試験製剤と標準製剤の間の含量又は力価の差は表示量の5%以内であることが望ましい。

試験製剤は、剤形追加しようとする製剤であって、実生産におけるロットサイズで製造された、又はその1/10以上の大きさのロットサイズで製造されたものを用いる。有効成分が溶解している均一な溶液製剤では、ロットの大きさはこれより小さくてもよい。なお、実生産ロットと同等性試験に用いるロットの製法は同じで、両者の品質及びバイオアベイラビリティは共に同等であるものとする。

### II. 生物学的同等性試験

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準じる。

## 第4章. 生物学的同等性試験結果の記載事項

令和 2 年 3 月 19 日薬生薬審発 0319 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知の別添「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に準じて記載する.

事 務 連 絡  
令和 7 年 3 月 31 日

各都道府県衛生主管部（局） 御中

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課

「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関する  
質疑応答集（Q&A）について」等の一部改正について

「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」及び「局所皮膚適用製剤の剤形追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」については、令和 7 年 3 月 31 日付医薬薬審発 0331 第 7 号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知により改正したところですが、今般、同ガイドラインに関する質疑応答集（Q&A）の別添を改正し、それぞれ別紙 1 及び 2 のとおりとしましたので、貴管下関係事業者に対し周知方よろしくお願いいたします。

## 記

### 1 改正を行った Q&A

- (1) 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 Q&A
- (2) 局所皮膚適用製剤の剤形追加のための生物学的同等性試験ガイドライン Q&A

## 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

## Q&amp;A

## 一般的事項

Q1 本ガイドラインに示されている「バイオアベイラビリティ」の定義が、令和2年3月19日薬生薬審発0319第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知の別紙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」（以後、後発医薬品ガイドラインと略す）に示されている定義と異なる理由を説明してほしい。また、局所皮膚適用製剤については、何を指標として生物学的同等性を評価するのか。

A バイオアベイラビリティ試験の本来の目的は、作用部位に達する薬物の量及び速度を知ることにあるが、一般的に作用部位における薬物濃度を正確に知ることは困難である。血流を介して作用部位に到達する薬物では、血中濃度に達する薬物の量及び速度が作用部位に達する薬物の量及び速度と強い関係にあるために、通常、後発医薬品ガイドラインに示したバイオアベイラビリティの定義が用いられる。局所皮膚適用製剤では、適用部位が外皮で、且つ、作用部位が外皮表面、角層あるいは角層下部近傍であるために、薬物が吸収されてから血液を介して作用部位に到達する量は極めて少ない。それゆえ、本来の目的に添った定義を示した。

生物学的同等性試験は、同一薬物を同一量含有し、用法・用量が同一である製剤間の治療の同等性を、薬物動態パラメータを指標にして保証する試験である。作用部位が角層中又はそれより下部にある医薬品を含む局所皮膚適用製剤については、比較対象となる製剤の特性が一定の範囲にあるとき、適用中の角層内の薬物濃度が同一であれば治療上の同等性は保証されると考えられることから、投与中において角層内で示される定常状態若しくはそれに近い状態における薬物濃度を指標として、治療の同等性を保証することが可能である。一方で、液剤又は半固形製剤などでは、基剤等が大きく異なる場合には、皮膚の状態により吸収に大きな差が生じることもある。そのため、本ガイドラインにおいては、臨床試験を基本に位置付け、定常状態若しくはそれに近い状態における皮膚薬物動態学的試験を一定条件下で活用できる試験とし、薬理的試験、残存量試験、薬物動態学的試験を代替試験として位置づけた。また、薬物の作用部位が皮膚表面に局限される場合には、皮膚表面上における薬理的反応を評価する試験を基本的な試験とする。

Q2 健常皮膚と病態皮膚とではバリア機能が異なると考えられるが、液状又は半固形状の製剤の生物学的同等性評価において、健常皮膚による皮膚薬物動態学的試験によって、病態における生物学的同等性を保証することは可能か。また、製剤の物理化学的特性の違いはバイオアベイラビリティや治療効果に影響を及ぼすと考えられるが、液状又は半固形状の局所皮膚適用製剤の後発医薬品の生物学的同等性の評価を物理化学的特性に応じて変える必要はないのか。

A 局所皮膚適用製剤では、製剤の投与部位そのものが病態であることが多く、バリア機能が健常人よりも高い状態から、皮膚の著しい損傷のためにバリア機能がほとんど失われた状態までと、変動幅が大きい。バリア機能が低い場合には、薬物の放出過程が吸収過程の律速段階となり製剤の放出機能の差の影響が最も大きくなり、一方、バリア機能が高い場合には皮膚透過過程が吸収過程の律速となるために、製剤の放出機能の差は見えにくくなる。そのために健常皮膚を対象とした生物学的同等性試験の結果は、バリア機能が健常皮膚とは異なる病態における生物学的同等性に外挿できるとは限らない。殊に、製剤間で物理化学的特性が異なる場合には、そのような恐れが大きい。

物理化学的特性が類似していない製剤同士では、基剤の成分が著しく異なる。基剤は角層に浸透し、角層内薬物濃度に影響するため、基剤の違いは角層内薬物濃度の差に表れると考えられる。一方、健常皮膚と病態皮膚では、基剤の浸透に違いが生じ、角層内薬物濃度への影響も変動すると考えられる。そのため、標準製剤と試験製剤で剤形区分が異なる、もしくは同じ剤形区分でも基剤の性状が異なる製剤間では、健常皮膚において同等性が示される場合でも病態皮膚で有効成分の移行に差が生じ、治療学的な差異につながる可能性が否定できない。また皮膚薬物動態学的試験では、角層回収前の皮膚表面の残存製剤の除去方法や角層の回収方法等が結果に影響するが、剤形区分や基剤の性状が異なる場合においては、これらの条件の最適化が困難である。従って、異なる剤形区分又は同じ剤形区分で基剤の性状が異なる製剤間の生物学的同等性評価において、皮膚薬物動態学的試験ではなく患者を対象に、薬理効果又は臨床効果を指標とした臨床試験の実施を検討する必要がある。

