第３巻　第２号　2010年３月30日発行

ISSN 1881-9117

# ジェネリック研究

Volume 3

Number 2 March 2010

## Japanese Journal of Generic Medicines

〔総　説〕

**ジェネリック医薬品向け輸入原薬の現状……角田　秀雄**

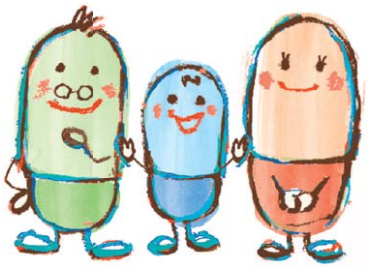
〔付　録〕

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

**ツロブテロール貼付剤**

日本ジェネリック医薬品学会

Japan Society of Generic Medicines



# 日本ジェネリック医薬品学会 第4回学術大会

## テーマ:「ジェネリック医薬品、本格使用の実践」

## プログラム

・招待講演【6/12(土)】
(厚生労働省医政局経済課 課長　福本浩樹 氏)

・特別講演【6/12(土)】
「抗癌剤のジェネリック化における有用性と問題点」
(埼玉医科大学国際医療センター 腫瘍内科教授　佐々木康綱 氏)

・教育講演【6/13(日)】
「輸入原薬の現状と課題(薬事法改正が及ぼす影響)」
(社団法人 日本薬業貿易協会 会長　角田秀雄 氏)

・ジェネリック品質検討委員会の活動内容について【6/12(土)】
(国立医薬品食品衛生研究所　薬品部第一室長　四方田千佳子 氏)

・医師・薬剤師向けプログラム【6/12(土)】
「ジェネリック医薬品の品質、情報 ―この数年の議論の総ざらえ―」
(明治薬科大学 名誉教授　緒方宏泰 氏)

・シンポジウム【6/13(日)】
1:「ジェネリック医薬品のさらなる使用促進における課題」
2:「試験製剤から市販製剤へ:スケールアップと溶出性」
3:「ジェネリック企業の将来展望」
4:「ジェネリック医薬品の情報を考える」
～ジェネリック医薬品と薬学教育～
5:「後発品使用促進、最後の大仕掛け」
～平成22年度診療報酬改訂後の状況～
6:「DPC下で真価を発揮するジェネリックと薬剤師」

・ランチョンセミナー【6/12(土)3社:各150席、6/13(日)4社:各150席】
・モーニングセミナー【6/13(日) 1社:200席】
・一般演題事例研究発表

## 併　設

・企業展示【6/12(土)～6/13(日)】
・プレゼンテーション【6/12(土)】
～ここがわが社の特色～(ジェネリック関連企業18社予定)

大宮ソニックシティ

**会　　期**　2010年6月12日(土)～13日(日)

**会　　場**　大宮ソニックシティ(〒330-8669 埼玉県さいたま市大宮区桜木町1-7-5)

**大会会長**　増原 慶壮(聖マリアンナ医科大学病院　薬剤部 部長)

**後　　援**　厚生労働省、日本医師会、日本薬剤師会、日本病院薬剤師会、日本保険薬局協会、埼玉県薬剤師会、埼玉県病院薬剤師会

**参加申込受付期間 / 一般演題募集期間:2009年12月15日(火)～2010年5月14日(金)**
**ホームページ受付先　:http://www.ge-academy.org**

### 参加費

事前申込:正会員　:5,000円
非会員　:8,000円、学生2,000円
(システム会員、賛助会員含む)
懇親会費　:7,000円
当日申込:正会員　:7,000円
非会員　:10,000円、学生3,000円
(システム会員、賛助会員含む)
懇親会費　:7,000円

### 申込先


日本ジェネリック医薬品学会第4回学術大会事務局
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:jge4@clicktry.jp
URL:http://www.ge-academy.org

# ジェネリック研究

第３巻　第２号　2010年３月

（日本ジェネリック医薬品学会機関誌）


## 目　次


巻頭言　岩月　進　117

〔総　　説〕

ジェネリック医薬品向け輸入原薬の現状　角田　秀雄　119

〔一　般　論　文〕

慢性腎不全患者における吸着炭製剤の先発医薬品から後発医薬品に変更後の症例報告
三星　知，目黒　妙子，山田　仁志，田中　友康，中西　清子，
長井　知子，長井　一彦　123

Comparative Clinical Evaluation of Efficiency and Safety between Original Drug and Generic Products (I)　岸川　幸生，岩崎　友美，伊藤　めぐみ，石倉　一樹，池田　佳生子，
佐藤　圭吾，金野　由美子，中村　仁，水柿　道直　127

〔資　　料〕

保険薬局における代替調剤による後発医薬品の変更可能性と患者希望調査
横井　正之，横井　裕子，内田　小夜子，武本　法子，森田　真由子，中嶋　徹　136

〔第３回学術大会シンポジウム「試験製剤から市販製剤へ：スケールアップの現状と課題」要旨〕

ジェネリック医薬品のスケールアップ「現状と課題」　岩佐　昭仁　143

実生産移行のためのスケールアップの現状と課題 ～ジェネリック医薬品企業から～　前山　茂　147

〔第３回学術大会「ジェネリック医薬品品質情報検討会の活動内容について」要旨〕

ジェネリック医薬品品質情報検討会および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について　四方田　千佳子，西島　正弘　154

〔情 報 ＢＯＸ〕

ジェネリック医薬品主要促進策の沿革（2）　陸　寿一　163

〔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　172
ツロブテロール貼付剤

投稿規定　215

Japanese Journal of Generic Medicines
Vol.3, No.2 March 2010
(Japan Society of Generic Medicines)

CONTENTS

Foreword S.Iwatsuki 117

〔Review Article〕
Current Situation of Imported Active Pharmaceutical Ingredients (APIs) for Generic Drugs
H.Tsunoda 119

〔General Papers〕
A Report of 4 Cases of Substituting an Original Product of a Spherical Carbon Adsorbent with a Generic Product in Patients with Chronic Renal Failure
S.Mitsuboshi, T.Meguro, H.Yamada, T.Tanaka, S.Nakanishi, T.Nagai, K.Nagai 123
Comparative Clinical Evaluation of Efficiency and Safety between Original Drug and Generic Products (I) Y.Kishikawa, T.Iwasaki, M.Ito, K.Ishikura, K.Ikeda, K.Sato, Y.Kon-no, H.Nakamura, M.Mizugaki 127

〔Research Report〕
Research of the Possibility of Substitution Dispensation at Insurance Pharmacies and the Tendency of Patients' Request for Generic Medicines
M.Yokoi, Y.Yokoi, S.Uchida, N.Takemoto, M.Morita, T.Nakajima 136

〔Summary of a Symposium at the Third Conference of the Japan Society of Generic Medicines "Investigational Products to Commercial Products — Current Situation and Issues concerning Scale-up"〕
Generic Drug Product Development:Scale-up — Current Status and Issues A.Iwasa 143
Current Situation and Issues concerning Scale-up for Commercial Manufacture — From the Standpoint of a Generic Pharmaceutical Company S.Maeyama 147

〔Summary of the Third Conference of the Japan Society of Generic Medicines "Activities of Review Conference on Quality Information of Generic Drugs"〕
Activities of Review Conference on Quality Information of Generic Drugs and Working Group for Review Conference on Quality Information of Generic Drugs C.Yomota, M.Nishijima 154

〔Information BOX〕
History of Major Promotion Measures for Generic Drugs (2) J.Riku 163

〔Addendum〕
Data Set on Bioequivalence Studies of Generic Products 172
Tulobuterol adhesive patch

Rules for Contributions 215

© Copyright, 2010 by the Japan Society of Generic Medicines

# 巻 頭 言

平成 22 年の調剤報酬改定は，後発医薬品使用促進への取り組みの強化とハイリスク薬の服薬指導の評価の新設がポイントだ．特に後発医薬品使用促進については，後発医薬品体制加算を算定している薬局数が全請求薬局中約 80％あるにもかかわらず後発医薬品への変更率が低いこと，また数量ベースでは約 18％程度と使用量も伸び悩んでいることなどの理由から，調剤基本料の後発医薬品調剤体制加算の処方せんベースでの後発医薬品の調剤率 30％要件を変更し，数量ベースでの後発医薬品の使用割合で規定することに変更した．また，「後発医薬品への変更不可」欄に署名等のない処方せんでは，変更調剤後の薬剤料が変更前と同額又はそれ以下であり，かつ，患者に説明し同意を得ることを条件に，薬剤師が処方医に改めて確認することなく，処方せんに記載された先発医薬品又は後発医薬品と含量規格が異なる後発医薬品の調剤を認めることとしたこと，また，類似した別剤形の後発医薬品の調剤を認めることとしたことも特徴的な改定内容だ．

また，勤務医の負担軽減に端を発した様々な取り組みのうち，チーム医療の推進についての検討会が開催され，その報告書が取りまとめられた．報告書には，医師と看護師の役割分担や，薬剤師を含む医療職種の専門性の向上について具体策をまとめている．その中で，将来的と断っているが，医師・薬剤師等で事前に作成・合意されたプロトコールに基づき，医師・看護師と協働して薬剤の種類，投与量，投与方法，投与期間の変更や検査のオーダを実施すること（共同薬物治療管理＝ CDTM）や，薬物の血中濃度や副作用のモニタリング等に基づき，副作用の発現状況や有効性の確認を行うとともに，薬剤の変更等を医師に提案すること，繰り返し使用可能な処方せん（いわゆるリフィル処方せん）の導入等が提言されていることから，さらなる薬剤師の業務範囲・役割の拡大について，望まれていると読み取れる．

今回の調剤報酬改定やチーム医療の推進検討会報告書から，調剤とは医師が診断に基づき薬物療法を決定した後の医薬品の調達から，患部へ有効成分が届くまでのシステム全般の管理とその評価をすることであり，これを実践することが薬剤師の仕事であり，チーム医療の中での役割だという将来像が見えてくる．

今回の改定では，薬剤服用歴管理指導料の算定上の留意事項（通知）において，薬剤服用歴の記録に記載する事項として後発医薬品の使用に関する患者の意向を追加したことの他に，薬歴とお薬手帳の確認を含めた患者情報の収集や後発医薬品使用に関する患者の意向確認を，薬の取りそろえ前に患者等に確認するよう努めることが盛り込まれた．これは，対物業務から対人業務重視につながる調剤手順の再確認と読み取れる．

後発医薬品への変更調剤は，患者との会話からより良い医薬品を選択し提供する第一歩であり，患者が感じる薬物療法の品質向上策であろう．変更したことに責任を持ち，その経過を見守り，医師に結果を報告する．将来のリフィル処方せんや，共同薬物治療管理（CDTM）等が実現するか否か，今回の改訂は薬剤師の将来を大きく左右する内容を含んでいる．

2010 年 4 月

日本ジェネリック医薬品学会理事
岩 月　 進



無断転載禁止

## 日本ジェネリック医薬品学会　役員一覧

（2010 年 4 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 | 有山　良一 | 財団法人　横浜市総合保健医療センター診療部　課長 |
| | 岩月　　進 | ヨシケン岩月薬局　めいぷる薬局 |
| | 漆畑　　稔 | 日本保険薬局協会　顧問 |
| | 緒方　宏泰 | 明治薬科大学名誉教授，国立医薬品食品衛生研究所客員研究員　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 |
| | 四方田千佳子 | 国立医薬品食品衛生研究所薬品部　第一室室長 |
| | （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 | 上野　和行 | 臨床薬学，品質評価，TDM |
| | 楠本　正明 | 病院薬剤師，適正使用 |
| | 佐々木忠徳 | 病院薬剤師，適正使用 |
| | 漆畑　　稔 | 保険薬局，適正使用 |
| | 村田　正弘 | 保険薬局，適正使用 |
| | 陳　　惠一 | 薬剤師，米国医療，医療経済 |
| | 池田　俊也 | 医師，研究者，薬剤経済 |
| | 津谷喜一郎 | 医薬政策，臨床薬理，EBM |
| | 角田　博道 | 医療経済，医療流通，保健医療政策 |

〔総　　説〕

# ジェネリック医薬品向け輸入原薬の現状

## Current Situation of Imported Active Pharmaceutical Ingredients (APIs) for Generic Drugs

角田　秀雄　Hideo Tsunoda
社団法人　日本薬業貿易協会

### はじめに

原薬（又はAPI[脚注1)]）は，原料医薬品という意味で薬事法上医薬品と位置づけられており，その多くは医薬品の有効成分として使用されるため，きわめて重要な医薬品である．しかし，我が国では原薬の多くを，国内産に比べて価格が安く種類が豊富である外国産に依存しているのが現状である．

医療用医薬品には，新薬として承認された「先発医薬品」と，新薬として既に承認された医薬品と有効成分，用法，用量，効能効果等が同じである「ジェネリック医薬品」がある．価格が安いジェネリック医薬品は，国民にとってきわめて優しい医薬品といえる．また，高齢化が進む我が国においては，医療財政逼迫の折から，ジェネリック医薬品の普及が求められており，その安定供給は医療政策上重要課題となっている．

しかしながら，世界における原薬の製造は，グローバルな競争が展開されているにもかかわらず，欧米と日本における品質基準の調和が図られていないことが，安全で高品質な原薬を安定的に確保することを妨げている．

また，平成17年4月に改正薬事法が施行（以下「改正薬事法」）されて以降，原薬輸入における薬事法上の手続きに関して，国内及び海外から様々な問題点等が指摘されている状況がある．

以上の輸入原薬の現状と問題点について，以下のとおりご紹介する．

### 1　原薬の輸入依存の現状

我が国の輸入原薬における輸入先国別・品目別数量については，公表された資料はないが，輸入原薬の実態についての諸情報を総合すると，既に輸入原薬の量は国内産を超えていると見られている．その要因のひとつとして，ジェネリック医薬品の薬価が品質に見合ったものとはなっていないことから，採算を取るためには，原薬については100%輸入に頼っている場合などがあると思われる．

特に，近年，医薬品に関連する原料の供給が著しい中国，韓国及びインドの原薬製造業者の中には，自国向けの生産とは別に，輸出先国（主に欧米）の製剤メーカーの要求に応じた品質管理や製造管理を実施しているところも多く出てきている．欧米系列の製剤メーカーの中には，原薬製造業者に対して品質及び製造管理に関する教育を，長年行っているところもあり，FDA（米国食品医薬品局），EMEA（欧州医薬品審査庁）など欧米の審査当局から，定期的に調査及び指導を受けているところもある．このため，近年は品質の点において，欧米で製造する原薬と同等若しくはそれ以上のものも見られるように

*〒115-0051　東京都北区浮間3丁目23番4号
TEL：03-5918-9101　FAX：03-5918-9103
E-mail: nichiyakubo@japta.or.jp

脚注1)　API
Active Pharmaceutical Ingredients：原薬



無断転載禁止

なった．勿論，まだそれ以外に，品質管理及び製造管理が十分でなく，調査及び指導を更に徹底すべき原薬製造業者も存在するのも事実である．しかし，それら原薬製造業者は，現在の品質基準の国際標準化の流れからすれば，淘汰あるいは改善を余儀なくされるものであり，更に我が国の審査機関によるGMP調査（現地査察を含む）により，選別されていくものと思われる．

我が国の製薬業界も，近年，中国の欧米に対する輸出実績やその品質及び価格に注目し，原薬の輸入を増加させつつある．最近における中国の医薬品等の輸出業者団体の発表では，我が国は米国に次ぐ輸出先国となっている．

品質に遜色がなく，安価で安定供給可能なアジア諸国の原薬は，全世界生産量に占める割合を，今後益々増加させていくものと思われる．

## 2　輸入医薬品（原薬）の品質確保

### (1) 輸入原薬の品質確保の経緯

戦後しばらくは，品質よりも量を確保するため，医薬品輸入承認書には原薬規格が収載されていれば，外国公定書の名称の記載だけでよく，日本薬局方の一般試験法に基づかない不完全なものもあった．

当時の輸入先はアメリカが中心であったが，徐々にスイスやドイツ等欧州からの輸入も始まり，昭和40年代に入ると，多くの欧米系製剤メーカーへ原薬を供給しているイタリア等が主な輸入先となった．しかし，当時の欧州においては，近年のGMPが定着するまで原薬は化学品の扱いであったため，輸入する原薬については，輸入者側において，医薬品としての品質及び安全性の確保に細心の注意を払う必要があった．

この度の法改正においては，従前の日本のGMPが改訂されたところであるが，米国やEU諸国も日本と同様ICH-Q7[脚注2)]に基づいたGMPによって原薬の品質確保を行っている．

FDA及びEMEAは，従来から，実地査察・監査を基本に製造所を審査している（我が国でも法改正を受けて，海外原薬業者の実地調査を開始した）．近年，アジアが医薬品原料の供給元として注目されており，特にICH非加盟国（例：中国，韓国及びインド等）に対する実地調査が増加してきているものと推定される．近年，FDAは中国に事務所を設置し，調査員を配置して現地での情報収集を本格的に開始している．

### (2) 輸入時における品質確保

医薬品（原薬を含む）の輸入に当たっては，不良物品の輸入を防止するため，関税法第70条（輸入貨物の品質の証明又は確認）が定められている．それによれば，原薬は医薬品輸入販売業者が，輸入の都度品質試験検査を行い，合格した貨物のみに発給される薬監証明を，税関に提示し通関をすることとなっている．これらの輸入医薬品の品質試験検査を行う医薬品輸入販売業者の共同試験施設として，「社団法人日本薬業貿易協会」が昭和38年に設立された．

その後，改正薬事法において共同試験施設制度は廃止されたが，原薬輸入業者は輸入時の品質確認試験として，輸入通関前に同梱のサンプルによる試験又は事前に送付されたサンプルによる試験を行っており，その試験の多くは，輸入業者から当協会試験所に試験依頼がなされている．当協会の試験所は，近年受託試験件数が増加傾向にあること，また，JP試験法の高度化等に対応するため，昨年11月に新築し，GMP適合の試験施設として整備・拡充を図り，ジェネリック医薬品の安全・安定流通に貢献している．

## 3　原薬の輸入における課題

近年，原薬輸入に関していくつかの問題点が指摘されているが，以下2点について述べることとする．

### (1) 品質管理の視点

我が国で使用される医薬品は主に日本薬局方規格（以下「JP規格」）を基準としている．輸入原薬の場合，欧米はもとより，中国，韓国及びインドなど

---

脚注2)　CH-Q7
International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use-quality
日米EU医薬品規制調和国際会議において合意された原薬の製造管理及び品質管理に関する基準
http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html
http://www.pmda.go.jp/ich/q/q7a_01_11_2.pdf



無断転載禁止

アジアにおいて製造された製品の多くが，USP 規格（米国薬局方規格）及び EP 規格（欧州薬局方規格）に準拠しているのが実態である．USP，EP 規格に準拠することによって，世界の需要に応じた大量製造が可能となり，安価で汎用性の高い製品を供給できる．反面，それ以外の規格を求めた場合は，その逆になる．我が国がこのケースにあたる．

我が国が原薬を輸入する場合，外国製造業者に対して日本独自の JP 規格によるものを求めざるを得ない．外国製造業者は USP，EP 規格と異なる品質規格の製品を求められると，特注品を製造することとなり，日本のみが高価で極めて汎用性の低い製品の購入を強いられることになる．

このため，USP，EP 及び JP の品質規格の国際的な調和は，安価な輸入原薬の安定供給のためにも待たれるところである．しかしながら，JP 規格は先発医薬品の規格に基づいていることが多く，USP 及び EP 規格との差異に関して科学的な根拠が明らかでなく，説明することが困難とされる面がある．医薬品品質規格の国際的調和については行政等により長年ご検討いただいたものと思われるが，産官学のご協力をいただき，より急速に推進されるよう希望するものである．

また，GMP 適合性調査[脚注 3)]においては，世界標準である ICH-CTD[脚注 4)]に基づく製造方法の審査や，ICH-Q7 に基づく品質確保のための査察において，FDA や EU 諸国と日本との品質管理の視点が異なり，その違いの科学的根拠について外国製造業者から疑念が出されることが多々ある．多くの国が参加している PIC/S[脚注 5)]等の場に日本も速やかに参画し，世界的な品質規格の標準化の流れに遅れる事なく，適切な医薬品の安定供給確保の推進を望むところである．

### (2) 改正法における問題点

#### ①改正薬事法に対する外国製造業者の理解の遅れ

平成 17 年 4 月から施行された薬事法は，海外メーカーをも我が国の薬事制度に従わせようとする国際法に近い性格をもっているといえる．しかし，施行から数年間は改正薬事法に関する法令・通知等が英訳されず，その内容について外国製造業者等の理解が遅れる結果となった．このため，改正薬事法の遵守を巡って，外国製造業者の間に一定の混乱が起こった．この間，各輸入業者はそれぞれ独自に英訳等を行い，外国企業向けに様々な翻訳がなされた結果，解釈上の混乱が生じたところであり，当協会をはじめ業界団体が関係通知等の英語訳の統一を試みるまで，その混乱が続いた．

しかしながら，英訳された改正薬事法に対する理解が進むにつれて，外国製造業者等から，日本が定めた新しい承認審査，MF 登録[脚注 6)]及び GMP 適合性調査等の制度並びにその運用方法について，欧米との違いが指摘されるなど，海外企業との間で理解の食い違いが明らかになってきた．

#### ②国内管理人と認定申請代理人の問題，そして言語の問題

MF の登録については，国内在住の国内管理人[脚注 7)]が申請しなければならないとの定めや，外

---

脚注 3) GMP 適合性調査
外国製造業の 5 年毎の業許可期間の更新の際に，日本へ輸出している全ての医療用医薬品に対し，製造販売業者の承認内容と外国製造業者の製造内容とを GMP「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」（平成 16 年厚生省令第 179 号）に基づき参照・精査のうえ品質確保の履行状況を調査する制度．
〈根拠〉薬事法第 14 条第 2 項第 4 号

脚注 4) ICH-CTD
ICH-Common Technical Document
医薬品承認審査のための国際共通化資料
http://www.pmda.go.jp/ich/m4.htm#m4

脚注 5) PIC/S
Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme
医薬品査察協定及び医薬品協力スキーム
http://www.picscheme.org/

脚注 6) MF 登録
マスターファイル（原薬等登録原簿）登録
原薬製造業者が予め原薬の品質に関する資料を厚生労働大臣に登録する制度．製造販売承認申請をされた医薬品の原薬については申請書に「MF 登録済である」と記載すれば原薬に関する資料を省略できる．
〈根拠〉薬事法第 14 条の 11

脚注 7) 国内管理人
外国製造業者が行う原薬等の登録（MF）の事務を日本語で代行する日本国内在住者．
〈根拠〉薬事法施行規則第 72 条第 2 項



無断転載禁止

国製造業者の認定[脚注8)]を行う際には，国内の申請代理人[脚注9)]が申請することができる，との行政指導がある．この理由は，厚生労働省や総合機構等に提出する申請書等の書類は日本語でなければならない，と定めてあるからである．これにより，国内管理人及び申請代理人は，外国製造業者と総合機構の間で行われる申請や，審査官との質疑等の事務手続内容一切を翻訳することとなっており，これは日本独特の制度である．

このような国内管理人及び申請代理人の制度による問題点の最も深刻なものは，企業秘密漏洩の懸念である．MF 登録に当たっては，企業秘密にかかわる製造工程等の事項であっても，国内管理人が日本語訳を行うこととなる．外国製造業者としては，製造工程等の企業秘密に属する内容を法的規制のない第三者に開示し，日本語に翻訳するなどの管理を任せることに強い恐れを持っている．また，国内管理人等は，必ずしも製薬等の専門家でなくても良いことになっているため，誤訳によるトラブルも絶えない．

## まとめ

今日，主にジェネリック医薬品の原料となっている原薬は，その多くを輸入に依存している．国内の原薬はコスト高と共にその種類において安定供給を完全に保障することができない．

しかし，長年，安定的に輸入していたヨーロッパからの原薬輸入が減少傾向にあることから，品質の安定した原薬の輸入が困難となっている面がある．この原因は，受け入れる側である日本の品質規格と，輸出側である欧米の品質規格との間で国際的な調和が図られていないこと，及び，平成 17 年度に施行された改正薬事法が，未だヨーロッパの原薬製造業者に十分理解されていないことが挙げられる．

これら課題の解決に当たっては，当協会は外国企業に最も近い位置にいる輸入業者の団体として，外国製造業者と直接接触して問題解決に当たるとともに，輸入原薬の品質・安全性の確保並びに安定供給に一層貢献して行く決意である．

また，これらを効果的に進めるためには，この度の法改正を機に，輸入原薬のグローバルな環境整備が必要と考える．産業と行政に加え学会の皆様のご協力を是非賜るようお願いいたしたい．

---

脚注 8)　外国製造業者の認定
我が国へ医薬品を輸出しようとする外国製造業者が日本国内の製造業者に求められている条件と同じ条件を満たしているかどうかを厚生労働大臣が審査して認定する制度．
〈根拠〉薬事法第 13 条の 3

脚注 9)　申請代理人
外国製造業者が行う外国製造業者の認定の事務を日本語で代行する日本国内在住者．
〈根拠〉平 18.2.14 付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡．



無断転載禁止

〔一 般 論 文〕

# 慢性腎不全患者における吸着炭製剤の先発医薬品から後発医薬品に変更後の症例報告

# A Report of 4 Cases of Substituting an Original Product of a Spherical Carbon Adsorbent with a Generic Product in Patients with Chronic Renal Failure

三星　知[*a]，目黒　妙子[b]，山田　仁志[a]，田中　友康[b]，
中西　清子[b]，長井　知子[b]，長井　一彦[a]

Satoru Mitsuboshi[*,a], Taeko Meguro[b], Hitoshi Yamada[a], Tomoyasu Tanaka[b],
Seiko Nakanishi[b], Tomoko Nagai[b], Kazuhiko Nagai[a]

[a]医療法人新潟勤労者医療協会下越病院薬剤課
[b]有限会社新潟メディカルプラン　みのり薬局

Received October 21, 2009
Accepted February 22, 2010

**Summary**：The objective of the present study was to retrospectively evaluate the substitution for the original product of a spherical carbon adsorbent (Kremezin®) by the generic product (Merckmezin®), in 4 patients with chronic renal failure in Kaetsu Hospital. Clinical evaluation of the renal function was done by simple regression on treatment period to reciprocal number of serum creatinine. No patients stopped taking the generic products due to adverse events. The regression coefficient decreased in 2 patients and increased in another 2 patients. In 1 patient, the regression coefficient of original product's regression line was significantly smaller than that of generic product's. However, the regression coefficient did not differ significantly in 3 patients. In the present study, we evaluated the substitution for an original product by a generic product. However, further study is warranted to properly evaluate the efficacy and safety of generic products.

**Key words**：spherical carbon adsorbents, serum creatinine, original product, generic product

**要旨**：本研究の目的は下越病院において，吸着炭製剤の先発医薬品（クレメジン®）から後発医薬品（メルクメジン®）への切り替えが行われた4名の臨床効果について，レトロスペクティブに臨床評価を行うことである．腎機能の臨床評価として，Scrの逆数と薬剤服用期間の単回帰分析を行った．後発医薬品に変更後，有害事象のため服用を中止した患者は認めなかった．2名の患者で回帰係数の減少，2名の患者で回帰係数の増加を認めた．1名で回帰係数に有意な増加を認めたが，他3名は回帰係数に有意な差を認めなかった．本研究では慢性腎不全患者における先発医薬品から後発医薬品への切り替えに関する臨床評価を行ったが，有効性･安全性の厳密な評価を行うためには，さらに検討が必要と考えられる．

**キーワード**：吸着炭製剤．血清クレアチニン値，先発医薬品，後発医薬品

*〒956-0831　新潟県新潟市秋葉区中沢町1番23号
TEL：0250-22-4711　FAX：0250-22-4760
E-mail: Kaetsu_kusuri@niigata-min.or.jp



無断転載禁止

## 緒　　言

吸着炭製剤の先発医薬品クレメジン®（第一三共株式会社，以下，Kre）と後発医薬品メルクメジン®（マイラン製薬，以下，Mer）は吸収されない経口薬であるため，ヒトでの生物学的同等性の試験は行っていない．また，Kre と Mer は原料や表面構造の違いにより，in vitro 試験でインドールやインドキシル硫酸などの尿毒症毒素の吸着プロファイルに差があり，この違いが臨床効果に反映される可能性があると報告されている[1, 2]．さらに，慢性腎不全ラットの実験において血清インドキシル硫酸濃度と尿中インドキシル硫酸排泄量は，Kre 投与群で有意な低下を認め，Mer 投与群では有意な低下を認めなかったため，Kre 投与群で腎不全の進行がより抑制されたとの報告もある[3]．

近年，稲葉らはオープンラベル無作為化並行群間比較試験により投与 8 週間後の血清インドキシル硫酸変化率とクレアチニンクリアランス変化率を比較し，Kre と Mer の臨床効果に差があることを示唆している[4]．

一方，田中らは Kre から Mer に切り替えた 30 名を 24 週間観察し，血清クレアチニン値（以下，Scr）の逆数傾斜に有意な差を認めなかったことを報告している[5]．

しかし，Kre と Mer の同一患者で長期間の臨床効果を検討した報告はない．そこで，Kre から Mer に処方の変更が行われた患者を対象に，Kre・Mer の臨床効果を比較したので報告する．

## 方　　法

対象は下越病院で Kre から Mer への切り替えが行われた慢性腎不全患者 4 名とした．服薬コンプライアンスは保険薬局の薬剤管理指導記録により確認した．

慢性腎不全では Scr の逆数傾斜は線形になると報告されているため[6]，Scr の逆数と各薬剤服用期間の単回帰分析により回帰係数を算出した．回帰係数を腎機能悪化の進行度の指標とし，各薬剤の回帰係数を比較することにより，臨床効果を比較した[5]．

統計学的検討は，SPSS® Statistics 17 を用いて単回帰分析を行い，Kre と Mer それぞれの回帰係数の差を，傾きの差の t 値を検定することにより確認した．有意水準は $p<0.05$ とした．

本研究は患者に対して書面による十分なインフォームドコンセントを行った．調査の際に得られた個人情報は個人が特定できないように配慮し，患者から学術目的以外に使用しないことを文書で同意を得た．

## 結　　果

Table 1 に患者背景，Table 2 に各薬剤服用期間中の回帰係数の比較を示す．4 名とも Kre・Mer 服用期間中に併用薬の変更はなく，薬局での服薬指導記録から服薬コンプライアンスに問題がないことを確認した．

Table 1　患者背景

| 症例 | 年齢 | 服用期間（月） | | 併用薬 |
|---|---|---|---|---|
| | | Kre | Mer | |
| 1 | 50代 | 26 | 16 | ベニジピン,アロプリノール,アルファカルシドール |
| 2 | 70代 | 12 | 12 | アスピリン,フロセミド, ニコランジル,イソソルビド<br>クエン酸第一鉄,シロスタゾール,カプトプリル<br>アカルボース,プロブコール, ブロチゾラム<br>トコフェロール,メコバラミン<br>ニトログリセリン,インスリン,センノシド |
| 3 | 70代 | 16 | 22 | テモカプリル,アロプリノール<br>アムロジピン,オメプラゾール,イソソルビド<br>メトプロロール,ニトラゼパム |
| 4 | 50代 | 5 | 16 | ニフェジピン,炭酸水素Na, ドキサゾシン<br>ポリスチレンスルホン酸,センノシド,ベンコール |

＊合剤により成分名で示せない薬剤は商品名で記載



無断転載禁止

Table 2　各薬剤服用期間中の回帰係数の比較

| 症例 | 回帰係数 | | p値 |
|---|---|---|---|
| | Kre | Mer | |
| 1 | $-0.66\times10^{-4}$ (n=8) | $-1.23\times10^{-4}$ (n=8) | 0.57 |
| 2 | $-3.98\times10^{-4}$ (n=14) | $-2.00\times10^{-4}$ (n=16) | 0.14 |
| 3 | $-0.65\times10^{-4}$ (n=18) | $-1.24\times10^{-4}$ (n=11) | ＜0.01 |
| 4 | $-1.93\times10^{-4}$ (n=5) | $-1.40\times10^{-4}$ (n=32) | 0.97 |

回帰係数の差の検定（$p<0.05$）

症例１

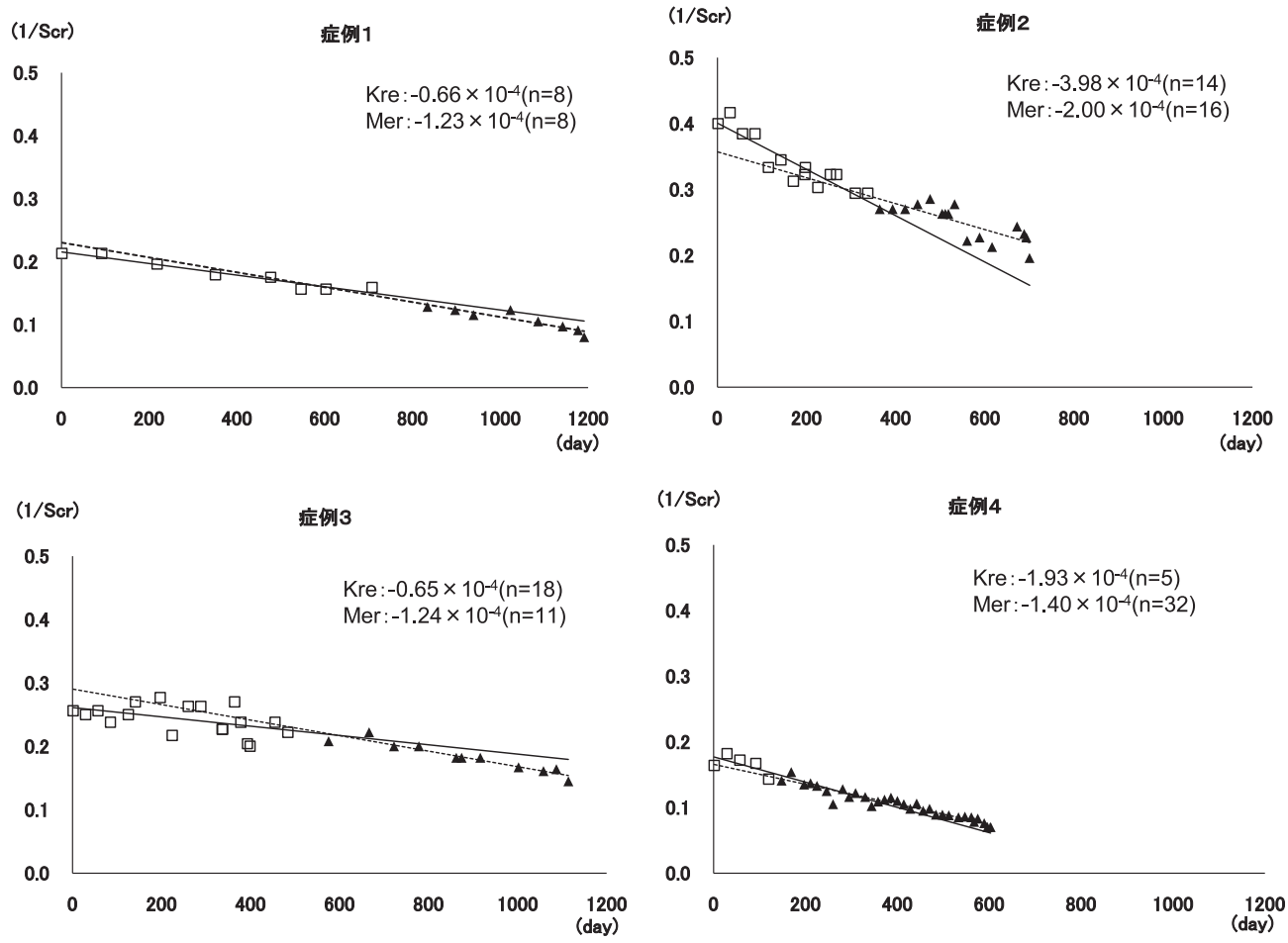
慢性腎不全によりKre 30カプセル/day内服開始．1ヶ月後に服用の利便性の改善のためKre細粒6 g/dayに変更し，26ヶ月服用した．Mer細粒6 g/dayに変更後，用量の変更なく16ヶ月服用した．KreからMerに変更後，回帰係数は増加したが有意な差は認めなかった（Fig. 1）．

症例２

慢性腎不全によりKre細粒6 g/dayを3ヶ月服用．その後便秘の副作用によりKre細粒4g/dayに減量し，9ヶ月服用した．Mer細粒6 g/dayに変更後，用量の変更なく12ヶ月服用した．KreからMerに変更後，回帰係数は減少したが，有意な差は認めなかった（Fig. 1）．

症例３

慢性腎不全によりKre 30カプセル/day内服開始．1ヶ月後に服用の利便性の改善のためKre細粒6 g/dayに変更し，16ヶ月服用した．Mer細粒6 g/dayに変更後，用量の変更なく22ヶ月服用した．KreからMerに変更後，回帰係数は増加し，有意な差を認めた（Fig. 1）．




（□ SHAPE ——：Kre，▲ SHAPE ·····：Mer）

Fig.1　4名の1/Scrの推移



無断転載禁止

症例 4

慢性腎不全により Kre 細粒 6 g/day を 5 ヶ月服用．Mer 細粒 6 g/day に変更後，用量の変更なく 16 ヶ月服用した．Kre から Mer に変更後，回帰係数は減少したが，有意な差は認めなかった（Fig. 1）．

## 考　　察

対象とした 4 名においては，いずれも Mer に変更後は有害事象による用量変更や中止はなく，長期間の服用でも Kre と同等の安全性があると考えられる．

慢性腎不全では 1/Scr の傾きは線形になると報告されており[6]，血清クレアチニン値の逆数はクレアチニンクリアランスと比例するため，Fig. 1 はクレアチニンクリアランスのプロットと考えられる．また，回帰係数が増加すると腎機能が低下し，回帰係数が減少すると腎機能が改善していると考えられる．従って，今回の結果では Kre から Mer に変更後 2 名で腎機能が低下し，2 名が改善したと考えられる．

症例 2 で Kre から Mer に変更後，回帰係数が大きく減少した原因の一つとして，Kre 細粒 4 g/day から Mer 細粒 6 g/day に変更したことで，投与量の違いにより回帰係数に影響を与えた可能性も考えられる．

稲葉らの報告では 8 週間の観察で，血清インドキシル硫酸変化率とクレアチニンクリアランス変化率を比較し，Kre と Mer の臨床効果に差があることを示唆している[4]．

一方，田中らは 24 週間の観察で血清クレアチニン値の逆数傾斜に有意な差を認めなかったことを報告しており[5]，長期間の臨床試験では Kre と Mer の臨床効果で差がない可能性が考えられる．

今回の報告では Kre で 5 ヶ月以上，Mer で 12 カ月以上と長期間服用している患者を対象とし，同一患者での臨床効果を比較した．従って本報告では，4 名の結果であるが，長期間の臨床試験結果でもあり，Kre と Mer の切り替えに差し支える所見は認められず，今後，後発医薬品と先発医薬品の臨床効果における差がないことを確かめるためには，更に多くの積み重ねが必要であると考えられる．

特に吸着炭製剤は，単施設での使用している患者数は限られるため，症例報告の充実や多施設での大規模で長期的な臨床試験が望まれる．

## 引用文献


1）宮崎靖則, 谷古宇秀, 浅山亨, 河野博充, 櫻井正太郎, 柳川忠二：球形吸着炭製剤の先発医薬品に対する後発医薬品の物理学的性質と吸着特性の比較．医療薬学．2008 ; 34 : 1077-85

2）柳川忠二，坂下裕子，神崎やすし：クレメジンとメルクメジンの理化学的性質の比較．医薬品研究．2005 ; 36 : 497-504

3）瀧健太郎，丹羽利充：慢性腎不全ラットにおけるインドキシル硫酸濃度と腎機能に対する経口吸着剤の効果．医薬品研究．2006 ; 37 : 373-80

4）稲葉直人，青柳誠，棚瀬健仁，前田益孝，椎貝達夫，戸村成男，神田英一郎：慢性腎臓病（CKD）患者の保存期における球形吸着炭の評価　先発医薬品クレメジンと後発品メルクメジンの比較．日本腎臓学会誌．2009 ; 51 : 51-5

5）田中元子，伊藤和子，松下和孝 : 経口吸着剤メルクメジンの使用実態下における使用成績調査．新薬と臨牀．2009 ; 58 : 1517-31

6）Mitch WE, Walser M, Buffington GA, Lemann J Jr.: A simple method of estimating progression of chronic renal failure. *Lancet*. 1976 ; 2 : 1326-8





無断転載禁止

〔一 般 論 文〕

# Comparative Clinical Evaluation of Efficiency and Safety between Original Drug and Generic Products (I)

岸川　幸生[*a]，岩崎　友美[a]，伊藤　めぐみ[a]，石倉　一樹[a]，池田　佳生子[b]，
佐藤　圭吾[a]，金野　由美子[a]，中村　仁[a]，水柿　道直[a]

Yukinaga Kishikawa[*a], Tomomi Iwasaki[a], Megumi Ito[a], Kazuki Ishikura[a], Kaoko Ikeda[b],
Keigo Sato[a], Yumiko Kon-no[a], Hitoshi Nakamura[a], Michinao Mizugaki[a]

[a]東北薬科大学
[b]中嶋病院

Received January 26, 2010
Accepted March 25, 2010

**Summary**：Annual healthcare costs in Japan are currently increasing. Therefore, the Japanese government is recommending the use of generic products. However, some reports have suggested a decrease in drug efficacy and the development of adverse effects when exchanging the original drug with a generic product. The purpose of this study is the comparison of clinical efficiency between original drugs and generic products. Candidate drugs were 2 types of angiotensin-converting enzyme inhibitor, enalapril and lisinopril, as it is important to reduce health expenditure for hypertension. We retrospectively evaluated the efficiency (blood pressure and heart rate), safety (biochemical parameters), medication adherence based on patient data. We set the follow-up period at 6 months before and after substitution. Data were analyzed by Paired-Sample t-tests (statistical significance level of 0.05). A total of 27 patients in the enalapril study and 35 patients in the lisinopril study became candidates for the present study. We found that there were no significant differences before and after substitution. Although there were differences in some biochemical parameters, the range remained within normal levels. With regard to medication adherence, we found no significant differences.

