

ジェネリック医薬品（後発医薬品）の品質等に係る文献調査結果について

平成 19 年 10 月 3 日

医薬工業協議会

平成 19 年 8 月 1 日中央社会保険医療協議会薬価専門部会において、ご指摘いただきましたジェネリック医薬品の品質、副作用等の文献調査結果について、下記のとおり報告いたします。

1. 文献検索等の条件

- データベース：医中誌 WEB 及び JDream II（JOIS より改名）

理由：国内文献サービスは複数存在するが医療機関、大学、製薬企業等で過去より広く利用されており、医中誌と JDream II を検索すればほぼ国内文献は網羅出来ると判断した。

- 検索文献：国内文献で査読されている文献

理由：日本のジェネリック医薬品は国内において製造販売承認され流通しているため、国内文献を検索対象とした。

また、文献評価の信頼性を確保するため、査読されている文献のみを対象とした。

- 検索期間：直近 3 年間（平成 16 年 9 月～平成 19 年 8 月）

理由：製剤の使用期限は概ね 3 年であるため。

- 検索条件：

(1) 品質関係

（「ジェネリック医薬品」と同義のキーワード」と「ジェネリックの品質評価」に関係するキーワード」のどちらも含む論文）

実際の検索式：(ジェネリック or 同種医薬品 or 後発品 or 後発医薬品 or 後発薬)×(品質 or 溶出 or 同等性 or 生物学的利用率 or 崩壊 or 純度 or 溶解性)

(2) 臨床関係

（「ジェネリック医薬品」と同義のキーワード」と「臨床的な評価」「安全性」と同義のキーワード」のどちらも含む論文）

実際の検索式：(ジェネリック or 同種医薬品 or 後発品 or 後発医薬品 or 後発薬)×(有効性 or 有用性 or 結果再現性 or 医薬品評価 or 安全性 or 副作用)

理由：中医協においてご指摘いただいた項目である品質、副作用等を含め広く調査するため。

## 2. 検索した文献の採否

上記の検索結果より、「ジェネリック医薬品の品質評価、臨床評価についての文献」という目的から外れる以下の内容の論文については除外した。

- ①ジェネリック医薬品全般についての総論・解説
- ②単に先発医薬品と添付文書におけるそれぞれの血中濃度を比較しただけの生物学的同等性の論文
- ③ジェネリック医薬品についてのアンケート調査をまとめた論文
- ④会議録(学会、研究会および各種機関・団体に発表される抄録や要旨)

採用した文献は、品質関係、臨床関係それぞれ次の通りであった。

- (1) 品質関係： 21 報
- (2) 臨床（有効性・安全性）関係： 19 報

## 3. 文献調査結果のまとめ

目的とする文献を下記のとおり分類し、別添表にまとめた。

- (1) 品質関係
  - ア. 主に純度を比較しているもの
  - イ. 純度以外の品質を比較しているもの
  - ウ. 味覚、服用感等の違いを取り上げているもの等
  - エ. その他
- (2) 臨床（有効性・安全性）関係

## 4. 文献調査結果の総括及び今後の対応

以上により文献調査した結果を下記に総括としてまとめた。

- ① 品質関係
  - ・ 分類ア. の注射剤の不純物の量に関するものが 6 報、分類イ. の純度以外の品質に関するもの（動物試験による結果の違い、経口剤の溶出速度の違い等）が 6 報、分類ウ. の品質規格というよりは口腔内崩壊錠の崩壊時間の違い、味覚等の違いに関するものが 4 報、承認規格\*又は日本薬局方（以下「公定規格」という。）とは異なる試験法により比較したものが 3 報あった。
    - ※承認規格：厚生労働省の承認を受けるにあたって医薬品医療機器総合機構による先発品との同等性の審査を受けるが、その際に安全性と有効性を担保するために承認書において決められる規格。
  - ・ 今回調査した文献における指摘は、公定規格の範囲内での規格値の変動、品質というよりは口腔内崩壊錠の崩壊時間の違い、味覚等の比較、公定の試験法とは異なる試験法による比較等が多く、公定の規格から外れる製剤はなかった。

- ・ 注射剤の不純物の量を指摘した論文では、公定規格の範囲内での微量成分の違いであり、これらの製剤については、すべて規格に適合していることを確認した。

純度以外の品質を比較したものについても、いずれも公定規格に適合することを確認した。

口腔内崩壊錠の崩壊時間の違い、味覚等を比較したもの及び公定の規格とは異なる試験法により比較したものについては、承認内容とは異なる観点からの比較であり、特別な対応は不要と考えられる。

そのほか、公定規格に適合するものではあるが、光安定性の改善等取り扱いの万全を期すため、各社に添付文書等での注意喚起を行うよう要請したのもあった。

## ② 臨床（有効性・安全性）関係

- ・ ジェネリック医薬品の有効性と安全性については、注射剤による穿刺部位における発赤(2報)、浮遊感や目のただれ等(1報)、アナフィラキシーショック(1報)、肝機能検査異常(1報)、薬剤性肺炎(1報)、注射剤における結晶の析出等(2報)、先発品からジェネリック医薬品に切り替えた後の血清脂質値の変動(2報)等であった。また、9報については、先発医薬品と有効性・安全性について同等であるとしている。
- ・ 副作用の症例を1~2例報告したものが多く、すでに先発品の使用上の注意に記載されている副作用が多いが、これらについては、今後のこの種の副作用情報に注意するよう各社に要請した。

以上の結果であったが、医薬工業協議会においては、信頼性向上プロジェクトを設置し、今回の調査に限らず、今後もこの種のジェネリック医薬品の品質等の問題を提起する文献を調査し、必要な対応を行うこととしている。

以上

別添表 文献調査結果のまとめ

(1) 品質関係  
ア. 主に純度を比較しているもの

|   | 論文タイトル   | 収録雑誌名 | 年代   | 要点   | 関連会社及び医薬工業協議会の評価と対応   |
|---|--|-------|------|--|---|
| ① | ファモチジン錠およびファモチジン注射剤の後発医薬品に関する品質評価                  | 医療薬学  | 2006 | 錠剤および注射剤の剤形に関わらず先発品、ジェネリック薬の間には何らかの品質的相違が明らかとなった。                        | 錠剤は品質再評価の結果が公示されとともに、局方にも収載されている。現時点では全ての製剤は局方規格に適合している。注射剤については微量成分を指摘するもので、承認規格(日本薬局方)に適合していることを確認済み。   |
| ② | 注射用塩酸リドリン製剤の先発医薬品と後発医薬品における品質比較                    | 医療薬学  | 2006 | 後発品の中には有意に高い濃度で夾雑物を含有する製剤が存在し、また先発品には認められない成分が一部の後発品に存在することが明らかとなった。     | 承認規格の範囲内での品質上の相違(微量の夾雑物)を指摘するもの。各社承認規格に適合していることを確認済み。論文に微量の夾雑物が高濃度存在すると指摘されている該当製剤は、より一層の品質改善を図っているところである。  |
| ③ | 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  | 2005 | 未知物質だけに限るとジェネリック薬ではいずれの製品においても有意に多くのピークが検出され、それに伴い未知物質の総含量も全般的に多い傾向であった。 | 承認規格の範囲内での品質上の相違(微量の夾雑物)を指摘するもの。各社承認規格に適合していることを確認済み。   |
| ④ | オザグレレルナトリウム注射剤の品質比較試験                              | 医療薬学  | 2005 | ジェネリック薬から未知類縁物質が検出された。   | 承認規格の範囲内での品質上の相違(微量の夾雑物及び主成分の含量)を指摘するもの。各社承認規格に適合していることを確認済み。   |
| ⑤ | オザグレ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  | 2005 | 加速試験により二量体が生成し、室温で3年間保存した場合に0.1%を超えるると予測されるものがある。                        | 承認規格の範囲内での品質上の相違(微量の夾雑物及び主成分の含量)を指摘するもの。各社承認規格に適合していることを確認済み。<br>安定性試験については承認時に求めている試験条件とは異なる一次包装を取り除いた条件下での安定性試験を行っているが、通常の保存条件下では承認規格に適合していることを確認済み。なお、溶解性異物については、該当会社に確認したところ、保存サンプルについて指摘に該当する結果は見られていない。 |
| ⑥ | ニカルジピン注射製剤の先発医薬品と後発医薬品中のニカルジピン分解物(L-1)含有量の違いに関する研究 | 医療薬学  | 2005 | 塩酸ニカルジピン製剤の純度試験結果は、メーカー毎に異なっていた。   | 承認規格の範囲内での品質上の相違(微量の夾雑物)を指摘するもの。各社承認規格に適合していることを確認済み。<br>問題の指摘のあった製剤でも、承認規格に適合していることを確認しているが、より一層の品質改善を目指し、光、温度について工程管理等を強化した。  |

