

後発医薬品の適正使用と医薬品添加物に関する研究

加藤 洋美, 吉井美智子, 小澤光一郎*

**Comparative Study of Drug Efficacy and Drug Additives between
Generic Drugs and Original Drugs**

Hiromi KATO, Michiko YOSHII, and Koichiro OZAWA*

Division of Clinical Pharmacotherapeutics Programs for Applied Biomedicine, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University, 1-2-3 Kasumi, Minami-Ku, Hiroshima 734-8553, Japan

(Received April 2, 2007; Accepted August 23, 2007)

In the present study, we tested three kinds of sleeping drugs, consisting mainly of triazolam, brotizolam, and flunitrazepam, to compare the drug efficacy of generic drugs with that of original drugs. After these drugs were administered orally to mice, drug efficacy was evaluated in terms of ambulation, onset time of sleep, and duration of sleep in the open field test. For all kinds of sleep-inducing drugs, the drug efficacy of most generic drugs is not necessarily equal to that of the original drug. The main reason for the difference appears to be due to differences in the rate of absorption of the main drug. Any other differences between an original drug and a generic drug are caused by drug additives, the crystal form of the main drug, the formulation, and so on. In this study, the formulation was not the reason for the differences because all of the drugs were pulverized in a mortar and had no special coating. The drug additives for all the drugs are listed and the drug efficacy compared. Unfortunately, the information was not sufficient to shed any light on the differences in drug efficacy. For effective drug therapy, more information on drug additives should be provided.

Key words—generic drug; original drug; drug efficacy; drug additive

緒 言

近年、国民医療保険は急速に進む少子高齢化によって増え続け、国民皆保険制度は破綻が懸念されており、この事態の改善策の1つとして、2002年4月1日、医療費の削減のために薬価の安い後発医薬品使用促進政策が採られた。

後発医薬品の承認は、1997年以前は安定性試験と、健常人による生物学的同等性試験であったが、1997年に厚生省により「後発品の生物学的同等性試験ガイドライン」が出され、後発品の生物学的同等性試験が改訂され、標準製剤と試験製剤の明確化、溶出試験の追加がなされた。この改正に伴い、1997年以前に承認された医薬品に対しても、溶出試験による品質再評価が始まり、結果は医療用医薬品品質情報集(オレンジブック)で公表されている。当初は、2004年に終了する予定であったが、2005

年10月現在で、対象857成分中、結果通知に至ったものは459成分であり、残り398成分は結果が通知されていない。そのうち半数以上が、難溶性物質、分解性物質、吸着性物質、定量法に問題のある物質、溶質規格の設定に問題のある物質、体内で吸収されない物質、経時変化を起こす物質等、溶質試験規格の設定などの技術的な問題があり、2007年現在もまだ進行中である。

このように品質の均等化のための試験が施行されているが、研究所や病院等から先発医薬品と後発医薬品で溶出性が異なるという報告がなされ、ロキソプロフェンナトリウム、シメチジン¹⁾、セファクロル、グリベンクラミド、テオフィリン²⁾等の溶出試験による医薬品の品質調査では、いくつかの後発医薬品に関しては同等性を確保できないという結果が報告されている。2003年9月16日付の「日刊薬業」で、後発品の使用実態・意識調査に関して、全国保険医団体連合会が会員医師に行ったアンケートの結果が出ており(4892人中2063人が回答)、「過去5

広島大学大学院医歯薬学総合研究科治療薬効学研究室
*e-mail: ozawak@hiroshima-u.ac.jp

年間に、先発品と異なる薬効を経験したか」という質問に、14.4%の人が「経験した」と回答している。また、「過去5年間に先発品と異なる副作用を経験したか」という質問には、4.5%が「経験した」となっている。³⁾

また、先発医薬品と後発医薬品の有効成分は同一であるが、先発医薬品の製剤情報は完全には公開されないために、製剤を構成する医薬品添加物の種類や量、製剤技術はかならずしも同じであるとは限らない。このことがバイオアベイラビリティを変化させ、その結果、有効性や安全性に違いを生じる可能性がある。

これらのことから、先発医薬品と後発医薬品の同等性について検討する必要があるため、催眠鎮静剤であるハルシオン[®]、レンドルミン[®]、サイレース[®]とそれらの後発医薬品を用い、マウスに対する催眠作用の比較及び主成分含有量と血中濃度を比較検討した。

実験方法

1. 試薬および薬剤

1-1. Triazolam 含有薬剤 (溶出試験による品質再評価は、すべて終了) 先発医薬品 ハルシオン[®]0.25 mg 錠 (ファイザー)、後発医薬品 A-G。

1-2. Brotizolam 含有薬剤 (品質再評価はすべて終了) 先発医薬品 レンドルミン[®]錠 0.25 mg (日本ベーリンガーインゲルハイム)、後発医薬品 H-T。

1-3. Flunitrazepam 含有薬剤 (品質再評価は2007年7月現在ステップ4) 先発医薬品 サイレース[®]錠 2 mg (エーザイ)、後発医薬品 U-W。

1-4. その他の試薬 Carboxymethyl cellulose sodium salt (SIGMA), Acetonitrile (nakalai tesque), NaH₂PO₄, H₃PO₄ (関東化学), triethylamine (Aldrich)。

1-5. 機器 HPLC ポンプ: HITACHI pump L-7100, UV 検出器: Shimadzu SPD-6A, カラム: Chromolith RP-18e (100×4.6 mm) (Merck)。

