

後発医薬品文献調査結果のまとめ(2021年10月～2022年3月)

1 問題指摘文献(7文献)

1-1 品質(4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	ブロムフェナクナトリウム点眼液の角膜上皮細胞に対する安全性の検討	医学と薬学 79(4) 497-503 福田正道(金沢医科大学眼科学講座)他	2022.4	<ul style="list-style-type: none"> 多くの点眼薬は、角膜上皮障害を誘発する可能性があり、その要因の一つは防腐剤のベンザルコニウム塩酸塩(BAK)が考えられる。本研究では先発品、後発品を含む4種類のブロムフェナクナトリウム点眼液の角膜上皮細胞に対する安全性について検討した。 先発品プロナック点眼液 0.1%、後発品ブロムフェナクNa点眼液 0.1%「日点」(各々BAK濃度 0.001%)、および同点眼液 0.1%「製品 A」、同点眼液 0.1%「製品 B」(各々BAK濃度 0.005%)。 また、BAK 溶液(0.001%、0.005%、0.01%)を用いた試験も実施。対照群には PBS 溶液を用いた。 ①不死化ヒト角膜上皮細胞(以下、HCE-T 細胞)による評価法(in vitro)は、HCE-T 細胞に各点眼液および BAK 溶液を 5、10、15 分間接触後、生細胞数を測定。対照群での細胞数を 100 として細胞生存率を算出。 ②角膜抵抗測定法(CRD 法)による評価(in vitro)は、家兎の眼に各点眼液および BAK 溶液を点眼し、30、60、120 分後に角膜電気抵抗値(CR 値)を測定、CR 比(%) (点眼後の CR/点眼前の CR×100)を算出。 ③フルオレセイン(以下、FL)染色法による角膜上皮障害の評価は、点眼終了 120 分後に顕微鏡下で障害の有無を確認、Area Density (AD) 分類で評価。 ①では、先発品および後発品「日点」の細胞生存率は接触時間の経過に伴い減少し、接触 10 分後で細胞生存率は 88.4±5.0%、84.1±13.4%であり、対照群に比べて有意な減少はみられなかった。「製品 A」および「製品 B」も接触時間の経過に伴い細胞生存率は徐々に減少。各々接触 10 分後で、66.5±7.1%、58.1±4.3%であり、対照群に比べて有意な低下がみられた。 	<p>○ ブロムフェナクナトリウム点眼液の先発品、後発品の防腐剤として用いられているベンザルコニウム塩化物の角膜上皮細胞に対する安全性を評価した研究論文である。BAK 濃度 0.005%を含有する後発品について添加剤を含めた製品の安全性の指摘として企業の見解を得た。</p> <p><本論文の投稿先の査読の有無> 査読あり。</p> <p>【該当企業の見解】 企業 1：本論文では各種実験結果からベンザルコニウム塩化物(BAK)濃度 0.005%の安全性に対する懸念が述べられておりますが、安全性への懸念があるとされた差が認められたのは家兎への 10 回点眼(5 分間隔)であり、5 回点眼では角膜上皮障害は観察されておられません。医薬品添加物事典 2021 では眼科用剤の添加物としての BAK の使用前例は 0.01%と示されていること、弊社製剤(以後、「本剤」と称す)の用法及び用量が「通常、1 回 1～2 滴、1 日 2 回点眼する」であることから、本剤の使用において新たな措置が必要とは考えておりません。</p> <p>なお、本剤は、ウサギ眼への刺激性試験(100μL/回、10 回、30 分間隔)を実施しており、Draize の判定基準(初回点眼前及び最終点眼 1、24、48、72、96 時間後に肉眼及びポータブルスリットランプにて観察)による判定を行い、急性眼刺激指数の最大値(I.A.O.I.)から KAY&CALANDRA の眼刺激性評価基準で刺激性を評価した結果、全観察期間を通じて</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>0.01%BAK 溶液では $17.2 \pm 1.6\%$ に減少。BAK 溶液の細胞生存率は、BAK 濃度および時間依存的に減少し、接触後いずれの時点においても有意な減少がみられた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ②では、点眼終了 120 分後で CR (%) は対照群に対し、先発品および後発品「日点」はほとんど変化がみられなかったが、「製品 A」および「製品 B」では有意な低下がみられた。 ③では、対照群の角膜上皮障害はみられなかったが、BAK 溶液、各点眼薬では、BAK 濃度が高い程、AD 値が大きくなる傾向がみられた。 今回、4 種の点眼薬を評価した結果、点眼薬中の BAK 濃度により、角膜上皮障害が強くみられた結果からも、BAK 濃度が角膜上皮細胞に大きく影響していることが推測された。 	<p>刺激性反応は認められず、I.A.O.I は 0 であり、眼刺激評価基準による刺激性の評価では「無刺激、クラス 0」と評価されております。</p> <p>また、本剤の発売以降、角膜上皮障害に関連する副作用として 4 例(いずれも SPK [点状表層角膜炎])の集積がありますが、先発医薬品の添付文書にも『重大な副作用として「角膜潰瘍、角膜穿孔」、その他の副作用として「角膜糜爛、点状表層角膜炎」』の記載があることから、集積副作用の 4 例は本剤の BAK 濃度のみに起因する副作用ではないと推察します。</p> <p>以上、本剤の眼刺激性試験結果及び集積副作用からも新たな措置が必要とは考えておりませんが、今後も安全性情報の集積に留意し、必要に応じて安全対策を講じてまいります。</p> <p>企業 2 : 指摘文献中では、「検討点眼液 4 種」と「BAK 溶液 3 濃度」について、それぞれ比較試験を行っていますが、当然の事ながら角膜障害は防腐剤の影響のみではなく、有効成分を含めたその他の添加物の影響も加味しなければならないものであるため、“BAK のみ”での評価は不適切であると考えます。「検討点眼液 4 種」の比較試験においては、涙液のターンオーバーは一般的に 5 分程度とされているため、文献中の比較時間では臨床的に長いものであり、5 分時点のみを比較すればいずれの製剤も差は無いと言えます。また、当社品の用法用量は「1 回 1 ～2 滴、1 日 2 回」です。先発品については、臨床試験による点眼回数¹⁾の検討試験¹⁾を実施しており、角膜上皮障害も考慮した上で点眼回数の妥当性が確認されております。本文献中の 2.角膜抵抗測定法による評価 (in vivo)、並びにフルオレセイン (FL) 染色法による角膜上皮障害の評価では、5 分毎に 10 回 (1 回 $40 \mu\text{L}$) 点眼した後の評価であり、臨床現場ではあり得ない苛酷な状況での比較であると考えます。</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>先発品は 2000 年 7 月から販売されており、当社品開発当時(2012 年以前)の先発品の BAK 量は現在の当社品と同じ 0.005% (以下、先発 BAK0.005% 品)で、角膜上皮障害を検証した文献は多く、家兎を用いた in vivo 試験²⁾では、先発 BAK0.005%品は対照眼と変わらず角膜上皮バリアー機能に対する影響は認められなかったとされております。また、先発 BAK0.005%品の市販後調査³⁾においては、角膜障害の頻度の低さが示唆される結果が公表されております。当社品においても、販売開始(2013 年 12 月)より現在まで角膜障害とされる副作用は発生しておりません。</p> <p>以上の結果より、指摘文献は、臨床現場とはかけ離れた実験データであると考えられ、当社品の安全性に問題はないと判断致します。</p> <p>[引用文献]</p> <p>1) 清水 昊幸ら: 眼内レンズ挿入術後炎症に対する Bromfenac Sodium 点眼液の臨床効果一点眼回数 の検討一、あたらしい眼科 14(2):309~316、1997)</p> <p>2) わかもと製薬: 非ステロイド性抗炎症点眼液の家兎角膜上皮バリアー機能に対する作用、あたらしい眼科 19(3):371~375、2002)</p> <p>3) 千寿製薬株式会社: ブロムフェナクナトリウム点眼液(プロナック点眼液)の市販後調査、あたらしい眼科 22(9):1299~1308、2005)</p>

