

〔学術大会講演録〕

第9回学術大会シンポジウム「製剤の品質と医薬品選択」より

外用製剤の品質確保のためのサイエンス

The Science behind the Quality Assurance of Topical Drug Products

山内 仁史 HITOSHI YAMAUCHI

ニプロパッチ株式会社春日部工場

Summary : A guideline for the bioequivalence of topical drug products has recently been established in Japan. Dermatopharmacokinetic (DPK) tests, pharmacological tests, measurement of the unabsorbed amount, pharmacokinetic tests, clinical trials, in vitro efficacy tests, and animal tests are applied as test methods to assess the bioequivalence of topical drug products. In case of DPK, the bioavailability in the skin can be estimated by measuring the amount of the drug in the stratum corneum by stripping this superficial skin layer using adhesive tape. It is thought that the effect of differences in the physicochemical properties of topical drug products based on the absorption of drugs can be evaluated using these methods. For post-approval formulation changes, release tests, such as the paddle over disc method, in vitro drug permeation tests using animal/human cadaver skin or the above-mentioned methods are used depending on the level of the formulation change from the original product.

Key words : guideline, topical drug product, dermatopharmacokinetics test, formulation change

要旨 : 近年、外用製剤のガイドラインが整備され、皮膚薬物動態学的試験、薬理学的試験、残存量試験、薬物動態学的試験、臨床試験、in vitro 効力試験及び動物試験が、生物学的同等性を評価する方法として示されている。皮膚薬物動態学的試験の場合、皮膚での生物学的利用率は、粘着テープによるストリッピングにて角層中の薬物量を測定することにより求める。これらの方法を使えば、外用製剤の基剤の違いも評価できると考えられる。処方変更に関しては、変更の程度に応じて、パドルオーバーディスク法などの放出試験、in vitro 皮膚透過試験あるいは上記の試験を使うことができる。

キーワード : ガイドライン、外用製剤、皮膚薬物動態学的試験、処方変更

はじめに

第16改正日本薬局方製剤総則には、皮膚などに適用する製剤（外用製剤）として、外用固形剤、外用液剤、スプレー剤、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤及び貼付剤が示されている。

一方生物学的同等性の観点から、現在日本で市販されているこれらの外用製剤は、皮膚に適用したときに全身作用が期待される経皮吸収型製剤と、局所の疾患での治療効果が期待される局所皮膚適用製剤に大別できる。近年、サイエンスベースによる生物学的同等性試験ガイドラインの整備が図られ、外用製剤においても局所皮膚適用製剤の生物学的同等性試験ガイドラインにより、後発医薬品、剤形追加及

び処方の一部変更にも活用されている。また日本薬局方においても、特に貼付剤関連の試験方法も整備されつつある。

1. 適用されるガイドライン

全身性経皮吸収型製剤の場合は、有効成分が皮膚を通して全身循環血流に送達されることにより有効性を発揮するため、親ガイドラインである「後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン」（医薬審第487号、1997.12.22）に従って評価されることになる。一方、局所の疾患での治療効果が期待される皮膚適用製剤に関するガイドラインは、「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」（薬食審査発第1124004号、2006.11.24）、「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」（薬食審査発第1124001号、2006.11.24）及び「局所皮膚適用製

* 〒344-0057 埼玉県春日部市南栄町 8-7
TEL : 048-740-5040 FAX : 048-752-7153
E-mail : yamauchi-hitoshi@nipro.co.jp

剤（半固形製剤及び貼付剤）の処方変更のための「生物学的同等性試験ガイドライン」（薬食審査発第1101 第1号，2010.11.1）がある。

2. ガイドラインにおける後発品の定義及び剤形の考え方

局所皮膚適用製剤における後発医薬品とは，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で，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，液状または半固形状の製剤では，単位質量あたりの含量が先発医薬品と同一である。また，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，リニメント剤を各々異なる剤形として扱っている。

