

## 1 問題指摘文献(21文献)

## 1-1 品質(11文献)

## 1-1-1 論文(2文献)

整理番号	文献タイトル	収録雑誌名・著者	年月	要点	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
QL1	Comparison between Original and Generic Versions of Ceftriaxone Sodium Preparation for Injection: Compatibility with Calcium-Containing Product. 注射用セフトリアキソンナトリウムの先発品とジェネリック製剤の比較:カルシウム含有製品との適合性	Chem.Pharm.Bull.60(4) 429-434 /Mio Tange (School of Pharmaceutical Sciences, Mukogawa Women's University)	2012.4.	先発品ロセフィンと7種類の後発品を生理食塩水に溶解し5mg/mL溶液を調製し、2%塩化カルシウムを添加し、カルシウム濃度1~2.5mmol/Lとし、不溶性微粒子重量に対するカルシウム濃度の影響を検討した。その結果、不溶性微粒子の数はカルシウムイオン濃度等に比例した。一部の後発品における不溶性微粒子数は先発品より多かったが、その他の後発品は先発品より少なかった。	H23.4-9の調査のQA1を論文化したものである。学会抄録の評価に際して、セフトリアキソンナトリウムの添付文書に、カルシウムを含有する注射剤又は輸液と同時に混合しないよう注意事項が記載されているので、前回調査時にこのような試験を行った理由について照会したが、回答はなかった。 セフトリアキソンナトリウムに塩化カルシウムを添加することにより、Na-Ca置換反応を起しセフトリアキソンカルシウムが白濁することが知られている。セフトリアキソン製剤は、添付文書には添加物の記載もなく有効成分のみを充填した製剤であり、本論文に示された不溶性微粒子の違いは、原薬中のナトリウム量の違いによるものと考えられる。
QL2	溶出試験によるPravastatin先発医薬品と後発医薬品の同等性に関する検討	YAKUGAKU ZASSHI 132(8)939-944 /中内崇夫(摂南大学薬学部薬品物性化学研究室)	2012.8.	プラバスタチンナトリウムの10mg錠の先発品と2種類の後発品について、水、pH1.2及びpH6.8の試験液における溶出試験を行った。プラバスタチンナトリウムの測定は、紫外可視吸光度計法と高速液体クロマトグラフィー法により行った。その結果、先発品及び後発品はすべて日局の溶出規格に適合していたが、5分及び10分における溶出率は後発品に比較して先発品で有意に低かった。このことから、先発品と後発品は溶出速度に差があり、経口投与後の吸収に差が生じる可能性が示唆された。	前回H23.10-H24.3調査時のQA9を論文化したものである。 本剤の溶出試験については、第4回ジェネリック医薬品品質情報検討会で試験結果が提示され問題ないことが確認されている。プラバスタチンナトリウムは酸性溶液中で分解する性質をもっており、溶出の早い製剤はその分、早く分解されるが、ヒト血中動態比較による生物学的同等性試験を実施し同等性が確認されているものである。先発品、後発品とも溶出規格に適合しており、5分時点の溶出性の差を論じることは意味がないと考える。

## 1-1-2 学会報告(9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
QA1	イコサペント酸エチル製剤を用いた先発品とジェネリック医薬品の品質評価	第55回日本薬学会関東支部大会 /小玉菜央(高崎健康福祉大・薬)	2011.10.	イコサペント酸エチル軟カプセル製剤の先発品と後発品の品質について、不純物としてのダイオキシン含有量、服薬を想定した官能性試験で評価した結果、先発品の方がすぐれていた。また、後発品では主薬に起因する臭いが認められた。苛酷試験の結果から、長期保存による劣化は先発品に比較して後発品の方で起こる可能性が高いことが考えられた。	前回H23.10-H24.3調査のQA7及びQA8を合せた内容についての発表である。 ダイオキシン類については、厚生労働省が定めた耐容一日摂取量に比して十分に低い値であり、問題ないと考え。また、苛酷試験は60°という高温で軟カプセルが変質を来す条件で行っており、この結果を以て後発品の品質が劣ると評価することはできない。当該後発品会社では、加速安定性試験(40°、75%RH)及び長期保存試験(室温)で安定であることを確認している。

QA2	先発医薬品と後発品との製剤学的比較評価(2):グリメピリド製剤の溶出挙動	日本薬学会第132年会/堀切勇児(大阪大谷大薬)	2012.3.	グリメピリド1mg錠の先発品と5種類の後発品について、15局に準じた溶出試験(pH7.5、50rpm)を行い、溶出性を比較した。その結果、先発品が15分でほぼ溶解したのに対し、添加物組成が同じ後発品で溶け残るものが認められた。溶出曲線からは、一部の後発品で、溶出率が先発品と比較して有意に高いものがあった。	発表者に、試験に用いた製品名、ロット番号並びに具体的なデータの提示を要請したが、回答がなかった。 添加物組成が同じでも量的な差異も考えられ後発品でみられた「溶け残るものが認められたこと」、「溶出率が有意に高かったこと」について詳細なデータの提示がなく、本抄録だけでは、評価ができない。
QA3	ジェネリック医薬品の安定性評価(アスコルビン酸注射液を用いた検討)	日本薬学会第132年会/辻 琢己(摂南大薬)	2012.3.	アスコルビン酸注射液の先発品及び5種類の後発品を次の3つの方法で保存し、経時的な安定性及び着色物質の生成量を調べた。①開封で30°遮光、3日間、②未開封、30°遮光、10日間、③未開封、室温、31日間。その結果、①の条件ではすべての製品で着色が確認された。②及び③の条件では、先発品に着色はみられなかったが、後発品では5品目中3品目で着色物質が明らかに増加した。なお、アスコルビン酸濃度は、どの条件においても低下しなかった。	発表者に、「開封」とはどのような状態を指すのか、また遮光しなかった場合の光の条件がどうであったについて照会した。その結果、次のような回答があった。 ①の場合の開封状態はアンプルの開封を指す。②の未開封状態は一次包装のみの開封を指す。但し、ポリエチレン製容器製剤については二次包装(外箱)のみを開封した場合と、一次包装まで開封した場合を指す。光の条件は、通常の蛍光灯下(夜間消灯)である。 ②及び③の条件で、後発品に着色がみられたが、アスコルビン酸濃度は低下していないので、後発品の品質についての問題指摘と判断できない。
QA4	アシクロビルクリームにおける先発医薬品と後発医薬品の物理化学的性質の比較	日本薬学会第132年会/古屋香代子(城西大薬)	2012.3.	アシクロビルクリーム3種(A、B、C)について、物理化学的性質の評価とヒト官能試験を行った。その結果、近赤外スペクトル測定では製剤間に吸収スペクトルの違い、光学顕微鏡観察では各製剤に結晶析出、Cに液滴がみられた。粉末X線回析では原薬由来の回析ピークがみられた。粘性・粘弾性測定及び降伏値算出においてはAはB、Cに比し高い値を示した。ヒト官能試験では粘着力、伸展性及び使用感に違いがあった。	発表者に、試験に用いた製品名、ロット番号並びに具体的なデータの提示を要請したが、現在論文投稿中で掲載前に情報を開示できないとの回答があった。 掲載論文を見てから評価を行いたい。
QA5	注射用セフトリアキソンナトリウム製剤の先発医薬品と後発医薬品における溶解性比較	日本薬学会第132年会/丹下美緒(武庫川女大薬)	2012.3.	セフトリアキソンナトリウム製剤の先発品ロセフィン静注用と7種類の後発品について、1gに対して10mLの生理食塩液を加え、約1秒間隔で正立と倒立を繰り返して内容物が完全に溶解するまでの時間を測定した。また、粉体の結晶性について粉末X線回析及び示差走査熱分析を用い評価した。その結果、溶解時間は先発品126秒、後発品148~309秒であった。粉末X線回析から溶解時間が短い製剤で結晶性が高いことが示され、示差走査熱分析から溶解時間が短い製剤で高い吸熱ピークを示した。以上のことから、製剤の結晶性が溶解性に影響している可能性が示唆された。	発表者に、試験に用いた製品名、ロット番号並びに具体的なデータの提示を要請したが、回答がなかった。 本製剤は添加物を使用していないので、発表者の考察のとおり原薬の結晶形が関与している可能性が考えられる。しかし、溶解時の使用性に関する発表であり、溶解時間については具体的なデータがないので、これだけでは評価できない。

