ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験データ情報集

ジエノゲスト製剤〈掲載一覧〉

配列順	製剤名	製造販売元	ページ
1	ジエノゲスト錠1 mg「KN」	小林化工株式会社	95
2	ジエノゲスト OD 錠1 mg「KN」	小林化工株式会社	96
3	ジエノゲスト錠1 mg「サワイ」	沢井製薬株式会社	98
4	ジエノゲスト錠1 mg「SUN」	サンファーマ株式会社	99
5	ジエノゲスト錠1 mg「キッセイ」	ジェイドルフ製薬株式会社	100
6	ジエノゲスト OD 錠1 mg「キッセイ」	ジェイドルフ製薬株式会社	101
7	ジエノゲスト錠1 mg「トーワ」	東和薬品株式会社	103
8	ジエノゲスト OD 錠1 mg「トーワ」	東和薬品株式会社	104
9	ジエノゲスト錠1 mg「ニプロ」	ニプロ株式会社	106
10	ジエノゲスト錠1 mg「MYL」	ニプロファーマ株式会社	107
11	ジエノゲスト錠1 mg「JG」	日本ジェネリック株式会社	108
12	ジエノゲスト錠1 mg「F」	富士製薬工業株式会社	109
13	ジエノゲスト錠1 mg「モチダ」	持田製薬販売株式会社	110
14	ジエノゲスト OD 錠1 mg「モチダ」	持田製薬販売株式会社	111

注）製造販売元の社名50音順にて配列した.

無断転載禁止

〔付　　録〕

ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験データ情報集

日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会代表理事　武藤　正樹
「ジェネリック研究」編集委員会委員長　緒方　宏泰

先般よりジェネリック医薬品の使用促進が図られています．ジェネリック医薬品は，先発医薬品製剤が示す臨床上の有効性・安全性をそのまま受け継げる医薬品であり，薬価が安いことにより，患者，国民からの期待が強い医薬品です．ジェネリック医薬品の臨床上の有効性・安全性が先発医薬品と同等であることは，ジェネリック医薬品が先発医薬品に対し生物学的同等性を示すことによって保証されます．そのため，患者，医療スタッフに生物学的同等性データを正しく伝え，正しい理解を求めることが，ジェネリック医薬品に対する信頼性を高めるための基本的な条件と考えられます．

日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会は，ジェネリック医薬品への正しい理解を拡げる活動を行ってきましたが，新たな取り組みとして，ジェネリック医薬品の基本的なデータである生物学的同等性データを中心とする情報を，統一したフォーマットに従って，学会誌であります「ジェネリック研究」にて公表していくことを決定しました．この情報集によって，生物学的同等性について正しい情報が医療の中に伝えられ，誤解が払拭されることを期待しています．

■編集方針としましては：

・該当する医薬品を製造販売している全メーカに依頼する
・統一のフォーマットに従った表記とする
・生物学的同等性試験ガイドラインに従った内容とする
　製造販売承認年月日の明記
　標準製剤の明記
　生物学的同等性を示すために用いた試験
　生物学的同等性を示す生データの表示
　統計的評価の結果の表示
　付帯情報としての溶出挙動のデータの表示
・生物学的同等性試験データの読み方の解説を付記する

以上の条件によって，公平で，見やすく，理解しやすい情報集にしたいと考えております．

今後，要求度の高い医薬品から同様の企画で，随時，情報のご提供をお願いし，学会誌「ジェネリック研究」にて公表していく予定にしております．利用の便宜のために，今後，まとめた形での出版も考えております．

また，公平性を担保するため，該当各社にご依頼したことは，情報集には記載させていただきます．

■今回は，第10回目として，ジエノゲスト製剤について情報の提供をお願いし，回答のあった全メーカの情報を掲載しております．

■今回の掲載データの読み方については，93ページを参照してください．

無断転載禁止

調査対象医薬品の一覧

商品名	情報提供依頼先（販売会社を含む）
ジエノゲスト錠 1 mg「KN」	小林化工株式会社，あすか製薬株式会社，武田薬品工業株式会社
ジエノゲスト OD 錠 1 mg「KN」	小林化工株式会社，あすか製薬株式会社，武田薬品工業株式会社
ジエノゲスト錠 1 mg「サワイ」	沢井製薬株式会社
ジエノゲスト錠 1 mg「SUN」	サンファーマ株式会社，株式会社ケミックス
ジエノゲスト錠 1 mg「キッセイ」	ジェイドルフ製薬株式会社，キッセイ薬品工業株式会社
ジエノゲスト OD 錠 1 mg「キッセイ」	ジェイドルフ製薬株式会社，キッセイ薬品工業株式会社
ジエノゲスト錠 1 mg「トーワ」	東和薬品株式会社
ジエノゲスト OD 錠 1 mg「トーワ」	東和薬品株式会社
ジエノゲスト錠 1 mg「ニプロ」	ニプロ株式会社
ジエノゲスト錠 1 mg「MYL」	ニプロファーマ株式会社，マイラン EPD 合同会社
ジエノゲスト錠 1 mg「JG」	日本ジェネリック株式会社
ジエノゲスト錠 1 mg「F」	富士製薬工業株式会社
ジエノゲスト錠 1 mg「モチダ」	持田製薬販売株式会社，持田製薬株式会社
ジエノゲスト OD 錠 1 mg「モチダ」	持田製薬販売株式会社，持田製薬株式会社

注）製造販売元の社名 50 音順

ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験データ情報集　バックナンバー

ジェネリック研究 第 2 巻 第 2 号（2008 ; 2 : 196-269）　アムロジピンベシル酸塩製剤
ジェネリック研究 第 3 巻 第 1 号（2009 ; 3 : 078-108）　プランルカスト水和物製剤
ジェネリック研究 第 3 巻 第 2 号（2009 ; 3 : 172-214）　ツロブテロール貼付剤
ジェネリック研究 第 4 巻 第 1 号（2010 ; 4 : 062-090）　ラタノプロスト点眼液
ジェネリック研究 第 5 巻 第 1 号（2011 ; 5 : 138-187）　ラベプラゾールナトリウム製剤
ジェネリック研究 第 6 巻 第 2 号（2012 ; 6 : 175-210）　ジクロフェナクナトリウム局所皮膚適用製剤
ジェネリック研究 第 7 巻 第 2 号（2013 ; 7 : 138-189）　タムスロシン塩酸塩 OD 錠
ジェネリック研究 第 8 巻 第 2 号（2014 ; 8 : 088-145）　ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド錠
ジェネリック研究 第 9 巻 第 1 号（2015 ; 9 : 025-061）　テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤

無断転載禁止

生物学的同等性試験データの読み方

【解説】 明治薬科大学名誉教授
「ジェネリック研究」編集委員会委員長　緒方　宏泰

薬物血中濃度測定によって得られた比較項目，AUC，Cmax

同一被験者に，標準製剤（先発医薬品）と試験製剤（ジェネリック医薬品）を交差試験の試験計画の割り付に従って，投与し，それぞれの場合に得られた血中薬物濃度から，個々の被験者におけるAUCが算出され，また，実測値としてCmaxが得られる．その平均値としてまとめた値が示される．これらの試験計画，例えば，血中濃度の測定のためのサンプリング時間，被験者の拘束条件や拘束時間，拘束期間内の食餌摂取時間や食餌の内容など，さらに，血中濃度の測定方法や測定条件は，すべて，同一試験においては，同一の方法，同一条件である．このようにして得られた比較項目の両製剤間の比較を，90％信頼区間によって行う．

具体的には，試験製剤の比較項目の平均値の90％信頼区間（$\alpha = 0.05$）が標準製剤の比較項目の平均値の80％～125％の間に入っていることを，生物学的に同等とする基準としている．この判定方法では，生産者リスク（本来，同等である製品が非同等と判定される危険率）は，試験上のばらつきによって変動し，ばらつきが大きいほど，そのリスクは大きくなるが，消費者リスク（本来，非同等である製品が同等と判定される危険率）は，試験上のばらつきに関係なく5％以内に維持される．そのため，患者に非同等な製品は渡さないという視点からは，90％信頼区間法により同等と判定された場合は，統計上は前提条件なしに積極的に『同等』を主張していると受け取ることができる．

各メーカが行った試験結果を比較した場合，標準製剤であっても，AUCやCmaxの平均値が大きく異なる場合がある．それは，被験者間で薬物を処理する能力（全身クリアランス）が異なるためであり，同一薬物を同一製剤で同一量投与したとしても，血中薬物濃度は被験者毎に異なる．同一の薬物ではあるが，異なる製剤を異なる被験者に投与した場合に示される血中薬物濃度の差異は，製剤から放出された薬物量や放出される速度の違いか，被験者の有する全身クリアランスの違いによるかを特定することは不可能である．両製剤を投与した場合に全身クリアランスは等しいという条件に揃えるならば，その場合には得られた血中薬物濃度の違いは，製剤からの薬物の放出量や放出速度の違いであると推定できる．

生物学的同等性試験は，製剤間の特性の比較を目的とするため，両製剤を投与した場合に全身クリアランスは等しいという条件に揃えることが必要である．それには，二つの方法がある．一つの方法は，両製剤を服用するそれぞれの被験者群が示す全身クリアランスの平均値が両被験者群で等しくなるようにすることである．個々の被験者ではやや異なっているため，平均値として同じ値にするには被験者数を多く取ることが必要となる．このような条件で得られた血中薬物濃度の違いは，製剤要因による違いと推定できる．もう一つの方法は，同一被験者に両製剤を服用していただくという方法である．同一被験者内でも，厳密に言うと，時期が異なれば全身クリアランスは少し変化しているが，異なる被験者間の全身クリアランスの差異に比べれば，遙かに小さい．そのため，少数の被験者を対象とした試験であっても，両製剤を服用した場合の全身クリアランスは等しいという条件は比較的容易に確保できる．しかし，この場合には，相対的に全身クリアランスの差異が小さいという条件を確保しているだけであるので，少数例での試験であることから，全身クリアランスの絶対値は多数の被験者を対象とした平均値と一致した値とは必ずしもならない可能性がある．そのため，生物学的同等性試験結果に示されているAUC値やCmax値は，同一試験内の相対的比較に用いている値であり，他の試験結果とも比較できる絶対的な値ではない．この点を注意していただきたい．

参考データとして，tmax，kelの値の平均値も示し，それらの値については生物学的同等性の判定には用いないが，統計の検定の結果を示し，有意な差異が統計上認められる場合には，その理由をコメントすることとなっている．tmax値は全身循環血中に薬物が移行する速度に依存する．Cmaxも同様に全身循環血中に薬物が移行する速度にも依存する．そこで，tmaxが治療上，重要な意味を持つ場合に限って，tmaxを評価項目にすることにしており，通常は参考データという位置づけにしている．但し，統計上の手法として検定を行い，有意差が検出された場合には，臨床上の意味については見解を示すことになっている．

kelは原則的には，製剤に関わらない薬物固有の値である．そのため，kelも生物学的同等性の評価には用いない．この場合にも，統計上の手法として検定を行い，有意差が検出された場合には，推定できる理由や臨床上の意味については見解を示すことになっている．tmax，kelの値を検定により評価する場合，データの変動が少

無断転載禁止

なく，まとまりすぎている場合には，小さな差異であっても有意差有りと判定してしまう場合がある．当然，この場合は，臨床的な重要性は全くない．検定では，このような例が出るので，統計上の有意性と臨床上の有意性を区別して議論しなければならないことがある．

溶出挙動データのみによる生物学的同等性の判定

ヒトを対象とする生物学的同等性試験を行い，その同等性を実証することが基本である．製剤に使っている添加剤の量や種類を一部変更した製剤（製剤処方を一部変更した製剤）を新たに臨床に提供する場合，変更しない前の製剤とヒトを対象とした生物学的同等性試験により同等性が示された場合は，一部変更した製剤の臨床上の有効性，安全性は変更前の製剤と同等であると判断される．

