

事 務 連 絡

平成22年11月1日

各都道府県衛生主管部（局）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（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に関する質疑応答集（Q&A）について

「局所皮膚適用製剤（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」については、平成22年11月1日付薬食審査発1101第1号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ください。

## 局所皮膚適用製剤（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

## Q&amp;A

Q1 本ガイドラインでは、なぜ、放出挙動又は透過挙動の同等性を以って生物学的に同等と判定することができるのか。なぜ、新規に申請される後発医薬品についてはこの判定基準が適用できないのか。

A 局所皮膚適用製剤においては、製剤を皮膚に適用した場合、製剤から角層への薬物の放出過程と、それに続く角層からの薬物の消失（角層中拡散を含む）過程の連続的な繋がりによって薬物の移動が説明され、角層中薬物濃度はそれぞれの過程の速度の相対的關係で決定される。一般的には、薬物の角層からの消失過程の速度が遅く律速過程となっており、その結果、薬物の角層中への移行及び製剤中での薬物の移動過程の速度は、角層中薬物濃度を決定する因子とはならない。

一方、*in vitro* 条件で測定される製剤からの放出速度の測定においては、薬物のリザーバーへの出現速度を測定しており、結果として、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。しかし、臨床において医薬品が皮膚表面に投与された場合、角層中への移行や角層中での拡散が遅いことが多く、その結果、*in vitro* 条件で測定される製剤からの放出速度がヒト皮膚に適用された場合の角層中濃度と対応していないと考えられており、それを裏付けるデータも多い。本ガイドラインにおいても、*in vitro* 条件での製剤からの放出速度を測定する試験を局所皮膚適用製剤の臨床上的有効性、安全性を推定するための試験法と位置づけることはしていない。

他方、*in vitro* 条件においても、動物の皮膚を用いた透過速度の測定では、基剤中の添加剤が皮膚に対し生理的な影響を与え、結果として薬物の皮膚透過速度が変化する場合には、薬物のリザーバーへの出現速度は臨床上的有効性、安全性を推定させる場合もあることが認められている。しかし、皮膚からリザーバー溶液に移動してきた薬物を測定し、透過速度とせざるを得ないため、水に対して難溶である医薬品では、透過速度と臨床上的有効性、安全性との対応性に乖離が生じる可能性がある。また、薬物の皮膚透過性には用いる皮膚の種差が認められており、そのため、ヒト皮膚に適用された場合の臨床上的有効性、安全性を推定するための試験法としては用いることはできない。

処方が一部変更された製剤においても、その製剤の処方を変更した場合には、原則的には、ヒトを対象とした生物学的同等性試験において臨床上的有効性、安全性が変更前の製剤と同等であることを示す必要がある。しかし、処方の変更幅が小さく、今までに積み上げられてきた製剤学上の知見からすれば、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ことが必要でない場合もある。そこで、本ガイドラインでは、このような、ヒトを対象とした生物学的同等性試験を行わなくてよいと考えられる処方変更幅を示した。それと同時に、現実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を課し、処方変更前の製剤と変更後の製剤がヒト試験を行わないで生物学的に同等であることを見極めるための担保とすることを考え、その目的に限定して、放出挙動又は透過挙動の同等性を利用することを考えた。従って、放出挙動又は透過挙動の同等性を以って生物学的に同等であると判定しているわけではない。

ヒト皮膚に適用する製剤に用いられる添加剤の中には、ヒト皮膚の生理的狀態に影響を与え、その結果、薬物の透過速度に影響を与える機能を有しているものがある。しかし、B水準では処

方成分の変化はない条件で配合量のみ限定された増減による処方変更であることから、仮に変更前の製剤にヒト皮膚の生理的状态に影響を与える機能を有する添加剤が加えられていたとしても、放出挙動の同等性が評価できれば、臨床上的有効性、安全性を変化させるまでの製剤特性の変化はなく、ヒト試験で生物学的同等性を確認しなくてもよい変更であるとした。一方、C水準では処方の変更幅は制限してはいるが、処方成分からある添加剤を除いた、あるいは新しい添加剤を追加した場合も含めたため、添加剤がヒト皮膚の生理的状态に影響を与え、その結果、変更後の製剤では、薬物の透過速度に影響を与える機能が消失する、あるいは新たに機能が加わる可能性を有している。そこで、製剤基剤中での薬物の移行に影響を与えない変更であることを放出挙動の同等性で確認すると共に、処方変更が皮膚の生理的状态を変化させたとしても、薬物の透過速度の変化にまで影響するものではないことを透過挙動の同等性で確認することにより、臨床上的有効性、安全性を変化させるまでの製剤特性の変化はないことを判断することにした。

