第２巻　第２号　2009 年３月 30 日発行

ISSN 1881-9117

# ジェネリック研究

Volume 2

Number 2 March 2009

## Japanese Journal of Generic Medicines

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

# 業界No.1の品揃え

薬価基準収載総品目は、555品目と国内最多。
ジェネリック医薬品の
リーディングカンパニーとして、
高品質な医薬品を製造、安定供給しています。
医療現場や調剤薬局等のニーズに
当社一社で対応可能な
「ワンストップ・ジェネリック」を
実現しております。

| 内訳 | | 品目数 | |
|---|---|---|---|
| 内用剤 | 錠 | 238 | 343 |
| | カプセル | 37 | |
| | 細粒・顆粒・末・散・ドライシロップ | 45 | |
| | 液・シロップ | 23 | |
| 注射剤 | アンプル | 64 | 167 |
| | バイアル | 44 | |
| | バッグ | 5 | |
| | シリンジ | 48 | |
| | キット | 6 | |
| 外用剤 | 軟膏・クリーム | 23 | 45 |
| | 坐剤 | 11 | |
| | 液剤 | 6 | |
| | 点鼻液 | 3 | |
| | 眼科用シリンジ製剤 | 1 | |
| | トローチ | 1 | |
| 合計 | | 555 | |

平成20年11月現在

人がすこやかであるために。
大洋薬品
www.taiyo-yakuhin.com

詳しい資料をお届けします。

大洋薬品工業株式会社タイヨーDIセンター
〒453-0801 名古屋市中村区太閤一丁目24番11号
TEL.0120-080-601
E-mail DI_center@taiyo-yakuhin.co.jp

劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品※

薬価基準収載

高血圧症・狭心症治療薬、持続性Ca拮抗薬

# アムロジピン錠2.5mg「サンド」
# アムロジピン錠5mg「サンド」

**Amlodipine Tablets 2.5mg・5mg [SANDOZ]**

アムロジピンベシル酸塩錠

※注意－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、禁忌を含む使用上の注意等は製品添付文書をご参照下さい。

**サンド株式会社**
本　　社：東京都港区西麻布4-16-13
製造販売：山形県上山市新金谷827-7

資料請求先
サンド株式会社　カスタマーケアグループ
フリーコール：0120-982-001
受付時間　8：30～18：00（土日祝祭日を除く）
URL　http://www.sandoz.jp　e-mail　inquiry.japan@sandoz.com

2009年3月作成

いい薬って
なんだろう。

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２号　2009年３月

（日本ジェネリック医薬品学会機関誌）


## 目　次


ごあいさつ　佐藤　博　139

〔総　　説〕

ジェネリック（generic）医薬品――後発医薬品の生物学的同等性試験guidelineを統計学的視点から理解するための要点・急所　足立　堅一　141

〔一　般　論　文〕

ジェネリック医薬品の使用に対する薬剤師および患者の意識調査
福本　恭子，大石　美也，大久保　亜弥，大久保　耕嗣，齊藤　幹央，栗原　敬子，山岸　美恵子，小林　貴志，鹿島　亜沙美，鈴木　光幸，三星　知，山田　仁志，上野　和行　162

〔資　　料〕

処方せん様式再変更後におけるジェネリック医薬品の使用動向
福岡　勝志，井上　紘子，加村　潤　171

〔情　報　ＢＯＸ〕

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　175
局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドラインＱ＆Ａ　183
局所皮膚適用製剤の剤形追加のための生物学的同等性試験ガイドライン　192
局所皮膚適用製剤の剤形追加のための生物学的同等性試験ガイドラインＱ＆Ａ　193

〔付　　録〕

ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験データ情報集　195
アムロジピンベシル酸塩製剤

投稿規定　270

Japanese Journal of Generic Medicines
Vol.2, No.2 March 2009
(Japan Society of Generic Medicines)

CONTENTS

Foreword H.Sato 3

〔Review Article〕
Important Points for Understanding the Guideline
for Bioequivalence Studies of Generic Products from a Statistical Point of View K.Adachi 141

〔General Papers〕
A Questionnaire Survey of Pharmacist and Patient Attitudes towards Generic Drugs
K.Fukumoto, M.Oishi, A.Ohkubo, K.Ohkubo, M.Saitoh, K.kurihara, M.Miura, M.Yamagishi, T.Kobayashi, A.Kashima, M.Suzuki, S.Mitsuboshi, H.Yamada, K.Ueno 162

〔Research Results〕
Trend of Usage Condition of Generic Medicines after the Prescription Form Re-change
A.Fukuoka, H.Inoue, J.Kamura 171

〔Information BOX〕
Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Preparations for Topical Skin Application 175
Frequently asked questions about the Guideline
for Bioequivalence Studies of Generic Preparations for Topical Skin Application 183
Guideline for Bioequivalence Studies
of Additional Dosage Forms of Preparations for Topical Skin Application 192
Frequently asked questions about the Guideline for Bioequivalence Studies
of Additional Dosage Forms of Preparations for Topical Skin Application 193

〔Addendum〕
Data Set on Bioequivalence Studies of Generic Products 195
Amlodipine Besilate

Rules for Contributions 270

© Copyright, 2009 by the Japan Society of Generic Medicines

# ご あ い さ つ

ジェネリック医薬品を取り巻く2009年前半の話題に，次期診療報酬改定でDPC対象病院に導入予定の「新しい機能評価係数」候補の一つとして，いわゆる「ジェネリック係数」があった．やや過去形にした意味合いは，DPC評価分科会での議論は，最終的に評価が困難とされた経緯からである．中医協基本問題小委員会において，範囲を広げて，急性期入院医療全体として評価を検討すべき項目に入れて議論をしていくこととなり，係数化の問題を含めて，その舞台はDPC評価分科会より離れた．そもそも厚労省関連の調査で，病院全体の32.8%が使用しているジェネリック医薬品が，DPC対象病院では，17.6%と一気に勢いをなくすことが，係数化による短期的梃入れ論の発端であった．ジェネリック医薬品は，一部，ユースフルジェネリックなど医療の質の向上を意図した開発もあるが，大部分が安価さだけを前面に出す故，包括医療の議論の中では，係数化が効率性において「二重評価」となる疑念を払拭するに至らなかった．

類似の診療報酬に関連する委員会で，評価が真っ二つに分かれるほど，ジェネリック医薬品そのものに多様性がある訳ではない．視点を変えると，ジェネリック医薬品は，もはや，その物性としての品質の善し悪し云々を超えて，先発医薬品を含む医薬品行政の在り方そのものの変遷を求める象徴的存在になったともいえる．保険医療財政負担の軽減を，先発医薬品の薬価引き下げに依存した従来の体制に加えて，新たに低コストを武器にした，いわば今流行りの「プライベート・ブランド（PB)」であるジェネリック医薬品が果たすべく，財政再建の切り札として再定義されたのである．

医療技術の進歩と引き換えにその高コスト化が，診療報酬増大の大部分を占め，反面，長年の人的コストへの投資不足が，医療崩壊の一因であることも明らかとなっている．医師，看護師，薬剤師等の人員配置（チーム医療）による評価という項目が，DPC評価分科会において，真剣に議論されていることからも，医療コストの在り方そのものを変えるパラダイムシフトの象徴が，ジェネリック医薬品となったようである．

日本の医薬品産業繁栄の陰で，ほぼ同じ歴史をひっそりと過ごしてきたジェネリック医薬品が，保険医療財政のいわば「エコロジー」の切り札として脚光を浴びた代償として，その社会的認知のために，医薬品そのものの再評価はもとより，その品性をも問われたことが苦難の道を歩む契機ともなった．日本ジェネリック医薬品学会は，これら古くて新しい産業の騎士に対して，新たな時代に生きる認証を，エビデンスを基に客観的な立場で保証していくことが求められているように感じる．ジェネリック医薬品に関わる多くの関係各位の今後より一層の奮起を期待するとともに，学会員諸氏のご協力と，関係各位のご指導とご鞭撻を願うところである．

2009年4月吉日　新潟にて

日本ジェネリック医薬品学会副代表理事
佐　藤　　博

## 日本ジェネリック医薬品学会　役員一覧

（2009 年 3 月現在）

| | | |
|---|---|---|
| 代表理事 | 武藤　正樹 | 国際医療福祉総合研究所長，国際医療福祉大学大学院教授，<br>（株）医療福祉経営審査機構 CEO |
| 副代表理事 | 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<br>独立行政法人　医薬品医療機器総合機構　顧問 |
| | 岩月　　進 | 社団法人　日本薬剤師会　常務理事 |
| | 漆畑　　稔 | 日本保険薬局協会　専務理事 |
| | 緒方　宏泰 | 明治薬科大学理事　薬学博士 |
| | 折井　孝男 | NTT 東日本関東病院　薬剤部長 |
| | 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 |

ジェネリック研究　2008;2:141–161

〔総　　説〕

# ジェネリック（generic）医薬品――後発医薬品の生物学的同等性試験 guideline を統計学的視点から理解するための要点・急所

## Important Points for Understanding the Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Products from a Statistical Point of View

足立　堅一　Kenichi Adachi
㈱サンテック

### は じ め に

世間では，統計学的な物の見方・考え方や解釈（専門的用語で表現すれば，「検定や推定による統計学的推論」）を中心として，誤解が少なからず見られる．このような誤解は，結果として弊害を世間に撒き散らすことになり，その典型的な例の１つが，「**NS ＝同等**」**論法**であろう．つまり，「**statistically Not Significant（統計学的に有意でない）**」**との検定結果は，「同等」の検証・証左であるとの論法的誤解**である．世間的には統計学的接近法や手法に関するこうした誤用・誤解などは，減少しつつあるものの，遅々としており，極論すれば，根絶には「前途程遠し！」との感を筆者は抱いている．

根絶の一助になればとの思いもあり，最近，S. A. Glantz, “Primer of Biostatistics”, 6th ed, McGraw-Hill,（足立堅一監訳,「基礎から理解できる医学統計学」，篠原出版新社，2008 年 9 月）を出版させて頂いた．原著者は，California 大学医学部教授で，本人自身が医学部出身で，そのことが，この本の特徴として反映されている．つまり，統計学の専門用語をできるだけ使用しないで，日常用語での解説（例えば，有意水準・帰無仮説などの専門用語の使用を可及的に回避）に挑戦したなどの点で特徴のある統計学入門書となっている．そのこともあって，翻訳出版後の読者からの反響によって，本邦でも医師の先生を中心とした愛読者が多いことが判明した．

この Glantz 教授の原著の根底に流れており，かつ，この総説の主題とも関連し，筆者も共感した視点・見解の代表的例を以下に２つだけ紹介する．

① **statistical significant（統計学的に有意）の意味と世間一般的無理解や誤解**
― Glantz は，これを，“highly prized p-value” と呼んでいる．その真意を e-mail での交信で，「ironical な意味を含めた表現か？」と質問したところ，「そうだ！世間では idolized されてしまっている！」との趣旨の回答であった．
―これは，検定で有意となったことに関する誤解であり，前述の「NS ＝同等」論と双璧をなすものである．
―世間的には，未解消であり，根絶には至っていない．

② SD（Standard Deviation，標準偏差）vs. SE（Standard Error，標準誤差）
―後者に対する，世間一般的無理解や誤解
―世間的には，未解消であり，根絶には至っていない．

* 〒 369-0121　埼玉県鴻巣市吹上富士見 2-6-10-2
FAX : 048–548–7027
E-mail: ken11.ada@ezweb.ne.jp

これらの背景には，検定･推定，とりわけ，「**検定＝p 値」が統計解析の最大の「成果物」と言わんばかりの思想**の流布がある．そして，その元凶を発掘すれば，それは極論すれば，「**SE の意味・意義の『誤解・無知』，検定における SE の役割り・意義の『無知』」に由来**するものでもある．

翻って，ジェネリック（generic）医薬品研究分野の現状を観るに，こうした世間一般的な混沌とは無縁であり，少なくとも guideline（指針）に限れば，他分野に比較して，先進的であると断言できる．これは，決してお世辞ではなく，旧 guideline 時代から然りである．先駆的には，江島らの論文[1]や，この専門雑誌の編集委員長でもある緒方宏泰先生などのご尽力も寄与していると思われる．

ジェネリック（generic）医薬品研究分野では，どのような点が先進的かと言えば，ご承知の通り，この分野では切実な統計学的急所・問題と断言できる，「**NS ＝同等」論なる理不尽な論理が「禁じ手」になっていること**である．確かに，初期の論文である江島らの論文などでは，この「禁じ手」に関して，完璧な「封じ手」を設定しているとは言えないものの[2]，既に「禁じ手」の問題点を明確に指摘し，そのための手段は準備されていた．

さて，今回の総説の位置付け・focus について以下に述べる．

①後発医薬品に関連する guidelines を概観して，統計学的視点から要点・急所を中心に解説すること
　― guidelines で推奨されており，極めて妥当かつ実用的と筆者が信じる「線形補間法」などの，妥当性や実用性に関する理由を含めた解説
②この総説の解説は，「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」を中心にし，かつ「生物学的同等性試験」に関する統計学的な事項について解説すること
③「NS ＝同等」論の欠陥（盲点･論理的な誤魔化し）について，その理由も含めて解説すること
　―それを克服した「同等性検証法」について，何故克服されるのかの理由を含めて解説
　―検定法（2 つの片側検定！）と区間推定法との 2 つの接近法とその考え方についての解説
　―他分野での通常の検定法・推定法と比較して，同等性検証での視点的違い・勘違いに陥りそうな点についての解説
④ cross-over 試験について，design 的視点からの特長や，その実体が，しばしば誤解される carry-over effect の素顔などについて解説すること
⑤「対数変換」の理由や処理法，2 薬剤の比較において，「差」だけでなくて「比」が出現する理由，同等性「許容限界」という概念の必要や，その意味や留意点などを解説すること
⑥必要例数（sample size）の設計の急所と指針での扱いや，他分野での算出法と比較した留意点などを解説すること

## 1．後発医薬品関連 guidelines とその概観

大半の読者には，周知のことではあろうが，最新版の関連 guideline を表にまとめてみた（**Table 1**：以下，Table は 157 ページよりまとめて掲載）．本命は，当然ながら「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（2006 年 11 月 24 日），以下，「後発医薬品 guideline」であり，その他には，それらの正式名称は **Table 1** を参照することとして，「経口固形」製剤の「**処方変更**」，「**含量の異なる**」「経口固形」製剤，それに「**局所皮膚適用**」製剤のためのもの，合計 4 種の guideline である．

製剤の同等性検証用試験方法の視点から眺めると，「後発医薬品 guideline」以外の，「**処方変更**」と「**含量の異なる**」**製剤のもの 2 つは，ヒト試験が免除できる条件を処方の変更程度と「溶出試験」結果から判断する規準を示したもの**であり，「局所皮膚適用」製剤のものは，製剤の多様性から，試験方法も一律ではないことが判明する．なお，「局所皮膚適用」製剤の guideline 以外の，これら 3 種類の guideline については，この専門誌に，当該「**Q&A**」も含め，全文が転載されており，参考になる[3]．

この総説においては，「**溶出試験」については，簡単な解説，「後発医薬品 guideline」での同等性検証用試験方法について，力点を置いた解説**をする．

## 2．「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」とその概観

これまた，大半の読者には周知のことではあろうが，最新版の「後発医薬品 guideline」の概観を表

にまとめてみた（**Table 2**）.

まず,「バイオアベイラビリティ」を初めとしたkeywordsとしての代表的用語とその定義とを,**Table 2-1**に示す．製剤間の「バイオアベイラビリティ」の比較が困難な場合の，特別な同等性検証試験方法としての「薬力学的試験」や「臨床試験」についての定義もなされている．また,「**溶出試験 vs. 生物学的同等性試験」の定義と位置付け**も把握しておきたい．つまり,

①**原則，最終的判定手段は健康成人被験者を対象としたヒト試験による「生物学的同等性試験」であること**

②**溶出試験は試験条件の設定（標準製剤ロットの選択，被験者の選択基準）のため，あるいは，一部，評価の補助的手段として用いるのみであること**

である．なお，以後の表中には，筆者の挿入した解説・注であることを他と区別するために，当該箇所に「★」を付与しておく.

次に，製剤の特性に応じた同等性試験方法の選択基準や，試験実施のflowや同等性の判定基準などを,**Table 2-2**に示す．ここでの要点は,1つには,「**経口製剤 vs. 非経口製剤**」の視点であり，非経口製剤では,製剤の特性に応じて試験方法が分かれる．「局所皮膚適用」製剤では,別途,当該guidelineに従い，作用部位が皮膚そのもの，つまり，皮膚角層通過が作用発現に不要な製剤では，例外的に「動物」試験も可となっている．**原則,「静脈注射」製剤だけが,生物学的同等性試験「免除」**であることが分かる.

**Table 2-3**には,「**生物学的同等性試験**」と「**溶出試験**」に採用されている判定指標を中心に，それらの意味や，合格／不合格の判定基準を，筆者の解説を交えて,「後発医薬品guideline」からpick-upした.

以後,「溶出試験」での基準である「溶出率」や「lag時間」や「f2関数」などについては,「検定」や「推定」などの統計学的な判定手段は採用されていないため，簡単な解説にして，主として生物学的同等性試験について解説する.

合格の判定基準の代表例としては,「**生物学的同等性試験**」では，**AUCやCmaxを指標**として，**両製剤間の「比」**について,その**90%信頼区間が,0.80～1.25**に入ることである.「**溶出試験**」では，多様ではあるが，**代表的には,「lag時間」は,「標準製剤」と「試験製剤」との「差」が10分以内，平均「溶出率」が85%以上**などである.

表中にも「注釈」を挿入したように，lag時間や経時的平均溶出率や，AUCなどの算出方法として,「線形／直線補間法」として「内挿法」が採用されている．筆者は，これらが簡便であり，かつここでの目的に照らして十分に妥当であると同感する者である．**重要なことは，測定pointsを，目的に応じて必要かつ十分な時点数を確保**することが先決である．他の分野でしばしば見られることだが，無配慮にも，極めて不十分な測定時点しか設定･測定せず,その「付け・負債」を，みだりに，いわゆる「**非線形（non-linear）補間法**」とかの高尚な手法での解決に委ねようとする傾向がある．本末転倒である.必要で十分な測定時点を確保・試験すれば,「非線形（non-linear）補間法」も,計算不能などとならず,無理なく機能し，かつ，直線補間法での結果と大差はないものとなる．その逆に，**少なからぬ「付け・負債」の発生する場合には，補間の信憑性・妥当性が懸念されるばかりでなく，しばしば，計算不能が発生**することを警告しておきたい.

## 3.「生物学的同等性試験」の判定基準などを深く理解するために必要とされる統計解析的概念・視点についての要点・急所

以上の予告編的に既述した話題を，更に具体的に記載･まとめてみた（**Table 3**）．筆者流の「Q & A」方式で，問題の所在を明確化したり，世間にしばしばある偏見・誤解も紹介して，読者がそれらに感染していないかを点検できるように試みている.

以下，各論的に，統計学的な「落とし穴」を指摘することで，読者の「落下」を回避することにしよう．また，参考文献[4]も紹介しておく.

### 3．1 「NS＝同等」論という「落とし穴」の原因—それは，統計学的検定の仕掛けについての理解不足

「Q & A」方式で，問題の所在にspotを当てながら解説しよう.

**Q01：統計学的仮説検定で，有意となるための条件は何か？**

A01：代表例として，t 検定について考える．

**①２群間に，実際に差 $\delta$ が存在すること．有意となり易いためには，$\delta$ が大きいこと**

**②有意となり易いためには，バラツキ，つまり，SD（$\sigma$）が小さいこと**

**③有意となり易いためには，例数が大きいこと**

―①を，統計学的用語で解説すれば，どうなるか？と「Q」としたいところであるが，紙面もあるので先を急ぐ．解答は，「**帰無仮説**」：**不成立**，「**対立仮説**」：**成立**である．

上記「A（Answer）」を，**t 検定の式（t 統計量）**から説明しよう．

$$t = \frac{m_x - m_y}{\sqrt{\frac{\sum(x_i - m_x)^2 + \sum(y_i - m_y)^2}{2(n-1)} \times (2/n)}} \qquad \textbf{式（1）}$$

ここで，

x 群：$x_1,\ x_2, \ldots,\ x_i, \ldots,\ x_n$

y 群：$y_1,\ y_2, \ldots,\ x_i, \ldots,\ y_n$

$m_x = \Sigma\, x_i \,/\, n,\quad m_y = \Sigma\, y_i \,/\, n$

$d_m = m_x - m_y$

さて，「**差 $\delta \neq 0$**」**つまり，帰無仮説の不成立下でのこの式（1）の挙動**を洞察しよう．

①統計学的に有意となるには，この t が 1.734（絶対値）*とかのように「0」からできるだけ乖離することである．

＊：x 群と y 群の 2 群，例数 n = 10 ／群の時に，両側有意水準 $\alpha$ = 10％を与える値，percentage point（棄却域）

②上式の分子は，何か？ x 群と y 群との「平均値」の「差 $d_m$」である．

③問題は，**分母**である．「×」記号の左側は，data のバラツキ，つまり 2 群の SD を併合したものである．これは，**例数 n とは無関係で，母集団のバラツキ $\sigma$ に依存**する．次に，最大の急所であるが，「×」記号の右側では，**その SD を２／n として，n で除算**していることである．

―詳細は，参考文献[5]を参照してもらい，これの√，つまり**分母全体は，分子 $d_m = m_x - m_y$ の SE（標準誤差）**である．SD と SE とは，ご承知の通り，両者は，以下の関係にある．

$SE = SD \,/\, \sqrt{n}$ **式（2）**

かくして，式（1）において，

④t（絶対値）↑として，「有意」とするためには，

**分子：$d_m$（絶対値）が大**

**分母：SD を小，n を大**

とすれば良いことになる．換言すれば，

**⑤統計学的に有意となることの仕掛けと意味**とは，これら **3 種類の「役者」による「合作」であること，換言すれば，1 人の役者の「産物」ではないこと**である．つまり，母集団において，「差 $\delta$」が小であっても，例数↑すれば，有意となり，逆に，「差 $\delta$」が大であっても，SD（$\sigma$）が大で，例数小であれば，有意となり難くなることを意味する．

＊：参考までに補足しておくが，通常の統計学的教科書は，「帰無」仮説（つまり，$\delta = 0$）下での検定の仕掛けの解説（**Fig. 1**）で終了していることが多く，その場合には，上記「対立」仮説下での結論とは異なる結論になる．

**Q02：統計学的検定で，NS とすることで，「NS = 同等」論に意図的に操作するための方法は何か？**

A02：以上の仕掛けの解明を踏まえれば，最早，解答するのは簡単至極である．

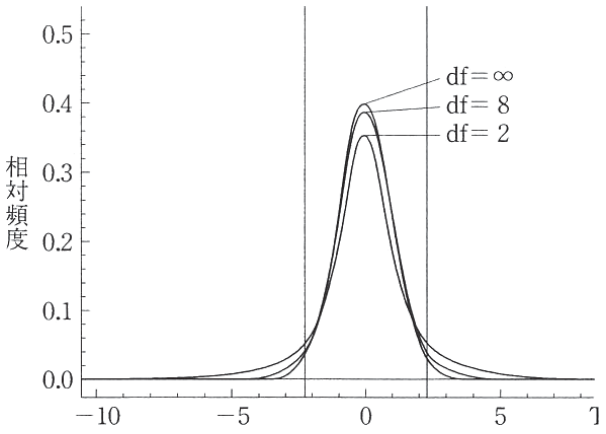
①つまり，例数を極力減らすこと

②SD の制御を極力せずに，大とすること

である．これは，大変に理不尽であり，筆者流の

Fig. 1　帰無仮説下での t 分布の形状と特徴

（図中の df は自由度）



比喩で言えば，「仕事をしなければしない程，給料が上がる」ような矛盾である．

### 3．2　統計学的検定の仕掛けと「SD vs. SE」

一部復習になるが，data から獲得した SD は，母集団 $\sigma$ の推定値であり，例数には依存しない．逆に，SE は，**式（2）**から判明するように，例数 n 依存であることに注目したい．こうしたことに関する理解不足に起因して，SE に関する **Table 3** に紹介したような表層的理解や誤解が，世間には少なからず存在する．SE の特性の掌握には，極端な場合を考察した方が理解し易い．$n = \infty$ の場合では，$\sigma \neq 0$ ならなんであれ，$SE \Rightarrow 0$ へと収束する性質であることが判明する．つまり，統計学的有意性と SE，例えば，**式（1）**の分母とは，この観点からも極めて深い関係にあることを銘記したい．2.5 万例という data の解析機会を得たが，大抵の比較対象因子に関して有意となった．論文などの critical review なり critical appraisal には，こうした力量が必須になる．

### 3．3　統計学的検定の仕掛けと「統計学的有意性 vs. 専門学的有意性」

ここまで理解が至ると，「t 値大 = p 値小」が，比較群間の「差」の大きさを一意的に示す指標にはならないとの洞察に至ることができる．たとえ，p 値 = 0.00001 であっても，推定された「差 d」がどの程度であるのかが問題なのである．分別を必要とする case には，例数の多くない治験や臨床試験では，殆ど遭遇しないであろうが，data mining の世界では日常茶飯事であるということが，今や容易に推測できよう．理由は，**膨大・大量の「例数（情報）」のために，微小な「差」であっても全て有意**となるのである．その逆も然りで，観測された「差 d」がかなりの大きさなのに，例数小の場合には，p = 0.15 もある．

こうした悟りの境地に至れば，然るべき「差 $\delta$」とは，どの程度かとか，その差を検出するに，必要かつ十分な例数はどの程度かとの発想・智慧の重要性を悟る道が間近に見えて来る．

再度，明確に，かつ力説したい点は，**専門学的有意性という概念導入の推奨**であり，それは，当該専門分野毎に，「専門学的有意性」として，例えば，「意味のある差は如何ほどか」との感覚を磨くことであり，できるだけ，それを公的基準化することであろう．そして，もう 1 つ重要な点は，これは，**統計学者が決定するものでなくて，各分野の専門家が決定すべきもの**なのである（しかし，残念ながら，概して，彼ら専門家にそうした意識はないのが普通である）．

**Q03：同等性試験での基準として，このような「専門学的有意性」の基準は何であろうか？　考察すること**

A03：まず，以上の仕掛けの解明を踏まえて，読者にこうした意識を持ってもらうことにする．後ほどの解答としよう．

### 3．4　検定 vs. 推定

―「推定」が「検定」よりも，情報量が多いという意味とは？

―「推定」vs.「検定」の「等価的」側面とは？

検定において，Glantz 流表現では，“highly prized” p 値，筆者流表現では，「吹けば飛ぶような p 値の数に！」懸命になる危険性は理解頂けたであろう．彼は，原著において，「検定よりも推定が more informative」と記述している．筆者も参考文献 [5] において，それを知らずに独立に，偶然に，同一用語を使用している．**検定の有するこうした限界を，完全とは言えないまでも，それなりに克服するのが，実は「推定」**なのである [6]．

「**推定**」のための道具としては，「**点推定値**」と「**信頼区間（Confidence Interval，CI）**」がある．後者は，検定統計量も勘案して算出・作成される．それ以外に必要なものは，t 検定での例では，既述した，当該自由度における **percentage point（棄却域）**である．難解なことではなくて，t 統計量の例では，2 群，例数 n = 10 例 / 群であれば，自由度 df = 2（n − 1）= 18 の時には，両側 90% では，$t_{df=18} = 1.734$ となる．帰無仮説下では，この大きさの値を t 値の絶対値が超えることは，10% 以下となる値である（帰無仮説下なので，**式（1）**の分子，従って，t 値の期待値は，「0」になることに注意すること）．

検定で有意となることと，この t_df との間には，検定をした者は，容易に理解できるというか，当然

であるが，**式（1）**の data から算出した t 値を，t_cal とすると，

t_cal ＞ 0 のとき，t_cal ＞　t_df ⇒ 有意　　**式（3）**
t_cal ＜ 0 のとき，t_cal ＜ − t_df ⇒ 有意　　**式（4）**
とする．

ここで，更に，**式（1）**において，

分子 = $m_x - m_y = d_m$

分母 = $SE_d_m$（$d_m$ の SE との意味）　　**式（5）**

と表記すると，**式（3）**は，

t_cal ＞　t_df
⇒　$t_cal = d_m / SE_d_m$ ＞　t_df
⇒　$d_m / SE_d_m$ ＞　t_df
⇒　$d_m$ ＞　$t_df \times SE_d_m$
⇒　$d_m - t_df \times SE_d_m > 0$　　**式（6）**

ここでの要点は，

① $t_df \times SE_d_m$ を「**信頼限界（Confidence Limit, CL）**」と呼ぶ．そして，

$CI = d_m - CL \sim d_m + CL$　　**式（7）**
**CI 下限**　　**CI 上限**

このとき，○%信頼区間は，有意水準 $\alpha$ と連動しており，100% − $\alpha$ % =「○%信頼係数」の関係がある．例えば，有意水準 10%の場合には，100% − 10% = 90%信頼区間となる．

②**検定：有意となること = 差の信頼区間：「0」を含まないこと**

―**式（6）**の例では，信頼区間下限が「0」よりも上にあり，含まない．

―これを，筆者は「**等価的**」**側面**と呼んでいる．

Q04：**式（4）の場合について，同様に考察すること**
A04：結果は省略

さて，いよいよ，**推定が more informative との意味**を理解しよう．**Fig. 2** を用いて説明する．図では，言うまでもないが，$d_m$ ⇔「●」，その下に伸びた「ヒゲ」が，**式（6）**の「$- t_df \times SE_d_m$」，つまり，**式（7）**の「− CL」に該当する．上に伸びた「ヒゲ」は，「$+ t_df \times SE_d_m$」である．

Q05：**Fig. 2 の 4 つの場合について，どんな情報が読み取れるか，考察すること**

A05：解釈は，一意的ではない．

①上記の判明事項から，「0」を跨がないこと⇔有意であるので，図左から，第 1 番目，第 2 番目，第 4 番目は「有意」，第 3 番目は「NS」であることが，p 値なしで判明する．

②**信頼区間（限界）「$t_df \times SE_d_m$」の $SE_d_m$** に注目すること．例数↑すれば，これが↓して，**例数 n = ∞では，棒は消滅**する．

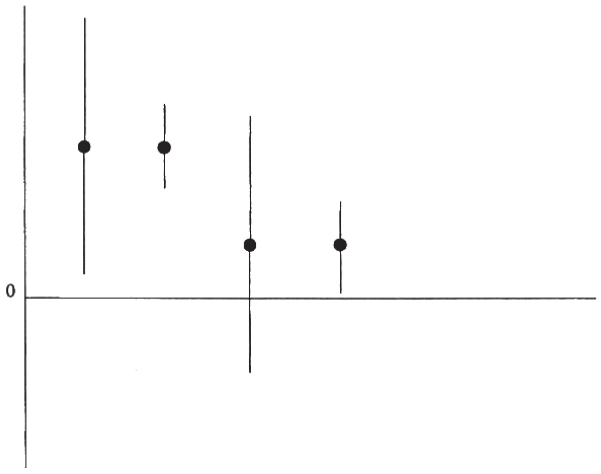
―これから推察すれば，第 1 番目と第 4 番目とは，95%信頼区間であれば，計算される p 値は，ほぼ 5%，例えば，4.35%というようなものであろう．これに対して，第 2 番目は，p = 0.0001 などであろう．

③もう 1 つの注視すべき点は，前者 2 つ（第 1 番目と第 2 番目）は，差は同程度で，後者 2 つ（第 3 番目と第 4 番目）も同程度であるが，前者＞後者でありそうなことも読み取れる．差 $\delta$ が観測されたものと同様として，バラツキ $\sigma$ も 4 者で同様とすると，第 4 番目は，かなり無理して，小さい差を例数↑して有意としたであろうと考察できる．

④別の視点，つまり，「**NS = 同等**」**論の意図的操作をするとしたら，第 1 番目の例において，例数をもっと↓するという手抜き試験をすれば，不正に（？）「同等」が検証できる**ことになってしまうが，**信頼区間での監視をすれば，そうした不正は察知可能**なことも理解できる．

―ここでの急所は，**こうした情報は，p 値だけに依存する限り，獲得できない**のである．

Fig. 2　差の区間推定および検定での S・NS との関係
$d_m$：観測された差



## 4.「生物学的同等性試験」の判定基準などを深く理解するために必要とされる統計解析的概念・視点についての要点・急所　―　各論・具体論

同等性試験と直接的に関連してくる問題についてまとめてみた（**Table 4**）.

### 4. 1「許容限界」という概念とその導入の必要性

「許容限界」という概念は，通常の検証，つまり，「勝った」というようなことを主張する「**優越性（superiority）」検証**では，さほど表面化しない．しかし，優越性検証においてもこの概念は，既述したように，「どの程度の差」であれば「専門学的有意性」があるのかという概念と関連している．そして，その場合の適切な用語としては，「最小」有意差（これより「大」であれば，これ以上「小」でなければ，専門的観点からも「有意」）なる用語であろう．ただ，**優越性の検証での差が大きい程，好ましいとの視点と異なり，同等性の検証の場合では，差がないのが理想的であり，「許容」限界**との用語になる．筆者流に，両者での概念を表現すると，前者が「最小」「許容限界」（当該限界値より『大』であるべし！）に対して，後者および次に紹介する非劣性検証では，「最大」「許容限界」（当該限界値より『小』であるべし！）となる．

他分野であるが，**非劣性の検証**でも，「負けても，この程度以下」との視点から「**許容限界**」との命名が相応しい[7]．非劣性（non-inferiority）なる概念は，最近誕生したものであり，10 年程度が経過しているに過ぎないことに注意したい．また，許容限界なる概念と推定，つまり信頼区間法との相性も良い．**Fig. 3** を用いてそれを解説しよう．

①「非劣性」の場合には，「勝つことへの歯止め」は不要である．負け方の度合いが主題とされ，これが，「非劣性許容限界」となる．図では，縦軸「0」のもっと下側の－Δ位置の横線「―」が，それである．第 3 番目，第 5 番目は，NS であるものの，－Δより上に，その信頼区間（CI）下限があるので，「非劣性」が検証されたことになる．第 7 番目はできなかったことになる．

②最後の第 8 番目を注視したい．これは，「負けた」にもかかわらず，「非劣性」検証ができたことになる．このとき重要なのは，やはり，「**許容限界」の意味を再度考察することである．負けても，－Δ以内の程度であれば，許容できたとの意味では不自然とは言えない．**

③また，②を信頼区間の視点から考察すると，こうした data について，**非劣性を検証するには，例数↑が要求されるために，現実的には，実施が困難になることでの歯止めもかかる**であろう．つまり，「**NS ＝同等」論での例数↓する程，同等が主張できる状況とは，事情が正反対であることにも注目**したい．これは，同等性検証のときも，同様に考えることができる．

### 4. 2 「同等性」検証での「許容限界」という概念とその導入の必要性

ここまで理解できれば，「同等性」「許容限界」は，簡単である．上記の－Δに対応して，上下±Δが必要になるだけである（**Fig. 4**）．前節の場合と同様に，**「許容限界」に収まっていれば，たとえ，「0」を跨がないでも，「同等」と判定されることを納得**されたい．例えば，**Fig. 4** での第 8 番目は，当該許容範囲に収まるので，「0」を跨がず，有意に負けているものの，同等性が検証されたことになる．ここでも，銘記すべきは，例数が不足すると，ヒゲとしての CI が伸びてしまい，±Δ内に収まらなくなることである．

Fig. 3　差の区間推定およびΔと非劣性の検証

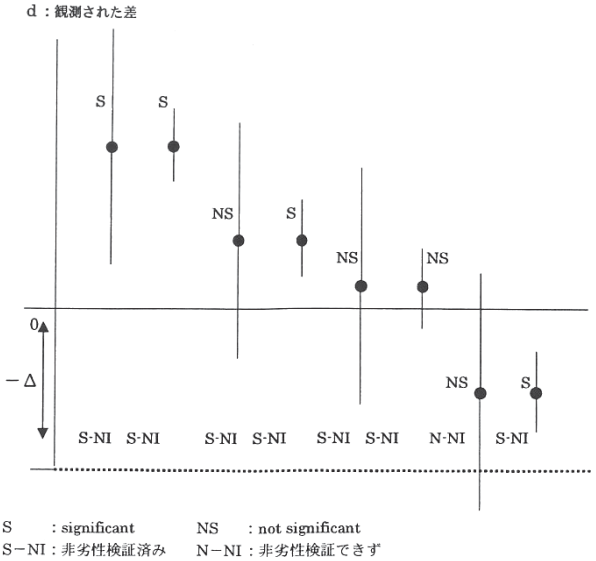
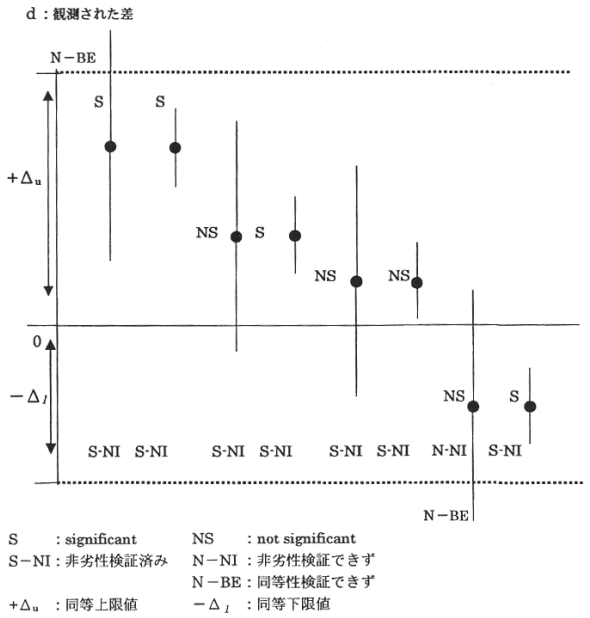


Fig. 4　差の区間推定および$\Delta_u$・$\Delta_l$と非劣性・同等性の検証




「許容限界」なる概念を修得できたので，以下では，途中ではそれと関係のない，統計学に関連する概念・手法に関する解説も加えながら，最後にこの分野で特有な「2つの片側検定」の意味や意義などの統計学的検証法を解説する．

## 4．3 「cross-over design」の妥当性 vs. carry-over effect

これについては，**Table 4** の第1項目で解説を含めて記載した．注視すべきは，

① **carry-over effect（持ち越し効果）**なる（薬理学的）概念と**交互作用（interaction）**という実験計画法上の概念との関連性などで，世の教科書にも，用語的・概念的にも少なからぬ混乱があると感じる．

②更に，始末の悪いことに，交互作用とは，類似点はあるものの，**別の概念である薬理学での「interaction」は，一般には「相互作用」**と訳されており，両者を混同して交互作用を相互作用としている訳本もある．

③更には，「**時期効果**」と「**順序効果**」との混同も見られる．

以上，用語の定義の問題ではあるものの，やはり，弁別・識別の困難な類似概念であることが，こうした混乱・混同の大きな原因であろう．これらについての解説は，ここでは割愛する．関心のある読者は多かろうと思うので，参考文献[8]を参照されたい．

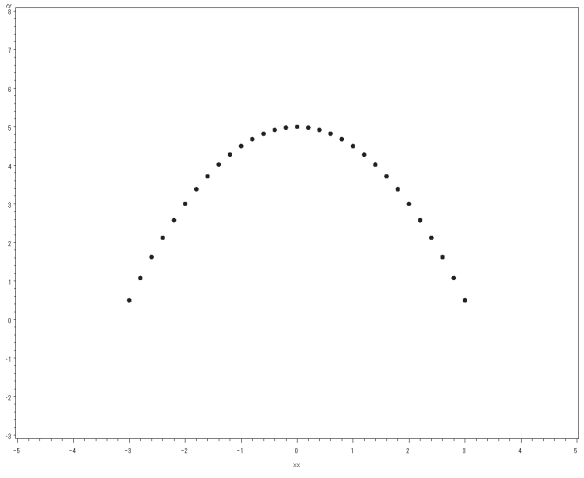
## 4．4 「線形補間法」としての「内挿法」の妥当性

validation なる概念は，当然ながら，valid や validity の同類語である．validation は，「検証」などと訳されることが多いが，「目的」に対応して，そのために必要とされる性能を確保することである．性能の具体的内容としては，目的に見合う「精度」や「正確度」であり，それを確保することである．その意味からの訳語としては，「妥当性」の保障・確保が validation との解釈が，それこそ，「妥当」であろう．validation の考え方に関しては，分析法などで，別件ながら，この guideline でも記載されている．

内挿法について，guideline では，測定時点の数・時期についても適切な指示がなされており，それを遵守する限り，妥当性は確保できると思われる．

当然ながら，**直線補間法は，本来的には，線形でない，つまり非線形な現象に関して，線形・直線近似をすること**である（別段，線形的現象の補間に対しても OK）．ここでは，**lag 時間，経時的平均溶出曲線，AUC という非線形な現象についての補間**ということになる．変曲点前後でない個所においては，十分な測定点があれば，補間精度は妥当なものとなることが期待できる（**Fig. 5**）．図では，非線形な

Fig. 5 「線形補間法」としての「内挿法」の妥当性



2次曲線の例．横軸 x，縦軸 y

理論曲線として，単純な 2 次曲線について，線形補間を考えてみる．近接する 3 点の中央の点が，欠測などの場合でのその「補間」を想定すると，

前の点の座標（$x_b$，$y_b$），

後の点の座標（$x_a$，$y_a$），

その間に位置する任意の欠測値存在点（$x_r$，$y_r$）として，$y_r$ を欠測値とすると，補間は，

$\Delta_x = x_a - x_b$，$\Delta_y = y_a - y_b$

$\Delta_{r_x} = x_r - x_b$，$\Delta_{r_y} = y_r - y_b$

$\therefore \quad \Delta_x : \Delta_y = \Delta_{r_x} : \Delta_{r_y}$

$\Delta_y \times \Delta_{r_x} = \Delta_x \times \Delta_{r_y}$

$\Delta_{r_y} = \Delta_{r_x} \times (\Delta_y / \Delta_x)$

$y_r - y_b = \Delta_{r_x} \times (\Delta_y / \Delta_x)$

$y_r = \Delta_{r_x} \times (\Delta_y / \Delta_x) + y_b$　　**式（8）**

となる．$x_r$ が欠測値でも，当然，同様に計算される．図の例では，近接する 3 点で，中点が欠けても十分な補間が可能であり，もう 1 つ間隔を空けた欠測値でも，精度の↓は，微々としたものであることが分かる．

なお，ここで「欠測値」としたものは，測定すべき時点であるにもかかわらず，測定しなかったという本来的定義よりは，広義の意味で用いた．一方で，同等性検証試験とは離れた他の分野の試験，とりわけ，臨床研究では，本来的欠測値は，必発するとして過言ではない．その典型例で，しかも最も悩ましいのが，「経時的測定 data」である．これに対しては，分散分析法を発展させた解析方法が世間一般的には採用されている．この手法は，数学的には高尚で精緻な手法かも知れないものの，混合効果模型を採用しない従来の解析法では，欠測値を有する個体は，当該個体の残り data 全てが解析に使用されないことになる．これらの手法の何れにせよ，最大の難点は，分散分析手法が有する，帰無仮説としての「一様性」の検定から得られる結論，つまり「一様でない＝どこかが違う・pattern が違う」というものと，研究の現場が要求する結論とに乖離があることであろう．こうしたことを考察すれば，AUC，Cmax などのような着眼点に立脚した指標は，多少の欠測値に対しては robust であり，しかも，このような乖離も軽減する方向であるとの点から，筆者は，他の分野でも，積極的に活用すべきだと考えている．

### 4．5 「対数変換」の必要性とその是非の基準

その必要性とその是非の基準は，極めて単純明快である．**対数変換することで，原 data の分布が正規分布に接近するかどうかが基準**である．統計学的理論は，t 検定に代表される如く，正規分布することを前提にして構築されているので，標的現象がそうでない場合には，理論的不整合が発生する．このことが理解できれば，常用対数変換すべきか，自然対数変換すべきかとの類の疑問にも，即答可能となる．逆に，本来正規分布する data・現象を対数変換してはならない．

生物現象は，対数正規分布をするものが意外と多い[9]のであるが，そのことが，特に他の生命科学分野の研究者には，これまた意外と認識されていない．

### 4．6 「0」や「定量限界値」の「対数変換」

これについてだけは，細かい点ではあるが，guideline での指針とは異なる方針を提案する．**Table 4** の第 4 項に提示した通りである．つまり，対数変換後の値をも「0」のままにするか，または，**定量（測定）限界値／2 とすることが better** である．

Q06：**定量（測定）限界値／2 とすることの論理的根拠を考えたことがあるか？　考察すること**

A06：実は，これまた，**1 種の「線形補間」法と筆者は考える．**定量限界値の処理法については，参考文献[10]を参照（しかし，そこでは 1／2 は紹介していない）

### 4．7 「推定」と「検定」との等価性の simulation による検証

筆者個人としては，推定の検定との等価的側面を活用して，「許容限界」などが，明快に解説できると確信しているし，ここでもそうして来た．しかし，信頼区間法に加えて，この分野で特有に出現する，「2 つの片側検定[11]」について，その素顔を解明しておくことは必要であろう．まず，**推定と検定との等価性を，simulation によって検証**しよう．既に，「3. 4　検定 vs. 推定」において，式を用いた解説をした．適宜復習されたい．

この simulation では，同一の正規分布に従う母集団（平均 $\mu = 0$，バラツキ，つまり標準偏差 $\sigma = 1$. 但し，cross-over design ではなくて，通常の design を想定している）から，10 例／群を無作為抽出して，**式（1）**などを利用して，t 値や信頼区間を算出･作成したものである．このそれぞれの抽出を「試行」とする．○：mean，上側●：両側 90% CI 上限，下側●：両側 90% CI 下限，☆：t_cal 計算値をそれぞれ示す（**Fig. 6-1**）．

次に，考察に直接関係のない，○：mean を除去した **Fig. 6-2** で，以下を考える．

①t 値が上下の縦「—」を逸脱するとき，「有意」となること

②信頼区間が「0」を跨がないことが「有意」となること

に注目すると，

—信頼区間が「0」を含まない⇔t 検定で有意との等価性の注目！

具体的には，

下限＞0⇔t＜両側 90% CI 下限．図では，左端の 4 つの case

上限＜0⇔t＞両側 90% CI 上限．図では，右端の 4 つの case

という「等価性」が確認できる．

## 4．8 「同等性検証」vs.「信頼区間」法

「優越性」の検証においての，上記の「検定」との等価性の概念を活用した「信頼区間」を指標とする方法は，「同等性」の検証では，どのようになるのであろうか？ それは，極めて理解が容易であろう．つまり，**±許容限界範囲に，その信頼区間が収まっていることを同等性が検証されたとする**というものである．この基準に従うならば，**Fig. 6-2 において，例えば，「± t_df = ± 1.734」を「許容限界」とした場合**には，**左端の 1 個と右端の 2 個を除けば，同等性が検証**されたことになる．これに対して**「0」を含まないのは，左右合計 8 個であり，「±許容限界範囲に，その信頼区間が収まっている」ものと「『0』を含まない」ものとの両者の関係は，実は，Fig. 6-2 のように設定した例では，概略，倍増・半減**の関係にある．理由は，上限が 0 ＜となったものであっても，それら値に対応する下限値達が下限棄却値外に突出することは，確率的に低下し，その逆の場合も，下限が＞0 となったものについても，同様に，上限が上限棄却値外に突出することは，確率的に低下する．

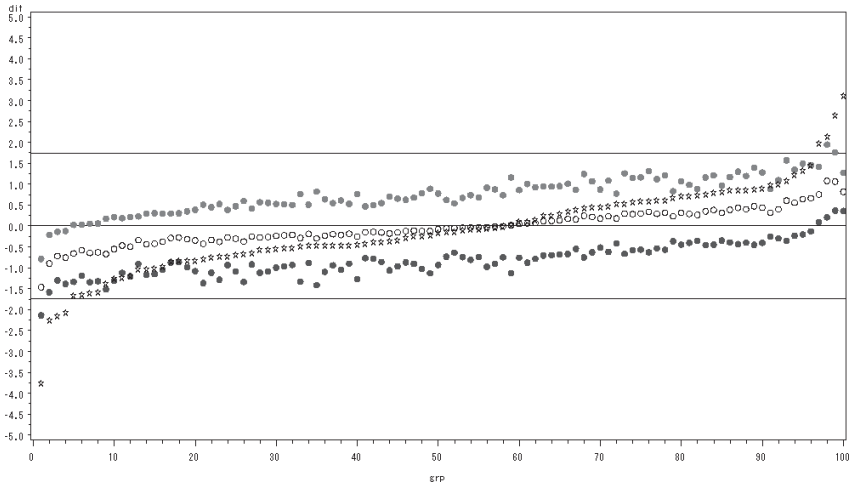
ここで**注意・弁別すべきこと**がある．それは，**上記の「± t_df = ± 1.734」を「許容限界」とした例に限定して言えば，同等性検証では，通常の検証，つまり「優越性」検証の時と比較して，検証される個数が変化し，増加する**ことである．この変化は，検証基準を，

**①信頼区間が「0」を含まない（検定では，棄却範囲内である）こと**

から

**②±許容限界（上記の例では「± t_df = ± 1.734」）**

Fig. 6-1　○：mean，上側●：両側 90% CI 上限，下側●：両側 90% CI 下限，☆：t_cal 計算値との 3 者の関係

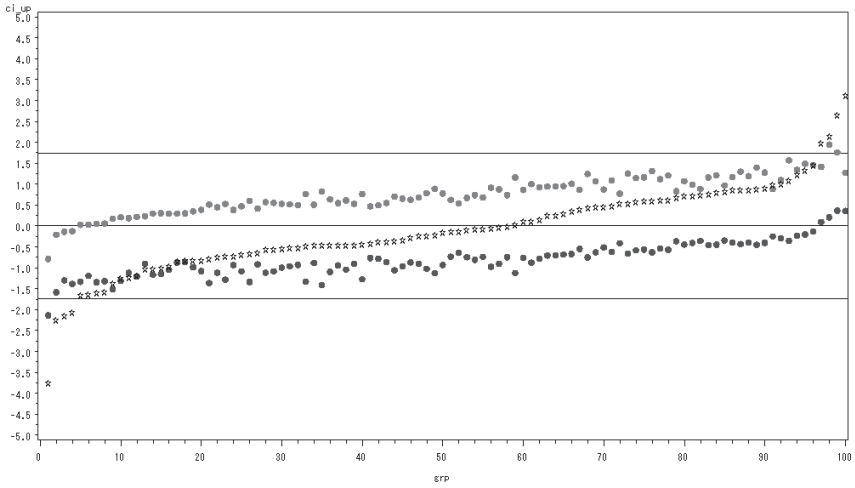



CI 両側 90%（片側 95%）：信頼限界値 CL ＝ t_df × SE_ $\delta_\mu$ ＝ 0.776（df ＝ 18⇒t_df ＝ 1.734）．縦軸の上下の「—」で示す範囲の値は，t_df ＝± 1.734

—横線：「0」，± t_df ＝± 1.734 の 3 本．横軸は，第 1 試行～第 100 試行

—図は，見易いように，t_cal 値で sort

Fig. 6-2　上側●：両側 90% CI 上限，下側●：両側 90% CI 下限，☆：t_cal 計算値との 3 者の関係




CI 両側 90%（片側 95%）：信頼限界値 CL ＝ t_df × SE_d$_m$ ＝ 0.776（df ＝ 18 ⇒ t_df ＝ 1.734）．縦軸の上下の「—」で示す範囲の値は，t_df ＝± 1.734．第 4．8 節では，これらの± t_df ＝± 1.734 を「許容限界」の一例として解説した．
—○：mean を除去

**範囲に，その信頼区間が収まっている**
へと変更したことに起因する．

既に，意識されたであろうが，前述の優越性検定基準は，**同等性の検証のためには，変更する必要がある．つまり，上記②に対応すべく変更が必要**なのである．換言すれば，**Fig. 6-2** の t_cal 値☆は，帰無仮説：$\delta = 0$ のためのものであり，そのままでは流用不可なのである．

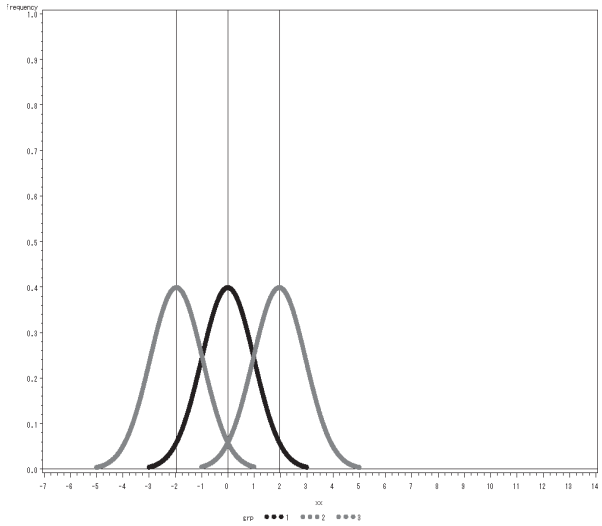
## 4．9　「信頼区間」vs.「2 つ」の「片側検定」との関係とは？

2 つの片側検定については，式とその操作は，**Table 4** の第 6 項に提示したが，考え方（ここでの解説は考え方についてであり，本物については，次の節で解説する）は，この **Fig. 6-2** と **Fig. 7** との 2 つを照合しながら解説する．**Fig. 7** において，**右端の分布の peak を上側限界 $\theta > 0$，左端の分布の peak を上側限界 $-\theta < 0$** とする．$\theta$ は，換言すれば「**許容限界**」であることに注意したい．また，上側と下側で，$\theta$ が異なっていても一向に構わない．この模式図では，$\theta = 1.96$ としたが，これまた何でも構わない．また，まず，別の視点からの信頼区間の意味と対応付けた独自の解説を試みる．

右端分布では，それから左側に離れる程，右端分布に属する確率は↓する．例えば，横軸「0」以下の値の出現は，片側確率 5% などとなる．当該値，つまり，横軸「0」以下の値が出現した時，「上側限界 $\theta >= 0$ の分布由来との仮説」を断念して，差 $\delta$（原著では，（$\mu_T - \mu_R$）$< \theta$ の分布由来とする．信頼区間に関しての解釈として一般的な解釈*（次の Q07 で解説）とは別のもう 1 つの解釈は，このような視点からのものである．つまり，「0」から CL ＞ 0 離れた位置にある分布に属する集団の実現値が，0 ＞＝となる確率は，5%（片側）である．換言すれば，それが片側 95% CL の意味であるとの解釈である．

この「0」の点を，**Fig. 6-2** と対応付けることにするが，まず，検定と等価である信頼区間を用いて説明する．その図の縦軸で「0」の位置の横棒が対

Fig. 7　2 つの片側検定の考え方




— Fig. 6-2 と照合すること
右端の分布の peak を上側限界 $\theta > 0$，左端の分布の peak を上側限界 $-\theta < 0$　とする．

応しており，これより下の値の信頼区間**上限**（実現値）が発生した場合には，当該帰無仮説（**通常の帰無仮説とは，異質であるので注意！**）が棄却される．図では，左端の5つ（図が明快でないが，0線上の1個も入れて5つ！）の試行が，0＞＝であり，棄却される．この時点で，それ以外は棄却されず，「不合格＝非同等」となる．

同様に，**Fig. 7**で，今度は，逆端である**左端分布**で考察する．**Fig. 6-2**で，信頼区間**下限**0＝＜を眺めると，既述した通り，右端の4個は満足しているので，「下側限界－$\theta$＝＜0の分布由来との仮説」が棄却される．それ以外は棄却されず，「不合格＝非同等」となる．

結局，**2つの片側検定的発想においては，これら2つの仮説とも棄却された，つまり，ANDとして棄却されたものだけを，「合格＝同等」**とする．これが，**「同等性検証」用，2つの片側検定の仕掛け**ということになる．

この2つの検定結果から，両者を満足する，つまり，棄却するcaseとしては，**AND論理**であるので，0例となる．**注意すべき点は，この発想法と通常の片側検定のそれとの異同**である．通常の検定であれば，上側が左の5個で「有意」（負け），下側が右の4個で「有意」（勝ち）となり，これは，それぞれ，信頼区間法での上限「0」以下，下限「0」以上と等価になる．つまり，「有意（優・劣）」に関して，**OR論理**でOKとするならば，上下，計9個が有意となる．

