

# 情報BOX

## ジェネリック医薬品品質情報検討会 「ジェネリック医薬品の品質等に係る文献調査結果」-2

### 「文献調査結果のまとめ」掲載にあたって

『ジェネリック研究』編集委員会委員長 緒方 宏泰

#### ジェネリック医薬品品質情報検討会について

平成20年7月、国立医薬品食品衛生研究所に設置されたジェネリック医薬品品質情報検討会（以下、検討会）は、ほぼ年2回のペースで開催され、平成24年2月までに計8回開催されております。その趣旨と検討事項は、以下のように示されています。

#### 【趣旨】

ジェネリック医薬品は、生物学的同等性試験結果等に基づき、品質、有効性及び安全性が先発医薬品と同等であることを確認した上で、薬事法に基づき承認されたものである。しかしながら、品質に対する懸念も見られることから、ジェネリック医薬品普及のためには、その品質の信頼性の向上を図ることが急務となっている。このため、厚生労働省の委託を受けて、国立医薬品食品衛生研究所が、ジェネリック医薬品の品質に関する意見・質問・情報等について、学術的観点からの検討を、有識者の協力を得て行うこととした。

#### 【検討事項】

下記に挙げられた事項について、学術的な課題を選定の上、必要な検討を行う。

- (1) 学会等での発表・研究論文の内容
- (2) (独) 医薬品医療機器総合機構に設置された後発医薬品相談窓口に寄せられた意見・質問・情報
- (3) その他、ジェネリック医薬品の品質に関する懸念等

検討結果（試験結果を含む）は厚生労働省に報告後、議事概要及び提出資料とともに（独）医薬品医療機器総合機構のホームページ（[http://www.info.pmda.go.jp/generic/generic\\_index.html](http://www.info.pmda.go.jp/generic/generic_index.html)）及び国立医薬品食品衛生研究所のホームページ（<http://www.nihs.go.jp/drug/DrugDiv-J.html>）にて公開することとしています。

#### 本誌〈情報BOX〉で掲載する趣旨

日本ジェネリック医薬品学会では、上記検討会で検討され公表されている情報を更に広く知っていただくための活動として、学術大会で報告講演をしていただいております。しかし、まだまだ医師、薬剤師の中での認知度が低く、十分活用されていないと感じております。そこで、検討会に報告され、了承され、その後、ホームページに公表された「文献調査結果のまとめ」（第6回検討会分まで）について、本誌〈情報BOX〉に掲載し、更に広く知っていただく機会を設けることにいたしました。

なお、掲載にあたっては全体を2分割し、第5巻1号と今号に分載いたします。

## 検討会で報告された「文献調査結果のまとめ」の背景

該当する調査結果は、「後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム」（平成 19 年 10 月 15 日，厚生労働省）に基づき，日本ジェネリック製薬協会信頼性向上プロジェクト文献調査チームが実施したジェネリック医薬品の品質，副作用等の文献調査の結果であり，検討会に提出され，ジェネリック医薬品の中に検討すべき問題点があるかを検討する基礎資料とされたものです。

その概要を，後発医薬品文献調査報告（概要）から引用します。

### 1. 文献検索等の条件

データベース：JAPIC 医薬品情報データベース（\* 筆者註：情報源として国内約 403 誌・海外 14 誌の雑誌論文，国内開催 5100 学会の発表演題・プログラムをカバー）

検索文献等：ある期間（通常検討会が開催される間の期間）に JAPIC 医薬品情報データベースに収録された国内の関連文献及び学会報告（査読の有無にかかわらず，すべて収集した）

検索条件：

#### (1) 品質関係

（「ジェネリック医薬品」と同義のキーワード）と「ジェネリック医薬品の品質評価」に関係するキーワード」のどちらも含む論文）

実際の検索式：（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）×（品質 or 溶出 or 同等性 or 生物学的利用率 or 崩壊 or 純度 or 溶解性）

#### (2) 臨床関係

（「ジェネリック医薬品」と同義のキーワード）と「臨床的な評価」「安全性」と同義のキーワード」のどちらも含む論文）

実際の検索式：（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）×（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）

### 2. 検索した文献等の採用条件

上記の検索結果より，「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

### 3. 採用文献等の内訳

（略）

### 4. 調査の方法

品質等の問題を指摘する文献に対して，該当する製剤を製造販売する当協会の会員会社の見解を求めた。また，詳細が不明な文献等については著者に照会を行い，詳細なデータの提供等を依頼した。

## 〈情報 BOX〉における掲載内容

以下の方針に基づき，編集を行うことにいたしました。

検討会で提出された「文献調査結果のまとめ」の記載内容の変更や削除等を行わないことを基本原則として，「読者に見やすい，理解しやすい，利用しやすいようにすること」を目標に，掲載方法を考えました。以下，表の各項目について説明します。

**(1) 【対象医薬品】**

読者の便宜を考え、研究の対象となっている医薬品名をアイウエオ順に並び替え、更に同一医薬品内では発表年代順に編集する。このことにより、我が国において公表されたジェネリック医薬品の品質および臨床関連の論文が、医薬品別にまとめられることになる。

**(2) 【WG 検討対象品目】**

検討会の議論を踏まえ、検討会ワーキンググループによる更に詳細な検討の対象となった医薬品について示した。この検討結果は、検討報告書として検討会に報告されている。その詳細は、前述したホームページ中の該当する資料を参照されたい。

**(3) 【文献の分類】**

対象文献の著者らが示している結論が、ジェネリック医薬品について 1) 問題指摘文献か、2) 問題なし、または同等性を認める文献かの分類を示した。なお同一医薬品内では、問題指摘文献を先に掲載している。

**(4) 【テーマ】**

対象文献が主として品質関係か臨床関係かの分類を行った。

**(5) 【論文／報告】**

対象文献が学術誌掲載の論文であるか、学会報告の要旨であるかの分類を行った。

**(6) 【文献タイトル】**

原著をそのまま引用した。

**(7) 【収録雑誌／発表学会】**

**(8) 【巻数・頁／演題 No.】**

**(9) 【年次】**

(7), (8), (9) は原著内容を正確に記載した。

**(10) 【要点】**

日本ジェネリック製薬協会信頼性向上プロジェクト文献調査チームが行った文献要点のまとめである。「文献調査結果のまとめ」そのままの掲載とした。

**(11) 【関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応】**

詳細が不明な文献等について著者に照会を行った結果や、品質等の問題を指摘した文献に対する、該当する製剤を製造販売した会社の見解などが記述されている。(3) 【文献の分類】において、著者らがジェネリック医薬品について問題点を指摘している文献を対象に、関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の見解や評価が述べられている。「文献調査結果のまとめ」そのままの掲載とした。更に第三者の評価が必要ではないかとの指摘もあるが、一つの情報として読んでいただきたい。

**(12) 掲載にあたって修正した箇所**

上記各項目において、ジェネリック研究編集部にて若干の用字統一を行っている。また、用字統一以外でも明らかな間違いについては修正しており、本号掲載分では、それらの該当箇所には下線を付した。

## 対象医薬品 目次

ナファモスタット	32	フルチカゾン	53	メロキシカム	64
ニザチジン	35	フルバスタチン	54	メロペネム	64
ニトレンジピン	35	プレドニゾロン	54	ラタノプロスト	65
ニフェジピン	36	フロセミド	55	ランソプラゾール	65
尿素	36	プロチゾラム	55	リスペリドン	67
ニルバジピン	36	プロプラノロール	55	リトドリン	69
パクリタキセル	37	プロモクリプテン	56	リマプロスト	
バンコマイシン	39	ベザフィブラート	56	アルファデクス	70
ヒアルロン酸	42	ベニジピン	56	レバミピド	71
ビカルタミド	42	ヘパリン類似物質	57	レボカバスタチン	72
ピペラシリン	45	ボグリボース	58	レボドパ・カルビドパ	73
ピモベンダン	45	ポビドンヨード	59	レボフロキサシン	73
ファモチジン	45	ポリカルボフィル	59	レボホリナート	75
ファルモルピシン	47	マニジピン	59	ロキソプロフェン	76
フェノフィブラート	47	ミルナシプラン	59	複数混在	78
ブシラミン	47	メサラジン	60	全般的	86
プラバスタチン	48	メトトレキサート	62		
プラシカルカスト	52	メトホルミン	63		

ジェネリック医薬品品質情報検討会  
文献調査結果のまとめ (平成 19 年 9 月～平成 22 年 9 月) -2

\*対象医薬品の 50 音順で配列

対象医薬品	WG 検討対象品目	文献の分類	テーマ	論文 / 報告	文献タイトル	収録雑誌 / 発表学会	巻数・頁 / 演題 No.	年次	要点	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
ナファモスタット		問題指摘文献	品質	学会報告	注射用メシリン酸ナファモスタット製剤の先発品と後発医薬品品の分析比較	日本臨床検査医学会 第 55 回学術集会	0-361	2008	持続式血液濾過透析を実施した急性腎不全患者を対象にし、6 例に先発品 (ナファモスタット) を、また 9 例に後発品 (サメット) を投与した。そのうち、先発品では 4 例に、一方、後発品では 9 例に回路内結晶を認め、析出した結晶物を HPLC と MS で分析した結果、後発品には代謝産物以外に未変化体が含まれていることを確認した。先発品と後発品成分に何らかの差があることが示唆された。	当該品の製造販売会社に問い合わせたところ、製剤の pH 調節剤は先発品と同じであり、製剤面から差が生じる原因は考えられなかった。先発品も 6 例中 4 例とかなりの頻度で結晶が析出しており、単に先発、ジェネリックの違いだけではなく、当該製剤の使用方法、透析条件等も結晶析出に影響しているのではないかと考えられる。
ナファモスタット		問題指摘文献	品質	論文	急性血液浄化法に用いる抗凝固薬 (メシリン酸ナファモスタット) の先発品と後発品との薬効の相違について	ICU と CCU	33 : 165-8	2009	2006 年 4 月から 2007 年 7 月までに CHDF (持続的血液濾過透析) を施行した 7 症例を対象に running time を比較した。後発品 (ナファモスタット明治製薬) は 2 例、先発品 (サン鳥居製薬) は 5 例の結果である。1 本の hemofilter の使用時間の平均は後発品群で 14.6 時間、先発品群で 26.8 時間であった。後発品において回路内での異常析出物の出現が認められた。Running time の短縮と異常析出物の出現には何らかの因果関係があると考えられた。後発品は先発品と同じ pH 調節剤であり、成分は同じであることから、不純物の混入の程度に起因すると結論づけざるをえない。また、コストについても検討した結果、1 回分の材料費は後発品群の方が安価であるが、連続的に使用する場合には、先発品群の方がパフォーマンスマンズに優れている。	会員会社に問い合わせた結果、次のような回答があった。文献中の症例数が少なく (当社品 2 例、先発品 5 例)、比較検討するには無理がある。また、名古屋大学の有嶋らの文献①では、先発品と当社品の結晶形成を比較して差がない、また、東北大学の菅原の文献②では、当社品を用いた検討において総透析回数 167 回中、ヘモフィルター交換は 2 回 (ヘモフィルター交換率: 1.2%) と低い値であり、抗凝固薬として臨床使用上問題がなく医療経済面でも貢献できると記載している。 ①: 「持続血液濾過透析回路内で結晶形成がみられた後発抗凝固薬のその後の添加物改良品についての実験的考察」有嶋ほか、日集中治療 (15) 345-346、2008 ②: 「CHDF における注射用ナファモスタット [MEEK] の結晶析出と血液凝固に関する検討」菅原ほか、診療と新薬 46 (7) 33-35、2009 著者に異常析出物の出現と不純物混入の関連性等について問い合わせを行ったが回答はなかった。 なお、国衛研から公表されている「後発医薬品注射剤における純度試験」報告書では、当該社の製品は先発品と類似物質の総量に差がないことが報告されている。

対象医薬品	WG検討対象品目	文献の分類	テーマ	論文/報告	文献タイトル	収録雑誌/発表学会	巻数・頁/演題 No.	年次	要点	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
ナファモスタット		問題指摘文献	品質	学会報告	注射用メシトル酸ナファモスタット製剤における先発医薬品と後発医薬品の比較分析	日本透析医学会第54回学術集会総会	O-0253	2009	持続式血液濾過透析を実施した急性腎不全を対象に、6例に先発品（フット）を、また9例に後発品（サメット）を投与した。そのうち、先発品では4例に、一方、後発品では9例に回路内結晶を認め、析出した結晶物をHPLCとMSで分析した結果、後発医薬品には代謝物以外に未変化体が含まれていることを確認した。先発品と後発品成分に何らかの差があることが示唆された。	当該品の製造販売会社に問い合わせたところ、製剤のpH調整剤は先発品と同じであり、製剤面から差を生じる原因は考えられなかった。先発品も6例中4例とかなりの頻度で結晶が析出しており、単に先発、ジェネリックの違いだけではなく、当該製剤の使用方法、透析条件等も結晶析出に影響しているのではないかと考えられる。
ナファモスタット		問題指摘文献	臨床	論文	持続式血液濾過透析施行時における抗凝薬：メシトル酸ナファモスタットの先発医薬品と後発医薬品の相違について	ICUとCCU	33 : 575-9	2009	持続式血液濾過透析（CHDF）施行時の、先発品注射用フサンの後発品注射用ナオオタミンの2剤の違いを検討するため、CHDF running timeの比較をレイトロスベクティブ、プロスベクティブで行った。両比較で後発品のCHDF running timeの有意な短縮を認めた。後発品導入の際は、利点は必ずすべきでないが、全く同一ではないという認識を持って集中治療における長時間のCHDFでは慎重に使用する必要がある。	当該会社に問い合わせた結果、論文では夾雑物の違いがCHDF running timeに影響したのではないかとしているが、自社の安定性試験で類縁物質はほとんど変化していないことから品質には問題ないと回答があった。今後とも情報収集に努め、必要であれば製品改良を検討するとしている。なお、国衛研から公表されている「後発医薬品注射剤における純度試験」報告書でも、当該社の製品は先発品と類縁物質の総量に差がないことが報告されている。
ナファモスタット		問題指摘文献	臨床	論文	メシトル酸ナファモスタットの先発医薬品、後発医薬品両者で異なるアレルギー症状を呈した血液透析患者の1例	日本透析医学会雑誌	42 : 541-5	2009	60歳代、女性、食道手術の目的で入院。入院前に他院で行っていた血液透析では特に有害事象はなかった。入院後、メシトル酸ナファモスタットの後発品を使用し血液透析を行った。透析施行中より悪寒を認め、透析終了後に発熱した。その後の透析時には、透析開始後短時間で発熱を認めるようになり、一時血圧低下もみられた。抗凝固剤を先発品に変更したところ、発熱の発現時間は遅延し、透析終了後に発熱する状態になし、アナフィラキシー症状も消失した。DLSTは後発品は116日目以降に陰性、先発品は128日目以降に陰性であった。先発品は後発品よりも陰性であった。先発品はIgE抗体は陰性、IgG抗体は陽性であったが、後発品は抗体検査システムが確立しておらず測定不能であった。以上のことから、先発品と後発品の発熱の発症機序が異なっていることが示唆された。	ジェネリック医薬品品質情報検討会の報告から、先発品と後発品の純度試験結果に差は認められていないことと、先発品、後発品とも同じ添加物（D-マンニトール及びコハク酸）を使用しているから、論文中の「メシトル酸ナファモスタット以外に混在している成分の違いによる発現様式の相違と考えられた」との考察は当たらないものと考えられる。なお、当該企業ではIgE抗体、IgG抗体の検査システムを現在作成中である。

対象医薬品	WG検討対象品目	文献の分類	テーマ	論文/報告	文献タイトル	収録雑誌/発表学会	巻数・頁/演題 No.	年次	要点	関連会社及びジェネリック製薬協会の評価と対応
ナファモスタット		問題指摘 文献	臨床	学会報告	ナファモスタットメトキシシロ酸塩製剤先発品とジェネリック医薬品との凝固作用の比較	日本救急医学会 第37回総会 術集会	O-1-304	2009	ナファモスタットメトキシシロ酸塩製剤の先発品と後発品4品目に血液を混和し、トロンボテスト時間を測定した。その結果、透析器あるいは濾過器前での濃度(3000~6000 ng/mL)で、先発品が後発品より有意に凝固作用を抑制した。透析あるいは血液濾過中の全身血中濃度やDIC用法用量における血中濃度(130~300 ng/mL)では有意な差はみられなかった。	関係会社から次のような見解が示された。 トロンボテスト時間を以て、先発品と後発品の凝固作用の違いを結論と付けるには必要な情報が不足している。また、トロンボテスト時間に加えてプロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間を評価した他施設での試験において、先発品と後発品の薬効は同等であったと報告されている。
ナファモスタット		問題指摘 文献	臨床	学会報告	ナファモスタット後発品に好酸球増加、アナフィラキシーを起した血液透析患者の一例	日本透析医学会 第55回学術大会総会	P-3-216	2010	12年間維持透析を継続し、先発品ナファモスタットでの透析歴がある74歳の男性。低分子ヘパリンで維持透析中に下血で入院し、ナファモスタットの後発品に変更した。入院第12日目(変更透析後6日目)の透析直後に一過性の呼吸不全、下痢症状、好酸球増多が出現。第26病日の透析直後にシヨック・呼吸不全が出現し透析を中断した。その後抗凝固剤を低分子ヘパリンに変更しステロイドを使用し改善した。ナファモスタット後発品はDLSTは陰性であったが、経過からナファモスタット後発品によると考えられた。	発表者に、本研究に使用したジェネリック医薬品の製造販売会社、販売名、具体的な臨床データの提示及び当該企業への情報提供の有無を問い合わせたが、回答はなかった。 発表者は添加物の違いを懸念しているが、全ての後発品は添加物として先発品と同様にマンニトール(1品目のみグリシンも添加)とpH調整剤が使用されている。pH調整剤(多くはコハク酸)を使用または名称が明記されていない、一部品目がリン酸・水酸化ナトリウムを使用)の差が副作用発現に影響したとは考えにくい。
ナファモスタット		問題指摘 文献	臨床	学会報告	メンソールナファモスタット後発品における体外循環のACTと凝固の検討	日本透析医学会 第55回学術大会総会	O-0990	2010	血液体外循環中にナファモスタット後発品を使用し、ACT(活性化全血凝固時間)を用いてコントロールした際に、回路内凝固が頻回に発生したケースを経験した。そこで、ナファモスタットを使用し体外循環を行った患者を対象に、ACTと凝固の程度を比較した。その結果、先発品に比べ後発品はACTと凝固の程度が必ずしも一致しなかった。	発表者にACTと凝固に関する具体的な臨床データ及び本研究に使用されたジェネリック医薬品の販売名、ロット番号の提示を問い合わせたが回答はなかった。従って、具体的なデータが無く評価できない。 なお、後発医薬品注射剤における純度試験報告書では、「製品ごとに若干異なる、分解物であるp-グアニジノ安息香酸は0.2~0.4%以内、6-アミノ-2-ナフトールは0.2~0.4%以内、その他ピークが各0.1~0.2%以内、総ピークが0.5~1.0%以内となっており、全ての製品は承認規格及び15局第1追補の原薬の純度試験規格に適合していた。」旨記載されている。
ナファモスタット		問題なし、または同等性を認める 文献	品質	学会報告	メンソールナファモスタット後発品使用時のACTの比較検討	日本透析医学会 第29回総会	151	2007	ACTについて、先発と後発の比較検討をしたところ、低濃度使用域でのACTは両者に差異はなかった。	—

対象医薬品	WG検討対象品目	文献の分類	テーマ	論文/報告	文献タイトル	収録雑誌/発表学会	巻数・頁/演題 No.	年次	要点	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
ナファモスタット		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	CHDFにおける注射用ナファモスタットと血液凝固に関する検討	診療と新薬	46 : 701-3	2009	24時間以上の持続的血液濾過透析(CHDF)を実施した30症例において、CHDF開始後約2時間、回路交換時、巡回時に、結晶析出の有無、血液凝固の有無、臨床症状等を調べた。その結果、総CHDF施行回数167回中、析出がみられたのは14例40回(析出率24%)、その内ヘモフィルターの詰まりのため交換したのは2回(交換率1.2%)、血液凝固スコア+以上でかつ結晶析出を認めたのは2例4回等の成績を得たことから、注射用ナファモスタット[MEEK]は抗凝固剤として臨床問題なく使用できると考えられた。	
ニザチジン		問題指摘文献	品質	学会報告	先発医薬品と後発品との製剤学的比較評価(2)：ニザチジン含有カプセル製剤に関する検討	医療薬学フォーラム2009第17回クリニカルフォーラム	037	2009	ニザチジンカプセル製剤の先発品1品目と後発品3品目について、製剤品質(含量、類似物質、溶出試験)及び主要安定性を加速試験(1,3カ月)を含めて比較評価した。溶出性については、先発品と後発品の両者とも溶出プロフィールは大きく異なる規格適合であった。また、3カ月保存でも両者ともに含量、溶出性に大きな変化は認められなかった。一方類似物質については、両者とも規格値以下であり、1カ月保存では顕著な変化は認められなかったが、3カ月保存では後発品1種で、ニ体量ピークの減少と、未知物質のピークの出現が観られた。これと相関して当該後発品内容物で変色が観察された。加速試験においてクロマトグラムに変化が認められた後発品では、先発品より安定性がやや劣ることが示唆された。	著者に、加速条件及び詳細情報の提供を要請したが、協力を得られなかった。委員会に、研究結果に対する見解を問い合わせた結果、日局では純度を試験、類似物質は規定がなく、承認規格でもないもので試験を行っているといと回答があった。著者も類似物質は規格内としており、対応の必要はないと考ええる。
ニトレンジピン	●	問題指摘文献	品質	学会報告	後発医薬品の製剤評価～溶出性と簡易懸濁法への適応性の評価～	日本医療薬学会第19回年会	P2-185	2009	先発品バイロテンシンとニトレンジピン錠後発品14品目について日局試験法により溶出試験を行った。また、簡易懸濁法への適合性として温水での崩壊性、経管チューブの通過性について検討した。その結果、溶出試験では45分時点で全日局規定に適合していたが、経時的な溶出性については製剤間で差があった。また、同一製品内で差異があるものもあった。簡易懸濁法では、温水中での崩壊性に製品間で差があったが、経管チューブ内を通過できない製品はなかった。	著者に、本研究に使用したジェネリック医薬品それぞれの製造販売会社名、ロット番号、及び溶出性についての詳細なデータの提供に付いて問い合わせを行ったが、回答はなかった。溶出試験では日局に適合しており、品質上問題を起こすものではないと考ええる。

