

文献調査結果のまとめ（平成26年4月～平成26年9月）

1 問題指摘文献（14文献）

1-1 品質（6文献）

1-1-1 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
QL1	開封後のスタチン製剤の安定性に及ぼす光・温度・湿度の影響	医療薬学 40(3)135-146 武隈 洋（北海道大学大学院薬学研究院）	2014.3	<ul style="list-style-type: none"> ・ロスバスタチン製剤、シンバスタチン製剤、プラバスタチン製剤を使用し、室温遮光、室温散光、高温遮光、高温遮光多湿下の溶出試験、外観、重量、硬度等の試験を実施した。 ・その結果、シンバスタチン製剤では、40℃、75%RH、6カ月の保存で、リポバス錠、シンバスタチン錠「MEEK」の累積溶出率が大きく低下し、外観も白色から淡褐色に変色した。シンバスタチン錠「マイラン」にも若干の外観変化がみられた。 ・また、プラバスタチン製剤では、40℃、75%RH、6カ月の保存で、プラバスタチン「KH」の溶出速度が著しく低下し、メバロチン錠の溶出速度の低下が観察された。室温散光保存したリダック M 錠の含量の低下が観察された。 	<ul style="list-style-type: none"> ・スタチン製剤について、薬包紙にて分包し、40℃、75%RH、12カ月又は6カ月或いはセロポリにて分包し、1,000lx 蛍光灯下での安定性を見たものである。 ・リポバス錠は、無包装安定性試験の結果は公表されていないが、「開封後は湿気を避けて保存すること」と注意喚起している。シンバスタチン錠「MEEK」は、25℃、75%RH 3カ月の無包装安定性試験では変化なしとの結果が公表されている。 ・メバロチン錠、プラバスタチン「KH」及びリダック M 錠は25℃、75%RH 3カ月の無包装安定性試験では、変化なしとの結果が公表されている。 ・一化処方における処方日数（最大90日）を考慮した場合、室温3カ月の無包装安定性の担保があれば良いと考える。
QL2	マクロライド系の選択法・使用方法	小児科 55(6)913-920 成田光生（札幌徳州会病院小児科）	2014.6	<ul style="list-style-type: none"> ・マクロライド系抗菌薬ドライシロップ製剤の特性として粒子径を一定にすることが非常に難しく、先発品は余分なコストをかけた上で均一な粒子径を保っているが、ジェネリックには剤形に関するそこまでの規定はなく、粒子径がかなりばらついているものがそのまま流通している。このため、マクロライド本来の欠点である苦みが前面に出て服薬が困難になったり、血中濃度や半減期など薬物動態にも影響を及ぼしている。 ・すなわち、先発品と同じ用量を処方してもジェネリックでは効果が不十分な可能性がある。ことクラリスロマイシンに関しては、ジェネリックは必ずしも先発品と同等の薬剤ではないことに注意が必要である。 	<ul style="list-style-type: none"> ・クラリスロマイシンドライシロップの粒子径のバラツキに関して、本論文で著者が引用している文献は、第1回検討会の文献調査で報告されている(QL5)。日本ジェネリック製薬協会では、この文献をふまえ、平成20年に会員会社に粒度分布などに関する調査・改善を要請し、その後のフォローアップ調査において、改善済みであることを確認している。 ・血中濃度や半減期にも影響を及ぼしていると表現されているが、根拠データは無い。
QL3	マイコプラズマ肺炎－耐性菌感染症にどのように対処するか－	日気食会報 65(2)89-90 成田光生（札幌徳州会病院小児科）	2014.4	<ul style="list-style-type: none"> ・クラリスロマイシンの後発品は粒子径がばらついているなど製剤上の問題で薬効が不安定であり、感受性菌に対しても効果不十分な場合があるので、注意が必要である。 	<ul style="list-style-type: none"> ・クラリスロマイシンドライシロップの粒子径のバラツキに関して、本論文で著者が引用している文献は、第1回検討会の文献調査で報告されている(QL5)。日本ジェネリック製薬協会では、この文献をふまえ、平成20年に会員会社に粒度分布などに関する調査・改善を要請し、その後のフォローアップ調査において、改善済みであることを確認している。

1-1-2 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	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
QA1	近赤外分光法によるロサルタンカリウム後発薬の非破壊的試験と溶出試験の比較	第 7 回日本医薬品情報学会総会学術大会 大鳥 徹 (近畿大学薬学部)	2014.7	<ul style="list-style-type: none"> ロサルタンカリウムの先発薬と後発薬 4 種類 (TEVA、SAWAI、製剤 A、製剤 B) について、近赤外分光法 (NIR-MX) による類似性試験と溶出試験を行った。 その結果、製剤 A と B は先発薬との類似性が低く、TEVA と SAWAI は類似していた。 溶出試験では、pH1.2 において、日本薬局方に規定された基準を満たさない溶出率となった製剤があったが、溶出パターンは先発薬と後発薬で大きな違いは見られなかった。pH6.8 においては、製剤 A は先発薬と類似した溶出パターンを示さなかった。製剤 B は先発薬と大きく異なる溶出パターンを示し、日本薬局方で定められた基準値を超えていた。 	<ul style="list-style-type: none"> 著者に製剤 A、B の会社名、データ開示を照会したが、回答は得られなかった。 近赤外分光法は、添加剤が異なれば、異なる結果を示すので、製剤評価試験としては意味をなさない。 ロサルタンカリウム錠の日局の溶出試験液は、水であり、pH1.2 や 6.8 の規格は存在しない。 ロサルタンカリウム錠の各社のインタビューフォームを確認したところ、溶出挙動における類似性については、非類似の製剤や f2 関数により類似と判定された製剤があり、著者はこれを再現した可能性もあるが、各社の実施した生物学的同等性試験により、同等性が確認されている。
QA2	バルプロ酸ナトリウムのジェネリック製剤の品質評価	医療薬学フォーラム 2014 第 22 回クリニカルファーマシーシンポジウム 五郎丸 剛 (福山大学薬学部)	2014.6	<ul style="list-style-type: none"> 3 種類のバルプロ酸ナトリウム細粒を湿度 90% 条件下に 14 日間置き、経時的に重量を測定した。物性として安息角・かさ密度について製品開封直後及び 14 日後に測定を行った。 その結果、14 日後に 10~20% 程度重量が増加し、粒子の崩壊や凝集、透明化といった形状変化が観察された。製剤間において違いが見られ、重量増加率が最も低い製剤はハイセレニンであった。粒子の凝集は EMEC において特に認められた。開封直後においても製剤間に差が見られたかさ密度は湿潤状態では製剤固有の変化が認められた。 	<ul style="list-style-type: none"> 本発表は、第 13 回検討会 (H26.9.3) の QA5 と同じ内容の発表である。その際の評価と対応を転記する。 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。 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。 『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。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。』 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。 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)。
QA3	電子スピン共鳴法を用いたエダラボンの先発医薬品と後発医薬品におけるフリ	STROKE2014 第 39 回日本脳卒中学会総会第 30 回スパズムシンポジウム	2014.3	<ul style="list-style-type: none"> エダラボンの先発、後発薬 6 種に関して、hydroxyl radical 消去能、superoxide radical 消去能を電子スピン共鳴法 (ESR) にて比較検討した。 その結果、hydroxyl radical 消去能では、先発薬と後発薬で大きな差は見られなかったが、superoxide 	<ul style="list-style-type: none"> 本発表はラジカル消去能を、電子スピン共鳴法を用いて評価しているが、第 9 回検討会 (H24.9.26) の CL2、第 10 回検討会 (H25.2.25) の CA6、第 11 回検討会 (H25.10.17) の CA3、第 12 回検討会 (H26.3.5) の CA1 と趣旨は同じ発表である。