以上の解説では，許容限界値の例として1.734を示したものの，simulationとしては，帰無仮説下の母集団からの抽出をした標本であり，1.734に連結するdataとはなっていない．

**結局，以上では，「2つの片側検定」を信頼区間に関する「別」の解釈から，その等価性を誘導**したことになる．つまり，

**とりあえず，許容限界値Δを無視して，あるいは，許容限界値をΔ＝±0として，考察すると，**

**①右端分布由来を棄却することは，2つの片側検定の内の1つである，上側の片側検定を棄却することであり，これは，信頼区間下限が＜0となることと等価であること**

**②同様に，左端分布由来を棄却することは，2つの片側検定の内の1つである，下側の片側検定を棄却することであり，これは，信頼区間上限が＞0となることと等価であること**

**③上記において，双方とも棄却されることは，信頼区間で考察すると，信頼区間が許容限界値±Δ内に含まれていることと等価となる．**

この2つの片側検定的方式では，**同等許容範囲域（規格）外特性製剤を「同等」としてしまう過誤（消費者risk）を，片側$\alpha$＝5%の時には，上下各5%以下に制御**している．（次の節で解説する本物では，$\theta$と表記される許容限界値Δを－したり＋したりして検定するために，Δ＝0とするここでの例とここでの結論と異なることに注意！）

ここまで説明して，読者は，先ほどの**第4．8節**で信頼区間法で同等とされた個数とここでの個数が違うのをどうしてくれるのか!? と言われそうである．ここでは，全て，**通常の**帰無仮説下での信頼区間や検定なのである．この信頼区間に対応するような仮説検定での「仮説」は，既述した如く，変更する必要がある．

Q07：**上記「＊」の一般的な解釈とは，どんなものか？**

A07：**当該1－$\alpha$信頼区間を繰返し作成するとき，真値をそれら中に含む頻度は，1－$\alpha$である．例えば，100－$\alpha$（片側）%信頼区間であれば，$\alpha$＝5%とするならば，作成した100個の信頼区間の内，平均的に90個（片側の場合！　両側では95個）で真値を含む．**

Q08：**Fig. 6-2では，2つの片側検定的発想において，2つとも棄却された，つまり，ANDとして棄却されたものとはどれか？　考察すること**

A08：省略．各自考察すること

## 4．10　「信頼区間」vs.「2つ」の「片側検定」との関係とは？　―結論

**Fig. 6-2**において，t_cal値（☆）での説明をしなかった理由を以下に述べる（以下では，**Fig. 6-2**ではなくて，**Fig. 6-3**を参照）．

**Fig. 7**の右端分布と検定とを関連付けるには，その時の帰無仮説，「上側許容限界$\theta$＞＝0の分布由来との仮説」は，

$H_0$（**通常の帰無仮説とは異なる！**）：

$\theta = < \mu_T - \mu_R$　　**式（9）**

となる．この仮説に対応するt検定は，**式（1）**のt統計量に変えて，その分子を，

$$t = \frac{\theta - (m_T - m_R)}{\sqrt{\frac{\sum(x_i - m_T)^2 + \sum(y_i - m_R)^2}{2(n-1)} \times (2/n)}}$$　　**式（10）**

とする．これを例えば，10例／群，df = 18 ⇒棄却域1.734で検定すると，$(m_T - m_R) = 0$ の時でも，$\theta \neq 0$ であればpeakが0でないt分布となる．そのために，例えば，$\theta = 1.734$ の場合には，$\theta$ ／SE_ $\delta_\mu$ のところにpeak（期待値）を有するt分布を形成する．ここで，SE_ $\delta_\mu$（$\delta_\mu$ つまり，$d_m$ の期待値のSE，との意味），図の例では，SE_ $\delta_\mu = \sigma\sqrt{2}/\sqrt{n} \Rightarrow \sqrt{2}/\sqrt{10} = 1/\sqrt{5}$，従って，**式（10）**の期待値は，$t = \theta/(1/\sqrt{5}) = \theta \times \sqrt{5}$，$\theta = 1.734 \times \sqrt{5} = 3.88$ である．**Fig. 6-3** では，縦軸3.88に位置する最上端の横線がこれである．

ここで，注目すべき点は，この場合の上側棄却限界の線（1.734）とこれらt_cal値達，そして先ほどの信頼区間との関係である．それは，以下の関係になる．

①**t_cal値に関して，上側棄却限界の線（1.734）「以上」が，2つの片側検定の内の上側検定では，仮説 $H_0$: $\theta = < \mu_T - \mu_R$ が棄却され，「有意」＝「同等」となる．図の例では，左端の2個以外は，「同等」となる．**

②このt検定結果と，信頼区間**下限**との関係である．それらは一致している．つまり，検定：有意＝信頼区間**下限**が，**下側棄却限界の線（－1.734）の上に収まるとの関係が成立**していること

③**片側5%であるので，通常の検定では，「0」の上下に逸脱する例についての確率は，10%となるが，（ややこしいが，この「0」であるとの帰無仮説が棄却された場合でも），2つの片側検定では，「± t_df = ± 1.734」を「許容限界」とした例に限定して言えば，その半数で同等性検証が保持されるため，それを逸脱する確率は，概略，半減して5%**となること

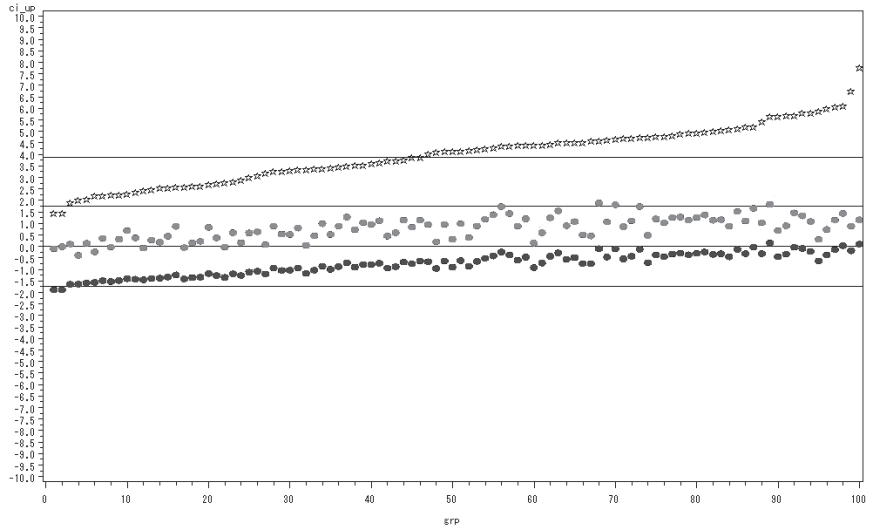
である．

もう1つの，2つの片側検定，つまり，**式（10）**の分子 $\theta - (m_T - m_R)$ を，今度は，$-(\theta - (m_T - m_R)) = (m_T - m_R) - \theta$ としたものでも，同様なことになる．

**Fig. 6-2** では，既述した通り，片側95%（両側90%）CIとしている．t検定は，普通の**式（1）**でのものを，帰無仮説下で片側 $\alpha = 5\%$ で実施している．これら両者の結果は等価となる．事実，**文献[11]**によると，2つの片側 $\alpha$ での検定は，**信頼区間では，$1 - \alpha$ ではなくて $1 - 2\alpha$** と等価であるとの記載がある．以下に結論を整理しておこう．

①2つの片側検定での判定の有意水準と信頼区間法

Fig. 6-3　両側90% CI vs. 2つの片側t_cal計算値との3者の関係




CI：両側90%（片側95%）：信頼限界値 CL = t_df × SE_$d_m$ = 0.776（df = 18 ⇒ t_df = 1.734）．縦軸での上下の「—」で示す範囲は，± 1.734，3.88（意味は本文参照）も付与．但し，t_cal値は，2つの片側検定の内の片方しか提示していないことに注意！
具体的には，
—実現値の「差」の両側90%信頼区間下限が－1.734を下回らない
＝t_cal計算値が1.734を上回る
—○：meanを除去

での「区間内」判定法での信頼区間（信頼係数）との関係は，

**有意水準を$\alpha$とすると，対応する信頼係数は，$1-2\alpha$である．**

②両側 90％信頼区間（CI）であったとして，**信頼区間が「0」を含まないとの基準，つまり，通常の検定と等価である基準を**，同等性の検証用としての，**±許容限界範囲に，その信頼区間が収まっているとの基準に変換することで，AND 論理での２つの片側検定による検証法と等価**になる．

③±$\theta$を付加した状態で検定するという，特有な，２つの片側検定での判定についても，5％片側は，最終的には当該両方の検定でそれから逸脱する，つまり，有意とならない確率は，両者で，10％でなくて，**もっと低下**する．上下双方での逸脱は，**概略，5％に制御される．ただし，これは，あくまでも，許容限界± 1.734 とした場合に限定した特殊例での結論であることも強調しておこう．一般論としては，設定する許容限界値に依存することになる．**

### 4．11　両薬剤の「差」vs.「比」，双方存在の理由とは，その関係とは？

この分野では，対象とする現象が対数正規分布することまでも察知されていることが，「差」だけでなくて，「比」が登場する理由だと考えて良かろう．つまり，対数正規分布を対数変換した後の世界で「差」を取れば，それは，「比」を対数化したものとなる（**Table 4：第 9，10 項**）．

対数化した世界では，結果を読むのに，直感的な理解に苦労するために，再度，対数化前の尺度に戻すことになる．これに付随して発生するのが，「差」での「対称信頼区間」vs.「比」での「非対称信頼区間」と理解すれば良かろう（**Table 4：第 9，10 項**）．

### 4．12　同等性の検証 vs. 必要例数

世間でよく見かける誤解など（**Table 3, Table 4, 第 11, 12 項**），guideline での指針（**Table 4, 第 13 項**）については，それらを，また，例数算出・設計式については，別途，参考文献[12]などを参照されたい．ここでは，**同等性検証での例数決定因子達とそれらの挙動が，優越性検証・非劣性検証とはどこが異なるか**を注視しておきたい．

①両製剤の「差$\delta$」

**―通常の検証と異なり，「小」程，必要例数↓**

―参考文献[12]などでは，「比」となっていることにも注意！

つまり，差＝ 0 ⇔比＝ 1.0

②同等性許容限界

―「大」程，必要例数↓

**―①と②との弁別できる感覚育成を！**

③バラツキ$\sigma$

―「小」程，必要例数↓

―参考文献[12]などでは，「CV」となっていることにも注意！

である．

**Q09：参考文献[12]などで，例数決定因子とその挙動と必要例数との関係を考察すること**

A09：原論文の Table 1 では，差がない，比＝ 1.0 で一番例数「小」となっていること，差があれば，比が 0.8 や 1.20 となると例数が↑すること，CV も，「大」程，例数↑，原論文の式（1）～式（3）でも同様

### 4．13　有意水準と許容限界との識別・理解の重要性とその考察

既述した通り，同等性の検証法としての，２つの片側$\alpha$検定では，下側許容限界値を下回る（逸脱する）という帰無仮説を棄却して，下回らない（逸脱しない）との対立仮説を採択し，それと同時に，上側許容限界値を上回る（逸脱する）という帰無仮説を棄却して，上回らない（逸脱しない）との対立仮説を採択し，この２つが同時に成立した場合にのみ，同等性が検証されたとの手順を採用している．つまり，AND や OR の論理で言えば，AND の論理ということになる．信頼区間法でも，当然ながら，これと等価な検証がなされる．

#### 4．13．1　有意水準$\alpha$ vs. 優越性の検証・同等性の検証

まず，議論すべきは，一般論としての有意水準$\alpha$（信頼区間法では，信頼係数$1-\alpha$）の意味につ

いてである．通常の検定，つまり，優越性の検証において，周知の通り，αは，通常は両側5%（0.05）と設定されている．その意味を復習すると，「差無し」のものを，誤って「差有り」とすることが，検定を仮想的に反復するとき，100回中5回の割り合いで発生することは許容しようというのがα＝5%（0.05）の意味である．

αを，同等性の検証で考察すると，2つの片側α検定というANDの論理により，下側許容限界値と上側許容限界値とが形成する範囲を想定した時，その範囲外のものを，誤って範囲内としてしまうことが，100回中5回の割り合いで発生することは許容しようということである．***注意すべきは，ANDの論理の採用により，「片側」から事実上，一般のものと同様に，「両側」検定となっている点***である．

αは，通常の検定では，5%で認知されているが，同等性の検定では，5%ではなくて，増減すべきとの異論を持つ者がいるであろうか？ 例えば，5%でなくて，厳しくして1%とすべきだという類の異論である．これについては，筆者が推測するに，95%（？）の者が異論はないであろう．通常の検定では，α過誤は，「無効」な（場合によっては，毒にはなるが，薬にはならない）物が，「有効」として認知（認可）され，世間に出回るという種類のものである．同様に，同等性の検定では，α過誤は，「規格外の物が，「規格内」として認知（認可）され，世間に出回るという種類のものである．***αの意味は，双方とも無用な物を世に出してしまう／認知してしまうという方向では，同じ***である．異論を持つ者は，両者において一律5%ではなくて，前者が5%で良いこと，後者で変更すべきこととの両方の根拠を示すべきであろう．「世間では，前者は5%でやられているので理由はない」などというのは，根拠にはならない．

### 4．13．2　NS同等論 vs. 指針などでの同等性の検証

今回の指針に象徴される，第2世代（？）の同等性の検証は，従来のNS同等論からすれば，隔世の感がある程に工夫をされた，優れたものであることも既に解説した通りである．比喩的に言えば，NS同等論はザル法であり，極論すれば悪法である．努力しない程，報われるという側面・危険性を有するからである．第2世代の同等性の検証法では，これに対しても規制ができることも既述した．両者を同一次元で議論すべきではない．

### 4．13．3　同等性の検証での下側／上側許容限界値についての考察

***前述の有意水準αに関する議論とこれら許容限界値との議論とが，現場で混同されていることを筆者は危惧する．***極めて混同し易いからである．現象（data）が正規分布をする場合，下側許容限界は，100%－20%，上側許容限界は，100%＋20%とされ，対数正規分布するときには，これと同様な趣旨で，下側許容限界は，100%－20%，上側許容限界は，100%＋25%とされ，これは世界標準とされている．前者で議論すれば，この±20%という値に異論があるという議論であれば，それは一理あり，議論すべきである．

その時に注意すべきは，***この±20%の是非・妥当性は，統計学的観点から誘導されるものだと世間的にしばしば誤解されている***ことである．そうではなくて，現場が，筆者流に言わせて頂くなら，感性と直観・経験を踏まえて，妥当な根拠を考慮すべきものである．統計学的推論，とりわけ，「検定」の盲点が看破できず，それに盲従（？）する習慣が身についてしまった者には，そこからの脱却は容易ではないことは理解できる．しかし，感性と直観・経験を踏まえて，妥当な根拠を現場で体得している貴重な例も皆無ではない．周知の例としては，臨床検査値が「範囲外」にあっても，医師は，「この程度の外れなら問題ない！ 様子を見ましょう！」というような直観・洞察や，「肺動脈せつ入圧が計測できない場合には，右房圧で代用できる」といった直観である．後者に関しては，筆者はかつて，その相関係数rを計算したことがある．rが0.8程度であったと記憶している．***これは，生命科学・生命現象での，「意味のある」相関度***ということになる．ここでも注意したいのは，***「統計学的な有意」と混同しないこと***である．例数を増やせば，r＝0.01であっても，「統計学的」には「有意」となるのである．また，cyto-toxicな制癌剤の早期第Ⅱ相試験において，hurdleが有効率20%というのも，こうした例

である．これは，統計学的に設定されるものではなく，既存の制癌剤の有効率を鑑みた場合に，最低 line として有効率 20％は凌駕すべきとの現場から誘導された根拠に依拠している．換言すれば，統計学的に，無効ではなくて，20％未満だが 15％を越えたと検証されたとしても，それは無意味である．

「統計学的に有意差が出たので，同等ではない」との論法も世間では，なされると言われている．例数を増やして，微小な差を統計学的に有意としたことを疑うべきであろう．前述の r の例で言えば，微小な r = 0.01 を統計学的に有意としたようなものである. こうした場合には, 既に解説したように,「検定」ではなくて「信頼区間＝推定」で表現して考察すべきである．例えば，点推定値すらも，許容限界範囲外なのか，範囲内なのかという考察である．

こうしたことへの 1 つの歯止めとして,「必要例数設計」の視点から考察することも妥当性があろう．つまり，参考文献[12]の例数設計表にもあるように,「比」0.80 ～ 1.25 の範囲内で設計されること，1.0 から外れた設定にする程，例数↑となり incentive ↓になることである．

蛇足になるが，筆者は,「『将来の』有意差検定もかくあるべし！」という hint を，許容限界を設定する同等性の検証から学べる気がする．有意差検定は，当該現場では無意味な微小な差も，例数↑で有意とできる可能性を有している．この致命的（？）欠陥を解消するには，***優越性が検定で検証された場合に，さらに，信頼区間の下限が許容限界 Δ を上回ることを検証するという AND 手順***である．劣性の検証でも同様であるが, 劣性の検証が必要な場合は, ほとんど想像できない.

## お わ り に

同等性検証法は，統計学的仮説検定の本質的に有する，いわば弱点が一番暴露される領域であろう．そうした弱点を問題とすべきであるにもかかわらず，世間では，旧習を踏襲し，看過される傾向にあった．その背景には，統計学的仮説検定についての理解不足に起因する「NS ＝同等」論的な誤解の流布だけではなくて，弱点を克服する方法論の模索もあったと思われる．

これに対して，今回話題とした guideline では，この視点からは，他分野に先駆するものであることが，この機会に筆者が実施した再 review において改めて再確認できた．また，頻用される代表的な薬物動態学的指標も極めて実用的で，他分野での「経時的測定 data」などへ，もっと応用される価値のあるものと考える．

## 謝　　辞

この総説において，溶出試験に関連する個所，とりわけ,「溶出試験の位置付け」について，明治薬科大学薬剤学緒方宏泰教授に貴重なご助言を頂戴したことに感謝いたします．

## 参 考 文 献

1）江島昭ら，生物学的同等性の試験方法についての解説，医薬品研究，1982；13：1106-19.
2）緒方宏泰，ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験と溶出試験，ジェネリック研究，2007；1：4-23.
3）情報 BOX，ジェネリック研究，2008；2：50-129.
4）足立堅一，非臨床試験・臨床試験における例数設定と具体的留意点，月刊「PHARMSTAGE」，2002；2：25-31.
5）足立堅一，らくらく生物統計学，第 4 章，中山書店，1998
6）足立堅一，p 値と信頼区間―検定と推定―，薬局，2004；55：29-36.
7）足立堅一，試験における検証法―非臨床試験・臨床試験における例数設定と具体的留意点，月刊「PHARMSTAGE」，2002；2（7）：25-31.
8）足立堅一，目からウロコの医学統計学講座，日本化薬㈱，http://www.shindanyaku.net/（要登録）
9）足立堅一，統計学超入門，第 5 章，篠原出版新社，2003
10）足立堅一，実践統計学入門，第 2 章，篠原出版新社，2001
11）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, 1987 ; 15 : 657-80.
12）E.Diletti et al., Sample Size Determination for Bioequivalence Assessment by Means of Confidence Interval., Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol., 1992 ; 30 : Suppl., S15-58.

Table 1　後発医薬品関連 guidelines

| guideline 名　称 | 制定年月日 | 内容の要点 |
|---|---|---|
| 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン | 医薬審第 487 号<br>平成 9 年(1997 年)<br>12 月 22 日<br><br>一部改定<br>薬食審査発第 1124004 号<br>平成 18 年(2006 年)<br>11 月 24 日 | ・「後発医薬品」の生物学的同等性試験の実施方法の原則<br>・対象製剤は，「A：経口通常製剤及び腸溶性製剤」，「B：経口徐放性製剤」，「C：非経口製剤」とに分類されている．<br>・当該分類に応じて，基準などが設定されている．<br>・生物学的同等性試験は，原則的には，「健康成人被験者による生物学的同等性試験」<br>―　例外など，より具体的な解説は，原表 2. を参照<br>・溶出試験による比較は，被験者選択，ヒト追加試験免除の判断に用いる． |
| 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 | 医薬審第 67 号<br>平成 12 年(2000 年)<br>2 月 14 日<br><br>一部改定<br>平成 18 年(2006 年)<br>11 月 24 日 | ・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(処方変更)する場合の生物学的同等性試験の実施方法の原則：ヒト試験が免除できる条件を示している．<br>・製剤の「添加剤の配合目的と成分」に応じて，「処方変更水準(A ～ E)」が設定され，ヒト試験が免除できる条件を示している．<br>・但し，水準 A では，生物学的同等性に係る資料の提出不要，C，D の一部，E の全部においては，「後発医薬品ガイドライン」での生物学的同等性試験 |
| 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 | 医薬審第 64 号<br>平成 12 年(2000 年)<br>2 月 14 日<br><br>一部改定<br>平成 18 年(2006 年)<br>11 月 24 日 | ・既承認の経口固形製剤と有効成分，効能・効果，用法・用量及び剤型は同一で，有効成分の含量が異なる(含量違い)製剤の生物学的同等性試験の実施方法の原則：ヒト試験が免除できる条件を示している．<br>・製剤の「添加剤の配合目的と成分」に応じて，「処方変更水準(A ～ E)」が設定されている．<br>・但し，C，D の一部，E の全部においては，「後発医薬品ガイドライン」での生物学的同等性試験 |
| 局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン | 薬食審査第 0707001 号<br>平成 15 年(2003 年)<br>7 月 7 日 | ・平成 9 年 12 月 22 日医薬審第 487 号医薬安全局審査管理課長通知「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」において，対象とされる医薬品であり，かつ，適用されることにより吸収されて治療効果を発揮することが期待されない局所の疾患に用いられる皮膚適用製剤(局所皮膚適用製剤)について，生物学的同等性試験の実施方法の原則<br>・生物学的同等性試験として，<br>1.　皮膚薬物動態学的試験，2.　薬理学的試験，3.　残存量試験，4.　薬物動態学的試験，<br>5.　臨床試験，6.　In vitro 効力試験，7.　動物試験などを case に応じて実施する． |

Table 2-1　後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン　― 用語と定義

| 用語 | guideline での定義や筆者の解説(★) |
|---|---|
| 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 |
| 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 |
| 溶出試験 | ・先発医薬品と後発医薬品との(*in vitro*)比較試験<br>―両製剤の溶出挙動に関して類似性を比較する試験 |
| 生物学的同等性試験 | ・先発医薬品と後発医薬品との比較試験<br>―バイオアベイラビリティを比較する試験<br>―以下に示す如く，「健康成人被験者」での試験が原則<br>(旧 guideline では，一部「動物」試験が認められていたが，ヒトとの対応性が実証された場合にのみ認められるとなった．)<br>―★：試験 design としては，原則として，cross-over study design としており，この点も適切と思われる． |
| 薬力学的試験 | ・先発医薬品と後発医薬品との比較試験<br>―効力を裏付ける薬理作用を比較する試験<br>―バイオアベイラビリティの比較が困難な場合，又は，バイオアベイラビリティの測定が治療効果の指標にならない医薬品において，適用 |
| 臨床試験 | ・先発医薬品と後発医薬品との比較試験<br>―主要効能に対する治療効果を比較する試験<br>―バイオアベイラビリティの比較が困難な場合，又は，バイオアベイラビリティの測定が治療効果の指標にならない医薬品において，適用 |

Table 2-2　後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン　— 同等性試験方法と判定の flow

| 製剤の種類 | 「判定の flow」の guideline での記載や筆者の解説(★) |
|---|---|
| ・A：経口通常製剤及び腸溶性製剤 | ・先発医薬品のロットの中から，試験に用いる標準医薬品として用いるロットの選択に溶出試験を行い，中間の溶出性を示すロットを選択する．：先発医薬品もロット毎に溶出性が振れている場合があるという事実に基づいている．<br>・溶出試験は複数 pH での溶出挙動を検討して，その結果次第で，生物学的同等性試験での対象被験者集団を変更する場合もある．<br>—★：guideline には，明解な flow-chart 原図 1(a)が付与されている．<br>・20 名以上の被験者を対象とした生物学的同等性試験結果において，信頼区間では判定基準に適合しない場合に，試験製剤のパラメータの平均値が標準製剤の平均値の 90 ～ 110%の範囲にある場合，溶出挙動が類似している場合にヒト追加試験が免除される． |
| ・B：経口徐放性製剤 | ・「溶出試験」⇒「健康成人被験者による生物学的同等性試験」の段階を経る．<br>・大きさ，形状，比重，放出制御機構が先発医薬品と著しく変わらないことが前提条件．<br>・先発医薬品のロットの中から，試験に用いる標準医薬品として用いるロットの選択に溶出試験を行い，中間の溶出性を示すロットを選択する．：先発医薬品もロット毎に溶出性が振れている場合があるという事実に基づいている．<br>・溶出試験での溶出挙動を検討して，<br>1. 標準製剤と「類似性」有り⇒健康成人被験者による生物学的同等性試験へ<br>2. 標準製剤と「類似性」無し⇒生物学的同等性試験の対象外<br>—★：guideline には，明解な flow-chart 原図 1(b)が付与されている．<br>・20 名以上の被験者を対象とした生物学的同等性試験結果において，信頼区間では判定基準に適合しない場合に，試験製剤のパラメータの平均値が標準製剤の平均値の 90 ～ 110%の範囲にある場合，溶出挙動が類似している場合にヒト追加試験が免除される． |
| ・C：非経口製剤<br>1. 局所皮膚適用製剤 | 「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(原表 1. 参照) |
| 2. その他<br>1)作用部位が皮膚，つまり，薬効発現に，角層を通過が不要な，皮膚適用製剤 | 「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(原表 1. 参照) |
| 2)静脈注射用製剤 | 生物学的同等性試験は，「免除」 |
| 3)動脈注射用製剤 | 局所適用製剤である．経口製剤でのものに準じた同等性試験が必要<br>—同ガイドラインの付録としての「Q & A」での回答 |
| 4)皮下注射用製剤・筋肉内注射用製剤 | 経口製剤でのものに準じた同等性試験が必要<br>—同ガイドラインの付録としての「Q & A」での回答 |

Table 2-3　後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン　—試験方法と判定基準

| 試験(評価)方法　—評価指標(parameter) | 「判定基準」の guideline での記載や筆者の解説(★) |
|---|---|
| ・生物学的同等性試験<br>—AUC，Cmax<br>—以下は，参考指標<br>AUC∞，tmax，MRT，kel，$C_\tau$<br>以上は，通常の「血液」を「採取体液」の場合「尿」を「採取体液」の場合は，guideline を参照 | ・AUC の算出法<br>—台形法＊<br>—★：言わば，線形補間法．これで十分と思われる．<br>・Cmax の算出法<br>—実測値＊<br>—★：つまり，理論曲線を想定して，fitting するというような手法は採用しない．<br>これで十分と思われる．<br>・AUC や Cmax と判定基準<br>—AUC と Cmax のそれぞれについて，標準製剤と試験製剤との平均値の「比」の 90%信頼区間が，0.80 ～ 1.25 に入ること<br>—その他詳細も含めて，guideline には，明解な flow-chart 原図 1(c)が付与されている． |
| ・溶出試験<br>—lag 時間<br>—平均溶出率<br>—f2 関数 | ・平均溶出率の算出法<br>・f2 関数の算出法(算出式は，溶出試験のために特有なものが定義・明記されている)<br>—★：lag 時間＊も考慮して，「内挿法(直線補間法)」を用いて経時的平均「溶出曲線」を求める．<br>＊：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<br>—guideline には，appendix A として付与されている．<br>・溶出挙動の類似性・同等性の判定基準<br>1. 標準製剤の lag 時間があるとき，それとの差は，10 分以内<br>2. 平均溶出率や f2 関数と判定基準<br>標準製剤の「溶出速度」により，判定基準が異なる<br>(15 分以内に平均溶出率が 85%以上に達するかどうかで 2 つに大別されている)<br>例：標準製剤が 15 ～ 30 分に平均 85%以上溶出する場合の判定基準<br>1)試験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，試験製剤の平均製剤の平均溶出率の ± 15%の範囲に入ること<br>または，<br>2) f2 関数の値が，42 以上である＊<br>—★：f2 関数の定義式から，両者の溶出率の差が全時点で 0 のときに，「50」に注意！<br>—その他の場合については，guideline(特に，原図 2(a) (b))を参照 |
| ・薬力学的試験<br>・臨床試験 | ・guideline では定義されず，別途，医薬品の特性などを考慮して，個別に設定 |

Table 3　統計学的視点から観た，「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の要点・急所　―総論

| 急所要点としての概念・項目など（×：世間で見かける誤解） | guideline での対応や筆者の解説・付言（大半が然り．★での区別せず） |
|---|---|
| 1.「NS ＝同等」論<br>―世間で頻発する，統計学的概念 NS（Not Significant）に関する大いなる誤解 | ・溶出試験法の位置付け<br>―「NS ＝同等」論の禁じ手の使用という策謀が有り得る．<br>―しかし，最終的検証手段とはされていない．従って，極めて妥当と考える．<br>―溶出試験方法については，統計学的な解説は，原則割愛<br>（線形補間法などの適切性・妥当性を理解することは有用なので簡単に解説）<br><br>・生物学的同等性試験での検証方法の妥当性<br>―「NS ＝同等」論の侵入は，完全に回避されていることの理解や解説<br>―では，具体的には，どんな防止策が設定されているのか？<br>―「NS ＝同等」論が何故悪い!?　と自然に感じる読者のために基本的な解説 |
| 2. 統計学的仮説検定 vs. SD & SE との関係・役割り<br>―SE（Standard Error：標準誤差）は，「検定」とは無関係であり，「バラツキ」の指標である SD（Standard Deviation；標準偏差）の方が，むしろ関係する？（×） | ―t 検定で統計学的に有意（S）となるための条件を考えたことがあるか？<br>―検定の典型である t 検定の分母は，何かを考えたことがあるか？ |
| 3. SD vs. SE<br>―SD は，「ヒゲ」＊が伸びるので，それでは，見栄えが悪いときには，SE の方が「ヒゲ」が短くて見栄えが良くて綺麗なので SE を用いる．（×）<br>＊：mean ± SD を図示するときの mean の上下に伸びる bar | ―SD は，例数非依存，SE は例数依存であることは，理解されているようだが，それ以上の深い理解には至っていない？<br>―SE の本質が理解できていない者は，統計学が理解できていない？<br>―帰無仮説下での解説しかしない，入門的統計学的教科書の招来する災害？ |
| 4. 統計学的推論：「検定（statistical test）vs. 推定（estimation）」<br>―検定の p 値の方が，例えば，5%有意水準（level of significance）を切ったら，「統計学的に有意（S）」と白黒を明確に判定できるので，優れている．（×） | ―検定と推定の等価性や CI（Confidence Interval）と SE との近親性を考えたことがあるか？ |
| 5. 統計学的有意性 vs. 専門分野的有意性＊<br>―検定で，両群の「差」が「統計学的に有意（S）」となった場合，「差」の存在が検証されたのだから，それ以上何も考える必要はない．（×）<br>＊：筆者流造語か？ | ―こうした「有意差症候群（significantosis）」の pandemic の元凶は何か？<br>―有意差症候群とは，NS ＝同等論，S ＝専門分野的に有意と誤解する症候群<br>―今回の同等性試験では，どの項目でどのようになることが，この問題に該当するのか？ |

Table 4　統計学的視点から観た，「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の要点・急所　―　各論

| 急所要点としての概念・項目など（×：世間で見かける誤解） | guideline での対応や筆者の解説・付言（大半が然り．★での区別せず） |
|---|---|
| 1. Cross-over design study vs. guidelines（EU, USA も含む）<br>―持ち越し効果（carry-over effect）対応をどうする？ | ―cross-over design は，効率的評価可能な design として歓迎すべし<br>―同等性試験では，その design の性質と薬物の体液中からの経時的消失が普通であることとの整合性からも妥当<br>―群効果と持ち越し効果との交絡<br>旧 guideline：持ち越し効果：S ＆群効果：S の場合には，考察を付与することで，OK<br>「順序効果」と「時期効果」の概念とその弁別が難解であり，世間的に混同・誤解が多い．<br>（江島ら論文 [1]は，正確！）<br>―新 guideline：考察は不要 |
| 2. 補間法<br>―AUC<br>―lag 時間<br>―経時的平均溶出率（溶出率曲線） | ―AUC の台形法での算出も，含めて，線形（直線）補間法であることを理解すること<br>―複雑な手法でなくて，それで十分，かつ妥当と考える． |
| 3. 対数変換は，何故必要か？<br>―必ず，変換すべきか？ | ―薬物動態学的 parameter においては，tmax 以外は，対数正規分布することが多い．<br>―正規分布しないで，対数正規分布することが知られている paramter の存在が，薬物動態学の分野では，先駆的に把握されている．<br>―それに対して，他の分野では，evidence もなく，洞察もしないで，盲目的に「正規分布」するとしている傾向がある．<br>―対数変換することで正規分布化するかどうかが，「変換」の是非の基準である．「変換」は，統計学的合理性の視点からの方便でしかない！ |
| 4. 対数変換と，「0」処理はどうするか？ | ・対数正規分布することが確かであれば，<br>―定量限界値，例えば，8pg ＞は，× 1/2 として，8 × 1 ／ 2 = 4pg とする．<br>―0 ⇒ 1 として，log1 = 0 とする．<br>―統計解析には，変換後の parameter を採用するのが better |
| 5. あるべき同等性の検証方法とその条件とは？<br>―同等なのだから，「差」が存在してはならない？（×） | ―「許容限界」という概念は，妥当性がある．<br>―「許容限界」の設定，つまり，どの程度の「「差」Δ までは許容するかは，誰がどのような視点から設定すべきか？<br>―統計学者ではない．各分野の専門家がなすべきである． |

| | |
|---|---|
| 6. 検定：「片側 vs. 両側」<br>―同等性試験では，何故，前者(2つの片側検定)であるべきか？ | 1. 2つの片側検定　例：$\alpha = 5\%$（片側）<br>$H_0$：$\mu \leqq \theta 1$　　片側で検定．右端だけの保証，左端の保証は不要！<br>$H_0$：　　$\theta 2 \leqq \mu$　片側で検定．左端だけの保証，右端の保証は不要！<br>⇒　両方が「棄却」できた時，つまり，<br>$H_0$：$\mu \leqq \theta 1$　棄却　⇒　$H_1$：$\theta 1 < \mu$<br>&<br>$H_0$：$\theta 2 \leqq \mu$　棄却　⇒　$H_1$：$\mu < \theta 2$<br>↓<br>$H_1$：$\theta 1 \leqq \mu \leqq \theta 2$　を「採択」<br>⇒　特定したい(残したい)のは，「中央」．外したいのは，「外側：両端」<br>2. 通常の検定<br>⇒　特定したい(残したい)のは，「外側：両端」．外したいのは，「中央」 |
| 7. 片側：「検定 vs. 推定」<br>―同等性試験以外では，推定(点推定値±信頼区間)が理解し易いが……<br>―推定も片側で良いか？ | ―2つの片側検定　$\alpha = 5\%$（片側）vs. 片側推定<br>―上記6. の「変換」した$\theta 1$，$\theta 2$での片側$\alpha$検定と，両側$(1 - 2\alpha)$信頼区間とは，「等価」になる<br>―推定においても，下限については，片側5%で，上限についても同様 |
| 8. 消費者危険率 vs. 生産者危険率<br>―換言すれば，どんな用語になるか？<br>―通常の試験での検定と同等性試験での検定とでの相異は？ | 1. 通常の試験での検定<br>―消費者危険率(consumer's risk)：無効な物が有効として流布<br>＝第1種の過誤$\alpha$：「差無し」を「差有り」とする誤判定<br>―生産者危険率(producer's risk)：有効なのに無効として没<br>＝第2種の過誤$\beta$：「差有り」を「差無し」とする誤判定<br>2. 同等性の試験での検定<br>―消費者危険率(consumer's risk)：「非同等(差有り)」な物が「同等(差無し)」として流布<br>⇒　通常の第1種の過誤$\alpha$：「差無し」を「差有り」とする誤判定とは，「逆」なことに注意！<br>―生産者危険率(producer's risk)：「同等(差無し)」な物が「非同等(差有り)」として没<br>⇒　通常の第2種の過誤$\beta$：「差有り」を「差無し」とする誤判定とは，「逆」なことに注意！ |
| 9. 平均値の「差」と推定(信頼区間)<br>―許容限界Δは，guideline では，どの略号に対応するか？ | 1. $\mu$：未変換：$(\mu t - \mu r)/\mu r$　変換：$\log(\mu t) - \log(\mu r) = \log(\mu t/\mu r)$<br>$\theta 1$：未変換：－0.2，$\theta 2$：＋0.2，変換：$\theta 1$：log(0.80)，$\theta 2$：log(1.25)<br>―相対化した「差」は，<br>$(\mu t - \mu r)/\mu r$<br>$\mu t$：試験製剤母平均値，$\mu r$：試験製剤母平均値<br>許容限界Δを，guideline では，$\theta$と表記している．原則として，$\theta = \pm 0.20$とされる．<br>―Q：$(\mu_t - \mu r)/\mu r$が±0.20となる例を考えること<br>―A：＋0.2⇒$\mu r = 100$，$\mu t = 120$，－0.2⇒$\mu r = 100$，$\mu t = 80$<br>―これを，guideline では，「未変換データ」としている．これは，対数「変換データ」に対比させて使用されている．<br>⇒　この場合には，推定，つまり，信頼区間法で同等性を検証するには，<br>$-0.20 < (\mu t - \mu r)/\mu r < +0.20$　または，<br>$0.80 < \mu t/\mu r < 1.20$<br>となることである． |

| | |
|---|---|
| 10. 平均値の「差」vs.「比」<br>―何故，「比」が出現するのか？ | ―本来は，相対的「差」を使用したい．つまり，<br>$(\mu t - \mu r)/\mu r$<br>―しかし，data が「対数」正規分布する場合には，正規分布にするためには，$\log(\mu t)$，$\log(\mu r)$と対数変換する必要がある．<br>―対数変換後は，「差」は，<br>$\log(\mu t) - \log(\mu r)$<br>と処理できる．ここで，着眼すべきは，式を変形すると，<br>$\log(\mu t) - \log(\mu r) = \log(\mu t/\mu r)$<br>と「差」は「比」の変換される．しかも，既に，「比」になっているので，未変換の場合と異なり，これを，更に /$\log(\mu r)$とする必要はない．<br>Q：下限を，未変換下限 0.80 と一致させるすると，上限は，どうなるか？<br>―A：$\log(\mu t/\mu r) = \log(0.80) \Rightarrow -0.223$ が対数変換後，逆に，変換前では，指数 $\exp(-0.223) = 0.80$．変換後の分布において，その対称点は，0.223．これに対応する，未変換の点は，指数 $\exp(0.223) = 1.25$ となる．$\log(1.25) = 0.223$．まとめると，<br>1. 対数正規分布においては，変換後の世界の「差」が，未変換の世界での「比」の変換で表現されること<br>2.「比」の下限を，正規分布での下限 0.80 に揃えた時，「比」の上限は，1.25 となる．<br>―つまり，左右（上下）対称とはならない．正規分布の時の，「対称」信頼区間に対して，「非対称」信頼区間になる．これを，guideline では，これを，信頼区間（最短，非対称）と表現している．<br>3.「比」の場合には，推定，つまり，信頼区間法で同等性を検証するには，<br>$0.80 < \mu t/\mu r < 1.25$<br>となること<br>4. これを，対数変換後の「差」で表現すると，<br>$-0.233 < \log(\mu t) - \log(\mu r) < +0.233$ |
| 11. 同等性の検証 vs. 必要例数（sample size）<br>―「差」が「0」であることの検証であるために，差が「0 でない」ことを検証する，通常の検証（「優越性の検証」と呼ばれる）に比較して，より多数の例数を必要とする．（×）<br>―同等，つまり，$\Delta = 0$ であることを検証するのであるからして，例えば，信頼区間の上下限が許容範囲に収まったとしても，同等性の検証ができたとは，すべきではない．（×）<br>―特に，例数を増やせば，信頼区間の上下限が許容範囲に収まるから，その点からも不合理である． | ―同等性許容限界 $\Delta$ に注目！<br>―同等性許容限界 $\Delta$ に，信頼区間を収めるには，例数は，どうなるか？ |
| 12. 同等性の検証における $\delta$ の設定 vs. 必要例数（sample size）<br>―「差 $\delta$」と「許容限界 $\Delta$」とは，同じである．（×）<br>―「差 $\delta$」あるいは，比でも同じだが，$\delta > 0$（比では，$> 1.0$）を大きくすると，必要例数は，優越性の検証と同様に，少なくなる．（×）<br>―差 $\delta = 0$ という帰無仮説に対応する，比での帰無仮説は，0 である．（×） | ―実際の存在が想定される差が $\delta$，$\Delta$ は，期待される差 0 の上下に揺らいで良い（許容できる）範囲の程度に関する定義<br>―$0 \pm \Delta$ に収まる確率が，$\delta = 0$ と $\delta > 0$ とで，どちらが高いかを考えること |
| 13. 必要例数の設定 vs. guidelines（EU, USA も含む）での記載 | ―日本：特定せず<br>―EU，USA：例数 $n \geqq 12$<br>⇒ いずれも，統計学的な根拠はなし<br>⇒ 算出に必要となる事前情報があれば，最初から算出して試験をすることが望ましい．しかし，有用な事前情報を得るのは，困難なことが普通であろう．<br>―そうした場合には，溶出試験や許容差としての $\delta$（既述の許容範囲 $\Delta$ ではない！）を設定して設計するのも 1 つの方法・接近法である．<br>⇒ 例数計算法は，「Q & A」に紹介されている文献を参照<br>⇒ 例数計算法では，$\Delta$，$\delta$（理想的には，0），バラツキ $\sigma$，$\alpha$，$\beta$ が例数決定因子となっていることを理解すること |
| 14. 追加試験と逐次検定法・多重性の問題 | ―日本：preliminary study and pivotal study[*1)]<br>予試験（本試験）で検証できれば，そこで終了して OK<br>例数追加（add-on subject）試験：1 回のみ許容．protocol に事前明記<br>逐次検定法を容認した訳ではない．ヒトでの試験を配慮した例外的な措置<br>1 回の試験で結論を得ることを目標として，十分な被験者で試験を開始すること<br>追加試験に起因する「第 1 種の過誤の増大」は，問題にならないであろうとの見解（「Q & A」参照）<br>―EU，USA：pivotal study [*1)]<br><br>*1) Rainer Brunschier, "Generic Submissions in Japan from a Global Generic Player's Perspecitve", ジェネリック研究 , 2008 ; 2 : 15-28. |

〔一　般　論　文〕

# ジェネリック医薬品の使用に対する薬剤師および患者の意識調査

## A Questionnaire Survey of Pharmacist and Patient Attitudes towards Generic Drugs

福本　恭子[*a]，大石　美也[b]，大久保　亜弥[c]，大久保　耕嗣[d]，齊藤　幹央[e]，栗原　敬子[e]，
三浦　雅彦[f]，山岸　美恵子[g]，小林　貴志[h]，鹿島　亜沙美[h]，鈴木　光幸[h]，三星　知[i]，
山田　仁志[i]，上野　和行[a]

Kyoko Fukumoto[*a], Miya Oishi[b], Aya Ohkubo[c], Koji Ohkubo[d], Mikio Saitoh[e], Keiko Kurihara[e], Masahiko Miura[f], Mieko Yamagishi[g], Takashi Kobayashi[h], Asami Kashima[h], Mitsuyuki Suzuki[h], Satoru Mitsuboshi[i], Hitoshi Yamada[i], Kazuyuki Ueno[a]

[a]新潟薬科大学薬学部薬物動態学研究室
[b]ダイチク
[c]株式会社市民調剤
[d]越後メディカル
[e]共栄堂　しばたセンター薬局
[f]株式会社　エヌ・エム・アイ
[g]新潟メディカルプラン
[h]済生会新潟第二病院
[i]下越病院

Received September 11,2008
Accepted December 15, 2008

**Objective**: In recent years, in the face of growing pressure exerted by the cost of medical care in Japan, the Ministry of Health, Labour and Welfare has actively promoted the use of generic drugs (GEs) to reduce medical costs. However, the actual consumption of GEs has not demonstrated any clear increase. The aims of this study were to assess the attitudes of patients and pharmacists towards GEs and to propose a strategy for increasing their use.
**Methods**: We conducted a survey of 479 hospital pharmacists and 356 community pharmacists, as well as 2483 patients in February 2008, using a self-administered questionnaire about attitudes towards GEs.
**Result**: Most of the pharmacists surveyed provided an affirmative response regarding the use of GEs. However, only 34 % of the hospital pharmacists and 23 % of the community pharmacists said they would agree to use GEs if they were patients. In addition, the recommendation rate for the use of GEs differed among pharmacists: 18 % of the hospital pharmacists and 48 % of the community pharmacists recommended the use of GEs to patients. Although 39 % of the patients agreed to use GEs, the proportion of prescriptions for GEs was only 10 % . Moreover, the recognition rate of GEs by elderly persons was low.
**Conclusion**: These results suggest that although patients agreed to use GEs, pharmacists showed no assertive action in switching to GEs. To promote the use of GEs, patients and pharmacists need to be better

[*]〒 956-8603　新潟県新潟市秋葉区東島 265-1
新潟薬科大学薬学部薬物動態学
TEL : 0250–25–5279　FAX : 0250–25–5278
E-mail : fukukyo@nupals.ac.jp

informed and educated about GEs by pharmaceutical companies, and through drug education. Increasing knowledge about GEs and enhancing the motivation to use GEs among patients and pharmacists will undoubtedly be an effective strategy for increasing GE use.

**Keywords**: generic drug, questionnaire survey, pharmacists, patients

近年，国民医療費削減の一環としてジェネリック医薬品（以下 GE 医薬品）の使用が勧められているが，GE 医薬品の使用は促進されていないのが現状である．そこで，GE 医薬品の使用促進における問題点を明らかにすることを目的に，GE 医薬品に関する意識調査を行った．対象は，新潟県内の病院薬剤師 479 名，保険薬局薬剤師 356 名，および新潟県内の保険薬局来局患者 2483 名であり，調査実施期間は 2008 年 2 月の 1 ヶ月間とした．70％の薬剤師が GE 医薬品の使用に賛成していた．しかし，患者として服用したいと答えた薬剤師は，病院薬剤師 34％，保険薬局薬剤師 23％であった．GE 医薬品への変更を勧めている薬剤師は，病院薬剤師 18％，保険薬局薬剤師 48％であり，薬剤師は GE 医薬品の使用に賛成しているが不安も多く，それは病院薬剤師で強い傾向が認められた．
GE 医薬品を服用希望のある患者は 39％であったが，実際に GE 医薬品を服用しているのは 10％であった．GE 医薬品という言葉を知らない患者ほど有意に高齢であった．本結果では，病院薬剤師と保険薬局薬剤師共に，ジェネリック医薬品の使用には強く賛成していることが認められた．しかし，使用に関しては不安を持っていることや，実際に患者としてジェネリック医薬品を服用するには迷いがあることが明らかとなった．患者側には GE 医薬品の選択希望はあるが，処方せんに GE 医薬品が含まれているかを知る患者は少数であることが明らかとなった．GE 医薬品に対する薬剤師および患者の意識向上を図るための教育環境の育成が必要であることが示唆された．

**キーワード**：ジェネリック医薬品，先発医薬品，意識調査，薬剤師

## 緒　言

わが国の国民医療費は 2005 年度に約 33 兆円に達し，これは国民所得の 9％に当たり，年々増加していることが問題となっている[1]．そこで国民医療費削減の一環としてジェネリック医薬品の使用が勧められている．2006 年 4 月の改定では，処方せんに「後発医薬品への変更可」のチェック欄を設け，処方せんに記載した先発医薬品をジェネリック医薬品に変更しても差し支えない旨の処方医による意思表示が行いやすくなった．近年，企業によるジェネリック医薬品に関する広告の影響もあり，広く国民にジェネリック医薬品という言葉そのものは浸透していると考えられるが，2007 年 7 月の保険薬局における調査では，「後発医薬品への変更可」欄に処方医の署名等がある処方せんのうち，実際にジェネリック医薬品に変更された処方せんの割合は 8.2％であり[2]，先発医薬品からジェネリック医薬品に変更された処方せんの割合は低く，ジェネリック医薬品の普及は十分とはいえない状況が明らかとなっている．そこで，ジェネリック医薬品の有効利用推進と，それに関わる薬剤師への支援を目的に，薬剤師および患者を対象にジェネリック医薬品に対する意識調査を行い，現状および問題点を把握すると共に，ジェネリック医薬品の使用促進のための指針について検討した．

## 方　法

### 1．対象

新潟県に所在する医療機関および保険薬局に在籍する薬剤師を対象に，ジェネリック医薬品に関する自記入式アンケートを郵送により配布および回収し調査を実施した．同様に，新潟市内に所在する保険薬局に来局した患者を対象に，ジェネリック医薬品に関する自記入式アンケートを配布し，配布日に回収した．調査実施期間は 2008 年 2 月の 1 ヶ月間とし，保険薬局来局患者に対するアンケートは，調査期間のうち任意の 2 週間を配布・回収期間とした．

また，本学の 3 年生 192 名を対象に，ジェネリック医薬品の品質および医療経済からみたジェネリック医薬品の有効利用に関する講義の前後にアンケートを配布および回収し，ジェネリック医薬品に対する意識調査を行った．

### 2. 解析

統計解析ソフトには，エクセル統計 Statcel を用い，検定には *t* 検定を行った．

### 3. 設問項目

アンケートの設問は Table 1 ～ 3 の通りである．

## 結　果

病院薬剤師 479 名（男性 204 名，女性 270 名，不明 5 名），保険薬局薬剤師 356 名（男性 113 名，女性 243 名）より回答を得た．平均年齢は，病院薬剤師 38.5 歳，保険薬局薬剤師 33.4 歳であった．回収率は，病院薬剤師 68.2％，保険薬局薬剤師は 74.9％であった．また 2483 名（男性 913 名，女性 1539 名，不明 31 名）の患者より回答を得た．平均年齢は，52.6 歳であった．

### 1. 薬剤師対象アンケート

#### 1-1. ジェネリック医薬品の使用に対する意識

「ジェネリック医薬品の使用に賛成でしょうか」（設問 2）には，病院薬剤師 70.1％，保険薬局薬剤師 77.0％が賛成した．一方で，「ジェネリック医薬品に対して不安をもたれていますか」（設問 3）には，「不安がある」と答えたのは，病院薬剤師 85.4％，

Table 1　薬剤師対象アンケート

| | 設　問 | 選択肢 |
|---|---|---|
| 1 | 年齢、性別 | |
| 2 | ジェネリック医薬品の使用に賛成でしょうか。 | 賛成、反対 |
| 3 | ジェネリック医薬品に対して不安をもたれていますか。 | はい、いいえ |
| 4 | 「はい」と答えられた方へ、ジェネリック医薬品に対して不安と思うところは何でしょうか。 | 同等性、副作用、情報不足、安定供給、その他 |
| 5 | 薬剤師からジェネリック医薬品への変更を勧めていますか。 | はい、ときどきある、ない |
| 6 | 「勧めていない」と答えられた方へ、変更を勧めない理由は何でしょうか。 | 安全性が十分でないと判断している、情報不足で分からない、ジェネリック医薬品への変更の指示がない、安定供給が不安、在庫管理が大変、業務量が増える、その他 |
| 7 | ジェネリック医薬品についてもっと知りたいと思いますか。 | はい、いいえ、どちらでもない |
| 8 | もしあなたが患者としたらジェネリック医薬品を服用しますか。 | 服用する、服用しない、どちらでもない |

Table 2　患者対象アンケート

| | 設　問 | 選択肢 |
|---|---|---|
| 1 | 年齢と性別 | |
| 2 | ジェネリック医薬品という言葉をご存知でしたか。 | はい、いいえ |
| 3 | 「はい」と答えられた方へ、<br>最初に何で知りましたか、あるいは誰に教えられましたか。 | テレビ、新聞、ポスター・パンフレット類、医師、薬剤師、知人、その他 |
| 4 | ジェネリック医薬品を服用したいと思いますか。 | はい、いいえ、どちらでもない |
| 5 | 「いいえ」と答えられた方へ、<br>服用したくない理由は何でしょう。 | 効果に対して不安がある、副作用に不安がある、今の薬を変えたくない、その他 |
| 6 | 服用されている薬の中にジェネリック医薬品が含まれていますか。 | 含まれている、含まれていない、わからない |
| 7 | 「含まれている」と答えた方へ、<br>ジェネリック医薬品を服用した感想を教えてください。 | 薬の費用が安くなった、効果が上がった気がする、効果が下がった気がする、その他 |
| 8 | ジェネリック医薬品の使用に関して、医師・薬剤師に相談されたことはありますか。 | はい、いいえ |
| 9 | 薬の費用が高いと思いますか。 | 高い、普通、高くない、わからない |
| 10 | 1 ヶ月の薬の費用は大体どの程度でしょうか。 | 自己負担なし、1000 円以下、1000 ～ 2500 円、2500 ～ 5000 円、5000 ～ 10000 円、10000 円以上 |
| 11 | 健康保険は次のうちどれでしょう。 | 国民健康保険、社会保険、共済組合保険 |

Table 3　講義前および講義後における学生対象アンケート

| | 設問　（設問 1，2 は講義前のみ） | 選択肢 |
|---|---|---|
| 1 | ジェネリック医薬品という言葉をご存知でしたか。 | はい、いいえ |
| 2 | 「はい」と答えた学生へ、<br>最初に何で知りましたか、あるいは誰に教えられましたか。 | テレビ、新聞、ポスター・パンフレット類、医師、薬剤師、知人、本講義、その他 |
| 3 | もし患者としたら、ジェネリック医薬品を服用したいと思いますか。 | はい、いいえ、どちらでもない |
| 4 | 「いいえ」と答えた学生に対して、<br>服用したくない理由は何でしょうか。 | 効果に対して不安がある、副作用に不安がある、わからないため先発薬がいい、その他 |
| 5 | 親族に患者がいたら、ジェネリック医薬品を勧めますか。 | はい、いいえ、どちらでもない |
| 6 | ジェネリック医薬品の使用に賛成でしょうか。反対でしょうか | 賛成、反対 |
| 7 | 医療経済的な考え方は薬剤師にとって非常に大きな問題であることを認識していますか。 | はい、いいえ、どちらでもない |

Table 4　病院および保険薬局薬剤師のジェネリック医薬品に対する不安感と不安理由（設問 3,4）

| 回　答 | | 病院薬剤師（%） | 保険薬局薬剤師（%） |
|---|---|---|---|
| はい | | 85.4 | 81.2 |
| | 同等性 | 32.2 | 28.7 |
| | 情報不足 | 30.1 | 25.9 |
| | 安定供給 | 19.7 | 26.2 |
| | 副作用 | 14.9 | 16.2 |
| | その他 | 3.1 | 3.0 |
| いいえ | | 13.4 | 18.5 |
| その他 | | 1.2 | 0.3 |

Table 5　病院および保険薬局薬剤師によるジェネリック医薬品への変更有無（設問 5,6）

| 回　答 | | 病院薬剤師（%） | 保険薬局薬剤師（%） |
|---|---|---|---|
| はい | | 2.1 | 7.3 |
| 時々ある | | 16.1 | 41.6 |
| いいえ | | 79.5 | 51.1 |
| | ジェネリック医薬品への変更指示がない | 22.1 | 23.9 |
| | 情報不足で分からない | 17.8 | 18.1 |
| | 在庫管理が大変 | 10.9 | 20.8 |
| | 安全性が十分でないと判断している | 11.4 | 6.4 |
| | 安定供給が不安 | 7.1 | 13.1 |
| | 業務量が増える | 3.5 | 10.6 |
| | その他 | 27.2 | 7.2 |
| その他 | | 2.3 | 0.0 |

