塩酸アロチノロール製剤の品質評価 —先発医薬品と後発医薬品の比較—

山崎啓之^{*a)}, 古屋弓子^{b)}, 竹元瑞絵, 瀬戸口奈央, 日高宗明,
岩切智美, 奥村 学, 児玉裕文, 有森和彦
宮崎大学医学部附属病院薬剤部

Evaluation of Quality of Arotinolol Hydrochloride Tablets —Comparison between Branded and Generic Products—

Keishi Yamasaki^{*a)}, Yumiko Furuya^{b)}, Mizue Takemoto, Nao Setoguchi, Muneaki Hidaka,
Tomomi Iwakiri, Manabu Okumura, Hirofumi Kodama and Kazuhiko Arimori

Department of Pharmacy, Miyazaki Medical College Hospital

[Received July 20, 2005]
[Accepted June 12, 2006]

We evaluated the quality of the branded product (two presentations : 5 and 10 mg) and generic versions (nine products : one of them 5 mg and the other eight 10 mg) of arotinolol hydrochloride through dissolution, purity, content, and content uniformity tests. The results of an estimation of dissolution characteristics based on the quality reevaluation procedure showed that the dissolution characteristics of six products differed from those at the time of the quality reevaluation. Furthermore, differences in dissolution characteristics between production lots were observed for two products, suggesting that there may be products showing variation in quality on the market. However, our results showed that none of the products had quality-related problems as regards content and content uniformity for individual tablets or entire lots. They further indicated that the purity of seven generic products was equal to or higher than that of the branded product. Based on a comprehensive evaluation of the quality parameters we selected, the quality of one generic product was equal to or higher than that of the branded product.

Key words — generic product, branded product, quality, quality reevaluation, arotinolol hydrochloride

緒 言

近年、医療費抑制を最大の焦点とする医療保険制度の改革が進められている。このような中で、先発医薬品(以下、先発品と略す)と同等の品質を有しながら、安価である後発医薬品(以下、後発品と略す)の利用に寄せられる期待は大きく、平成14年度の診療報酬改定においては、後発品使用に対するインセンティブ加算が認められ、また特定機能病院においては診療報酬包括化(DPC : Diagnosis Procedure Combination)が導入され、後発品の使用が増加している。このような環境変化の一方では、後発品の品質に疑問を投げかける報告が多数なされている¹⁻⁶⁾。したがって、各医療機関は品質評価を行った上

で後発品を使用すべきである。

厚生労働省は、平成9年の「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」⁷⁾により後発品の承認における必須要件を通知した。一方、本ガイドラインが通知される以前に製造承認を受けた後発品については、溶出試験による品質再評価⁸⁾を開始した。品質再評価においては、先発品標準製剤との溶出挙動の同等性と公的溶出試験(案)への適合性を判定した結果に基づき溶出性に係る品質が適当であるかを判定する⁹⁾。この評価を終えた後発品は医療用医薬品品質情報集(以下、オレンジブックと略す)に記載される。また、設定された公的溶出試験および規格による品質、工程管理により溶出性に係る品質の確保が可能になった。さらに、試験法が公開されたために誰もが試験を実施可能になり、これにより後発品

* 宮崎県宮崎郡清武町大字木原5200 ; 5200, Kihara, Kiyotake-cho, Miyazaki-gun, Miyazaki, 889-1692 Japan

a) 現 : 崇城大学薬学部(熊本市池田4-22-1 ; 4-22-1, Ikeda, Kumamoto-shi, 860-0082 Japan)

b) 現 : 九州保健福祉大学薬学部(宮崎県延岡市吉野町1714-1 ; 1714-1, Yoshino-cho, Nobeoka-shi, Miyazaki, 882-8508 Japan)

の品質は一層確保されると考えられた。しかしながら、近年、純度や長期安定性などの品質に関して後発品の問題点が指摘されていることを考えると⁴⁻⁶⁾、後発品の導入、使用に際しての品質評価をオレンジブックのみに頼るのは十分とはいえない。