	ーラジカル消去能の比較検討	神保洋之（東京医科大学八王子医療センター 脳神経外科）		radical 消去能では、添加物が異なった後発薬 2 製剤において統計学的有意差をもって消去能が低下していた。	
--	---------------	-----------------------------	--	--	--

1-2 臨床 (8 文献)

1-2-1 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	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
CL1	レボフロキサシンにより口腔内に限局した多発性口内炎を生じた固定薬疹の 1 例	日本口腔外科学会雑誌 60(2)66-70 松本聖武（市立宇和島病院歯科口腔外科）	2014.2	<ul style="list-style-type: none"> 37 歳女性。2011 年 8 月、救急外来にて膀胱炎の診断を受け、レボフロキサシン LVFX の先発クラビットを内服し、数時間後に右舌背に違和感、疼痛、当院耳鼻咽喉科を受診した。 11 年 10 月下旬、別医院にて再び膀胱炎との診断を受け、クラビット処方。内服 6 時間後に、右舌の違和感を認めるも内服継続。右舌背に白苔。 耳鼻科でカンジダ症との診断を受けミコナゾール軟膏処方。その後も症状増悪、白苔拡大、びらんを生じた。当院耳鼻科にてクラビット中止。セフカベンピボキシル、ジクロフェナク等処方するも口腔内びらはさらに悪化。当院歯科口腔外科・皮膚科にてプレドニゾン投与し軽快傾向、九日目に退院。クラビット、LVFX による薬疹の可能性高い旨説明。薬剤アレルギーカード交付。 12 年 10 月、別の歯科で抜糸後 LVFX 後発品（レボフロキサシン 100mg 錠「JG」）の処方を受け服用。右舌背から舌縁にかけ上記と同様の範囲で発赤・びらんを認めた。プレドニゾロンを投与し改善。 	<ul style="list-style-type: none"> 当該後発製品該当社に見解を照会したところ、以下の回答が得られた。 『・本件は、今回ご連絡を頂き、情報を入手した症例。経過より、2011年8月下旬及び2011年10月下旬の2回、クラビット服用により固定薬疹が発現している患者様に対して、2012年10月に弊社レボフロキサシン錠100mg「JG」服用により、同様の症状が発現したとの症例情報である。 今回の症例では、固定薬疹はクラビットでも発現しており、後発医薬品のみが発現している症状ではない。また、著者も後発医薬品の品質について問題としている内容ではない。 本情報を入手後、社内にて評価した結果、弊社レボフロキサシン錠100mg「JG」にて固定薬疹が発現した症例であることは間違いなく、入院治療を行った重篤な症例として、規制当局への副作用等報告を行った(2014.11.11)。』 今回の報告症例は、有効成分に起因するものであり、後発医薬品ということが起因しているのではないと考える。
CL2	イトラコナゾール後発品で血中濃度が上昇せず、肺アスペルギルス症が悪化した 2 例	感染症学雑誌 88(4)469-473 斎藤若奈（独立行政法人国立病院機構仙台医療センター呼吸器内科）	2014.7	<ul style="list-style-type: none"> イトラコナゾール(ITCZ) 後発品にて血中濃度が上昇せず、肺アスペルギルス症のコントロールが悪化したとする 2 症例の報告。 <p>【症例 1】 63 歳男性。2003 年肺アスペルギローマと診断された。03 年 6 月～04 年 ITCZ 先発（用量不詳）内服で菌球陰影はほぼ消失。その後空洞壁肥厚、空洞周囲浸潤影に対し 06 年 4 月～12 月に再度 ITCZ 先発内服（用量不詳）、陰影変化なく、ITCZ 中止し経過観察。09 年 2 月咯血を機に ITCZ 先発 200mg/日静注。より高い血中濃度めざし ITCZ 先発 300mg/日内服に。症状、陰影変化なく安定。10 年 1 月、より ITCZ 先発 200mg/日内服に減量。11 年 9 月より ITCZ 後発 200mg/日内服へ変更。</p> <p>12 年 5 月から湿性咳嗽が増悪し、労作時呼吸困</p>	<ul style="list-style-type: none"> 著者に症例 1、2 に使用されたイトラコナゾール(ITCZ)後発品製剤の会社名を照会したが、回答は得られなかった。 ITCZ については、第 1 回検討会(H20.7)において、文献等での指摘を受けて WG が設置された。WG の検討結果をふまえ、第 5 回検討会 (H22.9) にて検討がなされた。 検討結果は H22.10.6 に「先発企業のイトラコナゾール製剤においてロット間の生物学的同等性が認められなかったことに対するジェネリック医薬品品質情報検討会の見解」として公表された。 同見解の概要は以下のとおり。 <ol style="list-style-type: none"> 先発製剤のロット間の溶出プロファイルばらつきが大きいとの指摘を受け、先発企業で溶出プロファイルの異なるロットの製剤で生物学的同等性試験を実施。そ

				<p>難が出現、右上肺野の空洞壁肥厚、右中肺野に浸潤影が増大。レボフロキサシン1カ月間投与したが効果なく5月ITCZ後発300mgに増量したが、陰影はさらに悪化。6月血中ITCZ濃度は低いことが判明し、同月ITCZ先発300mgに戻した。2週間後症状、血中濃度上昇するが陰影とも速やかには改善せず。ITCZで効果不十分と考え、7月よりボリコナゾールへ変更、症状、陰影ともに改善した。9月からITCZ先300mgへ戻し治療継続中。</p> <p>【症例2】53歳男性。小児期より気管支喘息。アレルギー性気管支肺アスペルギルス症と診断。01年10月よりプレドニゾロン(P)30mg/日とITCZ先発100mg/日投与開始。喘息症状改善に伴いP減量、2か月でITCZ先発中止。その後慢性的喘鳴のため11年10月からはITCZ先発150mg/日投与再開し、症状改善。12年1月にITCZ後発150mg/日に変更。10月より喘息発作、膿性痰、塊状の痰、左上葉に浸潤影、中枢側気管支内にムコイドインパクションを認め、白血球、好酸球、CRPは上昇、喀痰培養で<i>Aspergillus fumigatus</i>検出。血中ITCZ、OH-ITCZ濃度は著しく低値。ITCZ先発300mg/日に変更し、血中ITCZ、OH-ITCZ濃度上昇、陰影も改善、痰からの<i>A.fumigatus</i>も消失し、喘息コントロールも良好になった。</p>	<p>の結果、両ロットの製剤は生物学的に同等であると判断することができないとのことであった。</p> <ol style="list-style-type: none"> 2) 先発製剤は2006年頃から溶出が速くなったと認められる。このころから血中濃度が高くなる製剤へ変化した可能性が否めない。 3) 先発企業は今回の結果を医療機関に情報提供することが適当。また生物学的同等性が得られなかった原因の検討を行いロット間のばらつきを最小化する製造管理方法の検討と確立を速やかに行う必要がある。 4) 後発品は、承認当時に市販に市販されている平均的な先発製剤との生物学的同等性は担保されている。 5) 先発、後発ともに、安全性について入念的に今後も肝障害等の副作用の発生状況等に留意することが適当。 <p>・今回の報告症例では、2011年及び2012年に先発から後発に投与変更が行われている。上述の先発製剤のロット間のばらつきとの関連が否定できないと考える。</p>
CL3	医薬品と食物アレルギー	小児科 55(5)787-795 手島玲子(国立医薬品食品衛生研究所食品部)	2014.5	<ul style="list-style-type: none"> ・他文献を引用して、プロチゾラム製剤であるレンドルミン錠は後発品との間で効果に違いがあることが報告され、この効果の違いは添加物の違いによる可能性が指摘されている。添付文書を調査すると、先発品だけがゼラチンを使用しており、プロチムなど12件の後発品はとうもろこしでんぷんが使用されていることが確認できる。 ・食物アレルギーの観点からは、後発品が添加剤を変えることにより、これまで発症しなかったアレルギーが発症する可能性があり、逆に後発品を選択することでアレルギーの発症を回避できる可能性もある。 	<ul style="list-style-type: none"> ・著者が引用したプロチゾラムの文献は、第1回検討会(H20.7)で検討され、「文献等で用いられた試験方法等に問題があって、当該文献等の内容のみでは、後発医薬品の品質について判断できない。」とされ、WGが設置された。WGで溶出試験、含量均一性試験が実施され、後発17製剤すべての製品が規格に適合していることが第4回検討会(H22.1)で報告された。 ・プロチゾラム錠は普通錠と口腔内崩壊(OD)錠が製造販売されており、調査時点においてトウモロコシデンプンは先発の両製剤と、後発製剤の約半数に添加されている。またゼラチンは先発製剤の普通錠のみに添加されている。

