

後発医薬品文献調査結果のまとめ(2022年10月～2023年3月)

1 問題指摘文献 (7文献)

1-1 品質 (3文献)

1-1-1 論文 (2文献)

整理番号	発表タイトル	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	メサラジン腸溶錠の先発品から後発品への切り替え後の治療効果の変動とその原因について溶出挙動の観点からの検討	日本病院薬剤師会雑誌 58(11)1326-1332 細川宜嗣(福山第一病院薬剤科)他	2022.11	<ul style="list-style-type: none"> メサラジン腸溶錠の先発品から後発品への切り替え後の治療効果の変動とその原因について溶出挙動の観点から検討した。 2017年4月から2018年3月に先発品により治療が開始され初回寛解が得られた潰瘍性大腸炎患者10名のうち7名が、主治医により後発品(メサラジン腸溶錠400mg「ファイザー」)に切り替えられた。このうち3名で症状悪化の訴えがあり、3名とも再燃と診断された。この3名については先発品へ切り替えたところ、すべて再寛解が得られた。 原因としては、切り替えに関連するコンプライアンスの低下などの要因が考えられるが、他方患者の回腸末端のpHが極端に低い場合、メサラジンが大腸の炎症部位に十分に到達しない可能性もあるため、pH7.1～7.3における先発品と後発品の溶出挙動を検討した。 試料は、先発品アサコール錠400mg、および後発品メサラジン腸溶錠400mg「ファイザー」、「サワイ」、「KN」、「あすか」、「F」(それぞれ後発品A、B、C、D、E)。なお、後発品AとB、後発品C、DとEは共同開発品である。 (パドル回転数100rpmによる溶出挙動) pH7.1および7.2では後発品A、Eとも先発品に対して非類似と判定され、pH7.3では後発品A以外は先発品と非類似と判定された。 (パドル回転数50rpmによる溶出挙動) 切り替えにより効果が減弱した後発品A及びパドル回転数100rpmの溶出試験で最も溶出が速かった後発品Eについて、回転数50rpmによる溶出試験を実施。pH7.1においては後発品A、Eとも先発品とは非類似と判定した。pH7.2と7.3では後発品Eは類似と判定されたが、後発品Aは溶出開始時間のラグタイムが10分以上あり非類似と判定された。 	<p>○ 本文献は、メサラジン錠の先発品と後発品での治療効果変動の要因を溶出挙動の比較により考察した研究論文であり、本研究内容については、第25回検討会におけるQA1及び第27回検討会のQA1(学会報告)について検討会として検討済みである。</p> <p>第25回ジェネリック医薬品品質情報検討会 (令和2年10月2日)</p> <p>QA1「メサラジン錠の先発品から後発医薬品への切り替えによる治療効果の減弱—溶出挙動からの考察—」 第29回日本医療薬学会年会、 発表者原田恭江(福山第一病院薬剤科)他 第27回ジェネリック医薬品品質情報検討会 (令和3年9月15日)</p> <p>QA1「メサラジン錠の先発及び後発医薬品の切り換えによる治療効果の変動の可能性」 日本薬学会第141年会、 発表者細川宜嗣(福山第一病院薬剤科)他</p> <p>○ 更に、第27回検討会においては、検討会の製剤ワーキンググループにより溶出試験結果として下記の内容が報告されている。 (第27回検討会議事概要より) 『後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン』にあるpH6.8の試験液ではほとんど溶出せず、またpH7.2およびpH7.5の試験液で、全ての後発品の溶出挙動が先発品と類似の範囲にあることが確認されているが、ガイドラインで規定されていないpH7.0、</p>

整理番号	発表タイトル	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"> ・通常、回腸末端の pH は 7.3～7.7 であるため、今回示したような溶出挙動の差が治療効果に影響することはないと考えられる。しかしながら、回腸末端の pH が想定以上に低下した患者では治療効果に影響する可能性を念頭に置いておく必要がある。 一方で、回腸末端までの空腸の pH が高いとメサラジン腸溶錠の溶出が速くなることでメサラジンが小腸で吸収され、炎症部位である大腸に到達しないことから、pH 依存型放出調節剤の場合、今回検討した pH7.1～7.3 の低い pH だけでなく、pH7.5～7.7 の pH においても溶出挙動の類似性を評価することが望ましい。 ・あくまで回腸末端の pH が 7.1～7.3 に低下したような特殊な症例を想定した考察であるが、今回の調査研究および溶出挙動の検討により、患者によっては後発品への変更により患者に不利益が生じる可能性が示唆され、寛解状態の患者の場合、特段の理由がない限り先発品から後発品への切り替えは避けたほうがよいと思われる。また、後発品から他社の後発品への切り替えも同様の注意が必要である。 	<p>pH 7.1 の溶出挙動は製剤間で異なる事が示され、一部患者で消化管内の状態により効果に差が生じる可能性が示唆されている。本製剤については溶出特性に関する情報を医師・薬剤師に周知するとともに、各メーカーは品質の恒常性を重視し、現在の溶出挙動を維持した製剤を製造することが望ましいとされた。なお現在使用している製剤で疾患状態が適切に管理されている患者においては、本結果を理由とした銘柄変更は必要なく、また変更する場合は患者と医療機関との十分な情報共有が重要とされた。</p> <p><本論文の投稿先の査読の有無> 査読あり</p>
QL2	ケトプロフェン貼付剤の先発医薬品及び後発医薬品の臨床における同等性の検討	医薬品相互作用研究 47(1)19-24 小林江梨子(千葉大学大学院薬学研究院社会薬学)他	2023.3	<ul style="list-style-type: none"> ・ケトプロフェンテープ 20mg 製剤について、患者の日常行動の使用状況下での、先発品(モーラステープ 20mg)及び後発品 3 剤(ケトプロフェンテープ 20mg「テイコク」、同「三和」、同「パテル」)における薬物の吸収を評価した(後発品は以下「テイコク」、「三和」、「パテル」と略)。 ・調剤薬局に処方せんを持参した患者を対象に、患者が医師の指示した通りの用法、用量で使用した後、使用後の製剤を郵送にて回収し、製剤中の有効成分の残存量を測定し残存率を求めた。また、各製剤の吸収プロファイルをおおまかに把握するため、貼付時間ごとに推定累積吸収率をプロットした。 ・使用後のテープは、先発品 18 名(18 枚)及び後発品「パテル」17 名(17 枚)、「テイコク」17 名(17 枚)、「三和」12 名(12 枚)を解析対象とした。 ・貼付時間 12 時間以上の製剤中の残存率は、先発品で 55.5 ± 16.1%、後発品「テイコク」で 55.0 ± 15.0%、「三和」52.1 ± 14.8%、「パテル」73.7 ± 11.5%であり、「パテル」の製剤中の残存率は先発品と比較して有意に高値を示した。 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 本文献は、ケトプロフェンテープ 20mg 製剤の先発品と 3 種の後発品における薬物吸収に関する研究論文である。 ○ 評価方法は、患者から回収した使用後のテープから有効成分を測定し、その残存率及び貼付時間ごとの推定累積吸収率を求める方法により評価されている文献である。局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドラインには 7 通りの評価方法が提示されており、「残存量試験」もひとつの評価方法とされている。 ○ 各製剤の推定累積吸収率は、ばらつきはあるものの先発品と後発品 2 種は大きく異ならなかったが、後発品ケトプロフェンテープ 20mg「パテル」は他の 3 製品と比較して低い値を示したことが記載されている。 ○ 著者は、今回の研究で確認された吸収の実態が有効性に関連するかどうかは明らかではないため、各

