

「医療用医薬品添付文書の記載要領改正案に係る意見」

一般財団法人 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団

掲題の件、平成 28 年 5 月 31 日付け、厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課発の意見募集につきまして、下記の通り意見を取りまとめましたので、ご参照賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。

意見の提出先：厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課
提出年月日：平成 28 年 7 月 15 日

該当箇所の整理番号	意見内容	理由
全般	<p>添付文書自身の位置づけについて、まずは時代に応じたリスクコミュニケーションの有るべき目標を医療関係者、製薬企業、患者を交えた中で議論した上で掲げ、そこから添付文書をゼロから見直すべきである。そのためには医薬品医療機器法第 1 条の 6（国民の役割）に即して、少なくとも PMDA のホームページに公開されている患者向医薬品ガイドについて、役割を明確にしてより国民に使いやすい方策も同時に考慮すべきである。</p> <p>なお、施行は平成 31 年 4 月以降とあるが、今回の改正案では以下に意見を述べたとおり不明な点が多いことから、まずは新薬から施行を開始し、次に再審査期間中の品目、その後後発品の存在する医薬品等へと段階的に適用していくべきである。</p>	<p>意見募集の概要にあるとおり、「平成 9 年以降、医療の進歩や高齢化、IT 技術の進歩など、医療を取り巻く状況は大きく変化」とされながら、厚労科研では現行の添付文書が前提として検討されており、医療現場に即した根本的な改訂にはなっていない。</p> <p>さらに PMDA ホームページには添付文書情報を公開するだけでなく、患者向医薬品ガイド等の他の公開している媒体を国民により広く知らせ、医療に積極的に活用されれば、公衆衛生全般の向上につながるであろう。</p> <p>施行については、段階を経ていくことにより、修正・改善点が明らかとなり、混乱を防ぐことができる。</p>
全般	<p>特に禁忌、警告、重大な副作用等、日本では一度注意喚起が行われた情報について、最新の諸外国を含む科学的評価情報が存在しても、これらの注意喚起情報の削除等が非常に困難な状況である。</p>	<p>日本では一度注意喚起した情報が、新たな情報によりリスクが強調されることはあっても、リスクが軽減される方向の変更を行うことが困難である。本来ベネフィットを受ける患者への治療機会</p>

	公衆衛生全般を考慮した場合、適切な記載に適宜変更できるような枠組みが必要である。	を失ってしまうことに通じる。最新の医学・薬学等科学水準による評価を適切に反映することが必要である。
番号なし	患者への服薬指導内容を徹底するために、患者向け服薬指導の項を必要な薬剤には設けるべきである。 医薬品医療機器法第1条の6（国民の役割）を患者が遵守するためにも、患者向医薬品ガイドが活用されるように米国の添付文書の記載を参考にすべきである。	薬剤を調剤する薬局によって、情報提供の格差が大きい。添付文書上に最低限患者に対して伝えるべき情報の項目を入れておくと、情報提供の格差を縮めることが期待できる。USPIにおけるPatient Counseling Informationの項目が参考となる。 PMDAが実施した平成27年度の「診療所及び薬局における医薬品安全性情報の入手・伝達・活用状況に関する調査について」によると薬局においては、患者向け医薬品ガイドについて内容をよく理解しているあるいはある程度理解している施設は17.5%と記載されている。 (http://www.pmda.go.jp/files/000212663.pdf#page=7)
113、114	「重要な基本的注意」は、従来は患者に投与する前の注意事項との位置づけであったはずである。今回は「慎重投与」が廃止されたことにより、従来の慎重投与の内容が、本項と「11. 特定の患者集団への投与」へ分けられることとなったが、その区別が不明確である。特定の患者集団を項目通り「(7)肝機能障害患者」までに限定するのであれば、それ以外は「重要な基本的注意」へ記載することとなるが、追加が必要な特定患者集団があれば、随時追加することのようである。これら2つの項目の差をあらかじめ明確に定義しておく必要がある。 また「重要な基本的注意」には右欄後半で述べるように、特定副作用発現に影響するようなリスク要因に関連する記載は10.(1)「重大な副作用」に追記することにより、重複記載を減らすべきである。すなわち、8. 重要な基本的注意には、従来通り、患者選択に関わることや、自動車の運転関連等の記載に限るべきである。	新設された、「特別な患者集団への投与」の範囲がどこまでとするのかわかりにくい。一般的に考えると普遍的な性別、年齢(小児、高齢者)、妊婦・授乳婦は特別な患者集団であることは明らかであり、肝腎機能障害のある患者は代謝に影響するため、特別な患者と解釈できる。それら患者群では特定の副作用リスクだけに注意するのではなく、 <u>リスク全般に及ぼすことがあるため、用量調整が必要となることもある。</u> ただし、これら7項目に留まるのではなく、必要があれば追加することであるが、例えば「XXの既往」、「XXのある患者」、「XX投与中の患者」、「栄養不良状態」、「胃不全麻痺」なども特定の患者集団への投与に入れるのであろうか。これらは特定の副作用発現に関わるリスク要因であり、「特別な患者集団」に追加項目を設けて含めるべきではない。但し、この情報は「重要な基本的注意」に移動することとなるが、本来、10.(1)重大な副作用の中に盛り込んだほうがリスクを管理する側からは分かり易い。
126	発現頻度の高い副作用や投与の継続に影響を及ぼす主な副作用を	A4 4枚の原則があり、重複記載を避けるため。かつ充実した記