1-2-2 学会報告(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
CA1	外科手術におけるジェネリックポビドンヨード製剤による接触	第29回日本環境感染学会総会学術集会 中村司朗(聖フラ)	2014.1	<ul style="list-style-type: none"> ・H25.4より、著者勤務の病院で10%ポビドンヨードが後発薬に変更されたが、その直後から外科手術症例において消毒部位の皮膚炎が認められた。皮膚炎部位としては胸腹部から側腹部のポビドンヨードが 	<ul style="list-style-type: none"> ・著者にどの製剤からどの製剤に切り替えたかを照会したが、回答は得られなかった。 ・ポビドンヨード製剤には溶剤としてエタノールを含むもの

	性皮膚炎の検討	ンシスコ病院外科)		<p>貯留する部位が主であった。薬剤自体の影響も考えられたため、10%ポビドンヨードをそれ以前のポビドンヨード製剤に戻すとそれ以降は皮膚炎症例は認められなくなった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ポビドンヨードに対するアレルギー反応、長時間曝露による直接皮膚障害などの他にポビドンヨード製剤に含まれる不純物による影響も考えられる。 自件例では、ジェネリック切り替え時にアルコール含製剤が使用された。 	<p>と含まないものがある。エタノールを含むものは、「手術部位（手術野）の皮膚の消毒」に効果効果が限定されており、「損傷・創傷皮膚及び粘膜に使用しないこと」の適用上の注意がある。従って、どの製剤が使用されたか分からない状況では評価ができない。</p>
CA2	造血幹細胞移植患者におけるタクロリムスカプセルの後発品へ切り替え後の有効性と安全性についての検討	第36回日本造血細胞移植学会総会 塩田 喜美子（国立病院機構熊本医療センター薬剤科）	2014.3	<ul style="list-style-type: none"> 2013年7月タクロリムス（TAC）カプセルを先発から後発に切替えた。 造血幹細胞移植を行った患者の内、2013年7月より同年8月の間に後発医薬品が投与された6名についてTACの投与量、血中濃度、腎機能、肝機能、血球数、血糖値の推移について、切替え前後で比較。 全例で腎機能、肝機能、血球数、血糖値の変化に有意差なし。 一例では、注射薬の4倍量で後発医薬品へ切替え後、血中濃度低値にて投与量の増加がなされていたが、臨床症状の出現はなかった。 別の一例では、注射薬の2倍量で切替え後、皮疹が出現、また血中濃度低値にて投与量の増加がなされた。 	<ul style="list-style-type: none"> 注射薬と内服薬の用量の関係を指摘した学会報告である。 注射薬と内服薬とで用量と効果・安全性の関係を比較することは妥当でないと考える。
CA3	がん化学療法におけるDocetaxel先発医薬品と後発医薬品の比較	第52回日本癌治療学会学術集会 土屋暁美（長崎大学病院外来化学療法室）	2014.8	<ul style="list-style-type: none"> 2013年6月から14年1月までに当院でドセタキセルの先発製剤のみを使用した症例（A群21例）、後発製剤のみを使用した症例（B群23例）、先発製剤から後発製剤に切替えた症例（C群20例）に分けて、皮膚障害、投与関連反応などアレルギーの関連した可能性のある有害事象について検討を行った。 その結果、皮膚障害発現症例はA群2例（9.5%）、B群7例（30%）、C群7例（35%）であった。有害事象が原因で投与中止に至った症例は、後発抗がん剤使用後に中止に至ったが、先発抗がん剤使用時にも軽度の反応は見られていた。 	<ul style="list-style-type: none"> 著者に患者のバックグラウンドを照会したところ、以下の回答が得られた。 『A群（22例）で皮膚障害発現の2例はGrade1、B群（23例）で皮膚障害が発現の7例はGrade1が3例、Grade2が4例であった。C群（23例）の内、先発薬使用時に皮膚障害が発現した症例はGrade1が1例、後発薬で皮膚障害が発現した症例はGrade2が3例、Grade3が3例であった。』（症例数は著者の回答通り。） また、著者に後発薬メーカーを問い合わせた結果、会社名が判明したので、当該会社に、著者からの回答も含めて本発表への企業見解を求めたところ、以下の回答が得られた。 『・皮膚障害発現では、増加傾向はあるが有意差なしとしていことから、本発表にて皮膚障害増大を結論づける妥当性が今のところ明確になっておりません。 ・弊社では発表された施設より既に6例8件の皮膚障害の自発報告を収集し、4例8件をPMDAに報告しております。また同施設からの自発報告の6例8件中中学会発表に含まれているのは3例5件と推測しております。 ・今回初めてドセタキセル後発品による皮膚障害が多く見られるという知見を得ることができました。それまでに集積した皮膚障害に関する発現件数の兆候とは異なること

