

## 文献調査結果のまとめ（平成20年10月～21年3月分）

## 1 問題指摘論文(18報)

## 1-1 品質(13報)

## 1-1-1 文献(6報)

平成21年7月2日

整理番号	文献タイトル	収録雑誌名	年	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	各種塩酸バンコマイシン注射剤の品質比較	医療薬学 34(9) (2008.9)	2008	塩酸バンコマイシン(VCM)注射剤は塩析の為に溶解液として生理的食塩水を用いず注射水で溶解するように添付文書で指示されているが、実際の医療現場では生理的食塩水を用いて溶解されているケースが多い。VCM注射剤の先発および後発製剤の生理的食塩水での溶解時間をバイオアッセイと蛍光偏光免疫法で評価したところ、先発に比較して後発の溶解速度・溶解率が低いことが明らかとなった。	当該試験における振とうスピード1回/秒は、通常現場で行われるスピードよりかなり遅いと思われる。ジェネリック医薬品、先発品のすべての当該製剤の添付文書には、適用上の注意として、「注射用水10mLを加えて溶解し」と記載されているので、注射用水の使用が原則と考える。
QL2	12種類のクラリスロマイシンドライシロップ剤の品質-苦味、ざらつき感および薬物封入の均一性	Chemical Pharmaceutical Bulletin/ 56(10) (2008.10)	2008	クラリスロマイシンドライシロップ剤の先発品、および12のジェネリック品につき、苦味、ザラツキ感と粒度別含量を調べた。水に懸濁させたとき、5製剤(D,E,G,H,L)は先発製剤にくらべて苦味強い傾向を示し、酸性のスポーツドリンクに懸濁させた場合は各製剤で強い苦味が発現したが、1製剤(B)は先発品よりも苦味が少なかった。中性から弱酸性領域における溶出性を比較したところ、苦味の発現と相関のある傾向は認められなかったが、ジェネリック品2品目(K,I)でpH4における溶出が他の製剤より低い結果が得られ、H2ブロッカーやPPIと併用した場合にバイオアベイラビリティが下がる可能性が示唆された。3製剤(B,F,I)は苦味がなく、舌ざわり(ザラツキ感)も小さかった。粒度別含量はBを除いて、先発品よりもバラツキが大きかった。	会員会社への照会の結果、粒度分布及び粒度別含量については、各社とも含量均一性に影響を及ぼすレベルではなく、品質は確保されているとの回答であった。また、著者は弱酸性における溶出性の差から、H2ブロッカーやPPIとの併用時の効果を懸念しているが、H2ブロッカーやPPIには小児への用法がなく、本品のような小児用の製剤であるDSでは問題にならないものではないと考えられる。
QL3	バンコマイシン含有骨セメントにおけるバンコマイシンの溶出挙動とセメント強度-各銘柄のバンコマイシン製剤間の比較	医療薬学 35(2) (2009.2)	2009	VCM含有骨セメントの臨床使用について、製剤の差異に関する知見を得ることを目的として、5銘柄のVCM製剤を含有する骨セメントサンプルを作製し、VCMの溶出挙動と機械的強度の比較を実施した。溶出挙動および骨セメントの強度のばらつきは添加剤の影響によるものと推測された。ジェネリック医薬品を新たな「製剤」の原料として用いる場合には、性状や不純物・添加物の有無やその種類・含量の違いが新たな製剤の機能に大きな影響を及ぼす可能性があることを示した。適応外使用には十分注意をする必要があると思われる。 VCM:バンコマイシン	(QA7)と同じ著者。用法外の使用法である。
QL4	球形吸着炭製剤の先発医薬品に対する後発医薬品の物理化学的性質と吸着特製の比較	医療薬学 34(12) (2008.12)	2008	球形吸着炭製剤の先発品クレメジンと、ジェネリック医薬品のキューカル及びメルクメジンの平均粒子径及び比表面積の測定、色素物質、尿毒症物質、生体内有用物質の吸着性を比較検討した。赤色102号の色素吸着性は、メルクメジンとキューカルは同程度であったが、メルクメジンは、吸着率が極端に低かった。クレアチニン等の尿毒症毒素の吸着除去率は試験に用いたすべての尿毒症毒素で、クレメジンに比し、メルクメジンは有意に低かった。生体内有用物質の吸着性は、コール酸ナトリウム、トリプシン、ペプシン及びリパーゼではクレメジンの吸着率がジェネリック医薬品より有意に高く、塩化リゾチーム及び $\alpha$ -アミラーゼでは有意差はなかった。	品質情報検討会のWGで検討中であるので、その結果を待ちたい。
QL5	注射用セファゾリンナトリウム製剤の先発医薬品と後発医薬品における品質比較	医療薬学 34(6) (2008.6)	2008	注射用セファゾリンナトリウム製剤の先発品とジェネリック医薬品4製剤の不純物の分析をHPLC法により行った。その結果、先発、ジェネリック医薬品ともに夾雑物と思われるピーク1~4の4種のピークが認められたが、先発品はピーク4が認められず、ジェネリック医薬品は、いずれの製品においても総夾雑物含量の割合が高かった。これらの含有量は、公定規格の範囲内であった。	不純物の含有量は規格の範囲内であり、問題を来たすレベルでは無いと判断するが、できる限り不純物含量を低下させ、より純度の高い原料を使用するよう、関係の会員各社に要請する。
QL6	抗がん薬の後発医薬品(ジェネリック医薬品)を採用する問題点とその対策	福岡大医紀 35(4) (2008.4)	2008	抗悪性腫瘍薬のジェネリック医薬品を採用する問題点を取り上げ、その対応策を検討した。直接静脈内に投与される注射剤については、生物学的同等性試験を免除されているが、治療効果に差がみられたとの報告もあり、品質は同一とはいえない。インタビューフォームを比較すると、臨床試験の結果に基づく副作用報告や他剤との配合変化の情報不足している。MRの数も不足しており、ジェネリックメーカー間の情報量に差がある。ジェネリック医薬品を採用する際は、自分たちの手で品質や治療効果、副作用に関する情報を収集し、採用の可否を検討する必要がある。	静脈注射剤は、消化管を経由した吸収という過程を経ないで直接血管内に投与されるものであり、その後の代謝、消失は、薬物固有のもので、製剤の生物学的同等性試験は意味がない。また、臨床試験についても、生物学的に同等であれば先発品との有効性、安全性が同等とみなされるので、必要ない。 パクリタキセルの情報量に関しては、当該製剤の製造販売会社から、配合変化試験、純度試験、副作用患者向け冊子は既に整備済であるとの回答を得た。

