

(2) 併用注意 (併用に注意すること)			(2) 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	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害薬 (サキナビル、エリスロマイシン、シメチジン、アタザナビル、サキナビル、エリスロマイシン、ネルフィナビル、クラリスロマイシン、テリスロマイシン等)	本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告がある。 り、本剤の血漿中濃度が上昇し、Cmax及びAUCがそれぞれ1.5～2.6倍及び1.6～3.1倍に増加した5)、7)、8)。[「薬物動態」の項参照]	CYP3A4阻害薬は本剤の代謝を阻害するおそれがある。	CYP3A4阻害薬 (サキナビル、エリスロマイシン、シメチジン、アタザナビル、サキナビル、エリスロマイシン、ネルフィナビル、クラリスロマイシン、テリスロマイシン等)	本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告がある。 及びシメチジンとの併用により、本剤の血漿中濃度が上昇し、Cmax及びAUCがそれぞれ1.5～2.6倍及び1.6～3.1倍に増加した5)、7)、8)。[「薬物動態」の項参照]	CYP3A4阻害薬は本剤の代謝を阻害するおそれがある。
CYP3A4誘導薬 (デキサメタゾン、フェニトイン、リファンピシン、カルバマゼピン、フェノバルビタール等)	本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。 ン、リファンピシン、カルバマゼピン、フェノバルビタール等) (1) 本剤との併用により、血圧低下作用が増強するおそれがある。 (2) ボセンタンとの併用により、本剤の血漿中濃度が低下し、Cmax及びAUCがそれぞれ0.45倍及び0.37倍に減少した9)。[「薬物動態」の項参照]	これらの薬剤により誘導された代謝酵素により、本剤の代謝が促進されるおそれがある。	CYP3A4誘導薬 (デキサメタゾン、フェニトイン、リファンピシン、カルバマゼピン、フェノバルビタール等)	本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。 —(1) 本剤との併用により、血圧低下作用が増強するおそれがある。 —(2) ボセンタンとの併用による	これらの薬剤により誘導された代謝酵素により、本剤の代謝が促進されるおそれがある。 根拠となるデータを「薬物代謝」あるいは「薬物動態」欄に記載するか、または出典あるいは引用文献を明記する。
ボセンタン (トラクラリア)		(1) 両剤の薬理学的な相加作用が考えられる。 (2) ボセンタンにより誘導された代謝酵素により、本剤の代謝が促進されるおそれがある。	ボセンタン (トラクラリア)		—(1) 両剤の薬理学的な相加作用が考えられる。 —(2) ボセンタンにより誘導された代謝酵素により、本剤の代謝が促進されるおそれがある。
降圧薬 α遮断薬	アムロジピン等の降圧剤との併用で降圧作用を増強したとの報告がある3)、10)。 ドキサゾシン等のα遮断薬との併用でめまい等の自覚症状を伴う血圧低下を来したとの報告がある11)。 起立性低血圧が発現することを最小限に抑えるため、本剤を投与する前にα遮断薬療法中の患者の血行動態が安定していることを確認すること。	本剤は血管拡張作用による降圧作用を有するため、併用による降圧作用を増強することがある。	降圧薬 α遮断薬	アムロジピン等の降圧剤との併用で降圧作用を増強したとの報告がある3)、10)。 ドキサゾシン等のα遮断薬との併用でめまい等の自覚症状を伴う血圧低下を来したとの報告がある11)。 起立性低血圧が発現することを最小限に抑えるため、本剤を投与する前にα遮断薬療法中の患者の血行動態が安定しているこ	本剤は血管拡張作用による降圧作用を増強するため、併用による降圧作用を増強することがある。
カルペリチド	併用により降圧作用が増強するおそれがある。				

