

〔一般論文〕

後発医薬品添付文書の課題

Issues Concerning Package Inserts for Generic Drugs

山田 信江^{a,b}, 岩崎 茜^{a,b}, 長谷川 寿一^{a,b}, 西 利道^{a,c}NOBUE YAMADA^{a,b}, AKANE IWASAKI^{a,b}, TOSHIKAZU HASEGAWA^{a,b}, TOSHIMICHI NISHI^{a,c}^a 日本ジェネリック製薬協会安全性委員会^b 東和薬品株式会社^c 大原薬品工業株式会社〔 Received August 10, 2015
Accepted September 14, 2015 〕

Summary : We examined the safety issues associated with differences in the descriptions of package inserts between original drugs and their generics in order to ensure safety of generics, including authorized generics (AGs). In the US and Europe, package inserts for original drugs and their generics are identical except for the information on the patented contents. In Japan, however, it has not been considered legitimate to quote the clinical study results of original drugs in the package inserts for their generics without permission from the marketing authorization holders of the original drugs. Package inserts for original drugs include “See PHARMACOKINETICS,” “See CLINICAL STUDIES,” and “See ADVERSE REACTIONS” as references in the section of “WARNINGS,” “CONTRAINDICATIONS,” “Careful Administration,” and “Important Precautions.” In contrast, package inserts for their generics do not include such reference information, and safety information is lacking. In package inserts for AGs, the description provided is different for each drug. For some generic drugs, their originals have had their approvals cancelled and were subsequently withdrawn from the market. Because the package inserts for these original drugs have also been withdrawn, their reference information cannot be found. Therefore, from the safety viewpoint, the information in the package inserts for original drugs should be provided in the package inserts for their generics.

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

要旨: 先発医薬品と後発医薬品の添付文書の記載が異なることによる後発医薬品（オーソライズド・ジェネリック（AG）を含む）の安全確保の観点から懸念される問題点を検討した。欧米では、先発医薬品と後発医薬品の添付文書の内容は特許を有する一部の箇所を除き同一である。日本では、臨床試験結果について先発医薬品製造販売業者の許可なく後発医薬品は引用できない。先発医薬品添付文書の「警告」「禁忌」「慎重投与」「重要な基本的注意」の項には、参照先として「薬物動態の項参照」「臨床成績の項参照」「副作用の項参照」が示されている。しかし、後発医薬品添付文書には参照情報の記載がなく、安全確保に要する情報が不足している。AG 添付文書では、医薬品ごとにこれら記載内容が異なっている。また、後発医薬品の中には先発医薬品が承認整理され、先発医薬品が存在しない後発医薬品がある。このような後発医薬品は、先発医薬品の添付文書情報が消滅しているため、参照情報を確認できない。後発医薬品の安全確保の観点から、先発医薬品添付文書情報を後発医薬品添付文書にも記載する必要があると考える。

キーワード: 後発医薬品, 添付文書, 医薬品情報

経緯

後発医薬品添付文書については「後発医薬品に係

る情報提供の充実について」（平成 18 年 3 月 24 日付薬食安発第 0324006 号）により記載内容の充実が図られてきた。この通知でそれまでの後発医薬品添付文書に追加で記載が求められた項目は、「添加物」「生物学的同等性試験結果」「溶出挙動」「安定性試験結果」などである。

その後、一部の極めて限定的な製品について後発

* 〒103-0023 東京都中央区日本橋本町 3-3-4
日本ジェネリック製薬協会
TEL : 03-3279-1890 FAX : 03-3241-2978
E-mail : generic@jga.gr.jp

医薬品の添付文書に先発医薬品の記載内容の掲載が許容されているものの¹⁾、承認事項に関連する使用上の注意「効能・効果又は用法・用量に関連する使用上の注意」に限られ、引用する場合の留意点として「必ず事前に、先発医薬品の製造販売業者に連絡し、引用する部分とその理由を明示する。」ことを求めている。

このように先発医薬品添付文書の記載内容を後発医薬品添付文書に利用することに関して依然として制約があるため、後発医薬品添付文書の記載内容は、量的・質的に医療従事者からの要望に応える水準には至っていない。また、そうした制約は、後発医薬品製造販売業者に対して、昨年施行の医薬品医療機器等法による添付文書記載要件強化²⁾への対応を難しくしている。これは、先発-後発医薬品間で添付文書の記載内容を原則同一にすることが義務付けられている欧米と比較すると、極めて異質な状況であり、安全確保の観点から、先発医薬品添付文書情報を後発医薬品添付文書にも記載する必要があると考える。

後発医薬品普及の政策的後押しを受けて、後発医薬品の市場占有率は5割を超え、先発医薬品を経験することなく、最初から後発医薬品を扱う医療従事者も増えている状況もあることから、医薬品の適正使用を図り、国民の健康・安全を守るうえで、後発医薬品添付文書の内容充実は喫緊の課題と言える。

