

〔総説〕

医薬品添加物について Pharmaceutical Excipients in Pharmaceutical Products

四方田 千佳子 CHIKAKO YOMOTA

国立医薬品食品衛生研究所薬品部

Summary: The regulations for pharmaceutical excipients regarding applications for drug manufacturing and marketing approval in Japan are outlined. In the development of preparations, a careful investigation of the excipient should be performed regarding its previous use in pharmaceutical products in order to ensure its safe use. In the case of an excipient that has never been used in approved products, its application should include data regarding safety of the excipient.

Recently, some excipients used in previously approved liposome-like novel drugs have been permitted for use only for the same special preparations without requiring an individual safety evaluation.

There is no worldwide requirement for generic drugs to contain the same excipients as the brand name product. This article explains that differences in excipients have been confirmed to have no effects on the efficacy and safety of preparations through a review of bioequivalence data and stability evaluation results submitted at the time of application for approval of generic drugs.

Key words: pharmaceutical excipients, generic drugs, bioequivalence

要旨: 医薬品の製造販売承認申請における医薬品添加物の規制の現状を概説した。製剤の開発時には、医薬品添加物の安全な使用を目指して、医薬品への使用実態の調査がされている。使用前例のない医薬品添加物を用いている場合には、承認申請時の申請書に医薬品添加物の安全性に関する文書が必要とされる。

最近、リポソームのような新しい剤形に使用されている医薬品添加物では、同様の特別な医薬品に限って、その安全性を評価することなく使用することが認められるようになった。

ジェネリック医薬品では、世界的に、医薬品添加物が先発医薬品と同じであることは求められていない。ジェネリック医薬品においては、その承認申請時の生物学的同等性試験データと安定性の評価によって、添加物が異なっても製剤の有効性、安全性には影響しないことが、十分に保証されている。

キーワード: 医薬品添加物, ジェネリック医薬品, 生物学的同等性

* 〒158-8501 東京都世田谷区上用賀 1-18-1
TEL: 03-3700-1141 FAX: 03-3707-6950
E-mail: yomota@nihs.go.jp

〔筆者略歴〕

・学歴

昭和50年3月 京都大学薬学部卒業
昭和53年3月 京都大学大学院薬学研究科修士課程製薬化学専攻修了

・職歴

昭和53年4月 国立医薬品食品衛生研究所入所
(当時国立衛生試験所) 大阪支所
薬品部研究員
平成3年9月 同大阪支所 薬品試験部第一室長

平成13年12月 同本所 食品添加物部第一室長
平成17年4月 同本所 薬品部第一室長 現在に至る

・学位

昭和62年3月 京都大学論文博士取得(薬学博士)

・専門分野

分析化学, 薬剤学, 医薬品規制科学など

・現在関与している委員会等

薬事・食品衛生審議会臨時委員 薬局方部会委員
厚生労働省審査官理課 後発医薬品等の同等性ガイドライン検討委員会
医薬品医療機器総合機構 専門委員
局方関連委員会 理化学試験法委員会座長, 製剤委員会
溶出ワーキンググループ座長など

はじめに

医薬品添加物とは、第16改正日本薬局方（日局）の製剤総則、製剤通則では、「(6) 添加剤は、製剤に含まれる有効成分以外の物質で、有効成分及び製剤の有用性を高める、製剤化を容易にする、品質の安定化を図る、または使用性を向上させるなどの目的で用いられる。製剤には、必要に応じて、適切な添加剤を加えることができる。ただし、用いる添加剤はその製剤の投与量において薬理作用を示さず、無害でなければならない。また、添加剤は有効成分の治療効果を妨げるものであってはならない。」と記載されている。製剤の製法の記載箇所には、いくつかの添加剤が例示されている。ここで、日局では「添加剤」という用語が用いられているが、「添加物」が用いられる場合も多く、これ以後は特に固有名称でない限り「医薬品添加物」を使用する。

さらに、薬学会薬学用語解説では、「医薬品添加物は製剤に含まれる有効成分以外の物質。製剤化を容易にする、品質の安定化を図る、有用性を高めるなどの目的で、ほとんどすべての医薬品に添加されている。用途により、賦形剤、安定剤、保存剤、緩衝剤、矯味剤、懸濁化剤、乳化剤、着色剤、溶解補助剤、着色剤、粘稠剤などである。」と記されている。

