

201305003A

厚生労働科学研究費補助金

厚生労働科学特別研究事業

医薬品添付文書の自己点検ガイドラインの検討
及び用語の標準化に関する研究

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 松田 勉

平成 26 年 3 月

目次

I. 総括研究報告書		
医薬品添付文書の自己点検ガイドラインの検討及び用語の標準化に関する研究		
松田 勉	1
II. 分担研究報告書		
1. 医薬品添付文書の自己点検ガイドラインの検討		
松田 勉	5
2. 医薬品添付文書の利用の標準化に関する研究		
土屋 文人	15
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	93

I. 総括研究報告書

医薬品添付文書の自己点検ガイドラインの検討
及び用語の標準化に関する研究

松田 勉

医薬品添付文書の自己点検ガイドラインの検討及び用語の標準化に関する研究

研究代表者 松田 勉 山形大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨

今般の改正薬事法(平成25年11月27日公布)で、医薬品の製造販売業者は、最新の知見に基づき添付文書を作成することとされた。そこで、製造販売業者のこの規定に基づく添付文書作成を支援するため、製造販売業者が適切な製造販売後安全管理を実施する上での留意点を検討した。また、適切な添付文書を作成する上で必要となる用語の標準化に向けた検討を行った。

研究分担者

土屋 文人 国際医療福祉大学薬学部特任教授

A. 研究目的

医療用医薬品に添付されている使用上の注意(以下「添付文書」という。)については、薬事法(以下、「法」)第52条により添付が義務づけられており、その記載内容については、GVP省令(医薬品等の製造販売後安全管理の基準に関する省令)等の規定により、副作用の発生状況等の安全性情報に基づき見直しを行うこととされている。また、本年秋に施行予定の改正薬事法(平成25年11月公布)では、「厚生労働大臣への添付文書の届出」とともに、「最新の知見に基づいた添付文書の作成」が、医薬品の製造販売業者に対して義務付けられる予定である。特に製造販売期間が長い(古くから使用されている)製品については、必ずしもその添付文書全てに最新の知見が反映されていないことが懸念され、さらに、添付文書中で使用されている用語や表現については、企業や作成時期によってばらつきがあるため、医療現場での混乱を避けるため、各製造販売業者において添付文書の自己点検を実施させ、最新の知見に基づいた添付文書となるよう更新を行う必要がある。

本研究では、製造販売業者による添付文書の円

滑な点検・更新作業に資するよう、安全管理情報の収集、評価及び安全確保措置の状況を調査し、また、既存の添付文書の記載内容を調査・分析し統一すべき用語や表現を洗い出すこと等により、添付文書の自己点検ガイドライン(案)及び添付文書に使用される用語の標準化方策を提示する。

B. 研究方法

(1) 医薬品添付文書の自己点検ガイドライン(案)の検討

製造販売業者の安全管理情報の収集、評価及び安全確保措置の検討に関する現行の規制、東京都等のGVP省令適合性調査の状況、一般財団法人日本医薬情報センター等の医薬品情報提供サービスの内容を調査し、これらを踏まえ、医薬品添付文書の自己点検ガイドライン(案)の試案としての「最新の安全管理情報の収集、評価及び適切な安全確保措置の検討のための留意事項(案)」をとりまとめた。なお、医薬品添付文書は安全確保措置の一部であることから安全確保措置の検討のための留意事項(案)としたものである。

(2) 医薬品添付文書の利用の標準化に関する研究

1) 薬効分類名の記載について

薬効分類名のばらつきについて現状調査を行うとともに、薬効分類名の記載に関する標準とすべき記述について検討を行った。

2) 警告欄について

電子的な情報とした場合に、容易に検索できるためのフラッグ処理をするための方策について検討を行った。

3) 用法・用量の記載について

内服薬を中心にその記述内容を検討し、情報粒度の標準化に向けて現状の調査とあるべき姿の検討を行った。

4) 適用上の注意の記載について

内服の場合と注射の場合では記載内容が大きく異なることから、特に注射薬の溶解に関して検討を行った。

5) その他の記載について

緊急安全性情報や安全性速報の発出の履歴等、添付文書に記載すべき項目等がないかについて検討を行った。

C. 研究結果

(1) 医薬品添付文書の自己点検ガイドライン(案)の検討

1) 現状について

薬事法の現行の規定(GVP省令、薬事法施行規則を含む)をとりまとめた。また、東京都等が製造販売業者を対象に実施しているGVP省令適合性調査の状況についてとりまとめた。さらに、製造販売業者の多くが文献情報の収集に際し利用している医薬品情報提供サービスの代表的なものについて調査した。

2) 最新の安全管理情報の収集、評価及び適切な安全確保措置の検討のための留意事項(案)

製造販売業者が製造販売後安全管理業務を実施する上での留意事項(案)を、以下の項目

毎に検討した。

(i) 基本的事項

- ・基本的な姿勢
- ・社内の業務手順及び組織・体制等
- ・国内外の関連企業との関係

(ii) 安全管理情報の収集

- ・医療関係者からの情報の収集
- ・文献・学会情報及び海外規制情報等の収集

(iii) 安全管理情報の評価

(iv) 安全確保措置の検討

(v) 添付文書の定期的な見直し

(2) 医薬品添付文書の用語の標準化に関する研究

1) 薬効分類名の記載について

6733品目の医薬品を対象に、同一一般名における表記の差を調査するとともに、薬効的な観点から同一とみなすことが可能な医薬品について記載されている薬効分類名を比較した。