					から、今後同副作用報告への注視に努めたいと考えます。』
CA4	後発医薬品ドセタキセル使用時における静脈炎発現調査	第52回日本癌治療学会学術集会 百瀬裕和（社会医療法人財団慈泉会相澤病院がん集学治療センター看護科）	2014.8	<ul style="list-style-type: none"> 2013年8月より1ヶ月間に、単剤療法、併用療法を問わずドセタキセル「サンド」+5%ブドウ糖250mlを使用の17症例について、静脈血管イベントを発現した症例を調査。その後、5%ブドウ糖500ml希釈へ切替え後1ヶ月の16症例の発現数について調査した。 その結果、5%ブドウ糖500ml希釈の16症例については、血管イベント発生症例は2例（12.5%）、血管再使用できないまでの炎症性変化、炎症後の血管内壁の癒着や硬化による再使用不可能な症例は認められず。比較した5%ブドウ糖250ml希釈症例においては17症例中血管イベント発生症例は6例（35.3%）、そのうち血管を再使用できないと判断された症例は4例（23.5%）であった。 500ml希釈は、250ml希釈時にくらべ、静脈炎発現率を低下させた。 	<ul style="list-style-type: none"> 該当会社に照会したところ、以下の回答が得られた。『・本発表における「静脈炎」については本剤の使用上の注意「重大な副作用」に「血管炎」の記載があり既知の事象と考えます。 本剤をブドウ糖500ml希釈または250ml希釈する用法は本剤の承認された用法および用量の範囲内です。 本発表では「がん腫、DOX単剤・併用療法を問わず弊社ドセタキセルを施行した外来化学療法通院患者」とされており、他の抗癌剤などの血管への影響が排除されているか不明です。 本発表は「先行研究より、血管炎の発現原因として薬剤濃度や浸透圧、pHの関係が示唆されていたため希釈による濃度調整を行うことで静脈炎発現率の低下を図った」とするものであり、有害事象の発生傾向の増大を示唆するものではありません。』
CA5	2種のスルバクタム/アンピシリン後発医薬品の治療効果と副作用発現報告	第29回日本環境感染症学会総会学術集会 中津啓介（赤穂中央病院）	2014.1	<ul style="list-style-type: none"> スルバクタム/アンピシリン配合剤の後発薬のメーカーを変更したところ、<i>Clostridium difficile</i> Toxin (CDToxin)検出例が増加傾向となった。有効性と安全性を比較する目的で、後発の抗菌薬Aを使用した127例、後発の抗菌薬Bを使用した187例を対象にレトロスペクティブに調査を行った。 その結果、両群間に有効性に関して有意差を認めなかった。CDToxin検出例オッズ比は9.65[2.24、41.49]で、差が認められた。副作用発現には有効成分の体内動態が関与する可能性があり、薬剤に混入する類縁物質が要因とも考えられる。 	<ul style="list-style-type: none"> 著者に後発薬A、Bの会社名、A群、B群の副作用件数、オッズ比の計算方法を照会したが、回答は得られなかった。 後発薬同士の比較をした文献であり、先発薬との比較で問題を指摘した文献ではない。 第10回ジェネリック医薬品品質情報検討会で、本製剤の先発薬と後発薬について純度試験を行った結果、両者の不純物の種類や量に大きな差がないことが報告されている。

2 問題なし又は同等を認める文献等（27文献）

2-1 品質（9文献）

2-1-1 論文（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
QLG1	グリメピリド OD錠 0.5mg 「トーフ、グリメピリド OD錠 1mg 「トーフ、グリメピリド OD錠 3mg 「トーフの生物学的同等性	新薬と臨床 63(3)444-465 阪本 慶（医療法人相生会九州臨床薬理クリニック	2014.3	<ul style="list-style-type: none"> 日本人成人男性適格志願者を対象に、グリメピリド OD錠 1mg 「トーフ」（グリメピリド 1mg 含有）或いはアマリール OD錠 1mg1錠を用い、休薬期間を5日間以上とした2剤2期交差法による生物学的同等性試験を実施した。 その結果、AUC₀₋₁₂およびC_{max}の対数変換値の平均値の差の90%信頼区間はいずれもlog(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、生物学的同等性の判定基準に適合した。有害事象は認めなかった。溶出試験で 	—

				は後発品 0.5mg 錠,3mg 錠の溶出挙動は後発品 1mg 錠と類似していると判定した。	
QLG2	ロサルヒド配合錠LD「トーフ」の日本人健康成人男性における生物学的同等性	新薬と臨床 63(3)410-424 陶 易王 (医療法人社団勲和会愛和クリニック)	2014.3	<ul style="list-style-type: none"> 日本人成人男性適格志願者 24 例(20-39 歳)を対象とし後発品ロサルヒド配合錠 LD「トーフ」と先発品プレミネット配合錠 LD の生物学的同等性を検討した。 その結果、2 例が有害事象により中止となり 1 例が自己都合により脱落となり、試験を完了した 21 例を同等性の評価対象とした。血漿中ロサルタン濃度と血漿中ヒドロクロロチアジド濃度は両製剤ともほぼ同様の推移を示した。ロサルタンカリウムは AUC₀₋₈ 及び C_{max} の対数変換値の平均値の差の 90% 信頼区間は C_{max} のみ log(0.80)-log(1.25) の範囲内ではなかったが総被験者数および製剤の溶出試験が後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインの条件を満たしており、かつ C_{max} の平均値の差は log(0.90)-log(1.11) の範囲内であることから、生物学的同等性の判定基準に適合すると考えた。なお AUC_∞ に製剤間で有意差を認めたと平均値の差の 90% 信頼区間が log(0.80)~log (1.25) の範囲内であり問題となる差ではないと考えた。 	—
QLG3	オロパタジン塩酸塩 OD 錠 2.5mg「トーフ」及びオロパタジン塩酸塩 OD 錠 5mg「トーフ」の生物学的同等性	新薬と臨床 63(3)426-442 陶 易王 (医療法人社団勲和会愛和クリニック)	2014.3	<ul style="list-style-type: none"> 日本人成人男性適格志願者を対象に、オロパタジン塩酸塩 OD 錠 5mg「トーフ」(オロパタジン 5mg 含有)或いはアレロック OD 錠 5 を用い、休薬期間を 5 日間以上とした 2 剤 2 期交差法による生物学的同等性試験を実施した。 その結果、いずれの試験においても、AUC₀₋₃₆ および C_{max} の対数変換値の平均値の差の 90% 信頼区間はいずれも log(0.80)-log(1.25) の範囲内であり、生物学的同等性の判定基準に適合した。有害事象は認めなかった。アンケートでは両製剤とも良好な結果が得られ、崩壊時間も同程度であった。溶出試験では後発品 2.5mg 錠の溶出挙動は後発品 5mg 錠と類似していると判定した。 	—
QLG4	バルサルタン錠 20mg「サワイ」、バルサルタン錠 40mg「サワイ」、バルサルタン錠 80mg「サワイ」バルサルタン錠 160mg「サ	新薬と臨床 63(3)380-390 井上 聡 (公立大学法人横浜市立大学付属病院)	2014.3	<ul style="list-style-type: none"> 20 歳以上 40 歳未満の日本人男性適格志願者を対象として後発品バルサルタン錠「サワイ」と先発品ディオバン錠の各含量製剤(20mg、40mg、80mg、160mg)の生物学的同等性試験を実施した。各群 20 例(20-39 歳)を評価対象とした。その結果、20mg 錠群、40mg 錠群、80mg 錠群、160mg 錠群の血漿中バルサルタン濃度は製剤間で類似の推移を示した。AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間はいずれも log(0.80)~log(1.25) の範囲内で 	—