イ. 純度以外の品質を比較しているもの

| 論文タイトル  | 収録雑誌名                | 年代   | 要点   | 関連会社及び医薬工業協議会の評価と対応  |
|---|----------------------|------|--|--|
| ① 塩酸セフトリアキサム製剤の品質評価 炭酸ガス発生による点滴筒内の液面低下                | 医療薬学                 | 2007 | 塩酸セフトリアキサム製剤の中で、採用頻度の高い4製品を選択し、液面低下に与える影響を検証した結果、バリエーション、バッグ等で結果に差が見られた。 | 臨床での使用条件下では影響は少ないと考えられるが、より一層の品質改善を目指し、PH調整剤の変更または添付文書への記載により対応を行っている。まだ対応していない製剤については添付文書等への記載を要請した。  |
| ② 溶出試験から推測される後発医薬品上市後の品質管理の重要性 塩酸タムスロシン製剤の溶出試験結果を例として | Progress in Medicine | 2006 | 溶出が非常に速く、先発品に比べ起立性低血圧発現頻度の増加や治療効果持続時間の短縮が懸念される製品もみられた。                   | 本論文に指摘の溶出挙動については、先発品も含めて各社で溶出試験の検討を進めているところである。  |
| ③ 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                     | 医療薬学                 | 2006 | 品質再評価の時点と異なる品質を示す製品や先発品-ジェネリック薬間、ロット間で異なる品質を示す製品も存在することが明らかになった。         | 問題の指摘された製剤の当該ロットについては、規格適合が確認されている。  |
| ④ 慢性腎不全ラットにおけるインドキシル硫酸濃度と腎機能に対する経口吸着剤の効果              | 医薬品研究                | 2006 | クレメジンとメルクメジンによる血清インドキシル硫酸濃度および尿中インドキシル硫酸排泄量に対する効果に差異がみられた                | 該当会社によると、消化管におけるインドールの吸着除去について検討するための in vitro 試験による比較データを測定したところ、同等の結果であり、インドキシル硫酸の低減についても同等であると考える、とのことである。<br>なお、該当製剤については市販後の使用成績調査を実施しており、論文として発表される予定。 |
| ⑤ クレメジンとメルクメジンの理化学的性質の比較                              | 医薬品研究                | 2005 | in vitro の試験により、先発品とジェネリック薬との間での薬効の同等性が担保されたと考え難い。                       | 該当会社によると、文献指摘の製剤については、承認規格に適合していることを確認済み。<br>なお、該当製剤については市販後の使用成績調査を実施しており、論文として発表される予定。   |
| ⑥ 塩酸チクロピジン製剤における先発品と後発品の溶出挙動の比較                       | 日本病院薬剤師会雑誌           | 2005 | いずれの製剤もオレンジブックに記載されている溶出率に適合したが、添加物は製剤ごとに異なることがわかった。                     | 承認規格の溶出試験に適合していることを確認済み。経口剤への不溶性添加物の使用は、広く一般的に行われていることであり、溶出試験後に残査が残ることは、有効性・安全性上特に問題ないと考えられる。   |

ウ. 味覚、服用感等の違いを取り上げているもの等

| 論文タイトル                        | 収録雑誌名      | 年代   | 要点   | 関連会社及び医薬工業協議会の評価と対応   |
|-------------------------------|------------|------|--|---|
| ① ファモチジン口腔内崩壊錠の先発品と後発品の品質比較試験 | 日本病院薬剤師会雑誌 | 2007 | 錠剤の性状、口腔内崩壊時間、および味覚や服用感の官能試験について比較検討した結果、先発品とジェネリック薬に差が見られた。 | 承認規格上の品質の問題ではなく、有効性や安全性に影響を及ぼすものではないと考えられる。錠剤のサイズ、重量、口腔内崩壊時間、味覚、服用感等を比較したものである。 |

|   |  |         |      |  |   |
|---|--|---------|------|--|---|
| ② | テオフィリン徐放性ドライシロップ剤の先発品と後発品の品質比較評価に関する研究 | 医療薬学    | 2006 | 粒子径別の含量均一性試験から、メーカーにより粒子径別の含量が異なっていた。また、製剤により味覚スコアが大きく異なった。            | 有効性や安全性に影響を及ぼすものではないと考えられる、製剤の粒子径による含量の違い、製剤間の味覚の違い等をみたもの。  |
| ③ | フアモチジン口腔内崩壊錠の品質評価                      | 医療薬学    | 2006 | 摩擦度試験では、殆どの製剤は10分間の摩擦度はゼロであったが、一部の製剤において摩擦による重量変化を認められた。               | 前の①と同様。   |
| ④ | クロモグリク酸ナトリウム点眼液の角膜細胞への影響               | あたらしい眼科 | 2005 | 細胞障害の違いは各点眼液に含まれている塩化ベンザルコニウムの量に大きく依存した。                               | 塩化ベンザルコニウムの量は他の点眼剤での使用前例の範囲内である。  |
| ⑤ | エルカトニン注射製剤の先発および後発医薬品における品質試験          | 医療薬学    | 2007 | ジェネリック薬においては4品目で不純物の存在を観察し、エルカトニン以外のピーク面積の合計が3%を超える製品が後発品のうち2品目に確認された。 | 本製剤の承認規格は生物活性で規定されているが、本論文の定量法は承認規格と異なりHPLCで測定したものである。後発各製剤は承認規格の生物活性での定量を行い、規格試験に適合することを確認している。<br>なお、光安定性については、外箱包装開封後蛍光下での試験であるが、各社へ表示での注意喚起等の改善を要請した。 |
| ⑥ | ツロブテロールテープ剤の製剤特性の比較に関する検討              | 診療と新薬   | 2007 | ヘアレスマウス皮膚透過性試験において標準製剤との間に有意な差が認められる製剤が存在した。                           | 本薬は局所皮膚適用製剤ではなく、皮膚吸収型気管支拡張薬であるため、皮膚透過性試験は本剤の生物学的同等性の比較には必ずしも適切ではないと考えられる。   |
| ⑦ | 人工汗を用いた放出試験による先発パップ剤と後発パップ剤の比較         | 医療薬学    | 2004 | パップ剤によって、膨潤の程度が異なった。   | 本論文では、有効性や安全性に関する放出率には差がないとしている。膨潤性については、有効性や安全性に影響しないものである。  |

Ⅱ. その他

|   | 論文タイトル                            | 収録雑誌名      | 年代   | 要点   | 関連会社及び医薬工業協議会の評価と対応 |
|---|-----------------------------------|------------|------|--|---------------------|
| ① | 後発医薬品を使用した院内製剤ポピドンヨードグリセリン液の品質試験  | 日本病院薬剤師会雑誌 | 2006 | ジェネリック薬を使用したポピドンヨードグリセリン液は、先発品製剤と同様に使用できることが示唆された。 | —                   |
| ② | 後発医薬品採用のための品質評価マレイン酸エナラプリル錠における検討 | 医療薬学       | 2006 | ジェネリック薬でも品質が優れている製品の存在が明らかとなった。                    | —                   |

(2) 臨床(有効性・安全性)関係

| 論文タイトル   | 収録雑誌名                | 年代   | 要点   | 関連会社及び医薬工業協議会の評価と対応  |
|--|----------------------|------|--|--|
| セファゾリンナトリウムのジェネリック医薬品に含まれる類縁物質が原因と考えられるアナフィラキシーショックの1例 | 日本皮膚科学会雑誌            | 2007 | 皮内反応テストの結果、ジェネリック薬で陽性反応、先発品で陰性反応であり、製造過程で混入する可能性がある類縁物質を原因としたアナフィラキシー反応が生じたものと推察された。 | 先発品の使用上の注意にも記載されている副作用である。念のため、今後、この種の安全性情報の収集に努めるよう各社に要請した。             |
| 糖尿病合併高脂血症患者におけるプラバスタチンナトリウム先発医薬品から後発医薬品への変更に伴う血清脂質の変動  | Ther Res             | 2006 | プラバスタチンのジェネリック薬へ変更することで、血清脂質の有意な変動を認めた。  | 血清脂質の変動は、正常値の範囲に近いところでのわずかなものもあり、有効性は同等であるとす報告もある。(14)(18)               |
| テプレノンの後発医薬品で経験した副作用                                    | 診療と新薬                | 2006 | テプレノンのジェネリック薬の処方に、2例の副作用症例に遭遇し、うち1例は未報告の副作用と判断して厚労省に報告した。                            | 先発品の使用上の注意にも記載されている副作用である。念のため、今後、この種の安全性情報の収集に努めるよう各社に要請した。             |
| 総合感冒薬「セラピナ顆粒」による薬剤性肺炎を合併したリウマチ肺の1例                     | 日本呼吸器学会雑誌            | 2006 | PL 顆粒のジェネリック薬とレボフロキサシンを処方したところ、6日目より高熱・咳嗽などが出現し、PL 顆粒ジェネリック薬による薬剤性肺炎と診断した。           | 先発品の使用上の注意にも記載されている副作用である。   |
| 塩酸リトドリンジェネリック医薬品点滴静注で肝機能検査値異常がみられた1症例                  | Pharma Medica        | 2006 | 塩酸リトドリンのジェネリック薬(注射)を投与開始したところ、AST、ALT が上昇し、薬剤起因性の肝障害を疑い、先発品に変更したところ、検査値は漸減した。        | 先発品の使用上の注意にも記載されている副作用である。念のため、今後、この種の安全性情報の収集に努めるよう各社に要請した。             |
| 血液透析施行時におけるメシル酸ナフアモスタットの先発品と後発品の比較検討                   | 日本透析医学会雑誌            | 2006 | 抗凝固薬としての作用は先発品とジェネリック薬で差は見られなかったが、回路内析出物はジェネリック薬が有意に大量であった。                          | 回路内の析出物は有効性や安全性に影響を与えないものではない。なお、当該文献で指摘された製品については、PH 調整剤の処方変更により改善している。 |
| プラバスタチンナトリウム先発医薬品から後発医薬品への切替えによる血清脂質の変動                | Progress in Medicine | 2005 | 先発からジェネリック薬に変更投与することにより、TG 及び TG は有意に上昇した。   | 血清脂質の変動は、正常値の範囲に近いところでのわずかなものもあり、有効性は同等であるとす報告もある。(14)(18)               |