3. 局所皮膚適用製剤におけるバイオアベイラビリティの考え方

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。局所皮膚適用製剤では，適用部位が外皮で，かつ，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 Fig. 1 に示すようにバイオアベイラビリティの定義は，体循環血流に吸収されて薬効を発揮する製剤では血中に到達する薬物の量及び速度に対し，局所皮膚適用製剤では本来の目的に添った定義，すなわち作用部位に直接到達する薬物の量及び速度としている¹⁾。

すなわち，作用部位が角層中また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，

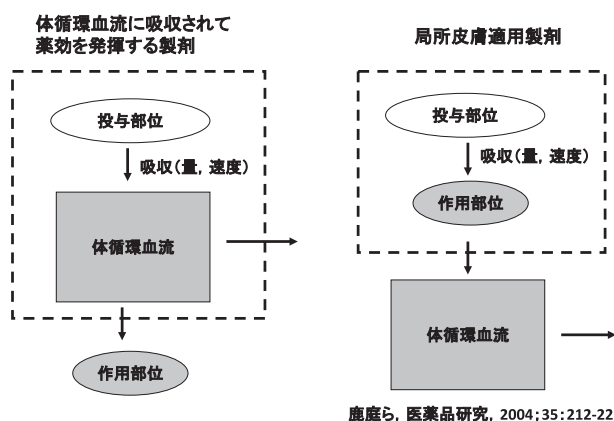


Fig. 1 ガイドラインにおけるバイオアベイラビリティの定義

製剤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则认为ることから，投与中において角層内で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標として評価するため，経口剤や経皮吸収型製剤などのバイオアベイラビリティとは区別する必要がある。

4. 製剤の物理化学的特性の影響

局所皮膚適用製剤の治療学的同等性を保証するために考慮すべきことは，1) 薬物の皮膚吸収における健康な皮膚と病態皮膚との相違，2) 薬物が全身循環血流に到達した場合の副作用，3) 治療効果に及ぼす基剤の影響である。健康な皮膚と病態皮膚では皮膚のバリア機能が異なる，すなわち多くの病態皮膚ではバリア機能が低いと考えられ，健康な皮膚での生物学的同等性試験の結果が，病態皮膚における生物学的同等性に外挿できるとは必ずしも限らない。一方，皮膚の疾患部位は患者間あるいは患者内で均質ではなく，健康に近い部分から非健康な部分までが混在しており，また疾患の治癒あるいは悪化に伴い，皮膚の状態も変化しているため，どの状態を目安にして病態皮膚の生物学的同等性を保証すべきであるかは一概には決められない。このような様々な状態の皮膚に対して同一の製剤が適用されていることを考慮すると，局所皮膚適用製剤の生物学的同等性は全身適用の医薬品ほど厳密に保証する必要はないと考えられる。さらに，治療学的同等性を示すための臨床試験では，検出力はきわめて低いことも考慮すると，局所皮膚適用製剤の生物学的同等性の評価については，製剤間の物理化学的特性の類似性如何に関わらず，健康な皮膚による生物学的同等性試験に優る方法はないと考えられる。

また，製剤間で物理化学的特性が異なる場合，例えば O/W 型と W/O 型クリーム剤などでは，治療効果に及ぼす基剤の影響が懸念される。しかしながら基剤の違いは皮膚への保護・保湿作用に影響を及ぼすことが多く，このような場合であっても角層内の薬物濃度の差によって現れる可能性が高いと考えられ，製剤の物理化学的性質が大きく異なるほど生物学的同等性は成立しにくくなると考えられることから，6 節で示す試験により検証できるものと考えられる。

5. 生物学的同等性の許容域

局所皮膚適用製剤では Table 1 に示すとおり、作用の強い医薬品と作用の強い医薬品以外の医薬品で生物学的同等性の許容域を分けている。この理由は、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る医薬品については、広い許容域を適用している。また統計学的解析は、原則、対数変換して解析し、90%信頼区間（非対称、最短区間）で生物学的同等性を評価する。そのとき、試験製剤と標準製剤の生物学的同等性評価パラメータの対数値の平均値の差の90%信頼区間が、作用が強い医薬品では $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ 、作用が強い医薬品以外の医薬品では $\log(0.70) \sim \log(1.43)$ の範囲にあるとき、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判定する。