保険薬局薬剤師 81.2％であった（Table 4）．その理由は，同等性，情報不足が多く，保険薬局薬剤師は安定供給も不安材料として上位にあげていた．

**1-2.　ジェネリック医薬品への変更に対する意識**

「ジェネリック医薬品への変更を勧めていますか」（設問 5）に「いいえ」と回答したのは病院薬剤師 79.5％，保険薬局薬剤師 51.1％であった（Table 5）．勧めていない理由は，病院薬剤師では「その他」が最も多く，次に「変更指示がない」，「情報不足で分からない」が上位を占めていた．一方，保険薬局薬剤師では「変更指示がない」，「在庫管理が大変」，「情報不足で分からない」が上位を占めていた．

ジェネリック医薬品への変更に対する意識について，年齢別に解析した結果を Fig. 1 に示す．病院薬剤師および保険薬局薬剤師共に，変更を勧める割合は年齢が高くなるにしたがい増加傾向にあったが，いずれの年齢層においても病院薬剤師は 70％以上が変更を勧めていなかった．

**1-3.　ジェネリック医薬品に関する情報の収集への意識**

「ジェネリック医薬品についてもっと知りたいと思いますか」（設問 7）に，「はい」と回答したのは病院薬剤師 53.9％，保険薬局薬剤師 75.9％であった．「いいえ」と回答したのは，病院薬剤師 5.1％，保険薬局薬剤師 10.0％とわずかであった．ジェネリック医薬品に関する情報の収集への意識について，年齢別に検討した結果，「ジェネリック医薬品についてもっと知りたいと思いますか」（設問 7）に，「はい」と答えたのは，病院薬剤師，保険薬局薬剤師共に 20 代が最も高く，病院薬剤師では 66.9％，保険薬局薬剤師では 81.5％を占めた．病院薬剤師では 50 代以上で 42.3％に減少したが，保険薬局薬剤師では年齢に関わらず約 70％を占め，保険薬局薬剤

師がジェネリック医薬品に関する情報の収集を強く望んでいることが示唆された．一方，「どちらでもない」との回答は病院薬剤師で平均 35.9％を占め，これは年齢の上昇とともに増加傾向にあった．

### 1-4．患者の立場とした場合のジェネリック医薬品の選択に対する意識

患者の立場とした場合のジェネリック医薬品の選択に対する意識について，結果を Fig. 2 に示す．「もしもあなたが患者としたらジェネリック医薬品を服用しますか」(設問 8) に「服用する」と回答したのは，病院薬剤師 33.3％，保険薬局薬剤師 42.5％であった．一方，「どちらでもない」と回答した薬剤師のうち (病院薬剤師 32.5％，保険薬局薬剤師 34.1％)，設問 2 で「ジェネリック医薬品の使用に賛成でしょうか」に「賛成」と回答したのは，病院薬剤師 74.8％，保険薬局薬剤師 76.9％であった．したがって，自身における服用の意思が明確でない薬剤師においても，ジェネリック医薬品の使用を賛成する割合は高かった．

## 2．患者対象アンケート結果

### 2-1．ジェネリック医薬品の認知状況

「ジェネリック医薬品という言葉をご存知でしたか」(設問 2) に「知っている」と回答した患者は 70.0％であった．ジェネリック医薬品の認知状況を年齢別に検討した結果を Fig. 3 に示す．ジェネリック医薬品という言葉を知っている群の平均年齢は 49.3 歳，知らない群の平均年齢は 60.2 歳であり，認知度が低いほど有意に高齢であった (P<0.001)．「知っている」と回答した患者に対する設問である「最初に何で知りましたか」には，71.3％の患者がテレビから情報を得たと回答した．

### 2-2．ジェネリック医薬品の服用に対する意識

「ジェネリック医薬品を服用したいと思いますか」(設問 4) に，39.1％が「はい」，11.6％が「いいえ」，40.3％が「どちらでもない」と回答した (Table 6)．「いいえ」と回答した患者の服用したくない理由は，「今の薬を変えたくない」が 31.4％と最も多かった．

### 2-3．服用中の薬に対する認識

「服用されている薬の中にジェネリック医薬品が

Fig. 1　病院および保険薬局薬剤師によるジェネリック医薬品への変更有無に対する年齢別解析

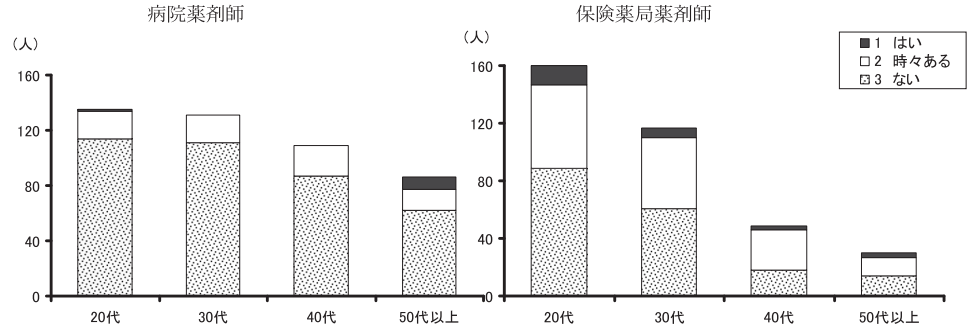



Fig. 2　病院および保険薬局薬剤師によるジェネリック医薬品の服用可否

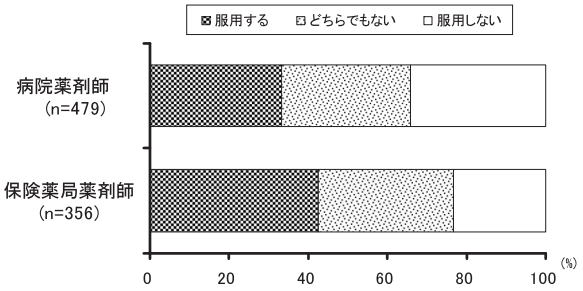
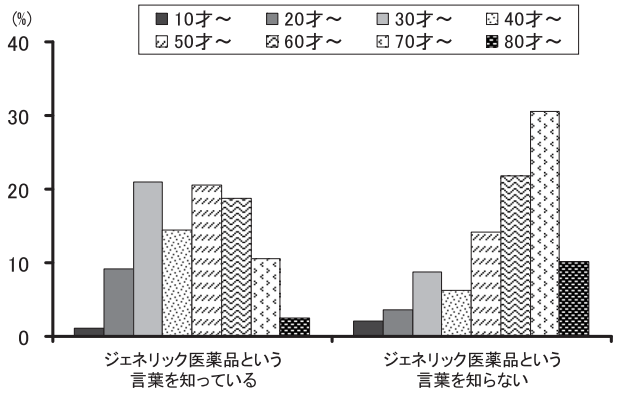



Fig. 3　患者によるジェネリック医薬品に対する認識への年齢別解析 (設問 2)



含まれていますか」（設問 6）に，10.3％が「含まれている」と回答した（Table 7）．設問 6 で「含まれている」と回答した患者のジェネリック医薬品に対する認識は，「費用が安くなった」と感じた患者が 59.2％を占めた．一方，「効果が下がった」と感じた患者は 1 名のみであった．

服用中の薬に対する認識とジェネリック医薬品の認知状況との関係を Fig. 4 に示す．ジェネリック医薬品という言葉を知っている群においても，服用中の薬にジェネリック医薬品が含まれているかを明確に把握しておらず，「わからない」と回答した患者が 56.0％を占めた．

### 2-4. ジェネリック医薬品の使用に関する意識

「ジェネリック医薬品の使用に関して，医師・薬剤師に相談されたことはありますか」（設問 8）に，8.3％が「はい」，84.3％が「いいえ」と回答した．認知状況により比較した結果，「はい」と回答した患者は，ジェネリック医薬品という言葉を知っている患者で 11.1％，知らない患者で 1.6％であった．したがって，ジェネリック医薬品という言葉を知らない患者で相談していない傾向が認められた．

### 2-5. 薬剤費に対する意識

「薬の費用が高いと思いますか」（設問 9）に対し，34.0％が「高い」，29.3％が「普通」，7.2％が「高くない」，29.5％が「わからない」と回答した．そこで，薬剤費に対する意識と実際の薬剤負担額との関係を検討するため，「1 ヶ月の薬の費用は大体どの程度でしょうか」（設問 10）に対する回答を，薬剤費に対する意識（設問 9）のそれぞれ 4 群に分けて検討した（Fig. 5）．その結果，「高い」と回答した群では患者の 56.8％が 2500 円以上であった．「普通」や「高くない」と回答した群では，2500 円以下の患者が約 70％を占めた．したがって，薬剤費が 2500 円以上であると患者の印象では「高い」と感じることが示唆された．

ジェネリック医薬品の認知状況により対象を分け，薬剤費に対する意識を検討した結果，「高い」と回答したのは，ジェネリック医薬品という言葉を知っている群では 39.7％，知らない群では 18.7％であり，「わからない」と回答したのは，ジェネリック医薬品という言葉を知っている群では 25.1％，知らない群は 41.0％であった．認知状況により薬剤負担額に差は認められなかったため，ジェネリッ

Table 6　患者によるジェネリック医薬品の服用希望と服用拒否理由（設問 4,5）

| 回答 | | 回答率（%） |
|---|---|---|
| はい | | 39.1 |
| いいえ | | 11.6 |
| | 今の薬を変えたくない | 31.4 |
| | 効果に不安がある | 19.2 |
| | 副作用に不安がある | 16.0 |
| | その他 | 33.3 |
| どちらでもない | | 40.3 |

Table 7　現在服用中のジェネリック医薬品に対する患者の認識（設問 6）

| 回答 | | 回答率（%） |
|---|---|---|
| 含まれている | | 10.3 |
| | 費用が安くなった | 59.2 |
| | 効果が上がった | 5.7 |
| | 効果が下がった | 0.4 |
| | その他 | 34.7 |
| 含まれていない | | 22.7 |
| わからない | | 57.4 |
| その他 | | 9.6 |

Fig. 4　現在服用中のジェネリック医薬品に対する患者の認識への認知度別解析（設問 6）

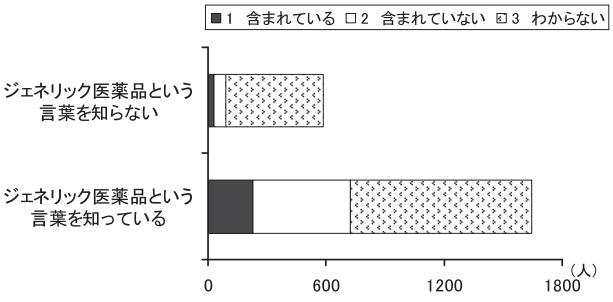
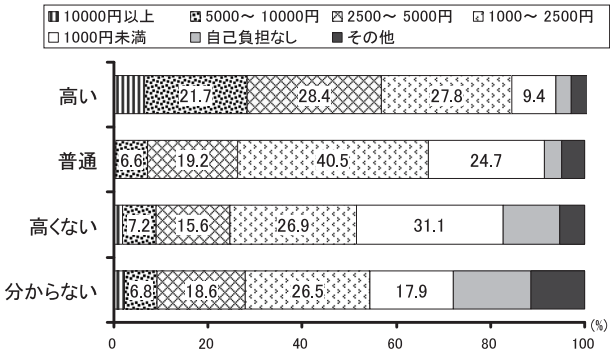



Fig. 5　薬剤費に対する患者の意識別 1 ヶ月平均薬剤費（設問 5,6）



ク医薬品という言葉を知っている患者ほど，薬剤負担に対して「高い」という意識が強く，ジェネリック医薬品という言葉を知らない患者ほど，薬剤負担に対して関心が低いことが示唆された．

### 3. 学生アンケート結果

「もし患者としたらジェネリック医薬品を服用したいと思いますか」（設問 3）に，「はい」と回答したのは講義前 44.8％であったが，講義後 72.9％に増加した（Table 8）．また，‘回答なし’の学生は講義後認められなかった．「いいえ」と回答した学生は，講義前 20.8％であったが，講義後 6.3％に減少し，その理由として「わからないため先発医薬品がいい」と回答した学生は，講義前は 31.9％であったが講義後は 0％であった．「分からない」，「どちらでもない」あるいは ‘回答なし’ など，明確な意思を示さない回答は，講義前と比較して講義後は 40％減少した．「親族に患者がいたらジェネリック医薬品を勧めますか」（設問 5）に「はい」の回答は，講義前29.8%から講義後57.8%と約2倍に増加した．また，「どちらでもない」の回答は講義前 50.8％から講義後 34.4％に減少した．「ジェネリック医薬品の使用に賛成でしょうか」（設問 6）に「賛成」の回答は，講義前 88.0％から講義後 96.9％に増加し，講義後には ‘回答なし’ は 0 人であった．

## 考　察

### 1．薬剤師対象アンケート結果

#### 1-1．ジェネリック医薬品に対する意識

病院薬剤師および保険薬局薬剤師を対象としたアンケート結果より，薬剤師はジェネリック医薬品の使用は賛成する一方で，ジェネリック医薬品へ変更を勧める割合は半数以下であった（Table 5）．ジェネリック医薬品への変更を勧めていない理由として，情報不足や在庫管理などが挙げられていたが，病院薬剤師で最も高い回答は「その他」であった．変更不支持理由として現在までの調査で多くを占めてきた「情報不足」，「安定供給」，「安全性」など以外に，病院薬剤師には漠然とした不安が存在することが示唆された．

Table 8　学生によるジェネリック医薬品の服用希望と服用拒否理由（設問 2）

| 回答 | | 講義前（%） | 講義後（%） |
|---|---|---|---|
| はい | | 44.8 | 72.9 |
| いいえ | | 20.8 | 6.3 |
| | 効果に対して不安がある | 46.8 | 57.1 |
| | 副作用に不安がある | 10.6 | 35.7 |
| | わからないため先発医薬品がいい | 31.9 | 0.0 |
| | その他 | 10.6 | 7.1 |
| どちらでもない | | 31.3 | 20.8 |
| 回答なし | | 3.1 | 0.0 |

#### 1-2．ジェネリック医薬品に対する意識と年齢および施設差

ジェネリック医薬品への変更の働きかけは，病院薬剤師では，年齢が高くなるにしたがい増加傾向にはあったものの 70％以上の薬剤師が変更を勧めていなかった．一方，保険薬局薬剤師では，40 代の薬剤師がジェネリック医薬品への変更を積極的に勧めており，20 代および 30 代の薬剤師では約半数がジェネリック医薬品への変更を勧めていた．また，ジェネリック医薬品に関する情報の収集希望は，保険薬局薬剤師では年齢に関わらず，約 70％以上であり，保険薬局薬剤師はジェネリック医薬品に関する情報の収集を強く望んでいることが示唆された．一方，「どちらでもない」との回答が病院薬剤師で多く認められ，これは年齢の上昇とともに増加傾向にあった．薬剤師はジェネリック医薬品に対する情報収集の必要性を感じており，ジェネリック医薬品への変更も勧めているが，本研究結果では，ジェネリック医薬品に対する関心度は年代，在籍施設が病院であるか，保険薬局であるか，などにより異なることが認められた．

### 2．患者対象アンケート結果

#### 2-1．ジェネリック医薬品の認知状況

2006 年に実施された外来患者におけるジェネリック医薬品の認知に関するアンケート調査では「後発医薬品を知っていますか」に対して 49.4％の患者が「知っている」と回答した[3]．本研究結果では 70.0％で増加傾向にあり，情報源の多くをテレビが占めていた．日本薬剤師会による保険薬局対象調査でも，ジェネリック医薬品に変更された理由として一部負担金の軽減とテレビなどのコマーシャルによる影響が挙げられている[4]．一方，本研究結果

ではジェネリック医薬品について薬剤師から情報を得たと回答した患者はわずか5％であり，医療機関からの情報発信が弱いことが示唆された．

ジェネリック医薬品という言葉の認知状況には年齢のばらつきが認められ，知らない患者ほど有意に高齢であることが明らかとなった．Tanaka et al. も同様に，ジェネリック医薬品の認知率が低い患者ほど，有意に高齢者であったことを示している[3]．また，ジェネリック医薬品の認知率が低い患者ほど，薬剤の費用についても関心が低い傾向が認められた．

**2-2. ジェネリック医薬品に対する意識**

ジェネリック医薬品を実際に服用したいかという設問に「はい」と回答した患者は43.0％であり，「いいえ」と回答した患者は12.8％であった．「いいえ」と回答した患者の理由で「今の薬を変えたくない」が最も上位を占めていた．効果や副作用の懸念以外に，薬の変更を望まない理由の検討は今後の課題であるが，日本薬剤師会による調査[4]では，「普段から使い慣れている薬が良いから変更したくない」との回答が多く，効果や副作用に対する説明だけでなく，ジェネリック医薬品への変更に伴うパッケージ，薬剤の色や形，名称変更が，薬剤の効果発揮に影響を及ぼさないことなど，医師や薬剤師による説明が必要であることが示唆された．

ジェネリック医薬品という言葉を知っている患者のうち，服用中の薬にジェネリック医薬品が含まれているか「わからない」と回答した患者は半数以上を占めたにもかかわらず，ジェネリック医薬品の使用に関して医師・薬剤師に相談したと回答したのはわずか8.3％であった．2006年9月の公正取引委員会の報告では「ジェネリック医薬品がどのようなものであるか知っていますか」の設問に対して「知っていた」または「なんとなく知っていた」と回答した消費者を対象に，ジェネリック医薬品の処方経験について回答を得た結果，「処方されたことがある」と回答したのは9.9％にとどまった[5]．本結果でも，服用している薬にジェネリック医薬品が含まれているかわからない患者が多数を占め，医療機関が患者に対しジェネリック医薬品について十分な説明ができておらず，患者も相談をすることができていない現状が明らかとなった．保険薬局における患者一人当たりの平均説明時間は，ジェネリック医薬品を選択した場合より，選択しなかった場合の方が時間は短いという報告もある[2]．医療機関などで説明をする時間を取ることができない患者に対しては，パンフレットなどの活用や，ジェネリック医薬品に対する相談窓口などを設け，ジェネリック医薬品の安全性と有用性などを，保険薬局や病院に来局あるいは来院した時だけでなく常時啓蒙する必要があると考える．

### 3. 学生対象アンケート

患者対象アンケート結果より，ジェネリック医薬品という言葉を知らない患者は，年齢が高く，ジェネリック医薬品に対する認知や服用中の薬や医療費に対する関心なども低い傾向が認められた．そこで，ジェネリック医薬品の認知状況に対する教育の効果を考察するために，本学において学生を対象にジェネリック医薬品に関する講義の前後にアンケート調査を行った．その結果，「ジェネリック医薬品を服用したくない」理由である「分からないから先発品がいい」と回答した学生は，講義後は0名であった．「ジェネリック医薬品の使用の賛否」については，明確な意思を示さない‘回答なし’が2.1％から0％に減少し，ジェネリック医薬品に関する講義を通じ，医療におけるジェネリック医薬品の考え方を習得することができたことが示唆された．したがって，教育による正しい知識の習得は，ジェネリック医薬品への理解を深め，自分が服用する医薬品を自己選択する機会を与えることも可能にすると考えられる．患者にも，医師や薬剤師など専門家のアドバイスのもと，自分の薬は自分で選択してもよいという意識改革も必要であると考える．また，国民に広くジェネリック医薬品を浸透させるためにはテレビや新聞からの情報提供では不十分であり，保険薬局や医療機関のみならず，学会なども有効に利用し，積極的な啓蒙活動が重要であることが示唆された．

### 4. 問題点と今後の指針

2008年4月より変更された処方せんでは，ジェネリック医薬品への変更を原則認められることになる．したがって，今後は保険薬局でのジェネリック医薬品の使用は増加すると考えられ，薬剤師に対す

る期待はますます高まる．本結果では，病院薬剤師と保険薬局薬剤師共に，ジェネリック医薬品の使用には強く賛成していることが認められた．しかし，使用に関しては同等性や情報不足の点で不安を持っていることや，実際に患者としてジェネリック医薬品を服用するには迷いがあることが明らかとなった．2006 年 10 月に保険薬局にて実施された調査では，半数の薬剤師がジェネリック医薬品を支持しておらず，ジェネリック医薬品の品質や情報に対する不安から使用を支持しないという回答が多数であった[6]．しかし，迷っているにもかかわらず，ジェネリック医薬品の情報収集の希望については「いいえ」あるいは「どちらでもない」の回答が今回の調査から得られたことより，ジェネリック医薬品に対する意識の低さが明らかとなった．ジェネリック医薬品に対して漠然とした不安はあるが，不安を解消させるための情報の収集はすすんでおらず，患者に対して積極的にジェネリック医薬品の使用を推進することができないだけではなく，薬剤師自身もジェネリック医薬品を服用することに迷いがあることが明らかとなった．ジェネリック医薬品の利用は，医療費の削減を果たすだけでなく，医薬品を社会的財産として利用する段階として重要である．ジェネリック医薬品の安心使用促進アクションプログラムには，安定供給に対する取り組みや，品質確保に対する取り組み，そしてジェネリック医薬品メーカーによる情報提供に対する取り組みが挙げられている[7]．また，2007 年 5 月より，ジェネリック医薬品の使用促進を図るための環境整備の一環として，独立行政法人医薬品医療機器総合機構は，ジェネリック医薬品に係る薬の電話相談業務も始めた[8]．ジェネリック医薬品に対する不安を解消する環境は年々整えられており，薬剤師は薬物治療に対して適正使用を推進するだけではなく，今後はジェネリック医薬品推進のためのコーディネーターとして，良質で安価なジェネリック医薬品の使用促進によりコストにも配慮をしなければならない時代となった．薬剤師は，先発医薬品かジェネリック医薬品かという対立的な捉え方ではなく，ジェネリック医薬品に対して正しい知識や情報を収集し，経済的メリットも考慮に入れ，患者の健康やニーズにあった意味のある医薬品を選択する使命を持つという意識改革も必要であると考える．このアンケートを通じてジェネリック医薬品を服用したいと考える患者の背景因子の更なる分析を行うと同時に，大学においても効率の良いジェネリック医薬品の普及活動を目指し，薬剤経済分野におけるジェネリック医薬品を含めたコストに関する教育，ジェネリック医薬品に関する研究発表や情報の公開，地域および卒業生を対象とした薬剤師教育などによりジェネリック医薬品の普及に対する貢献が期待される．

## 謝　辞

本調査を行うに当たり，ご協力をいただきました新潟県薬剤師会，新潟県病院薬剤師会，医療機関，患者様に深謝いたします．

## 参考文献

1）厚生労働省．平成 17 年度国民医療費の概況．http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-iryohi/05/dl/data.pdf
2）厚生労働省．診療報酬改定結果検証に係る特別調査（平成 19 年度調査）後発医薬品の使用状況調査結果概要．http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/11/dl/s1107-3a.pdf
3）田中宏治，小原拓，大久保孝義，小林満，高橋則男，高橋將喜，生出泉太郎，今井潤：ジェネリック研究，2007；01：092-101.
4）日本薬剤師会．平成 18 年度診療報酬快適に伴う後発医薬品の使用状況に関するアンケート調査（第 2 回）．http://nhj.or.jp/pdf/PDF0027/F002794.PDF
5）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/06.september/06092702-hontai.pdf
6）中島幹郎，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；01：111-7
7）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；01：131-5.
8）春山尚美，黒田伸子，小西政子，白土道雄，滝口紀子，竹内淳美，富田紀子，藤上雅子，松村好雄，宿前貴子，山田幸子，小島千枝，黒羽真吾：独立行政法人医薬品医療機器総合機構くすり相談窓口が行う後発医薬品に係る相談業務．日本薬剤師会雑誌，2007；59：1861-3.

〔資　　料〕

# 処方せん様式再変更後におけるジェネリック医薬品の使用動向

## Trend of Usage Condition of Generic Medicines after the Prescription Form Re-change

福岡　勝志*，井上　紘子，加村　潤

KATSUSHI FUKUOKA*，HIROKO INOUE，JUN KAMURA

日本調剤株式会社 教育情報部

Received September 29,2008
Accepted December 17, 2008

**Summary**: To stimulate the spread of generic medicines, a re-change in the prescription form was undertaken in April 2008. We traced the usage conditions of generic medicines before and after the re-change. The issuance rate of prescriptions that can be changed to generic medicines from brand name medicines increased immediately after the re-change in April 2008 to 61.2 % from 16.7 % in March 2008. Afterwards, this number has decreased consistently, to 53.5 % in November 2008.
The rate of change to the generic medicines in prescriptions that can be changed to generic medicines decreased temporarily to 42.7 % in April 2008, compared to 48.7 % in March 2008. Afterwards, the change rate recovered and maintained a 50 % level. Compared to 7.0 % in April 2007, the change rate to generic medicines for all prescriptions increased rapidly to 26.1 % in April 2008, and 28.5 % in November 2008. As a result of the change to generic medicines, pharmaceutical expenses were reduced by 1.46 billion yen in fiscal year 2007 and by an estimated five billion yen in fiscal year 2008.
Based on these results, it is thought that the re-change in the prescription form succeeded. However, an additional strategy is also needed, beyond decreasing the issue rates of prescription that can be changed to generic medicines.

**Keywords**: Generic medicines, Prescription form, Medical expense reduction

**要旨**：ジェネリック医薬品の普及を目的に，処方せん様式の再変更が 2008 年 4 月に行われた．今回，この再変更前後におけるジェネリック医薬品の使用状況について，処方せんを解析しその傾向を分析した．ジェネリック医薬品へ変更可とされた処方せんの発行率は，再変更直前（2008 年 3 月）が 16.7%であったのに対して，再変更直後（2008 年 4 月）は 61.2%まで増加したが，その後減少を続け 2008 年 11 月時点で 53.5%となった．ジェネリック医薬品への変更率は，処方せん様式の再変更直前の 48.7%から再変更直後に 42.7%まで一時的に減少したが，その後は回復し 50%台を推移していた．全処方せんに対するジェネリック医薬品への変更率は 2007 年 4 月の 7.0%に対して 2008 年 4 月には 26.1%と急増し，11 月には 28.5%という結果であった．これによって削減できた薬剤費は，2007 年度で 14.6 億円，2008 年度は推定 50 億円であった．
これらの結果より，処方せん様式の再変更は奏功したと考えるが，変更可処方せんの発行率が減少傾向にあることから，次の一手が必要と思われる．

**キーワード**：ジェネリック医薬品，処方せん様式，医療費削減

* 〒 100-6737 東京都千代田区丸の内 1-9-1
グラントウキョウノースタワー 37F
TEL：03–6810–0840　FAX：03–5288–8696
E-mail : fukuoka-k@nicho.co.jp

## はじめに

わが国の国民医療費は，介護保険が導入された2000年と診療報酬のマイナス改定が行われた2002年を除き，老人医療費を中心に年々増加の一途を辿っている．2005年度の国民医療費は33.1兆円であり，その一方で対国民所得比は近年の国民所得の伸び悩みによって1996年度の7.48に対してこの10年間で9.01まで拡大している[1]．医療費は今後も急速な老齢化の進行や医療の高度化等を背景に，経済成長を上回って伸びることが見込まれており，保険負担や税負担の大幅な増加が避けられない状況である．膨らみ続ける医療費のうち約20％の7兆円が薬剤費であり，公的負担削減のためにもジェネリック医薬品の普及が急務となっている．しかし，ジェネリック医薬品の普及は遅々として進まず，「低調な使用促進に妙手なし」という状況が残念ながら続いていた[2]．

この状況下で，2008年4月には処方せん様式が再度変更され，先発医薬品からジェネリック医薬品への代替調剤が原則として認められることとなった．そこで今回，この再変更がジェネリック医薬品の使用促進に及ぼす効果を検証する目的で，処方せん様式の再変更（2008年4月）前後におけるジェネリック医薬品の処方動向について，日本調剤（株）の各店舗で応需した全処方せんを対象に調査を行った．また，先発医薬品からジェネリック医薬品へ変更することによる薬剤費の削減効果について，あわせて検討を行った．

## 方　法

2007年4月～2008年11月の期間に日本調剤(株)の257店舗で応需した全処方せんを対象に，ジェネリック医薬品への変更状況を調査した．調査項目は，①ジェネリック医薬品へ変更可とされた処方せんの発行率，②ジェネリック医薬品への変更実施率，③全処方せんに対するジェネリック医薬品への変更率，④ジェネリック医薬品への変更による薬剤費の削減額および削減率とし，それぞれの値を月ごとに集計した．

なお，④については以下の計算式を用いて，全処方せんを対象に月ごとに算出した．

| |
|---|
| 薬剤費削減額＝（先発医薬品の薬価―ジェネリック医薬品の薬価）× 実際に変更した数量 |
| 薬剤費削減率＝薬剤費削減額／ジェネリック医薬品に変更しなかった場合の薬剤費 |

## 結　果

ジェネリック医薬品への変更状況をFig.1に示す．2007年4月（全応需処方せん枚数：54.9万枚）におけるジェネリック医薬品へ変更可とされた処方せん（以下，変更可処方せん）の発行率は16.7％であったが，処方せん様式が再変更された2008年4月（全応需処方せん枚数：63.5万枚）には61.2％まで増加していた．その後，変更可処方せん発行率は漸減し，2008年11月（全応需処方せん枚数：60.3万枚）には53.5％となった．なお，変更可処方せんの中には，実際はジェネリック医薬品が存在しないものも含まれている．

ジェネリック医薬品への変更実施率は徐々に増加しており，2007年4月が42.3％で，2008年3月には48.7％まで漸増し，2008年4月に42.7％に一時減少したものの5月には回復し，11月には53.3％まで増加した．全処方せんに対するジェネリック医薬品への変更率は2007年4月の7.0％に対して2008年4月には26.1％と急増し，その後は微増微減を示して11月時点で28.5％という結果であった．

先発医薬品からジェネリック医薬品への変更による医療費削減額および削減率をFig.2に示すが，2007年4月～2008年3月における削減額は14.6億円であり，2008年11月単月では4.3億円であった．削減率については，2007年4月より2％台で推移してきたが，2008年4月に6.8％と急増し，その後は7％台を維持していた．

## 考　察

ジェネリック医薬品への変更可処方せん発行率は，処方せん様式の再変更に伴って，変更直前（2008年3月）の19.2％から変更直後（2008年4月）の61.2％まで急増したものの，その後は漸減し2008年11月時点で53.5％まで減少して，現在のところ改善の兆しを見せていない．この理由のひとつとし

Fig.1　ジェネリック医薬品への変更状況（2007.4 ～ 2008.11）

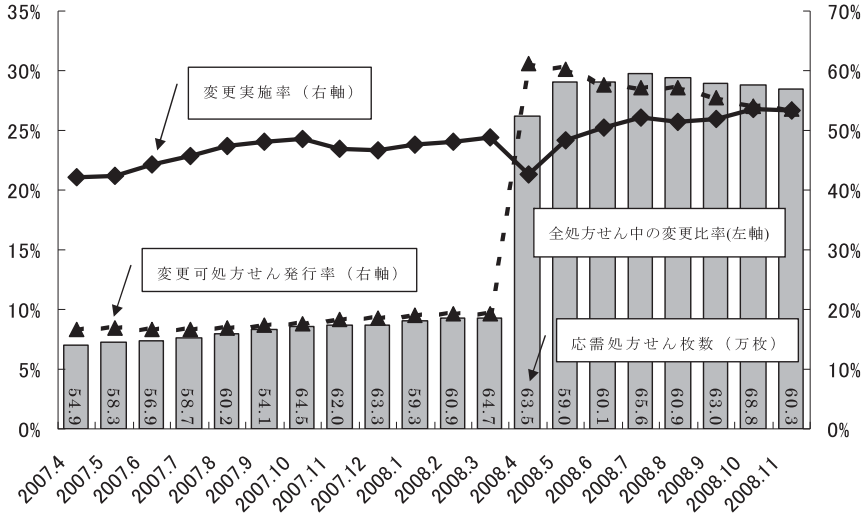
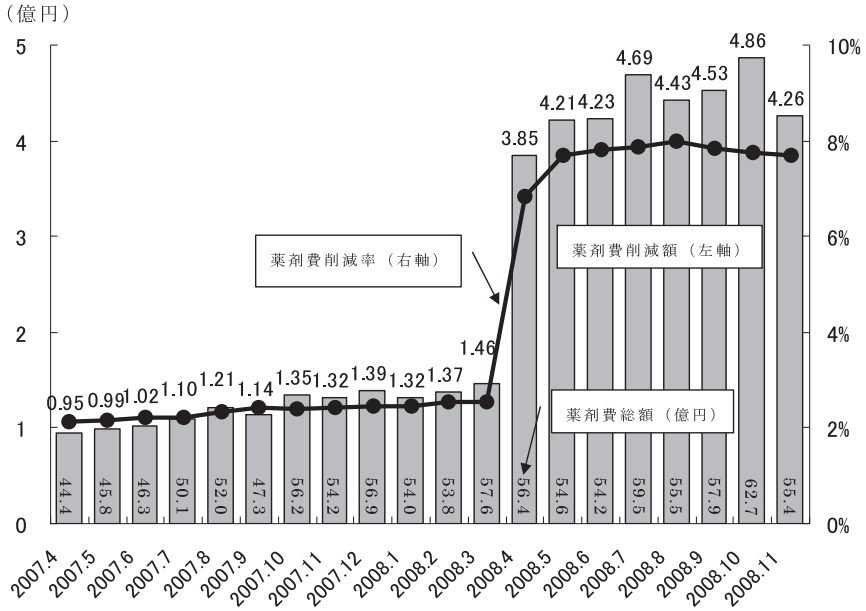



Fig.2　ジェネリック医薬品への変更による薬剤費削減額および削減率
（2007.4 ～ 2008.11）




て，ジェネリック医薬品の効果および安全性に対する医師の不信感が挙げられる．これを裏づけするように，最近では先発医薬品からジェネリック医薬品への変更後に問題が生じたとする報告が相次いでいる[3-5]．その一方で，ジェネリック医薬品の臨床効果や安全性が先発医薬品と同等であったとする報告も増えており[6-8]，この問題については，国立医薬品食品衛生研究所の「ジェネリック医薬品品質情報検討会」を中心に行われる種々の検討により早晩解決の方向へ進むのであろう．

ジェネリック医薬品への変更実施率は，処方せん様式の変更直後に一時的に減少し，その後は回復してきている．一時的な減少の理由は，変更可処方せんの枚数が急増したことにより『患者に対するジェネリック医薬品の説明』『処方先に対するジェネリック変更の連絡』『ジェネリック医薬品に関する情報収集』などの業務量が増加し，その対応が十分にとれなかったためと考えている．ただし，その後は順調に回復し，2008 年 11 月時点で 53.3 % となった．これは，約半数の患者がジェネリック医薬品の使用に理解を示したことになる．ただ，変更可処方せんの中にはジェネリック医薬品が存在しないものも含

まれており，これを分母から除くと 64.3％の変更率となる. また, これら処方せんには既にジェネリック医薬品が含まれているものもあり，実際のジェネリック医薬品使用率はより高い数値となる.

全変更可処方せんにおける実際の変更率については，変更実施率は減少したものの変更可処方せんの応需枚数が増加したため 2008 年 4 月に急増した. その後は増加したものの，2008 年 7 月をピークに漸減し，2008 年 11 月時点で 28.5％であった．これは変更可処方せん発行率の継続的な減少に伴うものと考える.

政府は 2006 年 7 月に「骨太の方針 2006」を閣議決定しており，その中で毎年 2,200 億円の社会保障費を削減する方針を示し，2008 年度についてはジェネリック医薬品の使用による 220 億円の医療費削減を掲げている[9]．この 220 億円は国庫予算であり，医療費に換算すると 4 倍の約 880 億円となる．今回の調査におけるジェネリック医薬品への変更による薬剤費の削減額は 2008 年 4 月～ 11 月の合算で 35.1 億円であり，年度推計では 50 億円を見込んでいる. これは国の目標額の約 5.7％にあたる.

今回の結果より，ジェネリック医薬品の普及に関して処方せん様式の再変更は奏功したと考えるが, 変更可処方せんの発行率が減少傾向にあり，更なる対策が必要と思われる.

## 結　論

処方せん様式の再変更に伴って，ジェネリック医薬品への変更可処方せん発行率は 61.2％と急増したものの, その後, 減少傾向が続いていた. その中で, ジェネリック医薬品への変更率は漸増し 50％台を推移していた．先発医薬品からジェネリック医薬品への変更により，2007 年度で約 15 億円，2008 年度は推定約 50 億円の薬剤費の削減が可能であった.

処方せん様式の再変更はジェネリック医薬品の普及において効果的であったと思われるが，変更可処方せん発行率は減少傾向にあり，次の一手が必要である.

## 参考文献


1）「平成 17 年度国民医療費の概況」（厚生労働省）http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-iryohi/05/kekka1.html
2）後発品　低調の使用促進に妙手なし．医薬経済（5 月 15 日号）．2007；No.1300：8-9
3）宮崎淳一，脇田久，堀口高彦，廣瀬正裕，志賀守，小林花神，大竹洋一郎，畑秀治，桑原和伸，伴直昭，立川壮一．長時間作用性貼付 $\beta_2$ 刺激薬のジェネリック医薬品への変更により，著明な喘息症状の悪化を認めた 2 例．アレルギー・免疫．2008；15：958-63
4）竹内大輔，小野寿之，玉井顯．リスペリドン後発品への切り替えで精神症状の悪化をきたした 2 症例．新薬と臨床．2008；57：358-63
5）荻野敏．後発医薬品（抗ヒスタミン薬）に変更したことにより全身倦怠感の出現をみたアレルギー性鼻炎患者症例．耳鼻咽喉科免疫アレルギー．2007；25：301-4
6）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，高橋将喜．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．2008；127：2045-50
7）田辺公一, 竹内都子, 池崎友明, 北澤英徳, 豊本貴嗣, 中林智之．プラバスタチン製剤の後発医薬品（メバン錠）への切り替えに伴う治療学的同等性に関するレトロスペクティブ解析．医療薬学．2008；34：347-54
8）宮田和典．ヒアルロン酸ナトリウム点眼液のヒトでの安全性について―先発品と後発品の比較―．医学と薬学．2008；59：351-6
9）渡邊将史．社会保障費 2,200 億円削減への対応～政管健保国庫補助額特例措置法案～．立法と調査．2008；No.279：24-31

情報BOX

平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号

# 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

目　次

第 1 章　緒言
第 2 章　用語
第 3 章　試験
I.　標準製剤と試験製剤
II.　生物学的同等性の許容域
III.　生物学的同等性試験
1.　皮膚薬物動態学的試験
1）予試験
2）本試験
3）統計処理
2.　薬理学的試験
1）蒼白化反応の測定
2）製剤適用時間と蒼白化反応の観察継続時間
3）ステロイド応答性被験者の選択
4）本試験
5）統計処理
3.　残存量試験
1）予試験
2）本試験
3）統計処理
4.　薬物動態学的試験
1）製剤適用時間
2）本試験
3）統計処理
5.　臨床試験
6.　*In vitro* 効力試験
7.　動物試験
IV.　暴露量試験
第 4 章　生物学的同等性試験結果の記載事項
付録 1　モデル式をあてはめて角層全体に分布している薬物濃度を推定する方法
付録 2　製剤適用時間を $E_{max}$ モデルに従って決定する方法

## 第 1 章　緒言

本ガイドラインは，平成 9 年 12 月 22 日医薬審第 487 号医薬安全局審査管理課長通知（別添「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」）において対象とされる医薬品であり，かつ，適用されることにより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局所の疾患に用いられる皮膚適用製剤(以後，局所皮膚適用製剤と略す）について，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．

## 第 2 章　用語

本ガイドラインで使用する用語の意味を以下に示す．

**バイオアベイラビリティ**：未変化体又は活性代謝物が作用部位に到達する速度と量．

**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含量含む同一剤形の製剤であり，用法用量が同一である医薬品．　局所皮膚適用製剤では，単位面積当たりの皮膚に適用される薬物量が同一である製剤を後発医薬品とする．シート状の製剤では，先発医薬品と面積が同一の製剤であり，液状又は半固形状の製剤では，単位質量当たりの含量が先発医薬品と同一の製剤である．軟膏剤，クリーム剤，ゲル剤，パップ剤，テープ剤，ローション剤，スプレー剤，散剤，リニメント剤は各々異なる剤形として取り扱う．

**作用が強い医薬品**：免疫抑制剤，作用強度の強いステロイド剤，レチノイド，抗がん剤，クロラムフェニコール及びそれに準じる医薬品．

**暴露量**：全身循環血流に到達した薬物量．

## 第 3 章　試験

### I. 標準製剤と試験製剤

原則として，先発医薬品の 3 ロットについて，*in vitro* 放出試験を行い，中間の放出性を示すロットの製剤を標準製剤とする．*In vitro* 放出試験には，製剤及び薬物の特性に応じて，パドルオーバーディスク法，拡散セル法など，先発医薬品のロット間における放出速度の差を適

切に評価できる方法を用いる．試験は 32 ±0.5℃で実施し，試験液には，水又は水－アルコール混液等を用いる．製剤と試験液を隔てる膜を用いる場合には，膜透過が律速とならない膜を用いる．繰り返し数は 6 以上とする．*In vitro* 放出試験が不適切な場合には，それに代わる製剤の特性に応じた適当な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，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，実生産ロットと生物学的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．又，試験製剤と標準製剤の間の含量又は力価の差は表示量の 5％以内であることが望ましい．

**II．生物学的同等性の許容域**

生物学的同等性の許容域は，同等性評価パラメータが対数正規分布するとみなせる場合には，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，作用が強い医薬品では 0.80 ～ 1.25，作用が強い医薬品以外の医薬品では 0.70 ～ 1.43 である．同等性評価パラメータが正規分布するとみなせる場合には，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，作用が強い医薬品では－0.20 ～＋0.20，作用が強い医薬品以外の医薬品では－0.30 ～＋0.30 である．効力試験又は臨床試験で評価を行う場合には，医薬品の特性に応じて適切な許容域を設定する．

**III．生物学的同等性試験**

本節では，局所皮膚適用製剤の代表的な生物学的同等性の評価方法として，1. 皮膚薬物動態学的試験，2. 薬理学的試験，3. 残存量試験，4. 薬物動態学的試験，5. 臨床試験，6. *in vitro* 効力試験，及び，7. 動物試験を示す．局所皮膚適用製剤の生物学的同等性の評価に当たっては，薬物及び製剤の特性に応じて最適の試験法を採用する．上述する試験法以外で適切なものがあれば，それを採用しても差し支えない．

試験の実施方法，分析法，並びに，サンプル保存中及び分析操作中の薬物の安定性などについては，十分にバリデーションしておく．以下にヒト試験を行う際の一般的な留意事項を示す．

○臨床試験を除く他の試験では，原則として，試験に適した健康な皮膚の状態にある志願者を被験者とする．
試験に適した健康な皮膚の状態とは，一般的に，以下の状態を示す．
・湿疹・皮膚炎，色素異常等の皮膚疾患がないこと．
・傷，傷跡がないこと．
・日焼けによる炎症がないこと．
・アトピー性皮膚炎等の既往歴がないこと．
・薬物過敏症の既往歴がないこと．
・適用予定部位に何ら異常が認められないこと．

○製剤の適用部位は，背部，胸部，前腕部など適切な部位を選択する．

○試験開始前には，皮膚の物理的な損傷，もしくは界面活性剤や薬品などの化学的刺激による損傷は避ける．通常の環境を維持し，界面活性剤で洗浄を行った後は皮膚表面を常態に戻すために，充分な時間（通常 2 時間）放置する．

○用法に明示してある場合を除いて，製剤適用部位に密封型の覆いをしてはならない．試験に当たって，必要ならば製剤適用部位を非密封型の器具で保護してもよい．

○精確な測定が行えるように，用法用量の範囲で適切な薬物適用量，製剤適用時間*，適用面積で試験を行う．生物学的同等性を評価するために最適の製剤適用時間は，薬物や製剤の特性及び試験法毎に異なるので，必要な場合には予試験を行って製剤適用時間を決定する．

＊生物学的同等性試験のために製剤を塗布又は貼付している時間を製剤適用時間と呼ぶ．製剤適用時間は，用法・用量に定めている，製剤を患部に塗布又は貼付している時間と必ずしも一致しないことがある．

○試験のばらつきを考慮して，例数を決める．ばらつきが大きいことが予想される場合には，同一製剤について，同一被験者内で複数の観察箇所（複数の製剤適用部位）を設け，平均値を求める方法も有効である．ばらつきの大きさを予測するために，以下の事項についても検討しておく．
・角層剥離や蒼白化反応の視覚的方法による判定などにおける測定者内，測定者間の再現性
・測定値の被験者間変動，被験者内の適用部位間の変動
・薬物抽出法や分析法によるばらつき

○適用部位による偏りの影響を排除するために，比較を行う組み合わせ（例えば，標準製剤と試験製剤，被験者選択用適用部位（後述）など）毎に，適用部位はランダムに割り付ける．

○薬物のバイオアベイラビリティは日内変動（サーカディアンリズム）の影響を受ける可能性があり，又，皮膚の状態は周囲の環境の影響を受けやすいので，一定の環境及び製剤適用条件で試験を行うようにする．

○局所皮膚適用製剤の試験は操作手順が複雑なので，製剤の適用方法，製剤適用時間終了時における製剤の除去法，試料の回収方法，薬理反応などの測定又は皮膚剥離などの手順，分析法の手順などについて，詳細な標準操作手順書（SOP）を作成しておく．

1．皮膚薬物動態学的試験

この試験は，定常状態において角層内に存在する薬物量から生物学的同等性を評価する方法である．皮膚に適用された製剤では，通常，薬物は製剤から適用部位の角層へ分布し，角層を通過した後に生きた表皮細胞層へ到達する．そのために，粘着性のテープで薬物適用部位の角層を剥がし，角層に存在する薬物を定量することにより，薬物の皮膚へのバイオアベイラビリティを評価することができる．本方法は，作用部位が角層内又は角層より深部にある薬物を含有する製剤に適用できる．1回の塗布で角層を傷つける薬物には，本方法は適さない．

1回の操作によって粘着テープで剥離される単位面積あたりの角層の量（層数）は，被験者内，被験者間，角層剥離操作者間で変動する．従って，剥離操作の回数を規定しても，被験者によって角層全体の厚さに対して剥離された角層の厚さ，すなわち，角層の回収率は異なり，これが，皮膚薬物動態学的試験により生物学的同等性を評価する上で検出力を低下させる大きな要因となる．薬物の回収量を回収した角層の質量で補正し平均角層内薬物濃度で評価することにより，あるいは付録1に示す方法で，回収された角層を角層の厚さLで規準化し角層全体の薬物濃度を計算することにより，検出力が上がる可能性もある．

1）予試験

本試験に先立ち，次のような事項について，予め検討しておく．

a. 十分な分析感度を得るために，適切な薬物適用量，製剤適用時間，適用面積及び皮膚剥離面積を決定する．
b. 粘着テープからの薬物の抽出法・分析法を確立し，それらのバリデーションを行う．
c. 定常状態に達する時間を検討する．本試験における製剤適用時間は，角層中の薬物濃度が定常状態に達する時間又はそれより長い時間とする．
d. ばらつきに関する予試験の結果から，繰り返し数を決定する．繰り返しは，定常状態に達する時間を超える数時点（製剤適用時間は極端に大きく変化させない），又は，同一の製剤適用時間での数箇所のいずれでもよい．
e. 付録1に従い，経表皮水分喪失量（TEWL）を測定してモデル式を用いて角層上に分布している薬物量を推定する場合には，TEWLの測定は被験者の状態や環境の影響を受けやすいので，測定条件を検討し，一定の条件で測定する．

2）本試験

本試験の手順は以下のとおりである．被験者数及び被験者一人当たりの試験製剤及び標準製剤の適用部位数は，ばらつきに関する予試験の結果から決定する．

a. 試験製剤1～数箇所，標準製剤1～数箇所を適切に割り付け，必要ならば測定の妨げとならないようにマークを付けておく．
b. 試験及び標準製剤を適用する．
c. 予め設定された時間に製剤を除去し，皮膚上に軟膏やクリームなどが残存している場合には適当な方法でふき取る．又，通常，2回分の操作によって剥離された角層は，薬物が付着した層と見なし吸収された層とは見なさないので，これらは分析の対象とはせずに破棄する．
d. 角層を粘着テープで剥離する．

モデル式によらない場合：

粘着テープを用いて角層を10回～20回の一定回数，又は，例えばTEWLが50 g/m$^2$ hとなる時点まで剥離する．テープ剥離物は，同一の分析用回収容器に入れる．

付録1に示したモデル式を用いて角層内薬物濃度を推定する場合：

角層を予め質量を測定してある粘着テープで剥離する．粘着テープの質量を測定し，個別の分析用回収容器に入れる．上記の操作を20回繰り返すか，又は，角層が約80％除去される時点まで繰り返す．角層の厚さLを算出するために，製剤を適用していない部位の角層を1回又は2回剥離するたびにTEWLを測定する．

e. 分析用回収容器内の薬物量を定量する．モデル式によらない場合には，角層からの薬物回収量あるいは平均角層内薬物濃度（薬物全回収量の実測値を回収した全角層の質量で除す）を求める．モデル式を用いて角層内薬物濃度を推定する場合には，付録1に示した式を用いて角層内薬物濃度を計算する．
f. 同一被験者内で同一製剤について適用部位が複数存在する場合には，被験者ごとに各製剤の平均値を求め，それらを各被験者の測定値とする．

3）統計処理

同等性評価パラメータは，定常状態における薬物回収量，平均角層内薬物濃度，又は，角層内薬物濃度とする．データは原則として対数変換する．標準製剤と試験製剤の同等性評価パラメータの平均値の差の90％信頼区間を，パラメトリックな手法で計算する．

2．薬理学的試験

局所皮膚適用製剤を適用することにより生じる薬理学

的反応を測定して，生物学的同等性を評価する方法である．臨床効果又は皮膚からの薬物のバイオアベイラビリティと相関のある薬理学的反応を対象とする．

コルチコステロイドの場合には遅延性の血管収縮作用により皮膚が蒼白化し，薬物適用部位からの薬物の吸収量に応じた強度の白斑が生じる．蒼白化反応と臨床効果との間には，高度の相関性が認められており，コルチコステロイドでは，蒼白化反応の強度を指標にして生物学的同等性を評価できる．但し，作用の弱いコルチコステロイドでは蒼白化反応が弱く，蒼白化反応を指標にできないことがある．以下に蒼白化反応によるコルチコステロイドの評価方法を示す．

1) 蒼白化反応の測定

蒼白化反応の測定には，視覚的方法と色差計を用いる方法がある．

視覚的方法では，製剤を適用した部分の色と，適用していない周辺部分の色との差を，4段階又は5段階にスコア化し，熟練した測定者が蒼白化の程度を判定する．通常，複数の測定者が独立に蒼白化の程度を測定し，平均スコアを評価に用いる．蒼白化反応を視覚的方法で測定する場合には，判定の偏りを可能な限り避けるために，測定者に対して，（又，可能ならば被験者に対しても，）すべての観察部位（試験製剤適用部位，標準製剤適用部位，試験と同時に応答性被験者を選択する際には被験者選択用適用部位）を盲験化する．

色差計を用いる場合には，蒼白化の程度を，例えばハンター式表色系（Lab）あるいはJIS Z 8729による表色系（L*a*b*）などで色差として表す．色差計による測定では，通常，色の変化は製剤適用部位の測定値を，ベースライン（製剤適用1時間前から適用するまでの間の皮膚の色調の平均値）の測定値及び各測定時点での製剤非適用部位の測定値で補正するが，ベースラインのみで補正することもある．

2) 製剤適用時間と蒼白化反応の観察継続時間

十分な測定感度を得るために，適切な薬物適用量，製剤適用時間，適用面積を決定する．蒼白化反応で生物学的同等性を評価する場合の製剤適用時間は，$E_{max}$（最大薬理効果）モデルにおける$E_{max}$の半分の効果を与える時間$T_{50}$とする．$E_{max}$モデルを用いて製剤適用時間$T_{50}$を求める詳細な方法は，付録2に示した．

蒼白化反応の観察は，蒼白化反応が消失するまで経時的に継続する．予試験において，観察を継続する時間，及び，観察時点（通常5点程度）を検討しておく．

3) ステロイド応答性被験者の選択

生物学的同等性の評価に当たっては，ステロイド応答性の被験者のデータを用いる．

ステロイド応答性被験者の選択は次のように行う．2つの製剤適用時間$T_1$及び$T_2$を，$T_{50}/n$，$T_{50} \times n$により決定する．nには2又は3を代入する．$T_1$適用後の測定値を$AUEC_1$，$T_2$適用後の測定値を$AUEC_2$とするとき，$AUEC_2 / AUEC_1 > 1.25$となる被験者をコルチコステロイド応答性被験者とする．

ステロイド応答性の被験者を本試験の前に予め選択しておくことが望ましいが，本試験終了後にステロイド応答性被験者のデータのみを採用するのでも差し支えない．後者の場合には，試験に必要な例数よりも多く被験者を参加させる必要がある．

4) 本試験

本試験の手順は以下のとおりである．被験者数及び被験者一人当たりの試験製剤及び標準製剤の適用部位数は，ばらつきに関する予試験の結果から決定する．

a. 試験製剤1～数箇所，標準製剤1～数箇所，製剤非適用部位2箇所を割り付け，必要ならば測定の妨げとならないようにマークを付けておく．コルチコステロイド応答性被験者のデータを本試験終了後に選択する場合には，ステロイド応答性被験者選択用適用部位（製剤適用時間$T_1$，$T_2$に相当）各1～数箇所も割り付けて，必要ならばマークを付けておく．
b. 色差計で蒼白化反応を測定する場合には，製剤を塗布する前にベースラインを測定しておく．
c. 製剤を適用する．コルチコステロイド応答性被験者のデータを本試験終了後に選択する場合で，視覚的方法で蒼白化反応を測定するのであれば，製剤の除去時間が同時になるように，ステロイド応答性被験者選択用適用部位への製剤の適用開始時間を工夫する．
d. 定められた時間に製剤を除去し，皮膚上に軟膏やクリームなどが残存している場合には適当な方法でふき取る．
e. a. で定めた観察個所の蒼白化反応を経時的に測定する．色差計で蒼白化反応を測定する場合は，測定値をベースライン（及び製剤非適用部位の値）で補正する．
f. 各被験者毎に，処理部位の皮膚蒼白化反応のAUECを計算する．同一の処理について被験者内で複数の観察部位がある場合には，平均値をその被験者のその処理のAUECとする．予めコルチコステロイド応答性被験者が選択されていない場合には，コルチコステロイド非応答性被験者のデータは棄却する．

5) 統計処理

同等性評価パラメータはAUECとする．

色差計を用いて蒼白化反応を評価する場合に，AUECが負の値となるときには，データの対数変換は行わない．標準製剤と試験製剤の同等性評価パラメー

タの平均値の差の 90％信頼区間を，パラメトリックな手法で計算する．

視覚的方法で蒼白化反応を評価するときには，標準製剤と試験製剤の同等性評価パラメータの平均値の差の 90％信頼区間を，ノンパラメトリックな方法又はパラメトリックな方法で計算する．パラメトリックな方法を用いる場合にはデータは原則的に対数変換する．

3．残存量試験

皮膚に適用された後の製剤中に残存する薬物量から，皮膚に分布した薬物量を推定する方法である．局所皮膚適用製剤では，製剤中に含有される薬物量に比較し皮膚へ分布する薬物量はわずかである．そのため，少量の分布量における製剤間の差を，大量に残存する薬物量から正確に評価することは難しいが，精度よく求めることができれば有用な方法である．

1）予試験

本試験に先立ち，次のような事柄について，予め検討しておく．

a. 必要ならば適切な薬物適用量，適用面積の検討を行う．
b. テープ剤やパップ剤等においては，必要に応じて，皮膚に適用する試験製剤及び標準製剤の質量と薬物含量との関係を調べておく．
c. 製剤からの薬物の抽出法・分析法及び皮膚上に残存する過剰な薬剤をふき取るために用いた脱脂綿や洗浄液からの薬物の抽出法・分析法を確立し，それぞれバリデーションを十分に行う．

