

〔一般論文〕

注射剤の先発医薬品と後発医薬品における添加剤の相違に関する研究

A Study on the Differences in Additives between Brand-Name and Generic Injection Drugs

加藤 祐太^{*a, b}, 近藤 恵美子^a, 石黒 智恵子^c, 野口 敦^a, 豊口 禎子^b,
白石 正^b, 松田 勉^aYUTA KATO^{*a, b}, EMIKO KONDO^a, CHIEKO ISHIGURO^c, ATSUSHI NOGUCHI^a, TEIKO TOYOGUCHI^b,
TADASHI SHIRAISHI^b, TSUTOMU MATSUDA^a^a 山形大学大学院医学系研究科医薬品医療機器評価学講座^b 山形大学医学部附属病院薬剤部^c 独立行政法人医薬品医療機器総合機構〔 Received April 10, 2013
Accepted July 5, 2013 〕

Summary : One of the concerns regarding generic drugs is the use of additives that differ from those used in the counterpart brand-name drugs. The present study consisted of a survey on the use of the target additives, that is, those that can cause allergies and aspirin-induced asthma, in injection drugs, based on the information provided in package inserts, followed by a comparison of the brand-name and generic injection drugs in terms of the use of the target additives. The result revealed that at least one of the target additives was used in 692 (20.9%) out of the investigated 3,315 drug products. The most frequently used was sulfites, followed by polysorbate80, parabens, and lactose, in that order. The use of the target additives used in 192 sets of brand-name and generic drugs having the same combination of active ingredient(s) and specifications, was compared among 287 brand-name drug products and 886 generic drug products, and no statistically significant differences were observed. The results suggest that caution is needed in respect of the use of the target additives identified in the present survey, in both brand-name and generic drugs.

Key words : additive, generic drugs, allergy, side effect

要旨 : 後発医薬品を不安視する一つの理由は、後発医薬品が先発医薬品と異なる添加剤を使用している点である。そこで、本研究では、アレルギーやアスピリン喘息の原因となる可能性のある添加剤を対象とし、添付文書情報を利用して、注射剤における対象添加剤の使用状況を調査し、さらに先発医薬品と後発医薬品における使用状況の比較を行った。その結果、調査対象3,315製剤のうち、対象添加剤を使用していたのは692製剤(20.9%)であり、亜硫酸塩類、ポリソルベート80、パラベン類、乳糖の順で多く使用されていた。また、有効成分及び規格が同一の組み合わせで先発医薬品と後発医薬品が共に存在した192組の先発医薬品287製剤と後発医薬品886製剤における対象添加剤の使用状況を比較したところ、統計的に優位な差は認められなかった。本調査の対象添加剤に関しては、先発医薬品及び後発医薬品に関係なく注意が必要と考えられた。

キーワード : 添加剤, 後発医薬品, アレルギー, 副作用

緒 言

近年、本邦では高齢化に伴い医療費が年々増加し

ており、医療保険財政圧迫の解消に向けた施策の一つとして先発医薬品よりも低価格での供給が可能な後発医薬品(ジェネリック医薬品)の使用促進が推奨されている¹⁾。しかしながら、後発医薬品については、品質や安全性、有効性面を問題とする報告が散見され、後発医薬品に対する信頼性は十分に得ら

* 〒990-2331 山形県山形市飯田西 2-2-2
TEL : 023-635-5121 FAX : 023-628-5829
E-mail : y-kato@med.id.yamagata-u.ac.jp

れていない現状にある²⁻⁸⁾。また、後発医薬品では先発医薬品とは異なる添加剤が使用されているため、先発医薬品と後発医薬品は全く同じ製剤ではないとの指摘もある⁹⁾。

現在、後発医薬品は先発医薬品と生物学的同等性試験や品質規格等により同等性を確認し承認されているが、添加剤について同一のものを使用することは求められておらず、先発医薬品が製剤特許を有している場合や後発医薬品が製剤的な工夫をしている等の理由により異なる添加剤が使用されることがある。