QA6	レボドパ/カルビドパ配合剤の後発医薬品における一包化調剤の可否—主に硬度・摩損度に着目して—	第50回記念日本薬学会東北支部大会/山口 聡(東北薬大)	2011.10.	先発品ネオドパストン配合錠L及びその後発品の計6銘柄9規格をそれぞれ一包化し、遮光、25°、75%RHで14、30及び60日後に外観変化、吸湿性、硬度、摩損度を調査・測定した。その結果、いずれの薬剤とも外観変化はみられなかったが、経時的に吸湿性は大きく上昇した。硬度も経時的に大きく低下し、2銘柄2規格で規格外となった。また、摩損度では全体的に上昇傾向にあったが、1銘柄1規格のみ大きく上昇し、規格外となった。	発表者に、試験に用いた製品名、ロット番号並びに具体的なデータの提示、また規格外になったと記載があり、規格とは何を指すか照会したが、いずれも回答がなかった。本発表の対象となったレボドパ・カルビドパ水和物の配合剤は、それぞれのインタビューフォームに記載されている安定性試験成績をみると、加湿条件や無包装条件で硬度が低下しており、本剤の本質的な問題と考える。
QA7	球形吸着炭製剤の物理化学的特性ならびに吸着様式の比較検討	日本ジェネリック医薬品学会第6回学術大会/阿部浩之(武蔵野大学薬学部製剤学研究室)	2012.6.	先発品クレメジン、後発品メルクメジン(ME)及び球形吸着炭「マイラン」(MY)について、タップ密度、比表面積、平均粒子径を測定し、電子顕微鏡による表面及び内部構造の観察を行った。その結果、先発品と後発品MEは同様の物理学的性状でmicropore-richであったが、後発品MYは内部に直径10μmのmesoporeを有し、大きく異なっていた。表面官能基の評価結果では、量的な差異がみられ、原材料及び/又は製造工程における活性化の方法が異なることが推察された。平衡吸着時のテオフィリン吸着率は比表面積と相関したが、吸着にはpH依存性はなく、炭素表面への単分子吸着であると考えられた。	本発表者は、H22年10月～H23.3月のQA1及びQA2、H23年10年～H24年3月のQA1で継続して球形吸着炭製剤に関する発表を行っており、その都度照会を行って来たが回答がなかった。今回は、具体的なデータの提示と吸着物質として尿毒性関連物質ではなく、テオフィリンを選択した理由を照会し、回答を頂ける予定であったが、未だ回答を入手できていない。前回の見解:「関係企業から次のような見解が示されている。球形吸着炭の吸着能や吸着特性は、吸着炭の粒子形状、比表面積、細孔面積、表面の疎水性・酸性度・塩基性度など様々な因子に組み合わせによるものと考えられ、官能基の存在で判断するべきものとは考え難い。また、どのような官能基であるか、12000cm <sup>-1</sup> の吸収との関係、粉碎工程において官能基の構造が安定に保たれているか等、不明な点がある。さらに、本剤の有効性は尿毒素に対する吸着性で評価されるが、テオフィリン吸着と臨床効果との関係も不明である。」
QA8	アトルバスタチン後発医薬品の製剤学的比較検討	日本ジェネリック医薬品学会第6回学術大会/木村萌美(武蔵野大学薬学部製剤学研究室)	2012.6.	先発品リピトール錠10mg、後発品アトルバスタチン錠10mg「EE」、同「KN」、同「サワイ」、同「サンド」、同「トーフ」について、製剤硬度試験、崩壊試験、溶出試験及び粉末X線回析の検討を行った。その結果、溶出試験ではすべての製剤が日局規定範囲内であったが、製剤間で若干の差異があった。硬度試験では2社の後発品で先発品に比較し有意に硬度が高かった。崩壊試験では崩壊時間が短い製剤と長い製剤が1品目ずつあった。X線回析では先発品に比べて結晶化度の低いもの、並びに非晶化と推察される製剤が確認できた。本検討から、各製剤の製剤学的特性は必ずしも同一であるとは言えない。	発表者に、「各製剤の製剤学的特性が必ずしも同一であるとは言えない」とは後発品の問題を指摘していることなのか確認を求め、回答を頂ける予定であったが、未だ回答を入手できていない。製剤により製剤特性が同一でないことは当然であり、溶出試験の結果ではすべて日局規定範囲内である。従って、本発表は後発品の品質を問題としたものとは考え難い。また、結晶に関しては、先発品が結晶形に関する特許を有しており、後発品は先発品と異なる結晶形の原薬を使用しており、X線回析の結果が異なるのは当然であるが、生物学的同等性試験により治療学的同等性は確認されている。
QA9	エチゾラム錠の先発品と後発品の溶出性の比較	日本薬剤学会第27年会/西川大地(広島国際大学・薬)	2012.5.	エチゾラム錠の先発品及び9種類の後発品(含量違いを含めて14品目)について日局法に準じて溶出試験を行った。その結果、蒸留水及び第2試験液中で、5又は10分後の溶出率が先発品に比して有意に遅れた後発品が存在した。局方の溶出規格は満足するが、吸収速度に影響する可能性が示唆された。	「局方の溶出規格は満足する」と記載があり、5又は10分後の溶出率を比較することに意味はないと考える。

1-2 臨床(10文献)  
1-2-1 論文(2文献)

整理番号	文献タイトル	収録雑誌名・著者	年月	要点	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
CL1	ヘパリン類似物質含有製剤の先発医薬品と後発医薬品の評価	日本皮膚科学会雑誌 122(2)371-373 /野澤 茜(東京通信病院薬剤部)	2012.2.	ヘパリン類似物質含有製剤の先発品と後発品について、健康人乾燥皮膚モデル(5名)に2mg/cm <sup>2</sup> 1日2回10日間塗布し、角層中水分量を測定した。その結果、先発品ヒルドイドソフト軟膏と後発品ビーソフテンクリームの比較では、先発品で水分量の増加が大きく、塗布8日後及び10日後に有意差がみられた。先発品ヒルドイドローションと後発品ビーソフテンローションの比較でも先発品で水分量の増加が大きく、塗布3日後及び8日後に有意差がみられた。	本試験方法について詳細な記載がされていないが、引用文献に示された試験方法と同様であれば、乾燥皮膚モデルは前腕内側部を対象部位として、アセトン/エーテル及び水で処置し作製されている。すなわち、溶剤(アセトン/エーテル)処置により細胞間脂質が取り除かれた、いわゆる「肌荒れ」の状態となっていると考えられる。 本試験モデルでは2週間程度で回復するモデルであり、10日間連続塗布の8日目及び10日目の電導度の違いが臨床的にどれだけの違いを表すのか不明である。 なお、論文の図1で「ビーソフテン軟膏」と記載されているが、本文は「ビーソフテンクリーム」である。本文が正しいとするならば、先発品の軟膏は油中水型(W/O)の製剤であり、後発品のクリームは水中油型(O/W)の製剤であることが、皮膚透過性に影響したと考える。
CL2	ツロブテロールテープ製剤の銘柄間切り替えに伴う喘息症状、副作用、製剤使用感の変化に関する実態調査	YAKUGAKU ZASSHI 132(5)617-627 /泉 太郎(東京大学大学院薬学系研究科)	2012.5.	ツロブテロールテープ製剤の切り替え時の問題について、医師向け医薬品情報提供サイト及び薬剤師間情報交換研修システムに登録している医師、薬剤師を対象にネット上で無記名のアンケート調査を実施した。その結果、ツロブテロールテープ製剤の取り扱い経験が「ある」と回答があった医師は138名、薬剤師は364名であった。そのうち、切り替えを行った患者が「いる」と回答したのは医師45名、薬剤師175名で、切り替えに伴い治療効果に変化が生じた経験があると回答したのは医師15名、薬剤師22名であった。医師が経験した18例の症例のうち、17例は先発品から後発品への切り替えであり、「喘息の症状が悪化した」症例が9例、「副作用が生じた」症例が4例、その両方が生じた症例が4例であった。薬剤師が経験した26例の症例のうち、24例は先発品から後発品への切り替えであり、「喘息の症状が悪化した」症例が11例、「副作用が生じた」症例7例、その両方が生じた症例が6例であった。後発品に切り替え後に、血中濃度が先発品より早めに上昇することによることが示唆され、先発品から後発品への切り替えは十分注意し、慎重に行う必要がある。	アンケート調査結果であり、投与例の母数、投与期間、副作用症状等が不明のため、この調査結果だけでは結論付けられない。 ツロブテロールテープの後発品は、健康成人男性を対象に生物学的同等性試験を実施し、先発品との同等性が確認されている。また、貼付する皮膚に関連する注意事項として、「皮膚刺激を避けるため、毎回貼付部位を変えることが望ましい。」、「動物試験(ラット)で損傷皮膚に貼付した場合、血中濃度の上昇が認められたので、創傷面にしようしないこと。」を添付文書に記載している。著者が考察しているように、テープ剤の接着性の違い等が関係している可能性もある。

