第８巻　第２号　2014年12月10日発行

ISSN 1881-9117

ジェネリック研究

Volume 8

Number 2 2014

Japanese Journal of Generic Medicines

〔総　説〕

医療保険財政における薬価のあり方―課題と将来像

……村上 正泰

〔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

ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド錠

日本ジェネリック医薬品学会

Japan Society of Generic Medicines

「思いやりが信頼を生む」

RELIABLE GENERIC

私たちの未来のために、ジェネリック医薬品

田辺製薬販売株式会社

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

ジェネリック研究

第８巻　第２号　2014年

（日本ジェネリック医薬品学会機関誌）

目　次

〔巻　頭　言〕　山本 信夫　63

〔総　　説〕

医療保険財政における薬価のあり方―課題と将来像　村上 正泰　65

〔一 般 論 文〕

フェンタニル３日用テープ「明治」の日本人における貼付力並びに皮膚刺激性

嶋田 顕，深瀬 広幸，渋谷 真理子，木村 幸男，斎藤 武文，藤原 慶一，吉野 裕司，安藤 真弘，斎藤 泰雄，代田 廣志，藤井 正人，大泉 聡史，山口 高史，菅原 俊一，中津 裕臣，村上 眞也，野池 輝匡，吉森 浩三，斉藤 史郎，山本 彰彦，森田 順，小林 国彦　76

〔短　　報〕

介護関連施設における内服薬の使用実態調査

上野 和行，福本 恭子，石田 寛雄，平崎 喜朗，三星 知，長井 一彦，根津 勝，土下 喜正，楠本 正明　81

〔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

ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド錠　87

投稿規定　146

無断転載禁止

Japanese Journal of Generic Medicines

Vol.8, No.2 2014

(Japan Society of Generic Medicines)

CONTENTS

〔Foreword〕 N.Yamamoto 63

〔Review Article〕

Drug Prices in the Health Insurance Finance — Challenges and the Future M.Murakami 65

〔General Papers〕

Adhesive Ability to Skin and Skin Irritation of FENTANYL Tape for 3days「MEIJI」in Japanese
K.Shimada, H.Fukase, M.Shibuya, Y.Kimura, T.Saito, K.Fujiwara, H.Yoshino, M.Ando, Y.Saito, H.Shirota, M.Fujii, S.Oizumi, T.Yamaguchi, S.Sugawara, H.Nakatsu, S.Murakami, T.Noike, K.Yoshimori, S.Saito, A.Yamamoto, J.Morita, K.Kobayashi 76

〔Short Reports〕

Trends in the Administration of Internal Oral Medicine at Nursing Facilities: a Questionnaire Survey on Drug Use
K.Ueno, K.Fukumoto, H.Ishida, Y.Hirasaki, S.Mitsuboshi, K.Nagai, M.Nedzu, Y.Tsuchishita, M.Kusumoto 81

〔Addendum〕

Data Set on Bioequivalence Studies of Generic Products
Losartan Potassium and Hydrochlorothiazide Tablets 87

Rules for Contributions 146

© Copyright, 2014 by Japan Society of Generic Medicines

無断転載禁止

巻 頭 言

品質・規格・表示と薬剤師

私の師事した水野睦郎先生は，品質と規格と表示に対しては極めて厳格で拘りを持って我々に接していた様に思う．今になってみると，プロフェッションとしての薬剤師の発生を考えれば至極当然のことだが，当時は何でこんな些細なことにまで拘られるのかがよく理解できなかった．昭和30年代～50年代の半ば頃までは，国産のカプセルは同じ箱の中に入っているカプセルでも一度外してしまうと「同じ組み合わせ」以外には，上手くカプセルとして機能しない場合が少なくなかった．今ではその様な不具合なカプセルは流通してはいないが，当時は日常茶飯事のように起きていた．これが先生には納得がいかないようで「我が国の医薬品に関わる規格書である局方に準拠したカプセルが，なぜ規格がバラバラなのか！」と，カプセルを米国から輸入し，ご自身が納得できる品質の良い製品が流通するまで，日々の調剤業務に舶来品のカプセル以外の使用を許さなかった．勿論，調剤報酬に自家製剤加算などない時代である．為替レートを考えれば不採算も甚だしい．それでも決して妥協はしなかった．

しかも，その拘りは，決して調剤やOTC薬の販売だけに限ったことではなく，日常の生活でも同様で，空になったジャムの容器ラベルを剥がして再利用したものが，冷蔵庫の中に保存されているのを見つけると，その中身が何かを分かっていながら「ラベルがされていない！」と，直ちにゴミ箱に捨ててしまうほどの徹底ぶりであった．習う身としては，時として煩わしさを感じることがあったが，調剤過誤の以前にそもそも「調剤に使う薬」の規格や品質や表示に誤りはないか？が確認されていなければ，いくら正しくその医薬品を患者に投薬しても，患者の安全を守ることなど望めようもない．そんな薬剤師の基本を体得させるためにやって見せていたのだろうと理解できたのは，随分と経ってからである．

そんな先生が，当時は「ゾロ」等と有難くない二つ名を付けられ，品質は？ 規格は？ と疑問符ばかりが付けられていた後発医薬品については，とても理解があったように記憶している．と言っても，決して国内のことではなく，海外の事情を踏まえてのこと．その頃から既に「ジェネリック」という用語を使って，「ジェネリックを上手に使う」，それが国民の為になる薬剤師の仕事と，耳に胼胝ができるほど教えられた．それから数十年が経過して水野先生の予言された時代が到来したが，ふと昔習った「品質・規格・表示」が頭に浮かんだ．「後発医薬品など使わない」という薬剤師は今では数えるほどもいない．しかし，その一方で作り手の不注意や認識の甘さから，医薬品としての基本的な要件を満足できず「回収騒ぎ」が後を絶たない．薬剤師がどれほど「品質や規格や表示」に拘っても，作られる製品に瑕疵があったのでは，その拘りも空回りするだけであろう．

調剤報酬での点数の有無にかかわらず「後発医薬品」が「ジェネリック医薬品」と呼ばれるためには，時流に流されることなく「医薬品を創る」原点に立ち返って，「品質と規格と表示」について再確認することが必要な時期が来たように思う．

2014年12月

日本ジェネリック医薬品学会理事
日本薬剤師会会長
山 本 信 夫

無断転載禁止

日本ジェネリック医薬品学会　役員一覧

（2014 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
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
	川上　純一	浜松医科大学医学部附属病院　教授・薬剤部長
	小山　信彌	東邦大学医学部特任教授
	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	認定 NPO セルフメディケーション推進協議会会長代理・専務理事
	山本　信夫	保生堂薬局開設者
	四方田千佳子	一般財団法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団 大阪事業所副所長・標準品事業部長
	（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〕

医療保険財政における薬価のあり方―課題と将来像

Drug Prices in the Health Insurance Finance—Challenges and the Future

村上 正泰　Masayasu Murakami

山形大学大学院医学系研究科医療政策学講座

Summary：With the continuing increase of medical costs, expenditures on pharmaceuticals are required to be controlled in an appropriate level from the viewpoint of the sustainability of health insurance finance. How to reconcile this with the promotion of medical innovation has become a big challenge. While the innovation has been highly evaluated in the previous reforms of drug pricing system, it would be impossible to avoid the introduction of cost-effectiveness evaluation in the drug pricing system in the future even if it is partial because the price of drug should be determined by its own clinical effectiveness. It is also necessary to redress the continuing high level of expenditures on pharmaceuticals by reducing the prices of long-listed drugs and promoting the use of generic drugs.

Key words：health insurance finance, reform of drug pricing system, generic drugs, cost-effectiveness evaluation

要旨：医療費の増加が続く中，医療保険財政の持続可能性の観点から，薬剤費の適正化が求められているが，それを医療におけるイノベーションの促進といかに両立させるかという点が今後の大きな課題である．これまでも薬価制度改革の中で，イノベーションの取り組みは高く評価されてきたが，医薬品の価格は臨床上の効果に応じて設定されるべきであることから，部分的にせよ，将来的に薬価制度の中で費用対効果評価の観点を導入することは避けられないであろう．また，長期収載品の薬価の適正化や後発医薬品の使用促進等により，高止まりしている薬剤費の是正を図る必要がある．

キーワード：医療保険財政，薬価制度改革，後発医薬品，費用対効果評価

1．はじめに

我が国においては，急速な高齢化の進展や医療の高度化等に伴って，医療費の増大が続いている．こうした中，政府では，医療保険財政を持続可能なものとする観点から，医療費の適正化に向けた対策が議論されている．薬剤費についても，その伸びを抑制する観点から，後発医薬品の使用促進策が講じられるとともに，長期収載品等の薬価算定ルールの見直し等も行われている．

他方で，アベノミクスの「第三の矢」である成長戦略の一環として，医薬品の産業振興策も掲げられている．こうした状況の下で，今後，イノベーションの促進と薬剤費の適正化との間で，どのようにバランスを取っていくのか，ということが医療政策上の大きな課題となってくるだろう．

本稿では，最近の薬剤費の動向や薬価制度改革の主たる内容を振り返りながら，後発医薬品の使用促

* 〒990-9585 山形県山形市飯田西 2-2-2
TEL・FAX 023-628-5931
E-mail：mmurakami@med.id.yamagata-u.ac.jp

［筆者略歴］

・学歴
1997 年　3 月　東京大学経済学部卒業

・職歴
1997 年　4 月　大蔵省（現財務省）入省
2003 年 10 月　内閣官房地域再生推進室参事官補佐
2004 年　7 月　厚生労働省保険局総務課課長補佐（兼医療課，老人医療企画室）
2006 年　7 月　財務省退官
2010 年　2 月　山形大学大学院医学系研究科医療政策学講座教授

・研究分野
医療政策学，医療経済学，公共政策学

・所属学会
医療経済学会，日本医療・病院管理学会，日本公衆衛生学会

無断転載禁止

進策を含め，薬価をめぐる諸問題について検討し，あるべき将来像について論じる．

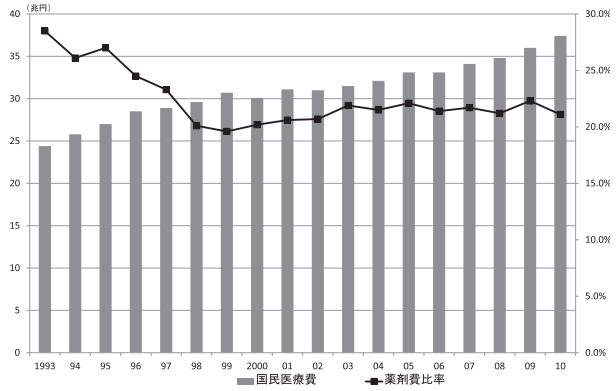
2．我が国における薬剤費の動向

厚生労働省が発表する「国民医療費」は，診療報酬改定や制度改正等がなければ，毎年約 1 兆円ずつ増加する傾向にあり，約 40 兆円に達している．厚生労働省は，医療費の伸びを「診療報酬改定・薬価基準改正による影響」「人口増」「人口の高齢化」の 3 要因に分解し，それらで説明できない増減率を「その他」として発表している．この場合，制度改正の影響は「その他」に含まれてしまうものの，制度改正がない年には，「人口増」「人口の高齢化」「その他」によって増加する医療費がいわゆる「自然増」ということになる．制度改正も診療報酬改定もなかった 2011 年度の国民医療費で直近の状況を確認すると，医療費は全体で 3.1%増加しているが，その内訳としては，「人口増」で 0.2%の減少，「人口の高齢化」で 1.2%の増加，「その他」で 2.1%の増加となっている[1]．

医療費の増加要因としては，医療経済学上，高齢化の影響は一般的に考えられているほど大きくはなく，医療の技術進歩が主要因であるとされている[2]．しかし，高齢化率が世界で最も高い我が国においては，医療費の増加の約 4 割が高齢化によって説明されることになる．他方で，最も大きな要因である「その他」については，「診療報酬改定・薬価基準改正による影響」「人口増」「人口の高齢化」で説明できない伸びの「残差」であり，その中身は一概には言えないが，「医療の高度化等」によるものと考えられており，厚生労働省もそのように説明している．このような見方は，国際的な学説とも一致しているが，この全てを医療の技術進歩だと考えるのにも問題があるだろう．医療の技術進歩とは到底見なすことのできないような，供給側，需要側それぞれの行動変化の影響も含まれているはずだからである．「その他」の要因として技術進歩を強調し過ぎるのもまた，実態に合わない恐れがある点には留意が必要である[3]．

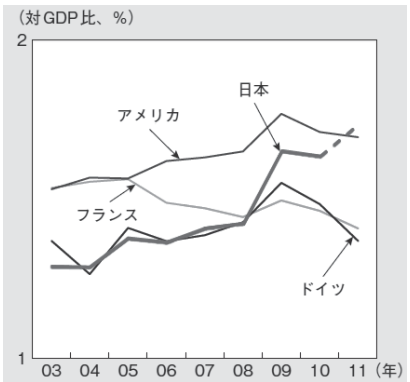
いずれにしても，高齢化や医療の高度化等に伴って，医療費全体が増加を続ける中，医療費の中でも薬剤費の占める割合は，2 割を超える水準で推移しており，他の先進諸外国と比較して，我が国は薬剤費比率が相対的に高いことで知られている．我が国の薬剤費比率の年次推移（Fig. 1）を見ると，今から約 20 年前の 1993 年には 28.5%という極めて高い水準にあったものの，その後，1999 年には 19.6%となって 2 割を下回るなど，逓減傾向をたどってきた．しかしながら，近年の薬剤費比率は 20%台前半で高止まりしており，2010 年度は 21.1%となっている[4]．

こうした状況を受けて，薬剤費の抑制に政策的な関心が高まっており，『平成 26 年版経済財政白書』でも，薬剤費のあり方を効率化の求められる分野の 1 つとして取り上げている．『平成 26 年版経済財政白書』では，薬剤費の対 GDP 比を国際比較（Fig. 2）することにより，「リーマンショック後の経済の落ち込みの影響に留意する必要があるが，ドイツ，フランスが横ばいもしくは低下傾向を示す中で，我が国の伸び率は他国と比較して最も高い伸びの傾向を示している．その結果，2000 年代半ばにはドイツと並んで低い水準にあった我が国の薬剤費の水準は，アメリカと並んで主要国の中で最も高い水準に



（出所）中央社会保険医療協議会薬価専門部会（2013年7月31日）配布資料（薬-3 参考資料）に基づいて作成

Fig. 1　国民医療費と薬剤費比率の年次推移



（備考）2011年の日本の値は推計値。厚生労働省「国民医療費」から2011年度調剤医療費の対前年度伸び（+7.9%）が薬剤費の伸びと同程度と仮定して推計しており、留意が必要。

（出所）内閣府『平成26年度経済財政白書』

Fig. 2　薬剤費の国際比較

無断転載禁止

なっているものと考えられる」と述べた上で，「薬剤料の増加は，特に，投薬日数や処方箋数の増加など薬剤需要の増加に加え，新薬の普及による薬剤の単価上昇といった要因によって生じている」とし，「薬価の算定方式の見直し等により薬剤料の適正化が必要」との指摘を行っている[5]．

なお，厚生労働省が発表している薬剤費比率は，既に述べた通り，2010 年度は 21.1％であるが，薬剤費比率は，統計上，必ずしも正確ではなく，不透明な数値になっているという問題点が指摘されており，留意が必要である．この薬剤費比率の統計においては，分子の薬剤費に包括支払分は含まれていないが，分母の医療費にはそれが含まれている．厚生労働省は，包括病棟における包括部分の薬剤費について推計を行い，それが約 8,900 億円に上り，それを分子の薬剤費に合計した 2010 年度の薬剤費比率が 23.6％であるとの試算を公表している[6]．現在では DPC 算定病床数が一般病床の 5 割を超えるなど，入院医療において包括支払の対象が広がっている状況下で，薬剤費比率の動向が不透明になっているのである．他方，「社会医療診療行為別調査」においては，包括支払の対象となるレセプトは分子，分母ともに除外されているが，同調査では，医科と薬局調剤の合計に対する薬剤比率は，2004 年度の 27.5％から 2009 年度には 33.2％，2010 年度には 33.0％と 3 割を超える水準となっている[7]．こうした状況も考慮すると，実態としては，薬剤費比率が厚生労働省によって発表されている数値以上に高止まりしていることは明らかであるが，薬剤費比率についての正確な把握が求められる．

このような技術的問題があるにせよ，医療費の適正な資源配分を考える上で，薬剤費の是正に向けた議論は避けられない．医療費については，もっぱら「負担」としてしか捉えず，その抑制を金科玉条の如く追求する議論も散見されるが，経済成長をある程度は支える効果があることを無視すべきではない．すなわち，いわゆる「医療費亡国論」的な考え方は，望ましくない．医療が成長牽引産業となるほど，「バラ色」の姿を想定するのは非現実的であるが，一方的な費用抑制を進めることは，医療関連産業の成長の芽を摘み，地域での医療関連の雇用機会を奪い，社会保障制度の揺らぎが社会の不安定性を拡大させ，むしろ経済成長にとってもマイナスの影響をもたらすことになる．今後とも避けることのできない医療費の増加に対しては，国民全体で負担能力に応じた形で負担増を分かち合いながら，持続可能な医療保険財政運営を追求していくしかない．しかし，その際，負担増に対する国民の納得を得ていくためにも，医療費をいかに適正かつ効率的に配分していくかという問題を避けて通ることはできないだろう．こうした中，薬剤費については，薬剤需要の増加という側面もあり，医薬品の使用が適切なのかどうかという論点もあるが，医薬品産業におけるイノベーションが推進され，高額な新薬も相次いで誕生しているという状況にあっては，先に引用した『平成 26 年版経済財政白書』の指摘にもある通り，薬価の算定方式の妥当性を問い直していく必要性があると言える．

3．薬価制度改革をめぐる最近の動き

(1) 医薬品のイノベーションのための評価

薬剤費の抑制が求められる一方，医薬品産業は経済成長戦略に位置付けられ，国際競争力の強化が目指されている．政府はこれまでもさまざまなビジョンや戦略を繰り返し策定してきたが，現在の第二次安倍政権においても，2013 年 6 月 14 日に，健康長寿産業を戦略的分野の 1 つに位置付け，医薬品産業の発展に向けた政策を盛り込んだ『日本再興戦略』が策定されるとともに，それと同じ日に，健康長寿社会の実現，経済成長への寄与，世界への貢献を基本理念とした『健康・医療戦略』が策定されている．また，同年 6 月 26 日には，厚生労働省が『医薬品産業ビジョン 2013』を公表し，その副題には，「創薬環境の国家間競争を勝ち抜くために，次元の違う取り組みを」というメッセージが掲げられている．我が国経済の長期低迷が続く中で，医薬品産業は経済的に見ても高付加価値化を実現している数少ない産業の 1 つであり，経済面での貢献に対する期待も高いものがある．

医薬品のイノベーションを促進し，産業全体の国際競争力を強化していくためには，医療保険制度の公定価格においても，イノベーションの取り組みを評価していくことが不可欠である．こうした観点から，これまでも新薬の補正加算率が継続して引き上げられてきたが，いわゆる「ドラッグラグ」をめぐる問題が指摘される中，2010 年度からは，新薬創出・適応外薬解消等促進加算が試行的に導入されている．

無断転載禁止

新薬創出・適応外薬解消等促進加算は，革新的な新薬の創出や適応外薬の開発等を目的に，後発品のない新薬（ただし，薬価収載後15年までのもの）で，市場実勢価格の薬価に対する乖離率が全収載品の加重平均乖離率を超えないものについて，市場実勢価格に基づく算定値に「(加重平均乖離率－2%）× 0.8」の加算を行うものである．市場実勢価格の下げ幅が小さい医薬品は，市場で高い評価を得ているという前提に立って，こうした医薬品の高い価格を維持し，利益を前倒しさせることによって，開発を促進させようというのが本加算の基本的な考え方である．なお，後発品が上市された後は，薬価からそれまでの加算分を一括して引き下げることとなっている．

本加算の条件として，厚生労働省が「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」における検討結果を踏まえて開発要請する適応外薬等の開発を行うことが求められており，実際，本加算の試行的導入後，製薬業界によって適応外薬等の開発が進められてくるなど，いわゆる「ドラッグラグ」の解消に向けて，一定の効果を発揮したことは評価できる．しかしながら，その一方で，本加算を受けた企業の中にも，開発要請を受けていない企業が存在しているといった「ミスマッチ」の問題が指摘されてきた．また，一部の加算対象品目においては，納入価格の値上げ現象が発生することとなった[8]．これは，市場実勢価格の薬価に対する乖離率が全収載品の加重平均乖離率を超えないことをもって新薬創出・適応外薬解消等促進加算の対象となるため，加算の対象となって薬価を維持しようとするならば，加重平均乖離率内で販売する必要があり，値引き幅を抑制させ，更には一部で納入価格の値上げまで行うインセンティブが作用するためである．

こうした問題が生じてしまうのは，開発要請への対応が本加算の条件だとしても，本加算の対象となる医薬品と開発要請される医薬品の間に特段の関係はなく，加算対象となるかどうかの判断をもっぱら市場実勢価格の薬価に対する乖離率で行うという仕組みに起因している．その結果，加算対象となった医薬品本来の価格形成を歪めることになりかねない．このため，製薬企業等からは本加算の「恒久化」を求める声が強く出ていたものの，引き続き，真に医療の質の向上に貢献する医薬品の国内研究・開発状況を確認・検証するとともに，当該加算の対象品目のあり方等，現行方式の見直しについても検討するとされ，2012年度薬価制度改革に続き，2014年度薬価制度改革においても「試行を継続」することとされた．新薬創出・適応外薬解消等促進加算をめぐる状況は，薬価のあり方とイノベーションの促進との兼ね合いについて，多くの問題を提起していると言えよう．

他方，2014年度薬価制度改革では，イノベーションの促進に向けた新たな評価が導入されている．その一例が「先駆導入加算」の導入である．これは，新規作用機序を有する新薬で世界に先駆けて，日本で承認を取得した場合に，我が国だけで流通する見込みの医薬品でないことが外国での開発状況や治験届等により確認されていて，画期性加算か有用性加算（Ⅰ）の適用を受けるものを対象に，評価が行われるものである．更に，2014年度薬価制度改革では，原価計算方式によるイノベーションの評価範囲を拡大するため，平均的な営業利益率の±50%から上限を＋100%までに引き上げることとし，－50%～＋100%の範囲内の値とすることとなった．

なお，これらの見直しは，加算ルールの定量的な評価の導入を前提としている．画期性加算や有用性加算の加算率については，加算要件の充足度合いとの関係が不明確となっているため，新薬の有用性をいくつかの因子に分解し，それぞれの充足に係る比重を勘案して，各因子の充足度を積算することにより，画期性加算や有用性加算の加算率を定量的に算出するものである．こうした加算ルールの定量的な評価は，具体的な手法は大きく異なるものの，イノベーションの価値を評価するという点で，後述する費用対効果評価にも通じる論点であると言える．ただし，両者の関係性が整理されていない上，定量的な評価のために研究班が示した手法は，現行制度に適合するように設計したものに過ぎず，イノベーションの評価方法としては，必ずしも精緻な仕組みとは言えない．

新薬の開発には巨額の費用を要するため，製薬企業はその費用を回収しなければならないが，だからと言って，臨床上の効果が限定的であっても，高い価格設定が許されるということにはならない．本来的に医薬品の価値はその効果で評価すべきものであり，現行の薬価制度にはその点で多くの問題が残されていると言わざるを得ない．これまで見てきた通り，最近ではイノベーションを促進するためのさ

無断転載禁止

まざまな措置が薬価制度改革でも講じられているが，イノベーションの評価のあり方について，体系的な検討が不可欠である．

(2) 薬価の適正化に向けた取り組み

これまでの薬価制度改革でも，薬価の適正化のために，さまざまな見直しが行われてきたが，近年，とりわけ議論の的になっているのが長期収載品の薬価である．長期収載品については，2002年度薬価改定以降，新規後発品収載後の最初の薬価改定時に，改定薬価の一定割合（4%～6%）を引き下げる方式（「特例引き下げ」）が導入された．2006年度には引き下げ率が2ポイント拡大されて6%～8%とされるとともに，2002年度と2004年度に「特例引き下げ」を行った品目も2%引き下げられたが，2008年度からは再び引き下げ率は4%～6%にとどめられている．更に，2010年度と2012年度には，「特例引き下げ」に加え，先発品から後発品の置き換えが十分に進んでいないことから，予定通り使用促進が進んでいれば達成されていた財政効果を勘案した特例的な措置として，長期収載品の薬価の「追加引き下げ」も行われた．

こうした対応を講じてきたものの，後発品への置き換えが進まないことから，2014年度薬価制度改革において，新たに「特例的な引き下げ」（いわゆる「Z2」）のルールが導入されることとなった．長期収載品の薬価については，市場実勢価格を反映させることを原則とするものの，この新ルールの下では，一定期間を経ても後発品への適切な置き換えが図られていない場合には，「特例的な引き下げ」を行うというものであり，具体的には，最初の後発品の新規収載後5年を経過した以降の各薬価改定において，後発品への置き換え率が「ロードマップ」で規定されている60%に達していない個々の先発品が「特例的な引き下げ」の対象となる．置き換え率が20%未満の場合の引き下げ幅は2.0%，40%未満の場合は1.75%，60%未満の場合は1.5%とされている．新ルール導入に伴い，従前の「特例引き下げ」は廃止されることとなったが，「Z2」は後発品への置き換えが進まない限り，薬価改定の度に適用され続けることになる．このため，「Z2」による「特例的な引き下げ」は「特例引き下げ」よりも厳しい影響が見込まれるとする声もあるが，薬剤費の適正化に資するものとなっているかどうか，今後，実際の効果を検証する必要があろう．

なお，薬価の適正化という観点では，後発医薬品の使用促進が重視され，2013年6月14日に閣議決定された「経済財政運営と改革の基本方針2013」でも，「国民皆保険制度を将来にわたり堅持し，国民の安心を支える社会保障制度を持続可能なものとするため」「健康長寿化，ICT化，後発医薬品の使用促進などを通じて，国民の健康が増進され，効率的に社会保障サービスが提供される体制を目指す」こととされ，「後発医薬品の使用促進については，早期に効果が発現するよう必要な対応を進める」こととされている[9]．後発医薬品の使用促進策については，後述する．

(3) 薬価をめぐる最近の議論状況

最近，経済財政諮問会議や財政制度等審議会において，医療費抑制策をめぐる議論が行われており，その中で薬価についても議論の俎上に載せられている．例えば，2014年10月8日に開催された財政制度等審議会財政制度分科会においては，「薬価基準が市場実勢価格を適正に反映したものとなるよう，薬価調査・薬価改定のあり方を見直すこと」や，「後発医薬品の使用を促進し，医薬品に係る保険給付のあり方を適正化する観点からは，先発医薬品についての保険給付額を後発医薬品に基づいて設定し，それを上回る部分は患者負担とする制度（参照価格制度）などを検討する」ことなど，多くの提案がなされている[10]．

こうした提案は必ずしも目新しいものではなく，これまでも繰り返し登場してきたものの，さまざまな反対意見が噴出し，実現してこなかった．これらの提案が現実のものとなるかどうかは，今後の議論次第だが，多くの問題を抱えていると言わざるを得ない．

現在は2年に1度行われている薬価改定を毎年改定するにしても，2年ごとの薬価引き下げの半額を追加的に捻出できるほどの財政効果は出ない可能性がある．製薬企業などからは，薬価が大幅に下がることで，安定的な経営が困難になり，新薬開発意欲も損なわれるといった批判が噴出しているが，それほどの薬価の下落を招くならば，むしろ取引価格の引き下げ幅を縮小させようとする努力を惹起し，薬価の引き下げ幅を現行ルールよりも縮小させることにさえなりかねない．実勢市場価格を2年ごとにし

無断転載禁止

か把握できないという医薬品市場の慣行自体がおかしいと考えている財務省の見解には，もっともな面があるのも事実であるが，診療報酬本体の改定財源との切り離しを狙い，財源捻出を意図して提案したところで，それほど単純に事が進むとは限らないのである．

また，参照価格制度については，我が国でも 90 年代以降，導入の是非が何度か議論されてきたものの，患者負担の更なる増大により，医薬品の適正使用が妨げられ，所得によって国民の健康へのアクセスが奪われる恐れがあること，参照価格を超えた部分は全額患者に負担させることは現物給付の否定につながりかねないことなど，国民皆保険制度の根幹に関わる問題が指摘されてきた．財務省などは，敢えてハードルの高い球を投げ続けているのかもしれないが，2014 年度薬価制度改革で導入された「Z2」による「特例的な引き下げ」の新ルールは，参照価格制度のような仕組みに替わるものと見ることも可能であり，厚生労働省保険局医療課も非公式にはそのような説明もしていた．そうであるならば，制度設計上も弊害の多い仕組みを検討するよりも，「特例的な引き下げ」の影響を見極めていくことが必要ではないかと考えられる．

薬価の適正化は必要であるが，だからと言って，薬価を適正化しさえすれば，どのような手法を用いても構わないという訳ではない．経済財政諮問会議や財政制度等審議会で提案されている薬価毎年改定や参照価格制度のような，かえって悪影響が懸念される手法に頼るのではなく，今後の冷静な議論が不可欠であろう．

4．後発医薬品の使用促進策と課題

(1) 後発医薬品の使用促進のための主な取り組み

後発医薬品の使用を促進させることは，患者負担の軽減や医療保険財政の改善に資するとの理由から，2007 年の「後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム」の策定をはじめとして，これまでさまざまな対策が講じられてきた．そして 2013 年には「後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ」が示された．こうした流れの中で，後発医薬品の安定供給，品質確保，情報提供等が推進されるとともに，診療報酬上も処方箋様式の変更の他，医療機関における後発医薬品使用体制加算や一般名処方加算の評価，調剤薬局における後発医薬品調剤体制加算の評価や薬剤服用歴管理指導料の算定要件見直し等が行われてきている．

また，急性期病院の多くが採用している DPC/PDPS の下では，DPC の分類における区分で用いられていたり，出来高算定が認められていたりする高額医薬品を除き，多くの医薬品は包括評価の対象に含まれている．したがって，病院の採算性の観点からすれば，包括範囲内の薬剤費をより安く済ませることができれば，包括点数との差額が「利益」になるし，仮に包括評価範囲内の診療行為を出来高換算して，それが包括点数を超えてしまっていれば，病院の「持ち出し」になってしまう．DPC/PDPS は，病院経営上，コスト意識をかなり高め，特に後発医薬品へと切り替えるインセンティブが内在している制度だと言える．しかも，DPC ごとの包括点数は，実際の診療実績に基づいて設定されるため，多くの病院で後発医薬品への切り替えをはじめ，コスト削減の動きが広がれば，それが包括点数にも反映されてくるため，より一層のコスト意識の向上をもたらす結果となる．

このように，DPC/PDPS という制度自体に，後発医薬品の使用促進のインセンティブがあるが，2014 年度診療報酬改定では，DPC/PDPS における医療機関別係数のうちの「機能評価係数Ⅱ」に「後発医薬品係数」が新たに追加されることとなった．後発医薬品係数とは，後発医薬品の使用割合（後発医薬品の数量／〔後発医薬品のある先発医薬品の数量＋後発医薬品の数量〕）が「後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ」の目標値である 60％以上を「満点」とし，それ未満の場合は，使用割合に応じた連続値で評価した「指数」を「係数」換算したものである．医療機関別係数は，包括評価範囲全体に掛かる係数であり，その高低は DPC 対象病院の診療報酬収入を大きく左右することになるため，後発医薬品係数の導入を契機として，それまで後発医薬品の採用にそれほど積極的ではなかった大学病院等でも，後発医薬品への切り替えがかなり進んでいると言われている．

なお，後発医薬品の使用促進は重要なことであるが，それがどこまで本当に医療保険財政の改善に寄与しているのかという点は，十分な検証が必要であろう．上述のような形で診療報酬上の点数を新設して後発医薬品の使用を評価するということは，後発医薬品自体の費用以外に追加的なコストを伴ってい

無断転載禁止

ることになるが，費用対効果で見て，どれほど薬剤費の削減につながっているのかという点は，吟味が必要である．しかも，後発医薬品のシェアは拡大しているものの，むしろ薬剤費は上昇を続けている．これは，後発医薬品の攻勢に対応するため，先発医薬品メーカーが単価の高い主力新薬の拡販や配合剤を含めた新薬開発などを進め，薬剤費を押し上げている可能性も否定できない．薬剤費の適正化のためには，高額な新薬の価格の引き下げの方が効果的との意見もあるが，こうした副次的な影響も考慮する必要がある．

(2) 後発医薬品の薬価のあり方

後発医薬品の薬価についても，2014 年度薬価制度改革で見直しが行われた．新規収載後発医薬品の薬価は先発品の 60%，内用薬は銘柄数が 10 を超える場合には 50%の額とすることとされた．後発医薬品の使用促進による薬剤費の削減効果を一層期待することができる．また，従来は，後発医薬品の薬価は多数の価格帯に分かれていたが，組成，剤形区分，規格が同一である全ての既収載品群で，最高価格の 30%未満の品目は統一名・統一価格，30%～50%未満の品目は統一価格，50%以上の品目は統一価格とし，3 つの価格帯で薬価算定されることとされた．多数の価格帯に分かれていたことは，後述する後発医薬品の信頼性という点からも，問題視されていた．こうした見直しが後発医薬品の使用促進に寄与することが期待される．

(3) 後発医薬品の使用促進に向けた課題

以上見てきた通り，後発医薬品の使用を促進するため，さまざまな対応が取られてきたが，必ずしも思ったほど使用が広がってこなかった背景には，後発医薬品の安定供給や品質確保に対して，医師や国民の間で，いまだに根強い不信感が存在していることが挙げられる．診療報酬改定や薬価制度改革について審議している中央社会保険医療協議会においても，診療側（二号）委員から，使用促進のインセンティブを充実させる前に，安定供給や品質確保の信頼性を高めていく努力が不可欠であると繰り返し強調されている．後発医薬品の使用促進は，薬剤費の適正化を進める上で主要な柱ではあるものの，本来は後発医薬品の使用促進ありきではなく，臨床上の判断から適切に選択されるべきものであり，安定供給や品質確保の信頼性を高めていく取り組みをあわせて充実させていく必要があるだろう．

財政制度等審議会では，既に触れた参照価格制度の導入の他，保険者機能を強化し，全ての保険者を対象に，後発医薬品の使用が進んだ保険者の保険料を軽減するような仕組みを作るべきだといった提案も行われている．確かに，広島県呉市のように，市町村国保としては全国で初めて，後発医薬品の「差額通知」事業を行った自治体として有名な事例もあり，保険者として対応可能な取り組みはあるだろう．しかし，保険者機能の強化というお題目は，90 年代から繰り返し喧伝されているものの，なかなか進まない．我が国において保険者が実際に果たし得る機能には限界があるし，保険者が医療費抑制のために医療へのアクセスを阻害するようなことがあってはならない．しかも，保険料軽減というインセンティブ，逆に言えば，後発医薬品の使用が少ない保険者にとってはペナルティを課すことにより，政策目標の方向に誘導させることができると考えるのは，あまりに安易であると言わざるを得ないし，後発医薬品の使用実績に応じて後期高齢者支援金の加減算等を行うというのは，制度の本来的な趣旨からも外れるのではないだろうか．

こうした制度上の問題点があることに加え，参照価格制度の導入にしろ，保険者機能の強化にしろ，後発医薬品の安定供給や品質確保に対する懸念が払拭されなければ，後発医薬品の使用促進は不可能であり，議論の順序が間違っているように思われる．後発医薬品の使用促進に向けた新たな方策がさまざま議論されているが，安定供給や品質確保こそが最大の使用促進策であることを忘れてはならないだろう．

5．費用対効果評価の導入をめぐって

(1) 費用対効果評価の議論の必要性

中央社会医療保険協議会では，2012 年度診療報酬改定の際の『答申書附帯意見』に「革新的な新規医療材料やその材料を用いる新規技術，革新的な医薬品等の保険適用の評価に際し，算定ルールや審議のあり方も含め，費用対効果の観点を可能な範囲で導入することについて検討を行うこと」[11] という内容が盛り込まれ，その後，費用対効果評価分科会が設置され，費用対効果評価導入の是非について検討が進んでいる．

無断転載禁止

こうした検討が始まった背景には，医療の高度化に伴って，非常に高額な新技術が相次いで開発されているという状況がある．例えば，現在は先進医療となっている重粒子線治療については，特定のがん治療においては他の治療法以上の有効性を示すデータも出されており，保険適用を求める声もある一方で，約300万円の費用が掛かることから，その高額さゆえに，保険適用に慎重な意見も出ている．先進医療専門家会議の議論でも，まさに費用対効果が保険適用の判断材料として指摘されている．

また，高額な価格設定がなされる新規の抗がん剤，分子標的薬等が相次いで誕生している．個々の高額な新薬等が全体の医療費の増加に与えている影響はそれほど大きなものではないと考えられるものの，従前より一貫して「技術」に対する評価が大きく抑制されている一方で，医薬品や医療材料といった「もの」の値段に評価が偏っているという傾向が続いている中にあって，高額な新薬等が続々と生まれているという状況は，それらの価格設定の妥当性という観点も含め，医療政策上大きな課題であると言える．

例えば，血管新生阻害薬である分子標的薬の一種である「アバスチン（一般名ベバシズマブ)」は，未承認薬の1つとして早期承認を求める声が患者からも続出し，厚生労働省の未承認薬使用問題検討会議で取り上げられ，治癒切除不能な再発・進行大腸癌を対象に2007年4月に承認された．扁平上皮癌を除く切除不能な再発・進行非小細胞肺癌や再発・手術不能乳癌も効能・効果に追加されている．このアバスチン点滴静注用400 mg/16 mLの薬価は，17万3,511円となっている．この他，2010年6月に保険適用された発作性夜間ヘモグロビン尿症の新薬であるソリリスは，1瓶57万7,229円，年間治療費約4,500万円という価格設定になっている．医薬品以外を見ても，2011年4月に保険適用された左心補助人工心臓システムは1,810万円であり，2009年1月に保険適用された人工皮膚のジェイスは1枚30万6千円で，算定上限である20枚では合計612万円となる．

当然のことながら，これらの費用が高額だからと言って，こうした価格設定がすべて不適切であるとか無駄遣いだということではない．必要な医療は適切な形で国民に提供されなければならず，それが高額な価格設定に見合う技術進歩であるならば，むしろ妥当だということになる．つまり，高額な新規医療技術の費用対効果の問題である．このように考えると，費用対効果という観点を診療報酬上も明確に位置付けること自体は，至極妥当な方向性だと言える．しかしながら，これまでの我が国の制度においても，費用対効果の評価が全く行われていなかった訳ではない．既に重粒子線治療の保険導入をめぐって，費用対効果という観点からの議論が行われている．

また，費用対効果が最も議論しやすい医薬品の領域を例に挙げれば，現行の薬価算定ルールにおいても，費用対効果の評価が実質的に行われる仕組みになっている．新規に保険収載される医薬品の価格は，原則として，同じ効能の既存薬と1日当たり薬価を同一にするという類似薬効比較方式で決められ，これに新規性がある場合には補正加算（画期性加算，有用性加算（Ⅰ）及び（Ⅱ），市場性加算（Ⅰ）及び（Ⅱ），小児加算）が加えられるとともに，新規性がないものも含めて，外国平均価格調整，規格間調整が行われる．類似薬効比較方式や補正加算という仕組みは，海外で行われている費用対効果評価とは手法等が全く異なるものではあるものの，形を変えた独自の費用対効果評価を行っていると見なすことができるのである．なお，類似薬がない場合は，製造（輸入）原価・販売費・一般管理費・営業利益・流通経費・消費税等からなる原価計算方式が取られ，それに外国平均価格調整が行われる．この場合でも，営業利益については，既存治療と比較した場合の革新性や有効性，安全性の程度に応じて，営業利益率に一定の範囲でメリハリが付けられることになっている．

このように，既に我が国の薬価算定ルールには，部分的に費用対効果の考え方が用いられていると評価することができる．しかしながら，補正加算等の設定方法自体，2014年度薬価制度改革で定量的な評価の導入が進められることになったものの，それほど厳密な評価が行われてきた訳ではない．こうした中で，イノベーションに伴って高額な新規医療技術が相次いで登場していることから，費用対効果評価の必要性が繰り返し指摘されるようになり，その導入に向けた検討が行われることになったのである．

(2) 費用対効果評価の活用方法等に関する論点

費用対効果評価を診療報酬上で位置付けるとして

無断転載禁止

も，費用対効果の分析結果をどのように活用すべきなのかという問題が出てくる．大きくは公的医療保険の償還価格に反映させるという活用方法と，保険償還の可否の基準として用いるという活用方法の2つが考えられる．私自身は，費用対効果評価を導入するとしても，保険償還の可否に用いるべきではなく，価格設定に用いるべきであると考える．

仮に保険償還の可否に用いると，イギリスにおいてまさにそうなっているように，患者が必要な診療を利用できなくなる恐れが高い．現在，我が国では「ドラッグラグ」や「デバイスラグ」の問題が指摘されているが，現状とは違う理由に起因してアクセス上の問題が生じるであろう．そもそも我が国の国民皆保険制度は「必要かつ適切な医療は基本的に保険診療により確保する」という理念をその基本に据えてきた．費用対効果評価を保険償還の可否に用いるということは，この基本理念の根幹に関わる修正を迫ることになる．「必要かつ適切」であっても費用対効果に優れない新規技術は次々と保険給付対象外に据え置かれ，自己負担に委ねられるようになると，実質的にいわゆる「混合診療」の解禁状態になり，所得による医療格差が拡大することになりかねない．

むしろそうした事態を招かないようにするためには，費用対効果評価は償還価格の設定に限定して用いるべきである．相次いで登場している高額な薬剤の中には，開発に莫大な費用が掛かったとして，原価計算方式で高額な価格設定がなされるものの，臨床上の効果は必ずしも高くないものもある．それらの医薬品に高額な価格設定がなされてしまうという状況は是正する必要があり，医薬品本来の「価値」＝「効果」に見合った価格設定が行われるようにするためには，費用対効果評価という手法を活用するしかない．そして，医療分野におけるイノベーションの果実を国民が適切に享受できるようにするためには，有効性，安全性が確認された段階で，公的医療保険制度の給付対象にきちんと組み込んでいく必要がある．

このような形で活用するならば，費用対効果評価導入の実質的な意義は，臨床上の効果の低い新規技術の価格の是正にあると考えられる．この場合，償還価格を引き下げると技術進歩のインセンティブを削ぐのではないかという批判もあるだろう．確かに，仮に価格を適正化するとしても，引き下げ過ぎるのは適切ではない．けれども，効果に見合った価格設定にする方が価格のあり方として合理的であり，むしろ効果の高い技術進歩に対するインセンティブにもなる．その意味では，臨床上の効果の高い技術進歩には，それ相応の高い価格設定が必要となるだろう．

また，価格を引き下げるとしても，公的医療保険の給付対象外になっている状態と比べると，公的医療保険に組み入れられた方が当該新規技術の利用は拡大し，むしろ先進的な医薬品や医療機器を開発する企業にとってもメリットが大きくなるだろう．先進医療として保険外にある限りは，実施件数の増加に限度があり，金額的にもそれ程は多くならないのが実態である．このことは，経済成長戦略として考えても，イノベーションの成果は保険収載しないと，経済成長に寄与することにならないということでもある．

いずれにしても，「必要かつ適切な医療は基本的に保険診療により確保する」という国民皆保険の理念を堅持しながら，高額な新規技術の保険導入の促進との両立を図っていくためには，費用対効果評価を償還価格の設定のために活用することが不可欠だと言える．しかしながら，費用対効果評価を保険償還の可否の判断材料として利用しようとする議論も根強いのは事実である．具体的には，例えば2014年6月26日に策定された『「日本再興戦略」改訂2014』においても，「革新的な医療技術等の保険適用の評価に際し，費用対効果の観点を2016年度を目途に試行的に導入する．また，費用対効果が低いとされた医療技術について継続的に保険外併用療養費制度が利用可能となる仕組み等を検討する」[12]という内容が盛り込まれている．こうした議論が国民皆保険の理念に照らして必ずしも望ましいものではなく，経済成長戦略としても問題があることは既に述べた通りだが，政権の目玉施策である成長戦略の公式文書に明記されている以上，今後の議論の方向性には注意しておく必要がある．いわゆる「混合診療」の解禁問題をめぐっては，新たに創設することとなった「患者申出療養（仮称）」の制度設計について検討が進められているが，私見では，費用対効果の低い医療技術の取り扱いの方が，より本質的に深刻な問題をはらんでいると思われる．

以上論じてきたように，費用対効果評価をどのように活用するかという点で，根本的な議論が必要で

無断転載禁止

あるが，それだけではなく，費用対効果評価をどのような指標を用いて分析するのか，その評価（アプレイザル）体制をどうしていくのかという点でも，議論しなければならない課題は多い．

例えば，指標については，イギリスのNICE（国立臨床評価研究所）をはじめとして，海外でよく用いられているQALY（質調整生存年）が議論の対象になることが多い．イギリスにおいては，NHS（国民保健サービス）での使用を推奨する基準の閾値（threshold）はQALY当たり2～3万ポンドとされてきた．イギリスにおいても現在，制度の見直しが進められているが，QALYは単に生存年だけではなく，QOLも含めて効果を評価するものであることから，QALYをベースに議論がなされるのが一般的となっている．しかし，医療経済学的にQALYがよく用いられるとしても，そこには多くの問題点がある．

QALYという指標は患者のQOLも含めて効果を評価することに意義があるが，効用の評価はそれぞれの個人によって異なる以上，「序数性」を前提としており，「基数」のように効用を個人間で比較することは不可能である．これは「アローの不可能性定理」として知られる問題である．また，実際に個々の医療技術についてQALYを測定する際，QOLの算出については，当該治療を受けた患者自身のQOLそのものを測定するのではなく，治療の有効性を示す何らかの指標について，先行研究で算出されたQOL値を参照するという手法を採ることも多い．この場合，どのような指標を選択するのかによってQALYの値も変動し得るし，当該指標をQOLに変換できる先行研究があるのか，その先行研究のQOL値を当該治療の結果に当てはめて計算するのが妥当なのか等によって，QALYを算出できるかどうかに影響を与えることになる．結局のところ，QALYにしても，万能な指標という訳ではなく，多くの前提の上で計算された「仮想的な」限界のある指標ということである．

このようにQALYという指標にも限界があり，そのことを十分に踏まえた上での評価が必要となるが，それに加えて実務的に考えても，QALYの算出には，理論的な限界がある割には，多くの労力を掛けなければならないという問題もある．最も肝心な評価（アプレイザル）をどのように進めるかという検討も含め，現時点では実務的な体制整備のあり方の議論が全く行われていない．どのような指標を用いるにせよ，今後，評価（アプレイザル）の体制のあり方も含めた議論が必要である．

こうした状況を踏まえ，現実的な対応を考えるならば，費用対効果評価においては，必ずしもQALYに限定する必要はなく，計測しやすい臨床指標を基本としつつ，当該新規技術の特性等も踏まえながら，場合によってはその他の指標も組み合わせて複合的に評価するという柔軟な方法を取り，対象としては，保険収載の判断において問題となるような著しく高額な新規技術を中心として，ごく限定的な形で，価格を算定する上で費用対効果評価の考え方を活用する，というのが当面は妥当な方向性であると考えられる．既に述べた通り，現行の薬価算定ルールにおいても，費用対効果の考え方が部分的に反映されている．それを精緻化させるものとして，費用対効果評価を制度化していくならば，現行制度との整合性の確保や円滑な導入も可能となるであろう．

いずれにしても，イノベーションが推進されている中で，医薬品の産業振興と薬剤費の適正化の両立を図ろうとすれば，費用対効果評価の観点を導入することは避けられないであろう．しかし，その具体的な活用方法については，我が国の医療保険制度とも整合的な形で運用できるように，多面的な検討が不可欠である．

6．おわりに

医療保険財政の持続可能性に対する関心が高まる中，高止まりしている薬剤費の適正化は取り組まなければならない重要な課題である．とは言え，薬価を引き下げさえすれば良いというものではない．臨床上の有効性の高い画期的な新薬は，その価値に見合った価格設定が行われなければ，イノベーションが阻害されてしまう．他方で，臨床上の効果の低い薬の価格は，低くて当然だろう．医薬品の価値を反映した価格設定が必要であり，費用対効果評価の導入を含め，今後，十分な検討が求められる．また，薬剤費削減の観点からは，長期収載品の薬価の適正化や後発医薬品の使用促進も必要である．往々にして非常に一方的な改革案が議論されるが，実態を無視した机上の空論や，むしろ弊害を生むような乱暴な見直しは，仮に薬剤費を適正化できるとしても，望ましくない．今後とも薬価制度改革をめぐる議論は続いていくが，あらゆる政策には常に「光」と

無断転載禁止

「陰」がつきものである．それらを冷静に比較衡量しながら，望ましい薬価制度のあり方を模索していかなければならない．

利益相反（COI）の開示

本稿作成に際し，開示すべき利益相反関係はなし．

文献

1） 厚生労働省．平成 23 年度国民医療費；2013. p.72.
2） Newhouse JP. Medical care costs: how much welfare loss? *The Journal of Economic Perspectives*. 1992; 6 (3): 3-21.
3） 村上正泰．改めて考える医療費の『自然増』の正体．医薬経済，2014；1474：30-1.
4） 第 89 回中央社会保険医療協議会薬価専門部会．薬価改定の経緯と薬剤費及び推定乖離率の年次推移；2013. p.2.
5） 内閣府．平成 26 年版経済財政白書；2014. p.68-73.
6） 第 46 回社会保障審議会医療保険部会．薬剤費比率について；2011. p.1.
7） 厚生労働省．平成 22 年社会医療行為別調査結果の概況；2011. p.19.
8） 村上正泰．新薬創出加算の問題点と「イノベーション」の評価．日本医事新報，2013；4658：30-3.
9） 経済財政運営と改革の基本方針；2013. p.27-8.
10） 財務省主計局．社会保障①（総論，医療・介護，子育て支援）；2014. p.10-47.
11） 第 221 回中央社会保険医療協議会総会．平成 24 年度診療報酬改定に係る答申書附帯意見；2012.
12）「日本再興戦略」改訂 2014；2014．p.98.