2. 先発医薬品と後発医薬品の薬効差の検討

2-1. 実験動物及び投与方法 実験動物には5-7週齢の雄性 ddY 系マウスを各群 3-5 匹用いた。薬剤は腸溶錠等特殊コーティングが施されていない錠剤を選択し、各先発医薬品と各後発医薬品を用い

た。各投与薬剤を乳鉢で微粉碎後、1% CMC (carboxymethylcellulose sodium salt) に懸濁させ、ゾルデを用いてマウスに経口投与した (triazolam 1.0 mg/kg,⁴⁾ brotizolam 0.75 mg/kg,⁵⁾ flunitrazepam 1.0 mg/kg⁶⁾ : 投与量は 10 ml/kg に固定)。また、コントロールには 1% CMC を投与した。⁴⁾

薬効差として催眠作用の観察を行うため、一定時間照明 (8:00-20:00) で飼育したマウスを用いた。実験開始時間は 11:00 とし、観察時間は 11:00-17:00 の 6 時間とした。

また、投与薬物は二重盲検によって選択されており、実験者以外の者が薬物を選び、投与する実験者は何の薬物を投与しているか分からないように設定した。

2-2. 観察方法

2-2-1. 自発運動活性 オープンフィールド試験: open field test⁷⁾

- 区画移動数: ambulation 6 cm×5 cm の升目の付いた 30 cm×40 cm の底面と高さ 40 cm のオープンフィールド試験装置 (Fig. 1) にマウスを入れ、1 m の直上から 100 W のライトを照らし、ビデオ撮影を行い、底面の区画線を横切る回数を測定した。

2-2-2. 睡眠: sleep⁸⁾

- 睡眠導入時間: onset time of sleep 薬剤 (又は 1% CMC) を投与してから睡眠に入るまでの時間を測定した。
- 睡眠持続時間: duration of sleep 睡眠に入っ

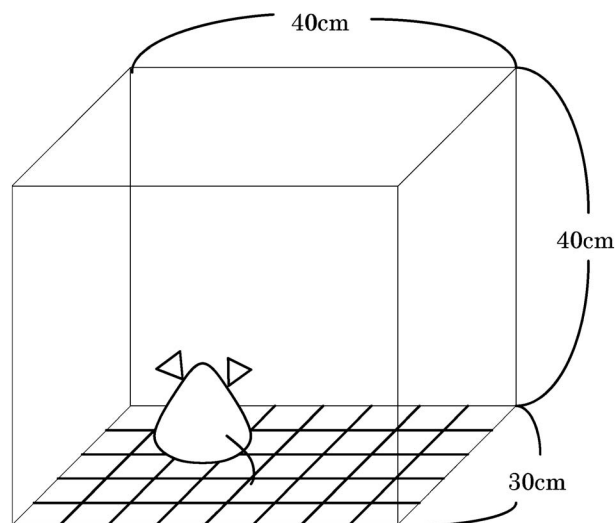


Fig. 1. Open Field Test Equipment

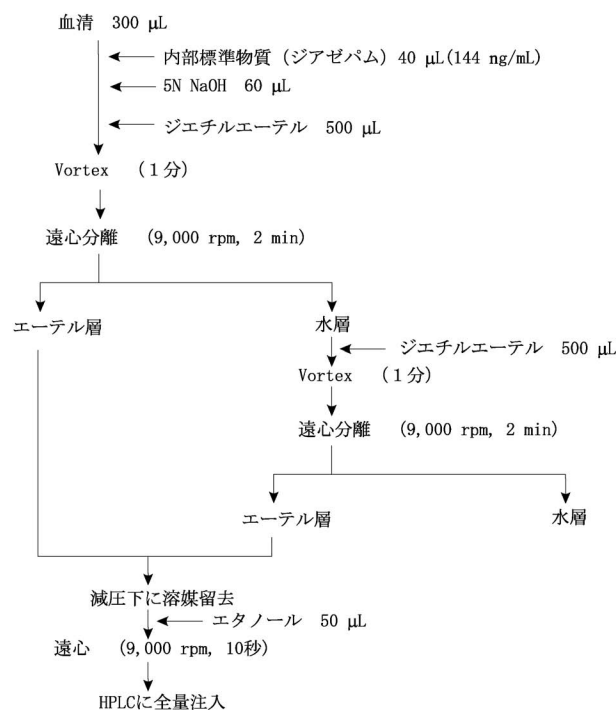
てから目を覚ますまでの時間を測定した。

3. 投与 1 時間後の血中濃度 実験動物には 5-7 週齢の雄性 ddY 系マウスを各群 3 匹用いた。薬剤投与は 2 項の薬効差の検討と同様に行い、投与 1 時間後、マウスをエーテル麻酔下に、心臓血を採取した。採取した血液を 9000 rpm で 10 分間遠心し、血清を採取した。サンプルの前処理は Scheme 1 に示す方法で行った。⁹⁾

3-1. HPLC の条件

- 移動相：H₃PO₄ を加え pH 2.4 に調整した 20 mM NaH₂PO₄ : triethylamine (57 : 0.02) にアセトニトリルを加えアセトニトリル濃度 20% から 30.5% (0-15 min), 30.5% から 36.5% (15-60 min) の濃度勾配溶出を行った。
- 流速：0.5 ml/min.
- 内部標準物質：Diazepam (0.144 μg/ml).
- 測定波長：Triazolam 含有薬剤 (226 nm), Brotizolam 含有薬剤 (240 nm), Flunitrazepam 含有薬剤 (222 nm).

