

文献調査結果のまとめ(平成25年10月～平成26年3月)

1 問題指摘文献(17文献)

1-1 品質(11文献)

1-1-1 論文(5文献)

| 整理<br>番号 | 文献タイトル                                                                                                                | 収録雑誌名・著者                                                                                                              | 年月      | 要 点                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| QL1      | Comparison of the Dissolution Rate of Ceftriaxone Sodium Preparations for Injection<br>セフトリアキソンナトリウム水和物注射剤の溶解速度に関する比較 | Chem. Pharm. Bull. 61(11)1121-1129<br>Mio Tange ( School of Pharmaceutical Sciences, Mukogawa Women's University      | 2013.11 | <p>・先発医薬品(ロセフィン静注用1g:A剤)及び後発医薬品のセフィローム(B剤)、セフトリアキソンナトリウム静注用1g「サンド」(C剤)、リアソフィン静注用1g(D剤)、セフキソン静注用1g (E剤)、ロゼクラート(F剤)、セフトリアキソンナトリウム静注用1g「マイラン」(G剤)及びセロニード(H剤)の7剤の計8剤を対象として、1秒間に1回転倒させて溶解させ、0.9%等張食塩液に完全に溶解するまでの時間を測定した。さらに各製剤につき、X線回折分析(XRD)、示差走査熱量測定(DSC)、立体顕微鏡及び走査電子顕微鏡観察、粒子径測定、表面積測定及び近赤外分光分析などを行った。</p> <p>・その結果、先発医薬品A剤及び後発医薬品中C剤に溶解性に有意差はなかったが、他の後発品 B、D、E、F、G及びH剤の溶解速度はA剤に比し有意に遅く、B、D、G及びH剤では溶解にA剤の2倍以上の時間を要した。近赤外分光分析を用いた計量化学的分析による予測溶解性と実測値との間には有意の関連が認められた。</p> | <p>・論文で取り上げられた該当企業の1社が先発品と自社後発品を使用し、溶解性試験を実施した結果は以下の通りであった。</p> <p>―文献は1秒間に1回転倒させる方法で試験が実施されているが、実際の医療現場での実態に合わせるべく、10秒間に23回、ふり幅30cmほどで縦ふりを10秒ごとに繰り返し、10秒ごとの溶解状況を目視した。同様に横ふりによる溶解状況も検討した。</p> <p>縦ふりでは、20秒で双方溶解したが、横ふり時の20秒後、溶け残っていた量に違いを認めた。先発品は1～2粒ほどが溶け残り、後発品は10粒前後は溶け残っていたが、30秒後には双方ともに溶解した。</p> <p>・左記論文の指摘は、実際の使用において、大きな支障を来すものではないと考えられる。</p> |
| QL2      | Dissolution profile of 24 levofloxacin(100mg)tablets<br>レボフロキサシン100mg錠<br>24製剤の溶出プロファイル                               | J Infect Chemother 19:996-998<br>Kayoko Maezawa(Department of Practical Pharmacy,Keio University Faculty of pharmacy) | 2013.11 | <p>・第15改正日本薬局方の溶出試験(パドル法)と同じ装置を用いて、レボフロキサシン後発品23製剤(n=3-4)のpH1.2における溶出率を先発品と比較した。</p> <p>・その結果、いずれの錠剤も時間依存性の溶出性を示し、先発品と後発品21製剤は30分後に溶出率が約100%となった。15分後の溶出率は後発品3製剤が先発品より有意に低く、これらは溶出率が50%になるのに要する時間(DT<sub>50</sub>)が先発品に比べ有意に長かった。14製剤は15分後の溶出率が先発品より有意に高かった。30分後の溶出率が先発品より有意に低い後発品が2製剤あった。45分以降は全製剤は殆ど同じ溶出となった。DT<sub>50</sub>のSD値が後発品 3製剤で他の製剤よりも大きかった。</p>                                                                                                          | <p>・著者に試験を実施した23製剤の製品名、会社名及び試験の詳細について照会したが、回答が得られなかった。</p> <p>・GE薬協会員企業に対して、pH1.2における30分後の溶出率が有意に低いV、Wに該当することがないか照会し、確認中である。</p> <p>・レボフロキサシン100mg錠は先発製剤が高含量規格に移行(100mg錠の製造販売を中止し、250mg錠、500mg錠に切り替え)しており、後発品も2014年12月に切り替えられる見込みである。</p> <p>・なお、先発製剤は2011年3月末に薬価収載の経過措置期間を終了しており、入手不能である。また、レボフロキサシン100mg錠の溶出規格における試験液は水である。</p>                     |

|     |                               |                                      |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----|-------------------------------|--------------------------------------|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| QL3 | アトルバスタチン製剤の種々の保存条件下での溶出性の評価研究 | 医学と薬学71(1)127-134<br>上野和行(新潟薬科大学薬学部) | 2014. 1 | <p>・アトルバスタチン製剤10mg錠の先発医薬品1製剤(製剤A)とジェネリック医薬品6製剤(製剤B-G)を対象として、温度25℃・相対湿度(RH)75%及び40℃・RH 75%の保存条件下において、PTP包装から製剤の取出し後における経時的な重量増加率と溶出率(15分間の溶出率)または100%溶出の所要時間を検討した。</p> <p>・その結果、包装から取出し直後では全製剤ともに15分間以内に100%溶出し、そのバラツキも非常に小さかった。しかし製剤Dは、温度25℃及び40℃においてRH 75%であった場合、2週間保存で顕著な重量増加率の上昇と溶出率の低下を認めた。また、100%溶出所要時間は大きく遅延した。苛酷保存条件下(40℃・RH 75%)では製剤Dの錠剤表面は徐々に劣化し、保存1週間後では識別できない程度に劣化した。他の製剤でも40℃・RH 75%の保存条件下、4週間の長期保存では溶出率がやや遅延した。製剤Dは24時間以内に経時的に重量が増加し、6時間を経過すると溶出率は徐々に低下した。しかしRH 35%であれば24時間以内で溶出率の低下は認めなかった。</p> | <p>・指摘を受けている製剤Dの該当企業に照会したところ、以下の回答が得られた。</p> <p>—最終包装製品を用いた安定性試験を実施しており、有効期間内で溶出性を含む安定性が担保されている。また、一次包装開封後には湿気を避ける旨の注意喚起を行っており、通常の保存条件での使用においては問題はないと考える。</p> <p>—平成26年4月に【取扱い上の注意】に下記項目を追加する改訂を行い、注意を喚起している。</p> <p>1.保管方法</p> <p>1)使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること。</p> <p>2)アルミビロー開封後は湿気を避けて保存し、服用直前までPTP シートから取り出さないこと。</p> <p>3)やむを得ず、PTP シート又は瓶から取り出して保管する場合は湿気を避け、一包化するときには気密性の高い容器で保存し、必要に応じて乾燥剤を入れるなど十分注意すること。</p> |
| QL4 | 緑内障点眼薬後発品(いわゆるジェネリック)の特性      | 臨床眼科68(1)7-12<br>福田正道(金沢医科大学眼科学講座)   | 2014. 1 | <p>①先発品キサラン点眼液と後発品ラタノプロスト点眼液の眼房内ラタノプロスト遊離酸の房水内最高濃度値はいずれも点眼終了1時間後に検出されたが、キサランの値と比べてラタノプロストでは有意に低値であった。</p> <p>②各種ラタノプロスト点眼液の50%細胞致死時間(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、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あった。また、各点眼液のCDT<sub>50</sub>が短いほど薬物の眼内移行濃度比が高くなる傾向が見られた。</p> <p>③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。また、各点眼液のCRが低いほど薬物の移行濃度比が高くなる傾向が見られた。</p>                                                                                  | <p>・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。</p> <p>・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。</p>                                                                                                                                                                                     |

