

文献調査結果のまとめ（平成30年4月～平成30年9月）

1 問題指摘文献（8文献）

1-1 品質（4文献）

1-1-1 論文（2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	無包装状態および一包装時のアスピリン腸溶錠と各社テルミサルタン錠の接触による配合変化に関する検討	Therapeutic Research vol.39 no.4 2018 浦嶋 庸子他（大阪大谷大学薬学部臨床薬剤学講座）	2018.4	<ul style="list-style-type: none"> 一包装時の製剤の組合せによって、製剤同士の配合変化が起こることが考えられるため、無包装状態および一包装時における、アスピリン腸溶錠と各社のテルミサルタン製剤の接触による配合変化検討を行った。 アスピリン腸溶錠（AS錠）としてバイアスピリン錠 100mg、各社のテルミサルタン錠 40mgとして、先発品のミカルディス錠、後発品は沢井製薬、東和薬品、日医工、Meiji Seika ファルマ、ニプロ ES ファーマ、鶴原製薬、三和化学、第一三共エスファ、陽進堂の製剤と OD錠は沢井製薬、東和薬品を使用した。 各テルミサルタン製剤をウェルプレートに1錠/wellで設置し、その上にAS錠を接触させて設置。開放した無包装状態で恒温恒湿器内（温度30℃、相対湿度75±3%）に1週間保管。 外観変化の観察、溶出試験、含量試験をそれぞれ実施した。 外観変化：錠剤同士の接触面での融合がみられたのは、AS錠と先発品、及びミカルディス錠「DSEP」（第一三共エスファ）であり、陽進堂の普通錠、東和薬品のOD錠は色調変化が認められた。陽進堂、東和薬品の2製剤ではAS錠の外観変化はなかったが、2製剤を単独で無包装で保管した際に同様の色調変化が見られた。 溶出試験：融合が見られたAS錠は、第1液（pH1.2）で溶出が観察されたが、融合が認められなかった製剤では溶出は認められなかった。第2液（pH6.8）では融合のあったAS錠では開封直後のAS錠と比較して急速な溶出が認められた。また、AS錠と東和薬品OD錠を接触したAS 	<ul style="list-style-type: none"> ○ テルミサルタン製剤の先発品・後発品について、アスピリン腸溶錠（バイアスピリン錠 100mg : AS錠）との高湿度下（30℃、75%RH）での配合変化について評価した文献である。 ○ 結果は、フィルムコーティングを施している後発品においては問題なかったが、フィルムコーティングを施していない先発品、後発品のテルミサルタン錠「DSEP」（当該製剤のインタビューフォームには「先発品と原薬、添加物および製造方法・製造場所がそれぞれ同一のオーソライズド・ジェネリックである」と記載されている）と一部の後発品においては、外観変化、溶出率やAS錠の腸溶性に影響が認められた。 ○ 当該企業の見解は以下のとおりである。情報提供等の適切な対応がとられており、問題ないものとする。 <p>【当該企業（第一三共エスファ）の見解】</p> <ul style="list-style-type: none"> AS錠との接触による接触面での融合について <ul style="list-style-type: none"> - 論文において、本研究は30℃、75%の保管条件で評価が実施されており、この評価条件は、日本の高温多湿の環境下では随所で起こり得る保管環境を想定されたものである。 - 本製品の一包化については、添付文書の取り扱い上の注意事項に「分包後、吸湿し、黄変することがあるので、高温・多湿を避けて保存する」と記載し、必要な注意喚起を行っている。 - 本製品は、高温多湿の場所に長期間保管すると軟化し、他剤との接触による変化をきたす可能性があるため、高温多湿条件下での保管は推奨していない。 <p>【当該企業（東和薬品）の見解】</p> <ul style="list-style-type: none"> 色調変化および溶出結果での問題について

			<p>錠では、溶出速度が低下した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 含量試験：全ての AS 錠のアスピリン含量は規格内（95-105%）の範囲内であり、分解物であるサリチル酸含量の増加も見られず、全てのテルミサルタン含量も規格値内であった。 ・ 先発品のミカルディス錠またはテルミサルタン錠「DSEP」と AS 錠の無包装状態あるいは一包化での接触により、融合を示した AS 錠は腸溶錠としての機能が失われていることが予測される。この要因としては、製剤に含まれる複数の添加物による影響が考えられる。先発品は可溶化剤としてメグルミンを含有しており、AS 錠の腸溶性コーティング膜に使用されている酸性添加剤であるマクリル酸ポリマー LD との塩酸基反応によるコーティング膜の損傷が考えられる。 ・ 他の後発品はフィルムコーティングが施されているため、配合変化が生じなかったと推測される。 	<p>色調変化以外で、溶出試験結果においても記述があったため、以下2点について見解を述べる。</p> <p>① 外観変化について</p> <ul style="list-style-type: none"> - 弊社にても AS 錠との接触による配合変化試験を実施し、同様の現象が生じていないかを検討した。その結果、素錠である OD 錠のみ無包装及び一包化条件（25℃、75%RH）で色調の変化（橙色の斑模様）を確認した。フィルムコーティング錠はこのような現象が確認されない事、及び OD 錠単剤での安定性には問題が無い事から、本論文で述べられている様にフィルムコーティングの有無が配合変化に影響を与えていると考えている。 - 2017年6月より本 OD 錠を販売開始しているが、現在まで外観変化に伴うクレームは発生していない。 <p>② 溶出試験について</p> <ul style="list-style-type: none"> - 本論文の、各テルミサルタン製剤の溶出試験の項において、弊社製品のみ溶出の遅延と『日本薬局方に定める「30分の溶出率が85%以上である」という規定に達しなかった』との記載がある。 - 口腔内（OD）崩壊錠である本剤は、日本薬局方に収載された一般錠には該当しない。そのため、管理は規格として設定された「溶出試験第1液で60分の溶出率が85%以上である」（弊社インタビューフォームに記載）に従い実施している。 - 本剤は、標準製剤と試験製剤の溶出挙動がガイドラインの判定基準上で類似範囲外にあることを確認した上で、健康成人を被験者とした試験により標準製剤との生物学的同等性を確認し、承認を受けている。 <p>【当該企業（㈱陽進堂）の見解】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 錠剤印字の色調変化について - 本文献の検証に使用された製剤（Lot.YLF-1：2017年6月ロット）に使用されている印刷用インクは、染料系のインクであり、塩基性物質との反応により黒色→赤褐色に変化することが確認されている。 - 通常の保管状態であれば、印字の色調変化は認められないが、本剤は吸湿性があるため、無包装状態又は一
--	--	--	---	---

					<p>包化状態での吸湿により、本剤の配合成分である塩基性物質（水酸化 Na、メグルミン）とインクとの反応が進み、その結果インクの変色が発生したことが、錠剤印字の色調変化の原因である。なお、錠剤印字の色調変化した状態であっても、含量、純度、溶出性等、製品規格を逸脱するものではない。</p> <ul style="list-style-type: none"> - インクの変色についての調査結果を受け、代替インクの検討を行い、製剤中の塩基性物質の影響を受けないインク選定を早急に行い Lot.YLH-4（2017年8月ロット）より、錠剤印刷に使用するインク及び同印刷機を変更して生産を開始するとともに、卸在庫品の交換対応も行った。以上により現時点では、錠剤印字の色調変化の問題は解消している。
QL2	テオフィリン徐放性シロップ用剤の製剤物性および服用性の一例	応用薬理 94(3/4)53-57,2018 池田 明理他（北海道薬科大学 薬剤学分野）	2018.4	<ul style="list-style-type: none"> ・ テオフィリン徐放性シロップ用剤は、主に小児領域において気管支喘息や喘息性気管支炎の治療に用いられており、臨床使用では薬剤師が秤量する際の取扱いやすさの観点からの流動性、薬効発現までの速度等の観点からの溶出性などの製剤物性が重要になる。先発品 テオドールドライシロップ 20%（田辺三菱製薬）A と、代表的な後発品 テオフィリン徐放ドライシロップ小児用 20%「サワイ」（沢井製薬）B を用いて検討を行った。 ・ 製剤物性：安息角は、A 33.5°、B 37.8° といずれも FK 散（47.4°）よりも小さく、PL 配合顆粒（25.7°）よりも大きかった。溶出挙動は試験 2 時間までは B の溶出率が A よりも高く推移し、4 時間以降はこれが逆転した。 ・ 服用性：アンケート調査による使用感 B は A よりも薬杯に入れやすく、水との混ざり易さ A は混ざり難く、B は混ざり易かった。味の調査では 2 剤とも程良い甘味を有し、苦みもほとんど無かった。 ・ A と B の溶出挙動の相違は、徐放化技術の違いに起因するものと考えられ、溶出の観点においては A と B が製剤学的に同等とは言い切れない結果であった。溶出試験は生物学的同等性を保証するものではないが、A と B の溶出挙動の違いは 2 剤間の生物学的非同等を示唆するものである。したが 	<ul style="list-style-type: none"> ○ テオフィリン徐放性シロップ用剤について、先発品 テオドールドライシロップ 20%（田辺三菱製薬）と、代表的な後発品 テオフィリン徐放ドライシロップ小児用 20%「サワイ」（沢井製薬）の製剤特性の比較を行った文献である。当該文献においては、先発品と後発品の溶出挙動の違いについて述べられている。 ○ 本件については、当該企業である沢井製薬より企業見解を得た。 <p>【当該企業の見解】</p> <ul style="list-style-type: none"> - 当該文献で使用している試験液(pH6.8 のリン酸緩衝液)は承認書に製剤規格として規定されている試験液であり、その規格は、1 時間、3 時間及び 12 時間の溶出率がそれぞれ 15～45%、40～70%及び 70%以上である。 - 弊社がこれまで出荷した製品は、全ロット上記規格に適合しており品質上問題はない。 - また、弊社品のうち溶出率の高いロット及び溶出率の低いロットについて、溶出挙動のプロファイルを取得し、承認時に取得した溶出試験結果（自社製剤、先発製剤）と比較したが、今回取得した溶出率の高いロット、低いロットともに承認時に取得した溶出試験結果と±15%の範囲に適合しており、生物学的同等性ガイドラインの判定上類似の判定であった。 - 以上のことから、弊社製品につきましては、承認取得時より変わらない溶出挙動であり、品質上問題ないも

