

文献調査結果のまとめ（平成27年10月～平成28年3月）

1 問題指摘文献（13文献）

1-1 品質（3文献）

1-1-1 論文（1文献）

整理番号	文献タイトル	収録雑誌名・著者	年月	要 点	関連会社又は日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
QL1	緑内障点眼薬はなぜ眼表面によくないのですか？	臨眼 69(11)252-258 福田正道（金沢医科大学眼科学講座）	2015.11	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ラタノプロスト点眼薬の先発品及び25種の後発品を使用し、培養兔由来角膜細胞に接触後、50%細胞致死時間（CDT<sub>50</sub>）を測定した。その結果、各点眼薬のCDT<sub>50</sub>は、塩化ベンザルコニウム(BAK)濃度に大きく依存し、点眼薬のBAK濃度が高いほどCDT<sub>50</sub>が短くなり、細胞障害性が高まる傾向が見られた。</li> <li>・成熟白色家兎の結膜嚢内に各点眼液及びBAK溶液のいずれかを5分毎5回点眼し、点眼終了2分後の角膜抵抗率(CR)を測定した。その結果、CRとBAK濃度には有意な相関が見られた。</li> <li>・また、点眼1時間後の眼房内ラタノプロスト遊離酸濃度について、先発品での移行濃度を1として各後発品を比較した結果、最も高い点眼薬では1.23、最も低いものでは0.47であり、その差は2.6倍であった。</li> </ul>	<p>この内容は検討会で過去数回（第8回：CL5・CA7、第10回：CA5、第11回：CL3、第13回：QL4）報告されている内容と同じ主旨であり、検討済みである。</p> <p>【第13回検討会におけるQL4に関する記載内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ラタノプロスト点眼液の後発品の承認時には、AUCに該当する眼圧低下面積、C<sub>max</sub>に該当する最低眼圧を指標とした生物学的同等性試験を行い承認を受けている。著者が行った点眼終了後1時間後1ポイントでの房水中濃度比較による同等性評価は精度の高い試験とは言えない。</li> <li>・BAKはラタノプロストの溶解補助剤としての性格から、BAK濃度が高ければ組織移行速度も速くなり、CRも低くなる一方、細胞障害は高くなる傾向がある。 (CR: 角膜抵抗率)</li> </ul>

1-1-2 学会報告（2文献）

整理番号	発表タイトル	発表学会名・著者	年月	要 点	関連会社又は日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
QA1	レバミピド製剤における後発医薬品の治療学的同等性の検討・胃粘膜傷害モデルラットを用いた評価	第54回日本薬学会日本薬剤師会日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会 阿部譲朗（高知大学医学部附属病院薬剤部）他	2015.10	<ul style="list-style-type: none"> <li>・レバミピドの先発品及び後発品A、Bを用いて製剤学的評価と治療学的同等性の評価を行った。</li> <li>・製剤学的評価では、硬度は先発品に比べ、後発品Bが有意に低値を示した。治療学的同等性は、NSAIDs 惹起胃粘膜障害ラットに懸濁投与し評価。血漿中 Glutathion peroxidase(Gpx)が先発品と後発品Bに有意な差が認められた。</li> <li>・多変量解析の結果、製剤間で若干の乖離が認められ、治療効果に差がある可能性が示唆された。</li> </ul>	<p>著者に、今回試験を実施した後発医薬品A、Bのそれぞれの会社名、販売名、試験方法・結果の詳細などについて照会したが、回答は得られなかった。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・後発品Bの硬度が先発品より有意に低値を示したとのことであるが、そのことにより有効性に影響があるとは考えにくい。</li> <li>・発表者は「今後、後発品選定の際には、治療学的同等性も考慮した選択が必要である。」と結論付けているが、次の点から治療学的同等性を評価したものととは考えがたい。             <ol style="list-style-type: none"> <li>① 治療学的同等性の検討モデルとして NSAIDs 惹起胃粘膜傷害ラットを用い、被験製剤を0.5%CMCに懸濁して投与していることから、承認用法ではない</li> </ol> </li> </ul>

					<p>粉碎投与による効果を生発製剤と比較検討したものである。</p> <p>② 治療学的同等性の評価として、Control 群とレバミピド群間の胃粘膜損傷面積、胃粘膜量、抗酸化酵素量及び過酸化脂質量の差異についてコメントがあるが、レバミピド群内の先発-後発製剤間の差異についてはコメントが無い。</p> <p>③ 血漿中の <b>Glutathion peroxidase (Gpx)</b> にレバミピド先発-後発品間に有意な差が認められたとしているが、副次的な変化である <b>Gpx</b> の増加がレバミピドの薬効を反映したものとは考えにくい。</p> <p>・なお、後発品各社はヒトにおける生物学的同等性試験により先発品との同等性を確認し、製造販売承認を取得していることから、ラットでの粉碎投与における本報告をもって、レバミピド後発品の臨床的な有効性に疑義が生じるものではないと考える。</p>
QA2	エトポシド注射剤の輸液ポンプ及び後発品使用による希釈後の安定性の検討	第 25 回日本医療薬学会年会 鈴木悠平（東京大学医学部附属病院薬剤部）他	2015.11	<ul style="list-style-type: none"> <li>・エトポシド注射剤の先発品及び後発品 A を 0.2、0.4、0.6、0.8、1.0mg/mL に 5%ブドウ糖液または生理食塩液で希釈し、試験液とした。各試験液を輸液ポンプで 6ml/hr で送液し 0、4、8、12、28 時間後の輸液ボトル内の残存試験液（静置群、n=5）及び 0-4、4-8、8-12、24-28 時間に回収した送液後の試験液（輸液ポンプ群、n=5）中の析出の有無を目視にて確認した。</li> <li>・静置群、輸液ポンプ群ともに高濃度では析出までの時間が短く、特に 0.4mg/mL を超える濃度では著しく安定性が低下した。一方、0.2、0.4mg/mL の低濃度ではそれぞれ 24、12 時間以上結晶が析出せず、低濃度であれば希釈後の長時間の保存が可能であることが示唆された。</li> <li>・先発品と後発品では同じ濃度であっても結晶析出までの時間が異なり、添加剤の種類や含量によって希釈後の安定性が変化し得ることが示唆された。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・著者に今回、試験を実施した後発医薬品 A の会社名、販売名を照会したところ、会社名の公開が本意でないとの理由により回答は得られなかった。</li> <li>・試験結果の詳細についても提供を求めたところ、現在、論文投稿に向けて準備中とのことで、論文の公表を待っていただきたい、との回答が得られた。</li> <li>・論文の公表後、次回以降にあらためて検討する。</li> <li>・なお、エトポシド注射剤の添付文書の適用上の注意欄に以下の記載（先発品、後発品とも共通）があり、必要な注意は喚起されており、著者の試験は、この注意で規定している濃度以上の濃度に溶解した方法も含まれている。 『適用上の注意 調製時 1) 本剤は溶解時の濃度により、結晶が析出することがあるので 0.4mg/mL 濃度以下になるよう生理食塩液等の輸液に溶解して投与すること。溶解後はできるだけ速やかに使用すること。』</li> <li>・本報告の試験結果は、現在各社が添付文書に記載している適用上の注意を裏付ける結果と考えられる。</li> </ul>

