第６巻　第２号　2012年12月10日発行

ISSN 1881-9117

ジェネリック研究

Volume 6

Number 2 2012

Japanese Journal of Generic Medicines

〔総　説〕

生物学的同等性試験とは？……五十嵐　中

〔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

ジクロフェナクナトリウム局所皮膚適用製剤

日本ジェネリック医薬品学会

Japan Society of Generic Medicines

「信頼のジェネリック医薬品」

RELIABLE GENERIC

田辺製薬販売株式会社

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

私たちの未来のために、ジェネリック医薬品

あなたが選ぶジェネリック

新薬と同等のはたらきを受け継いだ
ジェネリック医薬品。
より飲みやすい薬にするため
薬の形や大きさなどを工夫して
開発に努めています。
正確で詳細なデータを公開することが
信頼につながると私たちは考えています。

創造をチカラに、世界への挑戦。

日医工株式会社
富山市総曲輪1丁目6番21
http://www.nichiiko.co.jp/
お客様サポートセンター (0120)517-215

ジェネリック研究

第６巻　第２号　2012年
（日本ジェネリック医薬品学会機関誌）

目　次

〔巻　頭　言〕　有山 良一　97

〔総　　説〕
生物学的同等性試験とは？　五十嵐 中　99

〔一 般 論 文〕
タムスロシン口腔内崩壊錠における製剤特性と粉砕時の評価
井上 裕，成澤 杏奈，荒木 淳一，村田 勇，金本 郁男　104

〔学術大会講演録〕 第６回学術大会シンポジウム「エスタブリッシュ医薬品 ― 選定意義と影響を探る」より
第一三共エスファ（株）の信頼性保証活動への取組み
― 医薬品市場におけるエスタブリッシュ医薬品の選定を睨んで ―　江幡 勉　112

エスタブリッシュ医薬品という新しい考え方と価値　松森 浩士　117

〔情 報 ＢＯＸ〕
後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン　123

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン Q&A　139

東京保険医協会発表のポスターに関する意見書　159

〔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
ジクロフェナクナトリウム局所皮膚適用製剤　174

〔追　悼　文〕
青柳伸男先生 ― 追悼の辞　緒方 宏泰　211

投稿規定　214

無断転載禁止

Japanese Journal of Generic Medicines
Vol.6, No.2 2012
(Japan Society of Generic Medicines)

CONTENTS

〔Foreword〕 R.Ariyama 97

〔Review Article〕
What are Bioequivalence Studies ? A.Igarashi 99

〔General Papers〕
Evaluation of Physicochemical Property and Crushing Compounding of
Tamsulosin Orally Disintegrating Tablets Y.Inoue, A.Narisawa, J.Araki, I.Murata, I.Kanamoto 104

〔Lecture Reports〕
6th Lecture Symposium : Established Drugs — Exploring their Influence and Significance of Selection
Efforts for Quality Assurance by DAIICHI SANKYO ESPHA Co., LTD
— Anticipating the Selection of Established Drugs in the Pharmaceutical Market — T.Ebata 112

A New Perspective and Value for Established Products H.Matsumori 117

〔Information BOX〕
Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Products 123

Frequently asked Questions about the Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Products 139

Statement of Opinion concerning the Poster prepared by Tokyo Medical Practitioners Association 159

〔Addendum〕
Data Set on Bioequivalence Studies of Generic Products
Diclofenac Sodium Preparations for Topical Skin Application 174

〔Memorial Statement〕
For Dr. Nobuo Aoyagi — Words of Remembrance H.Ogata 211

Rules for Contributions 214

© Copyright, 2012 by Japan Society of Generic Medicines

無断転載禁止

巻 頭 言

求められるジェネリック医薬品の姿　― 医療現場から ―

平成 24 年度中のジェネリック医薬品（以下，GE）使用率 30％の達成が難しい状況であるが，処方箋様式の再再変更と一般名処方加算の導入によって，開業医師の処方箋発行に大きな変化があり，急速に使用率を高めている．GE に対する薬剤師，医師，患者のアンケートによる意識調査を見ると，ともに正しい理解を深めていることが伺え，国，各団体や企業，医療関係者の努力が実り，GE は国民の中に着実に浸透してきている．

一方，GE の使用促進策の進展とともに，保険薬局における薬剤師の保険調剤業務の権限範囲が拡大し，患者の同意を得ながら薬剤師が製剤を選択し調剤することが急速に広がっている．ここでは価格のみならず，口腔内崩壊錠等の服用しやすい剤形，一包化に適した錠剤，一回量分包液剤等，ユーザーフレンドリーな製剤がその選定に説得力を持つと言われている．また，医療機関では，薬事委員会で審議される採用医薬品の選定においても，適正な薬物療法，医療安全，効率的な経営の観点から，製剤自体の有用性や品質，使い易く安全な包装と識別性の高い表示，名称の類似性，価格等の総合的な視点から GE を評価し，採用医薬品のマネジメントが行われている．

新薬は成分において新規性があるが製剤としては完成品ではなく，製剤としての GE の立場は「新薬が独占期間の十数年に進歩を止めた製剤に，新たな価値を付加して，国民に貢献できる位置にある医薬品である」とも言える．即ち，最新の製剤技術や新たな考え方により，優れた使用性，識別性等を付加できる．また，製品としての GE には，新たに包装や容器，包装表示を工夫して，識別性が高く患者や医療従事者が使い易いものにする等，製剤以外にも医薬品として重要な部分を改善して，先発品よりも優れた製品を国民に提供することができる．

GE は超高齢社会の増大する医療費を節減するとともに，高齢者にも優しい製品でもあることが強く望まれる．安全で使用しやすい GE 製剤は，課題の多い在宅医療で働く多くの医療従事者や，世話する高齢の家族にとって，間違いなく高い評価を得て受け入れられる．高齢者では使用方法を誤ればときに甚大な健康被害をもたらすことから，高齢社会が求める医薬品は，誤用の可能性が低い，より安全で利便性に優れた『弱者に優しい安全な GE』であろう．

医薬品は，全てが適正でなければ，適正な医薬品とは言えない．医療現場が求める GE は，全てが一定以上の高いレベルにある医薬品である．製剤の品質（大きさ，味，一包化の可否，保存性，識別性等）のみならず，バイアルやアンプルの分かり易い表示，個装箱の表示（製品名･規格含量の識別性，使用期限の位置等）や開封のし易さ，PTP の扱い易さや表示等，どれか一つでも不十分で，安全管理や易使用性への配慮に欠けていると判断されれば，GE その物が低いレベルにあると判断されてしまいがちである．同時に，従来ともすれば軽視されていた製剤そのものの識別性こそ，医薬品を安全に有効に使うための最も重要で基本的な概念であることを，GE 開発者は肝に銘じてほしい．

一企業の独占から国民の財産となった GE が，我が国が迎える困難なこれからの医療保険制度の維持に貢献するとともに，新たな考えや技術によって，製品としても我が国の超高齢社会の医療に大きく貢献することを願っている．

2012 年 12 月

日本ジェネリック医薬品学会理事
横浜市総合保健医療センター
有　山　良　一

無断転載禁止

日本ジェネリック医薬品学会　役員一覧

（2012 年 12 月現在）

代表理事	武藤　正樹	国際医療福祉大学大学院教授，国際医療福祉総合研究所所長
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	社団法人日本薬剤師会相談役
	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
	西山　正徳	一般社団法人メディカル・プラットフォーム・エイシア理事長
	増原　慶壮	聖マリアンナ医科大学病院薬剤部部長
	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	蓮岡　英明	備前市立備前病院外科・診療部長
	山本　成男	税理士法人 AKJ パートナーズ　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	
副委員長	外山　　聡	
委　　員	上野　和行	臨床薬学，品質評価，TDM
	楠本　正明	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

無断転載禁止

〔総　　説〕

生物学的同等性試験とは？

What are Bioequivalence Studies ?

五十嵐 中　Ataru Igarashi

東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学

ジェネリック医薬品の使用促進は，海外と比較して日本はやや遅れをとっているのが現状である．とはいえ欧米諸国の姿勢は統一的ではなく，ジェネリック医薬品の使用に対して，上昇する医薬品費を抑制するツールとして積極的な国（ドイツ，英国，オランダ，デンマーク，スイス，フランス）と，もともと医薬品の価格抑制が働いているために消極的な国（スペイン，ポルトガル，ギリシャ，イタリア）がある．

薬価算定の際の海外薬価調整で参照される 4 カ国中では，フランスがとくに積極的にジェネリック医薬品を推進している．ジェネリック促進の原動力となるのは薬剤師に対する経済的インセンティブの付与で，(1) 代替調剤時の先発品マージンの補償，(2) 先発品よりもジェネリック医薬品により大きい公的許容値引き・リベート，また公的バックマージンが設定されている．さらに保険者・薬剤師・医師団体が品目毎にジェネリック医薬品代替調剤率協定を結び，支払団体がきめ細かな指導・監視により目標を達成している．

他の例としてオーストラリアでは，高止まりしていたジェネリックの価格を下げるために，「ジェネリックが存在する医薬品」についてはメーカーを問わず一律に価格を切り下げ，償還価格も同一とする施策を導入している．個別の会社が独自に価格を上乗せ（brand premium）することも可能だが，この部分は 100% 自己負担となる．また brand premium のついていない薬剤を調剤した場合，調剤料に一定の金額が上乗せされる．あわせて，実際の出荷価格を製薬会社に開示させて償還価格を変動させることで，過度な薬価差益の増大を防いでいる．処方する医師向けの啓発活動もフランスと同様になされており，医師向けのインセンティブやペナルティーの設定はないものの，保健省がスポンサーとなっている NPO である National Prescribing Service（NPS）が，ジェネリック医薬品の普及のために医師向けの教育プログラムを実施している．

翻って日本では，従前から「平成 24 年度までに後発医薬品のシェアを 30% 以上にする」という数値目標を提示しているものの，現状の数量シェアは 22.8%（平成 23 年 9 月薬価調査）にとどまる．平成 24 年 4 月の調剤報酬改定で，従前の「後発医薬品調剤加算」「後発医薬品情報提供料」が廃止され，より一般的な「薬剤服用歴管理指導料」の中に，お薬手帳の利用や残薬の把握などと並んで後発医薬品の情報提供が必須の要件として組み込まれた．ある意味で後発医薬品情報の提供が，薬局薬剤師にとって「特別なこと」ではなく「通常なすべきこと」として位置づけられたともいえる．

それでもなお，日本でジェネリックの使用の推進に関して「足かせ」となりうるのが，ジェネリック医薬品の品質・安定供給・情報提供に対する不安感である．患者や医療関係者の不安感を払拭し，安心

* 〒113-0033　東京都文京区本郷 7-3-1
TEL：03-5841-4828　Fax：03-5841-4829
E-mail：atarui1@mac.com

無断転載禁止

してジェネリック医薬品を使用できるように，厚生労働省は平成 19 年 10 月から「後発医薬品の安全使用促進アクションプログラム」を作成し，①安定供給等，②品質確保，③後発医薬品メーカーによる情報提供，④使用促進に係る環境整備，⑤医療保険制度上の事項の 5 本の柱について，国及び関係者が行うべき取組みを明らかにした．このうちの品質確保の取組みの一環として，市場流通している後発医薬品を入手し，品質検査を行う「後発医薬品品質確保対策事業」を実施している．平成 23 年度の事業では，後発医薬品 478 品目 19 有効成分に参照として先発医薬品 58 品目 17 有効成分を加え，品質検査（おもに溶出試験）を実施した．結果としては，478 品目中 475 品目（99.3%）が基準に適合していた．不適合となったのは，セフカペンピボキシル細粒の 2 品目・タムスロシンカプセルの 1 品目のみであった．これらの 3 品目については，製造販売業者による自主回収など，必要な措置が講じられている．

ジェネリック医薬品の品質を確保するためには，ヒトでの有効性および安全性が先発医薬品と同等であることが絶対条件となる．これを担保するのが，生物学的同等性試験の役割である．本稿では，厚生労働省の発行している「後発医薬品等の生物学的同等性試験ガイドライン」や，その他の情報を俯瞰し，ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験の基礎的な事項を紹介したい．

筆者はいくつかの大学において，医療統計学・生物統計学の講義を担当する機会に恵まれた．初学者あるいは「実質的に」初めて統計にふれる学生で，最初のハードルとなるのが「帰無仮説を棄却する検定法」の考え方である．通常の実験を行う際に，「差がないこと」を願って作業を進めることはまずない．観測・検出された差は，「もともと 2 つの群に違いがあったから生じた」と考えるのが自然な発想である．ところが，「もともと違いがあるときに，観測されたような差（正確には，観測された以上の差）が生じる確率」はどうやっても計算不能である．それゆえ，いったん一歩引いて「2 つの群には差がない．そのとき，偶然に観測された以上の差が生じる珍しさ＝確率」を計算することになる．珍しさが限界値＝有意水準を下回るかどうかで，帰無仮説を棄却できるかが定まる．

帰無仮説を棄却できる場合を「有意差あり」，棄却できなかった場合を「有意差なし」と表現することが，次なるハードルを生む．棄却できた場合は「有意差あり」を，「2 つの群に差がある」と翻訳できる．国語的に考えれば，棄却できなかった場合の「有意差なし」を，「差がない」すなわち「2 つの群に差がない」→「2 つの群は同じである」と言い換えることは無理もない．ここで，再び多くの学生が頭を悩ませることになる．

もちろん「有意差なし」の真の意味合いは，「差がない」ことではなく，「差があるかどうか，まだわからない」ことである．本当に 2 つの群に差がなかったから帰無仮説を棄却できなかったのか，単純に標本数が少ないために，誤差が大きくなって帰無仮説を棄却できなかったのかは，統計解析が答えを出せない部分である．推定との対比では，検定は「『差がある・ない』の 2 値で評価する手法」として定義されうるが，実質的には「『差がある』か『あるかないかまだ分からない』の 2 値で評価する」と考えられて初めて，2 番目のハードルを克服できる．

さて，今回話題になっているジェネリック医薬品は，先発品と「差がない＝同じ」ことを示す必要がある．患者の安全性を優先する観点からは，「本当は先発品とジェネリックに差がないのに，『差がある』としてしまう危険性」と「本当は先発品とジェネリックに差があるのに，『差がない＝同じ』としてしまう危険性」のうち，より重要視すべきは後者の危険性を最小化することになる．先述のとおり，単純な 1 回の検定において，「有意差がない」ことは示せても，「差がない＝同じ」ことは示せない．そのため，「有意差あり・なし」の検定ではなく，効果の差を幅をもたせて評価できる推定の手法を用いるのが原則である．

具体的には，「先発品とジェネリックの差がある程度の範囲に収まっていれば同等」と考える．

最初に論点になるのは，どんなものさしで「差」を測るかである．ガイドライン上での同等性評価の原則は，「後発医薬品と先発医薬品でバイオアベイラビリティ（生物学的利用能），具体的には血中濃度推移が同等であればヒトに対して同等の臨床効果

無断転載禁止

を発揮する」ことである．バイオアベイラビリティが完全に一致することまでは要求せず，先発品の数値の 80%から 125%の間にジェネリックの数値が収まっていれば，ジェネリックと先発品は同等と評価される．

「80%から 125%の間に数値が収まる」は，観測された数値そのもの（点推定値）の比較だけでは不十分である．あくまで，不確実性を加味した「幅を持たせた推計値」，比の信頼区間が，80%-125%の間に収まっている必要がある．通常の研究では 95%信頼区間が用いられるが，同等性試験では若干幅の狭い 90%信頼区間が推奨されている．血液をサンプルとして評価を行う通常の場合，バイオアベイラビリティの代表値として，Cmax（最高血中濃度）と AUC（血中濃度－時間曲線下面積）が用いられる．補助的なパラメータとして，tmax（最高血中濃度到達時間）・MRT（平均滞留時間）・Kel（消失速度定数）のデータも合わせて評価対象となる．

これらのパラメータは tmax を除いて，パラメータそのものでなく，対数をとった値が正規分布することが多い．そのため，Cmax や AUC の対数をとった上で，先発品とジェネリックの平均値の差の 90%信頼区間を計算する．対数をとって 90%信頼区間を計算するため，実数値に戻した場合は信頼区間が非対称となる（すなわち，点推定値と上下の信頼限界の数値の差が異なる値になる）．計算した 90%信頼区間が，log（80%）から log（125%），すなわち－0.223 から＋0.223 の範囲に収まっている場合，「生物学的に同等である」と判断できる．対数をとった後に差の信頼区間を出しているので，実質的には比の信頼区間を出していることになる．

上記の基準は，欧米で用いられている基準と同様である．この場合，メーカーにとってのリスク，「本当は同等のジェネリックが，信頼区間が同等域に収まらず，『同等でない』と判断される」リスクは，ばらつき度合いによって変化するが，消費者にとってのリスク，すなわち「本当は同等でないジェネリックが，たまたま信頼区間が同等域に収まった結果，『同等』と判断される」リスクは，ばらつきに関係なく 5%に維持される．

対数変換前のデータが既に正規分布していることが明白な場合は，2 つの製剤のパラメータの平均値の差の 90%信頼区間が－0.20 から＋0.20 に収まっている場合に，「生物学的に同等である」と判断できる．

仮に信頼区間が上記の範囲に収まらなかった場合でも，点推定値の差が log（0.90）から log（1.11）の間に収まっていて，なおかつ後述の「溶出試験」で溶出挙動が類似していると判定された場合は，生物学的に同等であると判定できる．

「バイオアベイラビリティの比が 80%-125%の範囲に収まれば同等である」という基準が，「先発品とジェネリックの有効性に最大 45%（125%-80%）の差があっても，ガイドライン上は同等と判断されてしまう」と誤解されることがままある．もちろんこれは誤りである．「80%-125%の範囲」という許容域・同等域はあくまで「血中濃度に関するパラメータに許容される『幅』」であって，決して「治療効果そのものに許容される『幅』」ではない．2004 年から 2011 年までに PMDA に承認された経口のジェネリック医薬品について実施された 930 件の生物学的同等性試験について，先発品とジェネリック医薬品の血中濃度の平均的な差を評価するため，Cmax と AUC の先発・ジェネリックの比が検証されている．結果としては，930 試験トータルでの Cmax および AUC の比は，それぞれ 1.00 ± 0.06 および 1.00 ± 0.05（平均±標準偏差）となり，血中濃度の差は十分小さいことが示されている．

主要評価項目である AUC および Cmax 以外の参考パラメータ（tmax, MRT, kel）の統計解析の結果は，「参照」として用いられる．具体的には，仮に平均値に有意な差があるとされた場合には，その差が治療上・臨床上問題ない差であるかどうかを説明することが求められる．「統計的に有意である（statistically significant）」ことと，「臨床的に意味がある（clinically significant）」こととは別問題である．それゆえ，臨床上問題ない差であれば，参考パラメータの一部で有意な差が出ても全体としては「同等である」と判断して差し支えない．

全身作用を期待しない局所投与製剤など，バイオアベイラビリティを用いた同等性の評価が難しい薬剤については，原則として皮膚薬物動態学的試験か，効力を裏付ける薬理作用・治療効果を比較する

無断転載禁止

臨床試験によって同等性が評価される．このような製剤のために，別個「局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン」が定められている．

通常の製剤についてバイオアベイラビリティの同等性を要求する理由は，医薬品の効果や副作用が有効成分の血中濃度に従って発現するからに他ならない．ところが有効成分が均一に溶解されており，なおかつ血管内に直接投与する注射剤の場合には，そもそも血中濃度の推移を変化させる要因が存在しない．それゆえ血中濃度の測定は不要で，含量試験や安定性試験によって品質が担保されていれば，先発医薬品と同等ということができる．ただし注射剤であっても，血管外の部位に投与する場合や，均一に溶解していない製剤（懸濁剤など）を血液内に投与する場合は，血中への移行の度合が製剤によって変化する可能性が残されているため，生物学的同等性試験が必要となる．

生物学的同等性試験の被験者は，原則として健康成人志願者をとる．もちろん，薬効または副作用が強いなどの理由で，健常人での試験が望ましくない場合は，その医薬品が適応となる患者で試験を実施する．

同等性試験の目的はあくまで「ジェネリック医薬品と先発医薬品とで，血中濃度推移が同等であること」を示すことである．しかし全く同じ製剤を投与しても，薬物の排泄能力（全身クリアランス）は個人によって異なるから，血中濃度推移には当然個人差が発生する．そのままで試験を行えば，観測された血中濃度推移の「差」が薬物自体の差に起因するのか，単に個人差に起因するのかが判断できなくなる．それゆえ，可能な限り個人差を小さくすることが望まれる．

通常の臨床試験であれば，十分大きな症例数をとり，なおかつ各群への割り付けをランダムに行うことで，個人差の影響を小さくできる．しかし同等性試験においては，症例数を十分に確保できないことが多い．そこで代替の手法として，同一の被験者に一定の休薬期間（ウォッシュアウト期間）をおいてジェネリック医薬品と先発医薬品を交互に投与するクロスオーバー法を用いる．クロスオーバー法では，投与の順序が結果に与える影響を排除するため，被験者を 2 群に割り付けて，一方の群ではジェネリック医薬品→先発医薬品の順に，他方の群では先発医薬品→ジェネリック医薬品の順に投与する．総被験者数を 20 名（各群 10 名）以上に設定することがガイドラインでは推奨されている．

前述の通り原則は，健常人を被験者にとることができる．しかし薬剤の溶出挙動によっては，被験者に別の要件が加わる．

経口製剤に関しては，同等性試験に先立ってさまざまな環境下における溶出挙動を確認するために，pH を変動させた複数の試験液を用いて溶出試験を行うことが課せられている．具体的には，i) pH1.2，ii) pH5.5-6.5，iii) pH6.8-7.5，iv) 水の 4 つの試験液で，溶出挙動を評価する．なお pH の区切りは酸性薬物を含む製剤に設定される物で，塩基性・中性薬物の場合には若干基準が変化する．

適用患者が限定されている薬剤の場合，ジェネリック医薬品と先発医薬品の溶出挙動を 4 つの試験液で比べた際に 1 つでも溶出率に「著しい差」が見られた場合，健常人ではなく該当する患者で試験を実施する必要がある．

また適用患者が限定されていない薬剤では，pH6.8 付近の試験液で溶出率に「著しい差」が見られた場合には，低胃酸の被験者を対象に試験を実施する必要がある．ただし腸溶剤の場合は，この条件は免除される．

なおいずれの場合でも，「生物学的に同等である」ことは必ずしも「溶出挙動が同等である」ことまでを要求しているわけではないことには注意が必要である．生物学的な同等性はあくまでバイオアベイラビリティの同等性で判断されるべきもので，溶出挙動まで一致することは必須ではない．

医薬品のバイオアベイラビリティに影響を与えうるもう 1 つの因子として，スケールアップ（量産化）がある．この影響を最小化するために，試験製剤（ジェネリック医薬品）は実生産ロットの 10 分の 1 以上のサイズで製造された製剤を使用する必要がある．なお WHO および ICH の規定は，「実生産ロットの 10 分の 1 以上または 10 万錠以上の大きさのロットのいずれか大きい方」とあり，さらに厳し

無断転載禁止

い基準をとる．

「対照」となる標準製剤（先発医薬品）は，3 ロットを用意して溶出試験を行い，中間の溶出性を示すロットを採用するものと規定されている．

すでに承認されている製剤について，有効成分以外の成分・分量を一部変更する際に，これまで述べてきたような生物学的同等性試験と同じ水準の試験を課すのはやや不合理ともいえる．これらの製剤に関しては別個「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」が定められており，処方変更の程度に応じて必要な試験を「緩和」する措置がとられている．具体的には，添加剤の配合目的・成分ごとに，既存製剤と変更後製剤との含有率に基準を設け，A ～ E の 5 水準で処方変更の程度を判定する（A が最も軽微，E が最も重大）．E 水準の場合には通常の生物学的同等性試験が必要となるが，A ～ D 水準の場合は条件が緩和され，溶出試験のみで同等性が示されたと見なせる場合もある．

同様に，既存の製剤と有効成分の含有量のみが異なる製剤の生物学的同等性試験に関しても，処方変更の水準によって試験の条件を緩和する「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」が定められている．

経口の徐放性製剤は，投与された形態のままで長時間消化管内に滞留することになる．それゆえ，消化管内の生理的要因の影響を受けやすくなる．このため徐放性製剤のジェネリック医薬品には，「大きさ，形状，比重，放出機構が先発医薬品と著しく異ならないこと」がガイドライン上要求されている．すでに述べたとおり，通常の製剤においては生物学的に同等であること（血中濃度推移が同等であること）は，溶出挙動までも同等であることを前提にはしていない．しかし徐放性製剤に関しては，溶出挙動に関しても先発品に類似していることが必須となる．溶出試験を課しているのは，放出機構がジェネリック医薬品と先発医薬品とで同一であることを示すためである．さらに，どのような条件下でも消化管内での挙動が類似していることを担保するために，通常の空腹時投与に加えて，過酷な状況下すなわち「高脂肪食の摂取」後の投与について，生物学的同等性試験を実施することが要求されている．

ここまで，生物学的同等性試験についてのさまざまな規定とその趣旨を，ガイドラインを敷衍しつつ概観してきた．生物学的同等性試験によってどんなことが担保されているかを理解することは，ジェネリック医薬品に関する情報を適切に提供する際に大いに役に立つ．ジェネリック医薬品の適正使用と啓蒙活動に，本稿の情報が少しでも寄与できることを願ってやまない．

参考資料

厚生労働省医薬食品局．後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について．薬食審査発 0229 第 10 号平成 24 年 2 月 29 日．
[URL: wwwhourei.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T120302I0080.pdf]

厚生労働省．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 ―．厚生労働省，2008.
[URL: www.mhlw.go.jp/bunya/iryou/kouhatu-iyaku/dl/02.pdf]

厚生労働省．ジェネリック医薬品への疑問に答えます―ジェネリック医薬品 Q&A ―．厚生労働省，2012.
[http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r98520000026nso-att/2r98520000026nu5.pdf]

緒方宏泰．生物学的同等性試験データの読み方．ジェネリック研究，2009；3：80-4.

Kanabos P, Taylor D. Pharmacy discounts on generic medicines in France：Is there room for further efficiency savings? *Current Medical Research and Opinion*, 2007；23：2467-76.

久保盛裕，陸寿一，青木洋子，津谷喜一郎【訳】．フランスにおけるジェネリック医薬品の薬局に対する値引きの実態 ― さらに効率的な節約の余地はあるか？―．*Jpn Pharmacol Ther*, 2008；36：1063-75.

五十嵐中，白岩健，池田俊也，福田敬．医療経済評価の国際動向 第 3 回：オーストラリアの医療経済評価．社会保険旬報，2012；2513：44-9.

無断転載禁止

〔一 般 論 文〕

タムスロシン口腔内崩壊錠における製剤特性と粉砕時の評価

Evaluation of Physicochemical Property and Crushing Compounding of Tamsulosin Orally Disintegrating Tablets

井上 裕*，成澤 杏奈，荒木 淳一，村田 勇，金本 郁男
YUTAKA INOUE*，ANNA NARISAWA，JUNICHI ARAKI，ISAMU MURATA，IKUO KANAMOTO

城西大学薬学部医薬品安全性学講座

Received June 13, 2012
Accepted October 26, 2012

Summary：We examined disintegration times, hardness, friability, content uniformity and dissolution in testing to evaluate the physicochemical properties of a brand-name drug and three (3) generic drugs in the form of orally disintegrating tamsulosin tablets (formulations A, B, C and D). In addition, we evaluated the elution rate of tamsulosin after crushing to create an index using dissolution medium No.1 (pH1.2) and a phosphate buffer solution (pH7.5), because orally disintegrating tamsulosin tablets have a function enteric maintenance and sustained-release. The results of disintegration time were less than 30 seconds for all cases other than formulation B. In addition, in hardness testing, the hardness was found to be more than 40N for all formulations. Friability was less than 1% for all tablets, indicating that they were mechanically stable. All samples showed content uniformity, and the dissolution test indicated standard ranges. Such characteristics of the physicochemical properties, also affect the differences in palatability. When tamsulosin was crushed using a mortar or a vibration mill, enteric function was not maintained, but 60% or over 90% of tamsulosin was eluted, respectively. However, when the tablets were crushed using a blender, the elution rate of tamsulosin was 30% in formulation A, but in formulations B, C, and D it was 20% or less. These results suggest that pulverizing orally disintegrating tamsulosin tablets using a mortar or a vibration mill and mashing them will lose the sustained-release function of tamsulosin tablets.

Key words：tamsulosin, orally disintegrating tablet, generic drug

要旨：先発品および後発品のタムスロシン口腔内崩壊錠（以下，OD 錠）4 種類（製剤 A, B, C および D）について製剤間の特性を明らかにするために，崩壊試験，硬度試験，摩損度試験，含量均一性試験および溶出試験を行った．また，タムスロシン OD 錠は腸溶性および徐放性機能を持っているため，溶出試験第 1 液（pH1.2）およびリン酸塩緩衝液（pH7.5）を用いて，粉砕後のタムスロシンの溶出率を指標として粉砕時の評価を行った．崩壊試験の結果，製剤 B 以外は 30 秒以下の崩壊時間となった．硬度試験においては，すべての製剤で 40N 以上の硬度であった．摩損度試験の結果は，すべての製剤において，試験前後での質量変化はほとんどなく，質量減少率は 1%以下であった．含量均一試験および溶出試験は全て規格範囲内であった．このような物性の特性は，服用性の違いにも影響を与える．また，タムスロシン OD 錠を乳鉢および振動型ロッドミルを用いて粉砕した場合，腸溶性は保持されず，タムスロシンは 60%および 90%以上がそれぞれ溶出した．しかし，食品用ミキサーを用いて粉砕した場合，タムスロシンの溶出率は製剤 A では 30%であったが，製剤 B, C および D では 20%以下であった．以上の

* 〒350-0295　埼玉県坂戸市けやき台 1-1
TEL & FAX：049-271-7317
E-mail: yinoue@josai.ac.jp

無断転載禁止

ことから，タムスロシン OD 錠は乳鉢および振動型ロッドミルを用いたすり潰す粉砕では，タムスロシンの徐放性機能が失われてしまうことが示唆された．

キーワード：タムスロシン，口腔内崩壊錠，後発医薬品

諸　言

製薬業界では 2010 年問題が大きな課題となっており，医薬品のライフサイクルマネジメント（以下，LCM）対策に余念がない[1]．LCM 対策として，患者の服用性や医療現場における利便性を向上させることが大きな付加価値となるという考えから，口腔内崩壊錠（以下，OD 錠）の開発がその代表例として挙げられる[2]．OD 錠は，水無しもしくは少量の水で服用可能であることから，高齢者，小児，嚥下困難者や水分摂取の制限が必要な患者に対しても服用が簡便である．糖尿病用薬のボグリボース錠を OD 錠に切り替えることで，コンプライアンス向上と血糖コントールに有用であったとの報告もある[3]．このように，高い利便性と汎用性をもつ OD 錠は，先発医薬品（以下，先発品）メーカーの LCM 対策に用いられる一方で，後発医薬品（以下，後発品）メーカーでも開発が進んでおり，OD 錠の年次別上市品目数は，先発品および後発品を含め，経時的に増加傾向にある[4]．ただし，OD 錠は，その崩壊性やそれぞれの製剤の特徴を認識した上で調剤を行う必要があることを忘れてはならない．

前立腺肥大症に伴う排尿障害改善薬として汎用されているタムスロシン塩酸塩は，選択的かつ強力な α_1 受容体遮断薬であり，1993 年にハルナール® カプセル（アステラス製薬株式会社）として承認され，その疾患の性質から高齢者が服用しやすい OD 錠が追加剤形として開発された[5]．タムスロシン OD 錠は，徐放性粒子を含む製剤である．この徐放性粒子は，コア粒子に薬物を被覆し，さらに徐放性被膜および腸溶性被膜が施されたものである[6]．この製剤的特性により，薬物の血中濃度上昇による副作用として起立性低血圧が生じる可能性を減少させている．先発品や後発品において，添加剤や徐放性技術の製造工程の違いにより製剤特性が異なることが予想されるが，各タムスロシン OD 錠の後発品の製剤特性についてはあまり報告されていない．また，医薬品の製剤特性の違いは味や使用感などの服用性にも影響を与える[7, 8]．そこで本研究では，先発品および後発品のタムスロシン OD 錠 4 種類について製剤間の特性を明らかにするために，物性評価として，崩壊試験，硬度試験および摩損度試験を行った．また，品質評価の指標として，含量均一性試験および溶出試験を行った．次に，タムスロシン OD 錠は，簡易懸濁法による投与では，水に崩壊させると細粒の形状が目視にて確認でき，振盪混和しても沈殿する．そのため，含量を正確に服用することが困難であり，OD 錠の粉砕調剤が困難であれば処方変更が必要となる．そこで，物性評価および品質評価に加えて，タムスロシン OD 錠の粉砕物を調製し，耐酸性試験を行い粉砕の可否について検討を行ったので併せて報告する．

方　法

1．試料

薬価収載されているタムスロシン 0.2 mg を含有する OD 錠の 4 銘柄を用いた．先発品 1 銘柄及び後発品 3 銘柄は，製剤 A：ハルナール D 錠 0.2 mg（アステラス製薬株式会社），製剤 B：ハルスロー OD 錠 0.2 mg（沢井製薬株式会社），製剤 C：タムスロシン塩酸塩 OD 錠 0.2 mg「ケミファ」（日本ケミファ株式会社），製剤 D：タムスロシン塩酸塩 OD 錠 0.2 mg「明治」（明治製菓株式会社）とした．

2．崩壊試験

崩壊試験は，日本薬局方の崩壊試験器との相関関係が示されている[9] 口腔内崩壊試験器 ODT-101（富山産業社製）[10, 11] を用いて，各製剤 10 錠の崩壊時間を測定した．また，口腔内崩壊試験器の条件は，10 g の錘を用いて，回転数 25 rpm で実施した．

無断転載禁止

3. 硬度試験

錠剤硬度は，硬度試験器モンサント硬度計（ミナトメディカル株式会社製）を用いて，直径方向で各製剤 10 錠を測定した．

4. 摩損度試験

錠剤摩損度は，第 16 改正日本薬局方（以下，日局 16）に記載されている方法に準拠して，摩損度試験器 TFT-1200（富山産業社製）を用いて実施した．各製剤とも質量が 6.5 g を超える最小の錠数を試験試料錠数とし，ドラムを 100 回転させた後に，摩損度（初期質量に対する質量百分率）を算出した．

5. 含量均一性試験

含量均一性試験は，日局 16 収載に準拠して実施した．各製剤 10 錠およびタムスロシン標準品より，2 μg/mL の試料溶液および標準溶液を調製した．これらの溶液を高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いて，表示量に対するタムスロシンの含有量を計算した．含量の判定として，日局 16 収載の判定値を求めた．この値が，判定基準である 15% を超えないときに適合とした．判定値の式を以下に示す．

判定値 = $|M - \bar{X}| + ks$

M：基準値

$\bar{X}$：$X_1, X_2 \cdots X_n$ の平均値

$X_1, X_2 \cdots X_n$：試験した個々の試料に含まれる主薬含量（表示量に対する %）

n：試験した試料の全個数

k：判定係数，k = 2.4 とした

s：試料の標準偏差

6. 溶出試験

溶出試験は，後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン[12]（以下，ガイドライン）および日局 16 収載のパドル法に準拠して実施した．溶出試験は，溶出試験器 NTR-593（富山産業社製）を使用し，試験液には 0.03 mol/L リン酸塩緩衝液（pH7.5，リン酸二水素カリウム 4.083 g を水 800 mL に溶かし，0.2 mol/mL 水酸化ナトリウム試液を加えて pH7.5 に調整した後，水を加えて 1000 mL とした．以下，pH7.5 液），pH7.5 液に 1.0% (w/v) ポリソルベート 80 を添加した液（以下，ポリソルベート添加液）および精製水をそれぞれ 900 mL 用い，測定温度 37.0 ± 0.5℃，パドル回転数 50 rpm の条件下にて行った．試験時間は，pH7.5 液およびポリソルベート添加液では 360 分，精製水では 1440 分とした．各試料溶液中のタムスロシン含量は HPLC にて測定した．溶出性の評価は，ガイドラインに基づき，標準製剤を製剤 A として，pH7.5 液およびポリソルベート添加液については，標準製剤との平均溶出率の差により，精製水については f2 関数により評価した．f2 関数の式を以下に示す．

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

Ti：標準製剤以外のタムスロシン製剤の平均溶出率

Ri：標準製剤の平均溶出率

n：平均溶出率を比較する時点の数

7. 耐酸性試験

粉砕物の腸溶性が保持されているか否かを確かめるために，吉田らの方法[13]に準拠して実施した．粉砕物の調製には，食品用ミキサー IFM-720G-W/Y（岩谷産業社製），乳鉢・乳棒および振動型ロッドミル TI-500ET（CMT 社製）を用い，得られた粉砕物は 500 μm のふるいで篩過したものを用いた．

試験方法の概略を Fig. 1 に示した．胃内を想定し，溶出試験第 1 液（以下，pH1.2 液）に OD 錠および各粉砕物を浸し，測定温度 37.0 ± 0.5℃，回転数 50 rpm の条件下で 60 分間振盪した後，遠心分離し，上清を試料溶液とした．さらに，残渣に腸内を想定した pH7.5 液を加え，測定温度 37.0 ± 0.5℃，回転数 50 rpm の条件下で 60 分間振盪した後，遠心分離し，上清を試料溶液とした．また，OD 錠および各粉砕物を pH7.5 液に浸し，測定温度 37.0 ± 0.5℃にて 60 分間振盪した後に得られた試料溶液をコントロールとした．各試料溶液のタムスロシン含量は HPLC にて測定した．

無断転載禁止

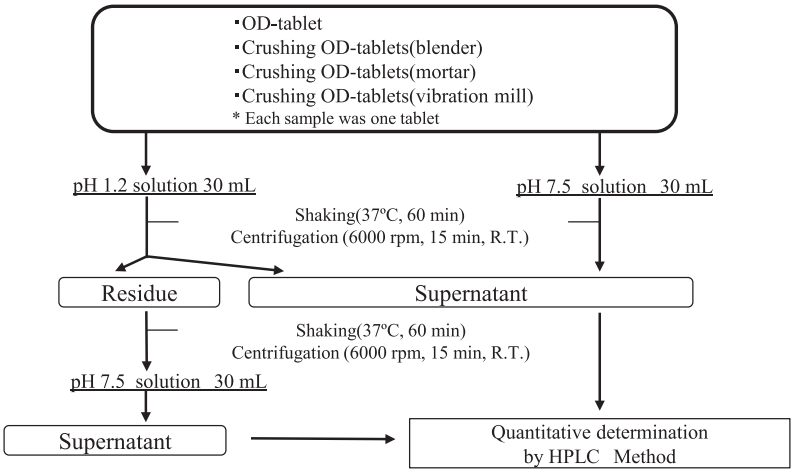


Fig. 1　Method of Solubility Test

8. HPLC 条件

日本薬局方外医薬品規格第三部（以下，局外規第三部）のタムスロシン塩酸塩カプセルの溶出試験に準拠した．検出器に紫外吸光光度計を用いて，測定波長を 225 nm とした．カラムは，Inertsil® ODS-3（ϕ 5 μm, 150 mm × 4 mm）を使用し，温度は 40℃とした．移動相は，A 液（過塩素酸 4.4 mL および水酸化ナトリウム 1.5 g を水 950 mL に溶かし，0.01 mol/L 水酸化ナトリウム試液を加えて pH2.0 に調製した後，水を加えて 1000 mL とした液）と B 液（アセトニトリル）の 70/30 混液を用いた．流速は，タムスロシンの保持時間が約 6 分になるように設定し，試料注入量は 100 μL とした．なお，内部標準物質として，パラヒドロキシ安息香酸を用いた．

9. 統計学的処理

複数回の試験施行により得られた数値は，平均値 ± 標準偏差（mean ± S.D.）で示した．崩壊試験および硬度試験において，各製剤間での崩壊時間および硬度の比較に Tukey の多重比較検定を用いて統計学的検討を行い，5% の危険率をもって有意な差とした．

結　果

1．物性評価および品質評価

1-1. 崩壊試験

崩壊試験の結果を Fig. 2 に示した．製剤 A，製剤 C および製剤 D の崩壊時間は 30 秒以下となった．また，製剤 C と製剤 D 間以外は，各製剤間に有意な差が認められた．それぞれの p 値は，A : B = 5.5 × 10^{-5}，A : C = 3.8 × 10^{-4}，A : D = 1.2 × 10^{-3}，B : C = 1.6 × 10^{-6}，B : D = 1.6 × 10^{-6} であった．

1-2．硬度試験

硬度試験の結果を Table 1 に示した．すべての製剤で 40N 以上の硬度であった．それぞれの p 値は，A : B = 1.6 × 10^{-6}，A : C = 1.6 × 10^{-6}，A : D = 1.6 × 10^{-6}，B : C = 5.6 × 10^{-3}，B : D = 2.2 × 10^{-6}，C : D = 2.1 × 10^{-2} であった．

1-3．摩損度試験

摩損度試験の結果を Table 1 に示した．すべての製剤で質量減少率は 1.0% 以下であった．また，製剤 A は錠剤に破損が観察された（Fig. 3）．

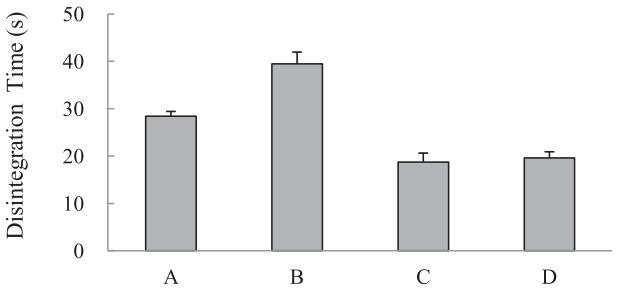


Fig. 2　Disintegration Time of OD-tablets
Each value represents the mean ± S.D. (n = 10).
Tukey test was given to official approval ($p < 0.05$).
Significant differences were seen between
A and B ($p = 5.5 \times 10^{-5}$), A and C ($p = 3.8 \times 10^{-4}$),
A and D ($p = 1.2 \times 10^{-3}$), B and C ($p = 1.6 \times 10^{-6}$),
B and D ($p = 1.6 \times 10^{-6}$).
No differences were seen between C and D.

無断転載禁止

Table 1　Hardness, Friability and Content Uniformity of OD-tablets

	A	B	C	D
Hardness (N) *	44.1±2.0	58.6±3.4	69.1±4.6	64.2±3.6
Friability (%) ** [After/Before(g)]	0.56 [6.540/6.577]	0.08 [6.540/6.577]	0.06 [6.540/6.577]	0.08 [6.540/6.577]
Tamsulosin Content (%)	99.7±1.3	96.4±3.0	98.8±2.0	100.8±3.1
Acceptance value	3.2	11.5	4.9	7.4

Each value represents the mean±S.D.(n=10).
*Tukey test was given to official approval($p < 0.05$).
Significant differences were seen between A and B ($p=1.6\times10^{-6}$), A and C ($p=1.6\times10^{-6}$), A and D ($p=1.6\times10^{-6}$), B and C ($p=5.6\times10^{-3}$), B and D ($p=2.2\times10^{-6}$), C and D ($p=2.1\times10^{-2}$).
**Each value represents After/Before of tablet weight(A:n=33, B:n=28, C:n=41, D:n=41).