無断転載禁止

〔一 般 論 文〕

フェンタニル３日用テープ「明治」の日本人における貼付力並びに皮膚刺激性

Adhesive Ability to Skin and Skin Irritation of FENTANYL Tape for 3 days「MEIJI」in Japanese

嶋田 顕[a]，深瀬 広幸[b]，渋谷 真理子[c]，木村 幸男[d]，斎藤 武文[e]，藤原 慶一[f]，
吉野 裕司[g]，安藤 真弘[h]，斎藤 泰雄[i]，代田 廣志[j]，藤井 正人[k]，大泉 聡史[l]，
山口 高史[m]，菅原 俊一[n]，中津 裕臣[o]，村上 眞也[p]，野池 輝匡[q]，
吉森 浩三[r]，斉藤 史郎[s]，山本 彰彦[t]，森田 順*[t]，小林 国彦[u]

Ken Shimada[a], Hiroyuki Fukase[b], Mariko Shibuya[c], Yukio Kimura[d], Takefumi Saito[e], Keiichi Fujiwara[f], Hiroshi Yoshino[g], Masahiro Ando[h], Yasuo Saito[i], Hiroshi Shirota[j], Masato Fujii[k], Satoshi Oizumi[l], Takashi Yamaguchi[m], Shunichi Sugawara[n], Hiroomi Nakatsu[o], Shinya Murakami[p], Terumasa Noike[q], Kozo Yoshimori[r], Shiro Saito[s], Akihiko Yamamoto[t], Jun Morita*[t], Kunihiko Kobayashi[u]

[a] 昭和大学横浜市北部病院内科，[b] メディポリス医学研究財団シーピーシー治験病院，
[c] 国立病院機構千葉医療センター頭頸部外科・耳鼻咽喉科，
[d] 国立病院機構岩国医療センター呼吸器外科，[e] 国立病院機構茨城東病院呼吸器内科，
[f] 国立病院機構岡山医療センター呼吸器科，
[g] 石川県立中央病院外科，乳腺・内分泌外科，[h] 財団法人慈山会医学研究所付属坪井病院内科，
[i] 国立病院機構金沢医療センター放射線科，[j] 諏訪赤十字病院外科，
[k] 国立病院機構東京医療センター耳鼻咽喉科，[l] 北海道大学病院第一内科，
[m] 国立病院機構水戸医療センター消化器科，
[n] 一般財団法人厚生会仙台厚生病院呼吸器内科，[o] 総合病院国保旭中央病院泌尿器科，
[p] 国民健康保険小松市民病院外科，[q] 社会医療法人財団慈泉会相澤病院がん集中治療センター，
[r] 公益財団法人結核予防会複十字病院呼吸器内科，[s] 国立病院機構東京医療センター泌尿器科，
[t] Meiji Seika ファルマ株式会社臨床開発企画部，[u] 埼玉医科大学国際医療センター呼吸器内科

Received July 2, 2014
Accepted October 27, 2014

Summary：FENTANYL Tape for 3 days「MEIJI」is generic drug which is a product of adhesive preparation containing the same amount of fentanyl as Durotep® MT Patch.
It is very important to investigate adhesive ability to skin and skin irritation in tape formulation. We therefore investigated adhesive ability to skin and skin irritation in patients with cancer pain, and skin irritation in healthy adult males.
We applied FENTANYL Tape for 3 days「MEIJI」to patients with cancer pain, and investigated the condition of detachment and skin irritation a total of 152 times. As a result, detachment was noted only once, and skin irritation was once in one patient.
In conclusion, FENTANYL Tape for 3 days「MEIJI」has no problem in terms of adhesive ability to skin and skin irritation.

Key words：adhesive ability to skin, skin irritation, Fentanyl Tape, cancer pain, Japanese

* 〒104-8002 東京都中央区京橋 2-4-16
TEL：03-3273-3748　FAX：03-3273-3380
E-mail：jun.morita@meiji.com

無断転載禁止

要旨：フェンタニル 3 日用テープ「明治」はデュロテップ® MT パッチとフェンタニルを同一量含有する経皮吸収型製剤の後発医薬品である．
貼付剤では貼付力及び皮膚刺激性を確認することは重要である．そのため我々は，貼付力及び皮膚刺激性を癌性疼痛患者を対象に評価した．また，皮膚刺激性については健康成人男性においても評価した．我々はフェンタニル 3 日用テープを癌性疼痛患者に貼付し，剥離及び皮膚刺激性を延べ 152 回評価した．その結果，剥離は 1 回のみ認められ，皮膚刺激性も 1 例のみであった．以上より，フェンタニル 3 日用テープ「明治」は，貼付力及び皮膚刺激性に問題を有しなかった．

キーワード：貼付力，皮膚刺激性，フェンタニルテープ，癌性疼痛，日本人

緒　言

フェンタニル 3 日用テープ「明治」：Meiji Seika ファルマ株式会社（以降，フェンタニル M）は，デュロテップ® MT パッチ：ヤンセンファーマ株式会社（以降，フェンタニル D）とフェンタニルを同一量含有する同一剤型（経皮吸収型製剤）の後発医薬品である．

フェンタニル M 及びフェンタニル D は，選択的 μ オピオイド受容体作動性のフェンタニルを含有し，薬物が一定の速度で放出される麻薬性経皮吸収型製剤である．フェンタニル M は，淡黄色の支持体，透明のライナー及び微黄色半透明の膏体よりなる角が丸い長方形の製剤である．また，含量の異なる 5 製剤があり，いずれの製剤も単位面積あたりの放出速度は同一で，製剤の面積により薬物の放出量は決定され，癌性疼痛患者に優れた有用性が認められる[1]．フェンタニル M は，膏体としてスチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体，テルペン樹脂，流動パラフィン，ジブチルヒドロキシトルエン，その他 3 成分を含有し，ポリエチレンテレフタレート / エチレン酢酸ビニル共重合体の支持体，ポリエチレンテレフタレートセパレータのライナーよりなる．一方，フェンタニル D は，膏体としてアクリル酸 2-エチルヘキシル・酢酸ビニル・アクリル酸 2-ヒドロキシエチルコポリマーを含有し，ポリエステル / エチレン酢酸ビニルの支持体，ポリエチレンテレフタレートセパレータのライナーよりなる．

貼付剤において製剤特有の貼付力並びに皮膚刺激性は非常に重要な要素である．我々は先に癌性疼痛を有する患者を対象としたフェンタニル M の薬物動態[2]を確認し，患者において確実に吸収されること，また疼痛改善度及び Numeric Rating Scale（NRS）を確認することによりフェンタニル M はフェンタニル D と同様な有効性であることを報告[3]し，加えて，健康成人男性を対象としたフェンタニル M 及びフェンタニル D の薬物動態の同等性[4]を検証した．

今回我々は，これらの試験[2-4]で，先発のフェンタニル D と異なる新規の膏体を用いたフェンタニル M において，癌性疼痛を有する患者を対象として貼付力と皮膚刺激性を，また健康成人男性を対象に皮膚刺激性を確認することを目的に評価を行った．

方法・対象

試験実施にあたり，「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成 9 年 3 月 27 日厚生省令第 28 号）」（GCP）を遵守し，試験実施医療機関の治験審査委員会（第 261 回シーピーシ―治験病院試験審査委員会等）の承認を得ると共に，ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に従って実施した．被験者本人から試験参加前に文書による同意を得た．

1. 貼付力評価

貼付力は途中剥離の有無を医師により評価し，癌性疼痛を有する日本人患者を対象とした非盲検で行った（最初の被験者～最後の被験者の評価期間 6 ヶ月）．これらの評価条件を Table 1 に示した．

試験 1

単回貼付は入院患者を対象に，モルヒネ又はオキシコドンからの切替えでの初回のフェンタニル M 2.1 mg 又は 4.2 mg を前胸部に単回 3 日間（72 時間）貼付した時の貼付終了日に，16 例で評価した．

試験 2

反復貼付は先発品を貼付している入院又は外来患者を対象に，フェンタニル M 2.1 mg，4.2 mg，8.4 mg 又は 12.6 mg を前胸部に 1 回 3 日間反復 3 回（計 9 日間）貼付し，中間観察日（初回貼付より 3, 4 又は 6 日後）及び最終貼付終了日に 46 例で評価した．反復貼付の評価は単回貼付の評価患者とは異なる患者を対象とし，先発品を問題なく使用している患者を対象として評価するため，同一規格の

無断転載禁止

Table 1　フェンタニルテープの貼付力，皮膚刺激性及び使用感の評価条件並びに評価対象

項目	試験 1	試験 2	試験 3
対象	癌性疼痛を有する患者	癌性疼痛を有する患者	健康成人男性
評価薬剤	フェンタニル M	フェンタニル M	フェンタニル M
評価方法	貼付力 貼付部位の皮膚刺激性を含めた有害事象	貼付力 貼付部位の皮膚刺激性を含めた有害事象 フェンタニル D と比較した使用感（つっぱり感，痒みなど）	貼付部位の皮膚刺激性を含めた有害事象
評価回数	単回 3 日間（72 時間）貼付	反復 3 回 9 日間貼付 （1 回 3 日間 3 回継続 9 日間：各貼付 72 時間×3 回）	単回 3 日間（72 時間）貼付
フェンタニル D との比較	なし	フェンタニル D が 3 回 9 日間以上問題なく貼付された患者を対象とした	フェンタニル D との 2 剤 2 期クロスオーバー試験
評価製剤規格（例数）	2.1 mg（10）， 4.2 mg（6）	2.1 mg（18）， 4.2 mg（15）， 2.1 mg+4.2 mg（4）， 8.4 mg（6）， 12.6 mg（3）	2.1 mg（34）
男：女（例数）	16：0	22：24	34：0
平均年齢	69 歳	65 歳	25 歳
原疾患（例数）	肺腺癌（4） 下咽頭癌（2）， 舌癌，中咽頭癌，胃癌，胆嚢癌，原発性肺癌，肺癌，肺大細胞癌，膀胱癌，腎盂癌，胸腺腫（1）	肺癌（15）， 消化器癌（10）， 乳癌（6）， 頭頸部癌（5） 造血器癌（3）， 泌尿器癌，婦人科癌（各 2）， その他（1）	—
選択基準	・モルヒネ又はオキシコドンの投与を受けている中等度から高度の癌性疼痛患者 ・20 歳以上 ・入院患者 ・各種癌の診断が確定し，告知されている患者 ・生存期間が 2 か月以上と予測される患者 ・本人から文書による同意が得られた患者	・フェンタニル D で疼痛コントロールされている中等度から高度の癌性疼痛患者 ・各種癌の診断が確定し，告知されている患者 ・入院又は外来患者 ・ECOG-Performance status が 0～3 の患者 ・生存期間が 2 か月以上と予測される患者 ・本人から文書による同意が得られた患者	・20 歳以上 35 歳未満の健康成人男性 ・Body Mass Index が 17.6～26.4 kg/m^2
除外基準	・慢性肺疾患等の著しい呼吸機能障害 ・コントロール不良な喘息 ・徐脈性不整脈 ・肝・腎機能障害 ・頭蓋内圧の亢進，意識障害・昏睡，脳腫瘍等の脳に器質的障害 ・38.5℃以上の発熱 ・薬物依存の既往歴 ・貼付予定部位の異常所見（紅斑，皮疹，創傷等）	・慢性肺疾患等の著しい呼吸機能障害 ・コントロール不良な喘息 ・徐脈性不整脈 ・肝・腎機能障害 ・頭蓋内圧の亢進，意識障害・昏睡，脳腫瘍等の脳に器質的障害 ・40℃以上の発熱 ・薬物依存の既往歴 ・精神神経系疾患を合併し，被験者による評価が困難と判断された患者 ・重篤な心疾患（心筋梗塞，心不全，狭心症等）の合併 ・貼付予定部位の異常所見（紅斑，皮疹，創傷等）	・試験前 7 日以内の薬剤の使用 ・気管支喘息，蕁麻疹等のアレルギー症状の既往歴 ・フェンタニル，クエン酸フェンタニル他薬剤に対する過敏症の既往歴 ・肝，腎，消化器，呼吸器，循環器及び血液機能等の障害 ・バルビツール系薬剤等の非麻薬性中枢神経抑制剤の使用歴，又は病的原因による呼吸抑制の既往歴
中止基準	・被験者による同意撤回 ・重篤な有害事象の発現 ・有害事象が発現し，医師が中止すべきと判断した場合 ・原疾患の症状が悪化し，医師が中止すべきと判断した場合 ・併用禁止薬の投与を実施した場合 ・妊娠が判明した場合	・被験者による同意撤回 ・重篤な有害事象の発現 ・有害事象が発現し，医師が中止すべきと判断した場合 ・原疾患の症状が悪化し，医師が中止すべきと判断した場合 ・試験薬の鎮痛効果が不十分であり，増量が必要な場合 ・試験開始後に併用禁止薬の投与もしくは併用禁止療法を実施した場合 ・被験者が来院しなくなった場合 ・妊娠が判明した場合	・被験者による同意撤回 ・重篤な有害事象の発現 ・有害事象が発現し，医師が中止すべきと判断した場合

無断転載禁止

フェンタニル D を 3 回 9 日間以上貼付している患者とした．貼付力は途中剥離の有無を評価し，テープが完全に剥離した場合や剥がれが認められた場合は剥離「有」とし，それらが認められなかった場合は剥離「無」とした．剥離が認められた場合はその理由を確認した．

2. 皮膚刺激性

癌性疼痛を有する患者及び健康成人男性を対象とした試験において，貼付部位の皮膚刺激性を含めた有害事象の有無を定性的に評価した．

評価条件を Table 1 に示し，患者日誌の記載を Fig. 1 に示した．

試験 1 及び試験 2

皮膚刺激性は，前項に記載した癌性疼痛を有する患者の単回貼付時（試験 1）及び反復貼付時（試験 2）に評価した（最初の被験者～最後の被験者の評価期間 6 ヶ月）．また，試験 2 では癌性疼痛を有する患者の反復貼付時に，フェンタニル D と比較したフェンタニル M の使用感（貼り心地）を，「良い」，「変わらない」，「悪い」の 3 段階で評価した．評価にあたり，患者日誌を患者に手渡し，その結果を集計した．

試験 3

画一した条件での評価を行うため日本人健康成人男性でも評価した（最初の被験者～最後の被験者の評価期間 2 ヶ月）．健康成人男性対象の試験は，非盲検，無作為化，2 期クロスオーバーで実施し，皮膚刺激性はフェンタニル M 2.1 mg 及び D 2.1 mg それぞれを前胸部に単回貼付し 72 時間後の剥離時に評価した．なお，第 I 期貼付開始日から第 II 期の貼付開始日までは 12 日間（剥離後 9 日間）とした．健康成人で評価するにあたり，麻薬拮抗薬のナルトレキソンを前投薬し，入院の管理下で評価した．なお，麻薬研究者の医師の基で評価し，麻薬の管理は麻薬管理者により行った．無作為化は Microsoft Excel の RAND 関数を用いてそれぞれ乱数を発生させて固定し，乱数の昇順に順位を付与し割り付けることにより行った．

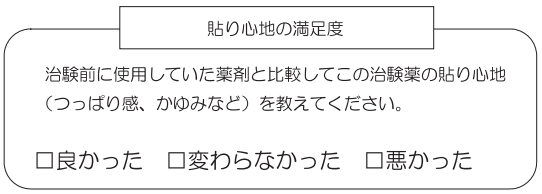


Fig. 1　貼り心地の満足度

結　果

1. 貼付力

貼付力を評価した結果を Table 2 に示した．なお，今回の対象患者に認知症患者は含まれなかった．

試験 1

単回貼付は 16 例で各 1 回ずつ，延べ 16 回評価した．その結果，2.1 mg 及び 4.2 mg のいずれの製剤にでも，剥離，剥がれ（めくれ）は認められなかった．

試験 2

反復貼付は，試験完了 44 例で各 3 回，中止 2 例で各 2 回，延べ 136 回評価した．なお，中止した 2 例の中止理由は，薬剤の増量が必要になったこと，及び新規な化学療法が必要になったことであった．46 例 136 回中，フェンタニル M 4.2 mg を貼付した 1 例の初回貼付時の 1 回のみ剥離が認められ（1/46 例；2.2%，1/136 回；0.74%），その他の 45 例は剥離が認められなかった．

問題が認められた 1 例は，完全に剥離した状況ではなかったが，剥がれ（めくれ）の兆候が認められたため，剥離「有」と評価した．1 回目の貼付時に剥離が発生したため，貼付約 47 時間後に 2 回目の貼付を行ったが，この被験者の 2 回目及び 3 回目の貼付中は剥離等の問題は認められなかった．

2. 皮膚刺激性

皮膚刺激性を評価した結果を Table 2 に示した．

Table 2　フェンタニルテープの貼付力，皮膚刺激性及び使用感の結果

項目	試験 1	試験 2	試験 3
貼付力	剥離「有」：0 回	剥離「有」：1/136 回(0.74%)，1/46 例 剥離「無」：135/136 回，45/46 例	—
皮膚刺激性	発現：0 例	発現： 12.6 mg 貼付の 1 例(1/46 例；2.2%)	発現：0 例
使用感	—	良い；6/44 例(13.6%) 変わらない；37/44 例(84.1%) 悪い；1/44 例(2.3%)	—

無断転載禁止

試験 1

癌性疼痛患者を対象とした単回貼付の 16 例では，皮膚に関わる有害事象は認められず（0/16 例），皮膚刺激性が問題となる被験者は認められなかった．

試験 2

癌性疼痛患者を対象とした反復貼付の 46 例では，フェンタニル M 12.6 mg 貼付時に貼付部位に発疹が 1 例 1 件（1/46 例；2.2%）に認められた．なお，この被験者はフェンタニル D 貼付中にも時々「かゆみ」が出ていた被験者であった．その他の被験者は，貼付部位に有害事象は認められなかった．

また，癌性疼痛患者を対象とした反復貼付の試験完了 44 例で，フェンタニル D 貼付時と比較したフェンタニル M の使用感（貼り心地：つっぱり感，痒みなど）を調査した．その結果，フェンタニル D 貼付時と比較した使用感は，「良い」6 例（13.6%），「変わらない」37 例（84.1%），「悪い」1 例（2.3%）であった．

試験 3

健康成人男性対象試験の皮膚に関わる有害事象は，フェンタニル M 2.1 mg 貼付時に 1 例 2 件のそう痒症及び紅斑，フェンタニル D 2.1 mg 貼付時に 2 例 3 件のそう痒症及び紅斑が認められた．フェンタニル D 2.1 mg 貼付時の紅斑の 1 件は，留置針のチューブを固定したバンドに一致した部位，その他は薬剤の固定テープの部位に発現していることより，いずれも因果関係はなしと判断した．

考　察

1. 貼付力

単回貼付において，貼付力が問題となる被験者はなく，フェンタニル M の貼付力に問題はなかった．なお，単回貼付の試験は男性及び女性を対象に計画したが，今回の試験では男性のみの患者集積となり男性のみの評価を行った．

反復貼付において，フェンタニル M 4.2 mg を貼付した 1 例の初回貼付時の 1 回のみ剥離が認められ，剥離の理由として入浴・発汗による可能性が考えられた．

単回及び反復貼付を合わせた貼付回数は延べ 152 回で，そのうち剥離が認められたのは 1 回のみであった（1/152 回；0.66%）．

反復貼付は，フェンタニル D が 3 回 9 日間以上問題なく貼付された患者を対象に評価を実施した結果，フェンタニル M の貼付力は問題ないと考えられた．

2. 皮膚刺激性

先発医薬品のフェンタニル D の添付文書において，皮膚に関わる副作用で発現率が 5%以上の事象は，貼付部位のそう痒感，貼付部位の紅斑及び発疹，0.1～5%未満の事象は，そう痒，貼付部位の小水疱，頻度不明の事象は，紅斑，皮膚炎（接触性皮膚炎，アレルギー性皮膚炎を含む），湿疹及び貼付部位反応（発疹，湿疹，皮膚炎）である[5]．今回実施した試験で，発疹が 1 例認められたが，この結果はフェンタニル D の添付文書に記載の頻度と異ならなかった．この結果から，フェンタニル D と比較しフェンタニル M の皮膚刺激性については問題ないと考えられた．

健康成人男性対象の試験での皮膚に関わる有害事象は認められたものの，フェンタニル D 及びフェンタニル M の皮膚刺激性と判断される事象はなく，フェンタニル M の皮膚刺激性は，フェンタニル D と比較し問題ないと考えられた．

以上より，先発医薬品と比較しフェンタニル 3 日用テープ「明治」の貼付力及び皮膚刺激性は問題ないと考えられた．

利益相反（COI）の開示

筆頭著者嶋田顕は本稿作成に際し，開示すべき利益相反関係はなし．

引用文献

1) フェンタニル 3 日用テープ「明治」添付文書．Meiji Seika ファルマ株式会社，2013; 第 4 版．
2) Saito T, Fujii M, Saito S, et al. Pharmacokinetics of fentanyl tape possessing a novel delivery system of transdermal matrix in patients with cancer pain. *Oncology*., 2014; 86: 10-5.
3) 渋谷真理子，木村幸男，吉野裕司ほか．日本人癌性疼痛患者における新規なフェンタニル 3 日用テープの有効性，安全性及び薬物動態．診療と新薬，2013; 50: 1187-94.
4) Shimada K, Morita J. Bioequivalence in safety and pharmacokinetics of Fentanyl Tape for 3 days after a single application in Japanese healthy male subjects co-administrated Naltrexone Hydrochloride. *Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther*., 2013; 44: 307-12.
5) デュロテップ MT パッチ添付文書．ヤンセンファーマ株式会社，2013; 第 7 版．

無断転載禁止

〔短　　報〕

介護関連施設における内服薬の使用実態調査

Trends in the Administration of Internal Oral Medicine at Nursing Facilities: a Questionnaire Survey on Drug Use

上野 和行*[a]，福本 恭子[a]，石田 寛雄[b]，平崎 喜朗[c]，三星 知[d]，
長井 一彦[d]，根津 勝[e]，土下 喜正[f]，楠本 正明[g]

Kazuyuki Ueno*[a], Kyoko Fukumoto[a], Hiroo Ishida[b], Yoshirou Hirasaki[c], Satoru Mitsuboshi[d], Kazuhiko Nagai[d], Masaru Nedzu[e], Yoshimasa Tsuchishita[f], Masaaki Kusumoto[g]

[a]新潟薬科大学薬学部，[b]南魚沼市立ゆきぐに大和病院薬剤科，[c]メッツ県央薬局，[d]下越病院，
[e]エヌ・エム・アイ学術部，[f]舞鶴共済病院，[g]あい薬局

Received April 18, 2014
Accepted June 13, 2014

Summary：
Objective: To determine convenient dosage form of oral medicinal products for patients in long-term care.
Methods: We conducted a self-questionnaire survey of 733 caretakers and nurses in the nursing facilities during 6 months in 2013.
Results: Respondents reported that for patients in long-term care, tablets and solutions were desirable dosage forms whereas powders and capsules were not. About 70% of respondents had mixed drugs with food to ease administration to patients in long-term care. Although we found that orally disintegrating tablets were considered convenient for patients in long-term care, about 35% of responders had no experience administering this dosage form. No significant differences in the respondents were observed between caretakers and nurses or between respondents grouped by years of experience.
Conclusion: These results suggested that there are many difficulties in administering internal oral medicine to patients in long-term care. To aid drug administration, pharmacists and pharmaceutical companies should distribute drug information and develop dosage forms that are convenient for patients in long-term care.

Key words：convenient dosage form, internal oral medicine, nursing facilities, questionnaire survey, long-term care

要旨：
【目的】介護施設における内服薬の使用実態を評価すること．
【方法】介護業務に勤務している 733 名を対象として自記入式アンケート調査を実施した．調査期間は 2013 年の 6 ヶ月であった．
【結果】錠剤や水剤は望まれる剤形であるが，散剤やカプセル剤は望まれていないことがわかった．約 70%の対象では医薬品を食事と混ぜて投与したことがあると回答した．口腔内崩壊錠は利便性が高いということが認められたが，約 35%の対象では使用経験がないという回答であった．またその回答には看護師と介護職間，また年齢間には有意差がなかった．
【結論】介護施設では内服薬の投与には多くの課題があることが示唆された．従って，薬剤師や製薬企業は医薬品の剤形に関する情報提供や，より利便性の高い医薬品の開発を支援しなければならない．

キーワード：利便性の高い剤形，内服薬，介護職，アンケート調査，介護施設

はじめに

日本の人口は 2004 年末をピークに減少に転じたが，高齢者人口は増加の一途にある．また高齢化に

* 〒956-8063 新潟市秋葉区東島 265-1
TEL・FAX：0250-25-5278
E-mail：uenok@nupals.ac.jp

無断転載禁止

伴い，介護保険制度による要介護者または要支援者と認定された人（要介護者等）の人口が増加し，65歳以上では，2008年末で452.4万人と報告されている[1]．また要介護者等においても，疾患による場合，身体的問題による場合，認知症など，対象とする要介護者は様々である．医薬品の服薬に関しては，要介護者等においては多くの問題があるが，介護施設などの現場においては色々な工夫を施すことで対応されているのが現状である．

一方，医薬品の種々の剤形が開発されてきて，患者や医療現場の取り扱いなどにおいて，より利便性が高い剤形も市販されるようになってきた．特に近年ジェネリック医薬品の開発の一環として，高付加価値型製剤の開発がすすみ，その考え方が新たな剤形の開発に寄与している．医薬品の剤形開発，すなわち製剤化には色々な技術が必要であるが，患者や医療現場でのニーズを反映した製剤化が求められている[2]．

そこで，介護関連職種を対象として，介護医療現場での高付加価値型製剤の利用実態の把握と，より利便性の高い医薬品の開発などを目的としてアンケート調査を実施した．その結果，興味ある結果が得られたので報告する．

方　法

1．対象

新潟県，京都府および大阪府における介護施設（特別養護老人ホーム）12箇所に在籍し，日常介護業務にて勤務している全職員を対象としてアンケート調査を実施した．アンケートの形式は自記入式アンケート調査方法を用いた．また介護施設勤務であるが介護業務に直接携わっていない対象は除外した．また回答中職種および経験年数の記載があるが，アンケート内容に対する回答が得られていない対象は除外した．調査実施期間は2013年1月から6月までの6ヶ月間であった．

2．設問項目

アンケート調査の設問は12項目で，そのうち5項目は複数回答不可で，残り7項目は複数回答可であった．アンケート調査表をTable 1に示した．

結　果

本調査の回答に応じた対象は733名であった．

Table 1　内服薬に関するアンケート調査

趣旨：医薬品の開発にはいわゆる新しい薬の開発と、薬をよりよく使用するために、安定性、形や味付けなどに関する技術開発も必要です。専門用語で製剤化と言われています。製剤化には色々な技術が必要ですが、患者や医療現場でのニーズを反映した製剤化が求められます。本アンケートでは皆様から、このような薬があればいいなという声を集めたいと思います。そうすることにより、患者あるいは皆様にとってより有用な薬の開発に反映させたいと思っています。
　各質問で□の中にチェック（☑）してください。

その１　あなたの職種をお教え下さい。
　□看護師　□介護職　□その他（　　）

その２　あなたの介護関係の職歴はどれくらいですか。
　□1年未満　□1～2年　□3～5年　□6～9年　□10年以上

その３　今まで患者に服薬してもらうときに、どの剤形に最も苦労していますか。（１つだけ）
　□錠剤　□カプセル剤　□粉薬（散剤）　□顆粒剤　□水剤（液剤）　□　口腔内崩壊錠

その４　患者が最も嫌がらずに服薬してくれる剤形はどれですか。（１つだけ）
　□錠剤　□カプセル剤　□粉薬（散剤）　□顆粒剤　□水剤（液剤）　□　口腔内崩壊錠

その５　患者が最も嫌がる剤形はどれですか。（１つだけ）
　□錠剤　□カプセル剤　□粉薬（散剤）　□顆粒剤　□水剤（液剤）　□　口腔内崩壊錠

その６　患者自身が服薬するときに、困ったという訴えがあるもの。（複数可）
　□苦い薬　□大きな薬　□小さな薬　□包装からの取り出し　□アルミシートを一緒に飲む
　□なし　□その他（　　）

その７　患者に服薬してもらうときに、あなた自身が困ったことがあるもの。（複数可）
　□苦い薬　□大きな薬　□小さな薬　□包装からの取り出し　□薬にアルミシートがくっつく
　□なし　□その他（　　）

その８　患者に服薬してもらうために、今までした工夫。（複数可）
　□水を飲んでから服用　□たくさんの水で飲む　□薬に水1,2滴たらしてから服用
　□水に溶かして服用　□オブラートに包む　□一粒づつ口に運ぶ　□食べ物に混ぜる
　□なし　□その他（　　）

その９　粉薬（散剤）や顆粒剤を服薬してもらうときに、注意すること。（複数可）
　□こぼすことがある　□むせることがある　□座って飲んでもらう
　□　口腔内に薬が残っているか確認する　□なし
　□その他（　　）

その１０　カプセル剤を服薬してもらうときに、注意すること。（複数可）
　□のどなどでの詰まり　□服用前に水を飲んでもらう　□服用後に十分水を飲んでもらう
　□座って飲んでもらう　□なし　□その他（　　）

その１１　口腔内崩壊錠の利便性、有用性はどれですか。（複数可）
　□水なしで服用できる　□嚥下の必要がない　□のどなどでの詰まりがない
　□味があってよい　□つぶしやすい　□　口腔内崩壊錠を使ったことがない
　□その他（　　）

その１２　口腔内崩壊錠の欠点はどれですか。（複数可）
　□味が悪い　□においや味が強い　□錠剤に強度がない（こわれやすい）　□　口腔内に残る
　□錠剤が大きい　□　口腔内崩壊錠を使ったことがない
　□その他（　　）

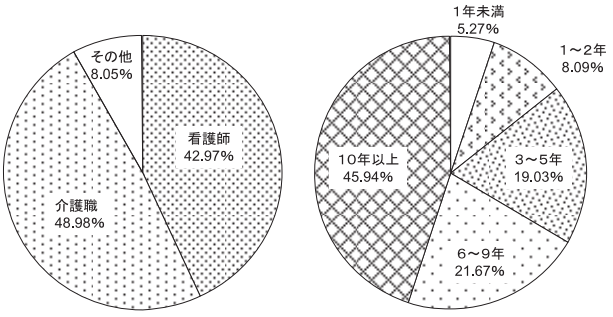


Fig. 1　職種と経験年数（質問1，2）

Fig. 1には対象の職種と介護関連施設での経験年数を示した．職種では看護師は42.97%，介護職（介護福祉士など）は48.98%，その他（ケアマネージャー，介護支援専門員，生活支援者）は8.05%であった．介護関連職の経験年数では6年以上の経験者は67.63%であった．

調査項目その3～5までの結果をFig. 2～4に示した．服薬時最も苦労する剤形，あるいは患者が最も嫌がる剤形はともに散剤で，次いでカプセル剤であった．反対に最も嫌がらない剤形は錠剤であり，次いで水剤であった．口腔内崩壊錠と回答した対象が非常に少ないことが認められた．

複数回答可の回答の結果をFig. 5～11までに示し

無断転載禁止

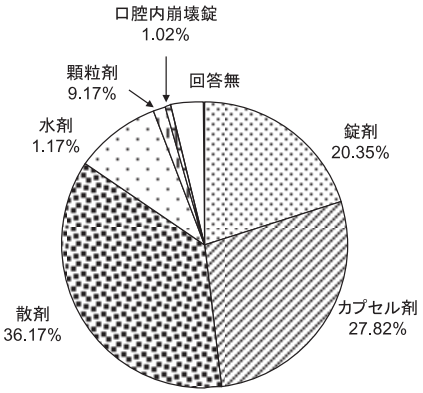


Fig. 2　服用時最も苦労する剤形（質問 3）

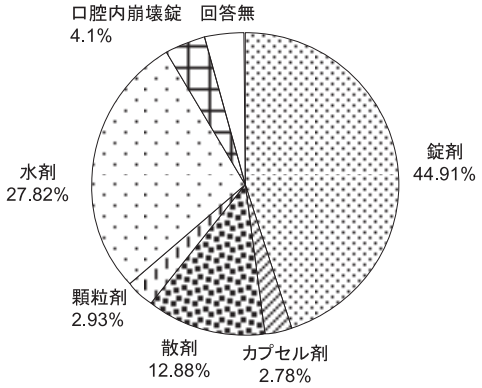


Fig. 3　患者が最も嫌がらない剤形（質問 4）

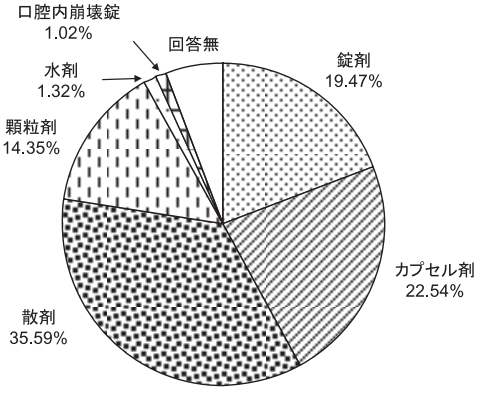


Fig. 4　患者が最も嫌がる剤形（質問 5）

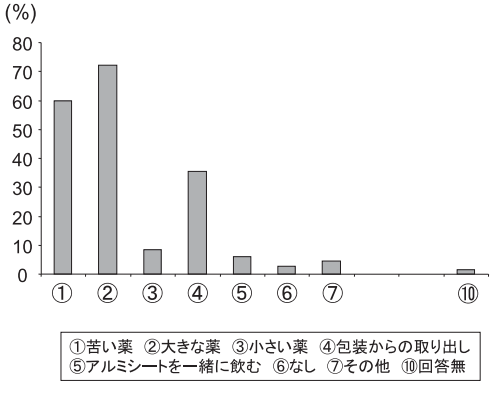


Fig. 5　患者が服薬時に困ったという訴え（質問 6）

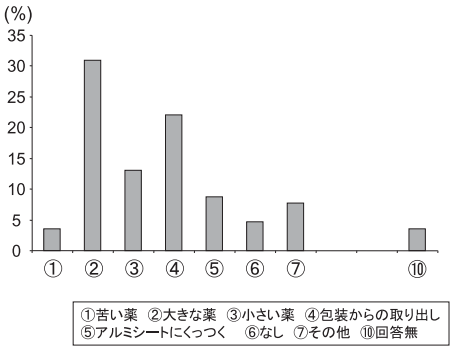


Fig. 6　患者への服薬で困ったこと（質問 7）

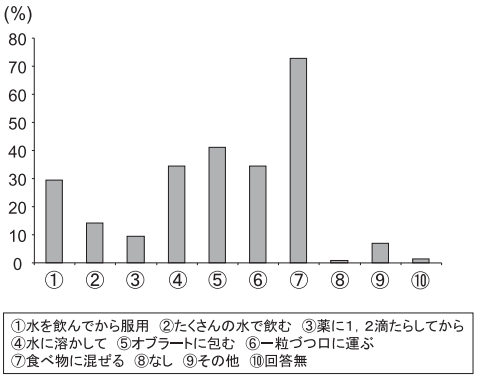


Fig. 7　服薬のための工夫（質問 8）

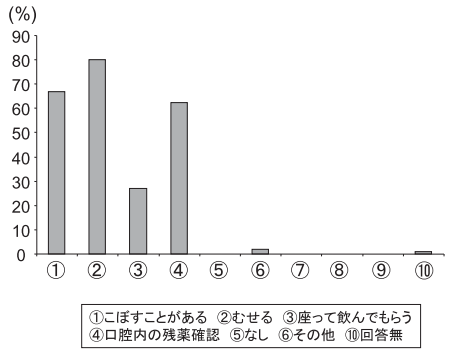


Fig. 8　散剤，顆粒剤服薬時の注意（質問 9）

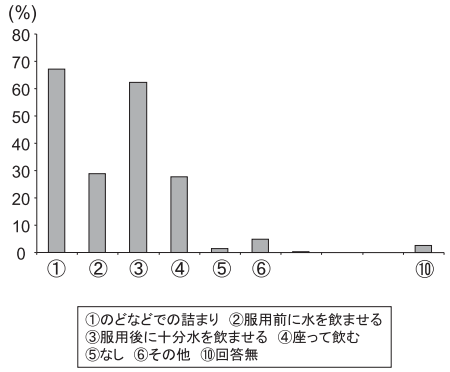


Fig. 9　カプセル剤服薬時の注意（質問 10）

無断転載禁止

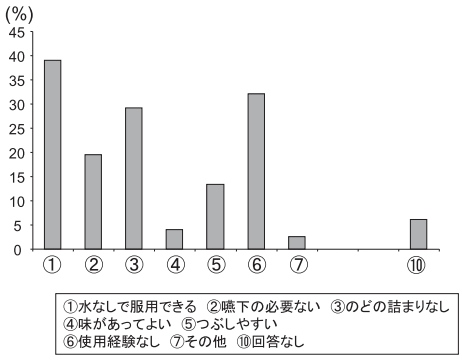


Fig. 10　口腔内崩壊錠の利便性，有用性（質問 11）

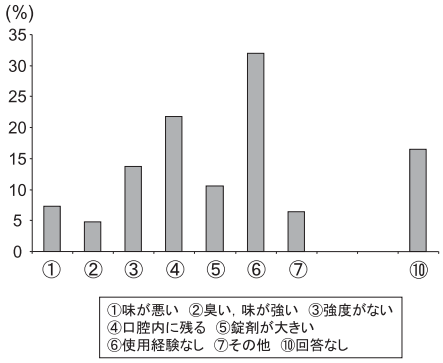


Fig. 11　口腔内崩壊錠の欠点（質問 12）

た．患者が服薬時に困ったことは「大きな薬」「苦い薬」であり，次いで「包装からの取り出し」が多かった．患者への服薬で困ったことは，「大きな薬」で，次いで「包装からの取り出し」が多かった．患者への服用のための工夫では「食べ物に混ぜる」という回答が最も多かった．また服薬時の注意点としては散剤，顆粒剤では「むせる，こぼす，口腔内の残薬確認」が多く，カプセル剤では「のどなどでの詰まり」が最も多いことが認められた．

一方，口腔内崩壊錠の利便性として「水なしで服薬できる，のどの詰まりがない」などが 30～40% であり，その利便性が評価されている反面，「使用経験なし」が 35%，「回答なし」が 20% あった（Fig. 11）．使用経験なしおよび回答なしの対象における職種および経験年数では，看護師では比較的使用経験なしの比率が小さいことが認められた．また経験による違いでは 10 年以上の対象では比較的比率が小さかったが，大きな差が認められなかった（Table 2）．

