

書は、妊娠初期の予期せぬ薬物曝露や、慢性疾患の治療に母親に対して処方されていた薬剤を妊娠中に中止することにより生じる結果について対応できるようデザインされていない。さらに、現行の妊娠カテゴリーシステムは曖昧で、処方薬の相対的リスクに関して間違った印象を与え、妊娠中の処方薬の安全で効果的な使用に関して医療プロバイダーが患者に助言するのに意味のある情報を適切に示していない場合がある。

従って、本改定案は処方薬の添付文書の品質を向上させることを提案する。標準化された文書形式で妊娠および授乳中の処方薬の安全で効果的な使用法に関する最新の情報を提供することで、添付文書はより信頼性の高い情報源となり、医療プロバイダーが妊娠および授乳中の患者に関する処方薬情報を探し止める際に、有用なコンサルテーションができるものとなろう。

## B. 改定案の範囲

この改定案は、添付文書に「妊娠Pregnancy」もしくは「授乳Lactation」サブセクションが必要となるヒト用処方薬に影響を及ぼすであろう。同じ活性成分に対して複数の剤型、用量、およびパッケージサイズを持つ製薬企業の中には、添付文書を1つだけ作成して、全ての製品に使うこともあろう。しかし、この分析では、製薬企業は、それぞれの剤型に対しては別々の添付文書を使うが、同じ剤型でパッケージサイズと用量が異なるものについては、一つの版を使うとFDAでは仮定する。この仮定では、改定案にかかるコストの過大に推定することがあろう。

## C. 改定案にかかるコスト

改定案が添付文書にどの程度影響を及ぼすかは、影響を受ける申請が、PLRの適用を受けるかどうかにかかっている。PLRの適用を受ける申請の添付文書では、処方情報の「特定の集団での使用Use in Specific Populations」セクションの「妊娠Pregnancy」ならびに「授乳Lactation」サブセクションに関して、提案した内容の要件を満たす必要が生じる(改定案 § 201.57(c)(9)(i)-(c)(9)(ii))。PLRの適用を受けない申請の添付文書は、妊娠カテゴリーが存在しておれば、それを削除するという条件に従う必要があるだけである。そのため、改定案による変更に従うのに必要な努力レベルは、影響を受ける申請がPLRの要件の適用を受けるものであるかどうかによって異なることになる。コスト分析では、同じ処方薬の複数の申請については、1回だけとカウントする。

### 1. 影響を受ける申請

a. 将来の申請 妊娠に関する添付文書最終規則の発効日の当日もしくはそれ以降に提出されるNDA、BLA、有効性補完申請が、将来の申請である。将来の申請件数は不明あるが、PLRの影響分析(71 FR 3922 at 3969)を行うのに、FDAでは、1997年から2001年までの承認について調べて年間平均申請数を推定し、将来(PLR発効日以降)同じ数が申請されるであろうと仮定した。FDA承認データの最新分析を行ったところ、これらの推定値は現在でも申請活動を代表するものであることが示唆されている。従って、FDAでは、今後の活動の最善の推定値として、PLR分析から得られた数字を引き続き使用する。本文書の表2では、妊娠に関する添付文書最終規則の発効日以後の10年間に企業は1,580件の申請を提出し、そのうち約

75%の申請が新薬であろうという推定を示している。

b. *PLR*が適用される承認済みあるいは保留中のもの *PLR*の要件の適用を受ける承認済みあるいは保留中の申請もこの改定案の要件に従う必要がある。これには、添付文書最終規則の発効日時時点で保留中であった申請と、2001年6月30日から、妊娠に関する添付文書最終規則の発効日までの間に承認された申請を含んでいる。この分析の目的では、妊娠に関する添付文書最終規則の発効日が2010年6月30日になると仮定し、*PLR*分析で今後の申請にカウントされている申請の一部が影響を受けると仮定した。

この分析では、FDAの承認データを使い、2001年6月30日から2006年6月30日までの間に影響を受けた申請件数を数えた。この数値は、改定案で影響を受ける可能性のある承認済み申請もしくは保留中の申請の部分的推定値となる。2006年6月30日から、妊娠に関する添付文書最終規則の発効日までの間に提出された申請件数は不明であるので、FDAでは*PLR*分析の第5～10年の将来の申請の推定値を用いて、この改定案で影響を受ける可能性のある*PLR*が適用される承認済み申請もしくは保留中の申請の推定値を補完する。

産業界への負担を最小限に抑えるため、妊娠に関する添付文書最終規則の発効日の時点で、すでに*PLR*要件を満たしている添付文書を有する製薬企業は、規則の要件を満たすための添付文書の改定に3～5年の猶予期間を設けることをFDAは提案する。本文書の表2に、推定1,300件の新薬申請と600件のジェネリック薬品の申請の既存の添付文書が、妊娠に関する添付文書最終規則で必要とする新規内容を

追加するために改定する必要があることを示している。

c. *PLR*の適用を受けない承認済み申請 改定案では、*PLR*の要件の適用を受けない承認済みの申請の添付文書に責任のある製薬企業は、添付文書の「用法注意Precautions」セクションの既存の「妊娠Pregnancy」サブセクションから妊娠カテゴリーを削除する軽微な改定を行う必要がある。妊娠に関する添付文書最終規則の発効日から、この変更を行うのに製薬企業には3年間の猶予がある。この改定案の条項は、*PLR*の適用を受けない承認済み申請で、現時点で添付文書に妊娠カテゴリーが記載されているものに影響を及ぼす。この改定案の影響を受ける実際の申請件数についてはわからないが、FDAの承認データを最近分析したところ、最大4,720件の既存の処方薬の添付文書が、3年以内に規則の影響を受けるであろうと考えられている。1979年以前に承認された古い医薬品の添付文書には、妊娠カテゴリーを含んでいないであろうから、この数値は、推定の上限である。さらに、製薬企業の中には、古い製品については市販を自発的に中止する場合があります。妊娠カテゴリーを削除する前に、そのような自発中止を行うこともあることに留意しておくべきである。それがどの程度であるかは不明であるが、この自然減によって、妊娠に関する添付文書最終規則の影響を受ける医薬品の数が減少するであろう。

## 2. 添付文書の1回コストと年間コスト

a. 1回コスト 医薬品添付文書を作成するために、本規則で必要とされているアクションは、大きく以下の2つのカテゴリーに分けられる：(1)この改定案で必要とされる追加情報を収集し、まとめる、(2)既存の添付文書を

改定して、情報を追加もしくは削除する。添付文書のデザインを行うことは、新規申請にルーチン的にかかるコストであり、改定案に起因するものではないとFDAは考える。改定案の要件を満たすためには、製薬企業は添付文書の「妊娠Pregnancy」、「分娩および出産Labor and delivery」、「授乳中の母親Nursing mothers」サブセクションの準備するよりも多くの時間を費やすことになり、添付文書作成に追加コストがかかることになろう。どのコストが製薬企業にかかるかは、妊娠に関する添付文書最終規則が適用されることになり添付文書ライフサイクルと、申請がPLRの適用を受けるかどうかによって依存するであろう。例えば、新薬を将来申請する製薬企業では、必要な情報を収集しまとめるコストだけがかかることになろう。添付文書をデザインすることは、新規申請にルーチン的にかかるコストであるからである。一方、既存の添付文書の変更が必要な製薬企業は、両方のタイプのコスト（必要な情報を収集しまとめること、ならびに、既存の添付文書を改定すること）がかかる。

i. 新規内容を収集しまとめるのにかかる1回コスト 新規内容が適用される申請を行う製薬企業は、添付文書の「特定の集団での使用Use in Specific Populations」セクションのしかるべきサブセクションに必要な情報を収集しまとめる必要がある。特に、改定案では、「妊娠Pregnancy」サブセクション「分娩および出産Labor and delivery」サブセクションが統合され、「授乳中の母親Nursing mothers」サブセクションの内容が改定される。ひとつにまとめたサブセクションは「妊娠Pregnancy」サブセクションと呼ばれ、(1)妊娠曝露登録システムに関する情報、(2)一般

