

	例」の項目を付与し、 <u>箇条書きで具体的に記載すること。該当項目にデータがない場合、「該当資料なし」と記載する。</u>
--	--

3. 臨床成績

- (1)有効率（有効例数/有効性評価対象症例数）を記載する。
- (2)客観的に実施した使用成績調査等の市販後調査の成績がある場合にも記載することができる。
- (3)承認時，再審査時等の時期（年月）を記載する。

現行	改定案
精密かつ客観的に行われた臨床試験の結果について，投与量，投与期間，症例数，有効率等を承認を受けた用法及び用量に従って記載すること。他剤との比較を記載する場合には，その対照が繁用医薬品であり，精密かつ客観的に行われた比較試験の成績がある場合にのみ記載することができること。	精密かつ客観的に行われた臨床試験の結果について，投与量，投与期間，症例数，有効率（ <u>有効例数/有効性評価対象症例数</u> ）等の承認を受けた用法及び用量に従って記載すること。 他剤との比較を記載する場合には，その対照が繁用医薬品であり，精密かつ客観的に行われた比較試験の成績がある場合にのみ記載することができること。 <u>客観的に実施した使用成績調査等の市販後調査の成績がある場合にも記載することができる（承認時，再審査時等の時期（年月）を記載すること）。</u>

4. その他の注意

- (1)その他の注意に記載する情報の例えに，「海外における臨床結果・報告」「同効薬（類

薬）における情報」「適応外使用における安全性情報」を加える。

- (2)適応外使用されることのないよう記載には十分に注意することを明記する。

現行	改定案
(一) 評価の確立していない文献，報告であっても重要な情報はこれを正確に要約して，「・・・との報告がある。」と記載すること。 (二) 前記一～一二のいずれにも属さないが，必要な注意（例えば，動物実験の毒性に関する記載必要事項等）はこの項に記載すること。	(一)評価の確立していない文献，報告であっても重要な情報はこれを正確に要約して，「・・・との報告がある。」と記載すること。 (二)前記1～12のいずれにも属さないが，必要な注意（例えば，動物実験の毒性に関する記載必要事項， <u>海外における臨床結果・報告，同効薬（類薬）における情報，適応外使用における安全性情報</u> 等）はこの項に記載すること。 <u>ただし適応外使用されることのないよう記載には十分に注意すること。</u>

5. 全体について

- (1)すべての項目に順番を付与する。
- (2)該当項目にデータがない場合，「該当資料なし」と明記する。

現行	改定案
記載順序は，原則として「記載項目及び記載順序」に掲げるものに従うほか，次の要領によること。 (一) 内容からみて重要と考えられる事項については記載順序として前の方に配列すること。 (二) 「効能又は効果」又は「用法及び	記載順序は，原則として「記載項目及び記載順序」に掲げるものに従うほか，次の要領によること。 (一) 内容からみて重要と考えられる事項については記載順序として前の方に配列すること。 (二) 「効能又は効果」又は「用法及び

用量」によって注意事項や副作用が著しく異なる場合は分けて記載すること。	用量」によって注意事項や副作用が著しく異なる場合は分けて記載すること。 <u>(三)すべての項目に、第二のとおり順番を付与し、該当項目にデータがない場合、「該当資料なし」と記載する。</u>
-------------------------------------	--

D 考察

平成 23 年度及び平成 24 年度の研究結果より、使用上の注意の「臨床検査結果に及ぼす影響」、「過量投与」、「臨床成績」、「その他の注意」について、記載要領の大幅な変更は必要としないと考えた。ただし、医療従事者が必要な迅速に情報にアクセスできるよう、以下の変更を提案する。まず、「臨床検査結果に及ぼす影響」、「過量投与」に関しては、必要な情報を迅速かつ正確に読み取ることができるよう、項目を立て、箇条書きとする。また、「過量投与」の項目は、データがない場合には「該当資料なし」と記すことで情報の有無を明確にさせた。

「臨床成績」については、薬剤の有効性を絶対値で把握できるよう、有効率（有効例数/有効性評価対象症例数）を記載することとした。また、平成 23 年度のアンケート調査にて、臨床の場では新しい治療成績の情報が求められているという要望が示されたため、客観的に実施した使用成績調査等の市販後調査の成績がある場合にも記載することができるとし、さらに、承認時、再審査時等の時期（年月）を記載することとした。

「その他の注意」に記載する情報の例えに、「海外における臨床結果・報告」「同効薬（類薬）における情報」「適応外使用における安

全性情報」を加えることとしたが、誤って適応外使用されることのないよう記載には十分に注意することを明記する。

全体を通してのルールとして、医療従事者が必要時、迅速に必要な情報を添付文書から見つけだすことができるように、すべての項目に定まった順番を付与する。また、該当項目にデータがない場合、「該当資料なし」と明記することを提案する。

E 結論

医療用添付文書の使用上の注意の項目である「臨床検査結果に及ぼす影響」、「過量投与」、「臨床成績」、「その他の注意」のについて、平成 24 年度の記載要領案を基に医療従事者及び製薬企業の意見を加えて最終的な記載要領改定案を作成した。また、添付文書全体のルールとして、すべての項目に番号を付与し、該当データがない場合は「該当資料なし」と記載することを提案する。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

【原著】

川上明三, 岩瀬万里子, 安原一, 村山純一郎. 日本の医薬品添付文書における使用上の注意（臨床検査結果に及ぼす影響, 過量投与, 臨床成績, その他の注意）の記載内容に関する研究.

