

[一般論文]

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 Drugs

近藤 恵美子^{*a}, 加藤 祐太^{a,b}, 石黒 智恵子^c, 比嘉 辰伍^c, 野口 敦^a,
豊口 禎子^b, 白石 正^b, 松田 勉^a

EMIKO KONDO^{*a}, YUTA KATO^{a,b}, CHIEKO ISHIGURO^c, SHINGO HIGA^c, ATSUSHI NOGUCHI^a,
TEIKO TOYOGUCHI^b, TADASHI SHIRAIISHI^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 February 16, 2014
Accepted April 9, 2014]

Summary : The apprehension toward generic drugs may be due in part to a perception of differences in additives between brand-name and generic drugs. In this study, we conducted an analysis of additives that may induce adverse reactions such as allergies or aspirin-induced asthma. Using information provided in package inserts, we examined the use of the target additives in orally administered drugs, topical drugs, and injectable drugs, and compared the differences in additive use between brand-name and generic drugs. In addition, we also compared the additive content between brand-name and generic injectable drugs, and investigated the relationship between additive content and warning statements. The results showed that for all target additives, there were no statistical differences in the frequencies of additive use between brand-name drugs and generic drugs, regardless of the administration route. However, the analysis revealed that there were certain additives that were more frequently used in either generic drugs or brand-name drugs. Furthermore, there were no major differences detected in additive content, indicating the need for cautious utilization of both brand-name drugs and generic drugs based on factors such as patient history of adverse drug reactions and food allergies. The lack of consistent findings with regard to the association between additive content and warning statements suggests that, as exemplified by the European system, Japan should consider the necessity of developing scientifically based guidelines for warning statements concerning drug additives.

Key words : additives, generic drugs, drug allergy, side effects

要旨 : 後発医薬品を不安視する理由の一つとして、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との指摘がある。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、内用剤、外用剤、注射剤それぞれにおける対象添加剤の使用状況を調査し、先発医薬品と後発医薬品の添加剤の相違を比較した。さらに、注射剤での先発医薬品と後発医薬品の添加剤含有量の比較及び添加剤含有量と注意喚起表示の関係についても調査した。

その結果、対象添加剤全体では、いずれの剤型でも先発医薬品と後発医薬品の対象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が、一部に後発医薬品での使用頻度が高い添加剤、及び先発医薬品での使用頻度が高い添加剤が認められた。また、添加剤含有量には大きな違いは認められず、先発医薬品、後発医薬品にかかわらず、患者のアレルギー歴等を踏まえた注意が必要と考えられた。

添加剤含有量と注意喚起表示の有無に関しては一貫性が認められず、日本においても、欧州の制度を参考に、添加剤の注意喚起表示に関し科学的根拠に基づくガイドライン等の必要性を検討すべきと考えられた。

キーワード : 添加剤, 後発医薬品, アレルギー, 副作用

* 〒990-2331 山形県山形市飯田西 2-2-2
TEL & FAX : 023-628-5257
E-mail : EMIKO_KONDO@env.go.jp

患者負担の軽減や医療保険財政の改善の観点から、政府は積極的な後発医薬品の使用促進を推奨してきているが、必ずしも後発医薬品に十分な信頼が得られていないことなどを背景に目標が達成されていない。後発医薬品への不安の一つには添加剤の違いがあり、我々はアレルギー等の原因になる可能性のある添加剤に着目して、注射剤における先発医薬品と後発医薬品の添加剤の相違について、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を対象として包括的な検討を行い報告している¹⁾が、最も品目数の多い内用剤や外用剤に関する検討及び添加剤の量に着目した比較は未実施であった。

そこで、本研究では、内用剤及び外用剤について、先発医薬品と後発医薬品が共に存在する有効成分の製剤を対象に、先発医薬品と後発医薬品でのアレルギー等の原因となる添加剤の使用状況の比較検討を行うとともに、注射剤についても内用剤及び外用剤と同様の方法により再集計し比較検討を行った。また、注射剤における先発医薬品と後発医薬品の対象添加剤の含有量を比較検討し、さらに、添加剤に対する注意喚起表示の現状を、表示の有無と含有量の関係から検討した。

(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の事例がある添加剤。
- ② 食品衛生法でアレルギー表示が義務付けまたは推奨されている食品に由来する添加剤。
- 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ったことから、アスピリン喘息の起因物質になる可能性がある添加剤²⁾。

なお、日本での多くの医薬品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、これらの記載は上記①における注意喚起の記載として扱わなかった。

(2) 対象医薬品

2011 年 4 月版保険薬事典（じほう発行）に収載され、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/>) より添付文書が入手可能なものを対象医薬品とした。なお、添付文書の出力は 2011 年 11 月から 2012 年 3 月に行った。

