

後発医薬品文献調査結果のまとめ(2024年10月～2025年3月)

1 問題指摘文献 (4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	プレガバリン OD 錠 の先発医薬品および 後発医薬品の製剤評価	ジェネリック研究 18 (2) 116-125 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	2025.2.	・プレガバリン OD 錠 25mg は 2022 年 4 月現在、23 製剤が販売されている。本研究では、薬剤師がこのうちの 22 製剤について、選択する際に必要となる製剤情報を明らかにすることを目的に、PTP 包装シートからの押し出し強度の測定、製剤の硬度や崩壊性に関する製剤試験を実施した。 ・疼痛治療剤であるプレガバリンはカプセル剤として上市され、患者の服薬アドヒアランス改善を目的に同一の効能・効果、用法・用量である口腔内崩壊錠 (OD 錠) の発売が開始されており、後発品は OD 錠が承認されている。 ・本剤は抗がん剤の副作用である手足のしびれ、麻痺などの神経疼痛による末梢神経障害に使用されており、手指に障害がある患者に投薬される場合が考えられる。製剤の品質保持のためには PTP 包装で患者に交付することが望ましいが、患者の服薬アドヒアランスを改善する目的のため、1 回量包装 (一包化) により調剤し、投薬が行われている。こうした分包による投薬は製剤の硬度の低下、錠剤の欠けや破損などを認めるほか、溶出性や安定性保持にも影響を及ぼすなど、品質低下を生じることが明らかにされている。また、OD 錠を分包した場合は他の剤形に比べて、高温・高湿などの保管条件により、硬度の低下や崩壊時間の短縮などが報告されている。しかしながら、手指に障害のある患者が、自ら PTP 包装から医薬品を取り出すには、押し出し力が問題となることから、先発品から後発品への切り替え時には薬剤師の対応が求められる。	○プレガバリン OD 錠 25mg 製剤の先発品 (製剤番号 No.1)、オーソライズド・ジェネリック製品 (同 No.2)、および後発品の合計 22 製剤 (製造会社が同一 No.9～No.22 (注)) の製剤情報 (PTP 押し出し強度、無包装状態と分包状態での物性評価) に関する研究報告である。 〔(注) 文献では、製剤番号 No.9 と No.10、製剤番号 No.11 と 12、製剤番号 No.13～15、製剤番号 No.16～18、製剤番号 No.19～22 はそれぞれ製造会社が同じと判断されている。〕 ○薬局調剤で分包を行う際の製品情報の検討であり、調剤を行う薬剤師に必要な研究論文である。 ○なお、本文献は、第 33 回ジェネリック医薬品・バイオシミラー品質情報検討会 (2024 年 8 月 29 日開催) で検討された学会報告 QA3 が論文化された文献である。第 33 回検討会文献調査時の著者照会において、著者より論文掲載に関する試験情報の提供も行われている。 論文に記載の錠剤硬度測定 (無包装状態または分包化後の保存) において硬度低下等が報告された 10 製剤 (オーソライズド・ジェネリック 1 製剤を含む。) については、第 33 回検討会文献調査結果のまとめに該当企業 10 社の見解は提出済みである。 ○本文献で崩壊時間に関して PTP 包装からの取り出し直後にもかかわらず錠剤の崩壊性 (n=6) に大きな相違 (崩壊時間のばらつき) がみられた製品があることが報告されているが、本文献に

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
				・薬局の来局患者の処方状況から最も処方頻度が高い規格 25mg を選定し、先発品と後発 21 製剤の計 22 製剤 (No.1～No.22) を試験製剤として選択した。 ・PTP 包装からの押し出し強度および硬度はデジタルフォースゲージにて測定した。錠剤の硬度は、錠剤を縦にしてデジタルフォースゲージで圧をかけて崩壊した時点の力 (kg) とした。 物性の測定は、摩損度試験を PTP 包装から取り出し直後 (0 日目) に実施した。外観の観察、質量、硬度、口腔内崩壊錠試験器 OD-mate による崩壊時間については、0 日目および 25℃/RH75%、遮光、無包装状態および分包の保存条件下、28 日目および 56 日目に測定した。(各 n=6) ・その結果、PTP からの押し出し時の錠剤の破損は認められなかった。また、摩損度試験では、すべての製剤の摩損度は 1.0% 以下であり物理的強度に対する差は認められなかった。更に、外観上の変化は認められなかった。 ・PTP シートから取り出し直後の崩壊試験では、製剤 No.4 では 15.7 秒～1091 秒と崩壊時間に大きな差が認められた (変動係数 125%)。その他、7 製剤 (No.9、No.10、No.12、No.13、No.15、No.20、No.21) に大きな変動を認めた (同 25% 以上)。崩壊時間の平均 (±標準偏差) は、No.1 が 69.4±7.4 (秒)、No.2 は 32.3±14.9 (秒) と異なっていた。No.8 の崩壊時間が最も短く 13.3±0.8 (秒)、最も長いのは No.4 の 357.3±441.3 (秒) であった。両者を除いた試験製剤の平均崩壊時間は 46.4 秒であり、25℃/RH75% の条件において、28 日、56 日と保存期間の経過とともに崩壊時間は短縮する傾向を示し、No.8 では 8.7±1.0 秒および 7.8±1.2 秒、No.4 では 41.4±75.0 秒および 10.4±7.5 秒であった。 ・保存後の質量変化は、多くの試験製剤において増加傾向にあった。 ・硬度の変化については、日本病院薬剤師会の答申に準拠して評価した結果、30% 以上の硬度低下かつ 2.0kg 未満の規格外の製剤が、無包装の 28 日目では 9 製剤	おける崩壊時間は日局崩壊試験器ではなく、口腔内崩壊錠試験器 OD-mate を用いて測定されている。 ○崩壊性については、第 18 改正日本薬局方の製剤総則、製剤各条「1.1.1. 口腔内崩壊錠」では、「(2) 本剤は、適切な崩壊性を有する」と規定されているが、特に、崩壊性に関する規格等は規定されていない。 査読の有無：あり ○崩壊時間のばらつきがみられた後発品製剤の製造販売企業より以下のとおり見解を得た。 【製造販売企業の見解】 〔後発品 No.4 の企業〕 (共和薬品工業株式会社) : (安全性・有効性について) プレガバリンの単回経口投与時の薬物動態は、50、100、200、250 および 300mg の各用量において検討 (n=6) されており、25mg の検討は行われていない。この検討において、50mg および 300mg 投与群間の Tmax に差はみられない。 また、プレガバリン OD 錠とカプセル剤との間で生物学的同等性が確認されており、剤形の違いによる薬物動態への影響はないと考えられる。 プレガバリン 50mg 投与時の Tmax は 0.67±0.26 時間 (2412±936 秒) であり、n=6 のデータに基づく 95%信頼区間は 1429.7～3394.3 秒と算出される。 一方、文献ではプレガバリン OD 錠 25mg 「アメル」の崩壊時間は 15.7～1091 秒と報告されているが、この差は、前述の Tmax の 95%信頼区間内に外挿した場合、個人差の範囲内であると判断される。