日本ジェネリック製薬協会安全性委員会はこれらの状況を勘案し、2014年9月に「後発医薬品添付文書検討ワーキングチーム」を設置し、先発医薬品と後発医薬品の添付文書の記載が異なることで、後発医薬品の安全確保の観点から懸念される問題点をまとめた。

方法

日本ジェネリック製薬協会安全性委員会加盟会社である14社16名がワーキングチームに参加し(Table 1)、国内外の後発医薬品添付文書、国内のオーソライズド・ジェネリック(AG)添付文書、先発医薬品が承継されずに承認整理され、後発医薬品だけが製造販売されている事例について検討を行った。

結果

今回、後発医薬品の安全確保の観点から、先発医薬品と後発医薬品の添付文書の記載内容を検討した

ところ、以下の数々の問題点が確認された。

(1) 薬物動態

薬物動態の項に問題がみられた事例を示す。

1) 「薬物動態」に記載されている情報が引用できていない事例

Fig. 1に塩酸バンコマイシン点滴静注用0.5gの添付文書の例を示した。先発医薬品と同様に後発医薬品にも、腎障害患者、高齢者、小児等への投与に関して血中濃度をモニタリングするよう記載がある。先発医薬品では血中濃度モニタリングの際に「薬物動態の項参照」と記載されているが、後発医薬品には「薬物動態」の項がなく、参照することができない。さらに先発医薬品では、有効性を確保し、かつ副作用の発現を避けるための具体的な血中濃度が示されているが、後発医薬品には記載がない。また、先発医薬品では腎機能障害患者への投与方法として、投与量ノモグラムが示されており、クレアチンクリアランスから簡易な用量調節が可能である。しかしながら、後発医薬品ではこれらの記載がなく重要な情報が不足している。

2) 「薬物動態の項参照」の記載はないが、引用が必要な事例

Fig. 2に静注用キシロカイン2%の添付文書の例を示した。静注用キシロカイン2%は静脈注射用製剤である。後発医薬品の承認申請において、使用時に水溶液である静脈注射用製剤は同等性試験が免除されている³⁾。そのため、後発医薬品は血中濃度データを取得しておらず、「薬物動態」の項に記載がない。しかし、「薬物動態の項参照」の文言がなくても、高齢者への投与では半減期が延長する情報などを記載する必要がある。

(2) 副作用、臨床成績

副作用の項、臨床成績の項に問題がみられた事例を示す。

Table 1 ワーキングチームメンバー

氏名	会社名	氏名	会社名
稲津 秀一	沢井製薬㈱	徳元 亜希	共和薬品工業㈱
今田 隆太郎	日新製薬㈱	中山 陽子	高田製薬㈱
入野田 一彦	テバ製薬㈱	二宮 郁	大原薬品工業㈱
實地 岸子	アイロム製薬㈱	能多 弘枝	日医工㈱
金澤 和夫	日本ケミファ㈱	橋本 和恵	テバ製薬㈱
神永 ひろみ	マイラン製薬㈱	前神 武彦	大正薬品工業㈱
河本 雅夫	岩城製薬㈱	籠田 文夫	日本ジェネリック㈱
北村 扶佐子	沢井製薬㈱	◎山田 信江	東和薬品㈱

◎ワーキングチームリーダー

2015年3月31日現在

【使用上の注意】

- 慎重投与
 - 腎障害のある患者〔排泄が遅延し、蓄積するため、血中濃度をモニタリングするなど慎重に投与すること。【薬物動態】の項参照】
- 高齢者への投与

高齢者では腎機能が低下している場合が多いので、投与前及び投与中に腎機能検査を行い、腎機能低下の程度により投与量・投与間隔を調節し、血中濃度をモニタリングするなど慎重に投与すること。【薬物動態】の項参照】
- 小児等への投与

腎の発達段階にあるため、特に低出生体重児、新生児においては血中濃度の半減期が延長し高い血中濃度が長時間持続するおそれがあるので、血中濃度をモニタリングするなど、慎重に投与すること。【薬物動態】の項参照】

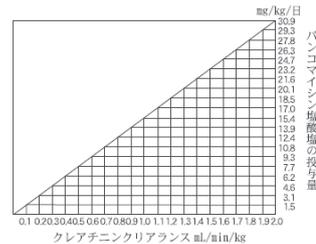
【薬物動態】

1. 血中濃度モニタリング

有効性を確保し、かつ副作用の発現を避けるため、長期間投与中の患者、低出生体重児、新生児及び乳児、高齢者、腎機能障害又は難聴のある患者、腎障害、聴覚障害を起こす可能性のある薬剤（アミノグリコシド系抗生物質等）を併用中の患者等については、血中濃度をモニタリングすることが望ましい。点滴終了1～2時間後の血中濃度は25～40 μ g/mL、最低血中濃度（谷間値・次回投与前値）は10 μ g/mLを超えないことが望ましい。点滴終了1～2時間後の血中濃度が60～80 μ g/mL以上、最低血中濃度が30 μ g/mL以上が継続すると、聴覚障害、腎障害等の副作用が発現する可能性があるとして報告されている⁴⁾。