2）本試験

製剤適用時間は用法に従うか，又は，角層中の薬物濃度が定常状態にあるとみなせる一定時間までとする．

本試験の手順は以下のとおりである．被験者数及び被験者一人当たりの試験製剤及び標準製剤の適用部位数は，ばらつきに関する予試験の結果から決定する．

a. 試験製剤 1 ～数箇所，標準製剤 1 ～数箇所，それぞれの製剤の対照部位 1 ～数箇所を適切に割り付け，必要ならば測定の妨げとならないようにマークを付けておく．
b. 皮膚に適用する製剤の質量を測定する．
c. 製剤を適用する．
d. 対照部位については，製剤適用後直ちに製剤を除去し，軟膏やクリームなどで皮膚上に残った過剰な薬剤を脱脂綿等でふき取る．製剤，薬剤ふき取りに用いた脱脂綿等，覆いや保護器具を用いた場合にはこれに付着した薬物などを，それぞれ定められた分析用回収容器に入れる．
e. 設定された製剤適用時間 t に製剤を除去し，軟膏やクリームで皮膚上に残った過剰な薬剤を脱脂綿等でふき取る．製剤，薬剤ふき取りに用いた脱脂綿等，覆いや保護器具を用いた場合にはこれに付着した薬物などを，定められた各分析用回収容器に回収する．
f. 各部位毎に，各分析用回収容器に回収された薬物量を合わせたものを，その部位からの薬物回収量とする．
g. 同一被験者内で同一製剤の適用部位又は対照部位が複数存在する場合には，それらの平均値をその被験者のその製剤又は対照の測定値とする．
h.「対照部位からの薬物回収量」から「t における薬物回収量」を差し引いた量を，薬物が製剤から皮膚へ分布した量とする．

3）統計処理

同等性評価パラメータは，薬物が製剤から皮膚へ分布した量とする．

データは原則的に対数変換する． 標準製剤と試験製剤の同等性評価パラメータの平均値の差の 90％信頼区間を，パラメトリックな手法で計算する．

4．薬物動態学的試験

製剤を適用した後の薬物の血中濃度を測定し，薬物動態パラメータから生物学的同等性を評価する方法である．薬物の作用部位が角層内又は角層より下部あるいはその両方にあり，薬効又は作用部位濃度と，薬物動態が良い相関を示す場合には有用な方法である．

1）製剤適用時間

必要ならば適切な薬物適用量，適用面積の検討を行う．本試験における製剤適用時間は用法に従うか，又は，血中濃度が定常状態に達する一定時間又はそれより長い時間とする．

2）本試験

平成 9 年 12 月 22 日医薬審第 487 号医薬安全局審査管理課長通知の別添「後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン」に従って試験を実施する．

3）統計処理

同等性評価パラメータは後発医薬品ガイドラインに従って得た AUC，又は，定常状態における血中濃度とする．データは原則的に対数変換する．標準製剤と試験製剤の同等性評価パラメータの平均値の差の 90％信頼区間を，パラメトリックな手法で計算する．

5．臨床試験

臨床効果を指標として生物学的同等性を評価する方法である．薬物に応じて治療効果に関連する適切な項目を選択する．統計的に同等性を評価し得る被験者数で試験を行う．

薬物毎に適切な同等性の許容域を設定し，標準製剤と試験製剤の臨床効果の同等性を判定する．

6. *In vitro* 効力試験

*In vitro* 効力試験は，*in vitro* における効力を指標として生物学的同等性を評価する方法である．作用部位が皮膚表面にあるか又は患部が表面に表れている場合に使用する殺菌・消毒剤などで，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場合には，適当な *in vitro* 試験で製剤の効力の同等性を評価してもよい．なお，ここで述べる *in vitro* 効力試験には，*in vitro* 放出試験は含まれない．

薬物毎に適切な同等性の許容域を設定し，標準製剤と試験製剤の効力の同等性を判定する．

7. 動物試験

製剤を適用することにより動物の皮膚表面に生じる薬理学的反応を指標として生物学的同等性を評価する方法である．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，製剤の効力を評価できる適当な動物試験で製剤の同等性を評価してもよい．

薬物毎に適切な同等性の許容域を設定し，標準製剤と試験製剤の効力の同等性を判定する．

**IV. 暴露量試験**

正常皮膚に比べ病態皮膚では薬物透過性の亢進しているケースが多いと考えられ，この場合薬物が全身循環血流に到達したために生じる副作用が懸念される．暴露量試験は，バリア機能が低下し皮膚透過性が亢進した皮膚での暴露量を見積もる方法である．作用が強い医薬品については，塗布部分の角層を完全剥離したヒト又は動物の皮膚を対象にして，第 3 章，III. に示す 4 の薬物動態学的試験，又は，3 の残存量試験に準じて試験を行い，試験製剤の全身循環血流に到達する薬物量（暴露量）が先発医薬品と同程度又は許容される程度であることを確認する．

## 第 4 章　生物学的同等性試験結果の記載事項

平成 9 年 12 月 22 日医薬審第 487 号医薬安全局審査管理課長通知の別添「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に準じて記載する．

以上

## 付録１　モデル式をあてはめて角層全体に分布している薬物濃度を推定する方法

### 角層の厚さの推定方法

体内の水分は角層の中を次式に示す Fick の法則に従い拡散し，蒸発する．皮膚の表面から蒸発する水分量を経表皮水分喪失量（TEWL）という．

$$TEWL = \frac{K_W D_W \Delta C}{L} \tag{1}$$

ここで，$K_W$ は水の角層－表皮細胞間分配係数，$D_W$ は水の角層内での拡散定数，$\Delta C$ は角層の最深部と最表部との間の水の濃度差，L は角層の厚さである．角層剥離で厚さ x 分だけ除去された後の TEWL は次式で表される．

$$TEWL = \frac{K_W D_W \Delta C}{L - x} \tag{2}$$

（2）式の逆数をとると

$$\frac{1}{TEWL_x} = \frac{L - x}{K_W D_w \Delta C} = \frac{L}{\gamma D_W} - \frac{x}{\gamma D_W} \tag{3}$$

ここで，$\gamma = K_W \cdot \Delta C$ である．（3）式に従い，角層の密度が 1 g/cm$^3$ で剥離面積を一定とみなすと，剥離された角層の累積質量を厚さ x に変換することができ，これを x 軸にプロットし，y 軸に $1/TEWL_x$ をプロットする．x 軸の切片から L が求まる．

### 薬物の拡散定数，分配係数，及び，角層上の薬物濃度の推定方法

製剤から皮膚へ分布した薬物の角層内の拡散は Fick の第 2 法則を用いて次の式で表される．

$$C_x = KC_{veh}\left[\left(1 - \frac{x}{L}\right) - \frac{2}{\pi}\sum_{n=1}^{3}\frac{1}{n}\sin\left(\frac{n\pi x}{L}\right)\exp\left(-\frac{Dn^2\pi^2 t}{L^2}\right)\right] \tag{4}$$

ここで，$C_x$ は深さ x における薬物濃度，$C_{veh}$ は製剤中の薬物濃度，D は角層中の薬物の拡散定数，K は薬物の角層－製剤間分配係数，t は製剤適用時間である．式（4）に従って，テープに回収された薬物濃度（薬物量 / 角層の質量）を x に対してプロットし，最小二乗法により薬物の拡散定数 D 及び分配係数 K を求める．

上記で求めた L，D，K を Fick の第 2 法則の式を積分した次式に代入して，角層全体の薬物濃度 A を計算する．

$$A = \int_0^L C_x d\left(\frac{x}{L}\right) = KC_{Veh}\left[\frac{1}{2} - \frac{4}{\pi^2}\left\{\exp\left(-\frac{D\pi^2 t}{L^2}\right) + \frac{1}{9}\exp\left(-9\frac{Dn^2\pi^2 t}{L^2}\right)\right\}\right] \tag{5}$$

製剤適用時間が十分大きいときには，（5）式は

$$A = \frac{KC_{Veh}}{2} \tag{6}$$

で表され，製剤中の薬物濃度が一定のとき角層全体の薬物濃度 A は薬物の角層－製剤間分配係数に依存する．

## 付録 2　製剤適用時間を $E_{max}$ モデルに従って決定する方法

$E_{max}$ モデル（(7) 式）では，横軸に投与量（D），縦軸に薬物投与に伴う応答強度（E）をプロットすることにより，モデル中のパラメータ $ED_{50}$（$E_{max}$ の半分の効果を与える投与量）及び $E_{max}$（最大薬理効果）を求めることができる．

$$E = E_0 + \frac{E_{max} \times D}{ED_{50} + D} \tag{7}$$

局所皮膚適用製剤では皮膚へ適用した製剤中に含まれる薬物の全量が皮膚に移行するわけではないので，実際に皮膚に移行した量を投与量として横軸にプロットする必要がある．製剤適用直後及び薬物の放出が終了する付近を除いては，実際に皮膚に分布した薬物量は適用量が一定の下では製剤適用時間に比例するので，$E_{max}$ モデルを局所皮膚適用製剤に適用する際には，横軸に製剤適用時間 T をプロットする．製剤適用時間 $T_{50}$ は，$E_{max}$（最大薬理効果）モデルにおける $E_{max}$ の半分の効果を与える製剤適用時間である．具体的には，標準製剤を用いて製剤適用時間（T）を変えて，製剤除去後の蒼白化の強度－時間曲線下面積（AUEC）を求め，横軸に T を縦軸に AUEC をプロットする．このプロットに（8）式をあてはめ，適当な非線形最小二乗法のソフトウエアを用いて $T_{50}$ を求める．なお，$AUEC_0$ 及び $AUEC_{max}$ は，それぞれ，ベースラインの蒼白化の強度及び最大蒼白化強度である．パラメータを求めるときには，個々の被験者の値を求める必要はなく，平均値をプロットするのでよい．

$$AUEC = AUEC_0 + \frac{AUEC_{max} \times T}{T_{50} + T} \tag{8}$$

# 局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン Q&A

## 一般的事項

**Q1**　本ガイドラインに示されている「バイオアベイラビリティ」の定義が，平成 9 年 12 月 22 日医薬審第 487 号通知の別添「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」（以後，後発医薬品ガイドラインと略す）に示されている定義と異なる理由を説明してほしい．また，局所皮膚適用製剤については，何を指標として生物学的同等性を評価するのか．

**（A）**　バイオアベイラビリティ試験の本来の目的は，作用部位に達する薬物の量及び速度を知ることにあるが，一般的に作用部位における薬物濃度を正確に知ることは困難である．血流を介して作用部位に到達する薬物では，血中濃度に達する薬物の量及び速度が作用部位に達する薬物の量及び速度と強い関係にあるために，通常，後発医薬品ガイドラインに示したバイオアベイラビリティの定義が用いられる．局所皮膚適用製剤では，適用部位が外皮で，且つ，作用部位が外皮表面，角層あるいは角層下部近傍であるために，薬物が吸収されてから血液を介して作用部位に到達する量は極めて少ない．それゆえ，本来の目的に添った定義を示した．

生物学的同等性試験は，同一薬物を同一量含有し，用法・用量が同一である製剤間の治療の同等性を，薬物動態パラメータを指標にして保証する試験である．作用部位が角層中又はそれより下部にある医薬品を含む局所皮膚適用製剤については，適用中の角層内の薬物濃度が同一であれば治療上の同等性は保証されると考えられることから，投与中において角層内で示される定常状態若しくはそれに近い状態における薬物濃度を指標として，治療の同等性を保証することが重要である．そのため，本ガイドラインにおいては，定常状態若しくはそれに近い状態における皮膚薬物動態学的試験を基本的な試験とし，薬理学的試験，残存量試験，薬物動態学的試験を代替試験として位置づけた．FDA 諮問委員会に提出された tretinoin の生物学的同等性に関する 2 つのデータ[1]では，皮膚薬物動態学的試験の結論と臨床試験の結論は一致しており，皮膚薬物動態学的試験法の有用性が示されている．また，薬物の作用部位が皮膚表面に局限される場合には，皮膚表面上における薬理学的反応を評価する試験を基本的な試験とする．

1) Food and Drug Administration Advisory Committee for Pharmaceutical Science, November 29, 2001. Briefing Information Dermatopharmacokinetics.

**Q2**　健常皮膚と病態皮膚とではバリア機能が異なると考えられるが，健常皮膚による生物学的同等性試験によって，病態における生物学的同等性を保証することは可能か．また，製剤の物理化学的特性の違いはバイオアベイラビリティや治療効果に影響を及ぼすと考えられるが，局所皮膚適用製剤の後発医薬品の生物学的同等性の評価を物理化学的特性に応じて変える必要はないのか．

**（A）**　生物学的同等性試験の目的は，治療学的な同等性を保証することにある．局所皮膚適用製剤の治療学的同等性を保証するために考慮すべきことは，1）薬物の皮膚吸収における健常皮膚と病態皮膚との相違，2）医薬品が全身循環血流に到達した場合の副作用，3）治療効果に及ぼす基剤の直接的影響である．ここでは，生物学的同等性の評価に絞って，1）及び 3）について述べることにする．

局所皮膚適用製剤では，製剤の投与部位そのものが病態であることが多く，バリア機能が健常人よりも高い状態から，皮膚の著しい損傷のためにバリア機能がほとんど失われた状態までと，変動幅が大きい．バリア機能が低い場合には，薬物の放出過程が吸収過程の律速段階となり製剤の放出機能の差の影響が最も大きくなり，一方，バリア機能が高い場合には皮膚透過過程が吸収過程の律速となるために，製剤の放出機能の差は見えにくくなる．そのために健常皮膚を対象とした生物学的同等性試験の結果は，バリア機能が健常皮膚とは異なる病態における生物学的同等性に外挿できるとは限らない．殊に，製剤間で物理化学的特性が異なる場合には，そのような恐れが大きい．

しかしながら，皮膚の疾患部位は患者間及び患

者内で均質でなく，健常に近い部分から非健常の部分までが混在しており，また疾患の治癒あるいは悪化に伴い，皮膚の状態も変化するので，どの状態を目安にして病態皮膚の生物学的同等性を保証すべきであるかは一概には決められない．また，このように様々な状態の皮膚に対して同一の製剤が適用されていることを考慮すると，局所皮膚適用製剤の生物学的同等性は全身適用の医薬品ほど厳密に保証する必要はないと考えられる．一方，治療学的同等性を示すための臨床試験では，検出力は極めて低い．このようなことを考慮すると，局所皮膚適用製剤の生物学的同等性の評価については，製剤間の物理化学的特性の類似性如何に関わらず，健常皮膚による皮膚薬物動態学的手法又はその代替法に優る方法はないと考えられた．

物理化学的特性が類似していない製剤同士では，基剤の成分が著しく異なる．これによって特に懸念されるのが，3）の治療効果に及ぼす基剤の直接的影響の差である．臨床医からは「同じ医薬品を含む製剤でも，基剤が違うため治療効果に差がある」との指摘がなされており，その差は基剤による保護・保湿効果の差によるものと考えられている．例えば，ワセリンやマクロゴールは，塗布することで水分の喪失を防ぎ皮膚を保護するか，又は，角層に浸透して水分を保持する．したがって，このような成分の含有量の違いは，保護・保湿効果に影響を及ぼすことが考えられるが，仮に基剤による保護・保湿効果に差があったとしても，その差は角層内薬物濃度の差になって現れる可能性が高い．

これらを考慮するとき，先発医薬品と後発医薬品の間の製剤の物性の相違を特に問題視する必要はないと判断される．しかしながら，製剤の物性が異なれば異なるほど，製剤中の薬物の拡散，皮膚への薬物の分配に差が生じやすく，生物学的同等性は成立しにくい筈であり，角層中薬物濃度を指標とした試験法で検出されやすくなる．そのため，現実に物性が大きく異なる後発医薬品は存在しえないと思われる．

## ガイドラインの適用

**Q3**　口内炎治療薬，点鼻薬，痔疾治療薬，抗菌トローチ及び抗生物質注射剤のための内皮反応用注射などは，本ガイドラインの適用を受けるのか．

**（A）**　本ガイドラインは，皮膚に適用したときに，その部位で治療効果を発揮する製剤を対象としている．ゆえに，粘膜に適用する製剤，抗生物質注射剤のための内皮反応用注射及び皮膚に適用した後に体循環血流へ薬物が到達して治療効果を期待する製剤は対象としていない．

## 用　　語

**Q4**　後発医薬品は，「シート状のものは先発医薬品と面積と含量が同一で，液状又は半固形状のものは単位質量当たりの含量が先発医薬品と同一でなければならない」とあるが，面積，含量が異なっても，バイオアベイラビリティが同じであれば問題ないのではないか．

**（A）**　バイオアベイラビリティが先発医薬品と同等であるということのみで，後発医薬品としては取り扱わない．本ガイドラインで規定している後発医薬品は，医療用医薬品の申請区分（8）で取り扱われるものを対象としており，あくまで先発医薬品と同一有効成分を同一含量含み，先発医薬品の同等品として適用できるものでなければならない．

**Q5**　スプレー剤の場合は，後発医薬品はどのように定義されるのか．

**（A）**　容器に含まれる薬物濃度が等しく，単位時間当たり又は一回の噴射薬物量が先発医薬品と同一であるスプレー剤を後発医薬品という．

**Q6**　作用の強い医薬品の定義の中に「それに準じる薬物」とあるが，どのような基準で薬物を判断するのか．

**（A）**　バリア機能が低下した皮膚に医薬品を適用した場合，循環血流へ薬物が吸収されることによる副作用の発生が懸念されるが，その際の副作用が許容し得るものかどうかが判断基準となる．ガイドラインに示した免疫抑制剤，ステロイド剤等は，このような基準から選定した．

**Q7**　作用強度の強いステロイド剤とは，どこまでを指すのか．

**（A）**　ステロイド外用薬は，薬効の程度によってstrongest, very strong, strong, medium, 及び weakの5群に分類される．一般に，薬効の大きい外用剤ほど副腎皮質機能抑制効果も強く現れるといわれており，外用薬による副作用としては，骨量の減少，発育障害（小児），副腎皮質機能低下などが報告されている．ステロイドの経皮吸収率は正常な皮膚の場合，3～5%，ODT 療法*では約28%，さらに角層を剥離した皮膚では塗布後4～6時間に78～90% が吸収されるといわれている．[2)] また，皮膚のバリア機能に異常をきたしている皮

膚病変部では，ステロイドの吸収率が著明に増大することが報告されている．ステロイド外用薬による全身性副作用は，主に視床下部，下垂体及び副腎皮質におけるその機能がどの程度抑制されるかによって評価されるが，strong に分類されるステロイド外用薬では，単純塗布で 20 g/ 日，ODT 療法では 10 g/ 日によって副腎皮質機能抑制が生じ，strongest に分類されるものでは，単純塗布で 10 g/ 日，ODT 療法では 5 g/ 日によって副腎皮質機能抑制が生じることが報告されている．

以上のことから，作用の強力なステロイド外用薬を大量にしかも長期に使用する場合（例：広範囲な皮疹，アトピー性皮膚炎，乾癬などへの適応など）には全身作用が生じやすいと思われ，また，皮膚のバリア機能に応じて経皮吸収率が変化する薬剤であると考えられる．したがって，strongest, very strong 及び strong の 3 群のステロイド外用薬は，暴露量が問題となる薬物と考えられる．

* ODT 療法：Occlusive dressing therapy；軟膏を患部に単純塗布し，その部分をポリエチレン製，ポリ塩化ビニリデン製などの薄膜で覆って絆創膏で止めて密封する方法．ステロイド軟膏の経皮吸収が高まり，病変を短期間で治癒させることができる．市販のステロイドテープも ODT 療法そのものである．

2）古江増隆，皮膚科診療プラクティス第 6 巻，宮地良樹編，文光堂，東京，1999，pp. 118-124.

## 試　　験

### 標準製剤と試験製剤

**Q8**　ロット間の差を適切に検出できる *in vitro* 放出試験で標準製剤を選択するとあるが，その目的は何か．

**（A）**　後発医薬品は，入手可能な先発医薬品の中で平均的な挙動を示す製剤と同等であるべきである．*in vitro* 放出試験で標準製剤を選択する目的は，中間的な製剤学的特性を示す先発医薬品のロットを選択するためである．なお，放出試験は標準製剤の選択に用いるだけであって，標準製剤と試験製剤を放出試験で比較する必要はない．

**Q9**　*in vitro* 放出試験の温度を 32 度とした理由は何か．

**（A）**　室温 25℃において露出した背部及び腰部の皮膚の平均温度は 33℃前後であり，範囲は 31.5 ～ 35℃程度である．[1] 皮膚適用製剤の *in vitro* 放出試験温度は，32℃又は 37℃で行われることが多く，USP（The United States Pharmacopeia）では試験温度を 32℃としている．皮膚の温度と USP との整合性を考慮し，32℃とした．

1）久住武ら，日本温泉気候物理医学会雑誌，50（3），121（1987）．

**Q10**　どのような場合に，*in vitro* 放出試験に膜を使用することができるか．また，膜透過が律速になっていないことをどう評価するか．

**（A）**　基剤が放出した薬物の測定に支障を来す場合には，膜を使用してもよい．膜透過が律速である場合には，全ての製剤からの透過はほぼ等しくなると考えられる．従って，もし製剤からの放出が溶液からの放出よりも遅ければ，膜透過は放出の律速ではないと判断できる．

**Q11**　*In vitro* 放出試験が不適切な場合には，それに代わる製剤の特性に応じた適当な物理化学的試験を行い，標準製剤を選ぶとあるが，利用できる物理化学的試験にはどのような試験があるのか．

**（A）**　拡散セルに人工膜の代わりに動物皮膚を取り付ける *in vitro* 透過試験などがある．

**Q12**　「実生産ロットと生物学的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」と記載されているが，どのようにして示すのか．

**（A）**　実生産ロットの有効性，安全性を保証するためには，試験ロットと実生産ロットの品質及びバイオアベイラビリティが同等でなければならない．試験ロットと同等な実生産ロットを製造するためには，製剤の品質，バイオアベイラビリティに影響を及ぼす原薬，添加剤の重要な性質，製法上の重要要因を明らかにしておき，それらを適切に制御する必要がある．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ことは，物理化学的特性が同じであること，及び，放出試験が可能なときには放出特性が同等であることを確認することにより示される．

### 許容域

**Q13**　作用の強い医薬品以外の医薬品には，後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに示されている許容域よりも広い許容域が適用されるのは何故か．

**（A）**　医薬品の使用目的，適用方法を考慮し，有効性，安全性の面から問題ないと判断されたために，広い許容域を適用することとした．作用の強い医薬品の許容域は，後発医薬品の生物学的同等性試験

ガイドラインに示されている通りである．

試験

**Q14**　本ガイドラインでは，従来の試験法である動物を対象とした薬理学的試験法による生物学的同等性の評価方法が認められていないが，その理由はなにか．

**（A）**　後発医薬品ガイドラインにおいては，原則としてすべての医薬品でヒトを対象として生物学的同等性試験を実施することとされている．動物試験は，生物学的同等性の結果がヒトの結果と相関し，且つ製剤間のバイオアベイラビリティの差を識別しやすい場合に，ヒト試験の代替となり得る．しかし，動物とヒトの皮膚では，毛穴の数，皮膚の厚さ，皮下脂肪の厚さなどの解剖学的条件にかなり差があると言われている．[3, 4] また，生物学的同等性に関して，ヒト試験と動物試験の結果が比較されたことはなく，局所皮膚適用製剤の生物学的同等性の評価における動物試験の有用性は示されていない．[5] 以上の理由により，本ガイドラインでは，動物を対象とした薬理学的試験法による生物学的同等性の評価方法は例外を除いて認めないこととした．


3) Bronaugh, R.L., R.F. Stewart, and E.R. Congdon, Methods for in vitro percutaneous absorption studies. II. Animal models for human skin. Toxicol Appl Pharmacol, 1982. 62（3）: 481-8.

4) Shah, V.P., et al., Workshop report on in vivo percutaneous penetration/absorption. Washington D.C., May 1-3, 1989. Skin Pharmacol, 1991. 4（3）: 220-8.

5) Shah, V.P., et al., Bioequivalence of topical dermatological dosage forms–methods of evaluation of bioequivalence. Pharm Res, 1998. 15（2）: 167-71.


**Q15**　いくつかの生物学的同等性の測定法が記載されているが，どの方法が望ましいのか．

**（A）**　まず製剤の適用目的（作用部位）から適切な方法を選択する．角層，又は角層より深部に作用部位がある場合は，皮膚薬物動態学的試験法を適用できる．検出力や簡便性を考慮して，皮膚薬物動態学的試験法と同程度の方法があれば，それを使用することができる．明瞭な蒼白化反応を生じる一部のステロイド剤は臨床効果と蒼白化との間に関連性があることが知られており，蒼白化反応を指標とした薬理試験を適用できる．手指洗浄等に用いる消毒薬や殺菌剤などは *in vitro* 効力試験が適用できる．作用部位が表面に表れている褥瘡等の治療薬には，動物試験が適用できる．

**Q16**　NSAIDs のような薬物では，作用部位へ到達する経路には，皮膚より直接到達する経路と全身循環血流を経る経路とがあると考えられるが，皮膚薬物動態学的試験及び残存量試験を用いる方法によって適切に生物学的同等性を確認できるのか．

**（A）**　皮膚薬物動態学的試験及び残存量試験では，作用部位に到達する途上の，すなわち角層に入る薬物を捉えバイオアベイラビリティを測定していることになる．指摘された経路が存在するならば，薬物は，角層透過後両経路に分かれることになるが，その配分率が製剤によらず一定であるなら，皮膚薬物動態学的試験及び残存量試験によっても生物学的同等性を評価できると考えられる．現在のところ，製剤によって配分率が一定であるかどうかについては明かではない．しかしながら，表皮内，真皮内の薬物拡散速度へ及ぼす基剤の影響は小さいと考えられるので，角層に入る薬物の速度の同等性を保証することにより，局所皮膚適用製剤の生物学的同等性を保証できると考えている．

**Q17**　本試験では，部位による偏りの影響を排除するために，比較を行う組み合わせ（例えば，標準製剤と試験製剤，被験者選択用適用部位（後述）など）ごとにランダムに適用部位を割り付ける，とあるがどのように割り付けるのか．

**（A）**　特定の処理が，多くの被験者で特定の同一部位に割り付けられることがないように，特に注意して無作為に割り付けるようにする．

**Q18**　吸収に影響を及ぼす適用部位の差が懸念され，むしろ，同一部位の時期間の差の変動の方が小さいと考えられるときには，2 剤× 2 期クロスオーバー法を適用してもよいか．

**（A）**　2 剤× 2 期クロスオーバー法を適用しても構わない．ただし，時期の影響や順序効果が表れやすい臨床試験，角層剥離による皮膚の損傷の影響が出やすい皮膚薬物動態学的試験では 2 剤× 2 期のクロスオーバー試験法を採用することは好ましくない．

**Q19**　*In vivo* 試験の予試験において，用量反応性（dose-response）の確認を行う必要はないのか．

**（A）**　実際に製剤が適用される状態は，必ずしも線形の用量反応性（dose-response）が成り立ってい

るとは限らないので，生物学的同等性試験の予試験において用量反応性（dose-response）の確認を行う必要はない．なぜなら，薬物の基剤中での溶解状態が飽和に達しているときには，製剤中の単位重量あたりの含量を上げても，溶解状態にある薬物濃度は高くならず，皮膚への薬物の分配速度は製剤中の含量には比例しないからである．

**Q20**　配合剤の場合には，配合されている全ての有効成分について，評価を行わなければいけないのか．ステロイド剤に抗生物質が配合されている製剤では，薬理学的試験によるステロイド剤の評価と抗生物質を評価する試験の２つを実施するのか，あるいは，両者を同時に評価できる試験を選択して評価するのか．

**（A）**　配合剤の場合には，配合されている全ての有効成分について同等性の評価を行う．ステロイド剤に抗生物質が配合されている場合も例外ではなく，このとき，薬理学的試験と抗生物質を評価する試験の２つを実施しても，又は，両者を同時に評価できる試験を選択して評価してもどちらでもよい．

**Q21**　皮膚薬物動態学的試験においては，定常状態における角層内薬物濃度だけを評価している．FDAの「皮膚薬物動態学的試験に関するガイダンス案」[6]では，吸収相，定常状態，製剤除去後の消失相のすべてについて，角層内薬物濃度を観察し，見かけの定常状態における濃度（Ccss）と角層内濃度－時間曲線下面積（AUC）で評価を行うこととされていた．定常状態における評価だけで，適切に生物学的同等性を評価できるのか．

**（A）**　tss を定常状態に達する時間とし，Ccss に到達後に製剤を取り除くと，AUC は Ccss・tss で表され，Ccss 以上の情報を与えないと言える．また，局所皮膚適用製剤では，通常，定常状態に至るまでの過程が問題となるような使われ方はしないので，定常状態に至るまでを評価する必要性は低い．上記を考慮して，本ガイドラインでは，定常状態若しくはそれに近い状態での角層内薬物濃度の同等性を評価すれば十分と考えた．

6) FDA Guidance for Industry: Topical Dermatological Drug Product NDAs and ANDAs — In Vivo Bioavailability, Bioequivalence, In vitro Release, and Associated Studies, Draft Guidance, June 1998.（2003 年 5 月現在，この案は取り下げられている．）

**Q22**　皮膚薬物動態学的試験においては，２つの方法が示されているが，それぞれの特性及び使い分けについて示してほしい．

**（A）**　TEWL を測定しない場合は，同一回数（10 ～ 20 回）の角層剥離を行うことにより，薬物を含有した角層の大部分が剥離されることを前提にして，同一回数の剥離によって角層中に存在する薬物量の比較（対照製剤／試験製剤）を行う．しかし，角層の厚さ，剥離操作による剥離のしやすさには被験者の個人差があり，更に剥離の技量等の個人差が加わるため，剥離の変動が大きくなりデータのバラツキにつながる恐れがある．このような場合，検出力をあげるためには，例数を多くする，あるいは，同一被験者，同一製剤の観察ポイント数を多くする必要がある．

TEWL を測定する場合には，付録１に示す式を利用することにより，全角層中における薬物濃度を推定できるので，角層の回収率の変動による影響が小さい．そのために，TEWL を測定する方法は試験操作が煩雑ではあるが，同じ観察ポイント数，被験者数ならば一般的には試験のばらつきは小さく検出力は高くなる．しかし，TEWL の測定には時間がかかるので，速やかに吸収される薬物では，測定中に角層内薬物濃度が変化するためにこの方法が適用できない場合，あるいは，薬物や製剤の特性によりこのモデルが適用できない場合もある．なお，ガイドラインの付録１に示したモデル式を用いて角層内薬物濃度を推定する方法については，以下の文献[7,8]において詳細に述べられている．

7) Kalia, Y.N., Alberti, I., Naik, A., Guy, R.H., Assessment of topical bioavailability *in vivo*: the importance of stratum corneum thickness. Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol., 2001. 14: 82-86.

8) Albert, I., Kalia, Y.N., Naik, A. and Guy, R.H., Assessment and Prediction of the Cutaneous Bioavailability of Topical Terbinafine, *In Vivo*, in Man. Pharm. Res., 2001. 18:1472-1475.

**Q23**　付録１に示したモデル式を用いて角層内薬物濃度を推定する方法は，皮膚の角層以下の部分がシンク条件を満たす場合にのみ適用できると理解しており，この式が適用できるケースはかなり限定されていると理解してよいか．

**（A）**　付録１に示したモデル式については，皮膚の角層以下の部分がシンク条件を満たす場合にのみ適用できる．[9]しかし，実際には角層以下の皮内には薬物の濃度勾配が存在する場合があり，[10]定常状態における角層の最下層部分の濃度が０にな

らないため，[11] この式を当てはめることに無理のある薬物や製剤もあると考えられる．予試験でモデル式がフィットしない場合には，モデル式によらない方法を採用した方がよい．

9) 小林大介，森本雍憲，薬局，2002. 53（11）: 2688-2698.
10) H. Schaefer and A. Zesch, Acta Derm, Venereol.（stockh）, 1975. 74: 50-55.
11) K. Tojo, K. H. Valia and Y. W. Chien, J. Chem. Eng. Japan, 1985. 18（2）: 174-178.

**Q24**　軟膏剤のように用法に1日数回塗布すると記載されている製剤と，貼付剤のように1日1回あるいは1日2回貼付すると貼付回数が記載されている製剤について，それぞれ，角層中薬物濃度の測定点をどのように設定すればよいか．

**（A）**　軟膏剤のように適用時間や適用回数に明確な規定が無く，適宜投与される医薬品においては，角層中薬物濃度が定常状態に到達する場合は定常状態の時点1点で，定常状態に到達せず薬物濃度が上昇を続ける場合には投与開始後約4時間の時点1点で，また，定常状態が一定時間持続せず角層中薬物濃度が最高値に達したのち低下する場合には最高値以降の適当な時点1点で，それぞれ標準製剤と試験製剤の比較を行う．

一方，貼付剤のように用法で1日の貼付回数が記載されている場合には，貼付している間（適用時間）での有効性の同等性が期待されている．そのため，投与後角層中薬物濃度が定常状態に到達する場合は定常状態の時点1点および製剤適用の最終時点1点で，また，定常状態に到達せず薬物濃度が上昇を続ける場合には，投与開始後約4時間の時点1点および製剤適用の最終時点1点で，定常状態が一定時間持続せず角層中薬物濃度が最高値に達したのち低下する場合には，最高値付近の適当な時点1点および製剤適用の最終時点1点のそれぞれで標準製剤と試験製剤の比較を行う．

**Q25**　抗ウイルス剤や抗真菌剤の作用部位が表面であるために皮膚薬物動態学的試験を適用することは不適当という考えがある．これについては，どのように考えたらよいか．

**（A）**　抗真菌剤の外用薬は角層の最下層まで到達する必要がある．その理由は，白癬菌は角層の中層から下層に増殖しているからである．抗ウイルス剤は表皮全層，できれば真皮まで薬剤が到達する必要がある．水痘や単純ヘルペスなどのヘルペスウイルスは，生きた表皮の細胞に感染し細胞に壊死を起こした結果，水疱になる．したがって，生きた細胞のいる角層より下の表皮及び真皮まで薬剤が浸透する必要がある．さらに，ウイルスは真皮の血管内皮にも認められることがあり，血管炎を引き起こす．そのようなものに効果をあげるには，当然深くまで薬剤が到達する必要がある．抗真菌剤及び抗ウイルス剤を外皮に適用することによって臨床的効果が認められていることから，これらの生物学的同等性試験では，皮膚薬物動態学的試験を適用する対象製剤となり得る．

**Q26**　蒼白化反応強度から生物学的同等性を証明できるとした根拠を示してほしい．また，AUECにより評価する理由，本試験の製剤適用時間を$T_{50}$とする理由，ステロイド応答性被験者を選定することの必要性，及び，選択時の基準を$AUEC_2 / AUEC_1 > 1.25$とした理由を示してほしい．また，ステロイド応答性被験者を選定する際に，$AUEC_1 = 0$となる被験者の場合には，どのように対処すればよいか．

**（A）**　ステロイド剤による蒼白化の強度は原体の作用強度に相関し，これを利用してステロイド剤のランク分けを行ってきた経緯がある．一方，Stoughtonらは，0.050％ betamethasone dipropionateを用いた研究で，蒼白化強度が適用量及び適用時間とよい相関性があることを示した．[12] また，製剤適用時間を$T_{50}$としたときの蒼白化反応が皮膚薬物動態学的試験による角層中薬物濃度ともよい相関性を示すことも報告されている．[13] 以上のことより，同一薬物を含む異なる銘柄間のバイオアベイラビリティを比較する生物学的同等性試験においても蒼白化反応を利用できると判断され，薬理学的試験の1つとしてガイドラインに採用された．なお，皮膚薬物動態学的試験などの他の試験法と同様に，定常状態における蒼白化強度を比較することにより，生物学的同等性を評価できる可能性があるが，現在のところその妥当性はまだ示されていないので，薬理学的試験の1つとして蒼白化反応を利用する場合には，製剤適用時間を$T_{50}$とし，蒼白の経時変化を含めて同等でなければならない，即ちAUECが同等とみなされなければならないとした．

ステロイド非応答性の被験者は，薬物の吸収量に応じた反応を示さないので，バイオアベイラビリティの同等性を評価する試験の被験者としては不適切である．ステロイド応答性の被験者選択の目安として$AUEC_2 / AUEC_1 > 1.25$としたのは，製剤適用時間が4ないし9倍異なるとき，即ち適

用量が4ないし9倍異なるときに，ばらつきなども考慮して，反応の比が最低1.25倍となるような被験者を選択した方がよいからである．なお，$AUEC_1 = 0$となる被験者は，ステロイド非応答性の被験者である可能性が高く，また，ステロイド応答性の有無を判定できないので除外すべきである．

12) Pershing LK, Lambert L, Wright ED, Shah VP, Williams RL, Topical 0.050 % betamethasone dipropionate: pharmacokinetic and pharmacodynamic dose-response studies in humans, Arch Dermatol, 130, 740-747 (1994).

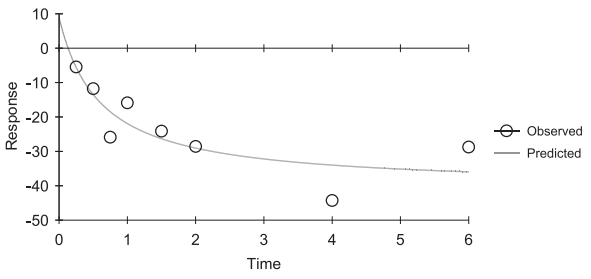
13) Singh GJ, Adams WP, Lesko LJ, Shah VP, Molzon JA, Williams RL, Pershing LK, Development of in vivo bioequivalence methodology for dermatologic corticosteroids based on pharmacokinetic modeling, Clin. Pharmacol. Ther., 66, 346-357 (1999).

**Q27**　$T_{50}$の算出方法を具体的に示してほしい．また，$T_{50}$から決める製剤適用時間は切りのよい時間でよいか．

**(A)**　具体的な数値を用いて$T_{50}$の算出方法を示すことにする．予試験で，製剤適用時間を0.25～6時間と変える他はガイドラインに示した方法に準じて，蒼白化反応を色差計で測定し，ベースライン及び製剤非適用部位で補正した後AUECを計算したと仮定する．下記のデータは，各製剤適用時間におけるAUECの平均値であるとする．

製剤
適用時間T(hr)
0.25　0.50　0.75　1.00　1.50　2.00　4.00　6.00
AUEC
−5.44　−11.76　−25.86　−15.87　−24.12　−28.58　−44.30　−28.76

上記のデータを，横軸に測定時間，縦軸にAUECにとりプロット（○）したのが下の図である．




このデータに，ガイドライン付録2に示した（8）式をあてはめ，非線形最小二乗法により，$AUEC_{max}$，$AUEC_0$及び$T_{50}$の推定値を求めると，それぞれ，−40.45，8.93及び0.60となる（WinNonlin ver. 4.1, Pharsight Corporation, Mountain View, Calif.）．パラメータの推定値を用いて計算したAUECの予測値を図中実線で示した．これより蒼白化反応を利用した薬理学的試験における製剤適用時間は0.6時間が適当と計算される．なお，上記データは架空のデータであり，ステロイド剤では$T_{50}$が0.6時間程度になるということを意味するものでは全くない．

試験が実施しやすいように製剤適用時間は切りのよい時間としてよい．上記の例では製剤適用時間は40分とするのが適当であろう．

蒼白化反応は非常にばらつきが大きいので，ガイドラインの（8）式には複数の被験者による平均値をプロットするのでよく，個々の被験者で$T_{50}$を求める必要はない．

非線形最小二乗法を適用して求めるパラメータの数は3個あるので，測定点数（図の○の数）は3よりも十分大きい必要がある．また，ばらつきが大きいので，非線形最小二乗法を収束させ$T_{50}$の推定値を得るためには，製剤適用時間を十分広い範囲に取り，AUECの変化率が大きい領域，即ち製剤適用時間が短い領域で多数の測定点を得るなどの工夫が必要である．

**Q28**　適用部位の数が，試験製剤及び標準製剤，ステロイド応答性被験者選択用適用部位（製剤適用時間$T_1$，$T_2$に相当）それぞれについて，各1～数箇所とあるが，これらは揃える必要があるか．

**(A)**　標準製剤と試験製剤については，適用部位の数は同数とする．ステロイド応答性被験者選択用適用部位については，$T_1$，$T_2$に対応する部位の数は同数とするが，標準製剤及び試験製剤の適用部位数と揃える必要はない．

**Q29**　蒼白化反応を目視で判定する場合，パラメトリック，ノンパラメトリックな方法のいずれを用いて解析を行ってもよいとあるが，予め決めておく必要はないか．

**(A)**　解析プロトコールにあらかじめ統計解析の手順について記載しておく．例えば，パラメトリックな方法で解析するが，分布の正規性が疑われるときにはノンパラメトリックな方法で解析する，などと定めておく．

**Q30**　視覚的方法で蒼白化反応を評価するときには，ノンパラメトリック手法を用いて標準製剤の平均AUECと試験製剤の平均AUECの差の90％信頼区間を計算するとあるが，ノンパラメトリック手法を用いて信頼区間を計算する方法に関する参考文献を示してほしい．

**（A）**　2剤×1期の試験の場合には，Wilcoxonの1標本検定（符号付き順位検定）などの手順に従って，平均の差の中心位置の信頼限界を計算する．Wilcoxonの1標本検定については，成書[14]に詳細に述べられている．

2剤×2期の試験の場合には，Hauschkeらのアプローチ[15]に従って計算できる．

14）佐久間昭，薬効評価－計画と解析II，pp12-23. 東京大学出版，東京，1981

15）Hauschke, D., Steinijans, V. W., Diletti, E., A distribution-free procedure for the statistical analysis of bioequivalence studies. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol., 1990. 28（2）, 72-8.

**Q31**　残存量試験では，製剤からの薬物の消失量を測定する部位とは別の部位に製剤を非常に短時間適用したときの回収薬物量から，製剤をt時間適用したときの回収薬物量を差し引くとあるが，これは何を意味するのか．

**（A）**　薬物が製剤から皮膚へ分配した量を正しく評価するための方法である．

適用前の製剤中の薬物量をDose，t時間後に製剤中に残存している薬物量をRt，t時間後に皮膚に分配した薬物量をAt，t時間後に皮膚の表面に残存し脱脂綿等に回収された薬物量をBtで表すとする．本試験では次式より皮膚に分配した薬物量Atを求める．

$$At = Dose - (Rt + Bt) \quad (1)$$

もし，皮膚の表面に残存する薬物のふき取りが不適切に行われBtが真の値より低い場合，また，製剤からの薬物の抽出操作が十分でない場合のいずれにおいても皮膚へ分配した薬物量Atは多く見積もられてしまう．そこで，それぞれの操作によって回収されない薬物量をCとすると，皮膚へ分配した薬物量Atは次式で表される．

$$At = Dose - (Rt + Bt + C) \quad (2)$$

T = 0においても操作によって回収されない薬物量は変わらないとすると

$$A0 = Dose - (R0 + B0 + C) \quad (3)$$

と表されるが，A0 = 0とみなせるので，Cは次式で表される

$$C = Dose - (R0 + B0) \quad (4)$$

そこで，（4）式を（2）式に代入すると

$$At = (R0 + B0) - (Rt + Bt)$$

となる．すなわち，「対照部位からの薬物回収量」から「tにおける薬物回収量」を差し引いた量を，薬物が製剤から皮膚へ分配した量として正しく評価できることになる．

**Q32**　薬物動態学的試験を適用する場合には，患者におけるPK/PD試験などで相関関係を具体的に提示する必要があるのか．

**（A）**　その通りである．

### 暴露量試験

**Q33**　暴露量試験の目的と具体的な方法や判定法について説明してほしい．また，「角層を完全剥離したヒト又は動物の皮膚を対象として」とあるが，どのような場合にヒトではなく動物の皮膚を対象としてよいのか．

**（A）**　作用の強い薬物では全身循環血流へ到達した薬物による副作用を無視することができない．特にアトピー性皮膚炎など角層のバリア機能が不十分な場合の副作用リスクを評価するため，角層が損傷を受けている病態皮膚での薬物の暴露量を評価する必要がある．具体的にはテープなどにより塗布部分の角層をほぼ完全に剥離したヒトまたは動物を対象として，薬物動態学的試験または残存量試験を行うことにより評価できる．なお，これらの試験では，一定の面積から全身循環血流中へ到達する薬物量の比較あるいは推定ができればよいので，試験に際しては，実際に医薬品が塗布される面積で実施する必要はなく，生物学的同等性試験と同程度の塗布面積で評価することでよい．例数は10例以上で行う．

塗布部分の角層を完全剥離したヒト試験において薬物動態学的手法を適用する場合には，吸収されて作用を発揮することを期待して投与される製剤における血中濃度，及び，後発医薬品が臨床的に使用される最大塗布面積を考慮して，薬物の特性に応じた暴露量の限度値を決定し，試験製剤の暴露量がそれ以下であることを示す．

角層剥離皮膚を用いた動物試験の結果からは，ヒトにおける安全性に外挿することができないので，標準製剤の暴露量と同等以下という基準を適用する．また，塗布部分の角層を完全剥離したヒト試験で残存量試験を適用する場合にも，ヒトにおける薬物動態を推定できないので，同等以下という基準を適用する．同等以下の基準を適用するときは，製剤間のパラメータの差の信頼区間上限

が＋25％，あるいは，点推定では＋10％以下であることを確認する．

動物の皮膚を対象とするかヒトの皮膚を対象とするかは，申請者が選択してよいが，上述のように選択した試験法によって暴露量の許容域が異なる．

**Q34**　生物学的同等性を臨床試験で評価する場合にも，作用の強い医薬品については暴露量の確認が必要か．

**（A）**　臨床試験で同等性を評価する場合には副作用は評価しないので，また，臨床試験の対象皮膚がバリア機能が低いとは限らないので，別途に暴露量の評価は必要である．

**Q35**　生体試料の分析法バリデーションの実施に関する参考文献[16,17]を示してほしい．

**（A）**　次の文献を参考にするとよい．

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

17）Shah, V.P. et al., Bioanalytical method validation— a revisit with a decade of progress. Pharm Res., 2000. 17: 1551.

平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124001 号

# 局所皮膚適用製剤の剤形追加のため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　生物学的同等性試験
第 4 章　生物学的同等性試験結果の記載事項

## 第 1 章　緒言

本ガイドラインは，既承認の局所皮膚適用製剤と有効成分及び効能・効果は同一で，用法・用量が既承認の範囲内にある剤形が異なる製剤を追加（以下，「剤形追加」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すものである．本ガイドラインは，剤形追加される局所皮膚適用製剤と先発医薬品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．局所皮膚適用製剤では，軟膏剤，クリーム剤，ゲル剤，パップ剤，テープ剤，ローション剤，スプレー剤，散剤，リニメント剤は各々異なる剤形として取り扱う．

なお，適用されることにより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る製剤は原則的には本ガイドラインの適用の対象とはならない．

## 第 2 章　用語

本ガイドラインで使用する用語の意味を以下に示す．

**標準製剤**：原則として，先発医薬品の 3 ロットについて，*in vitro* 放出試験を行い，中間の放出性を示すロットの製剤を標準製剤とする．*In vitro* 放出試験には，製剤及び薬物の特性に応じて，パドルオーバーディスク法，拡散セル法など先発医薬品のロット間における放出速度の差を適切に評価できる方法を用いる．試験は 32 ± 0.5℃で実施し，試験液には，水又は水－アルコール混液等を用いる．製剤と試験液を隔てる膜を用いる場合には，膜透過が律速とならない膜を用いる．繰り返し数は 6 以上とする．*In vitro* 放出試験が不適切な場合には，それに代わる製剤の特性に応じた適当な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．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間の含量又は力価の差は表示量の 5％以内であることが望ましい．

**試験製剤**：剤形追加しようとする製剤であって，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 以上の大きさのロットサイズで製造されたもの．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．

**先発医薬品**：新医薬品として承認を与えられた医薬品またはそれに準じる医薬品．

**作用が強い医薬品**：免疫抑制剤，作用強度の強いステロイド剤，レチノイド，抗がん剤，クロラムフェニコール及びそれに準じる医薬品．

## 第 3 章　生物学的同等性試験

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準じる．

## 第 4 章　生物学的同等性試験結果の記載事項

平成 9 年 12 月 22 日医薬審第 487 号医薬安全局審査管理課長通知の別添「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に準じて記載する．

# 局所皮膚適用製剤の剤形追加のための生物学的同等性試験ガイドライン Q&A

**Q1**　剤形追加の定義として，第１章緒言に「本ガイドラインは，既承認の局所皮膚適用製剤と有効成分及び効能・効果が同一で，用法・用量が既承認の範囲内にある剤形が異なる製剤を追加(以下，「剤形追加」という）する場合」とあるが，用法・用量が既承認の範囲内とはどのようなことか.

**（A）**　局所皮膚適用製剤の場合，効能・効果が同一であっても，さまざまな剤形があり，剤形によって適用法がさまざまであるため，“用法・用量が同一である”の解釈に幅を持たせる必要がある．すなわち，塗布，塗擦，貼付は，皮膚に適用することでは同じ用法であると解釈でき，また，使用目的に照らし合わせて先発剤形と有効成分濃度が同じである場合または１日の有効成分の適用量が大きく異ならないと解釈できる場合には，「用法・用量が既承認の範囲内にある」としてよい.

**Q2**　用法に１日数回塗布すると記載されている製剤から，１日の適用回数が記載されている製剤を剤形追加する場合あるいは用法に１日の適用回数が記載されている製剤から１日数回塗布すると記載されている製剤を剤形追加する場合の生物学的同等性試験は，どのように実施すればよいのか.

**（A）**　剤形追加における生物学的同等性試験は，局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドラインに準じるが，前者の場合，例えば軟膏剤から貼付剤を剤形追加する場合には，剤形追加する貼付剤は，その持続的な効果が期待されるため，薬物放出が持続していることを示す必要がある．すなわち，剤形追加する貼付剤については，予試験で製剤適用の最終時間における角層内濃度が定常状態における角層内濃度の± 20 % 以内（点推定，5 例以上）であることを示した後，本試験において角層中の薬物濃度が定常状態に達する時間又はそれより長い時間の１点で標準製剤と試験製剤の比較を行う.

また，後者の場合，例えば貼付剤から軟膏剤を剤形追加する場合には，貼付剤においては，既に臨床試験により効果の持続性が示されていること及び軟膏剤は患者により繰り返し数回塗布されることから効果の持続性は期待できるものとして，角層中の薬物濃度が定常状態に達する場合は定常状態の１点で，定常状態に到達せず薬物濃度が上昇を続ける場合には投与開始後約 4 時間の時点１点で，また，定常状態が一定時間持続せず角層中薬物濃度が最高値に達したのち低下する場合には最高値以降の適当な時点１点で，標準製剤と試験製剤の比較を行う.

**Q3**　貼付剤から別剤形の貼付剤を剤形追加する場合の角層中薬物濃度の測定点はどのように設定すればよいか.

**（A）**　例えば，パップ剤からテープ剤を剤形追加する場合のように，用法で１日の貼付回数が記載されている場合には，貼付している間（適用時間）での有効性の同等性が期待されている．そのため，投与後角層中薬物濃度が定常状態に到達した時点で１点，および製剤適用の最終時点で１点のそれぞれで標準製剤と試験製剤の比較を行う.

「局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン Q&A」の Q24 をご参照ください.

ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験データ情報集

# アムロジピンベシル酸塩製剤〈掲載一覧〉

| 配列順 | 製剤名（全て 2.5gm 錠・5mg 錠） | 製造販売元 | ページ |
|---|---|---|---|
| 1 | アムロジピン錠「イセイ」 | 株式会社イセイ | 202 |
| 2 | アムロジピン錠「イワキ」 | 岩城製薬株式会社 | 204 |
| 3 | アムロジピン錠「EP」 | 株式会社エッセンシャルファーマ | 206 |
| 4 | アムロジピン錠「EMEC」 | エルメッド エーザイ株式会社 | 208 |
| 5 | アムロジピン錠「オーハラ」 | 大原薬品工業株式会社 | 210 |
| 6 | アムロジピン錠「アメル」 | 共和薬品工業株式会社 | 212 |
| 7 | アムロジピン錠「PH」 | キョーリンリメディオ株式会社 | 214 |
| 8 | アムロジピン錠「KN」 | 小林化工株式会社 | 216 |
| 9 | アムロジピン錠「サワイ」 | 沢井製薬株式会社 | 218 |
| 10 | アムロジピン錠「サンド」 | サンド株式会社 | 220 |
| 11 | アムロジピン錠「フソー」 | シオノケミカル株式会社 | 222 |
| 12 | アムロジピン錠「タイヨー」 | 大興製薬株式会社 | 224 |
| 13 | アムロジピン錠「あすか」 | 大正薬品工業株式会社 | 226 |
| 14 | アムロジピン錠「科研」 | ダイト株式会社 | 228 |
| 15 | アムロジピン錠「タカタ」 | 高田製薬株式会社 | 230 |
| 16 | アムロジピン錠「TCK」 | 辰巳化学株式会社 | 232 |
| 17 | アムロジピン錠「タナベ」 | 田辺三菱製薬株式会社 | 234 |
| 18 | アムロジピン錠「CH」 | 長生堂製薬株式会社 | 236 |
| 19 | アムロジピン錠「ツルハラ」 | 鶴原製薬株式会社 | 238 |
| 20 | アムロジピン錠「トーワ」 | 東和薬品株式会社 | 240 |
| 21 | アムロジピン OD 錠「トーワ」 | 東和薬品株式会社 | 242 |
| 22 | アムロジピン錠「日医工」 | 日医工株式会社 | 246 |
| 23 | アムロジピン錠「NS」 | 日新製薬株式会社 | 248 |
| 24 | アムロジピン錠「NP」 | ニプロファーマ株式会社 | 250 |
| 25 | アムロジピン錠「JG」 | 日本ジェネリック株式会社 | 252 |
| 26 | アムロジピン錠「ケミファ」 | 日本薬品工業株式会社 | 254 |
| 27 | アムロジピン錠「TYK」 | バイオテックベイ株式会社 | 256 |
| 28 | アムロジピン錠「F」 | 富士製薬工業株式会社 | 258 |
| 29 | アムロジピン錠「マイラン」 | マイラン製薬株式会社 | 260 |
| 30 | アムロジピン錠「明治」 | 明治製菓株式会社 | 262 |
| 31 | アムロジピン錠「MED」 | メディサ新薬株式会社 | 264 |
| 32 | アムロジピン錠「YD」 | 株式会社陽進堂 | 266 |
| 33 | アムロジピン錠「RLL」 | ランバクシーラボラトリーズ株式会社 | 268 |

注）製造販売元の社名 50 音順にて配列した.