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
				(No.2、No.3、No.8、No.11～15、No.22)、56 日目では 7 製剤 (No.2、No.3、No.11～15)、分包の 28 日目では無包装の No.8 を除いた 8 製剤、56 日目では無包装の 56 日目の 7 製剤に加えて 2 製剤 (No.20、No.22) の計 9 製剤が規格に適合せず、硬度低下が認められた。したがって、無包装の場合には患者への投与後の保存方法の指導が必要であるほか、1 回量包装による投薬では、服薬指導時に吸湿性を考慮した保存方法の情報提供を行うとともに、処方日程の検討の必要性も示唆された。 ・今回得られた情報は、薬剤師がプレガバリン OD 錠 25mg の選択の際、有用な情報であると考え。	以上より、プレガバリン OD 錠 25mg「アメル」の崩壊時間のばらつきは、有効性および安全性に影響を及ぼすものではないと判断する。 (崩壊性について) 文献で試験された Lot.2203 については、年次安定性モニタリングを実施しており、その平均崩壊時間は、開始時：12 秒、12 カ月時点：9 秒、30 カ月時点：7 秒、36 カ月時点：10 秒であり、変動係数は、開示時：7%、12 カ月時点 11%、30 カ月時点：7%、36 カ月時点：16%であった。経時的な遅延傾向は認められず、いずれも適合していた。なお、崩壊試験は日本薬局方に準じて実施している。 文献中の崩壊時間と乖離が認められるが、これは崩壊試験の機構の差によるものと考えられる。また、「口腔内で崩壊しない」といった錠剤の崩壊性に関連する品質情報は受領していない。 なお、「プレガバリン OD 錠の先発医薬品および後発医薬品の製剤評価」に関する文献（ジェネリック研究 2024；18：116-125）は、共和薬品工業が未入手の文献であった。 〔後発品 No.9 の企業〕（全星薬品工業株式会社）： 本文献中の崩壊試験は口腔内崩壊錠試験器 OD-mate で実施されておりますが、OD-mate は錠剤上面に配置した荷重器具が落下するまでの時間を測定する仕様です。弊社製剤は、主薬を含む顆粒、賦形剤から成る顆粒及びその他の賦形剤を混合して打錠した製剤であり、製剤の設計上、崩壊時に主薬を含む顆粒部分が底部のメッシュ上に残ってしまい測定値にばらつきがみられたのではないかと推測いたします。別に、弊社内でトリコープテスト（口腔内崩壊錠試験器：岡田精工株式会社製）にて崩壊時間を測定したところ、大きな変動はみられませんでした。