また、日本標準分類番号の先頭2桁の数字及び最後の1桁の数字を除いた3桁の数字に該当する医薬品群ごとに、適切な薬効分類名の付与等の検討を行った。例えば「117」の「精神神経用剤」に対しては、薬剤師・看護師が一見して治療目的が判明可能と考えられる「抗精神病剤」や「抗うつ剤」等の薬効分類名の付与を試みた。

2) 警告欄について

警告欄が1ページの大部分を占めるような医薬品については、人間工学的な観点からは「全く目立たない」表示となってしまうことに対して、どのように対応すべきかについては別途検討が必要ではないかと思われた。

3) 用法・用量の記載について

複数剤型、複数規格が存在する医薬品で添付文書が1品1葉となっていないために生じる問題点、「一回量」でなく「一日量」を基本とした表記の

問題点、服用のタイミングが食事との兼ね合いで記載されていることの問題点等に検討した。

4) 適用上の注意の記載について

内服剤については一包化の可否に関する注意、注射剤については溶解液・溶解方法に関する注意の必要性について検討した。

5) その他の記載について

添付文書情報の電子化に際し、過去に緊急安全性情報や安全性速報が発出されたこと等が反映できるテンプレートを試作した。

D. 考察、E. 結論

医薬品の製造販売業者自らが最新の知見に基づき添付文書を作成するためには、医薬品の安全性に関する情報を迅速かつ網羅的に収集し、適切に評価し安全管理措置に繋げていくことが重要である。そこで、今回、改正薬事法及び現在の製造販売業者の製造販売後安全管理の実態を踏まえ、試案として最新の安全管理情報の収集、評価及び適切な安全確保措置の検討のための留意事項(案)を検討した。今後、規制当局においては、関係者の意見等も踏まえ、留意事項(案)が実際の製造販売業者の製造販売後安全業務に活用されるよう検討することが重要である。

また、添付文書に記載されている情報の粒度を一致させることや用語の標準化を図ることは、利用する者における添付文書の解釈の幅を確実に狭め、結果的に医薬品の適正使用の確保に資することになる。また、将来求められると思われる「添付文書の電子化」への対応においても、記述表現の標準化や情報の粒度を整えることが重要である。そこで本研究においては、現行の添付文書においてばらつきが多く見られる項目について、これらの表現を一定の観点を定めて記述の「データ化」に向けて検討を行った。今回の検討が契機となり添付文書の用語の標準化に向けた取り組みが促進されることが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Ⅱ．分担研究報告書

1．医薬品添付文書の自己点検ガイドラインの検討

松田 勉

厚生労働科学研究費補助金(厚生労働科学特別研究事業)
「医薬品添付文書の自己点検ガイドラインの検討及び用語の標準化に関する研究」
分担研究報告書(平成25年度)

医薬品添付文書の自己点検ガイドラインの検討

研究分担者 松田 勉 山形大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨

今般の改正薬事法(平成25年11月27日公布)で、医薬品の製造販売業者は、最新の知見に基づき添付文書を作成することとされた。そこで、製造販売業者のこの規定に基づく添付文書作成を支援するため、製造販売業者が適切な製造販売後安全管理を実施する上での留意点を検討した。

具体的には、現行の規定と製造販売業者の製造販売後安全管理の実態について確認し、その結果を踏まえて、試案として、最新の安全管理情報の収集、評価及び適切な安全確保措置の検討のための留意事項(案)をとりまとめた。

A. 研究目的

医薬品の添付文書については、今般改正(平成25年11月27日公布)された薬事法第52条に、“当該医薬品の最新の論文その他により知られた知見”に基づき記載することが、また、第52条の2及び3に、製造販売業者は厚生労働大臣の指定する医薬品を製造販売するときは、作成時又は使用上の注意等の変更時に添付文書をPMD Aにあらかじめ届出することが規定された。

そこで、製造販売業者が上記の規定に沿って医薬品の添付文書を作成することを支援するための自己点検ガイドラインとなる留意事項を検討した。なお、薬事法に基づくGVP省令(医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令)において、“知見”は“安全管理情報”であり、安全性に関する“添付文書の改訂”は“安全確保措置”の一部であることから、「最新の安全管理情報の収集、評価及び適切な安全確保措置の検討のための留意事項(案)」とした。

B. 研究方法

製薬企業の安全管理情報の収集、評価及び安全確保措置の検討に関する現行の規制をまとめた。

また、製薬企業のこれらの業務の実態については、都道府県において製薬企業の製造販売業の許可又は更新(第一種製造販売業者は5年)に際し、GVP省令への適合性として調査していることから、東京都、大阪府、富山県及び広島県の薬事担当にヒアリングを実施した。

さらに、業界団体等へのヒアリングの結果、文献・学会情報の収集については、多くの製薬企業が医薬品情報提供サービスを利用していることが明らかとなったことから、一般財団法人日本医薬情報センター(JAPIC)及び一般財団法人国際医学情報センター(IMIC)のサービスの内容を調査した。

以上を踏まえ、「最新の安全管理情報の収集、評価及び適切な安全確保措置の検討のための留意事項(案)」を検討した。なお、検討にあたり日本製薬団体連合会安全性委員会の意見も聴取した。