整理番号	発表タイトル	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"> ・各製剤の24時間までの推定累積吸収率(貼付時間が20時間を超えている患者の推定累積吸収率)は、先発品、後発品の「テイコク」と「三和」ではばらつきはあるものの、それぞれ47.2±22.1%、47.5±18.9%、45.3±15.8%であり累積吸収プロフィールは大きく異ならなかったが、「パテル」は23.0±8.5%であり他の3製品と比較して低い値を示した。 ・貼付時間は12時間以上貼付が過半数を占め、1日1回患部に貼付するという承認用法・用量に準じた方法で使用されたと考えられた。 ・先発品企業による報告では24時間までの吸収率は69.74%であり、今回の臨床の使用条件では貼付時間がやや短いものもあるが(12時間以上)、同様の傾向の吸収率が確認できた。後発品の「テイコク」、「三和」は企業にて血漿中薬物動態あるいは皮膚角層内薬物動態学的試験により生物学的同等性が確認されており、本臨床条件下でもその同等性が確認できた。 ・「パテル」は動態学的な生物学的同等性の報告はこれまで見受けられず、本臨床条件で観察された高い残存率が製品固有のものか、使用条件によるものかは明らかにできなかった。このような吸収率の相違が有効性に影響するかどうか不明である。しかし、臨床の使用条件においては患者自身が貼付を行うことから、貼付が不十分な場合には吸収率に影響することが考えられる。 ・本研究における吸収の実態が、有効性に関連するかどうかを明らかにするためには、各製剤を使用した患者を対象として、製品の有効性や使用感(粘着性等)に関する患者調査実施して検証していく必要がある。また患者に適切な情報提供を行うために、局所皮膚製剤の動態学的試験の実施等を求めていくことも必要になると考えられる。 	<p>製剤を使用した患者を対象として、製品の有効性や使用感(粘着性等)に関する患者調査の実施による検証が必要とも考察している。</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 各後発品のインタビューフォームによると、ケトプロフェンテープ 20mg 製剤の後発品「テイコク」と「三和」は1998年3月に、後発品「パテル」は2000年3月にそれぞれ承認されている。これらの後発品は、いずれも昭和55年5月30日付 薬食発第698号通知に基づき先発品との同等性等が確認されて承認されているので、平成15年7月7日付 薬食審査発第0707001号「局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドラインについて」の発出前に承認された製品である。 ○ 後発品ケトプロフェンテープ 20mg「パテル」では、薬物動態学的な生物学的同等性の確認は行われていないが、ラットを用いたビール酵母誘発炎症に対する鎮痛作用、およびラットを用いたカラゲニン足浮腫抑制試験による抗炎症効果を先発品と比較し、先発品との同等性が確認されている。また、腰痛症患者を対象とした自覚症状、他覚所見の観察による当該後発品と標準製剤の臨床効果の検討も実施されている(インタビューフォーム)。 <p><本論文の投稿先の査読の有無> 査読あり</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 今回の文献におけるケトプロフェンテープ 20mg「パテル」の製造販売企業の見解を得た。 <p>【該当企業の見解】 本文献に於いて、ケトプロフェンテープ 20mg「パテル」の推定累積吸収率は他の3製品と比較して低い値を示したことが報告されていますが、考察及び結論には、「この吸収の実態が有効性に関連するかどうかは明らかにされていない」とあります。 本文献の懸案となっております有効性につきましては、ケトプロフェンテープ 20mg「パテル」のインタビュー</p>

整理番号	発表タイトル	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>一フォーム(注1)の V.3.(2) 臨床効果の項にて確認されております。試験につきましては、「腰痛症を対象として自覚症状、他覚所見を観察し、ケトプロフェンテープ 20mg「パテル」の有効性及び安全性を標準製剤との Well controlled study(無作為化、群間比較)により比較検討し、2 週間の使用期間において、両群間の有効性に有意差は認められず、腰痛症に有用な製剤であることが確認された。」と記載しております。即ち、標準製剤であるモーラステープ 20mg と臨床効果において有意差がないことが証明されております。従いまして、本文の考察及び結論にある有効性についての懸念は、臨床試験の結果より払拭されるものと考えます。また、過去5年間の品質情報及び安全管理情報を調査したところ、効果なし等の有効性に関する収集件数は 0 件でした。さらに、当該製品においては承認以降、規格及び試験方法(粘着性や純度試験等)に係る実測値についても、ロット間の変動が非常に少なく、安定性モニタリングなどの製品品質照査の傾向分析から鑑みても、安定的に同等の規格の製剤が製造できているものと考えております。</p> <p>ケトプロフェンテープ 20mg「パテル」につきましては、今後も品質情報及び安全管理情報等に注意を促し、有効性や使用感(粘着性等)に関する情報を収集した際には、原因の究明並びにその是正に必要な措置を講じることにより、品質、有効性、安全性等について、より一層の細心の注意を払う所存でございます。</p> <p>(注1)2021年9月改訂(第20版)ケトプロフェンテープ 20mg「パテル」医薬品インタビューフォーム</p>

