第２巻　第１号　2008年８月22日発行

ISSN 1881-9117

ジェネリック研究

Volume 2

Number 1 Aug. 2008

Japanese Journal of Generic Medicines

日本ジェネリック医薬品学会
Japan Society of Generic Medicines

サンド社は世界130ヵ国以上で事業展開をしている
ジェネリック医薬品のグローバルリーディングカンパニーです。
高品質なジェネリック医薬品を提供するのが私達の使命です。

Sandoz -「健全な選択」

a Novartis company

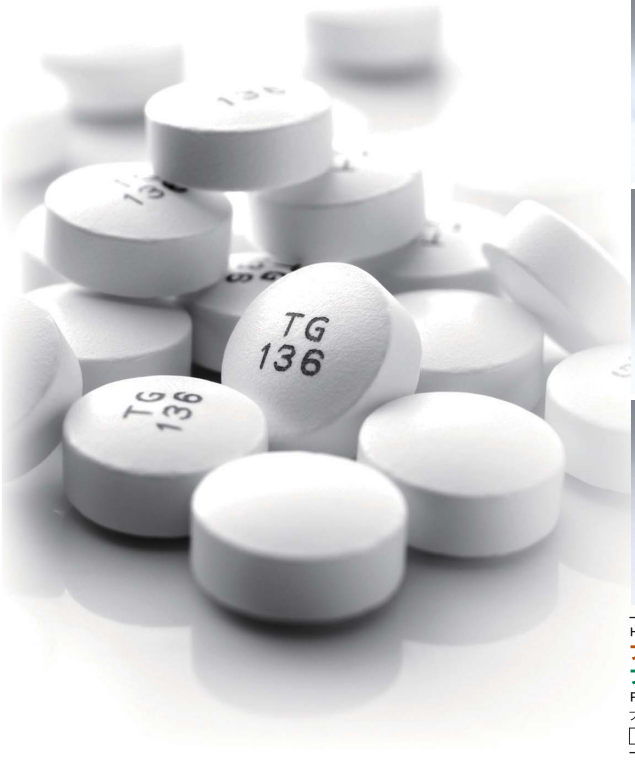
SANDOZ
A healthy decision

RELIABLE GENERIC

http://www.tanabe.co.jp/

田辺製薬販売は、リライアブル(信頼できる)ジェネリック医薬品をお届けします。

私たち田辺製薬販売は、田辺三菱製薬が長年の医療用医薬品事業で培ったノウハウを基盤に、的確な情報提供、および収集を行い、信頼性の高いジェネリック医薬品を「リライアブル ジェネリック」として、医療に従事するみなさま、および患者さまの元にお届けいたします。ブランドや営業基盤だけで“信頼”を得るのではなく、品揃えと情報提供、そして必要な時に必要な場所への安定供給に全力で取り組みます。
高齢化社会を迎えて医療費が増大するなか、ジェネリック医薬品への期待がますます高まっています。私たち田辺製薬販売は、その期待にお応えするために、「リライアブル ジェネリック」をスローガンに、みなさまから信頼していただけるジェネリック医薬品企業を目指します。



新発売 薬価基準収載

持続性Ca拮抗薬
アムロジピン錠 2.5mg「タナベ」
アムロジピン錠 5mg「タナベ」
AMLODIPINE Tablets 2.5mg・Tablets 5mg
アムロジピンベシル酸塩錠
劇薬 | 指定医薬品 | 処方せん医薬品 (注意ー医師等の処方せんにより使用すること)

消化管運動賦活剤
イトプリド塩酸塩錠 50mg「タナベ」
ITOPRIDE HYDROCHLORIDE Tablets 50mg
イトプリド塩酸塩錠
指定医薬品

非ステロイド性消炎・鎮痛剤
メロキシカム錠 5mg「タナベ」
メロキシカム錠 10mg「タナベ」
MELOXICAM Tablets 5mg・Tablets 10mg
メロキシカム錠
劇薬 | 指定医薬品

HMG-CoA還元酵素阻害剤ー高脂血症治療剤ー
プラバスタチンNa塩錠 5mg「タナベ」
プラバスタチンNa塩錠 10mg「タナベ」
PRAVASTATIN SODIUM Tablets 5mg・Tablets 10mg
プラバスタチンナトリウム塩錠
指定医薬品 | 処方せん医薬品 (注意ー医師等の処方せんにより使用すること)

マクロライド系抗生物質製剤
日本薬局方 クラリスロマイシン錠
クラリスロマイシン錠 200mg「タナベ」
CLARITHROMYCIN Tablets 200mg
指定医薬品 | 処方せん医薬品 (注意ー医師等の処方せんにより使用すること)

H_2受容体拮抗剤
日本薬局方 ニザチジンカプセル
ニザチジンカプセル 75mg「タナベ」
ニザチジンカプセル 150mg「タナベ」
NIZATIDINE Capsules 75mg・Capsules 150mg
指定医薬品

不整脈治療剤
ピルシカイニド塩酸塩カプセル 25mg「タナベ」
ピルシカイニド塩酸塩カプセル 50mg「タナベ」
PILSICAINIDE HYDROCHLORIDE Capsules 25mg・Capsules 50mg
ピルシカイニド塩酸塩水和物カプセル
劇薬 | 指定医薬品 | 処方せん医薬品 (注意ー医師等の処方せんにより使用すること)

アリルアミン系経口抗真菌剤
テルビナフィン錠 125mg「タナベ」
TERBINAFINE Tablets 125mg
テルビナフィン塩酸塩錠
指定医薬品 | 処方せん医薬品 (注意ー医師等の処方せんにより使用すること)

尿失禁・頻尿治療剤
プロピベリン塩酸塩錠 10mg「タナベ」
プロピベリン塩酸塩錠 20mg「タナベ」
PROPIVERINE HYDROCHLORIDE Tablets 10mg・Tablets 20mg
プロピベリン塩酸塩錠
指定医薬品 | 処方せん医薬品 (注意ー医師等の処方せんにより使用すること)

効能・効果、用法・用量及び警告禁忌、原則禁忌を含む使用上の注意等については添付文書をご参照ください。

販売
田辺製薬販売株式会社
大阪市中央区平野町3-2-8

製造販売元
田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

製品に関するお問合せ先
田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター 電話 0120-507-319

福田沙紀

安心であること。信頼できること。きちんと役立つこと。
医薬品を通じて、医療に貢献してきた日本ケミファは、
新薬と同様に、ジェネリック医薬品においてもその姿勢を変えません。
それが、命さえも預かる医療の現場を支える私たちの使命と考えるからです。
患者さんの未来を明るく照らす医薬品でありつづけるために。

安心と責任を約束します。新薬メーカーのジェネリック医薬品。

日本ケミファ
http://www.chemiphar.co.jp

東京都千代田区岩本町2丁目2番3号　日本ケミファ株式会社

ジェネリック研究

第２巻　第１号　2008年８月

（日本ジェネリック医薬品学会機関誌）

目　次

〔巻　頭　言〕

ジェネリック医薬品の品質に関する論点整理　緒方　宏泰　3

〔総　　説〕

ジェネリック医薬品普及への薬剤師の役割　増原　慶壮　5

〔一 般 論 文〕

Generic Submissions in Japan from a Global Generic Player's Perspective　Rainer Brunschier　15

シンバスタチン錠「OHARA」の市販後調査　―使用成績調査―

山岸　孝，岩本　里美，篤　勝秋，二宮　郁，桑原　秀雄，松浦　正明，浅野　剛資　29

〔短　　報〕

本態性高血圧患者における先発医薬品（アダラート CR®）から後発医薬品（コリネール CR®）への切り替えに関する臨床評価

菊池　大輔，小原　拓，高橋　則男，高橋　武，小林　寛子，猪狩　有紀恵，大久保　孝義，今井　潤，齋藤　真一郎，吉崎　文彦，高橋　將喜　37

〔資　　料〕

外来患者の後発医薬品に関する意識調査と処方イベントモニタリングによる後発医薬品の評価

河合　優，小島　しのぶ，矢野　宗敏　44

〔情 報 ＢＯＸ〕

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン　50

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン Q & A　67

経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン　91

含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン　98

含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン・経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン Q & A　105

投稿規定　130

Japanese Journal of Generic Medicines
Vol.2, No.1 August 2008

CONTENTS

〔Foreword〕
Issues regarding to the Quality of Generic Drugs H.Ogata 3

〔Review Article〕
Role of Pharmacists in the Dissemination of Generic Products K.Masuhara 5

〔General Papers〕
Generic Submissions in Japan from a Global Generic Player's Perspective R.Brunschier 15

Post-Marketing Surveillance of Simvastatin tablets [OHARA] — Drug use Surveillance —
T.Yamagishi, S.Iwamoto, K.Toku, I.Ninomiya, H.Kuwabara, M. Matsuura, T.Asano 29

〔Short Report〕
Clinical Evaluation of Substituting a Brand-name Product (Adalat CR®)
with a Generic Product (Corinael CR®) among Patients with Essential Hypertension
D.Kikuchi, T.Obara, N.Takahashi, T.Takahashi, H.Kobayashi,
Y.Igari, T.Ohkubo, Y.Imai, S.Saito, F.Yoshizaki, M.Takahashi 37

〔Research Results〕
Review of Outpatients' Awareness of Generic Drugs, and Evaluation of Generic Drugs
by Prescription Event Monitoring M.Kawai, S.Kojima, M.Yano 44

〔Information BOX〕
Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Products 50
Frequently asked questions about the Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Products 67
Guideline for Bioequivalence Studies for Formulation Changes of Oral Solid Dosage Forms 91
Guideline for Bioequivalence Studies for Different Strengths of Oral Solid Dosage Forms 98
Frequently asked questions about the Guideline for Bioequivalence Studies
for Different Strengths of Oral Solid Dosage Forms and the Guideline
for Bioequivalence Studies for Formulation Changes of Oral Solid Dosage Forms 105

Rules for Contributions 130

© Copyright, 2008 by the Japan Society of Generic Medicines

〔巻　頭　言〕

ジェネリック医薬品の品質に関する論点整理

緒方　宏泰　Hiroyasu Ogata
明治薬科大学薬剤学　「ジェネリック研究」編集委員長

ジェネリック医薬品は先発医薬品の特許が切れ，社会財産化された条件において，世の中に製造販売することが認められる．医薬品は，単なる原薬を中心とする『物質』として存在しているわけでなく，患者に投与した場合に人体への様々な影響を与えるという機能を有している．そのため，『医薬品』は患者に投与した場合の好ましい反応，好ましくない反応の情報が詰まった『存在物』となっている．原薬が先発医薬品と同じで同等の品質を有していても，製剤が異なると，医薬品の有効性，安全性が先発医薬品とは異なる可能性が存在するため，原則的には，有効性，安全性の資料，データを収集することが，製造承認の許可を得るための条件となっている．それでは，特許が切れて社会的財産となったメリットを患者は享受できず，相変わらず高価な医薬品を使わざるを得ない．

しかし，先発医薬品の『医薬品』としての有効性，安全性を『同等』に示す製剤特性を有しているとの確証が得られたとするならば，改めて，患者を対象とした有効性，安全性の資料，データを収集しなくても，先発医薬品と『同等な医薬品』である，すなわち，先発医薬品を投与したときの好ましい反応，好ましくない反応の情報が詰まった『存在物』としての『医薬品』として取り扱えることになる．既存の先発医薬品の『医薬品』としての財産すべてを利用できるため，開発費は少なく，結果，患者には非常に安く提供できることになる．これが，ジェネリック医薬品が社会的に認容される基本的条件である．

ジェネリック医薬品を見る目は，先発医薬品と比較し優れているか，劣っているかではなく，『医薬品』として，先発医薬品と同等とすることができる範囲に入っているかどうかである．この場合，『医薬品』には幅があるという点を見なければならない．この幅の概念は，実は医薬品だけに限らない．飲料水の水質基準，空気の環境基準，食品の微生物基準……などなど，私たちは，それらの推定される摂取量，暴露量とそれらが人体に対し示す毒性の強度から，ぎりぎりではなく，更に安全性を見積もって，基準値を設定している．すなわち，私たち人間が生活していくための許容量，許容域を見積もっている．『医薬品』にも，主薬の含量，不純物の限界量などなど，その『医薬品』を治療に用いるための意図を損なうことがない十分な範囲を，科学的な試験結果と従来からの積み重ねてきた経験，情報をもとに設定している．この点は，誰もが同意されるはずである．

ところが，比較が開始されると，その同意が吹っ飛んでしまうという現象が見られる．例えば，A 地方の水と B 地方の水は共に水質基準には合格し飲料水として用いることができる．A 地方の水と B 地方の水が販売を巡って競争をする場合，基準値内であっても，どちらが含まれているミネラル分が多いとか，味が良いとかの比較を行い，その良さを競うことは通常に行われるが，それが飛躍して，何かの項目が A 地方の水が劣っているため，A 地方の水は飲めない，不安だ，危険だ，販売を禁止すべきだ……ということになるであろうか．

このあり得ない議論や決めつけが，ジェネリック医薬品についてはまかり通っている傾向にある．先発医薬品に対し許容範囲内に入り，『医薬品』としては認められる品質を有しているジェネリック医薬品を，先発医薬品と比較し，何らかの項目が相対的に劣っていた，差異があった場合に，ジェネリック医薬品は服用できない，不安だ，危険だ……ということになってしまっている．許容範囲の中であっても，販売競争を行い，品質の良さ，使い勝手などを競うことは，商売上は許されるが，そのことによって，元来，存在を許さないという点にまで拡大した論理へのすり替えが，ジェネリック医薬品に対しては行われ，世間一般に通用しているかのように思われる．昨年には，先発医薬品メーカの一部にそのような違法な行為があることを公正取引委員会が指摘しているが，もっともな話である．

『医薬品』としての許容範囲であることが重要である．この点が根本である．我が国でのジェネリック批判は，ジェネリック医薬品が『医薬品』としての許容範囲外にあるというデータをもとにして行われることは殆どなく，大半が，許容範囲の中での差異を論じている．それは，『ジェネリック医薬品』の存在を批判する論拠となり得ない．ジェネリック医薬品が許容範囲外にあった場合には，製造管理，品質管理上の問題である．許容範囲内にありながら，臨床上の差異を生じた場合には，『同等』性を規定しているガイドラインの弱点を示したことになる．また，『医薬品』としては同等ではあるが，製品間では差異がある場合には，臨床上の重要性をベースに差異の意味に関して論じ，患者のためになる医薬品開発への問題提起とするべきと考える．

混乱した論理を整理し，『医薬品』としての正確な理解，認識のもとに，ジェネリック医薬品のあり方が正当に論じられるように期待したい．

日本ジェネリック医薬品学会　役員一覧

（2008 年 8 月現在）

理 事 長	武藤　正樹	国際医療福祉大学附属三田病院　副院長
副理事長	佐藤　　博	新潟大学教授，新潟大学医歯学総合病院薬剤部長
理　　事	青柳　伸男	国立医薬品食品衛生研究所　客員研究員
		独立行政法人　医薬品医療機器総合機構　顧問
	漆畑　　稔	保険薬局協会専務理事
	緒方　宏泰	明治薬科大学薬剤学教授　薬学博士
	小山　信彌	東邦大学医学部　教授
	佐々木忠徳	医療法人鉄蕉会・医療本部　薬剤管理部長
	増原　慶壮	聖マリアンナ医科大学病院　薬剤部部長
	三屋　裕子	筑波スポーツ科学研究所　副所長
	村田　正弘	明治薬科大学アドバイザー　薬学博士
	（以上，五十音順）	
監　　事	山本　成男	税理士法人　赤坂共同事務所　公認会計士・税理士
事務局長	細川　修平	

機 関 誌　ジェネリック研究　編集委員

委 員 長　緒方　宏泰

委　　員	青柳　伸男	品質評価，行政
	上野　和行	臨床薬学，品質評価，TDM
	楠本　正明	病院薬剤師，適正使用
	佐々木忠徳	病院薬剤師，適正使用
	漆畑　　稔	保険薬局，適正使用
	村田　正弘	保険薬局，適正使用
	陳　　惠一	薬剤師，米国医療，医療経済
	池田　俊也	医師，研究者，薬剤経済
	津谷喜一郎	医薬政策，臨床薬理，EBM
	角田　博道	医療経済，医療流通，保健医療政策

〔総　　説〕

ジェネリック医薬品普及への薬剤師の役割

増原　慶壮　KEISO MASUHARA
聖マリアンナ医科大学病院薬剤部

Received May 8, 2008

2002年4月に診療報酬の改定に伴い，ジェネリック医薬品を処方する側とジェネリック医薬品を調剤する側のそれぞれに診療報酬が認められ，ジェネリック医薬品の普及が政策として開始された．2003年4月には，特定機能病院にDPCが導入され，ジェネリック医薬品の使用促進の側面からの支援が行われた．

2006年4月には，処方せん様式の変更が行われ，処方せんの「後発医薬品への変更可」の欄に処方医が署名又は記名・押印した場合には，保険薬局で調剤する際に薬剤師は患者の同意を得てジェネリック医薬品への変更が可能になった．2008年4月には，処方せん様式が再変更され，処方せんの「後発医薬品への変更不可」の欄に処方医の署名又は記名・押印がない場合には，薬剤師は調剤をする際に，患者の同意を得てジェネリック医薬品に変更することができる．さらに，後発医薬品の使用を促進するため，保険薬局及び保険薬剤師療養担当規則，保険医療機関及び保険医療担当規則等において，以下のとおり規定している．

(1) 保険薬局は，後発医薬品の備蓄に関する体制その他の後発医薬品の調剤に必要な体制の確保に努めなければならない．
(2) 保険薬剤師は，処方せんに記載された医薬品に係る後発医薬品が薬価収載されている場合であって，処方せんを発行した保険医等が後発医薬品への変更を認めているときは，患者に対して，後発医薬品に関する説明を適切に行わなければならない．この場合において，保険薬剤師は，後発医薬品を調剤するよう努めなければならない．
(3) 保険医は，投薬，処方せんの交付又は注射を行うに当たっては，後発医薬品の使用を考慮するよう努めなければならない．

このように，ジェネリック医薬品の使用促進が国及び関係者に図られた．

薬剤師は，薬の専門家としてジェネリック医薬品の普及に取り組まなければならないことが明確になり，ジェネリック医薬品を普及させるために薬剤師の役割を再度，考え直してみる機会としたい．同時に，薬剤師は，ファーマシューティカルケアの実践として，医師と協力して患者医療費の負担を最小限に抑えながら良質の薬物治療を提供することが重要である．ファーマシューティカルケアの実践を通して，ジェネリック医薬品の使用促進における薬剤師の役割について記述する．

1．ファーマシューティカルケアについて

1990年にアメリカの病院薬剤師であるHepular[1]は，1960年代から進められていたクリニカルファーマシーを，患者の視点に立った観点から勧めるために，新たな薬剤師の理念であるファーマシューティカルケアを提唱した．この理念は「患者のQOLを改善するという明確な成果を引き出す目的のため

*〒216-8511 川崎市宮前区菅生2-16-1
TEL：044-977-8111，FAX：044-977-5752
E-mail：keisou@marianna-u.ac.jp

に，責任ある薬物治療を提供する」として，疾病の治療，患者の症状の除去又は軽減，疾病の進行の防止又は遅延，疾病又は症状の予防などに薬剤師が積極的に関わることが提唱されている．そして，1993年には，WHOにおいても，世界の薬剤師は，この理念に基づいて行動することを目標にした．更には，2006年にWHO/FIPは，薬局・薬剤師のあり方として「Developing pharmacy practice-A focus on patient care」と題して，更なるファーマシューティカルケアの推進を唱えている[2]．そして，薬剤師の実践としては，適切な薬物治療とアウトカムの確保，Dispensing・医療用具の供給，健康の増進と疾病の予防，医療システムの管理の4項目である．具体的には，アメリカでは，限定された疾患や認められている医薬品においては，患者へ投与される医薬品とその投与量は，薬剤師の責任のもとに選択し決定され，処方される．また，医師と薬剤師が協力し，患者医療費の負担を最低限に抑えながら良質の医療を提供している[3]．欧米先進国では，ファーマシューティカルケアの理念に基づいて，ジェネリック医薬品を普及させるために代替調剤あるいは一般名処方が認められており，薬剤師が重要な役割を担っている．

わが国の日本薬剤師会の薬剤師綱領では，「薬剤師は国から付託された資格に基き，医薬品の製造，調剤，供給において，その固有の任務を遂行することにより，医療水準の向上に資することを本領とする．」，「薬剤師は広く薬事衛生をつかさどる専門職能としてその職能を発揮し，国民の健康増進に寄与する社会的責務を担う．」，「薬剤師はその業務が人の生命健康にかかわることに深く思いを致し，絶えず薬学，医学の成果を吸収して，人類の福祉に貢献するよう努める．」という3項目から成り立ち，ファーマシューティカルケアの理念が反映され，諸外国と同様な活動が求められている．

今回，2008年4月の診療報酬の改定において，代替調剤とは称していないが，諸外国の代替調剤と同様の制度が確立した．正に，薬剤師は，ジェネリック医薬品を普及させることが，ファーマシューティカルケアを実践することになる．

2．ファーマシューティカルケアの実践と一般名処方

当院の薬剤部では，2003年4月にDPC導入が決定し，ファーマシューティカルケアの実践としてのジェネリック医薬品の使用環境が整ったと判断して，その導入を推進した．ジェネリック医薬品を導入する基本的な考えは，世界的な課題である医療費の抑制を考える上で，医療の質を担保，向上させつつ経済性を含めた合理的な医療提供をすることである．つまり，ジェネリック医薬品を使用することは，患者の医療費の負担が軽減し，国民医療費の抑制につながり，また，病院の経営的にも経済効果が確実であり，さらに，薬剤師の職能の向上に結びつくであろうと考えた．当院では2003年5月から2ヶ月をかけて，注射薬64品目をジェネリック医薬品に切り替えた．ジェネリック医薬品を使用したが，何ら問題が生じることなく，医薬品購入費も抑制できたので，2004年4月に，内服薬をジェネリック医薬品に切り替えることとし，保険薬局で，患者が先発医薬品とジェネリック医薬品のどちらかを選択できるように，一般名処方せんを発行することになった．

当時は，わが国では代替調剤が認められておらず，医師が販売名で処方した医薬品を変更する場合は，薬剤師は疑義照会をしなければならない．このため，医師が販売名で処方した場合，薬剤師は，ジェネリック医薬品であっても疑義照会の必要性が生じ，薬局は，多くのジェネリック医薬品を揃える必要があり，また，医師と薬剤師は，問合せに時間を割かなければならない．そこで，川崎市薬剤師会と協議して，医薬分業は，「医師が処方し，薬剤師が医薬品の安全性・有効性および価格などを情報提供し，患者さんが自らの意志で選択し，服用する．」ことを共通の認識として，病院側と薬局側をともに利する方法として，一般名処方で行うことが良いと判断した．

実際は，医師は一般名に慣れていないため，処方オーダで医師に負担なく処方ができるように工夫した．処方オーダの画面で，販売名あるいは一般名を三文字入力するとプルダウンされ，先発医薬品の販売名，ジェネリック医薬品の販売名，一般名が表示され，どれを選択しても「（販売名）は置換薬剤であるために（一般名）に置き換えます」とメッセー

ジが表示され，「OK」をクリックすると一般名が処方せんに記載され出力される．医師は，処方した医薬品が一般名で記載されるかどうかを確認でき，患者に一般名で処方したことを説明できる[4]．

当院薬剤部は，ファーマシューティカルケアを実践するため，調剤中心の業務から臨床を中心とした業務に移行し，2001年7月より，薬剤師の定員は増加させずに2病棟に1名の薬剤師を配置し，医薬品の情報，副作用の発現時などいつでも必要時に情報提供ができる体制を確保した．このため，ジェネリック医薬品へ変更した際の問題点として惹起される，「患者が持参する薬が鑑別できない」，「ジェネリック医薬品を取り扱ったことがないので，医療従事者のリスクが増加する」，「ジェネリック医薬品を説明する時間がない」，「ジェネリック医薬品の情報提供がない」などの事項は，全て薬剤師が対応することとした．このため，2003年5月に注射薬をジェネリック医薬品に切り替えた際，薬剤師がジェネリック医薬品について情報提供するため，事前に情報をまとめて準備したが，医師からの質問は，ほとんどあるいは皆無で，使い慣れた医薬品に関して，情報の提供はあまり必要ないことが明らかになった．

一般名処方に対する患者の反応は，ほとんどの患者において，患者に薬の選択肢を与えてくれるこのシステムがよいとの意見が多く，好評であった．

3．ジェネリック医薬品の経済性

本院では，2003年5月～2007年3月まで，ジェネリック医薬品の導入による購入費の削減効果は，薬価ベースで，10億4,753万4,190円であり，年間では約2億6,000万円の削減であった．2005年1月～12月の1年間の注射薬でのジェネリック医薬品導入による削減効果は，2億2,435万6,685円で，1品目で1,000万円以上の削減効果があった注射薬は，メシル酸ナファモスタット50 mg，メシル酸ガベキサート500 mg，アシクロビル250 mg，塩酸リドカイン，塩酸バンコマイシン0.5 gであった．注射薬は単価が高いので，ジェネリック医薬品への変更による経済効果は大きいことが認められた[5]（Table 1）．

一方，2005年1月～12月の1年間の内服薬でのジェネリック医薬品導入による削減効果は，1億644万2,393円で，1品目で500万円以上の削減効果は，フルコナゾール100 mg，ロキソプロフェンナトリウム，クエン酸タモキシフェンであった．内服薬は，単価が注射薬に比べて安価で，1品目当たりの削減効果は少ないが，品目数が多いので，それなりの削減効果が認められる[5]（Table 2）．

DPCを導入している病院では，この削減効果は，そのまま収益として考えられるので，収益率が高まることが推測される．

4．ジェネリック医薬品の選択と認知度

一般名処方が順調に推移した要因として，本院に患者の6割が来院している川崎市薬剤師会北部4区（麻生区，多摩区，宮前区，高津区）の薬剤師会と事前に綿密な打ち合わせができ，また，ジェネリック医薬品に対する薬剤師の役割の面で，意見の統一を図ることができたことがあげられる．病院薬剤師も保険薬局の薬剤師もファーマシューティカルケアの理念が共有でき，一般名処方あるいはジェネリッ

Table 1　購入費抑制効果の大きい注射薬

2005年1月～12月

順位	一般名称	後発品薬価	先発品薬価	使用数	削減額
1	メシル酸ナファモスタット50mg	991	4,248	12064	39,413,088
2	メシル酸ガベキサート500mg	1,011	4,461	10229	35,290,050
3	アシクロビル250mg	1,271	5,594	4925	21,290,775
4	塩酸リトドリン	437	1,464	17726	18,204,602
5	塩酸バンコマイシン0.5g	2,767	3,918	10550	12,143,050
6	オザグレルナトリウム80mg	3,684	6,992	2598	8,770,848
7	塩酸ニカルジピン10mg	417	993	14675	8,452,800
8	酒石酸ブロチリン	910	2,807	4094	7,766,318
9	塩酸ドブタミン600mg	3,684	7,085	2152	7,321,104
10	維持液500mL	122	218	64875	6,228,000
11	メシル酸ガベキサート100mg	276	1,053	7934	6,164,718
12	アルプロスタジルアルファデスク	672	2,407	3369	5,845,215
13	ウリナスタチン	1,335	3,480	2585	5,544,825
14	スルバクタム・セフォペラゾン1g	580	1,378	6548	5,225,304
15	メシル酸ナファモスタット10mg	404	1,573	3708	4,334,652
16	ファモチジン20mg	271	387	29172	3,383,952

Table 2　購入費抑制効果の大きい内服薬

2005年1月～12月

順位	一般名称	後発品薬価	先発品薬価	使用数	削減額
1	フルコナゾール100mg	807.90	1310.60	32106	16,139,686
2	ロキソプロフェンナトリウム	9.80	25.20	391424	6,027,930
3	クエン酸タモキシフェン20mg	283.50	448.40	34338	5,662,336
4	塩酸チクロピジン	13.10	75.90	60834	3,820,375
5	メシル酸カモスタット	19.50	126.20	35162	3,751,785
6	酢酸メドロキシプロゲステロン	206.60	373.50	21807	3,639,588
7	シンバスタチン5mg	74.30	164.10	38040	3,377,952
8	アルファカルシドール0.5mg	13.00	58.10	71352	3,217,975
9	かわらたけ多糖体製剤末	230.60	602.50	6541	2,432,598
10	プラバスタチンナトリウム10mg	100.40	145.50	51260	2,311,826
11	セラペプターゼ10mg	6.50	28.30	99015	2,158,527
12	ファモチジン20mg	49.40	68.00	112758	2,097,299
13	ニコランジル5mg	7.50	32.00	84571	2,071,990
14	ブロチゾラム0.25mg	13.40	35.00	94623	2,043,857
15	カリジノゲナーゼ錠50単位	6.40	28.20	86844	1,893,199
16	ファモチジン10mg	27.10	38.80	141918	1,660,441

ク医薬品を推進することが薬剤師の職能の向上につながるという点で一致できた．さらに，一般名処方を開始後も，3ヶ月に1回の割合で，勉強会を行い，一般名処方の問題点，保険薬局の要望などを取り上げ，真摯に改善している．もう一つの要因としては，大学病院が率先して，ジェネリック医薬品へ変更し，同じ薬剤師として問題点を共有できたことである．しかし，保険薬局の中には，根強い反対があったのも事実である．

川崎市薬剤師会では，一般名処方の開始から3ヶ月間（第1回）と開始1年後の5月（第2回）に，ジェネリック医薬品への変更比率などの調査を行った．

第1回の調査では，ジェネリック医薬品を選択した割合は19.5%であった．第2回の調査でのジェネリック医薬品を選択した割合は25.7%で，1年間で，ジェネリック医薬品を選択した割合は6%増加した[6]．

一方，ジェネリック医薬品を普及させるために，本院と同じジェネリック医薬品を品揃えし，薬剤師を増員し，対応した薬局では，処方せんの中に一般名があると，薬剤師が調剤する前に，患者に先発医薬品とジェネリック医薬品を説明し，患者に選択してもらった．その薬局では，ジェネリック医薬品を選択した割合が，最初の月で約33%に達し，月を追う毎に増加し，1年後には50%を超えた[7]．

つまり，薬剤師が，ジェネリック医薬品について説明するという本来の責任を果たすことにより，患者がジェネリック医薬品を選択することにつながることが明らかになった．同様なことが，公正取引委員会のジェネリック医薬品のアンケート調査で，明らかになっている．一般人1054名を対象とした調査で，「必ずジェネリック医薬品を選ぶ人」は31.3%で，「場合によってはジェネリック医薬品を選ぶ人」は65.4%で，合わせて96.7%であった．ジェネリック医薬品は，国民に広く認識されていることを示している．さらに，「場合によってはジェネリック医薬品を選ぶ人」の78.1%は，ジェネリック医薬品の安全性・有効性には不安はあるが，医師や薬剤師から安全性・有効性について説明を受けて，納得できた場合にはジェネリック医薬品を選択するとしている．これらの調査により，医師・薬剤師の適切な説明が行われることにより，ジェネリック医薬品が選択されることを示している[8]．

また，川崎市薬剤師会北部4区における，健康な一般市民453名を対象としたジェネリック医薬品の意識調査では，ジェネリック医薬品を服用すると意思表示した市民は300名（66.2%）で，先発医薬品を希望した市民は130名（28.7%）と前述の公正取引委員会のアンケート調査と同様の結果であった．

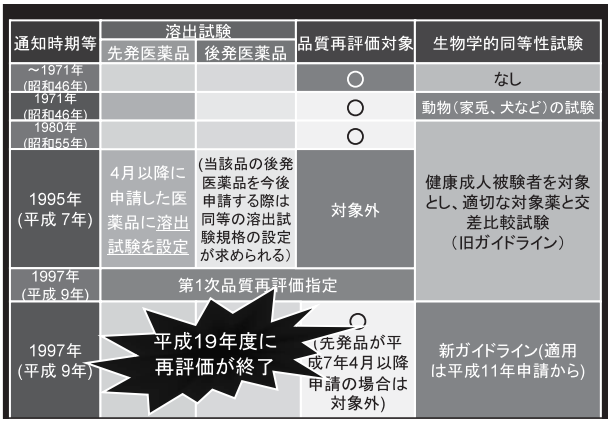
これらの調査で，一般市民はジェネリック医薬品について認識しており，医師や薬剤師が，医薬品を選択するための安全性・有効性，品質や価格などを患者に説明することと，ジェネリック医薬品の整備状況が，ジェネリック医薬品の普及には不可欠であることが明らかである．

5．ジェネリック医薬品の品質の考え方

ジェネリック医薬品が普及しない要因として，その品質に対する不安が，医師や薬剤師などの医療従事者にあることがあげられる．しかし，1995年以降，ジェネリック医薬品の品質に関して，欧米の審査基準と同等の基準を持って承認されており，また，1995年以前に承認されたジェネリック医薬品に関しては再評価が行われ，その承認を受けたジェネリック医薬品は，順次，「日本版オレンジブック」に掲載されている．Table 3に生物学的同等性試験と溶出試験及び品質再評価の流れを示す．

ジェネリック医薬品の品質の問題点として，ジェネリック医薬品の承認申請資料は先発医薬品に比べて少なく，また，臨床試験を行っていないことと，先発医薬品と添加剤が異なることが議論される．前者のジェネリック医薬品の承認申請資料は，物理的

Table 3　溶出試験規格設定と品質再評価の流れ



化学的に同等性を求める資料である規格及び試験方法と安定性に関する資料である加速試験，そして，生物学的同等性試験のみである．ジェネリック医薬品の承認では，医薬品の原薬固有の有効性・安全性は先発医薬品と共通であり，製剤化した時の有効性・安全性を証明することを基本としている．生物学的同等性試験において，ジェネリック医薬品はバラツキが大きく，有効性・安全性に問題があるとの指摘がある．しかし，Fig. 1，Fig. 2 に健常成人 30 名を対象としたクラリスロマイシンの生物学的同等性試験の個別データを示すが，Fig. 1 の通り[9]，先発医薬品とジェネリック医薬品のいずれにおいてもバラツキが大きく，生物学的同等性試験は，健常成人個々の個体差に変動が大きいことを示している．つまり，医薬品の規格範囲内の誤差より，ヒトの個体間あるいは個体内変動がはるかに大きいということを示しており，ジェネリック医薬品の規格範囲内の誤差は，有効性と安全性に影響を与えないと考えるべきである．また，統計的に処理をされた Fig. 2 に示すデータからバラツキが大きいと指摘されるが，先発医薬品もジェネリック医薬品も同様であり，ジェネリック医薬品だけがばらついているのではなく，疑問があれば，生物学的同等性試験の個別データに当たるべきである．

次に，添加剤に関して，ハルナールカプセルからハルナール D 錠（口腔内崩壊錠）に添加剤が製剤変更された例と，ジェネリック医薬品であるハルスローカプセルを Table 4 に示す．ハルナールカプセルからハルナール D 錠に添加剤が変更され，生物学的同等性を持って，製剤変更が承認されている．近年，患者が服用しやすいことから口腔内崩壊錠に変更される先発医薬品が多いが，全て同様に承認されている．ジェネリック医薬品は，原薬固有の有効性・安全性が先発医薬品と共通であり，添加剤が変更され，先発医薬品の製剤変更の場合と全く同様である．添加剤は，先発医薬品とジェネリック医薬品の共通の問題である．

厚生労働省は 2006 年 12 月に，ジェネリック医薬品の品質などの不安を払拭するために医師，薬剤師などの医療関係者向けに，「ジェネリック医薬品 Q & A」を発行している[10]．この Q&A の承認審査基準と添加剤の項目を Table 5，6 に示すので，是非，一読願いたい．また，ジェネリック医薬品の承認に関する品質について，2008 年の日病薬誌で，緒方宏泰氏が「ジェネリック医薬品の有効性，安全性の基礎知識」と題して特集されているので，参考にしていただきたい[11]．

ジェネリック医薬品の品質に関する考え方は，国の定める基準に従って承認された医薬品は，保険診療において，何ら使用して差し支えないことが前提

Fig. 1　生物学的同等性試験の個別データ

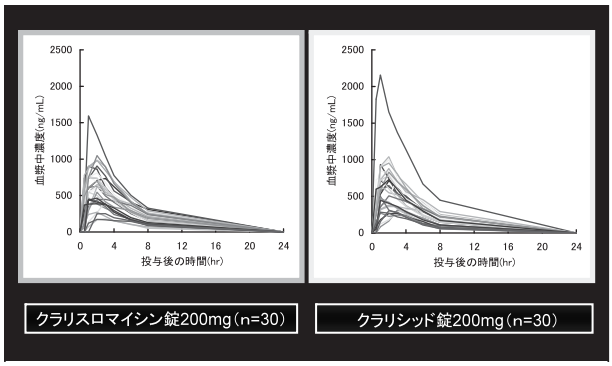


Fig. 2　生物学的同等性試験の一例

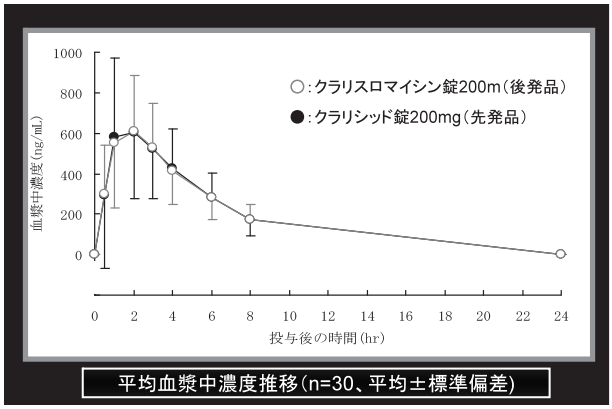
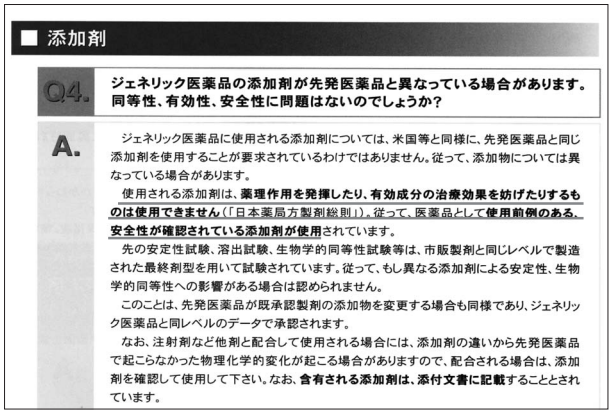


Table 4　添加剤などによる有効性・安全性

Table 5　ジェネリック医薬品 Q&A


■ 添加剤

Q4. ジェネリック医薬品の添加剤が先発医薬品と異なっている場合があります。同等性、有効性、安全性に問題はないのでしょうか？

A. ジェネリック医薬品に使用される添加剤については、米国等と同様に、先発医薬品と同じ添加剤を使用することが要求されているわけではありません。従って、添加物については異なっている場合があります。

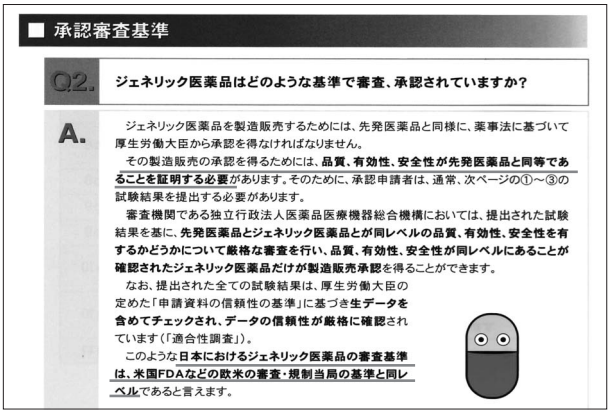
使用される添加剤は、**薬理作用を発揮したり、有効成分の治療効果を妨げたりするものは使用できません**（「日本薬局方製剤総則」）。従って、医薬品として**使用前例のある、安全性が確認されている添加剤が使用**されています。

先の安定性試験、溶出試験、生物学的同等性試験等は、市販製剤と同じレベルで製造された最終剤型を用いて試験されています。従って、もし異なる添加剤による安定性、生物学的同等性への影響がある場合は認められません。

このことは、先発医薬品が既承認製剤の添加物を変更する場合も同様であり、ジェネリック医薬品と同レベルのデータで承認されます。

なお、注射剤など他剤と配合して使用される場合には、添加剤の違いから先発医薬品で起こらなかった物理化学的変化が起こる場合がありますので、配合される場合は、添加剤を確認して使用して下さい。なお、**含有される添加剤は、添付文書に記載**することとされています。

Table 6　ジェネリック医薬品 Q&A


■ 承認審査基準

Q2. ジェネリック医薬品はどのような基準で審査、承認されていますか？

A. ジェネリック医薬品を製造販売するためには、先発医薬品と同様に、薬事法に基づいて厚生労働大臣から承認を得なければなりません。

その製造販売の承認を得るためには、**品質、有効性、安全性が先発医薬品と同等であることを証明する必要**があります。そのために、承認申請者は、通常、次ページの①～③の試験結果を提出する必要があります。

審査機関である独立行政法人医薬品医療機器総合機構においては、提出された試験結果を基に、**先発医薬品とジェネリック医薬品とが同レベルの品質、有効性、安全性を有するかどうかについて厳格な審査を行い、品質、有効性、安全性が同レベルにあることが確認されたジェネリック医薬品だけが製造販売承認**を得ることができます。

なお、提出された全ての試験結果は、厚生労働大臣の定めた「申請資料の信頼性の基準」に基づき**生データを含めてチェックされ、データの信頼性が厳格に確認**されています（「適合性調査」）。

このような**日本におけるジェネリック医薬品の審査基準は、米国FDAなどの欧米の審査・規制当局の基準と同レベル**であると言えます。

である．薬剤師は，ジェネリック医薬品の承認での品質に関する議論に終止符を打ち，医師をはじめとする他の医療従事者にジェネリック医薬品の品質に対する不安を払拭するように，真摯に行動すべき役割がある．

6．ジェネリック医薬品の情報の考え方

ジェネリック医薬品の情報は，先発医薬品の情報を引き継ぐという考え方に基づくべきである．先発医薬品は，治験の段階，そして，臨床に提供されてから患者，医師，薬剤師，製薬会社などが，共同作業で「人類の福祉に貢献」するために積み上げてきた共通の財産である．それ故，先発医薬品の特許が切れた後，これら積み重ねられた財産は，一般に公開され国民の誰もがその恩恵を受けられるようにすべきである．このことは，医薬品に限らず，社会通念的な常識である．この場合には，ジェネリック医薬品の情報提供は，誰が担うのかが問題となるが，やはり，薬の専門家である薬剤師が担うべきである．2007年8月15日付の日本経済新聞において，「アメリカでは後発品の医薬品情報担当者はいない．先発品と同じ薬なら情報は不要との認識が医師や薬剤師に定着している．」と記している．また，医薬品医療機器総合機構において，「先発医薬品の副作用の頻度情報は知的財産という人がいるが，既に審査報告書でオープンになっているデータで，知財ではない．安全性の問題について，そのようなことは考えず，後発企業は添付文書の充実を図ってほしい」とコメントしている[12]．当院は，ジェネリック医薬品を導入する際，医師からジェネリック医薬品の情報はどのようにするかと疑問が呈されたとき，薬剤師が担うこととした．また，地域の保険薬局の薬剤師は，地域の医療機関にジェネリック医薬品の情報提供を積極的に行う役割を担うことが重要である．

ジェネリック医薬品の普及当初では，医療現場への情報活動は，新薬メーカーが圧倒的に多く，ジェネリック医薬品の情報提供がなかった，あるいはジェネリック医薬品の品質に対する情報の誹謗・中傷があったのも事実であり，ジェネリック医薬品普及を阻害する一因とも考えられる．このため，公正取引委員会は，先発医薬品企業がジェネリック医薬品について説明する場合，後述の事項について情報提供を行ってはならないとしている[8]．

①後発医薬品の使用例について事実に反する情報を提供する．

②特定の後発医薬品について製造上の欠陥があるなどといった情報が，後発医薬品一般についての情報であるかのような説明を行う．

③試験においてまれに出た結果をもって，後発医薬品一般についてその品質が劣るかのような説明を行う．

④同じ被験者に対し先発医薬品と後発医薬品を投与して比較するべき品質検査のデータについて，異なる被験者を比較したものを用いて説明を行う．

先発医薬品は，ほとんどが1成分1品目のみが販売されているが，ジェネリック医薬品は，数品目から30品目位が発売されている．同じ医薬品であるならば1社ごとに医薬品情報担当者が必要かどうか疑問である．このため，ジェネリック医薬品の情報に関しては，薬剤師会などの中立な機関が発信し，

薬剤師が，患者，医師をはじめとする医療従事者に提供することが合理的である．薬剤師会は，地域に医薬品情報のネットワークを作り，患者，医師，看護師などにジェネリック医薬品の情報を提供できるシステムを構築することが望まれる．薬剤師は，医薬品の情報を中立な立場で提供する役割を担うべきである．

7．ジェネリック医薬品普及への国の取り組み

2001年の政府の骨太の方針に従い，ジェネリック医薬品の使用促進に伴う医療費の削減を目標に，国は，1998年以降，政策を打ち出し，順次進めてきた．2006年に最初の処方せん様式の変更が行われ，ジェネリック医薬品が普及すると思われたが，ほとんど進まなかった．2007年10月に，ジェネリック医薬品の数量シェア30%を目標に，安心使用のアクションプランを発表し，具体的な行動を求めている．2008年4月には，処方せん様式を再度変更し，さらに，保険薬局・保険薬剤師療養担当規則及び保険医療機関担当規則も変更した．

1998年以降のジェネリック医薬品推進のための主な政策について後述する．

① 1998年7月，先発医薬品とジェネリック医薬品の品質の同等性を充実するための「医療用医薬品の品質に係る再評価の実施等について」
② 2002年4月，ジェネリック医薬品の使用推進のための医師・薬剤師への優遇策である「ジェネリック医薬品の使用に伴う診療報酬上の措置」
③ 2005年10月，ジェネリック医薬品の取り違えや紛らわしさを解消するために，2007年度完全実施として「ジェネリック医薬品の名称の統一について」
④ 2006年3月，2006年4月から義務付け「ジェネリック医薬品に先発医薬品の全規格の製造」
⑤ 2006年3月，ジェネリック医薬品の突然の製造・販売中止，納品の遅延などの防止のための「ジェネリック医薬品の安定供給について」
⑥ 2006年3月，ジェネリック医薬品の添付文書の充実のために，平成20年3月までに改訂「ジェネリック医薬品に係る情報提供の充実について」
⑦ 2006年4月，「処方せんの様式の変更」の開始
⑧ 2006年6月，先発医薬品とジェネリック医薬品の効能・効果が一致していないことへの対応として「先発医薬品と同じ効能・効果の取得について」
⑨ 2007年4月，「2007年度からジェネリック医薬品の薬価収載頻度を年2回」
⑩ 2007年4月，医薬品医療機器総合機構「ジェネリック医薬品の品質に関する電話相談を開始」
⑪ 2007年10月，平成24年までに，後発医薬品の数量シェアを30%以上という政府の目標達成に向けて，患者及び医療関係者が安心して使用できるようにする目的で「後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム」
⑫ 2008年4月，後発医薬品の使用促進を目的として，医師が後発医薬品への変更に支障がある場合に，後発医薬品への変更不可の欄に署名又は，記名・押印をする形式に「処方せん様式の再変更」

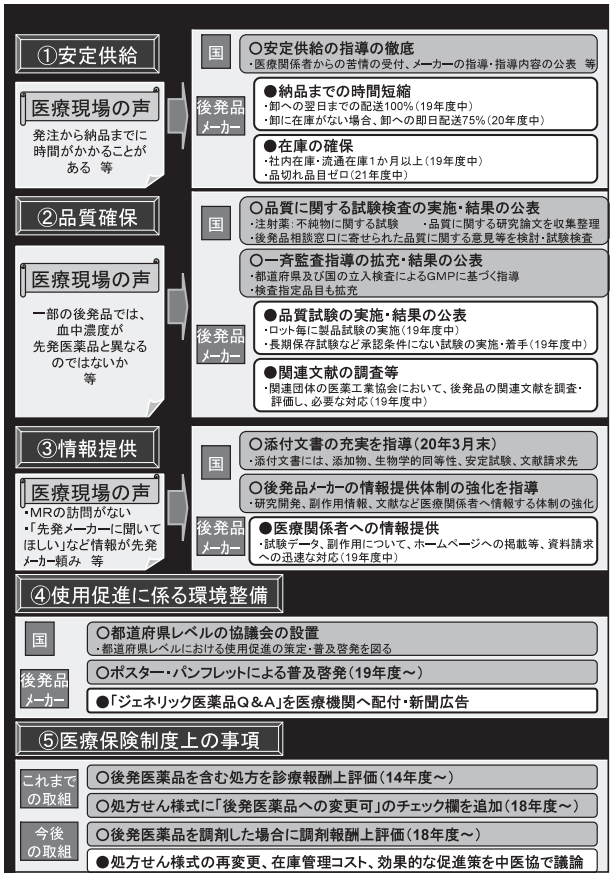
以上，国はジェネリック医薬品の普及のための取り組みを真摯に打ち出している．2007年10月に発表された後発医薬品の安心使用促進アクションプログラムは，5項目に関して，国及び関係者が行うべき取り組みを明確にしている（Table 7, 8）．これを受けて，平成20年度診療報酬改定において，ジェネリック医薬品の使用促進策として，処方せん様式の再変更以外に，後発医薬品の薬局での銘柄変更調剤，薬局の調剤基本料の見直しと後発医薬品の調剤率を踏まえた評価（後発医薬品調剤体制加算），後発医薬品を含む処方に係わる処方せん料の見直し，薬局における後発医薬品の分割調剤の実施（後発医薬品分割調剤），そして，冒頭でも述べた保険薬局及び保険薬剤師療養担当規則，保険医療機関及び保健医療担当規則等の改正が行われ，ジェネリック医薬品の普及への舵が取られた（Table 9）．特に，保険薬局の薬剤師は，処方せんを発行した医師が後発医薬品への変更を認めている場合は，患者に対して，後発医薬品に関する説明を適切に行わなければならない．そして，薬剤師は後発医薬品を調剤するように努めなければならないという義務規定になった．このため，薬剤師は，この義務規定を怠った場合には，保険薬局の指定が取り消しになる可能性がある．薬剤師はジェネリック医薬品を避けて通れない現状にあることを認識しなければならない．

Table 7　後発医薬品の安心使用促進
アクションプログラム

2007年10月15日

「平成24年までに、後発医薬品の数量シェアを30%以上」という政府の目標達成に向けて、患者及び医療関係者が安心して後発医薬品を使用することができるよう、
①安定供給
②品質確保
③後発メーカーによる情報提供
④使用促進に係る環境整備
⑤医療保険制度上の事項
に関し、国及び関係者が行うべき取組を明らかにする。

Table 8　後発医薬品の安心使用促進
アクションプログラム



8. ジェネリック医薬品使用促進への問題点

今回の診療報酬改定で，諸外国の代替調剤と同等のジェネリック医薬品の利用推進策が認められたが，一部問題点もある．

その一つが，錠剤と口腔内崩壊錠が，代替できないことである．先発医薬品の口腔内崩壊錠は，製剤

Table 9　ジェネリック医薬品の使用促進策
平成 20 年度診療報酬改定（平成 20 年 1 月 18 日）

1. 処方箋様式の再変更（変更不可に署名）
2. ジェネリック医薬品の銘柄変更調剤容認
3. 薬局における分割調剤（お試し調剤）
4. ジェネリック医薬品調剤率に応じた調剤加算の評価
5. 保険薬局・保険薬剤師療養担当規則等の変更

①備蓄体制と調剤に必要な体制
②患者に対しての説明義務と調剤に努める
③保険医は投薬、処方せんの交付、注射を行うに当たっては、考慮するよう努める

怠った場合
療養担当規則違反

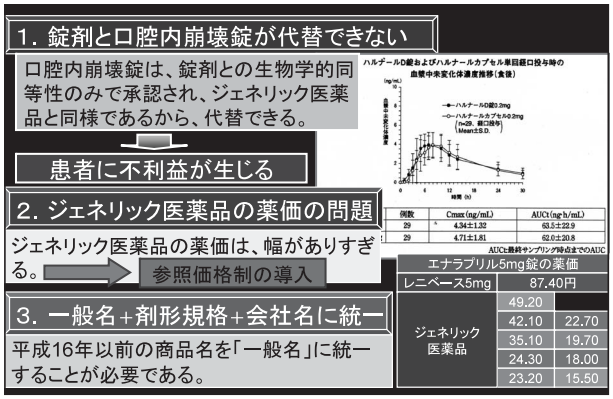
保険薬局の指定取消

変更で，従来の錠剤との生物学的同等性試験で，従来の錠剤との同等性を持って，承認されている．つまり，ジェネリック医薬品と基本的には同様の承認であり，この口腔内崩壊錠がジェネリック医薬品の錠剤と代替できないことは，科学的な観点からも問題であり，患者に不利益が生じる．

次に，ジェネリック医薬品の薬価の問題である．薬剤師が先発医薬品をジェネリック医薬品に代替する際に，ひとつの先発医薬品に数種類のジェネリック医薬品が販売されている場合がある．1 例であるが，同規格で同一の基準で承認を受けたにもかかわらず，Table 10 に示す通りエナラプリルでは，ジェネリック医薬品は1錠15.50円から49.20円まで9段階ある．薬剤師は，患者に薬価の違いを何の根拠に基づいて説明すればよいか，非常に煩わしい問題である．通常は，同一製品が数種類ある場合の価格は，市場の競争原理により決定され，企業努力によって決まることが原則である．しかし，ジェネリック医薬品に関しては，公定価格である薬価により決定される．例に示すように，ジェネリック医薬品の薬価は，価格差が大きすぎる．薬価という保護をよいことに高薬価政策を維持するメーカーも見受けられるが，医薬品費として国民が負担していることを考慮すべきである．ジェネリック医薬品に関しては，参照価格制を考慮に入れて，競争原理を導入すべきである．

最後に，平成 17 年度からジェネリック医薬品の販売名は，一般名＋剤形規格＋会社名に統一されたが，平成16年度以前に承認された一般名になっていない販売名に対して，できるだけ早い時期に統一するこ

Table 10　ジェネリック医薬品の使用促進策の問題点
平成 20 年度診療報酬改定（平成 20 年 1 月 18 日）



とにより，調剤時の煩雑さがなくなり，よりジェネリック医薬品への切り替えが推進できるものと考える．なぜならば，一般名の方が，保険薬局でのジェネリック医薬品への切り替えがスムーズに行われるという意見があるからである．

お わ り に

先進国の薬剤師は，ファーマシューティカルケアの理念に基づいて行動し，その実践のひとつとして，ジェネリック医薬品の使用促進が薬剤師の役割であることを示した．

当院が，DPC を導入したことに伴い，積極的にジェネリック医薬品を採用し，川崎市薬剤師会と協力し，一般名処方せんを発行した．その基本的な考えは，ファーマシューティカルケアの理念に基づく行動である．

2003 年 5 月より，ジェネリック医薬品の注射薬を，2004 年 5 月より内服薬をジェネリック医薬品に切り替えた．現在，注射薬と内服薬を合わせて 215 品目のジェネリック医薬品を採用しているが，臨床において，ジェネリック医薬品の有効性・安全性で問題が生じたことはない．このことは，現在の国のジェネリック医薬品の承認基準に問題がないことを意味している．

ジェネリック医薬品の普及が進まない要因として，医師や薬剤師が，品質や情報及び供給体制に対する漠然とした不安をもっていることがあるといわれている．その背景として，学会誌や商業雑誌に掲載される品質を比較した論文では，先発医薬品は特定されているのに，ジェネリック医薬品は A 社，B 社，C 社……と不特定のまま表示されていることが考えられる．現実的に，ジェネリック医薬品は臨床に用いられており，患者に不利益が生じる可能性がある場合は，その論文が正しいとするならば，医薬品名を公表することが望まれる．そのジェネリック医薬品が特定されても，医療上，先発医薬品を含む代替医薬品があるため，臨床での混乱が生じることはない．

後発医薬品の安心使用促進アクションプログラムでは，ジェネリック医薬品の品質が論文などで指摘された場合には，国立医薬品食品衛生研究所などで追試を行い，問題があれば会社名を公表することになった．ジェネリック医薬品の品質に関する不安の払拭につながることを期待したい．

今回の診療報酬の改定で，ジェネリック医薬品の普及への薬剤師の役割が明確になった．薬剤師は，その職能として，ジェネリック医薬品の普及への最大限の努力をすべきである．そして，薬剤師はファーマシューティカルケアの理念あるいは日本薬剤師会の薬剤師綱領を再読して，薬物治療における薬剤師の社会的使命を果たすことを期待したい．

最後に，本稿は，ジェネリック医薬品の普及への取り組みについて，過去の論文をまとめたものである [13 ~ 19]．

参考文献

1）C. Hepler, *American Journal of Hospital Pharmacy*. 1990 ; 47
2）World Health Organization and International Pharmaceutical Federation, Developing pharmacy practice A focus on patient care. 2006
3）千崎康司，*Clinical Pharmacist*. 2006 ; 56
4）坂上逸孝，杉村春奈，有木宏宗，今井みどり，増原慶壮，八田重雄，財満隆，ジェネリック医薬品導入に伴う医薬品購入費抑制効果と一般名処方．日病薬誌，2006；42：755-8
5）武藤正樹，緒方宏泰，増原慶壮，ジェネリック医薬品導入実務マニュアル．ぱる出版，2006
6）大西秀輝, 伊藤啓, 紫藤成雄, 石川知代子, 山村真一，嶋元，増原慶壮，今井みどり，坂上逸孝，一般名処方実施後のかかりつけ薬局の対応と課題，日本薬剤師会雑誌，2006；58：87-90
7）増原慶壮，GE と薬剤師の役割，治療，2007；89：487-92
8）公正取引委員会，「医療用医薬品の流通実態に関する調査報告書」．2006.9
9）大洋薬品工業株式会社，社内資料
10）厚生労働省監修，「ジェネリック医薬品 Q&A」．

2006
11）緒方宏泰，ジェネリック医薬品の有効性，安全性の基礎知識．日病薬誌，2008；44：59-72
12）日刊薬業，じほう，2007.4.23
13）増原慶壮，DPC と薬剤．病院，2004；63：467-70
14）増原慶壮，一般名処方について．薬剤学，2005；65：68-9
15）増原慶壮，一般名処方の発行について．大阪府薬雑誌，2005；56：49-52
16）増原慶壮，一般名処方と薬薬連携の重要性．薬局，2006；57：53-60
17）増原慶壮，ジェネリック医薬品の現状と課題：大学病院の立場から．*Progress in Medicine*, 2006 ; 26 : 1015-8
18）増原慶壮，ジェネリック医薬品の現状と薬剤師の役割．ファルマシア，2007；43：769-74
19）増原慶壮，ジェネリック医薬品と薬剤師の役割．日病薬誌，2008；44：75-8

〔一　般　論　文〕

Generic Submissions in Japan from a Global Generic Player's Perspective

RAINER BRUNSCHIER

Regulatory Competence Centre
Sandoz Pharmaceuticals GmbH

Received February 13, 2008
Accepted May 8, 2008

Summary：Japan, with the highest life expectancy in the world, is an aging society and its health insurance system is increasingly burdened by this demographic development. As the Japanese government seeks to maintain a healthy economic outlook, it must also adopt policies that continue to restrict overall health expenditures. One approach is to increase the use of low cost generics.
The Japanese government, indeed, is committed to increase generics volume share to over 30% by 2012, and is implementing a number of pro-generic measures. As the result, its generic market, expected to grow significantly in the following years, is becoming a major focus for global players. However, despite the fact that Japan is a member of the ICH（International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use）it has restricted this harmonization process towards new and innovative drugs and has excluded generics to a very great extent.
In contrast, the other two ICH regions, USA and the European Union, are successfully applying current international standards to generics. Manufacturers from these countries struggle with a different regulatory system when they try to get their products approved for the Japanese market.
The following review summarizes major issues concerning the application files necessary to receive generic drug approval, and outlines the differences between the three major pharmaceutical markets in this respect.

