

[寄稿]

局所皮膚適用製剤における生物学的同等性評価の現状と課題 —後発医薬品審査の現場から—

Current Situation and Challenges of Bioequivalence Evaluations for Drug Products for Topical Cutaneous Administration: From a Generic Drug Review Officer's Perspective

春日 美穂*, 栗林 亮佑

MIHO KASUGA*, RYOSUKE KURIBAYASHI

独立行政法人医薬品医療機器総合機構ジェネリック医薬品等審査部

Summary : “Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Products for Topical Use” provides multiple methods for assessing bioequivalence in the development of generic products for topical cutaneous administration.

When a drug's site of action is in the stratum corneum or deeper, the drug concentration in the stratum corneum at or before the onset of action is used as the index for bioequivalence. Accordingly, in the development of generic products for topical cutaneous administration, dermatopharmacokinetic studies that use the concentration level in the stratum corneum as the index are primarily conducted, while pharmacological studies, residual quantity studies (i.e., residual quantity of the drug which is unabsorbed through the skin), pharmacokinetic studies, and clinical trials are used as alternative studies. When a drug's site of action is limited to the surface of the skin, *in vitro* efficacy tests or relevant animal tests can also be conducted.

In this article, we provide the basic concepts of dermatopharmacokinetic studies, which are considered to be the basic bioequivalence evaluation methods in Japan, as well as points to keep in mind and challenges in assessments using these studies.

Key words : bioequivalence study, drug product for topical cutaneous administration, dermatopharmacokinetic study

要旨 : 「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」では、局所皮膚適用製剤の後発医薬品の開発における生物学的同等性の複数の検証方法が示されている。

作用部位が角層中またはそれより深部にある場合には、作用発現時または作用発現前の薬物濃度である角層中の薬物濃度は生物学的同等性の指標として用いられる。よって、局所皮膚適用製剤の後発医薬品開発においては、角層内の薬物濃度を指標に生物学的同等性を評価する皮膚薬物動態学的試験を基本的な試験とし、薬理学的試験、残存量試験、薬物動態学的試験及び臨床試験を代替試験としている。また、薬物の作用部位が皮膚表面に局限される場合に、*in vitro* 効力試験または動物試験を行うことが認められている。

本稿では、本邦において基本的な評価方法として位置付けられている皮膚薬物動態学的試験に関する基本的な考え方、皮膚薬物動態学的試験による評価を行う際の留意点及び課題を紹介する。

キーワード : 生物学的同等性試験, 局所皮膚適用製剤, 皮膚薬物動態学的試験

はじめに

局所皮膚適用製剤とは、全身循環血流を介さずに治療効果を発揮することが期待される皮膚適用製剤

である。

経口固形製剤の後発医薬品を開発する際に行われる生物学的同等性（以下、BE）試験は、先発医薬品に対し後発医薬品のバイオアベイラビリティ（有効成分の未変化体または活性代謝物が全身循環血流中に入る量及び速度）が同等であるか検証することを目的に行われる。すなわち、投与部位から作用発現部位に移行する際に必ず通過する血中の薬物濃

* 〒100-0013 東京都千代田区霞が関 3-3-2
TEL : 03-3506-9001 FAX : 03-3506-1104
E-mail : kasuga-miho@pmda.go.jp

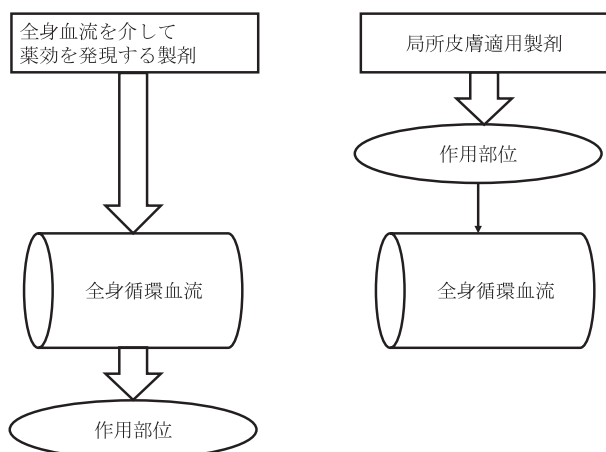


Fig. 1 全身血流を介して薬効を発現する製剤と局所皮膚適用製剤における作用部位の差異

度、作用発現前の薬物濃度プロファイルを両製剤間で比較し、バイオアベイラビリティを指標に治療学的同等性を検証することがBE試験の基本的概念となる。

一方、局所皮膚適用製剤では、製剤適用後、薬物が皮膚表面を透過し、作用部位で薬効を発揮した後、全身循環血流に到達するため、全身循環血流中の薬物濃度は作用発現後の値となる。また、全身循環血流を介して作用部位に到達する量は極めて少ないことから、原則、局所皮膚適用製剤のBEを示すために血中濃度を指標にした薬物動態学的試験を用いることはできない。局所皮膚適用製剤のBEを示すために血中濃度を指標にした薬物動態学的試験を用いる場合には、薬物動態と臨床効果または薬理効果との相関性を説明する必要がある (Fig. 1)。

