

〔寄稿〕

局所皮膚適用の軟膏製剤における ジェネリック医薬品の有効性、安全性の現状と課題 —評価試験法の検討という立場から—

Current Situation and Challenges Regarding the Efficacy and Safety of Generic Topical Ointments: Various Approaches for Evaluating Bioequivalence

阿部 康弘 YASUHIRO ABE

国立医薬品食品衛生研究所薬品部

Summary : Drug products for topical use are applied to a wide range of conditions, due to the complex nature of the skin as well as the diversity of patient skin conditions. As topical drugs are activated on the skin surface and in the adjacent lower stratum corneum, the blood drug concentration is not always regarded as the appropriate index for therapeutic equivalence. Thus, bioequivalence (BE) evaluations for such drugs are considered to be very difficult, and countries around the world have adopted a variety of approaches. In this paper, I summarize the commonalities and differences between Western and Japanese BE guidelines, and present the latest trends in evaluation methods.

Key words : drug product for topical use, bioequivalence study, generic drug, biowaiver

要旨 : 局所皮膚適用製剤の適用は、皮膚の複雑な特性や治療対象となる患者皮膚の状態の多様性を考慮すると、多岐に渡る。作用部位が皮膚表面、角層下部近傍である局所皮膚適用製剤は、必ずしも血中薬物濃度が治療学的同等性の指標とならないことから、生物学的同等性 (BE) の評価が難しい製剤として認識されており、各国で様々な取り組みがなされている。皮膚適用製剤に係る欧米の BE ガイドラインと国内 BE ガイドラインとの共通点/相違点について整理するとともに、評価試験法の最新の動向について紹介する。

キーワード : 局所皮膚適用製剤, 生物学的同等性試験, ジェネリック医薬品, バイオウエーバー

はじめに

生物学的同等性 (BE) 試験は、同一有効成分を同一量含有する製剤間で臨床上の有効性、安全性が同等であることを保証するために実施される試験である。作用発現部位中の薬物濃度推移が比較する製剤間の治療学的同等性を十分に保証するほど近似していると示すことが BE 試験の目的となっている。経口製剤や経皮吸収製剤のように全身循環血を介して作用を発現する薬物では、血中薬物濃度から得られた薬物動態パラメーター (AUC, Cmax 等) を指標に BE を評価することが可能である。一方で、局

所皮膚適用製剤の場合、作用発現部位が皮膚表面、角層あるいは角層下部近傍と多様であり、その直接的な測定が困難なこと、全身循環血への到達量が低吸収や分解/代謝により限定されること等により、必ずしも血中薬物濃度が治療学的同等性の指標とならないことが多いため、BE の評価が難しい製剤として認識されており、各国で様々な取り組みがなされている。

そこで本稿では、皮膚適用製剤に係る欧米の BE ガイドラインと国内 BE ガイドラインとの共通点/相違点について整理するとともに、評価試験法の最新の動向について紹介したい。

1. 日本における BE ガイドライン

国内における「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」では、

* 〒210-9501 川崎市川崎区殿町 3-25-26
TEL : 044-270-6507 FAX : 044-270-6511
E-mail : abey@nihs.go.jp

BE 評価法として①皮膚薬物動態学的 (DPK) 試験をはじめ、②薬理学的 (PD) 試験、③残存量試験、④薬物動態学的 (PK) 試験、⑤臨床試験、⑥ *in vitro* 効力試験、⑦動物試験が示されている¹⁾。詳細は BE ガイドラインの Q&A²⁾ や解説書³⁾ を参照されたいが、以下に各評価試験法の特徴をまとめる。

① DPK 試験は、定常状態において角層内に存在する薬物量から BE を評価する手法であり、日本のガイドラインでは代表的な試験方法として位置付けられている。定常状態における角層中薬物濃度は、製剤から角層への移行速度と、角層からの薬物の消失速度によって決定される。定常状態になるまで一定時間皮膚に適用した後、連続した角層を粘着性のテープで 10~20 回剥離し (テープストリッピング)、角層中の薬物を定量することで、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。本手法は作用部位が角層内、または角層よりも深部にある薬物の場合に適用できるが、製剤の拭き取り方、角層の回収方法など試験結果にばらつきを生じる要因が多くあるため⁴⁾、事前に実施方法の妥当性を確認したうえで、適切な試験を実施することが重要である。

② PD 試験は、適用部位で生じる薬理学的反応を測定して、BE を評価する方法である。各規制当局間で大きな違いはなく、代表例としてステロイド外用剤の皮膚血管収縮試験が挙げられる。血管収縮作用によるヒト皮膚の蒼白化の強度には臨床効果と高い相関性が認められており、蒼白化反応の強度を比色計により測定し、対照製剤と比較することで BE の評価が行われる。

