

後発医薬品文献調査結果のまとめ(2021年4月～2021年9月)

1 問題指摘文献(2文献)

1-1 品質(1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	懸濁点眼剤の物理的な安定性に及ぼす保管期間の影響	YAKUGAKU ZASSHI 141(6) 869-876 中田 雄一郎(大阪大谷大学薬学部) 他	2021.6	<ul style="list-style-type: none"> 水性懸濁点眼剤では、懸濁された薬物が時間とともに沈降するため、簡単な振とうや攪拌により均一な懸濁液に戻る特性(再分散性/再懸濁性)が求められる。 眼科領域でよく使用される代表的な懸濁点眼剤であるフルオロメロン点眼液0.1%(FML0.1と略)の先発品1種と後発品4種(A-D)の計5種について、異なる期間保管した際の物理的な安定性(再分散性及び粒子径)、混和後の初回1滴中のフルオロメロン濃度変化について検討した。 <p>【方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> 試料は、研究室の保管棚に、未開封状態で4カ月(短期保管)と40カ月(長期保管)、正立静置保存した。保管温度は成り行き(室温)。長期保存は物理化学的な変化を明確に観察するために使用期限を超えた40カ月保管とした。 保管後の再分散性は、ゆっくり、2、3、5、10回手振り混和し、容器固着と白濁性を目視観察し6段階で評価した。 点眼液中薬物粒子の状態は、手振り混和後に1滴滴下した液を光学顕微鏡で観察、粒度分布は粒度分布測定装置で測定。点眼液1滴中の薬物濃度はHPLCで測定した。 <p>【結果】</p> <ul style="list-style-type: none"> いずれの点眼薬も短期・長期保管後、容器の底に白濁沈殿物を生じ、手振り回数増加に従い沈殿物量は減少した。 短期保管品では後発品Bを除き、3回混和でほとんどの製品で固化沈殿物は認められなくなった。 長期保管品では、後発品Bを除き10回混和で固化沈殿物を認められなかった。 初回1滴中の薬物濃度変化では、すべての製品において混和回数増加に従い濃度は高まり、先発品では10回混和で規格値(0.1%)の約70%程度であった。 後発品A、Cとも10回混和で規格値の約80-90%になったが、後発品Bでは30%に満たず、均一に再分散されていない 	<ul style="list-style-type: none"> 水性懸濁点眼剤のフルオロメロン点眼液0.1%の先発品と後発品について、安定性(再分散性及び粒子径、混和後の初回1滴中の薬物濃度変化)を検討した研究報告である。 本研究では、ゆっくり混和を行った場合、保管後の後発品Bでは固化沈殿物が十分懸濁されず、1滴中の薬物濃度が低かったと報告されている。また、後発品Dは短期保管では10回混和でほぼ規格値に達したが、長期保管では1滴中濃度が低下し、保管による再分散能の低下を認めたと報告されている。 他の混和方法では問題ない可能性はあるものの、本研究では、後発品Bの再分散性について指摘、および後発品Dの長期保管での指摘の記述があることから、該当製品の企業に見解を求めた。 なお、フルメロン点眼液0.1%各社製品の「くすりのしおり」、「投薬袋」、「容器本体」には、いずれも『よく振りまぜてください』との注意等が記載されている。 <p>【該当企業の見解】 後発品Bの企業： この度ご指摘いただきました先発品及び他の後発品との比較の結果について当社の見解を回答いたします。 本文献では、長期及び短期保管後に再分散させる混和方法として「懸濁剤の再分散性を感度よく検出するため、急激な力が加わらない混合法③[容器をゆっくり約45-90°の角度で手振り(混和)する方法]を採用され、かつ、回数上限を固定し検証されておりました。 当社製品におきましては、当該条件での混和方法では十分な再分散ができておらず、再分散後初回1滴中の薬</p>