2003年に、局所皮膚適用製剤のBE評価を適正に行うために「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ガイドライン」¹⁾が策定され、BE試験の原則が示された。当該ガイドラインにおいては、局所皮膚適用製剤のBEの評価方法として、Table 1の試験方法が示されている。これらの試験方法のうち、薬物及び製剤の特性に応じて科学的妥当性が担保可能である方法を選択して評価を行うこととされている。

作用部位が角層中またはそれより深部にある医薬品を含む局所皮膚適用製剤については、作用発現時または作用発現前である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と考えられることから、適用中において角層内に示される定常状態もしくはそれに近い状態における薬物濃度を指

Table 1 局所皮膚適用製剤における生物学的同等性の評価方法

試験名	評価方法
皮膚薬物動態学的試験	定常状態における角層内に存在する薬物量からBEを評価する。
薬理学的試験	製剤を適用することにより生じる薬理学的反応(蒼白化反応等)を測定してBEを評価する。
残存量試験	皮膚適用後の製剤中の残存薬物量から、皮膚に分布した薬物量を推定する。
薬物動態学的試験	製剤を適用した後の血中濃度を測定し、薬物動態パラメータからBEを評価する。薬物動態と臨床効果または薬理効果との相関性が必要である。
臨床試験	臨床効果(clinical endpoint)を指標としてBEを評価する。
<i>In vitro</i> 効力試験	<i>In vitro</i> における効力を指標としてBEを評価する(殺菌・消毒剤など)。
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BEを評価する(止血剤、殺菌・消毒剤、損傷治癒促進剤など)。

標として、生物学的同等性を保証することができる。よって、局所皮膚適用製剤の後発医薬品開発においては、皮膚薬物動態学的試験を基本的な試験とし、皮膚薬物動態学的試験の利用が科学的に困難である場合、薬理学的試験、残存量試験、薬物動態学的試験及び臨床試験を代替試験として位置付けている。また、薬物の作用部位が皮膚表面に局限される場合には、皮膚表面における薬理学的反応を評価する *in vitro* 効力試験または動物試験を行うことが認められている。

以降、局所皮膚適用製剤の基本的な評価方法として位置付けられている皮膚薬物動態学的試験について概説する。

皮膚薬物動態学的試験に関する基本的な考え方

皮膚に適用された製剤は、通常、薬物は適用部位の角層に分布し、皮膚中を拡散後、作用部位である角層内または角層深部に到達する (Fig. 2)。そのため、皮膚薬物動態学的試験では、一定時間製剤を適用した後、薬物適用部位の角層を粘着性のテープで剥がし、薬物の通過経路である角層中に存在する薬物量を定量することにより、BEを評価している。この方法は作用部位が角層内または角層より深部に

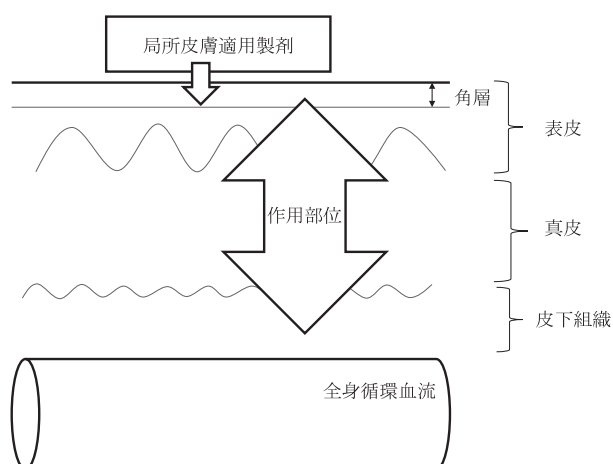


Fig. 2 局所皮膚適用製剤における作用部位

ある場合に適用でき、1回の適用で角層を傷つける薬物や薬物の分解等により角層中の薬物量を正確に定量できない場合には利用できない。

なお、同一有効成分を含有する複数の後発医薬品の皮膚薬物動態学的試験の結果を添付文書等で比較すると、角層内薬物量に差異が認められるが、これは、各後発医薬品の皮膚薬物動態学的試験で、薬物適用量が同一ではないこと、適用対象が曲面を有する体表であること等に起因するものと考えられる。そのため、同一試験内の比較が必要であり、同一有効成分の後発医薬品間であっても、別々に実施された皮膚薬物動態学的試験の結果を比較することは適切ではない。