対象医薬品	WG検討対象品目	文献の分類	テーマ	論文/報告	文献タイトル	収録雑誌/発表学会	巻数・頁/演題 No.	年次	要点	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
ニフェジピン	●	問題指摘文献	品質	論文	Evaluation for Zero-order Controlled Release Preparation of Nifedipine Tablet on Dissolution Test, Together with Cost Benefit Point of Views	YAKUGAKU ZASSHI	128 : 819-26	2008	ニフェジピンの0次放出制御型製剤について、溶出性と経済性の観点から先発製剤(アダラートCR)及び後発製剤2種(東和薬品及び全層薬品)について比較検討を行った。溶出条件としてpH6.8, 1% SLS, 100回転の条件で行い、先発製剤と後発製剤各3ロットについて溶出挙動の比較検討を行った。先発製剤Aは5時間目以降の溶出が遅くなる傾向を、後発製剤Bは1時間目の初期溶出が速い傾向を示し、それぞれ6時間後、2時間後の先発製剤との溶出率の差が3ロット中1ロットが±15%の幅を逸脱した。このような溶出挙動の差は、血中濃度推移に影響する可能性が高く、2つの後発製剤は先発製剤と同等ではないことが示唆された。さらに2週間処方30%患者負担のシナリオで患者負担額を計算したところ、ジェネリック医薬品に対するインセンティブなどを計算に入れると先発660円に対し後発品は650円となり、わずか10円しか経済効果とならずが分かった。後発医薬品の使用を促進するためには、もっと適切な評価基準や試験法が必要であり、現在の後発医薬品の品質に対する懸念を解消する必要があるだろう。	規格溶出条件での規格適合性は、各メーカーの出荷判定時に適合性が確認されている。同等性ガイドラインでは9つの条件で溶出挙動の同等性の確認が要求されており、製剤間の溶出挙動の比較は本論文の著者よりも各後発メーカーにより詳細に検討されている。本論文では、同等性ガイドラインで使用を認められていないSLSを界面活性剤として添加しているが、これは規格試験として100%近い溶出が得られることを担保するために選ばれた条件であると推定され、本条件での溶出試験結果のみから生体内動態の差異を考察することは科学的に根拠が薄いものと考えられる。また、先発製剤の溶出性のロット間変動のデータを示しておらず、先発製剤ロットの標準製剤としての選択に関する根拠が不明確である。著者は当協会からの問い合わせに対し、速放性製剤における血中濃度の早い立ち上がりが反射性頻脈を起す可能性を指摘した論文、速放性顆粒を配合した徐放性カプセルの臨床試験結果で副作用が発現した論文を引用している。しかし、0次放出することを設計された徐放性製剤に関してこれらの引用文献をもとに本論文で選択した単一の溶出条件での初期の溶出性の微妙な違いから、副作用の発現につながるほどの血中動態の変化をきたす可能性を推測するのは、科学的に適切な推論とは言えない。
尿素		問題なし、または同等性を認める文献	品質	学会報告	尿素軟膏における先発医薬品と後発医薬品の製剤学的評価	日本医薬学会 第17回年会	29:P2-43	2007	in vitro での尿素の皮膚透過量と in vivo での角層中水分量を評価し、先発品と後発品の製剤学的検討を行った結果、尿素軟膏では皮膚透過実験は、角層中水分量と相関しないことが示唆された。	—
ニルバジピン		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	本態性高血圧患者における Nilvadipine の有効性と安全性の評価；—先発医薬品(ニバジール)から後発医薬品(ニバディープ)への切り替え	医薬品相互作用研究	31 : 15-20	2007	ニルバジピン先発品から後発品ニバディープ(日工)への切り替えによる有効性、安全性について、レトロスペクティブに検討した結果、有効性及び安全性に明らかな差は認められなかったとの結論。	—

対象医薬品	WG検討対象品目	文献の分類	テーマ	論文/報告	文献タイトル	収録雑誌/発表学会	巻数・頁/演題 No.	年次	要点	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
パクリタキセル		問題指摘 文献	臨床	学会報告	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との比較検討—	日本薬学会日本薬剤師会日本病院薬師会中国四国支部第48回学術大会	7E9-40	2009	乳がんに対する補助化学療法としてパクリタキセル療法を施行した患者18例について、先発品と後発品の有害事象発現状況を比較した。その結果、痺れが先発品で3例、後発品で10例に発現し、U検定で有意差が認められた(p=0.002, 片側検定)。後発品は、添加物としてクエン酸を含んでいること、先発品のpHが4.3～6.3であるのに対してpH3.0～7.0であることの違いが痺れの発現に関与している可能性がある。	当該企業から次の見解が示された。添加物のクエン酸は、生体内物質であり注射剤にも広く使用されるものであり、pHの差も静脈内に点滴投与された場合速やかに血液のpH緩衝作用により血液のpHに変化する。ことから、「痺れ」の発現率に影響を与えうる可能性は低いと考える。また、評価症例数が少なく、後発品に痺れが多く発現するという結論付けられることは難しい。なお、パクリタキセルの先発品と後発品を比較した結果、両剤の安全性は同様とする論文、学会発表が数報告されている。
パクリタキセル		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	学会報告	パクリタキセル製剤の先発品と後発品との安全性と臨床効果の比較	日本医療薬学会第18回年会	20-P1-164	2008	パクリタキセル/カルボプラチン療法を行った卵巣癌患者を対象に先発品(パクリタキセル注)投与群と後発品(パクリタキセルNK注)投与群に分け、安全性と臨床効果を比較検討した結果、grade1の過敏症は後発品において低率であった。有害事象からみれば、後発品は先発品と同等である可能性が示唆された。	—
パクリタキセル		問題なし、または同等性を認める文献	品質	学会報告	注射用パクリタキセル及び後発医薬品の品質評価—過敏反応と配合変化における比較	日本薬学会第129回年会	28Q-pm230	2009	タキセル注射液(BMS)とパクリタキセル注「NK」(日本化薬)について、過敏反応及び配合変化の評価により比較した。過敏反応は、SD系フラットに薬剤を投与し、肺障害を指標として評価した。配合変化は生食あるいは5%ブドウ糖溶液との混合時に生じる微粒子を測定した。その結果、肺障害は両薬剤間に有意差はなく、微粒子数もともに日局基準内であり、両薬剤は同等の品質であることが確認された。	—
パクリタキセル		問題なし、または同等性を認める文献	品質	学会報告	パクリタキセル注射液の先発品及び後発品との品質評価—過敏反応と配合変化における比較—	医療薬学フォーラム2009第17回クアールフアーマーシンポジウム	187	2009	タキセル注射液(BMS)とパクリタキセル注「サワイ」(沢井製薬)の溶解剤が原因とされる過敏反応及び微粒子測定により配合変化を比較した。過敏反応をラット肺障害モデルで評価したところ、両者に有意な差は認められなかった。また、微粒子数はいずれも日局の基準値内であった。後発品は先発品と同等の品質が確保されていることが示唆された。	—

対象医薬品	WG検討対象品目	文献の分類	テーマ	論文/報告	文献タイトル	収録雑誌/発表学会	巻数・頁/演題 No.	年次	要点	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
パクリタキセル		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	パクリタキセル注射液「NK」とタキセル注射液の乳癌患者における薬物動態および安全性の比較	癌と化学療法	36: 247-50	2009	パクリタキセル注射液「NK」と先発品(タキセル注射液)について、乳癌患者を対象として薬物動態及び安全性を比較検討した。その結果、血漿中パクリタキセル濃度推移及び薬物動態パラメータは両者ほぼ同様の値を示し、生物学的に同等であると考えられた。また、投与期間中の有害事象の発現状況も差はなく、安全性も同等で、経済性の面から有用と考えた。	—
パクリタキセル		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	乳癌術後補助化学療法におけるパクリタキセル注射液「NK」の臨床使用実態下における安全性評価	癌と化学療法	36: 1851-6	2009	乳癌根治術を行い、リンパ節転移陽性であったため先発品タキセル注射液または後発品パクリタキセル注射液「NK」による術後補助化学療法を施行した各10例を対象とし、先発品、後発品の安全性評価を行った。その結果、先発品、後発品の間に安全性に大きな差はなかった。	—
パクリタキセル		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	学会報告	パクリタキセル先発品と後発品における副作用発現について過一ラットを用いた過敏反応性の比較	日本医療薬学会第19回年会	P2-187	2009	パクリタキセル製剤(先発品、後発品2品目)をラットに持続的に静注し、肺障害(肺血管透過性、動脈血中酸素分圧及び肺胞内に漏出した血漿蛋白量)を指標に評価した。その結果、先発品、後発品で肺障害に有意な差はみられず、過敏反応発現においては3製剤は同等とあることが示唆された。	—
パクリタキセル		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	学会報告	パクリタキセルの後発品における過敏症状態に関する評価	日本医療薬学会第19回年会	P2-105	2009	パクリタキセルの先発品から後発品(パクリタキセル注射液NK)に切り替えた19症例を対象に、投与開始1時間後までの呼吸困難、胸痛、低血圧、頻脈、徐脈、潮紅、発汗、発熱、蕁麻疹、掻痒症の発現を観察した。また、血圧、体温、脈拍をモニタリングした。その結果、パクリタキセル投与後の過敏症状態の発現は軽微であり、先発品と後発品は同等と考えられた。	—
パクリタキセル		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	学会報告	パクリタキセル製剤の先発品とジェネリック品変更前後における有効性及び安全性の比較検討	日本医療薬学会第19回年会	10-014	2009	先発品タキセル注射液使用46例、後発品パクリタキセル注射液NK使用37例、及び両剤使用34例について副作用及び有効性の違いを検討した。その結果、両剤の安全性及び有効性は同等であった。	—

対象医薬品	WG検討対象品目	文献の分類	テーマ	論文/報告	文献タイトル	収録雑誌/発表学会	巻数・頁/演題 No.	年次	要点	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
バンコマイシン		問題指摘文献	臨床	論文	注射用バンコマイシン塩酸塩の先発品投与患者における血中濃度の比較検討	日病薬誌	44 : 253-6	2008	注射用バンコマイシン塩酸塩 (VCM) の先発品投与患者における血中濃度 (トランプ値) をレトロスペクティブに比較した結果、投与間隔 24 時間及び 12 時間における先発品投与患者のトランプ値は、腎機能別の各群間において後発品投与患者の各群間と有意差を認めなかったが、後発品投与患者の方が低値を示した。今回の検討で投与された VCM 後発品は先発品に添加された D-マンニトールを 100mg、マクロゴール 400 を 100mg 含有しており、その結果として添加剤等の相違による薬物体内動態変動の可能性を示唆した。したがって、後発注射剤において添付文書等に先発注射剤との比較のため薬物動態の記載が必要であると指摘している。	先発品投与群は市立堺病院、後発品投与群は近畿中央胸部疾患センター及び大阪医療センターで調査しているが、先発と後発で施設が異なる場合、投与条件が異なっていた恐れがあり、異なる条件でのデータを比較することの科学的妥当性に疑問がある。(患者背景、点滴速度等の使用条件、試験・分析条件、分析機器の相違等施設間のばらつきによる差が出てくる恐れ。)
バンコマイシン		問題指摘文献	品質	論文	各種塩酸バンコマイシン注射剤の品質比較	医療薬学	34 : 860-4	2008	塩酸バンコマイシン (VCM) 注射剤は塩析のために溶解液として生理的食塩水を用いず注射水で溶解するよう添付文書で指示されているが、実際の医療現場では生理的食塩水を置いて溶解されているケースが多い。VCM 注射剤の先発及び後発製剤の生理的食塩水での溶解時間をパイオアッセイと蛍光偏光免疫法で評価したところ、先発に比較して後発の溶解速度・溶解率が低いことが明らかとなった。	当該試験における振とうスピード 1 回/秒は、通常現場で行われるスピードよりかなり遅いと思われる。ジェネリック医薬品、先発品の全ての当該製剤の添付文書には、適用上の注意として、「注射用水 10mL を加えて溶解し」と記載されているので、注射用水の使用が原則と考える。
バンコマイシン		問題指摘文献	品質	論文	バンコマイシン含有骨セメントにおけるバンコマイシンの溶出挙動とセメント強度—各銘柄のバンコマイシン製剤間の比較	医療薬学	35 : 96-102	2009	VCM 含有骨セメントの臨床使用について、製剤的差異に関する知見を得ることを目的として、5 銘柄の VCM 製剤を含有する骨セメントサンプルを複製し、VCM の溶出挙動と機械的強度の比較を実施した。溶出挙動及び骨セメントの強度のばらつきは添加剤の影響によるものと推測された。ジェネリック医薬品を新たな“製剤”の原料として用いる場合には、性状や不純物・添加物の有無やその種類・含量の違いが新たな製剤の機能に大きな影響を及ぼす可能性があることを示した。適応外使用には十分注意を必要があると思われた。	用法外の使用法である。

対象医薬品	WG検討対象品目	文献の分類	テーマ	論文/報告	文献タイトル	収録雑誌/発表学会	巻数・頁/演題 No.	年次	要点	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
バンコマイシン		問題指摘文献	品質	学会報告	バンコマイシン製剤間におけるバンコマイシンの物理学的特性の先発品と後発品の比較	日本職業災害医学会 第56回学術大会	P4-19	2008	後発品を含む5銘柄のバンコマイシンを含有する骨セメントについて、その溶出挙動と強度試験による比較を行った。添加剤を多く含む製剤(後発品)の方が溶出が速く、また強度は有意に低かった。すなわち、抗生物質含有骨セメントのような徐放製剤を製する場合には、添加剤がその製剤機能に影響を与える可能性があるため、選択にあたっては添加剤を含めて検討すべきである。	用法外の使用法である。
バンコマイシン		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	腰下肢痛に対する神経ブロック療法中に発症した化膿性脊椎炎の1例	日本ペインクリニック学会誌	15: 21-5	2008	『後発品のバンコマイシン(VCM A)を投与し、アルカリホスファターゼ(ALP)が上昇し、アルベカシンに変更したところ、速やかに正常化した』旨の記載があるが、ALP上昇は既知であり、また、程度(重篤性)や副作用であるとの記載も無いことから、特に後発品を問題としていないと評価しない。	—
バンコマイシン		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	Decreased Renal Accumulation and Toxicity of a New VCM Formulation in Rats with Chronic Renal Failure; 慢性腎不全ラットにおける新VCM製剤の腎への蓄積と毒性の低下	Drug Metabolism and Pharmacokinetics	22: 419-27	2007	先発品のバンコマイシンより、後発品MEEKのほうが腎への分布が少なく、腎毒性が低いと考えられる。	—
バンコマイシン		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	学会報告	塩酸バンコマイシンと後発医薬品における腎障害発現状況の比較検討	日本薬学会 第128回年会	28PW-am066	2008	重篤な副作用として腎障害が報告されている塩酸バンコマイシン(VCM)注射剤について、先発品と添加物としてマンニトールが配合されている後発品の腎障害発現状況について血清クレアチニン値(SCr)を指標として検討した結果、先発品と後発品で、腎障害の発現率に差は無かった。	—
バンコマイシン		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	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	128: 1493-8	2008	注射用バンコマイシンの先発品とジェネリック(明治製薬製)の投与を受けた患者を対象に腎機能低下例の発生頻度をトロスコクティブに検討した。腎機能低下例の発生頻度に先発品とジェネリックでは差が無く、血清クレアチニン低下例の比較においても違いがなかった。腎機能低下例における血中トラフ濃度は、測定例ではいずれも10µg/mLを超えていた。これらのことから注射用バンコマイシンの先発品とジェネリックの副作用発生頻度に差がないことが明らかとなった。	—

対象医薬品	WG検討対象品目	文献の分類	テーマ	論文/報告	文献タイトル	収録雑誌/発表学会	巻数・頁/演題 No.	年次	要点	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
バンコマイシン		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	塩酸バンコマイシンの後発品の安全性に関する臨床評価	日本病院薬剤師会雑誌	44 : 1765-8	2008	臨床における点滴静注用バンコマイシン0.5(MEEKI)以下、M-VCM)投与時のヒトへの安全性について、先発品塩酸バンコマイシン点滴静注用0.5g(以下、S-VCM)を比較対照として、肝胆道系及び腎機能検査値異常の発現率を基に検討した。肝胆道系検査値異常発現率はM-VCM群では20.0%、S-VCM群では17.8%であり、差はみられなかった。腎機能検査値の異常発現率が、M-VCM群では10.0%、S-VCM群では24.4%とM-VCM群で低かった。また、検査値異常の発現時期はM-VCM群では4例全てが10日以内に発現したが、S-VCM群では10日以内に発現した7例とバンコマイシン投与後しばらくしてから発現した3例(Range:24~30Day)とが存在した。運発的に検査値異常を起こした3例は、推奨されるトランプト濃度範囲にあったにもかかわらず検査値異常が認められた(Range:12.2~14.4 μg/mL)。これらの所見は、臨床においてM-VCMはS-VCMより腎毒性が低い可能性が示唆されている。	
バンコマイシン		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	学会報告	塩酸バンコマイシンの後発品の安全性に関する臨床評価の比較検討	医療薬学フォーラム2009第17回クアーマシーシンポジウム	259	2009	塩酸バンコマイシン注射液・後発品(明治製薬)の安全性評価の一環として、投与量、血中濃度に加えて、臨床検査値について、先発品(塩野義製薬)との比較検討を行った結果、両群で有意な差は認められなかった。また、肝・腎機能検査値においても差は認められなかった。薬効の指標と考えられるCRPは、両群とも投与前に比較して投与後低下した。後発品において懸念すべき安全性の問題はないことが示唆された。	
バンコマイシン		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	学会報告	Clostridium difficile 感染症治療における vancomycin 散後発品及び metronidazole の vancomycin 散先発品に対する臨床効果の比較	日本感染症学会 中日本地方会第52回学術集会、日本化学療法学会西日本支部第57回総会	137	2009	Clostridium difficile 関連下痢症に、バンコマイシン散の先発品または後発品、メトロニダゾールを使用した217例を対象に、Clostridium difficile toxinA、便培養結果、下痢症状等から臨床効果を判断し比較した。その結果、バンコマイシン散の後発品及びメトロニダゾールは、バンコマイシン散の先発品よりも15%以上は有意に劣らないこと(非劣性)が認められた。	

対象医薬品	WG検討対象品目	文献の分類	テーマ	論文/報告	文献タイトル	収録雑誌/発表学会	巻数・頁/演題 No.	年次	要点	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
ヒアロン酸		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	ドライアイ患者を対象としたヒアロン酸点眼液とテイヤアバラス点眼液の比較試験	医学と薬学	62 : 101-110	2009	先発品ヒアレイン点眼液0.1%で3カ月以上継続治療しているドライアイ患者166例に対して、後発品テイヤアバラス点眼液0.1%に切替え投与し、有効性(自覚症状スコア、角膜破壊時間値の推移)、安全性(有害事象)及び使用感について観察した。その結果、後発品及び先発品の治療効果は同等であり、安全性、使用感でも差はなかった。	—
ビカルタミド		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	ビカルタミド錠80mg [NK]の健康成人における生物学的同等性試験	医学と薬学	61 : 189-95	2009	ビカルタミド錠80mg [NK]と先発医薬品カソテックス錠80mgの生物学的同等性を検証するため、溶出挙動及び健康成人男性志願者を対象とした薬物動態比較試験を実施した。Cmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間はlog 0.853 ~ 1.117となりガイドラインの判定基準内であったが、AUCtはlog 0.859 ~ 1.309となり判定基準を満足するものではなかった。しかしながら平均値の差は判定基準内であった。両製剤は生物学的に同等と判定された。	—
ビカルタミド		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	ビカルタミド80mg含有錠の生物学的同等性試験	医学と薬学	61 : 181-8	2009	ビカルタミド錠80mgと標準製剤(カソテックス錠80mg)について、健康成人男子を被験者として生物学的同等性試験を実施した結果、両者は生物学的に同等であり、治療学的に同等な製剤であると判断した。	—
ビカルタミド		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	ビタルカミド錠80mg「タイヨー」の生物学的同等性試験	医学と薬学	61 : 439-43	2009	ビタルカミド錠80mg「タイヨー」と標準製剤(カソテックス錠80mg)について、健康成人男子を被験者として生物学的同等性試験を実施した結果、両者は生物学的に同等であることが認められた。	—
ビカルタミド		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	ビカルタミド錠80mgの生物学的同等性試験—ビカルタミド錠80mg「アメル」、ビカルタミド錠80mg「F」、およびビカルタミド錠80mg「TCK」(3者は共同開発品。以下、試験製剤という)と標準製剤(カソテックス錠80mg)について、健康成人男子を被験者として生物学的同等性試験を実施した結果、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判断された。	医学と薬学	61 : 413-22	2009	ビカルタミド錠80mg「アメル」、ビカルタミド錠80mg「F」及びビカルタミド錠80mg「TCK」(3者は共同開発品。以下、試験製剤という)と標準製剤(カソテックス錠80mg)について、健康成人男子を被験者として生物学的同等性試験を実施した結果、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判断された。	—