製剤に使っている添加剤の量や種類の変更の程度は種々あり得るが，その中で，従来の研究や経験からその変更幅では薬物血中濃度が変化することはあり得ないと考えられる変更もある．その場合も，原則論をもとに，全てヒト試験により生物学的同等性を示さなければならないとすることは，非科学的で，不合理である．そこで，ガイドラインでは，ヒト試験を行わなくてもよい変更幅（許容幅）を添加剤の種類との関連で規定している（経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性ガイドライン）．ガイドラインでは，添加剤の変更が許容幅に入っている場合にも，変更された医薬品中の主薬の主要な物理化学的特性が変化していないことを，更に，溶出挙動の同等性から判断するという構成を採用している．

この場合，注意しなければならないのは，溶出挙動の差異と投与後の血中薬物濃度の差異が対応しているということを前提にはしていない．もともと，薬物血中濃度が変化するとは考えられない許容幅を決定し，更に，変更された製剤の溶出挙動から見た物理化学的特性も同等とする範囲内に収まっていることで，変更後の医薬品の生物学的同等性は担保できていると見極める目的で行っている．

また，すでに臨床で用いられ，その臨床上の有効性，安全性が確認されている医薬品とは，その主薬の含量は異なるが，同用量を投与した場合の臨床上の有効性，安全性は同等である医薬品を開発する場合には，同用量を用いてヒトを対象とする生物学的同等性試験を行い，同等性が示された場合には，含量を同一に合わせた場合には臨床上の有効性，安全性が同等となる医薬品として判断している．

この場合も，原則的には，ヒト試験により生物学的同等性を示さなければならないが，主薬含量のみが異なり，製剤に使用されている添加剤の種類や量の相対的変化が殆どない場合にも，全てヒトを対象とする生物学的同等性試験により，生物学的同等性を確認しなければならないとすることは，非科学的で，不合理である．そこで，ガイドラインでは，すでに臨床上の有効性，安全性が確認されている製剤の主薬含量と添加剤含量の関係を中心に置き，主薬含量が異なる医薬品において添加剤含量が相対的に変化したとしても，薬物血中濃度を変化させることはない許容範囲内を設定した（含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性ガイドライン）．ガイドラインでは，添加剤の相対的変更率が許容幅に入っている場合にも，変更された医薬品中の主薬の主要な物理化学的特性が変化していないことを，更に，溶出挙動の同等性から判断するという構成を採用している．

すでに医療において複数の含量製剤が存在する場合，厚労省はそれぞれのジェネリックメーカに，含量の異なる製剤をすべて揃えて販売することを求めている．そのため，今後，ヒトを対象とした生物学的同等性試験によって臨床的同等性を担保した医薬品と，溶出挙動の同等性によって臨床的同等性を担保した医薬品が医療に提供される例が多くなることが推定される．

以下，生物学的同等性試験を進めるステップに沿って，解説する．

標準製剤の選択

先発医薬品を標準医薬品として用いる．一般に，医薬品製剤はロット毎に製造されるが，それぞれ，品質規格に合格していることを確認して市場に出される．しかし，規格内であっても品質はロット毎に変動している．そこで，試験に用いる標準製剤は，先発医薬品の3ロットの溶出挙動を検討し，それらの中間に位置するロットをあてる．現実に標準製剤の品質が規格内ではあっても変動していることへの対応である．

試験製剤

ジェネリック医薬品として開発しようとしている製剤を試験製剤とする．既に実生産として大量生産に移っているものではないので，ロットはない．また，通常，実生産で行われる1ロットよりも小スケールで生産されているため，実生産時の製剤特性とは異なる可能性がある．そのようなことの歯止めとして，実生産ロットの1/10以上の大きさのロットの製品であることを求めている．また，承認後，実生産に移った場合に得られる製品と試験製剤は品質的に同等であることが必要とされている．

被験者の選択

被験者は，一般には，健康成人を用いる．2製剤の相対的関係を検討することが試験目的であるため，相対的関係が患者の場合と同じであれば，必ずしも患者を対象

無断転載禁止

とした試験は必要としない．但し，適用患者が限定され，しかも，4 条件（pH1.2，pH5.5 ～ 6.5，pH6.8 ～ 7.5，水）で測定された標準製剤と試験製剤の溶出曲線の比較において，1 試験条件においても溶出挙動が大きく異なる場合には，健常人試験によって生物学的に同等であるとされても，患者群で生物学的に非同等となる可能性を否定できないので，該当する患者を被験者とする試験を行う．

予試験

開発メーカが該当する薬物の検討が初めての場合，生物学的同等性試験のプロトコル作成のための基礎情報を得る目的で，予試験を行う．その結果を元に，本試験のプロトコルを作成する．血中濃度のサンプリング時間，被験者数などである．AUC 値は実測値のみで台形法で算出し，無限大時間まで外挿して算出した場合の 80%以上になるようにサンプリング時間を設定する．被験者数は得られたそれぞれのパラメータ値の平均値と分散から，統計的に同等性を満たすための被験者数を見積もり，その値を参考に本試験の被験者数を決定する．但し，少数例での検討であるため，本試験での結果とは異なる可能性を有している．本試験での結果から見ると，サンプリング間隔が疎になってしまった，サンプリング期間が短くなってしまった，被験者数が少なくなってしまったなどの乖離が起こってしまっている可能性があるが，それら，全てのケースで，評価において，試験者（企業）側のリスクを上げる要因とはなっても，患者側のリスクは 5%以下に維持されるので，予試験による見積もり間違いは，生物学的同等性の評価レベルを下げることにはならない．そのため，ガイドラインが示す試験条件にあわないデータは認めないという縛りはかけていない．

経口通常製剤

試験条件

原則的には，空腹時投与条件で試験を行う．但し，用法に食後投与が規定され，かつ，空腹時投与した場合，被験者への副作用の危険性が高まるおそれがある場合や，血中薬物濃度が低すぎ測定出来ない場合に限って，食後投与条件で試験を行うとしている．この場合にも，食餌は脂肪含量が低いものとし，しかも，食餌摂取 30 分後に製剤を投与し，可能な限り製剤が食餌の影響を受けないように規定している．

このように，臨床条件では多くの場合食後投与であるが，生物学的同等性試験では，原則，空腹時投与としている．これは，食餌によって，消化管の蠕動運動の昂進，分泌液の分泌昂進，さらに食餌との直接的な混合など，製剤に対し外部的な力が加わることによって，製剤の崩壊や製剤中の薬物の溶出が促進され，製剤間の差異が縮小することを避けるための方法である．あくまで，製剤特性の評価を目的としているため，製剤特性の差異が大きく出る可能性のある条件を試験条件として設定し，その条件においても生物学的に同等であることによって，患者における過誤のリスクを抑える立場を堅持している．

本試験データに基づく生物学的同等性の評価

血中薬物濃度の実測値に基づき，各被験者の Cmax 値，AUC 値を得る．原則，各パラメータ値の対数値を分散分析し，総残差値を用いて 90%信頼区間を算出し，生物学的同等性の基準にそって評価する．

参考資料として，tmax および kel（消失速度定数）は仮説検定法に基づいて統計的評価を加える．有意な差異が認められたときには，その原因について考察する．この結果は生物学的同等性の評価には加えない．

試験製剤の評価パラメータ値の平均値の 90%信頼区間が同等性の評価基準に入らなかった場合，更に，1 回の追加試験を行うことが出来る．追加試験の結果は 1 回目の試験結果と統合し，同様に 90%信頼区間により同等性を評価する．但し，試験製剤の評価パラメータ値の平均値が標準製剤の 90 ～ 111%の範囲にあるが，90%信頼区間が生物学的同等性の評価基準を満たさなかった場合は，主に，該当する薬物の個体内変動が大きいためと推定される．その場合，4 条件（pH1.2，pH5.5 ～ 6.5，pH6.8 ～ 7.5，水）における試験製剤の溶出挙動に標準製剤との類似性が認められた場合は，ヒトを対象とした追加試験を行うことなく，生物学的に同等と判定できる．

溶出挙動の比較

4 試験条件（pH1.2，pH5.5 ～ 6.5，pH6.8 ～ 7.5，水）で測定された溶出挙動の製剤間の比較に関するデータは，上記追加試験の免除として用いた場合は，類似性を有することが同等性の評価データとなる．一方，追加試験の免除に用いていない場合は，単なる参考データである．この場合には，当然，溶出挙動の類似性を有することは，生物学的同等性の条件とはならない．本情報集においても，溶出挙動に関する比較データを収載しているが，生物学的同等性評価に用いる場合と，単なる参考データである場合がある．溶出挙動は類似していなくても，ヒト試験で同等が示されれば良い．溶出挙動の類似性が生物学的同等性の前提ではない．

製剤処方を一部変更した製剤，含量が異なる経口固形製剤のそれぞれの生物学的同等性を溶出挙動の同等性データによって担保するケースの場合，その根拠となっている製剤処方変更の程度（水準）を明らかにし，その上で，溶出曲線および溶出挙動の同等性の程度を表す数値を示す．この数値が生物学的同等性を評価するデータとなる．

無断転載禁止

経口徐放性製剤

経口徐放性製剤の場合には，上記の通常製剤とは異なる条件が負荷される．投与された製剤は消化管の多様な生理的環境を通過しながら薬物を放出する．生物学的同等性を安定的に保証するためには，ヒト試験による血中濃度が類似の挙動を取っているという確認だけでなく，製剤からの薬物放出が類似していることの担保も必要と考えた．そのため，試験製剤が標準製剤と製剤の大きさ，形状，比重，が類似し，しかも，見かけ上似通った放出挙動を示すことを，絶対的な条件としている．見かけ上似通った放出挙動を示すことは，複数試験条件（パドル 50 rpm；pH1.2，pH3.0 ～ 5.0，pH6.8 ～ 7.5，水，pH6.8 ～ 7.5 にポリソルベート 80，1.0%（W/V）添加，その他，パドル 100 rpm，200 rpm；回転バスケット法 100 rpm，200 rpm；崩壊試験器 30 ストローク / 分，ディスク無し，30 ストローク / 分，ディスク有り）での溶出挙動がすべて類似していることで確認する．但し，この複数試験条件での類似性は，品質評価や品質管理には適用していない．

以上の条件にある医薬品について，ヒトを対象とした生物学的同等性試験を行う．この場合，空腹時投与での比較と合わせ，食後投与での比較も行い，両条件で生物学的同等性を示すことが必要である．食餌は脂肪含量が高い食餌とし，消化管内で製剤が受ける外部的環境を相対的に過酷にした条件での試験である．このような条件であっても，消化管内で両製剤の薬物放出の挙動が類似し，その結果として生物学的に同等であることを求めている．食後投与による試験は，臨床では食後投与が多いからと言った考察から選ばれたのでなく，製剤を過酷条件においても，制御機構の頑強さが両製剤で同等であると確認することを目的に実施する．

口腔内崩壊錠

口腔内崩壊錠の場合，ガイドラインには特別な記載はないが，運用上，付加的な試験が要求されている．服用される条件は一般的には，水を用いない条件での服用となるが，場合によっては，水と共に服用される可能性がある．そこで，水で服用されても生物学的同等性が保証されていることは，安全性の観点から重要である．そこで，水を用いる条件，水を用いない条件でも，生物学的に同等であることを要求している．

溶出試験

実生産のロットごとの品質を確認するための試験法である．原則，1 時点における評価となっている．この規格に合格した製品が臨床に供給される．試験規格に合格していれば，ロット間の生物学的同等性は維持されている．規格を作成する場合は，当然，対象試験製剤の同等性を保証することを目的にしており，処方が異なる多銘柄製剤全ての同等性を保証するための検討は行われていない．また，規格設定においては，溶出速度と血中薬物濃度の相関性を基本に設定したものばかりでなく，同等性を保証するための下限の検討のみで設定された場合もあり，以上の理由から，記載された溶出試験条件によって，多銘柄製剤の溶出挙動を測定し，比較しても，その場合の，早い，遅いは，血中濃度の高い，低いとは，関係のない情報となり，比較することは無意味である．規格に入った製剤であるかどうかという点においてのみ用いる．

