

文献調査結果のまとめ（平成30年10月～平成31年3月）

1 問題指摘文献（6文献）
1-1 品質（2文献）
1-1-1 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	関連会社又は日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
QL1	Evaluation of Dissolution Profile between Original and Generic Products of Zolpidem Tartrate by Microdialysis-HPLC	Chemical and Pharmaceutical Bulletin 67,120-124 2019 Kazunori Inaba, et all (Faculty of Pharmacy, kindai University, Ashibi Pharmacy Tomio)	2018.7	<ul style="list-style-type: none"> 後発品は先発品と有効成分、含量および投与経路は同じであるが、Cmax と Tmax が異なる場合があり、有効成分の溶出プロファイルの違いが治療効果に影響を与えることが報告されている。特に不眠症の患者は、睡眠誘導までの時間が長くなる可能性があるため、溶出性の相違を強く感じることになる。 本研究では、市販の睡眠剤である酒石酸ゾルピデム（ZOL）製剤の先発品と後発品（GE-D、GE-S、GE-T）の粉砕時の溶出プロファイルの相違を、持続型微小透析プローブを接続した HPLC 溶出試験法にて検討を行った。 先発品、後発品の硬度、崩壊時間および溶出プロファイルでは、先発品と後発品（GE-S、GE-T）では硬度および崩壊時間に差は見られなかったが、後発品（GE-D）は他の製剤よりも硬く、硬度は先発品の1.4倍であり、崩壊時間は他の製剤よりも長く、194秒と先発品の約2倍であった。 先発品の崩壊時間はGE-TとGE-Sと類似していたが、溶解速度はGE-T、GE-Sより遅かった。崩壊後の粒子サイズの相違が溶出速度に影響するかどうかを確認するため、粉砕処理を行った。1分間の粉砕処理後の先発品の粒子サイズは後発品と比較して非常に小さいが、粉砕品の溶出速度には相違はなかった。 先発品と後発品間では添加剤のマクロゴールの種類が異なっていた。後発品に使用されているマクロゴール4000（PEG-4000）、マクロゴール6000（PEG-6000）が溶出速度に与える影響を検討したところ、粉砕品の溶出速度はPEG-4000、PEG-6000により有意に増加し、PEG-6000がPEG-4000 	<p>関連会社又は日本ジェネリック製薬協会の評価と対応</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ ギルピデム酒石酸塩製剤の先発品と後発品3製剤について、製剤としての硬度、崩壊性ならびに粉砕後の溶出性を評価した論文である。 ○ 粉砕後の溶出性については、30秒から390秒において先発品に比較して後発品の溶出率が高い傾向にあった。また、崩壊性については先発品の2倍程度の崩壊時間を示す後発品があった。しかし、これらの製剤については第13回ジェネリック医薬品品質情報検討会（H26.9.3開催）において、該当する後発品は、先発品との溶出性の類似性について、問題ないと評価されている。 ○ 先発品の約2倍の崩壊時間を示した後発品の製造販売業者のコメントは以下のとおり。 <p>【当該企業の見解】</p> <ul style="list-style-type: none"> 論文でのご指摘に関して以下のとおり回答致します。 ギルピデム酒石酸塩錠5mg「DSEP」及びギルピデム酒石酸塩錠10mg「DSEP」（以下ギルピデム酒石酸塩錠「DSEP」）については、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成18年11月24日薬食審査発第1124004号）」に基づき試験を実施し、すべての溶出試験条件において、判定基準に適合していることを確認しております。 そのため、ギルピデム酒石酸塩錠「DSEP」は、先発品と比較しても溶出性に差は無く品質の相違はないと考えております。 なお、ギルピデム酒石酸塩錠「DSEP」の製品の規格項目は、外観及び日本薬局方の試験項目（確認試験、製剤均一性、溶出性、定量法）としており、硬度及び崩壊時間については、一般的に重要な指標ではないため規格に定めておりません。ただし、工程管理として素

			<p>よりも溶出時間は早くなった。</p> <ul style="list-style-type: none"> マクロゴールは粘度を増加させることが知られているが、使用される PEG の種類によって、硬度や粉碎時間に影響を与えると考えられる。PEG-6000 による溶解度の向上は、PEG-4000 よりも高かった。 溶解度は、製品の崩壊と共に添加剤により高められるため、後発品の溶解速度が増加することを示している。先発品から後発品への切り替えにより相違が生じている関係性は、溶出プロファイルの相違によるものと考えられる。先発品と後発品の溶出プロファイルの相違を調査するには、さらなる研究が必要である。 	<p>錠の崩壊性及びフィルムコート錠の硬度を測定しております。崩壊性については文献と同様に「DSEP」製品の崩壊時間は先発品の崩壊時間と 2 倍程度の差がありました。硬度については工程管理結果では約 6.5kg であり、文献に示された測定値よりも低値でした。これは、製造所が工程管理に使用している硬度測定器は、自動錠剤測定装置である一方、文献における硬度測定器は Monsanto 型（手動型）であることから、測定機器や測定機構の違いが測定結果の差を生じた可能性があると考えます。</p>
--	--	--	--	--

1-1-2 学会報告 (1 文献)

整理番号	発表タイトル	発表学会名・著者	年月	要 点	関連会社又は日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
QA1	ゾルピデム先発品・ジェネリック医薬品間における溶出・粉碎特性の違い：添加物マクロゴールの働き	第 28 回日本医療薬学会年会 稲葉 一訓 他 (あしび薬局)	2018. 11	<ul style="list-style-type: none"> 基本となる添加剤が類似しているゾルピデム酒石酸塩の先発品と後発品 (GE-D、GE-S、GE-T) 3 種を用いた溶出・粉碎特性及び影響について検討した。 先発品と後発品群の粉碎 5 分処理後の薬物回収率は両者間では差がみられず、約 80%であった。先発品では粉碎 5 分処理で粒子径は約 9 μm であったが、後発品ではいずれも粒子径は 17~34 μm と先発品より粉碎性は悪かった。 溶出挙動について、先発品は後発品と比べて溶出時間は遅かった。これら先発品と後発品群の添加剤の相違としてはマクロゴールの種類が異なっていたため、マクロゴール 4000 及びマクロゴール 6000 が溶出速度へ与える影響を検討したところ、マクロゴール 6000 添加群 > マクロゴール 4000 添加群 > 非添加群の順であった。 先発品と後発品の溶出速度の変化は、使用されている添加剤マクロゴールの種類が関与していることを示した。本研究は、錠剤粉碎時の安全性確保及び添加物選択において優れた知見である。 	○ QL-1 文献の学会報告である。

1-2 臨床 (4 文献)

1-2-1 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	関連会社又は日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
CL1	ゲムシタビン乾燥凍結製剤から液剤への切り替えによる血管痛についての検討	日本病院薬剤師会雑誌 55(1)35-39, 2019 遠藤 征裕他 (由利組合総合病院薬剤科)	2019. 1	<ul style="list-style-type: none"> 塩酸ゲムシタビンは複数のがん腫に適応があり使用頻度の高い薬剤であるため、同製剤の液製剤 (LF) は調製時間の点から乾燥凍結製剤 (FDF) より利便性が高い。 本研究では FDF のジェムザール注射用 (先発) から LF のゲムシタビン点滴静注液「ホスピーラ」(後発) に切り替えを行った症例に対し、同一患者の切り替えにおける血管痛の発現率・程度・持続時間について調査を行った。 対象は 2016 年 3~5 月の期間に入院または外来化学療法にて両製剤を使用した患者 22 名 (男性 17 例、女性 5 例、年齢の中央値 77.5 歳) で、評価項目は血管痛の発現割合、血管痛の強さ (face scale) を用いてスコアリング (FS0~5) した。 FDF から LF に切り替えた患者の血管痛の発現は切り替え前が 22 例中 4 例 (18.2%) であり、切り替え後は 22 例中 9 例 (40.9%) で切り替えることで血管痛を発現する割合が増加傾向 (p=0.125) であった。 切り替え前の血管痛が発現した 4 例の血管痛の強さは FS1 が 2 例 (50%)、FS2 が 1 例 (25%)、FS3 が 1 例 (25%) であり、切り替え後発現した 9 例は、FS1 が 5 例 (55.6%)、FS2 が 4 例 (44.4%) であった。 血管痛の持続時間は 0-10 分が 77.8% と早期に改善することが示唆された。また、血管痛発現患者に対し血管痛が治療継続に影響するかの質問に対しては、すべての患者が影響しないと回答した。 先発を後発に切り替えることにより血管痛の頻度は増加する可能性はあるが、程度・持続時間は軽度であり、その血管痛が治療継続に影響があると回答した患者はいなかった。 以上より FDF から LF への変更が治療継続に影響を与えない可能性が示唆されたが、血管痛発現率 	<p>○ ジェムザールの後発品の方が血管痛の頻度が増加する可能性があるとの著者考察より、問題文献とした。 なお、先発・後発間で血管痛の発現頻度に有意差はみとめられてはいない。</p> <p>○ 当該施設からゲムシタビンに関する血管痛に関する学会報告があり、第 20 回ジェネリック医薬品品質情報検討会では「問題なし」文献として報告している。 <u>第 20 回 品質情報検討会 (2018.3.14 開催)</u> CAG2 ジェムザール注射用からゲムシタビン点滴静注液「ホスピーラ」の切換えにおける血管痛についての検討 日本臨床腫瘍薬学会学術大会 遠藤征裕 (秋田厚生連由利組合総合病院) ほか</p> <p>○ 後発医薬品の当該企業の見解は以下の通りである。</p> <p>【当該企業の見解】</p> <ul style="list-style-type: none"> 当該情報について、弊社は把握していました。 また、当該情報と同じ施設からの別情報 [学会発表要旨 第 20 回 品質情報検討会報告 CAG2] を 2017 年に入手しており、対象 (2016 年 3 月~5 月の患者 22 名) および血管痛の発現件数 (9 件) 等から同一の情報と考えられました。 血管痛に関して、弊社に集積している情報を安全性の観点から検討しました。 <ul style="list-style-type: none"> 2019 年 5 月 31 日時点の国内症例における、ゲムシタビン点滴静注液「ホスピーラ」(以下、本剤) の副作用として報告された「血管痛 (MedDRA (Version 22.0) の基本語 (PT))」の集積状況の確認を行いました (なお、製剤のうち静注用の凍結乾燥剤は除外しました。) その結果、26 例 26 件の集積があり、すべて非重篤な副作用でした。 集積された血管痛 26 件のうち 14 件は詳細な経過情