2. 腎機能障害患者への投与方法

腎機能障害患者では健康者より血中濃度の半減期が延長するので、投与量を修正して使用する必要がある。クレアチニンクリアランスから投与量を修正する目安は図1により算出できる⁵⁾。



下線部：先発医薬品だけに記載がある箇所

Fig. 1 事例：塩酸バンコマイシン点滴静注用 0.5 g（バンコマイシン塩酸塩）
1991年11月販売（2014年10月改訂）

【使用上の注意】

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - 〔著明な洞性徐脈、刺激伝導障害のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕〕
 - 〔循環血流量が減少している患者、ショック状態にある患者、あるいは心不全のある患者〔心停止を起こすおそれがある。〕〕
 - 〔重篤な肝機能障害又は腎機能障害のある患者〔中毒症状が発現しやすくなる。〕〕
 - 〔高齢者（「高齢者への投与」の項参照）〕
- 重要な基本的注意

過量投与を避けるため、できるだけ頻回の血圧測定及び心電図の連続監視下で投与すること。

【薬物動態】

1. 吸収及び血中動態

〔1〕外国人健康人にリドカイン塩酸塩25、75、100mgを静脈内注入したとき、血清中濃度は注入直後に最高濃度を示し、いずれも約2時間の半減期で減少した¹⁾、生物学的パラメーターを下表に示す。

投与量	Vd(L/kg)	T _{1/2} (hr)	CL _{tot} (mL/min/kg)
25mg	3.21±0.45	1.80±0.10	20.6±2.6
75mg	3.92±0.41	2.04±0.17	22.5±1.9
100mg	3.34±0.46	2.09±0.14	18.1±1.9

平均値±標準誤差

〔2〕外国人患者にリドカイン塩酸塩1mg/kgを静注後、2～3mg/分の速度で点滴静注したとき、血中濃度は注入終了時に2.0～6.5 μ g/mLの最大値を示し、約90分の半減期で減少した²⁾。

〔3〕高齢者にリドカイン塩酸塩50mgを静脈内投与後の終末相半減期は140分を示し、若齢者の81分比べて延長した³⁾。

下線部：先発医薬品だけに記載がある箇所

Fig. 2 事例：静注用キシロカイン2%（リドカイン注射液）
1976年11月販売（2015年1月改訂）

1) 「副作用発現頻度」が引用できていない事例

Fig. 3 にアンカロン錠 100 の添付文書の例を示した。先発医薬品と同様に後発医薬品にも「警告」及び「重要な基本的注意」の項に、「本剤による副作用発現頻度は高く」「発現頻度の高い副作用に十分留意」と記載されており、その参照先として「副作用の項参照」と記載されている。発現頻度が高い重要な副作用が予測される製剤の場合はその頻度を記

載することが重要と考えられる。

2) 「臨床成績」が引用できていない事例

Fig. 4 にグリバック錠 100 mg の添付文書の例を示した。先発医薬品の「使用上の注意」には、長期投与について「臨床成績の項参照」との記載があるが、後発医薬品では「臨床成績の項参照」の記載がなく、参照先に指定されている「臨床成績」の項も記載がない。長期投与の安全性が確立していない根

【警告】
 2. 患者の限定
 他の抗不整脈薬が無効か、又は副作用により使用できない致死的不整脈患者にのみ使用すること。[本剤による副作用発現頻度は高く、致死的な副作用(間質性肺炎、肺肺炎、肺線維症、肝障害、甲状腺機能亢進症、甲状腺炎)が発現することも報告されているため、「4. 副作用」の項参照]

【使用上の注意】
 2. 重要な基本的注意
 (2)本剤の投与に際しては、下記の重大な副作用及び発現頻度の高い副作用に十分留意し(副作用の項参照)、頻回に患者の状態を観察するとともに、脈拍、血圧、心電図検査、心エコー検査を定期的に実施すること。なお、諸検査は以下の表のとおり実施することが望ましい。
 3)肝臓…肝酵素の上昇があらわれることがある。通常は肝酵素値が異常を示すだけであるが、重篤な肝障害が起る場合もあり、致死的な場合も報告されている。[「4. 副作用」の項参照]

4. 副作用
 総症例104例中、副作用は63例(60.6%)に認められた。主な副作用は、甲状腺機能異常27件、角膜色素沈着22件、血清T₃値上昇12件、T₄値の増加10件及びTSH上昇10件であった。(承認時)
 総症例1,248例中、副作用は556例(44.6%)に認められた。主な副作用は、肺機能障害107件、角膜色素沈着106件、甲状腺機能低下96件、甲状腺機能異常55件及びTSH上昇40件であった。(再審査終了時)

