

文献調査結果のまとめ（2019年4月～2019年9月）

- 1 問題指摘文献（1文献）
1-1 品質（1文献）
1-1-1 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
QL1	Note Comparison of the Glimepiride Brand Name Medication and Generic Medications in the Simple Suspension Method and Their Dissolution Behavior; 簡易懸濁法とその溶出挙動におけるグリメピリドの先発医薬品と後発医薬品の比較	Jpn J Pharm Health Care Sci 45(5)292-299, 2019 Chieko Maida et. all (Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokuriku University)	2019.5	<ul style="list-style-type: none"> グリメピリド(GP)1mg 錠の先発品(アマリール)と後発品27 製剤について、簡易懸濁と経管チューブ通過性、溶出挙動等を比較した。 方法 簡易懸濁、経管チューブ通過性については、倉田式により、1 錠をシリンジに入れ、55° C の温湯20mLを加えた後(5分、10分)の崩壊状態を観察。錠剤の崩壊が不十分な場合はシリンジを振盪(180度反転を15回)した。その後、懸濁液を経管チューブへ注入し、通過液中の回収率を求めた。溶出性の検討は日局溶出試験法(パドル法、50rpm、試験液はグリメピリドの日局各条と同じ)により実施し、0、5、15、30分に採取、HPLC法で定量し、溶出挙動を調べた。 結果 先発品含む22 製剤は5分以内に懸濁・崩壊した。残りの6 製剤中5 製剤は10分以内に崩壊・懸濁し、1 製剤は10分以内に完全に崩壊せず、つぶしてから温湯添加後10分以内に懸濁・崩壊した。チューブ通過後の平均回収率は先発品と後発品で有意差はなかった。日局各条では溶出規格は15分間、75%以上であるが、3 製剤は溶出率が75%に達しなかった。 結論 先発品とすべての後発品は簡易懸濁法に従って使用できる。しかし、崩壊・懸濁時間が異なっているので、各製品の崩壊性と懸濁性を確認する必要がある。この情報はインタビューフォーム等に記載すべきである。 	<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"> ○ 本文献は、簡易懸濁と溶出性に関する内容である。簡易懸濁による投与は承認外の用法であるため、品質に関する評価文献としては対象外と考えるが、日局に準じて実施した溶出試験において、日局各条の溶出規格(15分、75%以上)を満たさない後発医薬品3 製剤(No.3、6、10)が報告されていることから、問題指摘文献として取り上げた。 ○ グリメピリドについては、第11回品質情報検討会(平成25年11月)において32 製剤(先発1 製剤、後発医薬品31 製剤)が日局の溶出規格に適合した旨の報告がなされている。 ○ 文献において、溶出規格を満たしていないとされた後発医薬品3 製剤(No.3、6、10)及び比較的溶出率の低い後発医薬品2 製剤(No.12、22)について、該当企業の見解を確認した。 ○ 各企業の見解は以下のとおりであり、すべての企業において当該ロットの規格の適合が確認された。また、試験時の懸念事項として、グリメピリドのフィルター等への吸着があげられた。 <p>【該当企業の見解】</p> <p>A 社企業見解（製品 No.3）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 今回文献中で品質上の問題が示唆された No.3 の参考品（製造年月日：2016年12月16日）の溶出性を測定いたしましたところ、使用期限3年を過ぎていますが、88.6±1.0%で規格に適合しており、また製造直後の89.7±1.4%と比べても大差がないことを確認いたしました。 ・ 上記結果より弊社製造品に品質的な問題はないと判断しております。 <p>B 社企業見解（製品 No.6）</p>

				<ul style="list-style-type: none"> 今回文献中で品質上の問題が示唆された No.6 の参考品（製造年月日：2016年7月7日）の溶出性を測定いたしましたところ、使用期限3年を過ぎていますが、$83.4 \pm 2.6\%$ で規格に適合しており、また製造直後の $88.8 \pm 2.8\%$ と比べても大差がないことを確認いたしました。 上記結果より弊社製造品に品質的な問題はないと判断しております。 <p>C 社企業見解（製品 No.10）</p> <ul style="list-style-type: none"> 本製剤は、ヒトでの生物学的同等性試験で先発製剤と同等性が評価されて承認を取得した製剤です。また、製品の出荷に際しては溶出性等を確認して、品質に問題ないことを確認しています。当該製品ロットの製品出荷時の溶出性は、87.7%（規格 75% 以上）でした。 これまでに当該製品について有効性の不安を訴える情報の収集はありませんでした。今後は、同様の事例の発現に留意致します。 <p>D 社企業見解（製品 No.12）</p> <ul style="list-style-type: none"> 文献に記載されている製剤の当該ロットの溶出試験につき、品質状況を調査しました。 <ol style="list-style-type: none"> 当該ロットの出荷判定時の溶出試験結果（6 ベッセル） 個別データ：83.9%，80.7%，82.1%，84.2%，82.2%，82.7% 平均；82.6%，最小；80.7%，最大；84.2% で適合でした。 製品品質照査（PQR）のデータ；当該ロット含む 2016年7月から 2017年6月までの製造ロット（22ロット）の溶出試験結果（6 ベッセルの平均値） 平均；81.1%，平均値の最小；78.2%，最大；83.8%，標準偏差；1.83% であり、全ロット適合でした。 考察 今回の文献で溶出率の結果が $76.6\% \pm 6.6\%$ と報告され、標準偏差が 6.6% となっており、規格外の錠が含まれている可能性を示しています。変動の大きい原因の一つとして、ろ過時のメンブランフィルターへの吸着が考えられます。
--	--	--	--	--

