第９巻　第１号　2015年６月５日発行

ISSN 1881-9117

# ジェネリック研究

Volume 9

Number 1　2015

Japanese Journal of Generic Medicines

〔総　説〕

**日本におけるバイオ後続品の開発状況と承認審査……柳原 玲子**

〔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

**テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤**

日本ジェネリック医薬品学会

Japan Society of Generic Medicines

NICHI-IKO

# 創造をチカラに、
# 世界への挑戦

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

# ジェネリック研究

第９巻　第１号　2015年

（日本ジェネリック医薬品学会機関誌）


## 目　次


〔巻　　頭　　言〕　　川上 純一　　3

〔総　　説〕

日本におけるバイオ後続品の開発状況と承認審査　　柳原 玲子　　5

〔一　般　論　文〕

ヘリコバクター・ピロリに対する治療薬剤をジェネリック医薬品で調剤した場合の医療費削減効果
小松 正典，小松 桐子，江川 由貴，田中 典子，山口 直子，
中村 道代，泊口 豊，百原 譲治，福森 淳，寺脇 康文　　19

〔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
テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤　　24

投稿規定　　62

Japanese Journal of Generic Medicines
Vol.9, No.1 2015
(Japan Society of Generic Medicines)

CONTENTS

〔Foreword〕 J.Kawakami 3

〔Review Article〕

Development Status and Approval Review of Biosimilar Products in Japan R.Yanagihara 5

〔General Papers〕

Healthcare Cost Reduction Using Generic Drugs in the Triple-Drug Therapy Against *Helicobacter Pylori* Infection
M.Komatsu, K.Komatsu, Y.Egawa, N.Tanaka, N.Yamaguchi, M.Nakamura, Y.Tomariguchi, J.Momohara, M.Fukumori, Y.Terawaki 19

〔Addendum〕

Data Set on Bioequivalence Studies of Generic Products
Compounding Agent of Tegafur, Gimeracil, Oteracil potassium 24

Rules for Contributions 62

© Copyright, 2015 by Japan Society of Generic Medicines

# 巻 頭 言

## 日本ジェネリック医薬品学会 第 9 回学術大会にあたって

日本ジェネリック医薬品学会では，第 9 回学術大会を 2015 年 6 月 13-14 日に浜松において開催いたします．テーマは「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」といたしました．ジェネリック医薬品のみならず「バイオシミラー」にも焦点を当てたいと考えました．それらの使用促進に向けては，これからも建設的に議論すべき内容や課題があることを「挑戦」という表現で表しております．また，学会名称は「日本ジェネリック医薬品学会」ですが，ジェネリックは議論の切り口であり，本質的には幅広く医薬品や医薬政策について全般的に議論できるような場（医薬政策学会 , society for pharmaceutical policy and management）をイメージしてプログラムを考えております．

特別講演は，厚生労働省医政局経済課長の城克文先生と，東京山手メディカルセンター院長で中央社会保険医療協議会委員の万代恭嗣先生にお願いしております．パネルディスカッション（モデレータ：川上純一）では，厚生労働省保険局医療課薬剤管理官の中井清人先生より基調講演をいただいた後に，日本薬剤師会会長の山本信夫先生，日本病院薬剤師会の北田光一先生および万代恭嗣先生にもご登壇をいただいて，地域医療や病院診療における医薬品使用や薬剤師の役割等について意見交換したいと考えております．教育講演には，日本医学会利益相反委員会委員長も務められている曽根三郎先生に「臨床研究の倫理と COI 管理」をお話しいただきます．シンポジウムは「ジェネリック医薬品の新たなロードマップ」「ジェネリック薬を活かした地域連携の推進を目指して」「バイオシミラーの開発と使用促進にむけて」「製剤の品質と医薬品選択」の 4 企画で，医薬研究者に加えて行政・医療団体・製薬企業等の関係者にも多くご登壇いただく予定です．品質情報検討会の活動報告，一般演題，ランチョンセミナー 5 企画，企業展示等も準備しております．

一般の方々を対象に市民公開講座「みんなで築く , 私たち静岡県の地域医療」も企画しております．静岡の医師・薬剤師・訪問看護師が県民の方々と一緒に，地域包括ケアシステムの時代に合った医療のあり方や住民の関わり方について考える内容です．静岡県や浜松市は健康寿命が日本で 1-2 番目に長い地域でもあり，地方開催らしい地域指向型の企画を考えております．

本大会に際しましては , 以下の数多くの行政機関や医療関係団体より後援をいただいております : 厚生労働省，日本医師会，日本薬剤師会，日本病院薬剤師会，日本保険薬局協会，全国健康保険協会，健康保険組合連合会，静岡県薬剤師会，静岡県病院薬剤師会，浜松市医師会，浜松市薬剤師会．多くの製薬・医療関連企業からも様々な協賛をいただいております．日本ジェネリック医薬品学会及び本大会事務局や運営スタッフなど大勢の方にお手伝いをいただきまして本大会は開催いたします．お世話になっております皆様に心より御礼を申し上げますとともに，当日には多くの方々にご来場いただきますことを心よりお待ち申し上げます．

2015 年 5 月

日本ジェネリック医薬品学会理事
浜松医科大学教授・医学部附属病院薬剤部長
川　上　純　一


無断転載禁止

## 日本ジェネリック医薬品学会　役員一覧

（2015 年 6 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 | 一般社団法人日本病院薬剤師会副会長 |
| 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 | 昭和大学統括薬剤部長・病院薬剤学講座教授 |
| | 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参与 |
| | 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<br>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 |

〔総　　説〕

# 日本におけるバイオ後続品の開発状況と承認審査

## Development Status and Approval Review of Biosimilar Products in Japan

柳原 玲子　Reiko Yanagihara

医薬品医療機器総合機構規格基準部医薬品基準課

**Summary**：A biosimilar is a medical product which is comparable to a biopharmaceutical product which has already been authorized (the reference product) with respect to quality, clinical safety and efficacy. Ten biosimilar products got marketing authorization in Japan as of April, 2015. Key development concepts of biosimilars are described in 'Guideline for the Quality, Safety and Efficacy Assurance of Follow-on Biologics' (*PFSB/ELD Notification No. 0304007/March 4, 2009*). Comparability between the proposed biosimilar product and the reference product should be evaluated in a stepwise manner by conducting structural and functional characterization, non-clinical studies, comparative pharmacokinetic studies and comparative efficacy studies. Clinical development strategy for a biosimilar will depend on the available information on the reference product, (e.g. the availability of the clinically relevant PD marker), and the residual uncertainties after analytical and non-clinical studies. Biosimilar development will be further accelerated along with the expiration of re-examination period of many biopharmaceuticals. It is expected that the principle of biosimilar development will be updated as the technology advances and the results of the post-marketing surveillance for approved products are accumulated.

**Key words**：biopharmaceutical(s), biosimilar(s), comparability

**要旨**：バイオ後続品は，既に承認され，製造販売されているバイオ医薬品（先行バイオ医薬品）と同等／同質の品質，安全性及び有効性を有する医薬品である．本邦では 2015 年 4 月現在，10 品目のバイオ後続品が承認されている．本邦におけるバイオ後続品の開発に係る基本的な考え方は，平成 21 年 3 月 4 日付で発出された「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」において示されている．バイオ後続品と先行バイオ医薬品の同等性／同質性は，品質の特性解析，非臨床試験，薬物動態及び有効性の同等性を検証するための臨床試験を段階的に実施し，それらの成績に基づき評価することとされている．バイオ後続品の臨床開発計画は，臨床効果を反映する薬力学マーカーの利用可能性等，入手可能な情報や品質及び非臨床試験のみでは十分に明らかにされ得なかった品質特性の潜在的な差異による影響を考慮して検討する必要がある．今後バイオ医薬品の再審査期間の満了に伴い，ますますバイオ後続品の開発が加速するものと思われるが，それらの承認品目の製造販売後の調査結果が蓄積し，科学技術が進展していくとともに，バイオ後続品の開発に係る考え方についても，随時見直されていくことが期待される．

**キーワード**：バイオ医薬品，バイオ後続品，同等性／同質性

* 〒100-0013 東京都千代田区霞が関 3-3-2 新霞ヶ関ビル
TEL：03-3506-9431　FAX：03-3506-9440
E-mail：yanagihara-reiko@pmda.go.jp

**［筆者略歴］**

・学歴
2002 年 3 月　大阪大学大学院理学研究科博士課程修了

・職歴
2002 年 5 月　米国 Carnegie Institute of Washington/Howard Hughes Medical Institute ポスドク
2003 年 10 月　京都大学大学院医学研究科 特任助手
2009 年 4 月　医薬品医療機器総合機構入職．再生医療製品等審査部にてバイオ医薬品及びバイオ後続品の承認審査，相談業務を担当．2013 年 4 月より主任専門員
2014 年 10 月　医薬品医療機器総合機構規格基準部医薬品基準課主任専門員

・学位
理学博士：大阪大学大学院

・研究分野
分子生物学，細胞生物学



無断転載禁止

## 1. はじめに

本邦においてバイオ後続品の開発指針が平成21年に示されてから6年が経ち，その間7種，10品目のバイオ後続品が承認されている（Table 1）．最も開発が進んでいる欧州では，2015年4月時点で19品目のバイオ後続品が承認され，顆粒球コロニー刺激因子（以下，「G-CSF」）製剤のバイオ後続品については先行バイオ医薬品を大きく上回る売り上げとなっている国もある．バイオ後続品を承認するための法制度の策定や評価指針の発出が遅れていた米国においても，2015年3月に米国初のバイオ後続品としてG-CSF製剤のバイオ後続品が承認され，今後，全世界でバイオ後続品の開発がますます加速していくと思われる．本稿では，バイオ後続品の開発状況と，これまでの承認事例を踏まえて本邦におけるバイオ後続品の承認審査における考え方について紹介し，今後のバイオ後続品の開発や普及に向けた課題について考えたい．

## 2. バイオ後続品とは

本邦において，バイオ後続品とは，国内で新有効成分含有医薬品（以下，「新医薬品」）として承認されたバイオ医薬品（以下，「先行バイオ医薬品」）と同等／同質の医薬品として，異なる製造販売業者により開発される医薬品と定義されている[1)]．バイオ後続品の開発において，「先行バイオ医薬品と同等／同質の医薬品」であることを示すために，どのような試験が実施され，審査において何が評価されているのか説明する前に，まずバイオ医薬品及びバイオ後続品がどのようなものであるのかを説明したい．

### 2-1 バイオ医薬品とは

バイオ医薬品とは，一般に遺伝子，タンパク質，細胞や組織など，生体由来の物質または生物の機能を利用して製造された医薬品を指すが，本稿では，その中でもバイオ後続品の開発対象となるタンパク質，ポリペプチド，それらの誘導体及びそれらを構成成分とする医薬品をバイオ医薬品と呼ぶこととする．これらのバイオ医薬品に該当する医薬品として，例えば，インスリン製剤，インターフェロン製剤，酵素製剤，抗体医薬品などがあげられる．バイオ医薬品の製造工程では，微生物や培養細胞のタンパク質発現系を用いているため，多くの場合，医薬品の有効成分となるタンパク質は糖鎖付加などの翻訳後修飾のパターンが様々に異なる分子，そのほ

Table 1　本邦でこれまでに承認されたバイオ後続品（2015年4月時点）

| バイオ後続品 | | 先行バイオ医薬品 | |
|---|---|---|---|
| 販売名 | 一般的名称 | 販売名 | 一般的名称 |
| ソマトロピンBS皮下注5mg「サンド」，同10mg「サンド」 | ソマトロピン（遺伝子組換え）* | ジェノトロピン® | ソマトロピン（遺伝子組換え） |
| エポエチンアルファBS注750シリンジ「JCR」及びエポエチンアルファBS注750「JCR」他 | エポエチン カッパ（遺伝子組換え）［エポエチンアルファ後続1］ | エスポー注射液750シリンジ及びエスポー注射液750他 | エポエチン アルファ（遺伝子組換え） |
| フィルグラスチムBS注75μgシリンジ「F」他／フィルグラスチムBS注75μgシリンジ「モチダ」他 | フィルグラスチム（遺伝子組換え）［フィルグラスチム後続1］ | グラン®シリンジ75及びグラン®注射液75他 | フィルグラスチム（遺伝子組換え） |
| フィルグラスチムBS注75μgシリンジ「NK」他／フィルグラスチムBS注75μgシリンジ「テバ」他 | フィルグラスチム（遺伝子組換え）［フィルグラスチム後続2］ | | |
| フィルグラスチムBS注75μgシリンジ「サンド」他 | フィルグラスチム（遺伝子組換え）［フィルグラスチム後続3］ | | |
| インフリキシマブBS点滴静注用100mg「NK」／インフリキシマブBS点滴静注用100mg「CTH」 | インフリキシマブ（遺伝子組換え）［インフリキシマブ後続1］ | レミケード®点滴静注用100 | インフリキシマブ（遺伝子組換え） |
| インスリン グラルギンBS注カート「リリー」及びインスリン グラルギンBS注ミリオペン「リリー」 | インスリン グラルギン（遺伝子組換え）［インスリン グラルギン後続1］ | ランタス®注カート，ランタス®注ソロスター® | インスリン グラルギン（遺伝子組換え） |

本邦においては，7種のバイオ後続品が承認され，製造販売されている．このうち3種については2社共同開発品目であるため，品目数としては10品目となる．

* 平成21年3月4日付薬食審査発第0304011号通知「バイオ後続品に係る一般的名称及び販売名の取扱いについて」の改訂前に承認された品目であり，当該通知に従い，先行バイオ医薬品と同一の一般的名称とされ，［××後続1］は付されていない．



無断転載禁止

か，N 末端欠損体，C 末端欠損体，凝集体，酸化体や脱アミド体といった様々な分子種の集合体として得られる．また，培養条件の違いにより糖鎖修飾のパターンが大きく変わる場合があるなど，製造工程の変動が品質特性に影響を与えやすいこともバイオ医薬品の特徴であり，目的とする品質を確保するためには製造工程の管理が重要な要素となる．さらに，複雑な高次構造を取ること，また中には複数の機能ドメインを有するものもあることから，現在利用可能な科学技術をもってしても，その構造特性を十分に明らかにすることは難しい場合も多い．

以上のような特徴があるため，バイオ医薬品については，同一製品における製法変更前後の品質の比較においても，両者の有効成分の同一性を示すことは困難である．したがって，バイオ医薬品について製法変更前後の製品の品質を比較する際は，品質特性の同一性を示すことを目的として評価を行うのではなく，品質特性に高い類似性が認められており，何らかの差異が認められた場合にも，その差異が医薬品の有効性及び安全性に影響を及ぼさないこと，すなわち「同等性／同質性」を確認することを目的として評価が行われる．同等性／同質性評価において必要となる試験の範囲は，製造方法の変更の大きさや，それまでに得られている知識や経験により異なってくる．製法変更前後の製品間で認められた品質特性の差異について，それまでに得られた知見から有効性及び安全性に大きな影響はないと判断できる場合には，品質の同等性／同質性評価のみで十分であろう．一方で，それまでの知見に基づき，認められた品質特性の差異による有効性及び安全性への影響を判断できない場合には，非臨床試験や臨床試験の実施も考慮する必要がある．バイオ医薬品の同等性／同質性評価に関するさらに詳しい考え方については，ICH ガイドライン Q5E[2] に説明されていることから，適宜参照していただきたい．

### 2-2　バイオ後続品とは

バイオ後続品の開発においても，上述したバイオ医薬品の特徴を考慮した上で，先行バイオ医薬品との同等性／同質性を評価することが求められるが，同一製品の製法変更時のように一部の製造工程の変更による品質への影響を評価する場合と異なり，バイオ後続品は独自に開発された製造方法を用いて製造されることから，先行バイオ医薬品と品質特性を比較する際にはより詳細で網羅的な解析が求められる．また，基本的には品質特性解析により特定され得なかった潜在的な差異による有効性及び安全性への影響を評価するために，非臨床試験，臨床試験の実施が求められている．対照製剤と同様の有効性及び安全性が期待されることを示すという目的は，化学合成医薬品の後発品，いわゆるジェネリック医薬品の開発時と同じであるが，バイオ後続品の開発においては，有効成分がある一定の品質の幅を持ったものとして管理されていることや製造工程による品質への影響，解析技術の限界を考慮する必要があるため，有効成分を単一の物質として捉えることができ，品質特性の比較により先行品との有効成分の同一性を立証可能とされる化学合成医薬品の後発品とは，開発戦略が大きく異なっている．

### 2-3　バイオ後続品の範囲

バイオ後続品開発において，先行バイオ医薬品と位置づけられる医薬品の範囲は，上述したように遺伝子組換えタンパク質，ポリペプチド及びそれらの誘導体，並びにそれらを構成成分とする医薬品とされている．抗生物質，合成ペプチド，多糖類，ビタミン，細胞の代謝産物，核酸を有効成分とする医薬品，アレルゲン抽出物，病原微生物を弱毒化・不活化したものや抽出物等を抗原とした従来型のワクチン，細胞または全血もしくは細胞性血液成分（血球成分）は，バイオ後続品開発における先行バイオ医薬品の範囲に含まれない．また，対象となる医薬品は高度に精製され，一連の適切な分析方法を用いて特性解析が可能なものとされている．

### 2-4　バイオ後続品の一般的名称及び販売名

バイオ後続品の一般的名称と販売名の取扱いは，平成 25 年 2 月 14 日付薬食審査発 0214 第 1 号[3] 及び同日付事務連絡[4] において示されている．

バイオ後続品の一般的名称は，平成 18 年 3 月 31 日付医薬食品局長通知[5] 及び同日付薬食審査発第 0331001 号本職通知[6] に基づき定められた名称に加え，［ ］書きで，先行バイオ医薬品の一般的名称の末尾に××後続 1，後続 2 が追加される（Table 2）．後続 1，後続 2 の番号は同一の先行バイオ医薬品に対するバイオ後続品としての承認順を示している．例えば，エスポー注射液 750 シリンジ他のバイオ後続品では，バイオ後続品の国際一般名（INN）で


無断転載禁止

Table 2　バイオ後続品の一般的名称及び販売名

| | 糖タンパク質 | 単純タンパク質 |
|---|---|---|
| 一般的名称 | ○○○（遺伝子組換え）[×××後続1,2,‥] | ○○○（遺伝子組換え）[○○○後続1,2,‥] |
| 販売名 | ×××BS 剤形 含量「会社名」 | |

バイオ後続品の一般的名称及び販売名は，バイオ後続品であることを明示するため，先行バイオ医薬品及びその他のバイオ後続品の名称とは容易に区別できるものとされている．「○○○」は平成 18 年 3 月 31 日付医薬食品局長通知[5] 及び同日付薬食審査発第 0331001 号本職通知[6] に基づき定められた名称，「×××」は先行バイオ医薬品の一般的名称から（遺伝子組換え）を除いたものである．バイオ後続品の一般的名称については，Table 1 参照．

ある「エポエチン　カッパ（遺伝子組換え）」に，先行バイオ医薬品の一般的名称エポエチン　アルファ（遺伝子組換え）から（遺伝子組換え）を除き，後続 1 を［ ］書きで追加したものとなっている（Table 1）．

一方，販売名については，平成 17 年 9 月 22 日付薬食審査発第 0922001 号通知[7] に準じ，先行バイオ医薬品の一般的名称 + BS，剤形，含量及び会社名を付すことを原則とされている．

## 3．バイオ後続品の国内外における規制状況

### 3-1　海外における開発状況

バイオ後続品の開発に対して，最も早くその評価指針を発出したのは欧州規制当局である EMA である．EMA は 2005 年～2006 年にかけてバイオ後続品に関する一般原則を示すガイドライン，品質に関する要求事項を示すガイドライン，非臨床及び臨床評価に関する要求事項を示すガイドラインを発出し，2014 年にこれらの改正ガイドライン[8-10] を発出している．このほか，G-CSF，エリスロポエチン等，品目毎の開発指針を示すガイドラインが発出されている[11]．欧州においては 2015 年 4 月時点で 19 品目のバイオ後続品が承認されている．なお，欧州では，低分子ヘパリンがバイオ後続品の開発対象となっており，後発品として取扱われている本邦とは取扱いが異なっている．

米国におけるバイオ後続品に関する基本的な評価方針は，2012 年に発出されたガイダンス案において示された．当該ガイダンスは本年 4 月 28 日付で最終化されたところである[12]．このほか，2013 年には臨床薬理試験に関するガイダンス案[12] が発出されている．また，2015 年 3 月に米国で初めてのバイオ後続品として G-CSF 製剤のバイオ後続品（ZARXIO™ Injection, Sandoz Inc.）が承認されている．

欧米以外では，カナダ，韓国，オーストラリア，ブラジル，インド，中国，メキシコ，ナイジェリア等，これまでに多くの国がバイオ後続品に関するガイドラインを発出している．

現在，国際的に調和されたガイドラインはないが，バイオ後続品の開発に係る基本方針について，少なくとも日米欧で大きな考え方の違いはないと考える．

### 3-2　日本における開発状況

本邦においては，これまでに 7 種，10 品目のバイオ後続品が承認されており，その内訳は，ヒト成長ホルモン製剤であるソマトロピン，エリスロポエチン製剤，G-CSF 製剤，抗 TNF$\alpha$製剤及び持効型溶解インスリンアナログ製剤となっている（Table 1）．医薬品医療機器総合機構におけるバイオ後続品の開発相談の件数は年々増加しており，2015 年 4 月までに 90 件近い相談が実施されている．最近の傾向として，抗体医薬品のバイオ後続品，グローバル開発品目に関する相談が多くなっていることが挙げられる．

本邦におけるバイオ後続品の開発及び評価に関する基本的な考え方は，「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」（平成 21 年 3 月 4 日付薬食審査発第 0304007 号）（以下，「指針」）[1] において示されている．この指針に示される考え方は，その後 2 回にわたって発出された質疑応答集において補足説明されている[13,14]．また，指針発出時に募集したパブリックコメントに対する回答（「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」（案）に関する意見募集に対して寄せられた御意見について（平成 21 年 3 月 4 日　厚生労働省医薬食品局審査管理課））[15] においても，指針における考え方が説明されているので，適宜参照されたい．


無断転載禁止

## 4．バイオ後続品の承認審査

バイオ後続品の製造販売承認申請に必要となる資料のイメージは，Fig. 1のとおりである．バイオ後続品の開発においては，申請製剤について改めて医薬品として有効性及び安全性を示すことが求められているのではなく，先行バイオ医薬品と同等／同質の医薬品として各適応症に対して使用できることを，根拠データを踏まえて説明することが求められている．したがって，バイオ後続品について非臨床試験及び臨床試験に関する資料は，新医薬品と比較して少なくなると考えられるが，一方で，製造方法については独自に確立し，製品の品質を管理する必要があるため，製造方法及び品質の管理方法に関する資料は新医薬品と同程度に必要となる．

先行バイオ医薬品と開発製剤の同等性／同質性については，上述したように基本的に品質特性解析，非臨床，臨床試験の試験成績に基づき評価することとされている．以下に示す考え方に従い，品質特性解析，非臨床薬理試験，毒性試験，臨床試験を順に実施し，前段階までの評価で十分に評価され得なかった潜在的な差異による影響を，次段階の試験において評価することが可能となるよう開発計画を検討することが基本である．

### 4-1　品質特性解析による評価

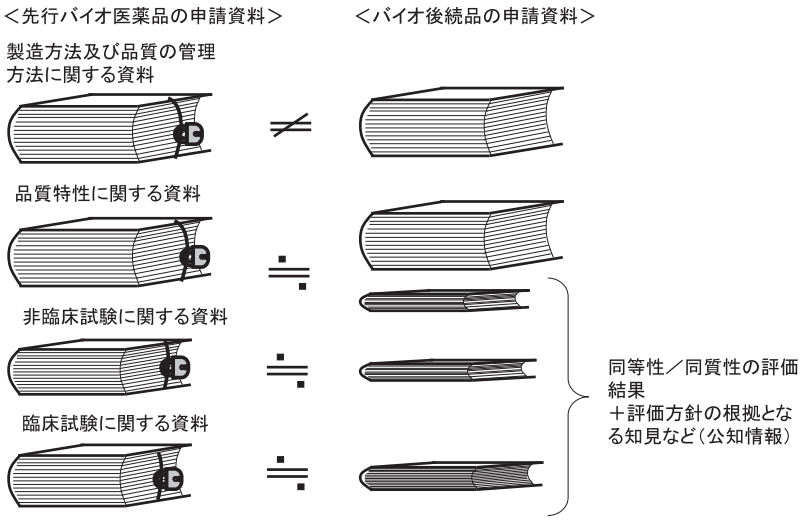
先行バイオ医薬品と開発製剤の品質特性に高い類似性が認められることは，開発製剤をバイオ後続品として開発を進める上で大前提となる．したがって，品質特性に関する同等性評価を行う上では，潜在的な差異を検出するために適切な感度を有する分析方法を用いる必要がある．また，個々の分析手法の特徴も考慮し，可能な場合には特定の品質特性に対して多面的な解析手法を用いて同等性／同質性評価を行うことが望ましい．

構造特性及び機能特性について詳細かつ網羅的な評価を行うためには，タンパク質性製剤の特性として，翻訳後修飾などによる不均一性や高次構造を考慮して，適切な解析手法を選択する必要がある．また複数の機能ドメインを有するタンパク質性製剤については，個々の機能ドメインの生物活性についても評価することも重要である．

抗体医薬品は，高分子量で構造特性の評価がより難しく，複数の機能ドメインを有するタンパク質性製剤の代表であろう．抗体医薬品のバイオ後続品の品質特性の同等性／同質性評価においては，標的タンパク質に対する結合活性や薬理作用に関連した生物活性（中和活性等）のほか，各種 Fcγレセプター及び FcRn に対する結合活性，補体結合活性，ADCC 活性や CDC 活性の評価を実施することを基本的に求めている．主要な薬理作用に ADCC 活性や CDC 活性が寄与していると考えられていない場合であっても，構造特性の潜在的な差異を反映する指標として，これらの生物活性を比較評価することは有用であると考える．

### 4-2　非臨床試験による評価

非臨床試験による同等性評価は，品質特性の同等




山口照英　バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保の観点　Pharm Tech Japan, 2009; 25:1243–1250より改変

Fig. 1　バイオ後続品の製造販売承認申請に必要となる資料（イメージ）


無断転載禁止

性／同質性評価を行った上で，その中で検出し得なかった潜在的な差異を検出するために実施することになる．その目的を踏まえると，一般により感度の高い *in vitro* 薬理試験による評価を行うことが適切な場合が多いが，エリスロポエチン製剤のように *in vitro* の活性と *in vivo* の活性が相関しない場合など，必要に応じて *in vivo* 薬理試験の実施を考慮する．

毒性試験については，品質特性解析による不純物を含めた同等性／同質性評価の限界も考慮し，臨床試験の開始までに実施し，非臨床安全性を評価することを求めている．投与量，投与期間等，毒性試験のデザインについては，ICH S6 ガイドライン[16]や先行バイオ医薬品の毒性プロファイル，臨床試験の実施期間などを踏まえて検討する．品質特性に何らかの差異が認められ，安全性への影響が不明な場合には，それらの差異による影響を評価可能となるよう毒性試験における評価項目を検討すべきである．実施された反復投与毒性試験の結果や先行バイオ医薬品の有効成分に関する情報に基づき，特に必要と判断される場合を除き，安全性薬理試験，生殖発生毒性試験，遺伝毒性試験，がん原性試験等の実施は求められていない．

### 4-3　臨床試験による評価

臨床試験による同等性評価は，基本的には薬物動態（以下，「PK」）の同等性を検証するための臨床試験，有効性の同等性を検証するための臨床試験を実施することにより行うことが求められる．臨床効果を反映する適切な薬力学（以下，「PD」）マーカーが利用可能な場合には，有効性の同等性を検証するための臨床試験に代えて，PD の同等性を検証するための臨床試験を実施することでもよい．臨床効果を反映する PD マーカーの適切性については，臨床試験の開始前に機構の開発相談を利用して確認することが望ましい．

PK の同等性を検証するための臨床試験については，原則としてクロスオーバー試験により実施するものとされているが，製品の特性により，例えば消失半減期の長い薬剤では並行群間比較試験を計画する方が適切な場合もある．被験者集団については，PK の潜在的な差異を検出するという目的を勘案すれば，均一な背景を有する集団であることが望ましい．可能な場合には健康成人を対象とした試験を計画すべきであるが，薬剤による細胞毒性や抗体産生の可能性等を考慮し，適切な被験者集団を選択する．また，被験者間変動が大きいことが予想される場合には，まず被験者間変動に影響を及ぼしうる要因を可能な限り排除することを検討する必要がある．投与経路については，先行バイオ医薬品が複数の投与経路を有する場合には，原則として投与経路ごとに同等性を検証する必要がある．用量については，原則として先行バイオ医薬品の推奨用量で検討すべきであるものの，妥当性を科学的に説明可能な場合には，先行バイオ医薬品の用量の範囲で，適切な用量を選択することも可能である．同等性許容域については，指針に事前に設定する必要がある旨記載されているが，具体的にどのような許容域を設定すべきであるかについては記載されていない．バイオ後続品を含め，バイオ医薬品について，確立された PK の同等性許容域というものはないが，後発医薬品と先発品の生物学的同等性を評価する際に用いられる評価基準（「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」参照）[17]については受入れ可能と考えている．