全身適用を目的とした貼付剤の生物学的同等性評価

評価パラメータ，評価方法，評価基準

全身適用を目的としている場合は，全身循環血中薬物濃度が医薬品の有効性，安全性に関わるので，全身適用を目的とする経口製剤と同様のパラメータを対象に同様の方法，基準で評価する．なお，貼付剤という製剤として開発される場合，ある意図，例えば持効性などによる場合にも，Cmax，AUC では不十分とならない限り，通常通りの評価項目で評価する．経口徐放性製剤と同様である．

放出速度

貼付剤中の薬物の放出速度は，一般には薬物血中濃度との対応は悪い例が多く，ヒトに替わる評価方法とはされていない．但し，処方内容が限られた範囲での放出速度とバイオアベイラビリティとの関連性は成立するかもしれない．また，経口固形医薬品の溶出挙動の類似性，同等性と，ヒトを対象とした生物学的同等性との対応などの基礎研究も進んでおらず，そのため，放出挙動のデータを生物学的同等性の判定に補助的にしろ使うことは行っていない．

品質管理を目的とした試験は，全身適用を目的とした貼付剤においても規定し行うことが求められる．USP 法を準用した方法などを設定している例が多い．規格設定にあたっては，経口固形製剤と同様に，放出速度と血中薬物濃度の相関性をもとに設定したものばかりでなく，同等性を保証するための下限の検討のみで設定された場合もあり，以上の理由から，記載された放出試験条件によって多銘柄製剤間の比較を行っても無意味である．規格に入っているかどうかという点においてのみ用いる．

詳しくは，平成 24 年 2 月 29 日　薬食審査発 0229 第 10 号別添資料を見ていただきたい．ジェネリック研究，2012；6：123–138 に掲載している．

無断転載禁止

オーソライズドジェネリックに関する補足

明治薬科大学名誉教授　緒方　宏泰
明治薬科大学薬物動態学教授　花田　和彦

制度上の規定

我が国の医薬品製造販売の制度において，オーソライズド（authorized）ジェネリック（以下AGと略す）の定義および対応規定は存在していない．AGは我が国においては俗称である．

まず，AGの発信元の米国での関連事項も含め背景を見たい．

1. 米国では，特許に挑戦して（即ち特許訴訟を受けて）初めてANDA（Abbreviated New Drug Application，専門用語では「パラフラフⅣ」申請GE）承認を取った薬剤には180日間の独占販売権が与えられる（具体的にはこの間，他のANDA承認が与えられない）．但し，特許に挑戦しなかった場合には，それが例え一番ANDA承認であっても180日間独占権は与えられない．一部で，初GEは何でも180日間独占権が得られると誤解されているところがある．
2. 初GEが「特許に挑戦して」この独占権を取得した場合，承認180日後までは独占販売が享受できるはずであったが，ここに「GEに化けた新薬」，即ち，AGが抜け駆け的に割り込んできた．
3. 米国での連邦法（FDC法）上では，AGの法的位置づけは，わかりやすく言えば「新薬（NDA；New Drug Application）の範疇に属するものである．AGは先発品の名前は変更されるが，新薬の販売ルートの追加という形態で発売されるGEの顔をした新薬である．それを販売する，即ち，authorizedされた（GE）会社は承認（ANDA）を取得していない．従って，ラベルは，製造販売元：先発会社名，発売元：authorizedされた（GE）会社名，となっている．この点は，我が国とは全く異なった概念となっている．
4. ところが，米国でもAGの意味には混乱が生じている．
   A. FDAの厳密な定義のAG（製造元先発会社，完全に同一製剤，ANDA承認不要で新薬発売ルートの追加的薬事，BE試験なし）
   B. 先発会社が何らかの形でGE会社にライセンスした薬剤を業界，マスコミがAGと呼称
      B-①特許和解した契約品（GE会社が製造，ANDA承認，BE試験実施）
      B-②特許期間中は上記Aで，特許切れ後はGE会社で製造（ANDA承認必要）
      B-③その他色々

一方，我が国では，米国FDAの上記Aに適用される厳密な定義のAGは存在しておらず，先発企業が後発企業に対し契約として製造販売を認めることで承認され販売される．特許が切れる前に承認，発売される場合もある．

①先発メーカーが製剤を供給し，GEメーカーがそれを小分け包装している（GE会社がANDA承認，BE試験なし）

②先発メーカーと全く同じ処方の薬剤を，先発メーカー以外のところで製造している（GE会社がANDA承認；製法変更となるため，その変更水準によって，BE試験が行われる場合がある）

などがあるが，BE試験データが示される以外は，外部からは，上記のどの例に相当するかは分からない状態である．

品質について

AGとして販売され供給される医薬品は，既に述べたように，我が国では，2つのケースがある．①先発メーカーが製剤を供給し，GEメーカーがそれを小分け包装している（GE会社がANDA承認，BE試験なし）．②先発メーカーと全く同じ処方の薬剤を，先発メーカー以外のところで製造している（GE会社がANDA承認；製法変更となるため，その変更水準によって，BE試験が行われる場合がある）．

AGの品質におけるメリットとして一般に挙げられるものに，殆どの場合，先発品と同じ製剤処方，同じ製法（註：例えば粉砕，混合等製剤機械の性能が異なることがある）で製造された医薬品であるとしてよい点である．上記①の場合のように，先発医薬品を小分けしラベルを違えた医薬品と考えれば，包装に絡む品質問題を除きジェネリック医薬品が先発医薬品と同等であるかの疑問・不安はない医薬品とされるのは当然と考えられる．しかし，実際には，医薬品の品質は製造においてある程度の変動は避けられず，そのため，変動が規定された幅の中に収まっていることをもって，医薬品として承認され，評価されている．形式的には，先発医薬品と「同

無断転載禁止

じ」医薬品となっているが，品質は品質規格内にあるという面からは，実質的には，先発医薬品と「同等」な医薬品として供給されている．

AGの品質におけるデメリットとして一般に挙げられるものには，上記の「メリット」と同じ表現になるのだが，先発品と同じ製剤処方，同じ製法（註：例えば粉砕，混合等製剤機械の性能が異なることがある）で製造された医薬品であるという点である．即ち，先発医薬品が承認されて8年，その間の製剤技術の進歩，医療のニーズがAGには反映されておらず，製剤技術の進歩，医療のニーズを取り入れて新たに開発されたジェネリック医薬品とは差異がある可能性が指摘されている．但し，その場合にも有効性，安全性は「同等」であることには，勿論，違いはない．

無断転載禁止

ジエノゲスト錠 1 mg「KN」

製造販売元：小林化工株式会社
製造販売承認年月日：2017 年 2 月 15 日

有効成分：ジエノゲスト 1 mg　　剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：ディナゲスト錠 1 mg（製造販売元：持田製薬株式会社）　　剤形：フィルムコーティング錠
ロット番号：148

添加剤

ジエノゲスト錠 1 mg「KN」1 錠中 a)	乳糖水和物，部分アルファー化デンプン，ヒドロキシプロピルセルロース，結晶セルロース，デンプングリコール酸ナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール 6000，酸化チタン，カルナウバロウ
ディナゲスト錠 1 mg　1 錠中 b)	乳糖水和物，結晶セルロース，ヒドロキシプロピルセルロース，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール 6000，酸化チタン，部分アルファー化デンプン，デンプングリコール酸ナトリウム

a）企業からの回答．b）添付文書より引用

生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：標準製剤と比較したとき，C_{max} 及び AUC の対数値の平均値の差の 90％信頼区間が許容域内（0.80～1.25）．

ヒト試験

ジエノゲスト 1 mg を 20 名の健康成人女性に絶食投与し，血漿中ジエノゲスト濃度を測定

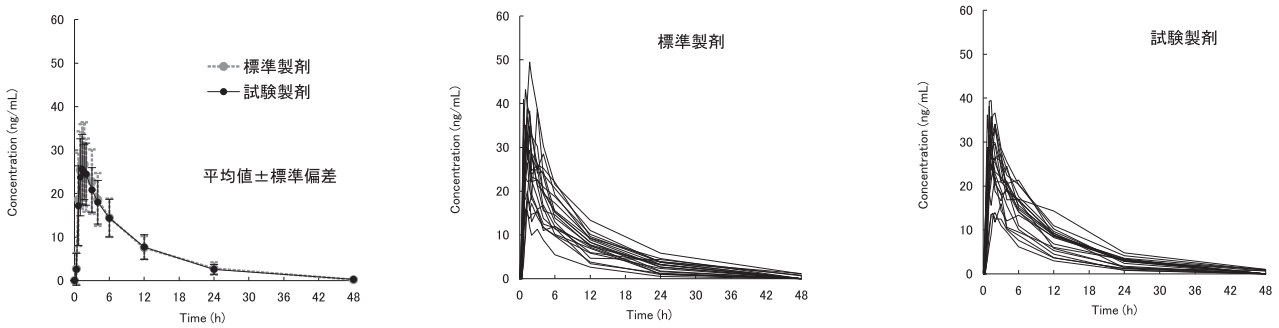

図 1．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ジエノゲスト濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1．薬物動態パラメータ（平均値±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）
ジエノゲスト	C_{max}，ng/mL		30.72 ± 9.73	28.76 ± 7.84	0.945（0.877 ～ 1.019）
	$AUC_{0\text{-}48h}$，ng·h/mL		278.18 ± 88.35	271.48 ± 79.22	0.981（0.919 ～ 1.048）
	（参考資料）	t_{max}，h	1.4 ± 0.5	1.5 ± 0.6	有意差無 a)
		消失半減期，h	7.6 ± 2.6	8.1 ± 2.9	有意差無 a)

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5％）

溶出挙動（参考資料）

溶出挙動の比較結果：以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した．

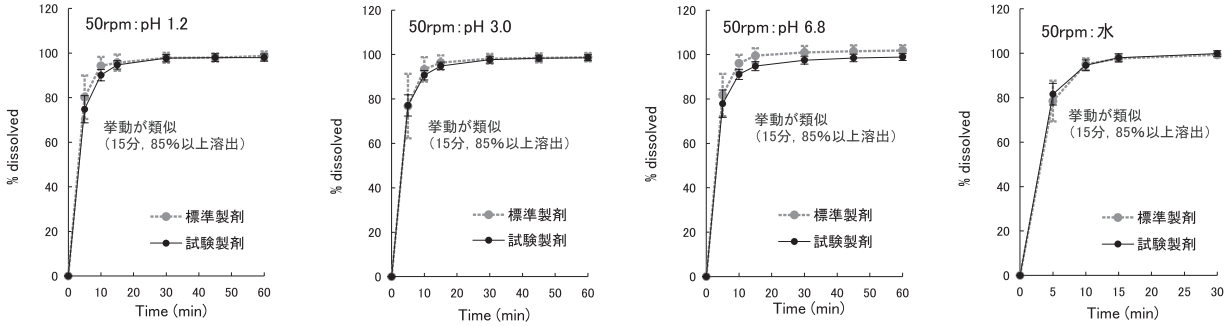

図 2．標準製剤，試験製剤のジエノゲストの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

溶出規格

水 900 mL（パドル法，50 rpm），15 分：80％以上

無断転載禁止

ジエノゲスト OD 錠 1 mg「KN」

製造販売元：小林化工株式会社
製造販売承認年月日：2017 年 2 月 15 日

有効成分：ジエノゲスト 1 mg　　剤形：コーティング錠（口腔内崩壊錠）
標準製剤：ディナゲスト OD 錠 1 mg（製造販売元：持田製薬株式会社）　　剤形：コーティング錠（口腔内崩壊錠）
ロット番号：001

添加剤

ジエノゲスト OD 錠 1 mg「KN」1 錠中 a)	D-マンニトール，低置換度ヒドロキシプロピルセルロース，結晶セルロース，ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体，黄色三二酸化鉄，ステアリン酸マグネシウム，タルク，酸化チタン，カルナウバロウ
ディナゲスト OD 錠 1 mg 1 錠中 b)	D-マンニトール，結晶セルロース，クロスポビドン，タルク，ヒドロキシプロピルセルロース，酸化チタン，トレハロース水和物，ステアリン酸マグネシウム

a）企業からの回答．b）添付文書より引用

生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：標準製剤と比較したとき，C_{max} 及び AUC の対数値の平均値の差の 90%信頼区間が許容域内（0.80～1.25）．

