

[学術大会講演録]

第7回学術大会シンポジウム「今後必要となる医薬品情報とは？」より

欧米における添付文書情報等の Public Domain (公有) 性の現況

The Public Domain of Generic Drug Labeling in Japan, the U.S. and the E.U.

陸 寿一 JUICHI RIKU

沢井製薬株式会社研究開発本部

Summary : The situation concerning the public domain of generic drug medical information was considered, focusing on package inserts. In the U.S. and the E.U., the sameness of the content of a package insert for a generic drug (GE) with that of the original drug is regulated by law. Since the content of a package insert must be approved, the GE manufacturer cannot revise it independently. On the other hand, Japan has no such rule stipulating that the content of package inserts for GEs be the same as those for the original drug. The content does not require approval, which results in descriptions being determined by the manufacturer. In other words, in Japan, the public domain, or sharing of the original drug's information, is not guaranteed even on a package insert obligated to be provided under the Pharmaceutical Affairs Law. In a situation where the originator pharmaceutical company is not willing to provide medical information to the GE manufacturer, the GE manufacturer tends to refrain from citing the original data to avoid the risk of piracy. These circumstances have led to criticism over the lack of information on GEs.

For the promotion of GE, the regulating authority is expected to play a leading role in placing original drug information in the public domain to allow wider use of GEs.

Key words : generic, public domain, package insert, labeling, medical information

要旨：医薬品情報の Public Domain (公有) 性の現状について添付文書に焦点をあてて比較検討した。米国、EU では先発医薬品とジェネリック医薬品 (以下、GE と略) の添付文書記載内容の同一性が法的に規定されている。その内容は承認事項となっており、GE メーカーが独自に修正することは禁止されている。日本では、先発医薬品と GE の添付文書内容の同一性について規定した規則はない。また、添付文書記載の内容は承認事項ではなく、究極のところメーカーの自主設定に委ねられている。すなわち、日本では、薬事法でその提供が法的に義務づけられている添付文書においても先発医薬品情報の公有、共有化が法的に担保されていない。先発医薬品メーカーが GE メーカーに情報を快く提供するという環境下ではなく、GE メーカーは著作権紛争リスクを避けるため、先発医薬品データの引用に躊躇する傾向がある。これらの状況により、GE の医薬品情報は少ないという批判を受ける結果となっている。GE 使用促進のためにも、規制当局がリーダーシップを発揮し、先発医薬品の情報が Public Domain 化され、国民が広く利用できるような措置を取ることが期待される。

キーワード：後発医薬品、情報公有性、添付文書、医薬品情報

はじめに

日本では、医師、薬剤師から「ジェネリック医薬品 (GE) の情報が少ない、遅い。MR が少ない。」というクレームが少なからずある。一方、GE 使用先進諸国では、MR はほとんど皆無で、メーカーによる医療機関への情報伝達も日本と比較して有意に優れているという事実はない。にもかかわらず欧

米で GE の情報提供に問題があるという指摘はほとんどない。これは何故なのか？ この違いは、①米国、EU では医薬品情報は国民の共有財産であるという考えが浸透しており、先発品の情報は Public Domain (公有) として広く GE に利用される環境があること、②日本では医師、薬剤師の医薬品情報の収集手段はもっぱらメーカーに依存しているが、米国、EU では医療機関がメーカーに情報を求めるということは少なく、薬剤師、医療関係者は、主として第三者的専門情報機関にアクセスして情報の収集を行っている。

* 〒532-0003 大阪市淀川区宮原 5-2-30
TEL : 06-6105-5746 FAX : 06-6394-7317
E-mail : j.riku@sawai.co.jp

本稿は、筆者が2013年7月7日、日本ジェネリック医薬品学会第7回学術大会シンポジウム「今後必要となる医薬品情報とは？」—欧米における添付文書情報等のPublic Domain（公有）性の現況—においてパネリストとして講演した内容を基礎にしたものである。とくに日本の薬事法上その提供が義務づけられており、医薬品情報として最も基本的な重要な情報である添付文書に焦点を当て、日米EUにおけるGE添付文書に対する規制と先発医薬品の添付文書との同一性について考察するものである。なお、講演以降、日米で大きな動きがみられたので、それらも追加して論述していることを断っておく。

