

医薬品添加剤について

日本ジェネリック製薬協会

1. 医薬品添加剤とは

医薬品添加物とも言われ、日本薬学会の薬学用語解説のサイトに「医薬品添加物」として次のように定義されている。

(日本薬学会の薬学用語解説のサイトにおける「医薬品添加物」の定義)

「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、着香剤、溶解補助剤、着色剤、粘稠剤などと呼ばれる。これらは製剤の投与量において薬理作用を示さず、無害でなくてはならないが、アレルギーなどの有害反応を引き起こすことがあるので、注意を要する。」

また、第16改正日本薬局方の製剤総則には、医薬品添加剤に関して次のような規定がある。

「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、添加物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。」

2. 使用の実情について

日本で使用される医薬品添加剤は、「医薬品添加物事典」に記載されているものについては、使用前例があり、その用途、使用量等が確認されたものとして取り扱われ、当該事典に個別の添加物ごとに記載されている「投与経路」、「最大使用量」の範囲であれば、特別なデータを提出することなく認められる。

医薬品添加物事典に記載されている医薬品添加剤及びその投与経路、最大使用量は、厚生労働省が医薬品添加物の使用実態調査を行い、その結果から作成されたリストに基づいているものであり、公的に示されたものである。

使用前例のない添加剤を使用する場合は、起源又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、製造方法及び規格及び試験方法に関する資料、安定性に関する資料、毒性（単回投与毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性、遺伝毒性）に関する資料（必要に応じ、局所刺激に関する資料：皮膚一次、累積刺激、眼粘膜刺激、ヒトパッチテスト）等の安全性に関する試験データを厚生労働省に提出し、審査を受け承認を取得する必要がある。

以上の通り、通常、日本で使用できる医薬品添加剤は「医薬品添加物事典」に記載されているもので、かつ当該事典に記載されている投与経路、最大使用量の範囲内のものである。

すなわち、日本で使用できる医薬品添加剤は一定範囲の枠の中で使用されているものであり、先発医薬品、ジェネリック医薬品もこの枠の中から適当なものを選定し、組み合わせ使用しているものであり、ジェネリック医薬品が特別に危険なものを使用しているわ

けではない。

別添資料の通り、先発医薬品でも剤形追加（カプセル剤に OD 錠を追加）する場合には添加剤を大幅に変更しており、その際の元の製剤との同等性は、ジェネリック医薬品と同じ同等性試験により確認されている。また、別添資料には同じ成分の先発医薬品とジェネリック医薬品の添加剤を比較しているが、同じ添加剤もあれば、異なる添加剤もあり、組み合わせが異なっている。

例えば、A という先発医薬品には B と C の添加剤が使用され、同じ有効成分の A-1 というジェネリック医薬品には D と E の添加剤が使用されているとした場合に、ジェネリック医薬品に使用されている D と E の添加剤は、先発医薬品のほかの剤形あるいは他の有効成分の先発医薬品に使用されているのである。別添資料の例では、ヒブメロースはカプセル剤で比較すると先発医薬品にはなくジェネリック医薬品にだけ使用されているが、OD 錠では先発医薬品、ジェネリック医薬品ともに使用されている。

したがって、ジェネリック医薬品は添加剤が先発品と異なるという指摘については、添加剤の組み合わせが異なると言った方がより適切である。

3. 主成分の有効性、安全性に対する医薬品添加剤の影響

医薬品添加剤が先発医薬品と変わることにより、ジェネリック医薬品の主成分の有効性・安全性が変わるのではないかとの懸念が指摘されている。その指摘自身は正しい指摘である。そのため、開発時点において主成分の有効性、安全性が変わる可能性を想定したうえで、溶出挙動やヒトでの生物学的同等性試験を行い、先発医薬品と治療学的に同等となるよう製剤設計されていることを確認する評価方法が確立している。また、これらのデータを厚生労働省に提出し、厳しい審査を受けたうえで承認され、市販されるものである。

先発医薬品も、剤形変更や処方変更する場合は、大幅に添加物が変わることがあるが、その場合の従来製品との同等性の評価法は、上記のジェネリック医薬品の評価法と全く同じである。

