後発医薬品文献調査結果のまとめ（２０２４年４月～２０２４年９月）

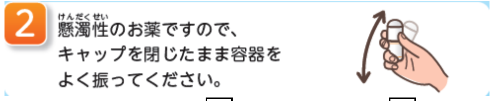
１　問題指摘文献　（４文献）

１－１　品質　（１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	先発品および後発品間におけるブリンゾラミド懸濁性点眼液の再分散性評価	医療薬学 50（4）135-142 小畑友紀雄（大阪大谷大学薬学部）他	2024.4.	・懸濁性点眼液は点眼手法が容易で不快感も少ないという特徴を有するが、保管中に分散粒子が成長し、比表面積が低下することで薬効に影響する、あるいは容器への凝集塊の固着による再分散性の低下などが懸念点として挙げられ、保管状態や攪拌の程度の違いが再分散性へ与える影響を明らかにすることは品質試験とは別に患者視点の品質確保の観点から重要である。 ・これまで、フルオロメトロン懸濁点眼液の後発品の中には軽度な混和では 1 滴中に含まれる薬物濃度が表示濃度に達しない製品があることを報告した。 ・本研究では、ブリンゾラミド懸濁性点眼液の先発品エイゾプト懸濁性点眼液 1%と、後発品 2 種（後発品 A および後発品 B）を対象に、低温で長期保管（10℃で 2 年間、正立静置）後の再分散性を評価するとともに、既報告のフルオロメトロン懸濁点眼液の品質上の課題が該当するかについて検討した。 ・再分散は緩和な分散法である手振り法により、点眼容器の上部と底面を挟むように持ち約 45～90 度の角度で 10 回、1 秒間に 1 回の割合で手振りし、攪拌前後にそれぞれ目視観察、初回 1 滴中薬物濃度（n=3）、粒度分布(n=3) の測定および光学顕微鏡観察を実施した。 ・試験結果では、目視観察上すべて乳白色で均一な分散状態であり、容器底面に固化沈殿物は認められず、攪拌後の粒度分布は 3 種のいずれも同程度であり、保管期間の違いにおいても目視上差はみられなかった。	○ブリンゾラミド懸濁性点眼液の先発品と後発品の製剤について、低温で長期保管後の外観、1 滴中薬物濃度等を評価した研究論文である ○本研究グループによる同じ内容の学会報告文献については、第 33 回ジェネリック医薬品・バイオシミラー品質情報検討会の QA2 として検討が行われており、後発品 2 製品の製造販売企業の見解についても確認が行われた。使用時によく振ってから使用することについては企業の見解において、製品の添付文書や患者向け指導せん等により注意喚起を行っていることが示されている。 第 33 回検討会（令和 6 年 8 月 29 日開催） QA2「ブリンゾラミド懸濁性点眼液の先発品および後発品間における再分散性の評価」 日本薬学会第 144 年会 査読の有無：あり ○本文献では、製造販売を行う製薬企業の想定外での使用方法について、先発品と後発品で相違（今回の文献では 1 滴中の薬物濃度）が認められたことが報告されている。こうした相違が生じないよう製造販売業者は、承認された用法・用量に係る情報提供は適切に医療関係者に対して行っているが、これらの情報提供を行ったうえでも生じる可能性があるとされる当該文献報告のような事象については、後発品の品質等に係る問題文献として検討されることは適切ではないと考える。