対象医薬品	WG検討対象品目	文献の分類	テーマ	論文/報告	文献タイトル	収録雑誌/発表学会	巻数・頁/演題No.	年次	要点	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
ビカルタミド		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	ビカルタミド錠80mg「明治」のSCIDマウスを用いたヒト前立腺癌由来細胞移植モデルにおける抗腫瘍効果の検討	診療と新薬	46:191-5	2009	ヒト前立腺癌由来細胞をSCID雄性マウスに移植し、ビカルタミド錠80mg「明治」の抗腫瘍効果を標準製剤（カソデックス錠80mg）と溶媒対照群と比較検討を行った。製剤は懸濁液を25mg/kgで2日に1回25日間投与した。試験製剤・標準製剤ともに14日後に溶媒対照群と比較して腫瘍体積抑制効果がみられ、25日後には溶媒対照群と比較して腫瘍体積は1/3に留まった。試験製剤投与群では溶媒対照群と比較して、標準製剤投与群と同様のPSA濃度の有意な低下が認められ、ビカルタミド錠80mgはカソデックス錠80mgと同様に治療効果を示すものと考えられた。	—
ビカルタミド		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	ビカルタミド錠80mg「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	46:273-81	2009	ビカルタミド錠80mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠（ビカルタミドとして80mg）空腹時単回経口投与（クロスオーバー法）し、血漿中ビカルタミドのR体〔(R)-ビカルタミド〕(HPLC法)より薬物動態パラメータを算出して、生物学的同等性を評価した。得られた薬物動態パラメータ(AUC, Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。	—
ビカルタミド		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	ビカルタミド錠80mg「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	46:400-6	2009	ビカルタミド錠80mg「日医工」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠（ビカルタミドとして80mg）空腹時単回経口投与（クロスオーバー法）し、血漿中ビカルタミドのR体〔(R)-ビカルタミド〕(LC/MS法)より薬物動態パラメータを算出して、生物学的同等性を評価した。得られた薬物動態パラメータ(AUC, Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。	—

対象医薬品	WG検討対象品目	文献の分類	テーマ	論文/報告	文献タイトル	収録雑誌/発表学会	巻数・頁/演題 No.	年次	要点	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
ビカルタミド		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	ビカルタミド錠80mg「NK」のin vitroおよびin vivoの抗アンドロゲン作用	医学と薬学	61: 565-70	2009	ビカルタミド錠80mg「NK」と標準製剤を健康成人男子に空腹時単回投与し血漿中Rビカルタミド濃度の生物学的同等性を算出して、生物学的同等性を評価した。得られた薬物動態パラメータ (AUC, Cmax) について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。	—
ビカルタミド		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	健康成人男性におけるビカルタミド錠80mg「オーハラ」の生物学的同等性試験	新薬と臨床	58: 1661-73	2009	健康成人男性を対象に、先発品カンデックス錠80mgを標準製剤として、後発品ビカルタミド錠80mg「オーハラ」の血中動態を、クロスオーバー法により検討した。得られた血中動態 (Cmax 及び AUC672) を統計解析した結果、後発品と先発品は生物学的に同等と判断された。	—
ビカルタミド		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	ビカルタミド錠80mg「サワイ」およびカンデックス錠80mgのヒト前立腺由来細胞移植モデルに対する抗腫瘍効果の比較	医学と薬学	63: 45-52	2010	ヒト前立腺由来のLNCaP細胞を移植した雄性SCIDマウスに、先発品カンデックス錠80mg及び後発品ビカルタミド錠80mg「サワイ」を次の2通りの方法で経口投与し、両剤の抗腫瘍効果を比較した。①LNCaP細胞移植当日から2日に1回、5mgまたは25mgを25日間、②LNCaP細胞移植後14日から2日に1回、5mgまたは25mgを11日間。なお、対照群には精製水を投与した。その結果、両剤のいずれの投与方法においても腫瘍重量及びPSA値を用量依存的に有意に抑制し、両剤の抗腫瘍効果は同等であると判断された。	—
ビカルタミド		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	ビカルタミド錠80mg「トローワ」の健康成人における生物学的同等性	新薬と臨床	59: 463-75	2010	先発品カンデックス錠80mgを標準製剤とし、後発品ビカルタミド錠80mg「トローワ」の溶出挙動の比較と、健康成人男性を対象に先発品及び後発品の血中動態を2剤2期のクロスオーバー法により検討した。その結果、溶出挙動は全ての試験条件で類似性の判定基準に適合しており、また得られた血中動態 (AUC 及び Cmax) を統計解析した結果、先発品と後発品は生物学的に同等と判断された。	—

対象医薬品	WG検討対象品目	文献の分類	テーマ	論文/報告	文献タイトル	収録雑誌/発表学会	巻数・頁/演題 No.	年次	要点	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
ピペラシリン		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	学会報告	後発医薬品導入時の副作用発現事例への対応	日本病院薬剤師会 第30回近畿学術大会	PA-089	2009	DPC導入に伴い医療費抑制のためGEの採用を開始した。第二期に切り替えた抗菌薬のひとつであるペンマリンで毎日薬疹がでるとの連絡が医師よりあったため、患者のカルテ調査を実施。ペンマリンを使用した18例中4例に副作用と思われ記載(アレルギー体質、同じ日に造影剤を使用、下痢、あせも)があった。純度試験の結果は同じ成分であり、ペンマリンとベントシリンの原料は韓国のJEIL社から輸入していた。この事例における副作用は偶発的なものとして結論づけるが、発疹が発現したのは事実であり、ベントシリンに変更した。副作用が発現したときは速やかに対応し品質を科学的に評価し先発医薬品との同等性を明らかにする必要がある。そうすれば院内の後発医薬品に対する不信任は払拭できるであろう。	
ピモベンダン		問題なし、または同等性を認める文献	品質	論文	ピモベンダン錠1.25mg「TE」及びピモベンダン錠2.5mg「TE」の健康成人における生物学的同等性試験	診療と新薬	45: 885-96	2008	ピモベンダン錠1.25mg及び錠2.5mgと先発品のアカルテイルカブセル1.25mg及びカブセル2.5mgをクロスオーバー法により、それぞれ1錠あるいは1カブセルを健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中濃度を測定した。AUC及びCmaxについて90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.8)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。	
ファモチジン		問題指摘文献	品質	論文	ファモチジン口腔内崩壊錠の後発医薬品に対する品質評価; Long-term Stability and Sensory Properties of Orodispersible Famotidine Tablets	日本病院薬剤師会雑誌	44: 1259-63	2008	ファモチジン口腔内崩壊錠の先発品及び後発品4品目につき、加速安定性試験と官能比較試験を行った。その結果、いずれの製剤も安定であり、性状変化のみ認められた。先発製剤は白色~微黄白色に変化したのみであったが、後発品の中の2品目には錠剤表面のガラツキやPTPより取り出し時に割れが認められた。溶出含量にはいずれも変化なく安定であった。「官能試験結果では、先発製剤に「ざらつき感がない」という回答が多かったが、有意な差はなかった。口腔内崩壊時間は先発製剤より早い製品(1)、同等(1)、及び遅い製品(2)があった。	安定性に差が認められたのは規格外試験(性状変化と官能性(ざらつき感))のみであった。有意差は認められなかった。会員会社からの回答により、加速安定性試験で問題ないことを確認した。なお、加速安定性試験を誤って長期安定性試験と記載している箇所がある。

対象医薬品	WG検討対象品目	文献の分類	テーマ	論文/報告	文献タイトル	収録雑誌/発表学会	巻数・頁/演題 No.	年次	要点	関連会社及びジェネリック製薬協会の評価と対応
ファモチジン		問題指摘文献	品質	学会報告	ファモチジン口腔内崩壊錠8剤剤の服用性の総合評価ジェネリック医薬品の評価 第5報	日本薬学会 第128回年会	28PW-pm038	2008	ファモチジン口腔内崩壊錠について先発品と後発品8種類について、服用感を評価した。その結果、製剤間ではファモチジン及びアスバルタームの溶出量は大きく異なり、先発品が最も抑制されていた。味や舌触りは同等であるものや、有意に苦味が強いのものがあった。ざらつきやおいしさなどの評価項目を利用した総合評価では、先発品が最も優れていると示唆された。	服用感に関する報告であり、品質規格とは異なる観点での評価である。しかし、会員各社では矯味剤、苦味のマスク剤の使用等による服用感の工夫を行っており、ファモチジンの苦みは、コンブライアンスに影響を与えているとは考えていない。また、本研究で使用している味識別システムの有効性が明らかではない。
ファモチジン		問題指摘文献	品質	学会報告	線虫 C.elegans を用いたジェネリック医薬品に関する品質評価の検討	日本薬学会 第128回年会	28PW-pm006	2008	ファモチジン注射剤の先発品と後発品3種の安全性を評価する目的で、線虫 C.elegans をモデルとして試験を行った。致死影響試験においては先発品、後発品の差は認められなかった。一方、成長・成熟影響試験において、先発品は後発品に比較して顕著な成長及び成熟の遅延を惹起し、添加剤の相違に起因すると考えられた。以上のことから、先発品及び後発品の同等性は異なることが明らかとなった。	当協会から著者に対して、当該試験系が医薬品の品質評価に使用できる科学的根拠を照会したところ、「後発医薬品の品質が悪いとか指摘できるまでの研究に到達していない。」との回答があった。当該試験系が医薬品の品質の評価系として使用できるかどうか明らかではない。
ファモチジン		問題指摘文献	品質	学会報告	後発医薬品選択における一包化崩壊錠の考察～一包化崩壊錠の問題点～	日本薬学会 第129回年会	28Q-pm078	2009	ファモチジン口腔内崩壊錠について、後発品選択の一つの指標を作ること为目的に、7種類（先発品と後発品6種）の製剤について、①PTP包装、②一包化の状態での保存し、硬度及び溶出試験（1, 2, 5, 10, 20及び40分後の溶出挙動を観る）を行った。その結果、①で保存した7種類は開始時と12週間後で硬度の変化はなかったが、②で保存した多くは、1週間後に硬度が下がることがわかった。また、溶出挙動については、先発品に比べ短時間に溶出する傾向の後発品もあり、これらの製剤特性を明らかにすることは後発品選択の指標となり得ると考えられた。	著者に溶出性に関する詳細データの提供を要請、溶出速度の違いの臨床的な意義等についての照会を行ったが、回答はなかった。全員会社と問い合わせた結果、全社からPTP包装下では安定性に問題ないと回答があった。一包化包装については、口腔崩壊錠は製剤学的に湿度に弱い性質があるが、先発品に対して品質が劣るものではないと回答があった。

対象医薬品	WG検討対象品目	文献の分類	テーマ	論文/報告	文献タイトル	収録雑誌/発表学会	巻数・頁/演題 No.	年次	要点	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
ファモチジン		問題指摘文献	使用感等に関する文献	論文	Famotidine Orally Disintegrating Tablets: Bitterness Comparison of Original and Generic Products ファモチジン口腔内崩壊錠:先発品とジェネリック製品の苦味の比較	Chem. Pharm. Bull.	57: 382-7	2009	ファモチジン口腔内崩壊錠ジェネリック製品(GE)と先発品との嗜好性をヒト味覚試験、放出試験及び味覚センサーを用いて検討した。先発品及び8種類のGEを比較した結果、味覚試験では先発品が最も軽度の苦味を示した。GEは甘味の強度には大きなばらつきがあった。放出プロファイル試験では、先発品のファモチジン、アスバルテームの放出率が最も低く、GEのいくつかが初期段階でも放出率が低いものもあつた。主成分分析及び味覚センサーにより得られたユークリッド距離により予測された味とヒト味覚試験で得た苦味の強度間には良好な関連が見られた。	関連会社に問い合わせた結果、ファモチジン自体に苦味があり、先発企業はこれをマスキングする特許を有しているため、後発品企業は各社独自の工夫をしているとの回答が返ってきた。
ファルモルピシン		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	学会報告	ファルモルピシンRTUと後発医薬品の安全性評価	日本薬剤師会第41回学術大会	P41-7	2008	ファルモルピシンRTUと塩酸エシルピシン「メルク」について診療記録に基づき副作用を比較検討した結果、両者ともにγ-GTPが上昇する傾向がみられたが、有意な差は認められなかった。	—
フェノフィブラート		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	フェノフィブラート錠67mg「日医工」およびフェノフィブラート錠100mg「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	46: 564-72	2009	健康成人男性を対象に2剤2期のクロスコブ法により、フェノフィブラート錠67mg・100mg「日医工」とその先発品であるリピディアルカプセル67・100の生物学的同等性試験を実施した。フェノフィブラートの活性代謝物であるフェノフィブリン酸の血漿中濃度を測定し、薬物動態パラメータを算出した結果、フェノフィブラート錠67mg・100mg「日医工」はリピディアルカプセル67・100と生物学的に同等で、安全性にも問題は無いと考えられた。	—
ブシラミン	●	問題指摘文献	品質	論文	抗リウマチ剤・ブシラミン市販製剤の安定性	臨床リウマチ	21: 38-45	2009	2007年5月に市場より購入したブシラミン100mg製剤7品目(先発品①、後発品②～⑦)について、最終包装(40℃, 75%RH), PTP包装・無包装(25℃, 75%RH)での安定性試験を実施した。最終包装の加速試験では②⑥の含量と②④⑥⑦の溶出性の経時的低下が認められた。PTP状態あるいは無包装は溶出性、含量試験において問題はなかった。最終包装では保存に伴い②③⑥⑦に臭いが認められ、PTP包装では②④⑤⑦に臭いが経時的に増加し、無包装では先発品①以外の全てに1.5カ月より臭いが認められた。硬度はいずれの製剤においても問題となるような変化はなかった。	著者に研究に使用した医薬品の詳細情報を問い合わせたが回答はなかった。全員会社に問い合わせた結果、全社から自社の加速安定性試験または長期保存試験では問題ないと回答があった。ブシラミンは分子内に2個のチオール(SH)基を有しており、本剤の臭いは化学構造上本質的な問題であるが、異臭対策については各社改善に努力をしている。

対象医薬品	WG検討対象品目	文献の分類	テーマ	論文/報告	文献タイトル	収録雑誌/発表学会	巻数・頁/演題 No.	年次	要点	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
プラバスタチン	●	問題指摘文献	臨床	学会報告	後発医薬品に関する研究1—プラバスタチンナトリウム製剤の切り替えに伴う臨床効果比較—	日本医療薬学会第17回年会	29-P1-179	2007	以前プラバスタチンナトリウムを先発品から後発品に切り替えたが、臨床効果に疑問があるとして医師から先発品に再度先発品へ切り替えを要望で、そこで今回、後発品から先発品に変更したことによる臨床効果として血清脂質値の比較検討を行った結果、興味深い知見を得たと述べているが、本抄録にその知見については記述されていない。	著者に試験データの詳細等につき照会したが、回答が得られず、具体的なデータが示されないため、評価できな
プラバスタチン	●	問題指摘文献	品質	論文	簡易懸濁法におけるプラバスタチン製剤の先発医薬品と後発医薬品の比較検討；	医学と薬学	60 : 99-108	2008	プラバスタチン錠の簡易懸濁法への適用性を、先発のメパロチン錠5mgと18品目の後発医薬品製剤について比較評価を行った。評価法としては経鼻チューブ通過性実験、製剤中のプラバスタチン定量、簡易懸濁法でのプラバスタチンの回収率及び経鼻チューブ通過後のプラバスタチン回収率を検討した。いずれの評価項目においても、先発製剤と他の後発製剤との間に顕著な差が認められず、プラバスタチン錠については後発製剤でも簡易懸濁法の適用が可能であると考えられる。	最終的な結論で「検討したプラバスタチンの後発品製剤について、先発品と同様に簡易懸濁法での主薬の安定性及び患者の体内に入る薬物量は問題は無いものの、崩壊性は必ずしも同一でないことが明らかになった。」と記述しているが、先発製剤より崩壊性の良い後発製剤が多いという結果が得られているのに、このように誤解を与えているのは適切とは言えない。また、他方の違う製剤を同一の分析法で評価し、含量の違い等をデータ化し、考察を加えており、その分析法そのものの問題点には一切触れていない。簡易懸濁法は、承認された用法用量とは異なる使用法であり、その結果だけで製剤そのものの優劣を論じることは適切ではない。
プラバスタチン	●	問題指摘文献	品質	学会報告	プラバスタチンナトリウム製剤の後発医薬品に関する品質評価	日本薬学会第128回年会	28PW-pm002	2008	プラバスタチンナトリウム製剤について、先発品と後発品(12種)の製剤・物理化学的性質の比較検討並びに、添付文書記載内容については薬物動態パラメーター等を比較検討した。前者では開封条件下(25℃75%)や過酷条件下(50℃)において吸湿性、硬度、溶出性、類縁物質をみた。保存条件下で溶出性の変化や類縁物質の発生に有意な差が認められた。添加物の違いや、原薬の違いに起因するものであることが示唆された。また、各製剤の添付文書のデータの違	類縁物質の含有量は、先発品より少ないもの、多いもの、等後発製剤により違いがあるが、規格の範囲内の変動である。これらのデータは、いずれも1ロットの試験が行われておらず、母集団の情報に正確に反映しているとは言えない。添付文書のBEのデータを比較することは、それぞれ採血ポイント、測定方法、測定条件等が異なるので、科学的に無意味である。

対象医薬品	WG検討対象品目	文献の分類	テーマ	論文/報告	文献タイトル	収録雑誌/発表学会	巻数・頁/演題 No.	年次	要点	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
プラバスタチン	●	問題指摘文献	臨床	論文	コレステロール負荷食ウサギの脂質異常先発医薬品と後発医薬品の効果	YAKUGAKU ZASSHI	129: 155-61	2009	<p>プラバスタチン先発医薬品(メバロチン)と後発医薬品(メバン)について、製剤の含有量均一性を比較していた薬物動態及び薬理効果の評価は、局方の規格に適合したのメバロチン10mg錠及びメバンの5mg錠・10mg錠は規格を逸脱し、含有量のバツキが大きいことが分かった。正常ウサギに投与後の血中濃度推移はメバロチンとメバンの間に差が認められ、メバン投与後の血中濃度立ち上がりは早く、全般的にもメバロチンより高い血中濃度を示したのが、メバロチンのみであった。また、血中コレステロール濃度はメバンを投与しても変化が認められなかった。食負荷ウサギに連続的にプラバスタチン製剤を投与した結果、メバン投与群では投与前後で血中コレステロール濃度に有意な変化が見られたのに対し、メバロチン投与群では有意な低下が認められた。以上の結果より、メバン錠はメバロチン錠と治療学的同等であるとは言えない。</p>	<p>本論文には、次のような問題がある。 ・製剤的评价(含有量均一性試験)の問題点 含有量均一性試験の結果は、5mg錠については先発・ジェネリックとも大きく含有規格を逸脱し、先発の10mg錠以外は含有均一性の規格に逸脱することを示しているが、含有・含有量均一性とも本製剤の承認規格であり、先発・ジェネリックにも大きく規格を逸脱することには現実にはあり得ない。分析方法の信頼性の観点などから、製剤評価が適正に行われたのか疑わしい。また、数式や数値の示し方が局方の規定から考えて非常に分かりにくい。 ・ウサギを用いた薬理学的評価の問題点 正常ウサギを用いた検討では、コレステロール群のデータがなく、高コレステロール食負荷ウサギを用いた検討では、8週目の薬剤投与開始時点で投与群間の血中コレステロールレベルに差が出ており、全般的に実験系が適切にコントロールされておらず、急激な血中コレステロール値の上昇が両群ともに見られるが、その原因と評価系に及ぼす影響について考察していない。 ・論文全体について 製剤の規格や局方の一般試験法を正しく理解して製剤評価を実施しているのか疑わしく、コントロールが十分ではないウサギの実験で認められた差を、製剤的要因と結びつけて考察しようとしているが、科学的根拠の薄い仮説を羅列しているように思われる。さらには、科学的な根拠なくウサギの結果からヒトへの外挿を行っており、全般的に論旨が不適切であると判断する。 なお、本論文で試験されたジェネリック医薬品のロット番号は不明であるが、該当の会員会社からは、該製剤の出荷前の試験は全て適合しており、最近製造したロットの保存品について再度試験を行ったところ、含有量均一性試験を含む全ての規格に適合するとの報告があった。</p>

対象医薬品	WG検討対象品目	文献の分類	テーマ	論文/報告	文献タイトル	収録雑誌/発表学会	巻数・頁/演題 No.	年次	要点	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
プラバスタチン	●	問題指摘文献	臨床	論文	脂質異常症患者における先発医薬品（メバロチン）から後発医薬品（プラバチン）への切り替えに関する臨床評価	医薬品相互作用研究	32 : 125-30	2009	先発品（メバロチン錠10）から後発品（プラバチン錠10）へ切り替えが行われた患者において、切り替え前後の有効性及び安全性等について後向き調査を行った。有効性は切り替え前後でHDL-Chol.においてのみ有意な低下が認められたが、十分な出力を有しておらず、今後さらなる検討が必要である。安全性は切り替え後の腎機能悪化症例（1例）と後発品との因果関係の有無を明らかにすることができなかつたため、切り替えに際しては、注意深い経過観察の必要性が示唆された。	当該会社に、本研究結果に対する見解を問い合わせた結果、統計解析の検出力の問題、腎機能障害の評価の問題など疑問があり、また著者に詳細調査を求めたが、拒否されたとの回答があった。
プラバスタチン	●	問題なし、または同等性を認める文献	品質	学会報告	プラバスタチンナトリウム後発品から後発品への切り替えによる影響について	日本社会保険医学会 第45回総会	202-(O)-03	2007	ジェネリック（GE）転換検討として、プラバスタチンナトリウム製剤について先発メバロチンとの血液検査データ比較を行ったところ、どの検査値においても有意差が見られなかつた。（症例数が少ないためとも考えられる）	—
プラバスタチン	●	問題なし、または同等性を認める文献	品質	学会報告	簡易懸濁法における主薬の安定性に関する研究—プラバスタチンナトリウム製剤と後発品の比較—	日本薬学会関東支部 第51回大会	G16	2007	簡易懸濁法における主薬の安定性について、後発品と先発品とを比較したところ、いずれの製剤においても温湯中での主薬の安定性に問題はなかつた。しかし、開罐性が先発と異なる後発品があつたことから、変更には要注意。	—
プラバスタチン	●	問題なし、または同等性を認める文献	臨床	学会報告	プラバスタチン製剤と後発品の臨床効果と安全性に関する検討	北陸信越薬剤師会 第47回大会、会 第40回学術大会	2-9	2007	メバロチンからメバンへ変更後、血清脂質値に変化は認められず、副作用発現がなかつた。	—
プラバスタチン	●	問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	プラバスタチン製剤（メバロチン錠）への切り替えに伴う治療学的同等性に関するレトロスペクティブ解析	医療薬学	34 : 347-54	2008	プラバスタチン製剤であるメバロチン錠（先発品）からメバン錠（後発品）への変更による臨床効果に対する影響について、有効性の指標として血中脂質濃度（総コレステロール、HDLコレステロール値、LDLコレステロール値及び中性脂肪）を、安全性の指標としてALT、AST、γ-GTP及びCPKを調査し、先発品と後発品の治療学的同等性についてレトロスペクティブに検討した結果、後発品は先発品と治療学的にほぼ同等であると考えられる。	—

