

第10回 ジェネリック医薬品品質情報検討会  
資料10-4

平成24年度上半期(2012年4月～9月)

# 後発医薬品相談受付状況

(独)医薬品医療機器総合機構 医薬品・医療機器相談室

第10回 ジェネリック医薬品品質情報検討会  
平成25年2月25日

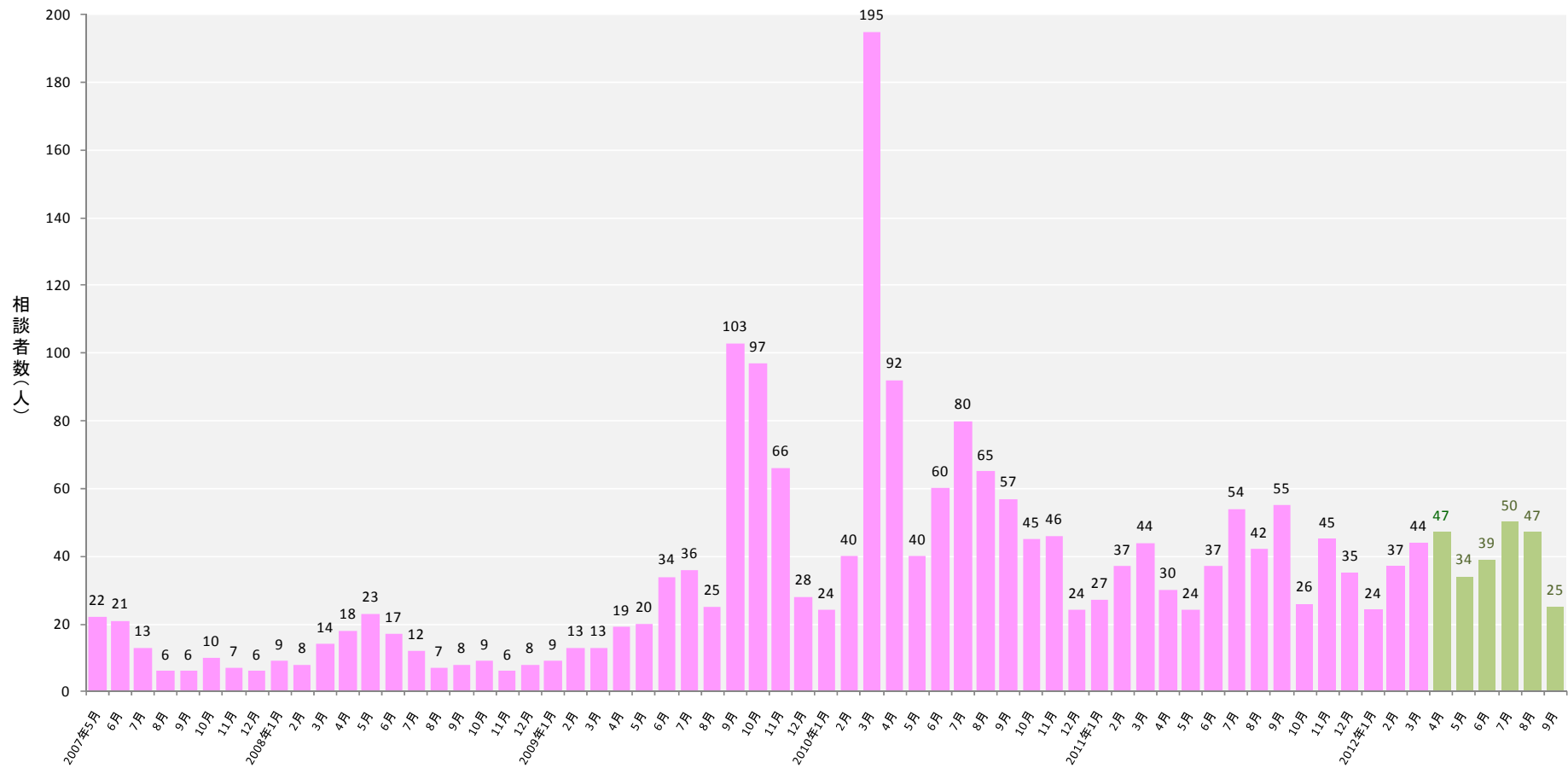
# 後発医薬品相談の相談者数の推移

平成24年度上半期：2012年4月～9月



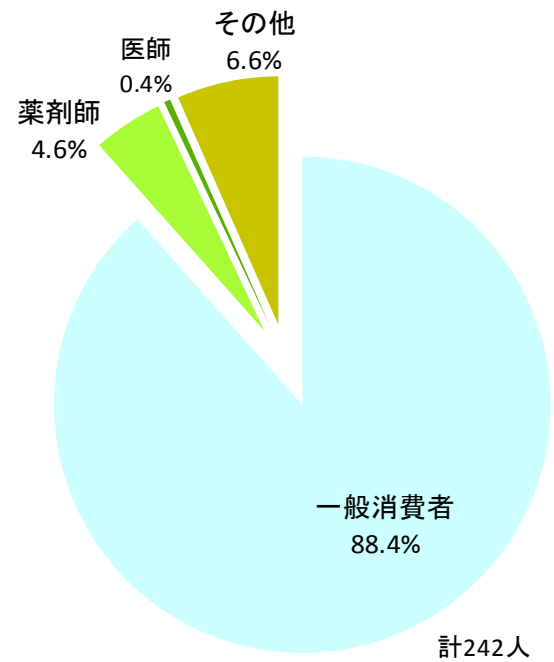
# 後発医薬品相談の月別相談者数の推移

## 2007年5月～2012年9月



# 後発医薬品相談の相談者

平成24年度上半期：2012年4月～9月



## 後発医薬品相談の相談内容の分類 平成24年度上半期

分 類	相談件数
1. 漠然とした不安	7
2. 効果への不安	10
3. 有害事象の疑い(自己判断を含む)	5
4. 品質関連	12
5. 添加物関連	8
6. 代替調剤可否	1
7. 薬価	7
8. 診療・調剤報酬関連	10
9. 医薬品・メーカーの確認	66
10. 先発医薬品との違い	5
11. 適応症	4
12. 生物学的同等性	0
13. 後発医薬品への変更に関する相談(先発への変更, 変更を希望しないケースを含む)	19
14. 後発医薬品に係る相談の業務内容	8
15. その他	111

注:複数の項目に分類される相談があります。

## 後発医薬品相談の相談内容の分類： 「15. その他」の内訳 平成24年度上半期

分 類	件数
後発医薬品に関する一般的事項	56
後発医薬品とは?, 特徴など	28
入手方法・変更方法	19
その他	9
ジェネリック医薬品希望カードに関する事項	35
目的, 使用方法	27
カード入手方法	3
その他	5
差額通知等に関する事項	10
その他(意見, など)	17

注: 複数の項目に分類される相談があります。

# 品質等への懸念に関する具体的な相談内容1

No	相談内容	後発医薬品名	製造販売業者等の見解
1	<p>2012年4月18日にフルオロメトロン0.1%点眼液Tを調剤した患者さんから、5月2日に開封後冷蔵庫に保管したら、白濁し、点眼してよいかとの問い合わせがあった。健康被害はない。PMDAにも連絡すべきと考えた。また、14日(月)に冷蔵庫保存していないフルオロメトロン0.1%点眼液T点眼後、5分程度間隔を空けてアイケア点眼液を点眼しても眼の周りに白いものが着くという相談があった。