

201034007A

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

医療用医薬品の添付文書の在り方及び
記載要領に関する研究

平成22年度 総括研究報告書

研究代表者 上田 志朗

平成23(2011)年 3月

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

医療用医薬品の添付文書の在り方及び
記載要領に関する研究

平成22年度 総括研究報告書

研究代表者 上田 志朗

平成23(2011)年 3月

目次

I. 総括研究報告

- 「医療用医薬品の添付文書の在り方及び
記載要領に関する研究」・・・・・・・・・・ 1
上田 志朗

II. 分担研究報告書

1. 「日米における医療用医薬品の添付文書の
記載内容に関する調査」・・・・・・・・・・ 1 4
安原 一
2. 「医療用医薬品添付文書における「腎臓」に
関する記載についての調査報告」・・・・・・・・ 2 4
小林 江梨子
3. 「医療用医薬品添付文書における「適用上の
注意」の項に関する検討」・・・・・・・・ 4 5
櫻田 大也
4. 「医療用医薬品添付文書に用いられている用語の
コンピュータ検索に関する検討」・・・・・・・・ 5 0
佐藤 信範
5. 「ゲノム情報および生物由来製品に関する
添付文書記載内容の検討」・・・・・・・・ 5 9
大山 邦男
6. 「医薬品添付文書中の小児に関する記載内容に
ついての検討－現状と対策－」・・・・・・・・ 8 7
服部 元史
7. 「医療用医薬品添付文書における「薬物動態」の
項に関する記載要領の検討」・・・・・・・・ 9 0
遠藤 一司
8. 「医療用医薬品の添付文書における相互作用に関する記載内容の
検討(記載の必要性、記載表現等に関して)」・・ 9 7
後藤 一美

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業
総括研究報告書

医療用医薬品の添付文書の在り方及び記載要領に関する研究

研究代表者： 上田 志朗（千葉大学大学院薬学研究院 教授）

研究要旨

医療用医薬品の添付文書は、薬事法第 52 条の規定に基づき製造販売業者が作成し、医薬品に添付するものである。現行の医療用医薬品添付文書の記載要領は平成 9 年に改訂された後、10 年以上経過し、その間、医療の進歩や高齢化の進展、IT 技術の進歩など医療を取り巻く環境は大きく変化した。本研究班では、医療関係者（臨床医・薬剤師）、大学関係者に加え、製薬企業の協力を得た研究メンバーのもと、平成 20 年度から 3 年計画の 3 年目として、新しい医療用医薬品添付文書の在り方を検討することを目的とした。

平成 22 年度には、これまでに我々が実施した全国の病院・薬局等の医療機関に従事する医師・薬剤師を対象とした医療用医薬品添付文書のアンケート調査（以下「H21・22 大規模アンケート調査」という。）の結果を中心に、さらに、医薬品添付文書の各項目に関して検討した。

その結果、医薬品情報としての現行の添付文書の位置づけは、大多数の医師及び薬剤師から「重要」であるとの認識が得られ、記載順序についても概ね良いと考えられていることが明らかとなった。しかし、後方に記載されている承認条件は過半数がその存在を認知していないこと、添付文書の中で重複する部分が多いこと、等の点が指摘された。これらを克服するためには、例えば承認条件を前方に記載する、高齢者・妊産婦・授乳婦・小児の項の内容を慎重投与の項に一括して記載するという記載順序の変更が必要と考えられた。しかし、これらの記載順序の変更だけでは不十分で、各項目の記載内容についての検討も必要である。アンケート調査と、本年度の各研究分担者の検討で明らかとなった各記載内容に対する課題としては、例えば、形式上必要とされている文章が多く、知りたいポイントがうまく探せない、小児・高齢者・妊産婦・授乳婦に関してデータが少なすぎ画一的な情報で役に立たない、肝・腎機能障害の程度による推奨用量の具体的な記載をしてほしい、重大な副作用の初期症状や対処方法を記載してほしい、禁忌と原則禁忌の区別が不明瞭といった各使用上の注意の記載内容に関するものが多数存在していた。したがって、添付文書の全体の記載だけでなく、今後はさらに使用上の注意の各項目の記載内容について十分な検討をしていく必要性が示唆された。