				<p>が増加する可能性があるため血管痛の評価は行う必要があると考える。</p>	<p>報等がなく、本剤と血管痛との関連性の特定は困難でした。11件は先発品からの切り替えにより発現したとの報告でした。残りの1件は、注射針を交換し、副作用が消失したとの自発報告であることから、本剤との関連性は低いと考えられました。また、先発品からの切り替えにより血管痛が発現したと報告のあった11件中9件は同一文献情報（学会発表要旨第20回 品質情報検討会報告 CAG2）からでした。当該文献情報では、血管痛の要因は先発の乾燥凍結製剤と本剤とのpHおよび浸透圧の違いによると推測され、先発と比べて後発で血管痛の発現割合は増加したが、軽度の副作用であり、持続時間が短く比較的早期に消失し、治療継続が困難な症例は見受けられなかったとの記述がありました。残りの2件は上記文献以外で先発品からの切り替えにより発現したと報告のあった自発報告でした。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 26件の中には、副作用発現後の処置として、製剤を室温にしてからの投与や投与箇所を温める対応で血管痛が消失した症例もあり、治療継続が困難となる症例は認められませんでした。 ・ 製剤的な観点からは、当該文献情報においては「製剤的な要因で血管痛の発現率が増加しているとはいえない」との言及もあることから、製剤的な要因が影響を与える可能性は高くはないとも考えました。また、製剤のpH、浸透圧についても、投与時は輸液に希釈することから、製剤単体の性状が影響を与える可能性は高くはないとも考えました。 ・ 今後も同様な症例の集積状況等には十分注意していく所存です。
--	--	--	--	---	--

1-2-2 学会報告 (3 文献)

整理番号	発表タイトル	発表学会名・著者	年月	要 点	関連会社又は日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
CA1	アルコール非含有下におけるドセタキセル先発医薬品と後発医薬品との安全性の比較検討	第 56 回日本癌治療学会学術集会 原 茉莉絵 他 (九州がんセンター・薬剤部)	2018. 10	<ul style="list-style-type: none"> ドセタキセルは乳癌周術期治療におけるキードラッグであるが、アルコール含有製剤であることが臨床上しばしば問題となるため、当院ではアルコール溶解液を使用せず調製を行っており、また 2015 年よりアルコールを含有しない後発品の使用を開始した。 今回、アルコール非含有の条件で先発品と後発品の有害事象発現状況を調査した。 2013 年 1 月～2017 年 12 月に、当院乳腺科において術前又は術後にドセタキセル (75 mg/m²) 投与の患者を対象とし、両群の治療期間における発熱性好中球減少症・過敏反応・浮腫・皮膚障害・末梢神経障害の発現状況及び体重増加率について、後方視的に調査した。 対象患者 201 例のうち、先発群 75 例、後発群 126 例で、患者背景に差はみられなかった。発熱性好中球減少症及び過敏反応の発現率は両群間で差は認められず (p=0.620、0.066)、浮腫は先発 / 後発で G1 が 33.5% / 55.6%、G2 が 9.3% / 10.3%、G3 が 1.0% / 1.6% で、後発群に有意な増加が認められた (p<0.01)。 体重増加率の平均は 2.3% / 4.6% で有意な体重増加が認められた (p<0.01)。皮膚障害は、G1 が 44.0% / 32.5%、G2 が 5.3% / 5.6%、G3 が 0% / 0.8% で両群間に差が認められなかった。末梢神経障害は、G1 が 37.3% / 61.1%、G2 が 1.3% / 3.2% で、後発群で有意な増加が認められた (p<0.01)。 後発群では先発群と比較して浮腫及び末梢神経障害が増悪した。本調査は両群ともアルコール非添加のため、アルコールの有無に係らず、安全性に差がある可能性が示唆された。 	<p>○ 本報告はアルコール溶解液の影響がない状況での先発品と後発品の有害事象発現状況を調査したものである。後方視的な調査であること、患者背景に差は見られないが併用薬等の情報は不明である。</p> <p>○ 該当の後発医薬品の企業より見解を得た。</p> <p>【該当企業の見解】</p> <ul style="list-style-type: none"> 文献報告で両群間に有害事象発現頻度の差が見られた事象は浮腫、体重増加、末梢神経障害であった。差がなかった事象は発熱性好中球減少症、過敏反応、皮膚障害であった。 先発医薬品の添付文書では浮腫の発現頻度は 5~50% 未満、体重増加については「その他の注意」の項に浮腫に関連した記載がある。末梢神経障害は重大な副作用として記載されているが発現頻度は未記載であった。乳がんを対象とした国内第 II 相臨床試験 2 報において浮腫の発現頻度は 21.1%、9.1% であった。 弊社は当該文献報告施設からこれまで 3 件の当該製品に関する副作用情報を収集しており、1 例は乳がん患者の浮腫で重篤と判断されたことから、当局報告を行っている。 文献報告は情報が限られており、先発医薬品と後発医薬品で副作用 3 項目において発現頻度に差が生じたことの原因は定かではない。今後とも注意して同様の情報収集に努めることとする。

CA2	後発医薬品による副作用発現時期における先発医薬品変更に関する有益性の検討～リトドリン塩酸塩注射液使用患者を対象とした解析～	第72回国立病院総合医学会 春田 桃歩 他 (NHO 三重中央医療センター 薬剤部)	2018. 11	<ul style="list-style-type: none"> 2016年4月～2018年3月までの期間にリトドリン塩酸塩注射液の後発品を投与した患者を対象として、副作用頻度（副作用により先発品に変更を行った頻度）、変更後の副作用改善の有無について調査した。 また、出生児への影響として、出生週数、出生体重、NICUへの入院率等について、変更を行った群（先発品使用群）と、変更を必要としなかった群（後発品使用群）について比較した。 後発品を投与した患者246症例中11症例、12件に副作用の発現を認めた（肝機能障害5件、薬疹5件、CK上昇2件）。変更後、薬疹、CK上昇は全て改善され、肝機能障害は5件中2件が改善した。また、出生児への影響は、出生週数は先発品使用群で34週、後発品使用群では35週、出生体重は2448gと2346gで、共に有意差は認められなかった。 後発品による副作用発現の12件のうち、変更により9件が改善した。また、変更によって、投与を中断することなく継続でき、出生週数の延長、出生児の体重の増加等につながったと考えられ、後発品による副作用が発現した場合に先発品へ変更することについて有益性が示唆されたと考えられる。 	<ul style="list-style-type: none"> 本文献はリトドリン後発品を使用した症例で、副作用が発現した場合に先発品に切り替え、発現が改善した事例が報告されている。 また、副作用による投与中断が回避されることが報告されている。 <p>【該当企業の見解】</p> <ul style="list-style-type: none"> 本学会報告文献は、後発医薬品による副作用が発現した場合に、先発品へ変更することで投与を中断することなく継続でき、その変更による有益性が示唆された論文です。 臨床現場での、患者様の状態に合わせた様々な投与方法（投与量・投与速度等）のもと本剤が使用される現状を鑑みたく、弊社では自発報告および文献報告の収集および評価を行い、医薬品医療機器等法及び同法施行規則に基づき、当局へ報告しております。 本剤の品質に関する検討については、第2回ジェネリック医薬品品質情報検討会結果報告に示されたとおり、弊社製品と先発品を比較した純度試験において《製品の安全性に特段の影響はない》と公表されており、弊社品の品質に関する問題はないものと考えております。 文献で報告された副作用は、既に本剤の添付文書に記載のある副作用であり、注意喚起は行っております。そのため弊社としては、文献報告に記載された副作用と同様の報告症例は既知の副作用と判断しております。 なお、今後とも既知の副作用のみならず、未知の副作用の発生についても注視し調査を行ってゆく所存です。
CA3	アルコール非含有下におけるドセタキセル先発医薬品と後発医薬品との安全性の比較検討	第72回国立病院総合医学会 原 茉莉絵 他（九州がんセンター・薬剤部）	2018. 11	<ul style="list-style-type: none"> ドセタキセルは乳癌周術期治療におけるキードラッグだが、アルコール含有製剤であることが問題となる。当院はアルコール溶解液を使用せず調製しており、2015年よりアルコール非含有の後発品に切り替え使用を開始した。 2013年1月～2017年12月 当院乳腺科にて術前又は術後にドセタキセル（75 mg/m²）投与の患者を対象として、有害事象の発現状況及び体重増加率についてカルテより後方視的に調査した。 対象患者201例のうち、先発群75例、後発群126 	<ul style="list-style-type: none"> CA1と同じ内容の学会報告である。