<p>ビタミンK拮抗薬 (ワルファリン)</p>	<p>併用により本剤は微小血管が豊富な鼻甲介の血流量を増加させ、出血（鼻を流すため、併用により鼻出血の発現を増加するおそれがある）の危険性が高まる。また、結合組織疾患に伴う血小板機能異常がみられる患者及び経鼻酸素療法（鼻粘膜を乾燥させる）や抗凝固療法を併用している患者では鼻出血などの出血が発現しやすい。</p>	<p>とを確認すること。</p> <p>カルペリチド</p> <p>併用により降圧作用が増強するおそれがある。 根拠となるデータを「薬物代謝」あるいは「薬物動態」欄に記載するか、または出典あるいは引用文献を明記する。</p> <p>ビタミンK拮抗薬 (ワルファリン)</p> <p>併用により出血（鼻出血等）の危険性が高まる。本剤は微小血管が豊富な鼻甲介の血流量を増加させるため、併用により鼻出血の発現を増加するおそれがある。 根拠となるデータを「薬物代謝」あるいは「薬物動態」欄に記載するか、または出典あるいは引用文献を明記する。 また、結合組織疾患に伴う血小板機能異常がみられる患者及び経鼻酸素療法（鼻粘膜を乾燥させる）や抗凝固療法を併用している患者では鼻出血などの出血が発現しやすい。 根拠となるデータを「薬物代謝」あるいは「薬物動態」欄に記載するか、または出典あるいは引用文献を明記する。</p>
------------------------------	--	---

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」
総合報告書
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。「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、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。

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、” 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。

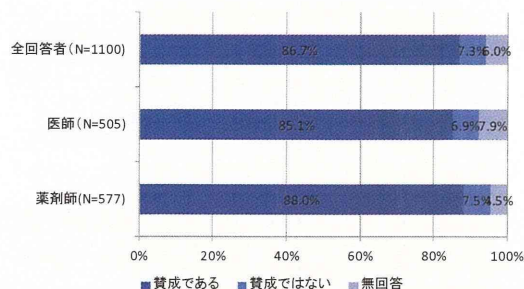


図 1. 項目への番号付与について (N=1100)

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。

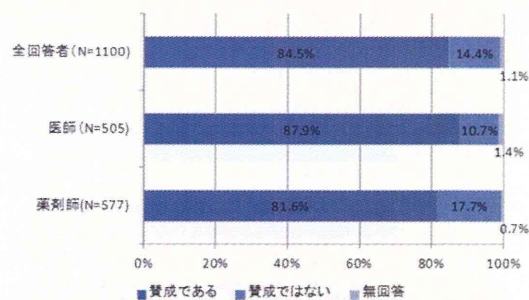


図 2. Q2-1 承認条件の位置について (N=1100)

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。

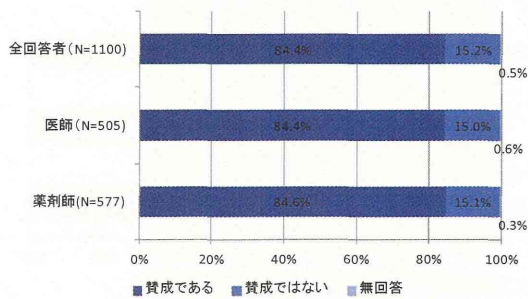


図 2. 特定の患者集団に関する情報について (N=1100)

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。

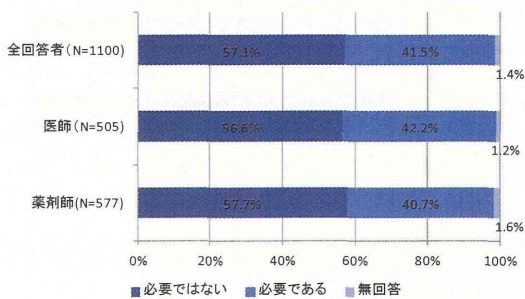


図 3. 原則禁忌の必要性について (N=1100)