考　察

介護や支援を必要とする患者，認知症などの患者においては，医薬品の服薬支援が難しいことが知られている．また介護関連施設では，服薬支援に対して色々な工夫が施されていることも知られている．それに対して近年，医薬品における服薬の利便性を考慮した製剤も市販されるようになってきた．例えば口腔内崩壊錠やゼリー製剤などが市販されている．このような社会背景を考えて，介護関連職種を対象として，より利便性の高い医薬品の開発を目的として，介護施設現場での医薬品の剤形に関するアンケート調査を行った．

Table 2　口腔内崩壊錠の使用経験なしと回答した対象における職種および介護経験年数の比率

職種	比率（%）	使用経験無の比率（%）
看護師	40.85	36.20
介護士	50.80	55.91
その他	8.35	52.63
経験年数	**比率（%）**	**使用経験無の比率（%）**
1年未満	5.27	58.33
1－2	8.09	58.06
3－5	19.03	49.23
6－9	21.67	50.68
10年以上	45.94	42.02

本調査は 3 府県計 12 施設での実施であり，比較的対象数も大きく，介護関連施設における医薬品の服薬の支援や取扱いの現状を把握するためには十分な対象数と考えられた．

Fig. 2～4 より，服薬時に「最も苦労する」，あるいは「患者が嫌がる」剤形は散剤であり，次いでカプセル剤であった．次いで錠剤であったが，患者が「嫌がらない」剤形では錠剤が最も多く，次いで水剤であったことを考慮すれば，必ずしも錠剤の利便性が低いとは言い切れない．Fig. 5，6 より，「困ったという訴え」に対して「大きな薬」に対する回答が多いこと，また「包装からの取り出し」に対する回答も多かったことを考慮すれば，錠剤の大きさを工夫すれば要介護者において，錠剤は利便性が高いと考えられる．錠剤の大きさに関しては，患者が取り出しやすいと感じる円形錠剤の大きさは平均 6 mm で，服用しやすいと感じる大きさは平均 5 mm という報告や[3]，入院患者を対象とした嗜好調査では小型の錠剤を好む傾向があるという報告がある[4]．従って，錠剤の大きさや形の工夫，包装などを考慮した剤形では，介護関連施設での利便性が

無断転載禁止

より向上すると考えられる．

Fig. 7 では，服薬時「食べ物に混ぜる」という工夫が施されている回答が非常に多く，介護施設での服薬支援の困難さが浮彫りになっている．嫌がらない剤形として散剤に約 13%の回答があったのは「食べ物に混ぜる」工夫により服薬の支援をしているものと考えられる．食べ物に混ぜて医薬品を服用する場合は，服薬量が不正確になるという問題もあり，適正使用の観点からすれば非常に問題がある投与方法ではあると考えられる．しかし現状の服薬支援の困難さから必要不可欠な方法であると理解できるが，より利便性の高い剤形開発が望まれる．Fig. 8 より散剤，顆粒剤の服薬時の注意では患者が「むせる，こぼす」などの回答が多いことを考えれば，散剤や顆粒剤の服薬支援は非常に難しいことも理解できる．また Fig. 9 のカプセル剤では「のどの詰まり」や「服用後に十分水を飲ませる」などの回答が多いことを考えれば，高齢者における唾液などの分泌低下や嚥下に対する支援において，カプセル剤などは非常に利便性が低いと考えられる．従って，要介護者等においては，カプセル剤，散剤，顆粒剤よりも，錠剤のほうがより利便性が高い剤形と考えられる．

Fig. 10, 11 より，口腔内崩壊錠の利便性，有用性は認められており，要介護者等には有用な剤形であると考えられるが，「使用経験なし」あるいは「回答なし」が多い．また Table 2 の口腔内崩壊錠の使用経験において，看護師と介護職との多少の差があったが，経験の違いによる口腔内崩壊錠の使用経験には大きな差がなかった．口腔内崩壊錠の PTP 包装には口腔内崩壊錠という記載や OD 錠という記載がある場合が多いが，個々の錠剤には口腔内崩壊錠と明記されていない場合が多く，医療現場で対象者が口腔内崩壊錠に気づいていない可能性も考えられるため，「使用経験がない」などの回答が多かったことも考えられる．しかし本調査を実施した介護関連施設では必ずしも口腔内崩壊錠が有効に利用されているとは言えないのではと考えられる．

ジェネリック医薬品の開発競争の一環として，口腔内崩壊錠のような付加価値が高い製剤が開発，市販されている．しかしこのような製剤も現場で有効に使用されることが重要である．また利用されることで，より一層の開発がすすむと考えられる．従って，医療現場における利便性の高い製剤の活用を考えた場合，製剤学的知識を有する薬剤師による，介護関連施設での利便性の高い製剤の普及活動が求められる．近年訪問看護における薬剤師の活動，あるいは介護関連施設における薬剤師の活動が求められるようになっているが，このような施設での薬剤師による，より積極的な薬剤学的支援が望まれる．

一方，近年患者や医療従事者に対して利便性の高い製剤，例えばゼリータイプの製剤などが市販されてきているが，まだまだ介護施設における利便性を考慮した製剤の供給は十分とは言い切れない．従って，製薬企業においては要介護者等を対象とした，より利便性の高い製剤開発が望まれる．そのためには，今後は一般的な製剤開発だけでなく，介護関連施設特有の利便性を評価した製剤開発，利便性を反映した製剤開発，ある意味では介護関連領域に特化した，新たな剤形開発も有用と考えられる．例えば錠剤の有用性が認められる反面，その大きさも問題とされている結果を考慮すれば，より小型化した口腔内崩壊錠，ゼリータイプの製剤や内用半固形タイプの製剤などの一層の活用や，口腔内での崩壊を考えたフィルム剤なども需要が大きいと考えられる．また経皮吸収型製剤も有用と考えられる．しかしそのためにはより一層の市場調査も必要と考えられる．

以上，介護関連施設での剤形に関するアンケート調査から，今後より一層の要介護者等の人口増加を考えた場合，この領域におけるより利便性の高い製剤開発と，その利用のための多角的な支援が重要と考えられる．

利益相反（COI）の開示

本稿作成に際し，開示すべき利益相反関係はなし．

文献

1） 内閣府．平成 24 年版高齢社会白書．第 1 章 高齢化の状況，第 2 節 高齢者の姿と取り巻く環境の現状と動向，3 高齢者の健康・福祉．2012.
2） Ueno K. ジェネリック医薬品における剤形工夫 1）高齢者を対象に . *Prog Med*, 2013; 33: 1065-70.
3） Fukumoto K, Ishii Y, Saitoh A, et al. 円形錠剤に関する形状調査と患者意識調査 . *JSDI*, 2006; 8: 200-4.
4） Goto h, Ogata H. 製剤の大きさと服用しやすさについて . *YAKUZAIGAKU*, 1990; 50: 230-8.

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

ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド錠〈掲載一覧〉

配列順	製剤名	製造販売元	ページ
1	ロサルヒド配合錠 LD「EE」	エルメッドエーザイ株式会社	96
2	ロサルヒド配合錠 LD「アメル」	共和薬品工業株式会社	98
3	ロサルヒド配合錠 LD「杏林」	キョーリンリメディオ株式会社	100
4	ロサルヒド配合錠 LD「KOG」	興和株式会社	102
5	ロサルヒド配合錠 LD「KO」	寿製薬株式会社	104
6	ロサルヒド配合錠 LD「KN」	小林化工株式会社	106
7	ロサルヒド配合錠 LD「サワイ」	沢井製薬株式会社	108
8	ロサルヒド配合錠 LD「三和」	株式会社三和化学研究所	110
9	ロサルヒド配合錠 LD「SN」	シオノケミカル株式会社	112
10	ロサルヒド配合錠 LD「DK」	大興製薬株式会社	114
11	ロサルヒド配合錠 LD「科研」	ダイト株式会社	116
12	ロサルヒド配合錠 LD「タカタ」	高田製薬株式会社	118
13	ロサルヒド配合錠 LD「TCK」	辰巳化学株式会社	120
14	ロサルヒド配合錠 LD「ツルハラ」	鶴原製薬株式会社	122
15	ロサルヒド配合錠 LD「トーワ」	東和薬品株式会社	124
16	ロサルヒド配合錠 LD「日医工」	日医工株式会社	126
17	ロサルヒド配合錠 LD「日新」	日新製薬株式会社	128
18	ロサルヒド配合錠 LD「ケミファ」	日本ケミファ株式会社	130
19	ロサルヒド配合錠 LD「ニプロ」	ニプロ株式会社	132
20	ロサルヒド配合錠 LD「JG」	日本ジェネリック株式会社	134
21	ロサルヒド配合錠 LD「ファイザー」	ファイザー株式会社	136
22	ロサルヒド配合錠 LD「FFP」	富士フイルムファーマ株式会社	138
23	ロサルヒド配合錠 LD「明治」	Meiji Seika ファルマ株式会社	140
24	ロサルヒド配合錠 LD「モチダ」	持田製薬株式会社	142
25	ロサルヒド配合錠 LD「YD」	株式会社陽進堂	144

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：

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

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

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

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

■今回は，第８回目として，ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド錠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，94 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）
ロサルヒド配合錠 LD「AA」	あすか Actavis 製薬株式会社，あすか製薬株式会社，武田薬品工業株式会社
ロサルヒド配合錠 LD「EE」	エルメッドエーザイ株式会社
ロサルヒド配合錠 LD「アメル」	共和薬品工業株式会社
ロサルヒド配合錠 LD「杏林」	キョーリンリメディオ株式会社，杏林製薬株式会社
ロサルヒド配合錠 LD「KOG」	興和株式会社，興和ジェネリック株式会社
ロサルヒド配合錠 LD「KO」	寿製薬株式会社
ロサルヒド配合錠 LD「KN」	小林化工株式会社
ロサルヒド配合錠 LD「サワイ」	沢井製薬株式会社
ロサルヒド配合錠 LD「サンド」	サンド株式会社
ロサルヒド配合錠 LD「三和」	株式会社三和化学研究所
ロサルヒド配合錠 LD「SN」	シオノケミカル株式会社
ロサルヒド配合錠 LD「DK」	大興製薬株式会社
ロサルヒド配合錠 LD「科研」	ダイト株式会社，科研製薬株式会社
ロサルヒド配合錠 LD「タカタ」	高田製薬株式会社
ロサルヒド配合錠 LD「TCK」	辰巳化学株式会社
ロサルヒド配合錠 LD「タナベ」	田辺三菱製薬株式会社，田辺製薬販売株式会社
ロサルヒド配合錠 LD「ツルハラ」	鶴原製薬株式会社
ロサルヒド配合錠 LD「トーワ」	東和薬品株式会社
ロサルヒド配合錠 LD「日医工」	日医工株式会社
ロサルヒド配合錠 LD「日新」	日新製薬株式会社
ロサルヒド配合錠 LD「ケミファ」	日本ケミファ株式会社，日本薬品工業株式会社
ロサルヒド配合錠 LD「ニプロ」	ニプロ株式会社
ロサルヒド配合錠 LD「EP」	ニプロパッチ株式会社，第一三共エスファ株式会社
ロサルヒド配合錠 LD「JG」	日本ジェネリック株式会社
ロサルヒド配合錠 LD「ファイザー」	ファイザー株式会社
ロサルヒド配合錠 LD「FFP」	富士フイルムファーマ株式会社
ロサルヒド配合錠 LD「明治」	Meiji Seika ファルマ株式会社
ロサルヒド配合錠 LD「モチダ」	持田製薬株式会社
ロサルヒド配合錠 LD「YD」	株式会社陽進堂

注）製造販売元の社名 50 音順

ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験データ情報集　バックナンバー

ジェネリック研究 第 2 巻 第 2 号（2008 ; 2 : 196-269）　アムロジピンベシル酸塩製剤
ジェネリック研究 第 3 巻 第 1 号（2009 ; 3 : 078-108）　プランルカスト水和物製剤
ジェネリック研究 第 3 巻 第 2 号（2009 ; 3 : 172-214）　ツロブテロール貼付剤
ジェネリック研究 第 4 巻 第 1 号（2010 ; 4 : 062-090）　ラタノプロスト点眼液
ジェネリック研究 第 5 巻 第 1 号（2011 ; 5 : 138-187）　ラベプラゾールナトリウム製剤
ジェネリック研究 第 6 巻 第 2 号（2012 ; 6 : 175-210）　ジクロフェナクナトリウム局所皮膚適用製剤
ジェネリック研究 第 7 巻 第 2 号（2013 ; 7 : 138-189）　タムスロシン塩酸塩 OD 錠

無断転載禁止

生物学的同等性試験データの読み方

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

薬物血中濃度測定によって得られた比較項目，AUC，Cmax

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

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

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

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

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

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

無断転載禁止

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

溶出挙動データのみによる生物学的同等性の判定

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

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

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

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

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

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

以下，生物学的同等性試験を進めるステップに沿って，解説する．

標準製剤の選択

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

試験製剤

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

被験者の選択

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

無断転載禁止

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

予試験

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

経口通常製剤

試験条件

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

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

本試験データに基づく生物学的同等性の評価

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

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

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

溶出挙動の比較

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

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

無断転載禁止

経口徐放性製剤

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

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

口腔内崩壊錠

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

溶出試験

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

全身適用を目的とした貼付剤の生物学的同等性評価

評価パラメータ，評価方法，評価基準

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

放出速度

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

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

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

無断転載禁止

ロサルヒド配合錠 LD（ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド錠）の生物学的同等性試験データの読み方

明治薬科大学薬剤学准教授　花田　和彦
明治薬科大学名誉教授　　緒方　宏泰

ロサルヒド配合錠 LD は，ロサルタンカリウムとヒドロクロロチアジドを同一製剤中に含有する配合剤である．標準医薬品（先発医薬品）はロサルタンカリウム 50 mg，ヒドロクロロチアジド 12.5 mg を含有しているフィルムコーティング錠である．

生物学的同等性の評価

複数の有効成分を含有している製剤については，標準的な方法に従って被験者に 1 投与単位の製剤を投与し，血液中のそれぞれの有効成分濃度を測定し，それぞれの有効成分を対象に生物学的同等性を評価する．

同等と評価する基準は，標準的な基準と同じである．

含有する一方の有効成分の体内動態の変動が他方より大きい場合には，変動性が大きな有効成分の生物学的同等性を示すために，被験者数が多くなることも考えられる．逆に，同一被験者数で試験を行っている場合，変動性が大きな有効成分については，信頼区間が大きくなり，その結果，生物学的同等性が示せなくなる場合もある．それらを考慮して試験計画は組み立てられる．

血液中の有効成分の未変化体と活性を有する代謝物が測定される場合，未変化体が活性を有しているかに関係なく，生物学的同等性の評価は未変化体血中濃度推移を対象に行う．これは，薬物の体内での動態において，より上流に位置する物質の動態が製剤特性の影響を，より受けやすいという原理に基づいている．生物学的同等性試験の目的は，事実上，製剤特性間の違いを評価することであり，製剤特性間の違いが大きく表現される条件下での評価によって「同等」であると判定することによって，同等性の信頼性を高めることを意図している．

溶出試験データの取扱い

生物学的同等性試験では原則として健康成人志願者を被験者とする．但し，医薬品の適用集団が限られている医薬品では，複数条件において行われる溶出試験データのうち，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」（溶出の速い方の製剤の平均溶出率が 80％に達した時点の他方の製剤の平均溶出率が 50％以下の場合，及び，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溶出率がもう一方の製剤の平均溶出率に対し 60％以下の場合）が認められた場合には，適用集団を対象とした生物学的同等性試験を行う．適用集団が限られていない即放性製剤では，pH 6.8 付近（塩基性薬物は pH 3.0 ～ pH 6.8）の試験液で標準製剤と試験製剤の溶出率の間に「著しい差」が認められた場合には，低胃酸の被験者で試験する．

健康成人被験者と，ある疾患患者の消化管の生理的条件が異なり，その結果，健康成人被験者によって示された「同等」という判断が，ある疾患患者では非同等となる可能性が考えられる．しかし，複数の液性によって測定された溶出挙動がすべて類似しておれば，例え疾患患者の消化管の生理的条件が健康成人被験者とは異なっていても，標準製剤と試験製剤の相対的な関係は変わらないと考えられる．

一方，溶出試験の複数の条件のうち，一つ以上で溶出性に「著しい差」が認められる場合，疾患患者の消化管の生理的条件が健康成人被験者とは異なっていても，標準製剤と試験製剤の相対的な関係は変わらないと判断するわけにはいかない．そのため，その場合には，該当する患者あるいは該当する生理的条件を有する被験者を，生物学的同等性試験の被験者とする．

健康被験者を対象とした生物学的同等性試験によって得られる Cmax, AUC を指標に生物学的同等性が示せている場合，溶出試験データは参考資料という位置づけである．溶出挙動による生物学的同等性の評価は行わない．

一方，被験者数 20 名以上の生物学的同等性試験を行った結果，上記の指標の平均値の比は 0.90～1.11 の範囲にあるが，90％信頼区間は 0.80～1.25 を越える場合で，溶出挙動が類似していることが示された場合，生物学的同等性は示せていると判断している．生物学的同等性試験の目的は，標準製剤と試験製剤をそれぞれ投与した場合に，血中薬物濃度が許容範囲に入っていることを確かめることにある．同一有効成分を含む製剤間の比較であることから，事実上，血中濃度を指標に製剤特性を評価することとなっている．同一有効成分を含む同一製

無断転載禁止

剤を繰り返して投与しても，血中薬物濃度は体内動態の被験者間変動，被験者内変動によって同じ血中濃度が示されるとは限らない．更に，血中濃度の測定誤差も含まれる．これらの体内動態の変動を可能な限り除去できていなければ，製剤特性について絞って評価することが困難となる．同一被験者に標準製剤と試験製剤を投与することで，薬物血中濃度の被験者間の変動は完全ではないが相殺できると考える．そのため，90%信頼区間が許容域（0.80～1.25）をはみ出ている主要な要因は，上記で述べた変動要因のうちの，薬物動態の個体内変動と製剤間の差となるが，平均値の比は 0.90～1.11 の範囲にあり，しかも溶出挙動が類似している場合は，製剤要因の寄与は極めて少ないと考え，生物学的には同等と判断してよいとしている．

製剤試験の一つに溶出試験法が規定されているが，この試験規格に合格していることが，医薬品製剤を医療に提供する必須条件となっている．

追記

医薬品の開発において共同開発は認められています．後発医薬品も例外ではありません．同一有効成分を含有する後発医薬品数が多いようですが，「生物学的同等性試験データ情報集」を見ていただきますと，示されているデータが同じである医薬品群のあることを見いだすことができます．それらの医薬品群は共同開発されていることを示唆します．このような見方も，この「生物学的同等性試験データ情報集」の利用の一つとなるかも知れません．

無断転載禁止

ロサルヒド配合錠 LD「EE」

製造販売元：エルメッドエーザイ株式会社
製造販売承認年月日：2014 年 2 月 14 日

有効成分：ロサルタンカリウム 50 mg，ヒドロクロロチアジド 12.5 mg　　剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：プレミネント配合錠 LD（MSD 株式会社）　　剤形：フィルムコーティング錠　　ロット番号：4MN86N

添加剤

ロサルヒド配合錠 LD「EE」1 錠中 a)	カルナウバロウ，結晶セルロース，酸化チタン，ステアリン酸マグネシウム，乳糖水和物，ヒドロキシプロピルセルロース，ヒプロメロース，部分アルファー化デンプン，マクロゴール 400
プレミネント配合錠 LD 1 錠中 b)	結晶セルロース，乳糖水和物，部分アルファー化デンプン，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，ヒドロキシプロピルセルロース，酸化チタン，カルナウバロウ

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験

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

ヒト試験　標準製剤，試験製剤，各 1 錠を 16 名の健康成人男性に絶食投与した．

1）血漿中ロサルタン濃度を測定

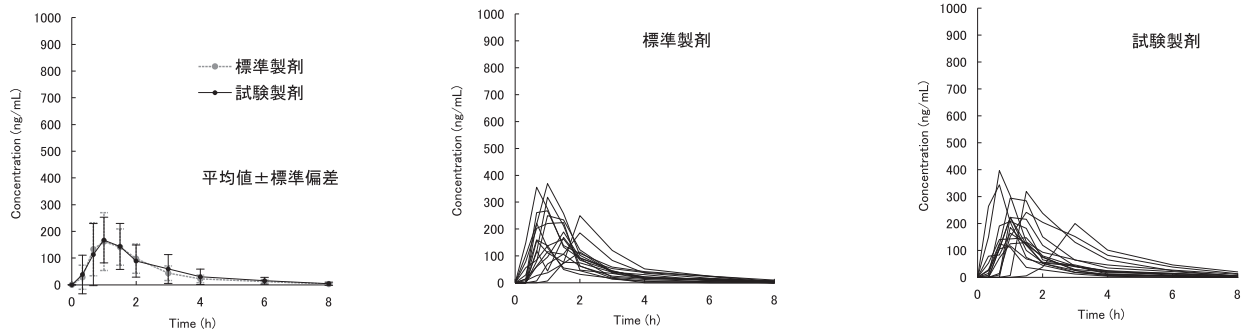


図 1．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ロサルタン濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

2）血漿中ヒドロクロロチアジド濃度を測定

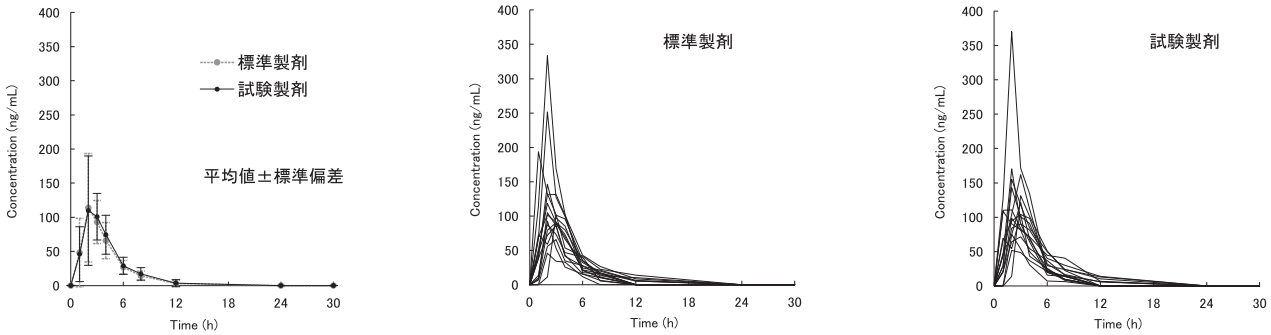


図 2．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ヒドロクロロチアジド濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1．薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

	パラメータ		標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90％信頼区間）
1）ロサルタン	C_{max}，ng/mL		219.43 ± 78.36	221.14 ± 81.96	1.00（0.93 ～ 1.08）
	$AUC_{0\text{-}8h}$，ng·h/mL		368.30 ± 125.51	397.06 ± 166.70	1.05（0.93 ～ 1.18）
	（参考資料）	t_{max}，h	1.2 ± 0.5	1.2 ± 0.6	有意差無 a)
		消失半減期，h	1.7 ± 0.6	1.5 ± 0.4	—
2）ヒドロクロロチアジド	C_{max}，ng/mL		127.48 ± 74.10	129.28 ± 72.36	1.03（0.93 ～ 1.15）
	$AUC_{0\text{-}30h}$，ng·h/mL		475.77 ± 195.87	505.63 ± 193.19	1.08（0.93 ～ 1.24）
	（参考資料）	t_{max}，h	2.3 ± 0.6	2.4 ± 0.6	有意差無 a)
		消失半減期，h	2.3 ± 0.9	2.4 ± 1.0	—

a）平均値の検定（分散分析）

無断転載禁止

溶出試験（参考資料）

溶出挙動の比較結果：

ロサルタンカリウム；両製剤の溶出挙動は試験液 pH 1.2，pH 6.8 及び水については類似しているが，試験液 pH 4.0 については類似していないと判断した．

ヒドロクロロチアジド；両製剤の溶出挙動は試験液 pH 1.2，pH 6.8 及び水については類似しているが，試験液 pH 4.0 については類似していないと判断した．

1）ロサルタンカリウム

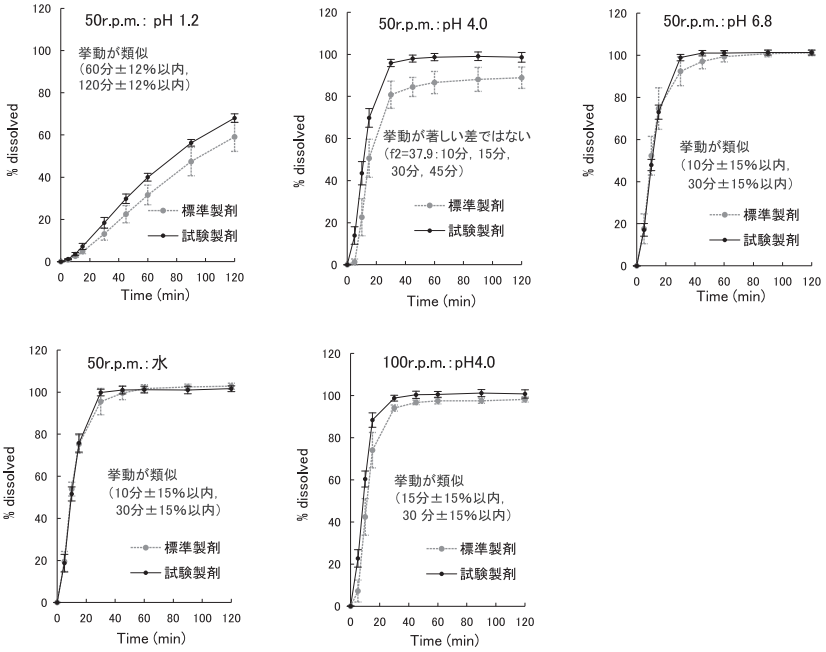


図 1．標準製剤，試験製剤のロサルタンカリウムの溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法．図中の％は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた．

2）ヒドロクロロチアジド

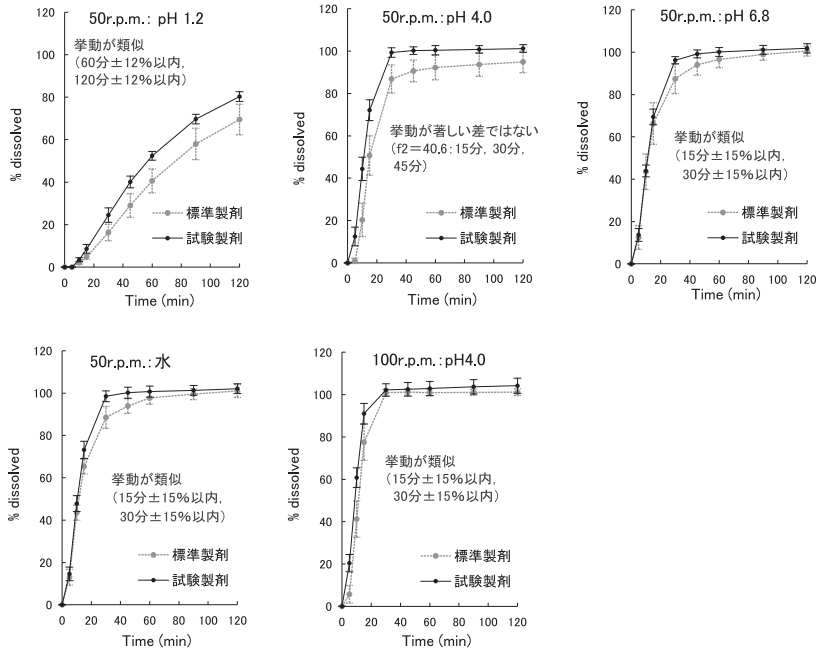


図 2．標準製剤，試験製剤のヒドロクロロチアジドの溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法．図中の％は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた．

規格

第 16 改正日本薬局方第 2 追補に定められた溶出規格に準じる．

ロサルタンカリウム：30 分 85％以上（回転バスケット法，100 rpm，水 900 mL）

ヒドロクロロチアジド：45 分 80％以上（回転バスケット法，100 rpm，水 900 mL）

無断転載禁止

ロサルヒド配合錠 LD「アメル」

製造販売元：共和薬品工業株式会社
製造販売承認年月日：2014 年 2 月 14 日

有効成分：ロサルタンカリウム 50 mg，ヒドロクロロチアジド 12.5 mg　　剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：プレミネント配合錠 LD（MSD 株式会社）　　剤形：フィルムコーティング錠　　ロット番号：4MMA6M

添加剤

ロサルヒド配合錠 LD「アメル」1 錠中[a)]	D-マンニトール，結晶セルロース，ヒドロキシプロピルセルロース，部分アルファー化デンプン，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，カルナウバロウ
プレミネント配合錠 LD 1 錠中[b)]	結晶セルロース，乳糖水和物，部分アルファー化デンプン，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，ヒドロキシプロピルセルロース，酸化チタン，カルナウバロウ

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験

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

ヒト試験　標準製剤，試験製剤，各 1 錠を 20 名の健康成人男性に絶食投与した．

1）血漿中ロサルタン濃度を測定

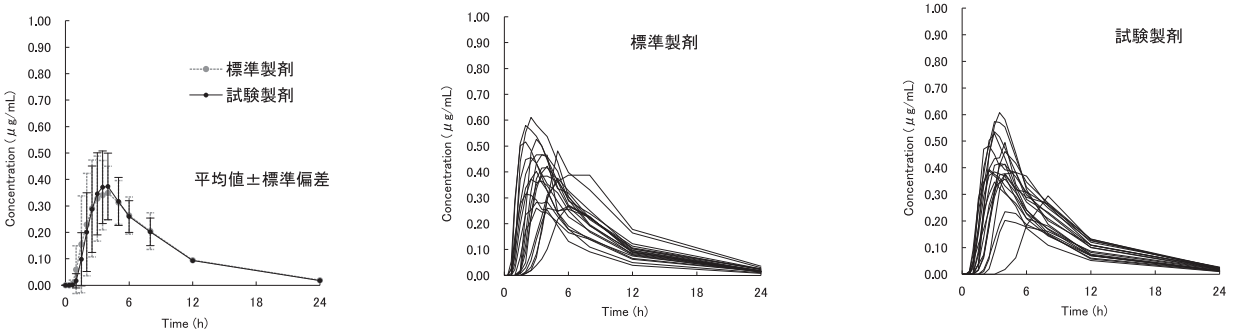


図 1．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ロサルタン濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

2）血漿中ヒドロクロロチアジド濃度を測定

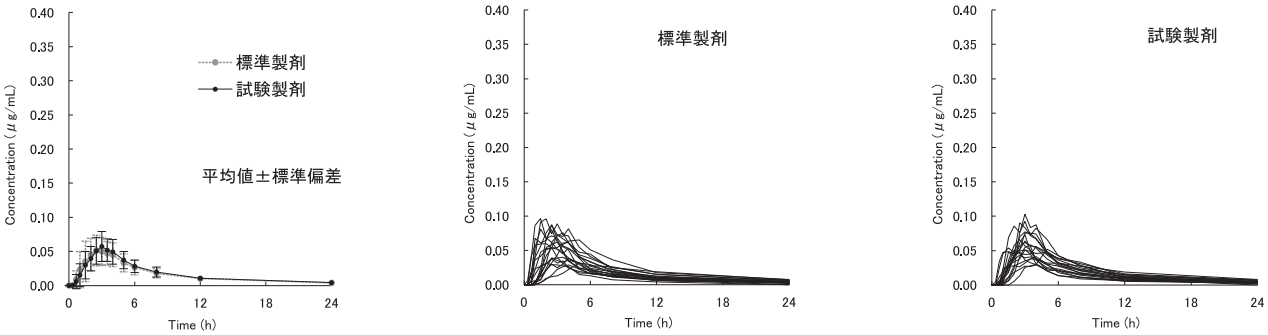


図 2．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ヒドロクロロチアジド濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1．薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

	パラメータ		標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90％信頼区間）
1）ロサルタン	C_{max}，μg/mL		0.41 ± 0.10	0.41 ± 0.10	0.9973（0.9252 ～ 1.0750）
	$AUC_{0\text{-}24h}$，μg·h/mL		3.15 ± 0.68	3.10 ± 0.63	0.9875（0.9588 ～ 1.0170）
	（参考資料）	t_{max}，h	3.58 ± 1.23	3.70 ± 1.21	有意差無[a)]
		消失半減期，h	4.69 ± 0.32	4.64 ± 0.32	—
2）ヒドロクロロチアジド	C_{max}，μg/mL		0.06 ± 0.02	0.06 ± 0.02	1.0417（0.9354 ～ 1.1602）
	$AUC_{0\text{-}24h}$，μg·h/mL		0.39 ± 0.13	0.41 ± 0.11	1.0593（0.9737 ～ 1.1523）
	（参考資料）	t_{max}，h	3.03 ± 1.05	3.15 ± 0.75	有意差無[a)]
		消失半減期，h	7.52 ± 1.88	7.56 ± 1.32	—

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5％）

無断転載禁止

溶出試験（参考資料）

溶出挙動の比較結果：

ロサルタンカリウム；以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した．

ヒドロクロロチアジド；以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した．

1）ロサルタンカリウム

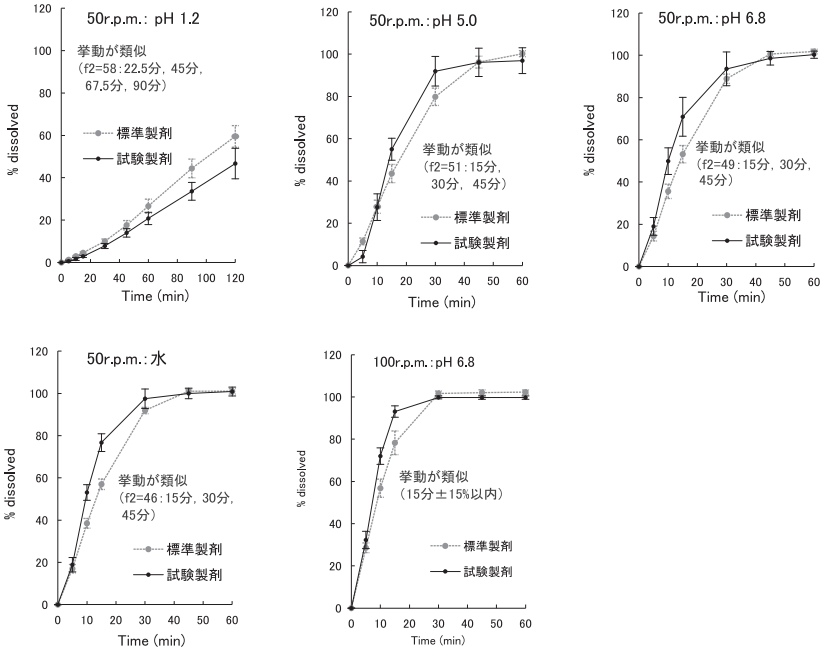


図 1．標準製剤，試験製剤のロサルタンカリウムの溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法．図中の％は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた．

2）ヒドロクロロチアジド

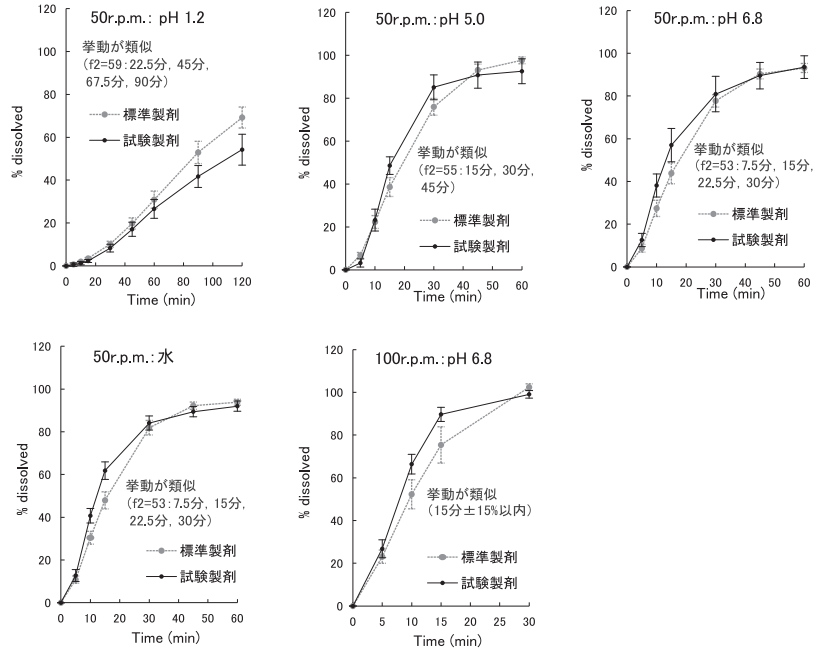


図 2．標準製剤，試験製剤のヒドロクロロチアジドの溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法．図中の％は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差．

規格

第 16 改正日本薬局方第 2 追補に定められた溶出規格に準じる．

ロサルタンカリウム：30 分 85％以上（回転バスケット法，100 rpm，水 900 mL）

ヒドロクロロチアジド：45 分 80％以上（回転バスケット法，100 rpm，水 900 mL）

無断転載禁止

ロサルヒド配合錠 LD「杏林」

製造販売元：キョーリンリメディオ株式会社
製造販売承認年月日：2014 年 2 月 14 日

有効成分：ロサルタンカリウム 50 mg，ヒドロクロロチアジド 12.5 mg　　剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：プレミネント配合錠 LD（MSD 株式会社）　　剤形：フィルムコーティング錠　　ロット番号：4MN38H

添加剤

ロサルヒド配合錠 LD「杏林」1 錠中 a)	乳糖水和物，結晶セルロース，部分アルファー化デンプン，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，ヒドロキシプロピルセルロース，酸化チタン，カルナウバロウ
プレミネント配合錠 LD 1 錠中 b)	結晶セルロース，乳糖水和物，部分アルファー化デンプン，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，ヒドロキシプロピルセルロース，酸化チタン，カルナウバロウ

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：標準製剤と比較したとき，C_{max} 及び AUC の対数値の平均値の差の 90％信頼区間が許容域内（0.80～1.25）．ただし，ロサルタンの C_{max} については，試験例数 20 名以上で行った結果，対数値の平均値の差が許容域内（0.90～1.11）で溶出挙動が類似している．

ヒト試験　標準製剤，試験製剤，各 1 錠を 22 名の健康成人男性に絶食投与した．

1）血漿中ロサルタン濃度を測定

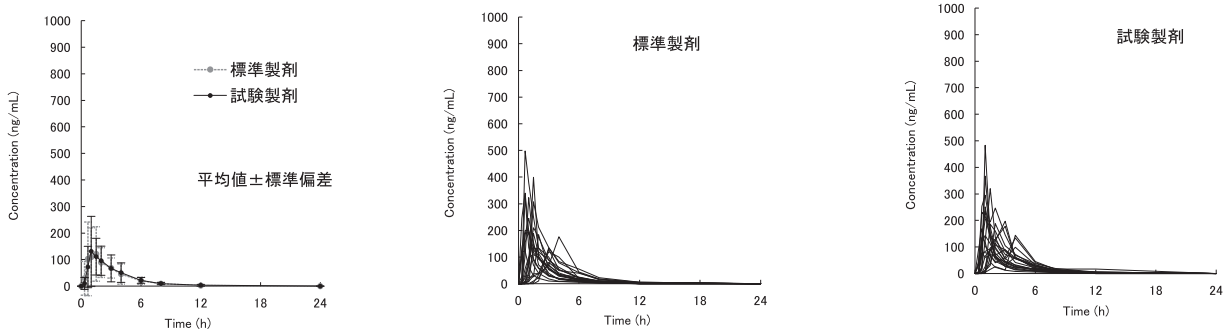


図 1．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ロサルタン濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

2）血漿中ヒドロクロロチアジド濃度を測定

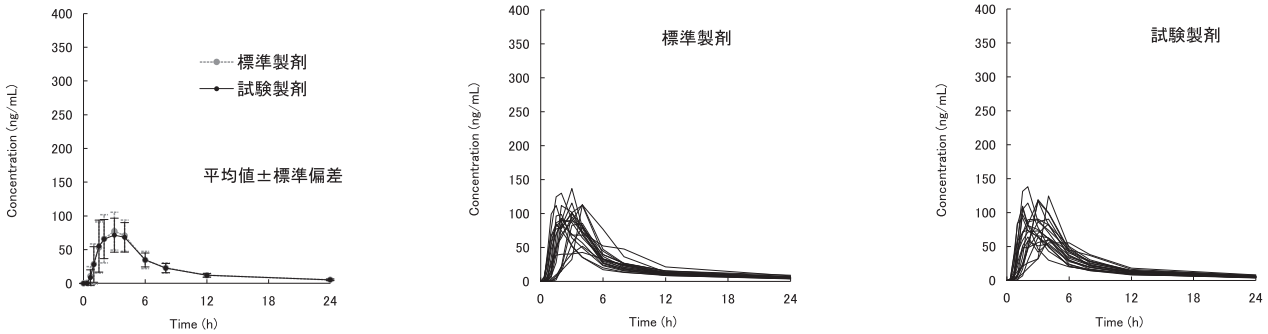


図 2．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ヒドロクロロチアジド濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1．薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

	パラメータ		標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90％信頼区間）
1）ロサルタン	C_{max}，ng/mL		216.21 ± 107.16	199.38 ± 99.70	0.9162（0.7270 ～ 1.1546）
	$AUC_{0\text{-}24h}$，ng·h/mL		440.08 ± 133.84	451.89 ± 154.61	1.0061（0.9412 ～ 1.0755）
	（参考資料）	t_{max}，h	1.7 ± 1.0	1.7 ± 1.0	有意差無 a)
		消失半減期，h	2.2 ± 0.5	2.4 ± 0.9	—
2）ヒドロクロロチアジド	C_{max}，ng/mL		94.54 ± 24.99	90.82 ± 24.80	0.9682（0.8891 ～ 1.0544）
	$AUC_{0\text{-}24h}$，ng·h/mL		542.49 ± 124.12	530.14 ± 102.95	0.9795（0.9354 ～ 1.0256）
	（参考資料）	t_{max}，h	3.0 ± 0.9	2.8 ± 0.9	有意差無 a)
		消失半減期，h	8.1 ± 1.5	7.9 ± 1.5	—

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5％）

無断転載禁止

溶出試験

溶出挙動の比較結果：

ロサルタンカリウム；以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した．（生物学的同等性の判定基準）

ヒドロクロロチアジド；以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した．（参考資料）

1）ロサルタンカリウム

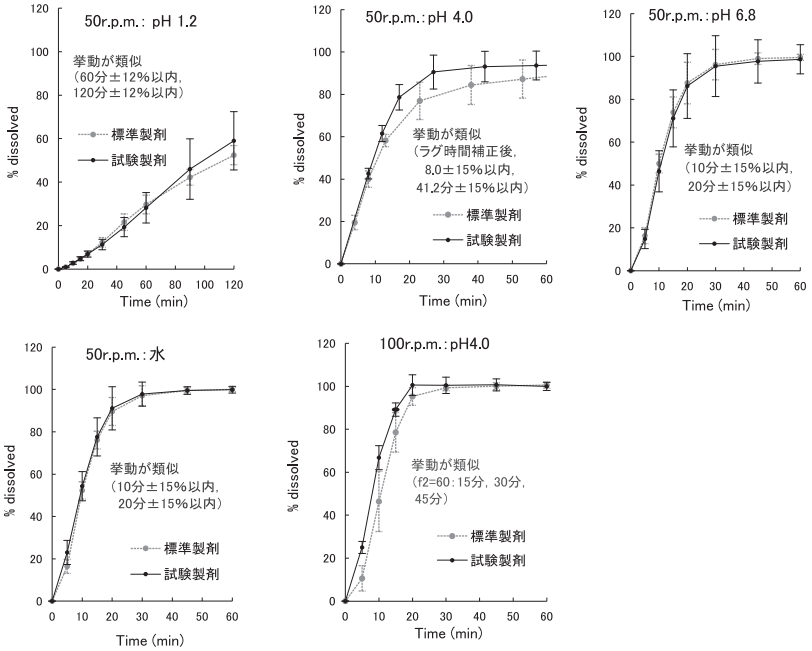


図 1．標準製剤，試験製剤のロサルタンカリウムの溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法．図中の％は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた．