的なリスク表記、(3)胎児リスクのサマリー、(4)臨床的検討、(5)データの検討のコンポーネントが必要になる。

現行のシステムでは、申請者とFDAは、既存の実験動物でのデータとヒトのデータを検討し、適切な妊娠カテゴリーを確定する。改定案では、薬剤に妊娠カテゴリーを割り当てる必要はもはやないが、新しい添付文書を準備するのに、添付文書のこの部分に製薬企業が現在費やしている時間よりもさらに多くの時間がかかることになろう。FDAスタッフは、製薬企業とケースバイケースで一緒に作業し、一部の処方薬の添付文書に、改定案で必要とされるものと同様の内容を含ませてきた。この経験から、新薬の場合、医師その他の医療スタッフが、新しい情報を収集するのに最長10時間費やすことになろうと思われる。加えて、薬事スタッフや法律スタッフが、情報をまとめて、新規内容についてFDAと協議するため、最長10時間かかるであろう。医療スタッフの時給を100ドル、薬事スタッフや法律スタッフの時給を50ドルとすると、製薬企業には、追加コストとして1,500ドル（=10時間×100ドル+10時間×50ドル）がかかることになる。ジェネリック医薬品の添付文書は、参照医薬品の添付文書をコピーするだけであるから、ジェネリック医薬品の製薬企業には、増加コストはかからないであろうとFDAは予想している。

さらに、§ 314.50(1)(1)(i)のもとで、処方薬の添付文書を新規にあるいは改定版を提出する製薬企業は全て、FDAに提出するための添付文書の電子版を作成しなければならない。製薬企業の中には、XML (Extensible Markup Language) ベースの構造化医薬品添付文書 (SPL) 作成基準に従うため、電子版を準備し転送するのに追加コストがかかる場合がある。

FDAには、このステップの影響に関する情報がほとんどないので、これらのコストについて詳細なコメントをFDAは期待している。

ii. 既存の処方薬の添付文書を改定するのにかかる1回コスト 処方薬の添付文書を改定するコストは、製薬企業の規模により異なると、FDAでは先に推定している(68 FR 6062 at 6074, February 6, 2003)。医薬品添付文書の作成には、法務、薬剤安全性、薬事、デザイン、製造スタッフなど、製薬企業内の多くの部局が関係する。管理階層が多くなる大規模製薬企業では、管理階層が少ない製薬企業と比較して、添付文書を変更するのにより多くの時間がかかるであろう。人件費に加え、製薬企業には、医薬品添付文書を変更するたびに、アートワークおよび添付文書の廃棄を含む材料費がかかる。既存の添付文書の在庫がなくなるまでの十分な時間を設けずに、添付文書を改定することを規則で求めると、製薬企業は、それまでの添付文書の価値も失うことになる。

2004年の賃金を用いて、本文書の表3は、ジェネリック医薬品の製薬企業と、3つのサイズの新薬製薬企業が添付文書を改定するのに推定される人件費と材料費を示している。提案した実施スケジュールでは、PLRが適用される承認済みあるは保留中の申請の医薬品を持つ製薬企業には、妊娠最終規則の要件に従うように添付文書を改定するのに3年以上の猶予期間が与えられているので、在庫添付文書を廃棄するコストがかからないと思われる。従って、材料費には、アートワークとスクラップにかかる平均コストのみを含める。

FDAの承認データからは、従業員1,000人以上の大企業が、影響を受ける処方薬の新薬を製造していることが示唆される。残る10%が、

小企業と中規模企業に均等に分布していると仮定して、新薬処方薬の製薬基調は、重み付け平均コストで、1製品あたり4,000ドルのコストが既存の添付文書を改定するのに必要となる{(5%の新薬小企業×1,500ドル) + (5%の新薬中規模企業×2,920ドル) + (590%の新薬大企業×4,200ドル)}。ジェネリック医薬品のメーカーは、添付文書を改定するのに、1製品あたりおよそ1,500ドルかかるであろう。

iii. *trade* 添付文書以外に処方薬の添付文書のアートワークを準備するのにかかる1回コスト PLRでは、*trade* 添付文書(薬剤を入れるパッケージ上もしくはパッケージ内の添付文書)は6ポイント以上の文字サイズで印刷し、その他の状況で配布する添付文書(*nontrade* 添付文書)については、8ポイント以上の文字サイズで印刷することを求めている(§ 201.57(d)(6))。PLRの影響の分析の中で、*nontrade* 添付文書を作成するのに、製薬企業に追加コストがかかるとFDAは推測した。8ポイントでの印刷を行わなければならないため、この大きな文字サイズに合わせるため、*nontrade* 添付文書の改定をしなければならないからである。妊娠と授乳に関する新たな内容を含める処方薬の添付文書でも同じ仮定をFDAではしている。つまり、影響を受ける企業は、*nontrade* 添付文書を改定して、8ポイントの文字サイズで妊娠と授乳に関する新たな内容を含めるのに追加の1回コストがかかる。FDAでは、先に、レイアウトを改定し、校正を行い、アートワークを作成するのに1製品あたり810ドルかかるであろうと推定した(71 FR 3922 at 3981)。現時点での材料費と労働費の値上がり分を更新すると、平均して、製薬企業は1つの新薬につき1,000ドルの出費となるとFDAでは推定している。

b. 添付文書の文字数が増すことによる年間コスト増分 添付文書が長くなると、用紙、インキ、その他の印刷コストが上昇する。改定案の要件の中には、添付文書の文字数が増えるものがある。どの程度上昇するかは、実施した動物実験とヒトでの研究の件数ならびにその知見、薬剤の既知のリスク、あるいは妊娠登録システムが存在するかどうかなどの多くの要因に依存する。提案している規則と同様の内容を取り込んだ添付文書の最近の変更についてFDAが経験したことをもとにする、PLRと改定案の両方に従う添付文書では、6ポイントの文字でタイプした場合に約15平方インチ、8ポイントの文字サイズでは24平方インチ増加するであろう<sup>4</sup>。この推定は、小数の添付文書の改定に基づくものであるが、FDAでは、必要となる用紙の増加量を妥当に推定していると判断する。しかし、他の推定があれば、産業界からの意見を求める。

---

<sup>4</sup> この推定は、付録に示したFDAのサンプル添付文書、最近のケースバイケース添付文書変更での経験、および1997年1月1日から2002年12月31日までの新規承認を調べた結果に基づく。それぞれのケースと付録の仮想的サンプルでの文字数の正味の増加を数えた。文字数の平均増加量と、それぞれの妊娠カテゴリーでの薬剤の割合を用いて、処方薬の添付文書は重み付き平均で3,200文字増加すると推定した。添付文書は、6ポイントの文字では、1平方インチあたり約200文字、8ポイントの文字サイズでは、1平方インチあたり約130ポイント使うことができる。従って、3,200文字増加することで、6ポイントでは15平方インチ、8ポイントでは24平方インチが必要になるろう。

i. Trade 添付文書 製薬企業は出荷する全ての処方薬ならびに医療プロバイダーに配布するサンプルにtrade 添付文書を添付しなければならない。PLRでは、trade 添付文書は6ポイント以上の文字で印刷しなければならないとしている。提案している新規内容の要件では、添付文書のサイズが15平方インチ像かすると推定される。スペースを節約するため、trade 添付文書は通常、両面印刷されている。従って、提案している新規内容では、trade 添付文書の全体のサイズがおよそ7.5平方インチ増加することになるろう。100平方インチの添付文書を作成するのに、製薬企業はおよそ0.0086ドル出費しているとFDAでは以前に推定した(65 FR 81082 at 81107)。インフレを考慮して、100平方インチの添付文書1枚を印刷するのに、製薬企業は0.01ドルを使うであろうとFDAでは推定する。

FDAが以前に行った推定では、製薬企業は、1つの新薬について、最高650,000部のtrade 添付文書を送付しており、ジェネリック医薬品では、1種の医薬品あたり最高370,000部のtrade 添付文書を送付していた。さらに、業界全体では、毎年、薬剤サンプルと共に、9千万部のtrade 添付文書が配布されている(71 FR 3922 at 3979)。この改定案での新規内容の条項では、trade 添付文書のサイズが約7.5平方インチ増加するだけであるので、影響を受ける新薬の添付文書にかかるコストは、毎年470ドルの増加になる(1医薬品あたり650,000部×1平方インチの印刷コスト0.000096ドル×1部あたり7.5平方インチの増加)。ジェネリック医薬品の製造企業には、改定案の影響を受けるジェネリック医薬品あたりおよそ280ドルの印刷費用の増加が毎年かかる(370,000部×1平方インチの印刷コスト)