				って、処方方を A から B に、あるいは B から A に変更する場合には、薬効発現の速度や程度に変化が生じる可能性があり、十分な注意が必要と考える。	のと考える。
--	--	--	--	--	--------

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	溶出挙動に基づいた後発品シロスタゾール口腔崩壊錠の品質評価	日本薬学会第 138 年会 齊藤 佑治他（名城大薬）	2018.3	<ul style="list-style-type: none"> ・ 吸収過程において製剤からの溶出が律速となる BCS 分類クラス II に属するシロスタゾールに着目し、口腔内崩壊錠 50 mg の後発品について溶出試験を実施し、その品質評価を試みた。 ・ 先発品 プレタール OD 錠 50 mg と、その後発品 3 銘柄について、パドル法にて溶出試験を実施。後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに従い、試験液は難溶性薬物を含む溶出試験条件である水およびポリソルベート 80 を添加した溶出試験第 1 液 (pH1.2)、第 2 液 (pH6.8)、pH4.0 緩衝液とした。 ・ pH1.2 では、ガイドラインで規定される 15 分、120 分での平均溶出率が、先発品は 24.95%、49.84% に対し、後発品 1 銘柄は 13.95%、38.89% であり、2 時点における平均溶出率に 9% 以上の差が生じたため、判定基準に適合しなかった。その他の溶出試験結果では、いずれの後発品でも、規定される 2 時点での平均溶出率の差が、水および pH1.2 液で ±9% 未満、pH6.8、pH4.0 で ±12% 未満と判定基準に適合した。 	<ul style="list-style-type: none"> ○ シロスタゾール OD 錠の先発品及び後発品について、その溶出挙動を比較した報告である。 ○ 当該文献において、後発品 1 銘柄において、生物学的同等性試験ガイドラインの判定基準に適合しない旨の評価があったが、この結果は本検討会の溶出挙動の比較においては許容されている範囲であり、ロット間や試験室におけるバラツキを考慮した場合、問題ないものとする。 ○ 当該論文の後発品 3 銘柄の企業が判明したため企業見解を得た。 <p>【A 社企業の見解】</p> <ul style="list-style-type: none"> - 弊社インタビューフォームに記載の通り、当該 OD 錠（以下「本剤」と称す）は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い溶出試験を実施した。具体的には、先発製剤との溶出挙動比較は類似性を確認し、同等性は生物学的同等性試験にて検証した。 - 上記試験の結果、本剤は上記ガイドラインに定められた各試験条件において判定基準に適合した。しかし、標準製剤と試験製剤の溶出挙動がガイドラインの判定基準上で類似性を判定する条件を満たしていないことを確認した上で、健康成人を被験者とした試験により標準製剤との生物学的同等性を確認し、承認を受けている。 - 以上の事から、本剤は溶出挙動の類似性を確認した上で、臨床上に同等性が担保されており、品質上の懸念は無いものと考えている。

					<p>【B社企業の見解】</p> <ul style="list-style-type: none"> - 本製剤 (OD錠 50mg) は、生物学的同等性試験で先発製剤 100mg 錠と同等性が立証できた弊社のシロスタゾール OD錠 100mg を標準製剤とし、溶出挙動の同等性を「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験のガイドライン」に従って評価を行い、承認を取得している。 - 本製剤の処方変更水準は A 水準 (全ての成分の組成比が同一である変更) であることから、上記ガイドラインに従い、難溶性薬物を含む製剤の試験条件において、標準製剤シロスタゾール OD錠 100mg の溶出挙動と同等性を証明することになる。 - 溶出挙動の同等性を判定するため、規定された試験時間内に少なくとも 1 つの溶出試験条件にて、標準製剤の平均溶出率が 85% に達する必要があるが、標準製剤の溶出率はポリソルベート 80 を 1.0% (W/V) 添加においても溶出率は 85% 以上にならなかった。そのため、ガイドラインで使用が認められているラウリル硫酸ナトリウムを使用し、0.3% ラウリル硫酸ナトリウムを添加した水にて 85% 以上の溶出率が得られることが判明し、本製剤と標準製剤の溶出挙動が同等であったことから承認が得られている。 - そのため、本製剤と先発製剤 50mg との溶出挙動の試験は実施していないが、本製剤の標準製剤であるシロスタゾール OD錠 100mg は先発製剤 100mg との溶出挙動を 4 液相 (pH1.2、pH4.0、pH6.8、水) にて確認し、1% ポリソルベート 80 添加と非添加とも先発製剤 100mg との溶出率の差は ±9% 以内で類似性の判定であった。そのため、本製剤は先発製剤 100mg の溶出挙動と同等であると判断している。 - 本文献における pH1.2 (1% ポリソルベート 80 添加) における先発製剤 50mg と溶出率に差が生じた原因としては、本製剤と同等性を確認した標準製剤は先発製剤 100mg との溶出率の比較で同等となっており、先発製剤の 50mg との比較ではないことが考えられる。 - 本文献の著者から提供頂いた情報に基づき、本文献での試験に供した同一ロットの本製剤の溶出性 (12 ベッセル) を確認した結果 (試験液: 0.3% ラウリル硫酸ナトリウム添加の水)、申請データとの同等性が確認さ
--	--	--	--	--	--

					<p>れている。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 以上により、品質上問題はないと判断している。 <p>【C社企業の見解】</p> <ul style="list-style-type: none"> - 本学会報告にて測定された当社品の当該ロット（ロット番号：16703）について再試験を実施したところ、文献値と異なる値が確認された（15分 23.2%、120分 51.5%）。 - 上記のロット（ロット番号：16703）及び別の3ロット（ロット番号：15101、16201、118904）で試験を実施した結果、どのロットも申請時の当社品と類似（±9%）の範囲内にあり、ガイドラインに規定されている溶出規格に適合した。 - また、上記の当社品4ロット（ロット番号：15101、16201、16703、118904）は申請時に比較した先発品（ロット番号：0C81PDB）と類似（±9%）の範囲内であった。 - 従って、当社品の品質は問題ないとする。
QA2	ドセタキセル静注用製剤の先発医薬品および後発医薬品のラットにおける体内動態の比較：Comparison of docetaxel pharmacokinetics between branded-name and generic drugs in rats	日本薬剤学会第33年会 石原 雅世他（金沢大学附属病院薬剤部）	2018.5	<ul style="list-style-type: none"> ・ドセタキセル（DTX）は難溶性の薬物であるため、製剤には溶解剤の polysorbate80（PS80）やエタノールなどが用いられている。DTX 製剤には複数の後発品が存在するが、含有する溶解剤の種類や量が先発品と異なるものがある。 ・注射剤の後発品承認時には生物学的同等性試験が行われないため、有効性や安全性についての同等性が必ずしも十分に検証されているわけではないと考えられる。 ・本研究では、DTX 製剤の先発品と後発品のラットにおける体内動態の比較を行った。 ・8週齢雄性 Wistar ラットの頸静脈に DTX 製剤の先発品と後発品（2種）をそれぞれ 10 mg/kg 投与し、投与後 6 時間まで経時採血を行い、最終採血後、肝臓及び腎臓を採取し、血漿および組織中の DTX の濃度を HPLC にて測定した。 ・PS80 含量の最も少ない製剤群において、投与後 5,10,15 分の血漿中 DTX 濃度が他の 2 群に比べて優位に低下した。また、AUC_{0-∞}が有意に低下し、クリアランスおよび分布面積は有意に上昇した。一方、肝臓および腎臓への DTX の移行性は 	<ul style="list-style-type: none"> ○ ドセタキセル製剤の先発品・後発品をラットに投与し、その血漿中及び組織中のドセタキセル濃度を評価した報告である。 ○ 本文献では、ポリソルベート 80 濃度の低い後発品において、血漿中のドセタキセル濃度が低いとのことであった。 ○ 当該企業の見解は以下のとおりであり、今後の検討に注目したいと考える。 <p>【当該企業の見解】</p> <ul style="list-style-type: none"> - 本ジェネリック薬の処方海外で開発され、現在、欧州、米国を始め多くの国で使用されているが、開発時においては、先発品との生物学的同等性について、以下の詳細な検討がなされている。 - 先発品は可溶剤としてポリソルベート 80 のみを使用しているが、本剤はポリソルベート 80 に加えマクロゴール 300 を使用している。マクロゴール 300 はポリソルベート 80 が形成するミセルに取り込まれないため、ミセル形成を妨げない。またマクロゴール 300 自身ではミセルを形成せず、可溶剤としての役割の後、血中から速やかに消失するため、投与後の非結合型薬

			<p>3群間で有意差がなかった。</p> <ul style="list-style-type: none"> 溶解剤がDTXの体内動態に影響を与えている可能性があるが、詳細については今後の検討が必要である。 	<p>物の挙動に影響を与えないと考える。</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤のポリソルベート80の処方量は先発品に比べ少ないものの、臨界ミセル濃度よりも十分に高い濃度である。なお、ミセルは血中に投与したと同時にカルボキシエステラーゼにより代謝され壊れていくことから、ポリソルベート80により形成された輸液内のミセルは、非結合型ドセタキセルの血中濃度に影響しないと考える。 現時点では、当該文献については、弊社として注目すべき文献ではあるものの、著者は「詳細については今後の検討が必要である」と述べており、追加の検討に注目したいと考えている。
--	--	--	---	--

1-2 臨床 (4文献)

