

1. 問題指摘文献(13文献)

1-1. 品質(8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	リマプロストアルファデクス錠の後発医薬品に関する品質評価	医療薬学36(3)143-149 /丸山桂司(帝京大学薬学部医療薬学Ⅱ講座)	2010.3.	<p>先発品2剤(オパルモン錠5μg、プロレナール錠5μg)と後発品5剤(①オパブロスモン錠5μg、②オプチラン錠5μg、③ゼフロプト錠5μg、④リマルモン錠5μg、⑤リマプロストアルファデクス錠5μg「F」)について、含量及び含量均一性試験を実施した。また、アルミピローから取り出したPTP包装と一包化調剤で汎用されているセロポリ包装について長期保存安定性試験(25° 57.5%RH 3ヵ月)、加湿安定性試験(25° 75%RH 3ヵ月)及び加速試験(40° 75%RH 8週間)を実施した。その結果、含量では後発品②と③で規格外のロットがあり、後発品③と⑤で2ロット間の含量に有意差がみられた。PTP包装の安定性試験において、長期試験では先発品、後発品とも含量低下は無かったが、後発品⑤は試験開始時点から、後発品①は2ヵ月目以降に11-deoxy体が規格外であった。加湿試験では後発品①が2ヵ月目に、後発品②、③、⑤が3ヵ月目に含量が90%以下となり、後発品①、⑤が2ヵ月目で、後発品②、③が3ヵ月目で11-deoxy体が規格外となった。加速試験では後発品①、②、③が2週目に、後発品④、⑤が4週目に含量が90%以下となり、先発品は4週目に、後発品は2週目に11-deoxy体が規格外となった。セロポリ包装の安定性試験では先発品、後発品ともPTP包装の場合に比し、さらに不安定な結果であった。</p>	<p>本論文は包装開封時の安定性を検討したものである。著者に試験プロトコル及びリマプロストアルファデクスの定量法、そのバリデーション実施の有無について問い合わせを行ったが、回答はなかった。</p> <p>会員会社に問い合わせを行ったところ、各社安定性に関する改善を行おうとしているが、先発品の製剤特許のため遅れている。現時点では、1社は改良品を一変申請中、2社は改良を検討中、1社は今後検討すると回答があった。しかしながら、各製品はアルミ袋に乾燥剤を入れ、さらに添付文書に「アルミ袋開封後はPTP包装のまま保存する」旨の注意を記載し、吸湿性に対する対応を行っている。</p> <p>なお、会員外の後発品⑤は乾燥剤でアルミ袋(チャック付き)が同封され、添付文書に「PTPをアルミ袋に入れ保存すること」と注意喚起の記載がある。</p>

QL2	トリアゾラム錠の溶出性に及ぼすpHおよびアルコールの影響—先発医薬品と後発医薬品の比較検討—	Prog.Med.30(4)1157-1163 /松村久男(日本薬科大学物理薬剤学分野)	2010.4.	トリアゾラムの先発品及び後発品4剤の計5剤を対象に、pH1.2及び5.6の試験液における30分溶出率を検討した。その結果、後発品Bが両試験液で有意に低く、後発品DがpH1.2で有意に高かった。また、先発品及び後発品Bを対象に、アルコール5~40%を含むpH1.2の試験液における溶出率を検討した。その結果、5%及び10%では両剤に大きな差はなかったが、20%及び40%では先発品は前半溶出率が減少し後半増加する2相性を示し、一方後発品Bは試験開始直後から高い溶出性を示した。以上の差が生じた原因として医薬品添加物の影響が考えられる。	本剤は、使用上の注意では、アルコールと併用した場合中枢神経抑制作用が増強することから、アルコールは併用注意となっている。また、患者指導箋では服用時にお酒を飲まないよう注意喚起されている。 著者に、アルコール20~40%という高濃度を用いた意義について問い合わせを行ったところ、40%はウイスキーのストレート、20%はウイスキーの水割を想定したと回答があった。また、本研究に使用したジェネリック医薬品の製造販売会社、販売名を問い合わせたが回答は得られなかった。なお、会員会社に問い合わせたが、製品Bに該当する会社はなかった。 本研究は、通常想定されない条件下で行われている。なお、pH1.2における溶出性については第5回ジェネリック医薬品品質情報検討会(平成22年9月15日)で問題無いことが報告されている。
-----	--	---	---------	--	---

