

## 《原著》

## リトドリン塩酸塩点滴静注液の先発品および後発品におけるアレルギー様症状に関する比較検討

小野川雅英、平田涼子、横田 香、坂井 真、  
邑岡俊明、松本 実、片山陽一、森本明美

**要旨：**近年、医療費削減や患者負担軽減の観点から後発医薬品の使用が推奨されている。当院でも、平成26年度診療報酬改定においてDPC病院の機能評価係数Ⅱに後発医薬品指数が新設されたことを受け後発医薬品の採用を促進し、リトドリン塩酸塩注射液も2014年1月に後発医薬品に変更した。後発医薬品に変更後、アレルギー様症状発現により点滴の継続が困難となり、早産に至った症例を経験した。そこで、リトドリン塩酸塩注射液の先発医薬品および後発医薬品におけるアレルギー様症状の発現頻度を後方視的に比較した。その結果、投与部位反応の発現率は後発医薬品で有意に高く、投与部位以外においても後発医薬品で高い傾向が認められた。後発医薬品は先発医薬品と同じ有効成分を含有しているが、製剤特許等の関係から先発医薬品とは異なる製法で製造された製剤である。今後、臨床で後発医薬品が安心して使用されるよう承認時の毒性試験の実施や承認後の市販後調査の実施が望まれる。

**キーワード：**リトドリン、後発医薬品、投与部位反応、亜硫酸ナトリウム、添加剤

## 緒言

リトドリン塩酸塩注射液は選択的な $\beta 2$ 受容体刺激薬であり、日本における子宮収縮抑制薬の第一選択薬として使用されている<sup>1)</sup>。Long-term tocolysis (maintenance tocolysis) が切迫早産治療の主流であるわが国においては、リトドリン塩酸塩による治療が長期間にわたることから、副作用に対して細心の注意を払う必要がある。しかし、本剤は $\beta 1$ 受容体刺激作用による動悸、手指振戦などの有害事象に加え<sup>2)</sup>、投与部位の静脈炎や血管痛などの有害事象も報告されている<sup>3)</sup>。そして、投与部位の有害事象については、添加物である亜硫酸塩の関与を示唆する報告が国内外で散見されている<sup>4)</sup>。

平成25年4月、厚生労働省より「後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ」が策定され、これに基づき、平成26年度診療報酬改定において、DPC病院の機能評価係数Ⅱに後発医薬品指数が新設された。これを受け多くのDPC対象病院は、先発医薬品から後発医薬品へと切り替えを行い、当院でも切迫早産・流産治療剤である「ウテメリン注

50mg」を後発医薬品に変更した。

後発医薬品切り替え後に、発赤・発疹等のアレルギー様症状により、点滴の継続が困難となり、早産に至った症例があり、担当医師から先発医薬品への変更要望があった。アレルギー様症状を起こした要因については、後発医薬品に含まれる添加物である「ピロ亜硫酸ナトリウム」という保存剤が候補として挙げられた。ピロ亜硫酸ナトリウムは、後発医薬品を含めた全てのリトドリン製剤に、保存剤として含まれていたが局所刺激作用が多数報告されたことから製剤改良が行われ2010年に先発医薬品から除かれた経緯がある。今回、リトドリン塩酸塩注射液の副作用（アレルギー様症状に限る）を先発医薬品と後発医薬品で比較し、添加剤の影響について検討した。

## 方法

## 1. 対象

対象は、2013年6月～2014年9月の間に当院産婦人科にてリトドリン塩酸塩注射液の先発医薬品及び後発医薬品を投与された患者とした。

## 2. 調査項目

年齢，投与量，投与期間，副作用（アレルギー様症状に限る），発現部位，症状の程度，副作用発現までの期間とした。

## 3. 調査方法

カルテに記載された記録を閲覧し，調査内容について後方視的に調査した。

## 4. 評価方法

投与部位に「静脈炎」や「液漏れ」の徴候（血管に沿って発赤，腫脹，疼痛）が生じた場合，または投与部位以外に発疹や掻痒感が発現した場合を副作用ありとした。

## 5. 統計

先発医薬品使用群と後発医薬品使用群の2群間で比較した。患者背景は，平均値 ± 標準偏差で示し，対応のないt検定を用いて検定した。副作用発現率および副作用発現率に対する投与量や投与日数の影響についてはカイ二乗検定を用いて検定した。