上述したように，臨床効果を反映する適切な PD マーカーを利用可能な場合には，PD の同等性評価結果に基づき有効性の同等性を説明することが可能である．既承認品目では，フィルグラスチム後続品及びインスリン　グラルギン後続品がこのケースに該当する．選択した PD マーカーについては，臨床効果を反映するマーカーとして適切であると考えられること，また先行バイオ医薬品との潜在的な差異を検出する上で適切な感度を有すると考えられることを説明する必要がある．PD の同等性を評価する際の統計的な考え方については，ICH ガイドライン E9，Q&A 2[18]に示されるとおりである．また，同等性許容域については，先行バイオ医薬品に関する知見等を踏まえ，先行バイオ医薬品と比較して臨床的に意味のある差異はないと考えられる範囲を設定する．

有効性の同等性を検証するための臨床試験は，原則として先行バイオ医薬品が本邦で有する効能・効果において，本邦における承認用法・用量により実施する必要がある．先行バイオ医薬品との潜在的な差異を検出する上では，可能な限り均一な患者集団を対象として，有効性の同等性を評価することが望ましい．また，同等性を評価するための主要評価項目について，指針では確立されたエンドポイントま


無断転載禁止

たは代替エンドポイントを用いるとされているが，主要評価項目の選択にあたっては，そのエンドポイントが先行バイオ医薬品との同等性を評価する上で適切な感度を有すると考えられるか検討する必要がある．臨床的に確立されたエンドポイントについては，これまでに先行バイオ医薬品に関する試験成績を入手しやすいと考えられるが，一方で潜在的な差異を検出する上での感度という面で適切でない場合もありうる．例えば，新薬として開発される抗悪性腫瘍薬については，生存期間や生存率等を指標として検証試験が実施されているが[19]，バイオ後続品と先行バイオ医薬品の有効性の同等性を検証する上では，奏効率を主要評価項目とすることも受入れ可能と考える．同等性の評価方法及び同等性許容域に関する考え方は，PD の同等性評価時と同様である．

安全性に関しては，特に必要と考えられる場合を除き，PK 及び有効性の同等性を検証するための試験において，安全性を同時に評価するよう計画し，データを取得することでよいとされているが，必要に応じて免疫原性の検討を含む安全性に関する臨床試験の実施を検討することが求められている．また，インスリン製剤や抗リウマチ薬のように長期投与が想定される薬剤については，新薬として開発される場合と同様に，対応する臨床評価ガイドライン[20,21]に従い，長期投与時の安全性及び有効性を評価することが求められる．

### 4-4　製造販売後調査

承認時までに得られる臨床試験の情報は一般に限られていること，またバイオ後続品の免疫原性が先行バイオ医薬品と異なる可能性もあることから，製造販売後に引き続き安全性に係る情報を収集することが求められる．製造販売後調査計画の立案にあたっては，臨床試験を実施しなかった適応も含め，全ての効能・効果における安全性情報を一定数以上収集すること，また先行バイオ医薬品で認められている有害事象に関する情報の収集，免疫原性に起因する有害事象に関する情報収集が求められる．対象となるバイオ後続品の情報を適切に収集するため，安全性情報の調査期間中は，一連の治療期間においてバイオ後続品と先行バイオ医薬品を混用することは避けることとされている．

医薬品の安全性を確保するための取り組みとして，平成 25 年 4 月 1 日以降に製造販売承認申請される新医薬品とバイオ後続品については，開発段階から市販後までの医薬品のリスクを一貫して管理するための文書，「医薬品リスク管理計画」（案）（以下，「RMP」）を提出することが求められており[22]，RMP の策定は医薬品の承認条件となっている．上記の製造販売後調査計画（案）は RMP の医薬品の安全性監視計画の一部として提出され，承認審査における検討を経て，承認後に最終的なものが提出されるが，市販後に新たに有効性及び安全性に関する情報が得られれば，これに基づき見直されることになる．それぞれの医薬品について現時点でどのようなリスクがあり，これに対してどのような安全対策が実施されているかは，医薬品医療機器総合機構の HP にて公表された RMP より把握することができるようになっていることから，バイオ後続品についても，これらの情報が適正使用のために医療関係者により活用されることが望まれる．

### 4-5　効能・効果の外挿

先行バイオ医薬品が複数の効能・効果を取得している場合，再審査期間及び特許期間が満了した全ての効能を取得する必要がある．関連する特許の状況については，バイオ後続品の製造販売業者が，承認申請にあたり確認し，特許に関する係争により承認後の安定供給に支障を来すことがないことを確認しておくことが求められる．

指針において，先行バイオ医薬品が有する複数の効能・効果のうち，ある効能・効果において開発製剤と先行バイオ医薬品の有効性が同等であり，他の効能・効果においても薬理学的に同様の作用が期待できることが説明できるのであれば，臨床試験により先行バイオ医薬品との有効性の同等性を評価していないその他の効能・効果を取得すること（効能・効果の外挿）が可能な場合もあることが説明されている．「他の効能・効果においても薬理学的に同様の作用が期待できること」については，公表文献及び取得済みの試験成績に基づき，以下の点について適切に説明することが求められる．

一つ目のポイントは，外挿しようとする効能・効果における薬剤の作用機序を踏まえ，薬効に寄与すると考えられる生物活性や関連する品質特性についても大きな差異がないことである．二つ目のポイントは，有効性の同等性を検証するための臨床試験における対象患者が，先行バイオ医薬品に関する知見


無断転載禁止

から，安全性及び有効性の潜在的な差異を検出する上で適切な対象集団であると考えられ，当該集団における安全性プロファイルから，外挿しようとする効能・効果における対象患者の安全性プロファイルを十分推測可能と考えられることである．その上で，実施した臨床試験において，先行バイオ医薬品と開発製剤で有効性が同等であることが検証され，安全性プロファイルに臨床試験の実施期間において大きな差異がないことが確認されることが三つ目のポイントとなる．以上の点を踏まえ，臨床試験により有効性の同等性が検証されていない効能・効果を付与することが適切であるか，審査で判断されることになる．

## 5. 本邦におけるバイオ後続品の承認審査

3項で述べたように，本邦においては，これまでに7種，10品目のバイオ後続品が承認されている．現在バイオ後続品の承認審査は，指針に基づいて行われていることから，以下では，指針発出後に開発された5種，8品目のバイオ後続品が，どのような臨床試験成績に基づき評価されたのか概説したい．

### 5-1 フィルグラスチム後続品

本邦においてこれまでに承認された3種のフィルグラスチム後続品は，本邦で承認されたG-CSF製剤，「グラン® シリンジ75」他（協和発酵キリン株式会社）（以下，「グラン®」）を先行バイオ医薬品とするバイオ後続品として開発された．

Table 3にフィルグラスチム後続品について実施された主な臨床試験を示す．グラン®の効能・効果はTable 4に示すとおりである．

グラン®が有する効能・効果は，G-CSFの「好中球数増加作用」または「造血幹細胞の末梢血中への動員作用」のいずれかの薬理作用に基づくものであるとされている．これらの薬理作用は，それぞれ末梢血中の好中球絶対数（以下，「ANC」）及びCD34陽性細胞数（以下，「CD34＋細胞数」）を指標として評価可能であり，いずれも臨床効果を反映するPDマーカーとして確立されていることから，これらのPDマーカーを用いたPDの同等性評価結果に基づき，臨床上の有効性の同等性が確認された．

Table 3に示す臨床試験が実施された結果，グラン®の有する2つの投与経路のいずれにおいてもPKの同等性が検証されたこと，上記のPDマーカーを指標としてPDの同等性が検証されたことより，開発製剤とグラン®の臨床上の有効性の同等性は確認されたと判断されている[23-25]．

開発製剤の安全性については，PK及びPDの同等性評価を行うために実施された健康成人を対象とした臨床試験の結果に加え，乳癌患者を対象とした海外臨床試験（フィルグラスチムBS注「サンド」），乳癌，小細胞肺癌及び非小細胞肺癌を対象とした

Table 3　本邦でこれまでに承認されたフィルグラスチム後続品について実施された主な臨床試験

| | 試験 | 主要目的 | 症例数 |
|---|---|---|---|
| フィルグラスチムBS注75μgシリンジ「F」他／フィルグラスチムBS注75μgシリンジ「モチダ」他 | 国内第Ⅰ相単回皮下投与試験 | PK及び「好中球数増加作用」の同等性評価 | 健康成人男性39例（2剤2期クロスオーバー試験） |
| | 国内第Ⅰ相単回静脈内投与試験 | PKの同等性評価 | 健康成人男性23例（2剤2期クロスオーバー試験） |
| | 国内第Ⅰ相反復皮下投与試験 | 「造血幹細胞の末梢血中への動員作用」の同等性評価 | 健康成人男性36例（2剤2期クロスオーバー試験） |
| | 国内第Ⅲ相試験 | 有効性及び安全性評価．非対照試験であり，有効性の同等性評価を目的としたものではない | 浸潤性乳癌患者104例 |
| フィルグラスチムBS注75μgシリンジ「NK」他／フィルグラスチムBS注75μgシリンジ「テバ」他 | 国内第Ⅰ相単回静脈内投与試験 | 単回静脈内投与時のPKの同等性評価 | 健康成人男性19例（2剤2期クロスオーバー試験） |
| | 国内第Ⅰ相単回皮下投与試験 | 単回皮下投与時のPKの同等性評価 | 健康成人男性28例（150μg投与）（2剤2期クロスオーバー試験） |
| | | 単回皮下投与時のPKの同等性評価 | 健康成人男性29例（300μg投与）（2剤2期クロスオーバー試験） |
| | 国内第Ⅰ相単回皮下投与試験 | 「好中球数増加作用」の同等性評価 | 健康成人男性35例（2剤2期クロスオーバー試験） |
| | 国内第Ⅰ相反復皮下投与試験 | 「造血幹細胞の末梢血中への動員作用」の同等性評価 | 健康成人男性56例（2剤2期クロスオーバー試験） |
| フィルグラスチムBS注75μgシリンジ「サンド」他 | 国内第Ⅰ相単回皮下投与試験 | PK及び「好中球数増加作用」の同等性評価 | 健康成人男性23例（2剤2期クロスオーバー試験） |
| | 国内第Ⅰ相単回静脈内投与試験 | PK及び「好中球増加作用」の評価 | 健康成人男性21例（2剤2期クロスオーバー試験） |
| | 国内第Ⅰ相反復皮下投与試験 | 「造血幹細胞の末梢血中への動員作用」の同等性評価 | 健康成人男性62例（2剤2期クロスオーバー試験） |


無断転載禁止

海外臨床試験（フィルグラスチム BS 注「テバ」／「日本化薬」），乳癌患者を対象とした国内臨床試験（フィルグラスチム BS 注「富士」／「モチダ」）の結果がそれぞれ利用され，評価が行われた．3 種のフィルグラスチム後続品について，いずれもグラン® と比較して，新たに留意すべき安全性上の問題はないと判断されている．製造販売後調査の概要は Table 5 に示すとおりである．グラン® で報告されている主な副作用に加え，開発製剤自身の免疫原性に起因する有害事象については引き続き確認する必要があるとして，薬効低下，過敏症反応等が設定されている．フィルグラスチム BS 注「テバ」／「日本化薬」については，失神及び心筋梗塞が重点調査項目に追加されている．これは，同一の原薬から製造された XM02 の海外臨床試験において因果関係が否定できない重篤な有害事象として失神及び心筋梗塞が各 1 例認められていること，骨髄移植時にグラン® が投与された症例及び末梢血幹細胞動員のためにグラン® が使用された健康成人で失神及び心筋梗塞が各 1 件報告されており，グラン® 投与との明確な因果関係が示されていないことを踏まえ，製造販売後に引き続き発現状況について調査を行うことが適切と考えられたことによる．

以上の検討に基づき，いずれのフィルグラスチム後続品についても，グラン® の有する全ての効能・効果が付与された．なお，造血幹細胞動員・採取を目的としたフィルグラスチム後続品の投与に関して，日本造血細胞移植学会は，投与対象が健康成人であることに鑑み，血縁ドナーにおいて中長期の安全性が確認されてから非血縁ドナーへの投与を行うべきであるとの見解を示し，グラン® と同様の安全性確認の実施を求めている[26]．

Table 4　グラン® の効能・効果

| |
|---|
| 造血幹細胞の末梢血中への動員作用 |
| 造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進 |
| がん化学療法による好中球減少症 |
| ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症の治療に支障を来す好中球減少症 |
| 骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症 |
| 再生不良性貧血に伴う好中球減少症 |
| 先天性・特発性好中球減少症 |

## 5-2　インフリキシマブ後続品

インフリキシマブ BS 点滴静注用 100 mg「NK」及びインフリキシマブ BS 点滴静注用 100 mg「CTH」（以下，「インフリキシマブ BS 点滴静注用 100 mg「NK」／「CTH」」）は，本邦で承認された抗ヒト TNFαモノクローナル抗体製剤，「レミケード® 点滴静注用 100」（田辺三菱製薬株式会社）（以下，「レミケード」）を先行バイオ医薬品とするバイオ後続品として開発された．本剤は，国内外で初めて承認された抗体医薬品のバイオ後続品である．当該品目の承認審査において各国の承認審査で最も問題になったのは，おそらく効能・効果の外挿の可否についてであろう．レミケード及びインフリキシマブ BS 点滴静注用 100 mg「NK」／「CTH」の効能・

Table 5　本邦でこれまでに承認されたフィルグラスチム後続品の製造販売後調査

| | フィルグラスチムBS注75μgシリンジ「F」／「モチダ」他 | | フィルグラスチムBS注75μgシリンジ**「NK」／「テバ」他** | | フィルグラスチムBS注75μgシリンジ「サンド」他 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 使用成績調査 | 特定使用成績調査 | 使用成績調査 | 特定使用成績調査 | 使用成績調査 | 特定使用成績調査 |
| **目的** | 使用実態下における主な副作用の発現状況及び有効性の確認 | 使用実態下における長期使用例における安全性及び有効性の確認 | 安全性，有効性及びその他の適正使用情報の把握 | 長期投与症例における安全性，有効性及びその他の適正使用情報の把握 | 使用実態下における副作用の発生状況，並びに安全性及び有効性に影響を与える要因を把握する | 長期使用実態下における副作用の発生状況，及び有効性を把握する |
| **調査方法** | 中央登録方式 | | | | | |
| **対象患者** | ＜使用成績調査＞<br>• 造血幹細胞の末梢血中への動員<br>• 造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進<br>• がん化学療法による好中球減少症<br>• ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症の治療に支障を来す好中球減少症 | | ＜特定使用成績調査＞<br>• 骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症<br>• 再生不良貧血に伴う好中球減少症<br>• 先天性・特発性好中球減少症 | | | |
| **重点調査項目** | • 造血幹細胞の末梢血中への動員作用：薬効低下，過敏性反応（蕁麻疹，ショック等），腰痛，頭痛，関節痛，発熱<br>• 好中球数増加作用：薬効低下，過敏性反応（蕁麻疹，ショック等），腰痛，発熱，骨痛 | | • 造血幹細胞の末梢血中への動員作用：失神*，心筋梗塞*，薬効低下，過敏性反応（ショック等），腰痛，頭痛，関節痛，発熱<br>• 好中球数増加作用：失神*，心筋梗塞*，薬効低下，過敏性反応（ショック等），骨痛，発熱，腰痛 | | • 造血幹細胞の末梢血中への動員作用：薬効低下，過敏性反応（ショック等），腰痛，頭痛，関節痛<br>• 好中球数増加作用：薬効低下，過敏性反応（ショック等），腰痛，骨痛，発熱 | |

調査実施期間，予定症例数は非公開．

＊本文参照


無断転載禁止

効果はTable 6に示すとおりである．インフリキシマブBS点滴静注用100 mg「NK」／「CTH」は本邦のほか，韓国，欧州，カナダ等でも承認されているが，カナダでは潰瘍性大腸炎及びクローン病の効能・効果は認められておらず，各規制当局で効能・効果の外挿に関する判断が異なっている．

本邦においても，潰瘍性大腸炎及びクローン病の効能・効果の付与は，審査の論点となったが，以下の検討結果を踏まえ，両効能・効果が付与されることとなった[27]．

関節リウマチ，潰瘍性大腸炎及びクローン病においては，炎症部位においてインフリキシマブの標的分子であるTNFαの産生が亢進しており，TNFαが炎症反応及び組織破壊に関与し，病態形成において重要な役割を果たしているとされている．TNFαは膜結合型TNFα及び膜結合型TNFαが酵素により切断されリリースされた可溶性TNFαとして組織において存在しており，いずれも生物学的な活性があるとされている．抗TNFα抗体であるインフリキシマブは，可溶性TNFα及び膜結合型TNFαに対する結合を介してTNFαの生理活性を中和するとともに，膜結合型TNFα発現細胞に対する抗体依存性または補体依存性の細胞傷害作用やアポトーシス誘導作用などにより，臨床効果を発揮するとされている．一方，TNFα阻害剤であるエタネルセプトは関節リウマチに対する有効性はあるが，炎症性腸疾患に対する有効性はなく，*in vitro*で膜結合型TNFαを介した生物活性（ADCC活性，CDC活性，アポトーシス誘導活性）が低いことなどから，炎症性腸疾患に対しては膜結合型TNFαへの結合を介した薬理作用が，より重要な役割を果たしているのではないかと言われている[28]．したがって，現時点では関節リウマチと炎症性腸疾患に対するインフリキシマブの作用機序が異なる可能性は否定できないが，本邦においては，いずれの疾患においてもTNFαが炎症反応及び組織破壊に関与していること，品質特性解析及び非臨床試験においてインフリキシマブBS点滴静注用100 mg「NK」／「CTH」と先行バイオ医薬品の高い類似性が確認されており，膜結合型TNFαを介した生物活性についても両剤で同様の結果が得られていることより，関節リウマチに対する有効性の同等性評価結果に基づき，クローン病及び潰瘍性大腸炎に対しても本剤が先行バイオ医薬品と同等の有効性が期待できると判断されている．

インフリキシマブBS点滴静注用100 mg「NK」／「CTH」について実施された主な臨床試験をTable 7に示す．これらの臨床試験の結果に基づき，PKの

Table 6　レミケード® 点滴静注用100の効能・効果とインフリキシマブBS点滴静注用100 mg「NK」／「CTH」の承認効能・効果

| レミケード® 点滴静注用100 | | インフリキシマブBS点滴静注用100mg「NK」／インフリキシマブBS点滴静注用100mg「CTH」の効能・効果 |
|---|---|---|
| 効能・効果 | 再審査期間 | |
| 既存治療で効果不十分な下記疾患 | | 既存治療で効果不十分な下記疾患 |
| 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） | 満了 | 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） |
| ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎 | 平成29年1月まで | ― |
| 尋常性乾癬，関節症性乾癬，濾胞性乾癬，乾癬性紅皮症 | 満了 | ―（承認申請時点で再審査期間が満了していなかったため） |
| 強直性脊椎炎 | 平成32年4月まで | ― |
| 次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）<br>中等度から重度の活動期にある患者<br>外瘻を有する患者 | 満了 | 次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）<br>中等度から重度の活動期にある患者<br>外瘻を有する患者 |
| 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る） | 満了 | 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る） |

Table 7　インフリキシマブBS点滴静注用100 mg「NK」／「CTH」について実施された主な臨床試験

| 試験 | 主要目的 | 対象 | 症例数 |
|---|---|---|---|
| 国内反復静脈内投与薬物動態試験 | PKの同等性評価 | MTXで効果不十分な日本人活動性関節リウマチ患者 | 104例<br>（後続品群51例，先行バイオ医薬品群53例） |
| 海外第III相試験* | 有効性の同等性評価 | MTXで効果不十分な外国人活動性関節リウマチ患者 | 602例<br>（後続品群302例，先行バイオ医薬品群300例） |

* 本試験において，長期投与時（54週まで）の安全性及び有効性が併せて評価されている


無断転載禁止

同等性及び関節リウマチに対する有効性の同等性，並びに長期投与時の有効性及び安全性に特段の差異はないことが確認されている．

有効性の同等性に関する審査の概要は以下のとおりである．

主要評価項目を「投与開始30週後時点のACR 20%改善率」とすることについては，試験デザインの検討にあたり参考とした臨床試験を含め，抗リウマチ薬の有効性を評価するための臨床試験において評価指標として広く使用されていること，「抗リウマチ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」[17]においても有効性の評価指標として例示されていることも参考として，受入れ可能と判断されている．ただし，レミケードの添付文書において投与開始後14週時に治療反応性を確認し，治療継続の要否を判断することが推奨されていること，また治療反応性の指標であるACR 20%改善率が最大値付近に達する前の時点において，有効性に関する潜在的な差異がより感度よく検出される可能性も考慮し，14週時点のACR 20%改善率についても評価が行われた．さらに，ACR 50%改善率及びACR 70%改善率による治療反応性の評価結果，DAS28（ESR）及びDAS28（CRP）による疾患活動性の評価結果も踏まえた総合的な評価が行われ，レミケードとインフリキシマブBS点滴静注用100 mg「NK」／「CTH」の有効性は同等であると判断された．

製造販売後調査はTable 8に示す計画に従って実施され，関節リウマチ患者を対象とした使用成績調査により，1000例の安全性，有効性に関する情報が収集される．臨床試験において活動性結核がレミケードと比較してインフリキシマブBS点滴静注用100 mg「NK」／「CTH」で多く認められていることから，レミケードで報告されている主な副作用に加え，結核が重点調査項目とされている．さらに，臨床試験が実施されなかったクローン病及び潰瘍性大腸炎患については，有効性を評価するための評価項目を設定した上で，観察期間2年で各100例以上，合計300例を対象として全例調査を行うこととされた．収集された安全性及び有効性の情報は企業ホームページ上で公開され，医療関係者向け資材により速やかに情報提供されることとされており，これらの計画が，医薬品リスク最小化活動としてRMPに盛り込まれている．

### 5-3　インスリン　グラルギン後続品

インスリン　グラルギンBS注カート「リリー」，同注ミリオペン「リリー」（以下，「インスリン　グラルギンBS注」）は，本邦で承認された持効型溶解インスリンアナログ製剤，「ランタス®注カート」及び「ランタス®注ソロスター®」（サノフィ株式会社）（以下，「ランタス注」）を先行バイオ医薬品とするバイオ後続品として開発された．

インスリン　グラルギンBS注について実施された主な臨床試験をTable 9に示す．これらの臨床試

Table 8　インフリキシマブBS点滴静注用100 mg「NK」／「CTH」の製造販売後調査

| | 使用成績調査 | 特定使用成績調査 |
|---|---|---|
| 目的 | 日常診療下にて使用された症例における安全性，有効性，その他の適正使用情報を把握する | 日常診療下にて長期に使用された症例における安全性，有効性，その他の適正使用情報を把握する |
| 調査方法 | 中央登録方式 | 中央登録方式の全例調査 |
| 調査実施期間 | 4年間（登録期間：3年） | 4年間（登録期間：2年） |
| 対象患者 | 関節リウマチ患者 | クローン病患者，潰瘍性大腸炎患者 |
| 予定症例数 | 1000例 | 300例（クローン病，潰瘍性大腸炎各100例以上） |
| 重点調査項目 | 重篤な感染症，Infusion reaction，間質性肺炎，重篤な血液傷害，悪性腫瘍，結核 | |

Table 9　インスリン　グラルギンBS注カート「リリー」，同注ミリオペン「リリー」について実施された主な臨床試験

| 試験 | 主要目的 | 対象 | 症例数 |
|---|---|---|---|
| 臨床薬理試験 | PKの同等性評価 | 外国人健康被験者 | 80例<br>（2剤4期反復クロスオーバー試験） |
| 国際共同第III相試験 | 有効性及び安全性の比較検討 | 日本人及び外国人1型糖尿病患者 | 535例<br>（後続品群268例（うち日本人49例），先行バイオ医薬品群267例（うち日本人51例）） |


無断転載禁止

験の結果に基づき，PK 及び PD の同等性，長期投与時の有効性に特段の差異はないこと，先行バイオ医薬品と比較して有害事象の発現状況に大きな差異は認められないことが確認されている[29]．

臨床効果の同等性に関する審査の概要は以下のとおりである．

ランタス注の効能・効果は，「インスリン療法が適応となる糖尿病」であるが，ランタス注などのインスリンアナログ製剤及びインスリン製剤は，体内で不足するインスリンを補うものであり，その必要量は患者の病態や生活等により変わりうるものである．このため，患者ごとに適切な用量が異なり，また医師の指導に基づき，患者自身が用量を調整することも必要となる．さらに良好な血糖コントロールを実現させるために，異なる血糖降下プロファイルを有する複数の製剤が併用されることも多い．これらの背景を踏まえ，新有効成分として開発されるインスリン製剤については，臨床試験における有効性評価において，安定した血糖コントロールの指標としてグリコヘモグロビン（以下，「HbA1c」）が主な指標として用いられており，長期投与時の安全性及び有効性を検討するための臨床試験においては，有効性評価への影響を可能な限り排除するよう事前に基準が設定されるものの，投与量調整や他の血糖降下薬の併用が許容されている[20]．一方，バイオ後続品の開発において，先行バイオ医薬品との臨床効果の同等性を厳密に評価するためには，単位量あたりの血糖降下作用を製剤間で比較することが適切と考えられる．新薬の開発時に主要評価項目として用いられる HbA1c は，過去 1〜2 ヶ月の平均血糖値を反映する指標であることから，投与量あたりの血糖降下作用を厳密に比較するという目的において適切な指標とはいえない．また，被験者毎の投与量の違いや併用薬による影響については，可能な限り排除することが適切である．グルコースクランプは，インスリンの効きの良さを調べるために医療現場でも行われている検査であり，インスリンを持続的に投与し，体の中のインスリン濃度を一定に保った上で，血糖値を一定に保つようにグルコースを投与する方法である．この方法を用いると，インスリン製剤の投与量あたりのグルコースの消費量を，血糖値を一定に保つために注入されるグルコースの量として求めることができる．また，血糖値を一定に保つことにより，理論上，肝臓や筋肉でのグルコースの取り込みをゼロにできることから，投与したインスリン製剤による血糖降下作用をより正確に測定できるとされている．以上の検討を踏まえ，ランタス注とインスリン　グラルギン BS 注の臨床効果の同等性評価においては，グルコースクランプ施行下でのグルコース注入量を指標として，PD の同等性を評価することが適切と判断された．

製造販売後調査は Table 10 に示す計画に従って実施され，1 型糖尿病及び 2 型糖尿病を含む糖尿病患者を対象とした特定使用成績調査により 1000 例の長期投与時の安全性情報が収集される．当該調査計画においては，ランタス注で報告されている低血糖及び過敏症反応に加え，インスリン製剤において重要な事象と考えられている「注射部位反応」が重点調査項目とされている．

## 6．今後の検討課題

今後の検討課題の一つは，バイオ後続品開発における毒性試験の必要性であろう．バイオ後続品の開発を進める上では，先行バイオ医薬品と品質特性が

Table 10　インスリン　グラルギン BS 注カート「リリー」, 同注ミリオペン「リリー」の製造販売後調査

| | 特定使用成績調査 |
|---|---|
| 目的 | 1型糖尿病及び2型糖尿病を含む日本における糖尿病患者に対し，長期投与時の安全性プロファイルを日常診療下で検討する |
| 調査方法 | 中央登録方式 |
| 調査実施期間 | 3年間（登録期間：2年） |
| 対象患者 | 糖尿病患者 |
| 予定症例数 | 1000例（1型糖尿病患者は少なくとも100例以上，2型糖尿病患者は少なくとも500例以上を収集） |
| 重点調査項目 | 低血糖，過敏症反応，注射部位反応 |


無断転載禁止

高度に類似していることが前提であることから，毒性試験では，基本的には品質特性解析により特定し得なかった，潜在的な品質特性の差異に起因した安全性上の問題が生じる可能性を評価することになる．しかしながら，一般に *in vivo*，すなわち動物等を用いた評価系の検出感度は，*in vitro* の試験系の検出感度より劣ると考えられるため，動物を用いた毒性試験を実施した場合にも，*in vitro* 試験により特定できなかった潜在的な差異に起因する毒性を評価できない場合もありうるであろう．欧州規制当局は，2014 年に改正されたガイドライン[10]において，ヒト以外の霊長類を使用した毒性試験及び不純物に起因する非特異的な毒性評価のために，薬理作用を示さない動物種での毒性試験の実施を推奨しないという立場を明確にしている．他方，米国規制当局は先行バイオ医薬品及び開発製剤について得られている情報，両者の品質特性の差異により，毒性試験の内容を要否も含めて判断するという立場である．本邦においては，これまで分析技術の限界を踏まえ，同等性評価の観点からだけではなく，安全性評価の観点からも毒性試験の実施を推奨してきたが，今後事例の蓄積や科学技術の進展に伴い，毒性試験が不要と判断される場合もありうるだろう．

## 7．おわりに

最後にバイオ後続品の本邦における普及について考えてみたい．欧州では，バイオ後続品が G-CSF 製剤の市場のほとんどを占めている国もある[30]．一方，本邦では先行バイオ医薬品に取って代わるほど，市場のシェアを占めているものはないと思われる．先行バイオ医薬品と比較して低薬価でバイオ医薬品を利用できることに対する期待感がある一方で，欧州ほどバイオ後続品が医療現場に浸透していないと言われている理由としては，バイオ後続品がどのような評価を受けて承認されているのかわからないことや，先行バイオ医薬品と同等の有効性及び安全性が本当に担保されているのかという不安や懸念があるのではないか．

