資料9-4-2

文献調査結果のまとめ（平成23年10月～平成24年3月）

1　問題指摘文献（24文献）
1－1　品質（13文献）
1－1－1　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
QL1	割線入りテオフィリン徐放性製剤の分割による薬物溶出挙動への影響	YAKUGAKU ZASSHI 132(2)225-230 /石塚和美（星薬科大学薬剤学教室）	2012.2.	1日1回投与型のテオフィリン徐放性製剤の先発品2品目（A、B）と後発品3品目（C、D、E）について、分割しない場合と分割した場合の溶出性を比較した。その結果、いずれの製剤も分割することによりテオフィリンの溶出率が高くなり、24時間後にCで分割しない場合に比べて分割した場合で38.4%増加と最も高く、以下、Dで20.4%、Eで18.0%、Bで15.3%、Aで14.8%の順であった。CとDではf2関数が50以下であり、錠剤を分割することで薬物溶出挙動が著しく変化することが明らかとなった。	著者に照会した結果、試験に用いた製品名が判明したが、錠剤を分割することで薬物溶出挙動が著しく変化するとされた製品C及びDの最終使用期限はそれぞれ2009年12月と同年7月であるが、両剤とも現在は販売されていない。なお、製品Cの会社からは、マトリクスタイプの徐放機構を採用した製剤のため、本論文で報告された現象は製剤設計上から起きうる現象との回答があった。 また、オレンジブックにおける溶出試験では回転数100rpmが採用されているが、本試験は50rpmで行われていることが影響したものと思われる。
QL2	Release Profiles of Dexamethasone Dipropionate from Admixtures of Steroid and Heparinoid Ointments Prepared by Different Mixing Methods 異なる混合法で調製したステロイドおよびヘパリン類似物質軟膏の混合剤からのジプロピオン酸デキサメタゾンの放出プロファイル	Chem.Pharm.Bull. 60(2)260-266 /Tsuneyoshi Suzuki (Depertment of Clinical Pharmaceutics, School of Pharmaceutical Sciences, University Shizuoka)	2012.2.	先発品メサデルム軟膏と、後発品プロメタゾン軟膏及びメインベート軟膏について、その単剤及び0.3%ヘパリン類似物質軟膏ヒルドイドソフトと2つの方法で混合・調製した混合物について、顕微鏡分析、FTラマン分光分析及びフランツ型拡散セルを用いた透過性を検討した。その結果、顕微鏡分析、FTラマン分光分析で後発品では有効成分の結晶がみられ、拡散セルを透過した有効成分量が先発品に比し少なかった。先発品では混合方法により、有効成分の放出に差がみられた。一方で、混合物を超遠心分離した時の液相の有効成分量を測定すると、プロメタゾン軟膏では他の製剤の6倍多かった。	本論文は、ステロイド軟膏とヒルドイトソフトを混合した時の品質を見たものであり、H23年4月～9月調査のQA4を論文化したものである。今回再度、関係会員会社の見解を求めた。その結果、前回の見解と同様に皮膚刺激との関係で溶解剤等の工夫をしており、再結晶の析出は否定できないが、薬理試験による生物学的同等性試験を実施し同等性を確認している旨回答があった。また、1995年発売以降、本論文で示されたような品質や効果に関するクレームは1件もないとのことであった。
QL3	基剤中に溶解している主薬濃度および皮膚透過性を指標としたステロイド外用薬の先発および後発医薬品の同等性評価	日本皮膚科学会雑誌 12(11)2257-2264 /大谷道輝（東京逓信病院薬剤部）	2011.10.	副腎皮質ステロイド外用剤4種（クロベタゾールプロピオン酸エステル；CP、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン；HBP、プレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステル；PVA、ヒドロコルチゾン酪酸エステル；HB）の先発品と後発品について、基剤に溶けている主薬の濃度とヘアレスラットに背部皮膚を用いたin vitroの皮膚透過性を指標に比較検討した。その結果、基剤に溶けている主薬の濃度は先発品と後発品で大きく異なり、また皮膚透過性は先発品が後発品に比し有意に優れており、先発品と後発品の間に製剤学的特性に大きな差があった。このことから、臨床の場で先発品から後発品に切り替える場合は患者の経過観察が不可欠であると示唆された。	会員のクロベタゾールプロピオン酸エステル、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン及びプレニドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステルの関係会社に、見解を求めた。その結果、次のような回答があった。 本論文内容は外用剤の製剤学の観点からの評価であり、臨床効果との関係については疑問が残る。関係の製剤については、肉芽抑制効果、カラゲニン足浮腫抑制試験、血管透過性亢進抑制試験、アジュバント関節炎抑制試験あるいはクロトン油耳浮腫抑制試験等、種々の薬効試験に基づき先発医薬品との生物学的同等性を確認している。なお、一部の会社においては、本内容を確認するための追加試験を予定している。

QL4	ケトプロフェンテープ先発・後発医薬品の全身移行性のin vitro放出試験による予測	YAKUGAKU ZASSHI 132(1)135-144 /阿波圭介（東京大学大学院薬学系研究科）	2012.1.	ケトプロフェンテープ剤の先発品モーラス、後発品9種類（B～J）について、in vitro放出試験、薬物動態学的モデル解析を行い、全身移行性を予測した。その結果、後発品は①先発品と全身移行性が同等で、初期burst現象による放出率α、初期burst後の放出速度定数βも同一の製剤（C）、②全身移行性は同等であるが、αが小さくβが大きい製剤（F、H）、③全身移行性が低く、α、βがともに小さい製剤（B）、④全身移行性が高く、αが非常に大きく、βが小さい製剤（D、E、G、I、J）の4つのタイプに分類された。局所皮膚適用製剤であっても、全身移行による副作用が懸念される製剤においては、安全性評価の一つとしてヒトを対象とした薬物動態学的試験を実施することが望まれる。	本論文は、In vitro放出試験によるテープ剤における有効成分の全身移行性の予測をみたものである。関係会社（品目D、E、F、G、H及びI）に本論文の内容について見解を求めた。 本論文では、製剤からのケトプロフェン放出を日局崩壊試験液第2液（pH6.8）を用いたin vitro試験で行っているが、ヒトに貼付した時の有効成分の放出は経皮吸収促進剤等の添加物の配合やpH等様々な因子が関与していると考えられ、本論文の結果がそのままヒトへの経皮吸収性を示すとは考えられない。各製品は、ヒト又はラット等による生物学的同等性試験を行い、先発品との同等性を確認しており、また製造販売後においても特記すべき副作用の報告はみられていない。 また、品目D、H及びI はEの小分けであるが、本論文においては違う試験結果が得られており、試験法について疑問がある。

1－1－2 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
QA1	球形吸着炭製剤の吸着特性に影響を与える要因の検討	日本薬剤学会第26年会 /阿部浩之（武蔵野大学大学院薬科学研究科製剤学研究室）	2011,5,	先発品クレメジン、後発品メルクメジン及び球形吸着炭「マイラン」について、近赤外分光法により官能基の付加状態を観察した。その結果、先発品では吸着前に官能基ピークが認められ、吸着質（テオフィリン）の吸着後にピークは消失した。しかし、後発品には先発品で認められたピークは存在しなかった。このことから、先発品と後発品の吸着特性の違いに官能基の関与が考えられた。	H22年10月～H23年3月調査のQA1及びQA2の追加発表であり、発表者に官能基とは何か、官能基の存在と臨床効果の関係について照会したが、現時点までに回答はない。 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^{-1}の吸収との関係、粉砕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、テイフィリン吸着と臨床効果との関係も不明である。

QA2	アムロジピンベシル酸塩錠ジェネリック医薬品の製剤特性同等性に関する研究	日本ジェネリック医薬品学会第5回学術大会/三上桃子（武蔵野大学薬学部製剤学研究室）	2011.6.	先発品アムロジン錠2.5mg、後発品アムロジピン錠2.5mg「JG」、同「F」、同「DSEP」、同「YD」、同「CH」の計6品目について、硬度試験、質量偏差試験、崩壊試験及び溶出試験を行った。また、添付文書情報から生物学的利用能（BA）を調査した。その結果、硬度試験及び崩壊試験では先発品とすべての後発品の間で有意差があり、質量偏差試験では「DSEP」と「CH」で先発品との間に有意差があった。溶出試験においては先発品、後発品の間に有意差はなかった。添付文書内のヒトBAの絶対値は製剤間で最大2.6倍の差があった。	発表者に、添付文書記載の生物学的利用能を比較する意義、及び多くの製品では2.5mg錠1錠投与で試験が行われているが一部の製品の生物学的同等性試験において2.5mg錠2錠投与が行われており、その比較を行う意義について照会した。しかし、現時点までに回答はない。 硬度試験、崩壊試験及び質量偏差試験を比較することは意味がなく、溶出試験では先発品と後発品の間で差がないことから、問題ないと考える。 ヒトBAの絶対値の2.6倍の差は、先発品のAUC0-72hr値38.0±10.1ng/hr/mL、2.5mgを2錠投与した後発品のAUC0-72hr値98.3±19.9ng/hr/mLを比較したものと思われる。
QA3	ファモチジン口腔内崩壊錠後発医薬品の溶出試験	日本薬剤学会第26年会/矢澤一成（慶応義塾大学薬学部）	2011.5.	ファモチジン口腔内崩壊錠5種（先発品、後発品A～D）について、pH1.2、5.0、6.8及び水での溶出試験を行った。その結果、全ての試験液において先発品よりも後発品の溶出が早い傾向にあり、pHが高くなると製剤ごとに溶出率にバラツキがあった。これらは簡易懸濁法を用いる際の情報として有用であると考える。	発表者に、試験に用いた製品名及び試験データの提示を求めたが、現時点までに回答はない。 本剤は、水等の溶解液で15分で85%以上溶出する製剤であり、先発品と後発品の溶出性を比較することは意味がないと考える。
QA4	アロプリノール錠の先発医薬品及び後発医薬品の製剤試験ならびにインタビューフォームの比較	日本社会薬学会第30年会/八木直美（北海道医療大学薬学部薬剤学講座）	2011.9.	アロプリノール錠(100mg)の先発品と6種類の後発品について、含量均一試験、崩壊試験、溶出試験及び摩損度試験を日局等に準拠し行った。また、インタビューフォームについて5名の採点者が大項目ごとに記載内容をチェックし、先発品を基準点として6段階評価を行った。その結果、溶出試験では規定に適合したが、後発品の中には先発品との類似性が認められないものがあった。後発品の中には、水に接触後の崩壊が著しく速く、溶出試験で他の製品より速やかな溶出性を示したものが3製品あり、錠剤を保管する際の吸湿には特に注意が必要であると推察された。インタビューフォームの比較では、有効成分や製剤に関する項目で先発品より詳細に記載されている製品があったが、ほとんどの項目は基準点より低かった。	H23年4月～9月調査のQA6とほぼ内容が同じであり、発表者に、先発品との類似性が認められなかった製品及び他の製品より速やかな溶出性を示したものが3製品の販売名、ロット番号及び試験データの提示を求めた。しかし、現時点までに回答はない。 具体的な試験データが無く、評価できない。なお、抄録に「錠剤を保管する際の吸湿には特に注意が必要であると推察された」と記載されているが、水に接触後の崩壊が著しく速いこと、溶出試験で他の製品より速やかな溶出性を示したことを吸湿性に結びつけることには疑問である。なお、アロプリノール錠で吸湿注意を掲げている製品はない。
QA5	スルホニルウレア系経口血糖降下剤のジェネリック医薬品における生物学的同等性の比較	医療薬学フォーラム2011第19回クリニカルファーマシーシンポジウム/森川璃紗（武蔵野大学薬学部）	2011.7.	先発品アマリール1mg錠、後発品グリメピリド錠1mg「オーハラ」、同「マイラン」、同「ケミファ」、同「YD」について、崩壊試験、錠剤硬度試験、質量試験及び溶出試験を行った。その結果、後発品はオレンジブックに定める適合条件に合致したものの、溶出プロファイル並びに硬度に若干の差が認められた。	発表者に、試験に用いた製品名及び試験データの提示を求めたが、現時点までに回答はない。従って、本抄録内容だけでは評価できないが、オレンジブックに定める適合条件に合致しており、また「若干の差」であり問題ないと考える。