皮膚薬物動態学的試験における評価上の留意点

皮膚薬物動態学的試験を行うにあたり、試験条件の検討は必須かつ重要である。特に、予試験及び本試験における適用時間が適切に設定されているかは審査の論点となることが多い。

予試験では、主に次の2点を注視した評価が必要と考える。1点目は、各製剤の皮膚薬物動態プロファイルを踏まえて適用時間の設定を行うことである。予試験において皮膚薬物動態プロファイルの全体像が把握可能となる時点で角層中薬物濃度を測定し、皮膚薬物動態プロファイルが製剤間で大きく異なることがないか確認できているかは重要な観点となる。皮膚薬物動態学的試験は試験条件が試験結果に影響するという試験の特性上、予試験は重要な位置付けであり、省略することはできない。2点目は、試験を行う製剤の用法及び用量に応じて最終評価時点を

適切に設定することである。例えば、用法及び用量にて適用回数1日1回と規定されている場合には24時間、1日2回であれば12時間までの皮膚薬物動態プロファイルを予試験にて確認する必要がある。

本試験では、予試験の結果を踏まえ、適切に適用時間を設定することが求められるが、定常状態に到達すると考えられるのか否か、定常状態に到達すると考えられる場合にはどの時点で定常状態に達したと考えられるのか、それらの理由については十分に説明する必要がある。

また、その他の条件について、適用部位による偏りの影響を排除するために、試験に用いた製剤（後発医薬品の開発では先発医薬品と後発医薬品）の適用部位はランダムになるように割り付けられているか、例数設計は適切な条件で行われているか等についても重要な検討事項であり、適切に設定する必要がある。

今後の課題

本邦における皮膚薬物動態学的試験は、現状、異なる剤形の開発においても適用が可能である。ただし、剤形が異なる場合、Fig. 3のように皮膚薬物濃度の推移が異なる事例が確認されている。皮膚薬物動態学的試験において、物理化学的特性が大きく異なる製剤間や製剤設計が異なる製剤間（o/w, w/o等）での角層中への移行を評価することには限界があると考えられる。よって、異なる剤形間、異なる物理化学的特性を有する製剤間、異なる製剤設計を有する製剤間を比較する場合には、皮膚薬物動態学的試験の利用や他の試験を含めた総合的な評価等を慎重に検討する必要があると考える。

また、皮膚薬物動態学的試験によりBEを評価する場合には、評価を行う製剤に対してより精密な試

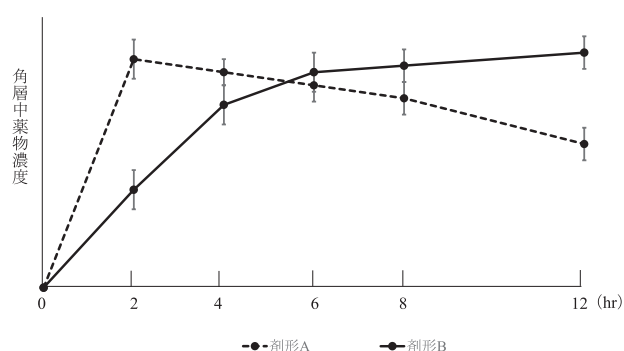


Fig. 3 剤形が異なる製剤間の角層中薬物濃度推移の例

験結果が得られるための試験条件の検討が必要である。製剤の適用量等を試験間のばらつきの要因として挙げたが、これらの試験条件は試験内のばらつきの要因ともなりうる。よって、試験条件の最適化を適切に行う必要があり、承認申請時には設定された試験方法の妥当性を詳細に説明する必要があると考える。

以上、本邦における局所皮膚適用製剤の評価方法について、皮膚薬物動態学的試験を中心に紹介した。国により後発医薬品の使用促進のための方針が複数示され、これまで着実に後発医薬品の普及が進んできたところであるが、未だに外皮用薬に関しては普及率が低い。令和元年度での全医薬品における後発医薬品の数量シェアは79.1%と報告されている一方、外皮用薬では52.6%に留まっている²⁾。局所皮膚適用製剤の後発医薬品を普及させていくため、今後とも局所皮膚適用製剤の後発医薬品の開発時におけるBEの検証方法について、より科学的かつ臨

床現場に対し信頼性のあるBEデータを提供することに貢献していきたいと考える。

断り書き

本稿は、筆者の個人的見解に基づくものであり、独立行政法人医薬品医療機器総合機能の公式見解を示すものではない。

利益相反 (COI) の開示

本稿作成に関し、開示すべき利益相反関係はない。

参考文献

- 1) 厚生労働省. 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 (薬食審査発第1124004号別紙4). <https://www.pmda.go.jp/files/000160683.pdf> (参照 2020-10-01)
- 2) 厚生労働省. 令和元年度調剤医療費 (電算処理分) の動向. https://www.mhlw.go.jp/topics/medias/year/19/dl/gaiyo_data.pdf (参照 2020-10-01)