			<p>い結果となった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・後発品 D は、短期保管では 10 回混和ではほぼ規格値に達したが、長期保管では 1 滴中濃度が低下し、保管による再分散能の低下が認められた。 ・長期保管で 1 滴中濃度に影響を認められたのは後発品 D と混和回数の少ない時の後発品 A であった。 ・短期、長期保管後の初回 1 滴中薬物粒子径と粒子径分布の変化について、先発品の薬物粒子径は約 4 μm であり、後発品 B と D は先発品と同等の粒子径を示し、後発品 A と C は先発品より粗粒子であった。後発品 C の粒子径は短期・長期保管も同程度であったが、後発品 A の粒子径は短期保管後の約 3 倍であった。 <p>【考察】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・後発品 A と D は正立保管条件下での長期保管では再分散性は低下した。長期保管での再分散性低下の程度は製品で異なり、先発品と後発品 C では再分散性がよく、長期保管の影響は受け難い結果となったが、後発品 B は短期保管品でも再分散性は良好ではなかった。 ・初回 1 滴中の薬物濃度変化は再分散性に影響され、先発品と後発品 B 及び C は長期保管の影響を受けなかったが、再分散性が長期保管の影響を受ける後発品 A と D は短期保管品の方が初回 1 滴濃度は高い値を示した。一方、長期保管の影響は受けにくいものの再分散性のよくない後発品 B は 10 回混和でも表示濃度の 30% 以下の値であった。 ・主薬の粒子の成長性は物理的安定性の因子であるが、短期保管品、長期保管品の粒子径を比較すると後発品 A で約 5 μm 程度の増加が認められるものの、先発品を含め他の後発品では大きな粒子径の変化は認められなかった。 ・界面活性剤あるいは水溶性高分子により再分散性を向上させる方法が知られており、先発品では添加剤としてポリソルベート 80、メチルセルロースが使用されている。後発品 C は分散剤が配合されておらずポリソルベート 80 のみを配合処方されたものであるが、平均粒子径 10 μm を超える大きな粒子を用いることで再分散性を高めていることが考察された。後発品 A と D は分散剤を配合しているものの界面活性剤が配合されておらず、長期保管で影響がみられた。 ・後発品 B は界面活性剤、分散剤が用いられているが、再分 	<p>物濃度の結果についても、容器底部に有効成分の粒子を含む沈殿物が残ったままの状態(十分に分散されていない状態)での測定であったことから低い結果になってしまったものと考えております。</p> <p>当社製品につきましては、文献での混和方法では他社と再分散性に差が認められましたものの、長期保存試験(25℃,60%RH)36 ヶ月保管検体にて、十分に分散させた本剤の含量が約 100%であることを確認しておりますことから、目視にて容器底部に粒子が残らなくなるまで振り混ぜ十分に分散されれば、製品品質に問題は無いと考えております。</p> <p>なお、現在、お客様から「再分散がしにくい」とのお問い合わせがありました場合は、参考情報として再分散のしやすい振り混ぜ方を個別に情報提供させていただいております状況です。</p> <p>今後は、「目視にて容器底部に粒子が残らなくなるまで振り混ぜ十分に分散して使用する」旨のほか参考情報として「再分散のしやすい振り混ぜ方」についても情報提供を行うことを検討してまいります。</p> <p>後発品 D の企業： <服薬指導から見た見解> 文献には「10 回混和」という制約の中にて再分散性を観察していますが、弊社製剤である「フルオロメロン点眼液 0.1%」の添付文書や投薬袋の注意書には、「よく振ってご使用ください。」と記載しており、分散が完了するまで点眼ボトルを振る事を注意喚起しております。</p> <p>そのため、文献で指摘されている長期保管での 1 滴中濃度の低下する危惧は考えにくいとの見解を持っております。</p> <p><品質管理から見た見解> 弊社では、自社製品の「フルオロメロン点眼液 0.1%」の安定性モニタリングとして、性状、浸透圧比、pH、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量の項目を、0、12、24、36、及び 48 カ月でサンプリングし、実施しております(無菌は 0 及び 48 カ月のみ)。</p>
--	--	--	---	--

				<p>散性は最も悪い結果となったが、これは点眼容器の形状が他の点眼容器と異なり、底面が楕円形で底面の中心部が盛り上がり、周囲に溝を形成する形状であったこと、点眼容器の上部に空隙が少なく、混和(手振り)時に十分攪拌されない可能性が示唆された。</p>	<p>その結果を確認したところ、定量につきましては各サンプリングポイントで承認規格を維持するとともに、経時的な定量値の低下は認められておりません。文献と異なる結果となりましたのは、弊社での定量操作の際に分散が完了するまでボトルを振っていることから、検体の均一性の違いから弊社における安定性モニタリングの結果との間に相違が生じたのではないかと考えられます。</p> <p>品質クレームにおいて、再分散低下を確認したところ、過去10年で1件でありました。</p>
--	--	--	--	--	---

1-1-2 学会報告(0文献)

該当文献なし

1-2 臨床(1文献)

1-2-1 論文(0文献)