1-2-1 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
CL1	Comparison of adverse events following injection of original or generic docetaxel the treatment of breast cancer	Cancer Chemother Pharmacol (2017) 80:841-849 Nao Tagawa et.al (Division of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, Department of Drug Information, School of Pharmacy, Showa University)	2017.7	<ul style="list-style-type: none"> 承認されている後発品の注射剤は生物学的同等性試験が実施されていない。有効成分は先発品と同量ではあるが、製剤に使用されている添加剤はそれぞれの後発品で異なる。 ドセタキセルは高親油性の製剤であるため、溶解目的としてポリソルベート80 (PS80)、ポリエチレングルコール (PEG) あるいはエチルアルコールが使用されている。 5種類のドセタキセル (先発品と4種の後発品) の安全性に関する後ろ向き研究を報告する。 重要な製品関連の有害事象は非血液学的有害事象で観察された。注射部位反応 (P=0.0012)、手足症状 (grade3以下) (P=0.0003)、口腔粘膜炎 (grade3以下) (P=0.0080)。これらの有害事象と添加剤投与に関する多変量ロジスティック回帰解析では、PS80とエチルアルコールが何らかの関係を示していることが示唆された。これらの製剤に含まれる添加剤関連の薬物動態あるいは生理化学的反応の相違によるものと思われるので、今後は承認前、承認後の注射用後発品については、異 	<p>関連会社又は日本ジェネリック製薬協会の評価と対応</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 本論文は、第20回ジェネリック医薬品品質情報検討会議で検討した同施設による学会報告 (CA1) が論文文化されたものであり、現状の文献検索以外の情報提供により検討したものである。 <p><u>第20回品質情報検討会 (2018.3.14開催)</u> CA1 ドセタキセル点滴静注の後発医薬品における安全性評価 - 製剤の違いによる有害事象発現への影響 - 日本薬学会第137年会 田川 菜緒 (昭和大学)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ PS80の含量が最も低いサンド社の製品について、特に非血液学的有害事象の報告が多く、その原因としてはPS80の含量に起因していると仮定している。本件についてサンド社の企業見解を得た。 <p>【当該企業の見解】</p> <ul style="list-style-type: none"> - 「注射部位反応」、「手足症状」、「口腔粘膜炎」は、それぞれ「血管炎」、「手足症候群」、「口内炎」として、添付文書にて注意喚起がなされている。

			<p>なる濃度の添加剤の試験の必要性を提案する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ドセタキセル後発品のうち、ドセタキセル「サンド」は多くの用量の PEG とアルコールが含まれているが、PS80 は他の製剤と比較して低いレベルであった。 ・血液学的有害事象では、先発品の Phase II 試験結果で観察された貧血、血小板減少症の発生率は本研究で確認された後発品と類似していたが、白血球減少症および好中球減少症の発生率は低かった。 ・PS80 が低含量のドセタキセル「サンド」は注射部位反応が最も高い発生率であった。PS80 が最小用量であることから、希釈後に粒子状物質の沈殿あるいは変色が観察されたことが報告されているが、これが組織の炎症を起こすと仮定した。 ・また、手足症状は抗がん剤の投与量に依存することが知られており、薬剤のピーク濃度と総累積投与量の関連性が報告されている。本研究では grade3 の手足症状は PS80 含量の低い製剤で確認されている。 ・他方、PS80 は肝臓でのアップテイクに関与する有機アニオン輸送ポリペプチドを阻害することが報告されているが、この現象は高濃度の PS80 (2～8.3%) を有する製剤での観察であり、現在使用されている低い濃度 (0.75～2%) では有意に阻害されることは考えられなかった。 ・抗がん剤は、投与直後に唾液中に分泌され、口腔粘膜の DNA 損傷を引き起こすが、PS80 低含量製剤に発現率が高い点は、PS80 濃度が低いため、経口唾液中のドセタキセル濃度上昇を引き起こしている可能性がある。 ・本研究は含有される添加剤の分量や種類に依存して、ドセタキセル製剤の有害事象プロファイルに有意差を示した。特に、PS80 の分量は、血液学的有害事象との負の関係を示している。 ・ドセタキセル製剤間の薬動学的プロファイルの違いを検証するための研究をさらに実施すべきである。 	<ul style="list-style-type: none"> - 本文献の著者が、本検討が 60 例を対象としたレトロスペクティブな調査であり、今後、添加物の影響も含め、更なる検討が必要と述べていることから、追加の調査を待つとともに、弊社としてもこれら有害事象の情報について、注意してモニタリングしていく所存である。
--	--	--	---	---

1-2-2 学会報告 (3 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	塩酸リトドリン注射剤の先発医薬品と後発医薬品の副作用に関する比較検討	日本産科婦人科学会第 70 回学術講演会 早坂 美沙他 (旭川医大)	2018.5	<ul style="list-style-type: none"> リトドリン塩酸塩後発品における有害事象、副作用に関する報告では、先発品と比較して有意に高い可能性が示唆されている。 2013 年 8 月から 2017 年 6 月に当院でリトドリン塩酸塩注射剤を使用した 212 症例を対象として後方視的検討を行った。当院では 2015 年 8 月より先発品であるウテメリンから、後発品リトドリン塩酸塩点滴静注液 50 mg 「日医工」に変更し、双方の製剤を使用した症例は含まれていない。 対象症例 212 症例であり先発品使用 118 症例、後発品使用 94 症例。副作用として両群で皮疹、肝機能障害、横紋筋融解症、好中球減少症などをみとめ、全ての副作用出現頻度を両群間で比較するとオッズ比 3.04 (1.25-7.39) と後発品で有意に高い結果となった。 最新の報告では両群間での副作用発現頻度に有意差は無いとされているが、本研究では 2013 年の藤田らによる報告と同様、後発品での副作用発現頻度の上昇をみとめた。 	<p>○ 今回報告された後発品の製販業者である日医工からの企業見解を確認した。</p> <p>○ なお、2013 年の藤田らの報告とは第 12 回ジェネリック医薬品品質情報検討会 (2014 年 3 月 5 日開催) で検討した論文 (CL3) であり、不純物の少ない原薬への変更を行うとともに、第 11 回品質情報検討会 (2013 年 10 月 17 日開催) においても品質に関する国衛研の再試験結果報告により改善が報告されている状況である。</p> <p><u>第 12 回 品質情報検討会 (2014.3.5 開催)</u> CL3 リンドルフ静注時は副作用発生の頻度が高率である：塩酸リトドリンの先発医薬品と後発医薬品における副作用の比較検討 日本周産期新生児医学会雑誌 49(1)288-294 藤田 裕 (武蔵野赤十字病院産婦人科)</p> <p><u>第 11 回 品質情報検討会 (2013 年 10 月 17 日開催)</u> 資料 11-2-1 リトドリン塩酸塩注射液の再試験結果報告</p> <p>【当該企業の見解】</p> <ul style="list-style-type: none"> - 当該文献は、レトロスペクティブな調査であり、副作用の発生率の比較では、慎重な検討が必要であると考え。当社としても有害事象の情報について、今後注意していく所存である。 - 当社はこれまでに当該製品を以下の通り改善を実施しています。 - 平成 23 年 (2011 年) 3 月より不純物が少ない原薬への切り替え及び加熱滅菌による増加する不純物質を抑制するため非加熱滅菌へ変更し、原薬以外のピーク面積の割合は以下のように減少した。 トレオ体：0.35% ⇒ 0.01% トレオ体以外の合計値：0.81% ⇒ 0.14% - 更にアレルギー反応をより少なくするために抗酸化剤のピロ-亜硫酸ナトリウムを添加しない製剤を平成 28

				<p>年（2016年）7月より出荷している。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 直近3ロットの純度試験結果は以下のように良好な結果の製品を市場に出荷している。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>ロット番号</th> <th>トレオ体 (規格:0.4%以下)</th> <th>トレオ体以外の 合計値 (規格:2%以下)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>JU2405</td> <td>0.0%</td> <td>N.D (0.05%)</td> </tr> <tr> <td>JU2505</td> <td>0.0%</td> <td>N.D (0.05%)</td> </tr> <tr> <td>JU2605</td> <td>0.0%</td> <td>N.D (0.05%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>N.D：未検出</p> <ul style="list-style-type: none"> - 今後も同様の事例の発現については留意致します。 	ロット番号	トレオ体 (規格:0.4%以下)	トレオ体以外の 合計値 (規格:2%以下)	JU2405	0.0%	N.D (0.05%)	JU2505	0.0%	N.D (0.05%)	JU2605	0.0%	N.D (0.05%)
ロット番号	トレオ体 (規格:0.4%以下)	トレオ体以外の 合計値 (規格:2%以下)														
JU2405	0.0%	N.D (0.05%)														
JU2505	0.0%	N.D (0.05%)														
JU2605	0.0%	N.D (0.05%)														
CA2	<p>タゾバクタム/ピペラシリンによる急性腎障害について、先発品と後発品における発生頻度の検討</p>	<p>第61回 日本腎臓学会学術総会 源馬 拓他（平塚共済病院）</p>	2018.6	<ul style="list-style-type: none"> ・ タゾバクタム/ピペラシリン (TAZ/PIPC) はβラクタマーゼ阻害剤と広域ペニシリンの合剤であり、重症肺炎・緑膿菌感染に対し、ガイドラインでは第一選択薬の一つである。当院ではTAZ/PIPCの後発品を採用しており、2017年2月から他の後発品へと切り替えた。 ・ 2017年2月から11月における当院でのTAZ/PIPC投与症例は667例であり、うち23例は維持血液透析施行患者、1例は腹膜透析患者であった。透析患者を除く643例において、11.2%の72例で投与中の急性腎障害が認められた。そのうち薬剤性腎障害と判断したものは15例（全症例の2.3%）であり、KDIGO2012によるAKI病期分類ではstage I：7例、stage II：3例、stage III：5例であった。うち1例が腎代替療法を要した。15例中3例で薬疹を認めた。 ・ 当院使用のTAZ/PIPCの後発品は先発品で報告されている急性腎障害の頻度より高頻度に急性腎障害を認め、後発品では先発品より高頻度に薬剤性腎障害を発症する可能性が示唆された。 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 今回報告対象となったTAZ/PIPC後発品は不明であるため、当該医療機関の納入実績より当該企業を確認した。 ○ 先発品に比べ当該後発品で高頻度に急性腎障害が発現するとしているが、先発品の具体的な数値は記載されていない。当該企業による副作用症例情報の収集処理等を含めた企業見解を得ている。当該企業としてMRによる当該医療機関からの副作用情報の収集などは行われている。 <p>【当該企業の見解】</p> <ul style="list-style-type: none"> - 本文献は過去に入手しているが、先発品での急性腎障害発症数の記載がないことから、後発品での発生傾向については慎重に判断すべきと考えている。 - 本文献では、薬剤性の腎障害は合計15例で、この内訳はKDIGOのAKI病期分類でstage1が7例、stage2が3例、stage3が5例とされている。これを有害事象の評価に世界的に用いられている共用基準範囲対応CTCAE Grade定義表で、クレアチニン増加のgradeに割り当てると、stage1とstage2の合計10例が非重篤症例、stage3の5例が重篤症例に該当すると考えられる。 - 弊社が直接受領した本剤の腎障害に関する情報について確認したところ、当該医療機関から2017年に受領した「間質性腎炎」の2例、2018年末にPMDA調査症例 											