1. 米国

(1) 添付文書同一性規則

米国における添付文書は連邦規則21CFR201.57にその記載要領が規定されており¹⁾、項目別にガイダンスが発出されている。

GEの添付文書(Package Insert: Labeling)は、GEと先発医薬品との生物学的同等性を規定した連邦食品・医薬品・化粧品法(Federal Food, Drug, and Cosmetic Act: FDCA)の1984年に制定されたいわゆるハッチ・ワックスマン法のSection 505(j)(2)(A)(v)及び連邦規則21CFR314.94(8)(iv)²⁾により「ジェネリック医薬品のラベル(Labeling: 添付文書等)は、特許で保護された適応症、製剤部分等を除き、先発医薬品(Reference Listed Drug)と同一でなければならない(must be the same as)」と規

定されている。

Fig. 1にAtorvastatin Calcium Tabletsの先発医薬品(LIPITOR[®], Pfizer社)とGE(米国Sandoz社)の例を示した。両者の添付文書の違いは先発医薬品の添付文書記載の薬剤名LIPITOR[®]が、GEの添付文書では国際一般名(International Nonproprietary Name: INN)のatorvastatin calciumに変更されている以外は、臨床試験の詳細、副作用の種類及びその頻度、血中動態(AUC, C_{max})等の記述は、文言、数値を含め全て同一となっており、先発医薬品の情報が全て引用、共有されている。

(2) 連邦最高裁判所判決

添付文書記載内容の同一性厳守に関して、患者の利益を保護するという観点から別の問題が発生している。米国では2012年、全医療用医薬品中GEシェアは数量ベースで84%³⁾、GEのある市場(長期収載品市場)中では95%(置換え率)⁴⁾に達しており、GE発売後の患者の大多数はGEを服用している現状である。このような医療環境下においては、先発医薬品服用時には報告されていなかった副作用、あるいは知られてはいたが先発医薬品の添付文書に記載されていなかった副作用が発生する可能性がある。

GEを服用していた患者が副作用を発現し、その副作用が先発医薬品及びGEの添付文書に記載されていなかったとして添付文書記載不備で先発メーカーあるいはGEメーカーを訴える事件が少なから

LIPITOR [®] Tablets Pfizer	Atorvastatin Calcium Tablets Sandoz
6 ADVERSE REACTIONS 6.1 Clinical Trial Adverse Experiences In the LIPITOR placebo-controlled clinical trial database of 16,066 patients (8755 LIPITOR vs. 7311 placebo; age range 10–93 years, 39% women, 91% Caucasians, 3% Blacks, 2% Asians, 4% other) with a median treatment duration of 53 weeks, 9.7% of patients on LIPITOR and 9.5% of the patients on placebo discontinued due to adverse reactions regardless of causality. The five most common adverse reactions in patients treated with LIPITOR that led to treatment discontinuation and occurred at a rate greater than placebo were: myalgia (0.7%), diarrhea (0.5%), nausea (0.4%), alanine aminotransferase increase (0.4%), and hepatic enzyme increase (0.4%). The most commonly reported adverse reactions (incidence ≥ 2% and greater than placebo) regardless of causality, in patients treated with LIPITOR in placebo controlled trials (n=8755) were: nasopharyngitis (8.3%), arthralgia (6.9%), diarrhea (6.8%), pain in extremity (6.0%), and urinary tract infection (5.7%). 12.3 Pharmacokinetics Absorption: LIPITOR is rapidly absorbed after oral administration; maximum plasma concentrations occur within 1 to 2 hours. Extent of absorption increases in proportion to LIPITOR dose. The absolute bioavailability of atorvastatin (parent drug) is approximately 14% and the systemic availability of HMG-CoA reductase inhibitory activity is approximately 30%. 14 CLINICAL STUDIES 14.1 Prevention of Cardiovascular Disease In the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT), the effect of LIPITOR on fatal and non-fatal coronary heart disease was assessed in 10,305 hypertensive patients 40–80 years of age (mean of 63 years), without a previous myocardial infarction and with TC levels >251 mg/dL (6.5 mmol/L). Revised: [2/2013]	6 ADVERSE REACTIONS 6.1 Clinical Trial Adverse Experiences In the atorvastatin calcium placebo-controlled clinical trial database of 16,066 patients (8755 atorvastatin calcium vs. 7311 placebo; age range 10–93 years, 39% women, 91% Caucasians, 3% Blacks, 2% Asians, 4% other) with a median treatment duration of 53 weeks, 9.7% of patients on atorvastatin calcium and 9.5% of the patients on placebo discontinued due to adverse reactions regardless of causality. The five most common adverse reactions in patients treated with atorvastatin calcium that led to treatment discontinuation and occurred at a rate greater than placebo were: myalgia (0.7%), diarrhea (0.5%), nausea (0.4%), alanine aminotransferase increase (0.4%), and hepatic enzyme increase (0.4%). The most commonly reported adverse reactions (incidence ≥ 2% and greater than placebo) regardless of causality, in patients treated with atorvastatin calcium in placebo controlled trials (n=8755) were: nasopharyngitis (8.3%), arthralgia (6.9%), diarrhea (6.8%), pain in extremity (6.0%), and urinary tract infection (5.7%). 12.3 Pharmacokinetics Absorption: atorvastatin calcium is rapidly absorbed after oral administration; maximum plasma concentrations occur within 1 to 2 hours. Extent of absorption increases in proportion to atorvastatin calcium dose. The absolute bioavailability of atorvastatin (parent drug) is approximately 14% and the systemic availability of HMG-CoA reductase inhibitory activity is approximately 30%. 14 CLINICAL STUDIES 14.1 Prevention of Cardiovascular Disease In the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT), the effect of atorvastatin calcium on fatal and non-fatal coronary heart disease was assessed in 10,305 hypertensive patients 40–80 years of age (mean of 63 years), without a previous myocardial infarction and with TC levels >251 mg/dL (6.5 mmol/L). Revised: [1/2013]