4. 各薬剤の主成分含有量の確認 2, 3 項の実験で用いた錠剤と同じロットの各錠剤 (triazolam 0.25 mg 錠, brotizolam 0.25 mg 錠, flunitrazepam 2 mg 錠の先発医薬品と後発医薬品) 1 錠を乳鉢で



Scheme 1. Preparation of HPLC Sample

粉碎後、2.0 ml メタノールを加え懸濁し、30 分超音波処理を行った。Triazolam, brotizolam は 1/20 に希釈、flunitrazepam は 1/200 に希釈し、それぞれに内部標準物質として diazepam (12 μg/ml) を加え、HPLC にて主成分の含有量を測定した。

移動相：38% アセトニトリル / (20 mM NaH₂PO₄ : トリエチルアミン (100 : 0.035) pH 2.4), 流速：0.6 ml/min, 波長：230 nm.

5. 統計解析 結果はすべて平均 ± S.E. で表した。統計処理には統計解析ソフト StatView 5.0. (SAS Institute Inc., USA) を用い、分散分析を行ったのち Fisher's PLSD 検定を行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結 果

1. Triazolam 含有薬剤

1-1. 薬効の比較 薬効は、自発運動停止による睡眠の開始と持続時間、また、単位時間当たりの区画移動数による自発運動の変化を指標とした。

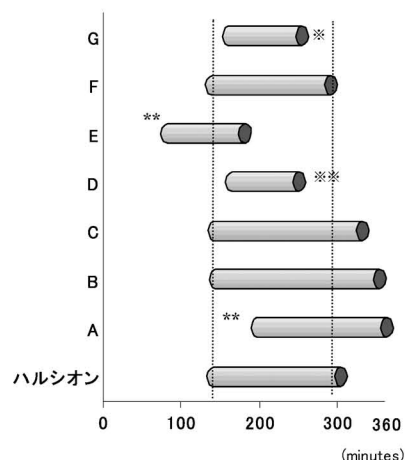
Figure 2(A) より、ハルシオン® (先発医薬品) と比較し、後発医薬品 A において有意に睡眠導入の遅延が認められ、また後発医薬品 E に関しては、睡眠導入時間が有意に早かった。睡眠持続時間については、先発医薬品と比較して後発医薬品 D, G は有意に睡眠時間の短縮がみられた。また、後発医薬品 E は 2 例において睡眠を起こさなかった。

区画移動数の結果 (投与直後-投与 6 時間後) は Fig. 2(B) に示した。Figure 2(A) とほぼ同様な結果であるが、睡眠持続時間の短い後発医薬品 D, E, G に関しては、観察時間を通して他の製品に比べ薬効が悪く、自発運動が完全には消失しなかった。E では自発運動が消失しないマウスが 2 匹存在していた。

1-2. 投与後 1 時間の血中濃度の比較 先発医薬品と後発医薬品 (A-G) 投与 1 時間後の血中濃度の結果を Fig. 2(C) に示した。先発医薬品の血中濃度を 100% で表したときの後発医薬品 (A-G) の血中濃度を比で表した。後発医薬品 E は 196% ($p < 0.05$) と有意に血中濃度が高値を示した。また、後発医薬品 A は 68% と先発医薬品と比較して血中濃度が低い傾向が認められた。

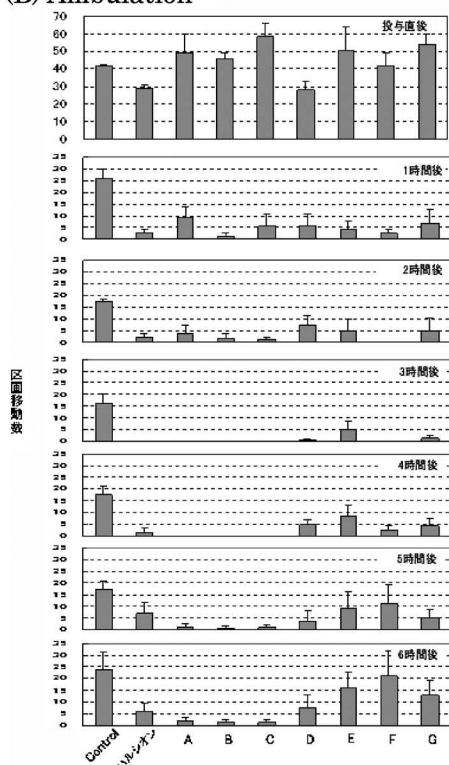
1-3. 主成分含有量の比較 Triazolam 0.25 mg 錠の先発医薬品と後発医薬品 (A-G) の主成分含有量を測定し、先発医薬品の主成分含有量を 100%

(A) Onset time and duration of sleep

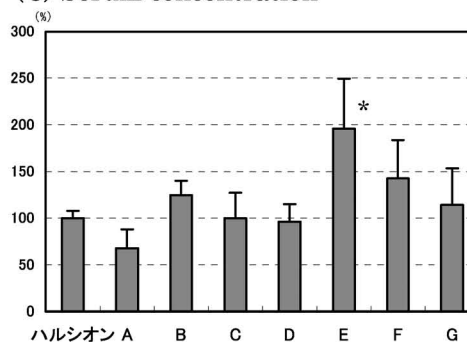


	睡眠導入時間 (minutes)	睡眠持続時間 (minutes)
ハルシオン® (n=4)	120.8 ± 1.7	162.3 ± 26.9
A (n=5)	177.0 ± 17.9**	164.8 ± 22.5
B (n=4)	123.3 ± 16.3	209.3 ± 27.9
C (n=4)	121.5 ± 11.8	188.8 ± 12.7
D (n=4)	145.0 ± 9.5	84.5 ± 22.3***
E (n=4)	62.5 ± 2.0**	98.5 ± 10.2
F (n=4)	118.8 ± 12.0	151.3 ± 11.6
G (n=4)	139.8 ± 16.6	93.8 ± 12.3*