製剤技術は進歩しており、先発メーカー、ジェネリックメーカー共に、異なる添加剤を使用しても、その製剤の有効性、安全性の同等性を保証しうる技術レベルには到達しており、しかも、その点を確認するためのガイドラインも確立している。見かけ上、添加剤が異なることを理由に、主成分の有効性、安全性が変化するのではないかと不安視する状況にはない。

4. 安全性について

(1) 安全性の考え方

① 新規の添加剤について

添加剤に関して、新規添加剤、或は既知添加剤であっても投与経路の変更、増量等を行う場合は、当該添加剤の品質、安全性等に関する資料を提出しなければならないが、これは食品添加物に使用前例があったとしても同様に扱われる（ただし、食品添加物として認められる際に提出した資料を提出すれば認められる。ジェネリック企業が、新規添加剤としてスクラロースについて前述の資料を提出し、認められた例がある。）。

② 既存の添加剤について

既知の添加剤については、前述の流れの中で厚生労働省として認めた成分・投与経路・配合量であること等の使用前例について審査され、承認されるものである。万一、配合量が既承認の配合量を超えていた場合等は、承認審査の中で照会を受け、品質、安全性等に関する資料を提出することで、初めて認められるものである。

使用前例のある添加剤としては、医薬品添加物事典に記載されているものから使用するが、安全性情報に関しては、いかなる医薬品もこの事典に記載されている範囲で使用する場合は、新たに毒性試験等を実施する、あるいは安全性情報を申請時に提出する必要はない。

先発医薬品の添加物の使用に関しても全く同じであり、先発医薬品でも新規の添加剤を使用することは極めてまれであり、ほとんどは使用前例のある既存の添加剤を使用しており、使用前例のある添加剤を使用する場合には、安全性試験を実施して確認されることはない。

③ 海外での添加剤の取り扱い

以上の医薬品添加剤の取扱いは、海外でも同じであり、使用前例のあるものは特別なデータを必要とせず、新規の添加剤を使用する場合は安全性等のデータが求められる。(米国の例については、米国のジェネリック企業の団体である **Generic Pharmaceutical Association=GP h A** との情報交換により確認済み。)

④ 使用前例のある添加剤の安全性データを必要としない理由

使用前例のある医薬品添加剤が、新たな安全性データを必要としない理由は次の考え方によるものである。

- ・ 人類の長い使用経験があり、特別に有害作用が認められていないため。(特に天然由来のものはこの考え方に基づいている。例えば、澱粉類のようなもの。)
- ・ 化学構造からみて、まったく体内に吸収されず、ヒトへの影響がないと考えられるため。(経口剤に用いられる高分子化合物等。例えば、セルロースのようなもの)
- ・ 国際機関等で安全性の評価が行われ、一日摂取許容量等が定められているため。(食品添加物で、医薬品にも使用されるもの等が含まれる。最近では一般の化学物質の多くは、反復投与毒性、遺伝毒性等のデータが蓄積され、安全性が確認されている。)

(2) 安全性データの入手方法

既存の医薬品添加剤の安全性情報は、一般的に以下に示すような方法により収集し確認しているが、その調査方法は、先発企業、ジェネリック企業で違いはない。

① 日本医薬品添加剤協会のサイトに掲載されている安全性データ

日本で医薬品への使用実態の多い医薬品添加剤についての安全性データの要約及びデータの出典が公開されている。アクセス先は、次のとおりである。

<http://www.jpec.gr.jp/database/safety.html>

各添加剤によって掲載されている項目は異なるが、次のような情報が掲載されている。

- ・ 最大使用量
- ・ JECFA*の評価結果 (食品添加物を医薬品添加剤に使用する場合)

- ・単回投与毒性
- ・反復投与毒性
- ・遺伝毒性
- ・がん原生
- ・生殖発生毒性
- ・ヒトに於ける知見

***JECFA について**

FAO/WHO 合同食品添加物専門家委員会（FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives = JECFA）は、FAO と WHO が組織する国際食品規格委員会の諮問機関の一つとして 1955 年に設立され、食品添加物や食品香料の安全性評価を行い、一日摂取許容量（Accessible Daily Intake=ADI）を勧告している。