Fig. 3　Broken Formulation A in Friability Test
Breaking was confirmed in formulation A

1-4. 含量均一性試験

含量均一性試験の結果を Table 1 に示した．すべての製剤において，タムスロシン含有量は，表示量に対して 96 ～ 101%の範囲内であり，判定値は日局 16 収載の基準である判定値 15%以下であった．

1-5. 溶出試験

溶出試験の結果を Fig. 4 に示した．pH7.5 液およびポリソルベート添加液では，すべての製剤において標準製剤との平均溶出率の差が± 15%の範囲であり，精製水における f2 関数の値は 61 以上であった．このことから，すべての試験条件で，標準製剤との溶出挙動の類似性が確認された．

2. 耐酸性試験

耐酸性試験の結果を Fig. 5 に示した．pH7.5 液において，すべての製剤で，食品用ミキサーによる粉砕物（以下，ミキサー粉砕物），乳鉢 · 乳棒による粉砕物（以下，乳鉢粉砕物）および振動型ロッドミルによる粉砕物（以下，粉砕機粉砕物）の溶出率は，未粉砕物より高い溶出率であった．なお，耐酸性試験の pH7.5 液における溶出率は，溶出試験の 60 分における溶出率との類似性が確認できた．また，pH1.2 液における未粉砕物の溶出率は，すべての製剤で 5%以下と低い値であった．一方，pH1.2 液における乳鉢粉砕物では，すべての製剤で 60%以上であり，粉砕機粉砕物では，95%以上と高い溶出率であった．pH1.2 液におけるミキサー粉砕物では，未粉砕物よりは高い溶出率であった．

pH1.2 液から pH7.5 液に連続して浸したときの溶出率について，pH1.2 液で有効成分の大部分が溶出した乳鉢粉砕物および粉砕機粉砕物では，pH1.2 液で溶出しない含量が pH7.5 液にて溶出したことが確認された．また，未粉砕物およびミキサー粉砕物では，pH7.5 液にて溶出すべき含量が溶出したことが確認された．

考　察

前立腺肥大症に伴う排尿障害の治療薬として，タムスロシン塩酸塩が用いられ，1 日 1 回の服用であることから，患者のコンプライアンス向上に有用な製剤として汎用されている．今回の研究では，4 種類のタムスロシン OD 錠を用いて，崩壊試験，硬度試験，摩損度試験，含量均一性試験，溶出試験および耐酸性試験を行った．結果が示すように，試験項目によって製剤間に特有の結果が示されたことは，各剤間における物性の違いが反映したものと考えられる．

崩壊時間は，口腔内での錠剤の溶ける速度の指標として汎用されている．今回の試験において，崩壊

無断転載禁止

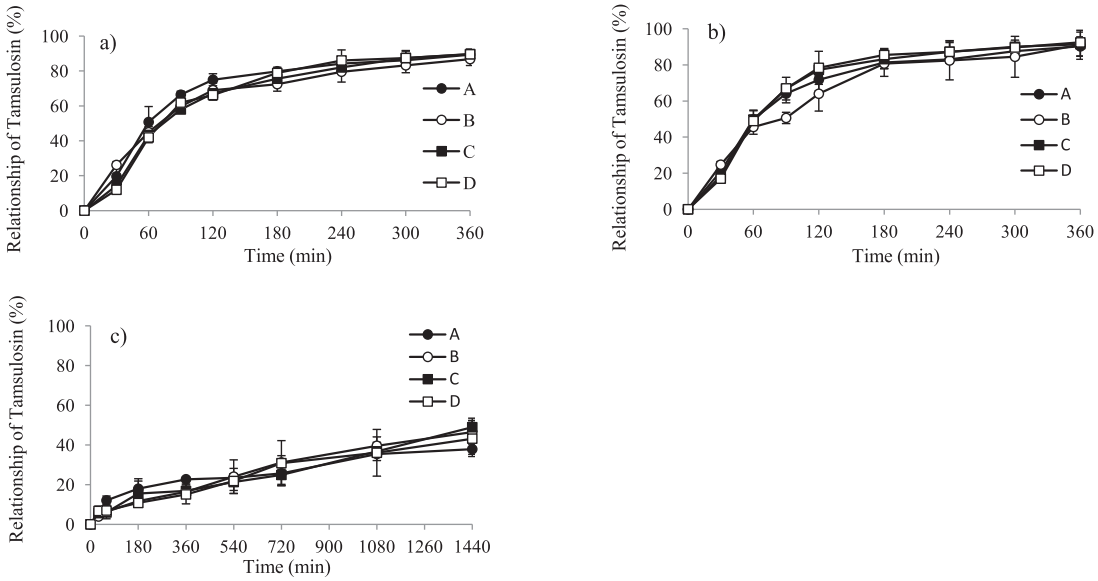


Fig. 4　Relationship between Dissolution Rate and Time of OD-tablets
a) phosphate buffer pH7.5, b) phosphate Buffer pH7.5 Containing 1% (w/v) of Polysorbate80 and c) Water
Each value represents the mean ± S.D. (n = 3)

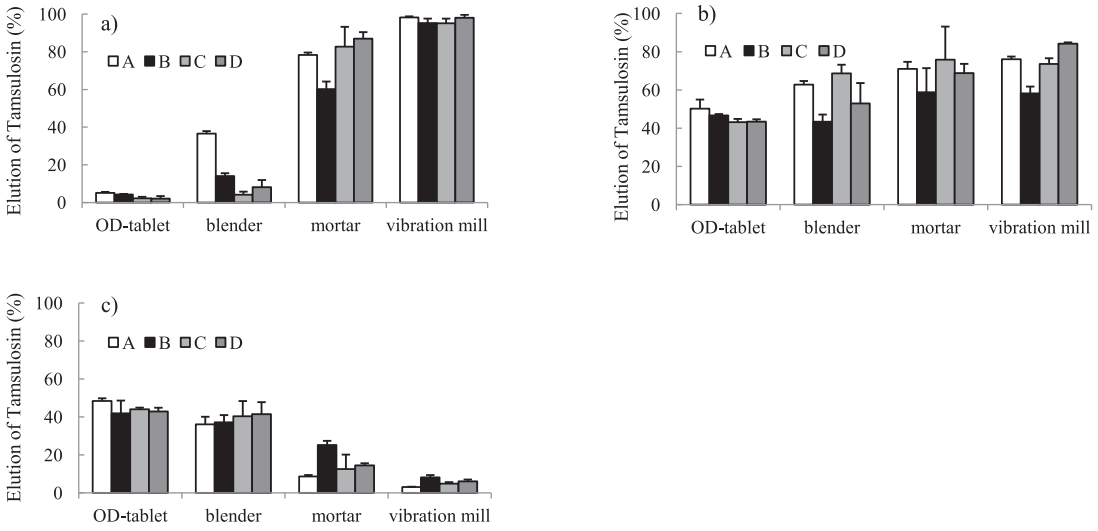


Fig. 5　Change in Elution Rate of Tamsulosin by a Difference of a Crush Condition
a) Dissolution medium No.1 (pH1.2), b) phosphate buffer pH7.5 and c) From Dissolution medium No.1 (pH1.2) to phosphate buffer pH7.5
Each value represents the mean ± S.D. (n = 3)

時間が早かった製剤で 18.8 秒（製剤 D），遅かった製剤で 39.5 秒（製剤 B）となり，製剤間に違いが認められたが，実際の服用時の崩壊速度，服用感は官能試験などでの確認が必要と考えられる．一般的に，崩壊剤の種類によって錠剤の物性と崩壊機構が異なってくることが知られている[14]．今回のタムスロシン製剤において，製剤によって崩壊時間に違いが確認されたことは，添加剤による影響だと考えられる．また，米国では，OD 錠の崩壊時間が USP で規定される試験法において 30 秒以内であることが推奨されている[15]．しかし，日本では定められていないため，必ずしも 30 秒以内である必要はない．今回の結果のように崩壊時間の違いは製剤間の特性であり，優れた崩壊性が OD 錠の有用性の一つであると考えられる．今後，崩壊性の評価基準が日本でも必要だと考えられる．

無断転載禁止

硬度について，最も低い製剤でも 44.1N（製剤 A）であった．錠剤の製造工程や輸送中の衝撃に耐えられる値は 30N 以上とされており[16]，すべての製剤で出荷過程における破損に耐えられる硬度であることが示唆された．また，崩壊時間と同様に製剤間で硬度に違いが認められたことは，添加剤の種類や含量の違いや，製造法の違いによるものだと考えられる．錠剤の硬度は，一般に硬度が高くなるほど崩壊時間は長くなるとされている．しかし，硬度が高かった製剤 C および製剤 D では，崩壊時間が他の製剤よりも短かった．季ら[17]の報告によると，崩壊剤にクロスポビドンを用いたとき，崩壊時間が最も短いと報告している．このことから，製剤 C および製剤 D の崩壊時間の影響としてクロスポビドンを含有することが要因ではないかと考えられる（Table 2）．しかし，クロスポビドンは崩壊を速める一方で，その高い吸湿性から高湿度下での硬度低下等の安定性に問題がある場合もあり[18]，OD 錠を設計する際には崩壊時間だけではなく，無包装時の安定性を確保することも必要である．

摩損度について，すべての製剤で質量減少率は 1% 以下であったが，製剤 A のみ欠けが確認された．摩損度試験は，一定の高さからの落下を繰り返すことで流通過程や院内分包における欠けや割れの品質を確認する．錠剤の質量が小さいほど落下などの衝撃で割れにくいとし，錠剤強度の指標として提案されている「錠剤硬度（kgf）/ 質量（mg）」[19]を算出した．この値が 0.022 以上で自動分包機での調剤が許容範囲内，0.030 以上で自動分包機での調剤が問題ないとされている．その結果，製剤 A：0.023 kgf/mg，製剤 B：0.025 kgf/mg，製剤 C：0.044 kgf/mg および製剤 D：0.041 kgf/mg であった．すべての製剤において 0.022 もしくは 0.030 以上であったことから，自動分包機での調剤は許容範囲であることが示唆された．

含量均一性試験について，すべての製剤において，タムスロシン含有量は，表示量に対して 96 ～ 101% の範囲内であり，判定値は日局 16 収載の基準である判定値 15% 以下を示し適合していた．含量均一性試験は，個々の製剤間での主薬含量の均一性を示すものであり，今回はすべての製剤において，主薬含量に同等性が示唆された．

溶出試験について，各条件下において，すべての製剤で標準製剤との類似性が確認され，薬物吸収に影響を与えるような問題はないことが示唆された．

耐酸性試験について，pH1.2 液および pH7.5 液において，ミキサー粉砕物，乳鉢粉砕物および粉砕機粉砕物の溶出率は，未粉砕物より高い溶出率であった．粉砕することによって溶出率に変化が生じたことから，粉砕により OD 錠の腸溶性および徐放性が失われたことが示された．特に，pH1.2 液において，ミキサー粉砕物の溶出率と比較すると，乳鉢粉砕物および粉砕機粉砕物の溶出率は高く，粉砕の工程が影響したものと考えられた．それぞれの粉砕方法の特徴を見ると，ミキサーでは“切り刻む”に対し，乳鉢および粉砕機では“すり潰す”である．この粉砕方法の違いにより，タムスロシンの溶出率が違うことから，粉砕におけるすり潰す工程が大きく

Table 2　A List of an Additive Containing Tamsulosin OD-tablets

OD-tablets	OD-tablets' additive
A	Cellulose, Hypromellose, Ethylcellulose, Methacrylic acid copolymer LD, Sodium lauryl sulfate, Polysorbate 80, Cetanol, Ethyl acrylate methyl methacrylate copolymer, D-mannitol, Poly(oxyethylene)nonylphenylether, Lactose hydrate, Candy powder, Calcium stearate
B	Microcrystalline cellulose, Ethyl acrylate methyl methacrylate copolymer, Ethylcellulose,Calcium stearate, Cetanol, Hypromellose, Hydroxypropylcellulose, Poly(oxyethylene)nonylphenylether, polysorbate 80, D-mannitol, Methacrylic acid copolymer LD, Magnesium aluminometasilicate, Sodium lauryl sulfate
C	Microcrystalline cellulose, Hypromellose, Ethylcellulose, Methacrylic acid copolymer LD, Sodium lauryl sulfate, Cetanol, Ethyl acrylate methyl methacrylate copolymer, Poly(oxyethylene)nonylphenylether, D-mannitol, Lactose hydrate, Sucralose, Calcium stearate, Synthetic aluminum silicate, Hydroxypropyl starch, Crospovidone
D	Microcrystalline cellulose, Hypromellose, Ehylcellulose, Sodium lauryl sulfate, Ethyl acrylate methyl methacrylate copolymer, Cetanol, Poly(oxyethylene)nonylphenylether, Methacrylic acid copolymer LD, Polysorbate 80, Lactose hydrate, D-mannitol, Sucralose, Calcium stearate, Synthetic aluminum silicate, Hydroxypropyl starch, Crospovidone

無断転載禁止

起因しているのではないかと推察した．つまり，すり潰すことで，徐放性被膜のマトリックスが破壊され，pH1.2 において高い溶出率となったと考えられた．タムスロシン OD 錠は粉砕により徐放性機能を失い，食事の影響や生体内利用率の損失が生じる原因となる可能性が示唆された．しかし，食品用ミキサーを用いて粉砕した場合は，製剤 A のみ 30% の溶出率であったが，製剤 B, C および D は 20%以下であった．この溶出率の違いは，各製剤の製造工程における被膜形成手法の違いが起因しているのではないかと推察した．

以上のことから，タムスロシン OD 錠は乳鉢および振動型ロッドミルを用いたすり潰す粉砕では，タムスロシンの徐放性機能が失われてしまうが，粉砕方法の工夫により腸溶性が保持でき，粉砕調剤の可能性が推察された．しかし，調剤を行う際には，各施設によって粉砕に用いる機器や手法は異なることが考えられ，各施設にて定量試験を行い，粉砕条件を検討することには限界がある．吉田らは，ランソプラゾール OD 錠を用いて，耐酸性試験を行ったところ，粉砕器の違いにより OD 錠であっても粉砕可能であり，粉砕を行う際の耐酸性試験の代用として，粉砕物を蒸留水に分散させることである程度，耐酸性の予測になると報告している[13]．タムスロシンも同様に粉砕物を蒸留水に分散し目視にて未粉砕物と比較することで耐酸能の目安になると考えられる．

今回，先発品および後発品のタムスロシン OD 錠を粉砕することで，各粉砕物の溶出性に変化が見られた．錠剤の粉砕は，消化管における製剤の放出や溶解に影響を与えることで薬物動態を変化させ，目的とする治療効果が得られず，副作用を発現することがある[20]．さらに，タムスロシン OD 錠は徐放性であるため，粉砕により主薬の急激な吸収や血中濃度上昇をもたらし，副作用発現の可能性も考えられる．今回の結果より，タムスロシン OD 錠を粉砕することには危険を伴うため，粉砕は不可であることが示唆された．

文　献

1）渡辺俊典：ライフサイクルマネジメントにおける製剤戦略，ファルマシア，2011；47：17-20.
2）並木徳之：速崩壊錠の技術革新，月刊薬事，2005；47：1969-77.
3）羽根田隆，及川貞明：ボグリボース口腔内崩壊錠（ベイスン® OD 錠）導入後にみられた服薬コンプライアンス HbA_{1c} の改善，*Prog. Med.*, 2005；25：2423-6.
4）對馬勇禧：口腔内崩壊錠の現状と展望，*Pharm. Tech. Japan.*, 2009；25：1533-42.
5）西浦希，水本隆雄：徐放性微粒子を含有する口腔内崩壊錠　ハルナール D 錠，*Drug Deliv. Sys.*, 2008；23：77-80.
6）西浦希：口腔内速崩壊錠の優れた製剤技術に学ぶ　ガスター D 錠，ハルナール D 錠，月刊薬事，2008；50：1677-81.
7）Inoue Y, Shimazaki H, Murata I, et al.：Study of the physicochemical properties of tulobuterol dry syrups using taste and smell sensors, *Chem. PHarm. Bull.*, 2012；60：442-8.
8）井上裕，武藤智葉，嶋崎広典ほか：コンプライアンス改善を目的としたテプレノン製剤の臭い・味の客観的評価，日病薬誌，2012；48：351-5.
9）四方田千佳子：OD 錠の崩壊時間測定器と日局における取り扱いの現状，薬剤学，2011；71：35-8.
10）Narazaki R, Harada T, Takami N, et al.：A new method for disintegration studies of rapid disintegrating tablet, *Chem. Pharm. Bull.*, 2004；52：704-7.
11）Harada T, Narazaki R, Nagira S, et al.：Evaluation of the disintegration properties of commercial famotidine 20 mg orally disintegrating tablets using a simple new test and human sensory test, *Chem. Pharm. Bull.*, 2006；54：1072-5.
12）Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Products, February 2012.
13）吉田実，伊藤美代，末安正典ほか：ランソプラゾール口腔内崩壊錠の粉砕調剤の検討，日病薬誌，2005；41：303-6.
14）加藤保富，松元恵子，大熊盛之ほか：表面改質法を用いた速崩壊型錠剤の研究，薬剤学，2003；19：127-35.
15）U. S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research：Guidance for Industry Orally Disintegrating Tablets, 2008.
16）Koseki T, Onishi H, Takahashi Y, et al.：Development of nobel fast-disintegrating tablets by direct compression using sucrose stearic acid ester as a disintegration-accelerating agent, *Chem. Pharm. Bull.*, 2008；56：1384-8.
17）李超杰，坂本光男：口腔内崩壊錠の開発，薬剤学，2007；67：133-41.
18）遠藤正朗，金山将造，大生和博ほか：崩壊性に優れる加工澱粉粉末及びその製法，Patent WO2009/123102 A1.
19）並木徳之，根岸徹，加藤潤一郎ほか：口腔内速崩錠の全自動錠剤分包機による調剤の適否，医療薬学，2003；29：367-74.
20）Shudo J, Pongpeerapat A, Wanawongthai C, et al.：In vivo assessment of oral administration of probucol nanoparticles in rats, *Biol. Pharm. Bull.*, 2008；31：321-5.

無断転載禁止

〔学術大会講演録〕
第６回学術大会シンポジウム「エスタブリッシュ医薬品 ― 選定意義と影響を探る」より

第一三共エスファ（株）の信頼性保証活動への取組み
― 医薬品市場におけるエスタブリッシュ医薬品の選定を睨んで ―

Efforts for Quality Assurance by DAIICHI SANKYO ESPHA Co., LTD
― Anticipating the Selection of Established Drugs in the Pharmaceutical Market ―

江幡 勉　TSUTOMU EBATA

第一三共エスファ株式会社信頼性保証部

はじめに

第一三共エスファ株式会社（以下，エスファ）は，第一三共グループのエスタブリッシュト医薬品事業を担うため，2010 年 4 月に設立され，同年 10 月に営業を開始しました．本事業は，イノベーティブ医薬品事業，ヘルスケア事業およびワクチン事業と共に，第一三共のハイブリッドビジネスを支える柱の一つとなっています（Fig. 1）．

エスファは，今日まで「医療ニーズの高いエスタブリッシュト医薬品を，安心とともにお届けすること」を企業理念に，「後発医薬品」と「長期収載医薬品（第一三共から移管）」で事業を展開し，現在は「後発医薬品」の拡充を進めているところです（Fig. 2）．

エスタブリッシュト医薬品を選定する重要な意義は医療経済性への寄与，すなわち医療保険制度から患者様の直接負担に至るまでの負荷削減にあると考えられます．また，これを支えるため，企業には必然的にローコストオペレーションが要求される一方，エスタブリッシュト医薬品の医療経済性への寄与は，市場から先発医薬品と変わらぬ信頼性を得て成り立つことは，言うまでもありません．

本稿では，シンポジウムのテーマを議論する一材料として，エスファの信頼性保証活動を中心に，使用品質の向上やインドのグループ企業機能活用への取組みについても，実例を交えて紹介します．

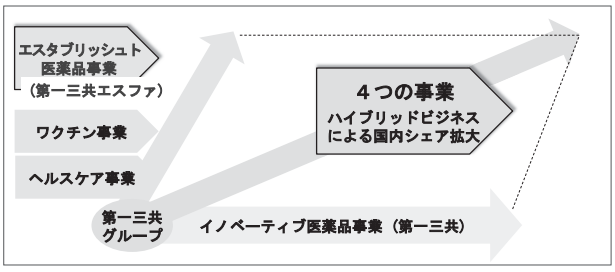


Fig. 1　第一三共のハイブリッドビジネスとエスタブリッシュト医薬品事業

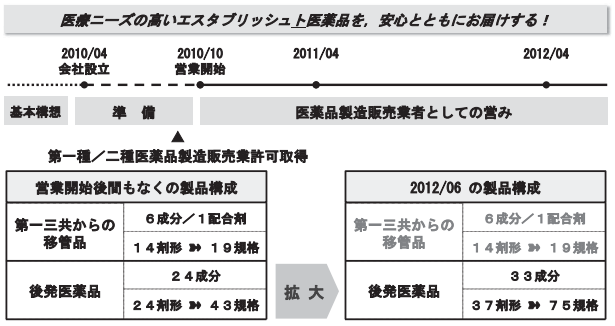


Fig. 2　エスファの企業理念とこれまでの歩み

* 〒103-8426　東京都中央区日本橋本町 3-5-1
TEL：03-3243-6062　FAX：03-3243-9335
E-mail: ebata.tutomu.e3@daiichisankyo-ep.co.jp

無断転載禁止

1. 当社の信頼性保証活動：業務設計時の構想など

エスファの信頼性保証業務を設計する上での要件の一つが，「営業機能」と「信頼性保証機能」に集約したシンプルな会社組織の下で，第一三共標準を志向した信頼性保証を具現化することでした（Fig. 3）．

すなわち，エスファは半年未満の準備期間で独立した医薬品製造販売業者となり，エスタブリッシュト医薬品の分野で第一三共エスファブランドを醸成していく必要がありました．しかし，一口で「ブランドの醸成」と言っても具体的にどのように考え，アクションするのか？ 医薬品の信頼性保証を，広義の「品質」という言葉で考えてみました．

1）製造品質：基本部分には，規格適合性と製造／試験プロセスの適合性の両面，すなわちGMPで保証される「製造品質」があります．これは製造業者の主たる責務で品質の基本ですが，あくまでも基本に過ぎません．

2）製造販売業者の責務：改正薬事法下では，市場での「品質保証」と「安全管理」に関する責任は，製造販売承認を保有する製造販売業者にあります．医薬品製造販売業者に課せられた，市場品質を保証するための製造所管理等を含むGQP管理，ならびに安全性情報の収集や伝達に係るGVP管理を厳格に実施すると共に，市場への適切な製品情報提供などが求められます．しかし，現在のトレンドでは，これだけでは未だ不十分です．

3）経営（者）の責務：現在は，ISOシリーズの流れに即し，GxP管理／信頼性の保証に対して「経営（者）の役割と責任」，言い替えれば「経営品質」と言うものが強く求められ，日々重きを成しています．

このように，医薬品は「幾重にも保証された総合的品質」の下に成り立ち，目に触れる「製造品質」は，「市場品質」や「経営品質」に大きく影響されます．

Fig. 4に，エスファの信頼性保証活動について本稿で述べたいことが集約されています．エスファは，ここに示した構図を基に第一三共で培ったノウハウや管理基準を活用し，エスタブリッシュト医薬品事業の分野で第一三共ブランドとそのロゴマークへの信頼を築く方針で臨んでいます．以下は，このために行った準備や，2011年度の活動状況，ならびに今後の課題などです．

2. 当社の信頼性保証活動：準備／2011年度活動状況／今後の課題など

先ず，Fig. 3に示した信頼性保証部門4つの機能について，準備時の注力事項と2011年度の活動状況を述べます．いずれの機能でも「後発医薬品」への対応は未経験で，その現状をよくベンチマークすると共に，シンプルな会社組織下での無理がなく且つ実の伴う第一三共ノウハウの活用を目指しました．

1）薬事渉外機能：本機能に対しては，準備段階から，後発医薬品と長期収載品を扱う未経験のビジネスモデル下で，全社的にコンプライアンス遵守を主導する薬事戦略の発揮が期待されました．その中で，2011年度は後発医薬品の製品拡充に向け着実に機能する一方で，震災で供給が停止した原薬の代替製造所を当局指導に基づき迅速に確保し，「欠品

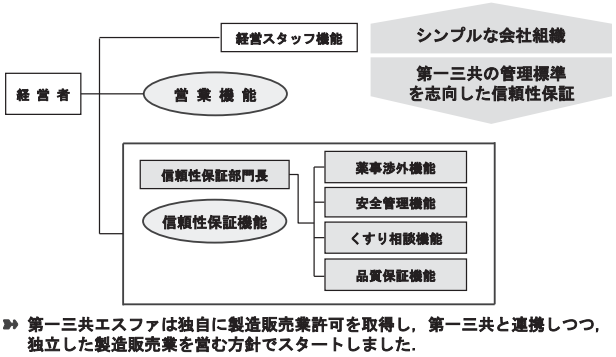


Fig. 3　営業開始時の会社組織

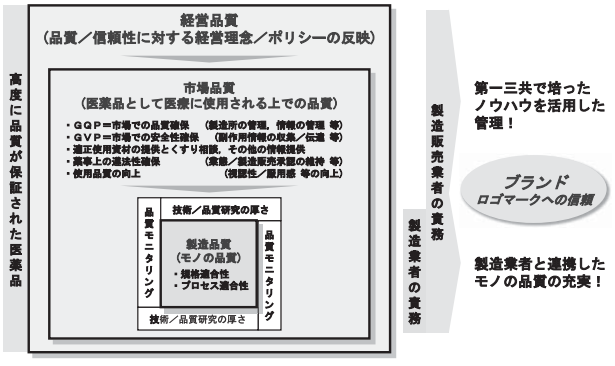


Fig. 4　信頼性保証（品質）の構図とブランドの醸成

無断転載禁止

の回避／供給義務の遵守」につなげています．

2）品質保証機能：第一三共の仕組みに準拠し，製造販売承認品の GQP 管理に限らず，仕入れ商品にまで拡大した仕組みを策定しました．これらの中には，「定期安定性モニタリング」や，第一三共 MR との連携と IT 活用による「苦情対応」，第一三共と同一プロセスによる「変更／逸脱・異常管理」等の充実が含まれます．また，両者の区別なく，製造所の確認（GMP 監査／調査）を，定期的に実施してきました．

3）安全管理機能：GVP 管理では，「第一三共 MR との協力（一次対応）」を含む仕組み作りが挙げられます．限られたエスファの要員で安全管理実施部門の初動機能を高める施策を講じ，与件外に発生した注射剤の「市販後の安全管理実施措置」も着実に進めました．また，事前のベンチマークでは書式のバラつきが散見された後発医薬品の添付文書やインタビューフォームも，第一三共エスファ様式に統一して提供しています．

4）くすり相談（お客様相談室）機能：第一三共と同種のコール用 IT システムの導入と，複数コールに同時対応できる要員確保が，準備段階の重要なポイントでした．結果，2011 年度のコール数は約 4,200 件で，MR を介した問合せも多く頂いています．また，後発医薬品固有の処方成分／品質／製造／生物学的同等性等に特化した問合せや資料請求の状況を考慮し，「お客様相談室を情報の集約と発信の拠点」とする仕組み作りを進め，その中に調査票等への対応者を専任化しました（Fig. 5）．

5）製造販売業三役の連携／経営の係わり：これらの信頼性保証活動は，総括製造販売責任者の下，薬事渉外機能を事務局にくすり相談機能にまで拡大した「製造販売業三役協議会（定期／臨時）」で共有且つ議論し，信頼性保証に係る各部所が連携して各々の機能を発揮出来るようにしています．また，ここで認識された信頼性保証上の重要な課題は，迅速且つ網羅的に経営者へ報告する仕組みにしています．経営者はこれを受けて，新たな領域で事業を展開するに当たり，ケースバイケースで，当面の収益増加と相反しても品質リスクを低減する施策を決定してきました（Fig. 6）．

6）今後の課題：一般名処方等の後発医薬品普及政策が進められる中，その製造販売業者には「安定した市場品質の確保（設計品質の保持）」と「供給義務の遵守（欠品の回避）」は，より厳しく求められるところです．これらに向け，今後の課題として以下の重要性を痛感しています．これらに係り，初動時のスケールアップを含む「技術移転の的確性確保」や第一三共基準に準拠した評価による「変更管理の充実」は，特に大切と捉えています．

□ 定期安定性モニタリングの継続的充実
□ 新製品上市に向けた，より川上からの信頼性保証機能の関与／技術モニタリング

3. 使用品質向上への取組み

エスファは，これまで述たように，薬事法に定められた事項を中心にした信頼性保証の基本部分の充実を進める一方で，様々な角度から，使用品質の向上に取組んでいます．基本の充実と併せたこれらの付加価値創出は，市場からエスタブリッシュト医薬品を選定していただくための重要な要素と認識して

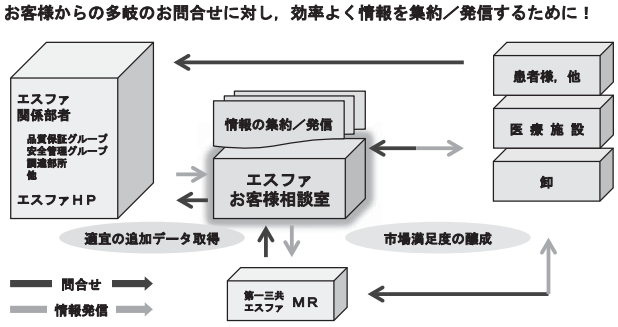


Fig. 5　お客様相談室を情報の集約と発信の拠点とする仕組み

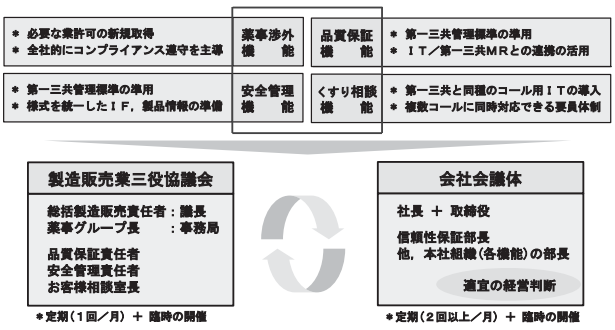


Fig. 6　四機能設計時のポイントと連携／経営の係わり

無断転載禁止

います.

1）製品の視認性向上：医療過誤防止への取組みとして，製造委託先との技術協力の下，以下に示す視認性優位の新製品上市を押し進めています．実例をFig. 7-8 に示します．単なる情報の盛り込みだけでなく，見易いフォントと専用マーク等，デザイン自体に工夫を凝らして視認性の向上を図っています．また，併せて「味と強度の改善によるOD 錠の使用品質向上」も進めているところです．

□ レーザーを利用した錠剤への両面印刷

□ PTP 包装でのピッチコントロールとポケット毎のデータバーコード印字等

2）情報サービスの向上：通常の製品情報提供以外に，エスタブリッシュト医薬品選定のキーを握っている薬剤師の方々へ，IT システム USTREAM を用いてメールマガジンやシンポジウムのライブを配信すると共に，情報小冊子の提供等を行っています．最近の事例として以下があり，薬剤師の活動に係る最新のトレンド情報を，エスファ HP サイトに登録いただくことにより，定期的に提供できるようにしています（Fig. 9）.

□ 小冊子「薬剤師が取組む在宅業務スタートマニュアル」の提供

□ シンポジウム「地域における多職種連携の実際と薬剤師業務の展望」のライブ配信

4．インドのグループ企業機能の活用への取組み

エスファでは，ローコストオペレーションを睨んだ製品獲得の選択肢を広げるために，インドの第一三共グループ企業であるランバクシー社製品の国内開発に挑んでいます．これは，単なる同社製品の日本市場への導入ではなく，以下の方針で臨んでいます.

□ ランバクシー社と協力した日本向け専用製剤の設計

□ FDA のサイト監査に適合した新鋭のモハリ工場における製剤バルク製造

このランバクシー社との協業を支えるため，「第一三共の各専門機能」，「インド出向の日本人スタッフ」，および「製剤バルクの受入工場となる協力会社」との連携を図っています．また，開発～上市におけるクリティカルな項目の申請用安定性試験，生物学的同等性臨床試験，ならびに上市時の添付文書管理を含めた包装表示は，日本で実施します（Fig. 10）.

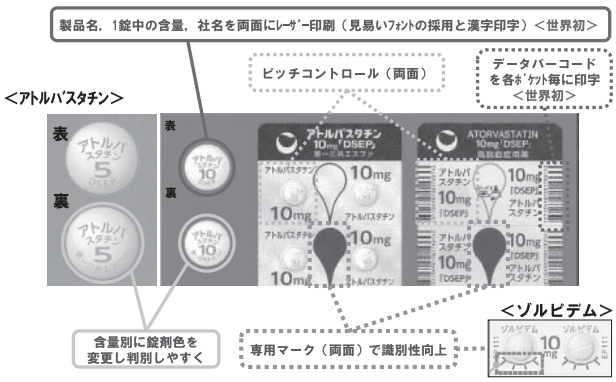


Fig. 7　製品の視認性向上等への取組み -1

Fig. 8　製品の視認性向上等への取組み -2

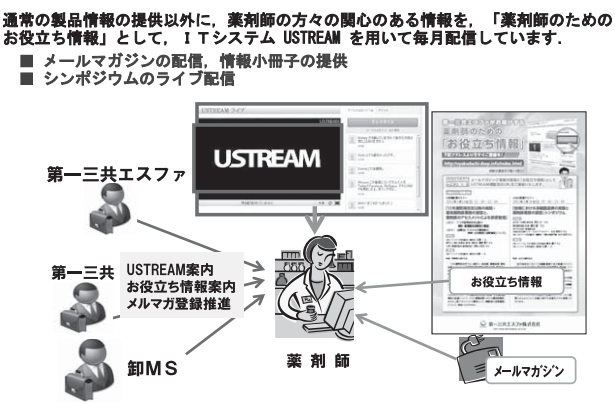


Fig. 9　情報サービス向上への取組み

無断転載禁止

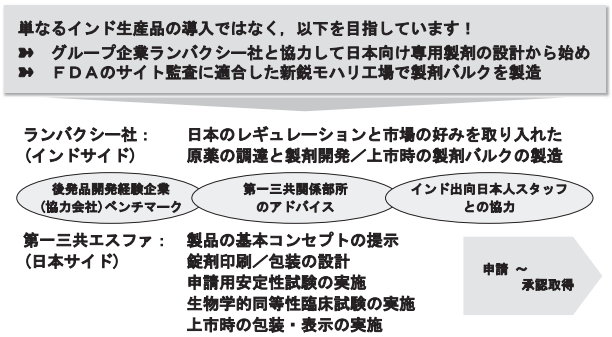


Fig. 10　インドのグループ企業活用への取組み

おわりに

エスファは，第一三共で培った信頼性保証／製品供給におけるポリシーやノウハウを基に，第一三共のエスタブリッシュト事業を切り拓く「先進の志」を大切にして頑張りたいと思います．

とは言っても，この世界に漕ぎ出して間もなく，エスタブリッシュト事業拡大に向けた会社機能の充実や人材育成もこれからの部分が少なくありません．市場からのご指導，ご鞭撻がエスファ成長の糧です．エスファの営みを皆さまのご期待に応えられるものとするため，よろしくお願い致します．

謝辞：第 6 回学術大会シンポジウムに発表の機会を与えていただいた日本ジェネリック医薬品学会と理事の諸先生方，ならびに事務局の方々へ深謝申し上げます．また，日頃から第一三共エスファの製品供給や信頼性保証活動へご支援，ご協力いただいている協力会社の関係者各位にお礼申し上げます．

無断転載禁止

〔学術大会講演録〕
第６回学術大会シンポジウム「エスタブリッシュ医薬品 ― 選定意義と影響を探る」より

エスタブリッシュ医薬品という新しい考え方と価値

A New Perspective and Value for Established Products

松森 浩士　Hiroshi Matsumori

ファイザー株式会社取締役執行役員
エスタブリッシュ医薬品事業部門長

ファイザー社はブロックバスター製品依存からの脱却のための多くの改革を実行し，肥大化した組織をスリム化する一方で，2008 年には新しい概念のビジネスユニット制を導入した．その狙いはグローバル企業の規模のメリットを維持しながら，小規模な企業の様なスピードと機動力を活かし，顧客の多様なニーズをより効果的に予測し対応できる組織を作り，役割責任をより明確にすることにある．

医薬品分野のビジネスユニット制で，「プライマリー・ケア」「スペシャリティ・ケア」「オンコロジー」はそれぞれ患者対象が異なるが新薬を中心とした事業部門であり，特許切れなど独占権喪失後のすべての製品は「エスタブリッシュ医薬品」事業部門で扱うことになる．

ここでは自社の特許切れ製品（日本では長期収載品）に加えて，新規事業としてジェネリック医薬品も扱う．今までのファイザーにとってジェネリック医薬品は競合する存在であったが，発想をまったく変えジェネリック医薬品を自社ブランドの新製品として売り出すことで価値を上げ，今まで失っていくだけの独占権消失後のビジネスを成長のエンジンにしようという新しい発想のビジネスモデルである．このような考えは，新薬メーカーとして成長してきたファイザーではかつてはあり得ないものであった．しかし，考えてみれば新薬で得られる利益も，特許切れの製品やジェネリック医薬品で得られる利益も，これから益々費用が増える新薬の開発に再投資するという意味では価値はまったく同じである．

日本でこのビジネスモデルを始める際に最初に感じたのは，残念ながら，特許が切れた後の製品の呼称に対して良い印象がないということである．そこで我々は，「エスタブリッシュ医薬品」という呼称と概念を普及させることで，そのイメージをポジティブに変えていきたいと考えた．エスタブリッシュ医薬品を，一言で表現するならば「長く使われている標準的な治療薬」，詳しくは「特許期間が満了した化合物で，長期の臨床使用経験に基づき効果と安全性の評価が確立されており，今後も長く使われていく標準的な治療薬」と定義した．そして，価格においても，たとえば長期収載品の多くは 5 回以上の薬価改定による引き下げを経て，収載時薬価に比べてすでに十分割安になっており，ジェネリック医薬品は更に安価で，これらを合わせたエスタブリッシュ医薬品は同種同効の「特許で守られた新薬」に比べ安価であるという特徴があることを啓発してきた．

* 〒151-8589　東京都渋谷区代々木 3-22-7
新宿文化クイントビル
TEL：03-5309-6719　FAX：03-5309-9852
ファイザー株式会社 エスタブリッシュ医薬品事業部門
E-mail: minoru.suzuki@pfizer.com

無断転載禁止

その結果，この3年間にこの概念と呼称は多くの処方医，薬剤師の先生方の間でよく知られるところとなり，医薬品に関連するメディアでも頻繁に取り上げられるようになった．我々は，これからは「特許で守られた新薬」と「エスタブリッシュ医薬品」という2つの軸で医薬品市場を考えていくべきだと考えている．「特許で守られた新薬」は，アンメット・ニーズを満たすために開発，承認され，発売後，今まで既存薬で治療が不十分で新しい治療を必要とする患者さんのために臨床応用され，実地医療の場で効果と安全性の評価がなされつつある薬．「エスタブリッシュ医薬品」は，特許が満了し，長期の臨床使用経験に基づき効果と安全性の評価が確立されており，今後も長く使われていく標準的な治療薬，従って，長期収載品と称される先発品とジェネリック医薬品はここに含まれる（Fig. 1）．

弊社のビジネスモデルは新しい流れとして注目され，最近では「エスタブリッシュ」を標榜する部署等を立ち上げる製薬会社も複数出始めている．弊社のエスタブリッシュ医薬品ビジネスモデルは，原則，自社のすべての長期収載品の損益にかかわる責任を持ち，子会社を作らず，新薬ビジネスを運営する本体の会社の独立採算制の事業部として，長期収載品とジェネリック医薬品を同時に販売するというものである．一見，矛盾するように思われるが，弊社の扱うジェネリック医薬品の捉え方を，他社が育てた医薬品を，知的財産権が切れた後に我々が開発または導入したファイザーブランドの新製品と考えれば矛盾はない．実際，ジェネリック医薬品は，承認に必要なデータは新薬に比べると簡略化されるものの，製造品質に関する基準や販売後の薬事法上の規制等は，医療用医薬品である以上，先発医薬品と大きく変わることはない．つまり，我々新薬メーカーがジェネリック医薬品を扱う上で，本質的に特別なことはないと言っても過言ではない．なお，新薬メーカーがジェネリック医薬品を手掛ける際に，欧米ではセカンドブランドまたはオーソライズド・ジェネリックと呼ばれる，自社ブランド製品のジェネリック医薬品を発売することがあるが，日本において弊社はこれを取り扱う計画はない．

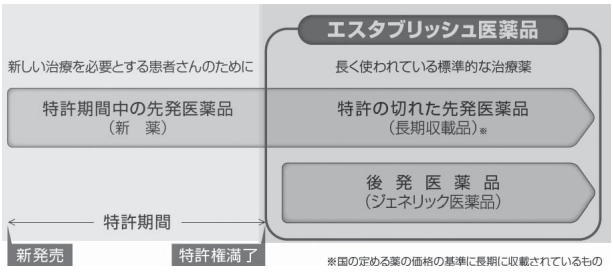


Fig. 1　医療用医薬品の分類

一方，我々は約80製品の長期収載品を供給しているが，どれも長く使われている標準的治療薬である．まだ多くの製品で適応症の追加，剤形の追加や改善，用法用量の改善のニーズがあり，できるだけその要望に応えることで標準的治療薬をさらに育て，すこしでも医療に貢献したいと考えている．我々は現在，未承認薬，未承認効能として当局から要請のあったものも含めて，21プロジェクトの開発を行っている．これらの製品の多くはこれからも長く使い続けられることを考えると，貴重な歴史的文化財を保全し護るように，誰かが責任を持って管理し，護り続けていく必要があると考える．それは発売当時から大事に育ててきた先発メーカーの役割であると考えている．最近の薬価の議論で，長期収載品がターゲットになり，大幅な引き下げを検討すべきとの意見があるが，採算が取れないことから先発メーカーが撤退し，ジェネリック医薬品だけになった場合に，新たに発生する安全性にかかわるリスク管理や，未承認効能などへの要望に応えるのが難しくなるのではないかと危惧する．このようなことが起こらないように，長期収載品の中で重要な標準的治療薬には，現在の最低薬価のルールとは別に何らかの薬価上の手当てが必要と思われる．

最近，エスタブリッシュ医薬品ビジネスモデルのもとで，弊社を含め新薬メーカーのジェネリック医薬品の動向が注目されている．2011年1月に日本能率協会総合研究所が実施したDPC病院勤務医師を対象としたWEB調査では，「後発医薬品を取り扱うメーカーとして望ましい形態は？」という質問に42.6%の医師が，「新薬開発を行っているメーカー」と答え，「新薬開発を行っているメーカーの子会社」を加えると実に約3分の2の医師が，新薬

無断転載禁止

メーカーがジェネリック医薬品を取り扱う形態を望んでいることになる．そう思う理由は，「情報提供能力・体制」「品質の安心感」「薬剤開発能力」「信頼性」などの項目が上位に並ぶ（Fig. 2）．政府は本年度末までに，ジェネリック医薬品の使用量を数量ベースで 30% まで引き上げることを目標にしているが，現状では目標達成は厳しいという意見が多く，いまだに処方医の多くは，ジェネリック医薬品使用に消極的であると考えられる．そのような医師も，最近の当局による促進策により，経営の観点から，また，患者からの直接の要望等も増えていることから，ジェネリック医薬品の処方を検討せざるを得ない状況にある．その場合，MR の面会機会が多い新薬メーカーのジェネリック医薬品は安心感があり，ジェネリック医薬品を使い始めるきっかけになると考えられる．多くのジェネリック医薬品専業メーカーの MR が，一般に処方医に直接面会することが困難であるとされていることを考えると，しばらくの間は，新薬メーカーのジェネリック医薬品がキーワードとなり，今までジェネリック医薬品使用に抵抗感のあった医師，薬剤師の使用が促進し，潜在市場が顕在化すると考えられる．政府のジェネリック医薬品促進策は，インセンティブ型なので，新しい促進策の実施直後だけ切り替えが進む傾向がある．新薬メーカーのジェネリック医薬品により，ジェネリック医薬品自体のイメージが改善され，これらの促進策が恒常的に効果を上げていくことが期待できる．ジェネリック医薬品市場は拡大し，専業メーカーと新規参入メーカーの健全な競争で市場は活性化，この競争により，より低価格で，より良い製品が患者の手元に届けられることが期待される．既存のマーケットにおいて，この新薬メーカーのジェネリック医薬品ビジネスを脅威として捉える向きがあるが，ジェネリック医薬品のイメージ自体が上がり，市場が拡大することを考えれば，より低コストオペレーションに注力している専業メーカーや，委託製造ビジネスにおいても，追い風になると思われる．

最近，長期収載品とジェネリック医薬品の薬価の在り方についての議論が中医協の薬価専門部会で行われている．この問題は，単に財源論から，両者の値段を同一にしてしまえばいいというような単純なものではない．ジェネリック医薬品の存在意義は，第一に先発医薬品より安く提供できることにある．もし，先発医薬品と同一の価格になるとすると，患者にとって切り替えるメリットはほとんどなくなり，ジェネリック医薬品の普及は進まない．これは，政府が進めてきた普及策と大きく矛盾することになる．また，このことに加えて，長期収載品が悪者扱いされ，その薬価を一方的に下げようとする意見が根強いことに違和感を覚える．2010 年に試行的に導入さ

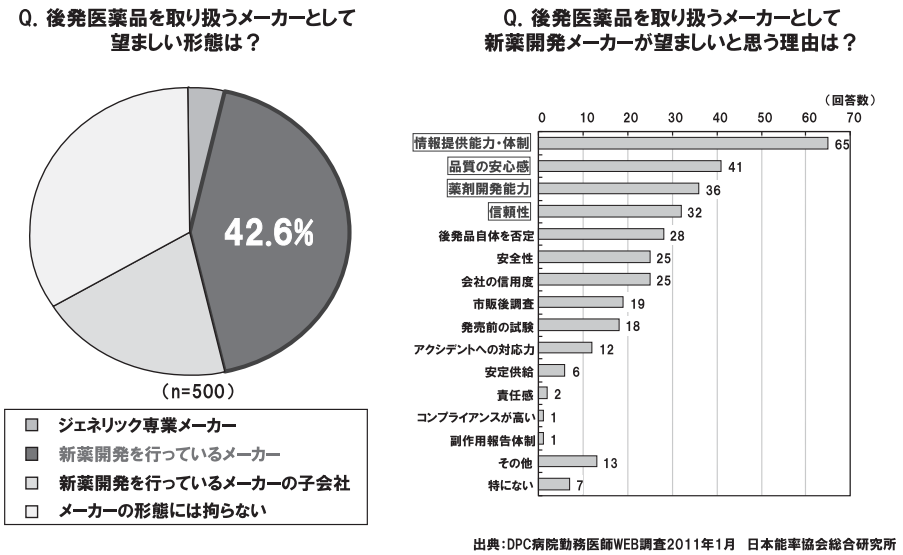


Fig. 2　日本能率協会総合研究所による DPC 病院勤務医師 WEB 調査結果

無断転載禁止

れた新薬に対する新薬創出・適応外薬解消等促進加算は大いに評価されるべきものだが，一方で，「後発品の置き換え効果の精算分」と称して通常の薬価改定に加えて長期収載品全体に対して一律 2.2%の追加引き下げが行われた．2012 年の薬価改定においても率は 0.86%と低いが同様の引き下げが行われた．もしこのようなことが恒常化し拡大すれば，結果的には長期収載品より安価に供給が迫られるジェネリック医薬品ビジネスが真っ先に打撃を受けることになるだろう．長期的な視野に立てば，長期収載品への追加引き下げはエスタブリッシュ医薬品市場の健全化において明らかにマイナス要因である．

これと同様に，財源の確保を目的に，長期収載品からジェネリック医薬品への切り替えのみに関心が向けられることもバランスを欠いていると言わざるを得ない．もちろん特許の有効期限が過ぎたあと，知的財産の観点から，誰もがそれを活用できるようになり，ジェネリック医薬品が広く普及していくことは経済原則に照らして当然のことである．ただ，財源だけにフォーカスされているために，薬剤費の抑制イコールジェネリック医薬品の推進という短絡的な図式が出来上がってしまい，医薬品全体のより有効な活用や，より効率的な使用について深い議論がなされていないのは残念である．

ジェネリック医薬品の普及率について，欧米に比べて低いことのみが話題にされるが，欧米の普及率であるジェネリック医薬品数量シェアは，そもそもジェネリック医薬品が存在する特許切れの先発医薬品の数量が分母になるが，日本においては，特許で守られている新薬，漢方薬などを含む薬価収載品目の全ての数量を分母として算出されてきた．この異なる指標の問題を以前から指摘してきたが，今年 4 月の調剤報酬改定で，分母から「生薬及び漢方製剤」を除く処置が取られ，さらに最近の中医協・薬価専門部会において，本来の指標であるジェネリック医薬品に置き換え可能な先発医薬品の数量を分母にする方針が示されたことは，国民に正しく理解していただく上で好ましいと考える．この新しい指標では現在の普及率は 40%程度となるが，いずれにしても欧米と比べてまだ低いことは事実であり，今後さらに切り替えが進むと考えられる．

ただし，長期収載品と薬剤費節減に関してはまだ留意すべき点がまだ 2 つある．米国では自由価格であるため，一般に需要が大きい特許期間中の新薬の値段は上がることが多いが，日本では，特許期間中であっても 2 年に 1 度，薬価は下がり続け，最近，仮導入された新薬創出・適応外薬解消等促進加算の対象製品であっても，ジェネリック医薬品が発売されるタイミングでは，加算額に応じた大幅な薬価引き下げが行われる．さらに現在の日本の薬価制度においては，長期収載品も新薬同様に市場実勢価に基づき，理論的には最低薬価に向けて下がり続けることになる．このように特許切れ後のブランド製品の薬価は，日米で大きな差があることは意外に理解されていない．これが第 1 点目である．特許が切れてから，かなりの年月が経った製品の中には，すでに最低薬価に近い安価な価格帯まで下がっているものも多くあることも事実であり，財源論を重視するのであれば，ある一定の価格を下回った長期収載品を，ジェネリック医薬品と同様のカテゴリーとして扱うほうが，先の欧米との比較の上では理にかなっているといえる．

第 2 点目は，原点に立ち戻って薬剤費の節減を考えた時，長期収載品は必ずしも悪者ではないということである．日本においては独特の薬価制度の下，ジェネリック医薬品参入時に一気に置き換わるわけではない．したがってブランド製品の営業活動は段階的に縮小していく．この営業活動がジェネリック医薬品の促進を妨げて薬剤費節減を阻む元凶であるという見方があるが，弊社の例を分析すると，確かに特許切れ直後は長期収載の処方の切り替え先は，ジェネリック医薬品が多くを占めるが，ある一定期間で捉えると，むしろ同種同効の特許期間中の新薬に切り替わっていることが多い．新薬の営業活動が長期収載品を含む同種同効の薬剤との差別化を中心にしていることを考えると当然のことである．この場合，ジェネリック医薬品と長期収載品の薬価の差額より，新薬と長期収載品の薬価との差額が大きいことが多いことから，むしろ薬剤費は増えることになる．弊社の事例で，特許切れ 3 年目で営業活動を

無断転載禁止

一切中止した薬剤の例をみると，確かにジェネリック医薬品への切り替えは加速したものの，それ以上に薬価の高い新薬に一気に切り替わった例を見ても，評価が確立した長期収載品における営業活動は，処方医による安価な長期収載品で治療が十分である症例の判断において，言い換えれば薬価の高い新薬を処方するかの判断において，バランスをとる役割を果たしているとも言える．もちろん，新薬を必要とする症例には新薬が使われるべきであることは言うまでもない．薬剤費節減の観点からは，症例に照らして新薬と長期収載品の適正使用を促すことは，ジェネリック医薬品への置き換えと同様に重要と考える．さらに，もし長期収載品の成分自体が不必要に新薬に置き換わることがあるとすれば，そのジェネリック医薬品の処方も連動してなくなることになり，節減効果はさらに低くなりかねない．最近，さらに高価な分子標的薬などの使用が増えていることから，この視点はさらに重要になると考えられる．

