

201328022B

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

平成 23 年度～25 年度 総合研究報告書

研究代表者 佐藤信範

平成 26 (2014) 年 3 月

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」

総合研究報告書

研究代表者：	佐藤 信範	千葉大学大学院薬学研究院 教授
研究分担者：	村山 純一郎	昭和大学病院 薬剤部長
	大山 邦男	東京薬科大学 薬学教育推進センター 教授
	小林 江梨子	千葉大学大学院薬学研究院 助教
	宮村 充彦	高知大学医学部附属病院 薬剤部 教授
	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
	工藤 賢三	岩手医科大学薬学部臨床薬剤学講座 教授
	島田 安博	国立がん研究センター中央病院 消化管内科長
研究協力者：	岡島 芳伸	日本大学法学部 次長・教授
	川上 明三	昭和大学病院 薬剤部 主任
	楊 祐介	東京薬科大学 薬学部
	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	日本製薬工業協会
	岡崎 雅史	高知大学医学部附属病院 薬剤部 薬剤師
	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
	小村 誠	国立成育医療研究センター薬剤部 主任
	櫻田 大也	千葉大学大学院薬学研究院 助教

我が国の医療用医薬品の添付文書は、平成 9 年に制定された「医療用医薬品添付文書の記載要領」及び「医療用医薬品の使用上の注意の記載要領」に基づいて作成されている。医療用医薬品添付文書の記載要領が策定された平成 9 年以降、医療の進歩や高齢化の進展、IT 技術の進歩など、医療を取り巻く状況は大きく変化してきた。そこで、平成 20 年度～平成 22 年度までに、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」で、医療用医薬品の添付文書は、大多数の医師・薬剤師が「重要」としているものの、承認条件の存在を認知していない、重複する部分が多い、画一的な情報で役に立たない等問題点も多く指摘された。これら問題点を克服した、新しい医療用医薬品の添付文書の記載要領を策定することを目的とし、平成 23 年度～25 年度に、医療用医薬品の使用上の注意の在り方に関する研究を行った。本調査により「警告」以降全ての項目に「1」～「25」の番号を付与し該当資料等がない場合には「設定なし」とする、「承認条件」を「使用上の注意」

の前に記載する、「慎重投与」を「特定の患者集団に関する情報」とする、「保険給付上の注意」に関して記載する、「警告」の記載内容を項目に分け記載する、「副作用」の発生頻度を「重大な副作用」に関してはその項目に、「その他の副作用」は従来の表形式で頻度を記載し、記載内容が画一的にならないよう記載する事に関して多くの医師、薬剤師からの賛同が得られた。

A 研究目的

我が国の医療用医薬品の添付文書は、平成9年に制定された「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」）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」）に基づいて製造販売業者が作成している。医療用医薬品の添付文書は、医療に従事する医療関係者にとって、法的に位置づけられた医薬品情報である。しかし現行の医療用医薬品添付文書の記載要領が策定された平成9年以降、医療の進歩や高齢化の進展、IT技術の進歩など、医療を取り巻く状況は大きく変化してきた。

平成20年度から平成22年度までに、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）」において実施した、全国の医療機関に勤務する医師・薬剤師を対象とした、現行の医療用医薬品の添付文書に対するアンケート調査（以下、「医師・薬剤師大規模アンケート」。）では、現行の添付文書に対する医療関係者の意識が明らかとなった。現行の医療用医薬品の添付文書の位置づけは、大多数の医師・薬剤師から「重要」である

との認識が得られたが、後半に記載されている承認条件は過半数がその存在を認知していないこと、添付文書の中で重複する部分が多いこと等の問題点が指摘された。これらの問題の解決のためには、承認条件を前方に記載する等の記載順序の変更が必要と考えられた。さらに、小児・高齢者・妊産婦・授乳婦に関して画一的な情報で役に立たない等、使用上の注意の記載内容に関する問題点も多く指摘された。

これらの使用上の注意を含め、医療用医薬品の添付文書の問題点を克服した、新しい医療用医薬品の添付文書の記載要領を策定することを目的として、平成23年度から25年度までの3年間にわたり、医療用医薬品の使用上の注意の在り方に関する研究を行った。

