

後発医薬品文献調査結果のまとめ(2020年10月～2021年3月)

1 問題指摘文献(4文献)

1-1 品質(1文献)

1-1-1 論文(0文献)

該当なし

1-1-2 学会報告(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
QA1	メサラジン錠の先発及び後発医薬品の切り換えによる治療効果の変動の可能性	日本薬学会第 141 年会[広島][オンライン開催] 住吉宏之(福山大学薬学部)他	2021.3	<p>・メサラジン錠先発品から後発品に切り換え後、治療効果が減弱したとの報告があった。</p> <p>・治療効果変動の要因としては、後発品への変更時のコンプライアンスの低下、併用薬・食事等の影響のほか、想定外の消化管内移行速度や小腸内 pH の変動によるメサラジン錠の溶出挙動への影響も考えられる。今回、先発品及び後発品の pH6.8～7.5 における溶出挙動を詳細に検討し、治療効果変動の観点から考察した。</p> <p>【方法】</p> <p>・先発品はアサコール錠 10mg を用いた。</p> <p>・溶出挙動は日局溶出試験(パドル法)及び「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の腸溶性製剤溶出試験に準じて実施。用いた試験液は pH6.8、pH7.0、pH7.1、pH7.2、pH7.3、pH7.5。HPLC 法により定量。</p> <p>【結果】</p> <p>・pH6.8、pH7.5 の溶出挙動は、いずれの後発品も先発品との類似性が示された。</p> <p>・一方、pH7.1 から pH7.3 では、1 つの後発品で先発品より 20 分以上遅れて溶出が始まり、平均溶出率にも有意差が認められた。2 つの後発品では先発品より 20 分以上早く溶出し、溶出挙動に極めて大きな差が認められた。</p> <p>【考察】</p> <p>・pH7.1～7.3 において、後発品は先発品に比べて溶出性が低下することが示された。</p> <p>・患者の回腸 pH が正常よりも低下している場合、十分に溶出していない状態で大腸に移行し、治療効果が減弱する可能性が考えられる。一方、回腸 pH が上昇している場合は、回</p>	<p>○ 本学会報告は、メサラジン錠の先発品と後発品での治療効果変動の要因を溶出挙動の比較により考察した学会発表文献である。なお、文献ではアサコール錠 10mg と記載されているが、現在製造販売されている製品は 400mg 製剤(販売名アサコール錠 400mg)である。</p> <p>○ 生物学的同等性試験ガイドライン(BE ガイドライン)では腸溶性製剤の溶出試験は、pH1.2、6.0、6.8 の試験液で実施することが規定されているが、本文献では pH6.8 を超える塩基性領域での溶出試験を実施し、特殊な症例での効果減弱の可能性が検討されている。</p> <p>○ 著者は、後発品に対し「生物学的同等性を否定するものではない」と考察されているものの、限られた範囲の pH ではあるが、先発品と後発品の溶出性に相違を認め、特殊な症例における効果減弱の可能性が指摘されている。</p> <p>○ なお、本学会報告の共同研究者(原田他)によるメサラジン腸溶性製剤の溶出挙動の報告が、第 29 回日本医療薬学会年会(2019 年 11 月)にて発表されており、第 25 回ジェネリック医薬品品質情報検討会(令和 2 年 10 月 2 日)において、学会報告文献 QA1 として検討されている。</p> <p>第 25 回ジェネリック医薬品品質情報検討会 QA1 「メサラジン錠の先発品から後発医薬品への切り換えによる治療効果の減弱ー溶出挙動からの考察ー」 第 29 回日本医療薬学会年会、 発表者 原田恭江(福山第一病院薬剤科) 他</p>

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
				<p>腸でのメサラジンの吸収が充進し、治療効果が減弱することが想定される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・今回の結果は、特殊な症例における可能性を推定したものであり、後発品の先発品に対する生物学的同等性を否定するものではない。 ・治療効果の減弱が見られた場合は、後発品への切り替え有無の確認を行う必要があり、先発品で治療効果が得られている場合は、後発品への切り替えは慎重に行う必要があると思われる。 	<p>○ 該当文献について、著者に確認したところ製造販売されている当該後発品全て(5製品)について溶出挙動の検討が行われており、pH7.1～7.3で先発品より溶出が遅れた後発品は2製品(50rpm、100rpmともに遅い)、先発品より早く溶出した後発品は3製品(100rpmのみ早い。50rpmは20分以上の差はない)であることが確認された。</p> <p>○ 該当の後発品の5製品の製造販売企業が判明したため見解を得た。</p> <p>【該当企業の見解】</p> <p>A 社： 本文献にも記載されておりますが、後発品に対する生物学的同等性を否定するものではないと考えます。弊社において確認したところ、メサラジン錠を先発品から後発品に切り換えた際に、疾患が再燃した事例について、本事例以外に該当する報告は見当たりませんでした。</p> <p>本剤の効能・効果である潰瘍性大腸炎は、大腸の粘膜にびらんや潰瘍ができる炎症性疾患です。メサラジン腸溶錠 400mg「(屋号)」は、小腸下部まで崩壊せず、回腸末端付近で崩壊し大腸へ到達するよう製剤設計されています。胃内(pH1.2)および小腸上部(pH6.5)では製剤の溶出は起きず、回腸末端付近(pH7.5)においてコーティング被膜が破れます。本剤は、クロスオーバー法により健康成人男子にそれぞれ1回3錠(メサラジンとして1,200mg)を1日3回、6日間連続経口投与した際の血漿中メサラジン濃度を測定した試験によって生物学的同等性が確認され、ミニプタ潰瘍性大腸炎モデルを用いた試験によって治療学的同等性が確認されています。</p> <p>本剤は、BEガイドラインに適合し、治療学的に同等な製剤であることを前提に、患者様によっては腸内pHの部位間変動、日内変動、日間変動が生じるため、pH7付近の溶出時間のわずかな差異が治療効果に与える影響は無いものと考えております。</p> <p>なお、該当のロットについて、製造記録、規格試験結果および安定性モニタリングの結果を確認しましたが、品質に問題はありませんでした。</p>

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
					<p>今後とも、同様の事例について、情報の収集につとめて参ります。</p> <p>B 社： 弊社において、潰瘍性大腸炎に対してメサラジン腸溶錠 400mg「(屋号)」(以下、弊社製剤)を服用した患者が下痢・腹痛を発現し、アサコールに切り替え後、症状が回復したとの情報を一例入手しております。ただし、潰瘍性大腸炎再燃に起因した事象であるのか、当社製剤に起因した直接的な作用なのかは不明です。また、この症例以外では集積されていないことから、生物学的同等性が否定されるものではないと考えます。</p> <p>本剤の効能・効果である潰瘍性大腸炎は、大腸の粘膜にびらんや潰瘍ができる炎症性疾患です。弊社製剤は、小腸下部まで崩壊せず、回腸末端付近で崩壊し大腸へ到達するよう製剤設計されています。胃内 (pH1.2) および小腸上部 (pH6.5) では製剤の溶出は起きず、回腸末端付近 (pH7.5) においてコーティング被膜が破れ、本製剤の有効成分が直接作用します。このため、腸内薬物濃度が重要であり、pH6.5 以降については溶出が遅いよりは早い方が大腸できちんと崩壊し拡散しやすいと考えられること、本製剤は寛解期以外は 1 日 3 回投与される製剤であり腸内 pH の変動による溶出への影響が最小化できると推定されることから品質規格への適合により、製剤の有効性は十分に担保されるものと考えます。</p> <p>弊社製剤と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 回 3 錠(メサラジン 1,200 mg)健康成人男性に水 150mL とともに 1 日 3 回食後、6 日間連続投与した際の血漿中メサラジン未変化体濃度について評価した結果、両剤の生物学的同等性が確認されております。また、イヌを用いて、弊社製剤及び標準製剤それぞれ 1 錠(メサラジンとして 400mg)を単回経口投与した際の、投与 3 時間後及び 22 時間後の小腸上部、小腸下部、並びに大腸における消化管粘膜中濃度の比較を行った結果、弊社製剤と標準製剤は、同等の消化管粘膜中濃度を示しております。</p> <p>本剤は、後発品の生物学的同等性ガイドライン上で</p>