Fig. 3　長期収載品とジェネリック医薬品，それぞれの役割

薬価の議論のみが注目されるが，長期収載品とジェネリック医薬品にはそれぞれ特徴と役割がある（Fig. 3）．長期収載品は，長年使われてきたというブランドとしての信頼と安心感があり，また，発売時からの育薬に基づく様々なデータと安全性データの蓄積があり，それを管理し，必要に応じて情報を提供する役割を果たしており，正に基準となる製品といえる．先発医薬品として特許期間満了後であっても新たに追加的に発生する未承認効能，製剤改良などのニーズにも対応する．また薬価の点では同種同効の新薬よりも低価格で，適正使用で医療費削減に貢献している．一方，ジェネリック医薬品は，長期収載品よりさらに低価格で，患者自己負担の軽減と医療費節減に貢献している．後から出すことから，長期収載品の改善のポイントを盛り込み，より使いやすい製品を出しやすいという特徴を持つ．以上の点も踏まえて，我々が提唱するエスタブリッシュ医薬品の概念は，包含される長期収載品もジェネリック医薬品も，いずれも等しく重要であり，対立構造に置かれるような性質のものではないということを強調したい．

様々な視点からエスタブリッシュ医薬品について述べてきたが，エスタブリッシュ医薬品の価値についてTable 1にまとめる．医師や薬剤師に対しては，

Table 1　エスタブリッシュ医薬品の価値

医師	✓ 標準的な治療に必要な適正使用情報が継続的に提供される ✓ 費用対効果に優れた医療を提供することができる
薬剤師	✓ 標準的な治療に必要な適正使用情報が継続的に提供される ✓ 費用対効果に優れた医療へ貢献することができる ✓ 適切に情報提供を行っている企業の医薬品は後発品への変更を行う際にも処方医の合意を得やすい
国	✓ ネガティブイメージが改善されることで後発品の使用が促進される ✓ 新薬に比して相対的に安価な標準的な治療薬の適正使用が促進されることにより，結果として医療費の抑制につながる ✓ 先発品企業がエスタブリッシュ医薬品にも注力し責任を持つことで，標準薬へ未承認効能解消，新たな付加価値，一貫したデータの蓄積が期待できる
患者	✓ エスタブリッシュ医薬品市場で健全な競争が起きることで，より低コストで，より付加価値がついた良質な標準的治療の医薬品を継続的に得ることができる

無断転載禁止

第一に，標準的な治療に必要な適正使用情報が継続的に提供されることが挙げられる．費用対効果に優れた医療を提供・貢献することも重要である．さらに薬剤師に特化して言えることは，適切に情報提供を行っている企業の医薬品は，ジェネリック医薬品への変更を行う際にも処方医の合意を得やすいこともメリットである．一方，国に対しては，ネガティブイメージが改善されることで後発品の使用が促進されること，新薬に比して相対的に安価な標準的な治療薬の適正使用が促進されることにより，結果として医療費の抑制につながる．先発品企業がエスタブリッシュ医薬品にも注力し責任を持つことで，標準的治療薬に対しての未承認効能の解消，新たな付加価値，一貫したデータの蓄積が期待できることなどが挙げられる．もっとも重要な顧客である患者に対しては，エスタブリッシュ医薬品市場で健全な競争が起きることで，より低価格で，より付加価値がついた良質な標準的治療の医薬品を継続的に得ることができることが，大きなメリットと考えられる．

医薬品は，古くなるほど，つまり長く使われるほど価値が高くなると考える．我々はこうした特許が切れた後も長く使われている標準治療薬，つまりエスタブリッシュ医薬品は，効果と安全性の評価が確立しており，より安い価格の面においても日本の医薬において重要な位置付けにあり，新薬と同様に国民医療にとって大いに役立っているという事実を，もっと広く認識してもらいたいと考えている．

無断転載禁止

情報BOX—①

薬食審査発 0229 第 10 号　平成 24 年 2 月 29 日

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン

目　　次

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

付録
表　パラメータの略号一覧
図 1　生物学的同等性試験の進め方
図 2　溶出挙動の類似性の判定
図 3　経口徐放性製剤の溶出挙動の同等性の判定

無断転載禁止

第１章　緒言

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

第２章　用語

本ガイドラインで使用する用語は，以下の意味で用いる．

バイオアベイラビリティ：有効成分の未変化体又は活性代謝物が体循環血中に入る速度と量．

生物学的に同等な製剤：バイオアベイラビリティが同等である製剤．

治療学的に同等な製剤：治療効果が同等である製剤．

先発医薬品：新医薬品として承認を与えられた医薬品又はそれに準じる医薬品．

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

第３章　試験

A．経口即放性製剤及び腸溶性製剤

Ⅰ．標準製剤と試験製剤

原則として，先発医薬品の３ロットにつき，以下の①あるいは②の試験液で，第３章，A．Ⅴ．に示した溶出試験を行い（ただし，毎分 50 回転のパドル法のみ，試験回数は６ベッセル以上），中間の溶出性を示すロットの製剤を標準製剤とする．ただし，①あるいは②の試験液において３ロットとも 15 分以内に平均 85％以上溶出する場合，いずれのロットを標準製剤にしてもよい．

① 規格及び試験方法に溶出試験が設定されている場合には，その溶出試験液．

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

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

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

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

Ⅱ．生物学的同等性試験

1．試験法

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

1）実験計画

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

2）例数

同等性を判定するのに十分な例数で試験を行う．例数が不足したために同等性が示せない場合には，本試験と同じ方法により例数追加試験（add-on subject study）を１回行うことができる．追加試験は本試験の例数の半分以上の例数で行う．本試験で総被験者数 20 名（1 群 10 名）以上，あるいは本試験及び追加試験を併せて総被験者数 30 名以上の場合には，後述するように，信頼区間に依らず，試験製剤と標準製剤のバイオアベイラビリティの平均値の差と溶出試験の結果に基づいて生物学的同等性を判定することもできる．

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

3）被験者

原則として健康成人志願者を被験者とする．

医薬品の適用集団が限られている医薬品では，第３章，A．Ⅴ．に従った溶出試験の一つ以上の条件において，標準製剤と試験製剤の溶出率の間に「著しい差」[*a] がある場合には，適用集団を対象とした生物学

無断転載禁止

的同等性試験の実施が必要となる．適用集団が限られていない医薬品の即放性製剤では，第3章，A. V. に従った溶出試験によりpH 6.8付近（ただし，塩基性薬物はpH 3.0 ～ 6.8）の試験液で，標準製剤と試験製剤の溶出率の間に「特異的に著しい差」[*b]が認められる場合には，低胃酸の被験者で試験する．腸溶性製剤は，低胃酸の被験者で試験を行う必要はない．

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

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

[*a]「著しい差」とは，次の2つのいずれかを意味する．第1は，溶出の速い方の製剤の平均溶出率が80%に達した時点で他方の製剤の平均溶出率が50%以下の場合である．ただし，標準製剤と試験製剤の溶出ラグ時間（薬物が5%溶出するまでの時間）の平均値の差が10分以内で両製剤とも溶出ラグ時間以降15分以内に平均85%以上溶出する場合には，製剤間の溶出率に著しい差はないとする．また，溶出の速い方の製剤の平均溶出率が15分で85%以上であるときに，溶出の遅い方の製剤の平均溶出率がもう一方の製剤の平均溶出率に対して60%以下の場合には，著しい差があるとする．第2は，いずれの製剤も平均溶出率が規定された試験時間内に80%に達せず，規定された試験時間の最終時間において溶出の遅い方の製剤の平均溶出率が他方の製剤の平均溶出率の60%以下の場合である．ただし，標準製剤及び試験製剤が共に規定された試験時間内に平均20%以上の溶出率を示さない場合には，適切な比較が行えないので，製剤間の溶出率に著しい差はないとみなす．

[*b] pH 6.8付近（ただし，塩基性薬物はpH 3.0 ～ 6.8）で標準製剤と試験製剤の溶出率に「著しい差」が観測され，それ以外の試験条件では「著しい差」が観測されない条件がある場合を，「特異的な差」とする．pH 6.8付近（ただし，塩基性薬物はpH 3.0 ～ 6.8）で標準製剤と試験製剤の溶出率に「著しい差」が認められても，他のすべてのpHでも同程度又はそれ以上の差が認められる場合には「特異的な差」とはいわない．

4）投与条件

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

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

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

② **多回投与試験**：測定のために体液を採取する時は，単回投与試験と同様，原則として絶食投与する．それまでの投与は原則として等間隔とし，測定時に食後投与する場合を除き，食間投与（食事と投与の間隔を2時間以上あける）とする．

5）測定

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

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

体液として尿を用いる場合は，血液を用いる場合に準じる．

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

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

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

6）休薬期間

通例，測定対象としている有効成分の未変化体又は活性代謝物の消失半減期の5倍以上の休薬期間を置く．

無断転載禁止

2．評価法

1）同等性評価パラメータ

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

AUC_∞，tmax，MRT，kel などは参考パラメータとする．多回投与においては，C_τ も参考パラメータとする．ただし，作用発現時間の差が医薬品の臨床的有用性に影響を与える可能性がある場合には，tmax も同等性評価パラメータとする．

尿を採取体液とする場合は，Ae_t，Ae_τ，Ae_∞，Umax 及び U_τ を AUC_t，AUC_τ，AUC_∞，Cmax 及び C_τ に代わるパラメータとして用いる．なお，作用発現時間の差が医薬品の臨床的有用性に影響を与える可能性がある場合には，尿を採取体液とすることはできない．

2）生物学的同等の許容域

生物学的同等の許容域は，AUC 及び Cmax が対数正規分布する場合には，試験製剤と標準製剤のパラメータの母平均の比で表すとき 0.80 ～ 1.25 である．AUC 及び Cmax が正規分布する場合には，試験製剤と標準製剤のパラメータの母平均の差を標準製剤の母平均に対する比として表すとき −0.20 ～ +0.20 である．作用が強くない薬物では，Cmax についてはこれよりも広い範囲を生物学的同等の許容域とすることもある．tmax を同等性評価パラメータとする場合には，予め適切な生物学的同等の許容域を設定する．

3）統計学的解析

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

4）同等性の判定

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

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

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

Ⅲ．薬力学的試験

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

薬力学的試験の同等の許容域は，医薬品の薬効を考慮し，個別に定められる．

Ⅳ．臨床試験

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

臨床試験の同等の許容域は，医薬品の薬効の特性を考慮し，個別に定められる．

Ⅴ．溶出試験

適当な方法でバリデーションを行った溶出試験法及び分析法を用いて試験を行う．

1．試験回数

溶出試験の 1 条件につき，各製剤 12 ベッセル以上で試験を行う．

2．試験時間

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

3．試験条件

以下の条件で試験を行う．

装置：パドル法．

試験液の量：原則として 900 mL．

試験液の温度：37 ± 0.5℃

無断転載禁止

試験液：pH 1.2，pH 6.8 には，それぞれ，第十六改正日本薬局方の溶出試験第 1 液，溶出試験第 2 液を，また，その他の pH には薄めた McIlvaine の緩衝液（0.05 mol/L リン酸水素二ナトリウムと 0.025 mol/L クエン酸を用いて pH を調整する）を用いる．

上記のいずれの溶出試験条件でも標準製剤の平均溶出率が 6 時間までに 85%に達せず，他の適当な緩衝液では達する場合には，その緩衝液による試験を追加してもよい．

1）酸性薬物を含む製剤

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

a）パドル法，50 回転でベッセルの底部に製剤の崩壊物が堆積する現象が認められる場合，その条件に替えて，パドル法，75 回転，又は，回転バスケット法，100 回転で溶出試験を行ってよい．

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

c）パドル法，100 回転で実施すべき試験液性において，パドル法，50，75 回転の溶出試験で，30 分以内に標準製剤，試験製剤ともに平均 85%以上溶出する場合，パドル法，100 回転の溶出試験を省略してもよい．

2）中性又は塩基性薬物を含む製剤，コーティング製剤

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

a）パドル法，50 回転でベッセルの底部に製剤の崩壊物が堆積する現象が認められる場合，その条件に替えて，パドル法，75 回転，又は，回転バスケット法，100 回転で溶出試験を行ってよい．

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

c）パドル法，100 回転で実施すべき試験液性において，パドル法，50，75 回転の溶出試験で，30 分以内に標準製剤，試験製剤ともに平均 85%以上溶出する場合，パドル法，100 回転の溶出試験を省略してもよい．

3）難溶性薬物を含む製剤

難溶性薬物を含む製剤とは，毎分 50 回転で試験を行うとき，界面活性剤を含まない 1）又は 2）に規定するどの試験液でも，標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間までに 85%に達しないものである．

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

a）パドル法，50 回転でベッセルの底部に製剤の崩壊物が堆積する現象が認められる場合，その条件に替えて，パドル法，75 回転，又は，回転バスケット法，100 回転で溶出試験を行ってよい．

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

ポリソルベート 80 が薬物や添加剤と相互作用し，薬物の溶出挙動に影響する場合など，緩衝剤をリン酸二水素カリウムの代わりにリン酸二水素ナトリウムを用いてラウリル硫酸ナトリウムを使用してもよい．ただし，ラウリル硫酸ナトリウムを用いた場合の薬物の溶解度は，ポリソルベート 80 濃度が規定されている最大濃度の場合の溶解度を超えてはならない．

c）パドル法，100 回転で実施すべき試験液性において，パドル法，50，75 回転の溶出試験で，30 分以内に標準製剤，試験製剤ともに平均 85%以上溶出する場合，パドル法，100 回転の溶出試験を省略してもよい．

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

e）50 rpm と同じ濃度．

4）腸溶性製剤

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

a）パドル法，50 回転でベッセルの底部に製剤の崩壊物が堆積する現象が認められる場合，その条件に替えて，パドル法，75 回転，又は，回転バスケット法，100 回転で溶出試験を行ってよい．

b）パドル法，100 回転で実施すべき試験液性において，パドル法，50，75 回転の溶出試験で，30 分以内に標準製剤，試験製剤ともに 85%以上溶出する場合，パドル法，100 回転の溶出試験を省略してもよい．

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

無断転載禁止

物を含む製剤の項に従う．

4．溶出挙動の類似性の判定

試験製剤の平均溶出率を，標準製剤の平均溶出率と比較する．標準製剤，試験製剤のいずれかの溶出にラグ時間があるときには，溶出曲線を溶出ラグ時間で補正することができ（付録 2），①～③の基準はラグ時間以降について適用する．ただし，溶出曲線を補正する場合，試験製剤と標準製剤の平均溶出ラグ時間の差は 10 分以内でなければならない．なお，f2 関数により判定を行う場合の溶出率を比較する時点は，付録 1（2）による．

すべての溶出試験条件において，以下のいずれかの基準に適合するとき，溶出挙動が類似しているとする．ただし，少なくとも 1 つの溶出試験条件において規定する試験時間内に標準製剤の平均溶出率が 85％以上に達しなければならない．

比較時点が 15 分未満となる場合，比較時点を 15 分として溶出挙動の評価を行ってもよい．なお，ラグ時間補正をする場合，比較時点 15 分とは補正前の時間である．

腸溶性製剤においては，溶出試験液が pH 1.2 の場合，既定された試験時間（2 時間後）の溶出率だけで溶出挙動の評価を行ってもよい．

溶出試験による類似性の判定は，生物学的に同等であることを意味するものではない．

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

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

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

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

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

c. 規定された試験時間において，標準製剤の平均溶出率が 50％に達しないとき，標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点，及び規定された試験時間において，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 9％の範囲にあるか，又は f2 関数の値が 53 以上である．ただし，規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 10％以下の場合，規定された試験時間でのみ評価し，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 9％の範囲にある．

Ⅵ．生物学的同等性試験結果の記載事項

1．試料

1）試験製剤のコード名等，並びに，試験に用いた製剤のロット番号及びロットの大きさ．標準製剤の銘柄名及びロット番号

2）剤形の種類

3）有効成分名

4）表示量

5）試験製剤及び標準製剤の含量又は力価の測定値と測定方法

6）薬物の溶解度（溶出試験に用いられる各 pH（水を含む）での溶解度）

7）難溶性薬物を含む医薬品の場合，原薬の粒子径あるいは比表面積及びそれらの測定方法

8）結晶多形がある場合，多形の種類と溶解性

9）他の特記事項（例えば，pKa，物理化学的安定性など）

2．試験結果

1）要旨

2）溶出試験

a. **試験条件の一覧表**：装置，撹拌速度，試験液の種類と容量

b. **分析法**：方法の記述，バリデーションの要約

c. 溶出試験のバリデーションの要約

d. 結果

① 標準製剤を選択するための試験の結果

表：各試験条件における個々の製剤の溶出率，各ロットの平均値と標準偏差

図：各試験条件における各ロットの平均溶出曲線を比較した図

② 試験液を選択するための試験の結果

③ 標準製剤と試験製剤の比較結果

表：各試験条件における個々の製剤の溶出率，試験製剤及び標準製剤の平均値と標準偏差

図：各試験条件における試験製剤と標準製剤の平均溶出曲線を比較した図

3）生物学的同等性試験

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

無断転載禁止

とした項目を記載する．

a. 試験条件

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

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

③ **分析法**：方法の記述，バリデーションの要約

b. 結果

① 個々の被験者のデータ

表：試験及び標準製剤の各時間における血中濃度，Cmax，C_τ，AUC_t，AUC_τ，AUC_∞，kel 及び kel を求めた際の測定点と相関係数，tmax，MRT．いずれも，未変換のデータを示す．
Cmax 及び AUC_t については個々の被験者における標準製剤に対する試験製剤の比を記載する．

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

② 平均値及び標準偏差

表：試験及び標準製剤の各時間における血中濃度，Cmax，C_τ，AUC_t，AUC_τ，AUC_∞，kel，tmax, MRT. いずれも, 未変換のデータを示す．Cmax，AUC_t については試験製剤の標準製剤に対する比を記載する．

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

③ 統計解析及び同等性評価

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

④ 薬物動態学パラメータの解析情報

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

⑤ その他

脱落例の情報（データ，理由），被験者の観察記録

4）薬力学的試験

生物学的同等性試験に準じる．

5）臨床試験

生物学的同等性試験に準じる．

B. 経口徐放性製剤

Ⅰ．標準製剤と試験製剤

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

① 規格及び試験方法に溶出試験が設定されている場合には，その溶出試験液．

② 第 3 章，B. Ⅳ．に示した溶出試験条件の試験液の中で，少なくとも 1 ロットにおいて薬物が平均 80% 以上溶出する場合は溶出速度が最も遅い試験液，いずれのロットもすべての試験液において平均 80% 以上溶出しない場合は溶出速度が最も速い試験液．

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

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

Ⅱ．生物学的同等性試験

1．試験法

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

上記以外の諸条件は，経口即放性製剤及び腸溶性製剤の試験法に準じる．

2．評価法

1）同等性評価パラメータ，生物学的同等の許容域及び統計学的解析

経口即放性製剤及び腸溶性製剤と同じである．

2）同等性の判定

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

無断転載禁止

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

参考パラメータの評価については，経口即放性製剤及び腸溶性製剤の項に準じる．

Ⅲ．薬力学的試験及び臨床試験

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

Ⅳ．溶出試験

1．試験回数

溶出試験の1条件につき，各製剤12ベッセル以上で試験を行う．

2．試験時間

試験時間は，通常，24時間とするが，pH 1.2では2時間で終了できる．ただし，標準製剤の平均溶出率が80%を越えた時点で試験を終了することができる．

3．試験条件

以下の条件で試験を行う．

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

試験液の量，試験液の温度，試験液は経口即放性製剤及び腸溶性製剤の項に準じる．

装置	回転数（rpm）	pH	その他
パドル	50	①1.2	
		②3.0～5.0[a)]	
		③6.8～7.5[a)]	
		④水	
		③	ポリソルベート80, 1.0%（W/V）添加
	100	③	
	200	③	
回転バスケット	100	③	
	200	③	
崩壊試験	30[b)]	③	ディスク無し
	30[b)]	③	ディスク有り

a）24時間で標準製剤の平均溶出率が80%以上溶出する条件で，溶出の遅い試験液を選択する．いずれの試験液においても，標準製剤が24時間までに平均80%溶出しない場合には，最も速い試験液を選択する．b）ストローク／分．

4. 溶出挙動の類似性及び同等性の判定

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

1）類似性

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

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

c. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が50%に達しないとき，標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点，及び規定された試験時間において，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率± 9%の範囲にあるか，又はf2関数の値が53以上である．ただし，規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が10%以下の場合，規定された試験時間でのみ評価し，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率± 9%の範囲にある．

2）同等性

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

b. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が50%以上80%に達しないとき，標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点，及び規定された試験時間において，試験製剤の平均溶出率が標準製剤

無断転載禁止

の平均溶出率± 8%の範囲にあるか，又はf2関数の値が55以上である．

c. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が50%に達しないとき，標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点，及び規定された試験時間において，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率± 6%の範囲にあるか，又はf2関数の値が61以上である．ただし，規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が10%以下の場合，規定された試験時間でのみ評価し，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率± 6%の範囲にある．

Ⅴ．生物学的同等性試験結果の記載事項

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

C. 非経口製剤

局所皮膚適用製剤については，平成18年11月24日薬食審査発第1124004号 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正に示されている「局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン」に従う．その他の非経口製剤については，下記に従う．

Ⅰ．標準製剤と試験製剤

先発医薬品の3ロットについて，製剤の特性に応じた適当な溶出（放出）試験又はそれに代わる物理化学的試験を行い，中間の特性を示したロットの製剤を標準製剤とする．有効成分が溶解した状態で投与される製剤は，適当なロットを標準製剤としてよい．

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

Ⅱ．生物学的同等性試験

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

Ⅲ．薬力学的試験及び臨床試験

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

Ⅳ．溶出（放出）試験又は物理化学的試験

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

Ⅴ．生物学的同等性試験結果の記載事項

経口即放性製剤及び腸溶性製剤の項に準じる．

D. 同等性試験が免除される製剤

使用時に水溶液である静脈注射用製剤．

無断転載禁止

付録 1．f2 関数と溶出率比較時点

(1)f2 関数の定義

f2 の値は，次の式で表す．

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

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

(2) 溶出率比較時点

① 標準製剤が 15 分～ 30 分に平均 85%以上溶出する場合

15 分，30 分，45 分．

② 標準製剤が 30 分以降，規定された試験時間以内に平均 85%（徐放性製剤では 80%）以上溶出する場合

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

③ 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%（徐放性製剤では 80%）に達しない場合

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

付録 2．ラグ時間による溶出曲線の補正方法

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

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

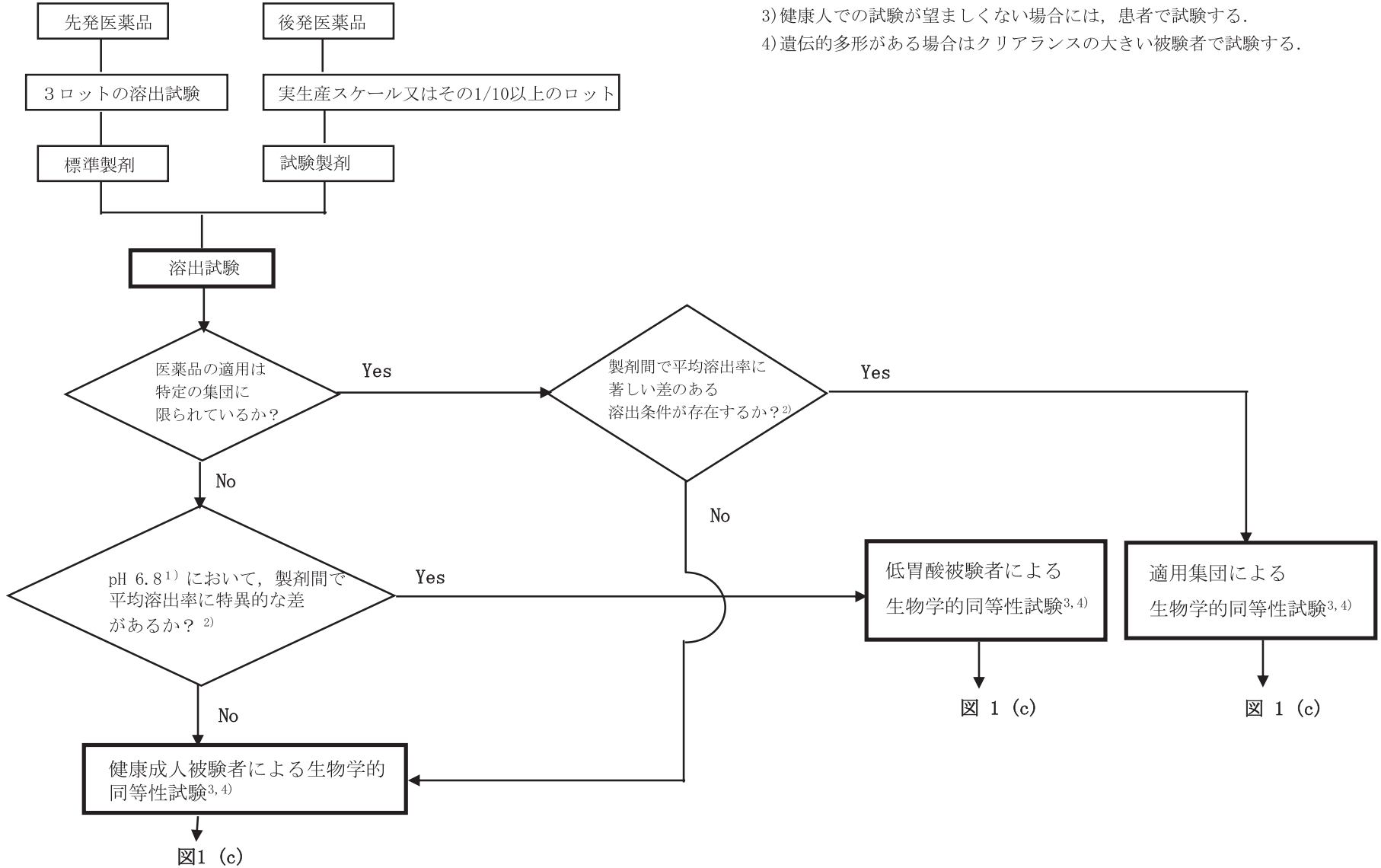
表　パラメータの略号一覧

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

無断転載禁止

図１　生物学的同等性試験の進め方

(a)　経口即放性製剤及び腸溶性製剤の生物学的同等性試験



1）塩基性薬物ではpH 3.0～6.8.

2）腸溶性製剤の場合には，Noに進む.

3)健康人での試験が望ましくない場合には，患者で試験する.

4)遺伝的多形がある場合はクリアランスの大きい被験者で試験する.

無断転載禁止

無断転載禁止

図 1　生物学的同等性試験の進め方

(b)　経口徐放性製剤の生物学的同等性試験

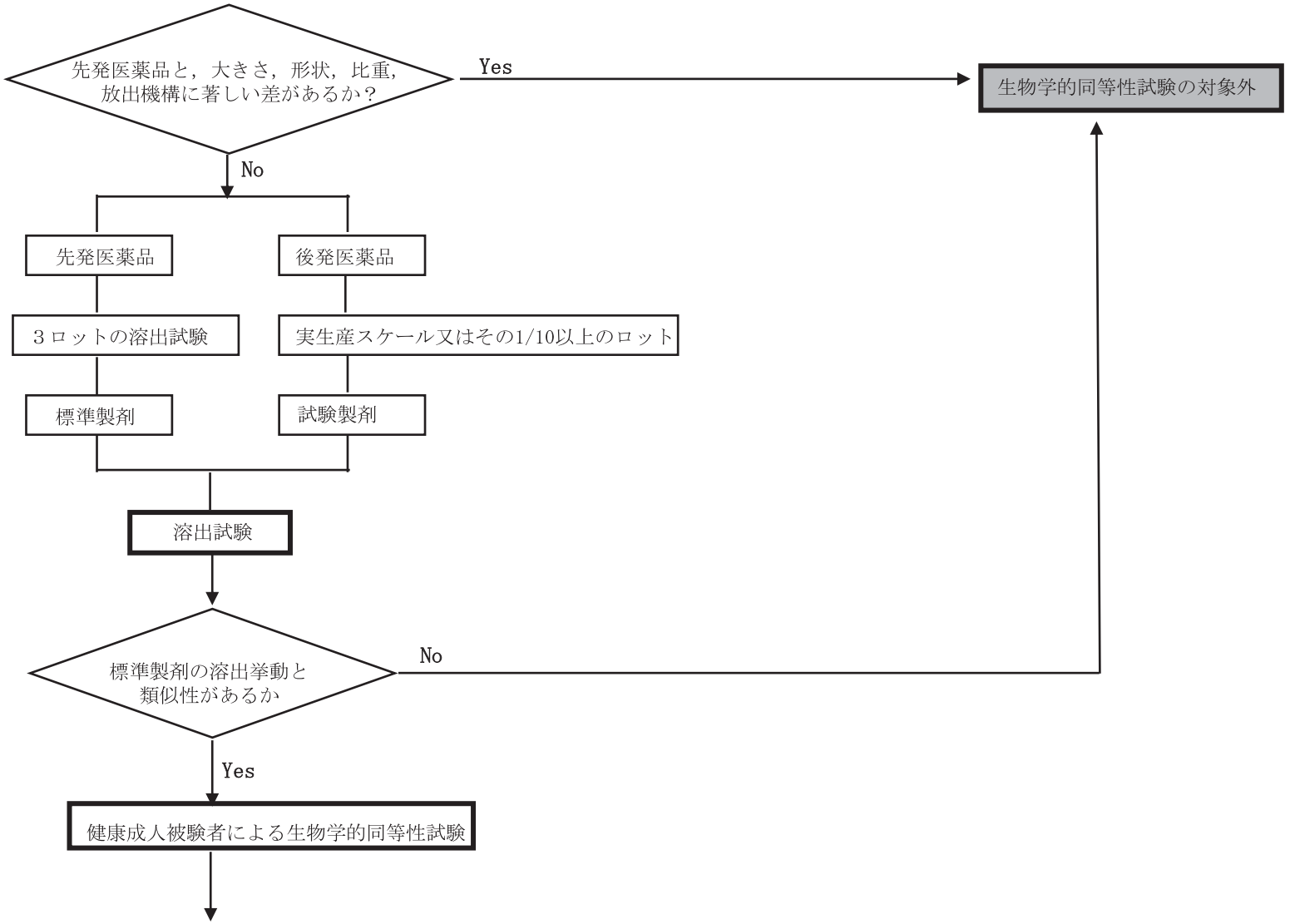
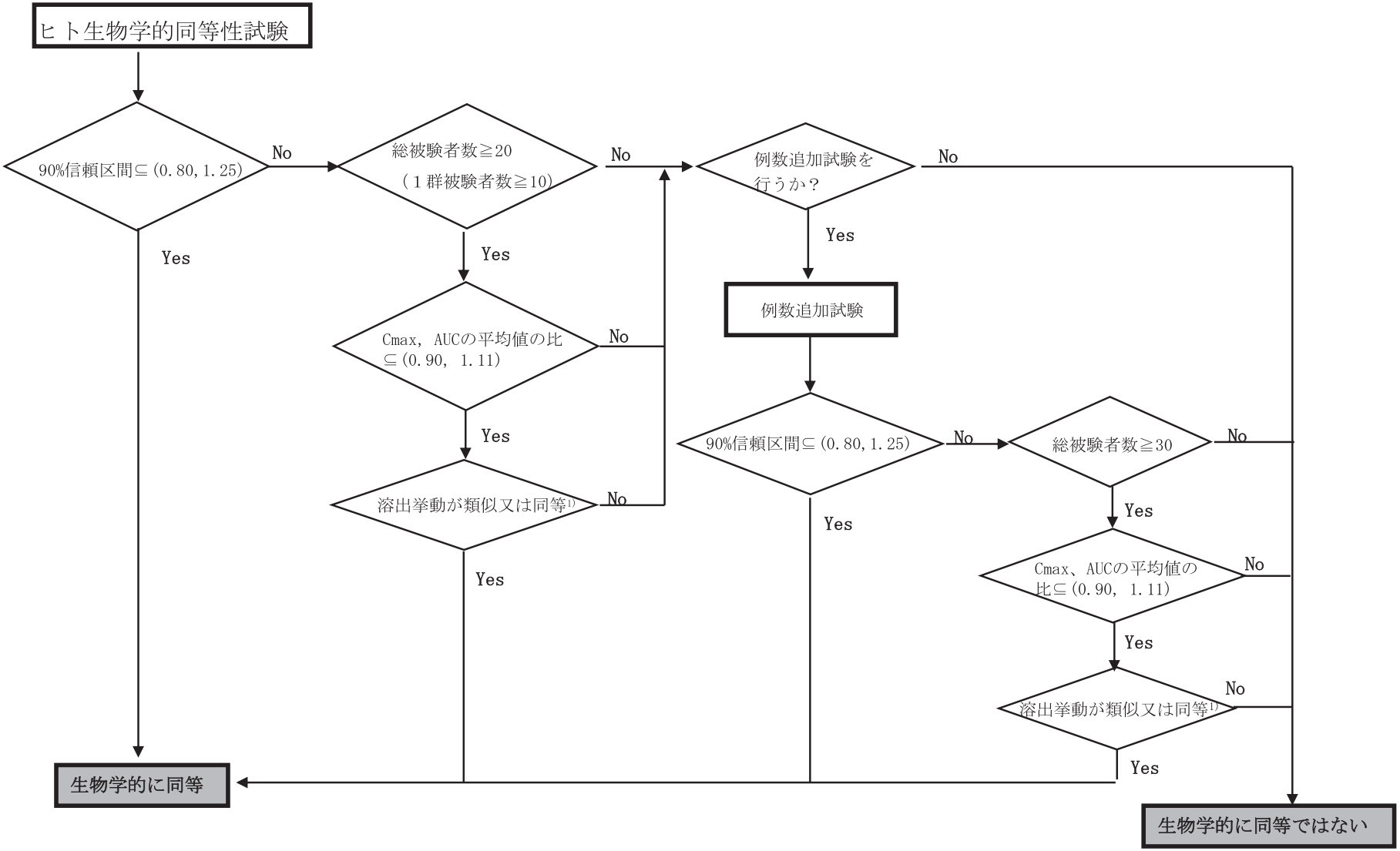


図 1 (c)

図１　生物学的同等性試験の進め方

(c)　生物学的同等性の判定

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

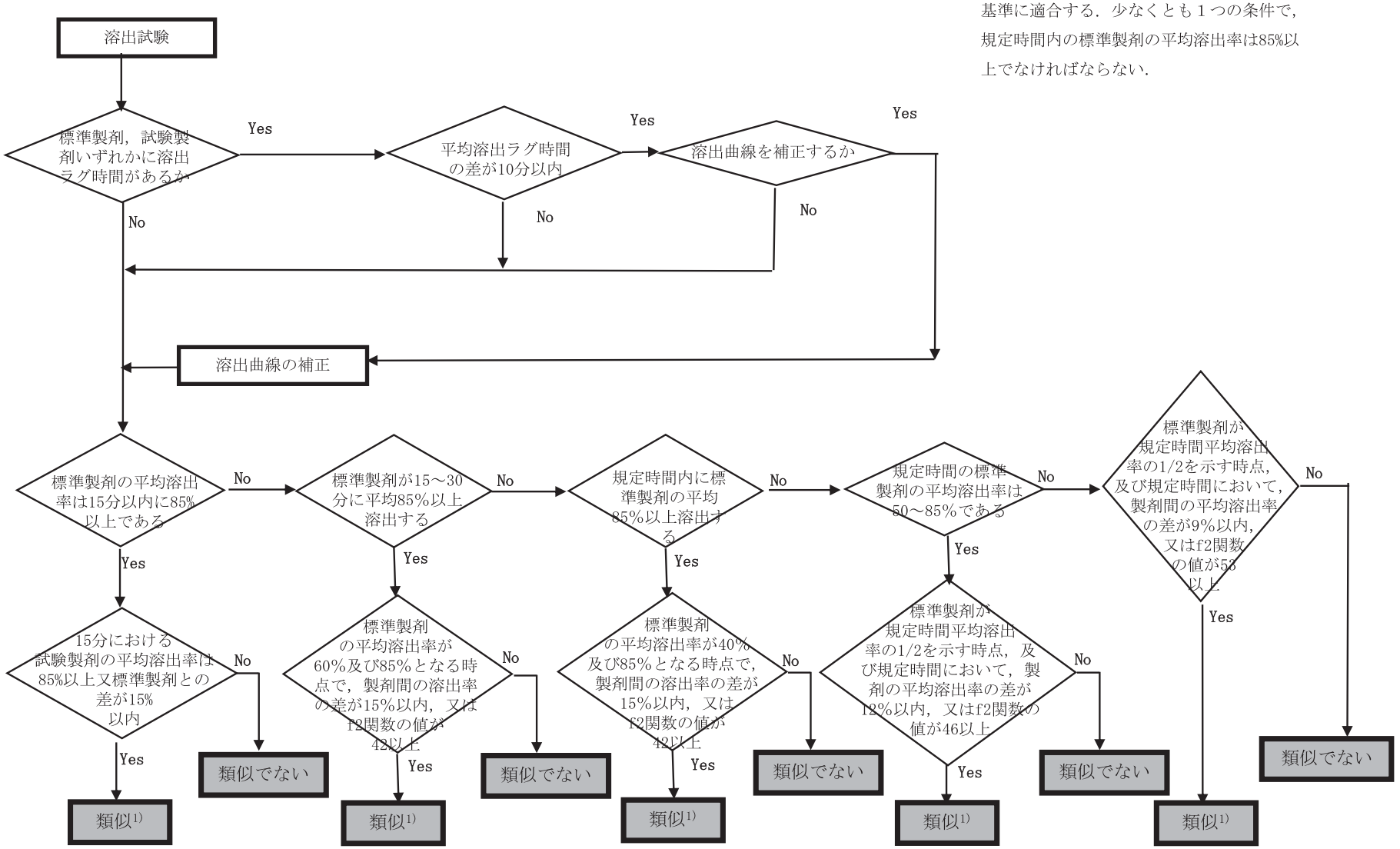


無断転載禁止

無断転載禁止

図２　溶出挙動の類似性の判定

(a)　経口即放性製剤及び腸溶性製剤

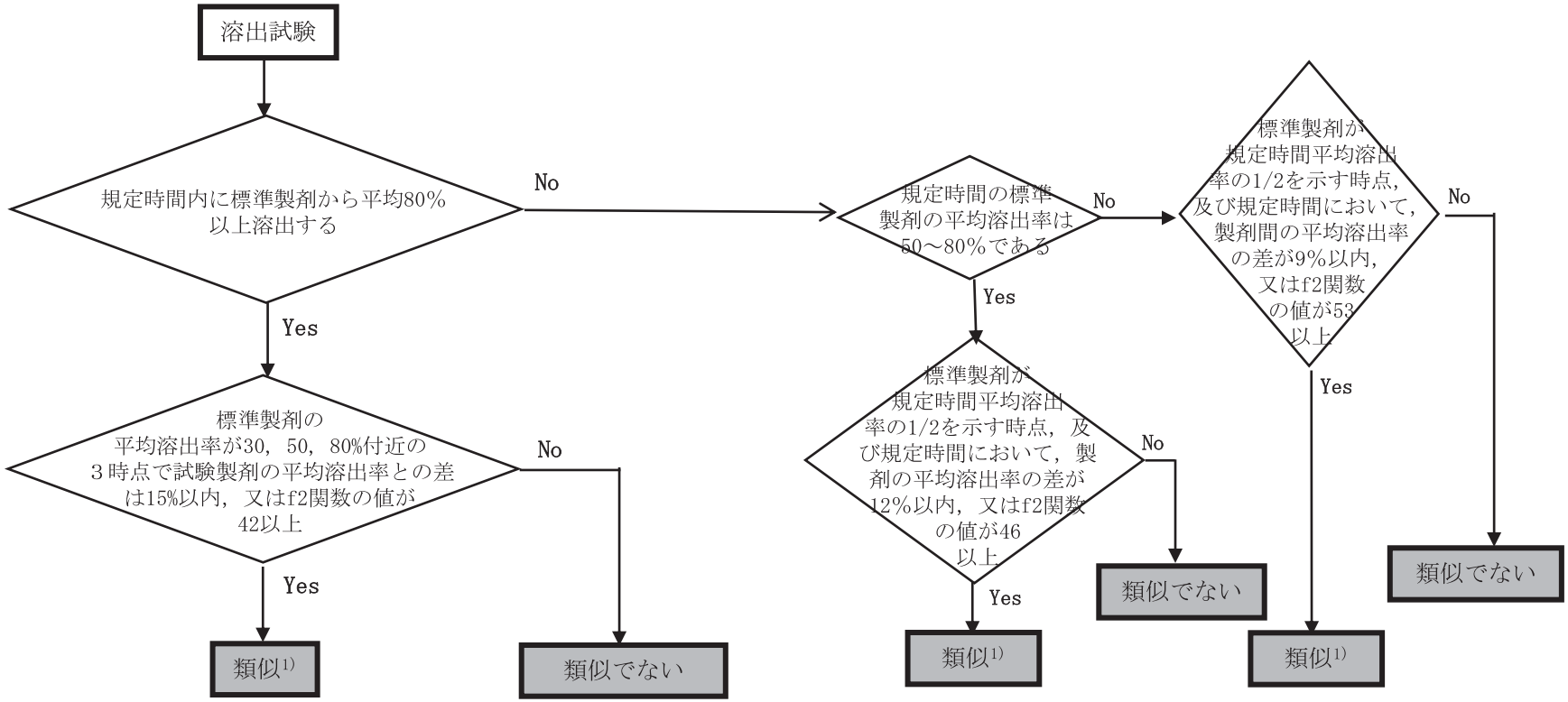


1)　すべての溶出試験条件において，いずれかの基準に適合する．少なくとも１つの条件で，規定時間内の標準製剤の平均溶出率は85%以上でなければならない．

図２　溶出挙動の類似性の判定

(b)　経口徐放性製剤

1)　すべての溶出試験条件において，いずれかの基準に適合する．

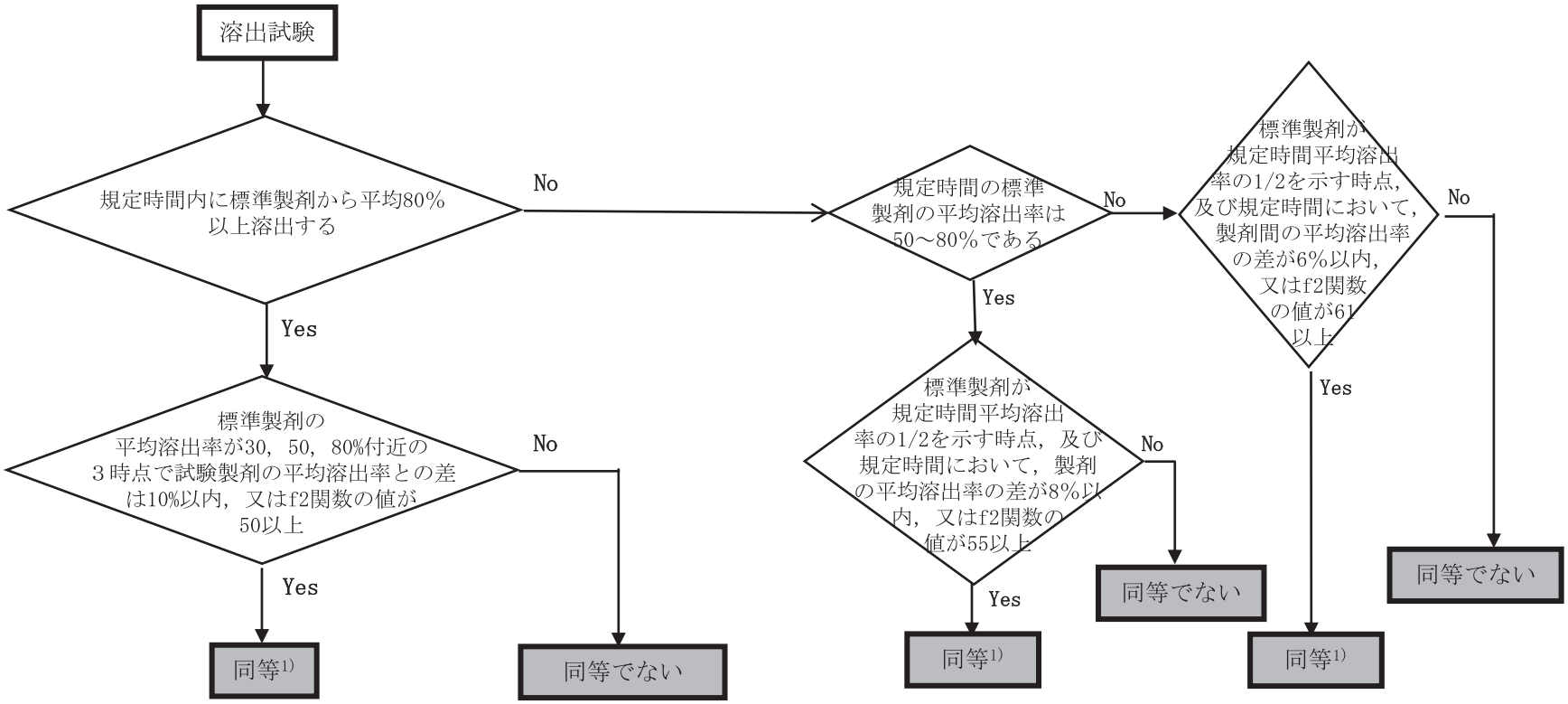


無断転載禁止

無断転載禁止

図３　経口徐放性製剤の溶出挙動の同等性の判定

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



後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン Q&A

《全般的事項》

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

(1) 試験製剤のロットの大きさが異なること

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

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

---

* Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability WHO Technical Report Series, No. 937, Annex 7, 2006

** ガイドラインでは，即放性製剤及び腸溶性製剤の場合には溶出挙動類似を，徐放性製剤の場合には溶出挙動同等を適用する．溶出挙動の同等性，類似性については，「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン，経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン Q&A」のQ-35も参照すること．

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

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

(3) については，次のような理由でこの判定法を導入した．

生物学的同等性試験を行う目的は，先発医薬品のバイオアベイラビリティの80%（AUC及びCmaxの対数値の母平均の比として）に満たないバイオアベイラビリティ又は125%を越えるバイオアベイラビリティを有する後発医薬品が市場に出回らないようにすることにある．本ガイドラインで採用した生物学的同等性試験の判定法は90%信頼区間による方法であり，これは現在欧米で一般的に容認されている．90%信頼区間による判定法では，上記のバイオアベイラビリティの要求基準を満たさず品質の劣る後発医薬品が生物学的同等性試験に合格する確率（消費者危険率）は5%以下である．90%信頼区間による判定法に代えて，他の方法で生物学的同等性試験の判定を行うときにも，消費者危険率は5%以下に維持されなくてはならない．生物学的同等性試験では，クリアランスの個体内変動の大きさは試験対象となる医薬品によって異なる．信頼区間による判定法は消費者危険率が試験の残差変動の大きさに影響されずに一定に保たれるので，生物学的同等性試験に適した判定法ということができる（しかし，信頼区間による判定方法では，$\sigma/\sqrt{n}$が大きい場合には実質的消費者危険率が小さくなり，その結果，生産者危険率（合格品質の製品が，試験で不合格となる確率）が実質的に大きくなることが指摘されている（D.J. Schuirmann, A comparison of the two one-sided tests procedure and power approach for assessing the equivalence of average bioavailability, J. Pharmacokinet. Biopharm., 15, 657 (1987))).