日本医薬品添加剤協会の安全性データの多くは、JECFA の評価結果を引用しているが、次のサイトにすべての評価結果がモノグラフとして掲載されている。

<http://www.inchem.org/pages/jecfa.html>

また、食品添加物を含め、すべての化学物質の安全性情報は、国際化学物質安全性計画（IPCS）の INCHEM のサイト（以下の URL）から調査でき、JECFA モノグラフもこのサイトから入ることができる。

<http://www.inchem.org/>

② 添加剤メーカーから提示される安全性データ

添加剤メーカーでは、自社が販売する添加剤の安全性データ（例えば、化学物質安全性データシート=MSDS、JECFA の評価結果及びその引用文献等）を保有しており、必要に応じてこれらのデータの提示を求めることにより、安全性情報を入手することができる。

③ 医薬品添加物ハンドブック

米国薬学協会及び英国薬学協会の共同作業によって出版された医薬品添加剤のモノグラフで、日本でもその翻訳版が日本医薬品添加剤協会から出版されている。このモノグラフに掲載されている医薬品添加物は、わが国でも汎用されており、かなりの医薬品添加物をカバーしていると考えられる。

当該ハンドブックには、安定性、配合変化、安全性、取扱上の注意をはじめ 22 項目の情報が掲載されている。安全性の項には、今までに報告されている起こりうる障害や副作用に関するデータ、安全性に関連した動物での毒性データおよびその引用文献リストが掲載されている。

④ その他の情報源

- ・TOXLINE

米国の National Library of Medicine（NLM）が運用する TOXNET のサイトから、医薬品及びその添加剤を含め、あらゆる化学物質の安全性情報を検索することができる。

<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?TOXLINE>

・ 国立医薬品食品衛生研究所の関連サイト

国立医薬品食品衛生研究所のサイトには食品関連情報のページと、化学物質の安全性に関する情報のページにおいて、国内外の安全性情報サイトとのリンク先等に関する情報が掲示されている。

(食品関連情報)

<http://www.nihs.go.jp/hse/food-info/chemical/index.html>

(化学物質安全性情報)

<http://www.nihs.go.jp/hse/chem-info/index.html>

以上

先発品、後発品の添加剤の比較例

先発カプセル剤
炭酸マグネシウム
トウモロコシデンプン
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース
ヒドロキシプロピルセルロース
精製白糖
メタクリル酸コポリマーLD
タルク
マクロゴール6000
酸化チタン
軽質無水ケイ酸
ゼラチン
ポリソルベート80
ラウリル硫酸ナトリウム

後発カプセル剤
トウモロコシデンプン
白糖
メタクリル酸コポリマーLD
タルク
マクロゴール6000
酸化チタン
ポリソルベート80
ラウリル硫酸ナトリウム
先発カプセル剤と異なる添加物
ヒプロメロース
D-マンニトール
メグルミン
塩化カリウム
カラギーナン
ジメチルポリシロキサン

先発カプセル剤との比較

OD錠に剤形変更

先発OD錠の先発カプセル剤との比較

先発OD錠
ポリソルベート80
炭酸マグネシウム
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース
酸化チタン
メタクリル酸コポリマーLD
マクロゴール6000
カプセル剤と異なる添加物
アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー
アスパルテーム
無水クエン酸
クエン酸トリエチル
クロスボビドン
結晶セルロース
三二酸化鉄
黄色三二酸化鉄
ステアリン酸マグネシウム
タルク
乳糖水和物
ヒドロキシプロピルセルロース
ヒプロメロース
ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル
D-マンニトール
モノステアリン酸グリセリン
香料

後発OD錠
アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー
アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)
クエン酸
クエン酸トリエチル
クロスボビドン
結晶セルロース
酸化チタン
三二酸化鉄
ステアリン酸マグネシウム
タルク
乳糖
ヒドロキシプロピルセルロース
ヒプロメロース
ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル
ポリソルベート80
マクロゴール6000
D-マンニトール
メタクリル酸コポリマーLD
モノステアリン酸グリセリン
香料
先発OD錠と異なる添加物
トウモロコシデンプン
水酸化アルミニウム
炭酸水素ナトリウム
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム
ラウリル硫酸ナトリウム