ブランド名を一般名に変更した以外全て同一

Fig. 1 米国アトルバスタチン添付文書比較(先発・GE現物品抜粋)

ず発生している。これらの訴訟において、先発メーカーは自社の薬剤服用による副作用被害ではないので無罪を主張、GE メーカーはハッチ・ワックスマン法の規定により先発医薬品の添付文書に記載されていないことを記載することは法的に禁止されているとして無罪を主張した。

同種数件の下級審では、原告患者側の勝訴、被告メーカー側勝訴と判決が分かれていたが、2011年6月23日の原告患者 Mensing 対被告 Pliva 社訴訟、次いで2013年6月24日、原告患者 Bartlett 対被告 Mutual 社訴訟において、連邦最高裁判所は『GE メーカーの添付文書は、連邦法「ハッチ・ワックスマン法」の規定により先発医薬品の添付文書と同一でなければならないと規定されている。異なる記載は禁止されている。従って、先発医薬品の添付文書に記載されていない副作用がGE 服用によって発生し、その副作用がそのGE の添付文書に記載されていなかったとしても、製造物責任法違反 (Design Defect) の責任はない』とGE メーカーに無罪の判決を言い渡した⁵⁾ (Fig. 2)。このことは、GE の添付文書は先発医薬品のそれと完全に同一でなければならないことを最高裁判所が傍証したものである。

(3) FDA の対応

FDAはこの判決を受け、患者保護の立場からこの添付文書問題は放置できないとして、2013年11月13日、GE 添付文書についての改定ガイドライン案を発出し、パブリックコメントを開始した⁶⁾。案の骨子は、これまではFDAが先発医薬品の安全性情報の変更を検証し、承認するまではGEメー

カーは改訂できなかったものが、改定案ではGE メーカーが新たな安全性情報を得たならばFDAの審査前に自主的に添付文書を改訂することができるというものである。

このFDA案に対して、米国GE協会 (GPhA) は2014年2月、「FDAの改定案は、1984年のハッチ・ワックスマン法設定以来30年間、科学的に培われてきたGEと先発医薬品の“同一性”の基礎を崩壊させるものである。同一有効成分製剤の同等性が担保されている多数のGEがそれぞれ異なった内容の安全性情報を記載した場合、患者、医師、薬剤師の間に大混乱を引き起こす」として改定案に強く反対している⁷⁾。この問題は、現在、米国議会、利害関係者の間で広く論議されているところである (2014年4月時点)。

2. EU

EUにおける日本の添付文書に相当するものは Summary of the Product Characteristics (SmPC) である。その記載要領についてはガイドラインが発出されている⁸⁾。