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
					<p>は、腸溶性製剤の溶出性の比較には①1.2、②6.0、③6.8の3液を用いるものの、本製剤の溶出特性を制御している腸溶性被膜であるメタクリル酸コポリマーSは、pH7以上で溶解する添加剤ですので、pH7.0以下では殆ど溶出致しません。pH7.0付近では溶解性にバラツキが生じやすいことが考えられますが、上記の試験液に追加して④pH7.2及び⑤pH7.5でも評価を行っており標準製剤と類似性があることを確認しております。</p> <p>以上のことから、安全性、有効性に問題はないと考えており、本報告を受け特別な対応をとる予定もございません。</p> <p>なお、弊社製剤は令和3年4月12日付及び5月12日付で一部ロットにおいて自主回収を行っておりますが、回収理由としては純度試験、定量試験の規格外れ(および有効期間内に規格を外れる可能性のある)であり、溶出挙動に影響は無いものと考えております。</p> <p>C社：本学会抄録は、弊社において2021年3月30日に入手済みです。</p> <p>弊社におきましては、学会抄録内に有害事象の記載はなく、研究報告にも該当しない報告であると判断しましたが、品質に関する情報として、弊社品質保証部門にも情報共有を行いました。</p> <p>抄録内にも記載がありますように、弊社見解としましても、後発品の先発品に対する生物学的同等性を否定するものではないと考えます。また、製品の出荷に際しては溶出試験等を実施して品質に問題ないことを確認していること、先発品から弊社製品への変更に伴う同様の報告は入手していないことから、特段の措置は不要と判断しました。今後とも、同様の報告に留意し、情報の収集に努めてまいります。</p> <p>D社：本文献にも記載されておりますが、後発品に対する生物学的同等性を否定するものではないと考えます。弊社において確認したところ、メサラジン錠を先発品から後発品に切り換えた際に、疾患が再燃した事例について、</p>

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
					<p>本事例以外に該当する報告は見当たりませんでした。</p> <p>本剤の効能・効果である潰瘍性大腸炎は、大腸の粘膜にびらんや潰瘍ができる炎症性疾患です。メサラジン腸溶錠 400mg「(屋号)」は、小腸下部まで崩壊せず、回腸末端付近で崩壊し大腸へ到達するよう製剤設計されています。胃内 (pH1.2) および小腸上部 (pH6.5) では製剤の溶出は起きず、回腸末端付近 (pH7.5) においてコーティング被膜が破れます。本剤は、クロスオーバー法により健康成人男子にそれぞれ 1 回 3 錠 (メサラジンとして 1,200mg) を 1 日 3 回、6 日間連続経口投与した際の血漿中メサラジン濃度を測定した試験によって生物学的同等性が確認され、ミニブタ潰瘍性大腸炎モデルを用いた試験によって治療学的同等性が確認されています。</p> <p>本剤は、BE ガイドラインに適合し、治療学的に同等な製剤であることを前提に、患者様によっては腸内 pH の部位間変動、日内変動、日間変動が生じるため、pH7 付近の溶出時間のわずかな差異が治療効果に与える影響は無いものと考えております。</p> <p>なお、該当のロットについて、製造記録、規格試験結果および安定性モニタリングの結果を確認しましたが、品質に問題はありませんでした。</p> <p>今後とも、同様の事例について、情報の収集につとめて参ります。</p> <p>E 社： 本剤は pH7 以上で溶出することを意図している経口腸溶性製剤であるため、既に後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに従い以下の条件にて当社製剤の溶出試験を実施している。いずれの条件においても先発品と溶出挙動の類似性が示され適合している。条件：pH1.2、pH6.0、pH6.8、pH7.2、pH7.5 (パドル法 50rpm、pH6.0 のみ 100rpm も実施)</p> <p>本文献では、パドル法 100rpm、pH7.1、7.2、7.3 (JP17 溶出試験、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインの腸溶性製剤溶出試験に準ずる) において当社製品が先発品より 20 分以上早く溶出したとのことだが、筆者らがパドル法 50rpm で検討した際には 20 分以上の差はな</p>

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
					<p>いとのことである。筆者らの試験条件及びデータの詳細が不明のため当社の試験結果と比較することはできないが、筆者らの 50rpm では 20 分以上の差はないという結果は当社の pH7.2 の結果と矛盾のないものである。</p> <p>当社製品は、生物学的同等性試験ガイドラインで求められている溶出試験及びヒトでの薬物動態試験による生物学的同等性に適合した製剤であり、各ロットの出荷試験にて溶出試験の適合を確認していることから、当社製剤の溶出試験の結果に問題はないと考えている。</p>

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	アロマターゼ阻害剤の先発品から後発品への変更が引き金となり薬剤性間質性肺炎を来したと疑われる再発乳癌の1例	癌と化学療法 47(12)1707-1709、 廣橋喜美(高木病院・外科)他	2020.12	<p>再発乳癌に投与したアロマターゼ阻害剤を後発品に変更したところ薬剤性間質性肺炎を惹起し、その後死亡した1例を報告した。</p> <p>【症例】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・72才、女性。 ・2004年6月に左乳房切除術、術後アナストロゾール(A)を2010年5月まで内服。2012年8月に局所再発、リンパ節転移が出現しAを再投与し、転移巣は縮小した。2013年9月にAを後発品に変更。11月に呼吸苦出現、CTにて間質性肺炎と診断、ステロイド療法を行った。病状軽快し2014年1月ステロイド中止し、Aの後発品の投薬を再開したところ病変が再燃したため胸腔鏡下手術にて肺生検実施し、病理組織学的診断では間質性肺炎の所見。 ・その後2014年4月にレトロゾールを開始し、間質性肺炎の再燃をみたためステロイド投与を行い軽快。 ・2015年1月にCTにて転移巣の増大を認め、三次化学療法としてエキセメスタンを開始したが、両肺に肺病変が再燃しステロイドパルス、人工呼吸管理とした。病状はいったん軽快し抜管するも誤嚥性肺炎を併発し死亡した。 <p>【考察】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・後発品は有効性と安全性は先発品と同等とみなされ、制度上は証明する必要性はない。それが後発品の品質への不安を払拭できない理由であり、明確なエビデンスを示した報告は少ない。 ・本例で投与したアナストロゾールの有効成分や添加剤を添付文書上で比較したが2剤に相違は認められず、表示されない成分の違いが発症の引き金になったと推察された。また、使用成績調査では間質性病変は先発品に1例(0.03%)、後発品には発症はみられなかった。 ・本例では後発品への変更を契機に発症し、病理組織学的診断からも後発品への変更が誘因であることは間違いない。その後も異種同効薬により繰り返し間質性肺炎を発症したこ 	<p>○ 本報告は、薬剤を後発品に切り替え後に間質性肺炎を認めた1例報告の文献である。</p> <p>○ 著者は、後発品への変更を契機に発症しており、病理組織学的診断の結果からも後発品への変更が誘因であると考察されている。</p> <p>○ 間質性肺炎は、先発品、後発品ともに、添付文書の使用上の注意に、重大な副作用として記載されている。</p> <p>○ 当該文献における該当後発品の製造販売企業が判明したため見解を得た。</p> <p>【該当企業の見解】</p> <p>当該論文は、先発品から弊社後発品への切り換え後に間質性肺炎が発現し、弊社後発品への切換えが原因であるとの単例報告です。</p> <p>発売開始の2012年12月から2021年6月までの間質性肺炎の情報収集件数を調べました。その結果、収集件数は3件ですが、本報告症例について重複してカウントしていましたので、症例数としては2例でした。本症例については2015年10月に学会報告情報として初回情報を入手し、その後、詳細調査にご協力いただき、当局へ個別症例報告をしました。もう1例は、術後にホルモン療法を開始し、約2年後に間質性肺炎が発現しました。先発品から弊社後発品への切り換えかどうかの情報は収集できていませんが、喫煙者で術後実施した放射線療法後に放射線肺炎を認めており、リスクの高い症例であったと報告医師により考察されました。</p> <p>間質性肺炎は、上述のように2例収集していますが、「使用上の注意」に注意喚起していること、今後とも同様の情報の収集に努め、必要に応じて安全対策を講じる所存ですので、新たな措置は不要と考えております。</p> <p>なお、当該論文の考察にて「添付文書に表示されない成分の違いが発症の引き金になったと推察された」と記載</p>