先発OD錠剤との比較

※後発品↓先発品と同じ剤形でも、添加物の一部が先発品と異なるケースがある

※先発品↓カプセルからOD錠にする場合など添加物構成が異なるケースがある

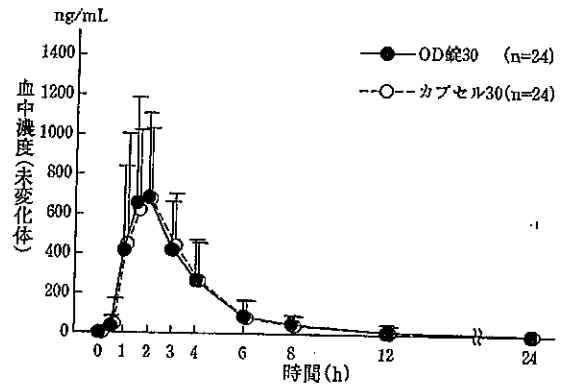
先発医薬品 カプセル⇒OD錠(ランソプラゾール30mgの例)

先発医薬品添付文書より抜粋(カプセルとOD錠の生物学的同等性)

健康成人24例にタケプロンOD錠15あるいはタケプロンカプセル15を、また、別の健康成人24例にタケプロンOD錠30あるいはタケプロンカプセル30をそれぞれクロスオーバー法にて、朝食下で単回経口投与した場合、血中にはランソプラゾールの未変化体が主として検出され、未変化体の血中濃度は図のとおりであり、OD錠とカプセルは生物学的に同等であることが確認されている。

	投与量 (mg)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)
OD錠15	15	1,105.3±1,101.40	474.1±254.04
カプセル15	15	1,136.2±1,186.29	442.7±231.71
OD錠30	30	2,216.5±1,270.16	992.8±384.34
カプセル30	30	2,223.6±1,203.07	949.2±361.68

各々24例の平均値±標準偏差



後発医薬品添付文書より抜粋(OD錠)

ランソプラゾールOD錠30mgと標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(ランソプラゾールとして30mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中ランソプラゾール濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})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。¹⁾

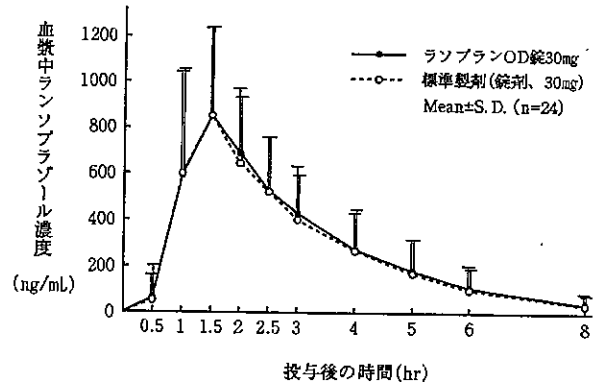
(なお、ランソプラゾールOD錠15mgはランソプラゾールOD錠30mgと成分組成比が等しく、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成18年11月24日付 薬食審査第1124004号)」に基づく溶出挙動の比較により、15mg錠は30mg錠と生物学的に同等とみなされた。²⁾)

ランソプラゾールとして30mg投与時の薬物動態パラメータ

		C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-8hr} (ng·hr/mL)
水なし (n=24)	ランソプラゾールOD錠30mg	946±347	1.7±0.9	1.2±0.4	2345±999
	標準製剤(錠剤、30mg)	1002±266	1.7±1.0	1.2±0.4	2264±866
水あり (n=22)	ランソプラゾールOD錠30mg	1108±276	1.7±0.9	1.2±0.3	2721±973
	標準製剤(錠剤、30mg)	1114±291	1.7±0.5	1.2±0.4	2566±910

(Mean±S.D.)

〈水なしで服用時の血中濃度曲線〉



血漿中濃度ならびにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。