臨床薬理 2013;44(6):451-458

【学会発表】

なし

H 知的財産権の出願・登録状況

なし

文献

- 1) 上田志朗. 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 20～22 年度 総合研究報告書
- 2) 岩瀬万里子,川上明三,村山純一郎,安原一.
医療用医薬品の添付文書における記載順序
の妥当性と承認条件記載認識度に関する医
師・薬剤師を対象としたアンケート調査.
臨床薬理 2011;42(2):33-40,
- 3)向本知香, 簾貴士,井上真理,櫻田大也,小林
江梨子,佐藤信範,ほか. 医療用医薬品添付
文書の活用実態—薬剤師に対するアンケー
ト調査—, 医薬品相互作用研究,
2010;133(2),53-8,

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
「医療用医薬品の使用上の注意の在り方に関する研究」
分担研究報告書

分担研究者： 大山邦男（東京薬科大学 薬学教育推進センター）
研究協力者： 楊 祐介（東京薬科大学 薬学部）

研究要旨

本研究は、医療現場の現状に即したより正確な医薬品情報の提供のために、医療用医薬品添付文書の改訂を目的として、「使用上の注意」における「相互作用」の内容を改訂するための記載要領の検討である。平成 24 年度は、「チトクローム P450 (CYP)」に関する情報が記載されている医薬品添付文書 481 品目について、「相互作用」の記載方法および内容について調査・検討したところ、「相互作用」全般における記載要領について「機序・危険因子」欄に根拠あるいは出典の記述がないかあるいは曖昧な記述がある場合、また、同じ内容が薬物動態の欄に重複記載されているなどの問題点が指摘された。これらの問題を解決するために 7 点の「記載要領改訂のための基本方針」を構築した。今年度はこれらの基本方針に従って、「相互作用」改訂のための新たな「記載要領案」を提示するとともに、抗ウイルス化学療法剤「カレトラ配合内用液」および PDE-5 阻害薬の 2 例の添付文書について改訂モデル案を作成した。

A 研究目的

平成 24 年度に作製した、医薬品添付文書中の「相互作用」のための記載要領の改訂のための基本方針に従って、記載要領の改定案を具体的に作製することを目的とし、この案に従って添付文書について改訂モデル案を作成した。

B 研究方法

平成 24 年度の同研究事業で、以下に述べるような「相互作用の記載要領改訂のための基本方針」を構築した。

1. 「臨床症状・措置方法」および「機序・危険因子」の項目で、現状の医薬品添付文書で見られる「~のおそれがある」、「~の可能性はある」、「~と考えられている」といった曖昧な表現は使用しないことを原則とし、根拠となる事象（論文報告あるいは自社データ等）を記載すること。但し、臨床データに基づく場合はこの限りではない。

2. 「臨床症状・措置方法」の項目の記載内容の根拠となるデータを「薬物動態」の項目もしくは「薬物代謝」の項目に記載し、「相互作用」の項目にはその内容を簡略化して、項目参照の印をつける。

3. 「臨床症状・措置方法」の項目の内容に対応した記載が「薬物動態」の項目にも記載されていた場合、詳細な内容は「薬物動態」の項目に置き、「相互作用」の項目には簡略記載に留める。

4. 「臨床症状・措置方法」および「機序・危険因子」の項目に曖昧な表現を用いられている場合は根拠となる出典（社内資料含む）もしくは引用文献を記載し、これらで示す場合は【主要文献】の欄に記載すること。

5. 薬剤代謝に関与する主要酵素で、本剤の代謝に直接関与しない酵素であっても、その活性に対してその薬剤がどのように作用するかを記載する。但し、承認済みの場合は承認時まで実施した試験の範囲内で記載すること。

6. 「臨床症状・措置方法」の項目に根拠となるデータを記載する場合には、それらのデータが臨床的データかあるいは *in vitro* かの区別と、動物実験データの場合はその旨を明記すること。

上記基本方針に従って、「相互作用」の「記載要領案」を作製した。

C 研究結果

基本方針に従って、医薬品添付文書のうち「使用上の注意」の「記載要領」の改訂案を作成した。これを「別表 1 相互作用の記載要領の改訂案」として添付した。

D 考察

表 1 に示した「記載要領改訂案」に従って、抗ウイルス化学療法剤「カレトラ配合内用液」および PDE-5 阻害薬の 2 例の添付文書について改訂モデル案を作成した。別表 2 に「モデル事例 1：抗ウイルス化学療法剤「カレトラ配合錠」」および別表 3 に「モデル事例 2：PDE-5 阻害薬（バイアグラ等）」を添付した。

E 結論

本記載要領改訂案の内容は、研究班全体で十分に議論した内容であり、研究分担者の意向が十分に反映されているので、満足できる内容であると考えられる。

しかしながら、近年、Pharmacogenomics

(ゲノム薬理学)の分野における研究成果によって、薬物応答の個体間格差は遺伝子的要因に依存するところが大きいことが明らかになってきた。つまり、薬物代謝に関与する酵素の遺伝子多型の相違による個人的な代謝活性の違いは、医薬品の有効性や安全性にも大きな影響を及ぼすことが示されている。このような遺伝子情報は一部の医薬品においてはすでに薬物治療の分野において有効利用されており、酵素のファミリーとサブファミリー、およびこれらの対立遺伝子(アレル)構成情報などの遺伝子情報をもとにして治療計画を組み立てるいわゆるテーラーメイド医療も現実のものとなりつつある。しかしながら、医薬品添付文書中に記載されている遺伝子情報の情報量、情報の種類、それらの用途および記載方法などに関しては、必ずしも統一的ではない。

これら遺伝情報は個人的な薬物代謝に大きな影響を及ぼしていることはもちろん、個人の持つ遺伝子型によって薬物動態にも大きく影響し、医薬品の投与量を決定するために大きな要因となる。しかしそれだけではなく、併用する薬物との併用禁忌や併用注意といった薬物相互作用にも大きな情報を与える要因であり、さらに副作用を考える上でも大きな要因の一つと考えられる。将来、医薬品添付文書に代謝酵素のアレル構成と当該医薬品の代謝との関連性の情報記載を義務づけることは、医薬品添付文書に記載される情報を効率的に利用のために必須のことであると考えられる。