ドイツにおける Atorvastatin Calcium Filmtabletten の先発医薬品 (Sortis[®] Filmtabletten, Pfizer 社) と GE (Atorvastatin HEXAL Filmtabletten, Sandoz 社傘下の HEXAL 社) の例を Fig. 3 に示した。先発医薬品の添付文書は、臨床成績の項で先発医薬品名が使用されている以外、ほとんどの項で atorvastatin が使用されている。従って、両者の添付文書は表記薬物名もほとんど同じで、米国と同様、臨床試験の詳細、副作用及びその頻度、血中動態等は文言、数値を含め全て同一となっている。

最高裁判決(評決5:4): Bartlett v. Mutual Pharm. Case, 2013年6月24日

判 決	(1)	GEメーカーは、連邦法「ハッチ・ワックスマン法」の規定により、先発品の添付文書 (Label) 内容と同一でなければならない。異なることは許されない。従って、未記載による損害賠償の責務はない。
	(2)	州法の製造物責任法には、重篤な副作用の記載義務がある。しかし、GEメーカーは連邦法によって先発品未記載の副作用は記載できない。従って、この州法の製造物責任法は連邦法に矛盾し、本件には適用されない(「連邦法の専占: Pre-emption」)。

- ①当事者: ●GEメーカー: ミューチュアル社 (Mutual)
●患者: バートレット (Bartlett)
抗炎症剤クリノリル (メルク) のGEスリンダク、2004年服用。スティーブンス・ジョンソン症候群の副作用発症。
- ②患者訴状: 添付文書に当該副作用の記載がなく (先発品にも記載なし)、ニューハンプシャー州製造物責任法に違反 (Design Defect)、損害賠償金2106万ドル (約21億円) 請求。
- ③控訴審: 連邦控訴裁判所 2012年5月18日: 患者側勝訴、メーカーに賠償命令。メーカー側、上告。

Fig. 2 米国 GE 添付文書最高裁判決

バイオ後続品（Biosimilar Medicinal Product）の SmPC については、上述の低分子化合物に適用される規定とは別に QRD Template¹⁰⁾ が通知されており、「先発バイオ医薬品の情報がバイオ後続品に適用可能な情報の場合、両者は同一でなければならない（has to be consistent with）」と規定されている。

Fig. 4 に、バイオ医薬品 フィルグラスチム（Filgrastim）の先行バイオ医薬品として Amgen 社 Neupogen® 30MU（0.3 mg/ml）と、そのバイオ後続品として英国 Sandoz 社の Zarzio® 30MU/0.5 ml の例をあげた。バイオ後続品は低分子医薬品の場合と異なり、その特性が same ではなく similar であるところから要求される、独自の臨床成績を有しているケースが多いので、それらのデータを踏まえて副

作用、薬物動態等それぞれ独自の記載となっている。

3. 日本

(1) 非公有性

日本における医療用医薬品の添付文書の記載要領は、1997 年 4 月 25 日薬発第 606 号「医療用医薬品添付文書の記載要領について」等の行政通知で規制されており、GE に関しては、2006 年 3 月 24 日薬食安発第 0324006 号「後発医薬品に係る情報提供の充実について」において生物学的同等性試験、安定性試験データ等の記載の充実を図るよう通知が出されている。しかし、米国、EU と異なり先発医薬品と GE の添付文書内容の同一性記載についての規制はなく、記載する情報の同等性を担保する行政措