Keywords：Generics, Drug Approval, Registration Dossiers, Stability, Analytics, Bioequivalence, Pharmacovigilance, Good Manufacturing Practice（GMP）

Introduction:

The Japanese pharmaceutical market is the second largest individual market after the USA and with sales of more than 60 billion USD per year constitutes approximately 10 % of the world market.

Japan's society is growing old; according to the United Nations Populations Division the proportion of elderly people aged at least 65 years was 19.9 % in 2005 and is expected to rise to 36.0 % by 2050, —— thanks to an average lifespan of 82 years, the highest in the world. This demographic development is putting pressure on Japan's healthcare system, and price cuts are one approach of the Japanese government to trim ballooning healthcare expenditures. Another very recent approach is the implementation of policies to push the use of low cost generics, including generics substitution promoted at pharmacies and flat-fee payment system（DPC-Diagnosis Procedure Combination）promoted at acute hospitals.

*〒 106-0031 東京都港区西麻布 4-16-13 サンド株式会社
TEL：03-5469-3106,　FAX：03-3409-1046
E-mail：seiko.haga@sandoz.com

So for the pharmaceutical industry confidence is growing that the Japanese generic market is about to grow significantly in the next future, fuelled by the dual pressure of blockbusters coming off patent and the national healthcare system's demands for lower costs.

But Japan's pharmaceutical market is also opening up to a much greater extent than the time prior to the revision and enforcement of the new Pharmaceutical Affairs Law in 2005. With the removal of the obligation to manufacture locally, Japan's generic market has also become increasingly attractive for global players. However, a strong and advanced domestic manufacturing industry in combination with a different and unique regulatory system make the Japanese market a difficult and long-term prospect for such companies.

In addition, a considerable proportion of the data generated for generic submissions in other highly industrialized countries are often inadequate for Japan, or have to be significantly supplemented because requirements are not yet harmonized.

This article aims to provide an overview, and compares the most important requirements for marketing approvals of non-new chemical entities (generics) in Japan with those in the European Union (EU) and the United States of America (USA).

1. Submission Format and European Application Procedures

In 1990, representatives of the three most important pharmaceutical markets Japan, the EU and the USA founded the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). The ICH is a unique project that brings together the regulatory authorities of Europe, Japan and the United States and experts from the pharmaceutical industry in the 3 regions to discuss scientific and technical aspects of product registration. As such, the Common Technical Document (CTD) was agreed as the structure for application dossiers designated by the tripartite agreement to be used across Europe, Japan, and the United States from July 2003 onwards.

The CTD consists of five modules and is meanwhile accepted in countries outside the ICH region (USA, EU, and Japan) as well. CTD-structured application files are applicable in the USA and Europe for both new chemical entities (NCE) and generic submissions. Japan enables the use of the CTD only for new and innovative drugs. CTD Module 3 that includes chemical and pharmaceutical data can even be submitted in the English language. Modules 1 and 2 have to be filed in Japanese. However, one big difference to both other regions is that Japan does not allow the CTD format for generic drug approval applications. These need to be filed in the former Japanese format and have to be entirely translated because the Japanese language is here mandatory for all parts. A different language in combination with a different format makes application for and maintenance of approvals a cost intensive and elaborate process for overseas manufacturers. Submission files have not only to be transferred into Japanese language, but also into the Japanese manner of expression.

It is probably unnecessary to mention that drug approval applications in the USA and the multilingual EU can be filed in the English language. English is also accepted for national drug approval applications at the authorities of the single European member states (except for Module 1 in some European member states).

The application for drug approval in the EU is unique and complex due to its multinational nature. However the legal situation is meanwhile homogeneous as European regulations have been transferred into national law by all member states. EU regulations, directives and EMEA / ICH guidelines are equally applicable no matter which kind of application is used.

There are in principle four different ways to apply for drug approval in the EU:

a) The national procedure: application for drug approval in only one single member state.
b) The mutual recognition procedure (MRP): recognition of one national approval of a so-called reference member state (RMS) by the national authorities of other so-called concerned member states (CMS), resulting in approvals in more than one member state.
c) The decentralized procedure (DCP): simultaneous submission of identical application dossiers in different member states. The national authority of one reference member state (RMS) reviews the dossier; the other member states (CMS) recognize the RMS assessment and issue approvals as well.
d) The centralized procedure (CP): the drug approval application is submitted at the European Medicines Evaluation Agency (EMEA). This approval is valid throughout the EU.

The CP is mandatory for drug approval applications of medicinal products containing a new active substance for which the therapeutic indication is the treatment of acquired immune deficiency syndrome, cancer, neurodegenerative disorder, diabetes and (with effect from 20 May 2008 on) auto-immune diseases and other immune dysfunctions and viral diseases[1].

Further the CP is mandatory for medicinal products developed by means of one of the following biotechnological processes[1]:

- recombinant DNA technology
- controlled expression of genes coding for biologically active proteins in prokaryotes and eukaryotes including transformed mammalian cells
- hybridoma and monoclonal antibody methods

Generic applications of medicinal products authorized via the centralized procedure may be authorized via the centralized procedure. Alternatively, they may be authorized by the competent authorities of the Member States through a national, mutual recognition procedure or decentralized procedure.

However similar biological ("biosimilar") medicinal products which are developed by means of any of the above mentioned biotechnological processes have to be authorized via the centralized procedure[1].

2. Guidelines

ICH Expert Working Groups (EWG) are made up of representatives from regulatory authorities as well as experts from the pharmaceutical industry and academia of the three ICH regions. The EWG discuss technical and scientific aspects as well as testing procedures required to ensure the assessment of drugs for human use. In stepwise approaches, guidelines in the main topics quality, efficacy and safety are established as draft versions, which are, in further steps of comment and discussion, brought to final versions. The final versions are then passed on for national regulatory implementation and are brought into effect in the USA, EU or Japan like any other regional guideline.

ICH guidelines reflect the state of the art of their topics and therefore are respected and applied in many other countries as well. In addition, each of the ICH regions implements its own guidelines with scopes not covered by the tripartite guidelines or going beyond. In the EU and USA the relevant ICH quality guidelines apply to both innovative, new drugs and generics, whereas Japan considers data generated in accordance with these guidelines as insufficient or inappropriate for generic application files, but accepts them also for new and innovative drugs. On the other hand, the Japanese guidelines for generic submissions are not harmonized with ICH guidelines. Therefore it is often difficult for foreign manufacturers to find guidance which applies specifically to generics so they have the tendency to submit ICH conform data. From a western scientific point of view, it would be much clearer if the quality standards were compliant with ICH guidelines when the Japanese government tries to emphasize their equality with originals.

3. Good Manufacturing Practice (GMP)

The competent authorities of the EU, the Food and Drug Administration (FDA) of the USA and recently also the Pharmaceutical and Medicinal Devices Agency (PMDA) of Japan require pre-approval inspections to provide evidence that the active pharmaceutical ingredient (API) and Drug Product (Finished Dosage Form or FDF) manufacturing sites comply with current GMP principles.

In the US, the applicant principally agrees with the submission of a marketing authorization application (MAA) to an inspection by the FDA. If no GMP-inspection of all involved parties including contract research organizations (CRO) has been performed in the last two years, pre-approval inspections will be required. The MAA includes only an internal confirmation that current GMP- requirements have been met. In the US, process validation is not necessary for submission, but is done on the first three production batches. In the EU, process validation is required. However, the amount of data submitted in the dossier will depend to a certain extent on the nature and complexity of the product and the active ingredient, and the complexity, type and stage of development of the manufacturing process[2].

All three regions require an import license, which aims at getting information about the manufacturing site and the drug product. In Japan, this procedure is known as "Accreditation of Foreign Manufacturers of Pharmaceuticals" and is significantly more wide-ranging.

In Japan, there are two GMP requirements that have to be fulfilled: so-called GMP Hard, which refers to the structure and facilities of the manufacturing site, and GMP Soft, with focus on the manufacturing process of the relevant drug product and quality assurance aspects of the manufacturing environment[3,4].

The precondition for a marketing approval is that API and FDF manufacturers as well as packagers have received "Accreditation of Foreign Manufacturers of Pharmaceuticals". This means proving that any manufacturing sites involved in the production of the active pharmaceutical ingredient (API) or drug product comply with GMP Hard[3]. Accreditation is granted for drug manufacturing categories such as manufacturing of general drugs, sterile drugs, radiopharmaceuticals or packaging and requires the submission of information on site, facilities, manufacturing equipment and staff. It also requires personal information on the site manager.

On the other hand, GMP compliance review for the product seeking approval must be passed by proving that manufacturing processes comply with the principles of GMP Soft[4] and the relevant manufacturing facilities with GMP Hard[3]. Detailed information on the equipment, facilities, the manufacturing process, quality assurance organization, and staff has to be provided. Further, the applicant must submit batch records and validation data of three commercial batches. Since 2008, the PMDA has started conducting on-site inspections. However, for capacity reasons it is at the PMDA's discretion whether such on-site inspections are executed.

The application for marketing approval signals also in Japan that the applicant is in principal prepared for an on-site inspection. However, documents proving that the production processes comply with GMP Hard and GMP Soft respectively have to be submitted in any case.

4. Test methods and specifications of API and FDF

In the EU and USA, generic products are seen as individual drug products with their own individual pharmaceutical development. In the EU, API source and composition may be different from the originator, so that impurity and stability testing are to be self-supporting and do not need assessment by taking the originator drug product as benchmark. In the USA, this applies to all drug products except injectables, where the composition may differ with regard to buffers and preservatives only. Setting specifica-

tions and developing suitable analytical methods follows the same rules as for new chemical entities in both regions.

USA: The specifications of the United States Pharmacopoeia (USP) are mandatory. Test methods can be different, but if so, cross validation with the USP method is necessary. In case of uncertainties, the USP-method is always the relevant and binding method. Generally, ICH guidelines are applicable in the US, however sometimes there are discrepancies, e.g. stability requirements are less restrictive in the US: assay for non-compendial drugs is not as strictly limited as in Europe or Japan —— it is usually 90-110 %.

EU: The quality of the generic drug product must be examined and proved in the same way as for new and innovative drug products. If specification and analytical methods of the European Pharmacopoeia (EP) are available for the active pharmaceutical ingredient (API), they have to be respected unless it is proven that the applicant's own method is equal or superior. In this case, cross validation is necessary. The corresponding ICH guidelines are taken into account (e.g. ICH Q1A, Q2, Q3A/B/C and Q6A).

Japan: The situation in Japan is different. For instance, PMSB/ELD Notification No. 568[5] should also be applied to non-new ethical drugs[6]. In its "important notices", the notification itself explicitly allows test procedures other than those specified in the JP when those procedures are specified in the European Pharmacopoeia (EP) and/or the United States Pharmacopoeia (USP). In principle, this could be interpreted as meaning that test procedures of the EP and/or USP can be used for generics in Japan. However, regulatory reality demonstrates that this is only partly true:

a) Compendial drug substances or drug products:

For drug development indeed any suitable validated method other than those listed in the JP can be used, although the tests must follow the principle of so-called "actual measurement values" (AMV). This means that three specimens of each of three batches of a drug substance or drug product have to be analyzed. However, for batch analysis of registration batches and post approval release JP methods have to be used to prove compliance with FDF and API quality with the specification given in the JP. In this case, the marketing approval applicant knows the mandatory methods and specifications when the data for the submission file are generated.

b) Non-compendial drug substances or drug products:

The situation becomes more complicated in cases of a non-compendial API or FDF. Again, for drug development any suitable validated method can be used, although the principle of "actual measurement values" must be followed. However, via deficiency letters the PMDA requests the applicant to apply those methods for registration batch analysis and post-approval release, which were developed by the originator about a decade ago (re-examination period plus review time is at least 9 years). Further, the PMDA requests that specifications of API and FDF are adjusted to the specification of the originator product.

In this case, both the mandatory methods and the specification are unforeseeable and the manufacturer has to adapt the release procedure for Japan at short notice. From a scientific point of view, this procedure might appear unsatisfactory, because the self-developed methods have to be exchanged for a methodology and specification which is in principle intellectual property of the originator and hence not publicly available in advance. Still the authority communicates it, although very late, and requests their use for future FDF and API release.

5. Drug Master File (DMF):

The drug master file system protects intellectual property and facilitates review work by allowing a DMF holder other than the drug approval applicant to submit confidential information concerning e.g. manufacturing methods of materials used in the

production of the drug product separately from the application file of the drug manufacturer.

The DMF principle is equal for all three regions: the DMF needs to be CTD structured and consists of a closed and an open part. The open part is disclosed to both the drug approval applicant and the authority, whereas the closed part comprises confidential information and is revealed exclusively to the authority for review purposes in connection with a corresponding drug approval application (the FDA accepts DMFs also without corresponding drug application). A so-called letter of access (LoA) issued and signed by the master file holder provides evidence that the drug approval applicant has the permission to refer to the DMF.

USA: The DMF procedure can be used for drug substance, drug substance intermediates and materials used in their preparation, primary packaging materials, certain excipients (e.g. colorants, flavors, and essences) and sterile validation information.

A DMF may be filed anytime before submission of the corresponding Abbreviated New Drug Application (ANDA, generics application) but review takes place only in connection with the ANDA referring to it. The DMF registrant can be any legal person, but an American- in-country agent announced and contracted by the registrant must make the submission. Mandatory DMF language is English.

EU: The Active Substances Master File (ASMF) procedure, commonly known as European Drug Master File (EDMF) procedure is used for drug substances only. The submission of an ASMF is only possible in connection with a corresponding drug approval application. The DMF holder can be any legal person. DMF language is English. There are two further master file procedure besides the ASMF, —— the Plasma Master File (PMF) and the Vaccine Antigen Master File (VAMF), which follow different rules, are differently applied and are not scope of this article.

Japan: In accordance with PFSB/ELD Notification No.0210004[7], several materials used for manufacturing pharmaceuticals can be registered by using the MF system:

1) Bulk pharmaceuticals, drug intermediates and drug substances (bulk items with special dosage forms)
2) New additives and premix additives with differing formula proportions
3) Medical device materials
4) Containers and packaging

The submission of a Master File is only possible in connection with a drug approval procedure. The DMF registrant can be any legal person, but a Japanese-speaking in-country agent announced and contracted by the registrant must make the submission. The function of the agent is to communicate with the authority, act on behalf of the applicant and represent his interests throughout the phases of the MF life cycle.

The information needed in the application form of a master file needs to be in the Japanese language. This includes among other data, the manufacturing process description, the specification, and the analytical methods as well as their validation. An English CTD Module 3 is allowed to be submitted as supplement in the English language.

6. Stability

Stability testing in the USA and the EU follows ICH guidelines. There is in principle no difference between stability testing of innovative and generic drug products.

Extrapolation is possible and means the practice of using a known data set to infer information about future data. Extrapolation to extend the shelf life beyond the period covered by long-term data can be proposed in the application, particularly if no significant change is observed at the accelerated condition. An extrapolation of stability data assumes that the same change pattern will occur beyond the period covered by long-term data, but the correctness of this assumption is critical. Thus, shelf life granted based on extrapolation should always be verified by

additional long-term stability data as soon as these data become available. The ICH system uses both short term testing under accelerated conditions and long-term testing under permanent conditions for estimating appropriate shelf lives for drugs [8].

EU and USA: As ICH principles allow bracketing and matrixing both regions accept stability testing of generics in accordance with ICH guideline Q1D [9]. Bracketing means that the design of a stability schedule is such that only samples on the extremes of certain design factors (e.g., strength, container size, and/or fill) are tested at all time points as in a full design. The design assumes that the stability of any intermediate levels is represented by the stability of the extremes tested [9]. Matrixing means that the design of a stability schedule is such that a selected subset of the total number of possible samples for all factor combinations would be tested at a specified time point [9]. Both methods significantly reduce the number of samples and analyses needed for stability testing.

USA: For marketing authorization applications, the submission of stability data of one pilot batch and 3 months accelerated and long-term stability data are sufficient.

EU: For drug approval purposes, the submission of stability data of two pilot batches in case of a stable API and standard dosage form is required. In this case, 6 months accelerated and long-term stability data have to be submitted. Otherwise, three pilot batches (one batch can even be smaller), 6 months accelerated, and at least 9 months long-term stability data have to be provided. The amount of samples that have to be drawn is not regulated.

Japan: ICH stability guidelines are not applicable to generics. Stability testing has to be performed according to PAB/PCD Notification No. 43 [10].

As ICH stability-testing guidelines are not applicable, bracketing and matrixing are not easy to realize for generics, because wide-ranging additional data are required. However, extrapolation is very well possible: submission of 6 months testing data under accelerated stability conditions results in a shelf life of 3 years. The submission of long-term data to confirm the extrapolation is not required. This approach is doubtlessly convenient for drug development, but is it safe? Only recently, a PFSB/ELD notification [11] was enforced requesting the generation of permanent stability data as in-house confirmation for extrapolation in analogy to the ICH stability approach.

The Japanese guideline requests AMV (actual measurement values) for drug development. So also for stability, three samples of each of three pilot batches of AMVs have to be provided at every testing time. This means a 50 % increase in sample numbers when compared with ICH requirements and even more when additional sample reduction due to bracketing and matrixing is taken into account. Here it seems that more sampling and testing does not necessarily provide a higher level of safety, where extrapolation without confirmation by real time stability data is the critical step. It remains an open question as to why the shelf life of generics is determined less thoroughly than for new and innovative drugs.

In addition to the different number of requested samples also the conditions for accelerated and permanent stability testing are, although slightly, different. Nevertheless, incompliant data can not be used. Japan requires a range of ± 1℃ for accelerated conditions whereas ICH accepts ± 2℃. This means that stability studies for Japan need different settings for climate chambers. Table 1 shows parities and disparities between Japanese stability testing conditions required for generics and ICH conditions.

7. Bioequivalence (BE) studies

Within the frame of this article, it is not possible to summarize and compare the requirements for BE studies of all three regions for different dosage forms. In order not to go beyond the scope of this article, only general and most important aspects will be considered.

Table 1: Comparison of Japanese generic stability requirements and ICH conditions

	Japan (Generics)		ICH	
Storage conditions	General case (Room temperature)	Specified temperature	General case (Room temperature)	Storage in refrigerator
Accelerated Stability conditions	40°C ± 1°C, 75 ± 5% RH	(Specified storage temperature +15°C) ± 1°C, 75 ± 5% RH	40°C ± 2°C, 75 ± 5% RH	25°C ± 2°C, 60 ± 5% RH
Permanent Stability (PS) conditions	25°C ± 2°C, unspecified RH	Specified storage temperature ± 1°C, unspecified RH	25°C ± 2°C, 60% ± 5% RH	5°C ± 3°C, 60% ± 5% RH
AS Test Times	**4** in 6 months		3 in 6 months	
PS Test Times (months)	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, **30**, 36		0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, 60	
Actual Measurement Values (3 batches, 3 samples / batch)	Yes		No	
Extrapolation of Shelf Life	Generally 36 months after 6 months AS		Extrapolation according to ICH Q1E	
Shelf life after real time testing	PS not required in case of AS Or: Not less than Originator		Shelf life = Time covered by PS data	
Extension: shelf life > 36 months	No regulatory action necessary		Variation with Review of PS Data	

With a BE study, the generic applicant refers to the clinical efficacy and safety data of a reference product (originator drug product). The originator's clinical study data are intellectual property and hence protected.

In the USA, data exclusivity is 5 years and can be extended for 3 years if studies for a new indication are provided.

In the EU, data protection is 8 years, but the product can be marketed only 10 years after approval date of the reference product. Prolongation of data protection in the EU is one year for a new indication.

In Japan, the reexamination period (corresponding to data protection or data exclusivity resp.) is eight years and is extended up to two years if study data for a further indication are submitted and approved.

In all three regions, the relevant authorities have implemented the "good clinical practice" guideline of the ICH (ICH GCP), which was finalized and recommended for adoption in 1996. Japan set the Japanese version (J-GCP) into effect in 1997 and revised it in 2006.

Good Clinical practice (GCP) is a standard for the design, conduct, performance, monitoring, auditing, recording, analyses and reporting of clinical trials. It assures that the data and reported results are credible and accurate and that the rights, integrity and confidentiality of trial subjects are protected. This standard consequently applies to all studies performed for marketing approval of drugs in the ICH region.

However, there are some minor formal differences between the agreed English ICH-GCP and the implemented Japanese J-GCP version.

The principle of generic or abbreviated new drug applications (ANDA) is that safety and efficacy stud-

ies need not to be repeated when the data protection period has expired and the applicant is able to prove that his product is bioequivalent to the reference product.

According to D.J. Birkett[12], two pharmaceutical products are bioequivalent if they are pharmaceutically equivalent and their bioavailability (rate and extent of availability) after administration in the same molar dose are similar to such a degree that their effects, with respect to both efficacy and safety, can be expected to be essentially the same. Pharmaceutical equivalence implies the same amount of the same active substance(s), in the same dosage form, for the same route of administration and meeting the same or comparable standards[12].

Bioequivalence is usually shown with clinical bioequivalence trials (in vivo BE studies) and comparative dissolution testing (in vitro BE testing).

a) Comparative dissolution testing (in vitro BE testing)

Comparative dissolution testing (in vitro BE study) is required to show that both the original (reference) and generic (test) formulation show similar dissolution profiles in certain aqueous solutions, which simulate physiological conditions regarding pH and temperature.

Due to the complexity of the tests with regard to poorly soluble active ingredients and/or delayed or modified release formulations, only immediate release (IR) oral dosage forms with readily soluble active ingredients will briefly be outlined here.

The principle is that at certain intervals the dissolution grade of the formulations is compared.

The USA require that BE batches (test and reference batch) are compared in three different media, covering the physiological range in case a bio waiver is submitted or in case of a delayed release formulation[13]. 12 units (e.g. tablets) per medium are examined. In combination with a clinical BE study the relevant dissolution conditions given in the USP or the FDA's "Dissolution Tests for Reference Listed NDA Drug Products" might be sufficient, but the guideline explicitly states that testing in additional media might be requested if scientifically justified. If the product is neither listed in the USP nor in the "FDA list" testing in three buffers is mandatory[14]. This usually leads to the approach that companies prepare comparative dissolution testing data in named three buffers from the beginning on to prevent problems.

In the EU, immediate release formulations should be tested in vitro under various conditions (media, pH, apparatus, and agitation). Testing conditions providing the most suitable discrimination should be chosen for comparable dissolution testing of reference and test batch. 12 units are usually examined.

Japan requires dissolution profiles generally in four different media. In contrast to the EP and the USP, the Bioequivalence Guideline[15] clearly defines further procedures in case of poorly soluble APIs. In addition dissolution behavior has to be tested with a higher paddle rotation speed in one medium which shows superior discrimination.

For all three regions one of the pre-conditions to be allowed to prove bioequivalence with only one (usually the higher) strength is that all strengths dissolve in a similar manner (see also Table 2).

Japan additionally requires that out of three originator drug product batches, one batch showing intermediate dissolution behavior is defined as the reference batch. However, three originator batches are sometimes not simultaneously on the Japanese market.

Special for Japan is the requirement that in case a specific and significant difference in dissolution is observed between the test and reference products at a neutral pH, subjects with achlorhydria should be recruited into the bioequivalence study because the two drug products may show a large difference in bioavailability depending on the gastric acidity level. This requirement is a precaution reflecting the relatively high incidence of achlorhydria in the Japanese population.

b）Requirements and conditions for in vivo BE study（IR capsules / tablets）:

All three regions observe the principle of the so-called "Bolar-Provision". The Bolar Provision allows a party other than the patent holder to manufacture samples and conduct clinical trials for drug approval purposes before patent expiry. The Bolar Provision enables generic producers to market and manufacture their drugs as soon as the patent has expired.

The required studies are quite similar for all three regions (Table 2). For the USA, normally an additional fed study is required, with the exception of the following cases:

- The label states explicitly that the drug should be taken on an empty stomach
- There is no statement about the effect of food on absorption or administration
- The drug is a BCS class 1 product (see below)

EU and USA: The biopharmaceutics classification system (BCS) allows biowaiver (bioequivalence study waiver) for rapid dissolving immediate-release (IR) products of Class I drugs (high solubility and high permeability).

All three regions allow BE studies with only one (preferably the higher) strength if for all strengths the manufacturer and/or manufacturing process are same, the dissolution profiles comply with the regulatory requirements (are similar), and the formulations are proportional. Japan defines by its BE guideline several levels of dose proportionality: Level A (exactly proportional), B, C, and D. For level E,

Table 2: Conditions and requirements for BE studies in the USA, the EU and Japan

	USA	EU	Japan
Required study	Single dose, non-replicate, fasting Single dose, non-replicate, in most cases fed	Single dose, fasting	Single dose, non-replicate, fasting
Biowaiver (BCS)	Yes BCS I	Yes possible for BCS I	No
Required strengths for BE study	Highest strength when: – same manufacturer – same dosage form – appropriate *in vitro* dissolution – proportionally similar	1 strength when: – same manufacturer and process – same qualitative composition – similar dissolution – linear pharmacokinetic – proportional formulations	Highest strength when: – same manufacturer/process – same qualitative composition – appropriate *in vitro* dissolution – proportionality: (different levels defined)
Number of studies	1 (Pivotal)	1 (Pivotal)	2 (Preliminary and pivotal)
Number of subjects	≥ 12	≥ 12	Not regulated
Study population	Representative of the general population (age, sex, race)	Normal BMI, Non-smokers or moderate smokers (less than 10 cigarettes / day), no history of alcohol or drug abuse, could belong to either sex	Healthy adult volunteers, belong to men in general
Study location	Not restricted to the US	Not restricted to the EU	Japan
Age of subjects	≥ 18	18 - 55	≥ 20
Study design	crossover	crossover	crossover
Acceptance range	80-125% (AUC, Cmax)	80-125% (AUC, Cmax) Range can be widened when justified to 75-133%	80-125% (AUC, Cmax)

new studies are mandatory. However, Japan does not require linear pharmacokinetics (PK) in this respect.

In the EU and USA, one study with at least 12 subjects is in principle sufficient to show bioequivalence. In Japan, a preliminary study should be conducted before the pivotal study is performed. However if BE can be shown with a preliminary study alone; the second pivotal study is not required.

The study population is generally representative for the population in the region, with some restrictions concerning drug abuse and body mass index (BMI) in Europe. The ages of the recruited subjects are given in Table 2 for ordinary drugs. However, study population age may vary with medication (e.g. drugs for elderly patients).

The acceptance range for BE is 80 – 125 % for Cmax (maximum plasma drug concentration) and AUC (total area under the plasma drug concentration-time curve). In Europe the acceptance range may be widened to 75 – 133 % when justified.

The requirements for BE studies in the ICH region are, when compared, not strikingly different. The most crucial disparity is the fact that studies for Japan require subjects with standard Japanese lifestyle habits (dietary habits, way of living, etc.). For a study performed with a Japanese study population living abroad evidence must be provided that results are the same as if the study had been performed in Japan. The analysis of Japanese plasma samples can be done in any other country. As a consequence of study location, most of the data are generated in Japanese and have to be back-translated for analysis and for archiving in the data bases of multinational concerns.

8. Pharmacovigilance

All of the three regions have elaborated and agreed on the ICH safety data management guidelines E2A – E2E. The pharmacovigilance or post-authorization (post-marketing) surveillance systems follow in principle this common approach, but procedures and formal aspects vary. Overall pharmacovigilance provisions do not distinguish between innovative drugs and generics.

The following overview outlines only the most important items and principles.

USA:

The FDA requires pre- and post authorization safety reports per 21 CFR Part 312.32.

Pharmacovigilance in Clinical Trials:

The sponsor is responsible for notifying the FDA and all participating investigators in a written Investigational New Drug (IND) safety report of:

c) Any adverse experience associated with the use of the drug that is both serious and unexpected; or

d) Any finding from tests in laboratory animals that suggests a significant risk for human subjects including reports of mutagenicity, teratogenicity, or carcinogenicity.

The sponsor is required to notify the FDA as soon as possible but in no case later than 15 calendar days after the sponsor's initial receipt of the information and regarding any unexpected fatal or life threatening experience in no case later than 7 calendar days after initial receipt.

Pharmacovigilance Post Authorization:

All Marketing Authorization Holders (MAH) of approved New Drug Applications (NDAs) and Abbreviated New Drug Applications (ANDAs) have to establish and maintain records and make reports to the FDA of all serious, unexpected adverse drug experiences (cases) associated with the use of their drug products. Expedited reporting (i.e. submission to FDA in no case later than 15 days after receipt) applies to all domestic cases classified as serious irrespective of whether categorized as expected or unexpected and to all foreign cases classified as serious and categorized as unexpected. In addition, annual line listings have to be submitted covering all reports received by the MAH.

EU:

The pharmacovigilance regulations were upgraded and amended in 2005.

Pharmacovigilance in Clinical Trials:

The sponsor has to submit expedited reports to the competent authority in case of suspected unexpected serious adverse reactions (SUSARs) occurring in the EU with the following reporting requirements:

a) Fatal or life-threatening adverse reactions: Reporting is required within seven days, —— a follow-up report within additional eight days.
b) Other suspected unexpected serious adverse reactions: reporting is required within 15 days.
c) SUSARs occurring in non-EU countries where they involve products for which clinical trials are being conducted in the EU require expedited reporting, in accordance with the periods given above.

Non-expedited reports are required by the sponsor by means of annual and/or final reports in case of:

– serious expected adverse reactions
– serious adverse reactions not considered to be related to the study product (expected or unexpected)
– Non-serious adverse drug reactions (expected or unexpected)

The sponsor has to keep records of all adverse events reported to him by the investigator(s). Such records must be submitted to the competent authority if so requested.

Pharmacovigilance Post Authorization:

The MAH is required to submit expedited reports in the following cases:

– Serious adverse reactions, either spontaneously or through non-interventional post-authorisation studies, must be reported immediately and in no case later than 15 calendar days from receipt.
– Reports of overdose, abuse or misuse that lead to serious adverse reactions
– Reports of lack of efficacy if the product used is e.g. a contraceptive, a vaccine, or a medicinal product used for the treatment of life threatening diseases
– Reports of any suspected transmission of an infectious agent via a medicinal product

Non-expedited reports:

Non-serious adverse reactions from EU and non-EU countries do not normally need to be reported on an expedited basis but may require inclusion in periodic safety update reports.

Japan:

Pre- and post-marketing surveillance is stipulated by the Pharmaceutical Affairs Law (PAL).

Pharmacovigilance in Clinical Trials:

Expedited reports (in no case later than 7 days) are required from the sponsor in case of the following unexpected adverse reactions during clinical trial or unexpected averse reactions with the same product elsewhere, or trial elsewhere with a product having similar ingredients:

– Fatal or life threatening adverse reactions
– Unexpected infection suspected to be caused by use of the investigational drug

Expedited reports of following exemplary serious adverse events suspected to be caused by the trial drug (not later than 15 days) are required by the sponsor:

– Inpatient hospitalization or prolongation of hospitalization
– Persistent or significant disability or cases which might result in disability
– Congenital diseases or abnormalities in the next generation

Details for reporting of adverse events are given in PFSB/ELD Notification No. 0921001: "Implementation of the Standards for the Conduct of Clinical Trials of Medicinal Products" (GCP), 21 Sep 2006[16].

Pharmacovigilance Post-Marketing:

Adverse events committing the MAH to expedited reporting within 15 days of occurrence —— mandatory under provisions of Enforcement Regulations of PAL, Article 253 —— are unexpected serious events like:

– Unexpected death or life-threatening adverse reactions
– Unexpected persistent or significant disability or

cases which might result in disability
- Unexpected inpatient hospitalization or prolongation of hospitalization
- Unexpected congenital diseases or abnormalities in the next generation

Adverse events committing the MAH to reporting within 30 days of occurrence —— mandatory under provisions of Enforcement Regulations of PAL, Article 253 —— are expected serious events like:
- Expected life-threatening adverse reactions
- Expected persistent or significant disability or cases which might result in disability
- Expected inpatient hospitalization or prolongation of hospitalization
- Expected congenital diseases or abnormalities in the next generation

All unexpected adverse events (except death and disability) require periodical reporting (annually for generics).

The post marketing re-examination system of Japan is generally applicable to new drugs and is only in very exceptional cases applied to generics. It is therefore not considered to be within the scope of this article.

9. Other aspects:

a) Some authorities of EU member states request samples of the drug product which is under review in all or some of the member states for demonstration purposes.

The FDA requires a sample availability statement, which has to be submitted for both API and FDF samples.

In Japan, samples are not requested.

b) Raw data: The FDA requires the submission of master batch records and executed batch records of all strengths.

The EU usually does not require any raw data, except in some deficiency letters where a very detailed answer is requested.

In Japan, the situation is different. Raw data (HPLC print outs, etc.) of all analytics necessary to compile the data for the submission file have to be submitted. In case of non-English records, translations are necessary. The assemblage of raw data should not be underestimated. A major complication in this respect is the GMP requirement that laboratory records should be written in native languages to prevent errors. An optional way out are bilingual records in those laboratories generating data submitted in Japan to save translation costs.

c) Manufacturing process description: In Europe and the US, the manufacturing process is described on a comparatively brief basis. A flowchart with a narrative description is adequate. In Europe, details concerning equipment and facilities are not given and descriptions are held general to trim workload in case of slight variations. This is a mutual approach of both the manufacturer and the authority.

For Japan, the production process needs to be particularized and equipment details have to be given. The narrative is instructive and allows, in combination with equipment and facility details from the GMP compliance file, a complete and detailed reproduction of the process.

Conclusion:

Although every ICH region has its own requirements, the application of the tripartite guidelines and submission format is of significant help to facilitate the generation of data necessary for drug approval applications filed across Europe, the USA and Japan. Nevertheless, for generic drug approval in Japan, these guidelines are not applicable. Consequently, the assessment of shelf life and purity of generics in Japan follows different rules compared with innovative drugs. From a scientific point of view, there seems to be no reason why standards for originator drugs in this respect should not be applied to generics as well. With a number of pro-generic measures being implemented, the Japanese government attempts to push the use of generics. However, this

would probably have a better chance of success if chemical and pharmaceutical quality aspects for generics were assessed in the same way as originals. After all, generics also have their own, distinct compositions and their sources of ingredients and excipients may differ from those of the originator product. It is therefore no surprise when Japanese customers and health professionals, both known to be quality-conscious, prefer to use originals. However, it is important that patients have a safe alternative option to seek lower cost medicines with consultation to medical professionals. The government should also have an alternative to manage healthcare expenses while achieving the same medical outcome.

In the age of globalization, it would further be very much appreciated if requirements could become harmonized. In addition, the analytical workload necessary for generic approvals in Japan could be greatly reduced. However, even if all these technical hurdles were abolished in the near future, another hurdle remains cultural and linguistic differences for global generic players. At last but not least, I hope this summary somehow supports to establish a pro-generic system in the regulatory field in Japan which is consistent to the Japanese government's overall pro-generic measures.

References

1) Regulation EC/726/2004, European Parliament and European Council, March 31, 2004
2) EMEA, Note for Guidance on Process Validation, CPMP/QWP 848/96, 2001
3) MHLW Ministerial Ordinance No.180: Partial Amendments to the Regulations for Buildings and Facilities for Pharmacies, December 24, 2004
4) MHLW Ordinance No.179: Regulations for Manufacturing Control and Quality Control of Medicinal Products and Quasi-Medicinal Products, December 24, 2004
5) PMSB/ELD Notification No.568 from "Concerning Specifications for Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products", May 1, 2001
6) Jiho, Inc. "Approval and Licensing Procedures in Japan", Editor: Jiho, Inc. 2006, p. 272
7) PFSB/ELD Notification No.0210004: "Guideline for Using Active Substance Master File", February 10, 2005
8) ICH, Q1E: Evaluation of Stability Data, Feb. 2003.
9) ICH, Q1D: Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of Drug Substances and Drug Products, February 2002
10) PAB/PCD Notification No.43 (11), "Handling of Data on Stability Testing Attached to Applications for Approval to Manufacture or import Drugs", February 15, 1991
11) PFSB/ELD Notification No.0109005: "Handling of data to be attached to Applications for approval of prescription medicinal products" (Director of the Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, MHLW), January 9, 2008
12) Birkett D.J.: Generics – equal or not? *Australian Prescriber* 2003; 26: 85-7
13) Guidance for Industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System, FDA / Center for Drug Evaluation and Research, August 2000
14) Guidance for Industry: Dissolution testing of immediate release oral solid dosage forms, FDA / Center for Drug Evaluation and Research, August 1997
15) PFSB/ELD Notification No.1124004: "Guidelines for Bioequivalence Studies for Generic Products", Revision, November 24, 2006
16) PFSB/ELD Notification No.0921001, "Implementation of the Standards for the Conduct of Clinical Trials of Medicinal Products" (GCP), September 21, 2006.

〔一　般　論　文〕

シンバスタチン錠「OHARA」の市販後調査
―使用成績調査―

Post-Marketing Surveillance of Simvastatin tablets [OHARA]
―Drug use surveillance―

山岸　孝[a]，岩本　里美[a]，篤　勝秋[a]，二宮　郁[*,a]，
桑原　秀雄[b]，松浦　正明[c]，浅野　剛資[c]

Takashi Yamagishi[a], Satomi Iwamoto[a], Katsuaki Toku[a], Iku Ninomiya[*,a],
Hideo Kuwabara[b], Masaaki Matsuura[c], Takeshi Asano[c]

[a] 大原薬品工業株式会社　安全性調査部
[b] 高田製薬株式会社　安全管理部
[c] マルコ製薬株式会社　信頼性保証室

Received September 28, 2007
Accepted May 16, 2008

Summary：OBJECTIVE; To investigate the occurrence of rhabdomyolysis during administration of Simvastatin tablets [OHARA] at 10mg/day or more to patients with hyperlipemia or familial hypercholesterolemia–
METHOD; This study was conducted for about 2 years by prospective data collection. We collected the clinical data of patients who are eligible for administration of Simvastatin tablets [OHARA] at a daily dose of 10 mg or more for more than 12 weeks. It was expected that more than 340 cases would be analyzed in this study.
RESULTS; A total of 1,581 cases who started treatment with Simvastatin tablets [OHARA] at 119 contracted institutions were enrolled. Of these, 444 cases were eligible and analyzed. Safety assessment was made for 446 cases, including an additional 2 cases who developed adverse drug reactions (ADRs) in the enrolled group.
The incidence of all ADRs was 1.79 %. The most frequent ADRs were itching (2 events, 0.45 %) and elevated creatine phosphokinase (2 events, 0.45 %). Stomach discomfort and shoulder stiffness (1 event each) were observed as unlabeled symptoms.
CONCLUSION; In this study, no rhabdomyolysis, myalgia, weakness or other serious ADR was observed. We concluded that treatment with Simvastatin tablets [OHARA] at 10mg/day or more is safe.

Keywords：Generic medicines, Simvastatin tablets [OHARA], drug use surveillance, prospective study, rhabdomyolysis

[*] 〒 104-6591　東京都中央区明石町 8-1
聖路加タワー 36 階
TEL：03-6740-7701(代)，FAX：03-6740-7702
E-mail：ninomiya@ohara-ch.co.jp

要旨：〔目的〕高脂血症もしくは家族性高コレステロール血症の患者において，シンバスタチン錠「OHARA」を 10 mg/ 日もしくはそれ以上の量を投与中に，横紋筋融解症発現の可能性を検討する．
〔方法〕本調査は，プロスペクティブなデータ収集方法で約 2 年間に亘って行った．条件としてシンバスタチン錠「OHARA」を 10 mg/ 日もしくはそれ以上の投与量で 12 週間以上投与された患者の臨床データを収集した．本調査における収集予定症例数は，解析に必要な 340 症例以上とした．
〔結果〕119 の契約施設にてシンバスタチン錠「OHARA」による治療を開始された 1,581 症例が登録された．登録症例のうち 444 症例が条件に合致し，解析を行った．安全性解析対象は，登録症例のうち副作用（ADRs）が発現した 2 症例を加えた 446 症例とした．
安全性の解析における全 ADRs 発現率は 1.79％であった．主な副作用は瘙痒（2 件，0.45％）とクレアチンホスホキナーゼ増加（2 件，0.45％）であった．未知の副作用としては，胃不快感及び肩こりが各 1 件（各 0.22％）認められた．
〔結論〕本調査では，横紋筋融解症，筋肉痛，脱力もしくは他の重篤 ADR は認められなかった．10 mg もしくはそれ以上のシンバスタチン錠「OHARA」による治療は，安全性において特に問題がないことが示唆された．

キーワード：ジェネリック医薬品, シンバスタチン錠「OHARA」, 使用成績調査, プロスペクティブ研究, 横紋筋融解症

はじめに

本邦における動脈硬化性疾患の患者数は増加の一途をたどっており，心疾患や脳血管疾患は死因としても大きな割合を占めている[1]．脂質異常症は，動脈硬化の危険因子の一つに数えられており[2]，様々な大規模臨床試験によって，血清脂質のコントロールが動脈硬化性疾患の発現率低下につながることが示されている[3)～5)]．脂質異常症の治療では，食事療法，運動療法などで効果が得られない場合に薬物療法が選択される[6]．HMG-CoA 還元酵素阻害剤は脂質異常症に対し汎用されている薬剤であるが，その重大な副作用として横紋筋融解症が知られている．HMG-CoA 還元酵素阻害剤による横紋筋融解症は，特に腎機能障害を有する場合，及びフィブラート系薬剤を併用している場合に注意が必要であるとされている[7), 8)]．

シンバスタチン錠 5 mg「OHARA」は，シンバスタチンを含有する後発医薬品として平成 15 年 7 月 4 日より大原薬品工業（株）が販売開始した製剤である．本剤は，HMG-CoA 還元酵素阻害剤であり，上述のように横紋筋融解症が発現するおそれがある．そのため，本剤の販売開始にあたり，使用実態下での増量投与時における横紋筋融解関連症例の発現について使用成績調査を実施したので，その結果を報告する．

方　法

1．調査方法

本調査を開始するにあたり，シンバスタチン錠 5 mg「OHARA」の使用成績調査実施計画書を作成した．平成 15 年 7 月 4 日の販売開始日以降，本剤が採用された施設に対し文書にて依頼を行い，医療施設と契約後，調査を開始した．調査対象は，高脂血症，家族性高コレステロール血症の患者とした．本剤を投与開始した症例において直ちに症例登録票に記入し，登録センターに FAX する中央登録方式によりプロスペクティブな調査を実施した．調査期間は平成 15 年 7 月 4 日から平成 17 年 6 月 30 日までの 2 年間とした．また，平成 16 年 7 月 9 日よりシンバスタチン錠 10 mg，20 mg「OHARA」を上市したことから，この 2 剤形を残余期間の調査に加えた．

なお，本調査における目標収集症例数は，他の高脂血症治療薬の臨床試験，使用成績調査等の設定症例数を考慮して，推計学上の有意差検出に必要と考えられる 340 症例以上とした．

2．用法・用量，投与期間

本調査は，登録された症例のうち，本剤の 1 日投与量が 10 mg 以上の症例を増量症例と規定し，高脂血症，家族性高コレステロール血症の患者に，原則として 12 週以上投与された症例を対象とした．

なお，登録症例のうち副作用が発現した症例は，安全性の観点から，増量の有無に関係なく収集対象とした.

3. 調査項目

今回使用した調査票は，安全性に特化した調査ができるよう設計した．調査項目は，本剤増量投与時に横紋筋融解症が疑われる症状が発現した場合も想定し，関連する自他覚症状及び程度，臨床検査について，以下の項目を設けた.

1）患者背景

患者イニシャル，性別，妊娠の有無，カルテNo.，生年月日，入院・外来区分，身長，体重，喫煙の有無，本剤の使用理由（疾患名，投与前重症度，罹病期間），合併症（肝機能障害，腎機能障害，高血圧症，心疾患，糖尿病，腎疾患等，及びその重症度），既往歴，アレルギー歴，冠動脈疾患の家族歴，医薬品副作用歴，本剤投与前の循環器系治療剤

2）治療の状況

本剤の用法・用量（1日投与量，投与期間），本剤の投与経過，併用薬剤（薬剤名，投与経路，1日投与量，投与期間），併用療法

3）臨床所見

〈血清脂質〉総コレステロール, HDL-コレステロール，LDL-コレステロール，トリグリセリド（TG）

4）有害事象

症状（臨床検査値異常変動を含む），発現日，程度（重篤度），処置（継続，減量，休薬，中止），転帰及び判定日，本剤との因果関係，本剤以外との因果関係，本剤の再投与，横紋筋融解症の疑われる症状が発現した場合の自他覚症状（筋肉痛，脱力感，しびれ等）の程度（なし，軽度，中等度，高度）及び臨床検査値（CK（CPK），血中ミオグロビン，尿中ミオグロビン），経過（副作用等の発現状況，症状及び処置等）

5）臨床検査

〈血液検査〉赤血球数, 血色素量, ヘマトクリット，血小板数，白血球数

〈血液生化学検査〉AST（GOT），ALT（GPT），Al-P，γ-GTP，LDH，総ビリルビン，BUN，クレアチニン，血糖値，電解質（Na，K，Cl）

〈尿検査〉蛋白，糖，ウロビリノーゲン

〈その他〉血圧，クレアチンホスホキナーゼ

4. 症例の取り扱い並びに解析方法

安全性解析対象は，調査票回収症例から，治療中に来院しなくなった症例（10 mg/ 日初回投与以降来院せずを含む），他剤に切り換わった症例（12 週未満），患者希望による中止症例等，投与期間が 12 週に満たないものを除外した症例を対象とした.

すなわち，1 日投与量が 10 mg 以上かつ，投与期間が 12 週以上の症例，及び投与量，投与期間の規定に関わらず，副作用が発現した全症例を解析対象症例とした.

なお，有意差検定は，各調査項目の性質に応じ，χ^2 検定及び Fisher の正確確率検定のいずれかを用い，その有意水準は 5 %とした.

調査結果

1. 登録症例数, 収集症例数, 症例構成及び患者背景

1）登録症例数

本調査において調査実施の契約を締結した医療施設数は計 119 施設であった．登録期間中に登録された症例は計 1,581 症例（男性：495 症例，女性：1,084 症例，不明：2 症例）であった.

登録症例のうち 10 mg/ 日以上の増量症例として再登録された症例は計 521 症例であり，回収不能計 10 症例（回収不能理由：医師の協力が得られず 6 症例，本剤の投与なし 3 症例，未回収 1 症例）を除く計 511 症例（男性：174 症例，女性 337 症例）について調査票を回収した.

安全性解析対象症例は，調査票を回収した計 511 症例のうち，副作用を認めなかった計 67 症例の投与中止例については，次の理由により解析対象から除外した.

すなわち，来院せず 50 例（10 mg/ 日初回投与以降来院せず：10 症例，投与中に来院しなくなり 10 mg/ 日以上の投与が 12 週間未満：40 症例），他剤への切り換え 6 症例，患者の希望による投与中止 4 症例，その他の理由 7 症例（調査票記入時に投与期間が 12 週間未満：3 症例，自己判断で 5 mg/ 日に減量・中断：2 症例，偶発症〔帯状疱疹〕による一時中断：1 例，合併症〔高血圧症・関節リウマチ〕の悪化：1 症例）であった.

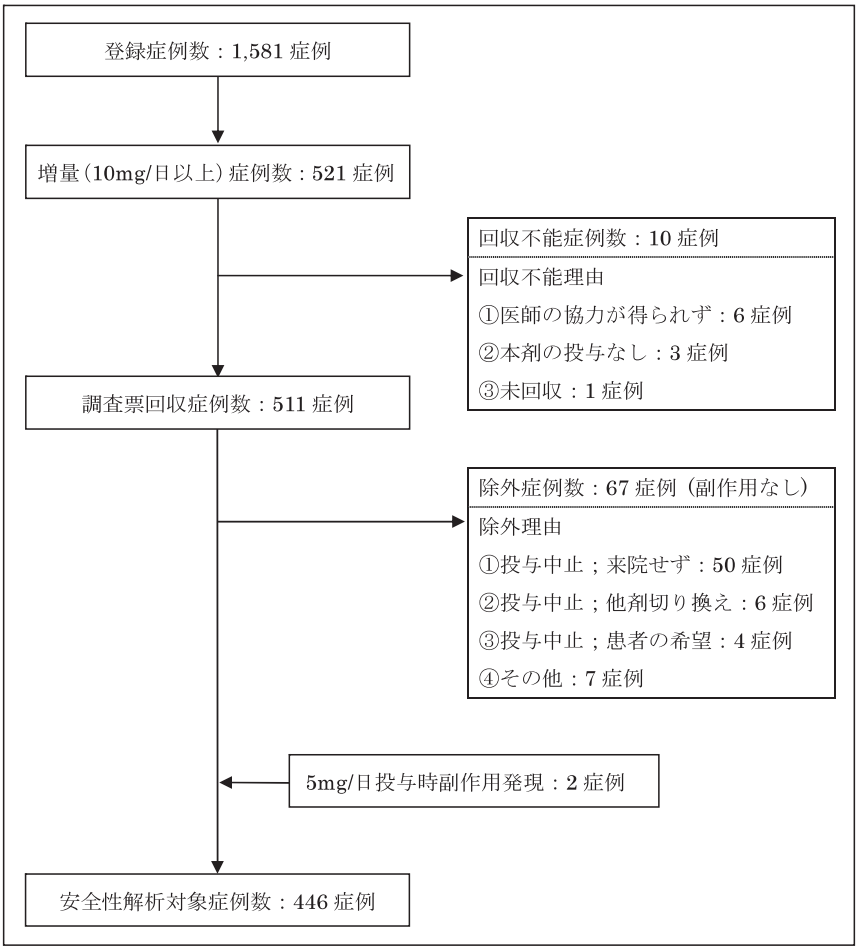
これらの投与中止 67 症例を除外した 444 症例に，5 mg/ 日投与時に副作用が発現した 2 症例を加えた計 446 症例を安全性解析対象症例とした（Fig.1）．

なお，上記の 10 mg/ 日以上の投与症例計 444 症例のうち，10 mg/ 日を超えて投与された症例は計 3 症例（15 mg/ 日：2 症例，20 mg/ 日：1 症例）であり，その 99.3 % にあたる症例が 10 mg/ 日の投与であった．

2）患者背景

安全性解析対象症例の患者背景は Table 1 に示したとおりである．安全性解析対象症例のうち，本剤の使用理由（原疾患）は高脂血症 99.1 %（442 症例）に対し，家族性高コレステロール血症 0.9 %（4 症例）であり，高脂血症が大多数を占めた．また，原疾患の重症度は，軽症 28.9 %（129 症例），中等症 64.8 %（289 症例），重症 6.1 %（27 症例），不明 0.2 %（1 症例）であり，軽症～中等症の割合が多かった．性別では，男性が 35.4 %（158 症例），女性が 64.6 %（288 症例）であった．年齢は 49 歳以下が 10.1 %（45 症例），50 歳以上 65 歳未満が 36.8 %（164 症例），65 歳以上が 53.1 %（237 症例）と，高齢者が半数以上であった．喫煙に関しての内訳は，喫煙が 15.5 %（69 症例），非喫煙が 80.9 %（361 症例），不明が 3.6 %（16 症例）であった．合併症は，有が 71.3 %（318 症例），無が 28.7 %（128 症例）であり，その内訳は，肝機能障害 13.9 %（62 症例），腎機能障害 3.1 %（14 症例），高血圧症 42.4 %（189 症例），心疾患 10.3 %（46 症例），糖尿病 18.2 %（81 症例），また，その他の合併症として 24.0 %（107 症例）であり，合併症としては高血圧症を有している患者が多かった．本剤投与前の循環器系治療薬については，有が 31.2 %（139 症例），無が 68.8 %（307 症例）であった．他に，併用薬は 66.6 %（297 症例）で使用しており，主なものは血管拡張薬，血圧降下薬，糖尿病用薬及び消化性潰瘍薬等であった．

Fig. 1　症例構成



2. 安全性

1）副作用発現頻度

安全性解析対象 446 症例中，副作用発現症例数は 8 症例，発現件数は 16 件であり，副作用発現症例率は 1.79 %であった（Table 2）.