1-2-2学会報告(8文献)

整理番号	文献タイトル	収録雑誌名・著者	年月	要点	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
CA1	後発医薬品への変更で肝機能障害が発現した一症例	第33回日本病院薬剤師会近畿学術大会/矢葺智子(医療法人協和会協立温泉病院薬剤科)	2012.1.	70歳男性に、グリメピリドの先発品から添加物が同じ後発品(グリメピリド錠「EMEC」)に切り替え、その数日後に数回の嘔吐と発熱があり、徐々に黄疸が増強し、AST、ALTの著明な上昇を認め、薬剤投与を中止した。原因薬物は、直近に変更した後発品と考え、DLST検査も陽性であった。AST、ALTは12日後には正常化した。後発品特有の物質に起因するものと推測した。	当該関係会社に対応状況を照会した結果、次のような回答があった。当該症例はグリメピリド錠「EMEC」を服用開始後に事象が発現し中止後に回復していること、DLSTが陽性であったことから、関連性を否定することは出来ないと考え。しかし、以前からグリメピリド製剤を服用し、本剤と先発品は添加物が同じであることから、グリメピリド製剤の連用による事象の可能性が高いと考えられ、抄録の記述のように「後発品特有の物質に起因するもの」とは結論付けられない。なお、本事象についてはH23.3.31に当局に副作用症例報告が行われている。
CA2	ニフェジピンの後発医薬品への切り替えにおける効果検討	日本薬学会第132年会/福原千津(千葉大院薬臨床教育)	2012.3.	透析中の本態性高血圧又は腎性高血圧患者(99名)を対象に、先発品アダラートCRから後発品ニフェジピンCR「サワイ」に切り替え、その前後の血圧を測定し比較した。その結果、切り替えに伴う血圧の有意な変化は認められず、先発品と後発品は同等の効果をもつ医薬品であると考えられる。しかし、多変量解析の結果、後発品への切り替え後に糖尿病の患者、透析期間5年以上の患者で、収縮期血圧の平均値が10mmHg以上上昇した患者が有意に多かった。	発表者に多変量解析の具体的なデータの提示を要請し、また本結果の原因についての考えについて照会したが、回答がなかった。本抄録からは「後発品への切り替え後に糖尿病の患者、透析期間5年以上の患者で、収縮期血圧の平均値が10mmHg以上上昇した患者が有意に多かった」ことの医学的な意味を含めて、詳細が不明であり、これだけでは評価できない。
CA3	注射用塩酸リドリン製剤の後発医薬品における副作用の検討	日本産科婦人科学会第64回学術講演会/佐藤 翔(埼玉医大総合医療センター総合周産期母子医療センター母体胎児部門)	2012.4.	2010年1月～2010年12月に、リドリンの後発品を点滴投与した200例を対象に副作用の発現症例について、先発品ウテメリンに関する多施設集計成績と比較した。その結果、副作用は後発品で29.15%(58例)に認め、先発品18.33%より有意に多かった。症状としては、皮疹(22%対0.5%)、肝機能障害(4%対0.18%)で後発品の発現頻度が有意に高かった。後発品は先発品より不純物が多いとの報告があり、それが一因と考えられる。	発表者に、2つの発表において調査期間と例数の関係が整合していないことから、具体的なデータ及び症例の取扱いの提示を要請した。また、皮疹の発現頻度が先発品のインタビューフォーム情報からみて高いことから、対象患者の背景因子(併用薬剤等)の提示も要請した。その結果、CA3の200例から投与開始から24時間以内に分娩した6例を除いた194例が、CA3の集計症例であること、併用薬剤の使用状況については先発品と後発品の間で有意差がないことの回答があった。また、近く論文投稿予定とのことであった。
CA4	注射用塩酸リドリン製剤の後発医薬品における副作用の検討	第48回日本周産期新生児医学会総会および学術集会/五味陽亮(埼玉医科大学総合医療センター総合周産期母子医療センター母体・胎児部門)	2012.7.	2006年～2011年までに、先発品ウテメリンと後発品リドリンを使用した時の副作用の発現状況について比較した。その結果、副作用は後発品で30.4%(59/194例)、先発品で21.4%(48/224例)に認め、後発品で有意に高かった。最も多い副作用である皮疹は、後発品23.0%、先発品11.5%で後発品が有意に高かった。後発品は先発品より添加物が多く含まれるため、副作用が多いと考えられる。	第2回ジェネリック医薬品品質情報検討会(H20.12.17)で、リドリン製剤の不純物を測定した結果、加熱滅菌が原因で一部不純物が増加することが報告されている。しかし、増加した不純物は製品の安全性に特段の影響はないとされている。なお、不純物が多いとされた製品はH23年1月に不純物量を減少した原薬に改善されている。

CA5	数種のラタノプロスト後発品点眼液の角膜上皮障害と眼内移行性の検討	第53回福井県眼科集談会 /福田正道(金沢医大)	2011.9.	数種類のラタノプロスト後発品点眼液について、家兔の眼房水内移行濃度の測定、家兔由来角膜培養細胞(SIRC)及び角膜抵抗測定装置を用いた角膜上皮障害について検討した。その結果、ラタノプロスト遊離酸の房水内への移行濃度はベンザルコニウム塩化物の存在で有意に高まった。角膜障害性はベンザルコニウム塩化物濃度が高い製剤で大きく、最も角膜障害性が低い点眼液はベンザルコニウム塩化物を含まないものであった。	H23.10-H24.3調査時のCA4と同じ内容であり、そのときにベンザルコニウム塩化物を含まない製剤の会社に見解を求めたところ、ベンザルコニウム塩化物の含有有無は眼圧降下作用に影響しないとの回答を得ている。
CA6	エダラボン注射剤における先発医薬品および後発医薬品のラジカル消去活性比較	日本薬学会第132年会 /山崎啓之(崇城大薬)	2012.3.	先発品ラジカット注(30mg)、後発品A(先発品と同一添加物製剤)、後発品B、C、D(先発品の添加物L-システイン塩酸塩一水和物を、それぞれクエン酸水和物、アルファチオグリセリン及びグリシンに置き換え)について、ラジカル消去活性を測定し比較した。その結果、先発品とA及びCは同程度の活性を示したが、B及びDは低かった。先発品とA及びCの添加物はラジカル消去活性が認められたが、C及びDの添加物には活性がなかった。	H23.10-H24.3調査時のCL2と同じ内容を学会発表したものである。添加物L-システイン塩酸塩一水和物にラジカル消去活性があったとしても、循環血液中で希釈されることを考えると、添加物のラジカル消去活性をin vitroで比較することに、どのような意味があるか疑問である。本来、添加物は薬理作用がなく、有効性、安全性に影響を及ぼしてはならないはずである。今回の調査のCLG29の論文において、添加物L-システイン塩酸塩一水和物を含まないエダラボン製剤の臨床的な有効性及び安全性のプロファイルが先発品と変わらないとする内容が示されている。
CA7	トシル酸スプラタストのジェネリック医薬品についての検証	第24回日本アレルギー学会春季臨床大会 /渡邊直人(東京アレルギー疾患研究所)	2012.5.	気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎の適応があるトシル酸スプラタスト製剤の先発品と4種類の後発品について比較した。その結果、先発品には含まれていないトウモロコシデンブンを含有している後発品が1品目あった。トウモロコシアレルギーの患者では、後発品に切り替えことにより気管支喘息やアトピー性皮膚炎が増悪する可能性やアナフィラキシーを生じる危険性は否定出来ない。	トウモロコシアレルギーの患者に本剤が使用されないように、添付文書では禁忌として「本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者」を記載、また添加物としてトウモロコシデンブンを使用していることを明記している。
CA8	ニフェジピン徐放剤のジェネリック変更後に出現した午前中の低血圧の1症例	第112回日本循環器学会近畿地方会 /高橋広季(関西医科大学附属滝井病院第二内科)	2011.11	90歳代男性で、虚血性心疾患と高血圧で加療中であったが、市の健診で低血圧を指摘された。調べたところ、処方されていたニフェジピン徐放剤が後発品に変更された後から嚥下困難があり、同薬をかみ砕いて服用していた。先発品から後発品に変更したことに伴い不適切な内服様式になったことが、血圧コントロールの悪化を来したものと考えられた。	ニフェジピン徐放錠は容量規格によっては、先発品が後発品より小さかったり、またその逆に大きかったりしているので、嚥下困難は錠剤の大きさが影響している可能性があるが、本症例が服用した製剤名が明記されていないことから不明である。低血圧の原因は発表者が述べているように薬剤をかみ砕いて服用したことによると思われるが、医療関係者にこのような薬剤の場合には一層の注意が必要である。