B 研究方法

1) 記載要領（案）の検討

記載要領（案）の作成にあたって、医療用添付文書の各項目の並び順及び記載方法については、各研究分担者で担当し、各項目の記載方法について検討した。検討にあたっては、医師・薬剤師大規模アンケートの結果を参考とした。

2) 記載要領（案）に基づいた医療用医薬品添付文書モデル（案）の作成

1) で作製した記載要領（案）に基づい

て、日本製薬工業協会の協力を得て、医療用添付文書のモデル（案）を作成した。

3) 医療用医薬品添付文書モデル（案）に対する医師・薬剤師アンケート調査

2) で作成した医療用医薬品添付文書モデル（案）を添付し、当該モデル（案）の記載順序、各項目等について、全国の病院に勤務する医師・薬剤師を対象にアンケート調査を行った。

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。

C 研究結果

1) 医療用医薬品添付文書記載要領（案）の作成

現行の医療用医薬品添付文書の作成は、添付文書記載要領と、使用上の注意記載要領の 2 通知によっている。本研究班では、添付文書記載要領と使用上の注意記載要領を参照しつつ、使用上の注意も含んだ新記載要領（案）として作成した（資料 1）。まず、添付文書のうち、「警告」から「製造販売業者等の氏名又は名称及び住所」まですべての項目に番号を付した。これまでの添付文書では、設定されていない項目そのものが添付文書に記載されていなかったため、医薬品によって当該項目の記載があったり、なかったりという差があ

り、使い手である医療従事者にとっては、情報の有無がわかりにくかった。そこで、すべての項目に番号を付し、当該項目の情報がない場合には、「設定なし」と記載することとした。なお、米国の医療用医薬品添付文書でも各項目に番号が付与されている。

記載順序について、現行の添付文書記載要領及び使用上の注意記載要領と変更した点は 3 つである。1 つ目は、医師・薬剤師大規模アンケートで臨床の医師・薬剤師の認知が低かった承認条件を、「8. 承認条件」として、使用上の注意の各項目の前に位置付けたことである。2 つ目は、現行の添付文書で「慎重投与」として位置づけら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」の項で情報提供されていた患者集団をすべてまとめて記載することとしたことである。米国の医療用医薬品添付文書でも、これらの患者集団の情報は”Use in Special Population”の項に一括して記載されている。また、高齢者といっても、身体機能の個人差は大きいと、単に高齢者であるから慎重投与というまとめ方ではなく、根拠情報がある場合に、根拠情報に基づいて記載することとした。3 つ目は、「25. 保険給付上の注意」を項目だてたことである。現行の添付文書記載要領及び使用上の注意には当該項目は設定されていないが、添付文書によっては、保険給付上の注意及び投与期間制限医薬品に関する情報がすでに記載されているものがある。投与制限期間が設定されている場合や、医薬品の投与の際の診断等に関する注意事項は、処方の際に有益な情報であることから新た

に項目を設定することとした。

以下に検討された各項目の要約を示す。

なお、各項目の詳細は、各研究者の医薬品・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」の総括報告書を参考されたい。

① 「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」

(分担研究者：村山純一郎 昭和大学病院薬剤部長)

平成 23 年度より「医療用医薬品の使用上の注意の在り方に関する研究」を担う佐藤班が編成され、各項目の記載方法の内容の検討が開始された。本研究では、「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 4 項目を分担し、最終的な添付文書の記載要領改定案を作成した。

「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、必要な情報にアクセスしやすくするために記載要領の変更を考えた。1. 「臨床検査結果に及ぼす影響」, 「過量投与」に関しては、具体的な項目を立て、箇条書きとする、2. 「臨床成績」には有効率（有効例数/有効性評価対象症例数）を記載し、客観的に実施した使用成績調査等の市販後調査の成績も記載することができる、3. 「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、こととした。

また、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、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」と記載することを添付文書全体のルールとして、提案する。

②相互作用・遺伝子情報の使用上の注意への記載要領の検討

(研究代表者：大山邦男 東京薬科大学薬学教育推進センター)