ポリビニルアルコールが他の点眼薬の医薬品添加物であるホウ酸と反応性があるのではないか。</p>	<p>フルオロメトロン0.1%点眼液T (一般名 フルオロメトロン 薬効分類 眼科用剤)</p>	<p>本、PMDA相談事例は、平成24年5月2日及び5月14日と2回弊社おくすり相談窓口にて相談者より直接問い合わせを受け、弊社MRが相談者へ対応したものです。</p> <p>①本剤の冷蔵庫保存について 本剤は懸濁剤で、その性質から有効成分であるフルオロメトロンが沈降する特性があり、粘稠化剤としてポリビニルアルコールを添加することにより、振盪後、一定時間の均一な懸濁状態を保持し、成分含量の均一化を図る工夫をしています。しかし、このポリビニルアルコールは低温条件下で粘性が上昇し白濁(ゲル化)することが確認されています。そのため、本剤は室温保存として承認を得ていますが、弊社としては安全性の観点から、冷蔵庫での保管は避けていただくのが望ましいと考え、MRIによる情報提供を実施しておりました。</p> <p>②配合変化について 本剤の添加物のポリビニルアルコールとホウ酸・ホウ砂との配合変化の可能性について、両成分との配合変化が認められており、ゲル化や白濁を起こす特性があります。そのため、当該配合変化への注意喚起が必要と考え、安全確保措置として、ホウ酸・ホウ砂を含有する点眼剤との配合について「適用上の注意欄への記載」をした添付文書改訂を検討し、2005年12月5日に医薬品医療機器総合機構安全部医薬安全課(以下、機構)へ同内容による添付文書改訂について相談いたしました。機構相談の結果、本件は服薬指導の範囲として添付文書の改訂はせず、各種資材などで情報提供すべきであるとの指導を受け、MRIによる情報提供を実施しておりました。</p> <p>③改善措置 ポリビニルアルコールを添加しない製剤設計を行い、本剤添加物のポリビニルアルコールからヒプロメロースへの変更を検討し、2011年9月13日に改良した本剤の一部変更承認申請を行いました。しかし、承認まで時間を要しており、今回のご指摘や現在までの本事例の集積状況から、「冷所保管上の注意」及び「ホウ酸・ホウ砂含有点眼剤との配合変化の注意」に関する追加の注意喚起が必要であると判断し、2012年7月より再度MRIにより医療機関への情報伝達を実施し、周知徹底を図りました。今後も同様の事象の発現に留意し、引き続き安全確保措置の検討及びMRIによる適正使用に係る情報提供の徹底に努めたいと考えております。</p>