1-1-2 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
QA1	タクロリムス軟膏ジェネリック製品による有害事象の原因検討－添加物と性状の影響－	日本薬学会第 143 年会 藤井まき子(日本大学薬学部)他	2023.3	<ul style="list-style-type: none"> ・医薬品における有害事象については、有効成分を中心として検討されることが多く、添加物についての検討は少ない。そこで、タクロリムス軟膏の後発品における皮膚障害事例の原因について、添加物の違いや製剤の性状の観点から検討した。 ・タクロリムス軟膏の後発品のうち、皮膚障害事例報告がある「軟膏 A」と報告のない「軟膏 B」の各 2 ロットを用いた。 ・成分の皮膚移行 (Yucatan micropig 皮膚をフランソセルに装着して評価)、放出試験 (メンブランフィルター、LC/MS/MS)、性状 (レオロジー測定、偏光顕微鏡観察) を評価した。 ・先発品と軟膏 A、軟膏 B の大きな違いとして、溶剤が炭酸プロピレンからトリアセチンに変更されている点がある。 ・水溶液と軟膏からのトリアセチンの皮膚移行は、角層除去皮膚においては、水溶液では著しい透過促進が見られたが、軟膏では健常皮膚とで変わらず、放出律速であることが示された。 ・軟膏 A と軟膏 B からのトリアセチンの放出挙動の比較では、軟膏 A の方が初期の放出量が多いことが判明し、軟膏 A のうち皮膚障害事例報告があったロットでは、大きな油滴が見られるなど、レオロジー特性も異なり、均一性に問題があることが示された。 ・添付文書には Bleeding 現象の記載はあるが、軟膏 A の別ロットや、軟膏 B の 2 ロットでは当該性質は確認されず、特定ロットの製剤の性状が皮膚障害に影響した可能性がある。 ・タクロリムス軟膏は、難溶性のタクロリムスを溶解した液状油をワセリンに微細分散した O/O 型の製剤であり、同製剤の後発品は 4 社より製造販売されているが、2 製品は先発品と同じ溶剤を用いている。トリアセチンを用いる場合、分散性が皮膚障害に影響する可能性があり、注意を要する。 	<p>○ 本文献は、タクロリムス軟膏剤の後発品のうち 1 製品における皮膚障害事例の原因を添加剤や性状の観点から検討した学会報告文献である。先発品と後発品 2 製品を比較することで、製剤中の添加剤トリアセチンの有無の違いにより皮膚障害に影響する可能性が考察されている。</p> <p>○ 著者照会にて軟膏 A を特定した際に、皮膚障害事例が報告されている軟膏 A のロットのみ性状が異なっており、保管の際の室温上昇が影響している可能性もあるため、保管の温度条件を変えた確認を検討中とのコメントを著者から頂いている。</p> <p>○ 今回の文献における軟膏 A の製造販売企業の見解を得た。</p> <p>【該当企業の見解】 軟膏 A (弊社の軟膏剤) の皮膚障害に関して、電子添文の副作用の項に「適用部位の皮膚刺激感」として、先発医薬品同様に注意喚起しております。 また、弊社の軟膏剤を他のタクロリムス軟膏製剤から切り替えて使用した症例において、皮膚における副作用が生じた報告を入手しております。 皮膚刺激等の副作用報告の件数は、多少の増減はありますが、非重篤副作用として継続的に入手しております。皮膚刺激等につきましては、製剤的な性質だけでなく、患者様の皮膚の状態や感受性などの個人差により発現することも原因の一つとして考えております。 本文献において、レオロジー特性の違いについて言及されておりましたが、製剤に使用している添加剤は、日本薬局方又は薬添規に規定される品質に適合しており、また、保管温度、保管期間によりレオロジー特性の現れ方も異なります。 また、弊社で室温保管しております 2020 年 10 月から 2023 年 8 月に製造した 8 ロットの参考品について、液滴の大きさを観察したところ、ロット内及びロット</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
					間における大きな差はみられておらず、出荷時の品質に関しては均一であると考えます。 本文献の内容では、必要な情報が十分ではなく、当該製品の品質に問題があるかどうかを判断することは難しいと考えます。 今後も情報の収集と医療機関様への情報提供に努め、本製品の安全管理を行ってまいります。

1-2 臨床（4文献）

1-2-1 論文（1文献）

整理番号	文献タイトル	収録雑誌名・著者	年月	要 点	関連会社又は日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
CL1	アルコール非含有下におけるドセタキセル先発医薬品と後発医薬品との安全性の比較検討	癌と化学療法 49 (12) 1355-1359 原 茉莉絵(独立行政法人国立病院機構九州がんセンター 薬剤部)他	2022.12	<ul style="list-style-type: none"> ドセタキセル(DTX)は乳がん治療のキードラッグであるが、アルコール含有製剤であることが問題となるため、当院では、DTX 先発品の添付アルコール溶解液は使用せずに調製しており、2015 年よりアルコール非含有の後発品に切り替えた。 アルコール非含有の条件で、DTX 先発品と後発品の有害事象(発熱性好中球減少症、過敏反応、皮膚障害、浮腫、末梢神経障害)等について診療録より後方視的に調査し、安全性を比較した。 調査対象患者は2013年1月1日～2017年12月31日に術前または術後にDTX(75mg/m²)が投与された乳がん患者で、先発品はタキソテル点滴静注用、後発品はドセタキセル点滴静注「ニプロ」である。また、有害事象はCTCAE ver4.0のグレード(Gr)に基づいて判定した。 先発群と後発群の群間比較を行った結果、評価可能症例数は201例(先発群75例/後発群126例)であり、病期診断では後発群でstage II、IIIの割合が多く進行度が高かった。 有害事象では、発熱性好中球減少症、過敏反応、皮膚障害については発現率において両群間に有意差を認めなかった。 浮腫の重症度は、先発群/後発群のGr 1は33.3%/55.6%、Gr 2は9.3%/10.3%、Gr 3は1.0%/1.6%と後発群のほうが高く、有意な増悪が認められた(p<0.01)。末梢神経障害は、先発 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 抗がん剤 DTX について、アルコール非含有の条件で、先発品と後発品の有害事象を診療録より後方視的に比較した研究論文である。 ○ 有害事象のうち、発熱性好中球減少症、過敏反応、皮膚障害は先発群と後発群の両群で発現率に有意差は認められなかったが、浮腫と末梢神経障害については後発品群で有意に重症度が高い結果が示されている。 ○ 浮腫、末梢神経障害については DTX の先発品、後発品のいずれの添付文書にも、重大な副作用として記載し注意喚起されている。 ○ なお、文献著者も本調査は、後方視的調査のため先発群の症例数が限定されていたこと、評価の方法や項目が統一されていないことなど、調査結果にはこれらの因子により少なからず交絡が生じた可能性が考えられると考察されており、また、長期的に、患者背景による症状の傾向などのデータ蓄積や基礎研究を含めた詳細な検討が課題であると考察されていることから、今後これらの研究報告は注視する必要があると考える。 <p><本論文の投稿先の査読の有無> 査読あり</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
				<p>群/後発群の Gr 1 は 37.3%/61.1%、Gr 2 は 1.3%/3.2%であり、後発群で有意に重症度が高い結果を示した ($p < 0.01$)。</p> <ul style="list-style-type: none"> DTX 製剤中の添加剤が一部の有害事象を引き起こすことが広く知られており、今回用いた後発品は、ポリソルベート 80 を含む添加剤の組成や混入可能性のある爽雑物が先発品と異なっており、有害事象プロファイルに影響した可能性が十分に考えられる。なお、患者背景などには限界はあるが、アルコールの有無にかかわらず、DTX 先発品に比べ後発品では、浮腫および末梢神経障害が増悪する可能性が示唆された。 	<p>○ 今回の文献における該当後発品の製造販売企業の見解を得た。</p> <p>【該当企業の見解】</p> <ul style="list-style-type: none"> 当該医療機関からの本件に関する情報入手の有無：明確な患者情報はありませんが、本剤を投与している乳がん患者の 90% くらいに浮腫が発現しているとの情報を入手しておりました。 非エタノール製剤において特定の有害事象の発現リスクが大きいという報告は注視すべき事項ではありますが、当該文献における先発群と後発群の患者背景には大きな偏りがあり、更なる情報の集積が必要であると考えことから、今後も同様の報告の収集に努めることといたします。

