

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。

〔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的有効性・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的有効性・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ーに依頼する
- ・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ー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。

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
エスエワン配合カプセル T25	沢井製薬株式会社
エスエワン配合カプセル 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)	プラシ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

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。

各メーカー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必要がある。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、厳密に言うところ、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、 t_{max} 、 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、統計的検定の結果を示し、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。 t_{max} 値は全身循環血中に薬物が移行する速度に依存する。 C_{max} 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、 t_{max} が治療上、重要な意味を持つ場合に限って、 t_{max} 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、臨床上的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的意味については見解を示すことになっている。 t_{max} 、 kel の値を検定により評価する場合、データの変動が少

なく、まとまりすぎている場合には、小さな差異であっても有意差有りとして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（製剤処方の一部変更した製剤）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的有効性、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的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、その臨床上的有効性、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的有効性、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的有効性、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、すでに臨床上的有効性、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ーに、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。実際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製剤の相対的關係を検討することが試験目的であるため、相対的關係が患者の場合と同じであれば、必ずしも患者を対象

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

予試験

開発メーカー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はない。そのため、ガイドラインが示す試験条件にあわないう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。

製剤処方の一部変更した製剤、含量が異なる経口固形製剤のそれぞれの生物学的同等性を溶出挙動の同等性データによって担保するケースの場合、その根拠となっている製剤処方変更の程度（水準）を明らかにし、その上で、溶出曲線および溶出挙動の同等性の程度を表す数値を示す。この数値が生物学的同等性を評価するデータとなる。

経口徐放性製剤

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

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

テガフル・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、各メーカー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、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ 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し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

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としている。

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へ置く。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 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが12個中1個以下で、 $\pm 25\%$ 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 $\pm 12\%$ の範囲を超えるものが12個中1個以下で、 $\pm 20\%$ 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 $\pm 9\%$ の範囲を超えるものが12個中1個以下で、 $\pm 15\%$ 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

添加剤の配合目的と成分	含有率の差 (%)		
	B	C	D
崩壊剤			
でんぶん	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

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 腸溶性製剤 徐放性製剤			
C	即放性製剤 腸溶性製剤	広	非難溶性	
			難溶性	
		狭	非難溶性	速溶出
			難溶性	非速溶出
	徐放性製剤	広		
		狭		
D	即放性製剤	広	非難溶性	速溶出
			難溶性	非速溶出
		狭		
	腸溶性製剤 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

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

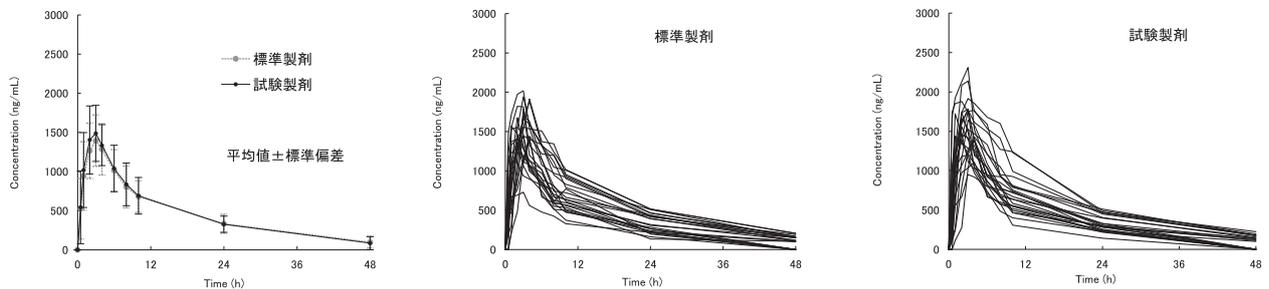


図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中テガフル濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

2) 血漿中ギメラシル濃度を測定

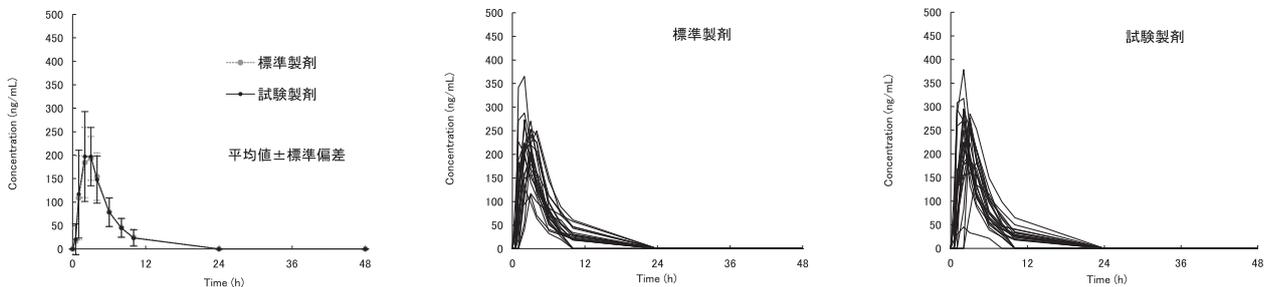


図 2. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中ギメラシル濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

3) 血漿中オテラシル濃度を測定

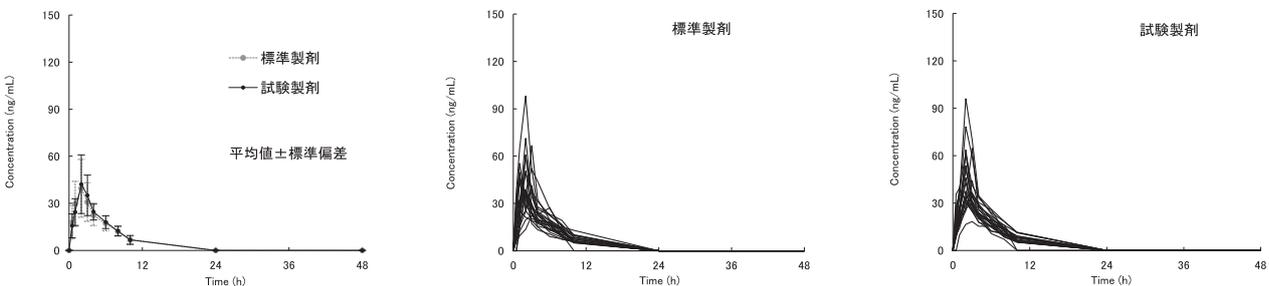


図 3. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中オテラシル濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

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) テガフル	C _{max} , ng/mL	1536.40 ± 289.11	1606.52 ± 300.11	1.05 (0.996 ~ 1.103)
	AUC _{0-48h} , 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 _{0-48h} , 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 _{0-48h} , 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) テガフル

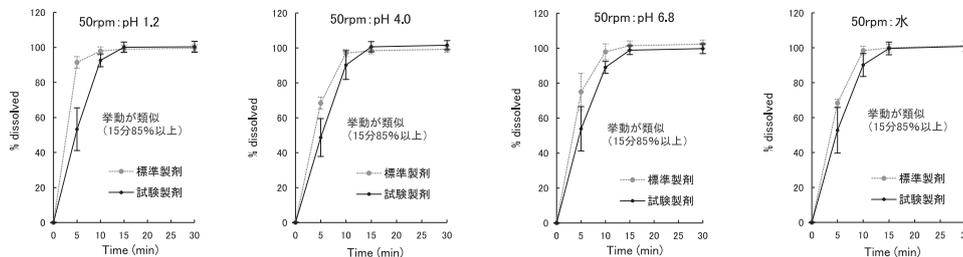


図 1. 標準製剤，試験製剤のテガフルの溶出挙動（平均値±標準偏差）
 溶出試験：パドル法

2) ギメラシル

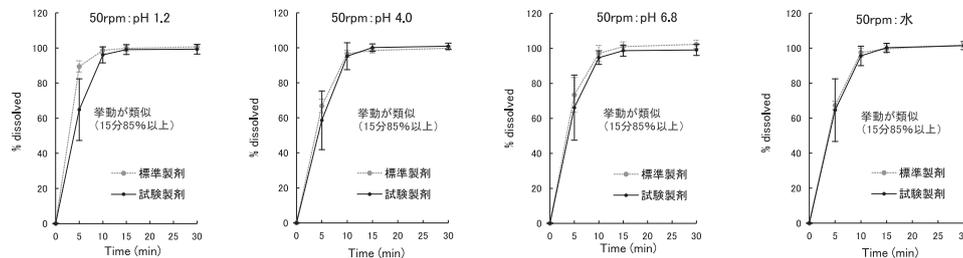


図 2. 標準製剤，試験製剤のギメラシルの溶出挙動（平均値±標準偏差）
 溶出試験：パドル法

3) オテラシルカリウム

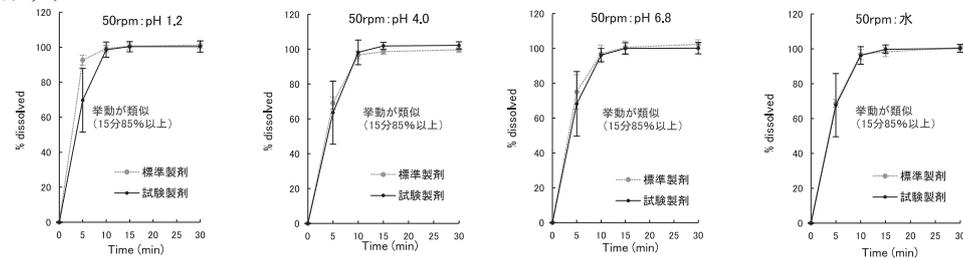


図 3. 標準製剤，試験製剤のオテラシルカリウムの溶出挙動（平均値±標準偏差）
 溶出試験：パドル法

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

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) テガフル

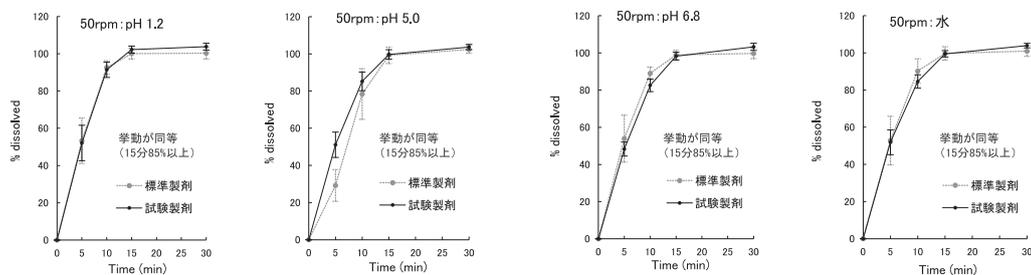


図 1. 標準製剤，試験製剤のテガフルの溶出挙動 (平均値±標準偏差)