2 問題なし又は同等を認める文献等(43文献)

2-1 品質(4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	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
QLG1	ワルファリンカリウム製剤の光安定性と保存条件の影響	医学と薬学67(3)383-389 /岡田紗代子(武蔵野大学薬学部)	2012.3.	ワルファリンカリウム原末、先発品ワーファリン錠1mgを粉碎した試料及び後発品ワルファリンK細粒0.2%「YD」のそれぞれ分包品の光安定性を調べた。その結果、いずれの試料ともワルファリン含量低下がみられたが、遮光袋で保存することで安定に保存することができ、各試料間に差はなかった。	—
QLG2	Comparison of Particle Size and Dispersion State among Commercial Cyclosporine Formulations and Their Effects on Pharmacokinetics in Rats 市販されている各シクロスポリン製剤の粒子サイズと分散状態の比較およびラットでの薬物動態におけるその影響	Chem.Pharm.Bull.60(8) 967-975 /Hiroko Shibata (National Institute of Health Sciences)	2012.8.	シクロスポリン(50mgカプセル)の先発品ネオーラル、オイルベース製剤サンディミュン、ネオーラルの後発品アマドラ、シクポラル、マイラン、FCIについて物理学的特性の検討とラットにおける薬物動態試験を行った。その結果、後発品のカプセル内容物を水に分散させたときの吸光度(600nm)は、いずれの後発品も先発品より高かった。摂食時を想定した胃液中での先発品の懸濁液はほぼ透明であったが、後発品はいずれも白濁した。蒸留水で懸濁したときの平均粒子径は先発品に比し後発品で大きい傾向があった。ラットの血中動態では、後発品は先発品に比しTmaxが遅くなる傾向があったが、各製剤のAUCには大きな差はなかった。	—

2-1-2 学会発表(2文献)

整理番号	文献タイトル	収録雑誌名・著者	年月	要点	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
QAG1	ランソプラゾール口腔内崩壊錠の先発品と後発品の製剤学的な複合比較	日本薬剤学会第27年会 /松井 萌(北海道薬大)	2012.5.	ランソプラゾールOD錠の先発品と5種類の後発品について、崩壊試験、摩損度試験、硬度試験、味やざらつき等の服用感、簡易懸濁時の分散性と分散液のチューブ通過性を評価した。その結果、摩損度試験及び硬度試験では製剤間に多少の差はあったが、いずれの製品も取扱いでは破損の問題は生じないと考えられた。崩壊試験ではいずれの製剤も短時間ですみやかに崩壊した。服用感でも概して問題となる結果は得られず、分散性は一部を除いて概ね良好であった。	—

QAG2	メシル酸プロモクリプテン製剤の薬剤学的同等性と生物学的同等性に関する検討	日本ジェネリック医薬品学会第6回学術大会/佐藤光利(東邦大学薬学部薬物安全性学研究室)	2012.6.	メシル酸プロモクリプテン製剤の先発品と9種類の後発品について、硬度試験、崩壊試験、溶出試験、ラットにおける血中濃度を比較した。以前に同等性が得られなかった製剤については、再評価後の製剤が同等性を示すか検討した。その結果、再評価前の製剤では、崩壊試験で1製剤のみ他の製剤と異なった挙動を示した。この1製剤で最大血中濃度を示す時間が遅延する傾向があった。溶出試験では、後発品1製剤が先発品と同等性が確認された。一方、再評価後の製剤では先発品との同等性が確認された。	—
------	--------------------------------------	---	---------	--	---

## 2-2 臨床(39文献)

### 2-1-2 論文(30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
CLG1	健康成人男性におけるゾルピデム酒石酸塩錠5mg「オーハラ」およびゾルピデム酒石酸塩錠10mg「オーハラ」の生物学的同等性試験	新薬と臨床61(3)638-650 /田中孝典(医療法人相生会にしくまもと病院)	2012.3.	健康成人男性を対象に、先発品マイスリー錠5mg及びマイスリー錠10mgを標準製剤とし、後発品ゾルピデム酒石酸塩錠5mg「オーハラ」及びゾルピデム酒石酸塩錠10mg「オーハラ」の血中動態を2剤2期クロスオーバー法により検討した。得られた血中動態(AUC及びCmax)を統計解析した結果、マイスリー錠5mgとゾルピデム酒石酸塩錠5mg「オーハラ」、マイスリー錠10mgとゾルピデム酒石酸塩錠10mg「オーハラ」はそれぞれ生物学的に同等と判断された。	—
CLG2	ロサルタンK錠25mg「トーフ」、ロサルタンK錠50mg「トーフ」およびロサルタンK錠100mg「トーフ」の生物学的同等性	新薬と臨床61(3)595-615 /陶 易王(医療法人社団勲和会愛知クリニック)	2012.3.	健康成人男性を対象に、先発品ニューロタン錠50mg及び同錠100mgを標準製剤とし、後発品ロサルタンK錠50mg「トーフ」及び同錠100mg「トーフ」の血中動態を2剤2期クロスオーバー法により検討した。得られた血中動態(AUC及びCmax)を統計解析した結果、ニューロタン錠50mgとロサルタンK錠50mg「トーフ」、ニューロタン錠100mgとロサルタンK錠100mg「トーフ」はそれぞれ生物学的に同等と判断された。また、ロサルタンK錠25mg「トーフ」について、ロサルタンK錠100mg「トーフ」を標準製剤として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おける溶出試験により、同等性を確認した。	—
CLG3	ゾルピデム酒石酸塩錠5mg「サワイ」およびゾルピデム酒石酸塩錠10mg「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験	新薬と臨床61(3)581-594 /坂田之訓(医療法人相生会ピーエスクリニック)	2012.3.	健康成人男性を対象に、先発品マイスリー錠5mg及びマイスリー錠10mgを標準製剤とし、後発品ゾルピデム酒石酸塩錠5mg「サワイ」及びゾルピデム酒石酸塩錠10mg「サワイ」の血中動態を2剤2期クロスオーバー法により検討した。得られた血中動態(AUC及びCmax)を統計解析した結果、マイスリー錠5mgとゾルピデム酒石酸塩錠5mg「サワイ」、マイスリー錠10mgとゾルピデム酒石酸塩錠10mg「サワイ」はそれぞれ生物学的に同等と判断された。	—