1-2 臨床（10 文献）

1-2-1 論文（4 文献）

整理番号	発表タイトル	発表学会名・著者	年月	要点	関連会社又は日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
CL1	コントロール困難	新薬と臨床	2015.9	・ラベプラゾールの先発品（パリエット）の内服に	・著者に本論文で紹介されている 3 症例において患者に投

	に陥った難治性逆流性食道炎に対して proton pump inhibitor ラベプラゾール先発品（パリエット）が著効した 3 症例	64(9)1011-1015 堀内 朗（昭和伊南総合病院消化器病センター）他		<p>より臨床症状及び内視鏡所見がコントロールされていたが、後発品への変更によると考えられる逆流性食道炎の症状及び内視鏡所見が著しく増悪した 2 例を経験した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>また、近医で処方されていた後発品のラベプラゾールではコントロール困難であった難治性逆流性食道炎の 1 例が、先発品に処方を変更したところ速やかに症状が軽快した。</li> <li>この症例報告は、あくまでもパリエットが後発品に比べて酸に対する安定性を有することを示唆した 3 症例のみの報告であり、一般的な結論に至るにはさらなる症例の蓄積と統計的な検討が必要である。</li> </ul>	<p>与した後発医薬品の会社名、販売名を照会したところ、会社名が判明した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>該当会社に見解を照会したところ、以下の回答が得られた。</li> </ul> <p>「本文献で報告されている 3 症例とも情報不足により当社製剤の製造ロット範囲を特定出来ず、製剤の品質確認は不可能であった。当社製剤は、先発品と同様、胃酸に対する安定性の確保を目的に、核錠へ 2 重被膜を施して耐酸性を保つように開発された腸溶製剤であり、2010 年 11 月から製造販売を開始している。先発品と当社製剤の溶出試験を実施した場合、『後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン』の判定基準に適合しており、製造ロットすべてにつき pH1.2 における耐酸性の規格基準を十分満たしていることを確認している。当社製剤の出荷数量から推定される患者数は、現在約 5 万 6 千人/年であり、当社で収集された同様の報告所見はこれまで 1 症例のみであった。当社においても貴重な知見として取り上げ、さらに有効性・安全性情報の収集はもとより製造管理、品質管理の徹底に努める所存である。」</p>
CL2	セフジトレンピボキシルで感作されたと考えられ、セフトリアキソンナトリウムでアナフィラキシーを生じた 1 例	Journal of Environmental Dermatology and Cutaneous Allergology 9(4)243-249 齊藤明允（筑波大学医学医療系臨床医学域皮膚科）他	2015.9	<ul style="list-style-type: none"> <li>15 歳女性。感冒症状のため、セフジトレンピボキシル（CDTR-PI）を 2 日間投与した。服用 2 日目内服 1 時間後に呼吸困難出現。救急科にて声帯炎と診断。リドカイン等喉頭噴霧後セフトリアキソン Na（CTRX）後発品、ステロイド等を点滴投与され、開始後 30 分後に全身膨疹、呼吸困難等出現し、アナフィラキシーと診断。1 日間の人工呼吸管理を要した。</li> <li>皮内テスト：①CTRX 先発、②CTRX 後発、③リドカインについて実施。①②で陽性。アナフィラキシー原因を CTRX と確定診断した。</li> <li>交叉反応検討のため、④アンピシリン Na、⑤セフアズリン Na、⑥セフォチアム HCl、⑦セフォズラン HCl、⑧フロモキシセフ Na で皮内テストを行ったところ、⑦が陽性。</li> <li>CDTR-IP はスクラッチパッチテストの結果、陰性。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>皮内テストで、セフトリアキソン Na(CTRX)の先発・後発双方で陽性が確認され、当該成分がアナフィラキシーの原因と確定診断されている。このことから、本論文は、ジェネリック医薬品に係る問題点を指摘した論文ではないと考える。</li> <li>なお、当該ジェネリック医薬品の製造販売業者は、報告された症例について 2013 年 1 月に薬事法（当時）に基づく副作用症例報告を行っている。</li> </ul>
CL3	タクロリムス軟膏による酒皰様皮	皮膚臨床 57(13)2020-2024	2015.12	<ul style="list-style-type: none"> <li>26 才女性。3 才からアトピー性皮膚炎がある。10 才から著者院で治療。16 才から 10 年間は 0.1%タ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>本論文は、アトピー性皮膚炎の治療においてタクロリムス軟膏を使用し酒皰様皮膚炎の発現を経験した 1 例を紹介</li> </ul>

	膚炎の1例	大原香子（大原医院）他		<p>クロロリス(プロトピック軟膏)を1日2回外用している。2014年1月に先発品から後発品のタクロリムス軟膏0.1%に変更したところ、ひりひりするため1日1回の外用にした。7月上旬から下顎に膿疱が出現し、ナジフロキサシン(アクアチム)クリームを外用したが拡大したため著者院受診。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>顔面全体にびまん性紅斑、額部は苔癬化し、下顎部に膿疱が出現した。タクロリムス軟膏による酒皸様皮膚炎(RD)と診断し、外用を中止し、ビタミンB2、B6、ミノサイクリン塩酸塩(ミノマイシン)100 mg/日の内服と白色ワセリン(プロペト)の外用、冷却を指示した。3日後、潮紅の悪化、両頬に黄色の痂皮付着を認め反跳現象と考えた。さらに数日後には痂皮が顔面全体に広がり炎症症状も著明なため、プレドニゾロン25mg/日の投与を5日間行った。タクロリムス軟膏中止の2週間後、紅斑、腫脹は落ち着いた。</li> <li>10年位前からタクロリムス軟膏によるRDの報告が散見されるようになり、調べた限り21例の本邦報告例がある。</li> </ul>	<p>介するとともに、本邦におけるタクロリムスによる酒皸様皮膚炎発現(本症例含めて22例)を調査し、文献的な考察を行い、タクロリムス軟膏の使用について注意を喚起したものである。したがって、後発品に係る問題を指摘した文献ではないと考える。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>なお、当該品目を製造販売する会社は同情報を2016年1月に入手し、社内手順に従い既知重篤例として評価済みである。</li> </ul>
CL4	関節リウマチ(RA)の薬物療法(DMARDsを中心に)	中部リウマチ45(1)2015 伊藤 聡(新潟県立リウマチセンターリウマチ科)		<ul style="list-style-type: none"> <li>この論文は、関節リウマチの薬物療法に関する総説であり、その一部にジェネリック医薬品に関する以下の記載がされている。 『5. ジェネリック医薬品は？ DMARDsとしては高価であったMZRやTACにもジェネリック製品が登場し、高価な薬剤費の支払いが不可能な患者には福音である。しかし、TACに関しては、ジェネリックに切り替えた途端に全身の痛みが出た、関節痛が悪化した、という症例を数例経験しており、ジェネリック製品の効果と安全性については今後のエビデンスの構築が必要である。』 (DMARDs: 抗リウマチ剤、MZR: ミゾリビン、TAC: タクロリムス)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>著者に使用した後発医薬品の会社名を照会したところ会社名が判明した。また著者は、この記載内容に関連する別な論文を執筆中とのこと。</li> <li>新たな論文の公表後、次回以降にあらためて検討する。</li> <li>該当会社に見解を照会したところ、以下の回答が得られた。 「第1報は2014年4月4日に入手し、社内検討の結果、いずれの症例も既知・非重篤の副作用として評価し、社内集積症例とした。その後、同年4月28日にも追加情報を入手したが、第1報入手時の評価と変更はなく、再調査は実施していない。また、当該文献を入手したが、既入手情報以上の詳細は記載されていなかった。」</li> </ul>