なお、作用が強い医薬品としては、免疫抑制剤、作用強度の強いステロイド剤（例えば strongest, very strong 及び strong に分類されるステロイド剤）、レチノイド、抗がん剤、クロラムフェニコール及びそれに準じる医薬品がガイドラインに例示されている。

6. 局所皮膚適用製剤の生物学的同等性試験

局所皮膚適用製剤では、作用部位が角層中またはそれより下部にあるため、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も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により生物学的同等性を証明する。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が基本的な試験とされ

ている。具体的な試験方法としては、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、臨床試験、in vitro 効力試験及び動物試験がある。

6-1. 皮膚薬物動態学的試験

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り、ガイドラインでは基本的な試験方法として位置づけられている。局所皮膚適用製剤の場合、薬物は適用部位の角層を通過し表皮細胞へ到達するため、薬物適用部位の角層を粘着性のテープで剥がし、角層中の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。この方法は作用部位が角層内または角層より深部にある薬物の場合に適用でき、1回の適用で角層を傷つける薬物にはこの方法は適さない。なお予試験において定常状態に達する時間をあらかじめ検討する必要がある。

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という疑問については、tss を定常状態に達する時間とし、見かけの定常状態における濃度 (C_{ss}) に到達後に製剤を取り除くと、角層内濃度-時間曲線下面積 (AUC) は $C_{ss} \cdot tss$ で表され、 C_{ss} 以上の情報を与えないと考えられ、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と考えられることから、局所皮膚ガイドラインでは、定常状態も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であるとされている。

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の設定の考え方は以下の通りである。

[軟膏剤のように適用時間や適用回数に明確な規定がなく適宜投与される医薬品]

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。

Table 1 生物学的同等性の許容域と判定基準

許容域	作用が強い医薬品	作用が強い医薬品以外の医薬品
試験製剤と標準製剤のパラメータの母平均の比として表すとき	0.80~1.25	0.70~1.43
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	-0.20~+0.20	-0.30~+0.30

判定基準	作用が強い医薬品	作用が強い医薬品以外の医薬品
試験製剤と標準製剤の生物学的同等性評価パラメータの対数値の平均値の差の90%信頼区間	$\log(0.80 \sim 1.25)$	$\log(0.70 \sim 1.43)$

* 効力試験や臨床試験では、医薬品の特性に応じて適切に設定

[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医薬品]

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ことから、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点及び製剤適用の最終時点（用法に従った時点）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点及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点及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。

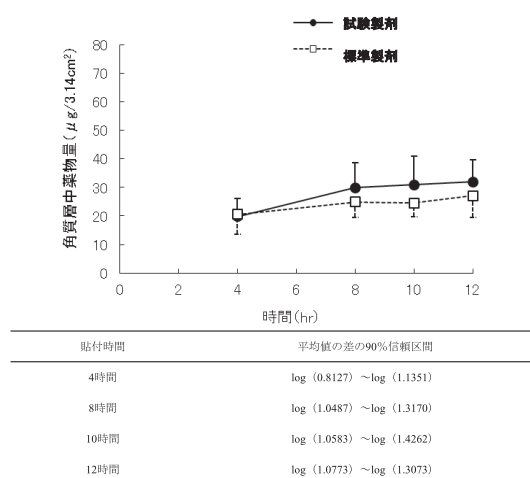
参考として、フェルビナクパップ剤（フェルビナク70mg含有）を用いた標準製剤と被験製剤との本試験による生物学的同等性の結果をFig.2に示す²⁾。

Fig.2から定常状態は8時間以降と考えられ、また試験製剤と標準製剤の角層中フェルビナク量の対数の平均値の差の90%信頼区間は、定常状態及び製剤適用の最終時点において生物学的同等性の判定基準である $\log(0.70) \sim \log(1.43)$ の範囲内となり、両製剤の生物学的同等性が検証された。なおこの結果はいずれの時点でも判定基準内となった。

6-2. 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して、生物学的同等性を評価する

(貼付時間毎の角層中平均フェルビナク量の推移, 平均値 $\pm$ S.D., n=10)