本研究事業は、「使用上の注意」に記載されている医薬品情報を、医療現場の現状に即してより正確に提供するための医療用医薬品添付文書の改訂を目的としている。当該研究分担項目に従い、「使用上の注意」における「相互作用」の記述内容に、引用文献を含めて明確な根拠があるかどうかについて調査し、その調査結果に基づいて「使用上の注意」における「相互作用」中の「併用禁忌」および「併用注意」の項目の「臨床症状・措置方法」および「機序・危険因子」について、記載方法および内容に関する記載要領の改訂を構築する。

「独立行政法人医薬品医療機器総合機構」の「医薬品医療機器情報提供ホームページ」に記載されている医薬品添付文書を研究資料として使用した。本分担研究が遺伝子情報にも関連していることから、薬物代謝酵素のうちの重要な酵素の一つであり、サブファミリーの遺伝子多型と薬物代謝の関連性について多くの知見が得られているチトクローム P450 (CYP) に着目し、これに関する情報が記載されている医薬品添付文書を使用した。これらの医薬品添付文書を 37 薬効について合計 481 品目ダウンロードし、その中で「抗ウイルス剤(33 品目)」、「抗腫瘍剤(36 品目)」、「抗生物質製剤(44 品目)」の 3 薬効について、「相互作用」の記載方法および内容について調査・検討した。その結果、「相互作用」全般における記載内容について、以下のような問題点を指

摘する事が出来た。①「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。②「機序・危険因子」欄に必要な事項の記述があるが、その内容の根拠となるデータ、出典、引用文献が記載されていない場合がある。③同じ内容が薬物動態の欄に重複記載されている。

以上の調査結果から、これらを解決するために7点の「記載要領を改訂するための基本方針」を構築した。これらの基本方針に従い、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。

③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)

平成23年度から25年度までに、医療用医薬品の添付文書のうち、警告・高齢者への投与・承認条件・原則禁忌に関する検討を行い、新しい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の実施、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)に基づく医療用医薬品添付文書モデル(案)について、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により、検証した。その結果、新しい記載要領(案)に基づいた添付文書モデル(案)において、各項目に番号を付け情報がないうところは「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。「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も、大多数の医師・薬剤師から賛成が得られた。このうち、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、医師・薬剤師大規模アンケートでも、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、臨床上活用できる場合に、記載する方針にするべきと考えられた。

警告については、添付文書の冒頭に設定され、医薬品の致死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。

承認条件については、医師・薬剤師大規模アンケートでも、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、“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。

④「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

(分担研究者：宮村 充彦 高知大学医学部附属病院 薬剤部 教授)

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」の記載内容に関しては、これまでの研究において、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が存在することが認められた。今回、当該項目に記載する情報として必ずしも妥当でない情報、および他項に類似の記載がある情報を削除する編集ルールを作成し、現在の添付文書記載内容の編集を行った。編集前に比べ編集後の文字数は、効能・効果で約 65%、用法・用量で約 45%の減少が認められた。検索・参照しやすい添付文書を作成するためには、当該項目に記載する情報の基準を明確化し、適切な情報を適切な項目に記載することが重要である。

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、「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。」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。

⑤「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)

日本の添付文書の妊婦・授乳婦の項の記載方法について、現状の問題点を明らかにし、その改善方法について検討した。FDAの新記載方法では従来のリスク分類は廃止され、妊娠初期の薬剤暴露によるリスクの他に、妊婦に投与するための判断根拠を記述することとなっている。また、授乳婦でも薬理的データを根拠にした記載をすることになっている。一方、日本では6年間医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業で研究をおこなってきたが、その成果として、ヒトと動物での研究結果を元にしたSEA-U分類(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～22年)が最終案として提案された。初年度は本分類を実際に運用する場合の問題点の検討を行った。その結果、疫学研究の不足や臨床経験の客観的評価ができない現状が明らかになった。

次年度は9種類の薬剤について、SEA-U分

類を用いた「妊婦・授乳婦の項」の記載案を作成し、現行の添付文書のものとは対比した。妊婦についてはSEA-U分類を参考にした表現と、薬物動態や使用する場面などを総合的に考えた個別の表現を工夫する必要があることがわかった。授乳婦への薬剤投与に関しては動物の乳汁中に分泌されるという結果のみで母乳栄養を禁止している薬剤が多い、経口・経静脈的投与による実験結果を参考に点眼薬などの外用薬の母乳栄養の是非が決められている、児の消化管から吸収されない高分子の注射薬などについても同様の表現がなされている、という問題点が認められた。