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
				・初回 1 滴中薬物濃度は、先発品は保管や撹拌の有無に関わらずおよそ 0.8%を示しており、長期保管前では再分散の有無による濃度の変化はみられなかったが、長期保管後は撹拌により濃度が高まる傾向にあった。後発品の 2 製剤は再分散前後で薬物濃度が異なり、後発品 A では長期保管の有無にかかわらず撹拌後の差が顕著に高かった。後発品 2 製剤は再分散前の薬物濃度は低く、分散前の初回 1 滴中薬物濃度は後発品 A が 0.44%以下、後発品 B が 0.60%以下であり、先発品は後発品より高値であった。 ・先発品、後発品 2 種の添付文書には患者への指導として「使用時、キャップを閉じたままよく振ってからキャップを開けて点眼すること」と記載されているが、どの点眼液も乳白色の均一な懸濁液に見えることから、患者によっては再分散不要と考える可能性も否定できないため、更に一歩踏み込んだ説明が必要と思われる。 ・以上より、ブリンゾラミド懸濁性点眼液は、治療効果の低下を回避するためにも十分な服薬指導が必要である。	但し、医療用医薬品を適切に使用するための重要な留意或いは注意喚起に該当すると考えられる本文献については、後発品の問題指摘文献としてではなく、第 29 回ジェネリック医薬品品質情報検討会で取り扱いが定められた「経口固形製剤への簡易懸濁法の適用における製剤間の比較文献」と同様に品質課題の範囲外にあたる文献として【味覚等使用感その他に関する文献等】に分類されることが適切であると考える。 ○該当後発品製剤の製造販売企業より以下のとおり見解を得た。 **【製造販売企業の見解】** **後発品 A の企業**: 添付文書以外に患者様に理解を促すための対応につきましては、以下のとおり実施しております。 ①患者様向け指導せんにおいて「この点眼液はキャップを閉じたまま、よく振ってからお使いください」との注意喚起をおこなっております。 ②製品貼付ラベルにも「点眼時は、よく振り混ぜる」と記載させていただいております。 ③製品に同梱しております、投薬袋には「よく振り混ぜ点眼」を記載させていただいております。 今後とも患者様向け指導せん、製品貼付ラベル及び投薬袋等を通じて十分に攪拌した後の使用に関する情報提供に努め、適正使用を推進してまいります。 **後発品 B の企業**: 本報告は懸濁性点眼液に対する服薬指導「十分な攪拌」の重要性を訴えた内容であると理解いたしております。 前回も回答いたしました通り、弊社製品の長期保存（25℃、36 か月）及び低温保存（5℃、3 か月）検体において再懸濁性と定量の規格適合を確認していることから、十分に振り混ぜられた製品であれば、治療効果低下の懸念はないものと考えております。

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
					弊社製品の使用にあたっての注意喚起につきましては、電子添文 14.1 薬剤交付時の注意として「使用時、キャップを閉じたままよく振ってからキャップを開けて点眼すること」との注意指導するよう記載いたしております。また前回も回答しております通り、添付の患者向け指導せんにおいても「懸濁性のお薬ですので、キャップを閉じたまま容器をよく振ってください」と下記の通り、イラストも入れて注意喚起をおこなっております。 （該当箇所抜粋）  こちらについては、【1手を洗うこと 2よく振ること 3容器の先が瞼等に触れないようにすること 4眼を閉じ目頭を押さえること】と書いてあります通り、毎回の点眼時の注意・手技を順序立てて記載しており、毎回振り混ぜ点眼することを説明している内容となっております。 弊社製品発売以降、分散性の不具合や治療効果が不十分であったとの情報集積はございませんが、今後とも患者向け指導箋等を通じて十分に攪拌した後の使用に関する情報提供に努め、適正使用を推進してまいります。