|   |   |                             |      |   |  |
|---|---|-----------------------------|------|---|--|
| ⑧ | ウテメリン注の後発品点滴静注で上肢両側に発疹の発現をみた1症例                           | カレントセラピー                    | 2005 | 塩酸リドリンのジェネリック薬の注射を点滴投与開始したところ、穿刺部位に発赤が発現し、次第に重度の発疹・発赤が両側上肢全体に発現した。先発品に変更したところ、4日後に発赤等はほとんど消失した。 | 先発品の使用上の注意にも記載されている副作用である。念のため、今後、この種の安全性情報の収集に努めるよう各社に要請した。       |
| ⑨ | 後発品は先発品と全く同じか？ 塩酸リドリンについて                                 | 日本産科婦人科学会関東連合会<br>地方部会<br>報 | 2005 | 先発品の血管障害発生頻度はジェネリック薬と比べ有意に少なかった。  | 該当する製品は、原薬メーカーが製造を中止したため既に発売中止となっている。                              |
| ⑩ | CHDF中に発生した抗凝固薬の結晶化と安全対策                                   | ICUとCCU                     | 2005 | 先発からジェネリック薬に変更投与したところ、変更後2例において回路内に結晶の析出が連続してみられた。  | 回路内の析出物は有効性や安全性に影響を与えない。なお、当該文献で指摘された製品については、PH調整剤の処方変更により改善済みである。 |
| ⑪ | 当院における病連携、特に特別養護老人ホームとの連携およびジェネリック医薬品の採用について              | 通信医学                        | 2007 | 先発品と有意差はなく、ジェネリック薬の有用性が示された。  | —  |
| ⑫ | 後発医薬品(シンバスタチン製剤)の治療学的同等性に関するレトロスペクティブな使用実態調査成績            | 医療薬学                        | 2006 | 先発品とジェネリック薬は総合的に判断して、治療学的に同等な薬剤である可能性が示唆された。  | —  |
| ⑬ | 【ジェネリックを考える 適正使用のカギは薬剤師】品質評価の実際 主な成分の研究 シンバスタチン 臨床的有用性の評価 | 調剤と情報                       | 2006 | 先発品からジェネリック薬に切り替えたところ、ジェネリック薬での有意な血清脂質低下が認められたが、この理由として服薬コンプライアンスの改善によるものとの可能性が考えられた。           | —  |
| ⑭ | プラバスタチン製剤先発医薬品と後発医薬品における臨床効果の比較                           | 医療薬学                        | 2006 | 先発品とジェネリック薬の有効性及び安全性に大きな差がないことが推察された。   | —  |
| ⑮ | RA患者に対するリウマチメトトレキサートとそのジェネリック医薬品メトトレキサート錠投与による臨床効果の比較     | 新田塚医療福祉センター雑誌               | 2006 | 両剤はほぼ同等であると思われた。  | —  |
| ⑯ | 2型糖尿病患者を対象としたボグリボース錠 0.2mg「SW」の有効性および安全性を検討する群内比較試験       | 薬理と治療                       | 2006 | 先発品からジェネリック薬に切り替えた後8週後で、血糖値や副次的評価項目に上昇は認めなかった。  | —  |
| ⑰ | フルチカゾン点鼻液 50µg「サワイ」28噴霧用(プロピオン酸フルチカゾン製剤)のスギ花粉症に対する臨床評価    | アレルギー・免疫                    | 2006 | 先発品と治療学的に同等であった。  | —  |



|   |                                 |             |                                    |          |
|---|---------------------------------|-------------|------------------------------------|----------|
| <p>⑱ プラバスタチンNa製剤の先発品と後発品の臨床的比較</p>                            | <p>公立甲賀病院<br/>紀要</p>            | <p>2005</p> | <p>有効性・安全性において大きな差がないことが推測された。</p> | <p>—</p> |
| <p>⑲ 高脂血症症例に対するシンバスタチン製剤(ラミアン錠5mg)の使用経験 高齢者を中心とした臨床効果について</p> | <p>Progress in<br/>Medicine</p> | <p>2005</p> | <p>血清脂質の有意な改善作用が認められた。</p>         | <p>—</p> |

## 採用文献の書誌事項

### (1) 品質関係

#### ア. 主に純度を比較しているもの

①

ファモチジン錠およびファモチジン注射剤の後発医薬品に関する品質評価

Author : 鳴戸郁江(武庫川女子大学 薬学部), 岡本佳菜美, 西方真弓, 松山賢治

Source : 医療薬学(1346-342X)32 巻 6 号 Page523-530(2006.06)

Abstract : 後発品に関する適正な使用基準のデータを供すべく胃潰瘍, 十二指腸潰瘍などの治療において最も繁用されるファモチジンの錠剤について, 先発品と後発品の溶出試験を行った。また, 注射用ファモチジンについても高速液体クロマトグラフィーを用いて混入物ピーク面積を基に先発品, 後発品の比較検討を併せて行った。錠剤および注射剤の剤形に関わらず先発品, 後発品の間には何らかの品質的相違が明らかとなった。現在承認されている後発品であっても, 先発品と異なる溶出挙動を示す製剤があることに注意すべきである

②

和文標題 : 注射用塩酸リトドリン製剤の先発医薬品と後発医薬品における品質比較

著者名 : 木村康浩, 柴田ゆうか, 小豆原結佳, 土井穂波, 木平健治 (広島大 病院 薬剤部)

資料名 : 医療薬学 JST 資料番号 : Y0888A ISSN : 1346-342X CODEN : IYRAA3

巻号ページ(発行年月日) : Vol.32, No.7, Page.667-672 (2006.07.10) 写図表参 : 写図 3, 表

3, 参 6

抄録 : 注射用塩酸リトドリン製剤の先発品および入手可能であった後発品について検討を行った。試料溶液は各製品を直接使用することとし, 製品を移動相にて 1000 倍に希釈して標準溶液とした。各試料溶液のクロマトグラムから算出された夾雑物のピーク面積を, 対応する標準溶液のクロマトグラムから算出されたリトドリンのピーク面積で除することにより, その割合を算出した。結果, 後発品の中には有意に高い濃度で夾雑物を含有する製剤が存在し, また先発品には認められない成分が一部の後発品に存在することが明らかとなった。さらに先発品におけるロット間の夾雑物含有量の差は軽微なものと考えられるが, 後発品の一部にはロット間格差の存在が示唆され, 先発品は一定規格の製品が製造・供給されているが, 後発品においては品質のみならずロット間格差をも考慮する必要があると考えられた。

③

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

Author : 本田義輝(熊本大学医学部附属病院 薬剤部), 齋藤秀之

Source : 医療薬学(1346-342X)31 巻 5 号 Page391-398(2005.05)

Abstract : メシル酸ナファモスタット(NM)を対象薬剤とし, HPLC にて先発品および後発品における製造ロット間での品質格差を比較検討した。先発品は, 注射用フサンの 5 ロットを用いた。後発品は, 16 社から販売されていたが, そのうち販売実績の大きい代表的な 9 銘柄を選定し, 各 3~4 ロットを試験に供した。主薬以外の夾雑物の割合は, 先発品は平均 0.14% であるのに対し, 後発品は平均で 0.28~0.43% と全品目で先発品の 2.0 倍以上であった。未知物質の混入割合は, 先発品では平均 0.03% であるのに対し, 後発品では 0.14~0.24% と高含量であった。未知物質だけに限ると, 後発品ではいずれの製品においても有意に多くのピークが検出され, それに伴い未知物質の総含量も全般的に多い傾向であった

④

オザグレルナトリウム注射剤の品質比較試験

Author : 松浦克彦(岐阜大学医学部附属病院 薬剤部), 杉山正, 片桐義博

Source : 医療薬学(1346-342X)31 巻 10 号 Page832-838(2005.10)