今後、添付文書の記載要領の改訂等の機会があるときには、遺伝情報のより詳しい

記載を考慮することを提案する。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

【原著】

【学会発表】

日本薬学会第 134 年会(平成 26 年 3 月)
於熊本

H 知的財産権の出願・登録状況

なし

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
「医療用医薬品の使用上の注意の在り方に関する研究」
分担研究報告書

警告・高齢者への投与・承認条件・原則禁忌に関する検討
モデル案の作成と検証

研究分担者：小林 江梨子 千葉大学大学院薬学研究院 助教

研究協力者：日本製薬工業協会 浅田 和広

日本製薬工業協会 服部 洋子

日本製薬工業協会 鳥山 さつき

研究要旨

平成24年度までの研究結果を踏まえ、医療用医薬品添付文書モデル(案)の作成とその検証アンケートを実施し、警告・高齢者への投与・承認条件・原則禁忌の項目に関する記載要領(案)を作成した。

新しい記載要領(案)に基づいた医療用医薬品添付文書モデル(案)を作成し、全国の病院に勤務する医師・薬剤師に対してアンケート調査を行うことで、検証した。その結果、新しい記載要領(案)において、添付文書モデル(案)において、各項目に番号を付け情報がないところには「設定なし」と記載することについては、臨床の医師・薬剤師の大多数から賛成が得られた。

警告については、添付文書の冒頭に設定され、医薬品の致命的又は極めて重篤な副作用等が発現する場合に注意喚起をする重要な項目である。したがって、必要な情報を設定理由を付す従来の方針を踏まえつつ、医師・薬剤師が必要な情報を読み取りやすいように項目立てすることが妥当と考えられた。

高齢者については、従来、一般論として生理機能の低下についての注意喚起がなされている場合があったが、これまでの研究でも、医師・薬剤師から、画一的な表現の繰り返しがあるとの意見も指摘されていた。したがって、エビデンスに基づき、臨床活用できる場合に、記載する方針にするべきと考えられた。

承認条件については、これまでの研究でも、臨床の医師・薬剤師の認知が低いことが報告されていた。したがって、従来の後方の位置から、“使用上の注意”の前の前方に位置付けることが必要と考えられた。

原則禁忌については、臨床の医師・薬剤師の判断が大きく二分しているため、このように判断が分かれる情報提供は適当ではない。したがって、今後の新しい添付文書では、“原則禁忌”を設定しないことが妥当と考えられた。

また、はじめて設定を検討した"保険給付上の注意"については、投与制限期間や、保険給付に関する情報は、処方医を含め、医療機関にとって重要な情報であることから、項目を設定し、当該情報の有無を明らかにすることが必要と考えられた。

A 研究目的

平成 24 年度までに行った「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」において、「警告」、「高齢者への投与」、「承認条件」、「原則禁忌」の項について検討した。平成 25 年度においては、記載要領（案）に基づく医療用医薬品添付文書モデル案の作成とその検証アンケートを行うとともに、「警告」、「高齢者への投与」、「承認条件」、「原則禁忌」の項の記載要領（案）の策定を目的とした。

B 研究方法

1) 医療用医薬品添付文書モデル（案）作成と検証アンケート

本研究班で作成した記載要領（案）を基に、日本製薬工業協会の協力を得て、医療用医薬品添付文書モデル（案）（以下「添付文書モデル（案）」という。資料 1 に添付）を作成した。この添付文書モデル（案）の記載順序、各項目等について、臨床で添付文書を利用する医師・薬剤師の認識を問うアンケート調査を行った。添付文書モデル（案）を添付したアンケートは資料 1 のとおり。

アンケート対象者：以下の対象施設に勤務する医師 2 名（うち薬事委員会担当医を含む）・薬剤師 2 名。

対象施設：501 施設

内訳：国立病院機構 151 施設

大学附属病院 148 施設

都道府県立病院 202 施設

各病院長あてに郵送にて 4 部のアンケートを送付し、郵送にて回収した。アンケートは匿名にて行った。

2) 「警告」、「高齢者への投与」、「承認条件」、「原則禁忌」の項に関する検討

平成 24 年度までの検討及び 1) のアンケート調査結果を踏まえて、「警告」、「高齢者への投与」、「承認条件」、「原則禁忌」の項の記載要領を検討した。

C 研究結果

1) 医療用医薬品添付文書モデル（案）作成と検証アンケート

記載要領（案）に基づいて、添付文書（案）を作成した。特定の医薬品を想定したのではなく、記載要領（案）に基づいて医療用医薬品添付文書を作成したイメージとして作成できた。

モデル案医師 2 名・薬剤師 2 名の 501 施設の計 2004 名に送付し、1100 名から回答を得た（回収率：54.9%）。うち、医師 505 名、薬剤師 577 名、不明 18 名であった。

表 1. 回答者の属性

	全回答者 (N=1100)		医師 (N=505)		薬剤師(N=577)	
	N	%	N	%	N	%
20代	52	4.7%	1	0.2%	51	8.8%
30代	207	18.8%	56	11.1%	149	25.8%
40代	308	28.0%	141	27.9%	163	28.2%
50代	433	39.4%	226	44.8%	198	34.3%
60代以上	97	8.8%	80	15.8%	16	2.8%
無回答	3	0.3%	1	0.2%	0	0.0%
男性	837	76.1%	463	91.7%	359	62.2%
女性	260	23.6%	41	8.1%	218	37.8%
無回答	3	0.3%	1	0.2%	0	0.0%
薬事委員会担当医である			373	73.9%		
薬事委員会担当医ではない			125	24.8%		
無回答			7	1.4%		

注：医師・薬剤師の職種が不明の回答（N=18）は、職種別集計で除いているため、全回答者数（1100）と、医師・薬剤師数の総和は一致しない。（以下すべての集計において同じ。）

Q1. 「警告」以降の全ての項目にそれぞれ「1」～「25」までの番号を付けました。従来の添付文書では、該当する情報がない項目は記載されていませんでした。新しい添付文書（案）では、該当する情報がない場合には、項目を記載したうえで、「設定なし」と記載することを検討しています。