③ 残存量試験は、皮膚に適用された後の製剤中に残存する薬物量を測定し、投与量から差し引くことで皮膚に分布した薬物量を推定する方法である。局所皮膚適用製剤の多くは、投与量に対して皮膚へ移行する薬物量が数%と僅かであるため、高精度かつ再現性がよく評価可能な試験法の確立が求められる。また、あくまでも製剤から放出された有効成分量の比較であり、皮膚内での挙動 (角層中の拡散速度/消失速度) まで反映されたものであるか、結果の解釈に留意すべきである。

④ PK 試験は、製剤を適用した後の薬物の血中濃度を測定し、PK パラメーターから BE を評価する手法である。薬効または作用部位濃度が PK パラメーターと相関することが提示できれば、評価手法

Table 1 日米欧における BE 評価法の GAP 解析

国/地域	DPK 試験	PD 試験	PK 試験	臨床試験	ヒト BE 試験の免除
日本	○	○	○	○	—
EMA	○	○	○	○	○
FDA	—	○	○	○	○

として用いることができる。欧米で PK 試験が採用されるのは、全身吸収を目的とした経皮吸収製剤を対象としたもので、局所皮膚適用製剤では限定的である。

⑤ 臨床試験は、医薬品に応じて治療効果に関する適切な項目を選択し、統計的に同等性を評価しうる被験者数で試験を行う必要がある。①~④までは健康成人の皮膚を対象とした BE 試験なのに対し、⑤ 臨床試験は患者の病態皮膚を対象としている。臨床効果を直接評価するために医療従事者から受け入れやすい試験である一方で、均質でない病態皮膚を対象とした試験の特性上バラつきが大きく、検出力が低い。そのため製剤によっては、治療学的同等性を示すには数百人もの被験者が必要となり、BE の評価が困難な場合も想定される。

⑥ *in vitro* 効力試験及び⑦動物試験は、主に作用部位が皮膚表面で角層透過を必要としない殺菌・消毒剤等の評価に採用されている。

これら 7 つの BE 評価法の中から、製剤の作用部位/適用目的に応じて適切な試験法を選択することが国内ガイドラインの基本となる。Table 1 に欧州及び米国の皮膚適用製剤に係るガイドラインと国内ガイドラインの共通点/相違点をまとめた。詳細は後述するが、最も大きな違いは、① DPK 試験であり、米国では採用されていない。また、日本と異なり欧米では、製剤特性を踏まえてヒトを対象とした BE 試験を免除する「バイオウエバー」というコンセプトが導入されていることも大きな特徴と言える。以降では、欧州と米国のそれぞれのガイドラインの特徴について整理する。

2. 欧州における BE ガイドライン

欧州医薬品庁 (EMA) の皮膚適用製剤 BE ガイドラインでは、従来、外用液剤やステロイド外用剤を除き、原則として Clinical Endpoint (臨床的エンドポイント) を指標とした臨床試験が必須との考え

を示してきた⁵⁾。これに対し、2018年末に出された皮膚適用製剤の品質と同等性に関するドラフトガイドラインでは、臨床試験の代替法として、他の試験法も適切にバリデーションされていれば採用する方針を打ち出している⁶⁾。また、単純な剤形で添加剤の質／量が同等であれば、*in vitro*での特性評価によってヒト試験を免除できるバイオウエーバーの考え方を提示している。ドラフトの段階ではあるが、以下に欧州における臨床試験の代替アプローチ及びバイオウエーバーの考え方について紹介する。

ドラフトガイドラインの有効性に関する同等性の項(5.3項)では、臨床試験の代替法として、薬物動態学的観点から、テープストリッピングによるDPK試験や血中薬物濃度を指標としたPK試験、*in vitro*皮膚透過性試験(IVPT)が挙げられている。また、薬力学的観点から、ステロイドによる蒼白化反応を指標としたPD試験や消毒剤・抗菌剤の効力試験についても、臨床試験の代替法として認めており、これらに関しては日本と類似したアプローチとも言える。DPK試験については、日本では定常状態もしくはそれに近い状態の1時点での比較となっているが、EMAでは取り込み過程と消失過程の2時点で比較するように指定されている点や、塗布部位、ネガティブコントロールの有無等、細かな試験条件は異なる。