(1)重大な副作用
 1)間質性肺炎、肺線維症、肺肺炎…間質性肺炎(1.9%)、肺線維症(1.1%)及び肺肺炎(頻度不明)があらわれることがあり、致死的な場合もある。胸部レントゲン検査や胸部CT検査にて異常陰影が出現した場合、また咳、呼吸困難及び捻髪音等が認められた場合には上記副作用を疑い、投与を中止し、必要に応じてステロイド療法等の適切な処置を行うこと。
 なお、肺拡散能の15%以上の低下が認められた場合にも上記副作用の出現の可能性を有するため、各種検査を、より頻回に行うこと。
 2)既存の不整脈の重度の悪化、Torsades de pointes、心不全、徐脈、心停止、完全房室ブロック、血圧低下…既存の不整脈を重度に悪化させる(1.8%)ことがあるほか、Torsades de pointes(0.3%)、心不全(1.2%)、徐脈(2.5%)、徐脈からの心停止(0.2%)、完全房室ブロック(0.3%)及び血圧低下(0.6%)があらわれることがある。定期的に心電図検査等を行い、異常が認められた場合は、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
 3)劇症肝炎、肝硬変、肝障害…劇症肝炎、肝硬変(頻度不明)、肝障害(1.3%)があらわれることがあり、致死的な場合も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

下線部:先発医薬品だけに記載がある箇所

Fig. 3 事例：アンカロン錠 100 (アミオダロン塩酸塩)
 1992年10月販売 (2014年4月改訂)

【使用上の注意】
 2. 重要な基本的注意
 (5)本剤の長期投与における安全性は確立されていないので、長期投与にあたっては観察を十分に行うこと。(【臨床成績】の項参照)

【臨床成績】
 慢性骨髄性白血病(カプセル剤によるデータ)
 1. 外国における臨床試験結果¹⁰⁾(表参照)
 (1)慢性期慢性骨髄性白血病
 インターフェンアルファ(以下、IFN)不応及び不耐容の慢性期慢性骨髄性白血病患者532例に400mg/日より投与開始し、600mg/日まで増量を可能とする臨床試験が実施され、血液学的完全寛解(CHR)が94.5%(503/532)に認められた。また、細胞遺伝学的効果(Major CyR)は64.5%(343/532)に認められ、そのうち完全寛解(Complete CyR)は48.3%(257/532)であった。投与期間の中央値は、883.5日(範囲:16~959日)であった。なお、200mg/日投与以下での有効性は確認されていない。
 細胞遺伝学的効果(Major Cytogenetic Response(Major CyR):骨髄中のPhiladelphia染色体(Ph)が0%となる完全寛解(Complete Cytogenetic Response(Complete CyR)と骨髄中のPhiladelphia染色体が1~35%以下に減少するPartial Cytogenetic Response(Partial CyR)を含む。
 (2)移行期慢性骨髄性白血病
 移行期慢性骨髄性白血病患者235例に400mg/日、あるいは600mg/日より投与を開始する臨床試験が実施され、血液学的効果は71.5%(168/235)に認められ、そのうち血液学的完全寛解(CHR)は42.1%(99/235)であった。また、細胞遺伝学的効果(Major CyR)は、27.2%(64/235)に認められ、そのうち完全寛解(Complete CyR)は20.4%(48/235)であった。投与期間の中央値は、553日(範囲:6~1,056日)であった。なお、200mg/日投与以下での有効性は確認されていない。
 (3)急性期慢性骨髄性白血病
 急性期慢性骨髄性白血病患者260例に400mg/日、あるいは600mg/日より投与を開始する臨床試験が実施され、血液学的効果は30.8%(80/260)に認められた。また、細胞遺伝学的効果(Major CyR)は、15.4%(40/260)に認められた。投与期間の中央値は、121日(範囲:3~1,071日)であった。なお、200mg/日投与以下での有効性は確認されていない。

2. 国内における臨床試験結果
 (1)慢性期慢性骨髄性白血病に対する第I相臨床試験結果¹¹⁾
 IFN不応及び不耐容の慢性期慢性骨髄性白血病患者12例(200mg/日投与群及び400mg/日投与群各3例、600mg/日投与群6例)における血液学的完全寛解率は91.7%(11/12)であった。また、細胞遺伝学的効果(Major CyR)は66.7%(8/12)であり、そのうち完全寛解(Complete CyR)は58.3%(7/12)であった。投与期間の中央値は、338日(範囲:189~502日)であった。なお、200mg/日投与以下での有効性は確認されていない。