１－１－２　学会報告　（０文献）

該当なし

１－２　臨床　（３文献）

１－２－１　論文　（２文献）

整理番号	発表タイトル	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	ロクロニウム臭化物静注液「マルイシ」の作用発現時間:エスラックス治験データとの比較	麻酔 73（4）224-228 中川理子（筑波大学附属病院麻酔科）他	2024.4	・筋弛緩剤エスラックス静注の後発品であるロクロニウム臭化物静注液「マルイシ」は、先発品と同様の薬効が見込まれているが、それを裏付けるデータがないことから、今回、後発品の作用発現時間を調査し、先発品の治験データと比較検討した。 ・2020 年 12 月～2021 年 3 月の期間に前向き観察研究として実施した。対象患者は、全身麻酔で手術を予定し経口気管挿管が必要である、米国麻酔科学会の術前全身状態分類（ASA-PS）1-3 の 20-64 歳、体型指数（BMI）18 以上 28 未満とした。薬物投与量を 0.6mg/kg と 0.9mg/kg の 2 群に設定し、各群 30 例を施行した。 ・前酸素化のあと、プロポフォール単回投与（1.5-2mg/kg）で麻酔導入し、被験者就眠後、後発品を規定量投与した。 ・筋弛緩モニター、TOF ウォッチの最大閾値上刺激の四連反応（TOF）モード刺激（2Hz、15 秒間隔）を尺骨神経に与え、母指内転筋の筋収縮を加速度トランスデューサで感知し、投与開始から TOF カウントが 1 となるまでの時間（90%遮断時間）、0 となるまでの時間（作用発現時間）、$Etco_2$（呼気終末二酸化炭素ガス分圧）確認までの時間（挿管完了時間）を計測した。TOF カウント 0 となった時点で、気管挿管を開始し、挿管スコアを評価した。 ・先発品の治験データと比較した結果、後発品 0.6mg/kg 群では先発品より作用発現時間が有意に長くなり（84.6±29.5 秒 vs. 146.0±71.3 秒、P＜0.001）、0.9mg/kg 群では有意差を認めなかったが、平均値は長かった（77.1±27.5 秒 vs. 90.5±28.9 秒、P＝0.071）。 ・90%遮断時間は 0.6 mg/kg 群、0.9mg/kg 群とも後発品で有意に長かった。	○筋弛緩剤ロクロニウム臭化物静注剤の後発品について、作用発現までの所要時間を調査し、先発品の治験データと比較した研究論文である。 ○先発品の治験データと後発品の実際の調査結果の比較であることから、著者もあくまでも統計結果は参考程度にすぎないと述べている。なお、先発品と後発品の作用発現時間が 0.6mg/kg では異なることから、使用に際しては、この点を考慮することが重要であることが報告されている。 ○先発品および後発品の添付文書においては、使用時の筋弛緩作用発現状況のモニタリングに関して、重要な基本的注意の項に「8.5　本剤による筋弛緩の程度を客観的に評価し、本剤を安全かつ適切に使用するために、筋弛緩モニターを必要に応じて行うこと」と注意喚起されている。 査読の有無：あり ○該当後発品製剤の製造販売企業より以下のとおり見解を得た。 **【製造販売企業の見解】** **ロクロニウム臭化物静注液「マルイシ」の企業:** 本文献については弊社でも確認しておりました。しかし、筋弛緩薬の作用発現には個人差があること、そして文献中に「本研究は治験データとの比較を行っており、収集したデータの集団や時間軸が異なるため、あくまで統計結果は参考程度に過ぎない。より正確な作用発現の時間の比較検討を行うためには、先発品と後発品の無作為化比較試験が必要となる。」とあるように、限界点もあると考えております。 文献中でご指摘のある先発品との組成や pH の違いに関して、本剤は使用時に水溶液である静脈注射用製剤

