

〔一般論文〕

先発医薬品と後発医薬品の安全性評価を目的としたコホート研究のレビュー

A Review of Cohort Studies Examining the Comparative Safety
of Brand-Named Drugs and Generic Drugs廣田 (吉田) 光恵^{a, *b}, 川俣 知己^c, 益山 光一^d, 村上 正泰^e, 白石 正^fMITSUE HIROTA (YOSHIDA)^{a, *b}, TOMOMI KAWAMATA^c, KOUICHI MASUYAMA^d,
MASAYASU MURAKAMI^e, TADASHI SHIRAISHI^f^a 山形大学大学院医学系研究科医薬品医療機器評価学講座^b 総務省情報公開・個人情報保護審査会事務局^c 日本ジェネリック製薬協会^d 東京薬科大学薬学部薬事関係法規研究室^e 山形大学大学院医学系研究科生命環境医科学専攻医療政策学講座^f 山形大学医学部附属病院薬剤部〔 Received August 24, 2015
Accepted January 13, 2016 〕**Summary** : Using the JAPIC database *iyakuSearch*, we identified and analyzed cohort studies published from September 2007 to March 2013 that compared adverse event (AE) incidences between brand-name drugs and generic drugs.

We analyzed 26 studies comprising 9 journal articles and 17 conference papers. The studies were categorized according to data collection, sample size, evaluation measures (e.g., target AE), patient characteristics, and reported results. The statistical power (sensitivity) for each evaluation measure was also examined.

All 26 studies were retrospective analyses. Sample sizes ranged from 6 to 797 patients (median: 54.5 patients); however, the rationale for determining these sample sizes was not specified. Although 17 studies had compared patient characteristics, none incorporated these characteristics into their analyses. 8 studies included explanations for evaluation measure selection, and 13 studies used multiple measures (maximum: 27). Among the reported results, 11 studies found that generic drugs were less safe than brand-name drugs, while 13 studies noted no discernible difference; the remaining 2 studies reported poorer safety in brand-name drugs. 6 studies reported sensitivities of ≥ 0.8 ; for cases where the AE risk ratio of generic drugs was 1.5 times that of brand-name drugs, 3 studies reported sensitivities of ≥ 0.8 .

In this review, we aimed to examine cohort studies that had compared the safety of brand-name drugs and generic drugs in Japan. Many studies had been conducted in exploratory purpose without adequate considerations to evaluation measures, sample size, and patient characteristics. As a result, we were unable to determine the overall comparative safety of brand-name drugs and generic drugs.

Key words : cohort study, adverse event incidences, generic drugs, statistical power (sensitivity)**要旨** : 2007年9月から2013年3月にJAPICの医薬品情報データベースから先発医薬品投与群と後発医薬品投与群の間で有害事象等の発生頻度を比較した研究報告を抽出し、その内容について検討した。

対象としたのは、論文9報、学会発表17報の合計26報であった。これらについて、データ収集の方法、症例数、評価項目（対象とした有害事象等）、患者背景及び報告者の評価等について解析した。また、評価項目ごとに検出力を算出した。

* 〒100-0014 東京都千代田区永田町 1-11-39

永田町合同庁舎

TEL : 03-5501-2878 FAX : 03-3502-0165

E-mail : m.hirota@soumu.go.jp

その結果、26 報全てが後ろ向き研究であった。また、各群症例数は、6～797 例で、中央値は 54.5 例であったが、設定根拠は明らかにされていない。17 報において患者背景は比較されていたが、結果に基づいて必要な解析は行われていなかった。評価項目の設定理由を記載しているものは 8 報で、また、複数の評価項目（最大 27 個）を設定しているのは 13 報であった。報告者の評価について、後発医薬品は安全性の面で先発医薬品に劣るとした報告が 11 報、先発医薬品と後発医薬品とで安全性に差を認めなかったとした報告が 13 報、先発医薬品は安全性の面で後発医薬品に劣るとした報告が 2 報であった。検出力が 0.8 以上あった報告は 6 報であり、後発医薬品投与群のリスク比を 1.5 とした場合で検出力が 0.8 以上あった報告は 3 報であった。

以上から、我が国で報告されている先発医薬品と後発医薬品を比較した研究報告は、探索的な目的で、評価項目や症例数の設定及び患者背景の比較等において十分な検討が行われず実施されているため、先発医薬品と後発医薬品の安全性は、一律に比較できないと考えられた。

キーワード：コホート研究、有害事象の発生頻度、後発医薬品、検出力

1. 緒 言

我が国では、患者負担の軽減や医療保険財政の改善のために後発医薬品の使用促進が図られており、厚生労働省においては、2007 年 10 月に策定した「後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム」¹⁾ 及び 2013 年 4 月に策定した「後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ」²⁾ 等により、2018 年 3 月末までに数量シェアの目標の 60% を達成すべく取り組みを強化している。

その結果、厚生労働省の「最近の調剤医療費（電算処理分）の動向」によれば、2014 年 11 月時点において、数量シェアで 57.0%³⁾ と後発医薬品の利用は急速に進んでいるが、その一方で、2014 年度の厚生労働省の調査⁴⁾ によれば、外来患者に後発医薬品を積極的に処方すると回答しなかった病院は、その理由として、後発医薬品の品質（効果や副作用を含む）に疑問があること、安定供給に不安があること、情報提供が不足していること等を挙げている。

これまで、我が国では先発医薬品と後発医薬品との有効性や安全性の違いに着目した臨床試験、コホート研究、副作用症例報告等が数多く報告されているが、後発医薬品の有効性、安全性は、先発医薬品と同等とする報告がある一方で、同等ではないとする報告もあり、このことが後発医薬品に対する不安の一因となっていると考えられる。さらに、先発医薬品とその後発医薬品のひとつの臨床的な同等性を並行群間比較試験や同一被験者内比較試験で検討している論文について系統的に評価した塩見らの報告⁵⁾ によれば、評価対象とした 8 試験の全てでブラインドの設定がされておらず、また、例数設計がされていたのは 1 報のみであったなど、試験デザインに問題があり臨床試験の質が低く信頼性のある情

報が提供できていない。このことも後発医薬品と先発医薬品の同等性に関する科学的な議論を困難にしている。

そこで、今回、我々は、後発医薬品の安全性に着目し、我が国で実施された先発医薬品と後発医薬品の有害事象の発生頻度を比較したコホート研究の研究報告を対象としてその内容を整理し、研究報告の内容が後発医薬品の安全性を評価する上で適切な内容であるかを明らかにすることを目的に研究を行った。

2. 方 法

(1) 論文等の抽出

厚生労働省の後発医薬品使用促進アクションプログラム¹⁾ を受けて、日本ジェネリック製薬協会は、後発医薬品に関する文献調査を行い、国立医薬品食品衛生研究所が 2008 年から開催している「ジェネリック医薬品品質情報検討会」に報告している。本研究では、この文献調査によって抽出された文献を研究対象とした。