対象医薬品	WG検討対象品目	文献の分類	テーマ	論文/報告	文献タイトル	収録雑誌/発表学会	巻数・頁/演題No.	年次	要点	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
プラバスタチン	●	問題なし、または同等性を認める文献	臨床	学会報告	プラバスタチンナトリウムの先発医薬品の臨床的評価	日本医療薬学会第18回年会	20-P1-154	2008	メバロチン錠を6カ月以上服用後プラバチン錠を6カ月以上継続した48例を対象として臨床的評価を行った。変更前6カ月及び変更後6カ月までの各種検査値、有効性指標 (T-CHO, TG, HDL-C)、安全性指標 (CPK) について有意な変動は認められなかった。プラバチン錠の臨床効果はメバロチン錠とほぼ同等であると考えられる。	—
プラバスタチン	●	問題なし、または同等性を認める文献	臨床	学会報告	プラバスタチン製剤の後発医薬品「リダックM錠」の薬剤使用評価	日本医療薬学会第18回年会	20-P1-155	2008	先発品からリダックM錠に変更した患者5名の変更前後の検査値を調査し、治療効果並びに副作用発現について検討した。切替前後において、TC, AST, ALT, BUN, 血清クレアチニンの変動はみられなかった。リダックM錠の治療効果、安全性は先発品と同等であり、切替による問題はおこらないと考えられた。また、服用感についてのアンケート調査の結果、治療継続の支障となる訴えは無く、口腔内で溶けることによる苦味の問題もほとんど問題にならず、服用しやすい薬剤であることからコンプライアンス向上に繋がると思われた。	—
プラバスタチン	●	問題なし、または同等性を認める文献	品質	論文	先発医薬品と後発医薬品に違いはあるの？	薬局	60:2910-5	2009	プラバスタチンの先発医薬品と後発医薬品18製剤を用いて簡易懸濁時における相違について検討した。後発品2製剤については10分間放置しても完全に崩壊・懸濁しなかったが、それ以外の製剤は完全に崩壊・懸濁した。懸濁液中の安定性、及びチューブ通過後の回収率はいずれの製剤にも問題なかった。なお、上記の2製剤については乳鉢で粉砕した後懸濁させた。	—
プラバスタチン	●	問題なし、または同等性を認める文献	臨床	学会報告	プラバスタチンNa錠の後発医薬品への有効性・安全性評価—第1報—	日本医療薬学会第19回年会	P2-173	2009	プラバスタチンNaの先発品から後発品へ切り替えが行われた外来患者を対象にT-cho値、LDL値、副作用の発現について調査した。最初の処方から6カ月経過しても検査測定値がなしい症例、脂質異常症に関連する併用薬に変更がある症例等は除外した。その結果、薬剤切り替え前後で、T-cho値、LDL値に有意な差はなく、特記すべき副作用は認められなかった。	—

対象医薬品	WG検討対象品目	文献の分類	テーマ	論文/報告	文献タイトル	収録雑誌/発表学会	巻数・頁/演題 No.	年次	要点	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
プラバスタチン	●	問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	臨床現場からのジェネリック医薬品に関する一考察	医学と薬学	63 : 53-7	2010	脂質異常症と診断され先発品メバロチン錠を服用中の24例について後発品プラバスタチンナトリウム錠「陽進」10mgに変更し、変更前及び変更後約1カ月、3カ月に血液生化学検査(血清脂質、肝機能)を測定した。その結果、後発品は先発品と同等の臨床効果を示し、かつ安全性においては問題はなかった。	—
プラバスタチン	●	問題なし、または同等性を認める文献	臨床	学会報告	後発品への切り替えに伴うプラバスタチン製剤の血清脂質値への影響	日本医療マナージメント学会第11回學術総会	2-P4-35	2009	平成20年4月から2カ月間に、プラバスタチン製剤の先発品処方患者、さらには後発品に変更され、薬剤を1カ月間以上服用した19名の患者を対象に、TC値、TG値、LDL-C値及びHDL-C値を観察した。その結果、先発品から後発品への変更による血清コレステロール値への影響は少ないと考えられた。また、肝機能検査値から安全性においても臨床的な差異はなかった。	—
プラランカラスト		問題指摘文献	品質	学会報告	プラランカラスト水和剤「アメル」の注目したジェネリック医薬品の盲点と注意点	日本アレルギー学会第22回春季臨床大会	P2-8-2	2010	先発品オノンと後発品33剤(カプセル剤12剤、ドライシロップ21剤)を比較検討した。その結果、2009年9月までに全ての後発品にアレルギー性鼻炎が追加適応されていたが、その承認時期にずれが認められた。追加適応が承認されていない時期に後発品を使用すると保険外診療と判断される場合があり、薬剤師の負担は大きく重要である。	—
プラランカラスト		問題なし、または同等性を認める文献	品質	論文	プラランカラストDS10%「アメル」の生物学的同等性試験	新薬と臨床	56 : 1524-34	2007	プラランカラストDS10%「アメル」とオノンドライシロップ10%をそれぞれ1g(プラランカラスト水和剤と単回経口投与して、血漿中プラランカラスト濃度を測定し、生物学的同等性を検討した。薬物動態パラメータ(AUC, Cmax)について検討した結果、それらの対数変換値の平均値の差(90%信頼区間)はlog(0.8)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。安全性についても被験薬に起因する有害事象は認められなかった。	—

対象医薬品	WG検討対象品目	文献の分類	テーマ	論文/報告	文献タイトル	収録雑誌/発表学会	巻数・頁/演題 No.	年次	要点	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
プラナルカスト		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	プラナルカストカブセル112.5mg「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験	新薬と臨床	58 : 508-17	2009	プラナルカストカブセル112.5mg「サワイ」とオノンカブセル112.5mgとの生物学的同等性試験を実施した。AUCt及びCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間はlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両製剤は生物学的に同等であると判定された。	—
プラナルカスト		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	プラナルカスト水和錠112.5mgの生物学的同等性試験—TAM-221 (プラナルカスト錠112.5mg「TYK」ならびにプラナルカスト錠112.5mg「AFP」とオノンカブセル112.5mgの比較—	医学と薬学	62 : 79-86	2009	健康成人男性を対象に、先発品オノンカブセル112.5mgを標準製剤として、後発品プラナルカスト錠112.5mg「TYK」及びプラナルカスト錠112.5mg「AFP」の血中動態を、クロスオーバー法により検討した。得られた血中動態パラメーター(Cmax 及びAUCt)を統計解析した結果、後発品と先発品は生物学的に同等と判定された。	—
フルチカゾン		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	アレルギー性鼻炎に對するフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤(ミリカレック点鼻液)の使用経験	医学と薬学	59 : 93-7	2008	先発との比較(切り替え)ではないが、後発医薬品(点鼻薬)を投与された45例に関する臨床評価結果において、一部有害事象の発現は見られたが、アレルギー性鼻炎に対して自覚症状、局所症状ともに著明な改善効果が得られたと結論されており、さらに、使用感や従来無かった規格の追加など、付加価値を加えた製剤であるとの評価であり、特に問題点の指摘はない。	—
フルチカゾン		問題なし、または同等性を認める文献	品質	学会報告	フルチカゾンプロピオン酸エステル点鼻液の後発医薬品の比較	日本薬剤師会第41回学術大会	P22-6	2008	後発医薬品(以下GE)を選ぶ必要性が高まっているが、選択する際に困惑するケースが多い。フルチカゾンプロピオン酸エステル点鼻液のGEは16社、そのうち28噴霧用は15社、56噴霧は6社から出ている。今回本製剤を取り上げ、各製剤の特徴、先発品との比較、各メーカーの情報量等を比較評価した結果、情報提供、製剤に大きなバラつきがあることがわかった。GE製剤の比較情報は選択する際に役立つという意見を得た。今回の調査を基に、GEに関する情報評価や薬剤師会員への比較情報提供を改善し、発展させていきたい。	—

対象医薬品	WG検討対象品目	文献の分類	テーマ	論文/報告	文献タイトル	収録雑誌/発表学会	巻数・頁/演題 No.	年次	要点	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
フルバスタチン		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	フルバスタチン錠10mg「タイヨー」、フルバスタチン錠20mg「タイヨー」及びフルバスタチン錠30mg「タイヨー」の生物学的同等性試験	診療と新薬	46 : 884-97	2009	健康成人男性を対象に、先発品ローコール錠10mg、同錠20mg及び同錠30mgを標準製剤として、後発品フルバスタチン錠10mg「タイヨー」、同錠20mg「タイヨー」及び同錠30mg「タイヨー」の血中動態を、2剤2期クロスオーバー法により検討した。得られた血中動態(Cmax及びAUC0-8)を統計解析した結果、それぞれの後発品と先発品は生物学的に同等と判断された。	—
フルバスタチン		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	フルバスタチン錠20mg「サファイ」およびフルバスタチン錠30mg「サファイ」の健康成人における生物学的同等性試験	診療と新薬	46 : 852-63	2009	健康成人男性を対象に、先発品ローコール錠20mg及び同錠30mgを標準製剤として、後発品フルバスタチン錠20mg「サファイ」及び同錠30mg「サファイ」の血中動態を、2剤2期クロスオーバー法により検討した。得られた血中動態(Cmax及びAUCt)を統計解析した結果、それぞれの後発品と先発品は生物学的に同等と判断された。	—
プレドニゾン	●	問題指摘文献	臨床	論文	プレドニゾンのジェネリック医薬品への変更により増悪した自己免疫性肝炎の1例	日本消化器病学会雑誌	106 : 1488-93	2009	2005年2月に自己免疫性肝炎患者に対してプレドニゾン(先発品)40mg/日の投与を開始したところ、速やかにトランスアミンナーゼの改善がみられた。2007年10月より、近医でプレドニゾン(後発品)15mg/日の治療を行っていたが、2008年4月頃よりトランスアミンナーゼが徐々に上昇した。このため、当院に入院し、同年10月にプレドニゾン(先発品)30mg/日の投与を行ったところ、トランスアミンナーゼは速やかに改善し正常化し、プレドニゾンの投与量を20mg/日に漸減したが再燃がないことから退院した。その後、近医でプレドニゾン(後発品)に切り替えたところ、トランスアミンナーゼが再上昇となったため、プレドニゾン(先発品)に変更したところ、トランスアミンナーゼは再び改善した。	「先発品30mg/日で治療を行ったところ、改善がみられ正常化した」とされており、後発品の30mg/日でも改善が見込まれたのではないかと考えられるなど、肝炎の再燃が後発品が原因とするには疑問がある。



対象医薬品	WG検討対象品目	文献の分類	テーマ	論文/報告	文献タイトル	収録雑誌/発表学会	巻数・頁/演題 No.	年次	要点	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
プロモクリプチン	●	問題指摘文献	品質	論文	ジェネリック医薬品に関する基礎的・臨床的現況(第3報)ジェネリック医薬品の薬剤学のおよび臨床薬理学上の問題点	応用薬理	76(3/4) 51-59	2009	メシル酸プロモクリプチン製剤の先発品と後発品9製剤を対象に①崩壊試験、②溶出試験(pH1.2、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに準じて実施)、③ラットの血中濃度試験(先発製剤と後発品3製剤を粉砕して0.35%イナゲル水溶液に懸濁させ、ラット十二指腸内に投与)、④パーキンソン病モデル動物を作製し、後発品3製剤につき薬理学的な検討を行った。その結果、①C社のみ局方の製剤要件を満たさなかった。②B社製剤のみ同等であった。C社製剤は溶出率が認められなかった。他の4製剤については18分時点の85%付近の最終的な溶出率では基準範囲内(±15%)であったが、12.5分時点の溶出の立ち上がり時点で、基準範囲外であった。しかし、実際には製剤を服用した場合には、18分という短時間のうちに先発製剤と同等のレベルに達していることから、消化管から吸収される薬物量に関してはほとんど影響ないことが予想される。③Cmax、AUCには有意差が認められなかった。MRTについてはA、C社に有意差が認められて速く、その他は有意差を認めなかった。錠剤がある程度の大きさが残るように粉砕した状態では、C社製剤のTmaxが遅かった。④各製剤間に有意差は認められなかった。なお、C社については、その後品質再評価により処方変更されて崩壊性及び加水性が高い薬剤に改善された。	本試験が行われた当時は品質再評価結果が出ていない時期と思われるが、現在は各社とも品質再評価結果に伴い標準製剤に溶出性を合わせている。会員会社に問い合わせた結果、全社から自社の溶出試験結果では問題ないと回答があった。
ベザフィブラー		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	脂質異常症患者における先発医薬品(ベザトールSR)から後発医薬品(ベザテートSR)への切り替えに関する臨床評価	医薬品相互作用研究	32: 33-7	2008	ファイブレート系脂質異常症治療薬であるベザフィブラートの先発品(ベザトールSR錠200mg)から後発品(ベザテートSR錠200)へ切り替えられた脂質異常症患者を対象として、後ろ向き調査を行った結果、安全性、有効性、服薬コンプライアンス等において、明らかな差は認めなかった。	—
ベニジピン		問題指摘文献	品質	学会報告	ベニジピン塩酸塩錠の先発医薬品と後発医薬品の付加価値の差異に関する調査	日本医療薬学会第17回年会	30-P2-183	2007	ベニジピンの含量均一性・不純物プロファイル・簡易懸濁後の錠鼻チューブの通過性・分割性を評価した結果、先発品より品質が劣る後発品が存在した。また、後発メーカーの情報提供が遅いことも指摘。	著者に試験データの詳細等につき照会したが、回答がなかった。該当製剤を製造販売する会員全社から、原料規格及び製剤の承認規格に適合していることを確認した旨の回答を得た。

対象医薬品	WG検討対象品目	文献の分類	テーマ	論文/報告	文献タイトル	収録雑誌/発表学会	巻数・頁/演題 No.	年次	要点	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
ベニジピン		問題指摘 文献	品質	論文	総合的な同等性評価 が問われる後発医薬品 の剤形変更時の特 性および情報提供の 比較	収録雑誌/ 発表学会 医療薬学	34: 366-73	2008	塩酸ベニジピン錠の先発及び後発16社(A~P)製剤につき、純度、含量均一性、簡易懸濁試験、錠剤分割性、医薬品情報量、及び情報提供の迅速性を評価した。含量均一性については製剤間に差が無かった。予備的に行った溶出挙動においても、BEカイドラインの基準内であった。後発品Cにおいて他の製剤と比較し不純物の含有が多かった。後発品DとMでは簡易懸濁法での経鼻チューブ内に残りやすい結果が得られた。分割性は先発品と酷似した製剤は親指で分割できた。後発品JとMは半錠に分割したときのばらつきが大きかった。	含量均一性及び純度については、公的規格の範囲内での変動であり、会社各社からの回答でもいづれも規格に適合している。
ベニジピン		問題指摘 文献	臨床	論文	後発品への変更により心拍数の増加による動悸を生じた1例	新薬と臨床	57: 367-70	2008	コントロール錠(先発品)にて血圧コントロール良好であったが、患者の希望によりベニジピン塩酸錠後発品(後発品)に切り替えたところ、脈拍増加と動悸が見られるようになった。先発品に戻したところ、脈拍及び動悸とも消失したが、患者の希望により再度後発品に切り替えたが、再度脈拍増加と動悸が発現したため、先発品に戻し経過観察中であるが、動悸等の自覚症状は消失した。一連の期間中、血圧のコントロール状況に変動はなく、臨床検査値の異常も認められなかった。	本件情報は、2007年に該当会社により調査が行われたが、担当医に面会できなかつたため、薬剤部より情報を収集し、自社で既知、非重篤の症例として集積しているとのこと。今後の同様症例の報告に注意していきたい。
ベニジピン		問題なし、または同等性を認める 文献	臨床	学会報告	後発医薬品の使用調査	日本薬剤師会 第40回学術大会	P-043	2007	先発コントロールから後発へ切り替えた患者に対して、半年が経過した今、効果について調べた。189人中大多数の方は、副作用の発現や効果に差はないように思われる。	—
ヘパリン類似物質		問題指摘 文献	臨床	学会報告	ヘパリン類似物質含有製剤の先発医薬品と後発医薬品の評価	日本医療薬学会 第19回年会	P2-166	2009	健康成人5名の前腕屈側部を脱脂処理を行い、乾皮症皮膚疾患モデルを作成し、先発品(ヒルディソフト軟膏・ローション)及び後発品(ビーソフテン軟膏・ローション)を1日2回10日間塗布し角層水分の電導度を測定した。その結果、先発品のローションが後発のローションに比較し塗布後6,8及び10日後に、また後発の軟膏に比較し塗布10日後に、保湿効果が有意に高く、先発品と後発品では基剤や添加物の成分等の違いにより、保湿効果が異なることが示唆された。	本報告の試験方法が明確でなく、脱脂処理によって乾皮症皮膚疾患モデルを作成した。と記載されているが、報告者も記述しておりたい個人間の変動がかなり大きいと想定される。1群5例の結果をもって有意差が見られたとされているが、果たしてその結果が臨床的に意味のある変動であったかどうか疑問がある。

対象医薬品	WG検討対象品目	文献の分類	テーマ	論文/報告	文献タイトル	収録雑誌/発表学会	巻数・頁/演題No.	年次	要点	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
ボグリボース		問題指摘 文献	臨床	学会 報告	ボグリボースOD錠0.3mgから後発医薬品への切り替えによる血糖コントロール変化についての検討	日本糖尿病学会 第53回年次学術集会	III-P-122	2010	外来通院中の糖尿病患者で、先発品ベイスンOD錠0.3mgから後発品ボグリボースOD錠0.3mg「SW」へ切り替え後に各薬剤を8±2週間服用した119例を対象とし、HbA1cの推移を比較した。その結果、HbA1cは先発品服用時は6.72±0.93%、後発品服用時は6.82±0.93%で、後発品への切り替え後に有意に増加した。	発表者は「有意差がでた理由をさらに検討する必要がある」としているが、当該企業に問い合わせた結果、次のような回答があった。 本学会時に発表者に確認したところ、患者背景について詳細な解析を行っていないようなので、この結果をそのまま受け取ることではできないとのコメントがあった。 なお、発表者に「同様の比較調査では同等性が認められており」とした根拠を求めたところ、ボグリボースの先発品と後発品の臨床的比較評価、生物学的同等性試験、ヒト薬力学的試験等の10文献の提示があった。
ボグリボース		問題なし、または同等性を認める文献	品質	論文	2型糖尿病患者を対象としたボグリボースOD錠0.3mg「サファイア」の有効性及び安全性を検討する群内比較試験	医学と薬学	59:213-23	2008	ベイスンOD錠0.3を服用している患者44例を対象に、ボグリボースOD錠0.3mg「サファイア」に切り替えたときの有効性及び安全性を群内比較試験により検討した。その結果有効性の評価項目である血糖値、グルコースアルブミン値及びHbA1c値において同等であった。副作用は1例で3件認められたがいずれも軽度であった。以上から、ボグリボースOD錠0.3mg「サファイア」は先発医薬品と臨床的に同等であることが確認された。	—
ボグリボース		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	学会 報告	2型糖尿病における先発医薬品ボグリボースと後発医薬品の臨床的評価	日本糖尿病学会 第52回年次学術集会	IV-P-133	2009	先発医薬品から後発医薬品（ボグリボース0.3）へ切替が行われた症例について臨床的有用性の評価を行った。切替前後でHbA1c、フルクトサミン値、空腹時血糖値の有意差は認められず、重篤な有害事象も認められず臨床的に同等であると考えられた。	—
ボグリボース		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	学会 報告	ジェネリック医薬品の臨床的同等性を確認するための探索的比較臨床試験	日本ジェネリック医薬品学会 第3回学術大会	5-2	2009	ボグリボース製剤の臨床比較試験を行うにあたり、ボグリボース投与歴のない糖尿病患者が疑われる患者を対象としてクロスオーバー試験を行った。既往歴のない患者を選択したため空腹時血糖値が糖尿病域内に入る患者が半数であり、非劣性を検討するためには多数の患者を要し、既治療例を対象とする場合は平行群間比較試験を考慮する必要がある。また、ブライマリーエンドポイントについてはHbA1cを用い、長期投与による検討が望ましい。	—