|     |                               |                                         |          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----|-------------------------------|-----------------------------------------|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| QL5 | 経皮吸収型製剤におけるジェネリック医薬品の同等性と付加価値 | 薬局64(13)3175-3179<br>丸山 徹(熊本大学薬学部薬剤学分野) | 2013. 12 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ケトプロフェン含有テープ剤の先発品(モーラステープ)と5種類の後発品について、直射日光に曝露後の製剤変化を外観比較及び官能試験を実施した。</li> <li>・その結果、先発品では直射日光へ8時間曝露しても、メントール臭が時間の経過とともに減弱した他は大きな変化は認められなかった。これに対して後発品A、Bでは、日光曝露後2～4時間で粘着膏体部分が褐変または黄変するとともに劣化臭や粘着基剤の糸引きが認められた。後発品C、Dでは、色調の大きな変化は観察されなかったものの早い時間から劣化臭が出現し、粘着力が顕著に低下していた。</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・著者に試験を実施した5製剤の製品名、会社名及び直射日光曝露という使用実態と異なる条件における試験を行った意義・理由について照会したが、回答が得られなかった。</li> <li>・先発品は紫外線吸収剤を添加する処方変更を行い、光安定性を改善しているが、テープ剤はアルミ袋に封入されており、使用直前までその状態が保たれるので、光安定性の差異が、実際に使用される状況において、支障を来すことはないと考えられる。</li> </ul> |
|-----|-------------------------------|-----------------------------------------|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

#### 1-1-2 学会報告(6文献)

|     |                                  |                                                              |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----|----------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| QA1 | 後発医薬品におけるクリーム剤、軟膏剤の配合変化についての基礎研究 | 第26回バイオメディカル分析化学シンポジウム<br>伊藤 一(慶應大学薬学部)                      | 2013.8 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ベタメタゾン吉草酸エステルを含む先発品A軟膏と同じ成分を含むB軟膏及びC軟膏と、尿素クリームの混合製剤について加速試験(40℃, 2週間)を実施した。</li> <li>・14日後の主薬の残存率はA軟膏混合製剤が25%、B軟膏混合製剤が17%、C軟膏混合製剤が15%であった。変更には十分な注意が必要であると思われる。</li> </ul>                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>・著者に試験を実施した後発品の製品名、会社名を照会したが、回答が得られなかった。</li> <li>・軟膏剤の配合は、通例冷所或いは室温で1ヶ月以内に使用されることが前提で、長期の保存を想定していない。先発品においても残存率が25%であり、保存条件として好ましくないと考えられる。</li> </ul>                                                      |
| QA2 | タモキシフェンの先発医薬品と後発医薬品における製剤特性の比較   | 医療薬学フォーラム<br>2013第21回クリニカルファーマシーシンポジウム<br>吉田早希(東京理科大学薬学部薬学科) | 2013.7 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・タモキシフェンの先発医薬品と後発医薬品4種の製剤情報をインタビューフォームから収集するとともに、溶出試験、含量均一性試験、崩壊試験、硬度試験、摩損度試験などを実施した。</li> <li>・その結果、最終溶出率は後発品1品目が他品目より明らかに低い値を示した。含量均一性試験では後発医薬品はバラツキが認められ、判定値も品目間で異なった。崩壊試験、硬度試験では先発品と異なる値を示した。摩損度試験では後発医薬品1品目に明らかな違いが認められた。</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・著者に試験を実施した後発品の製品名、会社名及び試験結果のデータ開示を照会したが、回答が得られなかった。</li> <li>・関連会社を含むGE薬協会企業3社に照会したが、溶出率の低い製剤に該当するものはなかった。</li> <li>・なお、平成24年度「後発医薬品品質確保対策事業」検査結果報告書により、溶出規格に適合しなかった1品目が指摘されているが、現在は製造販売を行っていない。</li> </ul> |

|     |                                     |                                                   |               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----|-------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| QA3 | <p>ケトプロフェン貼付剤後発品における有効成分溶出特性の検討</p> | <p>第23回日本医療薬学会年会<br/>及川 みのり(岩手医科大学薬学部臨床薬剤学講座)</p> | <p>2013.9</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ケトプロフェン貼付剤の先発品と後発品5種の製剤を35×50 mm／枚に切断してプラスチック板に固定し、これをサンプルとしてパドル付き溶出試験器を用いて人工汗300ml内でのケトプロフェン溶出量を測定した(n=3)。</li> <li>・その結果、先発品に比べて後発品5剤間で溶出量-時間曲線に有意な差を認めた。後発品の中には、溶出温度を変化させることによって溶出量が顕著に増減する製剤もあった。</li> <li>・貼付剤の後発品の使用感の差は有効成分の溶出特性の差に関連している可能性が示唆される。また、温度による溶出量の変化は発熱時などの効果や使用感にも変化を与えている可能性が考えられた。</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・著者に試験を実施した後発品の製品名、会社名及び溶出試験による溶出特性と使用感の関連、試験結果のデータ開示を照会したが、回答が得られなかった。</li> <li>・貼付剤の放出性(溶出量)の違いは、製剤間の製剤学的な違いを表すものであって、有効性を直接反映するものではない。</li> <li>・貼付剤の使用感は、物理的な要因(粘着力、伸縮性、支持体の剛性)や化学的要因(有効成分・添加剤のpH・刺激性による影響)、皮膚が貼付剤によって閉塞される要因(発汗の水分によるむれ等)が知られている。</li> <li>・著者らは、使用感の差が有効成分の放出特性の差に関連し、さらに温度による溶出量の変化が効果に影響を及ぼす可能性を考察しているが、貼付剤の使用感の差を効果と関連づけるのは飛躍があり、特に発汗によるむれは膏体の水分透過性によっても製剤間で異なり、これらの総合的な感覚がヒトに貼付している間の感覚となって使用感として現れているものと考ええる。</li> </ul> |
| QA4 | <p>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-</p>  | <p>第23回日本医療薬学会年会<br/>鈴木謙吾(東邦大学薬学部臨床薬学研究室)</p>     | <p>2013.9</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ロキソプロフェン、プラバスタチン、ドネペジルの3医薬品を選択し、各医薬品の添付文書及びインタビューフォームから後発医薬品の生物学的同等性(Cmax、t1/2、Tmax)を調査し、先発医薬品との差とをWelchの検定を用いて2群間比較した。</li> <li>・その結果、ロキソプロフェンの2社、プラバスタチンの1社、ドネペジルの1社では、厚生労働省の許容域(先発医薬品に対して-20%～+25%)から外れた値であった。</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>・試験対象群、試験条件等が異なるので比較の意味がないことを著者に連絡した。</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