ヒト試験

1）ジエノゲスト 1 mg を 20 名の健康成人女性に水とともに投与し，血漿中ジエノゲスト濃度を測定

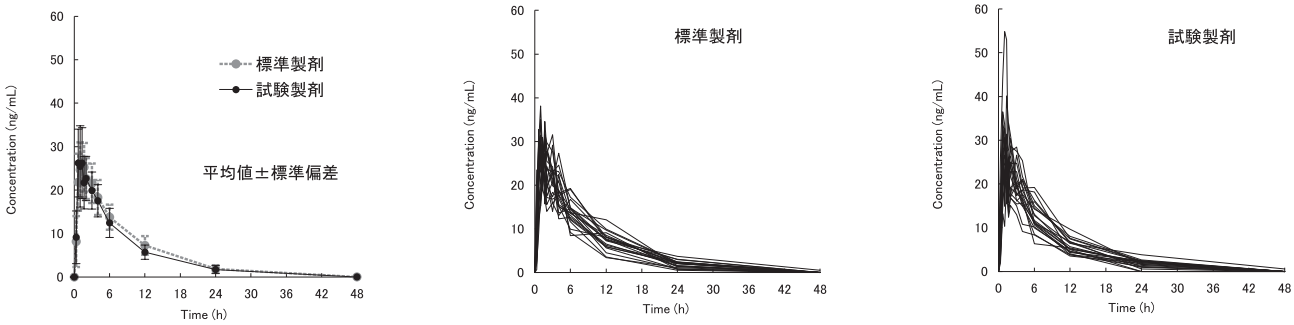

図 1．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ジエノゲスト濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

2）ジエノゲスト 1 mg を 20 名の健康成人女性に水なしで投与し，血漿中ジエノゲスト濃度を測定

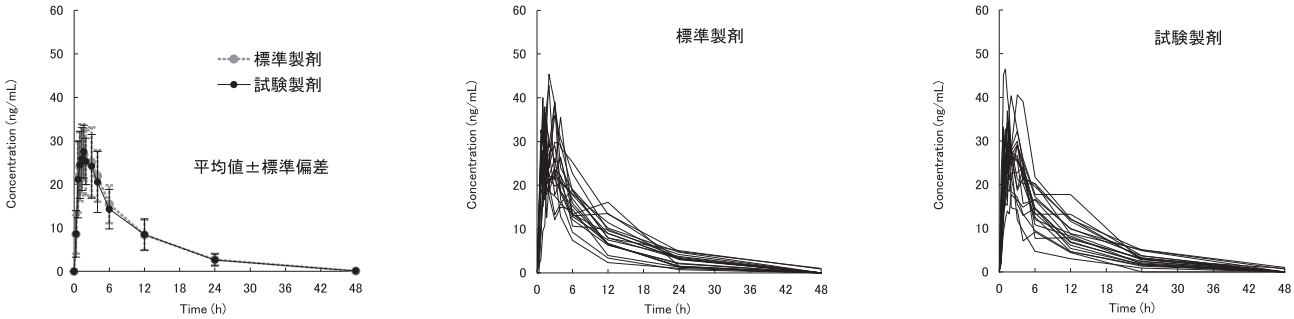

図 2．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ジエノゲスト濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

無断転載禁止

表 1．薬物動態パラメータ（平均値±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）
1）水あり，絶食投与	C_{max}，ng/mL		30.10 ± 4.08	30.97 ± 7.64	1.012（0.928 ～ 1.104）
	$AUC_{0\text{-}48h}$，ng·h/mL		253.47 ± 40.93	230.30 ± 45.90	0.903（0.829 ～ 0.985）
	（参考資料）	t_{max}，h	1.5 ± 0.6	1.1 ± 0.4	有意差無 a)
		消失半減期，h	6.2 ± 1.4	6.5 ± 1.7	有意差無 a)
2）水なし，絶食投与	C_{max}，ng/mL		34.24 ± 5.42	31.90 ± 6.53	0.923（0.836 ～ 1.019）
	$AUC_{0\text{-}48h}$，ng·h/mL		297.54 ± 73.71	290.24 ± 80.79	0.964（0.848 ～ 1.096）
	（参考資料）	t_{max}，h	1.9 ± 0.9	1.7 ± 0.9	有意差無 a)
		消失半減期，h	7.2 ± 1.8	7.3 ± 1.8	有意差無 a)

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5%）

溶出挙動（参考資料）

溶出挙動の比較結果：以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した．

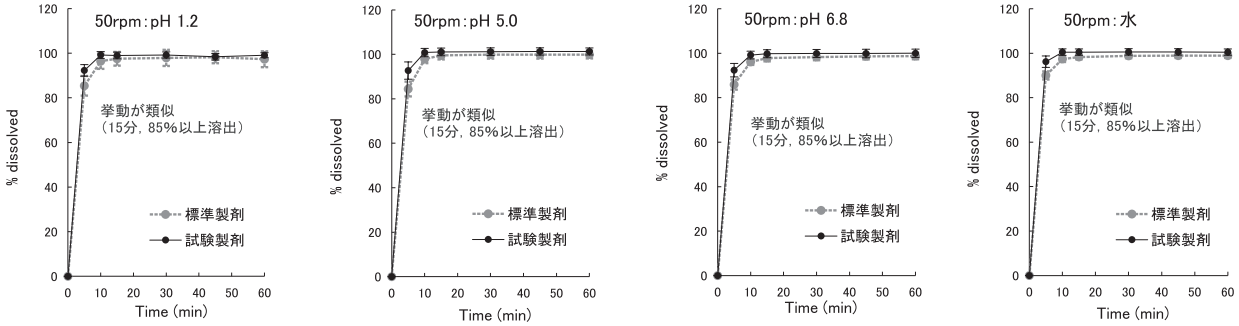

図 3．標準製剤，試験製剤のジエノゲストの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

溶出規格

水 900 mL（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上

無断転載禁止

ジエノゲスト錠 1 mg「サワイ」

製造販売元：沢井製薬株式会社
製造販売承認年月日：2017 年 2 月 15 日

有効成分：ジエノゲスト 1 mg　　剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：ディナゲスト錠 1 mg（製造販売元：持田製薬株式会社）　　剤形：フィルムコーティング錠
ロット番号：119

添加剤

ジエノゲスト錠 1 mg「サワイ」1 錠中 a)	結晶セルロース，酸化チタン，ステアリン酸マグネシウム，デンプングリコール酸ナトリウム，乳糖，ヒドロキシプロピルセルロース，ヒプロメロース，部分アルファー化デンプン，マクロゴール 6000
ディナゲスト錠 1 mg 1 錠中 b)	乳糖水和物，結晶セルロース，ヒドロキシプロピルセルロース，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール 6000，酸化チタン，部分アルファー化デンプン，デンプングリコール酸ナトリウム

a）企業からの回答．b）添付文書より引用

生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：標準製剤と比較したとき，C_{max} 及び AUC の対数値の平均値の差の 90%信頼区間が許容域内（0.80～1.25）．

ヒト試験

ジエノゲスト 1 mg を 15 名の閉経後健康女性に絶食投与し，血漿中ジエノゲスト濃度を測定

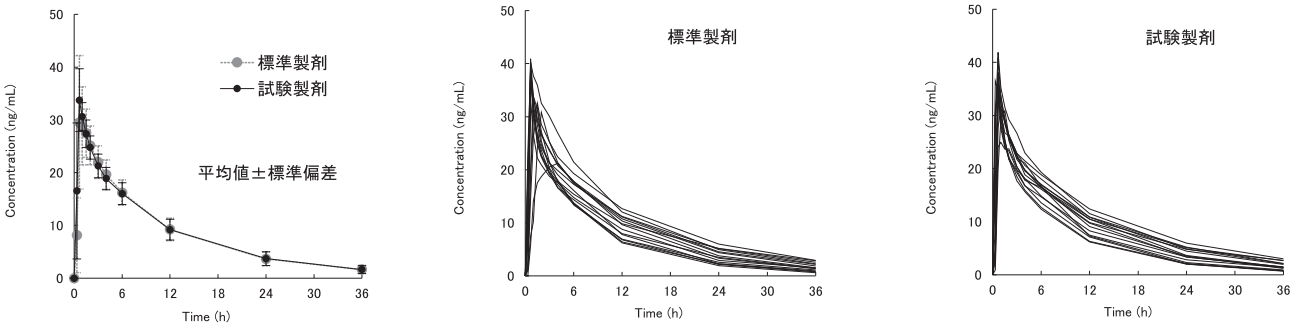

図 1．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ジエノゲスト濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1．薬物動態パラメータ（平均値±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）
ジエノゲスト	C_{max}，ng/mL		35.15 ± 5.24	34.89 ± 4.28	0.99（0.91 ～ 1.09）
	$AUC_{0\text{-}36h}$，ng·h/mL		310.45 ± 54.78	312.64 ± 50.33	1.01（0.99 ～ 1.03）
	（参考資料）	t_{max}，h	1.1 ± 0.9	0.7 ± 0.3	有意差無 a)
		消失半減期，h	9.3 ± 1.8	9.4 ± 1.7	（分散分析は未実施）

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5%）

溶出挙動（参考資料）

溶出挙動の比較結果：以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した．

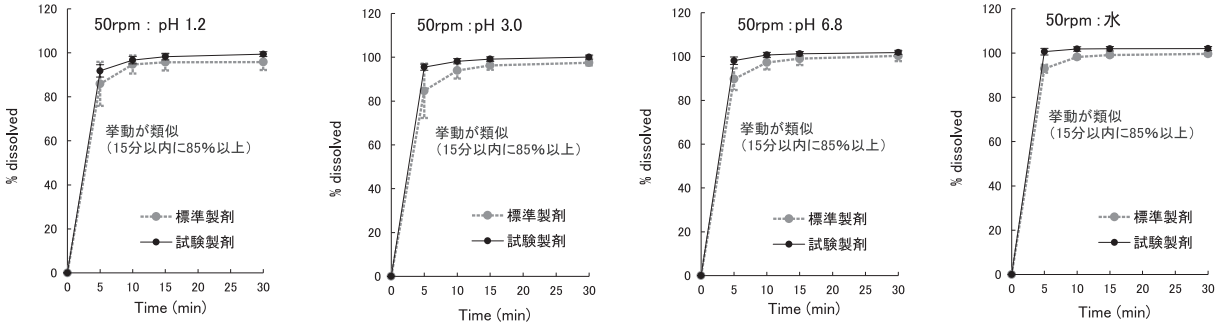

図 2．標準製剤，試験製剤のジエノゲストの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

溶出規格

水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上

無断転載禁止

ジエノゲスト錠 1 mg「SUN」

製造販売元：サンファーマ株式会社
製造販売承認年月日：2017 年 2 月 15 日

有効成分：ジエノゲスト 1 mg　　剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：ディナゲスト錠 1 mg（製造販売元：持田製薬株式会社）　　剤形：フィルムコーティング錠
ロット番号：151

添加剤

ジエノゲスト錠 1 mg「SUN」1 錠中 a)	乳糖水和物，結晶セルロース，ヒドロキシプロピルセルロース，デンプングリコール酸ナトリウム，部分アルファー化デンプン，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，マクロゴール 400
ディナゲスト錠 1 mg 1 錠中 b)	乳糖水和物，結晶セルロース，ヒドロキシプロピルセルロース，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール 6000，酸化チタン，部分アルファー化デンプン，デンプングリコール酸ナトリウム

a）企業からの回答．b）添付文書より引用

生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：標準製剤と比較したとき，C_{max} 及び AUC の対数値の平均値の差の 90％信頼区間が許容域内（0.80～1.25）．