1-1-2 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
QA1	溶出試験によるアリピプラゾール口腔内崩壊錠の後発医薬品における品質評価	日本薬学会第 142 年会(オンライン開催) 小野早香(名城大学薬学部)他	2022.3	<p>・Biopharmaceutics Classification System でクラス II に分類され、製剤からの溶出が吸収過程の律速となるアリピプラゾール口腔内崩壊錠 6mg の後発品について溶出試験を実施し、品質評価を試みた。</p> <p>【方法】</p> <p>・先発品エビリファイ OD 錠 6mg とその後発品 4 銘柄について、溶出試験第 1 液 (pH 1.2)、第 2 液 (pH 6.8) および水で溶出試験を行った。先発品と後発品の溶出挙動の類似性は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、平均溶出率および f_2 関数の値に基づいて判定した。</p> <p>【結果・考察】</p> <p>・第 1 液では、先発品、後発品の平均溶出率が 15 分以内に 85%以上に達し、溶出挙動は類似していると判定された。</p> <p>・第 2 液および水では、先発品の平均溶出率が規定時間 360 分でそれぞれ、13.0%、46.8%となり、50%に達しなかったため、f_2 関数の値を用いて類似性を判定した結果、第 2 液ではいずれの後発品も溶出挙動は類似していると判定された。</p> <p>・一方、水では、すべての後発品は f_2 関数の値が 53 を下回り、先発品との同等性は確保されなかった。</p> <p>・これらの結果は、先発品から後発品に変更した場合、患者の治療効果に差異が生じる可能性を示すものであり、後発品の有効性および安全性の確保のためには、適宜、品質を確認する必要があることが示唆された。</p>	<p>○アリピプラゾール OD 錠について、先発品と後発品 4 銘柄の溶出性を比較した学会報告文献である。</p> <p>○アリピプラゾール OD 錠 6mg の後発品は、先発品 OD 錠 6mg とヒトによる生物学的同等性試験、或いは先発品と同等性が確認された OD 錠 3mg の後発品と「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づく溶出試験の結果により生物学的同等性が確認され承認されている。</p> <p>○著者からは本文献で検討された後発品製品名、会社名を確認できなかった。</p> <p>○アリピプラゾールの添付文書には有効成分アリピプラゾールは、水にはほとんど溶けないことが明記されている。今回の文献では、水以外の溶出試験液では先発品との溶出挙動は類似しているが、難溶性である水において先発品と溶出挙動に相違が報告されている。</p> <p>○現在同成分の OD 錠 6mg の後発品は 11 社から製造販売されている。 後発品 11 社のインタビューフォームに記載された先発品との生物学的同等性に関する情報では、5 社は、OD 錠 6mg で先発品 OD 錠 6mg とヒトによる生物学的同等性試験において同等性が確認され、承認されている。この 5 社の内、3 社の製剤では、溶出挙動の比較において試験液「水」でも先発品との類似性が確認されている。</p> <p>○6 社は、OD 錠 3mg で先発品 OD 錠 3mg とヒトによる生物学的同等性試験を実施しており、OD 錠 6mg については、ヒトで同等性が確認された自社 OD 錠 3mg 製剤を対照薬として「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき溶出試験を実施し、溶出挙動の比較から生物学的同等性を確認し、承認されている。</p> <p>○この後発品 6 社の製品では、先発品の OD 錠 6mg 製剤との溶出試験の比較データの情報がインタビュ</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>一フォームからは確認できないため、当該 6 社より見解を確認し以下の情報を得た。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・当該 6 社の OD 錠 3mg と先発品 OD 錠 3mg との溶出挙動の比較では、いずれも試験液「水」では、類似性の判定基準に適合していないが、緩衝能を有さない水では処方成分により試験液の pH が影響を受け、標準製剤と試験製剤の溶出挙動が大きく異なることが考えられる。 ・この点を踏まえ「「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに関する質疑応答集 (Q&A) について」等の改正について」(平成 24 年 2 月 29 日付事務連絡)の Q-50 の回答「水においてのみ標準製剤と試験製剤の溶出挙動が異なる科学的な理由を示すことで、水を除いた試験液での溶出試験結果により溶出挙動の評価を行ってよい」に従い、水を除いた試験液での評価を行い、標準製剤と溶出挙動は「類似」と判定している。 ・なお 4 社から、OD 錠 6mg 製剤について承認時の特性(溶出挙動)は確保されていると判断していることも確認した(他も確認中)。 <p>○以上により、試験液に水を用いた場合には溶出挙動は「非類似」の結果になる可能性が高いと推定されるため、水を除いた試験液での評価が妥当と考えられる。</p>
QA2	ラミブジン・アバカビル硫酸塩配合錠の先発品と後発品の簡易懸濁法の適用性の比較	日本薬学会第 142 年会(オンライン開催) 松川美佐子(大阪医療センター薬剤部)他	2022.3	<ul style="list-style-type: none"> ・抗 HIV 治療薬エブジコム配合錠(先発品)と後発品であるラバミコム配合錠(後発品)について、簡易懸濁法の適用性を比較検討。また、後発品の添加剤が先発品とは異なるため、温湯の温度が薬物の熱安定性に及ぼす影響についても検討した。 ・先発品と後発品に簡易懸濁法を適用し懸濁時間を測定。また、錠剤を乳棒で破碎した破碎物の懸濁時間を測定。55、60、70、80℃の温湯で懸濁液を調製し、懸濁後のラミブジン及びアバカビルの残存率を測定。苛酷条件下(80℃)での両薬物の残存率を経時的に測定。また、水と溶出試験第 1 液を用いて溶出試験を実施し経時的に両薬物の溶出率を測定。 ・簡易懸濁法では先発品は 2 分以内、後発品は約 10 分以内 	<p>○ラミブジンとアバカビルの配合錠の先発品と後発品を粉砕、懸濁した場合の安定性及び水と溶出試験液 1 液を用いた溶出性を検討した学会報告文献である。</p> <p>○簡易懸濁法は基本的に承認外の用法・用量にあたる。薬剤師の専門性にもとづく付加的な扱いとなるため、ジェネリック医薬品品質情報検討会では簡易懸濁への適合性を、製品に求める品質上の特性として扱わないこととされている。</p> <p>○現在製造販売されている後発品は 1 製品であり、文献で指摘されている溶出試験開始 30 分までの先発品との溶出率の差について当該企業の見解を得た。</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>に崩壊、懸濁した。破砕品を用いた場合は、15秒以内に調製が可能となった。55～80℃の温湯で懸濁した場合や苛酷条件下で懸濁液を保存した場合も、各成分の残存率の低下は認められなかった。溶出試験において、先発品は試験液間での溶出挙動の差は認められず、開始15分で90%以上溶出した。後発品においても試験液間での差は認められず、30分後にほぼ100%溶出したが、開始30分までは先発品に比べ溶出率が低かった。</p> <p>・簡易懸濁法を適用した場合、先発品よりも後発品の方が懸濁液を調製する時間が長くなったが、これは溶出初期の溶出性の違いに起因していると考えられた。</p>	<p>【該当企業の見解】</p> <p>本報告に記載されております「30分後にほぼ100%溶出したが、開始30分までは先発品に比べ溶出が低かった」との報告内容については、インタビューフォームに記載のデータと同様の溶出挙動を示されたと推察いたします。一方で、当社は、本製剤にてヒト生物学的同等性試験を実施の上、先発品と同等性を確認して承認を得ております。</p> <p>従いまして、承認された用法用量であれば先発品と同等性が確認されているので問題ないと考えます。</p>