日本ジェネリック製薬協会が実施した文献調査では、一般財団法人日本医薬情報センター（JAPIC）の医薬品情報データベースが、医薬品に主眼を置き、また、後発医薬品の有効性、安全性等に係る論文のみならず学会発表も網羅していること等の理由から選択された。本データベースに 2007 年 9 月から 2013 年 3 月の間に収載された国内の論文発表及び学会発表を、「(ジェネリック or 同種医薬品 or 後発品 or 後発医薬品 or 後発薬) and (有効性 or 有用性 or 結果再現性 or 医薬品評価 or 安全性 or 副作用)」のキーワードで検索し、このうち、「ジェネリック医薬品の品質評価、臨床評価についての文献等」という目的から外れる以下の内容の論文については除外した。

- ①ジェネリック医薬品全般についての総論・解説
- ②単に先発医薬品と添付文書におけるそれぞれの血中濃度を比較しただけの生物学的同等性の論文
- ③ジェネリック医薬品についてのアンケート調査をまとめた論文

本研究においては、以上の方法で抽出された論文及び学会発表の抄録（以下「論文等」とする）のうち、先発医薬品投与群と後発医薬品投与群の間での有害事象等の発生頻度を比較したコホート研究を対象とした。なお、後発医薬品の安全性の問題に関する報告は、論文にされることなく学会発表としてのみ公表される場合が多いことから、論文として発表された報告だけではなく、学会の一般演題として発表された抄録についても対象とした。

(2) 対象としたコホート研究の分析

1) 研究内容について

先発医薬品投与群と後発医薬品投与群の有害事象等の発生頻度を比較しているコホート研究の論文等について、対象医薬品、研究デザイン、データソース、対象集団、評価項目（対象とした有害事象等）、症例数及び設定根拠、患者背景、報告者の評価の項目に分けて解析した。

なお、個々の有害事象や臨床検査値の変動を重篤度別に評価した論文等については、重篤度別のカウントは行わなかった。

2) 検出力の算出について

後発医薬品投与群と先発医薬品投与群の有害事象等の発生頻度を比較するのに適切な症例数となっているかを検討するため、それぞれの論文等において評価項目毎に検出力を求めた。検出力は以下の式により算出した。なお、下記の計算式では検出力が算出できない場合は、算出不可とした。

$$\text{検出力} = 1 - \beta$$

α ：両側

N：全被験者数

K：先発医薬品投与群の被験者数／後発医薬品群の被験者数

P_1 ：後発医薬品投与群における有害事象等の発生割合

P_0 ：先発医薬品投与群における有害事象等の発生割合

RR：リスク比 (P_1 / P_0)

$$Z_{\beta} = \frac{[(N / (1 + K)) \times (P_0 (RR - 1))^2]^{0.5} - Z_{\alpha/2} \times [(1 + 1 / K) \times P_0 (1 - P_0)]^{0.5}}{[RR \times P_0 \times (1 - RR \times P_0) + P_0 (1 - P_0) / K]^{0.5}}$$

$$P_D = \frac{(RR \times P_0 + K P_0)}{(1 + K)}$$

一つの論文等において、複数の有害事象または臨床検査値の変動を評価項目としている場合は、それぞれの評価項目毎に検出力を算出した。その後、先発医薬品投与群と後発医薬品投与群との間に差を認めなかったとする論文等にあつては検出力の最も高い評価項目を、差を認めたとする論文等にあつては差を認めた評価項目のうち検出力の最も高い評価項目をそれぞれの論文等の代表として比較した。

また、検出力は各群の症例数及び有害事象の発生頻度で変動することから、症例数が適切であったかを確認するため、仮に各評価項目の P_0 に対するリスク比を 1.5 とした場合の検出力を計算した。

3. 結果

(1) 論文等の抽出

ジェネリック医薬品品質情報検討会に報告された 573 報（論文 390 報、学会発表 183 報）の論文等を検討の対象とした。判断基準に差異が生じることを避けるため、著者のうちの 1 名が文献調査の報告要旨等から論文等を以下のような手順で分類した。

検討対象の 573 報の論文等から 1) 使用感等に関する論文等 29 報、2) 生物学的同等性に関する論文等 212 報、3) 動物実験等に関する論文等 86 報、4) 副作用症例報告に関する論文等 42 報をそれぞれ除外した。残った 204 報のうち、後発医薬品の有効性や有害事象等の発生頻度を調査した論文等は 171 報であり、このうち、先発医薬品投与群と後発医薬品投与群の間での有害事象等の発生頻度を比較したコホート研究の論文等は 33 報^{6,38)}であった。なお、同じ研究内容で論文^{11, 13, 14)}と学会発表^{32,35)}を行っていた事例や、同じ研究内容を異なる学会で発表した事例^{25, 26, 36, 37)}があり、前者の場合は論文を対象とし、後者の場合は直近の学会発表を対象とした。さらに、ゲムシタビン塩酸塩投与による血管痛の発生頻度を比較した学会発表³⁸⁾については、投与コース数を分母としていたことから除外した。その結果、検討対象とした論文等は、26 報（論文 9 報、学会発表 17 報）であった。

(2) コホート研究の分析

1) 研究内容について

論文等の調査方法等について分類した結果を Table 1-1 (論文) 及び Table 1-2 (学会発表) に示した。

①対象医薬品

シスプラチン点滴静注が8報(2報, 6報), パクリタキセル注射液が4報(1報, 3報), スルバクタム・アンピシリン静注用が3報(2報, 1報), 塩酸バンコマイシン点滴静注用が2報(2報, 0報), ST合剤(剤形不明)が2報(0報, 2報)あり, その他, 注射用シプロフロキサシン及びカルボプラチン点滴静注とパクリタキセル注射液の併用(以上, 論文), エピルビシン塩酸塩注射液, 注射用アルプロスタジルアルファデクス, リトドリン点滴静注液, リスペリドン内用液及びイオパミドール注射液(以上, 学会発表)がそれぞれ1報であった。

また, 医薬品の販売名の記載の有無については, 先発医薬品及び後発医薬品の両方とも販売名が記載されていたものが14報(8報, 6報), 販売名の記載がなく, 先発医薬品及び後発医薬品と記載されていたものが9報(0報, 9報), 先発医薬品のみ販売名の記載があったものが2報(0報, 2報), 後発医薬品のみ販売名の記載があったものが1報(1報, 0報)であった。

②研究デザイン

全ての論文等が, カルテ等の過去に蓄積された施設内のデータを使用した後向きコホート研究であった。

③データソース

論文等にデータソースが記載されていたのは10報(5報, 5報)であり, 記載なしが16報(4報, 12報)であった。データソースの記載があったものの内訳は, カルテ(電子カルテを含む)が7報(4報, 3報), カルテに加え問診票等が2報(1報, 1報), 患者からの聞き取りが1報(0報, 1報)であった。

④対象集団

全ての論文等が, 報告者の所属する施設の患者を対象集団とした調査であった。また, 同時期に先発医薬品または後発医薬品を投与した患者群を対象集団としたものが10報(3報, 7報), 先発医薬品から後発医薬品へ切り替え前後において, 先発医薬品を投与した患者群と後発医薬品を投与した患者群を

対象集団としたものが15報(6報, 9報), 対象集団の投与時期の記載がないものが1報(0報, 1報)であった。

⑤評価項目

先発医薬品投与群と後発医薬品投与群の安全性比較のための評価項目を有害事象(または副作用)の発現としたのは2報(0報, 2報), 下痢等の特定の有害事象の発現としたのは3報(0報, 3報), 特定の臨床検査値の変動を評価項目としたのは14報(5報, 9報), 特定の有害事象の発現及び特定の臨床検査値の変動の両方を評価項目としたものは7報(4報, 3報)であった。