1-2-2 学会報告(6文献)

整理番号	発表タイトル	発表学会名・著者	年月	要 点	関連会社又は日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
CA1	メサラジン後発品への変更により症状悪化を認めた潰	日本消化器病学会近畿支部第103回例会	2015.9	<ul style="list-style-type: none"> <li>47歳男性。平成26年3月に当科紹介となり、大腸内視鏡検査により全結腸型潰瘍性大腸炎と診断した。先発品ペンタサ錠4000mg内服を開始した</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>著者に使用した後発医薬品の会社名を照会したところ、会社名が判明した。</li> <li>該当会社に見解を照会したところ、以下の回答が得られ</li> </ul>

	瘍性大腸炎の1症例	大宮美香（関西医科大学香里病院）他		ところ症状は軽快した。しかし、26年10月の定期診察時に下痢の悪化を認めているとの訴えがあり患者に問診したところ、前回処方時からメサラジン後発品に変更されていることが判明した。再度先発品（ペンタサ錠）に処方に戻したところ、下痢症状は速やかに改善した。	た。 「本文献は、2015年11月4日に入手済みである。MRが医療機関を訪問し、聞き取り調査を実施した結果、医師は軽微な副作用と判断し、院内では対応を終了した案件のため、これ以上の情報提供は難しいとの回答であった。そこで、弊社では、既知・非重篤の副作用と判断し、調査終了とした。」
CA2	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安全性と影響因子の比較検討	第25回日本医療薬学会年会 鈴木千波（J A北海道厚生連遠軽厚生病院薬剤科）他	2015.11	<ul style="list-style-type: none"> <li>・2012年6月～2015年5月に当院産婦人科において切迫流・早産の診断を受け、注射用リトドリン製剤の治療を行った125例（先発医薬品群50例、ピロ亜硫酸ナトリウム含有後発医薬品A群57例、ピロ亜硫酸ナトリウム除去後発医薬品B群18例）を対象にレトロスペクティブに比較検討を行った。</li> <li>・その結果、3群間で皮膚障害（2/6/5例）、動悸（9/15/9例）、頭痛（3/3/5例）に差がみられ、先発医薬品群に比較して有意に後発医薬品B群に副作用が多かった。差がみられた要因の相対的影響の強さについて多変量ロジスティック回帰分析にて解析したところ、副作用は、“先発医薬品投与で0.45倍減少”し、“投与日数1日あたり1.03倍増加”する結果であった。</li> <li>・先発医薬品のほうが後発医薬品より安全に投与できる可能性が示唆された。皮膚障害の原因は添加物であるピロ亜硫酸ナトリウムである報告が多い。しかし、今回の調査で、後発医薬品B群に皮膚障害が多い結果となった。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・著者に治療に使用した後発医薬品A、後発医薬品Bの会社名、販売名、本報告の詳細なデータを照会したが、回答は得られなかった。</li> <li>・リトドリン後発品の製造販売業者8社中2社がピロ亜硫酸ナトリウムを除去している。その2社に照会したところ、当該施設への納品実績から本試験の対象となった後発医薬品B社の会社が特定できた。B社の見解は以下の通りである。 【後発医薬品B社の見解】</li> <li>・弊社では、投与部位の有害事象に関する亜硫酸塩除去効果についての報告から、ピロ亜硫酸ナトリウム除去の処方変更の一変申請を行い、2014年9月11日に処方変更承認を取得し、2014年10月中旬より、処方変更製品を出荷している。</li> <li>・自発報告における皮膚障害の報告は、処方変更の前と後で増加する傾向は認められなかった。</li> <li>・今後とも、副作用の発生傾向（種類や件数）について十分な注意を払い、迅速な対応に努めていく。</li> <li>【日本ジェネリック製薬協会の見解】</li> <li>・著者らも指摘しているようにリトドリン塩酸塩注射液の皮膚障害を含む注射部位障害の原因として、ピロ亜硫酸ナトリウムが関与しているという報告がある。</li> <li>・しかし、今回の著者の比較検討では、ピロ亜硫酸ナトリウム含有後発医薬品A群よりピロ亜硫酸ナトリウム除去後発医薬品B群において皮膚障害が多いという結果が見られた。</li> <li>・本報告では、後発医薬品B群の例数が少なく（18例）、また詳細も不明であることから、今回の発表をもって断定的なことは言えないと考える。</li> </ul>
CA3	当院における抗が	第25回日本医療	2015.11	・2014年1月～2015年1月の間に当院外来にてゲ	・該当会社に見解を照会したところ、以下の回答が得られ

	<p>ん剤の後発品選定についてーゲムシタビンとエトポシドー</p>	<p>薬学会 森田聡子（宝塚市立病院薬剤部）他</p>	<p>ムシタビンを投与された104件（G先発27件、ゲムシタビン点滴静注液「サンド」(G液サ)45件、ゲムシタビン点滴静注用「ヤクルト」(Gヤ)32件)について、血管痛に対する聞き取り調査を行った。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>その結果、先発薬、G液サ、Gヤの血管痛発現率は各々40.7%、71.1%、53.1%であった。G液サで血管痛発現率が高かった原因の一つとして、凍結乾燥品に比べpHが低いことが考えられた。</li> <li>ラステット注（E先発）、エトポシド点滴静注「タイヨー」（Eタ）、エトポシド点滴静注「サンド」（Eサ）について、5%ブドウ糖液、ソルデム3Aに0.4mg/mLの濃度で溶解し、目視による経時の変化を観察した。その結果、E先発とEサでは72hrまで変化はみられなかったが、Eタは5%ブドウ糖液で24hr、ソルデム3Aで30hrの時点で結晶析出がみられた。</li> </ul>	<p>た。</p> <p>【G液サ 製販業者の見解：ゲムシタビンの血管痛】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>本発表要旨の情報には限りがあるため、発表者への聞き取り調査を実施し、以下の回答が得られた。       <ol style="list-style-type: none"> <li>学会発表データの提供は不可である。</li> <li>3製品の投与は、どれも希釈液として生食100mLであり、鎮痛剤は使用せず、ホットパックを実施した。</li> <li>血管痛は、病院側が患者さんに「痛くないですか」と聞き取りをした結果であり、不明確な部分はある。あくまでも聞き取り結果をデータとして示したものである。</li> <li>投与中止を必要とする重篤例はなかった。</li> <li>サンド品での血管痛多発はpHの違いではないか。</li> </ol> </li> <li>液剤の上市は2012年12月であるが、2015年12月までに収集した投与部位反応に関連する自発報告は78件、文献報告は8件の計86件であった。そのうち、血管痛は38件（44.2%）であった。また、報告医の判定に基づいた企業判定による重篤性は「重篤」1例、「非重篤」85例であった。重篤の1例は血管痛ではなく、多発性脳梗塞と血管炎を発症した症例であった。       <p>2015年12月までに収集した投与部位反応と確認された自発報告81件（凍結乾燥製剤3件、液剤78件、文献報告は除く）の年次推移は、上市翌年の2013年は54件、2014年は17件、2015年は10件と年を追うごとに減少傾向が示された。</p> <p>上市翌年の2013年に血管痛の自発報告が多く寄せられたことより本剤が採用された医療機関のうち約30件を訪問し、他施設で発生した血管痛を報告すると共に当該施設での発現状況について聞き取り調査を実施している。</p> </li> <li>血管痛については、これまでも自発報告並びに学会、論文発表に注目して収集、蓄積を重ね、コールセンターへの問い合わせ対応も含めて適宜医療機関への情報提供を行ってきたが、今後もそれら情報の収集及び蓄積を継続し医療関係者への提供を実施してゆく予定である。</li> </ol>
--	-----------------------------------	---------------------------------	---	--