	ワイ」の健康成人における生物学的同等性試験			あり、両製剤は生物学的に同等であると判定した。40mg錠群でT _{max} に製剤間で有意差を認めたが、その差は約30分であった。160mg錠群でMRTに製剤間で有意差を認めたが、検出力が高かったためと考えた。副作用は先発品群、後発品群で発生頻度に差がなく、いずれも軽度で回復を確認した。	
QLG5	ロサルヒド配合錠LD「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 63(3)380-390 陶 易王 (医療法人社団勲和会愛和クリニック)	2014.3	<ul style="list-style-type: none"> 日本人男性適格志願者 20 例(20-38 歳)を対象として後発品ロサルヒド配合錠 LD「サワイ」と先発品プレミメント配合錠 LD との生物学的同等性を検討した。 その結果、血漿中ロサルタン濃度および血漿中ヒドロクロロチアジド濃度は製剤間で類似の推移を示し、AUC_∞、MRT、kel、T_{max}に製剤間で有意差を認めなかった。血漿中ロサルタン濃度および血漿中ヒドロクロロチアジド濃度より求めたAUCtおよびC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、いずれもlog(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両製剤は生物学的に同等であると判定した。各製剤投与後の血漿中尿酸濃度は類似の推移を示し、全測定時点で製剤間に有意差を認めなかった。有害事象は認めなかった。臨床検査で基準値から逸脱する例が散見されたが、いずれも臨床的に問題がないことを確認した。 	—
QLG6	ロサルヒド配合錠LD「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 51(3)235-243 星野真人 (国家公務員共済組合連合会横須賀共済病院分院)	2014.3	<ul style="list-style-type: none"> 健康な成人男性 24 例(20-30 才、体重 52.6-74.3kg)を対象として後発品ロサルヒド配合錠 LD「日医工」(試験製剤)と先発品プレミメント配合錠(標準製剤)との生物学的同等性を実施した。 その結果、カルボン酸体およびヒドロクロロチアジドの試験製剤と標準製剤のC_{max}およびAUCtの対数変換値の平均値の差の90%信頼区間はlog(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、生物学的同等性の基準を満たしていた。有害事象として、試験製剤において無気力、体位性めまい、頭痛各1件の計3件、標準製剤で頭痛2、頻尿1件の各3件が認められたが、いずれの事象も軽度で、消失 回復を確認しており、安全性にはとくに問題は認められなかった。 	—
QLG7	バルサルタン錠 40mg「杏林」、バルサルタン錠 80mg「杏林」、バルサルタン錠 160mg「杏林」	診療と新薬 51(4)411-421 生島一平 (医療法人相生会墨田病院)	2014.4	<ul style="list-style-type: none"> 日本人健康成人男性志願者を対象として後発品バルサルタン錠「杏林」(試験製剤)と先発品 デイオバン錠(標準製剤)の生物学的同等性(BE)を2剤2期非盲検クロスオーバー法にて検討した。 その結果、各含有量の試験製剤の溶出挙動は、各種試験条件下で基準に適合し、対応する標準製剤の溶出挙動と類似していることを認めた。有害事象とし 	—

	の生物学的同等性試験			て好酸球数増加、血中尿素増加、血中ビリルビン増加、白血球数減少などを見たが、いずれも症状は軽中等度で回復または軽快を確認した。薬剤との因果関係は試験製剤での軽度好酸球数増加1例1件を見たのみだった。BEについては、いずれについても、判定パラメータ(AUC ₀₋₂₄ , C _{max})の対数値の平均値の製剤間の差の90%信頼区間はlog(0.80)~log(1.25)の範囲内にあった。	
QLG8	バルサルタン錠 20mg、40mg、80mg、160mg「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 51(4)395-410 信岡 史将 (医療法人順信会上尾メディカルクリニック)	2014.4	<ul style="list-style-type: none"> 健康成人男性を対象として、バルサルタン錠 20,40,80 および 160mg 含有の錠剤「日医工」(以下、試験製剤)と同一有効成分を同量含有する同一剤形のディオバン錠(標準製剤)と生物学的同等性試験を実施した。 その結果、試験および標準製剤のそれぞれの用量群の C_{max} および AUC_t の対数変換値の差の 90%信頼区間は生物学的同等性の判定基準を満たしており、両製剤の 4 用量は生物学的に同等と判断した。安全性(副作用)は 40mg の試験製剤で WBC 増加が 1 例(1 件)、T-Bil 上昇が 2 例(2 件)、標準製剤で T-Bil 上昇が 1 例(1 件)、尿中ケトン体陽性が 1 例(1 件)、頭痛が 1 例(1 件)がみられた。80mg で試験製剤の T-Bil 上昇が 2 例(2 件)、標準製剤で T-Bil 上昇が 2 例(2 件)認められたが、いずれも軽度で回復を確認しており特に問題はなかった。 	—

2-1-2 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	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
QAG1	後発医薬品採用における品質試験の有用性について	日本薬学会第 134 年会 松本直人 (防衛医大病院薬剤部)	2014.3	<ul style="list-style-type: none"> 後発医薬品の採用決定のため、品質試験を実施した。試験対象とした医薬品はすべて品質試験の規格内であった。注射剤の場合、日局テイコプラニン注射剤は成分含量比が製品間で異なるため、先発品と類似した製品を、同じくファモチジン注射剤の類縁物質は製品間で比較することでより少ない製品を、日局未記載のミルリノン注射剤は独自の分析条件の不純物試験においてより少ない製品を選定、採用することができた。その他の後発品注射剤の純度試験においては先発品と同等である結果が得られた。 	—

2-2 臨床 (18 文献)

2-2-1 論文 (12 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	ロサルタンカリウムヒドロクロチアジド錠 (T197T) の自然発症高血圧ラットにおける降圧作用及び利尿作用の評価並びにSDラットにおける急性毒性の評価	診療と新薬 51(1)6-11 矢來幸弘 (Meiji Seika ファルマ)	2014.1	<ul style="list-style-type: none"> 標準製剤として先発薬「プレミネット配合錠」(MSD) を用いて、後発医薬品「ロサルタンカリウム ヒドロクロチアジド錠」(Meiji Seika ファルマ)の降圧利尿作用及び急性毒性について検討した。 その結果、血圧は、試験製剤、標準製剤群で、各用量とも初回投与日から有意に低下し、投与期間中その効果は持続した。また、最終投与終了後は両製剤とも徐々に回復し、投与終了後のリバウンド現象も観察されなかった。試験製剤群と標準製剤群との比較では試験期間を通じて明らかな差は認められなかった。試験製剤、標準製剤ともに投与による心拍数への影響はなかった。利尿作用は試験製剤及び標準製剤群では尿量及び尿中電解質量が有意に増加、利尿作用が認められた。急性毒性は何れの群においても死亡例を認めず、投与後の一般状態にも変化はなかった。体重も両製剤とも対照群と同様に推移し、差を認めなかった。投与から7日後に実施した剖検では、何れの群にも毒性所見を認めなかった。 	—
CLG2	小児シスプラチン連日投与における先発医薬品と後発医薬品の腎障害の比較	日本病院薬剤師会雑誌 50(5)589-592 高橋 誠 (久留米大学病院薬剤部)	2014.5	<ul style="list-style-type: none"> 2007年2月-2012年12月に放射線併用(2Gy/日、計60Gy)の低用量FP療法を実施した頭頸部癌症例188例を対象として、少量シスプラチン連日投与における先発医薬品と後発医薬品の腎障害を後方視的に比較検討した。 その結果、年齢、性別、治療開始前のScr値およびeGFR値、シスプラチンの投与量および投与回数には両群間で有意差を認めなかった。Scr値によるgrade評価では両群間で有意差を認めなかった。Scr値およびeGFR値の開始前値から最悪値までの変化量においても、男女ともに両群間で有意差を認めなかった。 	—
CLG3	フェキソフェナジン塩酸塩DS6%「タカタ」の生物学的同等性試験	診療と新薬 51(3)294-302 増子晴美 (医療法人相生会墨田病院)	2014.3	<ul style="list-style-type: none"> フェキソフェナジン塩酸塩DS6%「タカタ」について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、先発医薬品であるアレグラ錠60mg(表示量は「タカタ」と同じ)を標準製剤として生物学的同等性試験を実施した。 その結果、試験製剤および標準製剤投与後の薬物動態パラメータ(平均値±SD)、AUC、C_{max}、T_{max}、平均滞留時間、消失速度定数、消失半減期いずれも生物学的に同等と判断された。安全性については、試験製剤が投与された2名(2件)、標準製剤が投与された2名(4件)の有害事象が認められたが、いずれも治験薬との関連性はなしと判断した。 	—
CLG4	ロサルヒド配	診療と新薬	2014.3	<ul style="list-style-type: none"> 後発医薬品ロサルヒド配合錠LD「タカタ」につい 	—

