

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。

1. 賛成である。(新しい添付文書(案)の方がよい。重大な副作用・その他の副作用ごとに頻度がわかるので、「副作用等の発生状況」は必要ない。)
2. 賛成ではない。(現行の添付文書の方がよい。今まで通り、副作用等の発生状況の記載は、重大な副作用・その他の副作用とは別に重複して記載が必要である。)

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。(同封の添付文書(案)の「重大な副作用」のイメージです。)

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。

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。)
3. 「重大な副作用」の記載方法は、特に決めるべきではない。

最後に、お答えいただいているあなたご自身について教えてください。

Q4 あなたの年齢について、あてはまるものにひとつだけ○を付けてください。

1. 20代
2. 30代
3. 40代
4. 50代
5. 60代以上

Q5 あなたの性別について、あてはまるものにひとつだけ○を付けてください。

1. 男性
2. 女性

Q6 あなたは医師ですか、薬剤師ですか。あてはまるものにひとつだけ○を付けてください。

1. 医師 →Q7,Q8のご質問にお答えください。
2. 薬剤師 →ご質問は以上です。ご協力ありがとうございました。

Q7 Q6で「医師」と答えた先生方に伺います。

あなたは薬事委員会の担当医ですか。あてはまるものにひとつだけ○をつけてください。

1. はい
2. いいえ

Q8 Q6で「医師」と答えた先生方に伺います。

あなたのご専門の診療科は何ですか。お書きください。

()

ご質問は以上です。ご協力ありがとうございました。

〇〇〇〇年〇〇月作成（第1版）

新しい添付文書（案）

貯法：
使用期限：

日本標準商品分類番号

872399

■ ■ ■ ■ ■ 改善剤

〇〇〇〇〇販売名

	〇〇〇〇販売名
承認番号	
薬価収載	〇〇〇〇年〇〇月
販売開始	〇〇〇〇年〇〇月

この添付文書は改訂記載要領案のために作成されたモデルとして変更点が明確になるよう構成しているため、医薬品情報として不整合な部分を含みます

I 【警告】

1. 医師や医療施設の限定

(1) 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与すること。

2. 患者への同意・説明

(1) 治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

3. 副作用

(1) 重度のinfusion reactionが発現し、死亡に至る例が報告されている。症状としては、気管支痙攣、蕁麻疹、低血圧、意識消失、ショックがあらわれ、心筋梗塞、心停止も報告されている。これらの症状は本剤の初回投与中又は投与終了後1時間以内に観察されているが、投与数時間後又は2回目以降の本剤投与でも発現することがあるので、患者の状態を十分に確認しながら慎重に投与すること。また、重度のinfusion reactionが発現した場合は、本剤の投与を直ちに中止し、再投与しないこと（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）。

部膨満、上腹部不快感、腹痛、胸やけ、嘔気)

成人：○慢性胃炎、胃下垂症、胃切除後症候群

○抗悪性腫瘍剤またはレボドパ製剤投与時

小児：○周期性嘔吐症、上気道感染症

○抗悪性腫瘍剤投与時

V 【効能又は効果に関連する使用上の注意】

設定なし

VI 【用法及び用量】

成人：通常、□□□として1回10mgを1日3回食前に経口投与する。

ただし、レボドパ製剤投与時には□□□として1回5～10mgを1日3回食前に経口投与する。

なお、年令、症状により適宜増減する。

小児：通常、□□□として1日1.0～2.0mg/kgを1日3回食前に分けて経口投与する。

なお、年令、体重、症状により適宜増減する。

ただし、1日投与量は□□□として30mgを超えないこと。

また、6才以上の場合は□□□として1日最高用量は1.0mg/kgを限度とすること。

VII 【用法及び用量に関連する使用上の注意】

本剤は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜からは吸収されないため、唾液又は水で飲み込むこと。[「適用上の注意」の項参照]

VIII 【承認条件】

設定なし

【使用上の注意】

IX 【特定の患者集団に関する情報】

1. 腎機能障害を有する患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

2. 肝機能障害を有する患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

3. 妊娠中の女性への投与

妊娠中又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。

[動物実験（ラット）で骨格、内臓異常等の催奇形作用が報告されている。]

4. 授乳中の女性への投与

授乳中の女性には大量投与を避けること。[動物実験（ラット）で

II 【禁忌】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊娠中又は妊娠している可能性のある女性 [「特定の患者集団に関する情報」の項参照]
3. 消化管出血、機械的イレウス、消化管穿孔の患者 [症状が悪化するおそれがある。]
4. プロラクチン分泌性の下垂体腫瘍（プロラクチノーマ）の患者 [抗ドパミン作用によりプロラクチン分泌を促す。]

III 【組成・性状】

販売名	
成分・含量	成分
	添加物
性状	
pH	

IV 【効能又は効果】

下記疾患および薬剤投与時の消化器症状（悪心、嘔吐、食欲不振、腹

乳汁中へ移行することが報告されている。]

5. 小児等への投与

小児において錐体外路症状、意識障害、痙攣が発現することがあるため、特に1才以下の乳児には用量に注意し、3才以下の乳幼児には7日以上の連用を避けること。

また、脱水状態、発熱時等では特に投与後の患者の状態に注意すること。

X【重要な基本的注意】

1. 本剤の投与により、間脳の内分泌機能調節異常、錐体外路症状等の副作用があらわれることがあるので、本剤の投与に際しては、有効性と安全性を十分考慮のうえ使用すること。
2. 眠気、めまい・ふらつきがあらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械操作に注意させること。