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。

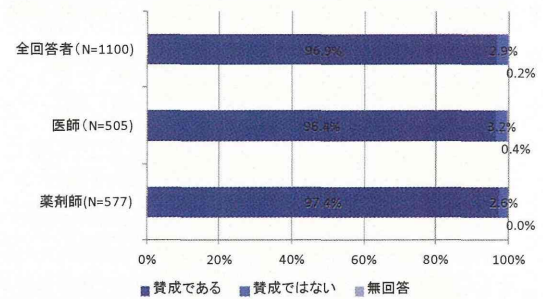


図 4. 保険給付上の注意について (N=1100)

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。

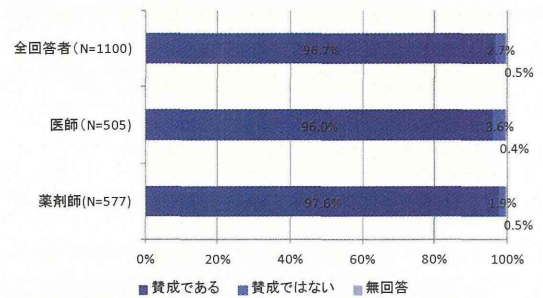


図 5. 警告について (N=1100)

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。

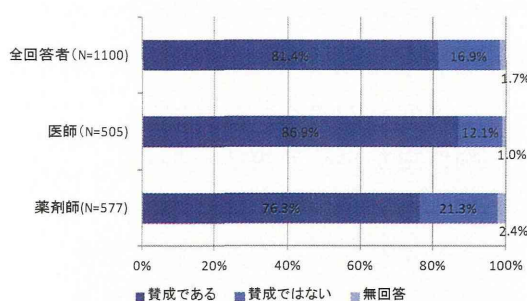


図 6. 副作用の発生状況について (N=1100)

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。

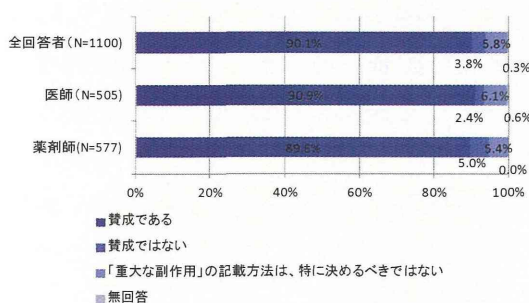


図 7. 重大な副作用について (N=1100)

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等があつて、特に注意を喚起する必要がある場合には、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。

(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□～□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。

2-5) 「保険給付上の注意」の項目について

これまで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。これらの投与制限期間や、保険給付に関する情報は、処方医を含め、医療機関にとって保険償還にかかわる重要な情報である。しかし、現行では、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。項目を設定することで、当該情報の有無が明らかとなり、処方医等にとって有益と考えられた。したがって、保険給付上の注意の記載要領（案）を次の通り作成した。

[保険給付上の注意]

投与期間制限の対象になる医薬品に関する情報のほか、保険給付上の注意がある場合に記載する。

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。「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。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。そうになると、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。

また、“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。

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、従来そ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・保険給付上の注意に関する記載要領(案)を、次の通り提案する。

[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。

[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□～□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。

[保険給付上の注意]

投与期間制限の対象になる医薬品に関する情報のほか、保険給付上の注意がある場合に記載する。

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

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)をご覧くださいながら、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】	1【警告】
【禁忌】	2【禁忌】
【組成・性状】	3【組成・性状】
【効能又は効果】	4【効能又は効果】
〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉	5〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉
【用法及び用量】	6【用法及び用量】
〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉	7〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉
【使用上の注意】	8【承認条件】
1.慎重投与	9特定の患者集団に関する情報
2.重要な基本的注意	10重要な基本的注意
3.相互作用	11相互作用
併用禁忌	併用禁忌
併用注意	併用注意
4.副作用	12副作用
重大な副作用	重大な副作用
その他の副作用	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	13臨床検査結果に及ぼす影響
9.過量投与	14過量投与
10.適用上の注意	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。)

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）

貯 法：

使用期限：

新しい添付文書（案）

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）。

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

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、年齢、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、年齢、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才以上の場合には□□□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】

本剤は口腔内に崩壊するが、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

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日以上で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ため、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、ALP、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。