1-1-2. 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
QA1	市販注射薬の先発医薬品と後発医薬品における同等性の検討(2):塩酸リトドリン注射薬の品質比較	第26回日本薬学会九州支部大会 /荒木良介(長崎大学 院・医歯薬)	2009.12.	先発品ウテメリン注50mgと後発品3品目(ルテオニン点滴静注用50mg、ピロステン静注液50mg、リトドリン点滴静注用50mg「PP」)の含有成分量、ヒト血管内皮細胞EA.hy926を用いたin vitroの細胞障害性試験、雌性マウスを用いたin vivoの反復投与毒性試験を行った。その結果、すべての製剤で純度試験に適合したが、後発品には先発品と比較して夾雑物が多く含む製品が存在した。In vitroの細胞毒性試験及びin vivoの毒性試験では、先発品と後発品の間に有意な差はなかった。	本研究で使用された後発品3剤の不純物については、後発医薬品注射剤における純度試験報告書で規格内であることが報告されている。本報告書で不純物が他の製品と比較して多いとされた2品目のうち、会員会社の品目については不純物を少なくするための製造方法の改良等が行われている。
QA2	球形吸着炭製剤における薬物吸着特性の比較	日本薬学会第130年会 /阿部浩之(武蔵野大学 薬学部)	2010.3.	先発品クレメジンと後発品メルクメジンの薬物吸着能を、アロプリノール、ジアゼパム、プレドニゾロン、ベンズブロマロン、プラバスタチンナトリウムの5剤について検討した。その結果、クレメジンはすべての薬剤で90%以上の吸着率を示したが、メルクメジンはいずれの薬物においてクレメジンに比し吸着率が低値であり、特に分子量300以上で吸着率の低下が顕著であった。球形吸着炭は併用する薬剤を吸着する可能性があり、薬効の減少が懸念された。特にクレメジンにおいては食間における服薬指導を徹底することが必要である。	本文献は後発品の品質を問題にしたものではないが、メルクメジンについては第4回ジェネリック医薬品品質情報検討会(平成22年1月14日)の報告に従い、インドキシル硫酸に対する吸着性の改善がなされている。 なお、両剤の使用上の注意に「他剤を併用する場合、本剤は吸着剤であることを考慮し、本剤との同時服用は避けること」と記載がある。

QA3	エピナステン塩酸塩に注目したジェネリック製品への疑問と注意点	第22回日本アレルギー学会春季臨床大会/渡邊直人(城西国際大学薬理学)	2010.5.	先発品アレジオンとその後発品20品目について添加物等を比較検討した。その結果、後発品では発癌性のある青色2号や安息香酸等を使用しているものがあり、喘息発作を誘発するリスクがあり、特にアスピリン喘息に対する使用は要注意である。	発表者に、青色2号、安息香酸、香料は先発医薬品を含め多くの医薬品で使用されており、ジェネリック医薬品の問題として取り上げた理由を問い合わせた。その結果、本薬は喘息薬であり、アスピリン喘息患者に使用を避けるべき青色2号、安息香酸添加物が先発薬では使用されていないが、一部の後発品で使用されていること、香料は具体的な名称が不明であるが喘息患者には好ましいものではないことから問題提起した、と回答があった。後発品のうち、青色2号は錠剤の1品目に、安息香酸は内用液の1品目に使用されているが、青色2号、安息香酸ナトリウムは、国際がん研究機構の発癌性リスク一覧表に記載されていない。また、香料は先発・後発のシロップ剤、内用剤で使用されている。アスピリン喘息の誘引物質として、着色剤(タートラジン:食用黄色4号など)、防腐剤(パラベン、安息香酸ナトリウム)を取り上げている報告もあるが、アスピリン喘息患者に、青色2号、安息香酸、香料を使用した医薬品を服用させないようにするための注意が必要とされるならば、ジェネリック医薬品だけでなく、医薬品全体として対応が必要ではないかと考える。
QA4	抗アレルギー薬に着目したジェネリック製品への注意点	第20回国際喘息学会日本北アジア部会/渡邊直人(東京アレルギー疾患研究所)	2010.7.	アレジオンとオノンを対象にそれら後発品と比較した。アレジオンの後発品には青色2号、安息香酸ナトリウム、香料を含んでいるものが存在した。オノンの後発品は2009年9月まで全てにアレルギー性鼻炎が効能追加されたが、その承認時期にずれがあった。	
QA5	プランルカスト水和物に注目したジェネリック医薬品の盲点と注意点	第22回日本アレルギー学会春季臨床大会/渡邊直人(城西国際大学薬理学)	2010.5.	先発品オノンRと後発品33剤(カプセル剤12剤、ドライシロップ21剤)を比較検討した。その結果、2009年9月までに全ての後発品がアレルギー性鼻炎が追加適応されていたが、その承認時期にずれが認められた。追加適応が承認されていない時期に後発品を使用すると保険外診療と判断される場合があり、薬剤師の負担は大きく重要である。	
QA6	球形吸着炭製剤の吸着特性評価について	日本薬剤学会第25年会/四方田千佳子(国立衛研)	2010.5.	球形吸着炭の先発品と後発品2剤について、インドール、インドール酢酸、DL-β-アミノイソ酢酸、トリプトファン及びインドキシル硫酸の吸着能を比較した。その結果、インドール酢酸及びトリプトファンでは後発品2剤で吸着量が少ない傾向がみられ、インドキシル硫酸では後発品1剤が吸着量が少なかった。DL-β-アミノイソ酢酸では後発品の吸着量が多かったが絶対量は少なかった。インドールでは先発品、後発品に差はなかった。	第4回ジェネリック医薬品品質情報検討会(平成22年1月14日)で報告された内容である。

1-2. 臨床(5文献)