XI【相互作用】

本剤は主としてCYP3A4により代謝される。

1. 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェノチアジン系精神神経用剤 プロクロルペラジン、クロルプロマジン、チエチルペラジン等 ブチロフェノン系製剤 ハロペリドール等 ラウオルフィアルカロイド製剤 レセルピン等	内分泌機能調節異常又は錐体外路症状が発現しやすくなる。	フェノチアジン系精神神経用剤、ブチロフェノン系製剤は中枢性の抗ドパミン作用を有し、ラウオルフィアルカロイド製剤は中枢でカテコールアミンを枯渇させる。一方、本剤は血液-脳関門を通過しにくい強い抗ドパミン作用を有する。[「薬物動態」の項参照]
(中略)		
制酸剤 H2受容体拮抗剤 シメチジン、ラニチジン等 プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール等	本剤の効果が減弱するおそれがあるの で、両剤の投与時間を考慮する。	胃内 pH の上昇により、本剤の消化管吸収が阻害される。

XII【副作用】

1. 重大な副作用

下記のような重大な副作用があらわれることがあるので、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など適切な処置を行うこと。

- (1) **ショック、アナフィラキシー様症状**（発疹、発赤、呼吸困難、顔面浮腫、口唇浮腫等）（頻度不明）
- (2) **後屈頸、眼球側方発作、上肢の伸展、振戦、筋硬直等の錐体外路症状**（0.03%）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。なお、これらの症状が強い場合には、抗パーキンソン剤を投与するなど適切な処置を行うこと。
- (3) **意識障害、痙攣**（頻度不明）
- (4) **AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸**（頻度不明）
- (5) **間質性肺疾患**（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状が急激にあらわれた場合には投与を中止し、胸部 X 線等の検査を実施するとともに、副腎皮質ホルモン剤投与等の適切な処置を行うこと。
- (6) **心不全**（0.5%未満）
- (7) **肺炎、敗血症等の重度の感染症**（0.5~10%未満）

2. その他の副作用

下記のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

なお、太字で記載の副作用については投与を中止すること。

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
肝臓		肝機能異常 〔AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、ビリルビン、AI-P、LDH 上昇等〕	
内分泌		女性化乳房 、プロラクチン上昇、乳汁分泌、乳房膨満感、月経異常	
消化器	下痢	便秘、腹痛、腹部圧迫感、口渇、胸やけ、悪心、嘔吐、腹部膨満感	腹部不快感、腹鳴、腸痙攣
循環器		心悸亢進	
皮膚		蕁麻疹、発疹、そう痒	
その他		口内のあれ、発汗、眠気、動揺感、めまい・ふらつき	

XIII【臨床検査結果に及ぼす影響】

設定なし

XIV【過量投与】

中毒症状：錐体外路症状、めまい、見当識障害が起こるおそれがある（特に小児では起きやすい）。

モニタリング項目：該当資料なし

拮抗薬：該当資料なし

処置方法：

過量服用時には活性炭投与等適切な処置を行い、一般的な支持・対症療法を実施する。

錐体外路症状に対しては抗パーキンソン剤を投与するなど適切な処置を行う。

透析の有効性：該当資料なし
報告症例：なし

XV【適用上の注意】

薬剤交付時の注意：

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

薬剤投与時の注意：

本剤は舌の上のせ、唾液を浸潤させて、唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。

XVI【その他の注意】

外国において本剤による重篤な心室性不整脈及び突然死が報告されている。特に高用量を投与している患者又は高齢の患者で、これらのリスクが増加したとの報告がある。

XVII【薬物動態】

1. 血漿中濃度

健康成人に△△△OD錠10（水なしで服用、水で服用）又は△△△錠10（水で服用）を絶食下单回経口投与した場合の血漿中□□□濃度は以下のとおりであった。△△△OD錠10は水なしで服用又は水で服用した場合のいずれにおいても、△△△錠10（水で服用）と生物学的に同等であることが確認された。血漿中□□□濃度はLC/MS/MS法により測定した。

（以下略）

2. 分布

（以下略）

3. 代謝・排泄（参考：ベルギーでの*in vitro*試験データ及び試験成績）^{3) 4)}

（以下略）

XVIII【臨床成績】

国内120施設で総計931例について実施された臨床試験の概要は次のとおりである。

〈成人〉^{5) ~7)}

1. 消化器系疾患に伴う不定愁訴

国内91施設で総計695例について実施された経口剤（普通錠）の臨床試験（二重盲検比較試験を含む）で慢性胃炎67.4%（277/411）、胃下垂症74.2%（23/31）、胃切除後症候群では85.7%（6/7）の有効率を示した。

2. 薬剤投与時に伴う不定愁訴

○抗悪性腫瘍剤投与時

国内49施設で総計390例について実施された経口剤（普通錠）

の臨床試験で55.4%（216/390）の有効率を示した。

○レボドパ製剤投与時

国内29施設で総計238例について実施された経口剤（普通錠）の臨床試験で89.1%（212/238）の有効率を示した。

〈小児〉^{8) 9)}

国内29施設で総計236例について実施された経口剤（普通錠、ドライシロップ）の臨床試験における消化器系不定愁訴に対する有効率は、周期性嘔吐症83.1%（49/59）、上気道感染症89.7%（52/58）、抗悪性腫瘍剤投与時61.5%（8/13）であった。