|     |                                                     |                                                                           |          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| QA5 | 薬学部6年制の課題研究発表：バルプロ酸ナトリウムのジェネリック製剤の品質評価              | 第52回日本薬学会<br>日本薬剤師会 日本<br>病院薬剤師会中国四<br>国支部学術大会<br>池田拓也(福山大学薬<br>学部)       | 2013. 10 | <p>・バルプロ酸ナトリウムの先発品(デパケン細粒20%)及び2種のジェネリック製剤(ハイセレニン細粒20%、バルプロ酸ナトリウム細粒20%「EMEC」)を相対湿度20%、40%、90%の条件下に14日間置き、経時的に重量を測定した。物性は日本薬局方に基づき安息角、流動性、かさ密度、粒度分布について製品開封直後、及び14日後の2回測定を行った。粒子の形状について実体顕微鏡を用いて観察した。</p> <p>・その結果、ハイセレニンは湿度90%条件下で顕著な重量変化(重量増)が認められ、粒子の崩壊や凝集、透明化が観察された。「EMEC」においても顕著な粒子の凝集が認められた。</p> | <p>・著者に湿度90%条件下で試験を実施した意義及び試験結果のデータ開示を照会したが、回答が得られなかった。</p> <p>・該当のGE薬協の会員企業に照会したところ、以下の見解が得られた。<br/>ーバルプロ酸ナトリウムは吸湿性が高く、先発製剤はしっかりとした顆粒を作ることで湿度に対する凝集を防止している。しかし、このために、服用感がざらつく、顆粒が入れ歯の隙間に入り込んで痛い、といった意見もあった。<br/>そこで、ざらつきが少なく、服用感の良好な細粒とする為に、可能な範囲で吸湿時の凝集、潮解を防止する設計とした。この結果、先発品よりも湿度の影響は受け易いものの、良好な服用感があるとの評価を得ている。なお、上記の特性を説明し、防湿のため保管条件にご配慮いただくようお願いしている。</p> <p>・医療現場において相対湿度90%2週間保存されることは想定しがたい。</p> <p>・なお、後発品(ハイセレニン細粒)は2014年1月に販売を中止している(2014年4月1日薬価削除)。</p> |
| QA6 | 非ステロイド系消炎鎮痛剤含有製剤に及ぼす日光の影響について<br>～先発品とジェネリック医薬品の比較～ | 第52回日本薬学会 日本<br>薬剤師会 日本病院<br>薬剤師会中国四国支<br>部学術大会<br>宮村重幸(熊本大学薬<br>学部薬剤学分野) | 2013. 10 | <p>・ケトプロフェン含有テープ剤の先発品(モーラステープ)と5種類の後発品について、直射日光に曝露後の製剤変化を外観比較及び官能試験を実施した。</p> <p>・その結果、先発品では直射日光へ8時間曝露しても、メントール臭が時間の経過とともに減弱した他は大きな変化は認められなかった。これに対して後発品A、Bでは、日光曝露後2～4時間で粘着膏体部分が褐変または黄変するとともに劣化臭や粘着基剤の糸引きが認められた。後発品C、Dでは、色調の大きな変化は観察されなかったものの早い時間から劣化臭が出現し、粘着力が顕著に低下していた。</p>                         | <p>・今回のQL5と同じ内容の学会発表と見られる。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

1-2 臨床(6文献)

1-2-2 学会報告(6文献)

| 整理<br>番号 | 文献タイトル                        | 収録雑誌名・著者                                                     | 年月     | 要点                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CA1      | パキシル錠からパロキセチン錠への変更 ～実症例を踏まえて～ | 日本ジェネリック医薬品学会第7回学術大会<br>塩谷 理世(社会医療法人医真会 医真会八尾リハビリテーション病院薬剤科) | 2013.7 | <p>・パキシル錠を標準製剤とし、パロキセチン錠31種類とのインタビューフォームにおける生物学的同等性(BE)試験の結果を比較した。その結果、BE試験結果のえられた25種について、製剤間でも標準薬剤とのAUCの差が<math>0.15 \pm 3.08 \sim 5.50 \pm 14.8 \text{ ng} \times \text{hr/ml}</math>、Cmaxとの差が<math>0.01 \pm 0.00 \sim 0.32 \pm 0.64 \text{ ng/ml}</math>となった。</p> <p>・70歳女性。脳出血後、アテレック10mg1錠、アトルバスタチン10mg1錠、プラビックス75mg1錠、マグミット250mg6錠(分3)、パロキセチン10mg2錠で治療。入院時は、問いかけに対する返答はあるが、自発的な発語がなかった。1週間後からパロキセチン錠をパキシル錠に変更したところ、徐々に笑顔や自発的な発語が認められ、日常生活動作(ADL)が向上していき、3ヶ月後には退院となった。</p> | <p>・インタビューフォームに記載されている生物学的同等性試験の結果を単純に比較した発表であり、これらの値から後発品の品質を論じることはできないと考える。</p> <p>・70歳女性の症例は、パロキセチン後発品からパキシル錠に変更したところ、徐々に笑顔や自発的な発語が認められたとしている。しかし、自発的な発語がなかったのは脳出血による症状で、その回復過程で発語やADL向上などがみられたとも考えられる。</p>                                                                                                                                      |
| CA2      | 後発医薬品への変更に皮膚障害および肝機能障害を発症した一例 | 第23回日本医療薬学会年会<br>高橋 誠(医療法人彰和会北海道消化器科病院薬剤部)                   | 2013.9 | <p>・71歳男性。副作用、アレルギー歴なし。循環器病院にて冠動脈バイパス手術を施行後退院。初回の外来受診時に内服薬が後発薬に変更となる。五日後に発熱、皮膚障害、肝機能障害を発症し、当院に入院した。</p> <p>原因と考えられる医薬品を中止、ステロイド投与後皮膚障害は改善するものの、肝機能障害の進行により肝不全となりグルカゴン・インシュリン療法を行うも播種性血管内凝固症候群(DIC)、多臓器不全となり永眠。DLSTの結果は、バイアスピリン錠(陽性)、フロセミド錠(陽性)、イソビットテープ(陽性)、ロキソニン錠(疑陽性)。</p>                                                                                                                                                                                                    | <p>・第12回検討会(H26.3.5)のCA4と同じ内容の発表であると考えられる。以下は前回の「評価と対応」。</p> <p>・発表者に、DLST試験の結果、陽性が出た薬剤名を照会した結果、後発品が2剤あり、一つは非会員会社、もう一つが会員会社の製品であることが判明した。</p> <p>関係の会員会社に見解を求めた結果、以下の情報、見解が得られた。本副作用症例は平成24年9月26日当局に報告済。</p> <p>「多剤併用下であり、本剤の関与は明確ではないと考える。弊社の副作用調査において担当医師から、『本剤の投与を中止しているにも関わらず、症状の改善がないため、必ずしも本剤が原因とは言えない。』との意見を得ている。</p> <p>・今後、同様の症例に注意する。</p> |

|     |                                 |                                        |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----|---------------------------------|----------------------------------------|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CA3 | シスプラチンの先発品と後発品における腎障害発現に関する比較検討 | 第51回日本癌治療学会学術集会<br>辻井聡容(公立豊岡病院薬剤部)     | 2013.9 | <p>・シスプラチン先発薬を後発薬に切り替えたところ、重篤な腎障害を2例経験し、再度先発品に採用変更した。</p> <p>・当院において60mg/m<sup>2</sup>以上のシスプラチンを含むレジメンを施行した患者を対象に、後発薬と先発薬の両剤を投与した22例で1コース中のシスプラチン投与前後の血清クレアチニンSCr値と血中尿素窒素BUN値の変動についてレトロスペクティブに検討した。</p> <p>・その結果、シスプラチン投与前後におけるSCr値の平均増加率は先発薬群9.8%、後発薬群41.1%、BUN値については先発薬群43.7%、後発薬群 101.6%であり、後発薬群で有意に増悪していた(P=0.006, P=0.009)。</p> <p>・後発CDDPにおいて腎障害の発現頻度が高いことが示唆された。詳細について更なる検討を行う。</p>                                | <p>・著者に使用した後発品の製品名、会社名、発表の詳細を照会したが、回答が得られなかった。</p> <p>・本報告は極めて簡単な記載しかない。このため、1)先発・後発のCDDPの投与順序が不明、2)先に投与したCDDPの影響が残る中で別のCDDPが投与されていなかったか、その場合、比較検討のために順序効果の相殺方策がとられたかも不明、3)S-CrやBUN上昇した際に投与量減量措置がとられたのかが不明等の問題がある。</p> <p>・以上より、現在得られている資料から、CDDPの先発品と後発品の優劣について何らかの断定を行うのは困難と考える。</p> |
| CA4 | シスプラチンの先発医薬品と後発医薬品における腎障害の比較検討  | 第23回日本医療薬学会年会<br>口町恵里子(北里大学北里研究所病院薬剤部) | 2013.9 | <p>・当院で60mg/m<sup>2</sup>以上のシスプラチン製剤を含む初回化学療法を受けた悪性腫瘍患者において先発品を使用した25例、後発品を使用した14例を対象とし、患者背景、腎障害の発現頻度を診療録に基づいて遡及的に調査した。</p> <p>・その結果、初回クールでは、血清クレアチニン(SCr)最高値、推定糸球体ろか量(eGFR)の最悪値、SCr上昇値、有害事象共通用語基準(CTCAE)グレードいずれにおいても、両群に有意な差は認められなかった。</p> <p>・全クールにおいては、SCr最高値、SCr上昇値について両群に有意な差は認められなかったものの、eGFR最悪値(ml/min/1.73m<sup>2</sup>)が先発品群57.3、後発薬群47.5と有意に後発品群で低値となった。CTCAEの評価では、グレード1以上の割合が先発品群28%、後発品群64%と後発品群で有意に多かった。</p> | <p>・著者に使用した後発品の製品名、会社名、後発品群が先発品群と比較して優位な差が出たとする項目の詳細なデータ開示を照会したが、回答が得られなかった。</p> <p>・シスプラチンの腎障害発現については、以前からレトロスペクティブな報告がなされており、その後発品の方が高い頻度で発現するとする報告がある一方で頻度が低いとする報告もあり、結果も一定していない。</p> <p>・腎障害の発現については、シスプラチン投与前の水負荷の程度など体液水分管理についての言及がなされておらず、本抄録のような報告では十分な評価が困難である。</p>           |