ト0.000102ドル×1部あたり7.5平方インチの増加)

FDAでは、ほぼ全てのサンプルは新薬であると推定している。全てのサンプルが、改定案の影響を受けるとは考えにくい。新薬の全サンプルに伴いtrade 添付文書の文字数が増加することに伴う年間コストは、およそ65,000ドルである(9千万個のサンプル×1平方インチの印刷コスト0.000096ドル×1部あたり7.5平方インチの増加)。

ii. *Nontrade* 添付文書 PLRではnontrade 添付文書は8ポイント以上の文字で印刷しなければならないとしている。PLRの適用を受ける申請については、改定案で求める新規内容でnontrade 添付文書を印刷するのに必要な用紙の量が、約24平方インチ増加することになる。FDAでは新薬のみにこのコストがかかるであろうと推定している。ほぼ全てのnontrade 添付文書は新薬のものであるからである。FDAが以前に行った推定では、製薬企業は医療プロバイダーと消費者に、新薬の承認後最初の3年間に年間平均730,000部の添付文書を配布するものと思われる(71 FR 3922 at 3981)。FDAでは、本規則のもとで製品の添付文書の改定を行った後の3年間に同じ数の添付文書が配布されるというのは妥当な推定であると考えている。従って、8ポイントの文字の添付文書を印刷するのに、1つの新薬あたり最高5,100ドル出費するであろう<sup>5</sup>。

<sup>5</sup> PLRについては、FDAは、製薬企業は、新薬承認から最初の1年間に、8ポイントの文字サイズの添付文書を775,000部印刷して配布し、2年目と3年目には710,000部配布すると推定している。6ポイントサイズと比較して、8ポイントで新規内容を印刷するの

iii. *Physicians' Desk Reference (PDR)* にかかるコスト 新規内容の要件からは、PDRに添付文書を印刷するのに、約0.2ページ多くかかり、影響を受ける鶴医薬品1つにつき年間2,350ドルのコスト増となる<sup>6</sup>。FDAでは、このコストは、製薬企業がPDRの出版社に支払う掲載料としてかかってくると推定している。PDRに文字数のより多い添付文書を印刷するのに製薬企業にかかる合計コストは、添付文書がPDRに何年間掲載されるかにかかっている。PLRの経済分析で、影響を受ける新薬の中でPDRに添付文書に掲載し(小企業では、PDRに添付文書に掲載しない)、その後もPDRに添付文書に掲載し続けるのは、わずか75%であるとFDAでは推定している。FDAではこの分析でも同じ仮定を行っている。

---

に、用紙が約59%多くかかる。片面印刷の場合は、製薬企業は、新規内容に合わせるため、約24平方インチ用紙を多く必要とするであろう。この分析では、製薬企業は、文字数の多くなった添付文書を印刷するのに、1医薬品あたり約5,100ドルを出費することになる( $(775,000 + 710,000 + 710,000) \times \$0.000096 \text{ per sq inch} \times 24 \text{ sq inches} = \$5,083$ )。

<sup>6</sup> PDRでは1ページの平均文字数が約15,850文字である。新規内容は、平均して、文字数が平均3,200文字増加し、0.2ページがさらに必要となる。2006年PDRの掲載料カードの中で最も低いページコストの数字を使うと、新規内容を加えるのに、製薬企業は1製品につき最大2,350ドルの負担増となる( $\$11,730 \text{ per page} \times 0.2 \text{ page}$ )。

### 3. 改定案の業界コンプライアンスコストのサマリー

a. *PLR*の適用を受ける申請にかかる1回コスト 将来新薬申請する製薬企業ならびに、妊娠に関する添付文書規則の発効日に申請が保留になっている製薬企業では、規則に従って、処方薬の添付文書も必要な情報を収集しまとめるのに1回コストがかかるが、既存の添付文書を改定するための1回コストはかからないであろう。本文書のセクションVIII.C.2.a.iに説明したように、新しい妊娠ならびに授乳に関する情報を収集しまとめるのに、製造企業はおよそ1,500ドルを費やすとFDAでは推定している。対照的に、将来ジェネリック医薬品の申請を行う製薬企業には、追加コストはかからない。

2001年6月30日以降、妊娠に関する添付文書の最終規則の発効日（その日を含む）までに申請が承認された製薬企業では、新規内容の情報を収集してまとめ、既に作成している処方薬の添付文書を改定するのにコストがかかる。本文書のセクションVIII.C.2.a.iiに記載したように、既存の添付文書を改定するのにかかる推定平均コスト、ジェネリック医薬品で1,500ドル、新薬で4,000ドルである。加えて、処方薬に伴っていない添付文書のネットワークを準備するため、さらに1,000ドルかかる。従って、既存の新薬の添付文書に合計6,500ドル（新規内容の情報収集とまとめの費用\$1,500+trade 添付文書の改定費用\$4,000+処方薬に伴わない添付文書のネットワーク作成に\$1,000）、ジェネリック医薬品の添付文書には1,500ドルかかることになる。

本文書の表4には、添付文書にかかる1回コストの合計は、1110万ドルであり、1年間では20万ドル～350万ドルであることを示している。本文書の表2に示すように、10年後には、

およそ2,480件の新薬とおよそ1,000件のジェネリック医薬品の添付文書に、妊娠と授乳に関する新たな内容が加わっていることになる。

### b. *PLR*の適用を受ける申請の年間印刷コストの増加分

i. *Trade* 添付文書 本文書のセクションVIII.C.2.b.iに示すように、FDAでは、1つの新薬について、平均約650,000部のtrade 添付文書を印刷し、ジェネリック医薬品については1つの医薬品につき平均約370,000部のtrade 添付文書を印刷すると推定している。trade 添付文書の平均部数と、本文書の表2から得られるPDRの適用を受ける申請の推定件数をもとに、本文書の表5には、この改定案で影響を受けると思われるtrade 添付文書の累積部数を示している。

文字数の多い添付文書を印刷すると、10年間に合計990万ドルのコスト増となる。これには、新薬のtrade 添付文書740万ドル、ジェネリック医薬品のtrade 添付文書180万ドル、サンプルに伴うtrade 添付文書70万ドルが含まれている。本文書の表6に示すように、この改定案で必要とされる追加情報を印刷するための年間コストは、1年の10万ドルから10年の150万ドルまでの範囲である。しかし、将来のいずれかの時点で、製薬企業がtrade 添付文書添付文書を電子的に配布するようになれば、この規則のために年間印刷コストが増加することはなくなる。

ii. *Nontrade* 添付文書 本文書のセクションVIII.C.2.b.iiで検討したように、妊娠に関する添付文書最終規則が求める新規内容では、添付文書に新規内容を加えてから最初の3

年間に、8ポイントタイプでより文字数の多い nontrade 添付文書を印刷しなければならなくなる。新薬だけに、このコストがかかると FDAでは考えている。nontrade 添付文書のほぼ全てが新薬のものであるからである。従って、10年間に新薬の製薬希少は、8ポイントタイプで添付文書を印刷するのに。最大1260万ドル（1つの新薬あたり5,100ドル×2,480種の新薬）を出費することになる。

iii. *Physicians' Desk Reference*. 本文書のセクションVIII.C.2.b.iiiで論じたように、新薬の製薬企業は、文字数の多くなった添付文書をPDRに掲載するのに年間2,350ドル追加で支払うことになる。最初の1年の後は、その後の全ての期間、添付文書がPDRに掲載し続けられるとFDAでは仮定している。PDR掲載コストは累積的になる。本文書の表7に示したように、10年間で、製薬業界は、PDRに文字数の多くなった添付文書を掲載するのに累積で2780万ドル出費することになる。

c. *PLRが適用されない申請の1回コスト* 改定案では、PLRの適用を受けない承認処方薬を持つ製薬企業は、添付文書に妊娠カテゴリーが存在する場合、それを削除する必要が生じる。産業界への影響を最小限に留めるため、妊娠に関する添付文書の最終規則の発効日から3年間、これらの変更を行う猶予を与えることをFDAは提案する。提案した実施スケジュールは、製薬企業に（改定前の）添付文書の在庫をなくするのに十分な時間を与えることになる。妊娠カテゴリーを削除することは、軽微な添付文書の変更であるので、PLRを適用されない製薬企業は年次報告と一緒に改定添付文書を提出するだけで済む。多くの場合、製薬企業の負担は、既存の添付文書を改定する