そこで本研究では、塩酸アロチノロール製剤を一例として、現在市場に流通する製品の溶出性、純度、含量および含量均一性を、先発品と後発品間および同一製品のロット間で比較し品質を評価した。

方 法

1. 対象医薬品および試薬

平成16年2月1日時点で製造承認されており、品質再評価を終えている塩酸アロチノロール製剤のうち¹⁰⁾、5 mg 製剤2製品(先発品1製品:アルマール®錠(大日本住友製薬(株))5 mg, 後発品1製品:製品a)および10 mg 製剤9製品(先発品1製品:アルマール®錠10 mg, 後発品8製品:製品A~H)を対象とした(Table 1)。試験には各製品2ロットを用い、いずれも使用期限内の製品を使用した。塩酸アロチノロール原薬は大日本住友製薬(株)から恵与されたものを使用し、その他の試薬、溶媒類はすべて市販特級品を使用した。

2. 溶出試験法

溶出試験は公的溶出試験(案)¹¹⁾の条件にて行った。第14改正日本薬局方(以下、日局と略す)一般試験法の溶出試験第2法(パドル法)に準拠し、試験液量900 mL, 試験液温度 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ およびパドル回転数50 rpmの条件で行った。試験液には水(日局精製水)を用い、各ロットにつき6回の溶出試験を行った。溶出試験開始後5分間隔で経時的に試験液を採取し、孔径 $0.45 \mu\text{m}$ のメンブランフィルターでろ過した。本液をHPLCにて分析し、 $0.05 \mu\text{g/mL} \sim 15 \mu\text{g/mL}$ の範囲で作成した検量線から溶出率(対表示量%)を求めた。評価は、品質再評価の実施手順⁹⁾に従い、公的溶出試験(案)への適合性と先発品との溶出挙動の同等性を確認することで行った。すなわち、公的溶出試験(案)への適合性は「45分間の溶出率が80%以上」であるとき適合とした。溶出挙動の同等性は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」⁷⁾に従い、「先発品が60%および85%の薬物を溶出する時間での後発品の溶出率溶出率がそれぞれ $\pm 15\%$ 以内」であるときに先発品と後発品の溶出挙動は同等と判断した。なお、基準となる先発品については2ロットで溶出試験をそれぞれ6回行い、ロット間で溶出挙動に差がないことを確認し、さらに、これがオレンジブック収載の標準製剤と同等の溶出挙動であることを品質再評価時の溶出性に関するメーカー資料との比較により確認した後、先発

Table 1. 検討した塩酸アロチノロール製剤

含量	先発品 /後発品	製品名	コーティング	錠径	錠厚	重量	製造番号	製造年月	本論文での ロット名
5 mg	先発品	アルマール®錠	糖衣	約7.6mm	4.2mm	185mg	FN140	2003.6	5-1
							1006C	2004.9	5-2
	後発品	製品 a	糖衣	約7.1mm	約4.5mm	約180mg	NJ16ASO	2002.10	a-1
							PG07BSO	2004.7	a-2
10 mg	先発品	アルマール®錠	糖衣	約7.6mm	4.2mm	185mg	FP607	2003.8	10-1
							1018C	2004.11	10-2
							OG17ASP	2003.7	A-1
							PG08ASP	2004.7	A-2
	後発品	製品 B	糖衣	7.7mm	4.3mm	180mg	CC260	2003.3	B-1
							DF300	2004.6	B-2
		製品 C	糖衣	7.5mm	4.2mm	185mg	C73	2002.7	C-1
							EZ2	2004.12	C-2
		製品 D	フィルムコート	6.1mm	3.3mm	約100mg	03Y01	2003.11	D-1
							E4Z01	2004.12	D-2
		製品 E	フィルムコート	6.6mm	3.8mm	約135mg	3P11	2003.9	E-1
							4T21	2004.11	E-2
		製品 F	糖衣	7.7mm	4.0mm	170mg	ED16	2003.2	F-1
							FM25	2004.9	F-2
		製品 G	糖衣	7.5mm	4.2mm	185mg	YPC-1K1	2004.3	G-1
							YQA-1K1	2005.1	G-2
		製品 H	糖衣	7.6mm	4.3mm	180mg	D406-2	2004.2	H-1
							D408-2	2004.10	H-2