該当文献なし

1-2-2 学会報告(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
CA1	ゲムシタビンの乾燥凍結製剤から液製剤への切り替えによる血管痛の検討	日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会第15回学術大会 in 東京 [WEB開催] 宮川 ありす(東邦大学医療センター大森病院)他	2021.6	<p>・2020年10月よりゲムシタビン製剤を乾燥凍結製剤から液製剤に後発品間同士で変更した。</p> <p>・ゲムシタビンの副作用の一つとして知られている血管痛は、液製剤に変更することで頻度が上昇することが報告されていることから、調査を実施した。</p> <p>【方法】</p> <p>・2020年7月～2021年1月に外来化学療法室にて乾燥凍結製剤・液製剤の両製剤を使用した患者33名を対象とし、血管痛の有無などを電子カルテより後方視的に調査を実施し、血管痛の評価では、ホットパックを使用した場合に血管痛ありとした。</p> <p>【結果】</p>	<p>○ ゲムシタビン後発品の乾燥凍結製剤から液製剤への変更による血管痛の発現状況を比較した研究報告である。</p> <p>○ 後発品の乾燥凍結製剤と液製剤での製剤の相違による評価が行われたものであり、先発品に対する後発品の品質等に関する文献には該当しないと考えるが、液製剤で血管痛の発現頻度の上昇を報告されていることから、該当製品の企業に見解を求めた。</p> <p>○ 著者の考察では「血管痛の程度はホットパックを使用して血管を温めることで許容できる範囲であり、治療の妨げにはならない」と記述されている。</p> <p>○ 文献のゲムシタビン液製剤の該当企業に見解を求めた。</p> <p><ゲムシタビン後発品の乾燥凍結製剤と液製剤の血管痛に関する文献></p>

			<ul style="list-style-type: none"> •血管痛の発現患者は、乾燥凍結製剤で3例(9.1%)、液製剤で11例(33.3%)であり、液製剤に変更後、有意に発現頻度が増加した。(p<0.05) •血管痛発現患者はその後ホットパックの使用により投与継続が可能となり、血管痛に対しCVポート造設や中止例はなかった。 <p>【考察】</p> <ul style="list-style-type: none"> •液製剤へ変更した結果、血管痛を発現する割合が有意に増加した。ただし、血管痛によるCVポート作成や中止例はなく、血管痛の程度はホットパックを使用して血管を温めることで許容できる範囲であり、治療の妨げにはならないと判断した。 	<ul style="list-style-type: none"> •第24回検討会(令和2年3月9日開催)、CA5「後発品ゲムシタビン液剤への切り替えにより発現した血管痛」 <p>【該当企業の見解】</p> <p>本報告では、血管痛について、ゲムシタビンの凍結乾燥製剤・液製剤の両製剤を使用した患者を対象とし、液製剤に変更後、有意に血管痛の発現頻度が増加した旨報告されています。</p> <p>ゲムシタビンの凍結乾燥製剤である先発品の添付文書には、血管痛に関連して「注射部位反応(静脈炎、疼痛、紅斑)」及び「末梢性血管炎」が、1～10%の頻度として記載されていますので、本液製剤と因果関係のある有害事象と考えます。また、ゲムシタビンの液製剤については、本報告も含め以前から、凍結乾燥製剤に比べて血管痛の発現率が高いとの報告があり、その発生頻度は報告ごとに差が大きいことも知られています。</p> <p>本報告では、液製剤に変更後、有意に血管痛の発現頻度が増加していますが、血管を温めることで血管痛の程度は許容できる範囲とありましたので、弊社としましては、今後も同様の副作用に注視すると共に、副作用軽減の情報も収集し、医療関係者の皆様に情報提供することに努めてまいります。</p> <p>なお、弊社がこれまで出荷した製品は、全ロット承認規格に適合しており品質上問題がないことは確認しております。</p>
--	--	--	--	--

2 問題なし又は同等を認める文献等(5 文献)

2-1 品質(0 文献)

2-1-1 論文(0 文献)

該当文献なし

2-1-2 学会報告(0 文献)

該当文献なし

2-2 臨床(3 文献)