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
					(ロット No.104H : n=6、31.64～36.98 秒、平均 34.22 秒、変動係数 5.4%)。 また、製造及び安定性モニタリング時に承認規格として崩壊試験を実施しておりますが、該当ロットで崩壊時間に大きな変動がみられなかったことを確認し、更に、規格に適合していることから、品質に問題ないことを確認しております。 弊社では、本学会報告に関して収集の対象範囲外であったことから情報を入手しておりませんでした。また、これまでに集積された品質情報を確認しましたが、崩壊時間の遅延に係る品質情報の報告はありませんでした。 〔後発品 No.10 の企業〕（ニプロ株式会社）： 本文献中の崩壊試験は口腔内崩壊錠試験器 OD-mate で実施されておりますが、OD-mate は錠剤上面に配置した荷重器具が落下するまでの時間を測定する仕様です。弊社製剤は、主薬を含む顆粒、賦形剤から成る顆粒及びその他の賦形剤を混合して打錠した製剤であり、製剤の設計上、崩壊時に主薬を含む顆粒部分が底部のメッシュ上に残ってしまい測定値にばらつきがみられたのではないかと推測いたします。別に、弊社内でトリコープテスト（口腔内崩壊錠試験器：岡田精工株式会社製）にて崩壊時間を測定したところ、大きな変動はみられませんでした（ロット No.22H031 : n=6、25.26～33.66 秒、平均 29.42 秒、変動係数 10.1%）。 また、製造及び安定性モニタリング時に承認規格として崩壊試験を実施しておりますが、該当ロットで崩壊時間に大きな変動がみられなかったことを確認し、更に、規格に適合していることから、品質に問題ないことを確認しております。

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
					弊社では、本学会報告に関して収集の対象範囲外であったことから情報を入手しておりませんでした。また、これまでに集積された品質情報を確認しましたが、崩壊性に関する情報は収集されていません。さらに、これまでに集積された自発報告等の安全管理情報を確認しましたが、崩壊時間遅延が原因となった有害事象は収集されていません。 〔後発品 No.12 の企業〕（サンド株式会社）： プレガバリン OD 錠 25 mg「サンド」は口腔内で速やかに溶解又は崩壊させて服用できる錠剤で適切な崩壊性を有する設計としています。崩壊性を確認する方法として、日局一般試験法崩壊試験法により、90 秒以内に崩壊することを規格に設定しております。研究論文で使用された崩壊試験機は、スターラーを用いて攪拌した条件下で錠剤の崩壊時間を測定する機器で、日局崩壊試験法とは試験の機構が異なると考えられます。弊社では、当該製品のインタビューフォームでも示している弊社の規格（90 秒以内）に適合した製品を出荷しており、設計した品質を確保していると考えます。

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
					〔後発品 No.13 の企業〕（共創未来ファーマ株式会社）： 今回、研究対象となりました弊社プレガバリン OD 錠 25mg 「KMP」 Lot No. CY37B の崩壊試験結果を確認しております。結果は次の通りです。 6 錠の実施データ（単位：秒）は、 42、44、42、42、42、43（最小：42、最大：44、平均：43）でした。 また、標準偏差：0.8 秒、相対標準偏差：2.0% でした。 なお、弊社では崩壊試験において、口腔内崩壊錠試験機「OD-mate」は使用せず、「日本薬局方に準拠した崩壊試験法」を採用しております。 以上の結果から、崩壊性の大きな変動は認められておりませんでした。 〔後発品 No.15 の企業〕（キョーリンリメディオ株式会社）： 今回の研究論文ではプレガバリン OD 錠 25mg 「杏林」 A010 を用いた崩壊試験（OD -mate 使用）において、6 錠の結果に変動係数（相対標準偏差）25% 以上の変動が認められたと報告を受けております。研究論文にある個々の崩壊試験結果を確認すると、図からの概算ではありますが 50 秒～60 秒の間に 5 錠、20 秒～30 秒の間に 1 錠ありました。 弊社で過去の崩壊試験結果を調査した結果を以下に記します（単位：秒）。 ・ Lot No. A010 の崩壊試験結果（6 錠） 値 36、34、34、36、38、36 最小：34、最大：38、平均：36 標準偏差：1.5 秒、相対標準偏差：4.2%

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
					・ Lot No. A010 を含む 29 ロット の崩壊試験結果（各ロット 6 錠） 最小：35、最大：43、平均：39 標準偏差：2.1 秒、相対標準偏差：5.1 % なお、弊社では崩壊試験において、口腔内崩壊錠試験機「OD-mate」は使用せず、「日本薬局方に準拠した崩壊試験法」を採用しております。 以上の結果から、弊社製品では研究論文にある相対標準偏差 25% を超えるような崩壊性のバラつきは認められませんでした。今後も引き続き、品質に関する情報収集に努め、適切な対応を講じてまいります。 〔後発品 No.20 の企業〕（日新製薬株式会社）： 指摘文献中では、PTP 包装シートから取り出した直後の錠剤について、口腔内崩壊錠試験機：OD-mate を用いた比較試験を行っており、崩壊時間とばらつきを評価しております。結果、当社製剤では崩壊時間のばらつき（変動計数 25%以上）が報告されております。一方で、当該機器で得られた結果のみで、臨床での使用性を論じること疑問があります。当社では、日局 崩壊試験および臨床での使用性を想定した官能試験（実際の口腔内崩壊時間）を評価しておりますので、その結果を以下にお示し致します。 ① 日局 崩壊試験の結果 文献中の No.19、20、21、22 は共同開発品でありますので、同一の処方および製造方法で製造販売されているものです。今般は、No.20、21 のみ指摘されておりますが、本 4 ロットについて日局 崩壊試験にて崩壊時間を評価した結果、No.19(S4A0025)：平均 20 秒（18～25 秒）、No.20(00011A)：平均 25 秒（24～26 秒）、No.21(0800)：平均 17 秒（16