2）副作用の種類と発現状況

器官別大分類では，消化器 0.67 %（3 症例 /446 症例），臨床検査値異常，皮膚，その他がそれぞれ 0.45 %（各 2 症例 /446 症例）であった.

副作用の種類別では，主な副作用として瘙痒及びクレアチンホスホキナーゼ増加があり，それらの副作用発現率はそれぞれ 0.45 %（各 2 症例 /446 症例）であった. その他の既知の副作用として, 嘔気, 嘔吐, 便秘，腹痛の消化器系副作用が各 1 件（各 0.22 %），計 4 件，肝機能検査値異常及び腎機能検査値異常の臨床検査値異常が各 1 件（各 0.22 %），計 2 件，皮膚に関する副作用として発疹が 1 件（0.22 %），倦怠感, 顔面浮腫, 眼瞼浮腫が各 1 件（各 0.22 %）であっ

Table 1　安全性解析対象症例（446 症例）における患者背景

項目	区分	症例数	構成比
対象全体		446	100. 0%
性	男	158	35. 4%
	女	288	64. 6%
年齢	49 歳以下	45	10. 1%
	50 歳以上 65 歳未満	164	36. 8%
	65 歳以上	237	53. 1%
喫煙	喫煙	69	15. 5%
	非喫煙	361	80. 9%
	不明	16	3. 6%
疾患名	高脂血症	442	99. 1%
	家族性高コレステロール血症	4	0. 9%
投与前重症度	軽症	129	28. 9%
	中等症	289	64. 8%
	重症	27	6. 1%
	不明	1	0. 2%
罹病期間	1 年未満	90	20. 2%
	1～3 年	73	16. 4%
	3 年以上	84	18. 8%
	不明	199	44. 6%
合併症	有	318	71. 3%
	無	128	28. 7%
肝機能障害	有	62	13. 9%
	無	384	86. 1%
腎機能障害	有	14	3. 1%
	無	432	96. 9%
高血圧症	有	189	42. 4%
	無	257	57. 6%
心疾患	有	46	10. 3%
	無	400	89. 7%
糖尿病	有	81	18. 2%
	無	365	81. 8%
その他	有	107	24. 0%
	無	339	76. 0%
本剤投与前の循環器系治療薬	有	139	31. 2%
	無	307	68. 8%
併用薬剤	有	297	66. 6%
	無	149	33. 4%
アレルギー歴	有	31	7. 0%
	無	415	93. 0%
副作用歴	有	6	1. 3%
	無	440	98. 7%

た．また，添付文書に記載のない未知の副作用として，胃不快感，肩こり各1件（各0.22％），計2件がみられた．

しかしながら，本調査で報告された副作用は，いずれも重篤なものではなく，また，横紋筋融解症についても認められなかった．

3）患者背景因子別副作用発現状況

Table 3 に安全性解析対象症例 446 例における患者背景因子別にみた副作用発現症例率を示した．

副作用発現症例率において，合併症の項目のうち，「その他の合併症」の有無で有意差が認められた（p=0.0219）．「その他の合併症」有群の5症例の内訳は，関節リウマチ2症例，逆流性食道炎・慢性胃炎1症例，接触性皮膚炎・慢性胃炎1症例，高尿酸血症・坐骨神経痛1症例であった．また，併用薬の有無に関しては有意差を認めなかったが，有群に副作用発現症例率が高い傾向がみられた（p=0.0564）．

その他，性別，年齢，喫煙等の患者背景因子に関しては，有群と無群の間で有意差を認める項目はなかった．

考　察

本使用成績調査は，シンバスタチン錠5mg「OHARA」の発売にあたり，本剤の増量投与時における横紋筋融解症例の発現に関して調査するために実施した．

調査の結果，増量症例とした444症例のほとんどが10mg/日投与（15mg/日：2症例，20mg/日：

Table2　副作用発現頻度

時　期	使用成績調査 平成15年7月4日 ～ 平成17年6月30日	
調査施設数	119	
調査症例数	1,581※1	446※2
副作用の発現症例数	8	8
副作用の発現件数	16	16
副作用の発現症例率	0.51%	1.79%
副作用の種類	副作用等の種類別発現件数（%）	
臨床検査	2（0.13）	2（0.45）
クレアチンホスホキナーゼ増加	2（0.13）	2（0.45）
肝機能検査値異常	1（0.06）	1（0.22）
腎機能検査値異常	1（0.06）	1（0.22）
皮膚	2（0.13）	2（0.45）
発疹	1（0.06）	1（0.22）
瘙痒	2（0.13）	2（0.45）
消化器	3（0.19）	3（0.67）
嘔気	1（0.06）	1（0.22）
嘔吐	1（0.06）	1（0.22）
便秘	1（0.06）	1（0.22）
腹痛	1（0.06）	1（0.22）
胃不快感※3	1（0.06）	1（0.22）
その他	2（0.13）	2（0.45）
肩こり※3	1（0.06）	1（0.22）
倦怠感	1（0.06）	1（0.22）
顔面浮腫	1（0.06）	1（0.22）
眼瞼浮腫	1（0.06）	1（0.22）

※1 本剤を投与し、登録された症例（登録症例）を母数とした。

※2 安全性解析対象症例数

※3 未知の副作用

1症例）であり，海外での用量（通常の開始投与量：20mg/日，FDA認可の最高投与量：80mg/日）[9]より低い投与量であった．

安全性解析対象446症例における副作用発現症例率は1.79％（8症例，16件）であった．日本で実施されたシンバスタチンの大規模臨床試験[10]の副作用発現症例率3.3％と比較すると，本調査における発現症例率が低くなっており，この原因の一つとして投与した観察期間が異なることが考えられる．大規模臨床試験の調査期間は6年間（シンバスタチン平均投与期間が3.41年/症例）であるのに対し，本調査は2年間（シンバスタチン10mg/日以上の平均投与期間が21.74週/症例）であったため，本調査期間中に検出されなかった副作用が存在していた可能性も否定できない．

添付文書に記載のない未知の副作用として胃不快感，肩こりが各1件認められたが，いずれも軽微なものであった．また，シンバスタチン錠「OHARA」10mg/日以上投与の444症例中3症例において，10mg/日を超える用量が投与されていたが，いず

Table 3　安全性解析対象症例（446症例）における副作用発現症例率

要因		症例数	副作用発現			検定
			症例数	件数	症例率	
対象全体		446	8	16	1.79%	—
性	男	158	1	3	0.63%	p=0.2696[a)] (n.s.)
	女	288	7	13	2.43%	
年齢	49歳以下	45	1	2	2.22%	p=0.9689[b)] (n.s.)
	50歳以上65歳未満	164	3	5	1.83%	
	65歳以上	237	4	9	1.69%	
喫煙	喫煙	69	2	5	2.90%	p=0.6200[a)] (n.s.)
	非喫煙	361	6	11	1.66%	
	不明	16	0	0	0.00%	—
疾患名	高脂血症	442	8	16	1.81%	p=1.0000[a)] (n.s.)
	家族性高コレステロール血症	4	0	0	0.00%	
投与前重症度	軽症	129	3	6	2.33%	p=0.7028[b)] (n.s.)
	中等症	289	5	10	1.73%	
	重症	27	0	0	0.00%	
	不明	1	0	0	0.00%	—
罹病期間	1年未満	90	3	5	3.33%	p=0.3104[b)] (n.s.)
	1～3年	73	0	0	0.00%	
	3年以上	84	2	5	2.38%	
	不明	199	3	6	1.51%	—
合併症	有	318	8	16	2.52%	p=0.1120[a)] (n.s.)
	無	128	0	0	0.00%	
肝機能障害	有	62	0	0	0.00%	p=0.6068[a)] (n.s.)
	無	384	8	16	2.08%	
腎機能障害	有	14	0	0	0.00%	p=1.0000[a)] (n.s.)
	無	432	8	16	1.85%	
高血圧症	有	189	2	3	1.06%	p=0.4762[a)] (n.s.)
	無	257	6	13	2.33%	
心疾患	有	46	1	2	2.17%	p=0.5844[a)] (n.s.)
	無	400	7	14	1.75%	
糖尿病	有	81	3	5	3.70%	p=0.1624[a)] (n.s.)
	無	365	5	11	1.37%	
その他	有	107	5	11	4.67%	p=0.0219*[a)]
	無	339	3	5	0.88%	
本剤投与前の循環器系治療薬	有	139	5	8	3.60%	p=0.1147[a)] (n.s.)
	無	307	3	8	0.98%	
併用薬剤	有	297	8	16	2.69%	p=0.0564[a)] (n.s.)
	無	149	0	0	0.00%	
アレルギー歴	有	31	1	3	3.23%	p=0.4407[a)] (n.s.)
	無	415	7	13	1.69%	
副作用歴	有	6	0	0	0.00%	p=1.0000[a)] (n.s.)
	無	440	8	16	1.82%	

a) Fisherの正確確率検定　b) χ^2検定　＊；$p<0.05$　n.s.；有意差なし

れの症例においても副作用の発現は認めなかった.

筋障害関連副作用として2症例にクレアチンホスホキナーゼの増加が認められたが，ACC/AHA/NHLBIにより定義されている横紋筋融解症[9]及び筋肉痛，脱力感等の初期症状は認められなかった．この点に関しては，かねてより，筋肉痛や脱力感等の筋症状やクレアチンホスホキナーゼ上昇，ミオグロビン尿等，横紋筋融解症の初期症状に関し注意喚起が行われている[7),8)]ため，横紋筋融解症に至る以前に本剤の投与中止などの適切な処置が行われたことが考えられる．他に，同副作用が比較的稀な副作用であり，観察期間が限定されていたことも少なからず影響していると思われる．さらに，シンバスタチンによる大規模臨床試験においても横紋筋融解症例は検出されておらず[10]，本調査で横紋筋融解症が認められなかったことについては，妥当性のある結果であったと考える．

患者背景因子別にみた副作用発現症例率では，「合併症」の項目のうち，「その他の合併症」を有する場合に有意差を認めたが，その内訳をみてみると，とくに副作用発現症例率に影響を及ぼすものではなく，主要な合併症以外の複数の合併症を，“その他の合併症”として，1つの項目にまとめたことによるもので，安全性に関わる特定の傾向を示す結果ではないと考える．

また，併用薬の有無に関しては，有群に副作用発現症例率が高い傾向がみられた（p=0.0564）．このことは，複数の薬剤が併用投与されたことにより，副作用の発現が増加したものといえる．

本調査の結果，横紋筋融解症及び他の重篤副作用の発現は認められず，シンバスタチン錠「OHARA」の10mg / 日以上投与時の安全性には特に問題はないと考えられた.

まとめ

シンバスタチン錠「OHARA」が10mg/ 日以上を12週間以上投与された症例を対象に，使用成績調査を実施し，以下の結果を得た.

安全性解析対象446症例における副作用発現症例率は1.79％（8/446症例）であり，主な副作用は瘙痒及びクレアチンホスホキナーゼ増加が各2件（0.45％）であった．未知の副作用として胃不快感，肩こりが各1件報告されたが，横紋筋融解症の発現は認めなかった.

本調査結果は，平成17年9月29日に当局へ「シンバスタチン錠「OHARA」市販後調査報告書」として提出した.

謝　辞

稿を終えるにあたり，本使用成績調査に多大なご協力を賜り，貴重な情報をご提供いただきました先生方に厚く御礼申し上げます.

文　献

1）厚生労働省：第6表　性別にみた死因順位（第10位まで）別死亡数・死亡率（人口10万対）・構成割合．平成18年人口動態統計（確定数）の概況．厚生労働省ホームページ，2007
2）日本動脈硬化学会：高脂血症治療ガイド2004年版．第1版，日本動脈硬化学会，南山堂，東京，2004, 4-9
3）Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study（4S）. *Lancet*, 1994；344：1383-9.
4）Matsuzaki M., Kita T., Mabuchi H., *et al*.; Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia. *Circ J*., 2002；66：1087-95.
5）Mabuchi H., Kita T., Matsuzaki M., *et al*.; Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease: secondary prevention cohort study of the Japan Lipid Intervention Trial（J-LIT）. *Circ J*., 2002；66：1096-100.
6）日本動脈硬化学会：動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年版．第1版，日本動脈硬化学会，東京，2007, 39-49
7）厚生省薬務局：高脂質血症治療薬（フィブラート系薬剤，HMG-CoA還元酵素阻害剤）と横紋筋融解症，医薬品副作用情報　No. 112（1992）
8）厚生省薬務局：プラバスタチンナトリウム，シンバスタチンと横紋筋融解症．医薬品副作用情報　No. 119（1993）
9）Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, *et al*.; ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J. Am Coll Cardiol*., 2002；40：567-72.
10）Matsuzawa Y., Kita T., Mabuchi H., *et al*.; Sustained reduction of serum cholesterol in low-dose 6-year simvastatin treatment with minimum side effects in 51,321 Japanese hypercholesterolemic patients. *Circ J*., 2003；67：287-94.

〔短　　報〕

本態性高血圧患者における先発医薬品（アダラート CR®）から後発医薬品（コリネール CR®）への切り替えに関する臨床評価

Clinical Evaluation of Substituting a Brand-name Product (Adalat CR®) with a Generic Product (Corinael CR®) among Patients with Essential Hypertension

菊池　大輔[a,b]，小原　拓[*,c,d]，高橋　則男[a]，高橋　武[a]，小林　寛子[a]，猪狩　有紀恵[a]，
大久保　孝義[d,e]，今井　潤[c,d]，齋藤　真一郎[f]，吉崎　文彦[b]，高橋　將喜[a]

Daisuke Kikuchi[a,b], Taku Obara[*,c,d], Norio Takahashi[a], Takeshi Takahashi[a], Hiroko Kobayashi[a], Yukie Igari[a], Takayoshi Ohkubo[d,e], Yutaka Imai[c,d], Shinichiro Saito[f], Fumihiko Yoshizaki[b], Masanobu Takahashi[a]

[a] 仙台逓信病院薬剤部
[b] 東北薬科大学薬学研究科生薬学教室
[c] 東北大学大学院薬学研究科臨床薬学講座
[d] 東北大学 21 世紀 COE ‘医薬開発統括学術分野創生と人材育成拠点’
[e] 東北大学大学院薬学研究科医薬開発構想寄附講座
[f] 仙台逓信病院内科

Received March 31,2008
Accepted May 29, 2008

Summary：Generic products are not sufficiently used in Japan. One of the reasons for this situation may be insufficient information on the efficacy and safety of generic products. The objective of the present study was to retrospectively evaluate the substitution of the brand-name product of nifedipine (Adalat CR®) by the generic product (Corinael CR®), among 81 patients with essential hypertension in Sendai Postal Services Agency Hospital. For this retrospective study, we used data from patients' medical records and information on drug prescriptions. Among the 56 patients in whom the brand-name product was changed to the generic product after taking the brand-name product for > 1 year, and in whom informed consent was obtained, the dose of nifedipine was increased or other antihypertensive drugs were after substitution in 8 patients, and 4 patients stopped taking the generic product within 1 year after substitution. No patients stopped taking the generic product due to adverse events. Among 28 patients who were taking both the brand-name and generic products of nifedipine, their regimen was not changed for > 1 year before and after substitution. Informed consent was obtained, and the systolic/diastolic blood pressure and number of adverse events were 138.8 ± 10.8/82.0 ± 7.4 mmHg and 154 events before substitution and 138.6 ± 11.0/82.3 ± 5.9 mmHg and 148 events after substitution. In the present study, we evaluated the substitution of a brand-name product (Adalat CR®) by a generic product (Corinael CR®) in Sendai Postal Services Agency Hospital. However, further study is needed to properly evaluate the efficacy and safety of generic products.

* 〒 980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1
東北大学病院外来棟 5 階
TEL：022-717-7770，FAX：022-717-7776
E-mail：dontaku@mail.tains.tohoku.ac.jp

Keywords：Generic product, retrospective study, efficacy, safety

要旨：本邦においては，後発医薬品の使用は不十分である．その原因の１つには，後発医薬品の有効性や安全性における情報が不十分であることが挙げられる．本研究の目的は，仙台逓信病院において，先発医薬品アダラート CR®（バイエル薬品株式会社）から後発医薬品コリネール CR®（日医工株式会社）への切り替えが行われた本態性高血圧患者 81 名に関して，先発医薬品から後発医薬品への切り替えについて臨床評価を行うことである．本研究は，患者のカルテ情報および薬剤部薬歴データに基づいて行われた．先発医薬品を１年以上服用後に後発医薬品に切り替えられ，カルテ閲覧に関して同意の得られた患者 56 名のうち，8 名において，後発医薬品への切り替え後に，ニフェジピンの増量または他剤追加が行われ，後発医薬品への切り替え後１年以内に後発医薬品を中止した患者は 4 名であった．服用中止となるような重篤な有害事象は認められなかった．先発医薬品から後発医薬品への切り替え前後それぞれ１年の間に処方変更がなく，カルテ閲覧に関して同意の得られた患者 28 名において，切り替え前後の収縮期 / 拡張期血圧・有害事象はそれぞれ，138.8 ± 10.8/82.0 ± 7.4 mmHg・154 件，138.6 ± 11.0/82.3 ± 5.9 mmHg・148 件であった．本研究において，本態性高血圧患者における先発医薬品（アダラート CR®）から後発医薬品（コリネール CR®）への切り替えに関する臨床評価を行ったが，有効性・安全性等の厳密な評価を行うためには，更なる検討が必要である．

キーワード：後発医薬品，後ろ向き研究，有効性，安全性

1．序論

本邦の 2005 年度における国民医療費は 33 兆円を超え，2025 年には約 56 兆円を超すと試算されており，今後，医療費の増加が深刻な問題となってくる [1]．一方で，医療保険者や医療機関を受診している被保険者の薬剤費の削減が期待されている．しかしながら，2006 年の各種調査 [2-4] において，後発医薬品の有効性・安全性・情報量等に不安を感じている医療従事者が多いことが報告されている．この不安の原因の１つには，後発医薬品の臨床データの不足が挙げられる．

そこで，仙台逓信病院（以下，当院）では，後発医薬品を服用している患者のカルテ調査を行うことで，後発医薬品の臨床的評価を行ってきた [5-9]．今回，当院において，カルシウム拮抗薬であるニフェジピンの先発医薬品アダラート CR®（バイエル薬品株式会社）から後発医薬品コリネール CR®（日医工株式会社）への切り替えが行われた本態性高血圧患者を対象として，先発医薬品から後発医薬品への切り替えについて臨床評価を行った．

2．対象および方法

(1) 対象

本調査対象者は，先発医薬品アダラート CR® から後発医薬品コリネール CR® への切り替えが行なわれた降圧治療中の本態性高血圧患者である．なお，当院では，2005 年 11 月に，アダラート CR® 服用患者全員においてコリネール CR® への切り替えが行われた [10]．

(2) 研究デザイン

本調査は，当院薬剤部の患者薬歴電子データ及びカルテ情報に基づく後ろ向き研究である．カルテ閲覧に関しては，対象患者に対して十分説明を行い，文書による同意を取得している．また，本研究プロトコールは，当院倫理委員会の承認を得ている．

(3) 評価項目

・血圧値，心拍数

血圧値及び心拍数は，外来受診ごとに水銀血圧計または自動血圧計を用いて，坐位で毎回同側の上腕で測定した．先発医薬品服用期間及び後発医薬品服用期間の血圧値及び心拍数については，各期間に測定した全ての値の平均値を分析に用いた．

・生化学検査値

先発医薬品服用期間及び後発医薬品服用期間の肝機能検査値 [GOT（基準値 : 10-40IU/l），GPT（基準値 : 5-45IU/l），ALP（基準値 : 105-320IU/l），γ - GTP（基準値 : 8-70IU/l）]，CK（基準値 : 23-180IU/l），腎機

能検査値 [BUN（基準値 : 8-20mg/dl），Cr（基準値 : 0.5-1.1mg/dl）] について可能な限り調査し，各期間に測定した全ての値の平均値を分析に用いた. なお，検査基準値は当院のものを使用した.

・有害事象

調査期間を通して調査対象者に当該薬剤に関係なく出現したあらゆる有害事象をカルテより抽出した.

・服薬コンプライアンス

（Daily Medication Adherence; DMA）

服薬コンプライアンスは，Daily Medication Adherence（DMA）という指標を用いて評価した[11]．DMA は薬剤処方日数と受診間隔日数の割合から算出される．先発医薬品服用期間においては，後発医薬品への切り替え時の 1 年前に最も近い受診日から切り替え時の直前の受診日までの約 1 年間に処方された薬剤の処方日数の合計を，切り替え時の 1 年前に最も近い受診日から切り替え時までの日数で除して求めた．後発医薬品服用期間においては，切り替えを行った受診日から 1 年後に最も近い受診日までの処方日数の合計で，その間の薬剤処方日数を除して求めた.

（4）統計解析

評価は，切り替え前後それぞれ 1 年間で行った. 先発医薬品服用期間と後発医薬品服用期間の血圧値・心拍数・生化学検査値・DMA の比較には t- 検定を用いた．カルテ閲覧に対する同意の有無による後発医薬品継続服用率の比較には χ^2 検定を用いた. 統計学的有意水準は $p<0.05$ とした．なお，統計解析には Microsoft Excel2003 分析ツール及び，SAS Version 9.1（SAS Institute，Cary，NC，USA）を用いた.

3. 結果

（1）対象者の内訳（Fig. 1）

先発医薬品から後発医薬品への切り替えが行われた患者は 81 名であった．そのうち，先発医薬品の服用期間が 1 年未満であった患者 25 名を除外した 56 名にカルテ閲覧に関する同意書取得を行った. その結果，カルテ閲覧に同意の得られなかった患者が 16 名，同意が得られても，後発医薬品への切り替え後，服用期間が 1 年以内の患者が 4 名，処方変更等があった患者が 8 名（増量 4 名，他剤追加 4 名）認められ，残りの 28 名が，有効性・安全性等の解析対象者である．なお，同意書取得を行った患者 56 名における後発医薬品の 1 年間服用継続率は 87.5％（49/56）であり，カルテ閲覧に対する同意の有無で，後発医薬品の 1 年間服用継続率に有意な差は認められなかった [同意あり : 90.0％（36/40）vs. 同意なし : 81.3％（13/16），p=0.37].

（2）患者背景（Table 1）

対象患者の平均年齢は 65.3 ± 10.3 歳で，女性は 11 名（39％）であった．合併症で最も多かったものは糖尿病と脂質異常症でそれぞれ 9 名（32％）であり, 次いで高尿酸血症は 6 名（21％）であった.

Fig. 1　解析対象者

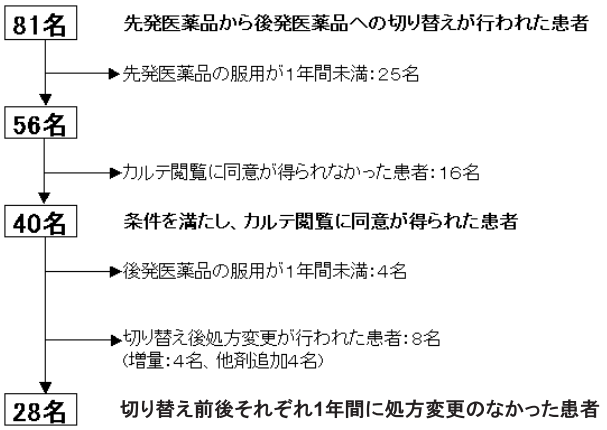


Table 1　患者背景

	n=28
年齢(歳)	65.3±10.3
女性, n(%)	11　(39)
身長(cm),(n=27)	160.3±7.7
体重(kg),(n=27)	62.3±10.1
BMI(kg/m^2),(n=27)	24.2±2.8
喫煙, n(%)	3　(11)
飲酒, n(%)	16　(57)
脳血管疾患, n(%)	3　(11)
心疾患, n(%)	4　(14)
糖尿病, n(%)	9　(32)
高尿酸血症, n(%)	6　(21)
脂質異常症, n(%)	9　(32)
腎障害, n(%)	4　(14)
肝障害, n(%)	3　(7)

平均±SD. BMI; Body Mass Index.

(3) 降圧薬療法

切り替えが行われた時点における単剤服用者は10名（36％），2剤併用者は12名（43％），3剤以上服用者は6名（21％）であった．併用者のうち，アンジオテンシン変換酵素阻害薬併用者が13名（46％）と最も多く，次いでα遮断薬，β遮断薬併用者がそれぞれ5名（19％）であった．ニフェジピンの1日の服用量は，20mgが12名（43％），40mgが15名（54％），80mgが1名（3％）であった．また，ニフェジピンの服用時間は，1日1回朝食後服用が15名（54％），1日2回朝・夕食後服用が12名（43％），1日2回起床直後・夕食後服用が1名（3％）であった．

(4) 有効性（Fig. 2）

後発医薬品への切り替え前の血圧平均値は収縮期/拡張期：138.8 ± 10.8/ 82.0 ± 7.4mmHg，切り替え後は138.6 ± 11.0/ 82.3 ± 5.9mmHgであり，収縮期血圧及び拡張期血圧共に，切り替え前後で有意な差は認められなかった（p=0.91/p=0.78）．また，切り替え前の平均心拍数は78.5 ± 10.8拍/分，切り替え後は78.7 ± 12.0拍/分であり，心拍数に切り替え前後で有意な差は認められなかった（p=0.86，27名）．また，切り替え後1年以内に後発医薬品の増量または他剤追加のあった8名の，処方変更以前の血圧データを加えて比較した場合も，切り替え前後で明らかな差は認められなかった［収縮期/拡張期：137.9 ± 9.9/ 81.9 ± 6.8 ⇒ 138.7 ± 10.7/82.2 ± 5.7 mmHg, p=0.53/p=0.66］.

(5) 生化学検査値（Table 2）

生化学検査値においても，切り替え前後で有意な差は認められなかった．生化学検査値に関しては，ある程度変動が認められたが，いずれも臨床的に特

Fig. 2　有効性

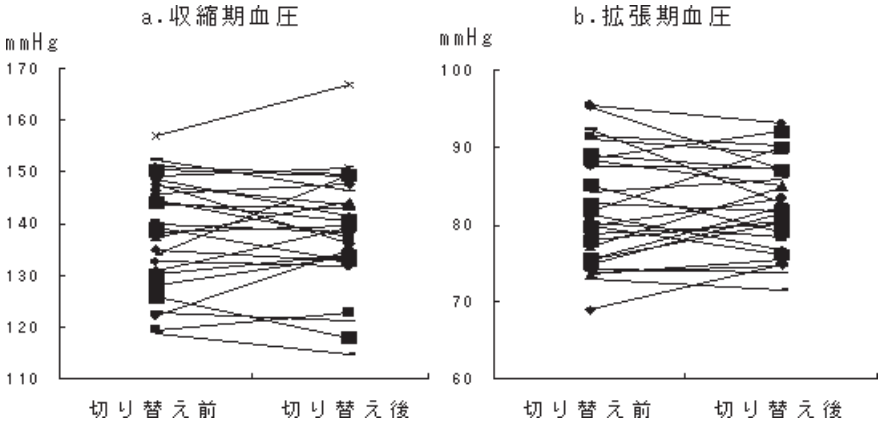


Table 2　生化学検査値

	n	切り替え前	切り替え後	p
GOT (IU/L)	24	22.7±6.5	24.3±10.8	0.37
GPT (IU/L)	24	26.6±15.4	29.3±25.4	0.45
ALP (IU/L)	21	252.4±.70.9	249.2±74.6	0.57
γ-GTP (IU/L)	23	43.1±40.4	40.0±27.8	0.40
CK (IU/L)	14	113.1±50.2	112.1±63.9	0.89
BUN (mg/dl)	21	15.4±5.1	15.6±5.3	0.76
Cr (mg/dl)	21	0.85±0.2	0.84±0.2	0.54

平均±SD.

GOT:glutamic-oxaloacetic transaminase（基準値 10-40); GPT:glutamic pyruvic transaminase（基準値 5-45); ALP:alkaline phosphatase（基準値 105-320); γ-GTP:γ-gamma glutamyl transpeptidase（基準値 8-70); CK:Creatine kinase（基準値 23-180); BUN:blood urea nitrogen（基準値 8-20); Cr:Creatinine（基準値 0.5-1.1）

に問題となるものは認められなかった.

(6) 安全性 (Table 3)

切り替え前後それぞれ1年間での有害事象発生数は先発医薬品服用期間で154件，後発医薬品服用期間で148件であった．また，切り替え後1年以内に後発医薬品の服用を中止した4名の先発医薬品服用期間の有害事象は，検査値異常が3件，筋骨格系が1件，心臓全般が1件，神経系が1件であり，後発医薬品服用期間の有害事象は，検査値異常が7件であった．ニフェジピン服用中止に至る重篤な有害事象は認められなかった.

(7) DMA

切り替え前のDMAの平均は96.1±0.8%，切り替え後のDMAの平均は98.1±0.5%であり，切り替え前後でDMAの平均に有意な上昇が認められた(p=0.03，28名).

Table 3　有害事象

(件)	切り替え前	切り替え後
アレルギー/免疫	1	0
聴覚/耳	2	2
心臓全般	3	3
全身症状	6	9
皮膚症状	5	2
消化器症状	15	7
出血	0	3
臨床検査値異常	65	86
筋骨格系	6	9
神経系	8	6
眼球/視覚	1	0
疼痛	9	3
肺/上気道系	9	5
腎/泌尿器系	5	2
症候群	18	10
肥満症	1	0
ピロリ菌	0	1
合計	154	148

5. 考察

当院では，複数存在するニフェジピンの後発医薬品の中からメーカーの薬品製造体制・情報量及び情報提供体制・先発医薬品からの切り替えによる経済的効果等を考慮し，コリネールCR®（日医工株式会社）を2005年11月より導入している[10]．近年，後発医薬品使用促進策が展開される中で，医療関係者においては，後発医薬品の品質・薬剤に関する情報提供体制の不備，およびそれらの企業間格差[12]に対しての不安も多く報告されている．そこで，患者カルテ情報を用いて，薬剤の有効性や安全性の評価を行った．しかしながら，本調査のような後ろ向き研究の場合，同意の得られた患者のみにおける検討となるため，同意の有無による対象の選択バイアスが問題となる．本調査においては，カルテ閲覧に対する同意の有無で，切り替え後それぞれ1年間の服薬継続率に差は認められなかったものの，カルテ閲覧に同意した患者に比べて，同意しなかった患者のほうが後発医薬品に対して悪い印象を持っている可能性は十分に考えられ，その点が有効性や服薬コンプライアンスに影響している可能性も十分に考えられる．しかしながら，医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドラインには「法は，個人情報の目的外利用や個人データの第三者提供の場合には，原則として本人の同意を得ること」とあり[13]，この倫理的配慮から，調査を行う上で「患者の同意」は不可欠であると考える.

今回，切り替え前後における有効性・安全性の検討に加え，服薬コンプライアンスについても比較を行った．今回，服薬コンプライアンスの評価に用いたDMAは，服薬コンプライアンスを直接測定した指標ではないため，実際の服薬コンプライアンスを厳密に反映しているとは言えない．しかしながら，これまでに，DMAと同様の概念を用いて評価された服薬コンプライアンスの不良の原因の1つに経済的な問題があることや，後発医薬品への切り替えが服薬認容性改善の最も大きな因子であったとの報告も存在する[14,15]．従って，医療経済的な観点からも，切り替え前後における患者の服薬行動の変化を，DMAを用いて評価することは有意義な可能性があ

る．また，後発医薬品の有効性を的確に評価するためにも，服薬コンプライアンスの変化の有無を把握した上で先発医薬品と後発医薬品の有効性・安全性を比較することも必要であると考えられる．薬剤の有効性が服薬コンプライアンスと密接に関わっていることは明らかであり，薬剤の有効性評価において，患者の服薬コンプライアンスを評価することは，薬剤を適切に評価する上で重要である．しかしながら，これまでに後発医薬品の有効性に関しては，先発医薬品と同等とする報告と同等ではないとする報告の両方が存在するが[5-9,16-22]，服薬コンプライアンスの変化を同時に考慮した報告は少ない．本調査結果においては，切り替え前に比べ切り替え後1年間に服薬コンプライアンスに有意な改善が認められたが，収縮期血圧及び拡張期血圧共に有意な差は認められなかった．また，血圧の変化と服薬コンプライアンスの変化の相関は，収縮期血圧で |R|=0.12，p=0.54，拡張期血圧で |R|=0.24，p=0.20 と明らかな相関関係は認められなかった．1年間で 2.0％の DMA 上昇が，臨床的に意味のある変化ではなかった可能性も考えられる．また，服薬コンプライアンスのどの程度の上昇が，有効性に反映されるかは不明であり，今後，服薬コンプライアンスの変化と臨床上の有効性の変化との関連をより詳細に検討する必要がある．

本調査は，カルテ調査に基づく後ろ向き研究であるため，いくつかの限界がある．第一に，あらかじめデザインされた研究ではないため，カルテ閲覧に対する同意が得られず，先発医薬品から後発医薬品への切り替えが行われた前後での血圧値・生化学検査等の情報を用いることができない場合や，それらの情報に欠損があり，切り替えの行われた全対象者 81 名において有効性及び安全性を評価することができず，35％にあたる 28 名においてのみの評価となってしまった点である．また，1年以内に処方変更が行われている患者において，その理由を明らかにすることはできなかった．特に，本研究における条件を満たし，カルテ閲覧に同意が得られた患者 40 名の2割に相当する8名において，切り替え後に処方変更が行われており，それら合計8名を除外した対象における有効性の比較が，正しい有効性の比較であるとは言い切れず，切り替え後に処方変更のあった患者は後発医薬品の効果が不十分であった可能性も考えられる．しかしながら，その一方で，限られた対象であっても，後発医薬品の臨床における有効性・安全性の評価を行ったという点で，非常に貴重な報告と考える．また，切り替え前後それぞれ6ヶ月間で検討した場合，有効解析対象者は 34 名となり，収縮期 / 拡張期血圧の前後較差の標準偏差（SD）は 12.2/7.4 であり，臨床的に意味のある差異を 5/3mmHg，αを 0.05 とすると，34 名での検出力は 39.4/38.7％と不十分であった．しかし，切り替え前後それぞれ1年間の検討においては，収縮期 / 拡張期血圧の前後較差の SD は 6.5/4.6 であるので，臨床的に意味のある差異を 5/3mmHg，α を 0.05 とすると，28 名での検出力は 82.1/68.4％と十分であった．したがって，血圧値の比較を行った対象においては，収縮期血圧に関する検出力は十分であった上で切り替え前後に差がないという結果であったと考えられる．拡張期血圧に比べ収縮期血圧の方が臨床的に重要であることが明らかとされていることから，本研究は必要最低限の意義を有する研究であると思われる．第二に，変動が大きく，白衣効果などの影響を受ける外来血圧値のみで患者の血圧値を評価している点である．近年，家庭で自己測定された血圧（家庭血圧）の有用性が明らかにされ，薬効評価においても家庭血圧を用いることが推奨されている[23]．従って，より適切に後発医薬品の有効性を評価するためには，家庭血圧を用いて検討する必要がある．

政府は「後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム」において後発医薬品の使用環境の整備と同時にその使用を促進しており[24]，2008 年度の診療報酬改定では処方箋内チェック欄の「後発医薬品への変更可」欄から「後発医薬品への変更不可」欄と改め，後発医薬品に変更できることを原則とすることになった[25]．医師が「後発医薬品への変更不可」欄に署名をしていない場合は，患者に対して後発医薬品への変更について十分に説明し，患者が同意した場合に先発医薬品から後発医薬品への変更調剤が可能となる．したがって，後発医薬品を選択導入する際に，的確に後発医薬品を選択することが必要である．

将来，日本ジェネリック医薬品学会が実施を表明しているように，後発医薬品に関する市販後臨床試

験やケースコントロールスタディの実施等により，後発医薬品の有効性・安全性等の臨床データが蓄積されることで，多くの医師，薬剤師等の医療従事者が抱えている後発医薬品の有効性や安全性及び後発医薬品間の格差に対する不安を取り除くことが可能であると考える．

6．結論

今回，当院において，本態性高血圧患者における先発医薬品（アダラート CR®）から後発医薬品（コリネール CR®）への切り替えに関する臨床評価を行ったが，有効性・安全性等の厳密な評価を行うためには，更なる検討が必要である．

引用文献

1）厚生労働省：平成 15 年度国民医療費の概況．（http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-iryohi/03/index.html），2003.
2）日本医師会：ジェネリック医薬品に関する緊急調査．（http://www.med.or.jp/teireikaiken/20060912_1.pdf），2006.
3）公正取引委員会：医療用医薬品の流通実態に関する調査報告書．（http://www.jftc.go.jp/pressrelease/18index.html），2006.
4）中嶋幹郎，山下千恵，田代浩幸，川原利春，永田修一，中村博：処方せん様式変更に伴う後発医薬品の利用状況の変化と薬剤師の意識．ジェネリック研究，2007；1：111-7.
5）小原拓，高橋將喜：シンバスタチン―臨床的有用性の評価―．調剤と情報，2006；12：1335-40.
6）高橋則男，小原拓，佐藤茜，高橋武，小林寛子，猪狩有紀恵，菊池大輔，堀川剛，齋藤真一郎，大久保孝義，今井潤，高橋將喜：本態性高血圧患者における Nilvadipine の有効性と安全性の評価；―先発医薬品（ニバジール®）から後発医薬品（ニバディップ®）への切り替え―．医薬品相互作用研究，2007；31：15-20.
7）高橋武，小原拓，高橋則男，小林寛子，猪狩有紀恵，菊池大輔，駒井理恵，齋藤真一郎，大久保孝義，今井潤，高橋將喜：本態性高血圧患者におけるメシル酸ドキサゾシンの有効性と安全性の評価；―先発医薬品（カルデナリン®）から後発医薬品（ドキサゾン®）への切り替え―．医薬品相互作用研究，2007；31：9-14.
8）小林寛子，小原拓，高橋則男，高橋武，猪狩有紀恵，及川卓也，齋藤真一郎，大久保孝義，今井潤，高橋將喜：本態性高血圧患者における塩酸マニジピンの有効性と安全性の評価；―先発医薬品（カルスロット®）から後発医薬品（マニジップ®）への切り替え―．薬学雑誌，2007；127：2045-50.
9）小原拓，高橋將喜，高橋則男，高橋武，小林寛子，猪狩有紀恵，菊池大輔，村井華代，田中宏治，大久保孝義，齋藤真一郎，今井潤：Ⅱ型糖尿病におけるボグリボースの先発医薬品（ベイスン®）と後発医薬品（ボグリダーゼ®）の臨床的評価．ジェネリック研究，2007；2：44-50.
10）高橋將喜，小原拓：ジェネリック医薬品の臨床的評価からみえるもの．日本病院薬剤師会雑誌，2008；44：73-4.
11）Grant RW., O'Leary KM., Weilburg JB., Singer DE., Meigs JB: Impact of concurrent medication use on statin adherence and refill persistence. *Arch Intern Med*, 2004；164：2343-8.
12）飯嶋久志，亀井美和子，小清水敏昌，白神誠：ジェネリック医薬品における独自情報の客観的評価．薬学雑誌，2005；125：739-47.
13）厚生労働省：医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン．（http://www.mhlw.go.jp/houdou/2004/12/dl/h1227-6a.pdf），2004.
14）Shrank WH., Hoang T., Ettner SL., Glassman PA., Nair K., DeLapp D., Dirstine J., Avorn J., Asch SM: The implications of choice: prescribing generic or preferred pharmaceuticals improves medication adherence for chronic conditions. *Arch Intern Med*, 2006；166：332-7.
15）Van Wijk BL., Klungel OH., Heerdink ER., de Boer A: Generic substitution of antihypertensive drugs: does it affect adherence? *Ann Pharmacother*, 2006；40：15-20.
16）三室卓久，石塚文平：ウテメリン®注の後発品で頻発した液漏れ，血管痛などの有害事象についての検討．産科と婦人科，2004；71：827-30.
17）平野正志，長谷部宏：ウテメリン®注の後発品点滴静注で上腕両側に発疹の発現をみた 1 症例．カレントテラピー 2005；24：102-4.
18）飯嶋久志，小清水敏昌，白神誠：ジェネリック医薬品における独自情報の客観的評価．薬学雑誌，2007；127：541-5.
19）國領俊之，松本名美，菅原義生，山田衆：プラバスタチン製剤先発医薬品と後発医薬品における臨床効果の比較．医療薬学，2006；32：912-6.
20）平野勉：プラバスタチンナトリウム先発医薬品から後発医薬品への切り替えによる血清脂質の変動．*Progress in Medicine*, 2005；25：2415-7.
21）本田孝也：ユーザーの立場からジェネリック医薬品を考える（2）開業医の立場から．医学のあゆみ，2004；210：133-5.
22）河野修治，平井みどり：経済的視点からみたジェネリック．調剤と情報，2006；12：1221-7.
23）Imai Y., Ohkubo T., Hozawa A., Tsuji I., Matsubara M., Araki T., Chonan K., Kikuya M., Satoh H., Hisamichi S., Nagai K: Usefulness of home blood pressure measurements in assessing the effect of treatment in a single-blind placebo-controlled open trial. *J. Hypertens*, 2001；16：179-85.
24）厚生労働省：後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム．ジェネリック研究，2007；1：131-5.
25）厚生労働省：中央社会保険医療協議会・基本問題小委員会「後発医薬品の使用促進のための環境整備について」．（http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/10/dl/s1017-7a.pdf），2007.

〔資　　料〕

外来患者の後発医薬品に関する意識調査と処方イベントモニタリングによる後発医薬品の評価

Review of Outpatients' Awareness of Generic Drugs, and Evaluation of Generic Drugs by Prescription Event Monitoring

河合　優 *,a，小島　しのぶ a，矢野　宗敏 b，

Masaru Kawai *,a, Sinobu Kojima a, Munetosi Yano b

a 名古屋記念病院薬剤部，b 愛知県天白地区薬剤師会

Received April 10, 2008
Accepted May 13, 2008

Summary：We performed a questionnaire review in August 2006 to investigate outpatients' awareness of generic drugs. By age group, 64 % of the 195 patients who answered the questionnaire were over 60 years. As for generic drugs, 135 patients（69 %）were aware of them, and the principal source of information was the television. However, only 11 patients（5.6 %）took generic drugs, which was low, and 97 patients（50.2 %）replied that they wanted to take generic drugs for the primary reason of reducing the financial burden. However, 17 patients（8.8 %）replied that they did not want to use generic drugs for the primary reason that they were concerned about the effects / side effects.

Eventually, we performed prescription event monitoring of 53 patients（65 drug agents）to whom generic drugs were prescribed. Concerning their effect, the generic drugs of 62 drug agents（95.4 %）were judged to show no changes compared to the original drugs, and for 3 drug agents（4.6 %）, it was pointed out that the efficacy decreased. We will continue to monitor and evaluate generic drugs in the future.

Keywords：Generic drug，original drug，questionnaire, prescription event monitoring

要旨：私たちは後発医薬品に関する外来患者の意識を調査する為に 2006 年 8 月にアンケートを行った．アンケート回答患者 195 人の年齢層は 60 歳以上が 64 % を占めていた．後発医薬品は 135 人（69 %）が認知されており，その主な情報源はテレビであった．後発医薬品の服用患者は 11 人（5.6 %）と低く，経済的負担が減らせるという主な理由から 97 人（50.2 %）が後発医薬品を使いたいと回答した．しかし，効果・副作用が心配という主な理由から 17 人（8.8 %）が後発医薬品を使いたくないと回答した．

後発医薬品が処方された患者 53 人（65 剤）に処方イベントモニタリングを行った．薬の効果に関して，62 剤（95.4 %）の後発医薬品が先発医薬品と比較して変化なしと評価され，3 剤（4.6 %）の後発医薬品は効果の低下が指摘された．今後，更に症例を重ねて，後発医薬品の評価を行いたい．

キーワード：後発医薬品，先発医薬品，アンケート，処方イベントモニタリング

* 〒 468-0011 名古屋市天白区平針 4-305
TEL：052-804-1788，FAX：052-806-0513
E-mail：yy-kawai@hospy.or.jp

目　的

2006年4月の診療報酬改定で，院外処方箋の備考欄に「後発医薬品への変更可」に医師のサインがあれば患者が後発医薬品を選択できるシステムになった．2006年9月の公正取引委員会の消費者モニターでは，多くの消費者は後発医薬品を選ぶことが報告された[1]．しかし，2007年7月の厚生労働省の調査では「変更可」に医師のサインがある処方箋は17.4％と充分に普及していない現状が報告されている[2]．我々は名古屋記念病院（以下当院）の外来患者に後発医薬品に関する意識調査をアンケート形式で行い，2007年6月の日本ジェネリック医薬品学会学術大会で報告した．また，愛知県天白地区薬剤師会の協力を得て，当院の外来患者で後発医薬品に変更された後の薬効の変化や副作用，薬剤費を処方イベントモニタリング（以下PEMと略す）で調査した．

方　法

1. 後発医薬品に関する意識調査は2006年8月に院外処方箋が発行され，アンケートに同意が得られた外来患者に行った．アンケート調査用紙をTable 1に示す．
2. 調剤薬局で後発医薬品に変更されてから1ヶ月以降に，PEM調査用紙を調剤薬局に郵送した．調剤薬局の薬剤師は患者にPEMの説明を行い，同意が得られた患者に調査を行なった．尚，調査は調剤薬局の薬剤師が患者の個人情報に配慮して行われた．処方イベントモニタリングの手順とPEM調査用紙をTable 2に示す．

結　果

1．意識調査のアンケート

アンケートは，院外処方箋が発行された外来患者288人の中で同意が得られた195人に行い，実施

Table 1　後発医薬品に関する意識調査

2006年４月より後発医薬品（ｼﾞｪﾈﾘｯｸ薬品）の使用促進を目的として、院外処方箋の「後発医薬品への変更可」欄に
医師のサインがあれば、患者様は後発医薬品を薬局で選択できるようになりました。今回、国が推進しております後発医薬品に関しまして患者様の意識を調査し、今後の当院の対応の参考にさせていただきたく存じます。ご協力の程よろしくお願いいたします。

名古屋記念病院　薬剤部

1．　年齢、性別、診療科、受診回数を教えて下さい。

年齢：　　才　　性別：男・女　　診療科：　　受診回数：初めて・　数回

以下に該当する項目に○を付けて下さい。

2．あなたは後発医薬品（ｼﾞｪﾈﾘｯｸ薬品）を知っていますか？

① はい　　② いいえ

※はい　と答えた方、何から知りましたか？（テレビ、　雑誌、　新聞、　その他｛　　｝）

3．あなたは後発医薬品を使ったことがありますか？

① はい　　② いいえ　　③ よく分からない

4．あなたは後発医薬品（ｼﾞｪﾈﾘｯｸ薬品）を使いたいと思いますか？

① 是非使いたい　　② 機会があれば使いたい
③ あまり使いたくない　　④ 絶対に使いたくない
⑤ どちらでもかまわない　　⑥ よく分からない

5．4で「是非使いたい」、「機会があれば使いたい」と答えられた方の理由は何ですか？ ※複数回答可能です

① 経済的負担が減らせるから
② テレビ・新聞で宣伝しているから
③ その他　｛　　｝

6．4で「あまり使いたくない」「絶対に使いたくない」と答えられた方の理由は何ですか？※複数回答可能です

① 効果が心配だから　　② 副作用が心配だから　　③ 今の薬で満足しているから
④ その他　｛　　｝

7．後発医薬品の相談は誰にしたいですか？　※複数回答可能です

① 医師　② 病院の薬剤師　③ 調剤薬局の薬剤師　④ その他｛　　｝

率は 69.5％であった．年齢層は 60 歳以上が 125 人（64％）を占めていた．男女比は 1:1.2 でほぼ同等であった．

①後発品（GE）を知っているかの問いに対して，全体で 135 人（69％）が GE を知っていた．しかし，年齢層が高くなるほどその割合は低下した（Fig.1）．

② GE は何から知りましたかの問いに対して，全年齢層の 80％以上がテレビを挙げた（Fig.2）．

③ GE を使ったことがありますかの問いに対して，

Table 2　処方イベントモニタリングの手順と PEM 調査用紙（No1，No2）

・処方イベントモニタリング(PEM)の手順

患者が後発医薬品を選択した。
↓
調剤薬局から病院薬局に「後発医薬品情報連絡箋」で連絡する。→　医師へ連絡。
↓
病院薬局から調剤薬局へ後発医薬品の PEM 調査用紙（PEM 調査用紙）を送る。
↓
後発医薬品に変更１ヶ月後に患者の同意を得てから、調剤薬局で聞き取り調査を行い、PEM 調査用紙に記入する。
↓
PEM 調査用紙を病院薬局が回収する。
↓
後発医薬品に切り替えた後の「効果」「副作用」を分析する。

・後発医薬品の処方イベントモニタリング（ＰEM）調査用紙（No1）

外来患者さまへ

後発医薬品の主成分は先発医薬品と同じものですが、添加物や味、剤形などは違います。これが原因で、後発医薬品に切り替えた後に何か異常な症状が現れる可能性もありますので、このような後発医薬品と関連した症状を明確にする為に、患者さまに聞き取り調査をお願い致しております。

この調査の分析結果は、情報提供者の氏名、医療情報が明らかにならないようにしたうえで、学会や学術雑誌などの公の発表に使うことがあります。聞き取り調査にご協力いただけましたら、以下に御署名の程お願い致します。

後発医薬品の使用後の聞き取り調査に協力します。

患者名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿　　年　月　日

調査責任者　名古屋記念病院薬剤部　河合　優

調査協力者　愛知県天白薬剤師会長　矢野宗敏

・ＰEM調査用紙(No2)　　調査日　年　月　日

薬局名：		薬剤師：	
ＴＥＬ：		ＦＡＸ：	
患者ＩＤ：		診療科：	

後発薬品名	メーカー	投与量・投与期間	コンプライアンス
・			良、　不良
・			良、　不良
・			良、　不良
・			良、　不良
・			良、　不良
・			良、　不良

調査項目

・飲み易さ　①変わらない　②変わった（　　）

・症状、訴え　①変わらない　②変わった（　　）

・経済的負担　①変わらない　②変わった（　　）

・その他　（　　）

名古屋記念病院

全体で「はい」は 11 人（5.6％）と低く，「分からない」は 66 人（33.8％），「いいえ」は 118 人（60.5％）であった．年齢層が高くなるほど「分からない」の割合が増加した（Fig.3）．

④ GE を使いたいですかの問いに対して，全体で「是非使いたい」「機会があれば使いたい」は 97 人（50.2％），「あまり使いたくない」「絶対に使いたくない」は 17 人（8.8％），「どちらでもかまわない」「よく分からない」は 79 人（40.9％），無記入 2 人（1％）であった．年齢層が高くなるほど「よく分からない」の割合が増加した（Fig.4）．

⑤「是非使いたい」「機会があれば使いたい」という理由の問いに対して，全体で「経済的負担が減らせる」が 89 人（82.4％），「宣伝している」が 19 人（17.4％）であった．年齢層が高くなるほど「宣伝している」の割合が増加した（Fig.5）．

⑥「あまり使いたくない」「絶対に使いたくない」という理由の問いに対して，全体で「効果，副作用が心配だから」は 22 人（53.6％），「今の薬で満足しているから」が 16 人（39％）であった．年齢層が高くなるほど「効果，副作用が心配だから」の割合が増加した（Fig.6）．

⑦ GE は誰に相談しますかの問いに対して，全体で「医師」は 130 人（60.7％），「病院の薬剤師」は 36 人（16.8％），「調剤薬局の薬剤師」は 47 人（21.9％），「その他」1 人（0.4％）であった．年齢層による違いは見られなかった（Fig.7）．

2. 処方イベントモニタリング

参加調剤薬局は 8 軒（天白地区 6 軒，日進・東郷地区 2 軒）であった．モニタリングは，後発医薬品に変更された 70 人の患者の中で 53 人に行われた．

Fig. 1　後発医薬品を知っていますか

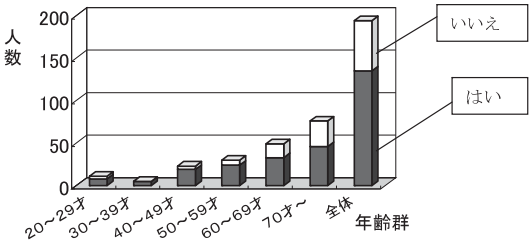


Fig. 2　後発医薬品は何から知りましたか

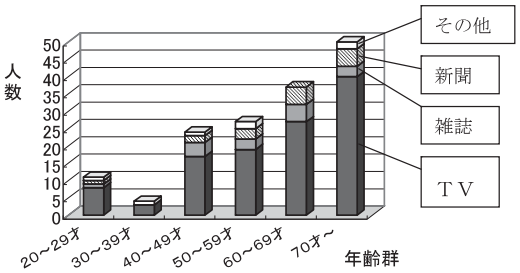


Fig. 3　後発医薬品を使ったことはありますか

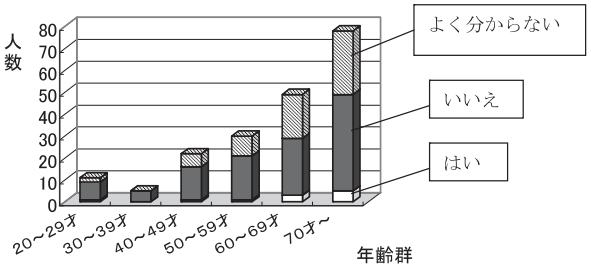


Fig. 4　後発医薬品を使いたいと思いますか

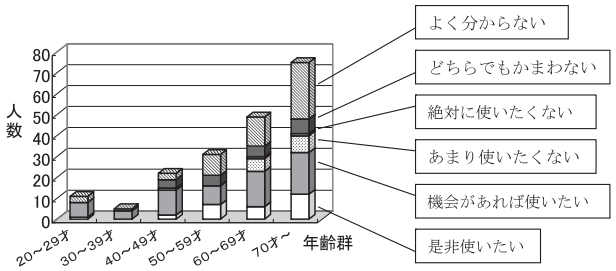


Fig. 5　「是非使いたい」「機会があれば使いたい」という理由は（複数回答可）

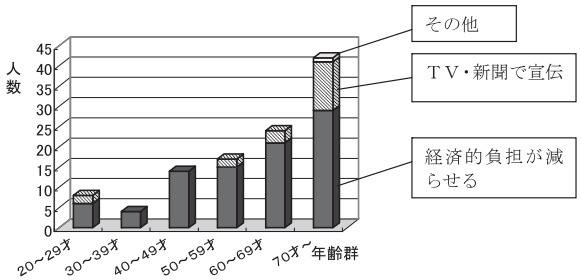


Fig. 6　「あまり使いたくない」「絶対に使いたくない」という理由は（複数回答可）

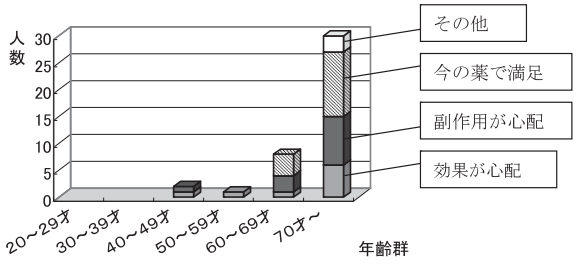
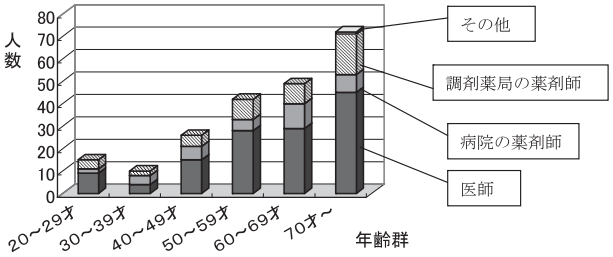


