

添付文書—記載内容の変遷

添付文書の記載内容は、薬害事件が起きるたびに大きな問題となっている。先のイレッサ事件の裁判においても、添付文書における注意事項の記載の順序が争われた。また、2013年4月から施行されたRMP(医薬品リスク管理計画)制度においては、最も基本的な重要なリスク最小化策として、添付文書への記載が位置づけられている。

■ 記載事項についての規定

医療関係者への情報提供、とくに医療用医薬品の添付文書については、医療関係者により分かりやすく、かつ、詳細な基礎的情報も提供する視点から過去においても幾度となく改善されてきている。しかしながら、現在においても添付文書に対する行政や企業関係者の期待と、情報の受け手である医療関係者側の理解度との間には大きな乖離があることが繰り返し関係者から指摘されているが、改善には至っていない。

改正薬事法(医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律：医薬品医療機器等法)には、添付文書等の記載事項が以下のように規定されている。

第52条 医薬品は、これに添附する文書又はその容器若しくは被包に、次の各号に掲げる事項が記載されていなければならない。ただし、厚生労働省令で別段の定めをしたときは、この限りでない

1. 用法、用量その他使用及び取扱い上の必要な注意
2. 日本薬局方に収められている医薬品にあっては、日本薬局方においてこれに添附する文書又はその容器若しくは被包に記載するように定められた事項
3. 第42条第1項の規定によりその基準が定められた

医薬品にあっては、その基準においてこれに添附する文書又はその容器若しくは被包に記載するように定められた事項

4. 前各号に掲げるもののほか、厚生労働省令で定める事項

■ ソリブジンを契機に記載要領が大幅に改訂

添付文書の記載事項について大きな改善が求められるきっかけとなったのは、ソリブジン事件である。抗ウイルス剤であるソリブジンについては、開発段階でフルオロウラシル系抗がん剤との併用により重篤な造血器障害が起きることが明らかになっていた。しかし、その結果が承認申請時に厚生省に資料として提出されていたにもかかわらず、承認時の添付文書には、「ソリブジンの代謝物がフルオロウラシル系抗がん剤の代謝を阻害し、フルオロウラシル系薬剤の血中濃度を高め、作用を増強する恐れがあるので、併用投与を避けること」と記載されていただけであった。結果的に、発売後わずか1か月で、多数の患者がフルオロウラシル系抗がん剤との併用投与による重篤な副作用により死亡した。

これを受けて厚生省は、相互作用等の重要な情報が医療関係者により徹底されるよう、1993年11月に以下のような内容の添付文書の記載要領の改訂を行った。

- ① 「相互作用」の項については、「副作用」の項の直前に記載すること
- ② 相互作用により、致死的又は極めて重篤な非可逆的な副作用が発現するなど、特に注意を喚起する必要がある場合には、「相互作用」の項に記載するのみならず、「警

告」,「一般的注意」又は「禁忌(次の患者に投与しないこと)」の項にも記載することにより,その重要性の注意喚起を図ること

③ 「使用上の注意」に記載された「警告」,「禁忌(次の患者に投与しないこと)」については,「医療用医薬品パンフレット」の表紙に明瞭に記載すること

■ 変化する医療現場での添付文書利用

ソリブジン事件により,医薬品の相互作用が大きな健康被害をひき起こす可能性があきらかになったことから,最近はとくに薬物の相互作用や併用禁忌などの基礎情報として,薬物代謝酵素に関する情報を詳しく記載するようにとの指導がなされており,順次,医療用医薬品の添付文書の内容は改善されてきている。ただし,このような個々の医薬品についての薬物代謝酵素の情報を,薬物相互作用の予測や併用禁忌の医薬品のチェックに役立てるにはかなりの専門知識が必要である。臨床の場では,このような情報に対する十分な訓練を受けた薬剤師が,処方する医師にアドバイスする体制があつて初めて,このような情報が十分に効果を発揮できる。医療現場の体制整備が待たれる部分である。

一方,詳細な情報の提供には,理解度の問題とともに,もし守らなかった時に医療関係者の責任になるおそれから,医療関係者の間には肯定的な意見とともに,否定的な意見も根強い。例えば,1980年代には,添付文書で用法用量,効能効果を限定することは医師の処方権の侵害であるから薬理作用についての情報だけを提供すれば足りる,また,薬剤の点滴速度などの詳細な投与方法の記載や,副作用が起きた時の処置方法を添付文書に記載することは,医療のプロフェッショナルである医師の治療の自由度を制限するものであるから,一切記載すべきではない,といった主張が医療関係団体からなされたため,その主張に配慮した記載に限定されていた。

その後,オキシトシンなどの陣痛促進剤の不適正使用による医療事故などが社会的な関心を集めるようになると,今度は,適正使用の推進の観点から,より詳しい情報の提供が求められるようになり,それにあわせて記載要領も改訂された。

更に,製造物責任法が制定されると,医薬品の副作用が製造物責任法でいう「欠陥」に該当するかどうか議論になった。これに対しては,「欠陥の概念」として,既知の副作用については医療関係者に情報提供されていれば欠陥には該当しない,すなわち,副作用情報がきちんと収集されていなかったり,副作用情報が医療関係者に提供されていなかったりした場合には,製造物責任法でいう「欠陥」に該当するとされている。そのため,製造業者は添付文書に出来るだけ詳しい情報を記載することとなった。

■ これからの添付文書の形態

法的に添付が義務付けられている添付文書ではあるが,薬事法改正により一定の条件の下で医療機器への文書による添付義務は解除された。将来的にはITを用いて,紙媒体である添付文書は基礎情報を,インターネット経由の情報は詳細情報と最新情報を提供するシステムに,法的にも変更する必要があるであろう。それにより,形骸化しつつある添付文書の頻回の改定や,販売段階での添付文書の差し替えなどの手間も大幅に省略できることが期待される。

更に,患者が医薬品を正しく理解して,診療に協力してもらうためには,患者に対しても医薬品の説明書を渡すことが有効と考えられる。今後は,医薬品に対する正しい知識の国民への普及啓発などに務めながら,患者への医薬品情報の提供を推進する観点から,患者向けの説明書(患者向け添付文書)の具体的な内容や方法について速やかな検討を行い,必要な措置を講じていくことが必要であろう。

(土井 脩 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団理事長)