CLG4	ゾルピデム酒石酸塩OD錠10mg「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験	新薬と臨床61(3)568-579 /田中孝典(医療法人相生会にしくまもと病院)	2012.3.	健康成人男性を対象に、先発品マイスリー錠10mgを標準製剤とし、後発品ゾルピデム酒石酸塩OD錠10mg「サワイ」の血中動態を2剤2期クロスオーバー法により検討した。得られた血中動態(AUC及びCmax)を統計解析した結果、両剤は水あり服用条件下及び水なし服用条件下のいずれにおいても生物学的に同等と判断された。	—
CLG5	逆流性食道炎および非びらん性逆流症を対象としたラベプラゾールNa10mg「YD」の臨床的有用性の検討	医学と薬学67(4)617-621 /島田隆男(医療法人社団顕鐘会神戸百年記念病院)	2012.4.	逆流性食道炎18名、非びらん性逆流症7名に対して、ラベプラゾールNa錠10mg「YD」を1日1回、2週間投与し、臨床的有用性を検討した。その結果、全般改善率は逆流性食道炎77.7%、非びらん性逆流症85.7%であり、有害事象は1例もみられず、ラベプラゾールNa錠10mg「YD」の臨床的効果及び安全性とも先発品と特に差はないと考えられた。	—
CLG6	ドネペジル塩酸塩OD錠3mg「DSEP」およびドネペジル塩酸塩OD錠5mg「DSEP」の健康成人における生物学的同等性試験	医学と薬学67(4)593-607 /坂本 慶(医療法人相生会ピーエスクリニック)	2012.4.	健康成人男性を対象に、先発品アリセプトD錠3mg及び同錠5mgを標準製剤とし、後発品ドネペジル塩酸塩OD錠3mg「DSEP」及び同錠5mg「DSEP」の血中動態を2剤2期クロスオーバー法により検討した。得られた血中動態(AUC及びCmax)を統計解析した結果、両剤は水あり服用条件下及び水なし服用条件下のいずれにおいても生物学的に同等と判断された。	—
CLG7	ロサルタンK錠25mg「DSEP」、ロサルタンK錠50mg「DSEP」およびロサルタンK錠100mg「DSEP」の健康成人における生物学的同等性試験	医学と薬学67(4)575-591 /米納 誠(医療法人相生会にしくまもと病院)	2012.4.	健康成人男性を対象に、先発品ニューロタン錠25mg、同錠50mg及び同錠100mgを標準製剤とし、後発品ロサルタンK錠25mg「DSEP」、同錠50mg「DSEP」及び同錠100mg「DSEP」について、ロサルタン主要活性代謝物(カルボン酸活性代謝物)の血中動態を2剤2期クロスオーバー法により検討した。得られた血中動態(AUC及びCmax)を統計解析した結果、ニューロタン錠25mgとロサルタンK錠25mg「DSEP」、ニューロタン錠50mgとロサルタンK錠50mg「DSEP」、ニューロタン錠100mgとロサルタンK錠100mg「DSEP」はそれぞれ生物学的に同等と判断された。	—
CLG8	Evaluation of Safety in Clinical Use of Generic Paclitaxel[NK] for Injection ジェネリック医薬品パクリタキセル「NK」注射剤の臨床使用における安全性評価	癌と化学療法 39(4)613-617 /Ikuto Tsukiyama (Department of Pharmacy, Aichi Medical University School of Medicine)	2012.4.	先発品タキソールによる治療後に、後発品パクリタキセル「NK」に切り替え同一処方で行った29名の患者について、副作用発現状況をレトロスペクティブに調査した。その結果、両薬剤の間で副作用症状、臨床検査値の異常の発現に多少の差異が観察されたが、統計学的に有意なものはない。	—

CLG9	日本人健康成人男性におけるMSG203錠およびパキシル錠(パロキセチン塩酸塩水和物)の単回経口投与後の生物学的同等性の検討	臨床薬理43(2)57-64 /内田直樹(昭和大学医学部臨床薬理学教室)	2012.3.	健康成人男性を対象に、先発品パキシル錠と後発品パロキセチン塩酸塩水和物の5mg錠2錠、10mg1錠及び20mg1錠の薬物動態をクロスオーバー法により検討した。その結果、得られた血中動態(AUC及びCmax)から先発品、後発品の3製剤全規格において生物学的同等性が確認された。Ultra metabolizer被験者では血漿中パロキセチンは低い濃度で推移し、そのCmax及びAUCtはextensive metabolizer、intermediate metabolizerより非常に低く、遺伝子多型間において大きな薬物動態の差を認めた。	—
CLG10	ロサルタンカリウム錠100mg「アメル」の生物学的同等性試験	新薬と臨床61(4)928-943 /瀬底正吾(医療法人社団新風会丸山病院)	2012.4.	健康成人男性を対象に、先発品ニューロタン錠100mgを標準製剤とし、後発品ロサルタンカリウム錠100mg「アメル」の血中動態を2剤2期クロスオーバー法により検討した。得られた血中動態(AUC及びCmax)を統計解析した結果、両剤は生物学的に同等と判断された。	—
CLG11	パロキセチン錠20mg「アメル」の生物学的同等性試験	新薬と臨床61(4)918-927 /田中孝典(医療法人相生会にしくまもと病院臨床薬理センター)	2012.4.	健康成人男性を対象に、先発品パキシル錠20mgを標準製剤とし、後発品パロキセチン錠20mg「アメル」の血中動態を2剤2期クロスオーバー法により検討した。得られた血中動態(AUC及びCmax)を統計解析した結果、両剤は生物学的に同等と判断された。	—
CLG12	パロキセチン錠10mg「アメル」の生物学的同等性試験	新薬と臨床61(4)906-917 /田中孝典(医療法人相生会にしくまもと病院臨床薬理センター)	2012.4.	健康成人男性を対象に、先発品パキシル錠10mgを標準製剤とし、後発品パロキセチン錠10mg「アメル」の血中動態を2剤2期クロスオーバー法により検討した。得られた血中動態(AUC及びCmax)を統計解析した結果、両剤は生物学的に同等と判断された。	—
CLG13	ゾルピデム酒石酸塩錠5mg「トーフ」およびゾルピデム酒石酸塩錠10mg「トーフ」の生物学的同等性	医学と薬学67(3)433-444 /沖守(医療法人社団成守会成守会クリニック)	2012.3.	健康成人男性を対象に、先発品マイスリー錠10mgを標準製剤とし、後発品ゾルピデム酒石酸塩錠10mg「トーフ」の血中動態を2剤2期クロスオーバー法により検討した。得られた血中動態(AUC及びCmax)を統計解析した結果、両剤は生物学的に同等と判断された。また、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おける溶出試験を実施した結果、ゾルピデム酒石酸塩錠10mg「トーフ」と同錠5mg「トーフ」は生物学的に同等と判断された。	—
CLG14	パロキセチンOD錠10mg「トーフ」およびパロキセチンOD錠20mg「トーフ」の健康成人における生物学的同等性	医学と薬学67(3)411-431 /陶易王(医療法人社団勲和会愛知クリニック)	2012.3.	健康成人男性を対象に、先発品パキシル錠10mg及び同錠20mgを標準製剤とし、後発品パロキセチンOD錠10mg「トーフ」及び同錠20mg「トーフ」の血中動態を2剤2期クロスオーバー法により検討した。得られた血中動態(AUC及びCmax)を統計解析した結果、パキシル錠10mgとパロキセチンOD錠10mg「トーフ」、パキシル錠20mgとパロキセチンOD錠20mg「トーフ」は、水あり服用条件下及び水なし服用条件下のいずれにおいても、それぞれは生物学的に同等と判断された。	—