1-2-1. 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	シスプラチンによる腎毒性:先発医薬品と後発医薬品の比較	第8回日本臨床腫瘍学会学術集会 /関根郁夫(国立がんセンター中央病院肺内科)	2010.3.	2000年11月~2009年3月に、シスプラチン80mg/m ² を含む初回化学療法を受けた胸部悪性腫瘍患者を対象に、先発品を使用した296例、後発品を使用した321例について、血清クレアチニン最悪値とグレードを比較した。その結果、1コース中では最悪値の平均値は先発品群0.96、後発品群1.05で有意差(p=0.003)があり、グレード2-3の最悪値は先発品群5.4%、後発品群8.1%で有意差はなかった。全コースでは最悪値の平均値は先発品群1.09、後発品群1.27で有意差(p=0.001)、グレード2-3の最悪値は先発品群11.5%、後発品群21.8%でともに有意差(p=0.001)があった。腎毒性は後発品群で多くみられた。	関係会社に問い合わせたところ次のような回答があった。 本医療機関の発表医師に面談し、下記の内容を確認している。1) 2000年11月~2004年5月は先発品、2004年6月~2009年3月は後発品と使用時期が異なることにより、両群の抗がん剤併用療法の併用薬・投与法に違いがある。2) 両群ともに胸部の固形癌であるが、癌種、ステージに関して群間の差異については確認されていない。 また、国立がんセンター東病院薬剤部からは2008年8月23,24日開催の日本病院薬剤師会関東ブロック第38回学術大会において、後発品(本剤)への切替により腎障害の発生率が低くなったとの発表がなされている。 副作用の発生の比較をするためには、癌腫、ステージを含めた患者背景、併用薬・投与方法等の条件を同一化する必要があると思われることから、今回の学会発表をもって、腎障害の発生頻度が後発品において多いと判断はできないと考える。今回の研究の論文発表を含め、今度も同様の情報収集に努める。
CA2	ナファモスタット後発品変更後に好酸球増多、アナフィラキシーショックを起こした血液透析患者の一例	第55回日本透析医学会学術大会総会 /依藤壮史(中津病院腎臓内科)	2010.6.	12年間維持透析を継続し、先発品ナファモスタットでの透析歴がある74歳の男性。低分子ヘパリンで維持透析中に下血で入院し、ナファモスタットの後発品に変更した。入院第12病日(変更透析後6日目)の透析直後に一過性の呼吸不全、下痢症状、好酸球増多が出現、第26病日の透析直後にショック・呼吸不全が出現し透析を中断した。その後抗凝固剤を低分子ヘパリンに変更しステロイドを使用し改善した。ナファモスタット後発品はDLSTは陰性であったが、経過からナファモスタット後発品によると考えられた。	発表者に、本研究に使用したジェネリック医薬品の製造販売会社、販売名、具体的な臨床データの提示及び当該企業への情報提供の有無を問い合わせたが、回答はなかった。 発表者は添加物の違いを懸念しているが、すべての後発品は添加物として先発品と同様にマンニトール(1品目のみグリシンも添加)とpH調整剤が使用されている。pH調整剤(多くはコハク酸を使用又は名称が明記されていない、一部品目がリン酸・水酸化ナトリウムを使用)の差が副作用発現に影響したとは考えにくい。

CA3	メシル酸ナファモスタットの後発医薬品における体外循環のACTと凝固の検討	第55回日本透析医学会学術大会総会 /斎藤 慎(公立富岡総合病院臨床工学科)	2010.6.	血液体外循環中にナファモスタット後発品を使用し、ACT(活性化全血凝固時間)を用いてコントロールした際に、回路内凝固が頻回に発生したケースを経験した。そこで、ナファモスタットを使用し体外循環を行った患者を対象に、ACTと凝固の程度を比較した。その結果、先発品に比べ後発品はACTと凝固の程度が必ずしも一致しなかった。	発表者にATCと凝固に関する具体的な臨床データ及び本研究に使用されたジェネリック医薬品の販売名、ロット番号の提示を問い合わせたが回答はなかった。従って、具体的なデータが無く評価できない。なお、後発医薬品注射剤における純度試験報告書では、「製品ごとに若干異なり、分解物であるp-グアニジノ安息香酸は0.2～0.4%以内、6-アミジノ-2-ナフトールは0.2～0.4%以内、その他ピークが各0.1～0.2%以内、総ピークが0.5～1.0%以内となっており、すべての製品は承認規格及び15局第1追補の原薬の純度試験規格に適合していた。」旨記載されている。
CA4	ボグリボースOD錠0.3mgの先発医薬品から後発医薬品への切り替えによる血糖コントロール変化についての検討	第53回日本糖尿病学会年次学術集会 /野村恭子(厚木市立病院薬剤管理指導室)	2010.5	外来通院中の糖尿病患者で、先発品ベイスンOD錠0.3mgから後発品ボグリボースOD錠0.3mg「SW」へ切り替え前後に各薬剤を8±2週間服用した119例を対象とし、HbA _{1c} の推移を比較した。その結果、HbA _{1c} は先発品服用時は6.72±0.93%、後発品服用時は6.82±0.93%で、後発品への切り替え後に有意に増加した。	発表者は「有意差がでた理由をさらに検討する必要がある」としているが、当該企業に問い合わせた結果、次のような回答があった。本学会時に発表者に確認したところ、患者背景について詳細な解析を行っていないようなので、この結果をそのまま受け取ることにはできないとのコメントがあった。なお、発表者に「同様の比較調査では同等性が認められており」とした根拠を求めたところ、ボグリボースの先発品と後発品の臨床的比較評価、生物学的同等性試験、ヒト薬力学的試験等の10文献の提示があった。
CA5	ジェネリック医薬品間の違いについての検討『品質的及び効果的相違についての実験を行った』	第31回日本病院薬剤師会近畿学術大会 /田中小百合(蘇生会総合病院薬剤部)	2010.1.	後発品ニチアスピリン錠100mgから後発品バイアスピリン錠100mgに切り替えを行った10日後に、全身の皮下出血及び鼻血症状が発現する症例を経験した。それに伴い、両剤のpH1.2及び6.8における経時的な溶出率と、ラットを用いた血小板凝集能の比較を行った。その結果、両剤間に違いが見られ、また個々の製剤間での品質的バラつきが見られたことが問題のひとつと考えられる。	発表者に品質及び血小板凝集能に関する具体的なデータの提示を問い合わせたが回答はなかった。また、会員会社から次のようなコメントがあった。アスピリン腸溶性製剤間の効果の違いを問題提起した文献であるが、アスピリン製剤からブラビックス錠に変更することによって出血症状が軽快することが示されており、アスピリン製剤間の優劣を示していない。アスピリン製剤を製造する一方のメーカーでは両製剤間の溶出プロファイルの同等性や健常人における生物学的同等性が認められているが、発表者は動物実験における薬理効果の違いが認められたとしている。ラット薬理試験の実施方法において、血小板凝集能に違いが認められたと報告しているが、直径7.2mmあるいは7.3mmの腸溶錠をラットに5日間どのようにして連続投与したのか(本剤は腸溶性製剤であるため粉碎することによって腸溶性が失われ、製剤の吸収過程が異なってくる可能性があり)不明の点があり、したがって本報告に示された問題提起に疑義がある。