下線部:先発医薬品だけに記載がある箇所

Fig. 4 事例：グリバック錠 100 mg (イマチニブメシル酸塩)
 2005年7月販売 (2014年9月改訂)

拠となる臨床成績の記載が必要である。

(3) AG

Fig. 5 にプロプレス錠の添付文書の例を示した。先発医薬品の「使用上の注意」には「薬物動態の項参照」の記載があり、AGも同一の記載である。参照先である「薬物動態」の項は、先発医薬品とAGではほぼ同一の記載となっているが、AGでは各項に「(参考)」と記載され、先発医薬品の主要文献ではなく日本薬局方解説書を引用している。また、原薬、添加物及び製造方法が同じであるにも拘わらず

「生物学的同等性試験」及び「溶出挙動」を記載していた。「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」「薬効薬理」の項では、先発医薬品と同じ公表文献が引用されている。また、AGには「臨床成績」の項の記載がなかった。

Fig. 6 にアレグラ錠の添付文書の例を示した。先発医薬品の「使用上の注意」等に参照すべき項についての記載はない。先発医薬品と同様にAGにも「薬物動態」の項に成人及び小児の血中濃度の記載はあるが、吸収・代謝・排泄ほかについては記載がなかった。また、「臨床成績」の項も記載がなかった。

プロブレス錠 1999年6月販売 <2014年6月改訂>	カンデサルタン錠「あすか」 2014年9月販売 <2014年12月改訂>
【使用上の注意】 1.慎重投与 (4)肝障害のある患者 （【薬物動態】の項参照） 6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 ¹⁾	【使用上の注意】 1.慎重投与 (4)肝障害のある患者 （【薬物動態】の項参照） 6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 ¹⁾
【薬物動態】 1.血中濃度 ^{2)~5)} 2.尿中排泄率 ^{2)~5)} 3.血中ジゴキシン濃度に及ぼす影響 ⁶⁾ 4.代謝 5.蛋白結合率	【薬物動態】 1.生物学的同索性試験 ²⁾ (1)~(3) 2.血中濃度(参考) ³⁾ 3.尿中排泄率(参考) ³⁾ 4.代謝(参考) ³⁾ 5.蛋白結合率(参考) ³⁾ 6.溶出挙動 ⁴⁾
【臨床成績】 1~2 高血圧症ほか	【臨床成績】 記載なし
【薬効薬理】 1~4 降圧作用機序 ^{21)~23)} ほか	【薬効薬理】 降圧作用機序 ^{5)~7)}
【主要文献】 1)~26)	【主要文献】 1)5)6)7)は先発医薬品同様の公表文献を引用 2)社内資料(生物学的同索性試験) 3)第十六改正日本薬局方解説書…… 4)社内資料(溶出試験) 8)社内資料(安定性試験)

下線部:先発医薬品だけに記載がある箇所

Fig. 5 事例: AG カンデサルタン シレキセチル

アレグラ錠 2007年1月販売 <2013年5月改訂>	フェキソフェナジン塩酸塩錠 2013年6月販売 <2013年6月改訂>
【薬物動態】 1.血中濃度 (1)成人 ¹⁾ (フェキソフェナジン塩酸塩60mg) (2)小児 ²⁾ (フェキソフェナジン塩酸塩30mg, 60mg) (3)成人 ³⁾ (OD錠60mg) 2.吸収・代謝・排泄 3.蛋白結合率 ⁵⁾ 4.高齢者での体内動態(外国人データ) ⁶⁾ 5.腎機能障害者における体内動態(外国人データ) ⁷⁾ 6.肝機能障害者における体内動態(外国人データ) ⁸⁾ 7.食事の影響(外国人データ) ⁹⁾ 8.薬物相互作用 (1)~(4)エリスロマイシンほか	【薬物動態】 血中濃度 (1)成人(フェキソフェナジン塩酸塩60mg) (2)小児(フェキソフェナジン塩酸塩30mg, 60mg)
【臨床成績】 1~4 国内臨床成績ほか	【臨床成績】 記載なし
【薬効薬理】 ^{29) 30)} 1~4 ヒスタミンH1受容体拮抗作用ほか	【薬効薬理】 日本薬局方解説書を引用
【主要文献】 1)~30)	【主要文献】 1)第十六改正日本薬局方解説書…… 2)社内資料:安定性試験

下線部:先発医薬品だけに記載がある箇所

Fig. 6 事例: AG フェキソフェナジン塩酸塩

AGの添付文書記載内容について確認した結果、個々のAGで記載内容に違いがみられた。

(4) 先発医薬品が承継されずに承認整理され、後発医薬品だけが製造販売されている事例

参加14社の製造承認販売を有する医薬品を調査した結果、先発医薬品が承継されずに承認整理され、後発医薬品だけが製造販売されている事例は12成分であり、そのうち先発医薬品で剤型違いありの事例は1成分であった(Table 2)。後発医薬品の添付文書に先発医薬品の添付文書情報が反映されないまま消滅していた。