一方で、物理化学的特性が類似している製剤では、本 QA の別紙 1 に従って皮膚薬物動態学的試験を選択することができる場合もある。具体的には、治療学的同等性が厳密に評価されるべき医薬品においては、標準製剤と添加剤の種類が同じで、添加剤の含量と製剤学的な特性（粘度、エマルジョン構造、粒度分布、pH、密度等）が同等な試験製剤で、*in vitro* 試験（放出試験及び透過試験）で同等である場合には、上記以外の特性が有効性・安全性に影響を与える可能性を考慮した上で、皮膚薬物動態学的試験により生物学的同等性を保証できる場合がある。治療学的同等性が厳密に評価されるべき医薬品に該当しない製剤においては、標準製剤と試験製剤間の剤形区分が同じで基剤の性状も同じ場合は、生物学的同等性の評価法として有効成分の特性に合わせて皮膚薬物動態学的試験を選択することができる場合がある。

Q3 皮膚薬物動態学的試験における試験条件の最適化すべき項目は何か。

A 皮膚薬物動態学的試験は、局所皮膚適用製剤の生物学的同等性を保証しうる有用な試験であるが、液状又は半固形状の製剤などにおいては、その試験条件の最適化が重要な課題とされている。本ガイドラインに記載された事項の他、特に試験結果にばらつきを生じる要因であり最適化が必要な項目としては、製剤の塗布量、角層回収前に皮膚表面に残る製剤の除去方法、角層の回収方法等が挙げられる。局所皮膚適用製剤のうち液状又は半固形状

の製剤の承認申請時には、最適化の検討を行った項目とその妥当性について、十分説明する必要がある。

#### ガイドラインの適用

- Q4 口内炎治療薬，点鼻薬，痔疾治療薬，抗菌トローチ及び抗生物質注射剤のための内皮反应用注射などは，本ガイドラインの適用を受けるのか。
- A 本ガイドラインは，皮膚に適用したときに，その部位で治療効果を発揮する製剤を対象としている．ゆえに，粘膜に適用する製剤，抗生物質注射剤のための内皮反应用注射及び皮膚に適用した後に体循環血流へ薬物が到達して治療効果を期待する製剤は対象としていない．

#### 用語

- Q5 後発医薬品は，「シート状のものは先発医薬品と面積と含量が同一で，液状又は半固形状のものは単位質量当たりの含量が先発医薬品と同一でなければならない」とあるが，面積，含量が異なっても，バイオアベイラビリティが同じであれば問題ないのではないのか。
- A バイオアベイラビリティが先発医薬品と同等であるということのみで，後発医薬品としては取り扱わない．本ガイドラインで規定している後発医薬品は，医療用医薬品の申請区分（8）で取り扱われるものを対象としており，あくまで先発医薬品と同一有効成分を同一含量含み，先発医薬品の同等品として適用できるものでなければならない．

- Q6 外用エアゾール剤，ポンプスプレー剤の場合は，後発医薬品はどのように定義されるのか。

- A 容器に含まれる薬物濃度が等しく，単位時間当たり又は一回の噴射薬物量が先発医薬品と同一であるものを後発医薬品という．

- Q7 治療学的同等性が厳密に評価されるべき医薬品の定義の中に「その他の安全性確保の観点から治療学的同等性が厳密に評価されるべき医薬品」とあるが，どのような基準で薬物を判断するのか。

- A 安全性確保の観点から判断する．バリア機能が低下した皮膚に医薬品を適用した場合，循環血流へ薬物が吸収されることによる副作用の発生が懸念されるが，その際の副作用が許容し得るものかどうか判断基準となる．また局所の副作用についても考慮する必要がある．例えば，ガイドラインに示した免疫抑制剤，ステロイド剤等の他，カルシニューリン阻害剤，JAK 阻害剤，免疫調整剤等が想定される．

上記以外の薬物でも，製剤学的な特性の相違により皮膚透過性や全身移行性が大きく変化し，許容できない副作用発現の恐れがあることに留意する．同定義に含まれるか判断に迷う場合は，審査当局に相談すること．

- Q8 作用強度の強いステロイド剤とは，どこまでを指すのか。

A ステロイド外用薬は、薬効の程度によって **strongest, very strong, strong, medium**, 及び **weak** の 5 群に分類される。一般に、薬効の大きい外用剤ほど副腎皮質機能抑制効果も強く現れるといわれており、外用薬による副作用としては、骨量の減少、発育障害（小児）、副腎皮質機能低下などが報告されている。ステロイドの経皮吸収率は正常な皮膚の場合、3～5%、ODT 療法\*では約 28%、さらに角層を剥離した皮膚では塗布後 4～6 時間に 78～90% が吸収されるといわれている。また、皮膚のバリア機能に異常をきたしている皮膚病変部では、ステロイドの吸収率が著明に増大することが報告されている。ステロイド外用薬による全身性副作用は、主に視床下部、下垂体及び副腎皮質におけるその機能がどの程度抑制されるかによって評価されるが、**strong** に分類されるステロイド外用薬では、単純塗布で 20g/日、ODT 療法では 10g/日によって副腎皮質機能抑制が生じ、**strongest** に分類されるものでは、単純塗布で 10g/日、ODT 療法では 5g/日によって副腎皮質機能抑制が生じることが報告されている。

以上のことから、作用の強力なステロイド外用薬を大量にしかも長期に使用する場合（例：広範囲な皮疹、アトピー性皮膚炎、乾癬などへの適応など）には全身作用が生じやすいと思われ、また、皮膚のバリア機能に応じて経皮吸収率が変化する薬剤であると考えられる。したがって、**strongest, very strong** 及び **strong** の 3 群のステロイド外用薬は、曝露量が問題となる薬物と考えられる。

\* ODT 療法：Occlusive dressing therapy；軟膏を患部に単純塗布し、その部分をポリエチレン製、ポリ塩化ビニリデン製などの薄膜で覆って絆創膏で止めて密封する方法。ステロイド軟膏の経皮吸収が高まり、病変を短期間で治癒させることができる。市販のステロイドテープも ODT 療法そのものである。

1) 古江増隆，皮膚科診療プラクティス第 6 巻，宮地良樹編，文光堂，東京，1999，pp. 118-124.