1. 医薬品添加物の種類

我が国では、医薬品添加物の名称、特性を明確に記載した公の文書は見あたらないが、米国薬局方 (USP)¹⁾ には、参考情報として〈1059〉Excipient Performance が記載されており、製剤の品質に重要な添加物の特性について、用途別に分類した上で解説を加えている。我が国でもほぼ同じような添加物を使用しているので、USP の情報を基に、薬学会薬学用語解説も参考にして用途別に解説し、添加物の例も含めて Table 1 に示した。USP の用語は、我が国とは若干異なり、キレート剤・錯化剤は、我が国では安定剤という分類となっている。USP の用語として安定剤は含まれておらず、一部は抗酸化剤の分類となっているようである。また、我が国で言う乳化剤については湿潤剤・可溶化剤と言う用語を使っており、() 内に乳化剤も補足した。

なお、医薬品添加物の規格は、日本薬局方、日本薬局方外医薬品規格 2002、医薬品添加物規格 2003、医薬品部外品原料規格 2006 に記載されており、日本薬局方の添加物の各条は、米国薬局方 (USP)、欧州薬局方 (EP) との国際調和が積極的に進められている状況にある。

2. 医薬品添加物を医薬品に使用する場合の前例主義

医薬品添加物を医薬品に使用する場合には、医薬品に対する使用前例があるかどうかなど、使用した場合の安全性を十分に調査することが必要とされている²⁾。我が国での医薬品の承認申請における使用前例を網羅している情報集として、医薬品添加物辞典²⁾ がある。この辞典には、医薬品への使用前例があり、その用途、使用量等が確認された医薬品添加物の成分名が記載されている。厚生労働省から出された添加物の投与経路、最大使用量、用途等の通知内容が網羅され、各医薬品添加物の商品名及び取扱業者も記載されている。現在の最新版はやや古く 2008 年版であるが、この版には医薬品添加物として承認されていた 1,228 品目が記載されており、各添加物の項の末尾に、添加物の用途（懸濁剤、安定剤、吸収促進剤、結合剤等）、添加物が使用された医薬品製剤の投与経路（経口投与、筋肉注射、経皮等）、最大使用量が記載されている。一例としてヒブメロースの記載例を Fig. 1 に示す。名称、構造、

ヒブメロース

記載事項

名 称
構 造
概 要
参考文献
貯 法(以上、省略)

用 途	用途：滑沢化剤、基剤、結合剤、懸濁剤、コーティング剤、糖衣剤、粘着増強剤、賦形剤、分散剤、崩壊剤、防湿剤、溶解補助剤
投与経路・最大使用量	経口投与 1 g、一般外用剤 20 mg/g、舌下適用 6 mg、眼科用剤 3 mg/g、歯科外用及び口中用 138 mg、耳鼻科用剤 2.5 mg/g

商品名(メーカーなど).....(以下、省略)