ヒト試験

ジエノゲスト 1 mg を 16 名の日本人健康成人女性に絶食投与し，血漿中ジエノゲスト濃度を測定

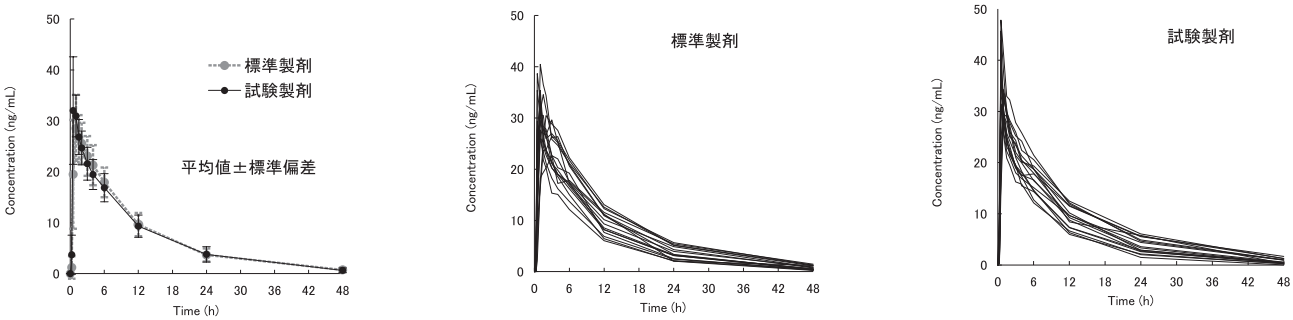

図 1．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ジエノゲスト濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1．薬物動態パラメータ（平均値±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）
ジエノゲスト	C_{max}，ng/mL		31.32 ± 4.77	35.88 ± 6.12	1.14（1.06 ～ 1.23）
	$AUC_{0\text{-}48h}$，ng·h/mL		342.72 ± 63.80	338.30 ± 66.70	0.99（0.93 ～ 1.05）
	（参考資料）	t_{max}，h	1.3 ± 0.8	0.7 ± 0.3	—
		消失半減期，h	9.6 ± 1.6	9.0 ± 1.9	—

溶出挙動（参考資料）

溶出挙動の比較結果：以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した．

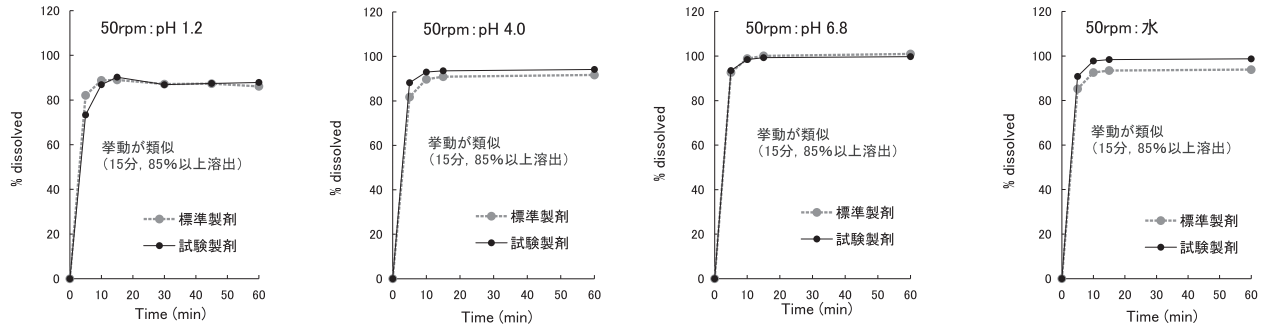

図 2．標準製剤，試験製剤のジエノゲストの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

溶出規格

水（パドル法，50 rpm），15 分：85％以上

無断転載禁止

ジエノゲスト錠 1 mg「キッセイ」

製造販売元：ジェイドルフ製薬株式会社
製造販売承認年月日：2017 年 2 月 15 日

有効成分：ジエノゲスト 1 mg　　剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：ディナゲスト錠 1 mg（製造販売元：持田製薬株式会社）　　剤形：フィルムコーティング錠
ロット番号：113

添加剤

ジエノゲスト錠 1 mg「キッセイ」1 錠中 a)	乳糖水和物，結晶セルロース，デンプングリコール酸ナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，マクロゴール 6000，タルク
ディナゲスト錠 1 mg 1 錠中 b)	乳糖水和物，結晶セルロース，ヒドロキシプロピルセルロース，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール 6000，酸化チタン，部分アルファー化デンプン，デンプングリコール酸ナトリウム

a）企業からの回答．b）添付文書より引用

生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：標準製剤と比較したとき，C_{max} 及び AUC の対数値の平均値の差の 90%信頼区間が許容域内（0.80～1.25）．

ヒト試験

ジエノゲスト 1 mg を 19 名の健康成人女性に絶食投与し，血漿中ジエノゲスト濃度を測定

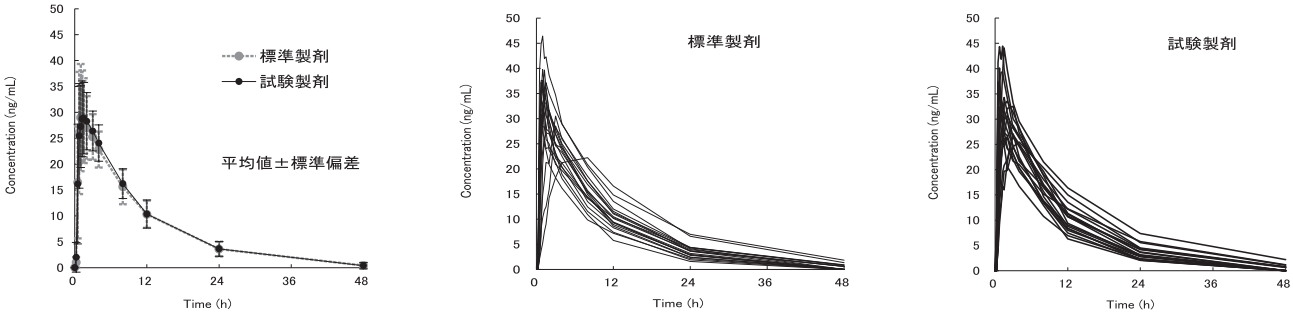

図 1．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ジエノゲスト濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1．薬物動態パラメータ（平均値±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）
ジエノゲスト	C_{max}，ng/mL		33.777 ± 5.674	33.072 ± 5.875	0.9789（0.9205 ～ 1.0410）
	$AUC_{0\text{-}48h}$，ng·h/mL		352.9 ± 70.5	361.2 ± 73.0	1.0235（0.9892 ～ 1.0590）
	（参考資料）	t_{max}，h	1.658 ± 1.675	1.724 ± 1.010	有意差無 a)
		消失半減期，h	8.00 ± 1.71	7.74 ± 1.83	有意差無 a)

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5%）

溶出挙動（参考資料）

溶出挙動の比較結果：以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した．

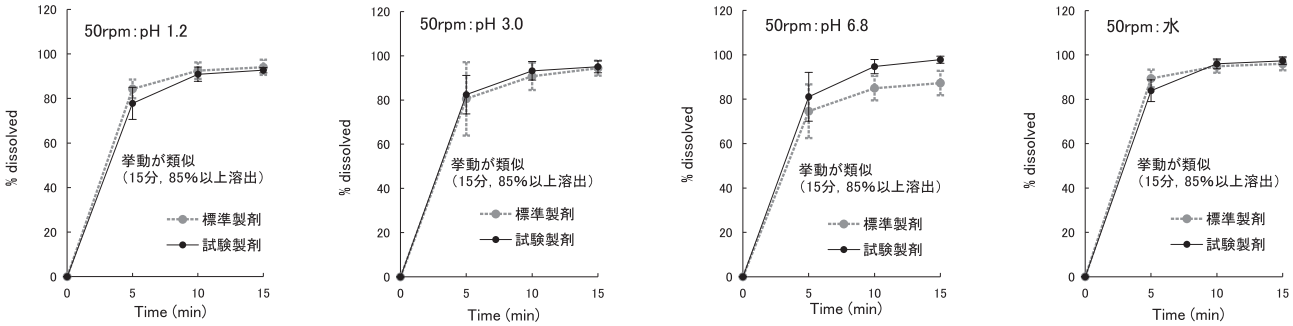

図 2．標準製剤，試験製剤のジエノゲストの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

溶出規格

水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上

無断転載禁止

ジエノゲスト OD 錠 1 mg「キッセイ」

製造販売元：ジェイドルフ製薬株式会社
製造販売承認年月日：2017 年 8 月 15 日

有効成分：ジエノゲスト 1 mg　　剤形：口腔内崩壊錠
標準製剤：ディナゲスト錠 1 mg（製造販売元：持田製薬株式会社）　　剤形：フィルムコーティング錠
ロット番号：113

添加剤

ジエノゲスト OD 錠 1 mg「キッセイ」1 錠中 a)	D-マンニトール，ヒドロキシプロピルセルロース，ヒプロメロース，タルク，黄色三二酸化鉄，軽質無水ケイ酸，ステアリン酸マグネシウム，香料，その他 3 成分
ディナゲスト錠 1 mg 1 錠中 b)	乳糖水和物，結晶セルロース，ヒドロキシプロピルセルロース，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール 6000，酸化チタン，部分アルファー化デンプン，デンプングリコール酸ナトリウム

a）企業からの回答．b）添付文書より引用

生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：標準製剤と比較したとき，C_{max} 及び AUC の対数値の平均値の差の 90%信頼区間が許容域内（0.80～1.25）．

ヒト試験

1）ジエノゲスト 1 mg を 16 名の健康成人女性に水とともに絶食投与し，血漿中ジエノゲスト濃度を測定

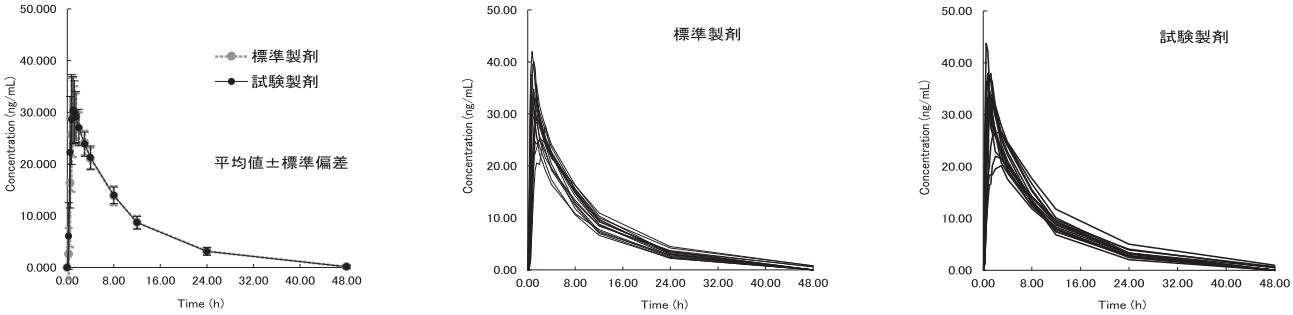

図 1．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ジエノゲスト濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

2）ジエノゲスト 1 mg を 14 名の健康成人女性に試験製剤（OD 錠）は水なしで，標準製剤（普通錠）は水とともに絶食投与し，血漿中ジエノゲスト濃度を測定

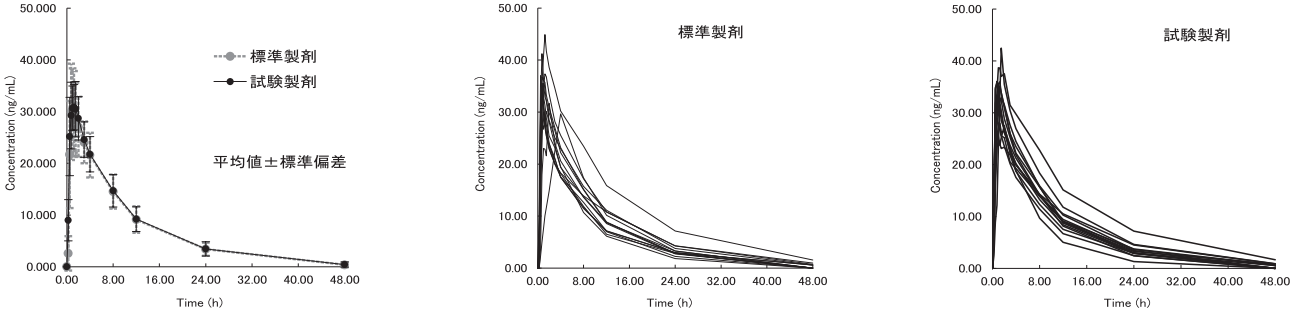

図 2．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ジエノゲスト濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