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
					～18 秒)、No.22(0W001)：平均 29 秒 (28～30 秒) という結果でありました。日局 崩壊試験においては、口腔内崩壊錠試験機：OD-mate を用いた結果と比較して、錠剤の個体間差が小さい結果であることを確認しており、本文献の評価結果と異なります。 ② 官能試験の結果 健康成人 20 名において、口腔内崩壊時間を調査すべく官能試験を実施しました。その結果、口腔内での崩壊時間は、平均 31.9 秒 (24～45 秒)、変動係数 16%でありました。 当社製剤は崩壊剤であるクロスポビドンを配合し、少量の水（唾液）でも速やかに崩壊するよう製剤設計しております。しかし、有効成分が強い苦味を有するため、単純に崩壊性のみに着目するのではなく、服薬アドヒアランスを考慮し、苦味マスキングと崩壊性のバランスを図った製剤設計となっております。①の結果より、当社製剤は、日局 崩壊試験において、ばらつきなく速やかに崩壊する結果が得られております。試験に使用する水の量が少ないことで崩壊機能が十分に発揮されない可能性等は考えられますが、②の結果より、人での官能試験では大きな変動が認められておらず、口腔内崩壊時間は平均 30 秒程度の結果が得られております。 以上の結果から、当社製剤は、臨床現場での使用性において問題が生じることは無いと判断致します。

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
					〔後発品 No.21 の企業〕（日本ケミファ株式会社） 指摘文献中では、PTP 包装シートから取り出した直後の錠剤について、口腔内崩壊錠試験機：OD-mate を用いた比較試験を行っており、崩壊時間とばらつきを評価しております。その結果、弊社製剤では崩壊時間のばらつき（変動計数 25%以上）が報告されております。その一方で、当該機器で得られた結果のみで、臨床での使用性を論じることには疑問があります。弊社では、日局 崩壊試験および臨床での使用性を想定した官能試験（実際の口腔内崩壊時間）を評価しておりますので、その結果を以下にお示し致します。 ① 日局 崩壊試験の結果 文献中の弊社製剤ロットについて日局 崩壊試験にて崩壊時間を評価した結果、平均 17 秒（16～18 秒）、という結果でありました。日局 崩壊試験においては、口腔内崩壊錠試験機：OD-mate を用いた結果と比較して、錠剤の個体間差が小さい結果であることを確認しており、本文献の評価結果と異なります。 ② 官能試験の結果 健康成人 20 名において、口腔内崩壊時間を調査すべく官能試験を実施しました。その結果、口腔内での崩壊時間は、平均 31.9 秒（24～45 秒）、変動係数 16%でありました。 弊社製剤は崩壊剤であるクロスビドンを配合し、少量の水（唾液）でも速やかに崩壊するよう設計しております。しかし、有効成分が強い苦味を有するため、単純に崩壊性のみに着目するのではなく、服薬アドヒアランスを考慮し、苦味マスキングと崩壊性のバランスを図った設計となっております。①の結果より、弊社製剤は、日局 崩壊試験において、ばらつきなく速やかに崩壊する結果が得られております。試

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
					験に使用する水の量が少ないことで崩壊機能が十分に発揮されない可能性等は考えられますが、②の結果より、人での官能試験では大きな変動が認められておらず、口腔内崩壊時間は平均 30 秒程度の結果が得られております。 以上の結果から弊社製剤は臨床現場での使用性において問題が生じることは無いと判断致します。 なお、弊社では安全管理部門で文献調査を行い、報告された内容に関して評価を行うこととしております。本件の論文も調査対象ではあったものの、検索時点では閲覧制限があり完全な収集には至っておりませんでした。 一方、弊社のプレガバリン OD 錠製剤においては、本件に関連するような医療機関様等からのご指摘はこれまでに頂いておりませんでした。 今後も引き続き、品質に関する情報の収集に努めることとし、必要に応じて対策を講じてまいります。

