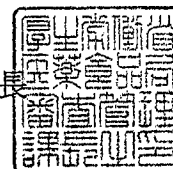


薬食審査発第0707001号
平成15年7月7日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長



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

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新規承認申請に係るものについては、平成9年12月22日医薬審第487号審査管理課長通知により、当該資料の作成にあたって実施する試験のガイドライン（以下、「後発医薬品ガイドライン」という。）を示しているところである。今般、局所皮膚適用製剤の後発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作成にあたって実施する試験のガイドラインを、平成11年4月8日医薬発第481号医薬安全局長通知の記の第2の3に規定する試験の指針として別添のとおりとりまとめたので、下記の事項に御留意の上、貴管下関係業者に対し周知方よろしく御配慮願いたい。

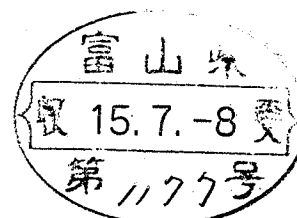
記

1 本ガイドラインの適用対象

平成11年4月8日医薬発第481号医薬安全局長通知の別表2-(1)のに規定する医薬品のうち、局所皮膚適用製剤の後発医薬品の承認申請にあたっては、同通知別表1に掲げる生物学的同等性に関する資料を、別添「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」に従って作成すること。

2 本ガイドラインの適用時期

本ガイドラインは1の適用対象について、平成15年7月8日以降に行われる医療用医薬品たる局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための承認申請に適用すること。ただし、平成16年6月30日までは、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. 生物学的同等性試験

1. 皮膚薬物動態学的試験

1) 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) パラメータと統計処理

4. 薬物動態学的試験

1) 製剤の適用時間

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

III. 暴露量試験

IV. 生物学的同等性試験結果の記載事項

付録 1 モデル式に当てはめて角層全体に分布す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、平成9年12月22日医薬審第487号医薬安全局審査管理課長通知（別添「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吸収され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、その物理化学的特性が先発医薬品に類似しており、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。なお、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、スプレー剤、散剤、リニメント剤は各々異なる剤形として取り扱う。物理化学的特性の類似性は、W/O又はO/Wの違い、油性又は水性基剤の違い、基剤中の薬物の物理化学的状态（溶解、懸濁、乳濁）の違いを基準に判断する。

生物学的同等性の許容範囲：対数変換を行う場合には、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～+25%とする。対数変換を行わない場合には、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～+20%とする。

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℃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。

後発医薬品の試験製剤は、実生産ロットの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。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。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。

II. 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。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。

試験の実施方法、分析法、並びに、サンプルの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こと。

ヒト試験を行う際の一般的な留意事項を以下に示す。

- 臨床試験を除く他の試験では、原則として、試験に適した健常な皮膚の状態にある志願者を被験者とする。試験に適した健常な皮膚の状態とは、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。
- 皮膚の物理的な損傷、もしくは界面活性剤、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。
- 生物学的同等性を評価するために最適の製剤の適用時間は、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の適用時間を決定する。各試験法の製剤の適用時間は、それぞれの試験法のところで述べる。
- 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、被験者選択用適用時間（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、また、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、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移行し、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有する製剤に適用できる。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。

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、適切な薬物投与量（適用時間）・適用面積・皮膚剥離面積を決定する。

- b. 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。
- c. 定常状態に達する時間を検討する。本試験における製剤の適用時間は、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。
- d. 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（適用時間差は極端に大きくしない）、または、同一の製剤適用時間での数力所のいずれでもよい。
- e. 付録 1 に従い、経表皮水分喪失量（TEWL）を利用してモデル式を用いて角層上に移行した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～数力所、標準製剤 1～数力所を適切に割り付け、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。また、通常、2 回分の操作によって剥離された角層は、薬物が付着した層と見なし吸収された層とは見なさないため、これらは分析の対象とはせずに破棄する。
- 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、または、例えば TEWL が $50\text{g/m}^2\text{h}$ 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、または、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

データは原則として対数変換する。

以上の方法により求めた定常状態における標準製剤の平均角層内薬物濃度（あるいは平均薬物回収量）と試験製剤の平均角層内薬物濃度（あるいは平均薬物回収量）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的反応を測定することにより、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関連のある薬理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があり、その結果薬物適用部位からの薬物の移行量に応じた強度で皮膚が蒼白化し白斑が生じる。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、視覚的方法とクロマメーター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、（また、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、試験で応答性被験者を選択する際には被験者選択用適用部位）を盲検化する。

クロマメーターは、色彩を白-黒の程度を示すL-スケール、赤-緑の程度を示すa*-スケール、青-黄の程度を示すb-スケールで表す。色調変化の程度は、各スケールの差の二乗和の平方根 $\Delta E (= \sqrt{(\Delta a^*)^2 + (\Delta b)^2 + (\Delta L)^2})$ で表すが、蒼白化反応の測定ではa*-スケールの変化のみで判定することもある。クロマメーターによる測定では、通常、色調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