# 品質等への懸念に関する具体的な相談内容2

No	相談内容	後発医薬品名	製造販売業者等の見解
2	<p>アマリールを服用していたが、後発医薬品であるグリメピリド1mg「FFP」に変更となり、「FFP」服用していた。[* 変更時期は正確に相談者もわからず、去年からだったと思うとのこと。]5月9日処方分(50日分処方)の薬を服用するため、包装から出そうとすると粉になってしまった。今まではこのようなことはなかった。7月25日処方分から、薬局薬剤師と相談し、アマリールに変更してもらうことにした。</p>	<p>グリメピリド錠1mg 「FFP」 (一般名 グリメピリド) 薬効分類 糖尿病用剤)</p>	<p>当該製品は2011年7月15日付けで製造販売承認を取得し、同年11月に薬価収載後、販売を開始しました。2012年7月より「PTPから取り出す際に錠剤が破損する」というクレームが散見され、2箇月で計10件の錠剤の破損クレームがありました。</p> <p>本クレームの原因として、PTPポケット上面が厚く、かつ硬く感じられ、取出し時に錠剤に強い力が加わったものと推測されました。ポケットを柔らかくするために、PTPポケット上面を薄く(140<math>\mu</math>m→90<math>\mu</math>m)したPTP改良品を2012年9月11日付けで市場へ出荷しました。また、その旨を、PTP改良の案内文書で医療機関に伝達しました。</p> <p>2012年9月以降、PTPの改良品におけるクレームは発生しておりません。</p>



# 品質等への懸念に関する具体的な相談内容3

No	相談内容	後発医薬品名	製造販売業者等の見解
3	<p>①カルボシステインシロップ5%「タカタ」はジェネリック医薬品か？②ムコダインシロップ5%は痰もきれるし効果が実感できたが、<u>①は全く効かない。①と②は液体の粘度が異なるし、②を服用した時は効果が実感できた。</u>先発品と違うためジェネリック医薬品は効かないのだと思う。市民病院は②から①へ切り替えてしまい、門前の薬局には②の在庫が無い。先発品を使用することはできないのか？</p>	<p>カルボシステインシロップ5%「タカタ」 (一般名 カルボシステイン 薬効分類 去たん剤)</p>	<p>・カルボシステインシロップ5%「タカタ」(本品)は、ムコダインシロップ5%(先発品)のジェネリック医薬品です。</p> <p>・本品は、先発品と同じ有効成分(日局 L-カルボシステイン)が同量(50mg/ml)処方されたシロップ剤です。先発品と添加物の種類に大きな差はありませんが、添加物の量に由来して、粘度がわずかに違っています(本品:4.42mPa・s、先発品:4.67mPa・s* )。</p> <p>また、本品と先発品では香料・甘味料が異なるため、におい、味も異なります(本品:チョコバナナ風味、先発品:レモンライム風味)。</p> <p>・本品は、先発品と生物学的同等性試験を行い、同等であることが確認されております。このため本品の効果は先発品と同じであると評価されています。</p> <p>・本品は、2010年11月より発売し、多くの患者様にご利用いただいております。これまで同様のご指摘を受けたことはありませんでした。</p> <p>・くすりの効果は、患者様の症状によって変わってきますので、先発品を服用された時と本品を服用された時では患者様の状態が多少異なっておられたかも知れません。</p> <p>・いずれに致しましても、治療に用いる医薬品については患者様のご希望されるものを用いるのが良いと思いますので、薬局様とご相談されることをお勧めいたします。</p> <p>* mPa・s(ミリパスカル秒);粘度を表す単位です。</p>