Abstract : オザグレルナトリウム(OZG)注射剤の先発医薬品(製剤 A)および後発医薬品 4 銘柄(製剤 B, C, D, E)の品質比較試験を行った。いずれも OZG 20mg を含有し, 製剤 A, B は凍結乾燥製剤, 製剤 C, D, E は液状製剤であった。pH 試験, 不溶性異物試験, 含量試験および純度試験を行った結果, いずれの製剤も pH 値は規格値の範囲内であり, 不溶性異物は認めなかった。主薬含量は液状製剤において表示量よりも高い傾向にあり, 後発製剤から未知類縁物質が検出された。先発医薬品から後発医薬品へ切り替える場合, 安全性に十分注意する必要があると考えられた

⑤

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

Author: 尾鳥勝也(北里大学医学部附属病院 薬剤部), 田口祐子, 矢後和夫

Source: 医療薬学(1346-342X)31巻9号 Page761-767(2005.09)

Abstract: 注射用凍結乾燥製剤で販売されている先発品に対して,注射用液剤として販売された後発品の品質を,溶液状態の問題点である不溶性異物の発生と光に対する安定性の面に着目し,その評価を行った.オザグレルナトリウムの注射剤を用いた.不溶性異物は,後発品の中には日本薬局方の方法で粒子状の不溶性異物が観察されたシリンジ製剤や,日本薬局方の方法では検出されないものの,異物検査機を使用すると不溶性異物を含む製剤があった.加速試験条件下で先発品には検出されない分解物または生成物が検出されたものがあつた.その生成率は薬液濃度に依存する傾向を示し,特に薬液濃度が 16mg/mL 以上の溶液では,二量体の生成が室温 3 年間保存中に先発品の規格である 0.1%を超えることが予測できた.製剤によって品質面において問題があり,後発品採用時には一層の注意が必要であることが示唆された

⑥

ニカルジピン注射製剤の先発医薬品と後発医薬品中のニカルジピン分解物(L-1)含有量の違いに関する研究

Author: 大久保正(弘前大学医学部附属病院 治験管理センター)

Source: 医療薬学(1346-342X)31巻2号 Page121-124(2005.02)

Abstract: 塩酸ニカルジピン注射製剤中に含まれるニカルジピン分解産物のピリジン体(L-1)の含有量に関して先発製剤と後発製剤において比較し,各社製剤間での品質の差に関して検討した.先発品と後発品では約 5.7 倍の L-1 含有量の違いが見出された.一方,後発品間でも L-1 含量に大きな差が見出され,後発製剤 4 種類の間では約 12.8 倍の違いが見出された.また,後発製剤の中には,L-1 の含量において先発品のペルジピンを凌ぎ,約半分量の L-1 しか含まれていない製剤も見られた.さらにピークの同定には至っていないが,後発品の中には L-1 以外の夾雑物によるピークが出現する製剤も見られた

## イ. 純度以外の品質を比較しているもの

①

塩酸セフォチアム製剤の品質評価 炭酸ガス発生による点滴筒内の液面低下

Author: 木下聡士(岡山大学医学部歯学部附属病院 薬剤部), 佐藤智昭, 岡田健男, 宇津慶明, 千堂年昭, 五味田裕

Source: 医療薬学(1346-342X)33巻6号 Page555-560(2007.06)

Abstract: 塩酸セフォチアム製剤の中で,採用頻度の高い 4 製品を選択し,液面低下に与える影響を検証した.先発品を製品 A および B とし,後発品を製品 C および D とした.いずれの製品においても経時的に液面の高さは低下した.すべての製品で 2g の方が 1g と比べ,液面低下は著しかった.バイアルおよびバッグ製剤の比較では,現在バッグ製剤が市販されている製品 A および C の 2 製品間で比較を行った.製品 A ではバッグ製剤,ピギーボトルに溶解した場合の両方に,ほとんど液面低下はみられなかったが,製品 C では製品 A に比べ,バイアル,バッグともに著明な液面低下が起こり,両間には有意差も認められた.ピギーボトルに比べ,2 ポートキットおよび TN 製剤で溶解した場合は,明らかな液面低下を認め,製品 C の 2 ポートキットで溶解した場合は,臨床使用面で影響を与える値となった.

②

溶出試験から推測される後発医薬品上市後の品質管理の重要性 塩酸タムスロシン製剤の溶出試験結果を例として

Author: 本田義輝(熊本大学医学部附属病院 薬剤部), 齋藤秀之

Source: Progress in Medicine(0287-3648)26巻4号 Page890-895(2006.04)

Abstract: 後発医薬品(以下,後発品)の使用が推進される中,経口徐放性製剤の後発品の例として前立腺肥大症に伴う排尿障害改善薬である塩酸タムスロシン製剤を対象薬剤に選択して,溶出試験により品質を先発医薬品(以下,先発品)と比較検討した.試験に供した後発品 10 製品中 7 製品が,後発品の生物学的同等性試験ガイドラインの基準では不適合と判定された.7 製品の中には,溶出が非常に速く,先発品に比べ起立性低血圧発現頻度の増加や治療効果持続時間の短縮が懸念される製品もみられた.今回の結果より,後発品について上市後の品質管理が重要であることが示唆された(著者抄録)

③

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

Author : 山崎啓之(宮崎大学医学部附属病院 薬剤部), 古屋弓子, 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

Source : 医療薬学(1346-342X)32 巻 9 号 Page898-905(2006.09)

Abstract : 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、5mg 製剤 2 製品と 10mg 製剤 9 製品を対象に、溶出性、純度、含量、含量均一性を先発品と後発品間及び同一製品ロット間で比較した。後発品 9 製品中 3 製品は品質再評価時と同等の溶出性を示し、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。このうちの 1 製品は含量、含量均一性及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。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も存在することが明らかになった。

④

和文標題 : 慢性腎不全ラットにおけるインドキシル硫酸濃度と腎機能に対する経口吸着剤の効果

著者名 : 瀧健太郎, 丹羽利充 (名古屋大 医 病院 予防医療部)

資料名 : 医薬品研究 JST 資料番号 : F0456B ISSN : 0287-0894 CODEN : IYKEDH

巻号ページ(発行年月日) : Vol.37, No.6, Page.373-380 (2006.06.20) 写図表参 : 写図 6, 表 1, 参 14

抄録 : 実験的慢性腎不全モデルラットに対してクレメジン(球形粒状多孔質炭素)およびその後発品であるメルクメジンを経口投与し、両製剤の血清インドキシル硫酸濃度と尿中インドキシル硫酸排泄量に対する影響を比較検討した。クレメジン投与群では対照群と比較して血清インドキシル硫酸濃度、尿中インドキシル硫酸排泄量ともに有意に低下させた。一方、メルクメジン投与群では、対照群と比較して血清インドキシル硫酸濃度、尿中インドキシル硫酸排泄量とも有意な低下を認めなかった。以上の結果より、クレメジンとメルクメジンによる血清インドキシル硫酸濃度および尿中インドキシル硫酸排泄量に対する効果の差異は、細孔容積の違いによる吸着容量の差異が影響していると考えられた。

⑤

和文標題 : クレメジンとメルクメジンの理化学的性質の比較

著者名 : 柳川忠二 (東邦大 薬 臨床薬学研修セ), 坂下裕子 (聖マリアンナ医大 東横病院 薬剤部), 神崎やすし (昭和薬大)

資料名 : 医薬品研究 JST 資料番号 : F0456B ISSN : 0287-0894 CODEN : IYKEDH

巻号ページ(発行年月日) : Vol.36, No.11, Page.497-504 (2005.11.20) 写図表参 : 写図 4, 表 2, 参 15

抄録 : 物理学的医薬品である経口吸着薬「クレメジン」(先発品)とその後発品であるメルクメジンとの物理構造の同等性を検討した。検討項目は細孔構造・内部構造、平均粒子、各種化合物に対する吸着プロファイルであった。その結果、先発品と後発品との間での薬効の同等性が担保されたと考え難い。メルクメジンは生物学的同等性を担保し、承認されているが、これまでの結果から、メルクメジンがクレメジンと同等の有効性が担保できていると結論付けるためには、厳密な臨床試験での有効性の確認が必要と考える。

⑥

和文標題 : 塩酸チクロピジン製剤における先発品と後発品の溶出挙動の比較

著者名 : 近藤幸男 (東京有隣会 有隣病院 薬剤科), 丸山一雄, 滝沢知子, 奥田宗一郎, 高原将司, 宇田川悟史 (帝京大 薬)