研究分担者

佐藤 信範	千葉大学大学院薬学研究院 臨床教育 教授	後藤 一美	聖路加国際病院 薬剤部薬剤部長
安原 一	昭和大学医学部 第二薬理学 教授	大山 邦男	東京薬科大学薬学部 准教授
服部 元史	東京女子医科大学 腎臓小児科 教授	小林江梨子	千葉大学大学院薬学研究院 医薬品情報学 助教
遠藤 一司	明治薬科大学 医薬品安全管理学 教授	櫻田 大也	千葉大学大学院薬学研究院 医薬品情報学 助教

A 研究目的

医療用医薬品の添付文書は、薬事法第 52 条の規定に基づき製造販売業者が作成し、医薬品に添付するものである。添付文書は、平成 9 年薬発第 606 号医療用医薬品添付文書の記載要領において、「医薬品の適正使用を受ける患者の安全を確保し、適正使用を図るため医師、歯科医師および薬剤師に対して必要な情報を提供すること」と規定されていることから、添付文書は、医療現場のニーズを踏まえたものである必要がある。医療用医薬品添付文書の記載要領改訂から 10 年以上経過した現在、医療の進歩や高齢化の進展、IT 技術の進歩など医療を取り巻く環境は大きく変化した。本研究班では、医療関係者（臨床医・薬剤師）、大学関係者に加え、製薬企業の協力を得た研究メンバーのもと、新しい医療用医薬品添付文書の記載要領の指針作成を最終目標として、平成 20 年度から 3 年計画の 3 年目として、新しい医療用医薬品添付文書の在り方を検討することを目的とした。

平成 22 年度には、これまでに我々が実施した全国の病院・薬局等の医療機関に従事する医師・薬剤師を対象とした医療用医薬

品添付文書のアンケート調査（以下「H21・22 大規模アンケート調査」という。）の結果を中心に、さらに、医薬品添付文書の以下の項目に関して検討した。

1. 医療用医薬品添付文書のコンピューター検索に関する検討
2. 日米における医療用医薬品の添付文書の記載内容に関する調査
3. 医薬品添付文書中の小児に関する記載内容についての検討
4. 医療用医薬品添付文書における「薬物動態」の項に関する記載要領の検討
5. 医療用医薬品の添付文書における相互作用に関する記載内容の検討
6. ゲノム情報および生物由来製品に関する添付文書記載内容の検討
7. 医療用医薬品添付文書における「腎臓」に関する記載についての調査報告
8. 医療用医薬品添付文書における「適用上の注意」の項に関する検討

B 研究方法

1. 医療用医薬品添付文書のコンピューター検索に関する検討

独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページにおいて提供されている全ての医療用医薬品の添付文書情報から、「肝」を含む副作用用語を抽出し、その内容を調査した。これらの副作用用語に関し、ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) (以下、日本語版 MedDRA) との比較検討を行った。

2. 日米における医療用医薬品の添付文書の記載内容に関する調査

日米で医療用医薬品として使用されている9医薬品を対象として、それぞれの医薬品の日米の添付文書の記載項目、順序、内容について比較した。

3. 医薬品添付文書中の小児に関する記載内容についての検討

H21・22 大規模アンケート調査から、「小児への投与」の項目に関する医薬品添付文書の問題点を抽出した。抽出された問題点に対する対応策について、米国の添付文書集を参考しつつ検討した。

4. 医療用医薬品添付文書における「薬物動態」の項に関する記載要領の検討

H21・22 大規模アンケート調査から、「薬物動態」の項目に関する問題点を抽出し、対応策を検討した。

5. 医療用医薬品の添付文書における相互作用に関する記載内容の検討

H21・22 大規模アンケート調査から、「相互作用」の項目に関する問題点を抽出するとともに、実際の添付文書について調査し、相互作用についての記載事項を例にあげ比較検討した。

6. ゲノム情報および生物由来製品に関する添付文書記載内容の検討

医薬品添付文書において遺伝多型などの

ゲノム情報の記載状況・利用状況を調査するため、「(独) 医薬品医療機器総合機構」の「医薬品医療機器情報提供ホームページ」に記載されている医療用医薬品の添付文書から、各医薬品の代謝に関与する CYP 及び UGT の情報を抽出した。さらに、遺伝子型の違いが薬物代謝に及ぼす影響について記載された情報を調査した。日米の比較のため、米国の添付文書における CYP 及び UGT に関するゲノム情報を比較調査した。