これについてあなたの意見にあてはまるものにひとつだけ○をつけてください。

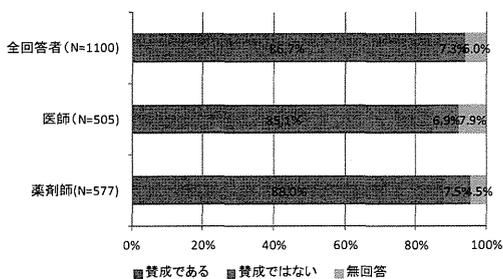


図1. 項目への番号付与について (N=1100)

Q2-1. 医師・薬剤師の認知が低かった【承認条件】を、8【承認条件】として、【使用上の注意】の前に位置付けました。これについてあなたの意見にあてはまるものにひとつだけ○をつけてください。

【承認条件】を、8【承認条件】として、【使用上の注意】の前に位置付けました。これについてあなたの意見にあてはまるものにひとつだけ○をつけてください。

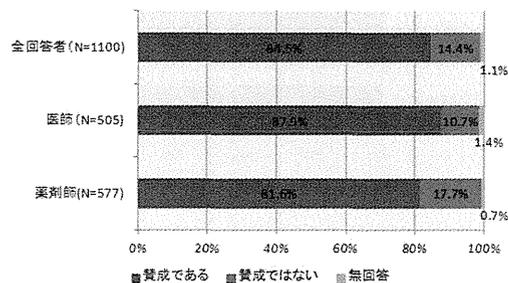


図2. Q2-1 承認条件の位置について (N=1100)

Q2-2. 新しい添付文書（案）では、「9. 特定の患者集団に関する情報」として、従来の添付文書で「慎重投与」とされていた患者集団に加えて、「高齢者への投与」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」及び「小児等への投与」の項で注意喚起されていた患者集団をすべてまとめて記載します。これについてあなたの意見にあてはまるものにひとつだけ○をつけてください。

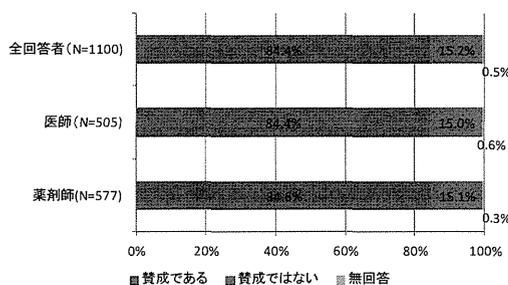


図2. 特定の患者集団に関する情報について (N=1100)

Q2-3. 新しい添付文書（案）では、「原則禁忌」及び「原則併用禁忌」の項は設定していません。添付文書に、これらの項目は必要ですか？これについてあなたの意見にあ

てはまるものにひとつだけ○をつけてください。

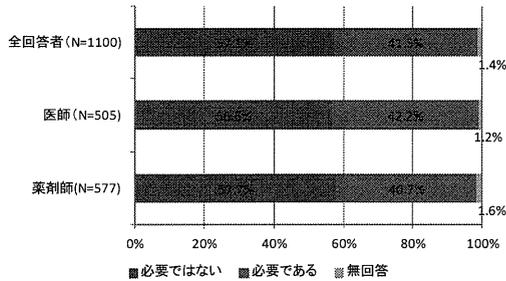


図 3. 原則禁忌の必要性について (N=1100)
 Q2-4.新しい添付文書（案）では、「25. 保険給付上の注意」を設定し、新薬承認後一定期間の投薬期間制限などの情報を記載します。これについてあなたの意見にあてはまるものにひとつだけ○をつけてください。

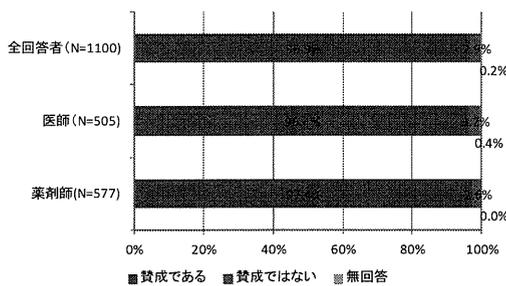


図 4. 保険給付上の注意について (N=1100)

Q3-1. 新しい添付文書（案）では、「警告」の項目について、

・「医師や医療施設の限定」や「患者への同意・説明」に関して記載する場合にはそれぞれの記載内容に「医師や医療施設の限定」や「患者への同意・説明」の項目を付与して、薬に関する警告と分けて記載する。というように、読みやすく記載します。これについてあなたの意見にあてはまるものにひとつだけ○をつけてください。

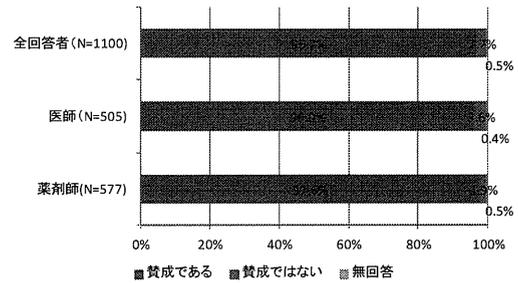


図 5. 警告について (N=1100)

Q3-2. 新しい添付文書（案）では、「副作用」の項目について、「重大な副作用」の上に記載していた、「副作用等の発生状況」の記載を省略します。副作用の発生頻度については、「重大な副作用」はその項目ごとに、「その他の副作用」は表形式で頻度を記載します。これについてあなたの意見にあてはまるものにひとつだけ○をつけてください。