QA3	サラゾスルファピリジン含有腸溶錠の先発・後発医薬品の溶出試験による比較検討	日本薬学会第142年会(オンライン開催) 呉屋七瀬(北陸大学薬学部)他	2022.3	<p>・サラゾスルファピリジン含有錠は消化器系副作用軽減を目的に腸溶性製剤として開発され、現在、6社の500mg、250mgの腸溶錠が市場に供給されている。</p> <p>・本研究では、腸溶錠500mg、250mgの先発品及び後発品を用いてpH1.2、pH6.0、pH6.8における溶出挙動の比較検討を実施。</p> <p>・試験製剤は、アザルフィジン EN錠500mg、250mg(先発品;ファイザー)、サラゾスルファピリジン腸溶錠500mg、250mg(後発品;日医工、テバ、SN、CN、武田テバ)の6製剤を使用。公的溶出規格に準じ、第17改正日本薬局方溶出試験第2法(50rpm、37.0℃)で実施。</p> <p>・全ての製剤において公的溶出規格(500mgpH1.2:120分、5%以下、pH6.8:90分、70%以上 250mg pH1.2:120分、5%以下、pH6.8:90分、85%以上)に適合した。なお、pH1.2においては、溶出はほとんど認められなかった。pH6.8における溶出率は、全ての後発品が先発品より高かった。本結果は後発品を選択するうえで、有用な情報であると考えます。</p>	<p>○サラゾスルファピリジン腸溶錠の先発品と後発品の溶出挙動を比較した学会報告文献である。</p> <p>○500mg、250mg共に全ての製剤において公的溶出規格に適合したことが報告されているが、pH6.8における溶出率は、全ての後発品が先発品より高かったと報告されていることから、文献に記載された該当製品の企業の見解を得た。</p> <p>○なお、文献に記載された製品のうち「テバ」は「武田テバ」の販売名の旧名称品であり、現在製造販売されている後発品は4製品、製造販売企業は4社である。なお、文献に記載された後発品「CN」は「CH」の誤記と思われる。</p> <p>【該当企業の見解】</p> <p>A社：当社サラゾスルファピリジン腸溶錠500mg「CH」(以下、CH500mg錠)は先発品(以下、アザルフィジン EN錠=アザルフィジン EN錠500mg)との生物学的同等性試験により同等と判断され、承認取得(承認年月日:2001年3月15日)しております。その後、品質再評価に伴い、処方変更の一部変更承認申請において公的溶出試験への適合及び先発品との溶出挙動の比較により両製剤は同等と判断され、承認取得しております(承認年月日:2006年3月9日)。一方、サラゾスルファピリジン腸溶錠250mg</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>「CH」(以下、CH250mg錠)は CH500mg錠との含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドラインに従い、CH250mg錠2錠とCH500mg錠1錠の溶出挙動の同等性を判定し、すべての溶出試験条件において両剤の溶出挙動が同等と判断され、承認取得に至っております(承認年月日:2012年2月15日)。</p> <p>次に、pH6.8における溶出率に関しまして、CH500mg錠と品質再評価時の先発品との溶出挙動を確認しましたところ、CH500mg錠はご指摘のように先発品に対し高値傾向ではありますが、同等性基準の範囲内でした。一方、CH250mg錠は前述しましたとおり、先発品との溶出挙動は確認できておりませんが、CH500mg錠に対しまして同等性基準の範囲内であることを確認しております。よって、CH500mg錠が先発品に対して高値傾向であることよりCH250mg錠は先発品に対して高値を示す可能性があるかと推察します。</p> <p>以上の事から、本剤は前述した溶出挙動データにより承認取得しておりますので、臨床的に先発品と同等性が担保されており、品質上の懸念は無いものと考えています。</p> <p>B社：当社サラゾスルファピリジン腸溶錠500mg「日医工」は、A社サラゾスルファピリジン腸溶錠500mg「CH」(以下、CH500mg錠)の小分け品目で当社(B社)が承認取得(承認年月日:2012年2月15日)しております。</p> <p>なお、CH500mg錠の品質再評価に伴い、処方変更の一部変更承認申請において公的溶出試験への適合及び先発品との溶出挙動の比較により両剤は同等と判断され、A社が承認取得しております(承認年月日:2006年3月9日)。</p> <p>当社サラゾスルファピリジン腸溶錠250mg「日医工」は、A社サラゾスルファピリジン腸溶錠250mg「CH」(以下、CH250mg錠)の共同開発品目で当社</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>が承認取得(承認年月日:2012年2月15日)しております。</p> <p>2017年4月3日、製造販売承認が当社からE社(現製造販売業者)へ承継されました。</p> <p>今回のpH6.8における溶出率に関しまして、CH500mg錠と品質再評価時の先発品との溶出挙動を確認しましたところ、CH500mg錠はご指摘のように先発品に対し高値傾向ではありますが、同等性基準の範囲内でした。</p> <p>一方、CH250mg錠はCH500mg錠との「含量が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(平成12年2月14日 医薬審第64号及び平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号)」に従い、CH250mg錠2錠とCH500mg錠1錠の溶出挙動の同等性を判定し、すべての溶出試験条件において両製剤の溶出挙動が同等と判断され、承認取得に至っております。CH250mg錠は先発品との溶出挙動の確認できておりませんが、CH500mg錠に対しまして同等性基準の範囲内であることを確認しております。</p> <p>従いまして、CH500mg錠が先発品に対して高値傾向であることより、CH250mg錠は先発品に対して高値を示す可能性があるかと推察します。</p> <p>以上の事から、当社製剤(500mg錠、250mg錠)は前述したA社製剤(CH500mg錠、CH250mg)の溶出挙動データにより承認取得しておりますので、臨床的に先発品と同等性が担保されており、品質上の懸念は無いものと考えています。</p> <p>C社：サラゾスルファピリジン腸溶錠250mg「武田テバ」(以下、TT250mg錠)はアザルフィジンEN錠(以下、アザルフィジンEN錠500mg)を標準製剤とし、含量が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、TT250mg錠2錠とアザルフィジンEN錠500mg1錠の溶出挙動の同等性を判定し、pH6.8における溶出挙動は同等と判断されております。</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>また、アザルフィジン EN 錠 500mg を標準製剤とし、血清中未変化体濃度比較により生物学的同等性試験を実施し同等と判断され、承認取得に至っております(旧名称品の承認年月日:2001年3月15日)。また、品質再評価時には、当局より TT250mg 錠が標準製剤として指定されており、溶出性に係わる品質が妥当であり再評価完了したことが公示されております(平成18年3月9日 薬食発第0309003号)。</p> <p>サラゾスルファピリジン腸溶錠 500mg「武田テバ」(以下、TT500mg 錠)は、A社で製造販売されているサラゾスルファピリジン腸溶錠 500mg「CH」(以下、CH500mg 錠)の小分け製造販売品であることから、TT500mg 錠は CH500mg 錠と同等の処方・製法の製品です。CH500mg 錠は先発品(以下、アザルフィジン EN 錠＝アザルフィジン EN 錠 500mg)との生物学的同等性試験により同等と判断され、承認取得されております(承認年月日:2001年3月15日)。その後、品質再評価に伴い、処方変更の一部変更承認申請において公的溶出試験への適合及び先発品との溶出挙動の比較により両製剤は同等と判断され、承認取得されております(承認年月日:2006年3月9日)。また、pH6.8における溶出率に関しまして、CH500mg 錠と品質再評価時の先発品との溶出挙動は、CH500mg 錠はご指摘のように先発品に対し高値傾向ではありますが、同等性基準の範囲内でした。</p> <p>以上の事から、本剤は前述した溶出挙動データにより承認取得しておりますので、臨床的に先発品と同等性が担保されており、品質上の懸念は無いものと考えています。</p> <p>なお、旧名称品のサラゾスルファピリジン腸溶錠 250mg「テバ」、サラゾスルファピリジン腸溶錠 500mg「テバ」は既に承認整理されており、現在は市場流通していません。</p> <p>D社 : 当社のサラゾスルファピリジン腸溶錠 250mg「SN」及びサラゾスルファピリジン腸溶錠 500mg「SN」</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>につきまして、「pH6.8 における溶出率が先発品より高かった」とのご指摘に対し、以下の状況から品質、有効性及び安全性への問題は無いと考えております。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・サラゾスルファピリジン腸溶錠 250mg「SN」の生物学的同等性試験では、先発品 1 錠と本剤 2 錠の溶出挙動が同等と判断され、承認取得に至っています。 ・サラゾスルファピリジン腸溶錠 500mg「SN」の生物学的同等性試験では、先発品 1 錠と本剤 1 錠の溶出挙動が同等と判断され、承認取得に至っています。 ・両製品とも、ロットごとに製品試験を実施しており、公的溶出試験に適合していることを確認しています。 ・これまでに「溶出率が高い」との関連が示唆される品質情報及び副作用情報は受けておりません。