C. 研究結果

I 現状について

1 薬事法に基づく規制

医薬品の安全管理情報の収集、評価及び安全確保措置の検討に関し、製薬企業は、薬事法（以下「法」）第12条の2第2号に基づき製造販売業の許可を得る際はGVP省令に適合すること、法第17条に基づき製薬企業は製造販売後安全管理を適正かつ公正に行う者として「総括製造販売責任者」を置くこと、また、法第77条の3第1項に基づき医薬品の有効性・安全性等に係る適正使用情報を収集、検討し、医療関係者に提供するよう務めることがそれぞれ義務付けられている。

さらに、GVP省令第3条及び第4条で、製薬企業は、「総括製造販売責任者」の監督下に安全確保業務を実施するため「安全管理統括部門」及びその責任者として「安全管理責任者」を置き、「総括製造販売責任者」は「安全管理責任者」の意見を尊重する旨が規定されている。加えて、同省令第7条第1項には安全管理情報の収集について、第8条第1項には安全管理情報の検討及びその結果に基づく安全確保措置の立案について、また、第5条でこれら業務の手順書の作成について定められている。

具体的には、同省令第5条では、第1種製造販売業者は、「安全管理情報の収集に関する手順」、「安全管理情報の検討及びその結果に基づく安全確保措置の立案に関する手順」の作成を行うよう定められている。また、第7条では、安全管理情報の収集に関する手順に基づき、「医療関係者からの情報」「学会報告・文献報告等の情報」「厚生労働省、都道府県、PMDA等の情報」「外国政府、外国法人からの情報」「他の製造販売業者からの情報」「その他の情報」を収集することが定められている。

さらに、第8条では、第1種製造販売業者は、製造販売後安全管理業務手順書等に基づき、「収集した安全管理情報を遅滞なく検討し、その結果

を記録する」、「品質保証責任者が把握する必要があると認められるものである場合にあっては、品質保証責任者に遅滞なく文書で提供する」「検討の結果、必要があると認めるときは、廃棄、回収、販売の停止、添付文書の改訂、医薬情報担当者又は医療機器情報担当者による医療関係者への情報の提供又は法に基づく厚生労働大臣への報告その他の安全確保措置を立案する」、「立案した安全確保措置の案について、総括製造販売責任者に文書により報告し、保存する」ことが求められている。

加えて、薬事法施行規則第87条においては総括製造販売責任者の遵守事項として安全管理責任者及び品質管理責任者との連携の確保等が、同規則第92条においては製造販売業者の遵守事項として総括製造販売責任者の意見の尊重等が規定されている。

以上のように、現行の薬事法の規定においても製薬企業は、「総括製造販売責任者」、「安全管理責任者」及び「安全管理統括部門」を置き、学会報告や文献報告等を含む最新の安全性情報を収集、評価し、必要があると認めた場合は添付文書の改訂等の安全確保措置を講ずることが義務づけられている。

2 製薬企業のGVP省令適合性調査の現状について

都道府県においては、製薬企業の製造販売業の許可又は更新（第1種及び第2種製造販売業者は5年）に際し、GVP省令への適合性を調査することから、東京都、大阪府、富山県及び広島県に調査の現状をお聴きした。なお、各都県とも、GVP省令が施行された平成17年以降、軽微な不適合の事例あるものの更新拒否等に至る重大な不適合事例は無いとのことだった。

1) 東京都

・都内には、第1種医薬品製造販売業者が137社、第2種医薬品製造販売業者が233社（平成24年

度末)あり、5年毎に適合性を調査している(ただし、回収、違反、苦情などを端緒に調査を実施する場合もある)。新規の企業に対しては、手順書等の整備状況を調査しているが、更新時は安全性情報の入手、検討・評価、対応についての具体的な運用を調査している。また、GVPチェックリストを作成し公開している。

・文献情報の収集については、日本医薬情報センター又は国際医学情報センターのサービスを、海外規制情報の収集については日本医薬情報センターのJAPIC-Daily Mailを利用している例を確認している。また、小規模の企業においては、無償のデータベースや専門誌を利用している場合もある。

2) 大阪府

・平成22年以降、「平成22～26年度医薬品医薬品製造販売業の立入調査要領(なお、平成24年に一部改正があり、現行は24～26年)」に基づき、第1種医薬品製造販売業者(府内に39社(24年度末))は2年毎、第2種医薬品製造販売業者(129社)は5年毎に適合性調査を実施している。また、立入調査要領で、調査に際しての個別確認事項及び調査票を明らかにしている。

・GVP省令が施行された当時、調査は製薬企業内の体制、手順書の整備状況の確認が主であったが、その後は記録により手順書が遵守されているかを確認しており、平成24年からは、第1種医薬品製造販売業者に対しては事前に指定した医薬品(新薬、緊急安全性情報が発出された品目等)について、安全管理情報の収集～措置の実施までの一連の流れについて、複数事例(10事例ほど)の記録により管理状況を確認している。

・GVP手順書モデル(平成16年11月、平成24年4月改訂)、GVP事例集(平成18年5月)及びGVP指摘事項ノート(平成21年3月、平成22年4月追加)を作成し公開している。

3) 富山県

・県内には、第1種医薬品製造販売業者が16社、第2種医薬品製造販売業者が60社(平成24年度末)あり、5年毎に適合性を調査している。また、GVPチェックリストを作成し公開している。