					<p>本品の開発時に、メンブランフィルターの材質により、吸着の可能性が示唆されたことより、メンブランフィルターは日本ポール製の AP-4307(0.2 μm, GxF/GHP 多層グラスファイバー製プレフィルターを組み込んだ親水性ポリプロピレン)を使用するように手順書に記載しています。</p> <p>グリメピリド錠については、第 8 回ジェネリック医薬品品質情報検討会で対象となり、先発品を含めて 32 製剤について溶出挙動が調査されています。この調査においては、32 製剤全てが pH7.5, 50 回転, 15 分の溶出率が 75%以上となり、特に問題となる製剤は認められなかったとの結論になっています。この中で、試験液 pH1.2 及び水についてはメンブランフィルターへの吸着の可能性について記載されています。pH7.5 の試験液については、考察されていませんが、フィルターへの吸着については十分に留意する必要があると推定されます。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 本品の溶出試験は、ろ過操作におけるメンブランフィルターへの吸着により変動する可能性があり、メンブランフィルターへの吸着に十分に注意して、適正に試験を実施しております。また、製品品質照査(PQR)により、トレンド分析を継続的にを行っています。 <p>E 社企業見解（製品 No.22）</p> <ul style="list-style-type: none"> • 今回文献中で品質上の問題が示唆された No.22 の参考品（製造年月日：2016 年 08 月 09 日）の溶出性を測定いたしましたところ、使用期限 3 年を過ぎていますが、86.1±1.5%で規格に適合しており、また製造直後の 84.9±2.6%と比べても大差がないことを確認いたしました。 • 上記結果より弊社の製品に品質的な問題はないと判断しております。
--	--	--	--	--	---

1-2 臨床 (5文献)

1-2-1 論文 (0文献)

1-2-2 学会報告 (5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	潰瘍性大腸炎における後発医薬品への変更に関する検討	第73回日本交通医学会総会 岡本 真 他 (JR 東京総合病院 消化器内科)	2019.4	<ul style="list-style-type: none"> ・当院では2018年7月に炎症性腸疾患治療薬であるサラゾピリン錠(有効成分:サラゾスルファピリジン)とペンタサ錠(有効成分:メサラジン)が後発品に変更された。 ・潰瘍性大腸炎の寛解期27例を対象に、後発品への変更後に再燃がみられたか後方視的に検討した。 ・先発品はサラゾピリン錠が20例、ペンタサ錠が7例で、それぞれ同量の後発品に変更した。変更後の平均観察期間は5ヶ月。 ・全27例中、3例に軽度の再燃がみられた(サラゾピリン後発品1例、ペンタサ後発品2例)。寛解維持期間でみると、2年未満では8例中2例、2年以上では19例中1例であった。 ・後発品に変更後も問題のない症例が多いが、変更により再燃をきたしたと考えられる症例を経験した。 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 潰瘍性大腸炎の寛解期の外来患者を後発品に切り替えた症例を後方視的に調査した結果の学会報告である。 ○ 潰瘍性大腸炎は、国の指定難病とされている疾患であり、内科的治療では5-ASA製剤であるサラゾスルファピリジン、メサラジンが寛解あるいは再燃予防として使用されている。しかしながら、発症原因は不明であり、多くの患者は再燃と寛解を繰り返すことが難病情報センターにも明記されている。 ○ 文献では、後発品に変更後、27例中3例で軽度の再燃がみられたことが報告されている。 ○ 文献では1例報告もなされているが、再燃例にメサラジン後発品を増量(1g ⇒ 3g)したが、症状が改善されないため、サラゾピリンの高用量製剤であるリアルダ錠1200mg(4錠)に切り替え寛解されたことが報告されている。 ○ 文献中のまとめでは、後発品に変更後も問題のない症例が多いが、変更により再燃をきたした症例が報告されていることから、問題文献として取り上げた。 ○ なお、メサラジンの先発品・後発品の添付文書では、メサラジンにより潰瘍性大腸炎・クローン病が悪化することがあることは記載されており、投与後に異常が認められた場合の注意喚起はすでに記載されている。 ○ 当該学会報告における当該後発医薬品の銘柄が判明したため企業見解を得た。 <p>【サラゾスルファピリジン該当企業の見解】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ これまでに、当該情報の収集実績はありませんでした。 ・ 当社対応としては、当該文献で報告された内容から、本剤服用で生じた有害事象の可能性があると判断し、当該医療機関へ調査を行いました。調査の協力は得られませんでした。

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
					<ul style="list-style-type: none"> 当該製品につきましては、製造記録の確認及び安定性モニタリングの実施により、品質には問題ありません。また過去に潰瘍性大腸炎の再燃について、報告事例はございません。 今後も、同様の事例の発現が考えられるため、十分留意いたします。 <p>【メサラジン該当企業の見解】</p> <ul style="list-style-type: none"> 本学会報告文献については、当社において2019年5月22日に入手済みです。使用されたペンタサ錠の後発品が当社品の可能性が否定出来なかったため、当該施設へ対して調査を実施致しました。しかし、調査当時は当社品か否かも含めて調査協力が得られず追加情報の入手に至りませんでした。そのため、当社では自社品と想定し社内手順に基づき評価を行い調査終了と致しました。 「使用上の注意」にて既に注意喚起している事象であり、今回の報告に基づく「使用上の注意」の改訂等の措置は不要と考えております。 引き続き同様の報告の収集に努める所存です。
CA2	IVIg 毎に血管浮腫が出現し、アズレンスルホン酸の後発品による過敏症状と診断した重症筋無力症の49歳女性例	第68回日本アレルギー学会学術大会 森島 亮 他 (東京都立神経病院脳神経内科)	2019.6	<p>・49歳、女性。主訴は右眼と口唇の腫脹。27年来の全身型重症筋無力症患者。病勢悪化により2年前から免疫グロブリン大量静注療法(IVIg)が開始された。8ヵ月前にIVIgを行った際、左眼瞼と下口唇に腫脹・小水疱出現。血管浮腫を疑い、抗ヒスタミン剤で症状軽快した。</p> <p>・自宅と入院中で、投薬内容の変更はないが、一部の薬剤を後発品に変更していたためDLSTを実施したところ、アズレンスルホン酸が陽性であった。</p> <p>・その後、自宅と同じ成分の先行品を継続する方針としたところ血管浮腫の再燃は認められていない。</p> <p>・後発品は有効成分が同じでも、添加物による過敏症状を来しうる。同成分の後発品への変更であったとしても、薬疹の可能性を考慮することが適切な治療に繋がる。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ 全身型重症筋無力症の治療中に血管浮腫が発現したため抗ヒスタミン剤等で症状軽快した。血管浮腫の原因として自宅と入院中で後発品に変更されていた薬剤を確認したところ、アズレンスルホン酸がDLST陽性であったことから、当該製品が被疑薬であるとされ、先行品(恐らく先発品)の使用を継続する方針としたところ、血管浮腫の再燃が認められなかったとの報告と思われる。 ○ アズレンスルホン酸の使用目的は不明であるが、後発品の同製剤によるDLST陽性について、1例報告ではあるが、問題文献とした。 ○ 当該学会報告における後発医薬品の銘柄が判明したため、企業見解を得た。 <p>【該当企業の見解】</p>