（承認時：2011年7月）

XIX【薬効薬理】

上部消化管並びにCTZに作用し、抗ドパミン作用により薬効を発現する。なお、生化学的実験等により血液-脳関門を通過しにくいことが確かめられている。

1. 消化管運動に及ぼす作用

1) 胃運動促進作用¹⁰⁾

収縮頻度やトーンに影響を及ぼさず、胃の律動的な収縮力を長時間（約2時間）増大する。（イヌ）

2) 胃・十二指腸協調運動促進作用¹¹⁾

胃の自動運動を増大させると同時に、胃前庭部-十二指腸協調運動を著明に促進する。（モルモット摘出胃）

3) 胃排出能の正常化作用^{12) 13)}

各種上部消化管疾患患者を対象とした試験で、胃排出能遅延例（胃潰瘍症例を含む）に対しては促進的に、逆に亢進例に対しては抑制的に作用し、障害されている胃排出能を正常化することが認められている。

4) 下部食道括約部圧（LESP）の上昇作用^{14) 15)}

本剤のLESP上昇作用はガストリンやコリン作動性薬剤に比べて長時間持続する。（イヌ、ヒト）

2. 選択的な制吐作用^{16) ~18)}

第4脳室底に位置するCTZ（化学受容器引き金帯）の刺激を介して誘発される各種薬物（アポモルフィン、レボドパ、モルヒネ等）による嘔吐を低用量で抑制する（イヌ）。なお、条件回避反応等の中枢神経系に対する作用のED₅₀と制吐作用のED₅₀の間には極めて大きな分離が認められ、選択的な制吐作用を示す。

XX【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：

化学名：

分子式：

化学構造式：

性状：

溶解性：

融点：

分配係数：

XXI【取扱い上の注意】

本剤の錠剤表面に斑点が認められることがありますが、これは使用色素によるものであり、品質に影響はありません。

XXII【包装】

△△△0D錠5：[PTP] 100錠（10錠×10）、1000錠（10錠×100）

△△△0D錠10：[PTP] 100錠（10錠×10）、1000錠（10錠×100）

XXIII【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 社内資料：□□□の代謝について
(以下略)

2. 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

- (社名等)
(部署名等)
(住所)
(電話番号・FAX番号等)

XXIV【製造販売業者の氏名又は名称及び住所】

1. 製造販売業者の氏名又は名称、住所

○○○株式会社
〒XXX-XXXX
.....

2. 販売業者の氏名または名称

△△△株式会社
〒XXX-XXXX
.....

XXV【保険給付上の注意】

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第○号（平成○年○月○日付）に基づき、平成26年○月○日までは、投薬期間は1回14日分を限度とされています。

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

医療用医薬品添付文書における「効能・効果および用法・用量に関連する使用上の注意」
の記載要領作成に関する検討

研究分担者： 宮村 充彦 高知大学医学部附属病院 薬剤部 教授
研究協力者： 岡崎 雅史 高知大学医学部附属病院 薬剤部 薬剤師

研究要旨

医療用医薬品の添付文書は、薬事法で定められた公的文書であるが、その記載内容に関しては、記載項目と記載情報の不一致、他項との重複記載等の種々の問題点が存在する。また、医療の進歩、IT技術の進歩、ゲノム創薬など、医療を取り巻く環境が大きく変化し、現在の添付文書の記載要領では分類し難い情報が増加している為、添付文書の記載項目、その記載要領の再考は必須と考えられる。

これまでの研究において、我々は、「医療用医薬品の使用上の注意記載要領」では記載項目として定められていない「効能・効果に関連する使用上の注意」および「用法・用量に関連する使用上の注意」の記載内容を調査検討し、現行の医療用医薬品添付文書の記載要領に照らせ併せて他項との記載内容の整合性を調査すると、「効能・効果に関連する使用上の注意」で約 65%、「用法・用量に関連する使用上の注意」で約 45%、記載内容としては不適合であることが認められた。

平成 25 年度は、これらの研究を基盤として、医療用医薬品添付文書における「効能・効果に関連する使用上の注意」および「用法・用量に関連する使用上の注意」の記載内容を明確化する為、記載要領を「医療用医薬品の使用上の注意記載要領」内に新設することを志向し、他の記載項目との調整・整備の上、製薬企業等の意見も参考にし、記載要領案を作成した。なかでも、「用法・用量に関連する使用上の注意」において、「適正使用に関わる医学的に設定根拠が明確な臨床試験、副作用情報報告あるいは前臨床試験の結果等における薬物動態、TDM 等のデータに基づき、治療上特に注意を要するハイリスクな事項等を簡潔に記載する。」旨を明記した事は、医療用医薬品の中でも、特に注意が必要な医薬品の適正使用を確保する有益な情報を簡潔に得られる資料として期待されると考えられ、特記事項である。また、記載にあたっては、多彩な臨床情報を明瞭・迅速に伝達するために、図表等を利用した簡潔な表現が期待される。

キーワード：添付文書、効能・効果、用法・用量、使用上の注意

A. 研究目的

医療用医薬品の添付文書の記載要領については、「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日薬発第606号）で、さらに、その使用上の注意については、「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（平成9年4月25日薬発第607号）で規定されているが、「効能・効果に関連する使用上の注意」および「用法・用量に関連する使用上の注意」については、「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日薬安第59号）の「効能又は効果について」および「用法及び用量について」の留意事項の中で、“効能・効果あるいは用法・用量は、承認内容と明確に区別して記載すること”と記載されているのみで、その内容等に関しては詳細な規定がなされていない。