欧州では，医薬品分野において必要な情報提供を行い，医薬品の普及や適切な患者アクセスを促進するための薬事規制外の取り組みとして，欧州委員会（The European Commission）が 2010 年にバイオ後続品の普及を促進するためのプロジェクトグループ（Project Group on Market Access and Uptake of Biosimilars）を設立し，同プロジェクトグループにより，患者，医師や看護師といった医療従事者に向けてバイオ後続品に関する解説書[32]が作成されている．本邦におけるバイオ後続品の普及にあたっては，薬事規制の側からバイオ後続品の評価指針をより明確化し，開発の迅速化・効率化に対応するとともに，市販後に新たに得られた有効性及び安全性に関する情報を速やかに医療現場に情報提供することや，欧州のようにバイオ後続品に関する患者や医療従事者の理解を助けるような取り組みも必要となってくると思われる．

なお，本内容は著者の個人的な見解であり，医薬品医療機器総合機構としての見解ではないことを申し添える．

利益相反（COI）の開示

本稿作成に関し，開示すべき利益相反関係はなし．

## 引用文献

1） 平成 21 年 3 月 4 日付薬食審発第 0304007 号通知「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」
2） 平成 17 年 4 月 26 日付薬食審査発第 0426001 号通知「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の製造工程の変更にともなう同等性／同質性評価について」
3） 平成 25 年 2 月 14 日付薬食審査発 0214 第 1 号通知「バイオ後続品に係る一般的名称及び販売名の取扱いについて」
4） 平成 25 年 2 月 14 日付厚生労働省医薬食品局審査管理課　事務連絡「バイオ後続品の一般的名称及び販売名の取扱いについて」
5） 平成 18 年 3 月 31 日付薬食発第 0331001 号通知「医薬品の一般的名称の取扱いについて」
6） 平成 18 年 3 月 31 日付薬食審査発第 0331001 号通知「医薬品の一般的名称の取扱いに関する事務手続き等について」
7） 平成 17 年 9 月 22 日付薬食審査発第 0922001 号通知「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」
8） EUROPEAN MEDICINES AGENCY，Guideline on similar biological medicinal products (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf)（参照 2015-05-08）
9） EUROPEAN MEDICINES AGENCY, Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1) (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf)（参照 2015-


無断転載禁止

05-08）
10）EUROPEAN MEDICINES AGENCY, Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf)（参照 2015-05-08）
11）EUROPEAN MEDICINES AGENCY, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c#Productspecificbiosimilarguidelines（参照 2015-05-08）
12）Food and Drug Administration, http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm290967.htm（参照 2015-05-08）
13）平成 21 年 7 月 21 日付厚生労働省医薬食品局審査管理課　事務連絡「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針に関する質疑応答集（Q&A）について」
14）平成 22 年 3 月 31 日付厚生労働省医薬食品局審査管理課　事務連絡「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針に関する質疑応答集（Q&A）について」
15）平成 21 年 3 月 4 日　厚生労働省医薬食品局審査管理課,「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」（案）に関する意見募集に対して寄せられた御意見について
16）平成 24 年 3 月 23 日付薬食審査発 0323 第 1 号通知「「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について」
17）平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号通知「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」，別紙 1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」
18）平成 10 年 11 月 30 日付医薬審　第 1047 号通知「「臨床試験のための統計的原則」について」
19）平成 17 年 11 月 1 日付薬食審査発第 1101001 号通知「「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の改訂について」
20）平成 26 年 5 月 19 日　厚生労働省医薬食品局審査管理課　「血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン（改訂案）」及び「「血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン（改訂案）」に関するQ&A（案）」に係る意見の募集について
21）平成 18 年 2 月 17 日付薬食審査発第 0217001 号通知「抗リウマチ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」
22）平成 24 年 4 月 11 日付薬食審査発 0411 第 2 号通知「医薬品リスク管理計画指針について」
23）平成 24 年 10 月 16 日付独立行政法人医薬品医療機器総合機構　①フィルグラスチム BS 注 75μg シリンジ「F」，同注 150μg シリンジ「F」，同注 300μg シリンジ「F」，②フィルグラスチム BS 注 75μg シリンジ「モチダ」, 同注 150μg シリンジ「モチダ」，同注 300μg シリンジ「モチダ」審査報告書
24）平成 25 年 1 月 16 日付独立行政法人医薬品医療機器総合機構　①フィルグラスチム BS 注 75μg シリンジ「NK」，同注 150μg シリンジ「NK」，同注 300μg シリンジ「NK」，②フィルグラスチム BS 注 75μg シリンジ「テバ」, 同注 150μg シリンジ「テバ」，同注 300μg シリンジ「テバ」審査報告書
25）平成 26 年 1 月 17 日付独立行政法人医薬品医療機器総合機構　フィルグラスチム BS 注 75μg シリンジ「サンド」，同注 150μg シリンジ「サンド」，同注 300μg シリンジ「サンド」審査報告書
26）2013 年 1 月　日本造血細胞移植学会 「G-CSF のバイオシミラー（BS）を，健常人からの末梢血幹細胞動員・採取に用いるに当たっての，日本造血細胞移植学会の見解」，http://www.jshct.com/pdf/201301_gakkai_kenkai.pdf（参照 2015-05-08）
27）平成 26 年 5 月 8 日付独立行政法人医薬品医療機器総合機構　①インフリキシマブ BS 点滴静注用 100 mg「NK」，②インフリキシマブ BS 点滴静注用 100 mg「CTH」審査報告書
28）Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review. *Pharmacology & Therapeutics*, 2008; 117: 244-79
29）平成 26 年 10 月 10 日付独立行政法人医薬品医療機器総合機構　インスリン　グラルギン BS 注カート「リリー」，同注ミリオペン「リリー」審査報告書
30）IMS INSITUTE for HEALTHCARE INFORMATICS, October 2014 Assessing biosimilar uptake and competition in European markets
31）European Commission, What you need to know about biosimilar medicinal products


無断転載禁止

〔一 般 論 文〕

# ヘリコバクター・ピロリに対する治療薬剤を ジェネリック医薬品で調剤した場合の医療費削減効果

# Healthcare Cost Reduction Using Generic Drugs in the Triple-Drug Therapy Against *Helicobacter Pylori* Infection

小松 正典，小松 桐子，江川 由貴，田中 典子，山口 直子，中村 道代，
泊口 豊，百原 譲治，福森 淳，寺脇 康文

Masanori Komatsu, Kiriko Komatsu, Yuki Egawa, Noriko Tanaka, Naoko Yamaguchi, Michiyo Nakamura, Yutaka Tomariguchi, Joji Momohara, Makoto Fukumori, Yasufumi Terawaki

霧島市民薬局

Received September 11, 2014
Accepted March 16, 2015

**Summary**：The Ministry of Health Labour and Welfare recently established policies on generic drugs to reduce medical care costs. Since April 2012, doctors have been prescribing active ingredients regularly, allowing pharmacists to dispense generic drugs more actively than before.
Since February 2013, the triple-drug therapy for treating gastritis due to *Helicobacter pylori* infection has been covered by health insurances. During a temporary shortage of the packaged drug sets for *H. pylori* eradication, generic prescribing increased. Consequently, the triple-drug therapy is currently consistently dispensed in the form of generic drugs, instead of the brand-name drugs.
The present study examined the number of patients who received the triple-drug therapy for *H. pylori* infection, in the form of brand-name or generic drugs, from June 2013 to May 2014. We hypothesized that healthcare costs would be significantly reduced by dispensing generic drugs instead of the packaged drug sets containing brand-name drugs.
Our results demonstrated that the use of generic drugs by 173 patients reduced the total healthcare cost by 470,011.5 yen. We recommend that pharmacists dispense generic drugs instead of the brand-name packed drug sets if patients prefer the generic drugs. Pharmacists can dispense generic drugs by one-dose packaging to improve medication adherence in pharmacy.

**Key words**：generic drug, healthcare cost reduction, pharmacist, packed drug set

**要旨**：厚生労働省は，国の医療費削減のためジェネリック医薬品の使用促進に関して様々な政策を積極的に打ち出し，2012 年 4 月以降，ジェネリック医薬品のある医薬品に関して，処方箋に一般名処方の記載を認めるルールを策定した．この政策により，薬剤師はより積極的にジェネリック医薬品の調剤が可能になった．
2013 年 2 月以降，ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に対するピロリ菌除菌が保険適用された．ピロリ菌除菌のパック製剤の需要が拡大したことで，薬局で入手することが一時的に困難になり，一般名処方が増えたので，一般名処方は全てジェネリック医薬品で調剤した．
ピロリ菌除菌療法に関して，2013 年 6 月から 2014 年 5 月までの期間でパック製剤と一般名処方の処方内容と患者数を調査し，それらを全てジェネリック医薬品で調剤した場合の医療費削減効果を試算した．
調査した患者数は 173 人であり，年間医療費削減効果は 47 万 0,011.5 円であった．患者が希望すれば，パック製剤の処方でも，薬剤師が同一成分のジェネリック医薬品で調剤してもよいと考える．アドヒアランスの不安は，薬局で一包化することで解決可能である．

**キーワード**：ジェネリック医薬品，医療費削減，薬剤師，パック製剤

* 〒899-4332　鹿児島県霧島市国分中央 3-26-8
TEL：0995-45-4338　FAX：0995-45-3655
Email：kirishiminph@po.synapse.ne.jp



無断転載禁止

## 1. はじめに

厚生労働省は，国の医療費削減のため，ジェネリック医薬品（以後，GE）の使用促進策を打ち出し，2006年4月から処方箋に『GEへの変更可』の署名欄を設けた．そして，GEの使用率をさらに促進するため，2008年4月から処方箋を『GEへの変更が全て不可の場合にのみ署名』するという形式に変更した．この政策で，薬剤師によってGEへの変更が容易になり，GEの使用数量が大幅に伸びた．第41回日本薬剤師会学術大会での発表で，GE使用による当薬局の年間医療費削減効果は1,800万円になり[1]，前年の第40回日本薬剤師会学術大会で発表した医療費削減効果の1,200万円より大幅に増加した[2]．2014年4月のGE算定方法によれば，現在の当薬局のGE調剤率は84.4%（2014年5月）である．

現在，我々の薬局ではGEが存在しない医薬品以外は患者が拒否しない限り，ほぼ全ての医薬品がGEに変更されているが，成分としてはGEが存在するにもかかわらず，GE変更できないものがある．配合剤とピロリ菌除菌パック製剤である．配合剤はGEが登場したものもあるが，パック製剤そのもののGEは存在しない．

河合らがすでに，ピロリ菌除菌療法でのGEの可能性を示唆し，GEでは先発品の約半額になることを報告している[3]．しかし，パック製剤と個別に処方したもの（以後，従来群）を比較した報告は多くはない．

そこで，ピロリ菌除菌の一般名処方において，先発品とGEとの薬価差を比較することで，薬剤師による医療費削減効果を検証する．さらに，パック製剤（先発品）を仮にGE調剤した場合の効果も試算することで，ピロリ菌除菌療法全体の医療費削減効果を検証し，パック製剤への問題提起としたい．

## 2. 方　法

ピロリ菌除菌療法に関して，2013年6月から2014年5月までの期間の患者数，パック製剤と一般名処方の処方数を当薬局の電子薬歴から後ろ向きに調査した．

また，一般名処方をGE調剤した場合の先発品との薬価差と患者数を乗じることで，医療費削減効果を検証する（薬価は2014年4月に改定されているが，改定後の薬価を基準に算出した）．さらにパック製剤についても，GEとの薬価差と患者数を乗じることで，ピロリ菌除菌療法全体におけるGE調剤による医療費削減金額を試算する．

## 3. 結　果

ピロリ菌除菌療法のパック製剤と一般名処方の件数を月別で比較した結果をFig. 1に示す．2013年7月には全ての処方が完全にパック製剤になったにもかかわらず，2013年8月頃からパック製剤が入手困

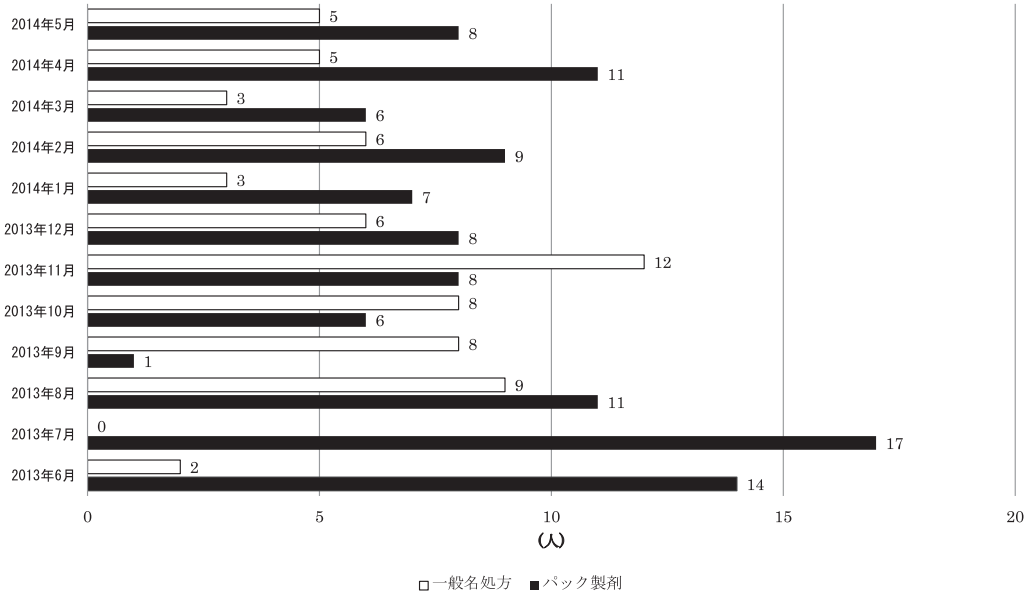



Fig. 1　ピロリ除菌療法のパック製剤と一般名処方の件数比較


無断転載禁止

難になったため，再度一般名処方が増加した．これを契機にパック製剤の供給が安定した後も一般名処方とパック製剤の患者群が分かれたと推察する．

パック製剤と一般名処方で調剤した患者数の合計は 173 人であった．内訳として，パック製剤の患者数は 106 人（全体の 61%），一般名処方の患者数は 67 人（39%）であった（Fig. 2）．また，一般名処方の患者は全て GE での調剤を希望した．

Table 1 を基に，一般名処方を全て GE で調剤した場合の年間医療費削減金額を計算すると，17 万 6,928.5 円となる．また，パック製剤を仮に全て GE で調剤した場合の年間医療費削減試算金額は 29 万 3,083.0 円なので，一般名処方を GE で調剤した場合の削減金額と合わせると 47 万 0,011.5 円の年間医療費の削減になる．

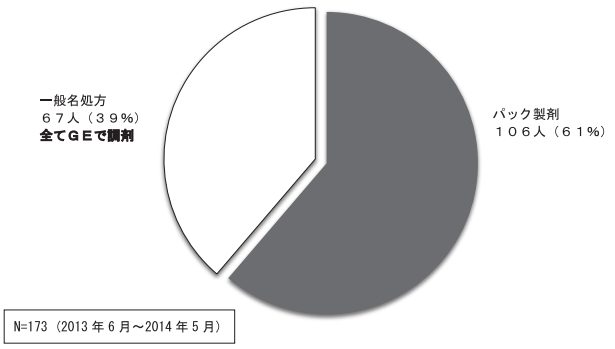



Fig. 2　一般名処方とパック製剤の患者数比較

## 4. 考　察

3 成分全ての GE にピロリ菌除菌療法の適応が有り，溶出試験と血中濃度比較試験を経て発売されているで，GE はパック製剤の先発品と同じ効果と判断してよい．

それにもかかわらず，現在の制度では，パック製剤の個々の成分の全てに GE があるが，薬局で GE に変更することが出来ないことはすでに述べた．パック製剤は高額であり，GE に比べ 3 倍弱の薬価である．

今回調査対象になった全ての患者薬歴から，アドヒアランスの問題で除菌に失敗した患者がいなかったことを確認した．

製薬メーカーは，パック製剤によるアドヒアランスの優位性を主張するが，河合らの報告では[3]，内服忘れはパック製剤が 8.8%，従来群で 18.2%，内服間違いがパック製剤 0%，従来群 6.0% で，確かにパック製剤に優位性があるものの，除菌率はパック製剤が 71.8%，従来群が 74.4% で有意差がないことも報告している．

パック製剤は個々の薬剤全てが先発品の薬価と

Table 1　ピロリ菌除菌処方に関する患者数内訳と各製剤の薬価とパック製剤との薬価差

| 処方内容 | 患者数 | 薬価（円）（1 日） | 薬価差（円）（1 日） | 薬価差（円）（1 週間） |
|---|---|---|---|---|
| ランサップ 400 *1 | 74 | 645.2 | − | − |
| ランサップ 800 *2 | 19 | 831.5 | − | − |
| ランピオンパック *3 | 13 | 504.3 | − | − |
| 一般名処方（当薬局採用 GE）＊ 1 に相当<br>ランソプラゾール OD 30 mg　2T<br>アモキシシリンカプセル 250 mg　6C<br>クラリスロマイシン 200 mg　2T | 56 | 253.2 | 392.0 | 2,744.0 |
| 一般名処方（当薬局採用 GE）＊ 2 に相当<br>ランソプラゾール OD 30 mg　2T<br>アモキシシリンカプセル 250 mg　6C<br>クラリスロマイシン 200 mg　4T | 2 | 331.2 | 500.3 | 3,502.1 |
| 一般名処方（当薬局採用 GE）＊ 3 に相当<br>ランソプラゾール OD 30 mg　2T<br>アモキシシリンカプセル 250 mg　6C<br>メトロニダゾール 250 mg　2T | 9 | 246.2 | 258.1 | 1,806.7 |


無断転載禁止

なっており，同等の GE との大幅な薬価差と，除菌率では有意差のないことを考慮すると，医療費の抑制の余地があるのではないかと考える．患者がパック製剤処方の GE を希望する場合，薬剤師が同一成分の GE で調剤することで，患者の自己負担軽減に貢献できる．また，患者にアドヒアランスの不安があれば，薬局で一包化して（1 週間の金額：320 円），さらに 1 日分ずつ切り離せば，パック製剤と同等の分包品になる．ピロリ菌除菌療法も一般名処方記載が主流になれば，薬剤師による医療費削減効果がさらに期待できると考える．

現在の制度においてパック製剤に優位性を持たせていることに関しては，疑問を呈するものである．

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） 小松正典，寺脇康文ほか：当薬局における後発医薬品の調剤実績と問題点，日本薬剤師会学術大会講演要旨集 41th, 2008, p.484.
2） 福森淳，寺脇康文ほか：薬局薬剤師と後発医薬品の使用促進について，日本薬剤師会学術大会講演要旨集 40th, 2007, p.362.
3） 河合隆，山本圭ほか：最も効率的な *Helicobacter pylori* 除菌法とは，*Helicobacter Research*, 2009; 13: 469-73.



無断転載禁止

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

# テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤〈掲載一覧〉


| 配列順 | 製剤名 | 製造販売元 | ページ |
|---|---|---|---|
| 1 | EE エスワン配合錠 T25 | エルメッド エーザイ株式会社 | 34 |
| 2 | EE エスワン配合錠 T20 | エルメッド エーザイ株式会社 | 36 |
| 3 | テメラール配合カプセル T25 | 共和薬品工業株式会社 | 38 |
| 4 | テメラール配合カプセル T20 | 共和薬品工業株式会社 | 40 |
| 5 | エスワンケーケー配合錠 T25 | 小林化工株式会社 | 42 |
| 6 | エスワンケーケー配合錠 T20 | 小林化工株式会社 | 44 |
| 7 | エスエーワン配合カプセル T25 | 沢井製薬株式会社 | 46 |
| 8 | エスエーワン配合カプセル T20 | 沢井製薬株式会社 | 48 |
| 9 | エヌケーエスワン配合カプセル T25 | 日本化薬株式会社 | 50 |
| 10 | エヌケーエスワン配合カプセル T20 | 日本化薬株式会社 | 52 |
| 11 | エスワンエヌピー配合カプセル T25 | ニプロ株式会社 | 54 |
| 12 | エスワンエヌピー配合カプセル T20 | ニプロ株式会社 | 56 |
| 13 | エスワンメイジ配合カプセル T25 | Meiji Seika ファルマ株式会社 | 58 |
| 14 | エスワンメイジ配合カプセル T20 | Meiji Seika ファルマ株式会社 | 60 |


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9回目として，テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤について情報の提供をお願いし，回答のあった全メーカの情報を掲載しております．

■今回の掲載データの読み方については，31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） |
|---|---|
| テノックス配合カプセル T25 | あすか製薬株式会社，武田薬品工業株式会社 |
| テノックス配合カプセル T20 | あすか製薬株式会社，武田薬品工業株式会社 |
| EE エスワン配合錠 T25 | エルメッド エーザイ株式会社 |
| EE エスワン配合錠 T20 | エルメッド エーザイ株式会社 |
| テメラール配合カプセル T25 | 共和薬品工業株式会社 |
| テメラール配合カプセル T20 | 共和薬品工業株式会社 |
| エスワンケーケー配合錠 T25 | 小林化工株式会社 |
| エスワンケーケー配合錠 T20 | 小林化工株式会社 |
| エスエーワン配合カプセル T25 | 沢井製薬株式会社 |
| エスエーワン配合カプセル T20 | 沢井製薬株式会社 |
| エヌケーエスワン配合カプセル T25 | 日本化薬株式会社 |
| エヌケーエスワン配合カプセル T20 | 日本化薬株式会社 |
| エスワンエヌピー配合カプセル T25 | ニプロ株式会社 |
| エスワンエヌピー配合カプセル T20 | ニプロ株式会社 |
| エスワンメイジ配合カプセル T25 | Meiji Seika ファルマ株式会社 |
| エスワンメイジ配合カプセル T20 | Meiji Seika ファルマ株式会社 |

注）製造販売元の社名 50 音順

ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験データ情報集　バックナンバー

ジェネリック研究 第 2 巻 第 2 号（2008 ; 2 : 196-269）　アムロジピンベシル酸塩製剤
ジェネリック研究 第 3 巻 第 1 号（2009 ; 3 : 078-108）　プランルカスト水和物製剤
ジェネリック研究 第 3 巻 第 2 号（2009 ; 3 : 172-214）　ツロブテロール貼付剤
ジェネリック研究 第 4 巻 第 1 号（2010 ; 4 : 062-090）　ラタノプロスト点眼液
ジェネリック研究 第 5 巻 第 1 号（2011 ; 5 : 138-187）　ラベプラゾールナトリウム製剤
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
ジェネリック研究 第 8 巻 第 2 号（2014 ; 8 : 088-145）　ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド錠


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

# テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤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

テガフール 25 mg，ギメラシル 7.25 mg，オテラシルカリウム 24.5 mg 配合剤は，同一製剤中にテガフール 25 mg，ギメラシル 7.25 mg，オテラシルカリウム 24.5 mg を含有するカプセル剤を標準医薬品（先発医薬品）としてヒトを対象とした生物学的同等性試験を行い，同等であることを示した医薬品である．

同時に，含量が異なるテガフール 20 mg，ギメラシル 5.8 mg，オテラシルカリウム 19.6 mg 配合剤が開発されているが，それは，各メーカがヒト試験によって先発医薬品と生物学的に同等であることを確認したテガフール 25 mg，ギメラシル 7.25 mg，オテラシルカリウム 24.5 mg 配合剤を標準医薬品として，新たに開発された含量の異なる医薬品との間の溶出挙動の同等性を示すことで生物学的同等性を担保できているとして承認を得ている．

## 複数有効成分を含有する配合剤の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．

評価の目的で血液を採取体液とする場合には，単回投与試験では，AUCt 及び Cmax を生物学的同等性判定パラメータとする．生物学的同等性の許容域は，試験製剤と標準製剤のパラメータの対数値の平均値の差の 90% 信頼区間が，log (0.80)～log (1.25) の範囲にあるとき，試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判定する．

被験者は，原則，健康成人志願者をあてる．但し，薬効または副作用が強いなどの理由により，健康人での試験が望ましくない場合は当該医薬品に適応のある患者で試験を行う．試験目的は医薬品の製剤特性が同等であることをヒトに投与後の血中濃度を指標に検討することであり，そのためには，ヒトの背景因子を可能な限り揃えることによって，ばらつきの少ないデータを得ることが必要であるため，健康成人被験者を第 1 選択とする．しかし，患者における標準製剤と試験製剤の関係が健康成人被験者で再現できていることが基本である．そのため，ガイドラインでは，被験者として患者を選択しなければならない条件を提示している．

本医薬品については，適応のあるがん患者を被験者としている．これは，副作用の視点から健康人での試験が望ましくない場合と判断されたためと考えられる．

原則として単回投与で試験を行う．また，投与方法は，原則として，10 時間以上の絶食後，被験製剤を 100～200 mL の一定量の水と共に投与する．投与後，4 時間までは絶食とする．食後投与すると，消化管の生理的状況が変化し，製剤に対する外部的な刺激力が増し，その結果，製剤の崩壊，有効成分の溶出などが促進される傾向を示す．そのため，絶食時と食後では，前者の条件で製剤特性の差を検出する力が大きいと考えられ，経口投与される医薬品に関しては，用法で規定する投与条件に関係なく，絶食時投与を原則としている．

但し，食後投与が用法に明記され，絶食投与ではバイオアベイラビリティが著しく低くなる場合，または，重篤な有害事象の発現頻度が高くなる場合においては，食後投与で試験を行う．食後投与では，低脂肪食（700 kcal 以下，且つ，総エネルギーに対する脂質のエネルギーの占める割合は 20% 以下）を 20 分以内に摂り，用法に定められた時間に製剤を投与する．用法に服用時間が定められていない場合には，食後 30 分に製剤を投与する．この条件も，投与された製剤に対する外部的な刺激力を極力小さく抑えることが配慮されている．

本医薬品においては，2 医薬品（エルメッド エーザイ及び小林化工の製剤）を除いて絶食投与を行い，評価を行っている．

同等と評価する基準は，標準的な基準と同じである．

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．これは 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薬物動態（主に全身クリアランス）の個体内変動であり，製剤要因は寄与していないと考え，生物学的には同等と判断して良いとしている．

上記目的以外では，溶出挙動の類似性を生物学的同等


無断転載禁止

性の評価には用いない．参考資料として提出が求められている．

### 有効成分の含量が異なる医薬品間の生物学的同等性の評価

有効成分の含量が異なる製剤を同じ用量で服用したときの生物学的同等性を保証することを目的にしている．

原則，生物学的同等性の評価は，健康成人志願者に投与して行う．しかし，含量が異なる製剤においては，製剤に使われる添加物の種類や量を殆ど変えずに作られている場合もある．従来の経験や研究成果から，敢えてヒト試験での結果を確認しなくても，明らかに同等性を示すことがわかっている場合を規定でき（後述），それに該当する場合には，ヒト試験の結果はなくても同等と判断できると考えられている．但し，「敢えてヒト試験での結果を確認しなくても，明らかに同等性を示すことがわかっている場合」であっても，更に，製剤特性のわずかな変化も検出できるような検出力の高い試験条件で溶出挙動を測定し，挙動の差が同等とする基準内にある場合に，その試験結果を元に，ヒト試験結果による評価は必要ないとしている．

以上のような，製剤処方の変更の基準内ではない場合，あるいは処方の変更幅は基準内であるが，溶出挙動の差が同等とする基準内ではなかった場合は，健康成人被験者を対象とする生物学的同等性試験による結果で評価を行う．

含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインでは，平均溶出率を対象とする基準と個々の溶出率を対象とする基準を設けている．

#### 平均溶出率

製剤処方の変更幅をその大きさに従って，AからDの4水準に規定している．また，変更幅に関する基準を，ヒト試験で先発医薬品との生物学的同等性が確認できている医薬品の処方に置く．それを基準処方と呼ぶ．基準処方，試験製剤の処方の比較は，製剤の総質量に対する各添加剤の質量比を対象に行う．

Table 1，Table 2 に添加剤の変更の水準を示す．A水準とは，Table 1，2 での変更の程度に関係なく，以下に挙げる変更を指す．

①微量記載成分を除くすべての成分の組成比が同一である変更

②有効成分の含有率の差が 0.5% 以内の変更であって，製剤質量が変わらないように賦形剤の分量を増減する変更

③「その他」に分類される成分を同じ配合目的で 1.0%（含有率の差の絶対値の和）以内の範囲で入れ替える変更

Table 3 に各変更水準に対する要求される試験を示す．

#### 個々の溶出率

溶出挙動の個々の測定値の許容されるばらつき度を規定している．最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について，以下のいずれかの基準に適合する．

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

b. 標準製剤の平均溶出率が 50% 以上に達し，85% に達しないとき，試験製剤の平均溶出率 ± 12% の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で，± 20% の範囲を超えるものがない．