溶出試験：パドル法

2) ギメラシル

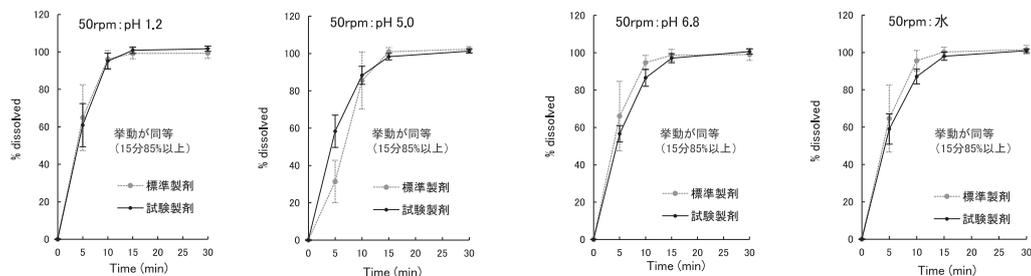


図 2. 標準製剤，試験製剤のギメラシルの溶出挙動 (平均値±標準偏差)

溶出試験：パドル法

3) オテラシルカリウム

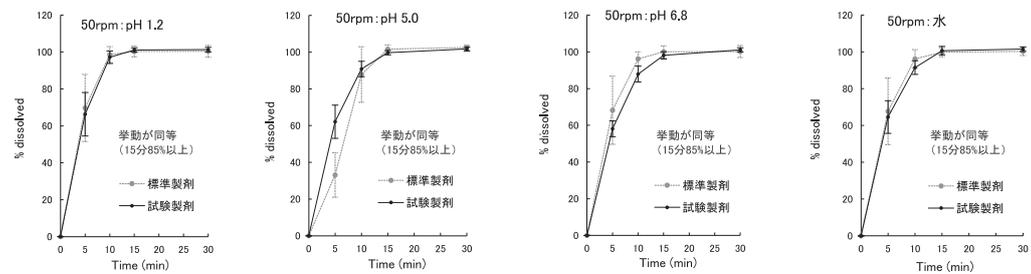


図 3. 標準製剤，試験製剤のオテラシルカリウムの溶出挙動 (平均値±標準偏差)

溶出試験：パドル法

表 1. 平均溶出率の差 (パドル法)

1) テガフル

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

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 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 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 名の標準製剤に適應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

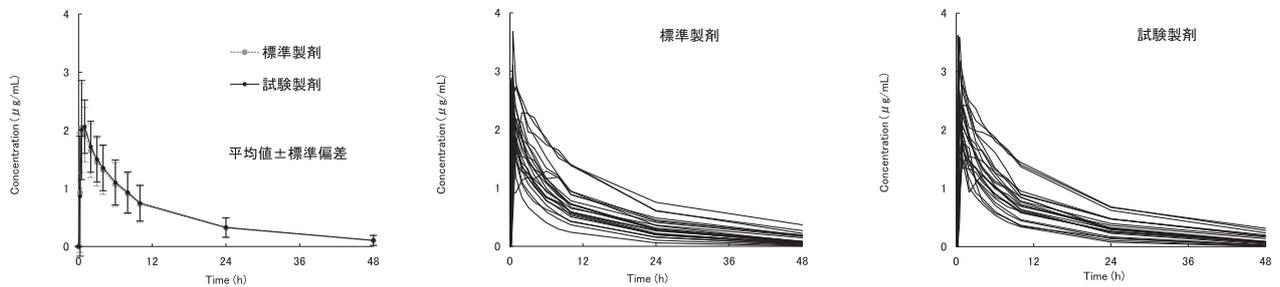


図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中テガフル濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

2) 血漿中ギメラシル濃度を測定

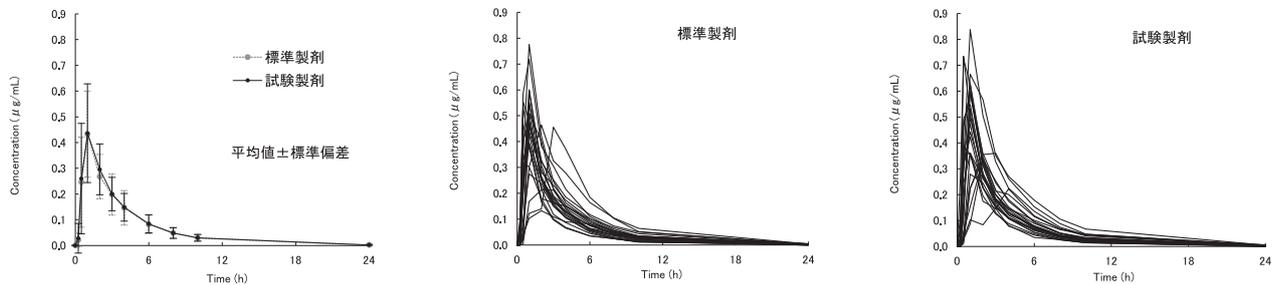


図 2. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中ギメラシル濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

3) 血漿中オテラシル濃度を測定

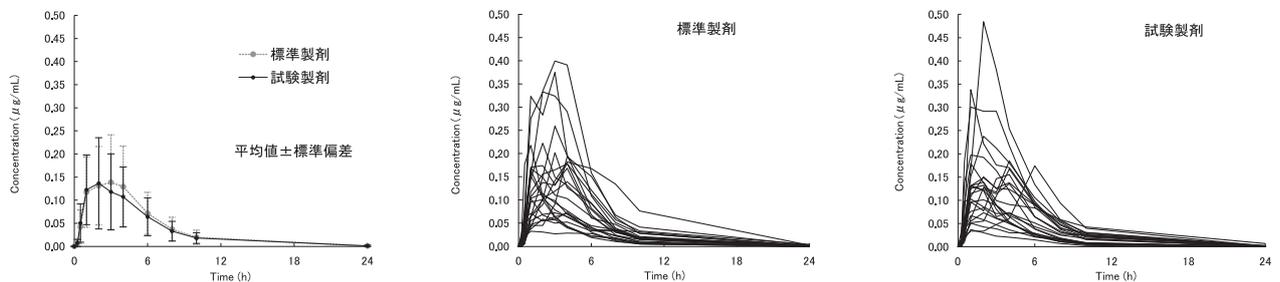


図 3. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中オテラシル濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

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) テガフル	C_{max} , $\mu\text{g/mL}$	2.38 ± 0.51	2.41 ± 0.59	1.0107 (0.9204 ~ 1.1099)
	AUC_{0-48h} , $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$	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} , $\mu\text{g/mL}$	0.47 ± 0.14	0.48 ± 0.16	1.0354 (0.9279 ~ 1.1554)
	AUC_{0-24h} , $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$	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} , $\mu\text{g/mL}$	0.17 ± 0.10	0.16 ± 0.10	0.9493 (0.8393 ~ 1.0737)
	AUC_{0-24h} , $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$	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) テガフル

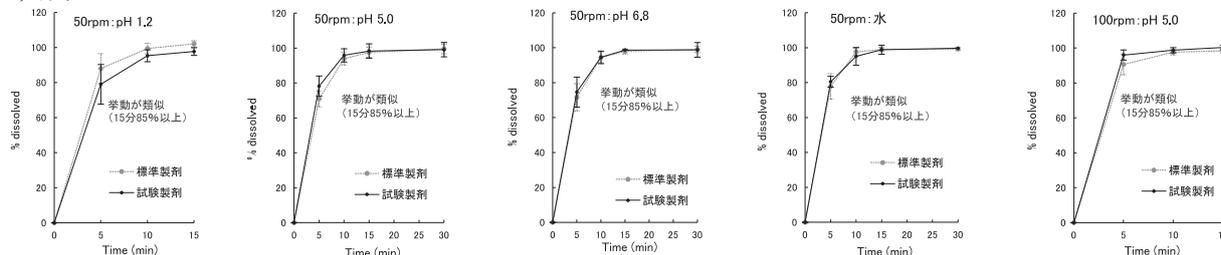


図 1. 標準製剤, 試験製剤のテガフルの溶出挙動 (平均値±標準偏差)
 溶出試験: パドル法

2) ギメラシル

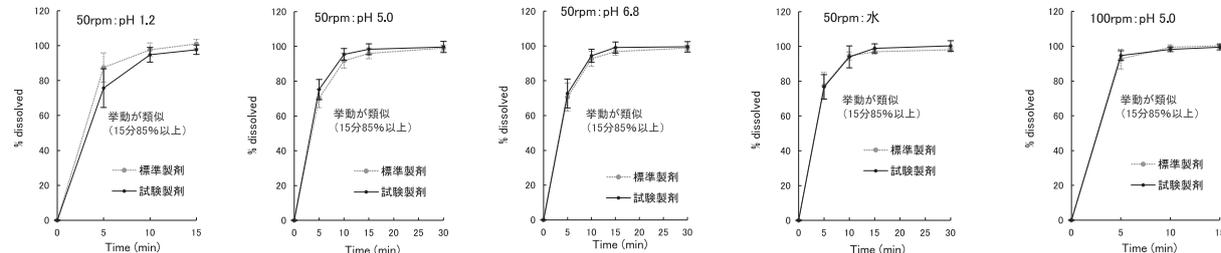


図 2. 標準製剤, 試験製剤のギメラシルの溶出挙動 (平均値±標準偏差)
 溶出試験: パドル法

3) オテラシルカリウム

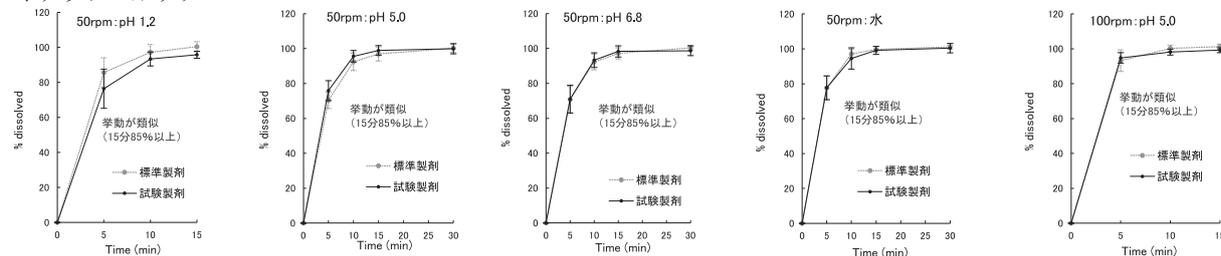


図 3. 標準製剤, 試験製剤のオテラシルカリウムの溶出挙動 (平均値±標準偏差)
 溶出試験: パドル法

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

テメラル配合カプセル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

テメラル配合カプセル T20 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
テメラル配合カプセル T25 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) テガフル