QA6	塩酸アンブロキソール徐放剤のジェネリック製品についての検証	第61回日本アレルギー学会秋季学術大会 /渡邉直人 (Immunotherapy Asia Center)	2011.11.	去痰剤アンブロキソール徐放剤の先発品ムコソルバンLR及びムコサールLRと、後発品8品目について比較した。その結果、後発品7品目には先発品には使用されていないゼラチンが含有されており、また後発品の1品目には毒性が低いとされているが致死例報告のある青色1号が含まれていた。先発品に含まれていない色素やアレルゲンになる添加物は使用すべきではない。	青色1号を使用している会社に本色素使用に関する見解も求めた。また、先発品がカラギーナンカプセルに対して後発品はゼラチンカプセルであり、関係会社に見解を求めた。その結果、次のような回答があった。 青色1号は識別性向上のためカプセル自体に含有されているが、日米欧3極で使用が認められており、使用することは問題ないと考える。 なお、FAO/WHOの食品添加物安全性評価報告書において、特段の毒性学的問題はなく、1日最大摂取許容量は12.5mg/kg体重/日とされており、致死例報告は見当たらない。 ゼラチンを安定化剤として使用したワクチンの接種によりアレルギー症状を起こした例があるが、経口摂取では抗原性が失われアレルギー反応は極めて少ないとされており、ゼラチンは医薬・食品用に広く使用されている。なお、関係会社においては、今までに喘息悪化の症例報告は1件も受けていない。 ※ムコソルバンLR及びムコサールLRは、それぞれムコソルバンLカプセル45mg、ムコサールーLカプセル45mgが正しいと思われる。
QA7	ジェネリック医薬品の品質評価(1)ーイコサペント酸エチル(EPAE)製剤の官能試験および成分分析試験ー	第21回日本医療薬学会年会 /小玉菜央(高崎健康福祉大学薬学部薬学科)	2011.10.	イコサペント酸エチル製剤の先発品エパデールS及び後発品イコサペント酸エチル「サワイ」、同「日医工」を対象に、服用時の官能試験と、製剤中の主成分の純度、不純物の分析試験を行った。その結果、官能試験では開封のし易さ、開封時の臭い等で先発品が優れていた。純度は3剤に差はなく、水銀はいずれも検出されなかった。ダイオキシンについては、いずれも許容基準を満たしているものの、後発品では先発品の100～1000倍大きい値を示した。	発表者にダイオキシンの具体的なデータ及び許容基準の具体的な内容の提示を求めたが、現時点までに回答はない。 本製剤の原薬は天然由来のものであり、原薬ロット間でダイオキシン量が変動する可能性があることから、詳細データが開示されていない本抄録だけで結論付けられない。 関係会社には本発表に対する見解を求めた結果、次のような回答があった。厚生労働省がH22.10.8に公表した「平成21年度食品からのダイオキシン類ー日摂取量調査等の調査結果」に示された耐容ー日摂取量は4pgTEQ/体重kg/日であるが、関係会社は自社製品のダイオキシン量はそれに比し十分に低い値であることを確認している。

QA8	ジェネリック医薬品の品質評価(2)ーイコサペント酸エチル(EPAE)製剤包装中の臭いの分析ー	第21回日本医療薬学会年会 /金本理沙(高崎健康福祉大学薬学部薬学科)	2011.10.	イコサペント酸エチル製剤の先発品エパデールS及び後発品イコサペント酸エチル「サワイ」、同「日医工」を対象に、開封時の臭いを臭い分析装置で解析するとともに、製剤表面に付着している物質について分析した。また、苛酷試験(60℃、1ヶ月)を行った。その結果、後発品のカプセル表面を洗浄した液から主薬が検出されたことから、開封時の臭いはカプセル内容物がカプセルに付着したためと思われた。さらに、後発品では開封時に既に変色・変質が認められるカプセルが存在した。苛酷試験では、先発品は際立った変化はみられなかったが、後発品では一様に変色した。	関係会社に本発表に対する見解を求めた結果、次のような回答があった。一社からは、60°という高温が軟カプセルの変質の原因ではないか、自社の加速安定性試験(40°、75%RH)、長期保存試験(室温)ではカプセルの変質・破損等は認められていないこと、市場から同様のクレームは無いと回答があった。もう一社からは、軟カプセルでは内容物が脂溶性成分がゼラチン皮膜にわずかに浸透することが知られており、ゼラチン皮膜のグリセリン添加量等の組成の違い、温度等の保管条件が影響したと考えられる。内容物がカプセル表面に到達した場合は、微量でも酸化され臭気の生成に繋がったものと思われる。また、同じ軟カプセル剤であるが、苛酷試験で後発品のみ変色・変質が見られた原因については、使用されているゼラチンの違い(メーカー、由来部位等)が考えられるが、明確に結論付けられないとの回答であった。
QA9	プラバスタチンナトリウム錠の先発医薬品と後発医薬品の溶出試験による比較検討	第50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 /中内崇夫(摂南大学薬学部薬学科)	2011.11.	プラバスタチンナトリウム10mg錠の先発品と2種類の後発品について、精製水、日局第1液及び第2液における溶出試験を行った。紫外可視吸光度計で測定した場合、先発品、後発品とも溶出規格に適合していたが、5分時点における溶出率に先発品と後発品の間で有意差があった。また、高速液体クロマトグラフィー法で測定した場合、精製水と第2液でいずれも溶出規格に適合していたが、5分時点における溶出率に先発品と後発品の間で有意差があった。pH1.2では溶出速度が速い製剤の方が分解物の生成量が増え、プラバスタチン濃度は低下した。後発品に比べ、先発品では溶出速度が抑えられており、その溶出速度の差から生じるプラバスタチンの濃度の差に注意が必要である。	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持っており、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。本剤は酸性条件では溶出が早く、その分早く分解されるので、予め想定される試験結果である。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。なお、本発表内容は論文としてYUKUGAKU ZASSHI 132(8),939-944,2012に掲載された。

1－2 臨床（11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	ナファモスタットメシル酸塩製剤先発品と後発品におけるイン・ビトロでの抗凝固作用の比較	ICUとCCU 35(11)1043-1047 /柴田繁啓（岩手医科大学救急医学講座）	2011.11.	健常人の全血を用い、in vitroにおけるナファモスタットメシル酸塩の先発品フサンと4種類の後発品のトロンボテスト時間を比較した。各薬剤の1500～12000ng/mLに調整した場合は健常人3名について、また各薬剤の375～3000ng/mLに調整した場合は健常人1名で比較を行った。その結果、血液濾過器や透析器前後の濃度3000～6000ng/mLで、先発品は後発品より有意に凝固時間を延長した。	著者に、各薬物濃度の試料を全血に添加し3回測定し、被験者ごとに先発品と後発品を統計処理をしているが、3名の被験者全体で統計解析しなかった理由について照会した。その結果、次のような回答があった。 ナファモスタットメシル塩酸塩による回路の閉塞は、すべての患者様に起こるわけではなく、起こる人もいれば起こらない人もいる。論文の中にあるように、コントロールの値もばらばらである。これをすべてで統計処理を行うと、個々の特性をマスクするようになり、実態がわからなくなる。また、検体間のばらつきから、かなり多くの数が必要になると思われる。論文は、インビトロの研究であり、この実験で結論は明らかと判断した。また、論文にあるように検体間で抑制の濃度にばらつきがあることも臨床の知見と一致し、興味深いと考える。 上記を踏まえて、関係会社の見解を求めた。その結果、適用上の注意に「本剤の血液体外循環時の使用に当たっては、出血の状況、体外順路内の残血、凝血及び全凝固時間等を考慮して、適宜用量を調節すること。」と記載されており、本剤の効力には個体差を考慮する必要があり、本論文の評価例数3例は少ないと考える。先発品と後発品で品質的な差があるとすれば、すべての濃度において差が出るべきで、一部濃度でのみ差が出ているのは疑問である。本剤は局方収載品であり、先発品と後発品の間で含量に大きな差があるとは考え難く、先発品と後発品では添加物D-マンニトール、pH調整剤（コハク酸等）の表記量が異なっていることが影響しているかも知れない。また、本論文では検体調製に当たって「5製剤の含量が同一だから、力価が同等であることを前提として実験した」旨が記載されているが、各製剤の実際の含量が考慮されていないことが、試験結果に影響したとも考えられる。

