Jpn. J. Hosp. Pharm.
21(1) 56-62 (1995)

バイオテクノロジー応用医薬品の添付文書における日米間の相違^{†1}

千堂年昭, 中尾泰史, 大坪健司*, 青山敏信^{a)}, 大石了三
九州大学医学部附属病院薬剤部^{†2}

Usage Directions in Package Inserts of Biotechnological Drugs^{†1} —Comparative Study between Japan and the United States—

TOSHIAKI SENDO, YASUSHI NAKAO, KENJI OTSUBO*,
TOSHINOBU AOYAMA^{a)} and RYOZO OISHI

Department of Hospital Pharmacy, School of Medicine, Kyushu University^{†2}

(Received September 12, 1994)
(Accepted October 28, 1994)

The differences between the usage directions (storage, preparation and administration) found in the package inserts of Japanese and American biotechnological drugs were examined. In general, American description were found to provide more detailed information on all issues, especially aggregate formation due to the nature of protein molecules. Aggregation was caused by excessive agitation of interferon α 2a, dilution with saline of filgrastim and unusual handling of insulin. These drugs should be carefully checked for the aggregates formed, which might exhibit immuno- or neurotoxic properties. The insufficient information provided on the usage of the biotechnological drugs in Japan should be reconsidered, and pharmacists must take the responsibility for ensuring the proper use of drugs until just before administration.

Keywords—biotechnological drug, package insert, usage direction, proper use, aggregation

はじめに

遺伝子組換え技術に端を発したバイオテクノロジーの進歩により, それまで精製が困難とされていたホルモンやサイトカインといった生体内微量活性物質の大量生産が可能となった. このようなバイオテクノロジーを応用して開発された医薬

品, すなわちバイオテクノロジー応用医薬品(以下バイオ医薬品)の市場は, 年々増加の傾向にあり, 今後, 薬物療法だけでなく経済的な面でも大きなインパクトを与えていくものと思われる¹⁾. 一般にバイオ医薬品は高価であるが, 多彩な薬理作用を有することより, 従来医薬品にとって変わる可能性もある. そのため, 米国ではいち早く薬剤師の責任のもとに, バイオ医薬品の適正使用を目的にガイドラインが幾つか示されている²⁾. その中で薬剤師に対する新規な責任として, 病態に応じた処方設計への関与や薬学的観点からの取り扱いを課すべきであると述べている. また, こ

^{†1} 本論文の一部は第5回クリニカルファーマシーシンポジウム(松本, 1994年6月)で発表.

^{†2} 福岡市東区馬出3-1-1; Maidashi 3-1-1, Higashi-ku, Fukuoka, 812 Japan

^{a)} 現第一薬科大学

のバイオ医薬品の適正使用に関するガイドラインを確立するために、引き続き市販後も効果的使用法、経済性、取り扱い上の問題点等に関して新たな情報が適宜加えられている。

バイオ医薬品を使用する上での問題として、患者のインスリン自己注射時や臨床現場において、適正な使用法を怠ることによって極端に品質が低下し、薬効が多大な影響を受けた事例が指摘されている³⁾。また、通常使用される活性成分は極めて微量であるため、ヒト血清アルブミンが輸液中に加えられることがあるが、このため容器への吸着挙動が大きく変化し、副作用が発現した例も報告されている⁴⁾。このように市販後他剤と配合され、初めて問題提起がなされることもある。

バイオ医薬品の薬効を最大限に生かし、効果的に使用するためには、医薬品添付文書から情報を収集するが多いと考えられる。一般の低分子合成医薬品については日米の添付文書が比較され、日本の記載規定の改善が提言されている⁵⁾。すなわち、米国 PDR (Physicians' Desk Reference) の記載と比較すると、日本の添付文書には警告、過量、入院患者への注意等の項目がないものや、あっても記載内容の簡略さが指摘されている。