資料名 : 日本病院薬剤師会雑誌 JST 資料番号 : S0740C ISSN : 1341-8815 CODEN : NBYZEB

巻号ページ(発行年月日) : Vol.41, No.10, Page.1241-1243 (2005.10.01) 写図表参 : 写図 3, 参 8

抄録 : 本研究では、医療現場で処方頻度が高く、後発医薬品が多数存在する塩酸チクロピジンについて、医療用医薬品品質情報集(以下、日本版オレンジブック)に記載された溶出試験法を基に、パナルジン錠、パナピジン錠、ニチステート錠を用いて、同一実験系で溶出試験を行い、先発品と後発品の同等性について比較検討した。溶出試験開始後 30 分までの各 3 ロットの平均累積溶出率は、パナルジン錠、パナピジン錠、ニチステート錠でそれぞれ 99.1%, 101.3%, 96.8%であった。しかし、ニチステート錠では、すべてのロットにおいて溶出

試験終了時に目視で残さ物が認められた。今回の実験において、いずれの製剤もオレンジブックに記載されている溶出率に適合したが、添加物は製剤ごとに異なることがわかった。(著者抄録)

## ウ. 味覚、服用感等の違いを取り上げているもの等

①

ファモチジン口腔内崩壊錠の先発品と後発品の品質比較試験

Author: 星野輝彦(寿量会熊本機能病院 薬剤部), 永田雅子, 徳永誠, 小川尚, 上釜兼人

Source: 日本病院薬剤師会雑誌(1341-8815)43 巻 3 号 Page391-394(2007.03)

Abstract: ファモチジン口腔内崩壊錠の先発品と 4 種の後発品について、錠剤の性状、口腔内崩壊時間、および味覚や服用感の官能試験について比較検討した。錠剤の大きさ、重量、硬度は先発品が後発品よりも大きく、先発品が取り扱いの面で優れていることが推察された。口腔内崩壊時間は、服用法により先発品、後発品で異なった。舌を動かさず服用法では先発品が後発品よりも崩壊時間は短かったが、舌を動かさない服用法では先発品のほうが長くなる傾向がみられた。味覚や服用感の官能試験では、先発品のほうが苦味は少なく甘味があり、最も美味しく感じた。また、清涼感は先発品のほうが優れていた。これら先発品と後発品の違いは、製剤技法や添加物の違いに起因するものであり、今回得られた知見は、口腔内崩壊錠を選択するうえで有用な資料になるものと考えられる。(著者抄録)

②

テオフィリン徐放性ドライシロップ剤の先発品と後発品の品質比較評価に関する研究

Author: 鹿島亜沙美(新潟薬科大学 薬学部医薬品情報学教室), 矢吹宏美, 諸橋朱美, 福本恭子, 上野和行

Source: 医療薬学(1346-342X)32 巻 11 号 Page1088-1093(2006.11)

Abstract: テオフィリンの徐放性ドライシロップ剤の臨床使用時における品質およびその特性を評価する目的で先発品とジェネリック医薬品との比較検討を行った。テオフィリン徐放性ドライシロップ剤先発品 1 品目とジェネリック医薬品 4 品目をを用いた。製剤により粒子径別の混合比が異なった。粒子径別の含量均一性試験から、メーカーにより粒子径別の含量が異なっていた。pH1.2 と pH6.8 では各製剤ともに溶出挙動にほとんど差がなかった。溶出挙動のパターンにも大きな差がなかったが、経時的な溶出率は製剤により特徴を認めた。また、製剤により味覚スコアが大きく異なった。

③

和文標題: ファモチジン口腔内崩壊錠の品質評価

著者名: 鹿島亜沙美, 小林貴志, 小林真理子, 田中絵里子, 福本恭子, 上野和行 (新潟薬大薬)

資料名: 医療薬学 JST 資料番号: Y0888A ISSN: 1346-342X CODEN: IYRAA3

巻号ページ(発行年月日): Vol.32, No.6, Page.511-516 (2006.06.10) 写図表参: 写図 2, 表 6, 参 7

抄録: 市販されているファモチジン口腔内崩壊錠 7 製剤を対象として、品質に関する製剤間の比較およびその品質評価を検討した。重量偏差試験においては、殆どの製剤は変動係数は 1%以下であった。しかし硬度の関しては、製剤により大きく異なった。落下試験において単回落下試験では、重量の変化は全ての品目で認められなかったが、外観で一部の製剤の損傷発生頻度 40%を超える製剤があった。一方、連続 10 回落下試験において、殆どの製剤で損傷比率が高く、そのうち一部の製剤では甚大な損傷を認めた。摩損度試験では、殆どの製剤は 10 分間の摩損度はゼロであったが、一部の製剤において摩損による重量変化を認めた。味覚試験においては、殆どの製剤が大きく異なった。以上の結果から、ファモチジン口腔内崩壊錠を選択する際の 1 つの基準を提供できたものと考えた。

④

クロモグリク酸ナトリウム点眼液の角膜細胞への影響

Author: 福田正道(金沢医科大学 感覚機能病態学(眼科学)), 村野秀和, 山本佳代, 山代陽子, 高橋信夫, 萩原健太, 北川和子, 佐々木洋

Source: あたらしい眼科(0910-1810)22 巻 12 号 Page1675-1678(2005.12)

Abstract: 目的: 10 種の市販クロモグリク酸ナトリウム(DSCG)(2%)点眼液, および塩化ベンザルコニウム(BAK)溶液(0.01%, 0.005%含有)の培養家兎由来角膜細胞(SIRC)に対する影響を検討した. 方法: SIRC( $2 \times 10^5$  cells)を培養 5 日後に DSCG 点眼液を 0~30 分間接触させ, シャーレに残存した細胞数を計測し, 50%細胞致死時間(CDT50, 分)を算出した. 結果: ア

ルギノン点眼液,ルゲオン点眼液は他の8種点眼液よりも,SIRCへの障害の程度は軽度であった.DSCG溶液(2%)のみでは細胞毒性はなかった.結論:細胞障害の違いは各点眼液中に含まれているBAKの量に大きく依存した(著者抄録)

⑤

エルカトニン注射剤の先発および後発医薬品における品質試験

Author: 吉山友二(共立薬科大学 臨床薬学講座), 尾鳥勝也, 厚田幸一郎, 矢後和夫, 藤金治雄, 緒方憲太郎, 二神幸次郎

Source: 医療薬学(1346-342X)33巻4号 Page365-369(2007.04)

Abstract: 新たに市場に供給され始めたエルカトニン 20 単位剤の後発品に関して、HPLCによる成分含量、および薬剤の使用実態を想定した光照射時、振とう時の経時的な変化、さらには不純物含有量の推定を実施し、先発品と比較した。エルカトニン 20 単位剤の先発品および7種類の後発品を医薬品御から入手した。先発品も含めた平均含量は $3.44 \pm 0.41 \mu\text{g/mL}$ で、製品間には最大で43.1%の含量の差を認めた。pHおよび浸透圧比は、いずれも添付文書上の表示値の範囲内であった。光照射に伴う含量の低下状況は製品間で大きく異なった。振とう時の含量の変化では、2週間以降で60%以下と大幅に含量低下を起こす製品も確認した。後発品においては4品目で不純物の存在を観察し、エルカトニン以外のピーク面積の合計が3%を超える製品が後発品のうち2品目に確認した。

⑥

ツロブテロールテープ剤の製剤特性の比較に関する検討

Author: 吉原重美(獨協医科大学 小児科), 山田裕美, 福田啓伸, 阿部利夫, 有阪治

Source: 診療と新薬(0037-380X)44巻4号 Page377-384(2007.04)

Abstract: 経皮吸収型 $\beta_2$ 受容体刺激薬であるツロブテロールテープについて、標準製剤とジェネリック医薬品製剤6種について、種々の製剤特性の比較を行った。ジェネリック医薬品製剤は、いずれもヒトにおける生物学的同等性が担保されているが、ヘアレスマウス皮膚透過性試験においては標準製剤との間に有意な差が認められる製剤が存在した。粘着物性試験については、各製剤で異なる物性を示したが、粘着物性については標準製剤と同等であることが必須ではなく、使いやすさや皮膚刺激性に反映される好ましい範囲があると推測される。ウサギ健常皮膚での皮膚一次刺激性試験においては、いずれの製剤も問題のない範囲であった。今後もこのような製剤特性の情報が充実し、医療現場で最適な製剤を選択できることが望まれる。(著者抄録)

⑦

人工汗を用いた放出試験による先発パップ剤と後発パップ剤の比較

Author: 平船寛彦(城西大学 薬学部病院薬剤学講座), 島村剛史, 上田秀雄, 沼尻幸彦, 小林大介, 森本雍憲

Source: 医療薬学(1346-342X)30巻11号 Page723-729(2004.11)

Abstract: 人工汗(AS)を利用したパップ剤の放出試験法を構築し、これにより、パップ剤の放出試験において問題となっていた膨潤を回避することに成功した。今回、この放出試験を用いて、NSAIDs含有の先発および後発パップ剤を、膨潤性と放出性の両面から比較評価した。インドメタシン(IM)製剤8種、ケトプロフェン(KP)製剤7種、フルルピプロフェン(FP)製剤4種の合計19製剤を評価した。19製剤中9製剤は、 $\text{Ca}^{2+}$ 濃度が30~40mEq/LのASで膨潤は抑制された。IM,KPおよびFP間では12時間後の放出率は大きく異なり、AS(S)使用時のIM製剤では約10%,KP製剤では約90%およびFP製剤では約50%であった。