最終年度は同研究班（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～22年）の中でPEC分類として提案された授乳婦への薬剤投与に関して具体的な検討を行った。大変理論的な分類ではあるが、分類に必須な乳汁中の薬剤濃度が測定できていない薬剤が多いため、現状で添付文書へ反映させることは難しいことがわかった。

⑥ 「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」、「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）

「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」の項に関して、現行の医療用医薬品添付文書（添付文書）の記載要領の問題点及び改善点を明らかにすることを目的とし、抗てんかん剤、化膿性疾患用剤、放射性医薬品を対象に記載内

容を調査した。その結果、「薬効・薬理」の項については、放射性医薬品での記載率が50%以下であったが、抗てんかん剤及び化膿性疾患用剤ではほぼ全てに記載がされていること、「有効成分に関する理化学的知見」の項では、抗てんかん剤及び化膿性疾患用剤ともに、現行の記載要領にある項目の記載が確認され、放射性医薬品では、一般的名称、化学名、分子式、化学構造式の記載率は低いものの、これらの情報を補完しうる核物理学的特性は全ての添付文書に記載されていることが確認された。「取扱い上の注意」の項では、安定性試験、加速試験、配合変化、保存時の注意、調製時の注意に関する内容が記載されていたが、「適用上の注意」の項に記載されることが多いと考えられる配合変化、保存時の注意、調製時の注意に関して、本項目と適用上の注意の記載内容を比較した結果、保存時の注意に関する記載において内容の重複が確認された。以上のことから、適用上の注意及び取扱い上の注意に記載すべき内容の基準を明確化し、内容の重複を避ける必要性を認めた。上記研究から、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）を作成し、現行の添付文書記載内容との比較により、利便性の高い添付文書の記載について検討した。「適用上の注意」の項については、標題に統一性がなく類似したものが多くことから、標題を「薬剤投与時の注意」、「薬剤調製時の注意」、「薬剤交付時の注意」に分類して記載することにより、投与に関

わる者、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が明確になることを示すことができた。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」へ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、それぞれの項にける保存に関する内容の重複を避けるとともに、散見する情報を集約して記載することにより添付文書活用者の利便性向上につながると考えられた。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。

⑦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）

本研究班の分担課題として添付文書の「重要な基本的注意」・「副作用」の記載について主に比較検討し、記載内容の統一性、整理、追加すべき内容などについて提案した。議論を通じ、添付文書の記載要項案を作成し、臨床現場にとって必要な情報を整理して提供する文書記載内容を意図した。

最近の添付文書は追記内容が徐々に増大して、記載内容の軽重や臨床的意義に関する検討が必ずしも十分でない場合がある。記載の根拠となった臨床成績や、規準の明確化、記載順、記載の重複などより臨床的意義を考慮した記載が必要である。添付文書にどのような必須事項を記載するかは、添

付文書をどのような文書として位置づけるかによって大きく変わる。薬剤の説明文書から、薬剤の使用法や副作用対策までの記載まで含まれており、添付文書としての必須情報が判りづらくなるという問題点が指摘される。このため複数の分野の添付文書について実際に検討し、記載内容を吟味した。その結果、添付文書によって記載内容や規準など、大きなバラツキがあることが判明した。さらに、臨床的に重要な情報と、重要性の低い情報が混在しており、臨床現場において有用な情報源とは言えない状況であった。

最終年度は、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越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、防御的な記載は、「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、発現頻度は調査症例数が明確な調査結果に基づいた記載とする。添付文書の記載要項を検討し、臨床現場に必要な情報を記載するかを明確にして、添付文書の記載内容の整理と質の担保を行う記載要項案が完成した。