ドラフトガイドラインの5.5.1項で提示されたバイオウエーバーは、単相の液剤やゲル、軟膏など単純な剤形であれば、品質に関する製剤学的同等性を証明することでヒト試験を免除できるとするものである。具体的な条件として、同一剤形であること、用いる添加剤の種類や質が同じで、その量が同程度(原則±5%以内)、また微細構造／物理化学的な特性、例えばpHや密度、せん断応力や線形粘弾性といったレオロジー挙動が同等であること、さらに製剤特性として*in vitro*における薬物放出性が同等であればバイオウエーバーできるとされる。ただし、有効成分のバイオアベイラビリティや製剤の性能に直接影響を及ぼす可能性のある透過促進剤を含むような複雑な剤形の場合は、5.3項で例示した皮膚透過性に関する試験やPD試験等が追加で求められる。

このようなバイオウエーバーの考え方は、日本では使用時に水溶液である静脈内注射用製剤で採用されている⁷⁾。この他、完全に溶解している水性点眼

剤でもバイオウエーバーが認められており、試験製剤の添加剤の種類及び含量(濃度)が、医薬品の製剤特性に及ぼす影響を考慮して標準製剤と同一で、pH、粘度、浸透圧などの物理化学的性質が近似していると見なせる場合には、BE試験は原則として不要となっている⁸⁾。一方で、日本で局所皮膚適用製剤のバイオウエーバーが認められるのは、あくまで自社製剤の処方変更時のみで、さらにその処方変更幅が小さい場合に限られる⁹⁾。

3. 米国におけるBEガイドライン

米国における薬価は、主に製薬企業と民間保険機関との交渉で決定されるが、外用剤の約8割でジェネリックメーカーの参入が3社以下と競合が少なく、価格競争が起きにくいいため、ジェネリック外用剤の平均薬価は2010~2015年の5年間で2.76倍にも上昇している¹⁰⁾。また、特許切れにも関わらず、ジェネリック外用剤が販売されていない製剤が44品目もある(2020年6月時点)。これらの原因として、他の剤形と比較して市場規模が小さく、剤形が複雑であるために開発の難易度が高いことに加え、ガイドライン上の障壁も指摘されている。本項では米国における外用剤に係るガイドライン策定の経緯を振り返りながら、製剤特性に応じた評価手法の考え方について整理したい。

米国は欧州と同様に、原則として臨床的エンドポイントを指標とした臨床試験が必須との考えを示してきた。1995年に米国食品医薬品局(FDA)が発出したステロイド外用剤のBE評価法に関するガイダンスでは、蒼白化反応を指標としたPD試験が策定され、これを基に日本、欧州でもPD試験が採用されている¹¹⁾。1998年に発出された皮膚適用製剤のBE試験に係るドラフトガイダンスでは、DPK試験が提案されていたが、当時FDAの示した手順が非常に複雑でサンプリング数が多く、再現性の問題等、試験法の妥当性について議論の余地があるとの指摘を受け、施行には至らず、2002年に本ドラフト案は撤回されている¹²⁾。その後、2008年頃からは「製剤個別ガイダンス」の策定に注力し、個別品目ごとに製剤特性に合わせて推奨されるBE評価法を提示するアプローチを進めている¹³⁾。

Table 2に製剤個別ガイダンスの推奨試験項目の一例を示した。アシクロビル軟膏を例に挙げると、*in vitro*試験と*in vivo*試験の2つの選択肢が提示さ

Table 2 FDA の製剤個別ガイダンスで推奨される試験法の事例

有効成分	剤形	分類	1 st option	2 nd option
Acyclovir	軟膏	抗ウイルス薬	Q1/Q2/Q3+IVRT	Clinical Endpoint
Acyclovir	クリーム	抗ウイルス薬	Q1/Q2/Q3+IVRT+IVPT	Clinical Endpoint
Adapalene	ゲル	ざ瘡治療薬	Clinical Endpoint	-
Amcinonide	ローション	ステロイド	PD(血管収縮試験)	-
Ivermectin	クリーム	酒さ治療薬	Q1/Q2/Q3+IVRT+PK	Clinical Endpoint
Lidocaine	軟膏	局所麻酔薬	Q1/Q2/Q3	-
Nitroglycerin	軟膏	狭心症薬	PK	-
Tacrolimus	軟膏	免疫抑制剤	Q1/Q2/Q3+IVRT+IVPT	Clinical Endpoint

