

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

「取扱い上の注意」、「適用上の注意」に関する検討

研究分担者： 工藤 賢三（岩手医科大学薬学部臨床薬剤学講座 教授）

研究協力者： 櫻田 大也（千葉大学大学院薬学研究院 助教）

研究要旨

医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）の記載要領は平成9年に定められてから既に17年が経過しており、現在の医療ニーズに応じた医薬品情報をより適切に医療者に伝達できるように記載方法を再検討する必要があると考えられる。本研究では、これまでの当該研究事業を踏まえ、添付文書の「適用上の注意」の項における記載要領の問題点及び改善点を考慮した記載方法による添付文書モデル（案）及び、「適用上の注意」の項の記載内容と重複が見られる「取扱い上の注意」の項の添付文書モデル（案）を作成し、現行の記載内容と比較することにより、医療者にとって利便性の高い添付文書の記載方法についての検討を行った。新規記載方法としては、①「適用上の注意」の項の標題では、「薬剤投与時の注意」、「薬剤調製時の注意」及び「薬剤交付時の注意」のいずれかで記載する、②「適用上の注意」の項に記載されている保存に関する注意は、全て「取扱い上の注意」の項に記載する、③「適用上の注意」と「取扱い上の注意」の項の内容での重複を避けることを原則とした。この記載方法より薬剤投与に関わる者、薬剤調製に関わる者、薬剤交付に関わる者等が特に注意して読むべき箇所を明確にすることができた。また、保存に関する注意の内容は、現行の記載要領では「貯法等」の項に記載するか、詳細な記載が必要であれば「取扱い上の注意」の記載することとなっていることから、「適用上の注意」の項に記載された保存に関する注意を「取扱い上の注意」の項へ移行することにより、それぞれの項における保存に関する内容の重複を避けるとともに、散在する情報を集約して記載することにより添付文書を活用する医療者の利便性向上につながるものと考えられた。当該研究にもとづき、「適用上の注意」における医療用医薬品の使用上の注意記載要領（案）を作成した。

キーワード：医療用医薬品添付文書、取扱い上の注意、適用上の注意

A 研究目的

医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)の記載要領は平成9年に定められてから既に17年が経過しており、現在の医療ニーズに応じた医薬品情報をより適切に医療者に伝達できるように記載方法を再検討する必要性があるものと考えられる。先行研究である平成20年度から平成22年度に行なわれ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」¹⁾においては、「適用上の注意」の項において、現行の記載要領では「適切な標題をつけて具体的に記載すること」となっているが、付された標題には統一性がなく類似した標題が多く存在していること、この標題は「薬剤投与時の注意」、「薬剤調製時の注意」、「薬剤交付時の注意」に分類可能であることが指摘されている。また、当該研究事業においても、「適用上の注意」の項において記載されている保存に関する注意が「取扱い上の注意」に重複して記載されていたことを報告している。

以上のことを踏まえ「適用上の注意」及び「取扱い上の注意」の項における現行記載要領の問題点及び改善点を考慮した新規記載方法による添付文書モデル(案)を作成し、現行の添付文書記載内容との比較検討することにより、医療者の利便性の高い添付文書の記載方法について提案することを目的とした。

B 研究方法

添付文書の「適用上の注意」の項におけ

る記載要領の問題点及び改善点を考慮した新規記載方法による添付文書モデル(案)及び、「適用上の注意」の項の記載内容と重複が見られる「取扱い上の注意」の項の添付文書モデル(案)を、内用薬(5品目)、外用薬(3品目)、注射薬(3品目)を対象として作成し、現行の添付文書記載内容と比較することにより、記載方法について検討した。さらに、上記の検討をもとに「適用上の注意」における医療用医薬品の使用上の注意記載要領(案)を作成した。

C 研究結果

添付文書モデル(案)としては、内服薬として、ティーエスワン配合カプセル、ニフレック配合内用剤、カプトリル錠/細粒、ガバペン錠、セレニカR錠、外用薬として、モーラステープ、リンデロンVG軟膏/クリーム、親水ワセリン、注射薬として、ランダ注、リスモンダンP静注、プリンペラン注射液を対象とし作成した。また、新規記載方法として、①「適用上の注意」の項の標題を「薬剤投与時の注意」、「薬剤調製時の注意」及び「薬剤交付時の注意」のいずれかで記載する、②「適用上の注意」の項に記載されている保存に関する注意は、全て「取扱い上の注意」の項に記載する、③「適用上の注意」と「取扱い上の注意」の項の記載内容の重複を避ける、ことを原則とした。