整理番号	発表タイトル	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
				・挿管完了時間、挿管スコアには、先発品と後発品で有意差は認められなかった。 ・本研究は治験データとの比較であり、収集したデータの集団や時間軸が異なるため、あくまでも統計結果は参考程度にすぎない。より正確な作用発現時間の比較を行うためには、先発品と後発品の無作為比較試験が必要である。 ・後発品の作用発現時間は、先発品と比較し、0.6mg/kg群で長い可能性がある。作用発現時間が異なる可能性を考慮し、投与量の決定や、筋弛緩モニタリングを行う必要がある。	のため生物学的同等性試験は実施しておりませんが、開発時に動物実験レベルで筋弛緩作用及び筋弛緩作用に対する拮抗薬の拮抗作用について確認し、局所刺激性試験や安定性試験を実施しております[1]。また貴検討会でもご報告のあるCLG2[2]や同様の報告[3]などから、現時点において臨床での使用に際し、本剤の品質、安全性、有効性に懸念はないものと考えており、本文献により新たな措置が必要と考えてはおりません。 今後も同様の情報には注視し情報収集に努め、必要に応じて対策を講じる所存です。 【参考文献】 1) 薬理と治療.2017;45 (3):385-393. 2）J Anesth. 2021;35(2):184-188. （第27回ジェネリック医薬品品質情報検討会_資料27-3-2 後発医薬品文献調査結果のまとめ） 3）J Anesth. 2019；33(5)：600-603.
CL2	Differences in time till phlebitis onset in patients injected with ancaron injection or amiodarone hydrochloride injection 150mg "TE" アンカロン注とアミオダロン塩酸塩注150mg"TE"を注射した患者における静脈炎発症までの時間の違い	日本臨床救急医学会雑誌　27（2）80-85 Masayuki SAITO（Department of Pharmacy、Tosei General Hospital）他 （齋藤将之（公立陶生病院薬剤部）他）	2024.4	・アミオダロンの先発品（アンカロン静注）または後発品（アミオダロン塩酸塩注射液150mg「TE」）が投与された患者を対象として、有害事象である静脈炎発症までの時間等を比較した。 ・2008年1月から2021年12月までの間に、アミオダロン静注により治療を受けた360例のうち採択基準に合致した314人（先発品250人、後発品64人）を対象とし、電子カルテから後方視的に調査した。静注の溶液は5%グルコース液を用いて最終濃度1.5mg/mlに調製して投与された。 ・静脈炎の有無は米国輸液看護師協会の静脈炎のスケールを用いて評価した。 ・静脈炎は先発品投与群32人、後発品投与群8人に認められた。発症までの時間は先発品49.0時間（四分位範囲(IQR):25.1～74.2時間）および後発品23.2時間（IQR:8.4～37.7時間）であり、後発品での発症までの時間が有意に短かった（p<0.001）。 ・後発品投与群は先発品投与群に比べ、投与開始と静脈炎発症時の白血球の増加比が高かった（後発品投与群	○抗不整脈薬であるアミオダロンの先発品と後発品について、静脈炎の発症までの時間等を電子カルテから後方視的に調査した研究論文である。 ○先発品と後発品とで静脈炎の全体的な発現率には差はないことが報告されているが、今回の調査では発症までの時間に相違があることが報告されている。この発症までの時間について臨床的意義は解明されていない旨が文献には記載されている。また後発品投与群では先発品投与群よりも白血球の増加比が高かったことが報告されている。 ○今回の研究論文CL2と学会報告文献CA1は同じ研究グループによる同じ内容の文献である。 査読の有無：あり ○該当後発品製剤の製造販売企業より以下のとおり見解を得た。 **【製造販売企業の見解】** アミオダロン塩酸塩注射液150mg「TE」の企業:

整理番号	発表タイトル	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
				7 人：1.33 [IQR: 1.01～1.40] 、先発品投与群 8 人：0.93 [IQR: 0.89～1.07] 。p=0.04)。 ・溶解後 10 分、6 時間、24 時間の時点の pH は、後発品では先発品より有意に低かった（3.32±0.05、3.32±0.05、3.31±0.05、対 3.83±0.11、3.79±0.04、3.76±0.04、p<0.001)。また後発品の滴定酸度は、先発品より有意に高かった（それぞれ 2.5±0.06、2.1±0.05、p=0.004） ・炎症反応のマーカーである白血球の増加比が後発品で有意に高かったことは、後発品で治療された患者ではより強い炎症反応、より重篤または広範な静脈炎につながる可能性がある。 ・本研究では、先発品と後発品で静脈炎の全体的な発現率には有意差は見られなかったが（12.8%：32/250 および 12.5%：8/64； p＝0.99)、注目すべき観察結果として、静脈炎発症までの時間が後発品で短いことである。この時間に関する臨床的意義は解明されていない。静脈炎発症までの時間が短い原因と作用機序を明らかにするためには、血管内皮細胞を使用した将来の研究と患者のサブグループ解析が必要である。 ・本研究では制限が 2 点ある。1 点目は、2 つの製剤間で静脈炎の強度を比較していないこと、2 点目はアミオダロン製剤のすべての成分を検討していないため、添付文書に記載されていない賦形剤が結果に影響を与えた可能性を排除できない。 ・先発品から後発品へ変更する際には、薬剤師は添付文書のすべての情報と潜在的な有害事象を留意する必要があると考えられる。	・弊社が製造販売するアミオダロン塩酸塩静注 150mg「TE」（以下、「本剤」）は、安定性向上を目的として製剤中にリン酸を添加し溶液中の pH を下げることにより、先発品とは異なる貯法及び有効期間（室温保存及び有効期間 3 年）で医薬品製造販売承認を取得した後発医薬品です。 ・弊社では当該情報を入手済みですが、当該情報以外に有害事象発現時間に関する同様の情報は入手していません。 ・弊社では本剤開発時にウサギにおける単回投与による血管刺激性について先発品との比較を実施しており、臨床使用濃度における投与部位の肉眼的検査及び病理組織学的検査で両剤間に所見の種類や程度、発現例数に顕著な差はないことを確認しています。 ・先発品の審査報告書（平成 18 年 10 月 10 日作成）によると、局所血管刺激性には注射剤に含まれる可溶化剤ポリソルベート 80 が一部関与すると報告されています。 ・本剤の電子添文において、用法及び用量に関連する注意の項に「注射部位反応を避けるため、可能な限り本剤は中心静脈より投与すること。」、その他の副作用の項に「投与部位反応」を記載し、先発品同様注意喚起を行っています。 ・国内症例における本剤の副作用として報告された投与部位反応事象の集積状況を確認した結果、先発品からの切り替えにより発現した投与部位反応事象はありませんでした。 ・以上、動物実験の結果から血管刺激性の原因としてリン酸添加に伴う製剤 pH の変動による影響は少なく、先発品同様に可溶化剤ポリソルベート 80 が一部関与していると考えられること、また当該情報においても静脈炎の発現率は両剤間で同等であったこと、加えて先発品からの切り替えにより発現した投与部位反応事象の個別症例報告ならびに両剤を比較した投与部位反応事象についての報告は現時点で集積されていないことから、先発品と比較した本剤の