CL2	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	新薬と臨床 60(12)2413-2419 /山崎啓之（崇城大学薬学部）	2011.12.	エダラボン製剤の先発品ラジカット注30mg、後発品A（先発品と添加物組成が同一）及び後発品B、C、D（先発品と一部添加物が異なる）について、in vitroにおける1,1-diphenyl-2-picrylhydrazy(DDPH)ラジカル消去活性を比較した。その結果、全ての製剤で125～1000倍希釈において顕著なDPPHラジカル消去作用が認められ、先発品に対する効力比は、後発品A及びBは1.003及び0.947で同等、後発品B及びDは0.763及び0.765で低かった。また、各製剤から主薬を除いたプラセボ剤についてラジカル消去活性をみると、先発品、後発品A及びCで活性が認められたが、後発品B及びDでは活性はなかった。このことから、先発品、後発品A及びCでは添加物のラジカル消去活性が加味されていることが示唆された。	著者に、①エダラボン製剤をエタノールで所定の濃度に調製しているが所定濃度とは何か、その際のエダラボンの定量方法、②in vitroのラジカル消去活性と臨床効果の関係についての考え、③添加物は薬理作用を示さないとされているが、これに関する見解、の3点について照会した。しかし、現時点までに回答はない。 この論文は、添加物であるL-システインに薬効を補完する効果があるような内容である。しかも論文中の消去活性とは、あくまでDPPHラジカル（つまり試薬として人工的に作られたもの）の消去能を示す値であり、脳梗塞患者の脂質の過酸化抑制の指標になるとは限らないものである。実際に、先発品と添加物が異なる後発品Bを用いて、アテローム血栓性脳梗塞又はラクナ梗塞の患者11名を対象に臨床試験が実施され、先発品と同等の有効性及び安全性が確認されている。

1－2－2 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
CA1	シスプラチンの先発品と後発品の比較による腎障害についての検討	第9回日本臨床腫瘍学会学術大会 /服部剛弘（兵庫県立がんセンター呼吸器内科）	2011.7.	2008年11月～2009年10月にシスプラチンの先発品が最終投与された227例、2009年11月～2010年9月に後発品が投与開始された245例について、腎障害の発現状況を比較した。その結果、観察期間中に血清クレアチニン値の未回復例は、先発品群24例（27.9%）、後発品群41例（41.0%）であり（p=0.09）、後発品群で未回復例が多い傾向にあった。	発表者に、後発品の販売名及び具体的なデータの提示を求めたが、現時点までに回答はない。 シスプラチンの先発品と後発品の副作用発現頻度比較については、今までにも数報報告があり、先発品と後発品で差がないとの報告、後発品で高いという報告あるいはその逆の報告があり、様々である。本発表は血清クレアチニン値の未回復例の割合を比較したものであるが、対象となった患者の背景因子、治療内容等の違いによる影響も考えられる。 なお、シスプラチン注射剤の品質試験結果については、第7回ジェネリック医薬品品質情報検討会で、先発品、後発品で純度試験に差がないことが報告されている。
CA2	球形吸着炭製剤の後発医薬品への変更で急激な腎機能低下を生じた一例	第41回［平成23年度］日本腎臓学会東部学術大会 /河野啓一（偕行会長野駒ヶ根共立クリニック）	2011.10.	2005年2月より糖尿病性腎症による慢性腎不全のためクレメジンを服用していた68歳の患者に対して、2008年8月に本人の希望があり後発品Mに変更した。腎機能低下の進行を示す指標である1/Crの傾きは、クレメジン内服時R^2=0.005であったが、後発品Mに変更後R^2=0.83になり、急激な腎機能低下がみられた。尿毒素物質であるインドキシル硫酸やペントシジンの血中濃度は後発品M服用時よりクレメジン服用時で低値であった。	H22年10月～H23年3月調査のCA2と同じ内容、当時照会したが本人退職、共同発表者に再照会したが回答なかった。 後発品Mはメルクメジンと思われるが、メルクメジンは、第4回ジェネリック医薬品品質情報検討会の報告に従いインドキシル硫酸に対する吸着性を改善した製剤に変更している。本報告は単例報告であり、これだけで後発品の品質を論ずることはできない。

CA3	ハルナールD錠の後発品により排尿障害をきたした7例	第18回日本排尿機能学会 /川野圭三（土浦協同病院泌尿器科）	2011.9.	先発品ハルナールD錠0.2mgから、院外調剤により後発品ハルスローOD錠0.2mgに変更された6例及びパルナック0.2mgに変更された1例が、排尿障害をきたした。代表的症例：後発品服用後数日で午前中の立ちくらみと夕方の排尿困難、頻尿を自覚し来院し、先発品に戻したところ症状は軽快した。ハルスローOD錠0.2mgは食後かつ水ありで内服した場合、ハルナールより血中濃度が低下するとの沢井製薬のデータがある（医学と薬学61巻367-375、2009）。	関係会社に、本発表に対する見解を求めた。その結果、ハルスローOD錠について次のような回答があった。なお、パルナックについては現在調査中との回答があった。 本抄録の考察に「ハルスローOD錠0.2mgは絶食かつ口腔内崩壊（水なし）の場合はハルナール錠とほぼ同等の血中濃度推移となるが、食後かつ水ありで内服した場合、ハルナールより急速に血中濃度が上昇し内服後12時間でハルナールより血中濃度が低下するとの沢井製薬のデータがある」との記載がある。しかし、本論文はハルスローOD錠が先発品と生物学的同等性を示したことを報告したものであり、著者の考察については誇張され過ぎていると考える。排尿困難等の症例の原因は特定できないが、何らかの患者側の要因によるのではないかと考える。
CA4	PG関連後発品点眼薬の角膜障害と眼内移行性	第22回日本緑内障学会 /福田正道（金沢医大）	2011.9.	12種のラタノプロスト点眼液について、角膜上皮障害性（培養家兎由来角膜細胞株：in vitro、角膜抵抗測定装置：in vivo）と各点眼液の家兎の眼房水内ラタノプロスト遊離酸移行濃度を検討した。その結果、ベンザルコニウム塩化物（BAK）の濃度に応じて、角膜上皮障害の程度が大きくなった。眼房水内ラタノプロスト遊離酸移行濃度は、先発品（BAK0.02%）に比べて後発品（BAK不含）では明らかに低値を示したことから、ラタノプロスト点眼液の先発品と後発品の安全性、眼内移行性は必ずしも同等とは言えない。	平成22年10月～平成23年3月調査の学会発表CA8、平成23年4月～9月調査の学会発表CA7及びそれを論文化したCL5の延長で行われた試験である。 ベンザルコニウム塩化物を含まない製剤の会社に、本発表に対する見解を求めた。その結果、次のような回答があった。動物を用いた試験において、ベンザルコニウム塩化物を含まない製剤は、含む製剤（先発品等）に比べるとラタノプロスト遊離酸の眼内移行性は低い傾向にあるが、眼圧下降作用には差がなかったこと、ヒトにおいて眼圧下降作用を指標とした生物学的同等性試験で、先発品と同等性が検証されている。従って、ベンザルコニウム塩化物の有無は薬効に影響がないものと考える。
CA5	血液悪性腫瘍治療に伴う発熱性好中球減少症における注射用塩酸バンコマイシン製剤後発品の安全性の臨床的検討	第96回近畿血液学地方会 /楠本恵子（和歌山県立医科大学血液内科）	2011.11.	血液悪性腫瘍治療に伴う発熱性好中球減少症に対してバンコマイシン製剤を投与した83例を対象に、先発品使用期間と後発品使用期間における副作用の発現頻度について後方視的に調査した。その結果、肝障害、薬剤熱の発現頻度には有意差はなかったが、薬疹と全体の副作用発現頻度に有意差があった。後発品使用に注意を払う必要があると考えられた。	発表者に、試験に用いた製品名、並びに具体的なデータの提示を求めたところ、製品名の提示があったが、データについては当該企業に提示済との回答であった。そこで、当該関係会社に、本発表内容に対する見解を求めた。その結果、後発品では50例中16例に副作用がみられ、薬剤熱10件、皮疹9件、肝障害4件でいずれも非重篤症例で、転帰はすべて回復であった。しかし、先発品の副作用発現状況に関する情報を入手していないため、比較考察ができていない。