Sortis® Filmdabletten PFIZER	Atorvastatin HEXAL Filmdabletten HEXAL
4.8 Nebenwirkungen In der 16.066 Patienten (8.755 Sortis und 7.311 Placebo) mit einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 53 Wochen umfassenden Datenbank der placebokontrollierten klinischen Studien mit Atorvastatin brachen 5,2 % der Atorvastatin-Patienten und 4,0 % der Patienten unter Placebo die Therapie wegen Nebenwirkungen ab. Auf der Basis von klinischen Studien sowie umfangreichen Erfahrungen im täglichen Einsatz ergibt sich das nachfolgende Verträglichkeitsprofil von Sortis. <u>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</u> Häufig: Nasopharyngitis. 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften <u>Resorption</u> Atorvastatin wird nach oraler Einnahme rasch resorbiert; maximale Plasmaspiegel (C_{max}) werden nach 1 bis 2 Stunden erreicht. Das Ausmaß der Resorption steigt proportional mit der Wirkstoffdosis an. Atorvastatin Filmdabletten sind im Vergleich zu einer oralen Lösung zu 95 bis 99 % biologisch verfügbar. Die absolute Bioverfügbarkeit von Atorvastatin beträgt annähernd 12 %, und die systemisch verfügbare Hemmaktivität der HMG-CoA-Reduktase beträgt ca. 30 %. Die geringe systemische Verfügbarkeit wird der präsystemischen Clearance in der gastrointestinalen Mukosa und/oder einem First-Pass-Metabolismus in der Leber zugeschrieben. 10. STAND DER INFORMATION: April 2012	4.8 Nebenwirkungen In der 16.066 Patienten (8.755 Sortis und 7.311 Placebo) mit einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 53 Wochen umfassenden Datenbank der placebokontrollierten klinischen Studien mit Atorvastatin brachen 5,2 % der Atorvastatin-Patienten und 4,0 % der Patienten unter Placebo die Therapie wegen Nebenwirkungen ab. Auf der Basis von klinischen Studien sowie umfangreichen Erfahrungen im täglichen Einsatz ergibt sich das nachfolgende Verträglichkeitsprofil von Atorvastatin. <u>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</u> Häufig: Nasopharyngitis. 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften <u>Resorption</u> Atorvastatin wird nach oraler Einnahme rasch resorbiert; maximale Plasmaspiegel (C_{max}) werden nach 1 bis 2 Stunden erreicht. Das Ausmaß der Resorption steigt proportional mit der Wirkstoffdosis an. Atorvastatin Filmdabletten sind im Vergleich zu einer oralen Lösung zu 95 bis 99 % biologisch verfügbar. Die absolute Bioverfügbarkeit von Atorvastatin beträgt annähernd 12 %, und die systemisch verfügbare Hemmaktivität der HMG-CoA-Reduktase beträgt ca. 30 %. Die geringe systemische Verfügbarkeit wird der präsystemischen Clearance in der gastrointestinalen Mukosa und/oder einem First-Pass-Metabolismus in der Leber zugeschrieben. 10. Stand der Information: Mai 2012

ブランド
名を一般
名に変更
した以外
全て同一

Fig. 3 ドイツ・アトルバスタチン添付文書比較（先発・GE 現物品抜粋）

SPC

Neupogen® 30 MU (0.3 mg/ml)

solution for injection

Amgen

4.8 Undesirable effects

a. Summary of the safety profile

In clinical trials in cancer patients the most frequent undesirable effect was musculoskeletal pain, which was mild or moderate in 10% and severe in 3% of patients.

b. Tabulated summary of adverse reactions

The data in the tables below describe adverse reactions reported from clinical trials and spontaneous reporting.

Cancer patients

Adverse reactions					
MedDRA system organ class	Very common (≥ 1/10)	Common (≥ 1/100 to < 1/10)	Uncommon (≥ 1/1000 to < 1/100)	Rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000)	Very rare (< 1/10,000)
Immune system disorders		Drug hypersensitivity ^a	Graft versus Host Disease ^b		

改訂日：2013年3月8日

SPC

Zarzio® 30 MU/0.5 ml

solution for injection or infusion in pre filled syringe

Sandoz

4.8 Undesirable effects

The most commonly reported adverse reactions to filgrastim are mild to moderate musculoskeletal pain occurring in more than 10% of patients. Musculoskeletal pain is usually controlled with standard analgesics.

Table 1. Adverse reactions in clinical trials in cancer patients

Immune system disorders	
Very rare:	Allergic-type reactions ^a , including anaphylaxis, skin rash, urticaria, angioedema, dyspnoea and hypotension

異なる

5.2 Pharmacokinetic properties

Clearance of filgrastim has been shown to follow first-order pharmacokinetics after both subcutaneous and intravenous administration. The serum elimination half-life of filgrastim is approximately 3.5 hours, with a clearance rate of approximately 0.6 ml/min/kg. Continuous infusion with Neupogen over a period of up to 28 days, in patients recovering from autologous bone-marrow transplantation, resulted in no evidence of drug accumulation and comparable elimination half-lives. There is a positive linear correlation between the dose and the serum concentration of filgrastim, whether administered intravenously or subcutaneously. Following subcutaneous administration of recommended doses, serum concentrations were maintained above 10 ng/ml for 8 to 16 hours. The volume of distribution in blood is approximately 150 ml/kg.