また, 13報(7報, 6報)は評価項目が複数(2~27個)であった。

さらに, 特定の有害事象の発現または臨床検査値の変動を評価項目とした24報(9報, 15報)のうち, 評価項目の設定理由を記載していたのは8報(1報, 7報)であった。

⑥症例数及び設定根拠

群毎の症例数は, 6~797例で, 中央値は54.5例であり, 症例数の記載のない論文等は認められなかった。また, 症例数の設定根拠を記載していた論文等は認められなかった。

⑦患者背景

先発医薬品投与群と後発医薬品投与群間の患者背景を比較していたのは17報(9報, 8報)あり, 2報(2報, 0報)で患者背景の一部に有意差があったとしていたが, その差を考慮した解析は実施されていなかった。この他の15報のうち11報(6報, 5報)は患者背景に差は認めない, またはP値は0.05以上であったと報告していた。また, 4報(1報, 3報)は患者背景の比較は行っていたが, 差の有無についての記載は認められなかった。

⑧報告者の評価

各論文等におけるそれぞれの報告者の評価を Table 1-1 及び Table 1-2 の報告者の評価欄に記載した。

後発医薬品は安全性の面で先発医薬品に劣るとする報告が11報(1報; 論文 (Table 1-1) No.6, 10報; 学会発表 (Table 1-2) No.4~8, 10, 12~15, 以下この項において同じ), 先発医薬品と後発医薬品とで安全性に差を認めないとする報告は13報(7報; No.1, 3~5, 7~9, 6報; No.2, 3, 9, 11, 16, 17), 先発医薬品は安全性の面で後発医薬品に

Table 1-1 論文発表されたコホート研究のまとめ

No.	対象医薬品 (上段：先発医薬品群 下段：後発医薬品群)	研究デザイン	データソース	対象集団	評価項目及びその数 下線は代表とした評価項目	
1 ⁶⁾	塩酸バンコマイシン点滴 静注用キット 0.5 g 点滴静注用バンコマイシ ン 0.5「MEEK」	施設内のデー タを用いた後 向きコホート 研究	電子カルテ	2005 年 1 月～2006 年 12 月に 5 日 以上連続してバンコマイシン注により 治療を受けた 20 歳以上の患者	<u>腎機能低下(血清クレアチニン値上 昇)</u> の 1 項目	
2 ⁷⁾	塩酸バンコマイシン点滴 静注用 0.5 g 点滴静注用バンコマイシ ン 0.5「MEEK」	施設内のデー タを用いた後 向きコホート 研究	入院診療録	2005 年 5 月(先発医薬品から後発医薬 品に切り替え)の前後 17 か月に 5 日 間以上静脈内投与(連日)を受け、血 中バンコマイシン濃度測定を実施し た患者	<u>肝胆道系検査値異常及び腎機能検査 値異常</u> の 2 項目	
3 ⁸⁾	タキソール注 パクリタキセル注「NK」	施設内のデー タを用いた後 向きコホート 研究	不明	2005 年 7 月～2006 年 12 月に乳がん 根治術後、パクリタキセルによる術 後補助療法を行った患者	脱毛、顔面湿疹、足爪変色、腰痛、 末梢神経障害、口内炎、食欲不振、 悪心・嘔吐、下痢、便秘、腹痛、胸 部圧迫感、発疹、顔面紅潮、掻痒、 かぶれ、発熱、眠気、頭痛、不眠、 頻尿、白血球減少、赤血球減少、血 小板減少、ヘモグロビン減少、AST 上昇及び ALT 上昇の 27 項目	
4 ⁹⁾	ユナシン S 静注用 スルバシリン静注用	施設内のデー タを用いた後 向きコホート 研究	不明	2001 年 1 月～2009 年 4 月末(2008 年 4 月より先発医薬品から後発医薬品に 切り替え)に胃瘻を有し誤嚥性肺炎で 入院し、初期治療で SBT/ABPC8 g/ 日を使用した患者	肝機能障害、腎機能障害及び下痢の 3 項目	
5 ¹⁰⁾	ユナシン S 静注用 1.5 g スルバシリン静注用 1.5 g	施設内のデー タを用いた後 向きコホート 研究	電子カルテ	2007 年 5 月 1 日～2008 年 3 月 31 日 (2007 年 10 月に先発医薬品から後発 医薬品に切り替え)に SBT/ABPC を 投与した肺炎、急性気管支炎、急性 細気管支炎の患者	AST 値異常、ALT 値異常及び BUN 値異常の 3 項目	
6 ¹¹⁾	シスプラチン先発医薬品 シスプラチン静注(マル コ)	施設内のデー タを用いた後 向きコホート 研究	不明	化学療法を受けた経験がなく(除 UFT)2000 年 11 月～2009 年 3 月(2004 年 6 月に先発医薬品から後発医薬品 に切り替え)に 80 mg/m ² シスプラチ ンを含む化学療法を受けた入院患者	<u>血清クレアチニン値上昇</u> の 1 項目	
7 ¹²⁾	ランダ注 プラトシン注	施設内のデー タを用いた後 向きコホート 研究	診療録、看護 記録、薬剤管 理指導記録	2008 年 7 月～2010 年 7 月に FP 療法 でシスプラチンを投与した食道がん 患者	白血球減少、好中球減少、血小板減 少、ヘモグロビン減少、CRE 上昇、 Na 低下、K 低下、K 上昇、Ca 低下、 Ca 上昇、嘔気、嘔吐、食欲不振、倦 怠感、便秘、下痢、口内炎、脱毛、 しゃっくり、浮腫、めまい、発熱、 味覚障害、聴力障害及び頭痛・頭重 感の 25 項目	
8 ¹³⁾	シプロキシサン注 シプロフロキサシン DU 点滴静注「明治」	施設内のデー タを用いた後 向きコホート 研究	電子カルテ	2008 年 9 月 1 日～2011 年 1 月 31 日 (2009 年 7 月に先発医薬品から後発医 薬品に切り替え)に「肺炎、急性気管 支炎、急性細気管支炎」でシプロフ ロキサシンを 1 バッグ×2 回/日で 4 ～16 日投与した患者	AST 値異常、ALT 値異常、BUN 値 異常及び血清クレアチニン値異常の 4 項目	
9 ¹⁴⁾	パラプラチン注射液及び タキソール注射液 カルボプラチン注「NK」 及びパクリタキセル注 「NK」	施設内のデー タを用いた後 向きコホート 研究	不明	2006 年 4 月～2010 年 11 月(2009 年 9 月に先発医薬品から後発医薬品に切 り替え)に呼吸器外科でカルボプラチ ン、パクリタキセル療法を受けた患 者(術前化学療法 1 名、再発 13 名、 術後補助化学療法 20 名)	脱毛、じんましん、水疱性皮膚炎、 感覚異常、顔面神経痛、ふるえ、頭痛、 味覚異常、めまい、筋肉痛、吐き気、 下痢、胃痛、便秘、ALT 値上昇及 び好中球減少の 16 項目	