CA6	イトラコナゾール製剤の先発品と後発品の血中濃度比較	第21回日本医療薬学会年会 /仲村弥栄子（独立行政法人国立病院機構南京都病院薬剤科）	2011.10.	イトラコナゾールの先発品カプセル剤200mg/日を投与された患者11例（男性7例、女性4例）、及び後発品錠剤200mg/日を投与された患者10名（男性8名、女性2名）を対象として、服用7日以上経過した時点で血中のイトラコナゾール及びOH-イトラコナゾール濃度（各トラフ値）を測定した。先発品と後発品の患者群では年齢、体重に有意差はなかったが、多くは高齢者であり、約半数が制酸剤併用例であった。その結果、イトラコナゾール濃度は先発品で643±425ng/ml、後発品64±86ng/ml、OH-イトラコナゾール濃度は先発品1074±554ng/ml、後発品110±95ng/mlであり、ともに先発品と後発品の間に有意差を認めた。	H23.4～9調査のCA3、CA4及びCA5の発表時から症例数を増加しての続報であり、先発品と後発品のトラフ値は更に拡大している。前回調査時に照会したが回答はなかった。 本発表内容の評価は、詳細な情報のもとに慎重に行う必要があり、また先発品の高い血中濃度が及ぼす安全性上の問題、後発品から先発品へ切り替え時の休薬期間の問題、本薬の血中濃度を低下させることが知られているプロトンポンプインヒビター併用の問題等について疑問がある。なお、使用上の注意の併用注意にH2遮断剤、プロトンポンプ阻害剤に対して「本剤の血中濃度が低下することがある。併用する場合は両剤の投与間隔をできる限りあけるなど慎重に投与すること。」と記載がある。
CA7	シスプラチンの先発医薬品と後発医薬品における腎障害の比較検討	第21回日本医療薬学会年会 /安森奈緒子（九州がんセンター薬剤科）	2011.10.	2009年10月～2010年9月に高用量シスプラチンを含む化学療法を受けた181名の患者を対象に、1コース目と全コース中の血清クレアチニン値を、後方視的に調査した。その結果、先発品と後発品の間に血清クレアチニン値の変化に大きな差はなかった。シスプラチン75mg/m^2以上投与された患者では血清クレアチニン上昇に伴うシスプラチン投与中止例は、先発品4/59例に対して後発品で13/54例と多く、4コース以降は投与中止例の後発品で有意に多かった。今後症例数を増やし、原因探索を含めて更なる検討が必要である。	先発品と後発品の間には血清クレアチニン値の変化に差はなく、投与中止例が後発品で多かったことについては、発表者のコメントのとおり症例数を増やした追加報告を待ち評価したい。
CA8	アミオダロン塩酸塩錠の後発医薬品で副作用出現により服用継続が困難となった1症例	第73回九州山口薬学大会 /寺尾和美（医療法人天神会新古賀病院薬剤部）	2011.11.	70歳代の男性で、先発品アンカロン錠を長期間継続服用していたが、後発品の速崩錠へ変更したところ、4ヶ月後頃から「喉がひりひりし、喉に詰まる感じがするので服用したくない」との訴えがあり、先発品に戻し問題なく継続服用している。後発品にはl-メントールが添加剤として使用されており、これが咽頭過敏症状に繋がったと考えられた。	l-メントールを使用している関係会社（会員外）に、本発表に対する見解、及び当該副作用情報の収集の有無、収集している場合はその対応について照会した。その結果、次のような回答があった。本情報はH24.1に当該医療機関から入手し、担当医に確認したところ、「咽頭刺激」は副作用ではなく、関連は無いとのことであった。現在までに同様の報告はない。
CA9	当院において後発医薬品から先発医薬品へ戻った事例の検討	第73回九州山口薬学大会 /米澤　健（医療法人協治会杜葉病院薬剤部）	2011.11.	平成22年4月～平成23年4月の処方箋において、後発品から先発品へ戻った処方が24件あり、うち17件が狭心症用貼付剤で、かぶれ、発疹、水泡形成、皮膚剥離などの皮膚症状によるものであった。	発表者に、当該後発品貼付剤の製品名の提示を求め製品名が判明し、関係会社に見解を求めたところ、次のような回答があった。本剤の副作用は約20年間で22例（28件）報告されているが、貼付剤による皮膚への刺激は肌の状態によって影響を受けやすく、個人差があるものと考える。 なお、本発表内容は論文とし長崎県病薬会誌93, 27-31,2012に掲載された。

2 問題なし又は同等を認める文献（77文献）
2－1 品質（11文献）
2－1－1 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
QLG1	市販ピモベンダン製剤の苛酷保存条件下での安定性に関する検討	診療と新薬48(7)694-699 /上野和行（新潟薬科大学薬学部）	2011.7.	ピモベンダンカプセル製剤1.25mg及び2.5mgの先発品と後発品について、苛酷条件（温度40°、相対湿度75%）における外観変化及びHPLC法で主薬の安定性を評価した。その結果、先発品は3日目からカプセルが溶け出し、7日目には内容物の流出を認め、HPLCで試験前に検出されなかったピークを認めた。30日間で含量が約10%低下した。後発品では7日目で外観変化はなく、30日経過時点でもHPLC上の変化もなく、含量低下もなかった。	—
QLG2	ピオグリタゾン錠15mg「日医工」の製剤学的評価－患者保管を想定した安定性試験－	診療と新薬48(7)654-659 /小西弘貢（日医工株式会社製剤開発部）	2011.7.	先発品アクトス錠15mgと後発品ピオグリタゾン錠15mg「日医工」について、種々の条件下での安定性を検討した。その結果、両剤とも、40°・遮光・3ヶ月条件ではほとんど変化なく、25°・75%RH・遮光・3ヶ月条件では硬度低下を認め、室温・80万lx Hr条件では色差変化を認めた。また、粉砕物の25°・75%RH・遮光・3ヶ月条件では両剤とも重量増加が認められた。従って、後発品は先発品と同様の取扱い方を準用できることがわかった。	—
QLG3	ブロチゾラム口腔内崩壊錠における製剤特性の検討	ジェネリック研究 5(1)65-70 /井上 裕（城西大学薬学部医薬品安全性学講座）	2011.12.	先発品レンドルミンD錠0.25mg、後発品レンデムD錠0.25mg、ブロチゾラムM錠0.25「EMEC」、ブロチゾラムOD錠0.25mg「タイヨー」及びブロチゾラムOD錠0.25mg「JG」について、崩壊試験、硬度試験、摩損度試験、含量均一試験及び溶出試験を行った。その結果、崩壊試験ではすべて30秒以下で崩壊、硬度試験ではすべて50N以下、摩損度試験ではすべて質量減少は1.0%以下であった。各製剤の含有量は表示に対して97-102%、またすべて日局の含量均一性判定基準に適合した。溶出試験ではすべて15分で85%以上の溶出率であった。	—
QLG4	メロキシカム錠の加湿条件下における安定性	医薬品相互作用研究 35(2)77-83 /村田 亮（いわき明星大学薬学部）	2011.11.	先発品モービック錠、後発品メロキシカム錠10mg「日医工」、同「科研」、同「EMEC」について、無包装状態、25℃、相対湿度75%で3ヶ月間保存の安定性試験を行った。なお、PTP包装から開封直後の試料を対照とした。その結果、硬度試験、走査電子顕微鏡下における錠剤表面観察では、製剤による差が見られたものの、含量、溶出性については影響がなく、いずれも製剤としての安定性が確保されていた。	—

QLG5	ロラタジンOD錠10mg「日医工」の製剤学的評価－患者保管を想定した安定性試験－	医学と薬学67(1)109-116 /内藤　亮（日医工株式会社製剤開発部）	2012.1.	先発品クラリチンレディタブ錠10mgと後発品ロラタジンOD錠10mg「日医工」について、種々の条件下における安定性を比較した。その結果、温度条件（40℃）、湿度条件（25℃ 75%RH）、曝光条件で外観変化、硬度、崩壊性、溶出性、定量値にほとんど変化を認めなかった。また、無包装状態、粉砕時の安定性でも取扱い上問題となる所見はなかった。	—

2－1－2　学会発表（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
QAG1	HPLC質量分析計を用いたイオパミドール注射剤の類縁物質解析	日本ジェネリック医薬品学会第5回学術大会 /四方田千佳子（国立医薬品食品衛生研究所）	2011.6.	イオパミドール注射剤の先発品及び3種類の後発品について、JP、EP、USPに定められた原薬の純度試験方法に準じて試料を調整し、HPLC分析を行った。その結果、後発品から検出された類縁物質は、先発品でも同様に認められ、類似のプロファイルを有していると思われた。	—
QAG2	安定性の向上を目的としたエダラボン注射液の開発	日本ジェネリック医薬品学会第5回学術大会 /宮本崇史（キョーリンリメディオ株式会社製剤開発センター開発一部）	2011.6.	安定なエダラボン注射液の開発に向けて、分解因子の推定、配合する安定化剤候補化合物の選択、試作製剤の苛酷・加速条件下の安定性の確認を行った。その結果、L-システイン以外の安定化剤を用いることで市販製剤で最も増加傾向が高い分解物P1の生成を抑制できることがわかり、アルファチオグリセリンを安定化剤で用いることで高い安定性を保持する製剤を開発することができた。	—
QAG3	フルボキサミンマレイン酸塩錠の安定性向上を目的とした製剤化検討	日本ジェネリック医薬品学会第5回学術大会 /奥村友則（沢井製薬株式会社製剤研究部）	2011.6.	フルボキサミンマレイン酸塩錠は、加温・加湿条件下において分解生成物が増加することが知られており、フルボキサミンマレイン酸塩と各種添加剤を接触させ、相互作用の少ない添加剤の選択を行い、製剤化をし市販製剤と分解生成物量を比較した。その結果、脂肪酸のアルカリ金属塩が分解生成物を増加されることが分かり、L-ロイシンを使用することで安定性を向上させることができた。	—
QAG4	アムロジピンベシル酸塩錠の先発品と後発品の溶出性の比較	日本薬剤学会第26年会 /今津智子（広島国際大学・薬）	2011.5.	アムロジピンベシル酸塩錠の先発品及び後発品6品目の溶出試験を行った結果、先発品と後発品の溶出挙動に大きな差は認められなかった。	—

QAG5	人工消化管膜透過性を指標にした後発医薬品評価方法の構築	第21回日本医療薬学会年会 /筒井陽香（就実大学薬学部疾病薬学管理学）	2011.10.	ピオグリタゾン塩酸塩錠の先発品アクトス15mg錠と2種類の後発品について、HDM-PAMPA法を用いた人工消化管膜透過性を指標とした経口吸収性の評価を行った。その結果、人工消化管膜透過性は、先発品と後発品で有意な差を認めなかった。	—
QAG6	シクロスポリンマイクロエマルジョン製剤の製剤評価：粒子径及びラット体内動態の比較	日本ジェネリック医薬品学会第5回学術大会 /柴田寛子（国立医薬品食品衛生研究所）	2011.6.	シクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤の先発品と4種類の後発品について、カプセル内容物の粒子径を評価するとともに、ラットに投与し血中のシクロスポリン及びその代謝物濃度を測定した。その結果、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。また、後発品では人工腸液FeSSIFに懸濁すると白濁する等の現象がみられた。ラットの血中動態では、後発品では先発品に比し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。	—

2－2 臨床（66文献）

2－1－2 論文（48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	ピペラシリンナトリウム後発医薬品の治療学的同等性	薬理と治療39(7)653-655 /平昭圭介（福岡リハビリテーション病院薬剤部）	2011.7.	2009年1月～9月に先発品ペントシリン注射用又は後発品ピペラシリンナトリウム注射用マルコを使用された細菌性感染症患者（先発品投与10例、後発品投与11例）を対象とし、患者背景、有効性、安全性について調査した。その結果、両剤は治療学的に同等であった。	—
CLG2	プラバスタチンNa錠の後発医薬品への切り替えに伴う臨床検査値に基づく臨床効果の評価および安全性評価	医療薬学37(8)449-455 /鈴木正論（亀田総合病院薬剤部）	2011.8.	先発品メバロチン錠から後発品マイバスタチン錠へ切り替えた1337例を対象に臨床効果、有害事象などを比較した。その結果、切り替え前後における臨床効果に有意な変動は認められなかった。軽微な肝機能検査異常が切り替え前後で見られた。副作用が疑われた症例はCPK上昇の1例（投与中止1ヶ月後に改善）と軽微な肝機能検査異常の1例であったが、後発品は安全に使用可能と考えられた。	—
CLG3	リセドロン酸Na錠2.5mg「トーワ」の健康成人における生物学的同等性	新薬と臨床60(8)1691-1701 /陶　易王（医療法人社団勲和会愛知クリニック）	2011.8.	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Na錠2.5mg「トーワ」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。	—