**Key words**：generic product, efficiency, safety, angiotensin- converting enzyme inhibitor

## Background

In recent years, healthcare costs in Japan have steadily increased. In 2008, they exceeded 33 trillion yen, including 6.6 trillion yen (20% of the total healthcare costs) in drug costs. The Japanese government has thus attempted to reduce the costs associated with drugs, and one of the approaches to achieve this has been to recommend generic products. Although the range of generic products on the Japanese National Health Insurance price list has increased, they represent only 16.8% of the market share. This percentage is lower than the United States or Europe, where shares are about 40-60%. To promote genetic products using in Japan, we have to cast aside apprehension among health professions who use them. In fact, there are some report

*〒 981-8558　仙台市青葉区小松島 4-4-1
TEL : 022-727-0210　FAX : 022-727-0149
E-mail: kishi@tohoku-pharm.ac.jp



無断転載禁止

suggest it [1-3]. It is therefore essential that accurate information drawing comparisons between original drugs and generic products is available to eliminate this anxiety.

Hypertension is one of the risk factors of cardiac and cerebrovascular diseases [4,5]. The health expenditure for hypertension is 2.2 trillion yen, and accounts for one third of the total health expenditure for cardiovascular disease. Therefore, reducing the health expenditure for hypertension would have far-reaching ramifications for overall health expenditure. It is anticipated that antihypertensive prescriptions will continue to increase in the future. Therefore, we studied original and generic angiotensin-converting enzyme inhibitors in order to evaluate their efficacy and safety.

## Methods

### Targeted Pharmaceuticals

Our study targeted the widely used angiotensin-converting enzyme inhibitors enalapril and lisinopril. They also have wide variety of generic products. With regard to enalapril, we compared Renivace® (original; BANYU Pharmaceutical Co., Ltd.) with Enalart® (generic; KYOWA Pharmaceutical Industry). With regard to lisinopril, we compared Longes® (original; SHIONOGI & Co., Ltd.) with Longeril® (generic; Nichi-Iko Pharmaceutical Co., Ltd.).

### Subjects

Target subjects were ambulatory patients visiting Nakajima Hospital for hypertension treatment. Selected patients included those taking both the original drug and the generic product; i.e., patients who had substituted the original drug Renivace® for the generic product Enalart®, or those who had substituted the original drug Longes® for the generic drug Longeril®.

Exclusion criteria were as follows:

- Patients who took the original drug or the generic product for a period of less than 6 months.
- Patients who had changed their dosage.
- Patients who had taken another drug that is recognized to have drug-drug interactions with the generic product.
- Patients who had been diagnosed with secondary hypertension during the follow-up period.

### Data collection

For this retrospective study, we used information from patients' medical records and prescriptions.

### Follow-up period

We set the follow-up period at 6 months before and after the substitution, but we excluded the immediate 4-week period after the substitution because we considered this to be a washout period for the original drug, after which steady state levels of the generic product may take effect.

### End points

- Blood Pressure and Heart Rate
  Systolic and diastolic blood pressure and heart rate values were obtained when patients were in an ambulatory setting. Mean values and standard deviation were used for analysis.

- Biochemical Examination
  Biochemical parameters were used as indicators of safety. We observed laboratory data on liver and renal function (alaine aminotrnsferase; ALT, aspartate aminotrnsferase; AST, blood urea nitrogen; BUN, creatinine; Cr), blood cell count (hemoglobin; Hb, hematocrit; Ht, white blood cell; WBC), and other data (potassium; K, sodium; Na) based on accredited drug information. Eosinophil (Eo), amylase (Amy), lipase (Lp) and blood glucose (BG) were added as safety indicators for enalapril. Lactate dehydrogenase (LDH), alkaline phosphatase (ALP), $\gamma$ - glutamyl transpeptidase ($\gamma$-GTP), red blood cell (RBC), platelet (PLT) and uric acid (UA) were also added for lisinopril.



無断転載禁止

Mean values and standard deviation were used for analysis.

- Medication Adherence

  Medication adherence evaluation used *Daily Medication Adherence* (DMA) [6-10]. DMA is derived from the dosing days and the duration of hospital visits. We compared the duration of drug exposure between the original drug and the generic product. Mean values and standard deviation were used for analysis.

### Statistical Analysis

Data were analyzed by Paired-Sample t-tests in order to compare the period before substitution with that after substitution. We used a statistical significance level of 0.05.

### Ethical Issues

The study was administered by both the Tohoku Pharmaceutical University Ethics Committee and the Nakajima Hospital Ethics Committee.

## Results

### I. Enalapril

### Subjects

One hundred and seventy-six patients took Enalart®. Among these, 111 did not take the original drug, and 3 patients took the original drug for a duration of less than 6 months. In addition, 3 patients took the generic product for a duration of less than 6 months, 17 patients changed their medication regimen, and 15 patients could not be traced because of a lack of data. Thus, 27 patients were candidates for this study (Fig. 1). There were no cases of drug withdrawal due to adverse effects.

In this study, we excluded patients who took the generic products for a period of less than 6 months. When we traced these patients, there were no problems of efficiency and safety on generic products.

### 1. Background

The clinical background data for the subjects are shown in Table 1. The mean age of the 27 subjects (21 males and 6 females) was 62.5 ± 10.5 years. Subjects had a past history and/or complications with hyperlipidemia (14 cases), followed by cardiac disease (10 cases) and diabetes mellitus (9 cases). Almost all patients had taken another antihypertensive agent, with calcium antagonists being the most common (22 cases).

### 2. Efficacy

Systolic and diastolic blood pressure and heart rate values before and after substitution are shown in Fig. 2. No significant differences were seen in blood pressure values before and after substitution. Before substitution, systolic blood pressure was 142.4 ± 10.5 mmHg. After substitution, it was 141.8 ± 10.7 mmHg (P = 0.67, 95% CI = -2.31 – 3.54). Before substitution, diastolic blood pressure was 81.6 ± 8.2 mmHg, and after substitution, it was 80.9 ± 8.3 mmHg (P = 0.36, 95% CI = -0.93 – 2.49). Similarly, heart rate values showed no significant differences before and after

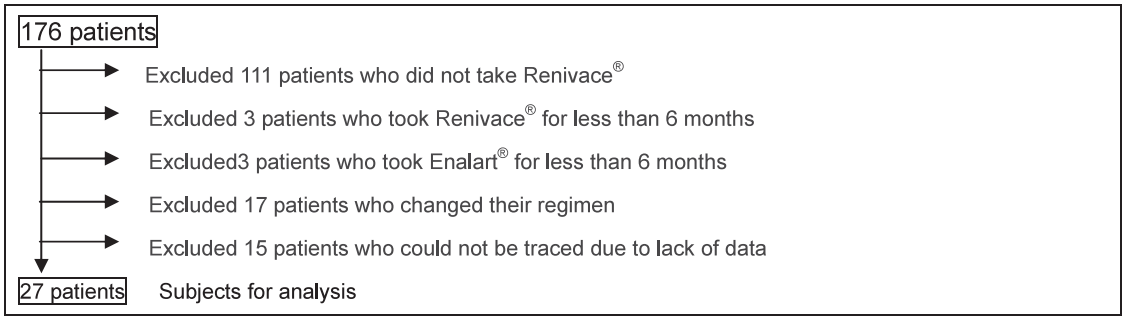



Fig. 1 Determining subjects for enalapril study.



無断転載禁止

substitution; before substitution, heart rate was 81.8 ± 21.8 bpm, and after substitution, it was 78.5 ± 18.4 bpm (P = 0.16, 95% CI = -1.57 – 8.19).

Table 1　Patient background data.

| | | |
|---|---|---|
| Age (mean±SD) | 62.5±10.5 | |
| Male, number (%) | 21 | (77.8) |
| Female, number (%) | 6 | (22.2) |
| **Complications and past history** | n | (%) |
| Cerebrovascular disease | 4 | (14.8) |
| Cardiac disease | 10 | (37.0) |
| Diabetes mellitus | 9 | (33.3) |
| Hyperuricemia | 4 | (14.8) |
| Hyperlipidemia | 14 | (51.9) |
| Renal dysfunction | 1 | (3.7) |
| Liver dysfunction | 7 | (25.9) |
| Psychopathic disorder | 2 | (8.0) |
| **Enalapril dosage / day** | n | (%) |
| 2.5 mg | 1 | (3.7) |
| 5 mg | 15 | (55.6) |
| 10 mg | 11 | (40.7) |
| **Number of combined antihypertensive agents** | n | (%) |
| None | 2 | (7.4) |
| One | 12 | (44.4) |
| Two | 13 | (48.1) |
| **Types of combined antihypertensive agent** | n | (%) |
| α blocker | 8 | (29.6) |
| β blocker | 4 | (14.8) |
| Calcium antagonist agent | 22 | (81.5) |
| Diuretic agent | 1 | (3.7) |
| Angiotensin receptor blocker | 3 | (11.1) |

### 3. Safety

There was a significant difference in Ht (P=0.02, 95 % CI=-2.25 – -0.27), while other biochemical parameters and comparisons showed no significant differences before and after substitution (Table 2). As there were no suitable subjects available, Amy, Lp and Eo were excluded from this analysis.

### 4. Medication Adherence

Medication adherence before and after substitution is shown in Fig. 3. A mean value of 97.3 ± 4.4% for adherence before substitution was determined using DMA, while the value after substitution was 98.5 ± 6.6% . No significant differences were noted (P = 0.40, 95% CI = -4.09 – 1.70).

## II. Lisinopril

### Subjects

One hundred and thirty-five patients took Longeril®. Among these, 84 did not take the original drug, 2 had original drug exposure for less than 6 months, 1 was exposed to the generic product for less than 6 months, and 11 changed their regimen. In addition, a lack of data prevented tracking of

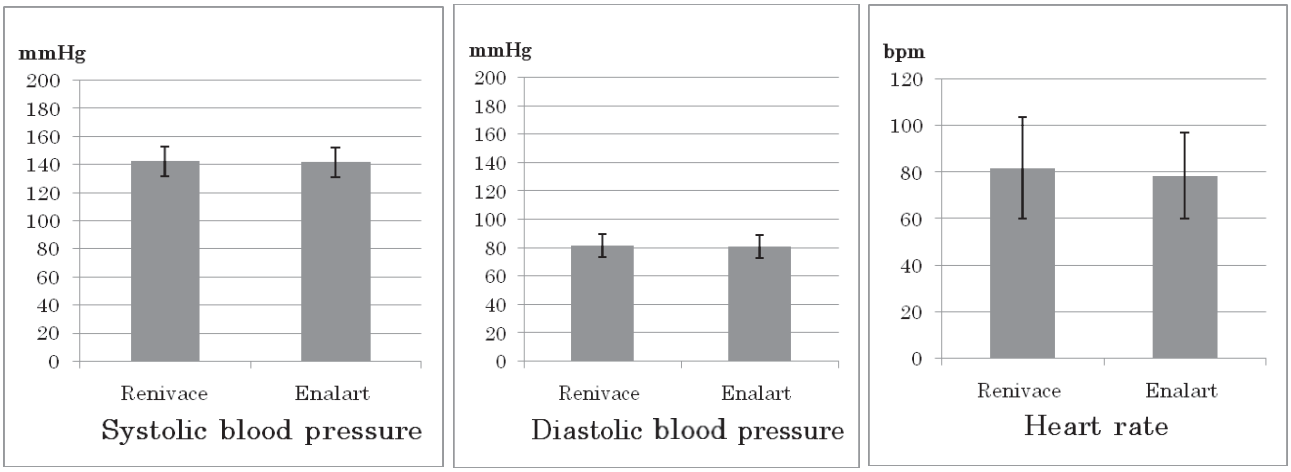



Fig. 2　Blood pressure and Heart rate values before and after substitution (enalapril study). Before substitution, systolic blood pressure was 142.4 ± 10.5 mmHg. After substitution, it was 141.8 ± 10.7 mmHg (P = 0.67, 95% CI = -2.31 – 3.54). Before substitution, diastolic blood pressure was 81.6 ± 8.2 mmHg, and after substitution, it was 80.9 ± 8.3 mmHg (P = 0.36, 95% CI = -1.57 – 8.19). Before substitution, heart rate was 81.8 ± 21.8 bpm, and after substitution, it was 78.5 ± 18.4 bpm (P = 0.16, 95% CI = -1.57 – 8.19).
There were no significant differences in these values were seen.



無断転載禁止

Table 2　Biochemical parameters before and after substitution of enalapril.

| | | n | Renivace® | Enalart® | P-value | 95%CI |
|---|---|---|---|---|---|---|
| AST | IU/l | 16 | 29.0±16.4 | 30.5±17.8 | 0.43 | -5.31~2.37 |
| ALT | IU/l | 16 | 29.3±20.0 | 30.1±19.6 | 0.63 | -4.13~2.56 |
| BUN | mg/dL | 14 | 15.5±3.2 | 15.0±3.2 | 0.36 | -0.52~1.36 |
| Cr | mg/dL | 14 | 0.7±0.2 | 0.7±0.2 | 0.74 | -0.06~0.05 |
| Na | mEq/L | 10 | 141.0±1.7 | 140.6±2.0 | 0.64 | -1.51~2.34 |
| K | mEq/L | 10 | 4.3±0.4 | 4.3±0.5 | 0.85 | -0.34~0.28 |
| WBC | $\times 10^2/\mu L$ | 16 | 58.4±18.6 | 54.4±12.9 | 0.12 | -1.24~9.23 |
| Hb | g/dL | 16 | 14.0±0.9 | 14.1±1.0 | 0.44 | -0.32~0.15 |
| **Ht** | **%** | **16** | **40.8±2.2** | **42.1±3.1** | **0.02** | **-2.25~-0.27** |
| BS | mg/dL | 16 | 110.0±21.6 | 109.3±26.3 | 0.86 | -8.01~9.46 |

AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine aminotransferase; BUN: blood urea nitrogen; Cr: creatinine; Na: sodium; K: potassium; WBC: white blood cells; Hb: hemoglobin; Ht: hematocrit; BS: blood sugar.

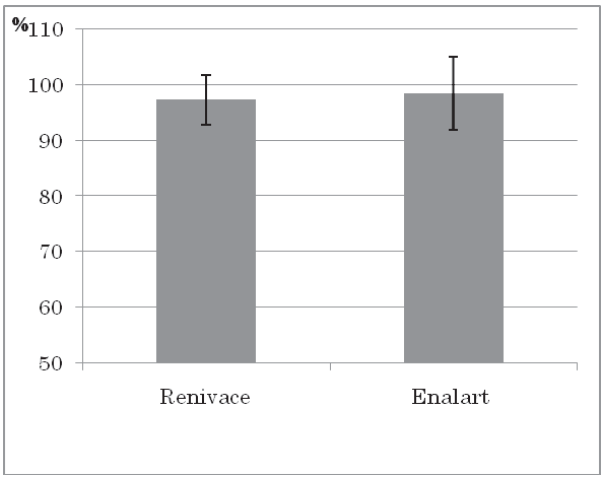



Fig. 3　Medication adherence (enalapril study). A mean value of 97.3 ± 4.4% for adherence before substitution was determined using DMA, while the value after substitution was 98.5 ± 6.6%. No significant differences were noted (P = 0.40, 95% CI = -4.09 – 1.70).

medication in 1 patient. Thus, 35 patients were enrolled (Fig. 4). There were no cases of drug withdrawal or adverse effects.

In this study, we excluded patients who took the generic products for a period of less than 6 months. When we traced these patients, there were no problems of efficiency and safety on generic products.

## 1. Background

The clinical background data of the subjects are shown in Table 3. The mean age of the 35 subjects (12 males and 23 females) was 67.2 ± 9.5 years. Past medical history most commonly included hyperlipidemia (17 cases), followed by cardiac disease (16 cases) and diabetes mellitus (12 cases). Over 90% of the subjects took another antihypertensive agent, and the most common antihypertensive agent was calcium antagonist

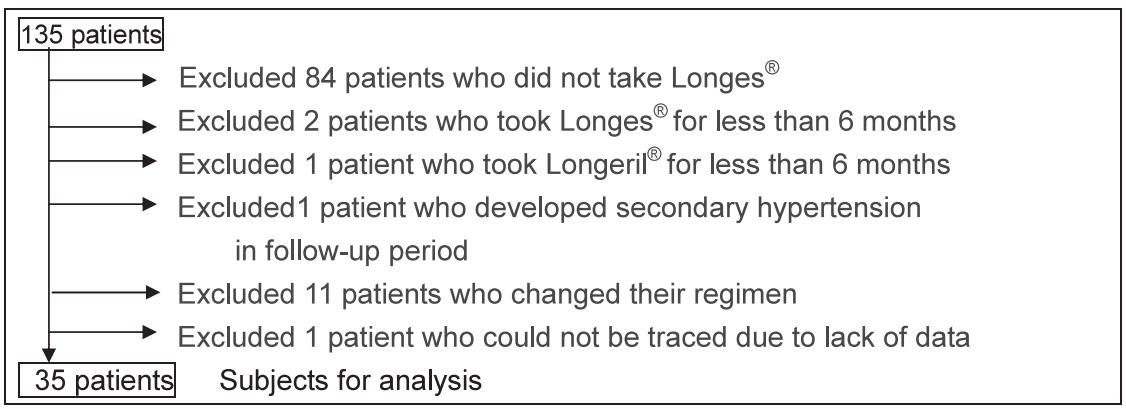



Fig. 4　Determining subjects for lisinopril study.



無断転載禁止

(88%, 31 cases).

## 2. Efficacy

Systolic and diastolic blood pressure and heart rate values before and after substitution are shown in Fig. 5. No significant differences in blood pressure were seen before or after substitution. Systolic blood pressure before substitution was 137.3 ± 9.7 mmHg, and after substitution it was 137.6 ± 10.6 mmHg (P = 0.78, 95% CI = -2.84 – 2.15). Diastolic blood pressure before substitution was 77.2 ± 10.9 mmHg, and after substitution, it was 77.7 ± 10.4 mmHg (P = 0.63, 95% CI = -2.37 – 1.46). There were also no significant differences in heart rate before and after substitution; before substitution, heart rate was 80.9 ± 9.5 bpm, and after substitution, it was 81.9 ± 13.5 bpm (P = 0.72, 95% CI = -6.66 – 4.69).

Table 3 Patient background data.

| | |
|---|---|
| Age (mean±SD) | 67.2±9.5 |
| Male (%) | 12 (34.3) |
| Female (%) | 23 (65.7) |
| **Complications and past history** | n (%) |
| Cerebrovascular disease | 9 (25.7) |
| Cardiac disease | 16 (45.7) |
| Diabetes mellitus | 12 (34.3) |
| Hyperuricemia | 3 (8.6) |
| Hyperlipidemia | 17 (48.6) |
| Renal dysfunction | 2 (8.6) |
| Liver dysfunction | 5 (14.3) |
| Psychopathic disorder | 4 (11.4) |
| **Longeril® dosage/ day** | n (%) |
| 5 mg | 1 (2.9) |
| 10 mg | 26 (74.3) |
| 20 mg | 8 (22.9) |
| **Number of combined antihypertensive agents** | n (%) |
| None | 4 (11.4) |
| One | 25 (71.4) |
| Two | 3 (14.3) |
| Three | 0 (0) |
| Four | 1 (2.9) |
| **Types of combined antihypertensive agent** | n (%) |
| α blocker | 5 (14.3) |
| β blocker | 0 (5.7) |
| Calcium antagonist agent | 31 (88.6) |
| Angiotensin receptor blocker | 1 (2.9) |

## 3. Safety

There were significant differences in Cr (P = 0.01, 95% CI = -0.11 – -0.02), ALT (P = 0.02, 95% CI = -5.71 – -0.45) and Ht (P = 0.03, 95% CI = -1.63 – -0.08). Other biochemical examination comparisons showed no significant differences before and after substitution (Table 4).

## 4. Medication Adherence

Medication adherence before and after substitution is shown in Fig. 6. The mean adherence value before substitution, as determined by DMA, was 96.2 ± 6.8%, while that after substitution was

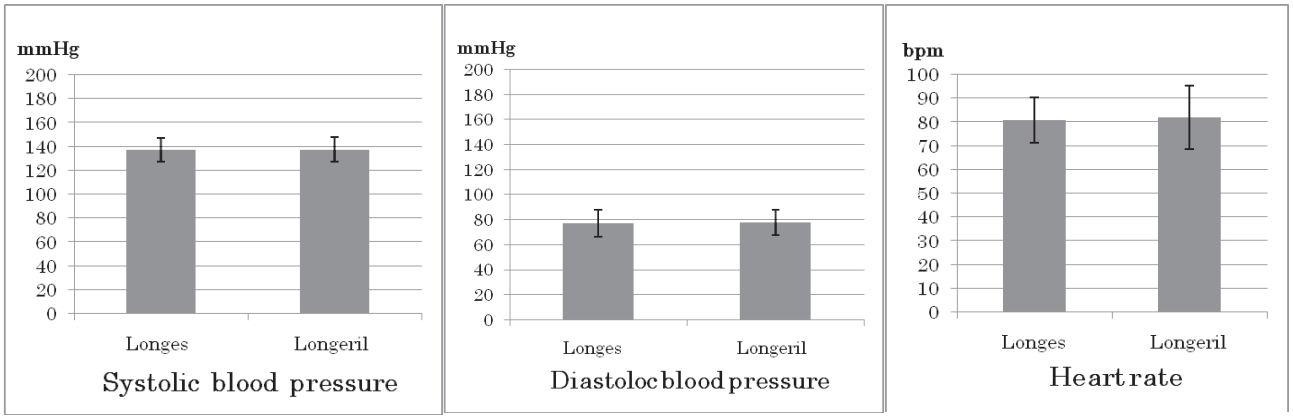



Fig. 5 Blood pressure and Heart rate values before and after substitution (lisinpril study). Systolic blood pressure before substitution was 137.3 ± 9.7 mmHg, and after substitution it was 137.6 ± 10.6 mmHg (P = 0.78, 95% CI = -2.84 – 2.15). Diastolic blood pressure before substitution was 77.2 ± 10.9 mmHg, and after substitution it was 77.7 ± 10.4 mmHg (P = 0.63, 95% CI = -2.37 – 1.46). Before substitution, heart rate was 80.9 ± 9.5 bpm, and after substitution it was 81.9 ± 13.5 bpm (P = 0.72, 95% CI = -6.66 – 4.69).There were no significant differences in these values were seen before or after substitution.



無断転載禁止

Table 4　Biochemical parameters before and after substitution of lisinopril.

| | | n | Longes® | Longeril® | P-value | 95%CI |
|---|---|---|---|---|---|---|
| AST | IU/l | 24 | 24.2±7.9 | 25.6±10.0 | 0.19 | -3.44~0.73 |
| **ALT** | **IU/l** | **24** | **21.4±8.5** | **24.5±12.0** | **0.02** | **-5.71~-0.45** |
| γ-GTP | IU/l | 24 | 39.3±31.7 | 42.6±37.0 | 0.08 | -7.04~0.49 |
| LDH | IU/l | 24 | 195.2±37.8 | 203.4±32.8 | 0.13 | -18.73~2.58 |
| BUN | mg/dL | 20 | 15.5±4.0 | 14.7±4.2 | 0.27 | -0.62~2.09 |
| **Cr** | **mg/dL** | **20** | **0.66±0.2** | **0.72±0.24** | **0.01** | **-0.11~-0.02** |
| ALP | IU/l | 24 | 233.2±55.1 | 231.0±55.7 | 0.67 | -8.44~12.85 |
| UA | mg/dL | 4 | 5.4±0.6 | 5.3±0.6 | 0.49 | -0.49~0.82 |
| K | mEq/L | 10 | 4.4±0.3 | 4.4±0.4 | 0.98 | -0.13~0.13 |
| Na | mEq/L | 10 | 140.6±1.5 | 141.4±1.5 | 0.17 | -1.86~0.39 |
| Hb | g/dL | 24 | 13.1±1.1 | 13.2±1.1 | 0.46 | -0.27~0.13 |
| **Ht** | **%** | **24** | **39.4±3.4** | **40.2±3.1** | **0.03** | **-1.63~-0.08** |
| RBC | $\times10^2$/μL | 24 | 422.0±38.1 | 428.7±35.8 | 0.08 | -14.29~0.91 |
| PLT | $\times10^4$/μL | 24 | 19.8±3.4 | 20.2±3.5 | 0.24 | -1.09~0.29 |
| WBC | $\times10^2$/μL | 24 | 53.2±14.0 | 56.1±14.0 | 0.17 | -7.13~1.37 |

AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine aminotransferase; γ-GTP: γ-glutamyl transpeptidase; LDH: lactate dehydrogenase; BUN: blood urea nitrogen; Cr: creatinine; ALP: alkaline phosphatase; UA: uric acid; K: potassium; Na: sodium; Hb: hemoglobin; Ht: hematocrit; RBC: red blood cells; PLT: platelets; WBC: white blood cells.

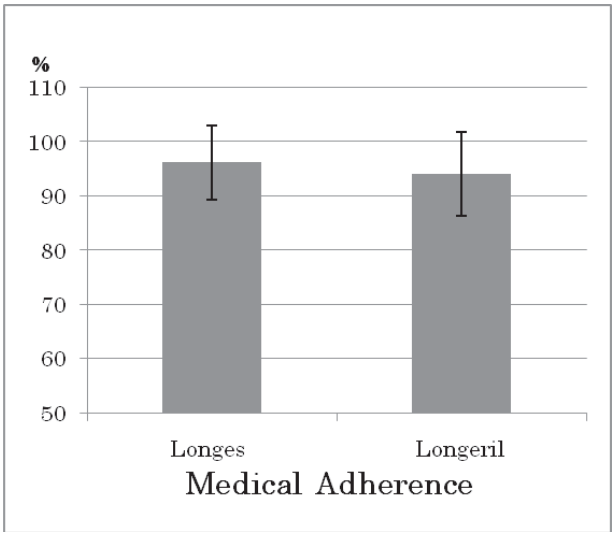



Fig. 6　Medication adherence (lisinopril study). The mean adherence value before substitution, as determined by DMA, was 96.2 ± 6.8%, while that after substitution was 94.1 ± 7.7%. There were no significant differences (P = 0.17, 95% CI = -0.96 – 5.12).

94.1 ± 7.7%. There were no significant differences (P = 0.17, 95% CI = -0.96 – 5.12).

## Discussion

In this study, we found no significant differences before and after substituting medications with generic drugs (Renivace® to Enalart®, and Longes® to Longeril®). Additionally we found no subjective symptom changes after substitution. Although, there were differences in some biochemical parameters (elevated hematocrit levels in the enalapril study, and elevated creatinine and alanine aminotransferase levels in the lisinopril study), all ranges remained within normal levels, but we should trace these changes. Additionally, sample size is small. Therefore there is a possibility that laboratory data which showed no significant differences are not equivalent in before and after substitution. We need quintuple to decuple sample size to evaluate equivalence.

Angiotensin-converting enzyme inhibitors also have cardioprotective effects, renal protective effects and cerebroprotective effects [9,10]. In other reports, preventative effects against migraine headaches were noted [11,12]. In our study, we used only systolic blood pressure, diastolic blood pressure and heart rate values as indicators of efficacy, and so other effects of generic angiotensin-converting enzyme inhibitors remain to be evaluated.

In order to accurately evaluate efficacy, we compared medication adherence before and after substitution. We found no significant differences for either enalapril or lisinopril. According to reports on medication adherence, an 80% adherence rate is needed to be considered successful pharmacotherapy, and our study had a rate of over


無断転載禁止

90％. Numerous medication adherence surveys have been taken, and it has been confirmed that there is a close relationship between adherence and drug efficacy. Therefore, it is important to evaluate changes in medication adherence before and after substitutions.

In order to evaluate the economic effectiveness, we calculated copayments that assumed each drug was administered individually (data not shown). We set the duration of drug exposure at 6 months. According to the price listings, we set Renivace® (5 mg) at 83.7 yen, Enalart® (5 mg) at 14.7 yen, Longes® at 78.9 yen, and Longeril® at 18.9 yen. All prices are per tablet. Copayments decrease after changing to generic products from original drugs. In cases where prescribing include generic products, special fees (fees for information about generic products and fees for dispensing for generic products) are added to the basic compounding fee under the national medical insurance system in Japan. However, the total copayment costs, including the additional fees, of generic drugs remain lower than the price of the original drug. When antihypertensive drugs are taken for a long period, patients clearly benefit from the diminished economic burden, as does the government.

In a survey taken in 2006 by the JMA Research Institute, Inc., 452 hypertensive patients aged 40 to 80 years acted as subjects. A total of 60% of patients felt that the costs of their medical care were too high and 90% said that if the effectiveness and safety were the same, they would switch to a more inexpensive drug. Thus, almost all patients wanted to diminish their out-of-pocket medical costs. According to that report, copayments may increase in the future, leading to greater dissatisfaction with high costs.

In order to reduce costs, patients reported a range of behaviors: 36.5% had decreased the number of hospital visits; 24.6％ had decreased the number of other medical care facility visits; 15.3％ had decreased the amount of drugs taken; and 14.2% had decreased the dosage. In fact, according to a report on medication adherence, only 53％ [13] of patients showed more than 80% adherence. Another report suggested that 50-70％ patients who take antihypertensive drugs adhere to the specified regimens [14]. This is because hypertension is rarely noticed as a subjective symptom. Therefore, patients stop taking the drug or forget to use it regularly. However, we believe that copayment costs are one of the reasons for non-adherence. In fact, some reports have suggested that economic issues are responsible for some cases of non-adherence [15,16]. Thus, substituting original drugs for generic products not only reduces copayments, but may improve medication adherence and continuation of therapy.

In this study, we were unable to determine the number of patients who felt that copayments were too high, as we did not carry out such a questionnaire. However, we inferred the subjects who feel defrayment copayment is lower rate, because medication adherence that both original drug and generic products keep over 90% .

In this study, adherence was calculated by DMA, but that method does not reflect reduced amounts of drug taking or reduced dosages. In the future, we need to conduct a survey by questionnaire and/or estimate blood levels of drugs in order to obtain accurate information regarding medication adherence.

This study was retrospective, and thus had some limitations. In cases where there was a lack of data, analysis could not be performed. In addition, as the number of cases was low, the applicability of the findings is limited. A prospective study with a greater number of cases is thus required.

And we should mention that our data are limited to Enalart® and Longeril®, it does not accommodate another kind of generic products.

In this report, we could not remove value of background other than efficiency of drugs.

We also used blood pressure values obtained at the doctor's office, and these are susceptible to effects such as white coat hypertension. In recent



無断転載禁止

years, home blood pressure testing has been found to be beneficial in eliminating these effects. Several reports have made recommendations for estimating effectiveness of medication therapy [17,18], including the use of home blood pressure values.

By substituting original drugs with generic products, individual economic burden is reduced. However, not all generic products are useful, since there are differences in the availability of information, variations in quality and the ability to maintain a stable supply [19]. Therefore, to develop clinical information on generic products and to store such information, it is important that pharmaceutical products are used appropriately.

## Acknowledgment

We would like to thank Dr. Isao Ono for his helpful comments throughout the course of this project.

## References

1) Tanaka H., Sato T., Maeda M. Consciousness research and Analysis for thrapeutic substitution of Generic Product on Doctor in general practice. *Japanese Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*. 2002; 28: 294-300.
2) Hirotani Y., Nishihori T., Tanaka K. Survey of Non – national Hospital Pharmacists Regarding Usage of Generic Drugs. *Japanese Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*. 2004; 30: 588-93
3) Onda M., Kanematu M., Kitamura T., Sakai T., Sakagami K., Tanaka K., Hamahata Y., Hirooka T., Fujii K., Matsuda M., Miki H., Mashimo H., Hada R., Arakawa Y. Availability of Drug Information on Bioequivalence of Generic Products – Findings of Graduate I terns at a University Pharmacy. *Yakugaku Zasshi*. 2007; 127: 1159-66.
4) Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., Peto R., Collins R. Prospective Studies Collaboration, Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002; 360: 1903-13.
5) Kannel W., Castelli W., Mcnamara P., McKee P., Feinleib M. Role of blood pressure in the development of congestive heart failure: the Framingham Study. *N. Engl. J. Med.* 1972; 287: 781-7.
6) Grant R., O'Leary K., Weilburg J., Singer D., Meigs J. Impact of Concurrent Medication Use on Statin Adherence and Refil Persistence. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 2343-8.
7) Kane J. Review of Treatments That can Ameliorate Nonadherence in Patients With Schizophrenia. *J.Clin.Psychiatry.* 2006; 67 (Suppl 5): 9-14.
8) Steiner J., Koepsell T., Fihn S., Inui T., A general method of compliance assessment using centralized pharmacy records. *MEDICAL CARE*. 1988; 26: 814-23.
9) Sackett D. The magnitude of compliance and noncompliance. Compliance in Health Care. *Johns Hopkins University Press*. 1979; 11-22.
10) Luscher T., Vetter H., Siegenthaler W., Vetter W. Compliance in hypertention:Facts and concepts. *J. Hypertens*. 1985; 3 (suppl 1): 3-9.
11) Shrank W., Hoang T., Ettner S.,Glassman P., Nair K., DeLapp D., Dirstine J., Avorn J., Asch S. The Implications of Choice: Prescribing Generic or Preferred Pharmaceuticals Improves Medication Adherence for Chronic Conditions. *Archives of Internal Medicine*. 2006; 166: 332- 7.
12) Van B., Klungel O., Heerdink E., Bore A. Generic substitution of antihypertensive drugs: does it affect adherence? *Ann Pharmacother*. 2006; 40: 15-20.
13) Ecder T., Edelstein C., Fick-Brosnahan G., Johnson A., Chapman A., Gabow P., Schrier R. Effect of antihypertensive therapy on renal function and urinary albumin excretion in hypertensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J.Kidney Dis*. 2000; 35: 427-32.
14) Hansson L., Lindholm L., Niskanen L., Lanke J., Hedner T., Niklason A., LuomanmäKi K., Dahlöf B., Faire U., Mörlin C., Karlberg B., Wester P., Björck J. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet*. 1999; 353 : 611-6.
15) Schuh-Hofer S., Flach U., Meisel A., Israel H., Reuter U., Arnold G. Efficacy of lisinopril in migraine prophylaxis-an open label study. *Eur. J.Neurol*. 2007; 14: 701-3.
16) Bender W. ACE inhibitors for prophylaxis of migraine headaches. *Headache*. 1995; 35: 470-1.
17) Imai Y., Ohkubo T., Hozawa A., Tsuji I., Matsubara M., Araki T., Chonan K., Kikuya M., Satoh H., Hisamichi S., Nagai K. Usefulness of home blood pressure measurements in assessing the effect of treatment in a single-blind placebo-controlled open trial. *J. Hypertens*. 2001; 19: 179-85.
18) Obara T., Ohkubo T., Asayama K., Metoki H., Inoue R., Kikuya M., Kato T., Tanaka K., Hara A., Hashimoto J., Totsune K., Imai Y. The J-HOME Study Group, Home blood pressure measurements associated with better blood pressure control:the J-HOME study. *J .Hypertens*. 2008; 22 : 197-204.
19) Iijima H., Kamei M., Koshimizu T., Shiragami M. Evaluation of information for generic drugs based on importance and necessity. *Yakugaku Zasshi*. 2005; 125: 739-47.



無断転載禁止

ジェネリック研究　2009;3:136–142

〔資　　料〕

# 保険薬局における代替調剤による後発医薬品の変更可能性と患者希望調査

# Research of the Possibility of Substitution Dispensation at Insurance Pharmacies and the Tendency of Patients' Request for Generic Medicines

横井　正之*，横井　裕子，内田　小夜子，
武本　法子，森田　真由子，中嶋　徹

Masayuki Yokoi*, Yuko Yokoi, Sayoko Uchida,
Noriko Takemoto, Mayuko Morita, Toru Nakajima

パスカル薬局

Received December 9, 2009
Accepted March 26, 2010

**Summary**：
Objective：We researched the ratio of prescriptions that could be substituted by generic medicines. Furthermore, we investigated the relationship between patients' request for substitution dispensation and age and payment.
Methods：We included the prescriptions that were submitted to pharmacies subject to our research from January 2009 to June 2009. We calculated the ratio of feasible substitution dispensation among these prescriptions. If substitution by generic medicines was feasible, we inquired whether or not the patients requested substitution dispensation. Furthermore, we investigated the correlation between the rate of substitution request and age and payment.
Results：The percentage of prescriptions that were allowed for substitution dispensation was 45.5%. Among these prescriptions, 59.4% could be actually substituted by generic medicines. Furthermore, in 56.8% of these prescriptions, requests were made for substitution dispensation. The ratio of patients' request for substitution dispensation did not differ substantially among ages in men; on the other hand, a negative relationship was observed in women. The correlation between request and the reduction in payment because of the substitution by generic medicines was stronger in women than in men.