無断転載禁止

表 1．薬物動態パラメータ（平均値±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）
1）水あり，絶食投与	C_{max}，ng/mL		33.198 ± 5.236	32.800 ± 6.048	0.9821（0.9191 ～ 1.0494）
	$AUC_{0\text{-}48h}$，ng·h/mL		317.9 ± 38.7	321.1 ± 42.4	1.0097（0.9710 ～ 1.0500）
	（参考資料）	t_{max}，h	1.313 ± 0.609	1.328 ± 0.751	有意差無 a)
		消失半減期，h	7.754 ± 1.110	7.589 ± 1.138	有意差無 a)
2）水なし，絶食投与	C_{max}，ng/mL		35.129 ± 4.380	33.268 ± 4.713	0.9527（0.9116 ～ 0.9957）
	$AUC_{0\text{-}48h}$，ng·h/mL		334.1 ± 77.0	342.7 ± 75.2	1.0272（0.9909 ～ 1.0648）
	（参考資料）	t_{max}，h	1.232 ± 0.890	1.071 ± 0.385	有意差無 a)
		消失半減期，h	8.15 ± 1.60	8.30 ± 1.79	有意差無 a)

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5%）

溶出挙動（参考資料）

溶出挙動の比較結果：以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した．

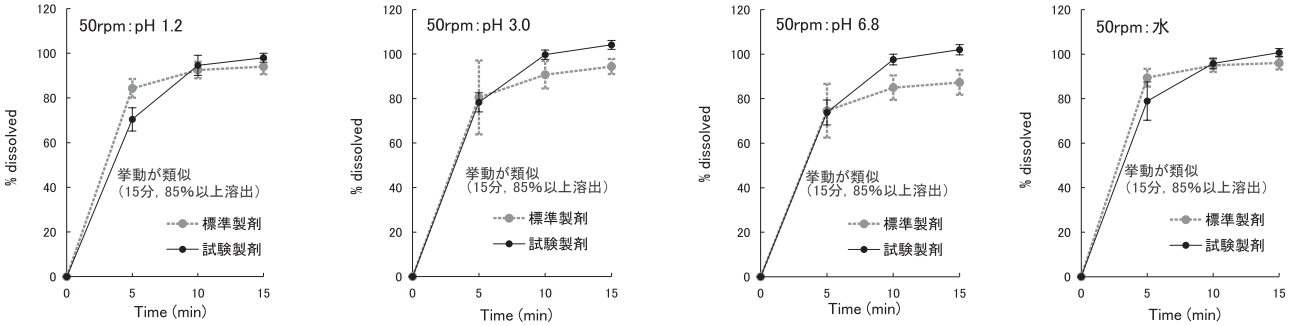

図 3．標準製剤，試験製剤のジエノゲストの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

溶出規格

水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上

無断転載禁止

ジエノゲスト錠 1 mg「トーワ」

製造販売元：東和薬品株式会社
製造販売承認年月日：2017 年 2 月 15 日

有効成分：ジエノゲスト 1 mg　　剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：ディナゲスト錠 1 mg（製造販売元：持田製薬株式会社）　　剤形：フィルムコーティング錠
ロット番号：113

添加剤

ジエノゲスト錠 1 mg「トーワ」1 錠中 a)	乳糖水和物，結晶セルロース，デンプングリコール酸ナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，マクロゴール 6000，タルク
ディナゲスト錠 1 mg 1 錠中 b)	乳糖水和物，結晶セルロース，ヒドロキシプロピルセルロース，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール 6000，酸化チタン，部分アルファー化デンプン，デンプングリコール酸ナトリウム

a）企業からの回答．b）添付文書より引用

生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：標準製剤と比較したとき，C_{max} 及び AUC の対数値の平均値の差の 90％信頼区間が許容域内（0.80～1.25）．

ヒト試験

ジエノゲスト 1 mg を 19 名の健康成人女性に絶食投与し，血漿中ジエノゲスト濃度を測定

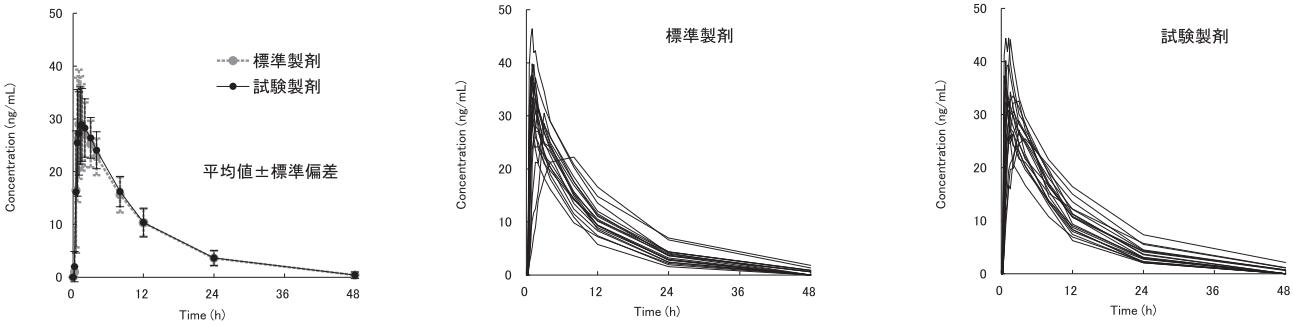

図 1．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ジエノゲスト濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1．薬物動態パラメータ（平均値±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）
ジエノゲスト	C_{max}，ng/mL		33.777 ± 5.674	33.072 ± 5.875	0.9789（0.9205 ～ 1.0410）
	$AUC_{0\text{-}48h}$，ng·h/mL		352.9 ± 70.5	361.2 ± 73.0	1.0235（0.9892 ～ 1.0590）
	（参考資料）	t_{max}，h	1.658 ± 1.675	1.724 ± 1.010	有意差無 a)
		消失半減期，h	8.00 ± 1.71	7.74 ± 1.83	有意差無 a)

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5％）

溶出挙動（参考資料）

溶出挙動の比較結果：以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した．

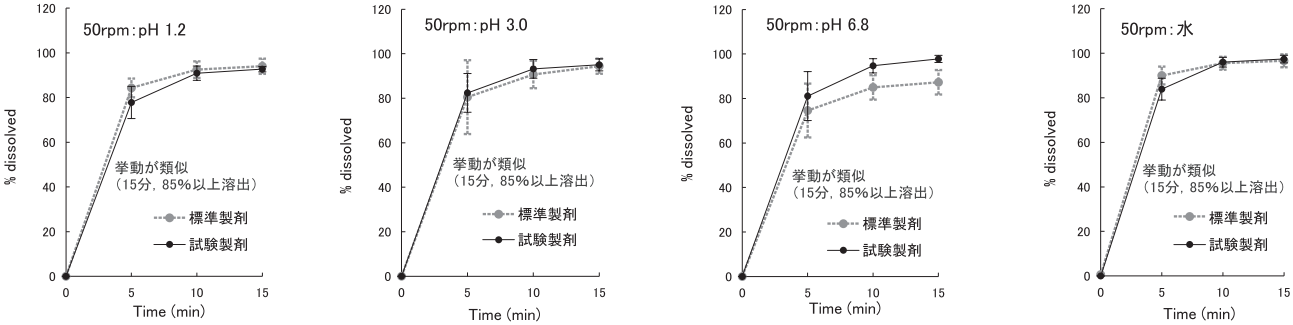

図 2．標準製剤，試験製剤のジエノゲストの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

溶出規格

水（パドル法，50 rpm），15 分：85％以上

無断転載禁止

ジエノゲスト OD 錠 1 mg「トーワ」

製造販売元：東和薬品株式会社
製造販売承認年月日：2017 年 8 月 15 日

有効成分：ジエノゲスト 1 mg　　剤形：口腔内崩壊錠
標準製剤：ディナゲスト錠 1 mg（製造販売元：持田製薬株式会社）　　剤形：フィルムコーティング錠
ロット番号：113

添加剤

ジエノゲスト OD 錠 1 mg「トーワ」1 錠中 a)	D-マンニトール，ヒドロキシプロピルセルロース，ヒプロメロース，タルク，黄色三二酸化鉄，軽質無水ケイ酸，ステアリン酸マグネシウム，香料，その他 3 成分
ディナゲスト錠 1 mg 1 錠中 b)	乳糖水和物，結晶セルロース，ヒドロキシプロピルセルロース，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール 6000，酸化チタン，部分アルファー化デンプン，デンプングリコール酸ナトリウム

a）企業からの回答．b）添付文書より引用

生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：標準製剤と比較したとき，C_{max} 及び AUC の対数値の平均値の差の 90%信頼区間が許容域内（0.80～1.25）．

ヒト試験

1）ジエノゲスト 1 mg を 16 名の健康成人女性に水とともに絶食投与し，血漿中ジエノゲスト濃度を測定

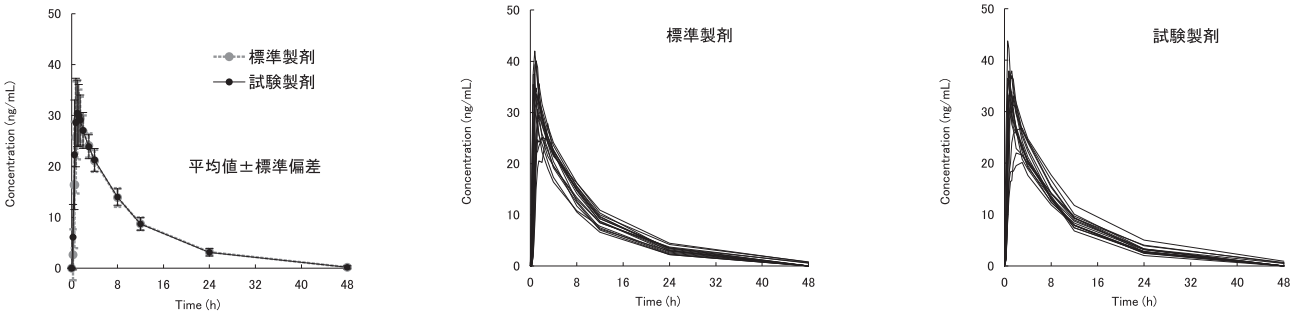

図 1．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ジエノゲスト濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

2）ジエノゲスト 1 mg を 14 名の健康成人女性に試験製剤（OD 錠）は水なしで，標準製剤（普通錠）は水とともに絶食投与し，血漿中ジエノゲスト濃度を測定

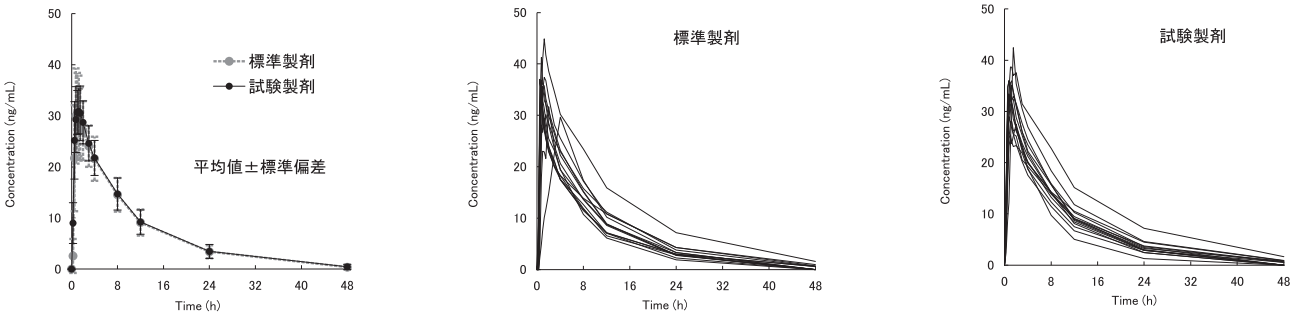

図 2．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ジエノゲスト濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