さて，クリアランスの個体内変動が大きい薬物（通常，残差変動がCVにして25～30%以上の薬物）では，生物学的同等性を90%信頼区間による判定法で証明しようとすると，実現不可能なほどの例数で試験を行わなければならな

無断転載禁止

くなる．本ガイドラインでは，クリアランスの個体内変動が大きいために信頼区間が広くなり，統計学的に生物学的同等性を示すことが難しい薬物で，溶出試験の結果から生物学的な非同等が生じにくいと考えられる製剤に限って，試験製剤と標準製剤のバイオアベイラビリティの対数値の平均値の差が log 0.90 ～ log 1.11 にあるときには，生物学的に同等であると判定するようにした．この判定法のヒト試験部分で用いられる判定法は，標本の大きさが一定のときは消費者危険率がバラツキに依存する．（表の $\mu_t/\mu_r = 0.80$ のときの合格率は消費者危険率を表す）．そのために，バラツキが変動する生物学的同等性試験の判定法としては，本来適当ではない．一方，本ガイドラインで試験製剤と標準製剤の溶出特性を比較するために採用しているパドル法 50 rpm，75 rpm，及び回転バスケット法 100 rpm は，製剤に作用する破壊力が非常に緩和な条件であり，溶出特性の差を識別する能力が高い．このような溶出試験法を用いて，即放性製剤及び腸溶性製剤では 3 種類以上の試験液，徐放性製剤では 5 種類以上の試験液を用いて試験を行うこととしており，さらに攪拌速度を変えた試験も行うことにしている．このすべての条件で溶出挙動が類似あるいは同等である製剤同士が生物学的に非同等となる可能性は小さいであろう．このことを考慮すると，溶出試験及びヒト試験の結果を併用する判定法の実質的消費者危険率は 5%以下を保てると考えられる．ヒト試験のみでは同等性を証明することが難しい場合の補強データとして溶出試験結果を用いる場合，即放性製剤及び腸溶性製剤では溶出挙動の類似性が求められる．徐放性製剤では有効成分の含有量が即放性製剤よりも多い場合も想定されるので，溶出挙動の同等性が求められるとした．（Q-63 も参照すること）

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

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

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

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

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

*2　90%信頼区間による判定法．

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

無断転載禁止

付資料として用いる場合には，例えば当該後発製剤のバイオアベイラビリティ等に関して，当該試験データの日本人への外挿可能性を評価するために十分な資料が必要であり，基本的には本邦において実施した試験を添付資料とすることが望ましい．

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

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

《項目別事項》

第 3 章．試験

A．経口即放性製剤と腸溶性製剤

Ⅰ．標準製剤と試験製剤

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

(A)　標準製剤を選定するために必要な 3 ロットを入手することが困難な場合，困難である妥当な理由があれば，2 以下のロットから標準製剤を選択してよい．

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

(A)　医薬品のバイオアベイラビリティは，スケールアップによって変動する恐れがある．実生産ロットの医薬品が，生物学的同等性試験に用いた製剤と同等の品質の製品であるためには，スケールアップの程度が 10 倍以上あることは好ましくない．なお，WHO* 及び EMEA** の規定には，「試験製剤のバッチの大きさは実生産ロットの 1/10 以上の大きさ又は 10 万錠以上の大きさのロットのどちらか大きい方」とあり，本ガイドラインよりもさらに厳しい条件が示されている．国際調和の立場からも，「実生産ロットの 1/10 以上の大きさ」を確保すべきである．

* Q-1 の引用文献参照

** EMEA, Guideline on the investigation of bioequivalence, 2010.

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

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

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

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

Ⅱ．生物学的同等性試験

1．試験法

Q-8　「消失半減期の非常に長い医薬品」とは，どのような医薬品をさすのか．

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

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

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

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

(A)　本ガイドラインの基準を満たした試験が行われていれば，予試験の結果をそのままヒト生物

無断転載禁止

学的同等性試験のデータとして評価に用いることができる．

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

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

試験結果（2つの製剤のバイオアベイラビリティの比）及び残差の分布が2つの試験間で著しく異ならないのであれば，2つの試験結果を合わせて解析することができる．

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

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

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

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

Q-13　低胃酸の被験者の選択方法，低胃酸の基準などを示してほしい．

(A)　ファイバー状のpHメータの挿入による直接的な測定方法，挿入した胃管を通して採取した胃液のpHを測定する方法などがある．これらの方法における低胃酸と正常胃酸との区別は，それぞれの検査法の規定に従うか，pH 5.5を識別の指標とする．従来の検討結果では，高齢になるほど低胃酸被験者の比率が高くなるが，20歳代では10%以下である．また，低胃酸と確定された場合，かなりの確率で低胃酸状態が継続する．

低胃酸の被験者で試験を実施することが必要となった場合，低胃酸の被験者で試験を実施することが第一選択であるが，健康成人を被験者とし胃酸分泌抑制剤を併用するなどの試験を実施することも妥当と考えられる．

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

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

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

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

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

無断転載禁止

の差が，正常酸群と低胃酸群とで異なった例が報告されている．

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

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

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

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

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

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

患者を対象とした試験においても，判定の基準は健康人による試験と同じである．

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

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

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

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

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

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

Q-19 検出限界が高いなどの分析上に問題がある場

無断転載禁止

合には，多回投与又は高用量単回投与のいずれを優先させるのか．

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

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

（A）　原則は等間隔投与であるが，やむを得ない場合には，被験製剤の投与開始から体液採取の前前日までは用法に従った間隔で投与し，体液採取日の前日は，標準製剤，試験製剤ともに用法に従って同じ時間に投与することでよい．

Q-21　尿を採取体液にすることができるのは，どのような場合か．

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

Q-22　不活性な代謝物を測定対象とすることができない理由は何か．

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

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

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

Q-24　抗生物質はバイオアッセイと機器分析のいずれで測定するのが適切か．

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

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

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

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

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

Q-27　分析法バリデーションの具体的な方法を示してほしい．

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

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

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

- 分析結果を許容する基準

無断転載禁止

• 再分析を必要とするときの基準

分析法バリデーションについては次の文献を参考にするとよい.

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

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

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

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

2. 評価法

Q-28 AUC の計算は, どのような方法を用いるのか.

(A) 実測値を直線で結んだ台形の面積を計算する方法を用いる.

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

(A) 次のような文献をあげることができる.

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

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

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

Q-30 参考パラメータを提出する意義は何か.

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

Q-31 MRT は参考パラメータとして必要か.

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

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

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

Q-33 パラメータの値が 0 である被験者の対数変換をどうするか.

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

Q-34 未変換データの生物学的同等性の判定はどのようにしたらよいか.

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

無断転載禁止

るときに，生物学的に同等と判定してよい．

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

(A)　(1) 例数設計

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

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

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

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

(2) 多回投与試験の利点については下記の報告が参考となる．

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

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

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

(4) 本ガイドラインに示した解析方法以外の方法

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

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

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

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

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

2つの片側検定（パラメトリック法）の帰無仮説及び対立仮説は下記の通りである．

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

$H_1 : \theta_1 < \mu < \theta_2$

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

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

(A)　一般的には，2剤2期クロスオーバー法では，群効果と持越し効果とは区別がつかない．持越し効果が有意になった場合には結果の解釈が不能であるが，群効果が有意の場合には結果の解釈は可能である．従来は，群間の割付けに偏りがあるなど，持越し効果ではなく群効果による有意差であるという考察が行われた場合には，結果を受け入れてきた．しかし，通常，割付上の偏りがあったことを証明することは困難であり，また，同一薬物のバイオアベイラビリティの比較試験を行う生物学的同等性試験に限っては，プロトコールが遵守されていれば，持越し

無断転載禁止

効果が生じることは本来考えにくいので，持越し効果に関する考察を問わないことにした．

Q-38　対称信頼区間を用いて生物学的同等性を評価してもよいか．

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

Q-39　「作用が強くない薬物」の具体例を示してほしい．

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

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

(A)　tmaxが参考パラメータの場合には，ノンパラメトリックな検定方法で，試験製剤と標準製剤のtmaxに有意な差がないことを示すことで差し支えない．作用発現時間の差が医薬品の臨床的有用性に影響を与える可能性があり，tmaxを同等性評価パラメータとする場合には，予め適切な生物学的同等性の許容域を設定し，Q35，(4)に示した論文等を参考にして試験製剤と標準製剤のtmaxの差の90%信頼区間を求め，判定を行う．

Ⅲ．薬力学的試験

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

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

Ⅴ．溶出試験

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

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

一方，徐放性製剤では，放出機構などが類似していることの証明として，すべての溶出条件で溶出挙動の類似性が示されなければ，先発医薬品の後発品とは認められない．

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

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

1. 患者の消化管の生理学的要因と製剤のバイオアベイラビリティとの間には相互作用が生じる可能性がある．患者の胃液酸度とバイオアベイラビリティとの間の相互作用はよく知られている．このような相互作用が生物学的同等性試験によって検出されるか

無断転載禁止

否かは，生物学的同等性試験の被験者の中に特定の製剤と相互作用をする被験者がどの程度含まれるかによる．一方，溶出試験では，適当な試験液を選択することにより，このような特定の患者と特定の製剤との相互作用の可能性を検出することができる．

2. 生物学的同等性試験において，標準製剤と試験製剤の同等性が証明された場合でも，溶出試験においては溶出挙動の類似性又は同等性が示されない場合に，その理由について考察しておくことが重要であり，例えば，当初設定されていた溶出試験条件の妥当性について検討することも可能となる．また，品質再評価の進展により，公的溶出規格が内示又は公表されたものについては，当該公的溶出規格への適合性に係る資料を審査した上で溶出試験の設定を勘案し，承認審査が行われることとされている（平成 10 年 7 月 15 日医薬発第 634 号医薬安全局長通知）．

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

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

分析法のバリデーションにおいては，原則として，以下の事項を検討する．なお，試験液の pH や界面活性剤濃度などの条件を設定するための溶出試験（予試験）は，対象外である．

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

（分析法バリデーションの参考文献）

平成 9 年 10 月 28 日医薬審第 338 号審査管理課長通知
平成 7 年 7 月 20 日薬審第 755 号審査課長通知
鹿庭なほ子，医薬品の分析法バリデーション，林純薬工業，大阪，2003.

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

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

Q-45　例えば，下剤，止瀉剤，造影剤，吸着剤，粘膜防御剤，整腸剤，消化酵素製剤のように有効成分が循環血流を介して作用部位に到達しない経口製剤についても，溶出試験は必要か．

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

Q-46　溶出試験液の pH の設定根拠を示してほしい．

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

Q-47　溶出試験液の pH や界面活性剤の濃度などの条件を設定するための予備検討はどのようにすればよいか．また予備検討における試験回数（ベッセル）は，12 ベッセル以上が必要か．また，第十六改正日本薬局方の溶出試験第 2 液（日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液，pH 6.8 を 2 倍に希釈した液）を使用する場合，この液の pH は 6.9 付近になるが，このまま使用しても差し支えないか．

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

ガイドラインが示す溶出試験の回数（12 ベッセル又は 6 ベッセル以上）は本試験又は標準製剤の選択に適用するもので，試験条件を設定するための検討では試験回数（ベッセル）は特に規定していない．また，溶解度の pH 依存性などから，溶出試験を行うまでもなく適切な pH 条件

無断転載禁止

を選択できる場合には，溶出試験による検討は必要ないが，有効成分の溶解度の pH 依存性と製剤の溶出速度の pH 依存性は相関するとは限らないので，注意を要する．条件設定のための検討で行われた試験結果を溶出試験の本試験の結果に含めてもよい．

日本薬局方の溶出試験法に，「試験液に緩衝液を用いるときは，pH が規定された値の± 0.05 以内になるよう調整する」と記載されている．しかし，「リン酸塩緩衝液，pH 6.8」は pH が規定された緩衝液ではない* ので，溶出試験法での「pH を調整する緩衝液」に該当せず，「リン酸塩緩衝液，pH 6.8」を水で 2 倍に希釈した溶出試験第 2 液は，pH を調整することなくそのまま用いてよい．本試験液の pH 実績値は 6.92 ± 0.05 であり，この範囲のものを用いることが望ましい．

* 「リン酸塩緩衝液，pH 6.8」は名称であり，調製時 pH を調整しないので pH が規定されていない緩衝液である．

Q-48　原薬の溶解度，使用添加剤の特性から，例えば，pH3.0 – 5.0 で溶出が大きく変わらないことが説明できる場合は，薄めた McIlvaine 緩衝液の pH 選定において，試験液の pH 4.0 を選択してよいか．

（A）　薄めた McIlvaine 緩衝液の pH 選定において，科学的に妥当な理由があれば，薬物溶解度や製剤特性等に基づいて pH を選択してもよい．例えば，原薬の溶解度がいずれの pH でも高く，製剤においても pH 1.2，pH 6.8，水で溶出性にほとんど差がない即放性製剤（溶出性に pH 依存性のない製剤）の場合，pH 3.0 – 5.0 範囲での薄めた McIlvaine 緩衝液の pH 選択は，溶解度から考えて最も溶けにくい pH とすることができる．ただし，各 pH の溶解度が試験に影響を及ぼさない程度の差と考えられる場合，中間の pH 4.0 を選択してもよい．

Q-49　溶出試験において，緩衝液の種類，回転数などを指定することは不必要ではないか．

（A）　有効成分が循環血流を介して作用部位に到達する経口製剤において，溶出試験結果は（1）標準製剤の選択，（2）生物学的同等性試験の被験者の選択，及び（3）生物学的同等性の判定に用いられる．溶出試験条件の設定は，*in vivo-in vitro* 相関性の観点から行ったのではなく，製剤間の溶出挙動の差異が相対的に大きく現れるようにした．これらの条件において溶出挙動が類似又は同等と判定されるならば，ヒトにおける生物学的同等性を強く支持するとの考え方をとった．そのため，溶出挙動の類似性及び同等性を試験する条件は任意に設定するのではなく，規定した条件のみとした．ただし，規定された試験液の組成成分の影響を受けて，標準製剤と試験製剤の溶出挙動が大きく異なることが科学的な理由により説明される場合（例えば，McIlvaine 緩衝液において緩衝液成分と相互作用することで溶出性が大きく低下する場合など），規定された試験液に替えて，同じ pH の他の緩衝液を用いることは妥当と考えられる．即放性製剤及び腸溶製剤では，溶出挙動の類似性は 6 時間以内に 85% 以上溶出する条件で判定されることが望ましく，判定する試験条件の数が多いほど生物学的同等性をより強く支持することになるものと考えられる．

Q-50　水はイオン強度が低く緩衝作用が非常に弱いために，水においてのみ，原薬の性質または製剤的要因により標準製剤と試験製剤の溶出挙動が大きく異なることがある．そのような場合，水を除いた試験液での溶出試験結果により溶出挙動の評価を行ってよいか．

（A）　後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに従いヒト試験が実施される場合，水においてのみ標準製剤と試験製剤の溶出挙動が異なる科学的な理由（例えば，原薬と添加剤の吸着）を示すことで，水を除いた試験液での溶出試験結果により溶出挙動の評価を行ってよい．なお，水を試験液とした溶出試験は実施する．

Q-51　両性薬物は，酸性薬物又は塩基性薬物のいずれの溶出試験条件で行うのがよいか．

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

Q-52　酸性薬物を含むコーティング製剤は，「コーティング製剤の溶出試験条件」を用いるように規定されている．しかし，コーティング膜は中性でもよく溶けるものがあるので，このような製剤では，「酸性薬物を含む製剤」の条件で溶出試験を実施してもよいか．

（A）　コーティング膜には，中性で溶解するが，pH

無断転載禁止

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

Q-53　本ガイドラインではパドル法が主に用いられているが，その理由は何か．

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

Q-54　ガイドラインの記載に“パドル法，50 回転でベッセルの底部に製剤の崩壊物が堆積する現象が認められる場合，その条件に替えて，パドル法，75 回転，又は，回転バスケット法，100 回転で溶出試験を行ってよい．”とあるが，溶出試験方法の優先順位はあるか．また，パドル法，50 回転で溶出挙動の比較は行わなくてもよいか．

(A)　“製剤の崩壊物が堆積する現象”は，例えば，写真等によりベッセルの底部に製剤の崩壊物が堆積することを客観的に示す．

パドル法，75 回転，又は，回転バスケット法，100 回転のどちらかを任意で選ぶことでよい．パドル法，50 回転でどのような溶出挙動であるかを示すため，溶出挙動の比較は行う．

Q-55　パドル法，50 回転に替えて，パドル法，75 回転，回転バスケット法，100 回転で溶出試験を行った場合，「特異的著しい差」はどの条件で行えばよいか．

(A)　溶出挙動の評価を行った条件で，「特異的著しい差」があるかどうかを評価する．

Q-56　薬物がベッセル，パドルに吸着する場合，吸着しにくい材質のベッセルやパドルを用いてよいか．

(A)　日本薬局方でベッセルやパドルの材質については規定しておらず，適切な材質のものを用いてよい．

Q-57　試験液に製剤が浮く場合，溶出試験でシンカーを使用してもよいか．

(A)　溶出試験において製剤が試験液中で浮遊する場合には，使用してもよい．シンカーを使用する場合，標準製剤，試験製剤ともに使用する．

Q-58　難溶性薬物の溶出試験で，界面活性剤を添加することの意義は何か．

(A)　難溶性薬物を含む製剤では，溶出率の低い段階で飽和溶解度に達してしまうために，製剤間の溶出率の比較が難しい．難溶性薬物を含む製剤の溶出試験に界面活性剤を加えるのは，薬物の溶解度を上げて，製剤間の溶出率の比較が行えるようにするためである．ポリソルベート 80 を第一選択とする．

Q-59　溶出挙動の類似性及び同等性の判定において，平均値で比較する場合の許容域を数値で示してほしい．例えば，「試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 15%の範囲にある」とあるが，± 15%は相対値を表すのか，それとも溶出率の差の絶対値を表しているのか．

(A)　± 15%は，試験製剤と標準製剤の平均溶出率の差の絶対値を意味する．例えば，即放性製剤及び腸溶製剤の類似性の判定で，「標準製剤の平均溶出率が約 60%及び 85%となる適当な 2 時点において，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 15%の範囲にある」と記載されている場合，実際の標準製剤の平均溶出率が 63%，87%であるならば，試験製剤の許容域はそれぞれ 48 ～ 78%，72 ～ 102%となる．また，徐放性製剤の同等性の判定で，「標準製剤の平均溶出率が 50%以上 80%に達しないとき，標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点，及び規定された試験時間において，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 8%の範囲にある」と記載されている場合，規定試験時間後の標準製剤の平均溶出率が 73%で，1/2 の平均溶出率に相当する値が 35%であったとするならば，試験製剤の許容域はそれぞれ 65 ～ 81%，27 ～ 43%となる．

Q-60　f2 関数の計算に用いる溶出率のサンプリング時間の設定が米国の SUPAC ガイダンスと異なる点があるがその理由は何か．

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

Q-61　溶出挙動の類似性の判定で「標準製剤，試験製剤のいずれかの溶出にラグ時間があるときには，溶出曲線を溶出ラグ時間で補正することができ」とあるが，ラグ時間があった場合でも，ラグ時間を補正しないで判定してもよいか．また，溶出曲線をラグ時間で補正する方法につい

無断転載禁止

て説明してほしい.

(A)　溶出率を比較するためには，ラグ時間がある場合でも必ずしもラグ時間で補正を行わなくてもよい．溶出曲線をラグ時間で補正する方法をAppendix Aに示す.

Ⅵ．生物学的同等性試験結果の記載事項

Q-62　資料の6)～9)の項目(溶解度, 粒子径, 結晶形, その他）は，通常先発医薬品メーカーより明らかにされているので，不要として差し支えないか.

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

Q-63　生物学的同等性の判定に溶出試験結果を用いる場合に，徐放性製剤では即放性製剤よりも厳しい判定基準となっているが，その理由は何か.

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

Q-64　後発医薬品に適用する原薬の物理化学的試験は，先発医薬品で使用されている原薬の公開情報を基に実施しなければならないのか．例えば，粒子径などの測定方法まで一致させなければならないのか．先発医薬品の情報がないときにも，後発医薬品にそのデータが要求されるのか.

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

Q-65　消失速度定数kelについて，計算に用いた測定点をどのように表せばよいか．平均の血中濃度からkelを求めることで可としてよいか.

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

Q-66　「Ⅵ．生物学的同等性試験結果の記載事項」は申請書（ホ－5－1）の記載事項の説明として捉えてよいか．また，治験総括報告書についてもこの記載事項は適用されるのか．総括報告書を申請資料に添付する場合，「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン」の中に「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」を，どのような形で連携をとって記載すればよいか.

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

B．経口徐放性製剤

Ⅰ．標準製剤と試験製剤

Q-67　経口徐放性製剤の後発医薬品は先発医薬品と大きさ，形状，比重，放出機構が著しく異ならないことが条件となっているが，理由は何か.

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

Q-68　即放性製剤とは異なり，徐放性製剤においては試験製剤の溶出挙動が標準製剤の溶出挙動と類似していることが生物学的同等性試験に入るための必須条件としている理由は何か.

(A)　放出機構の異なる製剤同士では，多様な消化管の生理学的条件下では，消化管内移動や放出性が互いに異なる可能性がある．ヒト試験においては，空腹時と一定条件の生物学的同等性しか評価しておらず，その他の条件における生物学的同等性を保証できるとは限らない．放出機構が似た製剤同士の場合には，多様な消化管の生理学的条件の下でも，互いに似通った消化管内移動や放出性を示すことが期待できる．そのために，徐放性製剤の生物学的同等性試験では，

無断転載禁止

試験を行う前提条件として放出制御機構が同じであることを求めており，試験製剤の放出機構が標準製剤の放出機構と異ならないことを証明する方法として提示を求めている．難溶性薬物等で溶解しないために，規定されたいずれの溶出試験液でも溶出挙動の比較をできない場合は，試験製剤の放出機構が標準製剤と異ならないことを別途説明する必要がある．

Ⅱ．生物学的同等性試験

1．試験法

Q-69　絶食投与の他に食後投与による評価を行う理由は何か．

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

Q-70　製剤の服用を高脂肪食の場合には食後10分以内とし，低脂肪食の場合には食後30分とする理由は何か．

（A）　食後投与は，食事によってバイオアベイラビリティが製剤間で相対的に変化しないことを確認するために行う．バイオアベイラビリティに対する食事の影響を検討するためには，食事と服用の間隔が短いほどよいので，高脂肪食の場合には食後10分に製剤を服用することとした．一方，絶食投与が困難な場合は食後投与を行うことになるが，その場合は，食事の直接的な影響をできるだけ避けるために，低脂肪食で食後30分に製剤を服用することとした．

Q-71　パドル法200 rpmあるいは崩壊試験器を使う方法は苛酷過ぎではないか．それらの方法を用いる理由は何か．

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

C．非経口製剤

Q-72　非経口製剤においては，溶出（放出）試験又はそれに代わる物理化学試験を行うことになっているが，物理化学試験とはどのような試験を指すのか．

（A）　例えば，坐剤では放出試験など，懸濁性注射剤では溶出試験など，があげられる．

D．同等性試験が免除される製剤

Q-73　溶解型皮下又は筋肉内注射剤で，特殊な添加剤を用いていない場合にも，本ガイドラインによる生物学的同等性試験を行う必要があるか．

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

Q-74　「使用時に水溶液である動脈注射用製剤」及び「使用時に水溶液である脊髄腔内注射用製剤」は，同等性試験の免除の対象の製剤にはならないのか．

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

無断転載禁止

Appendix A 溶出曲線のラグ時間による補正

溶出曲線のラグ時間による補正は以下のようにして行う．溶出曲線を補正したり，内挿法により溶出率を計算したりする可能性がある場合には，内挿による誤差が大きくならないようにするため，5 分間程度の間隔で測定したり，約 10%以内の間隔で溶出率が測定されるように，測定の頻度を配慮する必要がある．

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

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

A-1 規定時間内に標準製剤の平均溶出率が 85 %に達する場合の例

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

手順 1）ラグ時間の計算

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

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

ここで，t_1：溶出率が d_A%に到達する直前の測定時間

t_2：溶出率が d_A%を超えた直後の測定時間

d_1：時間 t_1 における溶出率

d_2：時間 t_2 における溶出率

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

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

表 1　個々の標準製剤の溶出率（%）の実測値

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

無断転載禁止

手順 2）ラグ時間を補正した溶出曲線を得る

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

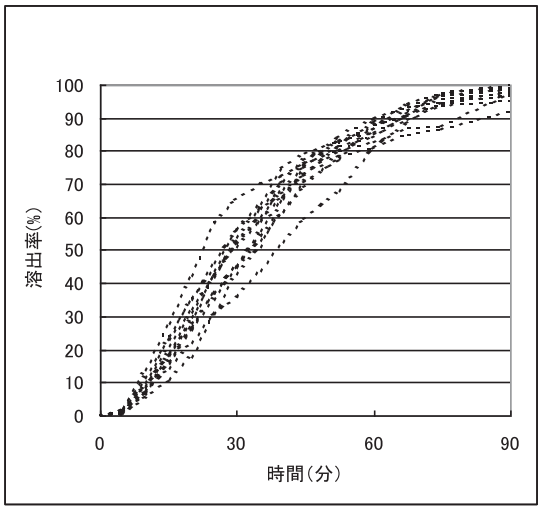


図 1　個々の製剤の溶出曲線（実測値）

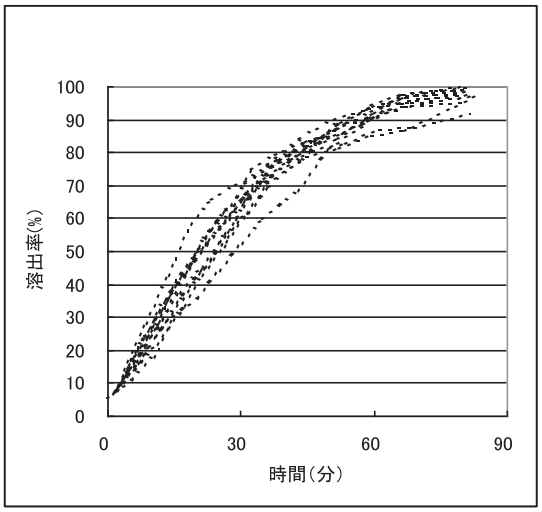


図 2　ラグ時間で補正した個々の製剤の溶出曲線

表 2　個々の標準製剤の補正測定時間と溶出率の実測値

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

手順 3）ラグ時間を補正した個々の製剤の溶出データから平均溶出率を計算する

ここでは，平均溶出率を計算するための時間 t_{si} を次のようにして決めた．表 2 より，最初の補正測定時間のうち，最も遅い時点を示した製剤は⑫の 3.6 分なので，平均溶出率を計算するための最初の時間 t_{s1} を 4 分とした．同様に，最終測定時間のうち最も早い時点を示した製剤は⑩の 80.3 分なので，平均溶出率を計算するための最終の時間 t_{slast} を 80 分とした．平均溶出率を計算するための中間の測定時間は，実測の測定時間から平均ラグ時間 8.0 分を引いた

無断転載禁止

値とした．0 点を除いて，オリジナル・データの測定点数 14 に対して，平均溶出率計算のための点数は 13 である．

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

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

ここで，t_1：直前の補正測定時間

t_2：直後の補正測定時間

d_1：時間 t_1 における溶出率

d_2：時間に t_2 おける溶出率

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

表３　平均溶出率を計算するための時間 t_{si} と溶出率

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

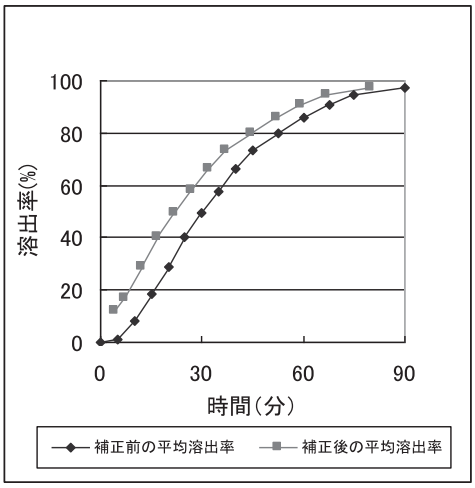


図３　補正前後の平均溶出曲線

手順 4）溶出挙動の比較時点と溶出率を求める

この例における標準製剤は，ラグ時間が観測され，溶出率はラグ時間以降 30 分では 85％に達しないが，規定された時間までには 85％に達する．したがって，ガイドラインの第 3 章 A，V. 4. ③，a に相当し，f2 関数を用いずに平均溶出率で比較する場合の比較時点 t_{ci} は，標準製剤の溶出率が 40％及び 85％に達する適当な時間と規定されている．ラグ時間を補正していない場合には，40％又は 85％に最も近い実測点の平均溶出率を比較しても差し支えないが，ラグ時間を補正した場合には，標準製剤の平均溶出率が 40％及び 85％に達する時間を内挿法で求めた時間を比較時点とする．この例では，40.0％の溶出率となる標準製剤の時点 t_{c1} は，たまたま表 3 に 17.0 分と示されている．残る 85％の溶出率となる標準製剤の時点 t_{c2} を式（1）に従って求める．表 3 より，d_A = 85.0％，d_1 = 80.0％，

無断転載禁止

d_2 = 85.7%，t_1 = 44.5 分，t_2 = 52.0 分，であるので，

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

より，85％溶出時点は 51.1 分と計算される．

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

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

が得られる．

手順 5）試験製剤の比較時点における溶出率を求める

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

A-2 規定時間内に標準製剤の平均溶出率が 85％に達しない場合の例

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

手順 1）ラグ時間の計算

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

手順 2）ラグ時間を補正した溶出曲線を得る

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

表 4　個々の標準製剤の溶出率（%）の実測値

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

無断転載禁止

表５　補正測定時間と溶出率

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

手順 3）ラグ時間を補正した個々の製剤の溶出データから平均溶出率を計算する

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

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

表６　平均溶出率を計算するための時間 t_{si} と溶出率

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

無断転載禁止

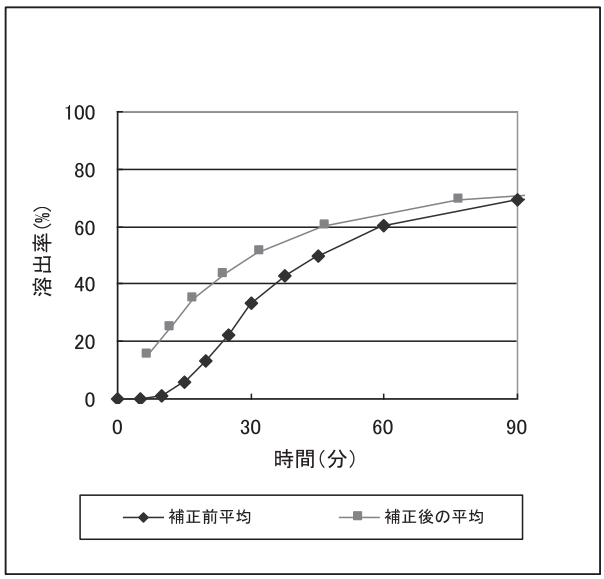


図 4　補正前後の平均溶出曲線

手順 4）溶出挙動の比較時点と溶出率を求める

f2 関数を用いずに平均溶出率で比較する場合の比較時点 t_{ci} は，最終平均溶出率の 2 分の 1 を示す時間，及び，最終試験時間である．最終試験時間の平均溶出率は 75.8% なので，その 2 分の 1 は，37.9% となる．平均溶出率が 37.9% となる時間 t_{s1} を内挿法で求めると，19 分と計算される．

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

手順 5）試験製剤の比較時点における溶出率を求める

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

無断転載禁止

情報BOX—②

東京保険医協会発表のポスターに関する意見書

これまでの経緯

2012年3月頃に東京保険医協会よりジェネリック医薬品についてのポスターが発行されました．しかしながら，弊会としては，その内容に多くの疑問点があると判断し，これまで同協会との間で何回かの意見の交換をいたしました．

以下，東京保険医協会と弊会のやり取りを時系列順にまとめておきます．

2012年3月頃　東京保険医協会ホームページに，ジェネリック医薬品についての院内掲示用ポスター「ジェネリック（後発医薬品）は医師に相談して」が掲載．

2012年3月26日　日本ジェネリック医薬品学会内で，ポスターの内容に対する疑問点とポスターの内容変更または回収を求めた意見書『「ジェネリック（後発医薬品）は医師に相談して」院内掲示用のポスターに対する日本ジェネリック医薬品学会の意見について』を東京保険医協会に送付．

2012年4月16日　東京保険医協会のホームページに，「当協会院内掲示用ポスターに対する貴学会の意見に関する見解について」が，掲載．

2012年6月19日　上記4月16日付の東京保険医協会の見解についても，多くの疑問点が確認されたため，再び『「社団法人日本ジェネリック医薬品学会への返書 (2012.4.16付)」に対する弊会の見解について』を作成し，東京保険医協会に提出．

上記の各意見書，見解等は，弊会のウェブサイトにおいて閲覧ができるようになっておりますが（トップページ「東京保険医協会発表のポスターに関する意見書」を参照），本誌では2012年6月19日付の最新の意見書全文を以下に掲載いたします．

無断転載禁止

平成 24 年 6 月 19 日

東京保険医協会
会長　拝殿　清名　殿

社団法人 日本ジェネリック医薬品学会
代表理事　武藤　正樹

「社団法人日本ジェネリック医薬品学会への返書（2012.4.16 付）」に対する弊会の見解について

拝啓　時下ますますご清祥の段，お慶び申し上げます．

さて，貴会より平成 24 年 4 月 16 日付にてご提出をいただきました，「社団法人日本ジェネリック医薬品学会への返書（2012.4.16 付）」につきまして，弊会としての見解並びに再度のお願い等を，以下に述べさせていただきます．

ご意見並びにご批判等を賜れば幸いに存じ上げます．

敬具

記

I　はじめに

医薬品の品質に関する科学的視点は，科学技術情報の蓄積の中で形成されていきます．具体的な医薬品の承認や製造上，使用上のシステムのレイアウトを構築する上で各国の行政は，その科学的視点をガイドラインや指針の形に表現していきます．この際には，政治的，経済的，文化的な配慮から，科学が弱められる可能性はあります．また，ガイドラインをベースに個々の医薬品の評価を行う際に，適用に甘さやブレが生じる場合も否定は出来ません．また，承認後の製造，供給において種々の原因からトラブルが生じるかも知れません．

医療に供給された医薬品に問題があると「認識」された場合，その原因究明は，「認識」された問題の再発を防ぐために重要，不可欠なことです．しかし，何らかのトラブルの発生が「認識」された場合，その結果をもって，トラブル発生の「認識」を生じさせた医薬品や医薬品群，メーカを全否定することはあまりにも乱暴であり，これは，原因究明を行い，再発を防ぎ，良質の医薬品で治療を受けたいという患者の期待に反するものになります．

先発医薬品とジェネリック医薬品の品質に関連したデータの比較がされますが，それは，あくまで，医療で用いられる「医薬品」としての比較であるべきです．医薬品として求められる実態の範囲外での事項について比較し，「医薬品」として問題であるとの「認識」がされたとした場合，それは，「認識」の対象とされた医薬品に問題があるのではなく，「認識」した方の見識が問われるのが常識的です．また，あるジェネリック医薬品が投与された際に，何らかのトラブルが発生したと「認識」された場合，それを直ちに，ジェネリック医薬品（群）全般の問題によると結論づけることが良くされます．即ち，ジェネリック医薬品という存在によって引き起こされたトラブルと即断されることです．それは短絡的である場合が多いように思われます．原理的には，医薬品群全体に共通する不都合の表現として生じたトラブル，先発医薬品群とジェネリック医薬品群の違いから生じたトラブル，それぞれを背景に，その「認識」されたトラブルは生じます．この場合，あるメーカのジェネリック医薬品が投与された際に生じたと「認識」されたトラブル事象という情報のみからは，どの原因によるのかの結論は，直ちにはつけられないはずです．しかし，我が国の現状では，あるメーカのジェネリック医薬品が投与された際に「認識」されたトラブル事象によって，先発医薬品群とジェネリック医薬品群の違いから生じたトラブルであると即断されている場合が非常に多いのではないかと思っています．私たちは，冷静な科学的な目を向けていく必要があると思っています．

貴協会が出されたポスター「ジェネリック（後発医薬品）は医師に相談して」（以下，「ポスター」[1] を拝見させていただきました．その中で，ジェネリック医薬品が承認され，製造されるシステムに問題があることを中心に問題提示がされておりましたが，それらのご指摘は，医薬品の品質を見る視点が現在の科学技術の到達点から大きくずれたものになっていることを感じました．トラブルの「認識」それ自体の問題です．そのため，私たちは，貴協会の「ポスター」で述べられた事項に対して，平成 24 年 3 月 26 日に提出させていただきました弊会からの意見書[2] において事項毎に，そのお考えの不十分さを指摘させていただきました．科学的に議論を積み上げ深めることを当学会では望んでおり，一つ一つ問題点を煮詰めていきたいと考えているからです．しかし，貴協会が私たちの意見書に対して，平成 24 年 4 月 16 日に出された，「当協会院内掲示用ポスターに対する貴学会の意見に関する見解について」（以下「見解」）[3] には，私たちの指摘に関して具体的に妥当と考えられるのか，異なる見解であるのかについての回答がなされず，別の項目を挙げられるということが目立ち，議論を積み上げて相違点を互いに克服していく姿勢が認められ

無断転載禁止

ず，誠に残念に思います．改めて，貴協会の見解をお聞きしたいと思います．

貴協会の「見解」では，医薬品の品質に関する体系やシステムに関しての考察を深めるというより，ジェネリック医薬品に関して，既に公表されている問題提起論文を引用されることにより，これだけ問題があるのだという形での意見の展開がなされたと思っています．貴協会にて妥当な内容であるとの確認の後にそれらを引用されたと思いますが，それら引用論文・報告に対する私たちの検討・評価では，その多くが「ジェネリック医薬品」としての臨床上の有効性・安全性の問題点を誤って把握しているものであると判断せざるを得ませんでした．その結果，これらの引用された報告・論文をもとに貴協会がなされた『問題があるとの「認識」』自体に，誤認があるのではないかと思っております．そのため，これら引用されています具体的な事例に関しましては引用された章とは関係なく，後半において私たちの検討結果をまとめて述べさせていただきます．

今後，番号順に項目を挙げて述べさせていただきますが，これは，貴協会の「ポスター」に記載されている表現をそのまま引用させていただいており，私たちの表現ではないことを付け加えさせていただきます．

II　医薬品の品質を考えるための基本的な視点

1．新薬（先発医薬品）と「同じ成分，同じ効能か」

貴協会の「ポスター」では，「新薬（先発医薬品）の承認申請では 26 項目のデータチェック．ジェネリックは有効性・安全性は新薬で確認済みなので，安定性・同等性等のみのチェック．だから，副作用のチェックがもれるなどまるまる同一ではありません」と述べられています．

それに対し私たちは，26 項目という数ではなく，「有効成分の物質特許がきれ社会財産となった場合，その物質の基本的な情報は公的に既知の知識となっていますので，ゼロから検討し直すことは必要なく，医薬品として用いるためには，先発医薬品として用いられてきた品質と同等かそれ以上であることが確認すれば良いことになっています．そのために，有効性物質の化学特性，薬理効果，毒性などの基礎情報は，検討対象からは外します．」と述べました．しかし，貴協会の「見解」は，「この点は存じております」とのみ述べられており，検討対象から外すことが妥当であることについて了解されたのか明確ではありません．

「同じ有効成分を同量用いても，製剤の特性が異なると，臨床上の有効性，安全性は異なってくる可能性を有しています．その場合に利用しているのは，比較する両医薬品の血中濃度推移が重なった状態にあれば，例外なく，両製剤の臨床上の有効性，安全性は同等であるという，臨床薬理学の基本原則です．ですから，既存の医薬品にすでに蓄積され存在する有効性，安全性の臨床データは自動的に新規の医薬品の臨床データとして利用できることになります．ジェネリック医薬品と先発医薬品の間で，投与した後の有効成分の血中濃度が重なっているかを確認する試験を，生物学的同等性試験と呼んでいますが，この試験は，薬物動態を明らかにすることを目的とした試験ではなく，実質的には，臨床上の有効性，安全性が両者の間で『同等』であると判断することを目的とした『臨床試験』と位置づけています．」と私たちは述べました．それに対し，貴協会の「見解」では，「生物学的同等性試験は健康成人志願者を対象に行われるものであり，実際の臨床で使用される高齢者や乳幼児などの年齢要件，妊産婦，授乳婦，肝機能障害，腎機能障害などの特殊条件を考慮した試験ではないため，「臨床試験」と同等ではないと考えます．」と述べられています．

私たちは，まず，「比較する両医薬品の血中濃度推移が重なった状態にあれば，例外なく，両製剤の臨床上の有効性，安全性は同等であるという，臨床薬理学の基本原則です．ですから，既存の医薬品にすでに蓄積され存在する有効性，安全性の臨床データは自動的に新規の医薬品の臨床データとして利用できることになります．」という原理を指摘させていただき，その意味から，生物学的同等性試験は，事実上，「臨床試験」の内容を有していると表現させていただきました．「臨床試験」云々はさておき，生物学的同等性試験の持つ意味について，更に，貴協会から問題が提起されていませんので，同意されたと解して良いでしょうか．

「生物学的同等性試験」が健康成人志願者を対象に行われているが，「実際の臨床で使用される高齢者や乳幼児などの年齢要件，妊産婦，授乳婦，肝機能障害，腎機能障害などの特殊条件を考慮した」試験を行うべきであるということが，貴協会の見解であると解しました．

同一の有効成分を同一量含む，異なる製剤間で有効成分の血中濃度推移が重なっているかどうかを検討するのが，生物学的同等性試験です．ジェネリック医薬品の評価で言えば，製剤の機能として血中濃度推移が先発医薬品の示す

無断転載禁止

血中濃度推移と重なるように調整されているかを確認することが目的となります．有効成分が全身循環血中に入ったのちは，有効成分の体内での動きは同一の機構によってコントロールされますので，投与された製剤中の有効成分が全身循環血中に到達するまでの過程において，先発医薬品とジェネリック医薬品の間に違いがあるかを評価することを目的としていることになります．

貴協会がご指摘された「実際の臨床で使用される高齢者や乳幼児などの年齢要件，妊産婦，授乳婦，肝機能障害，腎機能障害などの特殊条件を考慮した被験者」を対象とすべきとは何を想定されているのでしょうか．この分野の従来の研究成果からは，高齢者や乳幼児などの年齢要件，妊産婦，授乳婦，肝機能障害，腎機能障害などの特殊条件によって，製剤間の相対的な評価が異なってくる，即ち健康成人では同等であるが，高齢者では非同等である，あるいは逆に，健康成人では非同等であるが，高齢者では同等であるといった現象とその要因は明らかにされていません．しかしながら，その可能性は否定できません．そこで，我が国のガイドラインでは，投与される患者群が特定されている経口固形製剤については，先発医薬品とジェネリック医薬品の溶出挙動を５つの異なる条件（液性や撹拌強度）で測定し，その条件の一つででも大きく異なることが認められた場合は，健康成人での評価とは異なる評価の可能性が患者群で否定できないとして，生物学的同等性試験は該当する患者群を対象にすると規定しています．一方，広範囲の液性条件においても，両製剤からの溶出挙動が類似している，例えば，両製剤ともある条件では早く溶け，ある条件では遅く溶けるといった場合には，健康成人被験者の消化管条件とは異なる条件にある患者群に投与されても，両者の溶け方は類似することが推定されるため，両者間の関係は健康成人被験者を対象とした試験で十分評価できると考えられています[4]．この考え方は妥当であると私たちは考えています．新規の有効成分が全身循環血中に移行した後の体内動態の違いを検討することとは，全く，状況と目的が異なっています．

私たちは，「先発医薬品でも承認後，製剤の添加剤を変更，あるいは剤形も変更することは多いのですが，その場合も主成分の量は同じで品質も同レベルにしていますので，ジェネリック医薬品と同じく，変更後の医薬品と変更前の医薬品の生物学的同等性が確認された場合には，先に用いていた医薬品の代替医薬品として，用いることができるとされています．先発メーカが，カプセル剤からOD錠などに製剤を変更することはしばしばありますが，ジェネリック医薬品の場合と同様に，添加物の変更であるにも拘わらず，しかも，患者を対象とした所謂，臨床試験データはとられていないにも拘わらず，品質や有効性，安全性に疑問を投げかけることもなく，変更前と同じように患者に投薬されているという現実があります.」と指摘しましたが，この点に関し貴協会は「見解」で応えられていません．先発医薬品も製剤の添加物を変更，あるいは剤形も変更することを行っており，その場合もジェネリック医薬品と同じ方法で承認を得たのちに医療に供給されているという事実に関しては，貴協会は同意されたと解してよいでしょうか．

医薬品添加物についてですが，私たちは，「法律の規定で，添加物は有効成分への薬理作用を示さず無害でなければならないため，添加物を変更したとしてもその効能効果は言うに及ばず副作用においても影響を及ぼすことはありません.」と述べました．それに対し貴協会の「見解」では，医薬品添加物の規定に対し，応えられていません．

一方，貴協会の「見解」では，医薬品添加物に関する言及を避け，「実際の臨床使用において薬効に疑問があったり，後発医薬品独自の副作用例を経験しており,」「薬学者，薬剤師の先生方の中からも後発品の有効性と安全性が生物学的同等性試験のみでは担保されないのではないかという声も聞かれます.」と述べられ，添加物の違いによって，有効性，安全性が異なるかという議論には応えず，ジェネリック医薬品と先発品の有効性，安全性の全般的な議論に向けられています．また，述べられた事例は，医薬品添加物の違いに起因した問題の事例ではないように思います．

それ以降の箇所で報告例や文献をあげられていますが，問題点を整理することなく列挙されているため，これら各事項についての私たちの見解は後段にまとめて述べさせていただくことで，先に進めさせていただきます．

2. ジェネリックの効能に“ばらつき”がある

私たちは，『「新薬と比べるとチェック項目が少ないので，製法などが少し違っている場合がある」とされていますが，これは全くの間違いです．先発医薬品であろうとジェネリック医薬品であろうと全ての医療用医薬品は等しくGMPの基準に合格した工場でのみ製造され，GMPの基準に従って製造管理が行われます．原材料が工場に入る時点から，最終製品が工場を出るところまで，各製造ステップでチェックされ，生データは保存され，定期的な査察の対象とされます．また，同一有効成分を含み同一の効能効果，同一の用法用量の医薬品は製法を同じでなければならないとはされていません．異なっていても，同等の品質を有し同等の有効性，安全性を有する医薬品の製造は十分可能です.』と述べ，貴協会の「ポスター」の間違いを指摘させていただきました．それに対し，「見解」では「新薬と比べるとチェック項目が少ないので，製法などが少し違っている」との表現が誤解を招いたとされています．しかし，

無断転載禁止

後段で，「①ジェネリックは新薬と比べると承認審査のためのチェック項目が少ない，②ジェネリック医薬品は物質特許が切れていても製剤特許や製法特許が残っているため新薬と同一の製剤や製法でない場合が多い」ことが，「効能」のばらつきの要因の一つとされています．