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
					<ul style="list-style-type: none"> 文献情報入手後、医療機関へ副作用調査を行い、調査結果に基づき社内で検討した結果、本症例を未知・重篤症例と評価し、規制当局への副作用報告を行いました。 報告者は、学会抄録では本事象を「血管浮腫」と報告されておりましたが、調査により「固定薬疹」の可能性も示されており、本剤の使用上の注意では「発疹、蕁麻疹」を記載し注意喚起を行っておりますが、本症例は「血管浮腫」の可能性が否定できないため、未知の症例と判断いたしました。 本症例では、DLST が陽性であったこと、次のグロブリン製剤投与時に先発品を使用したところ本事象が発現していないことより、本剤の添加物による本事象発現の可能性は否定することはできないと考えます。 一方、報告者は DLST の数値が高くなく慎重な判断が必要と考えていること、および本剤の添加物は医薬品添加物として一般的に使用されているものであり、本症例の併用薬に含まれている可能性があることより、本剤との関連性を特定することは困難と考えます。 今後とも同様の症状の発現に注意し、本剤の安全性確保に努めてまいります。
CA3	ナファモスタットメシル酸塩後発品を使用した血液透析中に発症した有害事象の検討	第 64 回日本透析医学会学術集会・総会 小林 幸恵 他 (日本赤十字社 長野赤十字病院透析室)	2019.6	<ul style="list-style-type: none"> 2014 年 10 月から 2018 年 11 月に血液透析時にナファモスタットメシル酸塩の後発品(以下、ナファモスタット)を使用した患者を対象とし、有害事象が生じた症例の症状、臨床経過をカルテから抽出した。 有害事象発現は 7 例あり、全てがナファモスタットに変更後、初回使用時(先発品からの切り替えも含む)であった。発症頻度の高い症状は呼吸困難、血圧低下であり、呼吸器管理を要した症例 2 例、昇圧剤使用は 2 例であった。症状出現までの経過時間は透析開始後 3 分～1 時間 48 分であった。 新規薬剤に変更後、初回投与時、透析開始直後から 2 時間ほどは患者状態に注意を払い、透析看護にあたることが重要である。 	<ul style="list-style-type: none"> 血液透析時に使用するナファモスタットメシル酸塩後発品で発症した有害事象をカルテに基づき調査した結果報告である。 有害事象が発現した 7 例において、発症頻度の高い症状として呼吸困難、血圧低下が報告されている。 ナファモスタットの先発品および後発品の添付文書の【重大な副作用】として「ショック、アナフィラキシー様症状」が明記され、それに伴う血圧低下、呼吸困難があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行う旨の注意喚起がなされているため、いずれも既知の副作用と思われる。 <p>※ 第 2 回品質情報検討会(平成 20 年 12 月)では、注射剤としてナファモスタットの品質上の検討が行われてお</p>

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
					<p>り、試験結果(純度試験)では問題ないことが報告されている。</p> <p>○ 当該学会報告における後発医薬品の銘柄が判明したため、企業見解を得た。</p> <p>【該当企業の見解】</p> <ul style="list-style-type: none"> 本学会報告の7例については、学会報告前に副作用情報として入手しており、担当医師に調査をおこなった。調査の結果、有害事象が発現した7例中4例は既知重篤と判断し症例報告を行い、3例については既知非重篤と判断した。7例の内訳は、受診医療機関変更に伴い先発品から後発品に切り替えた1例と、ヘパリン製剤からナファモスタットメシル酸塩に変更後の初回使用時の6例であった。 本学会報告収集時には、副作用の発生傾向が著しく変化したことを示す報告等ではないことから、研究報告の対象ではないと判断したので研究報告はおこなっていない。 ナファモスタットメシル酸塩は、副作用としてショック、アナフィラキシー様症状が発症することは医薬品添付文書の重要な基本的注意と重大な副作用の項に記載されている他、様々な論文・学会で報告されており、先発品／後発品、初回使用／複数回使用を問わず発症することも知られている。 本学会報告は文献中の症例数が少ないため、先発品と後発品を比較するには無理があると思われ、後発医薬品の品質・安全性等の問題を科学的根拠に基づいて指摘した内容ではないと考える。なお、アナフィラキシー発症の危険性が高い薬剤を使用する際は、先発品／後発品、初回使用／複数回使用に関わらず注意深く患者を観察する必要があると考える。 今後とも同様の安全性情報の収集に努め、同様の事象の発生、発生傾向の変化についても十分に留意致します。
CA4	注射用メロペネムの先発医薬品と後発医薬品投与患者に	医療薬学フォーラム 2019 第 27 回クリニカルファーマシーシンポジウム	2019.7	<ul style="list-style-type: none"> 先発品と後発品では、混入物の種類や含有量の差から副作用頻度の違いを示す報告があり、安全性評価は重要である。当院では注射用メロペネム(MEPM)を2010年9月から後発品に変更しており、先発品使用 	<ul style="list-style-type: none"> メロペネム製剤の先発品と後発品について、肝障害に着目した両剤間の安全性の相違に関する研究発表である。 肝障害の発現が、先発品使用時と比較し、後発品では有意に高いと報告されているため問題文献として取り上げた。