			<p>例で、患者背景に差はみられなかった。発熱性好中球減少症、過敏反応及び皮膚障害の発現率は両群間で差は認められず (p=0.620、0.066、0.179)、浮腫は先発/後発で G1 が 33.5%/55.6%、G2 が 9.3%/10.3%、G3 が 1.0%/1.6%で、後発群に有意な増加が認められた (p<0.01)。体重増加率の平均は 2.3%/4.6%で有意な体重増加が見られた (p<0.01)。末梢神経障害は、G1 が 37.3%/61.1%、G2 が 1.3%/3.2%で、後発群で有意な増加が認められた (p<0.01)。</p> <ul style="list-style-type: none"> 後発群では先発群と比較して浮腫及び末梢神経障害が増悪した。本調査は両群ともアルコール非添加のため、アルコールの有無に係らず、安全性に差がある可能性が示唆された。 	
--	--	--	--	--

2 問題なし又は同等を認める文献等 (25 文献)

2-1 品質 (5 文献)

2-1-1 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	関連会社又は日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
QLG1	徐放性塩化カリウム錠後発医薬品で生じたゴーストタブレットの要因分析	医療薬学 44(10) 510-515, 2018 岩尾 一生 他 (北海道医療大学病院薬剤部)	2018. 10	<ul style="list-style-type: none"> ・ カリウム補充を目的として用いられる徐放性塩化カリウム錠 (KCl 徐放錠) は、胃粘膜障害を軽減させることを目的に KCl をワックスマトリックス構造内に分散させた製剤である。国内では先発品スローケイ錠と後発品のケーサプライ錠の 2 種が薬価収載されている。 ・ KCl 徐放錠のワックスマトリックス構造は疎水性基剤と親水性基剤で構成されているが、疎水性基剤が消化管内で崩壊せず、それにより糞便中に ghost tablet (GT) が排泄される場合があることは両製剤のインタビューフォームに掲載されている。 ・ 予期せぬ GT の発現は患者アドヒアランスに大きな影響を及ぼす恐れがあるため、KCl 徐放錠の先発品と後発品について種々の条件下で溶出試験を行い、両製品の K の溶出挙動と外観変化を比較した。 ・ 結論として、溶出試験の結果から、KCl 徐放錠の後発品は先発品と比較して GT が生じやすいことが確認された。今回の結果を踏まえ、KCl 徐放錠を後発品に切り替える場合には、治療効果には影響がないものの先発品と比較して GT を生じる可能性が高いことについて、患者に十分な情報提供を行うことにより、服薬アドヒアランスの低下を未然に防ぐことが可能になる。 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 本論文は徐放性製剤で生じる ghost tablet (GT) の報告であり、後発品の品質問題を指摘している文献ではない。 ○ GT が生じる医薬品については、著者が指摘しているように患者に十分な情報提供を行うことが重要である。

<p>QLG2</p>	<p>一包化調剤後の酸化マグネシウム錠の保管に対する乾燥剤の有無が安定性に与える影響</p>	<p>YAKUGAKU ZASSHI 138(11) 1435-1441, 2018 里 加代子 他 (長崎大学病院薬剤部)</p>	<p>2018. 11</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 今回長期投与されることが多い酸化マグネシウム錠の一包化調剤を用い、長期保管時における乾燥剤の有無が安定性、制酸力に与える影響について検討を行った。 ・ 酸化マグネシウム錠として酸化マグネシウム錠 330 mg「ケンエー」(錠剤 A)、マグミット錠 330 mg (錠剤 B)、マグラックス錠 330 mg (錠剤 C) のバラ製品を自動分包機にて、乾燥剤入り(保管法 1)、乾燥剤なし(保管法 2)でチャック付ポリ薬袋に分包し、25±2℃、75±5%RH の条件下で 12 週間保管し、硬度試験、重量変化、崩壊試験、溶解試験、制酸力試験を実施した。 ・ 保管法 2 で保管した錠剤は保管法 1 で保管した錠剤と比較して全錠剤とも硬度の差が有意に高く、重量変化では 12 週間後には 10%以上重くなった。 ・ 崩壊時間については、保管法 2 は全錠剤とも保管 2 週間後から有意差を認め錠剤 B では 12 週間後の崩壊時間が試験開始時と比較して 106 倍延長した。しかし、全ての錠剤において崩壊試験の素錠の崩壊基準には適合していた。 ・ 溶出率は錠剤 A、B では 15 分、錠剤 C では 10 分まで、保管法 2 で 12 週間保管した錠剤が一包化保管前の錠剤と比較して有意に低かった。 ・ 制酸力は、保管法 2 の錠剤は 12 週間後の pH-AUC は、保管法 1 と比較し全錠剤とも有意に低かった。 ・ 一包化した酸化マグネシウム錠をポリエチレン製のチャック付薬袋で保管する場合には、乾燥剤を入れて保管した方が良いことが示唆された。 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 本論文の試験に使用された酸化マグネシウム錠は、全て後発品であるが、特に後発品の品質に関する問題点を指摘した文献ではなく、有効成分として酸化マグネシウムを一包化包装で保管する場合には乾燥剤を入れることを示唆した文献である。 ○ なお、酸化マグネシウム製剤は添付文書にて湿気に影響される旨が取扱い上の注意で記載され、注意喚起がなされている。
--------------------	--	--	---	---

<p>QLG3</p>	<p>経時的な液性変化に基づいたオキサリプラチン後発医薬品の選定</p>	<p>薬理と治療 47(1) 121-125, 2019 福江 悠香 他 (福岡大学筑紫病院薬剤部)</p>	<p>2019. 1</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ オキサリプラチン (L-OHP) の末梢静脈内投与による血管痛が臨床上の大きな問題となっている。この原因として、注射薬の pH が低いことがあげられている。L-OHP の後発品選定にあたり、5%ブドウ糖溶液とデキサメタゾン (DEX) との混合した状態の pH を比較した。 ・ L-OHP は先発品および後発品 5 品目 (後発品 A～E) を使用した。5%ブドウ糖液 250mL に L-OHP 200 mg/40mL と DEX 6.6 mg/2mL を混合して検体とした。室内散光下、25℃に保たれた室内で調製後 1、3、6 時間後に pH を測定した。 ・ 調製直後の pH は先発品と後発品で有意な違いはなかった。また、いずれの検体も pH は経時的に低下し、全ての検体も無色澄明であり、6 時間までに外観変化は認められなかった。 ・ L-OHP の投与前に 15～30 分かけて制吐薬を投与する。L-OHP の投与時間は 2 時間であることを考慮して、調製後 3 時間の pH に着目した。その結果、先発品と比較して後発品 A および C では有意差がなかった。このことから、後発品 A および C の血管痛リスクは先発品と同等と考えられる。 ・ 以上のことから、当院では L-OHP の液性による血管痛リスクが先発品と同等と予想され、かつ医薬品購入費の削減効果が最も大きい後発品 A を採用することとした。これまでに注射薬の液性をもとに後発品を選定した事例は報告されていない。 	<p>○ 本文献はオキサリプラチンの後発品採用選定の際に調製後の pH に着目した選定方法を示したものであり、後発品の品質等を指摘した論文ではない。</p>
--------------------	--------------------------------------	--	----------------	--	--