					<p>で受領した「腎障害」の1例（第1報ではないため医療機関名は不明）の合計3例があり、文献中でAKI病期分類のstage3とされた薬剤性腎障害の5例中2例を当該医療機関から弊社に報告頂いたものと考えている。これら2例については、弊社MRが施設訪問にて追加調査を実施し、PMDAに副作用報告を行っている。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 添付文書では、急性腎不全及び間質性腎炎が頻度不明の重大な副作用として注意喚起されていることから、既知の有害事象かつ非重篤症例であった10例については医療機関から報告が頂けなかったのではないかと考えている。 - なお、本文献の調査期間に使用されたと考える製品のロットについて、出荷時の品質試験の結果並びに、出荷後のフォローアップ安定性試験の結果についても、承認規格に適合している。 - 弊社としても、この文献を受けて、今後も当該事象について情報収集に努めることとしている。
CA3	リトドリン塩酸塩注射剤の先発医薬品と後発医薬品における有害事象と周産期予後に関する比較検討	第54回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会 早坂 美紗他（旭川医科大学産婦人科）	2018.7	<ul style="list-style-type: none"> ・ リトドリン塩酸塩注射剤（以下、リトドリン）の後発品と先発品における有害事象の発現頻度と周産期予後について後方視的検討を行った。 ・ 2013年8月から2017年7月に当院でリトドリンを使用した症例を対象とし、薬剤継続困難となった有害事象と周産期予後について診療録から後方視的に検討した。当院では2015年8月よりリトドリンの後発品に変更し、先発品と後発品の製剤を使用した症例は本研究には含まれていない。 ・ 有害事象は肺水腫・心不全、皮疹、肝機能障害、横紋筋融解症、電解質異常とし、複合有害事象についても比較検討した。周産期予後は分娩週数、出生体重、早産児数、低出生体重児数、児アプガースコア、臍帯動脈血pHについて比較検討した。 ・ 対象263症例のうち40症例を除外し、先発品群118症例、後発品群94症例であった。複合有害事象は先発品群8症例（6.8%）、後発品群17症例（18.1%）と後発品群で有意に高かった（P=0.01）。このうち肝機能障害は先発品群0症例、後発品群 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 報告では後発品群で有意に高率な複合有害事象を認め、特に肝機能障害の出現率が高いとされているが、周産期予後では有意差が無いこと、医療経済面を考慮しても後発品の使用は許諾されると結論されている。 ○ CA1の学会報告と同一の報告者による学会報告であり、副作用報告症例数212例とCA1の報告と同一となっていることから、CA1と同様に当該製品の製造販売業者である日医工より企業見解を得た。 <p>【当該企業の見解】</p> <ul style="list-style-type: none"> - 当該文献は、複合有害事象を対象として当該製品の複合有害事象の発生率が先発品と比較して有意に高いと判断しているが、これについては日本産科婦人科学会第70回学術講演会当での本文献報告者の発表と同様にレトロスペクティブな調査であり、副作用の発生率の比較では慎重な検討が必要であると考えている。当社としても加熱滅菌及び添加剤の影響を取り除くため、これまでに当該製品については以下の通り改善を実施している。 - 平成23年（2011年）3月より不純物が少ない原薬への切り替え及び加熱滅菌により増加する不純物質を抑制

				<p>7症例（7.4%）と有意に高率であった（$P<0.01$）。周産期予後に有意差はなかった。</p> <ul style="list-style-type: none"> 本研究では後発品群で有意に高率な複合有害事象をみとめ、特に肝機能障害の出現率が高かった。しかし周産期予後では両群間に差はみとめられず、医療経済を考慮しても後発品の使用は許諾され则认为。 	<p>するため非加熱滅菌へ変更し、原薬以外のピーク面積の割合は以下のように減少した。</p> <p>トレオ体：0.35% ⇒ 0.01% トレオ体以外の合計値：0.81% ⇒ 0.14%</p> <ul style="list-style-type: none"> - 更にアレルギー反応をより少なくするために抗酸化剤のピロ-亜硫酸ナトリウムを添加しない製剤を平成 28 年（2016 年）7 月より出荷している。 - 直近 3 ロットの純度試験結果は以下のように良好な結果の製品を市場に出荷している。 <table border="1" data-bbox="1435 504 2063 687"> <thead> <tr> <th>ロット番号</th> <th>トレオ体 (規格:0.4%以下)</th> <th>トレオ体以外の 合計値 (規格:2%以下)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>JU2405</td> <td>0.0%</td> <td>N.D (0.05%)</td> </tr> <tr> <td>JU2505</td> <td>0.0%</td> <td>N.D (0.05%)</td> </tr> <tr> <td>JU2605</td> <td>0.0%</td> <td>N.D (0.05%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>N.D：未検出</p> <ul style="list-style-type: none"> - 今後は有害事象の情報について、同様の事例の発現には留意致します。 	ロット番号	トレオ体 (規格:0.4%以下)	トレオ体以外の 合計値 (規格:2%以下)	JU2405	0.0%	N.D (0.05%)	JU2505	0.0%	N.D (0.05%)	JU2605	0.0%	N.D (0.05%)
ロット番号	トレオ体 (規格:0.4%以下)	トレオ体以外の 合計値 (規格:2%以下)															
JU2405	0.0%	N.D (0.05%)															
JU2505	0.0%	N.D (0.05%)															
JU2605	0.0%	N.D (0.05%)															

2 問題なし又は同等を認める文献等 (26 文献)

2-1 品質 (4 文献)

2-1-1 論文 (4 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
QLG1	ランソプラゾール 口腔内崩壊錠の後 発品に対する簡易 懸濁法の適用可否	応用薬理 94(3/4)33-35,2018 松井 萌他 (北海 道薬科大学 薬剤 学分野)	2018.4	<ul style="list-style-type: none"> ・ 簡易懸濁法は、錠剤粉砕や脱カプセルをせずに、錠剤・カプセル剤などをそのまま 55℃の湯に崩壊懸濁させ、10 分程度放置して経鼻胃管から経管投与する方法である。 ・ ランソプラゾール OD 錠の先発品であるタケプロン OD 錠の簡易懸濁法では 55℃の湯中では腸溶性顆粒が凝集し二次的な塊を形成するため、本研究では後発品に対して簡易懸濁法が適用できるか否かを検討した。 ・ 後発品はランソプラゾール OD 錠 15 mg 「トローワ」を、比較には先発品のタケプロン OD 錠 15mg (武田薬品) を用いた。 ・ 後発品は 55℃の湯中で速やかに崩壊し、先発品は崩壊したが、腸溶性顆粒が凝集し、既報の通りタラコ状の塊を形成した。 ・ 先発品に使用されている添加剤であるマクロゴール 6000 が 55℃の湯で溶解したのち再凝集する性質に起因しているが、本研究で用いた後発品にもマクロゴール 6000 が配合されているため、本添加剤のみに起因するとは言いきれず、配合量や他の添加剤の関与が強く示唆される。 ・ 後発品は 55℃の湯中で速やかに崩壊し、放出した腸溶性顆粒は 8fr.の投与チューブを通過した。また放出した腸溶性顆粒は胃模倣環境下において十分な耐酸能を保持しており、簡易懸濁法の適用が可能である。 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 簡易懸濁法は承認外の用法・用量になる。 ○ 本報告では、先発品よりも後発品の方が簡易懸濁法には適している製剤であることが報告されている。

<p>QLG2</p>	<p>Effect of pH and additives on the Compatibility between Vancomycin and Furosemide Injections</p>	<p>YAKUGAKU AZSSHI 138,853-860,2018 Chie Munakata et.al (Department of Pharmaceutical Information, Graduate School of Biomedical Science, Nagasaki University)</p>	<p>2018.6</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 注射用のバンコマイシンは pH2.5～4.5 の範囲にある酸性の製剤である。臨床ではバンコマイシン注はラシックス注（フロセミド）と併用されることが多いが、ラシックス注は pH8.6～9.6 のアルカリ性の製剤であるため、併用に際しては配合に注意する必要がある。 ・ 本研究では、先発品と 2 種の後発品のバンコマイシン注とラシックス注の配合性に対する pH の影響について検討を行った。 ・ 2 種のバンコマイシン後発品は、添加剤を含まない「トローワ」と添加剤として D-マンニトールとマクロゴールを含む「MEEK」を用いた。 ・ 各バンコマイシン注は注射用水に溶解したもの（pH3.2-3.7）と pH2.5 に調整したものを準備し、それぞれをラシックス注と混合後に外観観察し、24 時間後に pH、HPLC によるバンコマイシン含有率測定、結晶析出の場合は質量分析と ¹H-NMR 測定を実施した。 ・ pH 未調整のバンコマイシンでは配合上の問題は認めなかったが、pH 調整を行った場合には白色結晶が生じ、バンコマイシン注の酸性条件が配合により影響を及ぼすことが示唆された。 ・ ただし、全てのケースではバンコマイシン含有率は 24 時間変化を生じなかった。また析出した結晶は分析の結果フロセミドを成分とすることを確認した。 	<p>○ 本論文は、特に後発品のバンコマイシン注による品質問題を指摘している文献ではないと判断出来る。</p>
<p>QLG3</p>	<p>ランソプラゾール口腔内崩壊錠の後発品の粉碎可否に関する検討</p>	<p>応用薬理 94(5/6)67-70,2018 中村 勝貴他（北海道薬科大学 薬剤学分野）</p>	<p>2018.7</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ ランソプラゾール OD 錠は、口腔内で速やかに崩壊することから、水無しで服用できるため、高齢者など嚥下機能が低下した患者に利便性が高い。 ・ そのため粉碎調剤は想定されていないが、小児に Helicobacter Pylori 除菌治療を行うにあたっては、低用量処方されることがあるため、本剤を粉碎調剤することはある。 ・ 本剤を粉碎すると腸溶性顆粒の破壊とそれに伴う失効が危惧されるが、先発品は緩やかな粉碎条件であれば腸溶性顆粒の耐酸安定性が保持されているが、後発品での検討がなされていないため検討を行った。 	<p>○ 本論文は、OD 錠の粉碎調剤に関する研究報告であるが、先発品、後発品とも緩やかな条件であれば粉碎調剤は可能であるとされており、特に後発品の品質問題を指摘した論文ではない。</p>