## エ. その他

①

後発医薬品を使用した院内製剤ポビドンヨードグリセリン液の品質試験

Author: 水谷秀樹(三重大学医学部附属病院 薬剤部), 賀川義之, 井川圭一, 川瀬亮介, 村木優一, 岩本卓也, 浦野公彦, 中尾誠, 奥田真弘

Source: 日本病院薬剤師会雑誌(1341-8815)42巻6号 Page743-745(2006.06)

Abstract: 10%ポビドンヨード製剤の後発品が採用され、自己導尿カテーテル用消毒薬として使用されている院内製剤ポビドンヨードグリセリン液について、後発品を用いて調製することになった。そこで、後発品を用いて調製したポビドンヨードグリセリン液(後発品製剤)の品質試験について、先発品を用いて調製したポビドンヨードグリセリン液(先発品製剤)との比較を行った。有効成分である有効ヨウ素量、粘度、比重は、先発品、後発品共に大きな

変動を認めなかったが、pHは6ヵ月後に先発品で4.63が3.60(散光下)に、後発品では3.75が3.02(散光下)に低下した。殺菌力は、両者は同等であった。従って、後発品を使用したポビドンヨードグリセリン液は、先発品製剤と同様に使用できることが示唆された

②

後発医薬品採用のための品質評価 マレイン酸エナラプリル錠における検討

Author：松浦克彦(岐阜大学医学部附属病院 薬剤部)，林秀樹，杉山正，片桐義博

Source：医療薬学(1346-342X)32巻4号 Page306-313(2006.04)

Abstract：マレイン酸エナラプリル(ENA)5mg錠の先発医薬品であるA錠と後発医薬品5銘柄「B～F錠」の品質比較試験を行いENA錠(Eは速崩壊錠、他の5銘柄は裸錠)の安定性について検討した。その結果、純度試験ではENAの分解物であるジアシド体(DA)とジケトピペラジン体(DKP)をENAと同時にHPLCで定量したところ、ENAは全製品で表示量と等しく均一性が保たれていたが、DKPがB・C錠で約0.3%検出され、DAは全製品で検出されなかった。溶出試験では全製品とも15分以内に90%以上が溶出しており、吸湿平衡試験では相対湿度(RH)43%までは各製品に大差なく、A・B・D錠で75%RH以上の条件で重量増加を認め、C・E・F錠では93%RH条件で4週間保存でも重量増加は僅かであった。過酷試験によるENAの含量の経時的変化では12週間後B錠は58.3%と低下率が最も著しく、A錠は67.6%・D錠は68.9%低下していた。以上より、後発医薬品でも品質が優れている製品(C・E・F錠)の存在が明らかとなった

## (2) 臨床(有効性・安全性)関係

①

セファゾリンナトリウムのジェネリック医薬品に含まれる類縁物質が原因と考えられるアナフィラキシーショックの1例

Author：谷崎英昭(京都大学 大学院医学研究科皮膚科学)，神戸直智，瀧玲子，松村由美，是枝哲，十一英子，宮地良樹

Source：日本皮膚科学会雑誌(0021-499X)117巻6号 Page979-983(2007.05)

Abstract：22歳、男性。既往歴に花粉症。フルーツ摂取時に違和感を自覚していたが、摂取制限はしていない。整形外科での手術に際して、既往歴から口腔アレルギー症候群やラテックスフルーツ症候群の可能性を疑われラテックスを含有しない使用器具が準備されたが、全身麻酔導入し気管内挿管・抗生剤投与(執刀前)をした時点でショック状態となった。当院での皮内テストの結果、投与されたジェネリック医薬品で陽性反応を認め、その先発品では陰性であった。両者は共に添加物を含まない製剤であるため、自験例では有効成分以外の、製造過程で混入する可能性がある類縁物質を原因としてアナフィラキシー反応が生じたものと推測された。医療経済の効率化からジェネリック医薬品の使用頻度が急速に上昇している今日、安全性に対しても十分な配慮が必要であることの警鐘として報告する。(著者抄録)

②

和文標題：糖尿病合併高脂血症患者におけるプラバスタチンナトリウム先発医薬品から後発医薬品への変更に伴う血清脂質の変動

著者名：一森伸二(菊池郡市医師会 病院)，三森史朗，三森佳子(三森循環器呼吸器病院)，篠原大志(三森循環器呼吸器病院 薬剤部)，立山美佐子(三森循環器呼吸器病院 栄養部)

資料名：Ther Res JST 資料番号：Y0681A ISSN：0289-8020

巻号ページ(発行年月日)：Vol.27, No.12, Page.2271-2274 (2006.12.20) 写図表参：写図1, 表3, 参9

抄録：糖尿病合併高脂血症患者23例を対象として、プラバスタチンナトリウム先発医薬品(メバロチン)から後発医薬品へ投与の切り替えを行い、血清脂質値をプラバスタチンナトリウム後発医薬品10mgへの切り替え前、切り替え3-4ヵ月後に測定し、血清脂質変動について検討した。メバロチン投与により適正な血清脂質値が得られていた。しかし、プラバスタチン後発医薬品への投与変更を行うことで、血清脂質の有意な変動を認めた。また糖尿病に関連した検査値の有意な変動および自覚症状の訴えは認めなかった。以上の結果より、プラバスタチン先発医薬品から後発医薬品に変更投与する際、薬剤の選択については、患者の利益を第一に考え、品質、体内動態などに関しても十分に配慮してから判断すべきである。

③

テプレノンの後発医薬品で経験した副作用

Author: 櫻川さほり(福井県ひまわり調剤薬局), 千知岩祐次, 島原きみえ, 梶本敦子, 清水嘉苗, 工藤ひとみ, 田中祐, 東香織, 高嶋小由美, 高畠栄一

Source: 診療と新薬(0037-380X)43 巻 11 号 Page1203-1207(2006.11)

Abstract: 医療費削減のために、後発医薬品の使用促進政策が推進される一方で、その安全性については疑問の声が絶えない。われわれは、佐薬としても多用されている胃粘膜保護薬、テプレノンの後発医薬品との関連性が否定できない、副作用 2 症例に遭遇した。その主訴は、浮遊感と意欲減退(症例 1)、眼と口唇周囲の発赤・びらん(症例 2)であった。今回、われわれは症例 2 を未報告の副作用の可能性が高い症例であると判断し、厚生労働省に報告した。後発医薬品は今後の医療政策上必須であり、今後ますますその使用は促進していくと予測される。したがって、われわれ薬剤師は後発医薬品が先発医薬品と同等かつ同一であるといえるかを常に精査・検証しながら、日々の調剤業務を行うことが不可欠であり、安全に医薬品を供給できる土台を早急に構築していくべきと考える。(著者抄録)

④

総合感冒薬「セラピナ顆粒」による薬剤性肺炎を合併したリウマチ肺の 1 例

Author: 中山聖子(長崎大学 医学部第二内科), 迎寛, 石松祐二, 杉山奏子, 井手美桜子, 石本裕士, 久富恵子, 石井寛, 阿部航, 大園恵幸, 河野茂

Source: 日本呼吸器学会雑誌(1343-3490)44 巻 11 号 Page858-863(2006.11)

Abstract: 症例は 68 歳、女性。関節リウマチ、リウマチ肺、糖尿病などの治療中であった。近医で感冒様症状に対しセラピナ顆粒(PL 顆粒の後発医薬品)と levofloxacin を処方されたが、内服開始 6 日目より高熱、咳嗽、呼吸困難、嘔吐、下痢が出現した。著明な低酸素血症、および両側肺野に新たなスリガラス状陰影の出現を認めたため、すべての内服薬を中止した後、入院にてステロイドパルス療法が施行された。間質性陰影は入院後もしばらく悪化傾向を示したが、内服中止 4 日目以降から改善し、プレドニゾロンの漸減療法により再燃はみられなかった。末梢血リンパ球刺激試験の結果ではセラピナ顆粒のみが陽性であり、同薬物による薬剤性肺炎と診断した。(著者抄録)

⑤

塩酸リトドリンジェネリック医薬品点滴静注で肝機能検査値異常がみられた 1 症例

Author: 黒松肇(国立病院機構小倉病院 産科)

Source: Pharma Medica(0289-5803)24 巻 5 号 Page86-88(2006.05)