1-1-2 学会報告(7報)

整理番号	文献タイトル	収録雑誌名	年	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	セファゾリンナトリウム(CEZNa)注の先発品、後発品の同等性の検討	第18回日本医療薬学会年会(2008.9.20,21)	2008	CEZNa注射剤の結晶形を先発品と後発品3品目との間で比較検討した。X線回折の結果、後発品3品目の結晶形はいずれも先発品と異なり、熱分析とNIRの結果から後発品には結晶水ではないと思われる水分の混在が認められた。以上より、後発品は先発品と比較して、物理化学的な観点から安定性に差がある可能性が示唆された。	ジェネリック品各社の製剤は日局「セファゾリンナトリウム」に適合する原薬を使用している。また、製剤についても日局「注射用セファゾリンナトリウム」に適合し、使用期限の2年間の安定性が確認され、特に水分については規格の3.0%以内であることが確認されている。なお、ジェネリック医薬品の承認後、先発品は日局「セファゾリンナトリウム水和物」に変更されている。
QA2	リマプロスト製剤の先発品と後発品における品質および安定性に関する検討	第18回日本医療薬学会年会(2008.9.20,21)	2008	リマプロスト錠の先発品2品目と後発品5品目について、硬度・崩壊性・含量均一性について評価するとともに、PTP包装及びセロポリ紙分包で25℃57.5%RHで2ヶ月までの安定性を比較検討した。後発品1品目で含量均一性の規格を逸脱したものが認められ、PTP包装状態ではいずれも安定であったが、セロポリ包装では複数の後発品で主薬含量の低下と類縁物質の増加が認められた。	会員会社3社に照会したところ、含量均一性の規格逸脱は認められていないとのことである。また市販包装形態における安定性には異常は無いが、無包装安定性においては、主薬含量の低下と類縁物質の増加は認めており、現在改善の検討中であるとの回答を得た。
QA3	TDMを必要とする医薬品「シクロスポリン」の後発医薬品の製剤的評価-後発医薬品を切り替え採用するための評価方法の確立	第18回日本医療薬学会年会(2008.9.20,21)	2008	TDMを必要とするシクロスポリン製剤の後発品への切替え評価のため、先発品(ネオール)と後発品(4剤)の製剤学的な比較として溶解時の粒子径測定を行った。その結果、人工胃液溶解30分後の粒子径は、先発品30.51に対して後発品4剤は44.6~72.0nmで、人工腸液溶解30分後では31.3に対して61.9~151.0nmであった。どちらも後発品の平均粒子径は大きく、体内動態が先発品と異なる可能性が示唆され、後発品への切替えの際は変更後の効果、副作用等の観察が必要と考えられた。	著者から後発品4剤の詳細なデータやメーカー名、製造番号、また、粒子径が異なる場合体内動態が異なるという試験データ等入手し、会員会社に照会した。その結果、生物学的同等性試験、溶出試験データにおいて先発製剤と同等であること、当該ロットの品質試験に問題がないこと等から、薬物動態は同等であると考えられた。測定原理の異なる機器で測定したところ、先発品と差がなかったとのデータもあり、本剤の粒子径は使用する測定装置によって結果が異なることが考えられる。本剤が溶液中でミセル形成した時の色や濁度によって測定値が影響され、先発製剤と後発製剤の溶解状態の違いが反映しているとも考えられた。
QA4	注射用希釈液におけるメシル酸ガベキサートの安定性-ジェネリック医薬品を中心に	第18回日本医療薬学会年会(2008.9.20,21)	2008	メシル酸ガベキサート注射製剤について溶解後の安定性を先発品と後発品(5種)で比較した(添付文書中の希釈液にて)。DICに用いられる24時間後までを評価対象として、加水分解による分解物を定量した結果、D-マンニトールを含有する後発品では、乳酸リンゲル液にて希釈した場合先発品に比べて分解物量が増加したが、D-マンニトールを含まない後発品は同等であった。よってD-マンニトールを含有する後発品は主成分の減少が引き起こされることが示唆された。	D-マンニトール含有製剤を製造販売する会員会社(2社)に問い合わせたところ、1社は5%ブドウ糖液及びリンゲル液との配合試験データは10時間までのデータを有しており、今後24時間までのデータを取得する予定とのことであり、もう1社は、各種同類輸液、血液代用剤、アミノ酸輸液との配合変化試験データを有しているが、乳酸リンゲル液との配合試験は実施したことがないとのことであった。 D-マンニトール含有製剤を製造販売する会員会社に対し、乳酸リンゲル液との配合の実態を調査し、必要があれば配合変化試験データを取った上で情報提供するよう要請する。 なお、本剤の添付文書には、「他の注射剤<注射用水・5%ブドウ糖注射液・リンゲル液以外>(抗生物質製剤注射剤、血液製剤注射剤等)と配合した場合に、混濁等の配合変化を起こすことがあるので注意する。」と記載し、注意喚起している。
QA5	注射用メシル酸ナファモスタット製剤の先発品と後発医薬品の分析比較	第55回日本臨床検査医学会学術集会(2008.11.27,28,29,30)	2008	持続式血液濾過透析を実施した急性腎不全患者を対象にし、6例に先発品(フサン)を、また9例に後発品(サメット)を投与した。そのうち、先発品では4例に、一方、後発品では9例に回路内結晶を認めた。析出した結晶物をHPLCとMSで分析した結果、後発品には代謝産物以外に未変化体が含まれていることを確認した。先発品と後発品成分に何らかの差があることが示唆された。	当該品の製造販売会社に問合せたところ、製剤のpH調節剤は先発品と同じであり、製剤面から差が生じる原因は考えられなかった。先発品も6例中4例とかなりの頻度で結晶が析出しており、単に先発、ジェネリックの違いだけではなく、当該製剤の使用法、透析条件等も結晶析出に影響しているのではないかと考えられる。
QA6	イミベナム シラスタチンナトリウム注射薬のブランド医薬品およびジェネリック医薬品の品質評価	第47回日本薬学会 日本薬剤師会 日本病院薬剤師会 中国四国支部学術大会(2008.11.8,9)	2008	先発品(BR薬)と後発品(GE薬、3製品)の不溶性微粒子試験と不溶性異物試験を行った。平均溶解所要時間は先発品が最も短かった。5μm以上の平均不溶性微粒子数には有意な差は認めなかったが、GE薬に多い傾向を示した。さらに、10μm以上の微粒子数においては、GE-A薬において基準値を上回る結果になった。一方、不溶性異物試験では、いずれも異物は観察されなかった。	会員企業に照会したところ、先発医薬品と比較して若干溶解に時間がかかるものの、日局不溶性微粒子試験では十分規格を満たす結果であったとの回答を得た。
QA7	パンコマイシン製剤間におけるパンコマイシン含有骨セメントの物理学的検討-先発品と後発品の比較	第56回日本職業災害医学会学術大会(2008.11.7,8)	2008	後発品を含む5銘柄のパンコマイシンを含有する骨セメントについて、その溶出挙動と強度試験による比較を行った。添加剤を多く含む製剤(後発品)の方が溶出が速く、また強度は有意に低かった。すなわち、抗生物質含有骨セメントのような徐放製剤を製する場合には、添加剤がその製剤機能に影響を与える可能性があるため、選択にあたっては添加剤を含めて検討すべきである。	QL3と同じ著者。用法外の使用法である。