Fig. 1 医薬品添加物辞典の記載例

Table 1 医薬品添加物の USP 参考情報 (1059) を基にした分類, 用途, 添加物としての特性

剤形	用途・機能分類	特徴	重要特性	物理特性	添加物例
錠剤及びカプセル	賦形剤	錠剤やカプセルに、成型、増量、希釈を目的に加える	流動性, 圧縮率	粒度, バルクタック密度, 比表面積, 結晶化度, 水分, 粉体流動性, 圧縮特性	乳糖, 結晶セルロース, デンプン
結合剤		粉末を顆粒に凝集するのを促進	(部分)可溶性	表面張力, 粒子径, 粒度分布, 溶解性, 粘性	ヒドロキシプロピルセルロース, ポビドン
(安定剤)		主薬の分解・物理化学的变化を抑制	—	—	ジブチルヒドロキシトルエン, トコフェロール, 亜硫酸塩
崩壊剤		崩壊を助ける高分子化合物	水で膨潤, 崩壊	粒子径分布, 水分吸着速度, 膨潤度, 粒子あるいはゲル状残留物	カルメロースカルシウム, クロスカルメロームスナトリウム, デンプン
滑沢剤		粉体流動性を改善, 杵へのスタティックキング防止, 表面光沢付与	摩擦の軽減, 板状結晶	粒子径, 表面積, 水和状態, 結晶多形, 脂肪酸組成	ステアリン酸マグネシウム, タルク
流動化剤・固化防止剤		粉末の固化防止	表面吸着性, 吸湿性	粒子径, 粒子径分布, 表面積, やや吸湿性	軽質無水ケイ酸, タルク, 含水二酸化ケイ素
着色剤		水溶性, 不溶性, 無機顔料	水溶性色素はデンプンなどに吸着	粒子径, 粒子径分布, 色度, 見かけの均一性	タール色素, 酸化チタン, 酸化鉄
カプセル皮膜 (剤皮)		コラーゲン加水分解物, セルロース系多糖類	37℃で溶解, 腸溶性皮膜, 徐放性皮膜	水分含量, 水蒸気透過性, 保存安定性, 崩壊性, 圧縮性, 脆性	ゼラチン, ヒドロキシプロピルメチルセルロース
コーティング剤		マスキング, 安定化, 徐放化	膜形成	溶解液は低粘性, 可塑性と機械強度のある膜形成	ヒドロキシプロピルメチルセルロース, ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート
可塑剤		カプセルやコーティングに可塑性を付与する低分子ポリマー	高分子の分子内, 分子間易動性	分子量, 融点, ガラス転移温度の低下	フタル酸エステル, クエン酸エステル
内用液剤	湿潤剤・可溶化剤 (乳化剤)	不溶性化合物の可溶化	界面活性	高 HLB, 臨界ミセル濃度 (CMC)	ラウリル硫酸ナトリウム, レシチン
抗菌性保存剤		微生物の発育を阻止	細胞膜損傷	蒸気圧, 分配係数, 脂溶性	パラオキシ安息香酸エステル類, 塩化ベンザルコニウム, クロロブタノール, クレゾール
キレート剤・錯化剤		金属イオンと錯体形成	キレート形成, 抗酸化作用, 抗菌作用	水溶性, 結晶性固体, 粒子径分布	エデト酸塩
抗酸化剤		酸化反応に対する安定化剤	フリーラジカル連鎖停止	溶解性, 分解性	ジブチルヒドロキシトルエン, トコフェロール, 亜硫酸塩
甘味剤		甘み付与, 香りのマスク	甘みレセプター結合	相溶性, 粒子径, 粒子径分布, マスキング能	キシリトール, スクラロース
半固形剤・外用剤・坐剤	坐剤の調製に使用	坐剤の調製に使用	親水性, 疎水性	27℃~45℃で溶解	ハードファット, マクロゴール
懸濁液剤・増粘剤	懸濁液, 乳化液の安定化	増粘, 三次元編目	増粘, 三次元編目	粘弾性, 分子量分布, 多分散	カルメロースナトリウム, メチルセルロース
軟膏基剤	軟膏の主要成分	局所適応	局所適応	高粘性液体, 固体を安定に分散	ステアリアルアルコール, プロピレングリコール, ワセリン
硬化剤	軟膏, クリーム	クリームの粘性増加	高融点の固体	典型的融点	ジステアリン酸グリセロール
軟化剤	局所適用製剤をより柔軟化	—	—	皮膚の軟化, 経皮水分損失の阻害	—
賦形剤	凍結乾燥時の保護, 形状の保持	コラーゲン形成防止	コラーゲン形成防止	ガラス転移温度変化, 吸湿性	精製白糖, マニトール
等張化剤	溶血の防止, 痛みの軽減	溶血の防止, 痛みの軽減	浸透圧寄与	浸透圧寄与/溶質数	NaCl, グリセロール, ソルビトール
吸入剤	経鼻スプレー, 吸入剤の容器からの噴出用ガス	低沸点溶液	低沸点溶液	室温で液体, 製剤中の相溶性, 可燃性	1,1,1,2-テトラフラフルオロエタン