	合錠LD「タカタ」の生物学的同等性試験	51(3)283-293 生島一平（医療法人相生会墨田病院）		て、先発医薬品プレミネント配合錠LDを標準製剤として、健康成人男子志願者を被験者とする2剤2期のクロスオーバー法による生物学的同等性試験を実施した。 <ul style="list-style-type: none"> その結果、ヒドロクロチアジドについては、AUCおよびC_{max}のいずれも生物学的同等の許容域であるlog 0.80-1.25の範囲にあり、両製剤は生物学的に同等と判断された。カルボン酸体のAUCおよびC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間も、生物学的同等の許容域であるlog0.80～log1.25の範囲にあった。安全性については、有害事象の発現はなかった。 	
CLG5	バルサルタン錠20mg「タカタ」、バルサルタン錠40mg「タカタ」、バルサルタン錠80mg「タカタ」、バルサルタン錠120mg「タカタ」の生物学的同等性試験	診療と新薬 51(3)271-282 沖 守（医療法人社団成守会クリニック）	2014.3	<ul style="list-style-type: none"> 後発品バルサルタン錠20mg「タカタ」、同40mg、同80mg、同160mgについて、先発品ディオバン錠20mg、同40mg、同80mg、同160mgとの生物学的同等性試験を実施した。 その結果、バルサルタン錠160mg「サワイ」およびディオバン錠160mgのAUCtおよびC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の基準であるlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であった。よって、両製剤は生物学的に同等と判断された。安全性については、有害事象、臨床検査値の臨床問題となる所見は認められなかった。また、20mg錠、40mg錠、80mg錠とも標準製剤に対する試験製剤の平均溶出率および試験製剤の個々の溶出率は、溶出挙動の同等性の判定基準を満たしていた。 	—
CLG6	カルベジロール錠2.5mg「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 51(3)264-269 水山和之（医療法人財団同仁記念会明和病院）	2014.3	<ul style="list-style-type: none"> 日本人健康成人男性24例(20-33才,50.3-72.1kg)を対象として後発品カルベジロール錠2.5mg「サワイ」と先発品アーチスト錠2.5mgとの生物学的同等性を実施した。 その結果、両製剤のAUCtおよびC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の基準であるlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であった。また、すべての参考パラメータで製剤間に有意差は認められなかった。また、治験薬との関連性があるかもしれない2件の有害事象(総ビリルビン上昇、直接ビリルビン上昇)が認められたが、軽度で回復が確認されており、安全性に問題はなかった。 	—
CLG7	アンプロキソール塩酸塩徐放OD錠45mg「サワイ」の健	診療と新薬 51(3)252-263 高野和彦（医療法人北武会北都内科	2014.3	<ul style="list-style-type: none"> 日本人健康成人男性20例(20-33才,体重52.3-82.2kg)を対象として後発品アンプロキソール塩酸塩徐放OD錠45mg「サワイ」と先発品ムコソルバンLカプセル45mgの生物学的同等性試験を実施した。 	—

	健康成人における生物学的同等性試験	クリニック)		<ul style="list-style-type: none"> その結果、血漿中アンブロキソール濃度から求めたパラメータを用いて試験製剤と標準製剤の生物学的同等性を評価した結果、すべての条件下で両製剤のAUCtおよびC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間はlog(0.80)-log (1.25)の範囲内であった。「絶食 水なし」ではMRT、「絶食 水あり」ではAUC_∞、MRT、kel、「食後 水なし」ではAUC_∞、MRTで製剤間に有意差が認められたが、いずれも両製剤の治療効果および安全性に差を生じさせるものではないと考えられた。なお有害事象については認められず、安全性に問題はなかった。 	
CLG8	デカドロン錠4mgの健康成人における生物学的同等性試験	診療と新薬51(3)244-250 神谷 有久理 (医療法人社団快晴会北新横浜内科クリニック)	2014.5	<ul style="list-style-type: none"> 健康な成人男性20例(21-35才,体重52.1-77.9kg)を対象とし後発品デカドロン錠4mg(試験製剤)と先発品のデカドロン錠0.5mg(標準製剤)の生物学的同等性試験を実施した。 その結果、主要評価項目であるC_{max}およびAUCtの対数変換値の平均値の差の90%信頼区間が生物学的同等性の判定基準を満たしており、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判断された。いずれの製剤においても吸収はすみやかで、投与後1.22または1.06時間で最高血漿中濃度に達し、消失半減期は試験製剤で4.26時間、標準製剤で4.06時間とほぼ同じと考えられた。安全性についても、試験製剤で白血球数増多8件、標準製剤で白血球数増多7件が認められたが、いずれも軽度で回復しており、安全性の面からはいずれの製剤もとくに問題はなかった。 	—
CLG9	アンブロキソール塩酸塩徐放OD錠45mg「ZE」の健康成人男性における生物学的同等性試験	新薬と臨床63(6)949-964 高野和彦 (医療法人北武会北都内科クリニック)	2014.6	<ul style="list-style-type: none"> 先発品ムコソルバンLカプセル45mgを標準製剤とし後発品アンブロキソール塩酸塩徐放OD錠45mg「ZE」の健康成人男性における生物学的同等性試験を実施した。 その結果、パドル法および回転バスケット法の9条件下において、いずれも試験製剤の溶出挙動は標準製剤と同等であった。治験薬が投与された被験者20例において自覚症状、他覚所見および臨床検査などにおける有害事象は認められなかった。 	—
CLG10	生物学的同等性試験 シルデナフィルOD錠50mg VI「トーワ」の日本人健康成人における生物学的同等	新薬と臨床63(6)931-947 陶 易王 (医療法人勲和会愛和クリニック)	2014.6	<ul style="list-style-type: none"> 先発品バイアグラ錠50mgを標準製剤とし、後発品シルデナフィルOD錠50mg VI「トーワ」の日本人健康成人男性における生物学的同等性について検証を行った。 その結果、判定パラメータのAUCおよびC_{max}について、対数変換値の平均値の差の90%信頼区間は、両試験で範囲内であり、生物学的同等性の判定基準に適合した。治験薬が投与された全被験者に有害事 	—