一方、バイオ医薬品についてはその特性から凍結乾燥製剤が多く、再溶解や希釈する必要があ

る。日米の記載内容が相違するため調製法などが異なり、そのため品質や安定性に差が生じる可能性がある。そこで、現在日本で市販されているバイオ医薬品について、使用法に関する記載項目で日米の相違点について調査した。さらに、特に問題となる記載の異同については、適正使用のための基礎資料にすることを目的に、有効性と安全性の面から実験的裏付けや文献的考察を加えた。

方 法

1. 添付文書の記載内容の比較検討

日本と米国で共通に用いられている同一有効成分を含むバイオ医薬品(表1)について、日本の添付文書と米国 PDR を用い比較検討した。使用法に関する項目のうち主に保存方法、調製方法、投与方法を Corelli⁶⁾ の報告に基づき、分類し、さらに表2に示す詳細な項目に分類した。

2. バイオ医薬品の品質評価

日米の添付文書の記載内容で特に重要な相違点については、取り扱い条件による製剤の品質に及ぼす影響を実験的に確認した。バイオ医薬品の品質低下には、高次構造の変化による凝集体(可溶性および不溶性)の生成量を測定し指標とした⁷⁾。製剤中の凝集体を高感度に再現性よく検出できる方法として、可溶性凝集体はサブミクロン粒度分布試験機を、また不溶性凝集体は走査型電子顕微

表 1. 調査対象バイオ医薬品

医 薬 品 名	適 応 症	商品名(日本)	商品名(米国)
フィリグラスチム (顆粒球コロニー刺激因子)	白血球減少予防	グラン (麒麟麦酒-三共)	NEUPOGEN (Amgen)
ヒト・インスリン	糖尿病	ヒューマリン R,N,U (塩野義-イーライリリー) モナト [®] (ノボノルディン-山之内) ノボリン R (ノボノルディン-山之内)	HUMULIN 50/50, 70/30, BR, L, N, R, U (Eli Lilly)
インターフェロン α 2a	腎癌・多発性骨髄腫 B型肝炎, C型肝炎	ロフェロン A (日本ロシュ)	ROFERON-A (Roche)
ムロモナブ [®] - CD3	腎移植時の拒絶反応抑制	オルソクロン OKT3 (ヤンセン 協和醗酵)	ORTHOCLONE OKT3 (Ortho Biotech)
フマトロピ [®] (ヒト成長ホルモン)	小人症	ヒューマトロフ [®] (日本イーライリリー)	HUMATROPE (Eli Lilly)
アクティベート [®] (組織プラスミン-活性化因子)	急性心筋梗塞	アクチバ [®] (協和醗酵-ジエネテック) グルト [®] (三菱化成-田辺-ジエネテック)	ACTIVASE (Genentech)
エポエチン [®] (エリスロポエチン)	腎臓透析患者の貧血	エポ [®] (麒麟麦酒-三共)	EPOGEN (Amgen) PROCrit (Ortho)

表 2. バイオ医薬品添付文書の日米比較

	医薬品	フィルグラスチム		ヒト・インスリン		インターフェロン α 2a		モノクローナル α -CD3		ソマトロピン		アルブテール [®]		エボ [®] エチソアルブテール	
		日	米	日	米	日	米	日	米	日	米	日	米	日	米
保存条件	温度	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	凍結の回避	●			●		●	○	○		●			○	○
	遮光			○	○					●					
	振とうの影響						●		●						●
	使用期限				●			●							
調製方法	溶解方法						●			○	○	○	○		
	溶解後の安定性		●			○	○				●		●		
	配合輸液の種類	○	○												
	希釈倍率		●									○	○		
	不溶性凝集体		●		○		●	○	○		●		●		●
	吸着防止		●										●		
	他剤との混注	●		○	○			○	○				●	○	○
投与方法															
	投与経路	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

○：両国とも記載されている

●：一方の国のみ記載

鏡を用い測定した⁸⁾。なお、各評価試験は3例ずつ実施した。

結 果

添付文書に記載された内容で、それぞれの項目について記載の有無を調査した結果を表2に示す。投与方法に関しては日米両国とも内容は変わらず、保存方法については振とうの影響に関する記述が米国にのみ見受けられた。さらに、調製方法の項目の中でバイオ医薬品に特徴的な凝集体生成については、ほとんどの製剤が米国で詳述されていた。たとえばインスリン注射液については、使用中にも生成する可能性のある不溶性凝集体の写真を掲載するなどわかり易く注意を喚起している。凝集体生成に関する相違例で特筆すべき内容を製剤ごとに表3に示す。