1-2 臨床(3 文献)

1-2-1 論文(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
CL1	脱毛症-(9) 免疫再構築に伴って脱毛と白癬疹をきたしたケルスス禿瘡	皮膚病診療 43 (10)936-939 益子礼人(川崎医科大学皮膚科学教室)他	2021.10	<ul style="list-style-type: none"> ・前治療としてステロイド外用薬が使用され、すでに脱毛が生じていたケルスス禿瘡に、ステロイド外用を中止し、テルビナフィン(TB)投与を開始した結果、急速に脱毛が進行し白癬疹を生じたため、ステロイド内服を併用し抗真菌薬で加療した1症例を報告。 ・67歳、男。主訴は頭部の皮疹、脱毛。常用薬イトラコナゾール(ITCZ)50mg(後発品)、モンテルカストナトリウム、セチリジン塩酸塩、ゾルピデム酒石酸塩。 ・X年7月初旬に頭部に疼痛・搔痒を伴う丘疹が数個出現し、前医にてベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏、フンジン酸ナトリウム軟膏外用を開始。その後、頭部全体に紅斑、落屑、膿疱が出現し、ファロペネム内服、プレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステルローション外用で治療されたが改善せず、脱毛も出現し、7月中旬に紹介受診。 ・頭皮全体に数mm大の紅色丘疹、膿疱、鱗屑、頭頂部にびまん性の脱毛があり、抜毛テストで陽性。KOH直接鏡検で毛幹周囲と毛内に多数の分節型分生子を確認。 ・ケルスス禿瘡と診断し、プレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステルローション外用を中止し、TB125mg内服を開始した。搔痒に対してフェキソフェナジン塩酸塩を併用した。 ・TB内服治療2日後から頭部全体に急速に脱毛が拡大し、7日後、頭皮には紅斑丘疹や膿疱が残存。全身に搔痒を伴う浮腫性紅斑が散在。確定診断はケルスス禿瘡、白癬疹。 ・TBに加え、プレドニゾロン20mg、全身の紅斑にベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏・ヘパリン類似物質軟膏混合を開始。1週間後には皮疹と搔痒が改善し、プレドニゾロンは漸減し中止した。その後TBは2カ月投与、3カ月後から発毛を認めた。 <p>【考按】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ケルスス禿瘡は、頭部白癬に化膿性炎症が加わり膿疱・膿瘍の形成、脱毛をきたす疾患で、ステロイド外用で増悪するケースもまれではない。治療は抗真菌薬内服療法。 	<ul style="list-style-type: none"> ○本症例では、基礎疾患(肺アスペルギルス症)に対するITCZ投与中に頭部白癬を生じたことについて、成人推奨用量よりも低い投与量であったことに加え、他の文献よりITCZ後発品は先発品よりも血中濃度が低いとの情報を踏まえ、服用されていたITCZ後発品が有効血中濃度に達していなかった可能性が考按に記載されている。 ○本文献は、ITCZの先発品と後発品の血中濃度を直接比較検討したものではないこと、前医によるITCZ投与量が推奨用量の半量であったこと、ステロイド外用剤による頭皮局所の免疫抑制などの複数の要因により頭部白癬が生じたことが文献に記載されている。 ○なお、本文献で引用されたITCZの後発品は先発品と比較して血中濃度が十分上昇せず効果が不十分であったという報告は、平成27年2月23日開催、第14回ジェネリック医薬品品質情報検討会にて文献CL2として検討されている。 第14回ジェネリック医薬品品質情報検討会 CL2「イトラコナゾール後発品で血中濃度が上昇せず、肺アスペルギルス症が悪化した2例」 ○第14回検討会では、イトラコナゾール製剤についてはイトラコナゾールワーキングが組織され、第5回検討会(平成22年9月)で報告された先発製剤のロット間の生物学的非同等を受け、先発企業により原因究明と製造管理を検討中であることが説明された。その後、第28回検討会(令和4年2月)にて検討会事務局より、今後は先発品の品質改善状況を確認したうえで、後発品の溶出挙動の確認を行う方針が説明された。 ○今回の文献におけるITCZ後発品の製造販売企業の見解を得た。 <p><本論文の投稿先の査読の有無> 査読あり。</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
				<ul style="list-style-type: none"> ・自験例の特徴は、TB 内服開始後に脱毛が進行し、全頭脱毛と全身に白癬疹を発症した点である。 ・基礎疾患の肺アスペルギルス症に ITCZ50mg 投与中にもかかわらず頭部白癬が発症した。理由としては ITCZ の効果が不十分であった可能性がある。ITCZ の成人の推奨量は 100mg/日以上であり、自験例の使用量 50mg は推奨量より少なかった。さらに、ITCZ の後発品は先発品と比較して血中濃度が十分上昇せず効果が不十分であったという報告があり、自験例は後発品を使用していたことから有効血中濃度に達していなかった可能性がある。ITCZ の作用機序が増殖抑制作用であり殺菌的ではないことや、ステロイド外用による頭皮局所の免疫が抑制されていた影響も重なり、ケルスス禿瘡が進行したと考えた。 ・また、TB 内服開始後に脱毛が進行し白癬疹を発症したことについては、ステロイド外用中止に伴い頭皮で急激に免疫再構築(ステロイド外用を中止したことにより頭皮の局所免疫が急速に回復)が生じ、4 型アレルギー反応が亢進し、急速に脱毛が進行したと考察した。また、毛包における炎症反応が脱毛と白癬疹を誘発した可能性がある。 	<p>【該当企業の見解】</p> <p>著者が本症例において頭皮の白癬が生じたことの原因はイトラコナゾールの効力が弱かったからではないかとの見解を示していることに関して述べます。イトラコナゾール製剤の血中濃度は先発品後発品を問わず患者間のばらつきは大きいとされ、当該患者さんにおいて、投与量は 50～100mg とされており、当該患者さんにおいて、投与量が 1 日 50mg であることが報告されていますが、著者も指摘されていますように投与量としては不十分であった可能性があると考えます。なお、発現している副作用と思われる脱毛や皮疹は先発品でも既知の副作用となっております。</p> <p>著者は考按で、後発品の血中濃度が先発品に劣ると述べていますが、これは 2014 年 7 月の他の文献を引用したもので、実際に今回の症例については先発品と後発品イトラコナゾールのそれぞれの血中濃度測定を行い確認されている訳ではありません。</p> <p>弊社のイトラコナゾール製剤については、本症例の疾患とは異なるもの爪白癬に対するパルス療法について特定使用成績調査を実施し、2500 症例余りを集積のうえ、有効性・安全性は先発品のデータと比較しても全く差が無い事を確認しております。2004 年 7 月の発売時からこれまで製剤処方に変更しておらず溶出試験結果は出荷時には全て適合しており、経時モニタリングにおいても異常は認められておりません。以上の事から、私共は本剤の血中濃度が先発品に劣ることはないと考えております。</p> <p>文献からの情報は限られておりますが、今後も同様な報告には注視して参ります。</p>