1-1-2 学会報告 (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
QA1	日本における点鼻製剤の後発品が先発品と異なる噴霧特性を示す要因の解析	日本薬学会第 145 年会 森田時生, 吉田寛幸 (国立医薬品食品衛生研究所) 他	2025.3.	- 点鼻製剤の噴霧特性は製剤品質の管理や生物学的同等性の観点で重要である。米国では噴霧特性の指標としてスプレーパターン (SP) の同等性が求められているが、日本では規定されていない。 - これまでに市販製剤の後発品が先発品と異なる SP を示すことを明らかにしたが、その要因について解析を行った。 - フルチカゾンフランカルボン酸エステル (FF) 2 製剤 (先発品および後発品)、フルチカゾンプロピオン酸エステル (FP) 3 製剤 (先発品および後発 1、後発 2) を用いた。 - 製剤の粘度は回転粘度計を用いて評価し、デバイスの構造は高分解能 3DX 線頭微鏡で解析した。後発品について、薬液を入れ替えて水染色紙に噴霧し染色領域で SP を評価した。 - 製剤の粘度は、FF で先発 > 後発、FP で後発 1 > 後発 2 > 先発であった。 - 各デバイスはノズル長や押出機構に違いはあるが、最も細い噴出口の孔径はすべて約 0.3mm の円形で、その手前の構造は、FF はいずれも類似、FP は先発が形状 A、後発はいずれも形状 B だった。 - 容器の中身を先発品とした場合の SP は先発と比べて、FF の後発品は面積、長径、短径が 1.4~2.1 倍、FP は後発 1 で 1.6~2.7 倍、後発 2 で 1.4~1.9 倍と有意に大きかった。 - FP 後発品について薬液を入れ替えた結果、SP 形状は製剤の薬液に依存した形状となった。二元配置分散分析の結果、面積、長径、短径において薬液とデバイスの効果には交互作用が認められ、SP 形状は薬液のレオロジー特性だけでなく、ノズル先端の構造は類似でも、押出機構などその他のデバイスの違いによる影響も示唆された。 - 噴霧特性が同等な後発品の開発には、製剤のレオロジー特性だけでなく、デバイスの構造にも留意する必要がある。	○点鼻製剤の噴霧特性について、製剤品質の管理や生物学的同等性の観点で、先発品と後発品を比較した学会報告文献である。 ○文献 QA1 および QA2 は、同一研究グループによる同じ点鼻噴霧剤の噴霧特性を評価した内容である。ただし QA1 では 2 つの有効成分についての製剤の評価結果が報告され、QA2 はそのうちの 1 つの有効成分の評価結果の報告である。 ○フルチカゾンフランカルボン酸エステルは先発品を含む 2 製剤、フルチカゾンプロピオン酸エステルは先発品を含む 3 製剤について噴霧時の薬液の広がりと比較した結果、先発品と後発品で違いがみられたことが報告されている。 ○該当後発品製剤の製造販売企業より以下のとおり見解を得た。 【製造販売企業の見解】 〔フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻剤の後発品の企業〕: 弊社製品においては、審査当局との協議を経て設定した基準に基づき、デバイス性能の評価を含めた製剤学的同等性を先発医薬品と比較して評価しております。さらに、「スギ花粉症患者」を対象とした臨床薬理試験を実施し、先発医薬品との治療学的同等性を確認することで、生物学的同等性を担保し、製造販売承認を取得しております。 スプレーパターンやブルーミング形状については、鼻腔内の薬物沈着部位に影響を与える可能性があるものの、ヒトの鼻腔形態には個体差が大きいこと、および製剤としての噴霧角度そのものよりも、実際に噴霧する際のノズル挿入角度の方がより影響が大きいと考えられることから、有効性への影響は限定的であると考えております。

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
					有効性を確保するうえでは、鼻腔内における薬物の沈着量を先発医薬品と同等に保つことが重要であり、そのためには、1 噴霧あたりの薬物含量および噴霧液の液滴径分布といった噴霧特性が大きく関与すると認識しております。これらの特性については、弊社製品の承認規格において明確に設定しており、ロットごとに適切に管理しています。 以上のように、弊社製品は先発医薬品と同等の有効性および品質を担保しており、今後も引き続き、品質に関する情報の収集に努めるとともに、必要に応じて適切な対策を講じてまいります。 〔フルチカゾンプロピオン酸エステル点鼻剤の「後発 1」の企業〕： 弊社点鼻剤は、広く鼻腔粘膜内に展着するように添加剤の処方、デバイスの設計を行っております。従って弊社後発品が SP の面積、長径、短径が先発品に比べて有意に大きいことは、弊社製剤設計の方針から考え得る結果であると推察いたします。 また、弊社承認申請書に記載の【規格及び試験方法】としては含量規格、性状、確認試験、pH、粘度、比重、1 回噴霧の質量、定量法が規定されており、製品出荷毎にこれらの項目の確認を実施しております。噴霧デバイスについても納品時の抜き取り検査で承認申請の際と同等の性能を維持していることを確認しております。 〔フルチカゾンプロピオン酸エステル点鼻剤の「後発 2」の企業〕： 先発医薬品との同等性を評価するには、鼻腔内への薬物沈着量が同等であることが求められます。弊社製品においては、薬液自体の定量試験に加え、デバイスからの「1 回噴霧質量」および「1 回噴霧中のフルチカゾンプロピオン酸エステル含有量」についてロットごとに試験を実施し、規格に適合していることを確認しております。

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
					スプレーパターンやブルーム形状は、薬物の付着部位に影響を与える要因の一つではありますが、実際の使用時には鼻腔形態の個人差やノズルの挿入角度などが大きく影響するため、有効性への影響は限定的であると考えております。 以上のとおり、弊社製品は、先発医薬品と同等の有効性および品質を担保しております。今後も引き続き、有効性および安全性に関する情報収集に努め、適切な対応を講じてまいります。
QA2	点鼻製剤の噴霧特性評価法の検討と先・後発医薬品間の比較	第 34 回日本医療薬学会年会 森田時生、吉田寛幸（国立医薬品食品衛生研究所）他	2024.11.	- 点鼻製剤の噴霧コントロールは製剤品質の管理や生物学的同等性の観点で重要である。本邦では、その指標となる噴霧特性について規定された評価手法がないため、点鼻製剤の噴霧特性評価方法について検討するとともに、先・後発品の比較を行った。 - 米国 FDA が点鼻製剤の in vitro 評価法として示している、スプレーパターン（SP）とブルーム形状（PG）について評価した。 - フルチカゾンプロピオン酸エステル点鼻液の先発品と後発品 2 製剤を用い、SP は水染色紙に 3 及び 6cm の距離で噴霧し、染色領域を解析した。PG はシート状のレーザー光を鉛直に照射し、ハイスピードカメラを用いて撮影した。 6cm における SP で得られた楕円近似した長径（Dmax）と PG の噴霧幅の比はいずれの製剤も 0.9～1.0 とよく一致しており、試験に一定の妥当性が示された。 - SP は製剤ごとに異なり、円状を示した先発品に対し後発品はドーナツ型及び四つ葉型を示した。2 つの後発品は先発品と比較して、6cm における面積は 1.6 と 1.5 倍、Dmax は 2.3 と 1.9 倍、楕円近似した短径は 2.1 と 1.6 倍統計的に有意に大きかった。PG も同様に、噴霧角度は 2.1 と 1.6 倍、6cm における噴霧幅は 2.4 と 1.7 倍大きかった。 - 本手法により、評価した 3 製剤に噴霧特性の製剤間差があると示唆された。点鼻製剤の開発にあたっては適切な	○点鼻製剤の噴霧特性について、製剤品質の管理や生物学的同等性の観点で、先発品と後発品を比較した学会報告文献である。 ○文献 QA1 および QA2 は、同一研究グループによる同じく点鼻噴霧剤の噴霧特性を評価した内容である。 ○該当後発品製剤の製造販売企業からの見解は文献 QA1 に記載のとおり。