Fig. 7　後発医薬品は誰に相談しますか？



実施率は 75.7％であった．未実施の理由は，来店無しが 4 人（5.7％），回答拒否が 13 人（18.6％）であった．

① 53 人の診療科別の内訳は代謝内分泌科が 17 人（31％）と一番多く，循環器科が 10 人（18％），総合内科が 5 人（9％），泌尿器科が 4 人（8％），その他の 10 科が 17 人（34％）であった．

②後発医薬品は 23 銘柄，6 製薬メーカー，延べ 65 剤が使用された．薬効分類では，循環器用剤が 7 銘柄，16 剤．糖尿病用剤が 3 銘柄，9 剤．高脂血症治療剤が 4 銘柄，12 剤．その他が 9 銘柄，28 剤であった．調査結果を Table 3 に示す．

③薬の効果に関して，「変わらない」は 62 剤（95.4％）．「変わった」は 3 剤（4.6％）であった．「変わった」は効果が低下したと評価され，催眠剤が 2 剤，解熱鎮痛剤が 1 剤であった．

④経済負担に関して，「少なくなった」は 52 剤（80％）．「変わらない」は 13 剤（20％）であった．

⑤コンプライアンス，飲み易さに関しての問題は無かった．

考　察

意識調査アンケートにおいて，全体で 70％の患

Table 3　処方イベントモニタリングの調査結果

循環器用剤				飲み易さ、症状・訴え	
先発医薬品	後発医薬品	製薬メーカー	剤数	変わらない	変わった
アーチスト10mg	アーチワン10mg	沢井	4	4	−
カルデナリン1mg	カデメシン1mg	沢井	2	2	−
カルデナリン2mg	カデメシン2mg	沢井	2	2	−
サンリズム25mg	アリスリズム25mg	沢井	2	2	−
テノーミン50mg	アルマイラー50mg	大正	2	2	−
レニベース5mg	レノベント5mg	沢井	2	2	−
ヘルベッサーR100mg	クラルートR100mg	沢井	2	2	−
		合計	16		

糖尿病用剤				飲み易さ、症状・訴え	
先発医薬品	後発医薬品	製薬メーカー	剤数	変わらない	変わった
オイグルコン2．5mg	オペアシン2．5mg	沢井	5	5	−
グリミクロン40mg	グルタミール40mg	沢井	2	2	−
ベイスンOD錠0．3	ボグリボース0．3	沢井	2	2	−
		合計	9		

高脂血症用剤				飲み易さ、症状・訴え	
先発医薬品	後発医薬品	製薬メーカー	剤数	変わらない	変わった
メバロチン5mg	プラバチン5mg	沢井	6	6	−
ベザトールSR錠100mg	ベザテートSR錠100mg	沢井	2	2	−
メバロチン10mg	メバリッチ10mg	日新	2	2	−
リポバス5mg	リポアウト錠	沢井	2	2	−
		合計	12		

その他				飲み易さ、症状・訴え	
先発医薬品	後発医薬品	製薬メーカー	剤数	変わらない	変わった
ザイロリック	アロチーム	沢井	5	5	−
パナルジン	チクピロン	沢井	5	5	−
レンドルミン	ブロチゾラムM	エーザイ	5	3	2
ガスター10mg	ファモチジン10mg	沢井	3	3	−
アレジオン20mg	アメル20mg	共和	2	2	−
ザンタック150mg	ラニタック150mg	日医工	2	2	−
ロキソニン	ロルフェナミン	日医工	2	1	1
セルベックス	セフタック	沢井	2	2	−
ハルナールD0．2	ハルスロール0．2	沢井	2	2	−
		合計	28		

		飲み易さ、症状・訴え	
	剤数	変わらない	変わった
合計	65	62	3
%		95.4	4.6

者はテレビ・雑誌などで後発医薬品を知っており，50％の患者は機会があれば使いたいと思っていることが分かった．使いたい理由は「経済性」が一番多く，テレビ・雑誌などの宣伝文句にあるような薬代の減少に患者が期待を寄せている現実が現れている．ただ，60才以上の高齢者において「効果，副作用」を心配する意見や「現状維持」を望む意見もあり，年齢群により後発医薬品の使用に関して差が見られた．平成18年9月の公正取引委員会が行った消費者モニターアンケート調査では，「後発品を知っていた」56.5％，「必ず，場合により後発品を選ぶ」96.7％，「後発品の選択理由は安価だから」94.2％，「医師や薬剤師から安全性や効果について説明を受けて納得できれば選ぶ」78.1％，というデータがある．我々のアンケート対象は60才以上が6割を占めた高齢者が多い患者であり，一般消費者とは異なる．また，高齢者の「使いたくない理由」に効果・副作用に対する不安と現状維持という意見が多く見られた．高齢者は経済性よりも薬を変更することに対する抵抗感も大きい．2008年4月からの診療報酬改定において，今後は後期高齢者の自己負担が段階的に1割から2割に増えることから，後発医薬品を選ぶ高齢者が増えることが予測される．薬剤師は経済性ばかりでなく，後発医薬品に関する薬学的な情報を患者に分かり易く説明した上で，患者が後発品を納得して選択できる体制作りが望まれる．

処方イベントモニタリングにおいて，後発医薬品に変更された65剤中62剤（95.4％）は先発医薬品と同等の薬効が得られたと評価され，3剤（4.6％）の後発医薬品は先発医薬品より薬効が低下したと評価された．しかし，薬効が低下したと評価された3剤は解熱鎮痛剤のロルフェナック®（一般名：ロキソプロフェン）1剤，催眠剤のブロチゾラムM®（一般名：ブロチゾラム）2剤であり，崩壊時間の違いによる効果発現時間の違いも考えられるが，同じブロチゾラムM®でも薬効は変わらないと評価されているケースが3剤あることから，患者個別の体調変化や原疾患（不眠の原因）の変化，プラセボ効果がこれらの評価に影響を与えたとも考えられた．

経済負担は，80％の薬剤は少なくなったが，20％の薬剤は変わらないと評価された．自己負担3割では，先発医薬品の薬価が高い薬は後発医薬品に切り替えることで負担金額は安くなる．例えば，インタール点眼®(879.8円/本)をミタヤク点眼®(263.1円/本）に替えると，616.7円/本の薬代削減となり，3割自己負担は185円/本の減少となる．しかし，薬価が高くない先発医薬品を後発医薬品に切り替えても，負担金額はそんなに変わらないケースもある．例えば，オイグルコン錠®2.5mg（15.7円/錠）をオペアシン錠®2.5mg（6.4円/錠）に替えると，9.3円/錠の薬代削減となるが，14日処方での3割自己負担は39.2円の減少しかならない．このような後発医薬品による経済負担の軽減は先発医薬品と後発医薬品の薬価差と患者負担率（2割，3割）により大きく異なることを患者に説明すべきであるが，同一成分の後発医薬品でも薬価が多数（一物多価）あることも問題であり，後発医薬品のブランド薬価はひとつであることが望ましいと考えられた．尚，薬価計算は2007年の価格を用いて試算した．

ま と め

2008年度の診療報酬改定にて，後発医薬品がスタンダードな薬として今後普及することが予測される．しかし，患者が後発医薬品を選択するか否かは，薬剤師の後発医薬品に関する有効性と安全性の説明と変更後の対応に係わってくる．特に，高齢者に対する説明は理解を得るために時間と手間が必要であり，お薬手帳を介した病院薬剤部と調剤薬局の情報伝達の連携（薬薬連携）も今後益々必要になると思われる．我が国の後期高齢者人口は益々増える時代を迎えることから，患者の経済負担軽減ばかりでなく，品質と価格が一定に保障された後発医薬品の普及が望まれる．

謝　辞

今回，処方イベントモニタリングに協力を頂いた愛知県天白地区薬剤師会の諸先生に深く感謝いたします．

参考文献

1）磯部総一郎，ジェネリック医薬品（後発医薬品）の使用促進について．ジェネリック研究，2007;1:31-5.
2）後発医薬品の使用状況調査．中央社会保険医療協議会資料，2007年11月9日．

情報BOX

平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号 別添資料

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン

目　　次

第 1 章 緒言
第 2 章 用語
第 3 章 試験
A. 経口通常製剤及び腸溶性製剤
Ⅰ. 標準製剤と試験製剤
Ⅱ. 生物学的同等性試験
1. 試験法
1）実験計画
2）例数
3）被験者
4）投与条件
a 投与量
b 投与法
① 単回投与試験
② 多回投与試験
5）測定
a 採取体液
b 採取回数及び時間
c 測定成分
d 分析法
6）休薬期間
2. 評価法
1）同等性評価パラメータ
2）生物学的同等の許容域
3）統計学的解析
4）同等性の判定
Ⅲ. 薬力学的試験
Ⅳ. 臨床試験
Ⅴ. 溶出試験
1. 試験回数
2. 試験時間
3. 試験条件
1）酸性薬物を含む製剤
2）中性又は塩基性薬物を含む製剤, コーティング剤
3）難溶性薬物を含む製剤
4）腸溶性製剤
4. 溶出挙動の類似性の判定
Ⅵ. 生物学的同等性試験結果の記載事項
1. 試料
2. 試験結果
1）要旨
2）溶出試験
3）生物学的同等性試験
4）薬力学的試験
5）臨床試験
B. 経口徐放性製剤
Ⅰ. 標準製剤と試験製剤
Ⅱ. 生物学的同等性試験
1. 試験法
2. 評価法
1）同等性評価パラメータ，生物学的同等の許容域及び統計学的解析
2）同等性の判定
Ⅲ. 薬力学的試験及び臨床試験
Ⅳ. 溶出試験
1. 試験回数
2. 試験時間
3. 試験条件
4. 溶出挙動の類似性及び同等性の判定
Ⅴ. 生物学的同等性試験結果の記載事項
C. 非経口製剤
Ⅰ. 標準製剤と試験製剤
Ⅱ. 生物学的同等性試験
Ⅲ. 薬力学的試験及び臨床試験
Ⅳ. 溶出（放出）試験又は物理化学的試験
Ⅴ. 生物学的同等性試験結果の記載事項
D. 同等性試験が免除される製剤
付録
表　パラメータの略号一覧
図 1　生物学的同等性試験の進め方
図 2　溶出挙動の類似性の判定
図 3　経口徐放性製剤の溶出挙動の同等性の判定

第１章　緒言

本ガイドラインは，後発医薬品の生物学的同等性試験の実施方法の原則を示したものである．生物学的同等性試験を行う目的は，先発医薬品に対する後発医薬品の治療学的な同等性を保証することにある．生物学的同等性試験では，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を比較する．それが困難な場合，又は，バイオアベイラビリティの測定が治療効果の指標とならない医薬品では，原則として，先発医薬品と後発医薬品との間で，効力を裏付ける薬理作用，又は，主要効能に対する治療効果を比較する（以下，これらの比較試験をそれぞれ薬力学的試験及び臨床試験という）．また，経口製剤では，溶出挙動が生物学的同等性に関する重要な情報を与えるので，溶出試験を実施する．

第２章　用語

本ガイドラインで使用する用語は，以下の意味で用いる．

バイオアベイラビリティ：未変化体又は活性代謝物が体循環血中に入る速度と量．

生物学的に同等な製剤：バイオアベイラビリティが同等である製剤．

治療学的に同等な製剤：治療効果が同等である製剤．

先発医薬品：新医薬品として承認を与えられた医薬品又はそれに準じる医薬品．

後発医薬品：先発医薬品と同一の有効成分を同一量含む同一剤形の製剤で，用法用量も等しい医薬品．

第３章 試験

A. 経口通常製剤及び腸溶性製剤

Ⅰ．標準製剤と試験製剤

原則として，先発医薬品の３ロットにつき，以下の①あるいは②の試験液で，第３章，A. V. に示した溶出試験を行い（ただし，毎分 50 回転のパドル法のみ，試験回数は６ベッセル以上），中間の溶出性を示すロットの製剤を標準製剤とする．

① 規格及び試験方法に溶出試験が設定されている場合には，その溶出試験液．

② 第３章，A. V. に示した溶出試験条件の試験液の中で，少なくとも１ロットにおいて薬物が平均 85％以上溶出する場合は溶出速度が最も遅い試験液，いずれのロットもすべての試験液において平均 85％以上溶出しない場合は溶出速度が最も速い試験液．

上記の溶出試験により標準製剤を適切に選択できない医薬品においては，製剤の特性に応じた適当な溶出（放出）試験又はそれに代わる物理化学的試験を行い，中間の特性を示したロットの製剤を標準製剤とする．有効成分が溶解した状態で投与される製剤は，溶出試験を行わずに，適当なロットを標準製剤としてよい．

後発医薬品の試験製剤は，実生産ロットと同じスケールで製造された製剤であることが望ましいが，実生産ロットの 1/10 以上の大きさのロットの製剤でもよい．有効成分が溶解している均一な溶液製剤では，ロットの大きさはこれより小さくてもよい．なお，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で，両者の品質及びバイオアベイラビリティは共に同等であるものとする．

標準製剤の含量又は力価はなるべく表示量に近いものを用いる．また，試験製剤と標準製剤の含量又は力価の差が表示量の５％以内であることが望ましい．

Ⅱ．生物学的同等性試験

1．試験法

本試験に先立ち，予試験を行うなどして，必要例数及び体液採取間隔を含む適切な試験法を定め，その設定根拠を明らかにする．

1）実験計画

原則としてクロスオーバー法で行う．被験者の割付は無作為に行う．消失半減期が極めて長い医薬品などでクロスオーバー試験を行うことが難しい場合には，並行群間比較試験法で試験を行うことができる．

2）例数

同等性を判定するのに十分な例数で試験を行う．例数が不足したために同等性が示せない場合には，本試験と同じ方法により例数追加試験（add-on subject study）を１回行うことができる．追加試験は本試験の例数の半分以上の例数で行う．本試験で総被験者数 20 名（1 群 10 名）以上，

あるいは本試験及び追加試験を併せて総被験者数30名以上の場合には，後述するように，信頼区間に依らず，試験製剤と標準製剤のバイオアベイラビリティの平均値の差と溶出試験の結果に基づいて生物学的同等性を判定することもできる．

測定対象成分のクリアランスの個体内変動が大きいなどの理由で多数の必要例数が推定される場合には，多回投与試験あるいは安定同位体を同時に投与する試験なども有用である．

3）被験者

原則として健康成人志願者を被験者とする．

医薬品の適用集団が限られている医薬品では，第3章，A. V. に従った溶出試験の一つ以上の条件において，標準製剤と試験製剤の溶出率の間に「著しい差」[*a]がある場合には，適用集団を対象とした生物学的同等性試験の実施が必要となる．適用集団が限られていない医薬品の通常製剤では，第3章，A. V. に従った溶出試験によりpH 6.8付近（ただし，塩基性薬物はpH 3.0～6.8）の試験液で，標準製剤と試験製剤の溶出率の間に「特異的に著しい差」[*b]が認められる場合には，低胃酸の被験者で試験する．腸溶性製剤は，低胃酸の被験者で試験を行う必要はない．([*a]「著しい差」とは，次の2つのいずれかを意味する．第1は，溶出の速い方の製剤の平均溶出率が80％に達した時点で他方の製剤の平均溶出率が50％以下の場合である．ただし，標準製剤と試験製剤の溶出ラグ時間（薬物が5％溶出するまでの時間）の平均値の差が10分以内で両製剤とも溶出ラグ時間以降15分以内に平均85％以上溶出する場合には，製剤間の溶出率に著しい差はないとする．また，溶出の速い方の製剤の平均溶出率が15分で85％以上であるときに，溶出の遅い方の製剤の平均溶出率がもう一方の製剤の平均溶出率に対して60％以下の場合には，著しい差があるとする．第2は，いずれの製剤も平均溶出率が規定された試験時間内に80％に達せず，規定された試験時間の最終時間において溶出の遅い方の製剤の平均溶出率が他方の製剤の平均溶出率の60％以下の場合である．ただし，標準製剤及び試験製剤が共に規定された試験時間内に平均20％以上の溶出率を示さない場合には，適切な比較が行えないので，製剤間の溶出率に著しい差はないとみなす．[*b] pH 6.8付近（ただし，塩基性薬物はpH 3.0～6.8）で標準製剤と試験製剤の溶出率に「著しい差」が観測され，それ以外の試験条件では「著しい差」が観測されない条件がある場合を，「特異的な差」とする．pH 6.8付近（ただし，塩基性薬物はpH 3.0～6.8）で標準製剤と試験製剤の溶出率に「著しい差」が認められても，他のすべてのpHでも同程度又はそれ以上の差が認められる場合には「特異的な差」とはいわない．）

薬効又は副作用が強いなどの理由により，健康人での試験が望ましくない場合は当該医薬品の適用患者で試験を行う．遺伝的多形があって，薬物のクリアランスが被験者間で大きく異なる場合はクリアランスの大きい被験者で試験を行う．

試験前後及び試験中は，被験者の健康状態に注意を払い，その観察結果を記録する．特に，有害事象の発現に注意する．

4）投与条件

a. **投与量**：原則として，1投与単位又は臨床常用量を用いる．検出限界が高いなど分析上に問題がある場合には，原則として規定された用量の上限を超えない量を投与することができる．

b. **投与法**：原則として，単回投与で試験を行う．ただし，繰返し投与される医薬品は多回投与で試験を行うこともできる．

① **単回投与試験**：原則として，10時間以上の絶食後，被験製剤を100～200 mLの一定量の水（通常，150 mL）と共に投与する．投与後，4時間までは絶食とする．ただし，食後投与が用法に明記され，絶食投与ではバイオアベイラビリティが著しく低くなる場合，又は，重篤な有害事象の発現頻度が高くなる場合においては，食後投与で試験を行う．食後投与では，低脂肪食（700 kcal以下，且つ，総エネルギーに対する脂質のエネルギーの占める割合は20％以下）を20分以内に摂り，用法に定められた時間に製剤を投与する．用法に服用時間が定められていない場合には，食後30分に製剤を投与する．

② **多回投与試験**：測定のために体液を採取する時は，単回投与試験と同様，原則として

絶食投与する．それまでの投与は原則として等間隔とし，測定時に食後投与する場合を除き，食間投与（食事と投与の間隔を2時間以上あける）とする．

5）測定

a. **採取体液**：原則として血液とする．尿を採取体液とすることもできる．

b. **採取回数及び時間**：採取体液として血液を用いる場合は，Cmax，AUCなどの評価に十分な回数の体液を採取する．投与直前に1点，Cmaxに達するまでに1点，Cmax附近に2点，消失過程に3点の計7点以上の体液の採取が必要である．体液の採取は，原則としてAUC_tがAUC_∞の80％以上になる時点まで行う（tmaxから消失半減期の3倍以上にわたる時間に相当する）．未変化体又は活性代謝物の消失半減期が非常に長い場合は，少なくとも72時間にわたって体液の採取を行う．

体液として尿を用いる場合は，血液を用いる場合に準じる．

デコンボルーションによりFを評価する場合には，吸収が終了するまでの体液採取が必要であるが，長時間の体液採取は必ずしも必要とされない．

c. **測定成分**：原則として，有効成分の未変化体を測定する．合理的な理由がある場合，主活性代謝物を測定成分とすることができる．立体異性体の混合物から成る医薬品では，主薬理作用への寄与が大きい異性体を測定成分とする．ただし，文献等で立体特異的な薬物動態を示すことが報告されてないならば，異性体を分離測定する必要はない．

d. **分析法**：特異性，真度，精度，直線性，定量限界，試料中の測定対象物の安定性などについて，十分にバリデーションを行った方法を用いる．

6）休薬期間

通例，未変化体又は活性代謝物の消失半減期の5倍以上の休薬期間を置く．

2．評価法

1）同等性評価パラメータ

血液を採取体液とする場合には，単回投与試験では，AUC_τ及びCmaxを生物学的同等性判定パラメータとする．多回投与試験では，AUC_τ及びCmaxを生物学的同等性判定パラメータとする．Cmaxは実測値を用い，AUCは台形法で計算した値を用いる．デコンボルーションでFが算出できる場合は，AUCの代わりにFを用いることができる．

AUC_∞，tmax，MRT，kelなどは参考パラメータとする．多回投与においては，C_τも参考パラメータとする．

尿を採取体液とする場合は，Aet，Ae_τ，Ae_∞，Umax及びU_τをAUC_t，AUC_τ，AUC_∞，Cmax及びC_τに代わるパラメータとして用いる．

2）生物学的同等の許容域

生物学的同等の許容域は，AUC及びCmaxが対数正規分布する場合には，試験製剤と標準製剤のパラメータの母平均の比で表すとき0.80～1.25である．AUC及びCmaxが正規分布する場合には，試験製剤と標準製剤のパラメータの母平均の差を標準製剤の母平均に対する比として表すとき－0.20～＋0.20である．作用が強くない薬物では，Cmaxについてはこれよりも広い範囲を生物学的同等の許容域とすることもある．tmaxなど上記以外のパラメータで生物学的同等性を評価する場合には，生物学的同等の許容域は薬物毎に定められる．

3）統計学的解析

原則として，tmaxを除くパラメータでは対数正規分布することが多いので，対数変換をして解析する．90％信頼区間（非対称，最短区間）で生物学的同等性を評価する．これの代わりに，有意水準5％の2つの片側検定（two one-sided tests）で評価してもよい．合理的な理由があれば他の適当なものを用いてもよい．例数追加試験（add-on subject study）を実施した場合には，本試験のデータと併合して，試験（study）を変動要因のひとつとして解析する．ただし，両試験間で製剤，実験計画，分析法，被験者の特性などに大きな違いがない場合に限る．

4）同等性の判定

試験製剤と標準製剤の生物学的同等性判定パラメータの対数値の平均値の差の90％信頼区間が，log（0.80）～log（1.25）の範囲にあるとき，試験製

剤と標準製剤は生物学的に同等と判定する．

なお，上記の判定基準に適合しない場合でも，試験製剤と標準製剤の生物学的同等性判定パラメータの対数値の平均値の差が log(0.90)～log(1.11) であり，且つ，第 3 章，A. V. に従った溶出試験で溶出挙動が類似していると判定された場合には，生物学的に同等と判定する．ただし，この規定が適用されるのは，本試験で総被験者数 20 名（1 群 10 名）以上，あるいは本試験及び追加試験を併せて総被験者数 30 名以上が用いられた場合に限られる．

参考パラメータの統計学的評価の結果は判定を行うときに参照され，試験製剤と標準製剤の平均値間に有意な差があると判定された場合には，治療上その差が問題とならない差であるかどうかについて説明が求められる．

Ⅲ．薬力学的試験

本試験は，ヒトにおける薬理効果を指標に，治療学的同等性を証明する試験である．血中又は尿中の未変化体又は活性代謝物の定量的測定が困難な医薬品，及びバイオアベイラビリティの測定が治療効果の指標とならない医薬品に対して適用される．薬力学的試験においては，薬理効果の時間的推移を比較することが望ましい．制酸剤，消化酵素剤については，適当な *in vitro* 効力試験を用いることができる．

本試験の同等の許容域は，医薬品の薬効を考慮し，個別に定められる．

Ⅳ．臨床試験

本試験は臨床効果を指標に，治療学的同等性を証明する試験である．生物学的同等性及び薬力学的試験が困難あるいは適切でないときに適用される．

本試験の同等の許容域は，医薬品の薬効の特性を考慮し，個別に定められる．

Ⅴ．溶出試験

適当な方法でバリデーションを行った溶出試験法及び分析法を用いて試験を行う．

1．試験回数

溶出試験の 1 条件につき，各製剤 12 ベッセル以上で試験を行う．

2．試験時間

pH 1.2 では 2 時間，その他の試験液では 6 時間とする．ただし，標準製剤の平均溶出率が 85％を越えた時点で，試験を終了することができる．

3．試験条件

以下の条件で試験を行う．

装置：パドル法．

試験液の量：原則として 900 mL.

試験液の温度：37 ± 0.5℃

試験液：pH 1.2，pH 6.8 には，それぞれ，第十五改正日本薬局方の溶出試験第 1 液，溶出試験第 2 液を，また，その他の pH には薄めた McIlvaine の緩衝液（0.05 mol/L リン酸 1 水素ナトリウムと 0.025 mol/L クエン酸を用いて pH を調整する）を用いる．上記のいずれの溶出試験条件でも標準製剤の平均溶出率が 6 時間までに 85％に達せず，他の適当な緩衝液では達する場合には，その緩衝液による試験を追加してもよい．

1）酸性薬物を含む製剤

回転数（rpm）	pH
50	① 1.2
	② 5.5 ～ 6.5 [a)]
	③ 6.8 ～ 7.5 [a)]
	④水
100	①，②，③のうちのいずれか一つ [a)]

a) 標準製剤が規定された試験時間以内に平均 85％以上溶出する条件で，溶出の遅い試験液を選択する．いずれの試験液においても，標準製剤が規定された試験時間以内に平均 85％溶出しない場合には，最も速い試験液を選択する．

2）中性又は塩基性薬物を含む製剤，コーティング製剤

回転数（rpm）	pH
50	① 1.2
	② 3.0 ～ 5.0 [a)]
	③ 6.8
	④水
100	①，②，③のうちのいずれか一つ [a)]

a) 標準製剤が規定された試験時間以内に平均 85％以上溶出する条件で，溶出の遅い試験液を選択する．いずれの試験液においても，標準製剤が規定された試験時間以内に平均 85％溶出しない場合には，最も速い試験液を選択する．

3）難溶性薬物を含む製剤

難溶性薬物を含む製剤とは，毎分 50 回転で試

験を行うとき，界面活性剤を含まない 1）又は 2）に規定するどの試験液でも，標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間までに 85％に達しないものである．

回転数（rpm）	pH	界面活性剤
50	① 1.2	無添加
	② 4.0	同上
	③ 6.8	同上
	④水	同上
	⑤ 1.2	ポリソルベート 80 添加 a)
	⑥ 4.0	同上
	⑦ 6.8	同上
100	⑤，⑥，⑦のうちのいずれか一つ b)	ポリソルベート 80 添加 c)

a）ポリソルベート 80 の濃度は 0.01, 0.1, 0.5 又は 1.0％（W/V）を検討する．⑤，⑥又は⑦のうち少なくとも 1 つ以上の試験液で，標準製剤が規定された試験時間以内に平均 85％以上溶出するのに必要なポリソルベート 80 の最低濃度を検討し，この濃度を⑤，⑥又は⑦の試験液に添加する．いずれの試験液においても，標準製剤が規定された試験時間以内に平均 85％溶出しない場合には，最も溶出の速い条件のポリソルベート 80 の濃度を選択する．

b）標準製剤が規定された試験時間内に平均 85％以上溶出する条件で，溶出の遅い試験液を選択する．いずれの試験液においても，標準製剤が規定された試験時間以内に平均 85％溶出しない場合には，最も速い試験液を選択する．

c）50 rpm と同じ濃度．

4）腸溶性製剤

回転数（rpm）	pH
50	① 1. 2
	② 6.0
	③ 6.8
100	②

なお，難溶性薬物を含む腸溶性製剤の場合には，毎分 50 回転では試験液②，③，また，毎分 100 回転では試験液②に，ポリソルベート 80 を添加した試験も行う．ポリソルベート 80 の添加濃度は，3）難溶性薬物を含む製剤の項に従う．

4. 溶出挙動の類似性の判定

試験製剤の平均溶出率を，標準製剤の平均溶出率と比較する．標準製剤の溶出にラグ時間があるときには，溶出曲線を溶出ラグ時間で補正することができ（付録 2），①～③の基準はラグ時間以降について適用する．なお，f2 関数により判定を行う場合の溶出率を比較する時点は，付録 1（2）による．

すべての溶出試験条件において，以下のいずれかの基準に適合するとき，溶出挙動が類似しているとする．ただし，少なくとも 1 つの溶出試験条件において規定する試験時間内に標準製剤の平均溶出率が 85％以上に達しなければならない．また，標準製剤の溶出にラグ時間があるときには，試験製剤と標準製剤の平均溶出ラグ時間の差は 10 分以内でなければならない．本試験による類似性の判定は，生物学的に同等であることを意味するものではない．

① 標準製剤が 15 分以内に平均 85％以上溶出する場合　試験製剤が 15 分以内に平均 85％以上溶出するか，又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 15％の範囲にある．

② 標準製剤が 15 ～ 30 分に平均 85％以上溶出する場合　標準製剤の平均溶出率が 60％及び 85％付近となる適当な 2 時点において，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 15％の範囲にあるか，又は f2 関数の値が 42 以上である．

③ 標準製剤が 30 分以内に平均 85％以上溶出しない場合　以下のいずれかの基準に適合する．

a. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85％以上となるとき，標準製剤の平均溶出率が 40％及び 85％付近の適当な 2 時点において，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 15％の範囲にあるか，又は f2 関数の値は 42 以上である．

b. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50％以上 85％に達しないとき，標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点，及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 12％の範囲にあるか，又は f2 関数の値が 46 以上である．

c. 規定された試験時間において，標準製剤の平均溶出率が 50％に達しないとき，標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点，及び規定された試験時間において，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 9％の範囲にあるか，又は f2 関数の値が 53

以上である.

Ⅵ. 生物学的同等性試験結果の記載事項

1. 試料

1) 試験製剤のコード名等，並びに，試験に用いた製剤のロット番号及びロットの大きさ．標準製剤の銘柄名及びロット番号
2) 剤形の種類
3) 有効成分名
4) 表示量
5) 試験製剤及び標準製剤の含量又は力価の測定値と測定方法
6) 薬物の溶解度（溶出試験に用いられる各 pH（水を含む）での溶解度）
7) 難溶性薬物を含む医薬品の場合，原薬の粒子径あるいは比表面積及びそれらの測定方法
8) 結晶多形がある場合，多形の種類と溶解性
9) 他の特記事項（例えば，pKa, 物理化学的安定性など）

2. 試験結果

1) 要旨
2) 溶出試験
   a. 試験条件の一覧表：装置，撹拌速度，試験液の種類と量
   b. 分析法：方法の記述，バリデーションの要約
   c. 溶出試験のバリデーションの要約
   d. 結果
   ① 標準製剤を選択するための試験の結果
      表：各試験条件における個々の製剤の溶出率，各ロットの平均値と標準偏差
      図：各試験条件における各ロットの平均溶出曲線を比較した図
   ② 試験液を選択するための試験の結果
   ③ 標準製剤と試験製剤の比較結果
      表：各試験条件における個々の製剤の溶出率，試験製剤及び標準製剤の平均値と標準偏差
      図：各試験条件における試験製剤と標準製剤の平均溶出曲線を比較した図
3) 生物学的同等性試験

本試験について，以下の項目について記載する．予試験については，本試験の試験法を設定するのに必要とした項目を記載する．

a. 試験条件

① **被験者**：年齢，性，体重，その他に臨床検査などで特筆すべき事項があれば記載する．胃液酸度の測定データがあれば記載する．

② **投与条件**：絶食時間，投与時の水の量，服用後の食事時間．食後投与のときは，食事のメニュー及び内容（蛋白，脂質，炭水化物，カロリーなど），摂食後から投与までの時間を記載する．

③ **分析法**：方法の記述，バリデーションの要約

b. 結果

① 個々の被験者のデータ

表：試験及び標準製剤の各時間における血中濃度，Cmax，C_τ，AUC_t，AUC_τ，AUC_∞，kel 及び kel を求めた際の測定点と相関係数，tmax，MRT．いずれも，未変換のデータを示す．

Cmax 及び AUC_t については個々の被験者における標準製剤に対する試験製剤の比を記載する．

図：個々の被験者で両製剤の血中濃度推移を比較した図（原則として普通目盛りのグラフに表示すること）

② 平均値及び標準偏差

表：試験及び標準製剤の各時間における血中濃度，Cmax，C_τ，AUC_t，AUC_τ，AUC_∞，kel，tmax，MRT．いずれも，未変換のデータを示す．

Cmax，AUC_t については試験製剤の標準製剤に対する比を記載する．

図：標準製剤及び試験製剤の平均血中濃度推移を比較した図（原則として普通目盛りのグラフに表示すること）

③ 統計解析及び同等性評価

Cmax，C_τ，AUC_t，AUC_τ，AUC_∞，tmax，MRT，kel などについて，必要に応じて変換又は未変換データの分散分析表を記載する．Cmax，AUC_t 及び AUC_τ については，統計解析の結果を記載する．その他のパラメータについては，標準製剤と試験製剤の平均値が等しいとおいた帰無仮説に基づく検定結果を記

載する．

④ 薬物動態学パラメータの解析情報

デコンボルーションを用いるときには，使用計算プログラム名，アルゴリズム，薬物動態学モデル及び適合性を示す情報などを記載する．

⑤ その他

脱落例の情報（データ，理由），被験者の観察記録

4) 薬力学的試験

生物学的同等性試験に準じる．

5) 臨床試験

生物学的同等性試験に準じる．

B. 経口徐放性製剤

Ⅰ．標準製剤と試験製剤

原則として，先発医薬品の3ロットにつき，以下の①あるいは②の試験液で，第3章，B. Ⅳ．に示した溶出試験を行い（ただし，毎分50回転のパドル法のみ，試験回数は6ベッセル以上），中間の溶出性を示すロットの製剤を標準製剤とする．

① 規格及び試験方法に溶出試験が設定されている場合には，その溶出試験液．

② 第3章，B. Ⅳ．に示した溶出試験条件の試験液の中で，少なくとも1ロットにおいて薬物が平均85％以上溶出する場合は溶出速度が最も遅い試験液，いずれのロットもすべての試験液において平均85％以上溶出しない場合は溶出速度が最も速い試験液．

上記の溶出試験により標準製剤を適切に選択できない医薬品においては，製剤の特性に応じた適当な溶出（放出）試験又はそれに代わる物理化学的試験を行い，中間の特性を示したロットの製剤を標準製剤とする．

後発医薬品の試験製剤は，その大きさ，形状，比重，放出機構が先発医薬品のものと著しく異ならないものとする．試験製剤のロットの大きさ及び含量又は力価は経口通常製剤及び腸溶性製剤の項に従う．試験製剤の溶出挙動は，標準製剤の溶出挙動と類似していなければならない．溶出挙動の類似性は，第3章，B. Ⅳ．4. に従って判定する．

Ⅱ．生物学的同等性試験

1. 試験法

絶食及び食後の単回投与で試験する．食後投与試験では，高脂肪食（900 kcal以上，且つ，総エネルギーに対する脂質のエネルギーの占める割合いは35％以上）を20分以内に摂り，食後10分以内に製剤を投与する．絶食投与で重篤な有害事象の発現頻度が高くなる場合には，絶食投与に代えて経口通常製剤及び腸溶性製剤における低脂肪食を用いた試験に準じて，試験を行う．

上記以外の諸条件は，経口通常製剤及び腸溶性製剤の試験法に準じる．

2. 評価法

1) 同等性評価パラメータ，生物学的同等の許容域及び統計学的解析

経口通常製剤及び腸溶性製剤と同じである．

2) 同等性の判定

試験製剤と標準製剤の生物学的同等性判定パラメータの対数値の平均値の差の90％信頼区間が，$\log(0.80)$～$\log(1.25)$の範囲にあるとき，試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判定する．

なお，上記の判定基準に適合しない場合でも，試験製剤と標準製剤の生物学的同等性判定のパラメータの対数値の平均値の差が$\log(0.90)$～$\log(1.11)$であり，試験製剤と標準製剤の平均溶出率の比較において，第3章，B. Ⅳ．4. に従った溶出試験で同等と判定された場合には，生物学的に同等と判定する．ただし，この規定が適用されるのは，本試験で総被験者数20名（1群10名）以上，あるいは本試験及び追加試験を併せて総被験者数30名以上が用いられた場合に限られる．

参考パラメータの評価については，経口通常製剤及び腸溶性製剤の項に準じる．

Ⅲ．薬力学的試験及び臨床試験

生物学的同等性試験の実施が困難なときは，薬力学的試験又は臨床試験で同等性を評価する．試験は経口通常製剤及び腸溶性製剤に準じて行う．

Ⅳ．溶出試験

1．試験回数

溶出試験の１条件につき，各製剤 12 ベッセル以上で試験を行う．

2．試験時間

試験時間は，通常，24 時間とするが，pH 1.2 では２時間で終了できる．ただし，標準製剤の平均溶出率が 85％を越えた時点で試験を終了することができる．

3．試験条件

以下の条件で試験を行う．

装置：パドル法に加えて，回転バスケット法又は崩壊試験装置法のいずれか一つを選択し，選択した理由を明記する．

試験液の量，試験液の温度，試験液は経口通常製剤及び腸溶性製剤の項に準じる．

装置	回転数（rpm）	pH	その他
パドル	50	① 1.2	
		② 3.0 ～ 5.0 a)	
		③ 6.8 ～ 7.5 a)	
		④水	
		③	ポリソルベート 80，1.0％（W/V）添加
	100	③	
	200	③	
回転バスケット	100	③	
	200	③	
崩壊試験	30 b)	③	ディスク無し
	30 b)	③	ディスク有り

a) 24 時間で標準製剤の平均溶出率が 85％以上溶出する条件で，溶出の遅い試験液を選択する．いずれの試験液においても，標準製剤が 24 時間までに平均 85％溶出しない場合には，最も速い試験液を選択する．

b) ストローク／分．

4. 溶出挙動の類似性及び同等性の判定

すべての溶出試験条件において，以下に示す 1）のいずれかの基準を満たすときに試験製剤の溶出挙動は標準製剤の溶出挙動に類似していると判定する．また，少なくとも１つの溶出試験条件において規定する試験時間内に標準製剤の平均溶出率が 80％以上に達し，すべての溶出試験条件において，以下に示す 2）のいずれかの基準を満たすときに試験製剤の溶出挙動は標準製剤の溶出挙動と同等であると判定する．なお，f2 関数により判定を行う場合の溶出率を比較する時点は，付録 1（2）による．本試験による類似性あるいは同等性の判定は，生物学的に同等であることを意味するものではない．

1）類似性

a. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 80％以上に達するとき，標準製剤の平均溶出率が 30％，50％，80％附近の適当な 3 時点において，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 15％の範囲にあるか，又は f2 関数の値が 42 以上である．

b. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50％以上 80％に達しないとき，標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点，及び規定された試験時間において，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 12％の範囲にあるか，又は f2 関数の値が 46 以上である．

c. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50％に達しないとき，標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点，及び規定された試験時間において，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 9％の範囲にあるか，又は f2 関数の値が 53 以上である．

2）同等性

a. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 80％以上に達するとき，標準製剤の平均溶出率が 30％，50％，80％附近の適当な 3 時点において，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 10％の範囲にあるか，又は f2 関数の値が 50 以上である．

b. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50％以上 80％に達しないとき，標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点，及び規定された試験時間において，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 8％の範囲にあるか，又は f2 関数の値が 55 以上である．

c. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50％に達しないとき，標準製剤が規定

された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点，及び規定された試験時間において，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±6％の範囲にあるか，又は f2 関数の値が 61 以上である．

Ⅴ．生物学的同等性試験結果の記載事項

比重，大きさ，形状，放出機構が先発医薬品と著しく異ならないことを示す記述を行う．その他は，経口通常製剤及び腸溶性製剤に準じる．

C. 非経口製剤

局所皮膚適用製剤については，平成 15 年 7 月 7 日薬食審査発第 0707001 号別添「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」に従う．その他の非経口製剤については，下記に従う．

Ⅰ．標準製剤と試験製剤

先発医薬品の 3 ロットについて，製剤の特性に応じた適当な溶出（放出）試験又はそれに代わる物理化学的試験を行い，中間の特性を示したロットの製剤を標準製剤とする．

後発医薬品の試験製剤のロットの大きさ及び有効成分の含量又は力価は，経口製剤に準ずる．

Ⅱ．生物学的同等性試験

経口通常製剤及び腸溶性製剤の項に準じる．ただし，生物学的同等性の判定には溶出（放出）試験又は他の物理化学的試験の結果は用いない．

Ⅲ．薬力学的試験及び臨床試験

経口製剤に準じて試験を行う．薬力学的試験においては，薬理効果の時間的推移を比較することが望ましい．局所（皮膚など）適用製剤で薬物の作用部位が皮膚表面にあり，例えば，止血剤，殺菌・消毒剤，創傷治癒促進剤などで，薬効を発揮するために薬物が角層を透過する必要がないときには，薬理効果を評価できる適当な動物を使用して試験を行うことができる．外用殺菌剤では，適当な *in vitro* 効力試験を用いることができる．

Ⅳ．溶出（放出）試験又は物理化学的試験

標準製剤と試験製剤を比較するために，製剤の特性に応じた適当な溶出（放出）試験又はそれに代わる物理化学的試験を行う．

Ⅴ．生物学的同等性試験結果の記載事項

経口通常製剤及び腸溶性製剤の項に準じる．

D. 同等性試験が免除される製剤

使用時に水溶液である静脈注射用製剤．

付録 1．f2 関数と溶出率比較時点

(1) f2 関数の定義

f2 の値は，次の式で表す．

$$f_2 = 50\log\left[\frac{100}{\sqrt{1+\frac{\sum_{i=1}^{n}(Ti-Ri)^2}{n}}}\right]$$

ただし，Ti 及び Ri はそれぞれ各時点における試験製剤及び標準製剤の平均溶出率，n は平均溶出率を比較する時点の数である．

(2) 溶出率比較時点

① 標準製剤が 15 分～ 30 分に平均 85％以上溶出する場合 15 分，30 分，45 分．

② 標準製剤が 30 分以降，規定された試験時間以内に平均 85％（徐放性製剤では 80％）以上溶出する場合 標準製剤の平均溶出率が約 85％（徐放性製剤では 80％）となる適当な時点を Ta とするとき，Ta/4，2Ta/4，3Ta/4，Ta．

③ 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85％（徐放性製剤では 80％）に達しない場合 規定された試験時間における標準製剤の平均溶出率の約 85％（徐放性製剤では 80％）となる適当な時点を Ta とするとき，Ta/4，2Ta/4，3Ta/4，Ta．

付録２． ラグ時間による溶出曲線の補正方法

製剤から薬物が表示含量の 5％溶出するまでに要する時間をラグ時間とする．ラグ時間は，個々の製

剤ごとに溶出曲線から内挿法により求める．

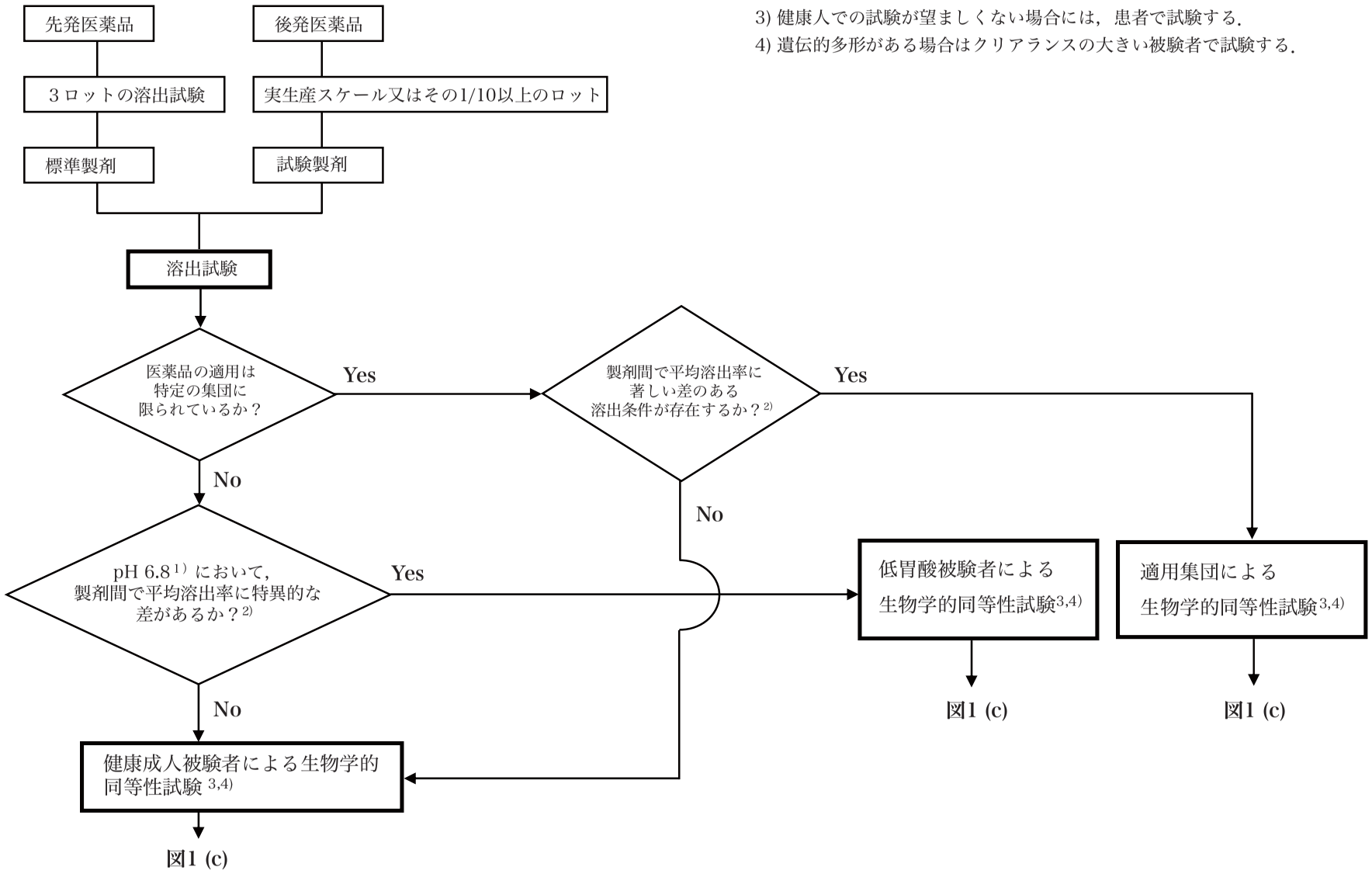
標準製剤の溶出にラグ時間がある場合には，試験製剤及び標準製剤について，個々の製剤の溶出曲線ごとにラグ時間を差し引いた溶出曲線を求める．これに基づいて試験製剤及び標準製剤の平均溶出曲線を求め，得られた2つの平均溶出曲線についての類似性を評価する．

表　パラメータの略号一覧

略号	意味
Ae_t	最終サンプリング時間tまでの累積尿中排泄量
Ae_∞	無限大時間までの累積尿中排泄量
Ae_τ	定常状態に達した後の一投与間隔（τ）内の累積尿中排泄量
AUC	血中濃度－時間曲線下面積
AUC_t	最終サンプリング時間tまでのAUC
AUC_τ	定常状態に達した後の一投与間隔（τ）内のAUC
AUC_∞	無限大時間までのAUC
Cmax	最高血中濃度
C_τ	定常状態における投与後τ時間での血中濃度
F	被験製剤の基準製剤（水溶液又は静脈内投与）に対する相対吸収率
kel	消失速度定数
MRT	平均滞留時間
tmax	最高血中濃度到達時間又は最高尿中排泄速度到達時間
Umax	最大尿中排泄速度
U_τ	定常状態における投与後τ時間での尿中排泄速度

図1　生物学的同等性試験の進め方

(a) 経口通常製剤及び腸溶性製剤の生物学的同等性試験



1) 塩基性薬物ではpH 3.0～6.8.
2) 腸溶性製剤の場合には，Noに進む.
3) 健康人での試験が望ましくない場合には，患者で試験する.
4) 遺伝的多形がある場合はクリアランスの大きい被験者で試験する.

図1　生物学的同等性試験の進め方

（b）経口徐放性製剤の生物学的同等性試験

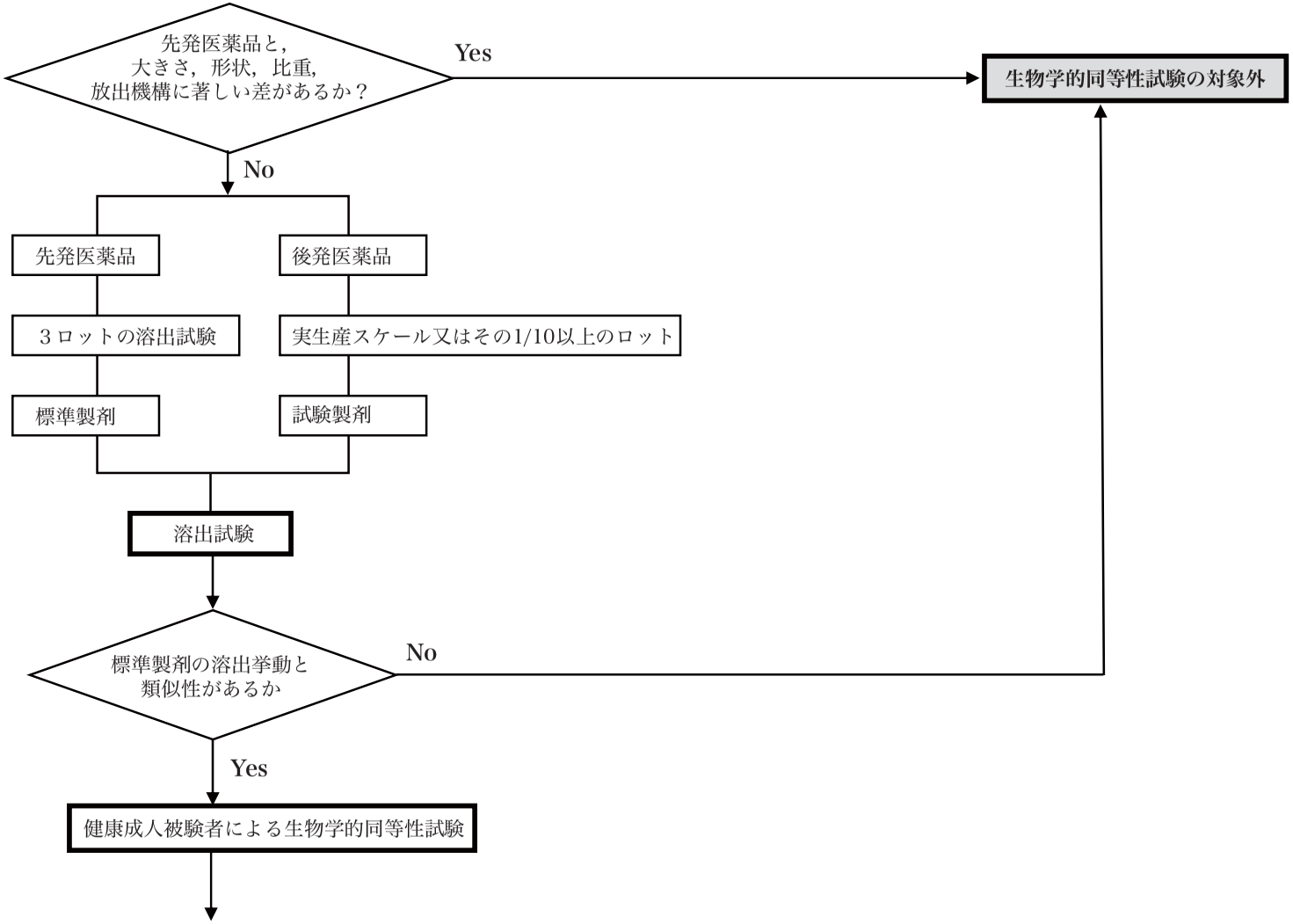


図1 (c)

図1　生物学的同等性試験の進め方

(c) 生物学的同等性の判定

1) 経口通常製剤及び腸溶性製剤では図2を，
経口徐放性製剤では，図3を参照.