CLG4	ロラタジンDS1%「トーワ」の健康成人における生物学的同等性	新薬と臨床60(8)1680-1690 /塚本雅俊（医療法人相生会九州臨床薬理クリニック）	2011.8.	健康成人男性を対象に、先発品クラリチンドライシロップ1%を標準製剤とし、後発品ロラタジンDS1%「トーワ」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。	—
CLG5	ピオグリタゾン錠15mg「タイヨー」及びピオグリタゾン錠30mg「タイヨー」の生物学的同等性試験	診療と新薬48(7)660-668 /宮脇寛海（宮脇整形外科医院）	2011.7.	健康成人男性を対象に、先発品アクトス錠15及びアクトス錠30を標準製剤とし、後発品ピオグリタゾン錠15mg「タイヨー」及びピオグリタゾン錠30mg「タイヨー」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15とピオグリタゾン錠15mg「タイヨー」、アクトス錠30とピオグリタゾン錠30mg「タイヨー」は生物学的に同等と判断された。	—
CLG6	ドネペジル塩酸塩錠「明治」のスコポラミン誘発健忘ラットにおける学習記憶障害改善効果の検討	診療と新薬48(7)647-653 /近藤真帆（Meiji Seikaファルマ株式会社）	2011.7.	8方向放射状迷路課題学習を獲得したラットに先発品アリセプト錠及び後発品ドネペジル塩酸塩錠「明治」の各4用量を投与し、その30分後にスコポラミンを投与し学習記憶障害改善効果を調べた。別に正常群、スコポラミン単独投与群を設けた。その結果、スコポラミン投与により、正選択数の有意な減少、誤選択数の有意な増加、ランニングタイムの有意な延長が認められたが、先発品及び後発品とも用量依存的に学習記憶障害を改善し、ともに2.5mg/kg以上ですべての指標で有効性を示した。	—
CLG7	ピオグリタゾン錠15mgおよびピオグリタゾン錠30mgの生物学的同等性試験－TRD516（ピオグリタゾン錠15mg「興和テバ」）とアクトス錠15の比較並びにTRD517（ピオグリタゾン錠30mg「興和テバ」）とアクトス錠30の比較－	医学と薬学66(1)65-79 /塚本雅俊医療法人相生会九州臨床薬理クリニック）	2011.7.	健康成人男性を対象に、先発品アクトス錠15及びアクトス錠30を標準製剤とし、後発品ピオグリタゾン錠15mg「興和テバ」及びピオグリタゾン錠30mg「興和テバ」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15とピオグリタゾン錠15mg「興和テバ」、アクトス錠30とピオグリタゾン錠30mg「興和テバ」は生物学的に同等と判断された。	—
CLG8	パクリタキセル注「NK」のラットにおける安全性の検討	医療薬学37(9)551-558 /中村敏明（福井大学医学部附属病院薬剤部）	2011.9.	ラットに、先発品タキソール注及び後発品パクリタキセル注「NK」を9日間連続投与し、毒性学的変化を観察した。また、有効成分パクリタクセルの類縁物質の測定を行った。その結果、両群間に毒性学的に意義のある差異はなかった。また、類縁物質の分析では、両剤ともセファロマンニン及び10-デアセチルパクリタキセルに由来するピークが認められた。	—

CLG9	健康成人男性におけるドネペジル塩酸塩3mg製剤OHK8991およびドネペジル塩酸塩5mg製剤OHK8992の生物学的同等性試験	新薬と臨床60(9)1893-1909 /田中孝典（医療法人相生会にしくまもと病院）	2011.9.	健康成人男性を対象に、先発品アリセプト錠3mg及びアリセプト錠5mgを標準製剤とし、後発品ドネペジル塩酸塩錠3mg「OHK8991」及びドネペジル塩酸塩錠5mg「OHK8992」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、アリセプト錠3mgとドネペジル塩酸塩3mg「OHK8991」、アリセプト錠5mgとドネペジル錠5mg「OHK8992」は生物学的に同等と判断された。	—
CLG10	ペロスピロン塩酸塩錠8mg「アメル」の生物学的同等性試験	新薬と臨床60(9)1881-1891 /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）	2011.9.	健康成人男性を対象に、先発品ルーラン錠8mgを標準製剤とし、後発品ペロスピロン塩酸塩錠8mg「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	ドネペジル塩酸塩錠5mg「アメル」、「ケミファ」の生物学的同等性試験	新薬と臨床60(9)1871-1880 /森　規勝（聖愛クリニック）	2011.9.	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錠5mg「アメル」、同「ケミファ」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。	—
CLG12	ドネペジル塩酸塩細粒0.5%「アメル」の生物学的同等性試験	新薬と臨床60(9)1862-1870 /湯地和歌子（北里大学臨床薬理研究所ほうせん診療所）	2011.9.	健康成人男性を対象に、先発品アリセプト細粒0.5%を標準製剤とし、後発品ドネペジル塩酸塩細粒0.5%「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	ドネペジル塩酸塩OD錠5mg「アメル」の生物学的同等性試験	新薬と臨床60(9)1848-1861 /湯地和歌子（北里大学臨床薬理研究所ほうせん診療所）	2011.9.	健康成人男性を対象に、先発品アリセプトD錠5mgを標準製剤とし、後発品ドネペジル塩酸塩OD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。	—
CLG14	ロラタジン錠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60(9)1837-1846 /竹内　譲（財団法人新田塚医療福祉センター福井総合病院）	2011.9.	健康成人男性を対象に、先発品クラリチン錠10mgを標準製剤とし、後発品ロラタジン錠10mg「サワイ」のロラタジン及びその活性代謝物デスカルボエトキシロラタジンの血中動態を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。	—

CLG15	ロララジン錠OD10mg「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60(9)1823-1836 /佐竹一夫（財団法人新田塚医療福祉センター福井総合病院）	2011.9.	健康成人男性を対象に、先発品クラリチンレディタブ錠10mgを標準製剤とし、後発品ロラタジンOD錠10mg「サワイ」のロラタジン及びその活性代謝物デスカルボエトキシロラタジンの血中動態を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	ロラタジン錠OD10mg「トーワ」の健康成人における生物学的同等性	医学と薬学66(2)309-320 /塚本雅俊医療法人相生会九州臨床薬理クリニック）	2011.8.	健康成人男性を対象に、先発品クラリチンレディタブ錠10mgを標準製剤とし、後発品ロラタジンOD錠10mg「トーワ」の活性代謝物デスカルボエトキシロラタジンの血中動態を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	ドネペジル塩酸塩錠3mg「トーワ」およびドネペジル塩酸塩錠5mg「トーワ」の生物学的同等性	医学と薬学66(2)295-308 /高野和彦（医療法人北武会北都内科クリニック）	2011.8.	健康成人男性を対象に、先発品アクトス錠15及びアクトス錠30を標準製剤とし、後発品ピオグリタゾン錠15mg「タイヨー」及びピオグリタゾン錠30mg「タイヨー」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15とピオグリタゾン錠15mg「タイヨー」、アクトス錠30とピオグリタゾン錠30mg「タイヨー」は生物学的に同等と判断された。	—
CLG18	ドネペジル塩酸塩OD錠3mg「トーワ」およびドネペジル塩酸塩OD錠5mg「トーワ」の生物学的同等性	医学と薬学66(2)277-293 /松木俊二（医療法人相生会九州臨床薬理クリニック）	2011.8.	健康成人男性を対象に、先発品アリセプト錠D5mgを標準製剤とし、後発品ドネペジル塩酸塩OD錠5mg「トーワ」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、後発品ドネペジル塩酸塩OD錠5mg「トーワ」とドネペジル塩酸塩OD錠3mg「トーワ」について、含量が異なる経口固形製剤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、両剤は同等性の判定基準に適合していた。	—
CLG19	アトルバスタチン錠5mg「トーワ」およびアトルバスタチン錠10mg「トーワ」の生物学的同等性	医学と薬学66(2)265-276 /陶　易王（医療法人社団勲和会愛知クリニック）	2011.8.	健康成人男性を対象に、先発品リピトール錠10mgを標準製剤とし、後発品アトルバスタチン錠10mg「トーワ」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、後発品アトルバスタチン錠10mg「トーワ」とアトルバスタチン錠5mg「トーワ」について、含量が異なる経口固形製剤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、両剤は同等性の判定基準に適合していた。	—

CLG20	ロラタジンODフィルム10mg「モチダ」の健康成人男子を対象とした生物学的同等性試験	医学と薬学66(2)247-263 /高野和彦（医療法人北武会北都内科クリニック）	2011.8.	健康成人男性を対象に、先発品クラリチンレディタブ錠10mgを標準製剤とし、後発品ロタラジンODフィルム10mg「モチダ」の活性代謝物デスカルボエトキシロラタジンの血中動態を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。	—
CLG21	ドネペジル塩酸塩ODフィルム3mg、5mg、10mg「EE」の健康成人男性を対象とした生物学的同等性試験	医学と薬学66(2)217-246 /高野和彦（医療法人北武会北都内科クリニック）	2011.8.	健康成人男性を対象に、先発品アリセプトD錠3mg、同錠5mg及び同錠10mgを標準製剤とし、後発品ドネペジルODフィルム3mg「EE」、同フィルム5mg「EE」及び同フィルム10mg「EE」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、アリセプトD錠3mgとドネペジル塩酸塩ODフィルム3mg「EE」、アリセプトD錠5mgとドネペジルODフィルム5mg「EE」、アリセプトD錠10mgとドネペジルODフィルム10mg「EE」は生物学的に同等と判断された。	—
CLG22	ドネペジル塩酸塩製剤（ドネペジル塩酸塩錠「ケミファ」）のラットにおけるアセチルコリンエステラーゼ阻害作用および学習障害改善作用	医学と薬学66(4)673-680 /原　薫（日本ケミファ株式会社創薬研究所）	2011.10.	先発品アリセプト錠5mgを対照とし、後発品ドネペジル塩酸塩錠5mg「ケミファ」のin vitroにおけるアセチルコリン（AC）及びブチリルコリンエステラーゼ（BU）阻害作用、ラットに経口投与した時の脳内AC阻害作用を比較した。また、ラットの学習障害モデルに反復経口投与した時の学習障害改善作用を比較した。その結果、いずれの試験においても先発品と後発品の作用に差はみられなかった。	—
CLG23	アミオダロン塩酸塩速崩錠の有効性　安全性の評価－先発医薬品からの切り替え後の成績－	診療と新薬48(9)978-983 /田中　学（大和成和病院薬剤部）	2011.9.	先発品アンカロン錠の1ヶ月以上投与し症状が安定している不整脈患者17例を対象とし、後発品アミオダロン塩酸塩速崩錠「TE」に切り替え、最低3ヶ月間継続投与し、有効性（自覚症状、心電図所見）と安全性（胸部レントゲン、肝機能試験など）を評価した。その結果、切り替え後において有効性、安全性に何ら問題は認められなかった。	—
CLG24	ドネペジル塩酸塩OD錠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48(9)871-879 /梅村和夫（浜松医科大学医学部薬理学講座）	2011.9.	健康成人男性を対象に、先発品アリセプトD錠5mgを標準製剤とし、後発品ドネペジル塩酸塩OD錠5mg「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、両剤は生物学的に同等と判断された。	—