2-1-2 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	関連会社又は日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
QAG1	ドセタキセル非アルコール製剤における先発医薬品、後発医薬品の化学的挙動の比較検討 -ドセタキセルの希釈用の考察-	日本薬学会第 139 年会 小川 千晶他 (NHO 東京医療センター薬)	2019.3	<ul style="list-style-type: none"> 本研究はドセタキセル (DTX) 非アルコール製剤を、希釈用溶媒の生理食塩液または 5%ブドウ糖液で希釈後の安定性について、先発品と後発品で比較検討した。 方法としては、各溶媒に希釈後、HPLC にて溶液中の DTX の残存率を測定した。 先発品は生理食塩液で希釈した際には 24 時間以降 DTX の残存率は低下したが、後発品は低下しなかった。一方、5%ブドウ糖液で希釈した際には先発品、後発品とも残存率は低下しなかった。 先発品と後発品の希釈後の安定性の相違は、少なくとも希釈溶媒の種類またはクエン酸などの添加物が影響を及ぼしている可能性が考えられた。 	—
QAG2	ロスバスタチン製剤の経細胞輸送に及ぼす酸化マグネシウム製剤の影響 -先発医薬品と後発医薬品との比較	日本薬学会第 139 年会 瀬良 郁実他 (京都薬科大学)	2019.3	<ul style="list-style-type: none"> 酸化マグネシウム製剤の同時併用は、HMG-CoA 還元酵素阻害薬であるロスバスタチンの血中濃度を低下させることが知られており、キレート形成や吸着などの物理化学的相互作用に起因すると考えられる。 消化管上皮細胞モデルとして 21 日間培養したヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞を用いて、酸化マグネシウム製剤はマグミット錠を用いた。ロスバスタチン製剤 2.5 mg 2 錠とマグミット錠 500 mg 2 錠を日局崩壊試験および溶出試験に準じ第 1 液、第 2 液により順次懸濁した後、定法による経細胞輸送実験を行い、評価した。 ロスバスタチン単独時は先発品と後発品には相違は認められなかったが、マグミット錠同時処置では、全て有意に低下したが、その低下率は 2 社の後発品では有意に小さかった。 ロスバスタチン製剤と酸化マグネシウムの薬物相互作用の程度は、製剤間で異なっている可能性が示唆された。 	—

2-2 臨床 (20 文献)

2-2-1 論文 (13 文献)

整理番号	文献タイトル	収録雑誌名・著者	年月	要 点	関連会社又は日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
CLG1	胃癌術後補助化学療法において S-1 後発医薬品内服時のみ好中球減少が軽快した 1 例	癌と化学療法 45(11)1653-1655, 2018 重吉 到 他 (愛知がんセンター中央病院・消化器外科)	2018. 11	<ul style="list-style-type: none"> ・ ティーエスワン配合 OD 錠 (先発品。以下、TS-1) を用いた胃癌術後補助化学療法の期間短縮の意義を検討するランダム化比較第 3 相試験において、試験計画上、先発品の製剤のみを用い 4 コースの投与を行うべきところ、2 コース目が偶然、後発医薬品 (エヌケーエスワン配合 OD 錠) 投与となり、その 2 コース目でのみ投与中の好中球減少の軽快を経験した症例報告である。 ・ 患者は 72 歳の女性。胃体上部の癌に対し、腹腔鏡下で胃全摘が行われた。病理結果より術後補助化学療法の適応となり、本治験に参加した。 ・ 本患者は、4 週間投与 2 週間休薬を 1 コースとし、4 コース施行する群に割り付けられた。1 コース目は TS-1 を 120mg/day で投与開始し、7 日目の血液検査で好中球数が $953/\mu\text{L}$ と低下したため残りの内服をスキップした。 ・ 2 コース目を 100mg/kg に減量して開始し、好中球数減少を認めず投与を完遂できたが、患者への聞き取りで、2 コース目は後発医薬品を内服していたことが判明した。1 コース目は院内処方であったが、2 コース目は院外処方であったため、院外薬局にて後発医薬品に変更されていた。 ・ その後 TS-1 内服を指示して 3 コース目を実施したが、好中球数が $1000/\mu\text{L}$ を下回り、残りの内服をスキップした。この時点で本試験が早期無効中止となったが、本人希望により投与を継続した。80mg/kg に減量した 4 コース目でも好中球数減少を繰り返し、5 コース目は 60mg/kg に減量かつ隔日投与に変更した。 ・ 術後約 1 年経過時点で本人希望にて補助化学療法を終了。術後 15 ヶ月経過時点 (2017 年 9 月) で無再発生存中とのこと。 ・ 後発医薬品を内服した 2 コース目のみ血液毒性が軽減され、先発医薬品に戻した 3 コース目以降では減量したにもかかわらず好中球数減少を認め 	<p>○ 偶然生じた後発品の投与期間中のみ、有害事象が生じなかったという症例報告であり、GE 品で問題があると指摘した論文ではない。</p>

				た。1 症例かつ 1 コースのみの結果であるが、2 剤の副作用に差があると考えた。	
CLG2	An Analysis of Generic Drug Safety in Paclitaxel and Carboplatin Chemotherapy for Gynecologic Malignancies 婦人科悪性腫瘍におけるパクリタキセル・カルボプラチン療法での後発品製剤安全性の検討	ジェネリック研究 12(2)74-79, 2018 藤本 伸一郎 他 (近畿大学医学部 附属病院薬剤部)	2018. 12	<ul style="list-style-type: none"> 安全域が狭い癌化学療法の分野では、後発医薬品への切り替えによる有害事象発現の差異が治療に影響する可能性は高く、実臨床での薬剤評価が必要と考える。しかし、切り替えに際し、製剤毎での比較報告はあるものの、後発医薬品を併用したレジメンとしての報告は少ない。本検討では、婦人科悪性腫瘍での重要なレジメンであるパクリタキセル・カルボプラチン療法（TC 療法）における切り替えによる安全性の差異を確認した。 試験は、2008 年から 2016 年 12 月の間、子宮癌、子宮頸癌、卵巣癌患者を対象に、1 回投与・3 週間休薬を 1 クールとし、それを反復する TC 療法を実施した。患者は次の 2 群である：グループ 1 は先発医薬品〔タキソール注射液とパラプラチン注射液〕の投与群 47 例、グループ 2 は後発医薬品〔パクリタキセル注射液（沢井製薬）とカルボプラチン注射液（日本化薬）〕の投与群 53 例。投与量は、癌の種類によらず 1 回当たりパクリタキセル 180mg/m²、カルボプラチンは目標 AUC=6 とした。 安全性の評価においては、TC 療法で通常認められる骨髄抑制、発熱性好中球減少症、過敏症、血液毒性、腎毒性、発赤、筋肉痛、関節痛について評価した。有害事象の程度の評価は、日本臨床腫瘍研究グループの基準に拠った。 分析には Student の t 検定、Fisher の直接確率検定、オッズ比を用いた。 試験の結果、投与回数は両群とも平均約 5 クールであった。 血液毒性は TC 療法で頻繁に認められるが、特に減量や処置が必要となる Grade3 以上の貧血、好中球減少、血小板減少等の発現は、先発医薬品で頻度が高い傾向がみられたものの、同等と示唆された。 血液毒性以外の有害事象は、日常生活に影響する 	○抗癌剤の先発品と GE 品を臨床使用した場合の安全性を比較した文献であるが、GE 品で問題があると指摘した論文ではない。

				<p>Grade2以上の有害事象を分析した。筋肉痛又は関節痛の発現（両群とも65%前後）は同等と示唆された。アレルギー（両群とも1例ないし2例）、腎毒性（両群各1例）では同等性は保証されなかった。</p> <ul style="list-style-type: none"> 結論として、血液毒性、筋肉痛、関節痛については切り替え後も同等である可能性が示唆された。他の非血液毒性については、切り替えによりオッズ比は低下傾向にあったが、同等性は保証されなかった。また、治療中に減量を必要とした症例数に有意な差は認められず、切り替え後も安全性が保たれていることが示唆された。 	
CLG3	トアラセット配合錠「トーワ」の日本人健康成人男性における生物学的同等性試験	新薬と臨床 67(10) 1185-1199, 2018 干野 英明 他（医療法人社団 慈昂会 白石内科クリニック）	2018. 10	<ul style="list-style-type: none"> 後発品のトアラセット配合錠「トーワ」と先発品である ترامセツト配合錠について、日本人健康成人男性 24 例を対象に、絶食下で単回投与による 2 剤 2 期のクロスオーバー法により生物学的同等性試験を実施した。 試験の結果、2 例が投与中止又は解析対象除外となり、22 例を同等性の解析対象とした。 有効成分の(+)及び(-)-トラマドールとアセトアミノフェンの血漿中濃度より求めたそれぞれの AUCt、Cmax の対数変換値の平均値の差の 90% 信頼区間はいずれもガイドラインの基準範囲内であった。 副次的評価項目とした AUCt、Cmax の対数変換値の平均値の差もガイドラインの基準範囲内であった。参考パラメータの両製剤の平均値の間に有意差を認めなかった。以上より、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判定された。 試験製剤群で 1 例、標準製剤群で 3 例に有害事象が認められたが、いずれも回復し、臨床上問題ないと判断された。 	○ 製剤開発時の定型的な生物学的同等性試験の結果報告である。
CLG4	カペシタビン錠 300mg「サワイ」の癌患者における生物学的同等性試験	新薬と臨床 67(10) 1201-1218, 2018 五味 邦之 他（日本赤十字社 諏訪赤十字病院）	2018. 10	<ul style="list-style-type: none"> 後発品のカペシタビン錠 300mg「サワイ」と先発品であるゼローダ錠 300 について、癌患者 40 例を目標とし、絶食下で単回投与による 2 剤 2 期のクロスオーバー法により生物学的同等性試験を実施した。カペシタビン及び 5-FU の血漿中濃度を 	○ 製剤開発時の定型的な生物学的同等性試験の結果報告である。