## 1-2 臨床(5報)

### 1-2-1 文献(2報)

整理番号	文献タイトル	収録雑誌名	年	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	コレステロール負荷ウサギの脂質異常に対するPravastatin先発医薬品と後発医薬品の効果	YAKUGAKU ZASSHI/129(1) (2009.1)	2009	プラバスタチン先発医薬品(メバロチン)と後発医薬品(メバン)について、製剤の含量均一性とウサギを用いた薬物動態及び薬理効果を比較評価した。含量均一性試験においては、局方の規格に適合したのはメバロチン10mg錠のみであり、メバロチン5mg錠およびメバンの5mg錠・10mg錠は規格を逸脱し、含量のバラつきが大きいことが分かった。正常ウサギに投与後の血中濃度推移はメバロチンとメバンの間に差が認められ、メバン投与後の血中濃度立ち上がりは早く、全般的にもメバロチンより高い血中濃度推移であったが、血中濃度の二相性を示したのはメバロチンのみであった。また、血中コレステロール濃度はメバンを投与しても変化が認められなかったのに対し、メバロチン投与群では有意な低下が認められた。高コレステロール食負荷ウサギに連続的にプラバスタチン製剤を投与した結果、メバン投与群では投与前後で血中コレステロール濃度に有意な変化が見られなかったのに対し、メバロチン投与群では有意な低下が認められた。以上の結果より、メバン錠はメバロチン錠と治療学的同等であるとは言えない。	本論文には、次のような問題がある。 ・製剤の評価(含量均一性試験)の問題点 含量均一試験の結果は、5mg錠については先発・ジェネリックとも大きく含量規格を逸脱し、先発の10mg錠以外は含量均一性の規格に逸脱する事を示しているが、含量・含量均一性とも本製剤の承認規格であり、先発・ジェネリックとも大きく規格を逸脱する事は現実にはあり得ない。分析方法の信頼性の観点などから、製剤評価が適正に行われたのか疑わしい。また、数式や数値の示し方が局方の規程から考えて非常に分かりにくい。 ・ウサギを用いた薬理学的評価の問題点 正常ウサギを用いた検討ではコントロール群のデータがなく、高コレステロール食負荷ウサギを用いた検討では、8週目の薬剤投与開始時点で投与群間の血中コレステロールレベルに差が出ており、全般的に実験系が適切にコントロールされているとは思えない。また、薬剤投与直後に急激な血中コレステロール濃度の上昇が両群ともに見られるが、その原因と評価系に及ぼす影響について考察していない。 ・論文全体について 製剤の規格や局方の一般試験法を正しく理解して製剤評価を実施しているのか疑わしく、コントロールが十分でないウサギの実験で認められた差を、製剤的要因と結びつけて考察しようとしているが、科学的根拠の薄い仮説を羅列しているように思われる。更には、科学的な根拠なくウサギの結果からヒトへの外挿を行っており、全般的に論旨が不適切であると判断する。  なお、本論文で試験されたジェネリック医薬品のロット番号は不明であるが、該当の会員会社からは、当該製剤の出荷前の試験はすべて適合しており、最近製造したロットの保存品について再度試験を行ったところ、含量均一性試験を含むすべての規格に適合すると報告があった。
CL2	慢性腎臓病(CKD)患者の保存期における球形吸着炭の評価-先発医薬品クレメジンと後発品メルクメジンの比較	日本腎臓学会誌 51(1) (2009.1)	2009	尿毒素の吸着を目的とした球形吸着炭細粒であるクレメジン(先発医薬品)とメルクメジン(後発医薬品)を用いて、慢性腎不全進行抑制作用と安全性の比較評価を行った。代表的尿毒症毒素であるインドキシル硫酸(IS)は、メルクメジン投与群に対してクレメジン投与群の方が有意に血清中濃度の低下率が大きかった。クレアチニンクリアランスも、メルクメジン投与群に対しクレメジン投与群の方が有意に高いレベルを示した。8週間の投与期間中、メルクメジン投与群では3例(11例中)に副作用の発現が見られたが、いずれも投与中止により改善した。薬剤の効果が血中濃度によらない場合は、薬理作用を含む臨床学的評価のデータが許認可には必要であり、臨床問題が生じた場合はリコールできる体制、評価機関の設置が必要である。	品質情報検討会のWGで検討中であるので、その結果を待ちたい。