対象医薬品	WG検討対象品目	文献の分類	テーマ	論文/報告	文献タイトル	収録雑誌/発表学会	巻数・頁/演題 No.	年次	要点	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
ポビドンヨード		問題指摘文献	品質	学会報告	ポビドンヨードシユエカー製剤の先発品と後発品の同等性を評価する試験法の確立	日本薬学会東海支部第55回総会	D-11	2009	拡散セルを用いたポビドンヨードシユエカー(PS)製剤の吸水性を評価する方法を開発した。分子量カットの14kのセルコース膜ではPS製剤の吸水性はマクログール軟膏と差が少なく、分子量カット100kでは給水量に差が認められたので、100kのセルコース膜を使用することとした。8種類のPS製剤を評価したが、後発製剤が最も早い吸水性を示し、後発品2種が吸水速度が20%減少、2種類が30%減少、3種の後発製剤は吸水性を示さなかった。	セルコース膜を用いて吸水速度をみることで薬効評価することに意味があるか疑問があり、著者に、吸収速度と臨床効果との関係を問い合わせたが回答はなかった。従って、吸水速度と臨床効果との関係については不明であり評価できない。また、添加物の量は全体の27%を占めているが、製剤間で添加物の種類等に違いはあるものの、ほぼ同類の高分子化合物が使用されており、大きな差がでるとは考え難い。各社、生物学的同等性試験としてラットによる創傷治癒作用、殺菌効果等を行い、先発品との同等性を確認している。
ポリカルボフィ		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	ポリカルボフィ「日医工」細粒83.3%「日医工」の生物学的同等性試験	診療と新薬	46:683-7	2009	ラットのヒマシ油誘発下痢モデル及びロペラミド誘発便秘モデルを用いて、先発品コロネル細粒83.3%と後発品ポリカルボフィCa細粒83.3%「日医工」の薬力学的評価を行った。その結果、ヒマシ油誘発下痢モデルに対する下痢抑制作用に両薬間に有意差はなかった。また、ロペラミド誘発便秘モデルに対する便秘改善効果についても両薬間に有意差はなかった。以上ことから、後発品と先発品は生物学的に同等と判断された。	—
マニジピン		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	本態性高血圧患者にビビジピンの有効性と安全性の評価—先発医薬品(カルスロット)から後発医薬品(マニジピン)への切り替え—	YAKU GAKU ZASSHI	127:2045-50	2007	塩酸マニジピンの先発品から後発品『マニジピン』への切り替えに伴う経済効果、薬効及び有害事象の発生についてレトロスペクティブに調査した結果、有効性及び安全性に明らかな差は認められず、十分な経済効果が得られた。	—
ミルナシブラン		問題なし、または同等性を認める文献	品質	論文	ミルナシブラン塩酸塩錠15mg「トローワ」およびミルナシブラン塩酸塩錠25mg「トローワ」について、トレドミン錠15及び25をそれぞれ標準製剤とし、健康成人(12名ずつ)における生物学的同等性試験を行った。その結果、15mg製剤、並びに25mg製剤は、ガイドライン上、それぞれ生物学的に同等であり、安全性についても臨床問題となる異常性を認めなかった。	診療と新薬	45:591-603	2008	ミルナシブラン塩酸塩錠15mg「トローワ」及びミルナシブラン塩酸塩錠25mg「トローワ」について、トレドミン錠15及び25をそれぞれ標準製剤とし、健康成人(12名ずつ)における生物学的同等性試験を行った。その結果、15mg製剤、並びに25mg製剤は、ガイドライン上、それぞれ生物学的に同等であり、安全性についても臨床問題となる異常性を認めなかった。	—

対象医薬品	WG検討対象品目	文献の分類	テーマ	論文/報告	文献タイトル	収録雑誌/発表学会	巻数・頁/演題 No.	年次	要点	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
ミルナシブラン		問題なし、または同等性を認める文献	品質	論文	ミルナシブラン塩酸塩錠 15mg「サワイ」およびミルナシブラン塩酸塩錠 25mg「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	45 : 493-504	2008	ミルナシブラン塩酸塩錠 15mg「サワイ」及びミルナシブラン塩酸塩錠 25mg「サワイ」について、トレドミン錠 15 及び 25 をそれぞれ標準製剤とし、健康成人 (16 名ずつ) における生物学的同等性試験を行った。その結果、15mg 製剤、並びに、25mg 製剤は、ガイドライン上、それぞれ生物学的に同等であり、安全性についても臨床問題となる異常性を認めなかった。	—
ミルナシブラン		問題なし、または同等性を認める文献	品質	論文	ミルナシブラン塩酸塩錠 15mg および 25mg の生物学的同等性試験—TAM-203 (ミルナシブラン塩酸塩錠 15mg「AFP」ならびにミルナシブラン塩酸塩錠 15mg「TYK」とトレドミン錠 15 および TAM-204 (ミルナシブラン塩酸塩錠 25mg「AFP」ならびにミルナシブラン塩酸塩錠 25mg「TYK」とトレドミン錠 25 について、健康成人男子 12 名により、生物学的同等性試験を実施した。その結果、ガイドライン上、両製剤は生物学的に同等であり、安全性に關しても臨床問題となる異常性を認めなかった。	医学と薬学	59 : 1029-38	2008	ミルナシブラン塩酸塩錠 15mg「AFP」及びミルナシブラン塩酸塩錠 15mg「TYK」とトレドミン錠 15 について、健康成人男子 12 名により、生物学的同等性試験を実施した。また、ミルナシブラン塩酸塩錠 25mg「AFP」及びミルナシブラン塩酸塩錠 25mg「TYK」とトレドミン錠 25 について、健康成人男子 12 名により、生物学的同等性試験を実施した。その結果、ガイドライン上、両製剤は生物学的に同等であり、安全性に關しても臨床問題となる異常性を認めなかった。	—
メサラジン		問題なし、または同等性を認める文献	品質	論文	メサラジン錠 250mg「AKP」の生物学的同等性試験	医学と薬学	59 : 583-92	2008	メサラジン 250mg 錠「AKP」を試験製剤として、先発製剤ペンタサ錠を標準製剤とした生物学的同等性について検討した。溶出試験においては、ガイドラインで求められている 9 種類の溶出条件全てで両製剤は同様の溶出挙動を示し、溶出挙動の類似性が検証された。また投与量をもガイドラインの同等性試験においても適合し、さらにラット投与後の大腸内メサラジン濃度でも両製剤間に有意差が認められなかったことより、試験製剤は標準製剤と生物学的に同等であると判断された。	—

対象医薬品	WG検討対象品目	文献の分類	テーマ	論文/報告	文献タイトル	収録雑誌/発表学会	巻数・頁/演題 No.	年次	要点	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
メサララジン		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	メサララジン錠250mg「日医工」の生物学的同等性試験	医学と薬学	62 : 61-77	2009	健康成人男性を対象に、先発品ベンタサ錠250を標準製剤として後発品メサララジン錠250mg「日医工」の血中動態を、絶食時及び食後に付いてクロスオーバー法により検討した。得られた血中動態パラメーター(Cmax及びAUCt)を統計解析した結果、両剤は同等と判定された。また、ラットの酢酸及びTNB誘発大腸炎モデルを用いて両剤の薬力学的評価(糞出肛門・結腸の病理組織学的観察及び腸管湿重についてスコア化)を行った。その結果、両剤間に有意差はなかった。以上の結果から、後発品と先発品は生物学的に同等と判断された。	—
メサララジン		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	メサララジン顆粒50%「AKP」の生物学的同等性試験	医学と薬学	62 : 707-16	2009	健康成人男性を対象に、先発品ベンタサ錠250を標準製剤として、後発品メサララジン顆粒50%「AKP」の血中動態を、絶食投与時及び摂食投与時についてクロスオーバー法により検討した。得られた血中動態パラメーター(Cmax及びAUC0-24)を統計解析した結果、いずれの場合も両剤は生物学的に同等と判定された。また、ラット大腸組織内濃度比較試験においても製剤間で差が認められなかった。	—
メサララジン		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	潰瘍性大腸炎における5-ASA製剤のジェネリック医薬品に関する検討	Prog.Med.	30 : 1183-6	2010	潰瘍性大腸炎で入院加療中の患者本人の希望により5-ASA製剤の先発品(サラゾピリン、ベンタサ)から後発品メサララジン錠250mg「F」に変更した患者について、排便回数、血便、内視鏡所見及び医師の全般的評価指標により臨床的評価を行った。また、潰瘍性大腸炎発症時から後発品メサララジン錠250mg「F」を使用した患者についても、同様の臨床的評価を行った。その結果、当該後発品は5-ASA製剤の先発品と比較しても、緩解導入、維持効果において遜色なかった。患者本人の希望により、後発品メサララジンFに変更した場合、発症時からメサララジンFを使用した場合における臨床指標(排便回数、血便、内視鏡所見、医師の全般的評価)と内視鏡スコアを評価した。その結果、本剤はいずれの場合も有効であった。	—

対象医薬品	WG検討対象品目	文献の分類	テーマ	論文/報告	文献タイトル	収録雑誌/発表学会	巻数・頁/演題No.	年次	要点	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
メトトレキサート		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	関節リウマチ治療に対するメトトレキサート1日分2投与の効果	臨床リウマチ学会	19:177-80	2007	MTX1日分2投与の効果を検討する際、参天製薬が実施した後発品の使用成績調査、特定使用成績調査結果を用いたとの記述。後発品の品質、有効性、安全性に関する記述ではない。	—
メトトレキサート		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	学会報告	メトトレキサート2mg錠の使用成績調査結果	日本ジェネリック医薬品学会第3回学術大会	5-7	2009	先発品とメトトレキサート錠との安全性、有効性プロファイルに相違がないかを確認することを目的に使用成績調査を実施した。メトトレキサート製剤投与歴のない関節リウマチ患者を対象とし、中央登録方式で実施。37施設から321例が登録され、308例を安全性解析対象、294例を有効性解析対象とした。副作用発現率16.2%は先発医薬品の使用成績調査18.6%と同程度であり、発現した副作用の種類も同様であった。有効性についても改善率62.6%は先発医薬品の使用成績調査における改善率47.2%を下回るものではなかった。先発医薬品の使用成績調査の成績を間接比較した結果、先発医薬品と同様の安全性及び有効性プロファイルを有していると考えられて支えられない。	—
メトトレキサート		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	学会報告	メトトレキサート2mg錠の使用成績調査結果—他のメトトレキサート製剤からの切り替え例を対象とした調査—	日本ジェネリック医薬品学会第3回学術大会	P11	2009	他のメトトレキサート製剤（先発医薬品等）からメトトレキサート錠2mgに切り替えた場合の臨床効果持続性と安全性を確認することを目的に特定使用成績調査を実施した。切り替える5カ月以上前から先発医薬品等を用いる3カ月以上前から患者を服用量の変更がない関節リウマチ患者を対象とし、中央登録方式で実施。32施設から364例が登録され、357例を安全性解析対象、337例を有効性解析対象とした。いずれの臨床項目及びDAS28-CRP、DAS28-ESRにおいても切り替え前後で有意な変動は認められなかった。切り替え後は副作用が6.2%認められた。患者満足度調査で約2割の患者が薬の飲みやすさを「良くなった」と評価した。服薬コンプライアンスの向上も期待でき、かつ先発医薬品と治療学的に同等であると考えて支えられない。	—

対象医薬品	WG検討対象品目	文献の分類	テーマ	論文/報告	文献タイトル	収録雑誌/発表学会	巻数・頁/演題 No.	年次	要点	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
メトトレキサート		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	メトトレキサート2mg錠(メトトレキサート錠2mg)の製造販売後調査結果—他のメトトレキサート製剤からの切り替え例を対象とした調査—	臨床リウマチ	21: 204-11	2009	5カ月前から他のメトトレキサート製剤を服用し、かつ3カ月前からメトトレキサート製剤の用法用量に変更がなく、メトトレキサート錠2mgに切り替え投与された360例の慢性関節リウマチ症例を対象に、有効性及び安全性について、特定使用成績調査を実施した。その結果、薬剤の切り替え前後で、臨床評価項目(朝のこわばり持続時間、血沈、CRP、握力等)で有意な差はなかった。安全性については、切り替え前後で明らかな差はみられなかったが、細菌性肺炎、高質性肺炎等がみられ、切り替え後も長期暴露による副作用発現には十分な注意が必要と思われた。	—
メトホルミン		使用感等に関する文献		論文	メトホルミン塩酸塩錠、メトホルミンフィルムコマーティオン錠、メトホルミン塩酸塩錠トローフ)について、pH1.2及びpH6.8での溶出試験及び苦味を評価するための味覚試験を行った。溶出試験の結果、いずれの製剤も溶出に及ぼすpHの影響は認められなかったが、メトホルミン錠以外は全て15分以内に100%の溶出が認められたのに対し、メトホルミン錠で1時間以上要することが認められた。メトホルミン錠は他の製剤とは異なった溶出挙動を示したが、薬物動態では先発製剤同士で差がないことが示唆される。味覚試験では、服用直後の苦味のマスキングはメトホルミン錠では他の製剤より苦味が強く、メトホルミン錠以外は服用直後に比べて15秒後では苦味が強くなる傾向を示した。以上の結果から、後発品メトホルミン錠が製剤学的に最も有用である可能性が示唆された。	ジェネリック研究	3: 43-7	2009	先発品2製剤(グリコラン錠、メルピン錠)と後発品3製剤(メドット錠、メトリン錠、メトホルミン塩酸塩錠トローフ)について、pH1.2及びpH6.8での溶出試験及び苦味を評価するための味覚試験を行った。溶出試験の結果、いずれの製剤も溶出に及ぼすpHの影響は認められなかったが、メトホルミン錠以外は全て15分以内に100%の溶出が認められたのに対し、メトホルミン錠で1時間以上要することが認められた。メトホルミン錠は他の製剤とは異なった溶出挙動を示したが、薬物動態では先発製剤同士で差がないことが示唆される。味覚試験では、服用直後の苦味のマスキングはメトホルミン錠では他の製剤より苦味が強く、メドット錠以外は服用直後に比べて15秒後では苦味が強くなる傾向を示した。以上の結果から、後発品メドット錠が製剤学的に最も有用である可能性が示唆された。	味覚試験として被験者の舌中央部上にスパーテールで試料をのせ、味覚を判定しているが、通常は水と一緒に服用するので、試験方法として適切ではないと考える。
メトホルミン		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	塩酸メトホルミン製剤後発医薬品から後発医薬品へ切り替えによる臨床効果の比較	医療薬学	33: 967-71	2007	先発品メルピン(大日本住友)使用例と、先発品から後発品メドット(トアエイコー=アステラス)に切り替えを行った症例の臨床効果の比較を行った結果、血糖降下作用、コレステロール値に差は見られなかったが、切り替え後に副作用が発現した症例が確認されたこともあり、後発品を導入した医療機関個々において臨床効果や副作用を報告し、データの集積やデータベース化を望むと結論している。特別後発品が劣勢であるとの記載は無いが、該当製品がGE薬協会員会社製品ではないため、詳細は調査不能。	—

対象医薬品	WG検討対象品目	文献の分類	テーマ	論文/報告	文献タイトル	収録雑誌/発表学会	巻数・頁/演題 No.	年次	要点	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
メロキシカム		問題なし、または同等性を認める文献	品質	論文	メロキシカム錠5mg「トーワ」およびメロキシカム錠10mg「トーワ」の健康成人における生物学的同等性	新薬と臨床	57 : 577-90	2008	メロキシカム錠5mg「トーワ」及び同10mg「トーワ」を試験製剤として、先発製剤モービック錠5mg及び同10mgを標準製剤とした生物学的同等性について検討した。5mg錠、10mg錠ともに試験製剤と標準製剤との間で溶出挙動の同等性が確認され、ヒトによる生物学的同等性試験においてもガイドラインの判定基準に適合し、試験製剤は標準製剤と生物学的に同等であることが判断された。安全性の面においても、臨床問題となる異常は認められなかったことにより、両製剤は治療学的に同等であると判断された。	—
メロキシカム		問題なし、または同等性を認める文献	品質	論文	メロキシカム錠5mg「タイヨー」及びメロキシカム錠10mg「タイヨー」の生物学的同等性試験	診療と新薬	45 : 575-81	2008	メロキシカム錠5mg「タイヨー」及びメロキシカム錠10mg「タイヨー」について、モービック錠5mg及び10mgをそれぞれ標準製剤とし、健康成人(10名ずつ)における生物学的同等性試験を行った。その結果、5mg製剤、並びに、10mg製剤は、ガイドライン上、それぞれ生物学的に同等であり、安全性についても臨床問題となる異常を認めなかった。	—
メロキシカム		問題なし、または同等性を認める文献	品質	論文	メロキシカム錠5mg「日医工」およびメロキシカム錠10mg「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	59 : 995-1004	2008	メロキシカム錠5mg「日医工」とモービック錠5mgについて、健康成人男子10名により、生物学的同等性試験を実施した。また、メロキシカム錠10mg「日医工」とモービック錠10mgについて、健康成人男子20名により、生物学的同等性試験を実施した。その結果、ガイドライン上、両製剤は生物学的に同等であり、安全性についても臨床問題となる異常を認めなかった。	—
メロベネム		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	注射用メロベネム点滴剤(メロベネム点滴静注用「サワイ」およびメロベネム点滴用バイアル)のin vitroおよびin vivoにおける抗菌作用	医学と薬学	62 : 677-86	2009	先発品メロベネム点滴用バイアルと後発品メロベネム点滴静注用「サワイ」の抗菌力を、in vitroとして各種グラム陽性菌、グラム陰性菌に対する最小発育阻止濃度、in vivoとしてマウス実験の全身感染モデルにおける治療効果を指標に比較した。その結果、両剤はin vitro及びin vivoにおいて同等の抗菌作用を示した。	—

対象医薬品	WG検討対象品目	文献の分類	テーマ	論文/報告	文献タイトル	収録雑誌/発表学会	巻数・頁/演題 No.	年次	要点	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
ラタノプロスト		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	ラタノプロスト点眼液0.005%「トーワ」の健康成人における薬力学的試験	医学と薬学	63 : 273-9	2010	健康成人男性を対象とし、右目に先発品キサラン点眼液0.005%または後発品ラタノプロスト点眼液0.005%「トーワ」、左目にブラセボを投与し、経時的に眼圧を測定した。第1期の最終眼圧測定から第2期の薬剤投与までに6日間の休薬期間をおいた。眼圧値-時間曲線下面積及び最低眼圧値について統計解析した結果、両剤は生物学的同等と判断された。	—
ラタノプロスト		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	ラタノプロスト点眼液0.005%「センジュ」のウサギ房水中薬物濃度生物学的同等性試験	医学と薬学	63 : 435-40	2010	先発品キサラン点眼液0.005%を標準製剤とし、後発品ラタノプロスト点眼液0.005%「センジュ」について、ラタノプロスト遊離酸の重水素体を内服標準物質としてウサギ房水中薬物濃度を測定した。その結果、投与8時間までのAUCは両薬剤で差はなく、生物学的に同等と判断された。	—
ラタノプロスト		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	ラタノプロスト点眼液0.005%「サワイ」の健康成人における薬力学的試験	診療と新薬	47 : 298-303	2010	健康成人男性を対象とし、先発品キサラン点眼液0.005%、後発品ラタノプロスト点眼液0.005%「サワイ」及び無投与の3×3クロスオーバー法で、経時的に眼圧を測定した。休薬期間は7日間とした。その結果、眼圧値-時間曲線下面積及び最低眼圧値について統計解析した結果、両剤は同等の眼圧下降作用を有することが確認された。	—
ラタノプロスト		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	ラタノプロスト点眼液0.005%の生物学的同等性試験〔ラタノプロスト点眼液0.005%「KRM」及びラタノプロスト点眼液0.005%「アメル」〕とキサラン点眼液の比較	診療と新薬	47 : 380-5	2010	健康成人男性を対象に、先発品キサラン点眼液を標準品とし、後発品ラタノプロスト点眼液0.005%「KRM」及びラタノプロスト点眼液0.005%「アメル」の眼圧を経時的に測定した。眼圧の比較のため、薬剤を投与しない群を設けた。得られた眼圧値から求めた時間曲線下面積及び最低眼圧値について統計解析を行った結果、先発品と後発品2剤は生物学的に同等と判断された。	—
ランソプラゾール	●	問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	ランソプラゾールOD錠30mg「トーワ」の健康成人における生物学的同等性	医学と薬学	61 : 445-60	2009	ランソプラゾールOD錠30mg「トーワ」と標準製剤(タケプロンOD錠30)について、健康成人男子を被験者として生物学的同等性試験を実施した結果、両者は生物学的に同等であると判定され、治療学的に同等であると考えられた。	—

対象医薬品	WG検討対象品目	文献の分類	テーマ	論文/報告	文献タイトル	収録雑誌/発表学会	巻数・頁/演題 No.	年次	要点	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
ランソプラゾール	●	問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	ランソプラゾールOD錠30mg(ランソプラゾール製剤)の健康成人における生物学的同等性試験	医学と薬学	61: 355-66	2009	ランソプラゾールOD錠30mgと標準製剤(タケプロンOD錠30)について、健康成人男子を被験者とした生物学的同等性試験を実施した結果、水なし投与でも水あり投与でも生物学的に同等と判定された。以上の結果より、ランソプラゾールOD錠30mgはタケプロンOD錠30と治療学的に同等であり、臨床上有用な製剤と考えられた。	—
ランソプラゾール	●	問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	ランソプラゾールOD錠30mgとタケプロンOD錠30投与時の胃内pHモニタリングによる胃酸分泌抑制効果の比較検討	Pharma Medica	27: 109-15	2009	ランソプラゾールOD錠30mgとタケプロンOD錠30の胃酸分泌抑制作用を成人男性を対象として行った。試験薬を1日1回1錠を3日間連続投与し、最終投与直後から24時間胃内pHモニタリングにより行い、胃液分泌抑制作用を検討した。その結果、両薬剤は臨床的に同等の胃酸分泌抑制作用を示した。	—
ランソプラゾール	●	問題なし、または同等性を認める文献	臨床	学会報告	ランソプラゾールOD錠30mg「トローフ」の健康成人における生物学的同等性	日本医療薬学会第19回年会	17-008	2009	健康成人男性を対象に、先発品タケプロンOD錠30を標準製剤として、後発品ランソプラゾールOD錠30mg「トローフ」の血中動態を、2剤2期のクロスマッチング法により検討した。得られた血中動態パラメーター(C <sub>max</sub> 及びAUC)を統計解析した結果、両薬剤は生物学的に同等と判定された。また、服用感でも両薬剤に大きな差はなかった。	—
ランソプラゾール	●	問題なし、または同等性を認める文献	品質	論文	ランソプラゾールOD錠15mg及びタケプロンOD錠15の自動錠剤分包装机による調剤後の安定性に関する研究	Prog.Med.	30: 1361-8	2010	先発品タケプロンOD錠15と後発品ランソプラゾールOD錠15mgをポリエチレンラミネートセロファン紙で分包し、25℃75%RHまたは40℃75%RHで1、4及び8週間保管し、錠剤の厚さ、色差、硬度、摩擦度を比較した。その結果、後発品は先発品に比較して硬度及び色調変化において改善がみられ、先発品と同様に湿度に対する注意は必要なものの、1回量包装において支障なく調剤及び分包品の交付が可能であると思われた。	—
ランソプラゾール	●	問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	ランソプラゾールOD錠30mg「トローフ」およびタケプロンOD錠30投与時の健康成人における24時間胃内pHモニタリングによる胃酸分泌動態の比較検討	医学と薬学	63: 281-91	2010	健康成人男性を対象とし、先発品タケプロンOD錠30または後発品ランソプラゾールOD錠30mg「トローフ」を3日間投与し、投与3日目の服用から24時間の胃内pHモニタリングを測定し、9日間の休薬期間をおき、薬剤を交叉し、同様に胃内pHを測定した。その結果、両剤は臨床的に同等の胃酸分泌抑制作用を示した。	—