				<ul style="list-style-type: none"> 本研究では代表的な後発品としてランソプラゾール OD 錠 15 mg 「トーワ」を選択し、様々な条件で粉砕した際の腸溶性顆粒の耐酸安定性を評価した。 後発品は、潰し粉砕と 5 秒間の機械粉砕（緩やかな条件での粉砕）であれば、腸溶性顆粒は破壊されず、耐酸安定性が少なくとも 1 週間保持されることが明らかになった。一方先発品も後発品と同様であったが、低速 30 秒の機械粉砕にも耐えうることが示されたが、これは添加剤や製造方法の相違に起因することと考える。 後発品も含めて、緩やかな粉砕条件を適用する限りは、粉砕調剤は可能であると考ええる。 	
QLG4	Comparison of Chemical Behavior of Original and Generic Docetaxel Formulations as Non-alcoholic Preparations: Discussion about Diluent Solvents for Docetaxel	YAKUGAKU ZASSHI 138, 973-984,2018 Chiaki Ogawa et.al (Department of Pharmacy, National Hospital Organization Tokyo Medical Center)	2018.7	<ul style="list-style-type: none"> ドセタキセルの先発品（タキソテル点滴静注用 20 mg 0.5mL）について、アルコールに感受性の高い患者に使用するため添付溶解液を用いず非アルコール性溶液として調製した際の安定性を、アルコールを使用していない後発品（ドセタキセル点滴静注 80 mg/4mL 「ヤクルト」）と比較した。 先発品、後発品とも生理食塩液及び 5%ブドウ糖液を用いて 2.0 mg/mL 溶液として安定性を評価した。 生理食塩液を用いて調製した場合、先発品のドセタキセル濃度は経時的に減少したが、後発品のドセタキセル濃度には減少は見られなかった。 5%ブドウ糖液を用いて調製した場合、先発品、後発品ともにドセタキセルの経時的な濃度減少は認められなかった。 本研究の結果より、ドセタキセルの先発品および後発品は 5%ブドウ糖液により調製した非アルコール製剤は、挙動は同等であると判断出来る。 	<ul style="list-style-type: none"> ドセタキセルは高脂溶性の製剤であるため、添付溶解液にはエタノールが含まれている。臨床上アルコール過敏症の患者に使用する場合は非アルコール製剤が求められるが、その場合には生理食塩液もしくは 5%ブドウ糖液が使用される。 本研究はドセタキセルの先発品について、添付溶解液を用いず非アルコール性溶液として調製した際の安定性を評価したものであり、後発品の品質問題を指摘する論文ではないと判断した。

2-2 臨床 (22 文献)

2-2-1 論文 (18 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
CLG1	フェンタニル 3 日用テープ 2.1 mg 「トーワ」のウサギにおける皮膚刺激性試験ならびに健康成人男性における生物学的同等性試験	医学と薬学 75(4) 341-352, 2018 古家 英寿他 (医療法人 平心会 大阪治験病院)	2018.4	<ul style="list-style-type: none"> フェンタニル 3 日用テープ 2.1 mg 「トーワ」をデュロテップ MT パッチ 2.1 mg の後発品として開発したことから、ウサギの皮膚刺激性を確認するとともに、健康成人男性を対象に生物学的同等性について検証を行った。 ウサギを用いた Draize 法に準じた方法で、先発品と比較評価を行った。ウサギの背部剃毛皮膚の 2 か所に注射針擦過傷群を非擦過傷群に閉塞貼付し 24 時間後の剥離部位の目視判定を行った。 健康成人 24 例を無作為に 2 群に割り振り、クロスオーバー法を用いてナルトレキサン併用下で試験製剤、標準製剤をそれぞれ貼付した。 両製剤については皮膚刺激性に差はなく、また生物学的に同等であるため、治療学的な同等性を保証できると考えた。 	○ 製剤開発時の定型的な生物学的同等性試験の結果報告である。
CLG2	炭酸ランタン顆粒分包 500 mg 「トーワ」の日本人健康成人男性における生物学的同等性試験	医学と薬学 75(4) 353-366, 2018 松木 俊二他 (医療法人相生会 福岡みらい病院)	2018.4	<ul style="list-style-type: none"> 炭酸ランタン顆粒分包 500 mg 「トーワ」をホスレノール顆粒分包 500 mg の後発品として開発したことから、製剤間の生物学的同等性について検証を行った。 日本人健康成人男性 48 例を対象に 2 剤 2 期クロスオーバー法を用いた試験を実施した。各期とも投与開始 3 日前から投与 3 日目まで高リン食 (リン負荷量約 1300 mg/日) を 1 日 3 回摂取させ、投与開始 3 日目までは 1 日 3 回食直後に、4 日目は朝食直後のみ経口投与した。投与 2 日目から投与 3 日目まで 24 時間毎に蓄尿し、各日の尿中リン排泄量を算出し、投与前後の平均 24 時間尿中リン排泄量の差 (Δ排泄量) を生物学的同等性評価パラメータとした。4 日目の最終投与 30 分前から投与 48 時間後まで血漿中ランタン濃度測定を実施し、AUC48 および Cmax から全身暴露量評 	○ 製剤開発時の定型的な生物学的同等性試験の結果報告である。

				<p>価パラメータとした。</p> <ul style="list-style-type: none"> △排泄量は同等性許容域内であり、薬理効果の時間的推移に差はなかった。両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た。 	
CLG3	ラモトリギン錠 100 mg 「アメル」の生物学的同等性試験	医学と薬学 75(4) 367-384, 2018 中村 紘一 (一般社団法人 ICR 附属クリニカルリサーチ東京病院)	2018.4	<ul style="list-style-type: none"> ラモトリギン錠 100 mg 「アメル」について、ラミクタール錠 100 mg との生物学的同等性を検証した。 日本人健康成人男性 24 例を、2 剤 2 期のクロスオーバー法による生物学的同等性試験を水あり投与条件および咀嚼投与 (水あり) 条件で実施し、投与前から投与後 96 時間までの血漿中ラモトリギン未変化体濃度を測定した。 水あり投与、咀嚼投与のいずれにおいても生物学的同等性のパラメータはガイドラインの基準を満たしており、安全性上特に問題となる異常は認められなかった。 ラモトリギン錠 100 mg 「アメル」とラミクタール錠 100 mg は生物学的に同等であると判断した。 	○ 製剤開発時の定型的な生物学的同等性試験の結果報告である。
CLG4	イルアミクス配合錠 LD 「サワイ」およびイルアミクス配合錠 HD 「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 67(4) 371-387, 2018 田中 孝典他 (医療法人相生会 にしくまもと病院)	2018.4	<ul style="list-style-type: none"> 後発品のイルアミクス配合錠 LD 「サワイ」及びイルアミクス配合錠 HD 「サワイ」と先発品であるアイミクス配合錠 LD およびアイミクス配合錠 HD との生物学的同等性を検証した。 日本人健康成人男性 24 例対象に絶食下单回投与による 2 剤 2 期のクロスオーバー試験を行った。 有効成分のイルベサルタンとアムロジピンの血漿中濃度を測定し、AUC、Cmax を指標とした。 被験薬と対照薬の AUC および Cmax の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間はガイドラインの基準範囲内であるため、被験薬と対照薬は生物学的に同等であると判定された。また、本治験で認められた有害事象はいずれも軽度で回復が確認されている。 	○ 製剤開発時の定型的な生物学的同等性試験の結果報告である。
CLG5	オセルタミビルカプセル 75 mg 「サワイ」の健康成人における生物学的	新薬と臨床 67(4) 389-401, 2018 米村 拓磨他 (医療法人相生会 墨	2018.4	<ul style="list-style-type: none"> 後発品 オセルタミビルカプセル 75 mg 「サワイ」と先発品 タミフルカプセル 75 mg との生物学的同等性を検証した。 日本人健康成人男性 36 例を 2 剤 2 期のクロスオ 	○ 製剤開発時の定型的な生物学的同等性試験の結果報告である。