CLG15	ドネペジル塩酸塩内用液5mg「トローワ」の健康成人の水なし服用条件における生物学的同等性	医学と薬学67(3)401-410 /高野和彦(医療法人北武会北都内科クリニック)	2012.3.	健康成人男性を対象に、先発品アリセプト錠5mgを標準製剤とし、後発品ドネペジル塩酸塩内用液5mg「トローワ」の水なし服用条件下での血中動態を2剤2期クロスオーバー法により検討した。得られた血中動態(AUC及びCmax)を統計解析した結果、両剤は生物学的に同等と判断された。	—
CLG16	ドネペジル塩酸塩内用液5mg「トローワ」の健康成人における生物学的同等性	医学と薬学67(3)391-400 /高野和彦(医療法人北武会北都内科クリニック)	2012.3.	健康成人男性を対象に、先発品アリセプト錠5mgを標準製剤とし、後発品ドネペジル塩酸塩内用液5mg「トローワ」の水あり服用条件下での血中動態を2剤2期クロスオーバー法により検討した。得られた血中動態(AUC及びCmax)を統計解析した結果、両剤は生物学的に同等と判断された。	—
CLG17	高速液体クロマトグラフィータンデムマスマスペクトロメリーによるヒト血漿中パロキセチン未変化体濃度の高感度測定法とその応用—パロキセチン錠10mg「NP」とパキシル錠10mgおよびパロキセチン錠20mg「NP」とパキシル錠20mgの比較—	医学と薬学67(5)727-739 /曾 金發(Protech Pharmaservices Corporation学術研究部)	2012.5.	健康成人男性を対象に、先発品パキシル錠10mg及び同錠20mgを標準製剤とし、後発品パロキセチン錠10mg「NP」及び同錠20mg「NP」について、血中動態を2剤2期クロスオーバー法により検討した。血漿中パロキセチン未変化体濃度は、高速液体クロマトグラフィータンデムマスマスペクトロメリーにより測定した。得られた血中動態(AUC及びCmax)を統計解析した結果、パキシル錠10mgとパロキセチン錠10mg「NP」、パキシル錠20mgとパロキセチン錠20mg「NP」はそれぞれ生物学的に同等と判断された。	—
CLG18	注射用シプロフロキサシンにおける後発医薬品の先発医薬品に対する治療学的同等性の検討—呼吸器感染症患者を対象としたレトロスペクティブ解析による評価—	日本病院薬剤師会雑誌48(6)745-748 /相宮光二(国立病院機構金沢医療センター薬剤科)	2012.6	2008年9月1日～2011年1月31日に、注射用シプロフロキサシンの先発品又は後発品を1回1バック、1日2回、4-14日間投与された肺炎・急性気管支炎・急性細気管支炎患者を対象に、有効性と安全性を比較した。その結果、先発品と後発品の有効性及び安全性はほぼ同等であった。	—
CLG19	正常眼圧緑内障におけるラタノプロスト点眼液0.005%ジェネリック医薬品の使用経験	新薬と臨床61(5)1141-1144 /木村 格(医療法人社団ひかり会木村眼科内科病院)	2012.5.	2010年6月～2011年2月に、先発品キサラタン点眼液0.005%から後発品ラタノプロスト点眼液0.005%「ニットー」に変更し、3ヵ月以上経過した患者を対象に、有効性及び安全性を比較した。その結果、後発品は、緑内障治療において先発品と同様に有用な薬剤であった。	—
CLG20	ロサルタンカリウム錠 OHK6882/EPH0006の高血圧自然発症ラットおよび腎血管性高血圧ラットにおける降圧作用の検討	新薬と臨床61(5)1065-1071 /香川由佳(大原薬品工業株式会社)	2012.5.	先発品ニューロタン錠50mgとその後発品OHK6882/EPH0006について、高血圧自然発生モデルラット及び腎血管性高血圧モデルラットを用いて、降圧作用の比較を行った。その結果、両剤は同等の降圧作用を示し、また両剤とも血圧下降に伴う心拍数の増加を認めないという特徴も確認できた。	—

CLG21	パロキセチン塩酸塩水和物製剤のラット脳内の内側前脳前野5-HT量に及ぼす影響	新薬と臨床61(5)1059-1064 /石井恵美(大原薬品工業株式会社)	2012.5.	先発品パキシル錠10mgと後発品パロキセチン錠10mg「オーハラ」について、ラット内側前脳前野の組織外液中5-HT量に与える影響を経時的に検討した。その結果、投与後0~240分間の5-HT量は増加し、その効果は先発品と後発品間で有意差がなく、先発品と後発品の効果は同等であることが示唆された。	—
CLG22	マウス尾懸垂試験におけるパロキセチン塩酸塩水和物製剤の効果	新薬と臨床61(5)1054-1058 /石井恵美(大原薬品工業株式会社)	2012.5.	マウス尾懸垂試験法を用い、無動状態の持続時間を指標に、先発品パキシル錠10mgと後発品パロキセチン錠10mg「オーハラ」の投与後1時間及び4時間時点における効果を比較した。その結果、パロキセチン錠10mg「オーハラ」は投与後1時間の無動時間を媒体対照群に対して有意に減少させ、また先発品との比較では投与後1時間及び4時間でも有意差はなく、先発品と後発品は同等の効果であることが示唆された。	—
CLG23	ピオグリタゾン錠15mg「杏林」及びピオグリタゾン錠30mg「杏林」の健康成人における生物学的同等性試験	診療と新薬49(5)696-704 /水山和之(医療法人財団同仁記念会明和病院)	2012.5.	健康成人男性を対象に、先発品アクトス錠15mg、同錠30mgを標準製剤とし、後発品ピオグリタゾン錠15mg「杏林」、同錠30mg「杏林」の血中動態を2剤2期クロスオーバー法により検討した。得られた血中動態(AUC及びCmax)を統計解析した結果、アクトス錠15mgとピオグリタゾン錠15mg「杏林」、アクトス錠30mgとピオグリタゾン錠30mg「杏林」はそれぞれ生物学的に同等と判断された。	—
CLG24	ゾルピデム酒石酸塩錠5mg「杏林」、ゾルピデム酒石酸塩錠10mg「杏林」の生物学的同等性試験[ゾルピデム酒石酸塩錠5mg「杏林」、ゾルピデム酒石酸塩錠10mg「杏林」及びゾルピデム酒石酸塩錠5mg「KOG」、ゾルピデム酒石酸塩錠10mg「KOG」とマイスリー錠5mg、マイスリー錠10mgの比較]	診療と新薬49(5)683-695 /水山和之(財団法人同仁記念会明和病院)	2012.5.	健康成人男性を対象に、先発品マイスリー錠5mg、同錠10mgを標準製剤とし、後発品ゾルピデム酒石酸塩錠5mg「杏林」=「KOG」、同錠10mg「杏林」=「KOG」の血中動態を2剤2期クロスオーバー法により検討した。得られた血中動態(AUC及びCmax)を統計解析した結果、マイスリー錠5mgとゾルピデム酒石酸塩錠5mg「杏林」=「KOG」、マイスリー錠10mgとゾルピデム酒石酸塩錠10mg「杏林」=「KOG」はそれぞれ生物学的に同等と判断された。	—
CLG25	デキサメタゾン先発品と後発品の高度催吐リスクがん化学療法における急性および遅発性悪心・嘔吐効果の比較検討	医療薬学38(6)365-370 /佐藤秀紀(北海道恵愛会札幌南三条病院薬剤部)	2012.6.	分割型CIC療法(シスプラチン+イホスファミド+イリノテカン塩酸塩)を施行した肺癌患者53例を対象とし、デキサメタゾンリン酸エステル(DEX)の先発品と後発品の急性及び遅発性悪心・嘔吐への効果等について検討した。その結果、両群間に悪心・嘔吐の抑制効果、副作用発現率に有意差は認めず、室温保存である後発品の有用性が高かった。	—