対象医薬品	WG検討対象品目	文献の分類	テーマ	論文/報告	文献タイトル	収録雑誌/発表学会	巻数・頁/演題 No.	年次	要点	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
リスペリドン		問題指摘文献	臨床	論文	リスパダールからジェネリックのリスペリドンに変更し精神症状が悪化した統合失調症の1例	新薬と臨床	57 : 364-6	2008	統合失調症に対し、リスパダール(先発品)錠2mg等にて継続して治療中の患者において、先発品錠2mg/日からリスペリドン(後発品)錠2mgに変更された。患者から変薬後調子が悪くなった。先発品に戻して欲しいとの訴えがあったが、後発品を継続したところ、睡眠状況不良や睡眠薬無効、薬が喉に引っかかるなど体感幻覚の訴えあり。先発品錠2mg/日及び先発品内用液1mL屯用等に変更、以降先発品投与時期変更や併用薬増量等され、再来院時、精神状態は改善傾向であるが、体感幻覚等は引き続きいた。その後の来院時、症状は落ち着いているようであった。	添付文書の使用上の注意に記載のある既知の副作用である。該当の会員会社が報告施設の医師に聞き取り調査を行おうとしたが、面会でできず、調査を断念し、既知、非重篤の症例として自社で集積済みとの報告があった。今後の同様症例の報告に注意していきたい。
リスペリドン		問題指摘文献	臨床	論文	リスペリドン後発品導入後に精神への切り替えで精神症状の悪化をきたした2症例	新薬と臨床	57 : 358-63	2008	リスペリドンの後発品導入後に精神症状や身体訴訴が急激に悪化し、先発品に戻すことで症状が再び安定した2症例の報告。主成分や添加物の相違、変薬による心理的な影響、用量の問題などが考えられた。	いずれも添付文書の使用上の注意に記載のある既知の副作用である。当該報告医療機関から、会員会社に電話にて問い合わせがあったが、副作用情報の収集には協力が得られなかったとのこと。今後の同様症例の報告に注意していきたい。
リスペリドン		問題なし、または同等性を認める文献	品質	論文	リスペリドン内用液1mg/mL「トローフ」の健康成人における生物学的同等性	診療と新薬	45 : 583-9	2008	リスペリドン内用液1mg/mL「トローフ」について、リスパダール内用液1mg/mLを標準製剤とし、健康成人(12名)における生物学的同等性試験を行った結果、ガイドライン上、両製剤は生物学的に同等であり、安全性についても臨床問題とならなかった。	—
リスペリドン		問題なし、または同等性を認める文献	品質	論文	リスペリドン錠3mg「サワイ」における健康成人の生物学的同等性試験	診療と新薬	45 : 475-81	2008	リスペリドン錠3mg「サワイ」について、リスパダール錠3mgを標準製剤とし、健康成人(28名)における生物学的同等性試験を行った結果、ガイドライン上、両製剤は生物学的に同等であり、安全性についても臨床問題とならなかった。	—
リスペリドン		問題なし、または同等性を認める文献	品質	論文	リスペリドン内用液1mg/mL「タカタ」の生物学的同等性試験	医学と薬学	59 : 1013-21	2008	リスペリドン内用液1mg/mL「タカタ」とリスパダール内用液1mg/mLについて、健康成人男子24名により、生物学的同等性試験を実施した。その結果、ガイドライン上、両製剤は生物学的に同等であり、安全性に問題も臨床問題とならなかった。	—

対象医薬品	WG検討対象品目	文献の分類	テーマ	論文/報告	文献タイトル	収録雑誌/発表学会	巻数・頁/演題 No.	年次	要点	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
リスベリドン		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	リスベリドンOD錠2mg「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験	医学と薬学	61 : 389-401	2009	リスベリドンOD錠2mg「サワイ」と標準製剤（リスバダールOD錠2mg）について健康成人男子を被験者として生物学的同等性試験を実施した結果、水なし投与でも水あり投与でも生物学的に同等と判定され、リスベリドンOD錠2mg「サワイ」は臨床上有用な製剤と考えられた。	—
リスベリドン		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	リスベリドンOD錠2mg「アメル」の生物学的同等性試験	新薬と臨床	58 : 1691-1710	2009	健康成人男性を対象に、先発品リスバダールOD錠2mgを標準製剤として、後発品リスベリドンOD錠2mg「アメル」の血中動態を、水あり投与時と水なし投与時についてクロスオーバー法により検討した。得られた血中動態（Cmax及びAUCt）を統計解析した結果、水あり投与時と水なし投与時それぞれにおいて後発品と先発品は生物学的に同等と判断された。	—
リスベリドン		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	リスベリドンOD錠1mg「トーワ」およびリスベリドンOD錠2mg「トーワ」の生物学的同等性	医学と薬学	62 : 259-77	2009	健康成人男性を対象に、先発品リスバダールOD錠2mgを標準製剤として、後発品リスベリドンOD錠2mg「トーワ」の血中動態を水あり投与時と水なし投与時について、クロスオーバー法により検討した。得られた血中動態（Cmax及びAUC24）を統計解析した結果、後発品と先発品は生物学的に同等と判断された。また、標準製剤としてリスベリドンOD錠2mg「トーワ」を用い、リスベリドンOD錠1mg「トーワ」の溶出試験を実施した結果、両剤の溶出挙動は同等であり、リスベリドンOD錠1mg「トーワ」とリスバダールOD錠1mgは治療学的に同等と判断された。	—
リスベリドン		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	リスベリドンOD錠1mg「タカタ」、リスベリドンOD錠2mg「タカタ」およびリスベリドンOD錠3mg「タカタ」の生物学的同等性試験	医学と薬学	62 : 535-54	2009	健康成人男性を対象に、先発品リスバダールOD錠1mg及び同錠2mgを標準製剤として、後発品リスベリドンOD錠1mg「タカタ」及び同錠2mg「タカタ」の血中動態を、2剤2期クロスオーバー法により検討した。得られた血中動態（Cmax及びAUCt）を統計解析した結果、それぞれの後発品と先発品は生物学的に同等と判断された。また、同様の試験を行った結果、リスベリドンOD錠2mg「タカタ」とリスベリドンOD錠3mg「タカタ」について、含量違いの生物学的同等性試験方法イドラインに基づき、溶出挙動を比較し、両剤は同等と判断された。	—

対象医薬品	WG検討対象品目	文献の分類	テーマ	論文/報告	文献タイトル	収録雑誌/発表学会	巻数・頁/演題 No.	年次	要点	関連会社及びジェネリック製薬協会の評価と対応
リトドリン		問題指摘 文献	臨床	学会報告	後発医薬品による有目的な軽減を目的とした先発医薬品の使用検討について リトドリン塩酸塩注射液	日本薬学会日本薬剤師会 日本病院薬師会 中国四国支部第47回学術大会	8D11-30	2008	リトドリン塩酸塩注射液の後発品使用患者96名のうち、先発品に切り替えた患者は8名で、血管痛2名、掻痒感・発疹1名、筋肉痛・倦怠感1名の計4名は先発品投与開始翌日より有害事象の著明な改善が認められた。3名は先発品切り替え後も血管痛の持続を訴えたが、医師の見解では軽度の改善が認められた。1名はALT上昇、重度の掻痒感、発疹を認めしたが、先発品切り替え後、ALTが正常化した。先発品継続投与後もALT上昇は認められなかった。また、重度の掻痒感、発疹の消失を確認した。添加物の違いによる後発品の有害事象の発現を見たが、妊産婦という患者に対する安全性確保検討の結果、医療経済面から先発品、後発品両方を採用している。	該企業に照会したところ、発現した有害事象も「血管痛」、「掻痒感・発疹」、「筋肉痛・倦怠感」と、先発品を含め「リトドリン塩酸塩注射液」で一般的にみられる副作用である。また、著者は後発品の添加物による可能性を示唆しているが、後発品の添加物はpH調節剤、等張化剤であり、先発品と比較して特に問題となる成分は含まれていない。本抄録の他には詳細情報が得られておらず、発生した有害事象と製品との因果関係を適切に評価することは困難と考えたとの回答を得た。
リトドリン		問題指摘 文献	品質	学会報告	市販注射薬の先発医薬品と後発医薬品における同等性の検討 (2): 塩酸リトドリン注射液の品質比較	日本薬学会九州支部 第26回大会	2A-12	2009	先発品ウテメリン注50mgと後発品3品目(ルテオニン点滴静注用50mg、ピロステン静注用50mg、リトドリン点滴静注用50mg [PP])の含有成分量、ヒト血管内皮細胞EA.hy926を用いたin vitroの細胞障害性試験、雌性マウスを用いたin vivoの反復投与毒性試験を行った。その結果、全ての製剤で純度試験に適合したが、後発品には先発品と比較して夾雑物が多く含む製品が存在した。In vitroの細胞毒性試験及びin vivoの毒性試験では、先発品と後発品の間に有意な差はなかった。	本研究で使用された後発品3剤の不純物については、後発医薬品注射液における純度試験報告書で規格内であることが報告されている。本報告書で不純物が他の製品に比較して多いとされた2品目のうち、会員会社の品目については不純物を少なくするための製造方法の改良等が行われている。
リトドリン		問題なし、または同等性を認める 文献	臨床	学会報告	後発品「塩酸リトドリン」注射液における血管痛の発現状況と点滴注射と点滴注射の比較調査	日本病院薬剤師会 関東支部 第38回学術大会	P-1-18	2008	後発品「塩酸リトドリン」注射液(リトドリン点滴静注「PP」)における血管痛の発現状況について、アンケート及び面談にて患者から聴取した。対象として、先発品「ウテメリン注」使用患者について、後発品使用期間と同期間における看護記録からレトロスペクティブに点滴注射し替え頻度について比較した。その結果、後発品により痛みを感じた患者が多かったが、血管痛が原因で投与中止となった例はなく、点滴針の刺し替えにより投与継続が可能であった。点滴針刺し替え頻度については、両群ではほとんど差がなかった。	—

対象医薬品	WG検討対象品目	文献の分類	テーマ	論文/報告	文献タイトル	収録雑誌/発表学会	巻数・頁/演題 No.	年次	要点	関連会社及びジェネリック製薬協会の評価と対応
リマプロストアルファデクス	●	問題指摘文献	品質	学会報告	オパルモンおよびその後発医薬品の品質評価	日本薬学会第128回年会	28PW-pm003	2008	加湿条件下で安定性が悪いと言われているlimaprost製剤について、市場流通品の先発品と後発品を使用した品質比較を、主成分及び分解物(11-deoxy体)の測定にて行ったところ、室温保存下で先発品では分解物は検出されなかったが、後発品では認められた。また、崩壊試験や硬度試験等の比較もしたところ両者で異なる結果が得られた。このことからlimaprost製剤に関しては後発品の中には品質上同等でないものがある可能性があるが示唆された。	本製剤の先発品は、最近、無包装状態での安定性の改善を図ったものであるが、ジェネリック各社も改善の方策を検討中である。
リマプロストアルファデクス	●	問題指摘文献	品質	学会報告	リマプロスト製剤における先発品と後発品の品質および安定性に関する検討	日本医療薬学会第18回年会	20E-06	2008	リマプロスト錠の先発品2品目と後発品5品目について、硬度・崩壊性・含量均一性について評価することにもなった。PTP包装及びセロポリ紙分包で25℃57.5%RHで2カ月までの安定性を比較検討した。後発品1品目で含量均一性の規格を逸脱したものが認められ、PTP包装状態ではいずれも安定であったが、セロポリ包装では複数の後発品で主薬含量の低下と類縁物質の増加が認められた。	会員会社3社に照会したところ、含量均一性の規格逸脱は認められていないとのことである。また市販包装形態における安定性には異常は無いが、無包装安定性においては、主薬含量の低下と類縁物質の増加は認められており、現在改善の検討中であるとの回答を得た。
リマプロストアルファデクス	●	問題指摘文献	品質	論文	リマプロストアルファデクス錠の後発医薬品に関する品質評価	医療薬学	36:143-9	2010	先発品2剤(オパルモン錠5μg、プロレナール錠5μg)と後発品5剤(①オパブロン錠5μg、②オパブロン錠5μg、③セプロプロト錠5μg、④リマプロスト錠5μg、⑤リマプロストアルファデクス錠5μg [F])について、含量及び含量均一性試験を実施した。また、アルミビローから取り出したPTP包装と一酸化調剤で汎用されているセロポリ包装について長期保存安定性試験(25℃57.5%RH/3カ月)、加湿安定性試験(25℃75%RH/8週間)を実施した。その結果、含量では後発品②と③で規格外のロットがあり、後発品③と⑤で2ロット間の含量に有意差がみられた。PTP包装の安定性試験において、長期試験では先発品、後発品とも含量低下はなかったが、後発品⑤は試験開始時点から、後発品①は2カ月目以降に11-deoxy体が規格外であった。加湿試験では後発品①が2カ月目に、後発品②、③、⑤が3カ月目に	本論文は包装開封時の安定性を検討したものである。著者に試験プロトコル及びリマプロストアルファデクスの定量法、そのバリデーション実施の有無について問い合わせを行った。回答はなかった。会員会社に問い合わせを行ったところ、各社安定性に関する改善を行うようとしているが、先発品の製剤特許のため遅れている。現時点では、1社は改良品を一変申請中、2社は改善を検討中、1社は今後検討すると回答があった。しかしながら、各製品はアルミ袋に乾燥剤を入れ、さらに添付文書に「アルミ袋開封後はPTP包装のまま保存する」旨の注意を記載し、吸湿性に対する対応を行っている。なお、会員外の後発品⑤は乾燥剤でアルミ袋(チャック付き)が同封され、添付文書に「PTPをアルミ袋に入れ保存すること」と注意喚起の記載がある。

対象医薬品	WG検討対象品目	文献の分類	テーマ	論文/報告	文献タイトル	収録雑誌/発表学会	巻数・頁/演題 No.	年次	要点	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
(前頁より続く)									(前頁より続く) に含量が90%以下となり、後発品①、⑤が2カ月目で、後発品②、③が3カ月目で11-deoxy体が規格外となった。加速試験では後発品①、②、③が2週目に、後発品④、⑤が4週目に含量が90%以下となり、先発品は4週目に、後発品は2週目に11-deoxy体が規格外となった。セロポリ包装の安定性試験では先発品、後発品ともPTP包装の場合に比し、さらに不安定な結果であった。	
レバミピド		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	レバミピド錠「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験	新薬と臨床	58 : 531-9	2009	レバミピド錠100mg「サワイ」とムコスタ錠100との生物学的同等性試験を実施した。両治療薬のAUCt及びCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間はlog(0.8)~log(1.25)の範囲内であり、生物学的に同等であると判定された。レバミピド錠100mg「サワイ」はムコスタ錠100と治療学的に同等であり、臨床上有用な製剤であると考えられた。	—
レバミピド		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	健康成人男性におけるレバミピド錠100mg「EMEC」の生物学的同等性試験	新薬と臨床	58 : 735-43	2009	健康成人男性を対象に2剤2期のクロスオーバー法により、標準製剤ムコスタ錠100またはレバミピド錠100mg「EMEC」を単回経口投与した結果、両製剤はほぼ同等の血中濃度推移を示し、生物学的に同等であることが示され、安全性の面でも差がないことが確認された。	—
レバミピド		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	レバミピド錠100mg「KRM」の健康成人における生物学的同等性試験	診療と新薬	46 : 385-91	2009	レバミピド錠100mg「KRM」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠空腹時単回経口投与（クロスオーバー法）し、血漿中レバミピドの薬物動態パラメータを算出して、生物学的同等性を評価した。得られた薬物動態パラメータ（AUC, Cmax）について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。	—
レバミピド		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	レバミピド錠100mg「あすか」の健康成人における生物学的同等性試験	医学と薬学	61 : 869-74	2009	健康成人男性を対象に2群2期のクロスオーバー法により、レバミピド錠100mg「あすか」とムコスタ錠100の生物学的同等性試験を実施した。LC/MS/MS法により血漿中濃度を測定し、薬物動態パラメータを算出した結果、両剤は生物学的に同等で、安全性の高い製剤であった。	—

対象医薬品	WG検討対象品目	文献の分類	テーマ	論文/報告	文献タイトル	収録雑誌/発表学会	巻数・頁/演題 No.	年次	要点	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
レバミピド		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	レバミピド錠100mg「明治」のラット胃潰瘍モデルを用いた治療促進作用と抗潰瘍作用の検討	診療と新薬	46 : 799-803	2009	ラットの酢酸胃潰瘍モデル及びインドメタシン胃潰瘍モデルを用いて、後発品レバミピド錠100mg「明治」と先発品ムコスタ錠100の薬力的評価を行った。その結果、酢酸胃潰瘍モデル及びインドメタシン胃潰瘍モデルにおいて、両薬とも溶媒対照と比較して有意な潰瘍治療効果を示した。両薬間においては治療効果に差はなかった。以上のことから、臨床において後発品は先発品と同等の治療効果を示すと考えられた。	—
レバミピド		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	レバミピド錠100mg「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	62 : 699-705	2009	健康成人男性を対象に、先発品ムコスタ錠100を標準製剤として、後発品レバミピド錠100mg「日医工」の血中動態を、2剤2期のクロスオーバー法により検討した。得られた血中動態パラメーター（Cmax及びAUC）を統計解析した結果、両剤は生物学的に同等と判定された。	—
レバミピド		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	レバミピド顆粒20%「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	47 : 386-91	2010	健康成人男性を対象に、先発品ムコスタ顆粒20%を標準製剤とし、後発品レバミピド顆粒20%「日医工」の血中動態を2剤2期クロスオーバー法により検討した。得られた血中動態（AUC及びCmax）を統計解析した結果、先発品と後発品は生物学的に同等と判断された。	—
レボカバスチン		問題指摘文献	臨床	論文	ラットのアレルギー性結膜炎モデルに対するレボカバスチン点眼液およびレボカバスチン塩酸塩点眼液「わかもと」の効果の比較	あたらしい眼科	26 : 1257-60	2009	ラットのアレルギー性結膜炎モデル（卵白アルブミン誘発モデル）を用いて、先発品（レボカバスチン点眼液）と後発品（わかもと）の効果を比較した。その結果、両モデルにおいて先発品は後発品に比較して強力な引掻き行動及びアレルギー症状を抑制した。今回、点眼液を2回上下に振盪した後は、先発品には懸濁粒子は全くみられなかったが、後発品では30回上下に振盪しても点眼瓶の底に懸濁粒子の凝集が確認された。後発品で認められた懸濁粒子の凝集が、薬効に影響することが明らかになった。	当該企業から次の見解が示された。 レボカバスチン塩酸塩点眼液「わかもと」は、長時間静置された場合、初回使用時に限り容器の底に凝集した懸濁粒子が再分散するまでに一定の振盪回数を必要とする。一度再分散すれば、その後24時間静置しても再分散性にはほぼ問題ない。しかし、再分散性が劣ることから、現在の改善を検討中である。

対象医薬品	WG検討対象品目	文献の分類	テーマ	論文/報告	文献タイトル	収録雑誌/発表学会	巻数・頁/演題 No.	年次	要点	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
レボドパ・カルビドパ		問題指摘文献	品質	学会報告	抗パーキンソン病薬レボドパ/カルビドパ配合剤の先発品と後発品の品質比較試験	日本薬学会第128回年会	28PW-am018	2008	レボドパ/カルビドパ配合剤について、先発品と後発品(3種A, B, C)の品質試験(破損度, 硬度, 吸湿性, 崩壊等)を行った結果, 先発品は破損度や吸湿性の面で若干劣っていたが, 崩壊性には優れ, 簡易懸濁法では有用と示唆された。また, 後発品Bは, 破損度, 硬度, 吸湿性に優れていた。今回得られた知見はレボドパ/カルビドパ配合剤の薬剤選択上有用な基礎資料となると考えられる。	承認された用法用量外の簡易懸濁法に係る有用性に関する報告であり, 承認上の品質規格とは異なる観点の問題であるので, 特にコメントすることはしない。
レボフロキサシ		問題なし, または同等性を認める文献	臨床	論文	健康成人男性におけるレボフロキサシ錠100mg「オーハラ」の生物学的同等性試験	新薬と臨床	58:540-9	2009	レボフロキサシ錠100mg「オーハラ」とクラビット錠の生物学的同等性試験を実施した。AUC, Cmaxとも生物学的同等性の判定基準log(0.8)~log(1.25)を満たしており, 両製剤は生物学的に同等と判定された。また, 安全性の面で差がないと判断した。	—
レボフロキサシ		問題なし, または同等性を認める文献	臨床	論文	レボフロキサシ錠100mg「タイヨー」の生物学的同等性試験	医学と薬学	61:433-7	2009	レボフロキサシ錠100mg「タイヨー」と標準製剤(クラビット錠)について, 健康成人男子を被験者として生物学的同等性試験を実施した結果, 両者は生物学的に同等であると判定され, 治療上の効果も同等であると考えられた。	—
レボフロキサシ		問題なし, または同等性を認める文献	臨床	論文	レボフロキサシ錠100mg「日医工」およびレボフロキサシ細粒10%「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	61:423-32	2009	レボフロキサシ錠100mg「日医工」と標準製剤(クラビット錠)及びレボフロキサシ細粒10%「日医工」と標準製剤(クラビット細粒)について, 健康成人男子を被験者として生物学的同等性試験を実施した結果, それぞれ両者は生物学的に同等であると判断された。	—
レボフロキサシ		問題なし, または同等性を認める文献	臨床	論文	レボフロキサシ錠100mg「タカタ」の生物学的同等性試験	医学と薬学	61:345-53	2009	レボフロキサシ錠100mg「タカタ」と標準製剤(クラビット錠)について, 成人健康男子を被験者として生物学的同等性試験を実施した結果, 試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判定され, レボフロキサシ錠100mg「タカタ」とクラビット錠は臨床上の有効性と安全性に差はないと考えられた。	—