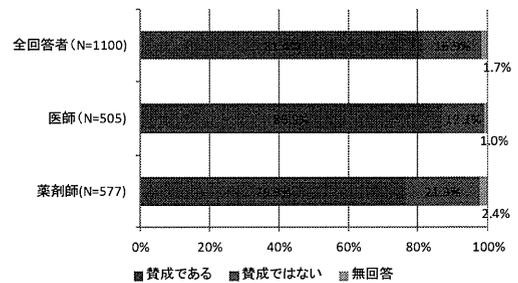


図 6. 副作用の発生状況について (N=1100)

Q3-3. 新しい添付文書（案）では、
 ・「重大な副作用」の各項目の記載にあたっては、同様の趣旨の繰り返し表現等の冗長な記載は避ける。

というように、読みやすく記載します。これについてあなたの意見にあてはまるものにひとつだけ○をつけてください。

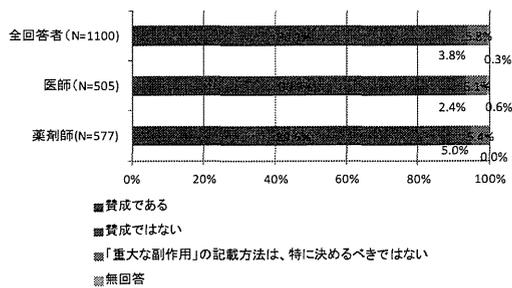


図 7. 重大な副作用について (N=1100)

2) 「警告」、「高齢者への投与」、「承認条件」、「原則禁忌」の項に関する検討

2-1) 「警告」の項目について

現行の「医療用医薬品添付文書の記載要領（平成 9 年 4 月 25 日薬発第 606 号厚生省薬務局長通知）」（以下、「添付文書記載要領」という。）及び「医療用医薬品の使用上の注意の記載要領（平成 9 年 4 月 25 日薬発第 607 号厚生省薬務局長通知）」（以下、「使用上の注意記載要領」という。）に基づいて作成された添付文書では、「副作用に関する項目」、「医師や医療施設の限定に関する項目」、「添付文書の熟読に関する項目」、「患者への同意・説明に関する項目」のお菊 4 つの情報が、区別されることなく記載されている。これまでの検討では、「副作用に関する項目」以外の項目は、添付文書の他の項目へ記載することも検討したが、これまでの記載要領どおり、致死性的又は極めて重篤かつ非可逆的な副作用が発現する可能性等がある場合には、必要な情報を記載すべきと考えた。ただし、臨床の医師・薬剤師の読みやすさの観点から、1) のアンケート調査でも大多数の医師・薬剤師から賛成がえられたとおり、各項目を付して記載することが妥当と考えられた。したがって、警告の記

載要領（案）は、次のとおり作成した。

〔警告〕

(1) 致死性的又は極めて重篤かつ非可逆的な副作用が発現する可能性、又は副作用が発現する結果極めて重大な事故につながる可能性があつて、特に注意を喚起する必要がある場合に記載すること。

(2) 必要な場合には設定理由を [] 内に簡潔に記載すること。

(3) 「医師や医療施設の限定」や「患者への同意・説明」に関して記載する場合には、それぞれの記載内容に「医師や医療施設の限定」や「患者への同意・説明」の項目を付与して、薬に関する警告と分けて記載する。

2-2) 「高齢者への投与」の項目について

現行の添付文書記載要領及び使用上の注意記載要領では、「高齢者への投与」の項が規定されている。しかし、平成 24 年までの本研究班の議論において、年齢のみで、高齢者とカテゴライズしても、生理機能の個人差が大きいいため、「高齢者では一般に生理機能が低下しているので減量するなど注意すること」といったあいまいな情報提供は適切ではないと検討してきた。1) のアンケート調査でも、「高齢者への投与」に関する項目は独立させず、「9. 特定の患者集団に関する情報」として、従来の添付文書で「慎重投与」とされていた患者集団に加えて、「高齢者への投与」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」及び「小児等への投与」の項で注意喚起されていた患者集団をすべてまとめて記載することについて、大多数の医師・薬剤師の賛成が得られた。そこで、これらの特定の患者集

団に関する情報としてまとめて記載するとともに、高齢者については、客観的な臨床データ等のエビデンスがある場合にそれに基づいて記載することが妥当と考えられた。したがって、高齢者に関連する記載要領（案）は次のとおり作成した。

[特定の患者集団に関する情報]

（１）患者の症状、原疾患、合併症、家族歴、体質、併用薬剤等からみて、他の患者よりも以下①～⑦に述べるような副作用による危険性が高いため、投与の可否の判断、用法及び用量の決定等に特に注意が必要である場合、又は、臨床検査の実施や患者に対する細かい観察が必要とされる場合、若しくは、妊娠中・授乳中の女性、小児、高齢者等の特定の患者集団への投与に際して根拠情報がある場合には根拠情報を示しつつ記載すること。他の患者と比較して危険性が高い場合として、次のものが考えられる。

- ①副作用が早く発現する場合
- ②副作用の発現率が高い場合
- ③より重篤な副作用が現れる場合
- ④非可逆性の副作用が現れる場合
- ⑤蓄積する結果、副作用が現れる場合
- ⑥耐性が変化する場合
- ⑦その他

（２）副作用の発現に関しては、原則として過敏症以外は設定理由を [] 内に簡潔に記載すること。

（３）～（５）略

（６）高齢者への投与

①臨床試験、市販後調査又は薬物動態等の具体的なデータから高齢者に投与した場合の問題が示唆される場合はその内容

を簡潔に記載すること。なお、「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン（平成５年１２月２日薬新第１０４号医薬品課長通知）に基づいて実施された試験結果より得られた成功についても留意すること。

②同種同効品等の臨床での使用経験から高齢者へ投与する場合に注意すべき問題が示唆される場合はその内容を簡潔に記載すること。

２－３）「承認条件」の項目について

承認条件については、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（研究代表者：上田志朗）」において、臨床の医師・薬剤師の認識が非常に低いことが明らかとなっていたため、添付文書の"使用上の注意"の前の位置に位置付けることとした。１）のアンケート調査でも、前方に位置付けることについて、大多数の医師・薬剤師の賛成が得られた。したがって、承認条件の記載要領（案）は次のとおり作成した。