### 1-2-2 学会報告(3報)

整理番号	文献タイトル	収録雑誌名	年	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	後発医薬品による有害事象の軽減を目的とした先発医薬品の使用検討について-リトドリン塩酸塩注射液	第47回日本薬学会 日本薬剤師会 日本病院薬剤師会 中国四国支部 学術大会 (2008.11.8.9)	2008	リトドリン塩酸塩注射液の後発品使用患者96名のうち、先発品に切り替えた患者は8名で、血管痛2名、搔痒感・発疹1名、筋肉痛・倦怠感1名の計4名は先発品投与開始翌日より有害事象の著明な改善が認められた。3名は先発品切り替え後も血管痛の持続を訴えたが、医師の見解では軽度の改善が認められた。1名はALT上昇、重度の搔痒感・発疹を認めたが、先発品切り替え後、ALTが正常化し、先発品継続投与後もALT上昇は認められなかった。また、重度の搔痒感・発疹の消失を確認した。添加物の違いによる後発品の有害事象の発現を見たが、妊産婦という患者に対する安全性確保検討の結果、医療経済面から先発品、後発品両方を採用している。	該当企業に照会したところ、発現した有害事象も「血管痛」、「搔痒感・発疹」、「筋肉痛・倦怠感」と、先発品を含め「リトドリン塩酸塩注射液」で一般的にみられる副作用である。また、著者は後発品の添加物による可能性を示唆しているが、後発品の添加物はpH調節剤、等張化剤であり、先発品と比較して特に問題となる成分は含有されていない。本抄録の他には詳細情報が得られておらず、発生した有害事象と製品との因果関係を適切に評価することは困難と考えるとの回答を得た。

CA2	ジェネリック医薬品にのみアレルギー反応を呈した2歳男児例	第45回日本小児アレルギー学会(2008.12.13,14)	2008	2歳男児、MRSA膿瘍疹と考えFOMの後発品内服を処方。FOMは数回内服歴あり。内服開始後より多形滲出性紅斑、眼窩充血、腋窩部に小水疱と皮膚の剥離を認めたため、SJSと考え、鑑別にMRSAの増悪、SSSSを考慮し入院加療を行った。経過からMRSA膿瘍疹およびSJSと考えた。FOMと後発品のDLSTを行ったところ、後発品にのみ陽性反応を認めた。後発品は先発品と副成分に異なる部分があるため、先発品で認められない副作用の出現に留意すべきと考えられた。 FOM: ホスホマイシンナトリウム(ホスミン) CDTR-PI: セフジトレンピボキシル(メイアクト) SSSS: ブドウ球菌性熱傷様 皮膚症候群	該当の会員企業に照会したところ、本論文情報を入手し、当該医療機関へ情報提供を依頼したが、協力が得られなかったとのこと。 当該企業は、文献情報より、先発剤とのDLST試験の相違結果は、異なる賦形剤の影響、当該製剤の原薬に含まれる類縁物質の影響である可能性も否定できないが、本原薬の類縁物質量は、「不純物ガイドライン」の閾値である0.2%より低く、また、当該社の1988年の発売以来SJSの報告は今回を含めて2例しか報告されていないとコメントしている。
CA3	後発医薬品採用後、当院手術室において1年間で3例発生した薬剤性アナフィラキシーショックの検討	日本臨床麻酔学会第28回大会(2008.11.20,21,22)	2008	後発品との因果関係を否定できない重篤なアナフィラキシーショックを1年間で3例経験した。いずれも全身麻酔導入後、ブ利多ール又はセフマゾン投与後15分以内に発生した。以前はセフマジンαとソル・メドロールを採用し、薬剤性アナフィラキシーショックは少なくとも過去6年間、4万件以上の当院の手術症例では発生していない。後発品の危険性は従来品より高いと認識して日常診療に臨む方がよい。	会員会社に照会したところ、当該症例は2例あり、担当医はセフマゾン以外に麻酔剤やブ利多ール等も被疑薬とされているとのことである。セフマゾンとの関連は否定できないが、併用薬(麻酔剤やブ利多ール)の可能性も考えられる。セフマゾンのショック、アナフィラキシー様症状の発現頻度は0.01%未満と推定されており、先発品と差はないものと思われる。今後とも同様の収集に努めるとともに、発現の動向に注視するとの回答を得た。

## 2 使用感等に関連する文献(1報)

### 2-1 学会報告(1報)

整理番号	文献タイトル	収録雑誌名	年	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	味覚センサを用いた後発品 先発品の服用性評価	第18回日本医療薬学会年会(2008.9.20,21)	2008	ファミジン口腔内崩壊錠とテオフィンDSをモデル製剤として、先発品と後発品の服用性の比較評価を行った(官能試験、溶出薬物濃度、甘味料濃度、センサ測定(味センサにて)を実施)。その結果、ファミジン製剤間で主薬および甘味料の溶出量に大きな差があり、先発品では主薬、甘味料ともに最も抑制されていたのに対して、後発品の中には苦味が有意に強いものがあった。またテオフィン製剤の評価でも、先発品と後発品の主成分分析図は異なる場所にプロットされ、先発品と後発品での味の違いが予測された。	—