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
				手法による噴霧特性の評価と管理を行う必要性があると考えられる。	

1-2 臨床（1文献）

1-2-1 論文（0文献）

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	ダイフェン配合錠を長期内服後発症し、高度な間質性肺炎合併のため死亡した薬剤過敏性症候群（DIHS）の1例	第88回日本皮膚科学会東京支部学術大会 桜井隆喜（昭和大横浜市北部病院） 他	2024.11.	・81歳男、4年前痒疹の診断。2年前に背部にびまん性紅斑が出現しPSL20mg/日とダイフェン配合錠内服を開始。その後PSL2mg/日まで減量。 ・3ヶ月前紅皮症となり入院。現症：略全身に落屑を伴うびまん性紅斑。間質性肺炎、心不全も合併。検査所見も含めDIHS（薬剤性過敏症症候群）と診断。ダイフェン配合錠のDLST：6.3（SI：1.8以上陽性）。集学的治療を行ったが入院8日目に死亡。	○薬剤性過敏症候群による死亡転記の1症例に関する報告である。 ○文献ではダイフェン配合錠のDLST（薬剤反応性リンパ球刺激試験）の結果から陽性と判定されているが、当該製剤の電子添文の重大な副作用の項において、「11.1.3 ショック、アナフィラキシー」、「11.1.5 薬剤性過敏症症候群（頻度不明）」、「11.1.11 間質性肺炎、PIE 症候群（頻度不明）」は記載されている。 ○該当後発品製剤の製造販売企業より以下のとおり見解を得た。 【製造販売企業の見解】 〔ダイフェン配合錠の企業〕： ST 合剤は副作用の発現率はかなり高く、中でも今回報告されている「薬剤過敏性症候群」を含む「皮膚障害」、また、「血液系障害」及び「電解質異常」は特に多く発現しております。今回の報告が2024年11月16・17日の学会で発表されており、ロット等は不明であるが「3か月前紅皮症となり入院」の記載と、2年前から投与されていたとのことから、下記の調査を実施致しました。2022年1月から2024年12月までの出荷

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
					判定時の試験結果を確認致しました結果、いずれも規格に適合しており異常は認められませんでした。また、当該期間の副作用症例を点検致しましたが、副作用発現症例の増加等はみられませんでした。このように当該期間の出荷判定結果及び副作用集積結果等から、当該期間内に製品に起因する品質問題が生じた可能性は低いと考えられ、今回の症例については患者さん側の要因と薬剤との複合的な原因により発症したものではないかと判断致します。 なお、今回の報告が死亡症例であることから、当社として 15 日報告の対象と考え調査を開始致しましたが、担当医師とのアポイントを取るのに手間取っており、詳細が不明なため 6 月 23 日に未完了報告を提出し、その後引き続き調査を進めている状況であることを合わせてご報告申し上げます。

2 問題なし又は同等を認める文献等 (2文献)

2-1 品質 (2文献)