〔付　　録〕

# ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験データ情報集

日本ジェネリック医薬品学会代表理事　武藤　正樹
『ジェネリック研究』編集委員会委員長　緒方　宏泰

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

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

■編集方針としましては：

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

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

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

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

■今回は，第１回目として，アムロジピンベシル酸塩製剤（2.5mg および５mg）について情報の提供をお願いし，回答のあった全メーカの情報を掲載しております．

調査対象医薬品の一覧

| 調査対象医薬品名 | 情報提供依頼先 |
|---|---|
| アムロジピン錠 2.5mg「RLL」・5mg「RLL」 | アイロム製薬株式会社 |
| アムロジピン錠 2.5mg「あすか」・5mg「あすか」 | あすか製薬株式会社 |
| アムロジピン錠 2.5mg「イセイ」・5mg「イセイ」 | 株式会社イセイ |
| アムロジピン錠 2.5mg「イワキ」・5mg「イワキ」 | 岩城製薬株式会社 |
| アムロジピン錠 2.5mg「EP」・5mg「EP」 | 株式会社エッセンシャルファーマ |
| アムロジピン錠 2.5mg「EMEC」・5mg「EMEC」 | エルメッドエーザイ株式会社 |
| アムロジピン錠 2.5mg「オーハラ」・5mg「オーハラ」 | 大原薬品工業株式会社 |
| アムロジピン錠 2.5mg「科研」・5mg「科研」 | 科研製薬株式会社 |
| アムロジピン錠 2.5mg「アメル」・5mg「アメル」 | 共和薬品工業株式会社 |
| アムロジピン錠 2.5mg「PH」・5mg「PH」 | キョーリンリメディオ株式会社 |
| アムロジピン錠 2.5mg「コーワ」・5mg「コーワ」 | 興和株式会社　医薬品事業部 |
| アムロジピン錠 2.5mg「KN」・5mg「KN」 | 小林化工株式会社 |
| アムロジピン錠 2.5mg「サワイ」・5mg「サワイ」 | 沢井製薬株式会社 |
| アムロジピン錠 2.5mg「サンド」・5mg「サンド」 | サンド株式会社 |
| アムロジピン錠 2.5mg「TYK」・5mg「TYK」 | 大正薬品工業株式会社 |
| アムロジピン錠 2.5mg「タイヨー」・5mg「タイヨー」 | 大洋薬品工業株式会社 |
| アムロジピン錠 2.5mg「タカタ」・5mg「タカタ」 | 高田製薬株式会社 |
| アムロジピン錠 2.5mg「TCK」・5mg「TCK」 | 辰巳化学株式会社 |
| アムロジピン錠 2.5mg「タナベ」・5mg「タナベ」 | 田辺三菱製薬株式会社 |
| アムロジピン錠 2.5mg「CH」・5mg「CH」 | 長生堂製薬株式会社 |
| アムロジピン錠 2.5mg「ツルハラ」・5mg「ツルハラ」 | 鶴原製薬株式会社 |
| アムロジピン錠 2.5mg「トーワ」・5mg「トーワ」 | 東和薬品株式会社 |
| アムロジピン OD 錠 2.5mg「トーワ」・5mg「トーワ」 | |
| アムロジピン錠 2.5mg「日医工」・5mg「日医工」 | 日医工株式会社 |
| アムロジピン錠 2.5mg「ガレン」・5mg「ガレン」 | |
| アムロジピン錠 2.5mg「NS」・5mg「NS」 | 日新製薬株式会社 |
| アムロジピン錠 2.5mg「NP」・5mg「NP」 | ニプロファーマ株式会社 |
| アムロジピン錠 2.5mg「ケミファ」・5mg「ケミファ」 | 日本ケミファ株式会社 |
| アムロジピン錠 2.5mg「JG」・5mg「JG」 | 日本ジェネリック株式会社 |
| アムロジピン錠 2.5mg「F」・5mg「F」 | 富士製薬工業株式会社 |
| アムロジピン錠 2.5mg「フソー」・5mg「フソー」 | 扶桑薬品工業株式会社 |
| アムロジピン錠 2.5mg「マイラン」・5mg「マイラン」 | マイラン製薬株式会社 |
| アムロジピン錠 2.5mg「明治」・5mg「明治」 | 明治製菓株式会社 |
| アムロジピン錠 2.5mg「MED」・5mg「MED」 | メディサ新薬株式会社 |
| アムロジピン錠 2.5mg「YD」・5mg「YD」 | 株式会社陽進堂 |

注）情報提供依頼先の社名 50 音順

# 生物学的同等性試験データの読み方

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

## 薬物血中濃度測定によって得られた比較項目，AUC，Cmax

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

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

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

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

参考データとして，tmax，kel の値の平均値も示し，それらの値については生物学的同等性の判定には用いないが，統計の検定の結果を示し，有意な差異が統計上認められる場合には，その理由をコメントすることとなっている．tmax 値は全身循環血中に薬物が移行する速度に依存する．Cmax も同様に全身循環血中に薬物が移行する速度にも依存する．そこで，tmax が治療上，重要な意味を持つ場合に限って，tmax を

評価項目にすることにしており，通常は参考データという位置づけにしている．但し，統計上の手法として検定を行い，有意差が検出された場合には，臨床上の意味については見解を示すことになっている．

kel は原則的には，製剤に関わらない薬物固有の値である．そのため，kel も生物学的同等性の評価には用いない．この場合にも，統計上の手法として検定を行い，有意差が検出された場合には，推定できる理由や臨床上の意味については見解を示すことになっている．tmax，kel の値を検定により評価する場合，データの変動が少なく，まとまりすぎている場合には，小さな差異であっても有意差有りと判定してしまう場合がある．当然，この場合は，臨床的な重要性は全くない．検定では，このような例が出るので，統計上の有意性と臨床上の有意性を区別して議論しなければならないことがある．

## 溶出挙動データのみによる生物学的同等性の判定

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

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

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

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

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

以下，生物学的同等性試験を進めるステップに沿って，解説する．

## 標準製剤の選択

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

## 試験製剤

ジェネリック医薬品として開発しようとしている製剤を試験製剤とする．既に実生産として大量生産に

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

## 被験者の選択

被験者は，一般には，健康成人を用いる．2 製剤の相対的関係を検討することが試験目的であるため，相対関係が患者の場合と同じであれば，必ずしも患者を対象とした試験は必要としない．但し，適用患者が限定され，しかも，4 条件（pH1.2，pH5.5 ～ 6.5，pH6.8 ～ 7.5，水）で測定された標準製剤と試験製剤の溶出曲線の比較において，1 試験条件の溶出挙動においても大きく異なる場合には，健常人の結果が該当する患者群で生物学的同等性の評価結果が異なる可能性を否定できないので，該当する患者を被験者とする試験を行う．

## 予試験

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

## 経口通常製剤

### 試験条件

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

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

### 本試験データに基づく生物学的同等性の評価

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

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

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

なく，生物学的に同等と判定できる．

溶出挙動の比較

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

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

## 経口徐放性製剤

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

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

## 口腔内崩壊錠

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

## 溶出試験

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

詳しくは，平成 18 年 11 月 24 日　薬食審査発第 1124004 号別添資料を見ていただきたい．ジェネリック研究，2（1），50-66（2008）に掲載している．

# アムロジピン錠 2.5 mg「イセイ」

製造販売元：株式会社イセイ
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg） 剤形：白色のフィルムコーティング錠
標準製剤：ノルバスク錠 2.5 mg（製造販売元：ファイザー株式会社） 剤形：フィルムコート錠
ロット番号：0505048B

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 2.5 mg「イセイ」[a] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール 6000，酸化チタン，カルナウバロウ |
| ノルバスク錠 2.5 mg[b] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内 (0.80 ～ 1.25)

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg）を 10 名の健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピンベシル酸塩濃度を測定

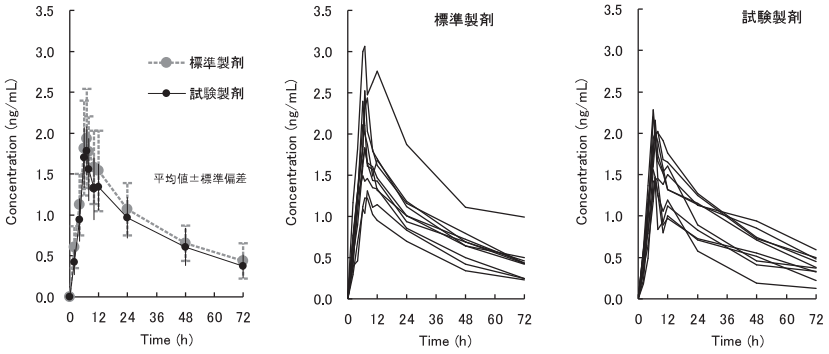



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差 (90 %信頼区間) |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 2.02 ± 0.59 | 1.84 ± 0.33 | 0.936 (0.855 - 1.025) |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 64.83 ± 20.53 | 57.96 ± 14.68 | 0.902 (0.809 - 1.006) |
| (参考資料) | $t_{max}$, h | 6.9 ± 0.7 | 6.7 ± 0.6 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期, h | 35.03 ± 7.12 | 33.29 ± 7.99 | 有意差無 [a] |

a）F 検定

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；30 分 75 %以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

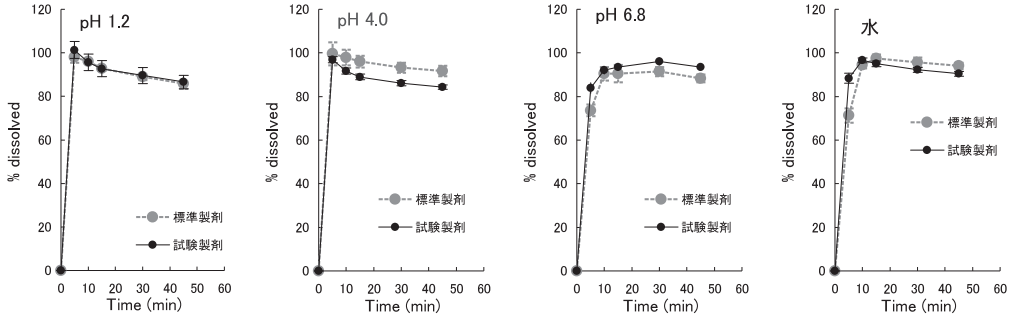



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm.

# アムロジピン錠５mg「イセイ」

製造販売元：株式会社イセイ
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg） 剤形：白色の割線入りフィルムコーティング錠
標準製剤：ノルバスク錠 5 mg（製造販売元：ファイザー株式会社） 剤形：フィルムコート錠
ロット番号：05051276

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 5 mg「イセイ」[a] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール 6000，酸化チタン，カルナウバロウ |
| ノルバスク錠 5 mg[b] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内（0.80 ～ 1.25）

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg）を 10 名の健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピンベシル酸塩濃度を測定

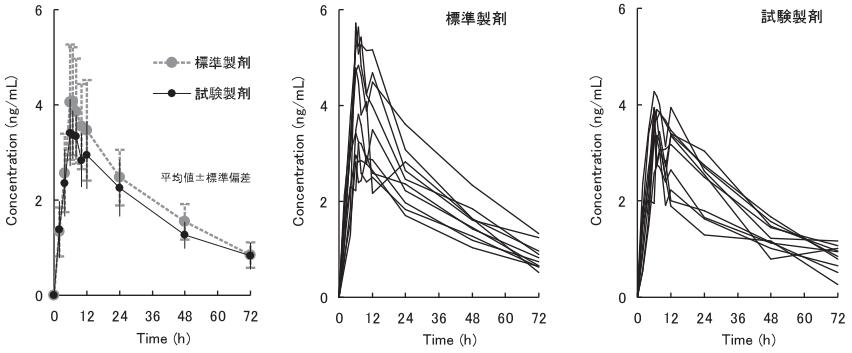



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差（90 %信頼区間） |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 4.27 ± 1.12 | 3.64 ± 0.39 | 0.875（0.804 - 0.953） |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 146.7 ± 32.83 | 127.9 ± 23.55 | 0.878（0.808 - 0.954） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 7 ± 1.2 | 7 ± 1.8 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期, h | 31.25 ± 6.22 | 33.91 ± 10.53 | 有意差無 [a] |

a）F 検定

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；45 分 70 %以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

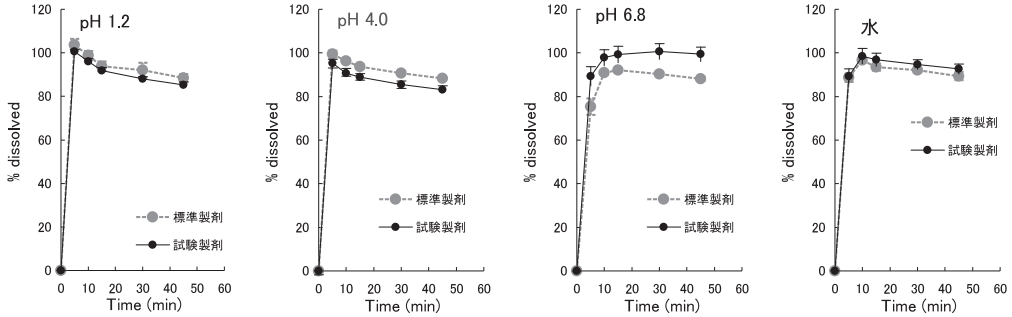



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm.

# アムロジピン錠 2.5 mg「イワキ」

製造販売元：岩城製薬株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg）　剤形：白色のフィルムコーティング錠
標準製剤：ノルバスク錠 2.5 mg（製造販売元：ファイザー株式会社）　　剤形：フィルムコート錠
ロット番号：0505048B

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 2.5 mg「イワキ」[a] 1 錠中 | セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール，酸化チタン，カルナウバロウ |
| ノルバスク錠 2.5 mg[b] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内 (0.80 ～ 1.25)

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg）を 10 名の健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピンベシル酸塩濃度を測定

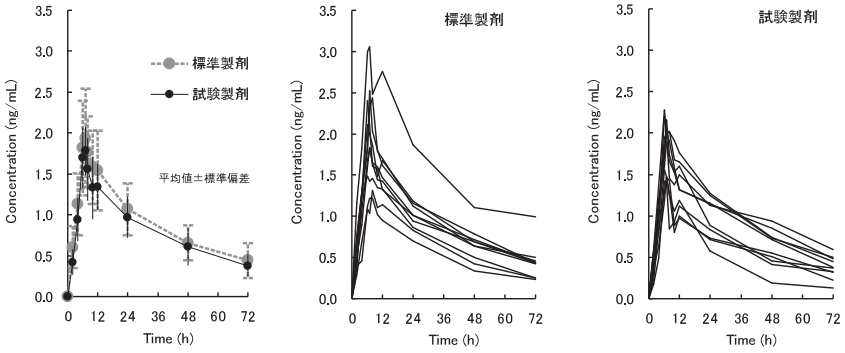



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差 (90 %信頼区間) |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 2.02 ± 0.59 | 1.84 ± 0.33 | 0.936 (0.855 - 1.025) |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 64.83 ± 20.53 | 57.96 ± 14.68 | 0.902 (0.809 - 1.006) |
| (参考資料) | $t_{max}$, h | 6.9 ± 0.7 | 6.7 ± 0.6 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期, h | 35.03 ± 7.12 | 33.29 ± 7.99 | 有意差無 [a] |

a）F 検定

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；30 分 75 %以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

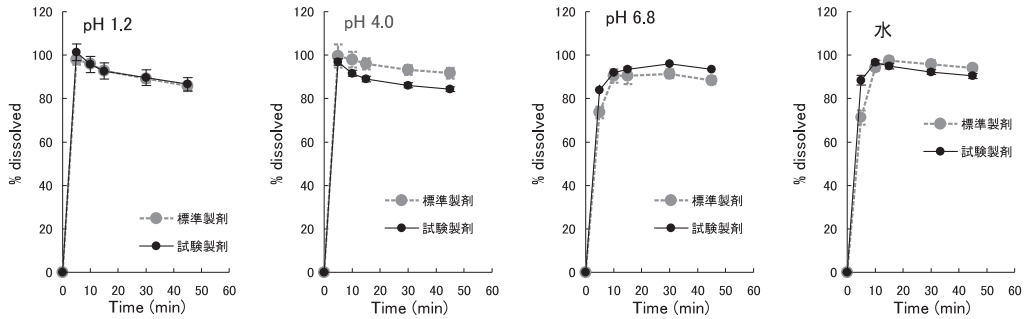



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm.

# アムロジピン錠５mg「イワキ」

製造販売元：岩城製薬株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg） 剤形：白色の割線入りフィルムコーティング錠
標準製剤：ノルバスク錠 5 mg（製造販売元：ファイザー株式会社） 剤形：フィルムコート錠
ロット番号：05051276

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 5 mg「イワキ」[a) ] 1 錠中 | セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール，酸化チタン，カルナウバロウ |
| ノルバスク錠 5 mg[b)] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内（0.80 ～ 1.25）

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg）を 10 名の健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピンベシル酸塩濃度を測定

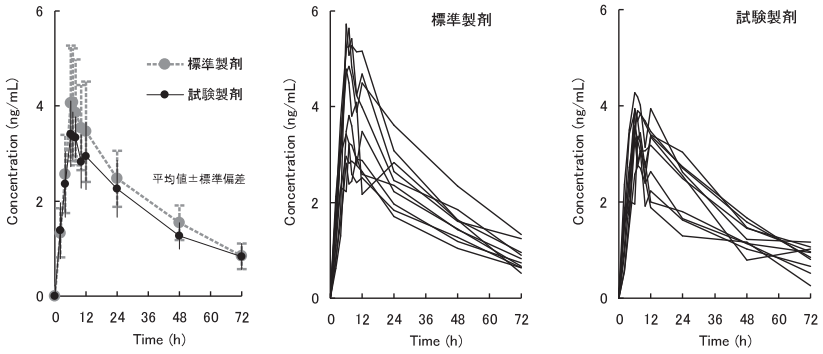



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差（90 %信頼区間） |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 4.27 ± 1.12 | 3.64 ± 0.39 | 0.875（0.804 - 0.953） |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 146.7 ± 32.83 | 127.9 ± 23.55 | 0.878（0.808 - 0.954） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 7 ± 1.2 | 7 ± 1.8 | 有意差無 [a)] |
| | 消失半減期, h | 31.25 ± 6.22 | 33.91 ± 10.53 | 有意差無 [a)] |

a）F 検定

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；45 分 70 %以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

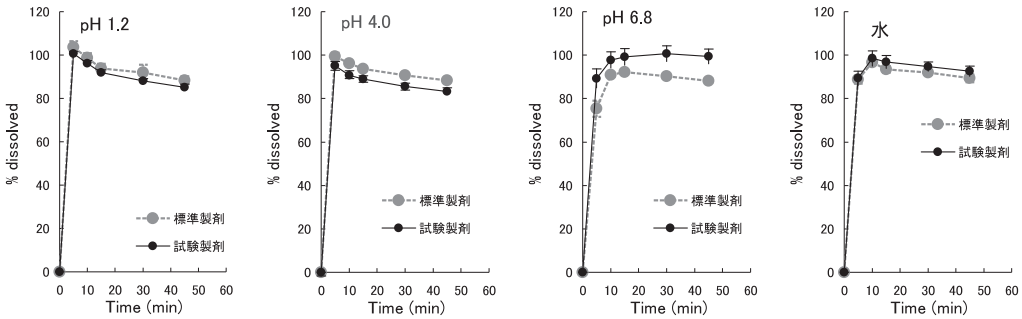



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm.

# アムロジピン錠 2.5 mg「EP」

製造販売元：株式会社エッセンシャルファーマ
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg） 剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：ノルバスク錠 2.5 mg（製造販売元：ファイザー株式会社） 剤形：フィルムコート錠
ロット番号：0605007A

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 2.5 mg「EP」[a] 1 錠中 | D - マンニトール，無水リン酸水素カルシウム，トウモロコシデンプン，ヒドロキシプロピルセルロース，カルメロースカルシウム，タルク，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，カルナウバロウ |
| ノルバスク錠 2.5 mg[b] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒドロキシプロピルメチルセルロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}144h}$ の対数値の平均値の差の 90 % 信頼区間が許容域内（0.80 ～ 1.25）

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg）を 19 名の健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピンベシル酸塩濃度を測定

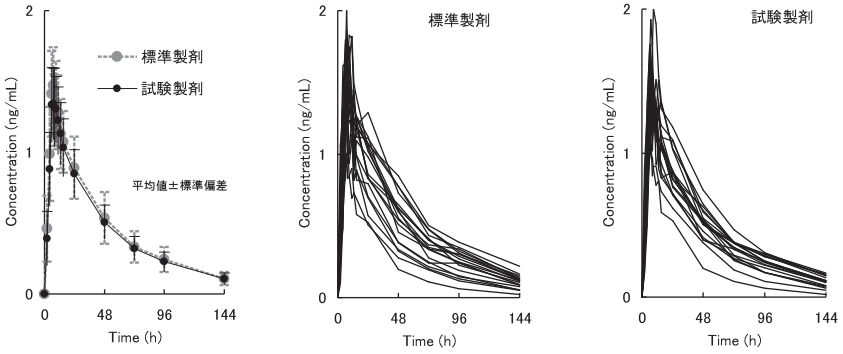



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差（90 % 信頼区間） |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 1.55 ± 0.25 | 1.48 ± 0.24 | 0.959（0.913 - 1.008） |
| $AUC_{0\text{-}144h}$, ng · h/mL | | 67.45 ± 17.10 | 64.24 ± 12.77 | 0.972（0.929 - 1.016） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 7.6 ± 1.9 | 7.7 ± 1.9 | 有意差無 |
| | 消失半減期, h | 41.8 ± 6.7 | 43.9 ± 8.2 | 有意差無 |

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；30 分 75 % 以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

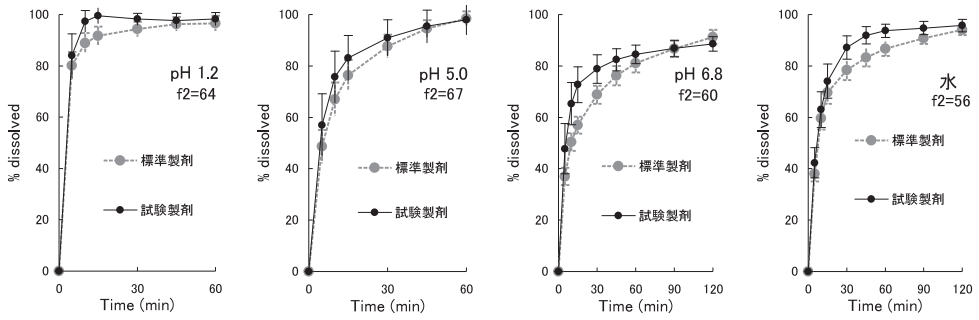



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた．

# アムロジピン錠５mg「EP」

製造販売元：株式会社エッセンシャルファーマ
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg） 剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：ノルバスク錠 5 mg（製造販売元：ファイザー株式会社） 剤形：フィルムコート錠
ロット番号：06051047

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 5 mg「EP」[a] 1 錠中 | D - マンニトール，無水リン酸水素カルシウム，トウモロコシデンプン，ヒドロキシプロピルセルロース，カルメロースカルシウム，タルク，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，カルナウバロウ |
| ノルバスク錠 5 mg[b] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒドロキシプロピルメチルセルロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}144h}$ の対数値の平均値の差の 90 % 信頼区間が許容域内（0.80 ～ 1.25）

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg）を 20 名の健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピンベシル酸塩濃度を測定

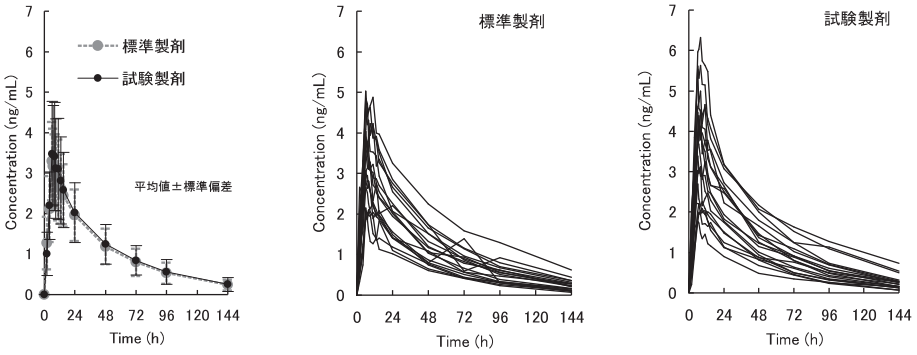



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差（90 % 信頼区間） |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 3.39 ± 0.97 | 3.67 ± 1.36 | 1.052（0.984 - 1.124） |
| $AUC_{0\text{-}144h}$, ng · h/mL | | 151.75 ± 52.03 | 159.01 ± 63.16 | 1.027（0.965 - 1.093） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 7.2 ± 2.0 | 7.3 ± 1.3 | 有意差無 |
| | 消失半減期, h | 40.1 ± 9.8 | 38.4 ± 8.3 | 有意差無 |

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；45 分 70 % 以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

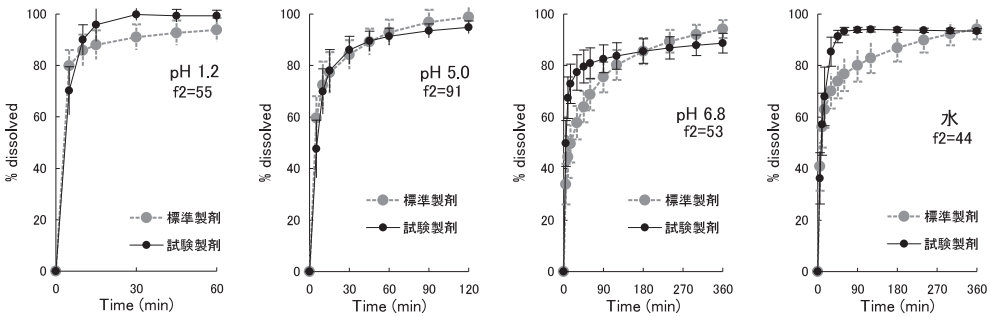



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた．

# アムロジピン錠 2.5 mg「EMEC」

製造販売元：エルメッド エーザイ株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg）　剤形：フィルムコート錠
標準製剤：ノルバスク錠 2.5 mg（製造販売元：ファイザー）　剤形：フィルムコート錠
ロット番号：0505048A

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 2.5 mg「EMEC」[a] 1 錠中 | カルナウバロウ，カルボキシメチルスターチナトリウム，結晶セルロース，酸化チタン，ステアリン酸マグネシウム，タルク，ヒプロメロース，無水リン酸水素カルシウム |
| ノルバスク錠 2.5 mg[b] 1 錠中 | カルナウバロウ，カルボキシメチルスターチナトリウム，結晶セルロース，酸化チタン，ステアリン酸マグネシウム，タルク，ヒプロメロース，無水リン酸水素カルシウム |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内 (0.80 ～ 1.25)

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg）を 10 名の健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピン濃度を測定

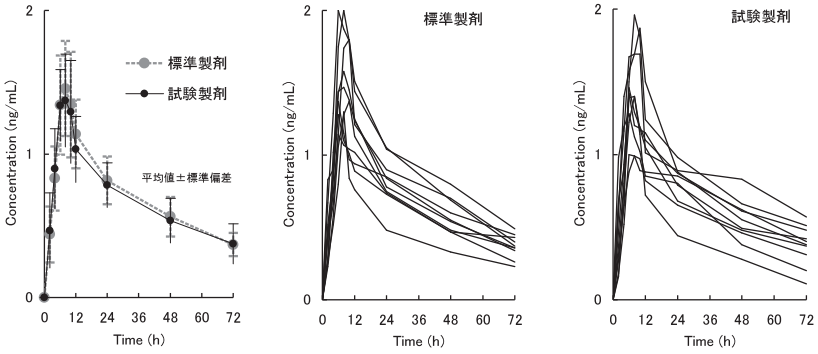



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差 (90 %信頼区間) |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 1.53 ± 0.31 | 1.45 ± 0.32 | 0.939 (0.823 - 1.073) |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 51.42 ± 10.3 | 49.42 ± 10.27 | 0.959 (0.855 - 1.076) |
| (参考資料) | $t_{max}$, h | 7.6 ± 1.6 | 7.6 ± 1.6 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期, h | 34.1 ± 6.3 | 36.4 ± 10.2 | 有意差無 [a] |

a）F 検定

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；30 分 75 %以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

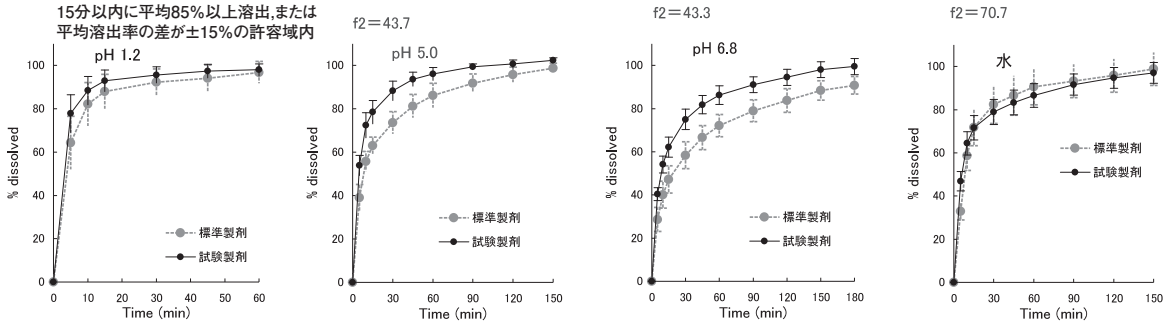



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた．

# アムロジピン錠５mg「EMEC」

製造販売元：エルメッド エーザイ株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg）　　剤形：フィルムコート錠
標準製剤：ノルバスク錠 5 mg（製造販売元：ファイザー）　　剤形：フィルムコート錠
ロット番号：05051298

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 5 mg「EMEC」[a] 1 錠中 | カルナウバロウ，カルボキシメチルスターチナトリウム，結晶セルロース，酸化チタン，ステアリン酸マグネシウム，タルク，ヒプロメロース，無水リン酸水素カルシウム |
| ノルバスク錠 5 mg[b] 1 錠中 | カルナウバロウ，カルボキシメチルスターチナトリウム，結晶セルロース，酸化チタン，ステアリン酸マグネシウム，タルク，ヒプロメロース，無水リン酸水素カルシウム |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内（0.80 ～ 1.25）

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg）を 20 名の健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピン濃度を測定

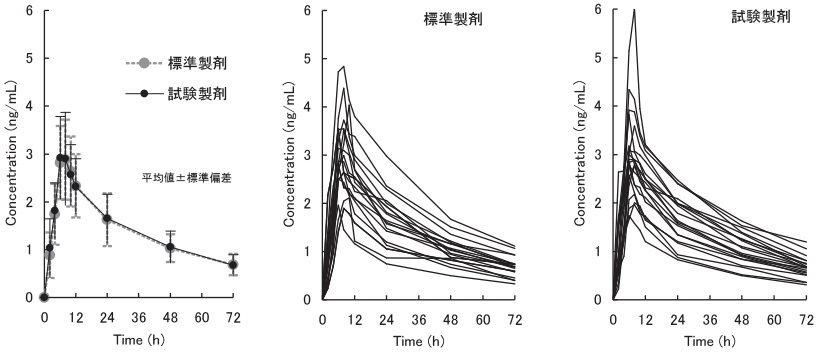



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差（90 %信頼区間） |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 3.06 ± 0.81 | 3.06 ± 0.96 | 0.989（0.918 - 1.067） |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 100.43 ± 28.72 | 101.79 ± 29.05 | 1.011（0.926 - 1.105） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 7.3 ± 1.3 | 6.8 ± 1.0 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期, h | 31.6 ± 4.8 | 30.9 ± 3.4 | 有意差無 [a] |

a）F 検定

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；45 分 70 %以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

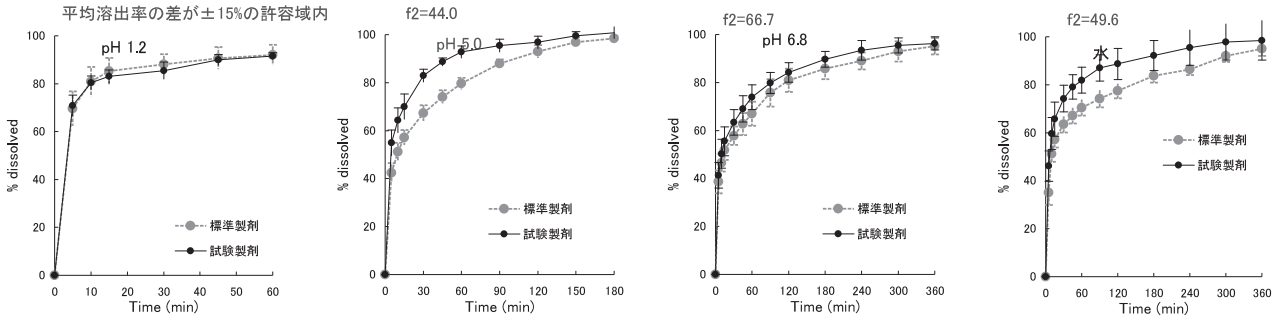



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた．

# アムロジピン錠 2.5 mg「オーハラ」

製造販売元：大原薬品工業株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：日局アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg）　剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：ノルバスク錠 2.5 mg（製造販売元：ファイザー株式会社）　　剤形：フィルムコート錠
ロット番号：0605007A

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 2.5 mg「オーハラ」[a] 1 錠中 | D - マンニトール，無水リン酸水素カルシウム，トウモロコシデンプン，ヒドロキシプロピルセルロース，カルメロースカルシウム，タルク，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，カルナウバロウ |
| ノルバスク錠 2.5 mg[b] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒドロキシプロピルメチルセルロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}144h}$ の対数値の平均値の差の 90 % 信頼区間が許容域内（0.80 ～ 1.25）

## ヒト試験

日局アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg）を 19 名の健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピンベシル酸塩濃度を測定

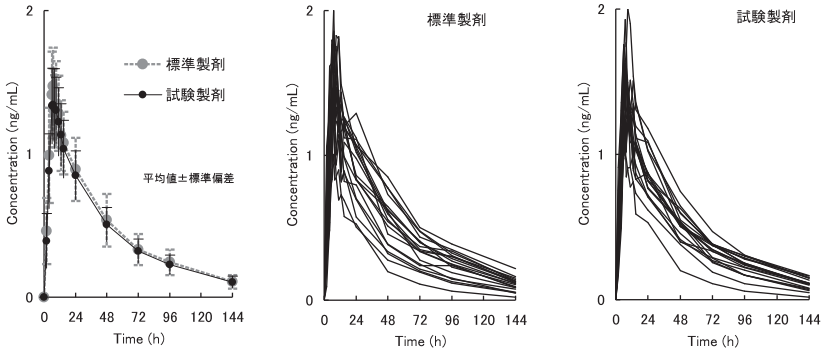



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差（90 % 信頼区間） |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 1.55 ± 0.25 | 1.48 ± 0.24 | 0.959（0.913 - 1.008） |
| $AUC_{0\text{-}144h}$, ng · h/mL | | 67.45 ± 17.10 | 64.24 ± 12.77 | 0.972（0.929 - 1.016） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 7.6 ± 1.9 | 7.7 ± 1.9 | 有意差無 |
| | 消失半減期, h | 41.8 ± 6.7 | 43.9 ± 8.2 | 有意差無 |

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；30 分 75 % 以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

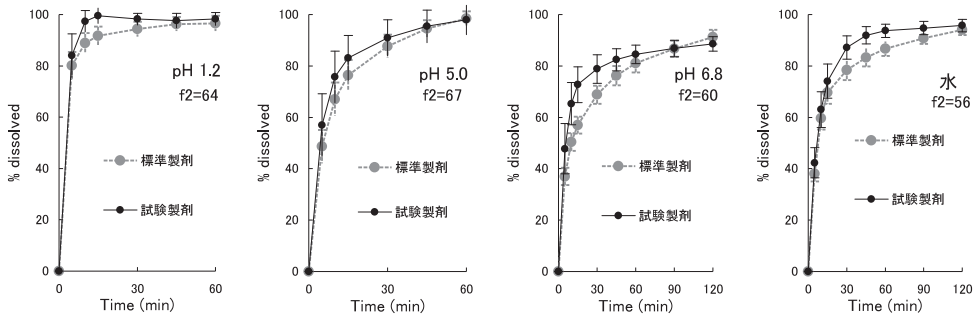



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた．

# アムロジピン錠５mg「オーハラ」

製造販売元：大原薬品工業株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：日局アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg）　剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：ノルバスク錠 5 mg（製造販売元：ファイザー株式会社）　　剤形：フィルムコート錠
ロット番号：06051047

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 5 mg「オーハラ」[a) ] 1 錠中 | D - マンニトール，無水リン酸水素カルシウム，トウモロコシデンプン，ヒドロキシプロピルセルロース，カルメロースカルシウム，タルク，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，カルナウバロウ |
| ノルバスク錠 5 mg[b)] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒドロキシプロピルメチルセルロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}144h}$ の対数値の平均値の差の 90 % 信頼区間が許容域内（0.80 ～1.25）

## ヒト試験

日局アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg）を 20 名の健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピンベシル酸塩濃度を測定

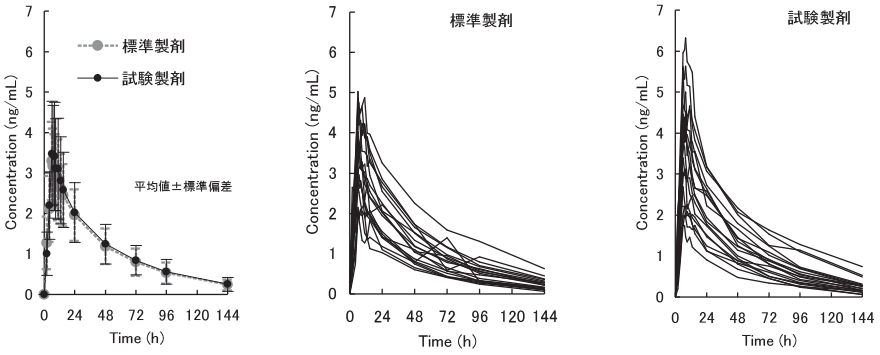



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差（90 % 信頼区間） |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 3.39 ± 0.97 | 3.67 ± 1.36 | 1.052（0.984 - 1.124） |
| $AUC_{0\text{-}144h}$, ng · h/mL | | 151.75 ± 52.03 | 159.01 ± 63.16 | 1.027（0.965 - 1.093） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 7.2 ± 2.0 | 7.3 ± 1.3 | 有意差無 |
| | 消失半減期, h | 40.1 ± 9.8 | 38.4 ± 8.3 | 有意差無 |

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；45 分 70 % 以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

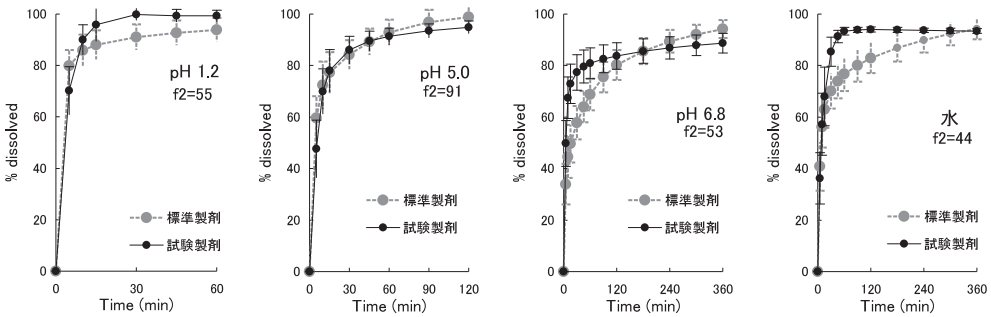



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた．

# アムロジピン錠 2.5 mg「アメル」

製造販売元：共和薬品工業株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg）　剤形：フィルムコート錠
標準製剤：ノルバスク錠 2.5 mg（製造販売元：ファイザー株式会社）　剤形：フィルムコート錠
ロット番号：0505032A

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 2.5 mg「アメル」[a] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，ヒプロメロース，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，酸化チタン，カルナウバロウ |
| ノルバスク錠 2.5 mg[b] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内 (0.80 ～ 1.25)

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg）を 12 名の健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピン濃度を測定

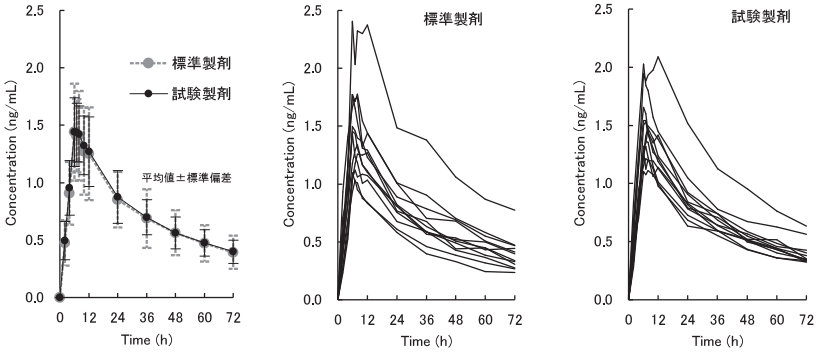



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差 (90 %信頼区間) |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 1.496 ± 0.386 | 1.508 ± 0.299 | 1.02 (0.978 - 1.063) |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 53.04 ± 16.22 | 53.92 ± 11.87 | 1.035 (0.983 - 1.09) |
| (参考資料) | $t_{max}$, h | 7.2 ± 1.7 | 7.3 ± 1.7 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期, h | 40.3 ± 6.3 | 47.5 ± 16.6 | 有意差無 [a] |

a）F 検定

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；30 分 75 %以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

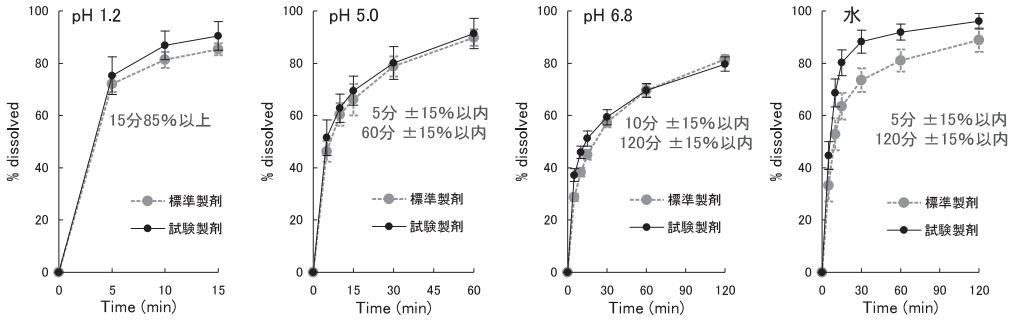



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm．図中の%値は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差

# アムロジピン錠５mg「アメル」

製造販売元：共和薬品工業株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg）　　剤形：フィルムコート錠
標準製剤：ノルバスク錠 5 mg（製造販売元：ファイザー株式会社）　　剤形：フィルムコート錠
ロット番号：05051259

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 5 mg「アメル」[a] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，ヒプロメロース，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，酸化チタン，カルナウバロウ |
| ノルバスク錠 5 mg[b] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内（0.80 ～ 1.25）

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg）を 12 名の健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピン濃度を測定

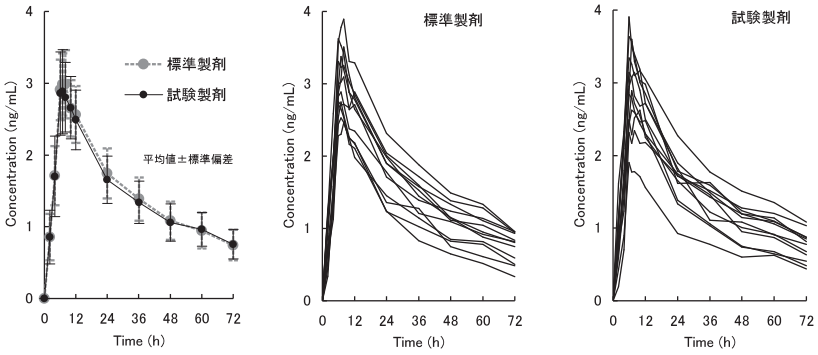



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差（90 %信頼区間） |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 3.075 ± 0.463 | 2.999 ± 0.58 | 0.968（0.909 - 1.03） |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 106.60 ± 19.60 | 103.96 ± 20.12 | 0.972（0.924 - 1.023） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 7.0 ± 0.9 | 6.9 ± 1.2 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期, h | 42.6 ± 10.6 | 45.4 ± 9.4 | 有意差無 [a] |

a）F 検定

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；45 分 70 %以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

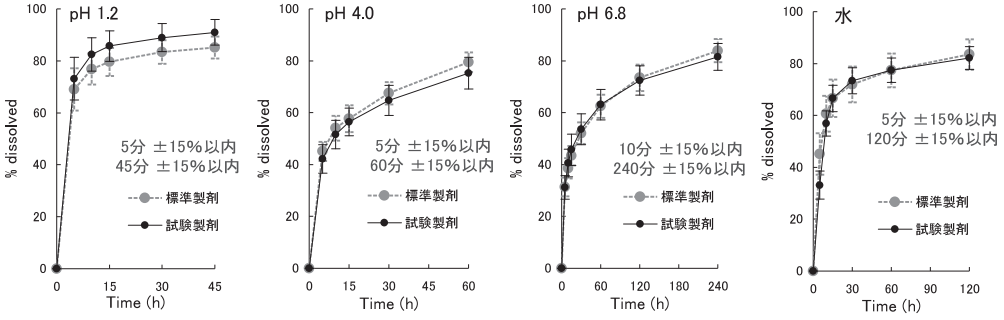



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm．図中の%値は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差．

# アムロジピン錠 2.5 mg「PH」

製造販売元：キョーリンリメディオ株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg） 剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：ノルバスク錠 2.5 mg（製造販売元：ファイザー株式会社） 剤形：フィルムコーティング錠
ロット番号：0505017A

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 2.5 mg「PH」[a] 1 錠中 | 無水リン酸水素カルシウム，結晶セルロース，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク |
| ノルバスク錠 2.5 mg[b] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内 (0.80 ～ 1.25)

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg）を 12 名の健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピン濃度を測定

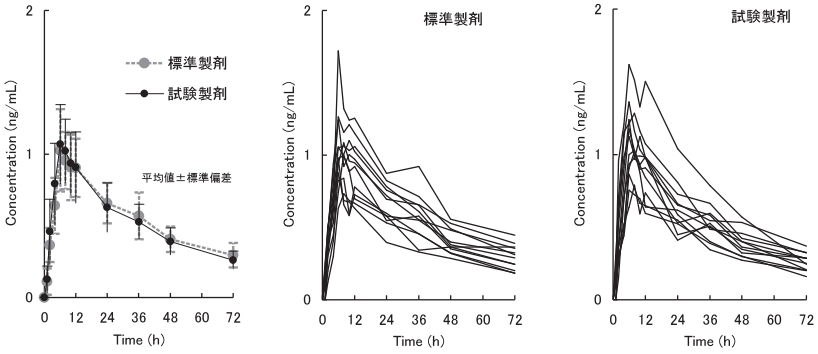



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差 (90 %信頼区間) |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 1.07 ± 0.25 | 1.10 ± 0.25 | 1.021 (0.968 - 1.077) |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 39.5 ± 8.7 | 38.8 ± 8.4 | 0.984 (0.926 - 1.045) |
| (参考資料) | $t_{max}$, h | 7.1 ± 1.3 | 6.8 ± 1.0 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期, h | 40.3 ± 9.3 | 39.6 ± 11.7 | — |

a）F 検定

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；30 分 75 %以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

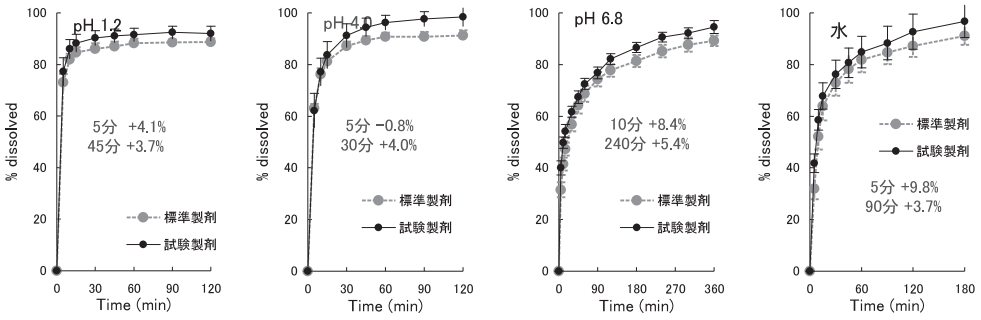



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm．図中の%値は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差．

# アムロジピン錠５mg「PH」

製造販売元：キョーリンリメディオ株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg） 剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：ノルバスク錠 5 mg（製造販売元：ファイザー株式会社） 剤形：フィルムコーティング錠
ロット番号：05051144

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 5 mg「PH」[a] 1 錠中 | 無水リン酸水素カルシウム，結晶セルロース，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク |
| ノルバスク錠 5 mg[b] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内（0.80 ～ 1.25）

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg）を 12 名の健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピン濃度を測定

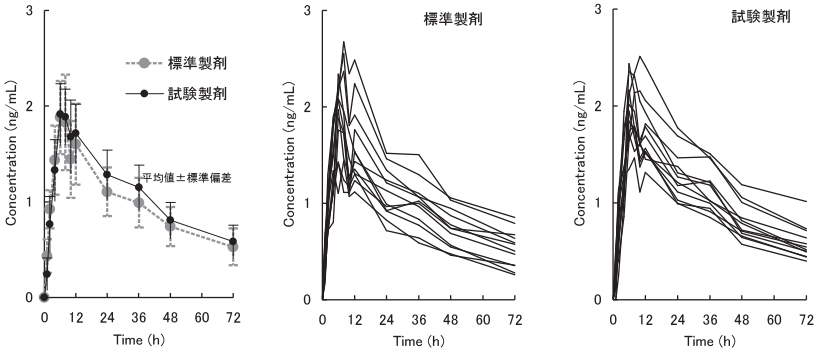



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差（90 %信頼区間） |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 1.99 ± 0.43 | 2.01 ± 0.31 | 1.019（0.948 - 1.095） |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 71.0 ± 16.7 | 77.7 ± 13.6 | 1.107（1.051 - 1.167） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 6.6 ± 0.9 | 7 ± 1.3 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期, h | 41.2 ± 10.1 | 40.3 ± 10.1 | — |

a）F 検定

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；45 分 70 %以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

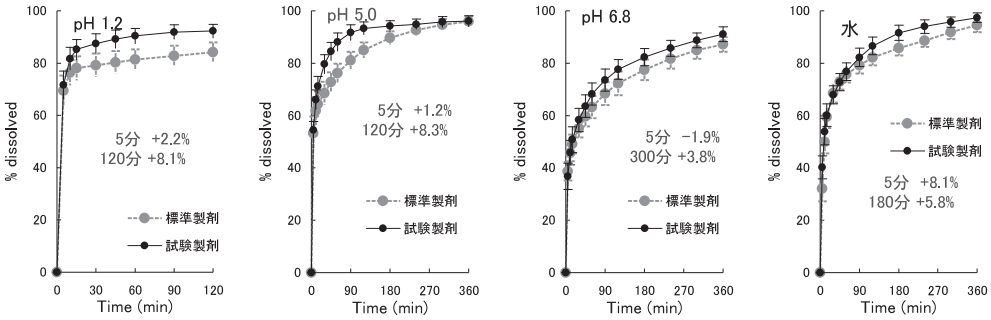



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm．図中の%値は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差．

# アムロジピン錠 2.5 mg「KN」

製造販売元：小林化工株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg）　剤形：フィルムコート錠
標準製剤：ノルバスク錠 2.5 mg（製造販売元：ファイザー株式会社 ）　剤形：フィルムコート錠
ロット番号：0505048A

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 2.5 mg「KN」[a] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |
| ノルバスク錠 2.5 mg[b] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内 (0.80 ～ 1.25)

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg）を 10 名の健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピン濃度を測定

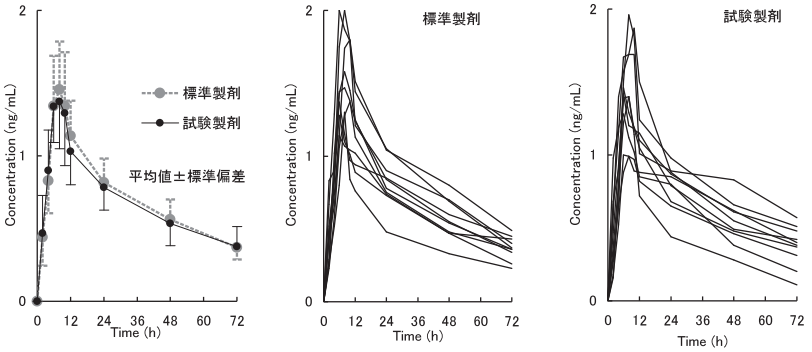



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差 (90 %信頼区間) |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 1.53 ± 0.31 | 1.45 ± 0.32 | 0.939 (0.823 - 1.073) |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 51.42 ± 10.3 | 49.42 ± 10.27 | 0.959 (0.855 - 1.076) |
| (参考資料) | $t_{max}$, h | 7.6 ± 1.6 | 7.6 ± 1.6 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期, h | 34.1 ± 6.3 | 36.4 ± 10.2 | 有意差無 [a] |

a) F 検定

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；30 分 75 %以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

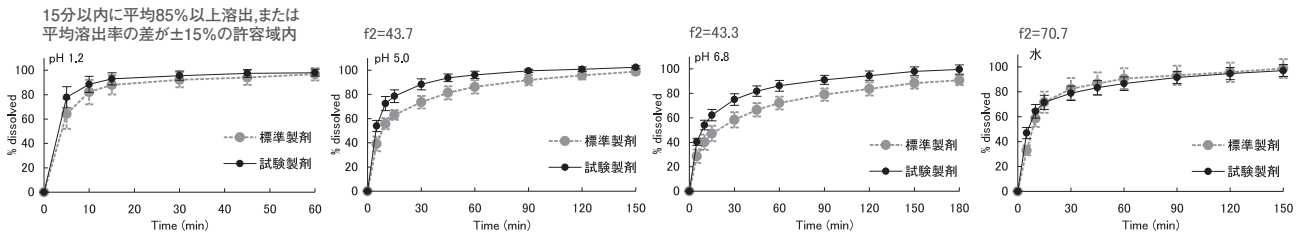



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた．

# アムロジピン錠５mg「KN」

製造販売元：小林化工株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg）　　剤形：フィルムコート錠
標準製剤：ノルバスク錠 5 mg（製造販売元：ファイザー株式会社 ）　　剤形：フィルムコート錠
ロット番号：05051298

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 5 mg「KN」[a] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |
| ノルバスク錠 5 mg[b] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内 (0.80 ～ 1.25)

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg）を 20 名の健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピン濃度を測定

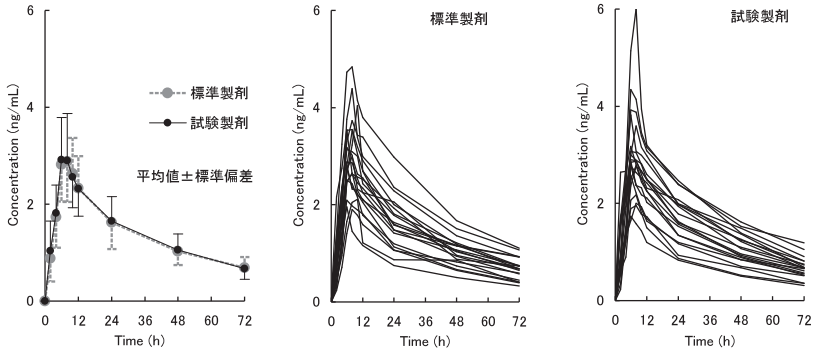



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差 (90 %信頼区間) |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 3.06 ± 0.81 | 3.06 ± 0.96 | 0.989 (0.918 - 1.067) |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 100.43 ± 28.72 | 101.79 ± 29.05 | 1.011 (0.926 - 1.105) |
| (参考資料) | $t_{max}$, h | 7.3 ± 1.3 | 6.8 ± 1.0 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期, h | 31.6 ± 4.8 | 30.9 ± 3.4 | 有意差無 [a] |

a) F 検定

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；45 分 70 %以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

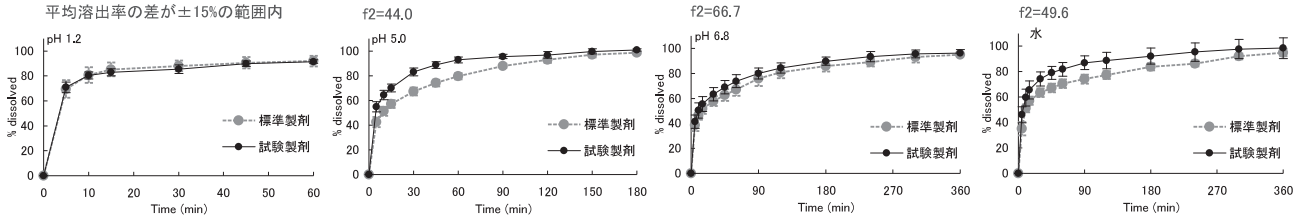



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた．

# アムロジピン錠 2.5 mg「サワイ」

製造販売元：沢井製薬株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg） 剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：ノルバスク錠 2.5 mg/ アムロジン錠 2.5 mg（製造販売元：ファイザー / 大日本住友） 剤形：フィルムコーティング錠
ロット番号：0505016A

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 2.5 mg「サワイ」[a] 1 錠中 | カルナウバロウ，カルボキシメチルスターチナトリウム，結晶セルロース，酸化チタン，ステアリン酸マグネシウム，タルク，ヒプロメロース，マクロゴール 6000，リン酸水素カルシウム |
| ノルバスク錠 2.5 mg/ アムロジン錠 2.5 mg[b] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内 (0.80 ～ 1.25)

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg）を 10 名の健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピン濃度を測定

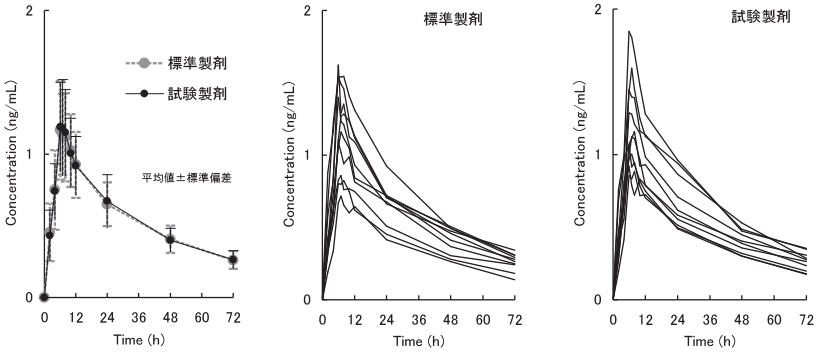



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差 (90 %信頼区間) |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 1.20 ± 0.32 | 1.23 ± 0.31 | 1.03 (1.15 - 0.92) |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 40.04 ± 9.42 | 40.32 ± 9.33 | 1.01 (1.11 - 0.93) |
| (参考資料) | $t_{max}$, h | 6.9 ± 0.87 | 6.7 ± 0.82 | 有意差無 |
| | 消失半減期, h | 36.03 ± 6.28 | 36.02 ± 7.02 | 有意差無 |

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；30 分 75 %以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

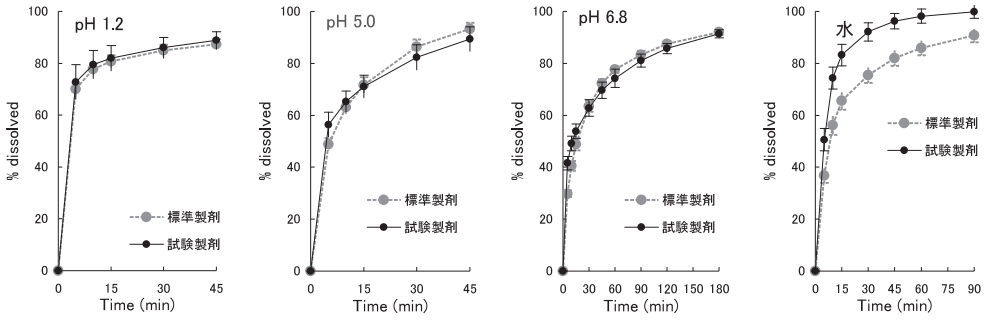



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm.