(B) Ambulation



(C) Serum concentration



(D) Triazolam content

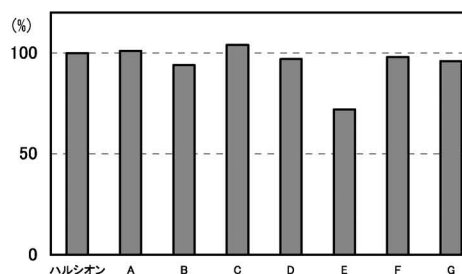


Fig. 2. Experimental Results of Triazolam Containing Drugs

A): Comparison of onset time of sleep and duration of sleep induced with original or generic drugs containing triazolam mainly. The graph's bar means onset time of sleep after oral administration and the length means duration of sleeps. These results were shown as mean. Results in the table are expressed as means ± S.E. **, ***: Significantly different from ハルシオン®group ($p < 0.01$). *: Significantly different from ハルシオン®group ($p < 0.05$). (2 mice in group E did not sleep). B): Ambulation after administration of triazolam containing drugs. Results are expressed as means ± S.E. C): Serum concentration of triazolam 1 hour after administration of original or generic drugs. Results are expressed as means ± S.E. of three mice. *Significantly different from ハルシオン®group ($p < 0.05$). D): Comparison of triazolam content between original and generic drugs.

で表したときの後発医薬品 (A-G) の主成分含有量を比で示した (Fig. 2(D)). 後発医薬品 E 以外は先発医薬品と差はみられなかったが、規格内でのばらつきを考慮に入れても後発医薬品 E は 72%

と、先発医薬品と比較して若干低含有量であった。

これらの結果から、Triazolam 含有薬剤の後発医薬品には、先発医薬品と薬効がほぼ同じ製品、若干強い製品、悪い製品が存在しており、その結果は血

中濃度を反映していた。後発医薬品 E に関しては、その薬効のばらつきや血中濃度の高さ、含有量の低さから、含有量の差、若しくは添加物による溶解度及び吸収率の差が存在する可能性が示唆された。

2. Brotizolam 含有薬剤

2-1. 薬効の比較 Figure 3(A)より、睡眠導入時間に関しては、レンドルミン® (先発医薬品) に比べ、後発医薬品 H, J, N, R, I, K, L, S, T で遅延が有意に認められた。睡眠持続時間については、先発医薬品と比較し、全部の後発医薬品で時間短縮が有意に認められた ($p < 0.01$)。中でも、後発医薬品 I, N, S は先発医薬品と比較し、睡眠持続時間が 1/2 以下と顕著であった。また、後発医薬品 I は 1 例、睡眠を起こしていなかった。

区画移動数の結果 (Fig. 3(B)) においても、先発医薬品と比較し、観察時間を通して自発運動の抑制が悪く、完全に自発運動が消失する時間は短くなっていた。また、後発医薬品 K, L, M, O, P, Q, R, T については先発医薬品と比較して、自発運動の回復が早いことが確認された (Fig. 3(B) 4 時間後)。

2-2. 投与後 1 時間の血中濃度の比較 先発医薬品と後発医薬品 (H-T) 投与 1 時間後の血中濃度の結果を Fig. 3(C) に示した。先発医薬品の血中濃度を 100% で表したときの後発医薬品 (H-T) の血中濃度を比で表している。後発医薬品 H は 45%, I は 63%, J は 91%, K は 30%, L は 50%, M は 44%, N は 17%, O は 34%, P は 21%, Q は 9%, R は 11%, T は 64% と、ほとんどの後発医薬品は先発医薬品と比較して血中濃度が低くなっていた。また、後発医薬品 S は先発医薬品とほとんど差は認められなかった。

2-3. 主成分含有量の比較 Figure 3(D) に先発医薬品と後発医薬品 (H-T) の主成分含有量を比で示した。ほとんどの後発医薬品は先発医薬品と差はみられなかったが、規格内でのばらつきを考慮に入れても O は 77% と、先発医薬品と比較してやや低めであった。

これらの結果から、Brotizolam 含有薬剤の後発医薬品は、有効成分の含有量が、数製品以外では、先発医薬品とほぼ同じであるにも係わらず、先発医薬品と比べ、薬効や投与後 1 時間の血中濃度が低めであった。このことから、主成分の含有量が同一でも、吸収や作用の発現に差が出る可能性が示唆され

る。

3. Flunitrazepam 含有薬剤

3-1. 薬効の比較 Figure 4(A)より、睡眠導入時間に関しては、サイレース® (先発医薬品) と比較し、すべての後発医薬品に差は認められなかった。しかし、睡眠持続時間については若干ではあるが、先発医薬品に比べ、後発医薬品 U ($p < 0.05$), W で時間短縮が認められた。

先発医薬品と比較し、後発医薬品 W にのみ、自発運動の抑制発現の遅延傾向が認められ (Fig. 4(B) 1 時間後)、全後発医薬品について、自発運動の回復は早いことが確認された (Fig. 4(B) 5 時間後)。

3-2. 投与後 1 時間の血中濃度の比較 先発医薬品と後発医薬品 (U-W) 投与 1 時間後の血中濃度を先発医薬品の血中濃度を 100% として Fig. 4(C) に示した。後発医薬品 V は先発医薬品と差がみられなかったが、後発医薬品 U は 70%, W は 86% と先発医薬品と比較して血中濃度が低い傾向があった。