品2ロットの平均値を同等性評価の際の基準値として用いた。

3. 崩壊試験法

崩壊試験は日局一般試験法の崩壊試験法にもとづいて行った。崩壊試験器はNT-1 HM(富山産業㈱)を使用し、試験液には水を用いた。また、試験液の温度は $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ とした。検出にはディストッパー®(TK-361CP:富山産業㈱)を使用し、残渣設定を0.0mmとして崩壊時点を自動検出した。各ロットにつき6錠を同一槽内で並行測定した。得られた結果は平均値 $\pm$ 標準偏差で表示した。

4. 純度試験法

錠剤3錠を粉碎後、1錠相当量を100mLのメスフラスコに秤量し、水を80mL加え1時間よく攪拌した後、水でメスアップした。本液の一部を孔径 $0.45\mu\text{m}$ のメンブランフィルターでろ過し、HPLCにて測定した。純度は、製剤を用いないブランク試験で検出されるピークを除いた、いわゆる錠剤由来(製剤添加剤または原薬由来)のすべての検出ピークを対象とし、Fig. 1に示す各未知物質(UK-1~UK-8)の含量および未知物質総量を総対象ピーク面積に対する面積百分率により算出した。各ロットにつきそれぞれ3回試験を行い、その平均値を判定に用いた。得られた結果の評価は、未知物質個別含量および総量の先発品一後発品間比較により行った。なお、先発品に存在しない未知物質の個別含量の評価には先発品の個別最大含量との比較を一指標として用いた。試験法のバリデーションは10mgの先発品を用いて実施した。主薬の実分析濃度の50~150%および0.05~1.25%相当の濃度範囲で良好な直線性が得られた(いずれも相関係

数 r^2 は0.999以上)。0.05~1.25%相当の濃度範囲での帰帰分析の結果から、検出限界および定量限界はそれぞれ主薬の実分析濃度の0.003および0.010%相当と見積もられ、十分な感度、定量性を有すると考えられた。また、各未知物質を含む製剤を用いて3回調製時の測定結果の%RSDを求めたところ0.05~2.30%であり十分な併行精度を有すると判断した。以上、本試験法はバリデートされた試験法であると判断した。

5. 定量および含量均一性試験法

錠剤1錠を1000mLのメスフラスコ中で、水800mLを加え1時間よく攪拌した後、水で正確に1000mLとした。本液の一部を孔径 $0.45\mu\text{m}$ のメンブランフィルターでろ過し試料溶液とした。相当濃度になるように調製した標準溶液(5mg製剤:約 $5\mu\text{g/mL}$ 水溶液, 10mg製剤:約 $10\mu\text{g/mL}$ 水溶液)をHPLC分析し、その結果から、含量を対表示量%として算出した。錠剤各10錠につき試験を行い、10錠の含量平均値(Ave.)および標準偏差(S.D.)を算出し、平均値が95~105%であるか否かを品質評価の一指標とした。また、以下の日局の判定式に従って含量均一性を判定し、本判定値が15%を超えないとき適合とした。

$$\text{判定値}(\%) = |100 - \text{Ave.}| + 2.2 \times \text{S.D.}$$

6. HPLC

HPLCは(株)島津製作所製のLC-10AD VP(送液ユニット), SPD-M10A VP(検出器), SIL-10ADVP(オートインジェクター), SCL-10A VP(システムコントローラー)およびCTO-10A VP(カラムオーブン)で構成し、データ処理はCLASS-VPにて行った。測定波長は254nm