[承認条件]

承認条件は、”使用上の注意”の前に記載する。承認に当たって試験の実施等の条件を付された場合には、その内容を記載すること。

２－４）「原則禁忌」の項目について

原則禁忌については、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（研究代表者：上田志朗）」において“禁忌と同等”と考えている医師・薬剤師と、“慎重投与と同等”と考えている医師・薬剤師がほぼ半々という結果であり、解釈が大きく分かれていることが明らかとなった。1)のアンケートでも、「必要ない」と考える医師・薬剤師は57%程度であるのに、「必要である」と考えている医師・薬剤師も40%程度存在し、やはり、原則禁忌についての解釈が分かれている実態を反映していた。解釈が大きく分かれる項目を、添付文書では設定するべきではないと考えられ、原則禁忌を設定せず、禁忌に関する記載要領（案）を次のとおり作成した。

[禁忌]

- (1) 患者の症状、原疾患、合併症、既往歴、家族歴、体質、併用薬剤等からみて投与すべきでない患者を記載すること。なお、投与してはならない理由が異なる場合は、項を分けて記載すること。
- (2) 本項以外にも、禁忌に該当する内容のある場合は、重複して本項にも記載すること。
- (3) 原則として過敏症以外は設定理由を〔 〕内に簡潔に記載すること。
- (4) 使用に際しての特別の注意、応急対処法があれば簡潔に記載すること。

D 考察

添付文書モデル(案)において、各項目に番号を付け情報が無いところには「設定なし」と記載することについては、臨床の医師・薬剤師の大多数から賛成が得られた。これまでの添付文書では、情報が無い場合には、

項目自体が設定されていなかった。そのため、読み手がほしい情報を探す際に、当該項目が設定されていないのかが即時にわからなかったが、添付文書モデル（案）では、それぞれの項目にユニークな番号が付けられているため、情報を探す際に有益であると考えられた。

また、はじめて設定を検討した“保険給付上の注意”については、現行の添付文書記載要領等には設定はないものの、すでに添付文書の後方に、“投与制限医薬品に関する情報”や“保険給付上の注意”に関する情報が記載されている医薬品もある。しかし、記載要領上の設定されていないことから、これらの項目の記載は任意であり、投与制限があっても当該記載がない場合もある。投与制限期間や、保険給付に関する情報は、処方医を含め、医療機関にとって重要な情報であることから、項目を設定し、当該情報の有無を明らかにすることが必要と考えられた。

警告については、添付文書の冒頭に設定され、医薬品の致命的又は極めて重篤な副作用等が発現する場合に注意喚起をする重要な項目である。したがって、必要な情報を設定理由を付す従来の方針を踏まえつつ、医師・薬剤師が必要な情報を読み取りやすいように項目立てすることが妥当と考えられた。

高齢者については、従来、一般論として生理機能の低下についての注意喚起がなされている場合があった。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(研究代表者:上田志朗)」においても、

医師・薬剤師から、画一的な表現の繰り返しがあるとの意見も指摘されていた。画一的な表現が繰り返されると、医師・薬剤師の読み手の関心がさがり、その項目に関する意識が低くなる可能性がある。そうなる、本当に必要な情報が記載されてあっても気づかれない可能性もある。したがって、エビデンスに基づき、臨床で活用できる場合に、記載する方針にするべきと考えられた。

承認条件が付される医薬品は、新薬であり再審査期間中であること、条件の内容によっては、医療機関が関与する、市販後調査の実施等の内容が含まれることから、臨床の医師・薬剤師の関心を引く位置に位置付けることが必要と考えられた。そこで、従来の後方の位置から、“使用上の注意”の前の前方に位置付けることが必要と考えられた。なお、承認条件の内容は、再審査後には調査終了して結果が出ている場合があるため、そのような時期には適宜添付文書を改正することも検討すべきである。

原則禁忌については、臨床の医師・薬剤師の判断が大きく二分しているため、このように判断が分かれる情報提供は適当ではない。したがって、今後の新しい添付文書では、“原則禁忌”を設定しないことが妥当と考えられた。ただし、現在、すでに“原則禁忌”が設定されている医薬品については、従来のままとする配慮も必要である。

E 結論

警告・高齢者への投与・承認条件・禁忌に関する記載要領(案)を、次の通り提案する。

[警告]

(1) 致死的又は極めて重篤かつ非可逆的

な副作用が発現する可能性、又は副作用が発現する結果極めて重大な事故につながる可能性があつて、特に注意を喚起する必要がある場合に記載すること。

(2) 必要な場合には設定理由を [] 内に簡潔に記載すること。

(3) 「医師や医療施設の限定」や「患者への同意・説明」に関して記載する場合には、それぞれの記載内容に「医師や医療施設の限定」や「患者への同意・説明」の項目を付与して、薬に関する警告と分けて記載する。

[特定の患者集団に関する情報]

(1) 患者の症状、原疾患、合併症、家族歴、体質、併用薬剤等からみて、他の患者よりも以下①～⑦に述べるような副作用による危険性が高いため、投与の可否の判断、用法及び用量の決定等に特に注意が必要である場合、又は、臨床検査の実施や患者に対する細かい観察が必要とされる場合、若しくは、妊娠中・授乳中の女性、小児、高齢者等の特定の患者集団への投与に際して根拠情報がある場合には根拠情報を示しつつ記載すること。他の患者と比較して危険性が高い場合として、次のものが考えられる。

- ①副作用が早く発現する場合
- ②副作用の発現率が高い場合
- ③より重篤な副作用が現れる場合
- ④非可逆性の副作用が現れる場合
- ⑤蓄積する結果、副作用が現れる場合
- ⑥耐性が変化する場合
- ⑦その他