Table 1 対象添加剤

添加剤の由来	添加剤
食品 卵	卵黄レシチン（精製卵黄レシチン、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ロール、水素添加卵黄フォスファチジルセリンを含む）、卵白、卵黄油
牛乳	カゼイン（カゼインナトリウム、脱脂粉乳を含む）、ペプトン、乳糖（無水乳糖、乳糖水和物を含む）
牛	牛脂
豚	ヘパリンナトリウム、ペプシン、豚脂
牛または豚	ゼラチン（精製ゼラチン、ゼラチン加水分解物、コハク化ゼラチンを含む）
その他の動物	ヒアルロン酸ナトリウム（ニワトリ由来）、コンドロイチン硫酸ナトリウム（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、カルボキシメチルスターチナトリウムを含む）、小麦胚芽油
大豆	大豆レシチン（精製大豆レシチン、水素添加大豆レシチンを含む）、ダイズ油
その他食品	落花生油、オレンジ油
食品以外	チメロサル 亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、乾燥亜硫酸ナトリウム、乾燥亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸カリウム 黄色4号 安息香酸（安息香酸ナトリウム、安息香酸ナトリウムカフェインを含む） メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、イソプロピルパラベン、ブチルパラベン、イソブチルパラベン及びこれらのナトリウム塩 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リウム ポリソルベート80

(3) 対象添加剤の使用状況の調査

原則として承認書に記載したすべての添加剤成分は添付文書に記載することになっている³⁾ことから、添付文書の「組成・性状」の項に記載されている添加剤を、当該医薬品に使用されている添加剤とした。

なお、集計に当たっては、水素添加卵黄レシチンはレシチンとして、安息香酸ナトリウムや安息香酸ナトリウムカフェインは安息香酸に含める等、塩違いや類似の添加剤はまとめて集計した (Table 1)。

(4) 先発医薬品と後発医薬品における対象添加剤の使用頻度の比較

先発医薬品と後発医薬品の比較は、対象医薬品のうち、先発医薬品と後発医薬品が共に存在する有効成分を対象として剤型毎に行った。また、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、厚生労働省の医薬品の製造承認に関する基本方針が施行された1967年10月以降に承認された新医薬品（ただし、1980年10月以前は新有効成分含有医薬品に限る）を先発医薬品とした。また、後発医薬品は保険薬事典の区分の通りとした。なお、先に実施した注射剤を対象とした検討¹⁾においては、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を対象として、注射剤における先発医薬品と後発医薬品の添加剤の比較検討を行ったが、本検討では、内用剤及び外用剤と同一条件で比較するために、注射剤についても先発医薬品と後発医薬品が共に存在する有効成分の製剤を比較の対象とした。

また、使用添加剤については、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、メチルパラベン等のパラベンについては、それぞれ、亜硫酸塩、パラベンとしてまとめて集計した。

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否かを評価するため、先発医薬品における添加剤使用頻度と比べたときの、後発医薬品における添加剤使用の相対頻度を表す指標として、オッズ比、及びその95%信頼区間とP値をロジスティック回帰を用いて算出した。なお、有効成分の各組合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、有効成分で層別したロジスティック回帰分析を用いたときのオッズ比、95%信頼区間及びP値も算出した。なお、検

定の有意水準は5%とし、解析にはSAS 9.2を使用した。

(5) 先発医薬品と後発医薬品における対象添加剤の含有量の比較

注射剤は添付文書に添加剤含有量が記載されているが、内用剤と外用剤は記載されていないことから、同一有効成分の先発医薬品、後発医薬品の両方で対象添加物を含有している注射剤を対象に、後発医薬品各製剤における有効成分あたりの添加剤の含有量を同一規格の先発医薬品のそれらと比較した。含有量の比較に当たり、亜硫酸塩は亜硫酸水素ナトリウムに換算した値を、安息香酸類は安息香酸に換算した値を、パラベンはメチルパラベンに換算した値をそれぞれ用いた。なお、これら同種の添加剤（例：メチルパラベンとエチルパラベン）を換算値ベースで同量程度使用している製剤間では、換算値は厳密には同一ではない場合があるため、後発医薬品の添加剤含有量換算値が先発医薬品の0.9倍から1.1倍の場合には、先発医薬品の含有量と同量として扱った。

(6) 注射剤における添加剤含有量と注意喚起表示との関係について

対象医薬品のうち、注意喚起表示がなされている医薬品の事例がある添加剤（ゼラチン、チメロサル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ベンジルペニシリンカリウム、卵黄レシチン、大豆レシチン、亜硫酸塩、ポリオキシエチレンヒマシ油、人血清アルブミン及びポリソルベート80）が使用されている注射剤を対象に、添加剤の量と注意喚起表示の有無について添付文書の情報から調査した。また、製剤間で注意喚起表示に差が認められた添加剤を使用している全製剤の添加剤含有量を箱ひげ図で示した。