				<p>測定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> 試験の結果、投与 49 例中、中止・脱落 1 例と解析除外 5 例を除く 43 例が解析対象例となった。 同等性評価パラメータである血漿中カペシタビン濃度より求めた AUCt、Cmax の対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間はいずれもガイドラインの基準範囲内であるため、両薬剤は生物学的に同等と判定された。参考のために測定した 5-FU の AUCt、Cmax の対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間もガイドラインの基準範囲内の範囲内であった。 有害事象は 4 例に認めたが、いずれも程度は Grage1（軽度）でかつ回復が確認されており、被験者の安全性に問題はなかった。 	
CLG5	ロピニロール徐放錠 2mg「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 55(10) 718-727, 2018 竹内 譲 他（一般社団法人 新田塚医療福祉センター 福井総合病院	2018. 10	<ul style="list-style-type: none"> 後発品のロピニロール徐放錠 2mg「サワイ」（以下、本剤）と先発品であるレキップ CR 錠との生物学的同等性を評価した。 本剤は経口徐放性製剤であるため「絶食投与」と「食後投与」の 2 条件で、それぞれ日本人健康成人男性 24 例を対象に、単回投与による 2 剤 2 期のクロスオーバー法により試験を実施した。 絶食投与試験では、24 例全てを薬物動態及び安全性の評価対象とした。 食後投与試験では、有害事象(嘔吐)による中止が 1 例あり、23 例を薬物動態の評価対象、24 例全例を安全性の評価対象とした。 絶食投与試験、食後投与試験ともに、ロピニロールの血漿中濃度より求めた AUCt、Cmax の対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間はいずれもガイドラインの基準範囲内であり、本剤と先発品は、生物学的に同等と判定された。 有害事象は、絶食投与試験で 6 例（本剤 4 例、先発品 2 例）、また食後投与試験では 4 例（本剤 3 例、先発品 1 例）に認められたが、いずれも軽度かつ回復が確認されており、安全性に問題はなかった。 	○ 製剤開発時の定型的な生物学的同等性試験の結果報告である。

CLG6	ミルタザピン錠 15mg「サワイ」およびミルタザピン錠 30mg「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 55(10) 728-737, 2018 吉原 達也 他 (医療法人相生会 福岡みらい病院)	2018. 10	<ul style="list-style-type: none"> ・後発品ミルタザピン錠 15mg「サワイ」と先発品のリフレックス錠 15mg、及び後発品のミルタザピン錠 30mg「サワイ」と先発品のリフレックス錠 30mg について、それぞれ日本人健康成人男性 28 例を対象に、絶食下、単回投与による 2 剤 2 期のクロスオーバー法により生物学的同等性試験を実施した。 ・15mg 錠：有害事象による中止 1 例を除く 27 例を薬物動態の評価対象、28 例全例を安全性の評価対象とした。ミルタザピンの血漿中濃度より求めた AUC_t、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ガイドラインの基準範囲内であり、両剤は生物学的に同等と判定された。 ・有害事象は、軽度の傾眠を全例に、それ以外の有害事象を 2 例に認めたが、いずれも回復が確認され、安全性に問題はなかった。 ・30mg 錠：28 例全てを薬物動態及び安全性の評価対象とした。同様に血漿中濃度より求めた AUC_t、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ガイドラインの基準範囲内であり、両剤は生物学的に同等と判定された。 ・有害事象は、軽度の傾眠を全例に、それ以外の有害事象を 12 例に認めたが、いずれも回復が確認され、安全性に問題はなかった。 	○ 製剤開発時の定型的な生物学的同等性試験の結果報告である。
CLG7	ミルタザピン OD 錠 15mg「サワイ」およびミルタザピン OD 錠 30mg「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 55(10) 738-752, 2018 米納 誠 他 (医療法人相生会 にしくまもと病院)	2018. 10	<ul style="list-style-type: none"> ・後発品のミルタザピン OD 錠 15mg「サワイ」(以下、本剤 15mg) と先発品のリフレックス錠 15mg、及び後発品のミルタザピン OD 錠 30mg「サワイ」(以下、本剤 30mg) と先発品のリフレックス錠 30mg について生物学的同等性を評価した。 ・当該後発品は OD 錠であるため、「水あり」と「水なし」の 2 条件で、日本人健康成人男性 28 例を対象に、絶食下、単回投与による 2 剤 2 期のクロスオーバー法により試験を実施した。 ・ミルタザピンの血漿中濃度より求めた AUC_t、C_{max} を同等性評価パラメータとした。 ・15mg 錠：「水あり」試験では、28 例全てを薬物動態及び安全性の評価対象とした。「水なし」試 	○ 製剤開発時の定型的な生物学的同等性試験の結果報告である。

			<p>験では、CYP2D6の遺伝子型がPMであった1例を除く27例を薬物動態の評価対象とし、28例全例を安全性の評価対象とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・「水あり」試験、「水なし」試験ともに、AUCt、Cmaxの対数変換値の平均値の差の90%信頼区間はいずれもガイドラインの基準範囲内であり、本剤15mgと先発品は生物学的に同等と判定された。 ・有害事象は、「水あり」試験では、軽度の傾眠を全例で、それ以外の有害事象を1例（本剤15mg）で認めた。「水なし」試験では、軽度の傾眠を全例で認めた。いずれも回復が確認されており、安全性に問題はないとされた。 ・30mg錠：「水あり」試験では、逸脱（採血時間の遅れ）1例を除く27例を薬物動態の評価対象とし、28例を安全性の評価対象とした。 ・「水なし」試験では、自己都合による脱落1例を除く27例を薬物動態の評価対象とし、28例全例を安全性の評価対象とした。 ・「水あり」試験、「水なし」試験ともに、AUCt、Cmaxの対数変換値の平均値の差の90%信頼区間はいずれもガイドラインの基準範囲内であり、本剤30mgと先発品は生物学的に同等と判定された。 ・有害事象は、「水あり」試験では、軽度の傾眠を本剤30mgの全例、先発品の27例で、それ以外の有害事象を1例（本剤30mg）で認めた。「水なし」試験では、軽度の傾眠を本剤30mgの全例、先発品の27例で、またそれ以外の有害事象を3例（本剤30mg 2例、先発品1例）で認めた。いずれも回復が確認されており、安全性に問題はないとされた。 	
--	--	--	--	--

<p>CLG8</p>	<p>ラマトロバン錠 50mg「KO」の生 物学的同等性試験</p>	<p>新薬と臨床 67(12) 1466-1479, 2018 蓮沼 智子 他 (北 里大学北里研究所 病院)</p>	<p>2018. 12</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 後発品のラマトロバン錠 50mg「KO」(試験製剤)と先発品のバイナス錠 50mg(標準製剤)との生物学的同等性を評価した。 ・ 両剤は徐放性製剤であることから、絶食下及び食後の両投与条件で、日本人健康成人男性 16 例を対象に、単回投与による 2 剤 2 期のクロスオーバー法により試験を実施した。 ・ 絶食投与試験では、16 例全てを生物学的同等性及び安全性の評価対象とした。 ・ 食後投与試験では、第 II 期に服薬せず中止した 1 例を除く 15 例を生物学的同等性の評価対象とし、16 例全てを安全性の評価対象とした。 ・ 絶食下及び食後の両試験ともに、ラマトロバンの血漿中濃度より求めた AUCt、Cmax の対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間はいずれもガイドラインの基準範囲内であり、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判定された。 ・ 安全性については、絶食投与試験では有害事象を認めず、食後投与試験で副作用(蕁麻疹)を 1 例(試験製剤)に認めたが、軽度かつ回復を確認しており、臨床的に問題となるものではなかった。 	<p>○ 製剤開発時の定型的な生物学的同等性試験の結果報告である。</p>
<p>CLG9</p>	<p>ラマトロバン錠 75mg「KO」の生 物学的同等性試験</p>	<p>新薬と臨床 67(12) 1480-1492, 2018 沖 守 他 (医療 法人社団 成守会 成守会クリニック)</p>	<p>2018. 12</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 後発品のラマトロバン錠 75mg「KO」(試験製剤)と先発品のバイナス錠 75mg(標準製剤)との生物学的同等性を評価した。 ・ 両剤が徐放性製剤であることから、絶食下及び食後の両投与条件で、日本人健康成人男性を対象に、単回投与による 2 剤 2 期のクロスオーバー法により試験を実施した。被験者数は絶食投与試験では 16 例、食後投与試験では 15 例である。 ・ 絶食投与試験、食後投与試験ともに投与した全例を生物学的同等性及び安全性の評価対象とした。 ・ 絶食下及び食後の両試験ともに、ラマトロバンの血漿中濃度より求めた AUCt、Cmax の対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間はいずれもガイドラインの基準範囲内であり、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判定された。 ・ 有害事象はいずれの試験でも認めなかった。 	<p>○ 製剤開発時の定型的な生物学的同等性試験の結果報告である。</p>