Q9 液状または半固形状の製剤について「基剤の性状が異なる」とあるが、具体的にはどのようなものか。

A 例えば、軟膏剤では油性基剤と水性基剤間、クリーム剤では W/O 型と O/W 型の乳剤性基剤間が考えられる。各種剤形と基剤の性状の例を下表に示す。

表 液状又は半固形状の製剤の基剤と性状の例

剤形	油性	水性	乳剤性	
			W/O	O/W
11.2 外用液剤				
11.2.1 リニメント剤	●	●	●	●
11.2.2 ローション剤		●	●	●
11.3 スプレー剤				
11.3.1 外用エアゾール剤	●	●	●	●
11.3.1 ポンプスプレー剤	●	●	●	●
11.4 軟膏剤	●	●		
11.5 クリーム剤			●	●
11.6 ゲル剤	●	●		

## 試験

### 標準製剤と試験製剤

Q10 ロット間の差を適切に検出できる *in vitro* 放出試験で標準製剤を選択するとあるが、その目的は何か。

A 後発医薬品は、入手可能な先発医薬品の中で平均的な挙動を示す製剤と同等であるべきである。*in vitro* 放出試験で標準製剤を選択する目的は、中間的な製剤学的特性を示す先発医薬品のロットを選択するためである。なお、放出試験は標準製剤の選択に用いられるだけであって、標準製剤と試験製剤を放出試験で比較する必要はない。

Q11 *in vitro* 放出試験の温度を 32°C とした理由は何か。

A 室温 25°C において露出した背部及び腰部の皮膚の平均温度は 33°C 前後であり、範囲は 31.5~35°C 程度である。<sup>2)</sup> 皮膚適用製剤の *in vitro* 放出試験温度は、32°C 又は 37°C で行われることが多く、USP (The United States Pharmacopeia) では試験温度を 32°C としている。皮膚の温度と USP との整合性を考慮し、32°C とした。

2) 久住武ら、日本温泉気候物理医学会雑誌、50 (3), 121 (1987)。

Q12 どのような場合に、*in vitro* 放出試験に膜を使用することができるか。また、膜透過が律速になっていないことをどう評価するか。

A 基剤が放出した薬物の測定に支障を来す場合には、膜を使用してもよい。膜透過が律速である場合には、全ての製剤からの透過はほぼ等しくなると考えられる。従って、もし製剤からの放出が溶液からの放出よりも遅ければ、膜透過は放出の律速ではないと判断できる。

Q13 *In vitro* 放出試験が不適切な場合には、それに代わる製剤の特性に応じた適当な物理化学的試験を行い、標準製剤を選ぶとあるが、利用できる物理化学的試験にはどのような試験があるのか。

A 拡散セルに人工膜の代わりに動物皮膚を取り付ける *in vitro* 透過試験などがある。

Q14 「実生産ロットと生物学的同等性試験に用いるロットの製法は同じで、両者の品質及びバイオアベイラビリティは共に同等であるものとする」と記載されているが、どのようにして示すのか。

A 実生産ロットの有効性、安全性を保証するためには、試験ロットと実生産ロットの品質及びバイオアベイラビリティが同等でなければならない。試験ロットと同等な実生産ロットを製造するためには、製剤の品質、バイオアベイラビリティに影響を及ぼす原薬、添加剤の重要な性質、製法上の重要要因を明らかにしておき、それらを適切に制御する必要がある。両者の品質及びバイオアベイラビリティは共に同等であることは、物理化学的特性が同じであること、及び、放出試験が可能なときには放出特性が同等であることを確認することにより示される。

#### 許容域

Q15 治療学的同等性が厳密に評価されるべき医薬品以外の医薬品には、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに示されている許容域よりも広い許容域が適用されるのは何故か。

A 医薬品の使用目的、適用方法を考慮し、有効性、安全性の面から問題ないと判断されたために、広い許容域を適用することとした。治療学的同等性が厳密に評価されるべき医薬品の許容域は、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに示されている通りである。

#### 試験

Q16 本ガイドラインでは、従来の試験法である動物を対象とした薬理的試験法による生物学的同等性の評価方法が認められていないが、その理由はなにか。

A 後発医薬品ガイドラインにおいては、原則としてすべての医薬品でヒトを対象として生物学的同等性試験を実施することとされている。動物試験は、生物学的同等性の結果がヒトの結果と相関し、且つ製剤間のバイオアベイラビリティの差を識別しやすい場合に、ヒト試験の代替となり得る。しかし、動物とヒトの皮膚では、毛穴の数、皮膚の厚さ、皮下脂肪の厚さなどの解剖学的条件にかなり差があると言われている。<sup>3,4)</sup>また、生物学的同等性に関して、ヒト試験と動物試験の結果が比較されたことはなく、局所皮膚適用製剤の生物学的同等性の評価における動物試験の有用性は示されていない。<sup>5)</sup>以上の理由により、本ガイドラインでは、動物を対象とした薬理的試験法による生物学的同等性の評価方法は例外を除いて認めないこととした。

3) Bronaugh, R.L., R.F. Stewart, and E.R. Congdon, Methods for in vitro percutaneous absorption studies. II. Animal models for human skin. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1982. 62(3): 481-8.

4) Shah, V.P., et al., Workshop report on in vivo percutaneous penetration/absorption. Washington D.C., May 1-3, 1989. *Skin Pharmacol*, 1991. 4(3): 220-8.

5) Shah, V.P., et al., Bioequivalence of topical dermatological dosage forms--methods of evaluation of bioequivalence. *Pharm Res*, 1998. 15(2): 167-71.