	性			象は認められなかった。	
CLG11	小児患者に適したカンデサルタンシレキセチル粒子状製剤の開発	日本小児臨床薬理学会雑誌 26(1)62-66 遠藤 隆浩 (東洋カプセル株式会社)	2014.5	<ul style="list-style-type: none"> 小児患者の病態に基づいた適切な投与量調節が可能となる製剤の開発を目的とし、1粒当たり0.125mgのカンデサルタンシレキセチル(CC)を含有する直径2mmの粒子状製剤を開発した。CC粒子状製剤の製剤性能を評価するために、日本薬局方一般試験法 含量均一性試験を実施した。本製剤と先発品プロブレス錠について、日本薬局方一般試験法 溶出試験により溶出性を試験した。さらに加速試験(40℃、75%RH,6カ月)を実施し、製剤の安定性の傾向を観察した。 その結果、含量均一性試験では、判定値5.18となり、規格に適合した。また、溶出試験では、後発医薬品の同等性ガイドラインの定める溶出性の類似の判定となった。加速試験では、6カ月時点の本製剤のCC含量は99.4%であり、安定性は良好であった。 	—
CLG12	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8(1)10-18 近藤恵美子 (山形大学大学院医学系研究科医薬品医療機器評価学講座)	2014.1	<ul style="list-style-type: none"> 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内用剤、外用剤、注射剤それぞれにおける対象添加剤の使用状況を調査し、先発薬と後発薬の添加剤の相違を比較した。 注射剤の先発薬と後発薬の添加剤含有量の比較及び注意喚起表示の関係についても調査した。 その結果、対象添加剤全体ではいずれの剤型でも先発薬と後発薬の添加剤の使用頻度に統計学的有意差は認められなかったが、内用剤の乳糖とパラベンでは後発薬の使用頻度が高く、内用剤の安息香酸とポリソルベート80、外用剤のゼラチンでは後発薬の使用頻度が低かった。亜硫酸塩など一部に後発薬での含有量が高い添加剤が認められた。先発薬、後発薬とも添加剤含有量と注意喚起表示の有無に関しては一貫性が認められず、添加剤の注意喚起表示に関し科学的根拠に基づくガイドライン等の必要性を検討すべきと考えられた。 	—

2-2-2 学会報告 (6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	テイコプラニンにおける後発医薬品と先発医薬品の治療学的同等性	第88回日本感染症学会学術講演会、第62回日本化学療法学会総会合同学会	2014.5	<ul style="list-style-type: none"> テイコプラニンの先発品と後発品の治療学的同等性を検討するため、2007年から2013年までの対象患者(先発品60名、後発品33名)を対象にレトロスペクティブに調査を行った。 その結果、先発品と後発品は2群の比較において同 	—

	の検討	酒井義朗 (久留米大学病院薬剤部)		等であると予想された。	
CAG2	ドセタキセル後発医薬品切り替えにおける有害事象発現などに関する調査	第17回日本医薬品情報学会総会学術大会 中原良介 (大分大学医学部附属病院薬剤部)	2014.7	<ul style="list-style-type: none"> 当院において先発薬ワンタキソテール点滴静注から後発薬ドセタキセル点滴静注「ホスピーラ」への切り替えが行われた2014年2月の前後6ヶ月間の患者を対象として有害事象や中止・減量イベントの発現について調査した。 その結果、期間内にドセタキセルが投与された患者は61名で先発薬から後発薬へ切り替え後継続投与された患者は17名であった。単剤レジメン施行患者11名においては後発薬への切り替え前後で骨髄抑制や消化器症状、アルコール過敏症などの有害事象発現率に有意な差は見られなかった。 	—
CAG3	T-LEX法を用いたジェネリック医薬品の肝障害リスク予測に関する研究	日本薬学会第134年会 中島幹郎 (長崎大学大学院医歯薬)	2014.3	<ul style="list-style-type: none"> タクロリムス錠、バラシクロビル錠・顆粒、フェキソフェナジン塩酸塩錠・OD錠、アムロジピンOD錠、イリノテカン塩酸塩点滴静注液の先発品及び後発品を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変動をGene Chipを用いて解析した。 その結果、すべてのヒト遺伝子発現量の変動は、先発品と後発品で非常に高い相関性 ($\gamma=0.93\sim0.98$) を示し、18種類のヒト肝障害関連 pathway でも両製剤のヒト遺伝子発現量の変動は高い相関性 ($\gamma=0.72\sim0.99$) を示した。 	—
CAG4	ヨード造影剤におけるアレルギー発現率の検討:水分摂取効果及び先発品・後発品間の比較	日本薬学会第134年会 元井玲子 (京都大学病院薬剤部)	2014.3	<ul style="list-style-type: none"> 2009年2月より採用している後発3製剤を含むヨード造影剤についてアレルギーの発現頻度を調査し、水分摂取の影響についても検討した。 その結果、採用中の後発3製剤でのアレルギー発現率は、同成分の先発品と比べ同等以下であった。先発品と比べて添加物等は必ずしも同一ではないものの、アレルギーの発症には影響を及ぼさないことが示唆された。 	—
CAG5	アスピリン喘息患者における後発喘息治療薬使用状況について	第26回日本アレルギー学会春期臨床大会 鈴木和夫 (新潟県立六日町病院内科)	2014.5	<ul style="list-style-type: none"> 平成24年9月～10月に行われた新潟県多施設喘息アンケートに参加した喘息患者を後発品使用群(G)と後発品非使用群(B)に分け、喘息重症度、喘息コントロールテストを実施した。 その結果、アンケートに回答した3008例中、アスピリン喘息患者は193名であった。アスピリン喘息患者のうち、G群30例、B群82例、不明81例であった。G群、B群の両群の比較検討の結果、喘息重症度及び喘息コントロールテストに有意な差を認めなかった。 	—

CAG6	AP療法におけるシスプラチンの先発品と後発品による腎機能障害の比較	医療薬学フォーラム 2014 第 22 回クリニカルファーマシーシンポジウム 内田沙織 (久留米大学病院薬剤部)	2014.6	<ul style="list-style-type: none"> 2007年2月から2013年12月までに子宮体癌に対するAP療法を受けた患者を対象に先発品を使用した31例、後発品を使用した46例の間で血清クレアチン(Scr)増加のグレード、ScrとeGFR変化量をレトロスペクティブに比較した。 その結果、腎機能障害のグレード、Scr、GFRともに両群間に差は見られなかった。 	—
------	-----------------------------------	---	--------	---	---

3 味覚等使用感に関する文献等 (9 文献)