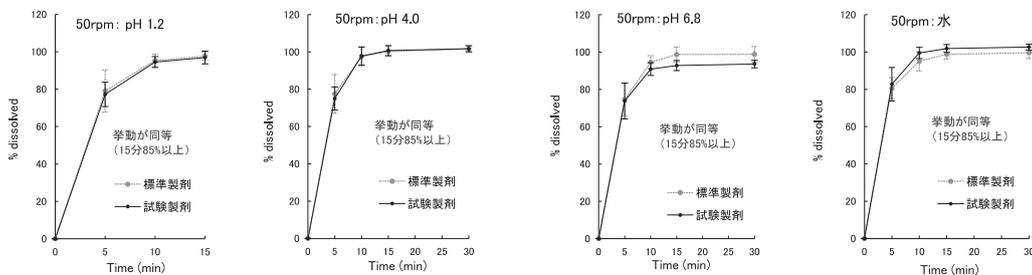


図 1. 標準製剤, 試験製剤のテガフルの溶出挙動 (平均値±標準偏差)

溶出試験：パドル法

2) ギメラシル

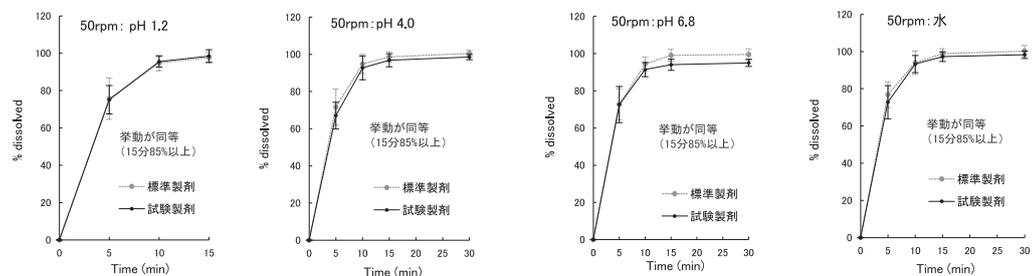


図 2. 標準製剤, 試験製剤のギメラシルの溶出挙動 (平均値±標準偏差)

溶出試験：パドル法

3) オテラシルカリウム

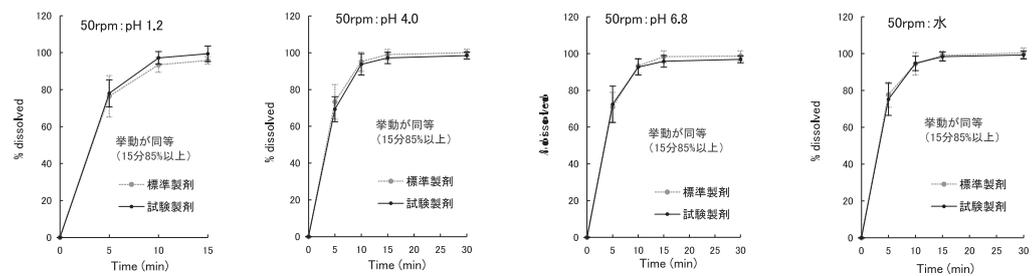


図 3. 標準製剤, 試験製剤のオテラシルカリウムの溶出挙動 (平均値±標準偏差)

溶出試験：パドル法

表 1. 平均溶出率の差 (パドル法)

1) テガフル

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
		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
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
		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
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
		30	100.4	99.3	-1.1

溶出規格

テガフル：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

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 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 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

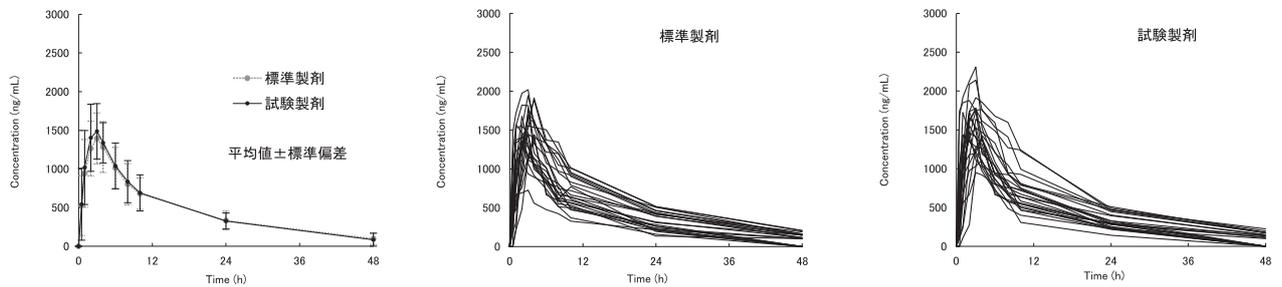


図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中テガフル濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

2) 血漿中ギメラシル濃度を測定

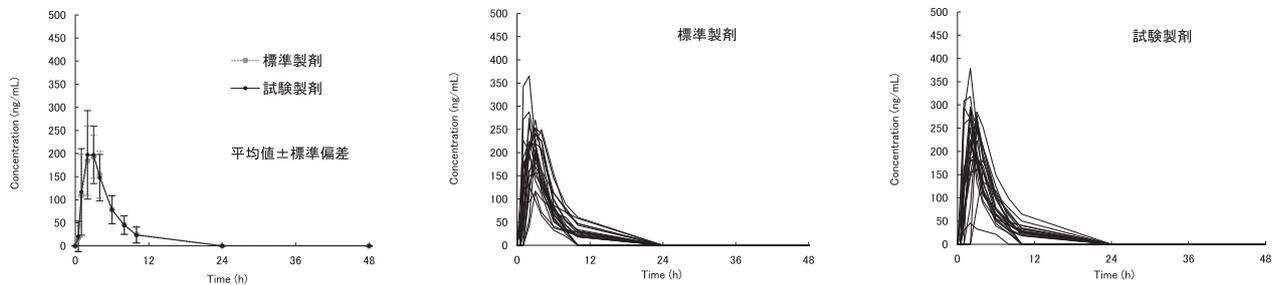


図 2. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中ギメラシル濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

3) 血漿中オテラシル濃度を測定

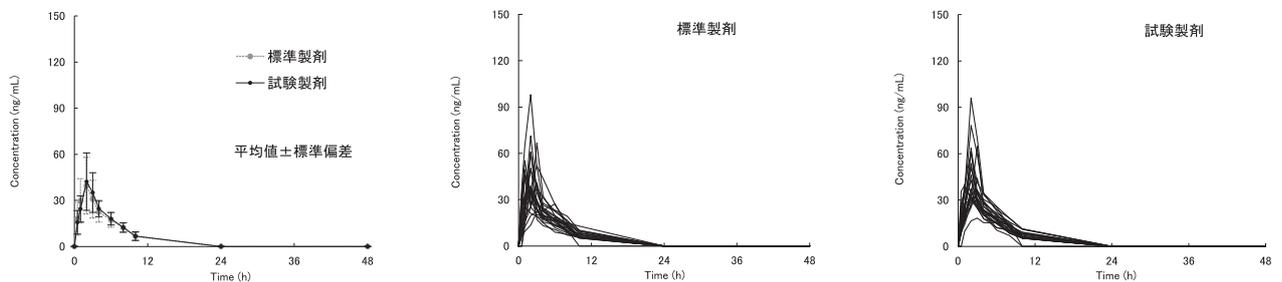


図 3. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中オテラシル濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

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) テガフル	C _{max} , ng/mL	1536.40 ± 289.11	1606.52 ± 300.11	1.05 (1.00 ~ 1.10)
	AUC _{0-48h} , 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 _{0-48h} , 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 _{0-48h} , 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) テガフル