Q17 いくつかの生物学的同等性の測定法が記載されているが、どの方法が望ましいのか。

A まず製剤の適用目的（作用部位）から適切な方法を選択する。角層、又は角層より深部に作用部位がある場合は、皮膚薬物動態学的試験法を適用できる。ただし、液状又は半固形状の製剤では、必要に応じて、基剤の性状の差異を考慮する必要がある。検出力や簡便性を考慮して、皮膚薬物動態学的試験法と同程度の方法があれば、それを使用することができる。明瞭な蒼白化反応を生じる一部のステロイド剤は臨床効果と蒼白化との間に関連性があることが知られており、蒼白化反応を指標とした薬理試験を適用できる。手指洗浄等に用いる消毒薬や殺菌剤などは *in vitro* 効力試験が適用できる。作用部位が表面に表れている褥瘡等の治療薬には、動物試験が適用できる。

Q18 治療学的同等性が厳密に評価されるべき医薬品に該当しない液状又は半固形状の製剤について、患者を対象に、薬理効果又は臨床効果を指標とした臨床試験の評価法を示してほしい。

A 薬理効果又は臨床効果を指標に平均値の差による評価が一案として考えられる。なお、有効成分の作用により治療学的同等性が厳密に評価されるべき医薬品における臨床評価は、患者を対象とした薬理効果又は臨床効果を指標に、信頼区間での評価となる。

Q19 液状又は半固形状の製剤について、治療学的同等性が厳密に評価されるべき医薬品であっても、標準製剤と添加剤の種類が同じで、添加剤の含量と製剤学的な特性（粘度、エマルジョン構造、粒度分布、pH、密度等）が同等な試験製剤で、*in vitro* 放出試験及び透過試験で同等である場合には、皮膚薬物動態学的試験により生物学的同等性を保証できる場合もあるとした理由は何か。

A 有効成分の移行に影響を与える製剤学的な特性の差異を高度に抑制するとともに、*in vitro* での放出性・透過性評価および皮膚薬物動態学的試験を実施することで、病態皮膚での薬物吸収や移行速度に製剤間の大きな差が生じるリスクも限定されると考えられるためである。

Q20 NSAIDs のような薬物では、作用部位へ到達する経路には、皮膚より直接到達する経路と全身循環血流を経る経路とがあると考えられるが、皮膚薬物動態学的試験及び残存量試験を用いる方法によって適切に生物学的同等性を確認できるのか。

A 皮膚薬物動態学的試験及び残存量試験では、作用部位に到達する途上の、すなわち角層に入る薬物を捉えバイオアベイラビリティを測定していることになる。指摘された経路が存在するならば、薬物は、角層透過後両経路に分かれることになるが、その配分率が製剤によらず一定であるなら、皮膚薬物動態学的試験及び残存量試験によっても生物学的同等性を評価できると考えられる。現在のところ、製剤によって配分率が一定であるかどうかについては明かではない。しかしながら、角層に入る薬物の速度の同等性を保証することにより、局所皮膚適用製剤の生物学的同等性を保証できると考えている。

- Q21 本試験では、部位による偏りの影響を排除するために、比較を行う組み合わせ（例えば、標準製剤と試験製剤、被験者選択用適用部位（後述）など）ごとにランダムに適用部位を割り付ける、とあるがどのように割り付けるのか。
- A 特定の処理が、多くの被験者で特定の同一部位に割り付けられることがないように、特に注意して無作為に割り付けるようにする。
- Q22 吸収に影響を及ぼす適用部位の差が懸念され、むしろ、同一部位の時期間の差の変動の方が小さいと考えられるときには、2剤 x 2期クロスオーバー法を適用してもよいか。
- A 2剤 x 2期クロスオーバー法を適用しても構わない。ただし、時期の影響や順序効果が表れやすい臨床試験、角層剥離による皮膚の損傷の影響が出やすい皮膚薬物動態学的試験では2剤 x 2期のクロスオーバー試験法を採用することは好ましくない。
- Q23 *In vivo* 試験の予試験において、用量反応性（dose-response）の確認を行う必要はないのか。
- A 実際に製剤が適用される状態は、必ずしも線形の用量反応性（dose-response）が成り立っているとは限らないので、生物学的同等性試験の予試験において用量反応性（dose-response）の確認を行う必要はない。なぜなら、薬物の基剤中での溶解状態が飽和に達しているときには、製剤中の単位重量あたりの含量を上げて、溶解状態にある薬物濃度は高くなり、皮膚への薬物の分配速度は製剤中の含量には比例しないからである。
- Q24 配合剤の場合には、配合されている全ての有効成分について、評価を行わなければいけないのか。ステロイド剤に抗生物質が配合されている製剤では、薬理的試験によるステロイド剤の評価と抗生物質を評価する試験の2つを実施するのか、あるいは、両者を同時に評価できる試験を選択して評価するのか。
- A 配合剤の場合には、配合されている全ての有効成分について同等性の評価を行う。ステロイド剤に抗生物質が配合されている場合も例外ではなく、このとき、薬理的試験と抗生物質を評価する試験の2つを実施しても、又は、両者を同時に評価できる試験を選択して評価してもどちらでもよい。
- Q25 皮膚薬物動態学的試験においては、定常状態における角層内薬物濃度だけ进行评估している。定常状態における評価だけで、適切に生物学的同等性を評価できるのか。
- A  $t_{ss}$  を定常状態に達する時間とし、 $C_{css}$  に到達後に製剤を取り除くと、AUC は  $C_{css} \cdot t_{ss}$  で表され、 $C_{css}$  以上の情報を与えないと言える。また、局所皮膚適用製剤では、通常、定常状態に至るまでの過程が問題となるような使われ方はしないので、定常状態に至るまでを評価する必要性は低い。上記を考慮して、本ガイドラインでは、定常状態若しくはそれに近い状態での角層内薬物濃度の同等性を評価すれば十分と考えた。
- Q26 皮膚薬物動態学的試験においては、2つの方法が示されているが、それぞれの特性及び使い分けについて示してほしい。