(2) 副作用の発現に関しては、原則として過敏症以外は設定理由を [] 内に

簡潔に記載すること。

(3)～(5)略

(6) 高齢者への投与

①臨床試験、市販後調査又は薬物動態等の具体的なデータから高齢者に投与した場合の問題が示唆される場合はその内容を簡潔に記載すること。なお、「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン(平成5年12月2日薬新第104号医薬品課長通知)に基づいて実施された試験結果より得られた成功についても留意すること。

②同種同効品等の臨床での使用経験から高齢者へ投与する場合に注意すべき問題が示唆される場合はその内容を簡潔に記載すること。

[承認条件]

承認条件は、「使用上の注意」の前に記載する。承認に当たって試験の実施等の条件を付された場合には、その内容を記載すること。

[禁忌]

(1) 患者の症状、原疾患、合併症、既往歴、家族歴、体質、併用薬剤等からみて投与すべきでない患者を記載すること。なお、投与してはならない理由が異なる場合は、項を分けて記載すること。

(2) 本項以外にも、禁忌に該当する内容のある場合は、重複して本項にも記載すること。

(3) 原則として過敏症以外は設定理由を

[] 内に簡潔に記載すること。

(4)使用に際しての特別の注意、応急対処法があれば簡潔に記載すること。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

なし

H 知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献

1)「医療用医薬品添付文書の記載要領(平成9年4月25日薬発第606号厚生省薬務局長通知)」

2)「医療用医薬品の使用上の注意の記載要領(平成9年4月25日薬発第607号厚生省薬務局長通知)」

3)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(研究代表者:上田志朗)総合報告書」平成23年3月

(以下、「使用上の注意記載要領」という。)

病院長各位

新しい医療用医薬品添付文書(案)についてのアンケートご協力をお願い

厚生労働科学研究「医療用医薬品の使用上の在り方に関する研究」において、私たちは新しい医療用医薬品の添付文書(案)の在り方を検討しています。

私たちの研究班では、2011年度までに全国の病院の医師及び薬剤師の先生方にご協力をいただき、現行の添付文書に関する大規模調査を行いました。ご協力ありがとうございました。その結果、

- ・添付文書は「最も重要」もしくは「重要」であると、ほとんどの先生方に認識いただいております、記載順序についても概ねよいと考えられていること
- ・後方に記載されている「承認条件」は、過半数の先生方にその存在を認知していただけていないこと
- ・情報量が多く重複する部分があること

などのご意見をいただきました。

※詳細は、「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)をご覧ください(<http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NISR01.do>)。

今回、調査結果を踏まえ、新しい添付文書(案)を検討いたしました。変更のポイントは次の6点です。

1. 「警告」以降すべての項目にそれぞれ「1」～「25」までの番号を付けたこと。
2. 「8:承認条件」を【使用上の注意】の直前に配置したこと。
3. 「9:特定の患者集団に関する情報」という項目をつくり、従来の「慎重投与」の患者に加えて、妊娠中の女性、授乳中の女性、小児、高齢者に関する情報をとりまとめて記載したこと。
4. 「25. 保険給付上の注意」を項目として設定したこと。
5. 「原則禁忌」を廃止したこと。
6. 「警告」、「副作用」等の項目を読みやすいように記載方法を変えたこと。

つきましては、貴施設の医師・薬剤師それぞれ2名の先生方に新しい添付文書(案)に関するアンケートへのご協力をお願いする次第です。約5分ほどのアンケートです。お忙しい中恐縮ですがよろしくご願ひいたします。

- 医師の先生:薬事委員会担当医師の先生を含む、各施設2名の先生方にご協力をお願いします。
- 薬剤師の先生:各施設2名の先生方にご協力をお願いします。

お手数ですが、ご回答いただく各先生に、アンケートを1セットずつお渡しくださいませようお願いいたします。回収したアンケートは個人がわからないように集計・解析したうえで、研究報告として学会等で公表することがあります。

ご回答いただいたアンケートは、同封の返信用封筒に入れて平成26年1月31日までにお送りくださいませようお願いいたします。

厚生労働科学研究
医療用医薬品の使用上の注意の在り方に関する研究
研究代表者 佐藤 信範
連絡先:千葉大学大学院薬学研究院臨床教育
〒260-8675 千葉市中央区亥鼻1-8-1 TEL:043-226-2910、043-226-2884

医師・薬剤師の先生方

厚生労働科学研究
医療用医薬品の使用上の注意の在り方に関する研究
研究代表者 佐藤 信範

新しい医療用医薬品添付文書(案)についてのアンケートご協力をお願い

厚生労働科学研究「医療用医薬品の使用上の在り方に関する研究」において、私たちは新しい医療用医薬品の添付文書(案)の在り方を検討しています。

私たちの研究班では、2011 年度までに全国の臨床の医師及び薬剤師の先生方にご協力をいただき、現行の添付文書に関する大規模調査を行いました。ご協力ありがとうございました。その結果、

- ・添付文書は「最も重要」もしくは「重要」であると、ほとんどの先生方に認識いただいており、記載順序についても概ねよいと考えられていること
- ・後方に記載されている「承認条件」は、過半数の先生方にその存在を認知していただけていないこと
- ・情報量が多く重複する部分があること

などのご意見をいただきました。

※詳細は、「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 志郎)をご覧ください(<http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NISR01.do>)。

今回、先生方のご意見を踏まえまして、新しい添付文書(案)を検討いたしました。変更のポイントは次の 6 点です。

1. 「警告」以降すべての項目にそれぞれ「1」～「25」までの番号を付けたこと。
2. 「8:承認条件」を【使用上の注意】の直前に配置したこと。
3. 「9:特定の患者集団に関する情報」という項目をつくり、従来の「慎重投与」の患者に加えて、妊娠中の女性、授乳中の女性、小児、高齢者に関する情報をとりまとめて記載したこと。
4. 「25. 保険給付上の注意」を項目として設定したこと。
5. 「原則禁忌」を廃止したこと。
6. 「警告」、「副作用」等の項目を読みやすいように記載方法を変えたこと。