本来、添加剤は、薬理作用を発揮したり、有効成分の治療効果を妨げるものではないため、添加剤の違いが先発医薬品と後発医薬品との有効性や安全性等の相違の原因にはならないはずである。しかしながら、添加剤の中にはアレルギー等の原因となる可能性のあるものも含まれているため、これらの添加剤が使用された医薬品を投与する際には十分な注意が必要である。既に一部の添加剤が使用された医薬品では注意喚起表示があり、例えば卵黄レシチンを添加剤として使用された医薬品で、卵アレルギーの患者は原則禁忌とされている例もある。

そこで、本研究では、医薬品に使用された添加剤のうち、アレルギー及びアスピリン喘息の原因となる可能性のある添加剤に着目し、それらが使用された医薬品を調査した。また、先発医薬品と後発医薬品における添加剤の違いに関しては、これまでに個々の医薬品で報告はあるものの、医薬品全体を包

括的に検討した報告は存在しない。そこで、後発医薬品の使用に当たり有用な知見を得ることを目的として、先発医薬品と後発医薬品における添加剤の使用状況に関する調査を行った。

方 法

1) 対象添加剤

以下に該当する添加剤を対象添加剤とした (Table 1)。

- ①添付文書の使用上の注意において、添加剤への過敏症の観点から、禁忌、慎重投与等の注意喚起の記載 (例：ピロ亜硫酸ナトリウムを使用した医薬品で亜硫酸塩に過敏症のある患者は禁忌、大豆レシチンを使用した医薬品で大豆アレルギーの患者は慎重投与等) がある添加剤：チメロサル、亜硫酸塩類、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、人血清アルブミン、ベンジルペニシリン、カゼイン、大豆レシチン、ゼラチン、卵黄レシチン、ポリソルベート 80。
- ②アレルギーを惹起する恐れがあるものとして、食品衛生法でアレルギー表示が義務づけられている特定原材料 7 品目 (卵、乳、小麦、えび、かに、そば、落花生) 及び特定原材料に準ずるものとして表示が奨励されている 18 品目 (あわび、いか、いくら、オレンジ、キウイフルーツ、牛肉、くるみ、さけ、さば、大豆、鶏肉、バナナ、豚肉、まつたけ、もも、やまいも、りんご、ゼラチン) に由来する添加剤。

Table 1 対象添加剤 (アレルギー等の原因となる可能性があるとして選択したもの)

添加剤の由来	添加剤
卵	卵黄レシチン (精製物、水素添加卵黄フォスファチジルコリン、エッグフォスファチジルグリセオールを含む)、卵白、卵黄油
牛乳	カゼイン (ナトリウム塩、脱脂粉乳を含む)、ペプトン、乳糖 (水和物を含む)
牛	牛脂
豚	ヘパリンナトリウム、ペブシン、豚脂
牛または豚	ゼラチン (精製物、加水分解物を含む)
その他の動物	ヒアルロン酸 (ニワトリ由来)、コンドロイチン硫酸エステルナトリウム (哺乳動物の軟骨由来)
小麦	小麦粉、コムギデンプン (アルファ化デンプン、アクリル酸デンプン、デンプングリコール酸ナトリウムを含む)、小麦胚芽油
大豆	大豆レシチン (水素添加大豆を含む)、ダイズ油 (精製物を含む)
その他の食品	落花生油、オレンジ油
食品以外	チメロサル、亜硫酸塩類、タートラジン、安息香酸 (ナトリウム塩を含む)、パラベン類、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、人血清アルブミン、ベンジルペニシリン、ポリソルベート 80

③安息香酸ナトリウムカフェインを有効成分とする医薬品でアスピリン喘息の患者を禁忌としている事例があることから、アスピリン喘息の起因物質になる可能性がある添加剤：安息香酸塩、タートラジン、パラベン類。