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

**Table 1　非コーティング製剤の変更の程度**

| | 含有率の差（%） | | |
|---|---|---|---|
| 添加剤の配合目的と成分 | B | C | D |
| 崩壊剤 | | | |
| 　でんぷん | 3.0 | 6.0 | 9.0 |
| 　その他 | 1.0 | 2.0 | 3.0 |
| 結合剤 | 0.50 | 1.0 | 1.5 |
| 滑沢剤・光沢化剤 | | | |
| 　ステアリン酸塩 | 0.25 | 0.50 | 0.75 |
| 　その他 | 1.0 | 2.0 | 3.0 |
| 流動化剤 | | | |
| 　タルク | 1.0 | 2.0 | 3.0 |
| 　その他 | 0.10 | 0.20 | 0.30 |
| 賦形剤 | 5.0 | 10 | 15 |
| その他（防腐剤，矯味剤，安定剤など）＊1) | 1.0 | 2.0 | 3.0 |
| 変更した成分の含有率の差の絶対値の和 | 5.0 | 10 | 15 |

＊1) 「その他」に分類される添加剤においても，配合目的毎に含有率の差を計算し，変更水準を求める．微量記載成分は除く


無断転載禁止

## Table 2　コーティング製剤の変更の程度

| 部分 | 添加剤の配合目的と成分 | 含有率の差又は変更率（%） B | C | D |
|---|---|---|---|---|
| 内核 | 崩壊剤 | | | |
| | でんぷん | 3.0 | 6.0 | 9.0 |
| | その他 | 1.0 | 2.0 | 3.0 |
| | 結合剤 | 0.50 | 1.0 | 1.5 |
| | 滑沢剤・光沢化剤 | | | |
| | ステアリン酸塩 | 0.25 | 0.50 | 0.75 |
| | その他 | 1.0 | 2.0 | 3.0 |
| | 流動化剤 | | | |
| | タルク | 1.0 | 2.0 | 3.0 |
| | その他 | 0.10 | 0.20 | 0.30 |
| | 賦形剤 | 5.0 | 10 | 15 |
| | その他*1)（防腐剤，矯味剤，安定剤など）*1) | 1.0 | 2.0 | 3.0 |
| | 内核で変更した成分の含有率の差の絶対値の和 | 5.0 | 10 | 15 |
| フィルム層*2) | フィルム層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和*1) | 5.0 | 10 | 15 |
| | 内核の単位表面積あたりのフィルム層の質量の変更率*3) | 10 | 20 | 30 |
| 糖衣層 | 糖衣層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和*1) | 5.0 | 10 | 15 |
| | 内核の単位表面積あたりの糖衣層の質量の変更率*3) | 10 | 20 | 30 |

*1) 「その他」に分類される添加剤においても，配合目的毎に含有率の差を計算し，変更水準を求める．
微量記載成分は除く．

*2) 防水皮膜，下掛け皮膜，腸溶性皮膜，放出制御皮膜など糖衣層以外のあらゆる皮膜．

*3) 内核の表面積は，形状に即して計算する．形状に即して計算できないときには，内核の形を球とし，処方変更に伴って内核の比重は変化しないとみなしてもよい．

## Table 3　溶出挙動の同等性でヒト BE 試験が免除されるケース（□の塗りつぶし部分）

含量が異なる製剤

| 水準 | 即放性製剤／徐放性製剤 | 治療濃度域 | 非難溶性／難溶性 | 速溶出／非速溶出 |
|---|---|---|---|---|
| A | 即放性製剤 | 広 | | |
| B | 即放性製剤<br>腸溶性製剤<br>徐放性製剤 | | | |
| C | 即放性製剤<br>腸溶性製剤 | 広 | 非難溶性 | |
| | | | 難溶性 | |
| | | 狭 | 非難溶性 | 速溶出 |
| | | | | 非速溶出 |
| | | | 難溶性 | |
| | 徐放性製剤 | 広 | | |
| | | 狭 | | |
| D | 即放性製剤 | 広 | 非難溶性 | 速溶出 |
| | | | | 非速溶出 |
| | | | 難溶性 | |
| | | 狭 | | |
| | 腸溶性製剤<br>徐放性製剤 | | | |

速溶出：いずれの条件においても試験製剤及び標準製剤の 30 分の平均溶出率がともに 85%以上


無断転載禁止

# EE エスワン配合錠 T25

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 8 月 15 日

有効成分：テガフール 25 mg，ギメラシル 7.25 mg，オテラシルカリウム 24.5 mg　　剤形：錠剤
標準製剤：ティーエスワン配合カプセル T25（大鵬薬品工業株式会社）　　剤形：カプセル剤　　ロット番号：1H87

添加剤

| | |
|---|---|
| EE エスワン配合錠 T25 1 錠中 a) | 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，プロピレングリコール |
| ティーエスワン配合カプセル T25 1 カプセル中 b) | 乳糖水和物，ステアリン酸マグネシウム，ゼラチン，ラウリル硫酸ナトリウム，酸化チタン，黄色 5 号 |

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 2 カプセル，試験製剤 2 錠を 24 名の標準製剤に適応のあるがん患者にそれぞれ食後投与した．

1）血漿中テガフール濃度を測定

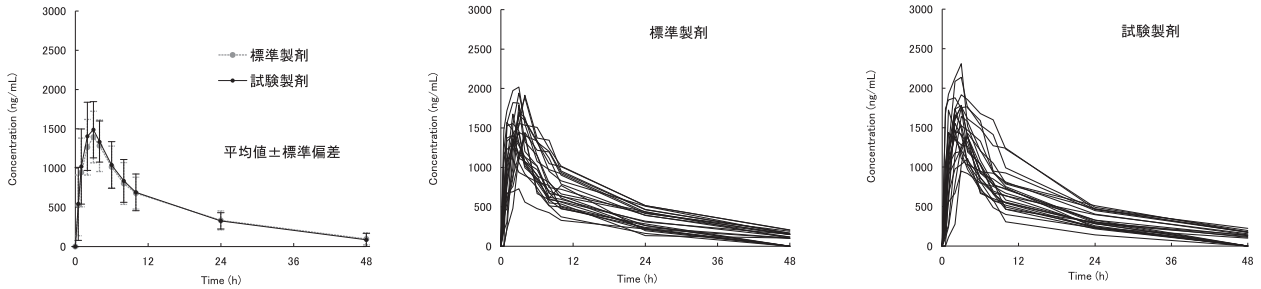



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中テガフール濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

2）血漿中ギメラシル濃度を測定

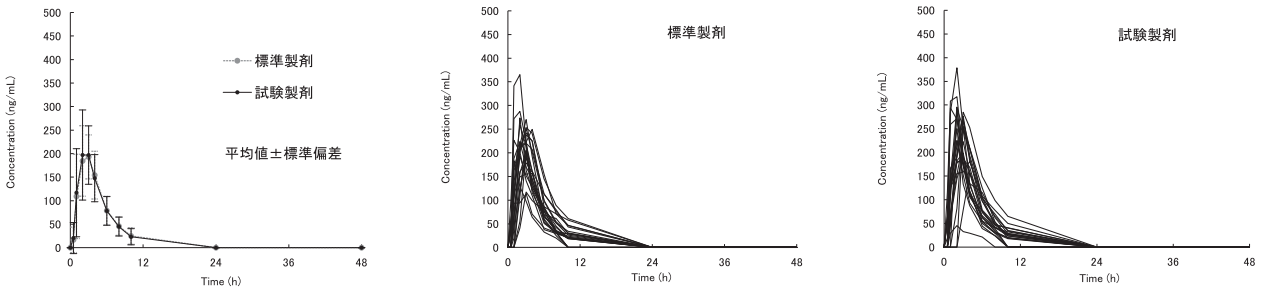



図 2. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中ギメラシル濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

3）血漿中オテラシル濃度を測定

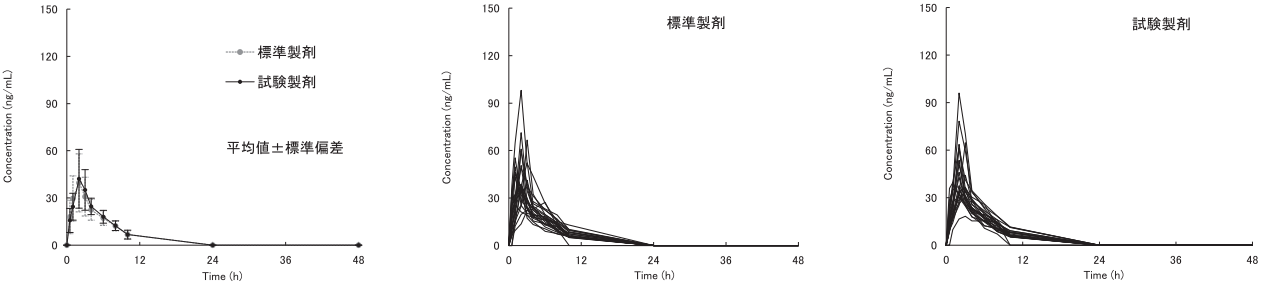



図 3. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中オテラシル濃度及び個々の被験者の血漿中濃度


無断転載禁止

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）テガフール | $C_{max}$，ng/mL | | 1536.40 ± 289.11 | 1606.52 ± 300.11 | 1.05（0.996 ～ 1.103） |
| | $AUC_{0\text{-}48h}$，ng·h/mL | | 22117.13 ± 6088.72 | 22439.70 ± 6142.62 | 1.02（0.948 ～ 1.094） |
| | （参考資料） | $t_{max}$，h | 2.7 ± 0.9 | 2.7 ± 1.0 | 有意差無 a) |
| | | 消失半減期，h | 14.0 ± 2.9 | 13.4 ± 3.6 | — |
| 2）ギメラシル | $C_{max}$，ng/mL | | 221.68 ± 54.44 | 241.83 ± 66.76 | 1.06（0.973 ～ 1.161） |
| | $AUC_{0\text{-}48h}$，ng·h/mL | | 1147.52 ± 390.30 | 1146.46 ± 378.98 | 0.98（0.885 ～ 1.090） |
| | （参考資料） | $t_{max}$，h | 2.6 ± 0.8 | 2.5 ± 0.7 | 有意差無 a) |
| | | 消失半減期，h | 2.7 ± 0.8 | 2.6 ± 0.9 | — |
| 3）オテラシル | $C_{max}$，ng/mL | | 46.99 ± 16.41 | 45.87 ± 17.56 | 0.97（0.907 ～ 1.029） |
| | $AUC_{0\text{-}48h}$，ng·h/mL | | 247.65 ± 63.78 | 254.84 ± 63.64 | 1.03（0.961 ～ 1.103） |
| | （参考資料） | $t_{max}$，h | 2.0 ± 0.8 | 2.2 ± 0.7 | 有意差無 a) |
| | | 消失半減期，h | 3.4 ± 0.8 | 3.6 ± 1.2 | — |

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5%）

**溶出試験（参考資料）**

溶出挙動の比較結果：

テガフール；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.

ギメラシル；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.

オテラシルカリウム；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.

1）テガフール

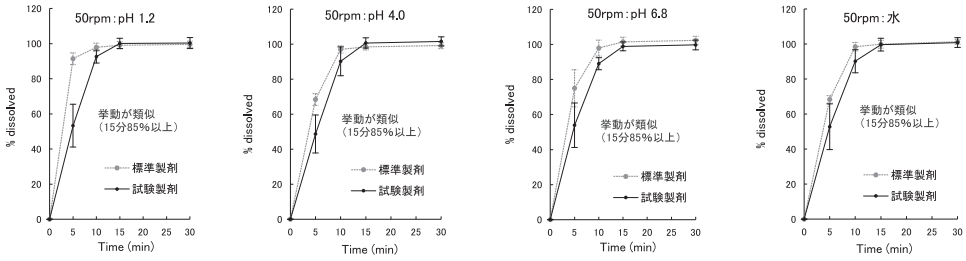



図 1. 標準製剤，試験製剤のテガフールの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

2）ギメラシル

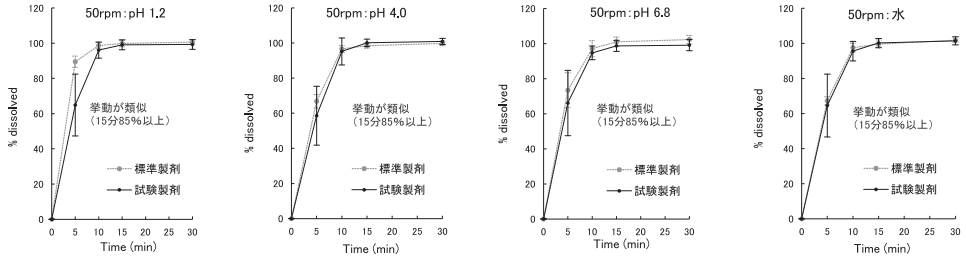



図 2. 標準製剤，試験製剤のギメラシルの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

3）オテラシルカリウム

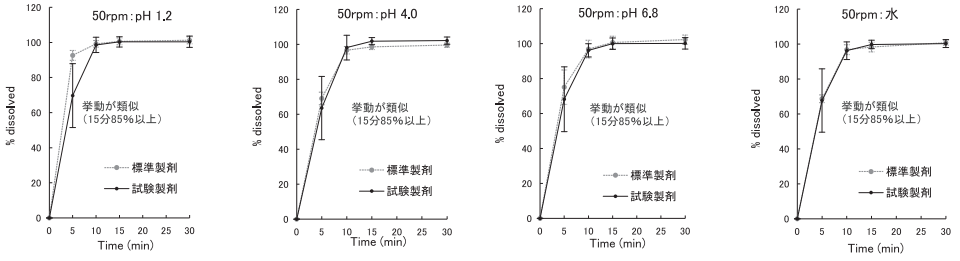



図 3. 標準製剤，試験製剤のオテラシルカリウムの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

**溶出規格**

テガフール：水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上

ギメラシル：水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上

オテラシルカリウム：水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上


無断転載禁止

# EE エスワン配合錠 T20

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 8 月 15 日

有効成分：テガフール 20 mg，ギメラシル 5.8 mg，オテラシルカリウム 19.6 mg　　剤形：錠剤
標準製剤：EE エスワン配合錠 T25（エルメッド エーザイ株式会社）　剤形：錠剤　　ロット番号：TGO（T）25-04

添加剤

| | |
|---|---|
| EE エスワン配合錠 T20 1 錠中 a) | 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，プロピレングリコール |
| EE エスワン配合錠 T25 1 錠中 a) | 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，プロピレングリコール |

a）企業からの回答.

**生物学的同等性試験**

生物学的同等性の判定：EE エスワン配合錠 T25 を標準製剤とする，含量が異なる製剤として開発．T25（標準製剤）を基準処方とした場合，T20 の製剤処方と T25 の製剤処方との差は B 水準である．T20 の平均溶出率については，その溶出挙動は T25 に対し同等性が認められ，個々の溶出率は基準に適合したことにより，生物学的に同等と判定された.

**溶出試験**

1）テガフール

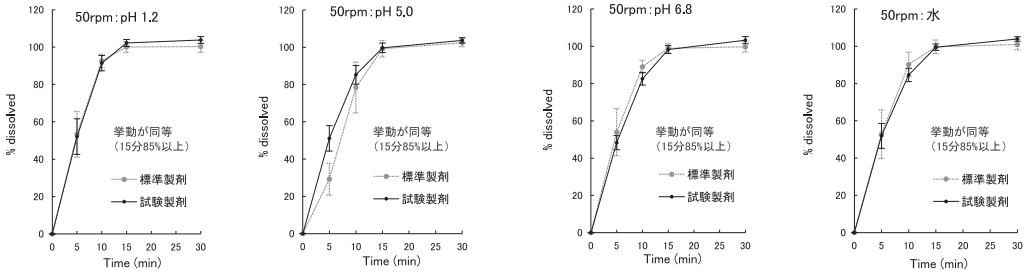



図 1. 標準製剤，試験製剤のテガフールの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

2）ギメラシル

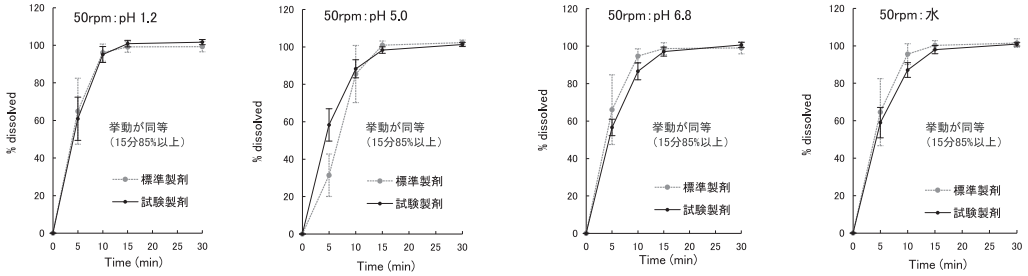



図 2. 標準製剤，試験製剤のギメラシルの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

3）オテラシルカリウム

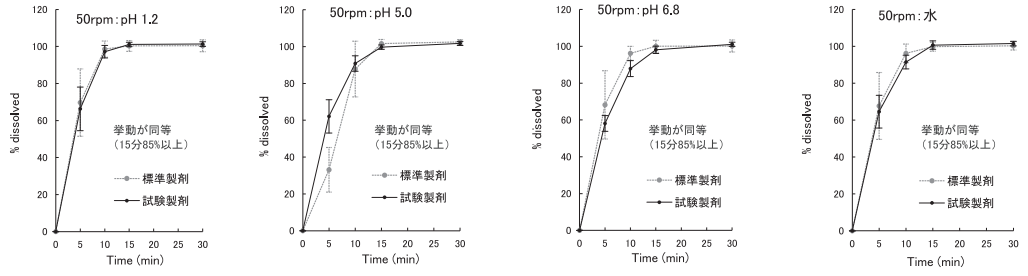



図 3. 標準製剤，試験製剤のオテラシルカリウムの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法


無断転載禁止

表 1．平均溶出率の差（パドル法）

1）テガフール

| 回転数 | 試験液 | 時間（分） | 平均溶出率（%） | | 溶出率の差（%） |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 標準製剤 | 試験製剤 | |
| 50 rpm | pH 1.2 | 5 | 53.3 | 52.1 | -1.2 |
| | | 10 | 92.6 | 91.4 | -1.2 |
| | | 15 | 100.1 | 102.2 | 2.1 |
| 50 rpm | pH 5.0 | 5 | 29.2 | 51.1 | 21.9 |
| | | 10 | 78.4 | 85.2 | 6.8 |
| | | 15 | 99.2 | 99.7 | 0.5 |
| 50 rpm | pH 6.8 | 5 | 53.9 | 48.3 | -5.6 |
| | | 10 | 89.0 | 82.6 | -6.4 |
| | | 15 | 98.9 | 98.3 | -0.6 |
| 50 rpm | 水 | 5 | 52.8 | 51.9 | -0.9 |
| | | 10 | 90.2 | 84.6 | -5.6 |
| | | 15 | 99.7 | 99.5 | -0.2 |

2）ギメラシル

| 回転数 | 試験液 | 時間（分） | 平均溶出率（%） | | 溶出率の差（%） |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 標準製剤 | 試験製剤 | |
| 50 rpm | pH 1.2 | 5 | 64.9 | 60.9 | -4.0 |
| | | 10 | 96.1 | 95.1 | -1.0 |
| | | 15 | 99.1 | 100.9 | 1.8 |
| 50 rpm | pH 5.0 | 5 | 31.4 | 58.3 | 26.9 |
| | | 10 | 85.5 | 88.3 | 2.8 |
| | | 15 | 100.9 | 98.3 | -2.6 |
| 50 rpm | pH 6.8 | 5 | 66.1 | 56.6 | -9.5 |
| | | 10 | 94.7 | 86.6 | -8.1 |
| | | 15 | 98.7 | 97.1 | -1.6 |
| 50 rpm | 水 | 5 | 64.6 | 59.0 | -5.6 |
| | | 10 | 95.6 | 87.1 | -8.5 |
| | | 15 | 100.3 | 98.0 | -2.3 |

3）オテラシルカリウム

| 回転数 | 試験液 | 時間（分） | 平均溶出率（%） | | 溶出率の差（%） |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 標準製剤 | 試験製剤 | |
| 50 rpm | pH 1.2 | 5 | 69.7 | 66.3 | -3.4 |
| | | 10 | 98.6 | 97.2 | -1.4 |
| | | 15 | 100.3 | 101.1 | 0.8 |
| 50 rpm | pH 5.0 | 5 | 33.1 | 62.1 | 29.0 |
| | | 10 | 87.8 | 90.8 | 3.0 |
| | | 15 | 101.6 | 99.7 | -1.9 |
| 50 rpm | pH 6.8 | 5 | 68.2 | 58.1 | -10.1 |
| | | 10 | 96.2 | 87.9 | -8.3 |
| | | 15 | 100.0 | 98.1 | -1.9 |
| 50 rpm | 水 | 5 | 67.7 | 64.6 | -3.1 |
| | | 10 | 96.2 | 91.5 | -4.7 |
| | | 15 | 99.8 | 100.7 | 0.9 |

**溶出規格**

テガフール：水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上

ギメラシル：水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上

オテラシルカリウム：水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上



無断転載禁止

# テメラール配合カプセル T25

製造販売元：共和薬品工業株式会社
製造販売承認年月日：2013 年 8 月 15 日

有効成分：テガフール 25 mg，ギメラシル 7.25 mg，オテラシルカリウム 24.5 mg　　剤形：カプセル剤
標準製剤：ティーエスワン配合カプセル T25（大鵬薬品工業株式会社）　　剤形：カプセル剤　　ロット番号：1A97

添加剤

| | |
|---|---|
| テメラール配合カプセル T25<br>1 カプセル中 a) | 乳糖水和物，ステアリン酸マグネシウム，ゼラチン，酸化チタン，黄色 5 号 |
| ティーエスワン配合カプセル T25<br>1 カプセル中 b) | 乳糖水和物，ステアリン酸マグネシウム，ゼラチン，ラウリル硫酸ナトリウム，酸化チタン，黄色 5 号 |

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 2 カプセル，試験製剤 2 カプセルを 24 名の標準製剤に適応のあるがん患者にそれぞれ絶食投与した．

1）血漿中テガフール濃度を測定

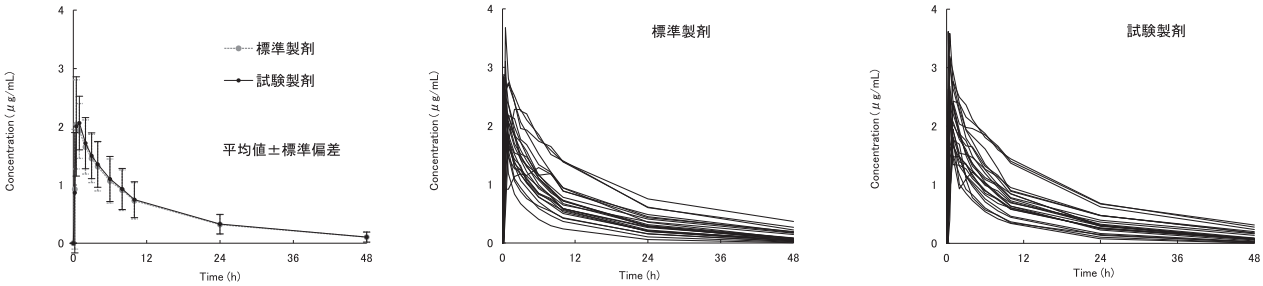



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中テガフール濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

2）血漿中ギメラシル濃度を測定

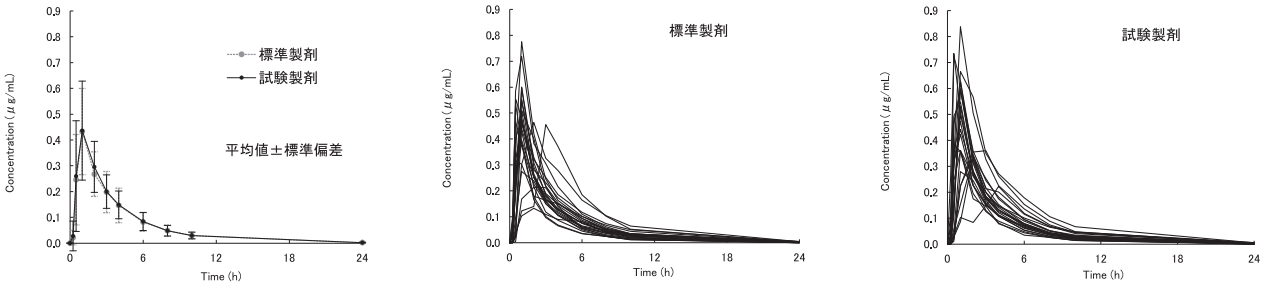



図 2. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中ギメラシル濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

3）血漿中オテラシル濃度を測定

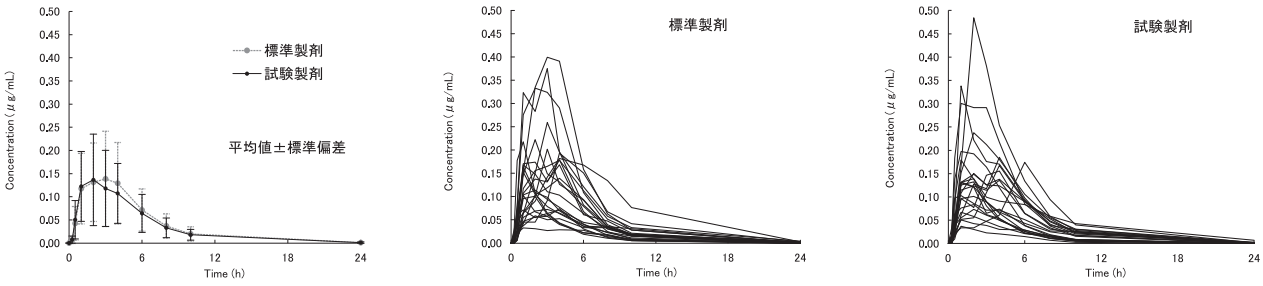



図 3. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中オテラシル濃度及び個々の被験者の血漿中濃度


無断転載禁止

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）テガフール | $C_{max}$，μg/mL | | 2.38 ± 0.51 | 2.41 ± 0.59 | 1.0107（0.9204 ～ 1.1099） |
| | $AUC_{0\text{-}48h}$，μg·h/mL | | 24.72 ± 9.59 | 25.36 ± 9.69 | 1.0282（0.9948 ～ 1.0627） |
| | （参考資料） | $t_{max}$，h | 0.90 ± 1.16 | 0.73 ± 0.38 | 有意差無 a) |
| | | 消失半減期，h | 12.67 ± 3.54 | 12.50 ± 3.25 | 有意差無 a) |
| 2）ギメラシル | $C_{max}$，μg/mL | | 0.47 ± 0.14 | 0.48 ± 0.16 | 1.0354（0.9279 ～ 1.1554） |
| | $AUC_{0\text{-}24h}$，μg·h/mL | | 1.62 ± 0.43 | 1.67 ± 0.47 | 1.0327（0.9908 ～ 1.0763） |
| | （参考資料） | $t_{max}$，h | 1.13 ± 0.58 | 1.25 ± 0.82 | 有意差無 a) |
| | | 消失半減期，h | 3.45 ± 0.83 | 3.51 ± 0.68 | 有意差無 a) |
| 3）オテラシル | $C_{max}$，μg/mL | | 0.17 ± 0.10 | 0.16 ± 0.10 | 0.9493（0.8393 ～ 1.0737） |
| | $AUC_{0\text{-}24h}$，μg·h/mL | | 0.95 ± 0.51 | 0.87 ± 0.45 | 0.9111（0.8099 ～ 1.0249） |
| | （参考資料） | $t_{max}$，h | 2.38 ± 1.13 | 2.08 ± 1.35 | 有意差無 a) |
| | | 消失半減期，h | 3.06 ± 1.09 | 2.86 ± 0.98 | 有意差無 a) |

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5%）

**溶出試験（参考資料）**

溶出挙動の比較結果：

テガフール；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.

ギメラシル；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.

オテラシルカリウム；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.