(5) 海外

欧米では法令により後発医薬品の添付文書は特許で保護された適応症、製剤部分を除き、先発医薬品と同一であることが求められている^{4,5)}。

米国におけるParoxetine Hydrochloride Tabletの先発医薬品(PAXIL CR, Glaxo Smith Kline社)と後発医薬品(Paroxetine Hydrochloride Tablet, Mylan Pharmaceuticals Inc.)の例をFig. 7に示した。先発医薬品と比較し、後発医薬品ではブランド名を一般名に変更した以外は全て同一の内容となっており、後発医薬品添付文書内容の充実が図られていた。

Table 2 事例：先発医薬品が承継されずに承認整理され、後発医薬品だけが製造販売されている医薬品

後発医薬品名	一般名	承認整理された先発医薬品
メトキシフェタミン塩酸塩錠100mg「トーワ」	メトキシフェタミン塩酸塩	オルソキシシン錠 オキシナリン錠
ヒドロクロロチアジド錠12.5mg/25mg「トーワ」 ヒドロクロロチアジドOD錠12.5mg「トーワ」	ヒドロクロロチアジド	ダイクロトライド
ベルベリン硫酸塩注2mg「日新」	ベルベリン硫酸塩水和物	不明
クリストファン注	アスコルビン酸・L-システイン	シービーエム注射液
10%デヒドロコール酸注「ニッシン」	精製デヒドロコール酸	10%デヒコール
ヘキサミン静注液2g「ニッシン」	ヘキサミン	不明
レスカルミン注	ジフェンヒドラミン塩酸塩・臭化カルシウム	レスタミンカルシウムコーワ注
チオスペン注射用400mg	メチルメチオニンスルホニウムクロライド	キャベジンUコーワ注400
タカベンス錠25mg	メリロートエキス	エスベリベン錠
イノシン静注400mg「トーワ」*	イノシン	不明
ジベトス錠50mg	ブホルミン塩酸塩	クレボン錠
ブライアン錠500mg	エドテ酸カルシウムニナトリウム水和物	クレプトン錠 サンクレプトンE錠
ブライアン点滴静注1g	エドテ酸カルシウムニナトリウム水和物	不明

* 先発医薬品で剤型違いあり

PAXIL CR® <2014年6月改訂>

Paroxetine Hydrochloride Tablet
<2014年10月改訂>

ADVERSE REACTIONS
The information included under the "Adverse Findings Observed in Short-Term, Placebo-Controlled Trials With **PAXIL CR**" subsection of ADVERSE REACTIONS is based on data from 11 placebo-controlled clinical trials. Three of these studies were conducted in patients with major depressive disorder, 3 studies were done in patients with panic disorder, 1 study was conducted in patients with social anxiety disorder, and 4 studies were done in female patients with PMDD. Two of the studies in major depressive disorder, which enrolled patients in the age range 18 to 65 years, are pooled. Information from a third study of major depressive disorder, which focused on elderly patients (60 to 88 years), is presented separately as is the information from the panic disorder studies and the information from the PMDD studies. Information on additional adverse events associated with **PAXIL CR** and the immediate-release formulation of paroxetine hydrochloride is included in a separate subsection (see Other Events Observed During the Clinical Development of Paroxetine).

Adverse Findings Observed in Short-Term, Placebo-Controlled Trials With PAXIL CR: Adverse Events Associated With Discontinuation of Treatment: Major Depressive Disorder: Ten percent (21/212) of patients treated with **PAXIL CR** discontinued treatment due to an adverse event in a pool of 2 studies of patients with major depressive disorder. The most common events (≥1%) associated with discontinuation and considered to be drug related (i.e., those events associated with dropout at a rate approximately twice or greater for **PAXIL CR** compared to placebo) included the following:

	PAXIL CR (n = 212)	Placebo (n = 211)
Nausea	3.7%	0.5%
Asthenia	1.9%	0.5%
Dizziness	1.4%	0.0%
Somnolence	1.4%	0.0%

ブランド名を一般名に変更した以外全て同一

ADVERSE REACTIONS
The information included under the "Adverse Findings Observed in Short-Term, Placebo-Controlled Trials with **Paroxetine Hydrochloride Extended-Release Tablets**", subsection of ADVERSE REACTIONS is based on data from eleven placebo-controlled clinical trials. Three of these studies were conducted in patients with major depressive disorder, three studies were done in patients with panic disorder, one study was conducted in patients with social anxiety disorder and four studies were done in female patients with PMDD. Two of the studies in major depressive disorder, which enrolled patients in the age range 18 to 65 years, are pooled. Information from a third study of major depressive disorder, which focused on elderly patients (60 to 88 years), is presented separately as is the information from the panic disorder studies and the information from the PMDD studies. Information on additional adverse events associated with **paroxetine hydrochloride extended-release tablets** and the immediate-release formulation of paroxetine hydrochloride is included in a separate subsection (see Other Events Observed During the Clinical Development of Paroxetine).