|     |                                       |                                                  |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----|---------------------------------------|--------------------------------------------------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CA5 | ニカルジピン塩酸塩注による血管障害の先発品と後発品での発現頻度に関する検討 | 第23回日本医療薬学会年会<br>尾竹真由美(独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター薬剤科) | 2013.9  | <p>・当院でニカルジピン注射液「FY」(N群)及びペルジピン注射液(P群)投与患者1037名を対象として、血管障害発現頻度の差と危険因子の調査を行った。</p> <p>・その結果、年齢、性別、体重、血清アルブミン値、有害事象時の投与速度投与部位に有意な差はなかった。<br/>N群使用患者648例中29例、P群使用患者 389例中10例に血管障害が確認された。N群において血管障害発現率が有意に高かった(P&lt;0.05)。N群使用患者で血管外漏出が多く発現する傾向が見られた。</p> <p>・血管障害の要因としては医療従事者の手技の影響も大きく関与しており、製剤的な差は見いだせなかった。<br/>・両剤の配合変化は一部異なる、今後さらに製剤的要因の解析が必要。</p> | <p>・該当企業に企業見解を照会したところ、以下の回答が得られた。<br/>―ニカルジピン塩酸塩注射液「FY」は日本薬局方の規格を満たしており、pH、浸透圧なども先発品と同等である。このことから、本剤の品質が血管障害の発生頻度に影響を与えている可能性は低いと考えられる。<br/>―また、当該文献にはニカルジピン塩酸塩注射液「FY」を使用した患者で血管外漏出が多く発現したとあることから、文献のデータは投与手技によるバイアスが排除されておらず、これをもって血管障害の発生頻度に差があるとは言えないと考えます。<br/>―本剤の発売以来、4件の静脈炎が収集されている。先発品における当該副作用の発現頻度は「不明」となっており、その差異の有無について考察を加えることは困難である。<br/>―なお、配合変化の若干の違いは、先発の添加物であるD-ソルビトールと該当製品の添加物が酒石酸であることが関係していると考えられるが、配合変化そのものが血管障害の発生(頻度)に影響しているとは考えていない。<br/>―今後についても、更なる情報収集に努めて参りたい。</p>                                                    |
| CA6 | 先発品から後発品への変更に起因すると思われる副作用の出現した2例      | 第268回日本内科学会北海道地方会例会<br>橋本整司(NTT東日本札幌病院腎臓内科)      | 2013. 9 | <p>・【症例1】70代女性。以前より汎血球減少は認めていた。入院時より透析導入。同時にプラバスタチンを先発品から後発品に変更したところ、白血球数(WBC) 1700、血小板数(Plt) 36000と汎血球減少が増悪。同薬を中止にて改善した。DLSTは先発品、後発品ともに陽性。</p> <p>・【症例2】70代男性。慢性腎不全で外来通院中。処方自体は同一であったが、院外薬局にて後発品を勧められ、ドキサゾシン、アテノロール、プラバスタチンの3種を後発品に変更。翌日から全身性の皮疹出現。上記3種を先発品に戻したところ、皮疹は徐々に軽快した。DLSTを施行したところ、ドキサゾシン、プラバスタチンは両者ともに陽性。アテノロールは後発品のみ陽性を示した。</p>          | <p>・著者に使用した後発品の製品名、会社名を照会したところ、回答が得られた。</p> <p>・症例1の患者が使用したプラバスタチン後発品は会員外企業であった。</p> <p>・症例2の患者が使用したドキサゾシン後発品の該当企業に企業見解を照会したところ、以下の回答が得られた。<br/>―「当該症例は後発医薬品に変更後、事象が発現、中止後に回復していることから関連性を否定することは出来ない。しかし先発医薬品・後発医薬品ともにDLSTが陽性であることから、有効成分によるものか、変更によるものか判断できない。<br/>既知・非重篤症例であり、当局への副作用症例報告は不要と判断した。」</p> <p>・同じく症例2の患者が使用したアテノロール後発品の該当企業に企業見解を照会したところ、以下の回答が得られた。<br/>―「アテノロールについては先発品と異なる添加物が9成分あるので、それらのうちのいずれかが本症例に薬疹を惹起した可能性は否定できないが、平成4年7月発売以降これまで薬疹の報告は本症例以外1例もない。今後も引き続き薬疹に注意し症例の収集に努める。」</p> <p>・なお、症例2の患者が使用したプラバスタチン後発品は会員外企業であった。</p> |

## 2 問題なし又は同等を認める文献等 (26文献)

### 2-1 品質(7文献)

#### 2-1-1 論文(3文献)

| 整理<br>番号 | 文献タイトル                                       | 収録雑誌名・著者                        | 年月      | 要点                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応 |
|----------|----------------------------------------------|---------------------------------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| QLG1     | 抗うつ薬(パロキセチン塩酸塩)における後発医薬品間の簡易懸濁適応性の比較検討       | 治療96(1)103-106<br>比知屋寛之(横浜薬科大学) | 2014. 1 | <p>・簡易懸濁法による抗うつ薬の適応性が明らかにされているものは、日本国内で販売されている全354品目中59品目である。本研究では、簡易懸濁法の適応が不明な残りの抗うつ薬295品目のうち11品目(後発医薬品、錠剤) [5mg錠:3品目(A-C)、10mg錠:4品目(D-G)、20mg錠:4品目(H-K)] を対象として崩壊懸濁試験を行い、崩壊懸濁の状況を5分後と10分後の2回観察した。さらに、崩壊懸濁試験から得られた懸濁液をチューブの注入端より注入し、通過性を観察した。各医薬品について計3回検討した。</p> <p>・対象11品目の崩壊懸濁試験の結果、すべて温湯中で10分以内に崩壊懸濁し、経管チューブを通過した。一方で、以前著者らが検討したパロキセチン塩酸塩の先発医薬品(12.5mg、錠剤)は全く崩壊懸濁しなかった。これは本剤が腸溶錠であり、酸性薬剤であるために溶媒である蒸留水に崩壊懸濁しなかったためと考えられた。</p> | —                        |
| QLG2     | 簡易懸濁法に基づく内服抗がん薬の適否判定:テガフル・ギメラシル オテラシルカリウム配合薬 | 治療96(1)100-102<br>比知屋寛之(横浜薬科大学) | 2014. 1 | <p>・抗がん薬全138品目のうち簡易懸濁法による適否が判明しているものは27品目のみである。本研究では、抗がん薬のうち簡易懸濁法の適否が不明な残り111品目のうち、わが国において繁用されているテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合カプセル剤4品目(先発医薬品2品目(A、B)及び後発医薬品 2品目(C、D))について崩壊懸濁試験を行い、崩壊懸濁の状況を5分後と10分後の2回観察した。また、崩壊懸濁試験から得られた懸濁液をチューブの注入端より注入し、通過性を観察した。主観的な判断を除外するために、各医薬品について、試験の実施者と実施日を変えて計3回検討した。</p> <p>・4品目の崩壊懸濁試験の結果、すべて崩壊懸濁し、チューブを通過した。先発および後発医薬品間で、10分後における崩壊懸濁の状態やチューブ通過性時の様相にほとんど差は認められなかった。</p>                                 | —                        |

