

事 務 連 絡

令和 5 年 2 月 28 日

公益社団法人日本医師会 御中

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

後発医薬品品質情報の送付について

後発医薬品品質情報 No. 16 を発行いたしました。以下の URL で公開していますので、御活用いただきますよう貴会会員に対して周知をお願いいたします。

後発医薬品品質情報の URL

[https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryoku/iyakuhin/kouhatsu\\_iyakuhin/index.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/iyakuhin/kouhatsu_iyakuhin/index.html)



# 後発医薬品 品質情報

令和5年2月

## No.16

編集・発行  
厚生労働省  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

〒100-8916 東京都千代田区霞が関1-2-2  
TEL 03-3595-2431(直通)  
FAX 03-3597-9535

### 目次

1. 第27回ジェネリック医薬品品質情報検討会  
(令和3年9月開催) 結果概要 ..... 2
2. 第28回ジェネリック医薬品品質情報検討会  
(令和4年2月開催) 結果概要 ..... 4
3. 局所皮膚適用製剤の生物学的同等性試験に関する  
基本的な考え方について ..... 7

### PMDA「ジェネリック医薬品相談窓口」(くすり相談)

受付時間：月曜日～金曜日（祝日・年末年始を除く）  
午前9時～午後5時  
電話番号：03-3506-9457

ジェネリック医薬品に関する相談体制の充実を図るために、平成19年5月に開設されました。  
ジェネリック医薬品の品質、有効性及び安全性等の相談を受けております。



<https://www.pmda.go.jp/safety/consultation-for-patients/0001.html>

### PMDA メディナビでどこよりも早く安全性情報を入手できます。



厚生労働省、PMDA からの安全性に関する必須情報をメールで配信しています。登録いただくと、本情報も発表当日に入手可能です。



<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/medi-navi/0007.html> 【登録はコチラ】

### 「後発医薬品品質情報」は、厚生労働省のHPから入手可能です。

バックナンバーをHPから入手して  
ぜひご活用ください。

後発医薬品品質情報

検索

[https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/iyakuhin/kouhatsu\\_iyakuhin/](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/kouhatsu_iyakuhin/)

## ① 第27回ジェネリック医薬品品質情報検討会 (令和3年9月開催) 結果概要

### 1. 審議概要

(1) 第24回検討会で検討対象となった血管収縮剤等の溶出試験結果報告について

第24回検討会(令和2年3月)において選定・了承された9品目の血管収縮剤等(エレクトリタン錠、ゾルミトリブタンOD錠、ミドドリン塩酸塩錠、リザトリブタンOD錠、クロピドグレル錠、サルボグレラート塩酸塩錠、ベラプラスナトリウム錠、アレンドロン酸ナトリウム錠、リセドロニ酸ナトリウム錠)について、製剤試験ワーキンググループ(製剤試験WG)\*にて、それぞれ4種類の試験液を用いた溶出挙動の検討を行い、その結果が資料27-1のように報告された。

サルボグレラート塩酸塩錠の2製剤(No.8及びNo.20)については、溶出規格には適合するもののオレンジブック及び先発品の溶出曲線と非類似となった。No.20の製剤については、メーカーより承認時の溶出挙動と類似であるとの回答があり、データの提出を受けて事務局で類似性を確認していることが報告された。No.8の製剤については、現在、業務改善計画書に基づく業務改善活動を最優先で行っているため、原因究明のための試験着手に時間を要するとのメーカー回答が報告され、引き続き事務局で状況の確認を行う方針である旨、説明がなされた。

以上の内容について、確認され了承された。

\*製剤試験ワーキンググループ(製剤試験WG):ジェネリック医薬品の品質に関して、試験検査を実施し確認を行うため、国立医薬品食品衛生研究所、国立感染症研究所及び地方衛生研究所の担当者から構成されるWG。

(2) メサラジン腸溶錠の溶出試験結果について

第25回検討会の文献調査において、課題が指摘された潰瘍性大腸炎治療剤のメサラジン腸溶錠400mgについて、製剤試験WGによる溶出試験が実施され、その結果が資料27-2のように報告された。