1-2-2 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
CA1	スルファメトキサゾール・トリメプリーム(ST)合剤の副作用調査—先発品と後発品の比較検討—	第116回近畿血液学地方会 根上朋子(宝塚市立病院薬剤部)他	2021.11	<p>・2016年よりスルファメトキサゾール・トリメプリーム(ST)合剤を後発品(GE)に変更し、その後副作用と思われる皮疹が散見された。今回、入院中にST合剤を開始した患者で先発品(BR)とGEの副作用発現頻度を比較検討した。</p> <p>【方法】</p> <p>・2010年～2014年をBR群、2016年～2020年をGE群とし、ST合剤の副作用症状の有無を診療録から調査した。対象は入院後新規にST合剤が投与された患者とした。</p> <p>【結果】</p> <p>・BR群396例(女性170例)、GE群686例(女性338例)。GE群で女性が有意に多く(P=0.044)、副作用発現例もGE群で有意に多かった〔BR群13例、GE群56例(P=0.002)〕。皮疹発現率〔BR群1%、GE群5%(P<0.001)〕および肝障害発現率〔BR群0.3%、GE群2.2%(P=0.001)〕はいずれもGE群で有意に高かった。</p> <p>【結語】</p> <p>・ST合剤による皮疹、肝障害の発現率はGE群で有意に高く、治療経過に大きく影響する。BR使用の検討は妥当と考える。</p>	<p>○本文献は過去にST合剤を使用した症例を診療録から後方視的に検討されたものであり、先発品群と後発品群の患者背景、併用薬等の治療内容などの詳細な情報は記載されていない。先発品群、後発品群それぞれの投与時期は異なっているが、後発品の副作用発現率が有意に高いことが報告されている。</p> <p>○先発品バクタミン配合錠、同配合顆粒、バクタ配合錠、バクタミン配合錠およびバクタ配合顆粒の添付文書には、その他の副作用の項に「過敏症(発疹、そう痒感)」が頻度0.1～5%未満として、また肝障害については重大な副作用の項に「重度の肝障害(頻度不明)」、その他の副作用の項にAST上昇、ALT上昇が頻度0.1%未満として記載されている。</p> <p>○該当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】</p> <p>本報告においては、先発品から弊社後発品への切り替え後に副作用と思われる皮疹が散見されたことに基づき、副作用発現頻度を比較したところ、皮疹発現率、肝障害発現率が後発品群で優位に高かったと報告されています。</p> <p>弊社ST合剤販売開始から今日までの報告された副作用は220件で、そのうち肝障害は15件、皮膚障害(文献では「皮疹」と表現されておりますが、程度については記載が無いため中毒性表皮壊死融解症や皮膚粘膜眼症候群のような重篤なものを含めて算出)100件であり、弊社製品中でも副作用報告は高いものと考えております。なお、文献でご報告の副作用につきましては、弊社製品の添付文書において、「皮疹」をその他の副作用の項に、また「肝障害」を重大な副作用の項に記載して注意喚起しておりますが、今回このようなデータが公表されたことを踏まえ、今後も副作用に関する情報に注視し、本剤の安全性確保に努めて参りたいと存じます。</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
					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、品質上問題が無いことは確認しております。
CA2	セファゾリンナトリウム(後発品)からアナフィラキシーショックが疑われた事例の考察	第 67 回防衛衛生学会 武藤利彦(自衛隊福岡病院衛生資材部)他	2022.2	<ul style="list-style-type: none"> ・54 歳男性、令和 3 年 7 月左鎖骨遠位端骨折により、当院で整形外科の手術を受け、術中、血圧低下、心拍数上昇により手術を中止した。 ・過去 5 年間に同様の症例は 3 件。共通してセファゾリンナトリウム注が投与されており、同製剤による薬剤性アナフィラキシーの可能性が考えられたため、3 例の患者背景及び先発品と後発品の比較検討を実施。なお当院では H28 年 12 月からセファメジン α (先発品)から後発品に変更した。 ・患者背景より、薬物の相互作用によるものではないことが判明した。原薬製造国は先発品が日本に対し、後発品は海外。また、アナフィラキシー累計報告件数は、先発品より後発品で多かった。全ての先発品・後発品は製剤に有効成分以外の添加物を含んでいなかった。 ・手術中にアナフィラキシーショックが起こった要因の一つとして、薬剤性アナフィラキシーが示唆された。また、全ての先発品・後発品は製剤に有効成分以外の添加物を含んでいないことから、有効成分(セファゾリンナトリウム)または、それ以外の要因があることが推測された。 	<p>○本文献は、セファゾリンナトリウム注射剤を投与し、手術中にアナフィラキシーショックと思われる症状をきたした症例に関する学会報告文献であり、検討された 3 例は文献内容から判断すると全て後発品セファゾリンナトリウム注と思われるが詳細は不明である。なお、先発品使用期間におけるアナフィラキシーの発現率等の情報は記載されていない。</p> <p>○文献では、アナフィラキシー累計報告件数は、先発品よりも後発品が多かったと記載されているが、検討された 3 例の評価なのか、他の情報によるものかは不明である。</p> <p>○先発品の添付文書には、ショック、アナフィラキシーについて使用上の注意の重要な基本的注意の項、および重大な副作用の項において注意喚起されており、発現頻度は 0.1%未満と記載されている。</p> <p>○また、後発品の添付文書では、ショック、アナフィラキシーは使用上の注意の重要な基本的注意の項、および重大な副作用の項において注意喚起されており、発現頻度についてはセファゾリン Na 点滴静注用 1g バッグ「オーツカ」では 0.1%未満、それ以外の後発品では頻度不明と記載されている。</p> <p>○なお、セファゾリンナトリウム注射剤の不純物については、平成 24 年 9 月 26 日開催の第 9 回ジェネリック医薬品品質情報検討会において、資料 9-3 として国衛研薬品部による当時の先発品と 3 銘柄の後発品の分析結果が提出されており、考察に日局条件、EP 条件どちらでも、すべての製剤は規格を満たしていたこと、また先発品と後発品のクロマトグラムパターンは類似しており、含まれる不純物の種類にも大きな差がないと思われることが報告されている。</p> <p>第 9 回ジェネリック医薬品品質情報検討会 資料 9-3「セファゾリンナトリウム注射剤の不純物に関する検討結果」</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>○本文献の著者から、検討された後発品セファゾリンナトリウム注射剤の製品名、会社名の情報は得られなかったが、当該医療機関への納入実績がある当該後発品の製造販売会社が確認されたため、当該企業からの見解を得た。</p> <p>【該当企業の見解】</p> <p>弊社セファゾリンナトリウムの注射用製剤は 0.25g、0.5g、1g、2g 製剤を承認取得し市場に流通しています。本学会報告文献の施設についても 1g 製剤の納入実績があることを確認しています。</p> <p>アナフィラキシーショックにおきましては、弊社の添付文書には 4.副作用(1) 重大な副作用(頻度不明)に 1) ショックおよび 2) アナフィラキシーとして記載を行い、これらに関する症状や異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うことを注意喚起しております。また、「使用上の注意」には重要な基本的注意事項として、本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、患者への事前の問診、救護措置の準備、投与時における患者の観察を行うように周知をはかっています。</p> <p>本学会報告文献にございます過去 5 年間(2017 年以降)の弊社におけるアナフィラキシーショックに関連する副作用情報は 26 件を収集していますが、各年の発生件数が一定ではないためセファゾリンナトリウム成分自体と副作用の発生との関連性は不明です。</p> <p>また、有効期限内の原薬および製品の全てのロットは規格を満たしているものであり、製品の品質として問題はございません。安定性モニタリングも同様に規格に適合しており品質を保証するものです。</p> <p>以上より弊社のセファゾリン製剤は品質を確保したものであり、収集した副作用につきましても既知で異常なものではございませんでした。今後とも情報の収集に努め、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(14 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	市販の服薬補助ゼリーを用いた球形吸着炭細粒のインドール吸着能の評価	九州薬学会雑誌 (75)53-57 湯川美穂(福岡大学薬学部)他	2021.10	<ul style="list-style-type: none"> 服薬補助ゼリーを球形吸着炭細粒(SCAG)に混合して服用した場合の SCAG のインドール吸着除去率に対する影響を調査した。 SCAG は、先発品クレメジン細粒 2g、後発品の球形吸着炭細粒分包 2g「日医工」、球形吸着炭細粒「マイラン」の 3 製品を使用。 服薬補助ゼリーには市販の 4 製品を使用。 尿毒素モデル物質としてインドールを用い、溶液中の遊離インドール濃度を吸光度により測定し、インドール吸着除去率を算出して、吸着能を検証した。 服薬補助ゼリー混合時の 180 分後のインドール吸着除去率は、SCAG の 3 製品でそれぞれ単独使用時の約 92%以上、約 90%以上、約 97%以上に達した。 SCAG 単独使用時のインドール吸着除去率は、先発品と後発品 2 製品間で大きな差はなかった。 すべての SCAG と服薬補助ゼリーの混合試料において、180 分後には SCAG 単独使用時の 90%以上に達したことから、服薬補助ゼリーを混合して服用しても尿毒症治療に大きな影響を及ぼさないと考えられる。 	<p>○球形吸着炭細粒(SCAG)服用時の服薬補助ゼリー混合による吸着能への影響を評価した研究論文である。</p> <p>○服薬補助ゼリーは先発品、後発品の吸着能に対して影響を及ぼさないことが考察されている。</p> <p>○(参考)当文献の研究グループによる SCAG への服薬補助ゼリーの影響に関する学会報告文献については、第 24 回検討会にて QAG2 として報告した。</p> <p style="text-align: center;"><u>第 24 回検討会(2020 年 2 月持ち回り開催)</u></p> <p style="text-align: center;">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 回臨床薬学シンポジウム。田ノ上愛菜(福岡大学薬学部)、他)</p>
QLG2	製剤画像およびインタビューフォームを利用した後発医薬品情報対比表の作成:ゾルピデム酒石酸塩錠	九州薬学会雑誌 (75)47-52 湯川美穂(福岡大学薬学部)他	2021.10	<ul style="list-style-type: none"> 先発品マイスリー錠 10mg と後発品 22 製品の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。これらの結果をまとめた先発品と後発品の情報対比表は、後発品への変更調剤の際、薬剤師による患者への説明資料として有用と考えられる。 IF 記載の薬物速度論的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、IF 記載の溶出曲線を先発品と比較した結果、後発品のうち 17 製品は 6 種の共同開発群に分類され、残り 5 製品はそれぞれ個別の値であった。6 種の共同開発群内では、試験製剤の溶出曲線は一致した。 	<p>○ゾルピデム酒石酸塩錠(先発品はマイスリー錠)の製品のインタビューフォームおよび製品画像から先発品と後発品の製品情報の比較表を作成した研究論文である。</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
				<ul style="list-style-type: none"> ・PTP シート画像の目視観察結果により、表面、裏面が先発品と類似しているもの、類似しないものを分類した。 ・IF 記載の錠剤の外形と性状データを数値化したクラスター分析により、先発品と類似する群から類似しない群まで 3 群に分類した。 ・後発品の各製品は、生物学的に同等とみなされているが、PTP シートの外観、錠剤の外形・性状には同一群内の製品であっても違いがみられ、こうした小さな違いが患者の違和感を惹起していると考えられた。 ・薬剤師は患者に後発品への変更を促す際、生物学的同等性をヒトによる試験および溶出試験により保証されていること、先発品により近い溶出挙動を示す後発品を IF から選択すること、PTP シート包装、錠剤の外形・性状が先発品と類似する製品があることを十分に認識し選択する必要がある。 	
QLG3	ブデソニド、フォルモテロール配合吸入剤「ブデホル」のデバイス特性	アレルギー 71(1)37-41 近藤哲理(湘南藤沢徳洲会病院呼吸器内科)他	2022.2	<ul style="list-style-type: none"> ・吸入薬は同一成分を内蔵していても吸入器具の特性で効果が大きく左右されるため、ブデソニド・フォルモテロール配合吸入剤の後発薬ブデホル (BF) と先発薬 Symbicort (SMB) の吸入器特性を比較した。 ・吸入シミュレーター(密閉箱の片側に吸気孔、対側に吸入孔と吸引ポンプを設置し、吸入器を箱内に置く)を用いて、ramp-up ないし最大吸気速度 (PIF) 到達時間 0.42 秒の三角波形の吸引を行い、様々な吸気速度における粒子放出量 (ED) を測定した。粒子放出量の測定は光反射法(レーザー光を通過粒子に照射し反射光から通過粒子量を測定する)により行った。 ・持続吸入の吸気速度を増減させ、内部抵抗 (IR) を求めた。 ・BF と SMB の両吸入器からの放出パターンは極めて類似しており、吸入開始 0.5 秒以内に放出はほぼ終了した。 ・PIF と ED の関係は、PIF の増加にほぼ比例して ED の増加がみられ、回帰式の勾配と切片に有意差はなかった。 ・両剤の吸入器の IR に有意差はなかった。 ・本研究では、後発薬 BF が先行薬 SMB とほぼ同等の薬物放出特性を有することを示唆していた。 	○ 吸入薬の先発品と後発品の吸入器の特性を比較した研究論文である。

