

第5章

医薬品の安全管理情報の提供・伝達

医薬品の製造販売業者は、法の規定により、医薬品の有効性、安全性及び品質等、医薬品の適正な使用のために必要な情報を収集し検討すると共に、これらの情報を医薬関係者へ提供することが義務づけられている。この目的のため、医薬品の製造販売業者は、GVP省令の規定に基づき手順書を作成し、これに従って、医薬品の安全管理情報の提供・伝達について総合的な体制の整備に努めている。

1. 医療用医薬品添付文書

医薬品の製造販売業者が医薬関係者に医薬品情報を提供・伝達する媒体・手段の中で、最も基本的なものが医薬品の添付文書である。この添付文書は法の規定に基づき医薬品の適用を受ける患者の安全性を確保し、適正使用を図るために医師、歯科医師及び薬剤師等の医薬関係者に対して必要な情報を提供する目的で医薬品の製造販売業者が作成することが義務付けられている公的文書である。また、法において、添付文書又は容器・被包に記載しなければならない事項（添付文書等記載事項）、記載するにあたっての留意事項、及び記載の禁止事項が規定されている。更に、2014年11月25日施行の法改正

により、添付文書等記載事項については最新の論文等より得られた知見に基づいて記載しなければならないこと、販売名並びに使用及び取扱い上の必要な注意については製造販売開始及び変更の際には事前に届出し、直ちに公表することが規定された。これらの規定を逸脱したり、虚偽や誤解を招いたりする記載内容には法にて罰則が定められている。具体的な添付文書の記載項目、記載順序及び記載要領並びに使用上の注意の記載要領については厚生労働省から行政通知として示されている。また、製造販売後の安全確保業務により副作用情報等を収集し、評価の後、重要な内容については添付文書に逐次反映される。なお、添付文書は紙面及び情報の量に限度があることからこれを補完するため製造販売業者等においていくつかの情報媒体が作成されている。

添付文書及び使用上の注意の様式や記載内容については、1993年5月に「これからの医療における医薬品のあり方とそれを踏まえた行政の役割」をメインテーマに発足した「21世紀の医薬品のあり方に関する懇談会」（最終報告）及び1995年7月の「医薬品適正使用推進方策検討会」（中間報告）等により添付文書の全面的見直しの必要性が提案される一方、この間にソリブジン問題（抗がん剤との相互作用による重篤な副作用の発現）が起こり、相互作用を中心とした医薬品の安全性に関する情報提供のあり方について、旧厚生省、医療関係者、製薬企業間で検討が行われ、緊急の対応がなされた（1993年11月24日付薬発第999、1994年11月21日付製薬協発第1445）。

このような流れを受けて、旧厚生省により「医薬品添付文書の見直し等に関する」3つの研究班が設置され、詳細な検討の末、1996年5月に答申が出され、その報告書に基づき1997年4月「添付文書」及び「使用上の注意」の記載要領が全面改正されることとなった（1997年4月25日付薬発第606、1997年4月25日付薬安第59、1997年4月25日付薬発第607）。

なお、2003年5月に生物由来製剤の添付文書記載についての行政通知「生物由来製品の添付文書に記載すべき事項について」（2003年5月15日付医薬発第0515005）、「生物由来製品の添付文書の記載要領について」（2003年5月20日付医薬安発第0520004）が通達され、2003年7月から施行された。

その後、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が大きく変化したこと、2010年の「薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて（最終提言）」において添付文書記載要領の見直しが提言されたこと、並びに2008年から2013年に実施された厚生労働科学研究での提言とその後の検討に基づき、添付文書をより理解し易く活用し易い内容にするために、記載要領が改正され次の通知が発出された。

- ① 医療用医薬品の添付文書等の記載要領について（2017年6月8日付薬生発0608-(1)）
- ② 医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について（2017年6月8日付薬生安発0608-(1)）

主な改正点は、「原則禁忌」の廃止、「慎重投与」の廃止、「特定の背景を有する患者に関する注意」の新設等の項目・構造の見直し、記載されるべき内容の全体的な整理等であり、2019年4月から適用された（既承認品目に対する経過措置期間は5年間）。その後、添付文書等の記載要領に関するQ&A集も出されている（2019年1月17日付厚生労働省医薬安全対策課 事務連絡、2019年1月17日付PMDA安全第一部、安全第二部 事務連絡）。

後発医薬品に関しては、情報提供の充実を図る観点から「後発医薬品の添付文書等における情報提供の充実について」（2018年4月13日付薬生薬審発0413-(2)・薬生安発0413-(1)）が発出され、「薬物動態」、「臨床成績」及び「薬効薬理」等の項においても先発医薬品の添付文書

等に記載されている情報と同等の情報提供を行うこと等が通知されている。

また、最新の知見に基づいた使用上の注意、取扱い上の注意等の作成については、「薬事法等の一部を改正する法律等の施行等について」

（2014年8月6日付薬食発0806-(3)）により、法やGVP省令の規定に基づいた副作用情報等の安全管理情報の収集とそれらの評価及びその結果から必要な注意喚起等を速やかに反映すること等により行われることが示された。なお、製品に添付する添付文書においても最新の知見に基づいた添付文書等記載事項が記載されていなければならないが、改訂の場合であって以下のいずれかに該当する場合は、特例として改訂前の旧添付文書の添付が認められる。