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
	おける肝障害発現状況の調査	竹田 瞳 他 (マツダ病院薬剤部)		<p>患者と後発品使用患者における肝障害の発現状況を調査した。</p> <ul style="list-style-type: none"> 調査期間は2009年度と2011年度とし、対象は投与前に肝機能検査(AST、ALT)が行われた患者とした(先発品群79件、後発品群114件)。有害事象の評価基準であるCTCAE第4版に準じ、AST、ALTがグレード1以上上昇した場合を肝障害とした。 調査の結果、肝障害の発現率は、先発品群22件(27.8%)、後発品群48件(42.1%)で、後発品群で有意に高かった(p<0.05)。両群の患者背景には有意な差は認められなかった。 先発品から後発品への切替え時は副作用発現状況を評価することが重要である。 	<p>○ 調査期間は約10年前に使用された患者を対象に後方視的(retrospective)な方法で調査が行われている。患者背景には有意な差は認められないとされているが、併用薬等の情報は無い。</p> <p>○ メロペネム製剤は、有効成分の他は、先発品、後発品とも、添加剤として乾燥炭酸ナトリウムが同一含量含まれているのみである。</p> <p>○ 当該学会報告における後発医薬品の銘柄が判明したため、企業見解を得た。</p> <p>【該当企業の見解】</p> <ul style="list-style-type: none"> 本文献でマツダ病院から発表された内容では、「肝障害」の弊社品による発現率(42.1%)のみならず先発品による発現率(27.8%)も高いものになっています。弊社の集積した肝障害の自発症例数ですが、発売から10年間で5症例になっております。先発品のインタビューフォームに記載の副作用を確認したところ、一般感染症に対して使用された5242症例の使用成績調査のデータとして、「肝臓・胆管系障害」は415症例、7.92%という発現率を確認致しました。 この情報を踏まえて、マツダ病院に確認したところ、当該医療機関ではCTCAEのグレードで0から1への1段階のみの軽度の検査値上昇も全て「肝障害」として扱っていたことが判明致しました。なお、上記のような場合は、通常は肝障害とは評さず、検査値異常と判断されていると考えます。 当該医療機関に本情報を提供させて頂き、ご検討を依頼したところ、最終的には弊社品による肝障害症例は6症例であるとの結論を頂きました。これに基づけば、発現率は6症例/114症例=5.26%となります。 以上の医療機関からの報告に基づき弊社内にて検討した結果、本文献報告の評価方法は、必ずしも一般的ではない評価であり、先発品の「肝臓・胆管系障害」の発現率と同程度であることから、弊社製剤に特段の問題があるものではないと判断致します。

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
CA5	後発品ゲムシタピン液剤への切り替えにより発現した血管痛	日本病院薬剤師会 関東ブロック第49回学術大会 樋口 裕樹 他 (船橋中央病院薬剤部 他)	2019.8	<ul style="list-style-type: none"> ゲムシタピンの液剤は、凍結乾燥製剤と比較して調製時間の短縮などの利点がある一方で、血管痛が多いとの報告があるが、その発現頻度は様々で安全性の情報は十分とは言えない。当院で凍結乾燥製剤から液剤へ切り替えた4例中4例に血管痛が発現し、液剤の採用を取りやめたため報告する。 2018年12月、同一レジメンにて液剤に変更した4例対象にカルテから後方視的に調査を実施した。患者背景、投与量、輸液種類、投与部位、血管痛の有無、温罨法の有無を調査した。 患者背景は、年齢中央値62歳、投与量の中央値は1,000mgであり、切り替え前後は同一量であった。調製には5%ブドウ糖液を使用し、液剤への変更前は血管痛の発現なし。対象患者4名に計8回投与され、いずれも血管痛が発現。凍結乾燥製剤へ戻すと全例で血管痛は発現せず、投与継続できた。 4例の血管痛の要因は明らかでないが、これまでに液剤による血管痛の要因としてpHが低いことやβ-ウリジンの生成などが報告されている。 安全性が十分に確立されるまでは、剤型による差異を理解した上で、医薬品を選択していくことが重要である。また、後発品への切り替え時は、想定される事象に対する準備と速やかな対応が求められる。 	<ul style="list-style-type: none"> ゲムシタピンの投与を凍結乾燥製剤(後発品)から液剤(後発品)へ切り替えたところ、著者施設では全例(4例)に血管痛が発現し、液剤の採用を取りやめたことの発表である。 先発品との比較ではなく、剤形の相違に関する報告であるが、後発医薬品での有害事象が報告されているため、問題文献として取り上げた。 当該学会報告における後発医薬品の銘柄が判明したため、企業見解を得た。 <p>【該当企業の見解】</p> <ul style="list-style-type: none"> 本報告では、血管痛について、ゲムシタピンのジェネリック品である凍結乾燥製剤を投与した患者で血管痛はなく、ジェネリック品の液剤(以下、本剤)に切替えた4例で血管痛が発現し、これら4症例をジェネリック品の凍結乾燥製剤に戻したら血管痛は認められなかった旨報告されています。当該情報について弊社は把握しておりました。 ゲムシタピンの凍結乾燥製剤である先発品の添付文書には、血管痛に関連して「注射部位反応(静脈炎、疼痛、紅斑)」及び「末梢性血管炎」が、1～10%の頻度として記載されています。また、ゲムシタピンの液剤については、本報告も含め以前から、凍結乾燥製剤に比べて血管痛の発現率が高いとの報告はございますが、血管痛の発生頻度は報告ごとに差が大きいことも知られています。現在、液剤に限らず、ゲムシタピン製剤の血管痛の軽減方法に関する研究も進められており、本報告をもって、先発品(凍結乾燥製剤)と本剤(液剤)で、発生頻度の発現率が異なるとは言えないと考えております。 弊社としましては、今後も同様の副作用に注視すると共に、副作用軽減の情報も収集し、医療関係者の皆様に情報提供することに努めてまいります。 なお、弊社がこれまで出荷した製品は、全ロット承認規格に適合しており品質上問題がないことは確認しております。