添加剤の含有量は、添付文書の添加剤の含有量と用法及び用量の記載から、通常成人に対する一日投与量（投与量に幅がある場合はその製剤の通常の投与量における最大値、効能によって投与量が異なる場合には最も投与量が多い効能における通常の投与量の最大値）中に含有される量を算出した。体重または体表面積あたりの用量が設定されている場合には体重は60 kg、体表面積は1.6 m²とし、麻酔薬等通常の一投与量の算出が困難なもの及び小児に対する効能は対象外とした。

結 果

(1) 全対象医薬品における対象添加剤の使用状況

内用剤では、全対象医薬品 7,933 製剤中、5,813 製剤 (73.3%) でいずれかの対象添加剤が使用されていた。乳糖は最も多く使用されていた添加剤で、4,458 製剤 (56.2%) に使用されていた。そのほか、コムギデンプン、ゼラチン、ポリソルベート 80、プロピルパラベン等のパラベン、黄色 4 号、安息香酸が多く使用されていた。

外用剤では、全対象医薬品 2,428 製剤中、660 製剤 (27.2%) でいずれかの対象添加剤が使用されていた。メチルパラベンは最も多く使用されていた添加剤で、241 製剤 (9.9%) に使用されており、また、348 製剤 (14.3%) にはいずれかのパラベンが使用されていた。そのほか、ポリソルベート 80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ゼラチンが多く使用されていた。

注射剤での使用状況は先の報告¹⁾ のとおり、全対象医薬品 3,315 製剤中、692 製剤 (20.9%) で対象添加剤が使用され、亜硫酸水素ナトリウムが最も多く 217 製剤 (6.5%) に使用され、324 製剤 (9.8%) にはいずれかの亜硫酸塩が使用されていた。

内用剤、外用剤及び注射剤の合計 (全医薬品) では、全対象医薬品 13,676 製剤中、7,165 製剤 (52.4%) でいずれかの対象添加剤が使用されていた。乳糖は 4,578 製剤 (33.5%) と最も多く使用さ

れていたが、外用剤と注射剤で乳糖を使用していた製剤はともに 2.1% であった。

(2) 先発医薬品と後発医薬品の比較

同一有効成分で先発医薬品と後発医薬品が共に存在したのは、内用剤 264 組 4,510 製剤 (先発医薬品 771 製剤、後発医薬品 3,739 製剤)、外用剤 76 組 747 製剤 (先発医薬品 183 製剤、後発医薬品 564 製剤)、注射剤 106 組 1,266 製剤 (先発医薬品 317 製剤、後発医薬品 949 製剤) であった。

それぞれの剤型における先発医薬品・後発医薬品毎の対象添加剤の使用頻度及び先発医薬品に対する後発医薬品の添加剤の使用に関するオッズ比、95% 信頼区間、P 値を Table 2 ~ Table 4 に示した。

層別ロジスティック回帰分析の結果、添加剤全体ではいずれの剤型でも先発医薬品と後発医薬品の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が、内用剤でのパラベン及び乳糖では統計学的有意に後発医薬品の使用頻度が高く、内用剤での安息香酸及びポリソルベート 80、外用剤でのゼラチンでは統計学的有意に後発医薬品の使用頻度が低かった。なお、先発医薬品では使用されておらず後発医薬品でのみ使用されていたのは内用剤での黄色 4 号 (67 製剤)、カゼイン (3 製剤) 及び大豆レシチン (2 製剤)、外用剤での牛脂 (1 製剤)、コンドロイチン硫酸ナトリウム (2 製剤)、ヒアルロン酸ナトリウム (2 製剤) 及びポリオキシエチレンヒ