改訂日：2012年12月19日

5.2 Pharmacokinetic properties

Randomised, double-blind, single and multiple dose, crossover studies in 146 healthy volunteers showed that the pharmacokinetic profile of Zarzio was comparable to that of the reference product after subcutaneous and intravenous administration.

Absorption

A single subcutaneous dose of 0.5 MU/kg (5 µg/kg) resulted in maximum serum concentrations after a t_{max} of 4.5 ± 0.9 hours (mean ± SD).

Distribution

Elimination

改訂日：2012年12月19日

異なる

Fig. 4 英国フィルグラスチム添付文書比較（先行バイオ医薬品・バイオ後続品現物品抜粋）

日本薬局方 アトルバスタチンカルシウム錠 リピトール®錠 5 mg リピトール®錠 10mg Lipitor® Tablets 5mg・10mg 【禁忌】(次の患者には投与しないこと) 【原則禁忌】(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること) 【使用上の注意】 1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) 2.重要な基本的注意 3.相互作用 4.副作用 承認時までの臨床試験では、897例中78例(8.7%)に副作用が認められた。主な副作用は胃不快感、そう痒感、手指しびれ、不眠、下痢、胸やけ、便秘、頭痛、全身倦怠(感)であった。また、主な臨床検査値異常変動はγ-GTP上昇、ALT(GPT)上昇、テストステロン低下、AST(GOT)上昇、CK(CPK)上昇であった。 市販後の使用成績調査では、486例中576例(12.0%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。 (再審査結果通知:2010年3月)	副作用頻度は不明と記載	日本薬局方 アトルバスタチンカルシウム錠 アトルバスタチン錠5mg「サワイ」 アトルバスタチン錠10mg「サワイ」 ATORVASTATIN 【禁忌】(次の患者には投与しないこと) 【原則禁忌】(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること) 【使用上の注意】 1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) 2.重要な基本的注意 3.相互作用 4.副作用 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。 1) 重大な副作用(頻度不明) (以下、略)
---	-------------	--

改訂：2013年4月

改訂：2013年4月

Fig. 5 日本アトルバスタチン先発医薬品・GE 添付文書比較（一部抜粋）

置は積極的には取られていない。

アトルバスタチンカルシウム錠の先発医薬品（リピトール®錠 5 mg・10 mg、ファイザー社）と GE（アトルバスタチン錠 5 mg・10 mg「サワイ」、沢井製薬）の添付文書の例を Fig. 5 に示した。

GE 添付文書の「使用上の注意」中の「警告」、「禁忌」等の文言は先発医薬品と同一であるが、「副作用」の項では「本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない」と断り、副作用の内容は同一であるがその頻度は「頻度不明」と記載されている。また、先発医薬品の「臨床成績」、「薬効薬理」の情報は記載されておらず、米国、EU の GE の添付文書と比較して情報不足は否めない。

日本では、GE メーカーが先発医薬品の添付文書、例えば、臨床試験データ、副作用頻度を引用しようとした場合、「著作権」問題を懸念する土壤がある。しかし、実験結果等のデータ自体は事実であって、創作性を有する著作物ではなく、万人の共通財産として著作権法上の自由な利用が許されるべきであるとの裁判所の判決がある¹¹⁾。しかし、GE メーカーは先発メーカーからの引用承諾が得られにくいことから、紛争リスクを回避して、先発医薬品データの引用を控えているのが現状である。

かかる現状に対して、日本ジェネリック製薬協会（JGA）は、2010 年 2 月 17 日、厚生労働省あてに要望書「先発品情報の後発品への情報共有について」を提出し、GE と先発医薬品の情報が欧米と同様に同一にできるよう要望した。

厚生労働省審査管理課、安全対策課は 2010 年 3 月 31 日付事務連絡で、承認事項に関連する「効能・

	日本	米国	欧州(EMA)
1 名称	添付文書	Labeling	SmPC
2 法令	薬事法第52条、他 (法律)	21 CFR 201.100(c)(d) (連邦法・連邦規則)	Directive 2001/83/EC (法律)
3 内容承認	×	○	○
4 同一記載規則	×	21CFR314.94 (特許・データ保護 事項除く)	Regulation (EC) No 726/2004 (特許・データ保護 事項除く)
同等性データ	記載義務通知: 薬食安発 第0324006号 2006年3月24日	×	×
臨床データ	限定使用通知: 用法用量・効能関連「臨床成績」の項の一部。 先発会社へ連絡義務 (審査管理課・安全対策課事務連絡2010年3月31日)	限定なし、全て同一	限定なし、全て同一