2) 医療用医薬品添付文書モデル(案)の作成

各分担研究者のモデル案を統合して総括的なモデル案を作成した(資料2)。

3) 医療用医薬品添付文書モデル(案)に対する医師・薬剤師アンケート調査

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。

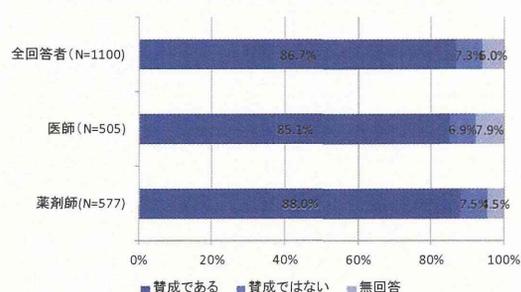


図1. 項目への番号付与について(N=1100)

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。

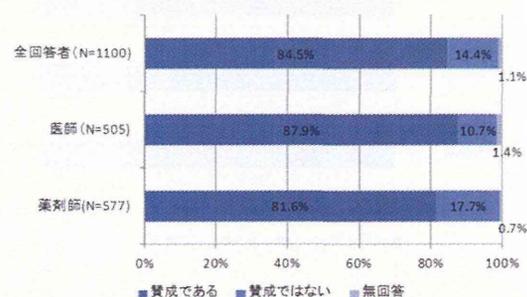


図2. Q2-1 承認条件の位置について(N=1100)

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。

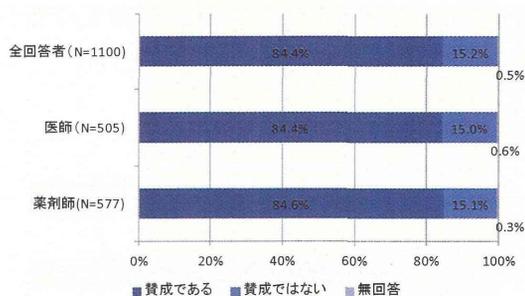


図 2. 特定の患者集団に関する情報について (N=1100)

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。

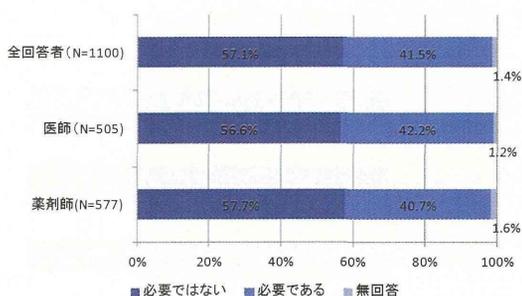


図 3. 原則禁忌の必要性について (N=1100)

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。

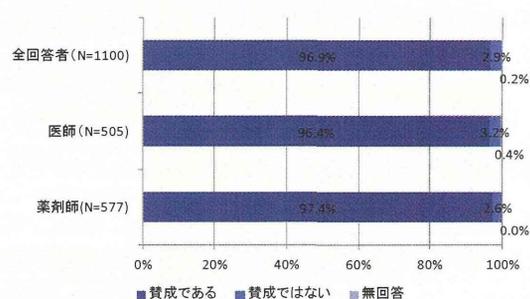


図 4. 保険給付上の注意について (N=1100)

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。

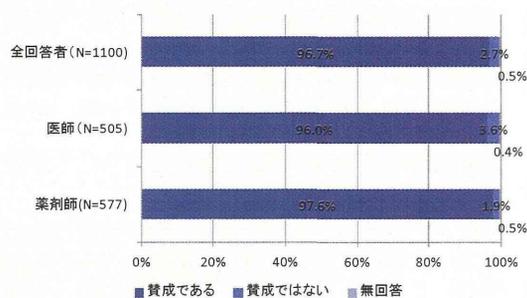


図 5. 警告について (N=1100)

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。

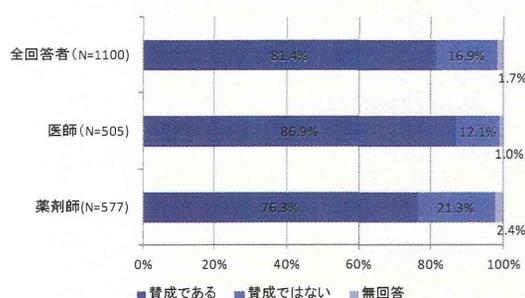


図 6. 副作用の発生状況について (N=1100)