|      |                                 |                                                           |          |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |   |
|------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| QLG3 | 注射剤の先発医薬品と後発医薬品における添加剤の相違に関する研究 | ジェネリック研究<br>7(2)110-115<br>加藤祐太(山形大学大学院医学研究科医薬品医療機器評価学講座) | 2013. 12 | ・アレルギーやアスピリン喘息の原因となる可能性のある添加剤を対象とし、添付文書情報を利用して注射剤における対象添加剤の使用状況を調査し、さらに先発薬と後発薬における使用状況の比較を行った。<br>・その結果、調査対象3315製剤のうち、対象添加剤を使用していたのは692製剤(20.9%)であり、亜硫酸塩類ポリソルベート80、パラベン類、乳糖の順で多く使用されていた。有効成分及び規格が同一の組み合わせで先発薬と後発薬が共に存在した192組の先発薬287製剤と後発薬886製剤における対象添加剤の使用状況を比較したところ、統計的に有意な差は認められなかった。 | — |
|------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

## 2-1-2 学会発表(4文献)

| 整理番号 | 文献タイトル                                           | 収録雑誌名・著者                                         | 年月       | 要点                                                                                                                                                                                                                                                    | 関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応 |
|------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| QAG1 | 新規薬剤性ヒト肝障害リスク予測法(T-LEXTM法)                       | 日本ジェネリック医薬品学会第7回学術大会<br>中嶋 幹郎(長崎大学大学院医歯科薬学総合研究所) | 2013.7   | ・アトルバスタチン錠10mgの先発医薬品、ジェネリック医薬品、原薬、ジェネリック医薬品の添加剤をそれぞれヒト肝細胞キメラマウスへ経口投与し、マイクロアレイ解析により18種類のヒト肝障害関連パスウェイでの遺伝子発現量の変動を調べた。<br>・その結果、両製剤投与時のヒト遺伝子発現量の変動は1種類を除く肝障害関連パスウェイで高い相関性を示し、両製剤の臨床での肝障害リスクは同程度であると推測できた。                                                | —                        |
| QAG2 | エダラボンにおける先発医薬品と後発医薬品のフリーラジカル消去能の比較検討             | 日本脳神経外科学会第72回学術総会<br>市川 恵(東京医科大学八王子医療センター脳神経外科)  | 2013. 10 | ・エダラボンの先発医薬品と後発医薬品5種に関してhydroxy radical 消去能を電子スピン共鳴法にて比較した。その結果、先発医薬品と後発医薬品の間で大きな差は認められなかった。                                                                                                                                                          | —                        |
| QAG3 | 新規薬剤ヒト肝障害リスク予測法(T-LEX法)の開発(2)～ジェネリック医薬品の品質評価への応用 | 第23回日本医療薬学会年会<br>榎本初音(東和薬品株式会社研究開発本部医薬分析部)       | 2013. 10 | ・モサブリドクエン酸塩錠とエダラボン点滴静注の先発医薬品とジェネリック医薬品を対象としてヒト肝細胞キメラマウスとトキシコゲノミクスを用いた新規薬剤性ヒト肝障害リスク予測法(T-LEX法)を用いて比較した。<br>・その結果、モサブリドクエン酸塩錠では、両製剤の肝障害発症リスクが同程度であったと予測できた。<br>・エダラボン点滴静注では、マウスに注射可能な液量の問題で薬物投与量が少なくなり、遺伝子発現量変動の解析が不可能な生物学的経路がいくつかあったため、今後は手技の改良が課題である。 | —                        |

|      |                         |                                                                       |          |                                                                                                                                              |   |
|------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| QAG4 | 後発品ゾルピデム錠の溶出試験及び人工膜透過試験 | 第52回日本薬学会<br>日本薬剤師会 日本<br>病院薬剤師会中国四<br>国支部学術大会<br>末宗 悠生(金光薬品<br>株式会社) | 2013. 10 | ・先発品マイスリーとその後発品(A、B、C)を用いてHPLCにより溶出試験を実施した。<br>・その結果、15分後の溶出率は生物学的同等性試験のガイドラインを満たしていた。15分後の溶出液(蒸留水)を用いて人工膜透過試験により膜透過率についても4製剤間で有意差は認められなかった。 | — |
|------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

## 2-2 臨床(19文献)

### 2-2-1 論文(11文献)

| 整理<br>番号 | 文献タイトル                                                       | 収録雑誌名・著者                                 | 年月     | 要点                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応 |
|----------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| CLG1     | 日本人健康成人男性におけるナルトレキソン併用下のフェンタニル3日間用テープ貼付時の安定性および薬物動態に関する同等性試験 | 臨床薬理44(4)307-312<br>嶋田 顕(昭和大学横浜市北部病院内科)  | 2013.7 | ・20-35歳、BMI 17.6-26.4kg/m <sup>2</sup> の標準的な日本人健康成人男子40名を2群に分け、クロスオーバーの各期(I期 II期)に後発医薬品フェンタニル3日用テープ2.1mg「明治」(フェンタニルM)または先発医薬品デュロテップMTパッチ2.1mg(フェンタニルD)を前胸部に貼付した。<br><br>・その結果、ナルトレキソン併用下、フェンタニルMまたはフェンタニルDを単回貼付した結果、問題となる有害事象や未知な有害事象はなく、安全性に大きな問題は認められなかった。認められた有害事象は、フェンタニルM 40名中9名11件(ALT増加、筋肉痛、AST増加及び血中ブドウ糖減少)、フェンタニルD 4名中8名9件(腹痛、悪心、嘔吐、食欲減退及びALT増加、下痢、頭痛、AST増加、C-反応性蛋白増加、白血球数増加)で、すべて軽度であった。 | —                        |
| CLG2     | パクリタキセル注NKとタキソール注射液の安全性の比較検討                                 | 癌と化学療法<br>40(7)959-961<br>山本大悟(関西医科大学外科) | 2013.7 | ・組織学的に原発性乳がん、胃がん、肺がんと診断された症例で、2009年1月-2010年6月にタキソール注射液(T)、2010年7月-2011年12月にパクリタキセル注NK(P)による化学療法を施行した171例を対象とした。P及びTはパクリタキセルとして80mg/m <sup>2</sup> を週1回点滴静注し、3週連続投与後1週休薬を1コースとした。<br>・その結果、グレード3以上の有害事象は、T群(Hb減少2件、白血球異常1件、好中球減少1件、神経障害-知覚1件、疼痛1件)、P群(Hb減少4件、好中球減少1件、神経障害-知覚1件)であり、発現状況は両群間に大きな隔たりはなかった。                                                                                            | —                        |