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
				<p>とから、残存した肺障害にアロマトマーゼ阻害剤が作用し発生したと思われるが詳細は不明である。</p> <p>【結語】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ホルモン剤が多くの乳癌患者に投与されていることを考慮すれば、本例は極めて稀な病態と考えられる。今後さらに増大する後発品の需要に対し、経済性を優先するだけでなく有効性や安全性の検証と正確な情報の蓄積が必須と思われる。 	<p>されていますが、有効成分及び添加物は先発品と同じです。また、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も確認しております。従いまして、弊社としては品質上の懸念点はないと判断しております。</p>
CL2	Comparing incidences of infusion site reactions between brand-name and generic vinorelbine in patients with non-small cell lung cancer; 非小細胞肺癌患者におけるビノレルビンの先発品および後発品の注射部位反応の発現率の比較	British Journal of Clinical Pharmacology 87(3)1318-1326 Naoya Ozawa (Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya/Japan)、et al	2021.3	<ul style="list-style-type: none"> ・非小細胞肺癌の治療薬であるビノレルビン(VNR)の静脈内投与による注射部位反応(ISR)について、先発品および後発品での発現率の比較を目的とし、単一施設の後向きコホート研究においてVNR注入に関してカルテのレビューを実施した。 ・患者340例(後発品199例、先発品141例)に対し、計1973回のVNRの注射が行われた。VNRとシスプラチン(CDDP)を併用した治療患者の割合は、後発品群より有意に多かった。 ・ISR、および治療を必要とするISRは、それぞれ161例(ISR)および100例(治療を要するISR)であった。 ・患者あたりおよび注射あたりのISRの発生率は後発品治療患者で有意に高かった(患者あたり53.3%vs39.0%、注射あたり15.0%vs9.9%)。また、患者あたりおよび注射あたりの治療を必要とするISRの発生率も後発品治療患者で有意に高かった(それぞれ36.7%vs19.2%、11.3%vs5.5%)。 ・本研究では、患者あたりのISR全体の発現率(47.4%)は、VNRの添付文書の報告(38%)よりも高かったが、先発品のISR発現率(39%)と一致しており、後発品の使用による関連性が示唆された。なお、これまでの研究では、VNRによる静脈刺激の発現率は、38.1~46%と報告されており、本研究と同様であった。 ・本研究にはいくつかの限界がある。後ろ向き研究であり、静脈炎の評価方法がバリデートされていないこと、先発品および後発品VNRの投与時期が異なっていること、またその間に使用する、制吐薬や利尿薬を含む予防薬が開発されたことである。このことがISRの発生率に影響を及ぼした可能性があるが、これらの相違は考慮に入れていない。しかし、多 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 注射部位の有害事象の発現率を比較した研究論文である。 ○ ビノレルビンは、本邦では先発品1製品、後発品1製品が製造販売されている。いずれの添付文書にも副作用の項に、注射部位の静脈炎が記載されている。 ○ なお、本文献は海外文献のため調査対象には該当しないが、本邦の研究結果の報告であることから、調査対象文献とした。 ○ 当該文献における該当後発品の製造販売企業の見解を得た。 <p>【該当企業の見解】</p> <p>当該論文は、注射部位反応の発現率、治療を必要とする注射部位反応が、先発品に比べて弊社の後発品治療群で多いとの報告です。</p> <p>添付文書では、先発品も後発品も同じく、「適用上の注意」の「(1)薬液の調製」の項にて「1)本剤投与による血管痛、静脈炎及び薬液の血管外漏出による重篤な組織障害を防止する意味で、本剤をあらかじめ日局生理食塩液、日局5%ブドウ糖注射液、日局リンゲル液又は乳酸リンゲル液約50mLに希釈することが望ましい。」及び「(3)投与時」の項にて、「2)血管痛、静脈炎を起こすことがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意し、投与後は補液等により薬液を十分洗い流すこと。」等注意喚起しております。また、規格としているpH(pH3.3-3.8)や浸透圧比(約0.1)も先発品と弊社後発品に違いはありません。</p> <p>一方、発売開始の2009年11月から2021年6月までに、投与部位反応情報(血管痛32件、静脈炎30件、血</p>

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
				<p>変量解析の結果、併用療法とISRとの関連性は認められず、予防薬とISRとの関連性はないことが示された。VNRがISRの主な寄与因子であり、CDDP、マンニトール、制吐薬などの併用薬よりも、VNR製剤がISRの発生率に影響を及ぼしたことを示している。</p> <p>・いくつかの限界が存在するが、VNRは先発品よりも後発品の方がISRをより高い頻度で発生することが確認された。製剤処方の違いの臨床的意義を明らかにするためには、前向き研究を含む研究が更に必要である。</p>	<p>管炎 24 件、注射部位紅斑 3 件、注射部位硬結 1 件、注射部位疼痛 1 件等)を収集しております。いずれも非重篤事象であり、新たな措置は不要と考えておりますが、今後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。</p> <p>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。</p>

1-2-2 学会報告(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
CA1	テモゾロミドによる副作用の効果の検討-先発品と後発品の差-	第 38 回日本脳腫瘍学会学術集会 片山耕輔(弘前大学大学院医学研究科脳神経外科学講座)他	2020.11.29、30、12.1 / 広島県広島市	<p>・悪性神経膠腫の化学療法の第一選択薬テモゾロミド(TMZ)は、悪心・嘔吐とそれに伴う食欲低下などの消化器症状を呈する副作用が多い。先発品と後発品の副作用発現について、2011年1月から2020年4年まで、当院にてTMZ初期導入療法を行った悪性神経膠腫患者79症例を後方視的に検討した。</p> <p>・TMZ導入療法開始前と開始後1週間ごとの1日平均食卓量、導入療法前後の食卓量の変化量、変化率、導入療法前後の体重の変化を評価した。</p> <p>・先発品群55例、後発品群24例で、背景因子、1週間ごとの1日平均食卓量、導入療法前後の食卓量の変化量、変化率については、群間で有意差は認められなかった。しかし治療前後での体重変化は、後発品群で60.8±12.9kg:57.9±12.2kg(治療前:治療後、p<0.001)と有意に減少していたのに対し、先発品群では58.4±8.2kg:57.2±8.9kg(治療前:治療後、p=0.279)と有意な減少は認められなかった。</p> <p>・今回の検討では、後発品TMZ群において、食欲低下、体重減少の副作用が強く発現する可能性が示唆された。</p>	<p>○ 悪性神経膠腫の化学療法剤であるテモゾロミドの先発品と後発品の副作用を比較した研究発表である。</p> <p>○ 治療前後の食卓量の変化量、変化率には有意差が認められないが、体重変化では、後発品で有意に減少が認められたことが報告されている。ただし、食欲低下を示すデータは報告されていない。</p> <p>○ 本邦で製造販売されているテモゾロミドの後発品は経口剤(1社)のみである。</p> <p>○ 当該文献における該当後発品の製造販売企業の見解を得た。</p> <p>【該当企業の見解】 当該学会情報は、「先発品群及び後発品群それぞれの群で、薬剤導入療法前後の体重変化を検定し、体重減少は先発品群で有意差が付かなかったが、後発品群では有意差が付いた。このことから、後発品群の方が体重減少の副作用が強く発現する可能性が示唆された」という報告です。当該研究報告は、先発品群と後発品群との群間比較ではないこと、また、有意差はありませんが、先発品群でも導入療法前に比べ、導入療法後で体重減少傾向はみら</p>

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
					<p>れていることから、直ちに後発品群で体重減少の副作用が強いとはまでは言えない結果と考えます。</p> <p>なお、体重減少については、「使用上の注意」に「(7) 本剤の投与では、悪心、嘔吐、食欲不振等の消化器症状が高頻度に認められるため、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。」と注意喚起しています。また、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。</p> <p>今後とも安全管理情報の収集に努め、必要に応じて安全対策を講じる所存です。</p>

2 問題なし又は同等を認める文献等(4 文献)

2-1 品質(4 文献)