## 3 問題なし、又は同等性を認める文献(34報)

### 3-1 品質(17)

#### 3-1-1 文献(10報)

整理番号	文献タイトル	収録雑誌名	年	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	イトブリド塩酸塩錠50mg「日医工」の健康成人における生物学的同等性試験	医学と薬学 60(2) (2008.8)	2008	イトブリド塩酸塩錠50mgと先発製剤であるガナトン錠50mgとの間の生物学的同等性試験を実施した。溶出性の同等性判定には適合し、健康成人10名(うち1名は脱落)を用いたヒト同等性試験でも良好な血中濃度推移の同等性が認められ、両製剤の生物学的同等性が検証された。	—
QLG2	イミダプリル塩酸塩錠2.5mg「PH」、イミダプリル塩酸塩錠5mg「PH」及びイミダプリル塩酸塩錠10mg「PH」の健康成人における生物学的同等性試験	診療と新薬 45(7) (2008.7)	2008	イミダプリル塩酸塩錠2.5mg「PH」、同5mg及び同10mgと先発製剤であるタナトリル錠2.5、同5及び同10との間の生物学的同等性試験を実施した。各20例の健康成人を用いたヒト同等性試験の結果、各用量でイミダプリルの血中濃度推移の良好な一致が認められ、生物学的同等性が検証された。また5mg製剤および10mg製剤でイミダプリルの活性代謝物であるイミダプリラートについても生物学同等性が検証された。	—
QLG3	セフジニル細粒小児用10%「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 45(8) (2008.8)	2008	先発医薬品であるセフゾン細粒小児用10%と同一成分を同量含有するセフジニル細粒小児用10%「サワイ」を用いて、日本人健康成人男性志願者を対象とした生物学的同等性試験を実施した。その結果、AUCtおよびCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間はガイドラインの基準内であり、両製剤とも生物学的に同等であると判断された。	—
QLG4	セフジニル錠50mg「サワイ」およびセフジニル錠100mg「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 45(8) (2008.8)	2008	先発医薬品であるセフゾンカプセル50mgおよびセフゾンカプセル100mgと同一成分を同量含有するセフジニル錠50mg「サワイ」およびセフジニル錠100mg「サワイ」を用いて、日本人健康成人男性志願者を対象とした生物学的同等性試験を実施した。その結果、AUCtおよびCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間はガイドラインの基準内であり、生物学的に同等であると判断された。	—

QLG5	イミダプリル塩酸塩錠2.5mg「サワイ」、イミダプリル塩酸塩錠5mg「サワイ」およびイミダプリル塩酸塩錠10mg「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験	医学と薬学60(3) (2008.9)	2008	イミダプリル塩酸塩錠2.5mg「サワイ」とタナトリル錠2.5、について健康成人男子で投与試験24例により生物学的同等性試験を実施した。また、イミダプリル塩酸塩錠5mg「サワイ」とタナトリル錠5について投与試験40例により、また、イミダプリル塩酸塩錠10mg「サワイ」とタナトリル錠10について投与試験16例により生物学的同等性試験を実施した。その結果、それぞれ両者は治療学的に同等であり、臨床上有用な製剤であると考えられた。	—
QLG6	イミダプリル塩酸塩錠2.5mg「日医工」、イミダプリル塩酸塩錠5mg「日医工」およびイミダプリル塩酸塩錠10mg「日医工」の健康成人における生物学的同等性試験	医学と薬学60(3) (2008.9)	2008	イミダプリル塩酸塩錠2.5mg「日医工」とタナトリル錠2.5、について健康成人男子で投与試験20例により生物学的同等性試験を実施した。また、イミダプリル塩酸塩錠5mg「日医工」とタナトリル錠5について投与試験20例により、また、イミダプリル塩酸塩錠10mg「日医工」とタナトリル錠10について投与試験20例により生物学的同等性試験を実施した。その結果、それぞれ両者は生物学的に同等であり、治療薬に起因すると思われる重篤な副作用は認めず、安全性に問題はないと考えられた。	—
QLG7	イミダプリル塩酸塩錠2.5mg「トーフ」、イミダプリル塩酸塩錠5mg「トーフ」およびイミダプリル塩酸塩錠10mg「トーフ」の健康成人における生物学的同等性	医学と薬学60(3) (2008.9)	2008	イミダプリル塩酸塩錠2.5mg「トーフ」とタナトリル錠2.5、について健康成人男子で投与試験24例により生物学的同等性試験を実施した。また、イミダプリル塩酸塩錠5mg「トーフ」とタナトリル錠5について投与試験12例により、また、イミダプリル塩酸塩錠10mg「トーフ」とタナトリル錠10について投与試験24例により生物学的同等性試験を実施した。その結果、それぞれ両者は生物学的に同等であり、治療学的に同等であると考えられた。	—
QLG8	シルニジピン錠10mg「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45(9) (2008.9)	2008	シルニジピン錠10mg「サワイ」及び先発品のアテレック錠10をクロスオーバー法により、それぞれ1錠を健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中濃度を測定した。AUC及びCmaxについて90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。	—
QLG9	ピモベンダン錠1.25mg「TE」及びピモベンダン錠2.5mg「TE」の健康成人における生物学的同等性試験	診療と新薬45(9) (2008.9)	2008	ピモベンダン錠1.25mg及び錠2.5mg先発品のアカルディカプセル1.25mg及びカプセル2.5mgをクロスオーバー法により、それぞれ1錠あるいは1カプセルを健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中濃度を測定した。AUC及びCmaxについて90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。	—
QLG10	カルボプラチン注射剤(カルボプラチン点滴静注液「サワイ」)およびパラプラチン注射液のイヌにおける血中動態の比較	医学と薬学61(1) (2009.1)	2009	パラプラチン注射剤とカルボプラチン点滴静注液「サワイ」のイヌにおける血中動態を、ビーグル犬6頭を用いて検討した。被験薬を2.25mg/kgを30分間持続投与し、投与後0.5、1、1.5、2、3、4及び6時間後の血漿中カルボプラチン濃度を測定した。「後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン」に従い、AUC <sub>0-6hr</sub> 及びCmaxについて90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。	—