**Key words**：substitution dispensation, pharmacy, patients, request, generic medicine

**要旨**：（目的）代替調剤により後発医薬品変更可能な処方せんの比率を調査し，さらにそのうち患者希望率と年代や自己負担額との相関関係を調査した．
（方法）調査対象の薬局の 2009 年 1 月から 6 月までに応需した処方せんを対象にした．このうち，実際に後発医薬品に変更可能な処方せん比率を算出した．後発医薬品に変更可能な場合には，すべてに後発医薬品への変更を希望するか否かを訊ねた．さらに変更希望率と年代と支払い金額の間の相関を調べた．
（結果）期間中変更可の処方せんは 45.5%で，このうち実際に変更可能な処方せんは 59.4%であった．さらに，このうち 56.8%に患者希望があった．
変更希望率は，男性は年代により大きな差はなかったが，女性は年代が高くなるほど変更希望率が下がる傾向にあった．変更希望率と後発医薬品変更による支払額の減少との間には，男性より女性の相関が強い結果となった．

**キーワード**：代替調剤，薬局，患者，希望，後発医薬品

* 〒 525-0032　滋賀県草津市大路 1-11-16
TEL : 077-562-9354　FAX : 077-562-9353
E-mail: sidewill@pascal21.com



無断転載禁止

## 目　　的

2006年4月及びそれに続く2008年4月からの制度改正により，本邦でも代替調剤が部分的に認められ，現在では，処方せん中に特に医師の指示等がなければ，保険薬局において後発医薬品へ変更して調剤することが可能となった．この制度が開始されてから，ある程度は後発医薬品の促進が進んでいるものの，保険薬局での後発医薬品変更は，必ずしも順調に進んでいるとまでは言えない[1)]．

後発医薬品の使用促進のためには，処方せんが後発医薬品変更可であることを前提とした上で，薬剤師が変更してもよいと考えた場合に，後発医薬品の存在する医薬品が処方せん中にあり，かつその医薬品が薬局で調達可能であること，さらに保険薬剤師が後発医薬品の説明を適切に行い，患者が希望することが必要である．このように，薬局で後発医薬品に変更するには様々な条件が必要で，さらに説明する相手である患者の性別や年齢層，生活背景なども様々である．後発医薬品推進のためには，こうした条件をクリアしていく必要がある．

そこで，後発医薬品使用促進の一助とするために，保険薬局での後発医薬品への変更率と，後発医薬品へ変更希望をする患者特性の間の関連性について，調査することとした．より具体的には，保険薬局で応需する処方せんのうち，実際に後発医薬品変更可能な処方せんの比率を調査し，さらにその中から年齢層や自己負担額の軽減による患者希望の傾向を把握することを目的とした．

## 方　　法

1）調査対象

パスカル薬局の2009年1月から6月までに応需した処方せんを対象とした．

2）応需処方せんの変更可能状況調査方法

期間中応需した処方せんのうち，保険医の署名捺印のある変更不可の処方せん（以下，「変更不可」と略す）とそれのない変更可の処方せん（以下，「変更可」と略す）の比率を調査した．さらに，変更可のうち，薬局での変更が不可能な処方せん，患者希望のあるもの，患者希望のないもの，に分類して比率を調べた．薬局での変更不可能な処方せんとは，下記の①～⑤のいずれかに該当する処方せんとした．

①処方せん中に後発医薬品の薬価収載がないなど後発品に変更できない医薬品のみ記載
②患者自己負担がゼロの処方せん
③処方せん中に既に後発医薬品の記載があり，薬局で新たに変更する後発医薬品が存在しない処方せん
④後発医薬品変更により，患者自己負担が同じか又は高くなる処方せん
⑤薬価収載上は後発医薬品が存在するが，薬局で在庫がないなど調達できない場合

このうち既に後発医薬品の記載があるにもかかわらず，患者希望があり処方せん記載の後発医薬品からさらに他の後発医薬品へ変更した場合は③に含めていない．また，患者自己負担が同じ場合であっても，後発医薬品の味などの製剤的な特徴や医療費抑制への理解から後発医薬品変更を希望し変更したケースがあったが，これも④には含めていない．また，同様に患者自己負担がゼロの場合でも，患者希望で変更したケースも存在したが，これも②の件数には含めていない．これらのものは，すべて変更可能で患者希望したものに含めた．後発医薬品に変更する場合，患者が特に先発銘柄を希望する薬剤や薬剤師が変更しない方がいいと判断する薬剤を除き，すべてを後発医薬品に変更することを前提とした．従って処方せん中に1剤でも在庫なしが含まれていれば，それは「在庫なし」の⑤として分類した．

なお仮に在庫があったとしても後発調剤加算により価格が高くなるケースでは，すべてを後発医薬品に変更するという前提を優先して，カウントは「在庫なし」に入れた．本薬局では，後発医薬品調剤体制加算の施設基準の4点は計上している．また，先発医薬品から後発医薬品への価格差の提示は，後発医薬品調剤加算料が新たに加算されるケースではそれも含めて患者に提示した．期間中，後発医薬品の分割調剤を行った例はなかった．また，後発医薬品情報提供料の15点を計上した例はなかった．

変更可能な場合には，原則すべての患者に後発医薬品の説明をして希望を聞いた．後発医薬品の説明は，変更前後の価格を提示した上で，（ⅰ）先発医薬品と主成分が同じで効能効果や安全性が同じであること，（ⅱ）味や貼り心地などは多少違うことが



無断転載禁止

あること，（iii）薬局での選定にあたっては，該当している医薬品を製造している工場の見学を行い，製造体制や品質管理体制が確立していることを確認していること，及び基幹病院の採用を参考にしていることの3点を柱に説明し，質問がある場合はそれに対し回答するという方法をとった．後発医薬品への変更は，基本的に後発医薬品希望がある場合，薬局で対応できる医薬品はすべて変更した．ただし，抗てんかん剤や徐放製剤など後発医薬品への変更に慎重を期したほうがよいと考えられるケースは，あらかじめ薬剤師が判断し，薬剤師が変更してよいと判断した場合のみに患者への後発医薬品変更可の説明を行った．今回の調査では，こうしたケースで後発医薬品への変更ができなかった場合は，①に含めて集計している．

期間中に応需した処方せんは，すべての医薬品について後発医薬品への変更可か不可の処方せんのみで，部分的に薬剤を指定して変更不可とする形のものはなかった．

処方期間中に患者から先発への再変更を希望する訴えがあった例はなかったが，後発医薬品を調剤した後に，患者希望でその次の機会に先発に戻した例は，貼付剤で2例，点眼剤で1例あった．

なお処方せん中に部分的に，患者希望もしくは薬剤師判断で後発医薬品へ変更していない場合は，他に変更した先発医薬品がある場合は変更した処方せんとして分類し，変更できる先発医薬品が全くない場合は，患者希望なしもしくは変更不可能な処方せんとして分類した．

3）患者希望調査方法

上記2）で分類した変更可のうち，変更不可能とした①から⑤を除いたものを，変更可能処方せんとした．変更可能処方せんのうち，患者が希望する場合に後発医薬品に変更した処方せんの変更希望率を年代別に，変更前の自己負担額，後発医薬品変更による自己負担額の減少額を男女含めた全体と男女別で調べた．

4）後発医薬品変更希望率の解析方法

変更希望率を計算する際には，対象となるデータ数が10以上のサンプルを有効なデータとして解析し，単相関係数と単回帰直線の式，P値（両側確率）を計算した．データ処理はStatcel 2で行った．

## 結　　果

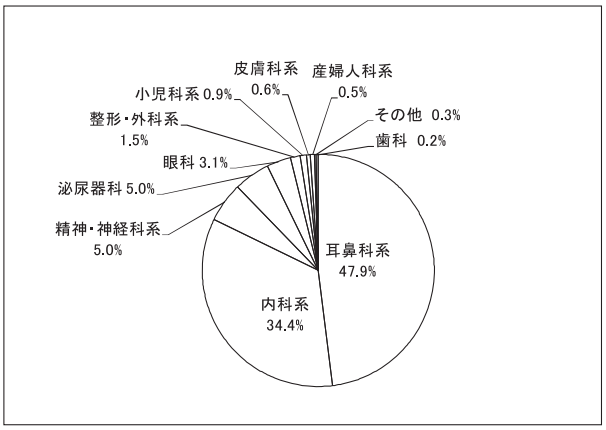
期間中に応需した処方せんは5544枚であった．期間中の後発医薬品在庫は292種類370品目であった．期間中の応需医療機関数は97施設．診療科別の処方せん応需比率は，Fig. 1のとおりである．

1）変更可能処方せん

期間中の応需処方せん5544枚中，変更不可処方せんは55.4%，変更可のうち，変更不可能の処方せんは全体の18.5%，及び患者希望のあったものは全体の15.9%，希望のなかったものは12.1%であった．

2）変更不可能処方せん

変更可能処方せんのうち，変更不可能に分類された処方せんの1026枚のうち，処方せん中の記載が先発医薬品のみであったものが48.9%，自己負担金がゼロであったものが25.1%，変更可能な先発医薬品がすべて後発医薬品に変更されて記載されていたものが14.2%，自己負担が同じか又はアップするものが7.2%，変更可能な先発医薬品が記載されていたが薬局に在庫がないために変更できなかったものが4.6%であった．なお，ここでは，変更可能な先発医薬品はすべて変更することを原則としているので，1品目でも処方せん中に在庫がないために変更




各診療科系に含めた診療科は以下のとおり

| | |
|---|---|
| 耳鼻科系 | ：耳鼻科，耳鼻咽喉科 |
| 内科系 | ：内科，胃腸科，循環器内科，呼吸器内科，消化器内科，<br>：内分泌代謝内科，腎臓内科，血液内科，総合診療部，<br>：血液腫瘍科，糖尿病内分泌内科 |
| 整形・外科系 | ：整形外科，外科，脳神経外科，呼吸器外科，消化器外科，<br>：麻酔科，ペイン科，リハビリ科，救急科，集中治療部，<br>：心臓血管外科 |
| 小児科系 | ：小児科，小児外科 |
| 皮膚科系 | ：皮膚科，アレルギー科 |
| 精神・神経科系 | ：精神科，神経科，神経内科，心療内科 |
| 産婦人科系 | ：産科，婦人科，母子・女性診療科 |

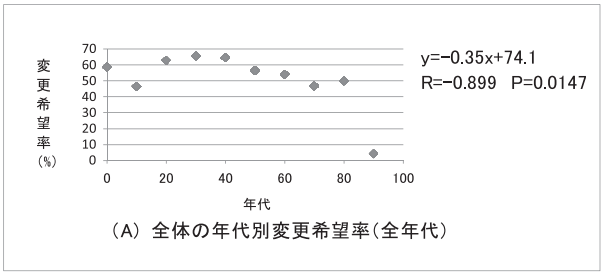
Fig. 1　診療科別処方せん応需比率（全：5544枚）



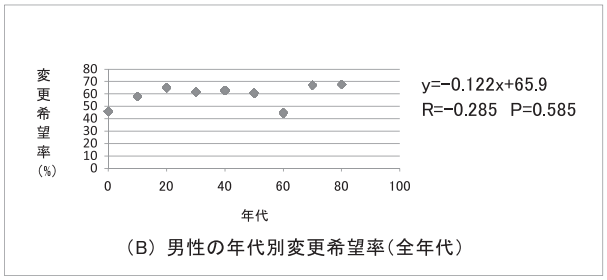
無断転載禁止

Table 1　年代別各層と変更希望率

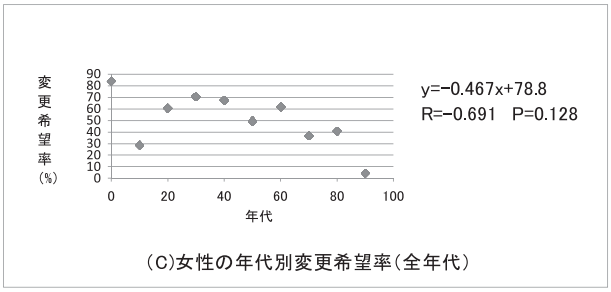
| 年齢集計(年代層) | 全　体 | | 男　性 | | 女　性 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 変更希望率(%) | N 数 | 変更希望率(%) | N 数 | 変更希望率(%) | N 数 |
| 0 ～ 9 歳( 0 代) | 58.7 | 75 | 46.0 | 50 | 84.0 | 25 |
| 10 ～ 19 歳(10 代) | 46.5 | 71 | 58.1 | 43 | 28.6 | 28 |
| 20 ～ 29 歳(20 代) | 62.8 | 86 | 65.1 | 43 | 60.5 | 43 |
| 30 ～ 39 歳(30 代) | 65.6 | 282 | 61.7 | 162 | 70.8 | 120 |
| 40 ～ 49 歳(40 代) | 64.5 | 279 | 63.0 | 184 | 67.4 | 95 |
| 50 ～ 59 歳(50 代) | 56.5 | 232 | 60.7 | 145 | 49.4 | 87 |
| 60 ～ 69 歳(60 代) | 54.1 | 207 | 44.7 | 94 | 61.9 | 113 |
| 70 ～ 79 歳(70 代) | 46.8 | 203 | 67.2 | 67 | 36.8 | 136 |
| 80 ～ 89 歳(80 代) | 50.0 | 90 | 67.7 | 31 | 40.7 | 59 |
| 90 ～ 99 歳(90 代) | 4.2 | 24 | — | — | 4.3 | 23 |
| 合　計 | — | 1549 | — | 819 | — | 729 |



(A) 全体の年代別変更希望率(全年代)



(B) 男性の年代別変更希望率(全年代)



(C)女性の年代別変更希望率(全年代)

Fig. 2

できなかった処方せんについては，在庫がないために変更できなかった 4.6%に含めて集計している．

また，変更可の処方せんのうち，変更不可能なものが 40.6%，患者希望ありが 32.9%，患者希望なしが 26.5%であった．患者希望だけで見ると，希望ありが 56.8%，希望なしが 43.2%であった．

3）患者希望の比率と患者年齢の間の関係を検討した．年齢は 10 歳を 1 区間としてまとめた(Table 1)．表中の N 数は，変更希望率を算出する際のサンプル数である（以下，N 数の意味は同じ）．統計解析については，自己以外が意思決定している層が多いと考えられる 10 代以下と 80 代以上を除く，20 代から 70 代で行った．なお各年代の変更希望率は，算出したサンプル数にかかわらず同等として扱って解析を行った．

全体では，年代と変更希望率の間には負の相関関係があり，相関係数 R = − 0.899 (P = 0.0147 < 0.05: 危険率 5%未満を有意とする）であった．男性においては，R = − 0.285（P = 0.585）であった．これに対し，女性の場合は，R = − 0.691（P = 0.128）であった（Fig. 2）．

4）患者希望の比率と後発医薬品変更前の自己負担総額の間の関係を検討した（Table 2）．データは 250 円刻みで，それぞれ N 数が 10 以上の階層を対象とした．なお各金額幅の変更希望率は，算出したサンプル数にかかわらず同等として扱って解析を行った．全体では，後発医薬品変更前の自己負担総額と変更希望率の間には，正の相関関係が認められ，R = 0.744（P = 0.00095）であった．男性においては，R = 0.638（P = 0.0142）であった．これに対し，女性の場合は，R = 0.821（P = 0.00107）であった（Fig. 3）．

5）後発医薬品変更率と自己負担減少額の間の関係を検討した (Table 3)．全体としては，自己負担減少額と変更希望率には，正の相関関係があり R = 0.633 (P = 0.00971)であった．また，男性は R = 0.687 (P = 0.0282）であるのに対し，女性は，R = 0.836（P = 0.00257）であった（Fig. 4）．



無断転載禁止

Table 2　変更前の自己負担総額と変更希望率

| 変更前 | 全　体 | | 男　性 | | 女　性 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 自己負担総額(円) | 変更希望率(%) | N 数 | 変更希望率(%) | N 数 | 変更希望率(%) | N 数 |
| 0 ～ 250 | 36.4 | 11 | — | — | 30.0 | 10 |
| 260 ～ 500 | 41.5 | 65 | 45.8 | 24 | 39.0 | 41 |
| 510 ～ 750 | 57.1 | 231 | 64.7 | 119 | 49.1 | 112 |
| 760 ～ 1000 | 54.9 | 308 | 53.3 | 152 | 56.4 | 156 |
| 1010 ～ 1250 | 52.2 | 180 | 58.1 | 93 | 46.0 | 87 |
| 1260 ～ 1500 | 61.6 | 146 | 65.4 | 78 | 57.4 | 68 |
| 1510 ～ 1750 | 50.8 | 118 | 45.7 | 46 | 54.2 | 72 |
| 1760 ～ 2000 | 61.5 | 91 | 59.6 | 52 | 64.1 | 39 |
| 2010 ～ 2250 | 74.5 | 55 | 76.9 | 26 | 72.4 | 29 |
| 2260 ～ 2500 | 58.2 | 79 | 53.3 | 60 | 73.7 | 19 |
| 2510 ～ 2750 | 47.5 | 61 | 40.5 | 37 | 58.3 | 24 |
| 2760 ～ 3000 | 66.7 | 42 | 69.2 | 26 | 62.5 | 16 |
| 3010 ～ 3250 | 60.0 | 15 | — | — | — | — |
| 3260 ～ 3500 | 69.2 | 26 | 78.3 | 23 | — | — |
| 3510 ～ 3750 | 70.0 | 20 | 91.7 | 12 | — | — |
| 3760 ～ 4000 | 73.7 | 19 | 84.6 | 13 | — | — |
| 合　計 | — | 1467 | — | 761 | — | 673 |

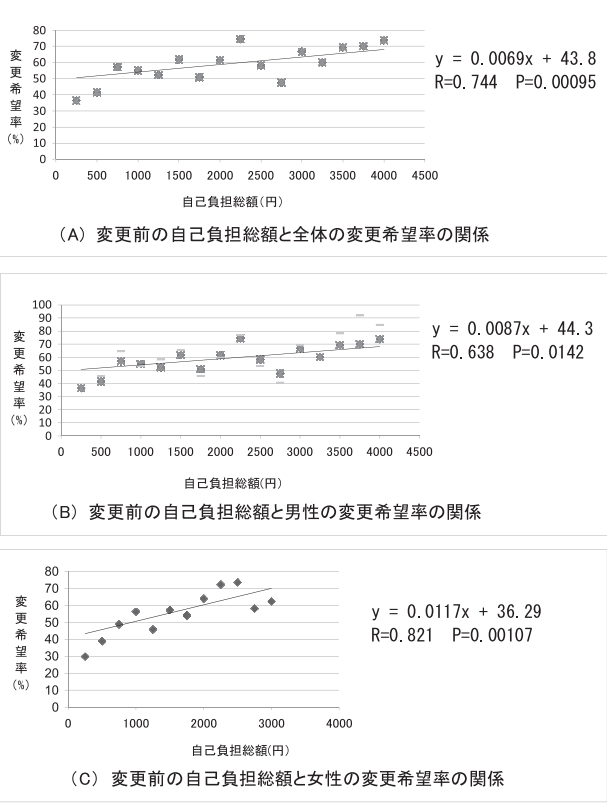



Fig. 3

## 考　　察

### 1　保険薬局で変更可能な範囲

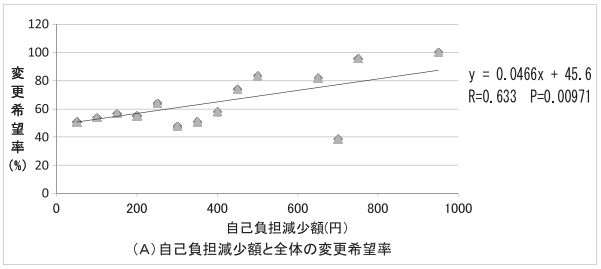
今回の調査では，変更可の処方せん応需率が45.5%であった．この割合は，中医協の調査の65.6%よりは低いが[1]，滋賀県全体の調査の41.8%とほぼ一致している[2]．変更可の処方せんの内訳をみると，全体のうち実際に変更可能なものは6割ほどである．残りの4割が，後発医薬品の薬価収載がないなど変更不可能な処方せんであった．変更不可能な処方せんのうち在庫なしが4.6%であるが，これは変更可の処方せんの1.9%にあたる．本薬局の医薬品在庫2532品目のうち，後発医薬品在庫は292種類370品目で，患者希望に応えられないケースはほとんどなかった．なお，ここでいう「品目」は薬価収載ベースの品目数で，「種類」は製剤別である．本薬局の在庫の先発医薬品の中には，クラリス錠とクラリシッド錠の50 mgと200 mg，及びそれぞれのドライシロップ1規格，ソラナックス錠とコンスタン錠の0.4 mg，ノルバスク錠とアムロジン錠の2.5 mgと5 mg及びそれぞれのOD錠2規格では複数販売名が存在しているので，これらを調整すると先発医薬品の種類は8品目増え，先発医薬品300品目に対して後発医薬品370品目が存在している．保険薬局の場合は，変更不可で後発医薬品のブランド名指定の処方せんを多く応需することがあるので，1種類の先発医薬品に対して複数の後発医薬品の在庫が必要になっている．こうしたことを含めて考えても，日本ジェネリック医薬品学会のゴールドマークの薬局の条件である300という品目数は，一つの目安になりうることが示唆された．



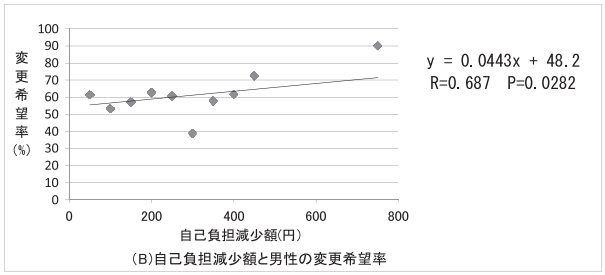
無断転載禁止

Table 3　自己負担減少額と変更希望率

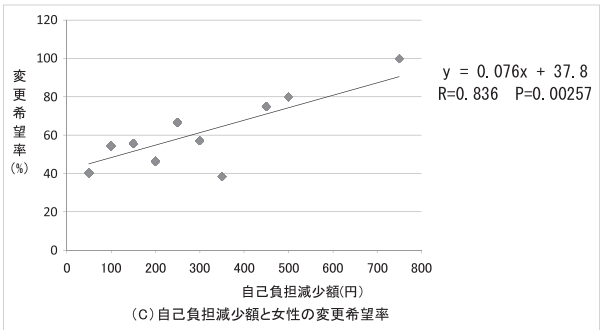
| 自己負担減少額(円) | 全　体 | | 男　性 | | 女　性 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 変更希望率(%) | N 数 | 変更希望率(%) | N 数 | 変更希望率(%) | N 数 |
| 10 ～ 50 | 50.7 | 276 | 61.3 | 137 | 40.3 | 139 |
| 60 ～ 100 | 53.8 | 346 | 53.1 | 179 | 54.5 | 167 |
| 110 ～ 150 | 56.5 | 214 | 57.1 | 126 | 55.7 | 88 |
| 160 ～ 200 | 54.9 | 206 | 62.6 | 107 | 46.5 | 99 |
| 210 ～ 250 | 63.7 | 135 | 60.6 | 66 | 66.7 | 69 |
| 260 ～ 300 | 47.5 | 59 | 38.7 | 31 | 57.1 | 28 |
| 310 ～ 350 | 50.7 | 71 | 57.8 | 45 | 38.5 | 26 |
| 360 ～ 400 | 57.9 | 19 | 61.5 | 13 | 75.0 | 28 |
| 410 ～ 450 | 73.7 | 57 | 72.4 | 29 | 80.0 | 10 |
| 460 ～ 500 | 83.3 | 18 | — | — | — | — |
| 510 ～ 650 | 81.8 | 11 | — | — | — | — |
| 660 ～ 700 | 38.5 | 13 | — | — | — | — |
| 710 ～ 750 | 95.5 | 22 | 90 | 10 | 100 | 12 |
| 910 ～ 950 | 100 | 12 | — | — | — | — |



（A）自己負担減少額と全体の変更希望率



（B）自己負担減少額と男性の変更希望率



（C）自己負担減少額と女性の変更希望率

Fig. 4

変更不可能を除いた変更可能な処方せんのうち，患者が実際に後発医薬品への変更を希望するのは，56.8%であった．すなわち，変更可の処方せんのうち概ね 1/3 が，患者の希望を聞き在庫を置くといった基本的な対応で後発医薬品に変更することが出来る部分である．このことから，まず患者に希望を聞くことが，使用促進のためには大切であると言える．次に変更可の処方せんのうち患者が変更を希望しなかった 26.5%については，年代や性別などを始め様々な個別の状況から，説明を工夫するなど次の段階の努力が必要であると考えられる．変更不可能とされた 40.6%の処方せんでは，自己負担額ゼロや後発医薬品に変更しても自己負担額が変わらない処方せんがあり，この部分については，医療費抑制の観点から訴えるということも可能である．しかしながら，1 対 1 の会話の中では，強制的と感じると好ましくない面もあり，店内で表示するなど間接的な方法の工夫も必要ではないかと考えられる．既に後発医薬品が記載してあるものについては，さらに安い医薬品がある場合，あるいは製剤的な特徴の点から変更する余地がある場合もあるが，今回の調査ではこうしたケースは多くはなかった．

## 2. 後発医薬品変更希望の患者傾向について

### (1) 年代別変更希望率

年代別で変更希望率を見ると，全体では 30 代の約 70%を頂点に年代が上がると減少する傾向にあった．自己による意思決定を行っていると考えられる 20 代から 70 代までに限れば，R = −0.899 となる．男女別で見ると，男性は，ほぼどの年代でも 60%前後で，相関関係もあまり強くないのに対し，女性では，R = −0.691 となった．女性では，高い年齢層ほど変更希望率が低くなる傾向を示している．



無断転載禁止

今回の調査では，待ち時間中にも後発医薬品の理解が進むように，店頭で PowerPoint で作成した後発医薬品の説明のスライドショーを流したり，3 種類ほどのパンフレットを置いたり，ポスターを貼って啓発に工夫をした．特に高齢者への配慮としては，時間をかけて説明し，説明時にパンフレットや写真などビジュアルに訴える方法を心がけた．説明の際にはスキルのある薬剤師を常に担当させた．今回は調査ということで，変更前後の価格の提示の他は，（ⅰ）先発医薬品と主成分が同じで効能効果や安全性が同じであること，（ⅱ）味や貼り心地などは多少違うことがあること，(ⅲ)選定にあたっては，該当する医薬品を製造している工場見学を行い，その製造及び品質管理が優れていることを確認していること，及び基幹病院の採用を参考にしていることの 3 点に時間を費やした．説明の理解としては，一部の例外を除いて概ね理解できていたように感じられたが，高齢者，特に高齢女性の変更希望率が他の患者層に比べて相対的に下がっていた．このことから，高齢者，特に女性の高齢者には，今回行った後発医薬品変更の説明以外に，更に何らかの工夫が必要であると考えられる．

実際に高齢者に対応した感触としては，①今までと薬が変わってしまうこと，②処方医の意向，③ブランド，の 3 点を気にするために変更を希望しないといった傾向があるように感じられた．また，家族が薬を受け取りに来る場合，本人の意思が確認できないことから希望していないというケースも見られた．対応として，①については，PTP や剤形が先発医薬品に似ている後発医薬品を採用し，実際に見せるなどしてよく伝える，②については処方医が変更可としていることをまず最初によく説明する，③については有名なメーカー及びその子会社の後発医薬品を採用し情報伝達するなどの方法が考えられるが，これらについては今後の検討課題である．

(2) 変更前自己負担総額と変更希望率

後発医薬品に変更する前の自己負担総額と変更希望率との関係は，全体では自己負担額が高くなるほど変更率が高くなる傾向がみられ，こうした層への働きかけは重要であると考えられる．男女別では，どちらも一定の相関関係を示したが，ここでも男性より女性の方が強い相関を示した．男性は，自己負担総額の多少に関係なく後発医薬品変更を希望する可能性を示唆した．ただし，ここで患者自己負担がゼロの処方せんは変更不可能な処方せんに分類して調査しており，自己負担ゼロの場合の希望状況については十分な調査集計はできていない．

(3) 自己負担減少額と変更希望率

後発医薬品に変更することによる自己負担の減少額と変更希望率との関係では，全体では正の相関があり，ここでも男性より女性の相関が強かった．また，自己負担の減少額が 10 ～ 50 円であっても，男性で 61.3%，女性で 40.3%が変更を希望しており，経済的な効果が少額であっても患者は変更を希望していることが明らかとなった．患者の自己負担減少額が少額だから患者は希望していないという安易な自己判断を行うことは，避けることが望ましいと考えられる．

以上より，患者の変更希望率は，自己負担総額，自己負担減少額，いずれにおいても男性より女性に強い相関が認められた．また年代別では，女性においては，20 代，30 代をピークに年齢が高くなるほど変更希望率が低下する傾向を示した．しかし，男性の場合は，後発医薬品の変更希望率が高齢になるほど低下するという傾向は女性ほど強い関係は認められなかった．また，後発医薬品に変更することによる経済的なメリットと変更希望率との相関性も女性ほどには強くなく，医療費抑制などの後発医薬品の社会的な役割など，別な角度からのアプローチも必要であることが考えられる．女性の場合は，後発変更希望を決定する際には，減少する金額が大きな手掛かりになっていることが示唆される結果となった．

## 文　献


1) 中央社会保険医療協議会：診療報酬改定結果検証に係る特別調査（平成 20 年度調査）後発医薬品の使用状況調査報告書，平成 21 年 5 月 20 日総会資料 1-4，2009. 16
2) 滋賀県後発医薬品安心使用促進協議会：滋賀県内における後発医薬品の使用状況調査結果，平成 21 年 3 月 25 日第 2 回協議会資料，2009. 11
3) 厚生労働省：厚生労働白書平成 19 年度版，第 1 章．厚生労働省編，東京，株式会社ぎょうせい，2007. 17




無断転載禁止

ジェネリック研究　2009;3:143–146

〔第３回学術大会シンポジウム「試験製剤から市販製剤へ：スケールアップの現状と課題」要旨〕

# ジェネリック医薬品のスケールアップ　「現状と課題」

## Generic Drug Product Development:Scale-up ──Current Status and Issues

岩佐　昭仁　Akihito Iwasa

大洋薬品工業株式会社

**Summary**：During the manufacturing process of oral solid formulations, changes in batch size and/or operating parameters can affect the quality of the finished product. We hereby report our experiences of scale-up on the,
1. delay in disintegration time of granules produced by the agitation granulation method, and
2. verification of the mixing uniformity of tablets produced by the direct compression method
as well as our approach to resolve presented issues.

**Key words**：generic drugs, scale up, Solid formulation, quality

**要旨**：固形製剤の製造においては，スケールアップや製造パラメーターの変更により，製剤品質が変化するリスクがあるが，大洋薬品工業株式会社で実際に経験したスケールアップ及びバリデーションにおける問題発生事例とその対応方法について，下記２つの事例を紹介する．
①撹拌造粒製剤のスケールアップに伴う崩壊遅延
②直打製剤における混合均一性の検証

**キーワード**：ジェネリック医薬品，スケールアップ，固形製剤，品質

### 1．はじめに

大洋薬品工業株式会社（以下大洋）は，近年毎年数十品目の承認を取得しており，国内ではトップクラスの医療用医薬品承認品目数を有している．大洋の高山工場では，固形剤製造施設として，敷地内に一般製剤製造エリアを４箇所，抗生物質及び高薬理活性製剤専用施設をそれぞれ１箇所ずつ配置し，受託品も合わせ 400 品目以上の固形製剤を生産している．

固形製剤の場合，スケールアップや製造パラメーターの変更により，製剤品質が変化することが時々ある．大洋ではそれらに対応するため，段階的にスケールアップを行えるよう，各スケールに応じた製造機械を取り揃えている（Table 1）．また，多種多様な医薬品を製造する中で培ったノウハウを生かし，安定した品質の医薬品を製造出来るよう日々努力している．

今回は，大洋で実際に経験したスケールアップ及びバリデーションにおける問題発生事例とその対応方法を紹介する．

### 2．撹拌造粒製剤のスケールアップに伴う崩壊遅延

高速撹拌造粒法は，一般的に造粒時間が数分間と短いため，単位時間あたりに多くのバッチ数を製造出来るが，造粒速度が速いために，その制御が難しいという特徴を有している．本ケースにおける処方

＊〒 453-0801　愛知県名古屋市中村区太閤 1-24-11
TEL : 052-459-2051　FAX : 052-459-2852
E-mail: iwasa@taiyo-yakuhin-co.jp



無断転載禁止

Table 1　主要製造機械　ラインアップ

| ｽｹｰﾙ | 流動層造粒機 | 攪拌造粒機 | 転動層造粒機 | 改良型ﾜｰｽﾀｰ | ﾌｨﾙﾑｺｰﾃｨﾝｸﾞ機 |
|---|---|---|---|---|---|
| 1kg | ○● | ○● | ● | ● | ● |
| 5kg | ○● | ○注1 | | | ○● |
| 10kg | ○ | ○ | | ○ | ○ |
| 30kg | ○ | ○注1 | ○ | | ○ |
| 50kg | | ○ | | | ○ |
| 100kg | ○ | ○ | | ○ | |
| 150kg | ○ | ○ | ○ | | ○ |
| 200kg | | | | | |
| 700kg | | | | | ○ |

設置場所
○:工場
●:研究開発本部

注1:抗生剤棟に設置

→各スケールに応じた製造機器を配置し、スケールアップの確認・検討が実施できるようにしている。

及び製造フローを Table 2，3 に示すが，有効成分の含有比率が 80％以上を占める高含量製剤である．

中量スケールにおける製造として，15 kg ／バッチにて製造を実施したところ，崩壊時間が 5 ～ 6 分という製剤を得ることが出来た．この製剤を目標として実生産スケールへスケールアップを実施した．スケールアップの基準として，ブレード回転数は遠心力を一定とし，クロススクリュー回転数及び撹拌時間は中量スケールと同じ条件とした．また，造粒溶媒量は，仕込み比率に合わせ比例計算して増加させた．これら条件で製造したところ，崩壊時間が 11 ～ 13 分と大幅に遅延した．これは，スケールアップにより混合槽の層高が大きくなることによって，造粒中の粉体の圧密作用が増加したために，顆粒の密度が増し，滑沢剤の混合効果が顕著に現れたためと思われた．

そのため，ブレード回転数，撹拌時間及び造粒溶媒量を変化させて中量スケールと同等の崩壊時間となるような製剤とならないかを検討した．その結果，Table 4 に示すような条件にて，中量スケールと同等の品質の製剤を得ることが出来た．

Table 2　処方

| 分　類 | 比率(%) |
|---|---|
| 沈降炭酸カルシウム | 83 |
| 乳糖水和物 | 9 |
| ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙｾﾙﾛｰｽ | 3 |
| 低置換度ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙｾﾙﾛｰｽ | 4 |
| ｽﾃｱﾘﾝ酸ﾏｸﾞﾈｼｳﾑ | 1 |
| 合　計 | 100 |

※有効成分の含有比率が非常に大きい

Table 3　製造フロー

| 製　造　工　程 | 製　造　設　備 |
|---|---|
| 有効成分　賦形剤・崩壊剤・結合剤 | |
| 予　備　混　合 | ﾊﾞｰﾁｶﾙｸﾞﾗﾆｭﾚｰﾀｰ |
| 造粒液 | |
| 造　粒 | ﾊﾞｰﾁｶﾙｸﾞﾗﾆｭﾚｰﾀｰ |
| 乾　燥 | 流動層乾燥機 |
| 整　粒 | 整粒機 |
| 滑沢剤 | |
| 仕上げ混合 | 混合機 |
| 打　錠 | 打錠機 |
| 検　査 | 錠剤ﾋﾞﾃﾞｵ検査機 |
| 包装 | PTP包装機 |

## 3．直打製剤における混合均一性の検証

直接打錠法は，製造工程において水や熱などの影響を受けないことにより有効成分の安定化に寄与出来る点，造粒工程の省略により製造経費を低減出来る点などにおいてメリットがある．しかし，粒子の

Table 4　スケールアップにおける製造条件

| | 中量 | ケース① | ケース② |
|---|---|---|---|
| ｽｹｰﾙ | 15kg | 90kg | |
| ﾌﾞﾚｰﾄﾞ回転数 | 200 | 100 | 70 |
| ｸﾛｽｽｸﾘｭｰ回転数 | 3000 | 3000 | 3000 |
| 造粒溶媒量 | 3125 | 18750 | 14750 |
| 撹拌時間 | 5 | 5 | 1 |
| 崩壊時間 | 5～6 | 15～17 | 3～4 |

目的を達成!



無断転載禁止

偏析により含量均一性を確保することが難しい場合がある．

本ケースの処方及び製造フローを Table 5，6 に示す．有効成分の含有率が 3% と微量であるが，有効成分は水との配合性が悪いことから直打法を採用することとなった．有効成分は，平均粒子径が約 150 μm の塊状結晶であったが，予備検討の結果，含量均一性の確保が困難であったために，前処理として倍散を目的とした添加剤との混合粉砕を実施することとした．

少スケールにおいて混合工程の妥当性を検証するため，混合均一性の評価を行った．仕上げ混合まで実施したあと，混合品を保管容器に排出したところに，約 5 g 採取出来るサンプリング用の槍を使用し，10 箇所からサンプリングを行った．試験は 1 回あたりの採取量を約 1 g とし，各ポイントについて繰り返し回数 3 回の評価を行った（Table 7）．その結果，平均含量の大幅な低下が認められた他，ポイント間及びポイント内共にバラツキが非常に大きい結果であった．原因は，サンプリング用の槍で採取した約 5 g から約 1 g を分取する際に偏析が発生したのではないかと考えられた．

そこで，次の検討においては，サンプリングされた約 5 g の混合品を，全量試験用に使用して評価を行った．その結果，ポイント間の偏差は改善されたが，相変わらず平均値が大幅に低い結果となった（Table 8）．平均値が低下した原因を探るため，既知量の各成分・分量を採取し，ビニール袋に入れたものについて定量試験を実施した．その結果，定量値は 84.1% となり，今までの試験結果と同様に低い結果となった．これより，定量値の低下は，サンプリングした検体を一時保管するためのビニール袋に有効成分が選択的に付着したために，試験を実施する際に回収されなかったためと考えられた．

そのため，サンプリング時の保管容器として使用しているビニール袋は，粉体を採取後試験溶媒にて洗い込みをして評価を行うこととした．その結果を Table 9 に示すが，混合品の定量結果は良好であり，また，打錠品の定量及び含量均一性試験結果も問題なかった．工程能力指数についても，混合品及び打

Table 5　処方

| 分　類 | 比率（%） |
|---|---|
| 有効成分 | 3 |
| 賦形剤① | 71 |
| 賦形剤② | 21 |
| 崩壊剤 | 3 |
| 滑沢剤 | 2 |
| 合　計 | 100 |

Table 6　製造フロー

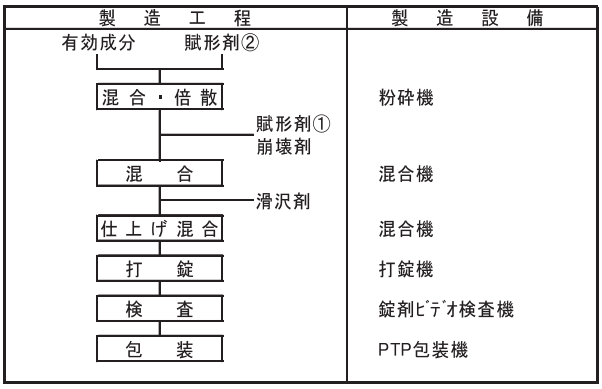



Table 7　混合均一性評価結果

| ｻﾝﾌﾟﾘﾝｸﾞﾎﾟｲﾝﾄ | 各ﾎﾟｲﾝﾄの平均(%) | 各ﾎﾟｲﾝﾄ内の偏差 | 全体の平均(%) | 全体の偏差 |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 90.7 | 9.8 | 92.9 | 6.9 |
| 2 | 91.0 | 9.8 | | |
| 3 | 97.9 | 1.1 | | |
| 4 | 92.6 | 11.7 | | |
| 5 | 93.3 | 3.8 | | |
| 6 | 95.7 | 1.1 | | |
| 7 | 94.4 | 1.6 | | |
| 8 | 91.1 | 8.6 | | |
| 9 | 91.3 | 9.1 | | |
| 10 | 91.1 | 9.9 | | |

各ポイント繰り返し回数：3回

Table 8　混合均一性評価結果

| ｻﾝﾌﾟﾘﾝｸﾞﾎﾟｲﾝﾄ | 各ﾎﾟｲﾝﾄの平均(%) | 全体の平均(%) | 全体の偏差 |
|---|---|---|---|
| 1 | 89.5 | 90.2 | 1.4 |
| 2 | 88.2 | | |
| 3 | 88.9 | | |
| 4 | 91.1 | | |
| 5 | 91.7 | | |
| 6 | 90.2 | | |
| 7 | 91.3 | | |
| 8 | 89.4 | | |
| 9 | 92.5 | | |
| 10 | 89.7 | | |



無断転載禁止

Table 9　混合品及び打錠品の品質結果

| 混合品 | | | | |
|---|---|---|---|---|
| ロット | 定量値 | 偏差 | 工程能力指数 | |
| A | 103.0 | 1.43 | 1.17 | |
| B | 101.6 | 1.01 | 1.67 | |
| C | 102.4 | 0.81 | 2.07 | |
| 打錠品 | | | | |
| ロット | 定量値 | 偏差 | 工程能力指数 | 含量均一性判定値 |
| A | 101.2 | 1.25 | 1.35 | 3.21 |
| B | 102.5 | 0.78 | 2.16 | 3.69 |
| C | 100.6 | 0.60 | 2.80 | 3.88 |

（n=15）

錠品の全てのロットにおいて 1.00 以上であり，均一性が確保されていることを確認出来た．

製剤が恒常的に安定した生産を実現するためには，各工程毎にしっかりとバリデートされた製法で製造を行う必要がある．しかしながら，その検証作業においては，製造工程，試験用に採取するサンプリング方法，試験法など様々な角度からその妥当性を吟味して，試作・評価を実施する必要があることを認識した．

## 4．まとめ

スケールアップに伴い崩壊遅延が発生したが，製造条件を最適化することにより，同等の品質のものを得ることが出来た．

安定生産を行うためには，工程毎に適正な品質であることをバリデートする必要があるが，評価方法に関しては製剤特性を考慮して設定する必要があることが明らかとなった．

今後も高品質な医薬品を安定して製造出来るよう，日々努力をしてゆきたい．



無断転載禁止

ジェネリック研究　2009;3:147–153

〔第３回学術大会シンポジウム「試験製剤から市販製剤へ：スケールアップの現状と課題」要旨〕

# 実生産移行のためのスケールアップの現状と課題 ～ジェネリック医薬品企業から～

# Current Situation and Issues concerning Scale-up for Commercial Manufacture ——From the Standpoint of a Generic Pharmaceutical Company

前山　茂　Shigeru Maeyama

東和薬品株式会社

**Summary**：In Japan, generic drugs are playing an important role in coping with increasing medical expenses. Patients and physicians, however, are still concerned about their safety and efficacy. We believe that the assurance of high product quality, examined by appropriate scale-up procedures according to defined design quality, will improve the reliability of generic drugs in the Japanese market. This report shows some examples of how to find the essential factors and solve the problems of the manufacturing process development. The key toward the realization of the desired manufacturing quality is to set significant control parameters for each manufacturing process. It is necessary to understand the quality attributes and to manage the process control parameters in compliance with GMP to ensure stable and accurate desired product quality that was designed during the development process, for commercial manufacture.