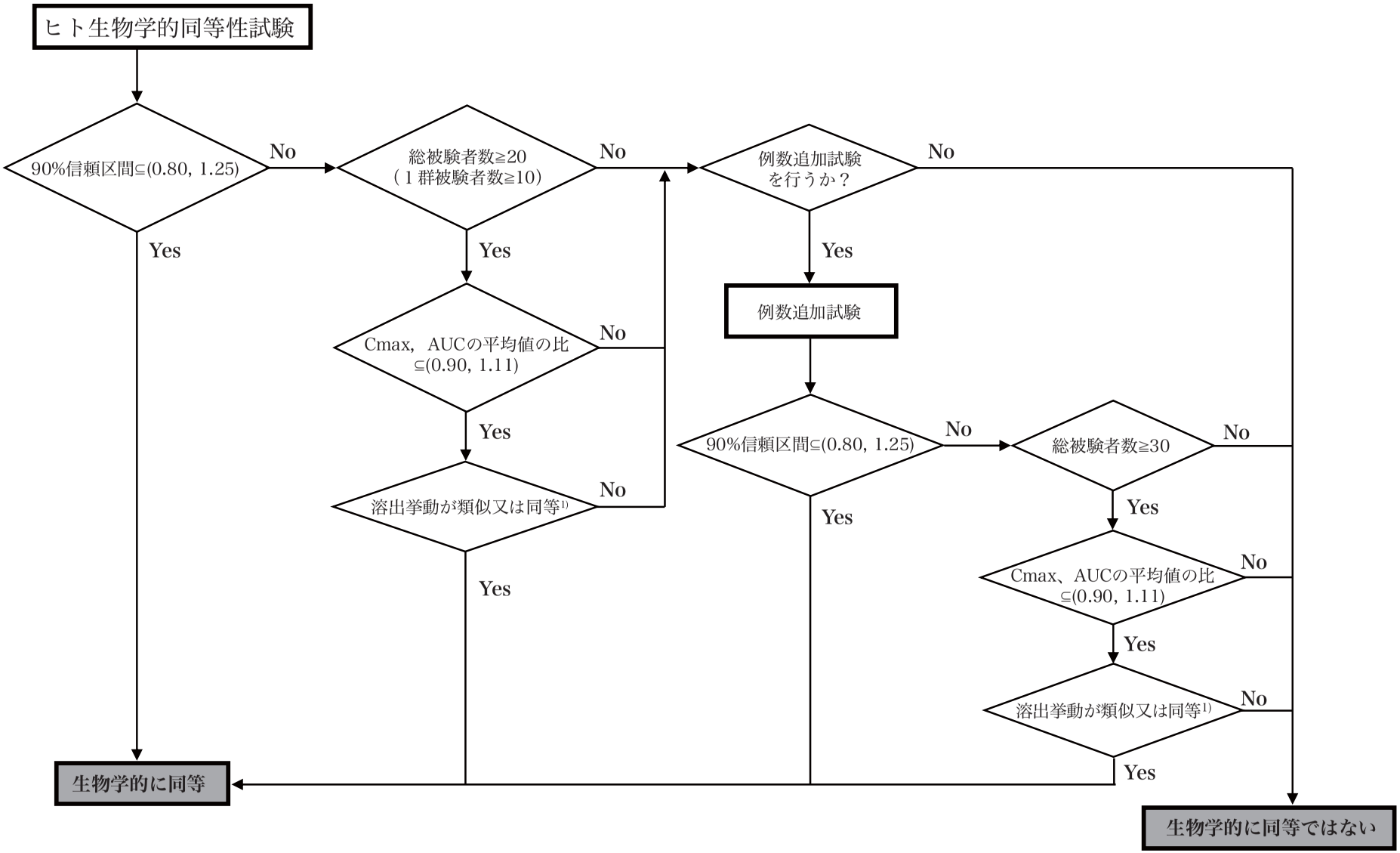
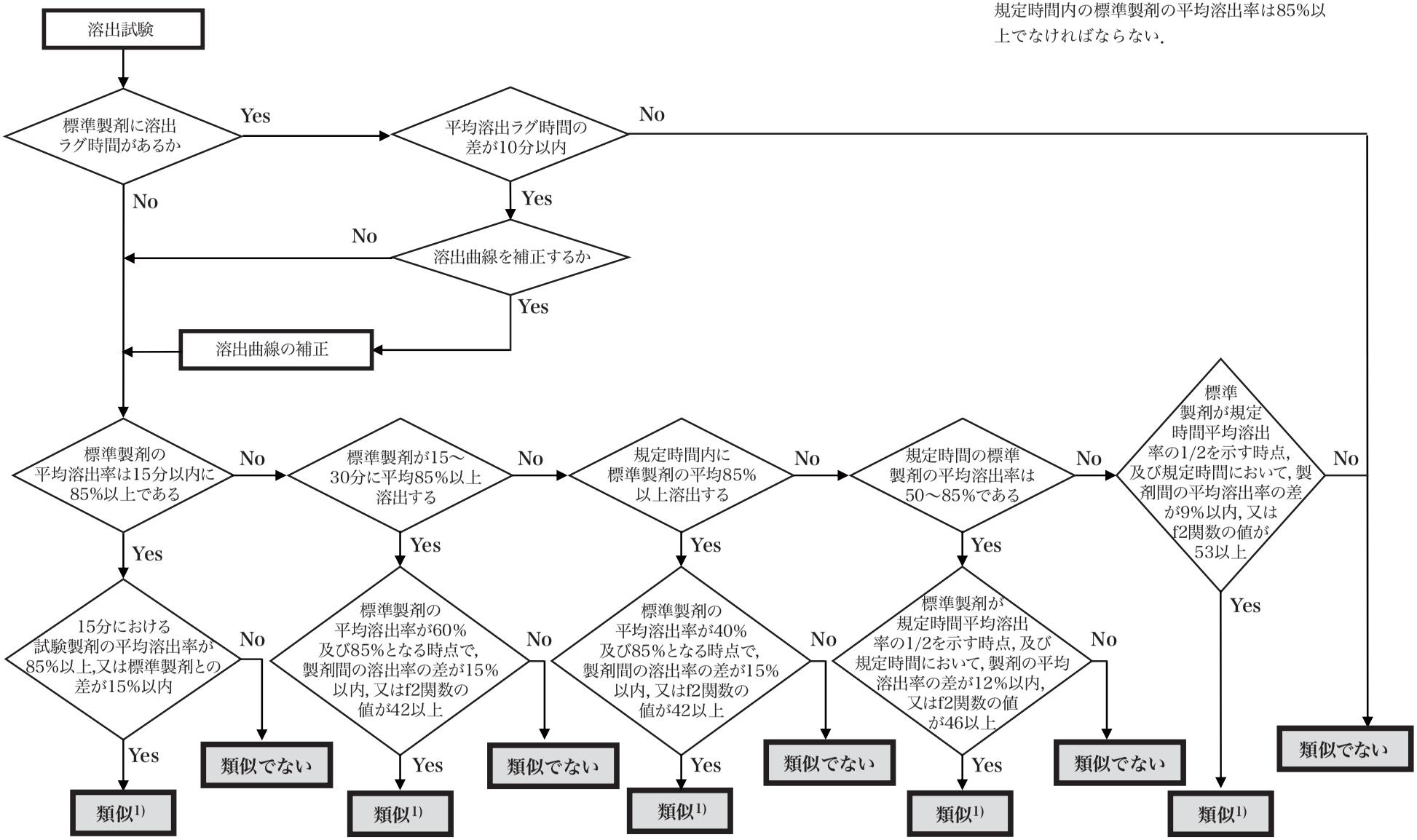


図2　溶出挙動の類似性の判定

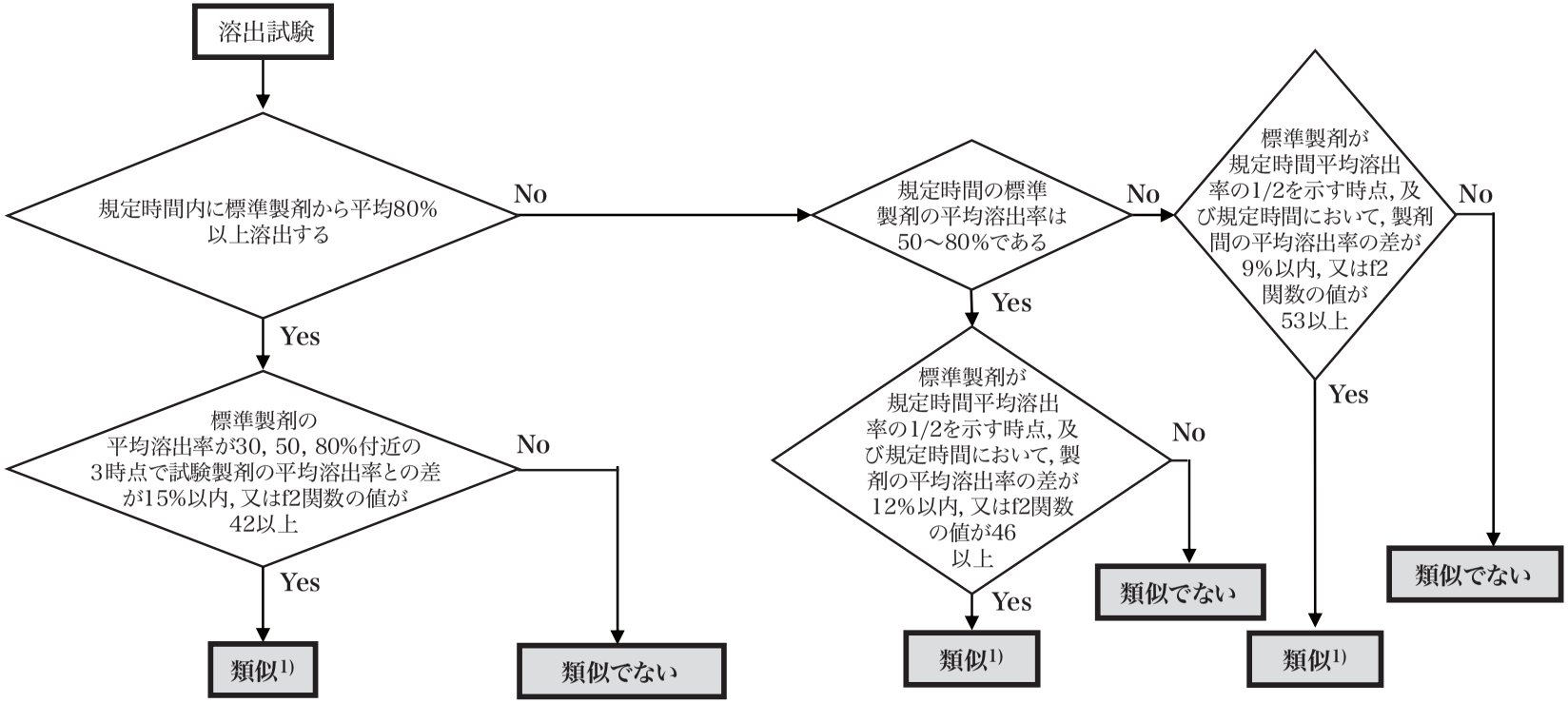
（a）経口通常製剤及び腸溶性製剤



1）すべての溶出試験条件において，いずれかの基準に適合する．少なくとも１つの条件で，規定時間内の標準製剤の平均溶出率は85%以上でなければならない．

図2　溶出挙動の類似性の判定

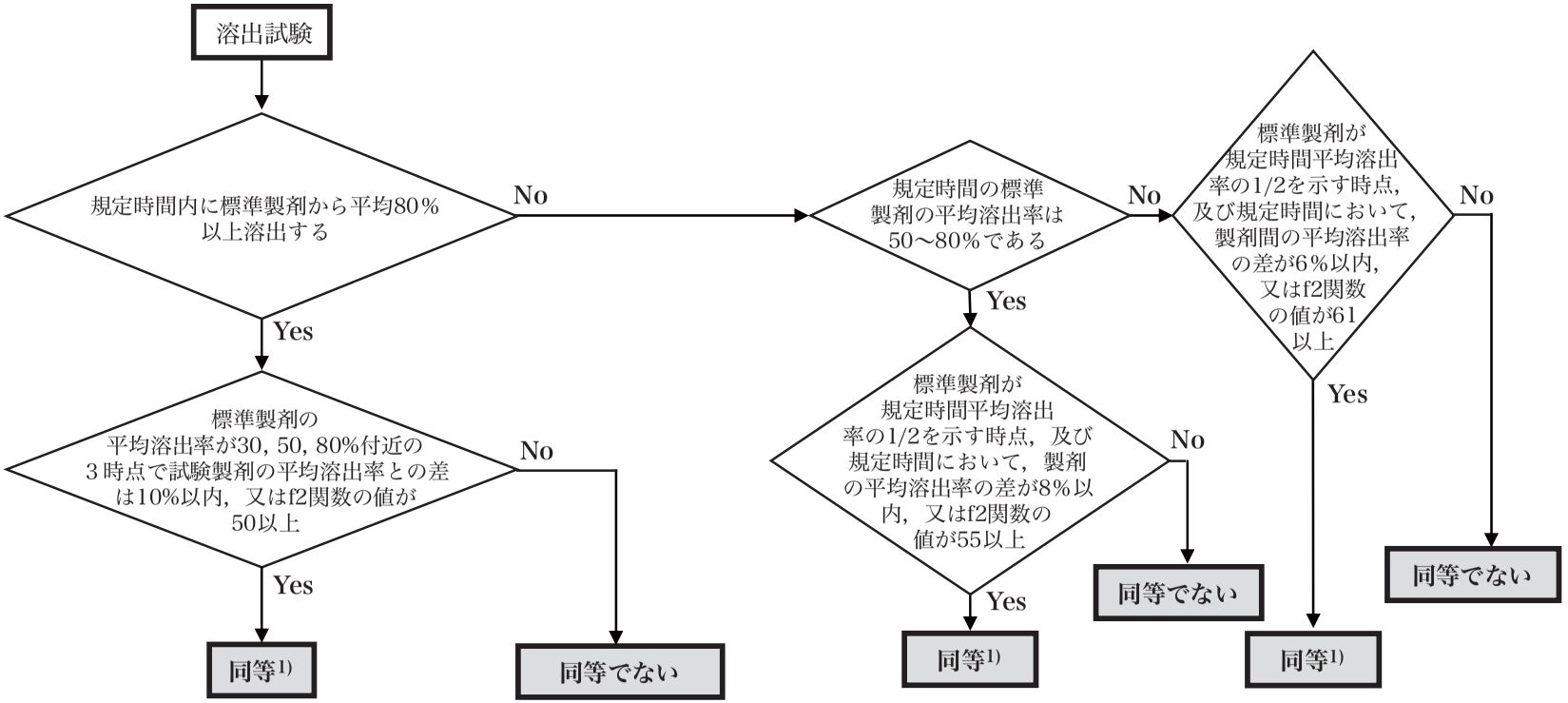
（b）経口徐放性製剤



1)　すべての溶出試験条件において，いずれかの基準に適合する．

図3　経口徐放性製剤の溶出挙動の同等性の判定

1)　すべての溶出試験条件において，いずれかの基準に適合する．少なくとも１つの条件で，規定時間内の標準製剤の平均溶出率は80%以上でなければならない．



後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン Q&A

《全般的事項》

Q-1　本ガイドラインでは，次の3点においてWHOの該当するガイドライン*と要求水準が異なっているが，そのようにした考え方を示してほしい．

(1) 試験製剤のロットの大きさが異なること

(2) WHOガイドラインでは最小必要被験者数を12としているが，本ガイドラインでは被験者数が12以下の試験も許容すること

(3) 溶出挙動が類似又は同等**の場合には，信頼区間が生物学的同等の許容域よりも大きくても生物学的に同等と判定される場合があること

* Multi-source pharmaceutical products: WHO guideline on registration requirements to establish interchangeability (WHO Technical Report Series (TRS 863)), 1996 (Thirty-fourth report of the WHO), Distribution and Sales, World Health Organization, CH-1211 Geneva 27, Switzerland.

** ガイドラインでは，通常製剤及び腸溶性製剤の場合には溶出挙動類似を，徐放性製剤の場合には溶出挙動同等を適用する．溶出挙動の同等性，類似性については，「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン，経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン Q&A」のQ-33も参照すること．

(A)　(1) について，WHOガイドラインでは，試験製剤のロットの大きさは実生産ロットの1/10以上又は10万投与単位（以下，錠とする）以上のいずれか大きい方と規定している．しかしながら，我が国の後発医薬品では，実生産ロットの大きさでも10万錠程度のことがある．ロットの大きさが実生産ロットの1/10以上で製造方法が実生産ロットと同じであれば，そのロットの製剤的特性は実生産ロットのものと同等と考えられ，また，溶出試験でそれを確認することができる．このようなことから，試験製剤のロットの大きさは，必ずしも10万錠以上でなくとも，実生産ロットの1/10以上でよいとした．

(2) については，個体内変動の小さい薬物では，12人以下の被験者による試験によっても生物学的同等性を示すことは可能である．不必要に被験者を増やすことを避ける目的で，本ガイドラインでは特に被験者の数を規定していない．

(3) については，次のような理由でこの判定法を導入した．

生物学的同等性試験を行う目的は，先発医薬品のバイオアベイラビリティの80％に満たないバイオアベイラビリティ又は125％を越えるバイオアベイラビリティを有する後発医薬品が市場に出回らないようにすることにある．本ガイドラインで採用した生物学的同等性試験の判定法は90％信頼区間による方法であり，これは現在欧米で一般的に容認されている．90％信頼区間による判定法では，上記のバイオアベイラビリティの要求基準を満たさず品質の劣る後発医薬品が生物学的同等性試験に合格する確率（消費者危険率）は5％以下である．90％信頼区間による判定法に代えて，他の方法で生物学的同等性試験の判定を行うときにも，消費者危険率は5％以

下に維持されなくてはならない．生物学的同等性試験では，クリアランスの個体内変動の大きさは試験対象となる医薬品によって異なる．信頼区間による判定法は消費者危険率が試験の残差変動の大きさに影響されずに一定に保たれるので，生物学的同等性試験に適した判定法ということができる（しかし，信頼区間による判定方法では，$\sigma / \sqrt{n}$ が大きい場合には実質的消費者危険率が小さくなり，その結果，生産者危険率（合格品質の製品が，試験で不合格となる確率）が実質的に大きくなることが指摘されている（D.J. Schuirmann, A comparison of the two one-sided tests procedure and power approach for assessing the equivalence of average bioavailability, J. Pharmacokinet. Biopharm., 15, 657（1987））．

さて，クリアランスの個体内変動が大きい薬物（通常，残差変動が CV にして 25 ～ 30％以上の薬物）では，生物学的同等性を 90％信頼区間による判定法で証明しようとすると，実現不可能なほどの例数で試験を行わなければならなくなる．本ガイドラインでは，クリアランスの個体内変動が大きいために信頼区間が広くなり，統計学的に生物学的同等性を示すことが難しい薬物で，溶出試験の結果から生物学的な非同等が生じにくいと考えられる製剤に限って，試験製剤と標準製剤のバイオアベイラビリティの対数値の平均値の差が log 0.90 ～ log 1.11 にあるときには，生物学的に同等であると判定するようにした．この判定法のヒト試験部分で用いられる判定法は，標本の大きさが一定のときは消費者危険率がバラツキに依存する．（表の $\mu_t / \mu_r = 0.80$ のときの合格率は消費者危険率を表す）．そのために，バラツキが変動する生物学的同等性試験の判定法としては，本来適当ではない．一方，本ガイドラインで試験製剤と標準製剤の溶出特性を比較するために採用しているパドル法 50 rpm は，製剤に作用する破壊力が非常に緩和な条件であり，溶出特性の差を識別する能力が高い．このような溶出試験法を用いて，通常製剤及び腸溶性製剤では 3 種類以上の試験液，徐放性製剤では 5 種類以上の試験液を用いて試験を行うこととしており，さらに攪拌速度を変えた試験も行うことにしている．このすべての条件で溶出挙動が類似あるいは同等である製剤同士が生物学的に非同等となる可能性は小さいであろう．このことを考慮すると，溶出試験

表　試験製剤と標準製剤のバイオアベイラビリティの真の平均値の比（μ_t / μ_r）とヒト試験の合格率との関係（総被験者数 20 人）

	合　格　率					
μ_t / μ_r	1		0.9		0.8	
対数変換データの残差変動 *1	90％信頼区間 *2	平均値 *3	90％信頼区間	平均値	90％信頼区間	平均値
0.100（0.100）	1.00	1.00	0.98	0.50	0.05	0.00
0.149（0.150）	1.00	0.96	0.78	0.50	0.05	0.01
0.198（0.200）	0.93	0.89	0.56	0.50	0.05	0.04
0.246（0.250）	0.73	0.81	0.42	0.49	0.05	0.07
0.294（0.300）		0.73		0.48	< 0.05	0.11
0.385（0.400）		0.60		0.45	< 0.05	0.17
0.472（0.500）		0.51		0.41	< 0.05	0.20

*1　括弧内は対数変換前データにおける変動係数を表す．なお，対数正規分布する変量 x の変動係数 CV と，メタメータ y ＝ ln x の標準偏差との間には，$CV^2 = \exp(\sigma r^2) - 1$ の関係がある．

*2　90％信頼区間による判定法．

*3　本ガイドラインで採用したバイオアベイラビリティの対数値の平均値の差による判定法．

及びヒト試験の結果を併用する判定法の実質的消費者危険率は5％以下を保てると考えられる．ヒト試験のみでは同等性を証明することが難しい場合の補強データとして溶出試験結果を用いる場合，通常製剤及び腸溶性製剤では溶出挙動の類似性が求められる．徐放性製剤では有効成分の含有量が通常製剤よりも多い場合も想定されるので，溶出挙動の同等性が求められるとした．（Q-57も参照すること）

Q-2　海外で実施されたヒト生物学的同等性試験データを使用することができるか．

（A）　外国で実施された臨床試験データの受け入れにあたっては，平成10年8月11日医薬発第739号厚生省医薬安全局長通知「外国で実施された医薬品の臨床試験データの取り扱いについて」及び同日付け医薬審第672号審査管理課長通知「外国臨床試験データを受け入れる際に考慮すべき民族学的要因について」に示されているとおり，当該データの日本人への外挿可能性を評価するための資料提出が必要となる．生物学的同等性試験に影響すると考えられる民族的要因として，胃液酸度をはじめとする消化管の生理学的要因の民族的差異が生物学的同等性に影響する可能性がないことを検討しておく必要がある．医療用後発医薬品の承認申請におけるヒト生物学的同等性試験は，当該試験成績をもって先発医薬品との薬物動態の同等性を推定し，申請製剤の有効性，安全性を評価するものであるため，外国で実施されたヒト生物学的同等性試験を添付資料として用いる場合には，例えば当該後発製剤のバイオアベイラビリティ等に関して，当該試験データの日本人への外挿可能性を評価するために十分な資料が必要であり，基本的には本邦において実施した試験を添付資料とすることが望ましい．

Q-3　平成9年12月22日医薬審第487号通知における本ガイドラインの適用範囲は，「昭和55年5月30日薬発第698号薬務局長通知の別表2-(1)の(8)に規定する医薬品（以下，「医療用後発医薬品」という．）」としているが，歯科用医薬品や放射性医薬品にも適用されるか．

（A）　医療用後発品に該当するもので，生物学的同等性試験が課せられているものについては，適用されると解してよい．

《項目別事項》

第3章．試験

A. 経口通常製剤と腸溶性製剤

I. 標準製剤と試験製剤

Q-4　先発医薬品は3ロットの中から標準製剤を選択することになっているが，先発医薬品の3ロットの製剤を集めることが困難な場合などの例外的なケースでは，2以下のロットから標準製剤を選択してよいか．

（A）　生物学的同等性は，先発医薬品の平均的な製剤に対して保証されるべきであるので，標準製剤は3ロットの中から選択する必要がある．3ロットを集めるのが困難である特殊な事情の場合でも，入手できた2ロットの溶出プロファイルが非常に類似していることが確認できなければ，2ロットの中から標準製剤を選択することはできないと解するべきである．

Q-5　「実生産ロットの1/10以上の大きさ」は，生物学的同等性試験に必要な数量に比べて遙かに多いので，試験終了時に大量廃棄ということになる．生物学的同等性試験に用いたロットは実生産ロットの1/10以上のものと溶出が同等であることを確認すれば，生物学的同等性試験に用いるロットの大きさは任意でもいいのではないか．

（A）　医薬品のバイオアベイラビリティは，スケールアップによって変動する恐れがある．実生産ロットの医薬品が，生物学的同等性試験に用いた製剤と同等の品質の製品であるためには，スケールアップの程度が10倍以上あることは好ましくない．なお，WHO* 及びICHの規定には，「バイオバッチの大きさ

は実生産ロットの 1/10 以上の大きさ又は 10 万錠以上の大きさのロットのどちらか大きい方」とあり，本ガイドラインよりもさらに厳しい条件が示されている．国際調和の立場からも，「実生産ロットの 1/10 以上の大きさ」を確保すべきである．
* Q-1 の引用文献参照

Q-6　生物学的同等性試験を実生産と同じスケールで製造されたロットで行わなかった場合，実生産ロットと生物学的同等性試験に用いたロットとの間のバイオアベイラビリティの同等性は，溶出試験で保証するのでよいことを確認したい．

（A）　本ガイドラインは，実生産ロットが，標準製剤と同等であることを保証することを目的としている．生物学的同等性試験を実生産と同じスケールで製造されたロットで行わなかった場合には，実生産ロットと生物学的同等性試験に用いたロットとが品質及びバイオアベイラビリティ共に生物学的に同等であることを示す必要がある．基本的には，適切な溶出試験で実生産ロットの溶出挙動が生物学的同等性試験に用いたロットのそれと類似又は同等であることを確認すれば十分であるが，場合によってはヒト試験により生物学的同等性の確認を行う必要がある．

Q-7　複数のロットの試験製剤を用いて，予試験（ヒト試験）を行い，その中から，本試験に用いる試験製剤を選択してよいか．

（A）　試験製剤のロットの選択については，申請者が妥当と考える方法で行うことができる．

II. 生物学的同等性試験

1. 試験法

Q-8　「消失半減期の非常に長い医薬品」とは，どのような医薬品をさすのか．

（A）　tmax に消失半減期の 3 倍を加えた時間が 72 時間以上となる薬物のことをいう．

Q-9　被験者の数が多くて試験を 1 度に実施することが困難なときには，試験を 2 度に分けて，又は 2 施設に分けて実施し，データを併合して解析してよいか．

（A）　はじめから試験を 2 つに分けることを計画しており（例数追加試験ではない），2 つの試験間で実施期間がほぼ同じであること，プロトコールや分析法が同じであること，人数にかたよりがないことなどが守られていれば，一つの試験とみなして解析することができる．

Q-10　予試験のデータで生物学的同等性を示すことができたとき，本試験は実施しなくてよいか．

（A）　本ガイドラインの基準を満たした試験が行われていれば，予試験の結果をそのままヒト生物学的同等性試験のデータとして評価に用いることができる．

Q-11　例数追加試験を行った場合には，データがどのようになっていれば，本試験と例数追加試験のデータを合わせて解析することができるか．また，予試験の結果を例数追加試験として取り扱ってよいか．

（A）　異なる薬物の臨床効果を比較する臨床試験の場合とは異なり，生物学的同等性試験では，本試験と例数追加試験との間でプロトコールが共通していて，標本の大きさがほぼ等しければ，2 つの試験結果が著しく異なるということは生じにくいと考えられるので，本ガイドラインにおいても例数追加試験を認めることにした．ただし，これは必要以上のヒト試験を極力避ける目的から行う例外的な措置であり，生物学的同等性試験を逐次検定法で行ってよいとしたわけではないので，例数追加試験は 1 回に限る．1 回の試験で結論を得ることを目標にして，十分な数の被験者によって試験を開始すべきである．

試験結果（2 つの製剤のバイオアベイラビリティの比）及び残差の分布が 2 つの試験間で著しく異ならないのであれば，2 つの試験

結果を合わせて解析することができる．

例数が不足するために本試験で結論が得られず例数追加試験を行う場合には，その旨を本試験を始める前にプロトコールに定めておく．予試験データを例数追加試験データとして利用する場合には，予め本試験を始める前に，それをプロトコールに定めておかなければならない．

なお，追加試験では検定の多重性による第一種の過誤の確率（α）の増大が問題になるが，生物学的同等性試験においては次のような理由によりあまり問題にしなくてよいであろうと言われている．本来生物学的に非同等な製剤の場合には，バイオアベイラビリティの平均値の比が第一段階で生物学的に同等の領域に入り，第二段階の例数追加試験に踏み切る確率は大きく見積もっても 50％であり，例数追加試験によるαへの寄与は高々 2.5％である．バラツキの大きい薬物の第一段階でのαは 5％よりも小さいと考えられるので，例数追加試験によるαの増大はそれ程危惧しなくてもよい．（K.F. Karpinski ; Ed. by I.J. McGilveray, et al., Proceedings Bio International '89, Issues in the evaluation of bioavailability data, October 1-4, 1989, Pharma Medica Research Inc., Toronto, Canada, p. 138（1990））

Q-12　被験者は健康成人志願者とあるが，年齢，性別，体重，胃液酸度などの基準を示してほしい．

（A）　健康と判断される人であれば，年齢，性別，体重などについては特に規定を設けていない．胃液酸度についても特に問わない．

Q-13　低胃酸の被験者の選択方法，低胃酸の基準などを示してほしい．

（A）　簡易な評価方法としてGA-テストがある．（供給元：国立医薬品食品衛生研究所薬品部）．この方法は，pH 5.5 付近で低胃酸と正常胃酸を区別するものである．この方法では正常胃酸の人が低胃酸と判定された可能性も否定できないので，検査を繰り返すことが望ましい．また，臨床試験において用いられる方法には，ファイバー状の pH メータの挿入による直接的な測定方法，挿入した胃管を通して採取した胃液の pH を測定する方法などがある．これらの方法における低胃酸と正常胃酸との区別は，それぞれの検査法の規定に従うか，pH 5.5 を識別の指標とする．従来の検討結果では，高齢になるほど低胃酸被験者の比率が高くなるが，20 歳代では 10％以下である．また，低胃酸と確定された場合，かなりの確率で低胃酸状態が継続する．

Q-14　医薬品の適用集団又は低胃酸の被験者による試験は不要ではないか．また，適用集団が限られているとは，具体的にどのようなことを意味するのか示してほしい．

（A）　医薬品の適用集団が限られているとは，医薬品が特定の年齢層や性別の患者に，高い頻度で適用される場合を意味する．適用集団には，健康人も，患者も含まれる．

特定されない集団から募った健康志願者と適用集団とでは，バイオアベイラビリティに影響を及ぼす因子が異なり，製剤間のバイオアベイラビリティの差も，両者間で異なる可能性がある．したがって，いくつかの溶出試験条件の一つ以上で製剤間に著しい差があるとき，適用集団においてバイオアベイラビリティの差が生じる可能性を否定できない．そこで，そのような場合には，「医薬品の適用集団」を対象とした生物学的同等性試験を実施することが必要である．

ただし，特定されない集団から得られた結果から，適用集団としてのデータを抽出することは統計学上適切ではない．

一方，胃液酸度については，低胃酸の人が多いという，欧米では見られない日本の特殊事情があるので，pH 6.8 における平均溶出率に著しい差がある場合には低胃酸群の被験者を対象として生物学的同等性試験を実施する必要がある．以下の文献に，製剤間のバイオアベイラビリティの差が，正常酸群と低胃酸

群とで異なった例が報告されている．

H. Ogata, et al., The bioavailability of diazepam uncoated tablets in humans. Part 2: Effect of gastric fluid acidity. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol., 20, 166（1982）.

N. Aoyagi, et al., Bioavailability of sugar coated tablets of thiamine disulfide in humans. I. Effect of gastric acidity and in vitro correlation. Chem. Pharm. Bull., 34, 281（1986）.

H. Ogata, et al., Bioavailability of metronidazole from sugar-coated tablets in humans. I. Effects of gastric acidity and correlation with in vitro dissolution rate. Int. J. Pharm., 23, 277（1985）

Q-15　旧ガイドラインでは「薬効又は副作用などが強いなどの理由で，健康人での試験が望ましくない場合」には，動物試験で生物学的同等性を示すことになっていたが，本ガイドラインでは「当該医薬品の適用患者で試験を行う」ことになった．患者を被験者とすることには倫理的に問題があるのではないかと考えられるが，変更された理由を説明してほしい．また，患者を対象とする試験ではバラツキが大きくなると予想されるが，特別の判定基準はないのか．

（A）　現在までに行われた研究によれば，ビーグル犬などの動物を用いた生物学的同等性試験による結果は，必ずしもヒト生物学的同等性試験の結果と一致しないことが指摘されている．薬効又は副作用などが強い医薬品は，同等性の評価を特に厳密に行うことが求められる医薬品であるので，動物ではなくヒトによる試験によって生物学的同等性が保証されなければならない．治療学的同等性が保証されない医薬品を臨床に供給することはできないという考えに基づいて，変更が行われた．

患者を対象とした生物学的同等性試験をGCPに従って行うならば，倫理上の問題が生じることは考えにくい．患者を対象として生物学的同等性試験を実施するに当たって，治療の中断が患者に不利益を与える場合には，試験対象医薬品以外の医薬品や治療は通常通り続行しながら試験を行う．また，試験対象の医薬品についても，定常状態で試験を行うことができる．

患者を対象とした試験においても，判定の基準は健康人による試験と同じである．

Q-16　遺伝的多形がある場合に，クリアランスが大きい被験者で試験を行うとあるが，なぜか．クリアランスの大きさの判定はどのようにするのか．また，クリアランスの大きい被験者のデータを用いる場合，（1）あらかじめ被験者をクリアランスでスクリーニングしておくのか，（2）得られたデータからクリアランスの大きい被験者のデータのみを用いるのか，具体的な考え方を示してほしい．

（A）　文献あるいは蓄積されたデータから，あらかじめ対象医薬品に遺伝的多形のあることが分かっている場合にのみ，クリアランスが大きい被験者で試験を行うことができる．試験からクリアランスの小さな被験者の排除を奨めるのは，被験者の安全を確保するため，及び，クリアランスの大きい被験者の方がバイオアベイラビリティの差の検出感度が優れているからである．クリアランスの大きさの判定は遺伝子上の情報に基づく判断を必要とせず，統計上の判断で外れ値の検定に従って削除するのでよい．被験者の選択は（1）の方が望ましいが，（2）でもよい．ただし，（2）の場合には，試験を行う前にプロトコールにおいて「遺伝的多形のためにクリアランスの小さい被験者のデータを削除することがある」とうたっていなければならない．被験者の中からクリアランスが特に小さい被験者のデータを（2）の方法によって落とした場合，例数不足となることがあり，追加試験が必要となることも考えられる．

Q-17　「食後投与」において，20分以内に食事を終了することを条件として，被験者に一律に食事開始後50分に製剤を投与してもよいか．

(A)　食事が終了した時間から 30 分後に投与することが重要であるので，被験者に一律に食事開始後 50 分に製剤を投与するのは望ましくない．

Q-18　絶食投与ではバイオアベイラビリティが著しく低いか又は重篤な有害事象の発現頻度が高い医薬品の場合には，本ガイドラインでは食後投与で試験を行うとある．試験製剤の溶出速度が標準製剤と著しく異なる製剤については，低胃酸群の被験者又は適用集団の被験者を対象にして，食後投与による試験を実施してよいか．

(A)　通常製剤のバイオアベイラビリティの製剤間の差は，絶食投与に比較し食後投与の方が小さくなる傾向がある．そのため，溶出速度が標準製剤と著しく異なる製剤の生物学的同等性を低胃酸群の被験者又は適用集団の被験者を対象にして，食後投与の試験で適切に評価することはできない．

Q-19　検出限界が高いなどの分析上に問題がある場合には，多回投与又は高用量単回投与のいずれを優先させるのか．

(A)　高用量単回投与の方が多回投与よりも Cmax の差の検出力が優れているので，高用量単回投与を優先する．

Q-20　多回投与試験において 1 日 3 回投与の医薬品では，等間隔（例えば，10:00 am, 6:00 pm, 2:00 am）で長期間医薬品を投与し続けることは実質的に不可能である．このような場合，どうすればよいか．

(A)　原則は等間隔投与であるが，やむを得ない場合には，被験製剤の投与開始から体液採取の前前日までは用法に従った間隔で投与し，体液採取日の前日からは，等間隔投与を実施するのでよい．

Q-21　尿を採取体液にすることができるのは，どのような場合か．

(A)　尿中に未変化体あるいは活性代謝物が排泄され，それらを測定することができる場合である．ただし，サンプリング間隔の問題で tmax 及び Umax が適切に評価できないような薬物の場合には，尿で評価することは適切ではない．

Q-22　不活性な代謝物を測定対象とすることができない理由は何か．

(A)　生物学的同等性試験は治療学的な同等性を保証することを目的としているので，治療効果に関与しない不活性な代謝物で生物学的同等性を評価することは適切ではない．

Q-23　原則として未変化体を測定することとあるが，プロドラッグの場合には，プロドラッグを測定して評価してもよいか．

(A)　2 つの製剤間でプロドラッグのバイオアベイラビリティが等しいときには，互いに生物学的に同等である．プロドラッグを用いて評価する方が活性代謝物を用いて評価するよりも通常バイオアベイラビリティの差をよく検出できるので，プロドラッグの分析が可能な場合には，プロドラッグの測定を行うことが推奨される．しかし，活性代謝物を測定し，これを評価に用いる場合には，プロドラッグの成績は評価に用いる必要はない．

Q-24　抗生物質はバイオアッセイと機器分析のいずれで測定するのが適切か．

(A)　生物学的同等性試験においては，活性を有する化学種を特異的に分析できる方法を用いることが原則である．複数の化学種の和として測定された値を生物学的同等性の評価に用いることは適切ではない．抗生物質も機器分析のように特異的な方法で分析することが望ましいが，やむを得ぬ場合にはバイオアッセイで測定しても構わない．

Q-25　活性を有する代謝物に非抱合体と抱合体があるときには，同等性評価は非抱合体のみで行うのか，両者を合わせたもので行うのか．

(A)　抱合体に活性がないときには，非抱合体の

みで同等性を評価する．抱合体と非抱合体がともに活性を有する場合には，いずれか科学的に妥当な方を選択し，評価する．抱合体と非抱合体とを合わせた測定値から同等性を評価すべきではない．

Q-26　「立体異性体の混合物から成る医薬品では，主薬理作用への寄与が大きい異性体を測定成分とする」とあるが，理由は何か．

（A）　医薬品の開発，承認においては，異性体同士は基本的には別の化合物と考えられている．したがって，原則として異性体は分離測定し，主薬理作用への寄与が大きい異性体を測定成分とする．特に，初回通過効果，クリアランス等の薬物動態が著しく異なるため，生物学的同等性の判定結果に異性体間で大きな差が生じる可能性のある医薬品では，分離測定は必須である．しかしながら，薬物動態に差があることが文献等で報告されてないならば，異性体間で生物学的同等性の結果に差が生じる可能性は少なく，異性体を合わせたものを未変化体として測定してもよい．

Q-27　分析法バリデーションの具体的な方法を示してほしい．

（A）　生体試料を扱う分析法のバリデーションでは，主として次のような事柄を検討し，その要約を生物学的同等性試験結果の記載事項に記述する．

- 保管条件下での試料中の分析対象物の安定性（凍結／解凍サイクルにおける安定性も含む．）
- 真度
- 精度（併行精度と室内再現精度）
- 特異性（個体間の差を考慮して複数の個体から採取した試料で検討する）
- 検量線に関する検討
- 定量限界

日常の分析法の管理を行う他，次に示す事柄は試験に先立ち予め基準を設定しておかなければならない．なお，日常の分析法のバリデーション結果については，生物学的同等性試験結果の記載事項に含める必要はない．

- 分析結果を許容する基準
- 再分析を必要とするときの基準

分析法バリデーションについては次の文献を参考にするとよい．

V.P. Shah, et al., Analytical methods validation: Bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetic studies. J. Pharm. Sci., 81, 309（1992）.

鹿庭 なほ子，「医薬品の分析法バリデーション」，林純薬工業株式会社，大阪，2003.

ISO 5725-6 Accuracy（trueness and precision）of measurement methods and results - part 6: Use in practice of accuracy values.

JIS Z 8402-6: 1999 測定方法及び測定結果の精確さ（真度及び精度）－第 6 部：精確さに関する値の実用的な使い方，日本規格協会，東京，1999.

2. 評価法

Q-28　AUC の計算は，どのような方法を用いるのか．

（A）　実測値を直線で結んだ台形の面積を計算する方法を用いる．

Q-29　相対吸収率 F をデコンボルーションで求める場合の，参考文献を示してほしい．

（A）　次のような文献をあげることができる．

D.P. Vaughan, and M. Dennis, Mathematical basis of point-area deconvolution method for determining in vivo input functions. J. Pharm. Sci. 67, 663（1978）.

K. Iga, et al., Estimation of drug absorption rates using a deconvolution method with nonequal sampling times. J. Pharmacokinet. Biopharm. 14, 213（1986）.

D. Verotta, An Inequality-constrained least-squares deconvolution method. J. Pharmacokinet. Biopharm. 17, 269（1989）.

Q-30　MRT は参考パラメータとして必要か.

（A）　MRT は消失速度定数が小さい薬物では，製剤間のバイオアベイラビリティの速度の差を識別する能力が低い．しかし，消失速度定数が大きい薬物では，製剤間の速度の差を識別する能力が高く，統計学的な検出力も高い．製剤間のバイオアベイラビリティの速度の変動に対して tmax は感度の高いパラメータであるが，同パラメータは統計学的検出力が低いことが指摘されている．このため，tmax を補完する参考パラメータとして，MRT は有用である．

Q-31　参考パラメータを提出する意義は何か.

（A）　生物学的同等性の評価は AUC，Cmax の両パラメータだけで必ずしも十分であるとは考えられない．検出力が低い等の理由から tmax 等は判定パラメータとせず参考パラメータとしたもので，参考パラメータに有意差が生じた場合，AUC，Cmax が同等であっても無条件に生物学的に同等な製剤として取り扱うことはできない．また，消失速度定数が仮説検定において有意な差が検出された場合には，観測された消失相の勾配が消失速度定数ではなく吸収速度定数である可能性を与え，吸収速度に製剤間に差がある可能性を示唆する．この観点から参考パラメータの提出を求めたもので，統計的有意差が検出された場合，治療上その差が問題とならない差であるかどうかの説明が必要である．検討する参考パラメータは，医薬品の特性によって異なる．例えば，徐放性製剤などでは，VRT や血中濃度の変動巾などを評価できるパラメータの検討が必要な場合も考えられる．

Q-32　対数変換は必ず行わなければならないか．必要に応じて対数変換を行うのでもよいか.

（A）　国際調和の原則に基づいて，対数変換した値を用いて評価を行う．未変換データの方が正規分布，変換データの方が非正規分布であることが明白な場合など，変換データで解析を行うことが適切でないときにはその旨を示し，未変換データにより評価してもよい.

Q-33　パラメータの値が 0 である被験者の対数変換をどうするか.

（A）　対数変換を行うためにパラメータの値が 0 である被験者を除くことは情報を切り捨てることになり好ましくないので，パラメータ値が 0 である被験者のデータも含めて未変換データで解析を行う.

Q-34　未変換データの生物学的同等性の判定はどのようにしたらよいか.

（A）　未変換データの場合には，生物学的同等の許容域は，試験製剤と標準製剤のパラメータの母平均の差を標準製剤の母平均に対する比として表すとき，－0.20 ～＋0.20 である．したがって，標準製剤のパラメータの平均値を m で表すと，試験製剤と標準製剤の生物学的同等性判定のパラメータの平均値の差の 90％信頼区間が，－0.20m ～＋0.20m に含まれているときに生物学的に同等と判定する．溶出試験の結果が類似又は同等と判定される場合には，パラメータの平均値の差が－0.10m ～＋0.10m に含まれているときに，生物学的に同等と判定してよい.

Q-35　例数設計，多回投与試験，安定同位体を同時に投与する試験に関する参考文献を示してほしい．また，合理的な理由があれば，本ガイドラインに示した解析方法以外の方法を用いて解析してもよいとあるが，具体的にどのような方法があるか.

（A）　（1）例数設計

例数の設計に当たっては，予試験の結果や文献調査の結果などを利用して，医薬品の個人内変動の大きさを予測し，下記の文献を参考にして，例数設計を行うとよい．なお，未変換データの引用文献は，2 つの片側検定を適用する判定方法の例数設計であるが，2 つの片側検定を適用する判定方法は，90％信頼区間による判定法と全く等価の結果を与え

る．2つの片側検定を生物学的同等性試験に適用する方法に関する文献もここに引用する．

（対数変換データ）E. Diletti, et al., Sample size determination for bioequivalence assessment by means of confidence intervals, Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol., 30 Suppl. 1, S51 ～ 58（1992）.

（未変換データ）K.F. Phillips, Power of the two one-sided tests procedure in bioequivalence. J. Pharmacokinet. Biopharm., 18, 137（1990）.

（2つの片側検定を生物学的同等性試験に適用する方法）D.J. Schuirmann, A comparison of the two one-sided tests procedure and power approach for assessing the equivalence of average bioavailability, J. Pharmacokinet. Biopharm., 15, 657（1987）.

（2）多回投与試験の利点については下記の報告が参考となる．

el-Tahtawy AA, Jackson AJ, Ludden TM, Comparison of single and multiple dose pharmacokinetics using clinical bioequivalence data and Monte Carlo simulations, Pharm. Res. 11, 1330-1336（1994）.

（3）安定同位体を同時に投与する試験の利点については下記の報告が参考となる．

Heck HA, Buttrill SE Jr, Flynn NW, Dyer RL, Anbar M, Cairns T, Dighe S, Cabana BE, Bioavailability of imipramine tablets relative to a stable isotope-labeled internal standard: increasing the power of bioavailability tests, J Pharmacokinet. Biopharm. 7, 233-248（1979）.

（4）本ガイドラインに示した解析方法以外の方法

ノンパラメトリック法による判定法：パラメータが正規分布に従わない場合には，ノンパラメトリック法で求めた90％信頼区間を判定に用いてもよい．以下に参考文献を示す．

V.W. Steinijans and E. Diletti, Statistical Analysis of Bioavailability Studies: Parametric and Nonparametric Confidence Intervals, Eur. J. Clin. Pharmacol., 24, 127（1983）.

並行群間比較試験法：消失半減期が非常に長い医薬品では，クロスオーバー試験ではなく，並行群間比較試験法で試験を行ってよい．解析法は通常の一元配置実験計画法に従う．

Q-36　ノンパラメトリック法及び2つの片側検定で解析を行ったときの生物学的同等性の判定基準を示してほしい．

（A）　ノンパラメトリック法で解析した信頼区間を用いて生物学的同等性を評価するときにも，対数変換データを用いる場合には，本ガイドラインに示されているパラメトリックな解析方法と同じ判定基準に従う．未変換データを用いる場合には，Q-34に示した判定基準に従う．

2つの片側検定の帰無仮説及び対立仮説は下記の通りである．

H_0：$\mu \leqq \theta_1$，$\mu \geqq \theta_2$

H_1：$\theta_1 < \mu < \theta_2$

対数変換データでは，μは$\log(\mu_t/\mu_r)$となり，$\theta_1 = \log 0.80$，$\theta_2 = \log 1.25$となる．未変換データでは，μは$(\mu_t - \mu_r)/\mu_r$であり，$\theta_1 = -0.20$，$\theta_2 = +0.20$となる．μ_t及びμ_rは試験製剤及び標準製剤の生物学的同等性判定のパラメータの母平均を表す．上記の2つの帰無仮説が有意水準5％で棄却されるときに2つの製剤は生物学的に同等と判定される．

Q-37　持越し効果が有意になった場合には試験をやり直さなければならないか．

（A）　一般的には，2剤2期クロスオーバー法では，群効果と持越し効果とは区別がつかない．持越し効果が有意になった場合には結果の解釈が不能であるが，群効果が有意の場合には結果の解釈は可能である．従来は，群間の割付けに偏りがあるなど，持越し効果ではなく群効果による有意差であるという考察が行われた場合には，結果を受け入れてきた．しか

し，通常，割付上の偏りがあったことを証明することは困難であり，また，同一薬物のバイオアベイラビリティの比較試験を行う生物学的同等性試験に限っては，プロトコールが遵守されていれば，持越し効果が生じることは本来考えにくいので，持越し効果に関する考察を問わないことにした．

Q-38　対称信頼区間を用いて生物学的同等性を評価してもよいか．

（A）　本ガイドラインに採用した90％信頼区間（最短，非対称）又は2つの片側検定（$\alpha = 0.05$）を用いる生物学的同等性の判定基準は，標準製剤のバイオアベイラビリティの80％又は125％のバイオアベイラビリティを有する製剤が95％の確率で不合格となるように設定されている．これは，消費者危険率が5％であることを意味する．本ガイドラインで示されている以外の方法で判定を行う場合にも，消費者危険率は5％以下としなければならない．そのためには，対称信頼区間を適用する場合には，その信頼係数は95％となる．その結果，対称信頼区間の方が生産者危険率は最短非対称信頼区間よりも大きいので，同方法を適用しても差し支えないが，利点はほとんどない．（V.W. Steinijans and D. Hauschke, Update on the statistical analysis of bioequiavelence studies, Int. J. Clin. Pharamcol. Ther. Toxicol., 30, 543 (1992)）．

Q-39　「作用が強くない薬物」の具体例を示してほしい．

（A）　医薬品の特性を考慮して，ケースバイケースに申請者が作用が強くない薬物とした科学的な根拠を説明する．許容域は，試験を行う前に定めておかなければならない．

Q-40　tmaxについてはノンパラメトリックな検定方法を採用してもよいか．

（A）　差し支えない．

III. 薬力学的試験

Q-41　下剤，止瀉剤，造影剤，吸着剤，粘膜防御剤，整腸剤のように，消化管に直接作用する医薬品あるいは消化管内で効力，機能を発揮する医薬品については，動物による薬力学的試験で生物学的同等性を証明してもよいか．

（A）　上記のうち，有効成分が循環血流を介して作用部位に到達しない医薬品であって，作用が強くないもので，且つ，文献その他により動物試験が科学的に妥当であると判断される場合は，例外として動物試験が認められることがある．ただし，溶出試験において試験製剤と標準製剤の挙動が類似又は同等と判断された場合に，また，溶出試験が不可能な場合には，適当な物理化学的試験によって試験製剤と標準製剤の挙動が類似又は同等と判断された場合に限る．後者の場合には，類似又は同等の許容域は，試験の特性によって適切に設定する．なお，動物試験によって生物学的同等性を証明する場合には，用量と薬理効果との関係を検討した上で投与量の設定を行い，同等性の判定はヒト試験に準じる．

V. 溶出試験

Q-42　ヒト生物学的同等性試験で同等性が証明できたとしても，溶出試験でガイドラインの要求を満たしていない場合には，同等といえないのか．それとも，溶出試験結果はヒト試験のみでは同等性を証明し得ない場合の補強データと考えるのか．

（A）　通常製剤において，溶出試験は，(1) 被験者の選択についての情報を与える，(2) 薬物動態パラメータのバラツキの大きな医薬品で，ヒト試験のみでは同等性を証明することが難しい場合の補強データとして位置づけられる．したがって，通常製剤においては，溶出挙動の類似性を証明できなくても，ヒトで同等性が証明できれば，生物学的に同等の医薬品と判定される．

一方，徐放性製剤では，放出機構などが類

似していることの証明として，すべての溶出条件で溶出挙動の類似性が示されなければ，先発医薬品の後発品とは認められない．

ここで言う溶出挙動とは，測定対象成分の溶出量の時間的推移を示すものである．溶出した測定対象成分が分解，反応，析出などによって見かけ上減少するような場合には，極大までの推移で溶出挙動を比較する．

なお，本ガイドラインでは，溶出試験の結果が重視されているが，これには次のような利点もある．

1. 患者の消化管の生理学的要因と製剤のバイオアベイラビリティとの間には相互作用が生じる可能性がある．患者の胃液酸度とバイオアベイラビリティとの間の相互作用はよく知られている．このような相互作用が生物学的同等性試験によって検出されるか否かは，生物学的同等性試験の被験者の中に特定の製剤と相互作用をする被験者がどの程度含まれるかによる．一方，溶出試験では，適当な試験液を選択することにより，このような特定の患者と特定の製剤との相互作用の可能性を検出することができる．
2. 生物学的同等性試験において，標準製剤と試験製剤の同等性が証明された場合でも，溶出試験においては溶出挙動の類似性又は同等性が示されない場合に，その理由について考察しておくことが重要であり，例えば，当初設定されていた溶出試験条件の妥当性について検討することも可能となる．また，品質再評価の進展により，公的溶出規格が内示又は公表されたものについては，当該公的溶出規格への適合性に係る資料を審査した上で溶出試験の設定を勘案し，承認審査が行われることとされている（平成 10 年 7 月 15 日医薬発第 634 号医薬安全局長通知）．

Q-43　溶出試験法のバリデーション及び溶出試験に用いる分析法のバリデーションの方法を示してほしい．

（A）　バリデーションとは，試験法の妥当性と結果の再現性を科学的に保証することである．溶出試験では，JP の規定を遵守し，また，定期的に装置の適合性を確認する．その際，USP のカリブレータなどを用いるのも有用である．また，測定対象物の試験液中での安定性及び自動サンプリングによる試験法の妥当性などを確認する．

分析法のバリデーションにおいては，原則として，以下の事項を検討する．

真度（回収率で表してもよい）
精度（併行精度と室内再現精度）
特異性
直線性
範囲

（分析法バリデーションの参考文献）

平成 9 年 10 月 28 日医薬審第 338 号審査管理課長通知

平成 7 年 7 月 20 日薬審第 755 号審査課長通知

鹿庭 なほ子，医薬品の分析法バリデーション，林純薬工業，大阪，2003.

Q-44　完全に溶解した状態で投与される医薬品は，標準製剤及び試験製剤が 15 分以内に 85％以上溶出した医薬品と見なしてよいか．

（A）　ある試験液で溶解していることが確認できれば，その試験液では標準製剤及び試験製剤が 15 分以内に 85％以上溶出した医薬品と見なされる．

Q-45　溶出試験の pH や界面活性剤の濃度などの条件を設定するための予備検討はどのようにすればよいか．また予備検討における試験回数（ベッセル）は，12 ベッセル以上が必要か．また，第十五改正日本薬局方の溶出試験第 2 液（日本薬局方試薬・試液のリン酸緩衝液，pH 6.8 を 2 倍に希釈した液）を使用する場合，この液の pH は 6.9 付近になるが，このまま使用しても差し支えないか．

（A）　薬物の溶解度から考えて，規定された時間以内に平均 85％以上溶出する条件で，溶出

の遅くなるpH付近でpHを0.5～1.0の単位で振ったいくつかの試験液で先発医薬品の3ロットについて溶出試験を行い，他の溶出試験条件での溶出挙動も考慮し標準製剤となるロットの溶出挙動からpHを設定するのも一つの方法である．薬物の溶解度が最も高くなるpHで3ロットとも（規格の溶出試験液で標準製剤を選択した場合はそのロットが（以下同様））規定された時間以内に平均85％以上溶出しない場合は，そのpHを溶出試験条件としてよい．薬物の溶解度が高く，3ロットとも指定されたpHの範囲で15分以内に85％以上溶出する場合は，溶解度から考えて最も溶けにくいpHとする．界面活性剤の濃度も，指定された濃度のポリソルベート80溶液での薬物の溶解度から界面活性剤の濃度を選んで上述のpH設定と同じようにして設定すればよい．

ガイドラインが示す溶出試験の回数（12ベッセル又は6ベッセル以上）は本試験又は標準製剤の選択に適用するもので，試験条件を設定するための検討では試験回数（ベッセル）は特に規定していない．また，溶解度のpH依存性などから，溶出試験を行うまでもなく適切なpH条件を選択できる場合には，溶出試験による検討は必要ないが，有効成分の溶解度のpH依存性と製剤の溶出速度のpH依存性は相関するとは限らないので，注意を要する．条件設定のための検討で行われた試験結果を溶出試験の本試験の結果に含めてもよい．

日本薬局方の溶出試験法に，「試験液に緩衝液を用いるときは，pHが規定された値の±0.05以内になるよう調整する」と記載されているが，「リン酸塩緩衝液，pH 6.8」は，pHが規定された緩衝液ではない*ので，この緩衝液を溶出試験に用いる場合，上記の溶出試験法での緩衝液のpHについての規定の対象とならない．従って，pH 6.8を2倍に希釈した液は，pHを調整することなくそのまま用いてよい．本試験液のpH実績値は6.92±0.05であり，この範囲のものを用いることが望ましい．

*「リン酸塩緩衝液，pH6.8」は名称であり，調製時pHを調整しないのでpHが規定されていない緩衝液である．

Q-46　例えば，下剤，止瀉剤，造影剤，吸着剤，粘膜防御剤，整腸剤，消化酵素製剤のように有効成分が循環血流を介して作用部位に到達しない経口製剤についても，溶出試験は必要か．

（A）　薬物が溶解する場合には，被験者の選択や標準製剤の選択にあたって，物理化学的試験法として溶出試験が必要である．溶解しないものについては，崩壊試験などの適切な物理化学的試験法を用いるのでよい．

Q-47　溶出試験において，緩衝液の種類，回転数などを指定することは不必要ではないか．

（A）　有効成分が循環血流を介して作用部位に到達する経口製剤において，溶出試験結果は(1)標準製剤の選択，(2) 生物学的同等性試験の被験者の選択，及び (3) 生物学的同等性の判定に用いられる．溶出試験条件の設定は，*in vivo-in vitro* 相関性の観点から行ったのではなく，製剤間の溶出挙動の差異が相対的に大きく現れるようにした．これらの条件において溶出挙動が類似又は同等と判定されるならば，ヒトにおける生物学的同等性を強く支持するとの考え方をとった．そのため，溶出挙動の類似性及び同等性を試験する条件は任意に設定するのではなく，規定した条件のみとした．通常製剤及び腸溶製剤では，溶出挙動の類似性は6時間以内に85％以上溶出する条件で判定されることが望ましく，判定する試験条件の数が多いほど生物学的同等性をより強く支持することになるものと考えられる．なお，溶出試験液については，他に溶出性のよい適当な緩衝液が存在する場合には，その緩衝液による試験も合わせて行うことを推奨する．

Q-48　両性薬物は，酸性薬物又は塩基性薬物のい

ずれの溶出試験条件で行うのがよいか.

(A) 製剤間の溶出率の差を検出できる，より多くの条件下で溶出挙動を比較することが重要である．したがって，薬物の pH －溶解度プロファイルから判断して，溶出試験が実施可能（規定された試験時間内に 85％以上溶出する）な pH 条件が多い方の試験条件を選択するのが望ましい．まず，2）中性又は塩基性薬物を含む製剤，コーティング製剤の条件で検討を行い，溶出試験実施可能な条件が 1 つ以下のときには 1）酸性薬物を含む製剤の条件でも検討を行い，より適切な方を選択する．

Q-49 酸性薬物を含むコーティング製剤は,「コーティング製剤の溶出試験条件」を用いるように規定されている．しかし，コーティング膜は中性でもよく溶けるものがあるので，このような製剤では,「酸性薬物を含む製剤」の条件で溶出試験を実施してもよいか.

(A) コーティング膜には，中性で溶解するが，pH 3 ～ 5 付近で溶けにくい特性を示すものがあり，酸性薬物の条件で行うとこの特性を見逃す恐れがある．この場合には，コーティング±製剤の条件で試験を行うことが望ましい．酸性薬物が pH 3 ～ 5 付近で溶解度が低いために溶出試験の実施が困難な場合には，酸性薬物の条件を採用してもよい.

Q-50 溶出試験液の pH の設定根拠を示してほしい.

(A) 消化管の生理的 pH の範囲及び製剤間の溶出挙動に差が出やすい pH を考慮して設定した.

Q-51 本ガイドラインではパドル法が主に用いられているが，その理由は何か.

(A) 実施上の簡便さ，試験結果の再現性，過去に報告されたデータの豊富さなどの観点からパドル法を中心に用いることにした.

Q-52 難溶性薬物の溶出試験で，界面活性剤を添加することの意義は何か.