しかし，同じ章の後段で挙げられている例は，製法が異なる医薬品間の有効性・安全性の相違を例示し指摘しているものではないと考えます．

先に私たちは，「同一有効成分を含み同一の効能効果，同一の用法用量の医薬品は製法を同じでなければならないとはされていません．異なっていても，同等の品質を有し同等の有効性，安全性を有する医薬品の製造は十分可能です．」と述べさせて頂いています．仮に製法や製剤に用いる添加物が同一であっても，自動的に同等の品質を有し同等の有効性，安全性を有する医薬品が製造されるとは限りません．均一の品質を保持した医薬品が医療に供給されるよう，GMP の基準に合格した工場でのみ製造され，GMP の基準に従って製造管理が行われます．原材料が工場に入る時点から，最終製品が工場を出るところまで，各製造ステップでチェックされ，生データは保存され，定期的な査察の対象とされます．

他方，製法や製剤に用いる添加物が異なっていても，同等の品質，同等の有効性，安全性を有していることは，原薬や製剤の品質に関する検討内容，製剤の生物学的同等性によって確認され，更に，製剤の製造工程を明示することにより製造工程の管理も審査の対象となっています．このように，トータルなシステムとして医薬品の同等の品質，同等の有効性，安全性を確保・維持しようとしています．そのため，製法や添加物の変更は，先発医薬品でもジェネリック医薬品でも行って良いことになっています．

貴協会におかれましては，それでも製法が同一でないと臨床上，同等である医薬品は製造できないとお考えでしょうか．

この章の後段は，「効能にばらつきがある」例を挙げられていますが，それらの例が，「①ジェネリックは新薬と比べると承認審査のためのチェック項目が少ない，②ジェネリック医薬品は物質特許が切れていても製剤特許や製法特許が残っているため新薬と同一の製剤や製法でない場合が多い」ことと対応した事例ではないように思います．この章では，製法の違いと医薬品の品質，有効性・安全性に関する言及に留めたいと思います．例示された内容に関しては，後段でまとめて，私たちの見解を述べさせていただきたいと思います．

尚，貴協会が「見解」で「効能」として表現されている内容は，効能ではなく「効果」ではないかと推察いたします．そのため，効能は効果と読み替えて，意見を述べさせていただいております．

3. ジェネリックの効能格差は最大 40%

貴協会が「ポスター」で，先発医薬品では効能格差が＋5%～－5%の範囲と述べられておられることに関し，「何を想定しておられるのか不明です．主成分の含量巾のことでしょうか．そうであればジェネリック医薬品も先発医薬品も同じです．」と述べました．この点に関し，「見解」には回答がありません．

私たちは，「信頼区間の両端の値は，測定値の平均値（両製剤間の差，あるいは両製剤間の比）を中心に，両側，誤差に約 1.7–1.9 付近の値をかけた値（この値が大きくなるほど，測定値の平均値の信頼性は小さいことになります）を拡げた値（実際には平均値にマイナスあるいはプラスした値）にしています．この方法で 80–125%（あるいは，差として表現した場合は－20%から＋20%）の範囲に入るためには，実質，製剤間の平均値の差（絶対値）は 3–4%以下ぐらいに抑えられていないと合格しないことが，実際のデータでも確認されています．また，差として－20%から＋20%の範囲内ということは，ジェネリック医薬品だけが最大 40%違っても良いと言うことではあり得ません．標準医薬品（先発医薬品）を基準に，ジェネリック医薬品が取り得る範囲は 20%以内でなければならないとしていますので，ジェネリック医薬品が 40%も動けば信頼区間からはみ出してしまいます．」として，有効成分の血中濃度について最大 40%の差を認めた基準でないことを述べました．これに対する貴協会のお考えが，「見解」では述べられていません．

私たちは，「先発医薬品に処方変更が実施された場合も，ジェネリック医薬品と同じく血中濃度のパラメータ値の差の平均値の 90%信頼区間が－20%～＋20%，比で表現した場合には 80–125%に収まることが確認された場合に承認されています．」と述べ，先発医薬品についても該当する医薬品については同一のガイドラインに準拠して生物学的同等性を確認しており，ジェネリック医薬品のみの規定ではないと述べました．先発医薬品であっても添加物が変更されると言うことは製法も変更されることになります．製造工程も変わり，製品管理も変わりますので，医薬品としての品質，有効性・安全性が変化する可能性があります．しかし，それらの心配に対しては，既に述べてきましたように，原薬や製剤の品質に関する検討内容，製剤の生物学的同等性によって確認され，更に，製剤の製造工程情報をもメーカから求めることにより製造工程の管理も審査の対象となっています．このように，トータルなシステムと

無断転載禁止

して医薬品の同等の品質，同等の有効性，安全性を確保・維持しようとしています．

貴協会の見解である，製法，添加物が変わることは認められない，生物学的同等性試験が不十分であるとされる場合は，先発医薬品の該当する医薬品も同様の問題点を有するとの主張になるのではないかと思っています．先発医薬品企業が，先発医薬品の添加物を一部変更した医薬品，剤形の異なる医薬品，含量が異なる医薬品があらたに開発する場合でも，ジェネリック医薬品が開発される際に求められる試験項目だけで審査され承認された後に，それら医薬品を医療の場に提供しています．しかし，貴協会はこのように同じ制度，システムで承認されている先発医薬品に関しては問題点を指摘されておらず，例示もされていません．一貫して貴協会は，ジェネリック医薬品が承認されるシステムが医薬品の有効性・安全性を確認するシステムとして不十分であると主張されていますが，同様の基準に基づき承認されている先発医薬品で，添加物を一部変更した医薬品，剤形の異なる医薬品，含量が異なる医薬品については，全く問題がないというご認識であるならば，承認や製造のシステムに原因を求められてきた貴協会の認識に誤りがあったのではないかと思いますが，いかがでしょうか．

生物学的同等性試験の方法や評価基準は基本的には世界共通です．ですから，生物学的同等性試験に合格した医薬品の先発医薬品との差はどの国においても同程度になる背景を有しています．ご指摘のように，米国でのデータではCmax（最高血中濃度）で平均4.35%，AUC（血中濃度時間曲線下面積）で平均3.56%であると報告されています[5]．我が国では，Cmaxで平均4.61%，AUCで平均3.87%となっていると報告されています[6]．また，日本ジェネリック医薬品学会では，学会誌「ジェネリック研究」の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において，個々の被験者の血中濃度も含めた試験の結果を掲載し，また，ジェネリック医薬品情報検索システムによって情報提供を行っています[7]．また，日本ジェネリック製薬協会でも情報提供システムによる情報の提供を行っております[8]し，各都道府県の薬剤師会，ジェネリック医薬品使用促進協議会でもジェネリック医薬品の情報収集や情報提供を行っています．それらでは，平均値だけでなくそのばらつき度を表す統計情報も入れるなど，情報提供の体制整備が進んでいます．身近の薬剤師と連絡を密にしていただければ，より的確な我が国の情報が届くと思います．

貴協会では「解熱鎮痛剤を後発品に変更したところ効果が明らかに低下したという実臨床の経験をもつ」と述べられています．しかし，残念ながら公開されていないようです．それらのデータを公開していただくことが，ジェネリック医薬品の問題点を解明する糸口になります．また，独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下，PMDA），ジェネリック医薬品品質検討委員会（以下，「検討会」）などの言及がされていますが，貴協会がそれら組織に対し，是非，情報を提供していただきたいと願います．

ここまでが，貴協会のポスターが原則的な事項についての誤解が有るのではないかと指摘させていただいた内容のうちで，今回の「見解」で触れられていない点です．それぞれに，貴協会の見解をお聞かせ下さい．

III 「見解」において例示されている個別の事例，報告についての私たちの考え

貴協会がジェネリック医薬品の有効性・安全性に問題があるとされる根拠は，今回例示された報告，論文に置かれていると解しました．医薬品の承認要件や製造条件はともかく，具体的に問題点が出ているではないかというご指摘が，貴協会のお考えかと推察いたします．冒頭でも述べましたが，貴協会の見解の根拠として引用されている，それら報告，論文は貴協会でも十分，科学的にも吟味されたものを提示されたと解し，私たちの見解を述べさせていただきます．また，厚労省の委託を受けて，国立医薬品食品衛生研究所が，「検討会」を立ち上げ，我が国のジェネリック医薬品の品質上の問題点について検討をおこなっています[9]．その結果も公表されておりますし，貴協会の「見解」でも，「検討会」の活動は評価されていますので，私たちの見解を述べる際にも，それらの情報も参考に述べさせていただきます．

In Vitro 試験結果

医療に提供される医薬品の臨床上の有効性・安全性の評価についてですが，開発段階，研究段階で予備検討としてin vitro試験を用いることは行われますが，最終的に医療に供給される，あるいは，すでに供給されている医薬品についての評価にin vitro試験結果を用いることは，そのin vitro試験結果が臨床上の有効性・安全性と対応していることがデータなどによって裏付けされていなければ用いていません．

球形吸着炭の例が，バイオアベイラビリティに関連した引用で記載されていますが[10]，この章の例として挙げることは妥当でないと考えます．球形吸着炭は吸収されて全身循環血中に移行し，効果を示す医薬品ではありませんので，

無断転載禁止

血中薬物濃度によるバイオアベイラビリティは測定できず，血中濃度測定値で推定されるバイオアベイラビリティの議論はできない医薬品です．そのため，投与後の血中に存在する尿毒素物質の低下という薬力学的な指標及び動物を用いた有効性評価試験により，有効性が同等であることを評価しています．引用されています研究報告では，in vitro 条件でモデル物質の吸着性の比較を行っているだけであり，ヒトを対象とした，あるいはモデル動物を用いた薬力学的な指標による評価は行なわれていません．先発医薬品とジェネリック医薬品の in vitro 条件で銘柄間に吸着性に差異があったとしているのみです．

私たちは以下のように考えております．先に述べましたように，in vitro 試験データのみでは医薬品の有効性や安全性に差異があるかまで言及できません．該当する医薬品の品質を維持し，評価するための試験条件での吸着性は先発医薬品，ジェネリック医薬品ともに規格内であり，この報告内容が臨床上の有効性に反映することを裏付けするデータは報告されていません．また，著者が吸着性を検討している試験条件や吸着性を測定しているモデル物質に関しても，その妥当性には検討の余地があると考えています．これらのことから，このデータのみから臨床上の有効性，安全性に問題があるとすることはできないと考えています．臨床データ報告は他の研究者によって報告されていますが，統計上の有意差は認められる場合もない場合もあり，有意差が認められた場合にもその臨床上の重要性が明確でなく結論が出されない状況です．「検討会」ワーキンググループでは更に詳細な検討を行うことにし，現在，検討中となっていること[9]は，妥当なことであると考えます．

非イオン性造影剤イオパミドールの例が記載されています[11]．不純物を高速液体クロマトグラフィーや薄層クロマトグラフィーで検討されている場合，展開溶媒の組成によって検出されなかったり検出されたりします．そのため，複数の溶媒で検討することが求められています．それらの基礎検討の上に，不純物の上限を決めるための試験法とその規格が決定されています．そのため，規格試験法でない条件で異なる不純物が検出されたこと[12]は特に目新しいものではないと考えます．

原薬および製剤中に存在する未知の不純物に対しては，先発医薬品，ジェネリック医薬品のどちらであっても必ず「毒性試験」を行うとすることは，一見正しいように見えますが，非科学的で不合理な意見と思います．ICH（日米EU 医薬品規制調和国際会議）において長い期間をかけた検討の結果，原薬又は製剤の不純物試験のあり方について合意されました．報告が必要とされる閾値，構造決定が必要とされる閾値，安全性の確認が必要とされる閾値を規定しています．それぞれの閾値より低い濃度の不純物は仮に未知物質であっても該当する報告や安全性の確認は，原則，不要とされています．この基準は日米 EU の合意事項として我が国でもガイドラインとして実施されており，先発医薬品およびジェネリック医薬品の審査において使用されています．この基準に従って検討され妥当とされた場合に承認を受けています．この基準の示す考え方は妥当であると私たちも判断しております．しかし，閾値が妥当かどうかは注意深く見ていく必要があると考えます．このガイドラインの見直しを提案するのであれば，それを裏付ける具体的なデータが必要ですが，言葉の上だけで「検討が必要」と述べられていても，科学的ではありません．その点から見ますと，貴協会が引用されていますイオパミドールの報告例は，基準の許容内における不純物の事象であり，その事象だけが報告されており，異なる不純物が特に副作用などを引き起こしていることを推察させるデータはこの論文中には示されていません．その点では，ジェネリック医薬品としての具体的な問題を提示している報告ではないと，私たちは判断しました．尚，イオパミドール注射剤の不純物については「検討会」で検討対象に挙げられ，第 4 回会議で報告されています．全ての医薬品が規格内であったとされています．

ファモチジン注射剤の「溶出試験」によってジェネリック医薬品に有意に夾雑物が多いことの報告[13]が引用されていますが，溶出試験によって夾雑物を検出する，あるいは，量を測定することは致しませんし，また，夾雑物が存在することで薬物の血中濃度が異なることの可能性を述べている報告ではありませんので，貴協会が取り違えられ，引用の目的と箇所が間違っているのではないかと思われます．先に述べさせていただいた製剤中の不純物の種類と量が異なることの例として挙げられるべき例と思います．医薬品の有効性，安全性に関する指摘として見た場合，不純物は 0.1% 未満で規格内であることは，論文の著者も認めていますが，「極めて微量であるため，臨床上どのような影響を及ぼすか未知である．しかし，アナフィラキシー作用は，繰り返し投与において極微量でも惹起される可能性があることを考慮すると，微量といっても看過すべきでないと考える.」と議論しています．しかし，私たちは，ジェネリック医薬品が医薬品として問題であることを具体的に指摘している論文ではないと考えました．その理由は，すでに述べさせていただいています．

セファゾリンナトリウム注射剤中の類縁物質が原因でのアナフィラクシーショックの症例[14]が引用されています．この例も生物学的同等性を対象とした文献では有りません．貴協会が引用されています「検討会」の第 2 回資料に後発医薬品注射剤における純度試験結果が報告されております．平成 16 年 9 月から平成 19 年 8 月までの期間において文献により注射剤の不純物に関する指摘がされた有効成分を対象に行われております．その中に貴協会が例示されましたセファゾリンナトリウム注射剤の純度試験の結果も報告されており，先発医薬品とは異なる類縁物質がジェ

無断転載禁止

ネリック医薬品には不純物として認められていましたが，不純物の規格内の濃度であったとされています．例え規格内であっても不純物によってアナフィラクシーショックが発現する可能性は低頻度であってもあることは，医療に従事する者であれば誰もが認識していると思います．発現した1症例があることをもってジェネリック医薬品に問題があると結論づけることはできないと考えます．なお，その後のフォローでは更に同一の医薬品でアナフィラクシーショックが多く発現しているとの報告は行われておりません．

溶出試験についての報告を引用されています．先にも述べましたがin vitro試験を先発医薬品とジェネリック医薬品の臨床上の有効性・安全性の同等性の最終的な評価に用いることは，そのin vitro試験結果が臨床上の有効性・安全性と対応することが確認されていない限り行いません．溶出試験データは，原則，臨床上の有効性・安全性と対応しないことが確認されていますので，生物学同等性の評価は，ヒトを対象として血中濃度を指標に評価を行っています．逆にいいますと，先発医薬品とジェネリック医薬品のin vitroにおける溶出性が異なったとしても，実際にヒトに投与したときのバイオアベイラビリティが同等であれば，そのジェネリック医薬品は同等と判定されます．この場合，in vitroにおける溶出性の差はバイオアベイラビリティに影響する差ではないと理解されます．一方，生物学的同等性ガイドラインでは，非常に限定した条件でヒト試験の免除が可能かの判断に使っています．例えば，既承認の医薬品（先発医薬品，ジェネリック医薬品）の添加物を変更した医薬品が開発される場合，バイオアベイラビリティの変化が想定されない非常に狭い範囲内で変更する場合には，in vitro溶出速度を多条件で測定しても変化していないとの確認の元に，ヒト試験の免除を行っています[4]．

もう一つの溶出試験法の利用があります．それは，該当する一つの医薬品に限定し，製造されたロット毎の有効性・安全性の同等性を担保するための溶出試験です．その場合には，その医薬品の有効性・安全性が確保できるとのデータに基づいて溶出試験法とその規格値が決められています．そのため，個々の医薬品毎に溶出試験法と規格値は決定されます．

以上，まとめますと，臨床上の有効性，安全性との対応性が明確でない試験条件で行われた溶出試験法では，測定された溶出速度が先発医薬品と異なっていることだけでは，臨床上の有効性，安全性に対する問題提起になりません．そのため，臨床上の有効性，安全性との対応性が明確でない溶出試験法によるデータが報告されても，直ちに，臨床上の有効性などへの問題提起としては評価できないということになります．このような報告例は多くあり，引用には注意深い検討が必要であると考えています．

貴協会が引用された溶出試験の報告[15]は，医療用医薬品の品質再評価事業の開始後4年目に公表された報告で，取り上げられているロキソプロフェンナトリウム（「検討会」第4回会議で溶出挙動が報告），シメチジン（「検討会」第5回会議で溶出挙動が報告），塩酸ジルチアゼムはいずれも品質再評価結果通知が1999年に出されており，実際に試験に用いられた製剤は，その当時には品質再評価に対応した製剤ではない可能性が考えられます．実際に，「検討会」での試験結果と比較しますと，ロキソプロフェンナトリウムで指摘されているような15分時点での溶出性の低い製剤は現在見いだされていません．また，この報告中では，品質再評価の際に標準製剤とされた先発医薬品の溶出挙動に言及されていませんが，場合によっては，先発医薬品製剤の溶出挙動が品質再評価の標準製剤の溶出挙動から変化している場合があり，特にシメチジンにおいては，先発製剤の溶出が遅くなっている傾向があります．同様の傾向は「検討会」での試験結果からも示されており，標準製剤に合わせているジェネリック医薬品の溶出が早いのは当然の現象であると言えます．従って，溶出挙動の比較検討には，個々の製剤の過去の履歴を適切に捉えなければ意味が無く，慎重な評価が必要であると考えています．

また，品質の再評価に用いられたin vitro溶出試験法は再評価に当たってのヒト試験の免除の可否の判断に用いられており，この試験法により測定された溶出速度が類似していることを生物学的同等性の判定基準にしているわけではありません．

このように，過去にデータが存在していたとしても，その後，品質の再評価がなされ，現在医療に提供されている該当する医薬品は再評価が行われた後の医薬品であります．

PMDAへの報告事例

PMDAへの相談件数が示されていますが，これは，「検討会」で報告，検討されたデータだと思います．平成19年度以降，現在まで，「検討会」では我が国においてジェネリック医薬品に問題があると指摘された報告について，その内容を吟味し専門的な視点から問題点を見いだす努力が行なわれていると，私たちは評価しています．個別の事例の内，更に検討を加えるべき事項が抽出されています．見かけの件数の数字のみから不安だと表現されることだけでは建設的ではありません．一つ一つの問題点の原因を明らかにすることに取り組み，貴協会も，また，ジェネリック医薬品が不安なく使用できる体制作りにも参加していただきたいと願います．

無断転載禁止

平成 19 年度に PMDA への相談の対象となった医薬品を貴協会ではあげられていますが，その後の対応ができたものにつきましては，その情報を述べさせていただきます．

お薬相談窓口の事例は，「検討会」で検討され，品質の確認が必要とされた場合には実際の品質試験を行うような対応が取られています．しかし，大半は，薬の投与されている状態がはっきりせず，必ずしもジェネリック医薬品の品質の問題ではなく，病気の状態などその他の要因による部分が大きいと考えられる場合も多々あり，残念ながら，解明に有用な情報とはなっていません．

貴協会が挙げておられます相談の内容は，過去 8 回開催された「検討会」のうち，第 1 回の「検討会」に提出されたお薬相談の内容のみですが，既に述べましたような情報の限界から，これらの内容を基に実際の試験検討を行なうということはされていません．ただし，「検討会」では，ジェネリック医薬品の品質に関わる学術論文の精査も行っており，それらの情報を加味して，挙げられた医薬品のうち，有効性の相談で挙げられている，ロキソプロフェン（第 4 回会議で溶出挙動が報告），バルプロ酸ナトリウム（第 7 回会議で溶出挙動が報告），グリクラジド（第 7 回会議で溶出挙動が報告），有害事象が疑われる事例としてあげられている，グリベンクラミド（第 7 回会議で溶出挙動が報告），塩酸チクロピジン（第 5 回会議で溶出挙動が報告），ニトレンジピン（第 7 回会議で溶出挙動が報告）につきましては，医療に提供されている全銘柄のジェネリック医薬品の溶出性のプロファイルを多条件の液性で測定し，先発製剤あるいは医療用医薬品品質情報集の標準製剤の溶出プロファイルと比較しています．その結果，先発医薬品と各銘柄のジェネリック医薬品間の溶出挙動の類似性が確認されています．各々の医薬品の品質規格試験には合格していること，経口固形医薬品の品質再評価におけるデータと一致していることから，品質の面からは問題がないと結論されています．また，ボグリボースに関しましては，厚労省監視指導麻薬対策課のジェネリック医薬品推進の一環として行われている「後発医薬品品質確保対策事業」と関連して検討が行なわれ，ジェネリック医薬品の品質の確認が行なわれています（平成 20 年度報告書[16]）．ボグリボースは溶出性に pH 依存性が無く，溶出の速い製剤であるため，この試験結果から，すべてのジェネリック医薬品での溶出性の類似が読み取れます．

このように，貴協会が引用されました平成 19 年度の PMDA お薬相談に寄せられた医薬品だけでなく，それ以外にも，収集された報告内容だけでは有効性，安全性についての関連性が明確に出来ない事例でも，該当する医薬品について，品質の点からの調査を行い，品質の面では問題のないことを確認する作業が行われ，問題指摘に対する対応が進められております．平成 19 年度の情報だけを引用されるのでなく，その後の継続的な「検討会」での検討の結果をフォローしていただき，解決できている医薬品名とその事項については紹介していただくことが，「きちんとした GE メーカの医薬品はむしろ使用を促進すべき」とされる貴協会のスタンスからすると良いのではないかと思います．このように，過去に問題が指摘されている事例を，現在も問題があるかのような表現で述べられるのは適切でないのでないでしょうか．

有効性・安全性の評価

「単一報告のため評価できないなどとしている事例も多いことは，事例収集分析の点ではさらに踏み込んだ対応が求められると思われます．」と「検討会」の取り組みについての問題点を貴協会は「見解」で指摘されています．ご指摘のように，まさに，このようなデータのみでは解明が進まないのが実情だと思います．貴協会に情報提供をお願いしています「貴協会での解熱鎮痛剤の実臨床例」は，同様のデータでないことを願います．それでも，「検討会」では，品質の確認をおこなうことが，解明の一助になるとして，必要とされた場合には，医療に提供されている同一有効成分を含む全銘柄の医薬品を対象に品質試験を行うような対応が取られてきています．

医薬品の品質や有効性や安全性の報告例から，その原因を明らかにしていくためには，まず，対象となる医薬品の企業名は最低記載されていなければならないと考えています．全ての事象がジェネリック医薬品固有の問題とされる傾向が有りますが，それは科学的ではないと考えます．ジェネリック医薬品という共通した固有の要因なのか，個々の医薬品としての特定される要因によるものなのかを，まず，見極めることが肝心です．そのためには，まず，対象となる医薬品の名前も含め，基礎情報が明らかにされることが不可欠の条件であると考えます．

効果の変化，副作用の発現をもたらす要因は，一般に，医薬品に起因する場合，病態変化に起因する場合，プラセボ（あるいは，ノセボ）効果に起因する場合，その他の要因である場合などを挙げることができます．しかし，私たちの考察の対象は，生じた効果の変化，副作用の発現が医薬品要因によるかどうかの解明です．単発の症例報告では，病態変化の要因，プラセボ（ノセボ）効果の要因，その他の要因を考察において除去して，医薬品要因のみを抽出することはできません．そのため，有効成分あるいは添加物が有している特有の作用が認められない限り医薬品によると規定できないことが大半です．望ましいのは並行 2 群比較を行うことです．単発症例を対象とする場合には，先発医薬品と特定の銘柄のジェネリック医薬品の使用の際の有効性や副作用に関するデータを多数例収集し，それぞれの使用母数に対する比率で検討する場合には，病態変化要因，プラセボ効果要因，その他の要因につきましては比較の

無断転載禁止

際に，限界はありますが，おおよそ消去できます．従って，単発症例報告に留めず，先発医薬品という対照を置きながら，症例母数を把握することを前提に症例数を収集することが必要です．そうしませんと，いつまでも，不安である，いや，大丈夫であるとの水掛け論になってしまいます．

貴協会として，ジェネリック医薬品が安心して使用できることには異論がないというお考えを「見解」で述べられていますので，是非，以上述べました学術的，科学的な評価研究に取り組まれ，積極的に，効果の変化，副作用の発現症例の背景の解明に取り組まれることを提案させていただきます．日本ジェネリック医薬品学会としましても是非共同での取り組みができればと思っており，それが実現すれば，まさに国民の利益にもかなうことではないかと考えます．

「強力ネオミノファーゲンＣで先発品から後発品に切り替えたところ症状が悪化した」との報告を引用されています．

まず，引用されている文献が間違っていることを指摘させていただきます．正しい文献を示させていただきます[17]．

この報告は他の報告と異なり，先発医薬品とジェネリック医薬品がそれぞれ並行的に投与される，いわゆる並行２群比較を前向き試験として行われた結果が報告されており，信頼性の高い研究報告と思います．しかし，残念なことに，ジェネリック医薬品名が記載されていません．

私たちは，該当する研究が行われた背景を販売している企業に聞きました．比較研究に用いられた先発品とジェネリック医薬品の試料の主要有効成分量が，短期間ですが，異なっていた状況で行われたことが分かりました．先発医薬品の品質規格試験法が変更，改良され，事実上，有効成分量が多くなり，一方，ジェネリック医薬品には同様の対応をとることが求められていた時期に行われた研究であると推定できます．そのため，この例は注射剤に生物学的同等性試験を行わなくてよいという原理への問題提起とはなってはいませんし，ジェネリック医薬品の問題点を指摘している報告でもないと考えます．現在では，先発医薬品とジェネリック医薬品は同等の品質規格試験法で有効成分量も含め，その品質は確認されており，問題はない医薬品と考えます．

製剤機能の評価

「安定性について，後発品の安定性試験は加速試験のみでよいとなっています．……長期安定性や，包装から取り出してより苛酷な条件での評価（先発品には求められる苛酷試験）での安定性に関するデータが後発品にも求められると考えます．」と述べられています．

有効成分が新規の物質である場合，原薬が分解する機構や生成する分解物といった基本情報を収集するために，原薬を対象に温度，湿度，光，液性など幅広く苛酷な条件で分解させデータを収集する試験が必要となります．この目的のための試験を苛酷試験と呼んでいます．更に医薬品が通常保存される条件から考えて，やや苛酷な条件（加速試験），ほぼ標準的な条件（長期保存試験）での検討を加え，原薬の安定性に関する総合的なプロファイルの把握を行います．

原薬は製剤化されて医療に提供されますので，製剤中の有効成分，製剤の諸性状や機能の安定性の情報も収集します．この場合には，試験対象は医療に提供される容器，包装の形態にあるものとされ，試験条件は，ほぼ標準的な条件（長期保存試験），やや苛酷な条件（加速試験）であり，これらの情報から医薬品の保存条件，有効期限が設定されます．長期保存試験は通常，有効期間を通して行い，データを収集するとされていますが，承認申請時には最低でも１年までのデータは必要とされています．加速試験条件６ヶ月の熱エネルギーはおおよそ，長期保存条件３年の熱エネルギーに相当するとされており，有効期間の設定はやや過酷な条件でのデータをもとに予測的に設定され，承認後も長期保存試験を継続することによって，設定した有効期間の妥当性の検証を行っています．開発においては，製剤の添加物の種類や量の最終的な完成は開発の最終段階になるケースが多いのが現状です．その時点から有効期間を通して，長期保存試験を行うことになりますと，そのためだけに開発が２年，３年遅れることになります．そこで，やや過酷な条件での試験結果から推定することで承認し，その後，検証するという方法を採っています．

ジェネリック医薬品においては，やや苛酷な条件（加速試験）でのデータによって有効期間を設定し，承認申請を行いますが，この状態は，先発医薬品の申請時の条件と似通っています．長期保存試験データは申請時に必要なデータとはなっていませんが，長期保存試験も先発医薬品の場合と同様に，同時に行い，長期保存性を確認することが，厚労省の指導で行われています．

医薬品製剤中の有効成分の安定性の推定にくらべ，製剤特性の推定精度は相対的には低いと指摘されています．どちらにしても，製造された医薬品製剤の有効期間を通した品質のモニターが必要とされています．品質が原因で自主回収された医薬品は，先発医薬品とジェネリック医薬品はほぼ件数が同じになっており，ジェネリック医薬品だからという事象は起こっていないと思っています[18]．注意深く見守り，医薬品製剤として安定性の問題点をフォローしていくことは，先発医薬品，ジェネリック医薬品ともに必要と思います．

無断転載禁止

貴協会が述べられています製剤の非包装状態条件での安定性試験（苛酷試験）は，先発医薬品の承認申請時においても必ずしも求められていません，ICH の安定性ガイドラインには製剤の過酷試験の記載はありません．その実施は，包装形態の検討を行う際に取得したデータであると考えられます．また，光に直接的に製剤を暴露させる光安定性や特殊な製剤についてその特性の変化を調査するための試験も，苛酷試験と呼ばれ，状況に応じて行うことが求められています．

包装から取り出してより苛酷な条件での評価（苛酷試験）が先発医薬品ではすべて求められているように記載されていますが，それは正しくありません．我が国では，新薬では過酷条件での安定性試験が実施されている例は多いのですが，上で述べましたように，医薬品の特性に対応して，ケースバイケースで検討することになっております．

注射剤，徐放剤，外用剤

「生物学的同等性が不要とされたり，評価として十分でないと思われる注射剤，徐放性剤，外用剤などで先発品と後発品では治療安全域が異なる可能性が指摘されている」と述べられています．

「治療安全域が異なる」とは何を指されているのか不明な表現です．

注射剤について生物学的同等性試験が免除されるのは，正確には，静脈内に水溶液として投与する注射剤です．この場合，用法通り静脈内に投与されれば，血中の薬物濃度は重ならない理由がないため，改めて血中濃度が重なることを確認する必要は全くありません．この原理を貴協会は認められないような表現になっていますが，貴協会のお考えを聞かせていただきたいと思います．

貴協会が，この原理に対し「しかしながら現実には，…」と述べられていますが，原理は正しいとされるなら，個別の医薬品にその原理を崩す別の理由が存在することを考察することになります．一方，原理が正しくなく，そのために問題が出ているとされるなら，科学研究の上に作り上げられ，広く受け入れられている原理を覆すことになりますので，幅広い科学的な検討，議論を呼び起こさなければなりません．

現実としてあげられている一つ目の例は，ファモチジン注射剤の例，二つ目の例として，「強力ネオミノファーゲン C で先発品から後発品に切り替えたところ症状が悪化した」報告，三つ目の例として，セファゾリンナトリウム注射剤中の類縁物質が原因でのアナフィラクシーショックの症例です．注射剤のこれらの問題点が，生物学的同等性試験を行っていないことにより発現していると述べられていますが，詳しい評価は，別な章で述べましたので，参照下さい．

腸溶性製剤，徐放性製剤に関して，言及されていますが，貴協会がこれによって何を言及されようとされているのか良く理解できません．

引用において「腸溶性製剤は消化管内移行による pH の変動に伴って変化するため，試験液の pH が一定である溶出試験のみで同等性を評価することはできず」[19] とされていますが，私たちもその通りだと思います．だからこそ，溶出試験では生物学的同等性の評価は行えないと理解しています．

また，続けて，同一引用文献の「添加剤の違いに注目して，薬剤の崩壊，溶解，吸収過程に及ぼす影響を検討し，正しく評価することが要求されますと述べています」を引用されています．総論的には，私たちも全く同じ見解です．具体的には臨床評価としてそれらの影響をどのような手段で評価しようとお考えでしょうか．貴協会が引用をされてきました in vitro 試験結果ではジェネリック医薬品の評価を行うことは困難だと考えます．貴協会は，この言質によって生物学的同等性試験の何を批判され，何を提案されようとされているのでしょうか．

また，「メーカー公表のデータのみでは先発品との同等性を正確に判断することができないこともあり，情報不足であると指摘しています．」とされていますが，どの情報が不足していると言うのでしょうか．

また，情報を補う方法として「検討会」の活動は高く評価されていると理解して良いでしょうか．それならば，貴協会が例示されました問題提起の大半は「検討会」の検討対象となり，すでにかなりの問題が解消していると考えますが，いかがでしょうか．

経皮吸収型 β 2 刺激薬について，「……そのため，現行品ではツロブテロールを結晶化するとともに，膏体の厚みを薄くするなどの工夫がなされています．したがってジェネリック貼付剤には「皮膚の刺激試験」，特に経時変化させて劣化させたものの安全性試験が求められ，「含量均一性に関する試験」も必要と思われます」と述べられています．この文脈からは，申し訳ないのですが，前段の先発医薬品の製剤工夫のご説明と，後段で「皮膚の刺激試験」，経時変化させて劣化させたものの安全性試験，「含量均一性に関する試験」が必要とされる関連性が読み取れません．ご説明下さい．

また，「含量均一性に関する試験」は，先発医薬品，ジェネリック医薬品共通に基本的な試験の一つとなっております．また，当該医薬品についても販売している企業に確認しましたが，当然のことながら，行っています．どのよ

無断転載禁止

うな資料で行っていないとされたのでしょうか．お教え下さい．
「経時変化させて劣化させたものの安全性試験」は何をお考えでしょうか．ガイドラインでは，生成した分解物が未知で有る場合には，安全性試験データも必要となるケースがあることは，別の箇所で説明しております．しかし，閾値内の極わずかな量である場合には，ケースによっては検討が必要ないと考えます．貴協会がどのような状況の下で「安全性試験」が必要と述べられているのか不明です．見解をお聞かせ下さい．

「皮膚の刺激試験」はジェネリック医薬品に求める試験項目には入っていません．しかし，ヒトを対象とした生物学的同等性試験実施時の情報等により，事実上，刺激性のデータは収集されています．

「点眼剤は防腐剤に塩酸ベンザルコニウムを用いるかパラベンを用いるか，またその濃度により防腐効果や安定性，刺激性が異なることが報告されています．」と述べられています．防腐剤に用いられている塩酸ベンザルコニウム，パラベンの防腐効果，刺激性は既知であり，製剤に添加できる最大濃度も過去の実績を基に制限されています．従って，若干の刺激性はあるものの医薬品の有効性には影響が無く，その保存剤としての有用性の方が勝ると言う考え方で，添加剤としての使用が認められています．しかも，有効成分に対する安定性の影響は，必ず検討されます．この2防腐剤についてあげられている特性に違いがあることも公知です．ジェネリック医薬品の何を提起されようとしているのでしょうか．ご指摘される意図のご説明をお願いいたします．

不純物の臨床試験

「先発品も当然不純物を含んでいますが「臨床試験」により不純物を含んだ製品としての有効性・安全性が確認されています．」と述べられていますが，不純物が医薬品中に存在が許容される量は有効成分の1日投与量や不純物の固有の作用強度によって異なりますが，不純物量はわずかな量に抑えられています．そのため，「臨床試験」によって不純物の安全性も同時に確認しているとは言えません．「臨床試験」しているから検討したことになっているとするのは，過大評価だと思います．
不純物の安全性を確認するためには，不純物のみを取り出し，安全性を確認することが必要です．不純物には作用の強弱が当然ありますので，どのような不純物でも未知であれば安全性の確認試験をしなければならないとするのは，不合理です．そこで，未知の不純物が存在していることの報告，未知不純物の構造の決定，未知不純物の安全性の調査のそれぞれを行なわなければならない不純物の最大含有量を世界共通のルールとして決定し，その閾値を超えた原薬，製剤を医薬品とする場合には，それぞれ該当する項目の行為を実施し，その結果や他の検討結果をもとに各医薬品に含んでも良い最大量を純度試験規格値として決めなければならないとしています．

「後発品も溶出試験が不要とされる注射剤や外用薬，徐放剤など」と述べられていますが，間違った記述だと思います．おそらく，貴協会が意図されていることを推察しますと，「溶出試験」は「生物学的同等性試験」の間違いではないでしょうか．また，このくくりに外用剤，徐放剤が入れられていることも間違いではないでしょうか．外用剤，徐放剤は当然，生物学的同等性試験で臨床上の有効性，安全性が同等であることを確認しております．

米国の実情

私たちが，我が国のガイドラインが世界的水準に従っていると述べたことに対し，「米国では「後発品と先発品は必ずしも同等でない」との認識に基づき，FDA（米国食品医薬品局）が「承認医薬品と治療同等性評価」（オレンジブック）で後発品のランク付けを行っており，」と述べられ，このようなことを行っていないことが，我が国で問題が生じる要因であるかのように述べられています．それぞれの国で実施している方策はその国の実情と歴史的経緯を背景に出されています．我が国の視点だけで外国の文書を読むと読み間違うことがよく有ります．
米国では薬剤師による代替調剤を国の制度として制定しています．その際，承認を受けている医薬品の中で，代替調剤の対象とする医薬品は，治療上も同等なものとして取り扱える医薬品であるものをAとし，代替調剤の対象から外した医薬品をBとしています．それを規定したのがオレンジブックです．ジェネリック医薬品のランク付けではありません．但し，州によって適用を変えている場合もあります．FDAが治療上同等であるとする基準は，化学的同等性（有効成分の含量や不純物の上限などを規定している規格に合格していること），製剤的同等性（製剤機能を規定している試験法に合格していること）および生物学的同等性を有していることであり，この基準は我が国と同じです．化学的同等性，製剤的同等性は医薬品の品質の規格規準としての基礎ですので，基本的には生物学的同等性を示しているかが主要な判断基準にされています．生物学的同等性試験の結果で承認された医薬品は対象薬剤Aとなっています．歴史的な経緯の中で，例えば徐放製剤のジェネリック医薬品を承認し始めた頃には現在の同等性の規定がないまま承認した経緯があります．そのため，それらの医薬品は，医薬品としては認めていますが，現在の基準から評価し

無断転載禁止

て，一部の徐放性医薬品については徐放性のパターンが異なるため，B としています．また，医薬品の品質試験には合格しているが，生物学的同等性が成立していないデータが報告された場合には，B とし，そのメーカから生物学的同等性を示すデータが提出されると A に戻すことも行われています[20]．

貴協会が引用されています文献が述べている，規格基準内であるが，先発医薬品とは異なる不純物が認められるデータ，あるいは，溶出速度が異なるデータを，治療上の同等性を疑うデータとして検討が行われること，それらを理由にランク付けを行うことは，それぞれ，ないと理解しています．規格基準内にあることが，化学的同等性，製剤的同等性の条件です．

我が国では，ジェネリック医薬品使用促進を前に，先発医薬品とジェネリック医薬品の品質の再評価が行われました．現在，ジェネリック医薬品は承認時には生物学的同等性試験が行われ，同等であることが確認されています．しかし，1980 年以前に承認されたものは生物学的同等性試験が明確化されていなかったため，実態が不明瞭な場合もあり，また，1998 年まで，先発医薬品，ジェネリック医薬品ともに，製造された医薬品の品質を維持していることを確認する品質試験としての溶出試験が規定されていませんでした．そのため，医療に提供されている経口固形医薬品（先発医薬品，ジェネリック医薬品ともに）の品質が製造を繰り返す中で変化し，互いに同等でなくなっている危惧が認識され，その払拭のために行われたのが品質再評価です．米国ではこのような国の予算を用いた評価を行っていませんから，その意味では，我が国のほうが前向きに取り組んだとも言えます．

生物学的同等性を確認し，承認をうけ，医療に提供されている医薬品の添加物や製法などは，変更の申請がされない限り変更されていません．しかし，製造段階でのロット毎のばらつきの蓄積の中で次第に品質の差異が生じてくる可能性があります．その確認のためには，原則的には生物学的同等性はヒトを対象とした試験で確認する必要があることになりますが，医薬品の添加物や製法などが変更されている状況ではありません．そのため，in vitro 溶出速度を多条件で測定しても先発医薬品とジェネリック医薬品の間に溶出挙動が類似していることが確認できれば，ヒト試験による生物学的同等性の確認は免除できるとされました．溶出挙動が類似していない場合は，制限された範囲内で処方変更を実施して溶出性を合わせることとなりましたが，溶出の同等性が達成できなかった場合は，ヒト試験を行い生物学的同等性が認められたものについて再評価済みとしています．この際に，ヒト試験を実施することなく承認が取り下げられたものもあります．この様にして，我が国では，経口固形医薬品については再評価に合格した医薬品のみが医療には提供されています．ですから，我が国では，米国オレンジブックで言うところの B はないということになります．

「年間数十億円の費用を投じて後発品の治療同等性を評価しています．」と貴協会は「見解」で述べられていますが，これも，私たちの調査では，貴協会の言われていることに該当する事実を見いだすことは出来ませんでした．2012 年予算に依れば，FDA のジェネリック医薬品の審査に要する人件費も含めたすべての経費が 5 千 300 万ドル，レートを 80 円で計算すると，42 億 4 千万円です．したがって，オレンジブックの編纂に必要な金額はこのうちの僅かなものと思われます．貴協会が述べられている金額は，FDA のジェネリック医薬品審査部門の予算額ではないでしょうか．また，米国では別に 9 千 200 万ドル，日本円では 73 億 6 千万円という数字の予算であるとの説が言われていますが，これには GMP 査察や副作用モニタリング等の安全対策の分担金やほかの間接経費を入れたすべての予算と思われます．日本でも PMDA の審査部門だけでなく，品質管理部，安全部や厚労省の審査管理課，監視指導課，安全対策課や地方の薬事監視員の人件費を加えると莫大な金額になります．私たちの調査は不十分かも知れません．貴協会がお持ちのデータをお示し下さい．

「従って日本でも，現在の溶出試験による生物学的同等性試験のみでなく，第三者機関においてより積極的に審査評価をすることによって，医療関係者・患者の安心納得に資することができ，結果的に後発医薬品の普及促進につながると考えます．」と述べられています．

我が国では，「溶出試験による生物学的同等性試験」は行っていません．すでに我が国における生物学的同等性試験に関連した溶出試験法の使用については述べましたので，該当する箇所をお読み下さい．

「第三者機関」にこだわられていますが，私たちの調査では，米国での第三者機関の存在を確認できませんでした．私たちの調査では，オレンジブックの編集，ジェネリック医薬品の承認は FDA で行っていますし，FDA 自身がオレンジブック判定のために生物学的同等性試験を行うことはなく，公表されているデータ，FDA が所有しているデータ，メーカ提出データによって生物学的同等性を評価していると思います．私たちの調査は不十分かも知れません．貴協会がお持ちのデータをお示し下さい．米国で行われているから我が国でも行い，米国で行われていないから我が国でも行わないというものではありませんので，米国の状況に関しては，単に，貴協会の述べられていることの事実確認という意味で述べさせていただきました．

一方，我が国では，既に貴協会も評価されています「検討会」が存在しています．また，米国では行わなかった品

無断転載禁止

質再評価も，長い年月をかけて行なわれております．

何度となく指摘させていただきましたが，貴協会の「見解」には，出典が明らかでない事項をもって貴協会の意見を作り上げられている点が多々見受けられます．原理に関しましてはお応えにならず，一方，現実に色々なことが生じているとして例示されました文献には，医薬品の有効性，安全性に関連した指摘として評価できる論文では殆どなく，それ以外のものも，この数年以上の経過の中で再確認のための調査が行われ，問題が認められていないとされたものでした．現時点でこのような論文を並べ，改めて，ジェネリック医薬品が不安だ，だから，貴協会の医師がジェネリック医薬品を選択するのだとされることに戸惑いを感じます．

IV　おわりに

最後にまとめさせていただきます．

私たちは，貴協会の「ポスター」に関し，貴協会の医薬品の品質に関する基礎的理解が不十分であるために，世間で起こっている現象を正確に把握されていない結果であると考え，丁寧にご説明いたしました．しかし，残念にも，「見解」では，ご指摘した原則的な内容に関しては，同意なのか不同意なのかが述べられず，他方で，このように不信に満ちているとして，その証拠として，主に，薬剤師，薬学研究者が過去に出された論文を示されました．

私たちは，論理に基づいて，積み上げを通じて合意を目指しましたが，誠に残念です．述べられた米国の状況，引用された文献は，ほぼ，読み間違いと的を外した議論がされているものです．再度，貴協会の「見解」に対する私たちの見解によって，医薬品の品質に関する科学に関し，貴協会との議論，検討を行い，積み上げていきたいと考えております．それこそが，患者のためと思っております．

最も貴協会が混乱し矛盾した立場，態度を取られていると思われるのは，「ジェネリック医薬品の適切な使用を否定しているものではない」とされている一方で，「基準に満たない後発医薬品があれば，米国 FDA が実施しているようにランク付けをなさる英断を下されるのであれば」と期待を述べられていることです．

貴協会の「見解」では，我が国で評価，審査するのに準拠している医薬品の品質ガイドライン，生物学的同等性ガイドラインのあり方に対し，強い「疑問」を表現されています．しかし，米国でも評価，審査するのに準拠している医薬品の品質ガイドライン，生物学的同等性ガイドラインはほぼ同じです．それにも拘わらず，一方では，米国で取られている「ランク付け」は，良いジェネリック医薬品を選択する方法のようにお話しになります．先にも述べましたように，米国 FDA は我が国と同様の考え方，方法によってジェネリック医薬品を評価，審査しております．また，仮に「ランク付け」を行うとして，そのための基準は，米国でも我が国でも用いている，医薬品の品質ガイドライン，生物学的同等性ガイドラインなのでしょうか．混乱と矛盾が有るように見えてしまいます．

私たちは，「厚労省の求める承認基準にこだわる」という方針ではありません．科学的に医薬品の品質のあり方を考え，有効で安全な医薬品が科学的・合理的な考えのもとに生み出され，その益が患者に合理的なシステムの元に届けられる社会制度，医療制度をも考えていきたいと思っております．

先発医薬品かジェネリック医薬品かと，直ちに区分けする思考が大手を振っておりますが，それでは医薬品の品質が関連した有効性，安全性の問題点の解明には役立たず，却って健全な使用を妨害していると考えています．特に重要なのは，ジェネリック医薬品の承認に当たって適用しているガイドラインや申請に際し提出が求められているデータは，ジェネリック医薬品だけに求められているのではなく，先発医薬品メーカが先発医薬品の添加物の一部変更した医薬品，剤形を変更した医薬品，含量を変えた医薬品の，それぞれの承認を求める際に依拠するガイドラインや提出しなければならないデータはジェネリック医薬品と同一であるという事実です．また，承認を得た医薬品は各メーカが医薬品製造メーカ共通のガイドライン，ルールに従って製造され，供給されます．これらの承認基準，製造ルールは世界共通になっております．貴協会が評価されている米国も我が国と同じガイドライン，ルールによる承認，製造管理を求めています．

貴協会でも述べられていますように，医師のジェネリック医薬品不信が起きている原因解明が我が国で求められている課題であると考えています．即ち，ジェネリック医薬品だけではなく，先発医薬品メーカが先発医薬品の添加物の一部変更した医薬品，剤形を変更した医薬品，含量を変えた医薬品の，それぞれの承認を求める際に依拠するガイドラインや提出しなければならないデータも同一であり，また，一度承認を得た医薬品は各メーカが医薬品製造メーカ共通のガイドライン，ルールに従って製造され，供給されているにも拘わらず，ジェネリック医薬品に限って発現していると指摘され，認識される，効果の減弱や副作用発現の原因は何かという課題です．この課題の究明に取り組むことが，我が国に存在する先発医薬品，ジェネリック医薬品の品質と有効性，安全性の課題を明らかにし，改善を

無断転載禁止

進めるキーであると考えています.