	有害事象が発生した症例数 / 全症例数(発生頻度(%)) (上段：先発医薬品群 下段：後発医薬品群)	症例数の設定 根拠	患者背景 (群間比較した結果)	報告者の評価	先発医薬品群 に対する後発 医薬品群のリス ク比	検出力	リスク比を1.5 とした場合の 検出力
	2/62(3.2%) 4/60(6.7%)	記載無	比較有(女性患者で体重及び治療開始前の血清クレアチニン値に有意差あり)	腎機能低下事例の発生頻度を比較したところ、有意な差は検出されなかった。	2.067	0.140	0.066
	11/45(24.4%) 5/50(10%)	記載無	比較有(差は認めない)	臨床において後発医薬品は先発医薬品より腎毒性が低い可能性があることを示唆している。	0.409	0.467	0.247
	3/10(30%) 0/10(0%)	記載無	比較有	両剤間の安全性に大きな差異は認められなかった。	0.000	0.464	0.100
	9/43(20.9%) 7/19(36.8%)	記載無	比較有(P値は0.05以上)	副作用の発現頻度に差はなかった。	1.760	0.272	0.153
	8/80(10.0%) 11/75(14.7%)	記載無	比較有(差は認めない)	後発医薬品は、先発医薬品に対して同様な安全性を示すと考えられた。	1.467	0.142	0.155
	34/296(11.5%) 70/321(21.8%)	記載無	比較有(P値は0.05以上)	腎障害は後発医薬品を使用した患者にわずかであるが多く認められた。特に男性において多かった。	1.898	0.932	0.526
	2/56(3.6%) 9/44(20.5%)	記載無	比較有(尿素窒素値に有意差あり)	先発医薬品と後発医薬品での有害事象発現、特に重篤な副作用項目である腎機能障害について有意な差はなく、臨床上前発医薬品と同様に使用できるものと示唆された。	5.727	0.755	0.068
	2/30(6.7%) 0/25(0.0%)	記載無	比較有(差は認めない)	後発医薬品は先発医薬品に対して安全性面で同等であると考えられた。	0.000	0.236	0.068
	6/22(27%) 7/12(58%)	記載無	比較有(P値は0.05以上)	先発医薬品と後発医薬品では同等の安全性をもつことが考えられたが、長期的な予後については今後も慎重に経過を見る必要がある。	2.139	0.428	0.130

注：リスク比及び検出力は小数点以下4桁を四捨五入した。

Table 1-2 学会発表されたコホート研究のまとめ

No.	対象医薬品 (上段：先発医薬品群 下段：後発医薬品群)	研究デザイン	データ ソース	対象集団	評価項目及びその数 下線は代表とした評価項目	
1 ¹⁵⁾	シスプラチン先発医薬品 シスプラチン後発医薬品	施設内のデータを用いた後向きコホート研究	不明	投与量 60 mg/m ² の患者	腎障害(血清クレアチニン値)の1項目	
2 ¹⁶⁾	ファルモルピシン注射用 塩酸エビルピシン注「メルク」	施設内のデータを用いた後向きコホート研究	不明	2003年11月～2005年6月に先発医薬品、2005年2月(先発医薬品から後発医薬品に切り替え)～2007年9月に後発医薬品を投与した女性患者	好中球減少の1項目	
3 ¹⁷⁾	タキソール注 パクリタキセル注「NK」	施設内のデータを用いた後向きコホート研究	不明	2004年9月～2008年2月にパクリタキセル／カルボプラチン療法を行った患者	白血球減少、好中球減少、血小板減少、ヘモグロビン減少、食欲不振、神経障害、関節痛及び過敏症の8項目	
4 ¹⁸⁾	注射用アルプロスタジル アルファデクス先発医薬品 注射用アルプロスタジル アルファデクス後発医薬品	施設内のデータを用いた後向きコホート研究	不明	2005年1月～2006年3月に先発医薬品、2007年1月～2008年3月に後発医薬品を投与した患者	肝機能検査値異常の1項目	
5 ¹⁹⁾	タキソール注射液 パクリタキセル注「NK」	施設内のデータを用いた後向きコホート研究	電子カルテ及び問診票	2007年～2008年の期間に乳がんに対する補助化学療法として weekly パクリタキセル療法を受けた患者(進行再発乳がん及び他の抗がん剤との併用例は除外)	造血器障害、アレルギー症状、全身症状、消化器症状、痺れ及び臨床検査値異常の6項目	
6 ²⁰⁾	ST 合剤先発医薬品 ST 合剤後発医薬品	施設内のデータを用いた後向きコホート研究	不明	2006年4月～2009年12月に ST 合剤を投与した患者(期間中に先発医薬品から後発医薬品に切り替え)	過敏症状(発熱、発疹等)の1項目	
7 ²¹⁾	ユナシン S 静注用 ピシリバクタ静注用	施設内のデータを用いた後向きコホート研究	不明	2008年8月に先発医薬品から後発医薬品に切り替え、2007年9月～2008年6月に先発医薬品、2008年9月～2009年8月に後発医薬品を投与した患者	ALT 値上昇、γ-GTP 値上昇、ALP 値上昇、LAP 値上昇及び総ビリルビン値上昇の5項目	
8 ²²⁾	シスプラチン先発医薬品 シスプラチン後発医薬品	施設内のデータを用いた後向きコホート研究	不明	2000年11月～2008年4月にシスプラチン 80 mg/m ² を含む化学療法を受けた胸部悪性腫瘍患者	血清クレアチニン増加の1項目	
9 ²³⁾	タキソール注射液 パクリタキセル注「NK」	施設内のデータを用いた後向きコホート研究	カルテ	2007年6月～2010年3月にカルボプラチン／パクリタキセル併用療法を行った進行非小細胞肺癌患者(期間中に先発医薬品から後発医薬品に切り替え)	白血球減少、ヘモグロビン減少、血小板減少、末梢神経障害、脱毛及びアレルギー反応／過敏症の6項目	
10 ²⁴⁾	シスプラチン先発医薬品 シスプラチン後発医薬品	施設内のデータを用いた後向きコホート研究	不明	2008年11月～2009年10月に先発医薬品を最終投与した患者、2009年11月～2010年10月に後発医薬品を投与開始した患者	血清クレアチニン値の1項目	
11 ²⁵⁾	シスプラチン先発医薬品 シスプラチン後発医薬品	施設内のデータを用いた後向きコホート研究	不明	2008年1月1日～2010年11月30日(2009年6月19日に先発医薬品から後発医薬品に切り替え)にシスプラチン 60 mg/m ² 以上を含む初回化学療法を受けた胸部悪性疾患患者	血清クレアチニン値、尿窒素量及び糸球体濾過量推定値の3項目	
12 ²⁶⁾	シスプラチン先発医薬品 シスプラチン後発医薬品	施設内のデータを用いた後向きコホート研究	診療録	2009年10月～2010年10月に高用量シスプラチン(60 mg/m ² 以上)を含む化学療法を受けた患者	腎機能障害(血清クレアチニン値)の1項目	
13 ²⁷⁾	ウテメリン点滴静注液 リトドリン点滴静注液	施設内のデータを用いた後向きコホート研究	不明	2006年～2012年(2008年に先発医薬品から後発医薬品に切り替え)に治療した患者	副作用及び皮疹の2項目	
14 ²⁸⁾	リスパダール内用液 リスベリドン内用液	施設内のデータを用いた後向きコホート研究	カルテ	2010年9月1日に先発医薬品から後発医薬品に切り替え、この前後6ヶ月間に定期投与した患者	有害事象の1項目	
15 ²⁹⁾	ST 合剤先発医薬品 ST 合剤後発医薬品	施設内のデータを用いた後向きコホート研究	不明	2009年1月～2011年12月の間にニューモシスティス肺炎治療のために ST 合剤を投与した患者	過敏症状の再発の1項目	
16 ³⁰⁾	シスプラチン先発医薬品 シスプラチン後発医薬品	施設内のデータを用いた後向きコホート研究	不明	2007年2月～2012年5月までに頭頸部がん放射線併用の FP 療法を受けた患者	腎機能障害(血清クレアチニン値)の1項目	
17 ³¹⁾	イオパミロン注 バイステージ注 370	施設内のデータを用いた後向きコホート研究	聞き取り調査	2011年11月1日～2012年4月30日に冠動脈造影検査及び冠動脈系手術でイオパミドール注射液を使用した患者	副作用の1項目	