また、新規に申請される後発医薬品については、処方が先発医薬品と大きく異なるため、放出挙動又は透過挙動の同等性のみで生物学的同等性を担保することは困難であり、本基準を適用できない。

Q2 「局所皮膚適用製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」で「基準処方」を設定した理由を説明されたい。

A 基準処方を設けた理由は、臨床試験で有効性及び安全性が確認された、又は、ヒトを対象とした生物学的同等性試験により先発医薬品との同等性が確認された製剤の処方から、処方変更を繰り返すことにより処方内容が著しく逸脱してしまうのを防ぐため設けたものである。基準処方を設けたことにより、処方変更の程度は基準処方を基にして計算する。一方、必ずしも処方変更時に基準処方の製剤が製造販売されているとは限らないので、生物学的同等性試験における比較の対象である標準製剤は、処方変更前の製剤とした。

Q3 基準処方とは、「臨床試験で有効性及び安全性が確認された、又はヒトを対象とした生物学的同等性試験により先発医薬品との同等性が確認された製剤の処方」とあるが、臨床試験又はヒトを対象とした生物学的同等性試験に拠らずに承認された後発医薬品については、何を基準処方とすればよいのか。

A 基準処方とは、「臨床試験で有効性及び安全性が確認された、又はヒトを対象とした生物学的同等性試験により先発医薬品との同等性が確認された製剤の処方」である。したがって、臨床試験又はヒトを対象とした生物学的同等性試験に拠らずに動物での薬効・薬理試験等により承認された後発医薬品については、基準処方が存在しないので、先発メーカーの製品を標準製剤として「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」にしたがって生物学的同等性試験を実施する必要がある。ただし、処方成分からある添加剤を除いた、あるいは新しく添加剤を追加した場合も含み、配合率が 0.1%以下の添加剤のみの変更および微量記載成分のみの変更の場合は、生物学的同等性試験は免除される。

Q4 臨床試験又はヒトを対象とした生物学的同等性試験に拠らずに動物での薬効・薬理試験等により承認された後発医薬品については、「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にしたがって生物学的同等性試験を実施する必要がある。」と Q3 で述べているが、

製造販売中止等により先発医薬品がない場合、どれを標準製剤とすればよいか。

- A 製造販売中止等により先発医薬品がない場合に限り、処方変更前の製剤を標準製剤とすること  
でよい。なお、ヒトを対象とした生物学的同等性試験に拠らずに（動物での薬効・薬理試験等  
により）承認された先発医薬品の処方変更品からさらに処方変更する場合は、臨床試験で使  
用された製剤を基準処方、処方変更前の製剤を標準製剤として、処方変更の水準を決定す  
ることにより、

Q5 ヒトを対象とした生物学的同等性試験により処方変更を繰り返した場合はどれを基準処方  
とするのか。

- A 臨床試験又はヒトを対象とした生物学的同等性試験で同等性が示された製剤の処方であれば  
最新のものに限らず基準処方と見なせることから、ヒトを対象とした生物学的同等性試験により  
処方変更を繰り返した場合は、どれも基準処方と見なせる。

Q6 標準製剤の選定において、原則として処方変更前の製剤3ロットについて放出試験を行うとあ  
るが、年間生産数量が非常に少ない場合も、3ロットの製剤の放出試験が必要か。

- A 標準製剤の年間生産数量が非常に少なく、3ロットを揃えることが難しい場合には1ロットで  
もかまわず、この場合には、結果として、標準製剤の選定のための放出試験は実施する必要が  
なくなる。

Q7 「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」とされているが、「製法は同じ」と  
はどの範囲をさすのか。

- A 製造装置にあつては様式、作動原理が同じであること、製法にあつては、製造工程のタイプが  
異なること等、同等と見なせる製造条件で製造されることをさす。

Q8 処方変更の水準が4水準に分類され、水準によって要求される試験が異なる理由は何か。

- A 処方の変更幅が小さく、今までに積み上げられてきた製剤学上の知見からすれば、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ことが必要ない処方変更  
幅を示した。それと同時に、処方が一部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 *in vitro* 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透過試験を示  
した。

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。放出試験では、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。