CLG26	アレンドロン酸錠35mg「アメル」の生物学的同等性試験	新薬と臨床61(6)1395-1405 /高野和彦(医療法人北武会北都内科クリニック)	2012.6.	健康成人男性を対象に、先発品ボナロン錠35mgを標準製剤とし、後発品アレンドロン酸錠35mg「アメル」の血中動態を2剤2期クロスオーバー法により検討した。得られた血中動態(AUC及びCmax)を統計解析した結果、両剤は生物学的に同等と判断された。	—
CLG27	アレンドロン酸錠5mg「アメル」の生物学的同等性試験	新薬と臨床61(6)1380-1394 /高野和彦(医療法人北武会北都内科クリニック)	2012.6.	健康成人男性を対象に、先発品ボナロン錠5mgを標準製剤とし、後発品アレンドロン酸錠5mg「アメル」の血中動態を2剤2期クロスオーバー法により検討した。得られた血中動態(AUC及びCmax)を統計解析した結果、両剤は生物学的に同等と判断された。	—
CLG28	リセドロン酸ナトリウム錠2.5mg「アメル」の生物学的同等性試験	新薬と臨床61(6)1370-1379 /廣木忠行(医療法人アプライドバイオフィーマテックス久留米臨床薬理クリニック)	2012.6.	健康成人男性を対象に、先発品ベネット錠2.5mgを標準製剤とし、後発品リセドロン酸ナトリウム錠2.5mg「アメル」の血中動態を2剤2期クロスオーバー法により検討した。得られた血中動態(AUC及びCmax)を統計解析した結果、両剤は生物学的に同等と判断された。	—
CLG29	非心原性脳梗塞急性期患者を対象としたエダラボン点滴静注液30mg「日医工」、「NS」の有効性と安全性を検討する臨床研究	臨床医薬28(7)635-644 /東原史典(特定非営利活動法人健康環境教育の会[NPO HEART])	2012.7.	アテローム血栓性脳梗塞3例、ラクナ梗塞8例の計11例を対象にエダラボン点滴静注液30mg「日医工」、同「NS」を1日2回、7~14日点滴静注し、NHI Scale、modified Rankin Scale、Japan Coma Scaleを用いて有効性を評価した。また、有効性評価の対象としなかった患者を含めて安全性評価を行った。その結果、エダラボン後発品は先発品で得られている有効性及び安全性のプロファイルと比較して問題となる事例はなかった。	—
CLG30	高血圧患者におけるカルシウムチャネル拮抗薬の先発医薬品から後発医薬品への切り替えによる臨床効果の比較	Pro.Med. 32(6)1313-1316 /林 海輝(IHI相生事業所診療所)	2012.6.	先発品アムロジンOD錠5mg1錠から後発品アムロジピン錠2.5mg「タナベ」2錠への切り替え、また先発品コニール錠4から後発品ベニジピン塩酸塩4mg「タナベ」への切り替えにおける臨床効果を比較した。その結果、ともに先発品から後発品への切り替え前後で測定された診療室血圧に有意な変化はみられなかった。また、安全性においても問題はなかった。	—

2-2-2 学会発表(9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
CAG1	ソルメドロール(コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム製剤)とそのジェネリック医薬品の感受性に同等性があるのか？	第38回日本臓器保存生物医学会学術集会/笹原浩康(新潟大学医歯学総合病院薬剤部)	2011.11.	健常人(1名)に対して、先発品ソルメドロールと3種類の後発品(ブリドール、デカコート及びソルメルコート)について、免疫抑制薬の感受性試験を用い、8回測定し、先発品に対する後発品の感受性比を求めた。その結果、先発品と各後発品の間に有意差はなく、感受性は同等であると示唆された。	—
CAG2	パクリタキセル、カルボプラチン製剤のジェネリック品変更前後における呼吸器外科患者の有害事象の検討	第502回日本大学医学会例会/古市基彦(日本大学板橋病院心臓血管・呼吸器・総合外科)	2011.1.	カルボプラチン・パクリタキセル療法(TJ療法)において、先発品を使用した22例と後発品を使用した12例について有害事象の発現と治療の完遂について比較した。その結果、有害事象、治療の経過に統計学的な有意差はみられなかった。	—
CAG3	当院で使用したリトドリン塩酸塩注射液の後発医薬品2製品による有害事象発生の比較検討について	第33回日本病院薬剤師会近畿学術大会/開田郁代(兵庫県立塚口病院薬剤部)	2012.1.	リトドリン塩酸塩注射液の後発品AとBを使用した時期における液漏れ・発赤・血管痛の回数と留置針の差し替え回数をレトロスペクティブに比較検討した。その結果、後発品Aを使用していた時期に比し、後発品Bを使用するようになってから液漏れ・発赤・血管痛等の発生は減少し、一概に比較することは難しいが後発品Bにより有害事象が増加することはなかった。	—
CAG4	呼吸器感染症患者におけるSBT/ABPCの先発医薬品と後発医薬品の同等性評価	第60回日本化学療法学会学術集会/佐道紳一(社会医療法人財団白十字会佐世保中央病院薬剤部)	2012.4.	スルバクタム・アンピシリン(SBT/ABPC)の先発品を使用した105例と後発品を使用した121例について、有効性(体温、白血球数、CRP値)、安全性(肝機能検査値、腎機能検査値)を比較した。その結果、抗菌薬の有効例が後発品で多い傾向がみられたが有意差はなく、安全性においても肝機能障害、腎機能障害の出現頻度に差はなかった。	—
CAG5	レトロスペクティブ解析による経口糖尿病治療薬グリメピリドのジェネリック医薬品に関する臨床的有用性の検討	第55回日本糖尿病学会年次学術集会/永石綾子(福岡大学病院内分泌・糖尿病内科)	2012.5.	メディカル・データ・ビジョン社のデータベースを用い、グリメピリドの先発品が処方されていた平均HbA1c 7.22%(A群: 60例)、7.29%(AG群: 36例)の2型糖尿病患者を対象とし、グリメピリドの後発品に切り替える前と切り替え後60日のHbA1cを比較した。その結果、後発品は先発品と比較し臨床的な有効性に差はなかった。	—

CAG6	いわゆる”しみ”におけるトラネキサム酸カプセル250mg「トローワ」の安全性と有用性	日本ジェネリック医薬品学会第6回学術大会/上中智香子(和歌山県立医科大学皮膚科光学的美容皮膚科講座)	2012.6.	年齢20歳以上のしみの患者52例を対象に、トラネキサム酸カプセル250mg「トローワ」を750mg/日、8週間以上投与(平均1年3.5ヵ月)し、有効性及び安全性を評価した。その結果、副作用は軽度の口渇感1例と軽度の肝機能異常のみで、無処置により改善した。色素沈着改善度は、一部の患者では画像診断により評価し、著明に改善した症例を認めた。トラネキサム酸カプセル250mg「トローワ」の長期間内服における有用性と安全性が確認された。	—
CAG7	ヒト肝細胞キメラマウスを用いたアトルバスタチン錠の薬剤性肝障害リスク予測に関する研究	日本ジェネリック医薬品学会第6回学術大会/中嶋幹郎(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療薬学講座)	2012.6.	アトルバスタチン錠10mgの先発品と後発品(東和薬品)を、マウス肝細胞を正常ヒト肝細胞に置き換えたヒト肝細胞キメラマウスに投与し、肝臓での薬物代謝・解毒に関連するヒト遺伝子の発現状況を解析した。その結果、薬物を投与していない対照群に比較し様々なヒト肝遺伝子群の発現パターンに変化があり、肝毒性イベントへの影響を検出できることが確認された。肝毒性イベントの原因となる18個の主要な代謝経路のヒト肝遺伝子に関して製剤間の発現パターンを比較したところ、17個の代謝経路でほぼ一致したパターン変化を示し、先発品、後発品間で有意な差はみられなかった。	—
CAG8	アダラートCR錠20mgからニフェランタンCR錠20mgへの切り替えによる血圧への影響について	日本ジェネリック医薬品学会第6回学術大会/稲垣貴裕(JA北海道厚生連網走厚生病院薬剤科)	2012.6.	定期的に通院している本態性高血圧患者で、先発品アダラートCR錠20mgを服用している381名(男性218名、女性163名)について、後発品ニフェランタンCR錠20mgに切り替え、切り替え前と切り替え6ヵ月後の収縮期血圧と拡張期血圧について比較した。その結果、切り替え前後において両血圧に有意な差はみられなかった。	—
CAG9	CPT-11先発医薬品及び後発医薬品における同等性比較試験の試み	日本薬学会第132年会/齋藤健一(埼玉医大総合医セ七薬)	2012.3.	イリノテカンの先発品、5種類の後発品について、成分分析及び抗腫瘍学的比較試験を行った。また、ヒト肝ミクロソーム中のカルボキシエステラーゼによるSN-38生成速度を比較した。その結果、成分分析では規定を超える未知の類縁物質はみられなかった。小細胞肺癌細胞及び非小細胞肺癌細胞を用いたMTT assayでは一部製剤で有意差が認められ、この結果は製剤に含まれるSN-38量に相関していた。しかし、SN-38の生成速度には差がなく、体内で活性化されれば製剤による大きな差は出ないと考えられる。	—