Fig. 1. 塩酸アロチノロール製剤(10mg)の代表的なHPLCクロマトグラム

に設定した。カラムは YMC-PACK ODS AM-303 (株 YMC 製 250×4.6mm I.D. 5 μ m, 120 Å) を用い、カラム温度は 40℃、移動相流速は 0.9mL/分とした。また、移動相 A 液 (0.05M リン酸二水素ナトリウム試液) および移動相 B 液 (0.05M リン酸二水素ナトリウム試液/アセトニトリル混液 (30:70)) を用いて以下のグラジエント条件で分析した。注入量は 50 μ L (5 mg 製剤) および 25 μ L (10mg 製剤) とした。

グラジエント (B 液組成%) : 0~15分: 30→100%, 15~20分: 100%, 20~25分: 100→30%

7. 統計解析

各試験結果のロット間比較を行う際の統計解析は Student の t 検定を用い、有意水準 5 % で判定した。

結 果

1. 溶出試験および崩壊試験

各製品の溶出試験結果を Fig. 2, 3 に示す。この溶出試験結果をもとに公的溶出試験 (案) への適合性および先発品との溶出挙動の同等性を判定した。結果を Table 2 に示すが、製品 C (ロット C-1) において公的溶出試験 (案) に基づく判定基準 (45 分間の溶出率: 80% 以上) からの逸脱が確認された (Table 2 網掛け白抜き)。また、製品 a, A, C (ロット C-2), D, E, F (ロット F-2) および G において 60% 溶出時間における先発品との同等性基準 (60±15%) からの逸脱が確認された (Table 2 網掛け白抜き)。溶出挙動がロット間で異なることが示された製品 C および F では、崩壊時間についてもロット間で有意に異なった。

Fig. 2. 塩酸アロチノロール製剤 (5 mg) の先発品および後発品の溶出挙動
 平均値±標準偏差 (N=6)
 波線: 先発品 (アルマル®錠) の平均溶出挙動

2. 純度

各製品の純度を評価した結果を Table 3 に示す。先発品の 2 ロットいずれにおいても UK-2 および UK-4 の 2 種類の未知物質が確認され、ロット間で各未知物質の種類および含量に大きな差は認められなかった。先発品で確認された未知物質のうち UK-2 は製品 A~C, F (ロット F-1) および G と複数の後発品においても確認されたが、UK-4 は製品 a のみで確認された。先発品においては認められない未知物質として、UK-1 が製品 H, UK-3 が製品 A, C (ロット C-1), F (ロット F-1) および G, UK-5 が製品 B, D (ロット D-2) および E, UK-6 が製品 B, D, E および F (ロット F-2), UK-7 が製品 B (ロット B-1), また、UK-8 が製品 E (ロット E-1) および F (ロット F-1) で確認された。このうち、先発品で確認される UK-2 および UK-4 が先発品より高含量の製品は製品 A のみであった (Table 3 網掛け白抜き)。また、先発品で確認されないその他の未知物質に関しては、製品 H で確認される UK-1 (Table 3 網掛け白抜き) を除いて先発品中の個別最大含量 (先発品中の UK-2 含量) 以下の含量であった (製品 a, B~G)。次に、未知物質の総量を製品間で比較した結果を Fig. 4 に示す。製品 a および C~H の未知物質総量は先発品と同等かそれ以下の量であることが明らかになった。

3. 含量および含量均一性

各製品の含量および含量均一性を評価した結果を Table 4 に示す。含量は 97.22~102.31% (対表示値%)、含量均一性の判定値は 3.27~5.37% の範囲でいずれも問題となるレベルではなかった。また、いずれの製品の結果もロット間で大きな差は認められなかった。

考 察

塩酸アロチノロール製剤の先発品であるアルマル®錠はアマリール®錠 (グリメピリド製剤) と医薬品名が類似し、誤認処方および調剤ミスが多いことから、後発品への採用変更が各医療機関において行われているが、その品質が十分評価されているとはいえない。