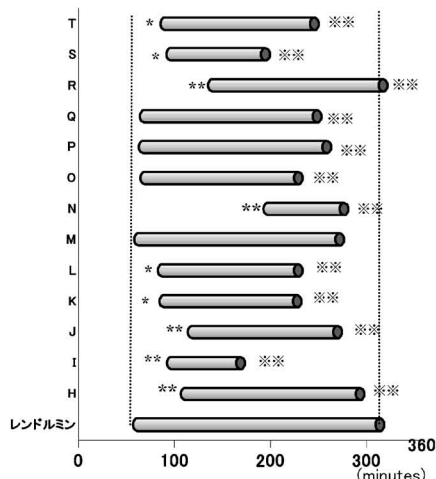
3-3. 主成分含有量の比較 先発医薬品と後発医薬品 (U-W) の主成分含有量を、先発医薬品の主成分含有量を 100% として示した (Fig. 4(D))。規格内でのばらつきを考慮に入れると、後発医薬品すべてにおいて先発医薬品とほぼ同等であった。

これらの結果から、Flunitrazepam 含有後発医薬品は、先発医薬品と比べ、睡眠持続時間がやや短めであり、自発運動の回復も早めであった。

考 察

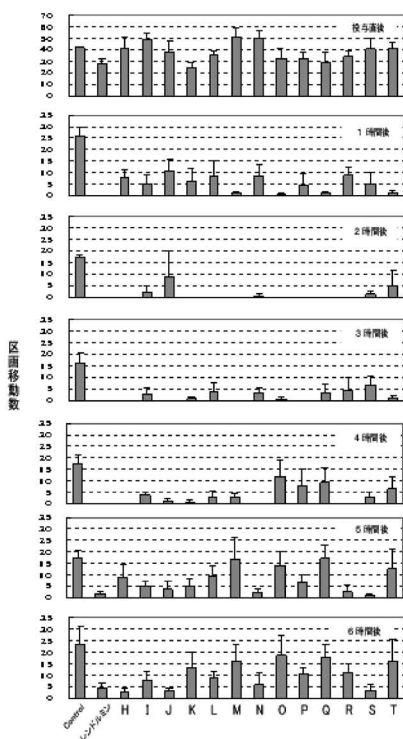
各含有薬剤での結果のまとめを Table 1 に示す。これらの結果から、主成分含有量が先発医薬品と同等にも係わらず、投与 1 時間後の血中濃度や睡眠導入時間、睡眠持続時間に差が現れており、後発医薬品は、先発医薬品と薬効、血中濃度の推移がかならずしも一致しないことが明らかとなった。また、各薬剤間における薬効の違いは、主成分含有量の違いによるものもあるが、ほとんどが血中濃度に起因すると考えられる。これらのことから、後発医薬品は先発医薬品と同等と扱われているにも係わらず、製品それぞれにおいて薬物動態の違いが存在する可能性が示唆された。また、後発医薬品間にも薬効や血中濃度の差が認められたことから、製品間で医薬品の性質の違いが存在することが考えられる。

(A) Onset time and duration of sleep

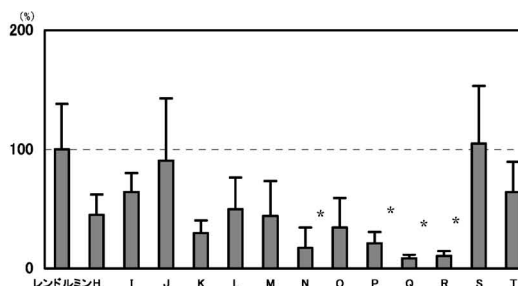


	睡眠導入時間 (minutes)	睡眠持続時間 (minutes)
レンドルミン® (n=5)	50.2 ± 2.6	252.8 ± 18.5
H (n=4)	100.0 ± 4.7**	182.3 ± 15.4***
I (n=4)	85.5 ± 5.5**	72.3 ± 15.8***
J (n=4)	107.5 ± 8.8**	151.3 ± 4.8***
K (n=3)	77.7 ± 9.3*	139.0 ± 29.9***
L (n=4)	76.0 ± 5.8*	141.8 ± 26.0***
M (n=3)	51.3 ± 3.2	209.7 ± 28.4***
N (n=3)	186.0 ± 1.5**	79.3 ± 0.9***
O (n=5)	58.0 ± 9.8	159.6 ± 18.5***
P (n=4)	56.0 ± 9.2	191.5 ± 10.9***
Q (n=3)	57.0 ± 2.8	180.3 ± 10.8***
R (n=5)	128.4 ± 17.9**	177.6 ± 17.5***
S (n=5)	85.2 ± 15.6*	98.0 ± 17.7***
T (n=3)	78.7 ± 17.9*	156.0 ± 20.8***

(B) Ambulation



(C) Serum concentration



(D) Brotizolam content

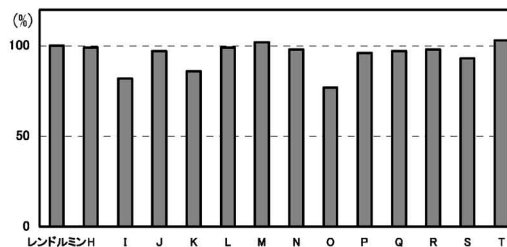


Fig. 3. Experimental Results of Brotizolam Containing Drugs

A): Comparison of onset time of sleep and duration of sleep induced with original or generic drugs containing brotizolam mainly. The graph's bar means onset time of sleep after oral administration and the length means duration of sleeps. These results were shown as mean. Results in the table are expressed as means ± S.E. ※※: Significantly different from レンドルミン®group ($p < 0.01$). *, ※: Significantly different from レンドルミン®group ($p < 0.05$). (A mouse in group I did not sleep). B): Change over time of ambulation after administration of brotizolam containing drugs. Results are expressed as means ± S.E. C): Serum concentration of brotizolam 1 hour after administration of original or generic drugs. Results are expressed as means ± S.E. of three mice. *Significantly different from レンドルミン®group ($p < 0.05$). D): Comparison of brotizolam content between original and generic drugs.