1）テガフール

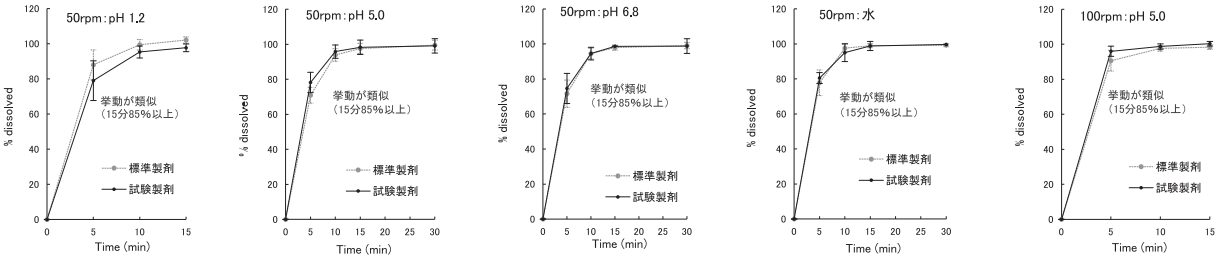



図 1. 標準製剤，試験製剤のテガフールの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

2）ギメラシル

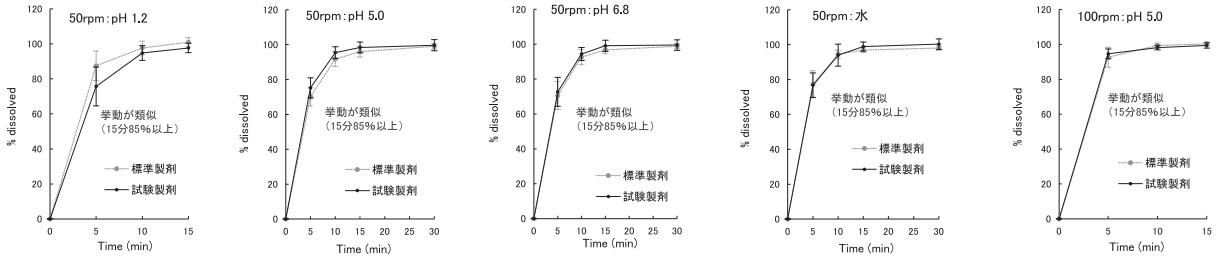



図 2. 標準製剤，試験製剤のギメラシルの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

3）オテラシルカリウム

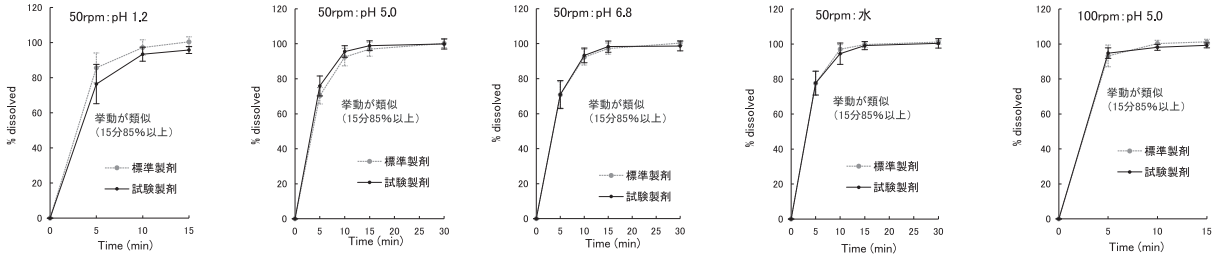



図 3. 標準製剤，試験製剤のオテラシルカリウムの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

**溶出規格**

テガフール：水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上

ギメラシル：水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上

オテラシルカリウム：水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上


無断転載禁止

# テメラール配合カプセル T20

製造販売元：共和薬品工業株式会社
製造販売承認年月日：2013 年 8 月 15 日

有効成分：テガフール 20 mg，ギメラシル 5.8 mg，オテラシルカリウム 19.6 mg　　剤形：カプセル剤
標準製剤：テメラール配合カプセル T25（共和薬品工業株式会社）　　剤形：カプセル剤　　ロット番号：1065

添加剤

| | |
|---|---|
| テメラール配合カプセル T20<br>1 カプセル中 a) | 乳糖水和物，ステアリン酸マグネシウム，ゼラチン，酸化チタン |
| テメラール配合カプセル T25<br>1 カプセル中 a) | 乳糖水和物，ステアリン酸マグネシウム，ゼラチン，酸化チタン，黄色 5 号 |

a）企業からの回答.

**生物学的同等性試験**

生物学的同等性の判定：テメラール配合カプセル T25 を標準製剤とする，含量が異なる製剤として開発．T25（標準製剤）を基準処方とした場合，T20 の製剤処方と T25 の製剤処方との差は A 水準である．T20 の平均溶出率については，その溶出挙動は T25 に対し同等性が認められ，個々の溶出率は基準に適合したことにより，生物学的に同等と判定された.

**溶出試験**

1）テガフール

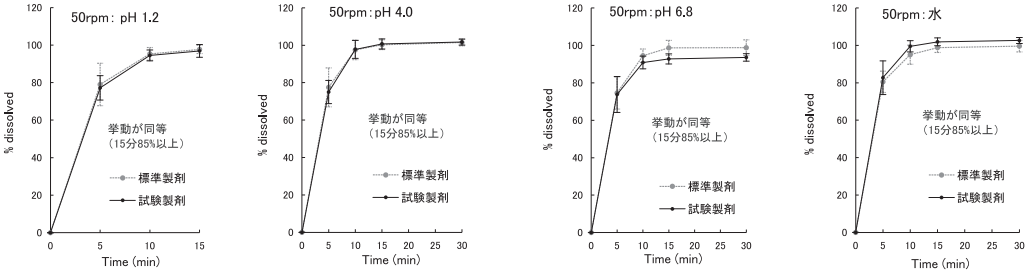



図 1．標準製剤，試験製剤のテガフールの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

2）ギメラシル

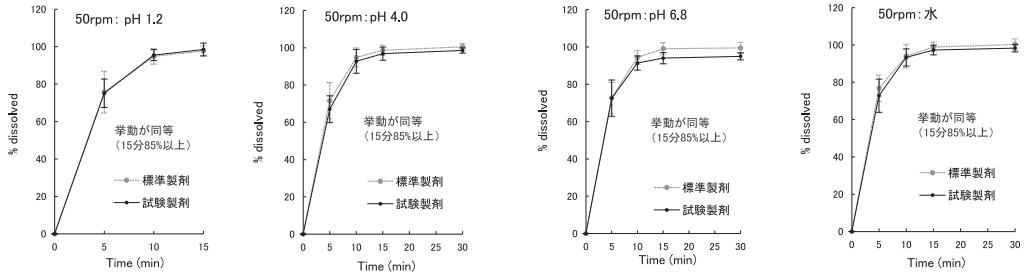



図 2．標準製剤，試験製剤のギメラシルの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

3）オテラシルカリウム

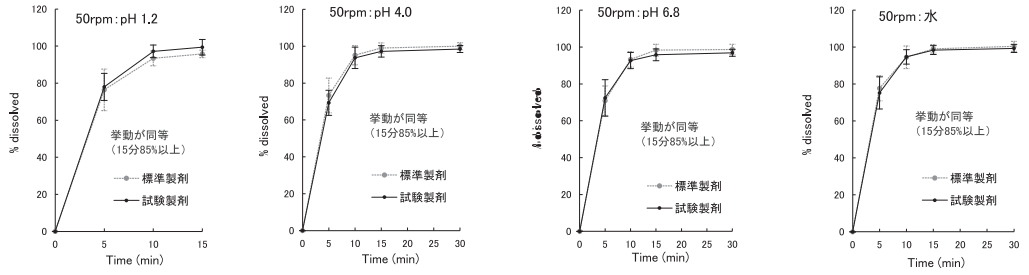



図 3．標準製剤，試験製剤のオテラシルカリウムの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法


無断転載禁止

表 1．平均溶出率の差（パドル法）

1）テガフール

| 回転数 | 試験液 | 時間（分） | 平均溶出率（%） | | 溶出率の差（%） |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 標準製剤 | 試験製剤 | |
| 50 rpm | pH 1.2 | 5 | 79.0 | 77.2 | -1.8 |
| | | 10 | 95.3 | 94.5 | -0.8 |
| | | 15 | 97.7 | 96.9 | -0.8 |
| 50 rpm | pH 4.0 | 5 | 77.5 | 75.0 | -2.5 |
| | | 10 | 97.5 | 97.8 | 0.3 |
| | | 15 | 100.3 | 100.7 | 0.4 |
| | | 30 | 101.5 | 101.7 | 0.2 |
| 50 rpm | pH 6.8 | 5 | 74.6 | 73.8 | -0.8 |
| | | 10 | 94.5 | 90.9 | -3.6 |
| | | 15 | 98.7 | 92.8 | -5.9 |
| | | 30 | 98.8 | 93.6 | -5.2 |
| 50 rpm | 水 | 5 | 80.5 | 82.7 | 2.2 |
| | | 10 | 95.0 | 99.5 | 4.5 |
| | | 15 | 98.8 | 101.9 | 3.1 |
| | | 30 | 99.6 | 102.6 | 3.0 |

2）ギメラシル

| 回転数 | 試験液 | 時間（分） | 平均溶出率（%） | | 溶出率の差（%） |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 標準製剤 | 試験製剤 | |
| 50 rpm | pH 1.2 | 5 | 75.7 | 75.1 | -0.6 |
| | | 10 | 94.8 | 95.5 | 0.7 |
| | | 15 | 97.7 | 98.5 | 0.8 |
| 50 rpm | pH 4.0 | 5 | 71.6 | 67.0 | -4.6 |
| | | 10 | 94.8 | 92.7 | -2.1 |
| | | 15 | 98.6 | 96.8 | -1.8 |
| | | 30 | 100.5 | 98.5 | -2.0 |
| 50 rpm | pH 6.8 | 5 | 72.7 | 72.6 | -0.1 |
| | | 10 | 94.4 | 91.4 | -3.0 |
| | | 15 | 99.1 | 94.0 | -5.1 |
| | | 30 | 99.5 | 95.0 | -4.5 |
| 50 rpm | 水 | 5 | 76.8 | 72.8 | -4.0 |
| | | 10 | 94.0 | 93.3 | -0.7 |
| | | 15 | 98.9 | 97.3 | -1.6 |
| | | 30 | 100.3 | 98.3 | -2.0 |

3）オテラシルカリウム

| 回転数 | 試験液 | 時間（分） | 平均溶出率（%） | | 溶出率の差（%） |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 標準製剤 | 試験製剤 | |
| 50 rpm | pH 1.2 | 5 | 76.4 | 78.0 | 1.6 |
| | | 10 | 93.4 | 97.2 | 3.8 |
| | | 15 | 95.8 | 99.4 | 3.6 |
| 50 rpm | pH 4.0 | 5 | 73.3 | 69.3 | -4.0 |
| | | 10 | 95.1 | 93.7 | -1.4 |
| | | 15 | 99.0 | 97.2 | -1.8 |
| | | 30 | 100.0 | 98.5 | -1.5 |
| 50 rpm | pH 6.8 | 5 | 70.9 | 72.4 | 1.5 |
| | | 10 | 93.3 | 92.7 | -0.6 |
| | | 15 | 98.3 | 95.8 | -2.5 |
| | | 30 | 98.7 | 96.9 | -1.8 |
| 50 rpm | 水 | 5 | 77.7 | 75.2 | -2.5 |
| | | 10 | 94.5 | 94.7 | 0.2 |
| | | 15 | 99.1 | 98.4 | -0.7 |
| | | 30 | 100.4 | 99.3 | -1.1 |

**溶出規格**

テガフール：水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上

ギメラシル：水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上

オテラシルカリウム：水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上


無断転載禁止

# エスワンケーケー配合錠 T25

製造販売元：小林化工株式会社
製造販売承認年月日：2014 年 8 月 15 日

有効成分：テガフール 25 mg，ギメラシル 7.25 mg，オテラシルカリウム 24.5 mg　　剤形：錠剤
標準製剤：ティーエスワン配合カプセル T25（大鵬薬品工業株式会社）　　剤形：カプセル剤　　ロット番号：1H87

添加剤

| | |
|---|---|
| エスワンケーケー配合錠 T25<br>1 錠中 a) | 乳糖水和物，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，プロピレングリコール，ヒドロキシプロピルセルロース |
| ティーエスワン配合カプセル T25<br>1 カプセル中 b) | 乳糖水和物，ステアリン酸マグネシウム，ゼラチン，ラウリル硫酸ナトリウム，酸化チタン，黄色 5 号 |

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 2 カプセル，試験製剤 2 錠を 24 名の標準製剤に適応のあるがん患者にそれぞれ食後投与した．

1）血漿中テガフール濃度を測定

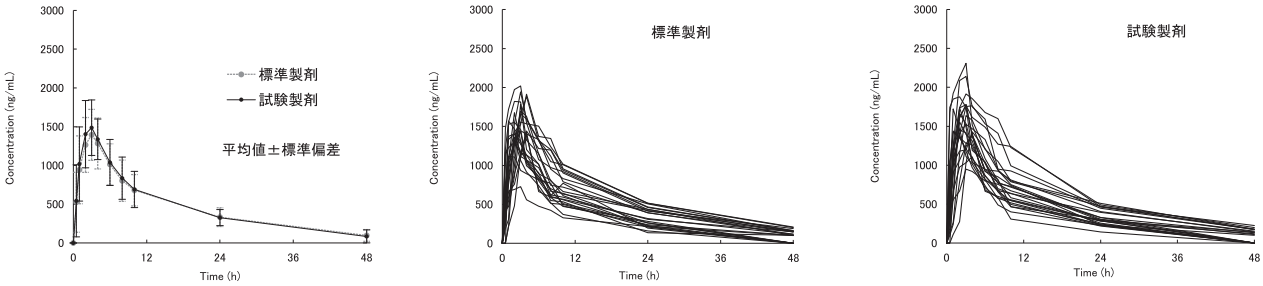



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中テガフール濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

2）血漿中ギメラシル濃度を測定

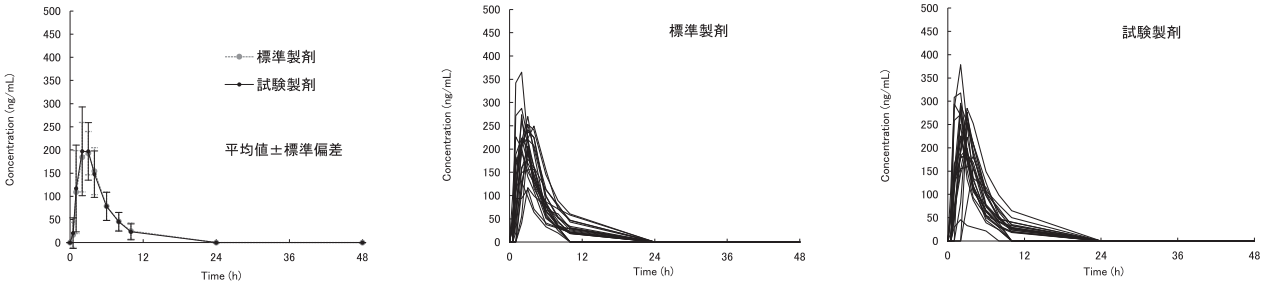



図 2. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中ギメラシル濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

3）血漿中オテラシル濃度を測定

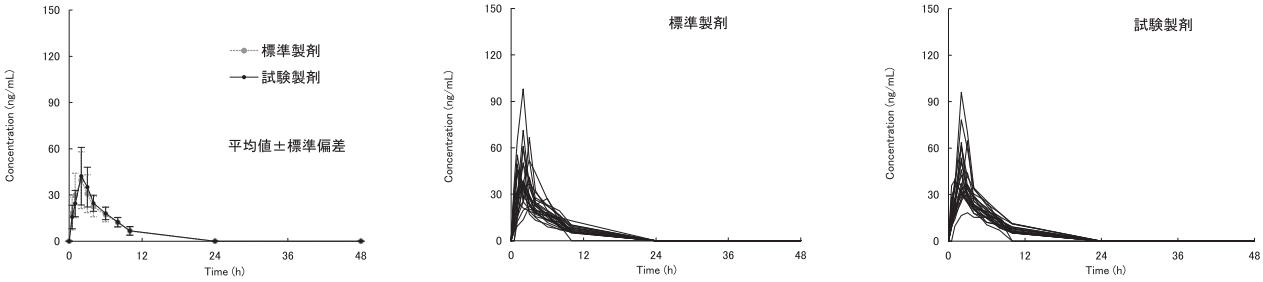



図 3. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中オテラシル濃度及び個々の被験者の血漿中濃度


無断転載禁止

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）テガフール | $C_{max}$，ng/mL | | 1536.40 ± 289.11 | 1606.52 ± 300.11 | 1.05（1.00 ～ 1.10） |
| | $AUC_{0\text{-}48h}$，ng·h/mL | | 22117.13 ± 6088.72 | 22439.70 ± 6142.62 | 1.02（0.95 ～ 1.09） |
| | （参考資料） | $t_{max}$，h | 2.7 ± 0.9 | 2.7 ± 1.0 | 有意差無 a) |
| | | 消失半減期，h | 14.0 ± 2.9 | 13.4 ± 3.6 | — |
| 2）ギメラシル | $C_{max}$，ng/mL | | 221.68 ± 54.44 | 241.83 ± 66.76 | 1.06（0.97 ～ 1.16） |
| | $AUC_{0\text{-}48h}$，ng·h/mL | | 1147.52 ± 390.30 | 1146.46 ± 378.98 | 0.98（0.89 ～ 1.09） |
| | （参考資料） | $t_{max}$，h | 2.6 ± 0.8 | 2.5 ± 0.7 | 有意差無 a) |
| | | 消失半減期，h | 2.7 ± 0.8 | 2.6 ± 0.9 | — |
| 3）オテラシル | $C_{max}$，ng/mL | | 46.99 ± 16.41 | 45.87 ± 17.56 | 0.97（0.91 ～ 1.03） |
| | $AUC_{0\text{-}48h}$，ng·h/mL | | 247.65 ± 63.78 | 254.84 ± 63.64 | 1.03（0.96 ～ 1.10） |
| | （参考資料） | $t_{max}$，h | 2.0 ± 0.8 | 2.2 ± 0.7 | 有意差無 a) |
| | | 消失半減期，h | 3.4 ± 0.8 | 3.6 ± 1.2 | — |

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5%）

**溶出試験（参考資料）**

溶出挙動の比較結果：

テガフール；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.

ギメラシル；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.

オテラシルカリウム；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.

1）テガフール

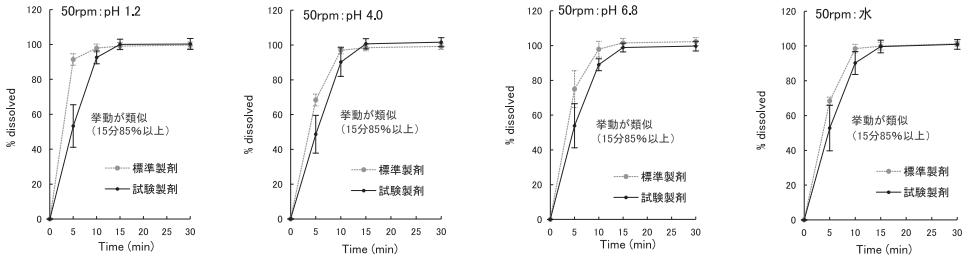



図 1. 標準製剤，試験製剤のテガフールの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

2）ギメラシル

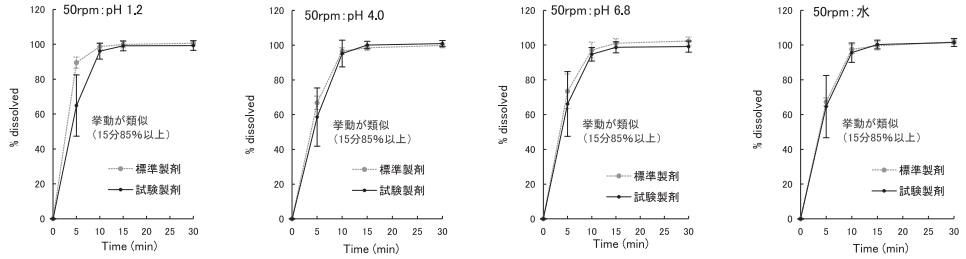



図 2. 標準製剤，試験製剤のギメラシルの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

3）オテラシルカリウム

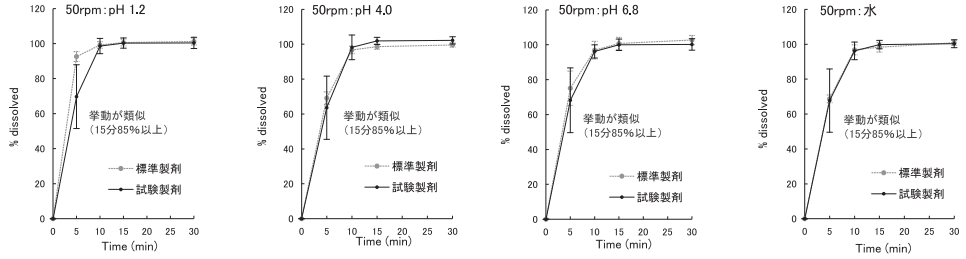



図 3. 標準製剤，試験製剤のオテラシルカリウムの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

**溶出規格**

テガフール：水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上

ギメラシル：水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上

オテラシルカリウム：水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上


無断転載禁止

# エスワンケーケー配合錠 T20

製造販売元：小林化工株式会社
製造販売承認年月日：2014 年 8 月 15 日

有効成分：テガフール 20 mg，ギメラシル 5.8 mg，オテラシルカリウム 19.6 mg　　剤形：錠剤
標準製剤：エスワンケーケー配合錠 T25（小林化工株式会社）　　剤形：錠剤　　ロット番号：TGO（T）25-04

添加剤

| | |
|---|---|
| エスワンケーケー配合錠 T20<br>1 錠中 a) | 乳糖水和物，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，プロピレングリコール，ヒドロキシプロピルセルロース |
| エスワンケーケー配合錠 T25<br>1 錠中 a) | 乳糖水和物，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，プロピレングリコール，ヒドロキシプロピルセルロース |

a）企業からの回答.

**生物学的同等性試験**

生物学的同等性の判定：エスワンケーケー配合錠 T25 を標準製剤とする，含量が異なる製剤として開発．T25（標準製剤）を基準処方とした場合，T20 の製剤処方と T25 の製剤処方との差は B 水準である．T20 の平均溶出率については，その溶出挙動は T25 に対し同等性が認められ，個々の溶出率は基準に適合したことにより，生物学的に同等と判定された.

**溶出試験**

1）テガフール

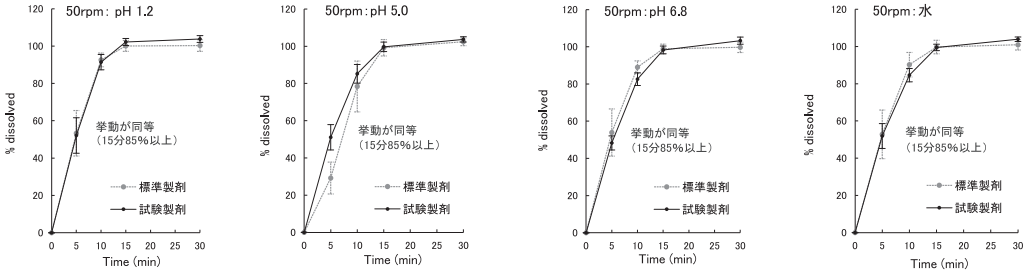



図 1．標準製剤，試験製剤のテガフールの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

2）ギメラシル

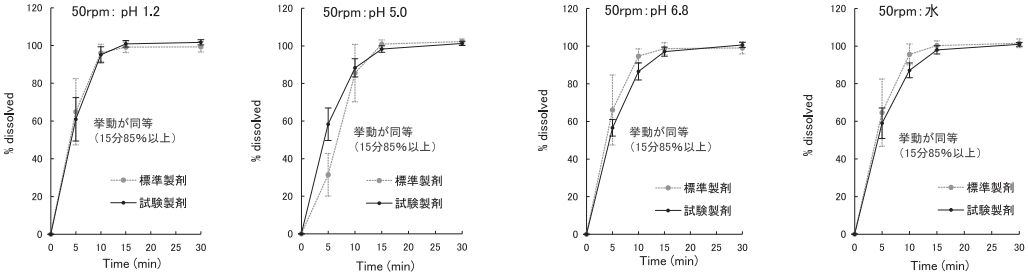



図 2．標準製剤，試験製剤のギメラシルの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

3）オテラシルカリウム

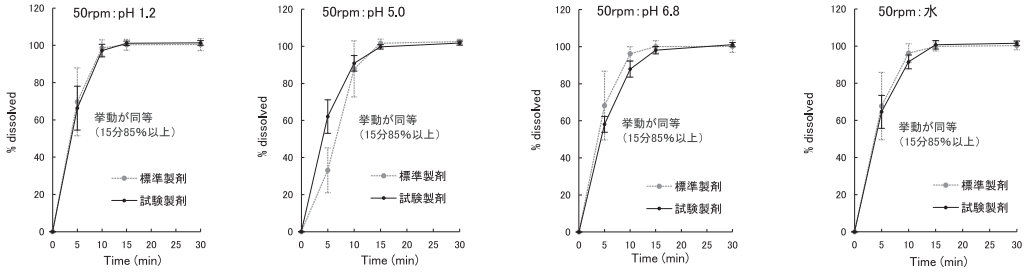



図 3．標準製剤，試験製剤のオテラシルカリウムの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法


無断転載禁止

表 1．平均溶出率の差（パドル法）

1）テガフール

| 回転数 | 試験液 | 時間（分） | 平均溶出率（%） | | 溶出率の差（%） |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 標準製剤 | 試験製剤 | |
| 50 rpm | pH 1.2 | 5 | 53.3 | 52.1 | -1.2 |
| | | 10 | 92.6 | 91.4 | -1.2 |
| | | 15 | 100.1 | 102.2 | 2.1 |
| | | 30 | 100.3 | 103.8 | 3.5 |
| 50 rpm | pH 5.0 | 5 | 29.2 | 51.1 | 21.9 |
| | | 10 | 78.4 | 85.2 | 6.8 |
| | | 15 | 99.2 | 99.7 | 0.5 |
| | | 30 | 102.4 | 103.7 | 1.3 |
| 50 rpm | pH 6.8 | 5 | 53.9 | 48.3 | -5.6 |
| | | 10 | 89.0 | 82.6 | -6.4 |
| | | 15 | 98.9 | 98.3 | -0.6 |
| | | 30 | 99.7 | 103.3 | 3.6 |
| 50 rpm | 水 | 5 | 52.8 | 51.9 | -0.9 |
| | | 10 | 90.2 | 84.6 | -5.6 |
| | | 15 | 99.7 | 99.5 | -0.2 |
| | | 30 | 100.9 | 103.9 | 3.0 |

2）ギメラシル

| 回転数 | 試験液 | 時間（分） | 平均溶出率（%） | | 溶出率の差（%） |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 標準製剤 | 試験製剤 | |
| 50 rpm | pH 1.2 | 5 | 64.9 | 60.9 | -4.0 |
| | | 10 | 96.1 | 95.1 | -1.0 |
| | | 15 | 99.1 | 100.9 | 1.8 |
| | | 30 | 99.3 | 101.7 | 2.4 |
| 50 rpm | pH 5.0 | 5 | 31.4 | 58.3 | 26.9 |
| | | 10 | 85.5 | 88.3 | 2.8 |
| | | 15 | 100.9 | 98.3 | -2.6 |
| | | 30 | 102.3 | 101.3 | -1.0 |
| 50 rpm | pH 6.8 | 5 | 66.1 | 56.6 | -9.5 |
| | | 10 | 94.7 | 86.6 | -8.1 |
| | | 15 | 98.7 | 97.1 | -1.6 |
| | | 30 | 99.1 | 100.7 | 1.6 |
| 50 rpm | 水 | 5 | 64.6 | 59.0 | -5.6 |
| | | 10 | 95.6 | 87.1 | -8.5 |
| | | 15 | 100.3 | 98.0 | -2.3 |
| | | 30 | 101.5 | 100.9 | -0.6 |

3）オテラシルカリウム

| 回転数 | 試験液 | 時間（分） | 平均溶出率（%） | | 溶出率の差（%） |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 標準製剤 | 試験製剤 | |
| 50 rpm | pH 1.2 | 5 | 69.7 | 66.3 | -3.4 |
| | | 10 | 98.6 | 97.2 | -1.4 |
| | | 15 | 100.3 | 101.1 | 0.8 |
| | | 30 | 100.4 | 101.3 | 0.9 |
| 50 rpm | pH 5.0 | 5 | 33.1 | 62.1 | 29.0 |
| | | 10 | 87.8 | 90.8 | 3.0 |
| | | 15 | 101.6 | 99.7 | -1.9 |
| | | 30 | 102.5 | 101.7 | -0.8 |
| 50 rpm | pH 6.8 | 5 | 68.2 | 58.1 | -10.1 |
| | | 10 | 96.2 | 87.9 | -8.3 |
| | | 15 | 100.0 | 98.1 | -1.9 |
| | | 30 | 100.2 | 101.1 | 0.9 |
| 50 rpm | 水 | 5 | 67.7 | 64.6 | -3.1 |
| | | 10 | 96.2 | 91.5 | -4.7 |
| | | 15 | 99.8 | 100.7 | 0.9 |
| | | 30 | 100.3 | 101.5 | 1.2 |

**溶出規格**

テガフール：水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上

ギメラシル：水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上

オテラシルカリウム：水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上



無断転載禁止

# エスエーワン配合カプセル T25

製造販売元：沢井製薬株式会社
製造販売承認年月日：2013 年 2 月 15 日

有効成分：テガフール 25 mg，ギメラシル 7.25 mg，オテラシルカリウム 24.5 mg　　剤形：カプセル剤
標準製剤：ティーエスワン配合カプセル T25（大鵬薬品工業株式会社）　剤形：カプセル剤　　ロット番号：9D96A

添加剤

| | |
|---|---|
| エスエーワン配合カプセル T25<br>1 カプセル中 a) | ステアリン酸マグネシウム，乳糖，酸化チタン，ゼラチン，ラウリル硫酸ナトリウム，黄色 5 号 |
| ティーエスワン配合カプセル T25<br>1 カプセル中 b) | 乳糖水和物，ステアリン酸マグネシウム，ゼラチン，ラウリル硫酸ナトリウム，酸化チタン，黄色 5 号 |