そのための，第一の要件は，ジェネリック医薬品あるいは先発医薬品メーカが先発医薬品の添加物の一部変更した医薬品，剤形を変更した医薬品，含量を変えた医薬品を承認申請する場合，同じコンセプトにもとづいて同じガイドラインの上に承認され，製造されているという事実の認識です．実は，我が国では，この認識が不十分であると思っております．これは，客観的に見ていただくだけのことですので，容易なことです．これに反対される方はおられないと思うのですが，この認識が進んでいません．貴協会の「ポスター」,「見解」を見ましても，失礼ですが，この認識が，十分ではないのではと考えています．このような状態を早く脱却されることが必要です．これによって，ジェネリック医薬品に関する多くの報告，論文が述べている情報を，まず，医薬品に関する科学の視点で評価，整理することが可能になると考えます.

第二の要件は，この文書でも提案させていただいていますが，客観的にそれぞれの持つデータを，広く収集し，客観的に解析する共通の場を作り上げることです．そうすれば，我が国だけに起きている現象，即ち，承認を求める際に依拠するガイドラインや提出しなければならないデータや，製造に当たって依拠するガイドライン，ルールも同一でありながら，ジェネリック医薬品に限って発現していると指摘され，認識される効果の減弱や副作用発現の原因の解明に進めると考えます．その成果は，まさに，翻って，場合に拠りましては，ガイドラインの変更や求めるデータの変更，製造関連のガイドラインやルールの変更をもたらす可能性をも秘めていると期待しています.

以上の私たちの提案の実現のため，貴協会が是非，共同の行動を取っていただくことを願いますと共に，まずは，貴協会が発行されている「ジェネリック（後発医薬品）は医師に相談して」ポスターの変更または回収をされることを，改めてお願いする次第です.

引用文献

1）http://www.hokeni.org/top/download/download.html#dl50
2）http://www.ge-academy.org/iken-tokyo201205.html
3）http://www.hokeni.org/top/public/generic/2012/120416generic.html
4）http://wwwhourei.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T120302I0080.pdf
5）Ann Pharmacother 2009; 43:1583-97.
6）http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r98520000026nso.html
7）http://www.ge-academy.org/
8）http://www.jga.gr.jp/
9）http://www.nihs.go.jp/drug/DrugDiv-J.html
10）医薬品研究，36：497-505，2005
11）医療薬学フォーラム講演要旨集，12：153，2004；医療薬学，33：998-1002，2007
12）LIBRA No.43, 2-7,2006, http://www.abbott.co.jp/medical/library/LIBRA/LIBRA43.pdf
13）医療薬学，32：523-530，2006
14）日本皮膚科学会誌，117：979-983，2007
15）新潟県保健環境科学研究所年報，17：106-111，2002
16）http://www.mhlw.go.jp/bunya/iryou/kouhatu-iyaku/02.html
17）臨床と研究，80：179-184（2003）
18）http://www.info.pmda.go.jp/kaisyuu/menu.html
19）http://www.jshp.or.jp/gakujyutu/gaku3.html
20）http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/default.cfm

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

ジクロフェナクナトリウム局所皮膚適用製剤〈掲載一覧〉

配列順	製剤名	製造販売元	ページ
1	ジクロフェナクナトリウムパップ 70 mg「オオイシ」・同 140 mg	株式会社大石膏盛堂	189
2	ジクロフェナク Na ゲル 1%「ラクール」	三友薬品株式会社	190
3	ジクロフェナク Na ローション 1%「ラクール」	三友薬品株式会社	191
4	ジクロフェナク Na テープ 15 mg「ラクール」・同 30 mg	三友薬品株式会社	192
5	ジクロフェナク Na パップ 70 mg「ラクール」・同 140 mg	三友薬品株式会社	193
6	ジクロフェナクナトリウムテープ 15 mg「三和」・同 30 mg	株式会社三和化学研究所	194
7	ベギータゲル 1%	シオノケミカル株式会社	195
8	ジクロフェナクナトリウムクリーム 1%「テイコク」	帝國製薬株式会社	196
9	ジクロフェナクナトリウムテープ 15 mg「テイコク」・同 30 mg	帝國製薬株式会社	197
10	アデフロニックゲル 1%	テバ製薬株式会社	198
11	ジクロフェナク Na ゲル 1%「日本臓器」	東光薬品工業株式会社	199
12	ジクロフェナク Na ローション 1%「日本臓器」	東光薬品工業株式会社	200
13	ジクロフェナク Na テープ 15 mg「東光」・同 30 mg	東光薬品工業株式会社	201
14	ジクロフェナク Na パップ 70 mg「東光」・同 140 mg	東光薬品工業株式会社	202
15	ジクロフェナク Na クリーム 1%「日本臓器」	日本臓器製薬株式会社	203
16	ジクロフェナク Na テープ 15 mg「日本臓器」・同 30 mg	日本臓器製薬株式会社	204
17	ジクロフェナク Na パップ 70 mg「日本臓器」・同 140 mg	日本臓器製薬株式会社	205
18	ジクロフェナクナトリウムテープ 15 mg「NP」・同 30 mg	ニプロパッチ株式会社	206
19	ジクロフェナク Na テープ 15 mg「トーワ」・同 30 mg	ニプロファーマ株式会社	207
20	ジクロフェナクナトリウムテープ 15 mg「JG」・同 30 mg	日本ジェネリック株式会社	208
21	ジクロフェナクナトリウムクリーム 1%「ユートク」	祐徳薬品工業株式会社	209
22	ジクロフェナクナトリウムテープ 15 mg「ユートク」・同 30 mg	祐徳薬品工業株式会社	210

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6回目として，ジクロフェナクナトリウム局所皮膚適用製剤について情報の提供をお願いし，回答のあった全メーカの情報を掲載しております．

■今回の掲載データの読み方については，184ページを参照してください．

無断転載禁止

調査対象医薬品の一覧

商品名	情報提供依頼先（販売会社を含む）
ジクロフェナクナトリウムパップ 70 mg「オオイシ」・同 140 mg	株式会社大石膏盛堂，キョーリンリメディオ株式会社，杏林製薬株式会社
ジクロフェナク Na ゲル 1%「ラクール」	三友薬品株式会社，ラクール薬品販売株式会社
ジクロフェナク Na ローション 1%「ラクール」	三友薬品株式会社，ラクール薬品販売株式会社
ジクロフェナク Na テープ 15 mg「ラクール」・同 30 mg	三友薬品株式会社，ラクール薬品販売株式会社，キョーリンリメディオ株式会社，杏林製薬株式会社
ジクロフェナク Na パップ 70 mg「ラクール」・同 140 mg	三友薬品株式会社，ラクール薬品販売株式会社
ジクロフェナクナトリウムテープ 15 mg「三和」・同 30 mg	株式会社三和化学研究所
ベギータゲル 1%	シオノケミカル株式会社，日本ジェネリック株式会社
ジクロフェナクナトリウムクリーム 1%「テイコク」	帝國製薬株式会社，日医工株式会社
ジクロフェナクナトリウムテープ 15 mg「テイコク」・同 30 mg	帝國製薬株式会社，日医工株式会社
アデフロニックゲル 1%	テバ製薬株式会社
ジクロフェナク Na ゲル 1%「日本臓器」	東光薬品工業株式会社，日本臓器製薬株式会社
ジクロフェナク Na ローション 1%「日本臓器」	東光薬品工業株式会社，日本臓器製薬株式会社
ジクロフェナク Na テープ 15 mg「東光」・同 30 mg	東光薬品工業株式会社
ジクロフェナク Na パップ 70 mg「東光」・同 140 mg	東光薬品工業株式会社
ジクロフェナク Na クリーム 1%「日本臓器」	日本臓器製薬株式会社
ジクロフェナク Na テープ 15 mg「日本臓器」・同 30 mg	日本臓器製薬株式会社
ジクロフェナク Na パップ 70 mg「日本臓器」・同 140 mg	日本臓器製薬株式会社
ジクロフェナクナトリウムテープ 15 mg「NP」・同 30 mg	ニプロパッチ株式会社，ニプロファーマ株式会社
ジクロフェナク Na テープ 15 mg「トーワ」・同 30 mg	ニプロファーマ株式会社，東和薬品株式会社
ジクロフェナクナトリウムテープ 15 mg「JG」・同 30 mg	日本ジェネリック株式会社
ジクロフェナクナトリウムクリーム 1%「ユートク」	祐徳薬品工業株式会社
ジクロフェナクナトリウムテープ 15 mg「ユートク」・同 30 mg	祐徳薬品工業株式会社

注）製造販売元の社名 50 音順

ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験データ情報集
バックナンバー

ジェネリック研究 第 2 巻 第 2 号（2008 ; 2 : 196-269） アムロジピンベシル酸塩製剤
ジェネリック研究 第 3 巻 第 1 号（2009 ; 3 : 078-108） プランルカスト水和物製剤
ジェネリック研究 第 3 巻 第 2 号（2009 ; 3 : 172-214） ツロブテロール貼付剤
ジェネリック研究 第 4 巻 第 1 号（2010 ; 4 : 062-090） ラタノプロスト点眼液
ジェネリック研究 第 5 巻 第 1 号（2011 ; 5 : 138-187） ラベプラゾールナトリウム製剤

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

【以下は，第 4 巻第 1 号における追記である】

薬力学的試験，臨床試験による治療学的同等性の証明

ラタノプロスト点眼液を主な例に，データの読み方を解説する．

ラタノプロスト点眼液の適応は緑内障，高眼圧症であり，局所作用を期待する点眼剤である．そのため，投与後の血液中薬物濃度が作用発現のための原因要因とはならない．薬力学的試験，臨床試験による治療学的同等性の証明が求められる．

1）ガイドライン中，薬力学的試験，臨床試験による治療学的同等性の証明に関連した記載

a）後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 18 年 11 月 24 日薬食審査発第 1124004 号）

Ⅲ．薬力学的試験：『本試験は，ヒトにおける薬理効果を指標に，治療学的同等性を証明する試験である．血中又は尿中の未変化体又は活性代謝物の定量的測定が困難な医薬品，及びバイオアベイラビリティの測定が治療効果の指標とならない医薬品に対して適用される．薬力学的試験においては，薬理効果の時間的推移を比較することが望ましい．…（中略）…本試験の同等の許容域は，医薬品の薬効を考慮し，個別に定められる．』

Ⅳ．臨床試験：『本試験は臨床効果を指標に，治療学的同等性を証明する試験である．生物学的同等性及び薬力学的試験が困難あるいは適切でないときに適用される．本試験の同等性の許容域は，医薬品の薬効の特性を考慮し，個別に定められる．』

b）局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン（平成 18 年 11 月 24 日薬食審査発第 1124004 号）

Ⅱ．生物学的同等性の許容域：『同等性評価パラメータが対数正規分布するとみなせる場合には，試験製剤と標準製剤のパラメータの母平均の比で表すとき，作用が強い医薬品では 0.80 ～ 1.25，作用が強い医薬品以外の医薬品では 0.70 ～ 1.43 である．』

Ⅲ．生物学的同等性試験：

2．薬理学的試験：『局所皮膚適用製剤を適用することにより生じる薬理学的反応を測定して，生物学的同等性を評価する方法である．臨床効果又は皮膚からの薬物のバイオアベイラビリティと相関のある薬理学的反応を対象とする．』

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

5．臨床試験：『臨床効果を指標として生物学的同等性を評価する方法である．薬物に応じて治療効果に関連する適切な項目を選択する．統計的に同等性を評価し得る被験者数で試験を行う．薬物毎に適切な同等性の許容域を設定し，標準製剤と試験製剤の臨床効果の同等性を判定する．』

7．動物試験：『製剤を適用することにより動物の皮膚表面に生じる薬理学的反応を指標として生物学的同等性を評価する方法である．…（中略）…薬物毎に適切な同等性の許容域を設定し，標準製剤と試験製剤の効力の同等性を判定する．』

同ガイドライン Q&A

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

（A）後発医薬品ガイドラインにおいては，原則としてすべての医薬品でヒトを対象として生物学的同等性試験を実施することとされている．動物試験は，生物学的同等性の結果がヒトの結果と相関し，且つ製剤間のバイオアベイラビリティの差を識別しやすい場合に，ヒト試験の代替となり得る．…（後略）

2）薬力学的試験法

a）測定指標

ラタノプロスト点眼液は，局所作用を期待する医薬品である．そのため，全循環血中薬物濃度ではなく，作用発現部位中薬物濃度の時間推移を測定する，あるいは，臨床効果と関連性を有する薬理効果の指標の時間推移を測定することが，治療学的（生物学的）同等性を実証するために必要となる．ラタノプロスト点眼液では，眼圧低下度が指標とされている．

無断転載禁止

b）試験対象

基本的にヒト試験である．ヒト試験に代わって動物試験を行う場合の条件は，『動物試験は，生物学的同等性の結果がヒトの結果と相関し，且つ製剤間のバイオアベイラビリティの差を識別しやすい場合に，ヒト試験の代替となり得る.』の規定がガイドラインの基本的スタンスである．動物試験がヒト試験の代替になり得ることを示すデータ，即ち，動物試験での生物学的同等性の結果がヒトの結果と相関し，且つ製剤間のバイオアベイラビリティの差を識別しやすい，ことを示すことが求められると考えられる．

ラタノプロスト点眼液では，原則，健常被験者を対象に眼圧の測定が行われている．イヌを用いた試験が１社で行われ，承認を受けている．

c）同等性の判定基準

作用発現部位中の薬物濃度を指標とする場合，全身作用を期待する医薬品の場合には，原則，『同等性評価パラメータが対数正規分布するとみなせる場合には，試験製剤と標準製剤のパラメータの母平均の比で表すとき，0.80 ～ 1.25』である．また，局所皮膚適用製剤においては，『作用が強い医薬品では 0.80 ～ 1.25，作用が強い医薬品以外の医薬品では 0.70 ～ 1.43』であると規定している．

薬理学的作用を指標とする場合には，全身作用を期待する医薬品においては，『本試験の同等性の許容域は，医薬品の薬効を考慮し，個別に定められる.』とし，局所皮膚適用製剤においても，同様のスタンスであると想定される．

ラタノプロスト点眼液では，企業によって許容域の表記が異なっているが，試験製剤の比較指標の 90％信頼区間が先発医薬品の 0.70 ～ 1.43 の範囲に入っていることを同等とする条件にして，厚労省は承認を行ったことが推定される．局所適用製剤であることから，局所皮膚適用製剤ガイドラインにおける作用発現部位中の薬物濃度を指標とする規準に準拠させたと推定される．

d）薬理学的反応を示す指標のまとめ方

ラタノプロスト点眼液の場合，薬理学的反応は眼圧を低下させることである．医薬品を投与した場合の，医薬品を投与しない場合を基準にした眼圧の変化値（低下値）が医薬品の効果の指標となる．

眼圧の変化値（低下値）を算出する方法は限定されていない．

標準製剤，試験製剤を投与する前日に，同一被験者において薬物を投与せず，あるいはプラセボを投与し，規定した時間に眼圧を測定する．医薬品を投与した場合にも，規定された時間に眼圧を測定する．同一時間において測定された両眼圧値の差を変化値（低下値）とする．この場合には，医薬品を投与した場合にも，ベースライン（医薬品が投与されない場合の眼圧値）が前日のベースラインと同じであると仮定して算出している．しかし，これは仮定に過ぎず，ベースラインの個体内での日間変動が，算出された低下値の誤差に含まれる．

また，別な方法としては，医薬品を投与する直前に眼圧を測定し，投与直前眼圧値とする．医薬品投与後に規定された時間に眼圧を測定する．投与直前眼圧値と投与後の眼圧値の差を変化値とする．この場合には，医薬品が投与されない場合のベースラインの眼圧値が１日一定に保たれると仮定して変化値を算出している．実際には変化しており，算出された低下値には，個体内でのベースライン値の時間による変動が誤差として含まれる．

以上の２つの方法のどちらがよいかはケースバイケースである．より，誤差が少ない方法を選択すべきである．

変化値ではなく，測定値を比較の対象とする場合があるが，それは，誤りである．例えば，医薬品が投与されていない場合の眼圧が 15 mmHg，投与した場合に 12 mmHg となった場合を想定する．変化値は 3 mmHg であるが，測定値は 12 mmHg である．薬効による眼圧の変化は 3 mmHg である．測定値 12 mmHg には，医薬品の作用によって 15 mmHg が 3 mmHg 低下し 12 mmHg になったという結果の中に，間接的に薬効による眼圧変化が組み込まれているが，実測値の中で薬効の値が占める率は遙かに小さい．また，12 mmHg の中に占める誤差（変動）の割合も 3 mmHg の中に占める誤差（変動）の占める割合に比し遙かに小さい．このように，12 mmHg の値には，医薬品の効果の変動を検出する力は小さく，医薬品製剤の評価項目とすることは不適当である．

無断転載禁止

【以下は，第 5 巻第 1 号における追記である】

腸溶性フィルムコーティング錠の生物学的同等性評価

ラベプラゾールナトリウム錠を例に，データの読み方を解説する．

評価パラメータ，評価方法，評価基準

全身適用を目的とする経口固形製剤であり，腸溶性フィルムコーティング錠であることを理由に，評価パラメータ，評価方法，評価基準が異なるということはない．

溶出挙動

ヒトを対象とする生物学的同等性試験により，同等と判定されることによって，同等と評価される．その場合，溶出挙動は参考資料としての位置づけでしかない．そのため，溶出挙動の類似性は認められなくても，認められていてもかまわない．

ただし，被験者数 20 名以上によるヒト試験の結果，試験製剤の評価パラメータ値の平均値の 90％信頼区間が同等とする 80％～ 125％の範囲に入っていない場合に，標準製剤の値に対し試験製剤の評価パラメータ値の平均値が 90％～ 111％の範囲にあり，同時に，溶出挙動が標準製剤と類似している場合には，生物学的に同等と判定している．このケースに限り，溶出挙動の類似性を利用している．

製剤特性を評価する規格試験法

経口固形製剤は，一般的には，溶出試験法によりロット間の同等性を保証し，この試験に合格している製剤ロットは，互いに生物学的にも同等であるとして医療に提供される．

ただし，主成分が水に溶けやすく，かつ消化管から速やかに吸収される場合には，投与後の主成分の血中濃度が，さらに製剤からの主成分の溶出速度が，製剤の崩壊速度に依存した挙動を取る可能性がある．このような状況にある場合には，製剤のロット間の生物学的同等性は，崩壊速度を指標にした試験に合格することによって保証できると考えられる．企業がデータに基づいてこの点を示せば，崩壊速度（崩壊時間の上限を規定）が規格試験法として規定される．ラベプラゾールナトリウム錠は，この例に該当すると考えられる．

【以下は，第 6 巻第 2 号における追記である】

局所皮膚適用製剤の生物学的同等性評価

ジクロフェナクナトリウム製剤を例に，データの読み方を解説する．「局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 18 年 11 月 24 日薬食審査発第 1124004 号，ジェネリック研究，2008；2：175-182 に掲載）をもとに述べる．

1）試験方法の選択

局所皮膚適用製剤の生物学的同等性を確認するための試験法は，1. 皮膚薬物動態学的試験，2. 薬理学的試験，3. 残存量試験，4. 薬物動態学的試験，5. 臨床試験，6. *in vitro* 効力試験，7. 動物試験が挙げられている．

生物学的同等性試験は，臨床上の有効性，安全性が同等であることを確認する試験であると位置づけされるが，作用発現部位中薬物濃度が比較したい 2 製剤で重なっていることが示されれば，自動的に例外なく全面的に，臨床上の有効性，安全性は両製剤で同等であると判断できる．局所皮膚適用製剤の場合，作用発現部位が皮膚の角層あるいはその深部である場合には，角層は作用発現部位あるいは必ず通らなければならない部位となるため，角層中の薬物濃度を評価指標としている．**：皮膚薬物動態学的試験**

一般に，局所適用を目的に皮膚に投与した製剤から適用時間内に皮膚角層中に移行する薬物量は，多くの場合，投与された薬物量のうちの限られた量である．投与後，一定時間経過後に製剤中に残存している量を測定し，投与量から差し引いた値を皮膚への移行量とし評価する．**：残存量試験**

皮膚に適用された医薬品の一部は全身循環血に到達する．薬物は皮膚から吸収されないと全身循環血中には現れないが，全身循環血中に現れた薬物は作用部位を通り抜けた医薬品量を含む吸収された薬物量を反映しており，この場合，局所の効果，作用が

無断転載禁止

血中薬物濃度と対応していることが示されたならば，評価指標として用いることができる．：**薬物動態学的試験**

皮膚表面が作用部位である場合，医薬品の臨床上の有効性と関連のある作用を指標とする薬理学試験，あるいはヒトに適用した場合の臨床上の有効性と関連が認められる *in vitro* 効力試験を代替の評価試験に用いる．コルチコステロイドの場合には，遅延性の血管収縮作用により皮膚が蒼白化し，薬物適用部位からの薬物の吸収量に応じた強度の白斑が生じる．蒼白化反応と臨床効果との間には，高度の相関性が認められており，コルチコステロイドの場合には，蒼白化反応の強度を指標にして生物学的同等性を評価できる．：**薬理学的試験，*in vitro* 効力試験**

患者を対象とした妥当な指標を対象とする臨床試験で有効性を評価することも，当然，可能である．：**臨床試験**

製剤を適用することによって皮膚表面に生じる薬理学的な反応を指標として，製剤比較試験に動物を用いることも可能である．ただし，作用部位が皮膚表面にあり，薬効を発揮するために薬物が角層を透過する必要のない場合に限定される．：**動物試験**

動物試験の項に規定された範囲外にも，過去，動物を用いた評価試験が行われてきた経緯があるが，ヒト試験結果と対応することが示される動物モデルであることが明らかにされない限り，原則，動物モデルによる評価は受け入れない．

また，*in vitro* 試験についても，上記で規定されている *in vitro* 効力試験以外は，原則，評価には用いない．*in vitro* 放出試験を製剤の臨床上の有効性，安全性の比較評価に用いるには，使用する条件で臨床上の有効性，安全性と関連する放出速度が測定できることが，データで示されていなければならない．

2）生物学的同等性の許容域

同等性評価パラメータが対数正規分布と見なせる場合には，試験製剤と標準製剤のパラメータの母平均の比で表すとき，作用が強い医薬品では，0.80 ～ 1.25，作用が強い医薬品以外の医薬品では 0.70 ～ 1.43 である．医薬品の使用目的，適用方法を考慮し，全身適用の医薬品と比べ許容範囲は広く規定される．なお，作用が強い医薬品とは，免疫抑制剤，作用強度が強いステロイド剤，レチノイド，抗がん剤，クロラムフェニコール及びそれに準じる医薬品である．

効力試験または臨床試験で評価を行う場合には，医薬品の特性に応じて許容域を設定する．

3）被験者

臨床試験を除く試験では，原則として，健康な皮膚の状態にある志願者を被験者とする．これら被験者では角層バリア機能がしっかりと維持されており，医薬品の製剤から皮膚への放出（移行）過程より，むしろ透過過程の速度が相対的に遅くなっていることが推定され，製剤の放出機能の差は臨床上，反映されにくい状態となっている．一方，角層が損傷を受けている場合には医薬品の透過速度は大きくなり，医薬品の製剤から皮膚への放出（移行）過程が律速過程に変化する可能性も考えられ，製剤の放出機能の差の影響を受けやすい状態になる．このように，健常皮膚を対象とした生物学的同等性試験の評価結果は，角層のバリア機能が損傷を受けている皮膚における生物学的同等性を保証しているとは限らない．

皮膚の疾患部位は患者間および患者内で均質でなく，また，疾患の治癒あるいは悪化に伴い，皮膚の状態も変化するので，同等性を保証する皮膚の状態を特定することは難しい．

一方，様々な状態の皮膚に対して同一の製剤が臨床においては適用されているという状態を考慮すると，局所皮膚適用製剤の生物学的同等性は，全身適用を目的とする医薬品の評価ほど厳密に保証することは必要としていないと考えられる．

以上の考察により，健康な皮膚を対象として生物学的同等性の評価が行われる．

なお，角層が損傷を受けている病態皮膚では，薬物の透過性が亢進し，薬物が全身循環血に多く到達し全身性の副作用を発現する懸念がある．そのため，別に規定する作用が強い医薬品については，角層のバリア機能が低下し医薬品の透過性が亢進した皮膚に医薬品製剤を適用し，有効成分の全身への暴露量を評価することを求めている．：**暴露量試験**

4）製剤の適用部位

背部，胸部，前腕部など適切な部位を選択する．

無断転載禁止

適用部位による偏りの評価への影響を排除するため，比較を行う組み合わせ毎に適用部位をランダムに割り付ける．同一被験者内で同一製剤の適用部位を複数に設定した場合は，それらの平均値をその被験者のその製剤の測定値とする．

5）生物学的同等性試験の実際

局所適用を目的に皮膚に投与した製剤から，適用時間内に皮膚角層中に移行する薬物量は多くの場合，投与量の限られた量である．そのため，製剤から皮膚角層への薬物の移行は一定速度（ゼロ次）がほぼ維持されていると考えられる．一定の時間経過の後，ほぼ一定の定常状態が形成され，角層中の平均薬物濃度は一定の値を維持する．角層中の定常状態平均薬物濃度は製剤からの放出（移行）速度と薬物の角層中からの消失速度のバランスで決定される．有効成分が同じである2製剤の比較においては，薬物の角層中からの消失速度は同じと考えられるため，製剤からの放出（移行）速度（製剤要因）によって角層中の定常状態薬物濃度は決定される．そこで，皮膚薬物動態試験，残存量試験では定常状態にあると見なせる時点での測定値の比較を行う．

5)-1. 皮膚薬物動態学的試験

粘着性のテープで薬物適用部位の角層を剥がし，角層中に存在する薬物を定量する．予め設定された時間後に製剤を除去し，皮膚上に軟膏やクリームなどが残存している場合には適当な方法で拭き取る．通常，2回分の操作によって剥離された角層は，薬物が付着した層と見なし吸収された層とは見なさないので，これらは分析の対象とはせずに破棄する．粘着テープを用いて角層を10～20回の一定回数，剥離する．角層からの薬物回収量あるいは平均角層内薬物濃度（薬物全回収量の実測値を回収した全角層の質量で除す）を求め，同一被験者内で同一製剤について適用部位を複数設定した場合は，被験者毎に各製剤の平均値を求め，それらを各被験者の測定値とする．

5)-2. 残存量試験

対照部位については，製剤適用後直ちに製剤を除去し，軟膏やクリームなどで皮膚上に残った過剰な薬剤を脱脂綿などで拭き取る．製剤，薬剤の拭き取りに用いた脱脂綿など，また覆いや保護器具を用いた場合にはこれらに付着した薬物などを，定められた各分析用回収容器に回収する．

適用部位については，設定された製剤適用時間後に製剤を除去し，軟膏やクリームなどで皮膚上に残った過剰な薬剤を脱脂綿などで拭き取る．製剤，薬剤の拭き取りに用いた脱脂綿など，覆いや保護器具を用いた場合にはこれらに付着した薬物などを，定められた各分析用回収容器に回収する．

各部位毎に，各分析用回収容器に回収された薬物量を合わせたものを，その部位からの薬物回収量とする．

同一被験者内で同一製剤の適用部位または対照部位が複数存在する場合には，それらの平均値をその被験者のその製剤または対照の測定値とする．

対照部位からの薬物回収量から設定された時間後における薬物回収量を差し引いた量を，薬物が製剤から皮膚へ分布した量とする．

6）製剤

先発医薬品に対するジェネリック医薬品は，それぞれ，同一剤形の同一含量の製剤間で生物学的同等性試験が行われる．単位表面積あたりの皮膚に適用される薬物量が同一である製品である．シート状の製剤では，先発医薬品と面積が同一の製剤であり，液状または半固形状の製剤では，単位質量あたりの含量が先発医薬品と同一の製剤である．

局所皮膚適用製剤では，軟膏剤，クリーム剤，ゲル剤，パップ剤，テープ剤，ローション剤，スプレー剤，散剤，リニメント剤は各々異なる剤形として取り扱う．

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

剤形追加における生物学的同等性試験は，「局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性

無断転載禁止

試験ガイドライン」に準じるが，用法に１日数回塗布すると記載されている製剤から，１日の適用回数が記載されている製剤を剤形追加する場合，例えば軟膏剤から貼付剤を剤形追加する場合には，剤形追加する貼付剤は，その持続的な効果が期待されるため，薬物放出が持続していることを示す必要がある．すなわち，剤形追加する貼付剤については，予試験で製剤適用の最終時間における角層内薬物濃度が定常状態における角層内薬物濃度の ±20％以内（点推定，５例以上）であることを示した後，本試験において角層内の薬物濃度が定常状態に達する時間またはそれより長い時間の１点で，標準製剤と試験製剤の比較を行う．

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

7）*in vitro* 放出試験

生物学的同等性試験においては，他の製剤と同様，生物学的同等性の判定はヒト（健常人，患者）を対象とした試験結果（局所皮膚適用製剤については，一部，動物試験，*in vitro* 効力試験による評価は認めている）に対し行うこととし，更に，*in vitro* 溶出試験や *in vitro* 放出試験で標準製剤と試験製剤の間で溶出挙動や放出挙動が類似している，あるいは同等であることを条件にはしていない．

in vitro 放出試験は，標準製剤（先発医薬品）のロットの選択において用いる方法として示しているのみである．

in vitro 放出試験結果を生物学的同等性が成立していることを判断する際の一つのデータとして用いているのが，製剤処方の一部を変更した医薬品の評価の場合である．製剤処方の一部を変更した医薬品の，変更前の医薬品との生物学的同等性を評価する場合，経口固形製剤と同様，バイオアベイラビリティが変化することは想定できない変更幅を規定し，その範囲内の変更であり，更に，製剤特性が極めて似通っていることを評価することを目的で試験条件を設定した *in vitro* 放出試験によって，製剤特性が極めて似通っていると判定された場合には，ヒト試験などによる生物学的同等性試験を行うことなく，生物学的同等性は保持されていると判断している．この限定された条件に入らない場合には，通常通り生物学的同等性試験を行うことによって，処方の一部を変更した医薬品と変更前の医薬品間の生物学的同等性を示すことが必要であるとされている．

なお，製剤の品質規格試験法には *in vitro* 放出速度の測定を用いている．試験対象の製剤（製品）が該当する製剤（製品）１つに限られており，製剤処方，製造法，製剤機器等が全て変化しない状態での製造上の変動をチェックすることを目的としている．そのため，ロット間でどの程度の変動が許容されるかの検討は容易であり，データが収集され，規格値が決定されている．この場合，許容できる範囲の決定においては，このように絞り込んだ条件での検討であるため，放出速度と臨床上の有効性，安全性との対応性は示されなくても，規格値の設定は可能であると考えている．

8）ジクロフェナクナトリウムの局所皮膚適用製剤

ジクロフェナクナトリウムの局所皮膚適用製剤には，テープ剤，クリーム剤，ゲル剤，ローション剤，パップ剤がある．それぞれ，異なる剤形として扱われる．先発医薬品に対するジェネリック医薬品は，それぞれ，同一剤形の同一含量の製剤間，あるいは異なる剤形間で生物学的同等性試験が行われる．同一剤形間の比較では，単位表面積あたりの皮膚に適用される薬物量が同一である製品である．シート状の製剤では，先発医薬品と面積が同一の製剤であり，液状または半固形状の製剤では，単位質量あたりの含量が先発医薬品と同一の製剤である．剤形が異なる場合は，使用目的に照らし合わせて先発剤形と有効成分濃度が同じである場合，または１日の有効成分の適用量が大きく異ならないと解釈できる場合に

無断転載禁止

は，「用法・用量が既承認の範囲内にある」としてよいとしている．

ジクロフェナクナトリウムは作用が強い医薬品ではないので，生物学的同等性の許容域は比較パラメータ値が対数正規分布と見なす場合，試験製剤と標準製剤の平均値の比は 0.70 ～ 1.43 である．また，比較パラメータ値が正規分布を示すとする場合には，平均値の差を標準製剤の平均に対する比として表すとき，－0.30 ～＋0.30 である．

製剤の品質規格試験法とその規格値は参考資料として記載した．医療に供給される製品が，臨床上の有効性，安全性が先発医薬品と同等であると保証できるものであることを担保するための試験規格である．実際の製品は，規格に合格していることで品質は保証される．

無断転載禁止

ジクロフェナクナトリウムパップ 70 mg「オオイシ」・同 140 mg

製造販売元：株式会社大石膏盛堂
製造販売承認年月日：2010 年 7 月 15 日

有効成分 1 枚中：ジクロフェナクナトリウム 70 mg・140 mg　　剤形：パップ剤
標準製剤：ナボールパップ 70 mg・同 140 mg（製造販売元：久光製薬株式会社）　　剤形：パップ剤
ロット番号：02012A（140 mg）

添加剤

ジクロフェナクナトリウムパップ 70 mg「オオイシ」・同 140 mg [a] 1 製剤中	ゼラチン，プロピレングリコール，軽質無水ケイ酸，D-ソルビトール，プロピレングリコール脂肪酸エステル，ポリアクリル酸ナトリウム，ポリブテン，pH 調節剤，その他 2 成分
ナボールパップ 70 mg・同 140 mg [b] 1 製剤中	アジピン酸ジイソプロピル，エデト酸ナトリウム水和物，*l*-メントール，カオリン，カルメロースナトリウム，乾燥亜硫酸ナトリウム，乾燥硫酸アルミニウムカリウム，グリセリン，ジブチルヒドロキシトルエン，D-ソルビトール，pH 調節剤，ポリアクリル酸ナトリウム，その他 4 成分

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（皮膚薬物動態学的試験）

生物学的同等性の判定：70 mg 製剤・140 mg 製剤ともに単位表面積あたりの薬剤量，製剤処方は同一のため，140 mg 製剤にて試験した．角層内薬物回収量の対数値の平均値の差の 90％信頼区間がガイドライン許容域内．

ヒト試験

ジクロフェナクナトリウム 2.25 mg（140 mg 製剤を 1.5 cm × 1.5 cm に打ち抜いたもの）を 12 名の健康成人男子の背部に，標準製剤と試験製剤をそれぞれ 4 カ所ずつ 8 時間適応し，薬物を除去した後，角層を剥離してジクロフェナクナトリウム回収量を測定し，被験者ごとの単位表面積（1 cm^2）あたりの回収量の平均値を集計した．

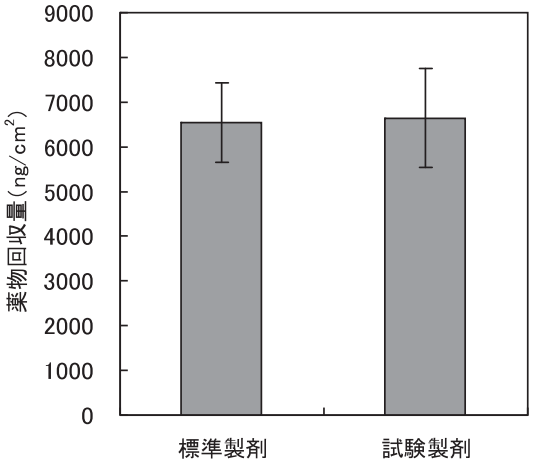


図 1. 標準製剤と試験製剤の平均角層内薬物回収量
（8 時間，n ＝ 12，平均値 ± 標準偏差）

表 1. 各被験者の平均薬物回収量（ng/cm^2）

	標準製剤	試験製剤
No.1	7115.61	6690.23
No.2	6370.12	5926.69
No.3	7796.65	8309.91
No.4	5102.13	5572.63
No.5	6725.14	6199.75
No.6	6393.64	6815.59
No.7	7066.09	8413.35
No.8	5099.44	4741.95
No.9	6700.33	7407.37
No.10	6920.86	6059.14
No.11	7625.10	7503.40
No.12	5546.20	6037.00
Mean	6538.443	6639.751
SD	891.899	1105.628

表 2. 角層内薬物回収量（平均値 ± 標準偏差）及び対数の平均値の差の 90％信頼区間

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数値の平均値の差の 90％信頼区間
角層内薬物回収量（ng/ cm^2）	6538.44 ± 891.90	6639.75 ± 1105.63	（0.9963 ～ 1.0631）

放出試験（参考資料）

方　法：日本薬局方溶出試験法（パドル法）　薬剤固定方法：パドルオーバーディスクアセンブリー
試験液：溶出試験第 2 液 500 mL
温　度：32 ± 0.5℃　回転数：50 rpm
放出率：社外非開示

無断転載禁止

ジクロフェナク Na ゲル 1%「ラクール」

製造販売元：三友薬品株式会社
製造販売承認年月日：2010 年 7 月 15 日

有効成分：ジクロフェナクナトリウム 1％　　剤形：ゲル剤
標準製剤：ボルタレンゲル 1％（製造販売元：同仁医薬化工株式会社）　　剤形：ゲル剤
ロット番号：80520

添加剤

ジクロフェナク Na ゲル 1％「ラクール」[a] 1 製剤中	ヒドロキシプロピルセルロース，ヒドロキシエチルセルロース，ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンセチルエーテル，ピロ亜硫酸ナトリウム，イソプロパノール，pH 調節剤，*l*-メントール
ボルタレンゲル 1％ [b] 1 製剤中	アジピン酸ジイソプロピル，乳酸，イソプロパノール，ピロ亜硫酸ナトリウム，ヒドロキシエチルセルロース，ヒドロキシプロピルセルロース

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（皮膚薬物動態学的試験）

生物学的同等性の判定：角層内薬物回収量の対数値の平均値の差の 90％信頼区間がガイドライン許容域内．

ヒト試験

ジクロフェナクナトリウム 0.2 mg を 12 名の健康成人男子の背部に，標準製剤と試験製剤をそれぞれ 4 カ所ずつ 4 時間適用し（塗布面積は 1 カ所あたり 3.14 cm^2），薬物を除去した後，角層を剥離してジクロフェナクナトリウム回収量を測定し，被験者ごとの単位表面積（3.14 cm^2）あたりの回収量の平均値を集計した．

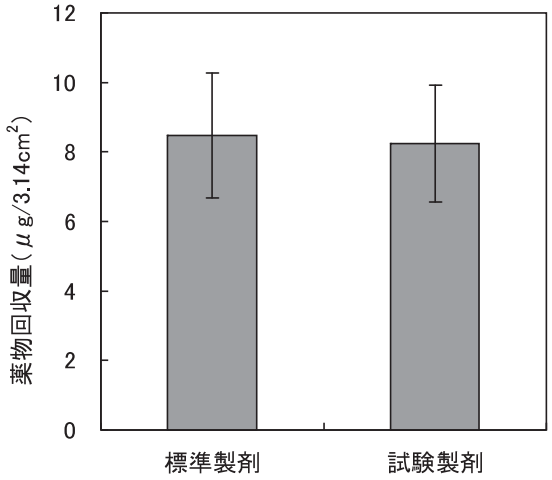


図 1．標準製剤と試験製剤の平均角層内薬物回収量
（4 時間，n ＝ 12，平均値 ± 標準偏差）

表 1. 各被験者の平均薬物回収量（μg/3.14cm^2）

	標準製剤	試験製剤
No.1	10.06	6.11
No.2	9.39	9.25
No.3	9.19	8.12
No.4	11.27	10.71
No.5	8.28	10.79
No.6	11.23	8.54
No.7	7.13	8.61
No.8	6.65	7.82
No.9	7.04	8.72
No.10	8.08	7.88
No.11	5.59	4.80
No.12	7.84	7.54
Mean	8.479	8.241
SD	1.793	1.686

表 2. 角層内薬物回収量（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）
角層内薬物回収量（μg/3.14 cm^2）	8.48 ± 1.79	8.24 ± 1.69	0.971（0.866 ～ 1.089）

放出試験（参考資料）

方　法：日本薬局方溶出試験法（パドル法）　薬剤固定方法：軟膏用ディスク使用
試験液：pH6.5 リン酸緩衝液 900 mL
温　度：32 ± 0.5℃　回転数：50 rpm
放出率：120 分 60％以上

無断転載禁止

ジクロフェナクNaローション1%「ラクール」

製造販売元：三友薬品株式会社
製造販売承認年月日：2008年7月15日

有効成分：ジクロフェナクナトリウム1%　　剤形：ローション剤
標準製剤：ボルタレンゲル1%（製造販売元：同仁医薬化工株式会社）　　剤形：ゲル剤
ロット番号：60550

添加剤

ジクロフェナクNaローション1%「ラクール」[a] 1製剤中	八アセチルしょ糖，エタノール，グリセリン，ヒドロキシプロピルセルロース，ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンセチルエーテル，*l*-メントール
ボルタレンゲル1%[b] 1製剤中	アジピン酸ジイソプロピル，乳酸，イソプロパノール，ピロ亜硫酸ナトリウム，ヒドロキシエチルセルロース，ヒドロキシプロピルセルロース

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（皮膚薬物動態学的試験）

生物学的同等性の判定：角層内薬物回収量の対数値の平均値の差の90%信頼区間がガイドライン許容域内．

ヒト試験

ジクロフェナクナトリウム0.2 mgを16名の健康成人男子の背部に，標準製剤と試験製剤をそれぞれ4カ所ずつ4時間適用し（塗布表面積は1カ所あたり3.14 cm^2），薬物を除去した後，角層を剥離してジクロフェナクナトリウム回収量を測定し，被験者ごとの単位表面積（3.14 cm^2）あたりの回収量の平均値を集計した．

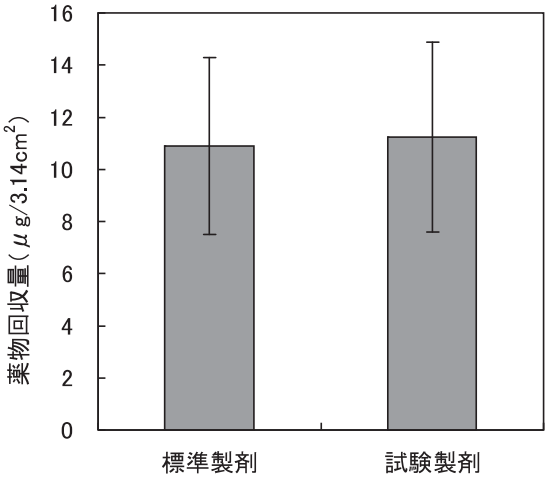


図1. 標準製剤と試験製剤の平均角層内薬物回収量
（4時間，n＝16，平均値 ± 標準偏差）

表1. 各被験者の平均薬物回収量（$\mu g/3.14cm^2$）

	標準製剤	試験製剤
No.1	16.83	17.32
No.2	8.28	9.54
No.3	16.67	15.85
No.4	8.08	6.88
No.5	9.01	7.36
No.6	14.42	14.94
No.7	11.90	14.95
No.8	8.58	9.45
No.9	9.16	8.08
No.10	9.78	10.30
No.11	9.94	11.05
No.12	7.79	6.91
No.13	16.11	15.08
No.14	8.12	10.72
No.15	12.44	14.53
No.16	7.02	7.05
Mean	10.883	11.251
SD	3.394	3.641

表2. 角層内薬物回収量（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）
角層内薬物回収量（$\mu g/3.14\ cm^2$）	10.88 ± 3.39	11.25 ± 3.64	1.025（0.965 ～ 1.090）

放出試験（参考資料）

方　法：日本薬局方溶出試験法（パドル法）　薬剤固定方法：軟膏用ディスク使用
試験液：pH6.5リン酸緩衝液800 mL
温　度：32 ± 0.5℃　回転数：50 rpm
放出率：2時間45 ～ 65%，6時間75%以上

無断転載禁止

ジクロフェナクNaテープ15 mg「ラクール」・同30 mg

製造販売元：三友薬品株式会社
製造販売承認年月日：2009年1月14日

有効成分1枚中：ジクロフェナクナトリウム15 mg・30 mg　　剤形：テープ剤
標準製剤：ボルタレンテープ15 mg・同30 mg（製造販売元：同仁医薬化工株式会社）　　剤形：テープ剤
ロット番号：60608（15 mg）

添加剤

ジクロフェナクNaテープ15 mg「ラクール」・同30 mg[a] 1製剤中	スチレン・イソプレン・スチレンブロックコポリマー，テルペン樹脂，スクワラン，流動パラフィン，イソステアリン酸，タルク，*l*-メントール，ジブチルヒドロキシトルエン
ボルタレンテープ15 mg・同30 mg[b] 1製剤中	エステルガムHG，スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体，流動パラフィン，ポリイソブチレン，*N*-メチル-2-ピロリドン，ジブチルヒドロキシトルエン，*l*-メントール，その他3成分

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（残存量試験）

生物学的同等性の判定：15 mg製剤・30 mg製剤ともに単位表面積あたりの薬剤量，製剤処方は同一のため，15 mg製剤にて試験した．薬物移行量の対数値の平均値の差の90％信頼区間がガイドライン許容域内．

ヒト試験

ジクロフェナクナトリウム15 mg（7 cm × 10 cm）を16名の健康成人男子の背部に，標準製剤と試験製剤をそれぞれ4カ所ずつ並列に配置して貼付投与し，被験者ごとに貼付後15秒間の薬物回収量の平均値から貼付後24時間の薬物回収量の平均値を差し引いた値をジクロフェナクナトリウム移行量とした．

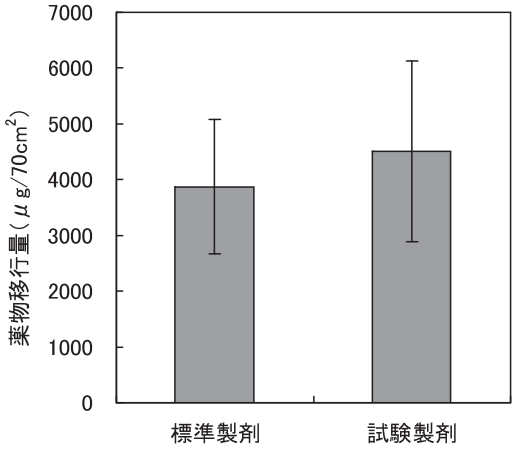


図1. 標準製剤と試験製剤の平均薬物移行量
（24時間，n＝16，平均値 ± 標準偏差）

表1. 各被験者の平均薬物移行量（μg/70 cm²）

	標準製剤	試験製剤
No.1	3713.3	1984.7
No.2	4745.5	4694.2
No.3	3356.7	4872.1
No.4	3163.7	4731.9
No.5	3756.2	4537.2
No.6	4616.3	4432.3
No.7	5014.0	5077.3
No.8	4853.0	6724.8
No.9	1713.9	2901.1
No.10	6604.4	7961.5
No.11	3245.8	3295.6
No.12	4854.9	4878.1
No.13	3596.4	5278.0
No.14	3163.4	4274.2
No.15	2106.6	1307.6
No.16	3436.8	5232.0
Mean	3871.3	4511.4
SD	1204.3	1619.9

表2. 薬物移行量（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）
薬物移行量（μg/70 cm²）	3870 ± 1200	4510 ± 1620	1.132（0.983 ～ 1.303）

放出試験（参考資料）

方　法：日本薬局方溶出試験法（パドル法）　薬剤固定方法：パドルオーバーディスクアセンブリー
試験液：pH6.5リン酸緩衝液900 mL
温　度：32 ± 0.5℃　回転数：50 rpm
放出率：8時間65％以上

無断転載禁止

ジクロフェナク Na パップ 70 mg「ラクール」・同 140 mg

製造販売元：三友薬品株式会社
製造販売承認年月日：2010 年 7 月 15 日

有効成分 1 枚中：ジクロフェナクナトリウム 70 mg・140 mg　　剤形：パップ剤
標準製剤：ナボールパップ 70 mg・同 140 mg（製造販売元：久光製薬株式会社）　　剤形：パップ剤
ロット番号：08010A（70 mg）