# アムロジピン錠５mg「サワイ」

製造販売元：沢井製薬株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg） 剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：ノルバスク錠 5 mg/アムロジン錠 5 mg（製造販売元：ファイザー/大日本住友） 剤形：フィルムコーティング錠
ロット番号：05051081

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 5 mg「サワイ」[a] 1 錠中 | カルナウバロウ，カルボキシメチルスターチナトリウム，結晶セルロース，酸化チタン，ステアリン酸マグネシウム，タルク，ヒプロメロース，マクロゴール 6000，リン酸水素カルシウム |
| ノルバスク錠 5 mg/アムロジン錠 5 mg[b] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内（0.80 ～ 1.25）

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg）を 9 名の健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピン濃度を測定

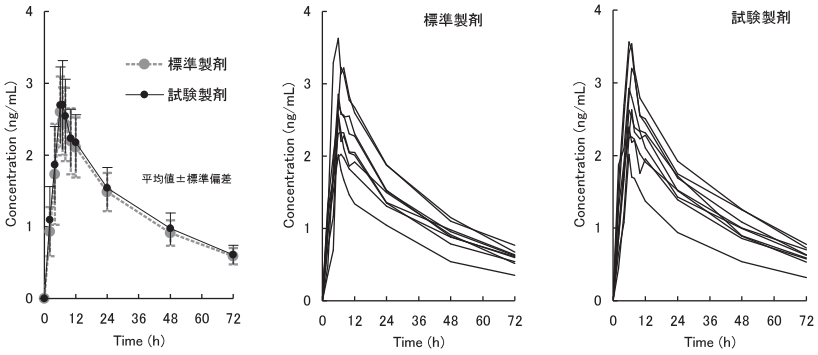



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差（90 %信頼区間） |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 2.65 ± 0.53 | 2.79 ± 0.55 | 1.05（1.11 - 0.99） |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 90.08 ± 16.3 | 94.56 ± 18.2 | 1.04（1.1 - 0.99） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 6.33 ± 0.5 | 6.44 ± 0.52 | 有意差無 |
| | 消失半減期, h | 36.45 ± 4.95 | 35.68 ± 4.86 | 有意差無 |

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；45 分 70 %以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

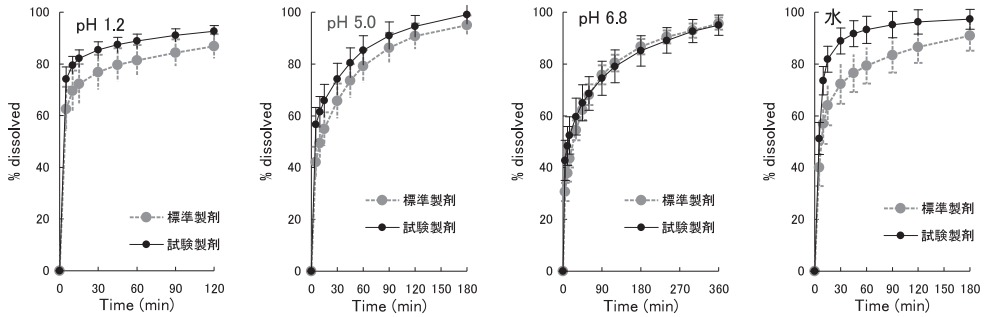



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm.

# アムロジピン錠 2.5 mg「サンド」

製造販売元：サンド株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg）　　剤形：素錠

標準製剤：アムロジピン錠 5 mg「サンド」(製造販売元：サンド株式会社）　　剤形：素錠

ロット番号：9062684

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 2.5 mg「サンド」[a] 1 錠中 | 無水リン酸水素カルシウム , 結晶セルロース , カルボキシメチルスターチナトリウム , ステアリン酸マグネシウム |
| アムロジピン錠 5 mg「サンド」[a] 1 錠中 | 無水リン酸水素カルシウム , 結晶セルロース , カルボキシメチルスターチナトリウム , ステアリン酸マグネシウム |
| ノルバスク錠 2.5 mg[b] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

a) 企業からの回答．b) 添付文書より引用.

## 生物学的同等性試験

アムロジピン錠 2.5 mg「サンド」はアムロジピン錠 5 mg「サンド」と含有成分の配合量が異なるが，処方変更が A 水準のため，ヒト試験は実施せず，溶出試験により同等性を判定.

生物学的同等性の判定：溶出挙動が同等

表 1．パドル法 50 rpm における平均溶出率の差

| 試験液 | 時間（分） | 平均溶出率（%） 標準製剤 | 試験製剤 | 溶出率の差（%） |
|---|---|---|---|---|
| pH1.2 | 15 | 94.1 | 90.5 | 3.6 |
| pH5.0 | 5 | 38.4 | 48.3 | 9.9 |
| | 60 | 87.8 | 90.4 | 2.6 |
| pH6.8 | 15 | 42.0 | 50.4 | 8.4 |
| | 180 | 87.5 | 87.2 | 0.3 |
| 水 | 5 | 34.4 | 43.4 | 9.0 |
| | 60 | 88.5 | 91.4 | 2.9 |

## 溶出挙動

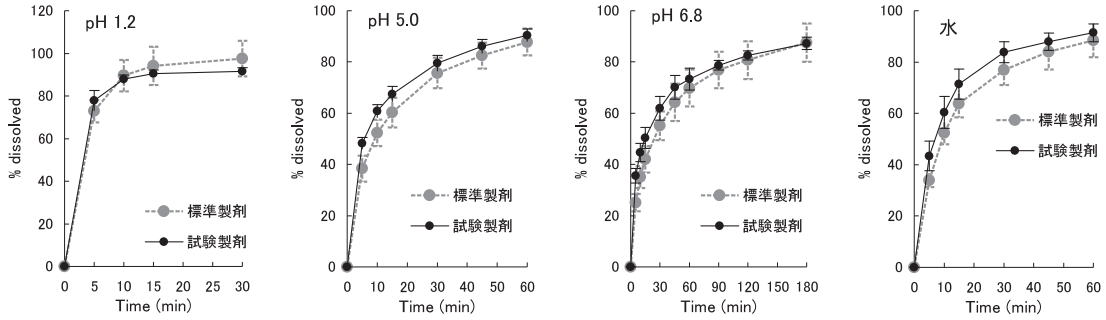



図 1. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm．試料：標準製剤 1 錠，試験製剤 2 錠.

## 溶出試験

規格；30 分 75 %以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

# アムロジピン錠５mg「サンド」

製造販売元：サンド株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg）　　剤形：素錠
標準製剤：ノルバスク錠 5 mg（製造販売元：ファイザー株式会社）　　剤形：フィルムコーティング錠
ロット番号：06051109

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 5 mg「サンド」[a] 1 錠中 | 無水リン酸水素カルシウム , 結晶セルロース , カルボキシメチルスターチナトリウム , ステアリン酸マグネシウム |
| ノルバスク錠 5 mg[b] 1 錠中 | 無水リン酸水素カルシウム , 結晶セルロース , カルボキシメチルスターチナトリウム , ステアリン酸マグネシウム , ヒプロメロース , 酸化チタン , タルク , カルナウバロウ |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}96h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内（0.80 ～ 1.25）

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg）を 24 名の健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピン濃度を測定

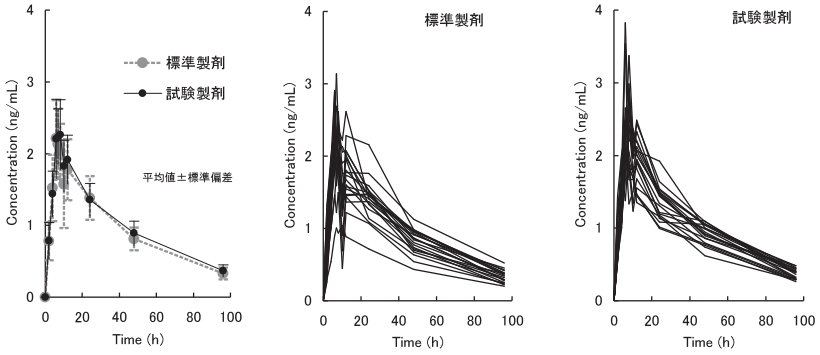



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差（90 %信頼区間） |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 2.3 ± 0.5 | 2.5 ± 0.4 | 0.171（0.98 - 1.22） |
| $AUC_{0\text{-}96h}$, ng · h/mL | | 90. ± 16. | 95. ± 13. | 0.12（0.99 - 1.15） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 7.0 ± 1.1 | 7.3 ± 1.2 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期, h | 35.0 ± 5.18 | 36.2 ± 5.01 | 有意差無 [a] |

a）F 検定

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；45 分 70 %以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

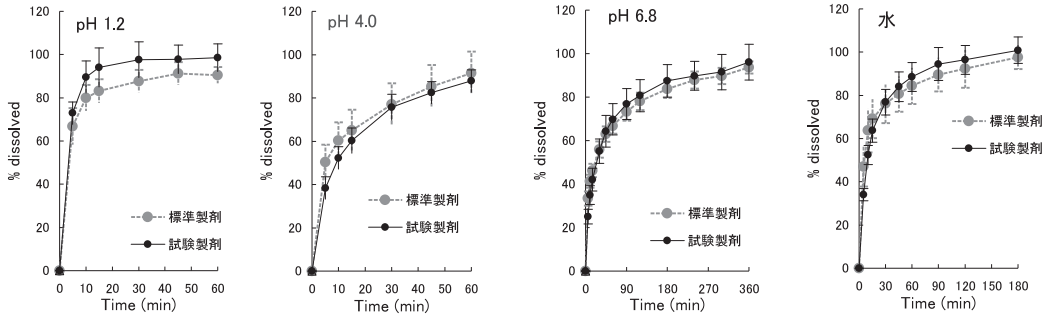



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm.

# アムロジピン錠 2.5 mg「フソー」

製造販売元：シオノケミカル株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg） 剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：ノルバスク錠 2.5 mg（製造販売元：ファイザー株式会社） 剤形：フィルムコート錠
ロット番号：0505042

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 2.5 mg「フソー」[a] 1 錠中 | 結晶セルロース，リン酸水素カルシウム水和物，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク |
| ノルバスク錠 2.5 mg[b] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内 (0.80 ～ 1.25)

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg）を 10 名の健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピン濃度を測定

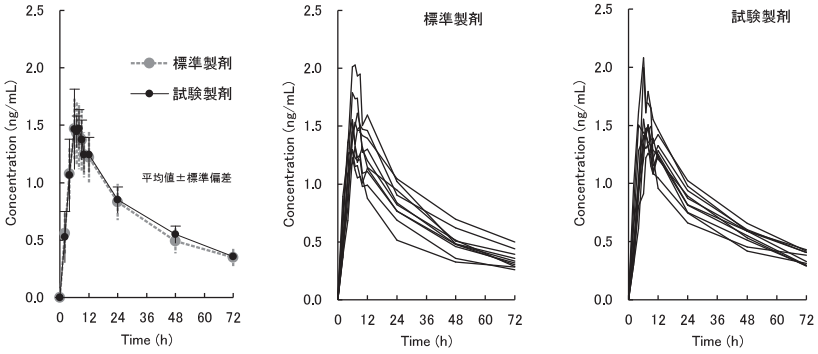



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差 (90 %信頼区間) |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 1.5 ± 0.3 | 1.6 ± 0.3 | 1.031 (0.965 - 1.102) |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 51.1 ± 8.4 | 53.0 ± 5.8 | 1.045 (0.988 - 1.066) |
| (参考資料) | $t_{max}$, h | 6.5 ± 0.7 | 7.0 ± 1.5 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期, h | 38.1 ± 8.5 | 38.6 ± 9.3 | 有意差無 [a] |

a）F 検定

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；30 分 75 %以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

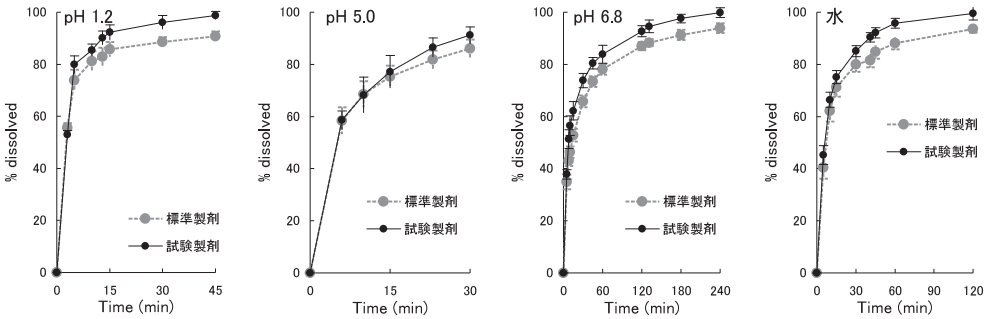



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm.

# アムロジピン錠５mg「フソー」

製造販売元：シオノケミカル株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg） 剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：ノルバスク錠 5 mg（製造販売元：ファイザー株式会社） 剤形：フィルムコート錠
ロット番号：05051260

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 5 mg「フソー」[a] 1 錠中 | 結晶セルロース，リン酸水素カルシウム水和物，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク |
| ノルバスク錠 5 mg[b] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内（0.80 ～ 1.25）

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg）を 9 名の健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピン濃度を測定

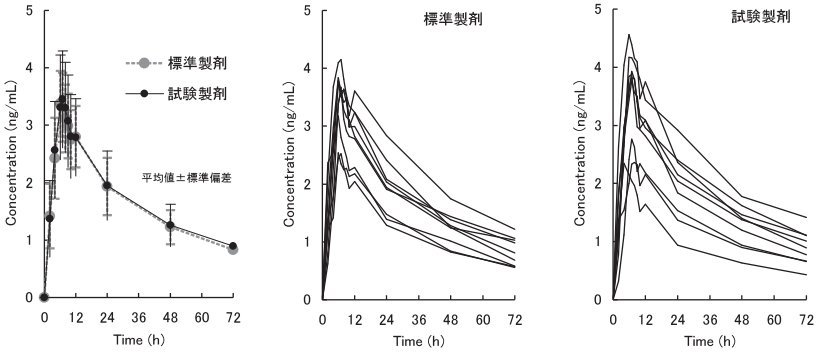



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差（90 %信頼区間） |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 3.4 ± 0.6 | 3.5 ± 0.8 | 1.000（0.922 - 1.085） |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 120.0 ± 25.4 | 122.5 ± 33.4 | 0.999（0.913 - 1.094） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 6.4 ± 0.5 | 6.6 ± 1.1 | |
| | 消失半減期, h | 39.1 ± 8.2 | 42.5 ± 4.8 | |

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；45 分 70 %以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

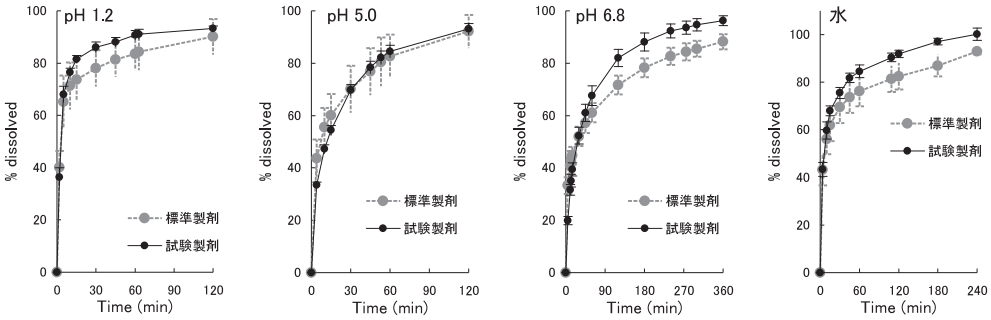



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm.

# アムロジピン錠 2.5 mg「タイヨー」

製造販売元：大興製薬株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg） 剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：ノルバスク錠 2.5 mg（製造販売元：ファイザー株式会社） 剤形：フィルムコーティング錠
ロット番号：0505042

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 2.5 mg「タイヨー」[a] 1 錠中 | 結晶セルロース，酸化チタン，ステアリン酸マグネシウム，タルク，ヒプロメロース，リン酸水素カルシウム水和物 |
| ノルバスク錠 2.5 mg[b] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内 (0.80 ～ 1.25)

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg）を 10 名の健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピン濃度を測定

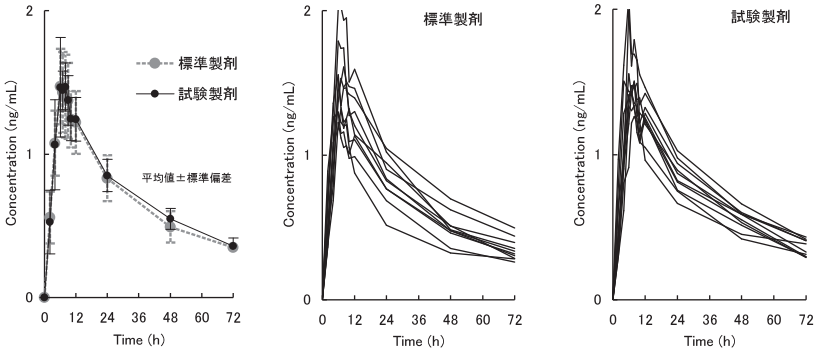



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差 (90 %信頼区間) |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 1.517 ± 0.251 | 1.564 ± 0.265 | 1.031 (0.965 - 1.102) |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 51.05 ± 8.37 | 53.00 ± 5.79 | 1.045 (0.988 - 1.107) |
| (参考資料) | $t_{max}$, h | 6.5 ± 0.7 | 7 ± 1.4 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期, h | 38.1 ± 8.51 | 38.5 ± 9.32 | 有意差無 [a] |

a）F 検定

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；30 分 75 %以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

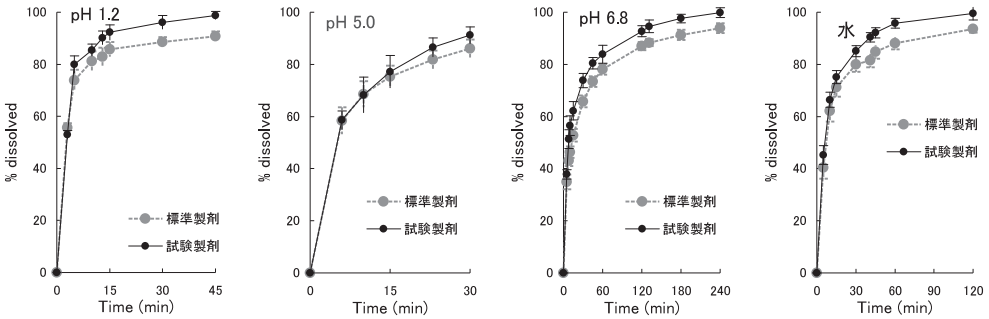



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm.

# アムロジピン錠５mg「タイヨー」

製造販売元：大興製薬株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg） 剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：ノルバスク錠 5 mg（製造販売元：ファイザー株式会社） 剤形：フィルムコーティング錠
ロット番号：05051260

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 5 mg「タイヨー」[a] 1 錠中 | 結晶セルロース，酸化チタン，ステアリン酸マグネシウム，タルク，ヒプロメロース，リン酸水素カルシウム水和物 |
| ノルバスク錠 5 mg[b] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内（0.80 ～ 1.25）

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg）を 9 名の健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピン濃度を測定

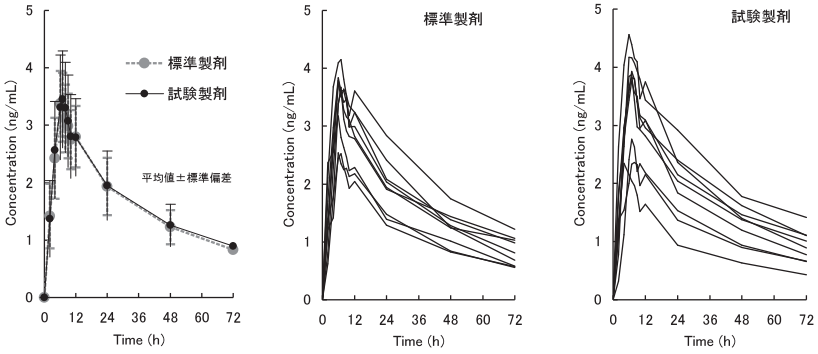



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差（90 %信頼区間） |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 3.44 ± 0.57 | 3.50 ± 0.80 | 1.000（0.922 - 1.085） |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 120.0 ± 25.4 | 122.4 ± 33.3 | 0.999（0.913 - 1.094） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 6.4 ± 0.5 | 6.5 ± 1.1 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期, h | 39.1 ± 8.15 | 42.5 ± 4.80 | 有意差無 [a] |

a）F 検定

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；45 分 70 %以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

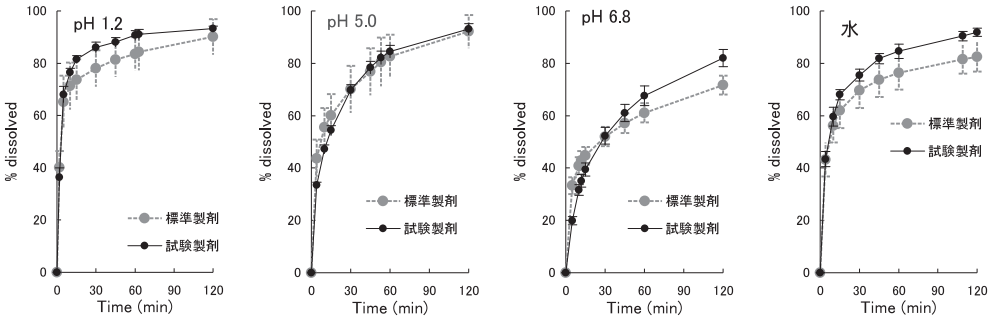



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm.

# アムロジピン錠 2.5mg「あすか」

製造販売元：大正薬品工業株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg） 剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：ノルバスク錠 2.5 mg（製造販売元：ファイザー製薬） 剤形：フィルムコーティング錠
ロット番号：0505032A

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 2.5 mg「あすか」[a] 1 錠中 | カルナウバロウ，カルボキシメチルスターチナトリウム，結晶セルロース，酸化チタン，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，無水リン酸水素カルシウム |
| ノルバスク錠 2.5 mg[b] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内 (0.80 ～ 1.25)

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg）を 12 名の健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピン濃度を測定

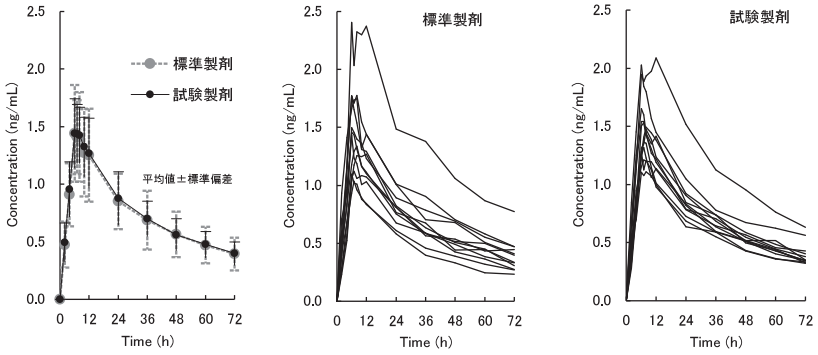



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差 (90 %信頼区間) |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 1.495 ± 0.385 | 1.507 ± 0.299 | 1.02 (0.978 - 1.063) |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 53.04 ± 16.21 | 53.91 ± 11.87 | 1.035 (0.983 - 1.09) |
| (参考資料) | $t_{max}$, h | 7.1 ± 1.7 | 7.3 ± 1.6 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期, h | 40.3 ± 6.3 | 47.5 ± 16.5 | 有意差無 [a] |

a）F 検定

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；30 分 75 %以上（パドル法 75 rpm，試験液 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

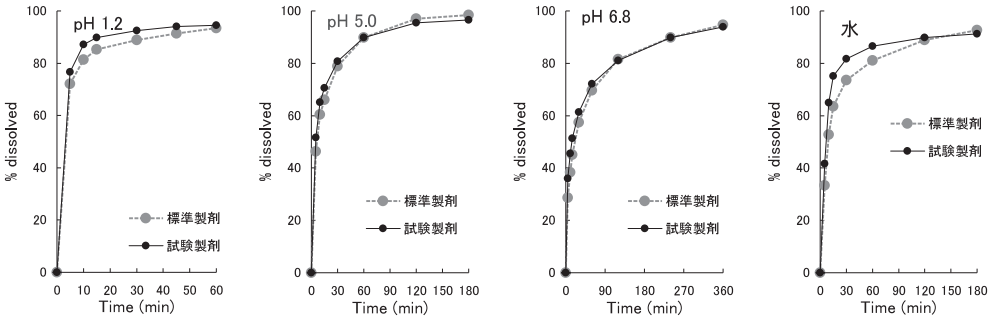



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値）
溶出試験：パドル法，50 rpm.

# アムロジピン錠５mg「あすか」

製造販売元：大正薬品工業株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg）　剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：ノルバスク錠 5 mg（製造販売元：ファイザー製薬）　　剤形：フィルムコーティング錠
ロット番号：5051259

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 5 mg「あすか」[a] 1 錠中 | カルナウバロウ，カルボキシメチルスターチナトリウム，結晶セルロース，酸化チタン，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，無水リン酸水素カルシウム |
| ノルバスク錠 5 mg[b] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内（0.80 ～ 1.25）

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg）を 12 名の健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピン濃度を測定

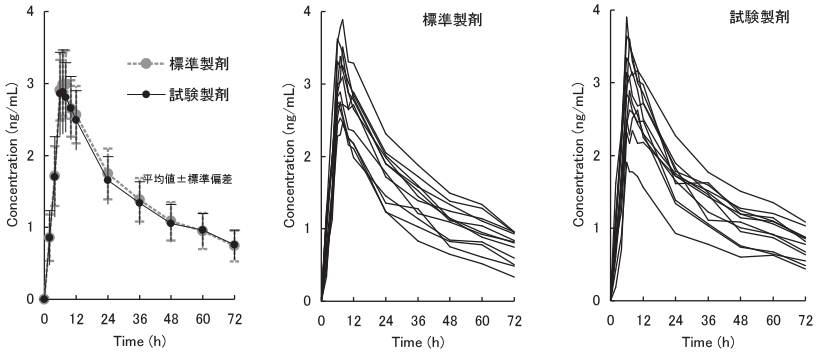



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差（90 %信頼区間） |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 3.074 ± 0.462 | 2.998 ± 0.579 | 0.968（0.909 - 1.03） |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 106.59 ± 19.59 | 103.95 ± 20.11 | 0.972（0.924 - 1.023） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 7 ± 0.8 | 6.9 ± 1.2 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期, h | 42.5 ± 10.6 | 45.4 ± 9.3 | 有意差無 [a] |

a）F 検定

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；45 分 70 %以上（パドル法 75 rpm，試験液 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

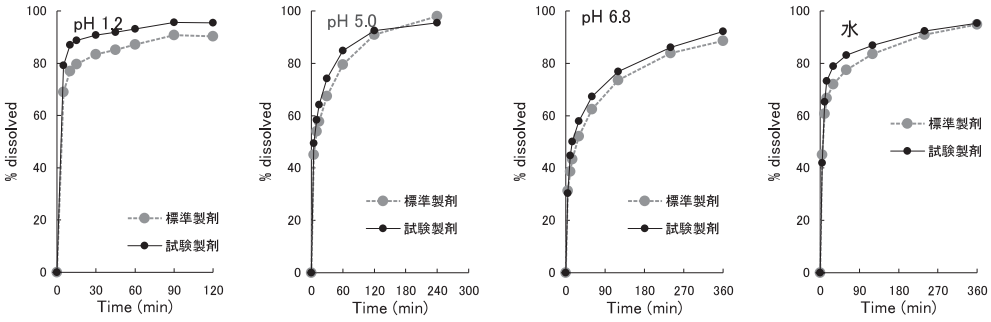



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値）
溶出試験：パドル法，50 rpm.

# アムロジピン錠 2.5 mg「科研」

製造販売元：ダイト株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg）　剤形：白色のフィルムコーティング錠
標準製剤：ノルバスク錠 2.5 mg（製造販売元：ファイザー株式会社）　　剤形：白色のフィルムコーティング錠
ロット番号：0505030A

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 2.5 mg「科研」[a] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク |
| ノルバスク錠 2.5 mg[b] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内 (0.80 ～ 1.25)

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg）を 12 名の健康成人男性に絶食投与し，血漿中アムロジピン濃度を測定

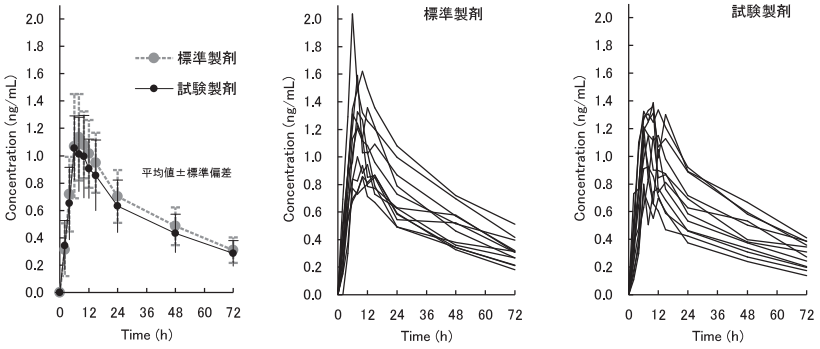



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差 (90 %信頼区間) |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 1.229 ± 0.360 | 1.116 ± 0.233 | 0.922 (0.842 - 1.01) |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 43.80 ± 11.10 | 39.73 ± 11.43 | 0.896 (0.827 - 0.97) |
| (参考資料) | $t_{max}$, h | 9.7 ± 2.9 | 7.7 ± 2.1 | |
| | 消失半減期, h | 42.4 ± 12.6 | 41.4 ± 6.3 | |

表 1 の数値は四捨五入値
または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；30 分 75 %以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

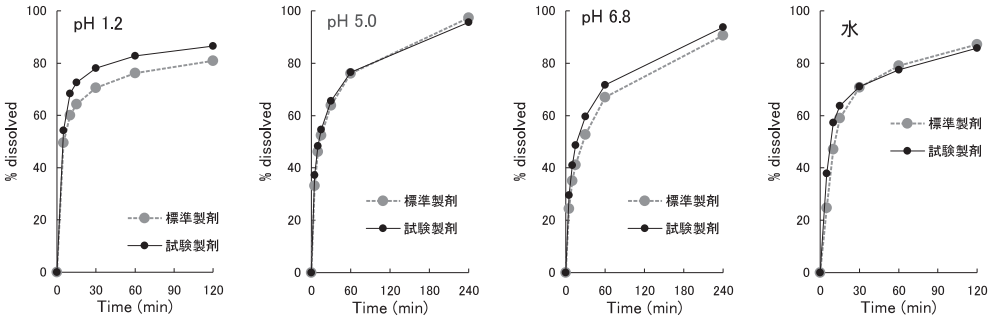



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値）
溶出試験：パドル法，50 rpm.

# アムロジピン錠５mg「科研」

製造販売元：ダイト株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分1錠中：アムロジピンベシル酸塩6.93 mg（アムロジピンとして5 mg） 剤形：白色の片面割線入りのフィルムコーティング錠
標準製剤：ノルバスク錠 5 mg（製造販売元：ファイザー株式会社） 剤形：白色の片面割線入りのフィルムコーティング錠
ロット番号：05051221

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 5 mg「科研」[a] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク |
| ノルバスク錠 5 mg[b] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内（0.80 ～ 1.25）

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg）を 12 名の健康成人男性に絶食投与し，血漿中アムロジピン濃度を測定

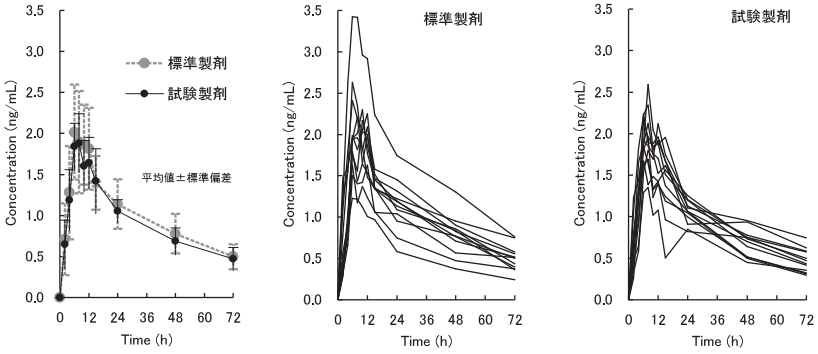



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差（90 %信頼区間） |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 2.117 ± 0.564 | 2.002 ± 0.335 | 0.963（0.832 - 1.114） |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 71.91 ± 19.58 | 66.40 ± 10.63 | 0.943（0.829 - 1.074） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 7.8 ± 2.2 | 7.5 ± 1.7 | |
| | 消失半減期, h | 41.7 ± 10.5 | 41.9 ± 16.7 | |

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；45 分 70 %以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

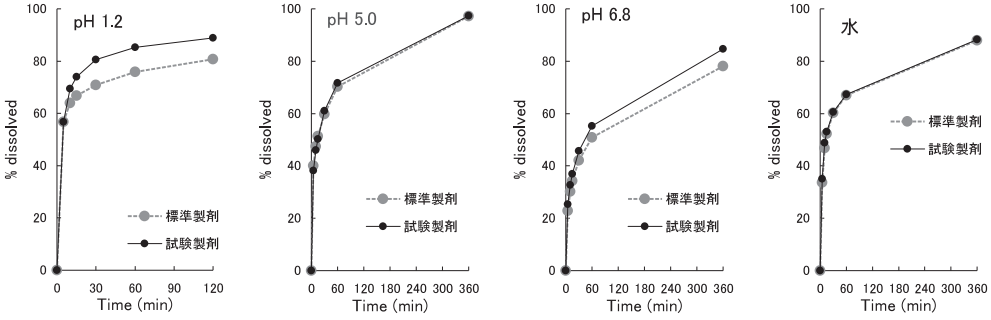



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値）
溶出試験：パドル法，50 rpm.

# アムロジピン錠 2.5 mg「タカタ」

製造販売元：高田製薬株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg） 剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：ノルバスク錠 2.5 mg（製造販売元：ファイザー製薬） 剤形：フィルムコーティング錠
ロット番号：0505030A

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 2.5 mg「タカタ」[a] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク |
| ノルバスク錠 2.5 mg[b] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内 (0.80 ～ 1.25)

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg）を 12 名の健康成人男性に絶食投与し，血漿中アムロジピン濃度を測定

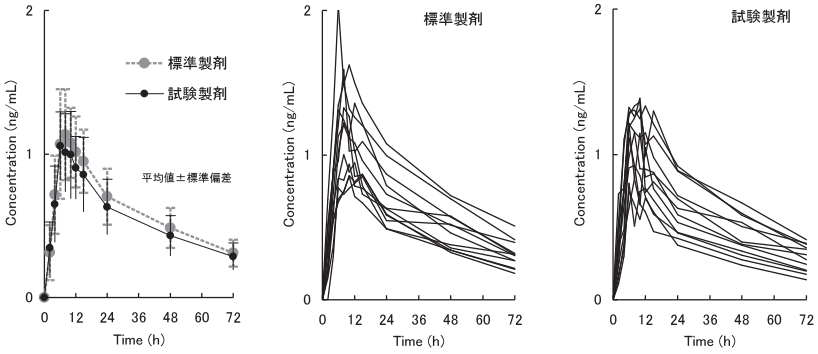



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差 (90 %信頼区間) |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 1.229 ± 0.361 | 1.116 ± 0.233 | 0.922 (0.842 - 1.010) |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 43.806 ± 11.101 | 39.736 ± 11.431 | 0.896 (0.827 - 0.970) |
| (参考資料) | $t_{max}$, h | 9.7 ± 2.9 | 7.7 ± 2.1 | — |
| | 消失半減期, h | 42.4 ± 12.6 | 41.4 ± 6.3 | — |

表 1 の数値は四捨五入値
または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；30 分 75 %以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

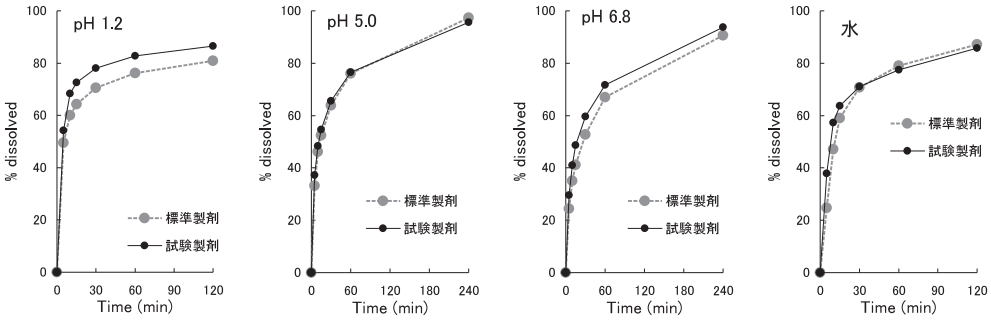



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値）
溶出試験：パドル法，50 rpm.

# アムロジピン錠５mg「タカタ」

製造販売元：高田製薬株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg）　剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：ノルバスク錠 5 mg（製造販売元：ファイザー製薬）　　剤形：フィルムコーティング錠
ロット番号：05051221

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 5 mg「タカタ」[a] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク |
| ノルバスク錠 5 mg[b] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内（0.80 ～ 1.25）

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg）を 12 名の健康成人男性に絶食投与し，血漿中アムロジピン濃度を測定

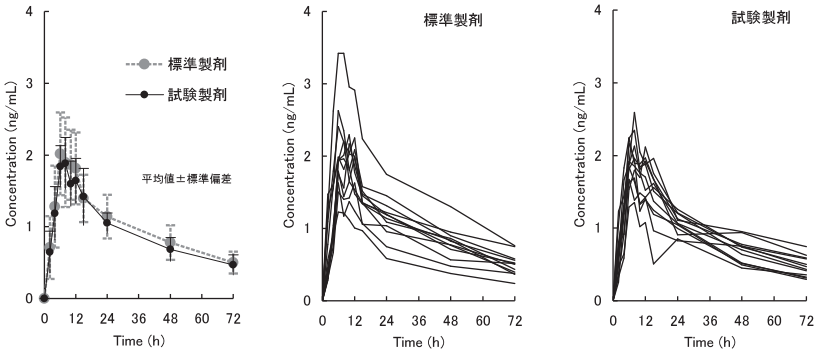



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差（90 %信頼区間） |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 2.117 ± 0.564 | 2.002 ± 0.335 | 0.963（0.832 - 1.114） |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 71.913 ± 19.583 | 66.400 ± 10.626 | 0.943（0.829 - 1.074） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 7.8 ± 2.2 | 7.5 ± 1.7 | — |
| | 消失半減期, h | 41.7 ± 10.5 | 41.9 ± 16.7 | — |

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；45 分 70 %以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

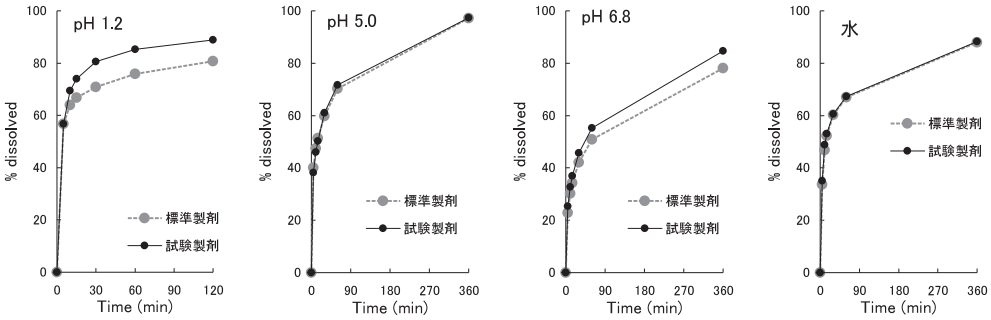



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値）
溶出試験：パドル法，50 rpm.

# アムロジピン錠 2.5 mg「TCK」

製造販売元：辰巳化学株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg）　剤形：白色フィルムコーティング錠
標準製剤：ノルバスク錠 2.5 mg（製造販売元：ファイザー株式会社）　　剤形：フィルムコート錠
ロット番号：0505048B

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 2.5 mg「TCK」[a] 1 錠中 | セルロース，リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール，酸化チタン，カルナウバロウ |
| ノルバスク錠 2.5 mg[b] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内 (0.80 ～ 1.25)

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg）を 10 名の健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピンベシル酸塩濃度を測定

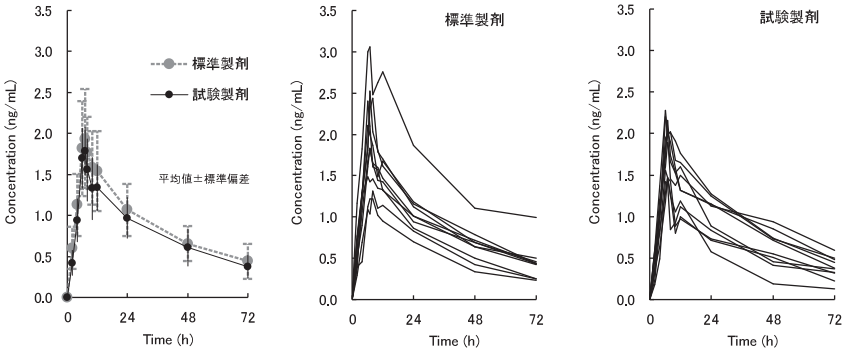



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差 (90 %信頼区間) |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 2.02 ± 0.59 | 1.85 ± 0.34 | 0.936 (0.855 - 1.025) |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 64.83 ± 20.53 | 57.96 ± 14.69 | 0.902 (0.809 - 1.006) |
| (参考資料) | $t_{max}$, h | 6.9 ± 0.7 | 6.7 ± 0.7 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期, h | 35.04 ± 7.12 | 33.29 ± 7.99 | 有意差無 [a] |

a）F 検定

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；30 分 75 %以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

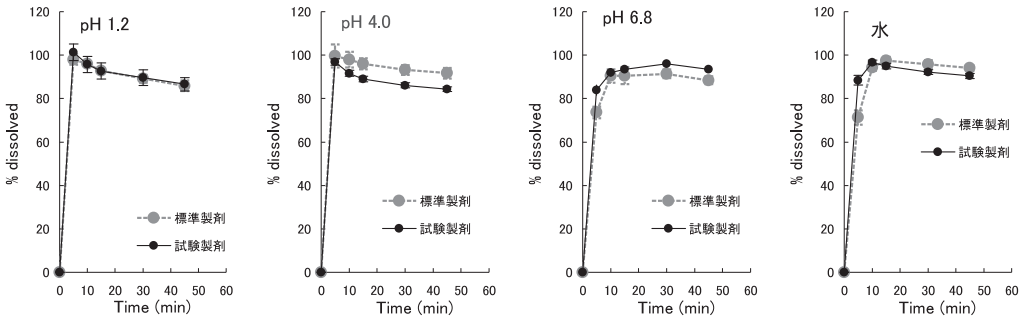



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm.

# アムロジピン錠５mg「TCK」

製造販売元：辰巳化学株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg）　剤形：白色フィルムコーティング錠（割線入り）
標準製剤：ノルバスク錠 5 mg（製造販売元：ファイザー株式会社）　剤形：フィルムコート錠
ロット番号：05051276

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 5 mg「TCK」[a] 1 錠中 | セルロース，リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール，酸化チタン，カルナウバロウ |
| ノルバスク錠 5 mg[b] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内（0.80 ～ 1.25）

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg）を 10 名の健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピンベシル酸塩濃度を測定

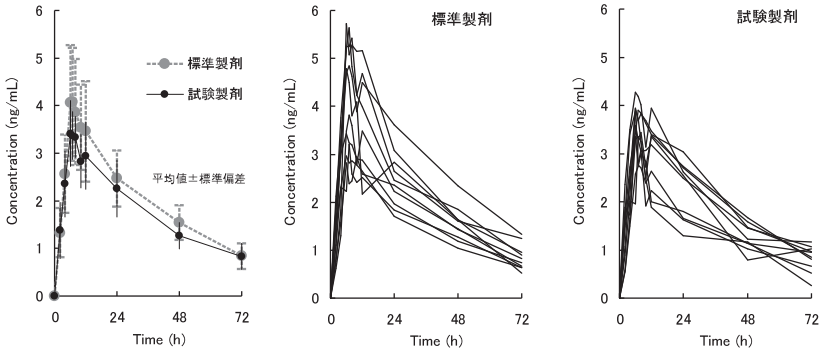



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差（90 %信頼区間） |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 4.28 ± 1.12 | 3.65 ± 0.39 | 0.875（0.804 - 0.953） |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 146.7 ± 32.83 | 127.9 ± 23.55 | 0.878（0.808 - 0.954） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 7.0 ± 1.2 | 7.0 ± 1.9 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期, h | 31.25 ± 6.23 | 33.92 ± 10.53 | 有意差無 [a] |

a）F 検定

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；45 分 70 %以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

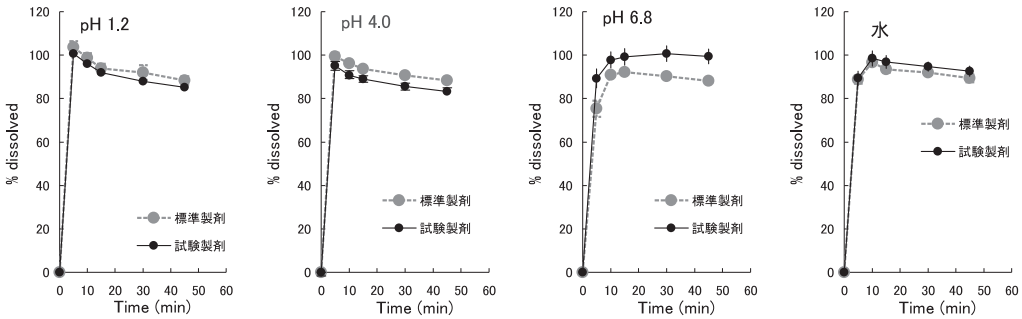



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm.

# アムロジピン錠 2.5 mg「タナベ」

製造販売元：田辺三菱製薬株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：日局アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg）　剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：ノルバスク錠 2.5 mg（製造販売元：ファイザー株式会社）　　剤形：フィルムコーティング錠
ロット番号：0505032A

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 2.5 mg「タナベ」[a] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，ヒプロメロース，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，酸化チタン，カルナウバロウ |
| ノルバスク錠 2.5 mg[b] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内 (0.80 ～ 1.25)

## ヒト試験

日局アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg）を 12 名の健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピン濃度を測定

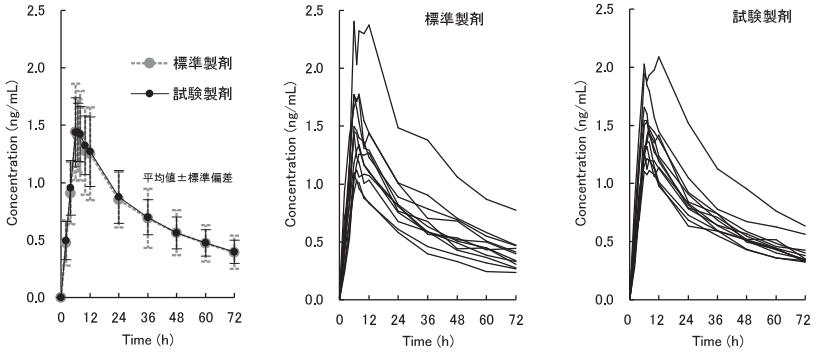



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差 (90 %信頼区間) |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 1.496 ± 0.386 | 1.508 ± 0.299 | 1.02 (0.978 - 1.063) |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 53.04 ± 16.22 | 53.92 ± 11.87 | 1.035 (0.983 - 1.090) |
| (参考資料) | $t_{max}$, h | 7.2 ± 1.7 | 7.3 ± 1.7 | 有意差無 |
| | 消失半減期, h | 40.3 ± 6.3 | 47.5 ± 16.6 | 有意差無 |

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；30 分 75 %以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

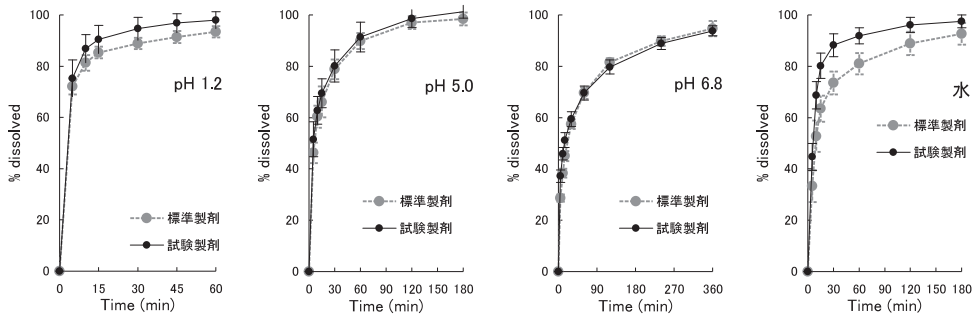



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm.

# アムロジピン錠５mg「タナベ」

製造販売元：田辺三菱製薬株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：日局アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5.0 mg）　剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：ノルバスク錠 5 mg（製造販売元：ファイザー株式会社）　　剤形：フィルムコーティング錠
ロット番号：5051259

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 5 mg「タナベ」[a] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，ヒプロメロース，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，酸化チタン，カルナウバロウ |
| ノルバスク錠 5 mg[b] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内（0.80 ～ 1.25）

## ヒト試験

日局アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5.0 mg）を 12 名の健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピン濃度を測定

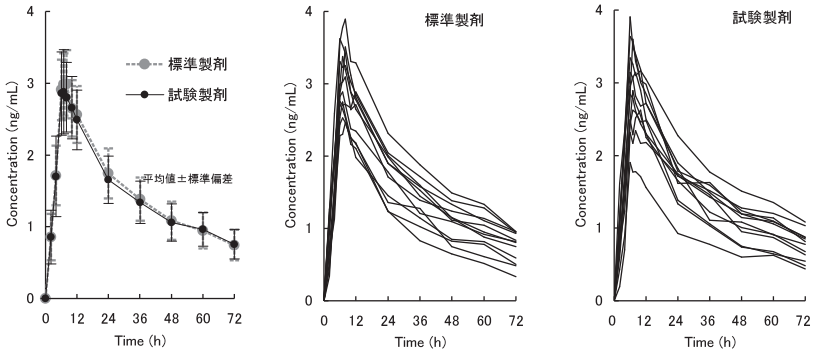



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差（90 %信頼区間） |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 3.075 ± 0.463 | 2.999 ± 0.580 | 0.968（0.909 - 1.030） |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 106.6 ± 19.6 | 103.96 ± 20.12 | 0.972（0.924 - 1.023） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 7.0 ± 0.9 | 6.9 ± 1.2 | 有意差無 |
| | 消失半減期, h | 42.6 ± 10.6 | 45.4 ± 9.4 | 有意差無 |

a）F 検定

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；45 分 70 %以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

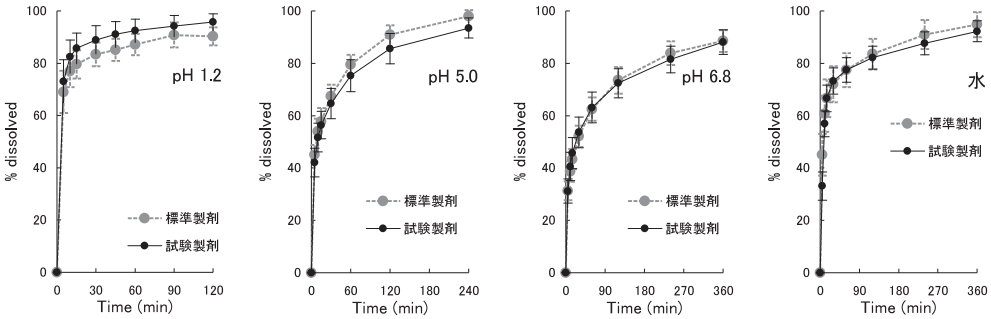



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm.