整理番号	発表タイトル	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
					静脈炎に対する懸念はないものと考えています。また、当該情報に基づく使用上の注意改訂等の措置は不要と考えています。 ・本文献でも述べられているとおり、静脈炎の発症までの時間が先発品投与群に比べ本剤投与群で有意に短かったことの臨床的意義は解明されておらず、さらなる研究が必要であることから、今後とも同様の情報に十分注意し、本剤の安全性確保に努めてまいります。

１－２－２　学会報告　（１文献）

整理番号	発表タイトル	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
CA1	アミオダロン注射液の先発品と後発品使用患者における静脈炎発症までの時間の違い	医療薬学フォーラム 2024　第 32 回クリニカルファーマシーシンポジウム 齊藤将之（名古屋市立大学大学院薬学研究科薬学部）他	2024.7	・患者負担の軽減と医療保険財政の改善のために低価格の後発品が広く使用されているが、注射薬の安全性に関する報告は限られている。 ・2008 年 1 月から 2021 年 12 月の期間に末梢静脈からアミオダロンが投与された 314 人（先発品 250 人、後発品 64 人）を対象とし、投与から静脈炎発症までの時間および白血球の増加比を比較した。 ・静脈炎発症患者は先発品 32 人、後発品 8 人であり、後発品では先発品より静脈炎発症までの時間が短かった（P＜0.001）。また、後発品では先発品より白血球の増加比が高かった（P=0.04）。 ・後発品の pH は先発品よりも常に低く（P＜0.001）、滴定酸度は後発品の方が高かった（P=0.004）。 ・本研究では、後発品では先発品より静脈炎発症までの時間が短いことが示され、薬剤師は先発品から後発品へ切り替える際には、添付文書のすべての情報と潜在的な有害事象の可能性を考慮し、患者の状態を注意深く観察することが重要である。	○抗不整脈薬であるアミオダロンの先発品と後発品について静脈炎の発症までの時間等を比較した学会報告文献である。 ○静脈炎の発症までの時間は後発品では先発品より短かったこと、投与開始時と静脈炎発症時との白血球の増加比が高かったこと、及び製剤として後発品は先発品よりも pH は低く、滴定酸度が高いことが報告されている。 ○今回の研究論文 CL2 と学会報告文献 CA1 は同じ研究グループによる同じ内容の文献である。