## 結果

### 1. 患者背景

患者数は先発医薬品使用患者が63名，後発医薬品使用患者が52名であった。年齢，投与量，投与日数ともに，両群間で有意差は認めなかった。

### 患者背景

患者数  
先発医薬品:63名  
後発医薬品:52名

	後発医薬品		先発医薬品	
年齢	32.2	± 5.4	32.0	± 4.9
投与量 (mg/日)	115	± 54.2	112	± 67.5
投与日数	24.1	± 19.4	20.1	± 20.2

平均±標準偏差

### 2. 副作用発現率

投与部位での副作用発現率は，後発医薬品で

57.7%，先発医薬品で31.7%であり，有意差を認めた。一方，投与部位以外では，後発医薬品で11.5%，先発医薬品で3.2%と後発医薬品で高い傾向を認めたが，有意差はなかった。

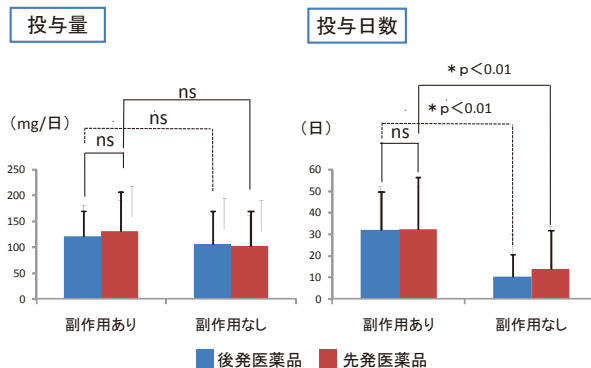
### 各製剤での副作用発現率

副作用:アレルギー様症状(発赤・腫脹・疼痛・痒み)

副作用発現率	後発医薬品	先発医薬品	検定結果
投与部	57.7%	31.7%	p<0.01
投与部以外	11.5%	3.2%	ns
全体	61.5%	33.3%	p<0.01

### 3. 副作用発現に対する投与量および投与日数の影響

副作用を発現した群の投与量は，副作用を発現していない群に比べ，先発医薬品および後発医薬品いずれも有意な差を認めなかった。一方，副作用を発現した群の投与日数は，先発医薬品および後発医薬品いずれも副作用を発現していない群に比べ，有意に長かった。また，副作用を発現した群における先発医薬品と後発医薬品の投与量と投与日数には，有意な差は認められなかった。



### 副作用発現に対する投与量・投与日数の影響

### 4. 投与期間別の副作用発現率

投与期間を投与開始から20日以内，21日から40日まで，41日以上に3期間に分け，各期間における投与部位における後発医薬品および先発医薬品の副作用発現率を比較した。21日から40日の投与期間において，発赤・腫脹の発現率に有意な差が認められた。一方，投与開始から20日以内および41日

以上の投与期間においては、先発医薬品と後発医薬品の間で副作用発現率に有意な差は認められなかった。

### 投与部位における投与期間別の副作用発現患者数

投与期間	1～20日			21～40日			41日以上		
使用製剤	後発 医薬品 n=25	先発 医薬品 n=42	検定*	後発 医薬品 n=18	先発 医薬品 n=11	検定*	後発 医薬品 n=9	先発 医薬品 n=10	検定*
発赤・腫脹	4 (16.0)	6 (14.3)	ns	14 (77.8)	3 (27.3)	p<0.05	8 (88.9)	7 (70.0)	ns
疼痛	3 (12.0)	5 (11.9)	ns	10 (55.6)	2 (18.2)	ns	7 (77.8)	6 (60.0)	ns
痒み	2 (8.0)	2 (4.8)	ns	3 (16.7)	1 (9.1)	ns	3 (33.3)	1 (10.0)	ns

下段は発現頻度(%)

## 考察

後発医薬品の承認要件は、有効成分の規格および試験法、安定性、生物学的同等性（注射薬を除く）に関する資料の提出を要求しているが、添加物含有量に対する比較試験や毒性試験は要求していない。リトドリン注射液の後発医薬品と先発医薬品には、チラミンと数種の未知化合物の含有量の違いが指摘されており、副作用の発現頻度などは後発医薬品メーカー間で大きく異なっていると報告され<sup>5)</sup>、この品質課題は、平成20年12月に行われた第2回ジェネリック医薬品品質情報検討会で指摘された。その後、平成25年10月に行われた第11回ジェネリック医薬品品質情報検討会では、品質課題が指摘されたリトドリン塩酸塩注射液の再試験結果が報告され、当院採用薬を含め全ての後発医薬品の不純物含量に問題ないことが示されている。また、リトドリン塩酸塩注射液の添付文書においても、発疹や掻痒などの過敏症や投与部位の静脈炎、血管痛などの有害事象が報告されており、添加物がその一因として考えられている。亜硫酸塩などは、長期保存を可能とするよう抗酸化剤として添加され、蕁麻疹、血管運動性浮腫、アナフィラキシー、喘息などを発現させることも知られている。先発医薬品であるウテメリン注射液においては、添加物である亜硫酸塩を含む旧製剤と含まない新製剤を比較した結果、新製剤は亜硫酸塩が要因の一つと考えられる注射部位の静脈炎や液漏れのリスクが低減でき、妊婦および医療従事者の負担を軽減できる可能性が報告されている。<sup>6)</sup>