- ① 添付文書等記載事項の変更時に既に製造販売されたもの（市場流通品）
- ② 変更時に現に変更前の添付文書等記載事項が記載された添付文書（変更時に印刷済みの旧添付文書）が使用されているもので、以下の要件のすべてに該当するもの
 - i. 当該医薬品が変更の日から6ヵ月以内に製造販売されるもの（検定医薬品及び多数の品目の添付文書等記載事項が変更され変更後の添付文書等記載事項が記載された製品を速やかに製造販売できないものについては1年以内）。
 - ii. PMDAのHPに変更後の添付文書等記載事項が掲載されている。
 - iii. 当該医薬品の製造販売業者が、医師・薬剤師等の使用者に対して、添付文書等記載事項を変更した旨を速やかに情報提供する。

届出については、「添付文書等記載事項の届出に当たっての留意事項について」（2014年9月1日付薬食安発0901-(1)）により、PMDAのHPの届出専用ページから行うこと、届出時期については、新製品等の新たに製造販売を開始する品目の場合は製造販売開始まで（ただし、製造販売開始の前に医療機関等へ情報提供を開始する

場合は、事前に届出することが望ましい)、添付文書等記載事項を変更する場合は当該変更の情報提供を開始する日又は当該添付文書を添付した製品の製造販売を開始する日のいずれか早い日までであることが示された。また、添付文書等記載事項の公表については、PMDAのHPへの掲載とし、PMDAへの届出後、直ちに行うことも示された。ただし、届出日と添付文書等記載事項の変更予定日が離れている場合には、変更予定日に合わせて公表することが認められる。

なお、PMDAへの届出後であれば、変更後の添付文書等記載事項の情報提供等を開始することは可能であるが、PMDAによる確認時に不備等が発見された場合は、修正等が必要となることから、PMDAによる受理を確認してから、情報提供等を開始することが望ましいとされている(2014年9月1日付安全対策課事務連絡)。

1.1 添付文書の新記載要領の概要

1) 添付文書等記載の原則

- ① 医療用医薬品の添付文書等は、医薬品医療機器法第52条第1項各号の規定に基づき、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、薬剤師等の医薬関係者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販売業者が作成するものであること。
- ② 添付文書等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、それらの事項以外であっても重要で特に必要と認められる事項については記載すること。
- ③ 記載順序は、「記載項目及び記載順序」に従い、項目番号とともに記載すること。記載すべき内容がない項目については、欠番とすること。

- ④ 「使用上の注意」は、「記載項目及び記載順序」のうち、「3.組成・性状」、「4.効能又は効果」及び「6.用法及び用量」を除く「1.警告」から「15.その他の注意」までの項目とする。
- ⑤ 同一成分を含有する医薬品であっても、使用者の誤解を招かないよう、投与経路の異なる医薬品は添付文書等を分けて作成すること。
- ⑥ 効能又は効果や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。
- ⑦ 後発医薬品及びバイオ後続品の「使用上の注意」及び「取扱い上の注意」の記載は、原則として、それぞれの先発医薬品及び先行バイオ医薬品と同一とすること。ただし、製剤の違いによって異なる記載とする必要がある場合はこの限りではない。
- ⑧ 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。
- ⑨ 複数の項目にわたる重複記載は避けること。
- ⑩ 関連する項目がある場合には、相互に参照先を記載すること。
- ⑪ 「使用上の注意」の記載に当たって、データがないか、ある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。

1.2 添付文書の記載項目及び記載順序

記載要領改正後の添付文書のレイアウト(イメージ)については以下の通りである。レイアウトについては図18(改正記載要領に基づく添付文書のレイアウト(イメージ))を参照すること。なお、「警告」以降の全ての項目に付与

した項目番号とともに記載すること。該当がない場合は欠番とすること。

添付文書の記載項目及び記載順序

- ア 作成又は改訂年月
- イ 日本標準商品分類番号等
- ウ 承認番号、発売開始年月
- エ 貯法、有効期間
- オ 薬効分類名
- カ 規制区分（特定生物・生物由来製品、毒薬・劇薬、習慣性医薬品、処方箋医薬品等）
- キ 名称（承認を受けた販売名、一般的名称、JAN等）

1. 警告
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
3. 組成・性状
 - 3.1 組成
 - 3.2 製剤の性状
4. 効能又は効果
5. 効能又は効果に関連する注意
6. 用法及び用量
7. 用法及び用量に関連する注意
8. 重要な基本的注意
9. 特定の背景を有する患者に関する注意
 - 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.2 腎機能障害患者
 - 9.3 肝機能障害患者
 - 9.4 生殖能を有する者
 - 9.5 妊婦
 - 9.6 授乳婦
 - 9.7 小児等
 - 9.8 高齢者
10. 相互作用
 - 10.1 併用禁忌（併用しないこと）

- 10.2 併用注意（併用に注意すること）
11. 副作用
 - 11.1 重大な副作用
 - 11.2 その他の副作用
12. 臨床検査結果に及ぼす影響
13. 過量投与
14. 適用上の注意
15. その他の注意
 - 15.1 臨床使用に基づく情報
 - 15.2 非臨床試験に基づく情報
16. 薬物動態
 - 16.1 血中濃度
 - 16.2 吸収
 - 16.3 分布
 - 16.4 代謝
 - 16.5 排泄
 - 16.6 特定の背景を有する患者
 - 16.7 薬物相互作用
 - 16.8 その他
17. 臨床成績
 - 17.1 有効性及び安全性に関する試験
 - 17.2 製造販売後調査等
 - 17.3 その他
18. 薬効薬理
 - 18.1 作用機序
19. 有効成分に関する理化学的知見
20. 取扱い上の注意
21. 承認条件
22. 包装
23. 主要文献
24. 文献請求先及び問い合わせ先
25. 保険給付上の注意
26. 製造販売業者等