・業界、富山大学及び県が出資した「NPO法人とやま医薬・健康情報ネットワークライブラリー」が窓口となり、日本医薬情報センターと契約し文献情報等を入手している(第1種医薬品製造販売業者は全社、第2種医薬品製造販売業者も大部分が利用)。

・各企業ともGVP部門には最低でも数人の職員を配置している。

4) 広島県

・県内には、第1種医薬品製造販売業者が1社、第2種医薬品製造販売業者が9社(平成24年度末)あり、5年毎に適合性を調査している。GVPチェックリストに基づき、新規の企業に対しては、手順書等の整備状況を調査しているが、更新時は安全性情報の入手、検討・評価、対応についての具体的な運用を調査している。

・第2種医薬品製造販売業者においては、文献情報の収集のため、OTC医薬品安全性情報(日本OTC医薬品協会が年12回発行)を、その他の情報の収集のため、医薬品の業界紙や消費者庁、厚生労働省、NITE、日本消費者協会、中毒情報センター、医療機器センターのHP、日本産業・医療ガス協会冊子等を活用している事例がある。

3 医薬品情報提供サービスについて

JAPIC及びIMICの医薬品情報提供サービスの主なものは以下の通りである。

なお、1で述べたとおり、GVP省令は、製造販売業者に対し手順書に沿った学会報告・文献報告等の情報の収集が義務付けており、また、情報の収集方法の1つとして、医薬品情報提供サービスを利用する方法も認めている。医薬品情報提供サ

ービスは、文献を網羅的に収集しており、適切なキーワードをサービス提供会社へ登録することで、当該キーワードを含む文献等の情報を入手ができることから、有用なサービスである。

ただし、医薬品情報提供サービスは、あくまでも学会報告・文献報告等の情報の入手先として利用するものであり、その他医療機関からの情報等の入手と共に、その文献等の検討及び検討結果に基づく安全対策措置は、製造販売業者に責任があることに十分留意する必要がある。

また、「医薬品製造販売業者における GVP 省令の遵守について（平成 25 年 12 月 2 日付け薬食安発 1202 第 1 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知。以下「GVP 遵守通知」という。）」において「承認を受けた効能若しくは効果を有しないことを示す研究報告」については、（中略）当該医薬品又はその有効成分について、臨床試験、動物試験等により、承認された効能又は効果を有しないことを指す研究報告が該当するが、GVP 省令第 5 条第 1 項第 1 号に規定する「安全管理情報の収集に関する手順」において、当該研究報告を収集できていない事例や臨床試験に係る情報のみを収集対象とし、動物試験等に係る情報を収集対象としていない事例が認められている」という注意喚起がなされているので、有効性の欠如に関する研究報告についても適切に情報収集できるよう留意することが必要である。

（1）JAPIC

- 1) JAPIC-Q（医薬文献・学会情報速報サービス）平成 5 年 4 月 1 日開始

【情報源】

- i) 国内で開催される医学薬学関連学会の総会・年会、学術大会、地方会の予稿集、プログラム、会誌（年間 5,339 学会—2013 年）
- ii) 国内の医学・薬学関連雑誌（427 誌—2013 年）に掲載された論文

【情報源から採択する基準】

- i) 医薬品の有効性・安全性
- ii) 医薬品により生じた副作用報告
- iii) 医薬品を使用した疾病の治療報告
- iv) 医薬品の薬物動態、薬理学的検討、製剤学的検討
- v) 医薬品の分析・測定法（論文のみ）

【採択した情報数】

- i) 学会情報 80,078 報告（2013 年）
- ii) 論文 14,012 報告（2013 年）

【企業へ提供される情報】

- i) 企業が登録した医薬品名で該当する情報
- ii) 企業が登録した医薬品名×キーワード
（キーワード：安全性情報（①副作用、②感染症、③有害事象、④自殺企図、⑤毒性等、⑥相互作用、⑦過量投与、⑧誤用乱用、⑨医療過誤、⑩品質、⑪職業上の暴露、⑫その他）、安全性情報以外（⑬副作用軽減、⑭有効性欠如、⑮無効、⑯妊婦、⑰授乳婦、⑱18 歳以下、⑲適応外使用、⑳一般用医薬品、㉑偽造薬）なお、キーワードは平成 26 年 4 月予定のもの。