今回、アレルギー症状により、点滴の継続が困難となり、早産に至った症例を経験した。他施設においても同様の症状を呈し、亜硫酸塩を含まない先発医薬品への変更によって症状が改善し、亜硫酸塩のパッチテストやDLSTの結果が陽性であった症例も報告されている。<sup>7)</sup>そこで、切迫早産患者を対象に、亜硫酸塩を含んでいる後発医薬品と亜硫酸塩を含んでいない先発医薬品を使用した2群間で副作用の発現率を比較した。

その結果、投与部位の副作用発現率は、後発医薬品群で有意に高かった。また、副作用を発現した群の投与日数は副作用を発現しない群に比べ有意に長く、先発医薬品と後発医薬品の副作用発現群における投与日数に有意な差は認められなかった。加えて、投与期間別の副作用発現率を検討したところ、投与開始21日から40日の間の投与部位における副作用発現率が後発医薬品群で有意に高かった。発疹や掻痒など全身的過敏症発現率は後発医薬品群で多い傾向を認めたものの有意差は認められなかった。

これらの結果から、投与部位における副作用発現率は、投与期間に依存するものの、後発医薬品における副作用発現は先発医薬品に比べ早期であることが示された。両群間において投与量や投与期間に有意差は認められなかったことから、後発医薬品に添加剤として含まれているピロ亜硫酸ナトリウムが副作用発現率の違いの要因として挙げられる。当院が経験したアレルギー様症状を呈した症例については、残念ながら薬剤変更やDLST試験などを実施しておらず、推察の域をでないものの、過去の報告事例等から後発医薬品に含まれるピロ亜硫酸ナトリウムが原因である可能性が高いと考えている。なお、当院では安全性確保のため、リトドリン製剤について、2014年7月に後発医薬品から先発医薬品に再び変更を行った。

## まとめ

今回の研究結果から、後発医薬品への切り替えにおいては薬価・外観・剤形・取扱いや保管の利便性などに加え、薬剤に含まれる賦形剤や保存剤などの添加剤の違いを考慮する事が非常に重要であることが示唆された。リトドリン塩酸塩注射液による副作用は、点滴針の頻回な刺し替えや疼痛を伴い、

患者への不要な苦痛, さらに治療継続への悪影響の可能性をもたらした。後発医薬品は, 先発医薬品と製法や添加物が異なり, 同じ薬剤でも, 製剤によって副作用の出現に差異が生じる可能性があることを念頭においた使用を考慮する必要があると思われる。こうした事態を回避するためには, 有効成分の物理化学的性状と規格の同等性だけではなく, 投与後の安全性も明確にした上での製造承認, さらに市販後の副作用モニタリングも必要ではないかと思われる。現在, 添加物である亜硫酸塩を除去した製剤は先発医薬品のみである。今後, 可能な限り有効成分以外の添加物を含まない製剤の開発が望まれるとともに後発医薬品のリトドリン塩酸塩注射液の製剤改良が望まれる。

## 引用文献

- 1) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会編: 産婦人科診療ガイドライン産科編2011; 96-99, 2011
- 2) キッセイ薬品工業株式会社: ウテメリン注50mg 添付文書, 2010年3月改訂(第7版)
- 3) Sato Y, et al.: Ritodrine-induced erythematous popular eruption in 14 pregnant women. Int J Dermatol, 49(12); 1450-1453, 2010
- 4) 浅原慶一: 輸液に添加されている亜硫酸塩の功罪, 静脈経腸栄養, 18(3); 82-88, 2003
- 5) 木村康浩他: 注射用塩酸リトドリン製剤の先発医薬品と後発医薬品における品質比較, 医療薬学, 32(7); 667-672, 2006
- 6) ト部浩俊, 谷口 肇, 蓮田 淳ほか: リトドリン塩酸塩注射液の投与部位有害事象に関する二重盲検試験, 診療と新薬48: 679-683, 2011
- 7) 影山葉月他: 先発品への変更により改善した塩酸リトドリン注による薬疹の一例 製剤中の添加物の影響についての検討, アレルギー, 63: 589, 2014