1.3 使用上の注意

「使用上の注意」は、行政通知の記載要領に基づき、当該医薬品企業の自主的あるいは厚生労働省の指導により作成され、医薬品の市販後の使用成績調査や国内外の症例報告、文献報告において得られた情報を収集・評価し、必要に応じ逐次、最新の内容に改訂される。また、再審査や再評価の結果を踏まえ、必要に応じて改訂される。

「使用上の注意」の記載項目は以下のとおりである。なお「使用上の注意」に記載すべき内容の詳細については薬発第606、薬生発0608-(1)、薬生安発0608-(1)通知及び、生物由来製品に関する通知（医薬発第0515005、医薬安発第0520004）を参照すること。

使用上の注意記載項目

- (1) 警告（添付文書本文の冒頭に「赤枠、赤字」で記載）
- (2) 禁忌（次の患者には投与しないこと）（「赤枠、黒字」で記載する。）
- (3) 効能又は効果に関連する使用上の注意事項（本注意事項がある場合は、添付文書の「効能・効果」の項に続けて「効能・効果に関連する使用上の注意」として記載）
- (4) 用法及び用量に関連する使用上の注意事項（本注意事項がある場合は、添付文書の「用法・用量」の項に続けて「用法・用量に関連する使用上の注意」として記載）
- (5) 重要な基本的注意
- (6) 特定の背景を有する患者に関する注意
- (7) 相互作用（記載様式は可能な限り表形式等にして分かりやすくすること、薬剤名として一般的名称又は薬効群名を記載すること）
 - ・ 薬物相互作用に関する情報提供と注意喚起について基本となる考え方は、厚労省通知（2018年7月23日付薬生薬審発

0723-(4)) およびQ&A集（2018年7月23日付事務連絡）を参照すること。

- ① 併用禁忌（併用しないこと）（赤枠、黒字で記載し、上述の「禁忌」の項にも簡潔に記載すること）
 - ② 併用注意（併用に注意すること）
- (8) 副作用（医薬品の使用に伴って生じる副作用を記載すること、発現頻度を精密かつ客観的に行われた臨床試験等の結果に基づいて記載すること）
- ① 重大な副作用
 - ② その他の副作用
- (9) 臨床検査結果に及ぼす影響
- (10) 過量投与
- (11) 適用上の注意
- (12) その他の注意（動物実験で得られた特に注意を要する毒性等）

*参考：小児等に用いている年齢区分（おおよその目安）

小児： 15歳未満
 幼児： 7歳未満
 乳児： 1歳未満
 新生児： 出生後4週間未満
 低出生体重児： 体重2500 g 未満

(WHOのレコメンデーションによる)

1.4 医薬品添加剤の表示

医薬品添加剤の表示については、日本薬局方、生物学的製剤基準及び放射性医薬品基準に規定される製剤において各々指定された用途（安定剤、保存剤、賦形剤）の医薬品添加剤を配合した場合は、これらの医薬品添加剤の名称及び分量を添付文書又はその容器若しくは被包に記載することになっている。

また、医薬品添加剤によると思われる安全性の問題が提起されたことから、1988年10月以降、厚生省薬務局長通知（1988年10月1日付薬発第853）によって、すべての医療用医薬品について

て、本通知で特定された医薬品添加剤の名称若しくは分量を添付文書又は必要であれば、容器若しくは被包への記載が義務づけられた。

更に医薬品という生命関連商品について、可能な限り情報の開示を求める社会的趨勢に応えるため、厚労省通知（2017年6月8日付薬生安発0608-(1)）に定める成分を除く、原則としてすべての成分を記載することとしている。日本製薬団体連合会の自主申し合わせ（2002年3月13日付日薬連発第170）を参考にすること。

1.5 生物由来製品の記載すべき事項

特定生物由来製品

(1) 規制区分

「特定生物由来製品」

(2) 名称

遺伝子組換え製剤は、一般的名称の直後に「（遺伝子組換え）」

(3) 本文冒頭（「警告」の項の前）

- ① 原材料に由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないこと
- ② 感染症の伝播を防止するために実施している安全対策の概要
- ③ 疾病の治療上の必要性を十分に検討した上、その使用を最小限とすること

(4) 組成・性状

- ① 原料又は材料のうちヒトその他の生物に由来する成分の名称
- ② 原材料であるヒトその他の生物の部位等の名称
- ③ 原材料である血液が採取された国の国名及び採血方法（献血又は非献血の別）

(5) 使用上の注意・重要な基本的注意

医師等の医療関係者は、当該製品の有効性及び安全性その他適正な使用のために必要な事項に関して、当該製品の使用を対象者に説明する必要があること

(6) 取扱い上の注意

医師等の医療関係者は、当該製品の使用の対象者氏名、住所等を記録し、医療機関等においてその記録を保存する必要があること

(7) その他 適正に使用するために必要な事項

生物由来製品（特定生物由来製品を除く）

(1) 規制区分

「生物由来製品」

(2) 名称

遺伝子組換え製剤は、一般的名称の直後に「（遺伝子組換え）」

(3) 組成・性状

- ① 原料又は材料のうちヒトその他の生物に由来する成分の名称
- ② 原材料であるヒトその他の生物の部位等の名称
- ③ 原材料である血液が採取された国の国名及び採血方法（献血又は非献血の別）