Abstract: 妊娠 23 週頃から呼吸困難、悪寒などを認めた。妊娠 25 週 2 日深夜に精神疾患が疑われる症状が明らかとなり、入院となった。切迫早産の徴候も認め、ウテメリン錠の内服を開始した。精神症状緩和の目的で、プロマゼパムおよびジアゼパムの経口投与も開始した。AST,ALT 値が、基準値よりもわずかに高かったため、グルタチオンも投与した。子宮頸管粘液中顆粒球エラスターゼ検査結果が陽性で、膣洗浄を行うとともに、ルテオニン注の点滴静注を開始した。AST,ALT が上昇し、精神状態が不安定で摂食障害もあったため、補液も投与し、ルテオニン注の点滴を継続した。薬剤起因性の肝障害を疑い、塩酸リトドリン注射液をルテオニン注からウテメリン注に変更した。検査値は漸減した。精神状態が依然不安定であったため、妊娠 32 週に帝王切開術を施行した。健常状態で退院した。

⑥

和文標題: 血液透析施行時におけるメシル酸ナファモスタットの先発品と後発品の比較検討

著者名: 平島知圭, 和泉雅章, 末光浩太郎, 成山真一, 福本裕美, 許林友璃, 中西健(兵庫医大 内科学 腎・透析科), 三角文子, 川越英子(兵庫医大 病院 看護部)

資料名: 日本透析医学会雑誌 JST 資料番号: X0954A ISSN: 1340-3451

巻号ページ(発行年月日): Vol.39, No.2, Page.105-110 (2006.02.28) 写図表参: 写図 5, 表 2, 参 13

抄録: メシル酸ナファモスタットは、出血性病変を有する症例の血液透析施行時の抗凝固薬として広く用いられている。われわれは維持透析患者 12 名において、同薬の先発品と後発品使用時における血液透析回路内の析出物の量、および抗凝固薬としての作用をそれぞれクロスオーバー法により比較検討した。抗凝固薬としての作用は両者で差がみられなかったが、回路内析出物の量に関しては、後発品使用時の方が有意に大量であった。析出物の量に違いが生じた原因としては、先発品と後発品の添加物の違い、不純物混入量の違いなどが考えられた。後発医薬品導入の際には、それが先発品と完全に同じ薬剤とはいえない場合が



ありうることを考慮して、作用の強さや副作用に関して慎重に検討する必要がある。(著者抄録)

⑦

和文標題：プラバスタチンナトリウム先発医薬品から後発医薬品への切替えによる血清脂質の変動

著者名：平野勉(昭和大 医 第一内科)

資料名：Prog Med JST 資料番号：F0664B ISSN：0287-3648

巻号ページ(発行年月日):Vol.25, No.9, Page.2415-2417 (2005.09.10) 写図表参:写図1, 表3, 参9

抄録:プラバスタチンナトリウム先発医薬品 10mg/日による治療を3か月以上行い、血清脂質値が安定している高脂血症患者 30 例に対し、後発医薬品のプラバスタチンナトリウムを同用量で投与し、血清脂質値の変動を検討した。プラバスタチンナトリウム後発医薬品を変更投与することにより、総コレステロール値およびトリグリセリド値は有意に上昇した。臨床検査の変動および自・他覚症状の訴えは認めなかった。以上の結果より、プラバスタチンナトリウム先発医薬品から後発医薬品に切り替える際には、品質、体内動態、患者特性などを良く考慮してから処方するなどの注意が必要であることが示唆された。

⑧

ウテメリン注の後発品点滴静注で上肢両側に発疹の発現をみた 1 症例

Author:平野正志(国立病院機構善通寺病院 産婦人科), 長谷部宏

Source:カレントセラピー(0287-8445)24 巻 1 号 Page102-104(2005.12)

Abstract:31 歳、妊娠 5 週と診断し、以後継続的に管理した。妊娠 21 週 0 日に軽度の下腹部緊満感を自覚した。旅行の計画があり、ウテメリン錠を頓用処方した。妊娠 30 週 1 日の定期健康診査で子宮頸管長が 15mm に短縮していたため切迫早産と診断し、ウテメリン錠を開始し、子宮頸管長は 25~30mm に改善した。しかし、妊娠 33 週 3 日に強い下腹部緊満感が発現し、子宮頸管長も再び 22mm に短縮した。塩酸リトドリンのジェネリック製剤(ルテオニン注)の点滴を開始した。点滴穿刺部位に発赤が発現し、次第に上腕全体に発赤が広がり、浮腫および強いそう痒感を伴う重度の発疹・発赤が両側上肢全体に発現した。症状は悪化し、先発品であるウテメリン注に変更した。4 日後には発赤、浮腫、そう痒感などはほとんど消失した。39 週 4 日に男児を分娩した。分娩 1 週間後には母児ともに良好な状態で退院した

⑨

後発品は先発品と全く同じか? 塩酸リトドリンについて

Author:森川香子(聖マリアンナ医科大学 産婦人科), 三室卓久, 土井めぐみ, 堀永宏史, 保坂猛, 斉藤要, 平井邦彦, 井槌慎一郎, 斉藤寿一朗, 石塚文平

Source:日本産科婦人科学会関東連合地方部会会報(0285-8096)42 巻 1 号 Page31-35(2005.03)

Abstract:後発品の塩酸リトドリンを使用した切迫流産または切迫早産 206 例を対象に、その有害事象の発症頻度について検討した。その結果、有害事象は 20 例(9.7%)でみられ、内訳は血管炎 11 例(5.3%)が最も高く、次いで湿疹 5 例(2.4%)、CK 上昇 2 例(1.0%)、汎血球減少と効果不十分各 1 例であった。これに対して、先発品の血管障害発生頻度は 1800 件中 8 件(0.42%)と、後発品の血管障害 11 例(5.3%)と比べ有意に少なかった。血管炎を生じた多くの症例では、先発品に戻した後に血管痛などは消失し、点滴の差し替えも減少した。また、これらの症例の中には前回妊娠時に先発品の投与の既往があり、特に有害事象の発現をみなかった症例において後発品使用により血管痛がみられ、先発品に戻した後に症状が消失した症例も認められた

⑩

和文標題:CHDF 中に発生した抗凝固薬の結晶化と安全対策

著者名:有嶋拓郎, 真弓俊彦, 高橋英夫, 武沢純(名古屋大 医 病院 救急部・集中治療部)

資料名:ICU と CCU JST 資料番号:Z0581B ISSN:0389-1194

巻号ページ(発行年月日):Vol.29, 別冊, Page.S181-S183 (2005.02.28) 写図表参:写図2, 表1, 参3

抄録:急性血液浄化法に使用する抗凝固薬はフサン(鳥居薬品)から後発医薬品であるナファモスタット(明治製薬)へ変更した。変更後 2 例の持続的血液ろ過透析実施症例で回路内に抗凝固薬とみられる結晶の析出を連続して認めた。後発医薬品導入後の安全対策を再考させられたので報告した。症例 1 は 42 歳の男性で、急性すい炎で緊急入院した。その後無

尿となり持続的血液ろ過透析(ナファモスタット 0.25-0.4mg/kg/hr)を実施したが、9 時間で回路内圧が上昇して一時中止した。再度実施したが 11 時間後カラム閉塞で中止となり、3 回目も 5 時間で閉塞した。いずれも抗凝固剤流入部の脱血側チャンバー内に結晶の析出を認めた。症例 2 は 77 の女性で、感染性心内膜炎に僧帽弁置換術をうけた。術後感染が再燃し、多臓器不全状態となり ICU で持続的血液ろ過を実施したところ 5 時間で脱血側チャンバー内の抗凝固剤流入部に結晶が析出した。

⑪

当院における病診連携、特に特別養護老人ホームとの連携およびジェネリック医薬品の採用について

**Author:** 島倉淳泰(富山通信病院 内科), 高田正信, 老子善康, 舟木淳, 大上英夫, 中山博文, 堂川嘉久, 高松智広, 松井千賀子

**Source:** 通信医学(0387-1320)59 巻 2 号 Page110-114(2007.03)

**Abstract:** 当院では病診連携の一環として 1998 年 8 月に開放病棟を設置した。さらに 2006 年 4 月から特別養護老人ホーム(特養ホーム)との連携を開始し、入院患者に占める紹介例の割合が著明に増加した。この連携による収益面への影響を明らかにするため、2006 年 5 月～7 月の入院収益を 2005 年 5 月～7 月と比較した。結果、実績値に有意差はなかったが、特養ホーム例を含めない場合を仮想値として 2005 年実績値と比較すると有意に減少しており、特養ホーム例の存在が病院経営に大きな影響を及ぼしている可能性が示唆された。ジェネリック医薬品は 1999 年から採用しており、現在では全採用医薬品の約 12%を占めている。ジェネリック医薬品の効果を検証するため、プラバスタチンのジェネリック医薬品であるメバンを投与された群(41 例)と先発医薬品であるメバロチンを投与された群(11 例)とで総コレステロール値の変化幅を比較した。結果、有意差は認めず、ジェネリック医薬品の有用性が示された。