**Key words**：generic drug, design quality, manufacturing quality, product quality

**要旨**：日本におけるジェネリック医薬品は，拡大する医療費への対処に大きな役割を果たしつつある．しかし，安全性と有効性については患者様と医療関係者からは充分信用されているとは言い難い．我々は設計品質に基づき適切にスケールアップされた高い製品品質の保証が，日本市場でのジェネリック医薬品の信頼性向上に繋がると確信する．本報では，我々が製造プロセスの開発過程でいかにして要因を見出し，問題に取り組んだかについて，いくつかの実例を報告する．望ましい設計品質を具体化するための製造品質のポイントは，各製造工程中の品質に関わる重要な管理指標を設定することである．実生産において安定的かつ確実に目標とした設計品質を反映させるには，GMP に則した品質特性の把握と工程パラメーターの管理が必要である．

**キーワード**：ジェネリック医薬品，設計品質，製造品質，製品品質

日本におけるジェネリック医薬品（以下，GE 医薬品と略す）は，国の政策の後押しもあり，拡大する一方の医療費抑制に大きな役割を果たしつつある[1, 2]．しかし，ユーザーである患者様と医療関係者の皆様からの高い信頼を得ることが課題となっている[3, 4]．製剤の設計品質を製造品質に繋げるためには，スケールアップ検討を適切に行うことが重要である．そのことが製品品質を高度に保証し，GE 医薬品の信頼性向上に繋がると考える．今回，工場生産に至る工業化およびスケールアップが製品品質へ与える影響について東和薬品株式会社における事例をもとに報告する．

＊〒 571-0033　大阪府門真市一番町 26 番 7 号
TEL : 06-6909-9823　FAX : 06-6908-1306
E-mail: s-maeyama@towayakuhin.co.jp



無断転載禁止

## 1．実生産移行のためのスケールアップを中心としたGE医薬品の開発ステップ

GE医薬品の開発は，通常4～5年の期間を要している．その内，当社における実生産移行のためのスケールアップを中心とした開発ステップをFig. 1に示した．製剤設計が成された後，安定性試験および健常人を対象とした生物学的同等性試験（以下，BE試験と略す）が開始される．工業化検討および実生産機を用いた実験は，GE医薬品開発において最も不確定要素を持ったBE試験で同等性が検証される目途が得られた時期より開始している．そして，製造販売承認申請までに実生産機による稼働性能の検証（PQ）を実施し，このデータをもとに申請書の製造方法欄の記載を行う．申請後，独立行政法人医薬品医療機器総合機構による同一性調査，申請資料の適合性調査，生産工場のGMP適合性調査と進み，製造販売承認が取得される．

工業化およびスケールアップ検討では，次のような事項が求められる．

- 製剤設計の製品コンセプトを正しく工場生産へ引き継ぐこと．
- 製品品質に影響を与える重要工程での変動要因を検討し，製品をより深く理解すること．
- 販売数量から設定する生産スケールと製造機械サイズの最適スケールとのギャップを埋める適正な製造条件を確立すること．
- 原薬2社購買などを考慮し，原薬特性（原薬粒子径や嵩，流動性など）が製品品質に与える影響を明らかにすること．
- Bio-Batch製剤と恒常的に同等性な品質を保証すること（溶出性・安定性など）．

各製造工程と製剤に与える製品品質は次の通りである．

- 混合工程：含量，含量均一性，溶出性，崩壊性，製剤機能性
- 造粒工程：含量，含量均一性，溶出性，崩壊性，製剤機能性，安定性，粒度別含量
- 打錠工程：含量，含量均一性，溶出性，崩壊性，錠剤硬度，錠剤摩損度，錠剤の欠け・割れ，安定性
- フィルムコーティング工程：製剤機能性，溶出性，崩壊性，安定性
- 包装工程：安定性，取扱い性

## 2．工業化検討および実生産機での製造事例

次に工業化検討およびスケールアップの過程で問題が発生した事例と，ラボスケールから生産スケールまで順調に推移した事例などを報告する．

**【事例1】**

工業化の過程で整粒工程・打錠工程で異物，コーティング工程で類縁物質の増加が確認された製剤事例を紹介する．本製剤の製造フローと主要工程である打錠工程とフィルムコーティング工程における変動要因，モニター項目および評価項目をFig. 2に示した．

**○製剤特徴**

剤形：フィルムコーティング錠（胃溶性）

処方の特徴：添加剤であるリン酸水素カルシウムが約70%含有．

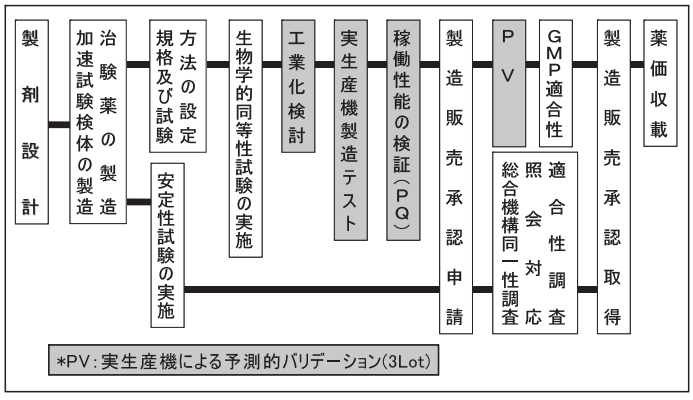



Fig. 1　ジェネリック医薬品の開発ステップ



無断転載禁止

**○現象 1：整粒・打錠工程で異物の発生**

要因：処方中に硬い添加剤であるリン酸水素カルシウムが約 70％含有していることから整粒機のメッシュ接触面／打錠機の打錠末供給フィーダー接触面を研磨すると推定した．製造量が増加することで，両工程で黒色異物が確認された．また，整粒工程では，粗大な造粒物が整粒機で押し潰される時により多くの異物が発生した．

対策：①整粒工程での接触面積を減らすために，整粒機（コーミル：パウレック社製）の撹拌羽根（インペラー）を丸形から角形に変更した．造粒条件を見直し，造粒末を細かい粒度分布に仕上げ，粗大粒を造らないようにした．②打錠工程では，打錠時に発生する黒色異物を元素分析により同定確認した結果，供給フィーダー由来であることを確認できたが，製造条件の改良では確実な改善ができなかったことから，硬い材質の打錠末供給フィーダー部品に交換した．

**○現象 2：フィルムコーティング工程で類縁物質の増加**

要因：有効成分とフィルム成分との接触による類縁物質が増加することが確認されており，処方設計では有効成分と配合性の悪いフィルム成分を除いた中間層をコーティングしている．スケールアップ実験により，小スケールでは確認されなかったフィルムコーティング工程中の水分値増加が，この構造を崩すことで類縁物質の増加が引き起こされた．

対策：有効成分と一部のフィルム成分とを隔離するようフィルム層を 2 層とした構造を維持するため，工程中の水分値に着目してコーティング条件の最適化を図った．コーティング時の製品温度を 35℃以上に維持することにより，初期の設計品質を確保することができた．コーティング中の製品温度と類縁物質量の関係を Fig. 3 に示した．製品温度を 35℃以上にすることにより類縁物質量を 0.02％以下

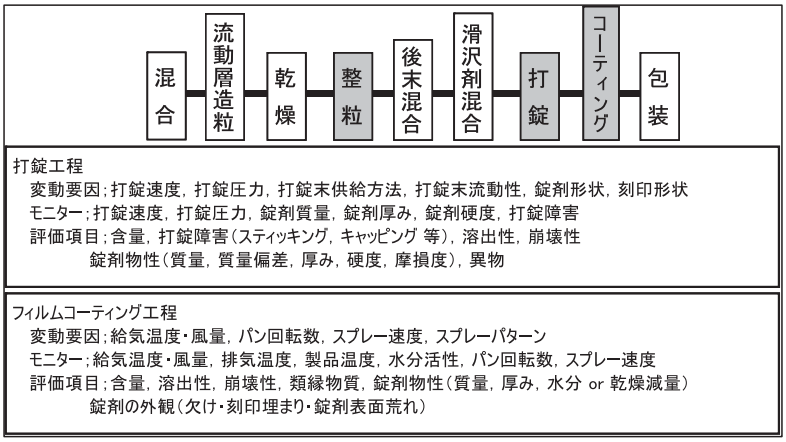



Fig. 2　事例 1 の製造フローと主要工程の変動要因・評価項目

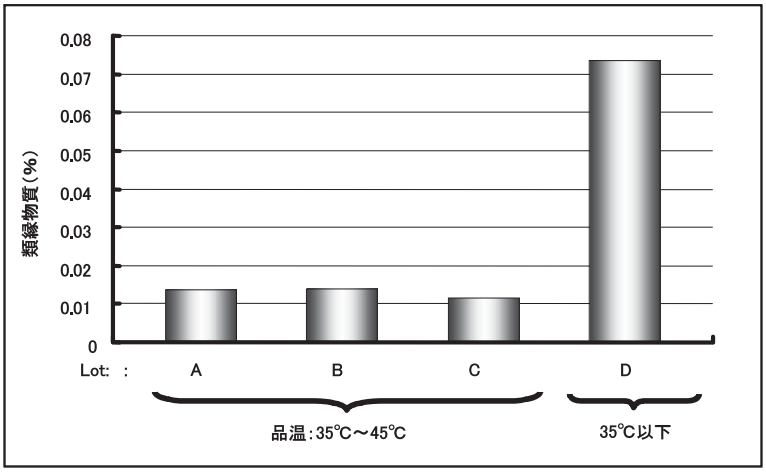



Fig. 3　コーティング中の製品温度と類縁物質量の関係



無断転載禁止

にすることができた．一方，35℃以下になった場合は類縁物質量が0.07%以上となり，明らかに類縁物質の増加が確認された．コーティング工程における治験薬製造スケールと実生産スケールでの製造条件をTable 1に示した．また，適正条件下でのコーティング中の水分活性を測定した結果，0.1 ～ 0.2 Awであり，製品温度と水分活性を工程中の管理指標として管理することが有効であることが確認された．

【事例 2】

製剤設計時の機械メーカーと生産時の機械メーカーが異なることから，工業化において造粒工程で過練合による錠剤の崩壊不良が発生した事例を紹介する．本製剤の製造フローと主要工程である造粒工程における変動要因，モニター項目および評価項目をFig. 4に示した．

**○製剤特徴**

剤形：フィルムコーティング錠（胃溶性）

処方の特徴：有効成分が錠剤処方中の約80%を占める．有効成分の付着性が強く，成形性が悪い．添加剤に水に溶けやすい成分がほとんどない．

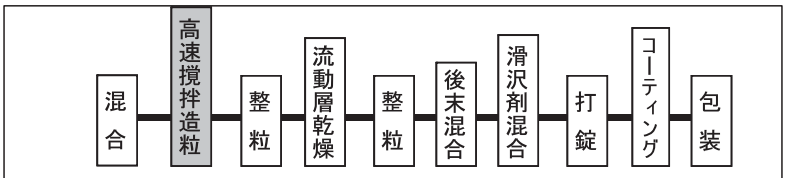
**○現象：造粒工程で過練合現象による錠剤の崩壊不良が発生．**

要因：製剤設計に使用した高速撹拌造粒機はパウレック社製バーチカルグラニュレーター（以下，VGと略す）であった．生産工場の製造設備は深江パウテック社製ハイスピードミキサー（以下，FSと略す）であり，同一の製造原理の機械ではあったが機械メーカーが異なっていた．本製品以外の製剤で，この違いは製造への影響が小さかった．本製品においては，有効成分が錠剤処方中の約80%を占め，水に対する濡れ性が悪く付着性も強い．また，成形性が悪いため，造粒状態を均一にする必要があった．VGとFSを比較するとVGの方が攪拌力が強く，FSの方が練合力が強いと考えられた．同一スケールで製造条件を検討した結果をFig. 5に示した．VGでは打錠性と溶出試験規格適合性を考慮した場合，造粒液量と造粒時間ともに製造許容幅が大きく，適切な製造が可能であると判断できた．一方，FSではその許容幅は非常に狭く，生産スケー

Table 1　事例 1 でのコーティング条件

| 操作条件 | HCT-48N型 | HCF-100型 |
|---|---|---|
| 仕込量 | 5.25kg (50,000錠) | 21kg (200,000錠) |
| ブリム容量(L) | 9 | 105 |
| 給気温度(℃) | 55～70 | 70 |
| 排気温度(℃) | 38～45 | 47～50 |
| 給気風量($Nm^3$/min) | 3 | —– |
| 製品温度(℃) | 35～42 | 38～44 |
| ｽﾌﾟﾚｰ空気圧(MPa) | 0.3 | 0.5 |
| ｽﾌﾟﾚｰ空気量(NL/min) | A:130, P:50 | A:130, P:50 |
| ｽﾌﾟﾚｰ液速度(g/min) | 40～60 (1ｶﾞﾝ) | 90～120 (2ｶﾞﾝ) |
| パン回転数(rpm) | 15 | 10 |

（参考：水分活性　0.1～0.2Aw）




高速撹拌造粒工程
変動要因；練合液量，練合液粘度，練合液投入速度(投入方法)，練合時間
ブレード回転速度，クロススクリュー回転速度，製品温度
モニター；ブレード回転速度，クロススクリュー回転速度，練合時間
ブレード電流値，製品温度
評価項目；含量，粒度別含量，粒度，粒物性，かさ密度
錠剤物性（質量，質量偏差，厚み，硬度，摩損度），崩壊性，溶出性

Fig. 4　事例 2 の製造フローと主要工程の変動要因・評価項目



無断転載禁止

ルでの安定的な製造が難しいと判断された．

両機種で最適化した製造条件で製造した造粒物の粒度分布を Fig. 6 に示した．VG では 100M を中心にした分布を示しているのに比べ，FS では 60M と 200M 以下の粒度を示す 2 極化した分布を示した．FS では均一な造粒が難しく，更に造粒を進めると過練合となり，錠剤としたとき，溶出試験規格が不適合となった．

対策：本事例では生産スケール（72 kg）での VG から FS への適切な移行はできなかった．したがって，製造設備として VG を導入することにより，スケールアップが可能となり，生産スケールでの製造が行われるようになった．

【事例 3】

研究スケールから生産スケールまで，製造スケールに関わらず，製品品質が適切に確保できた事例を紹介する．造粒工程での造粒物の粒物性を合わせることにより，設計品質を適切に引き継ぐことができた．本製剤の製造フローと主要工程である造粒工程における変動要因，モニター項目および評価項目を Fig. 7 に示した．

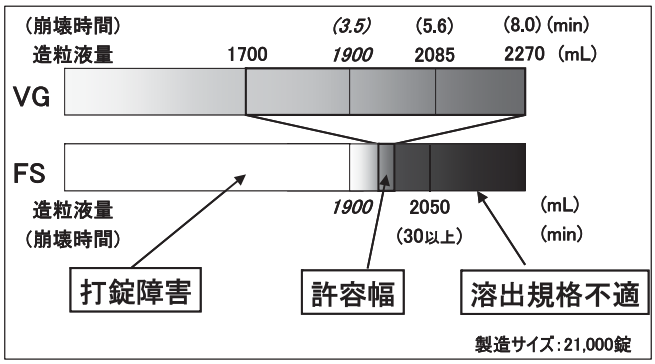



Fig. 5　VG と FS の造粒性の比較

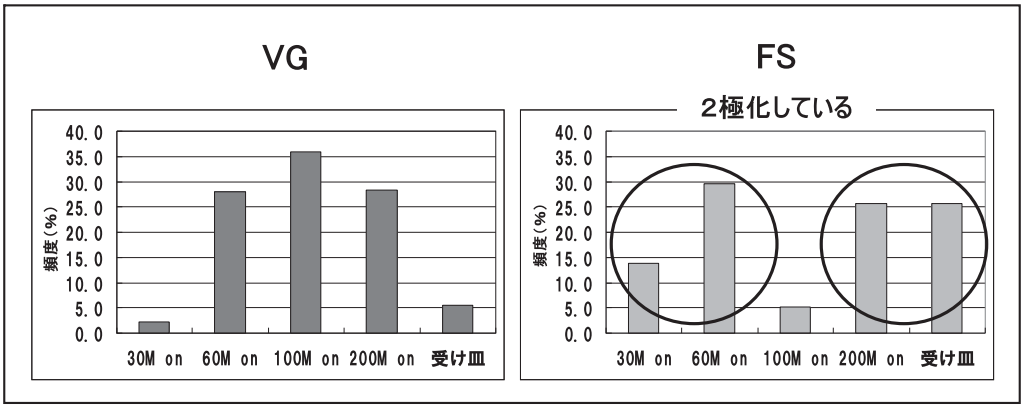



Fig. 6　VG と FS で製造した造粒物の粒度比較

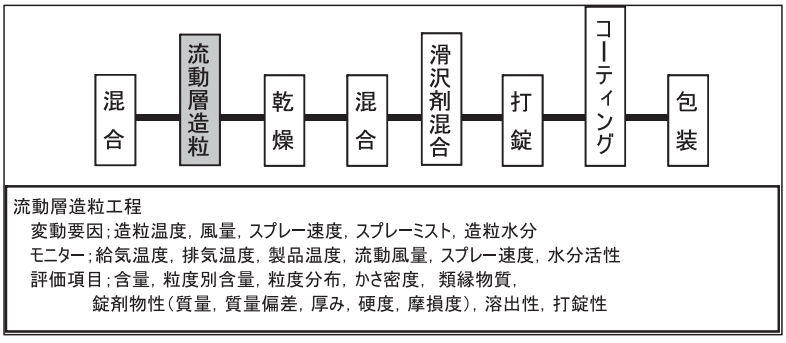



Fig. 7　事例 3 の製造フローと主要工程の変動要因・評価項目



無断転載禁止

**○製剤特徴**

剤形：フィルムコーティング錠（胃溶性）

処方の特徴：有効成分が錠剤処方中の約 50%を占める．有効成分は水にやや溶けやすい．製剤の崩壊時間は約 5 分と早く，溶出挙動は pH 依存性がない．

**○工程の特徴**：本製剤は，造粒工程で製造される造粒物の粒度分布により製剤の溶出挙動が変化した．粒子径が大きくなると溶出速度が遅くなる傾向を示した．従って，造粒工程で製造する造粒物の粒度分布を合わせるように製造条件を最適化した．各スケールにおける製造条件を Table 2 に示した．製造機械への仕込み率を合わせ，給気風量と缶体断面積より給気風速を調節し，粉体の流動状態を合わせた．給気温度とスプレー速度をコントロールして適正化を図った結果，3.3 kg ～ 82.5 kg までのスケールにて，適正な品質が得られる造粒条件を選定できた．

**○検討結果**：Table 2 の製造条件により造粒した結果，製造スケールによる影響がほとんどない粒度分布（Fig. 8）が得られた．また，製剤の溶出挙動もスケールによる差がほとんどない結果を得た（Fig. 9）．25 倍のスケール差においても適正な製造条件を設定し，適正な造粒物を得ることで，設計品質を正しく工場生産へ引き継ぐことができた．

## 3. ま と め

1）本報告では，当社におけるスケールアップの検討過程で確認された不具合事例と，問題なく生産スケールに移行できた事例を紹介した．

事例 1 は，リン酸水素カルシウムを多く含む処方では製造の機械を研磨して異物発生の原因となった．コーティング工程中の水分管理を適切に行うことにより，製剤の設計品質を正しく再現することで類縁物質の増加を抑制できた．

事例 2 は，有効成分の含有比率が高く，その特性

Table 2　事例 3 での造粒条件

| 操作条件 | FLO-5型 | FLO-30型 | FOD-120型改 |
|---|---|---|---|
| 仕込量 | 3.3kg<br>(20,000錠) | 16.5kg<br>(100,000錠) | 82.5kg<br>(500,000錠) |
| 容器容量(L) | 20 | 100 | 420 |
| 給気温度(℃) | 65 | 65 | 70 |
| 排気温度(℃) | 23 | 20～25 | 22～23 |
| 給気風量($Nm^3$/min) | 2.7～3.0 | 4～10 | 22～30 |
| 缶体断面積($m^2$) | 0.1256 | 0.407 | 1.13 |
| 給気風速(m/min) | 23.9 | 24.6 | 26.5 |
| ｽﾌﾟﾚｰ空気圧(MPa) | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| ｽﾌﾟﾚｰ液速度(g/min) | 39（1ｶﾞﾝ） | 70（2ｶﾞﾝ） | 140～160（4ｶﾞﾝ） |

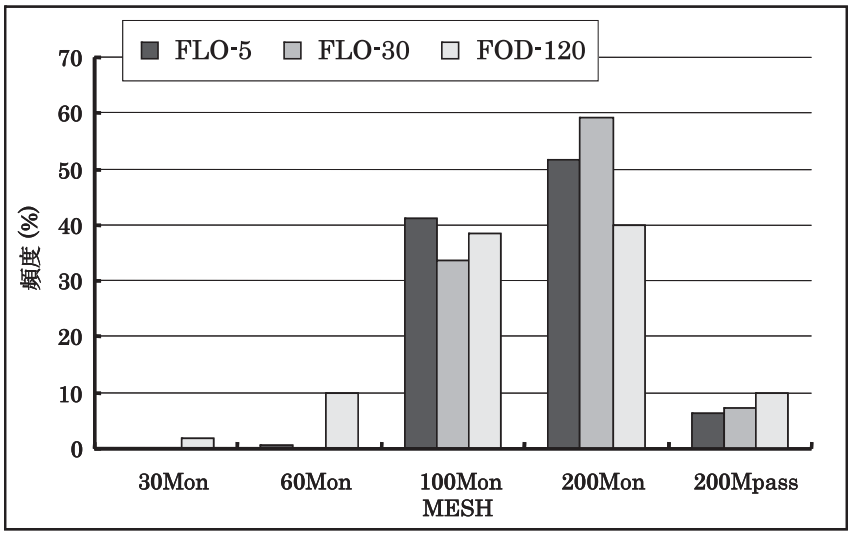



Fig. 8　製造スケールと造粒物粒度分布



無断転載禁止

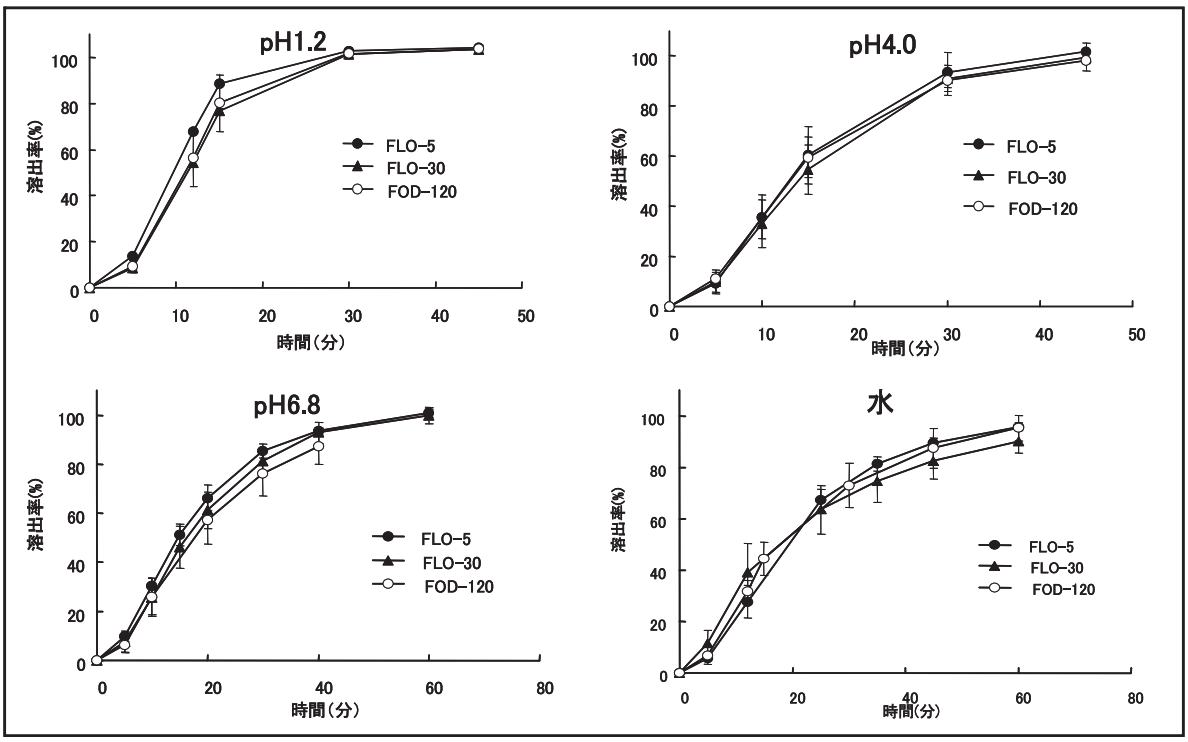



Fig. 9　スケールと製品の溶出特性

から同じ原理の造粒機であっても造粒物の物性が大きく異なり，製品の崩壊性や溶出性に影響した.

事例 3 は，小スケールから生産スケールまで，重要工程である造粒工程での粒物性をコントロールすることで, 設計品質を適切に引き継ぐことができた.

2）実生産移行のためのスケールアップにおいては，本報告の事例にも示したように以下の事項が重要である.

製剤設計品質を工場製品品質へ正しく引き継ぐためには，品質に関わる変動要因を理解し，ハードとソフトを含めて，コントロールすることが重要である.

各製造工程の目的に沿った管理指標を適切に設定することが，目指す製剤の設計品質を工場生産に引き継ぐ重要な要素となる.

製品品質には，Bio-Batch 製剤の製剤的な特性を種々の工程管理により，製造工程に造り込むことが必要とされる. それには, 工業化およびスケールアップは重要な過程であり，GE 医薬品の品質を評価する上で今以上に注目されるべき事項と考える.

これらの工業化検討やスケールアップ検討を正しく実施することが，生産工場における安定した製造を確保し，より高い品質保証が実現されることに繋がり，ユーザーである患者様や医療関係者の皆様からの高い信頼を得ることになると確信する.

## 参考文献

1）磯部総一郎，ジェネリック医薬品（後発医薬品）の使用促進について，ジェネリック研究，2007;1: 31-5
2）福田祐典，医療保険，特に診療報酬の視点から……後発医薬品を中心に, ジェネリック研究, 2007;1: 57-62
3）戸島喜幸，後発医薬品　薬局の対応，ジェネリック研究，2007；1：52-6
4）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，三浦雅彦，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，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，ジェネリック研究，2008；2：162-70



無断転載禁止

ジェネリック研究　2009;3:154–162

〔第３回学術大会「ジェネリック医薬品品質情報検討会の活動内容について」要旨〕

# ジェネリック医薬品品質情報検討会および 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について

## Activities of Review Conference on Quality Information of Generic Drugs and Working Group for Review Conference on Quality Information of Generic Drugs

四方田　千佳子*，西島　正弘

Chikako Yomota*, Masahiro Nishijima

国立医薬品食品衛生研究所

### 1．ジェネリック医薬品品質情報検討会設立の経緯

医療費増大による医療保険財政の破綻が大きな問題となり，保険料の負担および患者負担を軽減するための施策として，ジェネリック（後発）医薬品の使用が強く推進されている．種々のジェネリック医薬品使用促進策が講じられてきたにもかかわらず，平成 19 年 1 月の中央社会保険医療協議会・診療報酬改定結果検証部会において，ジェネリック医薬品への代替えが進んでいないことが報告された．これをうけて，同年 5 月の経済財政諮問会議において，厚生労働大臣は，ジェネリック医薬品のシェアが，当時 16.8％であったものを平成 24 年度までに数量ベースで 30％まで引き上げることを掲げた．さらにこれが，平成 19 年 6 月 19 日には，「経済財政改革の基本方針 2007」で閣議決定され，10 月 15 日には医政局経済課から「後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム」[1] が出されるに至って，安定供給や品質の確保への具体的な取り組みなどの課題が示されている．

品質確保についての国の実施目標は，次の 2 点であった．(1) ジェネリック医薬品の品質確保のための収去試験の実施とその結果を公表すること．(2) ジェネリック医薬品の品質に関する研究論文等を収集整理するとともに，ジェネリック医薬品相談窓口に寄せられた品質に関する意見等も精査し，品質の確認のために必要と考えられた場合には，試験検査を実施してその結果を広く公表していくこと．

この背景には，ジェネリック医薬品の導入が推進されるにつれて，大学や病院薬剤部などがジェネリック医薬品の品質評価試験を実施して，学会発表や研究論文として報告することが増えたこと，それらの論文の中には，必ずしも規格試験法として適切とは思われない試験が実施されていたり，評価法が妥当でないなど，いたずらにジェネリック医薬品の品質に対する不信感をつのらせる原因となっている事例も散見されたことがある．ジェネリック医薬品の品質に対する信頼性確保のためには，適切な製剤評価試験を公的機関で実施するなどのサイエンスとしての対応が必要であると考えられた．そこで，平成 20 年度より，国立医薬品食品衛生研究所にジェネリック医薬品品質情報検討会を設置することとなった．

後発医薬品の品質情報提供推進費におけるジェネリック医薬品品質情報検討会の役割の概念を Fig. 1

* 〒 158-8501　東京都世田谷区上用賀 1-18-1
TEL : 03-3700-1141　FAX : 03-3707-6950
E-mail: yomota@nihs.go.jp



無断転載禁止

に示した．国立医薬品食品衛生研究所の所長を座長とする検討会を設け，日本ジェネリック製薬協会の調査により検索された学会発表や公表論文，及び医薬品医療機器総合機構のくすり相談窓口の相談内容から，ジェネリック医薬品の品質に対する懸念を示したもののうち，学術的な課題となるものを選定する．必要に応じて国立医薬品食品衛生研究所と 10 地方衛生研究所からなる製剤試験ワーキンググループにより製剤評価試験を実施し，得られた試験検討結果を厚生労働省に報告後，医薬品医療機器総合機構のホームページ上[2]に掲載して広く公表する．その結果，一般国民，医療機関，医師・薬剤師等のジェネリック医薬品の品質に対する懸念を払拭することを目指すものである．

## 2. ジェネリック医薬品品質情報検討会開催状況

### 1）第一回ジェネリック医薬品品質情報検討会

平成 20 年 7 月に第一回ジェネリック医薬品品質情報検討会が開催された．第一回検討会では，設立の趣旨が説明され，運営方法では，企業の知的財産権が開示されることによる不当な利益，不利益をもたらすことの無いように，原則として非公開とするとされた．

検討会の構成委員は座長の他，日本医師会，日本歯科医師会，日本薬剤師会，日本ジェネリック医薬品学会，NPO ジェネリック医薬品協議会，大学薬学部，大学病院医師，大学病院薬剤部，地方病院薬剤部，地方衛生研究所，医薬品医療機器総合機構から各 1 名ずつの 12 名から構成されており，その他参考人として，日本ジェネリック製薬協会，日本製薬団体連合会，事務局として，厚生労働省の審査管理課，監視指導・麻薬対策課，安全対策課，医薬品医療機器総合機構一般薬審査部，医薬品医療機器総合機構安全部，国立医薬品食品衛生研究所薬品部が臨席する形をとった．

実際の審議では，まず，日本ジェネリック製薬協会から，JAPIC 医薬品情報データベースによる平成 19 年 9 月から平成 20 年 3 月にかけて出された国内の関連論文，学会発表の検索結果が示され，記載内容の説明，それに対するジェネリック製薬協会としての見解が説明された．このリストでは，検索結果からジェネリック医薬品全般についての総論・解説，生物学的同等性を示しただけの報告，アンケート調査等の論文は除外されている．論文等のリストの詳細は国立医薬品食品衛生研究所のホームページのジェネリック医薬品品質情報検討会の部分に掲載されている[2]．

品質関係では，文献が 10 報，学会発表が 13 報であり，このうちジェネリック医薬品の品質に問題有りとしていたものは，文献で 6 報，学会発表で 6 報であった．臨床的な有効性, 安全性関連のものでは，文献が 14 報，学会報告が 7 報であり，ジェネリック医薬品の品質に問題有りとしていたものは，文献で 3 報，学会報告で 3 報であった．

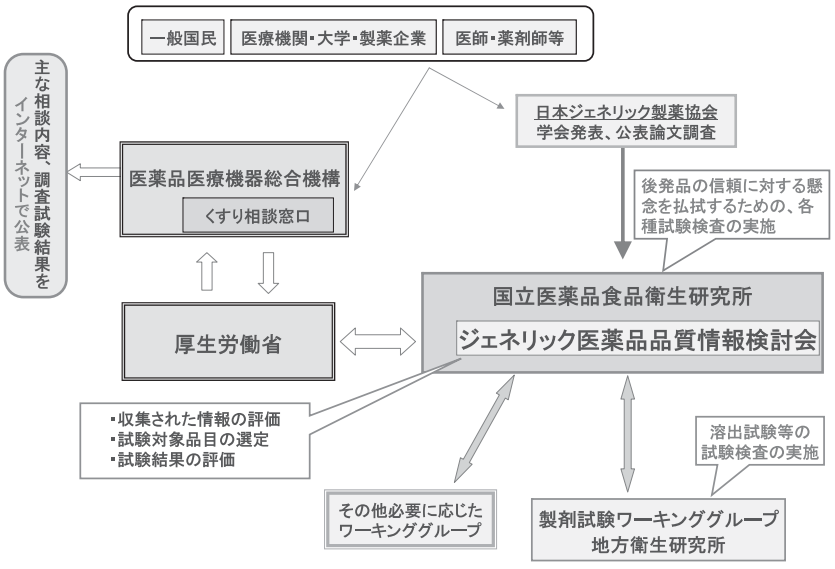



Fig. 1　ジェネリック医薬品品質情報検討会の概念図



無断転載禁止

これらのなかで，特に議論となったものは，睡眠薬の錠剤をマウスに投与する実験を行った論文であった．錠剤をすりつぶしてマウスに投与し，各群3匹の行動観察を行うと共に，投与1時間後の血中濃度の測定から有効性を比較評価したもので，その評価方法が適切でないと考えられた．さらに，錠剤1錠を乳鉢ですりつぶしてそのまま溶解させて定量し，主成分の含量が70％程度であったと記載されていた．我が国で発売されている通常の化学薬品では，含量規格で規格に適合しない場合があるとは考えにくく，通常の規格試験法とは大きく異なる方法で定量されているためと推測された．そこで，取り上げられていたトリアゾラム錠，ブロチゾラム錠について，承認申請書の規格試験法に従った定量試験を実施すると共に，医療用医薬品の品質再評価で先発製剤との溶出の類似性が担保されていることから，溶出性を比較して品質の確認を行うこととされた．これらの例から，医薬品の規格試験法に対する感覚が，薬学の研究者と，品質管理に関わる者とでは大きく異なっていることが実感された．医薬品産業における品質管理の厳しさに対する薬学研究者の認識不足が一因と考えられた．

第一回の検討会での文献情報から検討課題として選定されたものは，経口固形製剤の溶出試験では7製剤（アマンタジン錠，クラリスロマイシン錠，トリアゾラム錠，プラバスタチンナトリウム錠，ブロチゾラム錠，ロキソプロフェンナトリウム錠，ノルフロキサシン錠），注射剤の純度試験ではイオパミドール注射剤，そして睡眠薬の定量試験（ブロチゾラム錠およびトリアゾラム錠）であった（Table 1）．なお，これらの取り上げられた製剤は，品質に対して疑いがあると判断されたものではなく，あくまで品質を確認し，安心して使用できるようにすることを目的として取り上げられたものである．

医薬品医療機器総合機構くすり相談窓口における相談内容では，平成19年5月から平成20年3月までの122件について検討された．消炎鎮痛用固形軟膏剤では端からぼろぼろ剥がれるという苦情があり，使用後は蓋をしっかり閉めることが指導された例，錠剤表面に色むらがあるという指摘では，外国で製造していたためで，国内製造に変えることで対処した例などがあった．相談内容には，特に品質に対する疑いを強く示唆するものはなかったとして，今後の更なる情報の蓄積を見守ることとされた．

Table 1　第一及び第二回ジェネリック医薬品品質情報検討会で取り上げられた検討課題

第一回検討会

溶出試験　7 製剤

| | | | | 溶出試験法 | |
|---|---|---|---|---|---|
| 対象品目 | 含量の種類 | 汎用含量 | 製剤数 | 収載先 | 試験法 |
| アマンタジン塩酸塩錠 | 50mg，100mg | 50mg | 8 | オレンジブック | 蛍光分光光度計 |
| クラリスロマイシン錠 | 50mg，200mg | 200mg | 18 | オレンジブック | HPLC（UV），8倍希釈 |
| トリアゾラム錠 | 0.125mg，0.25mg | 0.25mg | 10 | オレンジブック | HPLC（UV），倍希釈 |
| プラバスタチンナトリウム錠 | 5mg，10mg | 10mg | 26 | オレンジブック | UV(倍希釈） |
| ブロチゾラム錠 | 0.25mg | 0.25mg | 17 | オレンジブック | HPLC |
| ロキソプロフェンナトリウム錠 | 60mg | 60mg | 24 | オレンジブック | UV(倍希釈） |
| ノルフロキサシン錠 | 50mg，100mg，200mg | 200mg | 14 | オレンジブック | UV(4倍希釈） |

錠剤の定量　2 製剤

| 対象品目 | 含量の種類 | 汎用含量 | 製剤数 | 定量法 |
|---|---|---|---|---|
| ブロチゾラム錠定量法 | 0.25mg | 0.25mg | 17 | 承認申請書（HPLC:含量均一性から） |
| トリアゾラム錠定量法 | 0.125mg，0.25mg | 0.25mg | 10 | 承認申請書（HPLC:含量均一性から） |

注射剤の純度試験　1 製剤

| 対象品目 | 含量 | 汎用含量 | 製剤数 | 試験法 | |
|---|---|---|---|---|---|
| イオパミドール注射剤 | 30.62%，61.24%，75.52% | 61.24% | 4 | 日局原薬 | HPLC |

第二回検討会

溶出試験　1 製剤

| | | | | 溶出試験法 | |
|---|---|---|---|---|---|
| 対象品目 | 含量の種類 | 汎用含量 | 製剤数 | 収載先 | 試験法 |
| ウルソデオキシコール酸錠 | 50mg，100mg | 100mg | 6 | オレンジブック | HPLC（UV），4倍希釈 |



無断転載禁止

別に，第一回検討会において，特にジェネリック医薬品の品質の懸念に関わる象徴的な製剤となってきているイトラコナゾール製剤と球形吸着炭につき，特別に取り上げて詳細に検討することが提案され，了承された．

イトラコナゾール製剤は，抗真菌症治療薬で，皮膚科の医師らにより効き目に対する疑いが示唆されているもので，以前から先発製剤とジェネリック製剤間での溶出性の比較や[3]，ビーグル犬による経口投与後の血中濃度の比較などの論文[4]が出されていた．イトラコナゾールは，難溶性薬物であるため，高分子を基剤とした固体分散体として，溶解性を向上させた特殊な製剤である．

球形吸着炭については，特殊な細孔構造を有する球形の活性炭を，尿毒症を併発した慢性腎不全患者に投与し，腸管にたまった尿毒症の原因となる毒素を吸着し排泄させることにより，腎不全患者が透析へ移行するまでの期間を遅延させることを目的としている．球形吸着炭に関しては，物理化学的な吸着能を先発後発間で比較した論文[5,6]，慢性腎不全ラットにおけるインドキシル硫酸の除去能の比較[7]，腎不全患者における血中インドキシル硫酸濃度を比較した論文[8]などが出されている．

### 2）第二回ジェネリック医薬品品質情報検討会

平成 20 年 12 月には第二回ジェネリック医薬品品質情報検討会が開催された．第二回検討会では，第一回と同様に日本ジェネリック製薬協会の調査結果から，平成 20 年 4 月から平成 20 年 9 月の間の国内の関連論文，学会発表のリストが説明された．品質関連のものは文献が 38 報，学会発表が 12 報であり，このうちジェネリック医薬品の品質に問題有りとしていたものは，文献で 6 報，学会発表で 11 報であった．臨床的な有効性，安全性関連のものでは，文献が 12 報，学会報告が 5 報であり，品質に問題有りとしていたものは，文献で 6 報，学会報告で 2 報であった．

品質関連で問題有りとされた論文 6 報のうち，3 報が製剤のざらつき感や苦みの問題を取り上げたもので，2 報は簡易懸濁法における問題点であった．医薬品の使用感の問題は，実際の服薬時には時として重要な問題となりうると思われるが，品質評価試験という観点からは，規格設定されていないことから取り上げられず，他方，簡易懸濁法については，本来の製剤の用法外のものであり，取り上げるべきでないとされた．最終的に，第二回の検討会で実際に試験実施する課題として取り上げたものは，学会発表において一部の製剤でぎりぎり溶出試験規格に適合しないものがあることが示唆されていたウルソデオキシコール酸錠の溶出試験である．製剤数等を Table 1 に示した．

医薬品医療機器総合機構くすり相談窓口における相談内容では，平成 20 年 4 月から平成 20 年 9 月までの 85 件の電話相談のうち，品質に関する事例は 6 件であったが，特に品質に対する疑いを示唆するものではないため，さらに今後の情報を見守ることとされた．

さらに，第二回検討会では，検討会発足前の平成 19 年度後発医薬品品質情報提供等推進費による注射剤の純度試験結果を報告した．検討会のホームページを公開の場とする方針が採られた．この結果については，後でまとめて記載する．

### 3）第三回ジェネリック医薬品品質情報検討会

平成 21 年 7 月に第三回ジェネリック医薬品品質情報検討会が開催された．第三回検討会では，日本ジェネリック製薬協会の調査結果から，平成 20 年 10 月から平成 21 年 3 月の間の国内の関連論文，学会発表のリストが説明された．品質関連のものは文献が 16 報，学会発表が 14 報であり，このうちジェネリック医薬品の品質に問題有りとしていたものは，文献で 6 報，学会発表で 7 報であった．臨床的な有効性，安全性関連のものでは，文献が 11 報，学会報告が 11 報であり，品質に問題有りとしていたものは，文献で 2 報，学会報告で 3 報であった．品質で問題有りとされた論文のうち，医薬品を用法外の方法で使用したもの，溶解液が水とされている製剤を他の溶液で溶かした通常の使用法でない状態での評価など，ジェネリック医薬品の品質そのものの評価と言えない報告が多かった．また，規格試験法と異なる試験方法で試験を実施して，ジェネリック医薬品が含量均一性試験を逸脱しているとした報告が見られ，第一回と同様に，規格試験法に対する薬学研究者の認識の違いが議論となった．しかし，



無断転載禁止

これらの含量均一性に対する疑念を払拭する必要はあると判断され，リマプロストアルファデクス錠について含量均一性試験を実施することとされた．

医薬品医療機器総合機構くすり相談窓口における相談内容では，平成 20 年 10 月から平成 21 年 3 月までの 58 件の電話相談で，特に品質に関する事例は 6 件であった．この中で，ボグリボース錠でアルコール臭がするという相談があり，その後の調査で，製剤の製造メーカーによる分析の結果，微量のナフタレンが含まれていたことが明らかとされた．ナフタレンは製造工程中の消毒剤由来とされたが，次回検討会までに，混入の経緯やその後の対応について詳細な報告書を提出することとされた．

また，くすり相談内容から出てきた品質に関する心配事項に関しては，相談を契機として品質の確認をするという観点から，ランソプラゾールカプセル，ニフェジピン CR 錠，ニフェジピン L 錠，ビペリデン塩酸塩錠，エチゾラム錠に対する溶出試験を取り上げることとされた．このうち，ランソプラゾールカプセル，ニフェジピン CR 錠はオレンジブックで取り上げられていない，比較的新しい製剤である．

なお，今回，抗癌薬注射剤等の採用に当たり，ジェネリック医薬品の同等性を示すために，ヒトあるいは動物における血中濃度の測定が医療機関から要求されることがあること等が紹介されたことから，注射剤が均一な溶液状態である静脈内投与の製剤は，投与後ただちに血中に入ることで製剤間の差が生じるとは考えられず，ヒトによる生物学的同等性試験を不要としている現行ガイドラインの取扱いが科学的に適当と考えられることが再確認され，議事録中に記録として残すことが妥当と判断された．

### 4）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設立および試験の実施状況

第一回検討会で，実際に試験を実施する検討項目が決定された後，試験実施に際しては，検討会の下に地方衛生研究所 10 機関（東京都健康安全研究センター，埼玉県衛生研究所，神奈川県衛生研究所，静岡県環境衛生科学研究所，富山県薬事研究所，愛知県衛生研究所，京都府保険環境研究所，大阪府立公衆衛生研究所，兵庫県立健康環境科学研究センター，福岡県保健環境研究所）と国立医薬品食品衛生研究所からなる製剤ワーキンググループが設置された．

これらの地方衛生研究所は，平成 10 年から開始され平成 19 年度に終了した医療用医薬品の品質再評価事業にご協力いただいてきた機関であり，長年，溶出試験に従事してきた経験を有している．これらの機関は，平成 19 年度には注射剤の純度試験も担当してきており，平成 20 年度の検討会の発足により，製剤ワーキンググループとして新たに再編成されたことになる．検討会で試験を実施することとされた製剤について，原則として市場流通品を国立医薬品食品衛生研究所で購入し，製剤ごとに分担する機関を決定して試験を実施した．第一回検討会及び第二回検討会で取り上げられた検討課題の試験製剤数，含量規格や試験方法をまとめて Table 1 に示した．これらの試験結果は平成 20 年度事業の報告書として各機関から提出されており，全体をとりまとめた上で，第四回の検討会に報告書が提出されることになっている．特に溶出性の妥当性の判断では，同等性ガイドラインに示されている溶出の類似の許容範囲をやや広げる方向で結果を取りまとめる方向にある．

第一回検討会で，特別に取り上げられたイトラコナゾール製剤と球形吸着炭については，それぞれ有識者と医師などからなるワーキンググループが組織された（メンバー詳細についてはホームページ参照[2]）．イトラコナゾール製剤に関しては，先発メーカー及びジェネリック医薬品メーカーにより生物学的同等性試験の再試験を実施する方向で検討が進められている．球形吸着炭に関しては，まず，国立医薬品食品衛生研究所においてトキシン類の吸着能の比較試験を実施することとされ，吸着等温線を求めることにより製剤間の差を比較検討中である．