溶出性評価では、製品 C (ロット C-1) で公的溶出試験 (案) ¹¹⁾ への適合性基準からの逸脱が確認され、製品 a, A, C (ロット C-2), D, E, F (ロット F-2), G では先発品との溶出挙動の同等性基準を逸脱することが確認された (Table 2 網掛け白抜き)。製品 D を除く後発品はいずれも品質再評価時点では品質再評価基準に適合し先発品と同等の溶出性を示していたことを考えると、品質再評価時点とは異なる溶出性を示す製品が流通している可能性が示唆された。製品 D は先発品と異なる溶出挙動を示しているが、品質再評価時にはラグ時間を補正し

Fig. 3. 塩酸アロチノロール製剤(10mg)の先発品および後発品の溶出挙動
 平均値±標準偏差(N=6)
 波線：先発品(アルマール®錠)の平均溶出挙動

た評価により先発品と同等の溶出挙動を示すと判断されている。今回、品質再評価時と同様の評価を行った結果、2ロットいずれも基準に適合したことから(結果は示さず)、製品Dの流通製品は品質再評価時と同等の溶出性を示すことが明らかとなった。

品質再評価後の溶出性に関する品質管理は、「45分間の溶出率が80%以上」という公的溶出試験(案)¹¹⁾に基づいて設定された日本薬局方外医薬品規格第三部収載の溶出規格¹²⁾(以下、公的溶出試験規格と略す)により行われ

ている。不完全溶出により本基準から逸脱した製品C(ロットC-1)はバイオアベイラビリティ低下のため生物学的同等性が確保されない可能性がある。一方、公的溶出試験規格に適合した製品a, A, E, F(ロットF-2)およびGでは生物学的同等性が確保される可能性は高いが、品質再評価の後、処方や製造法の変更が行われていないこれらの製品で品質再評価時点と異なる溶出性を示すことは問題である。また、製品CおよびFについてはロット間で溶出性および崩壊性が大きく異なり

Table 2. 先発品および後発品の溶出, 崩壊試験の結果

製品			公的溶出試験(案)	溶出挙動の同等性		崩壊時間(分) (平均値±標準偏差)
				先発品の60%溶出 ^{b)} 時間での溶出率(%)	先発品の85%溶出 ^{c)} 時間での溶出率(%)	
含量	名	ロット	45分間の 溶出率(%) 基準: 80%以上 ^{a)}	基準: 45~75% ^{d)}	基準: 70%~ ^{d)}	
5 mg	アルマール®錠	5-1	93.78%	60.00%	85.00%	10.9±1.5
		5-2	94.60%			10.0±1.0
	製品 a	a-1	94.57%	90.12%	93.04%	7.2±0.7**
		a-2	91.18%	86.10%	89.25%	5.2±0.6
10 mg	アルマール®錠	10-1	95.05%	60.00%	85.00%	11.5±0.9
		10-2	94.01%			10.7±1.0
	製品 A	A-1	96.14%	92.63%	94.85%	7.0±0.7
		A-2	96.11%	93.95%	95.52%	7.7±0.9
	製品 B	B-1	99.15%	74.18%	97.15%	8.0±1.0
		B-2	98.17%	72.94%	94.78%	9.2±1.3
	製品 C	C-1	76.70%**	59.77%**	70.13%**	10.0±0.9**
		C-2	95.27%	84.65%	90.53%	7.4±0.6
	製品 D	D-1	99.34%	91.66%	98.58%	8.5±2.9
		D-2	99.39%	93.09%	98.38%	8.2±2.4
	製品 E	E-1	99.25%	98.07%	98.79%	3.9±0.4
		E-2	99.59%	98.62%	99.23%	3.6±0.2
	製品 F	F-1	88.49%*	68.11%**	82.67%**	6.0±0.6**
		F-2	98.09%	95.70%	97.18%	2.4±0.3
	製品 G	G-1	96.73%	91.21%	95.68%	8.9±1.2
		G-2	98.14%	95.70%	97.17%	8.2±0.4
	製品 H	H-1	99.78%	55.09%	83.86%	10.2±2.1
		H-2	99.27%	56.80%	84.71%	10.6±1.0

a) 公的溶出試験(案)に基づく判定基準¹¹⁾

b) 先発品の溶出率が60%の時点(5mg製剤: 24.5分, 10mg製剤: 23.5分)

c) 先発品の溶出率が85%の時点(5mg製剤: 33.8分, 10mg製剤: 32.9分)

d) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに基づく判定基準⁷⁾

* P<0.05 (一方のロットに対して)