- A TEWL を測定しない場合は、同一回数（10～20 回）の角層剥離を行うことにより、薬物を含有した角層の大部分が剥離されることを前提にして、同一回数の剥離によって角層中に存在する薬物量の比較（対照製剤／試験製剤）を行う。しかし、角層の厚さ、剥離操作による剥離のしやすさには被験者の個人差があり、更に剥離の技量等の個人差が加わるため、剥離の変動が大きくなりデータのバラツキにつながる恐れがある。このような場合、検出力をあげるためには、例数を多くする、あるいは、同一被験者、同一製剤の観察ポイント数を多くする必要がある。

TEWL を測定する場合には、付録 1 に示す式を利用することにより、全角層中における薬物濃度を推定できるので、角層の回収率の変動による影響が小さい。そのために、TEWL を測定する方法は試験操作が煩雑ではあるが、同じ観察ポイント数、被験者数ならば一般的には試験のばらつきは小さく検出力は高くなる。しかし、TEWL の測定には時間がかかるので、速やかに吸収される薬物では、測定中に角層内薬物濃度が変化するためにこの方法が適用できない場合、あるいは、薬物や製剤の特性によりこのモデルが適用できない場合もある。なお、ガイドラインの付録 1 に示したモデル式を用いて角層内薬物濃度を推定する方法については、以下の文献<sup>6,7)</sup>において詳細に述べられている。

6) Kalia, Y.N., Alberti, I., Naik, A., Guy, R.H., Assessment of topical bioavailability in vivo: the importance of stratum corneum thickness. *Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol.*, 2001. 14: 82-86.

7) Albert, I., Kalia, Y.N., Naik, A. and Guy, R.H., Assessment and Prediction of the Cutaneous Bioavailability of Topical Terbinafine, In Vivo, in *Man. Pharm. Res.*, 2001. 18:1472-1475.

- Q27 付録 1 に示したモデル式を用いて角層内薬物濃度を推定する方法は、皮膚の角層以下の部分がシンク条件を満たす場合にのみ適用できると理解しており、この式が適用できるケースはかなり限定されていると理解してよいか。

- A 付録 1 に示したモデル式については、皮膚の角層以下の部分がシンク条件を満たす場合にのみ適用できる。<sup>8)</sup>しかし、実際には角層以下の皮内には薬物の濃度勾配が存在する場合があります、<sup>9)</sup>定常状態における角層の最下層部分の濃度が 0 にならないため、<sup>10)</sup>この式を当てはめることに無理のある薬物や製剤もあると考えられる。予試験でモデル式がフィットしない場合には、モデル式によらない方法を採用した方がよい。

8) 小林大介, 森本雍憲, 薬局, 2002. 53(11): 2688-2698.

9) H. Schaefer and A. Zesch, *Acta Derm, Venereol. (stockh)*, 1975. 74: 50-55.

10) K. Tojo, K. H. Valia and Y. W. Chien, *J. Chem. Eng. Japan*, 1985. 18(2): 174-178.

- Q28 軟膏剤のように用法に 1 日数回塗布すると記載されている製剤と、貼付剤のように 1 日 1 回あるいは 1 日 2 回貼付すると貼付回数が記載されている製剤について、それぞれ、角層中薬物濃度の測定点をどのように設定すればよいか。

- A 軟膏剤のように適用時間や適用回数に明確な規定が無く、適宜投与される医薬品においては、角層中薬物濃度が定常状態に到達する場合は定常状態の時点 1 点で、定常状態に到達

せず薬物濃度が上昇を続ける場合には投与開始後約 4 時間の時点 1 点で、また、定常状態が一定時間持続せず角層中薬物濃度が最高値に達したのち低下する場合には最高値以降の適当な時点 1 点で、それぞれ標準製剤と試験製剤の比較を行う。一方、貼付剤のように用法で 1 日の貼付回数が記載されている場合には、貼付している間(適用時間)での有効性の同等性が期待されている。そのため、投与後角層中薬物濃度が定常状態に到達する場合は定常状態の時点 1 点および製剤適用の最終時点 1 点で、また、定常状態に到達せず薬物濃度が上昇を続ける場合には、投与開始後約 4 時間の時点 1 点および製剤適用の最終時点 1 点で、定常状態が一定時間持続せず角層中薬物濃度が最高値に達したのち低下する場合には、最高値付近の適当な時点 1 点および製剤適用の最終時点 1 点のそれぞれで標準製剤と試験製剤の比較を行う。