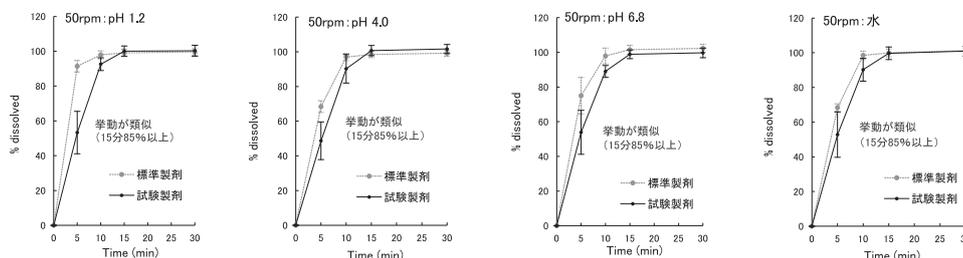


図 1. 標準製剤，試験製剤のテガフルの溶出挙動（平均値±標準偏差）
 溶出試験：パドル法

2) ギメラシル

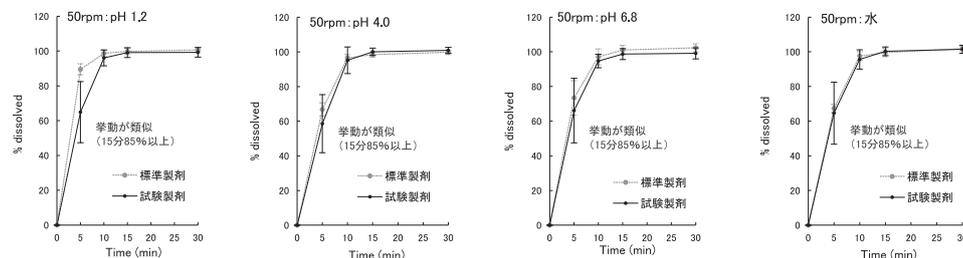


図 2. 標準製剤，試験製剤のギメラシルの溶出挙動（平均値±標準偏差）
 溶出試験：パドル法

3) オテラシルカリウム

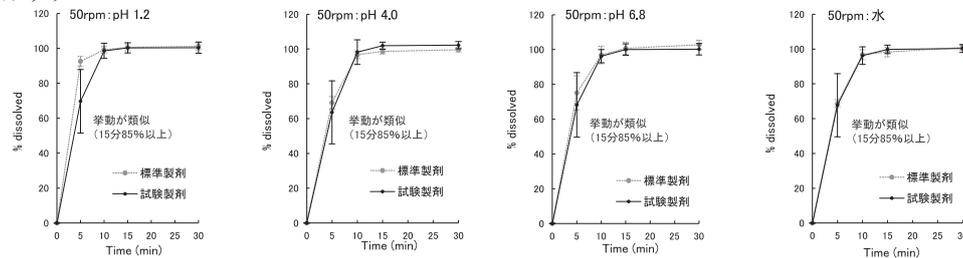


図 3. 標準製剤，試験製剤のオテラシルカリウムの溶出挙動（平均値±標準偏差）
 溶出試験：パドル法

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

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 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 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) テガフル

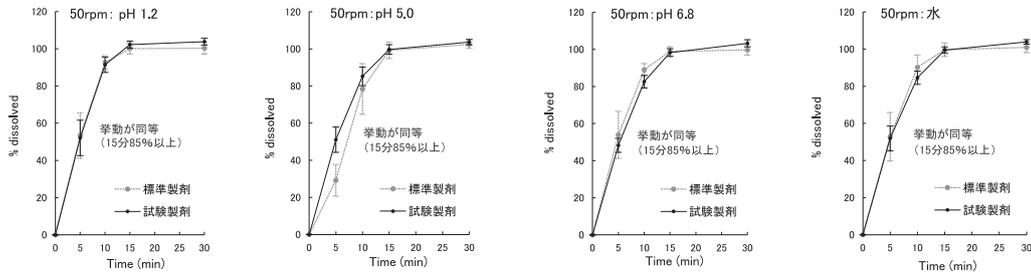


図 1. 標準製剤，試験製剤のテガフルの溶出挙動 (平均値±標準偏差)
溶出試験：パドル法

2) ギメラシル

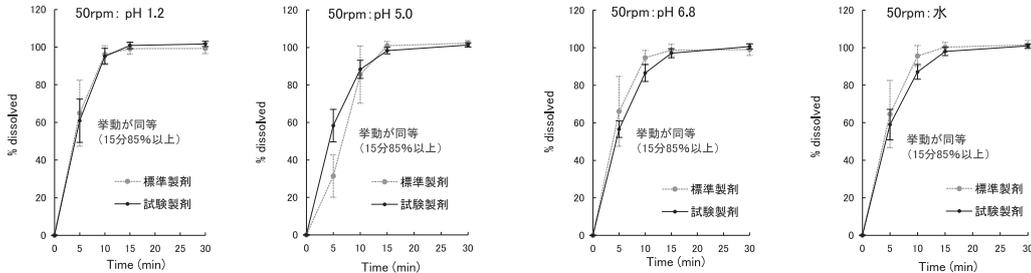


図 2. 標準製剤，試験製剤のギメラシルの溶出挙動 (平均値±標準偏差)
溶出試験：パドル法

3) オテラシルカリウム

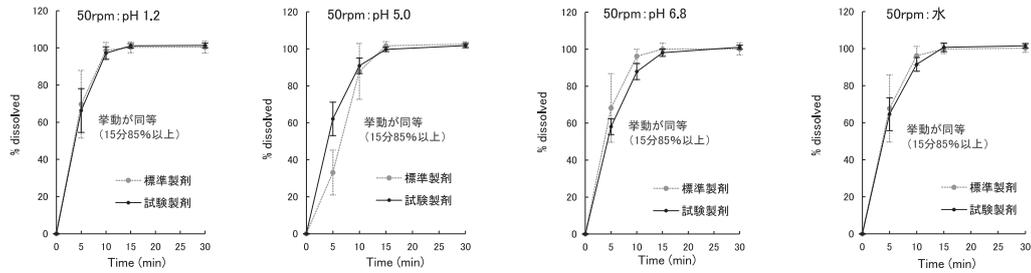


図 3. 標準製剤，試験製剤のオテラシルカリウムの溶出挙動 (平均値±標準偏差)
溶出試験：パドル法

表 1. 平均溶出率の差 (パドル法)

1) テガフル

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

エスエワン配合カプセル 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

エスエワン配合カプセル T25 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 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

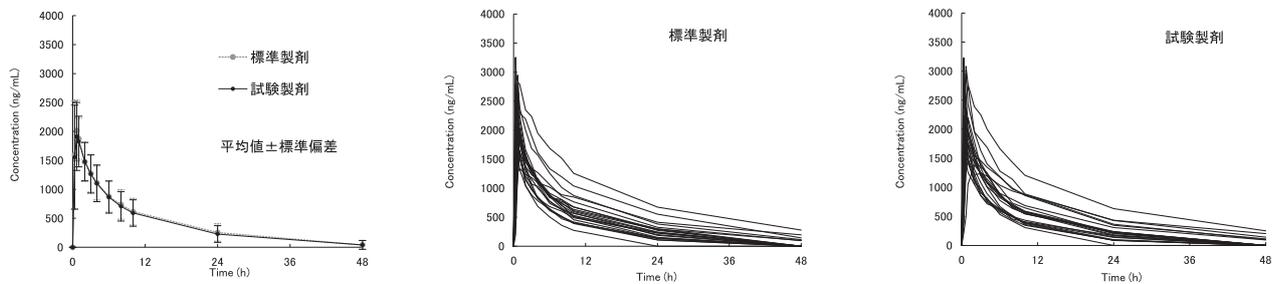


図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中テガフル濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

2) 血漿中ギメラシル濃度を測定

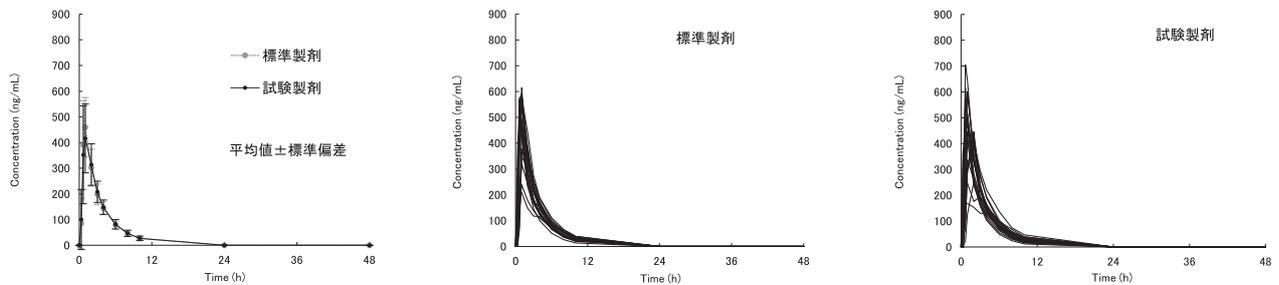


図 2. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中ギメラシル濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

3) 血漿中オテラシル濃度を測定

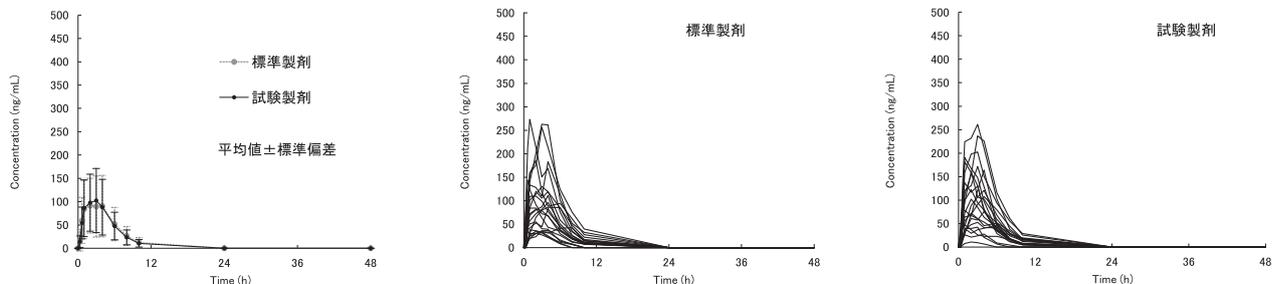


図 3. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中オテラシル濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

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) テガフル	C_{max} , ng/mL	2323 ± 522	2254 ± 538	0.97 (0.89 ~ 1.05)
	AUC_{0-48h} , 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_{0-48h} , 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_{0-48h} , 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