【企業への提供方法】

- i) 紙媒体又は CD-ROM で郵送（毎週火曜日）
- ii) e-mail（毎週水曜日）

2) 海外文献情報のサービス

- (i) 海外データベースを利用した文献提供サービス

【情報源】

MEDLINE、EMBASE

【検索条件、企業への提供方法】

企業との相談で決定

- (ii) JAPIC-Q 海外情報

【情報源】

海外における承認情報、安全性・有効性情報等を掲載し、月一回発行する冊子「JAPIC Pharma

Report 海外医薬情報」に掲載された海外主要医学雑誌 13 誌からの安全性・有効性情報及び PubMed からの安全性情報（原則としてヒトにおける症例報告）

（13 誌の内訳）

Adverse Drug Reaction Bulletin

The Annals of Pharmacotherapy

Australian Prescriber

BMJ

British Journal of Clinical Pharmacology

Canadian Adverse Reaction Newsletter

Clinical Pharmacology and Therapeutics

European Journal of Clinical Pharmacology

JAMA

The Journal of Clinical Pharmacology

The Lancet

NMWR

NEJM

【企業へ提供される情報】

JAPIC-Q と同じ

【企業への提供方法】

e-mail（毎月第一金曜日）

3) JAPIC-Daily Mail 平成 13 年 5 月開始

【情報源】

9 カ国 2 機関（日（厚生労働省、PMDA）、米（FDA、CDC、NIH/NTP）、英 MHRA、独 BfArM、

仏 ANSM、豪（DHAC、TGA）、Health Canada、スウェーデン MPA、NZ（Medsafe）、EU・EMA、

WHO）のホームページ（約 90 サイト）

【情報源から採択する基準】

i) 医薬品、医療機器等の安全性に係る規制措置情報

・ 医薬品の使用に関連した有害事象、副作用についての表示変更、警告、注意喚起

・ 医薬品の添付文書等の警告、禁忌、併用禁忌

等の安全性に関する項目の改訂

・ 製品に関連した副作用、不具合等による回収、改修、販売停止、臨床試験中止等の措置

・ 安全性に関する規制当局等の声明、コメント等

・ 各種会合の議事録、ガイドライン、ガイダンス等で安全性に係るもの

・ 各規制当局発行の ICH 関連ガイダンス文書

・ 有効性欠如に基づく安全性問題

・ 品質異常に基づく安全性問題

・ 小児臨床試験：有効性、安全性等の評価による小児に対する適応に関する評価結果、製品情報の改訂、関連措置情報

・ その他、有用な安全性に関する情報と判断されるもの

ii) 感染症情報

・ 新規感染症情報

・ 新規感染症の新規感染経路、発生動向の変化（感染頻度増加など）

・ 生物由来製品、特定生物由来製品による感染症情報

・ 生物由来製品、特定生物由来製品に係る措置情報（感染症に関して）

・ その他重要な感染症情報

【採択した情報数】

2012 年度：4,100 件（医薬品 2,173 件、医療機器 1,990 件、感染症 131 件（医薬品と医療機器で重複有り））

【企業へ提供される情報】

採択した全ての情報、ただし、検索キーワードとして医薬品の一般名、販売名、薬物群、医療機器製品名等の登録可（JAPIC Daily Mail Extra）

【企業への提供方法】

e-mail（毎日）

（2）IMIC

1) SELIMIC (国内医薬品安全性情報速報) 平成 6 年開始

【情報源】

- i) 国内で定期的に発行される医学・薬学雑誌のうち、安全性情報の収載頻度が高い臨床系の雑誌 (約 680 タイトル)
- ii) 国内で開催される医学薬学関連学会・研究会の総会・年会、学術大会、地方会の予稿集、プログラム、会誌(年間約 4,000 学会)

【情報源から採択する基準】

- i) 国内 GVP 対応(有害事象(感染症含む)、副作用(感染症含む)、相互作用、中毒・事故、重大な疾病・死亡のおそれ、副作用等の頻度変化、有効性欠如、基礎(動物・in vitro)、品質)
- (ii) EU-GVP 対応(妊婦・授乳婦、小児、無効症例、過量投与・乱用・誤用・医療過誤、偽造薬・模造薬、適用外使用、職業暴露)

【採択した情報数】

- (i) 約 342,000 件 (1994/11~2010/3)
- (ii) 約 258,000 件 (2010/3~2013/5)

【企業へ提供される情報】

企業が登録した医薬品名で該当する情報、なお、(国内 GVP 対応の基準に、各社の希望で EU-GVP 対応の基準から選択)

【企業への提供方法】

e-mail (毎週水曜日) + 文献複写

2) 海外医薬品安全性情報

【情報源】

- (i) MEDLINE
- (ii) EMBASE
- (iii) BIOSIS
- (iv) Derwent Drug Files

【情報源から採択する基準】

SELIMIC と同じ

【企業へ提供される情報】

SELIMIC と同じ

【企業への提供方法】

e-mail (毎月週水曜日) + 文献複写

II 最新の安全管理情報の収集、評価及び適切な安全確保措置の検討のための留意事項 (案)

製薬企業においては薬事法及び GVP 省令を踏まえて製造販売後安全管理業務手順書 (以下、手順書という。また、手順書には手順書に基づく細則等を含む。) を作成し、また、都道府県においては、製薬企業において手順書が適切に策定され、かつ安全確保業務が手順書に沿って実施されていることを確認している。

製薬企業において、最新の安全管理情報に基づき適切な安全確保措置が検討されるためには、安全管理情報を迅速かつ網羅的に収集し、科学的に評価し、その結果を踏まえた安全確保措置の検討が適切に実施されるよう手順書が規定され、また業務が手順書に沿って着実に実施される必要がある。今回、以下にそのための留意事項 (案) を試案としてまとめた。

1 基本的事項

(1) 基本的な姿勢

- ・ 社内の全ての関係者が、医薬品の製造販売後安全管理は医薬品の危機管理業務であることから常に緊張感を持って業務に取り組むと共に、予断をもたず、詳細な安全管理情報を収集し、専門的知見に基づき科学的に検討を行い、最適なベネフィット・リスクバランスの医薬品を医療関係者及び患者に提供するため、最新の安全管理情報に基づく最適な安全確保措置を講ずることを最優先とする認識を持つこと。
- ・ 製造販売業者は、総括製造販売責任者、安全

管理責任者及び安全管理統括部門が、迅速かつ網羅的に情報を収集しかつ最新の知見に基づき適切な安全確保措置を講ずることが出来るよう、また新たな評価手法・安全管理措置の導入等にも積極的に取り組めるよう人員・組織等の社内体制整備に最大限の努力をすること。