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。

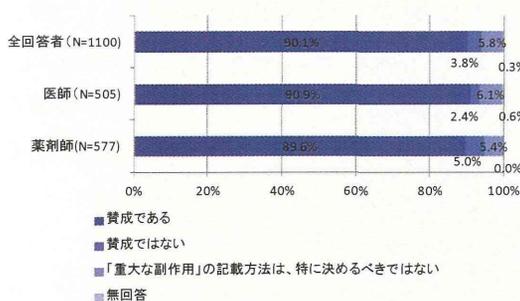


図 7. 重大な副作用について (N=1100)

D 考察

本調査により「警告」以降全ての項目に「1」～「25」の番号を付与し、該当資料等がない場合には「設定なし」との案に関して86%以上の医療関係者の賛同が得られ、情報が有るのか無いのかの根拠が医療機関において必要とされていることが判明した。また、「承認条件」を「使用上の注意」の前に記載する案に関しても医師で約87%、薬

剤師で約81%の賛同が得られ、現在、「包装」の項目の前に記載され認知度が低かった項目であるが、本案によりより認知度を高め効果的になるものと期待できる。さらに、現在「慎重投与」に記載されている患者集団に加え「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まとめて「特定の患者集団に関する情報」とする案に関しては、医師、薬剤師共に約84%の賛同が得られた。この案により特定の集団が添付文書上散見されていたものが、集約されることにより注意喚起されやすくなると考えられると共に米国の添付文書と同様な考え方になりより国際標準に準じた添付文書となると考えられる。「原則禁忌」及び「原則併用禁忌」に関しては、医師、薬剤師いずれも必要であるとの意見と必要でないとの意見が拮抗しているため、今後は原則禁忌を設定しないことが妥当であると考えられる。「保険給付上の注意」に関しては、約96%以上の医師、薬剤師が必要としている事が明らかとなった。また、現在の添付文書の「警告」に関して、記載内容が患者への説明内容や医師や施設への限定事項等が、一連の文章で記載されている為読みにくいとの意見が見られたことから、「医師や医療施設の限定」、「患者への同意・説明」等の項目に分け記載する案に関して医師、薬剤師いずれも約96%以上の賛同が得られた。さらに、「副作用」の発生頻度を「重大な副作用」に関してはその項目ごと、「その他の副作用」に関しては従来の表形式で頻度を記載する方法に、約86%の医師が、約76%の薬剤師の賛同が得られた。また、従来から指摘されている「重大な副

作用」の記載内容が、同様の趣旨の繰り返しであることを受け改善した案には医師で約 90%、薬剤師で約 89%の賛同が得られた。

E 結論

我が国の医療用医薬品の添付文書は、平成 9 年に制定されその後 10 年以上経過し、医療の進歩や高齢化の進展、IT 技術の進歩など、医療を取り巻く状況が大きく変化してきており、平成 20 年度から平成 22 年度までに、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」で、添付文書は、大多数の医師・薬剤師が「重要」と認識しているが、添付文書の後半に記載されている承認条件の存在が認知されていないことや添付文書の中で重複記載や画一的な情報で役に立たない等、記載内容に関する問題点も多く指摘された。そこで、医療用医薬品の添付文書の問題点を克服した、新しい医療用医薬品の添付文書の記載要領を策定するため検討した結果、「警告」以降全ての項目に「1」～「25」の番号を付与し該当資料等がない場合には「設定なし」とする、「承認条件」を「使用上の注意」の前に記載する、「慎重投与」に記載されている患者集団に加え「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まとめて「特定の患者集団に関する情報」として記載する、「保険給付上の注意」に関して記載する、「警告」の記載を項目に分け記載する、「副作用」の発生頻度を「重大な副作用」はその項目ごと、「その他の副作用」は従来の表形式で記載する、「重

大な副作用」の記載内容を画一的な表現を改めることに多くの医師、薬剤師からの賛同が得られた。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