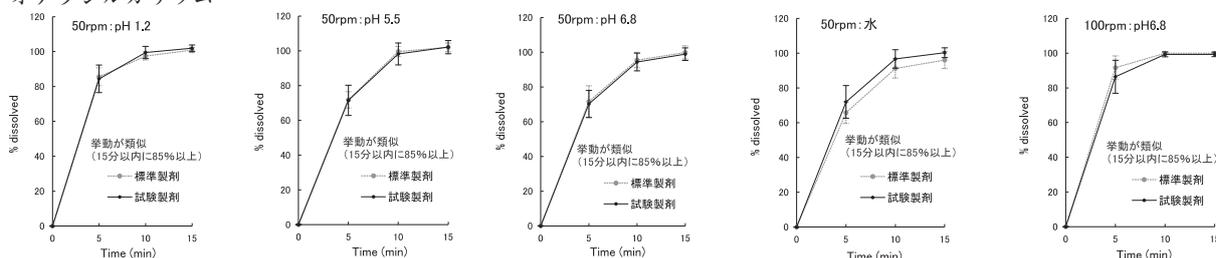


図 1. 標準製剤，試験製剤のオテラシルカリウムの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

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) テガフル

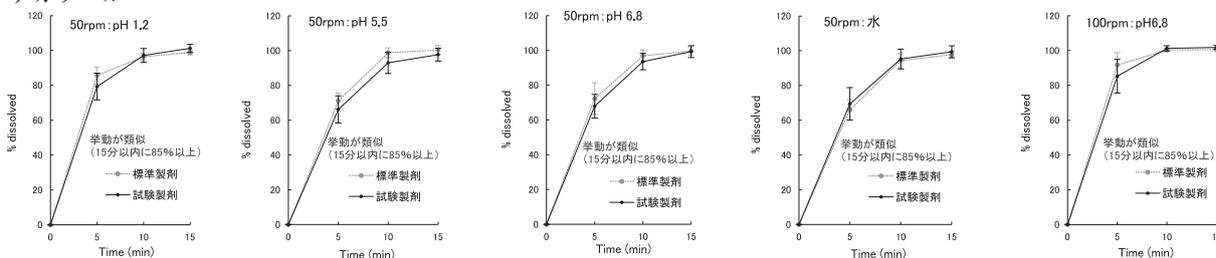


図 2. 標準製剤，試験製剤のテガフルの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

3) ギメラシル

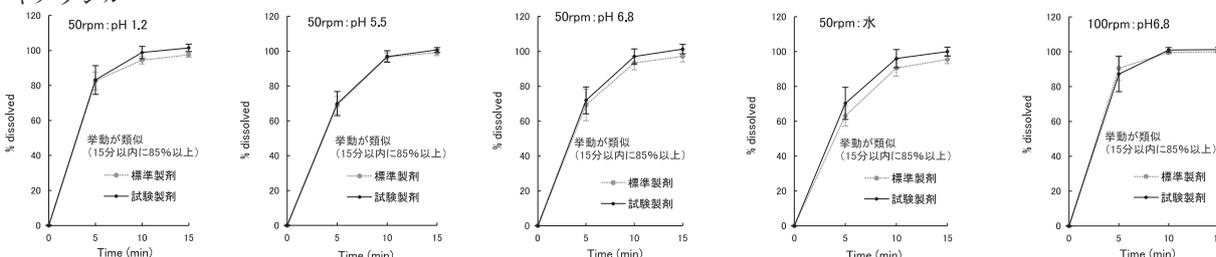


図 3. 標準製剤，試験製剤のギメラシルの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

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

エスエワン配合カプセル 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

エスエワン配合カプセル T20 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
エスエワン配合カプセル T25 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) テガフル

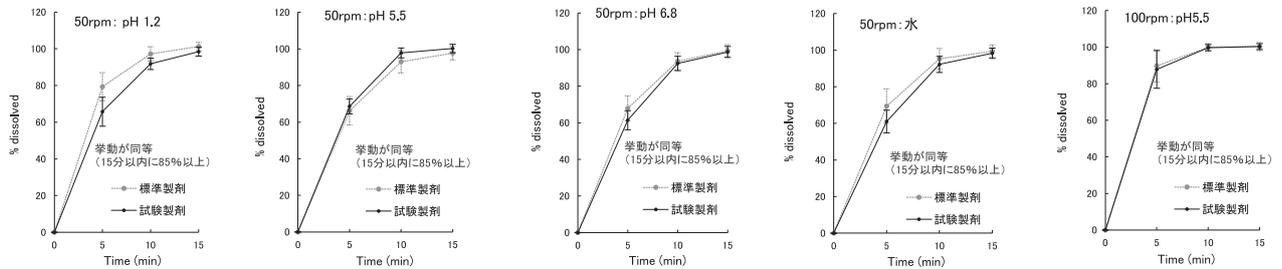


図 1. 標準製剤，試験製剤のテガフルの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

2) ギメラシル

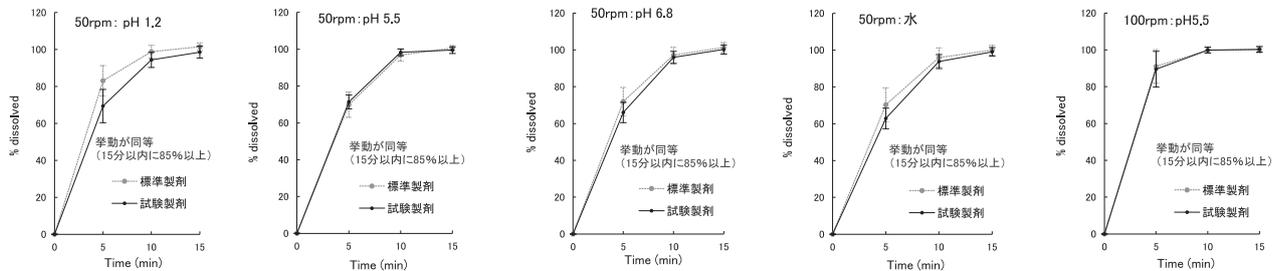


図 2. 標準製剤，試験製剤のギメラシルの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

3) オテラシルカリウム

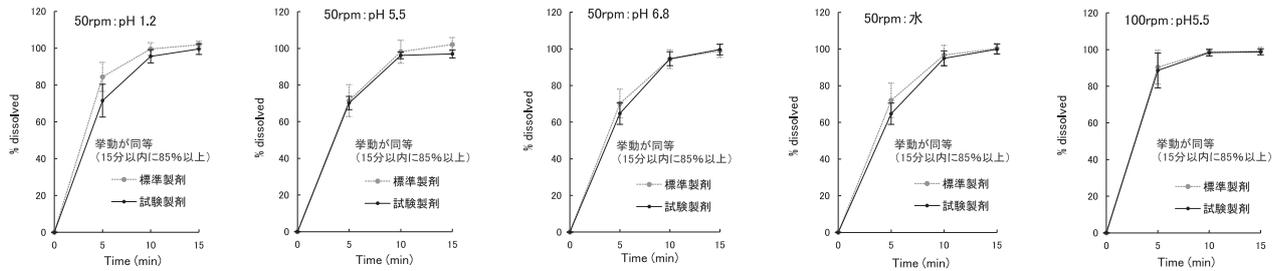


図 3. 標準製剤，試験製剤のオテラシルカリウムの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

表 1. 平均溶出率の差 (パドル法)

1) テガフル

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

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 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 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

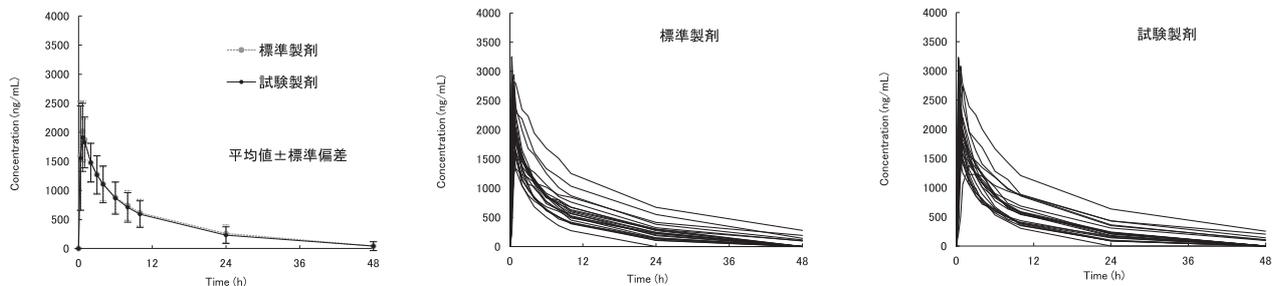


図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中テガフル濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

2) 血漿中ギメラシル濃度を測定

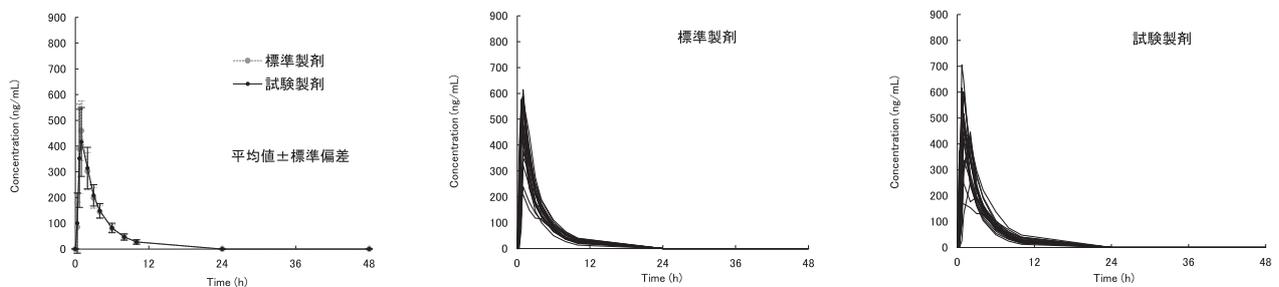


図 2. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中ギメラシル濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

3) 血漿中オテラシル濃度を測定

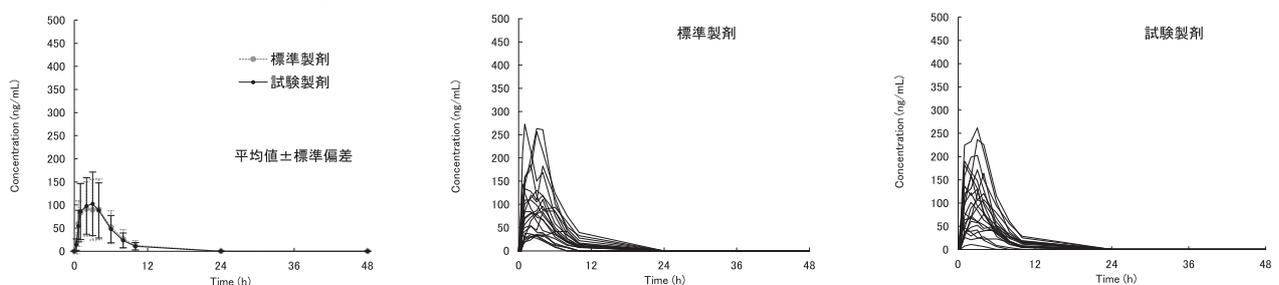


図 3. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中オテラシル濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