米国PDRには、ヒト顆粒球コロニー形成刺激因子であるフィルグラスチムについて、投与前に肉眼的に不溶性微粒子や溶状を確認すべきであると記載されている。さらに、希釈液は5%ブドウ糖液に限定されており、生理食塩液では凝集体生成を促進する可能性が示唆されている。また、輸

液容器への吸着が懸念されることより、濃度に応じたヒト血清アルブミン添加が推奨されている。添付文書の調製方法の異同のうち、とくに凝集体の生成に関するものは安全性のうえで大きな問題があると思われる。そこで、いくつかの相違例について凝集体生成に着目し、種々の条件下で製剤の品質評価試験を実施した。

相違例(1)のフィルグラスチムについては、希釈液(5%ブドウ糖、生理食塩液)の違いによる可溶性および不溶性凝集体の生成量を比較した。ダイナミック光散乱法を利用したサブミクロン粒度分布試験において、生理食塩液で希釈したサンプルでは1.5 μ m付近に強い散乱強度を持つピークが観察され、肉眼では観察されないが可溶性の凝集体が生成していることが確認された。一方、5%ブドウ糖で希釈した場合、高分子領域にはピークは認められないことから、希釈液による明らかな違いが判明した(図1)。しかし、走査型電子顕微鏡による不溶性凝集体量を比較した結果、顕著な違いは観察されなかった。

相違例(2)のインスリンの場合、よく患者からも相談が持ち込まれ、取り扱いによる薬効への多大

表 3. 添付文書の記載内容の特記すべき相違例

1. フィルグラスチム

- 日本：(1) 点滴静注に際して 5%ブドウ糖，生理食塩液等に混和すること。
 (2) 本剤を投与する場合は他剤との混注を行わないこと。
 米国：(1) 点滴静注に際しては 5%ブドウ糖のみに混和すること。
 (2) 輸液中でのフィルグラスチムの最終濃度が 5~15 μ g/ml まで希釈される場合は容器壁への吸着を防ぐためにヒト血清アルブミンを添加 (2mg/ml) すること。また，5 μ g/ml 以下には決して希釈しないこと。
 (3) 生理食塩液では絶対に希釈しないこと (不溶性の凝集体を生じるため)。

2. インスリン

- 日本：(1) バイアルの底や壁に白色の霧状粒子が付着した場合，使用しないこと。
 米国：(1) バイアルの底や壁に白色の霧状粒子が付着した場合，使用しないこと。
 (2) 使用中，塊状の生成物が確認されたら使用を避ける。
 (3) シリンジの使用は汚染を避けるために 1 回使用のみに限る。

3. オルソクロン OKT3

- 日本：(1) 蛋白質溶液であるために，わずかに半透明の微粒子がみられることがあるが，これにより本剤の薬効は影響を受けない。
 (2) 外観に異常を認めた場合には使用しない。
 米国：(1) 蛋白質溶液であるために，わずかに半透明の微粒子がみられることがあるが，これにより本剤の薬効は影響を受けない。
 (2) 注射筒に薬液を吸入する際は低吸着性の 0.2あるいは 0.22 μ m のフィルターを使用すること。

4. インターフェロン α 2a

- 日本：(1) 用時調製し，溶解後は速やかに使用 (保存を必要とする場合でも 12 時間以内に使用)
 米国：(1) 振とうは避ける。
 溶解する場合はゆるやかに攪拌し，溶解後は 30 日以内に使用
 (2) 溶解後は投与前に不溶性異物の発生，変色がないか肉眼的に確認。

5. ソマトロピン

- 日本：(1) 静かに円を描くように回して溶解すること。
 (2) 溶解後はできるだけ速やかに使用。
 米国：(1) 壁面に沿って溶解液を入れ，静かに円を描くように回して溶解，攪拌させる。もし溶液が濁り，不溶性異物を含むようなら使用しないこと。
 (2) 溶解後は 2~8 $^{\circ}$ C で 14 日間保存可能 (凍結は避ける)