	<p>必要に応じて記載することとあるが、これら情報は重複を避けるために「17. 臨床成績(1)有効性・安全性」に記載しないようにすべきである。また、疫学分野では「発現頻度」より「発現率」の方が一般的であるので、それを用いるべきである（参照 整理番号 135, 136 欄の説明会資料 p30 下のスライド）</p> <p>ただし、オーファンのように承認時に症例数が少ない場合は、市販後の調査終了後に情報源を明確にして概要は記載したほうがよい。</p>	<p>載が期待できる項目で述べたほうがよい。</p>
127	<p>本項は割愛する。</p>	<p>今回、臨床成績に安全性部分が追記されたことから、同様の趣旨のことが述べられている。（222-224が該当する）また、この場所にあると、「重大な副作用」に関することと誤解される。</p>
129	<p>副作用の項へ記載する基準を明確にしておくべきである。</p>	<p>特に日本では、特定の副作用は数が蓄積することにより記載してきた（例えば間質性肺炎などのように原疾患の悪化、進展に伴って併発する症状も副作用として扱われてきた場合が多い）。安全性評価の進歩により科学的な検討が可能となってきたため。</p>
131	<p>個々の重大な副作用の項に、関連する重要な基本的注意に記載している事項を含めることにより、重複記載をできるだけ省くべきである。</p>	<p>重要な基本的注意は、投与前の注意事項という従来の役割から変化したため。さらにはA4 4枚の原則をできるだけ守るためにも重複記載は避けるべきである。</p>
133	<p>従来の「原則として」と今回の案の「必要に応じて」の違いは何か。違いを明らかにすべきである。</p>	
135, 136	<p>市販後報告された「その他の副作用」は、情報源を明記したうえで記載すべきである。今回改定された「17. 臨床成績」の安全性情報の項に、治験時に発現したプラセボ群との比較を含めた情報を充実させることにより、「その他の副作用」への臨床試験時の記載は不要となる（日薬連主催説明会資料 p9（平成 28 年 6 月 23 日、28 日）の下のスライドの基準で記載）。但しこの臨床成績の記載内容も副作用報告における既知・未知判断する際の情報源とす</p>	<p>17. 臨床試験成績に安全性も記載出来ることになったことから、治験時の副作用の記載は不要ではないか。これまで発売後時間が経過するたびにその他の副作用の項は肥大化している。さらに記載基準を明確にすべきで、副作用と明記するのであれば現行の医学薬学の進歩に応じた記載基準にすべきである（CIOMS 3 & 5, 6などを参考）。薬剤によってはこの項目だけで1ページを占めることもある。レギュラトリーサイエンス財団が提出した第4回</p>