２　問題なし又は同等を認める文献等（１文献）

２－１　品質　（０文献）

２－１－１　論文　（０文献）

２－１－２　学会報告　（０文献）

２－２　臨床　（１文献）

２－２－１　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
CLG1	ペメトレキセドの先発品と後発品の調製効率ならびに治療学的安全性の比較	癌と化学療法 51（6）637-641 龍田涼佑（大分大学医学部附属病院薬剤部）他	2024.6.	・当院にてペメトレキセド（PEM）先発品から後発品への採用切替えを行い、調製効率及び治療学的安全性の比較調査並びに経済効果を検討した。 ・2021 年 4 月～2022 年 12 月までの間の PEM 先発品・後発品投与症例を対象に、電子カルテから後方視的に副作用発現状況を調査した。 ・1mg 当たりの調製時間は先発品群 0.34（0.15～0.94）秒であり、後発品群は 0.17（0.08～0.38）秒と有意に後発品群が短い結果となった（p<0.01）。 ・安全性の比較については、対象症例 13 例のうち、後発品へ切り替えた後に Grade2 以上の血液毒性及び非血液毒性を新たに生じた例はなかった。 ・後発品に切り替えたことにより 2021 年 8 月～2022 年 12 月では 7,369,278 円の経済効果があることが示された。 ・今回の調査結果から、先発品から後発品への切替えは調製効率の改善が期待できるとともに、治療学的安全性ならびに経済効果の観点からも妥当であることが示唆された。	○ペメトレキセド（PEM）を先発品から後発品への切替えの妥当性を調査するため、先発品との調製効率および治療学的安全性を比較した研究論文である。 ○後発品への切替えは治療学的安全性の観点でも妥当であると結論されている。

２－２－２　学会報告　（０文献）

該当なし

３． 生物学的同等性　（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
BEL1	酢酸亜鉛顆粒 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　61（4）233-242 大釜陽一郎（医療法人相生会墨田病院）他	2024.4	・後発品 酢酸亜鉛顆粒 5%「サワイ」と先発品 ノベルジン錠 50mg との生物学的同等性を検証するため、日本人健康成人男性 1 群 15 例の 2 群にて、絶食下単回投与による 2 剤 2 期のクロスオーバー試験を実施した。ノベルジン顆粒 5%のウィルソン病の有効性と安全性の根拠となるものは、ノベルジン錠の開発時の臨床試験結果であると考えられるため、ノベルジン錠 50mg を対照薬とした。 ・30 例を薬物動態、安全性の評価対象とした。 ・元々体内に存在する亜鉛と区別するため、投与前日に血清中亜鉛濃度を測定し、投与日に測定した血清中亜鉛濃度から投与前日の同時点の血清中亜鉛濃度を差し引いた値を用いて評価した結果、両製剤は生物学的に同等であると判定された。 ・本治験において被験者 5 例に 11 件の有害事象が認められた（先発品 3 例 4 件：悪心 2 件、浮動性めまい 1 件、下痢 1 件。後発品 5 例 7 件：悪心 4 件、腹部不快感 2 件、下痢 1 件）が、すべて軽度で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。	○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。
BEL2	リバーロキサバン OD 錠 10mg「ニプロ」の薬力学的および薬物動態学的同等性評価	新薬と臨牀 73（9）883-900 國重 英之（医療法人社団翔嶺館新札幌聖陵ホスピタル）他	2024.9	・後発品リバーロキサバン OD 錠 10mg「ニプロ」と先発品イグザレルト錠 10mg との生物学的同等性を検証するため、ラット AV シャントモデルを用いた薬力学的試験並びに、健康成人を対象とした生物学的同等性試験を実施した。 ・薬力学的試験は、麻酔下で SD 系雄性ラットの頸動脈と頸静脈を PE チューブで接続し、チューブ内に固定した絹糸の血栓重量を指標に行った。 ・生物学的同等性試験は、日本人健康成人男性を対象に 2 剤 2 期のクロスオーバー法で実施。リバーロキサバン OD 錠 10mg「ニプロ」は口腔内崩壊錠であるため、「絶食・水あり投与試験」及び「絶食・水なし投与試験」を実施した。被験者は各々39 例を対象とした。	○製剤開発時の生物学的同等性試験の結果報告である。ヒトでの同等性試験のほかに動物モデルによる薬力学的な同等性検討結果が報告されている。

				・ラットでの薬力学的試験の結果では、1mg/kg 及び 3mg/kg の先発品投与群の血栓重量はそれぞれ 35.8±1.6mg 及び 29.2±1.4mg、後発品投与群ではそれぞれ 34.5±3.4mg 及び 28.2±1.8mg となり、血栓重量はいずれの投与量においても有意な差は認められず、同程度の値を示した。 ・ヒトでの生物学的同等性試験では、「絶食・水あり投与試験」及び「絶食・水なし投与試験」の両試験において、血漿中リバーロキサバン濃度を測定し評価した結果、後発品は先発品と治療学的に同等であると判断された。 ・有害事象は、「絶食・水あり投与試験」では、試験製剤で 1 例（白血球数減少）、先発品 1 例 2 件（アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇）、「絶食・水なし投与試験」では、試験製剤 0 件、先発品 1 例 1 件（白血球数減少）がみられたが、重篤な有害事象は認められず、有害事象の発生件数に大きな差は認められなかった。	