2. 問題なし又は同等を認める文献等(36文献)

2-1. 品質(3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	テイコプラニン製剤における成分含量比に関する検討	医学と薬学63(2)243-246 /上野和行(新潟薬科大学薬学部薬物動態学教室)	2010.2.	テイコプラニン(TEIC)製剤の先発品と後発品について、TEICの主要6成分を含量比を局方に準じた分析法とグラジエントを使用しない簡易測定法で測定し、測定方法の違いを検討した。含量比の算出については、局方法と主要6成分のピーク面積比による方法を用いた。その結果、先発品、後発品とも算出方法及び測定方法により含量比が異なることが分かったが、局方法により評価すべきと考えられた。主要6成分の含量比は先発品、後発品とのロット間差が大きく、TEIC製剤の特殊性に起因すると思われた。また、含量比の違いは総蛋白結合率に影響しなかった。	—
QLG2	ランソプラゾール口腔内崩壊錠(ランソプラゾールOD錠15mg及びタケブロンOD錠15)の自動錠剤分包機による調剤後の安定性に関する研究	Prog.Med.30(5)1361-1368 /廣谷芳彦(大阪大谷大学薬学部臨床薬剤学講座)	2010.5.	先発品タケブロンOD錠15と後発品ラソプランOD錠15mgをポリエチレンラミネートセロファン紙で分包し、25° 75%RH又は40° 75%RHで1、4及び8週間保管し、錠剤の厚さ、色差、硬度、摩擦度を比較した。その結果、後発品は先発品に比較して硬度及び色調変化において改善がみられ、先発品と同様に湿度に対する注意は必要なものの、1回量包装において支障なく調剤及び分包品の交付が可能であると思われた。	—

2-1-2. 学会発表(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	簡易懸濁法におけるベシル酸アムロジピンを主成分とする先発品および後発品の溶出量の比較検討	日本薬学会第130年会 /林 友典(近畿大学奈良病院薬剤部)	2010.3.	先発品ノルバスク錠と後発品11剤について、精製水及び病院内水道水を用い簡易懸濁したときの主成分の経時的溶出量を比較した。その結果、精製水及び水道水を用い場合においても、先発品と後発品で大きな差はなく、ともに簡易懸濁法に適用可能と考えられた。	—

2-2. 臨床(33文献)

2-2-1. 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	ビカルタミド錠80mg「サワイ」およびカゾデックス錠80mgのヒト前立腺癌由来細胞移植モデルに対する抗腫瘍効果の比較	医学と薬学63(1)45-52 /田中祥之(沢井製薬株式会社生物研究部)	2010.1.	ヒト前立腺癌由来のLNCaP細胞を移植した雄性SCIDマウスに、先発品カゾデックス錠80mg及び後発品ビカルタミド錠80mg「サワイ」を次の2通りの方法で経口投与し、両剤の抗腫瘍効果を比較した。①LNCaP細胞移植当日から2日に1回、5mg又は25mgを25日間、②LNCaP細胞移植後14日から2日に1回、5mg又は25mgを11日間。なお、対照群には精製水を投与した。その結果、両剤のいずれの投与方法においても腫瘍重量及びPSA値を用量依存的に有意に抑制し、両剤の抗腫瘍効果は同等であると判断された。	—
CLG2	臨床現場からのジェネリック医薬品に関する一考察	医学と薬学63(1)53-57 /植田哲也(公立藤岡総合病院循環器科)	2010.1.	脂質異常症と診断され先発品メバロチン錠を服用中の24例について後発品プラバスタチンナトリウム錠「陽進」10mgに変更し、変更前及び変更後約1カ月、3カ月に血液生化学検査(血清脂質、肝機能)を測定した。その結果、後発品は先発品と同等の臨床効果を示し、かつ安全性においては問題はなかった。	—
CLG3	湿疹・皮膚炎患者におけるルリクールVG軟膏の有効性・安全性に関する検討	新薬と臨床59(2)306-312 /吉益 隆(有田市立病院皮膚科)	2010.2.	湿疹・皮膚炎の患者64例に、ルリクールVG軟膏を使用した。全般改善度判定では改善以上56.3%(36/64例)であり、有害事象は全例に見られなく、安価で推奨度の高い製剤であった。	—
CLG4	ランソプラゾールOD錠30mg「トーフ」およびタケブロンOD錠30投与時の健康成人における24時間胃内pHモニタリングによる胃酸分泌動態の比較検討	医学と薬学63(2)281-291 /高野和彦(医療法人北武会北都内科クリニック)	2010.2.	健康成人男性を対象とし、先発品タケブロンOD錠30又は後発品ランソプラゾールOD錠30mg「トーフ」を3日間投与し、投与3日目の服用から24時間の胃内pHモニタリングを測定し、9日間の休薬期間をおき、薬剤を交叉し、同様に胃内pHを測定した。その結果、両剤は臨床的に同等の胃液分泌抑制作用を示した。	—
CLG5	ラタノプロスト点眼液0.005%「トーフ」の健康成人における薬力学的試験	医学と薬学63(2)273-279 /矢ヶ崎喜三郎(医療法人財団桜会桜会病院)	2010.2.	健康成人男性を対象とし、右目に先発品キサラン点眼液0.005%又は後発品ラタノプロスト点眼液0.005%「トーフ」、左目にプラセボを投与し、経時的に眼圧を測定した。第Ⅰ期の最終眼圧測定から第Ⅱ期の薬剤投与までに6日間の休薬期間をおいた。眼圧値-時間曲線下面積及び最低眼圧値について統計解析した結果、両剤は生物学的同等と判断された。	—