無断転載禁止

表 1．薬物動態パラメータ（平均値±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）
1）水あり，絶食投与	C_{max}，ng/mL		33.198 ± 5.236	32.800 ± 6.048	0.9821（0.9191 ～ 1.0494）
	$AUC_{0\text{-}48h}$，ng·h/mL		317.9 ± 38.7	321.1 ± 42.4	1.0097（0.9710 ～ 1.0500）
	（参考資料）	t_{max}，h	1.313 ± 0.609	1.328 ± 0.751	有意差無 a)
		消失半減期，h	7.754 ± 1.110	7.589 ± 1.138	有意差無 a)
2）水なし，絶食投与	C_{max}，ng/mL		35.129 ± 4.380	33.268 ± 4.713	0.9527（0.9116 ～ 0.9957）
	$AUC_{0\text{-}48h}$，ng·h/mL		334.1 ± 77.0	342.7 ± 75.2	1.0272（0.9909 ～ 1.0648）
	（参考資料）	t_{max}，h	1.232 ± 0.890	1.071 ± 0.385	有意差無 a)
		消失半減期，h	8.15 ± 1.60	8.30 ± 1.79	有意差無 a)

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5%）

溶出挙動（参考資料）

溶出挙動の比較結果：以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した．

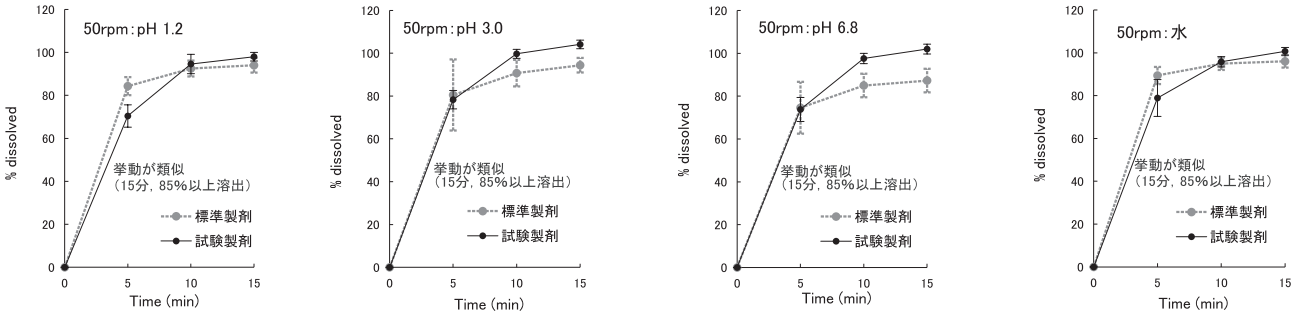

図 3．標準製剤，試験製剤のジエノゲストの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

溶出規格

水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上

無断転載禁止

ジエノゲスト錠 1 mg「ニプロ」

製造販売元：ニプロ株式会社
製造販売承認年月日：2017 年 2 月 15 日

有効成分：ジエノゲスト 1 mg　　剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：ディナゲスト錠 1 mg（製造販売元：持田製薬株式会社）　　剤形：フィルムコーティング錠
ロット番号：142

添加剤

ジエノゲスト錠 1 mg「ニプロ」1 錠中 a)	乳糖水和物，部分アルファー化デンプン，結晶セルロース，ヒドロキシプロピルセルロース，デンプングリコール酸ナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール，酸化チタン，カルナウバロウ
ディナゲスト錠 1 mg 1 錠中 b)	乳糖水和物，結晶セルロース，ヒドロキシプロピルセルロース，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール 6000，酸化チタン，部分アルファー化デンプン，デンプングリコール酸ナトリウム

a）企業からの回答．b）添付文書より引用

生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：標準製剤と比較したとき，C_{max} 及び AUC の対数値の平均値の差の 90%信頼区間が許容域内（0.80～1.25）．

ヒト試験

ジエノゲスト 1 mg を 20 名の健康成人女性に絶食投与し，血漿中ジエノゲスト濃度を測定

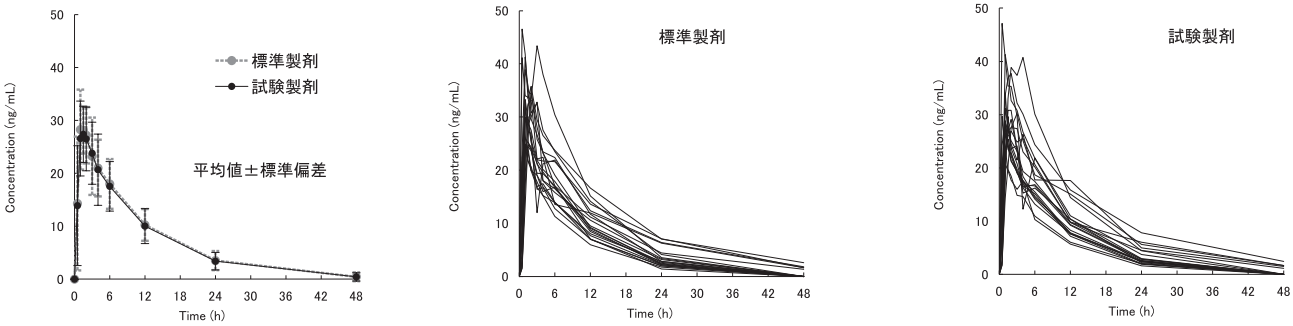

図 1．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ジエノゲスト濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1．薬物動態パラメータ（平均値±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）
ジエノゲスト	C_{max}，ng/mL		32.23 ± 7.04	31.01 ± 6.28	0.966（0.898 ～ 1.039）
	$AUC_{0\text{-}48h}$，ng·h/mL		319.84 ± 101.51	311.79 ± 99.81	0.975（0.943 ～ 1.008）
	（参考資料）	t_{max}，h	1.3 ± 0.7	1.4 ± 0.8	有意差無 a)
		消失半減期，h	8.0 ± 2.6	8.1 ± 2.6	有意差無 a)

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5%）

溶出挙動（参考資料）

溶出挙動の比較結果：以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した．

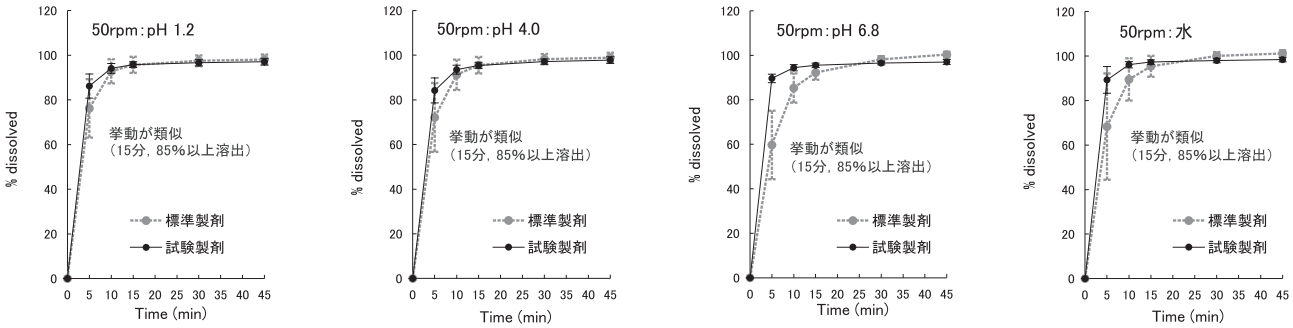

図 2．標準製剤，試験製剤のジエノゲストの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

溶出規格

水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上

無断転載禁止

ジエノゲスト錠 1 mg「MYL」

製造販売元：ニプロファーマ株式会社
製造販売承認年月日：2017 年 2 月 15 日

有効成分：ジエノゲスト 1 mg　　剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：ディナゲスト錠 1 mg（製造販売元：持田製薬株式会社）　　剤形：フィルムコーティング錠
ロット番号：142

添加剤

ジエノゲスト錠 1 mg「MYL」1 錠中 a)	乳糖水和物，部分アルファー化デンプン，結晶セルロース，ヒドロキシプロピルセルロース，デンプングリコール酸ナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール，酸化チタン，カルナウバロウ
ディナゲスト錠 1 mg 1 錠中 b)	乳糖水和物，結晶セルロース，ヒドロキシプロピルセルロース，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール 6000，酸化チタン，部分アルファー化デンプン，デンプングリコール酸ナトリウム

a）企業からの回答．b）添付文書より引用

生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：標準製剤と比較したとき，C_{max} 及び AUC の対数値の平均値の差の 90%信頼区間が許容域内（0.80～1.25）．

ヒト試験

ジエノゲスト 1 mg を 20 名の健康成人女性に絶食投与し，血漿中ジエノゲスト濃度を測定

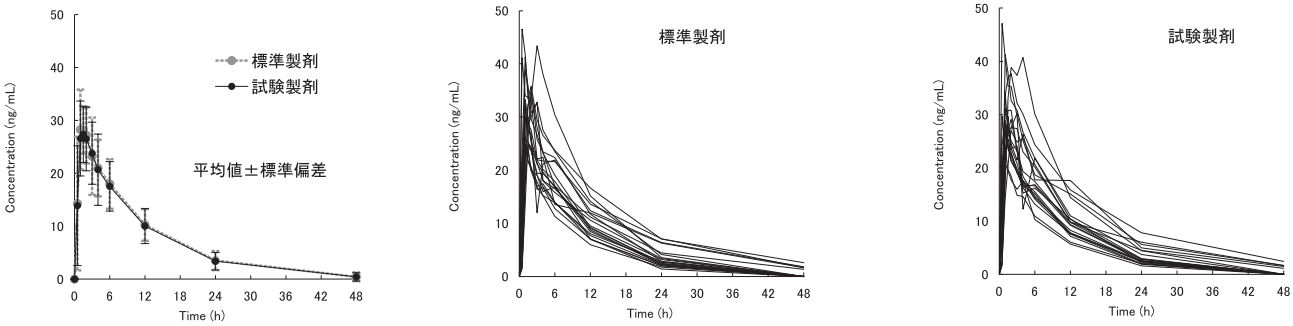

図 1．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ジエノゲスト濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1．薬物動態パラメータ（平均値±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）
ジエノゲスト	C_{max}，ng/mL		32.23 ± 7.04	31.01 ± 6.28	0.966（0.898 ～ 1.039）
	$AUC_{0\text{-}48h}$，ng·h/mL		319.84 ± 101.51	311.79 ± 99.81	0.975（0.943 ～ 1.008）
	（参考資料）	t_{max}，h	1.3 ± 0.7	1.4 ± 0.8	有意差無 a)
		消失半減期，h	8.0 ± 2.6	8.1 ± 2.6	有意差無 a)

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5%）

溶出挙動（参考資料）

溶出挙動の比較結果：以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した．

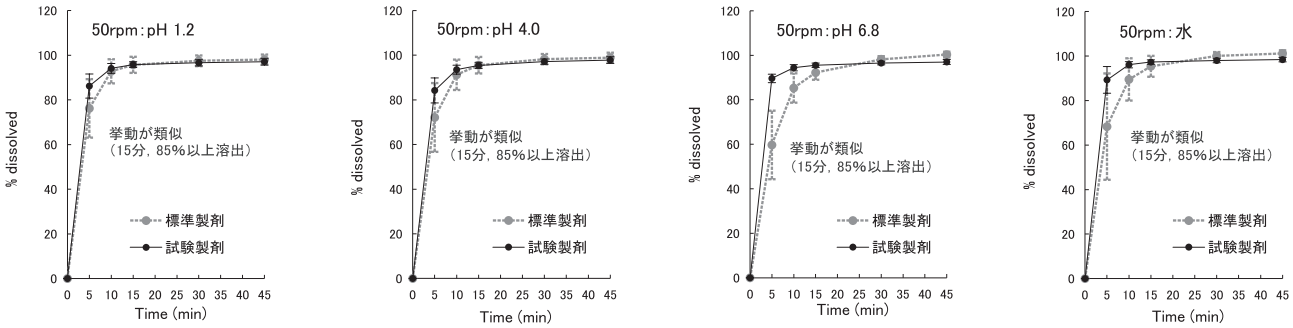

図 2．標準製剤，試験製剤のジエノゲストの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

溶出規格

水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上

無断転載禁止

ジエノゲスト錠 1 mg「JG」

製造販売元：日本ジェネリック株式会社
製造販売承認年月日：2017 年 2 月 15 日

有効成分：ジエノゲスト 1 mg　　剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：ディナゲスト錠 1 mg（製造販売元：持田製薬株式会社）　　剤形：フィルムコーティング錠
ロット番号：112