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：テガフール及びギメラシル；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）．
オテラシルカリウム；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が許容域内（0.90～1.11）で，溶出挙動がすべての測定条件で類似性を示す．

**ヒト試験**　標準製剤 2 カプセル，試験製剤 2 カプセルを 22 名の標準製剤に適応のあるがん患者にそれぞれ絶食投与した．

1）血漿中テガフール濃度を測定

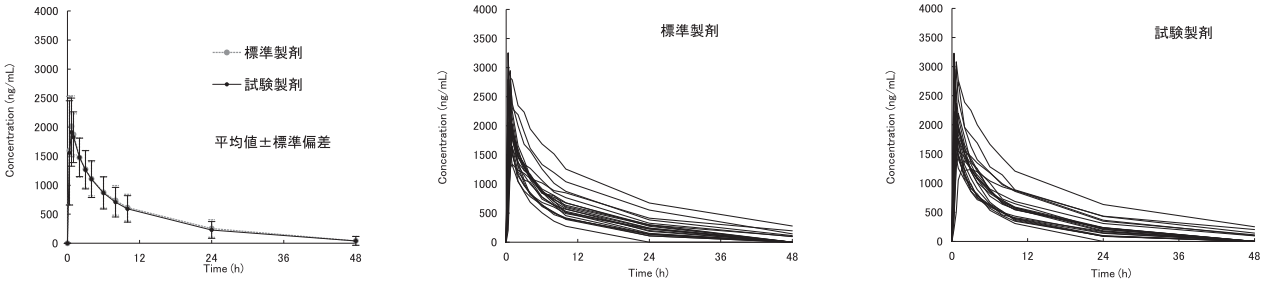



図 1．標準製剤と試験製剤の平均血漿中テガフール濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

2）血漿中ギメラシル濃度を測定

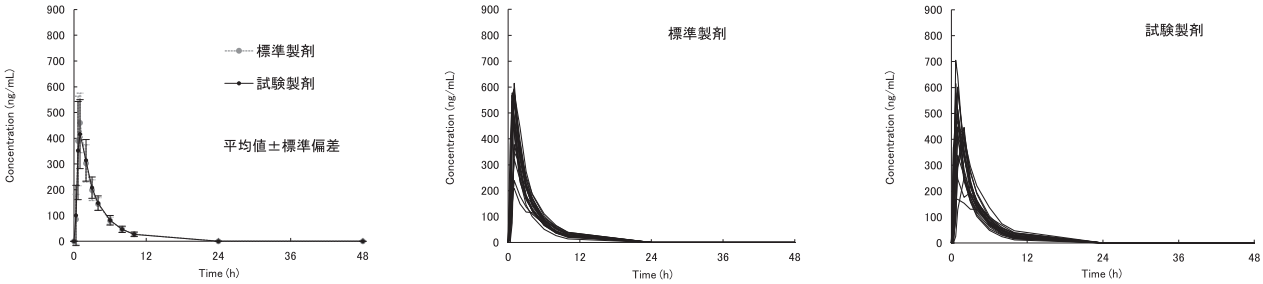



図 2．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ギメラシル濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

3）血漿中オテラシル濃度を測定

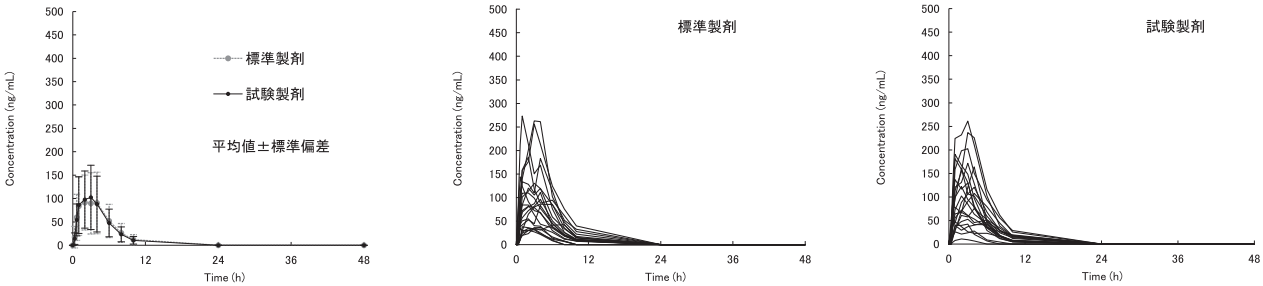



図 3．標準製剤と試験製剤の平均血漿中オテラシル濃度及び個々の被験者の血漿中濃度


無断転載禁止

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）テガフール | $C_{max}$，ng/mL | | 2323 ± 522 | 2254 ± 538 | 0.97（0.89 ～ 1.05） |
| | $AUC_{0\text{-}48h}$，ng·h/mL | | 20356 ± 7816 | 19512 ± 7610 | 0.96（0.92 ～ 0.99） |
| | （参考資料） | $t_{max}$，h | 0.6 ± 0.3 | 0.7 ± 0.4 | 有意差無 a) |
| | | 消失半減期，h | 10.7 ± 3.2 | 10.3 ± 3.3 | — |
| 2）ギメラシル | $C_{max}$，ng/mL | | 482 ± 121 | 461 ± 124 | 0.95（0.88 ～ 1.03） |
| | $AUC_{0\text{-}48h}$，ng·h/mL | | 1655 ± 297 | 1647 ± 265 | 1.00（0.97 ～ 1.03） |
| | （参考資料） | $t_{max}$，h | 1.0 ± 0.3 | 1.1 ± 0.5 | 有意差無 a) |
| | | 消失半減期，h | 2.6 ± 0.4 | 2.5 ± 0.4 | — |
| 3）オテラシル | $C_{max}$，ng/mL | | 112 ± 77 | 119 ± 70 | 1.06（0.83 ～ 1.34） |
| | $AUC_{0\text{-}48h}$，ng·h/mL | | 652 ± 434 | 640 ± 370 | 0.99（0.76 ～ 1.30） |
| | （参考資料） | $t_{max}$，h | 2.8 ± 1.6 | 2.5 ± 1.1 | 有意差無 a) |
| | | 消失半減期，h | 1.9 ± 0.3 | 1.9 ± 0.6 | — |

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5%）

**溶出試験**

**生物学的同等性の判定基準**

オテラシルカリウム：以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似性を示していると判断した.

1）オテラシルカリウム

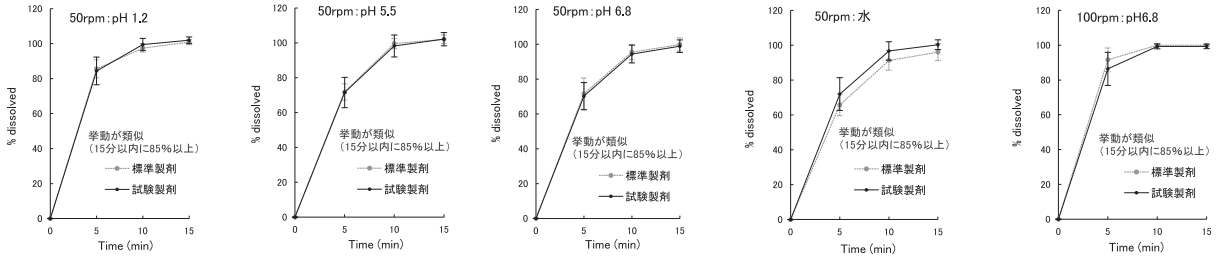



図 1. 標準製剤，試験製剤のオテラシルカリウムの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

**参考資料**

テガフール：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.

ギメラシル：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.

2）テガフール

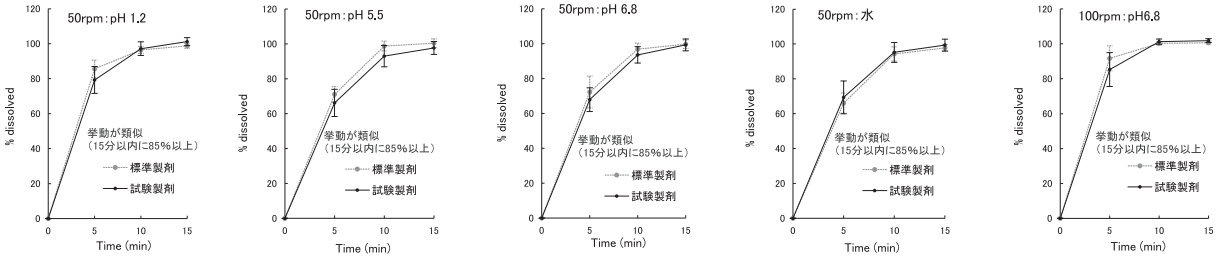



図 2. 標準製剤，試験製剤のテガフールの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

3）ギメラシル

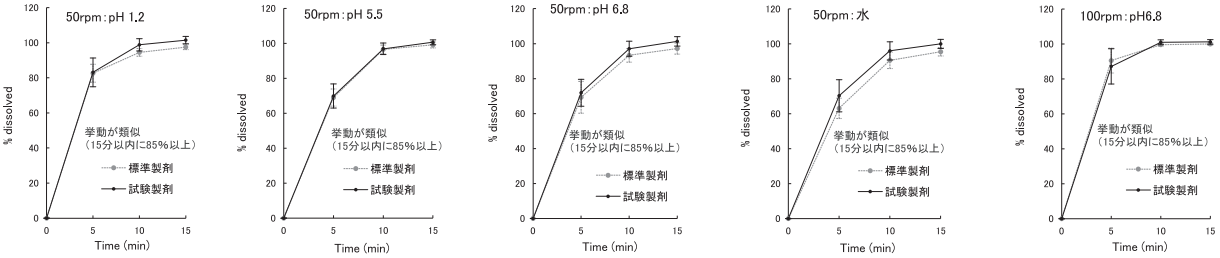



図 3. 標準製剤，試験製剤のギメラシルの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

**溶出規格**

テガフール：水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上

ギメラシル：水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上

オテラシルカリウム：水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上


無断転載禁止

# エスエーワン配合カプセル T20

製造販売元：沢井製薬株式会社
製造販売承認年月日：2013 年 2 月 15 日

有効成分：テガフール 20 mg，ギメラシル 5.8 mg，オテラシルカリウム 19.6 mg　　剤形：カプセル剤
標準製剤：エスエーワン配合カプセル T25（沢井製薬株式会社）　剤形：カプセル剤　　ロット番号：651K2S0301

添加剤

| | |
|---|---|
| エスエーワン配合カプセル T20<br>1 カプセル中 a) | ステアリン酸マグネシウム，乳糖，酸化チタン，ゼラチン，ラウリル硫酸ナトリウム |
| エスエーワン配合カプセル T25<br>1 カプセル中 a) | ステアリン酸マグネシウム，乳糖，酸化チタン，ゼラチン，ラウリル硫酸ナトリウム，黄色 5 号 |

a）企業からの回答.

**生物学的同等性試験**

生物学的同等性の判定：エスエーワン配合カプセル T25 を標準製剤とする，含量が異なる製剤として開発．T25（標準製剤）を基準処方とした場合，T20 の製剤処方と T25 の製剤処方との差は B 水準である．T20 の平均溶出率については，その溶出挙動は T25 に対し同等性が認められ，個々の溶出率は基準に適合したことにより，生物学的に同等と判定された.

**溶出試験**

1）テガフール

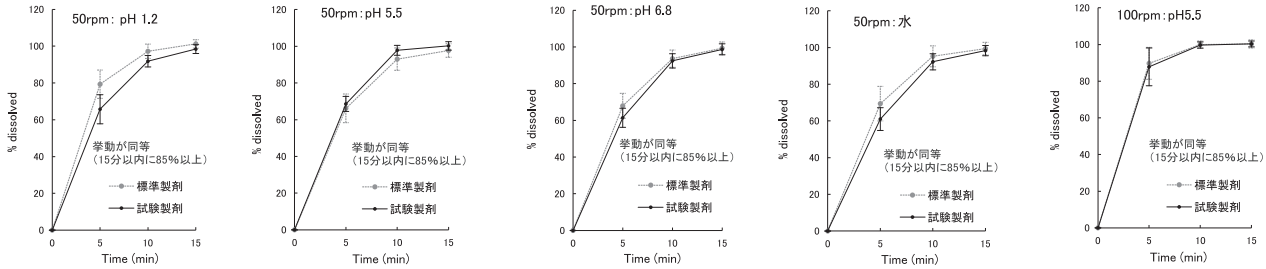



図 1. 標準製剤，試験製剤のテガフールの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

2）ギメラシル

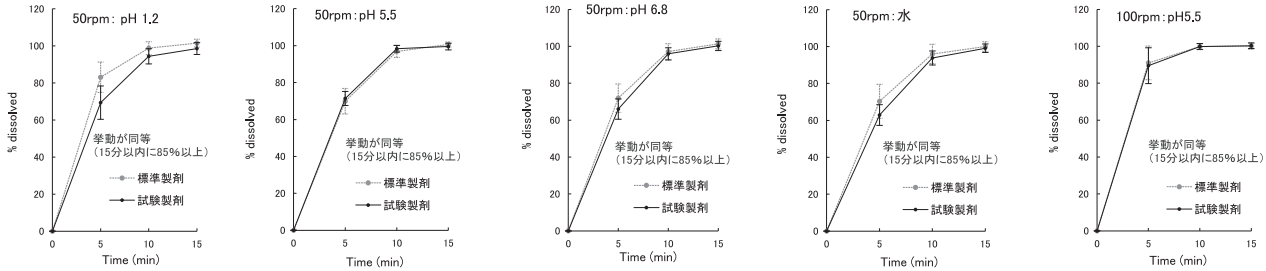



図 2. 標準製剤，試験製剤のギメラシルの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

3）オテラシルカリウム

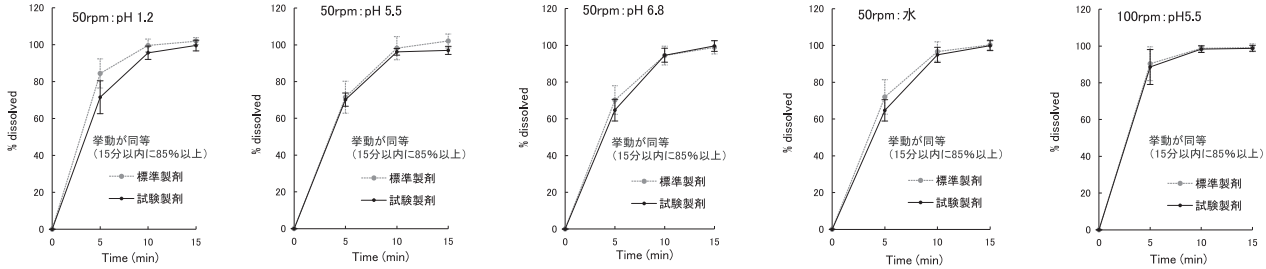



図 3. 標準製剤，試験製剤のオテラシルカリウムの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法


無断転載禁止

表 1. 平均溶出率の差（パドル法）

1）テガフール

| 回転数 | 試験液 | 時間（分） | 平均溶出率（%） | | 溶出率の差（%） |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 標準製剤 | 試験製剤 | |
| 50 rpm | pH 1.2 | 5 | 79.3 | 65.7 | -13.6 |
| | | 10 | 97.2 | 91.8 | -5.4 |
| | | 15 | 101.2 | 98.4 | -2.8 |
| 50 rpm | pH 5.5 | 5 | 66.2 | 68.6 | 2.4 |
| | | 10 | 93.0 | 97.8 | 4.8 |
| | | 15 | 97.7 | 100.2 | 2.5 |
| 50 rpm | pH 6.8 | 5 | 67.9 | 61.4 | -6.5 |
| | | 10 | 93.6 | 92.4 | -1.2 |
| | | 15 | 99.3 | 98.7 | -0.6 |
| 50 rpm | 水 | 5 | 69.4 | 61.0 | -8.4 |
| | | 10 | 95.2 | 92.2 | -3.0 |
| | | 15 | 99.4 | 98.3 | -1.1 |
| 100 rpm | pH 5.5 | 5 | 89.7 | 87.8 | -1.9 |
| | | 10 | 100.0 | 99.7 | -0.3 |
| | | 15 | 100.3 | 100.3 | 0.0 |

2）ギメラシル

| 回転数 | 試験液 | 時間（分） | 平均溶出率（%） | | 溶出率の差（%） |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 標準製剤 | 試験製剤 | |
| 50 rpm | pH 1.2 | 5 | 83.1 | 69.4 | -13.7 |
| | | 10 | 98.8 | 94.4 | -4.4 |
| | | 15 | 101.5 | 98.6 | -2.9 |
| 50 rpm | pH 5.5 | 5 | 69.9 | 71.4 | 1.5 |
| | | 10 | 96.9 | 98.3 | 1.4 |
| | | 15 | 100.6 | 99.5 | -1.1 |
| 50 rpm | pH 6.8 | 5 | 71.9 | 66.0 | -5.9 |
| | | 10 | 97.1 | 95.9 | -1.2 |
| | | 15 | 101.3 | 100.2 | -1.1 |
| 50 rpm | 水 | 5 | 70.3 | 62.9 | -7.4 |
| | | 10 | 96.0 | 93.8 | -2.2 |
| | | 15 | 100.0 | 99.1 | -0.9 |
| 100 rpm | pH 5.5 | 5 | 91.0 | 89.5 | -1.5 |
| | | 10 | 99.8 | 99.9 | 0.1 |
| | | 15 | 100.1 | 100.3 | 0.2 |

3）オテラシルカリウム

| 回転数 | 試験液 | 時間（分） | 平均溶出率（%） | | 溶出率の差（%） |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 標準製剤 | 試験製剤 | |
| 50 rpm | pH 1.2 | 5 | 84.4 | 71.5 | -12.9 |
| | | 10 | 99.5 | 95.6 | -3.9 |
| | | 15 | 101.9 | 99.5 | -2.4 |
| 50 rpm | pH 5.5 | 5 | 71.5 | 70.2 | -1.3 |
| | | 10 | 98.2 | 96.2 | -2.0 |
| | | 15 | 102.1 | 97.0 | -5.1 |
| 50 rpm | pH 6.8 | 5 | 70.2 | 64.7 | -5.5 |
| | | 10 | 94.4 | 94.6 | 0.2 |
| | | 15 | 98.9 | 99.6 | 0.7 |
| 50 rpm | 水 | 5 | 72.0 | 64.7 | -7.3 |
| | | 10 | 96.7 | 94.9 | -1.8 |
| | | 15 | 100.3 | 99.9 | -0.4 |
| 100 rpm | pH 5.5 | 5 | 90.4 | 88.6 | -1.8 |
| | | 10 | 98.8 | 98.3 | -0.5 |
| | | 15 | 99.1 | 98.8 | -0.3 |

**溶出規格**

テガフール：水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上

ギメラシル：水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上

オテラシルカリウム：水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上



無断転載禁止

# エヌケーエスワン配合カプセル T25

製造販売元：日本化薬株式会社
製造販売承認年月日：2013 年 2 月 15 日

有効成分：テガフール 25 mg，ギメラシル 7.25 mg，オテラシルカリウム 24.5 mg　　剤形：カプセル剤
標準製剤：ティーエスワン配合カプセル T25（大鵬薬品工業株式会社）　　剤形：カプセル剤　　ロット番号：9D96A

添加剤

| | |
|---|---|
| エヌケーエスワン配合カプセル T25<br>1 カプセル中 a) | 乳糖水和物，ステアリン酸マグネシウム，ゼラチン，ラウリル硫酸ナトリウム，酸化チタン，黄色 5 号 |
| ティーエスワン配合カプセル T25<br>1 カプセル中 b) | 乳糖水和物，ステアリン酸マグネシウム，ゼラチン，ラウリル硫酸ナトリウム，酸化チタン，黄色 5 号 |

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：テガフール及びギメラシル；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）．
オテラシルカリウム；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が許容域内（0.90～1.11）で，溶出挙動がすべての測定条件で類似性を示す．

**ヒト試験**　標準製剤 2 カプセル，試験製剤 2 カプセルを 22 名の標準製剤に適応のあるがん患者にそれぞれ絶食投与した．

1）血漿中テガフール濃度を測定

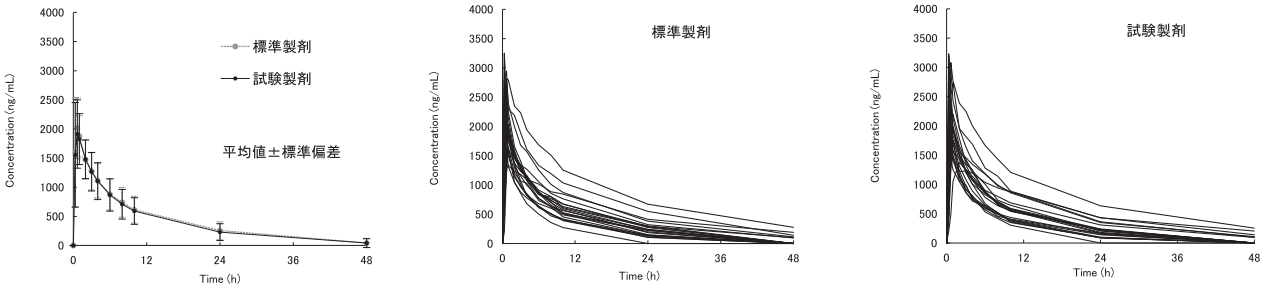



図 1．標準製剤と試験製剤の平均血漿中テガフール濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

2）血漿中ギメラシル濃度を測定

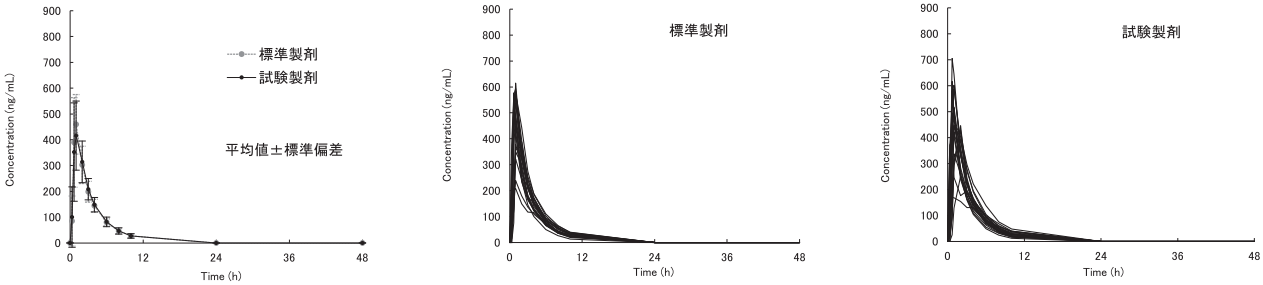



図 2．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ギメラシル濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

3）血漿中オテラシル濃度を測定

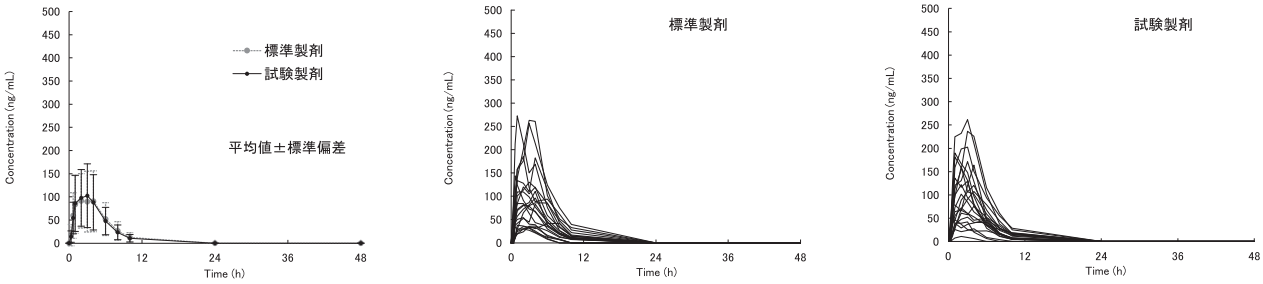



図 3．標準製剤と試験製剤の平均血漿中オテラシル濃度及び個々の被験者の血漿中濃度


無断転載禁止

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）テガフール | $C_{max}$，ng/mL | | 2323.38 ± 521.98 | 2253.73 ± 537.99 | 0.97（0.89 ～ 1.05） |
| | $AUC_{0\text{-}48h}$，ng·h/mL | | 20356.25 ± 7815.83 | 19511.76 ± 7610.37 | 0.96（0.92 ～ 0.99） |
| | （参考資料） | $t_{max}$，h | 0.6 ± 0.3 | 0.7 ± 0.4 | 有意差無 a) |
| | | 消失半減期，h | 10.7 ± 3.2 | 10.3 ± 3.3 | — |
| 2）ギメラシル | $C_{max}$，ng/mL | | 481.59 ± 120.81 | 461.01 ± 123.62 | 0.95（0.88 ～ 1.03） |
| | $AUC_{0\text{-}48h}$，ng·h/mL | | 1654.69 ± 297.03 | 1647.12 ± 264.61 | 1.00（0.97 ～ 1.03） |
| | （参考資料） | $t_{max}$，h | 1.0 ± 0.3 | 1.1 ± 0.5 | 有意差無 a) |
| | | 消失半減期，h | 2.6 ± 0.4 | 2.5 ± 0.4 | — |
| 3）オテラシル | $C_{max}$，ng/mL | | 112.39 ± 76.70 | 118.58 ± 70.25 | 1.06（0.83 ～ 1.34） |
| | $AUC_{0\text{-}48h}$，ng·h/mL | | 652.07 ± 434.35 | 640.35 ± 369.86 | 0.99（0.76 ～ 1.30） |
| | （参考資料） | $t_{max}$，h | 2.8 ± 1.6 | 2.5 ± 1.1 | 有意差無 a) |
| | | 消失半減期，h | 1.9 ± 0.3 | 1.9 ± 0.6 | — |

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5%）

**溶出試験**

**生物学的同等性の判定基準**

オテラシルカリウム：以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似性を示していると判断した.

1）オテラシルカリウム

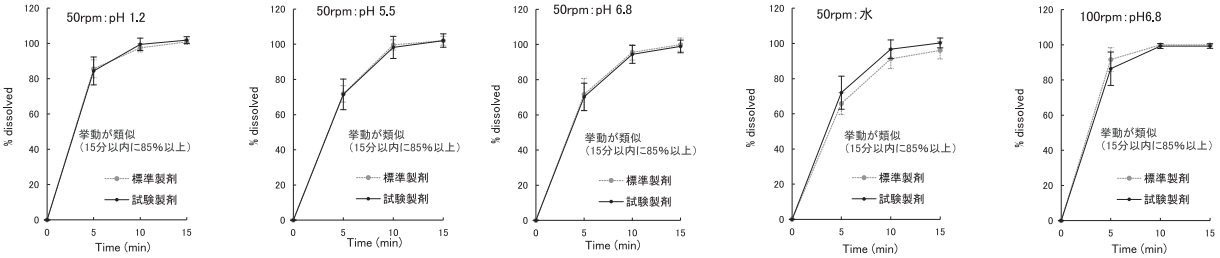



図 1. 標準製剤，試験製剤のオテラシルカリウムの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

**参考資料**

テガフール：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.

ギメラシル：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.

2）テガフール

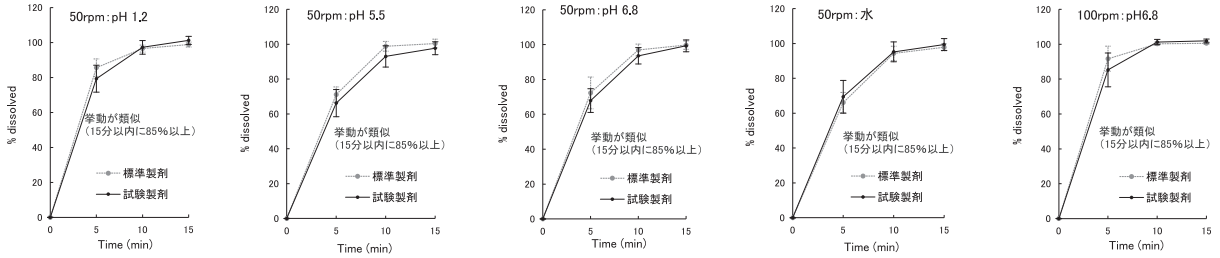



図 2. 標準製剤，試験製剤のテガフールの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

3）ギメラシル

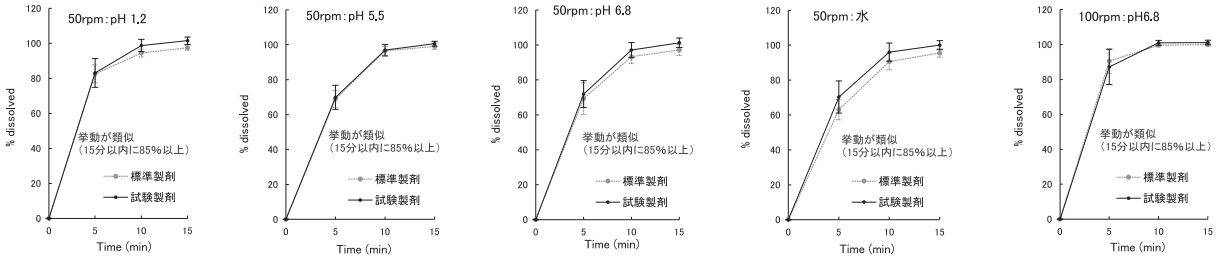



図 3. 標準製剤，試験製剤のギメラシルの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

**溶出規格**

テガフール：水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上

ギメラシル：水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上

オテラシルカリウム：水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上


無断転載禁止

# エヌケーエスワン配合カプセル T20

製造販売元：日本化薬株式会社
製造販売承認年月日：2013 年 2 月 15 日

有効成分：テガフール 20 mg，ギメラシル 5.8 mg，オテラシルカリウム 19.6 mg　　剤形：カプセル剤
標準製剤：エヌケーエスワン配合カプセル T25（日本化薬株式会社）　　剤形：カプセル剤
ロット番号：651K2S0301

添加剤

| | |
|---|---|
| エヌケーエスワン配合カプセル T20<br>1 カプセル中 a) | 乳糖水和物，ステアリン酸マグネシウム，ゼラチン，ラウリル硫酸ナトリウム，酸化チタン |
| エヌケーエスワン配合カプセル T25<br>1 カプセル中 a) | 乳糖水和物，ステアリン酸マグネシウム，ゼラチン，ラウリル硫酸ナトリウム，酸化チタン，黄色 5 号 |

a）企業からの回答.