概要, 参考文献, 貯法に続いて, 用途, 投与経路・最大使用量となっている。用途は多岐にわたっており, 個別の使用目的に即して記載される。

この辞典に記載されていない添加物を使用する場合には, 申請者が十分な調査を行う必要がある。その上で, 使用前例が無い添加物を配合する場合や, 使用前例があっても投与経路が異なるものへ, 前例の製剤での使用量を上回って使用する場合には, 次節で記す新添加物を使用するための手続きが必要となる。このように製剤への添加物の使用前例を明らかにすることで, 製剤の設計段階で, 製剤の品質に対するリスクをできるだけ少なくするシステムとなっている。

3. 特定の製剤や特定の条件下においてのみ使用が認められた添加物の取り扱いについて

使用前例のある添加物の中には, 平成 21 年から, 特定の製剤や特定の条件下においてのみ使用が認められた添加物として取り扱われ, 一般的な使用前例として取り扱うべきではないとされたものもある。製剤技術の進歩に伴い, 様々な添加物が使用されるようになり, その取り扱いも特別な場合が出てきている。これまでに特定の条件下においてのみ使用が認められた添加物とその使用前例等については, 独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの承認審査業務情報³⁾で情報提供されており, 随時更新されている。平成 24 年 1 月 19 日に更新された情報では, 28 製剤について延べ 47 種の添加物がリストされている。Table 2 にリポソーム製剤とイトラ

コナゾール液剤のみを事例として抜粋して示した。

これらのリストされている製剤は特別な製剤として扱われたため, 承認時に個別の添加物の安全性試験は要求されていない。欧米では, 従来から成分となっている添加物の毒性評価を個別に実施するのではなく, 製剤としての安全性を示せばよいことになっている。今回の特別措置により, リポソームのような DDS 製剤の開発にあたって, 容易に新たな添加物を使用できる可能性が示された。今後の DDS 製剤の承認時には, 添加物の新規性が大きな障壁とならない事例が増えていくと思われる。

4. 新たな医薬品添加物を製剤に配合する場合

新たな, 使用前例のない医薬品添加物を配合する医薬品の承認申請を行うためには, その添加物が配合された医薬品の有効性, 安全性及び品質への影響が評価され, 承認されることになる。たとえ外国での医薬品への使用実績があっても, 我が国における実績とは認められず, 新添加物となる。また, 食品や化粧品への添加前例があるものも, 医薬品添加物としての使用前例がなければ, 新添加物として新たに評価される。

新添加物の申請には, 起原または発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料, 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料, 安定性に関する資料, 毒性に関する資料が必要とされる⁴⁾。

安定性に関する資料については, 原則として新添加物単独での試験結果等の提出が必要とされるが, 合理的な理由があれば, 配合した製剤中での安定性

Table 2 特定の製剤や特性の条件下においてのみ使用が認められた添加物の事例抜粋

添加物名	製剤名	投与経路
ジミリストイルホスファチジルコリン エッグホスファチジルグリセロール パルミチン酸アスコルビン酸	ビスダイン静注用 15 mg	静注
ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン	イトリゾール注 1% [200 mg] イトリゾール内用液 1%	静注 経口
水素添加大豆リン脂質 ジステアロイルホスファチジルグリセロールナトリウム コレステロール トコフェロール	アムビゾーム点滴静注用 50 mg	静注
Sodium MPEG-2000-Carbonyl-DSPE 水素添加大豆ホスファチジルコリン コレステロール 硫酸アンモニウム	ドキシル注 20 mg	静注

を示す資料で代えることができる。毒性に関する資料については、原則として単回投与毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性及び遺伝毒性の資料が必要である。ただし、場合によっては一部の試験の省略や、信頼できる実験であれば、公表文献を使用することも認められている。

このような手続きを経て、新添加物を含有する製剤が承認されると、承認された製剤の用法及び用量下における1日最大使用量に含まれる添加物量までが、使用前例として他の製剤でも同一投与経路において使用が可能となる。そのため、新添加物含有製剤が短期の使用を目的としたものであっても、他の製剤で長期に使用される可能性があるため、申請に際しては長期の安定性及び安全性を示すデータや文献等が求められている。