Table 2 内用剤における先発医薬品と後発医薬品の対象添加剤の使用状況の比較

	内用剤 N=4,510									
	先発医薬品 N=771		後発医薬品 N=3,739		ロジスティック回帰(調整なし)			層別ロジスティック回帰 ¹⁾		
	添加剤 使用製 剤数	% ²⁾	添加剤 使用製 剤数	% ³⁾	オッズ比	95%信頼区間	P値	オッズ比	95%信頼区間	P値
添加剤全体 ⁴⁾ (以下のいずれかを使用)	568	73.7	2,851	76.3	1.15	(0.96-1.37)	0.13	1.23	(0.96-1.58)	0.10
乳糖	402	52.1	2,079	55.6	1.15	(0.98-1.34)	0.08	1.41	(1.10-1.80)	0.006
ガゼイン	0	0	3	0.1	- ⁵⁾	-	-	-	-	-
ゼラチン	116	15.0	442	11.8	0.76	(0.61-0.94)	0.01	0.95	(0.67-1.36)	0.79
コムギデンプン	95	12.3	615	16.4	1.40	(1.11-1.77)	0.004	1.23	(0.90-1.69)	0.20
ダイズ油	1	0.1	2	0.1	0.41	(0.04-4.55)	0.47	1.37	(0.10-18.94)	0.81
大豆レシチン	0	0	2	0.1	-	-	-	-	-	-
オレンジ油	1	0.1	4	0.1	0.83	(0.09-7.39)	0.86	0.89	(0.08-10.27)	0.93
落花生油	2	0.3	0	0	-	-	-	-	-	-
亜硫酸塩	7	0.9	14	0.4	0.41	(0.17-1.02)	0.06	0.65	(0.21-2.00)	0.46
黄色4号	0	0	67	1.8	-	-	-	-	-	-
安息香酸	21	2.7	35	0.9	0.34	(0.20-0.58)	<0.0001	0.32	(0.17-0.63)	0.001
パラベン	24	3.1	162	4.3	1.41	(0.91-2.18)	0.12	2.05	(1.17-3.57)	0.01
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	10	1.3	22	0.6	0.45	(0.21-0.96)	0.04	0.76	(0.31-1.86)	0.54
ポリソルベート80	52	6.7	204	5.5	0.80	(0.58-1.09)	0.16	0.52	(0.34-0.80)	0.003

1) 組み合わせ(成分)で調整

2) 先発医薬品と後発医薬品が共に存在する有効成分の先発医薬品(N=771)に占める対象添加剤使用先発医薬品の割合

3) 先発医薬品と後発医薬品が共に存在する有効成分の後発医薬品(N=3,739)に占める対象添加剤使用后発医薬品の割合

4) 対象添加剤をいずれか1種以上使用していることを意味している

5) -は計算不能

マシ油（8 製剤）、注射剤でのゼラチン（6 製剤）であり、逆に後発医薬品では使用されておらず先発医薬品でのみ使用されていたのは内用剤での落花生油（2 製剤）、注射剤での大豆レシチン（1 製剤）で、これらはロジスティック回帰分析（調整なし）及び層別ロジスティック回帰分析ともに添加剤の使用に関するオッズ比は計算不能であった。また、注射剤でのコンドロイチン硫酸ナトリウム、ダイズ油、ポリオキシエチレンヒマシ油及びポリソルベート 80 は、これらの添加剤が使用されている医薬品を含む層（組み合わせ）において、その先発医薬品及び後発医薬品のすべてにおいて使用されていたため、層

別ロジスティック回帰分析において添加剤の使用に関するオッズ比は計算不能であった。

(3) 注射剤における対象添加剤の含有量の比較

注射剤において、先発医薬品、後発医薬品の両方に含有されていた 9 添加剤で、添加剤毎、成分毎に後発医薬品の添加剤含有量を先発医薬品と比較した。比較した後発医薬品の成分数及び製剤数は、亜硫酸塩類は 8 成分、87 製剤、安息香酸類は 1 成分、2 製剤、パラベン は 3 成分、14 製剤、ポリオキシエチレンヒマシ油は 1 成分、7 製剤、ポリソルベート 80 は 2 成分、2 製剤、卵黄レシチンは 2 成分、12

Table 3 外用剤における先発医薬品と後発医薬品の対象添加剤の使用状況の比較

	外用剤 N=747									
	先発医薬品 N=183		後発医薬品 N=564		ロジスティック回帰(調整なし)			層別ロジスティック回帰 ¹⁾		
	添加剤 使用製 剤数	% ²⁾	添加剤 使用製 剤数	% ³⁾	オッズ比	95%信頼区間	P値	オッズ比	95%信頼区間	P値
添加剤全体 ⁴⁾ (以下のいずれかを使用)	51	27.9	190	33.7	1.32	(0.91-1.90)	0.14	1.53	(0.96-2.46)	0.08
乳糖	3	1.6	4	0.7	0.43	(0.10-1.93)	0.27	1.00	(0.03-29.81)	1.00
ゼラチン	6	3.3	3	0.5	0.16	(0.04-0.64)	0.01	0.12	(0.02-0.65)	0.01
牛脂	0	0	1	0.2	— ⁵⁾	—	—	—	—	—
コンドロイチン硫酸ナトリウム	0	0	2	0.4	—	—	—	—	—	—
ヒアルロン酸ナトリウム	0	0	2	0.4	—	—	—	—	—	—
コムギデンプン	1	0.5	3	0.5	0.97	(0.10-9.41)	0.98	0.86	(0.07-10.41)	0.90
大豆レシチン	2	1.1	2	0.4	0.32	(0.05-2.30)	0.26	0.61	(0.07-5.38)	0.65
亜硫酸塩	2	1.1	6	1.1	0.97	(0.20-4.86)	0.97	0.50	(0.08-3.31)	0.47
安息香酸	3	1.6	2	0.4	0.21	(0.04-1.29)	0.09	0.53	(0.05-5.23)	0.59
パラベン	32	17.5	95	16.8	0.96	(0.62-1.49)	0.84	1.41	(0.81-2.45)	0.22
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	8	4.4	26	4.6	1.06	(0.47-2.38)	0.89	1.50	(0.58-3.84)	0.40
ポリオキシエチレンヒマシ油	0	0	8	1.4	—	—	—	—	—	—
ポリソルベート80	11	6.0	66	11.7	2.07	(1.07-4.02)	0.03	0.96	(0.40-2.32)	0.92