2-2-1 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
CLG1	Comparison of adherence, persistence, and clinical outcome of generic and brand-name statin users : A retrospective cohort study using the Japanese claims database; スタチンの後発品と先発品服用患者におけるアドヒアランス、継続性および臨床転帰の比較：日本のレセプトデータベースを用いた後方視的コホート研究	Cardiology 77(5、6)545-551 Jingwei Gao (Department of Pharmacoepidemiology, Graduate School of Medicine and Public Health, Kyoto University, Kyoto)、et.al	2021.5	<p>・スタチンの後発品または先発品による治療を開始した日本人集団におけるアドヒアランス、継続性および臨床転帰を比較した。</p> <p>【方法】</p> <p>・JMDC のレセプトデータベースより、2014 年 1 月 1 日から 2016 年 12 月 31 日に、スタチン(ピタバスタチン、アトルバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン)による治療を開始した 18 歳以上の患者を抽出し、後発品群と先発品群に分類した。</p> <p>・アドヒアランスは治療開始後 1 年以内の proportion of days covered (PDC。初回処方から追跡終了までの全日数における、実際に処方された日数の割合)により、継続性は服薬を中止した患者の比率により、また臨床転帰は主要な心および脳血管の有害事象(MACCE)により評価した。傾向スコアマッチングを行い、交絡因子を調整した。</p> <p>【結果】</p> <p>・対象患者は 47770 例で、後発品群は 32130 例、先発品群は 15640 例であった。最も多く処方されたスタチンはアトルバスタチン(19406 例:後発品群 13898 例、先発品群 5508 例)で、次いで、ピタバスタチン(16340 例:後発品群 9417 例、先発品群 6923 例)、プラバスタチン(9374 例:後発品群 7042 例、先発品群 2332 例)であった。</p>	<p>○ 高脂血症薬(スタチン)による治療患者のアドヒアランス、服用の持続性、臨床転帰について、先発品と後発品の比較を、レセプトデータベースから後方視的に調査した研究報告である。</p> <p>○ アドヒアランスと継続性は後発品群が先発品群より良好であり、臨床転帰は両群間に有意差がなかったと報告されている。</p>

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
				<ul style="list-style-type: none"> ・PDC80%以上をアドヒアランスが良好とし、傾向スコアマッチング後(合計 14313 例)の比較では、PDC80%以上の患者比率〔後発品群 60.2%対先発品群 57.1%、$p<0.001$〕、および PDC 値〔中央値 90.2%対 87.9%、$p<0.001$〕は後発品群で先発品群より高値であった。 ・スタチン治療を中止した患者の比率は後発品群が先発品群より低値であった〔24.2%対 27.7%、$p<0.001$〕。 ・MACCE 発現率には両群に有意差はなかった〔4.3%対 4.2%、$p=0.99$〕。 ・スタチン開始後の後発品と先発品の副作用(筋肉痛、ミオパチー、筋炎、筋壊死、新規発症のインスリン非依存性糖尿病)発現率に有意差はなかった〔3.14%対 3.05%、$p=0.5057$〕。 <p>【結論】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・アドヒアランスと継続性は後発品群が先発品群より良好であったが、臨床転帰は両群間に有意差はなかった。以上より、後発品の使用促進は治療上の有益性を損なうことなく、患者のアドヒアランスを改善すると考えられ、合理的である。 	
CLG2	成人の味覚試験で選定されたクラリスロマイシンドライシロップの後発薬品と先発薬品の比較による小児患者の服薬アドヒアランス調査	日本小児臨床薬理学会雑誌 34(1) 10-16 十川 友那(三豊総合病院薬剤部)他	2021.9	<ul style="list-style-type: none"> ・クラリスロマイシンドライシロップ(CAM-DS)について、成人を対象とした味覚試験で選定された後発品が小児の服薬アドヒアランスに及ぼす影響を検討するため、前向き臨床研究を実施した。 <p>【方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・外来で CAM-DS を新規処方された 3 歳以上 15 歳未満の小児を対象に、過去採用していた先発品と味覚試験後に採用した後発品を用いた単純無作為化交差試験を実施した。 ・2 種類の薬剤をそれぞれ朝夕 2 回の 2 日間、合計 4 日間服用し、服用状況については服用タイミングごとに 5 段階で評価し、点数化した。 ・服用感については「甘み」、「苦み」、「匂い」、「溶けやすさ」、「飲みやすさ」、「保護者の薬剤に対する印象」の 6 項目について 2 日間の内服終了ごとに 5 段階で評価を行った。また服用感については、Spearman の順位相関係数、および飲みやすさを目的変数とした重回帰分析を行った。 <p>【結果】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・解析対象は 19 例で、未就学児 13 例(3~6 歳)、就学児 6 例 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 成人の味覚試験で選定された CAM-DS の後発品を小児での服用状況等を比較し、服薬アドヒアランスに及ぼす影響を検討した研究報告である。 ○ 文献では、苦みで拒薬が多いとされる CAM-DS について、先発品との差別化を図るために各後発品は飲みやすさの向上を目的とした製剤的工夫が施されているとの記載がある。 ○ 小児の服薬アドヒアランス向上を目的として成人を対象とした味覚試験の結果を小児用製剤の採用薬選定の検討材料に加えることは問題無いとされている。