				<p>【Eタ 製販業者の見解：エトポシド製剤】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・エトポシド製剤は溶解時の濃度により、結晶が析出する特性が知られていることから、各社の添付文書には溶解後は速やかに使用するように注意喚起の記載がある。</li> <li>・さらに弊社では、溶解後の安定性試験の結果を公開して結晶の析出に関する情報提供を実施している。</li> <li>・上記の安定性試験において、当製品を5%ブドウ糖注射液およびソリターT3号輸液（ソルデム3A輸液の先発品）に溶解した検証を行っており、エトポシドの濃度が0.4 mg/mLの条件下ではいずれの試験でも溶解後9時間で析出はなく、24時間経過時点で析出が認められており、本文献の指摘と同様の結果を確認している。</li> <li>・当製品と先発品は類似の添加剤を使用しているが、製法や処方の違いにより、溶解後の結晶の析出時間に製剤間で差異が生じたと推察する。しかしながら、溶解後に速やかに使用するエトポシド製剤においては、今回の製剤間における結晶の析出時間の差異が臨床使用上で影響を及ぼすものでないと考える。</li> </ul>	
CA4	後発医薬品の適正使用に関する課題－生物学的同等性から（抗がん剤での検証）－	第25回日本医療薬学会年会 迫田卓也（東邦大学薬学部薬学科臨床薬学研究室）他	2015.11	<ul style="list-style-type: none"> <li>・イマチニブ(I)、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム(TGO)、アナストロゾール(A)、ピカルタミドについて、添付文書及びインタビューフォームから薬物動態パラメータ（AUC、Cmax、Tmax、T<sub>1/2</sub>）を調査して先発品の値とWelchの検定を用いて比較し、先発品を基準とした許容域（平均±20%）内にあるかを確認した。</li> <li>・その結果、AUCではAの後発品18品目中13品目に有意差がみられた（p&lt;0.01）が、他の医薬品ではほぼ先発品と同等であることが確認された。CmaxではIを除く3剤で有意差が認められる医薬品が確認された。Tmaxでは、TGOで全ての後発品に有意差がみられ、許容域からも外れていた。T<sub>1/2</sub>では、I、Aで有意差がみられ、許容域を超えている医薬品が多く認められた。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・添付文書及びインタビューフォームの薬物動態を比較した発表である。</li> <li>・試験対照群、試験条件等が異なるので、比較の意味がないと考える。</li> </ul>
CA5	血管拡張剤アダラートCR錠の後発医薬品変更における有効性・安全性評価	第6回日本アブライドセラピューティックス学会学術大会 竹本伊織（昭和大学）	2015.8	<ul style="list-style-type: none"> <li>・当院にてアダラートCR錠を処方され、薬局にて後発品へ変更された患者のうち、除外基準に当てはまる患者を除外した患者を対象に変更前後6ヶ月間における収縮期血圧、拡張期血圧を比較し、有効性の評価を行った。また安全性についても変</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・著者に検討した患者数、症例に関する詳細データ、他に検討対象とした医薬品の会社名、販売名を照会したが、回答は得られなかった。</li> <li>・当該後発医薬品の会社に見解を照会したところ、以下の回答が得られた。</li> </ul>

		学薬学部社会健康薬学講座医薬品評価薬学部門) 他		<p>更前後 6 ヶ月間の臨床検査値について比較検討した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>その結果、ニフェジピン CR 錠「サワイ」を服用した患者で拡張期血圧が有意に上昇し、上昇値は 6.3mmHg であったが、臨床検査値において有意差はみられなかった。</li> <li>その他の後発品においては、収縮期血圧、拡張期血圧、臨床検査値ともに有意な差はみられなかった。</li> </ul>	<p>「先発品アダラート CR 錠の後発品は 6 社から発売されており、そのうち 1 社を除き、5 社の製剤は製造元が共通の全くの同一製剤である。本研究では、全体で何症例収集されたか不明であるが、その中には 5 社群中の弊社品以外の製剤が投与された複数の患者が含まれている可能性は高いと考える。それらの症例では有意な血圧上昇が見られなかったのであれば、弊社品での血圧上昇例は製剤以外のファクターに起因する偶発的なものと考えられる。本剤のような徐放性製剤では、例えば下痢患者が使用した場合、早期に排泄されてしまい、十分な薬効が確保できない可能性はあると考える。引き続き、血圧上昇例の情報収集に努める。」</p>
CA6	後発シスプラチン使用による薬剤起因性低ナトリウム血症の検討	第 53 回日本癌治療学会学術集会 越智宣昭 (川崎医科大学総合内科学) 他	2015.10	<ul style="list-style-type: none"> <li>シスプラチンを用いて化学療法を施行された患者 79 症例 (先発品使用群 53 例、後発品使用群 26 例) を対象に 2 コース目までに生じた毒性を評価した。</li> <li>治療後の血清クレアチニン値は両群ともに上昇したものの 2 群間での差は認められなかった。多変量解析の結果、後発品の使用が低ナトリウム血症の出現に有意に影響を与えていた (オッズ比:5.661、95%信頼区間:1.403 -22.839)。</li> </ul>	<p>この内容は第 15 回検討会の CL2 で報告されている内容と同じ内容である。</p> <p>【第 15 回検討会における CL2 に関する記載内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>著者に使用した後発品を照会したところ会社名が判明した。また著者より短時間hydration施行理由について、以下の回答が得られた。(GE薬協にて趣旨を変えず簡略化)</li> </ul> <p>“シスプラチンは長時間の点滴が必要である等、外来化学療法などでは使用しづらい薬ととらえられている。海外ではより少量の水分負荷で投与可能であることが報告され、米国では減量補液量短時間hydrationによる投与法の標準化の動きがある。我々も日本人対象の短時間 hydrationによる投与法の検討を行い、日常臨床で一般的に使用している。”</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>当該後発医薬品の会社に見解を照会したところ、以下の回答が得られた。</li> </ul> <p>『・報告者が所属する施設の患者を対象としたレトロスペクティブな検討であり、実施施設が先発薬群と後発薬群で異なっており、患者背景に大きな隔たりはないものの、本剤の投与量に違いがみられ、全くの同一背景であるとは言い難い。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本剤は、hydrationを実施することや時間・量等が承認事項(用法・用量)で定められているが、著者が行った短時間hydrationでは、在宅で1日あたり1リットル以上の飲水を行うことと推察され本検討には重要な因子である飲水が、確実に実施されたかについては言及されていない。</li> <li>また、著者は先発と後発の添加物、不純物の違いについて考察で言及している。しかし、本剤の添加物については第6回(H23.2)、第7回(H23.9)の本医薬品品質情報検討会において検討され、添加物は同一であることが示されている。また不純物についても、前記検討会で、先発2品目後発4品目の実際の純度試験結果が示され、製剤間で不純物量に大きな差は認められていない。</li> <li>今後さらに短時間hydrationでの本剤の安全性の知見を集積し、</li> </ul>