1-2-2 学会報告 (3 文献)

整理番号	文献タイトル	収録雑誌名・著者	年月	要 点	関連会社又は日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
CA1	スルファメトキサゾール・トリメプリーム合剤の先発品と後発品の副作用および経済的影響の比較検討	第 84 回日本血液学会学術集会 根上朋子(宝塚市立病院薬剤部)他	2022.10	<ul style="list-style-type: none"> スルファメトキサゾール・トリメプリーム(ST) 合剤を後発品(GE)へ変更後、副作用を疑う症例が散見したため、先発品(BR)および GE の ST 合剤による副作用発現率を診療録から検討した。また経済的影響についても比較検討した。 調査対象は、GE へ変更した前後の各 5 年間(BR 群:2009~2013 年、GE 群:2016~2020 年)における入院中に新規 ST 合剤の投与を開始した症例。 患者背景は BR 群 393 例(男 225、68±15 歳)、GE 群 653 例(男 347、71±16 歳)で性別に有意差はなく($p=0.180$)、年齢は GE 群で有意に高かった($p=0.015$)。 副作用発現率は BR 群 3.6% (14/393)、GE 群 8.6% (56/653)と有意差を認めた($p=0.002$)。皮疹発現率は BR 群 35.8% (5/14)、GE 群 55.4% (31/56)と両群ともに最も多く GE 群で有意に高かった($p=0.003$)。副作用発現までの日数の中央値には有意差はなかった($p=0.257$)。脱感作療法例数は同等であった。 	<p>○ 本文献は、ST 合剤の使用例を診療録から後方視的に検討された学会報告文献であり、第 29 回検討会における問題指摘文献(CA1)と同一著者による同一施設の学会報告文献である。なお、第 29 回検討会(CA1)とは、先発品群の調査対象期間が異なる点のみであり、新たな情報は含まれていない。</p> <p>第 29 回ジェネリック医薬品品質情報検討会 (令和 4 年 10 月 5 日)</p> <p>CA1 「スルファメトキサゾール・トリメプリーム(ST) 合剤の副作用調査－先発品と後発品の比較検討－」 第 116 回近畿血液学地方会 根上朋子(宝塚市立病院薬剤部)他</p> <p>○ 第 29 回検討会の議事概要では上記文献の検討結果が以下のように記載されている。</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"> •GE 群で皮疹が有意に高かったことは、添付文書に記載のない微量添加物の差異が影響しているかもしれない。また、BR は基礎的医薬品に位置付けられ、後発品置換え率に影響しないことや代替薬のコストを考慮すると BR の再採用は妥当と考えるため、ST 合剤使用例において、BR は GE と比較して皮疹発現例が少なく経済的にも安価であることが確認できた。 	<p>ST 合剤は副作用発現頻度の高い医薬品とされる。先発品と後発品は異なる時期の使用での比較ながら例数の多い臨床報告として、製剤間の差に関連する情報を引き続き注視していく方針が示された。</p>
CA2	後発医薬品のメサラジンに変更後、肉芽種性間質性腎炎が発症した 1 例	第 52 回[令和 4 年度]日本腎臓学会西部学術大会 坂下紗弓(福井大学医学部附属病院)他	2022.11	<ul style="list-style-type: none"> •症例は 43 歳男性。26 歳時潰瘍性大腸炎(UC)を発症、メサラジンで寛解維持されていたが、X 年 1 月メサラジンを後発品に変更後、嘔気、食思不振が出現、5 月先発品に戻した。 •その後症状は継続し、腎生検施行のうえ光顕で、尿細管間質に単核球を主体とした高度な炎症細胞浸潤と中心壊死のない巨細胞を伴う肉芽腫形成を認め、蛍光抗体法は陰性、電顕も免疫複合体の沈着は認めなかった。DLST は先発品・後発品とも陰性。UC の増悪やサルコイドーシス、感染症も否定的であり、後発品メサラジンによる肉芽腫性尿細管間質性腎炎(GTIN)と診断した。 •メサラジンを中止し、PSL 40mg で治療し、改善のうえ退院。再燃は認めていない。 •メサラジンは炎症性腸疾患における標準治療として推奨されているが、稀ながら GTIN との関連が報告されている。先発品と後発品は組成が同一であったとしても、変更後の腎機能フォローは重要である。 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 本文献は、メサラジンによる「肉芽種性間質性腎炎」発症に関する 1 例報告の学会報告文献である。 ○ 今回の文献で報告された副作用の「肉芽種性間質性腎炎」は、添付文書には記載されていないが、同製剤の使用による間質性腎炎等の報告は既知の副作用であり、投与中は腎機能を検査することなどの基本的な注意は行われていると考えられる。 ○ 今回の文献における当該後発品の製造販売企業の見解を得た。 <p>【当該企業の見解】</p> <p>弊社では、本学会報告に関して当該医療機関から情報を入手しておらず、また弊社メサラジン製剤の納入実績がなかったことから、当該症例報告は弊社製品に関する情報ではないと判断しておりました。今回、弊社製品であった旨の情報を入手したことから、既知重篤副作用として当局に報告を行っています。</p> <p>本報告では、先発メサラジン製剤から弊社製品に変更後に肉芽腫性間質性腎炎が発症したと報告されました。弊社製品から再度、先発医薬品に変更されて 3 ヶ月後に肉芽腫性間質性腎炎と診断されており、発症時期などの情報を十分に入手できておりません。一般に、薬剤性間質性腎炎の好発時期は投与後 2 週間以内での発症が多いとされており(※1)、当該症例における弊社製品との関連を現時点で判断することは困難と考えています。これまで、先発医薬品からの切り替えによる間質性腎炎発症に関する報告は入手しておりません。</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
					<p>弊社メサラジン製剤の注意事項等情報には、「重要な基本的注意」および「重大な副作用」の項に間質性腎炎に関して記載し、腎機能をモニターする等患者の状態を十分に観察すること、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うよう、先発医薬品と同様に注意喚起しております。また、弊社製品は先発医薬品と有効成分を同量含有する製剤で、先発医薬品と生物学的同等性試験を行い、同等であることを確認しており、これまで出荷した当該製品は全ロット承認規格に適合し品質上問題が無いことを確認しております。</p> <p>以上のとおり、弊社メサラジン製剤は適正な品質を確保したものであり、引き続き安全性に関する情報収集に努め、必要に応じて安全対策を講じる所存です。</p> <p>(※1)厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル 間質性腎炎(尿細管間質性腎炎)平成19年6月(平成30年6月改訂)</p>
CA3	レセプトデータを用いたアレンドロン酸後発錠剤製剤の安全性比較検討	第27回日本薬剤疫学会学術総会 田代祥之(東北大学大学院医学系研究科医学統計学分野)他	2022.11	<p>・JMDC Claims Database 2005年1月1日から2020年12月31日までの調剤データからアレンドロン酸錠剤について以下を検討した。</p> <p>(1)後発品使用患者と先発品使用患者における上部消化管のイベント発現割合の差の有無、</p> <p>(2)イベント発現による治療中止への影響の有無、</p> <p>(3)製剤特性への影響を与える可能性がある添加剤の影響調査のため、後発群におけるヒドロキシプロピルセルロース(HPC)の有無の違いによるイベント発現割合の差の有無</p> <p>・解析において、先発群と後発群の群間で1:1最近傍マッチングを行った後に、(1)から(3)を比較した結果</p> <p>(1)後発群と先発群間のマッチング後の解析対象集団4017名のうちイベント発生患者数は287名、患者数が多かった診断は『その他の急性胃炎』、『胃炎、詳細不明』、『食道炎を伴う胃食道逆流症』。一方で出血を伴うなど重篤例と判断できる診断は後発群、先発群合計で5名とわずかであった。後発群と先発群の発症割合はそれぞれ4.51%、2.64%、その差の95%信</p>	<p>○骨粗鬆症治療薬アレンドロン酸錠の先発品と後発品の安全性について、JMDC データベースの調剤データを用いて比較検討された学会報告文献である。</p> <p>○本文献では、後発群において上部消化管イベント発生割合が有意に高かったことが報告されている。なお、後発品の副作用は治療の継続を断念するほどの影響はなかったこと、また、診断の個別集計においても重大な安全性への影響は生じていないと思われることなども考察されている。</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
				<p>頼区間は 1.06～2.69 であった。</p> <p>(2) 上部消化管イベント発生後の処方中止割合は 0.87%、0.62%、その差の 95%信頼区間は-0.13～0.64 であった。</p> <p>(3) 後発品の HPC 含有有無による上部消化管イベント発生割合は 4.71%、4.46%、その差の 95%信頼区間は-1.06～1.56 であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・後発群において上部消化管イベント発生割合が有意に高かったが、イベント発生後の処方中止割合に差がなかったことから、治療の継続を断念するほどの影響はなかったと考えられる。 ・診断の個別集計において重篤な疾患例が少なかったことから、重大な安全性への影響は起こっていないと思われる。 	