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) テガフル	C_{max} , ng/mL	2323.38 ± 521.98	2253.73 ± 537.99	0.97 (0.89 ~ 1.05)	
	AUC_{0-48h} , 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_{0-48h} , 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_{0-48h} , 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

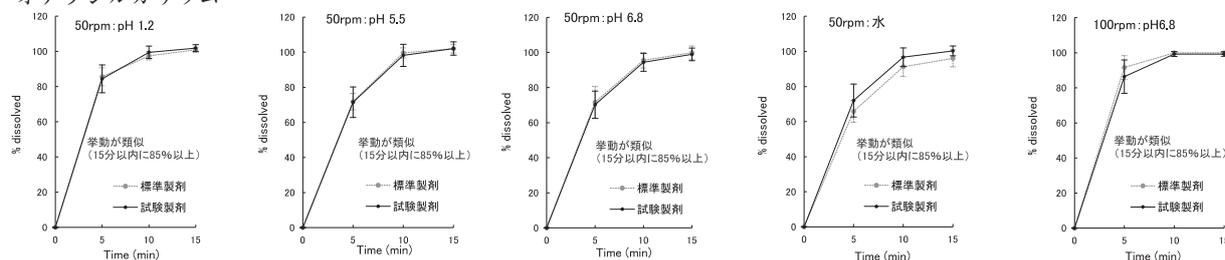


図 1. 標準製剤，試験製剤のオテラシルカリウムの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

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) テガフル

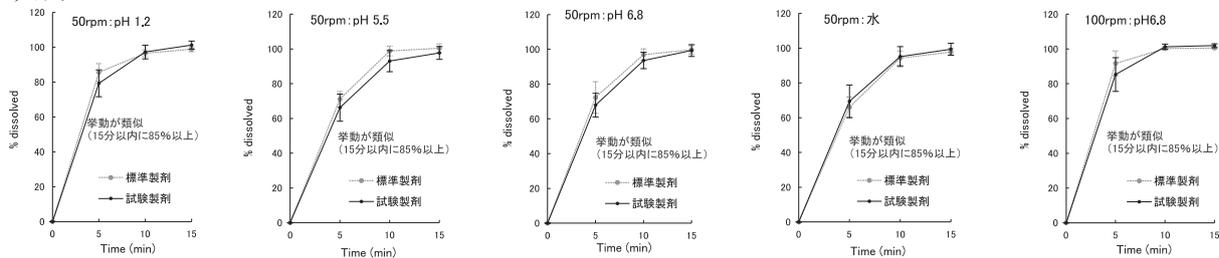


図 2. 標準製剤，試験製剤のテガフルの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

3) ギメラシル

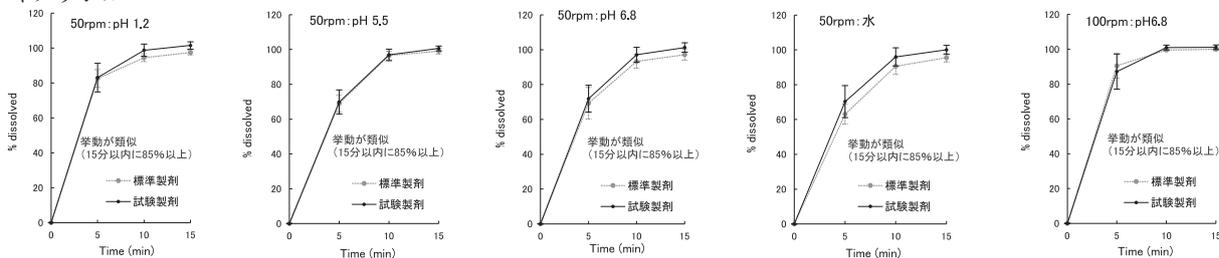


図 3. 標準製剤，試験製剤のギメラシルの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

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

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 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 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) テガフル

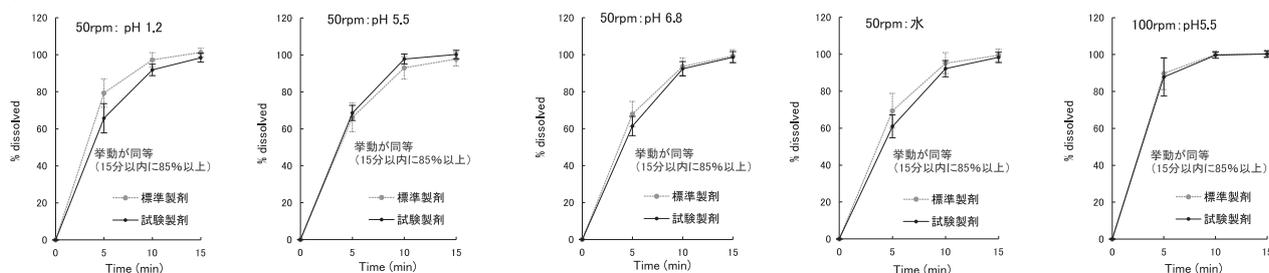


図 1. 標準製剤, 試験製剤のテガフルの溶出挙動 (平均値±標準偏差)
溶出試験: バドル法

2) ギメラシル

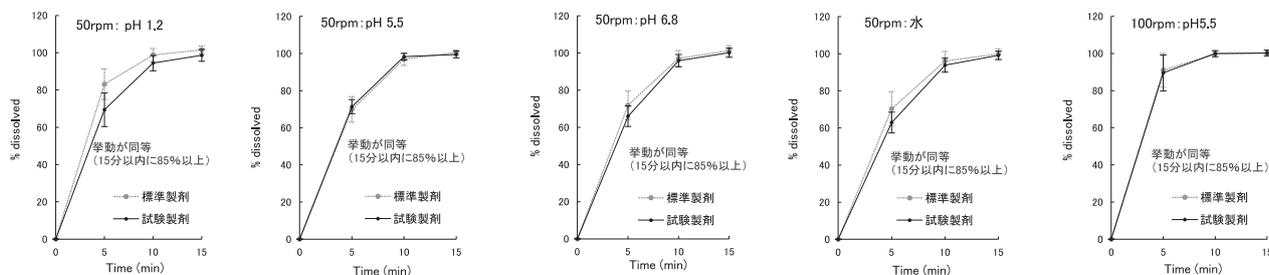


図 2. 標準製剤, 試験製剤のギメラシルの溶出挙動 (平均値±標準偏差)
溶出試験: バドル法

3) オテラシルカリウム

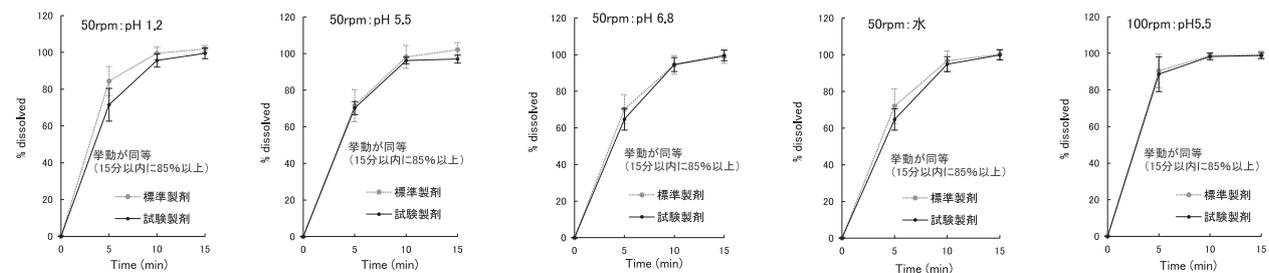


図 3. 標準製剤, 試験製剤のオテラシルカリウムの溶出挙動 (平均値±標準偏差)
溶出試験: バドル法

表 1. 平均溶出率の差 (パドル法)

1) テガフル

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

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 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 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 名の標準製剤に適應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

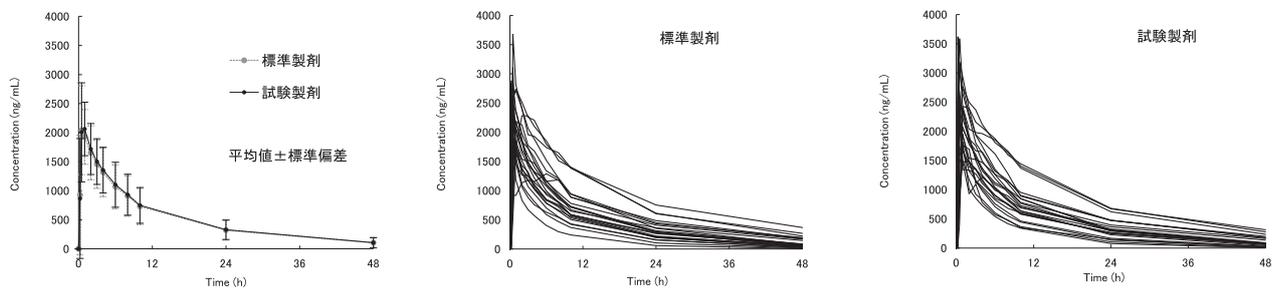


図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中テガフル濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

2) 血漿中ギメラシル濃度を測定

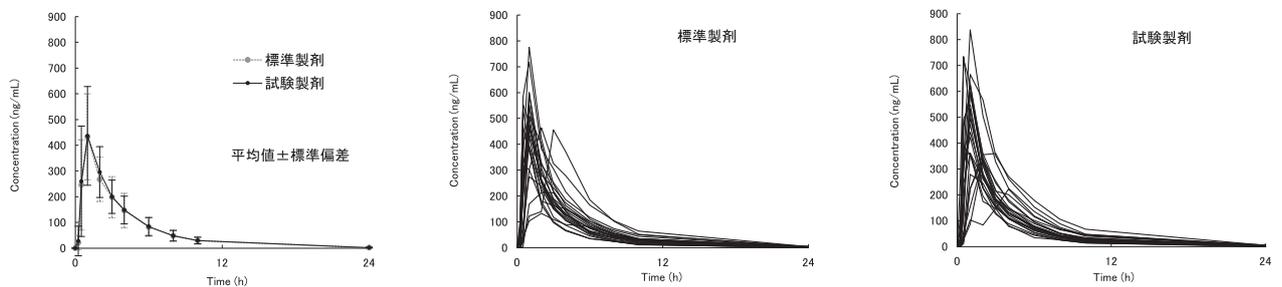


図 2. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中ギメラシル濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