添加剤

ジクロフェナク Na パップ 70 mg「ラクール」・同 140 mg [a] 1 製剤中	ジブチルヒドロキシトルエン，ポリビニルアルコール（部分けん化物），ポリアクリル酸部分中和物，D-ソルビトール，グリセリン，ポリソルベート 80，ケイ酸アルミン酸マグネシウム，酸化チタン，カオリン，エデト酸ナトリウム水和物，pH 調節剤，パラベン，*N*-メチル-2-ピロリドン，*l*-メントール
ナボールパップ 70 mg・同 140 mg [b] 1 製剤中	アジピン酸ジイソプロピル，エデト酸ナトリウム水和物，*l*-メントール，カオリン，カルメロースナトリウム，乾燥亜硫酸ナトリウム，乾燥硫酸アルミニウムカリウム，グリセリン，ジブチルヒドロキシトルエン，D-ソルビトール，pH 調節剤，ポリアクリル酸ナトリウム，その他 4 成分

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（皮膚薬物動態学的試験）

生物学的同等性の判定：70 mg 製剤・140 mg 製剤ともに単位表面積あたりの薬剤量，製剤処方は同一のため，70 mg 製剤にて試験した．角層内薬物回収量の対数値の平均値の差の 90％信頼区間がガイドライン許容域内．

ヒト試験

ジクロフェナクナトリウム 3 mg（70 mg 製剤を直径 20 mm の円形に裁断したもの）を 12 名の健康成人男子の背部に，標準製剤と試験製剤をそれぞれ 8 カ所ずつ並列に配置して貼付投与し，6 時間後及び 24 時間後に薬物を除去した後，角層を剥離してジクロフェナクナトリウム回収量を測定し，被験者ごとの単位表面積（3.14 cm^2）あたりの回収量の平均値を集計した．

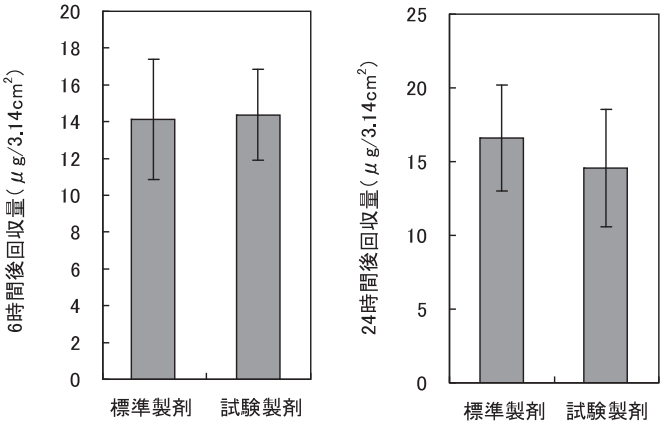


図 1. 標準製剤と試験製剤の平均角層内薬物回収量
（6 時間及び 24 時間，n ＝ 12，平均値 ± 標準偏差）

表 1. 各被験者の平均薬物回収量（μg/3.14 cm^2）

	6 時間後			24 時間後	
	標準製剤	試験製剤		標準製剤	試験製剤
No.1	17.18	14.08	No.1	21.19	8.27
No.2	11.96	15.90	No.2	17.87	15.72
No.3	16.53	15.84	No.3	11.54	20.91
No.4	16.24	17.78	No.4	20.08	15.19
No.5	12.93	16.12	No.5	16.65	12.20
No.6	13.14	17.60	No.6	17.53	17.41
No.7	11.60	11.08	No.7	15.07	14.39
No.8	14.50	13.40	No.8	13.40	7.65
No.9	10.30	12.27	No.9	13.87	14.75
No.10	10.72	11.26	No.10	14.55	14.00
No.11	21.62	15.75	No.11	23.58	20.16
No.12	12.61	11.27	No.12	13.90	14.01
Mean	14.11	14.36	Mean	16.60	14.56
SD	3.27	2.47	SD	3.59	3.99

表 2. 角層内薬物回収量（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）
6 時間後の角層内薬物回収量（μg/3.14 cm^2）	14.11 ± 3.27	14.36 ± 2.47	1.027（0.929 ～ 1.135）
24 時間後の角層内薬物回収量（μg/3.14 cm^2）	16.60 ± 3.59	14.56 ± 3.99	0.860（0.710 ～ 1.041）

放出試験（参考資料）

方　法：日本薬局方溶出試験法（パドル法）　薬剤固定方法：パドルオーバーディスクアセンブリー
試験液：pH6.5 リン酸緩衝液 900 mL
温　度：32 ± 0.5℃　回転数：50 rpm
放出率：24 時間 55％以上

無断転載禁止

ジクロフェナクナトリウムテープ 15 mg「三和」・同 30 mg

製造販売元：株式会社三和化学研究所
製造販売承認年月日：2009 年 7 月 13 日

有効成分 1 枚中：ジクロフェナクナトリウム 15 mg・30 mg　　剤形：テープ剤
標準製剤：ボルタレンテープ 15 mg・同 30 mg（製造販売元：同仁医薬化工株式会社）剤形：テープ剤
ロット番号：70060（15 mg）

添加剤

ジクロフェナクナトリウムテープ 15 mg「三和」・同 30 mg [a] 1 製剤中	*l*-メントール，ジブチルヒドロキシトルエン，*N*-メチル-2-ピロリドン，スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体，エステルガム，流動パラフィン，その他 2 成分
ボルタレンテープ 15 mg・同 30 mg [b] 1 製剤中	エステルガム HG，スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体，流動パラフィン，ポリイソブチレン，*N*-メチル-2-ピロリドン，ジブチルヒドロキシトルエン，*l*-メントール，その他 3 成分

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（残存量試験）

生物学的同等性の判定：15 mg 製剤・30 mg 製剤ともに単位表面積あたりの薬剤量，製剤処方は同一のため，15 mg 製剤にて試験した．薬物移行量の対数値の平均値の差の 90％信頼区間がガイドライン許容域内．

ヒト試験

ジクロフェナクナトリウム 3.75 mg（15 mg 製剤を 5 cm × 3.5 cm に打ち抜いたもの）を 6 名の健康成人男子の背部に，標準製剤と試験製剤をそれぞれ 2 カ所ずつ並列に配置して貼付投与し，被験者ごとに貼付後 15 秒間の薬物回収量の平均値から貼付後 24 時間の薬物回収量の平均値を差し引いた値をジクロフェナクナトリウム移行量とした．

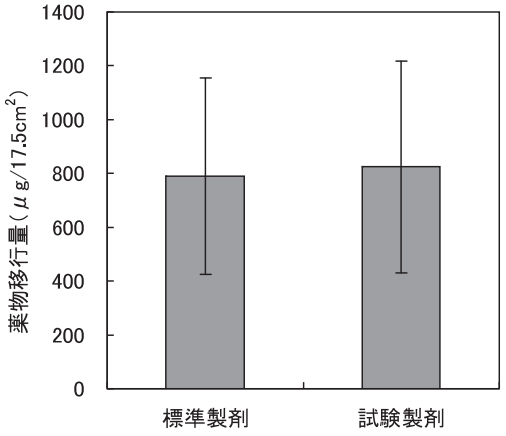


図 1. 標準製剤と試験製剤の平均薬物移行量
（24 時間，n ＝ 6，平均値 ± 標準偏差）

表 1. 各被験者の平均薬物移行量（μg/17.5 cm^2）

	標準製剤	試験製剤
No.1	734.0552	725.7090
No.2	1418.1155	1579.9805
No.3	899.0355	742.4518
No.4	325.9185	589.5845
No.5	783.6525	844.5031
No.6	577.6316	461.5214
Mean	789.73480	823.95838
SD	366.07635	393.59357

表 2. 薬物移行量（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）
薬物移行量（μg/17.5 cm^2）	789.73 ± 366.08	823.96 ± 393.59	1.060（0.831 ～ 1.351）

放出試験（参考資料）

方　法：日本薬局方溶出試験法（パドル法）　薬剤固定方法：固定用ディスク使用
試験液：水／エタノール（99.5）混液（7：3）500 mL
温　度：32 ± 0.5℃　回転数：50 rpm
放出率：2 時間 40 ～ 60％，6 時間 70％以上

無断転載禁止

ベギータゲル 1%

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 13 日

有効成分：ジクロフェナクナトリウム 1％　　剤形：ゲル剤
標準製剤：ボルタレンゲル 1％（製造販売元：同仁医薬化工株式会社）　　剤形：ゲル剤
ロット番号：40910

添加剤

ベギータゲル 1％ [a] 1 製剤中	ヒドロキシプロピルセルロース，イソプロパノール，ヒドロキシエチルセルロース，*l*-メントール，ピロ亜硫酸ナトリウム，pH 調整剤
ボルタレンゲル 1％ [b] 1 製剤中	アジピン酸ジイソプロピル，乳酸，イソプロパノール，ピロ亜硫酸ナトリウム，ヒドロキシエチルセルロース，ヒドロキシプロピルセルロース

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（皮膚薬物動態学的試験）

生物学的同等性の判定：角層内薬物回収量の対数値の平均値の差の 90％信頼区間がガイドライン許容域内．

ヒト試験

ジクロフェナクナトリウム 5 mg を 19 名の健康成人男子の左前前腕部屈曲側に，標準製剤と試験製剤をそれぞれ 3 カ所ずつ 4 時間適用し（塗布表面積は 1 カ所あたり 2.0 cm^2），薬物を除去した後，角層を剥離してジクロフェナクナトリウム回収量を測定し，被験者ごとの単位表面積（1 cm^2）あたりの回収量の平均値を集計した．

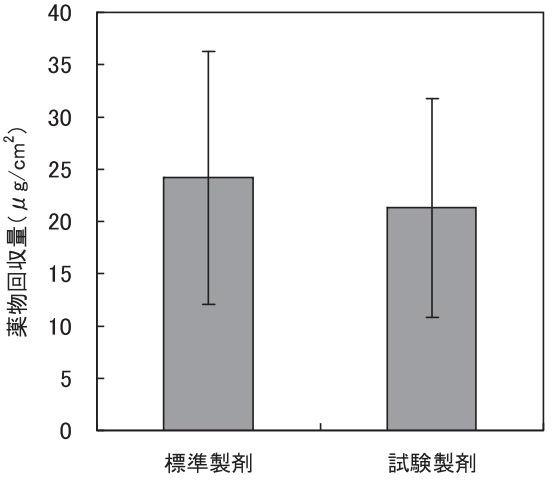


図 1. 標準製剤と試験製剤の平均角層内薬物回収量
（4 時間，n ＝ 19，平均値 ± 標準偏差）

表 1. 各被験者の平均薬物回収量（$\mu g/cm^2$）

	標準製剤	試験製剤
No.1	14.32	13.55
No.2	31.70	23.26
No.3	9.94	6.56
No.4	42.75	43.56
No.5	45.95	33.78
No.6	36.20	32.43
No.7	17.50	16.58
No.8	41.42	30.32
No.9	6.84	6.48
No.10	19.02	15.32
No.11	17.06	14.74
No.12	12.93	11.25
No.13	15.28	15.35
No.14	23.67	22.09
No.15	20.22	20.16
No.16	27.97	24.65
No.17	34.99	27.07
No.18	10.19	11.18
No.19	31.30	36.53
Mean	24.171	21.309
SD	12.109	10.477

表 2. 角層内薬物回収量（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）
角層内薬物回収量（$\mu g/cm^2$）	24.171 ± 12.109	21.309 ± 10.477	0.89（0.83 ～ 0.94）

放出試験（参考資料）

方　法：日本薬局方溶出試験法（パドル法）　薬剤固定方法：パドルオーバーディスクアセンブリー
試験液：pH6.5 リン酸緩衝液 500 mL
温　度：32 ± 0.5℃　回転数：50 rpm
放出率：120 分 45 ～ 65％，360 分 75％以上

無断転載禁止

ジクロフェナクナトリウムクリーム 1%「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：ジクロフェナクナトリウム 1%　　剤形：クリーム剤
標準製剤：ボルタレンゲル 1%（製造販売元：同仁医薬化工株式会社）　　剤形：ゲル剤
ロット番号：30860

添加剤

ジクロフェナクナトリウムクリーム 1%「テイコク」[a] 1 製剤中	ワセリン，ミリスチン酸イソプロピル，スクワラン，プロピレングリコール，ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油，ジブチルヒドロキシトルエン，パラオキシ安息香酸メチル，パラオキシ安息香酸ブチル，*l*-メントール，カルボキシビニルポリマー，pH 調節剤，その他 2 成分
ボルタレンゲル 1% [b] 1 製剤中	アジピン酸ジイソプロピル，乳酸，イソプロパノール，ピロ亜硫酸ナトリウム，ヒドロキシエチルセルロース，ヒドロキシプロピルセルロース

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（皮膚薬物動態学的試験）

生物学的同等性の判定：角層内薬物回収量の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間がガイドライン許容域内．

ヒト試験

ジクロフェナクナトリウム 0.2 mg を 12 名の健康成人男子の背部に，標準製剤と試験製剤をそれぞれ 3 カ所ずつ 4 時間適用し（塗布表面積は 1 カ所あたり 3.14 cm^2），薬物を除去した後，角層を剥離してジクロフェナク回収量を測定し，被験者ごとの単位表面積（1 cm^2）あたりの回収量の平均値を集計した．

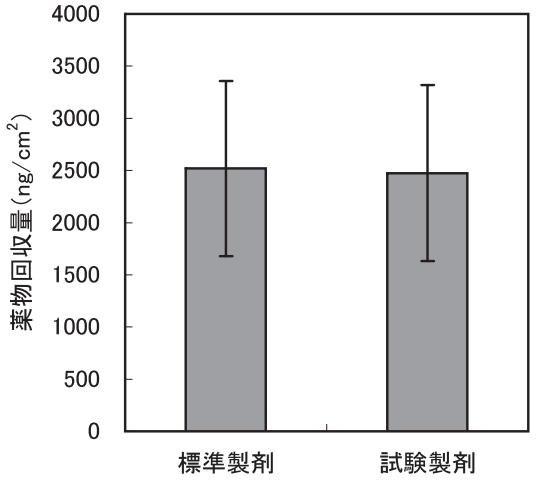


図 1. 標準製剤と試験製剤の平均角層内薬物回収量
（4 時間，n ＝ 12，平均値 ± 標準偏差）

表 1. 各被験者の平均薬物回収量（ng/cm^2）

	標準製剤	試験製剤
No.1	3170.4	2211.8
No.2	1424.6	1168.0
No.3	2430.4	2666.3
No.4	2565.7	2581.1
No.5	2853.2	2805.6
No.6	3498.5	2430.6
No.7	3360.7	2323.0
No.8	2197.4	2862.8
No.9	3703.4	4240.2
No.10	2193.9	3263.8
No.11	1790.7	1151.1
No.12	1037.5	1995.3
Mean	2518.9	2475.0
SD	839.3	843.8

表 2. 角層内薬物回収量（平均値 ± 標準偏差）及び対数の平均値の差の 90%信頼区間

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差の 90 %信頼区間
角層内薬物回収量（ng/ cm^2）	2518.9 ± 839.3	2475.0 ± 843.8	（0.82 ～ 1.18）

無断転載禁止

ジクロフェナクナトリウムテープ 15 mg「テイコク」・同 30 mg

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：ジクロフェナクナトリウム 15 mg・30 mg　　剤形：テープ剤
標準製剤：ボルタレンテープ 15 mg・同 30 mg（製造販売元：同仁医薬化工株式会社）　　剤形：テープ剤
ロット番号：40440（15 mg）

添加剤

ジクロフェナクナトリウムテープ 15 mg「テイコク」・同 30 mg [a] 1 製剤中	スチレン・イソプレン・スチレンブロックコポリマー，ポリブテン，脂環族飽和炭化水素樹脂，流動パラフィン，*l*-メントール，その他 1 成分
ボルタレンテープ 15 mg・同 30 mg [b] 1 製剤中	エステルガム HG，スチレン･イソプレン･スチレンブロック共重合体，流動パラフィン，ポリイソブチレン，*N*-メチル-2-ピロリドン，ジブチルヒドロキシトルエン，*l*-メントール，その他 3 成分

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（残存量試験）

生物学的同等性の判定：15 mg 製剤･30 mg 製剤ともに単位表面積あたりの薬剤量，製剤処方は同一のため，15 mg 製剤にて試験した．薬物移行量の対数値の平均値の差の 90％信頼区間がガイドライン許容域内．

ヒト試験

ジクロフェナクナトリウム 0.673 mg（15 mg 製剤を直径 20 mm の円形に裁断したもの）を 12 名の健康成人男子の背部に，標準製剤と試験製剤をそれぞれ 4 カ所ずつ貼付投与し，被験者ごとに貼付後 15 秒間の薬物回収量の平均値から貼付後 24 時間の薬物回収量の平均値を差し引いた値をジクロフェナクナトリウム移行量とした．

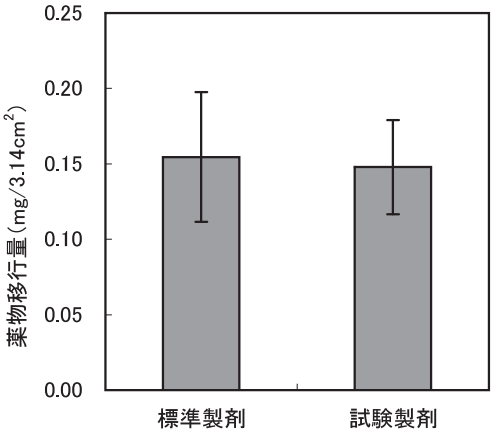


図 1．標準製剤と試験製剤の平均薬物移行量
（24 時間，n ＝ 12，平均値 ± 標準偏差）

表 1. 各被験者の平均薬物移行量（mg/3.14 cm²）

	標準製剤	試験製剤
No.1	0.221	0.193
No.2	0.107	0.149
No.3	0.101	0.090
No.4	0.167	0.156
No.5	0.141	0.160
No.6	0.231	0.181
No.7	0.197	0.176
No.8	0.143	0.144
No.9	0.143	0.125
No.10	0.152	0.169
No.11	0.146	0.123
No.12	0.106	0.108
Mean	0.155	0.148
SD	0.043	0.031

表 2. 薬物移行量（平均値 ± 標準偏差）及び対数の平均値の差の 90％信頼区間

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差の 90％信頼区間
薬物移行量（mg/3.14 cm²）	0.155 ± 0.043	0.148 ± 0.031	（0.89 ～ 1.05）

放出試験（参考資料）

方　法：日本薬局方溶出試験法（パドル法）　薬剤固定方法：何も使用せず
試験液：pH6.5 リン酸緩衝液 500 mL
温　度：32 ± 0.5℃　回転数：50 rpm
放出率：15 mg 30 時間 67％以上，30 mg 30 時間 64％以上

無断転載禁止

アデフロニックゲル 1%

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

有効成分：ジクロフェナクナトリウム 1％　　剤形：ゲル剤
標準製剤：ボルタレンゲル 1％（製造販売元：同仁医薬化工株式会社）　　剤形：ゲル剤
ロット番号：40910

添加剤

アデフロニックゲル 1％ [a] 1 製剤中	イソプロパノール，ヒドロキシエチルセルロース，ヒドロキシプロピルセルロース，ピロ亜硫酸ナトリウム，*l*-メントール，pH 調整剤
ボルタレンゲル 1％ [b] 1 製剤中	アジピン酸ジイソプロピル，乳酸，イソプロパノール，ピロ亜硫酸ナトリウム，ヒドロキシエチルセルロース，ヒドロキシプロピルセルロース

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（皮膚薬物動態学的試験）

生物学的同等性の判定：角層内薬物回収量の対数値の平均値の差の 90％信頼区間がガイドライン許容域内．

ヒト試験

ジクロフェナクナトリウム 5 mg を 19 名の健康成人男子の左前前腕部屈曲側に，標準製剤と試験製剤をそれぞれ 3 カ所ずつ 4 時間適用し（塗布表面積は 1 カ所あたり 2.0 cm^2），薬物を除去した後，角層を剥離してジクロフェナクナトリウム回収量を測定し，被験者ごとの単位表面積（1 cm^2）あたりの回収量の平均値を集計した．

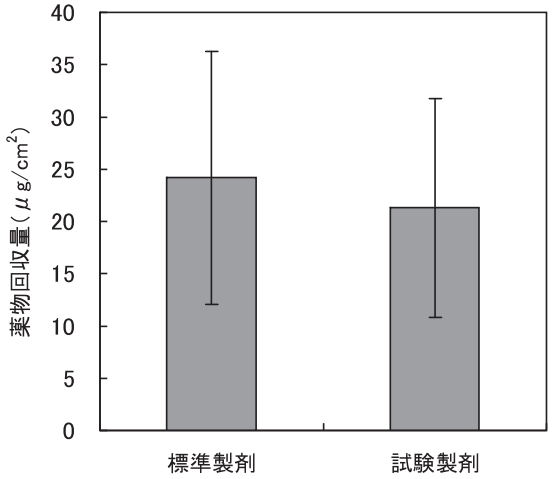


図 1．標準製剤と試験製剤の平均角層内薬物回収量
（4 時間，n ＝ 19，平均値 ± 標準偏差）

表 1. 各被験者の平均薬物回収量（$\mu g/cm^2$）

	標準製剤	試験製剤
No.1	14.319	13.545
No.2	31.695	23.263
No.3	9.937	6.557
No.4	42.747	43.559
No.5	45.954	33.779
No.6	36.202	32.432
No.7	17.503	16.584
No.8	41.424	30.322
No.9	6.842	6.482
No.10	19.018	15.320
No.11	17.064	14.743
No.12	12.932	11.245
No.13	15.276	15.350
No.14	23.665	22.088
No.15	20.218	20.157
No.16	27.968	24.653
No.17	34.994	27.071
No.18	10.194	11.178
No.19	31.301	36.534
Mean	24.171	21.309
SD	12.109	10.477

表 2. 角層内薬物回収量（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）
角層内薬物回収量（$\mu g/cm^2$）	24.171 ± 12.109	21.309 ± 10.477	0.89（0.83 ～ 0.94）

放出試験（参考資料）

方　法：日本薬局方溶出試験法（パドル法）　薬剤固定方法：パドルオーバーディスクアセンブリー
試験液：pH6.5 リン酸緩衝液 500 mL
温　度：32 ± 0.5℃　回転数：50 rpm
放出率：120 分 45 ～ 65％，360 分 75％以上

無断転載禁止

ジクロフェナクNaゲル1%「日本臓器」

製造販売元：東光薬品工業株式会社
製造販売承認年月日：2010年7月15日

有効成分：ジクロフェナクナトリウム1%　　剤形：ゲル剤
標準製剤：ボルタレンゲル1%（製造販売元：同仁医薬化工株式会社）　　剤形：ゲル剤
ロット番号：80520

添加剤

ジクロフェナクNaゲル1%「日本臓器」[a] 1製剤中	ヒドロキシプロピルセルロース，ヒドロキシエチルセルロース，ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンセチルエーテル，ピロ亜硫酸ナトリウム，イソプロパノール，pH調節剤，*l*-メントール
ボルタレンゲル1%[b] 1製剤中	アジピン酸ジイソプロピル，乳酸，イソプロパノール，ピロ亜硫酸ナトリウム，ヒドロキシエチルセルロース，ヒドロキシプロピルセルロース

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（皮膚薬物動態学的試験）

生物学的同等性の判定：角層内薬物回収量の対数値の平均値の差の90%信頼区間がガイドライン許容域内．

ヒト試験

ジクロフェナクナトリウム0.2 mgを12名の健康成人男子の背部に，標準製剤と試験製剤をそれぞれ4カ所ずつ4時間適用し（塗布表面積は1カ所あたり3.14 cm^2），薬物を除去した後，角層を剥離してジクロフェナクナトリウム回収量を測定し，被験者ごとの単位表面積（3.14 cm^2）あたりの回収量の平均値を集計した．

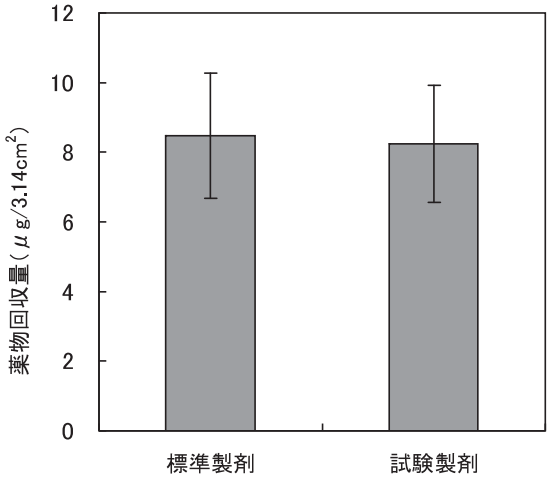


図1. 標準製剤と試験製剤の平均角層内薬物回収量
（4時間，n＝12，平均値 ± 標準偏差）

表1. 各被験者の平均薬物回収量（μg/3.14cm^2）

	標準製剤	試験製剤
No.1	10.06	6.11
No.2	9.39	9.25
No.3	9.19	8.12
No.4	11.27	10.71
No.5	8.28	10.79
No.6	11.23	8.54
No.7	7.13	8.61
No.8	6.65	7.82
No.9	7.04	8.72
No.10	8.08	7.88
No.11	5.59	4.80
No.12	7.84	7.54
Mean	8.479	8.241
SD	1.793	1.686

表2. 角層内薬物回収量（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）
角層内薬物回収量（μg/3.14 cm^2）	8.48 ± 1.79	8.24 ± 1.69	0.971（0.866 ～ 1.089）

放出試験（参考資料）

方　法：日本薬局方溶出試験法（パドル法）　薬剤固定方法：軟膏用ディスク使用
試験液：pH6.5リン酸緩衝液900 mL
温　度：32 ± 0.5℃　回転数：50 rpm
放出率：120分60%以上

無断転載禁止

ジクロフェナクNaローション1%「日本臓器」

製造販売元：東光薬品工業株式会社
製造販売承認年月日：2008年7月15日

有効成分：ジクロフェナクナトリウム1%　　剤形：ローション剤
標準製剤：ボルタレンゲル1%（製造販売元：同仁医薬化工株式会社）　　剤形：ゲル剤
ロット番号：60550

添加剤

ジクロフェナクNaローション1%「日本臓器」[a] 1製剤中	八アセチルしょ糖，エタノール，グリセリン，ヒドロキシプロピルセルロース，ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンセチルエーテル，*l*-メントール
ボルタレンゲル1%[b] 1製剤中	アジピン酸ジイソプロピル，乳酸，イソプロパノール，ピロ亜硫酸ナトリウム，ヒドロキシエチルセルロース，ヒドロキシプロピルセルロース

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（皮膚薬物動態学的試験）

生物学的同等性の判定：角層内薬物回収量の対数値の平均値の差の90%信頼区間がガイドライン許容域内．

ヒト試験

ジクロフェナクナトリウム0.2 mgを16名の健康成人男子の背部に，標準製剤と試験製剤をそれぞれ4カ所ずつ4時間適用し（塗布表面積は1カ所あたり3.14 cm^2），薬物を除去した後，角層を剥離してジクロフェナクナトリウム回収量を測定し，被験者ごとの単位表面積（3.14 cm^2）あたりの回収量の平均値を集計した．

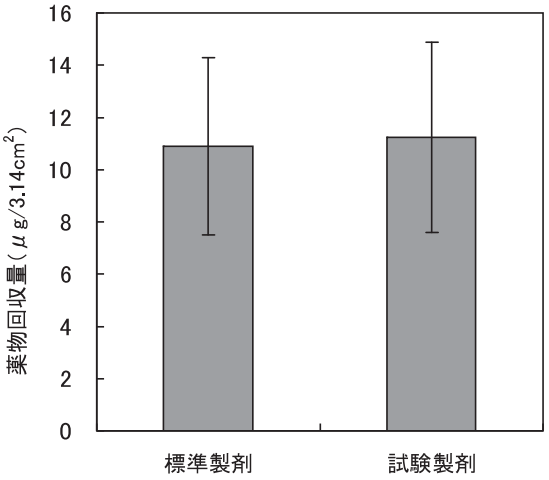


図1. 標準製剤と試験製剤の平均角層内薬物回収量
（4時間，n＝16，平均値 ± 標準偏差）

表1. 各被験者の平均薬物回収量（μg/3.14cm^2）

	標準製剤	試験製剤
No.1	16.83	17.32
No.2	8.28	9.54
No.3	16.67	15.85
No.4	8.08	6.88
No.5	9.01	7.36
No.6	14.42	14.94
No.7	11.90	14.95
No.8	8.58	9.45
No.9	9.16	8.08
No.10	9.78	10.30
No.11	9.94	11.05
No.12	7.79	6.91
No.13	16.11	15.08
No.14	8.12	10.72
No.15	12.44	14.53
No.16	7.02	7.05
Mean	10.883	11.251
SD	3.394	3.641

表2. 角層内薬物回収量（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）
角層内薬物回収量（μg/3.14 cm^2）	10.88 ± 3.39	11.25 ± 3.64	1.025（0.965 ～ 1.090）

放出試験（参考資料）

方　法：日本薬局方溶出試験法（パドル法）　薬剤固定方法：軟膏用ディスク使用
試験液：pH6.5 リン酸緩衝液 800 mL
温　度：32 ± 0.5℃　回転数：50 rpm
放出率：2時間 45 ～ 65%，6時間 75%以上

無断転載禁止

ジクロフェナク Na テープ 15 mg「東光」・同 30 mg

製造販売元：東光薬品工業株式会社
製造販売承認年月日：2009 年 1 月 14 日

有効成分 1 枚中：ジクロフェナクナトリウム 15 mg・30 mg　　剤形：テープ剤
標準製剤：ボルタレンテープ 15 mg・同 30 mg（製造販売元：同仁医薬化工株式会社）　　剤形：テープ剤
ロット番号：60608（15 mg）

添加剤

ジクロフェナク Na テープ 15 mg「東光」・同 30 mg [a] 1 製剤中	スチレン・イソプレン・スチレンブロックコポリマー，テルペン樹脂，スクワラン，流動パラフィン，イソステアリン酸，タルク，*l*-メントール，ジブチルヒドロキシトルエン
ボルタレンテープ 15 mg・同 30 mg [b] 1 製剤中	エステルガム HG，スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体，流動パラフィン，ポリイソブチレン，*N*-メチル-2-ピロリドン，ジブチルヒドロキシトルエン，*l*-メントール，その他 3 成分

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（残存量試験）

生物学的同等性の判定：15 mg 製剤・30 mg 製剤ともに単位表面積あたりの薬剤量，製剤処方は同一のため，15 mg 製剤にて試験した．薬物移行量の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間がガイドライン許容域内．

ヒト試験

ジクロフェナクナトリウム 15 mg（7 cm × 10 cm）を 16 名の健康成人男子の背部に，標準製剤と試験製剤をそれぞれ 4 カ所ずつ並列に配置して貼付投与し，被験者ごとに貼付後 15 秒間の薬物回収量の平均値から貼付後 24 時間の薬物回収量の平均値を差し引いた値をジクロフェナクナトリウム移行量とした．

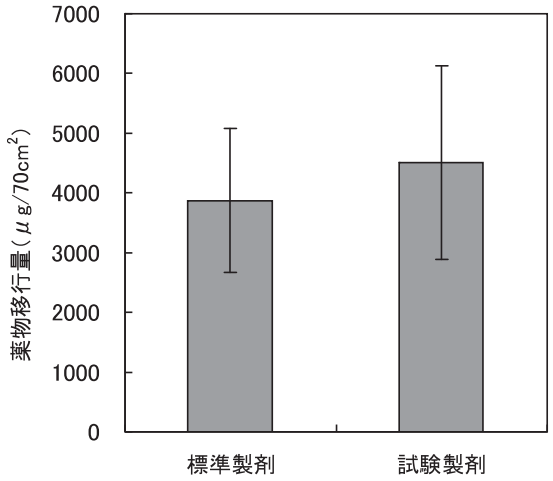


図 1. 標準製剤と試験製剤の平均薬物移行量
（24 時間，n ＝ 16，平均値 ± 標準偏差）

表 1. 各被験者の平均薬物移行量（μg/70 cm²）

	標準製剤	試験製剤
No.1	3713.3	1984.7
No.2	4745.5	4694.2
No.3	3356.7	4872.1
No.4	3163.7	4731.9
No.5	3756.2	4537.2
No.6	4616.3	4432.3
No.7	5014.0	5077.3
No.8	4853.0	6724.8
No.9	1713.9	2901.1
No.10	6604.4	7961.5
No.11	3245.8	3295.6
No.12	4854.9	4878.1
No.13	3596.4	5278.0
No.14	3163.4	4274.2
No.15	2106.6	1307.6
No.16	3436.8	5232.0
Mean	3871.3	4511.4
SD	1204.3	1619.9

表 2. 薬物移行量（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）
薬物移行量（μg/70 cm²）	3870 ± 1200	4510 ± 1620	1.132（0.983 ～ 1.303）

放出試験（参考資料）

方　法：日本薬局方溶出試験法（パドル法）　薬剤固定方法：パドルオーバーディスクアセンブリー
試験液：pH6.5 リン酸緩衝液 900 mL
温　度：32 ± 0.5℃　回転数：50 rpm
放出率：8 時間 65 %以上

無断転載禁止

ジクロフェナクNaパップ70 mg「東光」・同140 mg

製造販売元：東光薬品工業株式会社
製造販売承認年月日：2010年7月15日

有効成分1枚中：ジクロフェナクナトリウム70 mg・140 mg　　剤形：パップ剤
標準製剤：ナボールパップ70 mg・同140 mg（製造販売元：久光製薬株式会社）　　剤形：パップ剤
ロット番号：08010A（70 mg）

添加剤

ジクロフェナクNaパップ70 mg「東光」・同140 mg[a] 1製剤中	ジブチルヒドロキシトルエン，ポリビニルアルコール（部分けん化物），ポリアクリル酸部分中和物，D-ソルビトール，グリセリン，ポリソルベート80，ケイ酸アルミン酸マグネシウム，酸化チタン，カオリン，エデト酸ナトリウム水和物，pH調節剤，パラベン，*N*-メチル-2-ピロリドン，*l*-メントール
ナボールパップ70 mg・同140 mg[b] 1製剤中	アジピン酸ジイソプロピル，エデト酸ナトリウム水和物，*l*-メントール，カオリン，カルメロースナトリウム，乾燥亜硫酸ナトリウム，乾燥硫酸アルミニウムカリウム，グリセリン，ジブチルヒドロキシトルエン，D-ソルビトール，pH調節剤，ポリアクリル酸ナトリウム，その他4成分

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（皮膚薬物動態学的試験）

生物学的同等性の判定：70 mg製剤・140 mg製剤ともに単位表面積あたりの薬剤量，製剤処方は同一のため，70 mg製剤にて試験した．角層内薬物回収量の対数値の平均値の差の90％信頼区間がガイドライン許容域内．

ヒト試験

ジクロフェナクナトリウム3 mg（70 mg製剤を直径20 mmの円形に裁断したもの）を12名の健康成人男子の背部に，標準製剤と試験製剤をそれぞれ8カ所ずつ並列に配置して貼付投与し，6時間後及び24時間後に薬物を除去した後，角層を剥離してジクロフェナクナトリウム回収量を測定し，被験者ごとの単位表面積（3.14 cm^2）あたりの回収量の平均値を集計した．

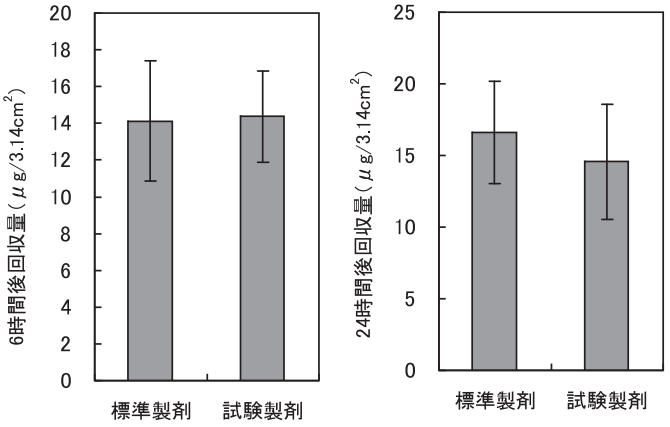


図1. 標準製剤と試験製剤の平均角層内薬物回収量
（6時間及び24時間，n＝12，平均値 ± 標準偏差）

表1. 各被験者の平均薬物回収量（μg/3.14cm²）

	6時間後			24時間後	
	標準製剤	試験製剤		標準製剤	試験製剤
No.1	17.18	14.08	No.1	21.19	8.27
No.2	11.96	15.90	No.2	17.87	15.72
No.3	16.53	15.84	No.3	11.54	20.91
No.4	16.24	17.78	No.4	20.08	15.19
No.5	12.93	16.12	No.5	16.65	12.20
No.6	13.14	17.60	No.6	17.53	17.41
No.7	11.60	11.08	No.7	15.07	14.39
No.8	14.50	13.40	No.8	13.40	7.65
No.9	10.30	12.27	No.9	13.87	14.75
No.10	10.72	11.26	No.10	14.55	14.00
No.11	21.62	15.75	No.11	23.58	20.16
No.12	12.61	11.27	No.12	13.90	14.01
Mean	14.11	14.36	Mean	16.60	14.56
SD	3.27	2.47	SD	3.59	3.99

表2. 角層内薬物回収量（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）
6時間後の角層内薬物回収量（μg/3.14 cm^2）	14.11 ± 3.27	14.36 ± 2.47	1.027（0.929 ～ 1.135）
24時間後の角層内薬物回収量（μg/3.14 cm^2）	16.60 ± 3.59	14.56 ± 3.99	0.860（0.710 ～ 1.041）

放出試験（参考資料）

方　法：日本薬局方溶出試験法（パドル法）　薬剤固定方法：パドルオーバーディスクアセンブリー
試験液：pH6.5リン酸緩衝液900 mL
温　度：32 ± 0.5℃　回転数：50 rpm
放出率：24時間55％以上

無断転載禁止

ジクロフェナク Na クリーム 1%「日本臓器」

製造販売元：日本臓器製薬株式会社
製造販売承認年月日：2007 年 3 月 15 日

有効成分：ジクロフェナクナトリウム 1%　　剤形：クリーム剤
標準製剤：ボルタレンゲル 1%（製造販売元：同仁医薬化工株式会社）　　剤形：ゲル剤
ロット番号：30860

添加剤

ジクロフェナク Na クリーム 1%「日本臓器」[a] 1 製剤中	ワセリン，ミリスチン酸イソプロピル，スクワラン，プロピレングリコール，ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油，ジブチルヒドロキシトルエン，パラオキシ安息香酸メチル，パラオキシ安息香酸ブチル，カルボキシビニルポリマー，pH 調節剤，*l*-メントール，その他 2 成分
ボルタレンゲル 1% [b] 1 製剤中	アジピン酸ジイソプロピル，乳酸，イソプロパノール，ピロ亜硫酸ナトリウム，ヒドロキシエチルセルロース，ヒドロキシプロピルセルロース

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（皮膚薬物動態学的試験）

生物学的同等性の判定：角層内薬物回収量の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間がガイドライン許容域内．

ヒト試験

ジクロフェナクナトリウム 0.2 mg を 12 名の健康成人男子の背部に，標準製剤と試験製剤をそれぞれ 3 カ所ずつ 4 時間適用し（塗布表面積は 1 カ所あたり 3.14 cm^2），薬物を除去した後，角層を剥離してジクロフェナク回収量を測定し，被験者ごとの単位表面積（1 cm^2）あたりの回収量の平均値を集計した．

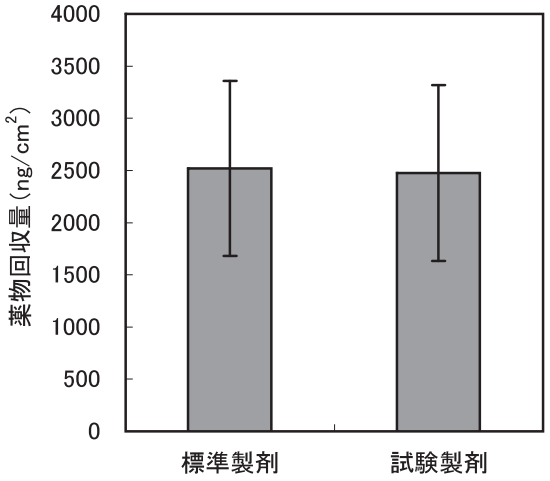


図 1. 標準製剤と試験製剤の平均角層内薬物回収量
（4 時間，n ＝ 12，平均値 ± 標準偏差）

表 1. 各被験者の平均薬物回収量（ng/cm^2）

	標準製剤	試験製剤
No.1	3170.4	2211.8
No.2	1424.6	1168.0
No.3	2430.4	2666.3
No.4	2565.7	2581.1
No.5	2853.2	2805.6
No.6	3498.5	2430.6
No.7	3360.7	2323.0
No.8	2197.4	2862.8
No.9	3703.4	4240.2
No.10	2193.9	3263.8
No.11	1790.7	1151.1
No.12	1037.5	1995.3
Mean	2518.9	2475.0
SD	839.3	843.8

表 2. 角層内薬物回収量（平均値 ± 標準偏差）及び対数の平均値の差の 90%信頼区間

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差の 90 %信頼区間
角層内薬物回収量（ng/ cm^2）	2518.9 ± 839.3	2475.0 ± 843.8	（0.82 ～ 1.18）

無断転載禁止

ジクロフェナクNaテープ15 mg「日本臓器」・同30 mg

製造販売元：日本臓器製薬株式会社
製造販売承認年月日：2009年7月13日

有効成分1枚中：ジクロフェナクナトリウム15 mg・30 mg　　剤形：テープ剤
標準製剤：ボルタレンテープ15 mg・同30 mg（製造販売元：同仁医薬化工株式会社）　　剤形：テープ剤
ロット番号：40440（15 mg）

添加剤

ジクロフェナクNaテープ15 mg「日本臓器」・同30 mg[a] 1製剤中	*l*-メントール，スチレン・イソプレン・スチレンブロックポリマー，ポリブテン，脂環族飽和炭化水素樹脂，流動パラフィン，その他1成分
ボルタレンテープ15 mg・同30 mg[b] 1製剤中	エステルガムHG，スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体，流動パラフィン，ポリイソブチレン，*N*-メチル-2-ピロリドン，ジブチルヒドロキシトルエン，*l*-メントール，その他3成分

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（残存量試験）

生物学的同等性の判定：15 mg製剤・30 mg製剤ともに単位表面積あたりの薬剤量，製剤処方は同一のため，15 mg製剤にて試験した．薬物移行量の対数値の平均値の差の90％信頼区間がガイドライン許容域内．

ヒト試験

ジクロフェナクナトリウム0.673 mg（15 mg製剤を直径20 mmの円形に裁断したもの）を12名の健康成人男子の背部に，標準製剤と試験製剤をそれぞれ4カ所ずつ貼付投与し，被験者ごとに貼付後15秒間の薬物回収量の平均値から貼付後24時間の薬物回収量の平均値を差し引いた値をジクロフェナクナトリウム移行量とした．

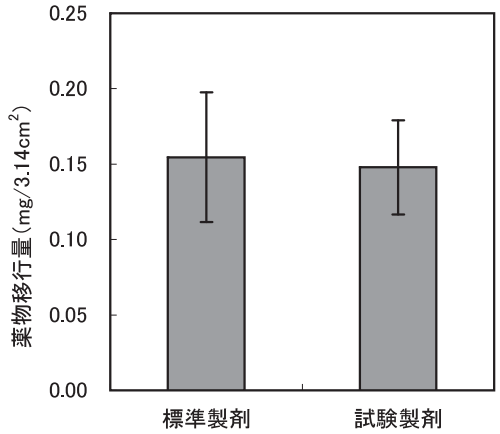


図1．標準製剤と試験製剤の平均薬物移行量
（24時間，n＝12，平均値 ± 標準偏差）

表1. 各被験者の平均薬物移行量（mg/3.14 cm^2）

	標準製剤	試験製剤
No.1	0.221	0.193
No.2	0.107	0.149
No.3	0.101	0.090
No.4	0.167	0.156
No.5	0.141	0.160
No.6	0.231	0.181
No.7	0.197	0.176
No.8	0.143	0.144
No.9	0.143	0.125
No.10	0.152	0.169
No.11	0.146	0.123
No.12	0.106	0.108
Mean	0.155	0.148
SD	0.043	0.031

表2. 薬物移行量（平均値 ± 標準偏差）及び対数の平均値の差の90％信頼区間

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差の90％信頼区間
薬物移行量（mg/3.14 cm^2）	0.155 ± 0.043	0.148 ± 0.031	（0.89 ～ 1.05）

放出試験（参考資料）

方　法：日本薬局方溶出試験法（パドル法）　薬剤固定方法：何も使用せず
試験液：pH6.5リン酸緩衝液500 mL
温　度：32 ± 0.5℃　回転数：50 rpm
放出率：15 mg 30時間67％，30 mg 30時間64％

無断転載禁止

ジクロフェナク Na パップ 70 mg「日本臓器」・同 140 mg

製造販売元：日本臓器製薬株式会社
製造販売承認年月日：2010 年 7 月 15 日

有効成分 1 枚中：ジクロフェナクナトリウム 70 mg・140 mg　　剤形：パップ剤
標準製剤：ナボールパップ 70 mg・同 140 mg（製造販売元：久光製薬株式会社）　　剤形：パップ剤
ロット番号：08010A（70 mg）

添加剤

ジクロフェナク Na パップ 70 mg「日本臓器」・同 140 mg [a] 1 製剤中	ジブチルヒドロキシトルエン，ポリビニルアルコール（部分けん化物），ポリアクリル酸部分中和物，D-ソルビトール，グリセリン，ポリソルベート 80，ケイ酸アルミン酸マグネシウム，酸化チタン，カオリン，エデト酸ナトリウム水和物，pH 調節剤，パラベン，*N*-メチル-2-ピロリドン，*l*-メントール
ナボールパップ 70 mg・同 140 mg [b] 1 製剤中	アジピン酸ジイソプロピル，エデト酸ナトリウム水和物，*l*-メントール，カオリン，カルメロースナトリウム，乾燥亜硫酸ナトリウム，乾燥硫酸アルミニウムカリウム，グリセリン，ジブチルヒドロキシトルエン，D-ソルビトール，pH 調節剤，ポリアクリル酸ナトリウム，その他 4 成分

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（皮膚薬物動態学的試験）

生物学的同等性の判定：70 mg 製剤・140 mg 製剤ともに単位表面積あたりの薬剤量，製剤処方は同一のため，70 mg 製剤にて試験した．角層内薬物回収量の対数値の平均値の差の 90％信頼区間がガイドライン許容域内．

ヒト試験

ジクロフェナクナトリウム 3 mg（70 mg 製剤を直径 20 mm の円形に裁断したもの）を 12 名の健康成人男子の背部に，標準製剤と試験製剤をそれぞれ 8 カ所ずつ並列に配置して貼付投与し，6 時間後及び 24 時間後に薬物を除去した後，角層を剥離してジクロフェナクナトリウム回収量を測定し，被験者ごとの単位表面積（3.14 cm^2）あたりの回収量の平均値を集計した．