7. 医療用医薬品添付文書における「腎臓」に関する記載についての調査報告

吸入薬の医療用医薬品添付文書における「適用上の注意」の項の記載内容を調査し、問題点を抽出するとともに、その改善策を検討した。

8. 医療用医薬品添付文書における「適用上の注意」の項に関する検討

日本腎臓学会編の CKD 診療ガイド 2009 に掲載されている医療用医薬品 418 品目を対象として、「(独) 医薬品医療機器総合機構」の「医薬品医療機器情報提供ホームページ」に記載されている医療用医薬品の添付文書から「腎臓」に関する記載を抽出し、その内容等について調査し、問題点及び改善策を検討した。

C 研究結果

1. 医療用医薬品添付文書における副作用用語に関する検討

医療用医薬品添付文書に記載されている「腎」及び「肝」を含む副作用用語の中には、「腎仙痛」と「腎疝痛」と「腎疼痛」及び「腎盂拡張」と「腎盂拡大」及び「肝腫瘍」と「肝臓腫瘍」など、同一の意味と思

われるが表現の異なる用語が複数存在した。これらの副作用用語を用い、医薬品医療機器情報提供ホームページにおいて医療用医薬品添付文書情報検索結果が相互に一致するか検討したところ、何れの副作用用語の組み合わせにおいても、医療用医薬品添付文書の検索結果が異なることが明らかとなった。また、「腎」及び「肝」を含む副作用用語を日本語版 MedDRA と照らし合わせて分類したところ、「腎」、「肝」それぞれ日本語版 MedDRA と一致するものが 50 語以上、日本語版 MedDRA に合わせて良いと思われるものが 10 語以上、日本語版 MedDRA に修飾語がついているものが 20 語以上存在し、日本語版 MedDRA に対応する語がないものが 20 語程度存在した。以上の結果から、副作用用語を医療用医薬品添付文書に記載する際の基準として日本語版 MedDRA は有用であることが示唆された。しかしその一方で、あらゆる症状を日本語版 MedDRA に集約させることには限界もある。そのため検索する医療従事者側が、医療用医薬品添付文書に日本語版 MedDRA と一致しない記載が含まれざるを得ないことを把握しておく必要はあるが、現段階において、副作用用語の記載時に日本語版 MedDRA を最大限活用することが、検索時の漏れを軽減するための最も有効な策ではないかと考えられる

2. 日米における医療用医薬品の添付文書の記載内容に関する調査

米国の添付文書は詳細な内容で情報量が多い full と重要な内容を簡潔な文章でまとめ利用しやすい Highlight という役割の異なる二つの文書の存在で、医薬品情報としては充実したものであった。また「原則禁

忌」と同様の内容は米国では「Warning and Precautions」に記載されており、当該医薬品を安全に使用するためにも参考にすべき記載方法であると考えられた。

3. 医薬品添付文書中の小児に関する記載内容についての検討

医薬品添付文書を活用する理由の中で、「高齢者、妊婦、産婦、授乳婦、小児等への安全性や薬用量を調べる時」とした割合は、医師が 61.0%、薬局薬剤師が 75.4%であったが、医薬品添付文書中の「小児への投与」の項に関して、「小児に対する安全性は確立されていない」との一律な記載が多い、小児の用法・用量が書かれていないとの意見が寄せられた。添付文書の記載方法の改善策として、1) 「慎重投与」の項と「小児への投与」の項を近づけて記載する、2) これら 2 項の内容ができるだけ重複しないように記載する、3) 「慎重投与」の項に小児と記載し、参照する項目を示したうえで、「小児への投与」の内容を他の項目に振り分ける、4) 米国の添付文章集に準じて、妊産婦、授乳婦、高齢者、小児への適用は、「Use in Specific Population」という項目でまとめるなどの対応策が考えられた。

4. 医療用医薬品添付文書における「薬物動態」の項に関する記載要領の検討

アンケートの結果より、薬物動態の項目に関する読む頻度は、病院薬剤師 72.4% (N=1,104) 薬局薬剤師 61.4% (N=634) であった。医師は 39.0% (N=341) であり、薬剤師に比べて読まれる頻度が低かった (図 1)。調査項目 34 項目中、薬物動態の項目は、病院薬剤師では 19 番目、薬局薬剤師では 21 番目に読まれていた (図 2)。アンケート調査の回答より、薬剤師 (病院・