- ・総括製造販売責任者は、安全管理責任者がとりまとめた安全確保措置案を最大限尊重し、安全確保措置を決定すること。
- ・疾病についての情報（診療ガイドライン等）や医薬品の医療現場での使用実態、臨床上の位置づけ等の情報にも注意を払い、安全管理情報の評価や安全確保措置の検討に活用すること。

(2) 社内の業務手順及び組織・体制等

- ・安全管理統括部門が、安全管理情報を迅速かつ網羅的に収集できる業務手順及び組織・体制を整備すること。
- ・社内の関連部門（開発、製造・品質管理、営業、薬事、コールセンター等）から、必要な情報（副作用・感染症情報（有害事象を含む）、DSUR（治験安全性最新報告）等開発関連情報、CCDS（企業中核データシート）、CCSI（企業中核安全性情報）、PBRER（定期的ベネフィット・リスク評価報告）、不良品等の情報、安全性に係る医療関係者等からの問い合わせ等）が安全管理統括部門に速やかに提供される業務手順及び組織・体制を整備すること。
- ・安全管理統括部門において安全管理情報が一元的に評価・分析され、適切な安全確保措置を検討できる業務手順及び組織・体制を整備すること。
- ・医薬品の開発、承認審査の段階から安全管理統括部門が主体的に RMP の作成等に関与すること。

(3) 国内外の関連企業との関係

- ・国内外の関連企業（外資企業にあっては本社）からの情報入手及び意思疎通が十分に図れる体制を構築すること。
- ・日本の安全管理情報が、CCSI、CCDS、PBRERの作成等グローバルな安全確保業務の検討に供される体制を構築すること。

なお、GVP 遵守通知では、「当該医薬品と成分が同一性を有すると認められる外国で使用されている医薬品がある場合、外国法人からの安全管理情報の収集を行わなければならないが、外国法人からの情報の入手が断片的で適切な対応ができない事例、外国法人からの情報の入手に時間を要している事例等適切に情報収集が行われていない事例が認められている。外国医薬品のある製品を製造販売する製造販売業者においては、外国法人とあらかじめ安全管理情報の入手方法、伝達手段、情報提供の期限などを取決め、GVP 省令第 5 条第 1 項第 1 号に規定する「安全管理情報の収集に関する手順」に規定し、GVP 省令第 7 条の安全管理情報の収集を適切に実施すること。」と注意喚起されており、海外の企業からの情報入手については十分に留意する必要がある。

2 安全管理情報の収集

GVP 省令第 7 条に規定する安全管理情報（「①医療関係者からの情報」、「②学会報告・文献報告等の情報」、「③厚生労働省、都道府県、PMDA等の情報」、「④外国政府、外国法人からの情報」、「⑤他の製造販売業者からの情報」、「⑥その他の情報」）の入手にあたり、以下の事項について留意する必要がある。

(1) 医療関係者からの情報の収集

- ・納入医療機関に対しては機会ある毎に安全管理業務の重要性、特に副作用（有害事象を含む）等を経験した際は情報提供して欲しい旨を説明するとともに、副作用情報を収集する

こと。

(2) 文献・学会情報及び海外規制情報等の収集

- ・医薬品に応じた適切な文献・学会等を選択し、情報を入手すること。
- ・日欧米の規制当局及び WHO、EMA の Web site を原則、毎日確認すること。
- ・文献・学会情報及び海外規制情報の収集に際し、医薬品情報提供サービスを活用する場合は、情報の収集範囲（収集対象としている文献・学会等、検索キーワード）が的確なものとなるよう注意すること。
- ・因果関係評価が困難な副作用（有害事象を含む）を適切に評価するため、薬剤疫学調査の情報収集に努めるとともに、薬剤疫学調査の実施も検討すること。
- ・当該医薬品の有効性（有効性の欠如も含む）に関する情報も収集し、安全管理情報の評価や安全確保措置の検討に活用すること。
- ・厚生労働省や PMDA からの情報収集については、PMDA メディナビに登録し、迅速な情報収集に努めること。

3 安全管理情報の評価

収集された安全管理情報の評価は、安全確保措置の検討の前提となることから、以下の点を考慮して適切に実施する必要がある。

- ・可能な限り客観的な情報に基づく慎重な因果関係の評価に努めること。また、評価するに当たって情報が足りない場合には、医療機関への詳細調査等を継続し、情報が集まり次第、再度評価を行うこと。
- ・同じ副作用（有害事象を含む）の累積状況（国内、海外）及び類似の副作用（未知・軽微に関連副作用はないか。別の副作用名で報告されていないか）に注意すること。なお、
- ・PMDA の医薬品医療機器情報提供ホームページの“副作用が疑われる症例報告に関する情報”を活用し、他の製造販売業者が報告した

当該医薬品に関する副作用症例や同種の医薬品に関する副作用症例にも注意すること。

- ・治験データや非臨床試験の結果との関連も検討すること
- ・副作用症例の患者背景（合併症、併用薬、検査値等）に特徴はないか、特定の地域や医療施設への偏りはないか、特定のロット等に関連がないか、頻度の変化を疑う要素はないか等を検討すること。