2 問題なし又は同等を認める文献等 (14 文献)

2-1 品質 (3 文献)

2-1-1 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
QLG1	-Regular Article- プラミペキソール徐 放錠の先発・後発 医薬品における PTP 包装シートの 使用性及び製剤特 性の比較検討	YAKUGAKU ZASSHI 139(9)1185-1193、 2019 秋山 滋男 他 (東京薬科大学薬 学部実務実習教育 センター)	2019.9	<ul style="list-style-type: none"> ・PTP は患者からしばしば押し出し難い、押し出し力が必要といった意見が聞かれる。パーキンソン病患者は一般に手指の動きが悪いため、PTP からの取り出しが困難な場合があり、アドヒアランスに影響する可能性がある。 ・本研究では、プラミペキソール(P)徐放錠 0.375mg の先発品と後発品の PTP について、押し出し強度の測定、質量・硬度等の製剤特性の比較、並びに健康人を対象に「押し出し易さ」「押し出す際の力の大小」のアンケート調査を実施した。 ・試料は、先発品ミラベックス LA 錠 (A 錠)と後発品 6 剤(B-G 錠)とした。 ・その結果、一包化包装を想定し、PTP から取り出し後、25℃・60%RH、25℃・75%RH の定温恒温器内に保管し、各製剤の外観変化や硬度変化の観察からは、P 徐放錠は一包化調剤によって製剤の安定性が損なわれるため PTP のままで交付しなくてはならないことが確認できた。 ・押し出し力では、P 徐放錠の PTP は防湿の点から多層構造をとっているが、G 錠は PTP の厚みが他の後発品に比べて薄く、押し出し力が軽減されていた。健康人 9 名を対象としたアンケート調査でも G 錠は他製剤に比べて押し出しやすく、押し出すときの力が必要ないとの結果だった。 ・小児の誤嚥防止対策を考慮しつつも、手指機能が低下している患者がより押し出しやすい包装の検討が必要であり、服薬アドヒアランスを意識した医薬品の PTP 開発が望まれる。 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 先発品と後発品 6 製品について、PTP 包装からの錠剤の取り出しやすさを比較した文献である。 ○ 本文献では、包装資材の比較検討が行われているのみであり、特に製剤品質の問題点を指摘した文献ではない。 ○ 文献の考察に述べられているように、小児の誤嚥防止対策を考慮のうえ、高齢者・特定疾患の患者にも使用し易い医薬品の包装・容器の開発検討が望まれる。 ○ なお、プラミペキソールの徐放錠における PTP シートから取り出した後の安定性に関しては、先発品、後発品ともに添付文書に適用上の注意として、本剤は湿度の影響を受けやすいため、服用直前に PTP シートから取り出すよう指導することと記載され、注意喚起されている。

2-1-2 学会報告 (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	アジスロマイシン細粒の先発品および後発品の比較評価	第 22 回日本医薬品情報学会総会・学術大会 三田村しのぶ 他 (摂南大学薬学部医療薬学研究室)	2019.6	<ul style="list-style-type: none"> ・小児に服用させる際には散剤を飲料に懸濁する、ペースト状にして頬の内側に塗りつける等の工夫が一般的に行われており、細粒製剤の懸濁・分散やペースト化の至適水分量の情報がいないため、細粒剤の先発品と後発品 6 種類について評価した。 ・懸濁・分散性は、薬剤 1.0g を水 25mL に加え、10 秒 攪拌直後の結果から「均一に分散した」、「沈殿した」がそれぞれ 3 種類であり、製剤間で大きく異なる。 ・ペースト状にするための至適水分量は、薬剤 1.0g に水 0.05mL ずつを加え混合し、状態を観察評価した。ペースト状にする水分量は市販のスポイト換算で 5～24 滴であり、製剤間で大きく異なる。 ・個々の患者に最適な医薬品を選択するためには、懸濁・分散性等の情報収集は重要と考えられる。 	○ 細粒製剤を小児に服用させるための製剤の懸濁・分散性、ペースト状に関する研究発表であり、特に後発品の品質問題等を指摘した研究発表ではない。
QAG2	服薬ゼリーを使った球形吸着炭細粒の服用:インドール吸着能の評価	医療薬学フォーラム 2019 第 27 回クリニカルファーマシーシンポジウム 田ノ上 愛菜 他 (福岡大学薬学部)	2019.7	<ul style="list-style-type: none"> ・球形吸着炭細粒(SCAG)は、慢性腎不全患者の腎機能悪化を遅延させる薬物療法の 1 つであるが、ざらつき感があるため、服用時に服薬ゼリーを利用することがある。今回、尿毒素モデル化合物としてインドールを使用し、吸着特性に服薬ゼリーが及ぼす影響を調べた。 ・SCAG の先発品 1 製剤、後発品 2 製剤、服薬ゼリー 5 種を用い、インドールを溶解した pH7.4 リン酸緩衝液に、SCAG と服薬ゼリーの混合物を加え攪拌し、15～180 分まで経時的に吸着除去率を調べた。 ・その結果、服薬 180 分後の吸着除去率はすべての SCAG で 90% 以上であり、服薬ゼリーの有無に関わらず良好な吸着特性を示した 	○ 吸着炭投与時の服薬ゼリーによる吸着効果への影響に関する研究発表であり、特に後発品の品質問題等を指摘した研究発表ではない。

2-2 臨床 (11 文献)

2-2-1 論文 (6 文献)