(A) 難溶性薬物を含む製剤では，溶出率の低い段階で飽和溶解度に達してしまうために，製剤間の溶出率の比較が難しい．難溶性薬物を含む製剤の溶出試験に界面活性剤を加えるのは，薬物の溶解度を上げて，製剤間の溶出率の比較が行えるようにするためである．界面活性剤の種類は，ラウリル硫酸ナトリウムはリン酸緩衝液と相互作用を起こす恐れがあったため用いないこととし，ポリソルベート 80 のみとした．その最大添加濃度 1％は，臨界ミセル濃度（cmc）を基準に設定した．なお，規格及び試験方法のための溶出試験にラウリル硫酸ナトリウムを添加することは差し支えない.

Q-53 溶出挙動の類似性及び同等性の判定において，平均値で比較する場合の許容域を数値で示してほしい．例えば,「試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 15％の範囲にある」とあるが，± 15％は相対値を表すのか，それとも溶出率の差の絶対値を表しているのか.

(A) ± 15％は，試験製剤と標準製剤の平均溶出率の差の絶対値を意味する．例えば，通常製剤及び腸溶製剤の類似性の判定で,「標準製剤の平均溶出率が約 60％及び 85％となる適当な 2 時点において，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 15％の範囲にある」と記載されている場合，実際の標準製剤の平均溶出率が 63％，87％であるならば，試験製剤の許容域はそれぞれ 48 ～ 78％，72 ～ 102％となる．また，徐放性製剤の同等性の判定で,「標準製剤の平均溶出率が 50％以上 80％に達しないとき，標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点，及び規定された試験時間において，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 8％の範囲にある」と記載されている場合，規定試験時間後の標準製剤の平均溶出率が 73％で，1/2 の平均溶出率に相当する値が 35％であったとする

ならば，試験製剤の許容域はそれぞれ 65 ～ 81 %，27 ～ 43 %となる．

Q-54　f2 関数の計算に用いる溶出率のサンプリング時間の設定が米国のガイダンスと異なる点があるがその理由は何か．

（A）　f2 関数の値は，比較時点に依存する特徴がある．例えば比較する溶出曲線の溶出率の差が少ないところで比較点数を増やすと，f2 の値が大きくなる．本ガイドラインでは，このような欠点を避ける目的で，比較時点を規定した．平均値で比較する場合又は f2 関数を適用する場合のいずれにおいても，比較時点は厳密に規定されている溶出率を示すサンプリング時間でなく，標準製剤について規定された溶出率となる溶出試験を実施するのに適切な時点でよい．

Q-55　標準製剤にラグ時間がある場合，「溶出曲線をラグ時間で補正することができ」とあるが，ラグ時間があった場合でも，ラグ時間を補正しないで判定してもよいか？ また，ラグ時間で溶出試験を補正する方法について説明してほしい．

（A）　溶出率を比較するためには，標準製剤にラグ時間がある場合でも必ずしもラグ時間で補正を行わなくてもよい．但し，標準製剤にラグ時間があるときには，標準製剤と試験製剤のラグ時間の差は 10 分以内でないといけない．ラグ時間で溶出試験を補正する方法については，Appendix A を参照されたい．

VI. 生物学的同等性試験結果の記載事項

Q-56　資料の 6）～ 9）の項目（溶解度，粒子径，結晶形，その他）は，通常先発医薬品メーカーより明らかにされているので，不要として差し支えないか．

（A）　これらの物理化学的特性を熟知して製剤設計を行う必要があるので，後発医薬品に関して可能な限り調査して報告するべきである．

Q-57　生物学的同等性の判定に溶出試験結果を用いる場合に，徐放性製剤では通常製剤よりも厳しい判定基準をなっているが，その理由は何か．

（A）　徐放性製剤では投与間隔が通常製剤よりも長いために，通常製剤よりも医薬品の含有量が多いことが普通であり，また，製剤が消化管内に長時間留まる可能性がある．また，徐放性製剤は，薬物の放出をコントロールするという機能を有する製剤である．安全性を保証する目的及び機能を評価する目的で，徐放性製剤では通常製剤よりも厳しい判定基準をなっている．

Q-58　後発医薬品に適用する原薬の物理化学的試験は，先発医薬品で使用されている原薬の公開情報を基に実施しなければならないのか．例えば，粒子径などの測定方法まで一致させなければならないのか．先発医薬品の情報がないときにも，後発医薬品にそのデータが要求されるのか．

（A）　物理化学的測定は，科学的に正しい方法ならば，どのような方法を用いて測定しても差し支えない．ただし，測定値と共に測定方法や使用した装置を記載する．また，先発医薬品についての情報の有無にかかわらず，後発医薬品に関する必要事項は報告する．

Q-59　消失速度定数 kel について，計算に用いた測定点をどのように表せばよいか．平均の血中濃度から kel を求めることで可としてよいか．

（A）　表の形で提出する必要がある．個々の被験者の血中濃度―時間プロファイルがあるので，その上でマークをつけたデータを添付してもよい．kel の平均値と標準偏差を知ることが重要であるので，平均血中濃度曲線から kel を求めるのは適切でない．

Q-60　「VI. 生物学的同等性試験結果の記載事項」は申請書（ホ－ 5 － 1）の記載事項の説明として捉えてよいか．また，治験総括報告書に

ついてもこの記載事項は適用されるのか．総括報告書を申請資料に添付する場合，「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン」の中に「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」を，どのような形で連携をとって記載すればよいか．

(A) 医療用医薬品製造販売承認時の申請の際に必要な提出資料（ホ－5)「生物学的同等性に関する資料」中に記載すべき事項の説明ととらえてよい．また，総括報告書は，「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に掲げる試験結果の記載事項について，平成8年5月1日薬審第335号厚生省薬務局長通知「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン」を参考に作成すること．

B. 経口徐放性製剤

I. 標準製剤と試験製剤

Q-61 経口徐放性製剤の後発医薬品は先発医薬品と大きさ，形状，比重，放出機構が著しく異ならないことが条件となっているが，理由は何か．

(A) 徐放性製剤は通常製剤とは異なり，製剤の形態を保ったまま長時間消化管内を移動することが多く，消化管内の生理的要因の影響を受けやすい．異なる形状，大きさ，比重，放出機構を持った製剤は，消化管内の生理的要因の影響の受け方が異なる可能性があり，服用条件や被験者によってバイオアベイラビリティが異なる恐れがある．そのために，経口徐放性製剤の後発医薬品は，先発医薬品と放出機構が同じであることが前提である．放出機構の類似性は，マトリックスタイプか膜制御タイプか，シングルユニットかマルチプルユニットか，崩壊型か非崩壊型か，などから説明する．

Q-62 通常製剤とは異なり，徐放性製剤においては試験製剤の溶出挙動が標準製剤の溶出挙動が類似していることが生物学的同等性試験に入るための必須条件としている理由は何か．

(A) 放出機構の異なる製剤同士では，多様な消化管の生理学的条件下では，消化管内移動や放出性が互いに異なる可能性がある．ヒト試験においては，空腹時と一定条件の生物学的同等性しか評価しておらず，その他の条件における生物学的同等性を保証できるとは限らない．放出機構が似た製剤同士の場合には，多様な消化管の生理学的条件の下でも，互いに似通った消化管内移動や放出性を示すことが期待できる．そのために，徐放性製剤の生物学的同等性試験では，試験を行う前提条件として放出制御機構が同じであることを求めており，試験製剤の放出機構が標準製剤の放出機構と異ならないことを証明する方法として提示を求めている．難溶性薬物等で溶解しないために，規定されたいずれの溶出試験液でも溶出挙動の比較をできない場合は，試験製剤の放出機構が標準製剤と異ならないことを別途説明する必要がある．

II. 生物学的同等性試験

1. 試験法

Q-63 絶食投与の他に食後投与による評価を行う理由は何か．

(A) 徐放性製剤は，通常製剤に比べて1回投与量が多く，しかも特殊な放出制御機構によって徐放性を保証している．そのため，そのような機構が空腹時とあわせ苛酷な条件である食後にも標準製剤と試験製剤とが同等に働いていることを確認することは重要である．なお，製剤にとって苛酷な条件とするために，食事の内容を高脂肪食に規定した．

Q-64 製剤の服用を高脂肪食の場合には食後10分以内とし，低脂肪食の場合には食後30分とする理由は何か．

(A) 食後投与は，食事によってバイオアベイラビリティが製剤間で相対的に変化しないことを確認するために行う．バイオアベイラビリティに対する食事の影響を検討するためには，食事と服用の間隔が短いほどよいので，高脂肪食の場合には食後10分に製剤を服用

することとした．一方，絶食投与が困難な場合は食後投与を行うことになるが，その場合は，食事の直接的な影響をできるだけ避けるために，低脂肪食で食後 30 分に製剤を服用することとした．

Q-65　パドル法 200 rpm あるいは崩壊試験器を使う方法は苛酷過ぎではないか．それらの方法を用いる理由は何か．

（A）　溶出試験は，製剤間で放出制御機構が同じであることを示すため，及び，生物学的同等性の評価のための補強データとして用いられる．両目的ともに，極端な条件での製剤の溶出挙動が同じ程度であれば，生体内における極端な条件においても両製剤の性能は同程度であることがある程度推定できると考えられる．

C. 非経口製剤

Q-66　非経口製剤においては，溶出（放出）試験又はそれに代わる物理化学試験を行うことになっているが，物理化学試験とはどのような試験を指すのか．

（A）　例えば，坐剤では放出試験など，軟膏剤では放出試験，融点測定など，貼付剤では放出試験など，懸濁性注射剤では溶出試験など，があげられる．

Q-67　非経口局所適用製剤で動物による薬力学的試験はどのように行えばよいか．

（A）　平成 15 年 7 月 7 日 薬食審査発第 0707001 号別添「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」を参考にされたい．

D. 同等性試験が免除される製剤

Q-68　溶解型皮下又は筋肉内注射剤で，特殊な添加剤を用いていない場合にも，本ガイドラインによる生物学的同等性試験を行う必要があるか．

（A）　現在のところ，皮下又は筋肉内注射剤から医薬品の吸収速度に対して，どの添加剤が影響を及ぼし，また，どの添加剤が影響を及ぼさないかということについては，十分な検討がなされていないので，このような製剤についても本ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う必要がある．

Q-69　「使用時に水溶液である動脈注射用製剤」及び「使用時に水溶液である脊髄腔内注射用製剤」は，同等性試験の免除の対象の製剤にはならないのか．

（A）　動脈注射用，脊髄腔内注射用あるいは硬膜外注射用などの製剤は，目的とする組織へ直接又は近傍へ適用されるものであり，静脈注射用製剤とは異なり局所適用製剤の一種であるので，生物学的同等性試験を免除することはできない．これらの製剤の生物学的同等性の評価は，本ガイドライン C. III. に規定される臨床試験により行う．

Appendix A　溶出曲線のラグ時間による補正

溶出曲線のラグ時間による補正は以下のようにして行う．溶出曲線を補正したり，内挿法により溶出率を計算したりする可能性がある場合には，内挿による誤差が大きくならないようにするため，約 10％以内の間隔で溶出率が測定されるように，測定の頻度を配慮する必要がある．

1. 標準製剤，試験製剤の個々の製剤について，ラグ時間を以下のようにして求める．
2. 予備試験等により溶出率－時間曲線の全体像を把握し，ラグ時間 t_L がどの時間帯に出現するか予想して，その前後は細かに測定点を取った上，測定点を直線で結んだ溶出曲線を得る．溶出率 5％となる時間 t_L を，グラフ上から読みとるか，又は，内挿法によって求める．
3. 個々の製剤について測定時間をラグ時間で補正し補正測定時間を計算し，補正測定時間による溶出曲線と表を得る．
4. 標準製剤，試験製剤の平均溶出曲線を次のようにして得る．
5. 平均溶出曲線を求めるための時間 t_{si} を決定する．点数は，補正前の溶出曲線ラグ時間以降の測定点数とほぼ同じになるようにする．標準製剤，試験製剤の個々の製剤について，内挿法又はグラフから読みとることによって，t_{si} における溶出率を求める．各 t_{si} における平均溶出率を計算し，平均溶出曲線を得る．
6. 試験製剤について，下記の A-1，A-2 の手順 1）－ 3）に従って，平均溶出曲線を求める．このとき，平均溶出率を計算するための時間 t_{si} は，標準製剤と同じであることが望ましい．
7. ガイドラインに従って，標準製剤と試験製剤の溶出率の比較をする時点 t_{ci} を決定する．内挿法又はグラフから読みとることによって，t_{ci} における標準製剤の平均溶出率を求める．

以下に，標準製剤の平均溶出率が規定時間内に 85％に達する場合と達しない場合の溶出曲線の補正例を示す．

A-1 規定時間内に標準製剤の平均溶出率が 85％に達する場合の例

標準製剤 12 個を用いて溶出試験を実施し表 1 に示す結果を得たと仮定する．

手順 1）ラグ時間の計算

個々の溶出曲線に対し，溶出率が d_A％に到達する時間 t_A は次式によって計算される．

$$t_A = t_1 + (d_A - d_1) \times (t_2 - t_1) / (d_2 - d_1) \quad (1)$$

ここで，t_1：溶出率が d_A％に到達する直前の測定時間

t_2：溶出率が d_A％を超えた直後の測定時間

d_1：時間 t_1 における溶出率

d_2：時間 t_2 における溶出率

ラグ時間 t_L は式（1）に対し d_A = 5％とおいて計算する．t_A をグラフから読みとるのでもよい．

表 1 の製剤①を例に取ると，t_1 = 5 分，d_1 = 1.3％，t_2 = 10 分，d_2 = 8.1％ より，t_L = 7.7 分と計算される．同様にして製剤②～⑫に対してラグ時間を計算した結果を，表 2 の 3 番目の列に示した．

手順 2）ラグ時間を補正した溶出曲線を得る

個々の製剤について，測定時間からラグ時間を引き，これを補正測定時間とする．表 2 に製剤毎の溶出率と補正測定時間を，図 1 及び 2 に補正前と補正後の溶出曲線を示した．

手順3）ラグ時間を補正した個々の製剤の溶出データから平均溶出率を計算する

ここでは，平均溶出率を計算するための時間 t_{si} を次のようにして決めた．表2より，最初の補正測定時間のうち，最も遅い時点を示した製剤は⑫の3.6分なので，平均溶出率を計算するための最初の時間 t_{s1} を4分とした．同様に，最終測定時間のうち最も早い時点を示した製剤は⑩の80.3分なので，平均溶出率を計算するための最終の時間 t_{slast} を80分とした．平均溶出率を計算するための中間の測定時間は，実測の測定時間から平均ラグ時間8.0分を引いた値とした．0点を除いて，オリジナル・データの測定点数14に対して，平均溶出率計算のための点数は13である．

平均溶出率を計算するための時間 t_{si} における溶出率 dB を内挿法で求める場合は，次式によって計算される．

表1　個々の標準製剤の溶出率 (%) の実測値

製剤	測定時間（分）														
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	52.5	60	67.5	75	90
①	0	1.3	8.1	17.8	29.3	41.6	51.6	60.1	68.3	75.2	81.8	84.1	91.2	97.2	100.0
②	0	0.8	8.9	20.9	31.8	42.2	52.0	59.1	66.3	72.9	81.3	88.9	93.7	96.7	98.5
③	0	1.8	11.3	23.7	35.0	45.8	55.7	62.2	70.3	77.3	82.8	88.1	91.0	94.1	97.2
④	0	1.6	7.4	16.1	26.4	36.5	44.9	55.5	65.5	75.1	82.9	86.7	92.3	96.5	98.9
⑤	0	1.1	7.1	15.6	25.5	35.0	44.3	52.6	61.3	69.3	78.4	86.7	94.2	97.5	99.1
⑥	0	0.5	6.6	16.0	26.0	36.8	44.7	54.1	61.4	70.4	77.5	88.0	90.5	97.8	100.0
⑦	0	1.4	9.5	22.7	35.1	43.3	55.8	63.8	75.0	79.3	83.3	85.3	90.2	95.8	97.7
⑧	0	0.5	8.1	18.6	31.0	42.0	53.7	62.1	67.1	72.9	78.4	81.2	85.0	86.5	91.7
⑨	0	0.3	6.6	13.8	21.5	30.4	42.3	50.8	65.4	73.0	80.1	84.9	89.4	93.6	95.2
⑩	0	0.0	5.3	10.5	17.5	30.2	35.6	43.6	52.0	59.6	67.8	80.9	88.2	94.6	98.1
⑪	0	0.8	6.3	18.2	27.3	42.5	50.5	58.4	70.3	76.4	84.1	89.9	93.3	94.9	96.5
⑫	0	1.8	13.6	27.5	42.1	57.8	65.3	70.0	72.4	76.5	80.4	82.6	87.1	87.3	97.2
補正前の平均溶出率	0	1.0	8.2	18.5	29.0	40.3	49.7	57.7	66.3	73.2	79.9	85.6	90.5	94.4	97.5

表2　個々の標準製剤の補正測定時間と溶出率の実測値

製剤	測定時間（分）	t_L	10	15	20	25	30	35	40	45	52.5	60	67.5	75	90
①	補正測定時間	7.7	2.3	7.3	12.3	17.3	22.3	27.3	32.3	37.3	44.8	52.3	59.8	67.3	82.3
	溶出率		8.1	17.8	29.3	41.6	51.6	60.1	68.3	75.2	81.8	84.1	91.2	97.2	100.0
②	補正測定時間	7.6	2.4	7.4	12.4	17.4	22.4	27.4	32.4	37.4	44.9	52.4	59.9	67.4	82.4
	溶出率		8.9	20.9	31.8	42.2	52.0	59.1	66.3	72.9	81.3	88.9	93.7	96.7	98.5
③	補正測定時間	6.7	3.3	8.3	13.3	18.3	23.3	28.3	33.3	38.3	45.8	53.3	60.8	68.3	83.3
	溶出率		11.3	23.7	35.0	45.8	55.7	62.2	70.3	77.3	82.8	88.1	91.0	94.1	97.2
④	補正測定時間	7.9	2.1	7.1	12.1	17.1	22.1	27.1	32.1	37.1	44.6	52.1	59.6	67.1	82.1
	溶出率		7.4	16.1	26.4	36.5	44.9	55.5	65.5	75.1	82.9	86.7	92.3	96.5	98.9
⑤	補正測定時間	8.3	1.7	6.7	11.7	16.7	21.7	26.7	31.7	36.7	44.2	51.7	59.2	66.7	81.7
	溶出率		7.1	15.6	25.5	35.0	44.3	52.6	61.3	69.3	78.4	86.7	94.2	97.5	99.1
⑥	補正測定時間	8.7	1.3	6.3	11.3	16.3	21.3	26.3	31.3	36.3	43.8	51.3	58.8	66.3	81.3
	溶出率		6.6	16.0	26.0	36.8	44.7	54.1	61.4	70.4	77.5	88.0	90.5	97.8	100.0
⑦	補正測定時間	7.2	2.8	7.8	12.8	17.8	22.8	27.8	32.8	37.8	45.3	52.8	60.3	67.8	82.8
	溶出率		9.5	22.7	35.1	43.3	55.8	63.8	75.0	79.3	83.3	85.3	90.2	95.8	97.7
⑧	補正測定時間	8.0	2.0	7.0	12.0	17.0	22.0	27.0	32.0	37.0	44.5	52.0	59.5	67.0	82.0
	溶出率		8.1	18.6	31.0	42.0	53.7	62.1	67.1	72.9	78.4	81.2	85.0	86.5	91.7
⑨	補正測定時間	8.7	1.3	6.3	11.3	16.3	21.3	26.3	31.3	36.3	43.8	51.3	58.8	66.3	81.3
	溶出率		6.6	13.8	21.5	30.4	42.3	50.8	65.4	73.0	80.1	84.9	89.4	93.6	95.2
⑩	補正測定時間	9.7	0.3	5.3	10.3	15.3	20.3	25.3	30.3	35.3	42.8	50.3	57.8	65.3	80.3
	溶出率		5.3	10.5	17.5	30.2	35.6	43.6	52.0	59.6	67.8	80.9	88.2	94.6	98.1
⑪	補正測定時間	8.8	1.2	6.2	11.2	16.2	21.2	26.2	31.2	36.2	43.7	51.2	58.7	66.2	81.2
	溶出率		6.3	18.2	27.3	42.5	50.5	58.4	70.3	76.4	84.1	89.9	93.3	94.9	96.5
⑫	補正測定時間	6.4	3.6	8.6	13.6	18.6	23.6	28.6	33.6	38.6	46.1	53.6	61.1	68.6	83.6
	溶出率		13.6	27.5	42.1	57.8	65.3	70.0	72.4	76.5	80.4	82.6	87.1	87.3	97.2

$$dB = d_1 + (d_2 - d_1) \times (t_{si} - t_1) \,/\, (t_2 - t_1) \quad (2)$$

ここで，t_1：直前の補正測定時間

t_2：直後の補正測定時間

d_1：時間 t_1 における溶出率

d_2：時間 t_2 における溶出率

平均溶出率を計算するための時間と内挿法により計算された各製剤の溶出率を表 3 に示す．また，補正前の平均溶出曲線と，補正後の平均溶出曲線を図 3 に示す．

手順 4）溶出挙動の比較時点と溶出率を求める

この例における標準製剤は，ラグ時間が観測され，溶出率はラグ時間以降 30 分では 85％に達しないが，規定された時間までには 85％に達する．したがって，ガイドラインの第 3 章 A，V. 4. ③，a に相当し，f2 関

図 1　個々の製剤の溶出曲線（実測値）

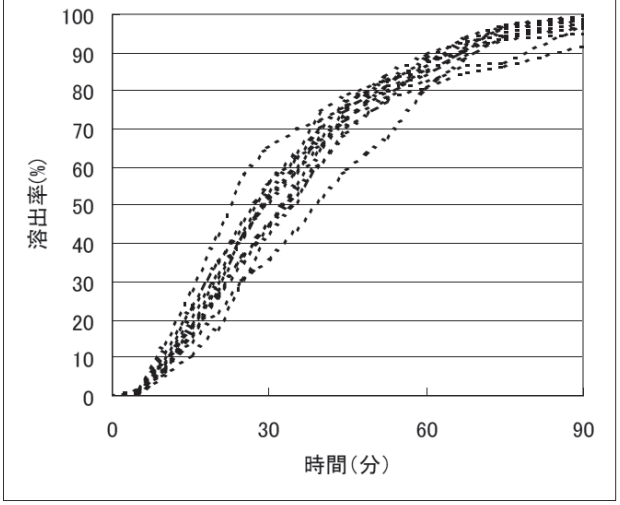


図 2　ラグ時間で補正した個々の製剤の溶出曲線

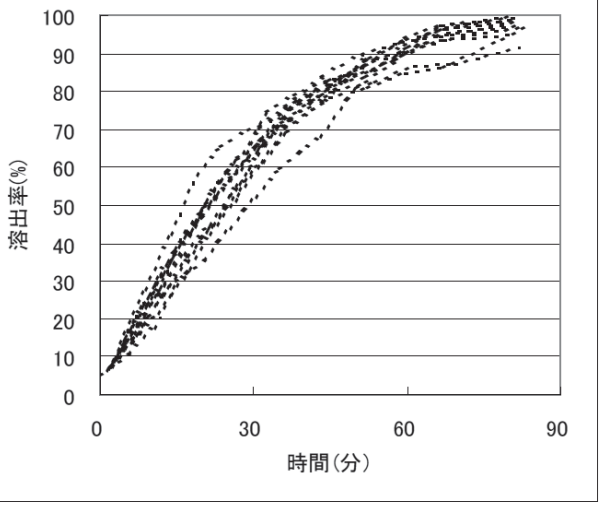
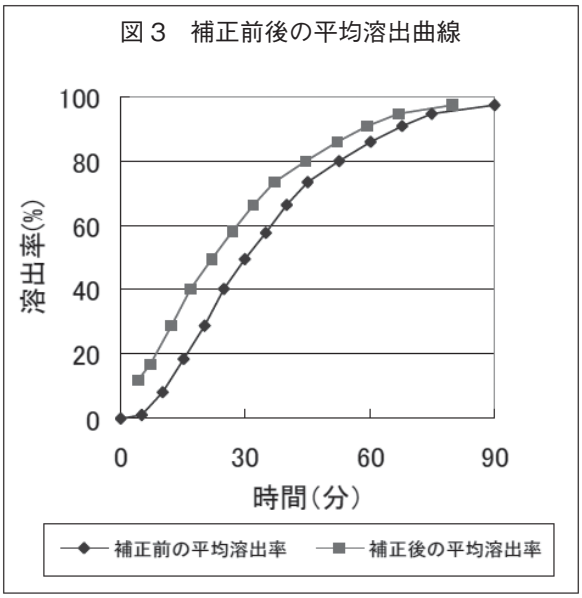


表 3　平均溶出率を計算するための時間 t_{si} と溶出率

製剤	t_{si}												
	4	7	12	17	22	27	32	37	44.5	52	59.5	67	80
①	11.4	17.2	28.6	40.9	51.0	59.6	67.8	74.8	81.5	84.0	90.9	97.0	99.6
②	12.7	19.9	30.9	41.4	51.2	58.5	65.7	72.4	80.9	88.5	93.4	96.5	98.2
③	13.0	20.5	32.1	43.0	53.1	60.5	68.2	75.5	80.9	87.2	90.5	93.6	96.5
④	10.7	15.9	26.2	36.3	44.7	55.3	65.3	74.9	82.8	86.6	92.2	96.5	98.6
⑤	11.0	16.2	26.1	35.6	44.8	53.1	61.8	69.7	78.7	87.0	94.3	97.5	98.9
⑥	11.7	17.4	27.5	37.9	46.0	55.1	62.7	71.1	78.5	88.2	91.2	97.9	99.8
⑦	12.7	20.6	33.1	42.0	53.8	62.5	73.2	78.6	82.9	85.1	89.7	95.2	97.3
⑧	12.3	18.6	31.0	42.0	53.7	62.1	67.1	72.9	78.4	81.2	85.0	86.5	91.0
⑨	10.5	14.9	22.7	32.0	43.5	52.8	66.5	73.7	80.5	85.3	89.8	93.7	95.1
⑩	9.1	12.9	21.9	32.1	38.3	46.5	54.6	61.5	70.8	82.6	89.7	95.0	98.0
⑪	13.0	19.7	29.7	43.8	51.8	60.3	71.3	77.2	84.7	90.3	93.5	95.0	96.4
⑫	14.7	23.1	37.4	52.8	62.9	68.5	71.6	75.2	79.6	82.1	86.1	87.3	94.8
Mean	11.9	18.1	28.9	40.0	49.6	57.9	66.3	73.1	80.0	85.7	90.5	94.3	97.0

図３　補正前後の平均溶出曲線



数を用いずに平均溶出率で比較する場合の比較時点 t_{ci} は，標準製剤の溶出率が 40 %及び 85 %に達する適当な時間と規定されている．ラグ時間を補正していない場合には，40 %又は 85 %に最も近い実測点の平均溶出率を比較しても差し支えないが，ラグ時間を補正した場合には，標準製剤の平均溶出率が 40 %及び 85 %に達する時間を内挿法で求めた時間を比較時点とする．この例では，40.0 %の溶出率となる標準製剤の時点 t_{c1} は，たまたま表 3 に 17.0 分と示されている．残る 85 %の溶出率となる標準製剤の時点 t_{c2} を式（1）に従って求める．表 3 より，d_A = 85.0 %，d_1 = 80.1 %，d_2 = 85.7 %，t_1 = 44.5 分，t_2 = 52.0 分，であるので，

$$t_A = 44.5 + (85.0 - 80.0) \times (52.0 - 44.5) \,/\, (85.7 - 80.0) = 51.1$$

より，85 %溶出時点は 51.1 分と計算される．

f2 関数を適用する場合には，標準製剤の平均溶出率が約 85 %となる時点を Ta とするとき，Ta/4，2Ta/4，3Ta/4，Ta が比較時点である．上記で求めた t_{c2} が Ta であるので，ここでは計算方法を略す．Ta/4，2Ta/4，3Ta/4 はそれぞれ 12.8，25.5，38.3 と計算される．それぞれの時点における標準製剤の平均溶出率を式（2）を用いて求める．

$$= 28.9 + (40.0 - 28.9) \times (12.8 - 12.0) \,/\, (17.0 - 12.0) = 30.7\,\%$$
$$= 49.6 + (57.9 - 49.6) \times (25.5 - 22.0) \,/\, (27.0 - 22.0) = 55.4\,\%$$
$$= 73.1 + (80.0 - 73.1) \times (38.3 - 37.0) \,/\, (44.5 - 37.0) = 74.3\,\%$$

が得られる

手順 5）試験製剤の比較時点における溶出率を求める

ここではデータの例示を省略するが，手順 1）－ 3）に従って，試験製剤の平均溶出曲線を求める．これをもとに，f2 関数を用いずに平均溶出率で比較する場合には，17.0 分と 51.1 分の溶出率を求める．f2 関数を適用する場合には，12.8，25.5，38.3 及び 51.1 分の溶出率を求める．

A-2 規定時間内に標準製剤の平均溶出率が 85 %に達しない場合の例

標準製剤 12 個を用いて溶出試験を実施し表 4 に示す結果を得たと仮定する．

手順 1）ラグ時間の計算

A-1 の例と同様に，式（1）を用いて各製剤の溶出ラグ時間を算出した．結果を表 5 に示す．この例では，ラグ時間による補正はすべて分単位に丸めてある．

手順 2）ラグ時間を補正した溶出曲線を得る

A-1 と同様に，個々の製剤について，測定時間からラグ時間を引き，これを補正測定時間とした．表 5 に，製剤毎の溶出率と補正測定時間を示した．

表 4　個々の標準製剤の溶出率（%）の実測値

	測定時間（分）													
	0	5	10	15	20	25	30	37.5	45	60	90	120	240	360
①	0.0	0.0	1.6	3.5	12.4	18.9	38.9	46.5	48.1	58.3	65.0	72.3	73.0	75.2
②	0.0	0.0	0.0	7.4	11.1	19.4	29.9	44.7	52.0	60.9	70.2	74.2	72.9	74.9
③	0.0	0.0	0.7	6.0	15.5	24.0	31.9	45.1	52.5	60.3	70.7	72.8	73.6	76.7
④	0.0	0.0	1.1	5.7	16.5	24.5	35.7	43.3	48.4	58.8	71.7	74.4	75.0	77.8
⑤	0.0	0.0	1.3	8.0	10.5	20.9	34.3	47.3	52.4	56.5	65.9	73.8	73.7	74.8
⑥	0.0	0.0	3.0	3.3	12.9	22.3	39.8	41.8	47.8	62.0	69.9	70.7	73.7	75.3
⑦	0.0	0.4	1.3	6.9	10.1	24.8	29.2	41.4	47.0	63.6	73.5	73.5	76.5	77.6
⑧	0.0	0.2	0.2	5.5	12.6	27.4	28.7	43.0	48.9	58.7	70.6	71.4	72.0	76.6
⑨	0.0	0.0	1.8	6.8	18.6	19.4	32.9	37.5	49.1	61.6	69.2	71.8	72.9	78.0
⑩	0.0	0.7	1.0	4.9	14.2	20.2	27.8	41.2	54.9	61.1	71.2	72.5	75.0	75.1
⑪	0.0	0.0	0.1	7.6	16.1	21.5	38.4	38.6	50.0	58.7	66.8	71.0	73.2	74.9
⑫	0.0	0.4	2.8	5.4	10.9	22.5	33.4	45.2	48.4	61.2	66.5	72.4	73.0	73.4
補正前平均	0.0	0.1	1.3	5.9	13.5	22.1	33.4	43.0	50.0	60.2	69.3	72.6	73.7	76.1

表 5　補正測定時間と溶出率

製剤	t_L（分）	実測測定時間	20	25	30	37.5	45	60	90	120	240	360
①		補正測定時間（分）	4	9	14	22	29	44	74	104	224	344
	16	溶出率	12.4	18.9	38.9	46.5	48.1	58.3	65.0	72.3	73.0	75.2
②		補正測定時間（分）	7	12	17	24	32	47	77	107	227	347
	13	溶出率	11.1	19.4	29.9	44.7	52.0	60.9	70.2	74.2	72.9	74.8
③		補正測定時間（分）	6	11	16	23	31	46	76	106	226	346
	14	溶出率	15.5	24.0	31.9	45.1	52.5	60.3	70.7	72.8	73.6	76.7
④		補正測定時間（分）	6	11	16	23	31	46	76	106	226	346
	14	溶出率	16.5	24.5	35.7	43.3	48.4	58.8	71.7	74.4	75.0	77.8
⑤		補正測定時間（分）	7	12	17	24	32	47	77	107	227	347
	13	溶出率	10.5	20.9	34.3	47.3	52.4	56.5	65.9	73.8	73.7	74.8
⑥		補正測定時間（分）	4	9	14	22	29	44	74	104	224	344
	16	溶出率	12.9	22.3	39.8	41.8	47.8	62.0	69.9	70.7	73.7	75.3
⑦		補正測定時間（分）	7	12	17	24	32	47	77	107	227	347
	13	溶出率	10.1	24.8	29.2	41.4	47.0	63.6	73.5	73.5	76.5	77.6
⑧		補正測定時間（分）	5	10	15	23	30	45	75	105	225	345
	15	溶出率	12.6	27.4	28.7	43.0	48.9	58.7	70.6	71.4	72.0	76.6
⑨		補正測定時間（分）	7	12	17	24	32	47	77	107	227	347
	13	溶出率	18.6	19.4	32.9	37.5	49.1	61.6	69.2	71.8	72.9	78.0
⑩		補正測定時間（分）	5	10	15	23	30	45	75	105	225	345
	15	溶出率	14.2	20.2	27.8	41.2	54.9	61.1	71.2	72.5	75.0	75.1
⑪		補正測定時間（分）	7	12	17	24	32	47	77	107	227	347
	13	溶出率	16.1	21.5	38.4	38.6	50.0	58.7	66.8	71.0	73.2	74.9
⑫		補正測定時間（分）	6	11	16	23	31	46	76	106	226	346
	14	溶出率	10.9	22.5	33.4	45.2	48.4	61.2	66.5	72.4	73.0	73.4

手順3）ラグ時間を補正した個々の製剤の溶出データから平均溶出率を計算する

規定時間内に溶出率が85％に達しない場合には，標準製剤の最終測定時間の溶出率を基準にして，平均溶出率を比較する時点を決定する．ラグ時間が観測される場合には，個々の製剤の溶出試験時間はラグ時間に依存して異なることになる．最もラグ時間が長い製剤の試験時間が最も短いので，この最短の試験時間を，全製剤を通じて最終測定時間とする．

この例では，最短の試験時間は製剤①及び⑥の344分であったので，平均溶出率を計算するための最終時間 t_{slast} は344分となる．他の時間については，補正測定時間が7，12，17，……，227である製剤が多かったので，ここでは計算の手間を省くため，これらを平均溶出率を計算するための時間 t_{si} とした．式（2）を用いて，各 t_{si} における個々の製剤の溶出率を計算し，結果を表6に示した．また，補正前後の平均溶出曲線を図4に示した．

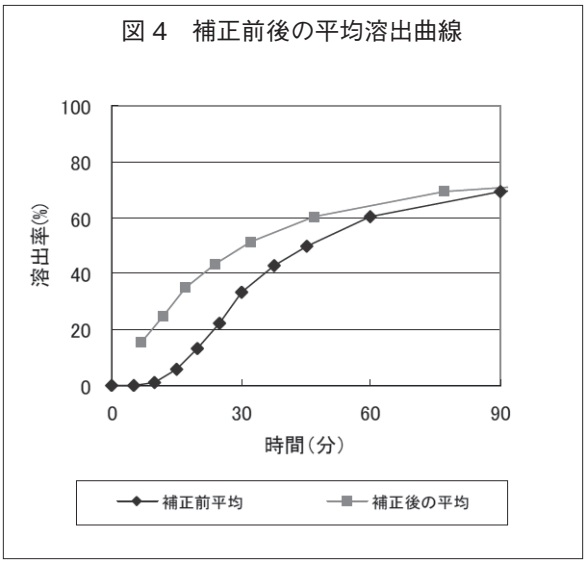
順手4）溶出挙動の比較時点と溶出率を求める

f2関数を用いずに平均溶出率で比較する場合の比較時点 t_{ci} は，最終平均溶出率の2分の1を示す時間，及び，

表6　平均溶出率を計算するための時間 t_{si} と溶出率

	t_{si}									
製剤	7	12	17	24	32	47	77	107	227	344
①	16.3	30.9	41.8	47.0	51.1	58.9	65.7	72.3	73.0	75.1
②	11.1	19.4	29.9	44.7	52.0	60.9	70.2	74.2	72.9	74.9
③	17.2	25.6	33.7	45.6	53.4	60.7	70.8	72.8	73.6	76.6
④	18.1	26.7	37.0	43.8	49.7	59.3	71.8	74.4	75.0	77.7
⑤	10.5	20.9	34.3	45.7	52.4	56.5	65.9	73.8	73.7	74.8
⑥	18.5	32.8	40.6	43.8	51.6	62.8	70.0	70.8	73.7	75.3
⑦	10.1	24.8	29.2	41.4	47.0	63.6	73.5	73.5	76.5	77.6
⑧	18.5	27.9	32.3	43.8	50.9	59.3	70.7	71.4	72.1	76.6
⑨	18.6	19.4	32.9	37.5	49.1	61.6	69.2	71.8	72.9	77.9
⑩	16.6	23.2	31.4	43.9	56.4	61.8	71.3	72.5	75.0	75.1
⑪	16.1	21.5	38.4	38.6	50.0	58.7	66.8	71.0	73.2	74.9
⑫	13.2	24.7	35.1	45.6	49.6	61.5	66.7	72.4	73.0	73.4
補正後の平均	15.4	24.8	34.7	43.5	51.1	60.5	69.4	72.6	73.7	75.8

図4　補正前後の平均溶出曲線



最終試験時間である．最終試験時間の平均溶出率は 75.8％なので，その 2 分の 1 は，37.9％となる．平均溶出率が 37.9％となる時間 t_{s1} を内挿法で求めると，19 分と計算される．

f2 関数を適用する場合には，標準製剤の最終平均溶出率の 85％となる時点を Ta とするとき，Ta/4，2Ta/4，3Ta/4，Ta が比較時点である．Ta における標準製剤の平均溶出率は 64.4％（75.8 × 0.85）であり，内挿法により Ta は 46 分と計算される．Ta/4，2Ta/4，3Ta/4 はそれぞれ 12，23，35 と計算される．12 分のデータは表 6 に示されているので，残る 23 分及び 35 分の平均溶出率を内挿法により求めると，それぞれ，42.3％，52.7％と計算される．

手順 5）試験製剤の比較時点における溶出率を求める

ここではデータの例示を省略するが，手順 1）－ 3）に従って，試験製剤の平均溶出曲線を求める．これをもとに，f2 関数を用いずに平均溶出率で比較する場合には，19 分と 344 分の溶出率を求める．ただし，試験製剤の最終測定時間が 344 分より短いときには，t_{c1} は 19 分とし，t_{c2} は試験製剤の最終測定時間とする．すなわち，標準製剤については，内挿法により t_{c2} における平均溶出率を求める必要がある．f2 関数を適用する場合には，12，23，35 及び 46 分の溶出率を求める．

経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン

目　　次

第 1 章 緒言

第 2 章 用語

第 3 章 製剤の処方変更水準と要求される試験
1. 製剤の処方変更水準
2. 要求される試験

第 4 章 溶出試験

第 5 章 溶出挙動の同等性の判定

付録
1. f2 関数と溶出率比較時点
2. ラグ時間による溶出曲線の補正方法
3. 製剤の処方変更水準と要求される試験

第 1 章 緒言

本ガイドラインは，経口固形製剤について有効成分以外の成分及び分量を承認後に一部変更（以下，「処方変更」という）する場合の生物学的同等性試験の実施方法の原則を示したものであり，承認されている処方変更前の製剤と処方変更後の製剤との間の生物学的同等性を保証することを目的としている．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からの処方変更の程度に応じて，異なる試験を実施する．

第 2 章 用語

基準処方

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．

標準製剤

処方変更前の製剤 3 ロットにつき，以下の①あるいは②の試験液で，第 4 章に示した溶出試験を行い（ただし，毎分 50 回転のパドル法のみ，試験回数 6 ベッセル以上），中間の溶出性を示すロットの製剤を標準製剤とする．ただし，A 水準の変更においては，標準製剤の規格及び試験方法に溶出試験が設定されている場合には，当該試験条件で溶出試験を行ってもよい．

① 規格及び試験方法に溶出試験が設定されている場合には，その溶出試験液．

② 第 4 章に示した溶出試験条件の試験液の中で，少なくとも 1 ロットにおいて薬物が平均 85 % 以上溶出する場合は溶出速度が最も遅くなる試験液，いずれの溶出試験液においてもいず

れのロットも平均85％以上溶出しない場合は溶出速度が最も速くなる試験液.

試験製剤

実生産におけるロットサイズで製造された，又はその1/10以上のスケールのロットサイズで製造された処方変更後の製剤．なお，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で，両者の品質及びバイオアベイラビリティは同等であるものとする.

徐放性製剤にあっては，標準製剤と大きさ，形状，比重，放出機構などが著しく異ならず，標準製剤と溶出挙動が類似していなければならない．溶出挙動の類似性については，平成9年12月22日付医薬審発第487号医薬安全局審査管理課長通知（平成13年5月31日付医薬審発第786号 一部改正)･別添「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（以下，「後発医薬品ガイドライン」という）の第3章，B．IV．4．に示す基準による.

難溶性薬物を含む製剤

後発医薬品ガイドラインの第3章，A．V．3．3）による.

第３章 製剤の処方変更水準と要求される試験

1．製剤の処方変更水準

処方変更水準は，基準処方を基にして計算する．表1又は表2に示す「添加剤の配合目的と成分」について，それぞれ変更の程度を求める．B以下の場合にはB水準，Bより大きくC以下の場合にはC水準，Cより大きくD以下の場合にはD水準，Dを超える場合にはE水準とする．微量記載成分の変更はA水準とする.

製剤の処方変更水準は，それらの中で最も大きい水準とする．ただし，腸溶性製剤において，直径を4 mm未満から4 mm以上へ変更，又はその逆の変更をする場合には，上記によらずE水準とする.

2．要求される試験

A水準

生物学的同等性に係る資料の提出を要しない．ただし，規格及び試験方法に設定された溶出試験に従って12ベッセルで試験を行い，規格及び試験方法に溶出試験が設定されていない場合には第4章に示す溶出試験を行い，第5章に示す判定基準を満た

表1　非コーティング製剤の変更の程度

添加剤の配合目的と成分	含有率の差（%）		
	B	C	D
崩壊剤			
でんぷん	3．0	6．0	9．0
その他	1．0	2．0	3．0
結合剤	0．50	1．0	1．5
滑沢剤・光沢化剤			
ステアリン酸塩	0．25	0．50	0．75
その他	1．0	2．0	3．0
流動化剤			
タルク	1．0	2．0	3．0
その他	0．10	0．20	0．30
賦形剤	5．0	10	15
その他（防腐剤，矯味剤，安定剤など）[*1)]	1．0	2．0	3．0
変更した成分の含有率の差の絶対値の和	5．0	10	15

[*1)] 微量記載成分を除く.

表２　コーティング製剤の変更の程度

部分	添加剤の配合目的と成分	含有率の差又は変更率（%） B	C	D
内核	崩壊剤			
	でんぷん	３．０	６．０	９．０
	その他	１．０	２．０	３．０
	結合剤	０．５０	１．０	１．５
	滑沢剤・光沢化剤			
	ステアリン酸塩	０．２５	０．５０	０．７５
	その他	１．０	２．０	３．０
	流動化剤			
	タルク	１．０	２．０	３．０
	その他	０．１０	０．２０	０．３０
	賦形剤	５．０	１０	１５
	その他（防腐剤，矯味剤，安定剤など）*1)	１．０	２．０	３．０
	内核で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	５．０	１０	１５
フィルム層*2)	フィルム層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和*1)	５．０	１０	１５
	内核の単位表面積あたりのフィルム層の質量の変更率*3)	１０	２０	３０
糖衣層	糖衣層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和*1)	５．０	１０	１５
	内核の単位表面積あたりの糖衣層の質量の変更率*3)	１０	２０	３０

*1) 微量記載成分を除く．
*2) 防水皮膜，下掛け皮膜，腸溶性皮膜，放出制御皮膜など糖衣層以外のすべての皮膜を含む．
*3) 内核の表面積は，形状に即して計算する．形状に即して計算できない場合には，内核の形を球とし，処方変更に伴って内核の比重は変化しないとみなしてもよい．

すことを確認しておく．

これら溶出挙動が同等であることの確認結果については，求めに応じて提示することができるよう適切に保管管理する．

B 水準

第 4 章に示す溶出試験を行う．第 5 章に示す判定基準により溶出挙動が同等と判定されるとき，試験製剤と標準製剤は生物学的に同等とみなす．

溶出試験結果から生物学的に同等とみなされなかった場合には，後発医薬品ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う．

C 水準

通常製剤及び腸溶性製剤　第 4 章に示す溶出試験を行う（難溶性薬物を含む製剤を除く）．第 5 章に示す判定基準により溶出挙動が同等と判定されるとき，試験製剤と標準製剤は生物学的に同等とみなす．ただし，表 3 に示す薬物を含む製剤（以下，「治療濃度域が狭い薬物を含む製剤」という）にあっては，第 4 章に示すいずれの条件においても試験製剤及び標準製剤の 30 分の平均溶出率がともに 85％以上であり，且つ，第 5 章に示す判定基準により溶出挙動が同等と判定されるときに，試験製剤と標準製剤を生物学的に同等とみなす．溶出試験結果から生物学的に同等とみなされなかった場合は，後発医薬品ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う．

難溶性薬物を含む製剤にあっては，後発医薬品ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う．

徐放性製剤　第 4 章に示す溶出試験を行う（治療濃

度域が狭い薬物を含む製剤を除く）．第5章に示す判定基準により溶出挙動が同等と判定されるとき，試験製剤と標準製剤は生物学的に同等とみなす．溶出試験結果から生物学的に同等とみなされなかった場合は，後発医薬品ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う．

治療濃度域が狭い薬物を含む製剤にあっては，後発医薬品ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う．

D 水準

通常製剤　第4章に示す溶出試験を行う（難溶性薬物を含む製剤及び治療濃度域が狭い薬物を含む製剤を除く）．第4章に示すいずれの条件においても試験製剤及び標準製剤の30分の平均溶出率がともに85％以上であり，且つ，第5章に示す判定基準により溶出挙動が同等と判定されるとき，試験製剤と標準製剤は生物学的に同等とみなす．溶出試験結果から生物学的に同等とみなされなかった場合は，後発医薬品ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う．

難溶性薬物を含む製剤及び治療濃度域が狭い薬物を含む製剤にあっては，後発医薬品ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う．

腸溶性製剤及び徐放性製剤　後発医薬品ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う．

E 水準

後発医薬品ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う．

第4章 溶出試験

後発医薬品ガイドラインの第3章A．Ⅴ及び第3章B．Ⅳに従って試験を行う．ただし，難溶性薬物を含む製剤の試験においてポリソルベート80を添加する場合，その濃度は0.1％以下とする．また，腸溶性製剤にあっては下記に示す条件の試験を追加する．

試験：0.01 mol/L リン酸1水素ナトリウムと0.005 mol/L クエン酸を用いてpH 6.0に調整した900 mLの試験液を用いるパドル法，50 rpm

第5章 溶出挙動の同等性の判定

溶出試験条件それぞれについて，以下に示す（1）及び（2）の基準を満たすとき，溶出挙動が同等と判定する．ただし，規定された試験時間内に少なくとも1つの溶出試験条件において，通常製剤及び腸溶性製剤については標準製剤の平均溶出率が85％

表3　治療濃度域が狭い薬物 *1)

アプリンジン	イソプレナリン
エチニルエストラジオール	エトスクシミド
カルバマゼピン	キニジン
グアネチジン	クリンダマイシン
クロナゼパム	クロニジン
ジギトキシン	シクロスポリン
ジゴキシン	ジソピラミド
スルフォニルウレア系血糖降下剤 *2)	ゾニサミド
タクロリムス	テオフィリン類 *3)
バルプロ酸	フェニトイン
フェノバルビタール	プラゾシン
プリミドン	プロカインアミド
メトトレキサート	リチウム
ワルファリン	グリブゾール

*1) 平成11年以降に承認される有効成分については，上記リストを参考にして，治療濃度域が狭い薬物であるかどうかを決定する．
*2) グリベンクラミド，トルブタミド，グリクロピラミド，アセトヘキサミド，トラザミド，グリクラジド
*3) テオフィリン，ジプロフィリン，プロキシフィン，アミノフィリン，コリンテオフィリン

に，また，徐放性製剤については標準製剤の平均溶出率が80％に達しなければならない．通常製剤及び腸溶性製剤では，標準製剤の溶出にラグ時間があるときには，試験製剤及び標準製剤の平均溶出ラグ時間の差は10分以内でなければならない．

なお，「規定された試験時間」とは，後発医薬品ガイドラインの第3章A. Ⅴ．2. 又は，第3章B. Ⅳ．2. に規定された試験時間のことである．また，f2関数により判定を行う場合の溶出率を比較する時点は付録1（2）による．通常製剤及び腸溶性製剤では，標準製剤の溶出にラグ時間があるときには，溶出曲線をラグ時間で補正することができ（付録2），この場合には基準はラグ時間以降について適用する．

(1) 平均溶出率

① **標準製剤が15 分以内に平均85％以上溶出する場合**　試験製剤が15分以内に平均85％以上溶出するか，又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10％の範囲にある．

② **標準製剤が15～30 分に平均85％以上溶出する場合**　標準製剤の平均溶出率が約60％及び85％となる適当な2時点において，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10％の範囲にあるか，又はf2 関数の値が50以上である．

③ 標準製剤が30 分以内に平均85％以上溶出しない場合，以下のいずれかの基準に適合する．

通常製剤及び腸溶性製剤

a. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が85％以上となるとき，標準製剤の平均溶出率が40％及び85％付近の適当な2時点において，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10％の範囲にあるか，又はf2関数の値は50以上である．

b. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が50％以上85％に達しないとき，標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点，及び規定された試験時間において，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±8％の範囲にあるか，又はf2 関数の値が55以上である．

c. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が50％に達しないとき，標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点，及び規定された試験時間において，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±6％の範囲にあるか，又はf2関数の値が61以上である．

徐放性製剤

a. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が80％以上に達するとき，標準製剤の平均溶出率が30％，50％，80％附近の適当な3時点において，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10％の範囲にあるか，又はf2関数の値が50以上である．

b. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が50％以上80％に達しないとき，標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点，及び規定された試験時間において，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±8％の範囲にあるか，又はf2 関数の値が55以上である．

c. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が50％に達しないとき，標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点，及び規定された試験時間において，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±6％の範囲にあるか，又はf2関数の値が61以上である．

(2) 個々の溶出率

最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について，以下のいずれかの基準に適合する．

a. 標準製剤の平均溶出率が85％以上に達するとき，試験製剤の平均溶出率±15％の範囲を超えるものが12個中1個以下で，±25％の範囲を超えるものがない．

b. 標準製剤の平均溶出率が50％以上に達し85％に達しないとき，試験製剤の平均溶出

率±12％の範囲を超えるものが12 個中1個以下で，±20％の範囲を超えるものがない.

c. 標準製剤の平均溶出率が50％に達しないとき，試験製剤の平均溶出率±9％の範囲を超えるものが12個中1個以下で，±15％の範囲を超えるものがない.

付録 1. f 2 関数と溶出率比較時点

(1) f2 関数の定義

f2 の値は，次の式で表す.

$$f_2 = 50\log\left[\frac{100}{\sqrt{1+\frac{\sum_{i=1}^{n}(Ti-Ri)^2}{n}}}\right]$$

ただし，Ti 及び Ri はそれぞれ各時点における試験製剤及び標準製剤の平均溶出率，n は平均溶出率を比較する時点の数である.

(2) 溶出率比較時点

① 標準製剤が15 分～30 分に平均85％（徐放性製剤では80％）以上溶出する場合

15分，30分，45分.

② 標準製剤が30 分以降，規定された試験時間以内に平均85％以上溶出する場合

標準製剤の平均溶出率が約85％（徐放性製剤では80％）となる適当な時点をTaとするとき，Ta/4，2Ta/4，3Ta/4，Ta.

③ 標準製剤が，規定された試験時間以内に平均溶出率が85％（徐放性製剤では80％）に達しない場合

規定された試験時間における標準製剤の平均溶出率の約85％（徐放性製剤では80％）となる適当な時点をTaとするとき，Ta/4，2Ta/4，3Ta/4，Ta.

付録 2. ラグ時間による溶出曲線の補正方法

製剤から薬物が表示含量の5％溶出するまでに要する時間をラグ時間とする．ラグ時間は，個々の製剤ごとに溶出曲線から内挿法により求める.

標準製剤の溶出にラグ時間がある場合には，試験製剤及び標準製剤について，個々の製剤の溶出曲線ごとにラグ時間を差し引いた溶出曲線を求める．これに基づいて試験製剤及び標準製剤の平均溶出曲線を求め，得られた2つの平均溶出曲線についての同等性を評価する.

付録３．製剤の処方変更水準と要求される試験

（経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン）

水準	通常製剤／徐放性製剤	治療濃度域[*1]	非難溶性／難溶性	溶出速度	生物学的同等性の確認
A					生物学的同等性の資料の提出は必要なし
B	通常製剤	広	非難溶性／難溶性		第４章に示す溶出試験で溶出挙動が同等のとき生物学的同等とみなす
	腸溶性製剤[*2]	狭	非難溶性／難溶性		
	徐放性製剤	広			
		狭			
C	通常製剤	広	非難溶性		第４章に示す溶出試験で溶出挙動が同等のとき生物学的同等とみなす
	腸溶性製剤[*2]		難溶性		後発医薬品ガイドラインに従う
		狭	非難溶性	≧85%/30min	第４章に示す溶出試験で溶出挙動が同等のとき生物学的同等とみなす
				<85%/30min	後発医薬品ガイドラインに従う
			難溶性		
	徐放性製剤	広			第４章に示す溶出試験で溶出挙動が同等のとき生物学的同等とみなす
		狭			後発医薬品ガイドラインに従う
D	通常製剤	広	非難溶性	≧85%/30min	第４章に示す溶出試験で溶出挙動が同等のとき生物学的同等とみなす
				<85%/30min	後発医薬品ガイドラインに従う
			難溶性		
		狭	非難溶性／難溶性		
	腸溶性製剤[*2]	広	非難溶性／難溶性		
		狭	非難溶性／難溶性		
	徐放性製剤	広			
		狭			
E	通常製剤	広	非難溶性／難溶性		後発医薬品ガイドラインに従う
	腸溶性製剤	狭	非難溶性／難溶性		
	徐放性製剤	広			
		狭			

*1 広：表3に含まれない薬物，狭；表3に含まれる薬物．

*2 直径4 mm未満から4 mm以上への変更，あるいはその逆の場合はE水準．

含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン

目　　次

第 1 章 緒言

第 2 章 用語

第 3 章 製剤の処方変更水準と要求される試験
1. 製剤の処方変更水準
2. 要求される試験

第 4 章 溶出試験

第 5 章 溶出挙動の同等性の判定

付録
1. f2 関数と溶出率比較時点
2. ラグ時間による溶出曲線の補正方法
3. 製剤の処方変更水準と要求される試験

第 1 章 緒言

本ガイドラインは，既承認の経口固形製剤と有効成分，効能・効果，用法・用量及び剤形は同一で，有効成分の含量が異なる（以下,「含量違い」という）製剤の生物学的同等性試験の実施方法の原則を示したものであり，含量違い製剤を同じ用量で服用したときの生物学的同等性を保証することを目的としている.

既承認の製剤からの処方変更の程度に応じて，異なる試験を実施する.

第 2 章 用語

基準処方

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.

標準製剤

既承認の製剤 3 ロットにつき，以下の①あるいは②の試験液で，第 4 章に示した溶出試験を行い（ただし，毎分 50 回転のパドル法のみ，試験回数 6 ベッセル以上），中間の溶出性を示すロットの製剤を標準製剤とする．ただし，A 水準の変更においては，標準製剤の規格及び試験方法に溶出試験が設定されている場合には，当該試験条件で溶出試験を行ってもよい.