4 安全確保措置の検討

安全管理情報の評価に基づき適切な安全確保措置（回収、緊急安全性情報、添付文書の改訂、新たな調査の実施等）を検討する場合には、以下の点も考慮し、また、適宜、PMDA 及び厚生労働省と相談して進めることが重要である。

- ・データマイニング手法の活用等により早期のシグナル検出に努力すること。
- ・副作用の重大性、因果関係、累積状況、緊急対応の必要性等を踏まえて安全確保措置を決定すること。
- ・RMP が作成されている場合には、現行の安全性監視計画及びリスク最小化計画を踏まえて検討すること。
- ・リスクを最小化するための最適な安全確保措置を検討すること。特に、適正使用が順守されていない事例が多い場合は、追加の措置を検討すること。
- ・安全性確保措置の検討に当たっては、欧米の添付文書、CCDS、CCSI 及び類薬の添付文書の記載状況を確認すること。
- ・海外規制情報（CCDS、CCSI の変更も含む）に基づき安全確保措置を検討する際は、海外規制の根拠を明確にした上で、わが国の医療現場に必要な安全確保措置か否かを検討すること。

5 添付文書の定期的な見直し

薬事法に基づき副作用報告制度等の各種制度がこれまで順次整備されてきたところであり、これらが順守されていれば、現行の添付文書の重要な事項について大きな問題はないと考えられる。一方、発売後長期間が経過し新規の安全性情報の少ない医薬品（後発医薬品を含む）においては、現在の添付文書の内容が最新の知見を反映したのものになっているかという視点で定期的に見直すことが重要である。

そこで、以下に示す情報と比較検討し、現在の使用上及び取扱い上の注意等が適切であるかについて、定期的に確認することが望ましい。なお、使用上及び取扱い上の注意等の改訂には、的確な根拠が必要であることは言うまでもない。

- ・ CCDS、CCSI等の情報
- ・ 副作用症例報告の集積状況
- ・ 海外措置の状況
- ・ 文献情報の集積状況
- ・ 類薬及び後発医薬品の場合は先発医薬品の使用上の注意等の記載状況
- ・ 新たに追加された他製品との相互作用の記載状況

D. 考察、E. 結論

今回、改正薬事法及び製造販売業者の製造販売後安全管理の実態を踏まえ、試案として、最新の安全管理情報の収集、評価及び適切な安全確保措置の検討のための留意事項（案）を検討した。

今後、規制当局においては、関係者の意見等も踏まえ、留意事項（案）が実際の製造販売業者の製造販売後安全業務に活用されるよう検討することが重要である。

また、今回の調査では全貌把握は困難であったが、例えば文献情報の収集状況においても各製造販売業者で様々であり、製造販売業者への具体的な指導等においては、医薬品のリスクに応じた対応も検討する必要があると考える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Ⅱ. 分担研究報告書

2. 医薬品添付文書の用語の標準化に関する研究

土屋 文人

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
医薬品添付文書の自己点検ガイドラインの検討及び用語の標準化に関する研究
分担研究報告書（平成25年度）

医薬品添付文書の用語の標準化に関する研究

研究分担者 土 屋 文 人（国際医療福祉大学）

薬事法が改正され、最新の知見に基づく添付文書の作成が義務づけられることとなった。本研究においては、将来求められると思われる、電子化された添付文書作成に向けて準備が必要となる添付文書の記述表現の標準化や情報の粒度を整えるための検討を行った。また、添付文書に記載された情報がオーダリングシステムや電子カルテで処方時に必要な留意点が容易に示せるような機能を持たせるため、いくつかの項目についてフラッグ処理が可能のように項目を設定し、これらの情報に対応させるべく添付文書情報の入力用テンプレートを作成した。

研究協力者

古川 裕之 山口大学大学院医学研究科／
医学部附属病院薬剤部

下堂 菌権洋 鹿児島大学医学部・歯学部附
属病院薬剤部

原 明宏 医療情報システム開発センター

池田 和之 奈良県立医科大学附属病院薬
剤部

【医薬品情報学会添付文書検討班】

浅田和広 鳥居薬品（株）安全情報管理部

飯久保 尚 東邦大学医療センター大森病
院薬剤部

大野能之 東京大学医学部附属病院薬剤部

下平秀夫 （株）ファーマック富士見台調
剤薬局、帝京大学薬学部実務薬学教室

柳瀬秀明 塩野義製薬（株）信頼性保証本
部 薬事保証部

望月眞弓 慶應義塾大学 薬学部

A. 研究目的

昨年成立した改正薬事法では、「厚生労働大臣への添付文書の届出」とともに、「最新の知見に基づいた添付文書の作成」が、医薬品の製造販売業者に対して義務付けられた。従来添付文書の著作権は基本的には製薬企業に存在するため、それぞれ承認された時代に要請された内容になっているため、国際共同治験を経て承認された最近の医薬品と古くから存在している医薬品とにおける添付文書に記載された情報の粒度は必ずしも一致していないのが現状である。

今般の法改正においても、添付文書は従来通り「文書」であることが求められているが、法改正の趣旨等を全うするためには、近い将来には、電子化された添付文書が原本となることも視野に入ってきたのではないと思われる。

一方、従来添付文書同様「紙」であることが法的に義務づけられている「処方箋」についても、今後2～3年以内にe-文書法の例外規定がはずされ、「電子処方箋」が違法ではなくなることが想定されている。処