### 3 味覚等使用感に関する文献など(7文献)

#### 3-1 論文(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
TL1	コンプライアンス改善を目的としたテプレノン製剤の臭い・味の客観的評価	日本病院薬剤師会雑誌48(3)351-355 /井上 裕(城西大学薬学部医薬品安全性学講座)	2012.3.	先発品セルベックス細粒10%、後発品アンタゴスチン細粒10%、テプレノン細粒10%、セフタック細粒10%について、ヒト官能試験及び電子センサによるにおいと味の比較を行った。その結果、においが強いものはアンタゴスチンで、弱いものはセルベックスであった。甘味のスコアが高いものはテプレノンで、低いものはアンタゴスチンであった。各製剤に含まれる添加物の種類や量の違い、製造過程の違いに基づく粒子表面の形状が、味の変化に反映したのではないかと推察された。	味覚試験結果に差があったが、先発品、後発品の品質の優劣を論じた論文ではない。今後の製剤研究の参考とする。
TL2	Study of the Physicochemical Properties of Tulobuterol Dry Syrups Using Taste and Smell Sensors 味覚および嗅覚センサーを用いたツロブテロールドライシロップの物理化学的特性研究	Chem.Pharm.Bull.60(4) 442-448 /Yutaka Inoue (Laboratory of Drug Safety Management, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai University)	2012.4.	先発品ベラチンドライシロップ小児用0.1%、後発品ツロブニストDS0.1%、セキナリン-DS小児用0.1%について、ヒト味覚試験、味覚センサー及び嗅覚センサーによる味及びにおいの比較を行った。その結果、製剤間に甘味や嗅覚に差が見られたが、この差異は添加物の「種類や含有量、コーティング方法などの製造仕様における多様性が影響していると考えられた。	味覚試験結果に差があったが、先発品、後発品の品質の優劣を論じた論文ではない。今後の製剤研究の参考とする。
TL3	ジェネリック医薬品の品質評価(1)-イコサペント酸エチル製剤における官能試験および成分分析試験-	医療薬学38(4)228-236 /小玉菜央(高崎健康福祉大学薬学部生物薬剤学研究室)	2012.4.	先発品エパデールSと2種類の後発品(動態パラメータが先発品に近い値のものと、値が大きく異なったものを選択)について、官能試験、製剤の純度試験、当該企業への品質に関する工夫等のアンケート調査を行った。その結果、主成分含量はすべて約98%であり差がなかった。官能試験では開封しやすさと開封後の切り口の見栄えについて、半数以上の被験者が先発品が最も優れていると回答した。	H23.10-H24.3調査のQA7の中から開封しやすさと開封後の切り口の見栄えについて抜き出し論文化したものである。
TL4	点眼薬における後発医薬品選択に関する一考察	日本病院薬剤師会雑誌48(6)715-718 /泊口 豊(株式会社霧島市民薬局)	2012.6.	トロピカミド点眼液0.4%製剤の先発品と後発品、レボカバステチン塩酸塩点眼液0.025%の先発品と5種類の後発品について、添付文書から得た成分分量、pH、浸透圧比等の情報を整理・比較した。また、レボカバステチン塩酸塩点眼液についてはスクイズ力を測定した。スクイズ力は、B(6-10N未満)が4品目、C(10-15未満)が1品目、D(15N以上)が2品目であった。	後発品採用時、先発品から後発品への切り替え時の情報を整理することが目的であり、先発品、後発品の優劣について述べたものではない。



TL5	Factors Affecting the Bitterness Intensities of the Ten Commercial Formulations of Ambroxol 市販されている10種類のアンブロキシール製剤の苦味強度に影響する因子	Chem.Pharm.Bull. 60(8)949-954 /Takahiro Uchida (School of Pharmaceutical Science, Mukogawa Women's University)	2012.8.	アンブロキシールの先発品と9種類の後発品を20℃及び37℃の水とともに口に含んだときの苦味について、健康成人による味覚試験を行った。その結果、苦味強度は製剤により異なっており、崩壊速度及び温度が苦味に影響を与える重要な要因であることが分かった。	味覚試験結果に差があったが、先発品、後発品の品質の優劣を論じた論文ではない。今後の製剤研究の参考とする。
-----	---	---	---------	--	--

### 3-2 学会発表(2文献)

整理番号	文献タイトル	収録雑誌名・著者	年月	要点	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
TA1	震災の影響によるモーラステープL40mgのジェネリックを調剤したときの患者の意識調査	第5回日本薬局学会学術総会 /山田 優(株コム・メディカル)	2011.11.	東日本大震災の影響で、先発品モーラステープL40mgの供給がなくなったため、後発品タッチロンテープ40mgに変更し、そのときの患者の意識を調査した。タッチロンテープは添加剤にラテックスが使用されており、ラテックス・アレルギーの患者の有無も確認した。その結果、先発品を使用していた33例全例が後発品に変更された。そのうち、次回処方時に先発品に戻してほしいと希望した患者は8例、後発品のままで良いとした患者は9例、他の16例は受診がなかった。	先発品、後発品の品質の優劣を論じた発表ではない。
TA2	外用剤における先発医薬品と後発医薬品の特性比較検討	第51回北陸信越薬剤師大会、第44回北陸信越薬剤師学術大会、第13回富山県薬学会年会 /有賀直実(長野県社団法人長野県薬剤師会薬局経営委員会)	2011.11.	外用薬の先発品、後発品として、貼付剤10種類、軟膏・ローション剤6種類、点眼剤3種類について、ヒトにおける貼付剤では貼りやすさ、刺激感、蒸れ感、粘着力、軟膏・ローション剤では揮発性、伸び、刺激性、塗り心地、点眼剤では容器の硬さ(押しやすさ)、刺激感、滴下量、粘性を評価した。その結果、製剤それぞれの特性があり、これらの情報は患者ニーズ等を基に製品比較をし、後発品採用時の判断の参考となる。	本抄録に「マイナスポイントのように思われがち要素も、患者さんによってはプラス要因に転じる事を理解しておく必要がある。」と記載されているように、先発品、後発品の品質の優劣を論じた発表ではない。今後の製剤研究の参考とする。
TA3	後発医薬品推進に関する調査検討ーケトプロフェン含有貼付剤における使用感の差異ー	日本薬学会第132年会 /図師清二(エール薬局)	2012.3.	2010年4月～2011年3月の1年間において、過去に先発品モーラステープから後発品タッチロン、レイナノン、パテルテープに変更したが、再度先発品に戻した17例の理由と、3品目について傾斜式ボールタック試験により貼付力を解析した。その結果、後発品Aははがす時に痛い(貼付力が強い)、後発品Bははがれやすい(貼付力が弱い)、後発品Cは貼付感やフィルムがはがしにくい等の意見が多かった。ボールタック試験では、先発品と後発品Aが同様の貼付力で、後発品Bが最も低値であった。	貼付剤の貼付性に関しては患者の聞き取り調査結果であり、またボールタック試験による貼付力の評価結果は後発品の品質を明確に問題にしたものではない。一般に、貼付力を高めればはがれにくくなるが、フィルムがはがしにくい、貼付後はがす時に痛みを伴う。一方、貼付力を弱めれば、はがれやすくなり、それぞれに一長一短がある。