メサラジン腸溶錠は、製剤から溶出した薬物が消化管より吸収される前に大腸粘膜表面の炎症部位で作用する特殊な製剤であり、作用部位における薬物濃度を確保するため溶出挙動の管理が特に重要となる。試験対象とした製剤はいずれも『後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン』にあるpH6.8の試験液ではほとんど溶出せず、またpH7.2およびpH7.5の試験液で、全ての後発品の溶出挙動が先発品と類似の範囲にあることが確認された。一方で本検討ではガイドラインで規定されていない限られたpH範囲(pH7.0, 7.1)の溶出挙動が製剤間で異なる事が示され、一部患者で消化管内の状態により効果に差が生じる可能性が示唆された。

本製剤については溶出特性に関する情報を医師・薬剤師に周知するとともに、各メーカーは品質の恒常性を重視し、現在の溶出挙動を維持した製剤を製造することが望ましいとされた。なお現在使用している製剤で疾患状態が適切に管理されている患者においては、本結果を理由とした銘柄変更は必要なく、また変更する場合は患者と医療機関との十分な情報共有が重要とされた。

以上の内容について、確認され了承された。

(3) 学会等での発表・論文及び医薬品医療機器総合機構への相談内容に関する審議

後発医薬品及びバイオシミラー(対象期間:令和2年10月~令和3年3月)に関する文献及び学会発表(資料27-3、資料27-4)、並びに令和2年度下半期の医薬品医療機器総合機構への相談内容(資料27-5)について報告された。

問題指摘文献について議論がなされた結果、検討会で追加検証を要する事項はなかったが、今後も品質・安全性に関わる情報の収集に努めることが確認された。

#### (4) 後発医薬品の品質確保に向けた取り組みについて

昨今の相次ぐ後発医薬品の大規模な自主回収の事案を受けて、品質課題による安定供給問題の再発防止に向けた取り組みについて、製剤試験WGでの品目選定方針（資料27-6-1）、及び厚生労働省での対応方針（資料27-6-2）が説明された。

前例のない規模の安定供給問題を早急に改善するとともに、関連する情報提供を拡充すべきとの意見が委員から出された。行政から品質確保対策を強化しつつ安定供給を担当する部署と連携し対応を進める旨の発言があった。

## 2. 提出資料

当該検討会の資料は、国立医薬品食品衛生研究所(<http://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged/27Generic.html>) 及び医薬品医療機器総合機構(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/generics-info/0032.html>) のホームページをご覧ください。

- (1) 議事次第
- (2) ジェネリック医薬品品質情報検討会メンバー
- (3) 資料27-1 第24回検討会で検討対象となった血管収縮剤等の溶出試験結果
- (4) 資料27-2 メサラジン腸溶錠の溶出試験結果
- (5) 資料27-3-1 後発医薬品文献調査報告書（概要）
- (6) 資料27-3-2 後発医薬品文献調査結果のまとめ
- (7) 資料27-3-3 後発医薬品問題指摘論文集（著作権の関係で掲載できません。）
- (8) 資料27-4-1 バイオシミラー文献調査報告書（概要）
- (9) 資料27-4-2 バイオシミラー文献調査結果のまとめ
- (10) 資料27-4-3 バイオシミラー問題指摘論文集（著作権の関係で掲載できません。）
- (11) 資料27-5 医薬品医療機器総合機構後発医薬品相談受付状況
- (12) 資料27-6-1 ジェネリック医薬品品質情報検討会における試験品目の選定について
- (13) 資料27-6-2 後発医薬品の品質確保に関する今後の取り組みについて
- (14) 参考資料1 令和3年8月20日時点ブルーブック掲載状況

## ② 第28回ジェネリック医薬品品質情報検討会 (令和4年2月開催) 結果概要

### 1. 審議概要

#### (1) 令和2年度「後発医薬品品質確保対策事業」結果報告書

令和2年度「後発医薬品品質確保対策事業」として都道府県等の協力により実施された医薬品等一斉監視指導の検査結果について、528品目36有効成分の溶出試験、崩壊・定量・力価試験、又はバイオ後続品の生物活性等試験に係る検査の結果が報告された(資料28-1)。