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
				<p>(6～8 歳)であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・服用状況の平均スコアと標準偏差は、先発品 (18.15±4.05) と後発品 (19.13±1.67) に有意な差はみられなかった。 ・服用感では「甘み」、「苦み」、「飲みやすさ」において先発品より後発品が平均スコアで高く、有意な差が見られた。 ・重回帰分析では、先発品、後発品ともに「飲みやすさ」に最も影響を与える因子として「苦み」が抽出された。 <p>【考察】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・成人を対象とした味覚試験で選定された後発品が 3 歳以上の患児においても飲みやすい可能性が高いことが示唆された。 ・服用状況では、有意な差はみられなかったものの、後発品の平均スコアがより高い傾向を示していた。 ・服用感では、先発品に比べ後発品では各項目で平均スコアが高い傾向を示しており、選定された後発品は先発品に比べ有意に優れている結果となった。 	

2-2-2 学会報告 (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
CAG1	本邦におけるオキシコドン先発医薬品、後発医薬品の使用状況と副作用報告の推移の傾向の比較検討	日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会第 15 回学術大会 in 東京 [WEB 開催] 上島 健太郎 (日本大学医学部附属板橋病院薬剤部) 他	2021.6	<ul style="list-style-type: none"> ・オキシコドン製剤の先発品、後発品の使用状況と副作用報告数がどのように推移し、副作用報告の種類に差がみられるかを調査し、比較検討を行った。 <p>【方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・2014 年度から 2018 年度までの厚生労働省 NDB オープンデータおよび医薬品医療機器総合機構「医薬品副作用データベース」より、先発品、後発品の使用状況、商品名が特定できる副作用報告数を抽出し、経時的に使用状況 (kg) 単位で副作用報告数の差を比較した。 ・また副作用報告の種類ごとに先発品、後発品で差の有無を比較検討した。 <p>【結果】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・2014 年度から 2018 年度にかけて先発品使用量は約 416kg から 296kg と 3 割減少、後発品使用量は約 3kg から 141kg と 41 倍増加していた。 	<ul style="list-style-type: none"> ○ オキシコドン製剤の先発品、後発品の使用状況、副作用報告数の推移を厚生労働省のデータベース等から後方視的に調査、検討した研究発表である。 ○ 使用量は経時的に変化しているが、使用状況 (kg) あたりの副作用報告数は先発品と後発品で差はみられず、先発品、後発品いずれも経時的に副作用報告数は減少傾向であり、薬剤師をはじめとした医療従事者のより積極的な副作用報告が求められると考察されている。

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
				<ul style="list-style-type: none"> ・5年間の副作用報告数は先発品 215 件、後発品 42 件であった。使用状況 (kg) 単位における副作用報告数は先発品 0.6 件/kg、後発品 0.1 件/kg と差は見られず、両者とも報告数は経時的に減少傾向であった。副作用報告の種類と比較では過敏症状と傾眠において先発品の報告数が多い傾向が見られ、薬物依存は先発品のみで報告が見られた。 <p>【考察】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・後発品の使用量は増加傾向であるが副作用報告は増加傾向ではないことから、薬剤師をはじめとした医療従事者のより積極的な副作用報告が求められる。 	

3. 生物学的同等性 (12 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
BEL1	デュロキセチンカプセル 30mg「アメル」の生物学的同等性試験	医学と薬学 78 (5) 575-596 田中 孝典 (医療法人相生会にしくまもと病院) 他	2021.5	<ul style="list-style-type: none"> ・後発品デュロキセチンカプセル 30mg「アメル」と先発品サインバルタカプセル 30mg の生物学的同等性を検証した。 ・健康成人男子 40 例を 1 群 20 例に無作為割付し、2 剤 2 期のクロスオーバー法により、絶食下単回投与と食後投与の 2 試験を実施。 ・血漿中デュロキセチン未変化体濃度を評価した結果、いずれの条件でも、生物学的同等性を検証した。 ・有害事象は、絶食投与では後発品で 3 例 5 件 (悪心 2 件、嘔吐 2 件、頭痛 1 件)、先発品で 2 例 2 件 (悪心、下痢各 1 件)、食後投与では先発品で 2 例 3 件 (血管迷走神経反応、悪心、嘔吐各 1 件) に認められたが、臨床上問題となる異常は見られなかった。 	○ 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。
BEL2	エスゾピクロン錠 3mg「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験	医学と薬学 78 (5) 597-606 松本 俊二 (医療法人相生会福岡みらい病院) 他	2021.5	<ul style="list-style-type: none"> ・後発品エスゾピクロン錠 3mg「サワイ」と先発品ルネスタ錠 3mg の生物学的同等性試験を実施した。 ・健康成人男性 60 例を 1 群 30 例に無作為割付し、絶食下単回投与による 2 剤 2 期のクロスオーバー法により実施。 ・血漿中エスゾピクロン濃度を評価した結果、両製剤は生物学的に同等であると判定された。 	○ 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。