# 品質等への懸念に関する具体的な相談内容4

No	相談内容	後発医薬品名	製造販売業者等の見解
4	<p>夕方に不安が強くなるので内科を受診して①コンスタン0.4が処方されている。今回、いつも①を調剤してくれる薬局が休みだったので他の薬局に処方せんを持って行ったら②カームダンが調剤された。薬局から①と②は同じ薬であると説明されたが不安を感じた。服用すると①の時より不安感に対する効果が弱いように感じた。本当に①と②は同じ薬か。</p>	<p>カームダン錠0.4mg (一般名 アルプラゾラム 薬効分類 催眠鎮静剤、抗不安剤)</p>	<p>カームダン錠0.4mg(以下、本剤)はコンスタン錠0.4mgを標準製剤とした生物学的同等性試験を実施し、同等であることが認められており、使用期限が残る全てのロットの出荷判定記録を確認したところ、含量、溶出試験を含むすべての規格に適合しており、異常は認められませんでした。</p> <p>一方、コンスタン0.4mg錠も本剤も1錠中にアルプラゾラムを0.4mg含有する白色素錠ですが、本剤の方が少し小さいことがわかりました(直径:コンスタン0.4mg錠6.6mm→本剤6.0mm、質量:コンスタン0.4mg錠110mg→本剤80.0mg)。</p> <p>患者様は今まで服用されておられた製剤よりも小さい薬を処方されたため、心理的な不安から良好な効果が保たれなくなったのではと推察いたします。</p>

# 品質等への懸念に関する具体的な相談内容5

No	相談内容	後発医薬品名	製造販売業者等の見解
5	<p><u>先発品を使用したときは改善した「幻聴」がリスペリドン内用液1mg/mL「ヨントミ」では治まらなかった。</u>たくさんの患者に使用しているが、問題があったのは1例だけである。</p>	<p>リスペリドン内用液1mg/mL「ヨントミ」 (一般名 リスペリドン 薬効分類 精神神経用剤)</p>	<p>リスペリドン内用液1mg/mL「ヨントミ」(以後、本剤)は、添加物において、先発医薬品(酒石酸、安息香酸、水酸化ナトリウム)と本剤(D-ソルビトール、酒石酸、安息香酸、塩酸)の間に僅かに相違がありますが、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い実施された生物学的同等性試験により、先発医薬品(リスパダール内用液1mg/mL)と生物学的同等性が確認され、承認を受けた製品です。</p> <p>また、出荷の際の品質試験において承認規格に適合していることを確認しており、品質の観点からも本剤に問題は無いと考えております。</p> <p>このようなことから、先発医薬品で有効であり、本剤では無効であった原因は不明ですが、製品の外観が相違すること等により、患者様に心理的な不安が生じたことが「幻聴」に対する効果に影響したのではないかと拝察いたします。</p> <p>尚、本剤の発売以来収集しました自発報告において、「無効」という情報は本件1件のみです。今後も真摯に情報収集を図って参りたいと考えます。</p>