① 規格及び試験方法に溶出試験が設定されている場合には，その溶出試験液.

② 第 4 章に示した溶出試験条件の試験液の中で，少なくとも 1 ロットにおいて薬物が平均 85 % 以上溶出する場合は溶出速度が最も遅くなる試験液，いずれの溶出試験液においてもいずれのロットも平均 85 % 以上溶出しない場合は溶出速度が最も速くなる試験液.

試験製剤

標準製剤に対する含量違い製剤であって，実生産におけるロットサイズで製造された，又はその1/10 以上のスケールのロットサイズで製造されたもの. なお, 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で，両者の品質及びバイオアベイラビリティは同等であるものとする.

徐放性製剤にあっては，標準製剤と大きさ，形状，比重，放出機構などが著しく異ならず，標準製剤と溶出挙動が類似していなければならない．溶出挙動の類似性については，平成 9 年 12 月 22 日付医薬審発第 487 号医薬安全局審査管理課長通知（平成 13 年 5 月 31 日付医薬審発第 786 号 一部改正）･別添「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（以下，「後発医薬品ガイドライン」という）の第 3 章，B．Ⅳ．4．に示す基準による.

難溶性薬物を含む製剤

後発医薬品ガイドラインの第 3 章，A．Ⅴ．3．3）による.

第 3 章 製剤の処方変更水準と要求される試験

1．製剤の処方変更水準

処方変更水準は，基準処方を基にして計算する．試験製剤と標準製剤の処方成分の組成比が同一 * であるとき，製剤の処方変更水準は A 水準とする．ただし，腸溶性製剤において，直径を 4 mm 未満から 4 mm 以上へ，あるいはその逆の変更を伴う場合は E 水準とする.

* 非コーティング製剤にあっては，すべての成分の組成比が等しいことをいい，コーティング製剤にあっては，内核のすべての成分の組成比及びフィルム層，糖衣層のすべての成分の組成比が等しいことに加え，内核の単位表面積あたりのフィルム層質量，糖衣層質量が等しいことをいう.

試験製剤と標準製剤の成分組成比が同一でないときは, 表1又は表2に示す「添加剤の配合目的と成分」について，それぞれの変更の程度を求める．B 以下の場合には B 水準，B より大きく C 以下の場合には C 水準，C より大きく D 以下の場合には D 水準，D を超える場合には E 水準とする．微量記載成分の変更は A 水準とする.

製剤の処方変更水準は，それらの中で最も大きい水準とする.

2．要求される試験

生物学的同等性試験は，原則として用量の上限を超えない範囲の同一投与量で行う．やむを得ず異なる投与量で試験を行う場合は，薬物動態パラメータ

表 1　非コーティング製剤の変更の程度

添加剤の配合目的と成分	含有率の差（%）		
	B	C	D
崩壊剤			
でんぷん	3．0	6．0	9．0
その他	1．0	2．0	3．0
結合剤	0．50	1．0	1．5
滑沢剤・光沢化剤			
ステアリン酸塩	0．25	0．50	0．75
その他	1．0	2．0	3．0
流動化剤			
タルク	1．0	2．0	3．0
その他	0．10	0．20	0．30
賦形剤	5．0	10	15
その他（防腐剤，矯味剤，安定剤など）*1)	1．0	2．0	3．0
変更した成分の含有率の差の絶対値の和	5．0	10	15

*1) 微量記載成分は除く.

表２　コーティング製剤の変更の程度

部分	添加剤の配合目的と成分	含有率の差又は変更率（%） B	C	D
内核	崩壊剤			
	でんぷん	３．０	６．０	９．０
	その他	１．０	２．０	３．０
	結合剤	０．５０	１．０	１．５
	滑沢剤・光沢化剤			
	ステアリン酸塩	０．２５	０．５０	０．７５
	その他	１．０	２．０	３．０
	流動化剤			
	タルク	１．０	２．０	３．０
	その他	０．１０	０．２０	０．３０
	賦形剤	５．０	１０	１５
	その他	１．０	２．０	３．０
	（防腐剤，矯味剤，安定剤など）*1)			
	内核で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	５．０	１０	１５
フィルム層*2)	フィルム層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和*1)	５．０	１０	１５
	内核の単位表面積あたりのフィルム層の質量の変更率*3)	１０	２０	３０
糖衣層	糖衣層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和*1)	５．０	１０	１５
	内核の単位表面積あたりの糖衣層の質量の変更率*3)	１０	２０	３０

*1) 微量記載成分は除く．
*2) 防水皮膜，下掛け皮膜，腸溶性皮膜，放出制御皮膜など糖衣層以外のあらゆる皮膜．
*3) 内核の表面積は，形状に即して計算する．形状に即して計算できないときには，内核の形を球とし，処方変更に伴って内核の比重は変化しないとみなしてもよい．

を表示量に基づく投与量で補正する（ただし，投与量と薬物動態パラメータの間で線形性が成立する製剤に限る）．

溶出試験は，原則として１ベッセル中の有効成分量が高含量製剤の含量を超えない範囲で行う．

A 水準

標準製剤の規格及び試験方法に溶出試験が設定されている場合には，当該試験条件で溶出試験（12 ベッセル以上）を行う．標準製剤の規格及び試験方法に溶出試験が設定されていない場合には，第 4 章に示す溶出試験を行う．第 5 章に示す判定基準により溶出挙動が同等と判定されるとき，試験製剤と標準製剤は生物学的に同等とみなす．

溶出試験結果から生物学的に同等とみなされなかった場合には，後発医薬品ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う．

B 水準

第 4 章に示す溶出試験を行う．第 5 章に示す判定基準により溶出挙動が同等と判定されるとき，試験製剤と標準製剤は生物学的に同等とみなす．

溶出試験結果から生物学的に同等とみなされなかった場合には，後発医薬品ガイドラインに従って試験を行う．

C 水準

通常製剤及び腸溶性製剤　第 4 章に示す溶出試験を行う（難溶性薬物を含む製剤を除く）．第 5 章に示す判定基準により溶出挙動が同等と判定されるとき，試験製剤と標準製剤は生物学的に同等とみなす．ただし，表 3 に示す薬物を含む製剤（以下，「治療濃度域が狭い薬物を含む製剤」という）にあっては，第 4 章に示すいずれの条件においても試験製剤及び標準製剤の 30 分の平均溶出率がともに 85％以上で

あり，且つ，第5章に示す判定基準により溶出挙動が同等と判定されるときに，試験製剤と標準製剤を生物学的に同等とみなす．溶出試験結果から生物学的に同等とみなされなかった場合は，後発医薬品ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う．

難溶性薬物を含む製剤にあっては，後発医薬品ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う．

徐放性製剤　第4章に示す溶出試験を行う（治療濃度域が狭い薬物を含む製剤を除く）．第5章に示す判定基準により溶出挙動が同等と判定されるとき，試験製剤と標準製剤は生物学的に同等とみなす．溶出試験結果から生物学的に同等とみなされなかった場合は，後発医薬品ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う．

治療濃度域が狭い薬物を含む製剤にあっては，後発医薬品ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う．

D 水準

通常製剤　第4章に示す溶出試験を行う（難溶性薬物を含む製剤及び治療濃度域が狭い薬物を含む製剤を除く）．第4章に示すいずれの条件においても試験製剤及び標準製剤の30分の平均溶出率がともに85％以上であり，且つ，第5章に示す判定基準により溶出挙動が同等と判定されるとき，試験製剤と標準製剤は生物学的に同等とみなす．溶出試験結果から生物学的に同等とみなされなかった場合は，後発医薬品ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う．

難溶性薬物を含む製剤及び治療濃度域が狭い薬物を含む製剤にあっては，後発医薬品ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う．

腸溶性製剤及び徐放性製剤　後発医薬品ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う．

E 水準

後発医薬品ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う．

第4章 溶出試験

後発医薬品ガイドラインの第3章A. Ⅴ及び第3章B. Ⅳに従って試験を行う．ただし，難溶性薬物を含む製剤の試験においてポリソルベート80を添加する場合，その濃度は0.1％以下とする．また，腸溶性製剤にあっては下記に示す条件の試験を追加する．

試験：0.01 mol/L リン酸1水素ナトリウムと0.005 mol/L クエン酸を用いてpH 6.0に調整した900 mLの試験液を用いるパドル法，50 rpm

表3　治療濃度域が狭い薬物 *1)

アプリンジン	イソプレナリン
エチニルエストラジオール	エトスクシミド
カルバマゼピン	キニジン
グアネチジン	クリンダマイシン
クロナゼパム	クロニジン
ジギトキシン	シクロスポリン
ジゴキシン	ジソピラミド
スルフォニルウレア系血糖降下剤 *2)	ゾニサミド
タクロリムス	テオフィリン類 *3)
バルプロ酸	フェニトイン
フェノバルビタール	プラゾシン
プリミドン	プロカインアミド
メトトレキサート	リチウム
ワルファリン	グリブゾール

*1) 平成11年以降に承認される有効成分については，上記リストを参考にして，治療濃度域が狭い薬物であるかどうかを決定する．
*2) グリベンクラミド，トルブタミド，グリクロピラミド，アセトヘキサミド，トラザミド，グリクラジド
*3) テオフィリン，ジプロフィリン，プロキシフィン，アミノフィリン，コリンテオフィリン

第 5 章 溶出挙動の同等性の判定

溶出試験条件それぞれについて，以下に示す（1）及び（2）の基準を満たすとき，溶出挙動が同等と判定する．ただし，規定された試験時間内に少なくとも 1 つの溶出試験条件において，通常製剤及び腸溶性製剤については標準製剤の平均溶出率が 85％に，また，徐放性製剤については標準製剤の平均溶出率が 80％に達しなければならない．通常製剤及び腸溶性製剤では，標準製剤の溶出にラグ時間があるときには，試験製剤及び標準製剤の平均溶出ラグ時間の差は 10 分以内でなければならない．

なお，「規定された試験時間」とは，後発医薬品ガイドラインの第 3 章 A. Ⅴ. 2. 又は，第 3 章 B. Ⅳ. 2. に規定された試験時間のことである．また，f2 関数により判定を行う場合の溶出率を比較する時点は付録 1（2）による．通常製剤及び腸溶性製剤では，標準製剤の溶出にラグ時間があるときには，溶出曲線をラグ時間で補正することができ（付録 2），この場合には基準はラグ時間以降について適用する．

(1) 平均溶出率

① **標準製剤が 15 分以内に平均 85％以上溶出する場合**　試験製剤が 15 分以内に平均 85％以上溶出するか，又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 10％の範囲にある．

② **標準製剤が 15 ～ 30 分に平均 85％以上溶出する場合**　標準製剤の平均溶出率が約 60％及び 85％となる適当な 2 時点において，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 10％の範囲にあるか，又は f2 関数の値が 50 以上である．

③ 標準製剤が 30 分以内に平均 85％以上溶出しない場合，以下のいずれかの基準に適合する．

通常製剤及び腸溶性製剤

a. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85％以上となるとき，標準製剤の平均溶出率が 40％及び 85％付近の適当な 2 時点において，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 10％の範囲にあるか，又は f2 関数の値が 50 以上である．

b. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50％以上 85％に達しないとき，標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点，及び規定された試験時間において，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 8％の範囲にあるか，又は f2 関数の値が 55 以上である．

c. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50％に達しないとき，標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点，及び規定された試験時間において，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 6％の範囲にあるか，又は f2 関数の値が 61 以上である．

徐放性製剤

a. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 80％以上に達するとき，標準製剤の平均溶出率が 30％，50％，80％附近の適当な 3 時点において，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 10％の範囲にあるか，又は f2 関数の値が 50 以上である．

b. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50％以上 80％に達しないとき，標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点，及び規定された試験時間において，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 8％の範囲にあるか，又は f2 関数の値が 55 以上である．

c. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50％に達しないとき，標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点，及び規定された試験時間において，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 6％の範囲にあるか，又は f2 関数の値が 61 以上である．

(2) 個々の溶出率

最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について，以下のいずれかの基準に適合する．

a. 標準製剤の平均溶出率が 85％以上に達するとき，試験製剤の平均溶出率±15％の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で，±25％の範囲を超えるものがない.

b. 標準製剤の平均溶出率が 50％以上に達し 85％に達しないとき，試験製剤の平均溶出率±12％の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で，±20％の範囲を超えるものがない.

c. 標準製剤の平均溶出率が 50％に達しないとき，試験製剤の平均溶出率±9％の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で，±15％の範囲を超えるものがない.

付録 1. f 2 関数と溶出率比較時点

(1) f2 関数の定義

f2 の値は，次の式で表す.

$$f_2 = 50\log\left[\frac{100}{\sqrt{1+\frac{\sum_{i=1}^{n}(Ti-Ri)^2}{n}}}\right]$$

ただし，Ti 及び Ri はそれぞれ各時点における試験製剤及び標準製剤の平均溶出率，n は平均溶出率を比較する時点の数である.

(2) 溶出率比較時点

① 標準製剤が 15 分～ 30 分に平均 85％（徐放性製剤では 80％）以上溶出する場合

15 分，30 分，45 分.

② 標準製剤が 30 分以降，規定された試験時間以内に平均 85％以上溶出する場合

標準製剤の平均溶出率が約 85％（徐放性製剤では 80％）となる適当な時点を Ta とするとき，Ta/4，2Ta/4，3Ta/4，Ta.

③ 標準製剤が，規定された試験時間以内に平均溶出率が 85％（徐放性製剤では 80％）に達しない場合

規定された試験時間における標準製剤の平均溶出率の約 85％（徐放性製剤では 80％）となる適当な時点を Ta とするとき，Ta/4，2Ta/4，3Ta/4，Ta.

付録 2. ラグ時間による溶出曲線の補正方法

製剤から薬物が表示含量の 5％溶出するまでに要する時間をラグ時間とする．ラグ時間は，個々の製剤ごとに溶出曲線から内挿法により求める.

標準製剤の溶出にラグ時間がある場合には，試験製剤及び標準製剤について，個々の製剤の溶出曲線ごとにラグ時間を差し引いた溶出曲線を求める．これに基づいて試験製剤及び標準製剤の平均溶出曲線を求め，得られた 2 つの平均溶出曲線についての同等性を評価する.

付録３．製剤の処方変更水準と要求される試験

（含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン）

水準	通常製剤／徐放性製剤	治療濃度域[*1]	非難溶性／難溶性	溶出速度	生物学的同等性の確認
A	通常製剤	広	非難溶性／難溶性		溶出試験の規格が設定されている場合：規格に示す溶出試験で溶出挙動が同等のとき生物学的同等とみなす 溶出試験の規格が設定されていない場合：第4章に示す溶出試験で溶出挙動が同等のとき生物学的同等とみなす
	腸溶性製剤[*2]	狭	非難溶性／難溶性		
	徐放性製剤	広			
		狭			
B	通常製剤	広	非難溶性／難溶性		第4章に示す溶出試験で溶出挙動が同等のとき生物学的同等とみなす
	腸溶性製剤[*2]	狭	非難溶性／難溶性		
	徐放性製剤	広			
		狭			
C	通常製剤 腸溶性製剤[*2]	広	非難溶性		第4章に示す溶出試験で溶出挙動が同等のとき生物学的同等とみなす
			難溶性		後発医薬品ガイドラインに従う
		狭	非難溶性	≧85%/30min	第4章に示す溶出試験で溶出挙動が同等のとき生物学的同等とみなす
				＜ 85%/30min	後発医薬品ガイドラインに従う
			難溶性		
	徐放性製剤	広			第4章に示す溶出試験で溶出挙動が同等のとき生物学的同等とみなす
		狭			後発医薬品ガイドラインに従う
D	通常製剤	広	非難溶性	≧85%/30 min	第4章に示す溶出試験で溶出挙動が同等のとき生物学的同等とみなす
				＜85%/30min	後発医薬品ガイドラインに従う
			難溶性		
		狭	非難溶性／難溶性		
	腸溶性製剤[*2]	広	非難溶性／難溶性		
		狭	非難溶性／難溶性		
	徐放性製剤	広			
		狭			
E	通常製剤	広	非難溶性／難溶性		後発医薬品ガイドラインに従う
	腸溶性製剤	狭	非難溶性／難溶性		
	徐放性製剤	広			
		狭			

*1 広：表3に含まれない薬物．狭；表3に含まれる薬物．

*2 直径4 mm未満から4 mm以上への変更，あるいはその逆の場合はE水準．

含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン
経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン
Q&A

《総論》

Q-1　本ガイドラインでは，なぜ，溶出挙動の同等性を以て生物学的に同等と判定することができるのか．なぜ，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）　本ガイドラインの対象は，処方変更前後の製剤である．それらの製剤は，同一のメーカーよって，共通の製剤設計，製造条件の下で製造される．このとき，処方の変更の程度が小さく，両製剤が生理学的範囲内の種々の pH で比較的速やかに溶出し，類似した溶出挙動を示すならば，多様性に富む消化管内の生理学的条件下の多くの条件においても同じような挙動を示すと考えられる．そのために，溶出試験で溶出挙動の同等性が確認されれば，生物学的同等性は保証できると考えられる．一方，後発医薬品では，製剤処方及び製造条件は先発医薬品と著しく異なる．このような場合，両製剤の消化管内での挙動の差異を，溶出試験からのみ予測することは一般的には困難で，溶出試験の同等性で生物学的同等性を保証することは危険である．そのため，後発医薬品では，ヒト試験で生物学的同等性を確認する必要がある．

Q-2　本ガイドラインにおいて，処方変更の水準，溶出の速さ，医薬品の治療濃度域によって要求される試験が異なる理由は何か．

（A）　本ガイドラインは，ヒト試験を行わず溶出試験で生物学的同等性を保証できると考えられる処方変更範囲を示している．

溶出試験のみで生物学的同等性を保証できるのは，変更前後の製剤が消化管内で同じような挙動を示すことを *in vitro* 試験で判断できると考えられる場合に限られる．製剤からの薬物の溶出が遅くなるほど，消化管内における薬物の溶出と生理学的要因との相互作用の程度が大きくなるので，*in vivo* の製剤の挙動の同等性を *in vitro* 試験で判断することが難しくなる．このために，溶出の遅い製剤では溶出試験のみで生物学的同等性を保証できる処方変更の程度は，溶出の速い製剤に比較して小さくなる．なお，治療濃度域が狭い薬物を含む製剤については，溶出試験による生物学的同等性の判定を誤ったときに生じるリスクを考慮し，溶出試験で生物学的同等性を保証できる処方変更の程度は小さくなっている．

A 水準においては，微量成分の変更が溶出特性の pH 依存性に影響しないと考えられるので，規格の試験条件のみで溶出挙動が同等であれば生物学的同等性を保証できると考えられる．

B 水準のように処方変更の程度が小さい場合では，多条件で溶出試験の結果挙動が同等であれば，製剤間でバイオアベイラビリティが大きく異なることはないと考えられる．そのため，本ガイドラインでは，B 水準においては，薬物の治療濃度域，溶出速度，通常製剤，腸溶性製剤，徐放性製剤の如何を問わず，溶出挙動の同等性が確認できた場合には生物学的に同等であるとした．

C 水準以上のように処方変更の程度が少し大きい場合，溶出試験で生物学的同等性を示せる範囲は限定される．界面活性剤を含まな

いいずれの溶出試験条件においても「規定された時間」内に製剤からの溶出率が85％に到達しない溶出の遅い「難溶性薬物を含む製剤」においては，溶出試験のみで生物学的同等性を保証することは難しい．このため,「難溶性薬物を含む製剤」のC水準以上の処方変更では，ヒト試験による生物学的同等性の確認が必要であるとした.

また，治療濃度域が狭い薬物を含有する製剤では，生物学的同等性が確実に保証できなければ，有効性や安全性上の問題が生じる可能性がある．このため，C水準を越える変更では，ヒト試験による生物学的同等性の確認が必要とした．ただし，すべての試験条件で30分の平均溶出率が85％以上と速やかで，両製剤の溶出挙動が同等である場合，生物学的に非同等となる可能性は少ないと考えられることから，その場合はヒト試験を要求しないこととした.

D水準以上の変更では，溶出挙動の同等性から生物学的同等性を保証することは難しくなるので，基本的にはヒト試験で生物学的同等性を確認する必要がある．ただし，すべての溶出試験条件で，30分で85％以上と速やかに溶出し,両製剤の溶出挙動が同等ならば,生物学的に非同等となる可能性は小さいと推定される．そこで，そのような製剤で，治療濃度域が狭くない薬物を含有する製剤に限り，D水準の変更でも，ヒト試験を要求しないこととした.

Q-3　本ガイドラインは，米国FDAのガイダンス（SUPAC-IR, SUPAC-MR)* に相当すると思われるが，両者の相違点，類似点などについて説明してほしい.

* SUPAC-IR: Immediate Release Solid Oral Dosage Forms; Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation, November, 1995.
SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms; Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In Vitro Dissolution Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation, September 1997.

(A)　[類似点]

本ガイドライン及びSUPACガイダンスは，ともに，処方変更の程度，溶出の速さ，薬物の治療濃度域を考慮した上で，限定した範囲では，溶出試験のみで処方変更前後の製剤間の生物学的同等性を保証することができる，という概念の上に成り立っている．治療濃度域が狭い薬物を含む製剤及び徐放性製剤では，そうでない製剤に比較して溶出試験で生物学的同等性を保証できる処方変更の範囲が狭いという点も類似している．また，溶出の同等の許容域は，両ガイドラインとも，基本的には，製剤間の平均溶出率の差が10％以内であるとしている.

[相違点]

（1）最も大きく異なるのはBiopharmaceutics classification system（BCS)* の採用，不採用に関してであろう．SUPACガイダンスはBCSに基づき薬物を溶解性及び膜透過性の組み合わせで4つのクラスに分けているが，本ガイドラインはBCSを採用せず，その代わりに溶出の速さから製剤を分類している．SUPACでは，溶解度が低く膜透過性が低い薬物では，*in vivo-in vitro* 相関が低く，生物学的同等性を溶出試験のみで保証することは難しいという立場をとっている．*In vivo-in vitro* 相関の取りにくい薬物ほど，溶出試験によって生物学的同等性を保証できる処方変更の範囲が狭くなっている．我が国のガイドラインがBCSを採用しなかった理由は,製剤間のバイオアベイラビリティの差は,薬物の粒径，処方，製法などの製剤特性の差に起因し，消化管における溶出挙動の等しい製剤同士は，バイオアベイラビリティの差が生じないであろうという立場をとっている．多様性に富む種々の消化管における溶出挙動の同等性を保証するために，B水準以上では

多条件の溶出試験で溶出挙動の同等性を比較することを要求しているのである．

* Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Containing Certain Active Moieties/Active Ingredients Based on a Biopharmaceutics Classification System, August 2000, FDA.

（2）本ガイドラインでは，糖衣錠を含めたコーティング製剤の場合，内核とコーティング層とに分けて変更の程度を計算することになっているが，SUPAC ガイダンスでは，コーティング剤は内核に用いられる他の添加剤と全く同じように扱われている．コーティング層は製剤の溶出挙動に大きな影響を与える場合があること，また，コーティング層では重量ではなく厚さが問題になると考えられたので，本ガイドラインでは内核に用いられる添加剤とは同等に扱えないとした．

（3）本ガイドラインは，処方変更のみを対象としているが，米国の SUPAC ガイダンスは，それだけではなく，製造場所，製造規模，製造装置，製造工程の変更をも対象としている．この相違はこれまでの日米間の許認可制度の相違に起因するもので，薬事法改正（施行 2005 年 4 月）以前は，これらの変更は日本では承認事項に含まれていなかったため，本ガイドラインの対象外となっている．しかし，薬事法改正に伴い承認書に製法の記載が義務づけられ，GMP が承認要件になったことにより，スケールアップや製法の変更等に対しても，生物学的同等性の確認が必須となった．製法を変更する場合は，適当な方法で生物学的同等性を確認する必要がある．

《適用範囲》

Q-4　開発段階に処方変更を行う場合に，当該ガイドラインを準用しても差し支えないか．

（A）　本ガイドラインは，承認後に製剤の処方を変更する場合を対象としたものであり，開発段階での処方変更を対象としたものではない．開発段階での処方変更については，臨床試験のフェーズや処方変更の程度，薬物の有効性，安全性の観点から科学的な考察を行って，製薬会社の責任において本ガイドラインの適用の良否を判断すればよい．

Q-5　本ガイドラインで，「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，臨床試験又はヒトを対象とした生物学的同等性試験により，有効性及び安全性あるいは生物学的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，処方変更水準は基準処方を基にして計算し，一方，必ずしも処方変更時に基準処方の製剤が製造市販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，市販されている製剤としたのである．

Q-6　「基準処方」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，一度溶出試験のみで処方変更が認められた製剤は，その後，基準処方とはみなされず，次回の処方変更ではいかなる場合もヒト試験が要求されるのか．

（A）　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同等性が確認された製剤を特定できる場合には，それを基準処方として溶出試験による同等性の確認のみで連続して処方変更をすることが，好ましくはないが可能である．

Q-7　基準処方の製剤が現在市販されていないとき，基準処方に従って製剤を製造し，これを標準製剤として生物学的同等性試験を行ってよいか．

（A）　できない．処方変更の場合には，標準製剤は常に処方変更前の製剤を用いる．

Q-8　昭和 55 年 5 月 30 日薬審第 718 号薬務局審査課長，同生物製剤課長通知の別表 2 に規定する「生物学的同等性に関する試験基準」に従って，溶出試験又は動物試験のみで生物学的同等性が認められた製剤が市販されている場合には，どのようにすればよいか.

（A）　基準処方を基に計算した処方変更水準が，溶出試験のみで生物学的同等性を示すことができる範囲であれば，処方変更前の製剤を標準製剤として本ガイドラインに従って試験を行う．しかし，このような製剤は，処方変更水準が本ガイドラインで溶出試験のみで生物学的同等性を示すことができる範囲を超えていることが多い．その場合には，先発医薬品では処方変更前の製剤を標準製剤として，後発医薬品では先発医薬品を標準製剤として，「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（以下，「後発医薬品ガイドライン」という）に従って試験を行う.

Q-9　後発医薬品であっても，ヒト試験で生物学的同等性が確認されているならば，自社製剤を標準製剤として含量違い製剤を本ガイドラインに従って評価できることを確認したい．このとき，先発医薬品に同一含量の製剤がなくても構わないのか.

（A）　用法用量に定められている範囲内であるならば，先発医薬品に同一含量の製剤がなくても，自社製剤を標準製剤として本ガイドラインに従って評価できる.

Q-10　先発医薬品に 2 つの含量の製剤（例えば，10 mg 錠及び 20 mg 錠）がある場合，片方の含量の製剤（10 mg 錠又は 20 mg 錠）について生物学的同等性試験を実施すれば，他方の製剤は含量違いガイドラインに準じて試験を行うことで，同時申請することは可能か.

（A）　可能である．原則として自社の高含量の製剤（例 20mg 錠）について先発医薬品を標準製剤として，後発医薬品ガイドラインに従って試験を実施し，その製剤を標準製剤として他方の製剤（例 10mg 錠）を含量違いガイドラインに準じて試験することで，両製剤を同時申請することができる．但し，含量違いガイドラインに準じて行う試験における標準製剤は，先発医薬品と生物学的に同等であることが示されなければならない.

Q-11　先発医薬品メーカーに 20 mg 製剤がある場合には，後発医薬品メーカーが 10 mg 製剤を申請する場合に，本ガイドラインを適用できるか.

（A）　これは，剤形追加の区分に入るので，「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」に従う.

Q-12　薬効又は副作用が強いなどの理由で健康人での試験が望ましくない医薬品について処方変更する場合，又は，含量が異なる製剤を開発する場合，ヒト試験の代わりとして動物試験を実施するのでもよいか.

（A）　「後発医薬品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）」の Q-15 でも述べた通り，ヒト試験の代わりに動物試験を実施することはできない.

Q-13　ドライシロップは本ガイドラインの対象に含まれるか.

（A）　ドライシロップは，ガイドラインで示す溶出試験で溶出挙動を評価することができるので，本ガイドラインの対象となる．用時溶解するよう規定されている場合は，溶解したあとで溶出試験をすることでよい. 用時溶解時，完全に溶解する場合には，標準製剤及び試験製剤が 15 分以内に 85 % 以上溶出した医薬品と見なされる（後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン Q & A の Q44 を参照）.

Q-14　経口固形製剤であるが，有効成分が全身循環血流へ到達して治療効果を発揮することが期待されない医薬品は，本ガイドラインに従った溶出試験により生物学的同等性を評価することができるか.

（A）　本ガイドラインに示す溶出試験の実施が妥

当と判断できる場合には，本ガイドラインに従い，溶出試験により生物学的同等性を評価してもよい．本ガイドラインに示す溶出試験が妥当でないか実施できない場合には，「後発医薬品ガイドライン」の薬力学試験又は臨床試験に従う．

Q-15　軟カプセルは，本ガイドラインに従って生物学的同等性を評価することができるか．

（A）　易溶性薬物を含有する軟カプセル剤で，標準製剤の溶出率が対応するすべての試験条件で 15 分以内に 85％以上溶出する製剤は，本ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行ってもよい．軟カプセル剤についての易溶性薬物の定義，処方変更の程度の水準などについては，Appendix C を参照されたい．

《用語》

Q-16　徐放性製剤の定義を明らかにしてもらいたい．

（A）　徐放性製剤とは，通常製剤では達し得ない臨床上の効果あるいは利便性を達成するために，意図して放出速度を遅くした製剤と定義される．なお，通常の腸溶性製剤は徐放性製剤には含まれない．

Q-17　後発医薬品メーカーが「後発医薬品ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う」場合，ヒト試験における標準製剤は自社製剤なのか，先発製剤なのか．

（A）　処方変更においては変更前後のバイオアベイラビリティの変化が問題とされるため，当然，標準製剤は自社の変更前の製剤となる．先発製剤ではない．

含量が異なる製剤の申請を本ガイドラインに従って行う場合には，ヒト試験の標準製剤は自社製剤とする．

Q-18　徐放性製剤の試験製剤について，大きさ，形状，比重，放出機構が著しく異ならないことが条件となっているが，放出機構が同じであれば，大きさ，形状の類似性は不要ではないか．

（A）　多くの徐放性製剤では，製剤の形態を保ったまま長時間消化管内を移動することが予想されるので，製剤の大きさ，形状，比重がその製剤の消化管内移動速度に影響を及ぼし，その結果，薬物の放出速度に影響を及ぼす．製剤の消化管内移動速度は，*in vitro* 溶出試験では全く評価することができないため，大きさ，形状，比重，放出機構の類似性についての規定が必要である．

Q-19　徐放性製剤の試験製剤について，「製剤の大きさ，形状，比重，放出機構が著しく異ならない」とはどの範囲をさすのか．

（A）　形状：相似形であること．

大きさ：錠剤の場合，杵の直径の差が 25％以内であること．顆粒状の徐放性粒子を充填したカプセル剤の場合は，カプセルの大きさの違いは問わない．

比重：溶出試験において製剤の崩壊状況を観察するとき，試験液上に浮遊する粒子，沈殿堆積する粒子，その中間に浮遊する粒子の割合が同程度であること．

放出機構：製剤設計の概念が同じであること及び溶出挙動の類似性で判定する．

Q-20　「含量違いガイドライン」の緒言に述べられている「剤形は同一」とはどのような範囲を指すのか．

（A）　「剤形は同一」と見なせる範囲は，承認申請上，承認事項一部変更承認申請が可能である範囲を指している．

《処方変更の水準と要求される試験》

Q-21　表 3 の薬物（治療濃度域の狭い薬物）が選ばれた根拠は何か．

（A）　毒性発現濃度域が治療濃度域下限値の 2 倍以下の薬物 *，及び，特定薬剤治療管理料が診療報酬として認められている薬物を，治療濃度域の狭い薬物とした．

*21 CFR 320.22（c）

Q-22　一つの添加剤で，2つの配合目的で使用している場合，どちらか一方で水準を決めるのか，それとも両方に適用させるのか.

(A)　例えば結合剤と賦形剤のように，配合目的に応じた添加量が識別できる場合は，それぞれの項に従う．しかし，例えば崩壊剤と賦形剤のように，一つの添加剤を2つの配合目的に指定している場合は，それぞれの役割を添加量と正確には対応させることができないので，許容された変更幅が少ない添加剤の項に従う.

例えば，トウモロコシデンプンを賦形剤，崩壊剤の2つの目的に使用した場合，添加したトウモロコシデンプンのどの部分が賦形剤でどの部分が崩壊剤として作用するか特定できない．したがって，変更の許容幅が少ない崩壊剤の項に従う．一方，コーティング製剤において，例えばヒドロキシプロピルセルロースを内核の結合剤とフィルム層のコーティング剤に使用した場合は，それらの役割を特定できるのでそれぞれの項に従う.

Q-23　添加物の全量入れ替えしたときであっても，その処方変更水準が溶出試験のみで生物学的同等性を示すことができる範囲のときには，溶出試験のみで生物学的同等性を示すことは可能か.

(A)　適量表示が可能な添加物のうち，乳糖，白糖，精製白糖，バレイショデンプン，トウモロコシデンプン，結晶セルロース，D－マンニトールについては全量入れ替えが可能である．適量表示が可能な成分の含有率は，その理論値とする．理論配合量から入れ替え率を計算し，処方変更の水準を決定する．その処方変更水準が溶出試験のみで生物学的同等性を示すことができる範囲のときには，溶出試験のみで生物学的同等性を示すことは可能である．その他の成分を入れ替える場合には，その成分が主薬と物理化学的に相互作用しないこと，及び，主薬の膜透過性に影響を与えないことを，例えば動物試験や *in vitro* 試験などの実験又は学会誌などの文献によって確認しておく必要がある.

Q-24　カプセル剤はコーティング製剤，非コーティング製剤のいずれと考えたらよいのか．また，カプセル剤の溶出試験法にトリプシン，ペプシンなどたん白分解酵素を入れる試験法を適用してもよいか.

(A)　処方の変更の対象がカプセル内に充填される部分に限られる場合には，非コーティング製剤と考えてよい．ただし，コーティングを施したカプセル剤は，コーティング製剤として扱う（カプセル部分の変更については，Q-25 を参照すること）.

また，溶出試験はヒト試験を免除できる条件にあるかどうかの確認のための試験であり，その試験条件は本ガイドラインで規定された試験条件に限られる．トリプシン，ペプシンなどたん白分解酵素を入れる試験法は採用しない.

Q-25　硬カプセルの殻の成分の変更については，どのように考えたらよいのか.

(A)　カプセルの殻の成分の変更は，錠剤で言えば，コーティング層や糖衣層の変更に匹敵する．また，近年，硬カプセルの殻にゼラチン以外の基剤，例えば，コハク化ゼラチン，スターチ，HPMC，プルランなどが使用されるようになってきた．ゼラチンカプセルから非ゼラチンカプセルへの変更は，バイオアベイラビリティへ影響を及ぼす可能性は否定できない．変更する場合には，非ゼラチンカプセルの特性を把握した上で，「後発医薬品ガイドライン」に従い，絶食及び（あるいは）食後投与試験により生物学的に同等であることを確認しておくことが望ましい．ただし，適切な薬物でヒト試験において殻の成分を変更してもバイオアベイラビリィティに影響を及ぼさないことが示されている場合は，本ガイドラインに示す溶出試験に従って生物学的同等性を担保することができる．なお，現在，改訂前のガイドラインに従ってカプセル殻の変更を進めている製剤においては，改訂前

の本ガイドラインの溶出試験（pH6.8 には第十四改正日本薬局方の崩壊試験第 2 液を用いる）で生物学的同等性を担保することができる．

Q-26　コーティング製剤を非コーティング製剤へ変更する場合，又はその逆の場合には，E 水準となるが，コーティング層の特性によらず常にヒト試験が必要か．

（A）　必要である．溶出試験で生物学的同等性を判定できる範囲は，同じような特性を持った製剤同士を比較する場合である．コーティング製剤と非コーティング製剤間の変更は溶出挙動の同等性のみによって，生物学的に同等ということはできない．

Q-27　表 2 のフィルム層において，水溶性コーティング剤と非水溶性コーティング剤で各水準で許容される変更範囲が同じである理由は何か．

（A）　pH 依存性コーティング剤（例えば，AEA 及びオイドラギット E），エチルセルロースなどのように非水溶性ポリマーであっても水溶性の可塑剤を添加することによって，水に易溶性の膜を作ることは可能である．また，水溶性のコーティング剤に非水溶性の可塑剤を添加することによって非水溶性にすることも可能である．したがって，コーティング基剤の特性から変更許容幅及び適用する試験を特定できない．

Q-28　フィルム層の変更においては，可塑剤の変更は溶出速度に影響を与えないと考えられるので，本ガイドラインの対象としなくてもよいのではないか．

（A）　可塑剤の変更が，溶出速度に影響を与えないとはいえない．可塑剤には，水溶性，脂溶性，その中間の性質を示すものがあり，それらの添加とその量によってフィルム層の性質を変えることができる．したがって，本ガイドラインの対象となる．

Q-29　申請書に示された処方と，実際に工程で仕込む量が異なるとき，どちらを基準に処方変更の程度を計算すればよいのか．

（A）　申請書に示された処方に従って計算する．

Q-30　コーティング層の変更を内核の表面積に対する被覆層の質量を基準にして計算する根拠は何か．

（A）　コーティング層及び内核の処方変更は，それぞれがバイオアベイラビリティに影響を与える可能性がある．コーティング層と内核を分離しないで計算する場合には，コーティング層の質量の変更率は製剤の総質量を基準にして算出される．この場合，コーティング層の質量が内核の質量に比較して小さい製剤と大きい製剤，例えばフィルムコート錠とフィルムコート顆粒では，製剤の総質量に対して同じ変更パーセントを施すと，前者のコーティング層の厚さの変更率は大きくなる．また，糖衣層の質量が大きい糖衣錠と素錠を比較すると，同一の処方変更を内核部分に施すと，前者では総質量に対する変更率が小さく計算されるという不合理を招く．また，溶出試験における被覆層の溶解時間は，類似した皮膜同士では一般的に被覆層の厚さに関係する．過去においてコーティング層がバイオアベイラビリティに影響を及ぼした多くの例に遭遇しており，上記のような不合理を防ぐために，コーティング層と内核とを分離して変更率の計算を行うこととした．

Q-31　内核の表面積を形状に即して計算できないとはどういう場合を指すのか．計算するときの考え方を示してほしい．

（A）　形状に即して計算できないとは，製剤の形状が円柱や球のように単純でなく，正確に製剤の表面積を計算できないことをいう．このような場合，変更前後の形状を球あるいは相似とみなして計算する．変更前の内核の表面積，重量，密度それぞれを S_0，W_0，D_0，変更後のそれらを S，W，D としたとき，変更前後の表面積比 S/S_0 は，$((W/D)/(W_0/$

$D_0))^{2/3}$ で表すことができる．被覆層の変更前の厚さ h0 に対する変更後の厚さ h の相対値の h/h0 は，被覆層の変更前後の重量，密度をそれぞれ w_0，d_0 及び w，d で表すとき $((w/d)/(w_0/d_0)) \div ((W/D)/(W_0/D_0))^{2/3}$ で示すことができる．ここで，内核，被覆層とも変更が許容限界内にあるとき変更前後のこれらの密度の変化を無視できるので，被覆層の変更前後の相対的厚さ h/h_0 は，内核の単位面積あたりの被覆層（フイルム層あるいは糖衣層）の変更率を示し，$(w/w_0) \times (W_0/W)^{2/3}$ で計算することができる．

Q-32　被覆の最終工程で矯味剤，流動化剤や帯電防止剤を施す場合があるが，これらはフィルム層又は糖衣層の変更として扱う必要があるか．

（A）　フィルム層又は糖衣層の変更として扱う必要がある．なお，微量成分として記載できる成分については，「微量成分の変更」として取り扱うことができる．

《溶出試験，溶出挙動の同等性，生物学的同等性試験》

Q-33　通常製剤及び腸溶性製剤の場合には，「後発医薬品ガイドライン」では溶出挙動の類似性（許容域 15％）が判定に用いられるのに対し，本ガイドラインでは溶出挙動の同等性（許容域 10％）が判定に用いられるのはなぜか．また，溶出挙動の同等性の判定において，ばらつきの規定を設けた理由は何か．

（A）　「後発医薬品ガイドライン」では，溶出挙動の類似性又は同等性 * のデータは，生物学的同等性の判定においてヒト試験結果を補助するものとして用いられている．一方，本ガイドラインにおいては，限られた処方変更の範囲では，溶出挙動の同等性によって生物学的に同等とみなす．そのため「後発医薬品ガイドライン」よりも判定基準を厳しくし，また，ばらつきに関する基準も設定することにより，処方変更の前後で品質が一定に保たれるようにした．

* 通常製剤及び腸溶性製剤の場合には溶出挙動類似を，徐放性製剤の場合には溶出挙動同等を適用する．

Q-34　「第 5 章溶出挙動の同等性の判定基準」において，標準製剤の平均溶出率が 85％，及び 50％に達しないとき，それぞれ（1）平均溶出率の許容域が 8％，6％，（2）個々の溶出率の許容域が 12％，9％となっている理由は何か．

（A）　平均溶出率の許容域は，100％溶出する場合の許容域（平均溶出率：10％，個々の溶出率：15％）を基準に，最大 85％，50％しか溶出しないと仮定して比例計算により許容域を決めた．

Q-35　A 水準の場合には，なぜ標準製剤の選択は既承認の製剤に設定された規格の溶出試験条件でもよいのか．

（A）　A 水準においては，処方の差が溶出特性にほとんど影響しないと考えられるので，試験製剤の標準製剤との溶出挙動比較を規格の試験条件のみでできるとしている．したがって，標準製剤の選択も標準製剤の規格及び試験方法に溶出試験が設定されている場合には，当該試験条件で溶出試験を行ってもよいとした．

Q-36　原薬の溶解度が特定の pH で極端に低い場合には，その pH における溶出速度の比較は無意味であると考えられるので，溶解度を示すことによって溶出試験を実施しなくてよいか．

（A）　原薬の溶解度と製剤の溶出挙動とは必ずしも連動しない．そのため，溶出挙動の同等性を判定する場合には，原薬の溶解度が極端に低い pH であっても製剤の溶出試験を実施する必要がある．

Q-37　はじめからヒト試験の実施が予想できる場合には，本ガイドラインに従った溶出挙動の同等性の判定を行わずに，「後発医薬品ガイドライン」に従って試験を行うことでよいか．

(A)　差し支えない．ただし，「後発医薬品ガイドライン」に従う際にも，ヒト試験を始める前に，経口通常製剤及び腸溶製剤では被験者の選択のために，徐放性製剤では試験製剤の溶出挙動が標準製剤と類似していることを確認するために，溶出試験を実施することが必要である．

Q-38　「溶出試験結果から生物学的に同等とみなされなかった場合には，後発医薬品ガイドラインに従って試験を行う」とある．このとき，本ガイドラインで実施した溶出試験のデータを，「後発医薬品ガイドライン」での溶出試験データとしてもよいか．

(A)　差し支えない．

Q-39　腸溶性製剤で，pH 6.0 において「後発医薬品ガイドライン」では用いられていないイオン強度の低い溶出試験条件を加えた理由は何か．

(A)　本ガイドラインにおいては，限られた処方変更の範囲では，溶出挙動の同等性によって生物学的に同等とみなす．腸溶性製剤の溶出挙動は試験液のイオン強度に依存することがあるので，「後発医薬品ガイドライン」における腸溶性製剤に関する溶出試験条件のみでは，生物学的非同等を見逃すおそれがある．そこで，イオン強度が低い試験液を用いる条件を加えた．

Q-40　*in vivo-in vitro* 相関性（IVIVC）が証明された溶出試験法がある場合には，溶出挙動の比較はその条件のみで行ってもよいか．

(A)　IVIVC では，1 条件の溶出試験結果と *in vivo* との相関性しか見られていない．その条件と異なる生理学的要因を有するサブグループにおける生物学的同等性は保証されないことになる．本ガイドラインで定める溶出試験で溶出挙動の同等性を確認する必要がある．

Q-41　溶出挙動を比較する溶出試験条件は「後発医薬品のガイドライン」に従うことになっているが，メーカーは標準製剤の特性を熟知しているので，識別性の高い試験法を保有している．試験液の pH は規定に従うとして，緩衝液，界面活性剤の種類は変更できるとしてほしい．

(A)　本ガイドラインにおいては，限られた処方変更の範囲では，溶出挙動の同等性によって，生物学的に同等とみなすので，個々のケースで任意の試験条件と判定基準を採用することはできない．

Q-42　ポリソベート 80 は紫外部吸収が大きいために，難溶性医薬品の溶出試験で用いる界面活性剤にはこれ以外のものを用いてもよいか．

(A)　Q-40 でも述べたように，原則として試験条件を変えることはできない．HPLC などを利用すれば分離定量は可能である．

Q-43　パドル法の 50 回転では，製剤がビーカーの底部に付着したり，崩壊物が堆積することなどにより，溶出が大きくばらつく場合がある．このような製剤の場合，溶出挙動の正確な評価ができない可能性がある．製剤によっては 75 rpm や 100 rpm で試験を行う方が良い場合もあるのではないか．

(A)　溶出試験の結果のみで生物学的に同等と判定するための条件は，50 rpm で試験を行ったとき平均溶出率の差が 10 % の範囲にあるときである．75 rpm や 100 rpm で試験を行ったときの溶出挙動の同等性の範囲を，現在のところ特定することは困難である．そのために溶出試験の回転数を変更することは認められない．

Q-44　カプセルの溶出試験では，シンカーを使用してもよいか．

(A)　溶出試験においてカプセルが試験液の界面に浮遊する場合には，使用してもよい．

Q-45　f2 関数を採用した理由は何か．また，f2 関数によらない判定方法（判定法 1）と f2

関数による判定方法（判定法2）とで，判定結果が異なるときにはどうするのか.

(A) 判定法1は，40％，60％，85％（経口徐放性製剤では30, 50 80％）といった溶出曲線の重要なポイントで判定が行える利点がある．反面，製剤の溶出速度の特性によっては，これらの測定の1時点で許容限界をわずかに越えるために非同等になる不合理な面があった．このような面を補うために，f2関数の適用も可能とした.

判定法2は総合的に溶出挙動の差を判定できる利点がある．しかし，f2関数の値は，比較時点に依存する特徴がある．例えば比較する溶出曲線の溶出率の差が少ないところで比較点数を増やすと，f2の値が大きくなり同等性が得やすくなる．本ガイドラインでは，このような欠点を避ける目的で，比較時点を規定して判定法2を適用することにした.

このような条件を加えても，判定法2では，溶出曲線のパターンによっては，重要なポイントで比較が行われているとは限らないことがあり得る．そのために，判定法1も残した.

2つの判定方法の間で判定結果が異なることがあるが，溶出試験の個々の判定毎に異なる判定方法を選択しても差し支えない.

Q-46 標準製剤の溶出性の如何にかかわらず，試験製剤にラグ時間が観測される場合にも溶出曲線をラグ時間で補正してもよいか.

(A) 標準製剤が基準となるので，標準製剤にラグ時間がないときには，ラグ時間で補正してはならない.

Q-47 ラグ時間の補正方法について示してほしい.

(A) 本Q&AのAppendix Bを参照されたい.

Q-48 異なる用量で試験を行うとき，「投与量と薬物動態パラメータの間で線形性が成立している製剤に限る」とあるが，線形性を示すことをどのように確認するのか.

(A) 医薬品の吸収の線形性は，医薬品の粒子径や剤形に依存することがある．そのために，線形性の確認は生物学的同等性試験に用いる製剤又はそれに準じる製剤で確認する必要がある．例えば含量の小さい製剤を用いて投与量と薬物動態パラメータとの関係を検討し，投与量－AUC曲線が原点を通ることを示す，投与量が変わっても投与量当たりの薬物動態パラメータが同等であることを示す，などによって線形性を確認するのが望ましい．やむを得ずこのような方法で確認できないときには，生物学的同等性の薬物動態パラメータを投与量で補正し，その値を用いて生物学的同等性の判定を行ってもよい．このときには，もし線形性が成り立っていないと生物学的同等性を示すことが困難になるという危険があることを念頭に置いておく必要がある.

Appendix A　処方変更の程度の計算例

処方変更の程度の計算は，以下の計算例に示すように，ガイドラインが要求している小数点以下の有効桁数より１桁多く行い，最後に，四捨五入する．

A-1：経口固形製剤の処方変更

（1）素錠

処方の変更

		基準処方	試験製剤
有効成分	A	40 mg（10.00％）*1)	40 mg（10.00％）
崩壊剤	でんぷん	40 mg（10.00％）	35 mg（8.75％）
結合剤	ポリビニールピロリドン K30	20 mg（ 5.000％）	23 mg（5.750％）
滑沢剤	ステアリン酸 Mg	4 mg（1.000％）	4 mg（1.000％）
賦形剤	乳糖	100 mg（25.00％）	97 mg（24.25％）
	結晶セルロース	196 mg（49.00％）	201 mg（50.25％）
製剤の総質量		400 mg	400 mg

*1) 括弧内は製剤の総質量に対する各成分の質量％.

含有率の差の計算

添加剤の使用目的と成分		含有率の差	水準
崩壊剤	でんぷん	− 1.25％	（B）
結合剤	ポリビニールピロリドン K30	0.75％	（C）
賦形剤	乳糖	− 0.75％	
	結晶セルロース	1.25％	
賦形剤で変更した成分の含有率の差の絶対値の和		2.00％	（B）
変更した成分の含有率の差の絶対値の和（1.25 + 0.75 + 2.00）		4.00％	（B）

最も変更の程度が大きい水準は「結合剤」の C 水準であり，この例における製剤の処方変更水準は C である．

（2）フィルムコーティング錠

処方の変更

◎内核

		基準処方	試験製剤
有効成分	A	40 mg（10.00％）*1)	40 mg（9.52％）
崩壊剤	でんぷん	40 mg（10.00％）	45 mg（10.71％）
結合剤	ポリビニールピロリドン K30	20 mg（ 5.000％）	23 mg（5.476％）
滑沢剤	ステアリン酸 Mg	4 mg（1.000％）	4 mg（0.952％）
賦形剤	乳糖	100 mg（25.00％）	108 mg（25.71％）
	結晶セルロース	196 mg（49.00％）	200 mg（47.62％）
内核の総質量		400 mg	420 mg

*1) 括弧内は内核の総質量に対する各成分の質量％.

◎フィルム層

	基準処方	試験製剤
A 成分	7.5 mg（75.00 %）*2)	8.0 mg（74.07 %）*2)
B 成分	2.5 mg（25.00 %）*2)	2.8 mg（25.93 %）*2)
フィルム層の総質量	10.0 mg	10.8 mg
内核の表面積	2.51 cm^2	2.56 cm^2
単位表面積あたりのフィルム層の質量	3.98 mg/cm^2	4.22mg/cm^2（106.03 %）*3)

*2) 括弧内はフィルム層の総質量に対する各成分の質量%.

*3) 括弧内は基準処方に対する試験製剤の比.

含有率の差及び変更率の計算

◎内核

添加剤の使用目的と成分		含有率の差	水準
崩壊剤	でんぷん	0.71 %	(B)
結合剤	ポリビニールピロリドン K30	0.476 %	(B)
滑沢剤	ステアリン酸 Ca	− 0.048 %	(B)
賦形剤	乳糖	0.71 %	
	結晶セルロース	− 1.38 %	
賦形剤で変更した成分の含有率の差の絶対値の和		2.09 %	(B)
内核で変更した成分の含有率の差の絶対値の和 (0.71 + 0.48 + 0.05 + 2.09)		3.33 %	(B)

◎フィルム層

成分	含有率の差	水準
A 成分	− 0.93 %	
B 成分	0.93 %	
フィルム層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	1.86 %	(B)
	変更率	水準
単位表面積あたりのフィルム層の質量の変更率	6.03 %	(B)

すべての変更の水準は B であるので，この例における製剤の処方変更水準は B である.

(3) 糖衣錠

処方の変更

◎内核

		基準処方	試験製剤
有効成分	A	10 mg（8.33 %）*1)	10 mg（8.33 %）
結合剤	ポリビニールピロリドン K30	3.6 mg（3.00 %）	3.4 mg（2.83 %）
滑沢剤	ステアリン酸 Ca	0.4 mg（0.333 %）	0.6 mg（0.500 %）
賦形剤	乳糖	86 mg（71.67 %）	82 mg（68.33 %）
	結晶セルロース	12 mg（10.00 %）	14 mg（11.67 %）
	トウモロコシデンプン	8 mg（6.67 %）	10 mg（8.33 %）
内核の総質量		120 mg	120 mg

*1) 括弧内は内核の総質量に対する各成分の質量%.

◎フィルム層

	基準処方	試験製剤
A 成分	1.17 mg（13.30 %）*2)	1.2 mg（13.48 %）*2)
B 成分	1.63 mg（18.52 %）*2)	1.63 mg（18.31 %）*2)
C 成分	6 mg（68.18 %）*2)	6.07 mg（68.20 %）*2)
フィルム層の総質量	8.8 mg	8.9 mg
内核の表面積	1.495 cm^2	1.495 cm^2
単位表面積あたりのフィルム層の質量	5.89mg/cm^2	5.95mg/cm^2（101.02 %）*3)

*2) 括弧内はフィルム層の総質量に対する各成分の質量%.
*3) 括弧内は基準処方に対する試験製剤の比.

◎糖衣層

	基準処方	試験製剤
D 成分	7.64 mg（12.32 %）*2)	7.6 mg（13.10 %）*2)
E 成分	4.36 mg（7.03 %）*2)	4.4 mg（7.59 %）*2)
F 成分	50 mg（80.65 %）*2)	46 mg（79.31 %）*2)
糖衣層の総質量	62 mg	58 mg
内核の表面積	1.495 cm^2	1.495 cm^2
単位表面積あたりの糖衣層の質量	41.5mg/cm^2	38.8mg/cm^2（93.49 %）*3)

*2) 括弧内は糖衣層の総質量に対する各成分の質量%.
*3) 括弧内は基準処方に対する試験製剤の比.

含有率の差及び変更率の計算

◎内核

添加剤の使用目的と成分		含有率の差	水準
結合剤	ポリビニールピロリドン K30	− 0.17 %	(B)
滑沢剤	ステアリン酸 Ca	0.167 %	(B)
賦形剤	乳糖	− 3.34 %	
	結晶セルロース	1.67 %	
	トウモロコシデンプン	1.66 %	
賦形剤で変更した成分の含有率の差の絶対値の和		6.67 %	(C)
内核で変更した成分の含有率の差の絶対値の和（0.17 + 0.17 + 6.67))		7.01 %	(C)

◎フィルム層

成分	含有率の差	水準
A 成分	0.18 %	
B 成分	− 0.21 %	
C 成分	0.02 %	
フィルム層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	0.41 %	(B)
	変更率	水準
単位表面積あたりのフィルム層の質量の変更率	1.02 %	(B)

◎糖衣層

成分	含有率の差	水準
D 成分	0.78 %	
E 成分	0.56 %	
F 成分	− 1.34 %	
糖衣層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	2.68 %	(B)
	変更率	水準
単位表面積あたりの糖衣層の質量の変更率	− 6.51 %	(B)

最も変更の程度が大きい水準は「賦形剤」及び「内核で変更した成分の含有率の差の絶対値の和」の C 水準であり，この例における製剤の処方変更水準は C である．

A-2：含量違いの経口固形製剤の処方変更

(1) 素錠

処方の変更

		標準製剤	試験製剤
有効成分	A	40 mg (13.33 %) *1)	80 mg (17.02 %)
崩壊剤	でんぷん	40 mg (13.33 %)	60 mg (12.77 %)
結合剤	ポリビニールピロリドン K30	20 mg (6.667 %)	30 mg (6.383 %)
滑沢剤	ステアリン酸 Mg	4 mg (1.333 %)	6 mg (1.277 %)
賦形薬	乳糖	100 mg (33.33 %)	135 mg (28.72 %)
	結晶セルロース	96 mg (32.00 %)	159 mg (33.83 %)
製剤の総質量		300 mg	470 mg

*1) 括弧内は製剤の総質量に対する各成分の質量比.