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
				<ul style="list-style-type: none"> ・本治験において、有害事象は認められなかった。 	
BEL3	ジルムロ配合錠 HD「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験	診療と新薬 58 (4) 241-248 田中 孝典 (医療法人相生会にしくまもと病院) 他	2021.4	<ul style="list-style-type: none"> ・アジルサルタンとアムロジピンベシル酸塩の配合剤の後発品ジルムロ配合錠 HD「サワイ」と先発品ザクラス配合錠 HD の生物学的同等性試験を実施した。 ・健康成人男性 20 例を 1 群 10 例に無作為割付し、絶食下单回投与による 2 剤 2 期のクロスオーバー法により実施。 ・血漿中アジルサルタン濃度とアムロジピン濃度を評価した結果、両製剤は生物学的に同等であると判定された。 ・本治験において、有害事象は認められなかった。 	○ 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。
BEL4	ジルムロ配合 OD 錠 HD「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 58 (4) 249-263 田中 孝典 (医療法人相生会にしくまもと病院) 他	2021.4	<ul style="list-style-type: none"> ・アジルサルタンとアムロジピンベシル酸塩の配合剤の後発品ジルムロ配合 OD 錠 HD「サワイ」と先発品ザクラス配合錠 HD の生物学的同等性試験を実施した。 ・健康成人男性を対象とし、絶食下单回投与による 2 剤 2 期のクロスオーバー法により、水なしで服用する試験では 32 例を 1 群 16 例、水で服用する試験では 20 例を 1 群 10 例の 2 群に無作為割り付けして試験を実施。 ・水なしで服用する試験では、30 例を薬物動態の評価対象とし、脱落 2 例を含む 32 例を安全性の評価対象とした。 ・血漿中アジルサルタン濃度とアムロジピン濃度を評価した結果、いずれの条件でも、両製剤は生物学的に同等であると判定された。 ・有害事象は、水あり試験において後発品で 1 例 1 件(軽度のアラニンアミノトランスフェラーゼの増加)が認められたが、軽度で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。 	○ 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。
BEL5	ソリフェナシンコハク酸塩錠 5mg「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 58 (4) 264-269 田中 孝典 (医療法人相生会にしくまもと病院) 他	2021.4	<ul style="list-style-type: none"> ・後発品ソリフェナシンコハク酸塩錠 5mg「サワイ」と先発品ベシケア錠 5mg の生物学的同等性試験を実施した。 ・健康成人男性 1 群 20 名を 1 群 10 名の 2 群に無作為割付し、絶食下单回投与による 2 剤 2 期のクロスオーバー法により実施。 ・血漿中ソリフェナシン濃度を評価した結果、両製剤は生物学的に同等であると判定された。 ・本治験において、有害事象は認められなかった。 	○ 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。