	同等性試験	田病院)		<p>オーバー試験を行い、投与後 24 時間までの血漿中オセルタミビル濃度より、両製剤間の AUC と Cmax を指標とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> 被験薬と対照薬の AUC と Cmax の対数値の平均値の差の 90%信頼区間はガイドラインの基準範囲内であるため、両製剤は生物学的に同等であると判断された。また有害事象はいずれも回復が確認されており、被験者の安全性に問題はなかった。 オセルタミビルカプセル 75 mg 「サワイ」は、タミフルカプセル 75 mg と治療学的に同等であると考えられた。 	
CLG6	オセルタミビル DS3% 「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 67(4) 403-415, 2018 竹内 譲 他 (一般社団法人 新田塚医療福祉センター 福井総合病院)	2018.4	<ul style="list-style-type: none"> 後発品 オセルタミビル DS3% 「サワイ」と先発品 タミフルドライシロップ 3%との生物学的同等性を検証した。 日本人健康成人男性 36 例を 2 剤 2 期のクロスオーバー試験を行い、投与後 24 時間まで血漿中オセルタミビル濃度より得られる、両製剤間の AUC と Cmax を指標とした。 被験薬と対照薬の AUC と Cmax の対数値の平均値の差の 90%信頼区間はガイドラインの基準範囲内であるため、両製剤は生物学的に同等であると判断された。また有害事象はいずれも回復または軽快が確認されており、被験者の安全性に問題はなかった。 オセルタミビル DS3% 「サワイ」は、タミフルドライシロップ 3%と治療学的に同等であると考えられた。 	○ 製剤開発時の定型的な生物学的同等性試験の結果報告である。
CLG7	ラモトリギン錠 10 mg 「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 67(4) 417-427, 2018 高野 和彦 他 (医療法人北武会 美しが丘病院)	2018.4	<ul style="list-style-type: none"> 後発品 ラモトリギン錠 100 mg 「サワイ」と先発品 ラミクタール錠 100 mgとの生物学的同等性を検証した。 日本人健康成人男性 20 例を 2 剤 2 期のクロスオーバー試験を行った。本剤は少量の水と共にそのまま服用する、あるいは咀嚼または少量の水に溶かして服用するチュアブル・ディスページブル錠であることから、そのまま水で服用する試験と、咀嚼して水で服用する試験を実施した。 	○ 製剤開発時の定型的な生物学的同等性試験の結果報告である。

				<ul style="list-style-type: none"> 投与後 72 時間までの血漿中ラモトリギン濃度より得られる、両製剤の AUC と Cmax を指標とした。 被験薬と対照薬の AUC と Cmax の対数値の平均値の差の 90%信頼区間はガイドラインの基準範囲内であるため、両製剤は生物学的に同等であると判断された。また有害事象は認められず、被験者の安全性に問題はなかった。 ラモトリギン錠 100 mg「サワイ」と先発品 ラミクタール錠 100 mgは治療学的に同等であると考えられた。 	
CLG8	ラモトリギン錠小児用 2 mg「サワイ」およびラモトリギン錠小児用 5 mg「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 67(4) 429-445, 2018 竹内 謙 他 (一般社団法人 新田塚医療福祉センター 福井総合病院)	2018.4	<ul style="list-style-type: none"> 後発品 ラモトリギン錠小児用 2 mg「サワイ」およびラモトリギン錠小児用 5 mg「サワイ」と先発品 ラミクタール錠小児用 2 mgおよびラミクタール錠小児用 5 mgとの生物学的同等性を検証した。 日本人健康成人男性 20 例を 2 剤 2 期のクロスオーバー試験を行った。両製剤は少量の水と共にそのまま服用する、あるいは咀嚼または少量の水に溶かして服用するチュアブル・ディスパーシブル錠であることから、そのまま水で服用する試験と、咀嚼して水で服用する試験を実施した。 投与後 72 時間までの血漿中ラモトリギン濃度より得られる、両製剤の AUC と Cmax を指標とした。 被験薬と対照薬の AUC と Cmax の対数値の平均値の差の 90%信頼区間はガイドラインの基準範囲内であるため、両製剤は生物学的に同等であると判断された。また本治験にて認められた有害事象は、いずれも回復または軽快が確認されており、被験者の安全性に問題はなかった。 ラモトリギン錠 100 mg「サワイ」と先発品 ラミクタール錠 100 mgは治療学的に同等であると考えられた。 	○ 製剤開発時の定型的な生物学的同等性試験の結果報告である。
CLG9	ラモトリギン錠小児用 5 mg「日医工」およびラモトリギン錠 100 mg	医学と薬学 75(5) 515-528, 2018 田中 孝典他 (医療法人相生会 にしく	2018.4	<ul style="list-style-type: none"> ラモトリギン錠小児用 5 mg「日医工」とラミクタール錠小児用 5 mg、およびラモトリギン錠 100 mg「日医工」とラミクタール錠 100 mgの生物学的同等性を検証した。 	○ 製剤開発時の定型的な生物学的同等性試験の結果報告である。

	「日医工」の健康成人における生物学的同等性試験	まもと病院)		<ul style="list-style-type: none"> ・ 本製剤の服用方法は、製剤を水で服用するか、あるいは製剤を咀嚼後水で服用することになっているため、この2種の服用方法による試験を実施した。 ・ 被験者は健康成人男性で5mg製剤は24名、100mg製剤は26名であった。それぞれ水での投与および咀嚼後水での投与を行い2群に割り振り、14日間以上の休薬期間を設け実施した。 ・ 投与後のラモトリギン血漿中濃度からCmax、AUCを求めた。 ・ 水で投与および咀嚼後水で投与のいずれにおいても、5mg製剤、100mg製剤は対数変換値の平均値の差の90%信頼区間の範囲内であり、生物学的同等性の基準を満たしていた。また治験薬との関連が否定できない有害事象として100mg製剤の咀嚼ありにて発疹が2例(2件)認められ、その内1例は投与中止例となったが、いずれも回復が確認され、安全性に特に問題はなかった。 ・ 試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判断された。なお、試験製剤と同一剤形で同一有効成分を半量含有する2.5mgおよび50mg製剤についても、ガイドラインに従った溶出試験の結果から生物学的に同等であるとみなされた。 	
CLG10	健康成人男性におけるイルアミクス配合錠HD「オーハラ」の生物学的同等性試験	臨床医薬34(4)227-243, 2018 生島 一平他(医療法人相生会墨田病院)	2018.4	<ul style="list-style-type: none"> ・ イルベサルタン/アムロジピンの配合剤である後発品のイルアミクス配合錠HD「オーハラ」と先発品 アイミクス配合錠HDとの治療学的な同等を検証することを目的に生物学的同等性試験を実施した。 ・ 日本人健康成人男性28名を対象に、1群14名の2群に無作為に割り付け、試験製剤または標準製剤の各1錠を単回経口投与する2剤2群のクロスオーバー法で実施した。 ・ 投与前から投与後96時間までの血漿中イルベサルタン濃度およびアムロジピン濃度からCmax、AUCを求め、生物学的同等性のパラメータとした。 ・ いずれのパラメータも生物学的同等性の判定基準を満たしていることから、両製剤の生物学的同等 	○ 製剤開発時の定型的な生物学的同等性試験の結果報告である。

				<p>性が確認された。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ イルアミクス配合錠 HD「オーハラ」と先発品アミクス配合錠 HD は、生物学的に同等であり、治療学的な同等性を保証できたと考えられる。 	
CLG11	健康成人男性におけるイルベサルタン OD 錠 100 mg「オーハラ」およびイルベサルタン OD 錠 200 mg「オーハラ」の生物学的同等性試験	臨床医薬 34(4) 245-272, 2018 矢澤 利枝他 (医療法人相生会墨田病院)	2018.4	<ul style="list-style-type: none"> ・ 後発品 イルベサルタン OD 錠 100 mg/200 mg「オーハラ」と先発品 アバプロ錠 100 mg/200 mgとの治療学的な同等を検証することを目的として実施した。 ・ 日本人健康成人男性 24 名を無作為に 2 群に割付、試験製剤、標準製剤の各 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実施した。なお、試験製剤は OD 錠であることから、「水なし投与」、「水あり投与」の 2 つの条件にても実施した。 ・ 投与前から投与後 72 時間までの血漿中イルベサルタン濃度から、Cmax、AUC を求め、生物学的同等性のパラメータとした。 ・ いずれの試験においても各パラメータは生物学的同等性の範囲内であり、両製剤の生物学的同等性が確認された。 ・ イルベサルタン OD 錠 100 mg/200 mg「オーハラ」とアバプロ錠 100 mg/200 mgは、いずれの投与方法においても、それぞれ生物学的に同等であり、治療学的な同等性を保証できたと考えられる。 	○ 製剤開発時の定型的な生物学的同等性試験の結果報告である。
CLG12	健康成人男性におけるオルメサルタン OD 錠 40 mg「オーハラ」の生物学的同等性試験	臨床医薬 34(4) 273-290, 2018 松隈 京子他 (医療法人相生会福岡みらい病院)	2018.4	<ul style="list-style-type: none"> ・ オルメサルタン OD 錠 40 mg「オーハラ」と先発品のオルメテック錠 40 mgとの治療学的な同等性を検証することを目的として実施した。 ・ 日本人健康成人男性 36 名を無作為に 2 群に割付、試験製剤、標準製剤の各 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実施した。なお、試験製剤は OD 錠であることから、「水なし投与」、「水あり投与」の 2 つの条件にても実施した。 ・ 投与前から投与後 72 時間までの血漿中オルメサルタン濃度から、Cmax、AUC を求め、生物学的同等性のパラメータとした。 	○ 製剤開発時の定型的な生物学的同等性試験の結果報告である。