(4) その他 適正に使用するために必要な事項

1.6 医療用医薬品の販売名

医療用医薬品の販売名については医療事故を防止するために、厚生省医薬安全局長通知（2000年9月19日付医薬発第935）によって、ブランド名に剤形及び規格・含量の情報を付したものの（例：○○○カプセル25mg）とする取扱いの原則が示され、厚生労働省医薬食品局長通知（2004年6月2日付薬食発第0602009）によって、関係企業における積極的な取組みが要請された。更に、医薬食品局審査管理課長と安全対策課長連名通知によって、医療用配合剤及びヘパリン製剤（注射剤）の販売名命名並びに注射剤に添付されている溶解液の表示の取扱い（2008年9月22日付薬食審査発第0922002・薬食安発第0922002）及びインスリン製剤の販売命名の取扱い（2012年3月31日付薬食審査発第0331001・薬食安発第0331001）について規定された。医療用配合剤及びインスリン製剤の販売

名命名の取扱いは、2014年7月10日付薬食審査発0710-(7)・薬食安発0710-(5)により一部改正された。後発医薬品については、医薬食品局審査管理課長通知（2005年9月22日付薬食審査発第0922001）によって、一般的名称を基本とした販売名とすることが規定され、バイオ後続品については医薬食品局審査管理課長通知（2013年2月14日付薬食審査発0214-(1)）によって、販売名の取扱いが規定された。

配合剤の後発医薬品については、統一ブランド名称の使用が検討され、2013年8月より日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会が統一ブランド名称の商標を保有し、企業は許可を得て当該統一ブランド名称を使用するとの自主申し合わせが運用されている。

また、2005年4月からは申請手数料が低額に改正され、医療事故防止のための販売名変更については、年2回の薬価基準収載が行われた結果、2009年9月の薬価基準収載により合計約5,400品目の対応作業が終了した。

1.7 医薬品添付文書改訂に係る相談業務

添付文書は、医薬品の市販後の使用成績調査や国内外の症例報告、文献報告において得られた情報を収集・評価し、必要に応じ逐次、最新の内容に改訂される。

一方、PMDAでは2017年12月25日より医薬品添付文書に関して、製造販売後臨床試験等の結果に基づき改訂を希望するものについては、有効性を含む評価を実施した上で、添付文書改訂の可否を評価する「医薬品添付文書改訂事前確認相談」、「医薬品添付文書改訂相談」および添付文書改訂の根拠となる臨床試験に関する資料の信頼性を確認する「医薬品添付文書改訂根拠資料適合性調査相談」の3つの相談を新設し、相談業務の充実が図られた。

1.8 英文添付文書情報

医薬品・医療機器等分野での国際規制調和や国際協力をより強力に推進していくため、我が国

の薬事規制に関する情報を国際社会へ積極的に情報発信していくことが求められており、添付文書についても英訳及び情報発信を進めるため、新記載要領に基づき作成された添付文書を対象にした「医療用薬品付文書英訳ガイダンス」が取りまとめられた（2019年3月29日付薬生安発0329-(8)）。本ガイダンスでは、添付文書の英訳作成が望ましい医薬品として、「我が国において世界で初めて承認された医薬品」、「新しい作用機序を有する医薬品」、「国際共同治験データに基づき承認された医薬品」、「PMDAのウェブサイトにおいて、審査報告書英訳が公開される医薬品」、「審査報告書の英訳が公開されている医薬品」、「その他、海外に向けて情報を発信することが有用である医薬品」があげられている。

2. 添付文書を補完する情報媒体

日本の添付文書はスペースに制約があるため、更に詳細な情報を提供するための主な媒体として次のものがある。

- 医療用医薬品製品情報概要
- 医薬品インタビューフォーム
- 新医薬品の「使用上の注意」の解説

また、2001年10月以降に承認された新医薬品においては、市販直後調査の製薬業界統一マークが表示され、市販直後調査の実施期間（販売開始後6ヵ月間）が明記されることになった。

2.1 医療用医薬品製品情報概要

医療用医薬品製品情報概要（以下、製品情報概要）は、医薬品に関する正確な情報を医薬関係者に伝達し、その適正使用を推進することを目的として、医薬品の製造販売業者等によって作成される資材である。製品情報概要には、記載項目を網羅した製品の全体像を示す総合製品情報概要と臨床成績や薬効薬理等の特定の項目について記載した特定項目製品情報概要がある。

製品情報概要は「医療用医薬品製品情報概要等に関する作成要領」（製薬協作成、2015年9月策定）に基づいて作成されるが、その内容は添付文書の内容と整合をとり、製薬協コード・オブ・プラクティスに留意することとされている。

また、製品情報概要に対しては、製薬企業の社内審査及び製薬協の自主審査が行われているが、虚偽又は誇大な広告を禁止する法（第66条）に違反する広告問題による行政処分等が2014年～2015年に発生したことから、社内審査の主管組織は営業部門外に置くこと、原則として第三者を社内審査に参加させること等、製薬企業の社内審査体制の強化策が2016年に導入された。製薬協の自主審査についても対象範囲の拡大や電子審査システムの導入が2017年に図られた。

2.2 医薬品インタビューフォーム (IF)