CLG25	ドネペジル塩酸塩錠5mg「サワイ」およびドネペジル塩酸塩細粒0.5%「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48(9)859-869 /田中孝典（医療法人相生会にしくまもと病院）	2011.9.	健康成人男性を対象に、先発品アリセプト錠5mg及びアリセプト細粒0.5%を標準製剤とし、後発品ドネペジル塩酸塩錠5mg「サワイ」及びドネペジル塩酸塩細粒0.5%「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、アリセプト錠5mgとドネペジル塩酸塩錠5mg「サワイ」、アリセプト細粒0.5%とドネペジル塩酸塩細粒0.5%「サワイ」は、生物学的に同等と判断された。	—
CLG26	アトルバスタチン錠5mg「サワイ」およびアトルバスタチン錠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48(9)849-857 /陶　易王（医療法人社団勲和会愛知クリニック）	2011.9.	健康成人男性を対象に、先発品リピトール錠5mg及びリピトール錠10mgを標準製剤とし、後発品アトルバスタチン錠5mg「サワイ」及びアトルバスタチン錠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、リピトール錠5mgとアトルバスタチン錠5mg「サワイ」、リピトール錠10mgとアトルバスタチン錠10mg「サワイ」は、生物学的に同等と判断された。	—
CLG27	アトルバスタチン錠10mg「トーワ」投与時の健康成人における血清脂質低下作用－標準製剤との比較および朝食後投与と夕食後投与の比較－	医学と薬学66(3)509-519 /松木俊二（医療法人相生会九州臨床薬理クリニック）	2011.9.	健康成人男性を対象とし、先発品リピトール錠10mgと後発品アトルバスタチン錠10mg「トーワ」についてLDL-コレステロール等の血清脂質低下作用を比較した。また、後発品について、朝食後1回投与と夕食後1回投与における血清脂質低下作用を比較した。その結果、先発品と後発品の血清脂質低下作用に有意差はなく、また朝食後と夕食後の間にも効果に差はなかった。	—
CLG28	アレンドロン酸錠35mg「トーワ」の健康成人における生物学的同等性	医学と薬学66(3)497-507 /陶　易王（医療法人社団勲和会愛知クリニック）	2011.9.	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「トーワ」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	アレンドロン酸錠5mg「トーワ」の健康成人における生物学的同等性	医学と薬学66(3)487-496 /陶　易王（医療法人社団勲和会愛知クリニック）	2011.9.	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「トーワ」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。	—
CLG30	ドネペジル塩酸塩細粒0.5%「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66(3)479-485 /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）	2011.9.	健康成人男性を対象に、先発品アリセプト細粒0.5%を標準製剤とし、後発品ドネペジル塩酸塩細粒0.5%「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、両剤は生物学的に同等と判断された。	—

CLG31	アムロジピンロ腔内崩壊錠の臨床データの解析と活用－後発品の不安解消に向けた薬局の取り組み－	九州薬学会会報 (65)13-17 /比嘉浩一（薬正堂すこやか薬局グループ）	2011.10.	先発品アムロジンOD錠を同一用法用量で4週間以上服用し、血圧が安定している46歳以上の軽度-中等度本態性高血圧患者を対象とした。先発品を継続し投与する群（50例）と後発品アムロジピンOD錠「トーワ」に切り替える群（44例）について、有効性及び安全性を比較した。その結果、両群間に差はみられなかった。	—
CLG32	アトルバスタチン10mg含有錠の生物学的同等性試験（第1報）－新規多形結晶とⅠ形結晶の比較－	医学と薬学66(5)783-795 /辻田昭夫（小林化工株式会社薬事分析部）	2011.11.	健康成人男性を対象に、先発品リピトール錠10mgを標準製剤とし、後発品アトルバスタチン錠10mg「KN」の新規多形結晶製剤（A剤）とⅠ形結晶製剤（B剤）の血中動態を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、リピトール錠5mgと後発品A剤及びB剤は、生物学的に同等と判断された。	—
CLG33	2型糖尿病患者におけるピオグリタゾン錠15mg「サワイ」の臨床的有用性の検討－アクトス15との並行群間比較試験－	Pharma Medica 29(11)179-184 /福嶋康之（医療法人社団旭和会東京駅センタービルクリニック）	2011.11.	外来通院中の2型糖尿病患者を対象に、先発品アクトス錠15を4週間服用した観察期を設け、その後先発品を継続服用した群と後発品ピオグリタゾン錠15mg「サワイ」に変更した群について有効性（HbA1cと空腹時血糖）及び安全性を比較した。薬剤服用期間は12週間、症例数は各35例である。その結果、先発品と後発品は臨床的に同等の薬剤と考えられた。	—
CLG34	胃食道逆流症状患者に対するラベプラゾールNa錠10mg「AA」とパリエット錠10mgとの有効性および安全性の比較－プライマリクリニックにおける検討－	診療と新薬 48(10)1079-1082 /石山哲也（日暮里医院）	2011.10.	胸やけ、呑酸症状を有する患者を対象に、先発品パリエット錠10mgを投与した群（24例）と後発品ラベプラゾールNa錠「AA」を投与した群（30例）の有効性（酸逆流等）及び安全性を比較した。その結果、両群の有効性及び安全性に差はみられなかった。	—
CLG35	ドネペジル塩酸塩OD錠5mgタイヨー」の生物学的同等性試験	診療と新薬 48(10)1064-1072 /中道　昇（医療法人社団新東会横浜みのるクリニック）	2011.10.	健康成人男性を対象に、先発品アリセプトD錠5mgを標準製剤とし、後発品ドネペジル塩酸塩OD錠5mg「タイヨー」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。	—
CLG36	ドネペジル塩酸塩錠5mgの生物学的同等性試験　ドネペジル塩酸塩錠5mg「杏林」及びドネペジル塩酸塩錠5mg「タカタ」とアリセプト錠5mgの比較	診療と新薬 48(10)1055-1063 /山口明志（医療法人社団育成會山口病院）	2011.10.	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錠5mg「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、両剤は生物学的に同等と判断された。なお、ドネペジル塩酸塩錠5mg「タカタ」は、ドネペジル塩酸塩錠5mg「杏林」と同一製剤である。	—

CLG37	アレンドロン酸錠5mg「日医工」およびアレンドロン酸35mg「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 48(10)1045-1054 /山口明志（医療法人社団育成會山口病院）	2011.10.	健康成人男性を対象に、先発品ボナロン錠5mg及びボナロン錠35mgを標準製剤とし、後発品アレンドロン酸錠5mg「日医工」及びアレンドロン酸錠35mg「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、ボナロン錠5mgとアレンドロン酸錠5mg「日医工」、ボナロン錠35mgとアレンドロン酸錠35mg「日医工」は生物学的に同等と判断された。	—
CLG38	ロラタジン錠10mg「日医工」およびロラタジンOD錠10mg「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 48(10)1033-1044 /信岡史将（医療法人社団順信会上尾メディカルクリニック）	2011.10.	健康成人男性を対象に、先発品クラリチン錠10mg及びクラリチンレディタブ錠10mgを標準製剤とし、後発品ロラタジン錠10mg「日医工」及びロラタジンOD錠10mg「日医工」の活性代謝物デスカルボエトキシロラタジンの血中動態を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、クラリチン錠10mgとロラタジン錠10mg「日医工」、クラリチンレディタブ錠10mgとロラタジンOD錠10mg「日医工」は生物学的に同等と判断された。	—
CLG39	ジェネリック医薬品"ベンズブロマロン錠"の高尿酸血症患者の腎機能に及ぼす効果	応用薬理81(3,4)31-33 /寺岡大輔（しなの薬局）	2011.12.	外来通院中の血清尿酸値7.0mg/dl以上の高尿酸血症患者13例に後発品ベンズマロン錠を長期間投与し、腎機能（総蛋白、尿素窒素、クレアチニン、総ビリルビン）の値について、服用後100日、150日、220日、その後1年毎に観察した。その結果、投与9年目に尿素窒素の有意な増加を認めた以外、有意な変化はみられなかった。	—
CLG40	高尿酸血症患者を対象としたベンズブロマロンのジェネリック医薬品の長期投与時における血清尿酸値および肝機能の評価	ジェネリック研究 5(1)58-64 /寺岡大輔（しなの薬局）	2011.12.	外来通院中の血清尿酸値7.0mg/dl以上の高尿酸血症患者13例に後発品ベンズマロン錠を長期間投与し、血清尿酸値と肝機能検査値（AST、ALT、ALP、LDH、γ-GTP）を観察した。その結果、服用後100日目に血清尿酸値は減少、18年後も維持されていた。また、肝機能検査ではLDHは投与後約4-5年に、γ-GTPは投与後100日と18年目に有意な増加を認めたが、先発品（ユリノーム）と同程度であることが推察された。	—
CLG41	室温可能なラタノプロスト点眼液の安全性および有効性の検証	薬剤学72(1)69-76 /落合明子（科研製薬株式会社総合研究所）	2012.1.	先発品キサラタン点眼液0.005%と後発品ラタノプロスト点眼液0.005%「科研」について、ウサギ眼粘膜刺激性試験、市販点眼薬との配合変化試験及び健康成人を対象とした薬力学的な生物学的同等性試験を行った。その結果、両剤とも眼粘膜刺激性は無く、市販品と配合しても性状、pH、含量に変化はなかった。健康成人の試験では、眼圧の推移から両剤は生物学的に同等であった。	—