医療用医薬品の添付文書は、薬事法で定められた公的文書であるが、その記載内容に関しては、記載項目と記載情報の不一致、他項との重複記載等の種々の問題点が存在する。また、医療の進歩、IT技術の進歩、ゲノム創薬など、医療を取り巻く環境が大きく変化し、現在の添付文書の記載要領では分類し難い情報が増加している為、添付文書の記載項目、その記載要領の再考は必須と考えられる。

前年度、当該項目に関する記載要領を検討するに先だって、当該記載項目として妥当性に欠ける情報を他項に移動させることを前提とした編集ルールを作成して、現行の添付文書の編集を行い、記載要領を検討する際の資料とした。その結果、「効能・効果に関連する使用上の注意」で約65%、「用法・用量に関連する使用上の注意」で約

45%、記載内容としては不適合であることが認められた。また、情報の多様性、記載箇所の不統一性、記載情報と記載項目の不一致等を解消するためには、全体的な視点からの記載項目の見直しおよび記載範囲・記載内容の明確化が重要であると考察した。

本年度は、改定案を作成・提示し、国並びに製薬企業等と総合的な調整を行い、当該項目に関する記載要領案として纏めた。

B. 研究方法

当該項目に記載する情報の目安としては、「医療用医薬品添付文書作成の手引き—改訂版 2009—」（編：日本製薬工業協会）を参考資料とし、これに基づいた前年度の検討の中で、問題視された情報の多様性、記載情報と記載項目の不一致、他項との重複記載等の問題点を踏まえて、「効能・効果に関連する使用上の注意」および「用法・用量に関連する使用上の注意」の「医療用医薬品の使用上の注意記載要領」内に新設する案を作成し、日本製薬工業協会等との協議を行った。

C. 結果

以下に作成した記載要領案と、具体例を示す。

1. 「医療用医薬品の使用上の注意記載要領」〔効能・効果に関連する使用上の注意〕（案）

（一）効能又は効果の範囲で、医薬品の使用上、適正使用に関わる医学的に設定根拠が明確な臨床試験、副作用情報報告あるいは前臨床試験の結果等のデータに基づき、治療上特に注意を要するハイリス

クな事項等を簡潔に記載する。なお、記載に当たっては、「禁忌」、「原則禁忌」に該当するものは除く。

(二) 効能又は効果に関連した患者選択に関連する記載において、医薬品の選択基準等、特に注意すべき事項は、承認事項との区別を明確にして記載する。

(三) 内容的に記載内容が、他項、例えば「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」、及び「適応上の注意」等と重複する場合、他項への記載を優先的に検討する。

(四) 記載内容が多くなる場合は、本項に簡潔に記載し、『〇〇の項参照』とする。

「効能・効果に関連する使用上の注意」に関して編集を行った具体的な事例を図1に示した。タシグナ®カプセル 150mg に関しては、現行文では、薬剤の有効性および安全性に関する情報を記載した第2項目、副作用発現への注意を促す第4項目については、他項と重複した内容で、しかも当該項目として必ずしも妥当でない情報であり、記載要領案(三)に従い削除した。この結果は、記載要領案を示さずに検討した前年度の報告書に示した改訂内容と同様である。

2. 「医療用医薬品の使用上の注意記載要領」[用法・用量に関連する使用上の注意](案)

(一) 用法又は用量の範囲で、医薬品の使用上、適正使用に関わる医学的に設定根拠が明確な臨床試験、副作用情報報告あるいは前臨床試験の結果等における薬物動態、治療薬物モニタリング(therapeutic

drug level monitoring:TDM)等のデータに基づき、治療上特に注意を要するハイリスクな事項等を簡潔に記載する。

(二) 用法又は用量に関連した投与量、投与期間、投与タイミング等の具体的な指示内容に関連する記載においては、特に注意が必要な場合、承認事項との区別を明確にして記載する。

(三) 内容的に記載内容が、他項、例えば「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」、及び「適応上の注意」等と重複する場合、他項への記載を優先的に検討する。

(四) 記載内容が多くなる場合は、本項に簡潔に記載し、『〇〇の項参照』とする。

「用法又は用量に関連する使用上の注意」に関して編集を行った具体的な事例を図2に示した。

アバスチン®点滴静注用に関しては、現行文の第1項目から第6項目までは、記載要領案(一)「適正使用に関わる医学的に設定根拠が明確な臨床試験、～、～、等のデータに基づき、治療上特に注意を要するハイリスクな事項等を簡潔に記載する。」に従い、現行文は記載内容が多く判りにくいため、簡潔化し、適応がん腫と併用療法について表に集約した。また、第7項目は、記載要領案(二)、(三)及び(四)に従い、調製に関する注意は、「適用上の注意」にあるため、集約し、速度に関する情報を1項目にまとめた。この結果は、記載要領案を示さずに検討した前年度の報告書に示した改訂内容と相違が認められた。

D. 考察

記載要領の整備に当たっては、前述した

「医療用医薬品添付文書作成の手引き－改訂版 2009－」（編：日本製薬工業協会）に記載された目安等を参考資料としたが、さらに、記載範囲・記載内容の明確化、更に、他項に記載すべき情報等については、他項への記載を優先的に検討するといった、記載項目の優先順位等を明確にした基準案とした。