|      |                                                         |                                                                        |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |   |
|------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| CLG3 | アミオダロン後発品長期服用後の体内動態及び安全性の比較                             | 日本薬剤師会雑誌<br>65(9)<br>1087-1089<br>堀 哲史(国家公務員<br>共済組合連合会 舞<br>鶴共済病院薬剤科) | 2013.9  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・先発品アンカロン錠を6ヶ月以上継続して使用後、後発品アミオダロン塩酸塩速崩錠「TE」に変更した症例23例(男性16例、女性7例)を対象として、変更前及び変更3ヶ月以降に採血を行い、血漿中のアミオダロンAMD、デスエチルアミオダロンDEAの濃度、FT3、TSH、AST、ALT、KL-6について比較検討した。</li> <li>・その結果、甲状腺刺激ホルモン(TSH)については上昇傾向が認められたが、AMD及びDEA濃度、FT3、FT4、肝機能、KL-6に有意差を認めず、有害事象もなかった。</li> <li>・後発品アミオダロン塩酸塩速崩錠「TE」長期服用後も、その血中濃度及び安全性に問題ないことが示唆された。</li> </ul>        | — |
| CLG4 | チモロールXE点眼液0.5%「杏林」の生物学的同等性試験                            | 診療と新薬50(10)984-989<br>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)                    | 2013.10 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・日本人健康成人男性58例(20-40才)を対象として、無作為に先発品(チモブートルXE点眼液0.5%)投与群又は後発品(チモロールXE点眼液0.5%「杏林」)投与群の2群に割り付け、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」に従って評価を行うとともに安全性評価を行った。</li> <li>・その結果、後発品は先発品と同等の治療効果及び安全性が期待できる製剤であると結論された。</li> </ul>                                                                                                                   | — |
| CLG5 | グリメピリドOD錠1mg「日医工」およびグリメピリドOD錠3mg「日医工」の健康成人における生物学的同等性試験 | 診療と新薬50(10)969-983<br>中道 昇(医療法人社団新東会横浜みのるクリニック)                        | 2013.10 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・グリメピリドOD錠1mg「日医工」及びグリメピリドOD錠3mg「日医工」(試験製剤)と、先発医薬品であるアマリール1mg錠およびアマリール3mg錠(標準製剤)の生物学的同等性を検証した。</li> <li>・その結果、1mg製剤及び3mg製剤の各々の水あり投与試験及び水なし投与試験において、試験製剤と標準製剤のCmax及びAUCtの対数変換値の平均値の差の90%信頼区間は、<math>\log(0.80)</math>-<math>\log(1.25)</math>の範囲内であり、生物学的同等性の基準を満たしていた。両製剤は生物学的に同等と判断され、治験薬に起因する重篤な副作用は認められず、安全性に問題はないと考えられた。</li> </ul> | — |
| CLG6 | 医療用後発医薬品チモロールXE点眼液0.5%「TS」の健康成人志願者を対象とした生物学的同等性試験       | 新薬と臨床<br>62(11)2186-2192<br>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)              | 2013.10 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・コンタクトレンズを使用せず、眼疾患の既往、手術歴がなく、両眼圧値が10-25mmHgの成人男性志願者57例(24.8±5.4歳)を対象に、標準製剤(チモブートルXE点眼液0.5%)投与または後発医薬品(チモロールXE点眼液0.5%「TS」)投与の2群に無作為に割り付け、両眼の結膜嚢内に1滴を単回点眼した。生物学的同等性の評価はガイドラインに準じて、後発医薬品と標準製剤の△AUCおよび△Pmaxをパラメータとした。</li> <li>・その結果、△AUCおよび△Pmaxの未変換値の平均値の差の90%信頼区間より、両製剤は生物学的に同等と判定した。</li> </ul>                                         | — |

|      |                                                             |                                                     |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |   |
|------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| CLG7 | ピタバスタチンCa錠4mg「タカタ」/「EE」の生物学的同等性試験                           | 新薬と臨床<br>62(11)2174-2184<br>高沢謙二(医療法人社団信濃会信濃坂クリニック) | 2013.11 | <p>・「後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン」に従い、後発製剤(ピタバスタチンCa錠4mg「タカタ」と標準製剤(リパロ錠2mg2錠)の溶出試験を行い、次に健康成人男性志願者20名(21-34歳)を対象に1群10名の2群に無作為に分け、2剤2期のクロスオーバー法による絶食下单回経口投与を行い、生物学的同等性を評価した。</p> <p>・その結果、後発製剤と標準製剤の溶出挙動は類似していると判定した。平均血漿中濃度の推移はほぼ同様の傾向を示し、薬物動態パラメータはいずれもほぼ同様の値を示した。安全性に関しては、標準製剤群で1例に軽度の腹痛を認めたのみであった。</p>                                                                                                                                                   | — |
| CLG8 | ピタバスタチンCa錠1mg「タカタ」/「EE」およびピタバスタチンCa錠2mg「タカタ」/「EE」の生物学的同等性試験 | 新薬と臨床<br>62(11)2160-2173<br>増子 晴美(医療法人相生会墨田病院)      | 2013.11 | <p>・「後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン」に従い、後発製剤(ピタバスタチンCa錠1mg「タカタ」/「EE」、ピタバスタチンCa錠2mg「タカタ」/「EE」)2mg錠と標準製剤(リパロ錠)の溶出試験を行い、次に健康成人男性志願者20名(20-30歳)を対象に1群10名の2群に無作為に分け、2剤2期のクロスオーバー法による絶食下单回経口投与とし(初回投与後7日休薬)、生物学的同等性を評価した。</p> <p>・その結果、後発製剤(2mg錠)と標準製剤、後発製剤の1mg錠と2mg錠の溶出挙動は類似していると判定した。平均血漿中濃度の推移はほぼ同様の傾向を示し、薬物動態パラメータはいずれもほぼ同様の値を示した。安全性に関しては、後発製剤群で1例の軽度下痢を認めた(治験薬との関連性は「多分関係なし」)。</p> <p>・後発製剤と標準製剤は有効性及び安全性に差はないと考えた。</p>                                      | — |
| CLG9 | イマチニブ錠100mg「ヤクルト」の生物学的同等性試験                                 | 新薬と臨床<br>62(10)1988-1997<br>麦谷 歩(医療法人相生会墨田病院)       | 2013.1  | <p>・「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、グリベック錠100mgを標準製剤として溶出挙動の類似性を評価した後、試験製剤はイマチニブ錠100mg「ヤクルト」、標準製剤はグリベック錠100mgとし、健康成人男子志願者20例(20-38歳)を被験者とした2剤2期のクロスオーバー法により両製剤を絶食下单回経口投与し、投与後72時間までの未変化体の血漿中濃度から試験製剤と標準製剤の生物学的同等性を評価した。</p> <p>・その結果、試験製剤および標準製剤について、pH1.2、pH5.0、および水を試験液とした溶出試験において、いずれの試験条件においても両製剤の溶出挙動は類似していると判定された。安全性については、被験者20例において有害事象の発現は認められなかった。なお、臨床検査値については、基準値から逸脱した被験者が散見されたものの、いずれも生理的変動または被験者固有の変動の範囲内と考えられ、臨床上問題となる所見は認められなかった。</p> | — |

|       |                                                           |                                                   |          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |   |
|-------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| CLG10 | リピトール錠からアトルバスタチン錠「EE」に切り替えた際の臨床検査値を指標とした治療学的同等性及びに医療経済的検討 | ジェネリック研究<br>7(2)116-123<br>大久保 純(富山県済生会高岡病院薬剤部)   | 2013. 12 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・平成23年9月-24年4月に著者院で先発品リピトールを3カ月以上服用し、アトルバスタチン錠「EE」へ変更した外来及び入院患者(476例)を対象とした。有効性の指標としてLDLコレステロール(LDL-C)、HDLコレステロール(HDL-C)、総コレステロール(TC)、中性脂肪(TG)の変動を、安全性の指標としてCPK、LDH、ALT、AST、HbA1cの変動を調査し、ATL-EEの非劣性を評価し、安全性及び患者の医療費軽減効果について検討した。</li> <li>・主要評価項目であるLDL-Cの変化量は全ての測定時期で許容幅以内となり有意差を認め、非劣性が検証された。副次評価項目についてはHDL-C、TC、TGとも全ての測定時期で非劣性の許容幅以内となり有意差を認め、非劣性が検証された。切り替え前後でCPK、LDH、ALT、AST、HbA1cの値に特異な変化を認めなかった。</li> </ul> | — |
| CLG11 | バルサルタン錠MSG303)の自然発症高血圧ラットにおける降圧作用の検討及びSDラットにおける急性毒性試験     | 診療と新薬<br>50(12)1157-1160<br>矢来幸弘(Meiji Seikaファルマ) | 2013. 12 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・選択的AT1受容体ブロッカーであるバルサルタン(VAL)を1錠中に80mg含有する後発医薬品MSG303(M錠、試験製剤)について、先発医薬品であるディオバン錠80mg(D錠、標準製剤)との降圧効果及び急性毒性をラットを用いて比較した。</li> <li>・その結果、降圧効果比較試験では、薬剤投与群(D錠:D群、M錠:M群)はいずれも初回投与の1時間後から有意な血圧低下を示し、投与期間中は効果が持続した。最終投与終了後は徐々に血圧が回復した。投与終了後に投与前値より高くなるようなリバウンド現象は見なかった。D群とM群間には有意差がなかった。急性毒性試験では、死亡ラットはなく、投与後の一般状態にも変化を見なかった。ラットを用いた試験ではM錠とD錠に降圧作用と安全性に有意差はなかった。</li> </ul>                                               | — |