薬局) から次の 3 点について問題点が指摘された。

- ① 医薬品間で記載項目・内容が統一されていない。
- ② 記載内容が不足している。
- ③ 記載内容が分かりづらい。

そこで、アンケート結果や海外との比較等から、①記載項目の順番・内容の統一化②記載内容の充実化③記載内容の簡潔化を図ることが必要であると考えられた。

5. 医療用医薬品の添付文書における相互作用に関する記載内容の検討

併用禁忌の項においてアドシルカ[®]錠には薬剤名としてリファンピシンが記載されているが、シアリス[®]錠にはその記載がなく、併用注意として記載されている。また、その機序・危険因子の記載においてもアドシルカ[®]錠では「本剤の効果が減弱するおそれがある。」より明確な表現になっていた。

一方、リファンピシン (リファジン[®]カプセル) における記載事項は、併用禁忌 (アドシルカ[®]錠)、併用注意 (シアリス[®]錠) の両方に記載があった。

したがって、医薬品添付文書における相互作用の記載については、これまでも継続的な取り組みが行われてきていると考えられるが、実態として不十分な状況にあると考えられる。病院薬剤師、薬局薬剤師からの改善の要望もあるように、それぞれの相互作用に関連する医薬品において、その記載内容が統一されていることが医薬品の適正使用の推進において非常に重要であると考えられた。

6. ゲノム情報および生物由来製品に関する添付文書記載内容の検討

薬物相互作用や機序の説明の文言に、にかよった語句の使用やわかりにくい言い回しなどが使われているところがあることが示された。この件に関しては、説明方法にある程度統一性を持たせることにより解決できるのではないかと考えられる。

CYP のサブファミリーの薬物動態に関する情報を記載した添付文書は 177 品目、UGT に関しては 15 品目であった。薬物相互作用について薬物動態の観点から詳細に検討されている品目に関しては、「併用禁忌」あるいは「併用注意」に対する CYP および UGT ファミリーおよびサブファミリーの関与についての情報も、かなり詳細に記載されていることが明らかとなった。さらに、CYP と UGT の遺伝子多型に関する情報は、31 品目の医薬品添付文書に記載されていた。このうちの数品目に関しては、対立遺伝子 (アレル) の組み合わせである遺伝子型の違いによる代謝速度の違いと、薬物動態との関係に関する情報まで詳細に記載されていた。しかしながら、これらの詳細な情報のほとんどが日本以外で検討された結果をもとにして作成されていた。

7. 医療用医薬品添付文書における「腎臓」に関する記載についての調査報告

本調査の対象医薬品において、添付文書上で「腎臓」に関する注意事項の記載があった項目は、【禁忌】【用法・用量】【使用上の注意(慎重投与、重要な基本的注意、副作用、その他の注意)】であった。対象医薬品全 418 品目のうち、注意事項の記載があったものの割合は、【用法・用量】23.9%、【慎重投与】71.8%、【重要な基本的注意】20.8%、【重大な副作用】38.0%であり、慎重投与の項が特に高い傾向にあった。一方で、注

注意事項の記載が全く無いものも 418 品目中 78 品目存在した。また、腎機能障害者の薬物動態データの記載有無については、注意の記載が全く無い 78 品目を除いた全 340 品目のうち、記載が無いものは 51.8%であり、注意事項があるにもかかわらず、薬物動態データが添付文書上に記載されていないものが半数以上存在することが明らかとなった。さらに、具体的な投与調節方法の有無についても集計した結果、調節方法が具体的な数値で明記されているものは 340 品目中わずか 44 品目(12.9%)という低い値であった。記載内容については、腎機能障害の重症度の表現が、重篤、高度、重度、重症というように様々存在しており、具体的な基準値等が示されていないものも多く存在するため、表現の統一や基準値の設定などの工夫が必要であると考えられた。また、具体的な調節方法の記載が、用法・用量の項に記載されているものと薬物動態の項に記載されているものとが混在し、どちらかに統一するなどの検討が必要であると考えられた。

8. 医療用医薬品添付文書における「適用上の注意」の項に関する検討

薬効分類が「呼吸器用薬」、「全身麻酔剤」、「抗ウイルス剤」の添付文書のうち吸入して用いる医薬品の添付文書の件数は 60 件であった。そのうち「適用上の注意」の項の記載がある添付文書は 48 件であった。これらの 48 件について用いられている標題は「吸入後」、「投与方法」、「投与経路」の順で掲載件数が多かった。また標題は 18 種であり、これらはその内容から「薬剤投与時の注意」、「薬剤調製時の注意」に大きく分類可能であると考えられた。これらの