- Q29 抗ウイルス剤や抗真菌剤の作用部位が表面であるために皮膚薬物動態学的試験を適用することは不相当という考えがある。これについては、どのように考えたらよいか。
- A 抗真菌剤の外用薬は角層の最下層まで到達する必要がある。その理由は、白癬菌は角層の中層から下層に増殖しているからである。抗ウイルス剤は表皮全層、できれば真皮まで薬剤が到達する必要がある。水痘や単純ヘルペスなどのヘルペスウイルスは、生きた表皮の細胞に感染し細胞に壊死を起こした結果、水疱になる。したがって、生きた細胞のいる角層より下の表皮及び真皮まで薬剤が浸透する必要がある。さらに、ウイルスは真皮の血管内皮にも認められることがあり、血管炎を引き起こす。そのようなものに効果をあげるには、当然深くまで薬剤が到達する必要がある。抗真菌剤及び抗ウイルス剤を外皮に適用することによって臨床的效果が認められていることから、これらの生物学的同等性試験では、皮膚薬物動態学的試験を適用する対象製剤となり得る。
- Q30 蒼白化反応強度から生物学的同等性を証明できるとした根拠を示して欲しい。また、AUEC により評価する理由、本試験の製剤適用時間を  $T_{50}$  とする理由、ステロイド応答性被験者を選定することの必要性、及び、選択時の基準を  $AUEC_2/AUEC_1 > 1.25$  とした理由を示して欲しい。また、ステロイド応答性被験者を選定する際に、 $AUEC_1 = 0$  となる被験者の場合には、どのように対処すればよいか。
- A ステロイド剤による蒼白化の強度は原体の作用強度に相関し、これを利用してステロイド剤のランク分けを行ってきた経緯がある。一方、Stoughton らは、0.050% betamethasone dipropionate を用いた研究で、蒼白化強度が適用量及び適用時間とよい相関性があることを示した。<sup>11)</sup> また、製剤適用時間を  $T_{50}$  としたときの蒼白化反応が皮膚薬物動態学的試験による角層中薬物濃度ともよい相関性を示すことも報告されている。<sup>12)</sup> 以上のことより、同一薬物を含む異なる銘柄間のバイオアベイラビリティを比較する生物学的同等性試験においても蒼白化反応を利用できると判断され、薬理的試験の 1 つとしてガイドラインに採用された。なお、皮膚薬物動態学的試験などの他の試験法と同様に、定常状態における蒼白化強度を比較することにより、生物学的同等性を評価できる可能性があるが、現在のところその妥当性はまだ示されていないので、薬理的試験の 1 つとして蒼白化反応を利用する場合には、製剤適用時間を  $T_{50}$  とし、蒼白の経時変化を含めて同等でなければならない、即ち AUEC が同等とみなされなければならないとした。

ステロイド非応答性の被験者は、薬物の吸収量に応じた反応を示さないため、バイオアベイラビリティの同等性を評価する試験の被験者としては不適切である。ステロイド応答性の被験者選択の目安として  $AUEC_2/AUEC_1 > 1.25$  としたのは、製剤適用時間が 4 ないし 9 倍異なるとき、即ち適用量が 4 ないし 9 倍異なるときに、ばらつきなども考慮して、反応の比が最低 1.25 倍となるような被験者を選択した方がよいためである。なお、 $AUEC_1 = 0$  となる被験者は、ステロイド非応答性の被験者である可能性が高く、また、ステロイド応答性の有無を判定できないので除外すべきである。

11) Pershing LK, Lambert L, Wright ED, Shah VP, Williams RL, Topical 0.050% betamethasone dipropionate: pharmacokinetic and pharmacodynamic dose-response studies in humans, Arch Dermatol, 130, 740-747 (1994).

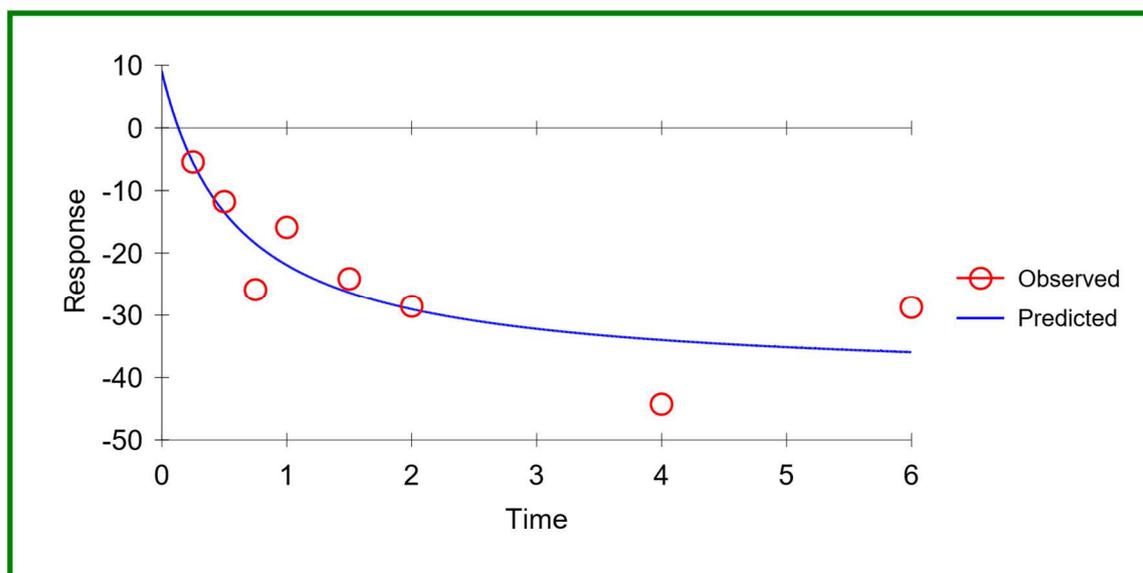
12) Singh GJ, Adams WP, Lesko LJ, Shah VP, Molzon JA, Williams RL, Pershing LK, Development of in vivo bioequivalence methodology for dermatologic corticosteroids based on pharmacokinetic modeling, Clin. Pharmacol. Ther., 66, 346-357 (1999).

Q31  $T_{50}$  の算出方法を具体的に示して欲しい。また、 $T_{50}$  から決める製剤適用時間は切りのよい時間でよいか。

A 具体的な数値を用いて  $T_{50}$  の算出方法を示すことにする。予試験で、製剤適用時間を 0.25 ～ 6 時間と変える他はガイドラインに示した方法に準じて、蒼白化反応を色差計で測定し、ベースライン及び製剤非適用部位で補正した後 AUEC を計算したと仮定する。下記のデータは、各製剤適用時間における AUEC の平均値であるとする。

製剤 適用時間 T (hr)	0.25	0.50	0.75	1.00	1.50	2.00	4.00	6.00
AUEC	-5.44	-11.76	-25.86	-15.87	-24.12	-28.58	-44.30	-28.76