D 考察

内用薬、外用薬、注射薬を対象とし、添付文書の現行記載内容とモデル(案)を作成し比較検討したところ、現行記載内容の

「適用上の注意」の項において、使用されている標題の一部に統一性が無いもの、標題が用いられていないものも認められた。また、「適用上の注意」と「取扱い上の注意」の記載に重複が認められるなど、これまでの研究と同様に、記載方法を改善する必要性のあることが確認された。この現行の記載内容を、新規記載方法のモデル（案）として、①「薬剤調製時の注意」、「薬剤投与時の注意」、「薬剤交付時の注意」の標題を用いること、②保存に関しては「取扱い上の注意」記載すること、③「適用上の注意」と「取扱い上の注意」の項の内容に重複をなくすことの3条件を原則として記載し直すと、注意すべき記載内容の認知が容易となることが確認され、添付文書を利用する医療者の利便性向上につながるものと考えられた。

E 結論

今回の検討において作成した「適用上の注意」、「取扱い上の注意」に関する記載方法のモデル（案）は、標題の統一と、それぞれの項目に記載すべき内容の基準の明確化及び内容の重複の回避により、添付文書を活用する医療者の利便性の向上が期待できる。また、当該研究にもとづき「適用上の注意」における医療用医薬品の使用上の注意記載要領（案）を提案したい。

現行の記載要領	改定案
[適用上の注意] 投与経路、剤形、注	[適用上の注意] 投与経路、剤形、注

射速度、投与部位、調整方法、薬剤交付時等に関し、必要な注意を適切な標題をつけて具体的に記載すること。	射速度、投与部位、調整方法、 配合変化 、薬剤交付時等に関し、必要な注意を「 薬剤投与時の注意 」、「 薬剤調製時の注意 」、「 薬剤交付時の注意 」もしくは 他の適切な項目 をつけて具体的に記載すること。（ 薬剤保存時の注意等は 〔取扱い上の注意〕の項に記載し、重複を避けること。）
--	--

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) 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 年度～22 年度総合研究報告書 研究代表者 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
「医療用医薬品の使用上の注意の在り方に関する研究」
分担研究報告書

—添付文書における重要な基本的注意・副作用の記載—

分担研究者：島田安博（国立がん研究センター中央病院 消化管内科長）

研究要旨

本年度は、前年度までの議論を元に、具体的な使用上の注意の記載要項改定案を作成し、その添付文書モデル案に対して医師・薬剤師を対象にアンケート調査を実施した。その結果を参考に、記載要綱をさらに修正した。

「重要な基本的注意」に関しては、「投与すべき患者の選択、検査の実施」など薬剤の特性以外の医療行為に関する具体的記載が含まれていた。薬剤を用いた治療行為に関する注意事項とも言うべき内容であり、薬剤の添付文書が包含すべき内容を超えた記載ではないかと考えられた。特に臨床現場で多彩な治療選択や医療行為に関する記載は、十分に現場の裁量と責任に配慮した記載を行うべきであり、画一的、防衛的な記載は、「基本的」注意としても時に誤って適応される可能性がある。このような議論により、治療行為について具体的な記述は避けるようにした。

「副作用」に関する記載は、添付文書の複数箇所でも重複して記載があり、重複した事象を異なる事象名で別個に分類記載されるような記述が見受けられた。発生頻度に関しても、根拠となった臨床成績の母数が未記載で、分類も明確でないことが多かった。今回は臨床的視点を重要視し、「重大な副作用」と「その他の副作用」に区分して記載することを提案した。発現頻度は調査症例数が明確な調査結果に基づいて記載することとした。

また、臨床判断や実際の治療において重要な判断基準となる主要な臨床試験成績の記載に関しても、臨床試験デザイン（当該薬剤の投与量、併用療法の薬剤、投与スケジュール、臨床的有用性の優越性を示す指標などを明確に記載するようにした。治験時の臨床試験のみならず、市販後に実施した使用成績調査等の成績も追加記載を可能とした。

以上のように、添付文書の必須情報を再検討し、臨床現場に必要な情報をどのような情報源から記載を行うかを明確にして、添付文書に記載されるべき内容の整理と質の担保を行うことができた。

A 研究目的

医療用医薬品の添付文書の記載内容のうち、時に重要な基本的注意、副作用の記載内容とその根拠、整合性などについて検討し、改定案を作成した。

B 研究方法

昨年度までの検討結果を基礎として添付文書記載要項の改定案を検討した。また、モデル添付文書に対して医師、薬剤師にアンケートを実施し、各担当項目に関して改定案への参考情報とした。