2 問題なし又は同等を認める文献等 (7文献)

2-1 品質 (0文献)

2-1-1 論文 (0文献)

該当なし

2-1-2 学会報告 (0文献)

該当なし

2-2 臨床 (7文献)

2-2-1 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	関連会社又は日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
CLG1	ブデソニド/ホルモテロール吸入薬先発品からジェネリック医薬品への薬剤変更後評価についての検討	アレルギーの臨床 42(14)1116-1119 藤岡美結(加古川中央市民病院呼吸器内科)他	2022.12	<ul style="list-style-type: none"> ・気管支喘息治療薬ブデソニド/ホルモテロール吸入薬の先発品から後発品への薬剤変更効果について、変更前と変更3か月後の比較評価を行った。 ・2020年3月までに先発品を使用し、2020年4月～6月に受診した気管支喘息患者24名を対象とし、主要評価項目として変更前後の症状コントロールをAsthma Control Test (ACT)およびCOPD Assessment Test (CAT)を用いて評価した。変更前後で統計上の有意差は認めなかった。 ・後発品に変更後のアンケートでは、調査実施時期がCOVID-19流行最初期であったため回収が不十分であったが、回答した17名中13名が後発品の継続を希望した。アンケートではその他の意見として、“変更後から吸入直後より短時間の動悸、両側上下肢のしびれが見られた”、“本体が回しにくくなったように感じる”、“吸入時のむせが悪化した”という意見が見られた。 ・後発品のブデソニド/ホルモテロール吸入薬は先発品とほぼ同等の治療効果を示すと考えられる。しかし、変更による症状の変化を訴える患者も一部存在することから注意をする必要がある。 	<ul style="list-style-type: none"> ○ ブデソニド/ホルモテロール吸入薬について先発品から後発品への変更前後の患者アンケート調査により効果等を確認した研究論文である。 ○ 後発品への変更前後で、症状コントロールの評価についてはACTおよびCATのいずれも統計上の有意差は認められなかったことが考察されている。
CLG2	ドルゾラミド/チモロール配合点眼薬の先	眼科臨床紀要 16(1)5-8	2023.1	<ul style="list-style-type: none"> ・ドルゾラミド/チモロール配合点眼薬(DTFC)の先発品から後発品への変更前後の効果と安全性を後ろ向きに検討した。 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 緑内障治療薬のドルゾラミド/チモロール配合点眼薬について、先発品から後発品への変更前後での