また、今回の結果から、これらの違いの原因の1つとして、主成分以外の成分が考えられる。添加物の違いや製剤条件の違いによって、生体内における

薬物の溶け方や吸収の仕方が異なれば薬効上にも差が生じ得る。このような添加物の違いによる吸収速度や効果の差は懸念されており、例えば、フェニト

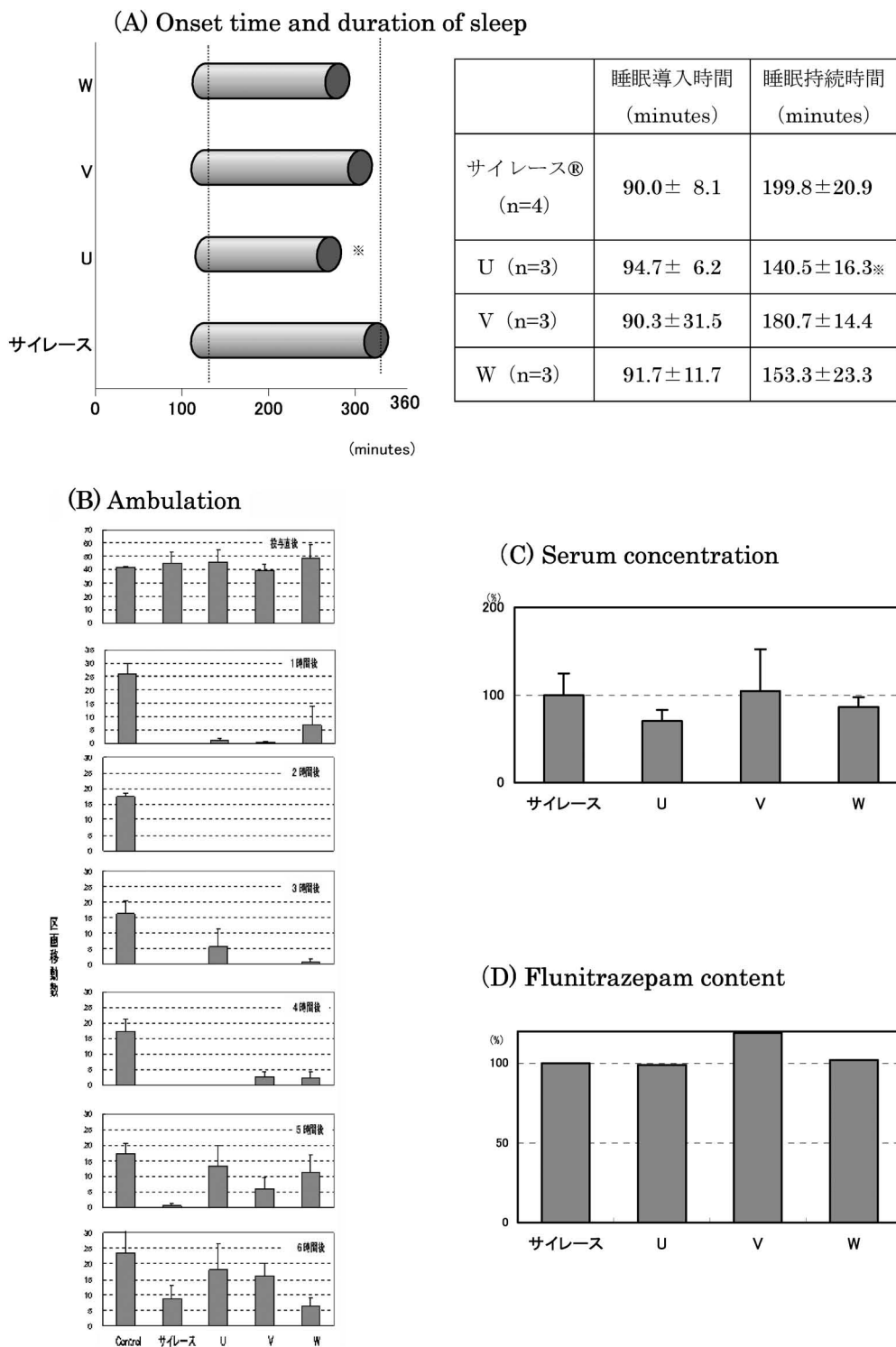


Fig. 4. Experimental Results of Flunitrazepam Containing Drugs

A): Comparison of onset time of sleep and duration of sleep induced with original or generic drugs containing flunitrazepam mainly. The graph's bar means onset time of sleep after oral administration and the length means duration of sleeps. These results were shown as mean. Results in the table are expressed as means ± S.E. ※: Significantly different from サイレース® ($p < 0.05$). B): Change over time of ambulation after administration of flunitrazepam containing drugs. Results are expressed as means ± S.E. C): Serum concentration of flunitrazepam 1 hour after administration of original or generic drugs. Results are expressed as means ± S.E. of three mice. D): Comparison of flunitrazepam content between original and generic drugs.