都道府県による溶出試験で規格値を下回る結果となったシロドシン錠2品目及びニトレンジピン錠1品目は、製造販売業者による再試験では規格に適合していることが確認され、自治体による製造販売業者及び製造所の立入等調査で溶出性に影響を与えるような問題は確認されなかったことから、最終的に適合と判定された。

バイオシミラーの試験項目について、製剤の規格および試験方法で設定されている項目から、有効性や安全性に影響しうる特性の中でも、製造方法や保存により変動しやすい特性に関する試験を選定して実施していることが説明された。

以上の内容について、了承された。

#### (2) ラベプラゾールナトリウム錠の溶出試験結果について

第25回検討会の文献調査において、特定のpH(pH4.5-5.5)の試験液における溶出挙動の相違が指摘されたラベプラゾールナトリウム錠について、製剤試験WGによる溶出試験結果が資料28-2のように報告された。

ラベプラゾールNa錠は胃酸などの低pH環境下での分解による吸収量低下を防ぐ目的で腸溶性コーティングが施されている。検討対象とした製剤の溶出プロファイルには差が見られたが、いずれの製剤も溶出率の上昇がpH5.0で4時間以上、pH5.5で60分以上に観察されたことから、一般的な患者の胃内における溶出と分解のリスクは低いと考えられた。なお疾患や食事の影響により小腸上部のpHが低い場合には、溶出量に差が生じる可能性を否定できないため、製剤の切り替え時には本件の内容について注意することが望ましいとされた。また複数の後発品メーカーから、先発品の溶出挙動が後発品申請時と比較して変動しているとの指摘があり、先発品メーカーに状況を確認し、次回以降に報告することとなった。

以上の内容について、了承された。

#### (3) 学会等での発表・論文及び医薬品医療機器総合機構への相談内容に関する審議

後発医薬品及びバイオシミラー(対象期間:令和3年4月~令和3年9月)に関する文献及び学会発表(資料28-3、資料28-4)、並びに令和3年度上半期の医薬品医療機器総合機構への相談内容(資料28-5)について報告された。

フルオロメトロン懸濁点眼剤については、製剤間で分散性の相違があることを薬剤師が理解した上で、患者への服薬指導が行われることが望ましいとされた。また、本件を踏まえて後発品企業と薬剤師とのコミュニケーションの重要性も確認された。

後発医薬品及びバイオシミラーの文献検討において、文献内容の信頼性を確認するための情報として、文献掲載時の査読の有無を文献調査資料内に提示出来るような検討を行うこととなった。また、お薬相談では、ジェネリック医薬品に対する患者側の不安・要望・苦情等の傾向を把握するために、

相談内容について年度別の推移を記載する等の整理を行うこととなった。

近年の相次ぐ回収報道や安定供給問題を受けて医薬品全体の不信感が増すなかで、医療現場における丁寧な説明が、患者の不信感の払拭に大きな役割を果たしていることが確認された。

#### (4) ジェネリック医薬品品質情報検討会開催後の改善状況

第11回検討会から第27回検討会において検討され、課題が指摘された製剤のその後の改善状況について報告された（資料28-6）。各メーカーにより品質改善の対応がなされた製剤については、次年度に製剤試験WGにおいて確認のための品質評価を実施することとなった。

以上の内容について、了承された。

#### (5) 令和4年度製剤試験WGの検討対象候補品目リスト

令和4年度製剤試験WGの検討対象候補品目リスト（資料28-7）について、品質リスクや安定確保医薬品リスト等を考慮して選定した旨、事務局から報告された。また令和2年度「後発医薬品品質確保対策事業」で注釈付きで適合とされた品目も試験対象とすることとなった。

以上の内容について、了承された。

#### (6) イトラコナゾールカプセルの経過と今後の方針

イトラコナゾール製剤の品質に関する検討について、これまでの経緯が報告された。今後は先発品の品質改善状況を確認したうえで、後発品の溶出挙動の確認を行う方針が説明され、了承された。

また、当該製剤に限らず先発品の溶出挙動の変化が認められる事例を受けて、厚労省より医薬品ライフサイクルにわたり品質を担保できるよう、承認審査やGMP適合性調査の過程で品質に関連する項目を精査するほか、本検討会での品質試験の情報共有を徹底するとの説明がなされた。