CLG6	タムスロンOD錠0.1mgおよびタムスロンOD錠0.2mgの生物学的同等性	医学と薬学63(2)247-272 /陶 易王(医療法人社団勲和会愛知クリニック)	2010.2.	健康成人男性を対象とし、先発品ハルナールOD錠0.2mgを標準製剤とし、後発品タムスロン0.2mg「トーワ」の血中動態を2剤2期のクロスオーバー法により、絶食投与試験及び食後投与試験における水あり及び水なしの各2条件(計4試験)にて実施した。その結果、得られた血中動態(AUC及びCmax)を統計解析した結果、先発品と後発品は生物学的に同等と判断された。 更に、タムスロン0.2mg「トーワ」を標準製剤とし、タムスロン0.1mg「トーワ」の溶出試験を行った結果、両剤の溶出挙動は生物学的同等性試験ガイドラインの判定基準に適合し、同等と判定された。	—
CLG7	アムロジピンOD錠「トーワ」/錠「トーワ」の使用成績調査 中間報告—安全性 有効性 OD錠「トーワ」の服薬感—	医学と薬学63(3)493-507 /寺嶋裕貴(東和薬品株式会社信頼性保証本部安全管理部)	2010.3.	アムロジピンOD錠「トーワ」とアムロジピン錠「トーワ」の使用成績調査を実施し、230施設から1028例を回収した。「他社のアムロジピン製剤からの切換え」280例、「初めて降圧薬治療を行った」377例、「降圧剤(アムロジピン製剤を除く)からの切換え」208例、「降圧剤への追加投与」154例であった。副作用は2.6%(27/1028例)で、神経系障害8件、臨床検査値異常6件、皮膚・皮下組織障害5件等がみられたが、アムロジピン製剤で既に報告されている副作用発現状況と著しく異なるものではなかった。また、有効性評価対象961例における血圧コントロールは良好であった。	—
CLG8	アムロジピン5mg含有OD錠の生物学的同等性試験および安定性試験	医学と薬学63(3)471-478 /鈴木昌次(小林化工株式会社開発部)	2010.3.	先発品アムロジピンOD錠5mgを標準製剤とし、後発品アムロジピンOD錠5mg「KN」の溶出挙動の比較と、健康成人男性を対象に先発品及び後発品の血中動態を2剤2期のクロスオーバー法により水あり、水なしについて検討した。また、先発品と後発品の安定性を25° 75%RH、40° 75%RH、60° 75%RHの1ヵ月及びキセノン照射120万Lxhで比較した。その結果、溶出挙動はすべての試験条件で類似性の判定基準の適合しており、また得られた血中動態(AUC及びCmax)を統計解析した結果、水あり、水なしの場合も先発品と後発品は生物学的に同等と判断された。また、安定性では60° 75%RHで後発品の類縁物質総量が先発品のほぼ半分程度であったが、他は差がなかった。	—
CLG9	メチスタDS33.3%の健康成人における生物学的同等性	医学と薬学63(3)459-469 /高野和彦(医療法人北武会北都内クリニック)	2010.3.	先発品ムコダインDS33.3%を標準製剤とし、後発品メチスタDS33.3%の溶出挙動の比較と、健康成人男性を対象に先発品及び後発品の血中動態を2剤2期のクロスオーバー法により検討した。その結果、溶出挙動はすべての試験条件で類似性の判定基準に適合しており、また得られた血中動態(AUC及びCmax)を統計解析した結果、先発品と後発品は生物学的に同等と判断された。	—