また、「用法・用量に関連する使用上の注意」において、「薬物動態、TDM 等のデータに基づき、治療上特に注意を要するハイリスクな事項等を簡潔に記載する。」旨を明記した事は、医療用医薬品の中でも、特に注意が必要な医薬品の適正使用を確保する有益な情報を簡潔に得られる資料として、リスクマネジメント上においても期待されると考えられる。また、記載にあたっては、具体的な事例に示した様に、多彩な臨床情報を明瞭・迅速に伝達するために、図表等を利用した簡潔な表現が期待される。

E. 結論

「医療用医薬品の使用上の注意記載要領」では記載項目として定められていない「効能・効果に関連する使用上の注意」および「用法・用量に関連する使用上の注意」の記載内容を調査検討し、新設案を提示した。医療を取り巻く環境が大きく変化し、医薬品情報も多様化している。今回の検討が、医薬品情報伝達の明瞭化、迅速化の指標としての一資料となることを期待する。

F. 健康危害情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

第 31 回四国薬物療法研究会, 2013 年 5 月 18 日, 松山

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

タシグナ®カプセル150mg

編集前	<p>1. 染色体検査又は遺伝子検査により慢性骨髄性白血病と診断された患者に使用すること。</p> <p>2. <u>【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</u></p> <p style="text-align: center;">→他項目と重複しているため、記載を削除</p> <p>3. イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病患者に対する本剤の投与は、イマチニブで効果不十分又は忍容性のない患者を対象とすること。</p> <p>4. <u>イマチニブに忍容性のない患者に本剤を投与する際には、慎重に経過観察を行い、副作用発現に注意すること。〔「慎重投与」の項参照〕</u></p> <p style="text-align: center;">→他項目と重複しているため、記載を削除</p>
編集後	<p>1. 染色体検査又は遺伝子検査により慢性骨髄性白血病と診断された患者に使用すること。</p> <p>2. イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病患者に対する本剤の投与は、イマチニブで効果不十分又イマチニブに忍容性のない患者を対象とすること。</p>

下線部分：削除または他の記載項目への移動が妥当と考えた情報

図1. 「効能・効果に関連する使用上の注意」に関する編集事例

編集前	<p>1. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の場合、本剤は、フツ化ピリミジン系薬剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により投与すること(【臨床成績】の項参照)。 扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、本剤は白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により、手術不能又は再発乳癌の場合、本剤はパクリタキセルとの併用により、初発悪性神経膠腫の場合、本剤は放射線照射及びテモゾロミドとの併用により、卵巣癌の場合、本剤はカルボプラチン及びパクリタキセルとの併用により開始すること(【臨床成績】の項参照)。 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、選択すること。</p> <p>2. 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。</p> <p>3. 再発悪性神経膠腫以外における本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>4. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の場合、本剤の用法・用量は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤及び患者のがん化学療法歴に応じて選択すること。</p> <p>5. 悪性神経膠腫の場合、本剤の用法・用量は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、患者の治療歴に応じて選択すること。</p> <p>6. 卵巣癌の場合、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与終了後も本剤単独投与を継続すること(本剤を継続投与しない場合の有効性は確認されていない。【臨床成績】の項参照)。</p> <p>7. 注射液の調製法及び点滴時間 (1)本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液に添加して約100mLとする。初回投与時は90分かけて点滴静注する(「適用上の注意」の項参照)。 (2)初回投与の忍容性が良好であれば、2回目の投与は60分間で行っても良い。2回目の投与においても忍容性が良好であれば、それ以降の投与は30分間投与とすることができる。</p>										
編集後	<p style="text-align: center;">記載要領案(一)に基づき簡潔化し、適応がん腫と併用療法について表に集約</p> <p>1. 本剤の用法用量及び本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、併用する他の抗悪性腫瘍剤及び患者の治療歴に応じて選択すること(【臨床成績】の項参照)。再発悪性神経膠腫以外における本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。 《適応がん腫と併用療法》</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">適応がん腫</th> <th style="text-align: left;">他の抗悪性腫瘍剤との併用</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</td> <td>白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。</td> </tr> <tr> <td>手術不能又は再発乳癌</td> <td>パクリタキセルと併用すること。</td> </tr> <tr> <td>初発悪性神経膠腫</td> <td>放射線照射及びテモゾロミドと併用すること。</td> </tr> <tr> <td>卵巣癌</td> <td>カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用により開始し、他の抗悪性腫瘍剤との併用終了後も本剤単独投与を継続すること。(本剤を継続投与しない場合の有効性は確認されていない。)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">記載要領案(二)、(三)及び(四)に基づき、調製に関する注意は、「適用上の注意」にあるため、集約する。速度に関する情報を1項目にまとめる。</p> <p>2. 注射液の調製法及び点滴時間 (1)調製法、投与時の注意については、「適用上の注意」の項参照。 (2)初回投与時は90分かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2回目の投与は60分間で行っても良い。2回目の投与においても忍容性が良好であれば、それ以降の投与は30分間投与とすることができる。</p>	適応がん腫	他の抗悪性腫瘍剤との併用	扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。	手術不能又は再発乳癌	パクリタキセルと併用すること。	初発悪性神経膠腫	放射線照射及びテモゾロミドと併用すること。	卵巣癌	カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用により開始し、他の抗悪性腫瘍剤との併用終了後も本剤単独投与を継続すること。(本剤を継続投与しない場合の有効性は確認されていない。)
適応がん腫	他の抗悪性腫瘍剤との併用										
扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。										
手術不能又は再発乳癌	パクリタキセルと併用すること。										
初発悪性神経膠腫	放射線照射及びテモゾロミドと併用すること。										
卵巣癌	カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用により開始し、他の抗悪性腫瘍剤との併用終了後も本剤単独投与を継続すること。(本剤を継続投与しない場合の有効性は確認されていない。)										