医療現場では医師・薬剤師等が医薬品の詳細な情報を製薬企業の医薬情報担当者（MR）（以下、MR）等とのインタビューにより収集することで日常業務に活用している。IFは当初この質問事項を定めたものであったが、薬剤師及びMR等の業務量を削減するために、質問に対する回答（詳細情報）をあらかじめ記載し、当該医薬品について説明、討議する学術資料として製薬企業から医療関係者に提供されるものとなった。

2018年11月、日本病院薬剤師会より新たな作成要領が公表され、2019年4月以降に承認された新医薬品より新様式によるIFが作成されている。

後発医薬品については、主として後発医薬品特有のデータと考えられる生物学的同等性試験、溶出試験及び安定性試験の結果等の記載箇所及び記載方法の例を示した「後発医薬品におけるインタビューフォーム作成にあたって」が日本ジェネリック製薬協会から公表され、日本病院薬剤師会の作成要領とあわせてIF作成基準となっている。

なお、IFの提供はPDFファイルによる電子媒体での提供が基本とされているが、添付文書と共にPMDAのHPで検索が可能である。

2.3 新医薬品の「使用上の注意」の解説

新医薬品の発売に際し、「使用上の注意」を詳しく解説するために医薬品の製造販売業者等が作成する解説書である。

1997年4月の添付文書及び使用上の注意の記載要領改訂の通知を受けて、本解説書作成の手引きが公表され（1997年6月27日付薬安第88）、以後の新医薬品から作成が始められた。

3. 安全管理情報の提供・伝達

医薬品を適正に使用していくために重要なことは、必要な情報を医療関係者に適時、適切に提供・伝達することである。

厚生労働省等に報告された安全管理情報は、PMDAにおいて専門家の意見を聴きながら評価検討され、その結果について薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会の了承を得、評価結果に基づいて所要の行政措置が講じられる。行政措置としては次のようなものがある。

- ・ 医薬品の製造又は販売の中止、製品回収指示
- ・ 承認の取り消し
- ・ 効能・効果、用法・用量等の承認事項の一部変更
- ・ 緊急安全性情報の配布指示
- ・ 安全性速報の配布指示
- ・ 使用上の注意の改訂指示
- ・ 毒薬、麻薬、処方箋医薬品等の規制医薬品への指定又は規制区分の変更
- ・ 企業に対する調査、研究の実施指導

これらの措置のうち、安全性に関する情報で極めて緊急かつ重大な注意喚起や使用制限に係る対策が必要な場合には、緊急安全性情報とし

て、また一般的な使用上の注意改訂よりも迅速な注意喚起等が必要な場合には安全性速報として伝達される。

緊急安全性情報と安全性速報以外の情報は「使用上の注意改訂のお知らせ」等の改訂文書として提供・伝達されるが、これが最も頻繁に行われる行政措置となっている。

使用上の注意の改訂等の医薬品の添付文書を改訂する際に、製造販売業者等関係者が業務を効率的に実施できるように、医薬食品局安全対策課事務連絡（2014年11月25日付）により「医薬品の添付文書改訂業務に至る標準的な作業の流れ」が示され、PMDAのHP「安全対策の検討・実施に関する相談（企業向け）」に公開されている。

<http://www.pmda.go.jp/safety/consultation-for-mah/0007.html>

<http://www.pmda.go.jp/files/000144200.pdf>

PMDAにおける収集情報の整理（1次・2次スクリーニング）の結果、PMDAが安全対策措置の検討が必要と考えた場合、PMDAからの企業照会に始まり企業見解提出、面会相談実施、専門協議開催（概ね5週毎に開催）、措置の実施（通知発出等）に至る具体的なタイムスケジュールが週単位で示されている。また、企業が安全対策措置の検討が必要と考えた場合についても、企業からの改訂相談に始まり、面会相談実施、専門協議開催、措置の実施に至るまでが同様に示されている（図19、20を参照）。

また、PMDAでは個別の医薬品の添付文書の改訂だけでなく、重篤な副作用発生を防ぐための適正使用の推進、医療安全など、医薬品の安全性向上に関する企業からの相談についても幅広く受け付けており、企業に対して的確な助言・指導を行い、個別の医薬品等の安全性向上を図ると共に、企業の安全対策に関する体制の向上に貢献している。

企業からの医薬品添付文書の改訂等に伴う相談、その他の相談の申し込み手続きについては、次のPMDAのHPを参照されたい。

<http://www.pmda.go.jp/safety/consultation-for-mah/0001.html>

安全管理情報の提供・伝達媒体及び手段等については、GVP省令の規定に基づき医薬品の製造販売業者においてその手順書の作成が義務づけられており、手順書を遵守した提供・伝達が実施されている。

主な情報媒体と提供方法等について以下に記述する。

3.1 緊急安全性情報（イエローレター）

1) 作成基準

緊急安全性情報は、下記①のいずれかの状況からみて、国民（患者）、医薬関係者に対して緊急かつ重大な注意喚起や使用制限に係る対策として②の措置を講じる必要があると判断された場合に、厚生労働省からの命令又は指示、あるいは製造販売業者の自主的な決定等により医薬品の製造販売業者が厚生労働省及びPMDAと協議し作成する。その具体的手順については安全対策課長通知（2014年10月31日付薬食安発1031-(1)）によって指針が示されている。