** P<0.01 (一方のロットに対して)

■: 判定基準を逸脱

(Fig. 3, Table 2), 安定した品質の製品が供給されていないという問題点も示唆された。

含量, 含量均一性および純度というオレンジブック等の形式で一般に公開されていない品質についても評価を加えた。含量および含量均一性の結果は先発品-後発品間およびロット間で違いは認められなかった(Table 4)。純度に関しては, HPLC の保持時間で区別される UK-1 ~ 8 の未知物質の存在が検出され(Fig. 1), またその種類および量は各製品で異なった(Table 3)。これらの未知物質の構造決定に関する検討は行っていないが, 先発品であるアルマール®錠で確認される UK-2 およびの UK-4 は混入する可能性のある類縁物質として知られている 5-carboxy-2-acetylthiophene, 5-carbamoyl-2-acetylthiophene, 2-mercapto-4-(5'-carbamoyl-2'-thienyl)thiazole のいずれかであると推定される¹³⁾。

製品 H の UK-1 および製品 A の UK-2 の個別含量は先発品の個別最大含量(UK-2 の含量)より高含量であり品質的に劣る製品であると考えられる。一方, 製品 a および B~G は先発品で確認される UK-2 および UK-4

の含量が先発品に比べ低含量であることや, 先発品に存在しない未知物質に関しても先発品の個別最大含量より少なかったことから, 先発品以上の品質を有していると推察された。さらに, 未知物質総量を指標として品質を判断した結果(Table 3, Fig. 4), 製品 a および C~H は先発品と同等あるいはそれ以上の品質の製品と推定された。

以上, 後発品のうち製品 B, D および H は品質再評価時と同等の溶出性を示し, さらに, ロット間でも溶出性に違いは認められず優れた品質を有すると判断された。このうち製品 D は含量, 含量均一性および純度において先発品以上の品質を有すると判断された。一方では, 品質再評価の時点と異なる品質を示す製品や先発品-後発品間, ロット間で異なる品質を示す製品が存在することも明らかになった。劣悪な品質の製品を排除し, 品質の高い製品を流通させるためにも, 今回行ったような品質評価が公的機関により実施され, それらの結果が開示されていく環境整備が必要と考えられる。

Table 3. 先発品および後発品の純度試験の結果

製品			未知物質								未知物質 総量
含量	名	ロット	UK-1 (5.5分)	UK-2 (6.3分)	UK-3 (6.8分)	UK-4 (10.2分)	UK-5 (11.2分)	UK-6 (12.6分)	UK-7 (14.8分)	UK-8 (15.9分)	
5 mg	アルマール®錠	5-1		0.16%		0.04%					0.20%
		5-2		0.19%		0.03%					0.22%
	製品 a	a-1				0.02%					0.02%
		a-2				0.02%					0.02%
10 mg	アルマール®錠	10-1		0.13%		0.04%					0.17%
		10-2		0.13%		0.03%					0.16%
	製品 A	A-1		0.24%	0.05%						0.29%
		A-2		0.22%	0.11%						0.33%
	製品 B	B-1		0.10%			0.08%	0.01%	0.01%		0.20%
		B-2		0.10%			0.10%	0.03%			0.22%
	製品 C	C-1		0.03%	0.02%						0.05%
		C-2		0.06%							0.06%
	製品 D	D-1						0.01%			0.01%
		D-2					0.09%	0.01%			0.11%
	製品 E	E-1					0.06%	0.01%		0.02%	0.09%
		E-2					0.09%	0.02%			0.11%
	製品 F	F-1		0.03%	0.02%					0.03%	0.08%
		F-2						0.01%			0.01%
	製品 G	G-1		0.03%	0.02%						0.05%
		G-2		0.02%	0.01%						0.03%
	製品 H	H-1		0.16%							0.16%
		H-2		0.14%							0.14%