Adverse Findings Observed in Short-Term, Placebo-Controlled Trials With Paroxetine Hydrochloride Extended-Release Tablets: Adverse Events Associated With Discontinuation of Treatment: Major Depressive Disorder: Ten percent (21/212) of patients treated with **paroxetine hydrochloride extended-release tablets** discontinued treatment due to an adverse event in a pool of two studies of patients with major depressive disorder. The most common events (≥1%) associated with discontinuation and considered to be drug related (i.e., those events associated with dropout at a rate approximately twice or greater for **paroxetine hydrochloride extended-release tablets** compared to placebo) included the following:

	Paroxetine Hydrochloride Extended-Release Tablets (n = 212)	Placebo (n = 211)
Nausea	3.7%	0.5%
Asthenia	1.9%	0.5%
Dizziness	1.4%	0%
Somnolence	1.4%	0%

下線部：先発医薬品だけに記載がある箇所

Fig. 7 事例：米国 パロキセチン塩酸塩

考察

欧米においては先発医薬品と後発医薬品添付文書の内容は特許を有する一部の箇所を除き同一である。後発医薬品は先発医薬品と治療学的に同等である、という本質的観点から有効性及び安全性に関する情報は先発医薬品情報と同一とし、これにより情報の差による誤解の発生が抑えられていると考えられていることが背景にあると考えられる。

今回、後発医薬品の安全確保の観点から、先発医薬品と後発医薬品の添付文書の記載内容について検討した結果、数々の問題点が確認された。

後発医薬品添付文書で安全確保に要する情報が不足している点としては、先発医薬品添付文書の「警告」「禁忌」「慎重投与」「重要な基本的注意」の項に、参照先として「薬物動態の項参照」「臨床成績の項参照」「副作用の項参照」と示されているが、後発医薬品添付文書には参照情報の記載がないこと

があげられる。

現行の添付文書記載要領「薬物動態」は、「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成9年4月25日付薬発第606号、薬安第59号）で次のとおり定められており、臨床試験結果については先発医薬品製造販売業者の許可なく後発医薬品が引用できない状況である。これらについて、日本薬局方記載品目については「薬効薬理」の項同様にその解説書を参照し記載するなどの検討が必要である。

〈平成9年4月25日付薬発第606号「12. 薬物動態」より抜粋〉

- 1) ヒトでの吸収、分布、代謝及び排泄に関するデータを記載すること。
- 2) ヒトでの吸収、分布、代謝及び排泄に関するデータが得られないものについては、これを補足するために本項に動物実験の結果を記載すること。
- 3) データの根拠がある場合には、腎機能、肝機能等の程度に応じた投与量、投与間隔の解説を記載し、慎重投与等の対象者の記載の後に「薬物動態の項参照」と記載すること。
- 4) 対象の健康人・患者の区分を記載し、必要があれば、患者の状態についても付記すること。

〈平成9年4月25日付薬安第59号「11. 「薬物動態」について」より抜粋〉

- 1) TDM (therapeutic drug level monitoring) が必要とされる医薬品の場合はTDMを充足するために血中薬物濃度、主要な消失経路及び薬物代謝等に関する重要なパラメータを記載すること。
- 2) 薬物間等の相互作用を防止するために併用される可能性の高い医薬品やアルコール等から優先的に記載し、その程度が定量的に判断できるように症状や血中濃度の増減等の程度を数量的に記載すること。
- 3) 他剤との比較を記載する場合には、十分な客観性のある比較データであり、かつ、その対照医薬品が原則として常用医薬品である場合にのみ記載できるものであり、その対照医薬品は一般的名称を記載すること。

「臨床成績の項」や「副作用の項」については、

「薬物動態の項」と同様に先発医薬品添付文書の記載内容を引用できない。しかし、近年、状況に変化がみられ、「後発医薬品の製造販売業者による先発医薬品の添付文書記載内容（承認事項に関連する使用上の注意「用法・用量に関連する使用上の注意」にて引用される記載内容）を引用した事例について」（平成22年3月31日付事務連絡、審査管理課・安全対策課）で、先発医薬品添付文書の一部の臨床試験データの引用が可能となっている。しかし、この場合も引用の範囲は、「用法・用量に関連する使用上の注意」あるいは「効能・効果に関連する使用上の注意」において、「臨床成績」の項の内容を十分に理解した上でなどの記載がある場合に留まっており、文末にて（「臨床成績」の項参照）等、情報を特定せずに全般的に参照することとされているものは認められていない。また、この事務連絡の中においても、引用にあたっては先発医薬品製造販売業者への事前連絡など配慮が求められている。行政当局においても当時はこれらの通常の試験結果が先発医薬品製造販売業者の許可なく使用できないと認識されていたと思われる。