## 2-2-2 学会発表(8文献)

|      |                                       |                                     |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |   |
|------|---------------------------------------|-------------------------------------|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| CAG1 | パクリタキセル、カルボプラチン製剤の先発品と後発品における安全性の比較検討 | 第51回日本癌治療学会学術集会<br>村上賢志(那須赤十字病院薬剤部) | 2013.9 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・当院において平成24年4月～平成25年2月の期間で婦人科 TC(パクリタキセル・カルボプラチン)療法を行った患者53名(先発医薬品使用患者29名、後発医薬品使用患者24名)を対象として電子カルテにて後ろ向きに臨床検査値(白血球、ヘモグロビン値、好中球、血小板)について調査を行い、検討した。</li> <li>・その結果、臨床検査におけるグレード3以上の副作用発現頻度は、後発医薬品群において多い傾向はあったが、両群間に有意差は認められなかった。</li> </ul> | — |
|------|---------------------------------------|-------------------------------------|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

|      |                                                    |                                           |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                              |
|------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| CAG2 | ドキサゾシンの先発医薬品から後発医薬品への切り替えに際しての効果検討                 | 第23回日本医療薬学会年会<br>福原千津(千葉大学大学院薬学研究院臨床教育)   | 2013.9  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・血液透析を実施している患者で、本態性高血圧または腎性高血圧と診断され、カルデナリン錠を服用している20歳以上の患者を対象に比較検討した。</li> <li>・解析対象は56名であった。切り替え前4週間前の血圧の平均値は、収縮期血圧<math>151.9 \pm 17.7</math>mmHg、拡張期血圧<math>76.4 \pm 10.9</math>mmHgであり、切り替え後4週間後の血圧は収縮期血圧<math>148.4 \pm 16.9</math>mmHg、拡張期血圧<math>74.5 \pm 12.0</math>mmHgであった。収縮期血圧、拡張期血圧ともに切り替え前後で有意差は認められなかった(収縮期血圧<math>p=0.122</math> 拡張期血圧<math>p=0.146</math>)。</li> </ul> | —                            |
| CAG3 | 後発医薬品ドセタキセルの使用経験                                   | 第11回日本臨床腫瘍学会学術集会<br>鬼窪 利英(相澤病院薬剤管理情報センター) | 2013.8  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・先発品タキソテルから後発品ドセタキセル「サンド」へ切り替えを行った13症例について切り替え前後の副作用についてレトロスペクティブに調査した。その結果、切り替え前後においてアレルギー症状、血液毒性、生理検査、皮膚症状など変化は特にみられず、副作用からは両製剤に差はみられなかった。</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                 | —                            |
| CAG4 | 新規薬剤性ヒト肝障害リスク予測法(T-LEX法)の開発(1)～ジェネリック医薬品による有用性の検討～ | 第23回日本医療薬学会年会<br>中嶋幹郎(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科)   | 2013. 9 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・アトルバスタチン錠10mgの先発医薬品、ジェネリック医薬品、原薬、ジェネリック医薬品の添加剤をそれぞれヒト肝細胞キメラマウスへ経口投与し、マイクロアレイ解析により18種類のヒト肝障害関連パスウェイでの遺伝子発現量の変動を調べた。</li> <li>・その結果、両製剤投与時のヒト遺伝子発現量の変動は1種類を除く肝障害関連パスウェイで高い相関性を示し、両製剤の臨床での肝障害リスクは同程度であると推測できた。</li> </ul>                                                                                                                                                                 | 今回のQAG1と同じ内容の発表である。<br><br>— |
| CAG5 | ジェムザール注射用から後発品ゲムシタビン点滴静注液「サンド」へ変更後の血管痛の発現頻度についての検討 | 第23回日本医療薬学会年会<br>難波有智(琉球大学医学部付属病院薬剤部)     | 2013. 9 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・2013年4月1日から2013年5月13日までにジェムザール注射用からゲムシタビン点滴静注液「サンド」に変更が行われた17人の患者について、血管痛の有無、年齢、性別、投与量、希釈液、投与時における鎮痛剤の使用の有無、温療法の有無についてレトロスペクティブに調査した。</li> <li>・血管痛は、17人中6人、38例中8例(21.05%)に発現していた。ジェムザールの血管痛の発現頻度は、20～36%との報告があるので、既存の発現頻度と差がない。</li> </ul>                                                                                                                                            | —                            |

|      |                                |                                                          |         |                                                                                                                                                                                                                                                                               |   |
|------|--------------------------------|----------------------------------------------------------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| CAG6 | プラバスタチンにおける先発医薬品と後発医薬品の比較      | 第34回日本臨床薬理学会学術総会<br>小島章嗣(昭和大学薬学部社会健康薬学講座)                | 2013.12 | ・2012年5月1日から6月30日に昭和大学病院を外来受診し、先発品メバロテンが処方され、保険薬局にて後発品への切り替えが行われた患者81例を調査対象とし、服用期間中に総コレステロール(TC)、中性脂肪(TG)、HDLコレステロール(HDL-C)、LDLコレステロール(LDL-C)、クレアチニンホスホキナーゼ(CK)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)の平均値を算出し、比較を行った。<br>・その結果、先発品、後発品との間、及び後発品の品目毎にも有意な変動は認められなかった。 | — |
| CAG7 | 後発(ジェネリック)非イオン性X線造影剤の副作用       | 日本放射線技術学会第41回秋期学術大会<br>大橋章弘(関西医科大学付属枚方病院中央放射線部)          | 2013. 9 | ・2009年1月から2010年12月までに後発非イオン性X線造影剤を用いたCT、心臓系血管造影、心臓以外の血管造影の計26294例について、副作用を調べた結果、総副作用発生率は0.984%であった。<br>片山study (Radiology 1990; 175: 621-628)の報告による先発非イオン性X線造影剤の総副作用発生率 3.13%より低い値であった。                                                                                       | — |
| CAG8 | アトルバスタチン先発医薬品と後発医薬品における臨床効果の比較 | Progress in Medicine 33(8)1825-1827<br>鈴村麻友(株式会社仁華堂じん薬局) | 2013.8  | ・先発品リピトール錠5mgを12ヶ月以上服用し、安定した血清脂質値が得られている脂質異常症患者50名を後発品アトルバスタチン錠EEに切り替え、有効性及び安全性の比較検討を行った。<br>・その結果、HDL-Cは60±14mg/dLから56±14mg/dLへと有意に減少した。その他の検査値では有意差は認められなかった。                                                                                                               | — |

味覚等使用感に関する文献など(8文献)