含有率の差の計算

添加剤の使用目的と成分		含有率の差	水準
崩壊剤	でんぷん	− 0.56 %	(B)
結合剤	ポリビニールピロリドン K30	− 0.284 %	(B)
滑沢剤	ステアリン酸 Mg	− 0.056 %	(B)
賦形剤	乳糖	− 4.61 %	
	結晶セルロース	1.83 %	
賦形剤で変更した成分の含有率の差の絶対値の和		6.44 %	(C)
変更した成分の含有率の差の絶対値の和 (0.56 + 0.28 + 0.06 + 6.44)		7.34 %	(C)

最も変更の程度が大きい水準は,「賦形剤」及び「変更した成分の含有率の差の絶対値の和」の C 水準であり，この例における製剤の処方変更水準は C である．

（2）フィルムコーティング錠

処方の変更

◎内核

		標準製剤	試験製剤
有効成分	A	40 mg（13.33 %）*1)	80 mg（17.02 %）
崩壊剤	でんぷん	40 mg（13.33 %）	60 mg（12.77 %）
結合剤	ポリビニールピロリドン K30	20 mg（ 6.667 %）	30 mg（6.383 %）
滑沢剤	ステアリン酸 Mg	4 mg（1.333 %）	6 mg（1.277 %）
賦形剤	乳糖	100 mg（33.33 %）	135 mg（28.72 %）
	結晶セルロース	96 mg（32.00 %）	159 mg（33.83 %）
内核の総質量		300 mg	470 mg

*1) 括弧内は内核の総質量に対する各成分の質量比.

◎フィルム層

	標準製剤	試験製剤
A 成分	7.5 mg（75.00 %）*2)	8.5 mg（73.91 %）*2)
B 成分	2.5 mg（25.00 %）*2)	3.0 mg（26.09 %）*2)
フィルム層の総質量	10.0 mg	11.5 mg
内核の表面積	2.12 cm^2	2.76 cm^2
内核の単位表面積あたりのフィルム層の質量	4.72 mg/cm^2	4.17mg/cm^2（88.35 %）*3)

*2) 括弧内はフィルム層の総質量に対する各成分の質量比.

*3) 括弧内は標準製剤に対する試験製剤の比.

含有率の差及び変更率の計算

◎内核

添加剤の使用目的と成分		含有率の差	水準
崩壊剤	でんぷん	− 0.56 %	（B）
結合剤	ポリビニールピロリドン K30	− 0.284 %	（B）
滑沢剤	ステアリン酸 Mg	− 0.056 %	（B）
賦形剤	乳糖	− 4.61 %	
	結晶セルロース	1.83 %	
賦形剤で変更した成分の含有率の差の絶対値の和		6.44 %	（C）
内核で変更した成分の含有率の差の絶対値の和（0.56 + 0.28 + 0.06 + 6.44）		7.34 %	（C）

◎フィルム層

成分	含有率の差	水準
A 成分	− 1.09 %	
B 成分	1.09 %	
フィルム層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	2.18 %	（B）
	変更率	水準
単位表面積あたりのフィルム層の質量の変更率	− 11.65 %	（C）

最も変更の程度の大きい水準は「賦形剤」,「内核で変更した成分の含有率の差の絶対値の和」及び「単位表面積あたりのフィルム層の質量の変更率」のC水準であり, この例における製剤の処方変更水準はCである.

(3) 糖衣錠

処方の変更

◎内核

		標準製剤	試験製剤
有効成分	A	40 mg (13.33 %) *1)	80 mg (17.02 %)
崩壊剤	でんぷん	40 mg (13.33 %)	60 mg (12.77 %)
結合剤	ポリビニールピロリドン K30	20 mg (6.667 %)	30 mg (6.383 %)
滑沢剤	ステアリン酸 Mg	4 mg (1.333 %)	6 mg (1.277 %)
賦形薬	乳糖	100 mg (33.33 %)	135 mg (28.72 %)
	結晶セルロース	96 mg (32.00 %)	159 mg (33.83 %)
内核の総質量		300 mg	470 mg

*1) 括弧内は内核の総質量に対する各成分の量比.

◎フィルム層

	標準製剤	試験製剤
A 成分	7.5 mg (75.00 %) *2)	8.5 mg (73.91 %) *2)
B 成分	2.5 mg (25.00 %) *2)	3.0 mg (26.09 %) *2)
フィルム層の総質量	10.0 mg	11.5 mg
内核の表面積	2.12 cm^2	2.76 cm^2
内核の単位表面積あたりのフィルム層の質量	4.72 mg/cm^2	4.17mg/cm^2 (88.35 %) *3)

*2) 括弧内はフィルム層の総質量に対する各成分の質量比.
*3) 括弧内は標準製剤に対する試験製剤の比.

◎糖衣層

	標準製剤	試験製剤
C 成分	11.5 mg (12.37 %) *2)	13.0 mg (11.71 %) *2)
D 成分	6.5 mg (6.99 %) *2)	8.0 mg (7.21 %) *2)
E 成分	75.0 mg (80.65 %) *2)	90.0 mg (81.08 %) *2)
糖衣層の総質量	93.0 mg	111.0 mg
内核の表面積	2.12 cm^2	2.76 cm^2
内核の単位表面積あたりの糖衣層の質量	43.9mg/cm^2	40.2 mg/cm^2 (91.57 %) *3)

*2) 括弧内は糖衣層の総質量に対する各成分の質量比.
*3) 括弧内は標準製剤に対する試験製剤の比.

含有率の差及び変更率の計算

◎内核

添加剤の使用目的と成分		含有率の差	水準
崩壊剤	でんぷん	− 0.56 %	(B)
結合剤	ポリビニールピロリドン K30	− 0.284 %	(B)
滑沢剤	ステアリン酸 Mg	− 0.056 %	(B)
賦形剤	乳糖	− 4.61 %	
	結晶セルロース	1.83 %	
賦形剤で変更した成分の含有率の差の絶対値の和		6.44 %	(C)
内核で変更した成分の含有率の差の絶対値の和 (0.56 + 0.28 + 0.06 + 6.44)		7.34 %	(C)

◎フィルム層

成分	含有率の差	水準
A 成分	− 1.09 %	
B 成分	1.09 %	
フィルム層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	2.18 %	(B)
	変更率	水準
単位表面積あたりのフィルム層の質量の変更率	− 11.65 %	(C)

◎糖衣層

成分	含有率の差	水準
C 成分	− 0.66 %	
D 成分	0.22 %	
E 成分	0.43 %	
糖衣層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	1.31 %	(B)
	変更率	水準
単位表面積あたりの糖衣層の質量の変更率	− 8.43 %	(B)

最も変更の程度の大きい水準は「賦形剤」,「内核で変更した成分の含有率の差の絶対値の和」及び「単位表面積あたりのフィルム層の質量の変更率」のC水準であり, この例における製剤の処方変更水準はCである.

Appendix B　溶出曲線の補正

溶出曲線のラグ時間による補正は以下のようにして行う．溶出曲線を補正したり，内挿法により溶出率を計算したりする可能性がある場合には，内挿による誤差が大きくならないようにするため，約 10％以内の間隔で溶出率が測定されるように，測定の頻度を配慮する必要がある．

1. 標準製剤，試験製剤の個々の製剤について，ラグ時間を以下のようにして求める．
2. 予備試験等により溶出率－時間曲線の全体像を把握し，ラグ時間 t_L がどの時間帯に出現するか予想して，その前後は細かに測定点を取った上，測定点を直線で結んだ溶出曲線を得る．溶出率 5％となる時間 t_L を，グラフ上から読みとるか，又は，内挿法によって求める．
3. 個々の製剤について測定時間をラグ時間で補正し補正測定時間を計算し，補正測定時間による溶出曲線と表を得る．
4. 標準製剤，試験製剤の平均溶出曲線を次のようにして得る．
5. 平均溶出曲線を求めるための時間 t_{si} を決定する．点数は，補正前の溶出曲線ラグ時間以降の測定点数とほぼ同じになるようにする．標準製剤，試験製剤の個々の製剤について，内挿法又はグラフから読みとることによって，t_{si} における溶出率を求める．各 t_{si} における平均溶出率を計算し，平均溶出曲線を得る．
6. 試験製剤について，下記の B － 1，B － 2 の手順 1）－ 3）に従って，平均溶出曲線を求める．このとき，平均溶出率を計算するための時間 t_{si} は，標準製剤と同じであることが望ましい．
7. ガイドラインに従って，標準製剤と試験製剤の溶出率の比較をする時点 t_{ci} を決定する．内挿法又はグラフから読みとることによって，t_{ci} における標準製剤の平均溶出率を求める．

以下に，標準製剤の平均溶出率が規定時間内に 85％に達する場合と達しない場合の溶出曲線の補正例を示す．

B-1 規定時間内に標準製剤の平均溶出率が 85％に達する場合の例

標準製剤 12 個を用いて溶出試験を実施し表 1 に示す結果を得たと仮定する．

手順 1）ラグ時間の計算

個々の溶出曲線に対し，溶出率が d_A％に到達する時間 t_A は次式によって計算される．

$$t_A = t_1 + (d_A - d_1) \times (t_2 - t_1) / (d_2 - d_1) \quad (1)$$

ここで，t_1：溶出率が d_A％に到達する直前の測定時間

t_2：溶出率が d_A％を超えた直後の測定時間

d_1：時間 t_1 における溶出率

d_2：時間 t_2 における溶出率

ラグ時間 t_L は式（1）に対し $d_A = 5$％とおいて計算する．t_A をグラフから読みとるのでもよい．

表 1 の製剤①を例に取ると，$t_1 = 5$ 分，$d_1 = 1.3$％，$t_2 = 10$ 分，$d_2 = 8.1$％ より，$t_L = 7.7$ 分と計算される．同様にして製剤②～⑫に対してラグ時間を計算した結果を，表 2 の 3 番目の列に示した．

手順 2）ラグ時間を補正した溶出曲線を得る

個々の製剤について，測定時間からラグ時間を引き，これを補正測定時間とする．表 2 に製剤毎の溶出率

と補正測定時間を，図１及び２に補正前と補正後の溶出曲線を示した．

手順３）ラグ時間を補正した個々の製剤の溶出データから平均溶出率を計算する

ここでは，平均溶出率を計算するための時間 t_{si} を次のようにして決めた．表２より，最初の補正測定時間のうち，最も遅い時点を示した製剤は⑫の 3.6 分なので，平均溶出率を計算するための最初の時間 t_{s1} を 4 分とした．同様に，最終測定時間のうち最も早い時点を示した製剤は⑩の 80.3 分なので，平均溶出率を計算するための最終の時間 t_{slast} を 80 分とした．平均溶出率を計算するための中間の測定時間は，実測の測定時間

表１　個々の標準製剤の溶出率 (%) の実測値

	測定時間（分）														
製剤	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	52.5	60	67.5	75	90
①	0	1.3	8.1	17.8	29.3	41.6	51.6	60.1	68.3	75.2	81.8	84.1	91.2	97.2	100.0
②	0	0.8	8.9	20.9	31.8	42.2	52.0	59.1	66.3	72.9	81.3	88.9	93.7	96.7	98.5
③	0	1.8	11.3	23.7	35.0	45.8	55.7	62.2	70.3	77.3	82.8	88.1	91.0	94.1	97.2
④	0	1.6	7.4	16.1	26.4	36.5	44.9	55.5	65.5	75.1	82.9	86.7	92.3	96.5	98.9
⑤	0	1.1	7.1	15.6	25.5	35.0	44.3	52.6	61.3	69.3	78.4	86.7	94.2	97.5	99.1
⑥	0	0.5	6.6	16.0	26.0	36.8	44.7	54.1	61.4	70.4	77.5	88.0	90.5	97.8	100.0
⑦	0	1.4	9.5	22.7	35.1	43.3	55.8	63.8	75.0	79.3	83.3	85.3	90.2	95.8	97.7
⑧	0	0.5	8.1	18.6	31.0	42.0	53.7	62.1	67.1	72.9	78.4	81.2	85.0	86.5	91.7
⑨	0	0.3	6.6	13.8	21.5	30.4	42.3	50.8	65.4	73.0	80.1	84.9	89.4	93.6	95.2
⑩	0	0.0	5.3	10.5	17.5	30.2	35.6	43.6	52.0	59.6	67.8	80.9	88.2	94.6	98.1
⑪	0	0.8	6.3	18.2	27.3	42.5	50.5	58.4	70.3	76.4	84.1	89.9	93.3	94.9	96.5
⑫	0	1.8	13.6	27.5	42.1	57.8	65.3	70.0	72.4	76.5	80.4	82.6	87.1	87.3	97.2
補正前の平均溶出率	0	1.0	8.2	18.5	29.0	40.3	49.7	57.7	66.3	73.2	79.9	85.6	90.5	94.4	97.5

表２　個々の標準製剤の補正測定時間と溶出率の実測値

製剤	測定時間（分）	t_L	10	15	20	25	30	35	40	45	52.5	60	67.5	75	90
①	補正測定時間	7.7	2.3	7.3	12.3	17.3	22.3	27.3	32.3	37.3	44.8	52.3	59.8	67.3	82.3
	溶出率		8.1	17.8	29.3	41.6	51.6	60.1	68.3	75.2	81.8	84.1	91.2	97.2	100.0
②	補正測定時間	7.6	2.4	7.4	12.4	17.4	22.4	27.4	32.4	37.4	44.9	52.4	59.9	67.4	82.4
	溶出率		8.9	20.9	31.8	42.2	52.0	59.1	66.3	72.9	81.3	88.9	93.7	96.7	98.5
③	補正測定時間	6.7	3.3	8.3	13.3	18.3	23.3	28.3	33.3	38.3	45.8	53.3	60.8	68.3	83.3
	溶出率		11.3	23.7	35.0	45.8	55.7	62.2	70.3	77.3	82.8	88.1	91.0	94.1	97.2
④	補正測定時間	7.9	2.1	7.1	12.1	17.1	22.1	27.1	32.1	37.1	44.6	52.1	59.6	67.1	82.1
	溶出率		7.4	16.1	26.4	36.5	44.9	55.5	65.5	75.1	82.9	86.7	92.3	96.5	98.9
⑤	補正測定時間	8.3	1.7	6.7	11.7	16.7	21.7	26.7	31.7	36.7	44.2	51.7	59.2	66.7	81.7
	溶出率		7.1	15.6	25.5	35.0	44.3	52.6	61.3	69.3	78.4	86.7	94.2	97.5	99.1
⑥	補正測定時間	8.7	1.3	6.3	11.3	16.3	21.3	26.3	31.3	36.3	43.8	51.3	58.8	66.3	81.3
	溶出率		6.6	16.0	26.0	36.8	44.7	54.1	61.4	70.4	77.5	88.0	90.5	97.8	100.0
⑦	補正測定時間	7.2	2.8	7.8	12.8	17.8	22.8	27.8	32.8	37.8	45.3	52.8	60.3	67.8	82.8
	溶出率		9.5	22.7	35.1	43.3	55.8	63.8	75.0	79.3	83.3	85.3	90.2	95.8	97.7
⑧	補正測定時間	8.0	2.0	7.0	12.0	17.0	22.0	27.0	32.0	37.0	44.5	52.0	59.5	67.0	82.0
	溶出率		8.1	18.6	31.0	42.0	53.7	62.1	67.1	72.9	78.4	81.2	85.0	86.5	91.7
⑨	補正測定時間	8.7	1.3	6.3	11.3	16.3	21.3	26.3	31.3	36.3	43.8	51.3	58.8	66.3	81.3
	溶出率		6.6	13.8	21.5	30.4	42.3	50.8	65.4	73.0	80.1	84.9	89.4	93.6	95.2
⑩	補正測定時間	9.7	0.3	5.3	10.3	15.3	20.3	25.3	30.3	35.3	42.8	50.3	57.8	65.3	80.3
	溶出率		5.3	10.5	17.5	30.2	35.6	43.6	52.0	59.6	67.8	80.9	88.2	94.6	98.1
⑪	補正測定時間	8.8	1.2	6.2	11.2	16.2	21.2	26.2	31.2	36.2	43.7	51.2	58.7	66.2	81.2
	溶出率		6.3	18.2	27.3	42.5	50.5	58.4	70.3	76.4	84.1	89.9	93.3	94.9	96.5
⑫	補正測定時間	6.4	3.6	8.6	13.6	18.6	23.6	28.6	33.6	38.6	46.1	53.6	61.1	68.6	83.6
	溶出率		13.6	27.5	42.1	57.8	65.3	70.0	72.4	76.5	80.4	82.6	87.1	87.3	97.2

から平均ラグ時間 8.0 分を引いた値とした．0 点を除いて，オリジナル・データの測定点数 14 に対して，平均溶出率計算のための点数は 13 である．

平均溶出率を計算するための時間 t_{si} における溶出率 d_B を内挿法で求める場合は，次式によって計算される．

$$d_B = d_1 + (d_2 - d_1) \times (t_{si} - t_1) \,/\, (t_2 - t_1) \quad (2)$$

ここで，t_1：直前の補正測定時間

t_2：直後の補正測定時間

d_1：時間 t_1 における溶出率

d_2：時間 t_2 における溶出率

平均溶出率を計算するための時間と内挿法により計算された各製剤の溶出率を表 3 に示す．また，補正前の平均溶出曲線と，補正後の平均溶出曲線を図 3 に示す．

図１　個々の製剤の溶出曲線（実測値）

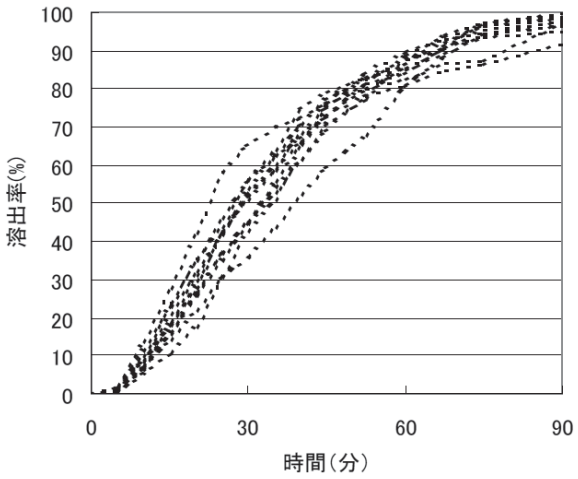


図２　ラグ時間で補正した個々の製剤の溶出曲線

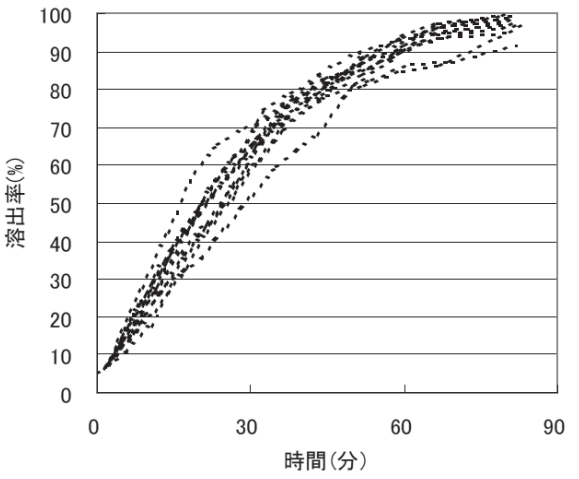
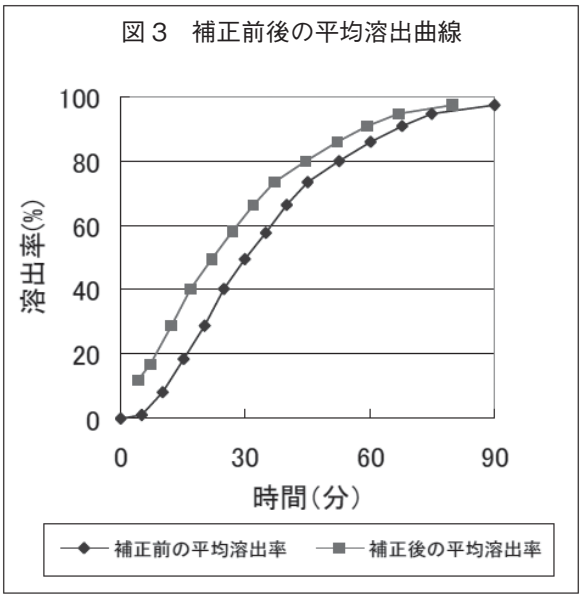


表３　平均溶出率を計算するための時間 t_{si} と溶出率

製剤	t_{si}												
	4	7	12	17	22	27	32	37	44.5	52	59.5	67	80
①	11.4	17.2	28.6	40.9	51.0	59.6	67.8	74.8	81.5	84.0	90.9	97.0	99.6
②	12.7	19.9	30.9	41.4	51.2	58.5	65.7	72.4	80.9	88.5	93.4	96.5	98.2
③	13.0	20.5	32.1	43.0	53.1	60.5	68.2	75.5	80.9	87.2	90.5	93.6	96.5
④	10.7	15.9	26.2	36.3	44.7	55.3	65.3	74.9	82.8	86.6	92.2	96.5	98.6
⑤	11.0	16.2	26.1	35.6	44.8	53.1	61.8	69.7	78.7	87.0	94.3	97.5	98.9
⑥	11.7	17.4	27.5	37.9	46.0	55.1	62.7	71.1	78.5	88.2	91.2	97.9	99.8
⑦	12.7	20.6	33.1	42.0	53.8	62.5	73.2	78.6	82.9	85.1	89.7	95.2	97.3
⑧	12.3	18.6	31.0	42.0	53.7	62.1	67.1	72.9	78.4	81.2	85.0	86.5	91.0
⑨	10.5	14.9	22.7	32.0	43.5	52.8	66.5	73.7	80.5	85.3	89.8	93.7	95.1
⑩	9.1	12.9	21.9	32.1	38.3	46.5	54.6	61.5	70.8	82.6	89.7	95.0	98.0
⑪	13.0	19.7	29.7	43.8	51.8	60.3	71.3	77.2	84.7	90.3	93.5	95.0	96.4
⑫	14.7	23.1	37.4	52.8	62.9	68.5	71.6	75.2	79.6	82.1	86.1	87.3	94.8
Mean	11.9	18.1	28.9	40.0	49.6	57.9	66.3	73.1	80.0	85.7	90.5	94.3	97.0

図３　補正前後の平均溶出曲線



手順 4）溶出挙動の比較時点と溶出率を求める

この例における標準製剤は，ラグ時間が観測され，溶出率はラグ時間以降 30 分では 85％に達しないが，規定された時間までには 85％に達する．したがって，ガイドラインの第 3 章 A，V. 4. ③，a に相当し，f2 関数を用いずに平均溶出率で比較する場合の比較時点 t_{ci} は，標準製剤の溶出率が 40％及び 85％に達する適当な時間と規定されている．ラグ時間を補正していない場合には，40％又は 85％に最も近い実測点の平均溶出率を比較しても差し支えないが，ラグ時間を補正した場合には，標準製剤の平均溶出率が 40％及び 85％に達する時間を内挿法で求めた時間を比較時点とする．この例では，40.0％の溶出率となる標準製剤の時点 t_{c1} は，たまたま表 3 に 17.0 分と示されている．残る 85％の溶出率となる標準製剤の時点 t_{c2} を式（1）に従って求める．表 3 より，d_A = 85.0％，d_1 = 80.1％，d_2 = 85.7％，t_1 = 44.5 分，t_2 = 52.0 分，であるので，

$$t_A = 44.5 + (85.0 - 80.0) \times (52.0 - 44.5) \,/\, (85.7 - 80.0) = 51.1$$

より，85％溶出時点は 51.1 分と計算される．

f2 関数を適用する場合には，標準製剤の平均溶出率が約 85％となる時点を Ta とするとき，Ta/4，2Ta/4，3Ta/4，Ta が比較時点である．上記で求めた t_{c2} が Ta であるので，ここでは計算方法を略す．Ta/4，2Ta/4，3Ta/4 はそれぞれ 12.8，25.5，38.3 と計算される．それぞれの時点における標準製剤の平均溶出率を式（2）を用いて求める．

$$= 28.9 + (40.0 - 28.9) \times (12.8 - 12.0) \,/\, (17.0 - 12.0) = 30.7\,\%$$
$$= 49.6 + (57.9 - 49.6) \times (25.5 - 22.0) \,/\, (27.0 - 22.0) = 55.4\,\%$$
$$= 73.1 + (80.0 - 73.1) \times (38.3 - 37.0) \,/\, (44.5 - 37.0) = 74.3\,\%$$

が得られる．

手順 5）試験製剤の比較時点における溶出率を求める

ここではデータの例示を省略するが，手順 1）－ 3）に従って，試験製剤の平均溶出曲線を求める．これをもとに，f2 関数を用いずに平均溶出率で比較する場合には，17.0 分と 51.1 分の溶出率を求める．f2 関数を

適用する場合には，12.8，25.5，38.3 及び 51.1 分の溶出率を求める．

B-2 規定時間内に標準製剤の平均溶出率が 85%に達しない場合の例

標準製剤 12 個を用いて溶出試験を実施し表 4 に示す結果を得たと仮定する．

手順 1）ラグ時間の計算

B-1 の例と同様に，式（1）を用いて各製剤の溶出ラグ時間を算出した．結果を表 5 に示す．この例では，ラグ時間による補正はすべて分単位に丸めてある．

表 4　個々の標準製剤の溶出率（%）の実測値

	測定時間（分）													
	0	5	10	15	20	25	30	37.5	45	60	90	120	240	360
①	0.0	0.0	1.6	3.5	12.4	18.9	38.9	46.5	48.1	58.3	65.0	72.3	73.0	75.2
②	0.0	0.0	0.0	7.4	11.1	19.4	29.9	44.7	52.0	60.9	70.2	74.2	72.9	74.9
③	0.0	0.0	0.7	6.0	15.5	24.0	31.9	45.1	52.5	60.3	70.7	72.8	73.6	76.7
④	0.0	0.0	1.1	5.7	16.5	24.5	35.7	43.3	48.4	58.8	71.7	74.4	75.0	77.8
⑤	0.0	0.0	1.3	8.0	10.5	20.9	34.3	47.3	52.4	56.5	65.9	73.8	73.7	74.8
⑥	0.0	0.0	3.0	3.3	12.9	22.3	39.8	41.8	47.8	62.0	69.9	70.7	73.7	75.3
⑦	0.0	0.4	1.3	6.9	10.1	24.8	29.2	41.4	47.0	63.6	73.5	73.5	76.5	77.6
⑧	0.0	0.2	0.2	5.5	12.6	27.4	28.7	43.0	48.9	58.7	70.6	71.4	72.0	76.6
⑨	0.0	0.0	1.8	6.8	18.6	19.4	32.9	37.5	49.1	61.6	69.2	71.8	72.9	78.0
⑩	0.0	0.7	1.0	4.9	14.2	20.2	27.8	41.2	54.9	61.1	71.2	72.5	75.0	75.1
⑪	0.0	0.0	0.1	7.6	16.1	21.5	38.4	38.6	50.0	58.7	66.8	71.0	73.2	74.9
⑫	0.0	0.4	2.8	5.4	10.9	22.5	33.4	45.2	48.4	61.2	66.5	72.4	73.0	73.4
補正前平均	0.0	0.1	1.3	5.9	13.5	22.1	33.4	43.0	50.0	60.2	69.3	72.6	73.7	76.1

表 5　補正測定時間と溶出率

製剤	t_L（分）	実測測定時間	20	25	30	37.5	45	60	90	120	240	360
①		補正測定時間（分）	4	9	14	22	29	44	74	104	224	344
	16	溶出率	12.4	18.9	38.9	46.5	48.1	58.3	65.0	72.3	73.0	75.2
②		補正測定時間（分）	7	12	17	24	32	47	77	107	227	347
	13	溶出率	11.1	19.4	29.9	44.7	52.0	60.9	70.2	74.2	72.9	74.8
③		補正測定時間（分）	6	11	16	23	31	46	76	106	226	346
	14	溶出率	15.5	24.0	31.9	45.1	52.5	60.3	70.7	72.8	73.6	76.7
④		補正測定時間（分）	6	11	16	23	31	46	76	106	226	346
	14	溶出率	16.5	24.5	35.7	43.3	48.4	58.8	71.7	74.4	75.0	77.8
⑤		補正測定時間（分）	7	12	17	24	32	47	77	107	227	347
	13	溶出率	10.5	20.9	34.3	47.3	52.4	56.5	65.9	73.8	73.7	74.8
⑥		補正測定時間（分）	4	9	14	22	29	44	74	104	224	344
	16	溶出率	12.9	22.3	39.8	41.8	47.8	62.0	69.9	70.7	73.7	75.3
⑦		補正測定時間（分）	7	12	17	24	32	47	77	107	227	347
	13	溶出率	10.1	24.8	29.2	41.4	47.0	63.6	73.5	73.5	76.5	77.6
⑧		補正測定時間（分）	5	10	15	23	30	45	75	105	225	345
	15	溶出率	12.6	27.4	28.7	43.0	48.9	58.7	70.6	71.4	72.0	76.6
⑨		補正測定時間（分）	7	12	17	24	32	47	77	107	227	347
	13	溶出率	18.6	19.4	32.9	37.5	49.1	61.6	69.2	71.8	72.9	78.0
⑩		補正測定時間（分）	5	10	15	23	30	45	75	105	225	345
	15	溶出率	14.2	20.2	27.8	41.2	54.9	61.1	71.2	72.5	75.0	75.1
⑪		補正測定時間（分）	7	12	17	24	32	47	77	107	227	347
	13	溶出率	16.1	21.5	38.4	38.6	50.0	58.7	66.8	71.0	73.2	74.9
⑫		補正測定時間（分）	6	11	16	23	31	46	76	106	226	346
	14	溶出率	10.9	22.5	33.4	45.2	48.4	61.2	66.5	72.4	73.0	73.4

手順 2）ラグ時間を補正した溶出曲線を得る

B-1 と同様に，個々の製剤について，測定時間からラグ時間を引き，これを補正測定時間とした．表 5 に，製剤毎の溶出率と補正測定時間を示した．

手順 3）ラグ時間を補正した個々の製剤の溶出データから平均溶出率を計算する

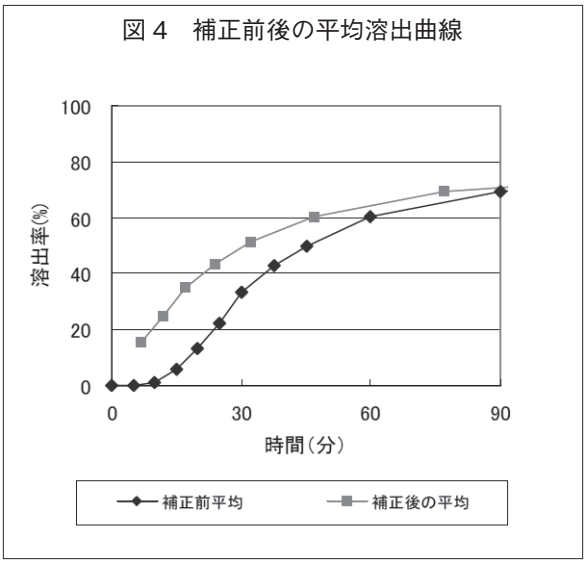
規定時間内に溶出率が 85％に達しない場合には，標準製剤の最終測定時間の溶出率を基準にして，平均溶出率を比較する時点を決定する．ラグ時間が観測される場合には，個々の製剤の溶出試験時間はラグ時間に依存して異なることになる．最もラグ時間が長い製剤の試験時間が最も短いので，この最短の試験時間を，全製剤を通じて最終測定時間とする．

この例では，最短の試験時間は製剤①及び⑥の 344 分であったので，平均溶出率を計算するための最終時間 t_{slast} は 344 分となる．他の時間については，補正測定時間が 7，12，17，……，227 である製剤が多かったので，ここでは計算の手間を省くため，これらを平均溶出率を計算するための時間 t_{si} とした．式（2）を用いて，各 t_{si} における個々の製剤の溶出率を計算し，結果を表 6 に示した．また，補正前後の平均溶出曲線を図 4 に示した．

表 6　平均溶出率を計算するための時間 t_{si} と溶出率

	t_{si}									
製剤	7	12	17	24	32	47	77	107	227	344
①	16.3	30.9	41.8	47.0	51.1	58.9	65.7	72.3	73.0	75.1
②	11.1	19.4	29.9	44.7	52.0	60.9	70.2	74.2	72.9	74.9
③	17.2	25.6	33.7	45.6	53.4	60.7	70.8	72.8	73.6	76.6
④	18.1	26.7	37.0	43.8	49.7	59.3	71.8	74.4	75.0	77.7
⑤	10.5	20.9	34.3	45.7	52.4	56.5	65.9	73.8	73.7	74.8
⑥	18.5	32.8	40.6	43.8	51.6	62.8	70.0	70.8	73.7	75.3
⑦	10.1	24.8	29.2	41.4	47.0	63.6	73.5	73.5	76.5	77.6
⑧	18.5	27.9	32.3	43.8	50.9	59.3	70.7	71.4	72.1	76.6
⑨	18.6	19.4	32.9	37.5	49.1	61.6	69.2	71.8	72.9	77.9
⑩	16.6	23.2	31.4	43.9	56.4	61.8	71.3	72.5	75.0	75.1
⑪	16.1	21.5	38.4	38.6	50.0	58.7	66.8	71.0	73.2	74.9
⑫	13.2	24.7	35.1	45.6	49.6	61.5	66.7	72.4	73.0	73.4
補正後の平均	15.4	24.8	34.7	43.5	51.1	60.5	69.4	72.6	73.7	75.8

図 4　補正前後の平均溶出曲線



手順 4）溶出挙動の比較時点と溶出率を求める

f2 関数を用いずに平均溶出率で比較する場合の比較時点 t_{ci} は，最終平均溶出率の 2 分の 1 を示す時間，及び，最終試験時間である．最終試験時間の平均溶出率は 75.8 % なので，その 2 分の 1 は，37.9 % となる．平均溶出率が 37.9 % となる時間 t_{s1} を内挿法で求めると，19 分と計算される．

f2 関数を適用する場合には，標準製剤の最終平均溶出率の 85 % となる時点を Ta とするとき，Ta/4 , 2Ta/4 , 3Ta/4 , Ta が比較時点である．Ta における標準製剤の平均溶出率は 64.4 %（75.8 × 0.85）であり，内挿法により Ta は 46 分と計算される．Ta/4，2Ta/4，3Ta/4 はそれぞれ 12，23，35 と計算される．12 分のデータは表 6 に示されているので，残る 23 分及び 35 分の平均溶出率を内挿法により求めると，それぞれ，42.3 %，52.7 % と計算される．

手順 5）試験製剤の比較時点における溶出率を求める

ここではデータの例示を省略するが，手順 1）− 3）に従って，試験製剤の平均溶出曲線を求める．これをもとに，f2 関数を用いずに平均溶出率で比較する場合には，19 分と 344 分の溶出率を求める．ただし，試験製剤の最終測定時間が 344 分より短いときには，t_{c1} は 19 分とし，t_{c2} は試験製剤の最終測定時間とする．すなわち，標準製剤については，内挿法により t_{c2} における平均溶出率を求める必要がある．f2 関数を適用する場合には，12，23，35 及び 46 分の溶出率を求める．

Appendix C　軟カプセル剤の処方変更製剤又は含量違い製剤

易溶性薬物を含有する軟カプセル剤で，標準製剤の溶出率が対応するすべての試験条件で 15 分以内に 85％以上溶出する製剤は，本ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行ってもよい．ただし，1 回最大用量に相当する量の薬物が，250 mL の溶出試験全条件の試験液に完全に溶解する薬物を易溶性薬物とする．また，内層の処方変更は，安定剤，防腐剤に限られ，剤被については，フィルムコーティング剤と同様な規準が適用される．

① 処方変更の水準

処方変更の水準は下表に示す B を超えない場合には B 水準，B より大きく C 以下の場合には C 水準，C を超える場合は D 水準とする

表　軟カプセル剤の処方変更水準
　　含有率の差または変更率（%）

部分	添加剤	B	C
内層	防腐剤，安定剤	1	3
外層	基剤（ゼラチン など）	5	15
	苛塑剤（ソルビトール，グリセリンなど）	2	6
	防腐剤，安定剤，滑沢剤	1	3
	外層の各添加剤の含有率の差の絶対値の和	5	15
	単位表面積あたりの外層の質量の変化率 *	10	30

* 内層の表面積は形状に即して計算する．形状に即して計算できないときには，内層の形を球とみなし，また処方変更に伴って内層の比重は変化しないものとみなしてもよい．

② 要求される試験

B 水準

第 4 章に示す試験を行う．いずれの条件においても，試験製剤及び標準製剤の 30 分の平均溶出率がともに 85％以上であり，且つ，第 5 章に示す判定基準で溶出挙動が同等と判定された場合には，両製剤を生物学的に同等とみなす．同等と判定されなかった場合には，後発医薬品の生物学的同等性ガイドラインに従って試験を行う．

C 水準

表 3 に示す薬物を含有する製剤は後発医薬品の生物学的同等性ガイドラインに従って試験を行う．

その他は第 4 章に示す試験を行う．いずれの条件においても，試験製剤及び標準製剤の 30 分の平均溶出率がともに 85％以上であり，且つ，第 5 章に示す判定基準で溶出挙動が同等と判定された場合には，両製剤を生物学的に同等とみなす．同等と判定されなかった場合には，後発医薬品の生物学的同等性ガイドラインに従って試験を行う．

D 水準

後発医薬品の生物学的同等性ガイドラインに従って試験を行う．

ジェネリック研究　投稿規定

2008 年 1 月

1．投稿者の資格

投稿原稿の筆頭著者は原則として日本ジェネリック医薬品学会の会員とする．ただし，国外からの投稿の場合あるいは依頼原稿の場合はこの限りではない．

2．著作権

本誌に掲載された論文，抄録，記事等の著作権は日本ジェネリック医薬品学会に帰属する．

3．論文の内容

分野はジェネリック医薬品（GE）の製剤，品質，同等性，付加価値などの科学的な報告，情報提供・安定供給に関わる調査研究，薬事・医療経済等の研究，調査，解説・報告に関するもので，既に学術誌等に発表あるいは投稿されていないものに限る．

ヒトおよびヒト組織を対象とした研究では，世界医師会のヘルシンキ宣言の倫理基準に従い，研究課題によっては，所属施設等の倫理委員会またはこれに準じるものの承認を必要とする．また，動物実験に関しては，所属機関の定める動物実験ガイドラインに基づいて行うこととする．

3-1 具体的な分野の例

GE の製剤設計・安定性試験に関する話題
GE の生物学的同等性試験に関する話題
GE の薬効・安全性に関わる話題
GE の付加価値に関する話題
GE の工業化に関する話題
GE の製造・品質管理に関わる話題
GE の医療機関における評価に関する話題
医療機関の評価をもとにしたメーカー側の検討報告
医療機関側からジェネリックへの要望に関する話題
GE の病院への導入に関わる諸問題に関する話題
病院での GE の使用実態と問題点に関する話題
GE の供給・流通及び情報提供に関する話題
国内外の薬事規制・ガイドラインと GE の開発・製造の関係
GE と医療経済に関わる話題
など

3-2 類別

本誌は主として，一般論文，短報，資料，総説を受け付ける．

3-3 用語

和文または英文とする．

3-4 長さ

・一般論文（原則として，独創的研究により得られたGEに関する新知見を含むものであることを必要とする）

刷り上り6頁以内（1900字×6枚=11400字）とする．A4判，横書き（40字×40行）を1枚とし，原則として本文は7枚以内（図表類含む）．

・短報（原則として，断片的な研究であっても新知見や価値あるデータ，症例報告などを含むものとする）

刷り上り4頁以内（1900字×4枚=7600字）とする．A4判，横書き（40字×40行）を1枚とし，原則として本文は5枚以内（図表類含む）．

・資料（必ずしも新知見だけではないが，価値あるデータなどを含むものとする）

・総説（著者の研究実績に基づき，その関連領域の研究等をまとめ評したものとする）

長さは特に規定しない．

3-5 書式

原稿の1枚目に，表題，著者名（ローマ字綴りも記載），所属機関名とその所在地（所在地は筆頭著者のみ），連絡用Eメールアドレス，別刷請求先，校正の送り先を記す．

2枚目には，250words以内の英文サマリー（和訳文を添付する）と5個以内のkey word（日本語を添付）を記す．

本文は改めて3枚目から始める．

図・表・写真は，それぞれFig.，Table，Photo．と記し，複数の場合は通しナンバーを付す．必ず標題を付け，本文とは別に一括して綴じる．原則として著者の作成した原図をそのまま掲載する．

図表類の引用箇所は本文中あるいは欄外に明記する．

・単位

単位は，第15改正日本薬局方（2007年）に基づく国際単位系（SI）を用いる．

・引用文献

本文該当部の右肩に引用順に番号を片カッコで記し，本文最後の文献の項に整理して記す．

・引用文献の記載方法

雑誌の場合は，①著者名，②論文題名，③雑誌名，④発行年，⑤巻数，⑥頁数の順に記す．欧文雑誌名はイタリック体とする．

単行本の場合は，①著者名，②書名，③版数および巻数，④編集者名，⑤発行地，⑥出版社，⑦発行年，⑧頁数の順に記す．

〈引用例〉

1) Galia E, Horton J, and Dressman JB. Albendazole generics : A comparative in vitro study. *Pharm, Res.* 1999 ; 16 : 1871-5.

4．投稿手続き

原稿3部（正1部，副2部）（写真を含むものは正3部）およびテキスト形式のデータ（FD, CD-R等）を下記に送付する．正の図は鮮明な原図または写真とする．図表も可能であればデータとして保存したものを提出することが望まれる．また機種名，ソフト名を記入したメールによる投稿も可能．ただし，電子ファイルが読めない場合は，原稿を郵送する．

・送付先　明治薬科大学薬剤学教室内 「ジェネリック研究」編集委員会　宛

東京都清瀬市野塩2-522-1

yakuzai@my-pharm.ac.jp

問い合わせ：野村（TEL：042-495-8869）

5. 論文審査と採否

投稿された原稿は審査員2名による審査の上，掲載の採否を決定する．審査によって返却され，再提出を求められた原稿は，返送日の2ヵ月以内に再提出すること．2ヵ月を経過して再提出された場合は，新規投稿として扱われる．掲載にあたっては原稿の一部修正を求めることがある．掲載は投稿受付順を原則とするが，審査・編集上の都合によって前後することがある．

6. 論文掲載料

投稿者は，論文受理の決定後に，以下に定める料金（消費税は別）を請求に応じて支払うこと．

・刷り上り1頁ごとに1000円．
・図表作成代　別途作成を要した場合，50 cm^2 につき2000円．
・図表，写真カラー印刷料　実費を負担

7. 別刷り

別刷り希望の場合は校正時に申し込むこととし，以下に定める作成料を支払うこと．

本文仕上がり6頁まで表紙付き．

20部　　無料
50部　　10000円
100部　　18000円
100部超　単価160円を加算

カラー印刷等，特別な経費は実費加算とする．

8. その他

・著者校正は1回行うこととする．誤植以外の追加・修正は原則として認められない．
・学会依頼の特別論文等に関しては，その取扱いは別途取り決める．

Japanese Journal of Generic Medicines – Rules for Contributions

January 2008

1. Qualification of Contributors

As a rule, the principal author of a paper shall be a member of the Japan Society of Generic Medicines. However, this does not apply if someone outside Japan submits a paper or if a paper is submitted on request.

2. Copyrights

The copyrights of papers, abstracts, articles and the like that are published in the journal are vested in the Japan Society of Generic Medicines.

3. Details of Papers

Papers to be submitted shall discuss the galenics, quality, equivalence, added value and other scientific reporting on generic medicines; surveillance and research relating to the provision of information and dependable supply; and research, surveillance, interpretation and reporting on pharmacology and medical economics of generic medicines. The papers shall never have been published or submitted to any scientific journal or other publisher.

Any research into humans or human tissues shall comply with the ethical principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. Such research must have the approval of the ethics committee of the institution or equivalent body, depending on the subject area. Any animal testing shall follow the animal test guidelines prescribed by the institution.

3-1. Examples of Subject Areas

Formulation design/stability testing of generic medicines
Biological equivalence testing of generic medicines
Efficacy/safety of generic medicines
Value added for generic medicines
Industrialization of generic medicines
Manufacture/quality control of generic medicines
Assessment of generic medicines at medical institutions
Reporting on discussions by manufacturers on the basis of assessments by medical institutions
Requests for generic medicines from medical institutions
Various issues associated with the introduction of generic medicines into hospitals
Current status of the use of generic medicines at hospitals and associated problems
Supply/distribution of generic medicines and provision of information
The relationship between domestic and international pharmaceutical regulations/guidelines, and the development/manufacture of generic medicines
Generic medicines and medical economics
Etc.

3-2. Type

Japanese Journal of Generic Medicines mainly accepts general papers, short reports, research results and review articles as a rule.

3-3. Languages

Japanese or English

3-4. Length

– General papers: as a rule, they need to include new findings on generic medicines obtained from original research activities.

The printed paper shall not exceed six pages (1900 Japanese characters by 6 pages = 11,400 Japanese characters). Each page shall be A4 size, with 40 Japanese characters by 40 lines typed horizontally. The length of the text shall not exceed seven pages as a rule, including figures and tables.

– Short reports: they shall include new findings, valuable data, case reporting and others as a rule, although it is fragmentary research.

The printed paper shall not exceed four pages (1900 Japanese characters by 4 pages = 7600 Japanese characters). Each page shall be A4 size, with 40 Japanese characters by 40 lines typed horizontally. The length of the text shall not exceed five pages as a rule, including figures and tables.

– Research results: they shall include valuable data, although it is not necessary to include new findings.

– Review articles: they shall summarize and review research in a related field on the basis of actual research by one or more authors.

The length is arbitrary.

3-5. Format

The first page of the script shall state the title, the names of each author (if the paper is in Japanese, the names in Roman characters are to be given as well), the name and address of each institution (the address is only required for the principal author), the e-mail address for contact, the contact for requesting copies and the contact address for author's proofreading.

The second page shall have an English abstract consisting of up to 250 words (with a Japanese translation attached) and up to five keywords.

The body of the paper starts on the third page.

Figures, tables and photos are stated as Fig., Table and Photo respectively. Serial numbers are to be given if there are more than one. Figures, tables and photos shall have titles or captions and be compiled separately from the text. As a rule, original figures, tables and photos created by the author(s) are inserted in the journal without alteration.

The sources for the figures and tables are given in the body of the text or in the margin.

– Units

The International System of Units (SI) is used based on the Japanese Pharmacopoeia 15th edition (2007).

– References

References are numbered in the order in which they are cited, and the number of each reference is given followed by a closing parenthesis as a superscript to the relevant part, along with a closing parenthesis. All references are summarized in the references section at the end of the paper.

– Description of references

For journals, state in the following order (1) the name of each author, (2) the title of the paper, (3) the name of the journal, (4) the year of publication, (5) the volume number, and (6) the page numbers. The name of the journal with title in Roman characters is typed in italics.

For published books, state in the following order (1) the name of each author, (2) the title of the book, (3) the edition and volume number, (4) the name of the editor, (5) the place of publication, (6) the publisher, (7) the year of publication and (8) the page numbers.

4. Contribution Procedure

A contributor shall send three copies of the paper, one original and two duplications (if there are any photos included, three originals) and data in text format (on a floppy disk., CD or suchlike) to the following address. Original figures and photos shall be clearly defined. If possible, it is preferable to send figures and tables in the form of electronic data. Contributors may send papers by email, noting the hardware and software used. If electronic files cannot be read, printed copies will be required.

– Address: The editorial board of the Japanese Journal of Generic Medicines, c/o Department of Biopharmaceutics, Meiji Pharmaceutical University
2-522-1 Noshio, Kiyose-shi, Tokyo
yakuzai@my-pharm.ac.jp
Inquiries to: Ms. Nomura, telephone 0424-95-8869

5. Evaluation of the Papers and Results

Papers submitted are subject to an assessment for acceptance by two examiners. If a paper is returned after assessment with a request to be resubmitted, it shall be sent back within two months of the day the paper is returned. If the paper is resubmitted after this time, it shall be handled as a new contribution. The journal may request partial corrections to a manuscript for publication. The order in which papers are published shall in principle be the order in which they are received, although it is subject to change for the convenience of assessment and editing.

6. Publication Fees

Contributors shall pay upon request the following publication fees (consumption tax not included)) after the paper has been accepted.

– ¥ 1000 per printed page
– Figure/table preparation cost (if there are any figures or tables individually prepared): ¥ 2000 per 50 cm^2
– Figure/table/photo color printing cost: actual cost

7. Separate Off-Prints

A contributor wanting any separate off-prints should apply at the proofreading stage and pay the following fees.

Texts of up to six printed pages with a cover
20 copies: free of charge
50 copies: ¥ 10,000
100 copies: ¥ 18,000
More than 100 copies: a unit price of ¥ 160 added to the cost for 100 copies
Any special costs such as color printing are subject to payment of the actual costs.

8. Others

– The author may proofread a paper only once. As a rule, no additions or corrections shall be accepted thereafter, except for misprints.
– Handling of special papers requested by the academic society is subject to separate consultation.

ジェネリック研究　第２巻　第１号

2008 年 8 月 22 日　発行

編集委員会

委員長：緒方宏泰　**委員**：青柳伸男　上野和行　楠本正明　佐々木忠徳　漆畑稔
村田正弘　陳惠一　池田俊也　津谷喜一郎　角田博道

編集・発行者：日本ジェネリック医薬品学会 ©
東京都港区赤坂 1-14-5　アークヒルズエグゼクティブタワー 3 階
（税理士法人赤坂共同事務所内）
TEL. 03-3583-7710　FAX. 03-3438-1013
URL：http://www.ge-academy.org/

制作：株式会社 法研／印刷製本：三美印刷株式会社
定価 1,575 円（本体 1,500 円）

おかげさまで50周年

Thanks 50th Anniversary

開発型ジェネリック医薬品メーカーとして
「次の半世紀へ ――」

平成20年4月から処方箋様式が変わり、
厚生労働省が先発医薬品と同等と認めたジェネリック医薬品を
より処方していただけるようになりました。
大正薬品工業は、ジェネリック医薬品メーカーとして
皆様と共に50年の歴史を歩んでまいりました。
これからも更に安心してご使用いただけるよう歩み続けます。

「TYK」は大正薬品工業です。

大正薬品工業株式会社
http://www.taishoyakuhin.co.jp/
〒520-3433　滋賀県甲賀市甲賀町大原市場3番地
TEL（0748）88-3366（代表）

AMEL® is GENERIC
アメルはジェネリック医薬品のブランドです。

お問い合わせは
フリーダイヤル
0120-041189（ヨイイヤク）
※携帯電話／PHSからはご利用いただけません。
※音声ガイダンスに従って操作いただくと窓口につながります。

共和薬品工業株式会社
〒532-0011
大阪市淀川区西中島5-13-9 新大阪MTビル1号館10階
TEL.06-6308-3320　http://www.kyowayakuhin.co.jp/

TAKATA
安心品質　安定供給　安全情報

私たちの「ジェネリック医薬品」には、3つのAがあります。

私たち高田製薬は常に患者様の服薬コンプライアンスを向上させた医薬品、医療従事者の使用利便性を向上させた医薬品、また、医療過誤リスクの低い医薬品などの高付加価値を有する医薬品の開発を目指しています。私たちがつねに大切にしていること。それは「信頼」です。長年培ったノウハウと、時代を見越したオリジナリティあふれる製品で、これからも人々の健康に貢献していきます。

信頼で選ばれるジェネリック医薬品
高田製薬
http://www.takata-seiyaku.co.jp

2008年7月作成

高田製薬株式会社　〒331-8588 埼玉県さいたま市西区宮前町203-1　TEL:048-622-2626　FAX:048-623-3065

日本ジェネリック医薬品学会
入会のご案内

私ども日本ジェネリック医薬品学会は、ジェネリック医薬品に関する臨床的、社会経済学的、倫理的な調査研究を実施し、現場ユーザー及び患者様がジェネリック医薬品を利用する上で必要となる情報を客観的な立場から検証し、ジェネリック医薬品が正しく、健全に普及するように活動していきたいと考えております。
会員の皆さまには、「学術研究会の優先案内、参加費の割引」「ジェネリック医薬品に関する各種情報提供」「ジェネリック医薬品導入のご相談、ご支援」「ジェネリック医薬品推奨マークの配布」など、数多くの特典をご用意しております。お申し込みは、下記URLからお願いいたします。

http://www.ge-academy.org/membership.html

	正会員	システム会員	賛助会員
会員資格	・病院、医院（医師） ・薬局（薬剤師） ・大学、研究機関（研究者） ・自治体、官公庁（職員） ・個人（一般患者） ※個人（一般患者）会員はＧＩＳを利用できません。 ※一般企業に属する薬剤師はＧＩＳの利用はできません。賛助会員での申込をお願いします。	・病院、医院（医師） ・薬局（薬剤師） ・大学、研究機関（研究者） ・自治体、官公庁（職員） ※一般企業に属する薬剤師はＧＩＳの利用はできません。賛助会員での申込をお願いします。	・医薬品メーカー ・医薬品流通、卸売業 ・その他民間企業、団体
会費	5,000円/年	無料	1口　100,000円/年
学術大会の優先案内	○	○	○
学術大会の参加費割引	○	—	○
ジェネリック医薬品情報システムの利用	○	○	—
学会誌のPDF無料閲覧	○	—	○
ジェネリック医薬品推奨マークの無料配布	○ (1枚まで)	—	—

【ＧＩＳ収載メーカー】（予定含む）
大正薬品工業株式会社
高田製薬株式会社
キョーリンリメディオ株式会社
大原薬品株式会社
ニプロファーマ株式会社
日本ケミファ株式会社
東和薬品株式会社
沢井製薬株式会社
共和薬品工業株式会社
サンド株式会社
大洋薬品工業株式会社

GIS 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学会では、ジェネリック医薬品の導入を検討する際、メーカーや個別医薬品ごとの詳細な情報をWeb上で検索・比較・検討できるシステムを構築しました。
正会員およびシステム会員のみが利用できますので、この機会にぜひお申込みください。ただし、システムをご利用いただけるのは医療機関関係者の方のみですのでご注意ください。**

http://www.ge-academy.org/GIS/

日本ジェネリック医薬品学会 第3回学術大会開催予定

会　　期：平成21年6月27日（土）～ 6月28日（日）
会　　場：タワーホール船堀（東京都江戸川区船堀4-1-1）
大会会長：緒方宏泰（明治薬科大学教授）

日本ジェネリック医薬品学会 東京事務局
〒107-0052　東京都港区赤坂1-14-5　アークヒルズエグゼクティブタワー3F
ＴＥＬ：03-3583-7710　ＦＡＸ：03-3438-1013　メール：info@ge-academy.org

ジェネリック研究　第二巻　第一号©
二〇〇八年　八月二十二日　発行

編集・発行者　日本ジェネリック医薬品学会
東京都港区赤坂一―一四―五　アークヒルズ
エグゼクティブタワー三階（税理士法人赤坂共同事務所内）
電話　〇三―三五八三―七七一〇

制　作　株式会社　法　研
印刷製本　三美印刷株式会社

定価一五七五円（本体一五〇〇円）

薬剤師の先生方へ

毎日の調剤業務、お疲れさまでございます。
4月以降、窓口にいらした患者さまは、どのような薬をお選びになられていますか。飲みづらい薬でお困りの場合は、ございませんでしたか。
これは、最先端の微粒子コーティング装置です。苦い薬を苦くない薬に変えることができます。お子様やご年配の患者さまにも安心して飲んでいただける製品の開発を目指し、毎日、試行錯誤しています。
私どもは、これからも安くて安全で効き目のある薬の開発を目指し、先生方をサポートしたいと考えております。

人がすこやかであるために…。

大洋薬品工業株式会社
研究開発本部　塩田陽子

人がすこやかであるために。
大洋薬品
www.taiyo-yakuhin.com