3) 血漿中オテラシル濃度を測定

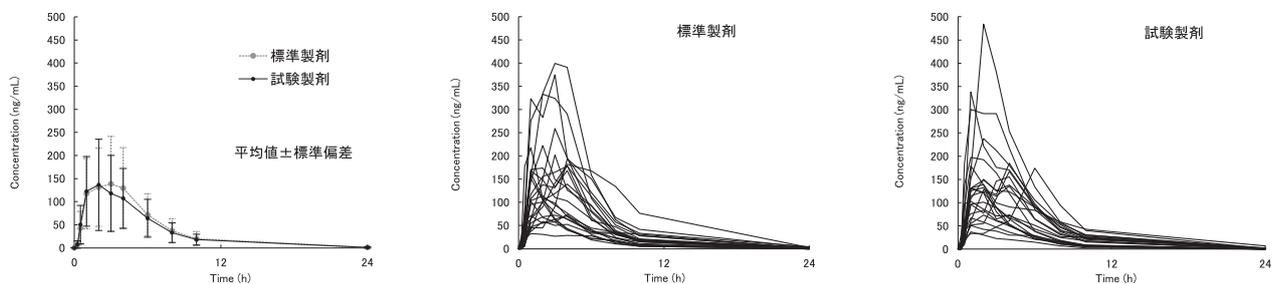


図 3. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中オテラシル濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

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) テガフル	C_{max} , ng/mL	2376.38 ± 507.61	2413.79 ± 586.50	1.0107 (0.9204 ~ 1.1099)
	AUC_{0-48h} , 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_{0-24h} , 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 ~ 1.0737)
	AUC_{0-24h} , 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) テガフル

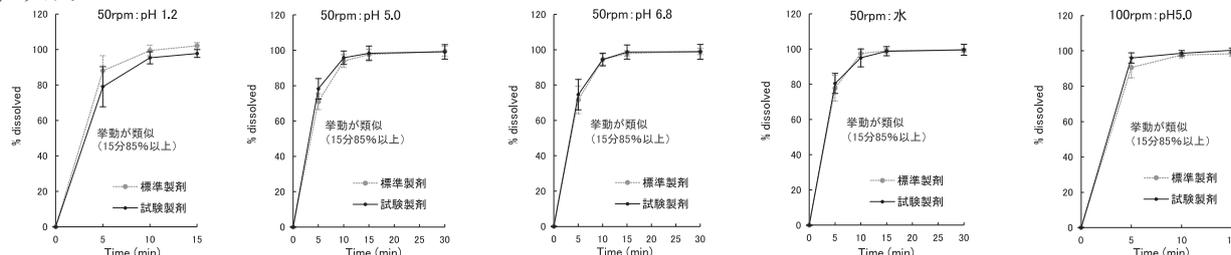


図 1. 標準製剤, 試験製剤のテガフルの溶出挙動 (平均値±標準偏差)
 溶出試験: パドル法

2) ギメラシル

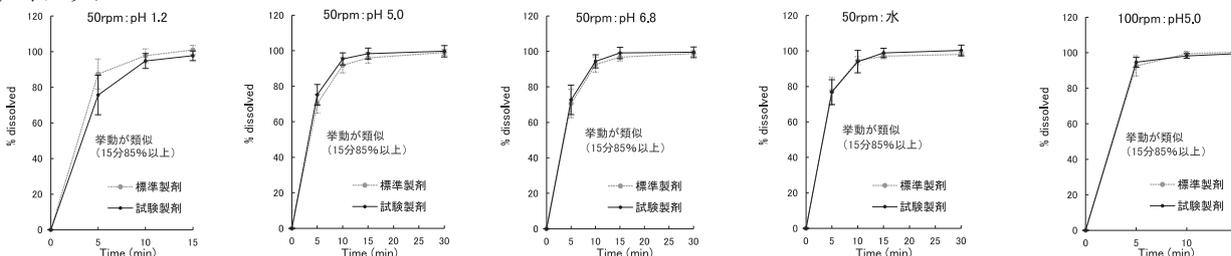


図 2. 標準製剤, 試験製剤のギメラシルの溶出挙動 (平均値±標準偏差)
 溶出試験: パドル法

3) オテラシルカリウム

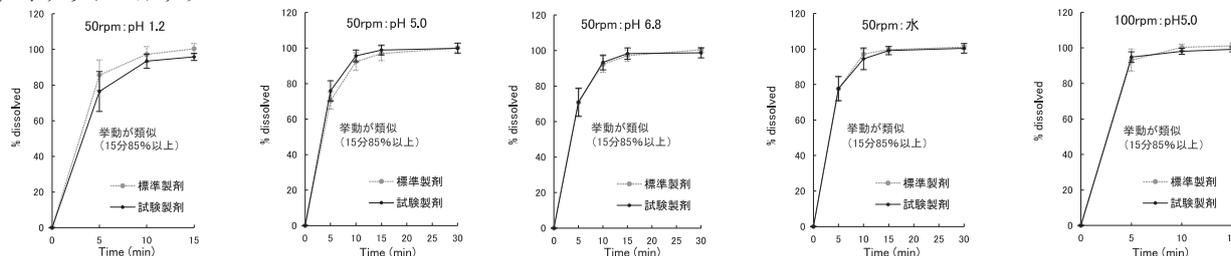


図 3. 標準製剤, 試験製剤のオテラシルカリウムの溶出挙動 (平均値±標準偏差)
 溶出試験: パドル法

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

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 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 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) テガフル

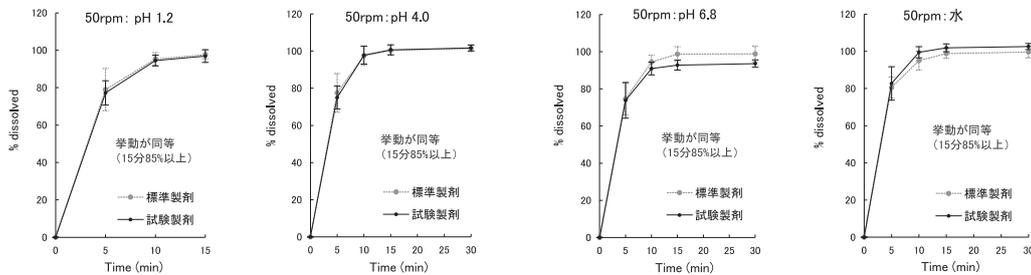


図 1. 標準製剤, 試験製剤のテガフルの溶出挙動 (平均値±標準偏差)
溶出試験: バドル法

2) ギメラシル

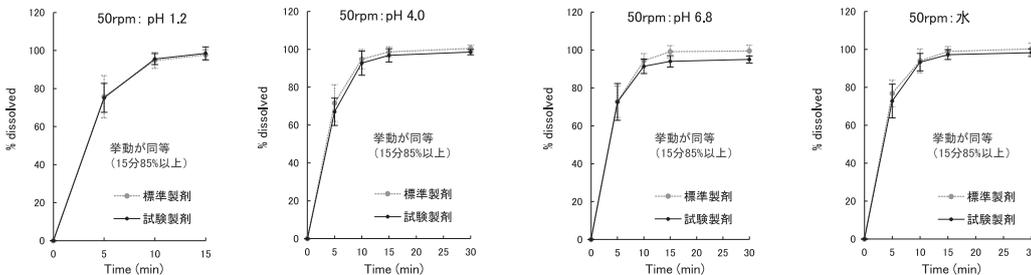


図 2. 標準製剤, 試験製剤のギメラシルの溶出挙動 (平均値±標準偏差)
溶出試験: バドル法

3) オテラシルカリウム

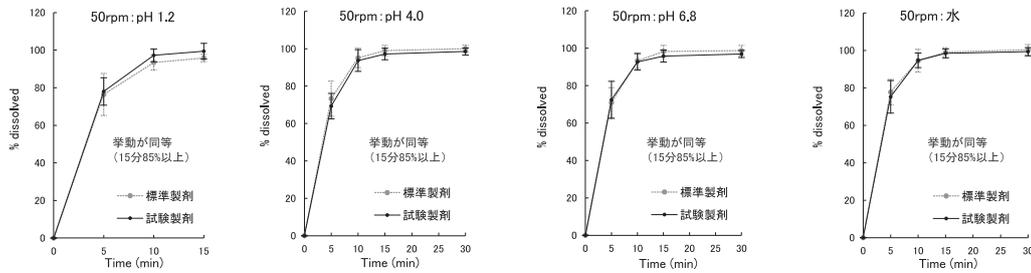


図 3. 標準製剤, 試験製剤のオテラシルカリウムの溶出挙動 (平均値±標準偏差)
溶出試験: バドル法

表 1. 平均溶出率の差 (パドル法)

1) テガフル

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
		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
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
		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
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
		30	100.4	99.3	-1.1

溶出規格

テガフル：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

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 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 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

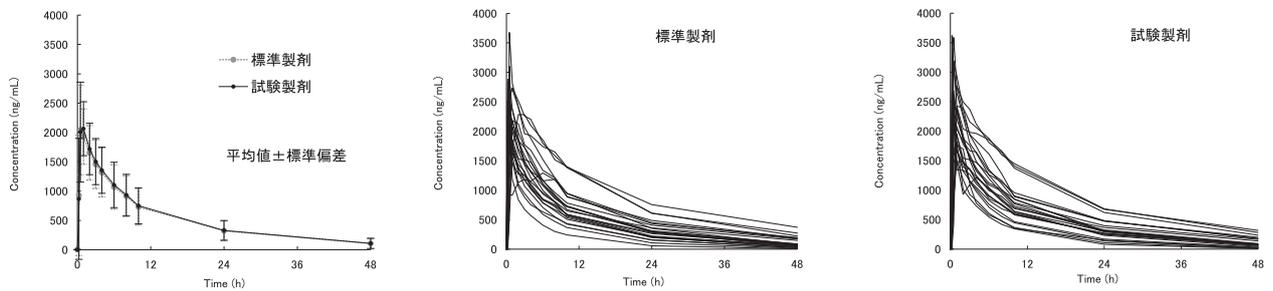


図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中テガフル濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