2-1-1 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	関連会社又は日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
QLG1	アムロジピンベシル酸塩口腔内崩壊錠の標準製剤の溶出挙動の違いを考慮した後発医薬品選択の必要	九州薬学会雑誌 (74)27-32 湯川美穂(福岡大学薬学部)他	2020.11	<p>先発品から後発品への変更調剤に必要な情報を得ることを目的として、アムロジピンベシル酸塩(AMBE)口腔内崩壊(OD)錠 5mg の先発品および後発品のインタビューフォーム(IF)の調査および溶出試験を実施した。</p> <p>【方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> AMBE OD 錠 5mg 先発品 2 製品、後発品 24 製品の IF から溶出曲線の比較を行った。また先発品 2 製品、後発品 7 製品について溶出試験を実施した。 <p>【結果】</p> <ul style="list-style-type: none"> 後発品の IF 記載の標準製剤の溶出挙動は、AMBE の溶出が早い傾向のものと遅い傾向のもの 2 種に分類された。 先発品 2 製品(製品 Am と No)の溶出試験では、pH5.0、6.8 及び水で 30 分以内の溶出率が 2 製品で異なっていた。 先発品 2 製品の溶出試験結果は、2 種に分類された後発品それぞれの標準製剤の溶出挙動と類似し、一方の標準製剤は Am、他方の標準製剤は No であると推測した。 後発品 7 製品の溶出試験を行った結果、溶出挙動は 2 種類に分類され、それぞれは各先発品の溶出挙動と類似した。 <p>【考察】</p> <ul style="list-style-type: none"> 2 種の前発品 Am と No の間で溶出挙動が異なることが判明した。特に pH5.0 の試験液では先発品 2 種の溶出率に大きな差がみられた。 AMBE OD 錠のように先発品 2 製品間で溶出挙動が異なる製剤の場合は、先発品と同等の効果を得るためには、先発品から後発品へ変更調剤を行う際に溶出挙動を考慮して後発品を選択することが重要である。 	<p>○アムロジピン塩酸塩製剤の先発品、後発品の IF から得られる情報により、薬物速度論的パラメータ、溶出挙動の比較を行った研究報告である。</p> <p>○先発品 2 種の間で溶出挙動が異なっている。なお、後発品自体はいずれかの先発品と生物学的同等性を確認されており、後発品の品質について問題指摘した文献ではない。</p>
QLG2	後発医薬品のインタビューフォームおよび製品画像から得られる情報の活用 アム	九州薬学会雑誌 (74)37-41 湯川美穂(福岡大学薬学部)他	2020.11	<p>患者が後発品を使用する上で、剤形の色や形が変わると間違ふことが多々あるので使用できない等の意見・要望があり、患者に適した製品を選択するために、薬剤師は多岐にわたる後発品の情報を必要とする。</p>	<p>○本文献では、アムロジピン塩酸塩製剤の後発品の IF 情報による比較、PTP シート、錠剤の外観の比較に関する研究論文であり、後発品の問題指摘文献ではない。</p>

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
	ロジピンベシル酸塩 口腔内崩壊錠			<p>・アムロジピンベシル酸塩(AMBE)口腔内崩壊(OD)錠 5mg は、平成 29 年 7 月 27 現在で存在する先発品 2 製品 (Am と No)、後発品 24 製品を研究対象とし、先発品から後発品への変更調剤において、後発品の外観に着目してインタビューフォーム (IF) および製品画像から得られる情報を調査した。</p> <p>【方法】</p> <p>・IF 記載の薬物動態パラメータの比較から、承認時に共同開発と報告されている後発品群を分別した。PTP シート画像を用い、健康成人 37 名にて目視による色調の調査を行った。IF に記載された錠剤の外観と性状の項目を数値化しクラスター分析 (Ward 法) により、製品の類似性について検討した。</p> <p>【結果】</p> <p>・IF 記載の薬物速度論的パラメータから、後発品 24 製品のうち 18 製品は 4 つの共同開発群に分類された。残り 6 製品のパラメータは個別の値であった。</p> <p>・PTP シートの色調の調査では、全員が先発品 Am を緑、No を青と回答した。後発品は緑系と評価された 10 製品と青系と評価された 14 製品に分類された。</p> <p>・クラスター分析では、錠剤の外形が凹状である先発品 No および後発品 2 製品を分析から除外した。先発品 Am と後発品 18 製品のうち 10 製品を対象とした比較では、後発品 10 製品は 3 種のクラスター (①先発品に類似 2 製品、②やや類似 4 製品、③やや異なる 4 製品) に大別された。後発品 22 製品を①②③の 3 種のクラスターに分類すると、それぞれ 7、4、11 製品に分類された。</p> <p>【考察】</p> <p>・同一成分の先発品から後発品への変更調剤時、患者の多くは PTP 包装あるいは薬本体の外観のみで薬剤を識別していたという報告がある。外観類似性による識別は変更調剤における有益な情報となりうる。</p> <p>・服用していた先発品と、PTP シートの色調、錠剤の外観が類似する後発品を選択することは、患者が薬剤識別時に違和感を抱く可能性を減ずると思われる。一方、後発品の効果を不満に思う患者に対する説明において、さらなる情報の提供が必要であると考え、溶出挙動等に関する検討を実施している。</p>	

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
QLG3	各社カルベジロール錠の粉碎調剤を比較検討	日本小児臨床薬理学会雑誌 33(1)76-79 山本 秀紀(四国こどもとおとなの医療センター薬剤部)他	2020.12	<p>小児薬物療法において錠剤の粉碎行為は適応外使用であるが、なくてはならない調剤行為の1つである。今回、カルベジロール錠をモデル製剤とし、粉碎調剤の違いを比較評価した。</p> <p>【対象と方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> カルベジロール錠 1.25mg の先発品及び後発品 6 製剤(A から F)を用いた。錠剤 5 錠に EFC 乳糖を加えて全量を 2g とし、粉碎機で粉碎後、篩過し、通過物と篩の上の残余物に分けた。また、通過物を 10 包に分割分包した。 <p>【結果】</p> <ul style="list-style-type: none"> 粉碎の程度について、篩の上の残余物を目視にて比較した結果、各社で違いがみられた。先発品と A 社は細かく粉碎され、C 社と F 社は大きなフィルム片が残った。 分割分包のバラツキ評価は、調剤した分包品の散剤を分包から出して秤量した結果、どの組み合わせも有意差はなかった。 <p>【考察】</p> <ul style="list-style-type: none"> 各社のフィルムコーティング剤の強度に差がみられた。 粉碎後の有効成分の安定性も重要な評価項目である。先発品のインタビューフォームには、1.25mg 錠の安定性加速試験では類縁物質が 1.2~1.9%増加がみられたとある。今後は粉碎調剤後の加速試験を行うことが必要である。 	<ul style="list-style-type: none"> フィルムコート製剤に関する薬局等で行われる粉碎調剤における製剤毎の相違に関する論文である。 著者記載のとおり、粉碎調剤は承認された用法・用量外(適応外)の用法であり、後発品の品質問題等を指摘した内容ではない。
QLG4	Effects of a Disintegrant on the Stability of Solid Oral Formulations Containing Erythritol; エリスリトール含有固形経口製剤の安定性に崩壊剤が及ぼす影響	薬局薬学 12(2)84-94 Misuzu Ota (Department of Pharmaceutical Regulatory Science, School of Pharmacy, Nihon University), et al.	2020.10	<ul style="list-style-type: none"> アセトアミノフェン(AAP)を有効成分とし、添加剤にエリスリトール(ET)を含有し、崩壊剤にクロスボドン(CP)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC)又はデンプングリコール酸ナトリウム(SSG)のいずれかを含有する製剤処方での溶出性および安定性を評価した。 また、AAP 以外の有効成分に対する ET および CP の影響、ET 含有製剤の品質について検討した。 AAP 100mg、ET 50mg、各崩壊剤(CP、L-HPC、SSG) 12.5mg を用い、湿式造粒法により 1 錠の質量 250mg の錠剤 4 種(コントロール 1 種を含む)を試作した。他の添加物として D-マンニトール、HPC、ステアリン酸マグネシウムを用いた。 80°C・68%RH、24 時間保存での各錠剤の安定性を比較した。 また、メロキシカムの先発品モービック錠 10mg(MX-A) (CPのみ含有)および後発品メロキシカム錠 10mg(MX-B) (CP と ET 含有)を PTP 包装から取り出し、無包装状態で、各種条件下で保存前後の溶出率、錠剤の微細孔分布を比較した。 	<ul style="list-style-type: none"> 製剤の添加剤に関する研究論文である。 着香剤や矯味剤として使用されるエリスリトールを添加した製剤の場合、崩壊剤の種類・組合せによって製剤の溶出性、安定性に影響を及ぼすことから最適な組み合わせを検討した文献であるが、後発品の品質等に関する文献ではない。 本文献では ET と CP を添加剤として使用していることが確認できるメロキシカム錠の先発品と後発品の無包装状態での極めて過酷な高温・高湿条件下で保存した場合の安定性の比較も行われているが、これは、通常の市場流通下及び保存環境には該当しない保存条件である。なお、文献中で使用されたメロキシカム錠の後発品は、添付文書において「アルミ袋開封後は吸湿に注意すること」と注意喚起が行われている。

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
				<ul style="list-style-type: none"> ・溶出試験の結果、ETとCP含有製剤は保存後に溶出遅延を示し、崩壊剤の配合割合が増えるほど溶出率は低下した。ETとL-HPC含有製剤は保存後でも15分でほぼ100%溶出し、崩壊剤の影響を受けない安定した溶出を示した。ETとSSG含有製剤は保存後あめ状となり、最も溶出遅延を認めた。 ・MX-Bは保存後に溶出遅延を認めた(80°C・68%RH条件で30分後に溶出率70%)が、MX-Aは保存条件によらず溶出良好であった。保存前後の累積微細孔容積はMX-Aでは変化なかったが、MX-Bでは保存後に微細孔が減少し錠剤の崩壊が妨げられることが示唆された。 	