3-1 論文 (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
TL1	フルボキサミンマレイン酸塩の後発医薬品の簡易懸濁適正評価	治療 96(5)907-911 比知屋 寛之 (横浜薬科大学)	2014.5	<ul style="list-style-type: none"> 日本国内で販売されている内服抗うつ薬の中で、簡易懸濁法適否不明な6品目(F25mg「TCK」:25T、F25mg「A社」:25A、F50mg「TCK」:50T、F50mg「A社」:50A、F75mg「TCK」:75T、F75mg「A社」:75A)を対象として、処方変更のための抗うつ薬フルボキサミンマレイン酸塩(F)の後発医薬品の簡易懸濁適正評価を行った。 その結果、75T、75Aを除く4品目は10分以内に崩壊懸濁し経管チューブを通過した。75T、75Aは錠剤のコーティングを破壊すれば10分以内に崩壊懸濁し経管チューブを通過した。規格の違いにより簡易懸濁適応性が異なった一因として25T、50Tには崩壊剤のカルメロースが含まれているが75Tには含まれていないためと思われた。75Aについては25A、50Aに比べて粒子径が大きいため蒸留水の浸透が遅く崩壊に時間を要したものと推察された。 	—
TL2	ドネペジル塩酸塩口腔内崩壊錠における苦みの比較	日本病院薬剤師会雑誌 50(7)897-900 柏 宗伸 (独立行政法人国立病院機構北陸病院薬剤科)	2014.7	<ul style="list-style-type: none"> ドネペジル OD 錠の先発品アリセプト D 錠(A)および GE 9 製品(B-J)を用いて苦味、ざらつき感、後味について官能試験を行った。 その結果、各時間における苦味発現率は、製品 G、J 以外で時間経過に伴い増加し、4 製品(A,C,E,I)で有意な増加を認めた。ドネペジル服用後のざらつき感については、すべての製品で「ざらつきなし」の評価が半数以上であった。「ざらつきあり」と「後味悪い」の割合は製品間で有意差を認めなかった。 	—
TL3	人工唾液を用いた市販ドネペジル塩酸塩口腔内	医学と薬学 71(3)437-447 樋川 舞 (武庫川)	2014.2	<ul style="list-style-type: none"> 先発品アリセプト D 錠 10mg (製剤 A)、後発品 8 製剤(製剤 B-製剤 I)を使用して、人工唾液滴下法により各 OD 錠の崩壊開始時間を測定した。 	以前に同じ著者から類似の発表有り。

	崩壊錠の崩壊性評価Ⅱ	女子大学薬学部臨床製剤学講座)		<ul style="list-style-type: none"> その結果、人工唾液滴下法の検討では、すべての滴下速度でAの崩壊開始時間が最も短かった。一方、崩壊開始に30秒以上を要する製剤が複数存在した。また、人工唾液滴下法実施中のOD錠の崩壊の様子を高感度カメラで撮影し、その画像を解析することにより体積残存率-時間曲線を作成した。その結果、各OD錠の体積残存率-時間曲線は製剤間で差異が見られた。先発品製剤Aの体積残存率-時間曲線下面積AUC_{0-∞}は他製剤のそれと比較し、最も低い値を示した。 引張り強度の評価では、AとIが他製剤と比較し高い強度を示したが、B、E、G、Hなどで引張り強度が低い製剤も散見された。 	
TL4	嚥下障害による誤嚥性肺炎に有効な内服医薬品(ACE阻害薬)の簡易懸濁適応性に関する検討	血圧 21(3)287-290 比知屋寛之(横浜薬科大学)	2014.3	<ul style="list-style-type: none"> 国内で販売されているアンジオテンシン変換酵素(ACE阻害薬)の中で経管投与ハンドブックに記載がない簡易懸濁法の適否不明な14品目を対象として崩壊懸濁試験を実施した。 その結果、イミダプリル塩酸塩錠5mg「TCK」を除く13品目は温湯中で10分以内に崩壊懸濁し、経管チューブを通過した。イミダプリル塩酸塩錠5mg「TCK」については、錠剤のコートリングを破壊すれば、10分以内に崩壊懸濁し、経管チューブを通過した。 	—

3-2 学会報告 (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	ラタノプロスト点眼液の後発医薬品の品質と使用性に関する研究	日本薬学会第134年会 斎藤 美聡(東京理科大学薬学部)	2014.3	<ul style="list-style-type: none"> ラタノプロスト0.005%点眼液の先発品及び貯法や容器の形状が異なる後発品5製品を使用し、安定性試験を実施した。また、容器の角度(90度、45度)を固定し、スクイズ力、1滴重量、総滴下数を測定した。 安定性試験では問題なかったが、後発品1品目で先発品のスクイズ力の約4倍を示したことから、先発品からの切り替えにより押しにくいと感ずる可能性が示唆された。 	—
TA2	テオフィリン徐放ドライシロップにおける簡易懸濁時の溶出性の検討	医療薬学フォーラム2014第22回 クニカルファーマシーシンポジウム 秋山滋男(群馬県済生会前橋病院薬剤部)	2014.6	<ul style="list-style-type: none"> 先発薬テオドールドライシロップ(TdDS)、後発薬テルバンスDS(TerDS)、テオフィリン小児用ドライシロップJG(TeoJG)を使用し、懸濁及び通過性の試験を行った。 その結果、通過性については、TdDSに比べ、TerDS、TeoJGはシリンジ内に残存していた。すべての薬剤で懸濁時間が長くなるほどテオフィリンの溶出率が高いことが明らかとなった。55℃で懸濁した方が22℃で懸濁したときと比べてテオフィリンの溶出 	—

				率が高く、TdDS、TerDS に比べて TeoJG のほうが有意に高かった。	
TA3	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性状比較	日本薬学会北海道支部第 141 回例会 高橋正幸（有限会社十仁薬局）	2014.5	<ul style="list-style-type: none"> ビホナゾール含有クリーム剤の先発薬と 6 種の後発薬についてヒト官能試験により使用感に関する評価を行った。その結果、先発薬と比べ著しく軟らかい製剤も認められ、その使用感に多大な影響を与えていることが示唆された。 	—
TA4	医薬品の先発品と後発品における比較研究Ⅳ -テルビナフィン塩酸塩含有製剤における適正選択基準の提案	日本薬学会第 134 年会 和田侑子（明治薬大）	2014.3	<ul style="list-style-type: none"> テルビナフィン塩酸塩含有製剤の先発品（クリーム、外用液、スプレー）と後発品 18 種類について、顕微鏡による乳化粒子の観察、pH 測定、スプレッドメーターを用いたのび及び粘度の測定を行った。 その結果、各剤形において、先発品と後発品では物理化学的あるいは製剤学的特性に差が見られた。これは、製薬会社により添加物の種類や濃度、製造方法及び条件が異なることが影響していると考えられた。特に、クリーム剤の粘性特性には製剤間で大きな差が見られ、患者主観的な使用感及び塗りやすさに大きく影響を及ぼすと考えられる。 	—
TA5	医薬品の先発品と後発品における比較研究Ⅷ -クロモグリク酸ナトリウム配合点眼剤における適正選択基準の提案	日本薬学会第 134 年会 下川健一（明治薬大）	2014.3	<ul style="list-style-type: none"> クロモグリク酸ナトリウム配合点眼剤の先発品インターナル及び 13 種の後発品について、成分組成調査、pH、浸透圧、表面張力、一滴量、粘度及び一滴滴下に要する指の力を測定した。 その結果、pH 測定結果より刺激性が少ないと考えられる涙液に近い pH を示す製剤はわずか 3 製剤であり、先発品含め 11 製剤は pH5~6 の弱酸性を示した。浸透圧も刺激性の少ない浸透圧比 1 付近を示す製剤はわずか 4 製剤で先発品含む 10 製剤は 0.25 と小さい値を示し、眼への刺激等の影響を及ぼす可能性が考えられた。滴下に要する力も製剤間差があり、特に特殊容器を使用した製剤はより強い力を必要とした一方、防腐剤無添加という利点があった。 	—