				<ul style="list-style-type: none"> ・ いずれの試験においても各パラメータは生物学的同等性の範囲内であり、両製剤の生物学的同等性が確認された。 ・ オルメサルタン OD 錠 40 mg「オーハラ」とオルメテック錠 40 mgは、いずれの投与方法においても、それぞれ生物学的に同等であり、治療的な同等性を保証できたと考えられる。 	
CLG13	クロピドグレル錠「トーワ」製造販売後調査の結果	診療と新薬 55(4) 273-285, 2018 林 訓子他 (東和薬品株式会社)	2018.4	<ul style="list-style-type: none"> ・ 後発品の信頼性向上に寄与することを目的とし、医療従事者に適正使用情報を提供するため、企業が自主的に実施する調査として、クロピドグレル錠「トーワ」製造販売後調査を実施したので報告する。 ・ 調査対象は虚血性脳血管障害（心原性脳梗塞症を除く）後の再発抑制の患者で、治療薬剤の併用や前治療剤の有無は問わないが、本剤に限り初回投与例とした。登録期間は 2015 年 7 月から 2016 年 12 月として、症例登録は中央登録方式を採用し、標準観察期間は 12 週間、目標症例は 600 例とした。 ・ 全国の医療機関 106 施設から 724 例の調査票を収集した。初回以降来院しない患者 17 例を除外した 707 例（男性：381 例、女性：326 例、年齢中央値：77 歳）を安全性評価対象症例とした。 ・ 最終の虚血性脳血管障害病型は、ラクナ梗塞が 288 例と最も多く、次いでアテローム血栓症 218 例であった。合併症は高血圧症が 534 例と最も多く、次いで脂質異常症 358 例、糖尿病 196 例等であった。 ・ 副作用は 11 例 12 件が発現し、副作用発現率は 1.56%であった。予測できない副作用は、結腸癌 2 例、脳梗塞 1 例の 3 例 3 件であった。 ・ 本調査において、クロピドグレル錠「トーワ」が他社のクロピドグレル製剤からの切り替え症例および切り替え症例以外のいずれにおいても、臨床使用における安全性に特段の問題は認められず、安全性の面で新たな対応が必要となる問題点もなく有用であることが確認できた。 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 後発品において、自主的に実施した製造販売後調査の報告論文である。 ○ 特に、後発品が問題となる報告ではない。

CLG14	ベボタスチンベシル酸塩錠 10 mg 「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 55(4) 296-301, 2018 花田 隆造他 (医療法人相生会 墨田病院)	2018.4	<ul style="list-style-type: none"> ・ 後発品 ベボタスチンベシル酸塩錠 10 mg 「サワイ」と先発品 タリオン錠 10 mg との生物学的同等性を検証するため、日本人健康成人男性を対象に絶食下単回投与による 2 剤 2 期のクロスオーバー試験を行った。 ・ 治験薬投与後 10 時間までの血漿中ベボタスチン濃度より、両製剤の AUC、Cmax を算出し、比較した結果、90%信頼区間はガイドラインの基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。また本治験で有害事象は認められず、安全性に問題はなかった。 ・ ベボタスチンベシル塩酸錠 10 mg 「サワイ」は、タリオン錠 10 mg と治療学的に同等であると考えられた。 	○ 製剤開発時の定型的な生物学的同等性試験の結果報告である。
CLG15	ナルフラフィン塩酸塩 OD 錠 2.5 μg 「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 55(4)303-314,2018 竹内 譲他 (新田塚医療福祉センター 福井総合病院)	2018.4	<ul style="list-style-type: none"> ・ 後発品 ナルフラフィン塩酸塩 OD 錠 2.5 μg 「サワイ」と先発品 レミッチカプセル 2.5 μg との生物学的同等性を検証するため、日本人健康成人男性を対象に 2 剤 2 期のクロスオーバー試験を行った。本剤は口腔内崩壊錠のため、水で服用する試験と水なしで服用する試験を実施した。 ・ 治験薬投与後 30 時間までの血漿中ナルフラフィン濃度より、両製剤の AUC、Cmax を算出し、比較した結果、90%信頼区間はガイドラインの基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。また本治験で認められた有害事象は、いずれも回復が確認されており、被験者の安全性に問題はなかった。 ・ ナルフラフィン塩酸塩 OD 錠 2.5 μg 「サワイ」は、レミッチカプセル 2.5 μg と治療学的に同等であると考えられた。 	○ 製剤開発時の定型的な生物学的同等性試験の結果報告である。
CLG16	炭酸ランタン顆粒分包 500 mg 「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 5(4) 315-326, 2018 田中 孝典他 (医療法人相生会 にしくまもと病院 臨床薬理センター)	2018.4	<ul style="list-style-type: none"> ・ 後発品 炭酸ランタン顆粒分包 500 mg 「サワイ」と先発品 ホスレノール顆粒分包 500 mg との生物学的同等性を検証するため、日本人健康成人男性を対象に 2 剤 2 期のクロスオーバー試験を行った。本剤は、消化管内でリン酸イオンと結合して不溶性のリン酸ランタンを形成し、腸管でのリン酸吸収を抑制することにより血中リン濃度を低下さ 	○ 製剤開発時の定型的な生物学的同等性試験の結果報告である。

				<p>れる薬剤であることから、リン吸収抑制作用を主要評価項目とする薬理力学的試験を実施した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 被験者 60 例を対象に、無投与の観察期間 4 日間の後、治験薬を 3 日間連続投与し、無投与日の平均尿中リン排泄量と治療薬投与日の平均尿中リン排泄量の差（△尿中リン排泄量）を製剤間で比較した。 ・ その結果、両製剤の△尿中リン排泄量の平均値の差の 90%信頼区間は、本治験で定めた生物学的同等性の基準の範囲内であった。また本治験で認められた有害事象は、いずれも回復が確認されており、被験者の安全性に問題はなかった。 ・ 炭酸ランタン顆粒分包 500 mg「サワイ」は、ホスレノール顆粒分包 500 mg と治療学的に同等であると考えられた。 	
CLG17	ベポタスチンベシル酸塩 OD 錠 10 mg「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 55(5) 352-360, 2018 中川 美聡他（医療法人相生会 福岡みらい病院）	2018.5	<ul style="list-style-type: none"> ・ 後発品 ベポタスチンベシル酸塩 OD 錠 10 mg「サワイ」と先発品 タリオン OD 錠 10 mg との生物学的同等性を検証するため、日本人健康成人男性を対象に絶食下单回投与による 2 剤 2 期のクロスオーバー試験を行った。本剤は口腔内崩壊錠のため、水で服用する試験と水なしで服用する試験を実施した。 ・ ベポタスチンの血漿中濃度より、両製剤の AUC、Cmax を算出し、比較した結果、90%信頼区間はガイドラインの基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。また本治験で認められた有害事象は、いずれも回復が確認されており、被験者の安全性に問題はなかった。 ・ ベポタスチンベシル酸塩 OD 錠 10 mg「サワイ」は、タリオン OD 錠 10 mg と治療学的に同等であると考えられた。 	○ 製剤開発時の定型的な生物学的同等性試験の結果報告である。
CLG18	室温で 3 年間保存可能な後発医薬品 アミオダロン注射剤	診療と新薬 55(5) 361-368, 2018 山口 恭史他（トーアエイヨー株式会社）	2018.5	<ul style="list-style-type: none"> ・ アミオダロン塩酸塩注射剤は不整脈の緊急治療を目的とした医薬品であるが、先発品の貯法・保存条件は「凍結を避け、25℃以下に遮光して保存」となっていることから、緊急時の薬剤使用の観点からは、利便性の高い製剤の開発が期待されると推察される。 	○ 製剤開発時の研究報告である。

			<ul style="list-style-type: none"> 先発製剤は、溶液中でのアミオダロン塩酸塩の安定性は高くないと考えられ、水に対して難溶であるため、可溶化剤として界面活性剤のポリソルベート 80 が添加されている。 今回、後発品のアミオダロン塩酸塩注射剤の開発検討を行い、注射剤中の pH とアミオダロン塩酸塩の安定性が相関することを見出し、種々の添加剤によって pH を変化させたときの不純物の生成率、含量ならびに温度変化条件下での不溶性異物および不溶性粒子に与える影響を精査した。さらに、ポリソルベート 80 および pH 変動が血管刺激性に与える影響を動物実験により評価した。 pH 調製した 5 種類のアミオダロン溶液を用い 60°C で 4 週間保存の際の不純物量を測定し、pH が安定性に及ぼす影響を比較評価した。 その結果酸性条件にてアミオダロン塩酸塩の安定化傾向が確認されたことから、異なる種類の際を添加した検討を行い、リン酸を添加した場合の不純物の生成量が最も少なかった。 リン酸を添加した製剤について、40±1°C/75±5%RH の加速条件試験の結果、含量低下が殆どみられず、不純物の生成率も低かった。 リン酸を添加して溶液中の pH を下げることにより、室温（遮光）下で、3 年を担保出来る本製剤の開発に成功した。また試験の結果、凍結/解凍させた場合でも安定であり、血管刺激性を増強しない可能性が示唆された。 	
--	--	--	---	--

2-2-2 学会報告 (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
CAG1	ドキシソルピシン塩酸塩製剤を用いた副作用・検査値からの先発医薬品と後発医薬品の比較検討	日本臨床腫瘍薬学会学術大会 2018 與世平 一起他 (沖縄県立南部医療センター・こども医療センター薬局)	2018.3	<ul style="list-style-type: none"> 琉球大学医学部附属病院で採用変更となった「アドリアシン注用 10、50」(先発品)と「ドキシソルピシン塩酸塩注射液 10 mg、50 mg 「サンド」(後発品)の副作用の発生頻度・重症度に相違がないか比較検討を行った。 院内の電子カルテより、先発品から後発品に切り替わった患者についてレトロスペクティブに調査 	—