2) 血漿中ギメラシル濃度を測定

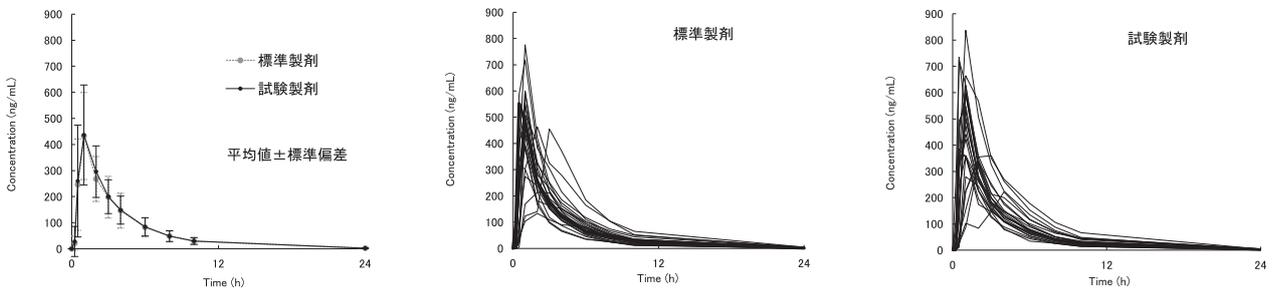


図 2. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中ギメラシル濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

3) 血漿中オテラシル濃度を測定

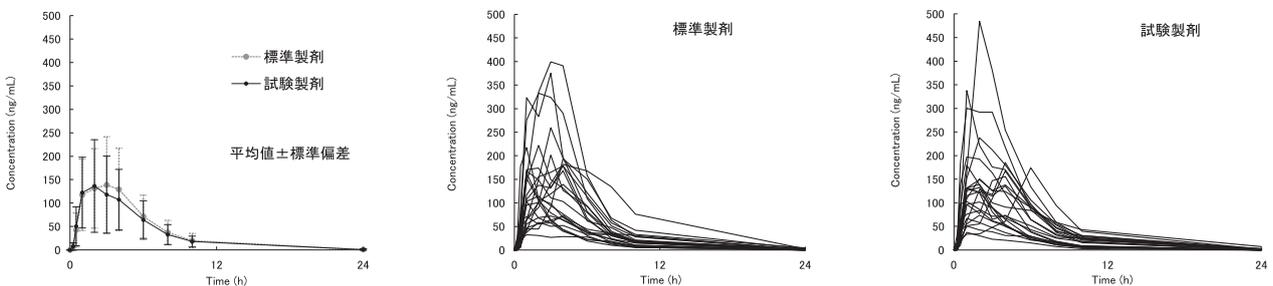


図 3. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中オテラシル濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

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) テガフル	C_{max} , ng/mL	2376.4 ± 507.6	2413.8 ± 586.5	1.0107 (0.9204 ~ 1.1099)	
	AUC_{0-48h} , 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_{0-24h} , 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_{0-24h} , 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) テガフル

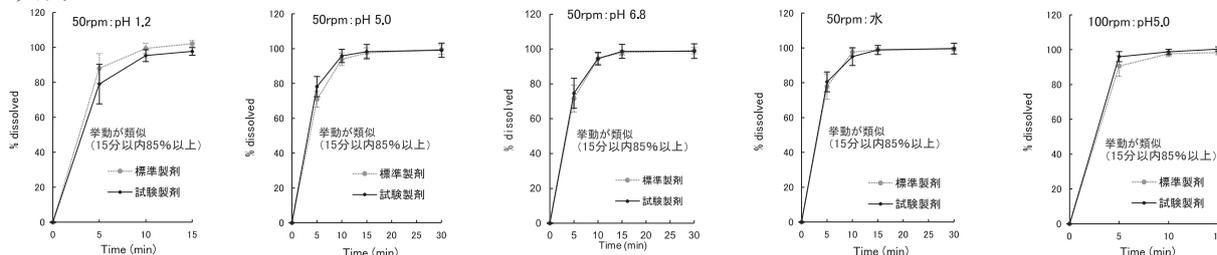


図 1. 標準製剤, 試験製剤のテガフルの溶出挙動 (平均値±標準偏差)
 溶出試験: パドル法

2) ギメラシル

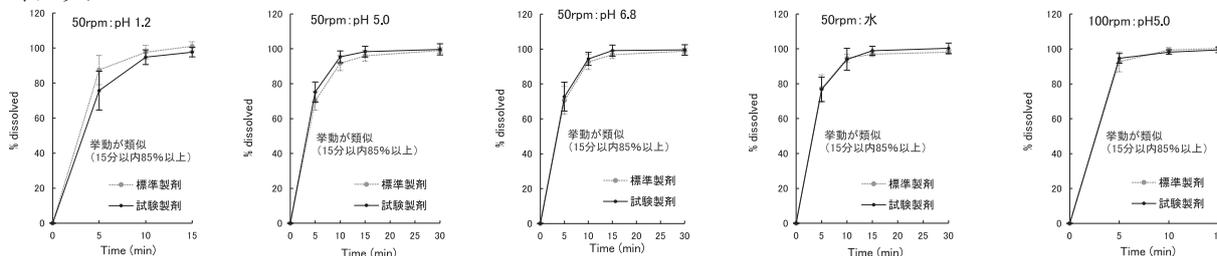


図 2. 標準製剤, 試験製剤のギメラシルの溶出挙動 (平均値±標準偏差)
 溶出試験: パドル法

3) オテラシルカリウム

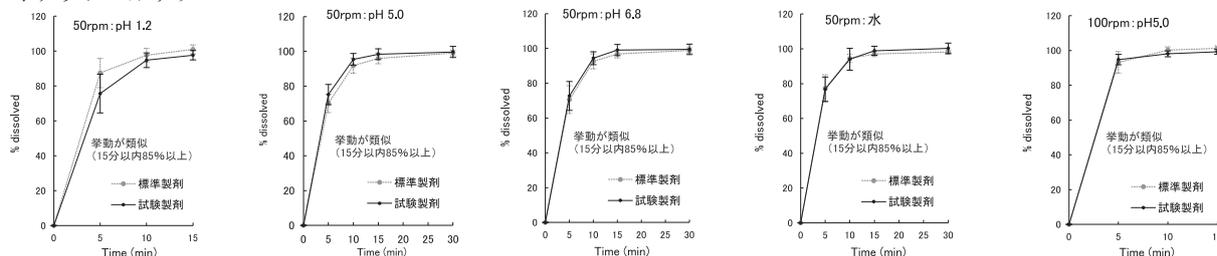


図 3. 標準製剤, 試験製剤のオテラシルカリウムの溶出挙動 (平均値±標準偏差)
 溶出試験: パドル法

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

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 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 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) テガフル

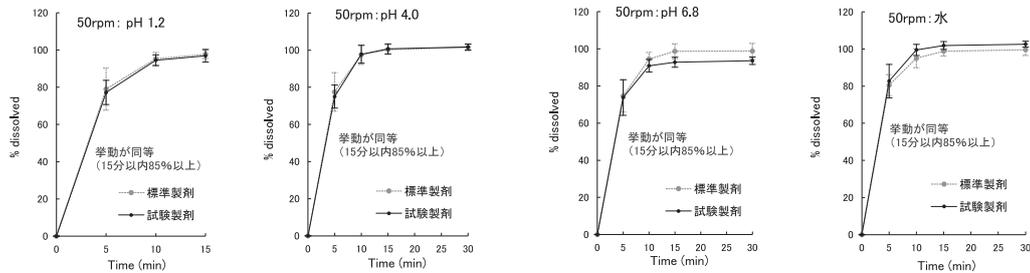


図 1. 標準製剤，試験製剤のテガフルの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

2) ギメラシル

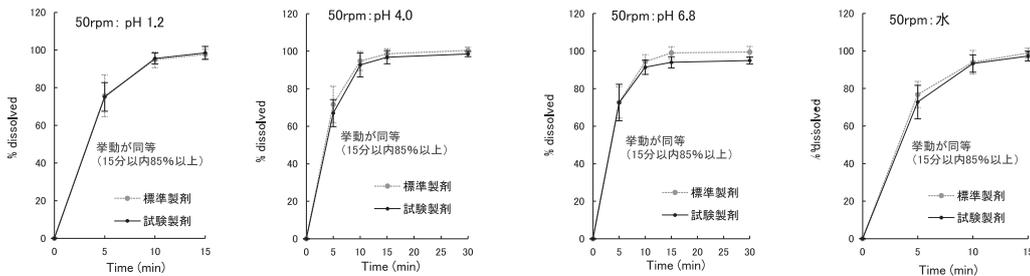


図 2. 標準製剤，試験製剤のギメラシルの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

3) オテラシルカリウム

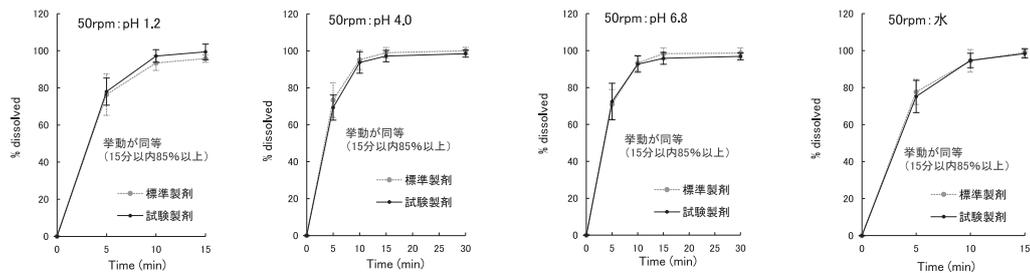


図 3. 標準製剤，試験製剤のオテラシルカリウムの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

表 1. 平均溶出率の差 (パドル法)

1) テガフル

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