のにかかる標準的なコストの平均よりも少ないであろう（本文書の表3参照）。しかし、PLRの適用を受けない申請を複数持っている一部の製薬希少では、多くの製品の添付文書を同時に改定しなければならなくなり、標準的な添付文書の改定で予測していたものよりも多くのコストがかかることになる場合がある。FDAでは、改定案の実施スケジュールにより予想される負担について、産業界から詳しいコメントを求めている。

FDAの承認データを分析した結果によると、4,720件の処方薬が、この改定案の影響を受けると推定される。FDAでは3年で、1,700の新薬処方薬と3,020のジェネリック医薬品の添付文書から妊娠カテゴリーを製薬企業が削除し、その合計コストは1130万ドルになると推定している{ (1,700の新薬処方薬×1新薬あたり4,000ドル) + (3,020のジェネリック医薬品×1,500ドル) }。この推定は、直接コンプライアンスコストを過大推定していると考えられる。多くの企業が、別の理由で添付文書を自発改定する際に、妊娠カテゴリーも削除すると思われるからである。

d. *コンプライアンスコストのサマリー* 改定案の産業界コンプライアンスコストには以下のものが含まれる：(1) trade 添付文書と処方薬に付随しない添付文書の新しい「妊娠Pregnancy」ならびに「授乳Lactation」サブセクションにを作成するための1回コストと(2)文字数が増えた添付文書を印刷する年間累計コスト。

PLRを立ち上げたときと同様、FDAでは、妊娠に関する添付文書の最終規則で求められる要件について、medical reviewerのトレーニングを行う予定である。しかし、内容が長くなった新たな添付文書を精査する際には、精



査にかかる時間とmedical reviewerの負担が増加するであろう。規則の長期影響については、不明な要因の影響をいくつか受けるので、FDAの負担がどの程度になるかについては、定量化できない。本文書の表8に示すように、全てのコストの合計現在価値は、割引率が7%の時には5030万ドル、割引率が3%の時には6170万ドルである。割引率が7%の場合でも3%の場合でも年間コストは720万ドルとなろう。

#### D. 改定案のベネフィット

この改定案は、処方薬の添付文書の品質を高めるためにFDAが持続的に行っている努力の一部をなすものである。薬剤の情報を効果的に伝達するには、添付文書は容易にアクセス可能で、容易に理解可能で、正確であり、信頼性がたかく、かつ、最新のものでなければならない。FDAの添付文書を電子版で提供しようというイニシアチブは、添付文書にアクセスしやすくすることを意図したものである。この改定案は、効果的なコミュニケーションの別の側面に対するものであり、より高品質の処方薬添付文書が得られることになろう。処方薬が承認されれば、妊娠中および授乳中の薬剤の使用に関する臨床経験に関する情報が得られるようになる。この改定案の目的は、処方薬の添付文書に妊娠中および授乳中の処方薬の安全かつ有効な使用に關しうて医療プロバイダーに伝えることのできる臨床情報を含めるようにすることである。臨床的に關連する情報が得られたら処方薬の添付文書の改定を製薬企業が行うことを要件にすることで、改定案は添付文書の品質を高め、医療プロバイダーにより良い情報を提供することができるであろう。FDAでは、改定案に予想されるベネフィットを定量化することはできないが、処方薬の添付文書により良質の情報があると、

妊娠中および授乳中の処方薬の安全かつ効果的な使用法について医療プロバイダーの女性に対するアドバイスが改善される可能性がある。

#### 1. 処方薬の現在の使用法

a. 妊娠可能な年齢の女性 15歳から44歳の女性の多くが処方薬を使用している。Medical Expenditure Panel Survey (MEPS)のデータによると、2003年に、妊娠可能な年齢の女性のほぼ70%が1つ以上の処方薬を処方されていた(文献32)。さらに、成人での薬剤使用に関する最近の調査では、18歳から44歳の女性の82%が、調査時点の前1週間に何らかのタイプの薬剤を使用している、これらの女性の46%が、1種以上の処方薬を使用していると報告した(文献9)。

b. 妊娠女性 最近実施された、米国全体に分布している8件の健康維持組織に参加した150,000例を超える妊娠女性での後ろ向き研究で、出産前の270日間に、この研究に参加した女性の60%が、ビタミンやミネラルサプリメント以外の処方薬を処方されていた(文献33)。経口感染症予防薬が最も多く処方されている処方薬であり、全ての処方薬のおよそ40%を占めていた。この研究では妊娠女性の半数近くが、妊娠カテゴリーAもしくはBの処方薬を投与されていたが、30%が妊娠カテゴリーCの処方薬を投与され、2%はカテゴリーDもしくはXの薬剤を投与されていた(女性生殖ホルモンを除く)。同様に、ウェストバージニア州で行われた小規模の非都市部に済む産科患者での研究では、出生前ビタミン剤やミネラルを除き、妊娠女性の約60%が処方薬を処方されていた(文献34)。この研究では、処方薬の妊娠

カテゴリーを調べていなかったが、抗生剤が最も多く処方されたタイプの薬剤であった。

これらの新たな知見は、臨床試験の女性に関する1994年Institute of Medicineが報告した知見を支持している(文献35)。報告では、妊娠女性が使う処方薬に関する1980年代からの2つの研究を引用していた。1件の研究では、妊娠女性は平均3.8種類の薬剤を使用していた。もう一つの研究では、75%以上の妊娠女性が、妊娠中に3~10種の薬剤を使用していた。数カ国の先進国の妊娠女性で行った研究でも、妊娠中の処方薬の使用に同様の結果があることがわかった(文献14, 36, 37)。

c. 授乳中の女性 妊娠に対する作用と比較して授乳に対する処方薬の作用の情報は少ない。新生児の母乳哺育を行う新しい母親の割合が増加し続けている。最近の研究で、いずれかの時点で新生児に母乳哺育を行う母親の割合は、1990年の約50%から2003年には約70%まで増加していることがわかった(文献38)。添付文書が改善されることで、授乳中の処方薬の使用に関するより簡潔な臨床情報を医療プロバイダーは得ることになり、女性は、処方薬を服用しながら新生児に授乳を継続するかどうかについて、より多くの情報に基づく選択を行うことが可能になる。

2. 現行の妊娠に関する添付文書は適切ではない。

1979年から、多くのヒト用処方薬添付文書には、「妊娠Pregnancy」、「分娩および出産Labor and delivery」ならびに「授乳中の母親Nursing mothers」サブセクションが含まれている。生殖、妊娠、胎児の発生に対する処方薬の作用の情報を提供する他に、それぞれの「妊娠Pregnancy」サブセクションには、

文字によるカテゴリー(A, B, C, D, X)を含めなければならない。これは(1) 処方薬の生殖ならびに発生リスクについて示すこと、あるいは、(2) 処方薬のリスクと予想されるベネフィットを比較することを意図したものである。妊娠に関する文字カテゴリーは、アルファベットが後になるほどリスクが大きいこと、同じ文字カテゴリーなら同じ程度のリスクであることを示唆している。このことはカテゴリーCについてはとりわけ問題である。以下の状況の処方薬がこのカテゴリーに含まれるからである：

(1) 実験動物のデータとヒトのデータが共にない

(2) 実験動物には有害であるが、ヒトのデータがない。

医薬品が、妊娠に特有の状態を治療するため開発されているものでない限り、妊娠女性が市販前臨床試験に参加することはほとんどない。従って、妊娠女性からの市販前データのあるスポンサーはほとんどない。処方薬が当初承認された時点で、ヒトが妊娠中に使用するデータはほとんどないので、カテゴリーCが最も多く割り付けられるカテゴリーである。例えば、1990年代の始めに行われた調査で、PDRの書籍版に掲載されている全処方薬のおよそ2/3がカテゴリーCであった(文献39)。電子版PDRを最近検索して、この観察結果が支持されている。この研究でも、妊娠カテゴリーのある処方薬の60%以上がカテゴリーCであることが判明している(文献40)。さらに、ひとたび承認されれば、処方薬は、最初の妊娠カテゴリーがそのまま維持される傾向にある。

