

ラジオNIKKEI

マルホ皮膚科セミナー

2021年6月7日放送

「第36回日本臨床皮膚科医会 ② シンポジウム1 - 1

ジェネリック外用剤の問題点と今後の展望」

NTT 東日本関東病院
皮膚科部長 五十嵐 敦之

はじめに

医療費削減のため後発医薬品の使用割合 80%の実現に向けた施策が提言される中、外用剤の後発品への切り替えの遅れが指摘されています。2013年4月、厚生労働省により「後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ」が策定され、2017年度までの新たな置換え目標値が60%に設定されました。さらには2015年6月の閣議決定において、2017年に70%以上とするとともに、2018年度から2020年度末までの間のなるべく早い時期に80%以上とするという新たな数量シェア目標が定められ今日に至っています。

一方皮膚科医は日常診療の中で後発品外用剤の問題点を感じており、日本皮膚科学会および日本臨床皮膚科医会は、皮膚科外用薬の特殊性に鑑み、かかる促進策の対象外としていただくよう、2013年7月、2015年10月に厚生労働省に要望書を提出しました。しかし厚生労働省から本要望書の根拠となる公のデータがないとの指摘を受け、外用剤の後発医薬品の使用に関するデータの提示を求められました。そこでこれに応えるべく日本皮膚科学会では2017年8月9日から2017年10月31日にかけて学会に所属する皮膚科医を対象に、アンケート調査を実施しました。ここではそのアンケート結果を一部紹介するとともに、ジェネリック外用剤の問題点とそれを克服するための今後の展望について述べてみたいと思います。

アンケート調査の結果

アンケートは日本皮膚科学会に所属する皮膚科医のうち1,090名から有効回答を得ました。回答医師の所属施設は大学病院18%、病院26%、診療所56%で、皮膚科専門医の取得の有無は専門医が91%を占めていました。

今回内服剤についても調査しましたが、後発品使用率 51%以上とした回答は抗アレルギー剤 56%、免疫抑制剤 14%、抗真菌剤 48%、抗生剤・抗菌剤 52%、ビタミン薬 57%、ステロイド剤 25%、抗ウイルス剤 44% と、抗アレルギー剤、抗生剤・抗菌剤、ビタミン剤が 50%を超えていてその使用割合が多いことがわかりました。

後発品外用薬についてのアンケートのまとめ

- ◆内服剤の後発品では、使用頻度50%以上が全体で5割を占めている。一方で外用剤では30%程度と外用剤の後発品の使用頻度が低かった。
- ◆外用剤の後発品への処方変更時にステロイド、保湿剤において5割以上の医師が患者からのクレームを経験していた。
- ◆外用剤の後発品に対する評価においてステロイド外、保湿剤で悪くなったと回答した医師が多かった。一方で少数ではあるが保湿薬において使用感が良くなったとの回答もあった。使用感等のメリットがあれば積極的に後発品も使用されるものと考えた。
- ◆後発品の処方に施設や薬局の方針が影響するとの回答が5割以上であり経営的な側面から後発品の選択が行われている割合も多いと考えた。
- ◆処方変更不可としている薬効群としては、ステロイド、保湿剤が多くまた、問題があると思われる薬剤についてもステロイド、保湿剤の後発品に多かった。先発品の市場規模が大きいと後発品も多くの品目が上市されるため、品質的にも問題があると思われる製剤が多くなると考えた。

一方、外用剤では後発品使用率 51%以上とした回答は、全てで 50%を下回り、特にタクロリムスにおいて 19%と低い数字でした。最も高かったのは保湿剤の 45%、次いで抗ウイルス剤の 43%で、内服剤と比べて後発品の使用頻度が低いことがうかがえました。

後発医薬品に変更後の安全性、効果の安定性、使用感、配合変化等品質の印象については、悪くなったと答えた割合がそれぞれ 31%、59%、46%、44%でした。一方で使用感については良くなったと答えた割合が 2%ありました。

ステロイド剤、抗生剤・抗菌剤、抗真菌剤、保湿剤、抗ウイルス剤、ビタミン D3 製剤、タクロリムスの薬剤毎に安全性、効果の安定性、使用感、配合変化等品質等の評価を調査した結果は、良くなったとの回答は保湿剤における使用感で 15%と多かったです。他の薬剤の各項目においては 1%未満でした。保湿剤については先発品にない剤型が評価されたものと思われそうですが、使用感等のメリットがあれば積極的に後発品も使用されるものと思われました。各カテゴリーの薬剤で安全性、効果の安定性、使用感、配合変化等品質等の評価については、特にステロイド外用剤、保湿剤で効果の安定性について懸念をもつ医師が多いことがうかがえました。

外用剤後発品変更時の患者からのクレーム経験は、ステロイド剤については 52%のクレーム経験があり、保湿剤についても 56%と多くのクレーム経験がありました。他の薬剤では抗ウイルス剤を除き 10~20%以上のクレーム経験がありました。後発品への処方変更不可としている外用剤の有無については 47%が有ると回答しており、問題があると思われる外用剤後発品の有無について 44%が有ると回答していました。薬効別でみるとステロイド外用剤、保湿剤に多くみられました。

以上のアンケート調査の結果からは、特にステロイド外用剤と保湿剤の後発医薬品に疑問を持つ皮膚科医が多いことが示されました。

皮膚科外用剤は種々の添加物により基剤が調製され、これに主薬を加えることにより最終製品ができていますが、その製造過程に使用される技術により製品の性能が変わってくる可能性があります。パティシエと家庭の主婦が同じ材料でお菓子を作っても同じものができないのと似ていると思います。