方箋の記載方法については、平成22年に厚生労働省医政局により示された「内服薬処方せん記載方法の在り方検討会報告書」において、在るべき姿が示されるとともに、短期的、長期的方策が定められている。また、同報告書に従って、日本薬剤師会と日本病院薬剤師会において「内服薬標準用法用語集」が作成され、これを基に日本医療情報学会において「内服薬標準用法マスタ」が作成されている。

このように、医薬品に関連する文書の電子化は確実に進展しつつある。しかしながら医薬品添付文書はその内容に承認事項を含むことにも一因があると思われるが、たとえ現状のまま電子化を図ろうとしても、記載内容の標準化や情報の粒度が一定でないため、本来なら電子化によってもたらされる種々のメリットを容易には示すことができないこともまた事実である。医薬品の適正使用確保に必要最低限のことが記載された添付文書ではあるものの、多種多様な医療に対応するためには、デジタルな数字で示すのではなく、少し幅を持たせた表現になるように、いわば文学作品的な面が要求されることも事実ではあるが、そのことが、必要以上に解釈の違いを生じ、適正使用に支障となる場合も存在している。用語の標準化、情報の粒度の統一化は、必要性は誰もが認めるものであるが、現実に短期間に標準化・統一化を図るために克服しなくてはならない課題は山積しているのが現状である。また、当初は医薬専門家を対象として作成された医療用医薬品の添付文書であるが、現在では他の医療スタッフのみならず国民に対しても情報が公開されていることから、国民にとってもその内容を

ある程度理解できるための補助手段の用意が求められていることも事実である。そのように考えると、繰り返しになるが、各記載項目に記述されている情報の粒度を一致させることや用語の標準化を図ることは、添付文書の解釈の幅を確実に狭めることに寄与することは明白であり、これにより、利用者による解釈の差が縮まることは、結果的に「医薬品の適正使用の確保」に資することとなる。

いずれ訪れるであろう「添付文書の電子化」への対応をするためには、地道に各項目の記載内容について調査を行い、記述表現の標準化を進めることを一つ一つ重ねることが求められる。添付文書の電子化は、記述された文字を「テキスト化」をすることではない。記述された内容を「データ化」することが基礎となる。

そこで本研究においては、現行の添付文書においてばらつきが多く見られる項目について、これらの表現を一定の観点を定めて記述の「データ化」に向けて検討を行うこととする。

B. 研究方法

I. 薬効分類名の記載について

平成9年に出された「医療用医薬品添付文書の記載要領」においては、「薬効分類名」については「当該医薬品の薬効又は性格を正しく表すことのできる場合には記載することとし、使用者に誤解を招くおそれのある表現は避けること」と定められている。しかしながら、近年同一の薬効と思われる医薬品において、製薬企業が他製品との「違い」を強調したいためからか、独自の表現

を使用するケースが少なからず見受けられるため、薬事分科会等において、当該表現の適正さについて疑問が示される場合も生じている。そこで、本研究においては、これらの実態を調査するため、事前調査を行い、日本標準分類番号の先頭2文字(87)を除いた4桁の数字の内、上3桁に注目し、日常業務において混在が気になる以下の番号に該当する医薬品を対象に、その薬効分類名のばらつきについて現状調査を行うとともに、薬効分類名の記載に関する標準とすべき記述について検討を行うこととした。

今回対象としたのは、3桁部分が「117, 119, 211-218, 219, 239, 259, 396, 399, 429, 449, 611-619」とした。これらに該当する医薬品を抽出し(販売名数として6733品目;別添資料1参照)、現行添付文書に記載されている薬効分類名の妥当性について検討を行った。

II. 警告欄について

警告欄については、別の厚生労働科学研究として「医療用医薬品の使用上の注意の在り方に関する研究(千葉大学 佐藤 信範先生)」が進められていることから、その内容についてではなく、電子的な情報とした場合に、容易に検索できるためのフラッグ処理をするための方策について検討を行った。

III. 用法・用量の記載について

用法・用量の記載については、添付文書が1品1葉となっていないため、複数剤形、複数規格が存在する医薬品において、不適切と思えるものが存在する。例えばタチオン錠50mg、100mg、タチオン散20%

の3品目が1枚の添付文書にまとめられているが、当該添付文書に記載された用法・用量は「還元型グルタチオンとして、通常成人1回50~100mgを1日1~3回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」と記載されている。しかしながら、タチオン錠100mgは糖衣錠であることから、1回50mgとして使用することは基本的には不適切であることは明白である。当該医薬品が40年以上前に販売開始されたものであることに起因するかもしれないが、このような例が少なからず存在している。添付文書が「紙」であることの一覧性、利便性は認めるが、本来の情報は一品一葉であるべきものであろう。最近では国際共同治験が行われていることから、これらの医薬品における用量の情報粒度は1回量を基本とした記述となっている。前述のように、内服薬処方せん記載の在り方検討会における在るべき姿においても、1回量を基本とすることが定められていることから、今後電子カルテ等による処方チェックシステムを考慮すれば、その基となる用量記載の情報粒度を揃えることが求められる事は明白である。そこで、今回は内服薬を中心にその記述内容を検討し、情報粒度の標準化に向けて現状の調査とあるべき姿の検討を行うこととした。

IV. 適応上の注意の記載について

内服の場合と注射の場合では記載内容が大きく異なることから、特に注射薬の溶解に関して検討を行うこととする。

V. その他の記載について

緊急安全性情報や安全性速報が出された