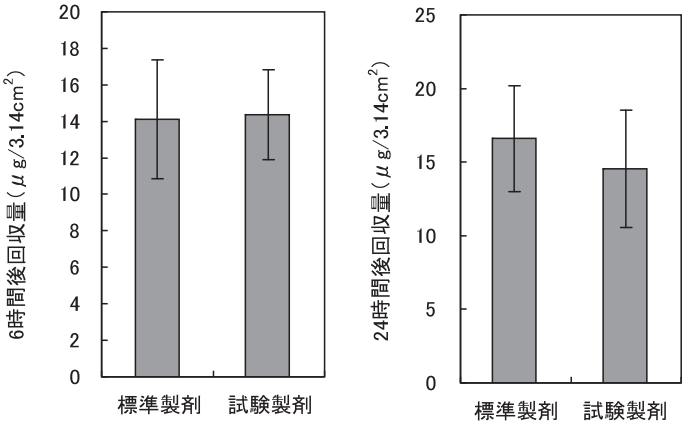


図 1. 標準製剤と試験製剤の平均角層内薬物回収量
（6 時間及び 24 時間，n ＝ 12，平均値 ± 標準偏差）

表 1. 各被験者の平均薬物回収量（μg/3.14 cm^2）

	6 時間後			24 時間後	
	標準製剤	試験製剤		標準製剤	試験製剤
No.1	17.18	14.08	No.1	21.19	8.27
No.2	11.96	15.90	No.2	17.87	15.72
No.3	16.53	15.84	No.3	11.54	20.91
No.4	16.24	17.78	No.4	20.08	15.19
No.5	12.93	16.12	No.5	16.65	12.20
No.6	13.14	17.60	No.6	17.53	17.41
No.7	11.60	11.08	No.7	15.07	14.39
No.8	14.50	13.40	No.8	13.40	7.65
No.9	10.30	12.27	No.9	13.87	14.75
No.10	10.72	11.26	No.10	14.55	14.00
No.11	21.62	15.75	No.11	23.58	20.16
No.12	12.61	11.27	No.12	13.90	14.01
Mean	14.11	14.36	Mean	16.60	14.56
SD	3.27	2.47	SD	3.59	3.99

表 2. 角層内薬物回収量（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）
6 時間後の角層内薬物回収量（μg/3.14 cm^2）	14.11 ± 3.27	14.36 ± 2.47	1.027（0.929 ～ 1.135）
24 時間後の角層内薬物回収量（μg/3.14 cm^2）	16.60 ± 3.59	14.56 ± 3.99	0.860（0.710 ～ 1.041）

放出試験（参考資料）

方　法：日本薬局方溶出試験法（パドル法）　薬剤固定方法：パドルオーバーディスクアセンブリー
試験液：pH6.5 リン酸緩衝液 900 mL
温　度：32 ± 0.5℃　回転数：50 rpm
放出率：24 時間 55％以上

無断転載禁止

ジクロフェナクナトリウムテープ 15 mg「NP」・同 30 mg

製造販売元：ニプロパッチ株式会社
製造販売承認年月日：2009 年 7 月 13 日

有効成分 1 枚中：ジクロフェナクナトリウム 15 mg・30 mg　　剤形：テープ剤
標準製剤：ボルタレンテープ 15 mg・同 30 mg（製造販売元：同仁医薬化工株式会社）　　剤形：テープ剤
ロット番号：70060（15 mg）

添加剤

ジクロフェナクナトリウムテープ 15 mg「NP」・同 30 mg [a] 1 製剤中	*l*-メントール，ジブチルヒドロキシトルエン，*N*-メチル-2-ピロリドン，スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体，エステルガム，流動パラフィン，その他 2 成分
ボルタレンテープ 15 mg・同 30 mg [b] 1 製剤中	エステルガム HG，スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体，流動パラフィン，ポリイソブチレン，*N*-メチル-2-ピロリドン，ジブチルヒドロキシトルエン，*l*-メントール，その他 3 成分

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（残存量試験）

生物学的同等性の判定：15 mg 製剤・30 mg 製剤ともに単位表面積あたりの薬剤量，製剤処方は同一のため，15 mg 製剤にて試験した．薬物移行量の対数値の平均値の差の 90％信頼区間がガイドライン許容域内．

ヒト試験

ジクロフェナクナトリウム 3.75 mg（15 mg 製剤を 5 cm × 3.5 cm に打ち抜いたもの）を 6 名の健康成人男子の背部に，標準製剤と試験製剤をそれぞれ 2 カ所ずつ並列に配置して貼付投与し，被験者ごとに貼付後 15 秒間の薬物回収量の平均値から貼付後 24 時間の薬物回収量の平均値を差し引いた値をジクロフェナクナトリウム移行量とした．

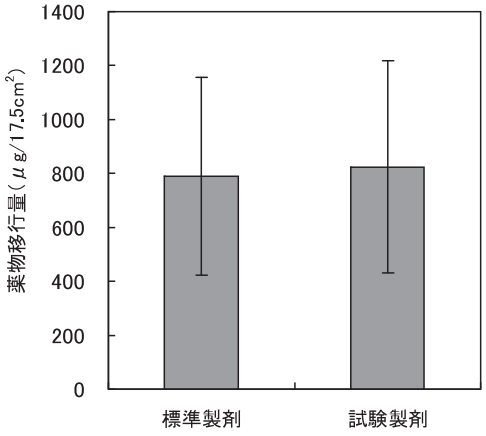


図 1. 標準製剤と試験製剤の平均薬物移行量
（24 時間，n ＝ 6，平均値 ± 標準偏差）

表 1. 各被験者の平均薬物移行量（μg/17.5 cm^2）

	標準製剤	試験製剤
No.1	734.0552	725.7090
No.2	1418.1155	1579.9805
No.3	899.0355	742.4518
No.4	325.9185	589.5845
No.5	783.6525	844.5031
No.6	577.6316	461.5214
Mean	789.73480	823.95838
SD	366.07635	393.59357

表 2. 薬物移行量（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）
薬物移行量（μg/17.5 cm^2）	789.73 ± 366.08	823.96 ± 393.59	1.060（0.831 ～ 1.351）

放出試験（参考資料）

方　法：日本薬局方溶出試験法（パドル法）　薬剤固定方法：固定用ディスク使用
試験液：水／エタノール（99.5）混液（7：3）500 mL
温　度：32 ± 0.5℃　回転数：50 rpm
放出率：2 時間 40 ～ 60％，6 時間 70％以上

無断転載禁止

ジクロフェナクNaテープ15 mg「トーワ」・同30 mg

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7月13日

有効成分1枚中：ジクロフェナクナトリウム15 mg・30 mg　　剤形：テープ剤
標準製剤：ボルタレンテープ15 mg・同30 mg（製造販売元：同仁医薬化工株式会社）　　剤形：テープ剤
ロット番号：70060（15 mg）

添加剤

ジクロフェナクNaテープ15 mg「トーワ」・同30 mg[a] 1製剤中	*l*-メントール，ジブチルヒドロキシトルエン，*N*-メチル-2-ピロリドン，スチレン・イソプレン・スチレンブロックコポリマー，エステルガム，流動パラフィン，その他2成分
ボルタレンテープ15 mg・同30 mg[b] 1製剤中	エステルガムHG，スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体，流動パラフィン，ポリイソブチレン，*N*-メチル-2-ピロリドン，ジブチルヒドロキシトルエン，*l*-メントール，その他3成分

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（残存量試験）

生物学的同等性の判定：15 mg製剤・30 mg製剤ともに単位表面積あたりの薬剤量，製剤処方は同一のため，15 mg製剤にて試験した．薬物移行量の対数値の平均値の差の90％信頼区間がガイドライン許容域内．

ヒト試験

ジクロフェナクナトリウム3.75 mg（15 mg製剤を5 cm × 3.5 cmに打ち抜いたもの）を6名の健康成人男子の背部に，標準製剤と試験製剤をそれぞれ2カ所ずつ並列に配置して貼付投与し，被験者ごとに貼付後15秒間の薬物回収量の平均値から貼付後24時間の薬物回収量の平均値を差し引いた値をジクロフェナクナトリウム移行量とした．

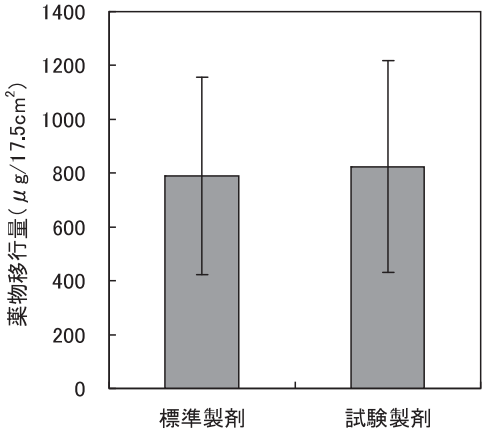


図1. 標準製剤と試験製剤の平均薬物移行量
（24時間，n＝6，平均値 ± 標準偏差）

表1. 各被験者の平均薬物移行量（μg/17.5 cm²）

	標準製剤	試験製剤
No.1	734.0552	725.7090
No.2	1418.1155	1579.9805
No.3	899.0355	742.4518
No.4	325.9185	589.5845
No.5	783.6525	844.5031
No.6	577.6316	461.5214
Mean	789.73480	823.95838
SD	366.07635	393.59357

表2. 薬物移行量（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）
薬物移行量（μg/17.5 cm²）	789.73 ± 366.08	823.96 ± 393.59	1.060（0.831 ～ 1.351）

放出試験（参考資料）

方　法：日本薬局方溶出試験法（パドル法）　薬剤固定方法：固定用ディスク使用
試験液：水／エタノール（99.5）混液（7：3）500 mL
温　度：32 ± 0.5℃　回転数：50 rpm
放出率：2時間40 ～ 60％，6時間70％以上

無断転載禁止

ジクロフェナクナトリウムテープ 15 mg「JG」・同 30 mg

製造販売元：日本ジェネリック株式会社
製造販売承認年月日：2009 年 7 月 13 日

有効成分 1 枚中：ジクロフェナクナトリウム 15 mg・30 mg　　剤形：テープ剤
標準製剤：ボルタレンテープ 15 mg・30 mg（製造販売元：同仁医薬化工株式会社）　　剤形：テープ剤
ロット番号：70060（15 mg）

添加剤

ジクロフェナクナトリウムテープ 15 mg「JG」・同 30 mg [a] 1 製剤中	*l*-メントール，ジブチルヒドロキシトルエン，*N*-メチル-2-ピロリドン，スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体，エステルガム，流動パラフィン　その他 2 成分
ボルタレンテープ 15 mg・30 mg [b] 1 製剤中	エステルガム HG，スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体，流動パラフィン，ポリイソブチレン，*N*-メチル-2-ピロリドン，ジブチルヒドロキシトルエン，*l*-メントール，その他 3 成分

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（残存量試験）

生物学的同等性の判定：15 mg 製剤・30 mg 製剤ともに単位表面積あたりの薬剤量，製剤処方は同一のため，15 mg 製剤にて試験した．薬物移行量の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間がガイドライン許容域内．

ヒト試験

ジクロフェナクナトリウム 3.75 mg（15 mg 製剤を 5 cm × 3.5 cm に打ち抜いたもの）を 6 名の健康成人男子の背部に，標準製剤と試験製剤をそれぞれ 2 カ所ずつ並列に配置して貼付投与し，被験者ごとに貼付後 15 秒間の薬物回収量の平均値から貼付後 24 時間の薬物回収量の平均値を差し引いた値をジクロフェナクナトリウム移行量とした．

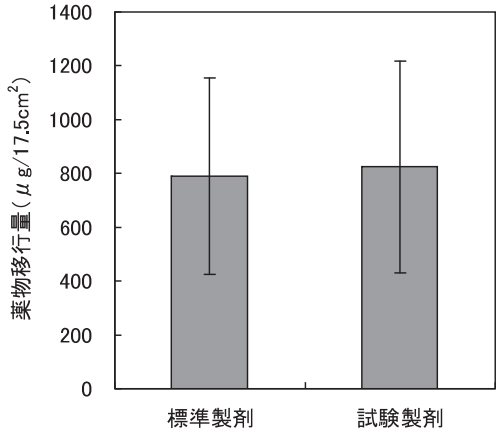


図 1. 標準製剤と試験製剤の平均薬物移行量
（24 時間，n=6，平均値 ± 標準偏差）

表 1. 各被験者の平均薬物移行量（μg/17.5 cm^2）

	標準製剤	試験製剤
No.1	734.0552	725.7090
No.2	1418.1155	1579.9805
No.3	899.0355	742.4518
No.4	325.9185	589.5845
No.5	783.6525	844.5031
No.6	577.6316	461.5214
Mean	789.73480	823.95838
SD	366.07635	393.59357

表 2. 薬物移行量（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）
薬物移行量（μg/17.5 cm^2）	789.73 ± 366.08	823.96 ± 393.59	1.060（0.831 ～ 1.351）

放出試験（参考資料）

方　法：日本薬局方溶出試験法（パドル法）　薬剤固定方法：固定用ディスク使用
試験液：水／エタノール（99.5）混液（7：3）500 mL
温　度：32 ± 0.5℃　回転数：50 rpm
放出率：2 時間 40 ～ 60 %，6 時間 70 %以上

無断転載禁止

ジクロフェナクナトリウムクリーム 1%「ユートク」

製造販売元：祐徳薬品工業株式会社
製造販売承認年月日：2007 年 3 月 15 日

有効成分：ジクロフェナクナトリウム 1%　　剤形：クリーム剤
標準製剤：ボルタレンゲル 1%（製造販売元：同仁医薬化工株式会社）　　剤形：ゲル剤
ロット番号：30860

添加剤

ジクロフェナクナトリウムクリーム 1%「ユートク」[a] 1 製剤中	*l*-メントール，白色ワセリン，ミリスチン酸イソプロピル，スクワラン，プロピレングリコール，ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油，ジブチルヒドロキシトルエン，パラオキシ安息香酸メチル，パラオキシ安息香酸ブチル，カルボキシビニルポリマー，pH 調節剤，その他 2 成分
ボルタレンゲル 1% [b] 1 製剤中	アジピン酸ジイソプロピル，乳酸，イソプロパノール，ピロ亜硫酸ナトリウム，ヒドロキシエチルセルロース，ヒドロキシプロピルセルロース

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（皮膚薬物動態学的試験）

生物学的同等性の判定：角層内薬物回収量の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間がガイドライン許容域内．

ヒト試験

ジクロフェナクナトリウム 0.2 mg を 12 名の健康成人男子の背部に，標準製剤と試験製剤をそれぞれ 3 カ所ずつ 4 時間適用し（塗布表面積は 1 カ所あたり 3.14 cm^2），薬物を除去した後，角層を剥離してジクロフェナク回収量を測定し，被験者ごとの単位表面積（1 cm^2）あたりの回収量の平均値を集計した．

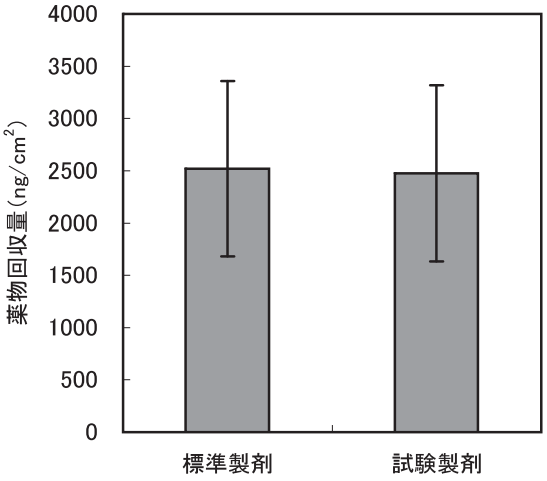


図 1. 標準製剤と試験製剤の平均角層内薬物回収量
（4 時間，n ＝ 12，平均値 ± 標準偏差）

表 1. 各被験者の平均薬物回収量（ng/cm^2）

	標準製剤	試験製剤
No.1	3170.4	2211.8
No.2	1424.6	1168.0
No.3	2430.4	2666.3
No.4	2565.7	2581.1
No.5	2853.2	2805.6
No.6	3498.5	2430.6
No.7	3360.7	2323.0
No.8	2197.4	2862.8
No.9	3703.4	4240.2
No.10	2193.9	3263.8
No.11	1790.7	1151.1
No.12	1037.5	1995.3
Mean	2518.9	2475.0
SD	839.3	843.8

表 2. 角層内薬物回収量（平均値 ± 標準偏差）及び対数の平均値の差の 90%信頼区間

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差の 90 %信頼区間
角層内薬物回収量（ng/ cm^2）	2518.9 ± 839.3	2475.0 ± 843.8	（0.82 ～ 1.18）

無断転載禁止

ジクロフェナクナトリウムテープ 15 mg「ユートク」・同 30 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：2007 年 3 月 15 日

有効成分 1 枚中：ジクロフェナクナトリウム 15 mg・30 mg　　剤形：テープ剤
標準製剤：ボルタレンテープ 15 mg・同 30 mg（製造販売元：同仁医薬化工株式会社）　　剤形：テープ剤
ロット番号：40440（15 mg）

添加剤

ジクロフェナクナトリウムテープ 15 mg「ユートク」・同 30 mg [a] 1 製剤中	*l*-メントール，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，脂環族飽和炭化水素樹脂，流動パラフィン，その他 1 成分
ボルタレンテープ 15 mg・同 30 mg [b] 1 製剤中	エステルガム HG，スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体，流動パラフィン，ポリイソブチレン，*N*-メチル-2-ピロリドン，ジブチルヒドロキシトルエン，*l*-メントール，その他 3 成分

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（残存量試験）

生物学的同等性の判定：15 mg 製剤・30 mg 製剤ともに単位表面積あたりの薬剤量，製剤処方は同一のため，15 mg 製剤にて試験した．薬物移行量の対数値の平均値の差の 90％信頼区間がガイドライン許容域内．

ヒト試験

ジクロフェナクナトリウム 0.673 mg（15 mg 製剤を直径 20 mm の円形に裁断したもの）を 12 名の健康成人男子の背部に，標準製剤と試験製剤をそれぞれ 4 カ所ずつ貼付投与し，被験者ごとに貼付後 15 秒間の薬物回収量の平均値から貼付後 24 時間の薬物回収量の平均値を差し引いた値をジクロフェナクナトリウム移行量とした．

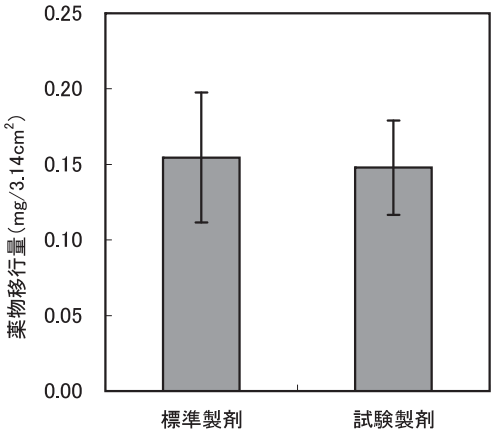


図 1. 標準製剤と試験製剤の平均薬物移行量
（24 時間，n ＝ 12，平均値 ± 標準偏差）

表 1. 各被験者の平均薬物移行量（mg/3.14cm²）

	標準製剤	試験製剤
No.1	0.221	0.193
No.2	0.107	0.149
No.3	0.101	0.090
No.4	0.167	0.156
No.5	0.141	0.160
No.6	0.231	0.181
No.7	0.197	0.176
No.8	0.143	0.144
No.9	0.143	0.125
No.10	0.152	0.169
No.11	0.146	0.123
No.12	0.106	0.108
Mean	0.155	0.148
SD	0.043	0.031

表 2. 薬物移行量（平均値 ± 標準偏差）及び対数の平均値の差の 90％信頼区間

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差の 90％信頼区間
薬物移行量（mg/3.14 cm²）	0.155 ± 0.043	0.148 ± 0.031	（0.89 ～ 1.05）

放出試験（参考資料）

方　法：日本薬局方溶出試験法（パドル法）　薬剤固定方法：何も使用せず
試験液：pH6.5 リン酸緩衝液 500 mL
温　度：32 ± 0.5℃　回転数：50 rpm
放出率：15 mg 30 時間 67％，30 mg 30 時間 64％

無断転載禁止

〔追　悼　文〕

青柳伸男先生 ― 追悼の辞

日本ジェネリック医薬品学会理事
明治薬科大学名誉教授
緒　方　宏　泰

本会の前理事，青柳伸男先生が，平成 24 年 9 月 25 日，享年 67 歳にてご逝去されました．ここに謹んでお悔やみを申し上げますとともに，故人のご冥福をお祈りいたします．

故青柳伸男先生と私の間のおつきあいは長く，昭和 46 年 4 月に私が国立衛生試験所（現在の国立医薬品食品衛生研究所）薬品部に職を得た際に，青柳先生はすでにその 1 年前の昭和 45 年 4 月に同薬品部に入られておりました．41 年前となります．

故青柳伸男先生のご略歴を以下にご紹介させていただきます．

昭和 43 年 3 月	静岡県立静岡薬科大学・薬学部薬学科卒業	
昭和 45 年 3 月	静岡薬科大学大学院・薬学研究科　修士課程修了	
昭和 61 年 3 月	薬学博士（京都大学）	
昭和 45 年 4 月	国立衛生試験所（現・国立医薬品食品衛生研究所）入所	
	薬品部配属	
昭和 59 年 4 月	同	薬品部主任研究官
昭和 62 年 4 月	同	薬品部薬品第一室長
平成 元 年 5 月	同	薬品部第一室長
平成 16 年 7 月	同	薬品部長
平成 18 年 3 月	同	停年退職
平成 19 年 4 月	医薬品医療機器総合機構顧問	
平成 22 年 4 月	同	嘱託
平成 23 年 11 月	同	退職

この間，厚生省・厚生労働省においては，日本薬局方部会，医薬品再評価部会，日本薬局方調査会製剤委員会，後発医薬品等の生物学的同等性試験ガイドライン検討委員会の各委員に，また，医薬品医療機器総合機構においては，日本薬局方委員会原案審議委員会委員にご就任されたのを始め，その他，多数の公職にご就任され，我が国における医薬品の製剤品質評価と品質維持に関わるガイドライン作成や改定，我が国が対応すべき関連した課題に対する検討，方針決定にご尽力されてきました．

我が国において，また国際的にも，医薬品の有効性，安全性を制御している製剤機能を医薬品の品質評価項目として組み込むことが開始されたのは，昭和 40 年代後半からであり，製剤中医薬品の安定性試験と生物学的同等性試験はほぼ同時に検討が開始されました．故青柳伸男先生は，

無断転載禁止

その中でも後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインの作成，改定を一貫して進められてきており，また，医療用医薬品の品質再評価では，実際の評価業務の陣頭指揮を執られ，国内の医薬品の品質向上と医療で安心して使用できる医薬品品質の確保のための取り組みを指導されてきました．更に，近年，ライフサイクルマネージメントの視点から，先発品企業において製剤処方の一部変更した医薬品の開発や剤形の異なる医薬品の開発が多く企図されるようになり，しかも，同時に医薬品のグローバル開発が進められてくる状況変化の中，国際的な視点から，生物学的同等性試験の再検討，再改定に取り組まれてきました．平成 24 年 2 月 29 日に公示された「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」は，まさに，先生の長年の取り組みの集大成というべき内容となりました．

また，平成 18 年より，日本ジェネリック医薬品学会の理事にもご就任いただき，学会誌「ジェネリック研究」編集委員や品質評価委員など数々の委員会にて，その豊富な知識とご経験に基づいて，学会に関わる様々な案件について常に適切な回答をしていただける相談先として頼りにしておりました．

故青柳伸男先生は硬式テニスに堪能で，昼休みには国立衛試の敷地にあるテニスコートでプレーされている姿が思い出されます．突然の病状悪化となる直前まで，テニスを楽しまれていたともお聞きしています．また，先生は常に穏やかな心遣いをされる方で，薬品部での研究報告会でも，各種検討会，委員会でも，声を荒立てられる場面には一度も遭遇していないように思います．飄々とした言動で対応されていたことを思い出します．それでいて方向性は定められ，合意が得られるために議論を進め，我が国が変化する時期を乗り越えるために指導性を発揮してきていただいたと思っています．

あまりにも早いご逝去に，常に横におられることを当然として共に歩んできました私にとりまして，失ったものの大きさを感じ，発する言葉もなかなか見つけられないのが，正直な気持ちです．

青柳先生，有り難うございました．安らかに，お眠り下さい．

2012 年 12 月 8 日

無断転載禁止

〔編集委員会からのお知らせ〕

「統計解析などに関する推奨事項」について

「ジェネリック研究」編集委員会委員長　緒方宏泰

ジェネリック研究への投稿論文については，今後，「統計解析などに関する推奨事項」を参考に記述していただき，レビューアも参考にして審査意見を述べていただくことにいたしました（217 頁に掲載しています）．規定（決まりごと）ではなく，あくまで，「推奨事項」です．

過去，投稿された研究論文に関しレビューアから出された意見について精査しますと，同様の指摘が繰り返し行われている面があります．そのため，それらの事項をまとめ，あらかじめ示すことが，投稿を準備していただく上で効率的であり，ひいては，本誌に掲載された研究論文の質を高めることになると考えました．

「ジェネリック研究」編集委員会では，このような推奨を通じて，信頼性の高い論文を世に出し，ジェネリック医薬品の信頼性の確立に貢献したいと考えます．以下，重複しますが，概略について説明します．

研究結果の追跡性

ジェネリック医薬品に係わる研究においては，臨床に実際に供給されている医薬品を対象とすることが多くなります．そのため，第三者あるいは当事者の研究結果の追跡性を確保するため，研究対象とする試料が医療で用いられている医薬品の場合は，メーカ名及び可能ならロット番号を記載して下さい．特に，A, B などの記号を使う場合はその理由を記載あるいはお知らせ下さい．

統計解析

ジェネリック医薬品に係わる研究においては，先発医薬品とあるメーカのジェネリック医薬品間の比較研究が行われることが多くなります．そのため，比較を行う上での統計評価を表現するための基礎的な事項を挙げます．

1）測定値の変動を示すパラメータは，原則，標準誤差でなく，標準偏差で示して下さい．また，Box プロットなどにより，視覚的にデータがどのような分布をしているのかを示すことが望ましいと考えます．

2）群間の平均値の比較を行う際，

2-a）比較する群間において，評価項目以外の背景因子（項目）が均等に配置されているかに関し，データを示す，あるいは，考察の中に記入するなどを行って下さい．

2-b）対象となる指標値が，群間でどの程度の差になっていることが意味のある差（臨床上の有意な差）であると考えるのか，考えを述べて下さい．例えば，臨床評価の指標値では，臨床検査値，評価スケール値，発現率など，製剤評価の指標値では，不純物量（濃度），溶出速度，官能評価値など，アンケートでは該当率など，研究目的から主要な評価項目であると考えられる事項について，意味のある差（臨床上の有意な差）をどの程度の値と見ているかを述べて下さい．

2-c）研究において対象とした被験者数，症例数を決定した根拠を述べて下さい．統計上の手法である検定や推定では，評価対象の平均値あるいは平均値間の差に対し，平均値を得た際のばらつき度（標準誤差）で標準化します．そのため，平均値間の差異は絶対値としては臨床上の有意な差よりも大きな値であっても，標準誤差が大きいと統計評価上では有意差は出ないことにもなります．逆に，平均値間の差異は絶対値としては臨床上の有意な差よりも小さな値であっても，標準誤差が小さいと統計評価上では有意差は出ることにもなります．そのため，統計評価上での有意差があるのか無いのかが，全てを決めるものではありません．相対的なものです．重要なのは，どの程度の差を重要と考えた研究であるのかを著者の考えとして述べていただき，その立場からして，研究結果はどうであったかを述べていただくことが本質であると考えます．

2-d）3 群以上の群間での比較では多重比較を用いて下さい．2 群間での可能な組み合わせで検定を繰り返しますと，全体として第 1 種の過誤の確率が上がり，有意差ありの確率が大きくなってきます．p 値を小さくするか，多重比較を行って下さい．

2-e）p 値は $p < 0.05$，$p < 0.01$ などと表記せず，正確な p 値を記載して下さい．2-c）でも述べていますが，有意差があったか無かったかが全てを決めるものではありません．そのため，p 値につきましても，統計上の判断基準として示すより，むしろ，どの程度の値になっているかが重要と考えます．

2-f）統計検定，統計推定の結果の考察においては，統計上の有意差検定などの結果に加え，臨床上の有意差，データ数（被験者数，症例数）なども加味して，考察を加えて下さい．統計的結論がそのまま，臨床上の「同等」，「非同等」に直結しないことに注意を向けて下さい．平均値や差の信頼区間を併記，利用することにより，変動がどの程度あるのかのイメージを持ちやすくなり，Yes か No かの短絡的な考察に入らない助けになるかも知れません．

無断転載禁止

ジェネリック研究　投稿規定

2012 年 12 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．
・学術大会講演録：編集委員会が執筆依頼し，本学会の学術大会での講演内容（シンポジウムなど）を講演者がまとめたもの．なお，一般演題に基づく投稿は一般論文として扱う．

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 7 頁以内（1900 字 × 6 = 11400 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．
・学術大会講演録：
　講演時間 30 分以内：刷り上り 5 頁以内（1900 字 × 4 = 7600 字）とする．
　講演時間 60 分以内：刷り上り 10 頁以内（1900 字 × 9 = 17100 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，英文表題，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）および 5 個以内の英文 key word とその和訳を記す．なお，英文表題および英文サマリーは，論文受理後，ネイティブスピーカーによる校閲を行った上で掲載する．
・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 16 改正日本薬局方（2011 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（最大 3 名まで記載し，それ以上は省略する），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（および章の見出し），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．なお，ウェブページの場合は，参照日付も記す．
　〈引用例〉
　論文

1) Haskins LS, Tomaszewski KJ, Crawford P. Patient and physician reactions to generic antiepileptic substitution in the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav*., 2005 ; 7 : 98-105.
2) Grant R, O'Leary K, Weilburg J, et al. Impact of concurrent medication use on statin adherence and refil persistence. *Arch Intern Med*., 2004 ; 164 : 2343-8.
3) 吉田昌則，鈴木学，藤本良策ほか．2 型糖尿病患者を対象としたボグリボース OD 錠 0.3 mg「サワイ」の有効性及び安全性を検討する群内比較試験．医学と薬学，2008；59：213-23.

　単行本

4) Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York：McGraw-Hill；2002. p. 93-113.
5) 山口静子．官能検査入門．5. 官能テスト．佐藤信編．東京：日科技連；1986．p. 61-75.

ウェブページ

6) 日本ジェネリック製薬協会．6. ジェネリック医薬品を取巻く環境．日本ジェネリック製薬協会ウェブページ．http://www. jga. gr. jp/medical/generic06. html（参照 2011-05-10）．

・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

〒 105-6027　東京都港区虎ノ門 4-3-1　城山トラストタワー 27F

（税理士法人　AKJ パートナーズ内）

Tel. 03-3438-1073　Fax. 03-3438-1013　E-mail：journal@ge-academy.org

問い合わせ：日本ジェネリック医薬品学会事務局　学会誌担当

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．

なお，3-2 で定める総説：招待論文および学術大会講演録では上記の審査は行わず，編集委員長の判断にて掲載の採否を決定するが，掲載にあたって一部修正を求めることがある．

6．論文掲載料

投稿者（招待論文および学術大会講演録は除く）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 6 巻第 2 号掲載分より適用する．なお，投稿者は投稿時点における最新の投稿規定（学会ホームページ上に掲載しているもの）を必ず参照することとする．

別表　投稿類別ごとの取扱い

類別	長さ	審査	掲載料	備考
一般論文	刷り上り 7 頁以内	あり	2,000 円 × 頁数	
短報	刷り上り 5 頁以内	あり	2,000 円 × 頁数	
資料	刷り上り 7 頁以内	あり	2,000 円 × 頁数	
総説：総合論文	刷り上り 10 頁以内	あり	2,000 円 × 頁数	
総説：招待論文	刷り上り 13 頁以内	なし：編集委員長判断により，修正を求めることがある	なし	
学術大会講演録	30 分以内：刷り上り 5 頁以内 60 分以内：刷り上り 10 頁以内	なし：編集委員長判断により，修正を求めることがある	なし	一般演題に基づく場合は一般論文として扱う

統計解析などに関する推奨事項

「ジェネリック研究」編集委員会

試料

研究対象とする試料が医療で用いられている医薬品の場合は，メーカ名及び可能ならロット番号を記載して下さい．特に，A，B などの記号を使う場合はその理由をお知らせ下さい．

統計

2 群あるいはそれ以上の群間の比較を行う場合，データのまとめ，統計解析，及びその考察について，以下の事項を考慮し，論文を作成していただくことが望ましいと考えます．

1）測定値の変動を示すパラメータは，原則，標準誤差でなく，標準偏差で示すこと．また，Box プロットなどにより，視覚的にデータがどのような分布をしているのかを示すことが望ましい．

2）群間の平均値の比較を行う際，

2-a）比較する群間において，評価項目以外の背景因子（項目）が均等に配置されているかに関し，考察を行うこと．

2-b）対象となる指標値が，群間でどの程度の差になっていることが意味の差（臨床上の有意差）であると考えるのか，考えを述べること．

2-c）研究において対象とした被験者数，症例数を決定した根拠を述べること．

2-d）3 群以上の群間での比較では多重比較を用いること．

2-e）p 値は $p < 0.05$，$p < 0.01$ などと表記せず，正確な p 値を記載すること．

2-f）統計検定，統計推定の結果の考察においては，統計上の有意差検定などの結果に加え，臨床上の有意差，データ数（被験者数，症例数）なども加味して，考察を加えること．統計的結論がそのまま，臨床上の「同等」，「非同等」に直結しないことに注意を向けること．信頼区間を併記，利用することにより，これらの短絡的な考察に入らない助けになるかも知れない．

以上，推奨事項としてご考慮をお願いします．

Japanese Journal of Generic Medicines — Rules for Contributions

December 2012

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.
- Lecture reports: these are written at the request of the editorial board of the journal by the presenters of lectures (symposiums, etc.) at the meeting of the Japan Society of Generic Medicines. However, submissions based on short presentations are handled as general papers.

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 7 pages (1,900 Japanese characters by 6 = 11,400 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).
- Lecture reports:
  Lectures of up to 30 minutes: the printed paper shall not exceed 5 pages (1,900 Japanese characters by 4 = 7600 Japanese characters).
  Lectures of up to 60 minutes: the printed paper shall not exceed 10 pages (1,900 Japanese characters by 9 = 17100 Japanese characters).
- Each page should be A4 size, with 40 characters by 40 horizontal lines.
- A figure or a table 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, 16th edition (2011).
- 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 (names of a maximum of 3 authors should be given; other names have to be omitted), 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 its title in the 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 (and the section title), 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. The accessed date should also be given for web pages.
  Example
  Journal articles:
  1) Haskins LS, Tomaszewski KJ, Crawford P. Patient and physician reactions to generic antiepileptic substitution in the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav.*, 2005 ; 7 : 98-105.
  2) Grant R, O'Leary K, Weilburg J, et al. Impact of concurrent medication use on statin adherence and refill persistence. *Arch Intern Med.*, 2004 ; 164 : 2343-8.

Books:

3) Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York : McGraw-Hill ; 2002. p. 93-113.

– 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
Shiroyama Trust Tower 27th fl. 4-3-1 Toranomon, Minato-ku, Tokyo 105-6027
(inside the office of Zeirishi-Hojin AKJ Partners)
Tel: 03-3438-1073 Fax: 03-3438-1013
E-mail: journal@ge-academy.org
Contact: Japanese Journal of Generic Medicines, Office of Japan Society of Generic Medicines

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.

However, review articles (invited papers) and lecture reports defined in 3-2 are not subject to the assessment mentioned above, but shall be accepted for publication or rejected based on the judgment of the chair of the editorial board; however, the journal may request partial corrections of a manuscript for publication.

6. Publication Fees

Contributors (except the author of an invited paper or a lecture report) 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 (consumption tax not included).

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 6, number 2. Contributors should refer to the current rules for contributions (available on the web site of the Japan Society of Generic Medicines).

Appended table: Instruction by submission type

Type	Length	Evaluation	Publication fee	Notes
General papers	The printed paper shall not exceed 7 pages	Subject to assessment	2,000yen × number of pages	
Short reports	The printed paper shall not exceed 5 pages	Subject to assessment	2,000yen × number of pages	
Research results	The printed paper shall not exceed 7 pages	Subject to assessment	2,000yen × number of pages	
Review articles: Comprehensive papers	The printed paper shall not exceed 10 pages	Subject to assessment	2,000yen × number of pages	
Review articles: Invited papers	The printed paper shall not exceed 13 pages	Not subject to assessment: partial corrections may be requested by the judgment of the chair of the editorial board.	Free	
Lecture reports	Lectures of up to 30 minutes: the printed paper shall not exceed 5 pages Lectures of up to 60 minutes: the printed paper shall not exceed 10 pages	Not subject to assessment: partial corrections may be requested by the judgment of the chair of the editorial board.	Free	Submissions based on short presentations are handled as general papers.

Recommendations concerning statistical analysis, etc.

The editorial board of the Japanese Journal of Generic Medicines

Samples

When study samples are drugs used for medical purposes, give the name of the manufacturer and the lot numbers if possible. If symbols such as “A,” “B,” etc. are used, provide the reason.

Statistics

For comparison between 2 or more groups, it is recommended to prepare the paper taking the following matters concerning data aggregation, statistical analysis, and discussion into consideration:

1) The parameter that shows the fluctuation of measured values should basically not be given in standard error, but in standard deviation. It is desirable to show the data distribution visually such as by a Box plot.
2) For comparison of the mean between groups,
   - 2-a) Discuss the uniformity of the arrangement of background factors (items) other than the evaluation item between the groups to be compared.
   - 2-b) Describe the authors’ opinion on how large a difference in the value of the subject indicator has to be considered as a meaningful difference (clinically significant differences).
   - 2-c) Describe the justification for the selection of the number of subjects and the number of cases in the study.
   - 2-d) Use multiple comparison to compare 3 or more groups.
   - 2-e) The p value should not be shown as $p<0.05$ or $p<0.01$, etc; the precise p value should be shown.
   - 2-f) For the discussion of results based on statistical tests and statistical estimations, clinically significant differences, the number of data (number of subjects and number of cases), etc. should be considered in addition to the results such as statistical significance tests. Note that the statistical conclusion is not directly connected to clinical “equivalence” or “nonequivalence.” It may help to include and utilize a confidence interval so that a hasty discussion can be avoided.

Please take the recommendations listed above into consideration.

ジェネリック研究　第６巻　第２号

2012年12月10日　発行

編集委員会

委員長：緒方宏泰　**副委員長**：外山聡

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

編集・発行者：日本ジェネリック医薬品学会 ©
東京都港区虎ノ門4-3-1　城山トラストタワー27階
（税理士法人AKJパートナーズ内）
TEL. 03-3438-1073　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

三和化学研究所のジェネリック医薬品
～ 中枢神経系用薬 ～

2012年12月発売予定製品

抗精神病剤　薬価基準未収載

クエチアピン錠25mg「三和」
クエチアピン錠100mg「三和」
クエチアピン錠200mg「三和」
クエチアピン細粒50%「三和」

（クエチアピンフマル酸塩錠・細粒）
QUETIAPINE
●劇薬、処方せん医薬品 注1）

注1）注意－医師等の処方せんにより使用すること
注2）注意－習慣性あり

2012年6月新発売製品

入眠剤　薬価基準収載

ゾルピデム酒石酸塩錠5mg「DK」
ゾルピデム酒石酸塩錠10mg「DK」

（日本薬局方 ゾルピデム酒石酸塩錠）
ZOLPIDEM TARTRATE
●向精神薬、習慣性医薬品 注2）、 処方せん医薬品 注1）

選択的セロトニン再取り込み阻害剤　薬価基準収載

パロキセチン錠5mg「DK」
パロキセチン錠10mg「DK」
パロキセチン錠20mg「DK」

（パロキセチン塩酸塩水和物錠）
PAROXETINE
●劇薬、処方せん医薬品 注1）

●効能・効果、用法・用量、警告、禁忌を含む使用上の注意等につきましては製品添付文書をご参照ください。

株式会社 三和化学研究所
SKK
名古屋市東区東外堀町35番地 〒461-8631
●ホームページ http://www.skk-net.com/

資料請求先・問い合わせ先
コンタクトセンター
0120-19-8130
受付時間：月－金 9:00－17:00(祝日は除く)

2012年11月作成

日本ジェネリック医薬品学会が運営するジェネリック医薬品情報システム

Generic medicine Information System

患者様が安全で、有益になる為に「ジェネリック医薬品」に関する情報を提供しています。

お薬の名前を入力するだけで簡単に医薬品情報が表示されます
・一般名、先発名、ジェネリック名のいずれでも検索可能です

一画面で必要情報を瞬時に網羅できます
・ジェネリック医薬品情報がコンパクトに集約されており、各データファイルは閲覧・ダウンロードともに可能です

企業情報
ジェネリック医薬品販売企業情報の学術、営業、安定供給などの情報と
都道府県ごとの営業、卸情報をまとめています
また、各企業の主要情報も一覧にて表示されます

科学的データ
安定性データ、規格試験データなど各種データの有無と
詳細データが閲覧可能な場合は
生データもご覧いただけます

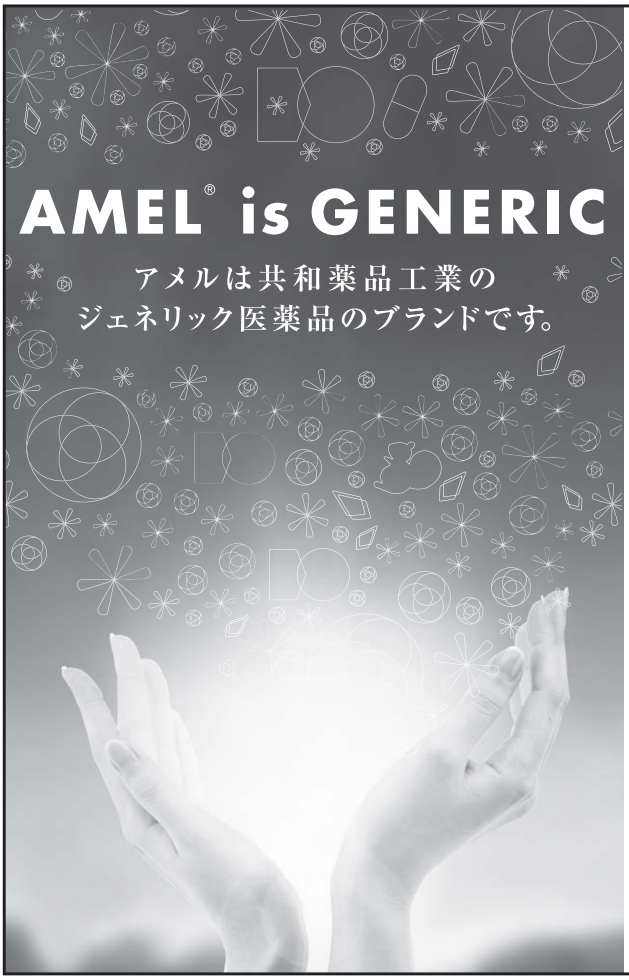
後発医薬品情報提供資料(案)
患者説明用の情報提供資料が表示されます

ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験データ情報
承認時ヒト試験の生物学的同等性データの生データと溶出試験
使用添加物などの各種情報をご覧いただけます
＊2012年現在アムロジピン・ブランルカスト・ゾロプテロール・ラタノプロスト・ラベプラゾールを掲載

薬価比較グラフ
先発医薬品とジェネリック医薬品の薬価を比較したグラフが
表示されます

日本ジェネリック医薬品学会 〒105-6027 東京都港区虎ノ門4-3-1 城山トラストタワー27F（税理士法人AKJパートナーズ内） TEL(03)3438-1073 FAX(03)3438-1013 http://www.ge-academy.org/GIS

http://www.ge-academy.org/GIS/



2012年6月
新発売

薬価基準収載
選択的セロトニン再取り込み阻害剤
劇薬、処方せん医薬品（注意-医師等の処方せんにより使用すること）

パロキセチン錠5mg「アメル」
パロキセチン錠10mg「アメル」
パロキセチン錠20mg「アメル」

〈パロキセチン塩酸塩水和物製剤〉

※効能・効果、用法・用量、警告、禁忌を含む使用上の注意などについては添付文書をご参照下さい。

資料請求先
共和薬品工業株式会社
〒532-0011 大阪市淀川区西中島5-13-9
0120-041189（ヨイイヤク）
※音声ガイダンスに従って操作いただくと窓口につながります。
http://www.kyowayakuhin.co.jp
2012年3月作成

あなたの明日（あした）をささえたい

日本化薬は、1969年に抗がん剤を発売して以来、現在ではがん治療にかかわる製品を33品目提供しております。
長期にわたり治療を受けられる患者さまのために、これからも、がんの診断、治療、ケアをトータルにサポートする企業であり続けます。

日本化薬株式会社
東京都千代田区富士見一丁目11番2号

'11.11作成

患者さまの声にお応えする

製薬会社として。

優れた医薬品を、もっと広く、もっと身近に。私たちはジェネリック医薬品の
普及活動を通して日本の医療環境の発展に寄与してまいります。

JG 日本ジェネリック株式会社
〒100-6739 東京都千代田区丸の内一丁目9番1号　グラントウキョウ ノースタワー39階

www.nihon-generic.co.jp/
お客さま相談室 0120-893-170

私たちの「ジェネリック医薬品」には、3つのAがあります。

私たち高田製薬は常に患者様の服薬コンプライアンスを向上させた医薬品、医療従事者の使用利便性を向上させた医薬品、また、医療過誤リスクの低い医薬品などの高付加価値を有する医薬品の開発を目指しています。私たちがつねに大切にしていること。それは「信頼」です。長年培ったノウハウと、時代を見越したオリジナリティあふれる製品で、これからも人々の健康に貢献していきます。

信頼で選ばれるジェネリック医薬品

高田製薬
http://www.takata-seiyaku.co.jp

2012年10月作成

高田製薬株式会社　〒331-8588 埼玉県さいたま市西区宮前町203-1　TEL:048-622-2626　FAX:048-623-3065

分取・精製、純度確認、不純物分析

(U)HPLC

ICP発光分光分析装置

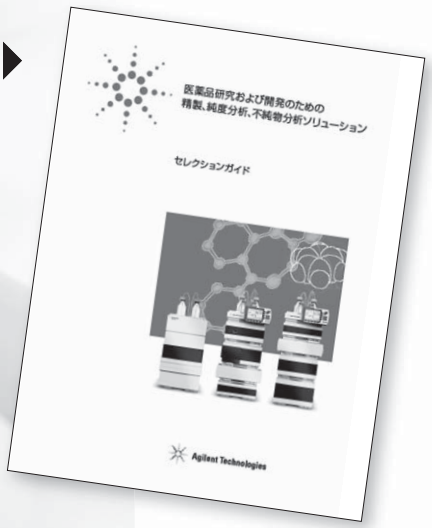
ヘッドスペース/GC

ジェネリック医薬品開発のための分析ソリューション

(U)HPLC、LC/MS による有機不純物分析、原子吸光分光光度計、ICP発光分光分析装置、ICP-MSによる無機不純物分析、ヘッドスペース/GC による残留溶媒分析など、アジレントには豊富なソリューションが揃っています。ワークフローの効率向上はアジレントにお任せください。

分取・精製、純度分析、不純物分析のガイドブック ▶▶
（日本語版）を差し上げます。

下記ホームページからご請求下さい。
www.agilent.com/chem/ppi:jp



アジレント・テクノロジー株式会社
©Agilent Technologies, Inc. 2012
0120-477-111

ジェネリック研究　第六巻　第二号©
二〇一二年　十二月十日　発　行

編集・発行者　日本ジェネリック医薬品学会
東京都港区虎ノ門四―三―一　城山トラストタワー二十七階
（税理士法人ＡＫＪパートナーズ内）
電話　〇三―三四三八―一〇七三

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）