2）ヒドロクロロチアジド

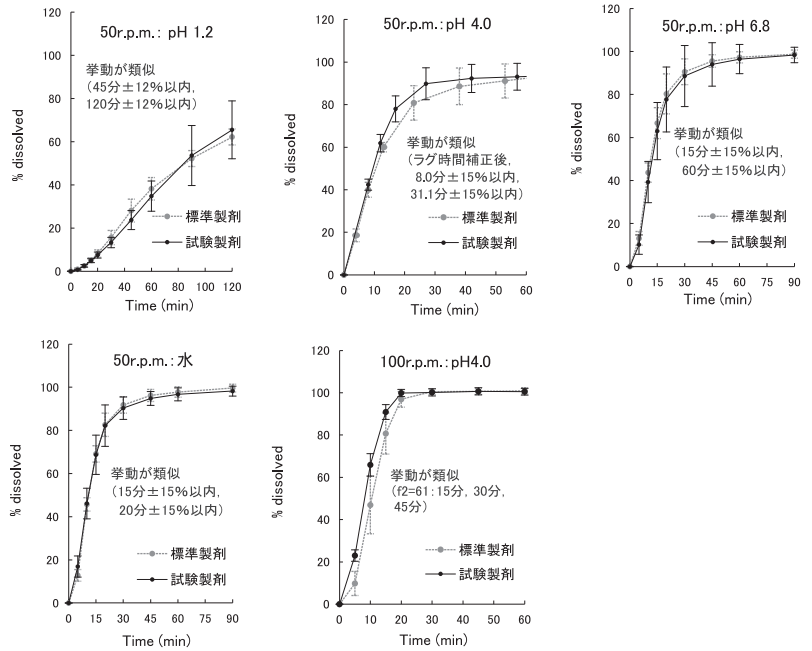


図 2．標準製剤，試験製剤のヒドロクロロチアジドの溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法．図中の％は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた．

規格

第 16 改正日本薬局方第 2 追補に定められた溶出規格に準じる．

ロサルタンカリウム：30 分 85%以上（回転バスケット法，100 rpm，水 900 mL）

ヒドロクロロチアジド：45 分 80%以上（回転バスケット法，100 rpm，水 900 mL）

無断転載禁止

ロサルヒド配合錠 LD「KOG」

製造販売元：興和株式会社
製造販売承認年月日：2014 年 2 月 14 日

有効成分：ロサルタンカリウム 50 mg，ヒドロクロロチアジド 12.5 mg　　剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：プレミネント配合錠 LD（MSD 株式会社）　　剤形：フィルムコーティング錠　　ロット番号：4MN38H

添加剤

ロサルヒド配合錠 LD「KOG」1 錠中[a)]	乳糖水和物，結晶セルロース，部分アルファー化デンプン，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，ヒドロキシプロピルセルロース，酸化チタン，カルナウバロウ
プレミネント配合錠 LD 1 錠中[b)]	結晶セルロース，乳糖水和物，部分アルファー化デンプン，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，ヒドロキシプロピルセルロース，酸化チタン，カルナウバロウ

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：標準製剤と比較したとき，C_{max} 及び AUC の対数値の平均値の差の 90％信頼区間が許容域内（0.80～1.25）．ただし，ロサルタンの C_{max} については，試験例数 20 名以上で行った結果，対数値の平均値の差が許容域内（0.90～1.11）で溶出挙動が類似している．

ヒト試験　標準製剤，試験製剤，各 1 錠を 22 名の健康成人男性に絶食投与した．

1）血漿中ロサルタン濃度を測定

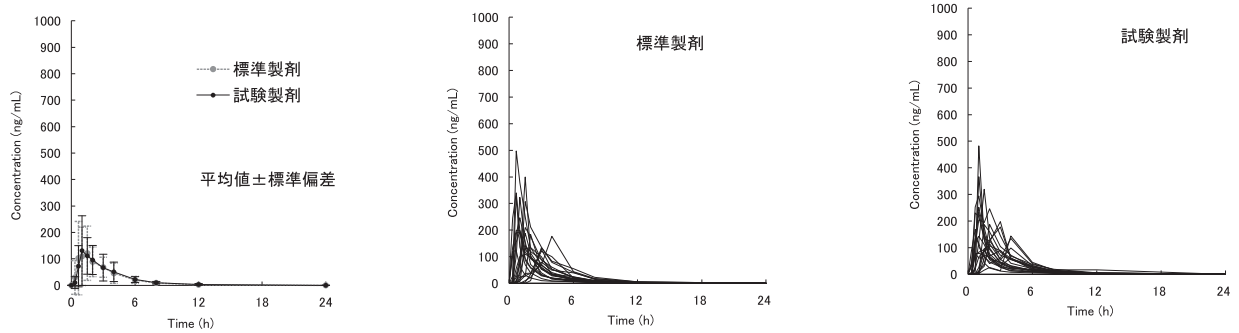


図 1．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ロサルタン濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

2）血漿中ヒドロクロロチアジド濃度を測定

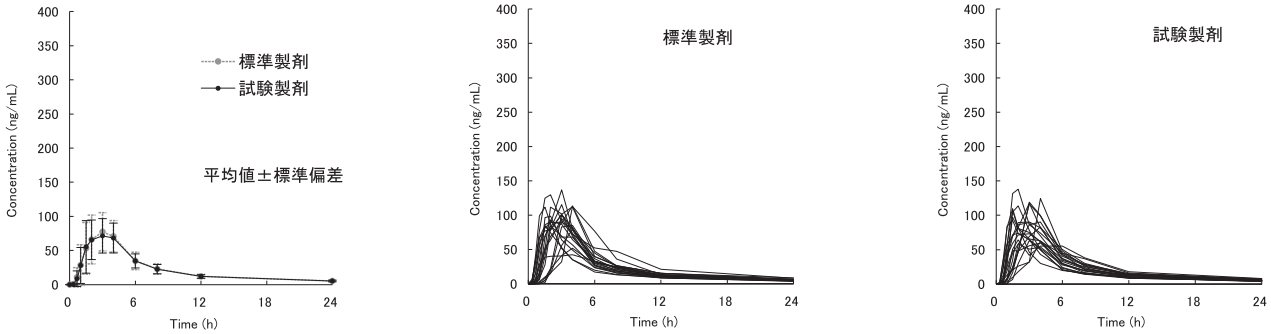


図 2．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ヒドロクロロチアジド濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1．薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

	パラメータ		標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90％信頼区間）
1）ロサルタン	C_{max}，ng/mL		216.21 ± 107.16	199.38 ± 99.70	0.9162 (0.7270 ～ 1.1546)
	$AUC_{0\text{-}24h}$，ng·h/mL		440.079 ± 133.835	451.894 ± 154.613	—（0.9412 ～ 1.0755)
	（参考資料）	t_{max}，h	1.65 ± 0.97	1.68 ± 1.00	—
		消失半減期，h	2.22 ± 0.51	2.42 ± 0.90	—
2）ヒドロクロロチアジド	C_{max}，ng/mL		94.542 ± 24.986	90.825 ± 24.797	—（0.8891 ～ 1.0544)
	$AUC_{0\text{-}24h}$，ng·h/mL		542.4926 ± 124.1182	530.1373 ± 102.9519	—（0.9354 ～ 1.0256)
	（参考資料）	t_{max}，h	2.95 ± 0.94	2.77 ± 0.95	—
		消失半減期，h	8.14 ± 1.50	7.91 ± 1.55	—

無断転載禁止

溶出試験

溶出挙動の比較結果：

ロサルタンカリウム；以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した．（生物学的同等性の判定基準）

ヒドロクロロチアジド；以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した．（参考資料）

1）ロサルタンカリウム

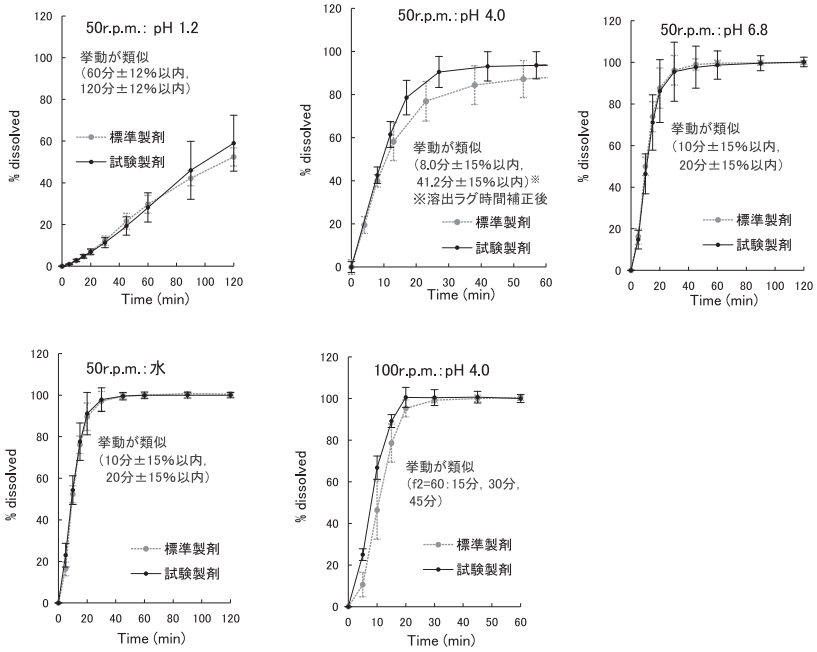


図 1．標準製剤，試験製剤のロサルタンカリウムの溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法．図中の％は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた．

2）ヒドロクロロチアジド

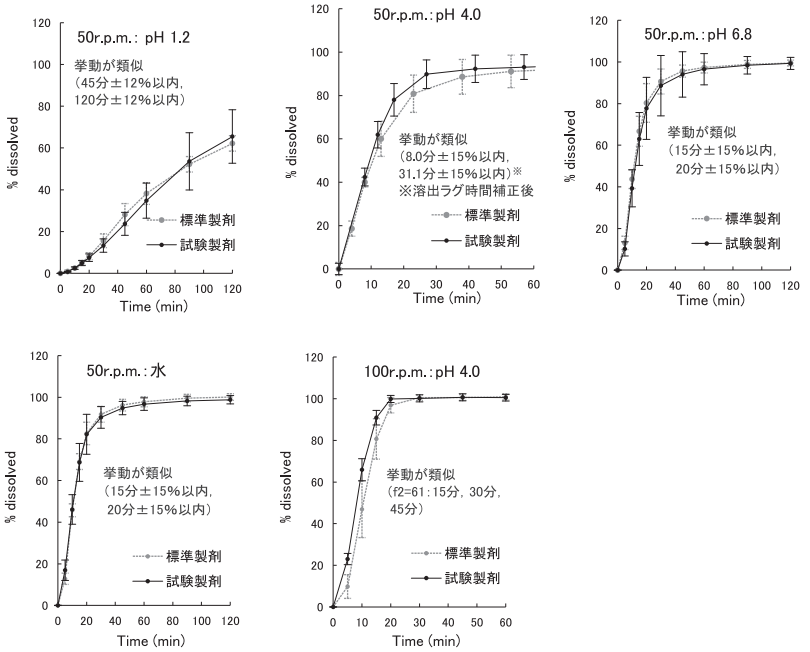


図 2．標準製剤，試験製剤のヒドロクロロチアジドの溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法．図中の％は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた．

規格

第 16 改正日本薬局方第 2 追補に定められた溶出規格に準じる．

ロサルタンカリウム：30 分 85%以上（回転バスケット法，100 rpm，水 900 mL）

ヒドロクロロチアジド：45 分 80%以上（回転バスケット法，100 rpm，水 900 mL）

無断転載禁止

ロサルヒド配合錠 LD「KO」

製造販売元：寿製薬株式会社
製造販売承認年月日：2014 年 2 月 14 日

有効成分：ロサルタンカリウム 50 mg，ヒドロクロロチアジド 12.5 mg　　剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：プレミネント配合錠 LD（MSD 株式会社）　　剤形：フィルムコーティング錠　　ロット番号：4MN96H

添加剤

ロサルヒド配合錠 LD「KO」1 錠中 a)	結晶セルロース，乳糖水和物，部分アルファー化デンプン，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，ヒドロキシプロピルセルロース，酸化チタン，カルナウバロウ
プレミネント配合錠 LD 1 錠中 b)	結晶セルロース，乳糖水和物，部分アルファー化デンプン，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，ヒドロキシプロピルセルロース，酸化チタン，カルナウバロウ

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験

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

ヒト試験　標準製剤，試験製剤，各 1 錠を 46 名の健康成人男性に絶食投与した．

1）血漿中ロサルタン濃度を測定

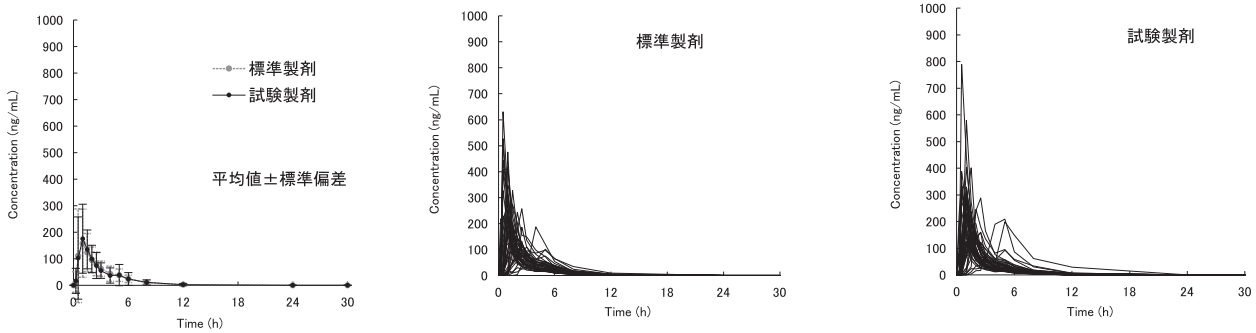


図 1．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ロサルタン濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

2）血漿中ヒドロクロロチアジド濃度を測定

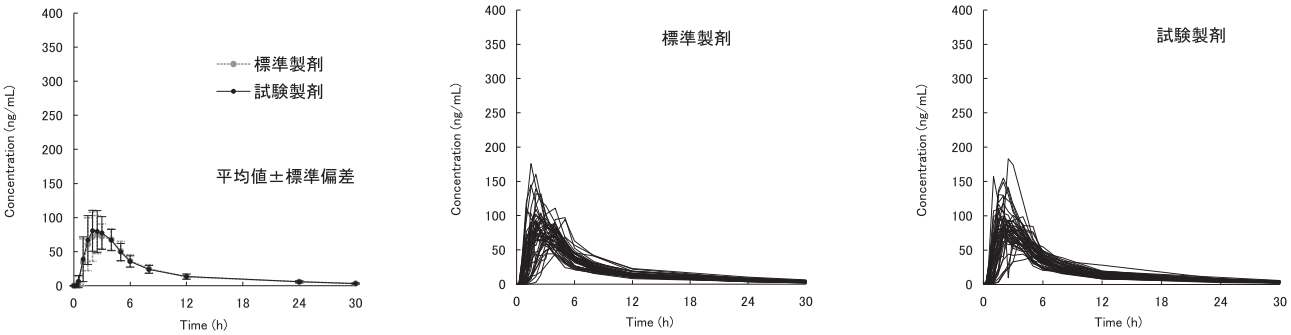


図 2．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ヒドロクロロチアジド濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1．薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

	パラメータ		標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90％信頼区間）
1）ロサルタン	C_{max}，ng/mL		247.47 ± 132.84	250.95 ± 127.30	0.97（0.87 ～ 1.08）
	$AUC_{0\text{-}30h}$，ng·h/mL		488.43 ± 149.85	488.80 ± 169.26	0.94（0.84 ～ 1.05）
	（参考資料）	t_{max}，h	1.6 ± 1.1	1.5 ± 1.1	有意差無 a)
		消失半減期，h	1.9 ± 0.3	1.9 ± 0.4	有意差無 a)
2）ヒドロクロロチアジド	C_{max}，ng/mL		92.47 ± 26.72	94.30 ± 28.00	1.01（0.89 ～ 1.14）
	$AUC_{0\text{-}30h}$，ng·h/mL		592.63 ± 107.58	605.67 ± 107.13	1.00（0.90 ～ 1.11）
	（参考資料）	t_{max}，h	2.7 ± 1.1	2.4 ± 0.9	有意差無 a)
		消失半減期，h	8.8 ± 1.2	8.6 ± 1.3	有意差無 a)

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5％）

無断転載禁止

溶出試験（参考資料）

溶出挙動の比較結果：

ロサルタンカリウム；両製剤の溶出挙動は試験液 pH 1.2，pH 4.0（50 r.p.m.），pH 6.8 及び水については類似しているが，試験液 pH 4.0（100 r.p.m.）については類似していないと判断した．

ヒドロクロロチアジド；両製剤の溶出挙動は試験液 pH 1.2，pH 6.8，水及び pH 4.0（100 r.p.m.）については類似しているが，試験液 pH 4.0（50 r.p.m.）については類似していないと判断した．

1）ロサルタンカリウム

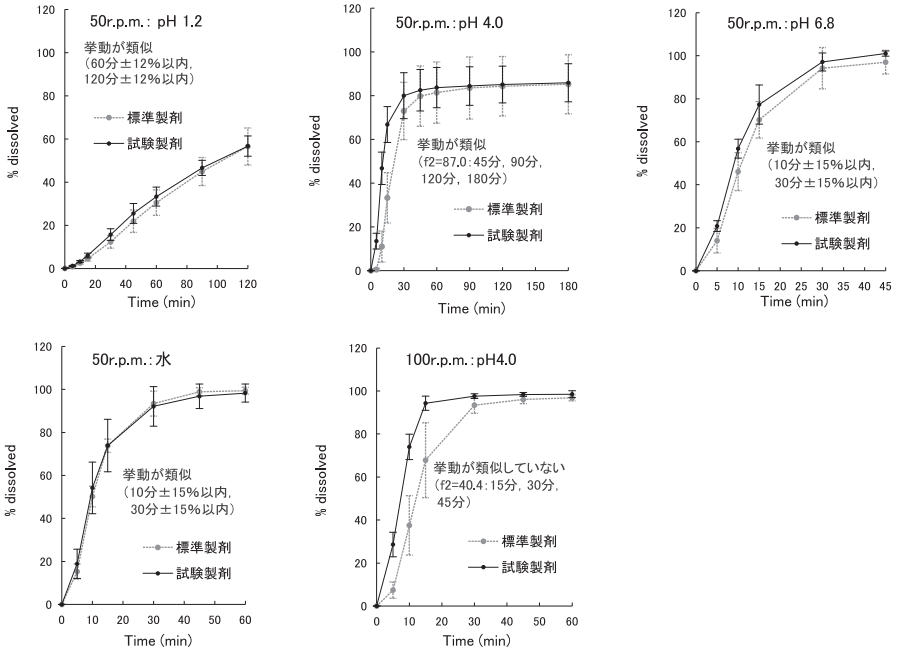


図 1．標準製剤，試験製剤のロサルタンカリウムの溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法．図中の％は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた．

2）ヒドロクロロチアジド

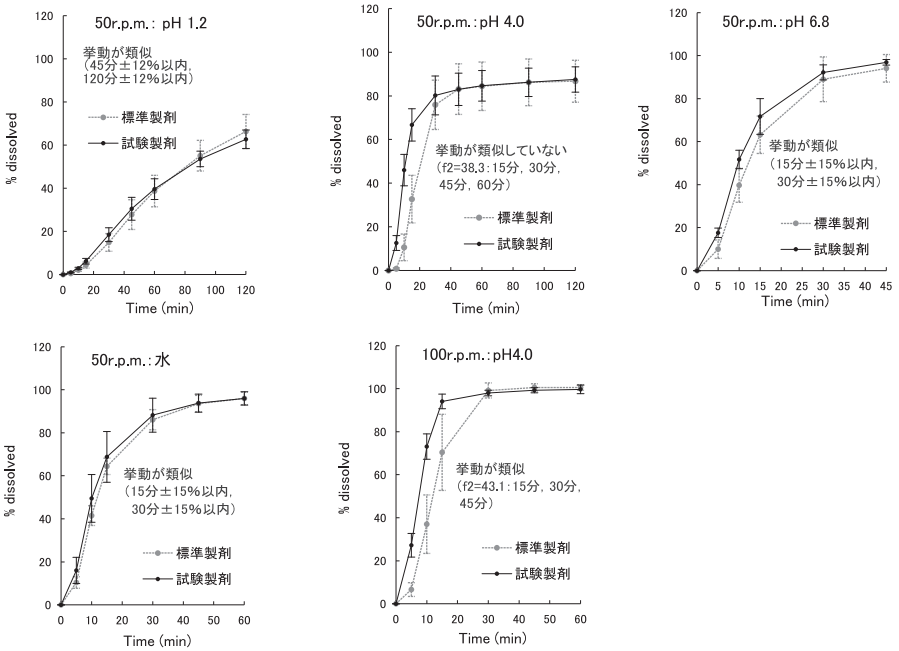


図 2．標準製剤，試験製剤のヒドロクロロチアジドの溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法．図中の％は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた．

規格

第 16 改正日本薬局方第 2 追補に定められた溶出規格に準じる．

ロサルタンカリウム：30 分 85%以上（回転バスケット法，100 rpm，水 900 mL）

ヒドロクロロチアジド：45 分 80%以上（回転バスケット法，100 rpm，水 900 mL）

無断転載禁止

ロサルヒド配合錠 LD「KN」

製造販売元：小林化工株式会社
製造販売承認年月日：2014 年 2 月 14 日

有効成分：ロサルタンカリウム 50 mg，ヒドロクロロチアジド 12.5 mg　　剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：プレミネント配合錠 LD（MSD 株式会社）　　剤形：フィルムコーティング錠　　ロット番号：4MN86M

添加剤

ロサルヒド配合錠 LD「KN」1 錠中 a)	乳糖水和物，結晶セルロース，部分アルファー化デンプン，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，マクロゴール 400，ヒドロキシプロピルセルロース，カルナウバロウ
プレミネント配合錠 LD 1 錠中 b)	結晶セルロース，乳糖水和物，部分アルファー化デンプン，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，ヒドロキシプロピルセルロース，酸化チタン，カルナウバロウ

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験

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

ヒト試験　標準製剤，試験製剤，各 1 錠を 16 名の健康成人男性に絶食投与した．

1）血漿中ロサルタン濃度を測定

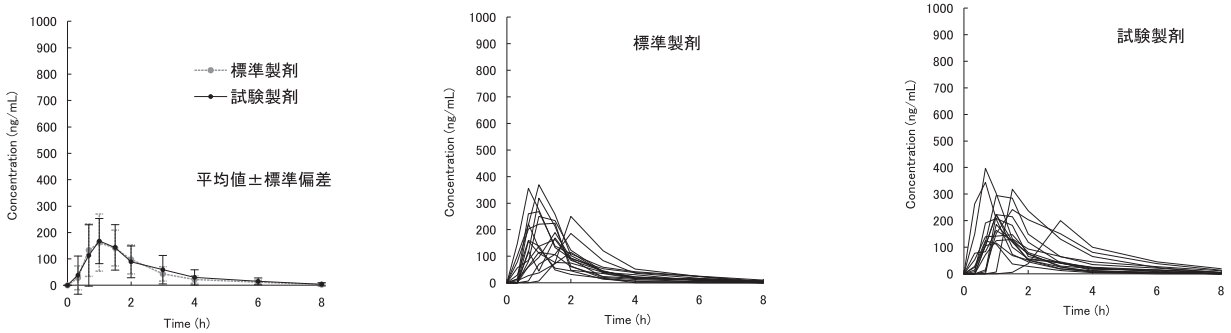


図 1．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ロサルタン濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

2）血漿中ヒドロクロロチアジド濃度を測定

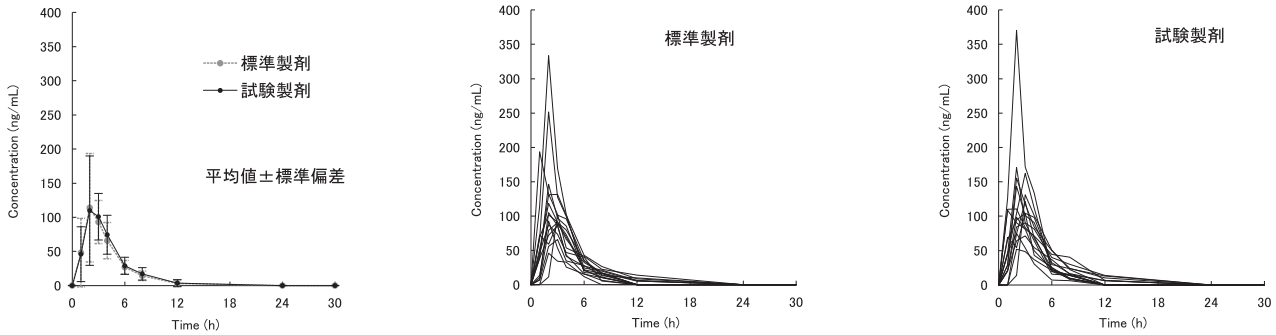


図 2．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ヒドロクロロチアジド濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1．薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

	パラメータ		標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90％信頼区間）
1）ロサルタン	C_{max}，ng/mL		219.43 ± 78.36	221.14 ± 81.96	1.00（0.93 ～ 1.08）
	$AUC_{0\text{-}8h}$，ng·h/mL		368.30 ± 125.51	397.06 ± 166.70	1.05（0.93 ～ 1.18）
	（参考資料）	t_{max}，h	1.2 ± 0.5	1.2 ± 0.6	有意差無 a)
		消失半減期，h	1.7 ± 0.6	1.5 ± 0.4	—
2）ヒドロクロロチアジド	C_{max}，ng/mL		127.48 ± 74.10	129.28 ± 72.36	1.03（0.93 ～ 1.15）
	$AUC_{0\text{-}30h}$，ng·h/mL		475.77 ± 195.87	505.63 ± 193.19	1.08（0.93 ～ 1.24）
	（参考資料）	t_{max}，h	2.3 ± 0.6	2.4 ± 0.6	有意差無 a)
		消失半減期，h	2.3 ± 0.9	2.4 ± 1.0	—

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5％）

無断転載禁止

溶出試験（参考資料）

溶出挙動の比較結果：

ロサルタンカリウム；両製剤の溶出挙動は試験液 pH 1.2，pH 6.8 及び水については類似しているが，試験液 pH 4.0 については類似していないと判断した．

ヒドロクロロチアジド；両製剤の溶出挙動は試験液 pH 1.2，pH 6.8 及び水については類似しているが，試験液 pH 4.0 については類似していないと判断した．

1）ロサルタンカリウム

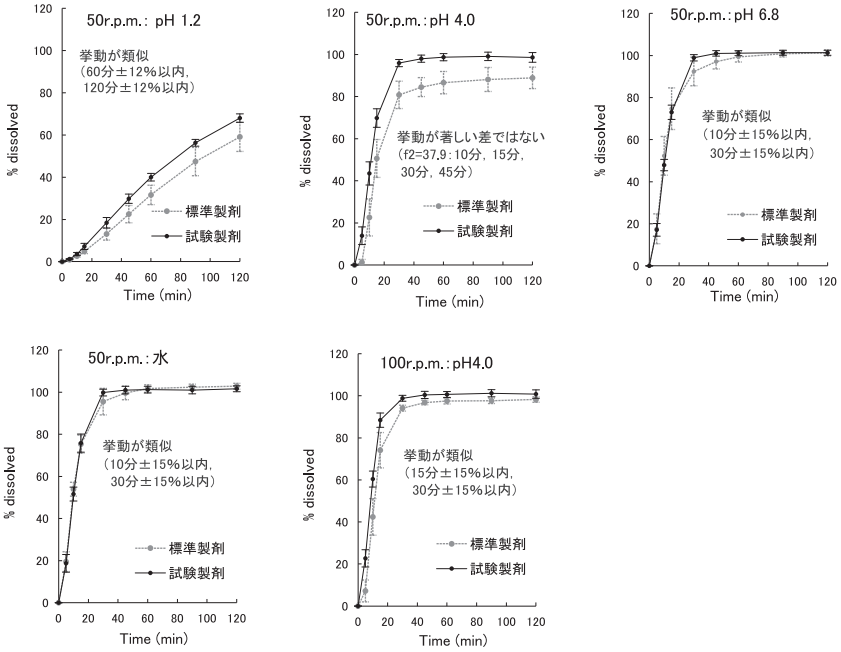


図 1．標準製剤，試験製剤のロサルタンカリウムの溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法．図中の％は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた．

2）ヒドロクロロチアジド

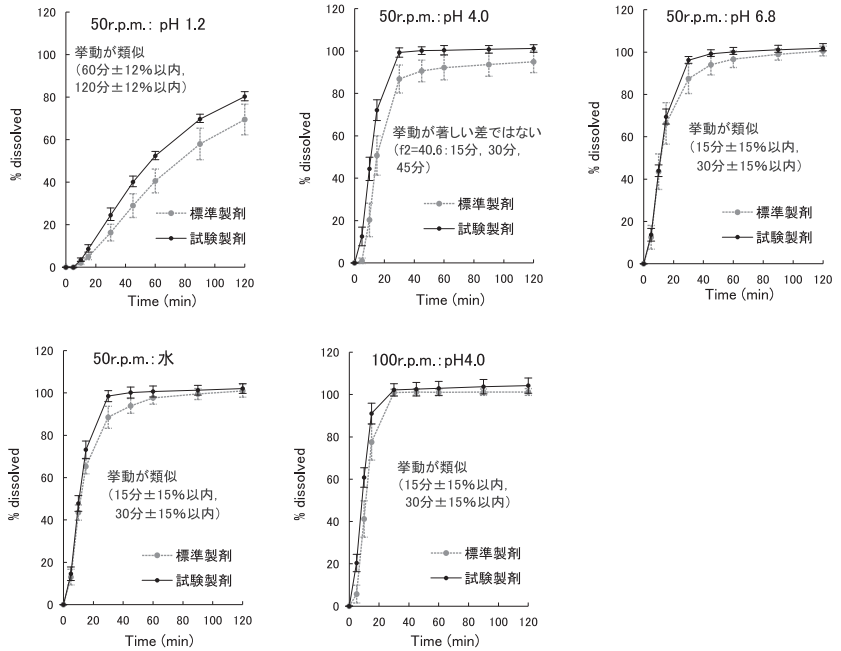


図 2．標準製剤，試験製剤のヒドロクロロチアジドの溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法．図中の％は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた．

規格

第 16 改正日本薬局方第 2 追補に定められた溶出規格に準じる．

ロサルタンカリウム：30 分 85％以上（回転バスケット法，100 rpm，水 900 mL）

ヒドロクロロチアジド：45 分 80％以上（回転バスケット法，100 rpm，水 900 mL）

無断転載禁止

ロサルヒド配合錠 LD「サワイ」

製造販売元：沢井製薬株式会社
製造販売承認年月日：2014 年 2 月 14 日

有効成分：ロサルタンカリウム 50 mg，ヒドロクロロチアジド 12.5 mg　　剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：プレミネント配合錠 LD（MSD 株式会社）　　剤形：フィルムコーティング錠　　ロット番号：4MM96M

添加剤

ロサルヒド配合錠 LD「サワイ」1 錠中 a)	カルナウバロウ，結晶セルロース，酸化チタン，ステアリン酸マグネシウム，乳糖，ヒドロキシプロピルセルロース，ヒプロメロース，ヒプロメロースフタル酸エステル，部分アルファー化デンプン
プレミネント配合錠 LD 1 錠中 b)	結晶セルロース，乳糖水和物，部分アルファー化デンプン，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，ヒドロキシプロピルセルロース，酸化チタン，カルナウバロウ

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験

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

ヒト試験　標準製剤，試験製剤，各 1 錠を 20 名の健康成人男性に絶食投与した．

1）血漿中ロサルタン濃度を測定

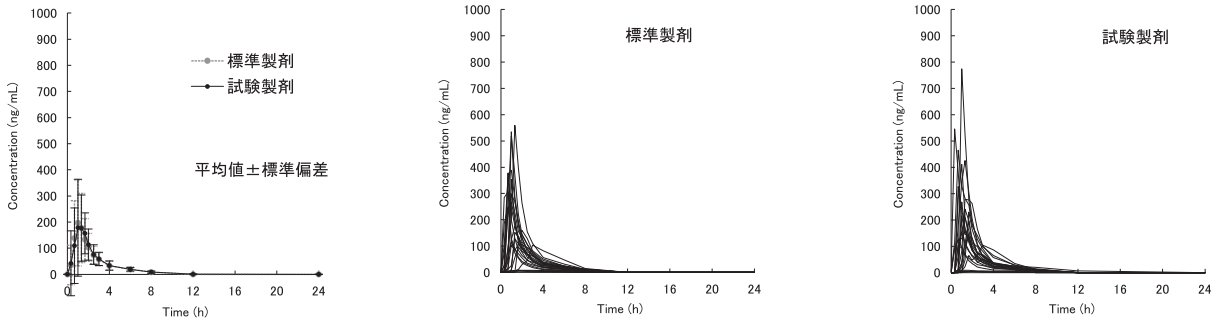


図 1．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ロサルタン濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

2）血漿中ヒドロクロロチアジド濃度を測定

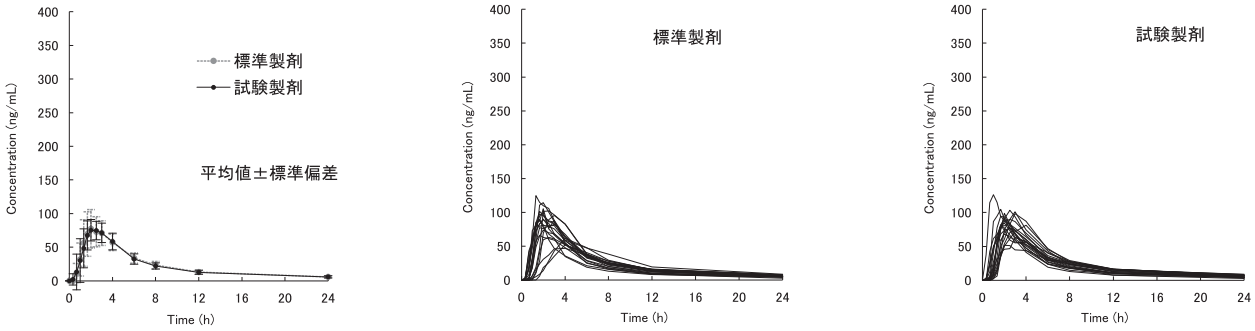


図 2．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ヒドロクロロチアジド濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1．薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

	パラメータ		標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90％信頼区間）
1）ロサルタン	C_{max}，ng/mL		276.7 ± 149.8	275.1 ± 173.0	0.99（0.83 ～ 1.18）
	$AUC_{0\text{-}24h}$，ng·h/mL		463.6 ± 178.6	467.8 ± 206.4	0.99（0.93 ～ 1.06）
	（参考資料）	t_{max}，h	1.2 ± 0.6	1.2 ± 0.6	有意差無 a)
		消失半減期，h	2.1 ± 0.5	2.1 ± 0.5	—
2）ヒドロクロロチアジド	C_{max}，ng/mL		86.3 ± 20.6	85.6 ± 16.7	1.00（0.93 ～ 1.08）
	$AUC_{0\text{-}24h}$，ng·h/mL		541.3 ± 97.0	532.5 ± 97.3	0.98（0.94 ～ 1.03）
	（参考資料）	t_{max}，h	2.3 ± 0.9	2.3 ± 0.7	有意差無 a)
		消失半減期，h	8.6 ± 1.4	8.8 ± 1.4	—

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5％）

無断転載禁止

溶出試験（参考資料）

溶出挙動の比較結果：

ロサルタンカリウム；以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した．

ヒドロクロロチアジド；以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した．

1）ロサルタンカリウム

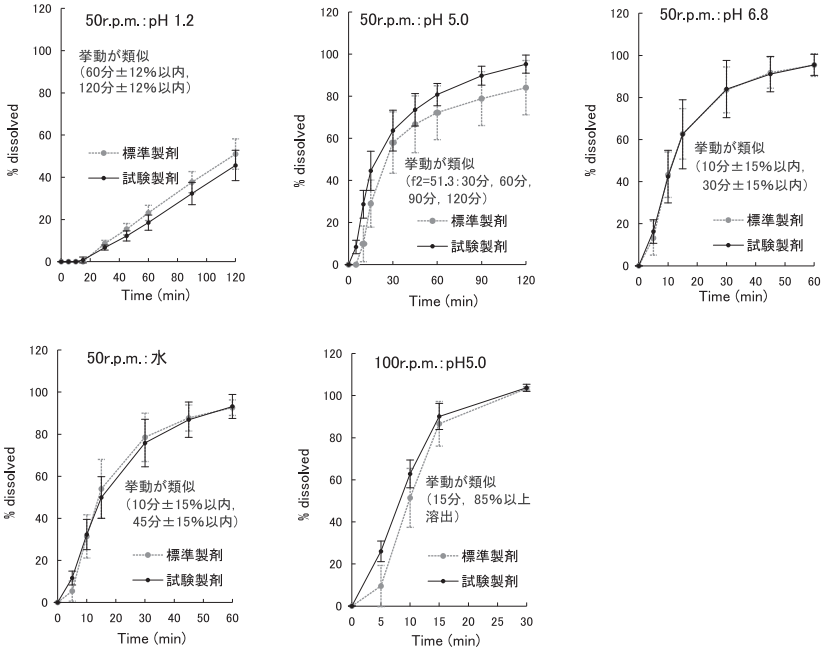


図 1．標準製剤，試験製剤のロサルタンカリウムの溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法．図中の％は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた．

2）ヒドロクロロチアジド

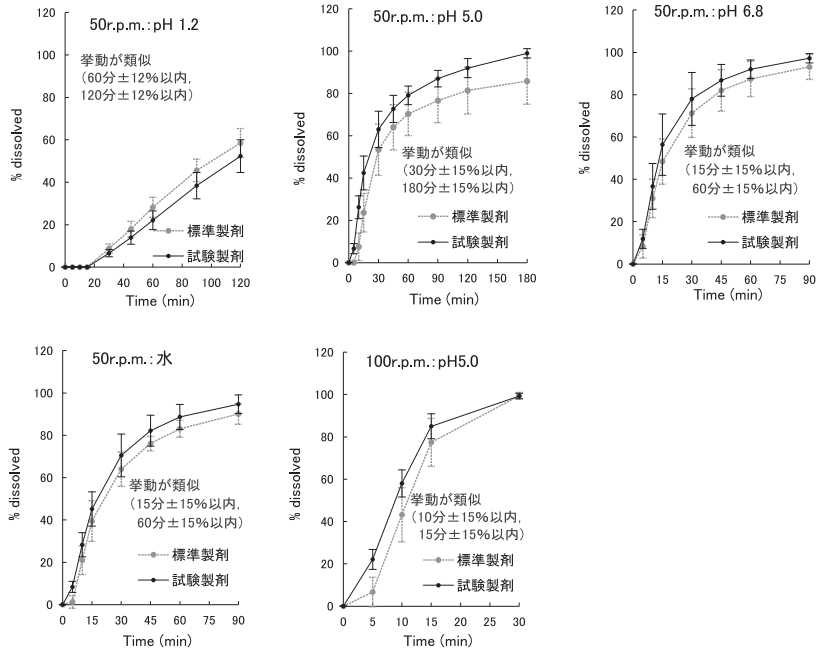


図 2．標準製剤，試験製剤のヒドロクロロチアジドの溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法．図中の％は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差．

規格

第 16 改正日本薬局方第 2 追補に定められた溶出規格に準じる．

ロサルタンカリウム：30 分 85%以上（回転バスケット法，100 rpm，水 900 mL）

ヒドロクロロチアジド：45 分 80%以上（回転バスケット法，100 rpm，水 900 mL）

無断転載禁止

ロサルヒド配合錠 LD「三和」

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：2014 年 2 月 14 日

有効成分：ロサルタンカリウム 50 mg，ヒドロクロロチアジド 12.5 mg　　剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：プレミネント配合錠 LD（MSD 株式会社）　　剤形：フィルムコーティング錠　　ロット番号：4MN38H

添加剤

ロサルヒド配合錠 LD「三和」1 錠中[a)]	乳糖水和物，結晶セルロース，部分アルファー化デンプン，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，ヒドロキシプロピルセルロース，酸化チタン，カルナウバロウ
プレミネント配合錠 LD 1 錠中[b)]	結晶セルロース，乳糖水和物，部分アルファー化デンプン，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，ヒドロキシプロピルセルロース，酸化チタン，カルナウバロウ

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：標準製剤と比較したとき，C_{max} 及び AUC の対数値の平均値の差の 90％信頼区間が許容域内（0.80～1.25）．ただし，ロサルタンの C_{max} については，試験例数 20 名以上で行った結果，対数値の平均値の差が許容域内（0.90～1.11）で溶出挙動が類似している．

ヒト試験　標準製剤，試験製剤，各 1 錠を 22 名の健康成人男性に絶食投与した．

1）血漿中ロサルタン濃度を測定

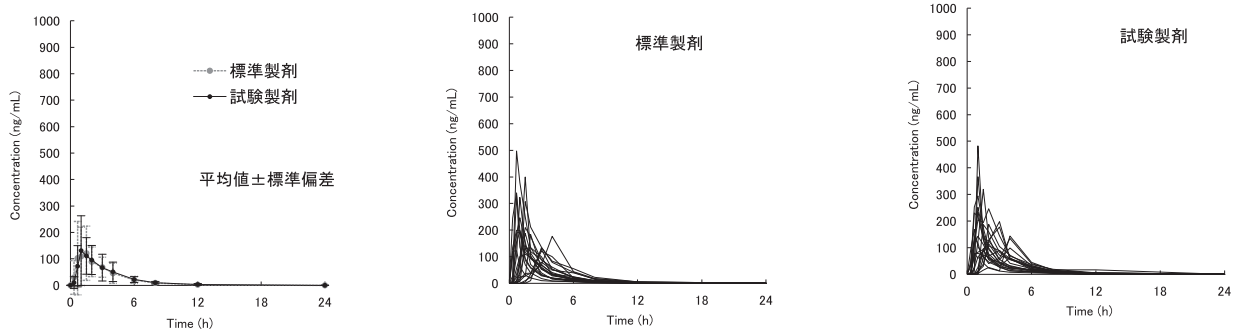


図 1．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ロサルタン濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

2）血漿中ヒドロクロロチアジド濃度を測定

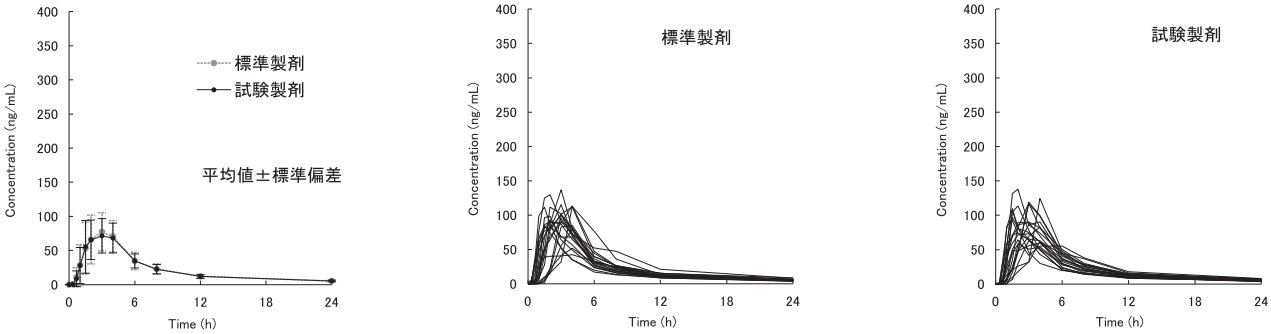


図 2．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ヒドロクロロチアジド濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1．薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