図2. 「用法・用量に関連する使用上の注意」に関する編集事例

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

「妊婦・授乳婦」の項の記載について

研究分担者：荒田尚子 国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター
母性内科 医長
研究協力者：村島温子 国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター
主任副センター長

研究要旨

添付文書上で、授乳婦にどのような記載をするのが適切かを明らかにするためにビスホスホネートと第二世代抗ヒスタミン薬について PEC 分類と添付文書を比較した。

PEC 分類では母乳中の薬剤濃度が重要な要素であるが、両薬剤群において濃度が測定されている薬剤は少なかった。ビスホスホネートは血中の半減期が短く母乳中への移行がほとんどないこと、カルシウムとの結合性が高いため経口では吸収されにくいことなどから母乳を経由して児にはほとんど吸収されないことが推測されるが、それを証明したデータはほとんどない。一方、第二世代抗ヒスタミン薬の多くは発売から時間がたっており、多くの臨床経験が想定できるが、それを証明するデータベースはなく、頼りになるのは発売年だけという現状がある。

ビスホスホネートの添付文書では薬理作用を考慮した表現を、第二世代抗ヒスタミン薬では経験を考慮した表現を取り入れることを提案したい。

両者ともに臨床的有用性ならびに母乳栄養のメリットを勘案した場合には授乳中であっても薬物治療との両立を図りたい薬剤である。そのためにはヒトの母乳中の薬物濃度の測定が必須である。

A. 研究目的

添付文書上で、妊婦・授乳婦にどのような記載をするのが適切かを明らかにする。

～22年)を用いた案を作成し、現行の添付文書の「授乳婦の項」と対比した。乳汁への移行について相対的乳児投与量(RID)が10%未満をわずかに、1%未満をほとんど移行しない、と表現した。

B. 研究方法

第二世代抗ヒスタミン薬とビスホスホネートの授乳について PEC 分類(表1)(妊婦及び授乳婦に関わる臨床及び非臨床のデータに基づき、医薬品の催奇形性リスクの評価見直しに関する研究:平成20年

C. 研究結果(表2)

1. ビスホスホネートの添付文書
エチドロロン酸、パミドロロン酸、アレンドロン酸、リセドロロン酸、ミノドロロン酸、ゾレ

ドロン酸はすべて「動物実験で母乳中へ移行することが報告されているので、投与中は授乳を避けさせること。」と、母乳栄養との両立が不可能な記述になっている。しかし、ヒトの母乳中の薬剤濃度の測定されているのはパミドロン酸だけであった。ゾレドロン酸はヒトの母乳中の濃度測定がされていないが、「類薬のパミドロン酸二ナトリウムにおいて、ラットで母乳中へ移行することが報告されている。」を理由に、授乳中の婦人には授乳を中止することとされている。

1. ビスホスホネートの PEC 分類

1) P (薬剤の母乳移行性)

前述のように、母乳中の薬剤濃度が測定されている薬剤はパミドロン酸だけであった。

2) E (臨床的経験)

ビスホスホネートは小児への適応はない。また、発売から 10 年以内であり、もしくは乳児への影響についての調査報告がないので Ex に相当する。

3) C (薬理作用から推測される児への有害作用)

ビスホスホネートは血中の半減期が短い、母乳中への移行がほとんどない、カルシウムとの結合性が高いため経口では吸収されにくい、これらより母乳を介して乳児に吸収される量は限定されるはずである。母乳の重要性と母体の骨粗鬆症の治療の必要性を勘案した場合には、これらの薬理作用から考えて母乳栄養とビスホスホネートによる薬物治療は両立するはずである。そのためにも是非パミドロン酸以外のビスホスホネート製剤の母乳中の濃度測定が必須である。

2. 第二世代抗ヒスタミン薬の PEC 分類

1) P (薬剤の母乳移行性)

表 3 に示すように母乳中の薬剤濃度が測定できているのは 12 種類中 2 種類しかなかった。ともに RID は低い。発売年が古いものが多く臨床経験という点では十分である。C 分類では、C0 か Cx で迷ったが母乳児に傾眠のリスクを否定できないため Cx とした。

D. 考察

PEC 分類では母乳中の薬剤濃度が重要な要素であるが、両薬剤群において濃度が測定されている薬剤は少なかった。ビスホスホネートは血中の半減期が短く母乳中への移行がほとんどないこと、カルシウムとの結合性が高いため経口では吸収されにくいことなどから母乳を経由して児にはほとんど吸収されないことが推測されるが、それを証明したデータはほとんどない。類薬でのデータを参考に添付文書に記載されているものもあるが、類薬で乳汁中への移行が同様であるかどうかの判断は難しい。例えばプロプラノロールとアテノロールは同じ β ブロッカーであるが、RID はそれぞれ 0.3-0.5%、5.2-9.2% と大きな違いがある。従って、各薬剤が独自にヒトの母乳中の薬剤濃度を測定すべきである。

一方、第二世代抗ヒスタミン薬の多くは発売から時間がたっており、多くの臨床経験が想定できるが、それを証明するデータベースはなく、頼りになるのは発売年だけという現状がある。