2-1-1 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
QLG1	ダブトマイシン静注用 350mg「ニプロ」における保存安定性評価および血管刺激性評価 : 室温で3年間保存可能なダブトマイシン製剤 (後発医薬品)	診療と新薬 61 (12) 753-764 阪本和子 (ニプロ株式会社医薬事業部医薬品研究所) 他	2024.12.	・ダブトマイシン凍結乾燥製剤の後発品を開発するにあたり、室温保存が可能であり、溶解性の優れた製剤を目指し、種々の添加剤による保存安定性への影響を確認した。 ・安定剤スクリーニング試験で、糖、糖アルコールおよびアミノ酸等の中から安定剤となり得る各種添加剤を評価し、L-アルギニン 400mg および D-マンニトール 80mg を選定し、これらの安定剤を添加した製剤について、加速試験および長期保存試験を実施した結果、本製剤の貯法および有効期間は「室温」および「3年」と設定することができた。 ・上記添加剤を加えることにより、溶解後の浸透圧比が先発品より高くなることから、ウサギを用いて血管刺激性について検討を行った結果、静脈内急速投与、静脈内持続投与共に血管刺激性を誘発する可能性は低く、その程度は先発品と同程度であると考えられた。 ・本製剤は 2023 年 8 月 15 日に医薬品製造販売承認を取得した。	○ダブトマイシン静注用製剤の後発品の製造販売承認を受けた企業による開発時の製剤検討の報告である。
QLG2	医薬品中に含まれるアスパルテームがフェニルケトン尿症患者に及ぼす影響 (第2報) ジェネリック医薬品および同種・同効薬の比較	日本小児臨床薬理学会雑誌 37 (1) 80-90 鈴木柚衣南 (明治薬科大学分子製剤学研究室) 他	2024.10.	・フェニルケトン尿症患者では、厳密なフェニルアラニン (Phe) の摂取制限やたんぱく質制限を生涯行う必要がある。 ・小児製剤では、苦味マスキングの目的で人工甘味料のアスパルテーム (APM) が添加されるが、構造中に Phe を有するため、APM を含有する製剤を服用する患者にとっては摂取する Phe 総量を把握することが重要である。 ・本研究では、製剤中の APM 含量を測定し、摂取基準との比較、L-フェニルアラニン (Phe) 相当量について、製剤間または同じ作用機序や薬効をもつ医薬品間 (同種同効薬) での違いを比較した。	○フェニルケトン尿症患者では、フェニルアラニンの摂取制限が必要であることから、小児製剤において、構造中にフェニルアラニンを有する人工甘味料アスパルテームを含有する 43 製剤について、アスパルテーム含有量を測定し、フェニルアラニン摂取量を調査した文献である。 ○結果は、ジェネリック医薬品を含む 43 製剤すべて、日本先天代謝異常学会の新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2015 の摂取基準で設定されている摂取目安量を超えることはなかったという評価である。

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
				・ 本研究室の既報で 14 製剤を検討しており、14 製剤すべて、Phe 摂取量はその摂取目安量よりも明らかに小さい値であった。 ・ APM 定量対象製剤は、第 5 回 NDB オープンデータから平成 30 年に体重 1000g 以上の小児に処方された APM を含有する経口散剤、および上記製剤と同一主成分の製剤。そのうち 14 製剤の APM 含有量は既報を参照し、主成分 20 種、43 製剤を APM 定量対象製剤とした。 ・ APM 含有率から Phe 含有率に換算した後、一般的な小児用量から Phe の 1 日摂取量を計算し、日本先天代謝異常学会の新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2015 の基準における各年齢の摂取目安量の最小値と比較した結果、本研究で検討した 43 製剤のすべてにおいて、Phe 摂取量は摂取目安量より小さい値となった。 ・ ジェネリック医薬品の製剤間で Phe 含有率、Phe 摂取量に差が認められた。同種同効薬での比較では、Phe 含有率に 9 倍以上の相違が認められた 2 種類の薬効は、抗菌薬のうち経口第 3 世代セフェム系抗菌薬と抗アレルギー用薬であった。 ・ 本研究で検討した 43 製剤の Phe 摂取量は、Phe 摂取目安量を超えることはなかった。1 剤によるフェニルケトン尿症患者への影響は限定的であることが示唆された。 ・ 同一主成分の医薬品であっても、APM 含有率が異なる場合が多くあることが明らかとなったため、より Phe 含有率の低い医薬品の選択や変更によって、フェニルケトン尿症患者に及ぼす影響を小さくすることが可能である。	