### 5）注射剤の純度試験の試験結果

注射剤の純度試験は，ジェネリック医薬品の品質に関する論文[9-21]から，注射剤の純度試験に関わるもの 10 成分を選定し，流通している 94 品目について，医療用医薬品の品質再評価事業に参加していた 10 カ所の地方衛生研究所と国立医薬品食品衛生研究所で試験を実施したものである．これらの結果の詳細な報告書もホームページに掲載されてい



無断転載禁止

る[2]．Table 2 に示したように，12 製剤中の 10 製剤についてはそれぞれの注射剤に設定された純度試験方法で実施し，2 製剤については日本薬局方の原薬の純度試験法を準用して試験を実施した．

注射剤は各メーカーから送られたものを使用した．HPLC による純度試験では，ピークをどこまで読み取るか明確な取り決めがないため，製薬メーカー 9 社にアンケートをお願いしたところ，既知物質，未知物質共に定量限界以上と回答したメーカーが 70％を占め，その他の回答では，面積百分率で 0.01％以上，検出限界以上が散見された．そこで，定量限界以上を読み取ることとし，まず JIS K 0124 高速液体クロマトグラフィー通則の繰り返し注入による方法により検出限界を求め，定量限界はその 3 倍と設定した．各製剤に含まれる添加剤については，それぞれを適量注入して，HPLC 上でのピーク位置を確認し，不純物ピークとしてカウントしないように除外した．また，可能な限り各ピークの三次元スペクトルを測定した．

注射剤の純度試験規格が設定されていた 10 製剤については，すべて注射剤の純度試験規格に適合し，不純物含量に大きな問題は無いと考えられた．製剤の純度試験が設定されていないので，原体の純度試験を流用した 2 製剤では，通常の規格試験ではないために企業の出荷試験では実施されない試験であり，薬事法の規制上の問題とならないものの，エルカトニン注射剤では，2 製品でライン等からの極微量のフェノールの混入が疑われ（Table 3），リトドリン塩酸塩注射剤では，2 製品で加熱滅菌していたことによりリトドリンの亜硫酸イオン付加体が若干増えていたことが明らかとなった（Table 4）．ただし，Table 4 中の数値は，0.05％以下のものは簡略化のため削除している．

リトドリン塩酸塩注射剤の純度試験の HPLC ク

Table 2　注射剤の純度試験実施製剤一覧

| 純度試験実施製剤 | 規格の有無 | 対象製品の規格 | 対象製品数 |
|---|---|---|---|
| エルカトニン注射剤 | 日局，原薬 | 10エルカトニン単位 | 14 （先1，後12） |
| 注射用オザグレルナトリウム | 第一追補，注射用 | 10mg0.5mL～5mL | 12 （先2，後9） |
| オザグレルナトリウム注射液 | 承認申請書 | 10mg/mL,20mg/mL | 5 （先0，後5） |
| 注射用セファゾリンナトリウム | 第一追補，注射用 | 1g | 6 （先1，後4） |
| ニカルジピン塩酸塩注射液 | 日局，注射液 | 10mg10mL 1管 | 7 （先1，後6） |
| バンコマイシン塩酸塩注射剤 | 日局，注射用 | 0.5g 1瓶 | 8 （先1，後7） |
| ピペラシリンナトリウム | 日局，注射用 | 1g | 8 （先1，後6） |
| 注射用ファモチジン | 日局，注射用 | 20mg 1管 | 6 （先0，後6） |
| ファモチジン注射液 | 承認申請書 | 20mg 1管 | 1 （先1，後0） |
| 注射用ミノサイクリン塩酸塩 | 第一追補，注射用 | 100mg 1瓶 | 6 （先1，後5） |
| メシル酸ナファモスタット | 承認申請書 | 10mg 1瓶 | 16 （先1，後14） |
| リトドリン塩酸塩注射剤 | 日局，原薬 | 50mg | 10 （先1，後9） |
| | | 合　計 | 99 品目 |

Table 3　エルカトニン注射液中のメインピーク以外のピーク面積のエルカトニン面積に対する割合（%）

| Peak No. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 合計 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $T_R$ | 4.7 | 10.4 | 13.3 | 23.3 | 27.6 | 28.0 | 29.1 | |
| エルシトニン注10単位 | - | - | - | - | - | - | - | 0 |
| エカトリスト筋注10単位 | - | - | - | - | - | - | - | 0 |
| エルベスタール注10 | - | - | - | - | - | 0.62 | - | 0.62 |
| エルカ筋注10単位 | - | - | 1.31 | - | - | 0.84 | - | 2.15 |
| エスカトニール筋注10単位 | - | - | - | - | - | 0.58 | - | 0.58 |
| エルカトニン注10 | - | - | - | - | - | - | - | 0 |
| ラスカルトン注10 | - | - | - | - | - | - | - | 0 |
| エカテニン10注 | 0.58 | - | - | - | - | - | - | 0.58 |
| ポセビン注10 | - | - | - | - | - | - | - | 0 |
| オステラン注10 | - | 2.86* | - | - | 0.55 | 0.92 | - | 4.33 |
| オステトニン注10 | - | - | - | - | - | 0.80 | - | 0.80 |
| エリンダシン注10単位 | - | 16.02* | - | - | - | - | 1.03 | 17.05 |
| アデビロック注10 | - | - | - | 0.66 | - | - | - | 0.66 |

日本薬局方エルカトニンの純度試験規格
　類縁物質の個々のピーク面積はエルカトニンのピーク面積の1%以下
　総ての類縁物質の面積の合計はエルカトニンのピーク面積の3%以下
*プレフィルターや製造ラインに残留したフェノールが混入したものと考えられた．



無断転載禁止

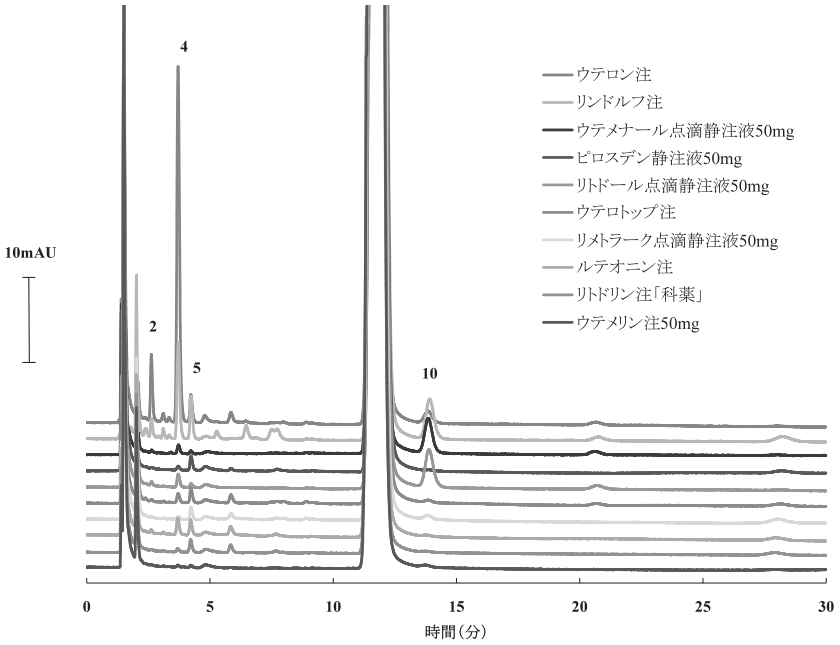
ロマトグラムの例を Fig. 2 に示した．1 番下の製剤が先発製剤であり，上から 1，2 番目の製剤がリトドリンの亜硫酸イオン付加体に相当する 4 番目のピークが大きかった製剤である．いずれの場合も特に安全性に影響を及ぼすものではなかったが，それぞれ工程の改善，変更が検討されて対処された．

製剤中の不純物に関しては ICH の不純物ガイドラインが出されており，原薬に対しては ICH Q3A，製剤中の不純物に関しては ICH Q3B であるが，医薬品の最大一日投与量に応じて，報告の閾値，構造決定の閾値，安全性確認の閾値が決められており，製剤中の通常の不純物量の安全域を示している（Table 5，6）．すでに承認されたジェネリック医薬品の不純物量が先発医薬品並であることを要求する動きもあるが，製剤中の不純物量をモニターすることを推奨しつつも，安全性に問題がないことを考慮

Table 4　リトドリン注射液中のメインピーク以外のピーク面積のリトドリン面積に対する割合（%）

| Peak NO. | 2 | 4 | 5* | 7 | 8 | 9 | 10** | 11 | 12 | トレオ体 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Retention time | 2.62 | 3.70 | 4.23 | 6.45 | 7.47 | 7.66 | 13.73 | 20.47 | 27.79 | 以外合計 |
| ウテメリン注50mg | - | 0.01 | 0.01 | - | - | - | 0.01 | - | 0.01 | 0.02 |
| リトドリン注「科薬」 | - | 0.01 | 0.04 | - | - | 0.01 | 0.01 | - | 0.04 | 0.13 |
| ルテオニン注 | 0.01 | 0.05 | 0.04 | - | - | 0.01 | 0.01 | - | 0.04 | 0.19 |
| リメトラーク点滴静注液50mg | - | 0.01 | 0.04 | 0.01 | - | 0.01 | 0.03 | - | 0.07 | 0.15 |
| ウテロトップ注 | 0.00 | 0.03 | 0.04 | - | 0.01 | - | 0.02 | 0.03 | 0.03 | 0.17 |
| リトドール点滴静注液50mg | 0.01 | 0.04 | 0.01 | - | - | - | 0.32 | 0.04 | - | 0.10 |
| ピロスデン静注液50mg | 0.00 | 0.01 | 0.04 | - | - | 0.01 | 0.01 | - | 0.04 | 0.11 |
| ウテメナール点滴静注液50mg | 0.01 | 0.03 | 0.01 | - | - | - | 0.28 | 0.04 | 0.01 | 0.11 |
| リンドルフ注 | 0.04 | 0.29 | 0.12 | 0.05 | 0.05 | 0.06 | 0.35 | 0.05 | 0.08 | 0.81 |
| ウテロン注 | 0.15 | 1.06 | 0.08 | 0.01 | - | 0.01 | 0.10 | 0.03 | 0.01 | 1.40 |

* チラミン
** トレオ体
日本薬局方リトドリン塩酸塩の純度試験規格
　トレオ体の面積はリトドリン標準溶液の面積の0.4%以下
　それ以外のピークは，リトドリン標準溶液の面積の0.15%以下
　トレオ体以外の類縁物質の合計面積はリトドリン標準溶液の面積の2%以下




ピーク　4：リトドリンピロ亜硫酸ナトリウム付加物
ピーク　5：チラミン
ピーク 10：トレオ体

Fig. 2　リトドリン塩酸塩注射液純度試験の HPLC クロマトグラム



無断転載禁止

Table 5　ICH Q3A 原薬中の不純物の報告，構造決定，安全性確認の閾値

| 最大一日投与量 | 報告の閾値 | 構造決定の閾値 | 安全性確認の閾値 |
|---|---|---|---|
| ≦2g | 0.05% | 0.10%または1.0mg/day | 0.15%または1.0mg/day |
| ＞2g | 0.03% | 0.05% | 0.05% |

Table 6　ICH Q3B 新製剤中に含まれる分解生成物の報告の閾値，構造決定の閾値，安全性確認の閾値

| 最大一日投与量 | 報告の閾値 | 最大一日投与量 | 構造決定の閾値 | 最大一日投与量 | 安全性確認の閾値 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | ＜1mg | 1%または TDI 5μg | ＜10mg | 1%または TDI 50μg |
| | | 1mg-10mg | 0.5%または TDI 20μg | 10mg-100mg | 0.5%または TDI 200μg |
| ≦1g | 0.1% | ＞10mg-2g | 0.2%または TDI 2mg | ＞100mg-2g | 0.2%または TDI 2mg |
| ＞1g | 0.05% | ＞2g | 0.1% | ＞2g | 0.1% |

しながら，冷静に対処すべき問題であると思われる．

以下に，いくつかの注射剤について，今回の純度試験結果と過去の報告との比較を試みた．リトドリン塩酸塩注射液の木村ら[21]の報告は，HPLC のメインピークの前に注目したクロマトグラムを得るように試験条件が設定されており，実際に個別の限度値が設定されている Fig. 2 のトレオ体が分離しない条件で試験を実施しており，加熱処理によって増加するリトドリンのメインピークより早く溶出するピークのみが比較されていた．論文では 8 種の後発製剤のうち 4 製剤でピーク 4 がかなり大きかったが，今回の調査では，9 製剤のうちピーク 4 が多かったのは 2 製剤のみであり，メーカーによっては，この間に改善されたものがあると思われた．

大久保ら[15]のニカルジピン注射剤の報告と今回の結果を比較すると，論文では，HPLC の移動相は規格試験法と若干異なるため全体として溶出は早いが，ほぼ類似した HPLC パターンであった．論文では検量線から不純物量を求めているものの，ほぼ同程度の結果が得られていた．

ナファモスタットメシル酸塩注射液では，論文[20]の試験方法は承認申請書の方法と全く同じで，今回の調査ではカラムも論文と同じものを使用していたが，後発製剤の不純物量は論文の方がかなり多い結果となり，ナファモスタットメシル酸塩注射液における不純物量の減少が示唆された．

ファモチジン注射液では，論文[18]でも日局とおなじ HPLC 条件であったが，内標準を使用するなどデータの取り扱いが若干異なっていた．不純物量は今回の調査の方が若干多めに出ているが，後発間の不純物量の差は論文ほど顕著ではなく，同程度であると言えた．

## お わ り に

以上，ジェネリック医薬品の品質を巡る動きから，最近始動したジェネリック医薬品品質情報検討会の概要と，その中でのジェネリック医薬品の品質に関わる取り組みについて記載した．検討会で取り上げた試験検討課題については，まだ報告の準備段階であるが，ほとんどの製剤で問題が無いこと，やや懸念があったものについては順次改良が進められることにより，我が国のジェネリック医薬品の安心に寄与することができると思われる．サイエンスベースでの品質の確認という地道な取り組みの継続が，ジェネリック医薬品の品質や規格試験に対する正しい認識を広めることに役立ち，引いてはジェネリック医薬品の品質に対する信頼性の向上，さらなる使用促進に繋がるものと期待される．

今後，ライフサイクルマネージメントが進むと，特徴ある先発製剤が増えていき，ジェネリック医薬品の同一性調査の中で特別な製剤評価試験を設定しなくてはならない場合も増加すると思われる．特殊な製剤のジェネリック医薬品の承認申請にあたっては，適切な試験法の設定が行われているかを，サイエンスに基づいて個々の製剤特性を解析しつつ，慎重に検証していく必要性も生じていくと思われる．

## 文　　献


1）後発医薬品の安心使用促進アクションプログラムについて（2007 年 10 月，医政局経済課）
http://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/10/h1015-1.html
2）ジェネリック医薬品品質情報検討会に関するホームページ
http://www.nihs.go.jp/drug/DrugDiv-J.html（国立




無断転載禁止

医薬品食品衛生研究所薬品部）
http://www.info.pmda.go.jp/generic/generic_index.html（（独）医薬品医療機器総合機構）
3）豊口禎子他, イトラコナゾール製剤の比較検討（1）, 新薬と臨床, 2005；54：1401-7
4）豊口禎子他, イトラコナゾール製剤の比較検討（2）, 新薬と臨床, 2005；54：1408-12
5）柳川忠二他, クレメジンとメルクメジンの理化学的性質の比較, 医薬品研究, 2005；36：497-504
6）宮崎靖則他, 球形吸着炭製剤の先発医薬品に対する後発医薬品の物理化学的性質と吸着特性の比較, 医療薬学, 2008；34：1077-85
7）瀧健太郎他, 慢性腎不全ラットにおけるインドキシル硫酸濃度と腎機能に対する経口吸着剤の効果, 医薬品研究, 2006；37：373-80
8）稲葉直人他, 慢性腎臓病（CKD）患者の保存期における球形吸着炭の評価―先発医薬品クレメジンと後発品メルクメジンの比較, 日腎会誌, 2009；51：51-5
9）吉山友二他, エルカトニン注射剤の先発および後発医薬品における品質試験, 医療薬学, 2007；33：365-9
10）松浦克彦他, 後発医薬品の品質比較試験―オザクレルナトリウム注射剤―, PHARMA TECH JAPAN, 2006；22：1605-9
11）松浦克彦他, オザグレルナトリウム注射剤の品質比較試験, 医療薬学, 2005；31：832-8
12）尾鳥勝也他, オザクレルナトリウム注射剤の後発医薬品に関する品質評価, Jpn. J. Pharm. Health Care Sci., 2005；31：761-7
13）大久保正, セフメタゾール注射剤溶解時の先発品と後発品の色調の違いと製剤としての評価, 医薬ジャーナル, 2004；40：3304-10
14）木村康浩, 注射用セファゾリンナトリウム製剤の先発医薬品と後発医薬品における品質比較, 2008；54：573-7
15）大久保正, ニカルジピン注射剤の先発医薬品と後発医薬品中のニカルジピン分解物（L-1）含有量の違いに関する研究, 医療薬学, 2005；31：121-4
16）北橋俊博他, 注射用塩酸バンコマイシン製剤について, 新薬と臨床, 2002；51：1039-44
17）山崎博史他, 各種塩酸バンコマイシン注射製剤の品質比較, 山口医学, 2007；56：176
18）鳴戸郁江他, ファモチジン錠およびファモチジン注射剤の後発医薬品に関する品質評価, 医療薬学, 2006；32：523-30
19）本田義輝他, 注射用メシル酸ナファモスタット製剤の品質試験, 新薬と臨床, 2002；51：219-26
20）本田義輝他, 注射用メシル酸ナファモスタット製剤の先発および後発医薬品におけるロット間品質試験, 医療薬学, 2005；31：391-8
21）木村康浩他, 注射用塩酸リトドリン製剤の先発医薬品と後発医薬品における品質比較, 医療薬学, 2006；32：667-72



無断転載禁止

情報BOX

# ジェネリック医薬品主要促進策の沿革（2）
## ―07年11月～10年3月―

作成者：陸　寿一
（沢井製薬㈱　研究開発本部，「ジェネリック研究」編集アドバイザー）

〔ジェネリック研究，2007；1：127-30からの続き〕

| No | 発出元 | 発出日 | 通知番号 | テーマ | 通知・提言名 | 内　　容 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 48 | 財政制度等審議会 | 07年<br>11月19日 | | 促進建議 | 平成20年度予算の編成等に関する建議 | 08年度予算編成に当たっての建議.<br>「社会保障の項」で，「基本方針2006，2007」も踏まえGE使用を促進すること.「GEのある先発品」は金額シェアで35％（05年度調査）もあり，これにより国民の負担が全体で約1.3兆円（患者負担：約0.2兆円，保険料負担：約0.6兆円，公費負担：約0.4兆円）重くなっている．薬剤費の削減余地は大きい.<br>一般用医薬品と同じものが医療用医薬品として保険適用されているものがある．保険財源で賄うことは適当ではない. |
| 49 | 健康保険組合連合会（健保連） | 07年<br>11月20日 | | 意識調査 | 医療に対する国民意識調査<br>―調査結果報告― | 健保連による意識調査（実施07年9月，回収1,263人）.<br>・増加医療費を抑制する最も望ましい方法の第一位は，「GEの普及」で全体の61％が挙げていた<br>・GEに変えて効き目に変化なし73％，安全性に不安なし74％，と高かった |
| 50 | 厚労省<br>中央社会保険医療協議会（中医協）・総会 | 08年<br>2月13日<br>施行日<br>4月1日 | 中医協　総-1<br>20.2.13 | ・処方せん様式変更<br>・診療報酬改定<br>・調剤体制加算<br>・分割調剤 | 平成20年度診療報酬改定における主要改定項目について | 中医協で08年度診療報酬の改定が確定.<br>・処方せん様式変更<br>・GE調剤体制加算：GEを調剤した処方せんの割合が30％以上の保険薬局には，1処方せん当たり一律4点（40円）加算（先発品のみの処方せんでも加算）<br>・GEを含む処方せん料加算2点（20円）廃止<br>・GE分割調剤5点（50円）新設<br>・「療担規則」の改正<br>（下記関連通知参照） |
| 51 | 厚労省 | 08年<br>3月5日<br>施行日<br>4月1日 | 厚生労働省省令第28号 | ・処方せん様式変更<br>・「療担」規則改正 | ・処方せん様式変更<br>・「療担」規則一部改正：<br>・保険医療機関及び保険医療養担当規則<br>・保険薬局及び保険薬剤師療養担当規則 | 処方せん：処方医の署名又は記名・押印はGEへの代替可から不可の場合に変更.<br>医療機関・医師：GE使用の努力義務を規定.<br>保険薬局：GEの説明義務，備蓄，代替調剤の努力義務を規定. |
| 52 | 厚労省 | 08年<br>3月12日 | | 啓発ポスター・パンフ | 後発医薬品啓発ポスター，パンフレット配布 | 厚労省作成ポスター配布.<br>・ポスター：後発医薬品（ジェネリック医薬品）ってご存知ですか？<br>「効き目や安全性は先発医薬品と同等です」<br>・パンフレット：後発医薬品（ジェネリック医薬品）Q＆A－医療関係者の方々へ－ |



無断転載禁止

| No | 発出元 | 発出日 | 通知番号 | テーマ | 通知・提言名 | 内　　容 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 53 | 厚労省<br>保険局医療課長<br>保険局歯科医療管理官 | 08年<br>3月19日<br>施行日<br>4月1日 | 保医発<br>第0319001号 | 療担規則改定 | 保険医療機関及び保険医療養担当規則の一部改正等に伴う実施上の留意事項について | 改正省令第28号に伴う具体的留意事項の通知. |
| 54 | 日本製薬団体連合会(日薬連)<br>安全性委員会 | 08年<br>3月28日 | 日薬連発<br>第186号 | 副作用情報提供 | 『医薬品医療機器情報提供ホームページの「副作用が疑われる症例報告に関する情報」の副作用症例情報を企業が複写等して利用する際の留意事項』について | 総合機構ホームページの「副作用が疑われる症例報告に関する情報」を利用する場合の基本スタイル，著作権等に関する留意事項を通知. |
| 55 | 厚労省<br>医政局経済課<br>医薬食品局安全対策課長 | 08年<br>3月31日 | 医政経発<br>第0331001号<br>薬食案発<br>第0331004号 | 情報提供 | 後発医薬品の情報提供の適正な実施について | GEの品質，有効性，安全性に関する情報提供の充実を図る通知.<br>・研究開発データの活用<br>・副作用報告，学会報告，文献等の積極的な収集，評価，提供 |
| 56 | 閣議決定 | 08年<br>6月27日 | | 骨太の方針 | 経済財政改革の基本方針2008について | 「骨太の方針」で引き続き，GEの使用促進が謳われた. |
| 57 | 規制改革会議 | 08年<br>7月2日 | | 参照価格制度 | 規制改革会議「中間とりまとめ」<br>ー年末答申に向けての問題提起ー | 参照価格制度の導入を提言. |
| 58 | 国立医薬品食品衛生研究所 | 08年<br>7月10日 | | 品質試験 | ジェネリック医薬品品質情報検討会 | 厚労省の委託を受け，GEの品質について検討する「ジェネリック医薬品品質情報検討会」設立．検討結果は国立医薬品食品衛生研究所のホームページで公開される.<br>10年1月14日に第4回目が開催された. |
| 59 | 厚労省 | 08年<br>8月12日 | | 参照価格制度反対 | 規制改革会議「中間とりまとめ」に対する厚生労働省の考え方 | 規制改革会議提案の参照価格制度導入に反対表明. |
| 60 | 財政制度等審議会 | 08年<br>11月26日 | | 促進建議 | 平成21年度予算の編成等に関する建議 | GE の使用促進を継続して建議.<br>「先発品と GE とでは 1.5 ～ 3.5 倍の価格差がある．患者負担，保険料・税負担軽減のために，GE の一層の使用促進を進めるべきである．国としても，GE の国民への普及・啓発に努めるほか，患者に GE の使用を促す保険者努力を評価すべきである」と建議. |
| 61 | 規制改革会議 | 08年<br>12月22日 | | 促進策 | 規制改革推進のための第3次答申<br>ー規制の集中改革プログラムー | GE 使用促進に関する政策提言.<br>先発品と GE の保険償還価格の多寡(薬価差益の差)があり，GE が敬遠される可能性などを指摘し，環境整備を提言. |
| 62 | 福岡県ジェネリック医薬品使用促進協議会 | 08年<br>12月22日 | | 品質試験 | アムロジピンベシル酸塩錠溶出試験の結果について | 流通段階にあるアムロジピンベシル酸塩錠GE全34品目の溶出試験結果発表.<br>全て規格に適合. |



無断転載禁止

| No | 発出元 | 発出日 | 通知番号 | テーマ | 通知・提言名 | 内　　容 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 63 | 厚労省<br>保険局国民健康保険課長 | 09年<br>1月20日 | 保国発<br>0120001号 | 促進策 | 国民健康保険における後発医薬品（ジェネリック医薬品）の普及促進について | 国民健康保険におけるGEの普及促進策を通知.<br>①ジェネリック医薬品希望カード，原則，全ての保険者が被保険者に配布.<br>②GE使用時の自己負担額軽減の周知.全国市町村国保の『先発品と後発品の自己負担「差額通知サービス」』の努力義務．特に長期服用者で自己負担額の軽減額が大きい被保険者，医療費が全国平均を上回る指定市町村は半強制的に差額通知.<br>③各都道府県「後発医薬品使用促進協議会」に積極的に協力すること.<br>④国保直営診療施設はGEの普及促進に配慮すること. |
| 64 | 厚労省<br>医政局経済課長 | 09年<br>2月17日 | （日本薬剤師会会長宛） | 使用促進協力依頼 | 後発医薬品（ジェネリック医薬品）の使用促進（協力依頼） | 「後発医薬品の安心使用促進プログラム」等に基づき，医療機関，患者に対する情報提供等を要請.<br>・情報：GEの名称，自己負担の差など<br>・医療機関に対する情報：地域薬局使用GEリストの配布．地域医薬品備蓄センターのGE備蓄リスト |
| 65 | 日本薬剤会会長 | 09年<br>2月19日 | （都道府県薬剤師会会長宛て） | 使用促進協力依頼 | 後発医薬品（ジェネリック医薬品）の使用促進（協力依頼） | 都道府県薬剤師会会長宛て上記厚労省要請に協力するよう依頼. |
| 66 | 厚労省<br>医薬食品局審査管理課長 | 09年<br>3月4日<br>即施行 | 薬食審査発<br>第0304007号 | バイオシミラー | バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針 | バイオシミラー医薬品（「バイオ後続品」）のガイドライン及びその承認申請区分〔1－(7)バイオ後続品〕が新しく設定された. |
| 67 | 厚労省<br>医薬食品局長 | 09年<br>3月4日<br>施行日<br>4月1日 | 薬食発<br>第0304004号 | バイオシミラー | バイオ後続品の承認申請について | バイオ後続品の承認申請書に添付すべき資料の範囲を通知. |
| 68 | 厚労省<br>医薬食品局審査管理課長 | 09年<br>3月4日<br>施行日<br>4月1日 | 薬食審査発<br>第0304015号 | バイオシミラー | バイオ後続品の承認申請に際し留意すべき事項について | 上記添付資料の細部通知. |
| 69 | 国立病院機構 | 09年<br>3月13日 | 国立病院機構 | 採用リスト公表 | 国立病院機構における後発医薬品・先発品医薬品の採用について | 国立病院機構145病院におけるGE，先発品の採用品目リスト公表. |
| 70 | 国立高度専門医療センター | 09年<br>3月 | 国立高度専門医療センター | 採用リスト公表 | 国立高度専門医療センターにおける後発医薬品の採用について | 国立高度専門医療センター8医療機関におけるGE採用品目リスト公表. |
| 71 | 厚労省<br>保険局国民健康保険課 | 09年<br>3月18日 | 事務連絡 | 国保促進策 | 平成21年度の指定・準指定市町村の安定化計画作成に当たっての後発医薬品（ジェネリック医薬品）の使用促進策に係わる留意事項について | 具体的施策について通知.<br>①GE希望カードはリーフレット等と一緒に配布すること.<br>②GE使用時の自己負担額軽減が大きい者には個別通知.<br>③保険者に対する助言・指導.<br>④国保連合会に対する指導. |
| 72 | 厚労省<br>日本ジェネリック医薬品学会 | 09年<br>3月20日 | | 促進セミナー | 第1回ジェネリック医薬品安心使用促進セミナー（東京） | 厚労省，GE学会共催第1回促進セミナー開催.<br>第2回：09年10月4日，神戸<br>第3回：10年3月14日，松江 |
| 73 | 厚労省<br>社会・援護局保護課長 | 09年<br>4月1日 | 社援保発<br>第0401002号 | 生活保護者 | 生活保護の医療扶助における後発医薬品に関する取扱いについて | 生活保護者の調剤の際には，GEの選択を求める通知. |



無断転載禁止

| No | 発出元 | 発出日 | 通知番号 | テーマ | 通知・提言名 | 内　　容 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 74 | 厚労省<br>中医協・診療報酬改定結果検証部会 | 09年<br>4月22日 | 中医協 検-2-3<br>21.4.22 | 使用状況 | 診療報酬改定結果検証に係る特別調査（平成20年度調査）<br>後発医薬品の使用状況調査　報告書（案） | 08年度GE使用状況調査報告（08年12月分の処方せん調査）.<br>・GEへの変更可処方せん65.6%<br>・先発品をGEに変更した処方せん6.1%<br>・全処方せん中，65.6%×6.1%＝4.0%のみGEへ変更と極めて低かった<br>・代替調剤にあまり積極的に取り組んでいない薬局33.5%<br>・変更不可欄に処方医の署名が90%以上ある医療機関数24%<br>・GEに変更した処方せんは，記載通り調剤754.5点－実際調剤582.2点＝172.3点（1,723円）と23%安かった<br>・GE調剤体制加算取得薬局：78.6%<br>・薬局のGE備蓄率（GE/全品目数）：15.3%<br>・患者のGE認知度：72.3%<br>・GE使用経験者：GEに「満足」43.2%＋「どちらかというと満足38.2%」＝81.4%と高かった |
| 75 | 厚労省<br>社会・援護局保護課長 | 09年<br>4月30日 | 社援保発<br>第0430001号 | 生活保護者（撤回） | 生活保護の医療扶助における後発医薬品に関する取扱いについて | 国会で生活保護者を特別扱いにするという批判を受け，上記通知廃止. |
| 76 | 全国健康保険協会（協会けんぽ） | 09年<br>5月20日<br>施行月<br>7月 | | 差額通知 | 協会けんぽにおけるジェネリック医薬品の使用促進のための取組み<br>―ジェネリック医薬品に切り替えた場合の自己負担軽減額の通知等― | 協会けんぽ・広島支部を手始めに加入者にGEに切り替えた場合の自己負担軽減額通知を09年7月から開始，今後，全国的に順次実施していくことを通知.<br>広島支部では，7月下旬，40歳以上を対象に約5万人に通知された. |
| 77 | 財政制度等審議会 | 09年<br>6月3日 | | 促進建議 | 平成22年度予算編成の基本的考え方について | 10年度予算編成に当たって建議.<br>「医療費の負担」の項にて「諸外国に比べて遅れているGEの使用促進等による医療給付の効率化」が謳われた. |
| 78 | 厚労省<br>医政局経済課長<br>医薬品食品局審査管理課長 | 09年<br>6月5日 | 医政経発<br>第0605001号<br>薬食審査発<br>第0605014号 | 審査促進「基本効能申請」（いわゆる「虫食い申請」） | 医療用後発医薬品の薬事法上の承認審査及び薬価収載に係る医薬品特許の取扱いについて | 特許効能を除外してGEを申請することが出来るようになった（「基本効能申請」いわゆる「虫食い申請」）.<br>（それまでは，特許効能に再審査が付加されている場合のみ，その効能を除外しての申請が可能であった.） |
| 79 | 閣議決定 | 09年<br>6月23日 | | 骨太の方針 | 経済財政改革の基本方針2009について | 11年度までに実施する重要事項〔医療〕の中で，「後発医薬品の使用促進等，医療の効率化を進める.」と謳われた. |
| 80 | 厚労省<br>保険局医療課 | 09年<br>7月1日 | 保医発0701<br>第1号 | 療担規則遵守 | 後発医薬品に係る保険医療機関及び保険薬局に対する周知徹底等について | 中医協診療報酬改定結果検証部会の08年度の「後発医薬品の使用状況調査」結果を踏まえ，GEを使用しない保険医療機関・保険医や，GEに関する説明及び調剤に積極的でない保険薬局に対して，集団的個別指導，個別指導時に，08年度改正「療養担当規則等」の遵守を指導するよう通達. |
| 81 | 厚労省<br>保険局医療課<br>医療指導監査室長 | 09年<br>7月1日 | 事務連絡 | 療担規則遵守 | 後発医薬品に係る保険医療機関及び保険薬局に対する周知徹底等に関する取扱いについて | 上記通知における，集団指導及び集団的個別指導，適時調査及び個別指導におけるチェックポイントを具体的に通知. |



無断転載禁止

| No | 発出元 | 発出日 | 通知番号 | テーマ | 通知・提言名 | 内　　容 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 82 | 日本薬剤師会 | 09年<br>7月7日 | 日薬業発<br>第150号 | 啓発パンフ | ジェネリック医薬品に関する患者向け説明・確認用資材について | GE啓発リーフレット：『ジェネリック医薬品』にかえてみませんか？（A5版・カラー）配布. |
| 83 | 厚労省<br>医薬食品局審査管理課 | 09年<br>7月21日 | 事務連絡 | バイオシミラー | バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針に関する質疑応答集（Q & A）について | 薬食審査発第0304007号通知「バイオ後続品の指針」の質疑応答集. |
| 84 | 日本薬剤師会 | 09年<br>7月13日<br>施行日<br>8月9日 | 日薬業発<br>第156号 | 啓発広告 | 一般紙への啓発広告掲載について<br>（朝日新聞） | 朝日新聞にジェネリック医薬品使用促進広告掲載.<br>「ジェネリック医薬品にかえてみませんか？」<br>・効き目や安全性は新薬と同じです<br>・新薬より安価で経済的です |
| 85 | 厚労省<br>医政局経済課 | 09年<br>7月28日 | | 促進計画実施状況 | 「後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム」の実施状況について | 07年10月に設定された「後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム」の09年3月時点の実施状況が報告された.<br>・都道府県使用促進協議会：09年3月現在，47都道府県中，29都道府県で設置済<br>〔10年1月現在，42都道府県（40+東京・三重独自）で設置済み〕 |
| 86 | 民主党 | 09年<br>7月27日 | 民主党マニフェストINDEX 2009<br>医療政策〈詳細版〉 | 医療政策 | 国民皆保険制度の維持発展<br>後発医薬品（ジェネリック医薬品） | 民主党マニフェストの[医療政策詳細版]の中で「後発医薬品の普及の整備を推奨します．……公的機関による評価のための情報収集を推進します.」と掲げた. |
| 87 | 日本病院薬剤師会 | 09年<br>8月6日 | | 促進策 | 後発医薬品の使用促進について | 会としてGEの使用促進について積極的に取り組む方針を発表.<br>具体化例：<br>1. 病院として一律でGE変更不可処方せんの発行を行わない.<br>2. 病院薬剤部がGE情報の収集を充実させ，薬事委員会でGEの選択を行う.<br>3. 院外処方薬のみならず院内採用薬，特に注射薬についても積極的にGEへの切り替えを図る.<br>4. 地域レベルでGE情報ネットワークを構築し，地域の調剤薬局との情報の共有化を図る.<br>5. 病院でのGE採用基準，採用リストを地域の薬剤師会や薬局に提供するとともに病院のホームページにて公開する. |
| 88 | 厚労省<br>医薬食品局監視指導・麻薬対策課長 | 09年<br>8月18日 | 薬食監麻発<br>0818第5号 | 品質検査 | 08年度「後発医薬品品質確保対策事業」検査結果報告書について | 07年の「アクションプログラム」に基づく08年度「後発医薬品品質確保対策事業」検査結果報告書．国立医薬品食品衛生研究所他によるロキソプロフェン他計31成分を含む市場にある医薬品計876品目の品質検査. その結果，2成分2品目が溶出規格から逸脱，自主回収措置. |
| 89 | 全国健康保険協会（協会けんぽ）<br>ジェネリック医薬品使用促進担当者会議 | 09年<br>10月29日 | | 差額通知 | ジェネリック医薬品に切り替えた場合の自己負担軽減額等の通知に関する業務について | GE自己負担軽減額通知サービスの概要及び10年1月から6月までに47都道府県で実施していくことを通知. |



無断転載禁止

| No | 発出元 | 発出日 | 通知番号 | テーマ | 通知・提言名 | 内　　容 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 90 | 厚労省<br>中医協・診療報酬改定結果検証部会 | 09年<br>11月10日 | 中医協　検2-6<br>21.11.10 | 使用状況 | 平成20年度診療報酬改定の結果検証に係わる特別調査(平成21年度)<br>「後発医薬品の使用状況調査結果概要(速報)」 | 後発医薬品使用状況調査(09年7月実施)報告速報.<br>・GEへの変更可処方せん68.5%（前回65.6%）<br>・先発品をGEに変更した処方せん5.5%（前回6.1%）<br>・全処方せん中，68.5%×5.5%＝3.8%のみGEへ変更と極めて低い<br>・代替調剤にあまり積極的に取り組んでいない薬局33.2%<br>・変更不可欄に処方医の署名が90%以上ある医療機関数16%（前回24%）<br>・GE調剤体制加算取得薬局：80%<br>・GE備蓄率：16.3%(145/890品目)<br>・GE認知度：72.4% |
| 91 | 行政刷新会議<br>「事業仕分け」 | 09年<br>11月11日 | 「事業仕分け」<br>評決結果 | 薬価制度 | 後発品のある先発品などの薬価の見直し | 評決結果.<br>・先発品薬価をGE薬価を目指して見直し<br>・市販類似薬は保険外(ただし範囲については十分議論) |
| 92 | 厚労省<br>中医協・診療報酬基本問題小委員会 | 09年<br>11月20日 | 中医協　診-1<br>21.11.20 | 診療報酬改定 | 後発医薬品の使用促進のための環境整備―第4. 論点 | GE使用促進策について診療報酬上の論点提示，検討することを了承.<br>・GE調剤体制加算：加算要件のGE調剤率算定ベースを処方せん枚数ベースから品目数ベースへ<br>・剤形・規格の違いに関わらず代替調剤可．処方医確認不要.<br>例えば，10mg錠 →5mg 2錠，10mgカプセル→10mg錠，OD錠→普通錠<br>・処方医が患者にGEを説明する取組 |
| 93 | 厚労省<br>医政局経済課 | 09年<br>11月25日 | | 患者意識調査 | 後発医薬品の安心使用にかかる意識調査―報告書―平成20年度 | 厚労省が三菱UFGリサーチ＆コンサルティングに委託していた国民のGEに対する意識調査結果を発表した.<br>・薬局でGEを勧められたのは12%と低い<br>・「積極的に使用したい」22% +「出来れば使用したい」56%＝77%と高い<br>・「GEの効き目に満足」42% +「どちらかというと満足」29%＝71%と高い |
| 94 | 厚労省<br>中医協・総会 | 09年<br>12月2日 | 中医協　総-1-1<br>21.12.2 | 薬価調査 | 医薬品価格調査(薬価本調査)の速報について | 09年9月取引分の調査(07年9月，05年9月)．<br>・GEシェア：数量ベース20.2%（18.7%，16.8%），金額ベース7.7%（6.6%，5.9%）<br>・平均薬価乖離率：8.4%（6.9%，8.0%） |



無断転載禁止

| No | 発出元 | 発出日 | 通知番号 | テーマ | 通知・提言名 | 内　　容 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 95 | 厚労省 | 09年<br>12月25日 | 記者会見 | 10年度予算案 | 10年度後発医薬品使用促進政府予算案 | 10年度GE使用促進政府予算案.<br>計4.2億 円(09年 度 予 算9.2億 円 )<br>(「GE希望カード」分約5億円の減額)<br>・GE使用促進対策費(医政局):138百万円(115百万円)<br>都道府県協議会，地域薬局GE取扱リスト，パンフ・リーフ作成，講演会等<br>・GE品質情報提供等推進費(医薬食品局):143百万円(145百万円)<br>GE品質試験実施・公表等<br>・GE使用状況調査経費(保険局):13百万円(新規)<br>「変更不可」処方せんの状況調査<br>・診療内容・薬剤使用状況調査費(保険局):4百万円(6百万円)<br>欧米におけるGEの使用状況調査<br>・GE周知事業経費(保険局):83百万円(608百万円)<br>「GE希望カード」(10年度は後期高齢者分のみ)等 |
| 96 | 厚労省<br>中医協・総会 | 10年<br>1月13日<br>告示3月<br>施行日<br>4月1日 | 中医協　総-1<br>22.1.13 | 診療報酬改定 | 平成22年診療報酬改定について | 10年度診療報酬改定確定.<br>・全体改定率：+0.19%<br>・調剤：+0.52%<br>・薬価改定率:薬価ベースで－5.75% |
| 97 | 厚労省<br>中医協・総会 | 10年<br>1月13日<br>告示3月<br>施行日<br>4月1日 | 中医協　総-2<br>22.1.13 | 薬価制度 | 平成22年度薬価制度改革の骨子 | 10年度薬価制度改革の骨子.<br>・「新薬創出・適応外薬解消等促進加算」新設(日薬連提案「薬価維持特例」を変更):市場実勢価格の薬価に対する乖離率が，全既収載医薬品の加重平均乖離率を超えないGEの無い新薬に，「加重平均乖離率－2%」×0.8を加算．改定前薬価が上限．適応外薬等の開発・上市が前提．当面，10年度のみ適用<br>・バイオ後続品薬価：先行バイオ医薬品の0.7倍を基本に，臨床試験の充実度に応じて10%を上限として加算 |
| 98 | 厚労省<br>中医協・総会 | 10年<br>1月13日<br>告示3月<br>施行日<br>4月1日 | 中医協　総-3<br>22.1.13 | ・診療報酬改定<br>・療担規則改正 | 後発医薬品の使用促進のための環境整備の骨子 | GE使用促進のための環境整備確定.<br>・GE調剤体制加算：算出ベースを数量ベースに変更し，GEの使用割合が20%以上，25%以上及び30%以上の場合に段階的な加算，特に25%以上及び30%以上の場合を重点的に評価<br>・剤形・規格違いの代替調剤可：例えば，10mg錠 →5mg 2錠，10mgカプセル→10mg錠，OD錠→普通錠．但し，変更により薬剤料が増加する場合は不可．処方医へ情報提供<br>・GE積極使用体制加算：GE採用品目数の割合が20%以上の医療機関には，薬剤料を包括外で算定している入院患者入院基本料に加算して評価<br>・処方医GE説明：療担規則を改正して，処方医は患者がGEを選択しやすくするために説明等の対応に努めなければならない旨規定 |



無断転載禁止

| No | 発出元 | 発出日 | 通知番号 | テーマ | 通知・提言名 | 内　　容 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 99 | 厚労大臣 | 10 年<br>1 月 15 日 | 厚生労働省発保<br>0115 第 1 号 | 診療報酬改定 | 厚労大臣から中医協会長宛諮問書（平成 22 年度診療報酬改定について） | 厚労大臣から中医協会長宛診療報酬改定等を諮問 . |
| 100 | 厚労省<br>中医協・総会 | 10 年<br>2 月 12 日<br>施行日<br>4 月 1 日 | 中医協　総 -1<br>22.2.12 | ・診療報酬改定<br>・「療担」規則改正 | 中医協から厚労大臣宛答申書（平成 22 年度診療報酬改定について） | 厚労大臣宛 10 年度診療報酬改定について答申 .<br>上記 No 96, 97, 98 通りで診療点数は下記のとおり .<br>・GE 調剤体制加算：GE の使用割合が 20％以上の場合 6 点（60 円），25%以上 13 点（130 円）及び 30%以上 17 点（170 円）加算 . 但し，先発品よりも薬価が高い GE（テオロング錠等）は本加算対象から除外 .<br>・GE 使用体制加算（入院初日）：GE 採用品目数の割合が 20%以上の医療機関には，薬剤料を包括外で算定している入院患者の入院基本料に入院初日に限り 30 点（300 円）加算（新設）. |
| 101 | 日本ジェネリック製薬協会（GE 薬協） | 10 年<br>3 月 23 日<br>施行日<br>4 月 1 日 | 記者会見 | 情報提供 | ジェネリック医薬品情報提供システム | 日本ジェネリック製薬協会のホームページで GE に関する下記情報を提供.<br>①製品情報：成分名，先発医薬品名，GE 名から GE 情報（添付文書，インタビューフォーム，生物学的同等性，溶出試験，配合変化試験，安定性試験，製剤写真等）. 関係会社へリンクし，問合せ，資料請求可.<br>②品質関連文献：国立医薬品食品衛生研究所で検討されている GE 文献，学会報告等.<br>③患者負担：薬剤費，患者負担，差額計算. |



無断転載禁止

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

# ツロブテロール貼付剤〈掲載一覧〉

| 配列順 | 製剤名（全て 0.5 mg・1 mg・2 mg 貼付剤） | 製造販売元 | ページ |
|---|---|---|---|
| 1 | ツロブテロールテープ「オーハラ」 | 大原薬品工業株式会社 | 179 |
| 2 | ツロブテロールテープ「サワイ」 | 沢井製薬株式会社 | 182 |
| 3 | セキナリンテープ | ジェイドルフ製薬株式会社 | 185 |
| 4 | ツロブテロールテープ「SN」 | シオノケミカル株式会社 | 188 |
| 5 | ツロブニストテープ | 高田製薬株式会社 | 191 |
| 6 | ツロブテロールテープ「テイコク」 | 帝國製薬株式会社 | 194 |
| 7 | ツロブテロールテープ「日医工」 | 日医工株式会社 | 197 |
| 8 | ツロブテロールテープ「EMEC」 | ニプロパッチ株式会社 | 200 |
| 9 | ツロブテロールテープ「NP」 | ニプロファーマ株式会社 | 203 |
| 10 | ツロブテロールテープ「HMT」 | 久光製薬株式会社 | 206 |
| 11 | ツロブテロールテープ「MED」 | メディサ新薬株式会社 | 209 |
| 12 | ツロブテンテープ | 祐徳薬品工業株式会社 | 212 |

注）製造販売元の社名 50 音順にて配列した.