**生物学的同等性試験**

生物学的同等性の判定:エヌケーエスワン配合カプセル T25 を標準製剤とする，含量が異なる製剤として開発．T25（標準製剤）を基準処方とした場合，T20 の製剤処方と T25 の製剤処方との差は B 水準である．T20 の平均溶出率については，その溶出挙動は T25 に対し同等性が認められ，個々の溶出率は基準に適合したことにより，生物学的に同等と判定された.

**溶出試験**

1）テガフール

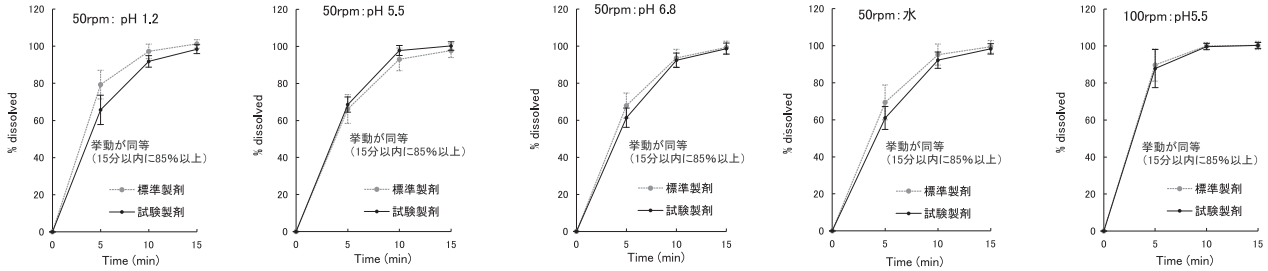



図 1. 標準製剤，試験製剤のテガフールの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

2）ギメラシル

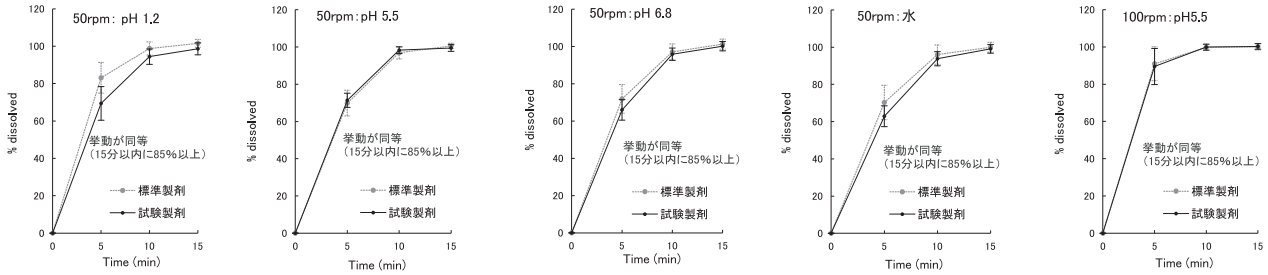



図 2. 標準製剤，試験製剤のギメラシルの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

3）オテラシルカリウム

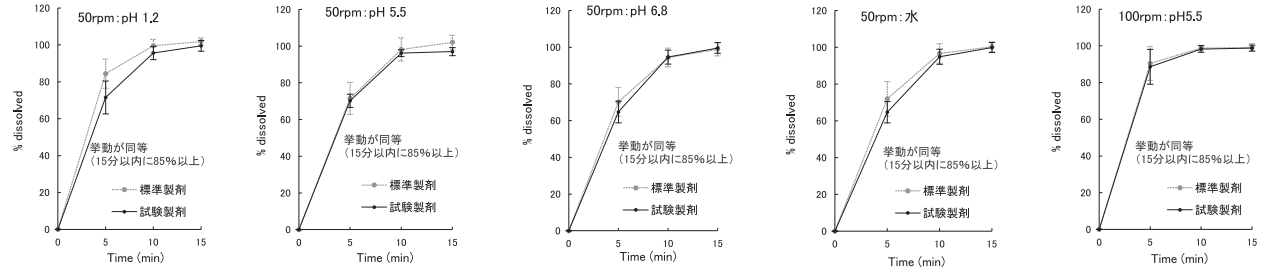



図 3. 標準製剤，試験製剤のオテラシルカリウムの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法


無断転載禁止

表 1．平均溶出率の差（パドル法）

1）テガフール

| 回転数 | 試験液 | 時間（分） | 平均溶出率（%） | | 溶出率の差（%） |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 標準製剤 | 試験製剤 | |
| 50 rpm | pH 1.2 | 5 | 79.3 | 65.7 | -13.6 |
| | | 10 | 97.2 | 91.8 | -5.4 |
| | | 15 | 101.2 | 98.4 | -2.8 |
| 50 rpm | pH 5.5 | 5 | 66.2 | 68.6 | 2.4 |
| | | 10 | 93.0 | 97.8 | 4.8 |
| | | 15 | 97.7 | 100.2 | 2.5 |
| 50 rpm | pH 6.8 | 5 | 67.9 | 61.4 | -6.5 |
| | | 10 | 93.6 | 92.4 | -1.2 |
| | | 15 | 99.3 | 98.7 | -0.6 |
| 50 rpm | 水 | 5 | 69.4 | 61.0 | -8.4 |
| | | 10 | 95.2 | 92.2 | -3.0 |
| | | 15 | 99.4 | 98.3 | -1.1 |
| 100 rpm | pH 5.5 | 5 | 89.7 | 87.8 | -1.9 |
| | | 10 | 100.0 | 99.7 | -0.3 |
| | | 15 | 100.3 | 100.3 | 0.0 |

2）ギメラシル

| 回転数 | 試験液 | 時間（分） | 平均溶出率（%） | | 溶出率の差（%） |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 標準製剤 | 試験製剤 | |
| 50 rpm | pH 1.2 | 5 | 83.1 | 69.4 | -13.7 |
| | | 10 | 98.8 | 94.4 | -4.4 |
| | | 15 | 101.5 | 98.6 | -2.9 |
| 50 rpm | pH 5.5 | 5 | 69.9 | 71.4 | 1.5 |
| | | 10 | 96.9 | 98.3 | 1.4 |
| | | 15 | 100.6 | 99.5 | -1.1 |
| 50 rpm | pH 6.8 | 5 | 71.9 | 66.0 | -5.9 |
| | | 10 | 97.1 | 95.9 | -1.2 |
| | | 15 | 101.3 | 100.2 | -1.1 |
| 50 rpm | 水 | 5 | 70.3 | 62.9 | -7.4 |
| | | 10 | 96.0 | 93.8 | -2.2 |
| | | 15 | 100.0 | 99.1 | -0.9 |
| 100 rpm | pH 5.5 | 5 | 91.0 | 89.5 | -1.5 |
| | | 10 | 99.8 | 99.9 | 0.1 |
| | | 15 | 100.1 | 100.3 | 0.2 |

3）オテラシルカリウム

| 回転数 | 試験液 | 時間（分） | 平均溶出率（%） | | 溶出率の差（%） |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 標準製剤 | 試験製剤 | |
| 50 rpm | pH 1.2 | 5 | 84.4 | 71.5 | -12.9 |
| | | 10 | 99.5 | 95.6 | -3.9 |
| | | 15 | 101.9 | 99.5 | -2.4 |
| 50 rpm | pH 5.5 | 5 | 71.5 | 70.2 | -1.3 |
| | | 10 | 98.2 | 96.2 | -2.0 |
| | | 15 | 102.1 | 97.0 | -5.1 |
| 50 rpm | pH 6.8 | 5 | 70.2 | 64.7 | -5.5 |
| | | 10 | 94.4 | 94.6 | 0.2 |
| | | 15 | 98.9 | 99.6 | 0.7 |
| 50 rpm | 水 | 5 | 72.0 | 64.7 | -7.3 |
| | | 10 | 96.7 | 94.9 | -1.8 |
| | | 15 | 100.3 | 99.9 | -0.4 |
| 100 rpm | pH 5.5 | 5 | 90.4 | 88.6 | -1.8 |
| | | 10 | 98.8 | 98.3 | -0.5 |
| | | 15 | 99.1 | 98.8 | -0.3 |

**溶出規格**

テガフール：水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上

ギメラシル：水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上

オテラシルカリウム：水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上


無断転載禁止

# エスワンエヌピー配合カプセル T25

製造販売元：ニプロ株式会社
製造販売承認年月日：2013 年 8 月 15 日

有効成分：テガフール 25 mg，ギメラシル 7.25 mg，オテラシルカリウム 24.5 mg　　剤形：カプセル剤
標準製剤：ティーエスワン配合カプセル T25（大鵬薬品工業株式会社）　　剤形：カプセル剤　　ロット番号：1A97

添加剤

| | |
|---|---|
| エスワンエヌピー配合カプセル T25<br>1 カプセル中 a) | 乳糖水和物，ステアリン酸マグネシウム，ゼラチン，酸化チタン，黄色 5 号 |
| ティーエスワン配合カプセル T25<br>1 カプセル中 b) | 乳糖水和物，ステアリン酸マグネシウム，ゼラチン，ラウリル硫酸ナトリウム，酸化チタン，黄色 5 号 |

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 2 カプセル，試験製剤 2 カプセルを 24 名の標準製剤に適応のあるがん患者にそれぞれ絶食投与した．

1）血漿中テガフール濃度を測定

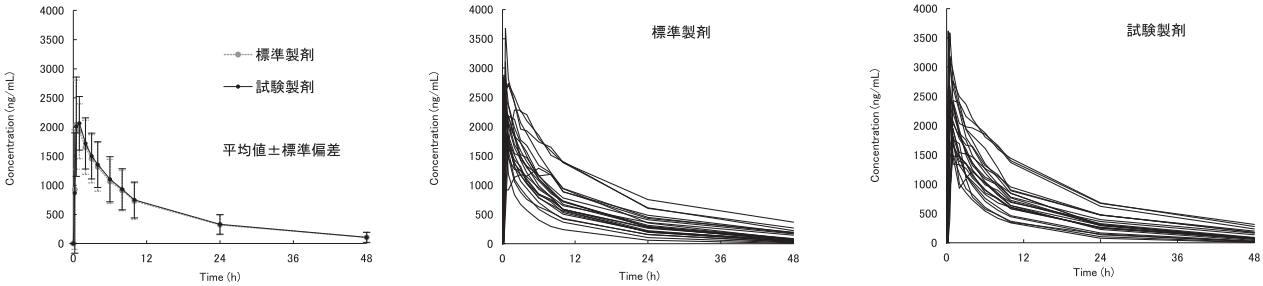



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中テガフール濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

2）血漿中ギメラシル濃度を測定

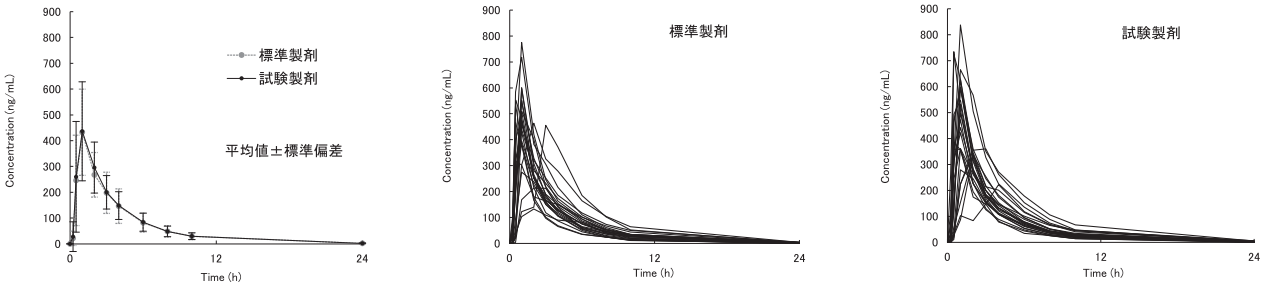



図 2. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中ギメラシル濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

3）血漿中オテラシル濃度を測定

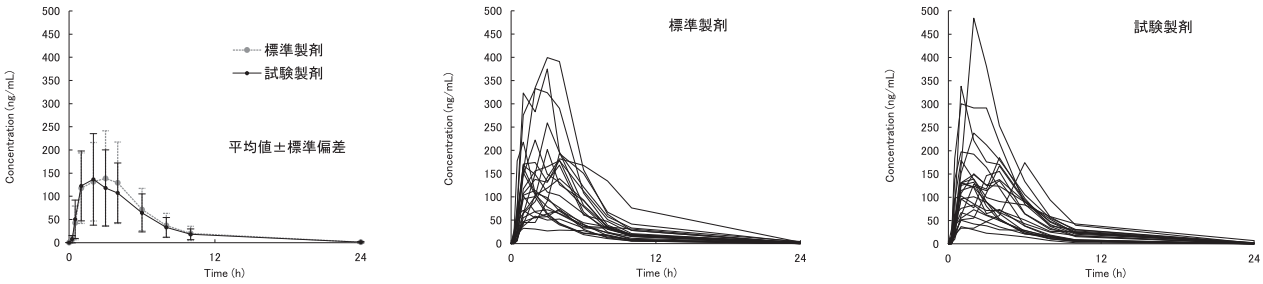



図 3. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中オテラシル濃度及び個々の被験者の血漿中濃度


無断転載禁止

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）テガフール | $C_{max}$，ng/mL | | 2376.38 ± 507.61 | 2413.79 ± 586.50 | 1.0107（0.9204 ～ 1.1099） |
| | $AUC_{0\text{-}48h}$，ng·h/mL | | 24716.85 ± 9593.34 | 25356.09 ± 9692.98 | 1.0282（0.9948 ～ 1.0627） |
| | （参考資料） | $t_{max}$，h | 0.9 ± 1.2 | 0.7 ± 0.4 | 有意差無 a) |
| | | 消失半減期，h | 12.7 ± 3.5 | 12.5 ± 3.3 | 有意差無 a) |
| 2）ギメラシル | $C_{max}$，ng/mL | | 469.68 ± 143.40 | 484.26 ± 161.07 | 1.0354（0.9279 ～ 1.1554） |
| | $AUC_{0\text{-}24h}$，ng·h/mL | | 1616.17 ± 431.32 | 1667.54 ± 471.52 | 1.0327（0.9908 ～ 1.0763） |
| | （参考資料） | $t_{max}$，h | 1.1 ± 0.6 | 1.3 ± 0.8 | 有意差無 a) |
| | | 消失半減期，h | 3.5 ± 0.8 | 3.5 ± 0.7 | 有意差無 a) |
| 3）オテラシル | $C_{max}$，ng/mL | | 172.81 ± 96.20 | 162.76 ± 98.83 | 0.9493（0.8393 ～ 1.07373） |
| | $AUC_{0\text{-}24h}$，ng·h/mL | | 951.40 ± 506.54 | 871.59 ± 453.75 | 0.9111（0.8099 ～ 1.0249） |
| | （参考資料） | $t_{max}$，h | 2.4 ± 1.1 | 2.1 ± 1.3 | 有意差無 a) |
| | | 消失半減期，h | 3.1 ± 1.1 | 2.9 ± 1.0 | 有意差無 a) |

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5%）

**溶出試験（参考資料）**

溶出挙動の比較結果：

テガフール；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.

ギメラシル；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.

オテラシルカリウム；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.

1）テガフール

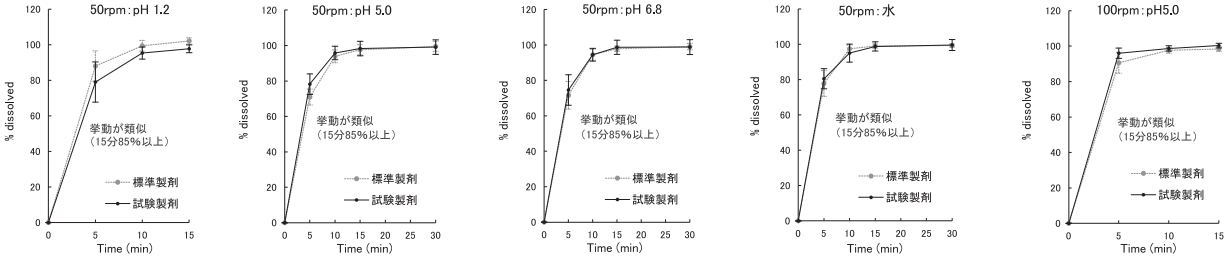



図 1. 標準製剤，試験製剤のテガフールの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

2）ギメラシル

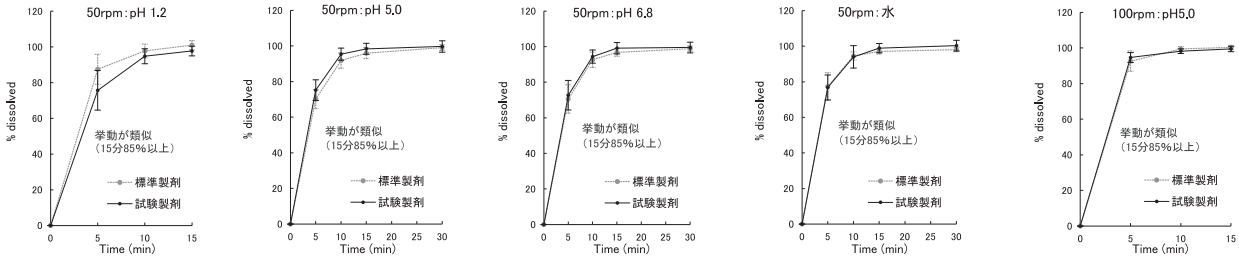



図 2. 標準製剤，試験製剤のギメラシルの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

3）オテラシルカリウム

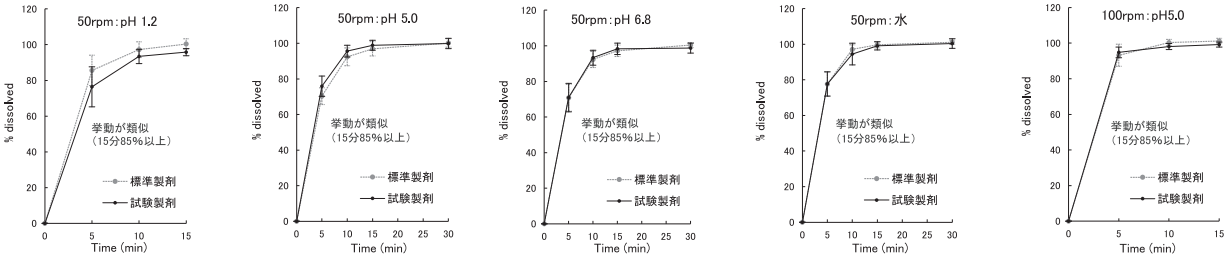



図 3. 標準製剤，試験製剤のオテラシルカリウムの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

**溶出規格**

テガフール：水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上

ギメラシル：水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上

オテラシルカリウム：水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上


無断転載禁止

# エスワンエヌピー配合カプセル T20

製造販売元：ニプロ株式会社
製造販売承認年月日：2013 年 8 月 15 日

有効成分：テガフール 20 mg，ギメラシル 5.8 mg，オテラシルカリウム 19.6 mg　　剤形：カプセル剤
標準製剤：エスワンエヌピー配合カプセル T25（ニプロ株式会社）　　剤形：カプセル剤　　ロット番号：1065

添加剤

| | |
|---|---|
| エスワンエヌピー配合カプセル T20<br>1 カプセル中 a) | 乳糖水和物，ステアリン酸マグネシウム，ゼラチン，酸化チタン |
| エスワンエヌピー配合カプセル T25<br>1 カプセル中 a) | 乳糖水和物，ステアリン酸マグネシウム，ゼラチン，酸化チタン，黄色 5 号 |

a）企業からの回答.

**生物学的同等性試験**

生物学的同等性の判定:エスワンエヌピー配合カプセル T25 を標準製剤とする，含量が異なる製剤として開発．T25（標準製剤）を基準処方とした場合，T20 の製剤処方と T25 の製剤処方との差は A 水準である．T20 の平均溶出率については，その溶出挙動は T25 に対し同等性が認められ，個々の溶出率は基準に適合したことにより，生物学的に同等と判定された.

**溶出試験**

1）テガフール

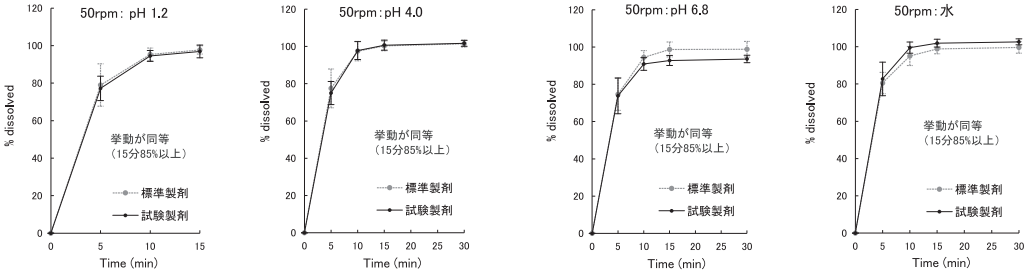



図 1．標準製剤，試験製剤のテガフールの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

2）ギメラシル

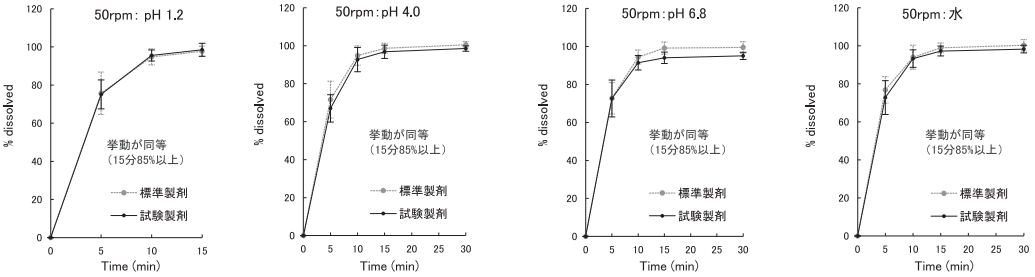



図 2．標準製剤，試験製剤のギメラシルの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

3）オテラシルカリウム

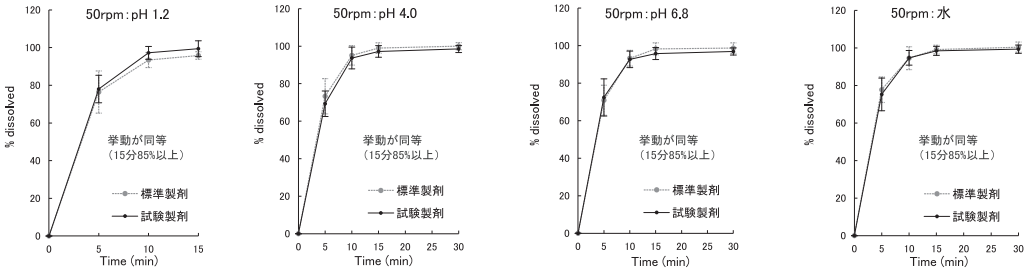



図 3．標準製剤，試験製剤のオテラシルカリウムの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法


無断転載禁止

表 1．平均溶出率の差（パドル法）

1）テガフール

| 回転数 | 試験液 | 時間（分） | 平均溶出率（%） | | 溶出率の差（%） |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 標準製剤 | 試験製剤 | |
| 50 rpm | pH 1.2 | 5 | 79.0 | 77.2 | -1.8 |
| | | 10 | 95.3 | 94.5 | -0.8 |
| | | 15 | 97.7 | 96.9 | -0.8 |
| 50 rpm | pH 4.0 | 5 | 77.5 | 75.0 | -2.5 |
| | | 10 | 97.5 | 97.8 | 0.3 |
| | | 15 | 100.3 | 100.7 | 0.4 |
| | | 30 | 101.5 | 101.7 | 0.2 |
| 50 rpm | pH 6.8 | 5 | 74.6 | 73.8 | -0.8 |
| | | 10 | 94.5 | 90.9 | -3.6 |
| | | 15 | 98.7 | 92.8 | -5.9 |
| | | 30 | 98.8 | 93.6 | -5.2 |
| 50 rpm | 水 | 5 | 80.5 | 82.7 | 2.2 |
| | | 10 | 95.0 | 99.5 | 4.5 |
| | | 15 | 98.8 | 101.9 | 3.1 |
| | | 30 | 99.6 | 102.6 | 3.0 |

2）ギメラシル

| 回転数 | 試験液 | 時間（分） | 平均溶出率（%） | | 溶出率の差（%） |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 標準製剤 | 試験製剤 | |
| 50 rpm | pH 1.2 | 5 | 75.7 | 75.1 | -0.6 |
| | | 10 | 94.8 | 95.5 | 0.7 |
| | | 15 | 97.7 | 98.5 | 0.8 |
| 50 rpm | pH 4.0 | 5 | 71.6 | 67.0 | -4.6 |
| | | 10 | 94.8 | 92.7 | -2.1 |
| | | 15 | 98.6 | 96.8 | -1.8 |
| | | 30 | 100.5 | 98.5 | -2.0 |
| 50 rpm | pH 6.8 | 5 | 72.7 | 72.6 | -0.1 |
| | | 10 | 94.4 | 91.4 | -3.0 |
| | | 15 | 99.1 | 94.0 | -5.1 |
| | | 30 | 99.5 | 95.0 | -4.5 |
| 50 rpm | 水 | 5 | 76.8 | 72.8 | -4.0 |
| | | 10 | 94.0 | 93.3 | -0.7 |
| | | 15 | 98.9 | 97.3 | -1.6 |
| | | 30 | 100.3 | 98.3 | -2.0 |

3）オテラシルカリウム

| 回転数 | 試験液 | 時間（分） | 平均溶出率（%） | | 溶出率の差（%） |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 標準製剤 | 試験製剤 | |
| 50 rpm | pH 1.2 | 5 | 76.4 | 78.0 | 1.6 |
| | | 10 | 93.4 | 97.2 | 3.8 |
| | | 15 | 95.8 | 99.4 | 3.6 |
| 50 rpm | pH 4.0 | 5 | 73.3 | 69.3 | -4.0 |
| | | 10 | 95.1 | 93.7 | -1.4 |
| | | 15 | 99.0 | 97.2 | -1.8 |
| | | 30 | 100.0 | 98.5 | -1.5 |
| 50 rpm | pH 6.8 | 5 | 70.9 | 72.4 | 1.5 |
| | | 10 | 93.3 | 92.7 | -0.6 |
| | | 15 | 98.3 | 95.8 | -2.5 |
| | | 30 | 98.7 | 96.9 | -1.8 |
| 50 rpm | 水 | 5 | 77.7 | 75.2 | -2.5 |
| | | 10 | 94.5 | 94.7 | 0.2 |
| | | 15 | 99.1 | 98.4 | -0.7 |
| | | 30 | 100.4 | 99.3 | -1.1 |

**溶出規格**

テガフール：水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上

ギメラシル：水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上

オテラシルカリウム：水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上


無断転載禁止

# エスワンメイジ配合カプセル T25

製造販売元：Meiji Seika ファルマ株式会社
製造販売承認年月日：2013 年 8 月 14 日

有効成分：テガフール 25 mg，ギメラシル 7.25 mg，オテラシルカリウム 24.5 mg　　剤形：カプセル剤
標準製剤：ティーエスワン配合カプセル T25（大鵬薬品工業株式会社）　　剤形：カプセル剤　　ロット番号：1A97

添加剤

| | |
|---|---|
| エスワンメイジ配合カプセル T25<br>1 カプセル中 a) | 乳糖水和物，ステアリン酸マグネシウム，ゼラチン，ラウリル硫酸ナトリウム，酸化チタン，黄色 5 号 |
| ティーエスワン配合カプセル T25<br>1 カプセル中 b) | 乳糖水和物，ステアリン酸マグネシウム，ゼラチン，ラウリル硫酸ナトリウム，酸化チタン，黄色 5 号 |

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 2 カプセル，試験製剤 2 カプセルを 24 名の標準製剤に適応のあるがん患者にそれぞれ絶食投与した．