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
	発医薬品から後発医薬品への変更	井上賢治(井上眼科病院)他		<ul style="list-style-type: none"> ・2018年10月～2019年9月に当院通院中の緑内障患者で、先発品を後発品に変更した41例41眼を対象とし、変更前、変更3、6、9、12カ月後に眼圧測定及び変更前と変更12カ月後に視野検査を実施した。また、変更後の副作用、中止例を調査した。 ・眼圧、視野検査の結果は変更前と後で同等であった。また、副作用出現は2例(4.9%)で、変更6カ月後に流涙、9か月後に虹彩炎が各1例であった。 ・中止例は4例(9.8%)で、理由は患者希望(先発品の方が点眼しやすい)、流涙、緑内障手術施行、白内障手術施行が各1例であった。 ・DTFC先発品から後発品への変更は、12カ月間にわたり眼圧、視野を維持し、安全性も良好であった。(第126回日本眼科学会総会) 	<p>効果と安全性に関して、後ろ向き調査により検討された研究論文である。</p> <p>○ 後発品への変更後12カ月間にわたり眼圧・視野は維持され、安全性も良好であったことが結論されている。</p> <p>○ 第30回検討会のCAG1として、同じ発表者による同じ薬剤の学会報告は検討会に報告済みである。</p> <p>第30回ジェネリック医薬品品質情報検討会 (令和5年1月30日) CAG1「ドルゾラミド/チモロール配合点眼薬の先発品から後発品への切替え」 第126回日本眼科学会総会 井上賢治(井上眼科病院)他</p>
CLG3	敗血症モデルラットを用いたデクスメトミジンの先発医薬品と後発医薬品の生物学的同等性の検討	診療と新薬 59 (10)637-642 佐藤雄己(福山大学薬学部薬学科)他	2022.10	<ul style="list-style-type: none"> ・デクスメトミジン(DEX)の先発品プレセデックス静注液「ファイザー」(DEX-P)と後発品デクスメトミジン静注液「ニプロ」(DEX-N)の生物学的同等性について、正常ラット(n=6)および敗血症モデルラット(n=6)を用いて薬物動態を比較した。 ・DEXが適用となるような集中治療を要する重症患者では臓器機能の変化が著しく鎮静薬の厳密な血中濃度管理が実施されるため、敗血症モデルなど実臨床で適用になる重症患者を想定したモデルを用いて薬物動態を検討する必要がある。 ・DEXを尾静脈より単回投与して、血中DEX濃度を測定し評価した結果、正常ラットおよび敗血症モデルラットのいずれにおいてもDEXの先発品と後発品の薬物動態に差異はなく、同等に使用できる可能性が示唆された。 	<p>○ 投与対象患者を想定した疾患モデル動物における薬物動態により生物学的同等性が検討され、DEXの先発品と後発品の薬物動態に差異はなかったと評価されている。</p>

2-2-2 学会報告 (4文献)