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
BEL6	ソリフェナシンコハク酸塩 OD 錠 2.5mg「サワイ」およびソリフェナシンコハク酸塩 OD 錠 5mg「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 58 (4) 271-287 中川 美聡 (医療法人相生会福岡みらい病院) 他	2021.4	<ul style="list-style-type: none"> ・後発品のソリフェナシンコハク酸塩 OD 錠 2.5mg「サワイ」および 5mg「サワイ」と先発品ベシケア OD 錠 2.5mg および 5mg の生物学的同等性試験を実施した。 ・健康成人男性 24 名を 1 群 12 例の 2 群に無作為割り付けし、絶食下单回投与による 2 剤 2 期のクロスオーバー法により、水なしで服用する試験と水で服用する試験の 2 つを実施。 ・2.5mg 錠では水なし試験、水で服用する試験ともに 23 例を薬物動態、脱落 1 例を含む 24 例を安全性の評価対象とした。5mg 錠では薬物動態、安全性ともに 24 例を評価対象とした。 ・血漿中ソリフェナシン濃度を評価した結果、いずれの条件でも、両製剤は生物学的に同等であると判定された。 ・有害事象は、2.5mg の水で服用する試験で先発品 1 例 1 件 (失神寸前の状態 (血管迷走神経反応)) に認められたが、軽度で回復が確認され被験者の安全性に問題はなかった。 	○ 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。
BEL7	デュロキセチンカプセル 30mg「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 58 (4) 288-297 田中 孝典 (医療法人相生会にしくまもと病院) 他	2021.4	<ul style="list-style-type: none"> ・後発品のデュロキセチンカプセル 30mg サワイと先発品サインバルタカプセル 30mg の生物学的同等性試験を実施した。 ・本剤は腸溶性製剤であることから、健康成人男性を対象に 2 剤 2 群のクロスオーバー法により、絶食下で投与する試験 (絶食試験) と食後に投与する試験 (食後試験) の 2 つを実施。 ・絶食試験では、23 例を薬物動態、脱落 1 例を含めた 24 例を安全性の評価対象とした。食後試験では 29 例を薬物動態、有害事象中止 1 例を含む 30 例を安全性の評価対象とした。 ・血漿中デュロキセチン濃度を評価した結果、いずれの試験でも両製剤は生物学的に同等であると判定された。 ・本治験の有害事象は、食後試験にて先発品 1 例 1 件 (悪心)、後発品 2 例 3 件 (悪心、嘔吐、傾眠各 1 件) が認められたが、いずれも軽度で回復が確認され被験者の安全性に問題はなかった。 	○ 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。
BEL8	デフェラシロクス顆粒分包 360mg「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 58 (6) 441-447 田中 孝典 (医療法人相生会にしくまもと病院) 他	2021.6	<ul style="list-style-type: none"> ・後発品デフェラシロクス顆粒分包 360mg「サワイ」と先発品ジェドニユ顆粒分包 360mg の生物学的同等性試験を実施した。 ・健康成人男性 28 例を 2 群に無作為割付し、絶食下单回投与による 2 剤 2 期のクロスオーバー法により実施。 ・血漿中デフェラシロクス濃度を評価した結果、両製剤は生物学的に同等であると判定された。 ・本治験においては、有害事象は認められなかった。 	○ 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。

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
BEL9	ブリモニジン酒石酸塩点眼液 0.1% 「NIT」の生物学的同等性試験 －患者を対象とした治療学的同等性の評価－	新薬と臨牀 70 (6) 625-637 藤島 浩 (鶴見大学歯学部眼科学教室) 他	2021.6	<ul style="list-style-type: none"> ・後発品のブリモニジン酒石酸塩点眼液 0.1%「NIT」と先発品アイファガン点眼液 0.1%について、原発開放隅角緑内障または高眼圧症の患者を対象に、眼圧値を指標とした治療学的同等性を検証する生物学的同等性試験を実施した。 ・試験は、多施設共同、部分遮蔽、無作為化、実薬対照による並行群間試験により実施。 ・被験者の両眼に1日2回、1回1滴を2週間点眼投与した。 ・被験者は110例(試験製剤群57例、標準製剤群53例)で、中止例はなかった。 ・投与開始後1週と2週のベースラインからの眼圧変化量の平均値±SDから、両製剤に眼圧下降が確認された。主要評価項目である眼圧変化量平均値に基づく評価により、両製剤の治療学的同等性が証明された。 ・有害事象は、後発品で11例(19.3%)21件、先発品で14例(26.4%)21件。そのうち治験薬との因果関係が否定されない眼局所に発現した副作用は後発品で2例(3.5%)5件(眼瞼紅斑および結膜充血が1例各2件、結膜出血が1例1件)、先発品で3例(5.7%)4件(点状角膜炎2例2件、眼圧上昇が1例2件)であったが、いずれも軽度であった。 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 製剤開発時の生物学的同等性試験の結果報告である。 ○ 剤形が点眼剤であるため、眼圧値を指標とした臨床試験により治療学的同等性を評価している。
BEL10	レベチラセタム錠 500mg「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 58(9) 649-655 高野和彦(医療法人北武会 美しが丘病院)他	2021.9	<ul style="list-style-type: none"> ・後発品レベチラセタム錠 500mg「サワイ」と先発品イーケプラ錠 500mgの生物学的同等性試験を実施した。 ・健康成人男性28例を1群14例の2群にて、絶食下单回投与による2剤2期のクロスオーバー法により試験を実施。 ・血漿中レベチラセタム濃度を評価した結果、両製剤は生物学的に同等であると判定された。 ・本治験において13例に21件の有害事象が認められたが、いずれも軽度で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(試験製剤で傾眠9例、標準製剤で傾眠12例。うち8例は両製剤で発現)。 	○ 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。
BEL11	レベチラセタム粒状錠 500mg「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 58(9) 656-665 竹内 譲(一般財団法人 新田塚医療)	2021.9	<ul style="list-style-type: none"> ・後発品レベチラセタム粒状錠 500mg「サワイ」と先発品イーケプラ錠 500mgの生物学的同等性試験を実施した。 ・健康成人男性32例を1群16例の2群にて、絶食下单回投与による2剤2期のクロスオーバー法により試験を実施。 ・血漿中レベチラセタム濃度を評価した結果、両製剤は生物学的に同等であると判定された。 	○ 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。