### 3-1-2 学会報告(7報)

整理番号	文献タイトル	収録雑誌名	年	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	マイクロエマルジョン型シクロスポリン製剤の先発医薬品と後発医薬品の製剤学的な比較	第18回日本医療薬学会年会 (2008.9.20,21)	2008	シクロスポリン製剤の先発品ネオールカプセルとシクロポールカプセルを用いて、血中濃度推移に及ぼす食事の影響を評価した。いずれの製剤も食後食前に変更することにより、Tmaxの短縮とCmax・AUCの増大が認められたが、両製剤の食事の影響は同程度であると判断した。(実際は先発品の方が変化がやや大きい)	—
QAG2	消化管吸収予測システムを用いた後発医薬品の薬剤学的同等性評価(1)	第18回日本医療薬学会年会 (2008.9.20,21)	2008	Caco-2細胞を用いた消化管吸収予測システムを用いて、ロキソプロフェン製剤の先発品・後発品からの吸収速度について検討を行った。pH2の溶出試験では製剤間に溶出速度の違いが認められたが、結果的にほぼ完全な溶出が認められ、吸収予測システムでもいずれの製剤もほぼ100%の膜透過が認められた。ニフェジピン徐放性製剤およびアムロジピン製剤で検討中である。	—
QAG3	吸収予測システムを用いた後発医薬品の薬剤学的同等性評価(2)-BCS分類Class IおよびIIIの製剤における比較	第18回日本医療薬学会年会 (2008.9.20,21)	2008	消化管吸収予測システムを用いて先発品と後発品の比較評価を行った。検討した薬物はBCS分類Class IおよびIIIのプラバスタチン製剤、カモスタット製剤、シメチジン製剤とし、定量はHPLCにて行った。その結果、各製剤とも先発品と後発品では主薬の量が同じでも吸収過程は大きく異なることが示唆された。今回のように後発品の方が優れた吸収性を示すものもあり、長期に使用する薬剤を変更する際にはより詳細な患者モニタリングが重要となることが示唆された。	—

QAG4	フルチカゾンプロピオン酸エステル点鼻液の後発医薬品の比較	第41回日本薬剤師会学術大会 (2008.10.12,13)	2008	後発医薬品(以下GE)を選ぶ必要性が高まっているが、選択する際に困惑するケースが多い。フルチカゾンプロピオン酸エステル点鼻液のGEは16社、そのうち28噴霧用は15社、56噴霧は6社から出ている。今回本製剤を取り上げ、各製剤の特徴、先発品との比較、各メーカーからの情報等を比較評価した結果、情報提供、製剤に大きなバラつきがあることがわかった。GE製剤の比較情報は選択する際に役立つという意見を得た。今回の調査を基に、GEに関する情報評価や薬剤師会員への比較情報提供を改善し、発展させていきたい。	—
QAG5	石川県薬剤師会検査センターにおける後発医薬品の溶出試験	第41回北陸信越薬剤師学術大会 (2008.11.3)	2008	ロキシソニンの7種類の後発医薬品製剤 計74検体につき溶出試験を行った結果、すべて判定基準内であった。また、保管状況、有効期限と溶出率の関係を検討したが、差異はなかった。	—
QAG6	院外処方における後発品切替について	第47回日本薬学会 日本薬剤師会 日本病院薬剤師会 中国四国支部学術大会 (2008.11.8,9)	2008	院外処方の保険薬局での後発品への切替件数を2008年4月～8月の5ヶ月間調査した。切替件数は350件あった。薬剤別ではガスターD錠、ロキシソニン錠、アルファロールカプセル1μgの順に多かった。立地条件がほぼ同じ薬局間で切替件数に差があり、後発品への切替に対して保険薬局により意識の差がある。	—
QAG7	調剤精度に着目した散剤後発品の品質評価	第47回日本薬学会 日本薬剤師会 日本病院薬剤師会 中国四国支部学術大会 (2008.11.8,9)	2008	抗てんかん薬のカルバマゼピン、ゾニサミド、バルプロ酸の散剤の調剤精度について、先発品とジェネリックの比較検討を行った。カルバマゼピン散剤についてジェネリックの方が混合精度が低く、ゾニサミド散剤のジェネリックは混合度が6.08%以上であり、EFC乳糖は賦形剤として適さないと考えられた。バルプロ酸散剤では、先発品の粒度分布が正規分布しておらず、75μm以下の微粒子が多かった。分包器による分包も効果的であった。	—