新規の医薬品添加物を配合するためには、このように多くの試験データが要求されるため、特に有用性が認められる場合を除いては、新規添加物の使用は控えられることが多い。

5. 医薬品添加物の使用状況の記載について

1988年の薬発第853号通知により、医療用医薬品では、通知で示された添加物の名称もしくは分量を、添付文書または容器などに記載することが義務づけられた。その後、2002年には、日本製薬団体連合会から出された「医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせについて」に基づいて、原則として医薬品製剤に使用されている大部分の医薬品添加物が添付文書に記載されている。

剤形別にみると、注射剤では、原則として全添加物成分の名称と分量を記載するが、後述の除外される29成分については分量記載を省略できる。また、「注射用水」の記載は省略される。内用剤、外用剤では、原則として全添加物成分の名称を記載するが、香料、pH調整剤の目的で使用されているものでは、成分名のあとにカッコ書きで用途名を記載する。

ただし、商取引上機密を保持する必要がある場合には、記載しなくてもよいとされており、記載しなかった成分に関しては、末尾に「その他n成分」と数を記載することになっている。

除外29成分とは、1988年の通知に示されたネガ

ティブリストであり、体内に常在する成分で、pH調整剤や等張化剤、緩衝剤などとして用いられるものであって記載を要しないとされたものであり、以下のものがあげられている。塩化カルシウム、塩化カリウム、塩化ナトリウム、塩酸、クエン酸、クエン酸ナトリウム、コハク酸、酢酸、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、酒石酸、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、注射用水、生理食塩液、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、乳酸、乳酸ナトリウム、マレイン酸、硫酸、リン酸、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、リン酸水素カリウム、リン酸水素カルシウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム。

なお、個々の添加物の用途記載に関しては、同じ添加物を同じ目的で使用していても製剤間で異なっていることもあり、必ずしも記載方針は定まっていない。

6. ジェネリック医薬品における 医薬品添加物の取り扱い

ジェネリック医薬品の製造にあたっては、先発医薬品が製剤特許を有して、特定の医薬品添加物を使用できない場合や、ジェネリック医薬品メーカーごとに得意とする処方設計が存在する場合、さらに、先発製剤の処方を改良してより良い製剤を設計する場合などもあり、医薬品添加物は必ずしも先発医薬品と同じであることが求められていない。ジェネリック医薬品で医薬品添加物が異なることは、米国や欧州を含む諸外国でも、同様に認められている。

基本的に、医療用医薬品の承認申請における医薬品添加物に対する取り扱いは、ジェネリック医薬品にあっても、先発医薬品と全く同様となっている。すなわち、先発医薬品と異なる添加物を使用する場合であっても、必ず使用前例があり、その安全性や、有効成分の治療効果を妨げないことが確認されたもののみ使用が許されることになる。また、先発医薬品と同様に、使用前例の無い医薬品添加物を使用する場合には、その添加物の毒性試験などを実施した上で、承認申請することになり、ジェネリック医薬品の場合には、対費用効果からも使用前例のない医

薬品添加物を使用することはまず無いと思われる。

ジェネリック医薬品の承認審査において、医薬品添加物の成分や配合量が先発医薬品と異なっているも、生物学的同等性試験において有効成分の血中濃度の挙動が先発医薬品と同等であることが確認される。従って、医薬品添加物が異なることにより、ジェネリック医薬品の有効性、安全性に問題が生じるとは考えにくい。

ここで、医薬品添加物が異なることにより生じる可能性のある製剤特性とその現状をまとめたい。

i) 医薬品添加物によっては医薬品の吸収に影響を及ぼす場合がある？

我が国ではすべてのジェネリック医薬品の承認で、ヒト試験における生物学的同等性を求めているのに対して、米国や欧州では、溶解性が良好な医薬品では、ヒト試験を実施しないことを容認するガイドラインを有している。そのため、諸外国では、医薬品添加物が医薬品の吸収に影響を及ぼすかどうかを確認する研究がかなり積み重ねられてきている。しかし、実際に医薬品の吸収に影響を及ぼすことが分かっている添加物はそれほど多くは無く、一例として、欧州の生物学的同等性ガイドライン⁵⁾では、薬物の生物学的利用能に影響を及ぼしそうな添加物として、ソルビトール、マンニトール、ラウリル硫酸ナトリウム、その他の界面活性剤が記載されている。欧州ではヒト試験を実施しない承認申請にあたっては、これらの薬物の生物学的利用能に影響を及ぼす添加物が使われている場合には、使用されている添加物量も全く同じであることが求められている。