結果から、投与時に特殊な注意が必要になることが予想される吸入薬の「適用上の注意」の項の標題は、統一性がなく類似したものが多く存在しているが、「薬剤投与時の注意」、「薬剤調製時の注意」に統一し整理して記載することで投与に関わる者、調製に関わる者等が特に注意して読むべき箇所がはっきりし添付文書を見る際の利便性向上につながるのではないかと考えられた。

D 考察

平成 21 年度からの 3 年間に於いて、病院及び開業の医師、病院及び薬局等の薬剤師を対象として、現行の添付文書に対する臨床の場の医療関係者からの意見を大規模に聴取した。その結果、9 割以上の医師及び薬剤師にとって、医薬品情報としての添付文書の位置づけについて「重要」であるとの回答が得られるとともに、約半数が現行の添付文書の記載順序は概ね良いという回答が得られた。しかし、後方に記載されている承認条件については、過半数がその存在を認知しておらず、重複する部分が多いといった課題が明らかとなった。重複に関しては、高齢者・妊産婦・授乳婦・小児の各項目が添付文書の後方に記載してありながら、前方の慎重投与のところにも同様に記載がなされているという点が問題点として考えられる。添付文書の記載順序について課題を克服するためには、例えば、承認条件を前方に出し、高齢者・妊産婦・授乳婦・小児の項の内容を慎重投与の項に一括して記載するという記載順序の変更も考えられる。例えば、変更案 1～3 である。しかし、これらの記載順序の変更だけでは不

十分で、各項目の記載内容についての検討も必要である。アンケート調査と、本年度の各研究分担者の検討で明らかとなった各記載内容に対する課題としては、例えば、形式上必要とされている文章が多く、知りたいポイントがうまく探せない、小児・高齢者・妊産婦・授乳婦に関してデータが少なすぎ画一的な情報で役に立たない、肝・腎機能障害の程度による推奨用量の具体的な記載をしてほしい、併用禁忌・併用注意の場合に片方の薬剤に記載されていない、重大な副作用の初期症状や対処方法を記載してほしい、禁忌と原則禁忌の区別が不明瞭といった各使用上の注意の記載内容に関するものが多数存在していた。したがって、添付文書の全体の記載だけではなく、今後はさらに使用上の注意の各項目の記載内容について十分な検討をしていく必要性が示唆された。

E 結論

医薬品情報としての現行の添付文書の位置づけは、大多数の医師及び薬剤師から「重要」であるとの認識が得られ、記載順序についても概ね良いと考えられていることが明らかとなった。しかし、後方に記載されている承認条件については、過半数がその存在を認知していない、添付文書の中で重複する部分が多いという点が指摘されていた。これらを克服するためには、例えば承認条件を前方に記載する、高齢者・妊産婦・授乳婦・小児の項の内容を慎重投与の項に一括して記載するという記載順序の変更が必要と考えられた。さらに、添付文書全体の記載順序だけではなく、使用上の注意の

各項目に、臨床上必要とされる情報をいかに記載するかという点がさらに検討が必要であることが明らかとなった。今後は、使用上の注意の各項目の記載内容について、より改善を目指した検討が必要である。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

- ・與那原希、酒井のぞみ、篠原祐子、刈込博、櫻田大也、小林江梨子、後藤一美、上田志朗、佐藤信範：医療用医薬品添付文書における記載内容の調査及び検討－催奇形性に関する表現について－. 第43回日本薬剤師会学術大会、長野、10/10－11（2010）
- ・田中恵未、高橋由佳、増田和司、小林江梨子、佐藤信範、上田志朗：医療用医薬品添付文書の活用実態調査における医師・薬剤師の比較. 第43回日本薬剤師会学術大会、長野、10/10－11（2010）
- ・岩瀬万里子、川上明三、村山純一郎、安原一：医薬品の添付文書における承認条件の認識度および記載順序に関する検討. 第31回日本臨床薬理学会年会、京都、12/1-3(2010)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

肝臓				

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

4. 過量投与²⁾

徴候、症状：

○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○

処置：

○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○

5. 適用上の注意

○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○

6. その他の注意

○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○

【薬物動態】

1. 薬物動態

○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○

2. 蛋白結合²⁾

○○○○○○○○○○○○○○○○○○

3. 代謝排泄

○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○

【臨床成績】

【薬効薬理】

- 1. 作用機序
- 2.