#### (7) ケトプロフェン含有テープ剤における結晶析出について

ケトプロフェンテープ剤の一部の後発品で、膏体中に主薬の結晶析出が観察されたことが情報提供された。本件は、有効成分の放出性等に問題が生じうる課題として、メーカーに対応を求めることとなった。また、課題がある製品については医療機関を含め情報共有が重要とされた。

## 2. 提出資料

当該検討会の資料は、国立医薬品食品衛生研究所（<http://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged/28Generic.html>）及び医薬品医療機器総合機構（<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/generics-info/0033.html>）のホームページをご覧ください。

### (1) 議事次第

### (2) ジェネリック医薬品品質情報検討会メンバー

(3) 資料28-1 令和2年度「後発医薬品品質確保対策事業」検査結果報告書

(4) 資料28-2 ラベプラゾールナトリウム錠の溶出試験結果

(5) 資料28-3-1 後発医薬品文献調査報告書（概要）

(6) 資料28-3-2 後発医薬品文献調査結果のまとめ

(7) 資料28-3-3 後発医薬品問題指摘論文集（著作権の関係で掲載できません。）

(8) 資料28-4-1 バイオシミラー文献調査報告書（概要）

(9) 資料28-4-2 バイオシミラー文献調査結果のまとめ

- (10) 資料 28-4-3 バイオシミラー問題指摘論文集（著作権の関係で掲載できません。）
- (11) 資料 28-5 医薬品医療機器総合機構後発医薬品相談受付状況
- (12) 資料 28-6 ジェネリック医薬品品質情報検討会開催後の改善状況
- (13) 資料 28-7 令和4年度製剤試験WGの検討対象候補品目リスト
- (14) 資料 28-8 イトラコナゾールカプセルの経過と今後の方針
- (15) 参考資料1 ケトプロフェン含有テープ剤における結晶析出について



### ③ 局所皮膚適用製剤の生物学的同等性試験に関する 基本的考え方について

国立医薬品食品衛生研究所 薬品部  
阿部 康弘、吉田 寛幸、伊豆津 健一

#### 1. はじめに

生物学的同等性 (BE) 試験とは、同一有効成分を同一量含有する製剤間 (例：先発医薬品と後発医薬品) で臨床上的有効性、安全性が同等であることを保証するために開発時に実施される試験である。作用発現部位中の有効成分濃度の時間推移、あるいは、投与部位から作用発現部位に移行する際に例外なく通過する部位中の有効成分濃度の時間推移が比較する医薬品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事を示す方法として BE 試験が用いられる。経口固形製剤や経皮吸収製剤のように有効成分が全身循環血を介して作用を発現する医薬品では、投与後の血中薬物濃度を測定し、得られた薬物動態パラメーター [血中濃度-時間曲線下面積 (AUC)、最高血中濃度 ( $C_{max}$ ) 等] を指標に BE を評価可能である。これは、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液中での薬物濃度の時間推移が両製剤間で同じであれば、治療学的同等性が担保されるという考え方に基づく。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、作用部位で薬効を発現した後の一部が全身循環血へと到達する。作用部位における薬物濃度の直接的な測定が困難であり、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、さらに皮膚の病態により投与部位のバリア機能が大幅に低下しているケースもあることから、BE の評価が難しい製剤として認識されている。

局所皮膚適用製剤の BE 試験の実施方法に係る指針については、「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」<sup>1)</sup> において示されているところである。この度、日本医療研究開発機構 (AMED) 医薬品等規制調和・評価研究事業「医療用医薬品の生物学的同等性評価手法の開発及びガイドライン案の作成に関する研究」における検討を踏まえて、「局所皮膚適用製剤 (半固形製剤) の後発医薬品の生物学的同等性試験の実施に関する基本的な考え方」が令和4年度10月4日付で厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課の事務連絡として発出された<sup>2)</sup>。本稿では、対象となる製剤に応じて適切な BE 試験・評価法を選択できるよう、上記ガイドライン及び考え方について概説する。