					これらの事象の発現について注視してまいります。』
--	--	--	--	--	--------------------------

2 問題なし又は同等を認める文献等（文献）

2-1 品質（1文献）

2-1-2 学会報告（1文献）

整理番号	発表タイトル	発表学会名・著者	年月	要 点	関連会社又は日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
QAG1	アトルバスタチン後発医薬品口腔内崩壊錠の疫学的評価	第54回日本薬学会日本薬剤師会日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会 白石 久（高知大学医学部附属病院薬剤部）他	2015.10	<ul style="list-style-type: none"> <li>アトルバスタチンの先発品のFC錠と後発品（東和薬品）のFC錠、OD錠を使用し、製剤学的評価を行った。</li> <li>その結果、FC錠では後発品が先発品に比べ、直径、厚みは大きく、硬度は高く、崩壊時間は延長した。OD錠は直径、厚みは大きく、硬度は高く、崩壊時間は短縮した。後発品切り替え後の各製剤間における使用量・患者数に差はなかった。</li> <li>病棟薬剤業務や処方提案において、製剤の臨床的機能性を十分に把握し、患者個々の状態を反映した適切な剤形の選択が重要である。</li> </ul>	—

2-2 臨床（14文献）

2-2-1 論文（14文献）

整理番号	発表タイトル	発表学会名・著者	年月	要 点	関連会社又は日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
CLG1	原著 セルトラリン錠 100mg「アメル」の生物学的同等性試験	新薬と臨床 64(10)1246-1258 松木俊二（医療法人相生会杉岡記念病院）他	2015.10	<ul style="list-style-type: none"> <li>ジェイゾロフト錠 50mg(J)を標準製剤としてセルトラリン錠 100mg「アメル」(A)の先発医薬品との生物学的同等性試験を「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い検討した。</li> <li>その結果、AUC<sub>t</sub>及びC<sub>max</sub>の対数値の平均値の差はそれぞれlog(1.04)及びlog(1.14)、その90%信頼区間はそれぞれlog(1.01) ≤ δ ≤ log(1.08)及びlog(1.07) ≤ δ ≤ log(1.21)であり、いずれもガイドラインの基準を満たしていた。</li> <li>A(共同開発品セルトラリン錠 100mg「三和」及びセルトラリン錠 100mg「タカタ」も含めて)とJは生物学的に同等であると判断した。</li> </ul>	—
CLG2	原著 セルトラリン錠 50mg「アメル」の生物学的同等性試験	新薬と臨床 64(10)1233-1245 長嶋浩貴（一般社団法人ICR附属クリニカルリサーチ	2015.10	<ul style="list-style-type: none"> <li>ジェイゾロフト錠 50mg(J)を標準製剤としてセルトラリン錠 50mg「アメル」(A)の先発医薬品との生物学的同等性試験を「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い検討した。</li> <li>その結果、解析対象24例の年齢は20-30(平均24.5)</li> </ul>	—

		東京病院) 他		<p>歳であった。A 及び J の AUCt 及び Cmax の対数値の平均値の差はそれぞれ <math>\log(1.09)</math>、<math>\log(1.10)</math>、その 90%信頼区間はそれぞれ <math>\log(1.03) \leq \delta \leq \log(1.16)</math>、及び <math>\log(1.01) \leq \delta \leq \log(1.18)</math> であり、いずれもガイドラインの基準を満たしていた。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A(及び共同開発品:セルトラリン錠 50mg「三和」と J は生物学的に同等であると判断した。</li> </ul>	
CLG3	原著 セルトラリン OD 錠 50 mg「アメル」の生物学的同等性試験	<p>新薬と臨床 64(10)1208-1232 長嶋浩貴 (一般社団法人 ICR 附属クリニックリサーチ 東京病院) 他</p>	2015.10	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ジェイズロフト錠 50mg(J)を標準製剤としてセルトラリン OD 錠 50mg「アメル」(A)の先発医薬品との生物学的同等性試験を「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(ガイドライン)に従い検討した。</li> <li>• その結果、水あり試験における A 及び J の AUCt 及び Cmax の対数値の平均値の差は各 <math>\log(0.98)</math> 及び <math>\log(0.95)</math> その 90%信頼区間は各 <math>\log(0.92) \leq \delta \leq \log(1.04)</math> 及び <math>\log(0.87) \leq \delta \leq \log(1.03)</math> で水なし試験における AUCt, Cmax の対数値の平均値の差は各 <math>\log(0.90)</math>、<math>\log(0.85)</math> その 90%信頼区間は各 <math>\log(0.87) \leq \delta \leq \log(0.94)</math> 及び <math>\log(0.81) \leq \delta \leq \log(0.89)</math> であり、いずれもガイドラインの基準を満たしていた。</li> <li>• A と J は生物学的に同等であると判断した。</li> </ul>	—
CLG4	原著 アムバロ配合錠「アメル」の生物学的同等性試験	<p>新薬と臨床 64(10)1192-1207 長嶋浩貴 (一般社団法人 ICR 附属クリニックリサーチ 東京病院) 他</p>	2015.10	<ul style="list-style-type: none"> <li>• エックスフォーエジ配合錠(E)を標準製剤としてアムバロ配合錠「アメル」(A)の先発医薬品との同等性試験を「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い検討した。同等性評価対象物質はバルサルタン(V)、アムロジピン(AM)とした。</li> <li>• その結果、V の AUCt、Cmax の対数値の平均値の差は各 <math>\log(1.02)</math>、<math>\log(1.07)</math>、その 90%信頼区間は <math>\log(0.94) \leq \delta \leq \log(1.10)</math>、<math>\log(0.99) \leq \delta \leq \log(1.16)</math> であり、いずれもガイドラインの基準を満たしていた。AM の AUCt、Cmax の対数値の平均値の差は各 <math>\log(1.01)</math>、<math>\log(1.02)</math>、その 90%信頼区間は各 <math>\log(0.99) \leq \delta \leq \log(1.04)</math>、<math>\log(0.99) \leq \delta \leq \log(1.05)</math> であり、いずれもガイドラインの基準を満たしていた。</li> <li>• A と E は生物学的に同等であると判断した。</li> </ul>	—
CLG5	原著 ナフトピジル OD 錠 25 mg「トーワ」、ナフト	<p>新薬と臨床 64(10)1165-1190 信岡史将 (医療法</p>	2015.10	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 先発医薬品フリバス OD 錠 75mg(F75)とナフトピジル OD 錠 75mg「トーワ」(N75)との生物学的同等性試験を「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライ</li> </ul>	—