対象医薬品	WG検討対象品目	文献の分類	テーマ	論文/報告	文献タイトル	収録雑誌/発表学会	巻数・頁/演題 No.	年次	要点	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
レボフロキサシ ン		問題なし、 または同等 性を認める 文献	臨床	論文	レボフロキサシン錠 100mg「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	46 : 282-9	2009	健康成人男子を対象に2剤2期のク ロスオーバー法でレボフロキサシ ン錠100mg「サワイ」または先発品ク ラビット錠1錠を水150mLとともに 経口投与し、血漿中レボフロキサ シン濃度 (HPLC法) より薬物動態 パラメータを算出して、生物学的同 等性を評価した。その結果、レボフ ロキサシン錠100mg「サワイ」とク ラビット錠は生物学的に同等であ ると判定された。	—
レボフロキサシ ン		問題なし、 または同等 性を認める 文献	臨床	論文	レボフロキサシン錠 100mg「KRM」の健 康成人における生物 学的同等性試験	診療と新薬	46 : 393-9	2009	レボフロキサシン錠100mg「KRM」 と標準製剤を健康成人男子にそれぞ れ1錠空腹時経口投与 (クロスマ オーバー法) し、血漿中レボフロキ サシンの薬物動態パラメータを算出 して、生物学的同等性を評価した。 得られた薬物動態パラメータ (AUC, Cmax) について統計解析を行った 結果、両剤の生物学的同等性が確認 された。	—
レボフロキサシ ン		問題なし、 または同等 性を認める 文献	臨床	論文	レボフロキサシン錠 100mg「トーワ」の 健康成人における生 物学的同等性	医学と薬学	61 : 583-91	2009	レボフロキサシン錠100mg「トーワ」 と標準製剤を健康成人男子にそれぞ れ1錠絶食時経口投与 (クロスマ オーバー法) し、血漿中レボフロ キサシン濃度の薬物動態パラメータ を算出して、生物学的同等性を評価 した。得られた薬物動態パラメータ (AUC, Cmax) について統計解析を 行った結果、ガイドラインの判定基 準に適合し、生物学的に同等であり、 治療学的に同等であると考えられた。	—
レボフロキサシ ン		問題なし、 または同等 性を認める 文献	臨床	論文	レボフロキサシンの 生物学的 同等性試験—レボフ ロキサシン錠100mg 「あすか」ならびに レボフロキサシン錠 100mg「NP」とク ラビット錠の比較	医学と薬学	61 : 715-24	2009	レボフロキサシン錠100mg「あすか」 ならびにレボフロキサシン錠100mg 「NP」と標準製剤 (クラビット錠) について、健康成人男子を被験者と して生物学的同等性試験を実施した 結果、試験製剤と標準製剤は生物学 的に同等と判定された。従って、レ ボフロキサシン錠100mg「あす か」並びにレボフロキサシン100mg 「NP」はクラビットと生物学的に同 等であると判断した。	—

対象医薬品	WG検討対象品目	文献の分類	テーマ	論文/報告	文献タイトル	収録雑誌/発表学会	巻数・頁/演題 No.	年次	要点	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
レボフロキサシ ン		問題なし、 または同等 性を認める 文献	臨床	論文	レボフロキサシン内 用液25mg/mL「ト ワー」の健康成人にお ける生物学的同等性	新薬と臨床	58: 1629-39	2009	健康成人男性を対象に、先発品クラ ビット錠を標準製剤として、後発品 レボフロキサシン内用液25mg/mL 「トワー」の血中動態を、クロスオー バー法により検討した。得られた血 中動態 (Cmax 及び AUC24) を統 計解析した結果、後発品と先発品は 生物学的に同等と判断された。	—
レボホリナート		問題指摘 文献	臨床	学会 報告	FOLFIRI2療法におい てレボホリナートカ シリンウム後発品への 切り替えによりアレ ルギーを引き起し たと考えられる一症 例	日本病院薬剤師 会関東ブロック 第39回学術大 会	PJ-220	2009	大腸癌化学療法 FOLFIRI, FOLFOX などで使用されるレボホリナート製 剤を、先発品から後発品へ切り替え を行った。その結果、FOLFIRI 2施 行の9例中1例で、全身の発疹を伴 うアレルギー症状が発現した。先発 品に戻した後に症状が改善している ことから、後発品に切り替えたこと がアレルギーの一因と考えられた。	著者に、本研究の対象となったジェネ リック医薬品の製造販売会社名、ロッ ト番号について問い合わせを行い、判 明した企業が副作用情報の収集を行っ た。その結果、本副作用は非重篤症例 であった。また担当医より当該患者は 抗ヒスタミン剤服用中のため、戻した 先発品による発疹増悪がマスクキングさ れた可能性があるとの見解を得ている。 FOLFIRI 療法はレボホリナートカルシ ウムと、フルオロウラシル、イリノテ カンの併用療法であり、いずれの薬剤 にも、使用上の注意にはシヨック、ア ナフィラキシー様症状、過敏症として 発疹が記載されている。
レボホリナート		問題なし、 または同等 性を認める 文献	臨床	学会 報告	後発医薬品に切り替 えた際 FOLFOX 療法 8 サイクル目でアレ ルギー反応が見られ た1例	日本薬剤師会 第41回学術大 会	P55-24	2008	5-FU, レボホリナート, オキサリプラチン を用いる FOLFOX 療法において、レボホ リナートを後発品に切り替えたところ、ア レルギー反応が出現した。 同反応が後発品に切り替えた時点で発現 したため、被疑薬として同剤を検討したが、 添加物等に違いが無く、さらにオキサリブ ラチン単独によっても同様のアレルギー反 応が出現したことからレボホリナートの後 発品によるものでなく、オキサリプラチン が原因である可能性が高いと考えられた。 副作用発生時の被疑薬を検討する際、後 発品という負の先入観で誤った判断を下さ ないように注意を払う必要がある。	—
レボホリナート		問題なし、 または同等 性を認める 文献	臨床	学会 報告	レボホリナートの先 発品及び後発品にお ける有効性及び安全 性に関する調査	日本医療薬学会 第19回年会	P1-134	2009	先発品アインゾリン点滴静注用を使用 した化学療法を施行された後に、 後発品レボホリナート点滴静注用 [NK]に切り替えた大腸癌患者44 例を対象として、有効性及び安全性 を評価した。その結果、両薬剤の安 全性及び有効性はほとんど変わらな いことが明らかにされた。	—

対象医薬品	WG検討対象品目	文献の分類	テーマ	論文/報告	文献タイトル	収録雑誌/発表学会	巻数・頁/演題 No.	年次	要点	関連会社及びジェネリック製薬協会の評価と対応
ロキソプロフェン	●	問題指摘文献	品質	学会報告	胃内pHの変化を意識したジェネリック医薬品の品質評価	日本医療薬学会第17回年会	29-P2-162	2007	ロキソプロフェン錠のpH1.4及び5.6での溶出性を先発品及び後発品5品目について評価したところ、後発品1品目でpH間で大きな溶出性の差を認めた	該当製剤を製造販売する会員各社から、いずれも公的溶出試験規格に適合していることを確認した旨の回答を得た。 溶出挙動については、品質再評価において4液性で標準製剤との同等性が確認されている。 なお、当該論文で試験した溶出液の液性は品質再評価の液性と異なっている。
ロキソプロフェン	●	問題指摘文献	品質	学会報告	後発医薬品（ロキソプロフェンナナンナトリウム錠）の製剤学および治療学的同等性に関する検討	日本薬剤学会第23回年会	21-3-11	2008	ロキソプロフェンナナンナトリウム錠について、12種類の後発医薬品の溶出性と先発医薬品ロキソニン錠と比較検討を行った。公的溶出試験条件では全ての後発品は基準を満たしており、水及びpH6.8においても後発医薬品はロキソニンと同様な溶出挙動を示したが、pH1.2では両製剤（先発製剤と後発製剤？）の間に溶出性の差異が認められた。また、先発製剤服用患者と後発製剤服用患者の血液生化学的指標を評価した結果、差異は認められなかった。	抄録上で、公的溶出試験に適合したと記載していることから、規格適合性に問題があるものとは考えていない。抄録にpH1.2で溶出挙動に差が認められたとのことであるが、どの程度の差が明らかかではない。著者にデータの詳細を照会したが、回答が得られなかった。
ロキソプロフェン	●	問題指摘文献	品質	学会報告	後発医薬品の品質評価～ロキソプロフェン錠の溶出性の比較	医療薬学フォーラム2009第17回クリアルファーマシーシンポジウム	038	2009	ロキソプロフェンナナンナトリウム60mg錠の先発品1品目と後発品23品目について、溶出試験を詳細に行い溶出挙動（30分まで5分おきにサンプリングして観る）を比較した。その結果、目視による崩壊時間は、先発品が24.5分であり、後発品は21.1分～39.9分であり、2倍程度を持っていった。溶出挙動は、先発品が20分まで直線的に溶出したのに対して、後発品は直線的が11品目で、曲線的であったのが12品目あった。また、先発品は製剤間のばらつきがほとんどなく、後発品には差がないものがあるが最終溶出率には差がないものが4品目、溶出・最終溶出率にはばらつきがあるものが2品目あった。本剤は服用後なるべく早く効果を現すのが好ましいが、本研究により、製剤の違いによる服用時の崩壊・溶出・溶解時間の差が効果の発現まで影響を及ぼす可能性が示唆された。	著者に詳細情報の提供を要請したが、協力を得られなかった。 各社の製品の評価については現在品質情報検討会WGで検討中である。

対象医薬品	WG検討対象品目	文献の分類	テーマ	論文/報告	文献タイトル	収録雑誌/発表学会	巻数・頁/演題 No.	年次	要点	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
ロキソプロフェン	●	問題なし、または同等性を認める文献	品質	学会報告	消化管吸収予測システムを用いた後発医薬品の薬学的同等性評価(1)	日本医療薬学会第18回年会	21C-12	2008	Caco-2細胞を用いた消化管吸収予測システムを用いて、ロキソプロフェン製剤の先発品・後発品からの吸収速度について検討を行った。pH2の溶出試験では製剤間に溶出速度の違いが認められたが、結果的にほぼ完全な溶出が認められ、吸収予測システムのでもいづれの製剤もほぼ100%の膜透過が認められた。ニフェジピンの徐放性製剤及びアムロジピン製剤で検討中である。	—
ロキソプロフェン	●	問題なし、または同等性を認める文献	品質	学会報告	石川県薬剤師会検査センターにおける後発医薬品の溶出試験	北陸信越薬剤師第41回学術大会	3-4	2008	ロキソニンの7種類の後発医薬品製剤、計74検体につき溶出試験を行った結果、全て判定基準内であった。また、保管状況、有効期限と溶出率の関係を検討したが、差異はなかった。	—
ロキソプロフェン	●	問題なし、または同等性を認める文献	臨床	学会報告	ジェネリック医薬品に関する患者評価;ロキソプロフェンについて	日本社会薬学会第27回年会	P-14	2008	GE医薬品のロキソプロフェン錠[EMEC]に変更した患者の患者評価アンケート調査の結果、①薬の②効果(患者自己評価)、③味、④取りやすさ⑤飲みやすさ⑥薬代の全てにおいて9割ないし9割以上の患者で先発品(ロキソニン)と同等もしくは良くなったとの良好な評価が得られた。GE医薬品に変更されたことで「胃のムカムカ」「発疹」2名(2.0%)の患者に副作用ともいえない症状が発現したが、ロキソニン錠の添付文書の副作用報告は3.03%と近い数値である。	—
ロキソプロフェン	●	問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	ロキソプロフェンナトリウム錠後発医薬品の単回投与での臨床効果	ペイungkリニック	31:635-40	2010	先に、臨床試験における対照薬を選択するために、先発品ロキソニン錠60mgと後発品60mg製剤3種類について、水、pH1.2及び6.8における溶出試験を行った。その結果、後発品とも同外規で規定され溶出試験に適合していたが、どの液性においても先発品より初期の溶出速度が遅かった後発品Aを対照薬に選択した。臨床試験は、健康成人を対象に薬剤服用後30分、45分及び60分に電流知覚閾値(被験者が感じる最小電気刺激量)を測定した。休薬14日間をあげ、被験者をクロスオーバーした。その結果、30分時点で後発品群に比し先発品群で有意に電流知覚閾値変化率が増加したが、45分及び60分では両群間に差がなかった。	—

対象医薬品	WG検討対象品目	文献の分類	テーマ	論文/報告	文献タイトル	収録雑誌/発表学会	巻数・頁/演題 No.	年次	要点	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
複数混在 アママンタジン、ロキソプロフェン、ロキソナトリウム、ロキソマイシン、プロチゾラム、ジクロロフェナム、クラリスロマイシン	●ジクロロフェナクを除く	問題指摘文献	品質	論文	経口後発医薬品の溶出試験と簡易懸濁法の適否に関する検討	医療薬学	33 : 942-7	2007	アママンタジン塩酸塩、チクロロビジン塩酸塩、ロキソプロフェンナトリウム、ジクロロフェナクナトリウム、プロチゾラム及びロキソマイシンについて、先発、後発品の製剤の溶出並びに簡易懸濁法への適性について試験を行った。その結果、溶出試験において、アママンタジン塩酸塩において先発、後発に差が見られたが、チクロロビジン製剤においては、全てにおいて同等である結果が得られた。その他、ロキソプロフェンナトリウム、ジクロロフェナクナトリウム、プロチゾラム製剤において、全て公的溶出規格に適合したが、崩壊終了時間には差が見られるものがあった。なお、クラリスロマイシンにおいては、公的溶出規格には適合したが、pH3.0の溶出挙動には差があった。簡易懸濁法においては、ロキソプロフェンナトリウムの乳糜破壊においてのみ十分な崩壊・懸濁が得られない製剤があった。	1. アマンタジンについて 後発品 AM II を製造販売する会員各社から、自社の出荷時の試験結果が公的溶出規格に適合していることを確認した旨の回答を得た。 2. クラリスロマイシンについて クラリスロマイシンの先発製剤は、後発品開発当時から本論文の研究が行われた時期の間に変更されており、変更前後で pH3 での溶出プロファイルは大きく変わっている。後発品開発の時点で標準製剤として用いられた先発製剤の pH3 の溶出性は文献に示されたデータより遅く、一般的に文献に示された後発品と近いプロファイルを示している。 なお、品質再評価における 4 液性の溶出挙動の同等性に関する試験においては、pH3 の液性での試験は求められていない。
複数混在 エナラプリル、リシノプリル		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	先発医薬品と後発医薬品の有効性と安全性の臨床比較評価	ジェネリック研究	3 : 127-35	2009	先発品レニニベースから後発品エナラプリルへ、また先発品ロキソプロフェンナトリウムへ切り替えた高血圧の外來患者を 6 カ月間追跡調査し、切換え前後の有効性と安全性を検討した。その結果、いずれの場合においても、先発品から後発品への切り替えによる有効性、安全性の差はみられなかった。	—
複数混在 オキサトミド、ノルフロキサシン	●ノルフロキサシン	問題指摘文献	品質	学会報告	溶出試験による医薬品の品質評価 後発医薬品の品質調査	北陸信越薬剤師第 47 回大会、第 40 回学術大会	P-24	2007	数種の医薬品を含有する後発品錠剤からの溶出挙動を先発品と比較した結果、同等性ガイドラインの基準で溶出性の同等性が得られない製品が複数存在した	著者に詳細なデータ及び試験製剤の製造販売会社名を照会したが、社名の提示はなかった。 報文上、公的溶出試験に適合しないとされるオキサトミドについては、当該製剤を製造する会員全社から自社の出荷時の試験結果が公的溶出規格に適合することを確認した旨の回答を得た。 ノルフロキサシンについても、当該製剤を製造販売する会員全社から自社の出荷時の試験結果が公的溶出規格に適合することを確認した旨の回答を得た。 溶出挙動については、品質再評価において 4 液性で標準製剤との同等性が確認されている。 なお、ノルフロキサシンの報文上の先発品の溶出挙動と、オレンジブックの標準製剤の溶出挙動が一致しない。(報文上の溶出率が高い。)

対象医薬品	WG検討対象品目	文献の分類	テーマ	論文/報告	文献タイトル	収録雑誌/発表学会	巻数・頁/演題 No.	年次	要点	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
複数混在 オフロキサンチン, チモロール		問題指摘 文献	臨床	論文	オフロキサンチン点眼薬とマレイン酸チモロール点眼薬の培養細胞と家兎眼内移行動態	あたらしい眼科	26: 977-81	2009	オフロキサンチン点眼液 (OFLX) とマレイン酸チモロール (チモロール) を用いて先発品と後発品の角膜障害性と家兎眼房水内移行動態を比較検討した。OFLXの先発品と後発品では角膜細胞障害性と眼内移行には大きな差は見られなかった。チモロールでは家兎由来角膜細胞への障害性が異なること、また、チモロールも安全性と有効性は先発品と必ずしも同等とはいえず、眼圧下降作用にも影響している可能性が示唆された。	関連会社に、マレイン酸チモロール点眼薬の試験結果に対する見解を問い合わせた。その結果、一般に涙液の turn over は5分とされているが、角膜障害性については論文の試験は臨牀的にありえない1時間という長時間接触させていることに疑問がある。眼内移行性については、承認時に先発品との同等性をみており、問題ないものと思われる。
複数混在 クラリスロマイシン, カルボシステイン	● クラリスロマイシン	問題指摘 文献	品質	論文	クラリスロマイシンと各種剤併用時の苦味強度における先発医薬品と後発医薬品間の違い	YAKUGAKU ZASSHI	128: 479-85	2008	クラリスロマイシンドランドライシロップ (CDS) とムコダインドランドライシロップ (MDS) があるいはムコダイン細粒 (mg) が配合された場合の苦味発現の程度及びムコダインシロップ (MSy) 配合による苦味発現の低減について、先発品、後発品の比較を行った。その結果、CDS 単独でも、後発品1製剤 (CDS3) は苦味が有意に強かったが、その他の後発品は同等であった。また、CDSにMDSあるいはmgを配合した場合は、先発品、後発品ともに強い苦味が発現したが、後発品1製剤 (CDS7) は軽度であった。MSyとの配合では先発品CDSでは苦味の発現は見られなかったが、後発品3製剤 (CDS2, 3, 4) では苦味が発現した。また、MSyの後発品1製剤においては、CDSとの配合により苦味が発現した。	服用感に関する報告であり、品質規格とは異なる観点での評価である。苦味強度は人により感受性が異なるが、苦味を甘受した舌は直ぐには回復せず、うがいとすすぎを行っても前の検体の苦みを持ち越される可能性もあり、少ない症例を用いて本製剤の苦みを官能試験で正確に評価することは困難と考える。また、報告では「ムコチオ S [10%]」が発売中止となり、後発品の供給の不安定さを指摘しているが、当該品は、厚生労働省の指導により医療事故防止の目的で販売名称を変更し、新しい名称で製造販売を継続している。

対象医薬品	WG検討対象品目	文献の分類	テーマ	論文/報告	文献タイトル	収録雑誌/発表学会	巻数・頁/演題 No.	年次	要点	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
複数混在 抗アレレルギー薬 エピナスチン, プラニルカラスト		問題指摘 文献	品質	学会 報告	抗アレレルギー薬に着 目したジェネリック 製品への注意点	国際喘息学会 第20回日本北 アジア部会	C5	2010	アレジオンとオノンを対象にそれら 後発品と比較した。アレジオンの後 発品には青色2号, 安息香酸ナトリ ウム, 香料を含んでいるものが存在 した。オノンの後発品は2009年9 月まで全てにアレレルギー一性鼻炎が効 能追加されたが, その承認時期にす れがあった。	発表者に, 青色2号, 安息香酸, 香 料は先発医薬品を含め多くの医薬品 で使用されており, ジェネリック医 薬品の問題として取り上げた理由を 問い合わせた。その結果, 本薬は喘 息薬であり, アスピリン喘息患者に 使用を避けるべき青色2号, 安息香 酸添加物が先発薬では使用されてい ないが, 一部の後発品で使用されて いること, 香料は具体的な名称が不 明であるが喘息患者には好ましいも のではないことから問題提起した, と回答があった。 後発品のうち, 青色2号は錠剤の1 品目に, 安息香酸は内用液の1品目 に使用されているが, 青色2号, 安 息香酸ナトリウムは, 国際がん研究 機構の発癌性リスク一覧表に記載さ れていない。また, 香料は先発・後 発のシロップ剤, 内用剤で使用され ている。 アスピリン喘息の誘引物質として, 着色剤 (タートラジン: 食用黄色4 号など), 防腐剤 (パラベン, 安息 香酸ナトリウム) を取り上げている 報告もあるが, アスピリン喘息患者 に, 青色2号, 安息香酸, 香料を使 用した医薬品を服用させないよう にするための注意が必要とされるなら ば, ジェネリック医薬品だけでなく, 医薬品全体として対応が必要ではな いかと考える。
複数混在 抗菌薬 SBT/CPZ, CTM, PIPC, SBT/ABPC		問題なし, または同等 性を認める 文献	臨床	学会 報告	抗菌薬のジェネリック 医薬品切り替えに 伴う臨床的検討	日本病院薬剤師 会関東ブロック 第38回学術大 会	P-1-19	2008	後発品 (GE) に切り替えた抗菌薬 (SBT/CPZ, CTM, PIPC, SBT/ ABPC) を先発品と比較するため, 使用量, 使用患者数, 使用期間, 入 院期間, 使用目的, 使用前後の1日 最高体温・白血球数・CRP値を調 査し検討した結果, ほとんど差異は認 められなかった。	