# アムロジピン錠 2.5 mg「CH」

製造販売元：長生堂製薬株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg） 剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：ノルバスク錠 2.5 mg（製造販売元：ファイザー株式会社） 剤形：フィルムコート錠
ロット番号：

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 2.5 mg「CH」[a] 1 錠中 | セルロース，リン酸水素カルシウム，ヒプロメロース，ステアリン酸マグネシウム，酸化チタン，タルク |
| ノルバスク錠 2.5 mg[b] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内 (0.80 ～ 1.25)

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg）を 10 名の健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピン濃度を測定

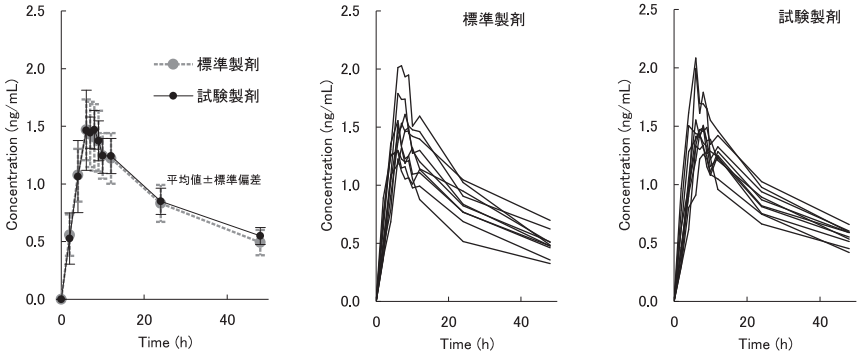



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差 (90 %信頼区間) |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 1.5 ± 0.3 | 1.6 ± 0.3 | 1.031 (0.965 - 1.102) |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 51.1 ± 8.4 | 53.0 ± 5.8 | 1.045 (0.988 - 1.107) |
| (参考資料) | $t_{max}$, h | 6.5 ± 0.7 | 7 ± 1.5 | |
| | 消失半減期, h | 38.1 ± 8.5 | 38.6 ± 9.3 | |

表 1 の数値は四捨五入値
または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；30 分 75 %以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

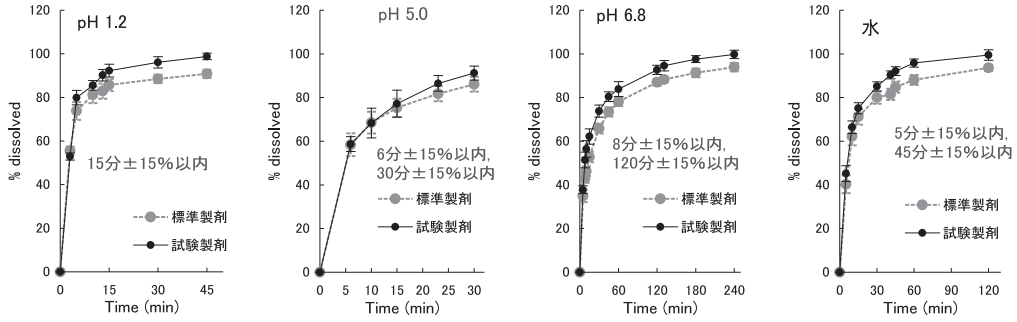



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm.

# アムロジピン錠５mg「CH」

製造販売元：長生堂製薬株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg） 剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：ノルバスク錠 5 mg（製造販売元：ファイザー株式会社） 剤形：フィルムコート錠
ロット番号：

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 5 mg「CH」[a] 1 錠中 | セルロース，リン酸水素カルシウム，ヒプロメロース，ステアリン酸マグネシウム，酸化チタン，タルク |
| ノルバスク錠 5 mg[b] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内（0.80 ～ 1.25）

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg）を 9 名の健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピン濃度を測定

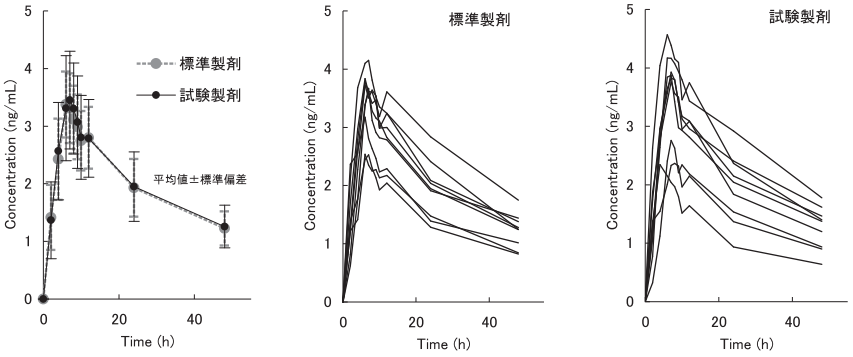



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差（90 %信頼区間） |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 3.4 ± 0.6 | 3.5 ± 0.8 | 1.000（0.922 - 1.085） |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 120.0 ± 25.4 | 122.5 ± 33.4 | 0.999（0.913 - 1.094） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 6.4 ± 0.5 | 6.6 ± 1.1 | |
| | 消失半減期, h | 39.1 ± 8.2 | 42.5 ± 4.8 | |

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；45 分 70 %以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

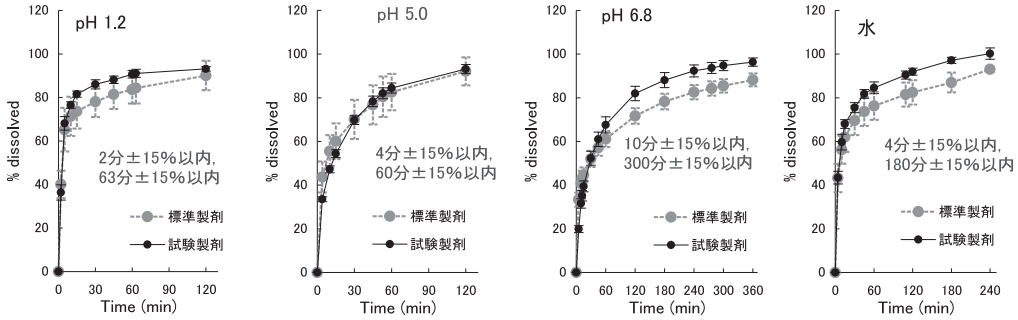



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm.

# アムロジピン錠 2.5mg「ツルハラ」

製造販売元：鶴原製薬株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg）　剤形：フィルムコート錠
標準製剤：アムロジピン錠 5 mg「ツルハラ」（製造販売元：鶴原製薬株式会社）　剤形：フィルムコート錠
ロット番号：A49-3

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 2.5 mg「ツルハラ」[a] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール 6000，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |
| アムロジピン錠 5 mg「ツルハラ」[a] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール 6000，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

a）企業からの回答.

## 生物学的同等性試験

アムロジピン錠 2.5 mg はアムロジピン錠 5 mg との処方変更が B 水準のため，ヒト試験は実施せず，溶出試験により同等性を判定.

生物学的同等性の判定：溶出挙動が同等

表 1. パドル法 50rpm における平均溶出率の差

| 試験液 | 時間（分） | 平均溶出率（%） 標準製剤 | 試験製剤 | 溶出率の差（%） |
|---|---|---|---|---|
| pH1.2 | 15 | 90.4 | 91.1 | 0.7 |
| pH3.0 | 5 | 57.1 | 64.3 | 7.2 |
| | 15 | 82.0 | 85.3 | 3.3 |
| pH6.8 | 10 | 38.2 | 41.0 | 2.8 |
| | 180 | 83.0 | 85.1 | 2.1 |
| 水 | 5 | 41.9 | 34.4 | 7.5 |
| | 60 | 84.5 | 90.2 | 5.7 |

## 溶出挙動

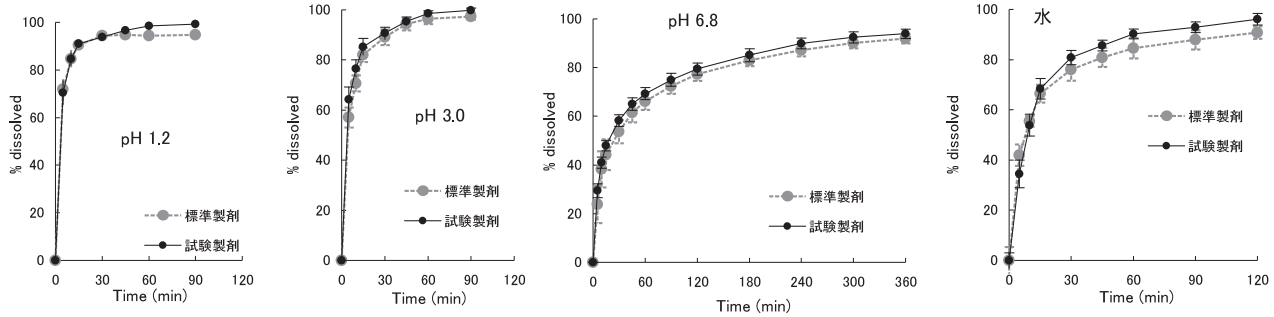



図 1. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm. 試料：標準製剤 1 錠，試験製剤 1 錠.

## 溶出試験

規格；30 分 75 %以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

# アムロジピン錠５mg「ツルハラ」

製造販売元：鶴原製薬株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg）　　剤形：フィルムコート錠
標準製剤：ノルバスク錠 5 mg（製造販売元：ファイザー）　　剤形：フィルムコート錠
ロット番号：5051306

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 5 mg「ツルハラ」[a] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール 6000，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |
| ノルバスク錠 5 mg [b] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内（0.80 ～ 1.25）

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg）を 15 名の健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピンベシル酸塩濃度を測定

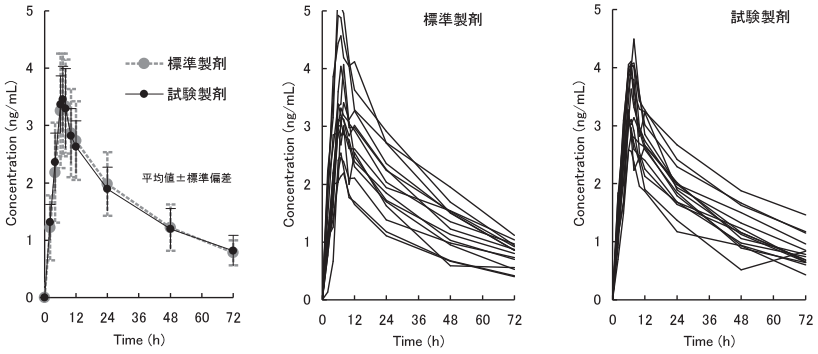



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差（90 %信頼区間） |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 3.50 ± 0.92 | 3.56 ± 0.57 | 0.0154（0.9887 - 1.0856） |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 119.3 ± 32.2 | 117.5 ± 23.7 | 0.0009（0.9501 - 1.0568） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 6.9 ± 0.7 | 6.9 ± 0.7 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期, h | 32.1 ± 8.12 | 32.9 ± 7.91 | 有意差無 [a] |

a）F 検定

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；45 分 70 %以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

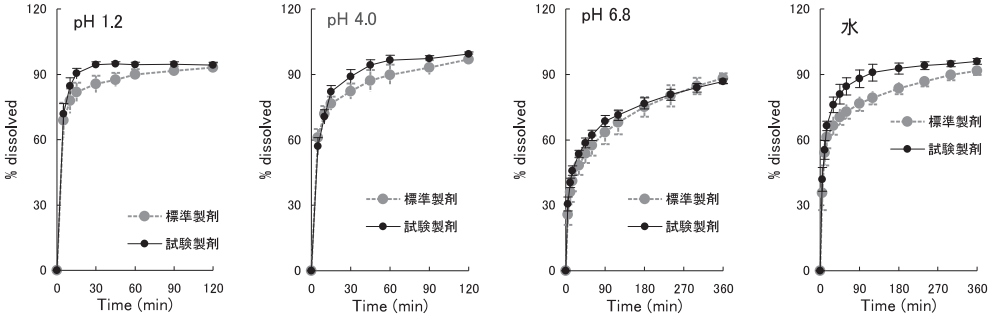



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm.

# アムロジピン錠 2.5 mg「トーワ」

製造販売元：東和薬品株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分：アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg）　　剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：ノルバスク錠 2.5 mg（製造販売元：ファイザー株式会社）　　剤形：フィルムコート錠
ロット番号：0405019A

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 2.5 mg「トーワ」[a] 1 錠中 | リン酸水素カルシウム，セルロース，カルボキシメチルスターチナトリウム，ヒドロキシプロピルセルロース，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，タルク，酸化チタン，カルナウバロウ |
| ノルバスク錠 2.5 mg[b] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内 (0.80 ～ 1.25)

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg）を 15 名の健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピン濃度を測定

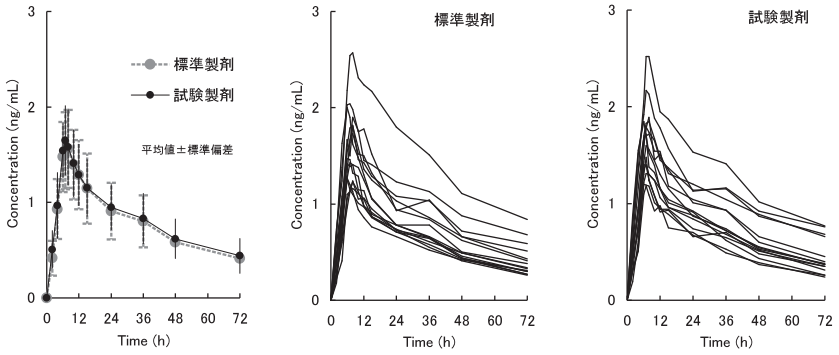



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差 (90 %信頼区間) |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 1.623 ± 0.401 | 1.672 ± 0.367 | 1.035 (0.990 - 1.081) |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 56.3 ± 17.4 | 58.6 ± 16.2 | 1.044 (0.992 - 1.099) |
| (参考資料) | $t_{max}$, h | 7.2 ± 0.9 | 7.0 ± 0.7 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期, h | 39.38 ± 7.09 | 40.79 ± 9.85 | 検定実施せず |

a）F 検定

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；30 分 75 %以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

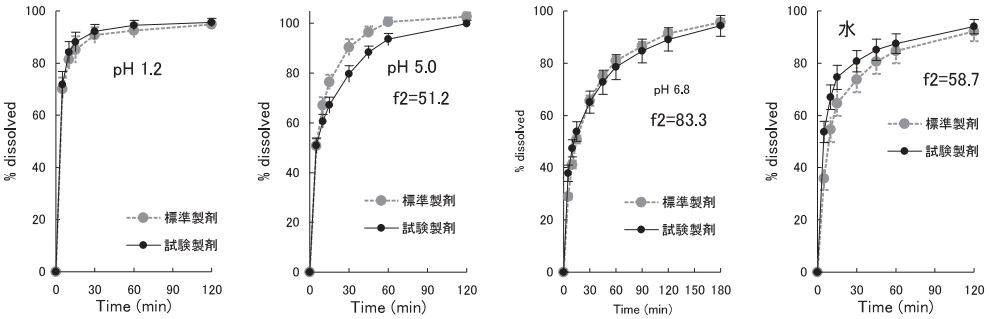



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた．

# アムロジピン錠５mg「トーワ」

製造販売元：東和薬品株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分：アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg）　　剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：ノルバスク錠 5 mg（製造販売元：ファイザー株式会社）　　剤形：フィルムコート錠
ロット番号：4051118

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 5 mg「トーワ」[a] 1 錠中 | リン酸水素カルシウム，セルロース，カルボキシメチルスターチナトリウム，ヒドロキシプロピルセルロース，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，タルク，酸化チタン，カルナウバロウ |
| ノルバスク錠 5 mg[b] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内（0.80 ～ 1.25）

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg）を 16 名の健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピン濃度を測定

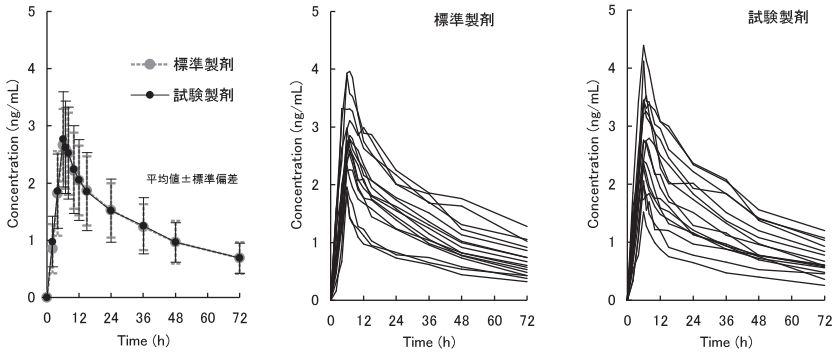



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差（90 %信頼区間） |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 2.741 ± 0.635 | 2.804 ± 0.828 | 1.006（0.951 - 1.065） |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 92.9 ± 30.0 | 93.5 ± 32.8 | 0.997（0.934 - 1.065） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 6.4 ± 0.8 | 6.4 ± 0.6 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期, h | 42.00 ± 9.47 | 44.98 ± 11.23 | 検定実施せず |

a）F 検定

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；45 分 70 %以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

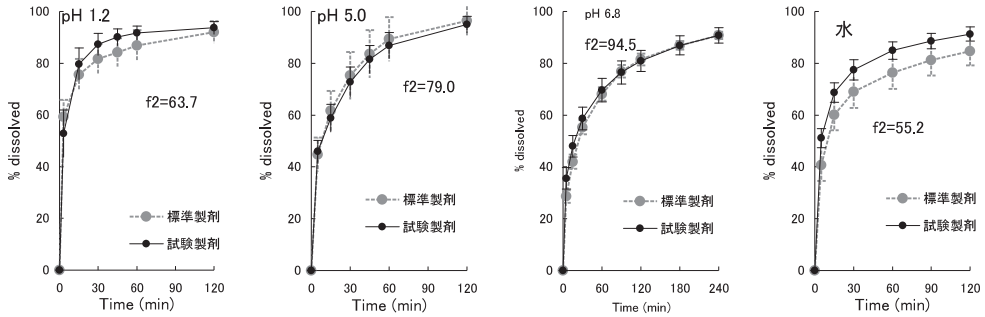



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた．

# アムロジピン OD 錠 2.5 mg「トーワ」

製造販売元：東和薬品株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分：アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg）　　剤形：口腔内崩壊錠
標準製剤：ノルバスク錠 2.5 mg（製造販売元：ファイザー株式会社）　　剤形：フィルムコート錠
ロット番号：0405019A

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン OD 錠 2.5 mg「トーワ」[a] 1 錠中 | D-マンニトール，タルク，クロスポビドン，無水ケイ酸，アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)，l－メントール，ステアリン酸マグネシウム，香料，アラビアガム，デキストリン，その他 3 成分 |
| ノルバスク錠 2.5 mg[b] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：試験製剤（OD 錠）は水と共に，または水なしで，標準製剤（普通錠）は水と共に服用したとき，$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90％信頼区間がいずれも許容域内（0.80 ～ 1.25）

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg）を健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピン濃度を測定

### 1） 試験製剤（OD 錠），標準製剤共，水と共に服用した場合

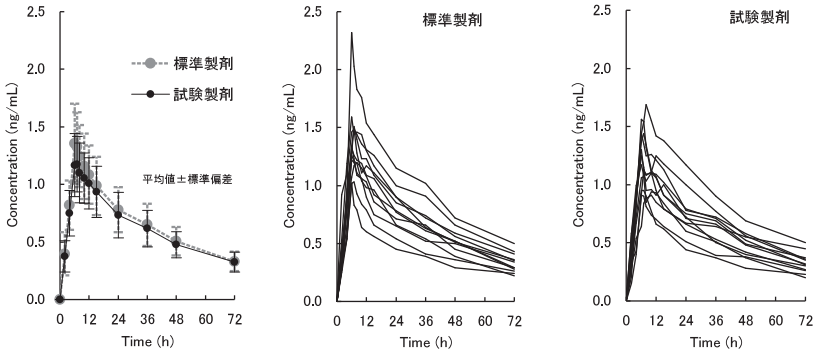



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差（90％信頼区間） |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 1.399 ± 0.343 | 1.245 ± 0.257 | 0.893（0.832 - 0.958） |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 47.65 ± 11.33 | 44.65 ± 9.83 | 0.941（0.892 - 0.992） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 6.5 ± 0.7 | 7.2 ± 1.9 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期, h | 39.25 ± 8.65 | 41.51 ± 12.31 | 検定実施せず |

a）F 検定

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

### 2） 試験製剤（OD 錠）は水無しで，標準製剤は水と共に服用した場合

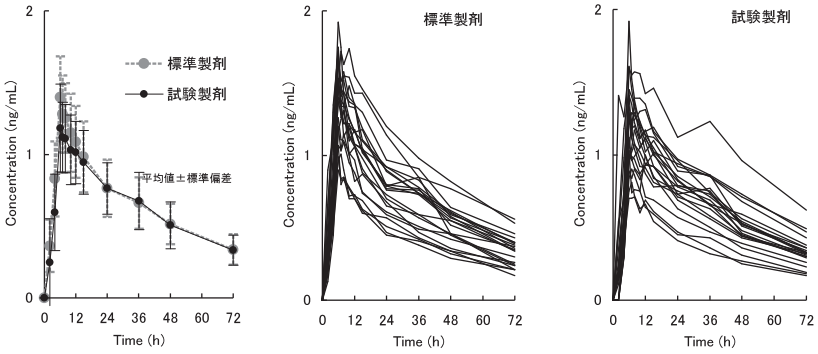



図 2. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 2. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差（90％信頼区間） |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 1.425 ± 0.284 | 1.232 ± 0.279 | 0.861（0.818 - 0.905） |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 47.81 ± 11.52 | 45.72 ± 11.57 | 0.954（0.910 - 1.000） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 6.7 ± 1.3 | 7.9 ± 2.8 | $p<0.05$ [a)] |
| | 消失半減期, h | 38.80 ± 8.72 | 36.42 ± 5.02 | 検定実施せず |

a）F 検定

表 2 の数値は四捨五入値
または切り捨て値である.

### 溶出試験

規格；15 分 70％以上（パドル法 50 rpm，水 900 mL）

### 溶出挙動（参考資料）

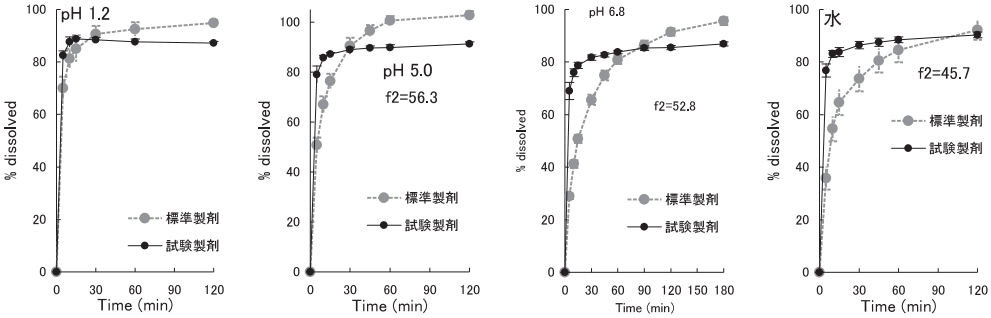



図 3. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた.

# アムロジピン OD 錠 5 mg「トーワ」

製造販売元：東和薬品株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分：アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg）　　剤形：口腔内崩壊錠
標準製剤：ノルバスク錠 5 mg（製造販売元：ファイザー株式会社）　　剤形：フィルムコート錠
ロット番号：4051118

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン OD 錠 5 mg「トーワ」[a] 1 錠中 | D-マンニトール，タルク，クロスポビドン，無水ケイ酸，アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)，l－メントール，ステアリン酸マグネシウム，香料，アラビアガム，デキストリン，その他 3 成分 |
| ノルバスク錠 5 mg[b] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：試験製剤（OD 錠）は水と共に，または水なしで，標準製剤（普通錠）は水と共に服用したとき，$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間がいずれも許容域内（0.80 ～ 1.25）

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg）を健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピン濃度を測定

### 1） 試験製剤（OD 錠），標準製剤共，水と共に服用した場合

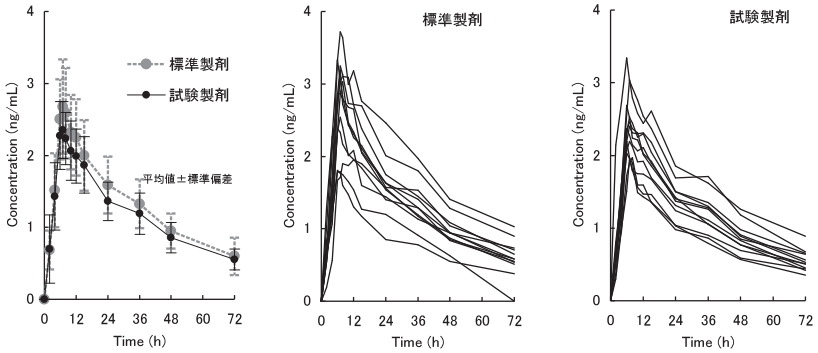



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差（90 %信頼区間） |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 2.743 ± 0.642 | 2.431 ± 0.425 | 0.899（0.838 - 0.964） |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 93.8 ± 22.9 | 84.3 ± 17.8 | 0.907（0.869 - 0.946） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 7.3 ± 1.6 | 6.7 ± 0.7 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期, h | 33.65 ± 5.35 | 33.71 ± 6.35 | 検定実施せず |

a）F 検定

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

### 2） 試験製剤（OD 錠）は水無しで，標準製剤は水と共に服用した場合

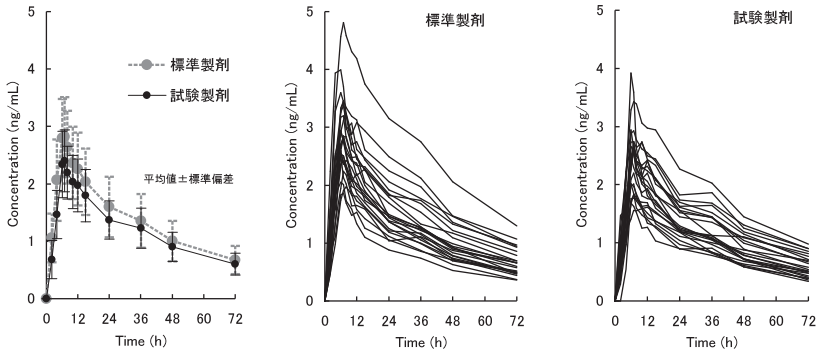



図 2. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 2. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差（90％信頼区間） |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 2.903 ± 0.686 | 2.460 ± 0.575 | 0.845（0.803 - 0.890） |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 99.0 ± 29.7 | 85.8 ± 20.7 | 0.875（0.844 - 0.908） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 6.7 ± 0.6 | 7.0 ± 1.1 | 有意差無 a) |
| | 消失半減期, h | 37.03 ± 6.60 | 37.83 ± 10.87 | 検定実施せず |

a）F 検定

表 2 の数値は四捨五入値または切り捨て値である.

### 溶出試験

規格；15 分 70％以上（パドル法 50 rpm，水 900 mL）

### 溶出挙動（参考資料）

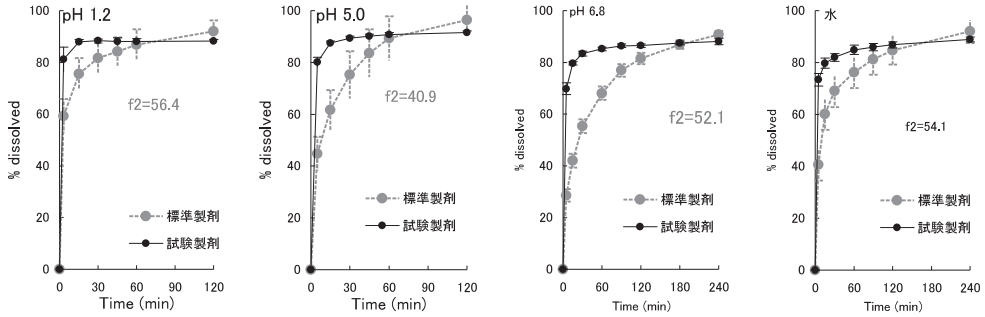



図 3. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた.

# アムロジピン錠 2.5 mg「日医工」

製造販売元：日医工株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg）　　剤形：フィルムコート錠
標準製剤：ノルバスク錠 2.5 mg（製造販売元：ファイザー株式会社）　　剤形：フィルムコート錠
ロット番号：0505016A

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 2.5 mg「日医工」[a] 1 錠中 | セルロース，リン酸水素カルシウム，無水ケイ酸，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |
| ノルバスク錠 2.5 mg[b] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内 (0.80 ～ 1.25)

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg）を 10 名の健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピン濃度を測定

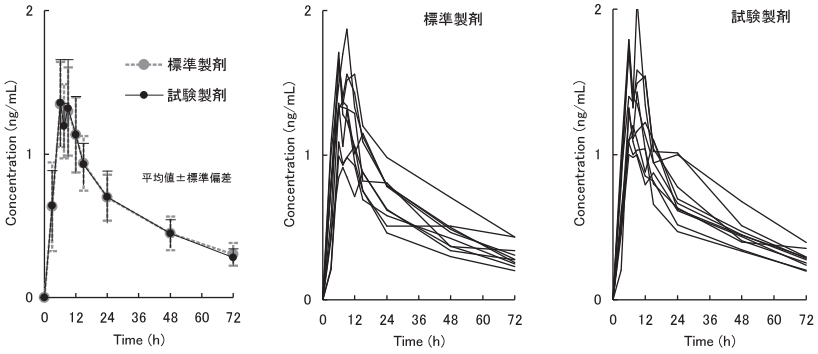



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差 (90 %信頼区間) |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 1.40 ± 0.33 | 1.44 ± 0.33 | 1.034 (0.926 - 1.156) |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 44.52 ± 8.84 | 44.32 ± 8.52 | 0.997 (0.926 - 1.073) |
| (参考資料) | $t_{max}$, h | 6.6 ± 1.0 | 7.4 ± 2.1 | 有意差無 |
| | 消失半減期, h | 36.58 ± 6.03 | 36.63 ± 6.32 | 未実施 |

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；30 分 75 %以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

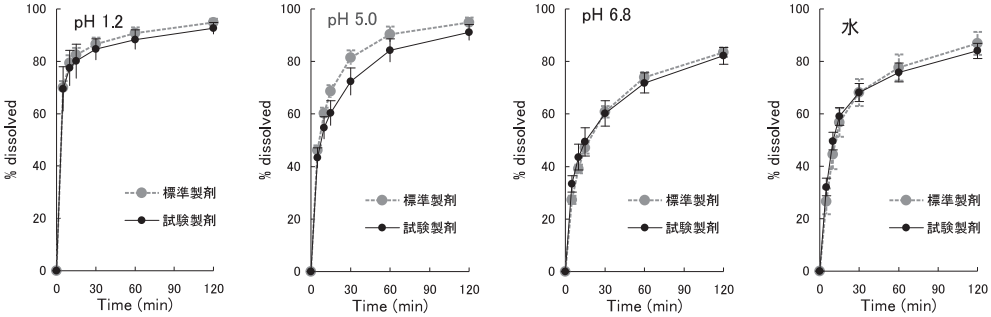



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm.

# アムロジピン錠５mg「日医工」

製造販売元：日医工株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg）　　剤形：フィルムコート錠
標準製剤：ノルバスク錠 5 mg（製造販売元：ファイザー株式会社）　　剤形：フィルムコート錠
ロット番号：05051050

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 5 mg「日医工」[a] 1 錠中 | セルロース，リン酸水素カルシウム，無水ケイ酸，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |
| ノルバスク錠 5 mg[b] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内（0.80 ～ 1.25）

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg）を 20 名の健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピン濃度を測定

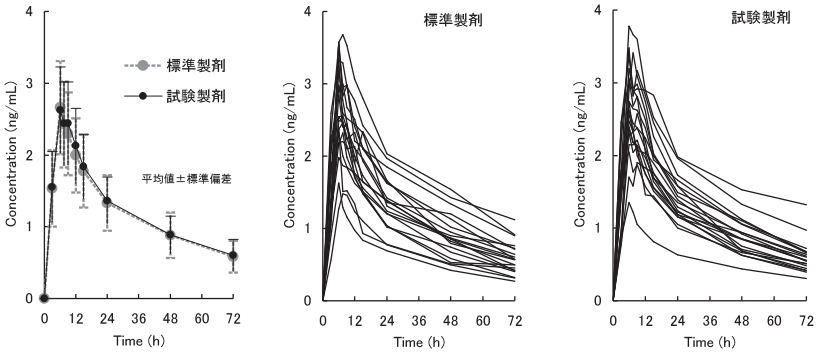



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差（90 %信頼区間） |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 2.69 ± 0.63 | 2.67 ± 0.60 | 0.993（0.949 - 1.039） |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 86.2 ± 24.3 | 88.1 ± 21.8 | 1.033（0.969 - 1.101） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 6.5 ± 0.7 | 6.5 ± 1.0 | 有意差無 |
| | 消失半減期, h | 39.4 ± 10.8 | 41.7 ± 11.8 | 未実施 |

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；45 分 70 %以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

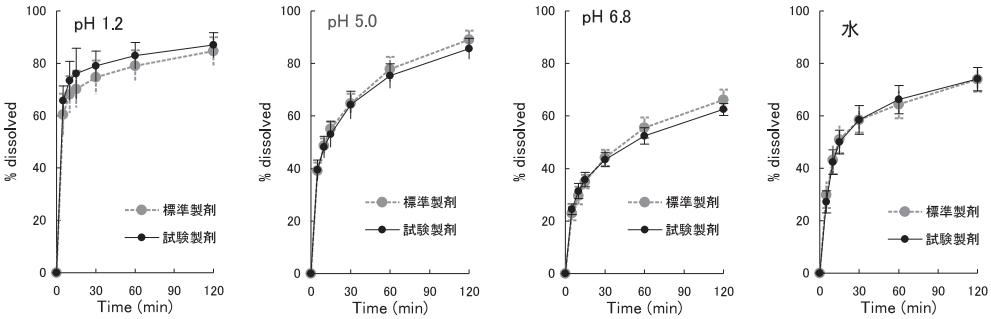



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm.

# アムロジピン錠 2.5 mg「NS」

製造販売元：日新製薬株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg） 剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：ノルバスク錠 2.5 mg（製造販売元：ファイザー株式会社） 剤形：フィルムコーティング錠
ロット番号：0605016A

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 2.5 mg「NS」[a] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |
| ノルバスク錠 2.5 mg[b] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内 (0.80 ～ 1.25)

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg）を 12 名の健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピン濃度を測定

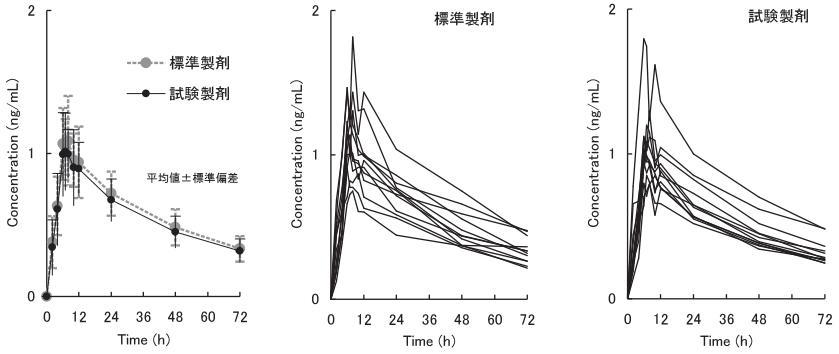



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差 (90 %信頼区間) |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 1.16 ± 0.29 | 1.09 ± 0.27 | 0.939 (0.848 - 1.04) |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 43.33 ± 9.50 | 40.73 ± 9.32 | 0.941 (0.875 - 1.011) |
| (参考資料) | $t_{max}$, h | 7.3 ± 1.1 | 6.8 ± 1.2 | 有意差無 (p>0.05) [a] |
| | 消失半減期, h | 44.2 ± 14.0 | 44.7 ± 5.9 | — |

a）F 検定

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；30 分 75 %以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

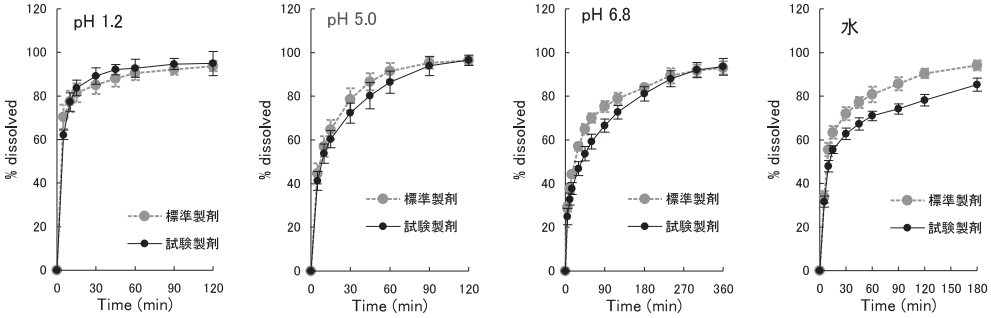



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm.

# アムロジピン錠５mg「NS」

製造販売元：日新製薬株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg）　剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：ノルバスク錠 5 mg（製造販売元：ファイザー株式会社）　　剤形：フィルムコーティング錠
ロット番号：06051108

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 5 mg「NS」[a] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |
| ノルバスク錠 5 mg[b] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内（0.80 ～ 1.25）

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg）を 12 名の健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピン濃度を測定

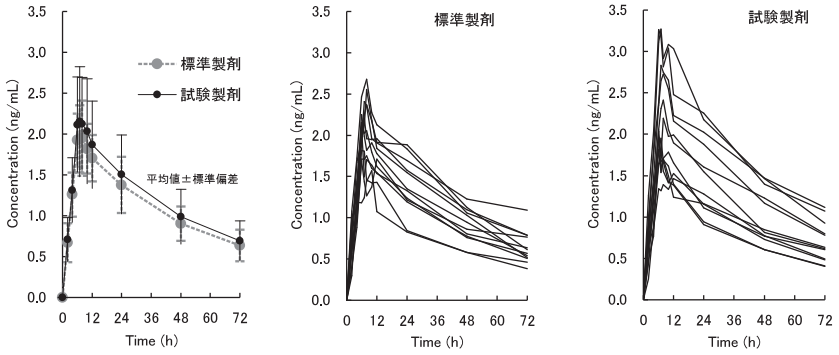



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差（90 %信頼区間） |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 2.12 ± 0.37 | 2.28 ± 0.62 | 1.056（0.971 - 1.149） |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 81.34 ± 16.82 | 88.88 ± 27.16 | 1.071（0.993 - 1.154） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 7.5 ± 1.7 | 7.5 ± 1.6 | 有意差無（p>0.05）[a] |
| | 消失半減期, h | 45.7 ± 13.8 | 43.8 ± 8.0 | — |

a）F 検定

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；45 分 70 %以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

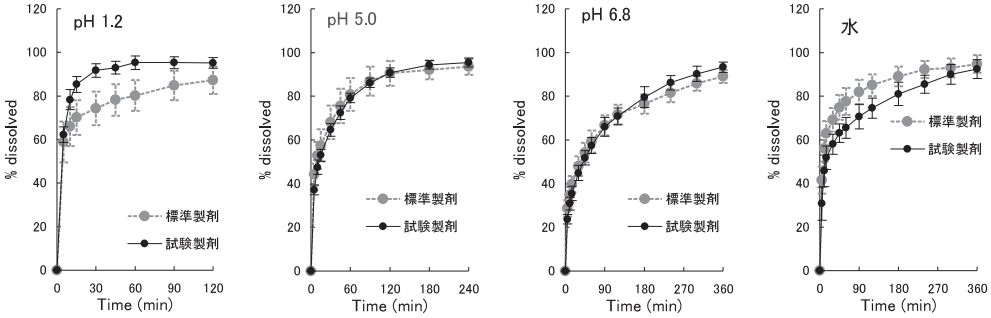



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm.

# アムロジピン錠 2.5 mg「NP」

製造販売元：ニプロファーマ株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg） 剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：ノルバスク錠 2.5 mg（製造販売元：ファイザー株式会社） 剤形：フィルムコーティング錠
ロット番号：0505016A

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 2.5 mg「NP」[a] 1 錠中 | 結晶セルロース,無水リン酸水素カルシウム,軽質無水ケイ酸,カルボキシメチルスターチナトリウム,ステアリン酸マグネシウム, ヒプロメロース, マクロゴール, 酸化チタン, タルク, カルナウバロウ |
| ノルバスク錠 2.5 mg[b] 1 錠中 | 結晶セルロース, 無水リン酸水素カルシウム, カルボキシメチルスターチナトリウム, ステアリン酸マグネシウム, ヒプロメロース, 酸化チタン, タルク, カルナウバロウ |

a）企業からの回答. b）添付文書より引用.

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内 (0.80 ～ 1.25)

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg）を 10 名の健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピン濃度を測定

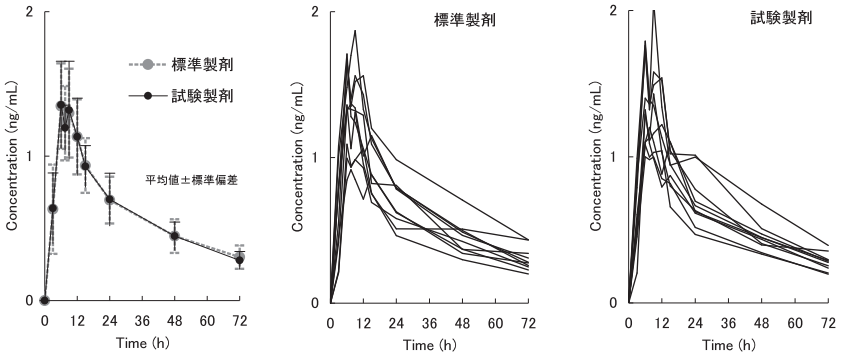



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差 (90 %信頼区間) |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 1.40 ± 0.33 | 1.44 ± 0.33 | 1.034 (0.926 - 1.156) |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 44.52 ± 8.84 | 44.32 ± 8.52 | 0.997 (0.926 - 1.073) |
| (参考資料) | $t_{max}$, h | 6.6 ± 1.0 | 7.4 ± 2.1 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期, h | 36.6 ± 6.0 | 36.6 ± 6.3 | 有意差無 [a] |

a) F 検定

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である.

## 溶出試験

規格；30 分 75 %以上（パドル法 75 rpm, 水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

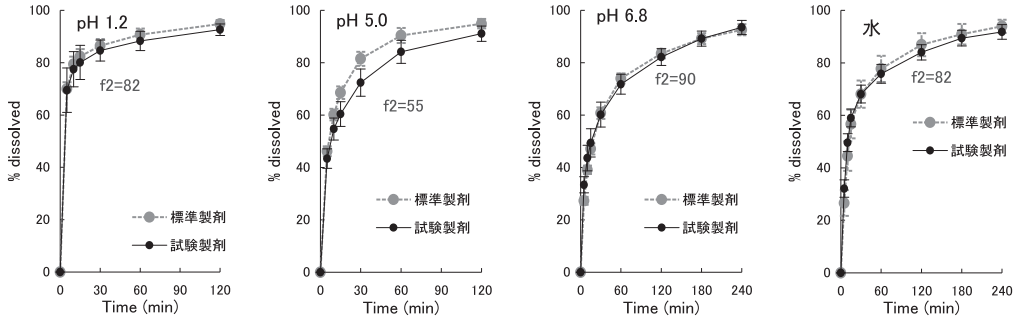



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm. f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた.

# アムロジピン錠５mg「NP」

製造販売元：ニプロファーマ株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg） 剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：ノルバスク錠 5 mg（製造販売元：ファイザー株式会社） 剤形：フィルムコーティング錠
ロット番号：05051050

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 5 mg「NP」[a] 1 錠中 | 結晶セルロース,無水リン酸水素カルシウム,軽質無水ケイ酸,カルボキシメチルスターチナトリウム,ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |
| ノルバスク錠 5 mg[b] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内（0.80 ～ 1.25）

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg）を 20 名の健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピン濃度を測定

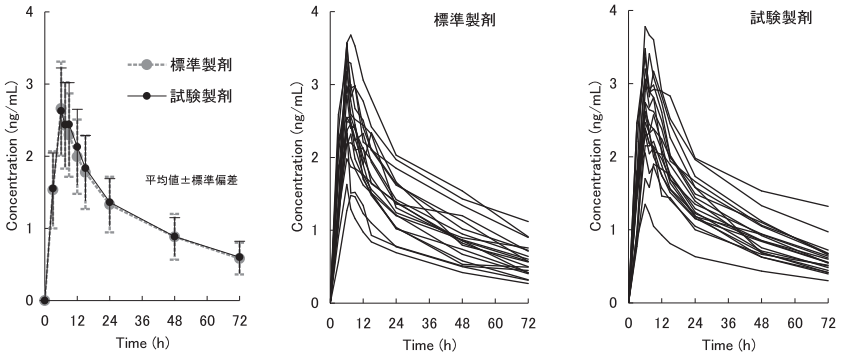



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差（90 %信頼区間） |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 2.69 ± 0.63 | 2.67 ± 0.60 | 0.993（0.949 - 1.039） |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 86.2 ± 24.3 | 88.1 ± 21.8 | 1.033（0.969 - 1.101） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 6.5 ± 0.7 | 6.5 ± 1.0 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期, h | 39.4 ± 10.8 | 41.7 ± 11.8 | 有意差無 [a] |

a）F 検定

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；45 分 70 %以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

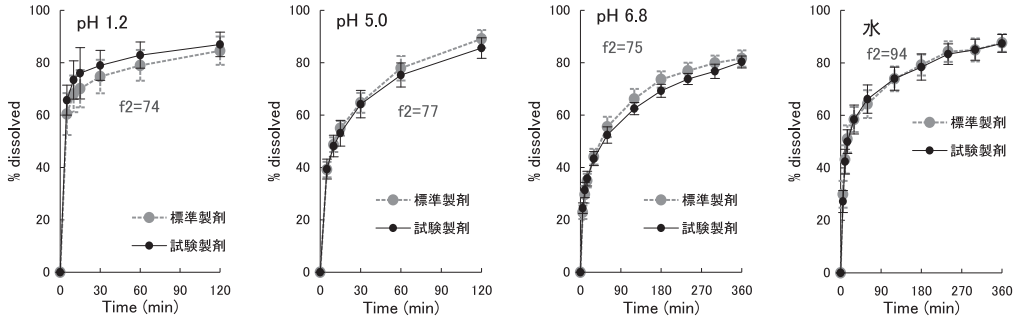



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた．

# アムロジピン錠 2.5 mg「JG」

製造販売元：日本ジェネリック株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg） 剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：ノルバスク錠 2.5 mg（製造販売元：ファイザー株式会社） 剤形：フィルムコート錠
ロット番号：0505019A

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 2.5 mg「JG」[a] 1 錠中 | 無水リン酸水素カルシウム，結晶セルロース，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール 6000，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |
| ノルバスク錠 2.5 mg[b] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内 (0.80 ～ 1.25)

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg，2.5 mg 錠× 2）を 16 名の健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピン濃度を測定

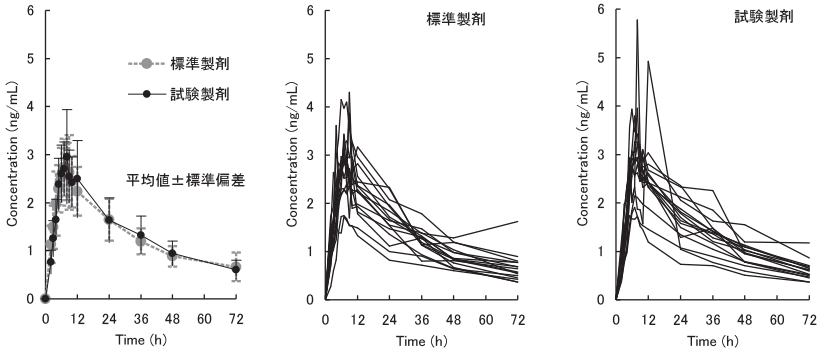



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差 (90 %信頼区間) |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 3.01 ± 0.73 | 3.27 ± 1.04 | 1.07 (0.98 - 1.169) |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 95.4 ± 20.1 | 98.3 ± 19.9 | 1.031 (0.987 - 1.078) |
| (参考資料) | $t_{max}$, h | 7.9 ± 1.3 | 7.8 ± 1.7 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期, h | 32.4 ± 9.29 | 30.4 ± 4.93 | 有意差無 [a] |

a）F 検定

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；30 分 75 %以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

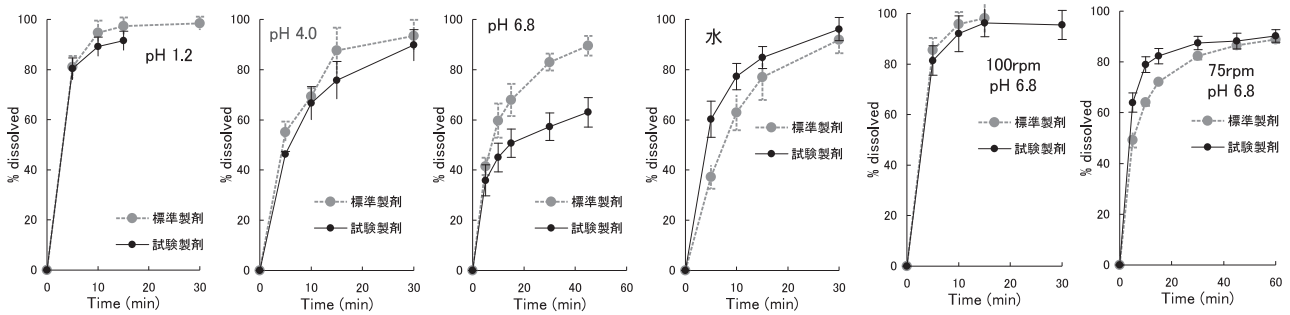



図 2. 標準製剤，試験製剤，市販後発製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm.

# アムロジピン錠５mg「JG」

製造販売元：日本ジェネリック株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg） 剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：ノルバスク錠 5 mg（製造販売元：ファイザー株式会社） 剤形：フィルムコート錠
ロット番号：05051172

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 5 mg「JG」[a] 1 錠中 | 無水リン酸水素カルシウム，結晶セルロース，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール 6000，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |
| ノルバスク錠 5 mg[b] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内（0.80 ～ 1.25）

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg）を 15 名の健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピン濃度を測定

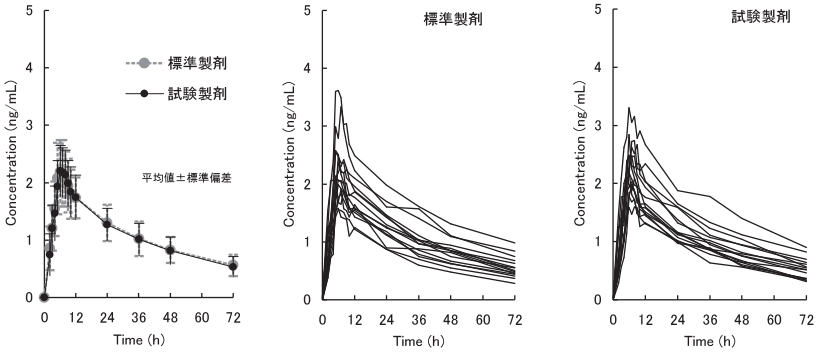



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差（90 %信頼区間） |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 2.30 ± 0.57 | 2.18 ± 0.72 | 1.025（0.96 - 1.094） |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 78.7 ± 19.6 | 77.7 ± 18.9 | 0.99（0.926 - 1.057） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 6.1 ± 0.9 | 6.7 ± 1.0 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期, h | 33.8 ± 4.95 | 32.7 ± 4.74 | 有意差無 [a] |

a）F 検定

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；45 分 70 %以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

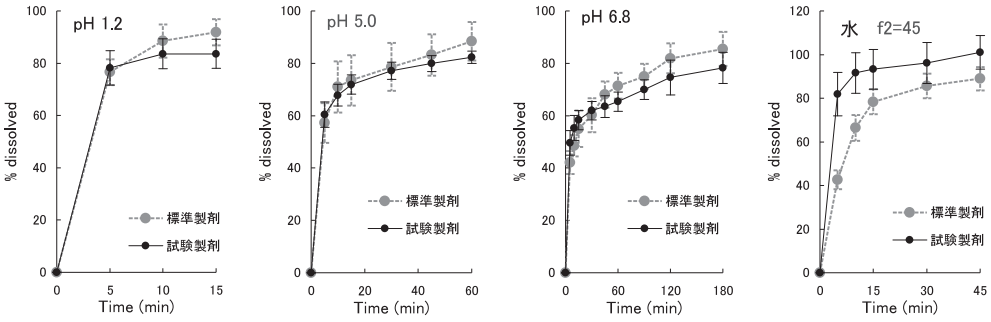



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm.

# アムロジピン錠 2.5 mg「ケミファ」

製造販売元：日本薬品工業株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg） 剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：ノルバスク錠 2.5 mg（製造販売元：ファイザー株式会社） 剤形：フィルムコーティング錠
ロット番号：0605016A

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 2.5 mg「ケミファ」[a] 1 錠中 | カルナウバロウ，カルボキシメチルスターチナトリウム，酸化チタン，ステアリン酸マグネシウム，セルロース，タルク，ヒプロメロース，無水リン酸水素カルシウム |
| ノルバスク錠 2.5 mg[b] 1 錠中 | カルナウバロウ，カルボキシメチルスターチナトリウム，酸化チタン，ステアリン酸マグネシウム，セルロース，タルク，ヒプロメロース，無水リン酸水素カルシウム |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内（0.80 ～ 1.25）

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg）を 12 名の健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピン濃度を測定

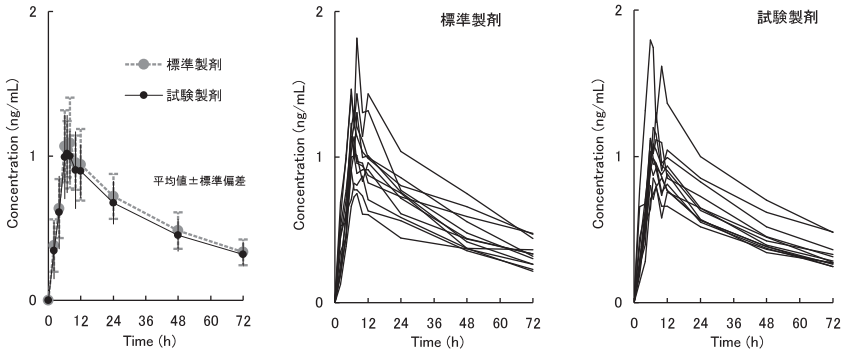



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差（90 %信頼区間） |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 1.164 ± 0.292 | 1.089 ± 0.268 | 0.939（0.848 - 1.04） |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 43.33 ± 9.50 | 40.73 ± 9.32 | 0.941（0.875 - 1.011） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 7.3 ± 1.1 | 6.8 ± 1.2 | 有意差無（p>0.05）[a] |
| | 消失半減期, h | 44.2 ± 14.0 | 44.7 ± 5.9 | — |

a）F 検定

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；30 分 75 %以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

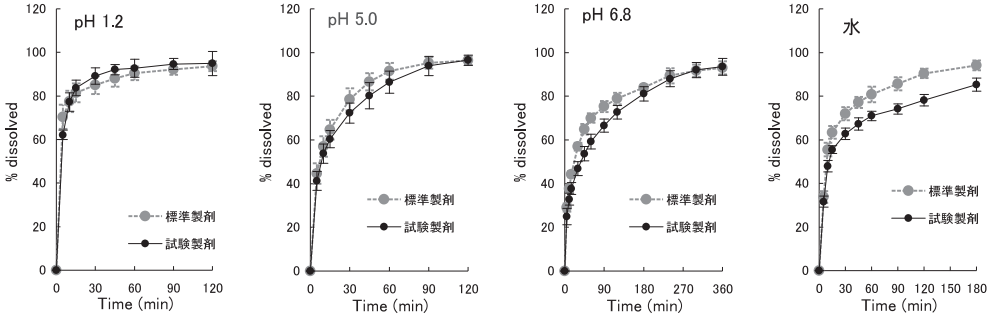



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm.