# 品質等への懸念に関する具体的な相談内容6

No	相談内容	後発医薬品名	製造販売業者等の見解
6	<p>ジェネリック医薬品である①リポダウン5mgの処方を受け服用していたが最近になって処方名が②シンバスタチンになり①と違う錠剤が調剤されるようになった。数週間服用したが服用している感覚やコレステロール値が①を服用していた時に比べ高くなった。医師に①リポダウンを処方して欲しいと希望したところ①も②も成分、効果は同じであり、これからは②シンバスタチンで処方することになったと説明された。①は薬局で購入できないのか。</p> <p>※②シンバスタチンとは、2011年11月28日に薬価収載された①リポダウン錠5の新販売名医薬品、シンバスタチン錠5mg「SW」の可能性もあり。</p>	<p>リポダウン錠5、シンバスタチン錠5mg「SW」 (一般名 シンバスタチン 薬効分類 高脂血症用剤)</p>	<p>患者様に処方された「シンバスタチン」が弊社シンバスタチン錠5mg「SW」であるとした場合、リポダウン錠5とシンバスタチン錠5mg「SW」は、販売名が異なる(PTPシート上の販売名も異なる)だけで、同一組成・同一性状で溶出パターンも同じ薬剤であることより、「服用している感覚」や「コレステロール値が高くなった」との患者様の訴えについては、薬剤名が変更になったことによる患者様の心理的作用が影響した可能性や、食事や運動など生活習慣におけるコレステロール値に影響を与える要因の可能性が考えられます。なお、服薬状況や薬剤名変更前後の正確なコレステロール値の情報がなく、詳細な検討は困難と考えます。</p> <p>また、患者様に処方された「シンバスタチン」が他社製品であった場合も、標準製剤との生物学的同等性が確認されていることより、上記と同様のことが推察されます。</p> <p>弊社集積のリポダウン錠5／シンバスタチン錠5mg「SW」の副作用に「コレステロール値上昇／効果不十分」の報告はありませんが、今後も同様の事象の発現に留意して参ります。なお、リポダウン錠5は、2012年8月31日に経過措置期間が終了し薬価削除になっています。</p>

# 品質等への懸念に関する具体的な相談内容7

No	相談内容	後発医薬品名	製造販売業者等の見解
7	<p>服用薬の一部をジェネリック医薬品に<u>変更して10日～2週間くらい服用したところだが、頑固な便秘でこまっている。</u>ジェネリック医薬品が原因か。</p> <p>薬は、ワーファリン、ソタコール、ユリノーム先発品から変更したジェネリック医薬品は、タムスロシン塩酸塩OD錠0.2mg「サワイ」、グリメピリド錠1mg「三和」、フロセミド錠40「タイヨー」、ファモチジン錠20mg「KOBA」。</p>	<p>①タムスロシン塩酸塩OD錠0.2mg「サワイ」            (一般名 タムスロシン塩酸塩 薬効分類 その他の泌尿生殖器官及び肛門用薬)、</p> <p>②グリメピリド錠1mg「三和」            (一般名 グリメピリド 薬効分類 糖尿病用剤)、</p> <p>③フロセミド錠40「タイヨー」            (一般名 フロセミド 薬効分類 利尿剤)、</p> <p>④ファモチジン錠20mg「KOBA」            (一般名 ファモチジン 薬効分類 消化性潰瘍用剤)</p>	<p>①タムスロシン塩酸塩OD錠0.2mg「サワイ」の製造販売会社からの回答            2009年5月の発売から現在まで便秘の症例の集積は1例もありません。また先発品のインタビューフォームにある市販後のデータでは4,173例中で便秘は1例のみとされています。これらのことから、本症例において因果関係を100%否定できる訳ではありませんが、そのような頑固な便秘を惹起する可能性は低いと考えます。</p> <p>②グリメピリド錠1mg「三和」の製造販売会社からの回答            「便秘」については先発品でも報告されている副作用であり、弊社品に切り替えを行ったことに起因して発現したものであるか否かの判断は難しいと考えます。なお、弊社品は発売から2年余り経ちますが、弊社でこのような副作用症状の自発報告例の収集はありません。今後とも同様の症例の発現に注意して参ります。</p> <p>③フロセミド錠40「タイヨー」の製造販売会社からの回答            症例経過「変更して10日～2週間くらい服用したところだが、頑固な便秘でこまっている。」を考慮すると、本剤の使用上注意には“便秘”の記載がありませんが、因果関係は否定できないと考えます。しかし、他剤併用下であったことから、原因の特定は困難であると考えます。今後とも同様の症例の発現に注意して参ります。</p> <p>④ファモチジン錠20mg「KOBA」の製造販売会社からの回答            ファモチジン製剤において便秘は既知の副作用であり、弊社ファモチジン錠20mg「KOBA」においても報告があり、また発現時期から本剤との関連性は否定できないと考えます。今後とも同様の症例の発現に注意して参ります。* ファモチジン錠20mg「KOBA」は、ファモチジン錠20mg「日医工」に変更されています。</p>