前述の生物学的利用能に影響を及ぼす添加剤に関しては、ソルビトールは、ラニチジンやメトプロロールの溶液に添加することにより、スクロース添加時と比較してCmaxやAUCを有意に低下させることが報告されており、浸透圧が高くなることにより消化管内水分が増え、薬物濃度を低下させるためではないかと報告されている⁶⁾。マンニトールでは、チュアブル錠でマンニトールの存在により、同量のスクロースを含む場合と比較して、シメチジンの生物学的利用能を減少させることが報告されている⁷⁾。また、Caco-2細胞を用いた薬物透過性の試験により、ラウリル硫酸ナトリウムやポリソルベート80

は多くの医薬品の透過を亢進することが示されている⁸⁾。

なお、WHOのエッセンシャルドラッグでは、ヒト試験をすることなく、3液性の試験液(pH1.2, pH4.5, pH6.8)における溶出挙動の類似性に基づいて簡便に製剤を製造することが望まれる。そのため、国際薬学会議の専門委員会では、アセトアミノフェン⁹⁾を初めとする34の個別の医薬品ごとに、各国の既承認製剤に用いられている多くの添加物リストを掲載して、これらの添加物では医薬品の吸収に影響を及ぼす可能性はほとんど無いと結論し、さらに文献調査を加味して、ヒト試験を実施しないで製剤を承認することのリスクがほとんど無いことを示している⁹⁾。今後さらに多くのエッセンシャルドラッグについて検討が継続される予定となっている。アセトアミノフェンでは、ドイツ、フィンランド、ギリシャ、オランダ各国の市販53製剤の医薬品添加物35種類がリストされている¹⁰⁾。添加物のリストから、各国で、同種の錠剤に種々多様な添加物が用いられていても、問題なく使用されていることが読み取れるであろう。

ii) 医薬品添加物が異なれば類縁物質の量が多くなる場合がある？

医薬品添加物を変えると製剤中で有効成分の類縁物質の生成量が増えることが、しばしば報告されている。最近では、アミオダロン塩酸塩錠¹¹⁾においても、添加物の組み合わせによって類縁物質量が増える現象が報告されている。

一因として、医薬品添加物中に過酸化物が存在することに起因するとの報告もあり¹²⁾、特にポビドン、ポリエチレングリコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリソルベート80では、過酸化物の量が多いとされている。これらの過酸化物は、酸化分解を起こす医薬品などでは、酸化反応により類縁物質量を増やす可能性があり、注意を要する。なお、寺岡ら¹³⁾は、トリクロルメチアジド錠の過酷試験により主薬の残存量が製品により異なることを報告しており、ヒドロキシプロピルセルロースの存在による加水分解の加速が疑われた。これは添加物中の水分によると推定されているが、過酷試験による結果であり、通常的环境下では影響は少ないことが示

されている。

これらの医薬品の安定性に及ぼす添加物の影響は、よく知られていることであり、ジェネリック医薬品の製剤設計時には、有効成分との配合変化のチェック、製剤の安定性試験などにより、あらかじめ十分に確認されている。また、逆にジェネリック医薬品の優位性を示すために、医薬品添加物の処方工夫がなされることもある。例えば、テモカプリル塩酸塩錠において、処方を工夫することでジェネリック医薬品の安定性を向上させ、付加価値を高める検討なども報告されている¹⁴⁾。従って、医薬品添加物が製剤の品質に及ぼす影響は、コントロール可能な状態にある。また、類縁物質に関しては、ジェネリック医薬品においても新薬に対するICHの不純物ガイドラインに従うことから、現在の品質システムで大きな問題を生じる可能性はほとんど考えられない。

iii) 医薬品添加物によるアレルギーが起こる場合がある？

体質によっては、製剤中の医薬品添加物が原因でアレルギー反応などの副作用等が出現する可能性が、まれにあると思われる。時折、アレルギー反応を起こした事例が報告されているが、事象が単発であり、しばしば多くの医薬品が使用され変更されていくことから、原因を特定できないことも多い。