なお、本邦の多くの使用上の注意において、「本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」を禁忌等としているが、これらの記載は注意喚起表示とはしなかった。

2) 対象医薬品

対象医薬品は、平成23年4月版保険薬事典（じほう発行）に記載され、かつ独立行政法人医薬品医療機器総合機構が提供している医薬品医療機器情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/index.html>）より添付文書が入手可能な注射剤3,315製剤とした（添付文書の出力は平成23年11月から平成24年3月）。今回は、速やかな体内への取り込みによって、アレルギー等が発症する可能性が高いと考えられる注射剤を対象とした。

3) 対象添加剤を使用した対象医薬品

日本製薬団体連合会の「医薬品添加剤の記載に関する自主申し合わせについて」に基づき、原則として承認書に記載した全ての添加剤成分を添付文書に記載することになっていることから¹⁰⁾、注射剤3,315製剤の添付文書における「組成・性状」の項に記載のある添加剤の情報から、対象添加剤の使用状況を調査した。

4) 先発医薬品と後発医薬品の比較

注射剤3,315製剤のうち、有効成分及びその規格が同一の先発医薬品と後発医薬品が共に存在する製剤のみを対象とした。なお、承認時期が古い医薬品では先発医薬品と後発医薬品の区別が困難であることから、先発医薬品は「医薬品の製造承認に関する基本方針について」が施行された昭和42年10月以降に承認された新医薬品（ただし、昭和55年10月以前は新有効成分含有医薬品に限る）とした。そして、抽出した先発医薬品及び後発医薬品における対象添加剤の使用状況に違いがあるか調査した。

5) 統計解析

先発医薬品と後発医薬品において、添加剤の使用

頻度に差があるかどうかを評価するため、 χ^2 乗検定を行った。また、後発医薬品が先発医薬品に比べ、どの程度多く添加剤を使用しているかの相対頻度の推定値をロジスティック回帰分析で算出した。なお、有効成分及び規格が同一の各組み合わせにおける先発医薬品の数と後発医薬品の数にばらつきがあることから、組み合わせで層別したロジスティック回帰分析による相対頻度も算出した。検定の有意水準は5%とした。解析はJMP及びSASを使用した。

結 果

1) 対象添加剤を使用した対象医薬品

対象注射剤3,315製剤の中で、対象添加剤を使用したものは692製剤（20.9%）であった。また、使用された対象添加剤としては、亜硫酸水素ナトリウム等の亜硫酸塩類、ポリソルベート80、メチルパラベン等のパラベン類、乳糖が多かった（Table 2）。

2) 先発医薬品と後発医薬品の比較

有効成分及び同一規格の組み合わせで、先発医薬品と後発医薬品が共に存在するのは192組で1,173製剤存在し、そのうち、先発医薬品は287製剤、後発医薬品は886製剤であった。なお、192組中63組は、先発医薬品を2つの製薬企業が製造販売している、または同一規格の複数の先発医薬品が存在する（例：カイトリル注3mgとカイトリル点滴静注バッグ3mg）ことにより、複数の先発医薬品が含まれていた。これらの医薬品に使用されていた対象

Table 2 注射剤3,315製剤中の対象添加剤使用医薬品数（製剤数）

添加剤	製剤数	添加剤	製剤数
【食品由来】		【非食品由来】	
卵由来		チメロザール	6
卵黄レシチン	42	人血清アルブミン	41
牛乳由来		亜硫酸水素ナトリウム	217
乳糖	70	ピロ亜硫酸ナトリウム	83
豚由来		乾燥亜硫酸ナトリウム	37
ペプシン	1	亜硫酸ナトリウム	2
ヘパリンナトリウム	2	安息香酸	5
牛または豚由来		安息香酸ナトリウム	3
ゼラチン	13	安息香酸ナトリウムカフェイン	1
その他動物由来		ポリオキシエチレンヒマシ油	10
コンドロイチン硫酸エステルナトリウム	15	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	14
大豆由来		メチルパラベン	68
ダイズ油	26	エチルパラベン	6
大豆レシチン	3	プロピルパラベン	35
その他食品由来		ブチルパラベン	4
落花生油	1	ベンジルベニシリンカリウム	4
		ポリソルベート80	124