整理番号	文献タイトル	収録雑誌名・著者	年月	要 点	関連会社又は日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
CAG1	抗HIV薬のジェネリック医薬品に関する患者希望調査と使用経験	第76回国立病院総合医学会 合原嘉寿(NHO九州医療センター薬剤部)他	2022.10	<ul style="list-style-type: none"> ・通院患者の後発品(GE)に関する希望や、実際にGEに切り替えた患者の有効性や安全性について調査した。 ・2015年1月から2021年3月に通院中の患者を対象に、保険薬局にて抗HIV薬のGEへの変更可否、現在の抗HIV薬で困っていること等を聴取した。実際には、アバカビル/ラミブジ 	<p>○ 抗HIV薬について、保険薬局において後発品への変更可否等の聴取による調査、および実際に後発品へ切り替えを行った患者における臨床検査値異常の有無等を診療録から後方視的に調査した学会報告文献である。</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
				<p>ン錠(ABC/3TC)をGEに切り替えた患者に、飲み易さ、取り扱い易さ、副作用の変化について聴取した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・さらに診療録にてGEに切り替えた患者のCD4値、HIV-RNA量、血清クレアチニン等の変化を後方視的に調査し、その結果は、対象432名中、GE変更可は323名、不可または抗HIV薬のみ変更不可は109名であった。現在の抗HIV薬で困っていることは、なし239名、サイズが大きい29名であった。 ・GE内服患者48名に、臨床的に問題となる検査値の変化は認めなかった。また副作用を感じた患者は2名いたが継続服用可能でありABC/3TCを問題なくGEに切り替えることができた。 	<p>○ 第29回検討会のCAG5として、同じ発表者による同じ薬剤の学会報告(調査対象期間も同じ)は検討会に報告済みである。</p> <p>第29回ジェネリック医薬品品質情報検討会 (令和4年10月5日)</p> <p>CAG5「抗HIV薬のジェネリック医薬品に関する患者意識調査と臨床的評価」 第35回日本エイズ学会学術集会・総会 合原嘉寿(九州医療センター薬剤部)他</p>
CAG2	ランソプラゾール投薬症例のリアルワールドにおける製品別(先発品・後発品)の有害事象の比較	第27回日本薬剤疫学会学術総会 佐井君江(国立医薬品食品衛生研究所)他	2022.11	<ul style="list-style-type: none"> ・医療情報データベースを用いて、消化性潰瘍治療薬のランソプラゾールを対象として、臨床的に重要な副作用について、先発品と後発品の製品(群)別の発症頻度の比較、ならびにリスク要因について考察した。 ・2008年4月～2020年11月の期間に、院内(病院40施設)にて、単一メーカーのランソプラゾールOD錠(先発品:2製品、後発品:18製品)を一度でも処方された新規処方例のうち、投薬期間が60日以内の症例を対象とした。後発品群は、メーカー別に処方者数の多い(≥2500例)4社の各製品群及び他の5社製品を一つの群とした計5群に分類し、先発品群と比較した。 ・アウトカムは、ICD-10分類による新規の胃腸障害、皮膚障害、ならびに血液学的検査値に基づく汎血球減少症。 ・調査の結果、本対象集団(全53,717例)中、新規の胃腸障害の発症頻度、皮膚障害の発症頻度は、何れの後発品群も先発品群と有意差は無かった。また、新規の汎血球減少症の発症割合は、一部の後発品群(G4)で低い傾向にあったが、他の後発品群に有意差は見られなかった。 ・本データベース解析の結果、重大な副作用(胃腸障害、皮膚障害、汎血球減少症)に関して、先発品と比較して、高リスクの後発品(群)は認められなかった。 	<p>○ランソプラゾール製剤の先発品及び後発品における主要な副作用の発症頻度の相違を医療情報データベースを用いて調査した学会報告文献である。</p> <p>○重大な副作用(胃腸障害、皮膚障害、汎血球減少症)に関して、先発品と比較して、高リスクの後発品(群)は認められなかったことが結論されている。</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
CAG3	添付文書を活用した ツロブテロールテー プの後発医薬品選定 方法	第 76 回国立病院 総合医学会 中澤 一治(NHO 東埼玉病院臨床研 究部)	2022.10	<p>ツロブテロール経皮吸収型製剤(ツロブテロールテープ)に関して、添付文書に記載された生物学的同等性(BE)データを利用した後発品の選定方法について試みた。</p> <ul style="list-style-type: none"> 後発品は共同開発製剤 4 銘柄を含む 9 銘柄群。BE 試験の判定パラメータである C max、AUC と参考パラメータである最高血中濃度到達時間(T max)、半減期(T1/2)については、添付文書に記載されたデータを元に標準製剤(先発品)と比較検討した。 その結果、後発品の T max については、標準製剤に比較して、規格別平均で 0.5~4 時間程度、最高血中濃度への到達時間が早い銘柄があった。先発品の製剤は、徐放型製剤であることが、後発品との T max 値の差の原因であると考察する。 後発品の中で、数種の銘柄群において、T max 値が短縮傾向にあり、後発品の採用選定には、参考パラメータである T max 値も配慮し、処方調剤時の銘柄変更に伴う血中動態の変動が少ないと推察される銘柄を選定することが望ましい。 	<ul style="list-style-type: none"> 貼付剤について、それぞれの添付文書に記載された生物学的同等性のデータをもとに後発品の選定方法が検討された学会報告文献である。 文献では、生物学的同等性に関する参考パラメータである Tmax の差が報告されているが、各後発品の承認審査では判定パラメータである AUC、Cmax により生物学的同等性が検証されている。
CAG4	5ASA 賦形剤ポビドン 起因性肺障害を発 症し非含有後発薬ス イッチで寛解維持し た Crohn 病の 1 例	第 120 回日本消化 器病学会九州支部 例会、第 114 回日 本消化器内視鏡学 会九州支部例会 檜沢一興(公立学 校共済組合九州中 央病院消化器内 科)他	2022.12	<ul style="list-style-type: none"> 症例は 68 歳女性。10 日前から右下腹痛と 1 日 3 回の水様下痢が出現。近医で抗生剤を内服したが改善なく、当科へ紹介入院となり、血液検査で高度の炎症所見を認め、検査の結果、大腸 Crohn 病と診断した。 プレドニゾロン(PSL)と半消化態栄養剤で寛解導入し、時間依存性 5ASA(td5ASA)を継続した。初診 2 ヶ月に紅斑が出現したが、バクタを中止し消失した。しかし初診 4 ヶ月 PSL 離脱後に咳嗽が出現し、CT にて両肺に間質陰影を認めた。 DLST 陽性で td5ASA 起因性肺障害と診断し、pH 依存性 5ASA(pH5ASA)の後発品(院外薬局で P 社の pH5ASA)に変更した。初診 16 ヶ月までアレルギーの再燃はなく寛解を維持している。 近年賦形剤ポビドンによる過敏症が報告され、pH5ASA 後発薬はポビドン含有の有無で大別されるが、偶然変更された P 社 pH5ASA はポビドンを含まず安全であった。 5ASA 治療においてはジェネリックを含め、剤型で異なる賦形剤アレルギーに対しても注意が必要と考える。 	<ul style="list-style-type: none"> 本文献は、先発品と後発品の比較評価ではなく、製剤中の添加剤ポビドンの有無による安全性に関する学会報告文献である。 時間依存性 5ASA の製剤に起因する肺障害と診断された患者において、ポビドンを含む pH 依存性 5ASA に変更したところ再燃はなく、安全であったことが考察されている。 ※ 5ASA はメサラジンを示すものである。 肺障害が発現した投与製剤を著者に照会したところ、当該製剤は先発品であったことを確認した。また著者からは、ポビドン単独で DLST は施行していないが、ポビドン非含有 5ASA でアレルギーがなかった事より、アレルギー発現の原因はポビドンであることを疑っている旨のコメントも確認した。 なお、時間依存性 5ASA の先発品および後発品の添付文書には、副作用の項に頻度不明な重大な副作用として、間質性肺疾患が記載され、注意喚起の記載がなされている。

3. 生物学的同等性（8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	エシタロプラム OD錠 20mg「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 71 (10) 1061-1075 吉原達也 (医療法人相生会福岡みらい病院) 他	2022.10	<ul style="list-style-type: none"> ・後発品エシタロプラム OD錠 20mg「サワイ」と先発品レキサプロ錠 20mg との生物学的同等性試験を、日本人健康成人男性を対象として、2 剤 2 期のクロスオーバー法により実施した。 ・先発品はフィルムコーティング錠であるが、後発品は素錠の口腔内崩壊錠であるため、単回投与による「水で服用する試験」（被験者 24 例）と「水なしで服用する試験」（被験者 24 例）を実施。 ・血漿中エシタロプラム濃度を測定し、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。 ・有害事象はすべて軽度で回復が確認されており、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	エシタロプラム錠 20mg「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 71 (10) 1077-1085 田中孝典 (医療法人相生会にしくまもと病院) 他	2022.10	<ul style="list-style-type: none"> ・後発品エシタロプラム錠 20mg「サワイ」と先発品レキサプロ錠 20mg との生物学的同等性試験を、日本人健康成人男性 24 例を対象として、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実施した。 ・血漿中エシタロプラム濃度を測定し、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。 ・有害事象はいずれも軽度で回復が確認されており、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。
BEL3	ラメルテオン錠 8mg「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 71 (11) 1199-1227 大國壽 (医療法人社団勲和会愛和クリニック) 他	2022.11	<ul style="list-style-type: none"> ・後発品ラメルテオン錠 8mg「サワイ」と先発品ロゼレム錠 8mg との生物学的同等性を、日本人健康成人男性 150 例を対象として、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実施した。 ・血漿中ラメルテオン(未変化体)および M-II(活性代謝物)濃度を測定し、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。 ・有害事象はすべて軽度で回復が確認されており、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。