				<ul style="list-style-type: none"> した。 血管痛、静脈炎、穿刺部異常またはそれらの症状については1症例、1件のみであった。肝機能検査異常、汎血球検査値異常は両製剤間では統計学的な有意差は無かった。 後発品は同等性以外の情報が少なく、切り替え時には副作用の心配が残る場合もある。今回の検討ではn数は少ないものの、先発品と後発品には有意な差は無かった。 	
CAG2	がん患者を対象とした1日型フェンタニル経皮吸収型製剤の先発品から類似後発品への切り替えにおける検討	第12回日本緩和医療薬学会年会 今村 光一他（医療法人社団鶴友会 鶴田病院薬剤部）	2018.5	<ul style="list-style-type: none"> 1日型フェンタニル経皮吸収型製剤の後発品（フェンタニル1日用テープ）を当院採用の先発品（フェイトス）より切り替えた。後発品の生物学的同等性試験は成分5規格のうち1規格のみで実施されていることから、実臨床での切り替え時の効果と安全性、使用感等を確認するために症状観察を行った。 2016年9月～2017年12月の期間、疼痛が安定している入院患者に切り替え前と切り替え後5日間のアンケート調査を実施した。 切り替えを行った140名の中で同意を得られた患者12名（男性6名、女性6名；68歳±20）では、切り替え後の疼痛評価（NRS）変動には有意差は無かった（P=0.63）。 本調査からは後発品に対する非劣性を結論付けることはできないが、有効性と安全性については問題ないと判断する。 	—
CAG3	オキサリプラチンの先発品と後発品でのアレルギー反応発現頻度の比較	第12回日本緩和医療薬学会年会 杉尾 悠他（医療法人大成会 福岡記念病院）	2018.5	<ul style="list-style-type: none"> オキサリプラチンは胃がんなどの治療に使用される主な薬剤であるが、有害事象による治療中止となる症例も少なくない。当院では先発品から後発品に変更となり、アレルギー症例の訴えが以前より多く見受けられたため、切り替え前後における発現頻度を比較した。 先発品：エルプラット注から後発品：オキサリプラチン注への切り替えを行った2017年1月の前後12か月間において投与された患者を対象として、カルテ記録、看護記録、薬剤師記録をもとにアレルギー反応発現状況を後ろ向きに調査した。 	—

				<ul style="list-style-type: none"> 対象患者は先発品群 8 例、後発品群 6 例であり、そのうちアレルギー症状を生じたものは、先発品群で 1 例、後発品群で 2 例であった。そのうち Grade2 の発現があったものは、先発品群は該当なし、後発品群で 1 例であった。 本調査では両群間では有意差の有無を明確にすることはできなかったが、後発品群のアレルギー反応発現患者は本剤の投与初期に反応を示す傾向であった。両群間には Grade3 以上の症状は見られず、ステロイド注を混注し投与することで治療を継続することができた。 	
CAG4	血液・腫瘍内科における ST 合剤（先発医薬品・後発医薬品）の AE 発現率・安全性の比較検討	医療薬学フォーラム 2018 第 26 回クリニカルファーマシーシンポジウム 仲 忠士他（高槻赤十字病院薬剤部）	2018.6	<ul style="list-style-type: none"> 当院では 2015 年 4 月に ST 合剤を後発品に切り替えた。切り替え前後における先発品と後発品の AE 発現率について調査を行い、安全性の評価を行った。 血液・腫瘍内科にて 2012 年 6 月～2015 年 3 月に先発品：バクタミン配合錠、同配合顆粒を服用した患者と、2015 年 4 月～2018 年 1 月に後発品：ダイフェン配合錠、同配合顆粒を服用した患者について診療録による後方視的調査を行った。 調査期間の服用患者数は先発品の錠剤 148 例、顆粒 172 例、後発品の錠剤 233 例、顆粒 60 例であり、AE 発現率は先発品 2 例（0.63%、錠剤、顆粒各 1 例）、後発品 7 例（2.39%、錠剤 7 例）で、AE の内訳は先発品が皮疹 2 例、後発品が皮疹 5 例、好中球減少 1 例、肝障害 1 例であった。 先発品と後発品の AE 発現率に有意差はなく（$P=0.0943$）、後発品の安全性が確認された。 	○ 報告内容では後発品の AE 発現率は高い傾向であるが、統計学的に有意差がないため、報告者は安全性が確認されたと結論されている。

3 味覚等使用感その他に関する文献等 (4 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	多施設による緑内障患者の実態調査 2016 年版 —後発医薬品の使用—	あたらしい眼科 35(7) 971-975, 2018 川島 拓他 (井上眼科病院)	2018.7	<ul style="list-style-type: none"> ・ 緑内障患者の治療実態を調査し、そのなかから後発品使用の検討するため、57 施設の外来受診を行った緑内障、高眼圧症 4,288 例を対象とし、使用薬剤を調査した。 ・ 単剤投与ではプロスタグランジン (PG) 関連薬の 12.3%、β 遮断薬の 11.3% で、また 2 剤例では PG 関連薬の 8.9%、β 遮断薬の 1.6% で後発品が使用されていた。 ・ 過去に行われた今回と同様の調査では、単剤例では PG 関連薬 (5.4%)、β 遮断薬 (3.1%)、2 剤例では PG 関連薬 (4.6%) から、後発品の使用が有意に増加している。 ・ 今回調査では後発品は単剤例で 11.4%、2 剤例では 7.5% で使用されており、後発品の使用は増加傾向にある。 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 本論文は、後発品の品質評価、臨床評価には直接関連しない単なるアンケート調査をまとめた文献のため、本来は調査対象外となるとの考えもある (要検討)。 ○ 第 20 回ジェネリック医薬品品質情報検討会の CLG-10 と全く同じ調査内容の論文である。

3-2 学会報告 (3 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	先発医薬品と後発医薬品における製剤比較研究 X III —ジクロフェナクナトリウム含有貼付剤における使用感アンケート調査—	日本薬学会第 138 年会 元日田 阿子他 (明治薬大)	2018.3	<ul style="list-style-type: none"> ・ 先発品と後発品では製造過程や添加物が異なることより、製剤学的な特性や使用感が製剤間で異なることが懸念されている。本研究はジクロフェナクナトリウム含有貼付剤の先発品と後発品の使用感についてモニターによるアンケート調査を実施し、測定値では評価できない項目の治験を得た。 ・ 先発品 2 製剤、後発品 4 製剤を割り付けで盲検化し、各製剤の 12 時間貼付の貼り易さ、動かし易さ、冷感、剥がれやすさ、匂い、剥がし易さ、剥がす時の痛み、皮膚の様子 (蒸れ) の各項目を 5 段階スコアで評価を行った。 ・ その結果、冷感、匂いはナボール、テイコク、ラクールで強く、ボルタレンでは弱く感じられる傾向であ 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 外用貼付剤のアンケートによる使用感調査結果の報告である。

				<p>った。匂いはラクール、トーフで強く、ボルタレン、ユートクで弱く感じられる傾向であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 実験測定値との関連では、剥離力測定値と剥がすときの痛みとの間に正の相関傾向 ($r=0.65$) が、剛難度測定値と剥がしやすさに負の相関傾向 ($r=-0.96$) が認められた。 ・ これらの相関傾向は、今後実験測定値から使用感を予測するのに有用であると考ええる。 	
TA2	ヘパリン類似物質含有ローション剤の先発医薬品および後発医薬品における物理的性質の相違	日本薬学会第138年会 小野寺 隆芳他 (千葉大院薬)	2018.3	<ul style="list-style-type: none"> ・ 後発品は先発品との生物学的同等性をもって製造販売承認されるものの、物理的性質が同等である必要がない。今回、ヘパリン類似物質含有ローション剤について物理的性質を比較した。 ・ 先発品 A、後発品 B、C を用い、展延性、相対粘度、隆状値の3項目について測定した。 ・ A の展延性は $25^{\circ}\text{C} : 0.74 \pm 0.16$、$31^{\circ}\text{C} : 1.04 \pm 0.02$、$33^{\circ}\text{C} : 0.96 \pm 0.04$、相対粘度は $25^{\circ}\text{C} : 4.35 \pm 0.15$、$31^{\circ}\text{C} : 4.17 \pm 0.10$、$33^{\circ}\text{C} : 4.25 \pm 0.11$、隆状値は $25^{\circ}\text{C} : 0.33 \pm 0.07$、$31^{\circ}\text{C} : 0.22 \pm 0.02$、$33^{\circ}\text{C} : 0.24 \pm 0.03$ であった。B、C は 50 秒以内にスプレッドメーターの目盛板から流出するため、展延性、相対粘度、隆状値の3項目は算出不能であった。流動性は、B、C の平均値が 0.7 秒/100 mm 以下であったのに対し、A は 300 秒/100 mm (カットオフ時間) であり、B、C は A よりも極めて流動性が高かった。 ・ 本研究では、展延性、相対粘度、隆状値、流動性の特徴より、先発品 A と後発品 B、C の物理的特性は異なるものであった。 	○ 本報告は、外用剤の物理的特性を比較したもので、後発品の品質および臨床評価を行ったものではないと考える。
TA3	外用鎮痛消炎剤における先発品と後発品の使用感に関する製剤間比較調査	医療薬学フォーラム 2018 第 26 回クリニカルファーマシーシンポジウム 星野 結他 (望星薬局)	2018.6	<ul style="list-style-type: none"> ・ 外用鎮痛消炎貼付剤の先発品と後発品を比較したデータが乏しいため、後発品 (ケトプロフェンパップ剤 30 mg (以下 KP) 2 種、ケトプロフェンテープ剤 40 mg (以下 KT) 3 種、ロキソプロフェン Na テープ剤 100 mg (以下 LT) 5 種) と先発品の製剤品質について、1) pH 測定、2) ボールタック粘着力測定、3) ピール剥離力測定、4) 伸長さ測定、5) 剛難度測定を行った。 ・ 1) について KP は先発品 5.6 に対し後発品 A 社 	○ 本報告は、外用剤の物理的特性を比較したもので、後発品の品質および臨床評価を行ったものではないと考える。

			<p>は 6.4、KT 先発品 4.2 に対し後発品 E・D 社は 4.7 と高く、LT 先発品 4.1 に対して後発品 H・G 社は 4.8 以上と有意に高かった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 2) では KP は全て同等の強さ、KT は先発品 11 に対し後発品全てが 14 と強かった。3) は KP の後発品 A 社が 277 で先発品の 3.5 倍、LT の I 者が 620 で先発品の 2.9 倍となり、極めて抵抗力が大きかった。4) では KP、LT は全て後発品が下回り、KT は後発品が全て先発品を上回った。5) KT は先発品 11 に対して E 社 16.2 で有意に高かった。LT は全ての後発品が先発品を下回った。 ・ 実験結果を参考に患者の希望に合った製剤選択をすることで、先発品や後発品の不満を解消でき、患者の満足度、使用性の向上につながる。 	
--	--	--	--	--