現行の添付文書では、妊娠女性あるいは授乳中の女性による処方薬の使用に関する最新の情報が提供できていない。1990年代から、催奇性学会と医療プロバイダーはFDAに対し

て、現行の妊娠カテゴリーを、ヒトで得られている全てのデータをまとめ、解釈する記述文章に変えるべきと訴えてきた。

### 3. より高品質の添付文書から得られる可能性のあるベネフィット

本文書のセクションIIとIIIに示したように、妊娠中および授乳中の処方薬の使用に関して、FDAは関係者に幅広く意見を求めてきた。この改定案は、一部にはこれらの意見を求めた結果であり、添付文書に妊娠中および授乳中の処方薬の使用に関して臨床的に重要な情報が含まれ、医療プロバイダーと患者が、治療選択肢に関して十分な情報を得た上で判断するのを支援することができるようになる。不完全な添付文書の情報に関連して生じる有害アウトカムについてFDAにはほとんど情報がないが、治療選択肢に関してより良好な情報をもとにした判断ができれば、アウトカムが良好になるものと思われる。

a. 妊娠中あるいは授乳中の慢性疾患の治療 妊娠中の処方薬の安全かつ効果的な使用方法についての情報が改善されれば、妊娠中で、慢性疾患の治療に医薬品を必要としている患者と医療プロバイダーにベネフィットをもたらすことになる。医療プロバイダーへの情報提供がより良好なものになることによりベネフィットを受ける可能性のある女性の数には、妊娠女性での慢性疾患の罹患率などの多くの因子が関係する。一部の慢性疾患(喘息、糖尿病、高血圧、精神障害、てんかんなど)では、妊娠中および授乳中に適切な対応をしなければ、悪い健康上のアウトカムになるであろう。適切な情報がなければ、慢性疾患をかかえた女性は、至適レベル以下の治療を受けることになり、至適レベルの治療を行えば、

女性およびその胎児の健康上のアウトカムが悪いものになる。ヒトに関するデータを含めるよう製薬企業に求めることで、添付文書は、妊娠中に使用する処方薬に関する信頼性の高い最新の情報源となる。妊娠中に投薬を継続することのベネフィットとリスクに関する完全な情報がなければ、慢性疾患を抱えた女性は、妊娠中に処方薬の使用を中止するかどうかの十分な情報を得た上での判断を行うことができず、自らの健康や胎児の健康を危険にさらすような行動をとる可能性がある(文献41)。

i. 妊娠と喘息 6百万人の妊娠可能な年齢の女性が喘息に罹患していると推定されている。先の研究で、4~7%の妊娠女性が喘息であることがわかった(文献42);1997-2001年に実施された全国健康調査から得られたデータを用いた最近の研究で、妊娠女性での年間有病率は3.7~8.4%であった(文献43)。喘息を治療しないと、妊娠女性と胎児の両方に悪いアウトカムが伴っている。

ii. その他の慢性疾患 疾病対策センター(CDC)では、処方薬の処方が必要とする慢性疾患を含むいくつかの危険因子を持つ女性での生産を追跡している。例えば、2003年には、400万件の生産の中で、最も多かった母親の危険因子は、糖尿病(3.3%)、心疾患(0.5%)、(妊娠に無関係の)慢性高血圧(0.9%)ならびに妊娠高血圧(3.7%)であった(文献44)。さらに百万人の妊娠可能な年齢の女性がてんかんに罹患しており(文献45)、妊娠女性の9%にうつが生じる(文献46)ことが報告されている。

b. 薬物への予期せぬ曝露への対処 妊娠がわかる前に処方薬に予期せぬ曝露をしてい

た場合のその影響についての情報が改善されれば、医療プロバイダーは、予期せぬ曝露の結果について女性に助言するのに役立つであろう。米国の約半数の妊娠は計画していなかったものであるので、多くの女性が、妊娠を知る前に処方薬を使用している(文献41)。妊娠中に処方薬に予期せぬ曝露が起こることは、慢性疾患で処方薬を使用している女性でとりわけ懸念されることである。処方薬に対する早期曝露から胎児に危害が生じることを恐れて、妊娠女性や家族に不安を生じさせる可能性がある。

c. 妊娠女性によるOTC薬とサプリメントの使用 米国で実施されたいくつかの研究で、妊娠女性は大衆(OTC)薬やサプリメントを服用することが多いことが判明した(文献 34, 47, 48)。女性たちは、処方薬の代わりにこれらの製品を使っている可能性がある。OTC薬やサプリメントは、処方薬よりも妊娠中に安全に使用できると受け止められているからである。しかしこれらの製品の多くを妊娠中に使用することの安全性についての情報は、処方薬と同様に少ない、あるいは全くない。さらに処方薬やOTC薬とは異なり、サプリメントは、FDAの市販前承認なしに市販できる。処方薬のリスクとベネフィットに関する最新の情報を提供することで、妊娠中の女性や授乳中の女性が、情報がなければ避けていたであろう安全かつ効果的な薬剤を使用するようになるであろう。

#### 4. 国際市場での企業が得られる可能性のあるベネフィット

医療プロバイダーにより良好に情報提供がなされることによる公衆衛生上のベネフィットの他に、改定案は世界的に活動を展開して

いる個別の製薬企業にとってもベネフィットとなろう。1979年に米国では、処方薬の製薬企業に全身吸収される処方薬については、添付文書に妊娠カテゴリーを含めることを求め始めた。ヨーロッパの多くの国が同様のカテゴリーシステムを採用したが、欧州医薬品庁(EMA)が出した最近のガイダンスでは、処方薬の添付文書には、妊娠カテゴリーではなくリスクの文章による表記を求めている(文献49)。FDAの改定案では、EMAが求めているものと同様のリスクの文章による表記が必要となる。国際レベルで添付文書により一貫性が強くなれば、処方薬を米国とEUの両方に市販しているグローバル製薬企業では効率が改善するであろう。FDAでは、この効率の増加について定量化しようとはしていない。

#### E. 小企業に対する影響

##### 1. 改定案の必要性と目的

妊娠女性と授乳中の女性に関する現行の添付文書では、医療プロバイダーとその患者に対して提供する臨床情報が少ない。妊娠カテゴリーの指標は混乱を招き、誤解される可能性がある。改定案の主な目的は、処方薬添付文書の「妊娠Pregnancy」、「分娩および出産Labor and delivery」ならびに「授乳Lactation」サブセクションの内容を改め、カテゴリーシステムの代わりに、生じる可能性のあるリスクについてのサマリー記述に置き換えることである。記述情報は、臨床医およびその患者にとって、妊娠中および授乳中の処方薬の使用に関する相対的なリスク、ベネフィットについての貴重な情報源となり得る。

## 2. 影響を受ける小企業の数の推定に関する説明

この改定案は、添付文書に「妊娠Pregnancy」ならびに「授乳Lactation」サブセクションを含む必要のある申請を行う全ての小企業に影響を及ぼすであろう。連邦小企業庁(SBA)では、従業員750人未満の製薬業 (NAICS (北米産業分類コード) 325412) と、従業員500人未満の生物製剤製造業(NAICS 325414)を小企業と判断している。米国国勢調査庁の報告では、2002年に、生物製剤製造業が296社(文献50)、製薬業が901社(文献51)あったと報告している。しかし製薬業に関する国勢調査の従業員数の規模のクラス分けは、SBAのサイズカテゴリーと一致していない。この分析では、従業員1,000人未満の製薬業を小企業とみなす。国勢調査のデータからは、生物製剤製造企業のおよそ96%と製薬業の97%以上が小企業と見なせることが示唆される。小企業が多数存在しているが、大企業がほとんどの処方薬を製造している。

妊娠カテゴリーの記載が必要な全ての処方薬の添付文書が、妊娠に関する添付文書最終規則の影響を受けるであろうから、FDAは、小企業の相当数にこの改定規則が影響を及ぼすと推定している。FDAの承認データを分析して、およそ62社の小企業が、3年ないし5年の間に改定案の内容に合う様、既存の処方薬の添付文書を改定する必要が生じるであろうことが示されている。その他に、180の小企業が、妊娠に関する添付文書の最終規則の発効日から3年以内に、既存の処方薬の添付文書から妊娠カテゴリーを削除する必要があるだろう。そしてこれら小企業は、10項目を超える既存の製品から妊娠カテゴリーを削除する必要が生じよう。これらの小企業の中には、1年間に複数の添付文書を変更する必要が生じるであろうか