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
		福祉センター 福井総合病院)他		的に同等であると判定された。 ・本治験において 32 例に 60 件の有害事象が認められたが、いずれも軽度で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(試験製剤で傾眠 31 例、腹部不快感、頭痛、悪寒各 1 例、標準製剤で傾眠 26 例。傾眠のうち 25 例は両製剤で発現)。	
BEL12	レベチラセタム DS50%「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 58(9) 667-674 大國 壽(医療法人社団勲和会 愛和クリニック)他	2021.9	・後発品レベチラセタム DS50%「サワイ」と先発品イーケプラドライシロップ 50%の生物学的同等性試験を実施した。 ・健康成人男性 24 例を1群 12 例の 2 群にて、絶食下单回投与による 2 剤 2 期のクロスオーバー法により試験を実施。 ・血漿中レベチラセタム濃度を評価した結果、両製剤は生物学的に同等であると判定された。 ・本治験において 10 例に 15 件の有害事象が認められたが、いずれも軽度で回復が確認され、被験者の安全性に問題はなかった(試験製剤で傾眠 7 例、標準製剤で傾眠 8 例。うち 5 例は両製剤で発現)。	○ 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。

4 味覚等使用感その他に関する文献等 (1 文献)

4-1 論文 (1 文献)

整理番号	文献タイトル	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	デュオトラバ配合点眼液とその後発医薬品の製剤学的評価 一点眼容器の使用性および点眼ノズルの色彩の違いによる視認性に関する検討ー	医療薬学 47(6) 326-334 秋山 滋男(東京薬科大学薬学部薬学実務実習教育センター)他	2021.6.	・患者に服薬指導する際、薬剤師はまず添付文書やインタビューフォーム等を参考にしますが、点眼剤の場合、製剤の物性は記載されているものの、患者が実際に使用する場合に必要となる容器の特徴などの情報は不足している。 ・本研究では、緑内障治療薬トラボプロスト・チモロールマレイン酸塩配合点眼液について、先発品デュオトラバ配合点眼液と後発品トラチモ配合点眼液「ニットー」の物性等とともに、使用性に関するアンケート調査を実施し比較した。 【方法】 ・点眼液の粘度、pH、浸透圧を測定した。	○ 長期間治療する緑内障の点眼剤について、患者の使用継続には容器の使用性も重要との観点で、先発品と後発品の点眼液の粘度等の製剤学的特性とともに、点眼容器の特徴を調査した研究報告である。 ○ 容器の使いやすさのアンケート調査結果では後発品の方が使いやすいという結果が報告されており、考察では、先発品、後発品とも全薬液が排出されるまで適正な用量が滴下できていると推察されたと述べられている。

整理番号	文献タイトル	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
				<ul style="list-style-type: none"> ・1滴滴下した際の質量、質量変動、スクイズ力、点眼薬1本の全量を排出した際の滴下回数を測定した。 ・一般成人を対象に点眼容器の使いやすさ、9種類の色彩の点眼ノズルを作成し視認性についてアンケート調査を実施した。 <p>【結果】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・点眼液の粘度、pH、浸透圧は両剤ともほぼ同等だった。1滴あたりの質量(先発品:21.94±0.52mg、後発品:21.25±0.66mg)、スクイズ力には違いを認めた。 ・調査対象者39名による点眼容器の使用性のアンケート調査の結果、使いやすさはおよそ9割が後発品と回答した。 ・点眼ノズル部分の色彩に関する視認性は、色なしのノズルに比べコントラスト比が高いノズルの色彩視認性が良好だった。 <p>【考察】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・1滴滴下時の質量は両剤とも約20mg排出されており、全薬液が排出されるまで適正な用量が滴下できていると推察された。 ・緑内障患者では色覚やコントラスト比の感度が低下し視認性が悪いことが報告されており、今回のアンケート調査の対象者は患者ではないが、点眼ノズルの視認性という観点から特徴が認められ、製剤開発に有用な情報を得ることができた。 	

4-2 学会報告(0文献)

該当文献なし