整理番号	文献タイトル	収録雑誌名・著者	年月	要 点	関連会社又は日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
CLG1	<p>Note Single-centre retrospective observational study comparing trough blood concentration and safety of teicoplanin formulations;</p> <p>テイコプラニン 製剤のトラフ血 中濃度及び安全 性を比較した単 一施設での後方 視的調査</p>	<p>Journal of Infection and Chemotherapy 25(7,8)563-566、 2019 Rie Shinoda et al (Department of Pharmacy, Ogaki Municipal Hospital, Ogaki (大垣市立 病院薬剤部) 他)</p>	2019.7.	<ul style="list-style-type: none"> バンコマイシンの製剤間ではトラフ血中濃度の相違が報告されている。近年テイコプラニン(TEIC)でも <i>in vitro</i> の研究で製剤間の相違が報告されているが、臨床的な研究報告がないため、本研究で TEIC の先発品(タゴシッド) 及び後発品使用患者におけるトラフ血中濃度及び安全性を比較する後方視的調査を行った。 2013 年 6 月～2016 年 12 月に当院で TEIC 製剤を投与した患者中、傾向スコアが一致した先発品群 44 例(男 25、女 19、平均 74.4±9.1 歳) 及び後発品群 44 例(男 24、女 20、平均 70.4±13.2 歳) を対象とした。 両群の背景因子に有意差はなく、先発品群、後発品群における TEIC 負荷用量(当初 3 日間の累積投与量) は平均で 36.5±9.4 及び 35.3±9.2mg/kg であり有意差はなかった。 両群とも TEIC 投与開始後 4 日(中央値) にトラフ血中濃度が測定された。先発品群、後発品群のトラフ血中濃度測定までの TEIC 累積投与量は平均で 36.9±13.7 及び 36.1±13.5mg/kg であり有意差はなかったが、トラフ濃度は平均で 16.3±4.5 及び 12.8±4.7mg/L と先発品群が有意に高値であった。 先発品群及び後発品群の血清クレアチニン上昇患者の率は各 41.9 及び 20.9% で、先発品群が有意に高値であった。有害事象による投与中止例は先発品群で 3 例(肝酵素レベル増加 1、薬疹 2)、後発品群で 1 例(肝酵素レベル増加) であった。先発品群、後発品群の有害事象による中止率は各 4.8 及び 2.3% で両群間に有意差はない。 TEIC の有効性、安全性のサロゲートマーカーのトラフ血中濃度は先発品、後発品間で相違があり、留 	<ul style="list-style-type: none"> ○ TEIC 製剤の投与に際して、先発品と後発品でのトラフ血中濃度、安全性を比較する後方視的調査を行った研究発表である。 ○ 有害事象および有害事象による投与中止率には有意差はみられておらず、両群とも同等の忍容性のある製剤であることが報告されている。 ○ 本論文では、テイコプラニンのトラフ血中濃度が先発品、後発品間に相異があることが報告されており、これはテイコプラニンが 6 種類の成分が配合された製剤であることが述べられている。なお、テイコプラニンの成分含量比較試験結果は、第 14 回品質情報検討会(平成 27 年 2 月)においても報告されている。 ○ 本論文では先発品、後発品とも忍容性が確認されている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
				意が必要であるが、いずれも忍容性は確認されている。	
CLG2	Letters to the Editor Case of drug eruption during treatment with lithium and lamotrigine implicating a possible role of additives in the lithium tablet; リチウム錠の添加物が関与したリチウムおよびラモトリギン治療中による薬疹の症例	Psychiatry and Clinical Neurosciences 73(5,6)285, 2019 Tsuyoshi Kugimiya MD et al (Department of Neuropsychiatry, Oita University Faculty of Medicine)	2019.5	<ul style="list-style-type: none"> リチウム剤を用いた治療では薬疹が発現することがあることが報告されている。本報は、リチウム錠の添加物の関与が示唆されたリチウム及びラモトリギン治療中に薬疹を発症した1例の報告である。 患者は77歳、女性。双極性II型障害で当該施設に入院。リチウム及びラモトリギンの併用によりうつ症状は軽減したが、投与量をそれぞれ300及び75mgに増量したところ、全身に粟粒大の紅斑性の発疹が出現した。薬疹を疑い、両剤を中止した後、発疹は消失した。 薬物誘発性リンパ球刺激試験(DLST)を行ったところリチウム及びラモトリギンの両剤が陽性であったが、リチウム錠含有の添加物による薬疹を考慮し、添加物が先発品と異なる後発品(例えばパラフィン不含有)のリチウムを使用しDLSTを再実施したところ、陰性であった。その後、後発品のリチウムを投与し、治療を継続。薬疹は認められず、うつ症状は改善した。 DLSTは先発品及び後発品の両剤を同時にテストしていないため、発疹の発現はリチウム以外の可能性も除外できないが、本所見からは、先発品のリチウムのみ、又は先発品のリチウム及びラモトリギン併用時に発疹が発現した場合、先発品のリチウムを後発品に切り替えることで治療継続できる可能性が示唆された。 	<ul style="list-style-type: none"> リチウムの先発品とラモトリギンで治療中に薬疹が発現したが、リチウム製剤を後発品に変更したところ、薬疹は消失したという臨床例の報告である。 特に後発品の問題を指摘した論文ではないと判断した。
CLG3	原著論文 シロドシン OD錠4mg「サワイ」の健康成人における生物学	診療と新薬 56(4)273-281、 2019 竹内 譲 他 (一般財団法人新	2019.4.	<ul style="list-style-type: none"> 後発品のシロドシン OD錠4mg「サワイ」と先発品ユリーフ OD錠4mgについて、健康成人男子の被験者を2群に分け、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、シロドシンの血漿中濃度を測定した。服 	<ul style="list-style-type: none"> 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。