# 品質等への懸念に関する具体的な相談内容8

No	相談内容	後発医薬品名	製造販売業者等の見解
8	<p>⑥テノーミン錠で落ち着いていたのだが、カテーテルアブレーション後に①プラザキサカプセルと②メトプリック錠20mg(1回半錠、1日3回)、①は胸のむかつきがひどいため、副作用どめとして③タケプロンOD錠15mg(朝晩2回、各1錠)、④ムコスタ錠100mg(毎食後1錠)、便秘に⑤マグミット錠330mg(毎食後)が処方されている。【Q1】①②に変更になってから便秘の悪化と眼に膜がかかったような状態で物が見えにくくなった。副作用の可能性はあるか？眼科でドライアイのような状態であり、②が原因の可能性があるとされた。霞んで見えにくいのだが、不思議なことに眼鏡をかければ視力は出ている。【Q2】②はジェネリック医薬品だと思うが、これが駄目になっても、他社のメプロロール酒石酸塩ならば服用可能か？</p>	<p>①プラザキサカプセル(先発品) (一般名 ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩 薬効分類 血液凝固阻止剤)、 ②メトプリック錠20mg(後発品) (一般名 メプロロール酒石酸塩 薬効分類 血圧降下剤)</p>	<p>①プラザキサカプセルの製造販売会社からの回答 薬剤服用後に有害事象が発生した場合において、薬剤の作用機序や有害事象報告の発生状況の観点のみから、直ちに因果関係を否定することは困難と考えられます。 従いまして、当該の症例において観察された①便秘の悪化、並びに②眼に膜がかかったような状態、のいずれにつきましても、プラザキサカプセル服用との因果関係については否定できないものと考えております。 ご参考までに、プラザキサカプセルの承認時までの集計では、下記のとおり副作用が報告されており、その旨が使用上の注意に記載されております。 使用上の注意4(2)副作用項より抜粋： ○便秘(1%未満) ○結膜出血・結膜ポリープ(ともに1%未満)</p> <p>②メトプリック錠20mgの製造販売会社からの回答 【Q1】について：投与されたすべての医薬品との因果関係は否定できません。ただし、症例経過「プラザキサカプセルとメトプリック錠20mgに変更してから発現」を考慮すると、投与された医薬品の中でもプラザキサカプセルとメトプリック錠との因果関係はテノーミンとの因果関係よりも大きい可能性があります。 服用されていたテノーミン錠、プラザキサカプセル、メトプリック錠の添付文書には“便秘”の記載があります。また、テノーミン錠、メトプリック錠の添付文書には“霧視”の記載があります。 以上より、便秘については上記3製品が関与している可能性が示唆されます。また、“眼に膜がかかったような状態”についても、テノーミン錠、メトプリック錠が関与している可能性が示唆されます。しかしながら、詳細な投与状況、転帰等の情報もないこと、また、多剤併用下であったことから、原因の特定は困難であると考えます。 【Q2】について：現時点では“眼に膜がかかったような状態”の原因の特定は困難であることから、本質問に対しての回答は困難であると考えます。</p>

# 品質等への懸念に関する具体的な相談内容9

No	相談内容	後発医薬品名	製造販売業者等の見解
9	<p>血圧の薬をジェネリック医薬品の①アムロジピン錠「明治」に変更してもらい、<b>1回服用したところ下痢になった。</b>①の副作用か。先発品ではこのようなことはなかった。</p>	<p>アムロジピン錠「明治」(一般名 アムロジピンベシル酸塩 薬効分類 血管拡張剤)</p>	<p>先発品の添付文書では消化器系の副作用として「下痢」(頻度0.1%未満)が記載されており、既知の事象として注意喚起されています。一方、弊社の添付文書においても「下痢」を記載し、注意喚起しておりますが、その発現頻度は不明としております。承認後に実施した使用成績調査では1例1件発現し、その発現頻度は0.08%でした。以上より、本事象は先発品でも発現する、弊社品特異な事象ではないと考えます。なお、発売以来4年間に前述の1件を含めアムロジピン錠4件、アムロジピンOD錠1件、計5件収集しておりますが、いずれも本剤との因果関係を強く示唆する症例ではありませんでした。</p>