1) 組み合わせ(成分)で調整

2) 先発医薬品と後発医薬品が共に存在する有効成分の先発医薬品(N=183)に占める対象添加剤使用先発医薬品の割合

3) 先発医薬品と後発医薬品が共に存在する有効成分の後発医薬品(N=564)に占める対象添加剤使用後発医薬品の割合

4) 対象添加剤をいずれか1種以上使用していることを意味している

5) —は計算不能

Table 4 注射剤における先発医薬品と後発医薬品の対象添加剤の使用状況の比較

	注射剤 N=1,266									
	先発医薬品 N=317		後発医薬品 N=949		ロジスティック回帰(調整なし)			層別ロジスティック回帰 ¹⁾		
	添加剤 使用製 剤数	% ²⁾	添加剤 使用製 剤数	% ³⁾	オッズ比	95%信頼区間	P値	オッズ比	95%信頼区間	P値
添加剤全体 ⁴⁾ (以下のいずれかを使用)	48	15.1	146	15.4	1.02	(0.72-1.45)	0.92	0.83	(0.29-2.43)	0.74
卵黄レシチン	4	1.3	12	1.3	1.00	(0.32-3.13)	1.00	— ⁵⁾	—	—
乳糖	6	1.9	11	1.2	0.61	(0.22-1.66)	0.33	0.61	(0.17-2.20)	0.45
ゼラチン	0	0	6	0.6	—	—	—	—	—	—
コンドロイチン硫酸ナトリウム	4	1.3	7	0.7	0.58	(0.17-2.00)	0.39	—	—	—
ダイズ油	2	0.6	8	0.8	1.34	(0.28-6.34)	0.71	—	—	—
大豆レシチン	1	0.3	0	0	—	—	—	—	—	—
亜硫酸塩	25	7.9	101	10.6	1.39	(0.88-2.20)	0.16	1.20	(0.22-6.53)	0.84
安息香酸	3	0.9	2	0.2	0.22	(0.04-1.33)	0.10	—	—	—
パラベン	8	2.5	14	1.5	0.58	(0.24-1.39)	0.22	0.26	(0.06-1.22)	0.09
ポリオキシエチレンヒマシ油	2	0.6	7	0.7	1.17	(0.24-5.66)	0.85	—	—	—
ポリソルベート80	3	0.9	3	0.3	0.33	(0.07-1.65)	0.18	—	—	—

1) 組み合わせ(成分)で調整

2) 先発医薬品と後発医薬品が共に存在する有効成分の先発医薬品(N=317)に占める対象添加剤使用先発医薬品の割合

3) 先発医薬品と後発医薬品が共に存在する有効成分の後発医薬品(N=949)に占める対象添加剤使用後発医薬品の割合

4) 対象添加剤をいずれか1種以上使用していることを意味している

5) —は計算不能

製剤、乳糖は3成分、7製剤、ダイズ油は1成分、8製剤、コンドロイチン硫酸ナトリウムは1成分、7製剤であった。

その結果、添加剤全体では104製剤（71%）が先発医薬品と添加剤含有量が同量であり、35製剤（24%）は先発医薬品より含有量が多く、7製剤（5%）は先発医薬品より含有量が少なかった。

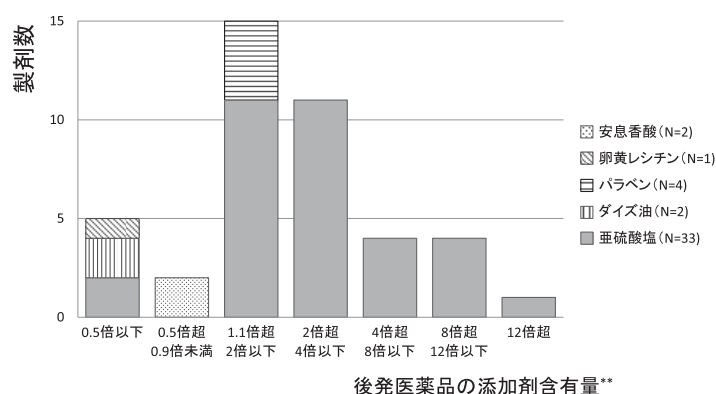
添加剤の含有量が先発医薬品より多かった後発医薬品35製剤及び少なかった7製剤、合計42製剤について、先発医薬品の添加剤含有量を1としたときの添加剤含有量の分布を確認したところ、亜硫酸塩では、先発医薬品の4倍から12倍以上もの添加剤が含有されている後発医薬品が認められたが、パラベンでは、先発医薬品より多い場合でもいずれも2倍以内であり、大きくは異なっていなかった（Fig. 1）。