	パラメータ		標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90％信頼区間）
1）ロサルタン	C_{max}，ng/mL		216.21 ± 107.16	199.38 ± 99.70	0.9162（0.7270 ～ 1.1546）
	$AUC_{0\text{-}24h}$，ng·h/mL		440.08 ± 133.84	451.89 ± 154.61	1.0061（0.9412 ～ 1.0755）
	（参考資料）	t_{max}，h	1.7 ± 1.0	1.7 ± 1.0	有意差無[a)]
		消失半減期，h	2.2 ± 0.5	2.4 ± 0.9	—
2）ヒドロクロロチアジド	C_{max}，ng/mL		94.54 ± 24.99	90.82 ± 24.80	0.9682（0.8891 ～ 1.0544）
	$AUC_{0\text{-}24h}$，ng·h/mL		542.49 ± 124.12	530.14 ± 102.95	0.9795（0.9354 ～ 1.0256）
	（参考資料）	t_{max}，h	3.0 ± 0.9	2.8 ± 0.9	有意差無[a)]
		消失半減期，h	8.1 ± 1.5	7.9 ± 1.5	—

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5％）

無断転載禁止

溶出試験

溶出挙動の比較結果：

ロサルタンカリウム；以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した．（生物学的同等性の判定基準）

ヒドロクロロチアジド；以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した．（参考資料）

1）ロサルタンカリウム

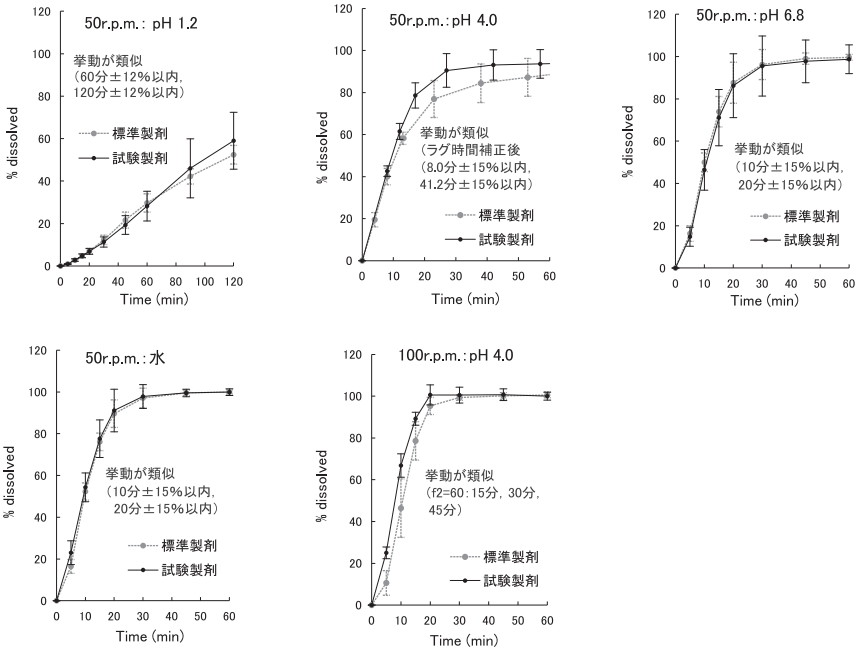


図 1．標準製剤，試験製剤のロサルタンカリウムの溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法．図中の％は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた．

2）ヒドロクロロチアジド

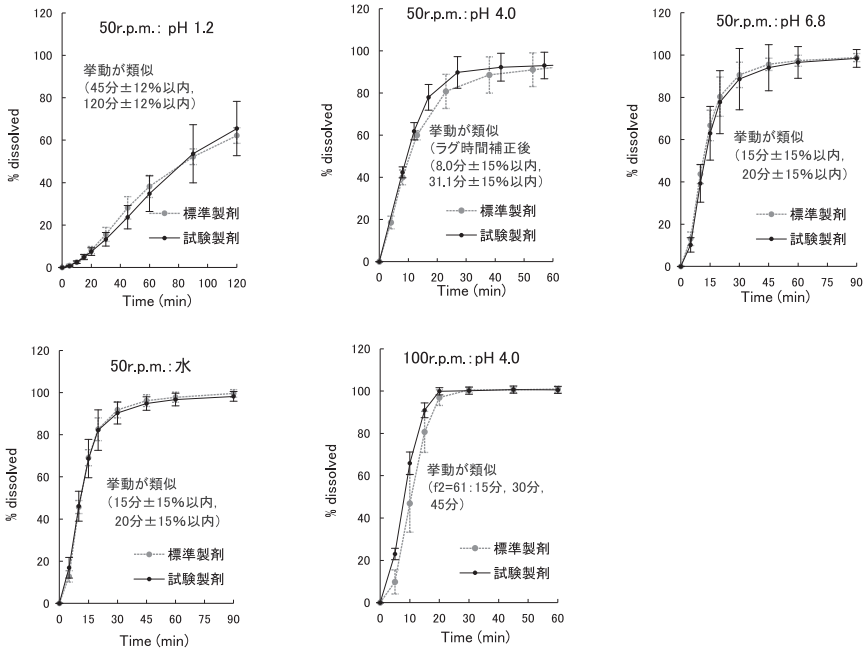


図 2．標準製剤，試験製剤のヒドロクロロチアジドの溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法．図中の％は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた．

規格

第 16 改正日本薬局方第 2 追補に定められた溶出規格に準じる．

ロサルタンカリウム：30 分 85%以上（回転バスケット法，100 rpm，水 900 mL）

ヒドロクロロチアジド：45 分 80%以上（回転バスケット法，100 rpm，水 900 mL）

無断転載禁止

ロサルヒド配合錠 LD「SN」

製造販売元：シオノケミカル株式会社
製造販売承認年月日：2014 年 2 月 14 日

有効成分：ロサルタンカリウム 50 mg，ヒドロクロロチアジド 12.5 mg　　剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：プレミネント配合錠 LD（MSD 株式会社）　　剤形：フィルムコーティング錠　　ロット番号：4MN73M

添加剤

ロサルヒド配合錠 LD「SN」1 錠中 a)	結晶セルロース，乳糖水和物，部分アルファー化デンプン，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール 6000，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ
プレミネント配合錠 LD 1 錠中 b)	結晶セルロース，乳糖水和物，部分アルファー化デンプン，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，ヒドロキシプロピルセルロース，酸化チタン，カルナウバロウ

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験

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

ヒト試験　標準製剤，試験製剤，各 1 錠を 24 名の健康成人男性に絶食投与した．

1）血漿中ロサルタン濃度を測定

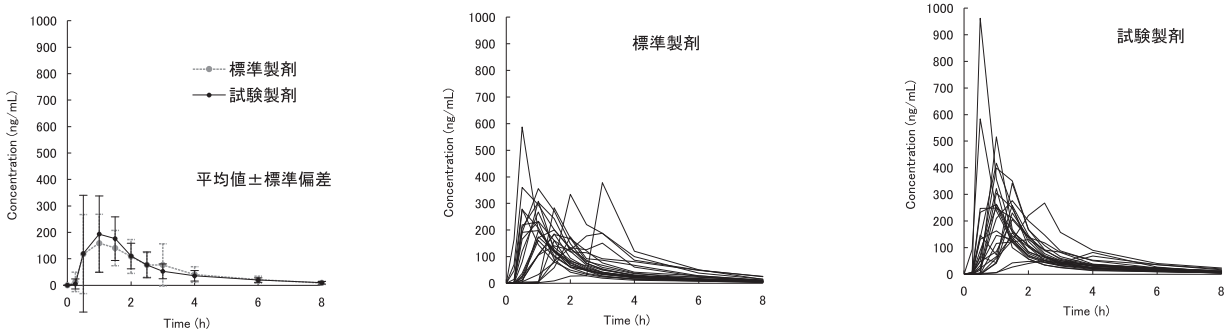


図 1．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ロサルタン濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

2）血漿中ヒドロクロロチアジド濃度を測定

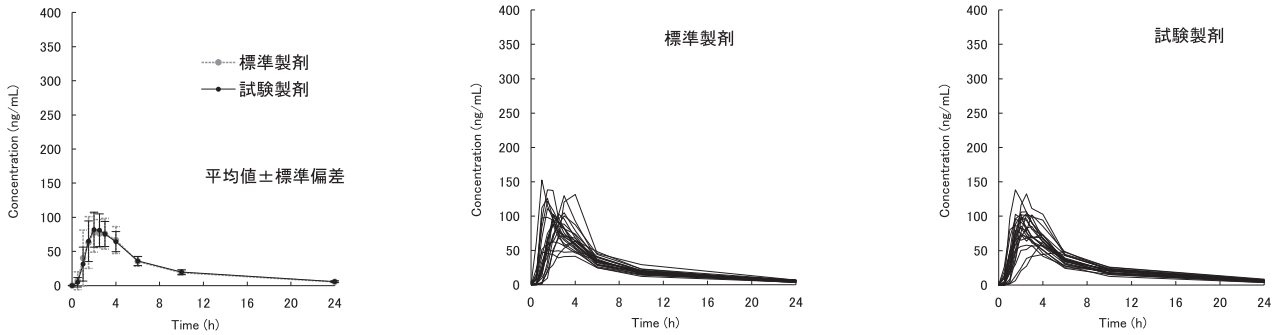


図 2．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ヒドロクロロチアジド濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1．薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

	パラメータ		標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90％信頼区間）
1）ロサルタン	C_{max}，ng/mL		257.16 ± 99.34	291.89 ± 190.22	1.0173（0.8488 ～ 1.2192）
	$AUC_{0\text{-}8h}$，ng·h/mL		459.87 ± 130.26	466.15 ± 154.60	1.0010（0.9364 ～ 1.0652）
	（参考資料）	t_{max}，h	1.4 ± 0.8	1.5 ± 0.9	有意差無 a)
		消失半減期，h	1.9 ± 0.4	2.1 ± 0.5	—
2）ヒドロクロロチアジド	C_{max}，ng/mL		97.71 ± 27.01	90.25 ± 22.36	0.9318（0.8399 ～ 1.0338）
	$AUC_{0\text{-}24h}$，ng·h/mL		602.06 ± 90.71	611.53 ± 97.78	1.0141（0.9677 ～ 1.0627）
	（参考資料）	t_{max}，h	2.3 ± 1.0	2.4 ± 1.0	$p<0.05$ a)
		消失半減期，h	7.0 ± 0.8	7.2 ± 0.7	—

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5％）．ヒドロクロロチアジドの t_{max} に有意差がみられたが治療上は問題ないと判断した．

無断転載禁止

溶出試験（参考資料）

溶出挙動の比較結果：

ロサルタンカリウム；以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した.

ヒドロクロロチアジド；以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した.

1）ロサルタンカリウム

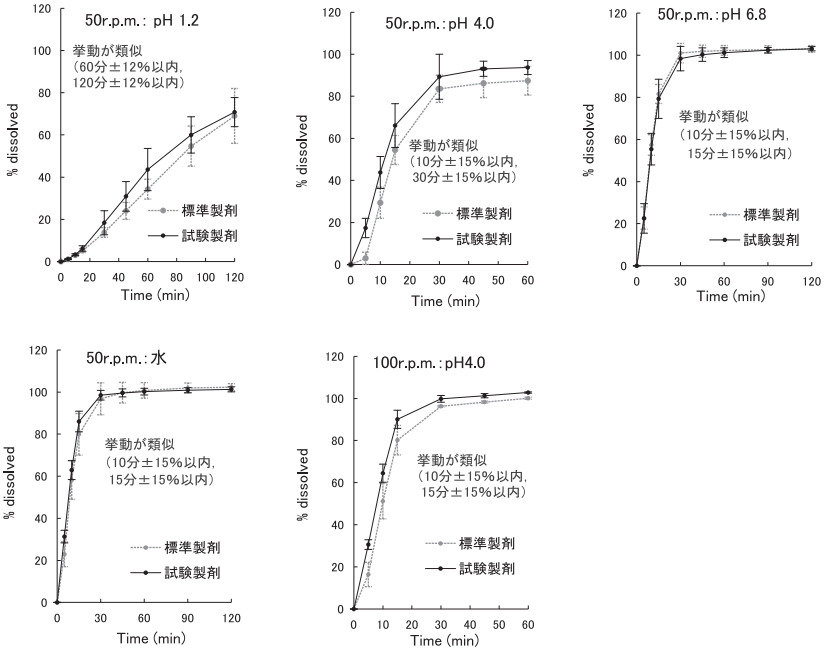


図 1. 標準製剤，試験製剤のロサルタンカリウムの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法．図中の％は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差.

2）ヒドロクロロチアジド

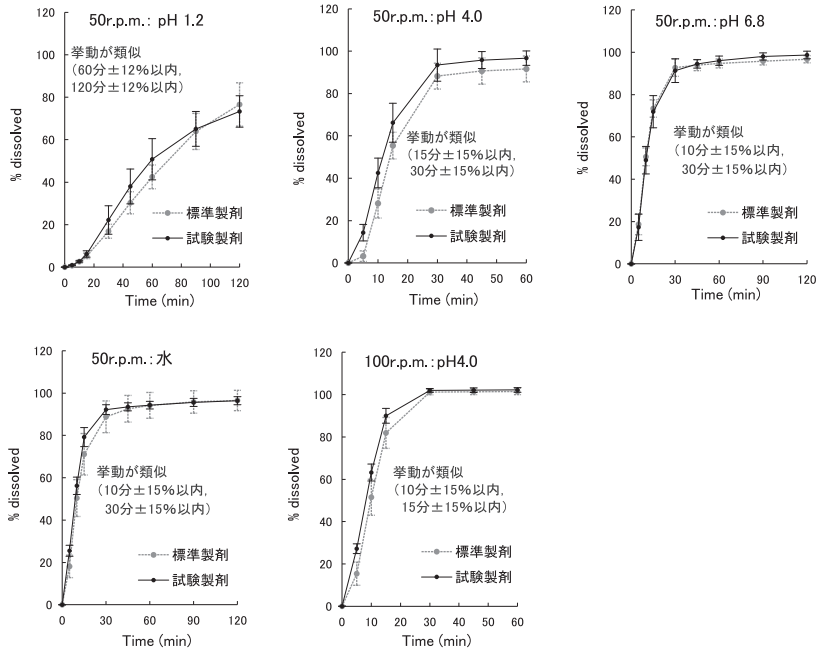


図 2. 標準製剤，試験製剤のヒドロクロロチアジドの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法．図中の％は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差.

規格

第 16 改正日本薬局方第 2 追補に定められた溶出規格に準じる.

ロサルタンカリウム：30 分 85％以上（回転バスケット法，100 rpm，水 900 mL）

ヒドロクロロチアジド：45 分 80％以上（回転バスケット法，100 rpm，水 900 mL）

無断転載禁止

ロサルヒド配合錠 LD「DK」

製造販売元：大興製薬株式会社
製造販売承認年月日：2014 年 2 月 14 日

有効成分：ロサルタンカリウム 50 mg，ヒドロクロロチアジド 12.5 mg　　剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：プレミネント配合錠 LD（MSD 株式会社）　　剤形：フィルムコーティング錠　　ロット番号：4MN73M

添加剤

ロサルヒド配合錠 LD「DK」1 錠中[a)]	結晶セルロース，乳糖水和物，部分アルファー化デンプン，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール 6000，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ
プレミネント配合錠 LD 1 錠中[b)]	結晶セルロース，乳糖水和物，部分アルファー化デンプン，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，ヒドロキシプロピルセルロース，酸化チタン，カルナウバロウ

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験

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

ヒト試験　標準製剤，試験製剤，各 1 錠を 24 名の健康成人男性に絶食投与した．

1）血漿中ロサルタン濃度を測定

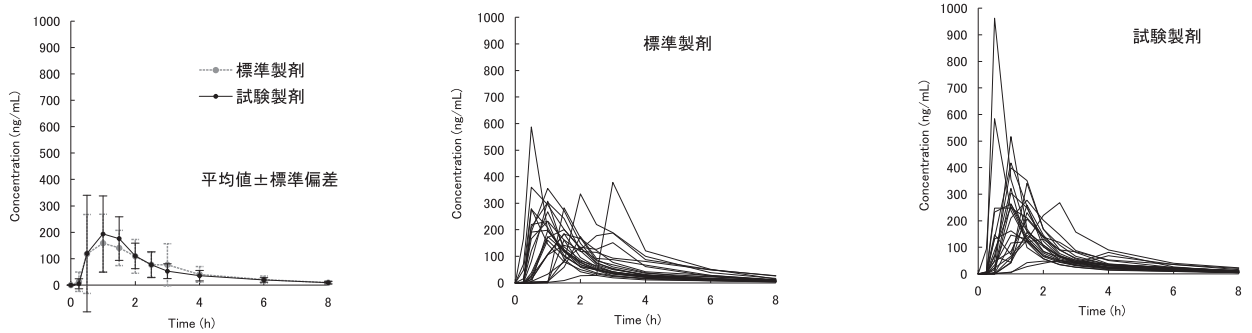


図 1．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ロサルタン濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

2）血漿中ヒドロクロロチアジド濃度を測定

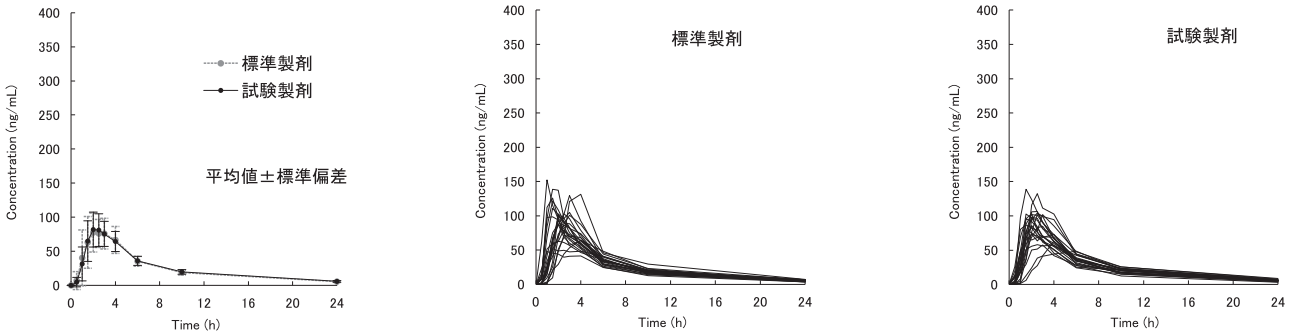


図 2．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ヒドロクロロチアジド濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1．薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

	パラメータ		標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90％信頼区間）
1）ロサルタン	C_{max}，ng/mL		257.16 ± 99.34	291.89 ± 190.22	1.0173（0.8488 ～ 1.2192）
	$AUC_{0\text{-}8h}$，ng·h/mL		459.87 ± 130.26	466.15 ± 154.60	1.0010（0.9364 ～ 1.0652）
	（参考資料）	t_{max}，h	1.4 ± 0.8	1.5 ± 0.9	有意差無[a)]
		消失半減期，h	1.9 ± 0.4	2.1 ± 0.5	—
2）ヒドロクロロチアジド	C_{max}，ng/mL		97.71 ± 27.01	90.25 ± 22.36	0.9318（0.8399 ～ 1.0338）
	$AUC_{0\text{-}24h}$，ng·h/mL		602.06 ± 90.71	611.53 ± 97.78	1.0141（0.9677 ～ 1.0627）
	（参考資料）	t_{max}，h	2.3 ± 1.0	2.4 ± 1.0	$p<0.05$[a)]
		消失半減期，h	7.0 ± 0.8	7.2 ± 0.7	—

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5％）．ヒドロクロロチアジドの t_{max} に有意差がみられたが治療上は問題ないと判断した．

無断転載禁止

溶出試験（参考資料）

溶出挙動の比較結果：

ロサルタンカリウム；以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した.

ヒドロクロロチアジド；以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した.

1）ロサルタンカリウム

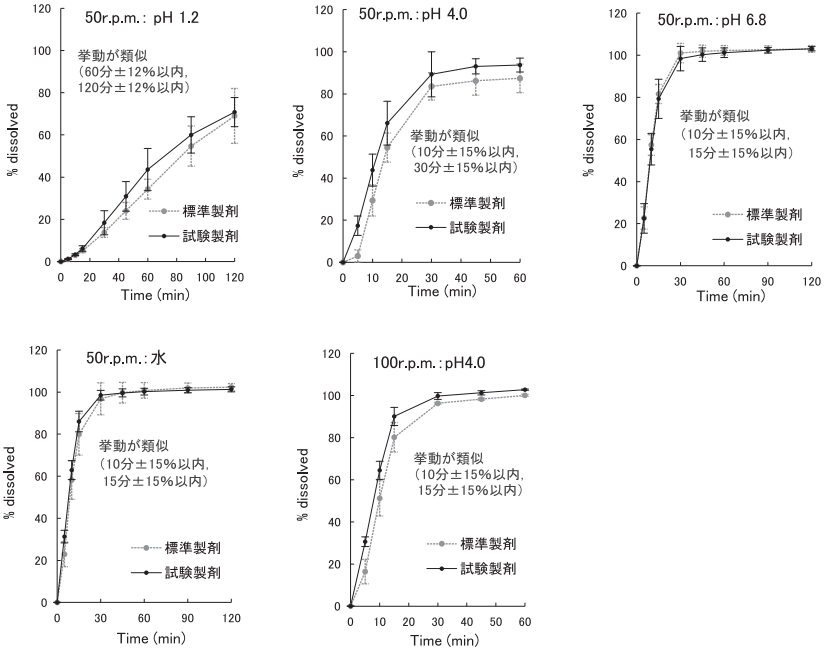


図 1. 標準製剤，試験製剤のロサルタンカリウムの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法．図中の％は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差.

2）ヒドロクロロチアジド

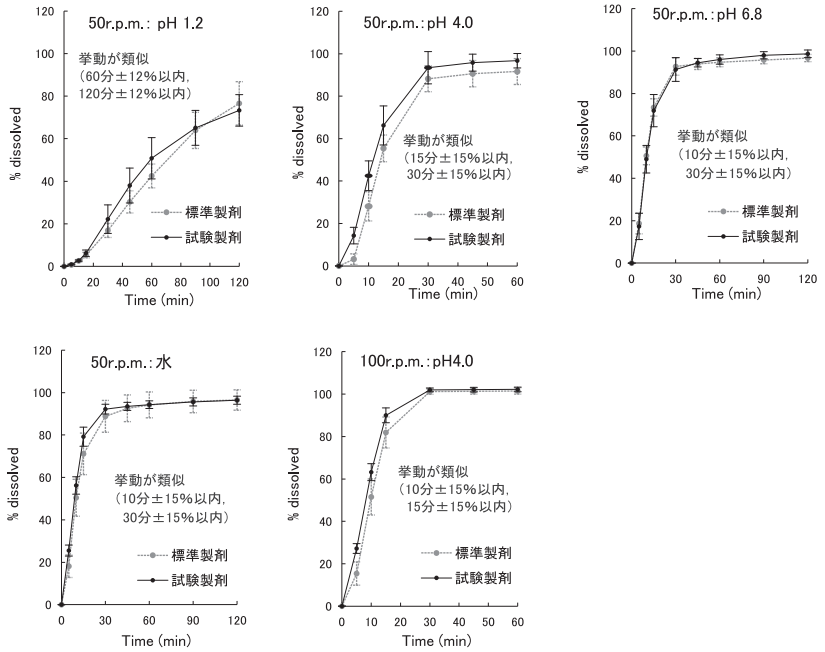


図 2. 標準製剤，試験製剤のヒドロクロロチアジドの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法．図中の％は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差.

規格

第 16 改正日本薬局方第 2 追補に定められた溶出規格に準じる.

ロサルタンカリウム：30 分 85％以上（回転バスケット法，100 rpm，水 900 mL）

ヒドロクロロチアジド：45 分 80％以上（回転バスケット法，100 rpm，水 900 mL）

無断転載禁止

ロサルヒド配合錠 LD「科研」

製造販売元：ダイト株式会社
製造販売承認年月日：2014 年 2 月 14 日

有効成分：ロサルタンカリウム 50 mg，ヒドロクロロチアジド 12.5 mg　　剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：プレミネント配合錠 LD（MSD 株式会社）　　剤形：フィルムコーティング錠　　ロット番号：4MN96H

添加剤

ロサルヒド配合錠 LD「科研」1 錠中 a)	結晶セルロース，乳糖水和物，部分アルファー化デンプン，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，ヒドロキシプロピルセルロース，酸化チタン，カルナウバロウ
プレミネント配合錠 LD 1 錠中 b)	結晶セルロース，乳糖水和物，部分アルファー化デンプン，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，ヒドロキシプロピルセルロース，酸化チタン，カルナウバロウ

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験

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

ヒト試験　標準製剤，試験製剤，各 1 錠を 46 名の健康成人男性に絶食投与した．

1）血漿中ロサルタン濃度を測定

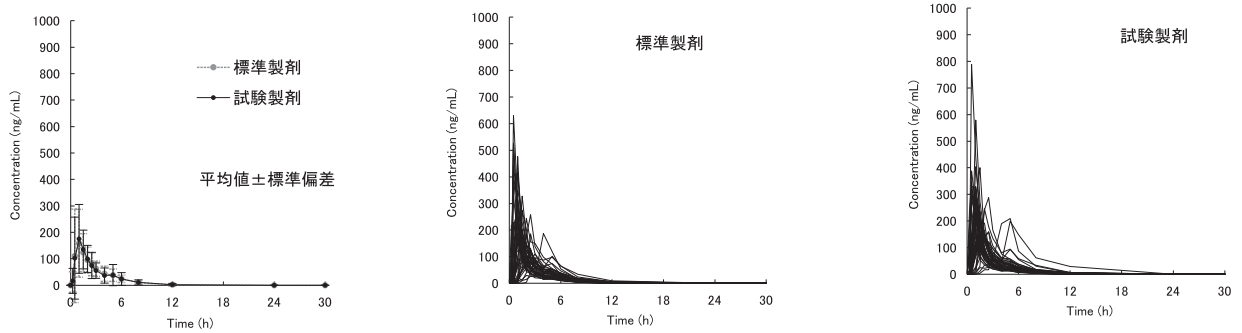


図 1．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ロサルタン濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

2）血漿中ヒドロクロロチアジド濃度を測定

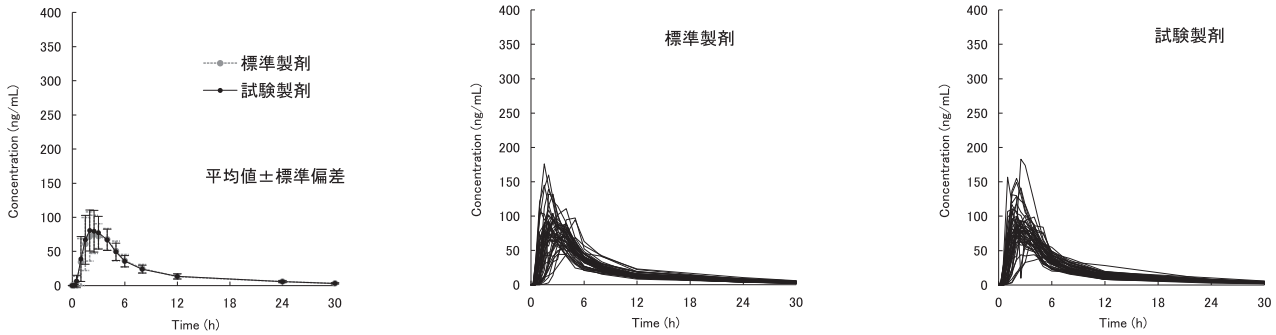


図 2．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ヒドロクロロチアジド濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1．薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

	パラメータ		標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90％信頼区間）
1）ロサルタン	C_{max}，ng/mL		247.47 ± 132.84	248.78 ± 127.84	0.97（0.87 ～ 1.08）
	$AUC_{0\text{-}30h}$，ng·h/mL		488.43 ± 149.85	488.80 ± 169.26	0.94（0.84 ～ 1.05）
	（参考資料）	t_{max}，h	1.6 ± 1.1	1.5 ± 1.1	有意差無 a)
		消失半減期，h	1.9 ± 0.3	1.9 ± 0.4	有意差無 a)
2）ヒドロクロロチアジド	C_{max}，ng/mL		92.47 ± 26.72	94.30 ± 28.00	1.01（0.89 ～ 1.14）
	$AUC_{0\text{-}30h}$，ng·h/mL		592.63 ± 107.58	605.67 ± 107.13	1.00（0.90 ～ 1.11）
	（参考資料）	t_{max}，h	2.7 ± 1.1	2.4 ± 0.9	有意差無 a)
		消失半減期，h	8.8 ± 1.2	8.6 ± 1.3	有意差無 a)

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5％）

無断転載禁止

溶出試験（参考資料）

溶出挙動の比較結果：

ロサルタンカリウム；両製剤の溶出挙動は試験液 pH 1.2，pH 4.0（50 r.p.m.），pH 6.8 及び水については類似しているが，試験液 pH 4.0（100 r.p.m.）については類似していないと判断した．

ヒドロクロロチアジド；両製剤の溶出挙動は試験液 pH 1.2，pH 6.8，水及び pH 4.0（100 r.p.m.）については類似しているが，試験液 pH 4.0（50 r.p.m.）については類似していないと判断した．

1）ロサルタンカリウム

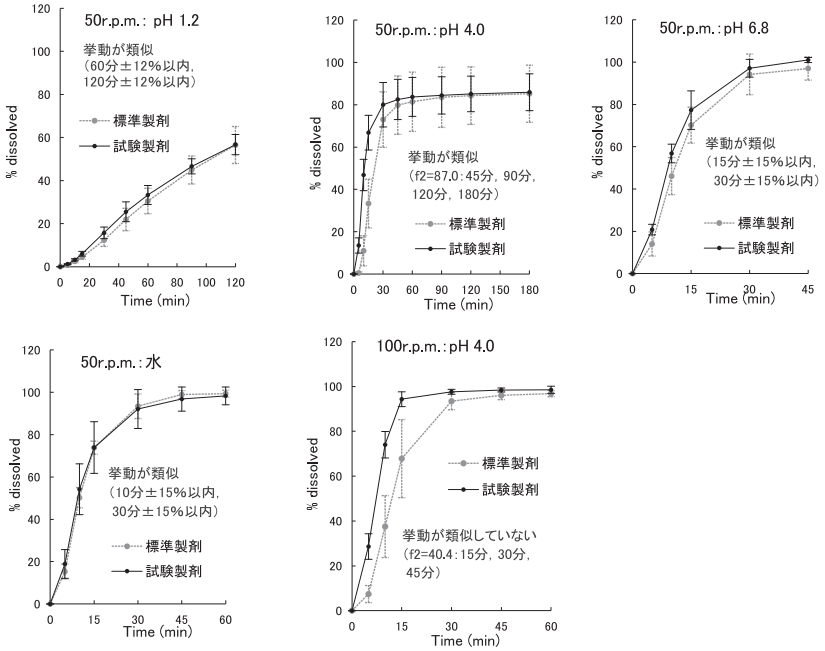


図 1．標準製剤，試験製剤のロサルタンカリウムの溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法．図中の％は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた．

2）ヒドロクロロチアジド

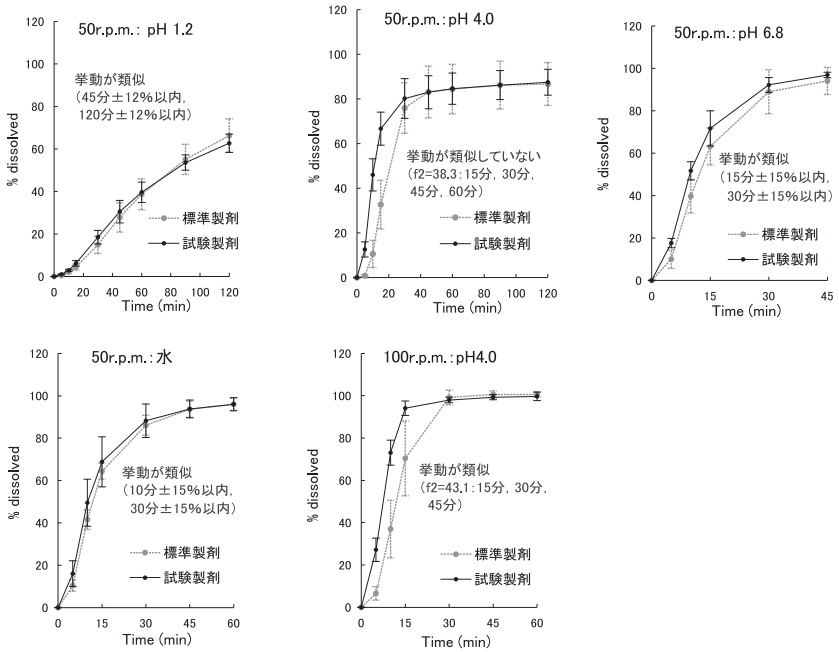


図 2．標準製剤，試験製剤のヒドロクロロチアジドの溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法．図中の％は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた．

規格

第 16 改正日本薬局方第 2 追補に定められた溶出規格に準じる．

ロサルタンカリウム：30 分 85％以上（回転バスケット法，100 rpm，水 900 mL）

ヒドロクロロチアジド：45 分 80％以上（回転バスケット法，100 rpm，水 900 mL）

無断転載禁止

ロサルヒド配合錠 LD「タカタ」

製造販売元：高田製薬株式会社
製造販売承認年月日：2014 年 2 月 14 日

有効成分：ロサルタンカリウム 50 mg，ヒドロクロロチアジド 12.5 mg　　剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：プレミネント配合錠 LD（MSD 株式会社）　　剤形：フィルムコーティング錠　　ロット番号：4MM97M

添加剤

ロサルヒド配合錠 LD「タカタ」1 錠中 a)	乳糖水和物，結晶セルロース，部分アルファー化デンプン，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，ヒドロキシプロピルセルロース，酸化チタン，三二酸化鉄，カルナウバロウ
プレミネント配合錠 LD 1 錠中 b)	結晶セルロース，乳糖水和物，部分アルファー化デンプン，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，ヒドロキシプロピルセルロース，酸化チタン，カルナウバロウ

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：標準製剤と比較したとき，C_{max} 及び AUC の対数値の平均値の差の 90％信頼区間が許容域内（0.80～1.25）．ただし，ロサルタンの C_{max} については，試験例数 20 名以上で行った結果，対数値の平均値の差が許容域内（0.90～1.11）で溶出挙動が類似している．

ヒト試験　標準製剤，試験製剤，各 1 錠を 24 名の健康成人男性に絶食投与した．

1）血漿中ロサルタン濃度を測定

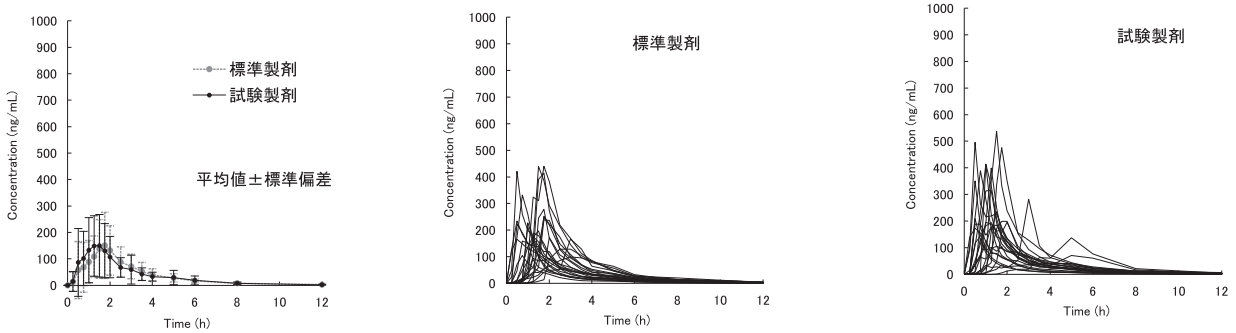


図 1．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ロサルタン濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

2）血漿中ヒドロクロロチアジド濃度を測定

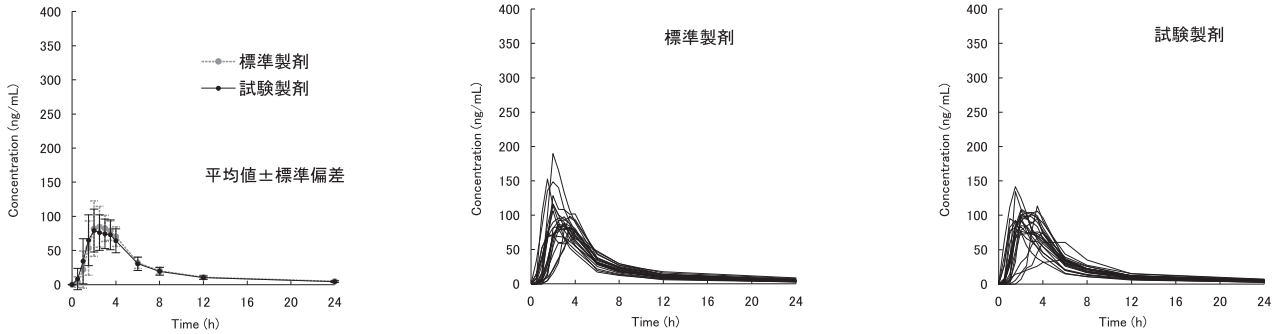


図 2．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ヒドロクロロチアジド濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1．薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

	パラメータ		標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90％信頼区間）
1）ロサルタン	C_{max}，ng/mL		233.47 ± 105.60	267.29 ± 135.13	1.1056（0.9246 ～ 1.3221）
	$AUC_{0\text{-}12h}$，ng·h/mL		422.61 ± 171.00	424.73 ± 150.47	1.0174（0.9808 ～ 1.0555）
	（参考資料）	t_{max}，h	1.5 ± 0.8	1.5 ± 1.2	有意差無 a)
		消失半減期，h	2.2 ± 0.4	2.2 ± 0.5	有意差無 a)
2）ヒドロクロロチアジド	C_{max}，ng/mL		101.14 ± 28.67	93.54 ± 21.85	0.9255（0.8396 ～ 1.0202）
	$AUC_{0\text{-}24h}$，ng·h/mL		530.08 ± 93.57	512.98 ± 94.60	0.9655（0.9292 ～ 1.0032）
	（参考資料）	t_{max}，h	2.6 ± 0.7	2.5 ± 1.1	有意差無 a)
		消失半減期，h	8.1 ± 1.2	8.0 ± 1.4	有意差無 a)

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5％）

無断転載禁止

溶出試験

溶出挙動の比較結果：

ロサルタンカリウム；以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した．（生物学的同等性の判定基準）

ヒドロクロロチアジド；以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した．（参考資料）

1）ロサルタンカリウム

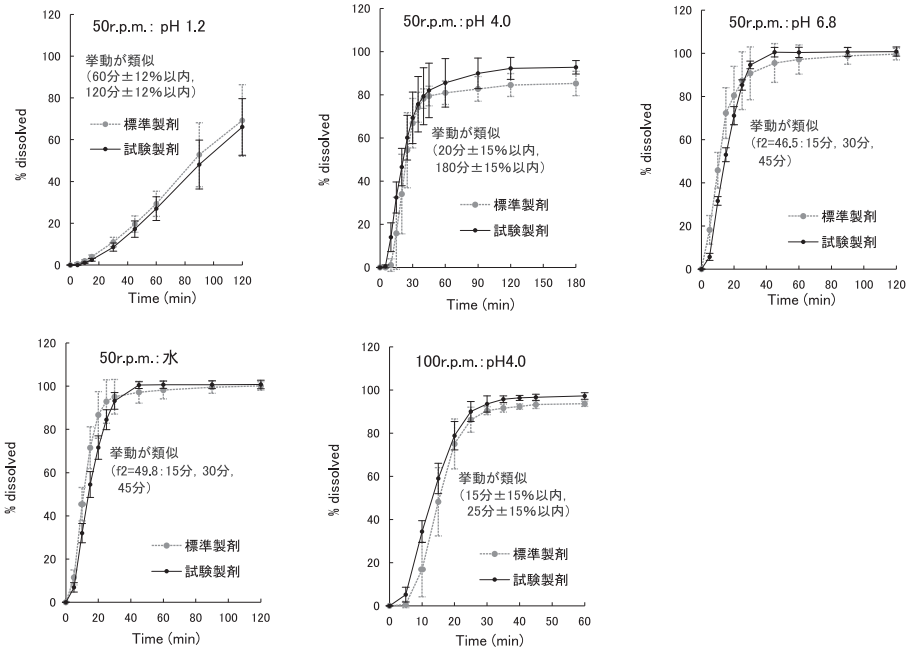


図 1．標準製剤，試験製剤のロサルタンカリウムの溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法．図中の％は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた．

2）ヒドロクロロチアジド

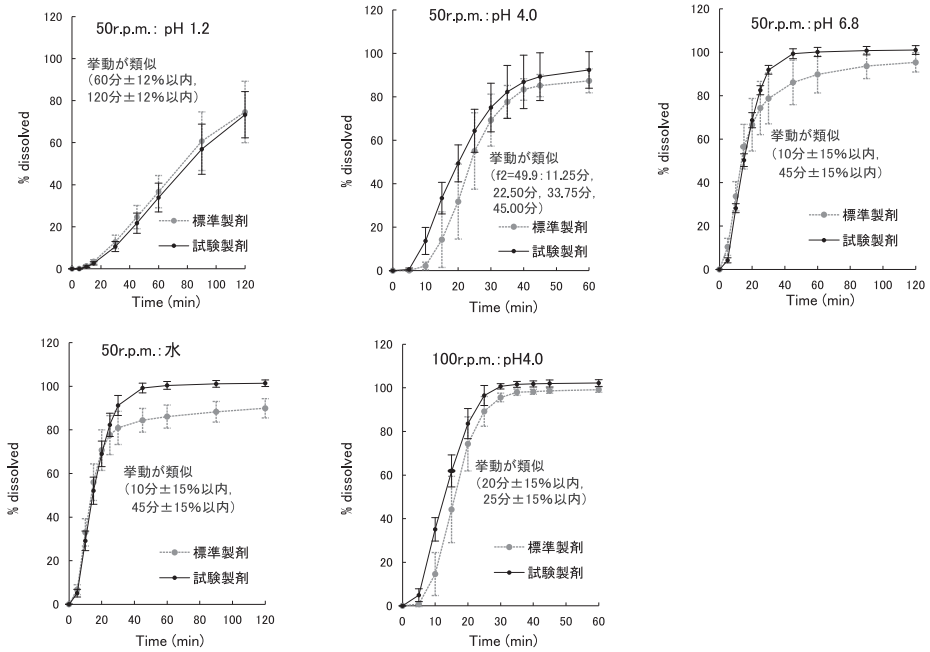


図 2．標準製剤，試験製剤のヒドロクロロチアジドの溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法．図中の％は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた．

規格

第 16 改正日本薬局方第 2 追補に定められた溶出規格に準じる．

ロサルタンカリウム：30 分 85%以上（回転バスケット法，100 rpm，水 900 mL）

ヒドロクロロチアジド：45 分 80%以上（回転バスケット法，100 rpm，水 900 mL）

無断転載禁止

ロサルヒド配合錠 LD「TCK」

製造販売元：辰巳化学株式会社
製造販売承認年月日：2014 年 2 月 14 日

有効成分：ロサルタンカリウム 50 mg，ヒドロクロロチアジド 12.5 mg　　剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：プレミネント配合錠 LD（MSD 株式会社）　　剤形：フィルムコーティング錠　　ロット番号：4MN75M

添加剤

ロサルヒド配合錠 LD「TCK」1 錠中 a)	乳糖水和物，結晶セルロース，部分アルファー化デンプン，ヒドロキシプロピルセルロース，デンプングリコール酸ナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ
プレミネント配合錠 LD 1 錠中 b)	結晶セルロース，乳糖水和物，部分アルファー化デンプン，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，ヒドロキシプロピルセルロース，酸化チタン，カルナウバロウ