ら、FDAでは、改定案の及ぼす影響について、小企業から詳細なコメントを求めている。

この改定案での小企業に求められるコンプライアンスは、他の影響を受け企業について記述したものと同じである。コンプライアンスは、改定案の要件を満たすため、処方薬の添付文書のサブセクションを改定することである。製薬企業はすでにFDAに添付文書を提出しているため、改定案に従うのにそれ以上のスキルは必要としない。この改定案で、コストとして最も多く小企業がかかると思われることは、いくつかの薬剤の数の多い処方薬の添付文書を同時に改定しなければならないことであろう。これらの小企業では、影響を受ける製品の販売量が最も多いと思われるので、単位売上高あたりのコスト増分は、比較的低いであろう。対照的に、生産量の少ない単一の製品を製造している小企業では、単位売上高あたりのコスト増分が高くなるであろう。以下の例は、異なる製造規模の小企業に及ぼすと推定される影響について示している。処方薬の添付文書のコストを、新薬の添付文書を改定しなければならない小企業で推定している。本文書の表9に、1年間の製造単位が1,000、10,000、100,000単位の生産規模の企業の1単位あたりの推定コストと合計コストを示している。

これは、一つの仮想的な例であるが、改定案の影響の及ぼす範囲に多くの小企業が含まれることになるであろうから、FDAでは、年間100,000単位製造する企業での割引率7%での10年間のコストを使って、平均年間収入あたりのコンプライアンスコストを推定する。FDAでは2002年の経済調査のデータから、核雇用規模カテゴリーの平均年間出荷額を計算した。FDAの承認データを分析したところ、1社以上

の小企業が1年間に5つの新薬の添付文書の改定が必要となるであろうということがわかったので、本文書の表10と11には、小規模製造業に対して推定される影響の下限と上限を示している。1年間に影響を受ける医薬品が5種類の場合でも、全ての企業規模で、年あたりのコンプライアンスコストは、平均年間出荷額の1.1%未満であろう。

小企業で新薬の添付文書を改定する年に、その小企業は、1回デザインコスト、文字数が増えた添付文書を8ポイントの文字で印刷する1回コスト、および文字数が増えた添付文書をPDRに掲載する年間コストの増分に最高13,000ドルを出費することになる。1年間に改定の必要がある新薬を5種類かかえている場合には、コンプライアンスコストは最高65,000ドルになる。しかし、FDAの承認データからは、もっとも小規模の企業（つまり、従業員20人未満）で1年間に新薬5種類を改定しなければならぬとは考えにくい。しかし、65,000ドルという金額は、従業員20人未満の企業の平均年間収入の4%未満であり、20人以上の総企業では、平均年間収入の1%未満である。

## F. 検討した代替案

### 1. 新たな規則改正を行わない

この代替案は、FDAがその他の代替案のコストとベネフィットを調べた基準である。妊娠カテゴリーを含んでいる現行の添付文書の「妊娠Pregnancy」、「分娩および出産Labor and delivery」、「授乳中の母親Nursing mothers」サブセクションでは、医療プロバイダーと患者に、妊娠中および授乳中の薬剤の安全かつ効果的な使用に関して関連臨床情報を十分に提供していない。現行の添付文書

には、女性が妊娠を知る前に予期せぬ曝露をした場合の影響についての情報を何ら伝えていない。

2. 妊娠に関する添付文書最終規則の発効日以降に提出された申請の添付文書が新規内容の要件を満たす必要があるものとし；他のすでに承認されている製品では全て、妊娠カテゴリーを削除する（“前向き代替案”）

この代替案では、妊娠に関する添付文書最終規則の発効日以降に提出された申請だけが、新規内容を追加する必要があることになる。この代替案の影響を受ける範囲は、この改定案のものより狭くなるであろう。これに従って、発効日の10年後に、1,200の新薬と400のジェネリック医薬品に新規内容が含まれるものと推定される。従って、推定コストは改定案のものより少なくなるであろう。新しい妊娠に関する添付文書が含まれる医薬品の数は少なくなるから、この代替案で予想されるベネフィットは、不確実ではあるが、改定案のものより少ないであろう。

この代替案では、発効日から3年以内に、妊娠に関する添付文書の最終規則の発効日より前に承認されていた医薬品の全ての添付文書の妊娠カテゴリー（カテゴリーがつけてあるなら）を製薬企業は削除しなければならない。FDAの総人データから、この要件は、2,990の新薬と3,630のジェネリック医薬品に影響を及ぼすと考えられる。改定案と同様、添付文書のこれらの変更には、別の添付文書サプリメントをつける必要はないが、年次報告で提出しなければならない。

この代替案で最もコストとしてかかるものは、改定案と同じであるとFDAでは考えている（詳細はセクションVIII.C.2参照）。しかし、この代替案は、前向きに新規内容が必要とな

るだけであるので、FDAのリソースが追加で必要になることはないであろう。

本文書の表2にこの代替案の推定コストを示している。新規内容を追加し、妊娠カテゴリーを削除するのにかかる推定1回コストは1920万ドルである。新規内容を含み文字数が増えた添付文書を印刷するのにかかる年間コスト増分は2230万ドルである。この選択肢の合計コンプライアンスコストの現在価値は、割引率7%では2990万ドル、割引率3%では3580万ドルとなろう。この代替案の推定年間コンプライアンスコストは、割引率3%で420万ドル、割引率7%では430万ドルとなろう。さらに、PLRと妊娠に関する添付文書最終規則の実施スケジュールが重なり合っていれば、企業が添付文書の改定を一度に行うことができるため、コストがさらに低減されるであろう。しかし、コスト削減は、妊娠に関する添付文書の最終規則の発効日によって変わる。

3. 妊娠女性と妊娠可能な年齢の女性が最も多く使用している薬剤カテゴリーの医薬品の添付文書を、新規内容に適合するようにする

この代替案が影響の及ぶ範囲は、改定案のものより広くなろう。FDAは、この改定案を作成する中で、どの薬剤をこの規則の対象とすべきか、外部の専門家から意見を求めた。FDAではAmerican College of Obstetrics and Gynecology、American Academy of Pediatrics、Association of Women's Health、Obstetric and Neonatal Nursesに妊娠女性のケアにはどの薬剤が重要と考えるか、どの薬剤の情報をより多く知りたいかについて意見を求めた。Organization of Teratology Information Services and Motheriskと妊娠中の薬剤曝露について妊娠女性のカウンセリングを行っている2つの組織に、妊娠女性から

質問が最も多い医薬品を列挙するようにFDAは求めた。FDAでは、March of DimesとCanadian Pediatric Societyにも意見を求めた。加えて、生殖医療医薬品諮問委員会妊娠に関する添付文書小委員会にも、妊娠に関する添付文書に関する新規内容と表示形式で、どの薬剤を優先的に実施するかをどのように判断するか検討するように求めた。これらの専門家に意見を求めたところ、改定妊娠に関する添付文書の優先度が高い薬剤の多数のリストが得られた。しかし、この作業で、コアセットの薬剤、あるいは薬剤クラスとして、まとまったものは出てこなかった。FDAでは、様々なソースから意見の出された薬剤クラスをまとめた。このリストには、鎮痛薬、感染症治療薬、抗凝固薬、抗うつ薬、制吐薬、抗痙攣薬、抗真菌薬、降圧薬、片頭痛治療薬、抗ウイルス薬、呼吸器治療薬、甲状腺治療薬、鎮静薬、経口避妊薬、糖質コルチコイド、エストロゲン、消化器治療薬、抗ヒスタミン薬が含まれていた。妊娠に関する添付文書の内容と形式を、これほど広い範囲の薬剤で変更すると、産業界とFDAの両方に大きな負担となろう。この代替案で影響を受ける製品を特定するのが困難であったので、FDAでは、この代替案のコストを推定しておらず、ここに示した改定案と、以下に示すコストが最もかかる代替案の間のいずれかの地点になると考えている。