	有害事象が発生した症例数 / 全症例数(発生頻度(%)) (上段：先発医薬品群 下段：後発医薬品群)	症 例 数 の 設定根拠	患者背景 (群間比較した結果)	報告者の評価	先発医薬品群 に対する後発 医薬品群のリス ク比	検出力	リスク比を1.5 とした場合の 検出力
	136/250 (54.4%) 100/240 (41.7%)	記載無	比較の記載無	先発医薬品の方が腎障害の発生頻度が高かった。	0.766	0.807	1.000
	12/12(100%) 例数不明 /15(80%)	記載無	比較の記載無	両群に有意差はなかった。	0.800	0.354	算出不可
	1/16(6.3%) 1/7(14.3%)	記載無	比較有	有害事象からみればバクリタキセル後発医薬品は先発医薬品と同等である可能性が示唆された。	2.286	0.121	0.057
	2/19(10.5%) 7/13(53.8%)	記載無	比較の記載無	後発医薬品投与群で検査値は100IU/ml未満であるが異常を示した患者が多かった。後発医薬品による肝機能障害が疑われる。	5.115	0.773	0.070
	3/6(50%) 10/12(83.4%)	記載無	比較有(差は認めない)	Mann-WhitneyU 検定の結果、痺れの項目において片側検定で有意差が認められた。添加物や性状の違いが関与している可能性がある。	1.667	0.324	0.188
	35/93(37.6%) 62/107(57.9%)	記載無	比較の記載無	過敏症状は後発医薬品群において有意に高値を示した。	1.540	0.823	0.762
	7/313(2.2%) 15/296(5.4%)	記載無	比較の記載無	肝機能障害はピシリバクタ静注用のほうが高く発生する傾向にあると考えられた。	2.266	0.465	0.132
	例数不明 /499(32%) 例数不明 /797(41%)	記載無	比較有(差は認めない)	後発医薬品で治療された患者に軽度の腎障害を多く認めたが、中程度以上の腎障害の頻度には差が見られなかった。	1.281	0.906	1.000
	例数不明 /17(11.8%) 例数不明 /12(33.3%)	記載無	比較有	先発医薬品と後発医薬品は同様の骨髄抑制作用を有する可能性が示唆された。	2.822	0.295	0.070
	11/227(4.8%) 19/245(7.8%)	記載無	比較有(差は認めない)	シスプラチン後発医薬品において腎障害が多く、未回復例が多い傾向が示唆された	1.600	0.251	0.193
	例数不明 /64(44.6%) 例数不明 /97(62.9%)	記載無	比較無	シスプラチンの先発医薬品と後発医薬品の間で特に腎障害の発生に差は認められなかった。	1.410	0.630	0.804
	例数不明 /59(32.2%) 例数不明 /53(26.5%)	記載無	比較有(群間比較した結果差は認めない)	先発医薬品と後発医薬品で腎障害の発生頻度に有意差は見られなかったが、後発医薬品群でグレード2以上の割合が多い傾向があった。	0.823	0.096	0.411
	例数不明 /224(11.5%) 例数不明 /194(23.0%)	記載無	比較の記載無	リトドリンではウテメリンより有意に副作用が多かった。	2.000	0.878	0.391
	14/102(13.9%) 29/71(40.8%)	記載無	比較有	有害事象の発現頻度に差が存在する可能性が考えられた。	2.976	0.981	0.228
	4/8(50.0%) 6/8(75.0%)	記載無	比較の記載無	有意ではないが後発医薬品投与症例が少量で過敏症状を発現する傾向を示した。	1.500	0.169	0.169
	7/44(15.9%) 4/30(13.3%)	記載無	比較有(差は認めない)	少量シスプラチン連続投与における腎機能障害の発生頻度は先発医薬品と後発医薬品の間で差は見られなかった。	0.838	0.047	0.140
	10/113(8.85) 24/225(10.7%)	記載無	比較の記載無	後発医薬品造影剤の使用による即時型副作用、遅発性副作用は先発医薬品と同等。	1.205	0.070	0.207

注：リスク比及び検出力は小数点以下4桁を四捨五入した。

劣るとする報告が2報（1報；No.2, 1報；No.1）であった。

同一医薬品で複数報あった報告を医薬品毎にみると、シスプラチン点滴静注を対象とした8報は全て腎障害（血清クレアチニン値の変動等）を評価項目として先発医薬品と後発医薬品で比較検討していたが、4報（1報；No.6, 3報；No.8, 10, 12）では後発医薬品は先発医薬品と比較して腎障害が多いとし、3報（1報；No.7, 2報；No.11, 16）では差はなかったとし、1報（学会発表 No.1）では、先発医薬品の方が腎障害の発生頻度が高かったが、臨床背景を統一し、さらなる解析を行ったと報告していた。

また、パクリタキセル注射液を対象とした5報（カルボプラチン点滴静注とパクリタキセル注射液について同時に先発医薬品から後発医薬品に切り替えた論文の No.9 も含む）は全て先発医薬品のタキソール注射液と後発医薬品のパクリタキセル注射液「NK」を比較しており、学会発表 No.5 では痺れの項目で後発医薬品は有意に発生頻度が高かったとしているが、その他の4報（2報；No.3, 9, 2報；No.3, 9）の研究では先発医薬品と後発医薬品で安全性に有意差は認められないと報告していた。

さらに、塩酸バンコマイシン点滴静注用を対象とした報告は、2報とも先発医薬品と後発品医薬品の点滴静注用バンコマイシン「MEEK」を比較しているが、論文 No.1 では腎機能低下事例の発生頻度に有意な差はないと評価しているのに対し、論文 No.2 では後発医薬品は先発医薬品より腎毒性が低い可能性があるとして評価していた。

一方、ST 合剤を対象とした2報は、どちらも過敏症について後発医薬品は先発医薬品に劣るとの内容の報告であった。

2) 検出力について

各論文等において代表とした評価項目及びその評価項目の検出力、また、その評価項目のリスク比を1.5とした場合の検出力をそれぞれ Table 1-1 及び Table 1-2 に示した。また、評価項目の検出力及びリスク比を1.5とした場合の検出力の分布をそれぞれ Fig. 1a 及び Fig. 1b に示した。

検出力が0.8以上であった論文等は6報で、その内訳は、論文が9報中1報（11.1%）、学会発表が17報中5報（29.4%）であり、また、後発医薬品が劣るとする論文等で5報（1報, 4報）、先発医薬品