CLG42	高速液体クロマトグラフィー タンデムマススペクトロメトリーによるヒト血漿中ドネペジル塩酸塩未変化体濃度の高感度測定法とその応用（第一報）－ドネペジル塩酸塩錠5mg「NP」およびドネペジル塩酸塩錠5mg「日医工」とアリセプト錠5mgの比較－	医学と薬学66(6)1027-1034 /芝本潤一郎（株式会社日本医学臨床検査研究所医薬香粧品分析事業部）	2011.12.	先に、高速液体クロマトグラフィー タンデムマススペクトロメトリー（LC/MS/MS）を用いて、ヒト血漿中のドネペジル塩酸塩未変化体濃度の高感度測定法の信頼性を検証した。その後、健康成人男性を対象に、先発品アリセプト錠5mgと後発品ドネペジル塩酸塩錠5mg「NP」及びドネペジル塩酸塩錠5mg「日医工」についてクロスオーバー法を採用し未変化体の体内動態をLC/MS/MS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、先発品と後発品は生物学的に同等と判断された。	—
CLG43	高速液体クロマトグラフィー タンデムマススペクトロメトリーによるヒト血漿中ドネペジル塩酸塩未変化体濃度の高感度測定法とその応用（第二報）－ドネペジル塩酸塩OD錠5mg「NP」およびドネペジル塩酸塩OD錠5mg「日医工」とアリセプトD錠5mgの比較－	医学と薬学66(6)1035-1046 /芝本潤一郎（株式会社日本医学臨床検査研究所医薬香粧品分析事業部）	2011.12.	先に、改良した高速液体クロマトグラフィー タンデムマススペクトロメトリー（LC/MS/MS）を用いて、ヒト血漿中のドネペジル塩酸塩未変化体濃度の高感度測定法の信頼性を検証した。その後、健康成人男性を対象に、先発品アリセプトD錠5mgと後発品ドネペジル塩酸塩OD錠5mg「NP」及びドネペジル塩酸塩OD錠5mg「日医工」についてクロスオーバー法を採用し未変化体の体内動態をLC/MS/MS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、先発品と後発品は生物学的に同等と判断された。	—
CLG44	レボフロキサシン点眼液0.5%の実験的緑膿菌角膜感染モデルに対する治療効果	医学と薬学66(6)971-977 /今野　誠（株式会社新薬開発研究所前臨床本部）	2011.12.	ウサギの実験的緑膿菌角膜感染モデルを用いて、先発品クラビット点眼液0.5%と後発品レボフロキサシン点眼液0.5%「NP」、同「CH」、同「トーワ」（後発品3剤は共同開発）の治療効果を比較した。その結果、角膜混濁の程度、感染の程度は陰性対照に対して先発品及び後発品で有意に改善し、先発品と後発品の間には有意差はなかった。	—
CLG45	レボフロキサシン点眼液0.5%のウサギ眼房水中薬物濃度を用いた生物学的同等性	医学と薬学66(6)967-970 /小貫峰男（日東メディック株式会社保証開発統括本部）	2011.12.	先発品クラビット点眼液0.5%と後発品レボフロキサシン点眼液0.5%「NP」、同「CH」、同「トーワ」（後発品3剤は共同開発）を、ウサギに点眼し、60分後の眼房水中のレボフロキサシン濃度を測定した。その結果、先発品と後発品の間に有意差はなく、両剤は生物学的に同等と判断された。	—
CLG46	FP療法を用いたシスプラチン後発品の安全性の検討	ジェネリック研究 5(1)58-64 /柳江正嗣（近畿大学薬学部薬物治療学研究室）	2011.12.	シスプラチンと5FU併用療法（FP療法）を施した食道癌100例を対象に、シスプラチンとして先発品ランダ注と後発品プラトシン注を使用した時の有害事象発現状況を比較した。その結果、有害事象発現、特に重篤な腎機能障害の発現は両剤間で有意な差はなかった。	—

CLG47	ドネペジル塩酸塩OD錠5mg「日医工」およびドネペジル塩酸塩細粒0.5%「日医工」の8方向放射状迷路課題を用いたスコポラミン誘発健忘ラットに及ぼす作用	薬理と治療40(1)57-61/阿部浩幸（日精バイリス株式会社）	2012.1.	先発品アリセプトD錠、アリセプト細粒と、後発品ドネペジルOD錠「日医工」、同細粒「日医工」について、ラットのスコポラミン誘発健忘モデルを用いてその効力を比較した。その結果、学習記憶障害改善効果は、後発品の錠剤・細粒と先発品の錠剤・細粒で同等であり、ヒトにおいても同様の効果が得られると考えられた。	—
CLG48	アミオダロン速崩錠の有効性と安全性－先発医薬品から後発医薬品への切り替えによる検討－	Therapeutic Research 33(1)103-108/青柳秀史（横浜市立みなと赤十字病院循環器内科）	2012.1.	心室頻拍、心房細動患者18名を対象に、先発品アミオダロンから後発品アミオダロン速崩錠50mg「TE」及び同100mg「TE」に切り替え、自覚症状、体重、血圧、脈拍数等を観察した。その結果、後発品の有効性、安全性は先発品とほぼ同等であると考えられた。	—

２－２－２ 学会発表（18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	同一有効成分の医薬品適用時における薬剤性肝障害のリスク予測性に関する研究	日本ジェネリック医薬品学会第5回学術大会/中嶋幹郎（長崎大学大学院医歯薬総合研究科）	2011.6.	メトトレキサートカプセル2mgの先発品と後発品について、肝細胞由来HepG2細胞を用いた細胞毒性試験、正常マウスに対する血清中トランスアミナーゼ値に及ぼす影響、ヒト肝細胞キメラマウスを用いた薬物代謝・解毒に関連するヒト遺伝子の発現変動解析を行った。その結果、いずれの試験においても両剤間に見られた数値やパターンには有意差は認められなかった。	—
CAG2	掻痒性皮膚疾患へのエルピナン（エピナスチン塩酸塩）の有効性と安全性の検討	日本ジェネリック医薬品学会第5回学術大会/吉益　隆（有田市立病院皮膚科）	2011.6.	掻痒を伴う皮膚病症例49名を対象に、後発品エルピナン投与前、投与後2週、4週における掻痒、不眠、紅斑、鱗屑の程度を評価し、最終全般改善度及び副作用の有無を評価した。その結果、掻痒性皮膚疾患へのエルピナンの有効性と安全性が確認された。	—
CAG3	処方イベントモニタリングによるグリメピリド後発医薬品の臨床評価	日本ジェネリック医薬品学会第5回学術大会/加藤多恵（名古屋記念病院）	2011.6.	2010年12月～2011年4月に、後発品グリメピリド錠「トーワ」に変更された患者に対して感想の聴き取り調査を行うとともに、変更前後の検査値（グルコース、総コレステロール、トリグリセライド、HbA1c）を比較した。その結果、変更前後における検査値に有意差は認められなかった。全例で便宜性については「変わらない」との回答であったが、1例で軽い異常（低血糖）の回答があったが、後発品は先発品と臨床効果及び安全性は同等であると考えられた。	—

CAG4	2型糖尿病患者におけるグリメピリドの先発医薬品と後発医薬品の臨床的評価	日本ジェネリック医薬品学会第5回学術大会/三星　知（医療法人新潟勤労者医療協会下越病院薬剤課）	2011.6.	先発品から後発品グリメピリド錠「三和」に切り替わった234名を対象に、変更前後における検査値（HbA1c、FBS、随時血糖）と服薬コンプライアンスを評価した。その結果、変更前後の検査値及び服薬コンプライアンスに有意差は認められず、後発品の臨床効果は先発品と同等であると考えられた。	—
CAG5	腎機能障害に対するシスプラチン先発医薬品と後発医薬品の比較	第9回日本臨床腫瘍学会学術集会/中尾将彦（大坂市立総合医療センター薬剤部）	2011.7.	シスプラチン60mg/m^2以上を含む化学療法を受けた胸部悪性腫瘍患者を対象に、2008年1月1日～2009年6月18日にシスプラチン先発品を使用した群（64例）と、2009年6月19日～2010年11月30日に後発品を使用した群（97例）について、腎毒性（血清クレアチン値、尿素窒素、糸球体濾過量推定値）の頻度について比較した。その結果、両群間に腎毒性の発生に差は認められなかった。	—
CAG6	腎機能障害に対するシスプラチン先発医薬品と後発医薬品の比較	第21回日本医療薬学会年会/中尾将彦（大坂市立総合医療センター薬剤部）	2011.10.	シスプラチン60mg/m^2以上を含む化学療法を受けた胸部悪性腫瘍患者を対象に、2008年1月1日～2009年6月18日にシスプラチン先発品を使用した群（64例）と、2009年6月19日～2010年11月30日に後発品を使用した群（97例）について、腎毒性（血清クレアチン値、尿素窒素、糸球体濾過量推定値）の頻度について比較した。その結果、両群間に腎毒性の発生に差は認められなかった。	—
CAG7	シスプラチンによる腎機能障害の先発品と後発品の比較検討	第9回日本臨床腫瘍学会学術集会/林　稔展（国立病院機構九州がんセンター薬剤科）	2011.7.	2009年10月～2010年9月に高用量シスプラチンを含む化学療法を受けた患者を対象に、先発品投与群（89例）と後発品投与群（91例）における血清クレアチニン値を指標に腎機能障害を比較した。その結果、先発品群と後発品群で腎障害の発現頻度に差は見られなかった。	—
CAG8	ベザフィブラート後発品の製剤学的および治療学的同等性に関する検討	医療薬学フォーラム2011第19回クリニカルファーマシーシンポジウム/松永直哉（九州大学大学院薬剤研究院薬剤学分野）	2011.7.	先発品ベザトールSR錠と後発品ベザスターSR錠について、溶出試験及び高脂血症患者におけるトリグリセリド・総コレステロール値に基づく有効性評価、AST・ALT・γ-GTP・ALP・BUN・Scr・CPK値に基づく安全性評価を行った。その結果、両剤の溶出性は公的溶出試験基準に適合していた。臨床的な有効性及び安全性においても両剤間に差異は認められなかった。	—
CAG9	ジェネリック医薬品パクリタキセル「NK」の安全性評価	第49回日本癌治療学会学術集会/築山郁人（愛知医大病　薬剤）	2011.10.	2008年4月～2009年3月に、先発品タキソールと後発品パクリタキセル「NK」による治療を受けた患者を対象に、レトロスペクティブに副作用を調査した。その結果、後発品による血管痛、静脈炎及び過敏症は先発品と差はなく、調査した他の副作用の発現率、程度についても両薬剤間に差はなかった。。	—