インカプセルによる薬物中毒は、添加物の種類や量の違いが原因となり、血中濃度に差が現れた例である。¹⁰⁾ 本研究で認められた薬効差の原因としても、

医薬品添加物、主薬の結晶形、製剤等の違いが考えられるが、製剤による吸収差は、特殊コーティングの施されていない製剤を乳鉢で微粉碎して投与する

Table 1. The Comparative Results of Efficacy between Generic Drugs and Original Drugs

A) Triazolam 含有薬剤

後発医薬品	睡眠導入時間	睡眠持続時間	投与1時間後の血中濃度	主成分含有量
A	↓↓	±	↘	±
B	±	↗	↗	±
C	±	↑	±	±
D	↘	↓↓	±	±
E	↑↑	↘	↑	↘
F	±	±	↗	±
G	±	↓	±	±

B) Brotizolam 含有薬剤

後発医薬品	睡眠導入時間	睡眠持続時間	投与1時間後の血中濃度	主成分含有量
H	↓↓	↓↓	↘	±
I	↓↓	↓↓	↘	±
J	↓↓	↓↓	±	±
K	↓	↓↓	↘	±
L	↓	↓↓	↘	±
M	±	↓↓	↘	±
N	↓↓	↓↓	↓	±
O	±	↓↓	↘	↘
P	±	↓↓	↓	±
Q	±	↓↓	↓	±
R	↓↓	↓↓	↓	±
S	↓	↓↓	±	±
T	↓	↓↓	↘	±

C) Flunitrazepam 含有薬剤

後発医薬品	睡眠導入時間	睡眠持続時間	投与1時間後の血中濃度	主成分含有量
U	±	↓	↘	±
V	±	±	±	±
W	±	↘	±	±

±：変化なし。↑↑：作用が有意に強い ($p < 0.01$ vs. 先発医薬品)。
 ↑：作用が有意に強い ($p < 0.05$ vs. 先発医薬品)。
 ↗：有意差はないが、先発品と比較し20%以上作用が強い。
 ↓↓：作用が有意に弱い ($p < 0.01$ vs. 先発医薬品)。
 ↓：作用が有意に弱い ($p < 0.05$ vs. 先発医薬品)。
 ↘：有意差はないが、先発品と比較し20%以上作用が弱い。
 主成分含有量：<122%、>82%を正常域とした。

実験系であるため、考え難い。そこで、添加物を、添付文書（添付文書に記載のない医薬品はインタビューフォーム）より一覧にし比較検討した（Table

2）。その結果、いくつかの添加物は異なっていることが明らかとなった。

Triazolam 含有薬剤では、含量が先発品と同等であったにも係わらず、睡眠の導入時間が特に遅延し、投与後1時間の血中濃度も低濃度であった後発医薬品 A は、Table 2-A) よりクエン酸カルシウムが含まれているが、他の製品には含まれていない。クエン酸カルシウムは難溶性であるが構造中にカルボン酸を有するため、体内の pH によっては弱塩基となった triazolam とインターラクションを起こし、薬物吸収、薬効に影響を与えている可能性が考えられる。次に、brotizolam 含有薬剤でも、睡眠導入時間の大きな遅延が認められた後発医薬品 N, R は、Table 2-B) より、硬化油が含まれているのに対し、先発医薬品や他の後発医薬品にはステアリン酸マグネシウムが含まれている。硬化油は脂肪油に水素を添加して得た油であり、¹¹⁾ 滑沢剤として用いられていると考えられるが、薬物粒子表面に付着した滑沢剤は撥水性を示し、主薬の溶出に遅延を招く可能性があることが分かっており、¹²⁾ このことが原因となって薬物の溶出や吸収に違いを引き起こし、薬効に影響を及ぼしている可能性が考えられる。

医薬品添加物について調べた結果、医薬品添加物の用量表示はなされていないために、その詳細を知ることが困難であった。さらに、後発医薬品 N, R は含有されている添加物は同じであるにも係わらず、薬効では若干の差が観察された。添加物以外の違いが存在する可能性も考えられるが、添加物の用量の違いから起きている可能性も存在する。

本研究では、医薬品添加物に関する情報の少なさゆえに、医薬品添加物によって引き起こされる相互作用を知ることは困難であった。今後、より充実した薬物治療のためには、医薬品添加物に関する情報がより多く公開されることが必須であると考えられる。

ま と め

本研究では、懸念されている後発医薬品と先発医薬品の同等性について動物実験を行い、同等性が証明されれば、医師や薬剤師が安心して後発医薬品を奨められるのではないかと考え、催眠鎮静剤 (Triazolam 含有薬剤, Brotizolam 含有薬剤, Flunitrazepam 含有薬剤) を用いて同等性の比較検討を

Table 2. Containing Drug Additives in Each Drugs

A) Triazolam 含有薬剤に含有される医薬品添加物

O/G	品名	製薬会社	一般名	用途	剤形	乳糖	トウモロコシデ	部分アルファ	化デンブ	結晶セルロース	ヒドロキシプロ	セルロース	ステアリン酸Mg	クエン酸Ca	安息香酸Na	軽質無水ケイ酸	低置換度ヒドロ	キシプロピルセ	ルロース	二酸化ケイ素	シネート	ウムスルホサク	ジオクチルソジ	クロスカルメロ	1スNa	青色1号	青色2号	ニウムレーキ	赤色3号
O	ハルシオン	ファイザー	トリアゾラム	催眠鎮静	T	○	○			○		○		○	○						○								○
G	A	A'			T	○	○				○	○	○	○															
G	B	B'			T	○	○			○	○																		
G	C	C'			T	○	○				○	○	○		○		○	○	○	○									○
G	D	D'			T	○	○			○	○					○													○
G	E	E'			T	○	○	○			○																		
G	F	F'			T	○	○				○	○	○																○
G	G	G'			T	○	○			○	○													○	○				○