添加剤は、ダイズ油、卵黄レシチン、亜硫酸塩類、乳糖、ゼラチン、パラベン類、ポリソルベート 80、ポリオキシエチレンヒマシ油、コンドロイチン硫酸エステルナトリウム、安息香酸類であった。一方、人血清アルブミン等は使用されていなかった。

先発医薬品と後発医薬品が共に存在する 192 組、1,173 製剤について、先発医薬品及び後発医薬品における添加剤の使用頻度及びその偏りに関する解析結果を Table 3 に示した。また、先発医薬品に比べ後発医薬品で対象添加剤が使用されている相対頻度及びその 95%信頼区間を Table 4 に示した。なお、同一の効果を有する亜硫酸水素ナトリウム等の亜硫

酸塩類及び同一の効果を有し、かつ同時に 2 剤使用されることが多いメチルパラベン等のパラベン類は、それぞれ亜硫酸塩類及びパラベン類としてまとめて比較した。

Table 3 及び Table 4 に示したとおり、全ての解析で、先発医薬品と後発医薬品における添加剤全体（いずれかの対象添加剤を使用）及び各添加剤の使用頻度に、統計学的有意差は認められなかった。

考 察

医薬品添加剤は製剤に含まれる有効成分以外の物質であり、製剤化を容易にすること、品質の安定化

Table 3 同一の成分及び規格において先発医薬品と後発医薬品の組み合わせが存在するもの (1,173 製剤, 192 組)

	先発医薬品 N=283		後発医薬品 N=886		P値 χ ² 二乗検定 Pearson
	製剤数	%	製剤数	%	
添加剤 (以下のいずれか)	46	16.0	131	14.8	0.61
ダイズ油	2	0.7	7	0.8	0.88
卵黄レシチン	4	1.4	11	1.2	0.84
亜硫酸塩類	24	8.4	88	9.9	0.43
乳糖	6	2.1	11	1.2	0.30
ゼラチン	0	0	6	0.7	0.16
パラベン類	8	2.8	14	1.6	0.19
ポリソルベート80	3	1.1	3	0.3	0.14
ポリオキシエチレンヒマシ油	2	0.7	6	0.7	0.97
コンドロイチン硫酸エステル ナトリウム	4	1.4	7	0.8	0.36
安息香酸類	3	1.1	2	0.2	0.06

Table 4 先発医薬品に比べ後発医薬品で対象添加剤が使用されている相対頻度及びその 95%信頼区間*

	ロジスティック回帰(調整なし)			層別ロジスティック回帰 **		
	相対頻度	95%CI	95%CI	相対頻度	95%CI	95%CI
		下限	上限		下限	上限
添加剤 (以下のいずれか)	0.91	0.63	1.31	0.91	0.31	2.68
ダイズ油	1.14	0.23	5.49	- ***	-	-
卵黄レシチン	0.89	0.28	2.82	-	-	-
亜硫酸塩類	1.21	0.75	1.94	1.20	0.23	6.33
乳糖	0.59	0.22	1.61	0.54	0.14	2.11
ゼラチン	-	-	-	-	-	-
パラベン類	0.56	0.23	1.35	0.22	0.04	1.18
ポリソルベート80	0.32	0.07	1.60	-	-	-
ポリオキシエチレンヒマシ油	0.97	0.20	4.84	-	-	-
コンドロイチン硫酸エステル ナトリウム	0.56	0.16	1.94	-	-	-
安息香酸類	0.21	0.04	1.29	-	-	-