2-1-2 学会報告(0文献)

該当なし

2-2 臨床(5文献)

2-2-1 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	関連会社又は日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
CLG1	ドルゾラミド塩酸塩・チモロールマレイン酸塩点眼液の先発医薬品から後発医薬品への切り替え効果	新薬と臨床 70(2)143-147 大塚光哉(富山大学医学薬学研究部 眼科学講座)他	2021.2	<p>緑内障治療薬、先発品コンプト配合点眼液(C)から後発品ドルモロール配合点眼液「ニットー」(D)へ切り替えた症例について、後ろ向きに有効性と安全性を検討した。</p> <p>【方法】 2018年7月から2020年4月に通院中の緑内障患者のうち、C単独もしくは併用使用で眼圧が安定している症例でCをDに切り替え、3カ月以上経過観察、眼圧測定実施の34例について、診療録を後ろ向きに調査した。対象眼は両眼点眼の場合、右目とした。眼圧測定は、Dへの切り替え前、切り替え3か月後、6か月後を調査した。点眼スコアは1本の点眼を1点、合剤は2点、アセタゾラミド内服は1日1錠で1点として計算した。</p> <p>【結果】 ・切り替え前の平均点眼スコアは3.5±0.7点(範囲2~5点)で</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○本文献は、緑内障治療に用いられるドルゾラミド塩酸塩・チモロールマレイン酸塩点眼液の先発品から後発品への切り替えによる有効性と安全性を検討した文献である。 ○眼痛(1例)のため後発品から先発品に戻した症例はあるが、全体では後発品の眼圧下降効果は先発品と比較しほぼ同等と考察されている。

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
				<p>あった。平均眼圧は切り替え前 14.7 ± 3.3(範囲 10~23)、切り替え 3 カ月後 14.2 ± 3.6(範囲 10~20)mmHg、6 カ月後 14.1 ± 3.6(範囲 11~23)mmHg であり、切り替え前後で有意差を認めなかった。</p> <ul style="list-style-type: none"> 副作用は眼痛が 1 例にみられ、C に戻した。 <p>【考按】</p> <ul style="list-style-type: none"> 本調査では 1 例のみ眼痛を訴え D を中止し C を使用した。明確な理由は不明であるが、添加物の相違が眼痛の症状をきたしたのかもしれない。 切り替え後の眼圧に有意な変化はみられなかったことは、D の眼圧下降効果は C とほぼ同等であることを示している。 	
CLG2	<p>Generic rocuronium reduces withdrawal movements compared to original rocuronium under target-controlled infusion with propofol;</p> <p>後発品のロクロニウムは先発品に比較してプロポフォールによる目標制御注入下の回避動作を減少させる</p>	<p>Journal of Anesthesia 35(2)184-188 Kosuke Hamada (Department of Anesthesiology, Sapporo Medical University School of Medicine, Sapporo, Hokkaido)、et al.</p>	2021.2	<p>【目的】筋弛緩剤であるロクロニウム(RB)を静注する際には疼痛により高い頻度で回避動作を生じさせる。本研究では、プロポフォールによる麻酔中患者に対して、先発品 RB(Esmeron、エスラックス)に比較し、酸性緩衝液として低濃度のグリシンを含有する後発品 RB(ロクロニウム臭化物静注液)が、注射による疼痛を減少させるか検討した。</p> <p>【方法】単施設における前方視的試験。40 例を二重盲検下に無作為に 2 群に分け、プロポフォールを目標制御注入下(目標値 $1.5 \mu\text{g/mL}$)で、後発品又は先発品を投与。</p> <ul style="list-style-type: none"> 患者の回避動作は 4 段階のスケールで評価した。主要評価項目は RB 投与後の回避動作の頻度、二次評価項目は中等度以上(スコア 3 以上)の回避動作の頻度とした。 <p>【結果】RB 投与後の回避動作の頻度は後発品投与群が先発品投与群より有意に少なかった(15%対 75%、$p < 0.01$)。中等度以上の回避動作の頻度も後発品投与群が有意に少なかった(0%対 50%、$p < 0.01$)。</p> <p>【結論】プロポフォールを目標制御注入下の患者では、先発品よりも後発品を用いる方が適切である。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ 本文献は、麻酔中患者に対するロクロニウム注射剤(静注液)の先発品と後発品の投与時の疼痛について、回避動作の頻度をもとに比較した研究論文である。 ○ 回避動作の頻度は後発品投与群では先発品投与群よりも有意に少なく、プロポフォールの麻酔中患者に対しては先発品よりも後発品を用いる方が適切と結論されている。

2-2-2 学会報告(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
CAG1	バルプロ酸製剤の後発医薬品への変更に伴う薬物治療への影響について	第 74 回国立病院総合医学会[Web 開催] 海老根賢悟(NHO 宇都宮病院薬剤部) 他	2020.10.	<p>当院でバルプロ酸製剤(散剤、水剤)を先発品から後発品へ変更した患者を対象に、バルプロ酸血中濃度、けいれん発作への影響の調査を実施した。切り替えはけいれん発作等が安定していると主治医が判断した患者に対して行い、切り替え前後で投与量の変更はなかった。</p> <p>【方法】 2020 年 2 月から 2020 年 4 月までに後発品へ切り替えた患者 26 名を対象に、診療録よりバルプロ酸血中濃度、ジアゼパム坐剤の使用頻度等を調査した。</p> <p>【結果】 後発品切り替え後の血中濃度を切り替え 18 か月前からの平均値と比較し、有意な差はみられなかった。切り替え後、発作の悪化、副作用の出現によって再び先発品へ変更せざるを得ない患者はいなかった。</p> <p>【結論】 後発品への切り替えにおいて、短期での影響は見られなかった。今後、長期の影響を確認していきたい。</p>	<p>○ バルプロ酸製剤の先発品から後発品への切り替え前後での血中濃度、有効性、安全性を調査した学会報告文献である。</p> <p>○ 切り替え前後で、バルプロ酸血中濃度に有意な差はみられず、発作の悪化、副作用等により先発品に変更は見られなかったことが報告されている。</p>
CAG2	トラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン配合剤錠(T/A 錠)の先発品と後発品における悪心の発現率の比較検討	第 42 回日本病院薬剤師会近畿学術大会[WEB 開催] 久住祐介(地方独立行政法人市立吹田市民病院薬剤部) 他	2021.1	<p>当院では、変形性膝関節症患者に対して人工膝関節全置換術、人工膝関節単顆置換術の術後鎮痛薬としてトラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン配合剤錠(T/A 錠)が使用される。2016 年 6 月より T/A 錠の後発品への完全切り替えを行ったが、本剤に特徴的な副作用である悪心の発生率が、切り替え前後で違いがあるか調べるため、服用中止率の比較検討を行った。</p> <p>【方法】 2018 年 12 月から 2019 年 5 月の先発品群、2019 年 6 月から 2020 年 1 月の後発品群の期間に T/A 錠を服用した患者 119 名を対象とし、電子カルテから後ろ向きに調査した。</p> <p>【結果】 先発品群 57 例では継続 49 例、中止 8 例、後発品群 62 例では継続 48 例、中止 14 例であり、中止率に有意差は見られなかった。また、患者背景には差は見られなかった。</p> <p>【考察】 先発品群と後発品群間で悪心による中止率に差は見られなかった。</p>	<p>○ 先発品と後発品の悪心による服用中止率の違いを調査した学会報告文献である。</p> <p>○ 悪心による中止率に先発品と後発品で差違はみられなかったことが報告されている。</p>