４　味覚等使用感その他に関する文献等　（１文献）

４－１　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
TL1	本邦で流通している消炎鎮痛貼付剤の粘着性の評価	臨牀と研究 101（8）1021-1026 植杉綾乃（北海道科学大学薬学部薬剤学分野）他	2024.8	・市販の消炎鎮痛薬のテープ剤（ケトプロフェン、ジクロフェナクナトリウム、フェルビナク、ロキソプロフェンナトリウム水和物）とパップ剤（ケトプロフェン、フェルビナク、フルルビプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム水和物）について、個々の銘柄の粘着力を傾斜式ボールタック試験法とローリングボールタック試験法にて定量的に測定し、粘着力の値を基に「high」、「medium」、「low」の 3 段階で粘着性を表現した。 ・試験はそれぞれ 3 回実施。傾斜式ボールタック試験法では試料の粘着面で 3 回とも停止した最大のボールナンバーを測定値とし、ボール No.1～5 を	○外用貼付剤の各種銘柄について、日局一般試験法 粘着力試験法における 4 つの試験方法のうち、傾斜式ボールタック試験法とローリングボールタック試験法による粘着力を評価した研究論文である。 ○粘着力の測定結果には、銘柄間で値に大きな相違があるパターンや、銘柄間で差異がほとんどみられないパターンがみられたが、これは基剤中に含まれる粘着剤の種類等の相違や類似があるためであることが考察されている。上記 2 法では、同一銘柄にもかかわらず、一方の測定方法で「High」、もう一方の測定方法で「Low」と分類される極端な例が幾つか見られたことが報告されている。

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
				「Low」、No.6～10 を「medium」、No.11 以上を「high」の 3 段階で粘着性を表現した。 ローリングボールタック試験法では、ボール No.14 が試料の粘着面で停止するまでの距離を測定し、停止距離が 10mm 未満を「high」、10mm 以上 20mm 未満を「medium」、20mm 以上を「low」とした。 ・ボールナンバーについては、ロキソプロフェン Na テープ 50mg「科研」（ボール No.3）とロキソプロフェン Na テープ 50mg「ユートク」（ボール No.13）のように銘柄間で値に大きな相違があるパターンや、銘柄間で同値または差異がほとんどみられないパターンがみられた。停止距離も同様の結果であった。この結果は、基剤中に含まれる粘着剤の種類や量が銘柄間で異なっていたり似通っていたりするため当然といえよう。全体的に比較すると、パップ剤はテープ剤よりも粘着力が低い傾向にあった。 ・多くの銘柄が流通している中で、粘着性の情報は、薬局や病院が患者の好みやアドヒアランスを考慮して銘柄選択するための一助になると考える。 ・その一方で、粘着力を測定する方法論が異なると、これを基に表現される粘着性が同一銘柄間で異なるパターンがみられた。すなわち同一銘柄にもかかわらず、粘着力を測定する方法論によって粘着性が異なって表される場合があることを示している。 ・粘着性は貼付時の粘着力と剥離時の粘着力の双方からなるものと考えられるが、上記 2 法で得られる粘着力はいずれも貼付時の粘着力を客観的に模したものであり、剥離時の粘着力も加味したトータル的な粘着性評価にはやや難がある。貼付剤の粘着性を貼付時あるいは剥離時の粘着力だけで客観的に表現しても不十分であり、本研究の結果のみで貼付剤の臨床使用における粘着性を説明するには限界を感じざるを得ない。 ・今後の課題としては、貼付時の粘着力と剥離時の粘着力を測定できるいくつかの客観的方法論を組み合わせ、またヒト官能試験のような主観的方法論も加	

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
				味すると実用する際の粘着力を精度よく評価することができるのではないだろうか。 ・本研究では、銘柄間での粘着性の差異や類似性を知ることができた。その一方で、本研究では貼付時の粘着性に焦点を当てており、剥離の要素を含めていないので、実臨床想定での粘着性を説明するには限界がある。	

４－２　学会報告　（０文献）

該当なし