

No.
15-68

事務連絡

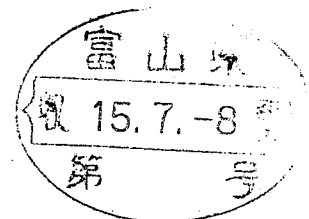
平成15年7月7日

各都道府県薬務主管課 御中

厚生労働省医薬食品局審査管理課

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

「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」については、平成15年7月7日付け薬食審査発第0707001号医薬食品局審査管理課長通知により通知したところですが、今般、別添のとおり同ガイドラインに関する質疑応答集 (Q&A) をとりまとめましたので御了知下さい。



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

緒言

Q1 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、体循環血流へ薬物が吸収されて治療効果を期待する製剤は対象としていない。

用語

Q2 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 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、適用中の角層内の薬物濃度が同一であれば薬物の作用部位に関係なく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重要であると考え。そのため、本ガイドラインにおいては、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基本的な試験とし、同一内容を評価する代替試験法として薬理学的試験、残存量試験、薬物動態学的試験を位置づけた。FDA 諮問委員会に提出された tretinoin の生物学的同等性に関する2つのデータ⁽¹⁾では、皮膚薬物動態学的試験の結論と臨床試験の結論は一致しており、皮膚薬物動態学的試験法の有用性が示されている。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学的反応を評価する試験を基本的な試験とする。

(1) Food and Drug Administration Advisory Committee for Pharmaceutical Science, November 29, 2001.

Briefing Information Dermatopharmacokinetics

Q3 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、平成9年12月22日医薬審第487号通知の別添「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が、その点について説明してほしい。

A 本来のバイオアベイラビリティの試験の目的は、作用部位に達する薬物の量及び速度を知ることにある。しかし、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があるために、通常、「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」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、また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とは考えにくい。それゆえ、本来の目的に添った定義を示した。

Q4 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重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。当該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。

Q5 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、単位時間あたりまたは一回の噴射薬物量が先発医薬品と同一であるスプレー剤を後発医薬品という。

Q6 後発医薬品は先発医薬品と物理化学的特性が類似していなければならないが、類似性は基剤の違い（W/O または O/W の違い、油性または水性基剤の違いなど）、基剤中の薬物の溶解状態の違いなどを基準に判断するとあるが、これらが類似していなければならない理由は何か。また、薬物の溶解状態の違いをどう判断するのか。

A 生物学的同等性試験では健康な志願者を被験者として試験を行う。しかし、健常な皮膚と病態の皮膚では薬物の透過性が異なり、病態によっては薬物の透過に対するバリア機能が低下することが報告されている。バリア機能が異なる皮膚間では、薬物の皮膚吸収の律速段階が変わる可能性がある。バリア機能の高い健常皮膚で同等性が確認された製剤間において、バリア機能の低い皮膚においても同等性をできるだけ保証するためには、O/W、W/O 等の物理化学的特性に関する類似性を保っておく必要がある。このために、物理化学的な特性に関する類似性が必要と考えた。

基剤中の薬物の溶解状態の違いは、例えば、基剤中での薬物の存在状態（溶解、懸濁、乳濁など）を顕微鏡などで観察することによって判断できる。

Q7 「生物学的同等性の許容範囲は、対数変換を行う場合、原則として、標準製剤と試験製剤の平均値の差は標準製剤の平均値の $-20\sim+25\%$ とする」とあるが、どのような場合にこれよりも広い許容範囲を適用できるのか。

A ガイドラインにも示したように、*in vitro* 効力試験、動物試験、臨床試験では、標準的な許容範囲以外の許容範囲を薬物ごとに設定する必要がある。その他、科学的なエビデンスがある場合であつて、かつ、作用緩和な医薬品にあつては広い範囲を適用することもあり得る。