SmPC: Summary of the Product Characteristics

Fig. 6 日米欧 GE 添付文書規制比較

効果」又は「用法・用量」に関連する使用上の注意において、適正使用上特定の情報を参照することとされているものに限定し、先発医薬品製造販売業者の事前承認を前提に、先発医薬品記載事項引用時の留意事項を通知した。

(2) 添付文書の位置づけ

日本においては、先発医薬品と GE の添付文書の法的位置づけは、米国、EU と異なり承認事項ではない。使用上の注意等重要な情報については行政の指導・監督の下で作成されているが、その作成の責任の所在はあくまでも製造販売業者にある。Fig. 6 にまとめたように日本の添付文書の位置づけは欧米に比較して不明確であった。この問題を改善するため、2010 年 4 月 28 日、「薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会」の最終提言¹²⁾の中で、添付文書の位置づけとして、

①添付文書を承認の対象とするなど承認時の位置付けを見直し、公的な文書として行政の責任を明確

化すること

②承認審査時点以降も速やかに、かつ、定期的に最新の知見を添付文書に反映することが提言された。

上記の「最終提言」を踏まえ、厚生科学審議会では医薬品等の安全対策の強化について検討するため医薬品等制度改正検討部会を設置し、2012年1月24日、「薬事法等制度改正についてのとりまとめ」をまとめた。この中で添付文書の位置づけについては、その重要性に鑑み、承認の対象とするか、企業に届出義務を課すかについて議論された。その結果、厚生労働大臣に予め届け出る義務を課す規定の新設が提案された。また、常に最新の知見に基づいて作成されるべきものであることから、製造販売業者にその義務を課す規定も提案された¹³⁾。

(3) 改正薬事法（「医薬品医療機器等法」）

上記の答申を踏まえ、製造販売業者に対して添付文書は最新の知見に基づいて作成し、厚生労働大臣へ届け出ることを義務づける改正薬事法が国会を通過し、2013年11月27日に公布され、一年以内に施行すると定められた。改正薬事法は名称が変わり「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（略称：医薬品医療機器等法）」に変わった。

おわりに

これまで日米 EU における医薬品情報の Public Domain（公有）性の現状について添付文書に焦点をあてて比較検討してきた。米国、EU では先発医薬品と GE の添付文書記載内容の同一性が法的に要求されており、その内容は薬事法上の承認事項となっている。GE メーカーが独自に削除、追加、修正することは禁止されている。日本では、先発医薬品と GE の添付文書内容の同一性について規定した行政規則はない。また、添付文書記載の内容は医薬品製造販売承認時の承認事項ではなく、究極のところメーカーの自主設定に委ねられている¹⁴⁾。すなわち、日本では、薬事法でその提供が法的に義務づけられている最も重要な添付文書においても、先発医薬品情報の公有、共有化が法的に担保されていないのである。

市場で競合する関係にある先発医薬品メーカーが GE メーカーに情報の提供を快く提供するという

環境下ではない。有効性、安全性に関わる医薬品情報は、ある特定のメーカーだけによって得られたものではなく、広く患者、学会、斯界関係者の参画の下で蓄積されてきたものである。患者の安全性を守るという観点から、医薬品の有効性、安全性に関する情報は国民の共有財産として広く利用されるべきである。

添付文書は医療関係者がほぼ最初に接触する基本的医薬品情報である。その GE 添付文書の内容がこれまで使用されてきた先発医薬品の添付文書と比較して量的質的に乏しい場合、その印象は好ましいものではないであろう。このことが「GE の情報が少ない」という先入観を植えつけるきっかけとなっている可能性がある。政府は、2018年3月末までに GE のシェア（置換率）を GE のある市場において現在（2013年9月時点）の 47% から 60% にするロードマップを設定した¹⁵⁾。これまで GE 使用促進が進まない原因の一つとして情報提供不足が指摘されてきた。しかし、日本においては、米国、EU と比較して先発医薬品情報の Public Domain 化が未成熟であり、情報入手をもっぱら MR に依存してきたという問題が横たわっている。