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：
化学名：
分子式：
分子量：
化学構造式：

性状：
溶解性：

【包装】

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1)
- 2)
- 3)
- 4)
- 5)
- 6)
- 7)
- 8)

製造販売業者
住所

精神 神経系				
眼				
消化器				
肝臓				

<文献請求先・製品情報お問い合わせ先>

製造販売業者
住所

4. 過量投与²⁾

徴候、症状：
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○
処置：
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○

5. 適用上の注意

○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○

6. その他の注意

○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○

【薬物動態】

1. 薬物動態
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○
2. 蛋白結合²⁾
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○
3. 代謝排泄
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○

【臨床成績】

【薬効薬理】

1. 作用機序
- 2.

【有効成分に関する理化学的知見】

- 一般名：
 化学名：
 分子式：
 分子量：
 化学構造式：
- 性状：
 溶解性：

【包装】

【主要文献及び文献請求先】

- (主要文献)
- 1)
 - 2)
 - 3)
 - 4)
 - 5)
 - 6)
 - 7)
 - 8)

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業
分担研究報告書

日米における医療用医薬品の添付文書の記載内容に関する調査

研究分担者	安原 一	昭和大学医学部第二薬理学教室・教授
研究協力者	村山純一郎	昭和大学病院薬剤部・薬剤部長
	川上明三	昭和大学病院薬剤部
	岩瀬万里子	昭和大学医学部第二薬理学教室

研究要旨

我が国の医療用医薬品の添付文書が平成9年の大幅な改訂から10年が経過したことに伴い、現在の添付文書が医療現場のニーズに即しているかを確認するため、平成20年度より、医療関係者を対象に添付文書の活用実態について調査を行った。その結果、曖昧な定義の存在や、概論に留まり具体性のない記述等の記載内容、また記載項目の順序等に臨床上活用しにくい部分が存在することが明らかとなった。そこで今回、これらの問題を改善するために、米国の添付文書の記載状況を調査し、日本の添付文書と比較検討した。今回は両国で医療用医薬品として使用されている9品目について、主に記載項目、内容、順序について検討した。米国の添付文書は2006年6月に改正され、現在はFull prescribing informationとHighlight of prescribing informationで構成されていた。Highlight of prescribing informationはFull prescribing informationの「Box warning」を含む、重要な項目を簡潔な文章でまとめたものであり、臨床上活用しやすいものであった。記載項目に関しては、日米ともほぼ同じであったが、米国では「原則禁忌」という項目はなく、それにあたる内容は「Warning and Precautions」に服薬により起こりうる有害作用、その初期症状、症状が出た際の処置を記載の上、基本的に使用可としていた。記載順序に関しては、大きな違いとして、米国では「Box warning」の後には「Indication and Usage」、「Dosage and Administration」、「Dosage Forms and Strengths」と続き、「Contraindications」は4番目であった。米国の添付文書は、全体的に内容が詳細で情報量が多く、各項目において明確な根拠が記されているものが多かった。また、「特定患者群」の記載内容においては、日本では主に安全性のみが画一的な文章で記述されているものが多かったが、米国ではエビデンスに基づき安全性に加え有効性についても記載されていた。

今回の調査で明らかとなった米国における添付文書の記載内容は、今後の日本における添付文書の記載要領を作成するうえで、重要な情報となると考える。今回の結果を参考により良い添付文書の記載要領作成を目指し、さらなる議論を重ねる必要があると考える。

キーワード：日米比較／添付文書／記載内容／記載順序

A. 研究目的

我が国の医療用医薬品の添付文書は平成9年の大幅な改訂より現在に至っている。添付文書は、医薬品の適正使用のための唯一の公的文書であるため、常に臨床の現状に即している必要がある。改訂から10年が経過し、医学研究の進歩や医療の質の向上、情報伝達方法の変化等、医療を取り巻く環境が変わる中で、現在の添付文書が医療現場のニーズに即しているか確認する必要がある。そこで平成20年度より、医療関係者を対象に添付文書の活用実態を調査した結果、曖昧な定義の存在や、概論に留まり具体性のない記述等の記載内容、また記載項目の順序等に臨床上活用しにくい部分が存在することが明らかとなった¹⁾。