CLG10	<p>ロルノキシカム錠 2mg「KO」およびロルノキシカム錠 4mg「KO」の生物学的同等性試験</p>	<p>新薬と臨床 67(12) 1493-1504, 2018 中村 卓 他 (医療法人社団 邦英会 関野臨床薬理クリニック)</p>	2018. 12	<ul style="list-style-type: none"> ・ 4mg 錠：後発品のロルノキシカム錠 4mg「KO」(試験製剤)と先発品のロルノキシカム錠 4mg(標準製剤)について、日本人健康成人男性 16 例を対象に、空腹時単回投与による 2 剤 2 期のクロスオーバー法により生物学的同等性試験を実施した。16 例全てを生物学的同等性及び安全性の評価対象とした。 ・ ロルノキシカムの血漿中濃度より求めた AUC_t、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ガイドラインの基準範囲内であり、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判定された。副作用と判断された事象はなかった。 ・ 2mg 錠の溶出試験による生物学的同等性：後発品のロルノキシカム錠 2mg「KO」(試験製剤)について、「含量の異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い先発品と同等性を確認したロルノキシカム錠 4mg「KO」を標準製剤として、溶出試験により生物学的同等性を評価した。 ・ 試験製剤及び試験製剤ともに、pH1.2、pH3.0、pH6.8、水のいずれの試験液でも、15 分以内に 85%以上の溶出性を示し、溶出挙動の同等性の判定基準に適合した。 	<p>○ 製剤開発時の定型的な生物学的同等性試験の結果報告である。</p>
CLG11	<p>経口用カペシタビン製剤 (カペシタビン錠 300mg「サワイ」およびゼローダ錠 300) の担癌ヌードマウスモデルにおける薬物動態および薬力学的効果</p>	<p>薬理と治療 47(1) 41-48, 2019 岡部 知之 他 (沢井製薬株式会社 生物研究部)</p>	2019. 1	<ul style="list-style-type: none"> ・ 後発品のカペシタビン錠 300mg「サワイ」と先発品であるゼローダ錠 300 を、担癌ヌードマウスにおける薬物動態と薬力学的効果を比較することにより、生物学的同等性を評価した。 ・ 担癌マウスモデルの作製：ヒト大腸癌腹水由来株 (COLO205 株細胞) の細胞懸濁液をヌードマウス (BALB/cSlc-nu/nu) の右腹側皮下に移植し担癌マウスモデルを作製した。 ・ 抗腫瘍作用 移植後、腫瘍の長径及び短径を測定し、推定腫瘍体積を算出した。被験製剤 (カペシタビンとして 200、400 あるいは 600mg/kg) を 10 日間連続経口投与した。コントロール群には 0.5%ヒプロメロース水溶液を同容量投与した。隔日的に腫瘍の長径及び短径を測定し、推定腫瘍体積を算出し 	<p>○ 抗癌剤を担癌マウスモデルにおける薬物動態と薬力学的効果により比較した結果、生物学的に同等と評価した報告である。</p>

				<p>た。また、10 日後に致死させたマウスより腫瘍を採取し、重量を測定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> 試験の結果、コントロール群に比較して、両薬剤は推定腫瘍体積の増加を抑制し、その効果は用量依存的であった。また投与開始 10 日後の腫瘍重量についても用量依存的な減少が認められた。いずれの用量においても薬剤間の推定腫瘍体積、腫瘍重量に有意差は認められず、両薬剤は抗腫瘍効果において同様の薬力学的効果を有することが示された。 血漿中及び腫瘍組織中のカペシタビン及び 5-FU 濃度 担癌マウスにカペシタビンとして 400mg/kg を経口投与し、0.25、0.5、1、2、4、8、10 時間後に心臓より採血した。また脱血致死させ腫瘍組織を採取した。 生物学的同等性 両薬剤の血漿及び腫瘍組織中のカペシタビン及び 5-FU 濃度の薬剤間差として、AUC_{0-10hr} の対数値を求めた。前述の AUC_{0-10hr} の薬剤間差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲内であるとき両薬剤は生物学的に同等であると判断した。 試験の結果、両薬剤投与後の血漿及び腫瘍組織中のカペシタビン及び 5-FU の濃度変化は、両剤とも同様の推移を示した。 血漿及び腫瘍組織中のカペシタビン及び 5-FU の濃度変化から算出した AUC_{0-10hr} の薬剤間差は $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲内であったことから、両薬剤は生物学的同等性が確認された。 	
CLG12	ブロンサンセリン錠 4mg 「アメル」の生物学的同等性試験	医学と薬学 76(4) 477-490, 2019 高橋 和彦他 (医療法人北武会 美しが丘病院)	2019.3	<ul style="list-style-type: none"> ブロンサンセリン錠 4 mg 「アメル」とロナセン錠 4 mg との生物学的同等性を検証した。 日本人健康男性成人を対象に、2 剤 2 期のクロスオーバー法にて生物学的同等性を比較した。被験者 40 名を各群 20 名無作為に割り付け、7 日間の休薬期間を設けた 2 期試験を実施。治験薬投与 10 時間前から投与後 4 時間まで絶食とした。 溶出試験では、いずれの試験条件においても両薬剤の溶出挙動は類似と判定した。 	○ 製剤開発時の定型的な生物学的同等性試験の結果報告である。

				<ul style="list-style-type: none"> ・ 自他覚症状における有害事象として傾眠が両剤に認められたが、いずれも重篤でないとされた。 ・ 両剤は生物学的に同等であると判定した。 	
CLG13	ブロナンセリン散 2%「アメル」の生物学的同等性試験	医学と薬学 76(4) 491-504, 2019 肥田 典子他 (昭和大学臨床薬理研究所)	2019.3	<ul style="list-style-type: none"> ・ ブロナンセリン散 2%「アメル」とロナセン散 2%との生物学的同等性を検証した。 ・ 日本人健康男性成人を対象に、2 剤 2 期のクロスオーバー法にて生物学的同等性を比較した。被験者 40 名を各群 20 名無作為に割り付け、7 日間の休薬期間を設けた 2 期試験を実施。治験薬投与 10 時間前から投与後 4 時間まで絶食とした。 ・ 溶出試験では、いずれの試験条件においても両製剤の溶出挙動は類似と判定した。 ・ 自他覚症状における有害事象として傾眠が両剤に認められ、標準製剤群で急性胃腸炎 1 例がみられたが、いずれも重篤でないとされた。 ・ 両剤は生物学的に同等であると判定した。 	○ 製剤開発時の定型的な生物学的同等性試験の結果報告である。

2-2-2 学会報告 (7文献)

整理番号	発表タイトル	発表学会名・著者	年月	要 点	関連会社又は日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
CAG1	ドキソルビシンの先発品と後発品における心毒性発現に関する比較検討	第56回日本癌治療学会学術集会 黒田 純子 他 (名古屋市立大学・薬剤部)	2018. 10	<ul style="list-style-type: none"> ・ ドキソルビシンの先発品使用と後発品使用に着目した比較調査を行った。 ・ 2010年1月からの2年間は先発品(先発品群)、2013年1月から2年間は後発品(後発品群)のドキソルビシンを使用した、調査症例については電子カルテ上の臨床情報を後方視的に調査した。 ・ 先発品群、後発品群の症例数はそれぞれ49例 / 52例であり、年齢は55.2歳 / 55.1歳、ドキソルビシン投与回数は4.0回 / 3.8回、左室駆出率(LVEF)が投与前に比べ10%以上低下かつ53%未満に低下した症例4例(8.2%) / 6例(11.5%)、循環器内科受診3例(6.1%) / 7例(13.5%)、心毒性関連の入院2例(4.1%) / 0例、トラスツズマブ併用24例(49.0%) / 37例(71.2%)であった。 ・ 2群間の比較において、トラスツズマブ併用率に有意差がみられた(p=0.01)。症例全体を対象に循環器内科受診に関する因子を多変量解析すると、先発品と後発品の薬剤の違い、年齢、トラスツズマブ併用の有無について、いずれも関連性はなかった。 ・ ドキソルビシンによる心毒性の発現はみられたが、先発品と後発品の違いによる発症リスクへの影響は確認されなかった。 	—
CAG2	小児における「エスラックス」と後発品「ロクロニウム」投与時血管痛の比較試験	日本小児麻酔学会 第24回大会 渡邊 文雄 他 (あいち小児保健医療総合センター)	2018. 10	<ul style="list-style-type: none"> ・ ロクロニウム臭化物の先発品の緩衝剤が酢酸Naであるのに対して、後発品の緩衝剤はグリシンであり、血管痛緩和の可能性がある。 ・ ASA 1-2の患児を無作為に先発品、後発品に割り付けた二重盲検法を実施した。両群とも笑気2L/min、酸素4L/min、セボフルラン8%の緩徐導入後、上肢に静脈路を確保し、投与した。投与後の上肢逃避反応の程度と投与前後における心拍数、血圧の変動を解析した。 ・ 64人がエントリー、先発品29人、後発品32人で解析を行った。投与後の上肢逃避反応は全症例で認められなく、投与前後の心拍数・血圧変動につ 	—