この改善のためにも、行政当局がリーダーシップを発揮し、先発医薬品情報が広く Public Domain 化される措置が取られるよう期待するものである。

謝辞

本稿執筆にあたり、欧米の添付文書をご提供していただきましたサンド株式会社開発本部長の小林純一様、共和薬品工業株式会社執行役員事業戦略室の加藤真也様に心から感謝申し上げる次第である。

参考文献

- 1) FDA. 21CFR201.57. Sec. 201.57 Specific requirements on content and format of labeling for human prescription drug and biological products described in 201.56(b) (1). <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?fr=201.57>（参照 2014-04-30）
- 2) FDA. 21CFR314.94 (8) (iv). (8) Labeling, (iv) Comparison of approved and proposed labeling. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=314.94>（参照 2014-04-30）
- 3) IMS Health. Declining Medicine Use and Costs: For Better or Worse? A Review of the Use of Medicines in the United States in 2012 (May 2013). <http://>

- static.correofarmaceutico.com/docs/2013/05/20/usareport.pdf#search='Declining+Medicine+Use+and+Costs%3A+For+Better+or+Worse%3F' (参照 2014-04-30)
- 4) IMS Health. Avoidable Costs in U.S. Healthcare. The \$200 Billion Opportunity from Using Medicines More Responsibly (June 2013). http://www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/Corporate/IMS%20Institute/RUOM-2013/IHII_Responsible_Use_Medicines_2013.pdf#search='http%3A%2F%2Fwww.imshealth.com%2Fdeployedfiles%2Fimshealth%2FGlobal%2FContent%2FCorporate%2FIMS%2520Institute%2FRUOM2013%2F' (参照 2014-04-30)
 - 5) Supreme Court of the United States. Mutual Pharmaceutical Co., Inc. v. Bartlett. Decided June 24, 2013. http://www.supremecourt.gov/opinions/12pdf/12-142_8njq.pdf (参照 2014-04-30)
 - 6) FDA. Supplemental Applications Proposing Labeling Changes for Approved Drugs and Biological Products. <http://www.hpm.com/pdf/blog/Proposed%20Rule.pdf> (参照 2014-04-30)
 - 7) GPhA to Congress: FDA Proposed Rule on Labeling Risks Widespread Confusion, Undermines Hatch-Waxman. <http://www.gphaonline.org/gpha-media/press/gpha-to-congress-fda-proposed-rule-on-labeling-risks-widespread-confusion-undermines-hatch-waxman> (参照 2014-04-30)
 - 8) EC. Summary of the Product Characteristics (SmPC) September 2009. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf#search='Guideline+on+Summary+of+Product+Characteristics+%28SmPC%29' (参照 2014-04-30)
 - 9) EU. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_cons_en.pdf#search='Regulation+%28EC%29+No+726%2F2004%2C+31+March+2004.+Article+3%2C+3%28b%29%2C' (参照 2014-04-30)
 - 10) EMA. QRD general principles regarding the SmPC information for a generic/hybrid/biosimilar product. QRD Template, EMA/627621/2011, 3 May 2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/05/WC500127589.pdf (参照 2014-04-30)
 - 11) 知的財産高等裁判所. 平成 17 年 (ネ) 10038 号 著作権侵害差止等請求控訴事件, 2005/05/25. <http://husei.hanrei.jp/hanrei/um/469.html> (参照 2014-04-30)
 - 12) 薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会. 薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて (最終提言). 平成 22 年 4 月 28 日. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/04/dl/s0428-8a.pdf> (参照 2014-04-30)
 - 13) 厚生科学審議会医薬品等制度改正検討部会. 薬事法等制度改正についてのとりまとめ. 平成 24 年 1 月 24 日. <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000020uxm-att/2r98520000020uz3.pdf> (参照 2014-04-30)
 - 14) 厚生労働省. 第4回厚生科学審議会医薬品等制度改正部会資料. 参考資料 2. 日米 EU の添付文書制度の類似点と相違点. 平成 23 年 6 月 20 日. <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001flxb-att/2r9852000001fm2t.pdf#search='%E6%97%A5%E7%B1%B3eu%E3%81%AE%E6%B7%BB%E4%BB%98%E6%96%87%E6%9B%B8%E5%88%B6%E5%BA%A6+%E9%A1%9E%E4%BC%BC'> (参照 2014-04-30)
 - 15) 厚生労働省. 「後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ」について. 平成 25 年 4 月 5 日. <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002z7fr-att/2r9852000002z7it.pdf> (参照 2014-04-30)