Q1：添加剤の種類が同じ，Q2：添加剤の量が同等，Q3：物理化学的特性が同等
 IVRT：薬物放出試験，IVPT：薬物透過性試験

れている¹⁴⁾。 *In vitro* オプションを満たすには，試験製剤と標準製剤で添加剤の種類が同じ (Q1) で，添加剤の量が同等 (Q2) であり，粒度分布や粘度，比重や pH といった物理化学的性質が同等 (Q3) であることに加えて，*in vitro* 薬物放出試験 (IVRT) で同等性を証明する必要がある。 Q1 / Q2 が異なる場合や *in vivo* オプションを選択した場合には，口唇ヘルペス患者を対象に臨床的エンドポイント (病変部位の完全治癒までの時間) を指標とした臨床試験が要求される。 また，アシクロビルクリーム の *in vitro* オプションでは，剤形の特徴が考慮され，軟膏で推奨される試験に加えて，IVPT が求められている¹⁵⁾。

全身吸収を目的とした経皮吸収製剤も含めると 200 品目近くの外用剤を対象に個別ガイダンスが発出されており， Fig. 1 には 1st option として推奨される試験項目の割合をまとめた (含量違い製剤は便宜上まとめて集計している)。 PD 試験が推奨されている製剤は全てステロイド外用剤であり， PK 試験は主に全身吸収を目的とした製剤であった。 臨床試験の実施が推奨される製剤は 25% である一方， *in vitro* 試験によるオプションが提示されている製剤は 36% と増加傾向にあり， バイオウエーバーが徐々に導入されつつある。 一方で， Q1 及び Q2 の基準をクリアするには， リバースエンジニアリングの技術的なハードルに加えて， 特許上の課題なども指摘されており， バイオウエーバーできる製剤には限りがあるのが現状である¹⁶⁾。

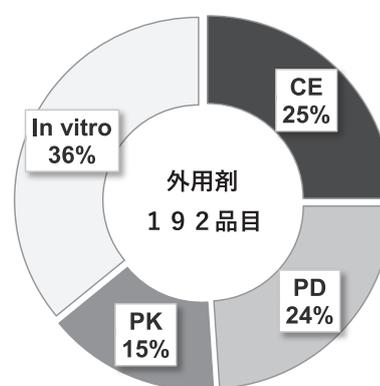


Fig. 1 FDA の製剤個別ガイダンスで推奨される試験法の割合
 CE:臨床試験, PD:血管収縮試験, PK:薬物動態試験,
 In vitro : In vitro 試験 (バイオウエーバー)

4. 最近の動向について

テープストリッピング以外の DPK 試験の手法については，近年，アカデミアを中心に様々なアプローチが提案されており， FDA でもシンポジウムが企画されるなど関心が高い分野である。 生体内微小透析法は，真皮の中に透析プローブを挿入して，真皮まで到達した薬物を経時的にモニタリングできる技術として注目を集めている¹⁷⁾。 ただし，侵襲的な手法であるが故にプローブによる炎症が誘発される点や，再現性の問題等いくつか課題が指摘されている。 また非侵襲的な測定手法として，共焦点ラマン分光法¹⁸⁾ や近赤外分光法¹⁹⁾ による分析技術も報告されているが，皮膚由来のシグナルが測定の妨害となるケースも多く，定量法としては十分に確

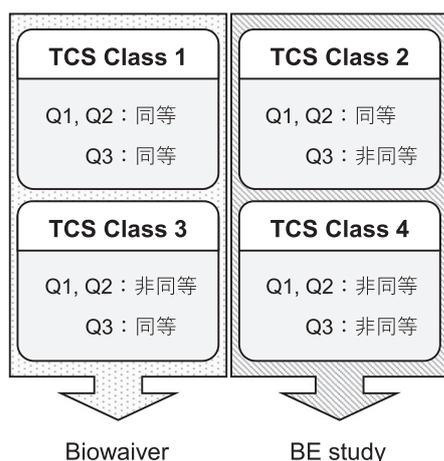


Fig. 2 Topical Drug Classification system (TCS) に基づくバイオウエーバーの概念
参考文献 20 を一部改変

立されていないため、あくまで補助的なデータとして使用できるとした見解を EMA が示しており、今後の技術革新が待たれる⁶⁾。

この他の話題として、Shah らによって提案された Topical Drug Classification System (TCS) に基づくバイオウエーバーがある²⁰⁾。これは、皮膚適用製剤を Q1 / Q2 及び Q3 に関する同等性 / 非同等性を軸に 4 つに分類し、Q1 / Q2 / Q3 が全て同等である TCS Class 1 製剤や、Q1 / Q2 が非同等であるが Q3 が同等である TCS Class 3 に分類される製剤は条件付きでバイオウエーバーの対象とするというコンセプトである (Fig. 2)。現段階では概念が提示されているだけで、どの規制当局も採用していない。特に Q1 / Q2 が非同等である TCS Class 3 製剤の取扱い方については、FDA の製剤個別ガイダンスや EMA のドラフトガイドラインと照らし合わせても一部に差異が生じており、依然として議論の余地が残されている²¹⁾。一方でこのような分類法は、皮膚適用製剤の特性を整理するうえで有用であり、今後 TCS 分類だけでなく、多角的な観点から有効成分の作用機序や製剤特性を考慮したディシジョンツリーの構築に向けた議論が進んでいくであろう。