Q8 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに記載されている「上記の判定基準に適合しない場合でも、試験製剤と標準製剤の生物学的同等性判定のパラメータの対数値の平均値の差が

log(0.90)~log(1.11)であれば生物学的に同等とする」も加えた方がよいのではないか。

- A 皮膚適用製剤では経口固形製剤と異なり、生物学的同等性を検証できる放出試験は確立されていない。このため、経口製剤に適用されている上記の判定基準を加えることはできない。将来、評価に耐えうる放出試験が確立されたならば、上記の判定基準を適用することができるであろう。

試験

標準製剤と試験製剤

Q9 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製剤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。

Q10 *in vitro* 放出試験の温度を 32 度とした理由は何か。

- A 室温 25℃において露出した背部及び腰部の皮膚の平均温度は 33℃前後であり、範囲は 31.5~35℃程度である⁽¹⁾。皮膚適用製剤の *in vitro* 放出試験温度は、32℃又は 37℃で行われることが多く、USP (The United States Pharmacopeia) では試験温度を 32℃としている。皮膚の温度と USP との整合性を考慮し、32℃とした。

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

Q11 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。

生物学的同等性試験

Q12 新しいガイドラインでは、従来の試験法である動物を対象とした薬理学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 後発医薬品の生物学的同等性試験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、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^(1,2)。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。③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学的試験法による生物学的同等性の評価方法を認めないこととした。

- (1) 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): p. 481-8.
- (2) 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): p. 220-8.
- (3) Shah, V.P., et al., *Bioequivalence of topical dermatological dosage forms--methods of evaluation of bioequivalence*. Pharm Res, 1998. 15(2): p. 167-71

Q13 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、また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。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。

Q14 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移行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、表皮内、真皮内の薬物拡散速度へ及ぼす基剤の影響は小さいと考えられるので、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。

Q15 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、被験者選択用適用時間（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部位に割り付けられないことがないように、特に注意して無作為に割り付けるようにする。

Q16 吸収に影響を及ぼす適用部位の差が懸念される。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。

Q17 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も、溶解状態にある薬物濃度は高くなり、皮膚への薬物の移行速度は製剤中の含量には比例しないからである。

Q18 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ならないのか。

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、または、両者を同時に評価できる試験を選択して評価してもよい。

皮膚薬物動態学的試験

Q19 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。FDAの「皮膚薬物動態学的試験に関するガイダンス案」⁽¹⁾では、吸収相、定常状態、製剤除去後の消失相のすべてについて、角層内薬物濃度を観察し、見かけの定常状態における濃度 (C_{ss}) と角層内濃度-時間曲線下面積 (AUC) で評価を行うこととされていた。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すると、AUCは $C_{ss} \cdot t_{ss}$ で表されるので、AUCは C_{ss} 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、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。

(1) FDA Guidance for Industry: Topical Dermatological Drug Product NDAs and ANDAs – In Vivo Bioavailability, Bioequivalence, In vitro Release, and Associated Studies, Draft Guidance, June 1998 (2003年5月現在、この案は取り下げられている。)

Q20 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対比較（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、更に剥離するオペレータ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、例数を多くしたり、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は煩雑になるが、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してしまう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、以下の文献において詳細に述べられている。

- 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.*, 14, 82-86 (2001)
- I. Albert, Y.N. Kalia, A. Naik and R. H. Guy, Assessment and Prediction of the Cutaneous Bioavailability of Topical Terbinafine, In Vivo, in *Man. Pharm. Res.*, 18(10), 1472-1475 (2001).