* : 同一の成分規格が存在する1,173製剤,192組を対象として解析
 ** : 組み合わせ(成分及び規格)で調整
 *** : - は計算不可

を図ること等の目的でほとんどの医薬品で使用されている。日本薬局方の製剤総則の規定では、添加剤は製剤の投与量において無害でなければならず、有効成分の治療効果を妨げたり、試験に支障をきたすものであってはならないとされているが、カゼイン、チメロサル、卵黄レシチン等では添加剤が原因でアレルギー反応が生じたとの報告がされている¹¹⁻¹⁵⁾。また、これまでも、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ゼラチン、カゼインについては、厚生労働省（当時、厚生省）の指示により添付文書に当該添加剤に過敏症の既往の患者は禁忌（または慎重投与）とする注意喚起の表示がされている¹⁶⁻¹⁸⁾。

一方、アレルギー以外でも、リスペリドンで後発品への切り替え後に認められた精神症状の悪化の要因の一つとして添加剤の差を指摘した報告¹⁹⁾、パクリタキセルの後発品で有害事象の発生頻度が高かった要因として添加剤の違いを指摘した報告²⁰⁾等、先発医薬品と後発医薬品の有効性、安全性の相違の原因として添加剤の違いを指摘する報告がある。ただし、先発医薬品と後発医薬品間の添加剤の相違について包括的な調査は行われていない。

そのため、本研究では、添加剤は医薬品の有効性・安全性に影響を与えないものが望ましいとの観点から、添加剤によるアレルギー等の可能性に着目して、既に添付文書の使用上の注意に注意喚起表示がされている添加剤や食品衛生法でアレルギー表示の対象とされている食品に由来する添加剤、アスピリン喘息の危険性がある添加剤を対象添加剤とし、その使用状況を調査した。

その結果、調査対象の医薬品の20.9%で対象添加剤が使用されており、そのうち非食品由来の添加剤が79.2%と大半を占め、主な添加剤は亜硫酸塩類やポリソルベート80、パラベン類であった。食品由来の添加剤が使用されていた医薬品の割合は少なかったが、安定剤、賦形剤等として使用される乳糖や脂肪乳剤等における乳化剤として使用されている卵黄レシチンが比較的多く使用されていた。

対象添加剤の使用頻度を先発医薬品と後発医薬品で比較したところ、添加剤全体では全ての解析において統計学的有意差は認められなかった。さらに、各添加剤別の解析についても全てにおいて統計学的有意差は認められなかった。

なお、亜硫酸塩類は、先発及び後発医薬品に同程度の使用が認められたが、乳糖とパラベン類に

ついては、統計学的有意差は認められないものの、層別ロジスティック回帰分析の相対頻度はそれぞれ0.54及び0.22と先発医薬品の方が後発医薬品よりも多く使用されている傾向が見られた。また、ダイズ油、卵黄レシチン、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリソルベート80、コンドロイチン硫酸エステルナトリウム、安息香酸類は、同一の組み合わせの先発及び後発医薬品の全てにおいて使用されていた層が存在していたため層別ロジスティック回帰分析で、ゼラチンは、使用された医薬品数が少なかったためロジスティック回帰（調整なし）分析及び層別ロジスティック回帰分析において計算不能であった。以上のように、解析では先発医薬品と後発医薬品で添加剤の使用に統計学的有意差は認められず、製剤によっては、先発医薬品にのみまたは後発医薬品にのみ対象添加剤が使用されていた場合もあり、添加剤によるアレルギー等については、先発医薬品、後発医薬品にかかわらず注意し、医薬品を選択する必要があると考えられた。

後発医薬品を安心して使用するために、先発医薬品と違いはあるのか、あるとすれば違いは何なのかを明確にすることは非常に重要なことである。今回の研究において、添加剤の使用頻度で、先発医薬品と後発医薬品に統計学的有意差は認められなかった。また、添加剤別で評価した場合も、後発医薬品で多く使用されているものもあれば、先発医薬品で多く使用されているものもあり、統計学的有意差が認められたものはなかった。よって、本研究において調査対象とした添加剤によるアレルギー等の問題については、先発医薬品と後発医薬品で同様に注意が必要であると考えられた。ただし、今回は対象医薬品の剤型を注射剤のみとしたため、今後、経口剤や外用剤、吸入剤等他の剤型について追加調査を行い、医薬品全体で検討する必要があると考えられる。