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	添付文書を活用した リバスチグミン経皮吸 収型製剤の後発医薬 品選定方法	第 75 回国立病院 総合医学会 中澤一治(NHO 東 埼玉病院臨床研究 部)	2021.10	<ul style="list-style-type: none"> ・アルツハイマー型認知症治療剤のリバスチグミン経皮吸収型製剤は、先発品を含め 12 銘柄(先発品は 2 社併売)となった。近年、フォーミュラーの策定が推奨されており、経皮吸収型のテープ剤についてフォーミュラーの検討を試みた。 ・当該 18mg 製剤について、後発品 10 銘柄の生物学的同等性試験(BE 試験)のデータから、標準製剤(先発品)との差を求め、z スコア等を参考にして評価を加えた。 ・BE 試験のパラメータである AUC、Cmax より得られた z スコアにはある程度のばらつきがあることから、z スコアの絶対値がより小さい製品を選定することが、フォーミュラー策定には望ましいと考えられた。 ・さらに、後発品 10 銘柄は BE 試験のパラメータから 5 銘柄群に集約され、医薬品供給における不測の事態などを考慮すると、この集約群より複数銘柄を選定しておく対応が必要に思われる。 	○フォーミュラー策定方法について検討した学会報告文献であり、特に先発品と後発品の品質等を比較した内容ではない。
QAG2	医薬品錠剤の安定性 に関する検討 — 分包したベルソムラ 錠の長期保管後の主 薬残存率とアムロジピ ン錠剤先発品・後発 品の比較—	日本薬学会第 142 年会(オンライン開 催) 金子将大(株式会 社トライアングル パール薬局中筋 店)他	2022.3	<ul style="list-style-type: none"> ・投薬ニーズの多様化にともなう錠剤の分包・一包化や粉碎・懸濁等の剤形変更が汎用されている。分包したベルソムラ錠の長期保管後の主薬残存率、アムロジピン先発併売品の長期保管後の主薬残存率の比較、アムロジピン錠剤の先発品・後発品の分包後の安定性の比較の 3 点について発表する。 ・ベルソムラ錠 10mg、ノルバスク OD 錠 2.5mg、アムロジン OD 錠 2.5mg およびアムロジピン OD 錠 2.5mg の後発品(8 種類)をそれぞれ PTP シートから出し、錠剤のまま、もしくは粉碎後に分包し、一定期間保管後(最長 3 か月)、主薬残存率の評価を実施。また、各錠剤およびその粉碎末・懸濁液に紫外線を 24 時間照射後、主薬含量を測定。 ・アムロジピン先発品・後発品の錠剤および粉碎末を分包して長期保存した場合、粉碎末のみ保存時間依存的な主薬含量の低下が認められた。アムロジピン錠剤を剤形変更後に UV 照射した場合、光安定性の低下が認められ、特に懸濁液での光分解性が顕著だった。 ・アムロジピン先発品・後発品の差異は認められなかったが、分包後の長期保存に関しては注意が必要であることが示された。 	<ul style="list-style-type: none"> ○本文献は薬局調剤での錠剤粉碎や懸濁等を考慮した分包後及び粉碎後等の安定性を検討した学会報告文献である。 ○アムロジピン OD 錠の先発品と後発品との比較において差異は認められないことが報告されている。 ○錠剤の粉碎や懸濁は承認外の用法である。

2-2 臨床(9 文献)

2-2-1 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
CLG1	スギ花粉抗原を用いた結膜抗原誘発試験によるオロパタジン点眼液の評価	アレルギーの臨床 41(13)1188-1192 福島敦樹(社会医療法人三栄会ツカザキ病院眼科)他	2021.12	<ul style="list-style-type: none"> ・スギ花粉抗原溶液による結膜抗原誘発試験を用いて抗アレルギー点眼薬であるパタノール点眼液 0.1%(P)とその後発品オロパタジン点眼液 0.1%「ニッテン」(O)の結膜炎症状に対する効果を比較検討した。 ・被験者 26 例を対象。観察期に各被験者の至適抗原濃度を決定した上で、二剤二期のクロスオーバーデザインにて抗アレルギー効果を比較検討。 ・被験者の片眼に P 又は O、他眼にプラセボとして人工涙液を点眼し、10 分後に抗原溶液を点眼。抗原点眼 15 分後に眼掻痒感、眼球結膜充血、結膜浮腫を観察した。 ・P と O は眼掻痒感スコアの上昇、眼球結膜充血スコアの上昇をプラセボより有意に抑制した。これらの薬効の程度は両薬剤間で差がなかった。結膜浮腫については抗原点眼により殆ど惹起されず、薬効は検出できなかった。 ・試験終了後に抗原点眼で誘発された眼掻痒感の症状が持続する被験者が 1 名確認されたが、経過観察を行い症状は自然回復した。各製剤の点眼による有害事象は確認されなかった。 ・これらの結果は、後発品抗アレルギー点眼薬の薬効評価に本評価系が有用であることを示すものである。 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 後発品抗アレルギー点眼薬の薬効評価方法を検討した研究論文である。 ○ 本評価系で比較検討に用いられた後発品については先発品と薬効の程度に差がなかったと評価された。
CLG2	後発医薬品の供給停止が薬剤費と使用量に与える影響の検討	九州薬学会雑誌 (75)69-74 関屋裕史(宮崎大学医学部附属病院薬剤部)他	2021.10	<ul style="list-style-type: none"> ・当該医療機関において、2019 年 1 月から 2020 年 9 月の期間に、供給停止により先発品へ切替えとなったメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム注射用剤(MSS)とアルギン酸ナトリウム内用液 5%(SA)、代替え薬が契約できず処方停止となったトラネキサム酸カプセル(TA)の 3 剤について供給停止が薬剤費と使用量へ与える影響を調査した。 ・MSS と SA は、先発品へ切替え後に使用量が同じまたは減少に転じたが、薬剤費は増加した。TA は、供給再開後に使用量の減少を認めた。 ・使用量や購入量、薬剤費の比較は、販売中止等による処方マスタ切替えまたは停止の月を除く前後 5 から 6 カ月とした。 	○ 供給停止を受けた 3 製品を対象に、医療機関における使用数量、薬剤費への影響を調査した研究論文である。