C 研究結果

「重要な基本的注意」に関しては、薬剤を用いた治療行為に関する注意事項とも言うべき内容であり、薬剤の添付文書が包含すべき必要最小限の記載とすべきではないかと考えられた。特に臨床現場で多彩な治療選択や医療行為に関する記載は、十分に現場の裁量と責任に配慮した記載を行うべきであり、画一的、防衛的な記載は、「基本的」注意としても時に誤って適応される可能性がある。このような議論により、具体的な検査間隔や投与規準などのあまりに具体的な記述は避けるようにした。

「副作用」に関しては、添付文書の複数箇所でも重複して記載があり、重複した事象を異なる事象名で別個に分類記載されるような記述が見受けられた。例えば、肝機能異常、ALT 上昇や感染症、白血球減少など、同一機序で発生する可能性がある事象を臨床症状と臨床検査値異常とに重複して記載する場合である。発生頻度に関しても、根

拠となった臨床成績の母数が未記載で、分類も明確でないことが多かった。今回は臨床的視点を重要視し、「重大な副作用」と「その他の副作用」に区分して記載し、臨床上の発生頻度や重要性（重篤性）を意識して記載することを提案した。また、発現頻度は調査症例数が明確な調査結果に基づいて記載することとした。

なお、本改定案に関して、全国 501 病院、1,058 名の医療関係者（医師 487 名、薬剤師 554 名、その他 17 名）に対して実施されたアンケート調査では、副作用の記載で「副作用等の発生状況」の削除、発生頻度の記載方法に関して意見を聞いている。81%賛成、17%賛成ではない。一方、重大な副作用の記載での繰り返し表現などを避けることに、91%賛成との結果が得られた。これらのデータは、改定内容に全面的に賛成ではないがその方向性は支持されており、現状の添付文書は現場の要求に適合していないことを示唆しており興味深い。

D 考察

添付文書は当該薬剤の基本情報を包括すべき文書であるが、時代変遷とともに記載すべき内容や質・量に関して十分に記載要項が検討されていない。しばしば、できるだけ多くの情報を記載することにより、製薬企業にとってリスク回避的な文書になり、医療者にとって混在した大量の情報提供が、時に重要な臨床情報を不明瞭にする問題点があった。結果的に利用者である臨床医の多くが基本情報である添付文書を熟読せず、それ以外の広告用の文書などで情報入手し

てしまい、薬剤本来の正確なリスク情報を入手していない可能性がある。今回は、原点に戻り添付文書の目的や盛り込むべき情報に関して討論し、記載順位についても整理、統一した。情報過多の時代に、薬物治療の必須文書としての添付文書を再認識するきっかけとして本記載要項改定案が貢献できれば班研究として十分に責務が果たせたと考える。

E 結論

添付文書の記載要項に関して、「重要な基本的注意」、「副作用」の項目を担当し、臨床的視点、根拠に基づく記載方針を提案し改善された記載要項案を作成した。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

【原著】

1. Terazawa T., Nishitani H., Kato K., Hashimoto H., Akiyoshi K., Iwasa S., Nakajima T. E., Hamaguchi T., Yamada Y., Shimada Y. The feasibility of a short bevacizumab infusion in patients with metastatic colorectal cancer. *Anticancer Res*, 2014; 34(2): 1053-1056
2. Yamada Y., Takahari D., Matsumoto H., Baba H., Nakamura M., Yoshida K., Yoshida M., Iwamoto S., Shimada K., Komatsu Y., Sasaki Y., Satoh T., Takahashi K., Mishima H., Muro K., Watanabe M., Sakata Y., Morita S., Shimada Y., Sugihara K. Leucovorin,

fluorouracil, and oxaliplatin plus bevacizumab versus S-1 and oxaliplatin plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer (SOFT): an open-label, non-inferiority, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2013; 14(13): 1278-1286

3. Kadokura M., Iwasa S., Honma Y., Kato K., Hamaguchi T., Yamada Y., Enomoto N., Shimada Y. Weekly Paclitaxel as Second-line Chemotherapy in Japanese Patients with Advanced Gastric Cancer. *Anticancer Res*, 2013; 33(10): 4547-4552

【学会発表】

1. 矢内貴子、橋本浩伸、久保晶子、高津優人、庄司広和、岩佐 悟、本間義崇、高島淳生、加藤 健、濱口哲弥、山田康秀、島田安博。ホスアプレピタントメグルミン投与に伴う注射部位反応の発現状況。第51回日本癌治療学会学術集会 2013.10月 京都

H 知的財産権の出願・登録状況

なし