Q21 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⁽¹⁾。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⁽²⁾、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⁽³⁾、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。

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

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

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

Q22 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またはそれより長い時間」とあるが、定常状態に達せずに長時間角層中の薬物濃度が上昇し続ける場合の適用時間は、どのようにすればよいか。

A 4時間前後の適当な時間または用法に従った時間を製剤適用時間とするのでよい。

Q23 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適當という考えがある。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効果が認められていることから、これらの生物学的同等性は、皮膚薬物動態学的試験を適用する対象製剤となり得る。

薬理的試験

Q24 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。

Q25 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 x1 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、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、

- 佐久間明, 薬効評価—計画と解析 II, pp12-23. 東京大学出版, 東京, 1981 に詳細に述べられている。

2 剤 x2 期の試験の場合には、Hauschke らのアプローチに従って計算できる。

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

残存量試験

Q26 本試験において、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おいて、製剤を非常に短時間皮膚に適用したときの回収薬物量から t 時間後の回収薬物量を差し引いているとあるが、こ

れは何を意味するのか。

A 薬物が製剤から皮膚へ移行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 R_t , t 時間後に皮膚へ移行した薬物量を A_t , 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 B_t で表すとす。本試験では次式より皮膚へ移行した薬物量 A_t を求める。

$$A_t = \text{Dose} - (R_t + B_t) \quad (1)$$

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 B_t 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移行した薬物量 A_t 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、皮膚へ移行した薬物量 A_t は次式で表される。

$$A_t = \text{Dose} - (R_t + B_t + C) \quad (2)$$

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

$$A_0 = \text{Dose} - (R_0 + B_0 + C) \quad (3)$$

と表されるが、 $A_0=0$ とみなせるので、 C は次式で表れる

$$C = \text{Dose} - (R_0 + B_0) \quad (4)$$

そこで、(4)式を(2)式に代入すると

$$A_t = (R_0 + B_0) - (R_t + B_t)$$

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移行した量として正しく評価できることになる。

試験法・その他

Q27 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 次の文献を参考にするとよい。

- V.P. Shah et al., Analytical methods validation: Bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetic studies. *J. Pharm. Sci.*, 81, 309 (1992).
- V.P. Shah et al., Bioanalytical method validation—a revisit with a decade of progress. *Pharm Res.*, 17, 1551 (2000)

暴露量試験

Q28 暴露量試験では、「適切な方法で確認する」とあるが、どのような方法が利用可能か。

A 塗布部分の角層を完全剥離したヒトまたは動物を対象として、薬物動態学的試験及び残存量試験を行うことにより比較できる。なお、暴露量試験では、一定の面積から全身循環血流中へ吸収される薬物量が推定できればよいので、試験に際して実際の投与時の薬物の塗布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製剤塗布面積で評価することでよい。原則として、後発医薬品の暴露量は先発医薬品と同等以下（信頼区間上限が+25%、点推定では+10%以下）でなければならないが、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を参照

にして、薬物の特性に応じた暴露量の許容される程度を決定してもよい。

Q29 暴露量試験で「それに準じる薬物」とあるが、どのような基準で薬物を判断するのか。

A 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、この場合には、医薬品が体循環血流へ吸収されたことによる副作用が懸念される。皮膚疾患による皮膚バリア能低下の最も顕著な例は角層の完全剥離であり、この状態で製剤を適用したときの血中濃度が、全身作用を発揮するレベル以上あるいは蓄積性が懸念されるレベル以上の場合には、暴露量試験を適用する必要がある。その他、先発医薬品において重篤な副作用が報告されている薬物もこれに含まれる。

Q30 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 1) strongest, 2) very strong, 3) strong, 4) medium, および 5) 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、1) strongest, 2) very strong および 3) strong の群のステロイド外用薬は、暴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.

Q31 皮膚薬物動態学的試験方法や薬物動態学的方法で同等になった場合でも、暴露量試験は必要か。

A 必要と考える。いずれの試験も、健康な皮膚（正常なバリア機能を有する皮膚）を用いたときの薬物の透過性を評価している。暴露量試験は、バリア機能が低下した皮膚でも、薬物の吸収性に製剤間で差がないことまたは許容される程度であることを評価する試験である。生物学的同等性も暴露量試験とともに、薬物動態学的方法で評価することは差し支えないが、対象とする皮膚が異なる

ので、2つの試験を独立して行わなければならない。