				いても両群間で有意差は無かった。	
CAG3	薬局薬剤師として後発医薬品使用での臨床的評価に向けて	第12回日本薬局学会学術総会 内田 未帆 他 (株わかば)	2018. 11	<ul style="list-style-type: none"> 後発品は先発品との生物学的同等性は示されているが、薬局薬剤師としては有効性や安全性の臨床的なデータの蓄積に貢献することが重要と考える。保険薬局の薬歴データから情報を収集しやすい血圧データを用い、後発品の効果・安全性や様々な要因調査を行った。 テルミサルタン錠またはオルメサルタン錠の後発品に変更になった患者を薬歴から抽出し、薬剤師が往診同行している介護付有料老人ホーム36施設の患者を対象として、変更後1ヶ月の時点での血圧データを薬歴データに基づく後ろ向き研究として実施した。 パラメトリック検定においてはテルミサルタン錠、オルメサルタン錠を後発品に変更することによって、血圧に有意な変化は認められず、血圧コントロールに大きな差はなく本来の有効性を把握する結果となった。 しかしノンパラメトリック検定では一部有意差がみられたこともあり、今後の調査デザインの検討も必要であると考えられた。 	—
CAG4	医療費軽減を目指した後視的副作用発現頻度の調査 後発品から先発品に変更することでピノレルビンの静脈炎の頻度は低下するか	第72回国立病院総合医学会 青野 智恵美 他 (NHO 水戸医療センター 薬剤部)	2018. 11	<ul style="list-style-type: none"> 厚生労働省調査によると、多くの医師が先発品と後発品で効果や副作用の違いを経験することで抱くようになった後発品の不信感が、後発品の使用促進を阻む一因であるとの調査結果がある。 当院では数年前にピノレルビンを先発品から後発品に変更したが、この変更により静脈炎の頻度が上がったとの医師からの意見により、先発品に再度変更した。この再度の変更により実際に静脈炎の頻度が低下したか評価を行った。 ピノレルビンの後発品から先発品に変更された肺がん患者4名の静脈炎の発生頻度をカルテを用いて後ろ向き調査を行った。 調査の結果、先発品に変更することで静脈炎の発生頻度が低下したとは考えにくい。 	—

CAG5	オキサリプラチン点滴静注液の先発医薬品、後発医薬品間での血管痛発現頻度の比較	第28回日本医療薬学会年会 田中 康弘 他 (佐賀県医療センター好生館)	2018. 11	<ul style="list-style-type: none"> ・ オキサリプラチン (L-OHP) は末梢静脈投与時に問題となる副作用として血管痛が報告されている。院内採用を先発品から後発品に変更したことから血管痛発現頻度について調査を行った。 ・ 先発品を使用した2012年8月から2015年7月までの39例、後発品使用の2015年8月から2018年4月までの92例の計131例を対象とし、血管痛発現の有無について後ろ向き調査を行った。 ・ 先発品の発現頻度は56.4% (22/39) であり、後発品の51.0% (47/92) との間では有意差は認められなかった (p=0.7)。また患者の年齢別、投与量等の因子ごとに比較した結果からも有意差は認められなかった。 ・ 今回の調査では、先発品と後発品とで血管痛発現率に有意差は認められなかった。 	—
CAG6	タゾバクタムナトリウム/ピペラシリンナトリウム製剤の後発医薬品への切り替えに伴う安全性調査	第28回日本医療薬学会年会 島井 紗貴子 他 (医療法人鉄蕉会 亀田総合病院薬剤部)	2018. 11	<ul style="list-style-type: none"> ・ ゾシン静注用 (先発品) からタゾピペ配合静注用 (後発品) に変更後、皮疹が増えたように感じるとの意見があったことから、先発品と後発品の副作用発現状況について調査した。 ・ 当院において、2015年4月1日～2017年9月30日までに先発品および後発品を投与した患者を対象とした。 ・ 先発品 (n=2,586) と後発品 (n=1,457) において、疑いを含めた副作用報告件数は、先発品が30件 (皮膚障害16件)、後発品は21件 (皮膚障害12件) であった。全副作用の発現頻度は、先発品1.16%、後発品1.44%で有意な差は認めなかった (p=0.534)。また皮膚障害における頻度も先発品0.62%に対し、後発品0.82%で有意な差は認めなかった (p=0.578)。 ・ 両群において統計学的有意な差は認められなかったことから、後発品は安全に使用できると考えられた。 	—
CAG7	メロペネム水和物後発医薬品2剤間における安全性に関する比較検討	第28回日本医療薬学会年会 中蔵 伊知郎 他 (国立病院機構大)	2018. 11	<ul style="list-style-type: none"> ・ メロペネム水和物 (MEPM) は2018年5月現在で9社から後発品が販売されている。後発品間における有効性・安全性についての比較検討は少なく、今回2社の後発品 MEPM について、安全性 	—

		阪医療センター薬 剤部)	<p>に関して比較検討を行った。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 2015年10月1日から2018年3月31日までにMEPM後発品（A社およびB社）を使用した症例を対象とし、後ろ向き観察研究で調査した。 ・ 安全性の評価は、肝機能所見はALTおよびALP、腎機能所見はSCrを用いた。また、皮疹症状、下痢症状発現症例についてはPMDAへの副作用報告を行った件数とした。 ・ A社使用が131症例、B社使用例が73例であった。ALT悪化は19/131症例（14.5%）、14/71症例（19.7%）、ALP悪化は20/131症例（17.75%）、9/62症例（14.5%）、SCr悪化は4/130症例（3.1%）、1/73症例（1.4%）、皮疹症状は1/131症例（0.8%）、0/73症例、下痢症状はいずれも0例であった。 ・ 2社製の後発品MEPMにおける安全性に大きな相違はなかった。 	
--	--	-----------------	---	--

3 味覚等使用感その他に関する文献等 (7 文献)

3-1 論文 (1 文献)

整理番号	発表タイトル	発表学会名・著者	年月	要 点	関連会社又は日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
TL1	Difference in physical properties between brand-name and generic topical 0.3% heparinoid lotions	医薬品相互作用研究 43(1) 25-31 2019 Takayoshi ONODERA et al. Department of Social pharmacy, Graduate School of Pharmaceutical Science, Chiba University	2019. 3	<ul style="list-style-type: none"> ・ 0.3%ヘパリン類似物資ローションの先発品と2種の後発品について、スプレッドメーター試験、流動性試験を行った。 ・ スプレッドメーター試験では塗布表面温度の影響を検討するため室温 25±0.5℃とし、模擬的皮膚温度 31±0.5℃と 33±0.5℃の条件にて実施した。流動性試験は室温 25±0.5℃において 45° に傾斜したアクリル板に 0.5mL を滴下し、100 mm を移動するために要した時間を測定した。 ・ スプレッドメーター試験では後発品群は 14 秒以内に流れ出したため、特性を測定することが出来なかったため、測定可能な 5 秒時で試験を実施したところ、後発品の広がり直径は先発品の 1.5 倍であり、流動性が高いことが確認された。先発品のスプレッドメーター傾斜は 25±0.5℃よりも 31±0.5℃の方が有意に高く、降伏値は 25±0.5℃よりも有意に低いことから、展延性が高く皮膚温でより柔らかくなることが示唆された。 ・ 流動性試験結果では、後発品は先発品よりも流動性が有意に高いことが示唆された。 ・ 先発品は同一成分を含むヒルドイドクリーム、ソフト軟膏と比較して優れた展延性を持つが、後発品群は更に展延性が高かった。先発品のみに油性成分が含まれることから、添加剤の差が物理学的特性に影響を与えていると推察された。 	—

3-2 学会報告 (6文献)