6. アルテプラゼ

- 日本：(1) 投与に際しては，添付の溶解液を使用し，必要に応じて日局生理食塩液にて希釈すること。
 (2 社とも記載)
 (2) 最切に添付の溶解液注入針 (連結針) を用いて添付溶解液 (日局注射用水) により溶解すること。瞬時に白く泡立つが，すぐに無色透明になる。その際，激しく振らない。更に希釈する場合日局生理食塩液を使用すること。他の補液類を用いると短時間で白濁することがある。溶液を希釈しすぎるとアルギニンの溶解補助効果が低下し，主薬が析出し白濁する。一般の注射器より溶解液を勢いよく注入すると泡立ちが著明になる。(1 社のみ記載)
 米国：(1) 通常は 1mg/ml の濃度に溶解し使用する。更に希釈する場合は生理食塩液，5%ブドウ糖の同量で希釈する。
 (2) 溶解時の過剰の攪拌は避ける。早めに希釈し，投与する前に不溶性微粒子の生成や変色を肉眼的に確認すること。過剰の攪拌は避けること。溶解時には大きな注射針 (18ゲージ) を使用すること。

表3つづき

7. エポエチンアルファ

日本： 特に記載事項なし

米国：(1) 振とうすると蛋白質の変性による活性低下を引き起こす。

(2) 投与前に不溶性微粒子の生成や変色の有無を肉眼的に確認すること。

図 1. フィルグラスチム製剤の希釈方法の違いによる可溶性凝集体の生成量

A: 生理食塩液で希釈 (11.25 µg/ml)

B: 5%ブドウ糖で希釈 (11.25 µg/ml)

室温静置 (10日間)

胸ポケットに入れ携帯 (5日間)

図 2. ペンフィルR注で生成した不溶性凝集体

な影響についての報告例も多い。米国の添付文書では不溶性凝集体生成について十分な注意を払うよう明記されている。凝集体生成が少ないとされているペン型インスリン製剤でも、5日間携帯した製剤は室温静置したものと比較して、フィルタ

ー上に多くの残留物が走査型電子顕微鏡によって観察された(図2)。このように患者が常時携帯する場合には、製剤の品質低下が起こる可能性があり、患者に対して直接情報の提供が必要である。

相違例(3)のオルソクロン OKT3 はとくに凝

ゆるやかに攪拌溶解

激しく振とう溶解

図3. インターフェロン α 2a 製剤の再溶解時の振とうの影響

集体が生成しやすく、製剤化が困難とされていた蛋白質製剤である⁹⁾。実際、有効期限内でも使用時に既に濁りのある製剤がみられ、運搬に伴う振とう負荷の影響と考えられる。そのため米国の添付文書では、注射筒に薬液を吸入する際は低吸着性の0.2あるいは $0.22\mu\text{m}$ のフィルターを使用するよう記載されている。

相違例(4)のインターフェロン α 2a については、保存条件の振とうに関する事項と調製方法の不溶性凝集体に関する項目に違いが見られた。走査型電子顕微鏡を用いて実験的に振とうの影響を検討した結果、凝集体生成が確認され(図3)、振とうも品質低下の一要因であることが示された。

ソマトロピン(ヒト成長ホルモン)の調製方法の再溶解方法については、日米両国とも詳細に記載されていた。このように、再溶解時の泡立ちや攪拌により凝集体が生成しやすいことが実験的にすでに確かめられ、添付文書に書き加えられている^{10,11)}。製剤中の凝集体による抗体産生を示唆する報告もあり¹²⁾、今後、その因果関係を解明していく必要がある。

アルテプラザーゼ(組織プラスミノゲン活性化因子)もソマトロピンと同様に日米両国とも再溶解法に関する記載は詳細である。しかし希釈倍率を米国では2倍希釈までと記載されているが、日本では2社のうち1社のみが希釈倍率について記