2-1-2 学会報告（0文献）

該当なし

2-2 臨床（0文献）

2-2-1 論文（0文献）

該当なし

2-2-2 学会報告（0文献）

該当なし

3. 生物学的同等性（7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	リバーロキサバン OD 錠 10mg/15mg 「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験	新薬と臨牀 73 (10) 1029-1065 北川彰信（医療法人社団勲和会愛和クリニック）他	2024.10	・後発品リバーロキサバン OD 錠 10mg、同 15mg 「サワイ」と先発品イグザレルト錠 10mg、同 15mg 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 1 群 20 例にて 2 剤 2 期のクロスオーバー試験を行った。 ・後発品 10mg 錠と 15mg 錠の絶食投与試験、および後発品 15mg 錠の食後投与試験を実施し、さらに本剤は口腔内崩壊錠であるため、「水で服用する試験」と「水なしで服用する試験」を行った。 ・血漿中リバーロキサバン濃度を測定し、AUC_t および C_{max} を指標として評価した結果、全ての試験において両薬剤は生物学的に同等と判定された。 ・本試験で認められた有害事象は、全て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。
BEL2	リバーロキサバン錠 10mg/15mg 「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験	新薬と臨牀 73 (10) 1066-1085 北川彰信（医療法人社団勲和会愛和クリニック）他	2024.10	・後発品リバーロキサバン錠 10mg、同 15mg 「サワイ」と先発品イグザレルト錠 10mg、同 15mg 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 1 群 20 例にて 2 剤 2 期のクロスオーバー試験を行った。 ・後発品 10mg 錠の絶食投与試験、および後発品 15mg 錠の絶食投与試験と食後投与試験を実施した。 ・血漿中リバーロキサバン濃度を測定し、AUC_t および C_{max} を指標として評価した結果、全ての試験において両薬剤は生物学的に同等と判定された。 ・すべての試験で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。
BEL3	エゼロス配合錠 HD 「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験	新薬と臨牀 73 (11) 1228-1249 早田浩一朗（医療法人社団順信会上	2024.11	・エゼチニブとロスバスタチンの配合剤である後発品エゼロス配合錠 HD 「サワイ」と先発品のロスーゼット配合錠 HD 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 50 例を対象に 1 群 25 例にて 2 剤 2 期のクロスオーバー試験を行った。	○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
		尾メディカルクリニック) 他		・血漿中エゼチニブおよびエゼチニブグルクロン酸抱合体濃度ならびに血漿中ロスバスタチン濃度を測定し、AUCt および Cmax を指標として評価した結果、両薬剤は生物学的に同等と判定された。 ・有害事象は 50 例中、先発品で 1 例に 1 件 (CRP 増加) 認められたが、軽度であり無処置で回復を確認された。	
BEL4	ヒドロキシクロロキン硫酸塩錠 200mg「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験	新薬と臨牀 73 (11) 1251-1279 田中孝典 (医療法人相生会にしくまもと病院) 他	2024.11	・後発品ヒドロキシクロロキン硫酸塩錠 200mg「サワイ」と先発品のプラケニル錠 200mg 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 110 例を対象に 1 群 55 例にて並行群間比較試験を行った。 ・全血中 R-ヒドロキシクロロキン濃度を測定し、AUCt および Cmax を指標として評価した結果、両薬剤は生物学的に同等と判定された。 ・有害事象は、110 例中 14 例で 19 件 (先発品で 9 例に 13 件、後発品で 5 例に 6 件) が発現したが、中等度または軽度であり、そのうち下痢 (先発品) は治験薬との関連ありと判断されたが、それ以外は治験薬との関連なしと判断され、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。
BEL5	ビルダグリブチン錠 50mg「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 61 (10) 625-632 早田浩一朗 (医療法人社団順信会上尾メディカルクリニック) 他	2024.10	・後発品ビルダグリブチン錠 50mg「サワイ」と先発品のエクア錠 50mg 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 1 群 20 例にて 2 剤 2 期のクロスオーバー試験を行った。 ・血漿中ビルダグリブチン濃度を測定し、AUCt および Cmax を指標として評価した結果、両薬剤は生物学的に同等と判定された。 ・有害事象は 40 例中 5 例に 6 件あったが、全て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。
BEL6	サキサグリブチン錠 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 61 (10) 633-644 大地祐輔 (久留米大学医学部附属病院) 他	2024.10	・後発品サキサグリブチン錠 5mg「サワイ」と先発品のオングリザ錠 5mg 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 1 群 30 例にて 2 剤 2 期のクロスオーバー試験を行った。 ・血漿中サキサグリブチン濃度を測定し、AUCt および Cmax を指標として評価した結果、両薬剤は生物学的に同等と判定された。	○ 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
				・有害事象は、60 例中 4 例に 4 件発現したが、全て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。	
BEL7	レナリドミドカプセル 5 mg 「FNK」の生物学的同等性試験	診療と新薬 62 (3) 161-170 三上 洋（医療法人平心会 大阪治療病院）他	2025.3	・後発品レナリドミドカプセル 5 mg 「FNK」と先発品レブラミドカプセル 5 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実施した。 ・血漿中レナリドミド濃度を測定し、AUCt および Cmax をパラメータとして評価した結果、両製剤は生物学的に同等であることが確認された。 ・本治験で認められた有害事象は、いずれも臨床的に問題ないことが確認され、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。

4 味覚等使用感その他に関する文献等 （ 1 文献）

4-1 論文 （ 0 文献）

該当なし

4-2 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
TA1	低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬（LEP）における先発医薬品から後発医薬品に変更した際の印象・使用感に関する検討	第 39 回日本女性医学学会学術集会 山岡結香（東京女子医科大学病院産婦人科学講座）他	2024.11.	・低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬を先発品から後発品に変更した際の印象・使用感について検討した。 ・ドロスピレノン・エチニルエストラジオール配合薬を先発品から後発品に変更した 87 例を対象とし、後発品 3 シート使用後に、胃腸障害、嘔気・嘔吐、不正出血、月経痛、月経前症候群、その他の各項目についてアンケート調査を行い後方視的に検討した。 ・印象・使用感に違いを感じたのは 30 例（34％）であり、後発品の方が良いと感じた項目は胃腸障害 5 例、嘔気・嘔吐 4 例、不正出血の頻度 8 例、月経痛への効果 4 例、月経前症候群への効果 7 例であった。また、後発品の方が悪いと感じた項目は胃腸障害 2 例、嘔気・嘔吐 4	○低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬を先発品から後発品に変更した際の印象・使用感についてアンケート調査を実施した文献であり、先発品と後発品に感じた違いは、個人的な感覚の違いが主な要因であることが考察されており、特に後発品の品質等に対する問題を指摘する文献ではない。

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
				例、不正出血の頻度 9 例、月経痛への効果 8 例、月経前症候群への効果 4 例であった。先発品と後発品との違いは各項目とも良いと悪いが混在し、ほぼ同数であり、製剤自体の違いよりも個人的な感覚の違いが主な要因と考えられた。 ・患者は後発品に変更したと認知した場合に症状をより意識する可能性がある。	