CLG10	エルピナンDS小児用1%の健康成人における生物学的同等性	医学と薬学63(3)449-458 /沖 守(医療法人社団成守会成守会クリニック)	2010.3.	先発品アレジオンドライシロップ1%を標準製剤とし、後発品エルピナンDS小児用1%の溶出挙動の比較と、健康成人男性を対象に先発品及び後発品の血中動態を2剤2期のクロスオーバー法により検討した。その結果、溶出挙動はすべての試験条件で類似性の判定基準に適合しており、また得られた血中動態(AUC及びCmax)を統計解析した結果、先発品と後発品は生物学的に同等と判断された。	—
CLG11	ゲムシタビン点滴静注用1g「ヤクルト」のイヌにおける生物学的同等性試験およびヌードマウス可植性ヒト腫瘍における効力比較試験	医学と薬学63(3)441-448 /宮崎博之(高田製薬株式会社研究開発部)	2010.3.	先発品ジェムザール注射用1gと後発品ゲムシタビン点滴静注用1g「ヤクルト」について、イヌにおける血中薬物動態を比較した。また、ヌードマウス可植性ヒト肺癌及びヒト膀胱癌における効力比較を行った。その結果、イヌの血中薬物濃度は両剤とも同様の推移を示し、また効力比較でも両剤間に差はなかった。以上のことから、先発品と後発品は生物学的に同等と判断された。	—
CLG12	ラタノプロスト点眼液0.005%「センジュ」のウサギ房水中薬物濃度を用いた生物学的同等性試験	医学と薬学63(3)435-440 /多鹿哲也(千寿製薬株式会社コーベクリエイティブセンター)	2010.3.	先発品キサラン点眼液0.005%を標準製剤と後発品ラタノプロスト点眼液0.005%「センジュ」について、ラタノプロスト遊離酸の重水素体を内部標準物質としてウサギ房水中薬物濃度を測定した。その結果、投与8時間までのAUCは両薬剤で差はなく、生物学的に同等と判断された。	—
CLG13	ピカルタミド錠80mg「トーフ」の健康成人における生物学的同等性	新薬と臨床59(3)463-475 /水山和之(医療法人財団同仁記念会明和病院)	2010.3.	先発品カソデックス錠80mgを標準製剤とし、後発品ピカルタミド錠80mg「トーフ」の溶出挙動の比較と、健康成人男性を対象に先発品及び後発品の血中動態を2剤2期のクロスオーバー法により検討した。その結果、溶出挙動はすべての試験条件で類似性の判定基準に適合しており、また得られた血中動態(AUC及びCmax)を統計解析した結果、先発品と後発品は生物学的に同等と判断された。	—
CLG14	アミオダロン塩酸塩錠100mg「トーフ」の健康成人における生物学的同等性	新薬と臨床59(3)449-461 /小林秀行(医療法人社団信濃会信濃坂クリニック)	2010.3.	先発品アンカロン錠100を標準製剤とし、後発品アミオダロン塩酸塩錠100mg「トーフ」の溶出挙動の比較と、健康成人男性を対象に先発品及び後発品の血中動態を2剤2期のクロスオーバー法により検討した。その結果、溶出挙動はすべての試験条件で類似性の判定基準に適合しており、また得られた血中動態(AUC及びCmax)を統計解析した結果、先発品と後発品は生物学的に同等と判断された。	—

CLG15	エピナジオンDS小児用1%の健康成人における生物学的同等性試験	新薬と臨床59(3)438-447/陶 易王(医療法人社団勲和会愛知クリニック)	2010.3.	先発品アレジオンドライシロップ1%を標準製剤とし、後発品エピナジオンDS小児用1%の溶出挙動の比較と、健康成人男性を対象に先発品及び後発品の血中動態を2剤2期のクロスオーバー法により検討した。その結果、溶出挙動はすべての試験条件で類似性の判定基準に適合しており、また得られた血中動態(AUC及びCmax)を統計解析した結果、先発品と後発品は生物学的に同等と判断された。	—
CLG16	ラタプロスト点眼液0.005%「サワイ」の健康成人における薬力学的試験	診療と新薬47(3)298-303/竹内 謙(財団法人新田塚医療福祉センター福井総合病院)	2010.3.	健康成人男性を対象とし、先発品キサラタン点眼液0.005%、後発品ラタプロスト点眼液0.005%「サワイ」及び無投与の3×3クロスオーバー法で、経時的に眼圧を測定した。休薬期間は7日間とした。その結果、眼圧値-時間曲線下面積及び最低眼圧値について統計解析した結果、両剤は同等の眼圧下降作用を有することが確認された。	—
CLG17	セチリジン塩酸塩OD錠10mg「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験	診療と新薬47(3)286-296/竹内 謙(財団法人新田塚医療福祉センター福井総合病院)	2010.3.	先発品ジルテック錠10を標準製剤とし、後発品セチリジン塩酸塩OD錠10mg「サワイ」の溶出挙動の比較と、健康成人男性を対象に先発品及び後発品の血中動態を2剤2期のクロスオーバー法により水あり、水なしについて検討した。その結果、溶出挙動はすべての試験条件で類似性の判定基準に適合しており、また得られた血中動態(AUC及びCmax)を統計解析した結果、先発品と後発品は生物学的に同等と判断された。	—
CLG18	アムロジピン内用ゼリー剤の健康成人における生物学的同等性	医学と薬学63(5)761-772/陶 易王(医療法人社団勲和会愛知クリニック)	2010.5.	先発品アムロジン錠5mgを標準製剤とし、アムロジピン内用ゼリー剤5mgの溶出挙動の比較と、健康成人男性を対象とした血中動態をクロスオーバー法により検討した。その結果、溶出挙動、並びに得られた血中動態(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、ゼリー剤の5mg製剤と2.5mg製剤の溶出挙動を比較した結果、両剤は生物学的に同等と判断された。	—
CLG19	イリノテカン塩酸塩水和物製剤(イリノテカン塩酸塩点滴静注液「サワイ」及びトポテシン点滴静注)の抗腫瘍作用の比較	医学と薬学63(5)755-760/中田哲史(沢井製薬株式会社生物研究部)	2010.5.	先発品トポテシン点滴静注と後発品イリノテカン塩酸塩点滴静注液「サワイ」について、ヒト非小細胞肺癌由来腫瘍細胞A549株、ヒト結腸腺癌由来腫瘍細胞HT-29株及びヒト胃癌由来腫瘍細胞SC-6-JCK株をマウスに移植し、14日目の腫瘍体積より腫瘍増殖抑制率を算出した。その結果、両剤の抗腫瘍効果は同等と判断された。	—