# アムロジピン錠５mg「ケミファ」

製造販売元：日本薬品工業株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg）　剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：ノルバスク錠 5 mg（製造販売元：ファイザー株式会社）　　剤形：フィルムコーティング錠
ロット番号：06051108

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 5 mg「ケミファ」[a] 1 錠中 | カルナウバロウ，カルボキシメチルスターチナトリウム，酸化チタン，ステアリン酸マグネシウム，セルロース，タルク，ヒプロメロース，無水リン酸水素カルシウム |
| ノルバスク錠 5 mg[b] 1 錠中 | カルナウバロウ，カルボキシメチルスターチナトリウム，酸化チタン，ステアリン酸マグネシウム，セルロース，タルク，ヒプロメロース，無水リン酸水素カルシウム |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内（0.80 ～ 1.25）

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg）を 12 名の健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピン濃度を測定

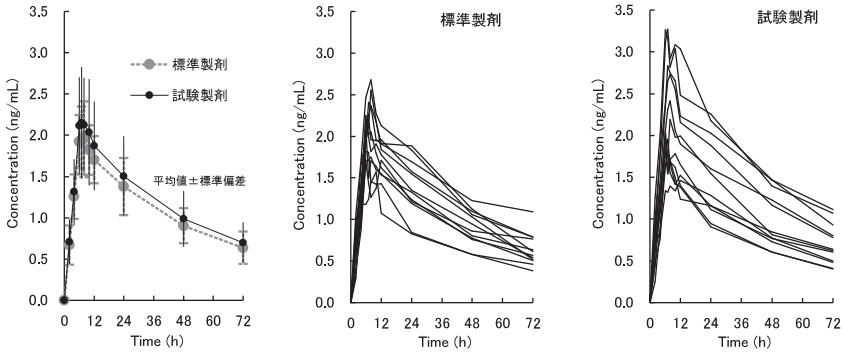



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差（90 %信頼区間） |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 2.122 ± 0.370 | 2.281 ± 0.615 | 1.056（0.971 - 1.149） |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 81.34 ± 16.82 | 88.88 ± 27.16 | 1.071（0.993 - 1.154） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 7.5 ± 1.7 | 7.5 ± 1.6 | 有意差無（p>0.05）[a] |
| | 消失半減期, h | 45.7 ± 13.8 | 43.8 ± 8.0 | — |

a）F 検定

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；45 分 70 %以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

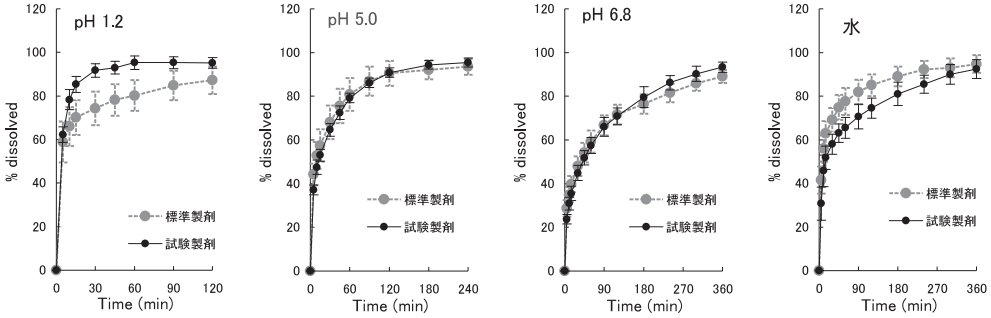



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm.

# アムロジピン錠 2.5 mg「TYK」

製造販売元：バイオテックベイ株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg）　剤形：白色のフィルムコーティング錠
標準製剤：ノルバスク錠 2.5 mg（製造販売元：ファイザー株式会社）　　剤形：フィルムコート錠
ロット番号：0505048B

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 2.5 mg「TYK」[a] 1 錠中 | セルロース，リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール，酸化チタン，カルナウバロウ |
| ノルバスク錠 2.5 mg[b] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内 (0.80 ～ 1.25)

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg）を 10 名の健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピンベシル酸塩濃度を測定

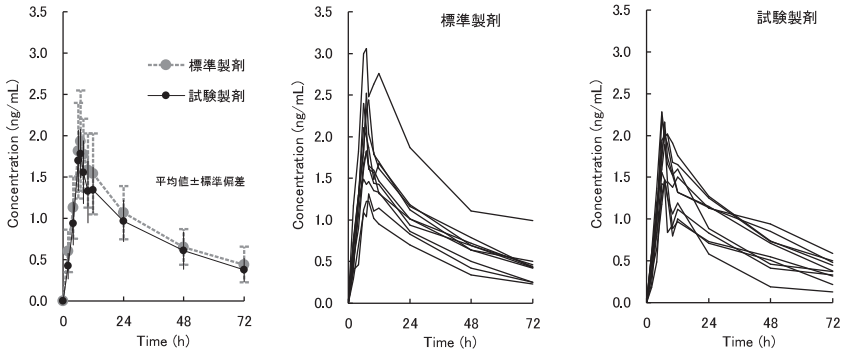



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差 (90 %信頼区間) |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 2.02 ± 0.59 | 1.84 ± 0.33 | 0.936 (0.855 - 1.025) |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 64.83 ± 20.53 | 57.96 ± 14.68 | 0.902 (0.809 - 1.006) |
| (参考資料) | $t_{max}$, h | 6.9 ± 0.7 | 6.7 ± 0.6 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期, h | 35.03 ± 7.12 | 33.29 ± 7.99 | 有意差無 [a] |

a）F 検定

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；30 分 75 %以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

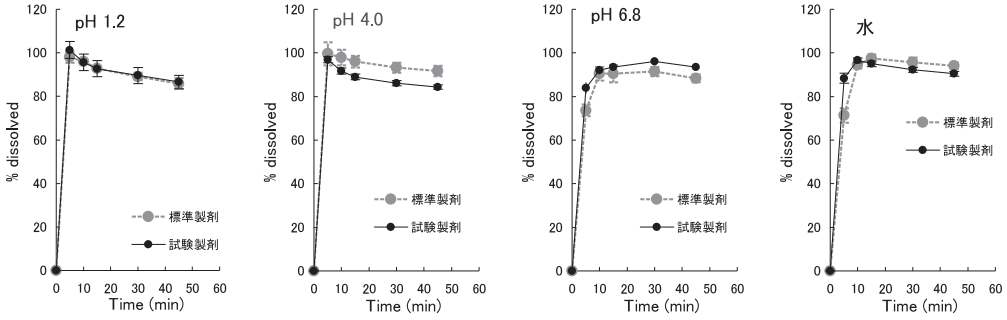



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm.

# アムロジピン錠５mg「TYK」

製造販売元：バイオテックベイ株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg）　剤形：白色の割線入りフィルムコーティング錠
標準製剤：ノルバスク錠 5 mg（製造販売元：ファイザー株式会社）　　剤形：フィルムコート錠
ロット番号：05051276

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 5 mg「TYK」[a] 1 錠中 | セルロース，リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール，酸化チタン，カルナウバロウ |
| ノルバスク錠 5 mg[b] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内（0.80 ～ 1.25）

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg）を 10 名の健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピンベシル酸塩濃度を測定

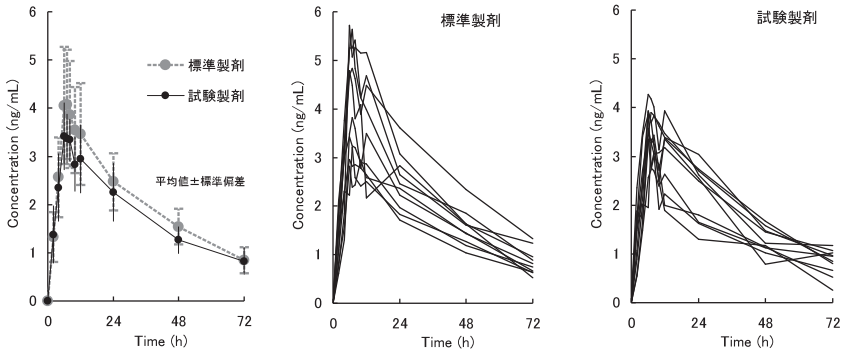



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差（90 %信頼区間） |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 4.27 ± 1.12 | 3.64 ± 0.39 | 0.875（0.804 - 0.953） |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 146.7 ± 32.83 | 127.9 ± 23.55 | 0.878（0.808 - 0.954） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 7 ± 1.2 | 7 ± 1.8 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期, h | 31.25 ± 6.22 | 33.91 ± 10.53 | 有意差無 [a] |

a）F 検定

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；45 分 70 %以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

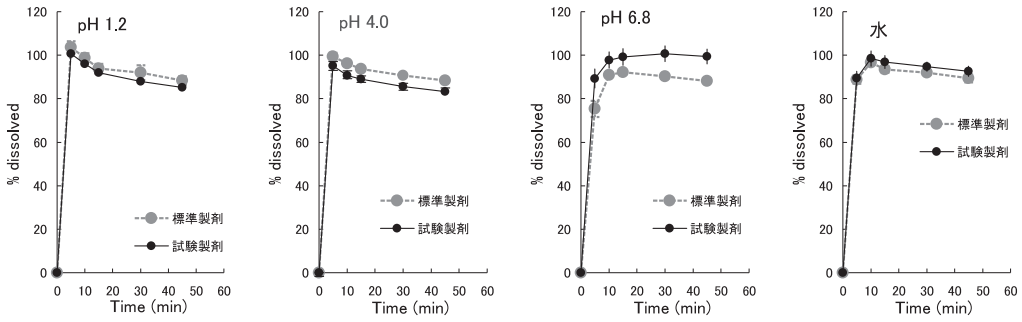



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm.

# アムロジピン錠 2.5 mg「F」

製造販売元：富士製薬工業株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg） 剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：ノルバスク錠 2.5 mg（製造販売元：ファイザー株式会社） 剤形：フィルムコーティング錠
ロット番号：0605021A

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 2.5 mg「F」[a] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |
| ノルバスク錠 2.5 mg[b] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内 (0.80 ～ 1.25)

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg）を 9 名の健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピン濃度を測定

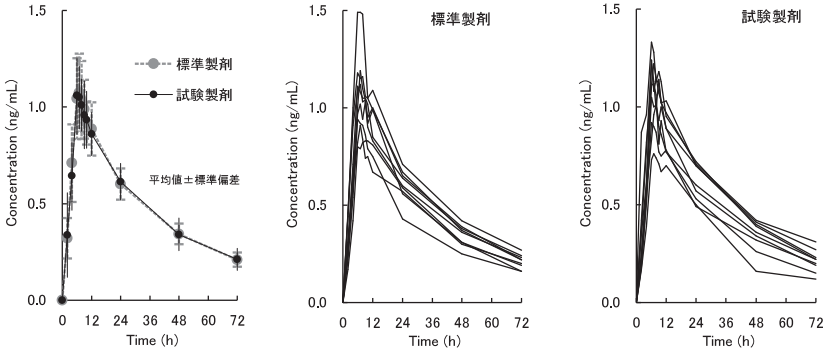



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差 (90 %信頼区間) |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 1.088 ± 0.195 | 1.096 ± 0.180 | 1.01 (0.95 - 1.08) |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 35.91 ± 5.18 | 35.74 ± 6.36 | 1 (0.92 - 1.08) |
| (参考資料) | $t_{max}$, h | 7 ± 1.22 | 6.55 ± 0.72 | 有意差無 |
| | 消失半減期, h | 31.7 ± 2.9 | 30.7 ± 4.8 | 有意差無 |

a）F 検定

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；30 分 75 %以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

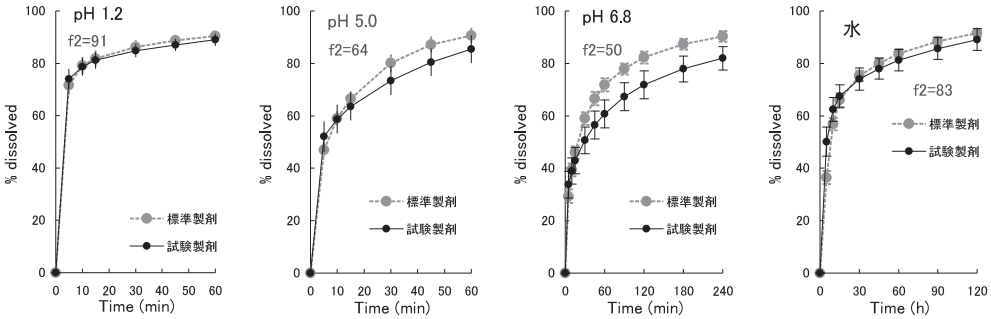



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた．

# アムロジピン錠５mg「F」

製造販売元：富士製薬工業株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg）　剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：ノルバスク錠 5 mg（製造販売元：ファイザー株式会社）　　剤形：フィルムコーティング錠
ロット番号：06051963

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 5 mg「F」[a] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |
| ノルバスク錠 5 mg[b] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内（0.80 ～ 1.25）

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg）を 9 名の健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピン濃度を測定

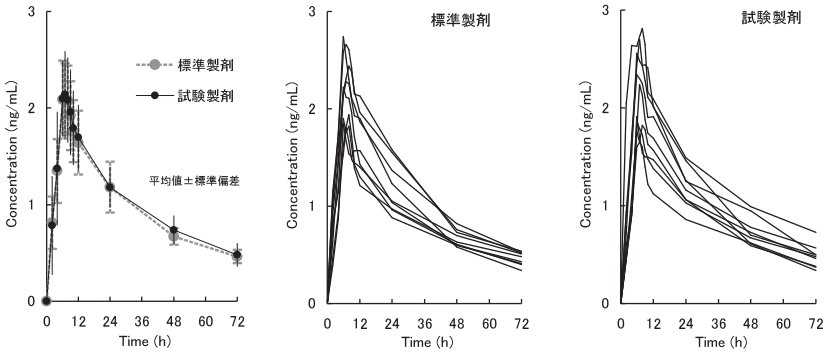



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差（90 %信頼区間） |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 2.203 ± 0.354 | 2.222 ± 0.404 | 1.01（0.94 - 1.07） |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 70.56 ± 11.7 | 72.94 ± 13.7 | 1.03（0.98 - 1.08） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 6.77 ± 0.83 | 6.66 ± 0.86 | 有意差無 |
| | 消失半減期, h | 36.3 ± 8.2 | 36.7 ± 8.1 | 有意差無 |

a）F 検定

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；45 分 70 %以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

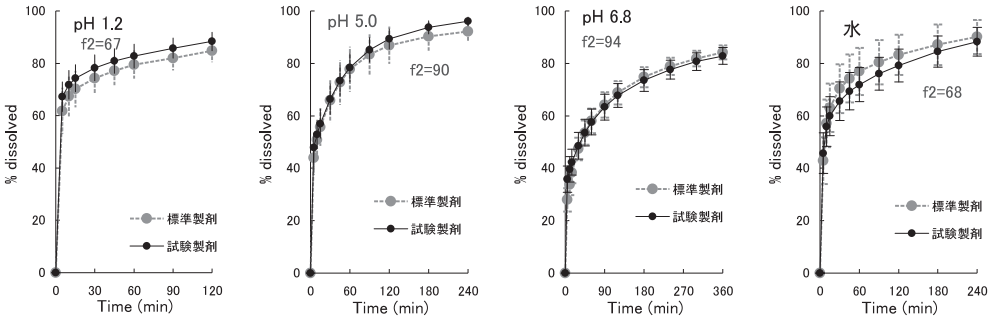



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた．

# アムロジピン錠 2.5 mg「マイラン」

製造販売元：マイラン製薬株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg）　剤形：白色のフィルムコーティング錠
標準製剤：ノルバスク錠 2.5 mg（製造販売元：ファイザー株式会社）　剤形：白色 / フィルムコート錠
ロット番号：0505019A

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 2.5 mg「マイラン」1 錠中 | 無水リン酸水素カルシウム，結晶セルロース，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール 6000，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |
| ノルバスク錠 2.5 mg 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

添付文書より引用.

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内 (0.80 ～ 1.25)

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg，2.5 mg 錠× 2）を 16 名の健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピン濃度を測定

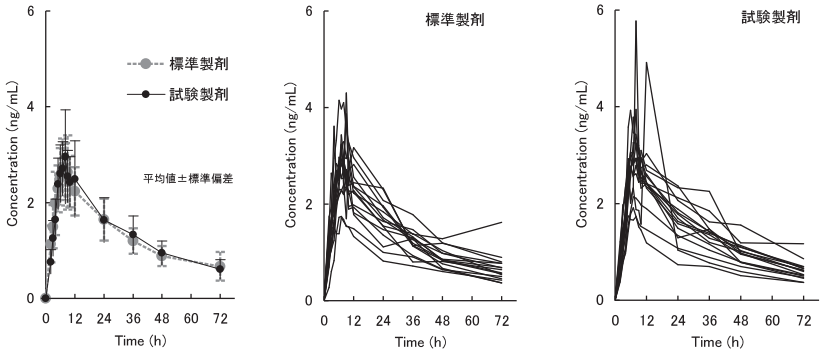



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差 (90 %信頼区間) |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 3.01 ± 0.73 | 3.27 ± 1.04 | 0.94 (0.84 - 1.03) |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 95.36 ± 20.11 | 98.32 ± 19.91 | 0.95 (0.86 - 1.04) |
| (参考資料) | $t_{max}$, h | 7.93 ± 1.28 | 7.75 ± 1.65 | 0.97 (0.90 - 1.04) |
| | 消失半減期, h | 32.53 ± 7.03 | 34.41 ± 7.93 | 1.04 (0.93 - 1.17) |

表 1 の数値は四捨五入値
または切り捨て値である.

## 溶出試験

規格；30 分 75 %以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

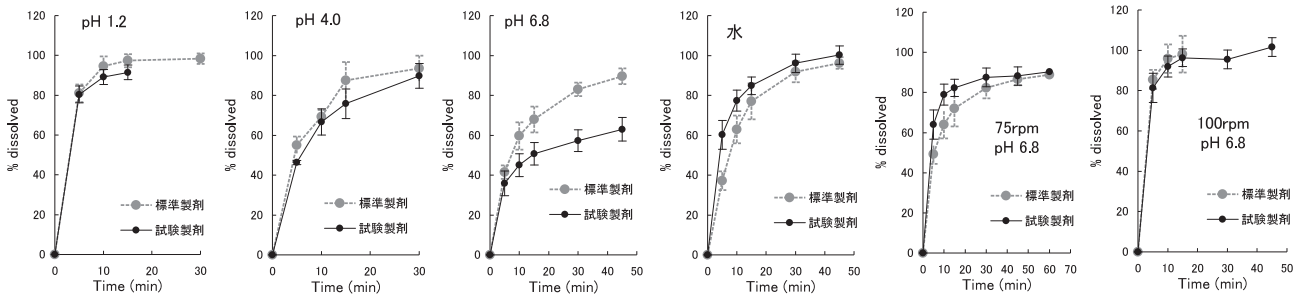



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm.

# アムロジピン錠５mg「マイラン」

製造販売元：マイラン製薬株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg）　剤形：白色のフィルムコーティング錠
標準製剤：ノルバスク錠 5 mg（製造販売元：ファイザー株式会社）　　剤形：白色 / フィルムコート錠
ロット番号：0505019A

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 5 mg「マイラン」1 錠中 | 無水リン酸水素カルシウム，結晶セルロース，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール 6000，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |
| ノルバスク錠 5 mg 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

添付文書より引用.

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内 (0.80 ～ 1.25)

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg）を 15 名の健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピン濃度を測定

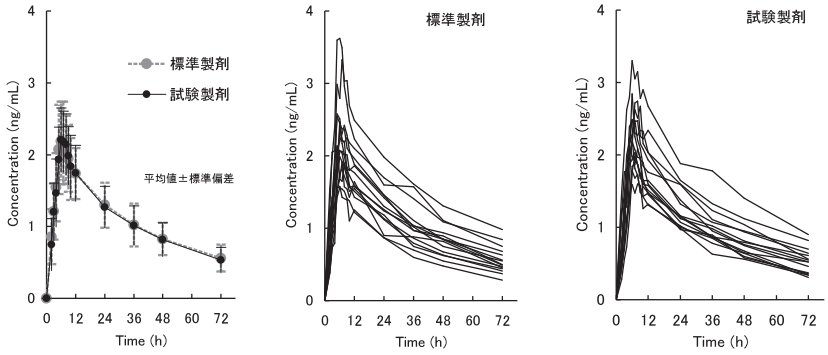



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差 (90 %信頼区間) |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 2.30 ± 0.57 | 2.33 ± 0.44 | 0.94 (0.84 - 1.03) |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 78.76 ± 19.62 | 77.72 ± 18.94 | 0.95 (0.86 - 1.04) |
| (参考資料) | $t_{max}$, h | 6.1 ± 0.99 | 6.7 ± 1.09 | 1.10 (1.00 - 1.21) |
| | 消失半減期, h | 41.3 ± 8.88 | 39.6 ± 12.0 | 0.95 (0.85 - 1.07) |

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である.

## 溶出試験

規格；45 分 70 %以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

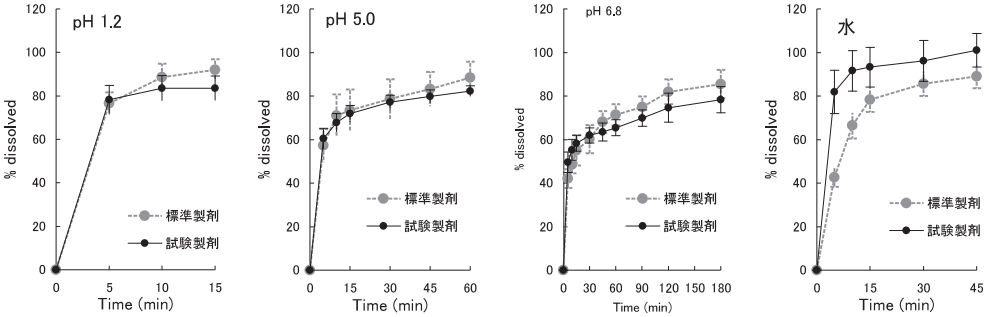



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm.

# アムロジピン錠 2.5 mg「明治」

製造販売元：明治製菓株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg）　　剤形：フィルムコート錠
標準製剤：ノルバスク錠 2.5 mg（製造販売元：ファイザー株式会社）　　剤形：フィルムコーティング錠
ロット番号：0505048A

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 2.5 mg「明治」[a] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |
| ノルバスク錠 2.5 mg[b] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内 (0.80 ～ 1.25)

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg）を 18 名の健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピン濃度を測定

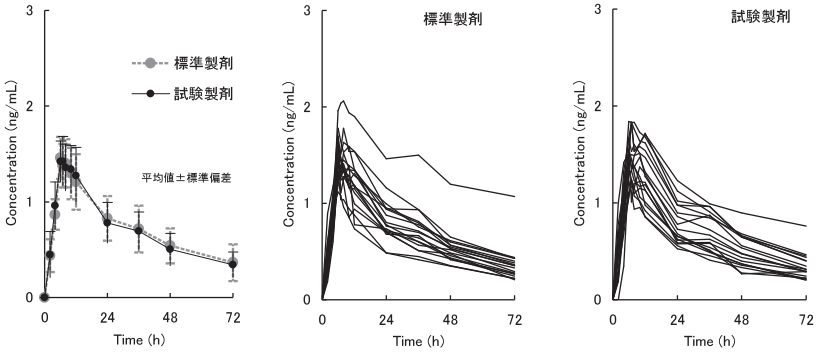



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差 (90 %信頼区間) |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 1.530 ± 0.220 | 1.528 ± 0.216 | 0.998 (0.94 - 1.06) |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 51.92 ± 14.09 | 50.85 ± 11.95 | 0.983 (0.94 - 1.03) |
| (参考資料) | $t_{max}$, h | 6.94 ± 0.99 | 7.16 ± 1.72 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期, h | 37.0 ± 9.4 | 37.0 ± 16.0 | 有意差無 [a] |

a) F 検定

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；30 分 75 %以上（パドル法 50 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

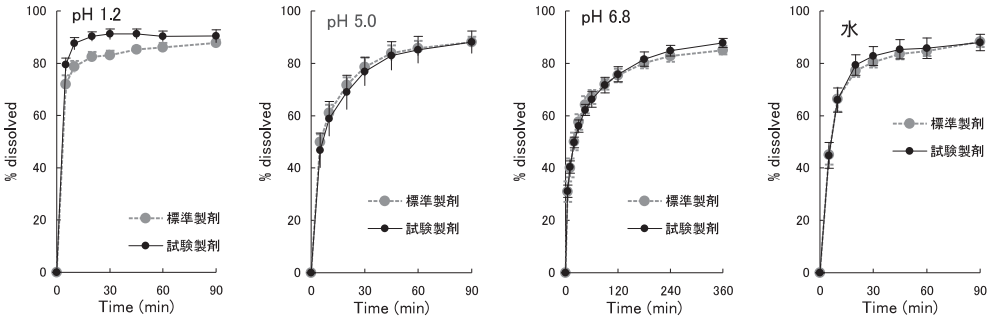



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm.

# アムロジピン錠５mg「明治」

製造販売元：明治製菓株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg）　　剤形：フィルムコート錠
標準製剤：ノルバスク錠 5 mg（製造販売元：ファイザー株式会社）　　剤形：フィルムコーティング錠
ロット番号：5051296

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 5 mg「明治」[a] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |
| ノルバスク錠 5 mg[b] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内（0.80 ～ 1.25）

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg）を 16 名の健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピン濃度を測定

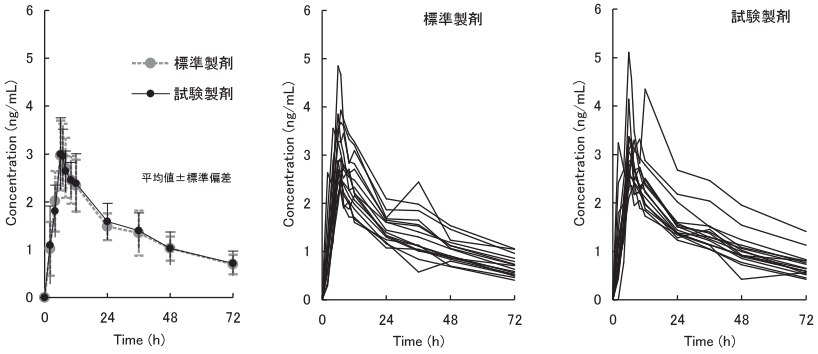



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差（90 %信頼区間） |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 3.118 ± 0.688 | 3.134 ± 0.697 | 1.005（0.94 - 1.08） |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 99.49 ± 22.88 | 101.66 ± 25.79 | 1.020（0.96 - 1.08） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 6.75 ± 1.23 | 6.75 ± 0.77 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期, h | 38.2 ± 11.0 | 36.7 ± 8.0 | 有意差無 [a] |

a）F 検定

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；45 分 70 %以上（パドル法 50 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

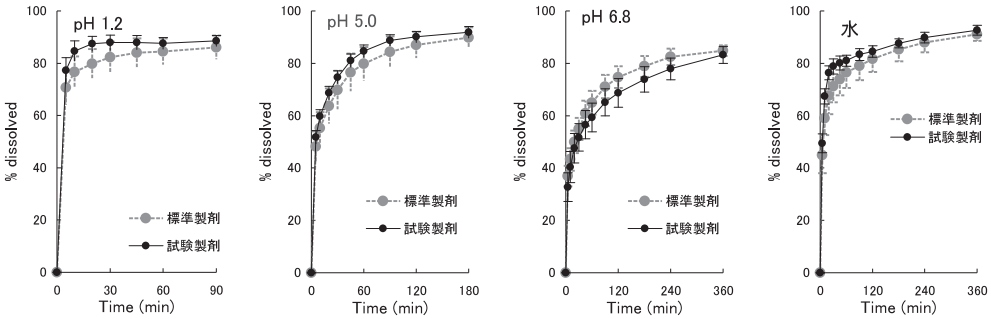



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm.

# アムロジピン錠 2.5 mg「MED」

製造販売元：メディサ新薬株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg）　剤形：フィルムコート錠
標準製剤：ノルバスク錠 2.5 mg（製造販売元：ファイザー）　剤形：フィルムコート錠
ロット番号：0505016A

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 2.5 mg「MED」[a] 1 錠中 | カルナウバロウ，カルボキシメチルスターチナトリウム，結晶セルロース，酸化チタン，ステアリン酸マグネシウム，タルク，ヒプロメロース，リン酸水素カルシウム，マクロゴール 6000 |
| ノルバスク錠 2.5 mg[b] 1 錠中 | カルナウバロウ，カルボキシメチルスターチナトリウム，結晶セルロース，酸化チタン，ステアリン酸マグネシウム，タルク，ヒプロメロース，無水リン酸水素カルシウム |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内（0.80 ～ 1.25）

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg）を 10 名の健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピン濃度を測定

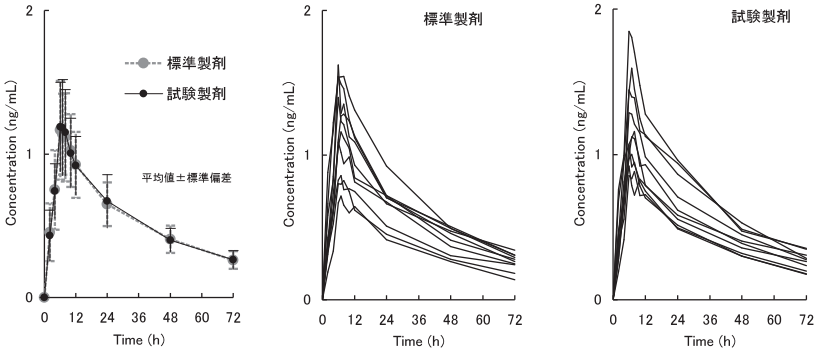



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差（90 %信頼区間） |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 1.205 ± 0.327 | 1.231 ± 0.311 | 1.03（0.92 - 1.15） |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 40.04 ± 9.42 | 40.32 ± 9.33 | 1.01（0.93 - 1.11） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 6.9 ± 0.87 | 6.7 ± 0.82 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期, h | 36.03 ± 6.28 | 36.02 ± 7.02 | 有意差無 [a] |

a）F 検定

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；30 分 75 %以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

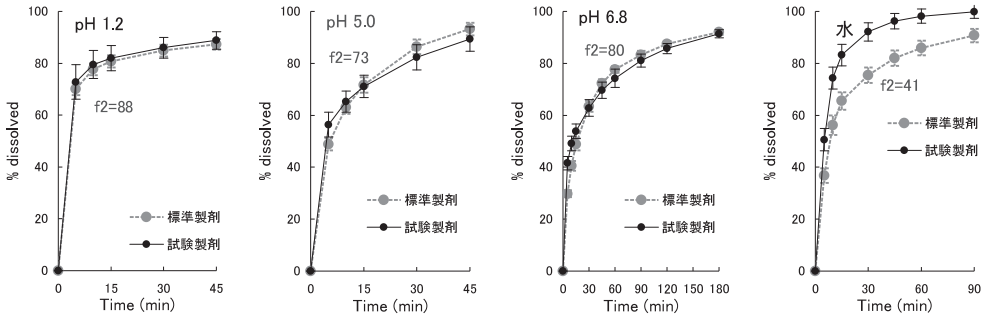



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた．

# アムロジピン錠５mg「MED」

製造販売元：メディサ新薬株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg）　　剤形：フィルムコート錠
標準製剤：ノルバスク錠 5 mg（製造販売元：ファイザー）　　剤形：フィルムコート錠
ロット番号：5051081

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 5 mg「MED」[a] 1 錠中 | カルナウバロウ，カルボキシメチルスターチナトリウム，結晶セルロース，酸化チタン，ステアリン酸マグネシウム，タルク，ヒプロメロース，リン酸水素カルシウム，マクロゴール 6000 |
| ノルバスク錠 5 mg[b] 1 錠中 | カルナウバロウ，カルボキシメチルスターチナトリウム，結晶セルロース，酸化チタン，ステアリン酸マグネシウム，タルク，ヒプロメロース，無水リン酸水素カルシウム |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内（0.80 ～ 1.25）

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg）を 9 名の健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピン濃度を測定

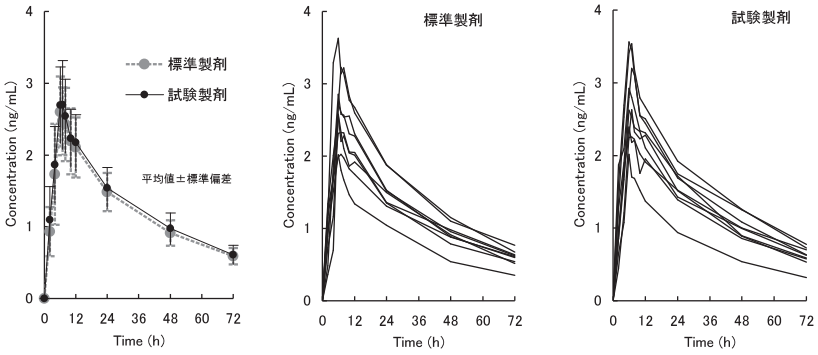



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差（90 %信頼区間） |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 2.659 ± 0.530 | 2.792 ± 0.551 | 1.05（0.99 - 1.11） |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 90.08 ± 16.35 | 94.56 ± 18.29 | 1.04（0.99 - 1.1） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 6.33 ± 0.5 | 6.44 ± 0.52 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期, h | 36.45 ± 4.95 | 35.68 ± 4.86 | 有意差無 [a] |

a）F 検定

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；30 分 70 %以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

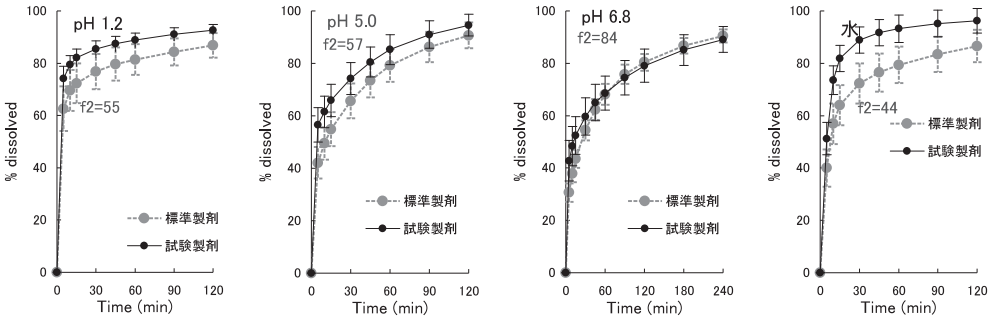



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた．

# アムロジピン錠 2.5 mg「YD」

製造販売元：株式会社陽進堂
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg） 剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：ノルバスク錠 2.5 mg（製造販売元：ファイザー） 剤形：フィルムコート錠
ロット番号：0505019A

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 2.5 mg「YD」[a] 1 錠中 | リン酸水素カルシウム，セルロース，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |
| ノルバスク錠 2.5 mg[b] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内 (0.80 ～ 1.25)

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg，2.5 mg 錠× 2）を 16 名の健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピン濃度を測定

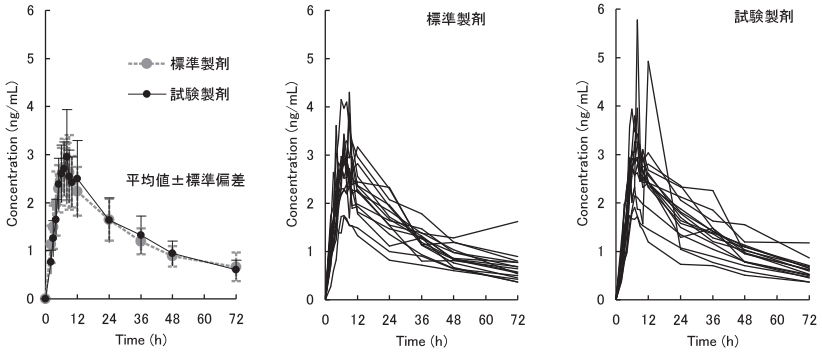



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差 (90 %信頼区間) |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 3.01 ± 0.73 | 3.27 ± 1.04 | 1.07 (0.98 - 1.169) |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 95.4 ± 20.1 | 98.3 ± 19.9 | 1.031 (0.987 - 1.078) |
| (参考資料) | $t_{max}$, h | 7.9 ± 1.3 | 7.8 ± 1.7 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期, h | 32.4 ± 9.3 | 30.4 ± 4.9 | 有意差無 [a] |

a）F 検定

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；30 分 75 %以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

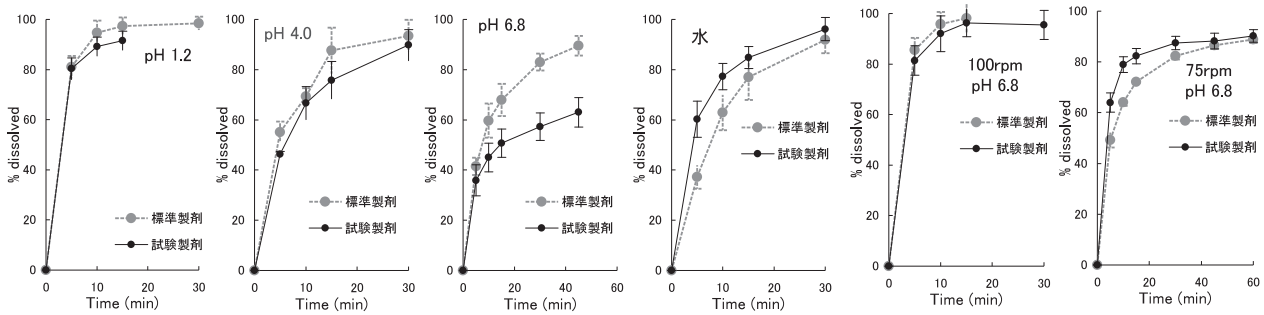



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm.

# アムロジピン錠５mg「YD」

製造販売元：株式会社陽進堂
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg）　剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：ノルバスク錠 5 mg（製造販売元：ファイザー）　　剤形：フィルムコート錠
ロット番号：05051172

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 5 mg「YD」[a] 1 錠中 | リン酸水素カルシウム，セルロース，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |
| ノルバスク錠 5 mg[b] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内（0.80 ～ 1.25）

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg，5 mg 錠× 1）を 15 名の健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピン濃度を測定

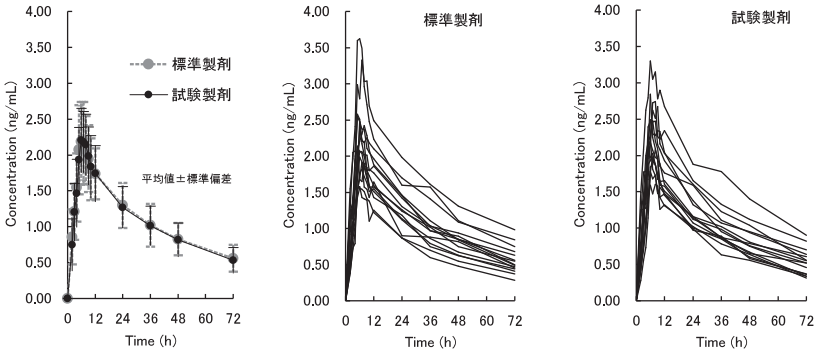



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差（90 %信頼区間） |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 2.30 ± 0.58 | 2.33 ± 0.44 | 1.025（0.96 - 1.094） |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 78.8 ± 19.6 | 77.7 ± 18.9 | 0.99（0.926 - 1.057） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 6.1 ± 1.0 | 6.7 ± 1.1 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期, h | 33.8 ± 5.0 | 32.8 ± 4.7 | 有意差無 [a] |

a）F 検定

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；45 分 70 %以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

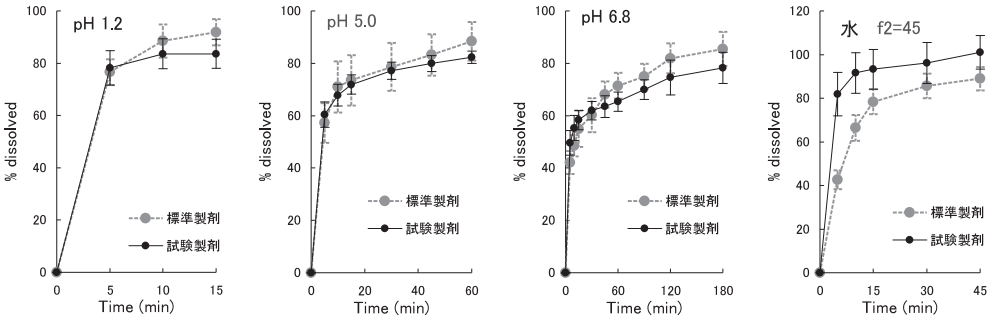



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm.

# アムロジピン錠 2.5 mg「RLL」

製造販売元：ランバクシーラボラトリーズ株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg） 剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：ノルバスク錠 2.5 mg（製造販売元：ファイザー株式会社） 剤形：フィルムコート錠
ロット番号：0605016C

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 2.5 mg「RLL」[a] 1 錠中 | 結晶セルロース, D-マンニトール, カルボキシメチルスターチナトリウム, 軽質無水ケイ酸, ステアリン酸マグネシウム，ヒドロキシプロピルメチルセルロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |
| ノルバスク錠 2.5 mg[b] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒドロキシプロピルメチルセルロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内（0.80 ～ 1.25）

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg（アムロジピンとして 2.5 mg）を 10 名の日本人健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピン（未変化体）濃度を測定

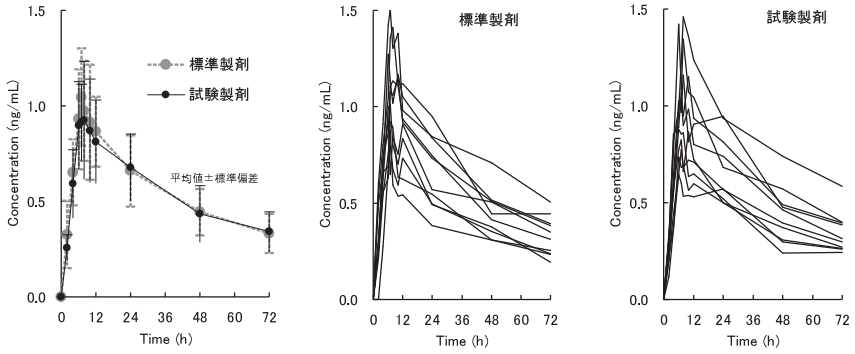



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差（90 %信頼区間） |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 1.1 ± 0.2 | 1.0 ± 0.2 | 0.905（0.812 - 1.009） |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 40.2 ± 10.0 | 39.5 ± 10.6 | 0.979（0.873 - 1.097） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 7.3 ± 1.1 | 7.4 ± 1.5 | 有意差無 |
| | 消失半減期, h | 49.9 ± 15.9 | 50.7 ± 10.1 | 有意差無 |

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；30 分 75 %以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

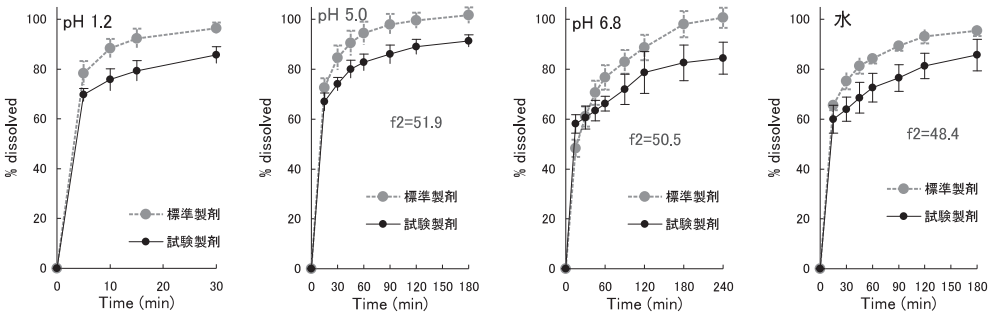



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた．

# アムロジピン錠５mg「RLL」

製造販売元：ランバクシーラボラトリーズ株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg）　剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：ノルバスク錠 5 mg（製造販売元：ファイザー株式会社）　　剤形：フィルムコート錠
ロット番号：06051109

添加剤

| | |
|---|---|
| アムロジピン錠 5 mg「RLL」[a] 1 錠中 | 結晶セルロース, D-マンニトール, カルボキシメチルスターチナトリウム, 軽質無水ケイ酸, ステアリン酸マグネシウム，ヒドロキシプロピルメチルセルロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |
| ノルバスク錠 5 mg[b] 1 錠中 | 結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒドロキシプロピルメチルセルロース，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が許容域内 (0.80 ～ 1.25)

## ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（アムロジピンとして 5 mg）を 10 名の日本人健康成人男性に絶食投与し，血中アムロジピン（未変化体）濃度を測定

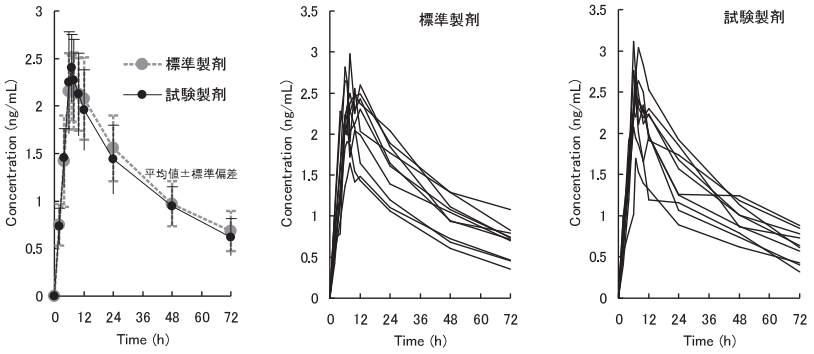



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差 (90 %信頼区間) |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | | 2.4 ± 0.4 | 2.5 ± 0.3 | 1.043 (0.988 - 1.102) |
| $AUC_{0\text{-}72h}$, ng · h/mL | | 91. ± 18. | 87. ± 16. | 0.96 (0.892 - 1.032) |
| (参考資料) | $t_{max}$, h | 8.2 ± 2.3 | 6.9 ± 0.7 | 有意差無 |
| | 消失半減期, h | 40.1 ± 9.97 | 38.8 ± 8.01 | 有意差無 |

表 1 の数値は四捨五入値または切り捨て値である．

## 溶出試験

規格；45 分 70 %以上（パドル法 75 rpm，水 900 mL）

## 溶出挙動（参考資料）

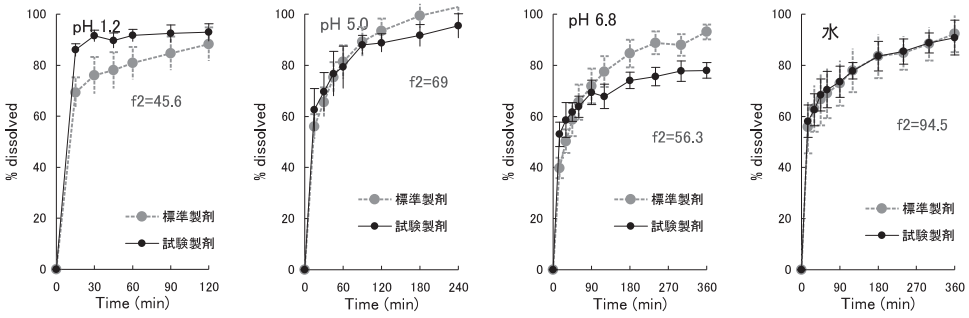



図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた．

# ジェネリック研究　投稿規定

2009 年 3 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　日本ジェネリック医薬品学会 「ジェネリック研究」編集委員会　宛

〒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

（税理士法人　赤坂共同事務所内）

Tel.03-3583-7710　Fax.03-3438-1013　E-mail：masudo@ge-academy.org

問い合わせ：益戸　愛

## 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

March 2009

## 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 Japan Society of Generic Medicines
Ark Hills Executive Tower 3rd fl. 1-14-5 Akasaka Minato-ku, Tokyo 107-0052
Tel.03-3583-7710 Fax.03-3438-1013
E-mail : masudo@ge-academy.org
Inquiries to : Ms.Masudo

## 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２号**

2009 年 3 月 30 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）

## 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

あなたが選ぶ、ジェネリック

持続性Ca拮抗剤

劇薬，指定医薬品，処方せん医薬品（注意一医師等の処方せんにより使用すること）

# アムロジピン錠2.5mg「日医工」
# アムロジピン錠5mg「日医工」

アムロジピンベシル酸塩錠

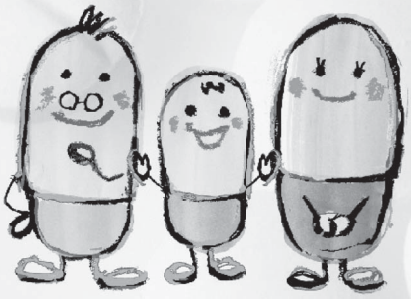
薬価基準収載

◇ 効能・効果，用法・用量，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参照してください。

日医工株式会社
富山市総曲輪1丁目6番21
http://www.nichiiko.co.jp

お客様サポートセンター
開設時間 平日 9:00~17:00
(0120)517-215

2009年3月作成



# 日本ジェネリック医薬品学会 第3回学術大会

## テーマ:ジェネリック医薬品、本格使用の基礎づくり

## プログラム

・招待講演

「ジェネリック医薬品の使用促進、今後の課題と解決に向けて」
（厚生労働省保険局医療課薬剤管理官　磯部総一郎 氏）

・特別講演

「欧州におけるジェネリック医薬品の使用促進と課題・・・
米国他と比較して ～日本への教訓～」
（EGA Director General　Greg Perry 氏）

・教育講演

「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保について」
（国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 部長　山口照英 氏）

・ジェネリック品質検討委員会の活動内容について

「ジェネリック医薬品品質情報検討会の活動」
「ジェネリック医薬品品質情報検討会ワーキンググループの活動」
（国立医薬品食品衛生研究所　所長 西島正弘 氏、薬品部第一室長 四方田千佳子 氏）

・シンポジウム

1:「ジェネリック医薬品使用促進の現状と課題」
2:「試験製剤から市販製剤へ:スケールアップの現状と課題」
3:「ジェネリック医薬品の物流の現状と将来」
4:「ジェネリック医薬品に求められる情報の現状と課題」
～くすり相談窓口への問合せ内容から～
5:「ジェネリック医薬品と薬価」
6:「DPC時代の医薬品の在り方を見直す」

・ランチョンセミナー

・一般演題事例研究発表

## 併 設

・市民公開講演会　日時:6/27（土）1130～13:00　会場:タワーホール船堀 大ホール（5階）

「医療費削減のために、みんなで理解と行動を!」
（聖マリアンナ医科大学病院 薬剤部長　増原慶壮 氏）

「メタボ（メタボリックシンドローム）を知って、撃退しよう」
（東京逓信病院　内科部長　宮崎滋 氏）

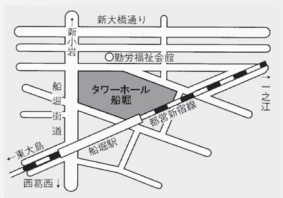
・おくすり相談コーナー

・企業展示

・プレゼンテーション
～ここがわが社の特色（ジェネリック関連企業24社予定）～

会　　期　2009年6月27日（土）～28日（日）
会　　場　タワーホール船堀
大会会長　緒方 宏泰（日本ジェネリック医薬品学会理事、明治薬科大学理事）
後　　援　厚生労働省、日本薬剤師会、日本病院薬剤師会、
日本保険薬局協会、日本医師会、健康保険組合連合会、
東京都病院薬剤師会、東京都薬剤師会

**参加申込受付期間:2008年12月15日（月）～2009年5月15日（金）**
**一般演題募集期間:2008年12月15日（月）～2009年5月15日（金）**
**ホームページ受付先:http://www.ge-academy.org**



タワーホール船堀

申 込 先


**日本ジェネリック医薬品学会第3回学術大会事務局**

**（有）クリックトライ内**
〒113-0033 東京都文京区本郷3-37-3 富士見ビル401
TEL:03-5840-8528 FAX:03-5684-1022
E-mail:generic-japan-3time@clicktry.jp URL:http://www.ge-academy.org

# 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/

ISO9001:2000認証

薬価基準収載

# 高品質のアムロジピン製剤を提供します。

持続性Ca拮抗薬

劇薬　指定医薬品　処方せん医薬品*）

## アムロジピン錠2.5mg「オーハラ」
## アムロジピン錠5mg「オーハラ」

*）注意―医師等の処方せんにより使用すること

| 【包　装】 | | |
|---|---|---|
| | アムロジピン錠2.5mg「オーハラ」：（PTP） | 100錠（10錠×10） |
| | | 500錠（10錠×50） |
| | | 700錠（14錠×50） |
| | | 1000錠（10錠×100） |
| | （バラ） | 500錠 |
| | アムロジピン錠5mg「オーハラ」：（PTP） | 100錠（10錠×10） |
| | | 500錠（10錠×50） |
| | | 700錠（14錠×50） |
| | | 1000錠（10錠×100） |
| | （バラ） | 500錠 |

※効能・効果、用法・用量、その他の使用上の注意等はDrug Informationをご参照下さい。

大原薬品工業株式会社

〈お問い合わせ先〉〒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㈹　FAX 03(6740)7702
URL http://www.ohara-ch.co.jp　0120-419363（9：00～18：00 月～金、祝祭日を除く）お客様相談室

# キープ。

古代インカ帝国には、ひもに結び目をつけて数を記述する
「キープ」という方法があったそうです。
納税品の量、人口など統治に必要な情報を、
ひもの色、結び目の形・位置などによって
記録していたのだとか。
遺跡からこうしたキープが多数発見されています。
重要な記録として大切に保管されていたのでしょう。
同じように調剤薬局には、患者様ひとり一人の薬歴を
詳細に記録した薬歴簿がありますよね。
いつ、どんな薬をどれだけ処方したのか。
副作用はなかったか。
新たに薬を処方するとき必ずチェックする
大切な記録として、
いわば、患者様と薬剤師との信頼をキープするもの。
それは、えがたい信頼の絆をつなぐものと
いえるのではないでしょうか。

思いやりが信頼を生む。

**RELIABLE GENERIC**

「信頼のジェネリック医薬品」

田辺製薬販売株式会社
http://www.tanabe.co.jp/

田辺製薬販売株式会社
大阪市中央区平野町3-2-8

Princeton

POLYCOM Ultimate HD

# 新しい“つながり”が大きな価値を創り出す。

## リアルな遠隔コミュニケーションが、新薬開発にスピードと力を与えます。

研究結果までもリアルに伝えるフルHD高品質!

## Polycom HDX 8006

［1080pフルHD対応モデル］

フルHD対応 モデル 1920×1080 | Advanced Motion 720p 60fps | Siren™ 22 | 通信速度 6 Mbps | オプション 多地点接続 4拠点

映像入力 4系統 | 映像出力 3系統 | 音声入力 3系統 | 音声出力 2系統 | 多地点接続 HDCP対応

型番：PPHDX-8006
標準価格：¥2,898,000(税込)～
※各種オプション機能を添付したパッケージモデルもございます。

高品質、使いやすさ、安全性・・・
遠隔コミュニケーションに必要な要素をすべて搭載!

## Polycom HDX Series

### ポリコム HDビデオ会議システム

・出張やミーティングにかかっていた時間と経費を削減！
・世界に広がる開発拠点をつないで新薬開発をスピードアップ!
・迅速かつ確実な経営判断を行うための経営層のコミュニケーションツールに

HDX 4000 Series

HDX 8002 & 8004
HDX 7000 Series

HDX 9000 Series

## プリンストンテクノロジーがビデオ会議システムの導入をサポートします


**プリンストンテクノロジー株式会社**

本社 〒101-0032　東京都千代田区岩本町 3-9-5　K.A.I. ビル 3F
URL http://www.princeton.co.jp　E-mail dsc-info@princeton.co.jp


Polycom Certified Platinum Reseller
国内ポリコム社販売代理店として
2008年まで5年連続No.1の実績!


DCS 統括部 東日本営業部　**東京本社 TEL:03-3863-7370**　仙台支店 TEL:022-212-1771
DCS 統括部 西日本営業部　**大阪支店 TEL:06-6648-7111**　名古屋支店 TEL:052-238-2656　福岡支店 TEL:092-281-3355

ジェネリック研究　第二巻　第二号©
二〇〇九年　三月三十日　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）

劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品（注）　薬価基準収載

持続性Ca拮抗剤 ―――― 高血圧症・狭心症治療剤

＜ アムロジピンベシル酸塩口腔内崩壊錠 ＞

**アムロジピンOD錠**

**2.5mg「トーワ」/5mg「トーワ」**

劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品（注）　薬価基準収載

持続性Ca拮抗剤 ―――― 高血圧症・狭心症治療剤

＜ アムロジピンベシル酸塩錠 ＞

**アムロジピン錠**

**2.5mg「トーワ」/5mg「トーワ」**

TOWA 東和薬品

www.towayakuhin.co.jp

（注）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、禁忌を含む使用上の注意等については、製品添付文書をご参照ください。　2009年3月作成

製造販売元　東和薬品株式会社｜571-8580 大阪府門真市新橋町2番11号　【資料請求先】学術部｜TEL 06-6900-9108　FAX 06-6908-5797