【原著】

なし

【学会発表】

1. 川崎淳史，櫻田大也，大澄朋香，飯嶋久志，工藤賢三，小林江梨子，佐藤信範：医療用医薬品添付文書における過敏症に関する記載の検討. 第 21 回クリニカルファーマシーシンポジウム，金沢，7/20-21(2013)
2. 中村昇平，吉良美里，櫻田大也，小林江梨子，佐藤信範：医療用医薬品添付文書に記載されている「社内資料」の情報提供に関する調査. 第 23 回日本医療用薬学会年会，仙台，9/21-22(2013)
3. 山本ゆりえ，櫻田大也，小林江梨子，佐藤信範：医療用医薬品添付文書におけるその他の注意に関する情報の在り方. 第 23 回日本医療用薬学会年会，仙台，9/21-22(2013)

H 知的財産権の出願・登録状況

なし

H 知的財産権の出願・登録状況

なし

資料 1

<p>現行の添付文書記載要領及び使用上の注意記載要領</p>	<p>改定案</p>
<p>第一 「添付文書記載」の原則（添付文書記載要領より）</p> <p>1. 医療用医薬品の添付文書は、薬事法第 52 条第 1 号の規定に基づき医薬品の適用を受ける患者の安全を確保し適正使用を図るために、医師、歯科医師及び薬剤師に対して必要な情報を提供する目的で当該医薬品の製造業者又は輸入販売業者が作成するものであること。</p> <p>2. 添付文書に記載すべき内容は、原則として当該医薬品が承認された範囲で用いられる場合に必要とされる事項とすること。ただし、その場合以外であっても重要で特に必要と認められる情報については評価して記載すること。</p> <p>3. 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こと。</p> <p>4. 既に記載している事項の削除又は変更は、十分な根拠に基づいて行うこと</p>	<p>第一 「添付文書記載の原則」（添付文書記載要領）</p> <p>1. ～ 2. 変更なし</p> <p>3. 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こと。また、すべての項目に、第二の通り順番を付し、該当項目にデータがない場合、項目を記載した上で「設定なし」と記載する。</p> <p>4. 変更なし</p>
<p>第一 「使用上の注意」の原則（使用上の注意記載要領より）</p> <p>1. 医療用医薬品の「使用上の注意」は、薬事法第五二条第一号の規定に基づき医薬品の適用を受</p>	<p>第一 「使用上の注意」の原則（使用上の注意記載要領）</p> <p>1. ～2. 変更なし</p>

ける患者の安全を確保し適正使用を図るために、医師、歯科医師及び薬剤師に対して必要な情報を提供する目的で、当該医薬品の製造業者又は輸入販売業者が添付文書等に記載するものであること。

2. 「使用上の注意」に記載すべき内容は、原則として当該医薬品が承認された効能又は効果、用法及び用量の範囲で用いられる場合に必要とされる事項とすること。ただし、その場合以外であっても重大な副作用等特に必要と認められる注意事項は記載すること。また、評価の確立していない副作用であっても重篤なものは必要に応じて記載すること。これらの事項の選択収録に当たっては、広範に収集した内外の情報を評価して記載すること。なお、医薬品による感染症に関する注意についても副作用に準じて記載するものであること。

3. 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。

- (1) 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。
- (2) 「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。

3. 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。

- (1) 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。
- (2) 「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。
- (3) すべての項目に、第二の通り順番を付し、該当項目にデータがない場合、項目を記載した上で「設定なし」と記載する。

<p>4. 原則として、記載内容が二項目以上にわたる重複記載は避けること。</p> <p>なお、重大な副作用又は事故を防止するために複数の項目に注意事項を記載する場合には、「警告」、「禁忌」、「慎重投与」あるいは「重要な基本的注意」の項目には簡潔な記載の後に「〇〇の項参照」等と記載した上、対応する項目に具体的な内容を記載して差し支えないこと。</p> <p>5. 既に記載している注意事項の削除又は変更は、十分な根拠に基づいて行うこと。</p> <p>6. 記載に当たって、データが無いか、或いは不十分な場合には、その記載が数量的でなく包括的な記載(例えば、慎重に、定期的に、頻回に、適宜など)であっても差し支えないこと。</p>	<p>4. ～6. 変更なし</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------