載していた。日米両国とも再投与時のアナフィラキシーショックに対する注意が記載されている。しかし、それに関わらずショックの症例が報告されており¹³⁾、添付文書の注意事項には細心の注意を払うべきである。

考 察

7種のバイオ医薬品について日米の記載内容を比較した結果、ほとんどの項目について米国の内容が詳細であるという大きな違いがあった。これは添付文書の法的規定の違いも影響しているように思われる⁵⁾。すなわち、日本では薬事法第52条により「用法、用量その他使用および取り扱い上の必要な注意」が記載されるべきと規定されているだけである。一方、米国では連邦規則(21CFR §201.56)により「その薬の安全で有効な使用に必要な不可欠な科学的情報の要約を含まねばならない」と規定されており、研究結果に基づく情報が必然的に盛り込まれていると理解できる。使用法に関する記載の異同をもとに実験的に検討した本研究の結果、不適切な使用条件により著しい品質低下が起こることがいくつかの製剤について判明した。このゲル状の物質は異種蛋白質の可能性もあり、有効性のみならず安全性にも大きな影響を及ぼす可能性を示唆している。ヒト型のインスリン製剤による免疫毒性について、ヒト型でも抗体

産生が認められること¹⁴⁾, また精製技術の改善によって純度向上がもたらされ抗体産生が減少する事実¹⁵⁾が報告されている. 使用上に関する要因(溶解方法, 混注, 希釈方法, 保存条件など)により凝集体が生成され, 予期せぬ免疫応答が惹起される可能性を示唆している. さらに文献的調査を継続するとともに, 凝集体の免疫毒性や神経毒性などの基礎的検討も今後の課題として重要と考える.

製剤中のバイオ医薬品の含量は極めて微量であるため, 不適切な薬液調製法や投与法は薬効に大きく影響を及ぼす. 薬剤師は薬効や薬剤学的な視野から医薬品をたえず評価し, 薬物療法に深く関わるべきである. また, 副作用発生を最小限に防ぐために, 医薬品の品質向上に寄与しなければならない.

引用文献

- 1) R. P. Evens and M. Witcher, *Ther. Drug Monit.*, **15**, 514-520 (1993).
- 2) C. F. Stewart, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **46**(suppl. 2), S3-S29 (1989).
- 3) R. N. Baldwin, *Diabetic Med.*, **5**, 789-790 (1980).
- 4) D. W. Miles, S. J. Longhurst, P. G. Harper and F. R. Balkwill, *Lancet*, **338**, 1464 (1993).
- 5) 片平列彦, 日本薬剤師会雑誌, **44**, 23-32(1992).
- 6) R. L. Corelli, *Pharmacy Practice News*, September, 3-26 (1993).
- 7) J. Geigert, *J. Parenter. Sci. & Tech.*, **43**, 220-224 (1989).
- 8) 千堂年昭, 川重 誠, 湯川栄二, 樋口 駿, 青山敏信, “第4回クリニカルファーマシーシンポジウム講演要旨集”, 1992, pp.184.
- 9) H. L. Levine, T. C. Ransohoff, R. T. Kawahata and W. C. McGregor, *J. Parenter. Sci. & Tech.*, **45**, 160-165 (1991).
- 10) 青山敏信, 病院薬学, **16**, 147-161 (1990).
- 11) 川重 誠, 手嶋大輔, 藤下 修, 大坪健司, 樋口駿, 青山敏信, 病院薬学, **16**, S68-S72 (1989).
- 12) W. V. Moore and P. Leppert, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **51**, 691-697 (1980).
- 13) J. P. Pignon and R. Arriagada, *Lancet*, **341**, 966-967 (1993).
- 14) M. A. Ganz, T. Unterman, M. Roberts, R. Uy, S. Sahgal, M. Samter and L. C. Grammer, *J. Allergy Clin. Immunol.*, **86**, 45-51 (1990).
- 15) G. Scherthaner, M. Borkenstein, M. Fink, W. R. Mayr, J. Menzel and E. Schober, *Diab. Care*, **6**, 43-45 (1983).