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"> 先発品へ切替え後の MSS と SA の在庫と廃棄の金額については、在庫は全て返品できたため、実質的損失は 26,479 円。先発品への切替え後の薬剤費の増加は、MSS は 21 カ月で 4,878,895 円、SA は 8 カ月で 153,600 円であった。 供給停止前後の後発品と先発品の月単位の使用量は、MSS は 244 と 199 (バイアル/月)、SA は 47.3 と 50.8 (本/月)、TA の処方停止前と処方再開後では 629 と 457 (カプセル/月)であった。 国や製薬企業には、後発品やフォーミュラーを普及するためにも、医薬品の供給体制の強化を期待したい。 	
CLG3	褥瘡に対する白糖・ポビドンヨード配合軟膏の異なる 2 剤の治癒期間への影響	日本緩和医療薬学雑誌 15(1)1-6 鷲尾彩菜(昭和大学横浜市北部病院薬剤部)他	2022.3	<ul style="list-style-type: none"> 白糖・ポビドンヨード配合軟膏のユーパスタコーワ軟膏(先発品)とメイスパン配合軟膏(後発品)において、基剤や添加物の違いによる吸水作用の差が褥瘡治癒に与える影響について検討した。 対象は著者院に入院し、先発品と後発品を処方した褥瘡患者。先発品は 2013 年 7 月～2015 年 6 月、後発品は 2016 年 8 月～2018 年 7 月に処方した患者とし、投与期間、治癒期間を後方視的にカルテ調査した。 先発品 38 例、後発品 39 例。投与期間は先発品中央値 7 日間(1～64 日間)、後発品中央値 11.0 日間(3～210 日間)で有意差は認められなかった。治癒期間は先発品中央値 14.0 日間(1～64 日間)、後発品中央値 15.0 日間(3～218 日間)で有意差は認められなかった。 今回検討した先発品と後発品には、投与期間及び褥瘡の治癒期間に差がないことが示された。 	<ul style="list-style-type: none"> 白糖・ポビドンヨード配合軟膏の先発品と後発品の褥瘡の治癒期間には差が無いことをカルテによる後方視的調査にて比較した研究論文である。 先発品と後発品の治癒期間は同等であることを示唆したと考察されている。

2-2-2 学会報告(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
CAG1	小児における後発品 ロクロニウム製剤投与 時の回避行動の検討	第49回日本歯科 麻酔学会総会・学 術集会 井上美香(奈良県 心身障害者歯科衛 生診療所)他	2021.10	<ul style="list-style-type: none"> ・先発品の筋弛緩薬ロクロニウム臭化物注射液による注人時の血管痛は50～80%の確率で生じ、小児ではその確率はさらに高いと報告されている。後発品のロクロニウム臭化物静注液は、血管痛が軽減されていることがラット血管痛評価モデルで確認されているが、実際に小児に使用する際に、血管刺激作用が軽減されているか調査した。 ・対象は2018年6月から2021年3月までに大阪大学歯学部附属病院において、全身麻酔下で手術を行った小児160名(グループ①:2ヵ月～2歳未満、グループ②:2歳以上～11歳)。 ・各グループを、無作為に先発品投与群(n=40)と後発品投与群(n=40)に割り当てた。チアミラールナトリウム投与による急速導入、酸素・セボフルランによるマスク換気開始後、筋弛緩薬を投与し、血管痛に伴う回避行動を評価スケールに用いて評価した。 ・両グループとも、先発品群と後発品群で患者背景に差はなかった。回避行動が認められたのはグループ①(先発品群:85%、後発品群:17.5%)、グループ②(先発品群:62.5%、後発品群:7.5%)で、両グループとも後発品群で有意に回避行動は減少していた。 ・小児においても、後発品は血管刺激作用が軽減されていた。 	<ul style="list-style-type: none"> ○手術時に使用される当該筋弛緩薬について、後発品で血管痛が軽減されているか、小児にて調査した学会報告文献である。 ○評価の結果、小児での使用においても、血管刺激作用が軽減されていたと考察されている。
CAG2	アトルバスタチン先発 医薬品と後発医薬品 の有効性と安全性の 比較研究	第53回日本動脈 硬化学会総会・学 術集会 鈴木悦朗(神奈川 県保険医協会)他	2021.10	<ul style="list-style-type: none"> ・後発品の承認には臨床試験は義務付けられてはいない。後発品の有効性は臨床試験で検証すべきと考え臨床評価を行った。 ・対象患者は、最初に先発品を12週間服用し、次に後発品を同じ条件で12週間服用する群とその逆順で服用する2つの群に分類。本研究期間中に用法用量変更は不可とした。 ・両群の脂質(総コレステロール、HDL-コレステロール、総グリセリド、LDL-コレステロール)の変化率(%)の平均は、4、12、16、24週のいずれの区間においても2群間に統計学的な有意差は認めなかった。 ・今回比較した後発品は、先発品と比較して、有効性に有意差は認められなかった。この事実は、全ての後発品に適応出来る訳では無い。今後、各種後発品の臨床試験が行われる事を期待したい。 	<ul style="list-style-type: none"> ○アトルバスタチンの先発品と後発品の有効性、安全性を比較した学会報告文献である。 ○2群間に統計学的な有意差は認めなかったと報告されている。

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
CAG3	プレガバリンの後発品変更における効果の比較と患者背景の調査	第 15 回日本薬局学会学術総会 菊池郁哉 (株わかば) 他	2021.11	<ul style="list-style-type: none"> ・プレガバリンの後発品が臨床的に先発品と同等か、先発品から後発品に変更した患者を対象に調査を行った。 ・2021 年 1 月 19 日～3 月 31 日の当薬局 29 店舗の患者を対象に、プレガバリンの後発品 (AG 含む) へ切り替えた際の体調変化の有無、原疾患、自動車・バイク及び自転車の運転の有無、PTP シートからの取り出しやすさの変化等について服薬指導時に聞き取り、薬歴調査を行った。 ・回答件数 226 名。変更前後での効果は、ほとんどの患者には有意な差は見られなかった。体調変化、PTP シートの取り出しやすさは、後発品や AG でほとんど問題がなかった。原疾患は外傷性の疾患が多かった。服用中の自動車・バイクの運転が 95 名、自転車の運転が 51 名であった。 ・本研究ではプレガバリンを後発品や AG に変更しても効果や副作用に差がないことが分かった。 	<ul style="list-style-type: none"> ○プレガバリンの後発品への切替え前後について、服薬指導時の聞き取りおよび薬歴調査により後方視的に調査した学会報告文献である。 ○後発品や AG への変更による効果や副作用には差がないと考察されている。
CAG4	大阪医療センターにおけるアバカビル/ラミブジン配合剤の後発品の使用状況に関する調査	第 75 回国立病院総合医学会 中内崇夫 (NHO 大阪医療センター薬剤部) 他	2021.10	<ul style="list-style-type: none"> ・アバカビルとラミブジン (ABC/3TC) を配合する HIV 感染症治療薬 (抗 HIV 薬) の後発品ラバミコム配合錠 (LBM) の有効性および安全性について調査を行った。 ・2019 年 12 月から 2020 年 11 月までに LBM が処方された 19 例を対象に、診療録を用いて LBM へ変更前の抗 HIV 薬、LBM 服薬開始後の自覚症状、開始時および開始後 24 週の臨床検査値 (CD4 陽性 T リンパ球数 (CD4)、HIV-RNA 量 (VL) 等) について後方視的に調査。 ・全症例が ABC/3TC の先発品からの変更症例であり、先発品の服用期間の中央値は 94 カ月であった。 ・調査期間中に先発品が処方された症例のうち LBM への変更症例の割合は 8.2% であった。変更時および変更後 24 週の CD4 の中央値は 586 個/μL および 524 個/μL で、VL はすべての症例で 50copies/mL 未満であった。 ・変更後の自覚症状の発現および臨床検査値異常、調査期間中の中止症例は認めなかった。 ・小数の症例数での検討結果では、LBM へ変更した際の有効性、安全性に特に問題は認められなかった。 	<ul style="list-style-type: none"> ○抗 HIV 薬の先発品と後発品の有効性および安全性について診療録から後方視的に調査した学会報告文献である。 ○後発品へ変更した際の有効性および安全性に特に問題は認められなかったと報告されている。