E. 結論

両者ともに臨床的有用性ならびに母乳栄養のメリットを勘案した場合には授乳中で

あっても薬物治療との両立を図りたい薬剤である。ビスホスホネートの添付文書では薬理作用を考慮した表現を、第二世代抗ヒスタミン薬では経験を考慮した表現を取り入れることを検討していただきたい。また、P (薬剤の母乳移行性) の観点からヒトの母乳中の薬物濃度の測定は必須、機会があれば母乳栄養児の薬物濃度の測定も望まれる。

H.知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 村島温子 : エビデンスに基づいた妊婦と授乳婦の薬の選択と使いかた. *Medcal Practice*2013(9);30: 1500-1506
2. 永川明香, 村島温子 : 小児科医が知っておくべき妊娠中の注意事項 妊産婦と薬剤. *小児科診療* 2013;76(12):1967-1973
3. 村島温子 : II. 各論 5. 安全性 9) 妊娠希望例 A 妊娠・授乳中の薬剤治療に関する基本的な考え方 B ビスホスホネート製剤. 宗圓 聡、杉本 利嗣 編集 *ビスホスホネートエビデンスブック* 医薬ジャーナル社 2013 ; 269-273

2. 学会発表

1. 村島温子 : 【シンポジウム】総論～妊娠と薬情報センターの立場から～. 第40回日本小児薬理学会学術講演会, 東京, 2013.11.3
2. 村島温子 : 【教育講演】妊娠・授乳とアレルギー疾患治療薬. 第63回日本アレルギー学会, 東京, 2013.11.28

表 1. PEC 分類／各分類の危険度区分

□ P分類/薬剤の母乳移行性(Pharmacokinetic Data)	
P0:	薬剤が母乳中に分泌されない。
P1:	児が母乳を通して摂取する体重あたりの薬剤量が、母の体重あたり摂取量の1/50未満であり〔RID<2〕、母乳中の薬剤濃度が母の血漿中濃度より低い〔M/P<1〕。 または、児が母乳を通して摂取する薬剤量が小児の治療量より少ない。
P2:	児が母乳を通して摂取する体重あたりの薬剤量が、母の体重あたり摂取量の1/50以上1/10未満であり〔2≤RID<10〕、母乳中の薬剤濃度が母の血漿中濃度と等しいか2倍未満である〔1≤M/P<2〕。
P3:	児が母乳を通して摂取する体重あたりの薬剤量が、母の体重あたり摂取量の1/10以上で等倍未満であり〔10≤RID<100〕、母乳中の薬剤濃度が母の血漿中濃度の2倍以上5倍未満である〔2≤M/P<5〕。
P4:	児が母乳を通して摂取する体重あたりの薬剤量が、母の体重あたり摂取量以上であり〔RID≥100〕、母乳中の薬剤濃度が母の血漿中濃度の5倍以上である〔5≤M/P〕。
PX:	薬剤の母乳移行に関するデータがない。
□ E分類/母乳哺育中の母児での臨床的経験(Experience)	
E0:	ヒトで小児への適応がある、もしくは小児に日常的に処方されている。
E1:	ヒトでの臨床経験が20年以上あり、かつ乳児への影響が認められない。
E2:	ヒトでの臨床経験が20年以上あるが、乳児への影響が否定できない。
E3:	ヒトでの臨床経験で乳児への影響が強く疑われる。
E4:	ヒトでの臨床経験で明らかな乳児への影響が認められている、またはヒトで小児への投与が禁忌である。
EX:	ヒトにおける臨床経験が20年未満、もしくは乳児への影響についての調査報告がない。
□ C分類/薬理作用から推測される児への有害作用(Clinical Concern)	
C0:	薬理作用から児への影響は考えられない。
C1:	薬理作用から児の発達または発育以外への可逆的な影響が考えられる。
C2:	薬理作用から児の発達または発育への影響が懸念される。または児への非可逆的な影響が懸念される。
CX:	薬理作用による児への影響は推測できない。

表2. 各ビスホスネート製剤の添付文書記載

成分	授乳禁の理由	授乳		
		P	E	C
エチドロン酸	動物実験で母乳中へ移行することが報告されている	Px	Ex	CO
パミドロン酸	ラットで母乳中へ移行することが報告されている	P0	Ex	CO
アレンドロン酸	アレンドロン酸が乳汁中へ移行することが報告されている	Px	Ex	CO
リセドロン酸	ラットへ投与後授乳された乳児への移行がわずかに認められている	Px	Ex	CO
ミノドロン酸	ラットで母乳中へ移行することが報告されている	Px	Ex	CO
ゾレドロン酸	類似薬において、ラットで母乳中へ移行することが報告されている	Px	Ex	CO

表3. 第二世代抗ヒスタミン薬の授乳評価

一般名	発売	RID	PEG		
			P	E	C
塩酸フェキソフェナジン	1996年	0.5~0.7	P1	Ex	C1
塩酸エピナスチン	1994年	なし	Px	E1	C1
メキタジン	1983年	なし	Px	E1	C1
塩酸オロパタジン	2001年	なし	Px	Ex	C1
ロラタジン	1987年	0.3~1.2	P1	E1	C1
塩酸セチリジン	1986年	なし	Px	E1	C1
塩酸アゼラスチン	1986年	なし	Px	E1	C1
ベシル酸ベポタスチン	2000年	なし	Px	Ex	C1
フマル酸ケチフェン	1979年	なし	Px	E1	C1
オキサトミド	1987年	なし	Px	E1	C1
エバスチン	1996年	なし	Px	Ex	C1
フマル酸エメダスチン	1993年	なし	Px	E1	C1