① 状況

- 副作用等の報告における死亡、障害若しくはこれにつながるおそれのある症例又は治療の困難な症例の発生状況
- 未知重篤な副作用等の発現など安全性上の問題が有効性に比して顕著である等の新たな知見
- 外国における緊急かつ重大な安全性に関する行政措置の実施
- 緊急安全性情報又は安全性速報等による対策によってもなお効果が十分でないと評価された安全性上の問題

② 措置

- 警告欄の新設又は警告事項の追加
- 禁忌事項の新設又は追加

- 新たな安全対策の実施（検査の実施等）を伴う使用上の注意の改訂
- 安全性上の理由による効能効果、用法用量、又は使用方法等の変更
- 安全性上の理由により、回収を伴った行政措置（販売中止、販売停止、承認取消し）
- その他、当該副作用の発現防止、早期発見等のための具体的な対策

2) 様式

作成にあたっては、色は黄色系とする等、指針において医薬関係者向け及び国民（患者）向け情報の記載要領・様式が示されている。

3) 提供方法

- ① 医薬品の製造販売業者等のMRが、原則として、直接、医療機関の医師、薬剤師等の医薬関係者に配布するが、迅速性及び網羅性を考慮し、直接配布、ダイレクトメール、ファックス、電子メール等を活用し、効果的に組み合わせる等により実施する。また、PMDAからは、緊急安全性情報及び添付文書の改訂内容等を医薬品医療機器情報配信サービス（PMDAメディアナビ）にて電子メールアドレスを登録した医薬関係者に配信される。
- ② 製造販売業者等は、医学、薬学等の関係団体に対して情報伝達を行い、会員等への情報提供の協力及び関係団体のHP等への掲載等の効果的な広報手段での周知を依頼する。また、当該製品を使用する患者団体を把握している場合には、当該団体に対しても情報伝達を行うことを考慮する。

また、次項の安全性速報（ブルーレター）とともにPMDAのHPにも掲載される。

日本語：

<https://www.pmda.go.jp/safety/info->

[services/drugs/calling-attention/esc-rsc/0001.html](https://www.pmda.go.jp/english/safety/info-services/drugs/calling-attention/esc-rsc/0001.html)

英語：

<https://www.pmda.go.jp/english/safety/info-services/drugs/esc-rsc/0001.html>

なお、添付文書等記載事項の届出の対象となる医薬品については、製造販売業者は添付文書の改訂内容を自社等のHPに掲載する前にPMDAに届け出なければならない。

4) 配布の実施

医療機関への配布は、配布等の計画に従い通知日から1ヵ月以内に完了し、医薬品の製造販売業者は指定された期日までに厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長宛の配布報告書を提出する。

3.2 安全性速報（ブルーレター）

1) 作成基準

安全性速報は、保健衛生上の危害発生・拡大の防止のため、緊急安全性情報に準じ、医薬関係者に対して一般的な使用上の注意の改訂情報よりも迅速な注意喚起や適正使用のための対応（注意の周知及び徹底、臨床検査の実施等の対応）の注意喚起として、3.1 緊急安全性情報1)の②と同様の措置を実施する場合に、厚生労働省からの命令、指示、製造販売業者の自主的な決定等により医薬品の製造販売業者が厚生労働省及びPMDAと協議し作成する。その具体的手順については安全対策課長通知（2014年10月31日付薬食安発1031-(1)）により指針が示されている。

2) 様式

作成にあたっては、色は青色系とする等、指針において記載要領・様式が示されている。また、使用形態を踏まえて必要に応じ、国民（患者）向け情報もあわせて作成することとされている。

3) 提供方法

- ① 医薬品の製造販売業者等のMRが医療機関の医師、薬剤師等の医薬関係者に迅速性及び網羅性を考慮し、直接配布、ダイレクトメール、ファックス、電子メール等を活用し、効果的に組み合わせる等により実施する。また、PMDAからは、安全性速報及び添付文書の改訂内容等をPMDAメディナビにて電子メールアドレスを登録した医薬関係者に配信される。
- ② 製造販売業者等は、必要に応じて、医学、薬学等の関係団体に対して情報伝達を行い、会員等への情報提供の協力及び関係団体のHP等への掲載等の効果的な広報手段での周知を依頼する。また、必要に応じ、当該製品を使用する患者団体を把握している場合には、当該団体に対しても情報伝達を行うことを考慮する。

なお、添付文書等記載事項の届出の対象となる医薬品については、製造販売業者は添付文書の改訂内容を自社等のHPに掲載する前にPMDAに届け出なければならない。

4) 配布の実施

医療機関への配布は、配布等の計画に従い通知日から1ヵ月以内に完了し、医薬品の製造販売業者は指定された期日までに厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長宛の配布報告書を提出する。

3.3 「新医薬品の「使用上の注意」の解説」による伝達

原則として医療機関が新医薬品を初めて使用する前にMRが配布し、「使用上の注意」の説明を行い、理解を得、安全確保に万全を記すこととなっている。

3.4 使用上の注意の改訂のお知らせ（通称「お知らせ文書」）

製造販売業者は、使用上の注意の改訂の際に、改訂内容を明らかにした文書としてお知らせ文書を作成し、医療機関へ伝達する（2014年10月31日付薬食安発1031-(1)、2015年2月26日付日薬連発第129）。

1) 作成基準

- ① PMDAにおける検討の結果に基づき、厚生労働省から安全対策課長通知による「使用上の注意」等改訂の指示又は指導があった場合
- ② 医薬品の製造販売業者がPMDAに確認後、自主的に「使用上の注意」を改訂した場合