#### 2. 局所皮膚適用製剤の BE 評価法

「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、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。なお、局所皮膚適用製剤の後発医薬品とは、単位面積当たりの皮膚に適用される薬物量が同一であり、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を指す。以下に各 BE 試験法の特徴及び評価を行う際の留意点をまとめる。

① DPK 試験は、健常皮膚を試験対象に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る。有効成分の作用部位が角層中又はそれより下部にある局所皮膚適用製剤について

は、比較対象となる製剤の特性が一定の範囲にあるとき、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。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）、薬物の通過経路である角層中の薬物を定量することで、薬物の皮膚への移行量を評価することができる。DPK試験は製剤間の差異を感度良く検出できるため、局所皮膚適用製剤のBEを保証しうる有用な試験であるが、液状又は半固形状の製剤などにおいては、その試験条件の最適化が重要な課題とされている。試験結果にばらつきを生じる要因としては、製剤の塗布量、角層回収前に皮膚表面に残る製剤の除去方法、角層の回収方法等があげられる。そのため承認申請時には、試験条件の最適化の検討を行った項目とその妥当性について、十分説明する必要がある。

②PD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。日米欧の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あげられる。血管収縮作用によるヒト皮膚の蒼白化の強度が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%と僅かであり、少量の分布量における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ため、高精度かつ再現性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、結果の解釈に注意が必要である。

④PK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す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。臨床効果による比較であることから医療従事者の理解も得やすい一方で、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種類の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。表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

表1 各規制当局におけるBE試験ガイドラインのギャップ（文献3より引用）

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	●	●	●	●	—
欧州	●*	●	●	●	●
米国	—	●	●	●	●

\*ドラフトガイドライン

内ガイドラインの共通点/相違点をまとめた<sup>3)</sup>。詳細は割愛するが、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り込み方は地域によって差がある。最も大きな違いは①DPK試験であり、日本に加えて欧州でも導入する方針がドラフトガイドラインで打ち出されたが、米国では採用されていない。米国では2008年頃から「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。また、日本と異なり欧米では、試験製剤と標準製剤で添加剤の種類が同じで、添加剤の含量及び製剤学的な特性が同等である場合、ヒトを対象としたBE試験を免除する「バイオウエーバー」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いえる。

### 3. BE試験の実施に関する基本的な考え方の発出

局所皮膚適用製剤のうち半固形製剤（軟膏剤、クリーム剤等）では、製剤間における基剤をはじめとする添加剤や物理化学的特性（粘性や展延性、硬度、主薬の粒子状態等）の差異が有効成分の吸収と皮膚内の移行に複雑な影響を及ぼすため、適切な評価方法の選択と試験条件の設定が重要となる。今後、治療学的同等性が厳密に評価されるべき医薬品の開発が増加すると予想されることを踏まえ、7種類のBE試験法のうちDPK試験と臨床試験の実施について対象を明確化することを目的に、「局所皮膚適用製剤（半固形製剤）の後発医薬品の生物学的同等性試験の実施に関する基本的な考え方」が発出された<sup>2)</sup>。図1に示したフローチャートに基づき、有効成分の作用機序や安全性等を考慮し、治療学同等性が厳密に評価されるべき医薬品とそれ以外の医薬品の2つに大別し、それぞれの半固形製剤におけるBE試験の実施に関する考え方を整理した。