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

「小児等への投与」の項の記載について

研究分担者：荒田尚子 国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター
母性内科 医長

研究協力者：村島温子 国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター
主任副センター長

研究協力者：小村 誠 国立成育医療研究センター薬剤部 主任

研究要旨

小児等への投与の項について、「低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない]」等の記載になっている医薬品がほとんどである。より具体的な情報を盛り込むために、今年度は、昨年度作成した新たな記載モデル案を基に、国内において再審査が終了した医薬品に対する新たな記載要領改定案を作成した。

その結果、製造販売後調査における国内小児投与例の概略（例数、年齢、用法・用量、安全性、有効性等。再審査報告書における小児関連部分の内容）を「小児等への投与」の項に記載する記載要領改定案の作成は可能と判断した。

キーワード：小児等への投与、再審査、添付文書

A 研究目的

小児等への投与の項について、承認取得時は「低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

[使用経験がない]」等の記載になっている医薬品がほとんどである。また、安全性定期報告時や再審査時に小児の投与例があると、「使用経験がない」から「使用経験が少ない」や、「低出生体重児、新生児又は乳児に対しては使用経験がない。幼児又は小児には使用経験が少ない。」等の記載に変更される場合があるが、具体的な情報は少ないのが現状である。

そこで今年度は、昨年度の研究結果を踏まえ、より具体的な情報が盛り込まれた小児等への投与の項の新たな記載要領改定案を作成することを目的とした。

B 研究方法

小児等への投与の項の記載については、内用薬・外用薬・注射薬の各剤形及び各薬効ともに記載内容は同様であることから、昨年度作成した3つのモデル案（1. 海外で小児適応を有する医薬品、2. 国内において再審査が終了した医薬品、3. 海外で小児適応を有し、かつ国内において再審査が終了

した医薬品)のうち、2. 国内において再審査が終了した医薬品に対する新たな記載要領改訂案を作成した。

(倫理面への配慮)

今回の研究においては、患者のデータ等の取り扱いはないことから、倫理面への配慮について特段の問題はない。

C 研究結果

昨年度作成したモデル案のうち「1. 海外で小児適応を有する医薬品」及び「3. 海外で小児適応を有し、かつ国内において再審査が終了した医薬品」について、海外の承認情報を国内添付文書に記載することは原則として困難であると判断されたことから、「2. 国内において再審査が終了した医薬品」に対する記載要領改定案を作成することとなった。すなわち、製造販売後調査における国内小児投与例の概略(例数、年齢、用法・用量、安全性、有効性等。再審査報告書における小児関連部分の内容)を「小児等への投与」の項に記載することとした。上記の検討結果を踏まえた「小児等への投与」の項の記載要領改定案を以下に記載する(追加・修正部分にアンダーラインを付した)。

<小児等への投与>

①「未熟児、新生児、乳児、幼児又は小児(以下「小児等」という)」の用法及び用量は承認されていないが、小児等に用いられる可能性のある医薬品であって、国内において再審査が終了した医薬品の場合、製造販売後調査における国内小児投与例の概略(例数、年齢、用法・用量、安全性、有効性等)を「臨床成績」の項に記載すること。

記載例

「製造販売後調査における小児に対する安全性・有効性等の概略は以下のとおりであった。」

小児の●●患者における製造販売後調査(n=▲、年齢：■～★歳、用法・用量：◆～□mg/kg/回を1日△回投与)において、副作用発現率は●% (▲/■例)で成人と比較して高くはなく、主な副作用は☆☆が●件であった。また、有効率は★% (△/■例)で、成人と比較して有意差は認められなかった。」

なお、「使用経験がない」、「使用経験が少ない」等の理由を()書きで付記しても差し支えない。

②以下は変更なし

D 考察

現在の添付文書における小児等への投与の項の記載内容の多くは、使用経験の多少のみであるが、臨床現場で必要としている情報は使用経験の多少ではなく、具体的な情報(例数、年齢、用法・用量等)と考える。昨年度は、1. 海外で小児適応を有する医薬品、2. 国内において再審査が終了した医薬品、3. 海外で小児適応を有し、かつ国内において再審査が終了した医薬品、の3つに分類して記載モデル案を作成したが、今年度の検討の結果、海外の承認情報を国内添付文書に記載することは原則として困難であると判断されたことから、「2. 国内において再審査が終了した医薬品」に対する記載要領改定案を作成することとした。

なお、国内において小児等に対する用法及び用量は承認されていないが、小児等に用いられる可能性のある医薬品であって、

海外において小児等に対する効能・効果又は用法・用量が承認されている場合、本来であれば国内でも開発すべきと考えるが、海外の情報に簡便にアクセスできるようにするため、インタビューフォーム等に、海外承認情報だけではなく、海外で実施された小児患者を対象とした臨床試験の概略（例数、年齢、用法・用量、有効性、安全性等）を参考情報として情報提供することは、臨床現場にとって非常に有益と考えることから、積極的な情報提供をお願いしたい。

E 結論

製造販売後調査における国内小児投与例の概略（例数、年齢、用法・用量、安全性、有効性等。再審査報告書における小児関連部分の内容）を「小児等への投与」の項に記載する記載要領改定案の作成は可能と判断した。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

【原著】

なし

【学会発表】

なし

H 知的財産権の出願・登録状況

なし