が劣るとする論文等で1報（0報, 1報）であった。対象医薬品の内訳は、シスプラチン点滴静注の3報, ST 合剤, リトドリン点滴静注液, リスペリドン内用液のそれぞれ1報であった。

6報のそれぞれの症例数は、シスプラチン点滴静注の3報で、617例（先発医薬品投与群296例, 後発医薬品投与群321例, 以下同じ）¹¹⁾, 490例（250例, 240例）¹⁵⁾, 1296例（499例, 797例）²²⁾, ST 合剤の1報で200例（93例, 107例）²⁰⁾, リトドリン点滴静注用の1報で418例（224例, 194例）²⁷⁾, リスペリドン内用液の1報で173例（102例, 71例）²⁸⁾であり、他の論文等に比べて多数の症例を対象としていた。ただし、論文中には症例数の設定根拠についての記載は認められなかった。

一方、検出力が0.8未満の上記の6報以外の論文等の症例数は、シスプラチン点滴静注で472例（227例, 245例）²⁴⁾と多数の症例を対象としたものもあるものの、ST 合剤で16例（8例, 8例）²⁹⁾, パクリタキセル注射液で18例（6例, 12例）¹⁹⁾及び20例（10例, 10例）⁸⁾というように少ない症例数の報告が多かった。

また、リスク比を1.5とした場合に検出力が0.8

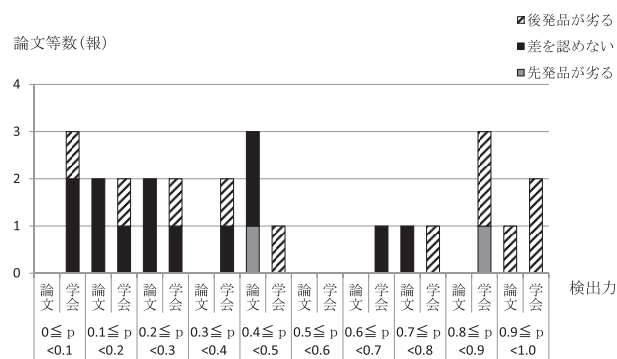
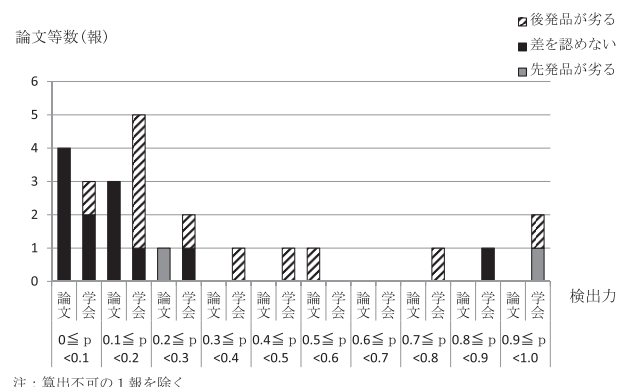


Fig. 1a 検出力の分布



注：算出不可の1報を除く

Fig. 1b リスク比を1.5とした場合の検出力の分布

以上となった論文等はシスプラチン点滴静注を対象とした3報(0報, 3報)で、後発医薬品が劣るとする論文等で1報、先発医薬品と後発医薬品の安全性に差を認めなかったとする論文等で1報、先発医薬品が劣るとする論文等で1報であった。

4. 考 察

(1) 研究の内容について

今回、論文として発表されているものに加え、学会の一般演題として発表された抄録についても対象としたが、抄録については実際の発表と差がある可能性がある。ただし、実際の発表内容を把握することは困難であることから、抄録の内容で解析し、考察を行った。

対象医薬品については、抗がん剤または抗菌剤がほとんどであった。有効性を評価した臨床試験を対象とした塩見らの報告⁵⁾では高脂血症薬が多かったが、安全性を比較することから副作用の発生頻度の高い抗がん剤や使用期間が短期間であることが多い抗菌剤が選択されたのではないかと考えられた。また、これらの対象医薬品の性質上、転院等による脱落は少なく、脱落に由来する症例減少バイアスは小さいと考えられた。

論文等に販売名の記載がなく、後発医薬品と記載されていた抄録が11報^{15, 18, 20, 22, 24-30)}あった。後発医薬品間でも使用している原薬中の不純物等や添加剤は必ずしも同一ではないため、特定の後発医薬品の結果を後発医薬品全体の結果として評価することは適切でなく、こうした研究においては、販売名が記載されることが必要であると考えられた^{39, 40)}。

また、対象とした論文等は、全て報告者が所属する1医療機関において過去に後発医薬品または先発医薬品が処方された患者のカルテ等のデータを使用した後向きコホート研究であったが、これは、前向き研究より容易に行え、また、実行バイアスや検出バイアスは少ないというメリットもあると考えられた。

データソースは、論文では9報中5報、学会発表では17報中5報で記載が認められた。データソースにより、例えばカルテとレセプトでは得られる情報に差異があり、研究結果に影響を与えることから、こうした研究ではデータソースを記載することは必要であると考えられた。

対象集団については、過去の一定期間内に先発医

薬品または後発医薬品が投与された全ての患者を対象としているものの、1) 同時期に先発医薬品または後発医薬品が投与された患者を対象集団とした場合は、医薬品が無作為に割り付けられているわけではないこと、2) 先発医薬品から後発医薬品に切り替えた前後で医薬品が投与された患者を対象集団とした場合は、時期の差による併用薬や治療内容等の変化が生じることから選択バイアスが生じる可能性があり、後に述べる患者背景の検討が重要と考えられた。

また、全ての論文等において、対象患者は報告者が所属した1医療機関の患者に限定されており、特定の患者集団における偏った結果である可能性もあることから、結果の一般化可能性は十分には担保されていないと考えられた。

なお、今回の検討の対象からは除外したが、抽出された論文等には、同一の患者で先発医薬品から後発医薬品に切り替えた前後の副作用発現を比較した自己対照デザインの研究^{41, 42)}もあった。このような場合、副作用の種類によって投与開始の早い時期に発現しやすいものや遅発性のものと様々であることに留意する必要がある。

評価項目については、有害事象(副作用)の発現または特定の有害事象(副作用)の発生及び臨床検査値の変動を設定していたが、複数の評価項目(最高で27個)を設定した場合、多重性の問題から有意差が検出されやすくなる点に注意が必要である。また、評価項目としては、臨床検査値の変動といった客観的な指標を対象とした論文等が多かったが、中には、倦怠感、不快感やほてりなど患者の感覚や主観が大きく関与する項目を対象とした論文等もあった。後者のような場合には、被験薬(プラセボ)を、価格は通常価格と伝えた群と価格は値引きと伝えた群との両群に投与したところ、通常価格と伝えた群で、値引きと伝えた群より高い鎮痛作用が認められたとする論文もあるように⁴³⁾、先発医薬品と比べ安価な後発医薬品を使用することによる心理的な影響も考慮する必要があると考えられた。

コホート研究のような観察研究においては、交絡因子に注意を払う必要があり、先発医薬品投与群と後発医薬品投与群の患者背景について比較し確認することが重要であるが、患者背景の比較について記載があったのは17報(9報, 8報)であり、このうち、2報で患者背景の一部に有意差があったと報告