フェルビナクパップ70mg「NP」インタビューフォーム

Fig.2 皮膚薬物動態学的試験によるフェルビナクパップ剤の生物学的同等性²⁾

方法である。代表的な製剤としてコルチコステロイドがあげられる。コルチコステロイドを適用すると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。この場合、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、蒼白化反応の強度を指標にして生物学的同等性を評価することができる。ただし作用の弱いコルチコステロイドでは蒼白化反応が弱いため、注意が必要である。

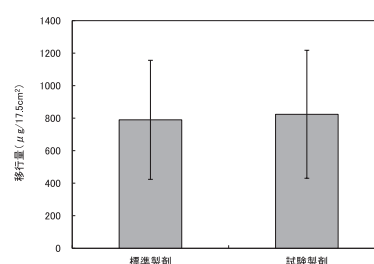
6-3. 残存量試験

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ことにより生物学的同等性を評価する方法である。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場合が多いため、大量に残存する薬物量から製剤間の差を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簡便で有用な方法である。なお試験を実施する場合の製剤適用時間は、標準製剤及び試験製剤についてあらかじめ角層中薬物濃度のプロファイルを確認し、定常状態に達する時間を把握したのち設定する必要がある。

参考として、ジクロフェナクテープ剤（ジクロフェナクナトリウム15mg含有）を用いた標準製剤と被験製剤との本試験による生物学的同等性の結果をFig.3に示す³⁾。

Fig.3から試験製剤と標準製剤の平均薬物移行量の対数の平均値の差の90%信頼区間は、生物学的同等性の判定基準である $\log(0.70) \sim \log(1.43)$ の範

(標準製剤と試験製剤の平均薬物移行量, 24時間, 平均値 $\pm$ S.D., n=6)



薬物移行量(平均値 $\pm$ 標準偏差)及び対数の平均値の差

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差(90%信頼区間)
薬物移行量(μ g/17.5cm ²)	789.73 $\pm$ 366.08	823.96 $\pm$ 393.59	1.060(0.831-1.351)

ジクロフェナクナトリウムテープ「NP」インタビューフォーム

Fig.3 残存量試験によるジクロフェナクテープ剤の生物学的同等性³⁾

囲内となり、両製剤の生物学的同等性が検証された。

6-4. 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または角層より下部あるいはその両方にあり、薬効また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が、この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など、実際はこの試験を用いることのできる局所皮膚適用製剤は多くはないものと思われる。

6-5. 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。医薬品に応じて治療効果に関連する適切な項目を選択し、医薬品ごとに適切な同等性の許容域を設定して、統計的に同等性を評価し得る被験者数で試験を行う。

6-6. 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、作用部位が皮膚表面にあるか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、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薬物の場合に用いることができる。

6-7. 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、薬物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することができる。なお抗ウイルス剤や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る。

7. 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

Table 2 暴露量試験の限度値の考え方

●角層剥離したヒトでPK試験を実施する場合

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、限度値を決定し、試験製剤の暴露量がそれ以下であることを示す

●角層剥離した動物でPK試験を実施する場合

●角層剥離したヒトまたは動物で残存量試験を実施する場合

標準製剤の暴露量と同等以下(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)

* 動物でのPKデータからヒトにおける安全性を外挿できない

* 残存量試験では、ヒトでの動態を推定できない

ているケースが多いと考えられ、この場合、作用の強い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。そこでバリア機能が低下している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暴露量を評価する必要がある。試験方法としては、薬物動態学的試験あるいは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(暴露量)が先発医薬品と同程度または許容される程度であることを確認しなければならない。

Table 2 に限度値の考え方を示す。

8. 処方変更ガイドラインで in vitro 試験を採用した考え方

処方変更ガイドラインでは局所皮膚適用製剤のうち、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤等の半固形製剤及び貼付剤について、有効成分以外の成分及び分量を承認後に一部変更する場合の生物学的同等性試験の実施方法の原則が示されている。