#### 3.1 治療学的同等性が厳密に評価されるべき医薬品

有効成分の作用により治療学的同等性が厳密に評価されるべき医薬品とは、作用強度の強いステロ

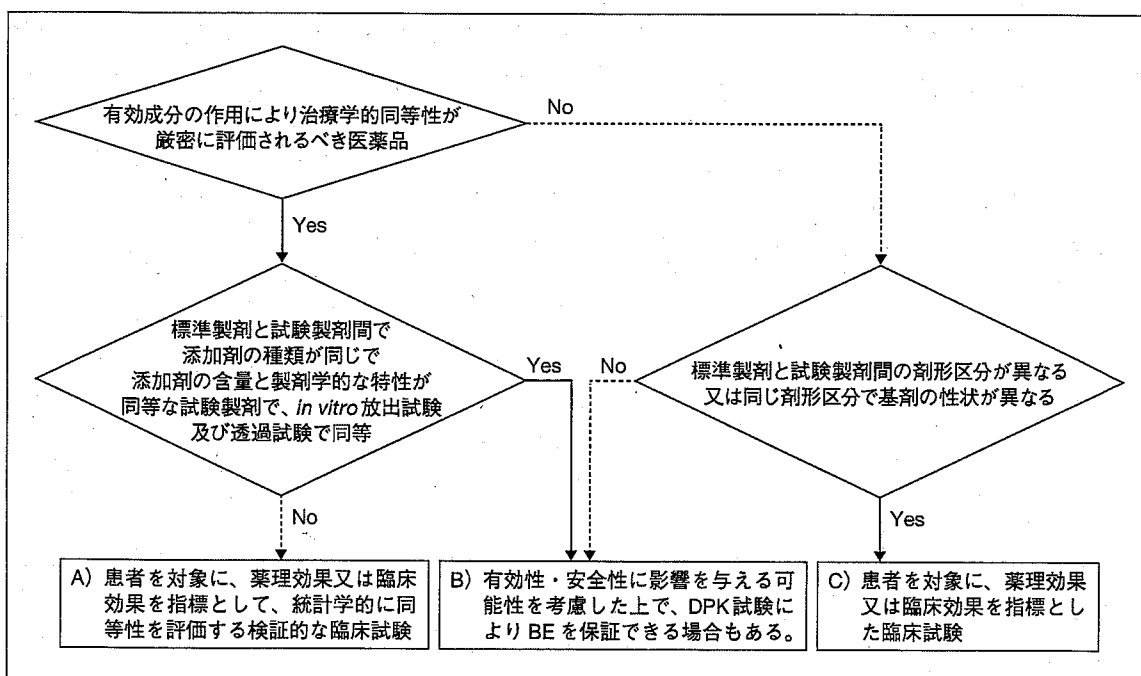


図1 局所皮膚適用製剤（半固形製剤）のBE試験実施に関するフローチャート  
(文献2より一部改変)

イド剤やレチノイド、抗がん剤といった作用が強い医薬品の他、厳密な治療学的同等性の評価が必要と考えられる医薬品のことを指し、例えば、カルシニューリン阻害剤、JAK 阻害剤等の免疫抑制作用を有する薬剤、及び免疫調整剤などが想定される。これらの治療学的同等性が厳密に評価されるべき局所皮膚適用製剤（半固形製剤）においては、A) 患者を対象に薬理効果又は臨床効果を指標として、統計学的に同等性を評価する検証的な臨床試験を基本とする。

ただし、標準製剤と添加剤の種類が同じで、添加剤の含量と製剤学的な特性（流動学的性質、エマルジョン構造、粒度分布、pH、密度等）が同等な試験製剤で、*in vitro* 試験（放出試験及び透過試験）で同等である場合には、B) 上記以外の特性が有効性・安全性に影響を与える可能性を考慮した上で、DPK 試験により BE を保証できる場合もあるとの考え方が示されている。これは、有効成分の移行に影響を与えうる製剤学的な特性の差異を高度に抑制するとともに、*in vitro* での放出性・透過性評価および DPK 試験を実施することで、病態皮膚での薬物吸収や移行速度に製剤間の大きな差が生じるリスクも限定されることが考えられるためである。

なお、治療学的同等性が厳密に評価されるべき局所皮膚適用製剤では全身循環血へ到達した薬物による副作用を無視することができないため、患者を対象とした臨床試験を行う場合には、全身性の安全性（原則、AUC<sub>t</sub> 及び C<sub>max</sub> を指標とする）を併せて確認する必要がある。