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
CAG3	オキサリプラチンの先発品と後発品のアレルギー症状の発現頻度の比較	第42回日本病院薬剤師会近畿学術大会[WEB開催] 野口大倭(地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪国際がんセンター)他	2021.1.	<p>抗がん剤オキサリプラチン(以下 L-OHP)では、特徴的な有害事象として、アレルギー症状が挙げられる。当センターでは、2019年2月に後発品への切り替えを行った。今回、切り替え前後のアレルギー症状の発現頻度について調査した。</p> <p>【方法】 切り替え日の2019年2月の前後12ヶ月間にL-OHPの投与が開始された患者を、先発品のみ投与された患者と後発品のみ投与された患者の2群に分け、カルテからアレルギー患者を後ろ向きに調査した。アレルギーの評価はCTCAEver4.0に基づいた。</p> <p>【結果】 アレルギーの発現状況は、先発品のみ投与群269例中9例(3.34%)、後発品のみ投与群305例中14例(4.59%)であった。Grade1が先発群1例、後発群0例、Grade2が先発群4例、後発群10例、Grade3が先発群1例、後発群2例、Grade不明が先発群3例、後発群2例であった。症状は両群共に、掻痒感が最も多く、次に発赤が多かった。</p> <p>【考察】 アレルギー発現頻度は後発群がやや多い傾向であるが、有意差はなかった。レジメンにより投与量が異なるため、今後、累積投与量についての検討、また先発品から後発品に切り替えた症例(両剤投与)についても検討を行う。</p>	<p>○ 抗がん剤オキサリプラチンの特徴的な有害事象であるアレルギー症状について、先発品から後発品へ切り替え前後の発現頻度を調査した学会発表である。</p> <p>○ 先発品と後発品で発現頻度に有意差はなかったことが報告されている。</p>

3. 生物学的同等性(7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	プレガバリンカプセル 25mg「サワイ」およびプレガバリンカプセル 150mg「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 69(11)1285-1295 田中孝典(医療法人相生会にしくまもと病院)他	2020.11	<ul style="list-style-type: none"> ・後発品プレガバリンカプセル 25mg「サワイ」、プレガバリンカプセル 150mg「サワイ」と先発品リリカカプセル 25mg、リリカカプセル 150mg の生物学的同等性試験を実施。 ・健康成人男性被験者 20 例を 2 群に無作為割り付けし、絶食下单回投与による 2 剤 2 期のクロスオーバー法による試験を実施。150mg 製剤では中止脱落 1 例あり、薬物動態 19 例、安全性 20 例で評価した。 ・血漿中プレガバリン濃度を測定し評価した結果、25mg 製剤、150mg 製剤ともに、試験製剤は標準製剤と生物学的に同等と判定された。 ・有害事象は、150mg の試験の試験製剤で 1 例 1 件(血中クレアチンホスホキナーゼ増加)認められたが、軽度で回復が確認され、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	プレガバリン OD 錠 25mg「サワイ」およびプレガバリン OD 錠 150mg「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 69(11)1296-1312 高野和彦(医療法人北武会美しが丘)病院)他	2020.11	<ul style="list-style-type: none"> ・後発品プレガバリン OD 錠 25mg「サワイ」、プレガバリン OD 錠 150mg「サワイ」と先発品リリカ OD 錠 25mg、リリカ OD 錠 150mg との生物学的同等性試験を実施。 ・健康成人男性を被験者とし 20 例を 2 群に無作為割り付けして、絶食下单回投与による 2 剤 2 期のクロスオーバー法により、水なしで服用する試験と水で服用する試験を実施した。なお 150mg 製剤では中止脱落 1 例あり、薬物動態 19 例、安全性 20 例で評価した。 ・血漿中プレガバリン濃度を測定し評価した結果、25mg、150mg 製剤ともに水なし/水ありのいずれの条件でも、試験製剤は標準製剤と生物学的に同等であると判定された。 ・有害事象は、25mg 製剤の水なし試験で試験薬剤にて 1 例 1 件(白血球数増加)、150mg 製剤の水なし試験で試験薬剤にて 1 例 1 件(血中クレアチンホスホキナーゼ増加)がみられたが、いずれも軽度で回復が確認され、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。
BEL3	健康成人男性におけるプレガバリン OD 錠 25mg「オーハラ」/「共	新薬と臨牀 69(11)1314-1350	2020.11	<ul style="list-style-type: none"> ・後発品のプレガバリン OD 錠 25、75、150mg「オーハラ」/「共創未来」(試験製剤)および先発品リリカ OD 錠 25、75、150mg (標準製剤)との生物学的同等性試験を実施。 	○ 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
	創未来」、プレガバリン OD錠 75mg「オーハラ」/「共創未来」およびプレガバリン OD錠 150mg「オーハラ」/「共創未来」の生物学的同等性試験	石川 享(医療法人社団翔嶺館新札幌聖陵ホスピタル)他		<ul style="list-style-type: none"> 健康成人男性被験者を2群に無作為割り付けして、絶食下单回投与による2剤2期のクロスオーバー法により、「水なし試験」と「水あり試験」を実施した。被験者は25mg製剤18名、75mg製剤と150mg製剤24名。なお、75mg水なし試験では中止脱落1名あり薬物動態23名、安全性24例で評価した。75mg水あり試験では中止脱落2名あり、薬物動態22名、安全性24名で評価した。 血漿中プレガバリン濃度を測定し評価した結果、25、75、150mg製剤ともに、水なし/水ありのいずれの条件でも、試験製剤は標準製剤と生物学的に同等であると判定した。 有害事象は、150mg水なし試験にて標準製剤で傾眠6件、浮動性めまい2件、頭痛1件、悪心1件、試験製剤で傾眠4件、浮動性めまい2件を、また150mg水あり試験にて標準製剤で傾眠6件、浮動性めまい3件、試験製剤で傾眠5件、浮動性めまい5件を認めたが、いずれも軽度で既知の副作用であることから、安全性に問題はなかった。 	
BEL4	プレガバリンカプセル25mg「日医工」およびプレガバリンカプセル150mg「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57(10)905-913 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)他	2020.10	<ul style="list-style-type: none"> 後発品プレガバリンカプセル25mg「日医工」、プレガバリンカプセル150mg「日医工」と先発品リリカカプセル25mg、リリカカプセル150mgとの生物学的同等性試験を実施。 健康成人男性を被験者とし24例を2群に無作為割り付けして、絶食下单回投与による2剤2期のクロスオーバー法により試験を実施。 血漿中プレガバリン濃度を測定し評価した結果、25mg、150mgとも、両製剤は生物学的に同等であると判定された。 有害事象は、後発品25mgで1例2件(傾眠)、後発品150mgで1例1件(毛嚢炎)が認められたが、いずれも軽度で、回復していることから、安全性に問題はないと考えられた。 	○ 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。
BEL5	デュタステリドカプセル0.5mg AV「TC」/「DSEP」/「日医工」/「AFP」/「JG」/「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験	沖 守(医療法人社団成守会成守会クリニック)他	2021.1	<ul style="list-style-type: none"> 後発品デュタステリドカプセル0.5mg AV「TC」/「DSEP」/「日医工」/「AFP」/「JG」/「サワイ」と先発品アボルブカプセル0.5mgとの健康成人における生物学的同等性試験を実施。 健康成人男性26例を2群に無作為割り付けし、絶食下单回投与による2剤2期のクロスオーバー法により、試験を実施した。中止1例あり薬物動態25例、安全性26例で評価した。 	○ 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。

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
				<ul style="list-style-type: none"> ・血漿中デュタステリド濃度を測定し評価した結果、両製剤は生物学的に同等であると判定された。 ・重篤な有害事象が1例1件(試験製剤投与翌朝に虚血性心疾患)に認められた。当該1例は他院で治療を要し治験中止となったが、後日中止時検査を行い、回復が確認された。その他の被験者においては臨床上特に問題はなかった。 	
BEL6	タダラフィル錠 20mg AD「TE」の生物学的同等性試験	診療と新薬 58(2)81-89 高沢謙二(医療法人社団信濃会信濃坂クリニック)、ほか	2021.2	<ul style="list-style-type: none"> ・タダラフィル錠 20mgAD「TE」(試験製剤)とアドシルカ錠 20mg(標準製剤)との生物学的同等性を検討した。 ・健康成人男性を対象に無作為割り付けし、2剤2期の非盲検クロスオーバー法により、絶食下单回投与試験を実施。中止1例あり、薬物動態23例、安全性24例で評価した。 ・血漿中タダラフィル未変化体濃度を測定し評価した結果、両製剤は生物学的に同等と判定された。 ・有害事象は、試験製剤24例中6例(頭痛6例、背部痛1例)、標準製剤23例中9例(頭痛8例、悪心、筋肉痛それぞれ2例、嘔吐、悪寒、発熱、背部痛が各1例)であった。いずれも回復が確認され、安全性には特に問題ないものと判断された。 	○ 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。
BEL7	ジルムロ配合 OD 錠 HD「トール」の日本人健康成人男性における生物学的同等性試験	診療と新薬 58(3)169-182 早田 浩一朗(医療法人社団順信会上尾メディカルクリニック)、他	2021.3	<ul style="list-style-type: none"> ・アジルサルタンとアムロジピンベシル酸塩の配合剤の後発品ジルムロ配合 OD 錠 HD「トール」と先発品ザクラス配合錠 HDとの生物学的同等性を検討した。 ・健康成人男性16例を対象に2剤2期のクロスオーバー法により、絶食下单回経口投与試験を実施。試験は水なし服用試験と水あり服用試験の2つを実施した。 ・生物学的同等性は血漿中アジルサルタン濃度およびアムロジピン濃度をもとに評価した結果、いずれの成分も、水なし、水あり服用試験ともに評価基準に適合し、生物学的に同等と考えられた。 ・有害事象は、水なし服用試験では試験製剤の1例(白血球数減少1件)および標準製剤の1例(尿蛋白陽性1件)で、また水あり服用試験では試験製剤の1例(ALT上昇1件)で認められたが、いずれも無処置で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。