2) 様式

作成にあたっては、色は黄色・青色系以外を使用する。

3) 提供方法

上記 1) の①の場合は、医薬品の製造販売業者等のMRが医師・薬剤師等の医薬関係者に速やかに情報伝達する。また、PMDAからは、安全対策課長通知の内容等がPMDAメディナビにて電子メールアドレスを登録した医薬関係者に配信される。

上記 1) の②の場合、必要に応じて、上記 1) の①に準じ医薬関係者への情報提供が行われる。

4) 配布の実施

医療機関への配布は、安全対策課長通知受理後又は自主改訂決定後速やかに伝達することとされている。

3.5 再評価、再審査終了医薬品の情報伝達

再評価結果、再審査結果の公示に伴い、各医薬品の製造販売業者は必要に応じ当該医薬品の「再評価結果のお知らせ」、「再審査結果のお知らせ」等を作成、医療機関に配布し情報伝達を行っている。また、日本製薬団体連合会は、

再評価結果全体をまとめ「医療用医薬品再評価結果のご案内」を日本医師会、日本歯科医師会、日本薬剤師会の雑誌に掲載し伝達の徹底を行っている。

3.6 「医薬品・医療機器等安全性情報」による伝達 (Pharmaceuticals and Medical Devices Safety Information)

厚生労働省は、医薬品の製造販売業者からの副作用症例報告及び研究報告又は医療関係者により収集・提出された副作用報告のうち、注目すべき副作用について、その解説及び「使用上の注意」の改訂・連絡等をまとめ、「医薬品・医療機器等安全性情報」として副作用報告提供者等にダイジェスト版を提供するほか、マスコミ等への公表、PMDAのHP「医薬品に関する情報」への掲載、医学・薬学専門雑誌（日本医師会誌、医事新報、日本病院薬剤師会誌等）に掲載する等、情報のフィードバックを行っている。また、WHO等海外へも英文による提供を行っている。

この情報冊子は1973年6月より発行され、PMDAのHPにも定期的に掲載されている。

日本語：<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/calling-attention/safety-info/0043.html>

英語：<https://www.pmda.go.jp/english/safety/info-services/drugs/medical-safety-information/0002.html>

3.7 医薬品安全対策情報 (DSU: Drug Safety Update)

厚生労働省で評価された使用上の注意改訂に関する情報をまとめ、網羅的かつ迅速に伝達するための情報誌として、厚生労働省監修の下、医療用医薬品ではDSU（医薬品安全対策情報）が、一般用医薬品ではOTC版DSU（OTC医薬品使用上の注意改訂情報）が発行されている。

DSU（医薬品安全対策情報）は、日本公定書協会と日本製薬団体連合会両者の連名で1992年9月より定期的に編集・発行（2004年4月 No. 128から日本製薬団体連合会のみで編集、発行）、通常年10回、通知後1ヵ月以内に病院約1万施設、診療所約9万施設、歯科診療所約6万施設、保険薬局約5万、ほぼ全国すべての医療機関に郵送されている。

OTC版DSU（OTC医薬品 使用上の注意改訂情報）は、日本一般用医薬品連合会が2015年11月より編集・発行している。

これらは、PMDAのHPにも発行後直ちに掲載されている。<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/calling-attention/dsu/0001.html>
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/calling-attention/otc-dsu/0001.html>

3.8 患者向医薬品ガイド

医薬品の製造販売業者は、医薬品の製造販売の承認等に際して、厚生労働省により必要と認められた場合に、患者向医薬品ガイドを作成する。患者等の医療用医薬品への正しい理解を促し、重篤な副作用の早期発見に資するため、医薬品を使用するとき特に知っておくべきことを、添付文書を基に平易な表現で記載した説明文書である（2005年6月30日付薬食発第0630001号、2014年3月31日付薬食安発0331-(1)・薬食監麻発0331-(8)）。

3.9 重篤副作用疾患別対応マニュアル

事後対応ではなく、予測・予防的な安全対策への転換を図ることを目的とし、2005年より厚生労働省は「重篤副作用総合対策事業」を開始した。関係学会の専門家等と連携を図り、重篤度から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師、看護師等が活用する治療法、判別法等を包括的にとりまとめた重篤副作用疾患別対応マニュアルが作成されている。また、最新の知見を

踏まえた改定・更新等を2020年度末までに実施するとされている。

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/topics/tp061122-1.html

4. 安全性情報提供の電子化

厚生労働省は1997年に設置された「インターネットを利用した医療関係者等に対する医薬品情報の提供方策に関する研究班」の報告を受け、インターネットを利用して医薬品情報を医療関係者等に提供するシステム（医薬品情報提供システム）を1999年5月末より稼動した。

公開される情報は医薬品の適正使用に関するお知らせ、医療用医薬品添付文書情報、厚生労働省から出された安全性情報、厚生労働省に集積された副作用が疑われる症例報告に関する情報のほか、医薬品リスク管理計画（RMP）、緊急安全性情報・安全性速報、患者向医薬品ガイド、重篤副作用疾患別対応マニュアル、新薬承認情報、回収情報等である。

医薬品の適正使用に関するお知らせのうち、「PMDAからの医薬品適正使用のお願い」は、警告等の重大な使用上の注意等の改訂を行った以降も副作用等の報告や不適正な使用による副作用が減少しない場合などに作成及び掲載が検討され、必要に応じ製造販売業者も印刷媒体の配布等を検討することとされている。