処方変更ガイドラインでは、処方の変更幅が非常に小さく、今までに積み上げられてきた製剤学的な知見からすれば、あえてヒトを対象とした生物学的同等性試験によって同等であることを確認する必要がない処方変更幅を示すと同時に、一部処方が変更された製剤の特性が、ほとんど変化していないことを確認する試験法として、製剤からの放出試験、及び動物の皮膚を用いた in vitro 皮膚透過試験が示されている。

製剤からの放出速度は、製剤中での薬物の移動過程の中で最も遅い過程を決定している因子によってその速度は決定される。その過程が処方を変更しても変化していないことを確認することができる。

また薬物の透過速度は、皮膚への移行過程を含む皮膚中透過過程を決定している因子によって影響を

受ける場合が多い。その過程が処方を変更しても変化していないことを確認することができる。用いる皮膚によって評価している内容が異なる可能性もあるが、処方内容の変更幅を小さく限定し、その処方変更の前後の製剤の相対比較を行うので、製剤特性が変化していないことを確認する方法としては採用できるとされている。

以上のように、処方変更ガイドラインの特徴としては、処方変更の水準に応じて放出試験や動物の皮膚を用いた *in vitro* 皮膚透過試験を採用したことにある。局所皮膚適用製剤においては、放出試験は単なる物理化学的試験として、先発医薬品の中から中間的な標準製剤を選ぶための試験と位置付けているが、処方変更ガイドラインでは処方変更幅が小さい場合は製剤の特性がほとんど変化していないことを確認する試験として、放出試験を用いることができる。ただし、放出試験が臨床上的の有用性や安全性を推定するための試験として位置づけてはいない点は留意すべきである。動物の皮膚を用いた *in vitro* 皮膚透過試験の場合、一般的にはヒト皮膚よりも動物皮膚の方が薬物の皮膚透過性が高いと考えられる。そこで処方の変更幅が限られている場合において、ヒトよりも皮膚透過性の高い動物の皮膚を用いて評価することで、平均透過率による判定が基準以内であれば標準製剤と試験製剤の製剤特性がほとんど変化していないと考えられる。

9. 品質確保の一環としての貼付剤関連の試験方法

外用製剤の放出試験は、一般的に角層が薬物の吸収性の律速となり、放出性が吸収の律速とはならない。そのため経口固形製剤においては、溶出試験は生物学的同等性ガイドラインで重要な役割を果たしているのに対し、経皮吸収型製剤や局所皮膚適用製剤では品質確保の一環として用いられる。これに対し、処方変更のガイドラインでは前述のように製剤からの放出速度は、製剤中での薬物の移動過程の中で最も遅い過程を決定している因子によってその速度は決定されるため、その過程が処方を変更しても変化していないことを確認することができる方法として用いられる。アメリカやヨーロッパの局方では既にいくつかの方法が記載されており、本邦においても 2016 年に予定されている第 17 改正日本薬局方



Fig.4 縦型拡散セル (Franz セル) の一例

ではパドルオーバーディスク法、シリンダー法、縦型拡散セル法が、「皮膚に適用する製剤の放出試験法」として収載される見込みである。Fig. 4 に縦型拡散セルの一例を示す。

さらに粘着力試験法としては、今まで医薬品製造販売承認申請指針にのみ記載されていた傾斜式ボールタック試験法に加えて、ピール粘着力試験法、ローリングボールタック試験法及びプローブタック試験法の 4 試験法が、それぞれ収載される見込みである。

このように外用製剤の品質試験法も、日本薬局方の整備や国際化にあわせて整備され、今後ともサイエンス面からのエビデンスの構築が一層進められてゆくことが期待される。

おわりに

各種ガイドラインの整備や日局一般試験法の整備に伴い、科学的妥当性に裏付けされた各種外用製剤が広く医療に貢献することを期待する。

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し。

参考文献

- 1) 鹿庭なほ子, 青柳伸男: 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, 医薬品研究, 2004; 35: 212-22.
- 2) ニプロ株式会社: フェルビナクパップ 70 mg 「NP」インタビューフォーム
- 3) ニプロ株式会社: ジクロフェナクナトリウムテープ 「NP」インタビューフォーム