無断転載禁止

〔付　　録〕

# ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験データ情報集

日本ジェネリック医薬品学会代表理事　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3回目として，ツロブテロール貼付剤（テープ剤）について情報の提供をお願いし，回答のあった全メーカの情報を掲載しております．



無断転載禁止

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 |
|---|---|
| ツロブテロールテープ 0.5「EMEC」・同 1・同 2 | エルメッドエーザイ株式会社 |
| ツロブテロールテープ 0.5「オーハラ」・同 1・同 2 | 大原薬品工業株式会社 |
| ツロブテロールテープ 0.5 mg「QQ」・同 1 mg・同 2 mg | 救急薬品工業株式会社 |
| ツロブテロールテープ 0.5 mg「MED」・同 1 mg・同 2 mg | キョーリンリメディオ株式会社 |
| ツロブテロールテープ 0.5 mg「QQ」・同 1 mg・同 2 mg | 興和テバ株式会社 |
| ツロブテロールテープ 0.5 mg「サワイ」・同 1 mg・同 2 mg | 沢井製薬株式会社 |
| セキナリンテープ 0.5 mg・同 1 mg・同 2 mg | ジェイドルフ製薬株式会社 |
| ツロブテロールテープ 0.5 mg「SN」・同 1 mg・同 2 mg | シオノケミカル株式会社 |
| ツロブテロールテープ 0.5 mg「SN」・同 1 mg・同 2 mg | 大洋薬品工業株式会社 |
| ツロブニストテープ 0.5 mg・同 1 mg・同 2 mg | 高田製薬株式会社 |
| ツロブテロールテープ 0.5 mg「テイコク」・同 1 mg・同 2 mg | 帝國製薬株式会社 |
| セキナリンテープ 0.5 mg・同 1 mg・同 2 mg | 東和薬品株式会社 |
| ツロブテロールテープ 0.5 mg「日医工」・同 1 mg・同 2 mg | 日医工株式会社 |
| ツロブテロールテープ 0.5「EMEC」・同 1・同 2 | ニプロパッチ株式会社 |
| ツロブテロールテープ 0.5 mg「NP」・同 1 mg・同 2 mg | ニプロファーマ株式会社 |
| ツロブニストテープ 0.5 mg・同 1 mg・同 2 mg | 日本化薬株式会社 |
| ツロブテンテープ 0.5 mg・同 1 mg・同 2 mg | 日本ケミファ株式会社 |
| ツロブテロールテープ 0.5 mg「HMT」・同 1 mg・同 2 mg | 久光製薬株式会社 |
| ツロブテロールテープ 0.5 mg「HMT」・同 1 mg・同 2 mg | 明治製菓株式会社 |
| ツロブテロールテープ 0.5 mg「MED」・同 1 mg・同 2 mg | メディサ新薬株式会社 |
| ツロブテンテープ 0.5 mg・同 1 mg・同 2 mg | 祐徳薬品工業株式会社 |
| セキナリンテープ 0.5 mg・同 1 mg・同 2 mg | 和光堂株式会社 |

注）情報提供依頼先の社名 50 音順

ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験データ情報集
バックナンバー

ジェネリック研究 第 2 巻 第 2 号（2008 ; 2 : 196-269）　アムロジピンベシル酸塩製剤

ジェネリック研究 第 3 巻 第 1 号（2009 ; 3 : 078-108）　プランルカスト水和物製剤



無断転載禁止

# 生物学的同等性試験データの読み方

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

## 薬物血中濃度測定によって得られた比較項目，AUC，Cmax

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

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

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

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



無断転載禁止

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目的で行っている．

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

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



無断転載禁止

物理化学的特性が変化していないことを，更に，溶出挙動の同等性から判断するという構成を採用している．

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

以下，生物学的同等性試験を進めるステップに沿って，解説する．

### 標準製剤の選択

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

### 試験製剤

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

### 被験者の選択

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

### 予試験

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

### 経口通常製剤

#### 試験条件

原則的には，空腹時投与条件で試験を行う．但し，用法に食後投与が規定され，かつ，空腹時投与した場合，被験者への副作用の危険性が高まるおそれがある場合や，血中薬物濃度が低すぎ測定出来ない場合に限って，食後投与条件で試験を行うとしている．この場合にも，食餌は脂肪含量が低いものと



無断転載禁止

し，しかも，食餌摂取 30 分後に製剤を投与し，可能な限り製剤が食餌の影響を受けないように規定している．

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

### 本試験データに基づく生物学的同等性の評価

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

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

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

### 溶出挙動の比較

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

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

## 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．



無断転載禁止

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

### 口腔内崩壊錠

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

### 溶出試験

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

### 全身適用を目的とした貼付剤の生物学的同等性評価

#### 評価パラメータ，評価方法，評価基準

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

#### 放出速度

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

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

詳しくは，平成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，2008；2：50-66に掲載している．



無断転載禁止

# ツロブテロールテープ 0.5「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：2007 年 3 月 15 日

有効成分 1 枚中：ツロブテロール 0.5 mg　　剤形：貼付剤
標準製剤：ホクナリンテープ 0.5 mg（製造販売元：アボットジャパン株式会社）　　剤形：貼付剤
ロット番号：3GA8

添加剤

| | |
|---|---|
| ツロブテロールテープ 0.5「オーハラ」[a] 1 枚中 | スチレン･イソプレン･スチレンブロック共重合体，テルペン樹脂，軽質流動パラフィン，ポリブテン，ミリスチン酸イソプロピル |
| ホクナリンテープ 0.5 mg [b] 1 枚中 | ポリイソブチレン，ポリブテン，脂環族飽和炭化水素樹脂 |

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 $AUC_{0\text{-}48\,h}$ 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

テープ 1 枚（ツロブテロール 0.5 mg）を絶食の健康成人男性 12 名の胸部に 24 時間貼付し，血漿中ツロブテロール濃度を測定

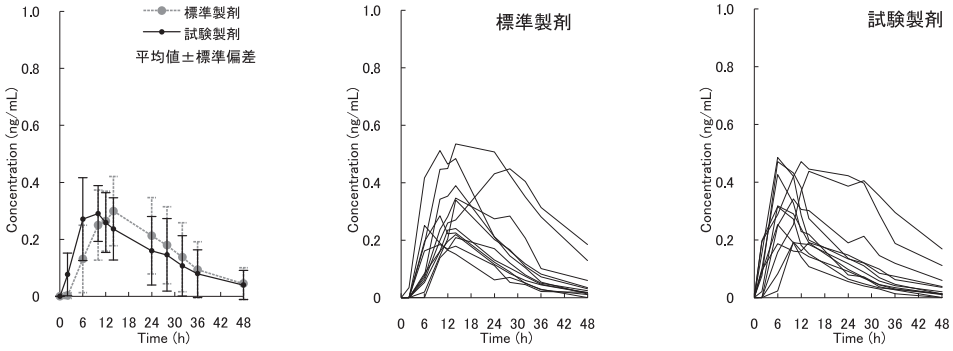



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度（48 h までを表示）

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 | | 0.33 ± 0.12 | 0.34 ± 0.12 | 0.969（0.873 - 1.218） |
| $AUC_{0\text{-}48\,h}$, ng･h/mL | | 7.38 ± 3.90 | 7.14 ± 3.66 | 1.026（0.878 - 1.080） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 13.5 ± 5.3 | 8.2 ± 2.9 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期，h | 8.8 ± 2.5 | 10.3 ± 2.7 | 有意差無 [a] |

a）F 検定

## 放出試験

規格：60 分 70％以上（パドル法 50 rpm，水，500 mL，32℃）
試料：ツロブテロール 0.5 mg



無断転載禁止

# ツロブテロールテープ 1「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：2007 年 3 月 15 日

有効成分 1 枚中：ツロブテロール 1 mg　　剤形：貼付剤
標準製剤：ホクナリンテープ 1 mg（製造販売元：アボットジャパン株式会社）　　剤形：貼付剤
ロット番号：3GAK

添加剤

| | |
|---|---|
| ツロブテロールテープ 1「オーハラ」[a] 1 枚中 | スチレン･イソプレン･スチレンブロック共重合体，テルペン樹脂，軽質流動パラフィン，ポリブテン，ミリスチン酸イソプロピル |
| ホクナリンテープ 1 mg [b] 1 枚中 | ポリイソブチレン，ポリブテン，脂環族飽和炭化水素樹脂 |

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 $AUC_{0\text{-}48\,h}$ 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

テープ 1 枚（ツロブテロール 1 mg）を絶食の健康成人男性 12 名の胸部に 24 時間貼付し，血漿中ツロブテロール濃度を測定

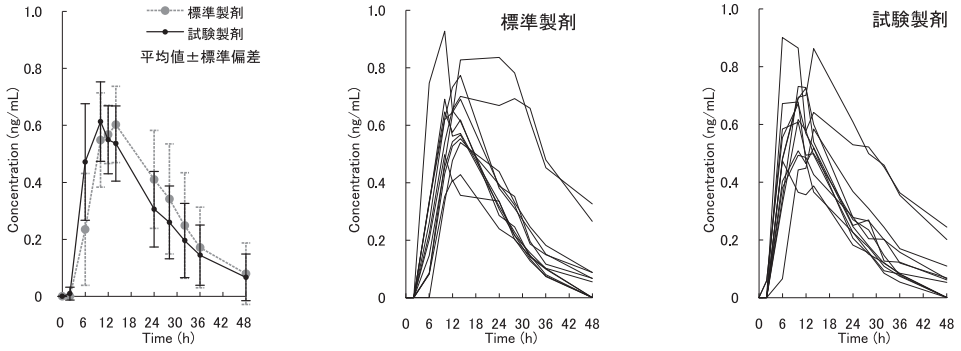



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度（48 h までを表示）

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 | | 0.65 ± 0.15 | 0.66 ± 0.14 | 0.988（0.954 - 1.074） |
| $AUC_{0\text{-}48\,h}$, ng · h/mL | | 14.44 ± 5.03 | 13.60 ± 4.00 | 1.045（0.912 - 1.000） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 13.3 ± 3.8 | 10.8 ± 2.9 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期，h | 9.6 ± 3.9 | 10.2 ± 3.9 | 有意差無 [a] |

a）F 検定

## 放出試験

規格：60 分 70 % 以上（パドル法 50 rpm，水，500 mL，32℃）
試料：ツロブテロール 1 mg



無断転載禁止

# ツロブテロールテープ２「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：2007 年 3 月 15 日

有効成分 1 枚中：ツロブテロール 2 mg　　剤形：貼付剤
標準製剤：ホクナリンテープ 2 mg（製造販売元：アボットジャパン株式会社）　　剤形：貼付剤
ロット番号：3GE1

添加剤

| | |
|---|---|
| ツロブテロールテープ 2「オーハラ」[a] 1 枚中 | スチレン･イソプレン･スチレンブロック共重合体，テルペン樹脂，軽質流動パラフィン，ポリブテン，ミリスチン酸イソプロピル |
| ホクナリンテープ 2 mg [b] 1 枚中 | ポリイソブチレン，ポリブテン，脂環族飽和炭化水素樹脂 |

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 $AUC_{0\text{-}48\,h}$ 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

テープ 1 枚（ツロブテロール 2 mg）を絶食の健康成人男性 12 名の胸部に 24 時間貼付し，血漿中ツロブテロール濃度を測定

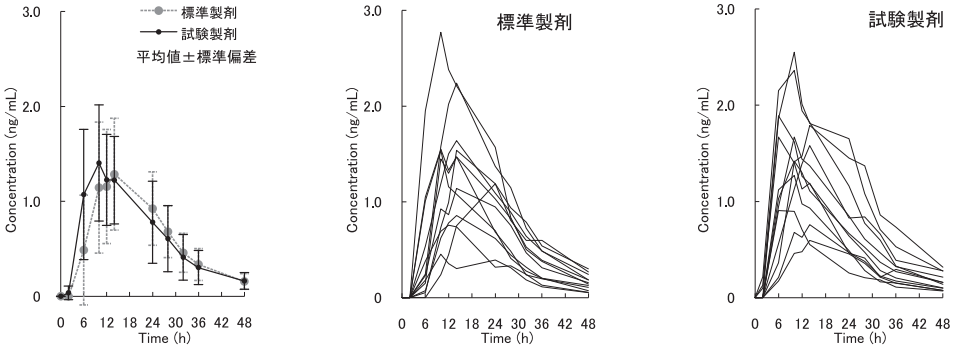



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度（48 h までを表示）

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 | | 1.43 ± 0.63 | 1.54 ± 0.60 | 0.904（0.981 - 1.224） |
| $AUC_{0\text{-}48\,h}$, ng · h/mL | | 30.10 ± 12.33 | 31.37 ± 13.23 | 0.960（0.943 - 1.148） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 13.3 ± 3.8 | 10.3 ± 3.2 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期，h | 10.1 ± 1.9 | 11.2 ± 1.7 | 有意差無 [a] |

a）F 検定

## 放出試験

規格：60 分 70 % 以上（パドル法 50 rpm，水，500 mL，32℃）
試料：ツロブテロール 2 mg



無断転載禁止

# ツロブテロールテープ 0.5 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：2006 年 3 月 15 日

有効成分 1 枚中：ツロブテロール 0.5 mg　　剤形：貼付剤
標準製剤：ホクナリンテープ 0.5 mg（製造販売元：アボットジャパン株式会社）　　剤形：貼付剤
ロット番号：3M28

添加剤

| | |
|---|---|
| ツロブテロールテープ 0.5mg「サワイ」[a] 1 枚中 | オレイン酸，脂環族飽和炭化水素樹脂，ジブチルヒドロキシトルエン，スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体，ポリブテン，流動パラフィン |
| ホクナリンテープ 0.5 mg [b] 1 枚中 | ポリイソブチレン，ポリブテン，脂環族飽和炭化水素樹脂 |

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 $AUC_{0\text{-}48\,h}$ 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

テープ 1 枚（ツロブテロール 0.5 mg）を絶食の健康成人男性 23 名の胸部に 24 時間貼付し，血漿中ツロブテロール濃度を測定

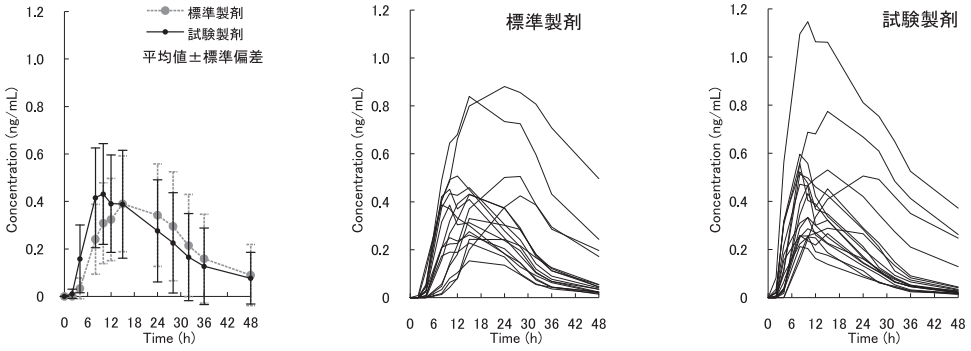



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度（48 h までを表示）

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 | | 0.42 ± 0.20 | 0.48 ± 0.22 | 1.13（1.05 - 1.22） |
| $AUC_{0\text{-}48\,h}$, ng · h/mL | | 10.67 ± 7.26 | 10.75 ± 7.65 | 0.99（0.93 - 1.06） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | —— | —— | —— |
| | 消失半減期，h | —— | —— | —— |



無断転載禁止

# ツロブテロールテープ 1 mg「サワイ」

製造販売元：沢井製薬株式会社
製造販売承認年月日：2006 年 3 月 15 日

有効成分 1 枚中：ツロブテロール 1 mg　　剤形：貼付剤
標準製剤：ホクナリンテープ 1 mg（製造販売元：アボットジャパン株式会社）　　剤形：貼付剤
ロット番号：3N5K

添加剤

| | |
|---|---|
| ツロブテロールテープ 1 mg「サワイ」[a] 1 枚中 | オレイン酸，脂環族飽和炭化水素樹脂，ジブチルヒドロキシトルエン，スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体，ポリブテン，流動パラフィン |
| ホクナリンテープ 1 mg [b] 1 枚中 | ポリイソブチレン，ポリブテン，脂環族飽和炭化水素樹脂 |

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 $AUC_{0\text{-}48\,h}$ 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

テープ 1 枚（ツロブテロール 1 mg）を絶食の健康成人男性 24 名の胸部に 24 時間貼付し，血漿中ツロブテロール濃度を測定

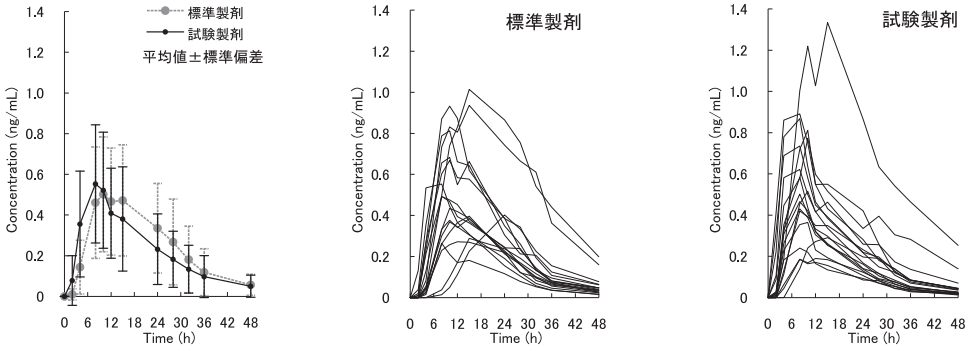



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度（48 h までを表示）

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 | | 0.56 ± 0.27 | 0.59 ± 0.32 | 1.02（0.90 - 1.15） |
| $AUC_{0\text{-}48\,h}$, ng · h/mL | | 12.10 ± 7.35 | 11.09 ± 6.86 | 0.90（0.82 - 1.00） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | —— | —— | —— |
| | 消失半減期，h | —— | —— | —— |



無断転載禁止

# ツロブテロールテープ２mg「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：2006 年 3 月 15 日

有効成分 1 枚中：ツロブテロール 2 mg　　剤形：貼付剤
標準製剤：ホクナリンテープ 2 mg（製造販売元：アボットジャパン株式会社）　　剤形：貼付剤
ロット番号：3FP1

添加剤

| | |
|---|---|
| ツロブテロールテープ 2 mg「サワイ」[a] 1 枚中 | オレイン酸，脂環族飽和炭化水素樹脂，ジブチルヒドロキシトルエン，スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体，ポリブテン，流動パラフィン |
| ホクナリンテープ 2 mg [b] 1 枚中 | ポリイソブチレン，ポリブテン，脂環族飽和炭化水素樹脂 |

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 $AUC_{0\text{-}48\,h}$ 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

テープ 1 枚（ツロブテロール 2 mg）を絶食の健康成人男性 24 名の胸部に 24 時間貼付し，血漿中ツロブテロール濃度を測定

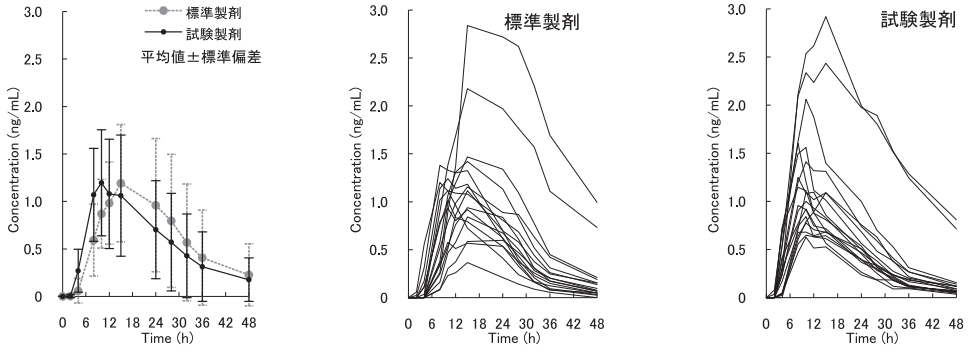



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度（48 h までを表示）

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 | | 1.24 ± 0.63 | 1.29 ± 0.60 | 1.04（0.94 - 1.15） |
| $AUC_{0\text{-}48\,h}$, ng · h/mL | | 29.65 ± 20.62 | 27.62 ± 18.77 | 0.94（0.86 - 1.03） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | —— | —— | —— |
| | 消失半減期，h | —— | —— | —— |



無断転載禁止

# セキナリンテープ 0.5 mg

製造販売元：ジェイドルフ製薬株式会社
製造販売承認年月日：2006 年 3 月 15 日

有効成分 1 枚中：ツロブテロール 0.5mg　　剤形：貼付剤
標準製剤：ホクナリンテープ 0.5 mg（製造販売元：アボットジャパン株式会社）　　剤形：貼付剤
ロット番号：3H48

添加剤

| | |
|---|---|
| セキナリンテープ 0.5 mg [a] 1 枚中 | アクリル酸 2 - エチルヘキシル・メタクリル酸 2 - エチルヘキシル・メタクリル酸ドデシルコポリマー，オクチルドデカノール |
| ホクナリンテープ 0.5 mg [b] 1 枚中 | ポリイソブチレン，ポリブテン，脂環族飽和炭化水素樹脂 |

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 $AUC_{0\text{-}48\,h}$ 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

テープ 4 枚（ツロブテロール 2 mg）を絶食の健康成人男性 16 名の胸部に 24 時間貼付し，血漿中ツロブテロール濃度を測定

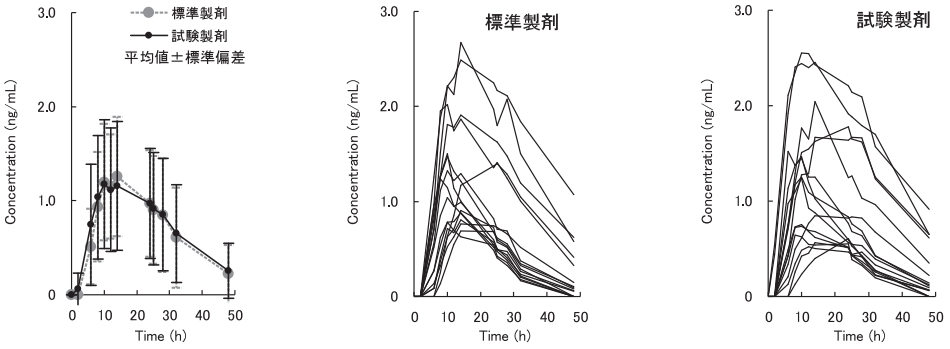



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度（48 h までを表示）

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 | | 1.37 ± 0.62 | 1.29 ± 0.67 | 0.903（0.819 - 0.996） |
| $AUC_{0\text{-}48\,h}$, ng · h/mL | | 33.45 ± 21.08 | 34.70 ± 22.91 | 1.004（0.932 - 1.082） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 12.8 ± 3.9 | 13.4 ± 5.9 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期，h | 9.33 ± 4.11 | 10.45 ± 3.36 | 有意差無 [a] |

a）F 検定

## 放出試験

規格：3 時間 20 ～ 40 %，8 時間 40 ～ 60 %，24 時間 70 % 以上（パドル法 50 rpm，水，500 mL，32℃）
試料：ツロブテロール 0.5 mg



無断転載禁止

# セキナリンテープ 1 mg

製造販売元：ジェイドルフ製薬株式会社
製造販売承認年月日：2006 年 3 月 15 日

有効成分 1 枚中：ツロブテロール 1 mg　　剤形：貼付剤
標準製剤：ホクナリンテープ 1 mg（製造販売元：アボットジャパン株式会社）　剤形：貼付剤
ロット番号：3M1K

添加剤

| | |
|---|---|
| セキナリンテープ 1 mg [a] 1 枚中 | アクリル酸 2 - エチルヘキシル・メタクリル酸 2 - エチルヘキシル・メタクリル酸ドデシルコポリマー，オクチルドデカノール |
| ホクナリンテープ 1 mg [b] 1 枚中 | ポリイソブチレン，ポリブテン，脂環族飽和炭化水素樹脂 |

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 $AUC_{0\text{-}48\,h}$ 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

テープ 2 枚（ツロブテロール 2 mg）を絶食の健康成人男性 15 名の胸部に 24 時間貼付し，血漿中ツロブテロール濃度を測定

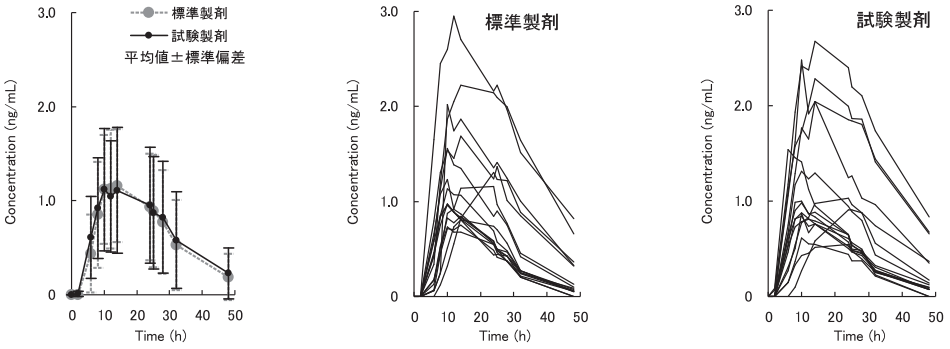



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度（48 h までを表示）

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 | | 1.29 ± 0.61 | 1.25 ± 0.68 | 0.942（0.856 - 1.037） |
| $AUC_{0\text{-}48\,h}$, ng · h/mL | | 30.73 ± 19.94 | 32.15 ± 21.72 | 1.027（0.949 - 1.112） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 13.3 ± 4.7 | 13.3 ± 6.0 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期，h | 9.07 ± 2.90 | 10.03 ± 3.13 | 有意差無 [a] |

a）F 検定

## 放出試験

規格：3 時間 20 ～ 40 %，8 時間 40 ～ 60 %，24 時間 70 % 以上（パドル法 50 rpm，水，500 mL，32℃）
試料：ツロブテロール 1 mg



無断転載禁止

# セキナリンテープ２mg

製造販売元：ジェイドルフ製薬株式会社
製造販売承認年月日：2006 年 3 月 15 日

有効成分 1 枚中：ツロブテロール 2 mg　　剤形：貼付剤
標準製剤：ホクナリンテープ 2 mg（製造販売元：アボットジャパン株式会社）　　剤形：貼付剤
ロット番号：3H71

添加剤

| | |
|---|---|
| セキナリンテープ 2 mg [a] 1 枚中 | アクリル酸 2 - エチルヘキシル・メタクリル酸 2 - エチルヘキシル・メタクリル酸ドデシルコポリマー，オクチルドデカノール |
| ホクナリンテープ 2 mg [b] 1 枚中 | ポリイソブチレン，ポリブテン，脂環族飽和炭化水素樹脂 |

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 $AUC_{0\text{-}48\,h}$ 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

テープ 1 枚（ツロブテロール 2 mg）を絶食の健康成人男性 24 名の胸部に 24 時間貼付し，血漿中ツロブテロール濃度を測定

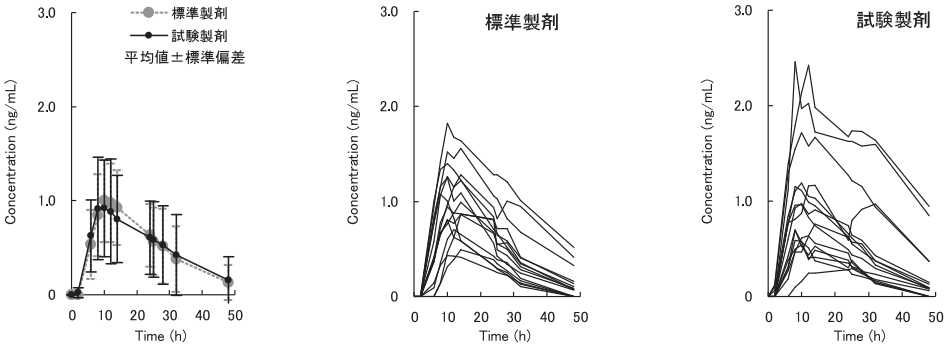



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度（48 h までを表示）

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 | | 1.10 ± 0.43 | 1.03 ± 0.57 | 0.890（0.801 - 0.989） |
| $AUC_{0\text{-}48\,h}$, ng · h/mL | | 23.92 ± 13.18 | 24.15 ± 17.14 | 0.947（0.868 - 1.033） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 11.3 ± 2.0 | 10.9 ± 4.4 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期，h | 9.39 ± 3.20 | 10.22 ± 4.23 | 有意差無 [a] |

a）F 検定

## 放出試験

規格：3 時間 20 ～ 40 %，8 時間 40 ～ 60 %，24 時間 70 % 以上（パドル法 50 rpm，水，500 mL，32℃）
試料：ツロブテロール 2 mg



無断転載禁止

# ツロブテロールテープ 0.5 mg「SN」

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 枚中：ツロブテロール 0.5 mg　　剤形：貼付剤
標準製剤：ホクナリンテープ 0.5 mg（製造販売元：アボットジャパン株式会社）　　剤形：貼付剤
ロット番号：1200-0120

添加剤

| | |
|---|---|
| ツロブテロールテープ 0.5 mg「SN」[a] 1 枚中 | 脂環族飽和炭化水素樹脂，水素添加ロジングリセリンエステル，スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体，その他 1 成分 |
| ホクナリンテープ 0.5 mg [b] 1 枚中 | ポリイソブチレン，ポリブテン，脂環族飽和炭化水素樹脂 |

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 $AUC_{0\text{-}48\,h}$ 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

テープ 4 枚（ツロブテロール 2 mg）を絶食の健康成人男性 10 名の背部に 24 時間貼付し，血清中ツロブテロール濃度を測定

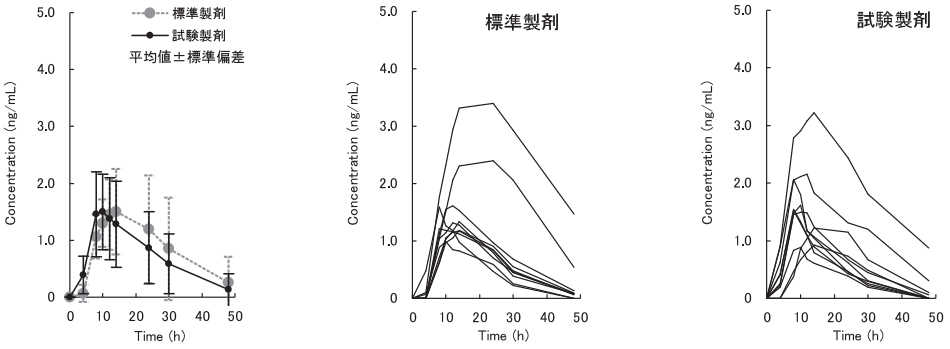



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血清中薬物濃度及び個々の被験者の血清中濃度（48 h までを表示）

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 | | 1.62 ± 0.74 | 1.66 ± 0.69 | 0.984（0.847 - 1.142） |
| $AUC_{0\text{-}48\,h}$, ng · h/mL | | 40.02 ± 29.34 | 34.56 ± 22.96 | 1.112（1.022 - 1.211） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 14.00 ± 5.73 | 10.80 ± 2.53 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期，h | 13.51 ± 5.66 | 15.04 ± 5.55 | 有意差無 [a] |

a）F 検定

## 放出試験

規格：3 時間 40 ～ 60 %，8 時間 70 % 以上（パドル法 50 rpm，pH6.8，900 mL，32℃）
試料：ツロブテロール 0.5 mg



無断転載禁止

# ツロブテロールテープ 1 mg「SN」

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 枚中：ツロブテロール 1 mg　　剤形：貼付剤
標準製剤：ホクナリンテープ 1 mg（製造販売元：アボットジャパン株式会社）　　剤形：貼付剤
ロット番号：1201-0120

添加剤

| | |
|---|---|
| ツロブテロールテープ 0.5 mg「SN」[a] 1 枚中 | 脂環族飽和炭化水素樹脂，水素添加ロジングリセリンエステル，スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体，その他 1 成分 |
| ホクナリンテープ 0.5 mg [b] 1 枚中 | ポリイソブチレン，ポリブテン，脂環族飽和炭化水素樹脂 |

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 $AUC_{0\text{-}48\,h}$ 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

テープ 4 枚（ツロブテロール 2 mg）を絶食の健康成人男性 8 名の背部に 24 時間貼付し，血清中ツロブテロール濃度を測定

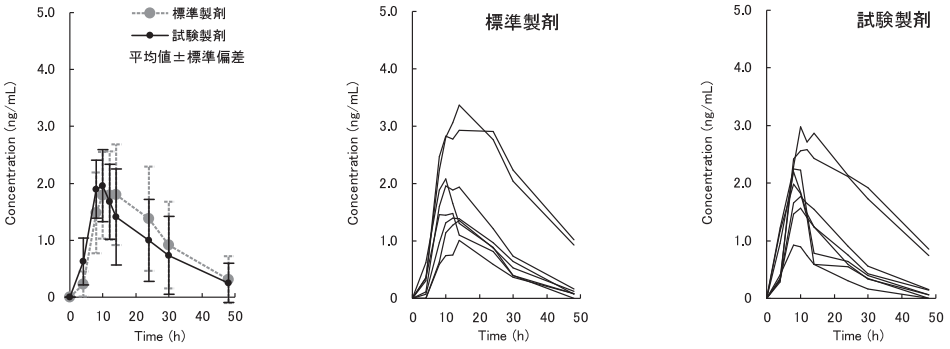



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血清中薬物濃度及び個々の被験者の血清中濃度（48 h までを表示）

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 | | 1.95 ± 0.82 | 2.03 ± 0.63 | 1.068（0.952 - 1.186） |
| $AUC_{0\text{-}48\,h}$, ng · h/mL | | 48.15 ± 30.21 | 31.91 ± 18.40 | 0.908（0.829 - 9.993） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 12.50 ± 1.77 | 9.75 ± 1.98 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期，h | 14.63 ± 5.39 | 14.01 ± 3.18 | 有意差無 [a] |

a）F 検定

## 放出試験

規格：3 時間 40 ～ 60 %，8 時間 70 % 以上（パドル法 50 rpm，pH6.8，900 mL，32℃）
試料：ツロブテロール 1 mg



無断転載禁止

# ツロブテロールテープ２mg「SN」

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 枚中：ツロブテロール 2 mg　　剤形：貼付剤
標準製剤：ホクナリンテープ 2 mg（製造販売元：アボットジャパン株式会社）　　剤形：貼付剤
ロット番号：1202-0120

添加剤

| | |
|---|---|
| ツロブテロールテープ 2 mg「SN」[a] 1 枚中 | 脂環族飽和炭化水素樹脂，水素添加ロジングリセリンエステル，スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体，その他 1 成分 |
| ホクナリンテープ 2 mg [b] 1 枚中 | ポリイソブチレン，ポリブテン，脂環族飽和炭化水素樹脂 |

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 $AUC_{0\text{-}48\,h}$ 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

テープ 1 枚（ツロブテロール 2 mg）を絶食の健康成人男性 10 名の背部に 24 時間貼付し，血清中ツロブテロール濃度を測定

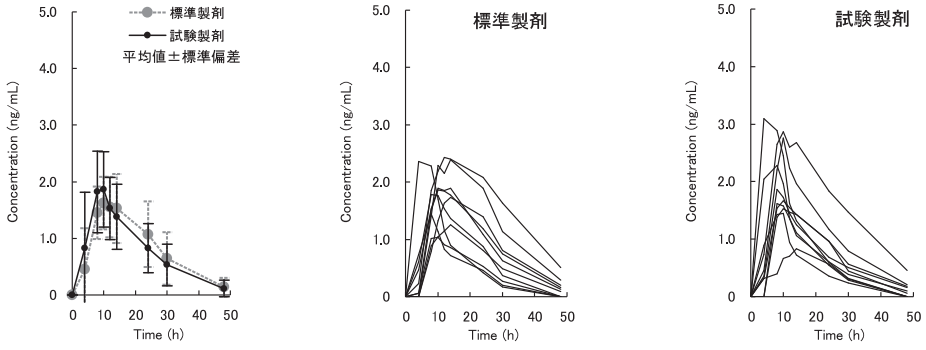



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血清中薬物濃度及び個々の被験者の血清中濃度（48 h までを表示）

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 | | 1.82 ± 0.48 | 2.00 ± 0.73 | 1.063（0.952 - 1.186） |
| $AUC_{0\text{-}48\,h}$, ng · h/mL | | 39.24 ± 16.03 | 37.85 ± 16.03 | 0.965（0.901 - 1.033） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 10.80 ± 3.43 | 9.20 ± 2.53 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期，h | 12.81 ± 2.26 | 13.73 ± 2.52 | 有意差無 [a] |

a）F 検定

## 放出試験

規格：3 時間 40 ～ 60 %，8 時間 70 % 以上（パドル法 50 rpm，pH6.8，900 mL，32℃）
試料：ツロブテロール 2 mg



無断転載禁止

# ツロブニストテープ 0.5 mg

製造販売元：高田製薬株式会社
製造販売承認年月日：2006 年 3 月 15 日

有効成分 1 枚中：ツロブテロール 0.5 mg　　剤形：貼付剤
標準製剤：ホクナリンテープ 0.5 mg（製造販売元：アボットジャパン株式会社）　　剤形：貼付剤
ロット番号：3H38

添加剤

| | |
|---|---|
| ツロブニストテープ 0.5 mg [a] 1 枚中 | ミリスチン酸イソプロピル，アクリル酸 2 - エチルヘキシル・ジアセトンアクリルアミド・メタクリル酸アセトアセトキシエチル・メタクリル酸メチル共重合体溶液 |
| ホクナリンテープ 0.5 mg [b] 1 枚中 | ポリイソブチレン，ポリブテン，脂環族飽和炭化水素樹脂 |

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 $AUC_{0\text{-}48\,h}$ 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