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
BEL4	エソメプラゾールカプセル 20mg 「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 59 (10) 545-561 干野英明 (医療法人社団慈昂会白石内科クリニック) 他	2022.10	<ul style="list-style-type: none"> ・後発品エソメプラゾールカプセル 20 mg「サワイ」と先発品ネキシウムカプセル 20 mg との生物学的同等性試験を、日本人健康成人男性を対象として 2 剤 2 期のクロスオーバー法により実施した。 ・治験薬は腸溶性製剤であるため、単回投与による絶食試験 (被験者 68 例) および食後試験 (被験者 120 例) の 2 試験を実施。 ・血漿中エソメプラゾール濃度を測定し、評価した結果、いずれの試験においても両製剤は生物学的に同等であると判定された。 ・有害事象はすべて軽度で回復又は軽快が確認されており、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	トルバプタン OD 錠 15mg 「KMP」 / 「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 59 (10) 562-599 田中孝典 (医療法人相生会にしくまもと病院) 他	2022.10	<ul style="list-style-type: none"> ・後発品トルバプタン OD 錠 15 mg「KMP」/「サワイ」と先発品サムスカ OD 錠 15 mg との生物学的同等性試験を、日本人健康成人男性を対象として 2 剤 2 期のクロスオーバー法により実施した。 ・当該先発品および後発品は口腔内崩壊錠で、主成分であるトルバプタンを固体分散体化することにより溶解性を改善した製剤であるため、単回投与による「絶食・水で服用する試験」(被験者 56 例)、「絶食・水なしで服用する試験」(被験者 56 例) および「食後・水なしで服用する試験」(被験者 68 例) の 3 試験を実施。 ・血漿中 S-トルバプタンおよび R-トルバプタン濃度を測定し、評価した結果、3 試験のいずれも両製剤は生物学的に同等であると判定された。 ・有害事象はいずれも中等度および軽度で回復が確認されており、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	トルバプタン顆粒 1% 「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 59 (10) 601-620 田中孝典 (医療法人相生会にしくまもと病院) 他	2022.10	<ul style="list-style-type: none"> ・後発品トルバプタン顆粒 1%「サワイ」と先発品サムスカ顆粒 1%との生物学的同等性試験を、日本人健康成人男性を対象として 2 剤 2 期のクロスオーバー法により実施した。 ・当該先発品および後発品は、主成分であるトルバプタンを固体分散体化することにより溶解性を改善した製剤であることから、投与方法として単回投与による絶食試験 (被験者 50 例) および食後試験 (被験者 28 例) を実施。 	○ 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"> ・血漿中 S-トルバプタンおよび R-トルバプタン濃度を測定し、評価した結果、いずれの試験においても両製剤は生物学的に同等であると判定された。 ・有害事象はいずれも軽度で回復が確認されており、安全性に問題はなかった。 	
BEL7	エシタロプラム錠「明治」の日本人健康成人男性を対象とした生物学的同等性試験	診療と新薬 59(11)657-666 内田直樹(昭和大学医学部薬理学講座)他	2022.11	<ul style="list-style-type: none"> ・後発品エシタロプラム錠 10mg「明治」とエシタロプラム錠 20mg「明治」について生物学的同等性を評価した。 ・10mg 製剤については、先発品レキサプロ錠 10mg との生物学的同等性試験を、日本人健康成人男性 52 例を対象として 2 剤 2 期クロスオーバー法により実施した。 ・血漿中エシタロプラム濃度を測定し、評価した結果、両製剤は生物学的に同等と判定された。 ・有害事象は、いずれも軽度ですべて回復した。 ・20mg 製剤については、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、エシタロプラム錠 10mg「明治」を標準製剤として、溶出挙動を比較した結果、生物学的に同等とみなされた。 	○ 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。
BEL8	エシタロプラム OD 錠 20mg「DSEP」の生物学的同等性試験	診療と新薬 59 (11)667-676 高野 和彦(医療法人北武会美しが丘病院)他	2022.11	<ul style="list-style-type: none"> ・後発品エシタロプラム OD 錠 20mg「DSEP」と先発品レキサプロ錠 20mg との生物学的同等性試験を、日本人健康成人男性 24 例を対象に 2 剤 2 期のクロスオーバー法による単回経口投与により実施した。 ・エシタロプラム OD 錠 20mg「DSEP」は口腔内崩壊錠であるため、「水なし試験」と「水あり試験」を実施。 ・血漿中エシタロプラム濃度を測定し、評価した結果、いずれの試験においても両製剤は生物学的同等性が確認された。 ・安全性についての総合判定では全例で問題なしであった。 	○ 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	医薬品の先発医薬品と後発医薬品における比較研究(20): ーベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏とヘパリン類似物質油性クリーム の混合剤ー	日本薬学会第 143 年会 藤田拓哉(明治薬科大学)他	2023.3	<ul style="list-style-type: none"> ・ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏剤(以下、BBP)の先発品及び後発品と、保湿剤のヘパリン類似物質油性クリームとの混合製剤に対する安定性および物理化学的特性を評価した。 ・BBP の軟膏剤の先発品および後発品(3 剤)とヘパリン類似物質クリームとの 1:1 の混合剤について、乳化安定性測定(20℃・60%RH 保管。外観変化観察、乳化安定性を比較)、pH 測定、展延性測定(スプレッドメーター)、粘度、チキソトロピー性測定、膜透過試験 を実施した。その結果、結晶分散型軟膏であるアンテベート軟膏とサレックス軟膏に比べ、液滴分散型軟膏である BBP 軟膏「MYK」と BBP 軟膏「JG」は膜透過性が高かった。 ・ヘパリン類似物質クリームであるヒルドイドソフト軟膏との混合では、結晶分散型軟膏中の結晶が溶解し使用感や膜透過性が向上するが、液滴分散型軟膏は乳化安定性が低下した。 ・先発品と同一成分を含有する後発品であっても、他剤との混合では、製剤の安定性や物理化学的特性は異なることを明らかにできた。 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 本文献は、外用剤である BBP の軟膏剤をヘパリン類似物質油性クリームと混合した場合の安定性や物理化学的特性を検討した学会報告文献である。 ○ 薬局において両製剤が混合される場合を想定した検討と考えられるが、製造販売されている製品自体の品質に関する文献報告ではない。 ○ なお、後発品の BBP 軟膏「JG」ではインタビューフォームにおいて、他剤との配合変化では、ヒルドイドソフト軟膏 0.3%との配合は不可と記載されている。