「薬物動態」「副作用」「臨床成績」の項に記載されている情報は、医療従事者にとって「対象とする患者」や「製剤の特性」に応じて必要な情報である。これら医療上重要と考えられる情報が後発医薬品添付文書では不足していることが明らかとなった。情報の引用が行えないことにより、医療従事者が後発医薬品を使用する度に後発医薬品だけでなく先発医薬品の添付文書も参照する負担が生じていることが推測される。「警告」「禁忌（原則禁忌を含む）」「効能又は効果（効能又は効果に関連する使用上の注意を含む）」「用法又は用量（用法又は用量に関連する使用上の注意を含む）」「使用上の注意」「薬物動態」「臨床成績」「薬効薬理」「主要文献」などの医療上重要な情報は、後発医薬品が承認を受けた範囲で先発医薬品と同一にすることが望ましいと考えられる。

AG添付文書記載内容の検討の結果、各医薬品で記載内容が異なっていることが確認された。それぞれ先発医薬品会社との契約や協議の結果であると推測される。先発医薬品添付文書の「使用上の注意」等に「薬物動態の項参照」「薬効薬理の項参照」とある医薬品についてはAGにおいても同様の記載が

あり、その点についての後発医薬品の有する安全確保の懸念は解消されていたが、今後 AG においても更なる添付文書記載内容の充実及び標準化が必要である。

今回、先発医薬品と後発医薬品の添付文書の記載が異なることで、後発医薬品の安全確保の観点から挙げられた課題を以下にまとめる。

- (1) 医療上重要な情報が後発医薬品添付文書には不足している
 - 1) 「警告」「禁忌」「慎重投与」「重要な基本的注意」の項に、それぞれ「薬物動態の項参照」「臨床成績の項参照」とある先発医薬品添付文書が多数あるが、後発医薬品は当該「薬物動態の項」「臨床成績の項」を引用できない。とりわけ、腎機能のレベルと薬物動態に関連する情報や TDM に関連する情報など重要な情報が引用できないことにより、医療従事者に先発医薬品添付文書を参照する負担が生じていることが推測される。
 - 2) 「警告」の項において、「患者の限定」として、「副作用発現頻度は高く、致命的な副作用が発現する」「副作用の項参照」と記載されている先発医薬品がある。先発医薬品添付文書の副作用発現頻度の数値を後発医薬品は引用できないため、こうした薬剤の場合、後発医薬品では致命的な副作用に対する注意喚起が十分にできない。
 - 3) 静注製剤の場合、後発医薬品の承認審査に血中濃度データは求められないため、後発医薬品添付文書に「薬物動態」の項はないが、高齢者への投与では半減期が延長する情報などを記載する必要がある。
 - 4) AG は各医薬品で記載内容が異なっており、今後 AG においても更なる添付文書記載内容の充実及び標準化が必要である。
- (2) 先発医薬品が承継されずに承認整理され、後発医薬品だけが製造販売されている事例が、少なからず確認された。後発医薬品の添付文書に先発医薬品で蓄積された貴重な情報が反映されな

いまま消滅しており、安全対策に使用できない。

- (3) 欧米では法令により原則として後発医薬品の添付文書は先発医薬品と同一であることが求められている。今後とも長期収載品の承認整理が推測されることから、日本においても先発医薬品が承認整理されたときの情報の確保が必要である。

以上のことから、後発医薬品の安全確保の観点から、先発医薬品添付文書情報を後発医薬品添付文書に記載する必要があると考えることから、厚生労働省医薬食品安全対策課及び審査管理課等に要望していく。

利益相反 (COI) の開示

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし。山田信江、岩崎茜、長谷川寿一は東和薬品株式会社の社員であり、西利道は大原薬品工業株式会社の社員である。

参考文献

- 1) 平成 22 年 3 月 31 日付事務連絡、厚生労働省医薬食品局審査管理課・安全対策課「後発医薬品の製造販売業者による先発医薬品の添付文書記載内容（承認事項に関連する使用上の注意「用法・用量に関連する使用上の注意」にて引用される記載内容）を引用した事例について」
- 2) 医薬品医療機器等法第 52 条「当該医薬品に関する最新の論文その他により得られた知見に基づき、『添付文書等記載事項』が記載されていなければならない」
- 3) 平成 24 年 2 月 29 日付事務連絡、薬食審査発 0229 第 10 号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」
- 4) 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 2015-06-30)
- 5) EMA. QRD general principles regarding the SmPC information for a generic/hybrid/biosimilar product. 3 May 2012, EMA/627621/2011, Patient Health Protection. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/05/WC500127589.pdf (参照 2015-06-30)