上記のデータを、横軸に測定時間、縦軸に AUEC にとりプロット (o) したのが下の図である。



このデータに、ガイドライン付録 2 に示した(8)式をあてはめ、非線形最小二乗法により、 $AUEC_{max}$ 、 $AUEC_0$ 及び  $T_{50}$ の推定値を求めると、それぞれ、-40.45、8.93 及び 0.60 となる (WinNonlin ver. 4.1, Pharsight Corporation, Mountain View, Calif.)。パラメータの推定値を用いて計算した AUEC の予測値を図中実線で示した。これより蒼白化反応を利用した薬理的試験における製剤適用時間は 0.6 時間が適当と計算される。なお、上記データは架空のデータであり、ステロイド剤では  $T_{50}$  が 0.6 時間程度になるということを意味するものではない。

試験が実施しやすいように製剤適用時間は切りのよい時間としてよい。上記の例では製剤適用時間は 40 分とするのが適当であろう。

蒼白化反応は非常にばらつきが大きいので、ガイドラインの(8)式には複数の被験者による平均値をプロットするのでよく、個々の被験者で  $T_{50}$  を求める必要はない。

非線形最小二乗法を適用して求めるパラメータの数は 3 個あるので、測定点数 (図の○の数) は 3 よりも十分大きい必要がある。また、ばらつきが大きいので、非線形最小二乗法を収束させ  $T_{50}$  の推定値を得るためには、製剤適用時間を十分広い範囲に取り、AUEC の変化率が大きい領域、即ち製剤適用時間が短い領域で多数の測定点を得るなどの工夫が必要である。

**Q32** 適用部位の数が、試験製剤及び標準製剤、ステロイド応答性被験者選択用適用部位 (製剤適用時間  $T_1$ 、 $T_2$  に相当) それぞれについて、各 1~数箇所とあるが、これらは揃える必要があるか。

**A** 標準製剤と試験製剤については、適用部位の数は同数とする。ステロイド応答性被験者選択用適用部位については、 $T_1$ 、 $T_2$  に対応する部位の数は同数とするが、標準製剤及び試験製剤の適用部位数と揃える必要はない。

**Q33** 蒼白化反応を目視で判定する場合、パラメトリック、ノンパラメトリックな方法のいずれを用いて解析を行ってもよいとあるが、予め決めておく必要はないか。

**A** 解析プロトコールにあらかじめ統計解析の手順について記載しておく。例えば、パラメトリックな方法で解析するが、分布の正規性が疑われるときにはノンパラメトリックな方法で解析する、などと定めておく。

**Q34** 視覚的方法で蒼白化反応を評価するときには、ノンパラメトリック手法を用いて標準製剤の平均 AUEC と試験製剤の平均 AUEC の差の 90%信頼区間を計算するとあるが、ノンパラメトリック手法を用いて信頼区間を計算する方法に関する参考文献を示してほしい。

**A** 2 剤 x 1 期の試験の場合には、Wilcoxon の 1 標本検定 (符号付き順位検定) などの手順に従って、平均の差の中心位置の信頼限界を計算する。Wilcoxon の 1 標本検定については、成書<sup>13)</sup>に詳細に述べられている。

2 剤 x 2 期の試験の場合には、Hauschke らのアプローチ<sup>14)</sup>に従って計算できる。

13) 佐久間昭, 薬効評価—計画と解析 II, pp12-23. 東京大学出版, 東京, 1981

14) Hauschke, D., Steijnans, V. W., Diletti, E., A distribution-free procedure for the statistical analysis of bioequivalence studies. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, 1990. 28(2), 72-8.

Q35 残存量試験では、製剤からの薬物の消失量を測定する部位とは別の部位に製剤を非常に短時間適用したときの回収薬物量から、製剤を t 時間適用したときの回収薬物量を差し引くとあるが、これは何を意味するのか。

A 薬物が製剤から皮膚へ分配した量を正しく評価するための方法である。適用前の製剤中の薬物量を Dose, t 時間後に製剤中に残存している薬物量を Rt, t 時間後に皮膚に分配した薬物量を At, t 時間後に皮膚の表面に残存し脱脂綿等に回収された薬物量を Bt で表すとする。本試験では次式より皮膚に分配した薬物量 At を求める。

$$At = \text{Dose} - (Rt + Bt) \quad (1)$$

もし、皮膚の表面に残存する薬物のふき取りが不適切に行われ Bt が真の値より低い場合、また、製剤からの薬物の抽出操作が十分でない場合のいずれにおいても皮膚へ分配した薬物量 At は多く見積もられてしまう。そこで、それぞれの操作によって回収されない薬物量を C とすると、皮膚へ分配した薬物量 At は次式で表される。

$$At = \text{Dose} - (Rt + Bt + C) \quad (2)$$

T=0 においても操作によって回収されない薬物量は変わらないとすると

$$A0 = \text{Dose} - (R0 + B0 + C) \quad (3)$$

と表されるが、 $A0=0$  とみなせるので、C は次式で表される

$$C = \text{Dose} - (R0 + B0) \quad (4)$$

そこで、(4)式を(2)式に代入すると

$$At = (R0 + B0) - (Rt + Bt)$$

となる。すなわち、「対照部位からの薬物回収量」から「t における薬物回収量」を差し引いた量を、薬物が製剤から皮膚へ分配した量として正しく評価できることになる。

Q36 薬物動態学的試験を適用する場合には、患者における PK/PD 試験などで相関関係を具体的に提示する必要があるのか。

A その通りである。

#### 曝露量試験

Q37 曝露量試験の目的と具体的な方法や判定法について説明してほしい。また、「角層を完全剥離したヒト又は動物の皮膚を対象として」とあるが、どのような場合にヒトではなく動物の皮膚を対象としてよいのか。

A 治療学的同等性が厳密に評価されるべき医薬品では全身循環血流へ到達した薬物による副作用を無視することができない。特にアトピー性皮膚炎など角層のバリア機能が不十分な場合の副作用リスクを評価するため、角層が損傷を受けている病態皮膚での薬物の曝露量を評価する必要がある。具体的にはテープなどにより塗布部分の角層をほぼ完全に剥離したヒトまたは動物を対象として、薬物動態学的試験または残存量試験を行うことにより評