### 3-2 臨床(17)

#### 3-2-1 文献(9報)

整理番号	文献タイトル	収録雑誌名	年	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	シンバスタチン錠「OHARA」の市販後調査-使用成績調査	ジェネリック研究 2(1) (2008.8)	2008	シンバスタチン錠5.10,20mg「OHARA」を10mg以上の投与量で12週間以上投与された高脂血症、家族性高コレステロール血症患者511例を対象にプロスペクティブな使用成績調査を2年間実施。解析対象446例のうち、副作用発現数は8例16件(1.79%)。主な副作用は搔痒、CPK増加で各2件(0.45%)。未知の副作用として胃不快感、肩こりが各1件みられたがいずれも重篤なものではなかった。また、横紋筋融解症もみられず、安全性に特に問題ないことが示唆された。	—
CLG2	グラニセトロン塩酸塩製剤(グラニセトロン内服ゼリー「ケミファ」)のフェレットを用いたシスプラチン誘発急性嘔吐に対する制吐作用の検討	医学と薬学 60(4) (2008.10)	2008	雄性フェレットに試験製剤及び標準製剤(カイトリル錠1mg)1.0mg/kgを経口投与し、シスプラチン誘発急性嘔吐に対する制吐作用について検討を行った。試験製剤、標準製剤投与により有意な空嘔吐回数および嘔吐回数の減少と初回嘔吐発現時間の延長を認めた。試験製剤群と標準製剤群間では有意差を認めなかった。試験製剤は標準製剤と同等の制吐作用を示すことが明らかになり、シスプラチン等の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐に対して有効と考えられた。	—
CLG3	ベシル酸アムロジピン後発品の本態性高血圧症に対する臨床効果の検討-先発品と比較した有効性と安全性	診療と新薬 45(10) (2008.10)	2008	先発品ノルバスク錠とベシル酸アムロジピン後発品(日医工製造)について有効性と安全性を評価するために本態性高血圧症患者を対象とし、多施設共同研究の非盲検無作為割付並行群間比較試験を実施した結果、ベシル酸アムロジピン後発品は降圧作用において先発品と比較してほぼ同等で、安全性でも問題ないものと考えられた。	—
CLG4	医薬品副作用症例データベースの応用 3 マレイン酸チモロール点眼液と塩酸カルテオロール点眼液の比較検討	123/医学と薬学 (ISSN:0389-3898); 60(2)211-215/(2008.8)	2008	先発薬・後発の比較ではない。	不要

CLG5	経口吸着剤メルクメジンの使用実態下における使用成績調査(中間報告)	新薬と臨床 57(9) (2008.9)	2008	慢性腎不全(進行性)における尿毒症症状の改善及び透析導入の遅延に対するメルクメジンカプセル200mg・細粒の使用成績調査において収集された69症例について安全性及び有効性の中間集計を実施した結果、本剤投与との因果関係が否定できない副作用は認められなかった。また、本剤投与前後で血清クレアチニン値の逆数傾斜の変化を検討した結果、投与後の傾きはゆるやかであった。血清クレアチニン値上昇の抑制効果、尿毒症症状の改善度、概括安全度を総合的に評価・判定した担当医師の有用度は51.1%(24/47症例)であった。	—
CLG6	注射用塩酸バンコマイシン製剤の先発品及び後発品による腎機能低下事例の発生状況の比較	YAKUGAKU ZASSHI128(10) (2008.10)	2008	注射用バンコマイシンの先発品とジェネリック(明治製菓製)の投与を受けた患者を対象に腎機能低下例の発生頻度をレトロスペクティブに検討した。腎機能低下例の発生頻度に先発品とジェネリックでは差が無く、血清クレアチニン低下例の比較においても違いがなかった。腎機能低下例における血中トラフ濃度は、測定例ではいずれも10 µg/mLを超えていた。これらのことから注射用バンコマイシンの先発品とジェネリックの副作用発生頻度に差がないことが明らかとなった。	—
CLG7	ジェネリック医薬品“ジクロフェナクナトリウムクリーム1%「ユートク」”の臨床使用調査-有効性、安全性ならびに使用感等に関する患者アンケート調査	医学と薬学 60(3) (2008.9)	2008	ジクロフェナクNaクリーム1%「ユートク」の変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎、筋肉痛を対象として有効性、安全性及び使用感を検討し、先発品の文献値と比較して遜色のない有効性及び安全性が確認された。また、先発製剤はゲル製剤であるが本剤はクリーム製剤であることから使い心地の良い製剤であることがアンケート調査から考えられた。	—
CLG8	本態性高血圧症患者において先発品ノルバスク錠から後発品アムロジピン錠「サンド」に切替えた際の臨床的有用性ならびに安全性についての検討	新薬と臨床 58(2) (2009.2)	2009	先発品ノルバスク錠使用症例を対象に後発品アムロジピン錠「サンド」に切替え、その臨床的有用性と安全性を比較した結果、アムロジピン錠「サンド」はノルバスク錠との対比において、臨床的有用性及び安全性が示され、非劣性であることが確認された。全解析対象症例65例における収縮期血圧及び拡張期血圧のいずれにも切替前後の血圧値に統計学的有意差は示されず、また、75歳以上の後期高齢者(19例)、糖尿病および脂質異常症(高脂血症)を合併する症例(12例)においても、同様に切替前後の血圧値に有意差は認められなかった。心拍数についても切替前後で有意差は示されなかった。臨床検査値については、Hb、Ht、ASTの変動に統計学的有意差が示されたが、平均値はいずれも正常範囲内の変動であり、個々の症例についても特に異常性は示されず、臨床的に安全であることが確かめられた。	—
CLG9	塩酸バンコマイシン後発品の安全性に関する臨床評価	日本病院薬剤師 会雑誌 44(12) (2008.12)	2008	臨床における点滴静注用バンコマイシン0.5「MEEK」(以下、M-VCM)投与時のヒトへの安全性について、先発品塩酸バンコマイシン点滴静注用0.5g(以下、S-VCM)を比較対照として、肝胆道系及び腎機能検査値異常の発現率を基に検討した。肝胆道系検査値異常発現率はM-VCM群では20.0%、S-VCM群では17.8%であり、差はみられなかった。腎機能検査値の異常発現率が、M-VCM群では10.0%、S-VCM群では24.4%とM-VCM群で低かった。また、検査値異常の発現時期はM-VCM群では4例すべてが10日以内に発現したが、S-VCM群では10日以内に発現した7例とバンコマイシン投与後しばらくしてから発現した3例(Range:24~30Day)とが存在した。遅発的に検査値異常を起こした3例は、推奨されるトラフ濃度範囲にあつたにもかかわらず検査値異常が認められた(Range:12.2~14.4 µg/mL)。これらの所見は、臨床においてM-VCMはS-VCMより腎毒性が低い可能性があることを示唆している。	—