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
	的同等性試験	田塚医療福祉センター福井総合病院他)		<p>用時に水ありと水なしの2試験を実施し、評価対象例数は両試験とも1群12例。</p> <ul style="list-style-type: none"> • いずれの試験でも、両製剤は生物学的に同等と判定された。 • 被験者の安全性にも問題はなく、両製剤は治療学的に同等であると考えられた。 	
CLG4	原著 ゲフィチニブ錠250mg「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験	新薬と臨牀 68(5)624-637、 2019 大谷 直由 他 (大分大学医学部 附属病院臨床薬理 センター)	2019.5.	<ul style="list-style-type: none"> • 後発品のゲフィチニブ錠250mg「サワイ」と先発品イレッサ錠250について生物学的同等性試験を実施した。健康成人男子の被験者を2群に分け、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ゲフィチニブの血漿中濃度を測定した。薬物動態の解析対象は22例、安全性評価対象は24例。 • 両製剤は生物学的に同等と判定された。 • 重篤な有害事象は認めず、両製剤とも忍容性は良好で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。
CLG5	原著論文 プロナンセリン錠4mg「サワイ」およびプロナンセリン錠8mg「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 56(4)282-293、 2019 田中 孝典 他 (医療法人相生会 にしくまもと病院 他)	2019.4.	<ul style="list-style-type: none"> • 後発品のプロナンセリン錠4mg及び錠8mg「サワイ」と先発品ロナセン錠4mg及び錠8mgの生物学的同等性を検討した。健康成人男性の被験者を2群に分け、絶食下で単回投与による2剤2期のクロスオーバー試験を実施し、プロナンセリンの血漿中濃度を測定した。4mg錠及び8mg錠ともに、薬物動態の解析対象は33例、安全性評価対象は34例。 • 4mg錠、8mg錠ともに後発品は先発品と生物学的に同等と判定された。 • 被験者の安全性にも問題はなく、両製剤は治療学的に同等であると考えられた。 	○ 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。
CLG6	原著 健康成人男性におけるシロドシン錠4mg「オーハラ」/ 「共創未来」/	新薬と臨牀 68(5)638-657、 2019 田中 孝典 他 (医療法人相生会	2019.5.	<ul style="list-style-type: none"> • 後発品のシロドシン錠4mgと先発品ユリーフ錠4mg、また後発品のOD錠4mgとユリーフOD錠4mgとの生物学的同等性を検討した。 • 錠では服用時水ありにて、OD錠では服用時水ありと水なしの2通りにて、絶食下で単回投与による2 	○ 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。

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
	「杏林」およびシロドシン OD 錠 4mg 「オーハラ」/「共創未来」/「杏林」の生物学的同等性試験	にしくまもと病院他)		<p>剤 2 期のクロスオーバー法により試験を実施し、シロドシンの血漿中濃度を測定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> 錠 4mg では薬物動態の解析対象は 19 例、安全性評価対象は 20 例。両薬剤は生物学的に同等と判定された。被験者の安全性に問題はなかった。 OD 錠の水なし試験では薬物動態の解析対象は 19 例、安全性評価対象は 20 例であった。水あり試験はいずれも 18 例であった。試験の結果、水あり、水なしのいずれも、両薬剤は生物学的に同等と判定された。また、被験者の安全性に問題はなかった。 	

2-2-2 学会報告 (5 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	オキサリプラチン後発医薬品による血管痛発現に対する危険因子の検討	第 13 回日本緩和医療薬学会年会 黒部 健太郎 他 (佐賀県医療センター好生館薬剤部)	2019.5	<ul style="list-style-type: none"> オキサリプラチン(L-OHP)は末梢静脈投与では血管痛の発現が高く、患者の苦痛となり治療意欲の低下につながる。2018 年医療薬学学会にて L-OHP の先発品と後発品で血管痛の発現には差はないと報告した。一方、後発品の血管痛の危険因子の報告がないため、今回、L-OHP 後発品の血管痛の危険因子の解析を目的に本研究を行った。 2015 年 8 月から 2018 年 12 月に末梢静脈から L-OHP 後発品を投与した大腸癌患者 108 名を対象に、初回投与時の患者背景、血管痛の発現有無、デキサメタゾン混注の有無を後方視的に調査した。 血管痛の発現は 59 名に認められた。単変量解析の結果、年齢、投与量、投与濃度において有意差が認められた。 L-OHP 後発品の血管痛発現には年齢と投与量、投与濃度が影響している可能性が示唆された。特に若年で高用量投与とする場合は希釈液の増量や、中心静脈からの投与を検討し、患者の治療意欲を低下させないよう配慮する必要がある。 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 血管痛の危険因子を調べた研究発表である。 ○ 本文献は先発品と後発品の血管痛の発現を比較検討した報告ではなく、後発品のオキサリプラチンの血管痛発現を報告した研究発表である。