### 3-1 論文(3文献)

| 整理番号 | 文献タイトル                        | 収録雑誌名・著者                                | 年月     | 要点                                                                                                                                                                                                   | 関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応     |
|------|-------------------------------|-----------------------------------------|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| TL1  | SD法を用いた市販アンブロキシソール錠10製剤の服用性評価 | 新薬と臨床62(8)1389-1397<br>樋川 舞(武庫川女子大学薬学部) | 2013.8 | ・SD法を用いて市販アンブロキシソール錠10製剤の服用性を評価した。具体的評価項目は、におい、舌触り、崩壊性、舌離なれ、苦味、甘味、渋味、粉っぽさ、清涼感、全体的な印象とし、5段階で評価した。<br>・その結果、アンブロキシソール錠10製剤の服用性には、「服用時の舌触り」と「製剤の味」が関与しており、特に先発品は後発品9品目に比べ、「舌触り」、「味」について優れていることが明らかとなった。 | 錠剤の服用感に関する内容で、今後の製剤研究の参考とする。 |

|     |                                       |                                        |          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                  |
|-----|---------------------------------------|----------------------------------------|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| TL2 | テープ剤の先発品と後発品に含まれる医薬品添加物の相違とこれらの使用感の比較 | 応用薬理85(3.4)83-89<br>関本佳奈子(しなの薬局村上店)    | 2013. 10 | <p>・テープ剤の先発品(ヤクバンテープ、セルタッチテープ、ボルタレンテープ、モーラステープ、ロキソニンテープ)と後発品(ジクロフェナクナトリウムテープ「ユートク」、ジクロフェナクNaテープ「日本臓器」、フェルナビオンテープ、スミルテープ、ファルケンテープ、フレックステープ、レイナノンテープ、ロマルテープ、フェルビナクテープ「EMEC」)を使用し、薬剤師12例および医療従事者11例(男3、女20、21-71才)を対象とし、使用感について評価した。</p> <p>・その結果、添加物の違いがあるにも関わらず、いずれの使用感においても先発品と後発品において有意な差を認めなかった。</p>                                                                                                                                                                          | 先発品と後発品で使用感に有意な差がなかったとの内容である。                    |
| TL3 | 難水溶性薬物の簡易懸濁法施行時における先発品と後発品の溶解性の比較     | 薬剤学74(1)93-98<br>小林道也(北海道医療大学薬学部薬剤学講座) | 2014. 1  | <p>・難溶性薬物として、フェニトイン(Phe)製剤(アレビアチン錠、ヒダントール錠)、プラニルカスト水和物(Pra)製剤(オノンカプセル、後発品Aカプセル、B錠、C錠)、イブプロフェン(Ibu)製剤(ブルフェン錠、同顆粒20%、後発品D錠、後発品E顆粒20%)を用いて、一般的な簡易懸濁法に準じて、懸濁液の液温とpH変化、Phe、Pra、Ibu原末の飽和溶解量を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で測定した。</p> <p>・その結果、Phe、Pra各製剤及びIbu顆粒は時間経過(5min. 10min. 3hr.)と共に溶解量が低下する傾向がみられた。Ibuの錠剤は先後発ともに時間の経過と共に溶解性が増加傾向を示し、その溶解量は先発と後発で違いがみられた。各原末の飽和溶解濃度との比較では、Phe錠は原末とほぼ一致、Pra製剤では原末飽和濃度よりも高く、Ibu顆粒剤では飽和濃度とほぼ一致。Ibu錠では、5minでは飽和濃度に比べ低く、3hr後、ブルフェン錠は飽和濃度と同等で、後発品D錠は約2倍であった。</p> | 難溶性薬物の懸濁液の液温とpH変化と飽和溶解量を測定した文献であり、今後の製剤研究の参考とする。 |

### 3-2 学会発表(5文献)

| 整理番号 | 文献タイトル                | 収録雑誌名・著者                           | 年月      | 要点                                                                                                                                                   | 関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応 |
|------|-----------------------|------------------------------------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| TA1  | 採用点眼薬(後発品)の使用感についての検証 | 第46回日本薬剤師会学術大会<br>千野正之(株式会社ヤマザワ薬品) | 2013. 9 | <p>・先発品15の後発品を準備し、添加物の違いや液性等データ化の相違及び実際に点眼してみでの使用感について検証した。</p> <p>・その結果、pH、浸透圧比に違いはなかったが、ぼやける、ゴロゴロする、痒みができる、コンタクトレンズがずれる、容器が押しづらい、といった意見が多くあった。</p> | ・点眼薬の使用感に関する文献である。       |

|     |                                   |                                                        |          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                         |
|-----|-----------------------------------|--------------------------------------------------------|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| TA2 | 皮膚外用クリーム剤における後発医薬品の展延性に関する検討      | 第34回日本臨床薬理学会学術総会<br>吉山友二(北里大学薬学部臨床薬学研究・教育センター保険薬局学)    | 2013. 12 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ビフオナゾール含有クリーム製剤の先発薬と6種の後発薬について、スプレッドメーターを用い室温25℃における一定時間後の展延性を測定した。</li> <li>・その結果、2、3の後発品の展延性は先発薬に比較して差異が認められる製剤があった。皮膚外用剤を塗布した際の使用感の良さは、展延性の良さと相関していることが報告されており、今回の測定結果は患者のコンプライアンスの改善や処方医師及び薬剤師がクリーム製剤の説明を行う上で有用な情報を得られると考えられる。</li> </ul>                                     | ・外用クリーム剤の展延性を比較した発表であり、今後の製剤研究の参考とする。                   |
| TA3 | 皮膚外用クリーム製剤の展延性測定法に関する検討           | 日本ジェネリック医薬品学会第7回学術大会<br>加賀屋隆彦(北里大学北里研究所病院薬剤部)          | 2013. 7  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ビフオナゾール含有クリーム製剤の先発薬と6種の後発薬について、スプレッドメーターを用い室温25℃における一定時間後の展延性を測定した。</li> <li>・その結果、2、3の後発品の展延性は先発薬に比較して差異が認められる製剤があった。皮膚外用剤を塗布した際の使用感の良さは、展延性の良さと相関していることが報告されており、今回の測定結果は患者のコンプライアンスの改善や処方医師及び薬剤師がクリーム製剤の説明を行う上で有用な情報を得られると考えられる。</li> </ul>                                     | ・発表者は異なるが、今回のTA2と同じ内容の発表であると見られる。                       |
| TA4 | EPA製剤後発医薬品切り替え後の服用感に関する患者アンケート調査  | 日本ジェネリック医薬品学会第7回学術大会<br>小堀裕果(亀田メディカルセンター 薬剤部)          | 2013. 7  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・EPA製剤の先発品A社の製品から後発品B社の製品に切り替えて服用した91名を対象に以下の項目について口答アンケート調査を行った。</li> <li>①薬剤服用の際に水で服用しているか。</li> <li>②A社からB社へ切り替えて良かったか、困ったか、その理由。</li> <li>③B社服用継続の可否。</li> <li>・その結果、65%がB社へ切り替えて困ったと回答し、その内容は顆粒が口腔内に張り付く、歯間に挟まるが多くを占めた。服用に問題が生じた原因として、粒子径の違い(A社4mm、B社1.2mm)が考えられた。</li> </ul> | ・患者アンケート調査により、服用感を比較した発表であり、今後の製剤研究の参考とする。              |
| TA5 | ビホナゾール含有クリーム剤における先発医薬品と後発医薬品の比較評価 | 医療薬学フォーラム<br>2013第21回クリニカルファーマシーシンポジウム<br>高橋正幸(旭川十仁薬局) | 2013.7   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ビホナゾール含有クリームの先発医薬品と6種の後発医薬品についてインタビューフォームを基に成分組成について比較した。あわせて粘性の測定を行うとともに、ヒト官能試験により使用感に関する評価を行った。</li> <li>・その結果、粘性の測定では大きな差が認められる製剤があった。</li> </ul>                                                                                                                              | ・先発品と後発品のインタビューフォームによる成分組成の比較及び粘性測定、使用感に関する評価を行った発表である。 |