しかし、医薬品添加物が原因であるとしても、添加物は新薬においても同様に使用されていることから、ジェネリック医薬品に特異的な問題ではなく、アレルギーを起こしやすい体質である場合には、先発医薬品、ジェネリック医薬品を問わず、医薬品の服用時の反応を十分に観察する必要があると思われる。

7. 最近の話題

最近、医薬品添加物の違いにより、医薬品の有効性に差があると報告された例がある¹⁵⁾。ラジカルスカベンジャーであるエダラボン点滴静注において、先発医薬品やジェネリック医薬品が安定化のために添加しているL-システイン塩酸塩水和物を、一部のジェネリック医薬品では使用しておらず、クエン酸水和物、アルファチオグリセリン、グリシン

などを用いている場合がある。そこで、有効成分であるエダラボンのラジカル消去能の有効性に、添加物のラジカル消去能活性が上乘せられて有効性が発現される可能性があり、ジェネリック医薬品では有効性が劣るのではないかという内容である。

本来、医薬品添加物はあくまで製剤の安定化の目的で添加されているものであり、有効成分の作用そのものを左右するものであってはならない。仮にイメージするとしても、注射剤に含まれる添加剤は、静脈内に投与されるとすぐに大量の血液で希釈、循環され、全く極性の異なる物質と体内で共同作業することはあり得ない。in vitroにおいて、医薬品添加物のラジカル消去能活性を比較することは、医薬品の安定性を比較すること以上にどのような意味があるのだろうか。

おわりに

以上、医薬品添加物の医療用医薬品における承認申請上の取り扱いと、ジェネリック医薬品における医薬品添加物の現状について概説した。ジェネリック医薬品の有効性、安全性が十分に検討され、承認されていることをご理解頂くための一助となれば幸いです。

参考文献

- 1) USP35 – NF30 (2012)
- 2) 医薬品添加物辞典, 医薬品添加剤協会編, 薬事日報社 (2007)
- 3) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページ, 承認審査業務情報; <http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/additive.html>
- 4) 医薬品製造販売指針 2010
- 5) European Medical Agency, Guideline on the investigation of bioequivalence (2010)
- 6) M.-L.Chen, et.al., A modern view of excipient effects on bioequivalence:Case study of sorbitol, *Pharm. Res.*, 2006 ; 24 : 73-80
- 7) A.Dawn et.al., The effect of mannitol on the oral bioavailability of cimetidine, *J. Pharm. Sci.*, 1995 ; 84 : 1405-9
- 8) BD Rege, et. al., Effect of common excipients on Caco-2 transport of low-permeability drugs, *J Pharm Sci.*, 2001 ; 90 : 1776-86
- 9) L. Kalantzi, et.al., Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms : Acetaminophen (Paracetamol), *J.Pharm.Sci.*, 2006 ; 95 : 4-14

- 10) 国際薬学会議の専門委員会ホームページ ; http://www.fip.org/bcs_monographs
- 11) 菊池浩一, 石川達也, アミオダロン塩酸塩速崩錠「TE」の開発コンセプトと製剤設計, *Pharm Tec Japan*, 2011 ; 27 : 83-7
- 12) R.Walter, et.al., Evaluation of hydroperoxide in common pharmaceutical excipients, *J.Pharm.Sci.*, 2007 ; 96 : 106-16
- 13) R.Teraoka, et.al., Effect of pharmaceutical excipients on the stability of trichlormethiazide tablets under humid conditions, *Chem.Pharm.Bull.*, 2009 ; 57 : 1343-7
- 14) 野沢健児他, テモカプリル塩酸塩錠の安定性向上を目的とした製剤化検討, *医学と薬学*, 2011 ; 65 : 485-93
- 15) 山崎啓之他, エダラボン注射剤における先発医薬品および後発医薬品のラジカル消去活性比較, *新薬と臨床*, 2011 (12) : 57-62