	ピジル OD 錠 50mg「トーワ」及びピナフトピジル OD 錠 75mg「トーワ」の生物学的同等性試験	人社会団順信会上尾メディカルクリニック) 他		<p>ン」に従い検討した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>その結果、対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間は水なし試験で <math>AUC_{24}</math> が <math>\log(0.8950) - \log(1.1068)</math>、<math>C_{max}</math> が <math>\log(0.8454) - \log(1.2288)</math>、水あり試験では <math>AUC_{24}</math> が <math>\log(1.0207) - \log(1.1359)</math>、<math>C_{max}</math> が <math>\log(0.9657) - \log(1.2309)</math> であり、いずれも生物学的同等性の判定基準に適合した。標準製剤に対する N25、N50 の平均溶出率個々の溶出率がガイドラインの溶出挙動の同等性判定基準に適合した。</li> <li>それぞれの試験において試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であり、いずれも治療学的な同等性を保証できると考えられた。</li> </ul>	
CLG6	原著 セルトラリン錠 25mg「トーワ」、セルトラリン錠 50 mg「トーワ」の生物学的同等性	新薬と臨床 64(10)1150-1163 白源正成 (医療法人相生会博多クリニック) 他	2015.10	<ul style="list-style-type: none"> <li>先発医薬品ジェイゾロフト錠 50mg(J)とセルトラリン錠 50mg 錠「トーワ」(T50)との生物学的同等性試験を「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い検討した。</li> <li>その結果、対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間は、<math>AUC_{72}</math> が <math>\log(0.9928) - \log(1.1117)</math>、<math>C_{max}</math> が <math>\log(1.0180) - \log(1.2167)</math> であり、いずれも <math>\log(0.80) - \log(1.25)</math> の範囲内であった。T50 に対する T25 の平均溶出率及び T25 の個々の溶出率はガイドラインにおける溶出挙動の同等性の判定基準に適合した。</li> <li>それぞれの試験において T25、T50 と J は生物学的に同等であり、いずれも治療学的な同等性を保証できると考えられた。</li> </ul>	—
CLG7	原著 ピタバスタチン Ca OD 錠 1mg「サワイ」、ピタバスタチン Ca OD 錠 2mg「サワイ」、ピタバスタチン Ca OD 錠 4mg「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験	新薬と臨床 64(10)1128-1149 竹内 譲 (一般社団法人新田塚医療福祉センター福井総合病院) 他	2015.10	<ul style="list-style-type: none"> <li>ピタバスタチン Ca OD 錠 1mg「サワイ」(P1)、ピタバスタチン Ca OD 錠 2mg「サワイ」(P2)、ピタバスタチン Ca OD 錠 4mg「サワイ」(P4)と各同含量先発医薬品リバロ OD 錠 1mg(L1)、リバロ OD 錠 2mg(L2)、リバロ OD 錠 4mg(L4)との生物学的同等性を「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い検討した。</li> <li>その結果、いずれの含量においても水あり、水なしの両条件下で両製剤の <math>AUC_t</math> 及び <math>C_{max}</math> の対数値の平均値の差の 90%信頼区間はいずれも <math>\log(0.80) - \log(1.25)</math> の範囲内であった。</li> <li>P の各含量製剤は L の各含量製剤と治療学的に同等であることが確認された。</li> </ul>	—

CLG8	原著 セルトラリン錠 50mg「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験	新薬と臨床 64(10)1119-1126 松木俊二（医療法人相生会杉岡記念病院）他	2015.10	<ul style="list-style-type: none"> <li>・セルトラリン錠 50mg「サワイ」(S)と先発医薬品ジェイゾロフト錠 50mg(J)の生物学的同等性を「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い検討した。</li> <li>・その結果、血漿中セルトラリン濃度より求めた AUCt 及び Cmax の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は <math>\log(0.89)-\log(1.03)</math> 及び <math>\log(0.83)-\log(1.01)</math> であり、いずれも <math>\log(0.80)-\log(1.25)</math> の範囲内であり、S と J は生物学的に同等であると判定された。また、参考パラメータとした AUC<math>\infty</math>、MRT 及び kel の対数値、ならびに Tmax にも製剤間で有意差は認めなかった。両群とも有害事象は認めなかった。</li> </ul>	—
CLG9	セルトラリン錠 25mg「タカタ」、セルトラリン錠 50mg「タカタ」の生物学的同等性試験	診療と新薬 52(9)854-863 沖 守（医療法人社団成守会成守会クリニック）他	2015.9	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ジェネリック医薬品であるセルトラリン錠 50mg「タカタ」について先発医薬品であるジェイゾロフト錠 50mg を標準製剤として生物学的同等性を「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い評価した。</li> <li>・その結果、試験製剤、標準製剤投与後の薬物動態パラメータは、AUCt がそれぞれ <math>302.79 \pm 156.45</math>、<math>296.31 \pm 148.45</math> ng hr/mL、Cmax が <math>11.46 \pm 5.05</math>、<math>10.76 \pm 4.53</math> ng/mL であり、AUCt 及び Cmax の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、いずれも生物学的同等の許容域の範囲にあり、両製剤は生物学的に同等と判断した。</li> <li>・セルトラリン錠 50mg「タカタ」に対するセルトラリン錠 25mg「タカタ」の平均溶出率及び試験製剤の個々の溶出率は、溶出挙動の同等性の判定基準を満たしており、両製剤は生物学的に同等とみなされた。安全性については全 20 例で有害事象発現は認めず、臨床検査値についても臨床問題となる所見は認めなかった。</li> </ul>	—
CLG10	東和薬品で開発されたアマルエット配合錠の生物学的同等性	医学と薬学 72(10)1723-1762 陶 易王（医療法人社団勳和会愛和クリニック）他	2015.9	<ul style="list-style-type: none"> <li>・アマルエット配合錠 1、2、3 及び 4 番「トーワ」(試験製剤)を各々カデュエット配合錠 1、2、3 及び 4 番(標準製剤)のジェネリック医薬品として開発し、日本人の健康成人男性志願者を対象に 2 剤 2 期クロスオーバー法によるバイオアベイラビリティを比較する生物学的同等性試験を実施した。</li> </ul>	—

				<ul style="list-style-type: none"> <li>その結果、配合錠 2、3 及び 4 番において、各 24、24 及び 23 例が試験を完了した。配合錠 3 番では、<math>AUC_{36}</math> 又は <math>AUC_{72}</math> 及び <math>C_{max}</math> について、対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間はいずれも <math>\log(0.80)\text{-}\log(1.25)</math> の範囲内であり、生物学的同等性の判定基準に適合した。配合錠 2 及び 4 番において、<math>AUC_{36}</math> または <math>AUC_{72}</math> 及び <math>C_{max}</math> について、対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間はアトルバスタチンの <math>C_{max}</math> のみ <math>\log(0.80)\text{-}\log(1.25)</math> の範囲内でなかったが、総被験者数が 20 例 (1 群 10 例) 以上、かつ、同等性試験ガイドライン等で規定するすべての溶出試験条件で両製剤の溶出挙動が類似しており、アトルバスタチンの <math>C_{max}</math> の対数変換値の平均値の差が <math>\log(0.90)\text{-}\log(1.11)</math> の範囲内であり、生物学的同等性の判定基準に適合した。</li> <li>配合錠 1 番の溶出試験では、標準製剤に対する試験製剤の平均溶出率及び試験製剤の個々の溶出率が「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」における溶出挙動の同等性の判定基準に適合した。</li> <li>各試験において試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であり、いずれも治療学的な同等性を保証できると考えられた。</li> </ul>	
CLG11	アムバロ配合錠「トローワ」の日本人健康成人男性における生物学的同等性	医学と薬学 72(10)1709-1721 信岡史将 (医療法人社団順信会上尾メディカルクリニック) 他	2015.9	<ul style="list-style-type: none"> <li>エックスフォージ配合錠のジェネリック医薬品として東和薬品株式会社においてアムバロ配合錠「トローワ」が開発され、エックスフォージ配合錠との生物学的同等性を検証するため、健康成人男性志願者を対象としたバイオアベイラビリティの比較による生物学的同等性試験を実施した。</li> <li>その結果、24 例中 23 例が試験を完了した。バルサルタンは生物学的同等性評価パラメータの <math>AUC_{24}</math> 及び <math>C_{max}</math> において、対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間は、<math>AUC_{24}</math> が <math>\log(0.9365)\text{-}\log(1.2496)</math>、<math>C_{max}</math> が <math>\log(0.8924)\text{-}\log(1.3532)</math> であり、<math>C_{max}</math> のみ <math>\log(0.80)\text{-}\log(1.25)</math> の範囲内ではなかった。しかし、総被験者数及び製剤の溶出試験が同等性試験ガイドラインの条件を満たしており、かつ <math>C_{max}</math> の対数変換値の平均値の差が <math>\log(1.0989)</math> と <math>\log(0.90)\text{-}\log(1.11)</math> の範囲内であることから、生物学的同等性の判定基準に適合した。</li> </ul>	—