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
CAG5	抗 HIV 薬のジェネリック医薬品に関する患者意識調査と臨床的評価	第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会 合原嘉寿(九州医療センター薬剤部) 他	2021.11.	<ul style="list-style-type: none"> ・通院患者の後発品(GE)に関する希望や、実際に GE に切り替えた患者における有効性や安全性について調査した。 ・2015 年 1 月から 2021 年 3 月までに当院免疫感染症内科に通院中の患者を対象。 ・保険薬局にて GE への変更の可否と理由、現在の ART で困っていること、飲みやすさや取り扱いやすさ等を聴取。また、実際に GE に切り替えた患者に、飲みやすさ、取り扱いやすさ、副作用の変化について聴取。 ・さらに当院診療録にて GE に切り替えた患者における CD4、VL、血清クレアチニン、HDL コレステロール、LDL コレステロール、中性脂肪の変化を後方視的に調査。 ・対象患者は 149 名で、GE に変更可能な患者は 108 名、不可または抗 HIV 薬のみ変更不可の患者は 41 名。現在の ART で困っていることは、なしが 119 名、大きい、飲みにくいが 16 名であった。飲みやすさや取り扱いやすさに関しては、このままでよいが 82 名、小さくなる 56 名、口の中で溶けて水なしで飲める 7 名であった。 ・ABC/3TC を GE に切り替えた 17 名の回答では、飲みやすさ、取り扱いやすさはすべての患者で変わらなかった。副作用は、倦怠感を感じた患者が 1 名いたが軽快、GE 継続服用可能であった。 ・GE に切り替えた患者 48 名全例で、上記項目に臨床的に問題となる検査値の変化は認めなかった。 ・ABC/3TC を問題なく GE に切り替えできた。 	○抗 HIV薬の服用患者に対する、先発品から後発品への変更可否、現在の ART(多剤併用療法)で困っていること等の聞き取り調査結果、並びに後発品へ変更後の検査値等を診療録から後方視的に調査した結果に関する学会報告文献である。
CAG6	乳癌患者へのドセタキセル投薬後のリアルワールドにおける製剤別(先発品・後発品)の有害事象の比較	第 26 回日本薬剤疫学会学術総会 佐井君江(国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部)	2021.11	<ul style="list-style-type: none"> ・全国の急性期病院由来の医療情報データベースを用いて、添加剤の組成を基にドセタキセルの製剤(先発品及び後発品)を分類し、主要な副作用(骨髄抑制、間質性肺疾患、末梢神経障害、口内炎、等)の発症について、先発品との比較評価を実施した。 ・2008 年 4 月～2018 年 9 月の期間に、乳癌に対するドセタキセル(先発品 2 品目、後発品 27 品目)の単剤処方例 6472 例を対象。 ドセタキセル製剤の添付文書情報より、溶解剤(ポリソルベート 80、マクロゴール、エタノール)の組成に基づき、後発品群を 4 種の群に分類し、先発品タキソテール(O1)を比較対照薬と 	○国立医薬品食品衛生研究所により、医療情報データベースを用いて実施された、ドセタキセル製剤の先発品及び後発品における主要な副作用の発症の程度の相違を調査した学会報告文献である。 ○乳癌患者へのドセタキセル単剤治療において、先発品と後発品群との間で、骨髄抑制や末梢神経障害等の発症に有意な差が見られたが、治療の継続性(治療回数)との関連が見られることから、有効性を考慮した医療現場での治療方針の違いに起因する可能性であることが考察されている。

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>し、他の製剤〔先発品ワンタキソテル(O2)ならびに後発品群(GA～GD)]の比較を実施。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・アウトカムは、処方中止の割合、骨髄抑制(好中球数、ヘモグロビン量の減少)、他の特徴的な副作用(間質性肺疾患、末梢神経障害、発疹/紅斑、手足症候群、薬物過敏症、口内炎)の発症頻度(%)を解析。アウトカムの製剤間の比較においては、ロジスティック回帰分析により、先発品(O1)を対照としたオッズ比(95%信頼区間)を算出した。 ・先発品 O1 群を対照として比較した結果、先発品 O2 群及び後発品 GA、GB 群で、中止例の調整オッズ比は有意に小さく、処方継続例の割合が高いことが示唆された。 ・先発品 O2 群では、薬物過敏症の発症、好中球減少症及び貧血の調整オッズ比は有意に高かった。GA 群では、末梢神経障害及び口内炎、GB 群では手足症候群の発症が有意に高かった。GD 群では、調整オッズ比は有意ではないが、好中球減少症の発症割合は高かった。 ・副次的解析では、治療回数と好中球減少症(好中球数の最悪値)との間に有意な相関が認められた。 ・副作用の種類(骨髄抑制、末梢神経障害、手足症候群等)は製剤ごとに違いが見られたが、その発症(オッズ比)はいずれも中止割合が低い傾向にあることと関連していた。 ・このことから、処方継続を優先した治療方針が選択された場合には、骨髄抑制や他の用量依存的な副作用の発症頻度が高くなる可能性が推測された。 ・乳癌患者へのドセタキセル単剤治療において、頻用の先発品群と比較し、他の先発品ならびに後発品群との間で、骨髄抑制や末梢神経障害等の発症に有意な差が見られたが、治療の継続性(治療回数)との関連が見られることから、有効性を考慮した医療現場での治療方針の違いに起因する可能性が考察された。 	

3. 生物学的同等性 (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
BEL1	イグラチモド錠 25mg「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 70 (10) 1257-1264 原中美環 (医療法人相生会博多クリニック) 他	2021.10	<ul style="list-style-type: none"> ・後発品イグラチモド錠 25mg「サワイ」と先発品ケアラム錠 25mg との生物学的同等性を検証した。 ・日本人健康成人男性 1 群 10 例の 2 群にて、絶食下单回投与による 2 剤 2 期のクロスオーバー試験を実施。 ・自己都合により中止した 1 例を除く 19 例を薬物動態の評価対象とし、20 例を安全性の評価対象とした。 ・血漿中イグラチモ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。 ・本治験において被験者 1 例に 1 件の有害事象が認められた (標準製剤) が、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	アンブリセンタン錠 2.5mg「KMP」/「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 70 (10) 1265-1273 鎌谷直之 (医療法人社団薬善会つくば国際臨床薬理クリニック) 他	2021.10	<ul style="list-style-type: none"> ・後発品アンブリセンタン錠 2.5mg「KMP」/「サワイ」と先発品ヴォリブリス錠 2.5mg との生物学的同等性を検証した。 ・日本人健康成人男性 1 群 12 例の 2 群にて、絶食下单回投与による 2 剤 2 期のクロスオーバー試験を実施。 ・薬物動態は採血の遅れにより除外した 1 例を除く 23 例を評価対象とし、24 例を安全性の評価対象とした。 ・血漿中アンブリセンタン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。 ・被験者 2 例に 2 件の軽度または中等度の有害事象が認められたが、いずれも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。試験製剤で発現した症状 (失神寸前の状態) は、血管迷走神経性反応と考えられるため、治験薬との関連性は関連なしと判断された。標準製剤で発現した白血球数減少は、治験薬の投与と時間的に関連が疑われるため、治験薬との関連性は関連あるかもしれないと判断された。 	○ 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。
BEL3	ジルムロ配合 OD 錠 HD「日医工」の健康成人における生物学的同等性試験	医学と薬学 79(1) 129-146 沖 守 (医療法人社団成守会成守会クリニック) 他	2022.1	<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である後発品ジルムロ配合 OD 錠 HD「日医工」(ZI 錠) と先発品ザクラス配合錠 HD (ZA 錠) との生物学的同等性を検討した。 ・ZI 錠は口腔内崩壊錠であるため、両剤とも水で服用する水あり試験と、ZA 錠のみ水で服用する水なし試験を実施。各試験は健康成人男性 30 例を 2 群に分け、2 剤 2 期クロスオーバ 	○ 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
				<p>一法で実施。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・水あり試験では中止 1 例を除く 29 例で薬物動態を解析、水なし試験では 30 例すべてを解析対象とした。 ・血漿中アジルサルタン濃度及び血漿中アムロジピン濃度を測定し評価した結果、水なし試験、水あり試験のいずれも判定基準を満たし、両製剤は生物学的に同等と判定された。 ・水あり試験では 1 例 2 件の有害事象が認められ、水なし試験では 3 例 7 件の有害事象が認められた〔試験製剤で 2 例 3 件(頭痛、失神、発熱)、標準製剤で 1 例 3 件(筋肉痛、倦怠感、発熱)〕が、いずれも非重篤で軽度であり処置なく回復し、安全性に問題はないと考えられた。 	

4 味覚等使用感その他に関する文献等 (0 文献)

4-1 論文(0 文献)

該当なし

4-2 学会報告(0 文献)

該当なし