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。動物の皮膚を用いた透過試験では、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。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なうので、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考えた。

A 水準の場合、微量記載成分、含有率が 0.1%以下の添加剤のみの変更及び処方成分内での僅  
かな変更であり、*in vitro* 試験法で製剤特性が変化していないことを確認することも必要ないと  
考えた。

B水準の場合、処方成分内での処方変更の程度が小さく、放出試験において放出挙動が同等であることを以て、製剤特性が変化していないと確認することで、処方変更前後の製剤間の生物学的同等性は担保できるとした。

C水準の場合、処方成分からある添加剤を除いた、あるいは新しい添加剤を追加した場合も含み、その変更した添加剤の含有率の差の絶対値の和が30%以下と小さい場合を想定しており、放出試験において放出挙動が同等であることを以て、製剤特性が変化していないことを確認することに加えて、動物の皮膚を用いた透過試験による透過挙動の同等性の確認により、その変更が薬物の角層への移行や角層からの消失に影響を与えていないことの確認を求めている。

以上の変更幅を超える変更を行っている場合は、基本的に生物学的同等性が成立している範囲とは必ずしもいえず、ヒトを対象とした生物学的同等性試験で同等であることの実証が必要である。

Q9 貼付剤の支持体又はライナーを変更した場合も、生物学的同等性試験が必要か。

A 平成11年5月27日医薬審第957号審査管理課長通知「貼付剤及び浣腸剤の変更等に関する承認申請上の取扱いについて」の範囲内での変更であれば、支持体又はライナーの変更は製剤からの薬物の放出性に影響を与えないと考えられるため、生物学的同等性試験は必要ない。

Q10 変更した添加剤の含有率の差の絶対値の和、かつ、個々の添加剤の相対的な変化率とあるが、具体的な計算例を示して欲しい。

A 含有率の差の絶対値の和とは、変更した添加剤の全体量に対する基準処方と処方変更後の含有率の差の絶対値を加算したもので、式(1)で表される。

含有率の差の絶対値の和 (%)

$$= \sum_{k=1}^n \left| \{ (\text{処方変更後の含有率})_k - (\text{基準処方の含有率})_k \} \right| \quad (1)$$

計算例として、下記のような成分A～Gについて処方を変更し、添加剤B、Gを削除、添加剤Eを追加したとして計算例を示す。

《計算例1》

	基準処方	処方変更後	含有率の差の絶対値
有効成分	5.00 g ( 5.00 %) →	5.00 g ( 5.00 %)	—
添加剤 A	8.00 g ( 8.00 %) →	6.25 g ( 6.25 %)	1.75 %
添加剤 B	10.00 g ( 10.00 %) →	0 g ( 0 %)	10.00 %
添加剤 C	25.00 g ( 25.00 %) →	25.00 g ( 25.00 %)	0 %
添加剤 D	51.92 g ( 51.92 %) →	53.69 g ( 53.69 %)	1.77 %
添加剤 E	0 g ( 0 %) →	10.00 g ( 10.00 %)	10.00 %
添加剤 F	0.08 g ( 0.08 %) →	0.06 g ( 0.06 %)	—
添加剤 G	微量 →	0 g ( 0 %)	—
合計	100.00 g ( 100.00%)	100.00 g ( 100.00%)	23.52 %

[計算方法]

含有率の差の絶対値  
添加剤Dについて

$$\left| \frac{53.69 \text{ g}}{100.00 \text{ g}} \times 100 - \frac{51.92 \text{ g}}{100.00 \text{ g}} \times 100 \right| = 1.77 \%$$

また、変更した添加剤の個々の添加剤の相対的な変化率とは、変更した添加剤のそれぞれについて基準処方に対する変化した割合であるので、式(2)で表される。

変更した添加剤の個々の添加剤の相対的な変化率 (%)

$$= (\text{処方変更後の含有率} - \text{基準処方の含有率}) / (\text{基準処方の含有率}) \times 100 \quad (2)$$