CAG10	プラバスタチンNa錠の後発医薬品への切り替えに伴う有効性・安全性評価－第2報－	第21回日本医療薬学会年会 /鈴木正論（亀田総合病院薬剤部）	2011.10.	2008年7月～2009年3月に、プラバスタチンNa錠の後発品へ切り替えた外来患者1337名について、切り替え前後の臨床検査値（TC、TG、HDL、LDL、AST、ALT、LDH、γ-GTP、T-Bil、ALP、CK、BUN、Scr)を比較した。患者は、HbA1cの6.5%以上と未満、年齢65歳以上と未満に層別した。その結果、いずれにおいても切り替え前後で有意な差は認められなかった。副作用が疑われた症例が4例あったが、後発品に特有の副作用ではないと考えられた。	—
CAG11	透析患者におけるアムロジピンの先発医薬品から後発医薬品への切り替えに関する研究	第21回日本医療薬学会年会 /乾　杏菜（千葉大学大学院薬学研究院臨床教育）	2011.10.	先発品ノルバスクから後発品アムロジピン「タナベ」への切り替え前後における透析患者（73名）の血圧推移を比較した。その結果、血圧は切り替え前後で有意差はなく、特段の副作用はみられなかった。	—
CAG12	セフトリアキソンナトリウム注射薬における後発医薬品の先発医薬品に対する同等性の検討	第21回日本医療薬学会年会 /中村理恵（福岡赤十字病院薬剤部）	2011.10.	内視鏡的食道静脈瘤硬化療法・結紮療法同時併用術を実施し、術後感染症予防のためセフトリアキソンナトリウム注射剤の先発品又は後発品を投与した患者について、体温、白血球数、CRP、その他有害事象を比較した。その結果、先発品（23例）と後発品（19例）において体温と白血球数は使用前後でともに有意差はなかった。CRPについては、先発品、後発品とも使用前後でともに有意差があった。有害事象は先発品でALT及びBUNの増加がみられた。先発品と後発品は同等性があると考える。	—
CAG13	薬学部6年制の課題研究発表Ⅲ－マウスを用いた疼痛反応による注射用抗悪性腫瘍薬ジェネリックの安全性評価－	第21回日本医療薬学会年会 /有本早織（福山大学薬学部薬剤情報解析学）	2011.10.	マウスに、エピルビシン、ゲムシタビンの先発品と後発品を腹腔内投与し、後肢伸展反応の回数で疼痛反応を観察した。パクリタキセルを比較対照とした。その結果、疼痛反応の頻度はエピルビシンで最も高く、ゲムシタビンではやや少なく、パクリタキセルでは全く疼痛反応を示さなかった。エピルビシン、ゲムシタビンの先発品と後発品では、疼痛反応の回数及び時間とも同様のパターンを示し、差がなかった。	—
CAG14	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効果の比較検討	第21回日本医療薬学会年会 /相宮光二（独立行政法人国立病院機構金沢医療センター薬剤科）	2011.10.	2008年9月～2011年1月に注射用シプロフロキサシンを1日2回、4～14日使用された先発品群33名と後発品群42名について、有効性（体温、白血球数、CRP値）、安全性（AST値、ALT値、BUN値）について比較した。その結果、先発品と後発品では有効性及び安全性の指標に有意差はなかった。	—

CAG15	膠原病患者におけるシクロスポリン後発品の有効性・安全性に関する検討	第21回日本医療薬学会年会 /曽根本恵美（佐世保中央病院薬剤部）	2011.10.	2009年5月～2011年4月にシクロスポリンの後発品を服用し、血中濃度測定を行った膠原病入院患者9名について、プレドニゾロン投与量、有害事象発現の有無を調査した。また、先発品との薬物動態パラメータの比較を行った。その結果、症例数が少ないためさらなる検討が必要であるが、シクロスポリンの後発品と先発品の薬物動態に大きな差はないと考えられる。	—
CAG16	バンコマイシン後発品の製剤学的および薬物動態学的同等性に関する検討	医療薬学フォーラム2011第19回クリニカルファーマシーシンポジウム /小柳　悟（九州大学大学院薬学研究院薬剤学分野）	2011.7.	バンコマイシン先発品と後発品（MEEK）について、製剤学的試験（主薬含量、抗菌活性、夾雑物混入の有無）を行うとともに、入院患者を対象に非線形最小二乗法プログラムを用いて薬物動態パラメータの比較を行った。その結果、製剤学的には先発品、後発品に有意な差異はなく、各薬物動態パラメータにも有意な差異は認められなかった。	—
CAG17	バンコマイシン後発品の製剤学的および治療学的同等性に関する検討	平成23年度第28回日本薬学会九州支部大会 /横山絵里（九州大学院　薬）	2011.12.	バンコマイシン先発品と後発品（MEEK）について、製剤学的試験（主薬含量、抗菌活性、夾雑物混入の有無）を行うとともに、入院患者を対象に非線形最小二乗法プログラムを用いて薬物動態パラメータの比較を行った。また、治療効果の指標として末梢血白血球数、CRP値をレトロスペクティブに調査した。その結果、製剤学的には先発品、後発品に有意な差異はなく、各薬物動態パラメータ、末梢血白血球数、CRP値にも有意な差異は認められなかった。後発品は薬物動態学的・治療学的に先発品と同等であった。	—
CAG18	バンコマイシン後発品の製剤学的および治療学的同等性に関する検討	第73回九州山口薬学大会 /小柳　悟（九州大学大学院薬学研究院薬剤学分野）	2011.11.	バンコマイシン先発品と後発品（MEEK）について、製剤学的試験（主薬含量、抗菌活性、夾雑物混入の有無）を行うとともに、入院患者を対象に非線形最小二乗法プログラムを用いて薬物動態パラメータの比較を行った。また、治療効果の指標として末梢血白血球数、CRP値をレトロスペクティブに調査した。その結果、製剤学的には先発品、後発品に有意な差異はなく、各薬物動態パラメータ、末梢血白血球数、CRP値にも有意な差異は認められなかった。後発品は薬物動態学的・治療学的に先発品と同等であった。	—

3 味覚等使用感に関する文献など（5文献）

3－1 論文（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
TL1	クレメジン細粒・後発品の製剤学的特性と服用性の評価	新薬と臨床60(8)1548-1553 /内田享弘（武庫川女子大学薬学部臨床製剤学講座）	2011.8.	先発品クレメジン細粒、後発品メルクメジン細粒（現在球形吸着炭細粒「マイラン」に名称変更）及びキューカル細粒について、走査型電子顕微鏡観察、粒度分布及び水懸濁・分散性を評価し、更に服薬性について比較検討した。その結果、先発品は粒度分布が最も狭く、水懸濁・分散性で優れていた。後発品の一つでざらつきがある等、服用性が劣っていた。	先発品が後発品に比べて、服用性（口の中への残存、ざらつき感等）に優れるという内容である。

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	ナジフロキサシンクリーム製剤における先発及び後発医薬品の製剤的比較	日本ジェネリック医薬品学会第5回学術大会 /松本実瑠人（城西大学薬学部）	2011.6.	ナジフロキサシンクリーム製剤3剤（A、B及びC）について、光学顕微鏡による鏡検と、粘度測定、降伏値算出、近赤外スペクトル測定、粘弾性測定及び官能試験を行った。その結果、製剤により異なる物性が確認され、これらは添加物の種類及び配合比、製造工程の違いが影響していると思われる。官能試験結果と物性評価との関連性があることが示唆された。	H22年10月～H23年3月調査のTA2とほぼ同じ内容であり、新たに大学生による官能試験結果が追加されているが、製品の優劣を述べていない。 発表者に問い合わせた結果、3剤の製品名が判明したので、当該関係会社に情報提供を行った。
TA2	市販アンブロキソール塩酸塩小児用ドライシロップ製剤の味覚に関する比較検討	日本ジェネリック医薬品学会第5回学術大会 /加賀谷隆彦（北里大学北里研究所病院薬剤部）	2011.6.	アンブロキソール小児用ドライシロップを対象に、製剤試験（粒度、溶出性、含量）とヒト味覚官能試験を行った。その結果、すべての製剤で表示主薬含量を有し、溶出早期では製剤により異なる溶出挙動を示したが、3分後には100%溶出した。官能試験では「苦味強度」、「甘味強度」及び「あと味」に差がみられた。	味覚官能試験結果に差があったが、先発品、後発品の優劣を述べていない。
TA3	簡易懸濁法適用性から見たロキソプロフェン含有錠の製剤品質変化	日本ジェネリック医薬品学会第5回学術大会 /宮本悦子（北陸大学薬学部）	2011.6.	ロキソプロフェン含有錠21製剤について、倉田の方法に従い簡易懸濁法への適用性を検討した。その結果、先発品を含む14製剤が簡易懸濁法適用可能（うち4製剤は室温においても適用可能）であり、4製剤は錠剤間でばらつきがあり、適用不可は3製剤あった。	簡易懸濁法への適用性を評価した内容である。
TA4	難溶性薬物の簡易懸濁法施行時における先発・後発品あるいは剤形による溶解性の違い	第21回日本医療薬学会年会 /高倉みなみ（北海道医療大学薬学部）	2011.10.	難水溶性であるフェニトイン、プランルカスト水和物及びイブプロフェンの先発品と後発品について、55℃の精製水20mLに添加し、5分、10分、3時間後の濃度、pH等を測定した。その結果、フェニトイン及びイブプロフェンでは先発品と後発品はほぼ同じ溶解性を示した。プランルカスト水和物では、先発品の溶解性が最も高く、後発品の約2倍であり、生物学同等性が等しくても簡易懸濁法施行時の溶解性が異なることが分かった。	簡易懸濁法のために溶解性を比較した内容である。