4. 全ての承認済み医薬品の添付文書が新規内容の要件を満たす必要がある

改定案とは対照的に、この代替案は、影響の及ぶ範囲が最も広く、約4,170の新薬と4,030のジェネリック医薬品の添付文書に新規内容を記載する必要が生じよう。そのため、この代替法は、推定コストと推定ベネフィットが最も高いものとなろう。

将来の申請およびPLRの適用を受ける承認済み申請の実施スケジュールならびに推定コストは、改定案のものと同一であろう。PLRの適用を受けない承認済み申請については、実施スケジュールを遅らせたものにし、製薬企業に、承認日時に応じて、添付文書を改定するのに6～10年の猶予を与えたものとなる。この猶予期間を長くしたスケジュールでは、1975年6月30日以前に承認された薬剤の製薬企業では、添付文書の改定に6年の猶予；1975年6月30日から1984年6月29日に承認された薬剤の製薬企業では、添付文書の改定に7年の猶予；84年6月30日から1990年6月29日に承認された薬剤の製薬企業では、添付文書の改定に8年の猶予；1990年6月30日から1996年6月29日に承認された薬剤の製薬企業では、添付文書の改定に9年の猶予；1996年6月30日から2001年6月29日に承認された薬剤の製薬企業では、添付文書の改定に10年の猶予が設けられることとなる。

医薬品が承認されてからの経過時間が、新規内容に使える情報量を定める。一般に、承認されてまだ時間が経過していない薬剤よりも、時間がより多く経過している薬剤のほうが、臨床経験についてより多くの情報が得られているであろう。そのため、PLRの適用を受けない製薬企業のほうが、新規内容の情報収集とまとめにより多くの時間を費やし、文字数が増えた添付文書にかかる印刷コストの増加は、PLRの適用を受ける申請での推定コストより高くなるであろうとFDAでは予想している。古い製剤の新規内容のほうが、新たに承認された薬剤のものより長くなるであろうから、古い医薬品の添付文書サプリメントを精査するのにFDAスタッフにはより多くの時間が必要となる。

この古い医薬品の添付文書の作成コストに違いがある可能性があることを考慮して、この分析では、PLRの適用を受けない医薬品に多様なコスト範囲を用いている。情報の収集とまとめにかかる新薬の1回コストは3,000ドルから6,000ドルである。trade添付文書の長さは、12平方インチ増加し、新薬では750ドル、ジェネリック医薬品では450ドルのコスト増となる。古い医薬品の添付文書の長さが、新規に承認された医薬品のものより長ければ、古い新薬の製薬企業は、消費者および医療プロバイダーに直接配布する添付文書のコストと、PDRに文字数が増えた添付文書を掲載するのにかかるコスト増を負担することになる。この代替案では、平均して、8ポイントのサイズで印刷する添付文書では、38平方インチの面積増となり、そのコストは8,050ドル、PDRの掲載スペースは0.3ページ多くなり、そのコストは3,950ドルとFDAは推定する。最後に、この代替案でのFDAリソースの増加を考慮すると、分析の最後の5年間に追加FTEの数が、2名から4名に倍増する。

新規内容を追加するために添付文書を改定するのにかかる1回コストは、10年間に2920万ドルないし3430万ドルである。年間印刷コストの増分は、10年間で合計約9150万ドルとなる。合計コンプライアンスコストの現在価値は、割引率が7%では、7530～7820万ドル、割引率が3%では、7990～1億190万ドルである。従って、この代替案での年間推定コンプライアンスコストは、割引率が3%で1150～1190万ドル、割引率7%では1070～1110万ドルである。表13にこの代替案の推定値の上限を示している。



## 5. 規制選択肢のサマリー

本文書の表14に、改定案と代替案の合計およびコスト増分を示してある。代替案の合計ベネフィットは、コストに正比例するであろう、代替案のコストが高いほど、より多くの医薬品がカバーされることになるからである。しかし、合計ベネフィットは合計コストに対応するが、これらの代替案の限界ベネフィット（限界便益）は、限界コストには対応しないであろうことは注意を要する。しかし、FDAでは、これらの代替案のベネフィットの合計あるいは増分を定量化することができない。

この改定案が求める要件は、処方薬の添付文書の「妊娠Pregnancy」、「分娩および出産Labor and delivery」ならびに「授乳中の母親Nursing mothers」サブセクションの内容と形式に関して規則を改定するFDAの作業から得られたものである。前向き代替案は、改定案よりコストが低いが、PLR添付文書に2つのタイプのもものが生じることになる。一つは、妊娠と授乳カテゴリーの内容が改定されたもの、一つは内容が改定されていないものである。PLRの適用を受ける添付文書の品質の一貫性を担保するため、FDAでは、妊娠に関する添付文書に関する規則を、妊娠に関する添付文書全てに適用することを提案する。

## IX. 1995年Paperwork Reduction Act（文書業務削減法）

この改定案には、1995年Paperwork Reduction Act（文書業務削減法）（以下PRA）（44 U.S.C. 3501 3520）のもとで、行政予算管理局（OMB）が審査をおこなう対象となる情報収集の要件が含まれている。これらの要件についての説明を以下に示し、年間の報告に要する負担の推定値も示している。この推定に含まれているものは、インストラクションの

検討、既存のデータソースの検索、必要なデータの収集と管理、および、集めた情報をまとめて検討するのにかかる時間である。FDAでは以下の点についてのコメントを求めている：(1)情報を収集することが、FDAの機能を適切に働かせるのに必要であるのかどうか、これには、情報が実際の有用性を持つのかどうかの判断が含まれる；(2)提案した情報収集の負担についてFDAが推定したものの正確さ、これには、方法と用いた仮定の妥当性の判断が含まれる；(3)収集すべき情報の品質、有用性、明瞭さを高めるための方法；(4)情報収集の負担を軽減させる方法。例えば、自動収集法を使うことや、他のIT技術を使うことなど。

タイトル： ヒト用処方薬ならびに生物製剤の添付文書の内容と形式；妊娠ならびに授乳に関する添付文書の記載要件

解説： 改定案はヒト用処方薬の添付文書の「特定の集団での使用Use in Specific Populations」セクション中「妊娠Pregnancy」、「分娩および出産Labor and delivery」ならびに「授乳中の母親Nursing mothers」サブセクションの形式と内容に関するFDA規則を改定する。この改定案では、添付文書に、妊娠中および授乳中に薬剤を使用したことに伴うリスクのサマリーと、そのサマリーを支えるデータについての検討を含める必要がある。添付文書には、医療専門家が、処方に関する判断を行い、妊娠中および授乳中の薬剤の使用に関して女性にカウンセリングを行うのを支援する関連臨床情報が含まれることになる。この提案では、現行の妊娠カテゴリーA、B、C、DならびにXを削除することになる。「分娩および出産Labor and delivery」サブセクションをなくすことになる。分娩および出産に関する情報は「妊娠Pregnancy」サブセクション

に含まれることになるからである。改定案は、妊娠可能な年齢の女性や医療プロバイダーが方針決定する際に有用な妊娠と授乳に対する薬剤の作用についての情報を一貫した形式で提供できるようにすることを意図している。

改定案 § 201.57(c)(9)(i) と § 201.57(c)(9)(ii)のもとでは、申請者<sup>7</sup>は、新しい添付文書を新しい文書形式で提出する必要がある。すなわち、それぞれの医薬品の添付文書の妊娠及び授乳に関する部分を完全に書き直す必要がある。これらの申請者は、§ 314.70(b)もしくは§ 601.12(f)(1)が求めているように、新しい添付文書を配布する前に、サプリメントを提出して、FDAの事前承認を受ける必要がある。改定案 § 201.80(f)(6)(i)のもとで、申請者は、添付文書の「用法注意Precautions」セクション、「妊娠Pregnancy」サブセクションから、妊娠カテゴリー（例、‘ ‘Pregnancy Category C’ ’）を削除しなければならない。これに該当する申請者は、§ 314.70(d)もしくは§ 601.12(f)(3)の要件に従って、添付文書の変更を、年次報告の中で報告することになる。

改定案の新規内容と形式の要件は、PLRを満たすことが求められている全ての申請に適用される。これには：(1)改定案が発効した日ならびにそれ以降に提出される申請；(2)改定案が発効した時点で保留中の申請；(3)2001年6月30日から妊娠に関する添付文書の発効日までの間に承認された申請が含まれる。