計算例として、下記のような添加剤A～Fについて処方を変更したとして計算例を示す。

《計算例2》

	基準処方	処方変更後	相対的な変化率
有効成分	5.00 g ( 5.00 %) →	5.00 g ( 5.00 %)	0
添加剤A	0.50 g ( 0.50 %) →	0.35 g ( 0.35 %)	-30.00 %
添加剤B	10.00 g ( 10.00 %) →	15.00 g ( 15.00 %)	+50.00 %
添加剤C	34.50 g ( 34.50 %) →	34.50 g ( 34.50 %)	0 %
添加剤D	49.92 g ( 49.92 %) →	45.09 g ( 45.09 %)	- 9.68 %
添加剤E	0.08 g ( 0.08 %) →	0.06 g ( 0.06 %)	-
添加剤F	0 g ( 0 %) →	微量	-
合計	100.00 g (100.00%)	100.00 g (100.00%)	

[計算方法]

個々の添加物の相対的な変化率  
成分Dについて

$$\left[ \frac{45.09 \text{ g}}{100.00 \text{ g}} - \frac{49.92 \text{ g}}{100.00 \text{ g}} \right] \div \frac{49.92 \text{ g}}{100.00 \text{ g}} \times 100 = - 9.68 \%$$

Q11 薬物の放出率が低い製剤の場合、B水準では *in vitro* 試験として放出試験を用いて製剤特性を評価できるのに対し、C水準では放出試験を用いることができないのはなぜか。

A B水準の変更では処方変更前後において配合している添加剤の種類は同じで、かつ配合量のみの変更であり、その処方変更の程度も小さいことから、放出率が低くても処方変更前後の製剤特性を感度よく検出できれば、処方変更前後の製剤間の生物学的同等性は担保できると考えられる。一方、C水準では、処方変更の程度も大きく、処方変更前後において配合している添加剤を処方

成分から除いた、あるいは新しい添加剤を追加した場合もあることから、基剤からの薬物の放出性の変化の評価と合わせ、添加剤の種類によっては皮膚に対する作用によって皮膚中の透過速度を変化させる可能性が考えられるため動物皮膚を用いた透過性の評価も同時に行うとした。このように、C水準の変更を行っている場合は変更幅が大きいので、両試験で放出挙動、透過挙動が把握でき、同等であることが評価できる薬物においてのみ、ヒトを対象とした生物学的同等性試験を免除することとし、薬物の放出率が低い製剤では、放出挙動、透過挙動を評価することが難しいと考え、生物学的同等性を担保することは難しいと判断した。

Q12 透過試験では有機溶媒を使用できないのはなぜか。

A 動物の皮膚を用いた透過試験では、動物の皮膚への損傷および *in vivo* の状態からの乖離を考慮して試験液に有機溶媒を用いることは適当でないと判断した。

Q13 試験製剤の放出（透過）率のばらつきは、標準製剤の放出（透過）率のばらつきと同程度かそれより小さいものとするところがあるが、具体的にどのように証明すればよいか。

A 試験製剤の放出（透過）率のばらつきが、標準製剤の放出（透過）率のばらつきと比較して有意差がないか、あるいは小さいことを証明すればよいが、F検定を用いることも一つの方法である。

Q14 「標準製剤の平均放出率に対する試験製剤の平均放出率が、その比で 0.8 から 1.2 の範囲である。」に関し、具体的な例を示して下さい。

A 標準製剤の平均放出率が 80% で試験製剤の平均放出率が 70% の場合、比は 0.875 となる。

Q15 半固形製剤及び貼付剤以外の局所皮膚適用製剤にも、本ガイドラインは適用できるか。

A 本ガイドラインは皮膚に適用される半固形製剤及び貼付剤を対象としたもので、その他の製剤を対象としたものでない。しかし、薬物が皮膚へ移行することにより効果を発揮する製剤では、ガイドラインの考え方を適用できる場合がある。局所皮膚適用製剤のバイオアベイラビリティは、製剤からの薬物の放出、皮膚への移行、透過に依存しており、処方を変更してもそれらが変わらなければバイオアベイラビリティが変わることはない。生物学的同等性は基本的にはヒト試験で確認すべきであるが、ガイドラインで示されたような限られた処方の変更範囲であれば、放出試験により放出性の変化の有無、透過試験により放出を含めた全過程の変化の有無を調べることができ、変化が認められなければ、生物学的同等性の担保になり得る。処方の変更が放出試験のみで確認し得る変更であるのか、皮膚への移行、透過性にまで影響を及ぼし得る変更であるのかを十分検討の上、処方の変更が放出試験のみで確認しうる変更であるのか、皮膚への移行、透過性にまで影響を及ぼし得る変更であるのかについて、ガイドラインを参考に十分検討の上、評価方法を決定することが望ましい。

(丁)

## 処方変更における水準と試験