整理番号	発表タイトル	発表学会名・著者	年月	要 点	関連会社又は日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
TA1	鎮痛消炎テープ剤における先発医薬品と後発医薬品の製剤間比較	第28回日本医療薬学会年会 金丸 達哉 他 (城西大学薬学部薬学科)	2018.11	<ul style="list-style-type: none"> ・ テープ剤は製剤ごとの使用感の差が大きく、患者が後発品への変更に抵抗を示す事例が報告されている。 ・ 本研究では患者に合わせた適切な製剤の選択に資する目的で、医療用消炎鎮痛テープ剤の先発品と後発品の剥離力、伸張性、透湿性、含有薬物の透過性を比較した。 ・ 医療用消炎鎮痛テープ剤（先発品：5種、後発品：4種）を選択した。 ・ 剥離試験は表面温度 32℃に維持したステンレス版にテープ剤を 850g 重ローラーで圧着し、貼付 3 時間後に剥離角度 90° で剥離した剥離力を測定した。伸張性試験はテープ剤をつかみ間隔 50mm で引っ張り伸張性を測定した。透湿性試験はガラス製バイアルに蒸留水を入れ、テープ剤の粘着面を内側にして口を覆い、塩化ナトリウム飽和水溶液を入れたデシケーター中で 24 時間静置し減少した水分量を測定した。透過試験は剃毛したヘアレスラット腹部摘出皮膚にテープ剤を貼付し、Franz 型拡散セルに固定して試験した。 ・ テープ剤の剥離力及び伸張性は同じ有効成分を含有するテープ剤でも製剤により異なった。特に、剥離力は先発品の方が強い傾向がみられた。一方透過性は先発品と比較して後発品が有意に高かった。皮膚透過性は、先発品と比較して後発品が低かった。 ・ テープ剤の製剤特性は、同じ成分を含有する製剤でも異なることから、製剤特性の情報提供と患者に合わせた製剤選択が必要である。 	—
TA2	注入軟膏の先発および後発医薬品におけるレオロジー特性についての比較検討	第28回日本医療薬学会年会 谷 健太郎 他 (国立病院機構東京医療センター薬剤部)	2018.11	<ul style="list-style-type: none"> ・ 外用薬について、有効成分が同等であれば有効成分以外の添加剤など工夫を施してもよいことが認められている。 ・ 今回、先発品として強力ポステリザン軟膏と後発品ヘモポリゾン軟膏のそれぞれのレオロジー特性の違いについて比較検討した。 	—

				<ul style="list-style-type: none"> ・粘弾性測定装置を用いて測定を行った。 ・速度依存測定の結果、先発品は後発品に比べて注入時に必要とされる応力が低く、扱いやすいことが示唆された。応力依存測定の結果、25℃では先発品の方が軟膏の流動性が高いと考えられ、37℃では先発品、後発品ともほぼ同じであったことから軟膏の流動性は同等と推測された。 	
TA3	医薬品の先発医薬品と後発医薬品における比較研究 (XIII) - 各種クロベタゾールプロピオン酸エステル含有製剤の物理化学的および製剤学的評価 -	日本薬学会第 139 年会 石川 真梨子他 (明治薬大)	2019.3	<ul style="list-style-type: none"> ・外用ステロイド剤は先発品と有効成分は、同一であっても、製剤の製法や添加剤の違いにより、その効果や使用感に違いが生じる可能性があり、患者一人ひとりに合わせた選択が重要になる。本研究では、クロベタゾールプロピオン酸エステル含有のクリーム剤と軟膏剤の薬剤学的評価を行った。 ・クリーム剤 6 種類、軟膏剤 8 種類について、透過量および塗りやすさを明らかにするために、膜透過試験と展延性試験を行った。 ・膜透過試験の結果、クリーム剤では先発品（デルモバート）に対して後発品のグリジール、ソルベガ、デルスパート、マハディが、また軟膏剤では後発品のソルベガ、マハディ、タイヨーが有意に高値を示した。 ・一方、展延性試験の結果、クリーム剤では先発品に対して後発品のソルベガ、デルスパート、マイアロン、マハディが、また軟膏剤では後発品のグリシール、マハディが有意に高値を示した。 ・以上の結果から、各製剤間で物理化学的特性が異なることが明らかとなり、患者の使用感に対する希望に合わせた薬剤選択が可能であると考えた。 	○ 本報告は、外用剤の物理的特性を比較したもので、後発品の品質および臨床評価を行ったものではないと考える。
TA4	医薬品の先発医薬品と後発医薬品における比較研究 (XIV) - 各種ツロブテロール貼付剤の物理化学的および製剤学的評価 -	日本薬学会第 139 年会 四ッ倉 佳代他 (明治薬大)	2019.3	<ul style="list-style-type: none"> ・ツロブテロール貼付剤の先発品と後発品の使用感に関連した物理化学的特性や効果に関する薬物放出性の違いを明らかにし、個々の患者に適した製品選択の参考となる情報提供を目的として以下を実施した。 ・ツロブテロール貼付剤の先発品（ホクナリンテープ）と後発品 13 製品を対象に、粘着力をブローブタック試験および 90 度ピール粘着力試験で評 	○ 本報告は、外用剤の物理的特性を比較したもので、後発品の品質および臨床評価を行ったものではないと考える。

				<p>価した。薬物放出性について、溶出試験法（パドル法）で水中での経時的な薬物放出量を比較した。また物理化学的特性として剛軟度を測定、比較した。</p> <ul style="list-style-type: none"> 粘着力に関するプローブタック試験では後発品の「HMT」と「トーワ」が、90度ピール粘着力試験では「MED」、「YD」、「サワイ」、「テイコク」が高値を示した。薬物放出性に関する水中での溶出試験では先発品が最も徐放性に優れており、後発品の徐放性では「YP」、「サワイ」、「テイコク」、「MED」が優れていた。剛軟度では先発品と比較して「YP」と「トーワ」を除いた全ての後発品に有意差を認められ、各製品で貼り易さや皮膚への追従性等の使用感の違いが示唆された。 	
TA5	医薬品の先発医薬品と後発医薬品における比較研究（XV）－各種ビホナゾール含有クリーム剤の物理化学的および製剤学的評価－	日本薬学会第139年会 島田 大輝他（明治薬大）	2019.3	<ul style="list-style-type: none"> 使用感に関して、患者ニーズにあった薬剤選択の根拠となる情報提供を目的に、抗真菌剤ビホナゾール含有クリーム剤を例に製剤学的比較評価を行った。 先発品（マイコスポールクリーム）と後発品7製品を対象に、pH測定、粘度測定、光学顕微鏡による乳化粒子の観察を行った。 試験の結果、pHでは先発品（pH5.5）に比較して、後発品ビフォノール、「サワイ」、ビルミチンが高値（pH6.7-7.3）、「YD」、マリンゾールが低値（pH4.3、4.7）を示した。粘度測定では先発品に対してマリンゾールが有意に高値を、ビフォノールが有意に低値を示した。顕微鏡検査では、各製剤において粒子の分散状態はほぼ同様であったが、「F」の粒子は各製剤に比べて均一に分散していた。 以上の結果から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みられた。特に粘度、チキソトロピー性では製剤間に特徴的な違いがあり、使用感に大きな影響を及ぼすものと思われた。 	○ 本報告は、外用剤の物理的特性を比較したもので、後発品の品質および臨床評価を行ったものではないと考える。

<p>TA6</p>	<p>ラタノプラスト・チモロールマレイン酸塩配合点眼液の先発医薬品と後発医薬品の製剤学的評価を含めた使用性の比較検討</p>	<p>日本薬学会第139年会 岩田 結他（東京薬大薬）</p>	<p>2019.3</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 緑内障の治療は点眼剤を長期間継続して使用する必要があるため、患者のアドヒアランスの向上が重要となる。近年上市されたプロスタグランジン F2α 誘導体とβ 遮断薬の配合剤であるザラカム配合点眼液（先発）とその後発品について、点眼容器のスクイズ力や点眼総滴数等の比較、患者への使用性のアンケート調査を実施し、後発品を選択する場合の選択基準を検討した。 ・ 試験では先発品とその後発品3種類の薬液の粘度、pH、製剤1本の総滴数、1滴の平均質量、滴下に要するスクイズ力を測定した。 ・ 試験の結果、薬液の粘度、pH、製剤1本の総滴数は全製品で先発とほぼ同じであった。1滴の平均質量は先発品と比較して後発2社で有意に低く、スクイズ力は後発1社で有意に低かった。アンケート調査の結果では、先発と比較して一部の後発品ではキャップの開閉しやすさ、容器の持ちやすさ、1滴の出しやすさ等で有意に使用性の評価が高かった。点眼容器の特性や患者の使用感を考慮した上で、適切な後発品を選択することがアドヒアランスを保つ上で重要と考える。 	<p>○ 本報告は、外用剤の物理的特性を比較したもので、後発品の品質および臨床評価を行ったものではないと考える。</p>
-------------------	--	-------------------------------------	---	--