日本で発売されている医薬品のほとんどは欧米諸国においても使用されており、実績も高い。本研究は前年度までに明らかとなった問題の改善案を作成するために、諸外国の添付文書の記載状況を調査することとした。今回は比較的最近に改訂を行った米国の添付文書を対象に、日本の添付文書と比較検討した。

B. 研究方法

1. 調査対象医薬品(Table 1)

日本および米国で医療用医薬品として使用されている医薬品を9つの分野から各1品目を選択し、計9品目を調査対象医薬品とした。

2. 調査方法および項目

それぞれの医薬品の日米の添付文書を用い、記載項目、順序、内容について比較した。

(倫理面への配慮)

本調査は市販されている添付文書のみで行うため、倫理面での問題はない。

C. 研究結果

1. 米国における添付文書の現状

米国における添付文書の記載項目とその

順序をFig. 1に示す。

米国の添付文書は2006年6月に改正され、現在は Full prescribing information (Full) と Highlight of prescribing information (Highlight) の2本立てであった。Full、HighlightともにBox Warningを除いた各項目に1~17までの固有の番号が設定されており、文字色はすべて黒の単色で構成されていた。Fullは医薬品によっても異なるが、10ページから50ページにおよぶものもあった。HighlightはFullのBox warningを含む、1~8までの内容を要約したものであり、内容の重複を避け、重要な内容のみを簡潔な文章で記載し、約15ページ相当の内容を1ページにまとめてあった。また、Highlightには直近の改訂内容が明確に記載されていた。

2. 日米における添付文書の比較

1) 記載項目および順序(Fig. 1)

記載項目に関しては、日米ともほぼ同じであったが、異なる点は、米国のFullには項目として「原則禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意事項」、「重大な副作用」、「承認条件」が記載されていないことであった。また、日本では「使用上の注意」としてまとめられている項目(副作用、薬物相互作用)が独立して存在していた。一方、日本では「使用上の注意」の中の項目ではあるが個々に独立している「妊産婦・授乳婦」、「高齢者」、「小児」等の特定患者群は米国では「Use in Special Population」という項目下での個々の記載であった。また、米国においては、「Nonclinical Toxicology」と「Patient Counseling Information」の記載もされていた。

記載順序に関しては、大きな違いとして、日本では、「警告」の直後に「禁忌」、「原則禁忌」が配されているのに対し、米国では「Box warning」の後には「Indication and Usage」、「Dosage and Administration」、「Dosage Forms and Strengths」と続き、「Contraindications」は4番目であった。

2) 記載内容

米国の添付文書は、全体的に内容が詳細で情報量が多く、各項目において明確な根拠が記されているものが多かった。

米国において項目の記載がなかった日本の「原則禁忌」「慎重投与」「重要な基本的注意事項」、「重大な副作用」にあたる内容は「Warning and Precautions」に記載されており (Fig. 1~3)、「慎重投与」においては一部「Specific Populations」に記載されているものもあった (Fig. 4)。「効能・効果」および「用法・用量」に関しては日本と比べ具体的な記載がされていた (Fig. 5)。副作用については、Highlight に主な副作用が記載してあり、Full には試験(調査)ごとの結果が詳細に記載されていた。「妊産婦・授乳婦」「小児」「高齢者」等、特定患者群の記載内容においては、日本では主に安全性のみが画一的な文章で記述されているものが多かったが、米国ではエビデンスに基づき安全性に加え有効性に対しても記載されていた (Fig. 6)。また、「妊産婦」「授乳婦」では項目が別れており、「Pregnancy」に関しては、カテゴリーが記載されていた (Fig. 7)。また、「警告」と「Box Warning」等、重要事項の記載内容が全く異なっている (Fig. 8)、あるいはどちらか一方にしか記載がない医薬品も存在した (Fig. 9)。

D. 考察

米国の Full は、全体的に内容が詳細で情報量が多く「Nonclinical Toxicology」の記載もあることから、日本では添付文書というよりインタビューフォームに相当すると考えられた。しかし文字色が単色でメリハリがないため、重要な項目がぼやけ、読みづらい印象を受けた。一方、Highlight は Full の情報を簡潔にまとめ、処方上必要な情報や、最低限注意しなくてはならない情報が一目で確認できる様式となっており、また、詳細な情報が必要な場合にも Highlight の本文中に Full における記載場