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 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 (ED_{50}) を与える時間とする。 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 (通常 24 時間前後)、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~数カ所、標準製剤 1~数カ所、製剤非適用部位 2カ所を割り付け、測定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 (適用時間 T_1 、 T_2 に相当) 各 1カ所も割り付けて、マークを付けておく。
- b. クロマトメーター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。クロマトメーターで蒼白化

反応を測定する場合は、測定値をベースライン（及び非処理部位の値）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

クロマメーターを用いて蒼白化反応を評価するときには、AUEC は通常負の値をとるので、データの対数変換は行わない。標準製剤の平均 AUEC と試験製剤の平均 AUEC の差の 90%信頼区間をパラメトリックな方法で計算する。

視覚的方法で蒼白化反応を評価するときには、標準製剤の平均 AUEC と試験製剤の平均 AUEC 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。

被験薬物の特性によって、第 2 章で示したものより広い生物学的同等性の許容範囲を適用されることもある。

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、皮膚に移行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移行する薬物量はわずかである。そのため、少量の移行量の製剤間の差を、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. 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。
- b. 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、または、角層中の薬物濃度が定常状態にあるとみなされる一定時間 t 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~数カ所, 標準製剤 1~数カ所, それぞれの製剤の対照部位を 1~数カ所を適切に割り付け, 測定の妨げ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除去する. 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除去する. 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移行した量とする.

3) パラメータと統計処理

データは原則的に対数変換する. また, 標準製剤の平均移行量と試験製剤の平均移行量の差の 90%信頼区間を, パラメトリックな方法で計算する.

4. 薬物動態学的試験 (pharmacokinetic method)

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, その両方であり, 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) 製剤の適用時間

本試験における製剤の適用時間は用法に従うか, または, 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

平成 9 年 12 月 22 日医薬審第 487 号医薬安全局審査管理課長通知の別添「後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン」に従って試験を実施する. パラメータは後

発医薬品ガイドラインに従って得た AUC, または, 定常状態における血中濃度とする。

3) 統計処理

データは原則的に対数変換する。また, 標準製剤のパラメータの平均と試験製剤のパラメータの平均の差の 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

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。臨床試験は, 患者で評価を行うのが適当であるときに実施する。また, 他の試験が適用できないとき, または, 他の試験を実施することが適切でないときに実施する。統計的に同等性が評価し得る被験者数で試験を行う。

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

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。薬物の作用部位が皮膚表面である場合, または, 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ときには, 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範囲を設定し, 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性能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範囲を設定し, 標準製剤と試験製剤の効力の同等性を判定する。

III. 暴露量試験

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。免疫抑制剤, 作用強度の強いステロイド剤, レチノイド, 抗癌剤, クロラムフェニコール及びそれに準じる

薬物については、バリア能が低下した皮膚に適用されたときに全身循環血流に到達する薬物量（暴露量）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、適切な方法で確認する。

IV. 生物学的同等性試験結果の記載事項

平成9年12月22日医薬審第487号医薬安全局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。

以上

付録 1 モデル式に当てはめて角層全体に分布す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。

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

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、 ΔC は角層の最深部と最表部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 だけ除去された後の TEWL は次式で表される

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

(2) 式の逆数をとると

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

ここで、 $\gamma = K_w \cdot \Delta C$ である。(3) 式に従い、角層の密度が 1g/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

製剤から皮膚へ移行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。

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

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 は製剤の適用時間である。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、最小自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。

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

製剤の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 Emax モデルに従って決定する方法

Emax モデルでは、横軸に投与量、縦軸に薬物投与に伴う応答強度をプロットすることにより、モデル中のパラメータ ED₅₀ (Emax の半分の効果) 及び Emax (最大薬理効果) を求めることができる。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。薬剤適用直後及び薬物の放出が終了する付近を除いては、実際に皮膚に移行した薬物量は製剤の適用時間に比例するので、Emax モデルを局所皮膚適用製剤に適用する際には、横軸に製剤の適用時間をプロットする。製剤適用時間 T₅₀ は、Emax (最大薬理効果) モデルにおける Emax の半分の効果 (ED₅₀) を与える製剤適用時間とする。

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。AUEC と T を以下の式にあてはめ、最小二乗法により AUEC₅₀ をもとめる。なお、AUEC₀ 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。本試験における製剤適用時間 T₅₀ は、上記のプロットで内挿法より求めた AUEC₅₀ を与える時間である。

$$AUEC = AUEC_0 + \frac{AUEC_{max} \times T}{AUEC_{50} + T}$$