				<ul style="list-style-type: none"> <li>・アムロジピンでは、<math>AUC_{72}</math>が <math>\log(0.9953)-\log(1.0790)</math>、<math>C_{max}</math>が <math>\log(1.0006)-\log(1.0812)</math>で、いずれも <math>\log(0.80)-\log(1.25)</math>の範囲内であり、生物学的同等性の判定基準に適合した。</li> <li>・試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であり、治療学的な同等性を保証できると考えられた。</li> </ul>	
CLG12	メサラジン腸溶錠 400mg 「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験	診療と新薬 52(10)996-1005 井上 恵 (医療法人相生会ピーエスクリニック) 他	2015.10	<ul style="list-style-type: none"> <li>・先発医薬品(アサコール錠 400mg)と試験製剤(メサラジン腸溶錠 400mg 「サワイ」)の健康成人における生物学的同等性試験を行った。まず、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインで定める溶出試験を行い、両製剤の溶出挙動が類似性の判定基準に適合することを確認した。次に、日本人健康成人男性を対象に連続投与による2剤2期クロスオーバー試験を行った。</li> <li>・その結果、血漿中メサラジン濃度から算出した <math>AUC_{8hr}</math> の薬剤間差の90%信頼区間はガイドラインの基準範囲内であった。<math>AUC_t</math>、及び <math>C_{max}</math> の薬剤間差の90%信頼区間は範囲外であった。本試験は解析対象が58例で、両製剤の溶出挙動が類似していることから、<math>AUC_t</math>、及び <math>C_{max}</math> の薬剤間差を評価した。その結果、<math>AUC_t</math>は <math>\log(0.97)</math>、<math>C_{max}</math>は <math>\log(0.94)</math>であり、いずれもガイドラインの基準範囲内であった。従って、両剤は生物学的に同等であると判定した。</li> </ul>	—
CLG13	健康成人男性におけるアムバロ配合錠「オーハラ」「DSEP」の生物学的同等性試験	臨床医薬 31(10)925-940 米納 誠 (医療法人相生会にしくまもと病院) 他	2015.10	<ul style="list-style-type: none"> <li>・日本人健康成人男子24例を対象とし、無作為に1群12例の2群に割付け、標準製剤としてエックスフォー配合錠(1錠中バルサルタン80mg及びアムロジピンベシル酸塩6.93mg含有)、試験製剤として、エックスフォー配合錠と同一有効成分をそれぞれ含有する後発医薬品であるアムバロ配合錠「オーハラ」/「DSEP」のそれぞれ1錠を単回経口投与する2剤2期のクロスオーバー法にて生物学的同等性及び安全性を評価した。</li> <li>・その結果、生物学的同等性の評価:血漿中バルサルタン濃度より求めた <math>AUC(0\rightarrow 168hr)</math>及び <math>C_{max}</math> の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、<math>\log(0.9368)-\log(1.0828)</math>及び <math>\log(0.9522)-\log(1.1968)</math>であり、いずれのパラメータも生物学的同等性の判定基準 <math>\log(0.80)-\log(1.25)</math>を満たしていた。血漿中アムロジピン</li> </ul>	—

				<p>濃度より求めた AUC(0→168hr)及び Cmax の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、<math>\log(0.9796)-\log(1.0481)</math>及び<math>\log(0.9658)-\log(1.0571)</math>であり、いずれのパラメータも生物学的同等性の判定基準 <math>\log(0.80)-\log(1.25)</math>を満たしていた。</p> <p>・安全性の評価については、全ての被験者に有害事象は認めず、安全性に問題はなかった。</p>	
CLG14	<p>ミニブタ潰瘍性大腸炎モデルにおけるメサラジン腸溶錠 400mg「サワイ」の治療効果—アサコール錠 400mg 錠を対象とした治療学的同等性試験</p>	<p>医学と薬学 73(1)55-64 吉村 崇 (沢井製薬株式会社生物研究部) 他</p>	2015.12	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ミニブタ潰瘍性大腸炎モデルを作製し、新規ジェネリック医薬品のメサラジン腸溶錠 400mg「サワイ」(試験製剤)と、先発医薬品であるアサコール錠 400mg(標準製剤)との治療学的同等性を検証した。</li> <li>・その結果、炎症により肥厚した大腸組織重量の変化を指標として評価したところ、標準製剤群(0.311)、試験製剤群(0.313)は対照群(0.387g/cm<sup>2</sup>)に比し軽量で、ともに大腸の肥厚化を抑制した。両製剤群の大腸組織重量の平均値の差の 90%信頼区間が<math>-0.0261-0.0294</math>であり、標準製剤群の平均値の<math>-0.20+0.20</math>に当たる<math>-0.0622-0.0622</math>の範囲内であり、両製剤の治療効果は同等であると判断した。</li> <li>・試験製剤はミニブタ潰瘍性大腸炎モデルにおいて標準製剤と同等の改善効果を示した。よって試験製剤はヒト潰瘍性大腸炎においても有効で、標準製剤と同等の治療効果を有すると考えられた。</li> </ul>	—

3 味覚等使用感に関する文献等（7文献）

3-1 論文（1文献）

整理番号	発表タイトル	発表学会名・著者	年月	要 点	関連会社又は日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
TL1	メトホルミン塩酸塩フィルムコーティング剤の味覚試験の比較検討	診療と新薬 52(10)67-70 小林真理子（新潟薬科大学薬学部） 他	2015.10	<ul style="list-style-type: none"> <li>メトホルミン塩酸塩フィルムコーティング錠の先発薬 A 及び 8 種の後発薬を使用し、52 名のボランティアを被験者として味覚試験を実施した。その結果、試験開始直後及び 15 秒後の味覚スコアに関しては製剤間に有意な差が認められた。</li> <li>試験開始直後の味覚スコアに関しては製剤 D、E、H は製剤 A に比し有意に高いこと、製剤 C、F は製剤 A に比し有意に低いことが認められた。</li> <li>また製剤 E に関しては試験開始直後だけでなく 15 秒後においても味覚スコアは製剤 A に比し有意に高く、試験開始直後との差も小さいことが認められた。</li> </ul>	この内容は、味覚等使用感に関する論文である。