対象医薬品	WG検討対象品目	文献の分類	テーマ	論文/報告	文献タイトル	収録雑誌/発表学会	巻数・頁/演題 No.	年次	要点	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
複数混在 抗菌薬 クラリスロマイシン、セフトロペンピボキシリン	● クラリスロマイシン	問題なし、または同等性を認める文献	臨床	学会報告	クラリスロマイシン及びセフトロペンピボキシリン細粒の先発品と後発品の服用性に関する比較検討	日本薬剤師会 第42回学術大会	0-12-04-10	2009	クラリスロマイシンドライシロップ(先発品及び後発品8品目)及びセフトロペンピボキシリン細粒(先発品及び後発品5品目)について、健康成人10名を対象に服用性(苦味、後味の2条件で官能試験を行った。その結果、クラリスロマイシンドライシロップでは先発品が散剤、懸濁剤の両方で高い評価であり、後発品の中にも先発品と同程度のものがあった。セフトロペンピボキシリン細粒では、先発品はざらつき以外で低い評価であり、後発品の中には先発品より優れた服用性を示すものがあった。	—
複数混在 抗菌薬 スルバクタム、アンピシリン、セフトアジジン、セフトキシム、バンコマイシン		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	後発医薬品スルバクタム、アンピシリン、セフトアジジン、バンコマイシンの先発医薬品との抗菌作用の検討	Prog.Med.	29:1555-7	2009	マイラン製薬製造販売のスルバクタム・アンピシリン、セフトアジジン、バンコマイシンの後発品の抗菌薬感受性をそれぞれの先発品と比較検討した。その結果、いずれの製剤もその先発品と抗菌活性が一致し、3剤全てにおいて±1管差以内の一致率は100%であった。	—
複数混在 抗菌薬 ホスホマイシン、セフトロペンピボキシリン		問題指摘文献	臨床	学会報告	ジェネリック医薬品反応を呈した2歳男児例	日本小児アレルギー学会 第45回	113	2008	2歳男児、MRSA膿瘍と考えFOMの後発品内服を処方。FOMは数回内服歴あり。内服開始後より多形滲出性紅斑、眼球充血、腋窩部に小水疱と皮膚の剥離を認めため、SJSと考え、鑑別にMRSAの増殖、SSSSを考慮し入院加療を行った。経過からMRSA膿瘍及びSJSと考えた。FOMと後発品のDLSTを行ったところ、後発品にのみ陽性反応を認めた。後発品は先発品と副成分に異なる部分があるため、先発品で認められない副作用の出現に留意すべきと考えられた。 FOM:ホスホマイシンナトリウム(ホスミン) CDTR-PI:セフトロペンピボキシリン(メイアクト) SSSS:ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群	該当の会員企業に照会したところ、本論文情報を入手し、当該医療機関へ情報提供を依頼したが、協力が得られなかったとのこと。 当該企業は、文献情報より、先発製剤とのDLST試験の相違結果は、異なる賦形剤の影響、当該製剤の原薬に含まれる類縁物質の影響である可能性も否定できないが、本原薬の類縁物質量は、「不純物がガイドライン」の閾値である0.2%より低く、また、当該社の1988年の発売以来SJSの報告は今回を含めて2例しか報告されていないとコメントしている。

対象医薬品	WG検討対象品目	文献の分類	テーマ	論文/報告	文献タイトル	収録雑誌/発表学会	巻数・頁/演題 No.	年次	要点	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
複数混在 向精神薬 アゾララム, プロ チゾラム, フル ニトラゼパム	● トリアゾ ラム, プ ロチゾラ ム	問題指摘 文献	品質	論文	後発医薬品の適正使用と医薬品添加物に関する研究	YAKUGAKU ZASSHI	127 : 2035-44	2007	睡眠導入剤トリアゾラム錠, プロチゾラム錠及びフルニトラゼパム錠についてそれぞれ先発品と後発品の同等性を薬効評価や理化学試験によって検討確認した。薬理学的な確効評価は、マウスにおける自発運動量の低下や正回反射の消失を指標とした睡眠導入時間並びに持続時間で検討した。理化学的試験として、成分含量の定量を行った。なお、薬効薬理試験における被験薬の投与方法として、市販の錠剤を乳鉢で微粉砕して経口投与した。トリアゾラムを含有する製剤は先発品と後発7製剤を比較して、いずれの製剤でも自発運動量の低下が認められたが、製剤間において鎮静効果の発現の早い/遅い、並びに鎮静持続時間の長短があった。製剤Eが低含量であることが認められた。プロチゾラム製剤においてもいずれの製剤でも自発運動量の低下が認められたが、先発品と比較して、導入時間の遅延と持続時間の短縮が多く、製剤で認められた。フルニトラゼパム製剤についても、先発品と比較して、消失時間の短縮傾向が認められた。	本論文は、以下に示す通り多くの問題があり、科学的に妥当であるとは言えない。 1. 薬物動態試験について ①投与方法は錠剤を粉砕後に懸濁させたものであり、製剤の評価が適正にできていない。粉砕・懸濁投与で非同等との結果から、錠剤の同等性を否定することが出来ない。 ②微粉砕後の粒度や懸濁状態が試験結果に影響を与えている可能性も考えられる。薬物動態の違いを、単純に添加物の違いと断定することはできない。 ③マウスでの試験であり、この結果をヒトに外挿することはできない。 ④血中濃度は、投与後1時間のワンポイントのみであり、製剤の生物学的利用率を比較するのに適切なサンプリングポイントであるとはいえない。 例えばトリアゾラム製剤においては、ヒトにおけるTmaxが1時間前後であり、この付近の血中濃度は急激に立ち上がり、急激に減衰する。本来、この付近の血中濃度は最もばらつきやすいポイントであると考えられる。 ⑤経時的なサンプリングによる、Cmax, AUCの比較が必要である。 ⑥わずか3例のみの平均値であり、統計的な有意差を論じることができない。 2. 薬物動態試験について 上記1. 薬物動態試験に関する問題点に加えて、次の問題がある。 ①これら製剤の薬効薬理の検討として、自発運動活性、睡眠導入時間、睡眠持続時間をパラメーターとしているが、これらのパラメーターで評価できるかは考えられない。 例えばトリアゾラムにおいては、D, E, Gにおいて自発運動が完全には消失しなかったとされ、Eでは消失しないマウスが2匹存在していたと表記されているが、それぞれ睡眠導入時間と睡眠持続時間について表に記載されている。自発運動が消失しなかった例に対して、睡眠導入時間と睡眠持続時間をどのように評価されたのかわからない。 3. 製剤含量について ①1錠のみの定量値であり、この値のみで論じることができない。 ②各社添加物が異なることから、抽出溶媒が異なると思われるが、一律にメタノールで抽出する試験方法が用いられており、分析法のバリテーションが行われていない。 4. その他 ①フルニトラゼパムに関しては、医薬品添加物の種類から推測するに、Vはフルニトラゼパム 1 mg (シオノ) であるが、試験に用いたとされる2 mg 含有錠は発売されておらず誤記載がある。また、Wはロヒプノール錠2 (中外) と推察されるが、後発品と誤記載されている。該当製剤を製造販売する会員全社から、自社の出荷時の試験結果が承認規格に適合する旨の回答を得た。

対象医薬品	WG検討対象品目	文献の分類	テーマ	論文/報告	文献タイトル	収録雑誌/発表学会	巻数・頁/演題 No.	年次	要点	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
複数混在 抗てんかん薬 カルバマゼピン, ゾニサミド, バ ルプロ酸	● カルバマ ゼピン, バルプロ 酸	問題なし, または同等 性を認める 文献	品質	学会 報告	調剤精度に着目した 散剤後発品の品質評 価	日本薬学会日本 薬剤師会日本病 院薬剤師会 中国四国支部第 47回学術大会	9G9-20	2008	抗てんかん薬のカルバマゼピン, ゾニサミド, バルプロ酸の散剤の調剤精度について, 先発品とジェネリックの比較検討を行った。 カルバマゼピン散剤についてジェネリックの方が混合精度が低く, ゾニサミド散剤のジェネリックは混合度が6.08%以上であり, EFC乳糖は賦形剤として適さないとされた。 バルプロ酸散剤では, 先発品の粒度分布が正規分布しておらず, 75µm以下の微粒子が多かった。分包装による分包も効果的であった。	—
複数混在 抗てんかん薬 カルバマゼピン, バルプロ酸, ゾ ニサミド	● カルバマ ゼピン, バルプロ 酸	問題なし, または同等 性を認める 文献	品質	学会 報告	調剤精度に着目した 後発医薬品の 品質評価	九州山口薬学 第70回大会	1-P-92	2007	カルバマゼピン, バルプロ酸ナトリウム及びゾニサミド含有の後発散剤について, 製剤学的な比較検討を行った。各散剤の製剤学的(粒子型, 安息角)に起因すると思われる調剤上の注意点が明らかとなった。後発品散剤への選定/切替に際しての注意が必要である。	—
複数混在 抗てんかん薬 カルバマゼピン, バルプロ酸, ゾ ニサミド	● カルバマ ゼピン, バルプロ 酸	問題指摘 文献	品質	学会 報告	調剤精度と物性に着 目した散剤後発品の 品質評価	日本薬学会 第128回年会	28PW- pm064	2008	カルバマゼピン (CBZ), バルプロ酸ナトリウム (VPA) 及びゾニサミドの先発品と後発品の散剤について調剤精度を比較した。CBZ散剤の主薬含量は規格内であるものの, 後発品間においては5%の差が見られた。なお, 今回検討した全ての先発品は, 後発品と比較して長い分包装時間を要した。	先発医薬品と後発医薬品の分包装時間の差を指摘しているが, 差があることとがどのような意義があるのか明らかではない。 著者にデータの詳細について照会したが, 回答が得られなかった。
複数混在 コハク酸メチル プレドニゾロン Na, セファゾリ ン		問題指摘 文献	臨床	学会 報告	後発医薬品採用後, 当院手術室において 1年間で3例発生し た薬剤性アナフィラ キシーショックの検 討	日本臨床麻酔学 会 第28回大会	Ⅲ-P- 117	2008	後発品との因果関係を否定できない重篤なアナフィラキシーショックを1年間で3例経験した。いずれも全身麻酔導入後, プレドニゾロンまたはセファゾリン投与後15分以内に発生した。以前はセファメジンαとソルメタドロールを採用し, 薬剤性のアナフィラキシーショックは少なくとも過去6年間で4万件以上の当院の手術症例では発生していない。後発品の危険性は従来品より高いと認識して日常診療に臨む方がよい。	会員会社に照会したところ, 当該症例は2例あり, 担当医はセファゾリン以外に麻酔剤やプレドニゾロン等も被疑薬とされているとのことである。セファゾリンとの関連は否定できないが, 併用薬(麻酔剤やプレドニゾリン)の可能性も考えられる。セファゾリンのシヨック, アナフィラキシー様症状の発現頻度は0.01%未満と推定されており, 先発品と差はないものと思われる。今後とも同様の収集に努めるとともに, 発現の動向に注視するとの回答を得た。

対象医薬品	WG検討対象品目	文献の分類	テーマ	論文/報告	文献タイトル	収録雑誌/発表学会	巻数・頁/演題 No.	年次	要点	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
複数混在 チモロール、カルテオロール		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	医薬品副作用データベースの応用 3 マレイン酸チモロール点眼液と塩酸カルテオロール点眼液の比較検討	医学と薬学	60 : 211-5	2008	先発薬・後発の比較ではない。	—
複数混在 テオファイリン、イトラコナゾール	●	問題指摘文献	品質	学会報告	簡易懸濁法における製剤付加価値—テオファイリン含有徐放錠およびイトラコナゾール含有製剤について—	日本ジェネリック医薬品学会 第3回学術大会	4-6	2009	①徐放性(テオファイリン)製剤(錠剤4種)と②難溶性薬物(イトラコナゾール)含有製剤(カプセル2種、錠剤3種)について、製剤間の比較検討(溶出試験と簡易懸濁法)を行った結果、①は全て公的溶出試験規格に適合したが、簡易懸濁法が適用可能なものは1社(テオロング錠)のみであった。②は錠剤3社は公的溶出試験規格に適合したが、カプセル剤は溶出率にバラつきが認められた。簡易懸濁法が適用可能なものは錠剤2社、カプセル剤1社であった。簡易懸濁法の適用では、先発・後発を問わず、製剤情報を精査し、製剤を選択することが有用であることが示唆された。	イトラコナゾールについて、現在品質情報検討会で検討中であるが、著者に溶出率にバラつきが見られた2剤の詳細情報の提供を要請したが、回答を得られなかった。簡易懸濁法は、承認された用法用量とは異なる使用方法であり、徐放性製剤を簡易懸濁法で試験することは意味のないことであり、その結果だけで製剤そのものの優劣を論じることが適切ではない。
複数混在 ニフェジピン、ニルバジピン、ベニジピン、アゼニジピン、アゼニルニジピン	●	問題なし、または同等性を認める文献	品質	学会報告	Ca <sup>2+</sup> 拮抗薬製剤の先発および後発医薬品における光安定性の比較と評価	日本薬学会 第128回年会	28PW-am005	2008	ニフェジピン、ニルバジピン、ベニジピンの先発と後発3社製剤、及びアゼニルニジピン製剤(先発)につき、粉碎時の光安定性を評価した。ニフェジピンについては先発と後発製剤間に差はなく、ニルバジピンとベニジピンでは先発製剤が最も分解半減期が長かったが、後発品は必ずしも先発品に劣るものでないことが分かった。	—
複数混在 ニフェジピン、バルプロ酸、カルバマゼピリン、ロバマゼピン、ロキソプロフェン、ケトプロフェン	●	問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	ジェネリック医薬品に関する基礎的・臨床的現況(第2報) 医療現場におけるジェネリック医薬品使用の実態と課題	応用薬理	76 (3/4) 43-50	2009	1. ニフェジピン(徐放錠)のジェネリック医薬品(ニフェスロー)連続投与中の患者21例の血圧、心拍数及び副作用の発現の有無を検討し、高齢者血圧患者の血圧コントロールが可能であった。 2. バルプロ酸ナトリウムとカルバマゼピリンの血中濃度と抗てんかん作用を、後発品(デバケン、デバケン-R、テグレート)とジェネリック医薬品と比較検討したところ、いずれの値も治療有効濃度の範囲内であった。 3. 外来及び入院患者約240例において、ロキソプロフェン製剤のロルフェナミンとケトプロフェン貼付剤のケトタックステープについて、患者または患者の家族から先発品に比べて効果が劣ると訴えがそれぞれ1例あった。	—

対象医薬品	WG検討対象品目	文献の分類	テーマ	論文/報告	文献タイトル	収録雑誌/発表学会	巻数・頁/演題 No.	年次	要点	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
複数混在 ファモチジン、テオフィリン	● テオフィリン	使用感等に 関する文献		学会 報告	味覚センサを用いた後発品先発品の服用性評価	日本医療薬学会 第18回年会	D-09-5	2008	ファモチジン口腔内崩壊錠とテオフィリンDSをモデル製剤として、先発品と後発品の服用性の比較評価を行った(官能試験、溶出薬物濃度、甘味料濃度、センサ測定(味センサにて)を実施)。その結果、ファモチジン製剤間で主薬及び甘味料の溶出量に大きな差があり、先発品では主薬、甘味料ともに最も抑制されていたのに対して、後発品の中には苦味が有意に強いものがあった。またテオフィリン製剤の評価でも、先発品と後発品の主成分分析図は異なる場所にプロットされ、先発品と後発品での味の違いが予測された。	—
複数混在 プラバスタチン、シメチジン	● プラバスタチン、シメチジン	問題なし、または同等性を認める文献	品質	学会 報告	吸収予測システムを用いた後発医薬品の薬剤学的同等性評価 Class I および III の製剤における比較	日本医療薬学会 第18回年会	20-P1-168	2008	消化管吸収予測システムを用いて先発品と後発品の比較評価を行った。検討した薬物はBCS分類 Class I 及び III のプラバスタチン製剤、カモスタット製剤、シメチジン製剤とし、定量はHPLCにて行った。その結果、各製剤とも先発品と後発品では主薬の量が同じでも吸収過程は大きく異なることが示唆された。今回のように後発品の方が優れた吸収性を示すものもあり、長期に使用する薬剤を変更する際にはより詳細な患者モニタリングが重要となることが示唆された。	—
複数混在 フルオロメトロール、チモロール		問題指摘 文献	臨床	学会 報告	点眼剤における後発医薬品の調査	日本薬剤師会 第40回学術大会	O-8-12-04	2007	添加物「ポリビニルアルコール」を含むフルオロメトロール点眼液の後発品とホウ酸・ホウ砂を含む点眼剤の併用によって、白色ゲル状の沈殿が生じることが分かった。マレイン酸チモロール点眼液の後発品への変更後に眼瞼の炎症を起した症例では、有害事象は添加物によるものと思われる。しかし、主剤由来による可能性も否定できないと思われる。	(チモロール) マレイン酸チモロールの後発品に切り替えて眼瞼炎の発生については、添加剤による言及しているものの、併用薬剤にも同じ添加剤が含まれているとしており、後発品切り替えと症状発現との因果関係は明らかでない。 (フルオロメトロール)PVAを含む点眼剤とホウ酸・ホウ砂を含む点眼液との配合変化については、既知の事象である。
複数混在 ベニジピン、ツプロテロール、ドロキシドパ		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	学会 報告	後発医薬品情報提供を通じてみてきたもの	北陸信越薬剤師 第47回大会、 第40回学術大会	P-27	2007	後発医薬品に切り替えた後で不具合が生じた先発品へ変更となった3件(ベニジピン塩酸塩、ツプロテロールテープ、ドロキシドパ)であった。後発医薬品への変更による悪化ではなく、病状の悪化または変更に伴う気分のなものによる可能性が否定できないものもあったことから、当局で推奨する後発品をほとんどの患者さまに問題なくご使用いただけました。	—

対象医薬品	WG検討対象品目	文献の分類	テーマ	論文/報告	文献タイトル	収録雑誌/発表学会	巻数・頁/演題 No.	年次	要点	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
複数混在 リトドリン、シスプラチン	●シスプラチン	問題指摘文献	品質	学会報告	市販注射薬の先発医薬品と後発医薬品における同等性の検討(1):細胞障害性試験による比較	医療薬学フォーラム2009第17回クリニカルファーマシーシンポジウム	036	2009	市販されている先発注射薬と後発注射薬の同等性を精査する目的でいくつかの製品について、培養細胞を用いた細胞障害性試験により比較した。対象は、リトドリン(先発品1品と後発品3品)とシスプラチン(先発品1品と後発品3品)とし、含量(HPLC法)と細胞障害性(WES-1アッセイ)の比較を行った。その結果、リトドリンの後発品は先発品に比べて主成分量が異なり夾雑物が多いためであった。しかし、細胞障害性試験での値(①:50%抑制濃度)には有意差はみられなかった。一方、シスプラチンでは、先発品に比べて主成分量が異なっているものはなく、①の値にも有意差はなかった。後発品を有効利用し、定着させるためには、様々な試験を行い先発品との同等性を確認することが重要である。	著者に、「リトドリンの後発注射薬には、先発注射薬と比べて含有主成分量が異なり、さらに夾雑物を多く含む製品があった」と記載した根拠を問いただしたが、協力を得られなかった。品質情報検討会でも話題になった事項で、調査の結果では品質は承認規格の範囲内であり、問題はなかった。なお、各社は国衛研から公表されている「後発医薬品注射剤における純度試験」報告書を参考に、夾雑物を減らす努力を継続している。
全般的		問題指摘文献	品質	論文	簡易懸濁法における後発医薬品の有用性	薬局	60:2986-99	2009	横浜中央病院で採用されている後発医薬品82剤について崩壊懸濁性と通過性を先発医薬品と比較した。先発医薬品のデータがなかったものが8剤、先発医薬品と懸濁性の判定は同じだが先発医薬品より遅く崩壊懸濁したものが8剤、早く崩壊懸濁したものが9剤であり、クラリスロマイシン錠及び塩酸チクロピジン錠の後発品の中には結果がばらつくものも認められた。先発医薬品と後発医薬品の崩壊懸濁性は必ずしも同様とは限らず、無胃酸または低胃酸の患者などには吸収速度・血中濃度・作用時間などに影響する可能性がある。今回の実験より、後発医薬品の使用に際して先発医薬品と同等と評価することは問題があると考えられた。	簡易懸濁法は、承認された用法用量とは異なる使用法であり、その結果だけで製剤そのものの優劣を論じることは適切ではない。
全般的		問題なし、または同等性を認める文献	品質	学会報告	院外処方における後発品切替について	日本薬学会日本薬師会日本病院薬剤師会中国四国支部第47回学術大会	9F-11-30	2008	院外処方先の保険薬局での後発品への切替件数を2008年4月～8月の5カ月間調査した。切替件数は350件あった。薬剤別ではカスターD錠、ロキソニン錠、アルファロールカプセル1/gの順に多かった。立地条件がほぼ同じ薬局間で切替件数に差があり、後発品への切替に対して保険薬局により意識の差がある。	—

対象医薬品	WG検討対象品目	文献の分類	テーマ	論文/報告	文献タイトル	収録雑誌/発表学会	巻数・頁/演題No.	年次	要点	関連会社及び日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
全般的		問題なし、または同等性を認める文献	臨床	論文	我が国に於いて行われる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研究I：試験デザイナーの評価	収録雑誌/発表学会 ジェネリック研究	3 : 18-26	2009	我が国において1983年から2006年に公表された先発品と後発品の臨床的な同等性を評価している8論文について、試験デザインや統計処理法を評価した。プラバスタチン4報と、グリチルリチン、ボグリボース、プロピオン酸フルチカゾン、及びメトトレキサートが各1報である。6試験プロトコルは先発医薬品を継続的に投与した患者を対象にジェネリック医薬品に変更しており、かつプラインド化もされておらず、質の低い比較試験プロトコルとなっていた。また、比較項目の20%の差を有意差として検出するに必要となる症例数を算出し、論文中の実際の症例数と比較した。その結果、2試験（ボグリボースとプロピオン酸フルチカゾン）は0.8以上の検出力を得るために必要な症例数で行われていたが、6試験は症例数が不足していた。前記の2試験では、試験されたジェネリック医薬品が先発医薬品と臨床同等であったことを積極的に示す結果であった。臨床的に明らかに非同等性を示したグリチルリチン製剤では、先発医薬品の含量規格が先行したことから一時的な問題であることが明らかにされている。プラバスタチンの4報では、いずれも統計的な差を検出するには不十分な症例数で実施されているため、2試験では有意差が検出され、残りの2試験では有意差が認められないという、統計的には異なる結果を示していた。以上、ほとんどの報告で臨床試験の質が低く、信頼性のある情報の提供ができていないと判断した。	