テープ 4 枚（ツロブテロール 2 mg）を絶食の健康成人男性 24 名の前胸部に 24 時間貼付し，血漿中ツロブテロール濃度を測定

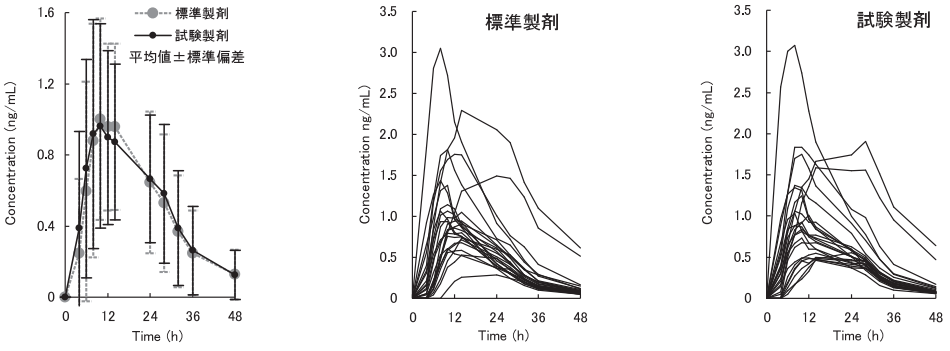



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度（48 h までを表示）

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 | | 1.12 ± 0.62 | 1.07 ± 0.62 | 0.942（0.865 - 1.026） |
| $AUC_{0\text{-}48\,h}$, ng · h/mL | | 24.22 ± 13.90 | 24.78 ± 13.95 | 1.024（0.954 - 1.098） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 12.6 ± 4.2 | 11.9 ± 5.0 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期，h | 9.9 ± 1.9 | 9.3 ± 1.3 | 有意差無 [a] |

a）F 検定

## 放出試験

規格：10 分 26 ～ 50 %，30 分 55 ～ 85 %，180 分 85 % 以上（パドル法 50 rpm，水，900 mL，32 ℃）
試料：ツロブテロール 0.5 mg



無断転載禁止

# ツロブニストテープ 1 mg

製造販売元：高田製薬株式会社
製造販売承認年月日：2006 年 3 月 15 日

有効成分 1 枚中：ツロブテロール 1 mg　　剤形：貼付剤
標準製剤：ホクナリンテープ 1 mg（製造販売元：アボットジャパン株式会社）　　剤形：貼付剤
ロット番号：3K6K

添加剤

| | |
|---|---|
| ツロブニストテープ 1 mg [a] 1 枚中 | ミリスチン酸イソプロピル，アクリル酸 2 - エチルヘキシル・ジアセトンアクリルアミド・メタクリル酸アセトアセトキシエチル・メタクリル酸メチル共重合体溶液 |
| ホクナリンテープ 1 mg [b] 1 枚中 | ポリイソブチレン，ポリブテン，脂環族飽和炭化水素樹脂 |

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 $AUC_{0\text{-}48\,h}$ 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

テープ 2 枚（ツロブテロール 2 mg）を絶食の健康成人男性 12 名の前胸部に 24 時間貼付し，血漿中ツロブテロール濃度を測定

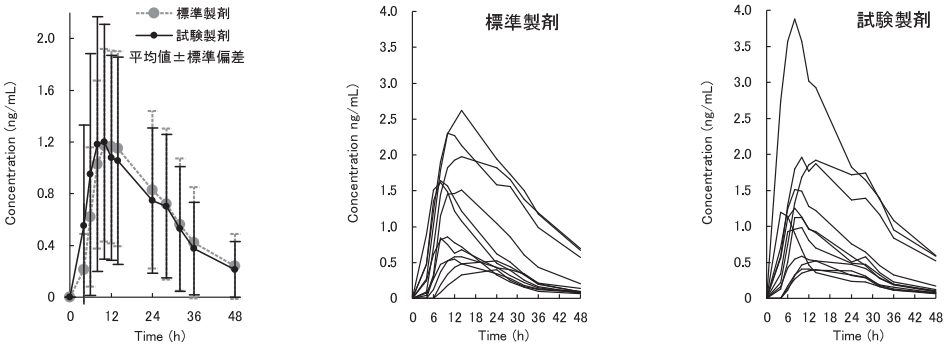



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度（48 h までを表示）

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 | | 1.28 ± 0.76 | 1.31 ± 0.97 | 0.979（0.802 - 1.196） |
| $AUC_{0\text{-}48\,h}$, ng · h/mL | | 31.23 ± 22.44 | 31.28 ± 24.81 | 0.990（0.880 - 1.114） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 13.2 ± 5.6 | 10.2 ± 3.0 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期，h | 12.1 ± 3.1 | 12.1 ± 1.6 | 有意差無 [a] |

a）F 検定

## 放出試験

規格：10 分 26 ～ 50 %，30 分 55 ～ 85 %，180 分 85 % 以上（パドル法 50 rpm，水，900 mL，32 ℃）
試料：ツロブテロール 1 mg



無断転載禁止

# ツロブニストテープ２mg

製造販売元：高田製薬株式会社
製造販売承認年月日：2006 年 3 月 15 日

有効成分 1 枚中：ツロブテロール 2 mg　　剤形：貼付剤
標準製剤：ホクナリンテープ 2 mg（製造販売元：アボットジャパン株式会社）　　剤形：貼付剤
ロット番号：3KA1

添加剤

| | |
|---|---|
| ツロブニストテープ 2 mg [a] 1 枚中 | ミリスチン酸イソプロピル，アクリル酸 2 - エチルヘキシル・ジアセトンアクリルアミド・メタクリル酸アセトアセトキシエチル・メタクリル酸メチル共重合体溶液 |
| ホクナリンテープ 2 mg [b] 1 枚中 | ポリイソブチレン，ポリブテン，脂環族飽和炭化水素樹脂 |

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 $AUC_{0\text{-}48\,h}$ 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

テープ 1 枚（ツロブテロール 2 mg）を絶食の健康成人男性 48 名の前胸部に 24 時間貼付し，血漿中ツロブテロール濃度を測定

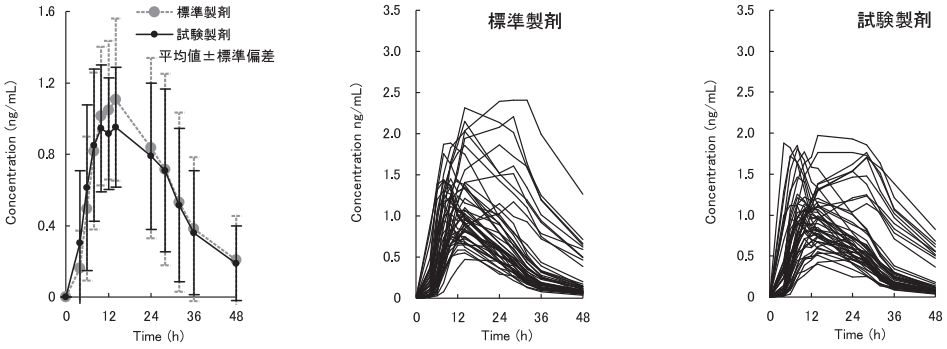



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度（48 h までを表示）

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 | | 1.24 ± 0.48 | 1.12 ± 0.43 | 0.896（0.845 - 0.950） |
| $AUC_{0\text{-}48\,h}$, ng · h/mL | | 28.95 ± 15.66 | 27.66 ± 13.05 | 0.973（0.924 - 1.025） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 13.5 ± 5.6 | 14.4 ± 7.3 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期，h | 10.6 ± 3.0 | 9.9 ± 2.8 | $p < 0.05$ [a] |

a）F 検定

## 放出試験

規格：10 分 26 ～ 50 %，30 分 55 ～ 85 %，180 分 85 % 以上（パドル法 50 rpm，水，900 mL，32℃）
試料：ツロブテロール 2 mg



無断転載禁止

# ツロブテロールテープ 0.5 mg「テイコク」

製造販売元：帝國製薬株式会社
製造販売承認年月日：2007 年 3 月 15 日

有効成分 1 枚中：ツロブテロール 0.5mg　　剤形：貼付剤
標準製剤：ホクナリンテープ 0.5mg（製造販売元：アボットジャパン株式会社）　　剤形：貼付剤
ロット番号：3M28

添加剤

| | |
|---|---|
| ツロブテロールテープ 0.5 mg「テイコク」[a] 1 枚中 | オレイン酸，脂環族飽和炭化水素樹脂，ジブチルヒドロキシトルエン，スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体，ポリブテン，流動パラフィン |
| ホクナリンテープ 0.5 mg [b] 1 枚中 | ポリイソブチレン，ポリブテン，脂環族飽和炭化水素樹脂 |

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 $AUC_{0\text{-}48\,h}$ 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

テープ 1 枚（ツロブテロール 0.5 mg）を絶食の健康成人男性 23 名の胸部に 24 時間貼付し，血漿中ツロブテロール濃度を測定

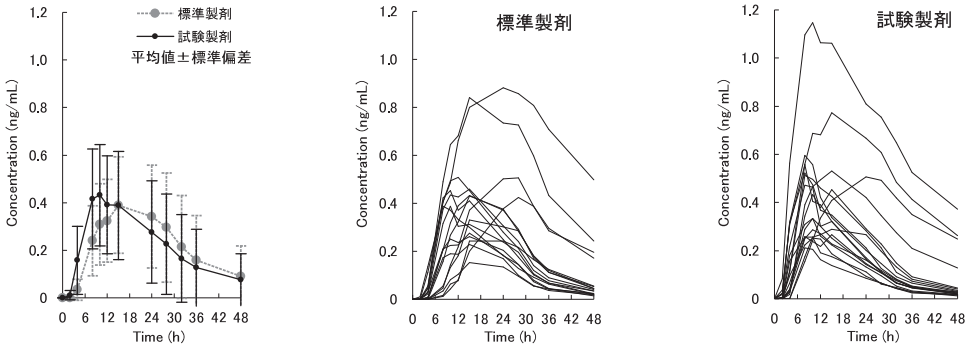



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度（48 h までを表示）

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 | | 0.42 ± 0.20 | 0.48 ± 0.22 | 1.13（1.05 - 1.22） |
| $AUC_{0\text{-}48\,h}$, ng · h/mL | | 10.67 ± 7.26 | 10.75 ± 7.65 | 0.99（0.93 - 1.06） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | —— | —— | —— |
| | 消失半減期，h | —— | —— | —— |



無断転載禁止

# ツロブテロールテープ 1 mg「テイコク」

製造販売元：帝國製薬株式会社
製造販売承認年月日：2007 年 3 月 15 日

有効成分 1 枚中：ツロブテロール 1 mg　　剤形：貼付剤
標準製剤：ホクナリンテープ 1 mg（製造販売元：アボットジャパン株式会社）　　剤形：貼付剤
ロット番号：3N5K

添加剤

| | |
|---|---|
| ツロブテロールテープ 1 mg「テイコク」[a] 1 枚中 | オレイン酸，脂環族飽和炭化水素樹脂，ジブチルヒドロキシトルエン，スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体，ポリブテン，流動パラフィン |
| ホクナリンテープ 1 mg [b] 1 枚中 | ポリイソブチレン，ポリブテン，脂環族飽和炭化水素樹脂 |

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 $AUC_{0\text{-}48\,h}$ 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

テープ 1 枚（ツロブテロール 1 mg）を絶食の健康成人男性 24 名の胸部に 24 時間貼付し，血漿中ツロブテロール濃度を測定

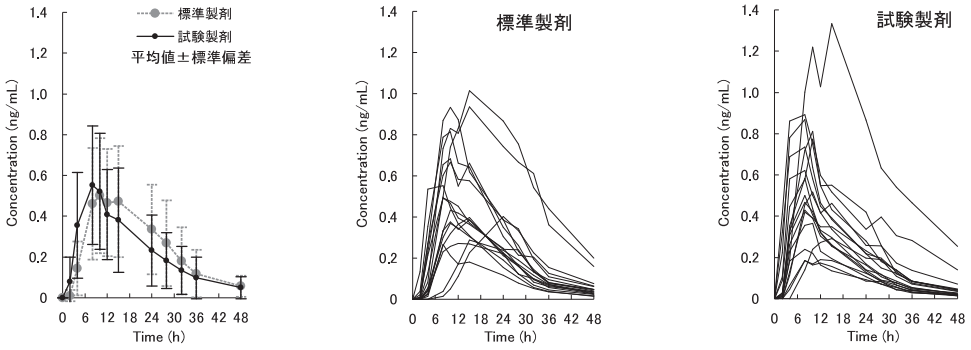



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度（48 h までを表示）

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 | | 0.56 ± 0.27 | 0.59 ± 0.32 | 1.02（0.90 - 1.15） |
| $AUC_{0\text{-}48\,h}$, ng · h/mL | | 12.10 ± 7.35 | 11.09 ± 6.86 | 0.90（0.82 - 1.00） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | —— | —— | —— |
| | 消失半減期，h | —— | —— | —— |



無断転載禁止

# ツロブテロールテープ２mg「テイコク」

製造販売元：帝國製薬株式会社
製造販売承認年月日：2007 年 3 月 15 日

有効成分 1 枚中：ツロブテロール 2 mg　　剤形：貼付剤
標準製剤：ホクナリンテープ 2 mg（製造販売元：アボットジャパン株式会社）　　剤形：貼付剤
ロット番号：3FP1

添加剤

| | |
|---|---|
| ツロブテロールテープ 2 mg「テイコク」[a] 1 枚中 | オレイン酸，脂環族飽和炭化水素樹脂，ジブチルヒドロキシトルエン，スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体，ポリブテン，流動パラフィン |
| ホクナリンテープ 2 mg [b] 1 枚中 | ポリイソブチレン，ポリブテン，脂環族飽和炭化水素樹脂 |

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 $AUC_{0\text{-}48\,h}$ 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

テープ 1 枚（ツロブテロール 2 mg）を絶食の健康成人男性 24 名の胸部に 24 時間貼付し，血漿中ツロブテロール濃度を測定

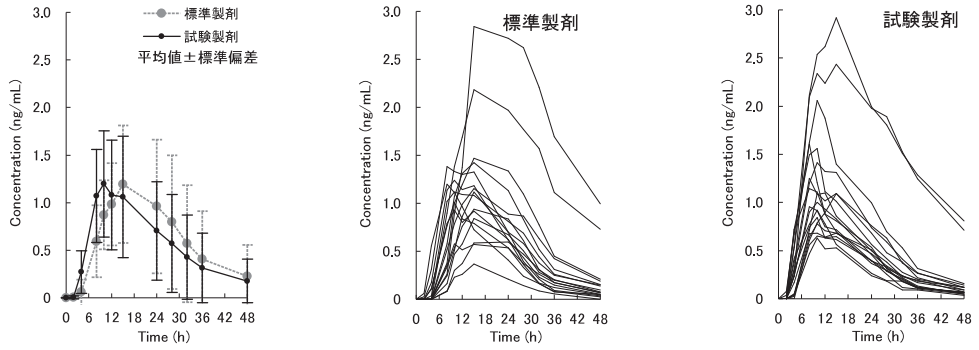



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度（48 h までを表示）

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 | | 1.24 ± 0.63 | 1.29 ± 0.60 | 1.04（0.94 - 1.15） |
| $AUC_{0\text{-}48\,h}$, ng · h/mL | | 29.65 ± 20.62 | 27.62 ± 18.77 | 0.94（0.86 - 1.03） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | —— | —— | —— |
| | 消失半減期，h | —— | —— | —— |



無断転載禁止

# ツロブテロールテープ 0.5 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：2006 年 3 月 15 日

有効成分 1 枚中：ツロブテロール 0.5 mg　　剤形：貼付剤
標準製剤：ホクナリンテープ 0.5 mg（製造販売元：アボットジャパン株式会社）　　剤形：貼付剤
ロット番号：3KCJ

添加剤

| | |
|---|---|
| ツロブテロールテープ 0.5 mg「日医工」[a] 1 枚中 | スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体，テルペン樹脂，ポリブテン，流動パラフィン，ミリスチン酸イソプロピル |
| ホクナリンテープ 0.5 mg [b] 1 枚中 | ポリイソブチレン，ポリブテン，脂環族飽和炭化水素樹脂 |

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 $AUC_{0\text{-}48\,h}$ 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

テープ 1 枚（ツロブテロール 0.5 mg）を絶食の健康成人男性 9 名の背部に 24 時間貼付し，血漿中ツロブテロール濃度を測定

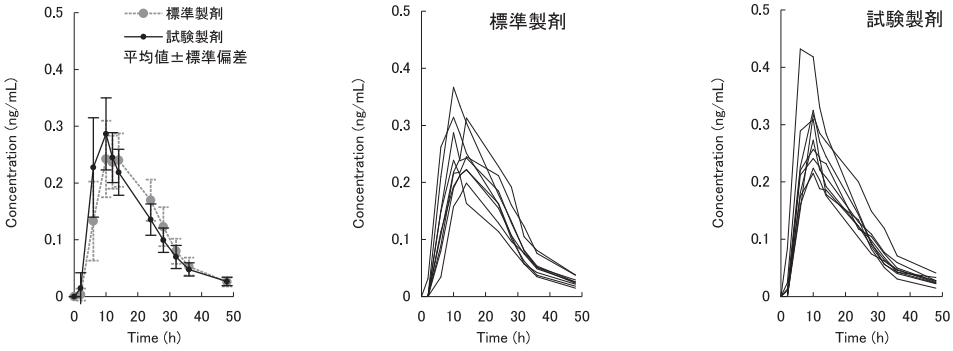



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度（48 h までを表示）

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 | | 0.267 ± 0.057 | 0.288 ± 0.067 | 1.078（0.985 - 1.180） |
| $AUC_{0\text{-}48\,h}$, ng · h/mL | | 5.76 ± 1.09 | 5.79 ± 1.05 | 1.006（0.934 - 1.085） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 12.0 ± 2.0 | 9.6 ± 1.3 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期，h | 9.9 ± 1.2 | 10.9 ± 1.4 | —— |

a）F 検定

## 放出試験

規格：60 分 70 % 以上（パドル法 50 rpm，水，500 mL，32℃）
試料：ツロブテロール 0.5 mg



無断転載禁止

# ツロブテロールテープ 1 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：2006 年 3 月 15 日

有効成分 1 枚中：ツロブテロール 1 mg　　剤形：貼付剤
標準製剤：ホクナリンテープ 1 mg（製造販売元：アボットジャパン株式会社）　　剤形：貼付剤
ロット番号：3A5K

添加剤

| | |
|---|---|
| ツロブテロールテープ 1 mg「日医工」[a] 1 枚中 | スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体，テルペン樹脂，ポリブテン，流動パラフィン，ミリスチン酸イソプロピル |
| ホクナリンテープ 1 mg [b] 1 枚中 | ポリイソブチレン，ポリブテン，脂環族飽和炭化水素樹脂 |

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 $AUC_{0\text{-}48\,h}$ 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

テープ 1 枚（ツロブテロール 1 mg）を絶食の健康成人男性 10 名の背部に 24 時間貼付し，血漿中ツロブテロール濃度を測定

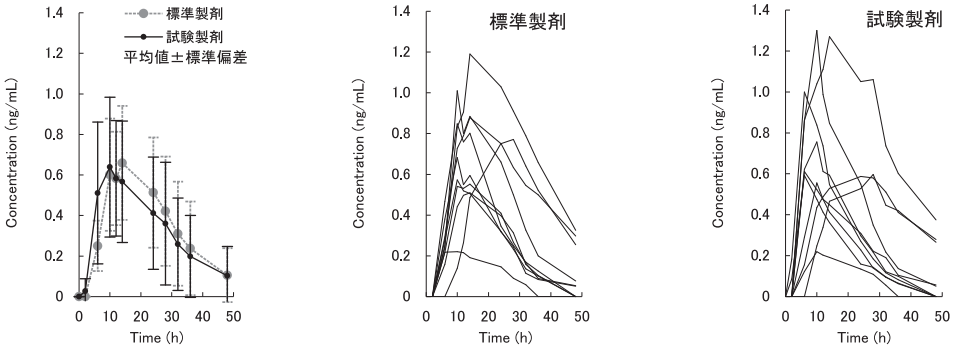



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度（48 h までを表示）

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 | | 0.722 ± 0.277 | 0.749 ± 0.341 | 1.017（0.881 - 1.173） |
| $AUC_{0\text{-}48\,h}$, ng · h/mL | | 16.99 ± 8.48 | 16.17 ± 9.23 | 0.934（0.849 - 1.027） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 13.0 ± 4.3 | 12.4 ± 7.6 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期，h | 10.0 ± 4.2 | 11.2 ± 5.5 | —— |

a）F 検定

## 放出試験

規格：60 分 70 % 以上（パドル法 50 rpm，水，500 mL，32℃）
試料：ツロブテロール 1 mg



無断転載禁止

# ツロブテロールテープ２mg「日医工」

製造販売元：日医工株式会社
製造販売承認年月日：2006 年 3 月 15 日

有効成分 1 枚中：ツロブテロール 2 mg　　剤形：貼付剤
標準製剤：ホクナリンテープ 2 mg（製造販売元：アボットジャパン株式会社）　　剤形：貼付剤
ロット番号：1K71

添加剤

| | |
|---|---|
| ツロブテロールテープ 2 mg「日医工」[a] 1 枚中 | スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体，テルペン樹脂，ポリブテン，流動パラフィン，ミリスチン酸イソプロピル |
| ホクナリンテープ 2 mg [b] 1 枚中 | ポリイソブチレン，ポリブテン，脂環族飽和炭化水素樹脂 |

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 $AUC_{0\text{-}48\,h}$ 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

テープ 1 枚（ツロブテロール 2 mg）を絶食の健康成人男性 12 名の背部に 24 時間貼付し，血漿中ツロブテロール濃度を測定

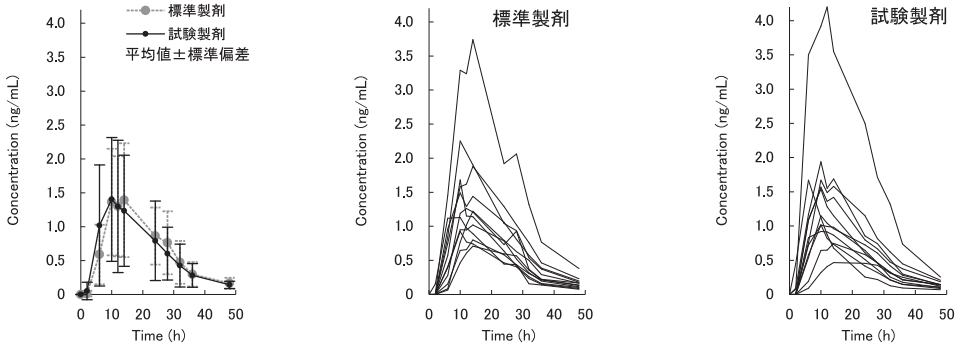



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度（48 h までを表示）

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 | | 1.51 ± 0.84 | 1.49 ± 0.96 | 0.953（0.846 - 1.075） |
| $AUC_{0\text{-}48\,h}$, ng · h/mL | | 31.80 ± 17.67 | 31.21 ± 20.97 | 0.953（0.895 - 1.014） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 12.2 ± 2.0 | 10.5 ± 2.1 | 有意差有 [a] |
| | 消失半減期，h | 11.0 ± 1.5 | 10.4 ± 1.7 | —— |

a）F 検定

## 放出試験

規格：60 分 70 % 以上（パドル法 50 rpm，水，500 mL，32℃）
試料：ツロブテロール 2 mg



無断転載禁止

# ツロブテロールテープ 0.5「EMEC」

製造販売元：ニプロパッチ株式会社
製造販売承認年月日：2006 年 3 月 15 日

有効成分 1 枚中：ツロブテロール 0.5 mg　　剤形：貼付剤
標準製剤：ホクナリンテープ 0.5 mg（製造販売元：アボットジャパン株式会社）　　剤形：貼付剤
ロット番号：3K28

添加剤

| | |
|---|---|
| ツロブテロールテープ 0.5「EMEC」[a] 1 枚中 | アクリル酸 2 - エチルヘキシル・ジアセトンアクリルアミド・メタクリル酸アセトアセトキシエチル・メタクリル酸メチル共重合体，ミリスチン酸イソプロピル |
| ホクナリンテープ 0.5 mg [b] 1 枚中 | ポリイソブチレン，ポリブテン，脂環族飽和炭化水素樹脂 |

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 $AUC_{0\text{-}48\,h}$ 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

テープ 4 枚（ツロブテロール 2 mg）を絶食の健康成人男性 12 名の胸部に 24 時間貼付し，血漿中ツロブテロール濃度を測定

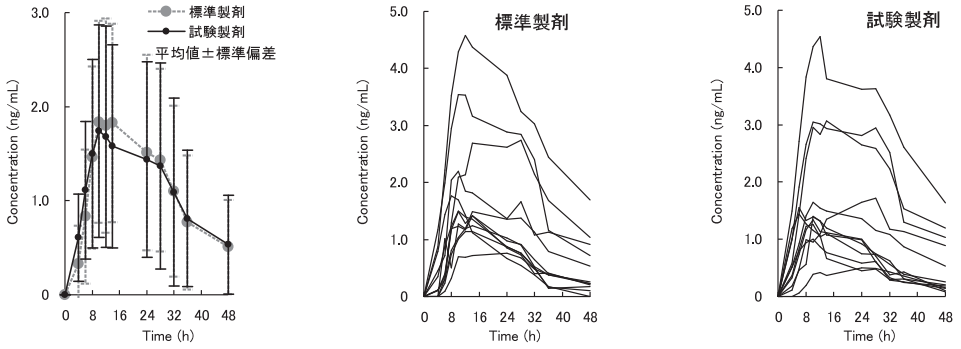



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度（48 h までを表示）

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 ± 1.11 | 1.88 ± 1.12 | 0.917（0.849 - 0.991） |
| $AUC_{0\text{-}48\,h}$, ng · h/mL | | 53.72 ± 36.74 | 52.96 ± 38.96 | 0.946（0.874 - 1.024） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 13.50 ± 6.16 | 12.50 ± 6.72 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期，h | 16.06 ± 13.51 | 15.96 ± 8.20 | 有意差無 [a] |

a）F 検定

## 放出試験

規格：10 分 26 ～ 50 %，30 分 55 ～ 85 %，180 分 85 % 以上（パドル法 50 rpm，水，900 mL，32℃）
試料：ツロブテロール 0.5 mg



無断転載禁止

# ツロブテロールテープ 1「EMEC」

製造販売元：ニプロパッチ株式会社
製造販売承認年月日：2006 年 3 月 15 日

有効成分 1 枚中：ツロブテロール 1 mg　　剤形：貼付剤
標準製剤：ホクナリンテープ 1 mg（製造販売元：アボットジャパン株式会社）　　剤形：貼付剤
ロット番号：3K6K

添加剤

| | |
|---|---|
| ツロブテロールテープ 1「EMEC」[a] 1 枚中 | アクリル酸 2 - エチルヘキシル・ジアセトンアクリルアミド・メタクリル酸アセトアセトキシエチル・メタクリル酸メチル共重合体，ミリスチン酸イソプロピル |
| ホクナリンテープ 1 mg [b] 1 枚中 | ポリイソブチレン，ポリブテン，脂環族飽和炭化水素樹脂 |

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 $AUC_{0\text{-}48\,h}$ 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

テープ 2 枚（ツロブテロール 2 mg）を絶食の健康成人男性 11 名の胸部に 24 時間貼付し，血漿中ツロブテロール濃度を測定

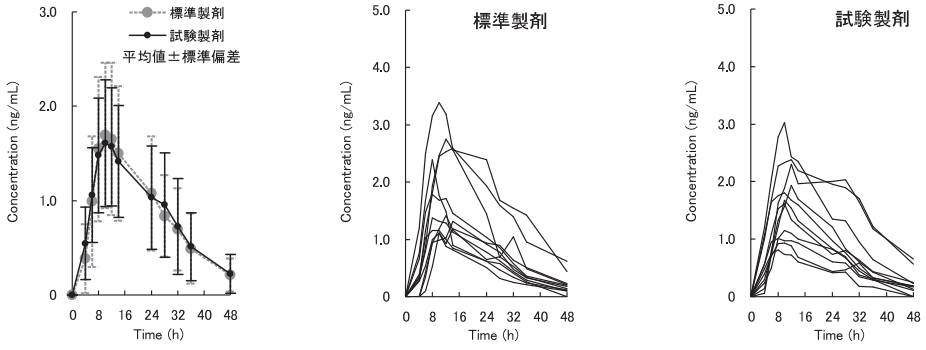



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度（48 h までを表示）

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 | | 1.86 ± 0.79 | 1.70 ± 0.69 | 0.898（0.817 - 0.987） |
| $AUC_{0\text{-}48\,h}$, ng · h/mL | | 40.78 ± 19.99 | 40.95 ± 19.32 | 0.989（0.891 - 1.097） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 10.73 ± 2.57 | 10.18 ± 1.40 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期，h | 9.84 ± 2.34 | 9.72 ± 2.61 | 有意差無 [a] |

a）F 検定

## 放出試験

規格：10 分 26 ～ 50 %，30 分 55 ～ 85 %，180 分 85 % 以上（パドル法 50 rpm，水，900 mL，32℃）
試料：ツロブテロール 1 mg



無断転載禁止

# ツロブテロールテープ２「EMEC」

製造販売元：ニプロパッチ株式会社
製造販売承認年月日：2006 年 3 月 15 日

有効成分 1 枚中：ツロブテロール 2 mg　　剤形：貼付剤
標準製剤：ホクナリンテープ 2 mg（製造販売元：アボットジャパン株式会社）　　剤形：貼付剤
ロット番号：3KC1

添加剤

| | |
|---|---|
| ツロブテロールテープ２「EMEC」[a] 1 枚中 | アクリル酸 2 - エチルヘキシル・ジアセトンアクリルアミド・メタクリル酸アセトアセトキシエチル・メタクリル酸メチル共重合体，ミリスチン酸イソプロピル |
| ホクナリンテープ 2 mg [b] 1 枚中 | ポリイソブチレン，ポリブテン，脂環族飽和炭化水素樹脂 |

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 $AUC_{0\text{-}48\,h}$ 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

テープ 1 枚（ツロブテロール 2 mg）を絶食の健康成人男性 20 名の胸部に 24 時間貼付し，血漿中ツロブテロール濃度を測定

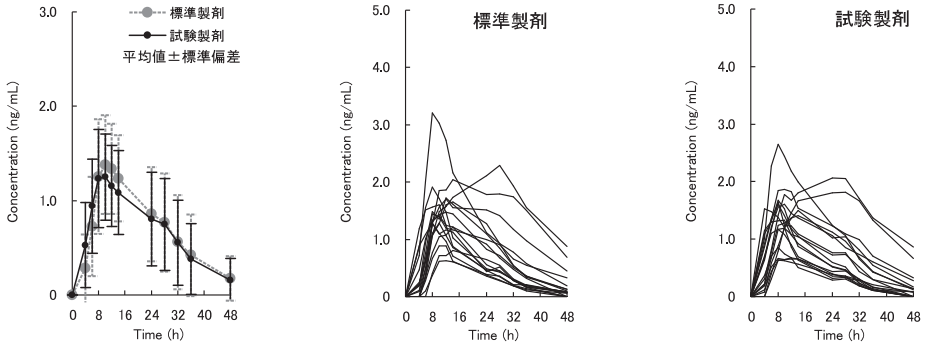



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度（48 h までを表示）

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 ± 0.58 | 1.39 ± 0.52 | 0.903（0.828 - 0.986） |
| $AUC_{0\text{-}48\,h}$, ng · h/mL | | 33.40 ± 15.82 | 32.09 ± 15.56 | 0.954（0.898 - 1.014） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 11.70 ± 4.41 | 11.30 ± 5.63 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期，h | 9.01 ± 2.76 | 8.21 ± 3.11 | $p < 0.05$ [a] |

a）F 検定

## 放出試験

規格：10 分 26 ～ 50 %，30 分 55 ～ 85 %，180 分 85 % 以上（パドル法 50 rpm，水，900 mL，32℃）
試料：ツロブテロール 2 mg



無断転載禁止

# ツロブテロールテープ 0.5 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：2009 年 6 月 19 日

有効成分 1 枚中：ツロブテロール 0.5 mg　　剤形：貼付剤
標準製剤：ホクナリンテープ 0.5 mg（製造販売元：アボットジャパン株式会社）　　剤形：貼付剤
ロット番号：3K28

添加剤

| | |
|---|---|
| ツロブテロールテープ 0.5 mg「NP」[a] 1 枚中 | ミリスチン酸イソプロピル，アクリル酸 2 - エチルヘキシル・ジアセトンアクリルアミド・メタクリル酸アセトアセトキシエチル・メタクリル酸メチル共重合体溶液 |
| ホクナリンテープ 0.5 mg [b] 1 枚中 | ポリイソブチレン，ポリブテン，脂環族飽和炭化水素樹脂 |

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 $AUC_{0\text{-}48\,h}$ 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

テープ 4 枚（ツロブテロール 2 mg）を絶食の健康成人男子 12 名の胸部に 24 時間貼付し，血漿中ツロブテロール濃度を測定

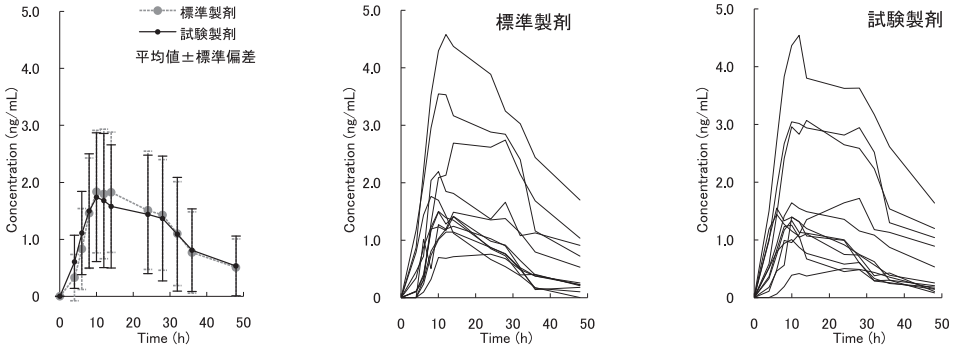



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度（48 h までを表示）

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 ± 1.11 | 1.88 ± 1.12 | 0.917（0.849 - 0.991） |
| $AUC_{0\text{-}48\,h}$, ng · h/mL | | 53.72 ± 36.74 | 52.96 ± 38.96 | 0.946（0.874 - 1.024） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 13.50 ± 6.16 | 12.5 ± 6.72 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期，h | 16.05 ± 13.50 | 15.95 ± 8.19 | 有意差無 [a] |

a）F 検定

## 放出試験

規格：10 分 26 ～ 50 %，30 分 55 ～ 85 %，180 分 85 % 以上（パドル法 50 rpm，水，900 mL，32℃）
試料：ツロブテロール 0.5 mg



無断転載禁止

# ツロブテロールテープ 1 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：2009 年 6 月 19 日

有効成分 1 枚中：ツロブテロール 1 mg　　剤形：貼付剤
標準製剤：ホクナリンテープ 1 mg（製造販売元：アボットジャパン株式会社）　　剤形：貼付剤
ロット番号：3K6K

添加剤

| | |
|---|---|
| ツロブテロールテープ 1 mg「NP」[a] 1 枚中 | ミリスチン酸イソプロピル，アクリル酸 2 - エチルヘキシル・ジアセトンアクリルアミド・メタクリル酸アセトアセトキシエチル・メタクリル酸メチル共重合体溶液 |
| ホクナリンテープ 1 mg [b] 1 枚中 | ポリイソブチレン，ポリブテン，脂環族飽和炭化水素樹脂 |

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 $AUC_{0\text{-}48\,h}$ 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

テープ 2 枚（ツロブテロール 2 mg）を絶食の健康成人男子 11 名の胸部に 24 時間貼付し，血漿中ツロブテロール濃度を測定

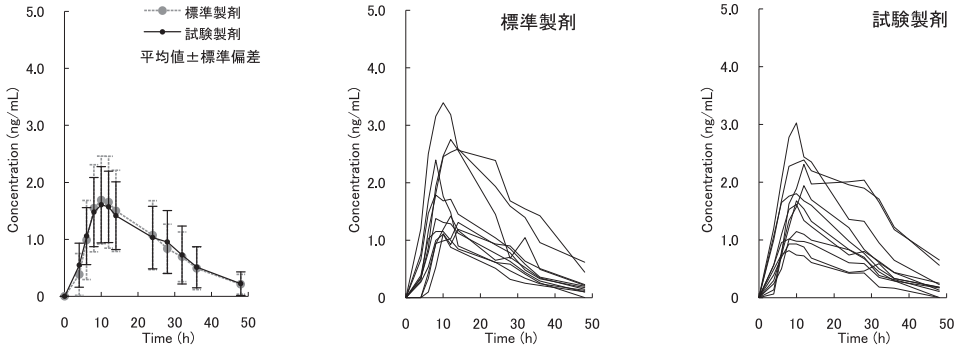



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度（48 h までを表示）

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 | | 1.86 ± 0.79 | 1.70 ± 0.69 | 0.898（0.817 - 0.987） |
| $AUC_{0\text{-}48\,h}$, ng · h/mL | | 40.78 ± 19.99 | 40.95 ± 19.32 | 0.989（0.891 - 1.097） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 10.73 ± 2.57 | 10.18 ± 1.40 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期，h | 9.86 ± 2.34 | 9.73 ± 2.61 | 有意差無 [a] |

a）F 検定

## 放出試験

規格：10 分 26 ～ 50 %，30 分 55 ～ 85 %，180 分 85 % 以上（パドル法 50 rpm，水，900 mL，32℃）
試料：ツロブテロール 1 mg



無断転載禁止

# ツロブテロールテープ２mg「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：2009 年 6 月 19 日

有効成分 1 枚中：ツロブテロール 2 mg　　剤形：貼付剤
標準製剤：ホクナリンテープ 2 mg（製造販売元：アボットジャパン株式会社）　　剤形：貼付剤
ロット番号：3KC1

添加剤

| | |
|---|---|
| ツロブテロールテープ 2 mg「NP」[a] 1 枚中 | ミリスチン酸イソプロピル，アクリル酸 2 - エチルヘキシル・ジアセトンアクリルアミド・メタクリル酸アセトアセトキシエチル・メタクリル酸メチル共重合体溶液 |
| ホクナリンテープ 2 mg [b] 1 枚中 | ポリイソブチレン，ポリブテン，脂環族飽和炭化水素樹脂 |

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 $AUC_{0\text{-}48\,h}$ 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

テープ 1 枚（ツロブテロール 2 mg）を絶食の健康成人男子 20 名の胸部に 24 時間貼付し，血漿中ツロブテロール濃度を測定

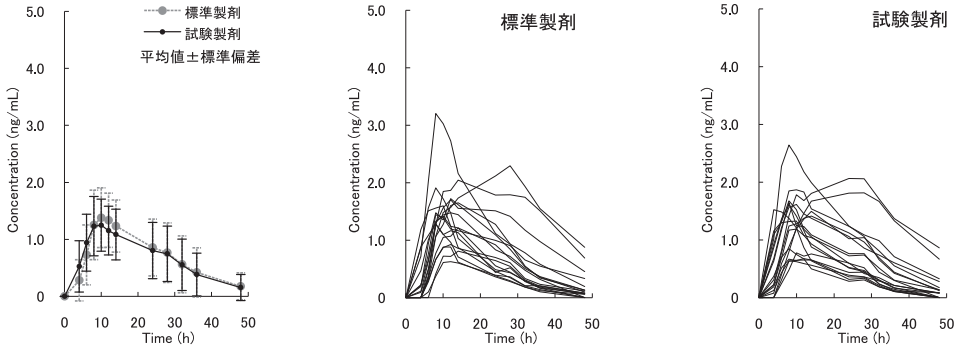



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度（48 h までを表示）

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 ± 0.58 | 1.39 ± 0.52 | 0.903（0.828 - 0.986） |
| $AUC_{0\text{-}48\,h}$, ng · h/mL | | 33.40 ± 15.82 | 32.09 ± 15.56 | 0.954（0.898 - 1.014） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 11.7 ± 4.41 | 11.3 ± 5.63 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期，h | 9.02 ± 2.76 | 8.22 ± 3.12 | 有意差無 [a] |

a）F 検定

## 放出試験

規格：10 分 26 ～ 50 %，30 分 55 ～ 85 %，180 分 85 % 以上（パドル法 50 rpm，水，900 mL，32℃）
試料：ツロブテロール 2 mg



無断転載禁止

# ツロブテロールテープ 0.5 mg「HMT」

製造販売元：久光製薬株式会社
製造販売承認年月日：2006 年 3 月 15 日

有効成分 1 枚中：ツロブテロール 0.5 mg　　剤形：貼付剤
標準製剤：ホクナリンテープ 0.5 mg（製造販売元：アボットジャパン株式会社）　　剤形：貼付剤
ロット番号：3DA8

添加剤

| | |
|---|---|
| ツロブテロールテープ 0.5 mg「HMT」[a] 1 枚中 | アクリル酸 2 - エチルヘキシル・メタクリル酸 2 - エチルヘキシル・メタクリル酸ドデシル共重合体，スクワラン，パルミチン酸イソプロピル |
| ホクナリンテープ 0.5 mg [b] 1 枚中 | ポリイソブチレン，ポリブテン，脂環族飽和炭化水素樹脂 |

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 $AUC_{0\text{-}54h}$ 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