()内はHPLCにおける保持時間

: 先発品の個別最大含量(UK-2の含量)以上の未知物質含量

Fig. 4. 塩酸アロチノロール製剤の未知物質総量

Table 4. 先発品および後発品の含量および含量均一性試験の結果

製品			含量(対表示値%)	含量均一性(判定値%)
含量	名	ロット	基準:95%~105% ^{a)}	基準:15%以下 ^{b)}
5 mg	アルマール®錠	5-1	99.54%	3.82%
		5-2	98.78%	4.13%
	製品 a	a-1	99.03%	4.86%
		a-2	97.22%	5.04%
10 mg	アルマール®錠	10-1	98.23%	4.18%
		10-2	99.02%	4.50%
	製品 A	A-1	101.22%	4.15%
		A-2	97.46%	3.92%
	製品 B	B-1	100.05%	3.27%
		B-2	98.76%	4.68%
	製品 C	C-1	99.96%	3.86%
		C-2	98.99%	4.61%
	製品 D	D-1	100.26%	3.49%
		D-2	99.58%	3.97%
	製品 E	E-1	97.65%	5.37%
		E-2	99.51%	4.51%
	製品 F	F-1	102.31%	4.34%
		F-2	97.88%	4.27%
	製品 G	G-1	99.45%	4.21%
		G-2	99.33%	4.27%
	製品 H	H-1	98.89%	4.32%
		H-2	98.76%	4.27%

a) 本論文で規定した判定基準, b) 日局 含量均一性試験法に基づく判定基準

引用文献

- 小川多津子, 大澤直, 内田享弘, 松山賢治, 後発医薬品における病院薬剤師の役割と薬科大学との連携, ロキソプロフェンナトリウム錠の溶出試験を例にして, 病院薬学, **26**, 427-431 (2000).
- 小川多津子, 石田規子, 門田有香, 内田享弘, 松山賢治, 後発医薬品への病院薬剤師の取り組み, ロキソプロフェンナトリウム錠の後発医薬品導入を例にして, 日本病院薬剤師会雑誌, **38**, 575-578 (2002).
- 平山武司, 黒山政一, 加賀谷肇, HMG-CoA 還元酵素阻害薬プラバスタチン後発医薬品の品質に関する研究, 新薬と臨牀, **53**, 796-804 (2004).
- 本田義輝, 齋藤秀之, 注射用メシル酸ナファモスタット製剤の先発および後発医薬品におけるロット間品質試験, 医療薬学, **31**, 391-398 (2005).
- 杉本功, 上田誠, 伊奈謙一, 薬剤の臨床 抗リウマチ剤・ブシラミン市販製剤の安定性比較試験, 診断と治療, **88**, 1940-1943 (2000).
- 尾島勝也, 田口祐子, 矢後和夫, オザグレルナトリウム注射薬の後発医薬品に関する品質評価, 医療薬学, **31**, 761-767 (2005).
- 厚生省医薬安全局審査管理課長通知, 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて, 医薬審第487号(1997年12月22日).
- 厚生省医薬安全局長通知, 医療用医薬品の品質に係る再評価の実施等について, 医薬発第634号(1998年7月15日).
- 厚生省医薬安全局審査管理課長通知, 医療用医薬品の品質に係る再評価の実施手順等について, 医薬審第595号(1998年7月15日).
- 厚生労働省医薬局長通知, 医療用医薬品再評価結果平成13年度(その2)について, 医薬発第715号(2001年7月3日).
- 厚生省医薬安全局審査管理課長通知, 医療用医薬品の品質再評価に係る公的溶出試験(案)等について, 医薬審第1280号(2000年12月4日).
- 厚生労働省医薬局長通知, 日本薬局方外医薬品規格第三部の一部改正について, 医薬審発第719号(2001年7月3日).
- 大日本住友製薬株式会社, アルマール®錠5,10 医薬品インタビューフォーム(改訂第2版)(2005).