4 味覚等使用感その他に関する文献等 (8 文献)

4-1 論文(4 文献)

整理番号	文献タイトル	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	ゾルピデムとプロチゾラムの先発医薬品使用理由の調査	九州薬学会雑誌 (74)43-47 江口麻夏(東ファーマシー(株)ゆうゆう薬局)他	2020.11	<p>先発品を希望する声が多い睡眠導入剤のゾルピデムとプロチゾラムについて、先発品処方患者を対象に、服薬指導時に先発品の使用を希望した理由についてアンケート調査した。</p> <p>【方法】 ・対象は2018年10月1日から12月31日までの3か月間に、著者薬局で応需した処方せん中、ゾルピデム酒石酸塩錠5mg(以下、Z)とプロチゾラム錠0.25mg(以下、B)が処方されている患者とした。</p> <p>【結果】 ・調査期間中の来局患者数は5786例。後発品(以下、GE)の調剤数量の占める割合は全体で79.2%、ZとBではそれぞれ69.4%、67.7%であった。 ・先発品処方患者からのアンケート調査の回答は、Zは49人中46人(93.9%)、Bは26人中23人(88.5%)から得た。 ・Zの先発品を選択した理由は、「GEに対する不安」18人(39.1%)が最も多く、次いで「処方せん記載通りが良い」7人(15.2%)、「GEで効果不十分」5人(10.9%)。 ・Bの先発品を選択した理由は、「GEに対する不安」9人(39.1%)が最も多く、次いで「GEで効果不十分」が8人(34.8%)、「処方せん記載通りが良い」が3人(13.0%)。</p> <p>【考察】 ・睡眠導入剤ZとBの先発品処方を希望する患者の半数は「GEに対する不安」を抱えていることがわかった。 ・「GEで効果不十分」は、Zに比べBでは高値を示した。その理由はZの先発品処方患者の2割がGE使用経験者であったのに比べ、Bでは4割がGEの使用経験者で、実際に使用した経験から効果に不満を感じている患者が多かったからだと考える。 ・抗不安薬・睡眠薬は、患者が効くと信じて服用する場合と、不信感を持って服用する場合で、薬の効果に違いがでる可能性があるという報告もある。不眠は心理的な要因が影響するため、薬剤師が薬局窓口で患者にその有益性や安全性を丁寧</p>	<p>○ 睡眠導入剤 ゾルピデムとプロチゾラムについて、患者が先発品処方を希望する理由に関するアンケート調査内容の文献である。</p> <p>○ 半数の患者が「GEに対する不安」を抱えており、薬剤師が薬局窓口で丁寧に説明する重要性が述べられている。</p>

整理番号	文献タイトル	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
				に説明し、GE に対する不安を解消する努力を継続することが GE の使用促進に重要である。	
TL2	アシクロビル含有軟膏剤の医療用医薬品と OTC 医薬品間における物理的性質の比較	医薬品相互作用研究 45(1)1-7 唐澤健介(千葉大学大学院薬学研究院社会薬学)、ほか	2021.3	<ul style="list-style-type: none"> ・アシクロビル含有軟膏剤の医療用医薬品の先発品 1 製剤(ゾビラックス軟膏 5%)、後発品 3 製剤:アシクロビル軟膏 5%「トール」(B)、アシクロビル軟膏 5%「テバ」(C)、エアーナース軟膏 (D)とスイッチ OTC 医薬品 2 製剤:アクチビア軟膏 (E)、アシクロビル軟膏 α (F)との物理的性質の比較を実施した。 ・スプレッドメーターを用いた測定により、傾斜 S、切片 IC、降伏値 YV を展延性、粘度、流動性の指標として算出した。 ・その結果、傾斜 S の値からは、先発品と比べ、後発品 B と OTC 医薬品 E は展延性の低い製剤と考えられた。降伏値からは、先発品と比べ、後発品 B と OTC 医薬品 E と F は、流動に必要な力が大きく、硬い製剤と考えられた。後発品 D は、展延性がより大きく、柔らかな製剤であると考えられた。 ・展延性や流動性は、医療用医薬品と OTC 医薬品との間だけでなく、医療用医薬品間にも差が見られた。 ・医療用医薬品から OTC 医薬品への切り替えを想定した場合、切り替え前の医療用医薬品によっては、OTC 医薬品の物理的性質が異なる場合があり、使用感に影響を及ぼす可能性があると考えられる。 ・よって OTC 医薬品購入時には、切り替える OTC 医薬品の種類だけでなく、使用していた医療用医薬品の種類についても確認を行い、使用感の違いなども説明することが必要であると推察した。 	<ul style="list-style-type: none"> ○ アシクロビル含有軟膏剤の医療用医薬品から OTC 医薬品への切り替えの際の服薬指導に必要とされる情報として、物理的性質の比較を実施した文献である。 ○ エアーナース軟膏は 2018.6 月に販売名変更をされており、現在はアシクロビル軟膏 5%「ラクール」(製造販売業者:東光薬品(株))である。
TL3	ビスホスホネート製剤を対象とした院内フォーミュラーの導入と診療科別の処方選択との関係	日本病院薬剤師会雑誌 57(2)220-225 三浦良祐(東北医科薬科大学病院薬剤部)、ほか	2021.2	<ul style="list-style-type: none"> ・ビスホスホネート(Bis)製剤に対する院内フォーミュラー(FO)導入前後の、骨粗鬆症治療を行う整形外科医師、整形外科以外の医師の製剤の処方選択に対する FO の影響を評価した。 ・調査期間は 2017 年 4 月 9 日～2019 年 4 月 8 日、電子カルテから後ろ向き調査を実施。FO の第 1 推奨薬は、アレンドロン酸錠 35mg(後発品)とリセドロン酸錠 75mg(先発品)、第 2 推奨薬はアレンドロン酸経口ゼリー 35mg(先発品)、また第 3 推奨薬はミドロン酸錠 50mg(先発品)とした。 ・FO 導入前後で整形外科以外の医師が処方した患者割合はアレンドロン酸錠 35mg(後発品)が 0%から 40.8%、リセドロン 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 近年医療現場で検討されている院内フォーミュラー導入について、著者院で検討した研究論文である。 ○ 後発品の品質及び臨床評価に関する文献には該当しない。

整理番号	文献タイトル	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>酸錠 75mg(先発品)が 12.2%から 14.4%、アレンドロン酸ゼリー 35mg(先発品)が 67.6%から 27.2%、ミノドロネ酸錠 50mg(先発品)が 20.1%から 17.6%と有意な差が認められた。</p> <p>・著者院における Bis 製剤の院内 FO は整形外科以外の診療科医師による製剤選択に影響を与えていたことが示唆された。</p>	
TL4	アジスロマイシン細粒の先発品および後発品の服用性に関する評価	日本小児臨床薬理学会雑誌 33(1)62-66 三田村しのぶ(摂南大学薬学部医療薬学研究室)他	2020.12	<p>アジスロマイシン(AZM)細粒は、小児薬物治療に広く用いられるが、強い苦みのため、しばしば服薬拒否を引き起こす。先発品(A)及び後発品6品目(B~G)の服用性について比較評価した。</p> <p>【方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> 各製剤の懸濁・分散性の評価、粒子径分布、官能試験による苦み・甘味・ざらつき強度について調査した。 懸濁・分散性の評価では、各製剤1gを精製水25mLに加え、10秒間攪拌直後の懸濁・分散状態を目視にて観察した。 粒子径は500、250、125μmのふるいを用いて大、中、小、極小に分類して、その重量(%)を求めた。 ヒト官能試験は14名により、甘味・苦み・ざらつきの強度を9段階(1~5まで0.5刻み)で評価した。 <p>【結果】</p> <ul style="list-style-type: none"> 懸濁・分散性では、均一に分散したのは3製剤であった。 粒子径分布では、粒度「中」の比率が最も多かったのは3剤、「小」が最も多かったのは4剤であった。 官能試験では、B、Dは甘味が高く、苦味・ざらつきが低かった。E、F、Gは甘味が低く、苦味・ざらつきが高かった。 服用しやすさの順位で、1位又は2位の評価が多かったのは2剤であった。 <p>【結論】</p> <ul style="list-style-type: none"> 小児の服薬アドヒアランスに大きく影響を与える薬剤の苦み・甘味・ざらつき感、懸濁・分散性は各製剤間で大きく異なった。 小児が服用しやすく、服薬介助者にとっても苦勞のない製剤を選択するにあたり、製剤の懸濁・分散性、製剤の苦味・甘味・ざらつき強度の服用性に関する情報の収集・評価・提供は非常に重要であることが改めて示唆された。 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 本文献は、アジスロマイシン(AZM)細粒について、服薬しやすい製剤の選択のために、懸濁や官能試験による苦み・甘味・ざらつき強度等を比較した研究論文である。 ○ 先発品を含む7製剤の評価結果は、製剤間で大きく異なることが認められたとされた。特に後発品の品質等を指摘した文献ではない。