所も明記されているため、活用しやすいと考えられた。また、日本の添付文書では、「使用上の注意」に記載されている項目のみに通し番号が設定されているのに対し、米国では「Box Warning」以外の全ての項目に固有番号が設定されている点については、内容を確認する際に実用的であると考えられる。

記載順序において、昨年度行った日本における添付文書の記載順序の妥当性についての調査では、大多数が適当であると回答したが、少数で変更が必要であるとの回答も得た¹⁾。今回調査した米国の添付文書の記載順序は、日本とは異なり、「Boxed Warning」の直後に「Indications and Usage」「Dosage and Administration」が配されているが、これは日本において医師で希望が多かった順と一致する。まず、使用目的(効能・効果)、次に使用方法(用法・用量)があり、それらを踏まえた上で禁忌等の注意事項を提示するか、最初に禁忌を配し注意を喚起するかは、添付文書の位置づけにもよるところである。また、順位に対する関心は、職種により異なる傾向も示されており、今後さらなる検討が必要であると考えられる。

添付文書に記載されている項目については、両国ともほぼ同じであることが明らかとなった。しかし、以前より日本においても論議になっている「原則」のような曖昧な表現の項目は米国には存在しなかった。

「原則禁忌」と同様の内容は、米国では「Warning and Precautions」に記載されており、服薬により起こりうる有害作用、その初期症状、症状が出た際の処置を記載の上、基本的に使用可としていた。昨年度に行われたアンケートにおいて、「原則禁忌」の考え方については「禁忌」もしくは「慎重投与」と同等とする人がそれぞれほぼ半数であり¹⁾、臨床現場においても当該医薬品の投与の可否が統一されていないことが明らかとなっている。日本においては、医薬品の投与の可否を確認する際、「禁忌」(投与不可) および「慎重投与」(投与可:但し注意が必要)を併せて確認することが多い。

この「慎重投与」は米国においては主に「Warning and Precautions」でまとめられているが、日本では投与に関して特に注意が必要な内容を記載するために単独で設けたものであり、臨床において医薬品を使用する際に有用で、日本の添付文書の利点とも言える。その利点を利用して、日本においては「原則禁忌」が適用されている医薬品については、投与される可能性がゼロでないのであれば、初期症状や処置法を記載して注意を促したうえで、「慎重投与」として扱うほうが、現場の混乱も回避でき、当該医薬品による有害事象も早期に発見でき、安全に使用できるのではないかと考える。

記載内容に関しては、承認されている適応症の違いや人種差等の問題により臨床試験の結果が異なるため、日米において記載される内容が必ずしも同じになるわけではないことが考えられるが、最重要項目である、「警告」と「Box Warning」等の記載内容が全く異なる医薬品が存在したことについては意外であった。また、今回の調査で米国の添付文書では小児や高齢者等、特殊患者群における記載内容が日本と比べ充実していることが明らかとなった。この項目は昨年度行った日本の添付文書に関するアンケートにおいて活用度が低かった項目であり¹⁾、その原因として画一的な表現ならびに曖昧な記載内容が挙げられている。日本においては特殊患者群に対する情報が少ないことが以前から問題視されている。これは臨床試験等の問題もあり、簡単に解決できることではないが、できる限り有用なエビデンスを収集し、充実した記載となることが望まれる。

E. 結論

米国の添付文書は詳細な内容で情報量が多い Full と重要な内容を簡潔な文章でまとめ利用しやすい Highlight という役割の異なる2つの文書の存在で、医薬品情報としては充実したものであった。

今回の調査において示された「原則禁忌」

に対応する米国の記載方法に関しては、日本における曖昧な表現を解消し、当該医薬品を安全に使用するためにも参考にすべき記載方法であると考ええる。

今回の調査で明らかとなった米国における添付文書の記載内容は、今後の日本における添付文書の記載要領を作成するうえで、重要な情報となると考える。今回の結果を参考により良い添付文書の記載要領作成を目指し、さらなる議論を重ねる必要があると考える。

F. 健康危害情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

学会発表

岩瀬万里子、川上明三、村山純一郎、安原二

医薬品の添付文書における承認条件の認識度および記載順序に関する検討. 第31回日本臨床薬理学会年会、京都、12/1-3(2010)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

I. 参考文献

- 1) 上田志朗 他：医療用医薬品の添付文書の在り方及び記載要領に関する研究：厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「医薬品の添付文書の在り方及び記載要領に関する研究」平成21年度総括