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験

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

ヒト試験　標準製剤，試験製剤，各 1 錠を 16 名の健康成人男性に絶食投与した．

1）血漿中カルボン酸体（ロサルタンの活性代謝物）濃度を測定

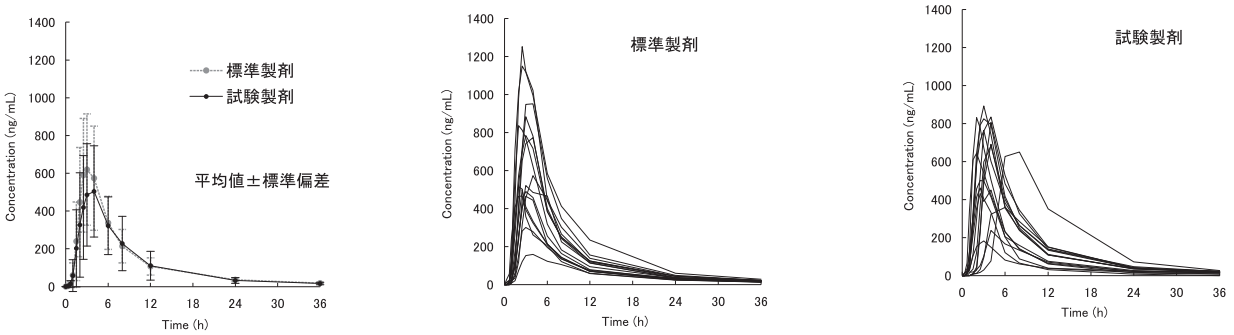


図 1．標準製剤と試験製剤の平均血漿中カルボン酸体濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

2）血漿中ヒドロクロロチアジド濃度を測定

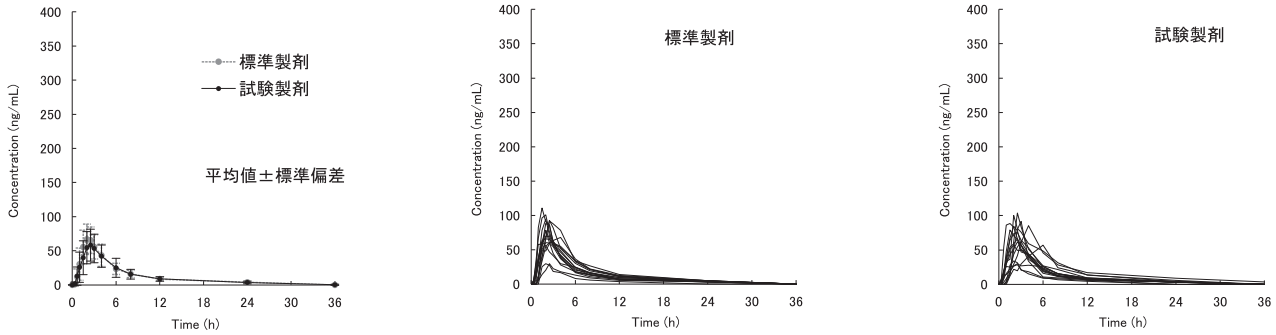


図 2．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ヒドロクロロチアジド濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1．薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

	パラメータ		標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90％信頼区間）
1）カルボン酸体	C_{max}，ng/mL		663.95 ± 299.38	613.48 ± 222.96	0.9476（0.8325 ～ 1.0785）
	$AUC_{0\text{-}36h}$，ng·h/mL		4714.64 ± 1891.03	4328.25 ± 1611.16	0.9155（0.8301 ～ 1.0098）
	（参考資料）	t_{max}，h	3.0 ± 0.7	3.7 ± 1.5	有意差無 a)
		消失半減期，h	10.0 ± 1.5	9.5 ± 2.8	有意差無 a)
2）ヒドロクロロチアジド	C_{max}，ng/mL		73.76 ± 23.06	68.97 ± 23.83	0.9247（0.8078 ～ 1.0586）
	$AUC_{0\text{-}36h}$，ng·h/mL		428.18 ± 127.83	405.95 ± 131.64	0.9471（0.8524 ～ 1.0524）
	（参考資料）	t_{max}，h	2.2 ± 0.6	2.6 ± 1.1	有意差無 a)
		消失半減期，h	8.1 ± 2.1	8.2 ± 1.9	有意差無 a)

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5％）

無断転載禁止

溶出試験（参考資料）

溶出挙動の比較結果：

ロサルタンカリウム；以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した．

ヒドロクロロチアジド；以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した．

1）ロサルタンカリウム

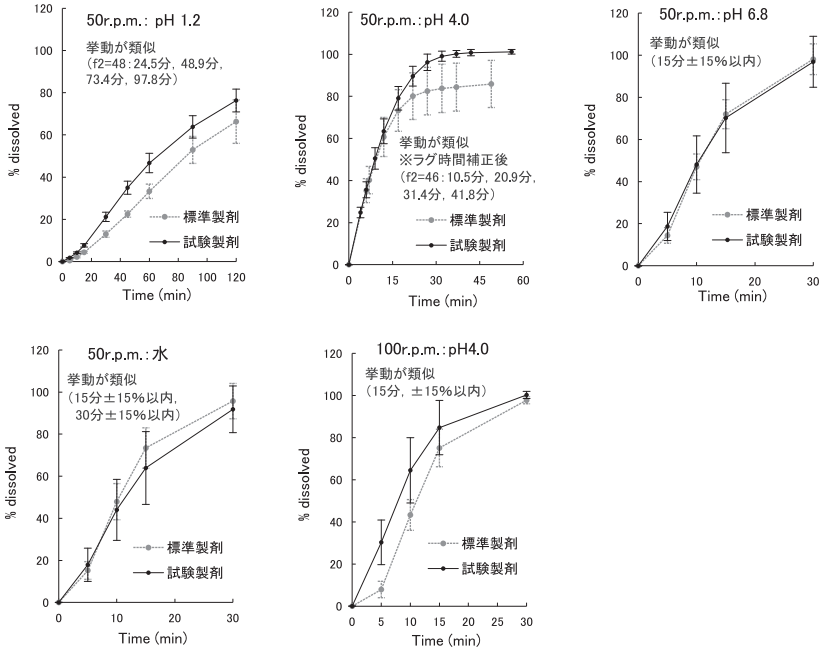


図 1．標準製剤，試験製剤のロサルタンカリウムの溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法．図中の％は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた．

2）ヒドロクロロチアジド

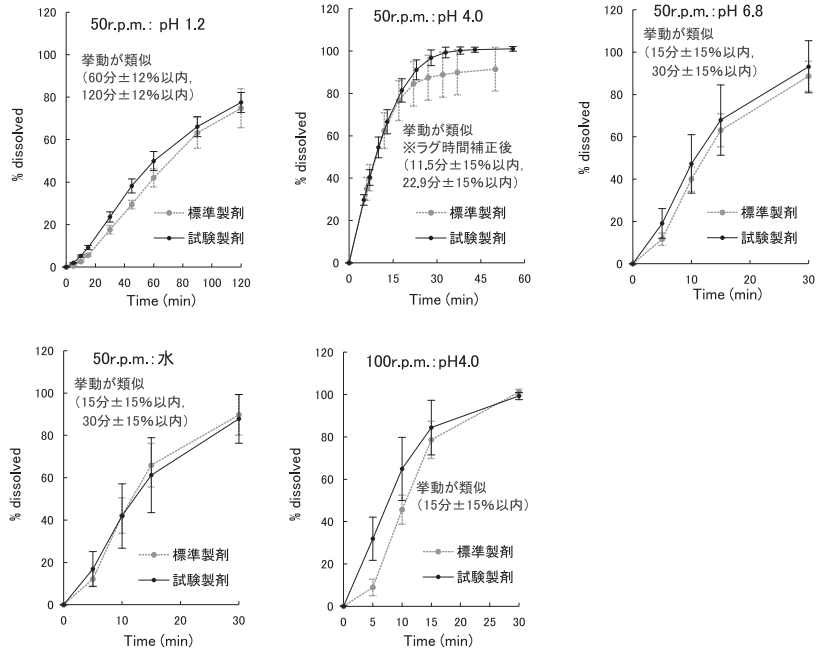


図 2．標準製剤，試験製剤のヒドロクロロチアジドの溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法．図中の％は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差．

規格

第 16 改正日本薬局方第 2 追補に定められた溶出規格に準じる．

ロサルタンカリウム：30 分 85％以上（回転バスケット法，100 rpm，水 900 mL）

ヒドロクロロチアジド：45 分 80％以上（回転バスケット法，100 rpm，水 900 mL）

無断転載禁止

ロサルヒド配合錠 LD「ツルハラ」

製造販売元：鶴原製薬株式会社
製造販売承認年月日：2014 年 2 月 14 日

有効成分：ロサルタンカリウム 50 mg，ヒドロクロロチアジド 12.5 mg　　剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：プレミネント配合錠 LD（MSD 株式会社）　　剤形：フィルムコーティング錠　　ロット番号：4MN73M

添加剤

ロサルヒド配合錠 LD「ツルハラ」1 錠中[a)]	結晶セルロース，乳糖水和物，部分アルファー化デンプン，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール 6000，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ
プレミネント配合錠 LD 1 錠中[b)]	結晶セルロース，乳糖水和物，部分アルファー化デンプン，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，ヒドロキシプロピルセルロース，酸化チタン，カルナウバロウ

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験

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

ヒト試験　標準製剤，試験製剤，各 1 錠を 24 名の健康成人男性に絶食投与した．

1）血漿中ロサルタン濃度を測定

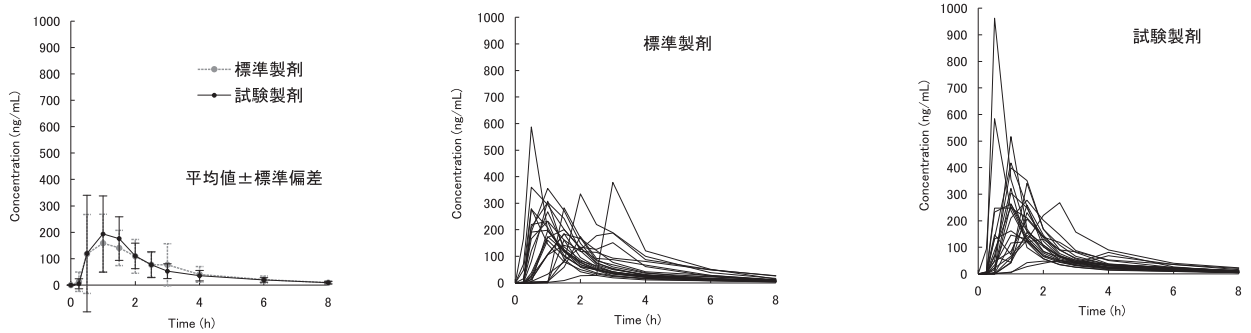


図 1．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ロサルタン濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

2）血漿中ヒドロクロロチアジド濃度を測定

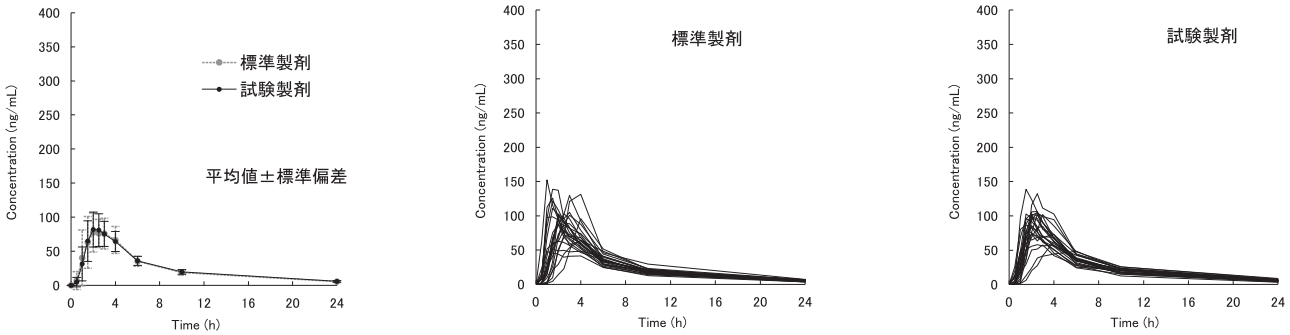


図 2．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ヒドロクロロチアジド濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1．薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

	パラメータ		標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90％信頼区間）
1）ロサルタン	C_{max}，ng/mL		257.16 ± 99.34	291.89 ± 190.22	1.0173（0.8488 ～ 1.2192）
	$AUC_{0\text{-}8h}$，ng·h/mL		459.87 ± 130.26	466.15 ± 154.60	1.0010（0.9364 ～ 1.0652）
	（参考資料）	t_{max}，h	1.4 ± 0.8	1.5 ± 0.9	有意差無[a)]
		消失半減期，h	1.9 ± 0.4	2.1 ± 0.5	—
2）ヒドロクロロチアジド	C_{max}，ng/mL		97.71 ± 27.01	90.25 ± 22.36	0.9318（0.8399 ～ 1.0338）
	$AUC_{0\text{-}24h}$，ng·h/mL		602.06 ± 90.71	611.53 ± 97.78	1.0141（0.9677 ～ 1.0627）
	（参考資料）	t_{max}，h	2.3 ± 1.0	2.4 ± 1.0	$p<0.05$[a)]
		消失半減期，h	7.0 ± 0.8	7.2 ± 0.7	—

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5%）．ヒドロクロロチアジドの t_{max} に有意差がみられたが治療上は問題ないと判断した．

無断転載禁止

溶出試験（参考資料）

溶出挙動の比較結果：

ロサルタンカリウム；以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した.

ヒドロクロロチアジド；以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した.

1）ロサルタンカリウム

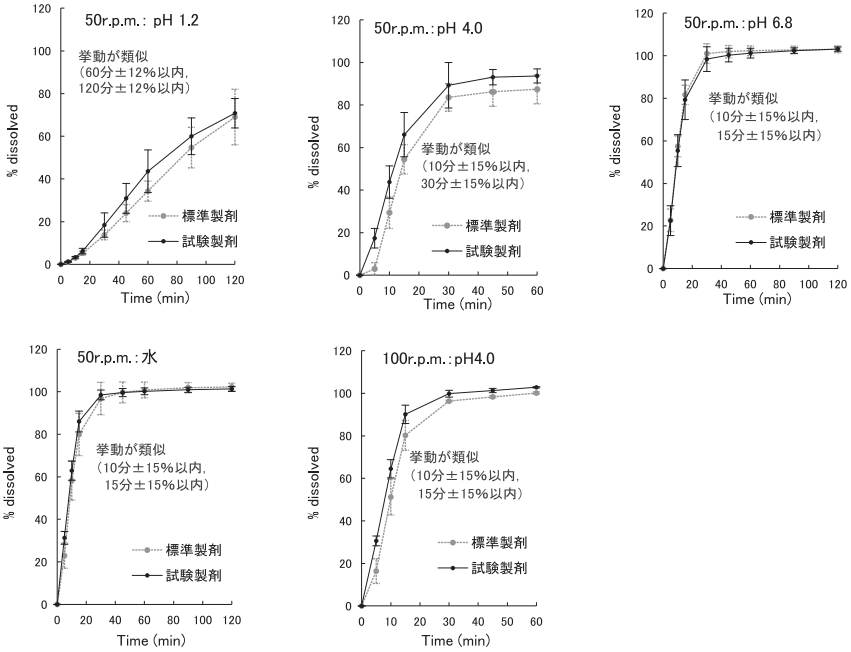


図 1. 標準製剤，試験製剤のロサルタンカリウムの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法．図中の％は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差.

2）ヒドロクロロチアジド

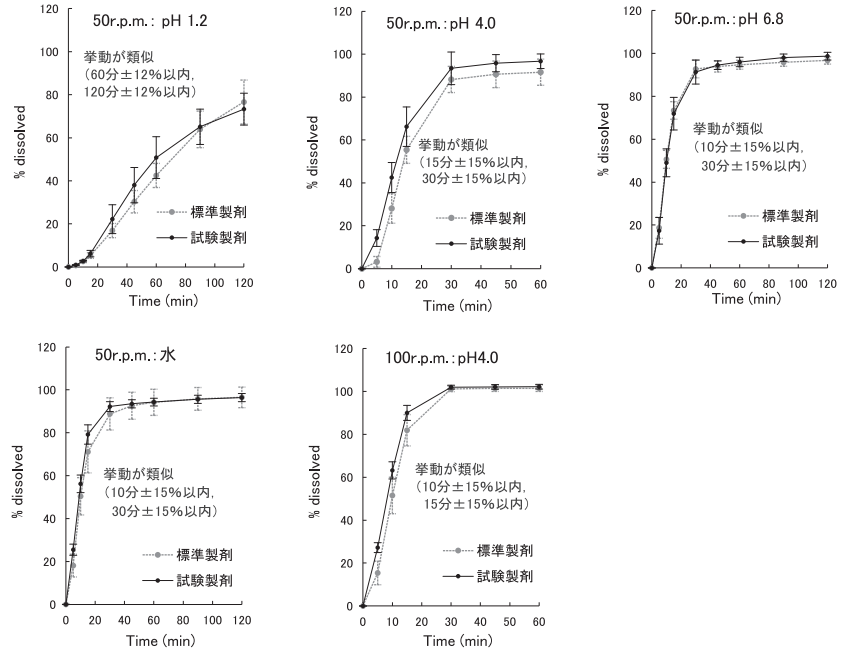


図 2. 標準製剤，試験製剤のヒドロクロロチアジドの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法．図中の％は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差.

規格

第 16 改正日本薬局方第 2 追補に定められた溶出規格に準じる.

ロサルタンカリウム：30 分 85%以上（回転バスケット法，100 rpm，水 900 mL）

ヒドロクロロチアジド：45 分 80%以上（回転バスケット法，100 rpm，水 900 mL）

無断転載禁止

ロサルヒド配合錠 LD「トーワ」

製造販売元：東和薬品株式会社
製造販売承認年月日：2014 年 2 月 14 日

有効成分：ロサルタンカリウム 50 mg，ヒドロクロロチアジド 12.5 mg　　剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：プレミネント配合錠 LD（MSD 株式会社）　　剤形：フィルムコーティング錠　　ロット番号：4MM44M

添加剤

ロサルヒド配合錠 LD「トーワ」1 錠中 a)	乳糖水和物，結晶セルロース，部分アルファー化デンプン，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール 6000，タルク，酸化チタン
プレミネント配合錠 LD 1 錠中 b)	結晶セルロース，乳糖水和物，部分アルファー化デンプン，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，ヒドロキシプロピルセルロース，酸化チタン，カルナウバロウ

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：標準製剤と比較したとき，C_{max} 及び AUC の対数値の平均値の差の 90％信頼区間が許容域内（0.80～1.25）．ただし，ロサルタンの C_{max} については，試験例数 20 名以上で行った結果，対数値の平均値の差が許容域内（0.90～1.11）で溶出挙動が類似している．

ヒト試験　標準製剤，試験製剤，各 1 錠を 21 名の健康成人男性に絶食投与した．

1）血漿中ロサルタン濃度を測定

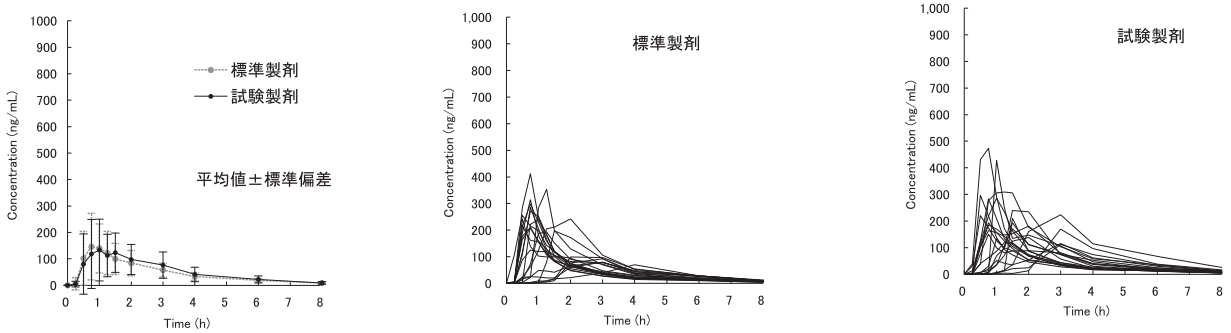


図 1．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ロサルタン濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

2）血漿中ヒドロクロロチアジド濃度を測定

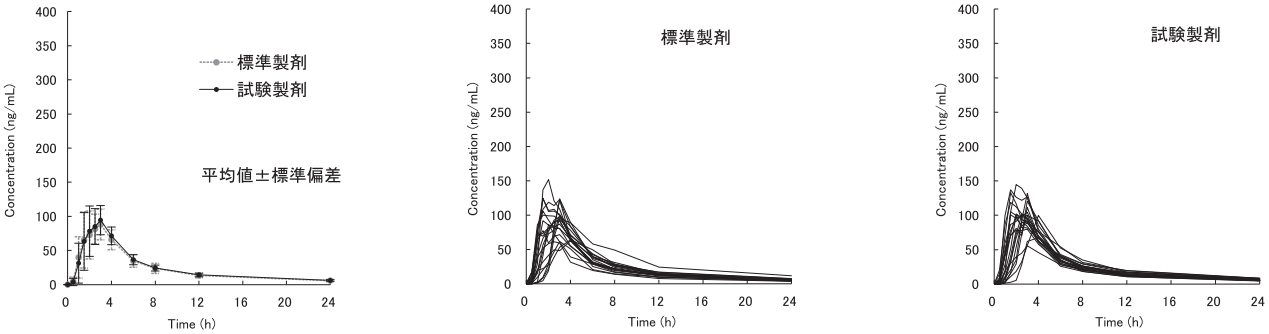


図 2．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ヒドロクロロチアジド濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1．薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

	パラメータ		標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90％信頼区間）
1）ロサルタン	C_{max}，ng/mL		213.40 ± 95.22	223.06 ± 96.27	1.0805（0.8678 ～ 1.3453）
	$AUC_{0\text{-}8h}$，ng·h/mL		383.2 ± 86.6	423.3 ± 134.4	1.0826（1.0241 ～ 1.1444）
	（参考資料）	t_{max}，h	1.405 ± 1.029	1.429 ± 0.870	有意差無 a)
		消失半減期，h	1.940 ± 0.282	1.845 ± 0.295	有意差無 a)
2）ヒドロクロロチアジド	C_{max}，ng/mL		97.32 ± 24.58	104.50 ± 21.96	1.0813（0.9871 ～ 1.1845）
	$AUC_{0\text{-}24h}$，ng·h/mL		580.4 ± 110.1	604.1 ± 97.3	1.0468（0.9879 ～ 1.1092）
	（参考資料）	t_{max}，h	2.55 ± 0.82	2.52 ± 0.78	有意差無 a)
		消失半減期，h	8.48 ± 1.01	8.35 ± 0.79	有意差無 a)

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5％）

無断転載禁止

溶出試験

溶出挙動の比較結果：

ロサルタンカリウム；以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した．（生物学的同等性の判定基準）

ヒドロクロロチアジド；以下の結果より，両製剤の溶出挙動は一部の試験条件で類似していない．（参考資料）

1）ロサルタンカリウム

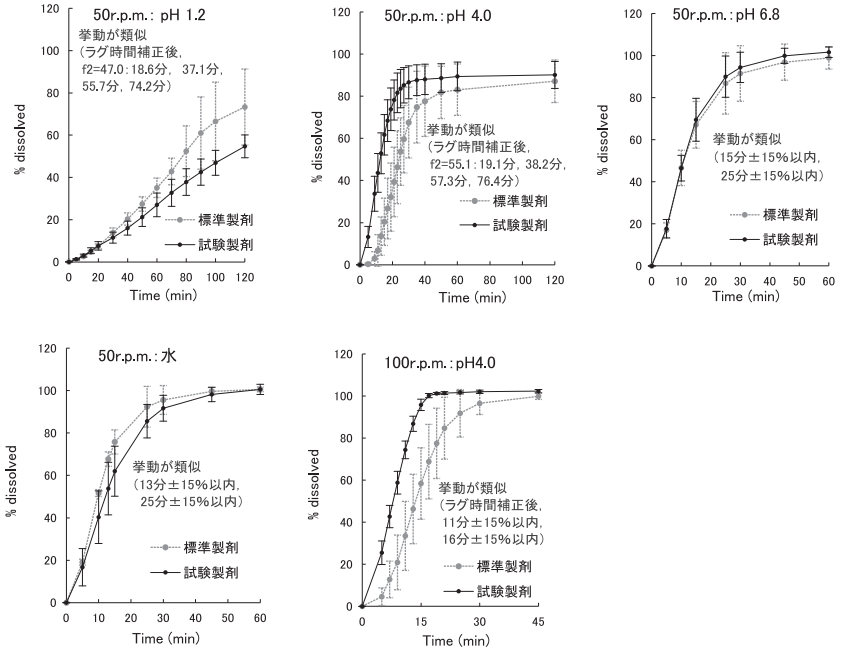


図 1．標準製剤，試験製剤のロサルタンカリウムの溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法．図中の％は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた．

2）ヒドロクロロチアジド

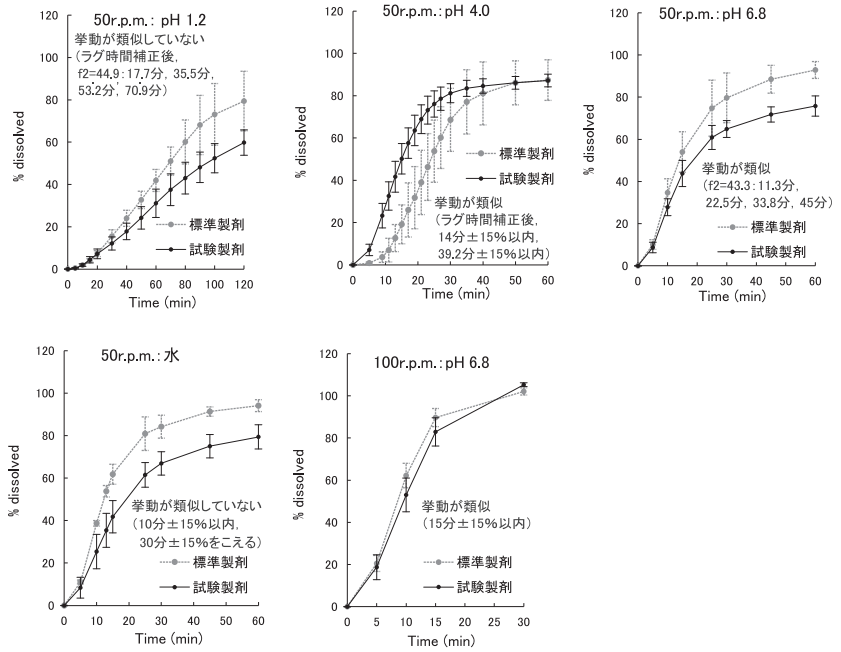


図 2．標準製剤，試験製剤のヒドロクロロチアジドの溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法．図中の％は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた．

規格

第 16 改正日本薬局方第 2 追補に定められた溶出規格に準じる．

ロサルタンカリウム：30 分 85％以上（回転バスケット法，100 rpm，水 900 mL）

ヒドロクロロチアジド：45 分 80％以上（回転バスケット法，100 rpm，水 900 mL）

無断転載禁止

ロサルヒド配合錠 LD「日医工」

製造販売元：日医工株式会社
製造販売承認年月日：2014 年 2 月 14 日

有効成分：ロサルタンカリウム 50 mg，ヒドロクロロチアジド 12.5 mg　　剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：プレミネント配合錠 LD（MSD 株式会社）　　剤形：フィルムコーティング錠　　ロット番号：4MN84M

添加剤

ロサルヒド配合錠 LD「日医工」1 錠中 a)	乳糖，セルロース，部分アルファー化デンプン，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，ヒドロキシプロピルセルロース，酸化チタン，カルナウバロウ
プレミネント配合錠 LD 1 錠中 b)	結晶セルロース，乳糖水和物，部分アルファー化デンプン，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，ヒドロキシプロピルセルロース，酸化チタン，カルナウバロウ

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験

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

ヒト試験　標準製剤，試験製剤，各 1 錠を 23 名の健康成人男性に絶食投与した．

1）血漿中カルボン酸体（ロサルタンの活性代謝物）濃度を測定

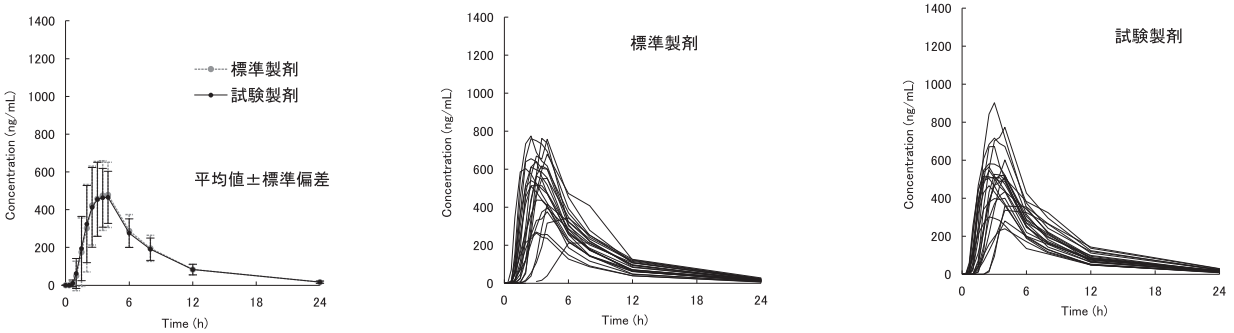


図 1．標準製剤と試験製剤の平均血漿中カルボン酸体濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

2）血漿中ヒドロクロロチアジド濃度を測定

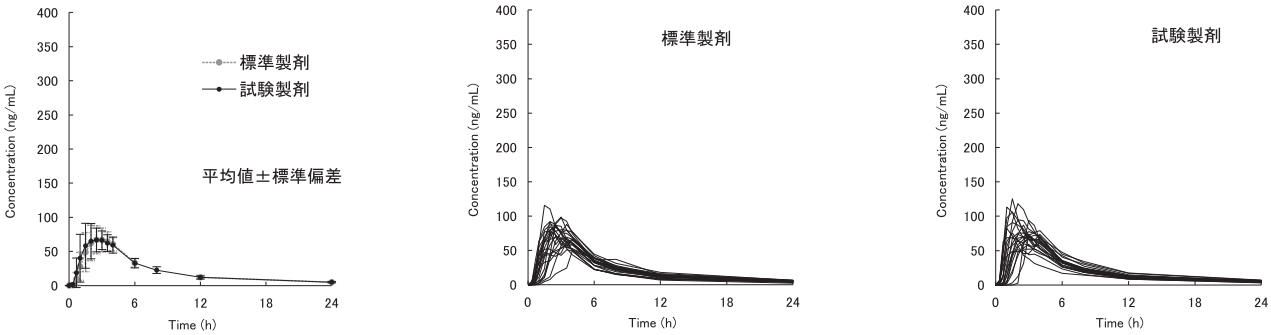


図 2．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ヒドロクロロチアジド濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1．薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

	パラメータ		標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90％信頼区間）
1）カルボン酸体	C_{max}，ng/mL		533.09 ± 168.67	511.88 ± 158.60	0.9652（0.9038 ～ 1.0309）
	$AUC_{0\text{-}24h}$，ng·h/mL		3449.84 ± 1007.84	3423.42 ± 882.74	1.0007（0.9756 ～ 1.0264）
	（参考資料）	t_{max}，h	3.50 ± 1.31	3.30 ± 0.72	有意差無 a)
		消失半減期，h	4.56 ± 0.39	4.58 ± 0.40	—
2）ヒドロクロロチアジド	C_{max}，ng/mL		78.62 ± 16.08	82.07 ± 19.13	1.0422（0.9384 ～ 1.1574）
	$AUC_{0\text{-}24h}$，ng·h/mL		506.55 ± 83.16	515.15 ± 77.12	1.0186（0.9724 ～ 1.0670）
	（参考資料）	t_{max}，h	2.76 ± 0.80	2.50 ± 0.99	有意差無 a)
		消失半減期，h	7.62 ± 0.85	7.62 ± 1.01	—

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5％）

無断転載禁止

溶出試験（参考資料）

溶出挙動の比較結果：

ロサルタンカリウム；以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した．

ヒドロクロロチアジド；以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した．

1）ロサルタンカリウム

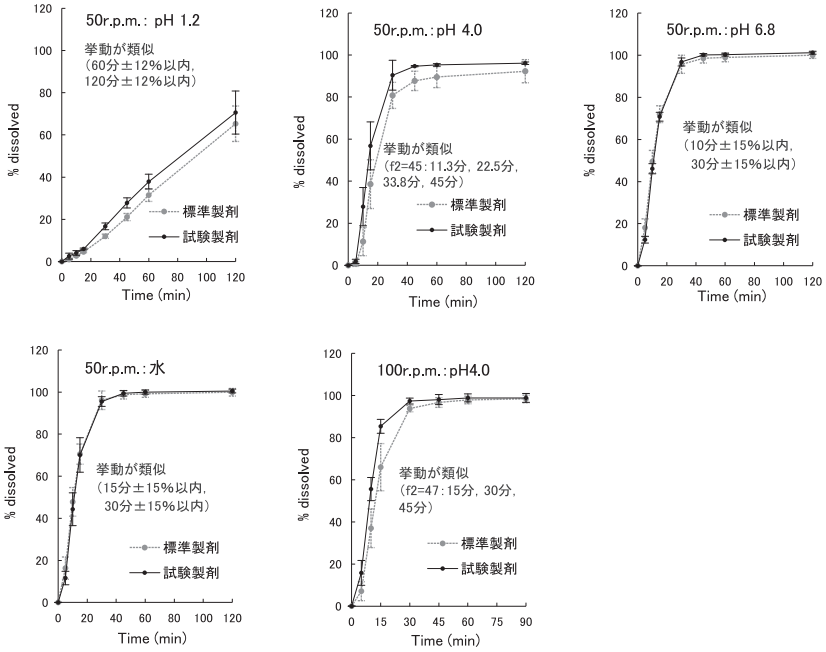


図 1．標準製剤，試験製剤のロサルタンカリウムの溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法．図中の％は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた．

2）ヒドロクロロチアジド

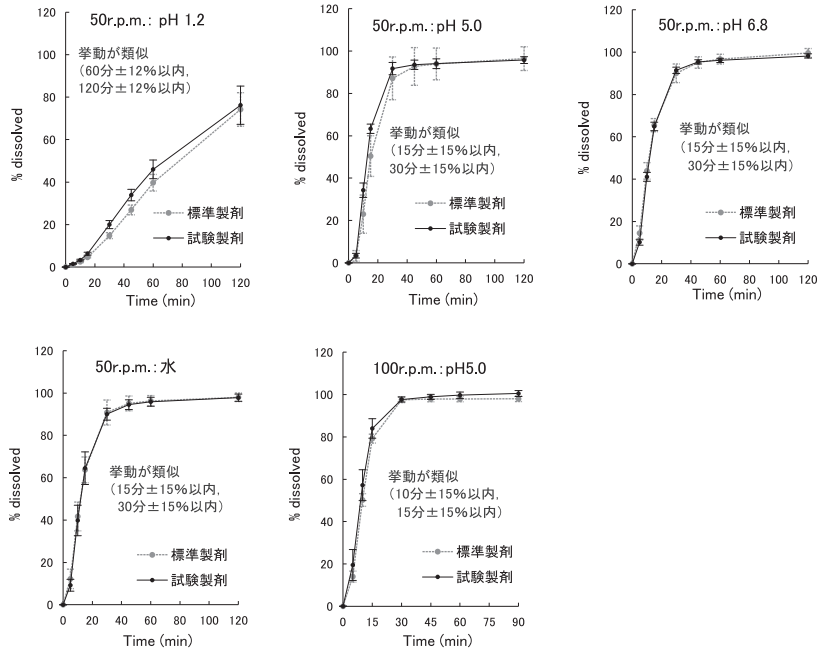


図 2．標準製剤，試験製剤のヒドロクロロチアジドの溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法．図中の％は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差．

規格

第 16 改正日本薬局方第 2 追補に定められた溶出規格に準じる．

ロサルタンカリウム：30 分 85％以上（回転バスケット法，100 rpm，水 900 mL）

ヒドロクロロチアジド：45 分 80％以上（回転バスケット法，100 rpm，水 900 mL）

無断転載禁止

ロサルヒド配合錠 LD「日新」

製造販売元：日新製薬株式会社
製造販売承認年月日：2014 年 2 月 14 日

有効成分：ロサルタンカリウム 50 mg，ヒドロクロロチアジド 12.5 mg　　剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：プレミネント配合錠 LD（MSD 株式会社）　　剤形：フィルムコーティング錠　　ロット番号：4MMC5M

添加剤

ロサルヒド配合錠 LD「日新」1 錠中 a)	乳糖水和物, セルロース, 部分アルファー化デンプン, 軽質無水ケイ酸, ステアリン酸マグネシウム, ヒドロキシプロピルセルロース，酸化チタン，ヒプロメロース，タルク，カルナウバロウ
プレミネント配合錠 LD 1 錠中 b)	結晶セルロース，乳糖水和物，部分アルファー化デンプン，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，ヒドロキシプロピルセルロース，酸化チタン，カルナウバロウ

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：標準製剤と比較したとき，C_{max} 及び AUC の対数値の平均値の差の 90％信頼区間が許容域内（0.80～1.25）．ただし，ロサルタンの C_{max} については，試験例数 20 名以上で行った結果，対数値の平均値の差が許容域内（0.90～1.11）で溶出挙動が類似している．

ヒト試験

1）標準製剤，試験製剤，各 1 錠を 29 名の健康成人男性に絶食投与し，血漿中ロサルタン濃度を測定

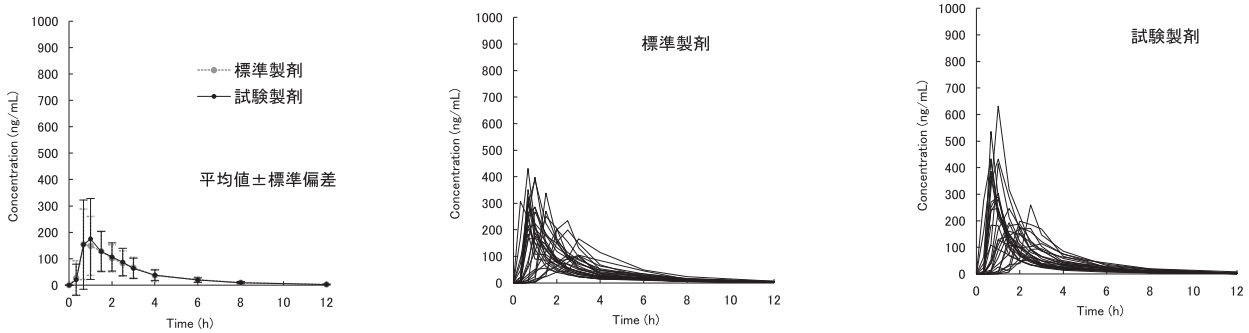


図 1．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ロサルタン濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

2）標準製剤，試験製剤，各 1 錠を 12 名の健康成人男性に絶食投与し，血漿中ヒドロクロロチアジド濃度を測定

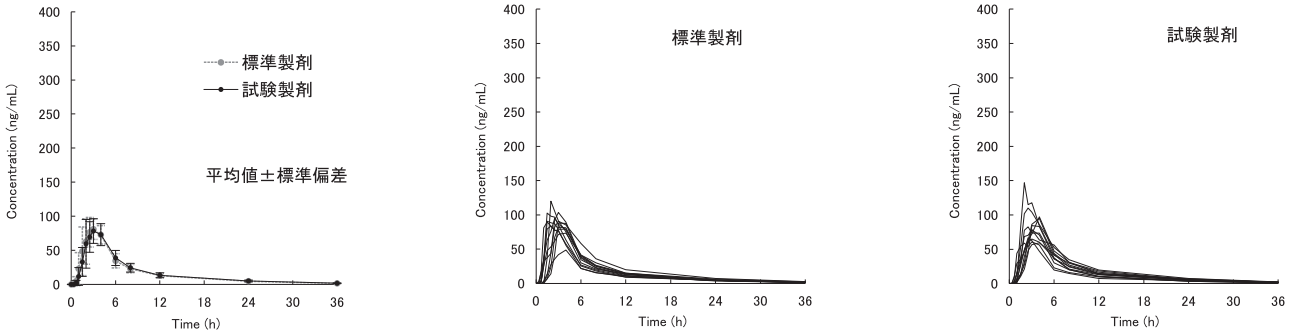


図 2．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ヒドロクロロチアジド濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1．薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

	パラメータ		標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90％信頼区間）
1）ロサルタン	C_{max}，ng/mL		249.96 ± 86.65	261.35 ± 140.71	0.9692（0.7949 ～ 1.1818）
	$AUC_{0\text{-}12h}$，ng·h/mL		457.14 ± 99.67	468.08 ± 154.21	1.0012（0.9490 ～ 1.0563）
	（参考資料）	t_{max}，h	1.3 ± 0.9	1.4 ± 0.6	有意差無 a)
		消失半減期，h	2.1 ± 0.3	2.1 ± 0.3	有意差無 a)
2）ヒドロクロロチアジド	C_{max}，ng/mL		88.88 ± 17.50	85.39 ± 24.80	0.9483（0.8437 ～ 1.0658）
	$AUC_{0\text{-}36h}$，ng·h/mL		582.80 ± 99.75	585.10 ± 126.84	0.9973（0.9035 ～ 1.1009）
	（参考資料）	t_{max}，h	2.6 ± 0.9	3.0 ± 0.7	有意差無 a)
		消失半減期，h	7.9 ± 0.7	7.9 ± 0.6	有意差無 a)

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5％）

無断転載禁止

溶出試験

溶出挙動の比較結果：

ロサルタンカリウム；以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した．（生物学的同等性の判定基準）

ヒドロクロロチアジド；以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した．（参考資料）

1）ロサルタンカリウム

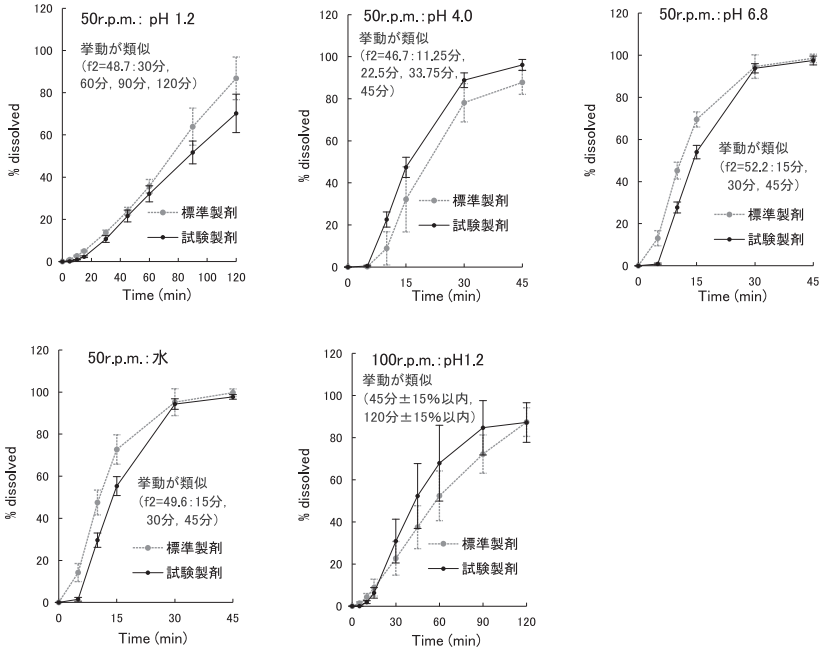


図 1．標準製剤，試験製剤のロサルタンカリウムの溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法．図中の％は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた．

2）ヒドロクロロチアジド

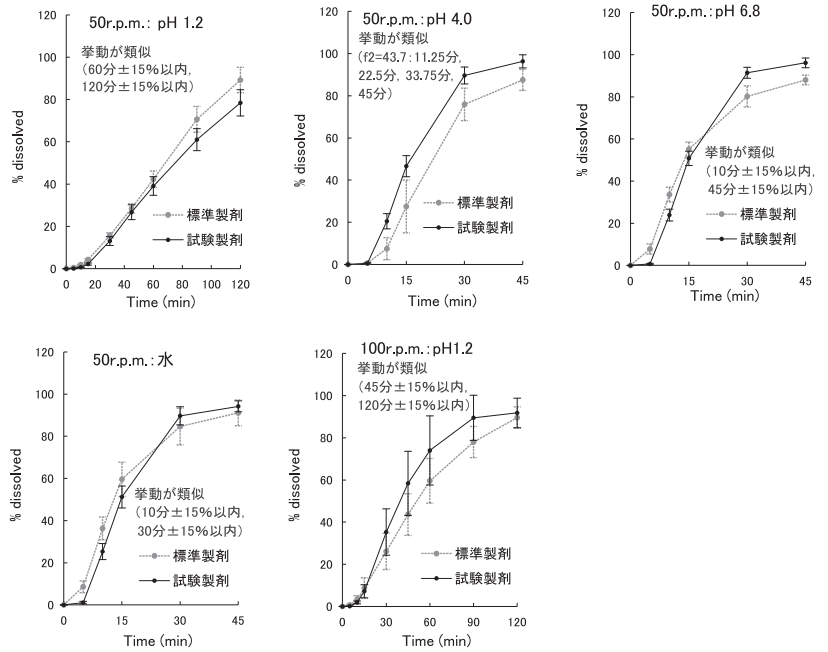


図 2．標準製剤，試験製剤のヒドロクロロチアジドの溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法．図中の％は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた．