### 3.2 「治療学的同等性が厳密に評価されるべき医薬品」以外の医薬品

局所皮膚適用製剤（半固形製剤）では、製剤の投与部位そのものが病態皮膚であることが多く、バリア機能が健常人よりも高い状態から、皮膚の著しい損傷のためにバリア機能がほとんど失われた状態までと、変動幅が大きい。バリア機能が低い場合には、薬物の放出過程が吸収過程の律速段階となり製剤の放出機能の差の影響が最も大きくなり、一方でバリア機能が高い場合には皮膚透過過程が吸収過程の律速となるために、製剤の放出機能の差は見えにくくなる。特に、剤形区分が異なる、もしくは同じ剤形区分でも基剤の性状（油性、W/O 型乳剤性、O/W 型乳剤性及び水性）が大きく異なる製剤間（表 2）では、健常皮膚の DPK 試験において同等性が示される場合においても病態皮膚で有効成分の移行に差が生じ、治療学的な差異につながる可能性が否定できない。したがって、異なる剤形区分又は同じ剤形区分で基剤の性状が異なる製剤間の BE 評価において、DPK 試験ではなく、C) 患者を対象に、薬理効果又は臨床効果を指標とした臨床試験の実施を検討する必要があるとの考え方が示された。C) の臨床試験における判定では、薬理効果又は臨床効果を指標に平均値の差による評価が一案として考えられる。

なお、標準製剤と試験製剤間の剤形区分が同じで基剤の性状も同じ場合は、B) BE 評価法として有効成分の特性に合わせて DPK 試験を選択することができる。

表 2 局所皮膚適用半固形製剤の剤形区分と剤形の性状（文献 4 より一部改変）

剤形	基剤の性状	基剤成分の例
軟膏剤	油性	ワセリン、流動パラフィン、植物油、ロウ、単軟膏
	水性	マクロゴール類
クリーム剤	乳剤性 (W/O 型)	吸水軟膏、親水ワセリン、ラノリン、コールドクリーム
	乳剤性 (O/W 型)	親水軟膏、バニシングクリーム
ゲル剤	油性	流動パラフィン、硬化油
	水性	ベントナイト、カルボキシビニルポリマー

#### 4. おわりに

本稿では、局所皮膚適用製剤のBE試験実施に関する基本的考え方や留意点について紹介した。いずれのBE試験法にも一長一短があり、有効成分の作用部位、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、科学的根拠に基づき適切なBE評価法を設定することが望まれる。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局所皮膚適用製剤の開発が活発になることを期待している。

#### 引用文献

- 1) 厚生労働省医薬食品局審査管理課：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，別紙4，平成18年11月24日。
- 2) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課：局所皮膚適用製剤（半固形製剤）の後発医薬品の生物学的同等性試験の実施に関する基本的な考え方，事務連絡，令和4年10月4日。
- 3) 阿部康弘：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－，ジェネリック研究，14(2)：80-85，2022。
- 4) 大谷道輝：スキルアップのための皮膚外用剤Q&A，改訂2版，pp26-32，南山堂，2011。

## (参考情報) 後発医薬品の品質情報等のホームページ

---

後発医薬品の品質情報等の情報が掲載されているホームページをご紹介します。

- ジェネリック医薬品品質情報検討会  
(国立医薬品食品衛生研究所)  
URL <https://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged.html>
- (独立行政法人医薬品医療機器総合機構)  
URL <https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/generics-info/0003.html>
- ジェネリック医薬品品質情報検討会において今まで実施した試験製剤一覧 (国立医薬品食品衛生研究所)  
URL <https://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged/kentou-list.html>
- 医療用医薬品最新品質情報集 (ブルーブック) データシート一覧 (国立医薬品食品衛生研究所)  
URL <https://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged/bluebook/list.html>
- ブルーブック連携データベース (一般財団法人 日本医薬情報センター)  
URL <https://www.bbdb.jp>
- ジェネリック医薬品の品質等に関わる文献の検索 (日本ジェネリック製薬協会)  
URL <https://system.jga.gr.jp/literature/>
- 生物学的同等性試験のガイドライン関連 (国立医薬品食品衛生研究所)  
URL <https://www.nihs.go.jp/drug/guideline.html>
- 後発医薬品 (ジェネリック医薬品) の使用促進について (厚生労働省)  
URL [https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/iryuu/kouhatu-iyaku/](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuu/kouhatu-iyaku/)
- 効能効果、用法用量等に違いのある後発医薬品リスト (日本ジェネリック製薬協会)  
URL <https://www.jga.gr.jp/medical/confirm-effective.html>
- 「ジェネリック医薬品」情報システム (日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会)  
URL <http://www.ge-academy.org/GIS/>