1）血漿中テガフール濃度を測定

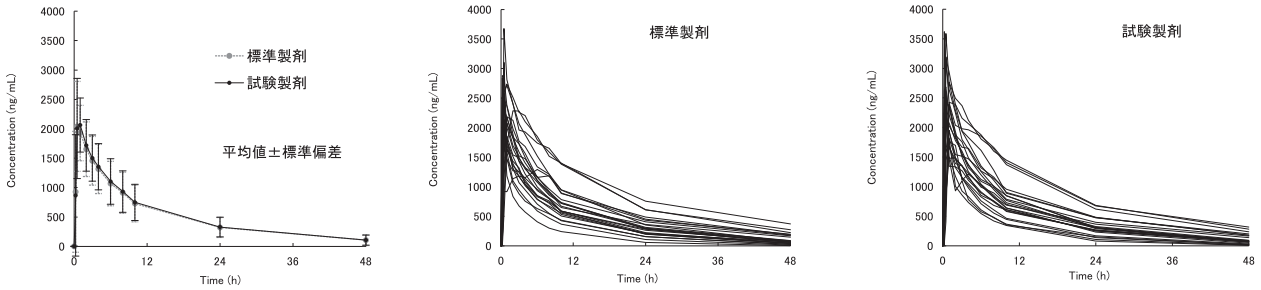



図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中テガフール濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

2）血漿中ギメラシル濃度を測定

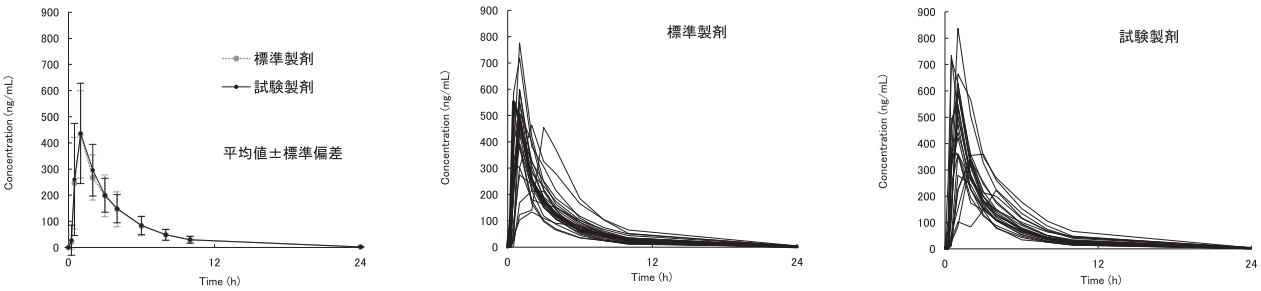



図 2. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中ギメラシル濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

3）血漿中オテラシル濃度を測定

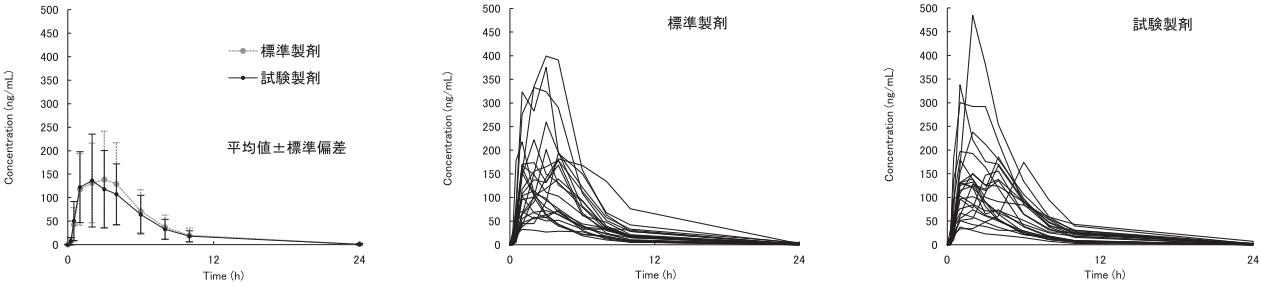



図 3. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中オテラシル濃度及び個々の被験者の血漿中濃度


無断転載禁止

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）テガフール | $C_{max}$，ng/mL | | 2376.4 ± 507.6 | 2413.8 ± 586.5 | 1.0107（0.9204 ～ 1.1099） |
| | $AUC_{0\text{-}48h}$，ng·h/mL | | 24716.9 ± 9593.3 | 25356.1 ± 9693.0 | 1.0282（0.9948 ～ 1.0627） |
| | （参考資料） | $t_{max}$，h | 0.9 ± 1.2 | 0.7 ± 0.4 | 有意差無 a) |
| | | 消失半減期，h | 12.7 ± 3.5 | 12.5 ± 3.3 | 有意差無 a) |
| 2）ギメラシル | $C_{max}$，ng/mL | | 469.7 ± 143.4 | 484.3 ± 161.1 | 1.0354（0.9279 ～ 1.1554） |
| | $AUC_{0\text{-}24h}$，ng·h/mL | | 1616.2 ± 431.3 | 1667.5 ± 471.5 | 1.0327（0.9908 ～ 1.0763） |
| | （参考資料） | $t_{max}$，h | 1.1 ± 0.6 | 1.3 ± 0.8 | 有意差無 a) |
| | | 消失半減期，h | 3.5 ± 0.8 | 3.5 ± 0.7 | 有意差無 a) |
| 3）オテラシル | $C_{max}$，ng/mL | | 172.8 ± 96.2 | 162.8 ± 98.8 | 0.9493（0.8393 ～ 1.0737） |
| | $AUC_{0\text{-}24h}$，ng·h/mL | | 951.4 ± 506.5 | 871.6 ± 453.7 | 0.9111（0.8099 ～ 1.0249） |
| | （参考資料） | $t_{max}$，h | 2.4 ± 1.1 | 2.1 ± 1.3 | 有意差無 a) |
| | | 消失半減期，h | 3.1 ± 1.1 | 2.9 ± 1.0 | 有意差無 a) |

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5%）

**溶出試験（参考資料）**

溶出挙動の比較結果：

テガフール；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.

ギメラシル；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.

オテラシルカリウム；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.

1）テガフール

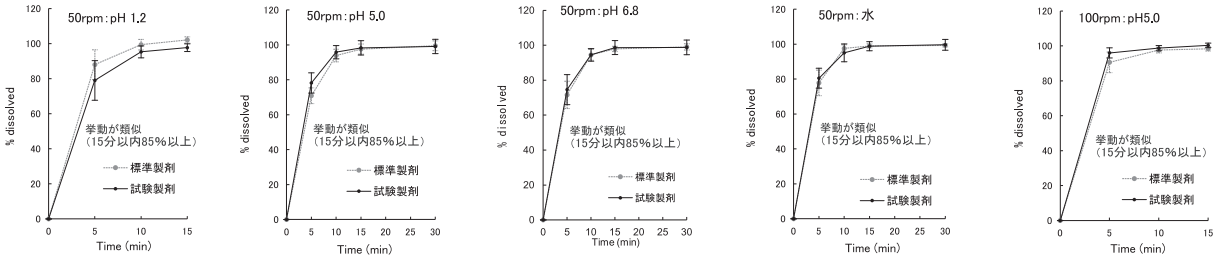



図 1. 標準製剤，試験製剤のテガフールの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

2）ギメラシル

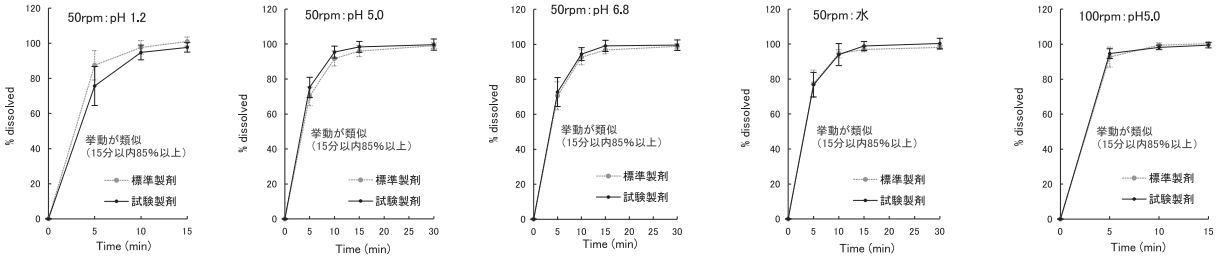



図 2. 標準製剤，試験製剤のギメラシルの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

3）オテラシルカリウム

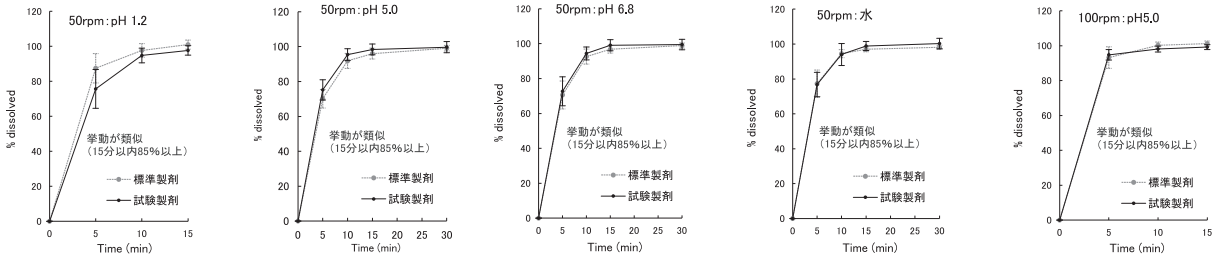



図 3. 標準製剤，試験製剤のオテラシルカリウムの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

**溶出規格**

テガフール：水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上

ギメラシル：水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上

オテラシルカリウム：水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上


無断転載禁止

# エスワンメイジ配合カプセル T20

製造販売元：Meiji Seika ファルマ株式会社
製造販売承認年月日：2013 年 8 月 14 日

有効成分：テガフール 20 mg，ギメラシル 5.8 mg，オテラシルカリウム 19.6 mg　　剤形：カプセル剤
標準製剤：エスワンメイジ配合カプセル T25（Meiji Seika ファルマ株式会社）　　剤形：カプセル剤
ロット番号：1065

添加剤

| | |
|---|---|
| エスワンメイジ配合カプセル T20<br>1 カプセル中 a) | 乳糖水和物，ステアリン酸マグネシウム，ゼラチン，ラウリル硫酸ナトリウム，酸化チタン |
| エスワンメイジ配合カプセル T25<br>1 カプセル中 a) | 乳糖水和物，ステアリン酸マグネシウム，ゼラチン，ラウリル硫酸ナトリウム，酸化チタン，黄色 5 号 |

a）企業からの回答.

**生物学的同等性試験**

生物学的同等性の判定：エスワンメイジ配合カプセル T25 を標準製剤とする，含量が異なる製剤として開発．T25（標準製剤）を基準処方とした場合，T20 の製剤処方と T25 の製剤処方との差は A 水準である．T20 の平均溶出率については，その溶出挙動は T25 に対し同等性が認められ，個々の溶出率は基準に適合したことにより，生物学的に同等と判定された.

**溶出試験**

1）テガフール

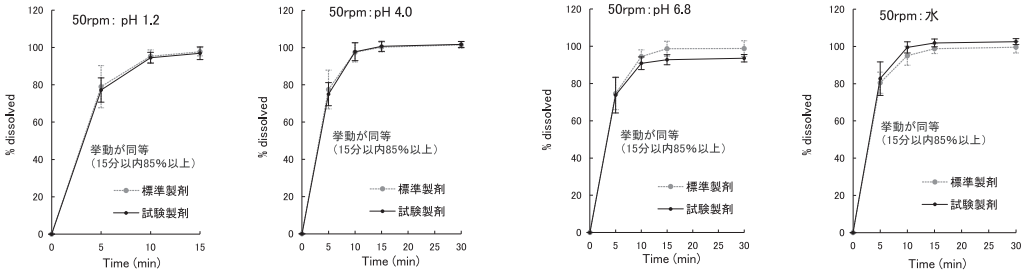



図 1. 標準製剤，試験製剤のテガフールの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

2）ギメラシル

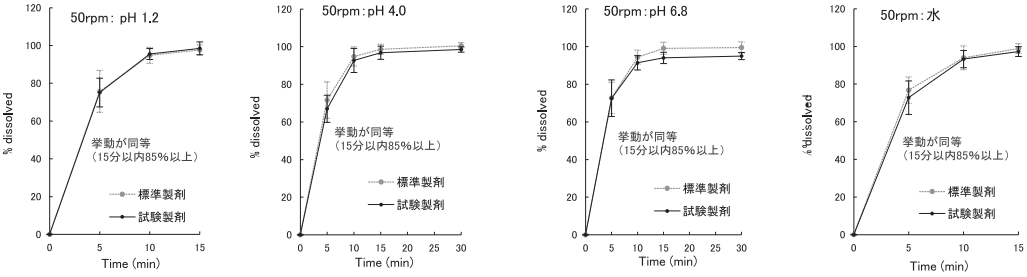



図 2. 標準製剤，試験製剤のギメラシルの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

3）オテラシルカリウム

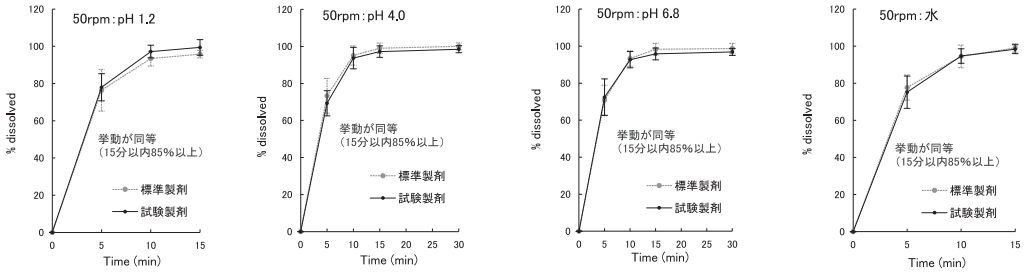



図 3. 標準製剤，試験製剤のオテラシルカリウムの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法


無断転載禁止

表 1．平均溶出率の差（パドル法）

1）テガフール

| 回転数 | 試験液 | 時間（分） | 平均溶出率（%） | | 溶出率の差（%） |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 標準製剤 | 試験製剤 | |
| 50 rpm | pH 1.2 | 5 | 79.0 | 77.2 | -1.8 |
| | | 10 | 95.3 | 94.5 | -0.8 |
| | | 15 | 97.7 | 96.9 | -0.8 |
| 50 rpm | pH 4.0 | 5 | 77.5 | 75.0 | -2.5 |
| | | 10 | 97.5 | 97.8 | 0.3 |
| | | 15 | 100.3 | 100.7 | 0.4 |
| 50 rpm | pH 6.8 | 5 | 74.6 | 73.8 | -0.8 |
| | | 10 | 94.5 | 90.9 | -3.6 |
| | | 15 | 98.7 | 92.8 | -5.9 |
| 50 rpm | 水 | 5 | 80.5 | 82.7 | 2.2 |
| | | 10 | 95.0 | 99.5 | 4.5 |
| | | 15 | 98.8 | 101.9 | 3.1 |

2）ギメラシル

| 回転数 | 試験液 | 時間（分） | 平均溶出率（%） | | 溶出率の差（%） |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 標準製剤 | 試験製剤 | |
| 50 rpm | pH 1.2 | 5 | 75.7 | 75.1 | -0.6 |
| | | 10 | 94.8 | 95.5 | 0.7 |
| | | 15 | 97.7 | 98.5 | 0.8 |
| 50 rpm | pH 4.0 | 5 | 71.6 | 67.0 | -4.6 |
| | | 10 | 94.8 | 92.7 | -2.1 |
| | | 15 | 98.6 | 96.8 | -1.8 |
| 50 rpm | pH 6.8 | 5 | 72.7 | 72.6 | -0.1 |
| | | 10 | 94.4 | 91.4 | -3.0 |
| | | 15 | 99.1 | 94.0 | -5.1 |
| 50 rpm | 水 | 5 | 76.8 | 72.8 | -4.0 |
| | | 10 | 94.0 | 93.3 | -0.7 |
| | | 15 | 98.9 | 97.3 | -1.6 |

3）オテラシルカリウム

| 回転数 | 試験液 | 時間（分） | 平均溶出率（%） | | 溶出率の差（%） |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 標準製剤 | 試験製剤 | |
| 50 rpm | pH 1.2 | 5 | 76.4 | 78.0 | 1.6 |
| | | 10 | 93.4 | 97.2 | 3.8 |
| | | 15 | 95.8 | 99.4 | 3.6 |
| 50 rpm | pH 4.0 | 5 | 73.3 | 69.3 | -4.0 |
| | | 10 | 95.1 | 93.7 | -1.4 |
| | | 15 | 99.0 | 97.2 | -1.8 |
| 50 rpm | pH 6.8 | 5 | 70.9 | 72.4 | 1.5 |
| | | 10 | 93.3 | 92.7 | -0.6 |
| | | 15 | 98.3 | 95.8 | -2.5 |
| 50 rpm | 水 | 5 | 77.7 | 75.2 | -2.5 |
| | | 10 | 94.5 | 94.7 | 0.2 |
| | | 15 | 99.1 | 98.4 | -0.7 |

**溶出規格**

テガフール：水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上

ギメラシル：水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上

オテラシルカリウム：水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上



無断転載禁止

# ジェネリック研究　投稿規定

2015年6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<br>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

June 2015

## 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<br>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９巻　第１号**

2015年６月５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/

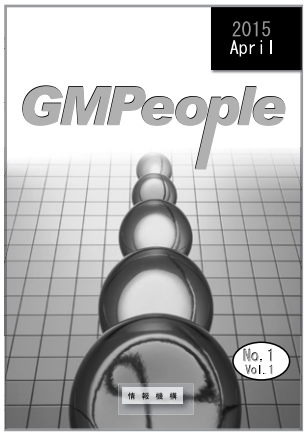
制作：株式会社 法研
定価：本体 2,000 円（税別）

無断転載禁止

# GMPに関わる全ての方へ

**2015年 4月創刊！**

# GMPeople





**2015年4月創刊**
**ISSN 2189-1907**
**年間購読料　36,000円+税**
**毎月1回発行、**
**年12冊（4月～3月）**


※ 期間中の申込につきましては、
バックナンバーを送付させて頂きます


発行　株式会社 情報機構
〒141-0032 東京都品川区大崎3-6-4 3階
TEL 03-5710-8755　FAX 03-5740-8766
http://www.johokiko.co.jp


## ■創刊にあたって

グローバルスタンダードのGMPとなりつつあるPIC/Sへ、日本は2014年7月、加盟承認されました。これも偏に、官民一体の取組みの賜物と存じ上げます。同時に、真の意味での「リスクマネジメントベースのGMP」へ取組んでいく姿勢が必要になると思われます。

さて、この度、GMP及び製造管理、品質保証・管理に特化した雑誌「GMPeople」を刊行することとなりました。

雑誌タイトルは、医薬品GMPを中心に、医療機器QMS、化粧品GMP（ISO22716）、健康食品GMP等“GMPに関わる全ての方々へ向けて”旨の意味を込め命名致しました。

また、掲載内容は、文書・記録については勿論、GMP（QMS）体制構築から運用・管理まで幅広く、加えて、ハード・ソフトに関わらず日常業務でよく起きる疑問・問題点等にも対応した記事を念頭に企画してまいります。

更に、工場見学セミナー等でのリポート・施設設備の紹介、また、業界関係者へのインタビューなど皆様方とのお付き合いを大切にし、且つ、リレー連載など購読者間での関係構築にも繋がるようなものを目指しております。

業界の最端に居する弊社も、今後益々、GMP関連に注力致してまいる所存ですので、皆様方のご支援・アドバイス等、是非お力添え賜りましたら幸です。

微力ながらGMP関係者の一助になれば、この上ない喜びです。

雑誌「GMPeople」編集部一同

## 2015. 6月号 掲載項目

■Interview　無菌製造管理における
リスクマネジメントおよび教育訓練の考え方
バイエル薬品(株)片山博仁
■特集1 品質試験（CMC）
1. 規格及び試験方法
アステラス･アムジェン･バイオファーマ（株）郭秀麗
2. 分析法バリデーション
住友化学(株) 数崎正人
3. 安定性試験
アステラス製薬(株) 元永圭
■連載1　GMP監査員の養成　全12回
第3回　製品品質照査と継続的改善のポイント
帝人ファーマ（株）岡本真人
■連載2　GMP文書・書類の整備　全12回
第3回　製造管理基準書、品質管理基準書、衛生管理基準書
医薬品GMP教育支援センター　高木肇
■リレー連載　製造支援システムのGMPとバリデーション　全12回
第3回　クリーンルームバリデーション
千代田テクノエース(株) 山本知之
■特集2　話題のトピック
中間品コンテナ搬送および自動倉庫の地震対策についての新技術動向
村田機械（株）浦谷和幸
■特集3　GDP・物流
GDPガイドの概要および保温輸送・保管における留意点
大隅物流(有) 山川栄明
■連載3　GMP査察での英語・通訳　全12回
第3回　オープニング　／松村美也
■連載4　微生物の力
第3回 バクテリアのサラダボウル
第一三共RDノバーレ（株）福田大介
その他
私とGMP|GMP質問箱|Report

## 2015. 7月号 掲載予定項目

■Interview　医療機器QMS 省令改正と今後のQMS 調査
（独）医薬品医療機器総合機構　佐藤直子
■特集1　FDA査察（指摘事項の傾向）
1. 医薬品におけるFDA査察
大日本住友製薬（株）野崎義人
2. 医療機器におけるFDA査察
(株)グロービッツ 春山貴広
3. 健康食品におけるFDA査察
(財)日本健康・栄養食品協会 今田修
■連載1　GMP監査員の養成　全12回
第4回　GMPシステム監査
帝人ファーマ（株）岡本真人
■連載2　GMP文書・書類の整備　全12回
第4回　SOP（その他製造管理・品質管理に必要な手順書）
医薬品GMP教育支援センター　高木肇
■リレー連載　製造支援システムのGMPとバリデーション　全12回
第4回　空調バリデーション
(株)大気社 宮本貴之
■特集2　話題のトピック
PIC/S-GMP Annex 8の要件である医薬品原料粉体の
受入確認試験と分析法バリデーション
大阪ライフサイエンスラボ 寺下敬次郎
■ 連載3　GMP査察での英語・通訳
第4回　プラントツアー（倉庫）　／松村美也
■連載4　～微生物のちから～
第4回　脳梗塞を治す微生物
アステラスリサーチテクノロジー（株）山本英作
その他
私とGMP|GMP質問箱|Report

---

【GMPeople購読申込書　ジ1506】　発行　株式会社 情報機構

お申込はhttp://www.johokiko.co.jp または　FAX 03-5740-8766まで
※FAX番号はくれぐれもお間違いないようお願い致します。

＜申込要領＞ ※申込要領を確認の上、お申込み下さい。
1.期間中の解約・返金はできませんので予めご了承下さい。
2.各年度終了時期に次年度の更新伺いを致します。購読解約の場合は、
お電話（03-5740-8755）または、メール（req@johokiko.co.jp）にてご一報下さい。
解約連絡が無い場合は、自動更新させていただきます。
3.お申込書を確認後、5営業日以内にご請求書を発行致します。原則、請求翌月末迄にお振込下さい。
4.振り込み手数料はご負担ください。
5.期間中、止む得ず休刊・廃刊となった場合、差額分を返金致します。

| | | | |
|---|---|---|---|
| 会社名 | | 申込年月日<br>年　月　日 | |
| 所属 | | | |
| 姓名 | | | |
| 送付先住所 | | | |
| e-mail | | | |
| TEL・FAX | | | |
| 申込冊数 | ※未記入の場合は１冊<br>冊 | 今後の商品案内を希望（該当項目にレ）<br>□e-mail　□FAX　□郵送 | |

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。

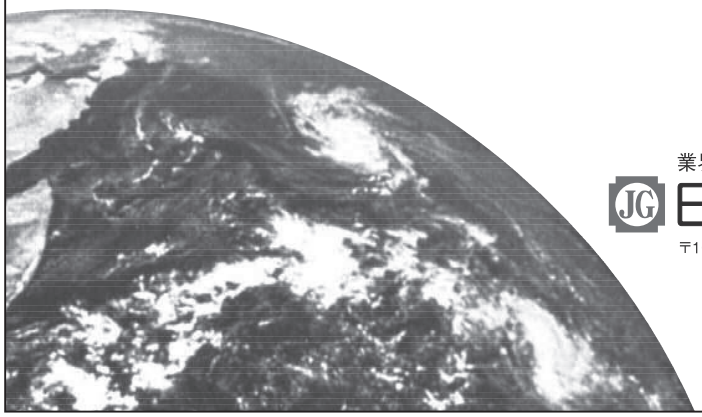
私たち高田製薬は常に患者様の
服薬アドヒアランス向上、医療従事者の使用利便性向上、
また、医療過誤リスクの低減などの高付加価値を有する
医薬品開発を目指しています。
私たちが常に大切にしていること、それは「信頼」です。
長年培ったノウハウと、時代を見越したオリジナリティあふれる
製品で、これからも人びとの健康に貢献してまいります。

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

2015年3月作成

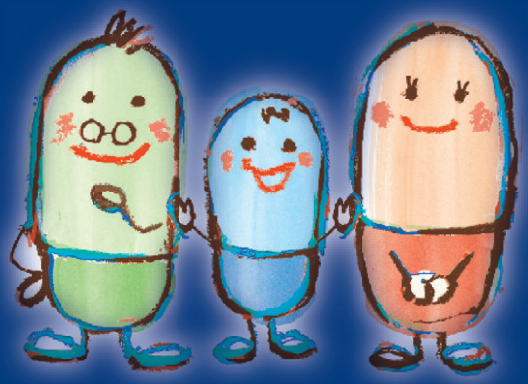
日本の医療環境の発展に
日本ジェネリックは躍進。

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。
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

# 日本ジェネリック医薬品学会
# 第9回学術大会

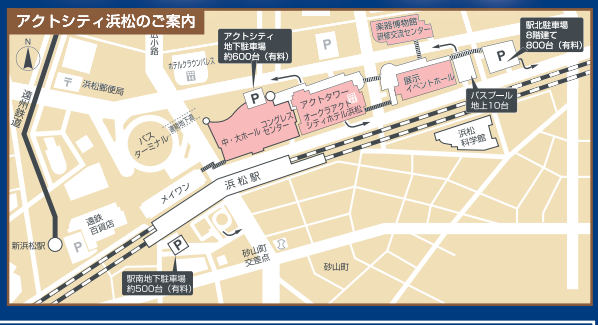


## テーマ
## ジェネリック・バイオシミラーの
## さらなる使用促進への挑戦

**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)




## プログラム

- **大会長講演** 6/13(土)
- **特別講演1** 6/13(土)
  城 克文 氏（厚生労働省医政局経済課長）
- **特別講演2** 6/13(土)
  「医療提供体制の変革と中医協の議論」
  万代 恭嗣 氏（東京山手メディカルセンター 院長）
- **ジェネリック医薬品品質情報検討会の活動内容について** 6/13(土)
  「ジェネリック医薬品品質情報検討会の活動内容について」
  伊豆津 健一 氏（国立医薬品食品衛生研究所 薬品部）
- **パネルディスカッション** 6/13(土)
  中井 清人 氏（厚生労働省保険局医療課薬剤管理官）
  山本 信夫 氏（日本薬剤師会 会長）
  北田 光一 氏（日本病院薬剤師会 会長）、他
- **教育講演** 6/14(日)
  「臨床研究の倫理と利益相反(COI)管理」
  曽根 三郎 氏（徳島市民病院 病院事業管理者）
- **シンポジウム1** 6/14(日)
  「ジェネリック医薬品の新たなロードマップ」
  （厚生労働省）
  鈴木 邦彦 氏（日本医師会 常任理事）、他
- **シンポジウム2** 6/14(日)
  「ジェネリック薬を活かした地域連携の推進を目指して」
  漆畑 稔 氏（日本薬剤師会 相談役）、他
- **シンポジウム3** 6/14(日)
  「バイオシミラーの開発と使用促進にむけて」
  沢登 健治 氏（医薬品医療機器総合機構 再生医療製品等審査部）、他
- **シンポジウム4** 6/14(日)
  「製剤の品質と医薬品選択」
  四方田 千佳子 氏
  （医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団 大阪事務所 副所長）、他
- **ランチョンセミナー** 6/13(土)・14(日)
- **企業展示** 6/14(日)

**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。**
日病薬病院薬学認定薬剤師制度研修単位シール交付予定

**当日参加可能**
6/13日(土) 参加受付（中ホール、コングレスセンター）
6/14日(日) 参加受付（コングレスセンター）

### 参加費

| | 正会員 | 非会員（システム会員、賛助会員含む） | 学生 |
|---|---|---|---|
| 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


### 後　援

厚生労働省、日本医師会、日本薬剤師会、日本病院薬剤師会、日本保険薬局協会、全国健康保険協会
健康保険組合連合会、静岡県薬剤師会、静岡県病院薬剤師会、浜松市医師会、浜松市薬剤師会

ジェネリック研究　第九巻　第一号©
二〇一五年　六月五日　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―三一一　城山トラストタワー二十七階
（税理士法人ＡＫＪパートナーズ内）
電話　〇三―三四三八―一〇七三
制　作　株式会社　法　研
印刷製本　三美印刷株式会社
定価：本体二〇〇〇円（税別）

「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/