亜硫酸塩が含有されていた8成分のうち、ゲンタマイシン硫酸塩、イセパマイシン硫酸塩、アルベカシン硫酸塩、アミノ酸製剤、高カロリー輸液

用総合アミノ酸製剤の5成分では、29製剤中27製剤（93%）が同量であったが、ドパミン塩酸塩、アミカシン硫酸塩、ドブタミン塩酸塩では後発医薬品の添加剤含有量にばらつきが認められた。これら3成分それぞれについて、すべての先発医薬品（同一規格の後発医薬品がない製剤を含む）及び後発医薬品の有効成分あたりの添加剤含有量を確認したところ、ドブタミン塩酸塩で後発医薬品の亜硫酸塩含有量が多い例が認められたものの、先発医薬品間でも添加剤含有量にはばらつきが認められ、全体的には先発医薬品と後発医薬品の含有量の分布は類似していた（Fig. 2）。

（4）注射剤における添加剤含有量と注意喚起表示との関係

調査した10種類の添加剤のうち、ゼラチン、チメロサル、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及びベンジルペニシリンカリウムの5添加剤は、使用しているすべての製剤



*: 添加剤含有量が先発医薬品と同量（0.9倍以上1.1倍以下）の104製剤を除いた後発医薬品42製剤について示した。
 **: 先発医薬品の添加剤含有量（有効成分あたり）を1としたときの後発医薬品の添加剤含有量（有効成分あたり）。

Fig. 1 添加剤含有量が先発品と異なる後発医薬品の添加剤含有量分布 *

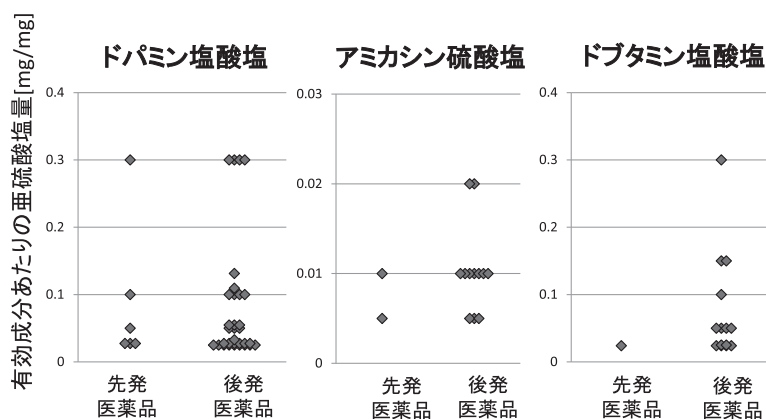


Fig. 2 ドパミン塩酸塩等における先発医薬品と後発医薬品の亜硫酸塩含有量の分布

の添付文書に注意喚起表示が行われていた。ただし、ポリオキシエチレンヒマシ油は、10 製剤中 9 製剤はポリオキシエチレンヒマシ油含有製剤に対し過敏症の既往歴のある患者が禁忌とされているのに対して、添加剤含有量の少ない 1 製剤では重要な基本的注意の項にショックに関する注意事項等が記載されていた。

大豆レシチンは 3 製剤中 2 製剤に注意喚起が表示されていたが、卵黄レシチン、亜硫酸塩、人血清アルブミン及びポリソルベート 80 は、注意喚起表示があったのは 1 または 2 製剤のみであり、ごく一部の製剤にしか注意喚起表示がなされておらず、また、添加剤含有量と注意喚起表示の有無に関して一貫性は認められなかった (Fig. 3)。

考 察

先発医薬品及び後発医薬品の対象添加剤の使用状況を剤型毎に層別ロジスティック回帰分析により比較した結果、いずれの剤型でも対象添加剤全体では統計学的有意差は認められなかったが、内用剤の乳糖とパラベンでは統計学的有意に後発医薬品の使用頻度が高く、内用剤の安息香酸とポリソルベート 80、外用剤のゼラチンでは統計学的有意に後発医薬品の使用頻度が低かった。このように、対象添加剤により先発医薬品と後発医薬品の使用頻度の傾向に違いが認められたが、いずれの場合でも特定のブランドにおいて特異的にこれらの添加剤が使用されているという状況ではなく、先発医薬品と後発医薬品