### 3-2-2 学会報告(8報)

整理番号	文献タイトル	収録雑誌名	年	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	塩酸エピルピシン製剤の先発と後発医薬品による好中球減少発現頻度への影響	第18回日本医療 薬学会年会 (2008.9.20.21)	2008	乳癌術後化学療法としてCEF療法を行った患者のうちファモルピシン注射用(FAR)を使用した女性12名と塩酸エピルピシン注「メルク」(EPI)を使用した女性15名の好中球減少頻度を比較した。全体の好中球減少頻度はFAR群100%、EPI群80%、Grade3以上ではFAR群58.3%、EPI群53.3%でいずれも有意差はなかった。今回の調査結果により、EPIの使用を継続すること、好中球減少への対策としてはCEF療法からFEC療法へ切り替えることが決定された。	—
CAG2	プラバスタチンナトリウムの先発医薬品と後発医薬品の臨床的評価	第18回日本医療 薬学会年会 (2008.9.20.21)	2008	メバロチン錠を6ヶ月以上服用後プラバチン錠を6ヶ月以上継続した48例を対象として臨床的評価を行った。変更前6ヶ月及び変更後6ヶ月までの各種検査値、有効性指標(T-CHO、TG、HDL-C)、安全性指標(CPK)について有意な変動は認められなかった。プラバチン錠の臨床効果はメバロチン錠とほぼ同等であると考えられる。	

CAG3	プラバスタチン製剤の後発医薬品「リダックM錠」の薬剤使用評価	第18回日本医療薬学会年会 (2008.9.20.21)	2008	先発品からリダックM錠に変更した患者5名の変更前後の検査値を調査し、治療効果ならびに副作用発現について検討した。切替前後において、TC、AST、ALT、BUN、血清クレアチニンの変動はみられなかった。リダックM錠の治療効果、安全性は先発品と同等であり、切替による問題は起こらないと考えられた。また、服用感についてのアンケート調査の結果、治療継続の支障となる訴えはなく、口腔内で溶けることによる苦味の問題もほとんど問題にならず、服用しやすい薬剤であることからコンプライアンス向上に繋がると思われた。	—
CAG4	パクリタキセル製剤の後発医薬品と後発医薬品における安全性と臨床効果の比較	第18回日本医療薬学会年会 (2008.9.20.21)	2008	パクリタキセル／カルボプラチン療法を行った卵巣癌患者を対象に先発品(タキソール注)投与群と後発品(パクリタキセルNK注)投与群に分け、安全性と臨床効果を比較検討した結果、grade1の過敏症は後発品において低率であった。有害事象からみれば、後発品は先発品と同等である可能性が示唆された。	—
CAG5	ジェネリック医薬品に関する患者評価:ロキソプロフェンについて	日本社会薬学会 第27年会 (2008.9.6.7)	2008	GE医薬品のロキソプロフェン錠「EMEC」に変更した患者の患者評価をアンケート調査した結果、①薬の効果(患者自己評価)、②味、③取り出しやすさ④飲みやすさ⑤薬代の全てにおいて9割ないし9割以上の患者で先発品(ロキソニン)と同等もしくは良くなったとの良好な評価が得られた。GE医薬品に変更されたことで「胃のムカムカ」「発疹」2名(2.0%)の患者に副作用ともいふべき症状が発現したが、ロキソニン錠の添付文書の副作用報告は3.03%と近い数値である。	—
CAG6	ファルモルピシンRTUと後発医薬品の安全性評価	第41回日本薬剤師会学術大会 (2008.10.12.13)	2008	ファルモルピシンRUTと塩酸エビルピシン「メルク」について診療記録に基づき副作用を比較検討した結果、両者ともにγ-GTPが上昇する傾向がみられたが、有意な差は認められなかった。	—
CAG7	後発医薬品に切り替えた際FOLFOX療法8サイクル目でアレルギー反応が見られた1例	第41回日本薬剤師会学術大会 (2008.10.12.13)	2008	5-FU、レボホリナート、オキサリプラチンを用いるFOLFOX療法において、レボホリナートを後発品に切り替えたところ、アレルギー反応が出現した。同反応が後発品に切り替えた時点で発現したため、被疑薬として同剤を検討したが、添加物等に違いが無く、さらにオキサリプラチン単独によっても同様のアレルギー反応が出現したことからレボホリナートの後発品によるものでなく、オキサリプラチンが原因である可能性が高いと考えられた。副作用発生時の被疑薬を検討する際、後発品という負の先入観で誤った判断を下さないように注意を払う必要がある。	—
CAG8	後発医薬品導入時の副作用発現事例への対応	第30回日本病院薬剤師会近畿学術大会 (2009.1.24.25)	2009	DPC導入に伴い医療費抑制のためGEの採用を開始した。第二期に切り替えた抗菌薬のひとつであるベンマリンで毎日薬疹がでるとの連絡が医師よりあったため、患者のカルテ調査を実施。ベンマリンを使用した18例中4例に副作用と思われる記載(アレルギー体質、同じ日に造影剤を使用、下痢、あせも)があった。純度試験の結果は同じ成分であり、ベンマリンとペントシリンの原料は韓国のJEIL社から輸入していた。この事例における副作用は偶発的なものとして結論づけるが、発疹が発現したのは事実であり、ペントシリンに変更した。副作用が発現したときは速やかに対応し品質を科学的に評価し先発医薬品との同等性を明らかにする必要がある。そうすれば院内の後発医薬品に対する不信任は払拭できるであろう。	—