添加剤

ジエノゲスト錠 1 mg「JG」1 錠中 a)	乳糖水和物，結晶セルロース，部分アルファー化デンプン，ヒドロキシプロピルセルロース，デンプングリコール酸ナトリウム，軽質無水ケイ酸，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール 6000，タルク，酸化チタン
ディナゲスト錠 1 mg 1 錠中 b)	乳糖水和物，結晶セルロース，ヒドロキシプロピルセルロース，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール 6000，酸化チタン，部分アルファー化デンプン，デンプングリコール酸ナトリウム

a）企業からの回答．b）添付文書より引用

生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：標準製剤と比較したとき，C_{max} 及び AUC の対数値の平均値の差の 90%信頼区間が許容域内（0.80～1.25）．

ヒト試験

ジエノゲスト 1 mg を 24 名の健康成人女性に絶食投与し，血漿中ジエノゲスト濃度を測定

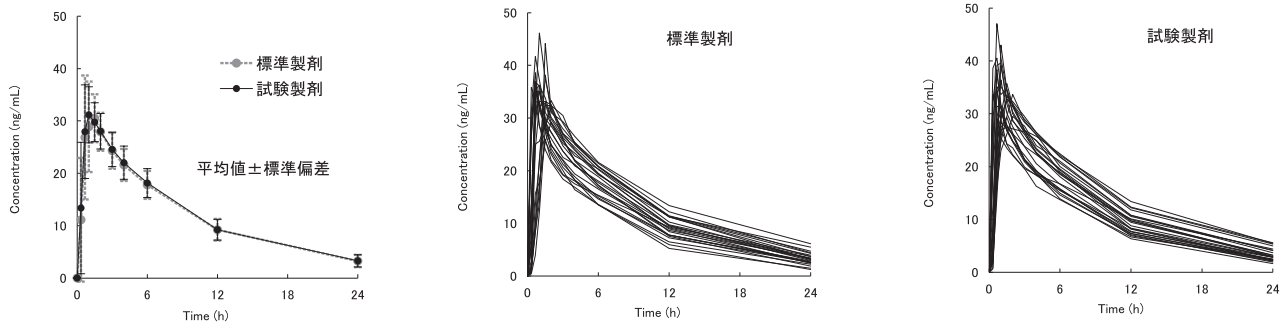

図 1．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ジエノゲスト濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1．薬物動態パラメータ（平均値±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）
ジエノゲスト	C_{max}，ng/mL		35.56 ± 4.34	34.71 ± 4.87	0.97（0.93 ～ 1.02）
	$AUC_{0\text{-}24h}$，ng·h/mL		291.37 ± 43.63	295.63 ± 44.13	1.02（0.99 ～ 1.04）
	（参考資料）	t_{max}，h	1.1 ± 0.5	1.1 ± 0.5	有意差無 a)
		消失半減期，h	7.2 ± 1.2	7.2 ± 1.0	—

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5%）

溶出挙動（参考資料）

溶出挙動の比較結果：以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した．

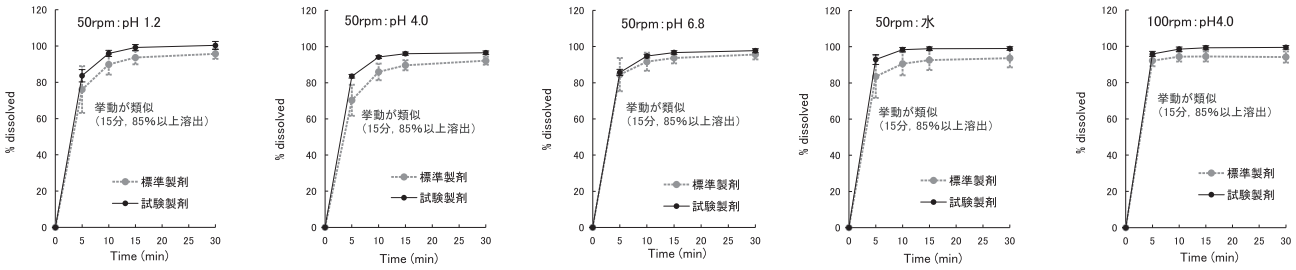

図 2．標準製剤，試験製剤のジエノゲストの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

溶出規格

溶出規格の設定なし

無断転載禁止

ジエノゲスト錠 1 mg「F」

製造販売元：富士製薬工業株式会社
製造販売承認年月日：2017 年 2 月 15 日

有効成分：ジエノゲスト 1 mg　　剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：ディナゲスト錠 1 mg（製造販売元：持田製薬株式会社）　　剤形：フィルムコーティング錠
ロット番号：112

添加剤

ジエノゲスト錠 1 mg「F」 1 錠中 a)	乳糖水和物，結晶セルロース，部分アルファー化デンプン，ヒドロキシプロピルセルロース，デンプングリコール酸ナトリウム，軽質無水ケイ酸，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール 6000，タルク，酸化チタン
ディナゲスト錠 1 mg 1 錠中 b)	乳糖水和物，結晶セルロース，ヒドロキシプロピルセルロース，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール 6000，酸化チタン，部分アルファー化デンプン，デンプングリコール酸ナトリウム

a）企業からの回答．b）添付文書より引用

生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：標準製剤と比較したとき，C_{max} 及び AUC の対数値の平均値の差の 90%信頼区間が許容域内（0.80～1.25）．

ヒト試験

ジエノゲスト 1 mg を 24 名の健康成人女性に絶食投与し，血漿中ジエノゲスト濃度を測定

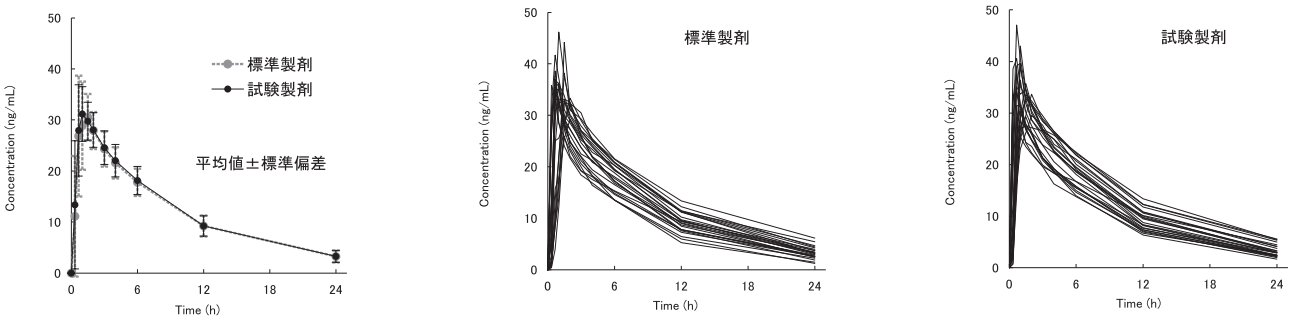

図 1．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ジエノゲスト濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1．薬物動態パラメータ（平均値±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）
ジエノゲスト	C_{max}，ng/mL		35.56 ± 4.34	34.71 ± 4.87	0.9740（0.9259 ～ 1.0246）
	$AUC_{0\text{-}24h}$，ng·h/mL		291.37 ± 43.63	295.63 ± 44.13	1.0151（0.9918 ～ 1.0389）
	（参考資料）	t_{max}，h	1.1 ± 0.5	1.1 ± 0.5	有意差無 a)
		消失半減期，h	7.2 ± 1.2	7.2 ± 1.0	有意差無 a)

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5%）

溶出挙動（参考資料）

溶出挙動の比較結果：以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した．

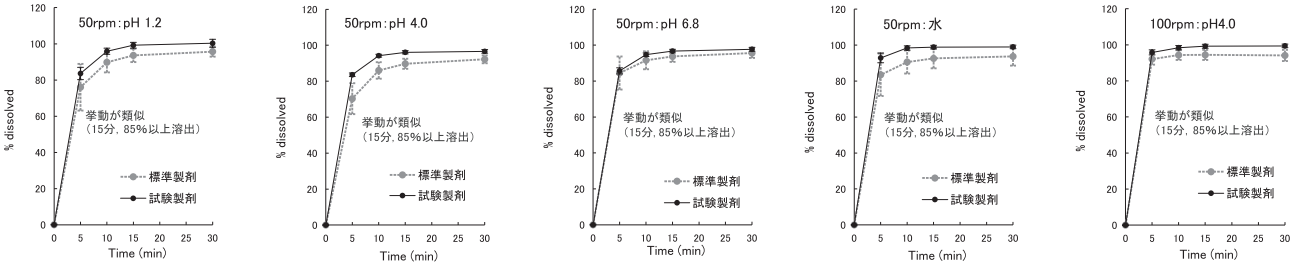

図 2．標準製剤，試験製剤のジエノゲストの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

溶出規格

水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上

無断転載禁止

ジエノゲスト錠 1 mg「モチダ」

製造販売元：持田製薬販売株式会社
製造販売承認年月日：2017 年 2 月 15 日

有効成分：ジエノゲスト 1 mg　　剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：ディナゲスト錠 1 mg（製造販売元：持田製薬株式会社）　　剤形：フィルムコーティング錠
ロット番号：―

添加剤

ジエノゲスト錠 1 mg「モチダ」1 錠中 a)	乳糖水和物，結晶セルロース，ヒドロキシプロピルセルロース，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール 6000，酸化チタン，部分アルファー化デンプン，デンプングリコール酸ナトリウム
ディナゲスト錠 1 mg 1 錠中 b)	乳糖水和物，結晶セルロース，ヒドロキシプロピルセルロース，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール 6000，酸化チタン，部分アルファー化デンプン，デンプングリコール酸ナトリウム

a）企業からの回答．b）添付文書より引用

生物学的同等性試験
本製剤は，先発品であるディナゲスト錠 1 mg と原薬，添加剤，製造方法，製造工場が同じ，オーソライズドジェネリックのため，生物学的同等性試験・溶出試験のデータは未記入．

溶出規格
本製剤は，先発品であるディナゲスト錠 1 mg と原薬，添加剤，製造方法，製造工場が同じ，オーソライズドジェネリックのため，未記入．

無断転載禁止

ジエノゲストOD錠1mg「モチダ」

製造販売元：持田製薬販売株式会社
製造販売承認年月日：2017年2月15日

有効成分：ジエノゲスト1mg　　剤形：コーティング錠（口腔内崩壊錠）
標準製剤：ディナゲストOD錠1mg（製造販売元：持田製薬株式会社）　　剤形：コーティング錠（口腔内崩壊錠）
ロット番号：―

添加剤

ジエノゲストOD錠1mg「モチダ」1錠中 a)	D-マンニトール，結晶セルロース，クロスポビドン，タルク，ヒドロキシプロピルセルロース，酸化チタン，トレハロース水和物，ステアリン酸マグネシウム
ディナゲストOD錠1mg 1錠中 b)	D-マンニトール，結晶セルロース，クロスポビドン，タルク，ヒドロキシプロピルセルロース，酸化チタン，トレハロース水和物，ステアリン酸マグネシウム

a）企業からの回答．b）添付文書より引用

生物学的同等性試験

本製剤は，先発品であるディナゲストOD錠1mgと原薬，添加剤，製造方法，製造工場が同じ，オーソライズドジェネリックのため，生物学的同等性試験・溶出試験のデータは未記入．

溶出規格

本製剤は，先発品であるディナゲストOD錠1mgと原薬，添加剤，製造方法，製造工場が同じ，オーソライズドジェネリックのため，未記入．

無断転載禁止