PRAに該当する情報収集は、改定案での以下の書類提出からなるものである：

<sup>7</sup> 先に論じたように、“application”という用語は、NDA、BLA、有効性補完申請をさす。

(1) 改定案の発効日あるいはそれ以降に提出される申請 (§ § 314.50; 314.70(b); 601.2; 601.12(f)(1))；

(2) 最終規則の発効日に保留であった申請の修正 (§ 314.60)；

(3) 2001年6月30日から最終規則の発効日までの間に承認された医薬品のサプリメント (§ 314.70(b); 601.12(f)(1))；

(4) 2001年6月29日より前に承認された医薬品の申請者で、妊娠カテゴリーが添付文書に含まれるものは、最終規則の発効日から3年以内に妊娠カテゴリーの設定を削除し、この添付文書の変更を年次報告に含める必要がある (§ 314.70(d), 601.12(f)(3))。

情報収集の要件と負担の推定については、本文書の表12に示してある。本文書のセクションVIIIに示したデータに基づき、この規則に合致する添付文書を持つおよそ1,613<sup>8</sup>の申請者が、FDAに対しておよそ885件の申請をすであろうとFDAでは推定している。本文書のセクションVIIIに示したデータに基づき、申請者は、本規則に合致する添付文書を作成し提出するのに約20時間かけるとFDAは推定する。20時間という推定値は、増分である、つまり、この規則の要件を満たすことだけに必要とされる時間であり、これらの申請で完全な添付文書を作成し提出するのに必要な合計時間を示しているのではない。§ 201.56, 201.57ならびに § 201.80に従った添付文書を作成し提出するにかかる情報収集の負担については、OMBによりControl Number 0910- 0572で承認済みである。

FDAでは、妊娠に関する添付文書の最終規則の発効日に保留となっていた申請に対して約111件の修正が、この提案の結果、およそ81

<sup>8</sup> この1,613には、およそ1,197の新薬と416のジェネリック医薬品が含まれている。

の申請者からFDAに提出され、それぞれの申請には、修正を作成し提出するのに約20時間(増分)が申請者の時間負担としてかかるとも推定している。

加えて、本規則案に従って、添付文書を改定するため、約1,789の承認済み申請のサプリメントがFDAに提出され、このことでおよそ210の申請者がこれらのサプリメントを提出することになり、それぞれの申請では、サプリメントを準備し提出するのに約85時間<sup>9</sup>(増分)かかると思われる。

FDAではまた、この規則改定から生じた添付文書の内容変更について、およそ4,720件<sup>10</sup>の年次報告が、およそ300の申請者からFDAに提出され、申請者は、それぞれの変更を準備し提出するのに約50時間<sup>11</sup>かかると推定している。

FDAは3年ごとに、この情報収集の承認を請求し延長しなければならない。最初の3年間のOMB承認を受けるため、FDAでは、本文書の表

---

<sup>9</sup> 新薬企業の推定時間は、およそ85時間であり、ジェネリック医薬品の場合の推定時間は、およそ22時間である。この情報収集解析の目的のために、FDAでは、高いほうの推定値を用いており、これらのサプリメントを準備し提出するのに必要な時間に関してFDAでは意見を求めている。

<sup>10</sup> 4,720には、およそ1,697件の新薬と3,023件のジェネリック医薬品が含まれる。

<sup>11</sup> 新薬企業ではこの推定値は約50時間であり、ジェネリック医薬品ではおよそ22時間である。この情報収集解析の目的のために、FDAでは、高いほうの推定値を用いており、これらのサプリメントを準備し提出するのに必要な時間に関してFDAでは意見を求めている。

15に示した合計時間(422,545時間)を3等分して、この規則に伴う年間不可の推定値(すなわち、140,848時間)としてOMBに提出した。

**影響を受ける者の記述:** 個人ならびに企業(小企業および製造企業を含む)

**負荷の推定値:** 本文書の表15に、提案している妊娠ならびに授乳に関する添付文書の要件にかかる年間報告負荷の推定値を示している。これらの推定値についてFDAでは特に意見を求めている。

PRAセクション3507(d)に従って、FDAは改定案の情報収集の要件の精査を行けるためOMBに提出した。改定案の情報収集に関する条項はOMBに審査を受けるためすでに提出してある。関心のある人々は、OMBのOffice of Information and Regulatory Affairs(情報および規制業務局)まで情報収集に関してファクスで意見を提出されたい。情報収集に関する意見が確実に受領されるよう、意見書を、Office of Information and Regulatory Affairs, OMB, Attn: FDA Desk Officer, FAX: 202-395-6974, もしくは e-mailed: [baguilar@omb.eop.gov](mailto:baguilar@omb.eop.gov) に送付することをOMBは推奨する。

## X. 連邦主義

FDAでは、この改定案が、大統領令13132に定める原則に適合しているかどうか分析した。大統領令のセクション4(a)には、行政機関は「連邦法規

に明確な優先条項があるばあい、もしくは、連邦議会が州法よりも優先させることを意図したという明確なエビデンスがある場合、あるいは、州の権限を行使することが、連邦法規のもとでの連邦の権限の行使と衝突する場

合にのみ、連邦法規は州法より優先すると…解釈すべきである」としている。この改定案では、ヒト用処方薬ならびに生物製剤の添付文書の「妊娠Pregnancy」、「分娩および出産Labor and delivery」ならびに「授乳中の母親Nursing mothers」サブセクションの形式と内容に関する既存の要件を改定することを提案している。ある州が、これらの要件と衝突するような添付文書を求めれば、その州の要求する添付文書は、黙示的専占の対象となろう。

前文に示したように、この改定案は、PLRで最近改定したFDA規則の一部を修正するものである。FDAがPLRの最終規則を作成した時点で、処方薬の添付文書を改定することの製造物責任との関連性についての意見にFDAは回答した。PLR案に対するいくつかの意見で、しばしば製造物責任に関する裁判の結果生じる医薬品添付文書の要件を州が求める、それが連邦要件と衝突することに関して懸念が示されていた。これらのコメントと、連邦主義についての検討の結果、FDAは、優先に関する長期的見方を再度表明した。この論議についての詳しいことは、71 FR 3922 at 3933~3936ならびに3967~3969を参照のこと。この点に関するFDAの言明は、この改定案にもあてはまり、FDAのこの点に関する現在の姿勢を反映している。大統領令13132のセクション4(c)には、州法に対する連邦法制の優先を、「規則を公布する連邦法の目的達成のための最小限のレベル」に限ると教示している。この改定案は、前述の要件を満たすものである。なぜなら、上述のように、これらの連邦法制の求めるものと衝突する州法に優先するものであるからである。大統領令13132のセクション4(d)には、連邦行政機関が、行政機関の規則制定責任のある領域内で州法と連邦により保護されてい

る利害と衝突する可能性があることが予見できれば、当該行政機関は、「妥当な範囲で、しかるべき州や地方政府の担当者と協議して、かかる衝突を避ける努力を行わなければならない」としている。本件の場合、FDAの規則制定責任のある領域内で州法と連邦により保護されている利害と衝突する可能性があることFDAでは予見している。大統領令13132のセクション4(e)には、「連邦行政機関が州法に優先する判断や規則制定を提案する場合には、連邦行政機関は“影響を及ぼす州ならびに地方政府の担当者に対して通知し、制定作業に適切に参加する機会を与えなければならない”」と付け加えている。

FDAでは、改定案を連邦官報に掲載して、妊娠に関する添付文書の内容と形式に関する要件の提案に関する意見を全関係者から求めており、州法と連邦により保護されている利害との間の衝突を避けるため州ならびに地方政府の意見を求める。

## XI. 意見

意見の有る人は、本文書に関する書面もしくは電子コメントを、Division of Dockets Management（住所参照）に提出することができる。1通の電子コメントか、郵送による意見書の場合には、2部のコメントを提出する。ただし、個人は、1通の書面による提出で良い。コメントには、文書の見出しにある文書番号を記入して識別する。受領したコメントは、Division of Dockets Managementで月曜日から金曜日の午前9時から午後4時まで閲覧できる。2008年1月15日に、FDA Division of Dockets ManagementのWebサイトはFederal Dockets Management System (FDMS)に移行するので注意されたい。FDMSが連邦政府全体におよぶ電子文書管理システムである。電子コ