B) brotizolam 含有薬剤に含有される医薬品添加物

O/G	品名	製薬会社	一般名	用途	剤形	乳糖	トウモロコシデ	部分アルファ	化デンブ	結晶セルロース	ヒドロキシプロ	セルロース	カルメロースCa	カルメロースNa	カルメロース	ステアリン酸Mg	Dマンニトール	ゼラチン	タルク	ポビドン	グリセリン	無水ケイ酸	軽質無水ケイ酸	カルボキシメチ	ルスターチNa	二酸化ケイ素	クロスポビドン	硬化油
O	レンドルミン	ベーリンガー	プロチゾラム	催眠鎮静	T	○	○			○						○	○							○				
G	H	H'			T	○				○	○					○		○										○
G	I	I'			T	○	○				○					○						○	○					
G	J	J'			T	○				○					○	○				○								
G	K	K'			T	○	○				○					○						○	○					
G	L	L'			T	○					○	○	○			○												
G	M	M'			T	○	○				○	○				○								○	○			
G	N	N'			T	○		○	○	○																		○
G	O	O'			T	○	○			○	○					○												
G	P	P'			T	○	○				○	○	○			○					○							
G	Q	Q'			T											○	○				○							○
G	R	R'			T	○			○	○	○										○	○						○
G	S	S'			T	○	○			○	○					○	○				○	○						
G	T	T'			T	○	○			○						○		○										

C) Flunitrazepam 含有薬剤に含有される医薬品添加物

O/G	品名	製薬会社	一般名	用途	剤形	乳糖	結晶セルロース	ヒドロキシプロ	セルロース	ステアリン酸Mg	タルク	低置換度ヒドロ	キシプロピルセ	ルロース	二酸化ケイ素
O	サイレース	エーザイ	フルニトラゼパム	催眠鎮静	T	○	○			○	○				
G	U	U'			T	○			○	○	○	○	○		○
G	V	V'			T	○		○	○	○	○				○
G	W	W'			T	○	○			○	○				

O: Original drug, G: Generic drug, T: Tablet.

行った。また、同一主成分を含有する医薬品間での添加物の違いに着目し、医薬品添加物の成分を比較検討した。

本研究の結果、同等性を示す後発医薬品も示さない後発医薬品も存在した。しかし、この結果は動物実験によるものであり、その投与量から先発医薬品と後発医薬品の薬効差は、ヒトよりも大きく現れると考えられる。自発運動である程度、同様な傾向を示した製品は、ヒトで同等性が示される可能性は高いと考えられるが、かならずしも動物実験の結果がヒトで反映されるとも限らない。

本研究より、先発医薬品と後発医薬品は、主成分と含量が同一であっても含有される添加物は同一でないため、薬効や吸収に影響を及ぼす可能性が示唆された。医薬品を選択する際には、医薬品添加物についても考察する必要性が考えられ、今後、医薬品添加物の情報を充実させることは急務であると考えられる。

将来的には患者自身が治療薬を選択し、不安なく服用できるよう、後発医薬品に関する情報がより分かり易く充実して提供されることが望まれる。

謝辞 薬剤の提供をいただきました各製薬会社、及び実験動物の飼育をしていただきました広島大学自然科学研究支援開発センター生命科学研究支援分野ライフサイエンス教育研究支援部（動物実験施設）に感謝申し上げます。

REFERENCES

- 1) Koguma K., Takai T., Sakai H., “Yousyutusen niyoru Iryouyou Kouhatuiyakuhin no Hinnsitutyousa,” *Niigatakenhokenkankyou-kagaku-kennkyuusyonenpou*, **17** (2002).
- 2) Takai T., Higuchi R., Koguma K., Sakai H., “Yousyutusen niyoru Iryouyou Kouhatuiyakuhin no Hinnsitutyousa (No. 2),” *Niigatakenhokenkankyou-kagaku-kennkyuusyonenpou*, **18** (2003).
- 3) Shuukannigakukaishinbun, “Kouhatuiyakuhin wo Sodateru Fuanwo Shinraini Kaerutameni,” *Igakushoin* (2591, date 2004.07.05).
- 4) Kimishima K., Tanabe K., Kinoshita Y., Tamaki H., Kawamura M., Kurihara A., *J. Yonago Med. Association*, **27**, 314–323 (1976).
- 5) Ueki S., Watanabe S., Yamamoto T., Shibata S., Shibata K., *Jpn. J. Pharmacol.*, **35**, 287–299 (1984).
- 6) Yajima T., Oyo Yakuri, **21**, 123 (1981).
- 7) Hall C. S., *J. Comp. Physiol.*, **22**, 345 (1936).
- 8) Kuhn F. J., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **16**, 253–260 (1983).
- 9) Amini H., Ahmadiani A., *J. Chromatogr. B*, **809**, 227–230 (2004).
- 10) Inoue T., “Iyakuhintenkabutuno Genjyouto Mondaiten Shinseizaikaihatsu System Sougougijyutu —Kizai・Tenkabutuhen—,” *R&D Planning*, 1985, pp. 365–409.
- 11) “Iyakuhintenkabutujiten 2000,” ed. by Nihoniyakuhintenkazaikyokai, *Yakujinipousya*.
- 12) Uekama K., Kawashima Y., “Saishinseizai-gaku,” *Hirokawashoten*, 2000, pp. 339–384.