⑫

後発医薬品(シンバスタチン製剤)の治療学的同等性に関するレトロスペクティブな使用実態調査成績

**Author:** 河野修治(京阪奈病院(共済) 薬剤科), 北尾清司, 北口勝司, 松本浩彦, 明田健史, 八木敬子, 平井みどり

**Source:** 医療薬学(1346-342X)32 巻 11 号 Page1152-1158(2006.11)

**Abstract:** 高脂血症患者で、高脂血症治療薬シンバスタチン製剤の先発医薬品リポバスから後発医薬品リポダウンへの切り替えた 169 例中、リポダウンを 6 ヶ月以上継続的に服用した 133 例を対象とした。有効性の評価データを解析できた 36 例、安全性の評価データを解析できた 35 例について、レトロスペクティブに使用実態調査を行い、両剤の治療学的同等性の検討を行った。血清コレステロール値は、TC、LDL-C、HDL-C、TG 値の全指標で切替前後で有意差がみられず、リポバスとリポダウンは有効性は同等な薬剤であることが示唆された。HMG-CoA 還元酵素阻害薬で観察が必要とされる臨床検査値を注意深く観察し、確実に臨床対応がなされるならば、リポダウンはリポバスと同様に安全に投与し得ると判断した。総合的に判断し、リポバスとリポダウンは治療学的に同等な薬剤である可能性が示唆された。

⑬

【ジェネリックを考える 適正使用のカギは薬剤師】 品質評価の実際 主な成分の研究シンバスタチン 臨床的有用性の評価

**Author:** 小原拓(東北大学 大学院薬学研究科医療薬科学専攻臨床薬学講座), 高橋將喜

**Source:** 調剤と情報(1341-5212)12 巻 10 号 Page1335-1340(2006.09)

⑭

プラバスタチン製剤先発医薬品と後発医薬品における臨床効果の比較

**Author:** 國領俊之(公立甲賀病院 薬剤科), 松本名美, 菅原義生, 山田栄

**Source:** 医療薬学(1346-342X)32 巻 9 号 Page912-916(2006.09)

**Abstract:** プラバスタチン先発医薬品を後発医薬品に変更した 2 型糖尿病患者で少なくとも 12 週間両薬剤が投与された 27 例(男 9 例, 女 18 例, 52~87 歳)を対象に、薬剤の有効性と安全性を比較検討した。薬品の切り替え前後における有効性指標値、安全性指標値には有意な変動はみられなかったが、HbA1c は切り替え後有意に改善していた。HbA1c 値が 6.5%未満の患者 8 例について有効性指標値を解析したところ、後発医薬品切り替え前後で有意な変動は認められず、HbA1c 値も有意な変動は認めなかった。CPK 値は 6 例で測定

したが有意な変動は認めなかった。また、HMG-CoA レダクターゼ阻害薬による筋肉障害には CPK 値の上昇を伴わないことがあることから、後発医薬品切り替え後の患者の診療録を調査したが、筋肉痛などの自覚症状の訴えはなかった。

⑮

RA 患者に対するリウマトレックスカプセルとそのジェネリック医薬品メトレート錠投与による臨床効果の比較

Author: 福島政江(福井総合病院 薬剤科), 水上峰宏, 杉本和則

Source: 新田塚医療福祉センター雑誌(1349-2519)3 巻 1 号 Page17-19(2006.06)

Abstract: 関節リウマチ(RA)治療薬リウマトレックスカプセル(RTX)とそのジェネリック医薬品であるメトレート錠の臨床効果を比較検討した。対象は RTX 服用中の患者のうち、メトレート錠採用に伴って変更となった 102 名で、調査期間は変更後 6 ヶ月迄とした。切り替え後の C 反応性蛋白(CRP)値,赤血球沈降速度(ESP)値は,切り替え前と比べて上昇し,これは AUC 値,Cmax 値の違いの影響と考えられた。患者疼痛評価,患者全般評価には,若干の上昇がみられた。白血球数は,特に変化はなかった。グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ,グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼには若干の上昇傾向がみられた。尿素窒素,クレアチニン値には減少傾向がみられた。両剤はほぼ同等であると思われた

⑯

2 型糖尿病患者を対象としたボグリボース錠 0.2mg「SW」の有効性および安全性を検討する群内比較試験

Author: 貴田岡正史(西東京臨床糖尿病研究会), 植木彬夫, 宮川高一, 高村宏, 稲澤健志, 西村晴美

Source: 薬理と治療(0386-3603)34 巻 5 号 Page499-510(2006.05)

Abstract: 先発医薬品のベイスン錠 0.2 を 8 週間以上服用している 2 型糖尿病患者を対象に,ジェネリック医薬品であるボグリボース錠 0.2mg「SW」に切り替え後の有効性および安全性を確認する目的で群内比較試験を実施した。食後 2 時間血糖値は,前治療薬であるベイスン錠 0.2 の最終投与時とボグリボース錠 0.2mg「SW」に切り替え後 8 週間投与時を比較し,上昇は認めなかった。副次的評価項目である投与 8 週間後の空腹時血糖値(変化量,変化率),食後 1 時間血糖値(変化量,変化率),食後 2 時間血糖値(変化率),グリコアルブミン値(変化量,変化率),HbA1c 値(変化量,変化率)も,上昇は認めなかった。有害事象は 57 例中 15 例にのべ 24 件を認め,4 例の 7 件は関連性が否定できない副作用であった。副作用うちの 6 件はいずれも程度は軽度であった。うっ血性心不全の 1 例が報告された

⑰

フルチカゾン点鼻液 50 $\mu$ g「サワイ」28 噴霧用(プロピオン酸フルチカゾン製剤)のスギ花粉症に対する臨床評価

Author: 長谷川雅容(葛西小児科), 藤倉輝道, 滝沢竜太, 小山利香, 大久保公裕

Source: アレルギー・免疫(1344-6932)13 巻 6 号 Page882-894(2006.05)

Abstract: プロピオン酸フルチカゾンは合成副腎皮質ステロイド薬であり,強い局所抗炎症作用を有し,全身性の副作用が少なく従来より安全性が高く評価されている薬剤である。今回,スギ花粉症を対象に治療効果について TNSS を指標とし,フルナーゼ点鼻液 50 及びそのジェネリック医薬品であるフルチカゾン点鼻液 50 $\mu$ g「サワイ」28 噴霧用との治療学的同等性を検証するため,並行群間比較試験を実施した。その結果,フルチカゾン点鼻液 50 $\mu$ g「サワイ」28 噴霧用はフルナーゼ点鼻液 50 と治療学的に同等であり,安全性において問題はなく有用な製剤であることが示唆された(著者抄録)

⑱

プラバスタチン Na 製剤の先発品と後発品の臨床的比較

Author: 松本名美(公立甲賀病院 薬剤科), 國領俊之, 菅原義生, 山田衆

Source: 公立甲賀病院紀要(1344-4778)8 巻 Page27-32(2005.12)

Abstract: 高脂血症治療薬であるプラバスタチン Na 製剤の後発医薬品(医薬品 B)が,先発医薬品(医薬品 A)と有効性および安全性について差があるか予備的検討を行った。医薬品 B 処方への変更前後の血清脂質検査値,肝機能検査値,腎機能検査値について比較検討した結果,1)血清脂質として総コレステロール(TC)値,HDL コレステロール(HDL)値,LDL コレステロール(LDL)値ともに有意な変動は認められなかった。2)トリグリセライド(TG)値については有意差はないものの変動が大きかった。また,アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値,アラニンアミノトランスフェラーゼ値,血清クレアチニン値,血中尿素窒素値につい

でも有意な変動は認められなかった。以上より、医薬品 B は、医薬品 A と有効性、安全性において大きな差がないことが推測された

⑱

高脂血症症例に対するシンバスタチン製剤(ラミアン錠 5mg)の使用経験 高齢者を中心とした臨床効果について

Author : 矢吹孝志(大志会矢吹医院)

Source : Progress in Medicine(0287-3648)25 卷 9 号 Page2407-2414(2005.09)

Abstract : 高脂血症 30 例(男 12 例・女 18 例,平均 66.7 歳)にシンバスタチン 5mg/日を投与し,臨床効果を検討した.総コレステロール(TC)および LDL-C は投与前値が各々 239.7mg/dl,156.4mg/dl であったが,投与開始 2 カ月後には 200.7mg/dl,122.4mg/dl と有意な低下を認め,6 カ月後まで持続した.HDL-C は投与前 55.6mg/dl から 2 カ月後 53.6mg/dl,4 カ月後 59.3mg/dl と増加し,6 カ月後には 60.5mg/dl と有意な増加を認めた.トリグリセリドは投与前 134.6mg/dl から 2 カ月後 143.0mg/dl,4 カ月後 106.1mg/dl,6 カ月後 106.4mg/dl となり,4 カ月以降有意な低下を認めた.65 歳未満の 12 例(男 7 例,女 5 例)と 65 歳以上の 18 例(男 5 例,女 13 例)に分け比較したが,全項目とも全期間を通じて有意差はなかった.自覚症状の発現はなく,臨床検査値では AST,ALT,γ-GTP,血清 Cr に変動傾向や異常値の発現はみられなかった.1 例でクレアチンキナーゼ異常高値を認め投与中止となったが,薬剤との因果関係は不明であった

以上