CLG20	先発医薬品と後発医薬品の有効性と安全性の臨床比較評価	ジェネリック研究 3(2)127-135 /岸川幸生(東北薬科大学)	2010.3.	先発品レニベースから後発品エナラートへ、また先発品ロングスからロンデリールへ切り替えた高血圧の外来患者を6カ月間追跡調査し、切換え前後の有効性と安全性を検討した。その結果、いずれの場合においても、先発品から後発品への切り替えによる有効性、安全性の差はみられなかった。	—
CLG21	レバミピド顆粒20%「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47(4)386-391 /福江英尚(医療法人財団圭友会小原病院)	2010.4.	健康成人男性を対象に、先発品ムコスタ顆粒20%を標準製剤とし、後発品レバミピド顆粒20%「日医工」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、先発品と後発品は生物学的に同等と判断された。	—
CLG22	ラタノプロスト点眼液0.005%の生物学的同等性試験[ラタノプロスト点眼液0.005%「KRM」及びラタノプロスト点眼液0.005%「アメル」とキサラン点眼液の比較]	診療と新薬47(4)380-385 /廣木忠行(医療法人アプライドバイオフーマテック久留米臨床薬理クリニック)	2010.4.	健康成人男性を対象に、先発品キサラン点眼液を標準品とし、後発品ラタノプロスト点眼液0.005%「KRM」及びラタノプロスト点眼液0.005%「アメル」の眼圧を経時的に測定した。眼圧の比較のため、薬剤を投与しない群を設けた。得られた眼圧値から求めた時間曲線下面積及び最低眼圧値について統計解析を行った結果、先発品と後発品2剤は生物学的に同等と判断された。	—
CLG23	アミオダロン塩酸塩速崩錠100mg「TE」及びアミオダロン塩酸塩速崩錠50mg「TE」の生物学的同等性試験	診療と新薬47(4)369-379 /蓮沼智子(北里大学臨床薬理研究所バイオイアトリックセンター)	2010.4.	先発品アンカロン錠100を標準製剤とし、アミオダロン塩酸塩速崩錠100mg「TE」の溶出挙動の比較と、健康成人男性を対象とした血中動態をクロスオーバー法により検討した。その結果、溶出挙動、並びに得られた血中動態(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、アミオダロン塩酸塩速崩錠100mg「TE」と同50mg「TE」の溶出挙動を比較した結果、両剤は生物学的に同等と判断された。	—
CLG24	潰瘍性大腸炎における5-ASA製剤のジェネリック医薬品に関する検討	Prog.Med.30(4)1183-1186 /熊谷進司(康陽会中嶋病院外科)	2010.4.	潰瘍性大腸炎で入院加療中の患者本人の希望により5-ASA製剤の先発品(サラゾピリン、ペンタサ)から後発品メサラジン錠25mg「F」に変更した患者について、排便回数、血便、内視鏡所見及び医師の全般的評価指標により臨床的評価を行った。また、潰瘍性大腸炎発症時から後発品メサラジン錠25mg「F」を使用した患者についても、同様の臨床的評価を行った。その結果、当該後発品は5-ASA製剤の先発品と比較しても、緩解導入、維持効果において遜色なかった。	—