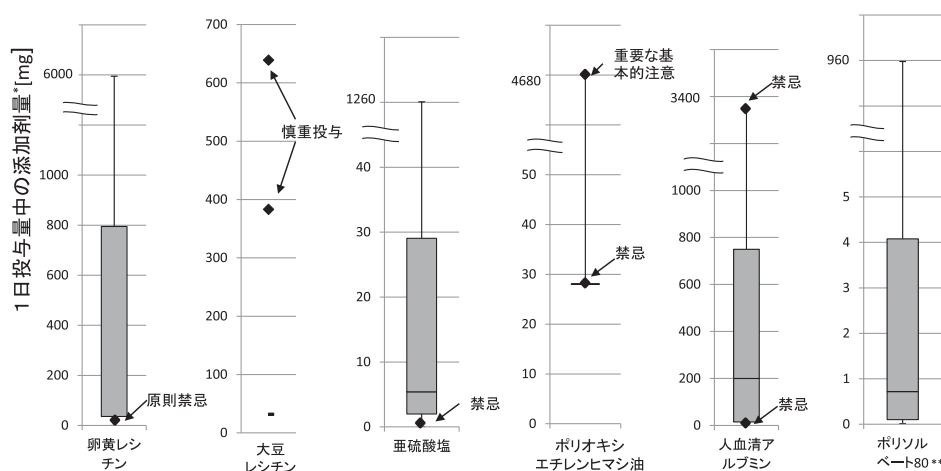
とで差が認められた原因は明らかではなかった。なお、有効成分と規格が同一の注射剤 1,173 製剤（先発医薬品 287 製剤、後発医薬品 886 製剤）について先発医薬品と後発医薬品を比較した先の報告¹⁾も、今回の結果と同様の傾向であった。

後発医薬品でのみ使用されていた内用剤のカゼインは、経口セフェム系抗菌薬に添加されており、これに起因するアレルギー症例報告がなされている^{4,5)}。1999 年に当該製剤で「牛乳に対しアレルギーのある患者」への使用を禁忌とする添付文書の改訂が行われ⁶⁾、その後カゼインナトリウムを含まない製剤が製造承認され、牛乳アレルギーがある患者に対しても使用可能になったことが知られている。

また、注射剤のゼラチンについては、乾燥弱毒生麻しんワクチン等一部のゼラチン含有製剤で副作用報告があり、ゼラチンがアナフィラキシー反応の原因となったとの研究報告もあったことから、1995 年にゼラチン含有注射剤の投与によるショック等に関する注意を喚起する添付文書の改訂が行われている⁷⁾。

カゼインを使用している全内用剤で牛乳アレルギーに関する注意喚起はされており、また、ゼラチンでも使用している全注射剤でゼラチンによるアナフィラキシー様症状に関する注意喚起はされているが、より一層の安全性を確保するため、製剤設計上可能であれば他の添加剤への切り替えを検討することが望ましいと考えられた。

さらに、黄色 4 号については、錠剤等の着色に使用



* : 通常成人に対する一日投与量 (投与量に幅がある場合にはその製剤における最大投与量) 中に含まれる添加剤量。
麻酔薬等一日投与量の算出が困難な製剤を除いて集計した。
ポリオキシエチレンヒマシ油の場合は比重を 1mg/mL として重量に換算した値。
** : ポリソルベート 80 で「禁忌」の注意喚起表示がある 2 製剤の添加剤含有量は、添付文書に「適量」と記載されていた。
◆ は注意喚起表示がある製剤の添加剤量を示している。

Fig. 3 注意喚起表示に差がある添加剤の含有量の分布

され、その使用量も微量であるが、黄色4号を含めたアゾ色素を使用した内用剤に対して欧州のガイドラインでは注意喚起表示を求めており⁸⁾、安全性に関する新たな知見等に注意する必要があると考えた。

乳糖については、全内用剤の56.2%に使用され、先発医薬品と後発医薬品を比較した内用剤では先発医薬品の52.1%、後発医薬品の55.6%に使用されており、統計学的有意に後発医薬品に多く使用されていた。乳糖は、牛乳から高度に精製して製造され、また、第16改正日本薬局方の乳糖水和物、無水乳糖の各条においても、蛋白質の含有量が規制されているが、それでも0.3%程度の牛乳蛋白質が残存することが知られている⁹⁻¹⁰⁾。なお、乳糖を使用した内用剤を投与した患者で乳糖に由来するアレルギー反応を示したとの報告は確認できず、欧米のガイドライン等でも乳糖のアレルギーに着目した注意喚起表示は求めている⁸⁾。しかしながら、先発医薬品及び後発医薬品の両方において高頻度で使用されていること、乳糖を使用した注射剤、吸入剤を投与した患者で乳糖に由来するアレルギー反応を示したとの報告があること¹¹⁻¹³⁾、牛乳に感受性が極めて高い患者は乳糖にも注意すべきとの指摘もあること¹⁴⁾から、安全性に関する更なる知見の集積に注意が必要と考えられた。