していたが、その差に基づいた解析を実施していたものは認められなかった。

報告者の評価については、同じ医薬品及び同じ評価項目を対象とした論文等で報告者の評価が異なるケースが認められたが、こうしたことが先発医薬品と後発医薬品の安全性に関する議論を難しくしている原因の1つと考えられた。

また、対象とした論文等のいずれにおいても観察期間の設定が確認できなかったが、先発医薬品投与群と後発医薬品投与群で有害事象等のアウトカムを同等に収集できていない可能性もあり、このことに由来するバイアスにも注意が必要と考えられた。

(2) 検出力について

研究における症例数の設定にあたり、検出力を0.8もしくは0.9とするのが一般的である⁴⁴⁾ことから、今回、各論文等の評価項目毎の検出力が0.8を越えているか確認したところ、0.8以上の検出力があったのは6報(1報, 5報)の論文等のみであった。

そこで、検出力は各群の症例数及び有害事象の発生割合で変動することから、先発医薬品投与群に対する後発医薬品投与群のリスク比を1.5と仮定した場合の検出力を評価項目毎に計算したところ、検出力が0.8を超えた論文等は3報(0報, 3報)であった。なお、今回はリスク比を1.5として計算したが、臨床上看過できないリスク比が何倍以上であるかは、着目する医薬品の有害事象の重篤度や重症度、発生頻度等で異なることに留意する必要がある。

検出力と症例数の関係についてみると、検出力が0.8以上となった6報の症例数は、もっとも少ないリスパリドン内用液の1報で173例であるのに対し、検出力が0.8未満の論文等の症例数は、シスプラチン点滴静注の1報での472例のように多数の症例数を収集していながら検出力が低いものもあったが、多くは検出力が0.8を超えた論文等に比べ、少なかった。

また、高い検出力の報告は論文に多いと想定したが、論文と学会発表で差異は認められなかった。

これは、対象とした論文等の研究は、事前に研究目的に応じた必要な症例数の検討を行わず、調査期間内に収集できた症例を対象として探索的な目的で実施したため、症例数は様々で、多くの研究で検出力が十分でないとの結果となったと考えられた。

5. 総括

先発医薬品と後発医薬品の安全性の優劣については、有害事象の発生頻度等の定量的なデータで比較し評価することが必要である。無作為化並行群間比較臨床試験は、最も説得力のある結果を得ることができる手法であるが、経費等を考慮するとコホート研究をはじめとする観察研究も安全性等を比較するのに有効な方法である。このため、本研究では、我が国で実施された先発医薬品投与群と後発医薬品投与群の有害事象の発生頻度を比較したコホート研究に関する報告を学会発表も含めて対象とし、これらの研究報告が先発医薬品と後発医薬品の同等性について安全性の観点から評価するに適切な内容であるかを検討するため、研究内容の整理・分析を行った。

その結果、今回検討の対象とした我が国で先発医薬品と後発医薬品の安全性を比較するため実施されたコホート研究は、自らが所属する1医療機関の患者を対象に探索的な目的で実施されており、評価項目や症例数の設定、患者背景の比較等で十分な検討がなされておらず、また検出力も十分でないため、こうした研究の結果をもって、先発医薬品と後発医薬品の安全性を比較する際は、十分な注意が必要であり、また、医療関係者が後発医薬品の安全性について疑念をもつ根拠としては不十分と考えた。

現在、我が国では、保険医療制度を今後も維持するための方策の一つとして、後発医薬品の使用促進のための様々な施策が講じられているが、これを円滑に進めるためには、医療関係者の後発医薬品に対する理解を深め、不安を払拭することが重要であり、その科学的根拠となる比較研究の質をより高める努力が必要である。

今後、研究目的に応じた適切な評価項目、症例数等を設定した、また、可能性のあるバイアスリスクも考慮した研究デザインに基づくコホート研究が数多く実施されることが望まれる。さらに、昨今では、多施設の様々な患者を対象とすることが可能な電子医療情報データベースを活用した薬剤疫学研究も進展しており、後発医薬品の安全性評価への利用も期待される。