謝辞

本研究の一部は、厚生労働科学研究費補助金「医薬品添加剤等の安全確保に関する研究 研究代表者手島玲子」による研究助成を受けて行った。

引用文献

- 1) 厚生労働省医政局経済課報道発表資料，“後発医薬品の安心使用促進アクションプログラムについて”。厚生労働省，2007年10月。

- 2) 西川豊, 梶田貴司, 杵崎正典ほか. 先発医薬品パラプラチン注射液から後発医薬品カルボプラチン点滴静注液「NK」への変更による安全性についての検討. 医療薬学, 2012; 38: 708-14.
- 3) 小玉奈央, 金本理沙, 叶隆ほか. ジェネリック医薬品の評価 (1) —イコサペント酸エチル製剤における官能試験および成分分析試験—. 医療薬学, 2012; 38: 228-36.
- 4) 兼重晋, 池田祐輔, 松永直哉ほか. ベザフィブラート後発医薬品の製剤学および治療学的同等性試験. 薬理と治療, 2011; 39: 91-100.
- 5) 宮崎靖則, 谷古宇秀, 浅山亨ほか. 球形吸着炭製剤の先発医薬品に対する後発医薬品の物理化学的性質と吸着特性の比較. 医療薬学, 2008; 34: 1077-85.
- 6) 鹿島亜沙美, 矢吹宏美, 諸橋朱美ほか. テオフィリン徐放性ドライシロップ剤の先発品と後発品の品質比較評価に関する研究. 医療薬学, 2006; 32: 1088-93.
- 7) Pollak PT, et al. Altered metabolite concentrations with amiodarone generic substitution cannot be observed without monitoring. *Can J Cardiol*, 2001; 17: 1159-63.
- 8) Reiffel JA, et al. Generic antiarrhythmics are not therapeutically equivalent for the treatment of tachyarrhythmias. *Am J Cardiol*, 2000; 85: 1151-53.
- 9) 広島県医師会ホームページ. <http://www.hiroshima.med.or.jp/news/001839.html> (参照 2013-01-05)
- 10) 医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせについて. 日本製薬団体連合会, 2001年10月.
- 11) 柏木玲一, 犬童道治, 恩田真弓ほか. 経口抗生剤に添加されたカゼインナトリウムによるアナフィラキシーの1例. 小児科, 2001; 41: 114-9.
- 12) 長谷川大輔, 河島尚志, 小穴信吾ほか. カゼイン含有抗生剤によるアレルギー小児例の検討. アレルギー, 2000; 49: 1111-4.
- 13) 和田映子, 各務美智子, 川口博史ほか. 不明確な表現の食品・医薬品ラベルが原因と考えられた食物アレルギーの4症例. アレルギーの臨床, 2000; 20: 501-3.
- 14) 大沢純子, 北村和子, 池沢善郎. チメロサルアレルギーの検討. 皮膚, 1990; 32: 182-6.
- 15) Murphy A, et al. Allergic reactions to propofol in egg-allergic children. *Anesth Analg*, 2011; 113: 140-4.
- 16) 医薬品等安全性情報. 厚生省, 1986; No.79
- 17) 医薬品等安全性情報. 厚生省, 1995; No.132
- 18) 医薬品等安全性情報. 厚生省, 2000; No.159
- 19) 竹内大輔, 小野寿之, 玉井顯. リスペリドン後発品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, 2008; 57: 358-63.
- 20) 元木貴大, 田中裕章, 朝倉正登ほか. 乳がん患者においてweeklyパクリタキセル療法により生じた有害事象—先発医薬品と後発医薬品との比較検討—. 第48回日本薬学会, 日本薬剤師会, 日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会, 2009年11月.