注射剤における対象添加剤の含有量の比較では、一部の添加剤で同一規格の先発医薬品に比べて後発医薬品の添加剤含有量が多い傾向が認められたが、先発医薬品と後発医薬品の対象添加剤の含有量は類似した分布を示していた。

注射剤の添加剤含有量とアレルギー等に関する注意喚起表示の有無等に関して今回調査した範囲では、添加剤が使用されているすべての製剤に統一的な注意喚起表示が行われていたのは、ゼラチン、チメロサル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油及びベンジルペニシリンカリウムの4添加剤であり、その他の添加剤では、注意喚起表示と添加剤含有量との間に一貫性は認められなかった。

注意喚起表示が統一されていた4添加剤のうちゼラチンとポリオキシエチレン硬化ヒマシ油は、厚生省（当時）からの行政指導がなされている^{7,15)}。一方、チメロサルは世界各国でワクチンの保存剤として古くから使用されてきた水銀化合物であり、有機水銀であるとの性質上、古くから安全性に対する関心がもたれてきたこと、ベンジルペニシリンカリ

ウムは有効成分としても古くから使用されている抗生物質であり、ペニシリン系抗生物質によるショックはよく知られていることなどから、統一的な表示がなされていたものと考えられる。

添加剤に由来する注意喚起表示が統一的行われていない原因は、日本においてガイドライン等が存在していないことが考えられた。添加剤に由来する注意喚起表示に関しては、欧州では欧州医薬品庁（EMA）から Directive に基づく包括的なガイドラインが示されており⁸⁾、米国では、アスパルテーム等の一部の添加物に関して表示の規則が定められている。例えば、安息香酸、パラベン、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等は、EMA のガイドラインでは、投与経路別に記載すべき注意事項が示されている。一方、日本では、個々の添加物・医薬品に対し、厚生労働省からの通知等により注意喚起表示の添付文書への記載が指導されている。このようなシステムは、個々の有効成分に関する添付文書の改訂では合理的なシステムであるが、添加剤のように多数の製剤で幅広く用いられる可能性がある場合には、EMA のガイドラインのような包括的なルールが有効であり、日本においても、欧州の制度を参考に、添加剤の注意喚起表示に関し科学的根拠に基づくガイドライン等の必要性を検討すべきと考えられた。ただし、いずれの方法にせよ、注意喚起の記載は科学的な根拠に基づくことが必要であるため、医薬品添加物の安全性に関する知見の集積、共有が望まれる。

なお、本論文は筆者らの個人的見解であり、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の正式見解ではない。

謝辞

この研究の一部は、2010-11 年度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た。

引用文献

- 1) 加藤祐太, 近藤恵美子, 石黒智恵子ほか. 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. ジェネリック研究, 2013; 7: 110-5.
- 2) 『喘息・予防管理ガイドライン 2009』作成委員会. 喘息予防・管理ガイドライン 2009. 8-2. アスピリン

- 喘息. 東京：協和企画；2009. p.160-2.
- 3) 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.
 - 4) 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.
 - 5) 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.
 - 6) 医薬品・医療用具等安全性情報. 厚生省, 2000 ; No.159.
 - 7) 医薬品副作用情報. 厚生省, 1995 ; No.132.
 - 8) Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use. European Medicines Agency ウェブページ. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003412.pdf (参照 2013-11-12).
 - 9) アレルギー物質を含む食品に関する表示について. 食企発第 2 号・食監発第 46 号厚生労働省医薬局食品保健部企画課長・監視安全課長連名通知；2001 年 3 月 21 日.
 - 10) アレルギー表示検討会最終報告書（追加分のみ記載）. 食品表示研究班アレルギー表示検討会中間報告, 最終報告. 独立行政法人国立健康・栄養研究所ウェブページ. <http://www0.nih.go.jp/eiken/chosa/pdf/12gaiyo.pdf> (参照 2013-11-12).
 - 11) 小林明日香, 菅井和子, 塩谷裕美ほか. 乳糖添加静注用ステロイド製剤による即時型アレルギー反応を示した 2 例. アレルギー, 2007 ; 56 : 387.
 - 12) 森下雅史, 山口英明, 伊藤浩明ほか. 乳糖含有静注用ステロイド製剤によりアナフィラキシーをきたした 1 例. アレルギー, 2002 ; 51 : 303.
 - 13) Asthma inhalers may pose risks in the milk-allergic child. *Child Health Alert*, 2005 ; 23 : 1-2.
 - 14) 厚生労働科学研究班による食物アレルギーの診療の手引き 2011. リウマチ・アレルギー情報センターウェブページ. http://www.allergy.go.jp/allergy/guideline/05/05_2011.pdf (参照 2013-11-12).
 - 15) 医薬品副作用情報. 厚生省, 1986 ; No.79.