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
CAG2	当院における1日型フェンタニル経皮吸収剤の先発品と後発品の臨床効果の比較	第13回日本緩和医療薬学会年会 岩井 峻一 他 (医療法人社団東光会戸田中央総合病院薬剤科)	2019.5	<ul style="list-style-type: none"> ・1日型フェンタニル経皮吸収剤の後発品が2018年7月から当施設で採用となったが、後発品は、先発品との生物学的同等性試験は実施されているものの、有効性・安全性を検討した臨床試験は実施されていないため、薬剤変更による有効性・安全性への影響について調査した。 ・2018年7～12月の間に後発品に切替えが行われた19例のうち、先発品使用が1週間以上かつ薬剤切替え前後で1日のレスキュー回数を把握できた12例を対象に、電子カルテから後方視的に調査した。 ・その結果、レスキュー回数の中央値は、切替え前後5日間では4.5/4.0回、前後3日間では3.0/3.0回であり、切替え後に副作用による中止・変更例は見られず、後発品に切替えても疼痛マネジメントや副作用に大きな差がないことが示唆された。 	<ul style="list-style-type: none"> ○ フェンタニル経皮吸収剤について、先発品から後発品へ変更した場合の有効性・安全性に関する研究発表である。 ○ 特に後発品の問題を指摘した研究発表ではない。
CAG3	B型肝炎細胞癌患者におけるエンテカビル先発品と後発品薬品の有効性と安全性の比較検討; Effectiveness and adverse events of generic licenced entecavir among HBV patients with or without hepatocellular carcinoma	第55回日本肝癌研究会 高橋 央 他 (日本大学医学部附属板橋病院消化器肝臓内科)	2019.7	<ul style="list-style-type: none"> ・慢性B型肝炎・肝硬変の初回治療に、現在はエンテカビル(ETV)等を使用している。ETVの後発品は2017年に発売されており、後発品への変更後1年以上経過を追跡できた症例について有効性と安全性を調べた。 ・調査では、2017年度中にETVが投与された症例のうち先発品から後発品に変更した20例(肝細胞癌、非肝細胞癌各10例)を対象に、変更前後の血液生化学検査、HBV-DNA、肝硬変の有無、腫瘍マーカー等を比較した。 ・その結果、後発品への変更前1年間/変更時/変更後1年間で、検査値に有意差は認めず、新たな副作用の発現もみられなかった。現時点で、肝細胞癌の再発・初発も認めなかった。 ・以上より、ETV後発品は先発品と比較して有効性に劣ることはなく、新たな副作用もみられなかった。 	<ul style="list-style-type: none"> ○ エンテカビル製剤について、先発品から後発品へ変更した場合の有効性・安全性に関する研究発表である。 ○ 特に、後発品の問題を指摘した研究発表ではない。

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
CAG4	当院におけるヨード造影剤の後発品使用による安全性の検討	日本病院薬剤師会 関東ブロック第49回学術大会 林 郁美 他 (群馬中央病院薬剤部)	2019.8	<ul style="list-style-type: none"> 当該施設では2013年から順次ヨード造影剤を先発品から後発品へ切り替え、2018年4月よりすべて後発品とした。今回、薬剤部で収集している院内の副作用報告書から調査期間2016年4月から2019年3月におけるイオパミドールの先発品と後発品(4製剤)の副作用発現率を調査した。 使用総数11271件(先発品4841件、後発品6430件)のうち、副作用は先発品で67件(1.38%)、後発品で101件(1.57%)であった。 先発品、後発品の副作用発生率は同程度であり、後発品変更後も安全に使用できていることが確認できた。 	<ul style="list-style-type: none"> ヨード造影剤の先発品と後発品の副作用発現率に関する調査結果の研究発表である。 特に後発品の問題を指摘した研究発表ではない。
CAG5	降圧剤の後発医薬品選択における血圧に影響を与える要因の調査	日本社会薬学会第38年会 社会薬学38(suppl.)94, 2019 町田 星乃 他 (昭和薬科大学臨床薬学教育研究センター地域医療部門 他)	2019.9	<ul style="list-style-type: none"> 後発医薬品の評価に必要な要因の策定を目的に、住環境等が統一されている介護付有料老人ホーム入居者を対象として実施した降圧剤の後発品への変更の影響調査では、後発品への変更前後で、降圧効果はほぼ変わらないことが判明した。今回、更に正確な比較のため、血圧に大きな影響を及ぼすと考えられる併用薬の服用状況を調査した。 36施設81名を対象に後発品への変更前後1ヵ月間に服用した併用薬を調査した。その結果、全例で175品目が処方されており、作用機序で分類すると90種類、総処方薬剤数は581剤であった。 そのうち、各薬剤のインタビューフォームに記載された承認前及び市販後調査の結果から、血圧上昇に関与する薬剤は20種類、下降は13種類、上昇及び下降では28種類であり、血圧変動に関与しない薬剤は29種類であった。 全例で血圧変動に関与する併用薬が処方されていることがわかり、先発品から後発品に変更する際には、ポリファーマシー対策のためにも、併用薬の影響も考慮することは適切な薬物治療を進める上で重要である。 	<ul style="list-style-type: none"> 降圧剤の投与に際して血圧変動に影響する併用薬の使用状況に関する調査結果の文献である。 特に後発品の問題を指摘した研究発表ではない。

3 味覚等使用感その他に関する文献等 (2 文献)

3-1 論文 (0 文献)

3-2 学会報告 (2 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	ジクロフェナクナトリウム含有貼付剤の先発および後発医薬品の物理化学的および製剤学的評価	第 23 回日本地域薬局薬学会年会 和田 侑子 他 (明治薬科大学他)	2019.7	<ul style="list-style-type: none"> ジクロフェナクナトリウム含有貼付剤の先発品 2 製剤と後発品 10 製剤に関する製剤学的評価として、精製水での抽出液の pH 及び製剤の粘着力、剥離力、伸張性、透湿度を測定した。 	○ 貼付剤の使用感に関する研究発表である。
TA2	ジクロフェナクナトリウム含有貼付剤の先発および後発医薬品の使用感アンケート調査と物理化学的測定値との比較	第 23 回日本地域薬局薬学会年会 渡邊 知里 他 (明治薬科大学他)	2019.7	<ul style="list-style-type: none"> 既報にて、標記貼付剤の先発品と後発品の製剤学的評価結果を報告したが、今回は、使用感アンケート結果を報告した。 調査では、先発品 2 製剤(ナポール、ボルタレン)、後発品 4 製剤を盲検化し、健康な 20 代の男女 12 名にて、貼り易さ、動かし易さ、冷感、剥がれ難さ、匂いの強さ、剥がし易さ、剥がすときの痛み、皮膚の蒸れを 3~4 段階スコアで評価した。 アンケート結果では、製剤間で使用感に相違がある。また、製剤学的評価での物性値と使用感評価結果との間には相関する傾向がみられたことから、各物性値から使用感を予測できる可能性を見出された。 	○ 貼付剤の使用感に関する研究発表である。