CLG25	慢性腎不全患者に対する吸着炭製剤の先発医薬品から後発医薬品に変更後の症例報告	ジェネリック研究 3(2)123-126 /三星 知(医療法人新潟勤労者医療協会下越病院薬剤課)	2010.3.	先発品クレメジン [®] を5か月以上使用した後に後発品メルクメジン [®] へ切り替え12か月以上使用した慢性腎不全患者4例について血清クレアチニンの逆数と薬剤服用期間の単回帰分析を行い、臨床評価した。その結果、2例で回帰係数の減少、2例で回帰係数の増加が見られたが、先発品から後発品への切り替えに差し支える所見は認められなかった。先発品と後発品の臨床効果に差がないことを確かめるためには、更に検討が必要である。	—
CLG26	ロキソプロフェンナトリウム錠後発医薬品の単回投与での臨床効果	ペインクリニック 31(5)635-640 /吉川真一((社)養生会かしま病院薬剤部)	2010.5.	先に、臨床試験における対照薬を選択するために、先発品ロキソニン錠60mgと後発品60mg製剤3種類について、水、pH1.2及び6.8における溶出試験を行った。その結果、先発品、後発品とも局外規で規定され溶出試験に適合していたが、どの液性においても先発品より初期の溶出速度が遅かった後発品Aを対照薬に選択した。臨床試験は、健康成人を対象に薬剤服用後30分、45分及び60分に電流知覚閾値(被験者が感じる最小電気刺激量)を測定した。休薬14日間をあげ、被験者をクロスオーバーした。その結果、30分時点で後発品群に比し先発品群で有意に電流知覚閾値変化率が増加したが、45分及び60分では両群間に差がなかった。	—
CLG27	本態性高血圧症に対する後発医薬品アムロジピン錠「タナベ」の有効性及び安全性の検討—先発医薬品ノルバスク錠からの切換えによる家庭血圧の変化と臨床評価—	臨床と研究87(6)863-870 /太崎博美(北九州市立八幡病院循環器科)	2010.6.	先発品ノルバスク錠を含む降圧剤で治療中の本態性高血圧症患者を対象に、引き続きノルバスク錠を12週間投与(治療期Ⅰ)し、その後後発品アムロジピン錠「タナベ」を12週間投与(治療期Ⅱ)した。評価項目は血圧、脈拍(家庭、外来)、臨床検査値(空腹時血糖、HbA1c)とした。その結果、治療期Ⅰと治療期Ⅱの間に平均血圧に有意差はなく、脈拍数にも有意な変化はみられず、両剤は同等に有効性を有していた。また、安全性においても差がなかった。	—
CLG28	高齢者誤嚥性肺炎に対するSBT/ABPCの先発医薬品と後発医薬品の臨床的検討	呼吸29(6)655-661 /徳安宏和(松江赤十字病院呼吸器内科)	2010.6.	胃瘻を有し誤嚥性肺炎で入院し、初期治療でスルバクタムアンピシリン製剤を使用した症例を対象とした。2001年1月～2008年3月に先発品ユナシンS静注用を使用した43例と、2008年4月～2009年4月に後発品スルバシン静注用を使用した19例について、日本化学療法学会の抗菌薬臨床評価委員会の効果判定基準により、有効性を評価し検討した。その結果、両剤は同等の有効性を示し、また安全性においても差はみられなかった。	—

CLG29	エピルビシン塩酸塩注射液50mg/25mL「サンド」および標準製剤(ファルモルビシンRTU注射液50mg)のヒト膀胱癌細胞株に対するin vitro抗腫瘍作用の比較	新薬と臨床59(6)1005-1010 /河村公太郎(株式会社化合物安全性研究所)	2010.6.	先発品ファルモルビシンRTU注射液50mgと後発品エピルビシン塩酸塩注射液50mg/25mL「サンド」について、ヒト由来の膀胱癌細胞株HT-1197、HT-1376及びUM-UC-3を用いて、in vitroにおける抗腫瘍作用を比較検討した。その結果、いずれの細胞株においても両剤の抗腫瘍効果は同等と判断された。	—
CLG30	エピルビシン塩酸塩注射液50mg/25mL「サンド」のウサギ肝動注における生物学的同等性試験	新薬と臨床59(6)998-1004 /市戸 等(株式会社化合物安全性研究所)	2010.6.	先発品ファルモルビシンRTU注射液50mgと後発品エピルビシン塩酸塩注射液50mg/25mL「サンド」を、ウサギに肝動注し、血漿中薬物動態を測定した。その結果、AUCt及びCmaxから、両剤は生物学的に同等であると判断された。	—

2-2-2. 学会発表(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
CAG1	後発品への切り替えに伴うプラバスタチン製剤の血清脂質値への影響	第11回日本医療マネジメント学会学術総会 /南川英明(NTT東日本関東病院薬剤部)	2009.6.	平成20年4月から2か月間に、プラバスタチン製剤の先発品処方患者、さらに後発品に変更され、薬剤を1か月間以上服用した19名の患者を対象に、TC値、TG値、LDL-C値及びHDL-C値を観察した。その結果、先発品から後発品への変更による血清コレステロール値への影響は少ないと考えられた。また、肝機能検査値から安全性においても臨床的な差異はなかった。	—
CAG2	潰瘍性大腸炎患者における5-ASA製剤のジェネリック医薬品に関する検討	第144回日本消化器内視鏡学会東北支部例会 /熊谷進司(康陽会中嶋病院内科)	2010.2.	患者本人の希望により、後発品メサラジンFに変更した場合と、発症時からメサラジンFを使用した場合における臨床指標(排便回数、血便、内視鏡所見、医師の全般的評価)と内視鏡スコアを評価した。その結果、本剤はいずれの場合も有効であった。	—
CAG3	シクロスポリンカプセルの先発品と後発品における物理化学的性質と体内動態の比較評価	日本薬剤学会第25年會 /柴田寛子(国立衛研)	2010.2.	シクロスポリンカプセルの先発品と後発品4剤について、カプセル内容物の懸濁液の物理学的性質(粒子径、濁度)とラットに単回投与したときのシクロスポリン及び代謝物の血中濃度を比較した。その結果、蒸留水中の平均粒子径は先発品に比して後発品で大きい傾向があり、濁度も高かった。シクロスポリンと代謝物の体内動態パラメーターでは、Tmaxが後発品で遅くなる傾向があったが、AUCに大きな差はなかった。以上のことから、先発品と後発品で物理化学的性質に明らかな差がみられたが、体内動態が大きく異なる可能性は低いと思われる。	—