つきましては、新しい添付文書(案)について医師・薬剤師の先生方のご意見をいただきたく、アンケートへのご協力をお願いします。Q1 から Q8 まで、5 分ほどのアンケートです。最後に添付している、新しい添付文書(案)をご覧いただきながら、次のページからのアンケートのご質問について、あなたの意見にあてはまるものに○をつけてください。

※添付文書(案)は、新しい添付文書(案)をイメージいただくために、各項目を記載していますので、医薬品としての内容には不整合な点があることをご了承ください。

Q1. 「警告」以降の全ての項目にそれぞれ「1」～「25」までの番号を付けました。従来の添付文書では、該当する情報がない項目は記載されていませんでした。新しい添付文書(案)では、該当する情報がない場合には、項目を記載したうえで、「設定なし」と記載することを検討しています。(最後に添付の新しい添付文書(案)をご覧ください。)

これについてあなたの意見にあてはまるものにひとつだけ○をつけてください。

1. 賛成である。(新しい添付文書(案)の方がよい。)
2. 賛成ではない。(現行の添付文書の方がよい。)

Q2. 新しい添付文書(案)では、各項目の順番を次の表のように変えています。

現行の添付文書	新しい添付文書(案)
【警告】 【禁忌】 【組成・性状】 【効能又は効果】 <効能又は効果に関連する使用上の注意> 【用法及び用量】 <用法及び用量に関連する使用上の注意> 【使用上の注意】 1.慎重投与 2.重要な基本的注意 3.相互作用 併用禁忌 併用注意 4.副作用 重大な副作用 その他の副作用 5.高齢者への投与 6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 7.小児等への投与 8.臨床検査結果に及ぼす影響 9.過量投与 10.適用上の注意	1【警告】 2【禁忌】 3【組成・性状】 4【効能又は効果】 5<効能又は効果に関連する使用上の注意> 6【用法及び用量】 7<用法及び用量に関連する使用上の注意> 8【承認条件】 【使用上の注意】 9特定の患者集団に関する情報 10重要な基本的注意 11相互作用 併用禁忌 併用注意 12副作用 重大な副作用 その他の副作用 13臨床検査結果に及ぼす影響 14過量投与 15適用上の注意

11.その他の注意 【薬物動態】 【臨床成績】 【薬効薬理】 【有効成分に関する理化学的知見】 【取扱い上の注意】 【承認条件】 【包装】 【主要文献及び文献請求先】 【製造販売業者又は輸入販売業者の氏名又は名称及び住所】	16その他の注意 17【薬物動態】 18【臨床成績】 19【薬効薬理】 20【有効成分に関する理化学的知見】 21【取扱い上の注意】 22【包装】 23【主要文献及び文献請求先】 24【製造販売業者又は輸入販売業者の氏名又は名称及び住所】 25【保険給付上の注意】
--	---

記載順序について、Q2-1～Q2-4 であなたのご意見を伺います。

Q2-1. 医師・薬剤師の認知が低かった【承認条件】を、8【承認条件】として、【使用上の注意】の前に位置付けました。これについてあなたの意見にあてはまるものにひとつだけ○をつけてください。

1. 賛成である。(新しい添付文書(案)の位置の方がよい。)
2. 賛成ではない。(現行の添付文書の位置の方がよい。)

Q2-2. 新しい添付文書(案)では、「9. 特定の患者集団に関する情報」として、従来の添付文書で「慎重投与」とされていた患者集団に加えて、「高齢者への投与」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」及び「小児等への投与」の項で注意喚起されていた患者集団をすべてまとめて記載します。これについてあなたの意見にあてはまるものにひとつだけ○をつけてください。

参考:米国の添付文書では、これらの患者集団の情報は”Use in Special Population”の項目にまとめて記載されています。

1. 賛成である。(新しい添付文書(案)の方がよい。)
2. 賛成ではない。(現行の添付文書の方がよい。)

Q2-3. 新しい添付文書(案)では、「原則禁忌」及び「原則併用禁忌」の項は設定していません。添付文書に、これらの項目は必要ですか？これについてあなたの意見にあてはまるものにひとつだけ○をつけてください。

参考：現行添付文書に関する前回のアンケートでは、「原則禁忌」等は「禁忌」と同等と考えていらっしゃる先生方と、「原則禁忌」等は「慎重投与」と考えていらっしゃる先生方の割合がほぼ半々でした。

1. 「原則禁忌」及び「原則併用禁忌」は必要ではない。
(新しい添付文書(案)の方がよい。)
2. 「原則禁忌」及び「原則併用禁忌」は必要である。
(現行の添付文書の方がよい。)

Q2-4. 新しい添付文書(案)では、「25. 保険給付上の注意」を設定し、新薬承認後一定期間の投薬期間制限などの情報を記載します。これについてあなたの意見にあてはまるものにひとつだけ○をつけてください。

1. 賛成である。(新しい添付文書(案)の方がよい。)
2. 賛成ではない。(保険給付上の注意は、添付文書には必要ない。)

Q3 従来の添付文書では、情報量が多い、冗長である、重複が多い等の問題が指摘されました。新しい添付文書(案)では、重要な情報が読み取りやすいように次のように記載します。各項目について、Q3-1～Q3-3 であなたのご意見を伺います。

Q3-1. 新しい添付文書(案)では、「警告」の項目について、
・「医師や医療施設の限定」や「患者への同意・説明」に関して記載する場合にはそれぞれの記載内容に「医師や医療施設の限定」や「患者への同意・説明」の項目を付与して、薬に関する警告と分けて記載する。
というように、読みやすく記載します。(添付文書(案)の警告のイメージです。)これについてあなたの意見にあてはまるものにひとつだけ○をつけてください。

1. 賛成である。(新しい添付文書(案)の方がよい。)
2. 賛成ではない。(現行の添付文書の方がよい。)