<p>現行の添付文書記載要領及び使用上の注意記載要領</p>	<p>改定案</p>
<p>第二 「使用上の注意」の記載項目及び記載順序 (使用上の注意記載要領より)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 警告 2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと) 3. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること) 4. 重要な基本的注意 5. 相互作用 <ol style="list-style-type: none"> (1) 併用禁忌 (併用しないこと) (2) 併用注意 (併用に注意すること) 6. 副作用 <ol style="list-style-type: none"> (1) 重大な副作用 (2) その他の副作用 7. 高齢者への投与 8. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 9. 小児等への投与 10. 臨床検査結果に及ぼす影響 11. 過量投与 12. 適用上の注意 13. その他の注意 <p>第二 記載項目及び記載順序 (添付文書記載要領より)</p>	<p>第二 「添付文書」及び「使用上の注意」の記載項目及び記載順序</p> <p>作成又は改訂年月</p> <p>日本標準商品分類番号等</p> <p>薬効分類名</p> <p>規制区分</p> <p>名称</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 警告 2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと) 3. 組成・性状 4. 効能・効果 5. 効能又は効果に関連する使用上の注意 6. 用法・用量 7. 用法又は用量に関連する使用上の注意 8. 承認条件 9. 特定の患者集団に関する情報 10. 重要な基本的注意 <ol style="list-style-type: none"> 11. 相互作用 <ol style="list-style-type: none"> (1) 併用禁忌 (併用しないこと) (2) 併用注意 (併用に注意すること) 12. 副作用 <ol style="list-style-type: none"> (1) 重大な副作用

<p>作成又は改訂年月</p> <p>2. 日本標準商品分類番号等</p> <p>3. 薬効分類名</p> <p>4. 規制区分</p> <p>5. 名称</p> <p>6. 警告</p> <p>7. 禁忌</p> <p>8. 組成・性状</p> <p>9. 効能又は効果</p> <p>10. 用法及び用量</p> <p>11. 使用上の注意</p> <p>12. 薬物動態</p> <p>13. 臨床成績</p> <p>14. 薬効薬理</p> <p>15. 有効成分に関する理化学的知見</p> <p>16. 取扱い上の注意</p> <p>17. 承認条件</p> <p>18. 包装</p> <p>19. 主要文献及び文献請求先</p> <p>20. 製造業者又は輸入販売業者の氏名又は名称及び住所</p>	<p>(2) その他の副作用</p> <p>1 3. 臨床検査結果に及ぼす影響</p> <p>1 4. 過量投与</p> <p>1 5. 適用上の注意</p> <p>1 6. その他の注意</p> <p>1 7. 薬物動態</p> <p>1 8. 臨床成績</p> <p>1 9. 薬効薬理</p> <p>2 0. 有効成分に関する理化学的知見</p> <p>2 1. 取扱上の注意</p> <p>2 2. 包装</p> <p>2 3. 主要文献及び文献請求先</p> <p>2 4. 保険給付上の注意</p> <p>2 5. 製造販売業者等の氏名又は名称及び住所</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

現行の記載要領	改定案
<p>[警告]</p> <p>(1) 致命的又は極めて重篤かつ非可逆的な副作用が発現する場合、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。</p> <p>(2) 必要な場合には設定理由を [] 内に簡潔に記載すること。</p>	<p>1. [警告]</p> <p>(1) 致命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。</p> <p>(2) 必要な場合には設定理由を [] 内に簡潔に記載すること。</p> <p>(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。</p>

現行の記載要領	改定案
<p>[禁忌]</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(4) 本来、投与禁忌とすべきものであるが、診断あるいは治療上当該医薬品を特に必要とする場合には、[禁忌] とは別に「原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)」として記載すること。なお、「原則禁忌」の記載はむやみに行うべきではなく、「診断あるいは治療上特に必要とする場合」に限定すべきであること。</p> <p>(5) 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。</p>	<p>2. [禁忌]</p> <p>(1) ~ (3) 変更なし</p> <p>(4) 本来、投与禁忌とすべきものであるが、診断あるいは治療上当該医薬品を特に必要とする場合には、[禁忌] とは別に「原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)」として記載すること。なお、「原則禁忌」の記載はむやみに行うべきではなく、「診断あるいは治療上特に必要とする場合」に限定すべきであること。</p> <p>→ (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。</p>