価できる。なお、これらの試験では、一定の面積から全身循環血流中へ到達する薬物量の比較あるいは推定ができればよいので、試験に際しては、実際に医薬品が塗布される面積で実施する必要はなく、生物学的同等性試験と同程度の塗布面積で評価することにより、例数は10例以上で行う。

塗布部分の角層を完全剥離したヒト試験において薬物動態学的手法を適用する場合には、吸収されて作用を発揮することを期待して投与される製剤における血中濃度、及び、後発医薬品が臨床的に使用される最大塗布面積を考慮して、薬物の特性に応じた曝露量の限度値を決定し、試験製剤の曝露量がそれ以下であることを示す。

角層剥離皮膚を用いた動物試験の結果からは、ヒトにおける安全性に外挿することができないので、標準製剤の曝露量と同等以下という基準を適用する。また、塗布部分の角層を完全剥離したヒト試験で残存量試験を適用する場合にも、ヒトにおける薬物動態を推定できないので、同等以下という基準を適用する。同等以下の基準を適用するときは、製剤間のパラメータの差の信頼区間上限が+25%、あるいは、点推定では+10%以下であることを確認する。

動物の皮膚を対象とするかヒトの皮膚を対象とするかは、申請者が選択してよいが、上述のように選択した試験法によって曝露量の許容域が異なる。

**Q38** 生物学的同等性を臨床試験で評価する場合にも、治療学的同等性が厳密に評価されるべき医薬品については曝露量の確認が必要か。

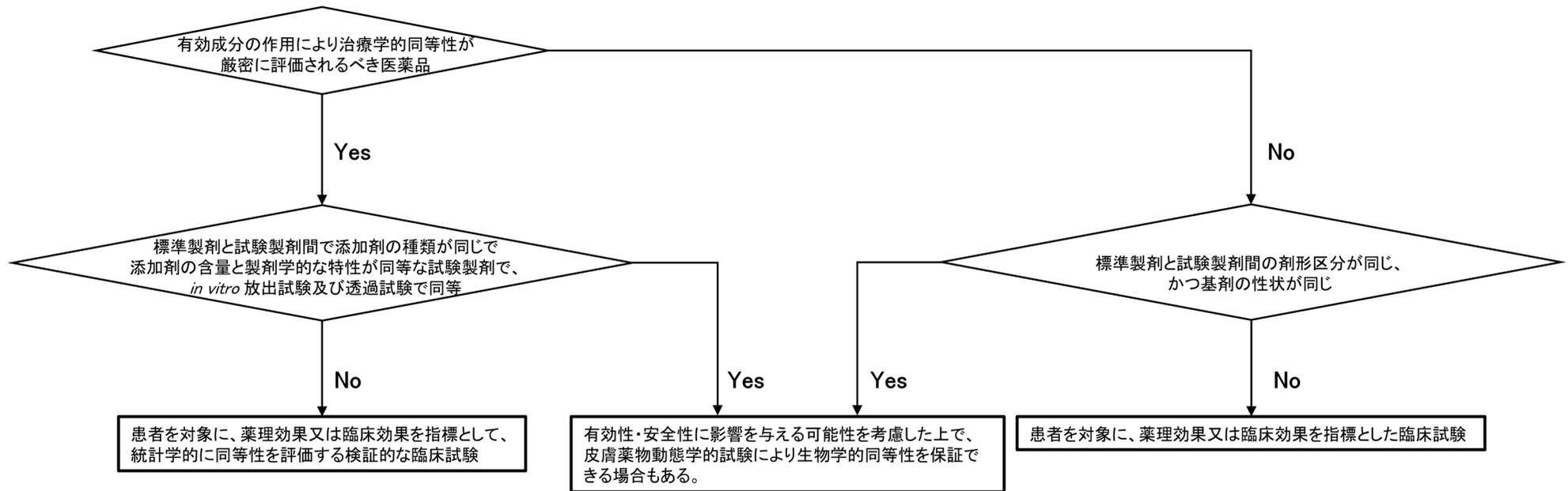
**A** 曝露量の評価は必要である。ただし、臨床試験と併せて曝露量を評価することも可能である。

**Q39** 生体試料の分析法バリデーションの実施に関する参考文献を示してほしい。

**A** 次の文献を参考<sup>15)</sup>にするとよい。

15)「生体試料中薬物濃度分析法バリデーション及び実試料分析に関するガイドライン」について（令和6年12月4日医薬審発1204第1号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知）

別紙 1 液状又は半固形状の局所皮膚適用製剤の生物学的同等性試験の進め方



(別添)

局所皮膚適用製剤の剤形追加のための生物学的同等性試験ガイドライン

Q&A

Q1 剤形追加の定義として、第1章緒言に「本ガイドラインは、既承認の局所皮膚適用製剤と有効成分及び効能・効果が同一で、用法・用量が既承認の範囲内にある剤形が異なる製剤を追加（以下、「剤形追加」という）する場合」とあるが、用法・用量が既承認の範囲内とはどのようなことか。

A 局所皮膚適用製剤の場合、効能・効果が同一であっても、さまざまな剤形があり、剤形によって適用法がさまざまであるため、“用法・用量が同一である”の解釈に幅を持たせる必要がある。すなわち、塗布、塗擦、貼付は、皮膚に適用することでは同じ用法であると解釈できる。“用法・用量が同一である”の解釈に悩む場合は、審査当局に相談すること。

Q2 貼付剤から別剤形の貼付剤を剤形追加する場合の角層中薬物濃度の測定点はどのように設定すればよいか。

A 例えば、パップ剤からテープ剤を剤形追加する場合のように、用法で1日の貼付回数が記載されている場合には、貼付している間（適用時間）での有効性の同等性が期待されている。そのため、投与後角層中薬物濃度が定常状態に到達した時点で1点、および製剤適用の最終時点で1点のそれぞれで標準製剤と試験製剤の比較を行う。

「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 Q&A」の Q28 をご参照ください。