規格

第 16 改正日本薬局方第 2 追補に定められた溶出規格に準じる．

ロサルタンカリウム：30 分 85%以上（回転バスケット法，100 rpm，水 900 mL）

ヒドロクロロチアジド：45 分 80%以上（回転バスケット法，100 rpm，水 900 mL）

無断転載禁止

ロサルヒド配合錠 LD「ケミファ」

製造販売元：日本ケミファ株式会社
製造販売承認年月日：2014 年 2 月 14 日

有効成分：ロサルタンカリウム 50 mg，ヒドロクロロチアジド 12.5 mg　　剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：プレミネント配合錠 LD（MSD 株式会社）　　剤形：フィルムコーティング錠　　ロット番号：4MN75M

添加剤

ロサルヒド配合錠 LD「ケミファ」1 錠中 a)	乳糖水和物，結晶セルロース，部分アルファー化デンプン，ヒドロキシプロピルセルロース，デンプングリコール酸ナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ
プレミネント配合錠 LD 1 錠中 b)	結晶セルロース，乳糖水和物，部分アルファー化デンプン，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，ヒドロキシプロピルセルロース，酸化チタン，カルナウバロウ

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験

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

ヒト試験　標準製剤，試験製剤，各 1 錠を 16 名の健康成人男性に絶食投与した．

1）血漿中カルボン酸体（ロサルタンの活性代謝物）濃度を測定

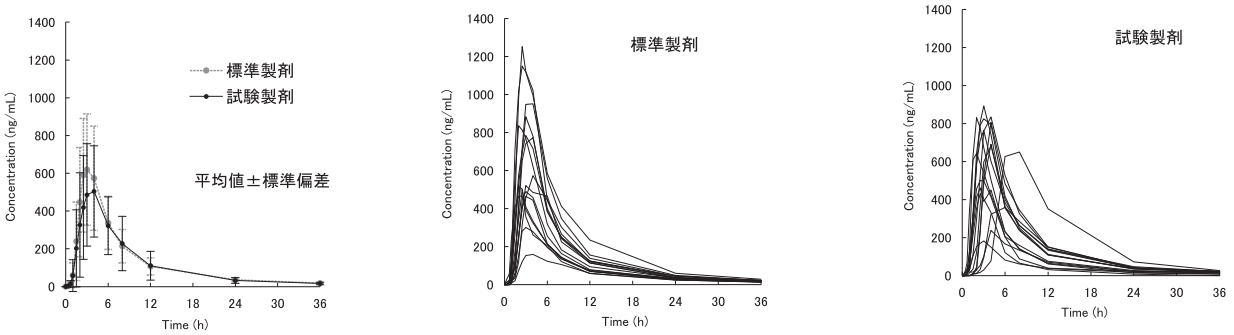


図 1．標準製剤と試験製剤の平均血漿中カルボン酸体濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

2）血漿中ヒドロクロロチアジド濃度を測定

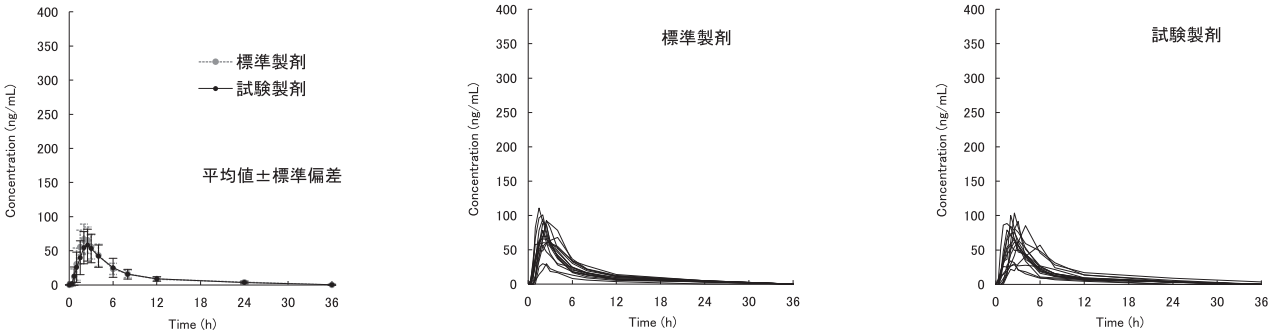


図 2．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ヒドロクロロチアジド濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1．薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

	パラメータ		標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90％信頼区間）
1）カルボン酸体	C_{max}，ng/mL		663.95 ± 299.38	613.48 ± 222.96	0.9476（0.8325 ～ 1.0785）
	$AUC_{0\text{-}36h}$，ng·h/mL		4714.64 ± 1891.03	4328.25 ± 1611.16	0.9155（0.8301 ～ 1.0098）
	（参考資料）	t_{max}，h	3.0 ± 0.7	3.7 ± 1.5	有意差無 a)
		消失半減期，h	10.0 ± 1.5	9.5 ± 2.8	有意差無 a)
2）ヒドロクロロチアジド	C_{max}，ng/mL		73.76 ± 23.06	68.97 ± 23.83	0.9247（0.8078 ～ 1.0586）
	$AUC_{0\text{-}36h}$，ng·h/mL		428.18 ± 127.83	405.95 ± 131.64	0.9471（0.8524 ～ 1.0524）
	（参考資料）	t_{max}，h	2.2 ± 0.6	2.6 ± 1.1	有意差無 a)
		消失半減期，h	8.1 ± 2.1	8.2 ± 1.9	有意差無 a)

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5％）

無断転載禁止

溶出試験（参考資料）

溶出挙動の比較結果：

ロサルタンカリウム；以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した．

ヒドロクロロチアジド；以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した．

1）ロサルタンカリウム

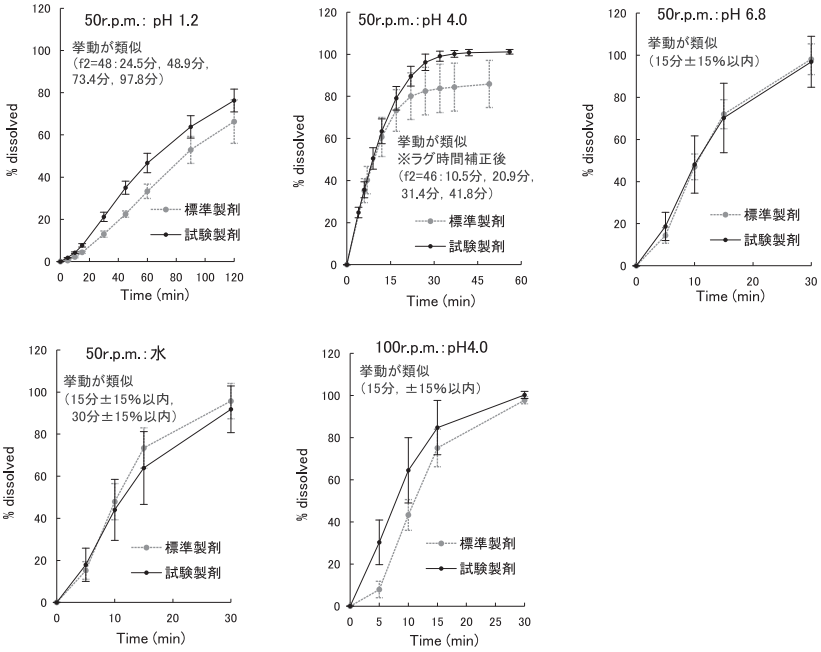


図 1．標準製剤，試験製剤のロサルタンカリウムの溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法．図中の％は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた．

2）ヒドロクロロチアジド

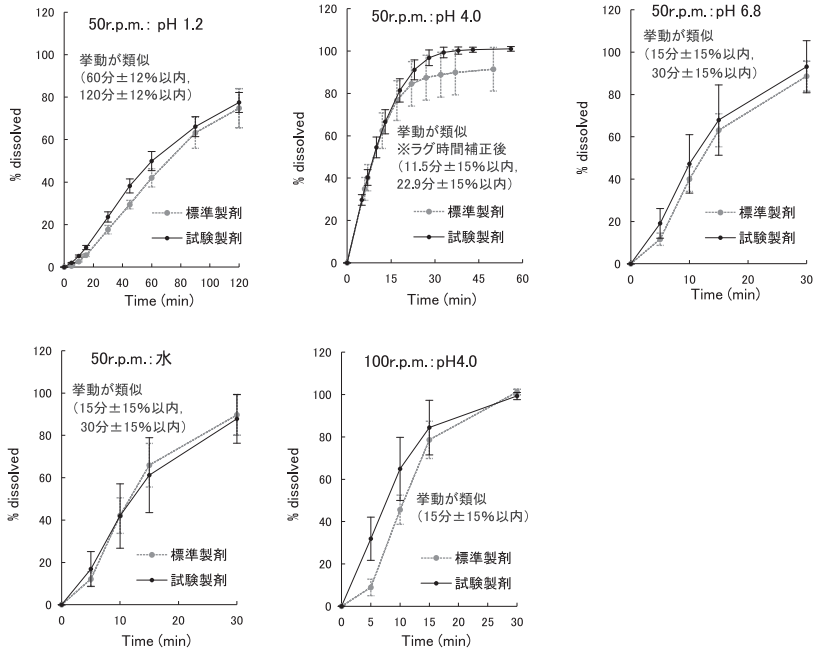


図 2．標準製剤，試験製剤のヒドロクロロチアジドの溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法．図中の％は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差．

規格

第 16 改正日本薬局方第 2 追補に定められた溶出規格に準じる．

ロサルタンカリウム：30 分 85％以上（回転バスケット法，100 rpm，水 900 mL）

ヒドロクロロチアジド：45 分 80％以上（回転バスケット法，100 rpm，水 900 mL）

無断転載禁止

ロサルヒド配合錠 LD「ニプロ」

製造販売元：ニプロ株式会社
製造販売承認年月日：2014 年 2 月 14 日

有効成分：ロサルタンカリウム 50 mg，ヒドロクロロチアジド 12.5 mg　　剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：プレミネント配合錠 LD（MSD 株式会社）　　剤形：フィルムコーティング錠　　ロット番号：4MNB6H

添加剤

ロサルヒド配合錠 LD「ニプロ」1 錠中 a)	結晶セルロース，D-マンニトール，部分アルファー化デンプン，ヒドロキシプロピルセルロース，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール，酸化チタン，カルナウバロウ
プレミネント配合錠 LD 1 錠中 b)	結晶セルロース，乳糖水和物，部分アルファー化デンプン，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，ヒドロキシプロピルセルロース，酸化チタン，カルナウバロウ

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験

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

ヒト試験　標準製剤，試験製剤，各 1 錠を 30 名の健康成人男性に絶食投与した．

1）血漿中ロサルタン濃度を測定

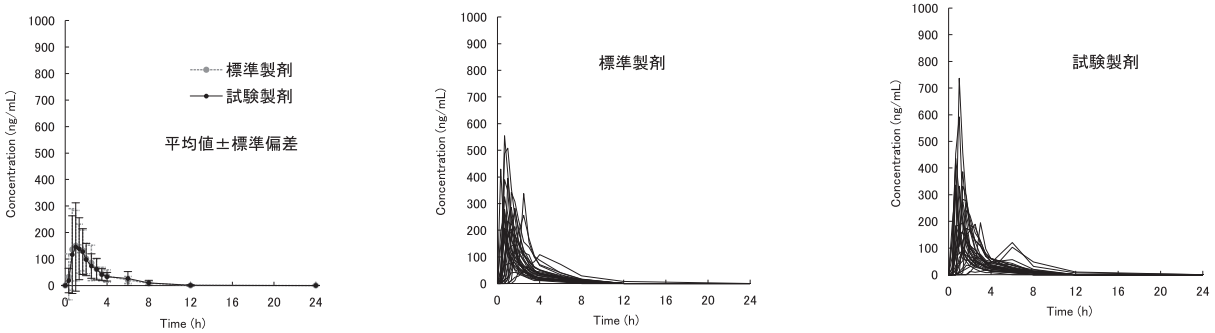


図 1．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ロサルタン濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

2）血漿中ヒドロクロロチアジド濃度を測定

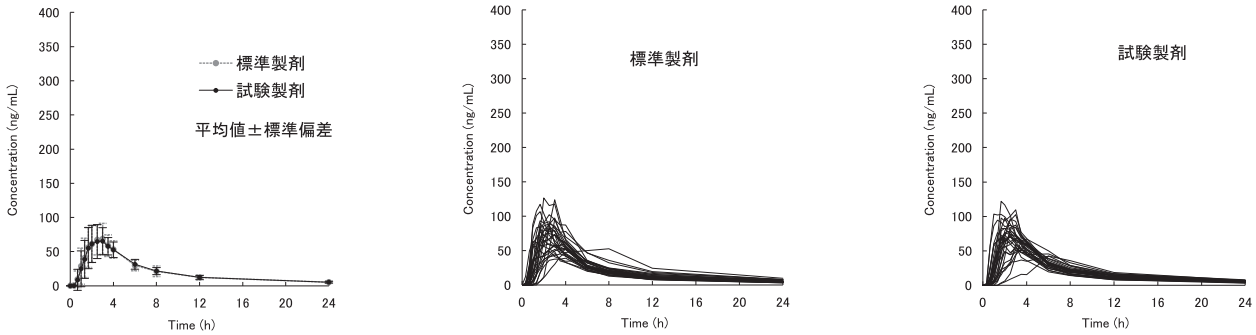


図 2．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ヒドロクロロチアジド濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1．薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

	パラメータ		標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90％信頼区間）
1）ロサルタン	C_{max}，ng/mL		246.59 ± 122.72	251.07 ± 152.72	0.982（0.875 ～ 1.101）
	$AUC_{0\text{-}24h}$，ng·h/mL		446.7 ± 166.0	439.0 ± 157.7	0.990（0.946 ～ 1.037）
	（参考資料）	t_{max}，h	1.40 ± 0.81	1.78 ± 1.53	有意差無 a)
		消失半減期，h	2.04 ± 0.47	2.05 ± 0.64	—
2）ヒドロクロロチアジド	C_{max}，ng/mL		78.11 ± 23.80	76.05 ± 19.26	0.988（0.921 ～ 1.061）
	$AUC_{0\text{-}24h}$，ng·h/mL		486.5 ± 101.3	484.9 ± 80.4	1.004（0.965 ～ 1.044）
	（参考資料）	t_{max}，h	2.65 ± 1.26	2.78 ± 1.17	有意差無 a)
		消失半減期，h	8.22 ± 1.32	8.19 ± 1.19	—

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5％）

無断転載禁止

溶出試験（参考資料）

溶出挙動の比較結果：

ロサルタンカリウム；以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した．

ヒドロクロロチアジド；以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した．

1）ロサルタンカリウム

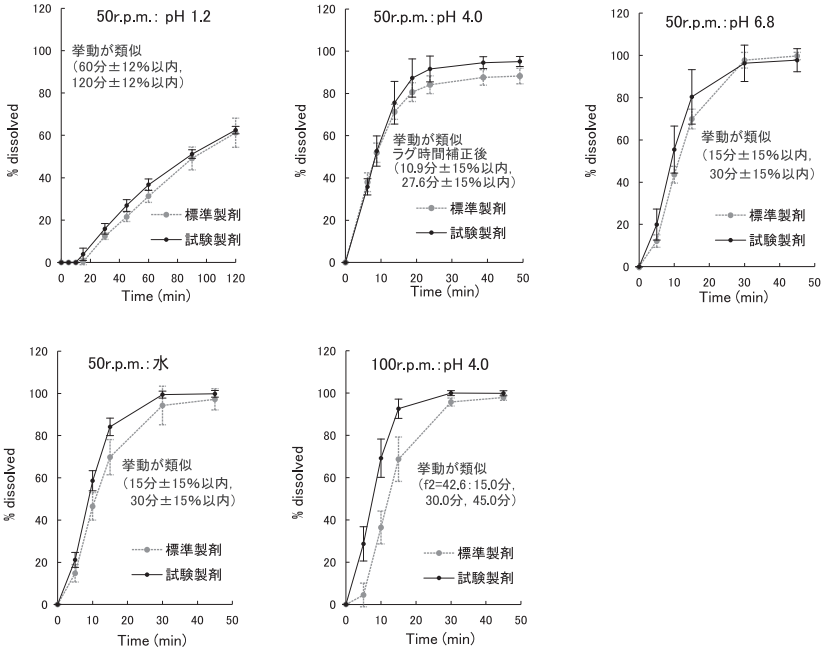


図 1．標準製剤，試験製剤のロサルタンカリウムの溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法．図中の％は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた．

2）ヒドロクロロチアジド

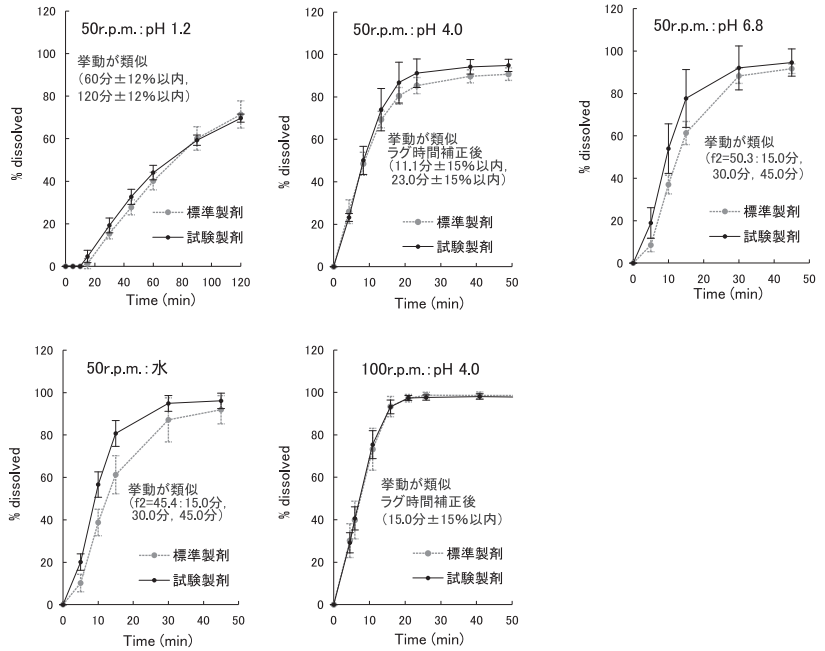


図 2．標準製剤，試験製剤のヒドロクロロチアジドの溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法．図中の％は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた．

規格

第 16 改正日本薬局方第 2 追補に定められた溶出規格に準じる．

ロサルタンカリウム：30 分 85%以上（回転バスケット法，100 rpm，水 900 mL）

ヒドロクロロチアジド：45 分 80%以上（回転バスケット法，100 rpm，水 900 mL）

無断転載禁止

ロサルヒド配合錠 LD「JG」

製造販売元：日本ジェネリック株式会社
製造販売承認年月日：2014 年 2 月 14 日

有効成分：ロサルタンカリウム 50 mg，ヒドロクロロチアジド 12.5 mg　　剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：プレミネント配合錠 LD（MSD 株式会社）　　剤形：フィルムコーティング錠　　ロット番号：4MN38H

添加剤

ロサルヒド配合錠 LD「JG」1 錠中 a)	乳糖水和物，結晶セルロース，部分アルファー化デンプン，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，ヒドロキシプロピルセルロース，酸化チタン，カルナウバロウ
プレミネント配合錠 LD 1 錠中 b)	結晶セルロース，乳糖水和物，部分アルファー化デンプン，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，ヒドロキシプロピルセルロース，酸化チタン，カルナウバロウ

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：標準製剤と比較したとき，C_{max} 及び AUC の対数値の平均値の差の 90％信頼区間が許容域内（0.80～1.25）．ただし，ロサルタンの C_{max} については，試験例数 20 名以上で行った結果，対数値の平均値の差が許容域内（0.90～1.11）で溶出挙動が類似している．

ヒト試験　標準製剤，試験製剤，各 1 錠を 22 名の健康成人男性に絶食投与した．

1）血漿中ロサルタン濃度を測定

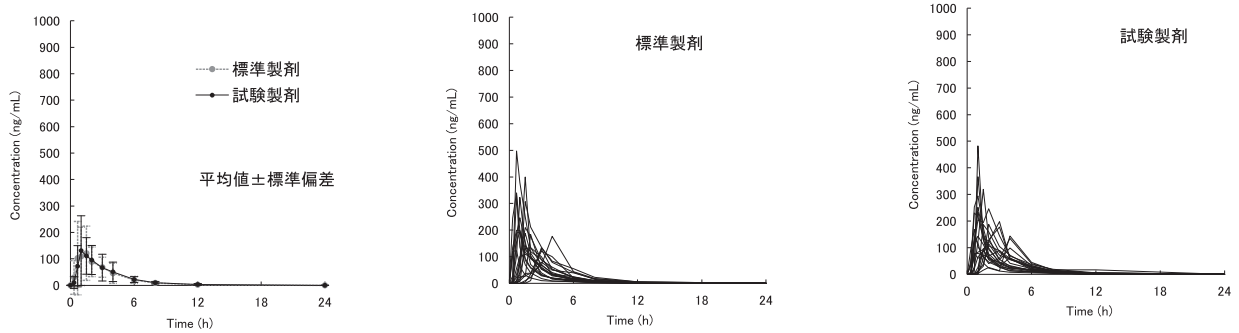


図 1．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ロサルタン濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

2）血漿中ヒドロクロロチアジド濃度を測定

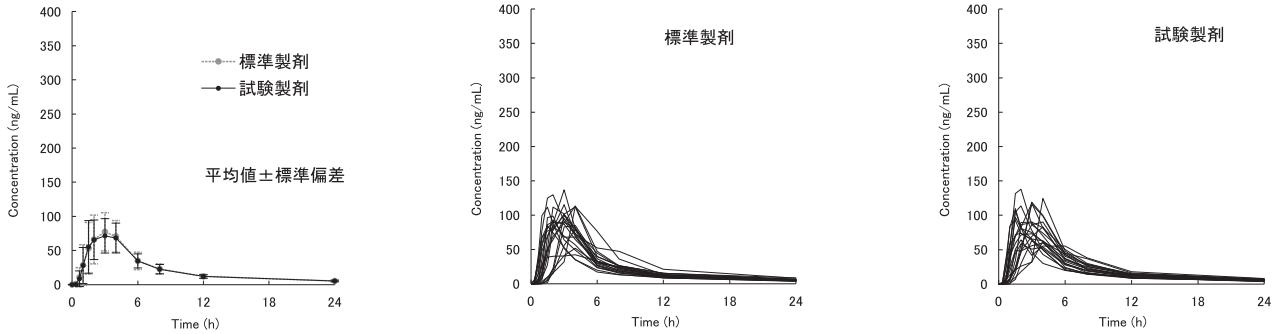


図 2．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ヒドロクロロチアジド濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1．薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

	パラメータ		標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90％信頼区間）
1）ロサルタン	C_{max}，ng/mL		216.21 ± 107.16	199.38 ± 99.70	0.9162（0.7270 ～ 1.1546）
	$AUC_{0\text{-}24h}$，ng·h/mL		440.08 ± 133.84	451.89 ± 154.61	1.0061（0.9412 ～ 1.0755）
	（参考資料）	t_{max}，h	1.7 ± 1.0	1.7 ± 1.0	有意差無 a)
		消失半減期，h	2.2 ± 0.5	2.4 ± 0.9	—
2）ヒドロクロロチアジド	C_{max}，ng/mL		94.54 ± 24.99	90.82 ± 24.80	0.9682（0.8891 ～ 1.0544）
	$AUC_{0\text{-}24h}$，ng·h/mL		542.49 ± 124.12	530.14 ± 102.95	0.9795（0.9354 ～ 1.0256）
	（参考資料）	t_{max}，h	3.0 ± 0.9	2.8 ± 0.9	有意差無 a)
		消失半減期，h	8.1 ± 1.5	7.9 ± 1.5	—

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5％）

無断転載禁止

溶出試験

溶出挙動の比較結果：

ロサルタンカリウム；以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した．（生物学的同等性の判定基準）

ヒドロクロロチアジド；以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した．（参考資料）

1）ロサルタンカリウム

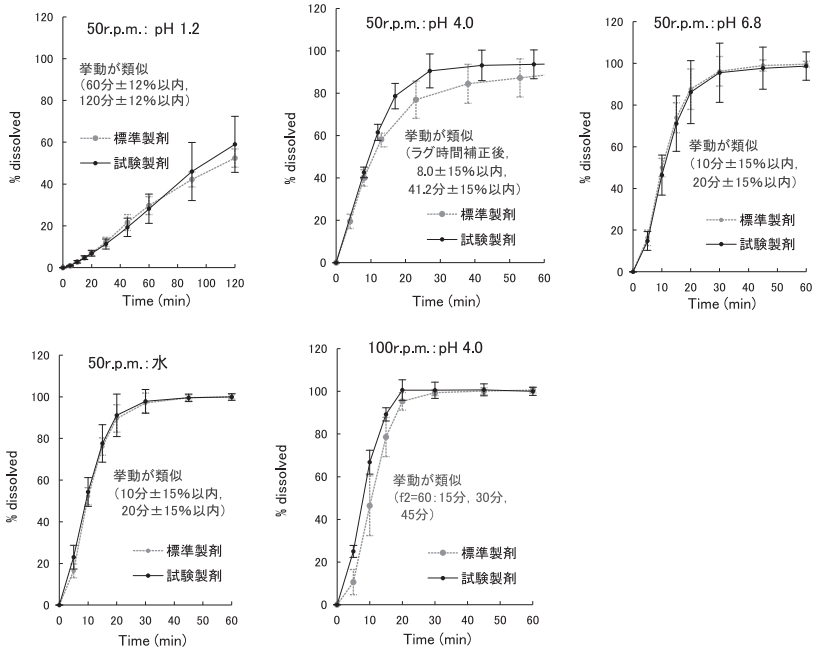


図 1．標準製剤，試験製剤のロサルタンカリウムの溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法．図中の％は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた．

2）ヒドロクロロチアジド

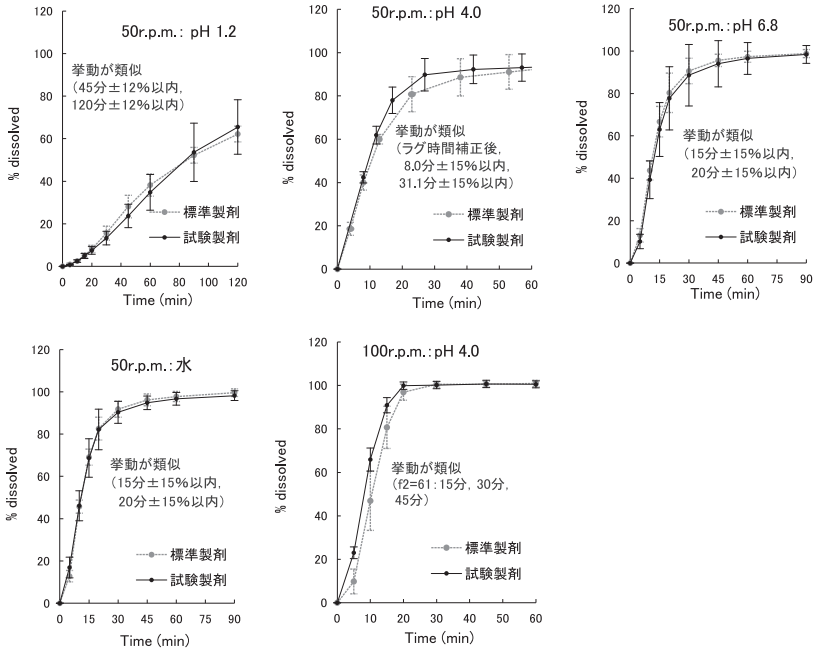


図 2．標準製剤，試験製剤のヒドロクロロチアジドの溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法．図中の％は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた．

規格

第 16 改正日本薬局方第 2 追補に定められた溶出規格に準じる．

ロサルタンカリウム：30 分 85%以上（回転バスケット法，100 rpm，水 900 mL）

ヒドロクロロチアジド：45 分 80%以上（回転バスケット法，100 rpm，水 900 mL）

無断転載禁止

ロサルヒド配合錠 LD「ファイザー」

製造販売元：ファイザー株式会社
製造販売承認年月日：2014 年 2 月 14 日

有効成分：ロサルタンカリウム 50 mg，ヒドロクロロチアジド 12.5 mg　　剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：プレミネント配合錠 LD（MSD 株式会社）　　剤形：フィルムコーティング錠　　ロット番号：開示せず

添加剤

ロサルヒド配合錠 LD「ファイザー」1 錠中[a)]	結晶セルロース，乳糖水和物，アルファー化デンプン，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，ヒドロキシプロピルセルロース，酸化チタン
プレミネント配合錠 LD 1 錠中[b)]	結晶セルロース，乳糖水和物，部分アルファー化デンプン，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，ヒドロキシプロピルセルロース，酸化チタン，カルナウバロウ

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験

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

ヒト試験　標準製剤，試験製剤，各 1 錠を 14 名の健康成人男性に絶食投与した．

1）血漿中カルボン酸体（ロサルタンの活性代謝物）濃度を測定

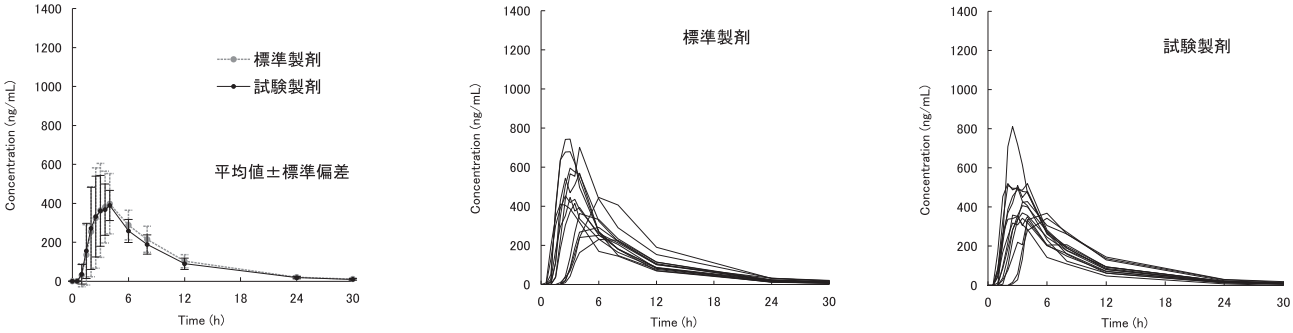


図 1．標準製剤と試験製剤の平均血漿中カルボン酸体濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

2）血漿中ヒドロクロロチアジド濃度を測定

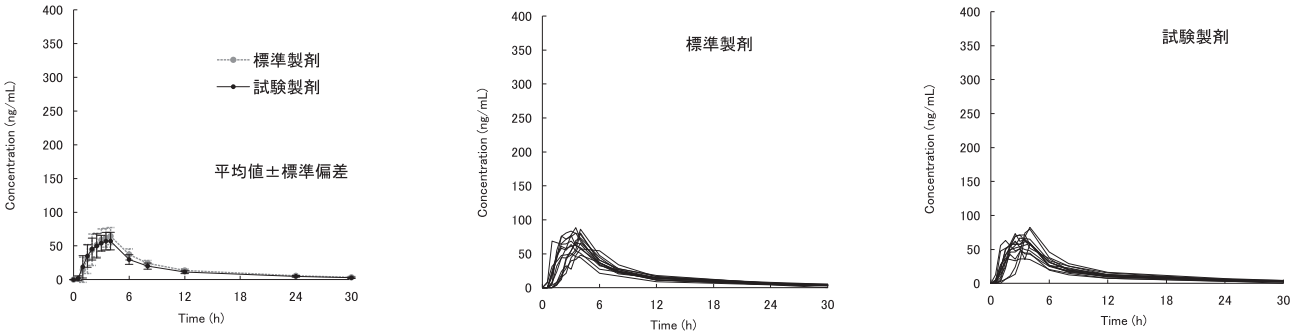


図 2．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ヒドロクロロチアジド濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1．薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

	パラメータ		標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90％信頼区間）
1）カルボン酸体	C_{max}，ng/mL		470.92 ± 164.74	440.68 ± 128.77	0.9628（0.8512 ～ 1.0891）
	$AUC_{0\text{-}30h}$，ng·h/mL		3509.01 ± 788.70	3234.64 ± 517.93	0.9318（0.8977 ～ 0.9673）
	（参考資料）	t_{max}，h	4.0 ± 1.4	3.5 ± 1.2	—
		消失半減期，h	5.55 ± 0.77	5.40 ± 0.38	—
2）ヒドロクロロチアジド	C_{max}，ng/mL		69.66 ± 12.94	64.15 ± 12.23	0.9185（0.8300 ～ 1.0165）
	$AUC_{0\text{-}30h}$，ng·h/mL		530.93 ± 84.92	465.67 ± 71.15	0.8770（0.8127 ～ 0.9463）
	（参考資料）	t_{max}，h	3.6 ± 0.4	3.1 ± 0.9	—
		消失半減期，h	9.21 ± 1.17	9.04 ± 0.86	—

無断転載禁止

溶出試験（参考資料）

溶出挙動の比較結果：

ロサルタンカリウム；両製剤の溶出挙動は試験液 pH 4.0，pH 6.8 及び水については類似しているが，試験液 pH 1.2 については類似していないと判断した．

ヒドロクロロチアジド；両製剤の溶出挙動は試験液 pH 4.0，pH 6.8 及び水については類似しているが，試験液 pH 1.2 については類似していないと判断した．

1）ロサルタンカリウム

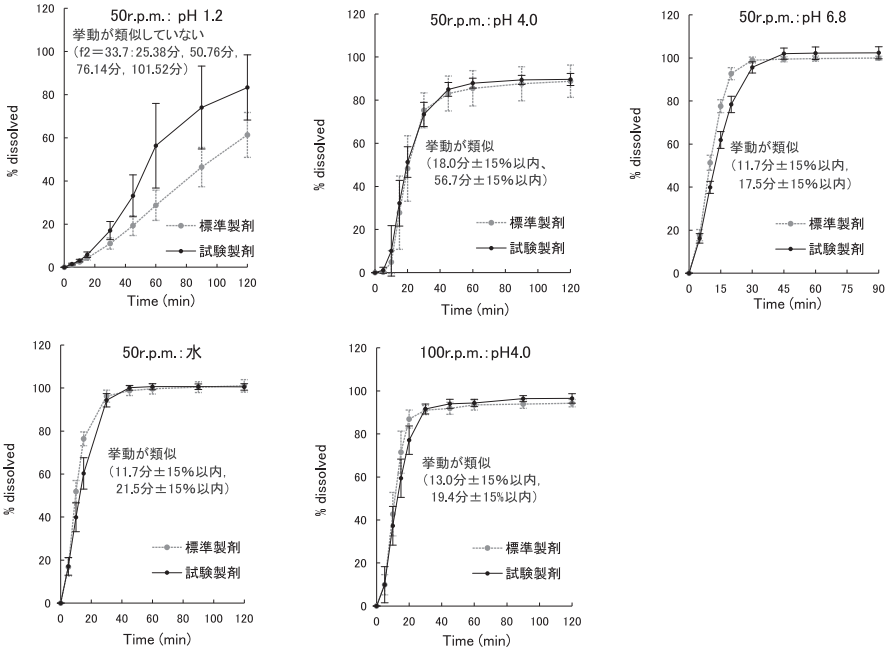


図 1．標準製剤，試験製剤のロサルタンカリウムの溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法．図中の％は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた．

2）ヒドロクロロチアジド

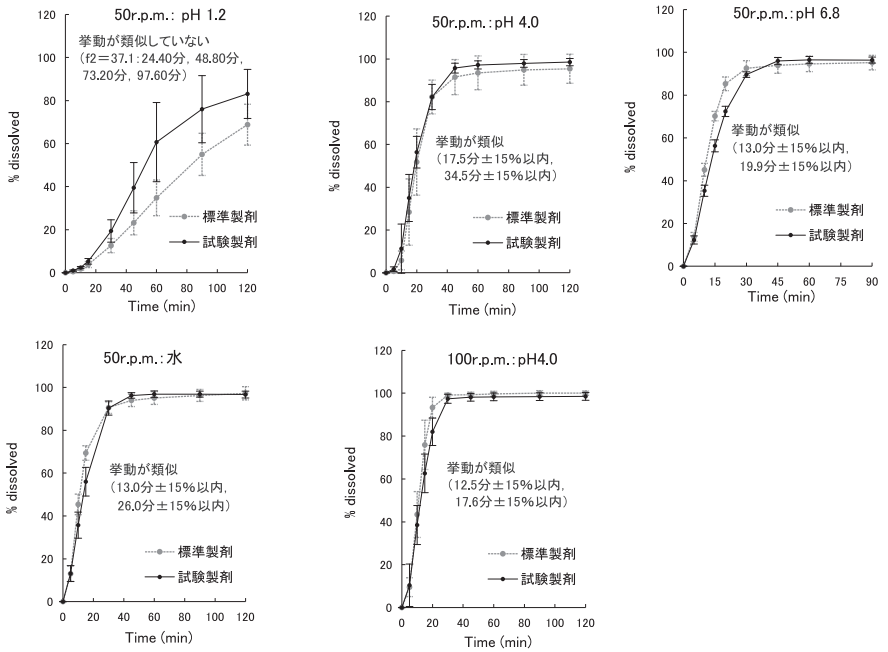


図 2．標準製剤，試験製剤のヒドロクロロチアジドの溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法．図中の％は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた．

規格

第 16 改正日本薬局方第 2 追補に定められた溶出規格に準じる．

ロサルタンカリウム：30 分 85％以上（回転バスケット法，100 rpm，水 900 mL）

ヒドロクロロチアジド：45 分 80％以上（回転バスケット法，100 rpm，水 900 mL）

無断転載禁止

ロサルヒド配合錠 LD「FFP」

製造販売元：富士フイルムファーマ株式会社
製造販売承認年月日：2014 年 2 月 14 日

有効成分：ロサルタンカリウム 50 mg，ヒドロクロロチアジド 12.5 mg　　剤形：錠剤
標準製剤：プレミネント配合錠 LD（MSD 株式会社）　　剤形：錠剤　　ロット番号：4MNB6H

添加剤

ロサルヒド配合錠 LD「FFP」1 錠中 a)	結晶セルロース，D-マンニトール，部分アルファー化デンプン，ヒドロキシプロピルセルロース，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール 6000，酸化チタン，カルナウバロウ
プレミネント配合錠 LD 1 錠中 b)	結晶セルロース，乳糖水和物，部分アルファー化デンプン，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，ヒドロキシプロピルセルロース，酸化チタン，カルナウバロウ

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験

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

ヒト試験　標準製剤，試験製剤，各 1 錠を 30 名の健康成人男性に絶食投与した．

1）血漿中ロサルタン濃度を測定

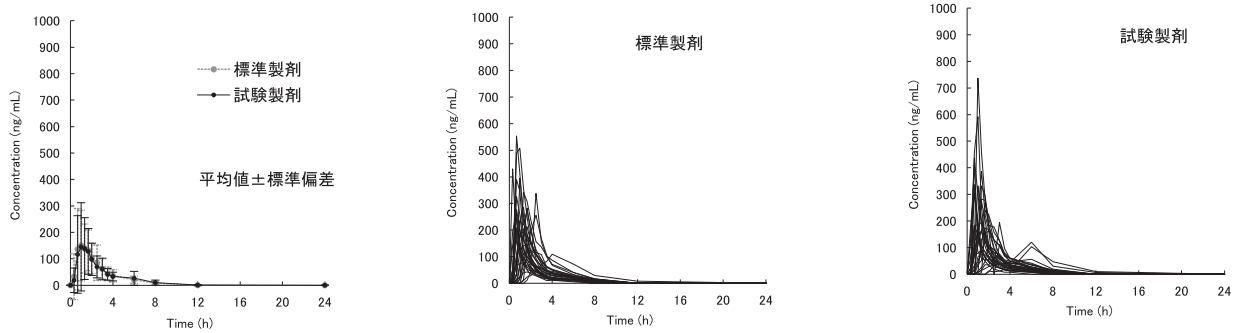


図 1．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ロサルタン濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

2）血漿中ヒドロクロロチアジド濃度を測定

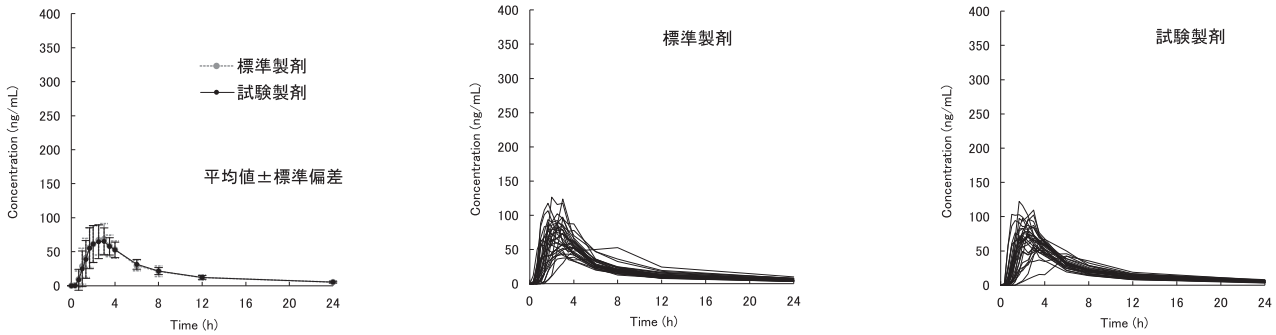


図 2．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ヒドロクロロチアジド濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1．薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

	パラメータ		標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90％信頼区間）
1）ロサルタン	C_{max}，ng/mL		246.59 ± 122.72	251.07 ± 152.72	0.982（0.875 ～ 1.101）
	$AUC_{0\text{-}24h}$，ng·h/mL		446.69 ± 166.00	439.01 ± 157.68	0.990（0.946 ～ 1.037）
	（参考資料）	t_{max}，h	1.4 ± 0.8	1.8 ± 1.5	有意差無 a)
		消失半減期，h	2.0 ± 0.5	2.1 ± 0.6	有意差無 a)
2）ヒドロクロロチアジド	C_{max}，ng/mL		78.05 ± 23.89	76.05 ± 19.26	0.988（0.921 ～ 1.061）
	$AUC_{0\text{-}24h}$，ng·h/mL		486.54 ± 101.28	484.84 ± 80.39	1.004（0.965 ～ 1.044）
	（参考資料）	t_{max}，h	2.6 ± 1.3	2.8 ± 1.2	有意差無 a)
		消失半減期，h	8.2 ± 1.3	8.2 ± 1.2	有意差無 a)

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5％）

無断転載禁止

溶出試験（参考資料）

溶出挙動の比較結果：

ロサルタンカリウム；以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した．

ヒドロクロロチアジド；以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した．

1）ロサルタンカリウム

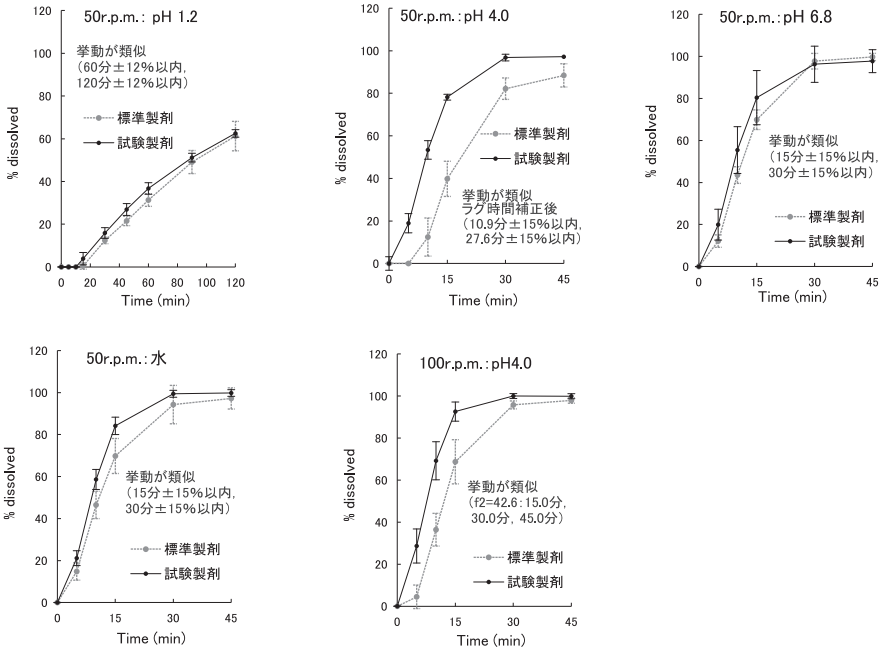


図 1．標準製剤，試験製剤のロサルタンカリウムの溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法．図中の％は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた．