3-2 学会報告（6文献）

整理番号	発表タイトル	発表学会名・著者	年月	要 点	関連会社又は日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
TA1	味覚センサーを用いたオロパタジン塩酸塩口腔内崩壊錠の先発医薬品と後発医薬品の苦み評価	日本病院薬剤師会 東海ブロック日本薬学会東海支部合同学術大会 2015 山根匡博（愛知学院大学薬学部）他	2015.11	<ul style="list-style-type: none"> <li>オロパタジン塩酸塩 OD 錠の先発品及び後発品 5 種類を使用し、サンプル液（①溶解法、②粉碎法）を調製し、味覚センサーを用いて苦み強度を測定した。またサンプル液中のオロパタジン塩酸塩濃度を HPLC にて定量測定した。</li> <li>その結果、溶解法では先発品と比較した後発品 3 種類において苦み強度は 1.6 倍、オロパタジン塩酸塩濃度は 2.3 倍の値を示した。</li> <li>一方、粉碎法では溶解法と比較し、先発品及び後発品のすべてにおいて苦み強度、及びオロパタジン塩酸塩濃度が高値を示した。</li> </ul>	この内容は、味覚等使用感に関する報告である。
TA2	ヒアルロン酸点眼薬 0.1% 先発品と後発品の同等性検討 - 後発品は、どこまで先発品と同じなのか -	第 26 回茨城県薬剤師学術大会 浅井 良（かすが薬局）他	2015.11	<ul style="list-style-type: none"> <li>ヒアルロン酸点眼薬には 10 種類以上の後発品が発売されているが、患者から点眼可能回数が異なる、キャップが開けにくい、容器が押しづらいなどの治療効果以外の声をしばしば聞くことがあり、各種後発品の比較を行った。</li> <li>その結果、使用可能な滴数、外観（容器・袋）、開けやすさ、保持のしやすさの違い等から使いやすさに違いがあることが分かった。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>この内容は、使用可能な滴数、外観及び使用感に関する報告である。</li> <li>著者に試験に使用した後発医薬品の会社名、販売名を照会したところ、それぞれの後発医薬品の会社名及び製品毎の使用可能な滴数について回答は得られなかった。</li> <li>後発品各社の点眼薬における一容器の使用可能な滴数の違いは、品質の優劣を示すものではないと考える。</li> </ul>
TA3	後発医薬品の品	第 48 回日本薬剤	2015.11	<ul style="list-style-type: none"> <li>酸化マグネシウム製剤の製剤 A、B、C、D 及び E の</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>本製品には先発品は存在せず、後発品同士の比較を行</li> </ul>



	質、服用感に関する評価－酸化マグネシウム錠製剤における検討－	師会学術大会 丘 龍詳（山形大学医学部附属病院薬剤部）他		<p>330mg 錠を使用し、摩損度、硬度、崩壊試験を行った。粒度分布についても検討を行い、臨床上重要となる EN チューブの通過性試験、全自動錠剤分包機を用いて 400 錠を 1 包 2 錠に分包した時の欠け試験も実施した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>その結果、摩損度は製剤 E が最も大きく、製剤 C が最も小さかった。硬度は製剤 C が最も高く、製剤 D が最も低かった。崩壊試験は製剤 D が最も早く崩壊し、製剤 B が最も遅かった。懸濁液粒子形状は製剤 D は粒子が最も粗かった通過性試験では製剤 D において 5Fr で不通となった。分包時の欠けは製剤 C、製剤 A が少なかった。</li> </ul>	<p>った報告である。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>著者に試験に使用した後発医薬品 A～E の会社名、販売名を照会したところ、会社名が判明した。</li> <li>問題点が指摘された製剤 B、D の会社に見解を照会したところ、以下の回答が得られた。</li> </ul> <p>【製剤 B の会社の見解】 当社のマグラックス錠はアドヒアランスを考慮し患者が内服する際に最適な崩壊時間（約 13 秒前後）となるよう製剤設計している。</p> <p>【製剤 D の会社の見解】 開発時の 2007 年に簡易懸濁法による経管投与への適用の可否を判断すべく、注射筒内の崩壊試験及び経管投与試験を実施している。その結果、注射筒内での崩壊・懸濁状態及び 8Fr の EN チューブの通過性に問題がないことを確認している（各 3 ロット 3 回測定）。一般的に使用される 8～18Fr の最小径（8Fr）のチューブでの通過性試験において問題ない結果を得ていることから、経管投与への適用は可能であると考えている。なお、発売以来、経管投与での指摘は受けていない。</p>
TA4	酸化マグネシウム錠後発医薬品の比較検討	第 25 回医療薬学会年会 遠藤裕司（山形大学医学部附属病院薬剤部）他	2015.11	<ul style="list-style-type: none"> <li>酸化マグネシウム錠としてマグミット錠（A）、マグラックス錠（B）、酸化 Mg 錠「ケンユー」（C）、酸化 Mg 錠「モチダ」（D）、酸化 Mg 錠「マイラン」（E）の 330mg/錠を使用し、摩損度、硬度、崩壊試験、粒度分布について検討を行った。また、臨床上重要となる EN チューブ（8Fr,5Fr）の通過性試験、全自動錠剤分包機を用いた 400 錠を 1 包 2 錠に分包した時の欠け試験を行った。</li> <li>その結果、C は摩損度が低く、硬度が高く、欠けが少なかった。D は崩壊が早かったが、懸濁時の粒子径が大きく、EN チューブ（5Fr）での閉塞を認めた。</li> </ul>	この報告は TA3 の内容と同じ内容の報告と思われる。

TA5	先発と後発ヘパリン類似物質クリーム剤の展延性	第48回日本薬剤師会学術大会 加賀谷隆彦（医療法人財団荻窪病院薬剤科）他	2015.11	<ul style="list-style-type: none"> <li>ヘパリン類似物質クリーム製剤の先発品及び後発品4製剤についてスプレッドメーターを用い、上部平行板の質量は120g、試料容量は0.5ml、室温25℃における展延性を測定した。</li> <li>その結果、各製剤の展延性はVoetの式が成り立った。先発品に比べて粘度が高い後発品があった。また、先発品に比べ、展延性が低い後発品があった。先発品と後発品との間では添加剤にサラシミツロウの添加の有無、またグリセリンと濃グリセリンを用いられている違いが認められた。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>著者に今回、試験を実施した後発医薬品4製剤のそれぞれの会社名、販売名を照会したところ、会社名が判明した。</li> <li>該当の各社に見解を照会したところ、各社よりおおむね以下の趣旨の共通の回答が得られた。「弊社において、スプレッドメーターを用いて測定を行った結果、先発品と同程度であるとの結果を有している。」</li> </ul>
TA6	後発注射薬の配合変化について	第18回日本注射薬臨床情報学会 張間 香（株式会社大塚製薬工場）他	2015.9	<ul style="list-style-type: none"> <li>メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムの先発品と3種の後発品を大塚生食注(500ml)に混合し、24時間後まで経時的に不溶性微粒子数を測定した結果、後発注射薬のなかに10μmより小さい微粒子が非常に多いものがあった。</li> <li>上記注射薬をポタコールR輸液に混合し、24時間後まで外観観察とpH測定を実施した結果、試験途中で析出するものとしなないものがあり、析出する時間にも差が見られた。</li> <li>ファモチジンの先発品と3種の後発品の注射薬をポタコールR輸液などに混合し、外観観察を行った結果、後発品1種は24時間後まで外観変化を認めなかったが、それ以外はすべて24時間後に混濁を示した。</li> <li>これらは、含有する添加剤の種類や量が異なることが原因ではないかと考えている。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>本報告は、先発品と後発品を輸液に混合した結果、性状などに違いが見られたとする報告であり、先発品と後発品の優劣を示した文献ではないと考える。</li> </ul>