おわりに

局所皮膚適用製剤の BE 評価法として様々なアプローチがあり、ガイドラインへの取込み方は地域によって差があることを示してきた。特に DPK 試験は日本に加えて欧州でも導入する方針が打ち出され

たが、米国では依然として採用されていないことが大きな特徴となっている。また、バイオウエーバーのコンセプトは欧米で広く受け入れられつつあるものの課題も残されている。いずれの規制当局でも作用部位、作用機序、剤形、製剤特性、試験の感度や実現可能性を考慮したうえで、適切な BE 評価法を設定することが推奨されている。今後、科学技術の進展とともに BE 試験法に関する共通の理解が深まることで、国内のみならず世界中で外用剤の開発が活発になることを期待している。

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い。

参考文献

- 1) 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, 平成 18 年 11 月 24 日付薬食審査発第 1124004 号.
- 2) 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, 平成 18 年 11 月 24 日付事務連絡.
- 3) 山内仁史. 医薬品の生物学的同等性試験—ガイドライン対応—, VI. 局所皮膚適用製剤の生物学的同等性試験ガイドライン. 緒方宏泰編. 東京: じほう; 2013. p145-61.
- 4) Parfitt NR, Skinner M, Bon C, et al. Bioequivalence of topical clotrimazole formulations: an improved tape stripping method. *J Pharm Sci.*, 2011; 14: 347-57.
- 5) European Medicine Agency. Note for guidance on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents, CPMP/EWP/239/95.
- 6) European Medicine Agency. Draft guideline on quality and equivalence of topical products, CHMP/QWP/708282/2018.
- 7) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン, 平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号.
- 8) 点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性試験実施に関する基本的考え方, 平成 30 年 11 月 29 日付事務連絡.
- 9) 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, 平成 22 年 11 月 1 日付薬食審査発第 1101 第 1 号.
- 10) U.S. Government Accountability Office. Generic drugs under Medicare: Part D Generic drug prices declined overall, but some had extraordinary price increases. <https://www.gao.gov/assets/680/679022.pdf> (参照 2020-10-30).
- 11) U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry, Topical dermatologic corticosteroids: *in vivo* bioequivalence.
- 12) Braddy AC, Davit BM, Stier EM, et al. Survey of international regulatory bioequivalence

- recommendations for approval of generic topical dermatological drug products. *The AAPS Journal.*, 2015; 17: 121-33.
- 13) U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry, Bioequivalence recommendations for specific products.
 - 14) U.S. Food and Drug Administration. Draft product specific guidance on acyclovir ointment.
 - 15) U.S. Food and Drug Administration. Draft product specific guidance on acyclovir cream.
 - 16) Chang RK, Raw A, Lionberger R, et al. Generic development of topical dermatologic products: formulation development, process development, and testing of topical dermatologic products. *The AAPS Journal.*, 2013; 15: 41-52.
 - 17) Holmgaard R, Nielsen JB, Benfeldt, E. Microdialysis sampling for investigations of bioavailability and bioequivalence of topically administered drugs: current state and future perspectives. *Skin Pharmacol Physiol.*, 2010; 23, 225-43.
 - 18) Mateus M, Abdalghafor H, Oliveira G, et al. A new paradigm in dermatopharmacokinetics — Confocal Raman spectroscopy. *Int J Pharm.*, 2013; 444:106-8.
 - 19) Rosas JG, Blanco M, Gonzalez JM, et al. Quality by design approach of a pharmaceutical gel manufacturing process, part 2: near infrared monitoring of composition and physical parameters. *J Pharm Sci.*, 2011; 100: 4442-51.
 - 20) Shah VP, Yacobi A, Radulescu FS, et al. A science based approach to topical drug classification system (TCS). *Int J Pharm.*, 2015; 491: 21–5.
 - 21) Miranda M, Cardoso C, Vitorino C. Quality and equivalence of topical products: A critical appraisal. *Eur J Pharm Sci.*, 2020; 148: 105082.