	る。	提言「わが国の医薬品安全対策を科学的なものにするために-当局及び企業への提言」を参照願います。 http://www.pmrj.jp/teigen/PMRJ_proposal4_Safety.pdf
138, 139	113, 114 の項で述べた意見と同じ。「慎重投与」を廃止し、特定の患者集団への投与と重要な基本的注意へ移動するとのことであるが、その定義が示されていない。「(1)特定の患者集団への投与について、「効能又は効果」等から臨床使用が想定される場合であって、投与に際して他の患者と比べて特に注意が用量調整が必要である場合や、その集団での投与の是非を判断するような適正使用に関する情報がある場合（特に妊婦）に、項目を分けて記載すること。」に変更することを提案する。	旧「使用上の注意記載要領」の「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、他の患者よりも・・・危険性が高い」とあるが、これを特定の患者集団と定義することは無理がある。集団＝性、年齢層、妊産婦であり、肝腎障害は薬物代謝に直接影響するため、特定の集団としては理解できるが、その他の症状、原疾患、合併症、既往歴、家族歴、体質などは個々の患者のリスク要因ではないか。このような場合は「重要な基本的注意」ではなく、重大な副作用の項へ含むべきである。
145, 148, 149	厚生労働科学研究（H23-医薬・一般-005：妊娠・授乳期における医療用医薬品の使用上の注意の在り方に関する研究）で検討された日本独自の SEA-U 分類は産婦人科診療ガイドラインにすでにくつか採用されており、今回は無理としても近い将来にさらに検討を加えて使用上の注意へ採用すべきで、これは実临床上、大いに役立つことが期待できる。さらには企業側も情報収集する努力も期待できる。 後発品 80% の時代を迎え、妊娠曝露に関する情報収集が急がれる偶発的曝露に遭遇した医師・薬剤師・患者が成育医療研究センターへ登録するなどの方策（添付文書に登録先の電話番号を記載）を推進して、適正使用情報を構築すべきである。	20 年前の記載要領より、さらに簡略化されており、一旦記載すると、新たな情報でより厳しくなることがあっても、使用が緩和されることはない。成育医療研究センターには「妊娠と薬情報センター」という基盤があることから、国策として妊娠情報の積極的収集を計るべきである。
159	『「授乳を避けること」又は「治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること」を基本として記載すること。』とあるが、後段の文章では、「投与すること」となってい	授乳婦への投与の項に、「治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること」とあれば、授乳婦へは投与す

	るが、結局乳児へは授乳してよいという意味なのかが判断できない。「投与すること」は「授乳すること」の間違いではないか。	るが、授乳をしてよいのか否かが判断できない記載となっている。
188	「15.その他の注意」には、従来極めて重要な情報が目立たない形で記載されていたが、これらは適応外使用の情報や海外の情報であっても、重大な副作用や重要な基本的注意に移行して分かり易いようにすべきである。使用上の注意の一番後ろでは見過ごされる機会が多いのではないか。	「15.その他の注意」の項はできるだけ記載する事項を絞るべきである。「評価の確立していない」という判断も本来は客観的ではない。
224	17. 臨床成績の項に安全性情報も記載出来ることとなったが、その際には有害事象（報告医師が因果関係を判定していない状態）レベルでかつプラセボ群等の比較群も合わせて記載しなければ情報の意味がない。背景発現率に対して薬剤を投与することでどの程度リスクが増加するかといった情報が大切である。したがって記載する情報は比較群より発現率が高い情報、一定の発現率以上の情報であるべき。その際有意差の有無は問うべきではない。例えば日薬連主催説明会資料 p9（平成 28 年 6 月 23 日、28 日開催）の「米国における副作用概要の記載」のように日本でも記載基準を作成すべきである。	「他剤との比較を記載する場合には、・・・重要な情報である場合に限り」（17. (1)③）とあるため、その基準を提案した。
409	記載は医師が個々に因果関係を判定していない有害事象レベルとし、比較対照群も併記すべき	

一般財団法人 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団
東京都渋谷区渋谷 2-12-15
電話 03-3400-5634; URL: <http://www.pmrj.jp>