4-2 学会報告(4文献)

整理番号	文献タイトル	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	ジェネリック貼付剤への変更チャレンジ	第53回日本薬剤師会学術大会〔ハイブリッド開催〕 西山涼花(一般社団法人ヘルスプランニング金沢輪島菜の花薬局)他	2020.10.10、11、北海道札幌市	<p>今後の服薬指導に生かすことを目的として、ジェネリック貼付剤の調査を行った。</p> <p>【方法・対象】 2014年9月から2018年9月まで、定期的に先発品モーラステープとジェネリックで使用量の多いロキソプロフェンテープとケトプロフェンテープが処方された患者を対象とし、薬歴から、性別・年齢・ジェネリックへの変更を希望または希望しない理由・ジェネリックから先発品へ戻した理由などの項目を調査した。変更理由の項目は、『かぶれ』や『かゆみ』等の皮膚症状を『副作用』、『効果を感じられない』や『剥がれやすい』等の患者の主観によるものを『使用感』、それ以外の理由を『その他』とした。</p> <p>【結果】 定期的にモーラステープ処方患者は218人で、70歳以上が192人(約88%)であり、その理由は使用感によるものが多かった。その中でジェネリックに切り替えた38人の最も多い理由は副作用、次いで使用感であった。再びモーラステープの処方を希望したのは10人だった。薬代によるジェネリックへの変更を希望する患者はいなかった。</p> <p>【考察】 先発品からジェネリックへの移行率は約17%、処方患者の殆どが高齢者であり1年以上使用した薬剤を変更することは相当難しい事が明らかになった。貼付剤の選択は、主成分だけでなく膏体の添加物の違いによる患者の使用感に左右されやすいと言われている。今後使用感や副作用に配慮した服薬指導の技術向上が必要である。</p>	○ ケトプロフェン貼付剤の先発品と後発品の使用状況、後発品への変更状況を、服薬指導の観点から比較、検討された学会報告である。
TA2	医薬品の先発医薬品と後発医薬品における比較研究(19)-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141年会〔広島〕〔オンライン開催〕 市村奈津希(明治薬科大学)他	2021.3	<p>先発品および後発品の製剤特性を比較・評価することで、患者のニーズにあった薬剤を選択することが重要となる。本研究室では先行研究として抗真菌薬のビホナゾール含有クリーム剤の先発品および後発品の製剤学的評価に関して報告しており、今回は当該製剤の膜透過試験の比較・検討を報告する。</p> <p>【方法】</p>	<p>○ 本報告は、外用剤ビホナゾール含有クリーム剤の膜透過性を比較した研究発表である。</p> <p>○ 先発品を含め製剤によって膜透過性には相違があることから、薬剤師は患者各々に合わせた薬剤を選択する際の一助となるとの考察である。</p> <p>○ 著者施設から過去に発表された抗真菌薬ビホナゾール含有クリーム剤の製剤学的研究としては、第23回</p>

整理番号	文献タイトル	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
	(膜透過試験による検討)-			<ul style="list-style-type: none"> ・ビホナゾール含有クリーム剤の先発品 1 種(マイコスポール)、後発品 6 種を対象。膜透過試験は、静置型拡散フランツセルを用い、37°Cで開始 6、24 時間後の各製剤の膜透過量を HPLC で測定した。 【結果及び考察】 ・膜透過試験開始 6 時間後では先発品に対して後発品のピフオノールが有意に高値を示し、イワキ、サワイ、武田テバが有意に低値を示した。24 時間後ではピフオノールおよびビホナゾール「F」が有意に高値を示し、サワイ、武田テバが有意に低値を示した。先発品と比べ、ピフオノールは約 2 倍の透過量を示したことから、添加物の影響が大きいと考えた。 ・先発品および後発品の膜透過量が経時的にそれぞれ異なり、製剤によって違いがある。薬剤師が患者各々に合わせた薬剤を選択する際の一助となる。 	<p>ジェネリック医薬品品質情報検討会(令和 1 年 11 月 7 日)の TA5 の学会発表文献がある。</p> <p>第 23 回ジェネリック医薬品品質情報検討会 TA5 「医薬品の先発品と後発品における比較研究(XV)ー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ー」 日本薬学会第 139 年会 島田大輝(明治薬科大学)他</p>
TA3	神奈川県医師を対象としたジェネリック医薬品に関するアンケート調査報告	第 83 回神奈川県内科医学会集談会ハイブリッド開催 高橋 敦(神奈川県内科医学会医薬品評価検討委員会)ほか	2021.3	<ul style="list-style-type: none"> ・神奈川県皮膚科医会所属 541 名を対象に、外用薬の後発品(GE)の使用状況、印象に関するアンケート調査を実施。期間は 2019 年 11 月 1 日から 12 日 28 日まで。 ・総回答数 204 名。開業医が 69.6%を占め、処方形態は院外処方のみが 84.3%を占めた。 ・先発品名で処方し GE への変更不可としている割合が、ステロイド、抗真菌剤ともに、内服薬よりも外用薬で多かった。GE の価格が安くなるだけではその処方割合が増えないとの結果も得られた。 ・自由意見では、ステロイド外用剤の GE の添加剤として含まれるクロタミトン F による接触皮膚炎や、ヘパリン類似物質における先発品と GE の有効性・安全性の違いにつき多数の回答が寄せられた。 ・外用薬の GE に対し不信感を抱いている皮膚科医が多く、その処方を増やしていくためには、価格面だけでなく、有効性・安全性の担保が重要であると思われた。 	○ 本報告は、アンケート調査により、外用剤の先発品と後発品の処方状況を比較した研究発表である。
TA4	錠剤分割の正確性から見た先発医薬品と後発医薬品との比較検討	第 30 回日本医療薬学会年会[Web開催]	2020.10	<ul style="list-style-type: none"> ・錠剤の分割は薬物治療における用量調節のために行われることから、高い正確性が求められる。一方で、分割の正確性は錠剤のサイズや硬度の影響を受けることが推測される。本研究では、スピロラクトン錠 25mg を対象製剤として、錠剤分割の正 	○ 錠剤の分割性に関する研究発表であり、今回の研究で用いた製剤の先発品、後発品は分割器具による有意差は認められなかった。

整理番号	文献タイトル	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
		村上雅裕(兵庫医療大学薬学部臨床薬剤学分野)他		<p>確性から見た先発品(BR)と後発品(GE)の比較検討を行った。</p> <ul style="list-style-type: none"> 分割器具はハサミ型とホッチキス型の2種類を使用した。割線あるいは割線模様がある場合はそれに合わせて分割した。分割性の正確性は、1錠あたりの重量を測定し、半錠の理論値と実測値の差(分割誤差)を比較した。 いずれの分割器具においてもBRとGEとの間に有意差は認められなかった。錠剤硬度は、ホッチキス型の分割誤差との間に負の相関が認められた。錠剤の直径、厚さと分割誤差との間にハサミ型ではいずれも正の相関、ホッチキス型ではいずれも負の相関が認められた。 分割誤差のバラツキは、ホッチキス型の方が少なく、またハサミ型・ホッチキス型のいずれにおいても、割線のないBRおよびGEの分割誤差が最小であった。ハサミ型では錠剤サイズが大きいかほど分割誤差が大きくなり、ホッチキス型では錠剤サイズが小さいほど分割誤差が大きくなる。今後は、錠剤に加わる力の影響についても検討を進めていく予定である。 	