テープ 1 枚（ツロブテロール 0.5 mg）を絶食の健康成人男性 26 名の背部に 24 時間貼付し，血漿中ツロブテロール濃度を測定

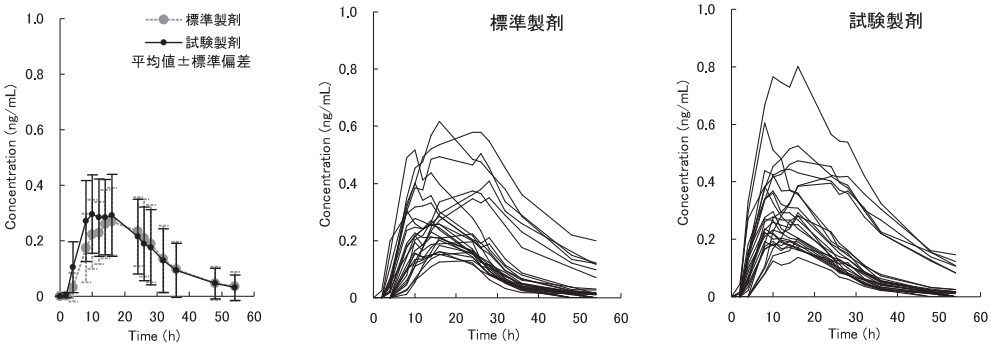



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度（54 h までを表示）

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 | | 0.30 ± 0.14 | 0.33 ± 0.15 | 1.128（1.061 - 1.199） |
| $AUC_{0\text{-}54h}$, ng · h/mL | | 7.35 ± 4.52 | 8.05 ± 4.97 | 1.093（1.038 - 1.151） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 17.3 ± 6.5 | 13.0 ± 4.6 | 有意差有 [a] |
| | 消失半減期，h | 9.6 ± 3.4 | 9.9 ± 2.9 | 有意差無 [a] |

a）F 検定



無断転載禁止

# ツロブテロールテープ 1 mg「HMT」

製造販売元：久光製薬株式会社
製造販売承認年月日：2006 年 3 月 15 日

有効成分 1 枚中：ツロブテロール 1 mg　　剤形：貼付剤
標準製剤：ホクナリンテープ 1 mg（製造販売元：アボットジャパン株式会社）　剤形：貼付剤
ロット番号：3G2K

添加剤

| | |
|---|---|
| ツロブテロールテープ 1 mg「HMT」[a] 1 枚中 | アクリル酸 2 - エチルヘキシル・メタクリル酸 2 - エチルヘキシル・メタクリル酸ドデシル共重合体，スクワラン，パルミチン酸イソプロピル |
| ホクナリンテープ 1 mg [b] 1 枚中 | ポリイソブチレン，ポリブテン，脂環族飽和炭化水素樹脂 |

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 $AUC_{0\text{-}54h}$ 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

テープ 1 枚（ツロブテロール 1 mg）を絶食の健康成人男性 10 名の背部に 24 時間貼付し，血漿中ツロブテロール濃度を測定

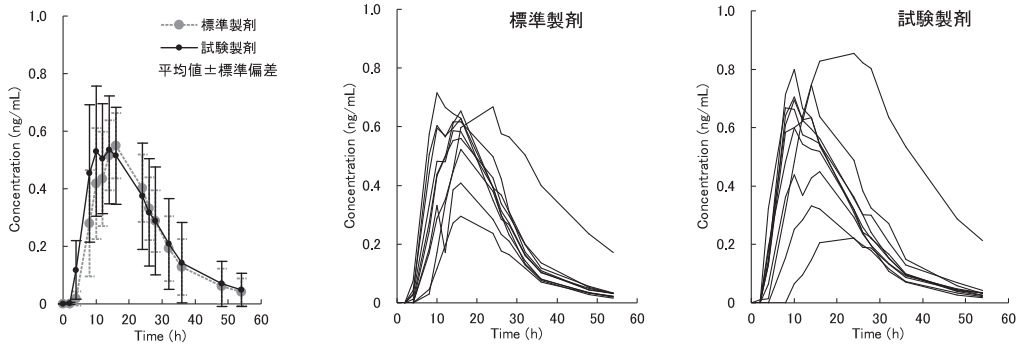



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度（54 h までを表示）

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 | | 0.57 ± 0.13 | 0.61 ± 0.21 | 1.028（0.884 - 1.194） |
| $AUC_{0\text{-}54h}$, ng · h/mL | | 12.37 ± 3.56 | 13.55 ± 5.96 | 1.047（0.931 - 1.178） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 16.0 ± 3.4 | 14.0 ± 5.8 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期，h | 10.3 ± 1.8 | 10.7 ± 1.7 | 有意差無 [a] |

a）F 検定



無断転載禁止

# ツロブテロールテープ２mg「HMT」

製造販売元：久光製薬株式会社
製造販売承認年月日：2006 年 3 月 15 日

有効成分 1 枚中：ツロブテロール 2 mg　　剤形：貼付剤
標準製剤：ホクナリンテープ 2 mg（製造販売元：アボットジャパン株式会社）　　剤形：貼付剤
ロット番号：3FP1

添加剤

| | |
|---|---|
| ツロブテロールテープ 2 mg「HMT」[a] 1 枚中 | アクリル酸 2 - エチルヘキシル・メタクリル酸 2 - エチルヘキシル・メタクリル酸ドデシル共重合体，スクワラン，パルミチン酸イソプロピル |
| ホクナリンテープ 2 mg [b] 1 枚中 | ポリイソブチレン，ポリブテン，脂環族飽和炭化水素樹脂 |

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 $AUC_{0\text{-}54h}$ 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

テープ 1 枚（ツロブテロール 2 mg）を絶食の健康成人男性 9 名の背部に 24 時間貼付し，血漿中ツロブテロール濃度を測定

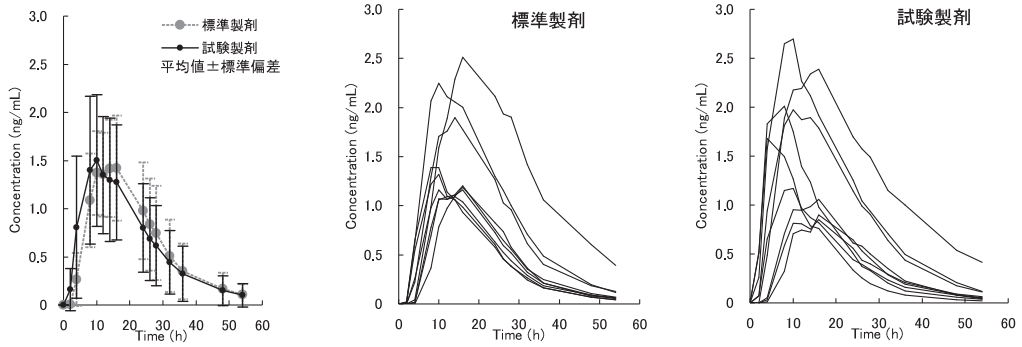



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度（54 h までを表示）

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 | | 1.56 ± 0.52 | 1.64 ± 0.68 | 0.998（0.864 - 1.152） |
| $AUC_{0\text{-}54h}$, ng · h/mL | | 34.92 ± 15.87 | 34.85 ± 17.92 | 0.964（0.864 - 1.077） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 13.1 ± 3.0 | 11.8 ± 4.4 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期，h | 10.0 ± 1.2 | 10.0 ± 1.7 | 有意差無 [a] |

a）F 検定



無断転載禁止

# ツロブテロールテープ 0.5 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：2007 年 3 月 15 日

有効成分 1 枚中：ツロブテロール 0.5 mg　　剤形：貼付剤
標準製剤：ホクナリンテープ 0.5 mg（製造販売元：アボットジャパン株式会社）　　剤形：貼付剤
ロット番号：3M28

添加剤

| | |
|---|---|
| ツロブテロール 0.5 mg「MED」[a] 1 枚中 | オレイン酸，脂環族飽和炭化水素樹脂，ジブチルヒドロキシトルエン，スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体，ポリブテン，流動パラフィン |
| ホクナリンテープ 0.5 mg [b] 1 枚中 | ポリイソブチレン，ポリブテン，脂環族飽和炭化水素樹脂 |

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 $AUC_{0\text{-}48\,h}$ 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

テープ 1 枚（ツロブテロール 0.5 mg）を絶食の健康成人男性 23 名の胸部に 24 時間貼付し，血漿中ツロブテロール濃度を測定

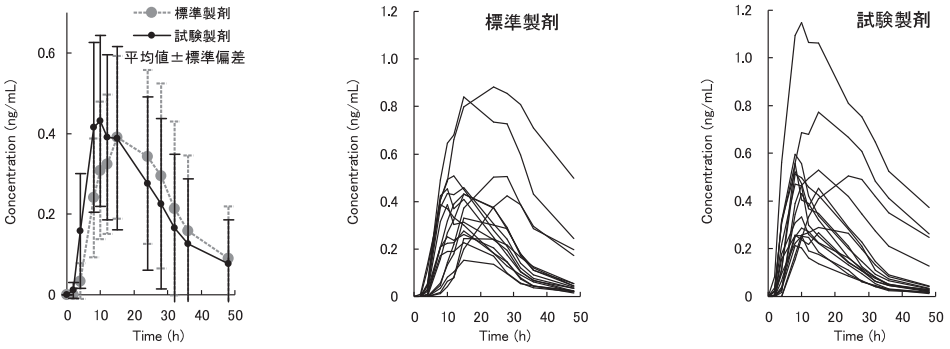



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度（48 h までを表示）

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 | | 0.42 ± 0.20 | 0.48 ± 0.22 | 1.13（1.05 - 1.22） |
| $AUC_{0\text{-}48\,h}$, ng · h/mL | | 10.67 ± 7.26 | 10.75 ± 7.65 | 0.99（0.93 - 1.06） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 15.4 ± 5.0 | 11.4 ± 4.1 | $p < 0.05$ [a] |
| | 消失半減期，h | 10.6 ± 4.2 | 11.1 ± 4.4 | 有意差無 [a] |

a）F 検定

## 放出試験

規格：1 時間 20 ～ 45 %，3 時間 45 ～ 75 %，24 時間 80 % 以上（パドル法 50 rpm，水，500 mL，32℃）
試料：ツロブテロール 0.5 mg



無断転載禁止

# ツロブテロールテープ 1 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：2007 年 3 月 15 日

有効成分 1 枚中：ツロブテロール 1 mg　　剤形：貼付剤
標準製剤：ホクナリンテープ 1 mg（製造販売元：アボットジャパン株式会社）　　剤形：貼付剤
ロット番号：3N5K

添加剤

| | |
|---|---|
| ツロブテロール 1mg「MED」[a] 1 枚中 | オレイン酸，脂環族飽和炭化水素樹脂，ジブチルヒドロキシトルエン，スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体，ポリブテン，流動パラフィン |
| ホクナリンテープ 1 mg [b] 1 枚中 | ポリイソブチレン，ポリブテン，脂環族飽和炭化水素樹脂 |

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 $AUC_{0\text{-}48\,h}$ 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

テープ 1 枚（ツロブテロール 1 mg）を絶食の健康成人男性 24 名の胸部に 24 時間貼付し，血漿中ツロブテロール濃度を測定

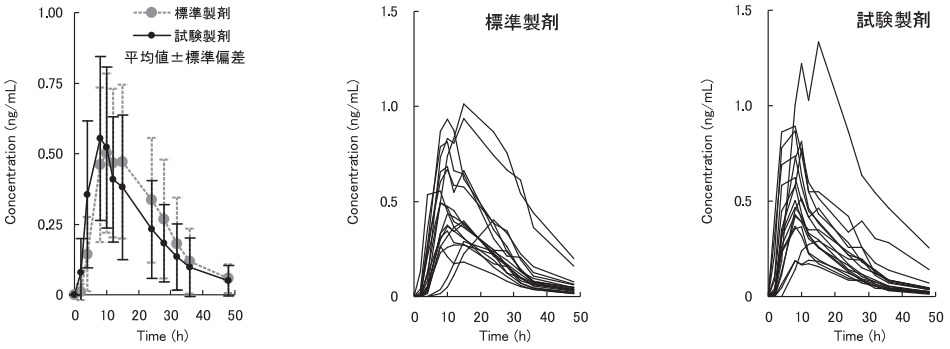



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度（48 h までを表示）

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 | | 0.56 ± 0.27 | 0.59 ± 0.32 | 1.02（0.90 - 1.15） |
| $AUC_{0\text{-}48\,h}$, ng · h/mL | | 12.10 ± 7.35 | 11.09 ± 6.86 | 0.90（0.82 - 1.00） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 11.5 ± 3.7 | 9.1 ± 2.1 | $p < 0.05$ [a] |
| | 消失半減期，h | 9.7 ± 1.3 | 10.4 ± 1.9 | 有意差無 [a] |

a）F 検定

## 放出試験

規格：1 時間 20 ～ 45 %，3 時間 45 ～ 75 %，24 時間 80 % 以上（パドル法 50 rpm，水，500 mL，32℃）
試料：ツロブテロール 1 mg



無断転載禁止

# ツロブテロールテープ２mg「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：2007 年 3 月 15 日

有効成分 1 枚中：ツロブテロール 2 mg　　剤形：貼付剤
標準製剤：ホクナリンテープ 2 mg（製造販売元：アボットジャパン株式会社）　　剤形：貼付剤
ロット番号：3FP1

添加剤

| | |
|---|---|
| ツロブテロール 2 mg「MED」[a] 1 枚中 | オレイン酸，脂環族飽和炭化水素樹脂，ジブチルヒドロキシトルエン，スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体，ポリブテン，流動パラフィン |
| ホクナリンテープ 2 mg [b] 1 枚中 | ポリイソブチレン，ポリブテン，脂環族飽和炭化水素樹脂 |

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 $AUC_{0\text{-}48\,h}$ 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

テープ 1 枚（ツロブテロール 2 mg）を絶食の健康成人男性 24 名の胸部に 24 時間貼付し，血漿中ツロブテロール濃度を測定

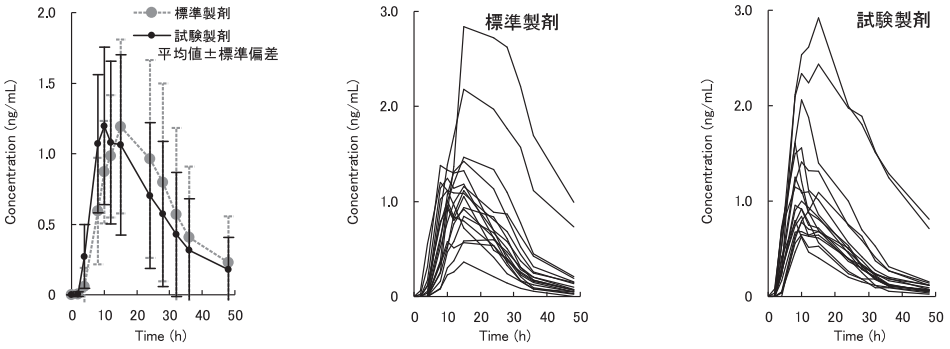



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度（48 h までを表示）

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 | | 1.24 ± 0.63 | 1.29 ± 0.60 | 1.04（0.94 - 1.15） |
| $AUC_{0\text{-}48\,h}$, ng · h/mL | | 29.65 ± 20.62 | 27.62 ± 18.77 | 0.94（0.86 - 1.03） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 14.5 ± 4.5 | 11.0 ± 2.7 | $p < 0.05$ [a] |
| | 消失半減期，h | 10.0 ± 4.5 | 11.0 ± 3.4 | 有意差無 [a] |

a）F 検定

## 放出試験

規格：1 時間 20 ～ 45 %，3 時間 45 ～ 75 %，24 時間 80 % 以上（パドル法 50 rpm，水，500 mL，32℃）
試料：ツロブテロール 2 mg



無断転載禁止

# ツロブテンテープ 0.5 mg

製造販売元：祐徳薬品工業株式会社
製造販売承認年月日：2006 年 3 月 15 日

有効成分 1 枚中：ツロブテロール 0.5 mg　　剤形：貼付剤
標準製剤：ホクナリンテープ 0.5 mg（製造販売元：アボットジャパン株式会社）　　剤形：貼付剤
ロット番号：1200-0120

添加剤

| | |
|---|---|
| ツロブテンテープ 0.5 mg [a] 1 枚中 | スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体，脂環族飽和炭化水素樹脂，水素添加ロジングリセリンエステル，その他 1 成分 |
| ホクナリンテープ 0.5 mg [b] 1 枚中 | ポリイソブチレン，ポリブテン，脂環族飽和炭化水素樹脂 |

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 $AUC_{0\text{-}48\,h}$ 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

テープ 4 枚（ツロブテロール 2 mg）を絶食の健康成人男性 10 名の背部に 24 時間貼付し，血清中ツロブテロール濃度を測定

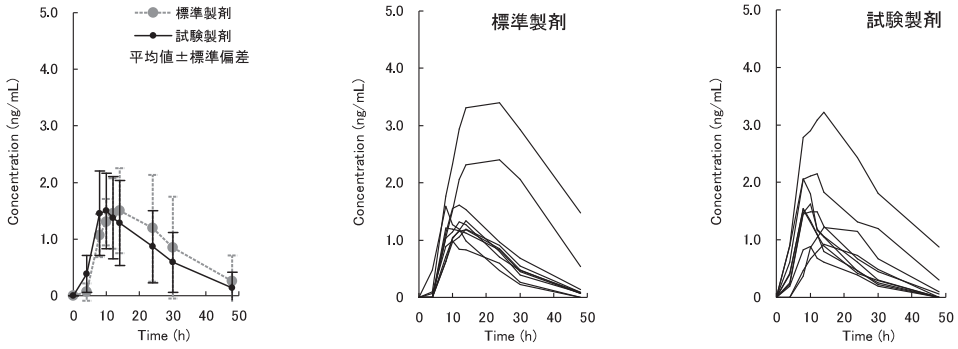



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血清中薬物濃度及び個々の被験者の血清中濃度（48 h までを表示）

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 | | 1.62 ± 0.74 | 1.66 ± 0.69 | 0.984（0.847 - 1.142） |
| $AUC_{0\text{-}48\,h}$, ng · h/mL | | 40.02 ± 29.34 | 34.56 ± 22.96 | 1.112（1.022 - 1.211） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 14.00 ± 5.73 | 10.80 ± 2.53 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期，h | 13.51 ± 5.66 | 15.04 ± 5.55 | 有意差無 [a] |

a）F 検定

## 放出試験

規格：3 時間 40 ～ 60 %，8 時間 70 % 以上（パドル法 50 rpm，pH6.8，900 mL，32 ℃）
試料：ツロブテロール 0.5 mg



無断転載禁止

# ツロブテンテープ 1 mg

製造販売元：祐徳薬品工業株式会社
製造販売承認年月日：2006 年 3 月 15 日

有効成分 1 枚中：ツロブテロール 1 mg　　剤形：貼付剤
標準製剤：ホクナリンテープ 1 mg（製造販売元：アボットジャパン株式会社）　剤形：貼付剤
ロット番号：1201-0120

添加剤

| | |
|---|---|
| ツロブテンテープ 1 mg [a] 1 枚中 | スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体，脂環族飽和炭化水素樹脂，水素添加ロジングリセリンエステル，その他 1 成分 |
| ホクナリンテープ 1 mg [b] 1 枚中 | ポリイソブチレン，ポリブテン，脂環族飽和炭化水素樹脂 |

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 $AUC_{0\text{-}48\,h}$ 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

テープ 2 枚（ツロブテロール 2 mg）を絶食の健康成人男性 8 名の背部に 24 時間貼付し，血清中ツロブテロール濃度を測定

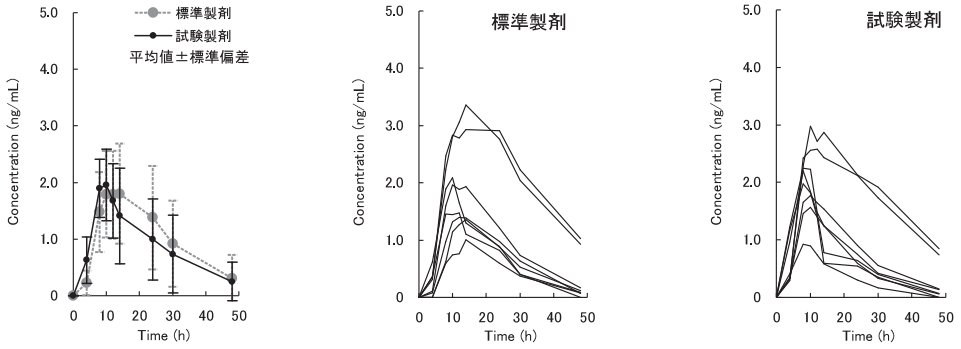



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血清中薬物濃度及び個々の被験者の血清中濃度（48 h までを表示）

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 | | 1.95 ± 0.82 | 2.03 ± 0.63 | 1.068（0.950 - 1.200） |
| $AUC_{0\text{-}48\,h}$, ng · h/mL | | 48.15 ± 30.21 | 42.99 ± 24.51 | 0.908（0.829 - 0.993） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 12.50 ± 1.77 | 9.25 ± 1.49 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期，h | 14.63 ± 5.39 | 15.39 ± 5.47 | 有意差無 [a] |

a）F 検定

## 放出試験

規格：3 時間 40 ～ 60 %，8 時間 70 % 以上（パドル法 50 rpm，pH6.8，900 mL，32 ℃）
試料：ツロブテロール 1 mg



無断転載禁止

# ツロブテンテープ２mg

製造販売元：祐徳薬品工業株式会社
製造販売承認年月日：2006 年 3 月 15 日

有効成分 1 枚中：ツロブテロール 2 mg　　剤形：貼付剤
標準製剤：ホクナリンテープ 2 mg（製造販売元：アボットジャパン株式会社）　　剤形：貼付剤
ロット番号：1202-0120

添加剤

| | |
|---|---|
| ツロブテンテープ 2 mg [a] 1 枚中 | スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体，脂環族飽和炭化水素樹脂，水素添加ロジングリセリンエステル，その他 1 成分 |
| ホクナリンテープ 2 mg [b] 1 枚中 | ポリイソブチレン，ポリブテン，脂環族飽和炭化水素樹脂 |

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 $AUC_{0\text{-}48\,h}$ 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

テープ 1 枚（ツロブテロール 2 mg）を絶食の健康成人男性 10 名の背部に 24 時間貼付し，血清中ツロブテロール濃度を測定

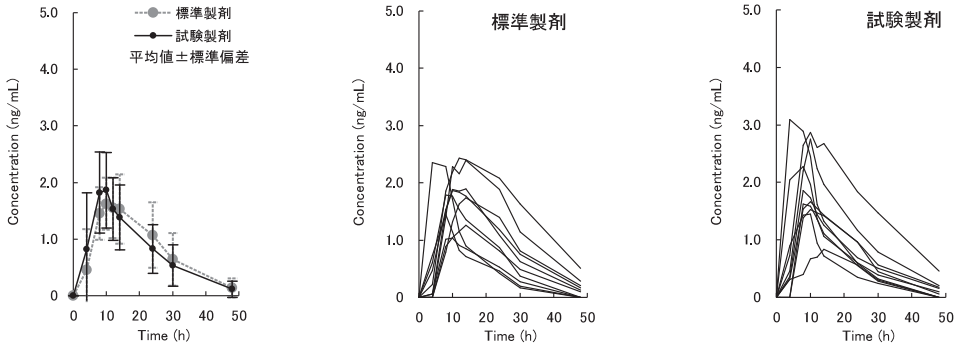



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血清中薬物濃度及び個々の被験者の血清中濃度（48 h までを表示）

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 | | 1.82 ± 0.48 | 2.00 ± 0.73 | 1.063（0.952 - 1.186） |
| $AUC_{0\text{-}48\,h}$, ng · h/mL | | 39.24 ± 16.03 | 37.85 ± 16.03 | 0.965（0.901 - 1.033） |
| （参考資料） | $t_{max}$, h | 10.80 ± 3.43 | 9.20 ± 2.53 | 有意差無 [a] |
| | 消失半減期，h | 12.81 ± 2.26 | 13.73 ± 2.52 | 有意差無 [a] |

a）F 検定

## 放出試験

規格：3 時間 40 ～ 60％，8 時間 70％以上（パドル法 50 rpm，pH6.8，900 mL，32℃）
試料：ツロブテロール 2 mg



無断転載禁止

# ジェネリック研究　投稿規定

2010 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 GE 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．

・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．
・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．

・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：
総合論文：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．
招待論文：編集委員会が執筆依頼する論文．

### 3-3 用語

和文または英文とする．

### 3-4 長さ

種別ごとに，次のように規定する．なお，字数には 3-5 で定める表題，著者名，所属機関等，および英文サマリー（その和訳文）と key word は含まず，本文，図表類，文献，脚注等は含むものとする．

・一般論文：刷り上り 7 頁以内（1900 字 × 6 = 11400 字）とする．
・短　　報：刷り上り 5 頁以内（1900 字 × 4 = 7600 字）とする．
・資　　料：刷り上り 5 頁以内（1900 字 × 4 = 7600 字）とする．
・総説：
総合論文：刷り上り 10 頁以内（1900 字 × 9 = 17100 字）とする．
招待論文：刷り上り 13 頁以内（1900 字 × 12 = 22800 字）とする．
・原稿は A4 判，横書き（40 字 × 40 行）を 1 枚とする．
・1 図表は大きさにより 300 ～ 600 字程度に相当する．

### 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，250 words 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（日本語を添付する）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，本文とは別に一括する．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.

・脚注
脚注は挿入される箇所と同一頁に記載する．挿入箇所は本文中に明記する．

## 4. 投稿手続き

投稿データを下記に E-mail にて送信，もしくは CD-R 等を送付する（特に原稿容量が 10 MB を超えた場合）．ソフトは Microsoft Office を使用する．

・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（ますど）　愛（あい）

## 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（招待論文は除く）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 2000 円．

・3-4 の長さ規定を超えた場合は，超過 1 頁ごとに 3000 円を加算する．

・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

著者には発行時に原則として別刷り 20 部を無料で進呈する．それ以上の部数を希望する場合は校正時に申し込むこととし，以下に定める作成料（消費税は別）を支払うこと．

50 部　　15000 円

100 部　 25000 円

100 部超　単価 200 円を 25000 円に加算

校正後の別刷り依頼，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．

・本規定は第 4 巻第 1 号掲載分より適用する．

# Japanese Journal of Generic Medicines — Rules for Contributions

March 2010

## 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 formulation, quality, equivalence, added value and other scientific reporting on generic medicines (GE); surveillance and research relating to the provision of information and dependable supply; and research, surveillance, interpretation and reporting on pharmacology and medical economics of GE. 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 World Medical Association Declaration of Helsinki. 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 GE
Bioequivalence testing of GE
Efficacy/safety of GE
Added value of GE
Industrialization of GE
Manufacture/quality control of GE
Assessment of GE at medical institutions
Reporting on discussions by manufacturers based on assessments by medical institutions
Requests for GE from medical institutions
Various issues associated with the introduction of GE into hospitals
Current status of the use of GE at hospitals and associated problems
Supply/distribution of GE and provision of information
The relationship between domestic and international pharmaceutical regulations/guidelines, and the development/manufacture of GE
GE 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.

– General papers: as a rule, they need to include new findings on GE obtained from original research activities.
– Short reports: they shall include new findings, valuable data, case reporting and others as a rule, even if it is fragmentary research.
– Research results: they shall include valuable data, although it is not necessary to include new findings.
– Review articles:
Comprehensive papers: these should be based on the author's research performance and include an overview and comments on studies associated with the author's field.

Invited papers: these are written at the request of the editorial board of the journal.

### 3-3 Languages

Japanese or English

### 3-4 Length

The length of manuscripts, according to the type of the manuscript, should be as follows. Character count does not include the title, the name(s) of the author(s), the institution(s) of the author(s), as stated in 3-5, and the summary in English (with its Japanese translation) and keywords, and include the main text, figures and tables, references and footnotes.

- General papers: the printed paper shall not exceed 7 pages (1,900 Japanese characters by 6 = 11,400 Japanese characters).
- Short reports: the printed paper shall not exceed 5 pages (1,900 Japanese characters by 4 = 7,600 Japanese characters).
- Research results: the printed paper shall not exceed 5 pages (1,900 Japanese characters by 4 = 7,600 Japanese characters).
- Review articles:
  Comprehensive papers: the printed paper shall not exceed 10 pages (1,900 Japanese characters by 9 = 17,100 Japanese characters).
  Invited papers: the printed paper shall not exceed 13 pages (1,900 Japanese characters by 12 = 22,800 Japanese characters).
- Each page should be A4 size, with 40 characters by 40 horizontal lines.
- A figure or a table is corresponds to 300-600 Japanese characters depending on its size.

### 3-5 Format

- The first page of the manuscript shall state the title, the names of each author (if the paper is in Japanese, the names in Roman alphabet are to be given as well), the name and address of each institution (the address is only required for the principle author), contact e-mail address, the contact for requesting copies and the contact address for proofreading.
- The second page shall contain an English summary of up to 250 words (with its Japanese translation) and up to 5 keywords (with their Japanese translations).
- The main text should start from the third page.
- Figures, tables and photographs shall be labeled as Fig., Table, and Photo respectively. Serial numbers are to be given if there is more than one. They should carry their own titles and be supplied separately from the main text. In principle, the original figures, tables, and photographs prepared by the author should be provided. Citation of figures, tables and photographs shall be indicated in the text or in the margin.
- Units: International System of Units (SI) should be 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, give the details in the following order: 1) name of the author, 2) title of the paper, 3) name of the journal, 4) year of publication, 5) volume number and 6) page numbers. The name of the journal with title in Roman alphabet is typed in italics.
  For published books, give the details in the following order: 1) name of the author, 2) title of the book, 3) edition and volume number, 4) name of the editor, 5) place of publication, 6) name of the publisher, 7) year of publication and 8) page number.
  Example
  1) Galia E, Horton J, and Dressman JB. Albendazole generics: A comparative in vitro study, *Pharm, Res.* 1999; 16: 1871-5

– Footnotes

A footnote shall be provided on the same page as the one in which the footnote symbol or number is placed. The footnote symbol or number shall be clearly indicated in the text.

## 4. Contribution Procedure

A contributor shall send the contribution data to the following address by e-mail or in the form of a CD-R, etc., particularly in cases where the document's file size exceeds 10 MB. Microsoft Office software shall be used for preparing the documents.

– 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
(inside the office of Zeirishi-Hojin Akasaka Kyodo Jimusho)
Tel: 03-3583-7710 Fax: 03-3438-1013
E-mail: masudo@ge-academy.org
Inquiries should be directed to Ai Masudo (Ms.).

## 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 (except the author of an invited paper) shall pay upon request the following publication fees (consumption tax not included) after the paper has been accepted.

– 2,000 yen per printed page
– 3,000 yen per page exceeding the length provided in 3-4
– Figures and tables preparation fee if they are prepared separately: 2,000 yen per 50 $cm^2$
– Color printing fee of figures, tables and photographs: Actual cost

## 7. Separate Off-Prints

The journal provides 20 free separate off-prints at the time of publication in principle. Additional copies can be ordered at the time of proofreading at the prices below.

50 copies 15,000 yen
100 copies 25,000 yen
More than 100 copies 25,000 yen plus 200 yen per copy

Extra fees such as those for separate off-prints after proofreading and color printing (actual cost) will be charged additionally.

## 8. Others

– The author may proofread a paper only once. As a rule, no additions or corrections shall be accepted thereafter, except for typographical errors.
– These rules shall apply from the papers published in the journal, volume 4, number 1.

**ジェネリック研究　第３巻　第２号**

2010年3月30日　発行

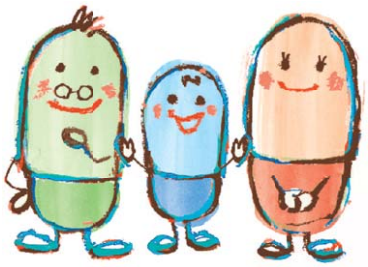
**編集委員会**

**委員長**：緒方宏泰　**委員**：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）

無断転載禁止



# 日本ジェネリック医薬品学会 第4回学術大会

## テーマ:「ジェネリック医薬品、本格使用の実践」

## プログラム

・招待講演【6/12(土)】
(厚生労働省医政局経済課 課長　福本浩樹 氏)

・特別講演【6/12(土)】
「抗癌剤のジェネリック化における有用性と問題点」
(埼玉医科大学国際医療センター 腫瘍内科教授　佐々木康綱 氏)

・教育講演【6/13(日)】
「輸入原薬の現状と課題(薬事法改正が及ぼす影響)」
(社団法人 日本薬業貿易協会 会長　角田秀雄 氏)

・ジェネリック品質検討委員会の活動内容について【6/12(土)】
(国立医薬品食品衛生研究所　薬品部第一室長　四方田千佳子 氏)

・医師・薬剤師向けプログラム【6/12(土)】
「ジェネリック医薬品の品質、情報 ―この数年の議論の総ざらえ―」
(明治薬科大学 名誉教授　緒方宏泰 氏)

・シンポジウム【6/13(日)】
1:「ジェネリック医薬品のさらなる使用促進における課題」
2:「試験製剤から市販製剤へ:スケールアップと溶出性」
3:「ジェネリック企業の将来展望」
4:「ジェネリック医薬品の情報を考える」
～ジェネリック医薬品と薬学教育～
5:「後発品使用促進、最後の大仕掛け」
～平成22年度診療報酬改訂後の状況～
6:「DPC下で真価を発揮するジェネリックと薬剤師」

・ランチョンセミナー【6/12(土)3社:各150席、6/13(日)4社:各150席】
・モーニングセミナー【6/13(日) 1社:200席】
・一般演題事例研究発表

## 併　設

・企業展示【6/12(土)～6/13(日)】
・プレゼンテーション【6/12(土)】
～ここがわが社の特色～(ジェネリック関連企業18社予定)

大宮ソニックシティ

**会　　期**　2010年6月12日(土)～13日(日)

**会　　場**　大宮ソニックシティ(〒330-8669 埼玉県さいたま市大宮区桜木町1-7-5)

**大会会長**　増原 慶壮(聖マリアンナ医科大学病院　薬剤部 部長)

**後　　援**　厚生労働省、日本医師会、日本薬剤師会、日本病院薬剤師会、日本保険薬局協会、埼玉県薬剤師会、埼玉県病院薬剤師会

**参加申込受付期間 / 一般演題募集期間:2009年12月15日(火)～2010年5月14日(金)**
**ホームページ受付先　:http://www.ge-academy.org**

### 参加費

事前申込:正会員　:5,000円
非会員　:8,000円、学生2,000円
(システム会員、賛助会員含む)
懇親会費　:7,000円
当日申込:正会員　:7,000円
非会員　:10,000円、学生3,000円
(システム会員、賛助会員含む)
懇親会費　:7,000円

### 申込先


日本ジェネリック医薬品学会第4回学術大会事務局
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:jge4@clicktry.jp
URL:http://www.ge-academy.org

Hisamitsu®

# こんな時にせき※が出なければいいけど…

※下記疾患の気道閉塞性障害に基づく呼吸困難など諸症状の緩解
気管支喘息、急性気管支炎、慢性気管支炎、肺気腫

**【禁忌】**（次の患者には使用しないこと）
本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

**【効能・効果】**
下記疾患の気道閉塞性障害に基づく呼吸困難など諸症状の緩解
気管支喘息、急性気管支炎、慢性気管支炎、肺気腫

**【用法・用量】**
通常、成人にはツロブテロールとして2mg、小児にはツロブテロールとして0.5～3歳未満には0.5mg、3～9歳未満には1mg、9歳以上には2mgを1日1回、胸部、背部又は上腕部のいずれかに貼付する。

**【使用上の注意】**
**1.慎重投与**（次の患者には慎重に使用すること）
（1）甲状腺機能亢進症の患者〔症状が増悪するおそれがある。〕
（2）高血圧症の患者〔血圧が上昇することがある。〕
（3）心疾患のある患者〔心悸亢進、不整脈等があらわれることがある。〕
（4）糖尿病の患者〔糖代謝が亢進し、血中グルコースが増加するおそれがある。〕
（5）アトピー性皮膚炎の患者〔貼付部位に瘙痒感、発赤等があらわれやすい。〕
（6）高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

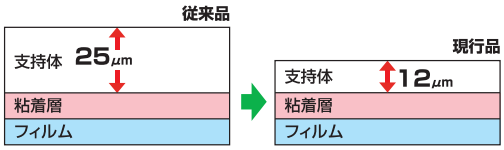
**2.重要な基本的注意**
（1）気管支喘息治療における長期管理の基本は、吸入ステロイド剤等の抗炎症剤の使用であり、吸入ステロイド剤等により症状の改善が得られない場合、あるいは患者の重症度から吸入ステロイド剤等との併用による治療が適切と判断された場合にのみ、本剤と吸入ステロイド剤等を併用して使用すること。本剤は吸入ステロイド剤等の抗炎症剤の代替薬ではないため、患者が本剤の使用により症状改善を感じた場合であっても、医師の指示なく吸入ステロイド剤等を減量又は中止し、本剤を単独で用いることのないよう、患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与えること。
（2）気管支喘息治療の長期管理において、本剤の投与期間中に発現する急性の発作に対しては、短時間作動型吸入$\beta_2$刺激薬等の他の適切な薬剤を使用するよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与えること。また、その薬剤の使用量が増加したり、効果が十分でなくなってきた場合には、喘息の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し治療を受けるよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与えると共に、そのような状態がみられた場合には、生命を脅かす可能性があるので、吸入ステロイド剤等の増量等の抗炎症療法の強化を行うこと。
（3）用法・用量通り正しく使用しても効果が認められない場合（目安は1～2週間程度）は、本剤が適当でないと考えられるので、使用を中止すること。なお、小児に使用する場合には、使用

# 久光製薬の技術から生まれた経皮吸収 気管支拡張剤
# ツロブテロールテープ 0.5mg「HMT」/1mg「HMT」/2mg「HMT」

## 患者さんが使いやすいように、これまで5回の改良を行なっています。

### 改良1回目

付着性を向上させるために、支持体の厚みを50%薄くしました。



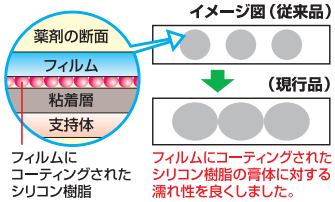

ツロブテロールテープ断面図

### 改良2・3回目

改良②:薬袋のミシン目に点線を付けて、より開けやすくしました。
改良③:文字を大きくして、薬剤名がハッキリと分かるようにしました。

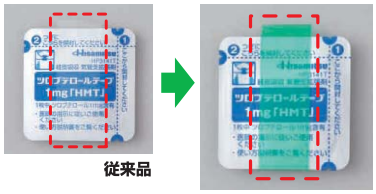
### 改良4回目

使用する前にフィルムが剥がれないように、フィルムと粘着層の密着性を高めました。



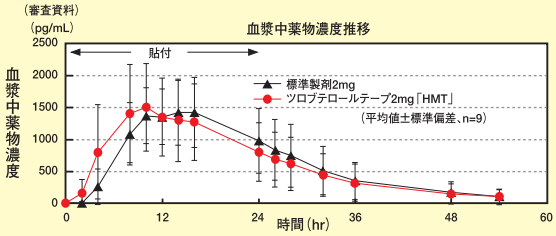

### 改良5回目

調剤の際に結束バンドが床に落ちても見つけられるように、透明から薄い緑色のバンドに変えました。




### <生物学的同等性試験>

本剤2mgと標準製剤2mgを健康成人男性(n=9)に24時間、胸部に1枚を単回経皮投与した際の血漿中薬物濃度を測定した(2群2期クロスオーバー法)。これらの薬物動態パラメーターについて90%信頼区間法により統計解析を行った結果、対数変換値の平均値の差の90%両側信頼区間がlog(0.8)~log(1.25)の範囲内であり、生物学的同等性が確認されました。なお、ツロブテロールテープ0.5mg「HMT」、ツロブテロールテープ1mg「HMT」についても同様に標準製剤0.5mg、1mgと生物学的同等性が認められています。また、生物学的同等性試験では、あわせて安全性の確認を行なった。その結果、皮膚に対する安全性も含めて標準製剤と同程度であると考えられました。




単回投与時の薬物動態パラメーター (平均値±標準偏差)

| | AUC 0-54(pg·hr/mL) | Cmax(pg/mL) |
|---|---|---|
| ツロブテロールテープ2mg「HMT」 | 34845±17922 | 1636.8±675.6 |
| 標準製剤2mg | 34920±15868 | 1564.9±519.4 |

### <副作用>

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。重大な副作用としてアナフィラキシー様症状(頻度不明)、重篤な血清カリウム値の低下(頻度不明)が報告されている。

法を正しく指導し、経過の観察を十分に行うこと。
(4)用法・用量を超えて使用を続けた場合、不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがあるので、用法・用量を超えて使用しないように注意すること。

3.相互作用
併用注意(併用に注意すること)
薬剤名等/カテコールアミン製剤(エピネフリン、イソプロテレノール等)
キサンチン誘導体(テオフィリン、アミノフィリン、ジプロフィリン等)
ステロイド剤(プレドニゾロン、ベタメタゾン、ヒドロコルチゾン等)
利尿剤(トリクロルメチアジド、フロセミド、アセタゾラミド等)

4.副作用
本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施してない。
(1)重大な副作用
1)アナフィラキシー様症状(頻度不明):アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
2)重篤な血清カリウム値の低下(頻度不明)
$\beta_2$刺激剤により重篤な血清カリウム値の低下が報告されている。また、$\beta_2$刺激剤による血清カリウム値の低下作用は、キサンチン誘導体、ステロイド剤及び利尿剤の併用により増強することがあるので、重症喘息患者では特に注意すること。さらに、低酸素血症は血清カリウム値の低下が心リズムに及ぼす作用を増強することがある。このような場合には血清カリウム値をモニターすることが望ましい。

●その他の使用上の注意については添付文書をご参照下さい。
●「禁忌を含む使用上の注意」の改訂に十分ご留意ください。

2010年3月作成

処方せん医薬品注)
経皮吸収 気管支拡張剤 注)注意-医師等の処方せんにより使用すること [薬価基準収載]

**ツロブテロールテープ**
**0.5mg「HMT」/1mg「HMT」/2mg「HMT」**
ツロブテロール貼付剤


製造販売元 久光製薬株式会社 〒841-0017 鳥栖市田代大官町408
資料請求先:学術部 〒100-6221 東京都千代田区丸の内1-11-1

ジェネリック研究　第三巻　第二号©
二〇一〇年　三月三〇日　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）

東和薬品
www.towayakuhin.co.jp

劇薬、処方せん医薬品 注）　薬価基準収載

高血圧症・狭心症治療剤 ―――― 持続性Ca拮抗剤

＜ 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、処方せん医薬品 注）　薬価基準収載

高血圧症・狭心症治療剤 ―――― 持続性Ca拮抗剤

日本薬局方

# 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」

※注）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については、製品添付文書をご参照ください。

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DIセンター 0120-108-932（24時間受付対応）

2010年3月作成