過去の研究報告

過去の研究では、ステロイド外用剤や保湿剤で先発医薬品と後発医薬品に吸収や薬効に差があることが報告されています。例えば、クロベタゾールプロピオン酸エステルへのヘアレスラットによる皮膚透過性について、先発品と後発品の4日後の累積皮膚透過量は先発品が48時間以降有意に皮膚透過量が多く、全体として先発品が後発品に対し、有意に優れていたという報告があります。また、健康成人の前腕屈側部において人工乾燥皮膚を用いて実施したヘパリノイド製剤のローションとクリーム先発品および後発品の比較に関する研究では、保湿効果の指標として電導度を測定していますが、先発品はヘパリノイド製剤のローションとクリームいずれにおいても後発品に比べ有意に水分量が増加したと報告しています。この研究で使用したヘパリン類似物質含有製剤ではクリーム剤、ローション剤とも基剤成分が大きく異なっており、それも影響していたかと思われます。また別の研究ではヘパリン類似物質含有保湿クリーム後発品の保湿効果を基礎発汗能とともに先発品と比較していますが、後発品は角層水分量が増加せず、基礎発汗が同等に増加しなかったと報告しています。

これらの研究結果とアンケート結果を合わせて考えると、後発品は先発品と必ずしも同等の効果を発揮できるとは限らず、後発品の開発時における性能の担保には改善の余地があるものと思われます。

本邦の生物学的同等性試験の現状

わが国の後発品外用剤承認申請における生物学的同等性の評価試験方法が海外に比べると簡易的であるといわれています。通常、先発医薬品と後発医薬品のバイオアベイラビリティが比較されますが、外用剤は内服薬のように血中濃度に達する薬物の量や速度をもってバイオアベイラビリティを比較することができません。そこで外用剤については2003年に「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試験ガイドライン」が策定されました。ただし同ガイドラインより前に承認された後発医薬品についてはその適用外となります。同ガイドラインには評価方法としていくつかの試験方法が挙げられていますが、本邦ではDPK試験による生物学的同等性の証明をもって治療学的に同等とみなすことが認められています。海外では欧州で一定の

生物学的同等性試験 (BE試験)

- 皮膚薬物動態学的試験 (DPK試験)
- 薬理的試験
- 残存量試験
- 薬物動態学的試験
- 臨床試験
- In vitro効力試験
- 動物試験

BE: Bio Equivalence
DPK: Dermato-pharmacokinetics

条件を課しながら DPK 試験を認めようとする動きもあるようですが、米国では年間数十億円の費用を投じて後発品の治療同等性を評価しているとのこと。また、後発品の各製剤に対して治療同等性を含めたランク付けを行っており、すべての条件を満たしたものだけを「同等である」としています。米国では臨床試験に基づく実証的同等性が求められているのに

対し、わが国で求められている同等性は推測的と思われ、本邦の承認条件は米国と比べやや問題があるのではないかと指摘も見られます。

このように、現時点では実地医家を納得させる製剤学的評価は求められておらず、そのため実地医家が後発医薬品の使用を検討するために必要な情報提供が不足しており、ジェネリック外用剤への切り替えが進んでいないと考えられます。

おわりに

今後新規作用機序を有する皮膚外用剤の登場が予想される中、ジェネリック外用剤の品質を担保するためにも新たな基準作りが必要と考え、日本皮膚科学会からの要望により外用剤に係る生物学的同等性試験ガイドライン検討研究班会議が 2019 年に立ち上げられました。そこでは、今までの DPK 試験ではふき取り方等で意図的に数値を調整できる可能性が指摘され、同試験における標準製剤と試験製剤の角層中

薬物量を正しく比較するためには、被検外用剤を同じ方法で適切な量を塗布すること、測定時点で皮膚表面製剤を十分にふき取ること、角層を十分に回収することの 3 つが重要であることから、同試験の標準化の方策案が検討されている最中です。

今後外用薬においても標準化された後発医薬品の評価試験で先発品との同等性が示され、臨床皮膚科医が安心、納得して後発医薬品への転換を進められる環境が整うことを期待しています。

局所皮膚適用製剤の後発品／剤形追加の考え方や要求される試験法に関する日米の相違

- ① 日本では、剤形が異なっても(例:軟膏剤とクリーム剤)生物学的同等性の証明をもって治療学的に同等とみなすことが認められているが、米国では、剤形が異なれば新薬区分となり、二重盲検比較試験等が求められる。
- ② 日本では、DPK試験(Dermato-pharmacokinetics measurement)による生物学的同等性の証明をもって治療学的に同等とみなすことが認められているが、米国では、ほとんどの場合*、臨床試験によって直接的に治療学的な同等性を検証することが求められる。
*比較対象となる先発品と有効成分・非有効成分ともに同じ局所皮膚適用液剤については、同等性の証明が免除される場合がある。

まとめ

- 現在使用されている外用薬後発品は甘い基準で承認された医薬品が多く、性能的に問題のあるものが少なからず存在する
- 日皮会のアンケート調査でも問題があることが明らかにされている
- 後発品使用に際し現場での困惑が広がっている
- 今後登場する薬効の強い外用薬が登場することが予想され現状ではさらに混乱することになりかねない
- 先発品と同等の後発品が開発されるためには現在の後発品の承認基準を改める必要がある
- 日本皮膚科学会が厚生労働省に働きかけ、「外用剤に係る生物学的同等性試験ガイドライン検討研究班会議」が昨年発足した
- DPK試験法の標準化の方策案が提言され検討される予定である