2）ヒドロクロロチアジド

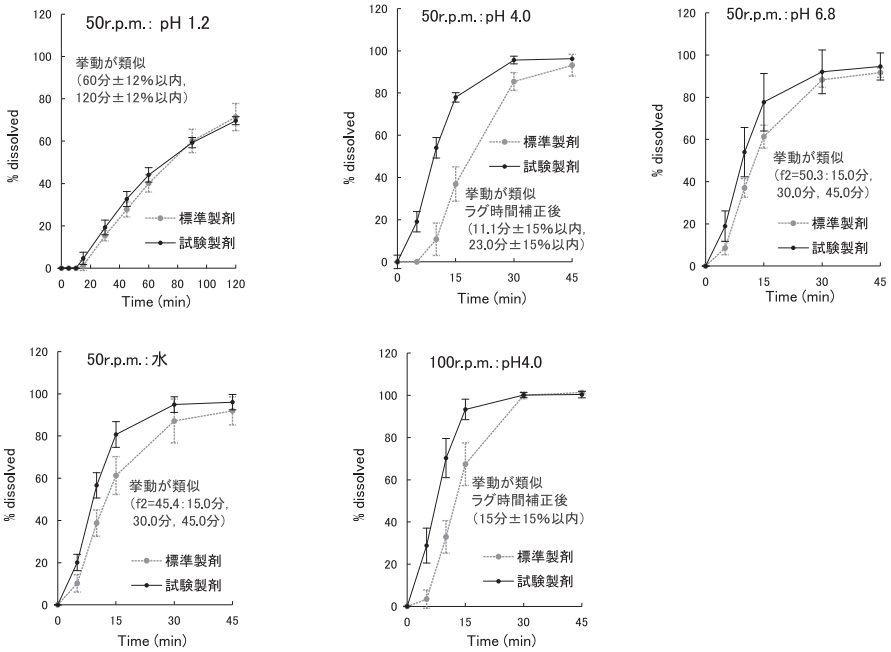


図 2．標準製剤，試験製剤のヒドロクロロチアジドの溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法．図中の％は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた．

規格

第 16 改正日本薬局方第 2 追補に定められた溶出規格に準じる．

ロサルタンカリウム：30 分 85%以上（回転バスケット法，100 rpm，水 900 mL）

ヒドロクロロチアジド：45 分 80%以上（回転バスケット法，100 rpm，水 900 mL）

無断転載禁止

ロサルヒド配合錠 LD「明治」

製造販売元：MeijiSeika ファルマ株式会社
製造販売承認年月日：2014 年 2 月 14 日

有効成分：ロサルタンカリウム 50 mg，ヒドロクロロチアジド 12.5 mg　　剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：プレミネント配合錠 LD（MSD 株式会社）　剤形：フィルムコーティング錠　ロット番号：4MM97M

添加剤

ロサルヒド配合錠 LD「明治」1 錠中 a)	乳糖水和物，結晶セルロース，部分アルファー化デンプン，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，ヒドロキシプロピルセルロース，酸化チタン，三二酸化鉄，カルナウバロウ
プレミネント配合錠 LD 1 錠中 b)	結晶セルロース，乳糖水和物，部分アルファー化デンプン，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，ヒドロキシプロピルセルロース，酸化チタン，カルナウバロウ

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：標準製剤と比較したとき，C_{max} 及び AUC の対数値の平均値の差の 90％信頼区間が許容域内（0.80～1.25）．ただし，ロサルタンの C_{max} については，試験例数 20 名以上で行った結果，対数値の平均値の差が許容域内（0.90～1.11）で溶出挙動が類似している．

ヒト試験　標準製剤，試験製剤，各 1 錠を 24 名の健康成人男性に絶食投与した．

1）血漿中ロサルタン濃度を測定

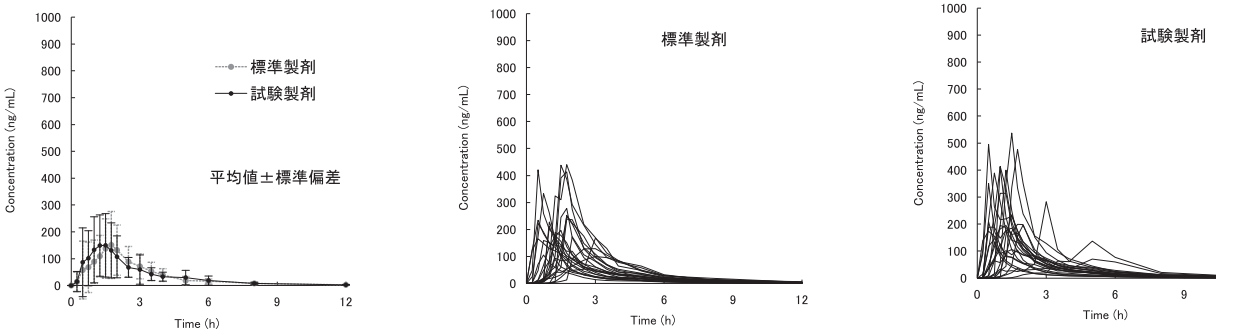


図 1．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ロサルタン濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

2）血漿中ヒドロクロロチアジド濃度を測定

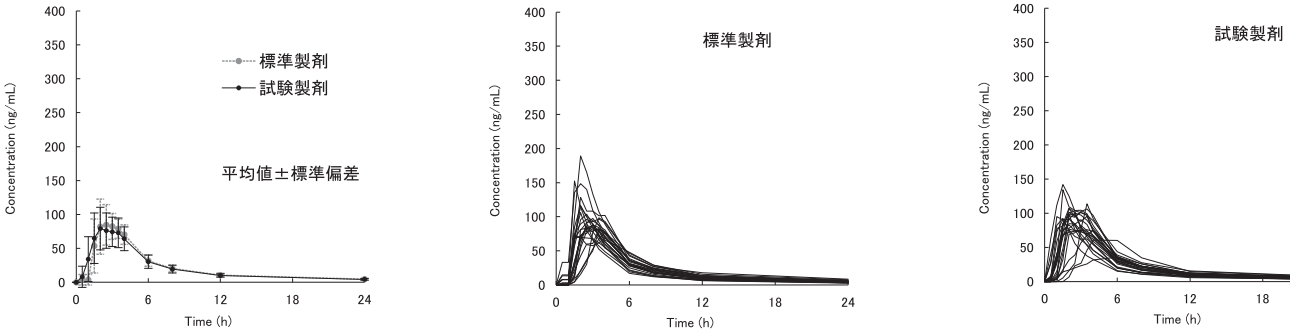


図 2．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ヒドロクロロチアジド濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1．薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

	パラメータ		標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90％信頼区間）
1）ロサルタン	C_{max}，ng/mL		233.5 ± 105.6	267.3 ± 135.1	1.1056（0.9246 ～ 1.3221）
	$AUC_{0\text{-}12h}$，ng·h/mL		422.6 ± 171.0	424.7 ± 150.5	1.0174（0.9808 ～ 1.0555）
	（参考資料）	t_{max}，h	1.5 ± 0.8	1.5 ± 1.2	有意差無 a)
		消失半減期，h	2.2 ± 0.4	2.2 ± 0.5	有意差無 a)
2）ヒドロクロロチアジド	C_{max}，ng/mL		101.1 ± 28.7	93.5 ± 21.8	0.9255（0.8396 ～ 1.0202）
	$AUC_{0\text{-}24h}$，ng·h/mL		530.1 ± 93.6	513.0 ± 94.6	0.9655（0.9292 ～ 1.0032）
	（参考資料）	t_{max}，h	2.60 ± 0.74	2.54 ± 1.07	有意差無 a)
		消失半減期，h	8.13 ± 1.19	8.02 ± 1.38	有意差無 a)

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5％）

無断転載禁止

溶出試験

溶出挙動の比較結果：

ロサルタンカリウム；以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した．（生物学的同等性の判定基準）

ヒドロクロロチアジド；以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した．（参考資料）

1）ロサルタンカリウム

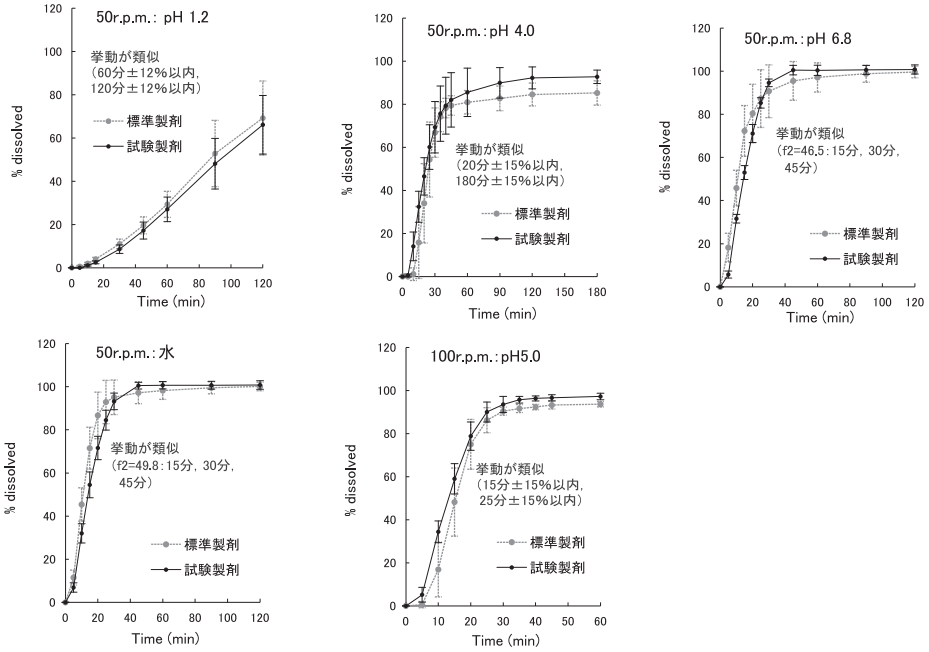


図 1．標準製剤，試験製剤のロサルタンカリウムの溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法．図中の％は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた．

2）ヒドロクロロチアジド

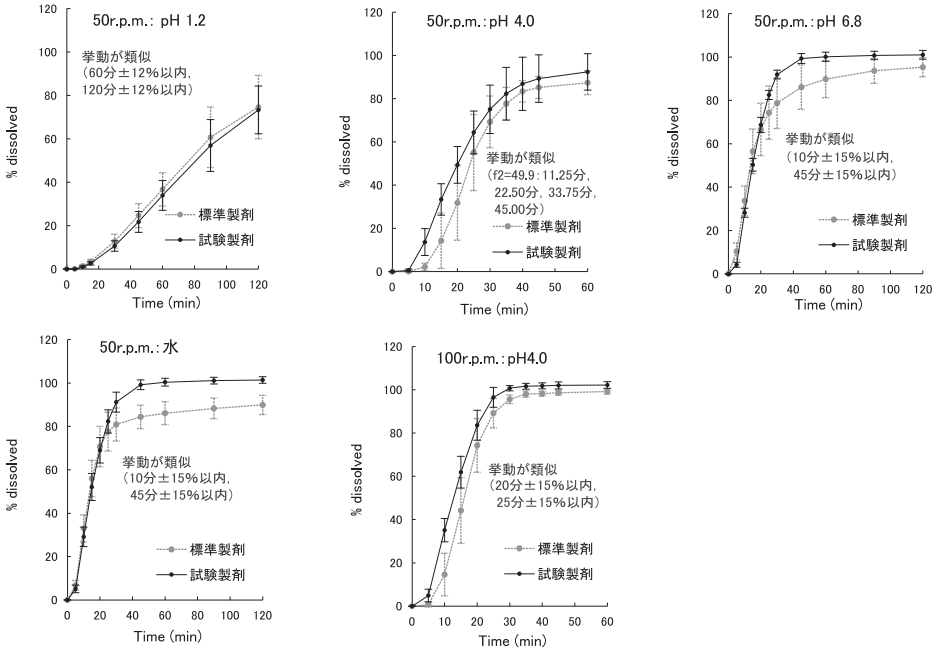


図 2．標準製剤，試験製剤のヒドロクロロチアジドの溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法．図中の％は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた．

規格

第 16 改正日本薬局方第 2 追補に定められた溶出規格に準じる．

ロサルタンカリウム：30 分 85%以上（回転バスケット法，100 rpm，水 900 mL）

ヒドロクロロチアジド：45 分 80%以上（回転バスケット法，100 rpm，水 900 mL）

無断転載禁止

ロサルヒド配合錠 LD「モチダ」

製造販売元：持田製薬株式会社
製造販売承認年月日：2014 年 2 月 14 日

有効成分：ロサルタンカリウム 50 mg，ヒドロクロロチアジド 12.5 mg　　剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：プレミネント配合錠 LD（MSD 株式会社）　　剤形：フィルムコーティング錠　　ロット番号：4MN96H

添加剤

ロサルヒド配合錠 LD「モチダ」1 錠中 a)	結晶セルロース，乳糖水和物，部分アルファー化デンプン，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，ヒドロキシプロピルセルロース，酸化チタン，カルナウバロウ
プレミネント配合錠 LD 1 錠中 b)	結晶セルロース，乳糖水和物，部分アルファー化デンプン，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，ヒドロキシプロピルセルロース，酸化チタン，カルナウバロウ

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験

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

ヒト試験　標準製剤，試験製剤，各 1 錠を 46 名の健康成人男性に絶食投与した．

1）血漿中ロサルタン濃度を測定

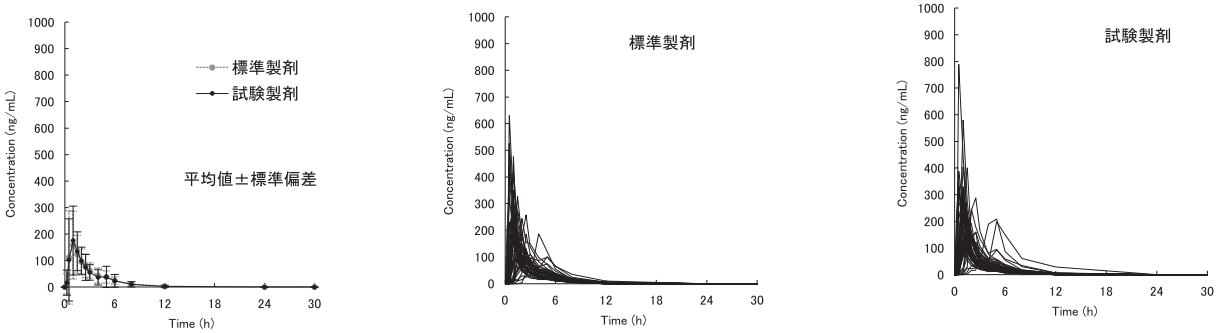


図 1．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ロサルタン濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

2）血漿中ヒドロクロロチアジド濃度を測定

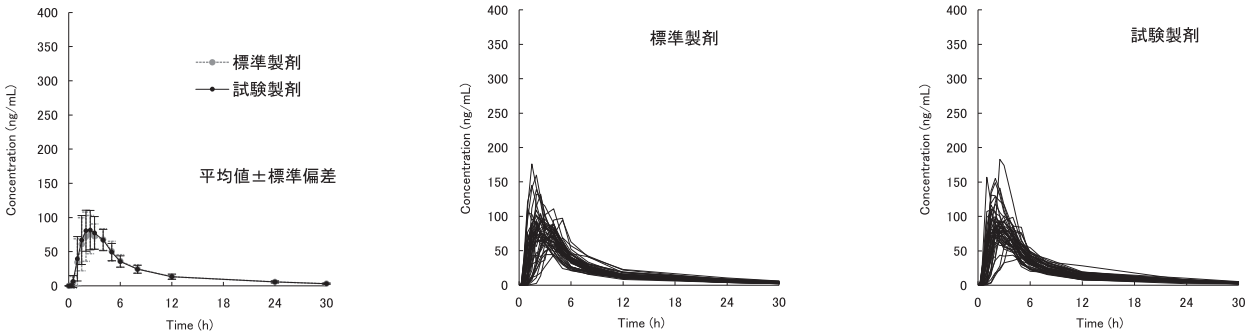


図 2．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ヒドロクロロチアジド濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1．薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

	パラメータ		標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90％信頼区間）
1）ロサルタン	C_{max}，ng/mL		247.90 ± 132.80	248.78 ± 127.84	1.0328（0.9164 ～ 1.1641）
	$AUC_{0\text{-}30h}$，ng·h/mL		488.43 ± 149.85	488.80 ± 169.26	0.94（0.84 ～ 1.05）
	（参考資料）	t_{max}，h	1.6 ± 1.1	1.5 ± 1.1	有意差無 a)
		消失半減期，h	1.9 ± 0.3	1.9 ± 0.4	有意差無 a)
2）ヒドロクロロチアジド	C_{max}，ng/mL		92.47 ± 26.72	94.30 ± 28.00	1.0176（0.9639 ～ 1.0743）
	$AUC_{0\text{-}30h}$，ng·h/mL		592.63 ± 107.58	605.67 ± 107.13	1.00（0.90 ～ 1.11）
	（参考資料）	t_{max}，h	2.7 ± 1.1	2.4 ± 0.9	有意差無 a)
		消失半減期，h	8.8 ± 1.2	8.6 ± 1.3	有意差無 a)

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5％）

無断転載禁止

溶出試験（参考資料）

溶出挙動の比較結果：

ロサルタンカリウム；両製剤の溶出挙動は試験液 pH 1.2，pH 4.0（50 r.p.m.），pH 6.8 及び水については類似しているが，試験液 pH 4.0（100 r.p.m.）については類似していないと判断した．

ヒドロクロロチアジド；両製剤の溶出挙動は試験液 pH 1.2，pH 6.8，水及び pH 4.0（100 r.p.m.）については類似しているが，試験液 pH 4.0（50 r.p.m.）については類似していないと判断した．

1）ロサルタンカリウム

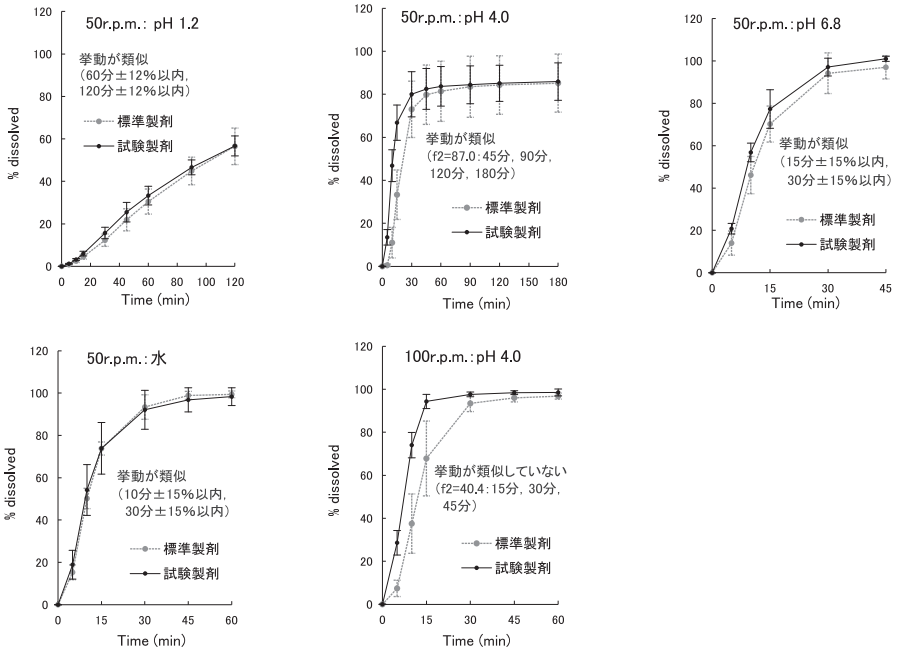


図 1．標準製剤，試験製剤のロサルタンカリウムの溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法．図中の％は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた．

2）ヒドロクロロチアジド

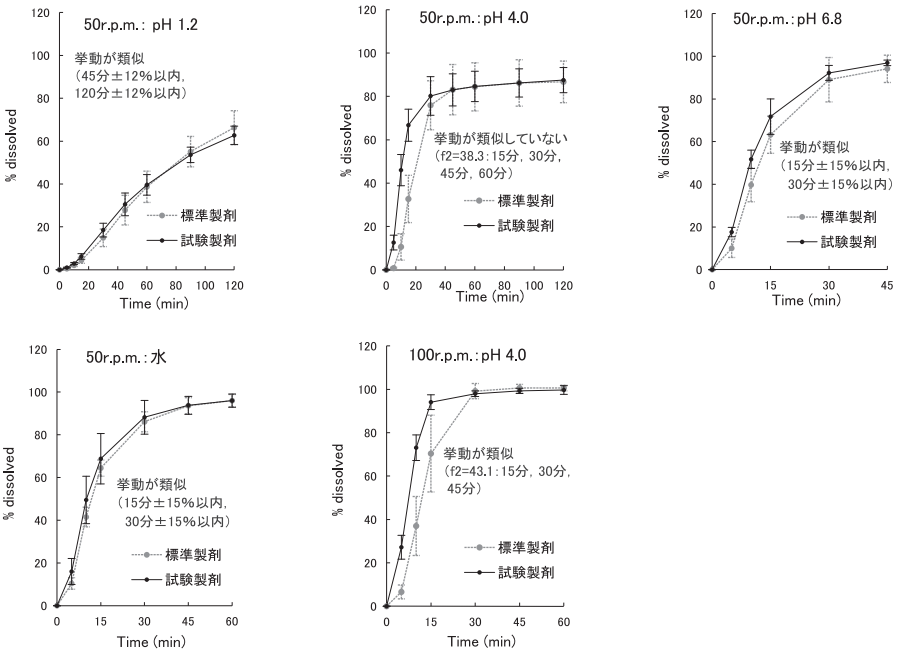


図 2．標準製剤，試験製剤のヒドロクロロチアジドの溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法．図中の％は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた．

規格

第 16 改正日本薬局方第 2 追補に定められた溶出規格に準じる．

ロサルタンカリウム：30 分 85％以上（回転バスケット法，100 rpm，水 900 mL）

ヒドロクロロチアジド：45 分 80％以上（回転バスケット法，100 rpm，水 900 mL）

無断転載禁止

ロサルヒド配合錠 LD「YD」

製造販売元：株式会社陽進堂
製造販売承認年月日：2014 年 2 月 14 日

有効成分：ロサルタンカリウム 50 mg，ヒドロクロロチアジド 12.5 mg　　剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：プレミネント配合錠 LD（MSD 株式会社）　　剤形：フィルムコーティング錠　　ロット番号：4MMC5M

添加剤

ロサルヒド配合錠 LD「YD」1 錠中 a)	乳糖水和物，セルロース，部分アルファー化デンプン，無水ケイ酸，ステアリン酸マグネシウム，ヒドロキシプロピルセルロース，酸化チタン，ヒプロメロース，タルク，カルナウバロウ
プレミネント配合錠 LD 1 錠中 b)	結晶セルロース，乳糖水和物，部分アルファー化デンプン，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，ヒドロキシプロピルセルロース，酸化チタン，カルナウバロウ

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：標準製剤と比較したとき，C_{max} 及び AUC の対数値の平均値の差の 90％信頼区間が許容域内（0.80～1.25）．ただし，ロサルタンの C_{max} については，試験例数 20 名以上で行った結果，対数値の平均値の差が許容域内（0.90～1.11）で溶出挙動が類似している．

ヒト試験

1）標準製剤，試験製剤，各 1 錠を 29 名の健康成人男性に絶食投与し，血漿中ロサルタン濃度を測定

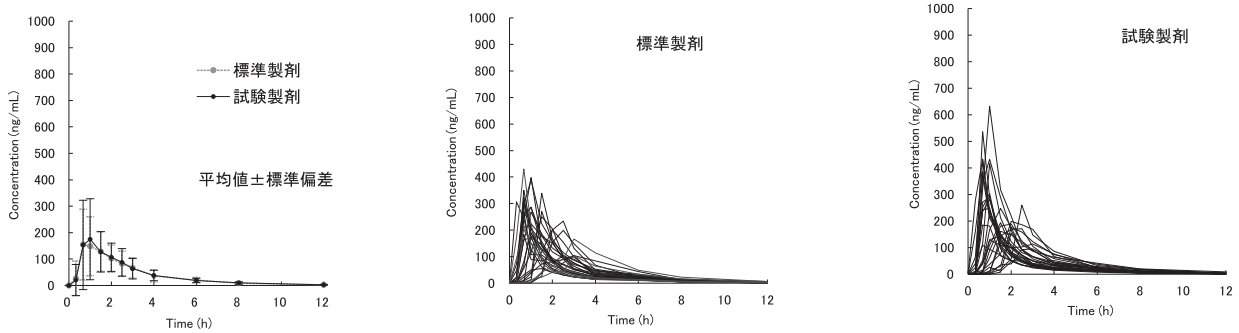


図 1．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ロサルタン濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

2）標準製剤，試験製剤，各 1 錠を 12 名の健康成人男性に絶食投与し，血漿中ヒドロクロロチアジド濃度を測定

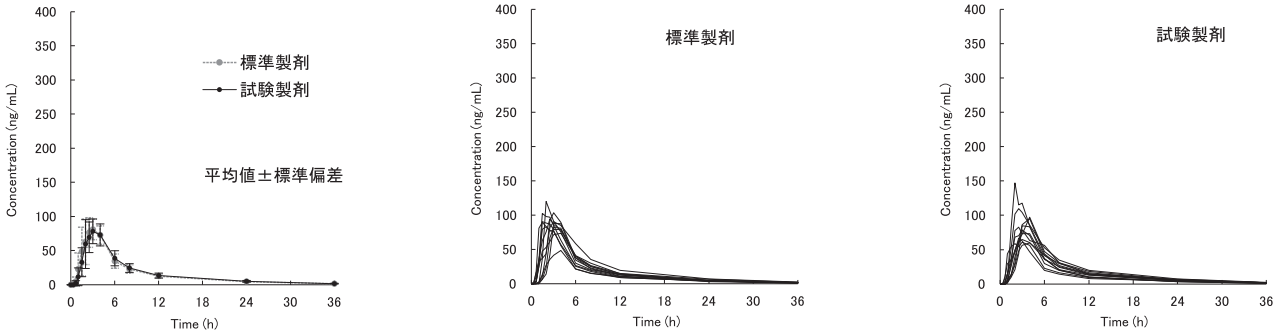


図 2．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ヒドロクロロチアジド濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1．薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

	パラメータ		標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90％信頼区間）
1）ロサルタン	C_{max}，ng/mL		249.96 ± 86.65	261.35 ± 140.71	0.9692（0.7949 ～ 1.1818）
	$AUC_{0\text{-}12h}$，ng·h/mL		457.14 ± 99.67	468.08 ± 154.21	1.0012（0.9490 ～ 1.0563）
	（参考資料）	t_{max}，h	1.3 ± 0.9	1.4 ± 0.6	有意差無 a)
		消失半減期，h	2.1 ± 0.3	2.1 ± 0.3	有意差無 a)
2）ヒドロクロロチアジド	C_{max}，ng/mL		88.88 ± 17.50	85.39 ± 24.80	0.9483（0.8437 ～ 1.0658）
	$AUC_{0\text{-}36h}$，ng·h/mL		582.80 ± 99.75	585.10 ± 126.84	0.9973（0.9035 ～ 1.1009）
	（参考資料）	t_{max}，h	2.6 ± 0.9	3.0 ± 0.7	有意差無 a)
		消失半減期，h	7.9 ± 0.7	7.9 ± 0.6	有意差無 a)

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5％）

無断転載禁止

溶出試験

溶出挙動の比較結果：

ロサルタンカリウム；以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した．（生物学的同等性の判定基準）

ヒドロクロロチアジド；以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した．（参考資料）

1）ロサルタンカリウム

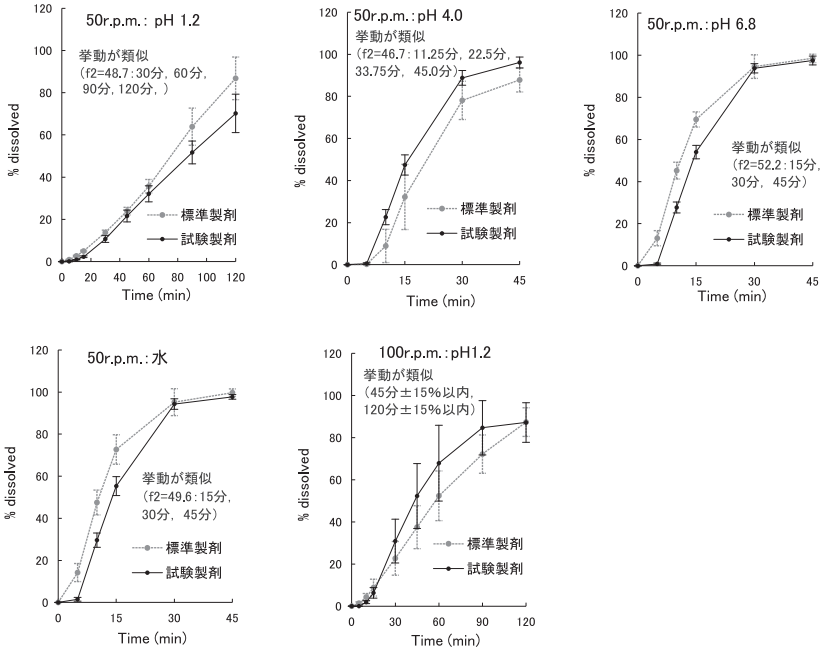


図 1．標準製剤，試験製剤のロサルタンカリウムの溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法．図中の％は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた．

2）ヒドロクロロチアジド

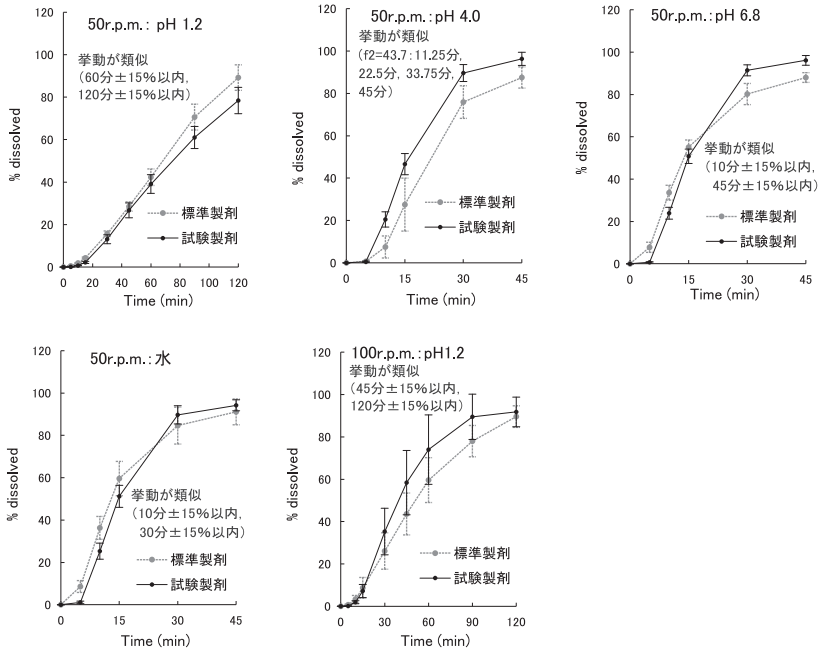


図 2．標準製剤，試験製剤のヒドロクロロチアジドの溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法．図中の％は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差．f2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた．

規格

第 16 改正日本薬局方第 2 追補に定められた溶出規格に準じる．

ロサルタンカリウム：30 分 85％以上（回転バスケット法，100 rpm，水 900 mL）

ヒドロクロロチアジド：45 分 80％以上（回転バスケット法，100 rpm，水 900 mL）

無断転載禁止

ジェネリック研究　投稿規定

2014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.

・利益相反(COI)の開示

投稿にあたっては, 当学会の利益相反マネジメント規程に準拠し, 全ての共著者の利益相反に関して, その有無を論文本文の末尾に明記する. 利益相反のある場合には, 関係した企業・団体名を明記する. 研究実施や原稿作成などの過程で, 特定の企業の直接的・間接的な経済的支援を受けた場合は, 論文内にその旨を記すこと.

例) 利益相反なし.

利益相反あり. 本研究に関する費用は株式会社○○が負担した.

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9巻第1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 2014

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.

– Disclosure of Conflict of Interests (COI)

In accordance with this Society's Rules on Managing Conflict of Interests, all papers submitted shall carry a declaration at the end of the main text, stating whether or not any of the coauthors has a conflict of interests. If there is a conflict of interests, the name of the company or organization in question shall be stated. If any financial assistance, whether direct or indirect, was received from a specific company in the process of conducting the research or preparing the manuscript, this fact shall be stated in the paper.

Example: No conflict of interests.

Conflict of interests. This study was funded by ○○ Co., Ltd.

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 9, number 1. 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８巻　第２号

2014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
定価：本体1,500円（税別）

無断転載禁止

必要充分な
情報の提供

徹底した
品質管理

安定した
製品の供給

安心と信頼のジェネリック医薬品。

妥協を許さない徹底した品質管理のもと、
さらに有効性と安全性の高い医薬品の製造、必要充分な
情報提供、常に安定した製品供給を、高水準で実現しています。

辰巳化学株式会社

〒921-8164　石川県金沢市久安3丁目406番地
TEL.076-247-1231㈹　FAX.076-247-1329

営業所　札幌・仙台・東京・名古屋
大阪・北九州

事業所　松任第一工場　石川県白山市上安田町236番地
発送センター　石川県白山市上安田町236番地
第一研究所　石川県白山市福留町233番1

医薬品情報はこちら >>> http://www.tatsumi-kagaku.com

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MR数などをまとめています
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
＊2014年現在アムロジピン・プランルカスト・ツロブテロール・ラタノプロスト・
ラベプラゾール・ジクロフェナクナトリウム・タムスロシン塩酸塩OD錠を掲載

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/

takata
Pharmaceutical

患者さんのために
もっと飲みやすく、
ずっと使いやすく。

高田製薬イメージキャラクター タカちゃんファミリー
高田製薬がある埼玉県は、オオタカの生息地。
その「タカ」から「高田製薬」を連想してもらえるよう
タカの家族をイメージキャラクターにしました。

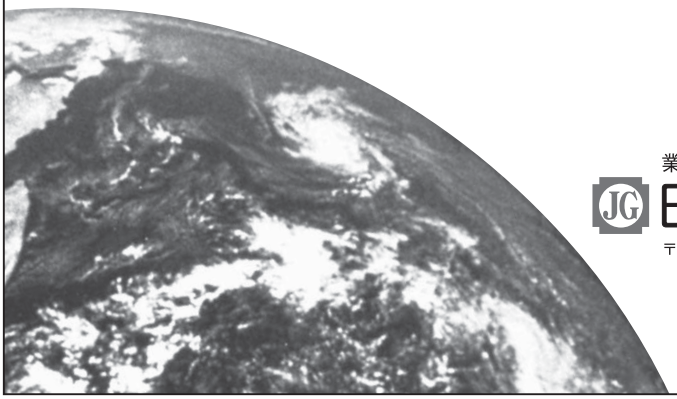
私たち高田製薬は常に患者様の服薬アドヒアランス向上、
医療従事者の使用利便性向上、また、医療過誤リスクの
低減などの高付加価値を有する医薬品開発を目指しています。
私たちがつねに大切にしていること、それは「信頼」です。
長年培ったノウハウと、時代を見越したオリジナリティあふれる製品で、
これからも人びとの健康に貢献してまいります。

―― 人びとの健康を願って ――
高田製薬株式会社
www.takata-seiyaku.co.jp

2014年10月作成

日本の医療環境の発展に
日本ジェネリックは躍進。

心身ともに優しい社会の実現へ大きく貢献する日本ジェネリック。
北から南まで日本全国を結び合う、正規医薬品卸を通じて、
様々な医療シーンでお役に立っています。
患者さまの経済的な負担を低減し、さらには国の医療費抑制を社会的使命として、
いま、ジェネリック医薬品は高い信頼をいただいています。



業界最大手　日本調剤株式会社100%出資のグループ会社です。
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

製品の詳細、使用に関してのご質問は
www.nihon-generic.co.jp
お客様相談室 0120-893-170

進めています、「飲みやすさ」という価値創造

三和化学研究所は、独自の製剤技術を活かし、
形状、大きさ、味など、みなさまのニーズにお応えできる
「飲みやすいくすり」の開発を進めています。

スルホニルウレア系経口血糖降下剤　薬価基準収載

グリメピリド錠0.5mg「三和」
グリメピリド錠1mg「三和」
グリメピリド錠3mg「三和」

日本薬局方 グリメピリド錠　GLIMEPIRIDE

●劇薬、処方せん医薬品注)

注）注意ー医師等の処方せんにより使用すること

持続性Ca拮抗剤（高血圧・狭心症治療剤）　薬価基準収載

ニフェランタンCR錠10・20・40

（ニフェジピン製剤）　NIFELANTERN®CR

●劇薬、処方せん医薬品注)

注）注意ー医師等の処方せんにより使用すること

解熱鎮痛剤　薬価基準収載

コカール®錠200mg

（アセトアミノフェン錠）　COCARL® TAB.200

解熱鎮痛剤　薬価基準収載

コカール®ドライシロップ40%

（アセトアミノフェンドライシロップ）　COCARL® DRY SYRUP

●劇薬（分包剤：劇薬除外）

小児用解熱鎮痛剤　薬価基準収載

コカール®小児用ドライシロップ20%

（アセトアミノフェンドライシロップ）　COCARL® DRY SYRUP 20% FOR PEDIATRIC USE

●劇薬（分包剤：劇薬除外）

徐放性気道潤滑去痰剤　薬価基準収載

アンブロキソール塩酸塩徐放OD錠45mg「ZE」

（アンブロキソール塩酸塩徐放性口腔内崩壊錠）　AMBROXOL HYDROCHLORIDE

新発売

高カリウム血症改善剤　薬価基準収載

アーガメイト®20%ゼリー25g

（ポリスチレンスルホン酸カルシウムゼリー）　ARGAMATE®

高カリウム血症改善剤　薬価基準収載

アーガメイト®89.29%顆粒5.6g

（ポリスチレンスルホン酸カルシウム顆粒）　ARGAMATE®

高リン血症治療剤　薬価基準収載

沈降炭酸カルシウム錠250mg・500mg「三和」

日本薬局方 沈降炭酸カルシウム錠　PRECIPITATED CALCIUM CARBONATE

プロスタグランジンF2α誘導体　緑内障・高眼圧症治療剤　薬価基準収載

ラタノプロスト点眼液0.005%「三和」

（ラタノプロスト点眼液）　LATANOPROST

●処方せん医薬品注)

注）注意ー医師等の処方せんにより使用すること

定量噴霧式鼻過敏症治療剤　薬価基準収載

ファビ®点鼻液50μg28・56噴霧用

（フルチカゾンプロピオン酸エステル点鼻液）　PHAVI®

不整脈治療剤　薬価基準収載

ピルジカイニド塩酸塩錠25・50mg「三和」

（ピルシカイニド塩酸塩錠）　PILSICAINIDE HYDROCHLORIDE

●劇薬、処方せん医薬品注)

注）注意ー医師等の処方せんにより使用すること

高アンモニア血症用剤・生理的腸管機能改善剤　薬価基準収載

ラグノス®ゼリー分包16.05g

（ラクツロース製剤）　LAGNOS®

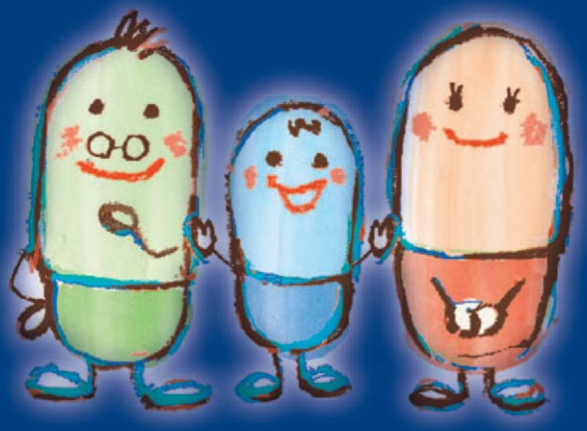
●警告、禁忌、効能・効果、用法、用量、使用上の注意につきましては、添付文書をご覧ください。

株式会社 三和化学研究所
本社／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：月ー金 9:00ー17:00(祝日は除く)

2014年6月作成

日本ジェネリック医薬品学会
第9回学術大会

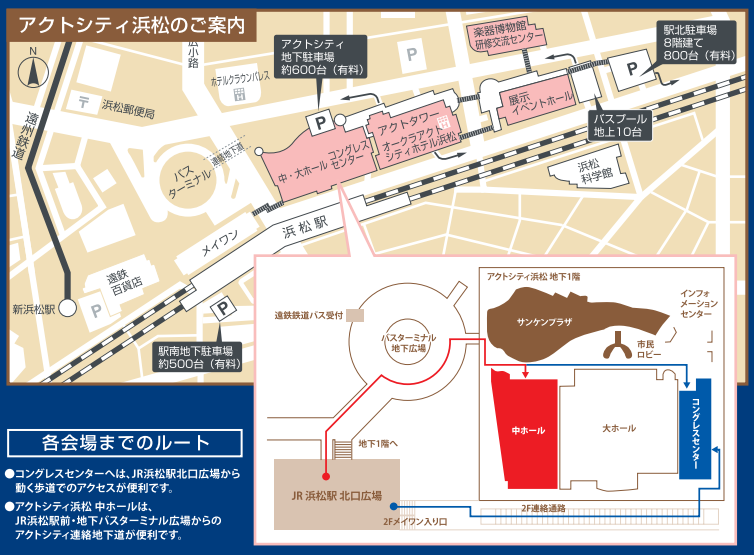


テーマ
ジェネリック・バイオシミラーの
さらなる使用促進への挑戦

会　期　2015年6月13日(土)～14日(日)

会　場　アクトシティ浜松(静岡県浜松市)

大会長　川上 純一 (浜松医科大学医学部附属病院薬剤部 教授・薬剤部長)



各会場までのルート

- コングレスセンターへは、JR浜松駅北口広場から動く歩道でのアクセスが便利です。
- アクトシティ浜松 中ホールは、JR浜松駅前・地下バスターミナル広場からのアクトシティ連絡地下道が便利です。

本学術大会では会期中に研修シール(研修認定薬剤師制度研修シール)を交付いたします。

参加申込受付期間:2015年1月20日(火)～5月11日(月)/一般演題募集期間:2015年1月20日(火)～5月11日(月)
ホームページ受付先 ： http://www.ge-academy.org/seminnar2015_info.html

参加費

	正会員	非会員 (システム会員、賛助会員含む)	学生
事前申込	5,000円	8,000円	1,000円
当日申込	7,000円	10,000円	2,000円
懇親会費	5,000円		

申込先

日本ジェネリック医薬品学会第9回学術大会事務局
クリックトライ内
〒113-0033 東京都文京区本郷3-37-3 富士見ビル401
TEL:03-5840-8528 FAX:03-5684-1022
E-mail:jge9@clicktry.jp
URL:http://www.ge-academy.org

ジェネリック研究　第八巻　第二号©
二〇一四年　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
定価：本体一五〇〇円（税別）

あなたが選ぶ ジェネリック

創造をチカラに、世界への挑戦。
NICHI-IKO 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