利益相反(COI)の開示

川俣知己は、日本ジェネリック製薬協会の文献調査チームリーダーであり、日新製薬株式会社常務取

締役である。その他の著者は、本稿作成に関し、開示すべき利益相反関係はない。

引用文献

- 1) 厚生労働省. 後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム. 厚生労働省ウェブページ <http://www.mhlw.go.jp/bunya/iryou/kouhatu-iyaku/dl/04.pdf> (2015-01-11 参照)
- 2) 厚生労働省. 後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ. 厚生労働省ウェブページ <http://www.mhlw.go.jp/bunya/iryou/kouhatu-iyaku/dl/roadmap02.pdf> (2015-01-11 参照)
- 3) 厚生労働省. 最近の調剤医療費(電算処理分)の動向 平成 26 年 11 月号. 厚生労働省ウェブページ <http://www.mhlw.go.jp/topics/medias/c-med/2014/11/pdf/gaiyou.pdf> (2015-01-11 参照)
- 4) 厚生労働省. 平成 26 年度診療報酬改定の結果検証に係る特別調査(平成 26 年度調査)後発医薬品の使用促進策の影響及び実施状況調査報告書(案), 厚生労働省ウェブページ <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000099926.pdf> (2015-10-8 参照)
- 5) 塩見真理, 伊藤永久佳, 緒方宏泰. 我が国において行われた臨床試験によるジェネリック医薬品と先発医薬品の臨床的同等性評価のレビュー研究 I: 試験デザインの評価. *ジェネリック研究*, 2009;3: 18-26
- 6) 出羽祐基, 上島智, 佐藤智昭ほか. 注射用塩酸バンコマイシン製剤の先発品及び後発品による腎機能低下事例の発生状況の比較. *YAKUGAKU ZASSHI*, 2008; 128: 1493-8
- 7) 森山知美, 小杉隆祥, 松尾和廣ほか. 塩酸バンコマイシン後発品の安全性に関する臨床評価. *日病薬誌*, 2008; 44: 1765-8
- 8) 高原祥子, 山本仁, 徳島裕子ほか. 乳癌術後補助化学療法におけるパクリタキセル注「NK」の臨床使用実態下における安全性評価. *癌と化学療法*, 2009; 36: 1851-6
- 9) 徳安宏和, 原田智也, 武田賢一ほか. 高齢者誤嚥性肺炎に対する SBT/ABPC の先発医薬品と後発医薬品の臨床的検討. *呼吸*, 2010; 29: 655-61
- 10) 相宮光二, 宮川慶子, 林誠ほか. 注射用スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウムにおける後発医薬品(スルバシリン静注用 1.5 g)の先発医薬品に対する治療学的同等性の検討—呼吸器感染症患者を対象としたレトロスペクティブ解析による評価—. *医療薬学*, 2010; 36: 469-75
- 11) Sekine I, Kubota K, Tamura Y, et al. Innovator and generic cisplatin formulations: Comparison of renal toxicity. *Cancer Science*. 2011; 102: 162-5
- 12) 柳江正嗣, 椿正寛, 中尾真理子ほか. FP 療法を用いたシスプラチン後発品の安全性の検討. *ジェネリック研究*. 2011; 5: 58-64
- 13) 相宮光二, 宮澤憲治, 林誠ほか. 注射用シプロフロキサシンにおける後発医薬品の先発医薬品に対する治療学的同等性の検討—呼吸器感染症患者を対象としたレトロスペクティブ解析による評価—. *日病薬誌*. 2012; 48: 745-8
- 14) 古市基彦, 村松高, 四万村三恵ほか. カルボプラチン, パクリタキセル製剤のジェネリック品変更前後における有害事象の検討. *日大医誌*. 2012; 71: 424-7
- 15) 西村美子, 松井礼子, 加藤裕ほか. シスプラチンの先発医薬品と後発医薬品における腎障害の比較. *日本病院薬剤師会関東ブロック第 38 回学術大会*. 2008
- 16) 鈴木智子, 木村なつほ, 福田由布子ほか. 塩酸エピルビシン製剤の先発と後発医薬品による好中球減少発現頻度への影響. 第 18 回日本医療薬学会年会. 2008
- 17) 田所杏子, 三宅知宏, 山脇孝靖ほか. パクリタキセル製剤の先発医薬品と後発医薬品における安全性と臨床効果の比較. 第 18 回日本医療薬学会年会. 2008
- 18) 安達秀樹, 吉井妙, 松林照久. 注射用アルブロスタジルアルファデクス 20 μ g の先発品および後発品投与における肝機能検査値の変動についての調査. 第 19 回日本医療薬学会年会. 2009
- 19) 元木貴大, 田中裕章, 朝倉正登ほか. 乳がん患者において weekly パクリタキセル療法により生じた有害事象—先発医薬品と後発医薬品の比較検討—. 第 48 回日本薬学会日本薬剤師会日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会. 2009
- 20) 矢倉裕輝, 櫛田宏幸, 吉野宗宏ほか. ST 合剤の先発, 後発医薬品の品質評価および過敏症の発現頻度に関する比較検討. 第 24 回日本エイズ学会学術集会総会. 2010
- 21) 大野静子, 船越幸代, 福原伸治ほか. 注射用スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウムの先発品と後発品における肝機能障害発生頻度の比較検討. 第 49 回日本薬学会日本薬剤師会日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会. 2010
- 22) 仁保誠治, 久保田馨, 葉清隆ほか. シスプラチンの先発医薬品と後発医薬品による腎障害の比較. 第 51 回日本肺癌学会総会. 2010
- 23) 奥野友理, 唐澤暁代, 箕曲真由美ほか. 注射用パクリタキセルの先発医薬品と後発医薬品の安全性の検討. *医療薬学フォーラム 2010 第 18 回クリニカルファーマシーシンポジウム*. 2010
- 24) 服部剛弘, 里内美弥子, 松本光史ほか. シスプラチンの先発品と後発品の比較による腎障害についての検討. 第 9 回日本臨床腫瘍学会学術集会. 2011
- 25) 中尾将彦, 吉田徹也, 山崎直樹ほか. 腎機能障害に対するシスプラチン先発医薬品と後発医薬品の比較. 第 21 回日本医療薬学会年会. 2011
- 26) 林稔展, 山中竹春, 瀬戸貴司ほか. シスプラチンによる腎機能障害の先発品と後発品の比較検討. 第 9 回日本臨床腫瘍学会学術集会. 2011
- 27) 五味陽亮, 高井泰, 小野義久ほか. 注射用塩酸リトドリン製剤の後発医薬品における副作用の検討. 第 48 回日本周産期新生児医学会総会および学術集会. 2012
- 28) 塚本竜生, 石橋正敏, 大川順司ほか. せん妄治療におけるリスパダール内用液とジェネリックの使用経験. 第 25 回日本総合病院精神医学会総会.

- 2012
- 29) 矢倉祐輝, 吉野宗宏, 櫛田宏幸ほか. HIV 感染症患者における ST 合剤の先発・後発医薬品の脱感作療法および製品比較. 第 22 回日本医療薬学会年会. 2012
 - 30) 高橋誠, 三池梨乃, 松本浩一ほか. 少量シスプラチン連投による腎障害: 先発医薬品と後発医薬品の比較. 医療薬学フォーラム 2012 第 20 回クリニカルファーマシーシンポジウム. 2012
 - 31) 小茂池潤太, 橋本泰明, 谷口慎二ほか. イオパミドール注射液後発品の副作用調査. 第 22 回日本医療薬学会年会. 2012
 - 32) 関根郁夫, 久保田馨, 山本昇ほか. シスプラチンによる腎障害: 先発医薬品と後発医薬品の比較. 第 8 回日本臨床腫瘍学会学術集会. 2010
 - 33) 相宮光二, 宮沢憲治, 林誠ほか. 注射用シプロフロキサシンにおける後発医薬品の先発医薬品に対する治療効果の比較検討. 第 21 回日本医療薬学会年会. 2011
 - 34) 古市基彦, 村松高, 四万村三恵ほか. パクリタキセル, カルボプラチン製剤のジェネリック品変更前後における呼吸器外科患者の有害事象の検討. 第 51 回日本肺癌学会総会. 2010
 - 35) 古市基彦, パクリタキセル, カルボプラチン製剤のジェネリック品変更前後における呼吸器外科患者の有害事象の検討. 第 502 回日本大学医学会例会. 2011
 - 36) 中尾将彦, 吉田徹也, 山崎直樹ほか. 腎機能障害に対するシスプラチン先発医薬品と後発医薬品の比較. 第 9 回日本臨床腫瘍学会学術集会. 2011
 - 37) 安森奈緒子, 林稔展, 山中竹治ほか. シスプラチンの先発医薬品と後発医薬品における腎障害の比較検討. 第 21 回日本医療薬学会年会. 2011
 - 38) 北本真一, 古谷智裕, 柳田裕子ほか. ゲムシタビン塩酸塩の後発医薬品変更による血管痛発現に対する評価および危険因子の調査. 医療薬学フォーラム 2012 第 20 回クリニカルファーマシーシンポジウム. 2012
 - 39) 丹羽英智, 羽柴英二, 大川浩文ほか. 持続血液濾過透析施行時における抗凝固薬: メシル酸ナファモスタットの先発医薬品と後発医薬品との薬効効果の相違について. ICU と CCU. 2009 ; 33 : 575-9
 - 40) 矢倉裕輝, 安井友佳子, 島本裕子ほか. 注射用バンコマイシン塩酸塩の先発, 後発医薬品投与患者間における血中トラフ濃度に関するレトロスペクティブな比較検討. 日病薬誌. 2008 ; 44 : 253-6
 - 41) Tsukiyama I, Hotta K, Takeuchi M, et al. Evaluation of Safety in Clinical Use of Generic Paclitaxel [NK] for injection. *Jpn J Cancer Chemother.* 2012; 39: 613-7
 - 42) 西川豊, 梶田貴司, 杵崎正典ほか. 先発医薬品パラプラチン注射液から後発医薬品カルボプラチン点滴静注液「NK」への変更による安全性についての検討. 医療薬学. 2012 ; 38 : 708-14
 - 43) Waber RL, Shiv B, Carmon Z, et al. Commercial feature of placebo and therapeutic efficacy. *The Journal of the American Medical Association.* 2008; 299: 1016-7
 - 44) 実例で学ぶ薬剤疫学の第一歩. 4 バイアス. 交絡. 偶然変動. 藤田利治編. レーダー出版センター; 2008. p.89