医療用医薬品の添付文書情報については基本フォーマットとしてSGML (Standard Generalized Markup Language) を採用していたが、添付文書の改正記載要領に対応し、PMDAのHPの添付文書検索システムの利便性向上を図るため、2019年4月からXML (Extensible Markup Language) に変更された。

なお、一般用医薬品添付文書情報の提供が2007年3月より、更に医薬品インタビューフォーム情報の提供が2009年5月より開始された。

また、使用上の注意の改訂等のPMDAのHP「医薬品に関する情報」に掲載された情報を、あらかじめ登録されたアドレスにメールを配信

してお知らせするサービス（PMDAメディナビ）が無料で提供されている。

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/medi-navi/0006.html>

5. 一般用医薬品添付文書

旧厚生省は医療用医薬品添付文書の記載要領の改訂に続いて、一般用医薬品添付文書について1996年8月より「一般用医薬品の添付文書の改善に関する研究班」を設置し、1998年9月に報告書をまとめた。

添付文書に記載すべき項目、「使用上の注意」の記載方法、更に外部容器に記載すべき情報等に関する事項を1999年8月12日付医薬安全局長通知として一般用医薬品添付文書の記載要領が示されたが、購入時の選択に資するよう外部の容器又は被包への記載の見直し等が行われ、2011年10月14日付医薬食品局長通知として記載要領が改正され、1999年8月12日付医薬安全局長通知は廃止された。また、承認基準が制定されている一般用漢方製剤については、2011年10月14日付薬食安発1014-(7)・薬食審査発1014-(8)により添付文書等に記載する使用上の注意の内容が示され、2013年3月27日付薬食安発0327-(1)・薬食審査発0327-(1)により一部改正された。

一般用医薬品添加物の表示については、日本製薬団体連合会の自主申し合わせ（1991年3月27日付日薬連発第165）、1991年6月3日 薬務局安全課事務連絡により、医療用医薬品と同様の表示が求められていたが、更に、2002年3月13日付日薬連発第170の自主申し合わせにより、2004年3月31日までに添付文書に全成分表示を行い、外箱（又はそれに代わるもの）にも自主記載指定成分を含む添加物の名称を表示することになった。

当該自主申し合わせにより、日薬連発第165は廃止、また、2002年4月9日付医薬安発第

0409001により、1991年6月3日付薬務局安全課事務連絡も廃止された。

医療用医薬品の添加剤の表示に関する経緯は、1.4 医薬品添加剤の表示の項を参照のこと。

また、2014年11月25日施行の法改正により、添付文書等記載事項については、医療用医薬品と同様に、最新の論文等より得られた知見に基づいて記載しなければならない。ただし、製品に添付等する添付文書等記載事項についての特例が医療用医薬品と同様に認められる（1. 医療用医薬品の添付文書を参照）。

6. 要指導医薬品の添付文書

要指導医薬品（第2章 3.2 医薬品の分類を参照）の添付文書は、医療用医薬品の添付文書と同様に、最新の論文等より得られた知見に基づいて記載すること、また、販売名並びに使用及び取扱い上の必要な注意について、製造販売開始時及び変更の際には事前に届出し、直ちにPMDAのHPへの掲載によって公表することが求められる（2014年8月6日付薬食発0806-(3)）。

届出方法については、所定の届出様式に添付文書等記載事項（写）を添付してPMDAへ提出する（2014年9月1日付薬食安発0901-(1)）。

また、製品に添付する添付文書についての特例が医療用医薬品と同様に認められる（1. 医療用医薬品の添付文書を参照）。

図 18 改正記載要領に基づく添付文書のレイアウト (イメージ)

		日本標準商品分類番号	
**20XX年XX月改訂(第XX版,○○)			
貯法:	薬効分類名		
有効期間:	一般的名称、基準名又は日本薬局方で定められた名称	承認番号	●mg ▲mg
規制区分		販売開始	20XX年XX 20XX年XX
処方箋医薬品 ^{注)}	販売名		
	Name of Product		

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

3. 組成・性状

3.1 組成

<表形式>

3.2 製剤の性状

<表形式>

4. 効能又は効果

5. 効能又は効果に関連する注意

6. 用法及び用量

7. 用法及び用量に関連する注意

8. 重要な基本的注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.2 腎機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.4 生殖能を有する者

9.5 妊婦

9.6 授乳婦

9.7 小児等

9.8 高齢者

10. 相互作用

10.1 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子

10.2 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

11. 副作用

11.1 重大な副作用

11.1.1○○

11.2 その他の副作用

	○%以上	0.1~○未満	0.1%未満	頻度不明

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

13. 過量投与

14. 適用上の注意

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.2 吸収

16.3 分布

16.4 代謝

16.5 排泄

- 16.6 特定の背景を有する患者
- 16.7 薬物相互作用
- 16.8 その他
- 17. 臨床成績
 - 17.1 有効性及び安全性に関する試験
 - 17.2 製造販売後調査等
 - 17.3 その他
- 18. 薬効薬理
 - 18.1 作用機序
 - 18.2 ○○作用
- 19. 有効成分に関する理化学的知見
- 20. 取扱い上の注意
- 21. 承認条件
- 22. 包装
- 23. 主要文献
- 24. 文献請求先及び問い合わせ先
- 25. 保険給付上の注意
- 26. 製造販売業者等

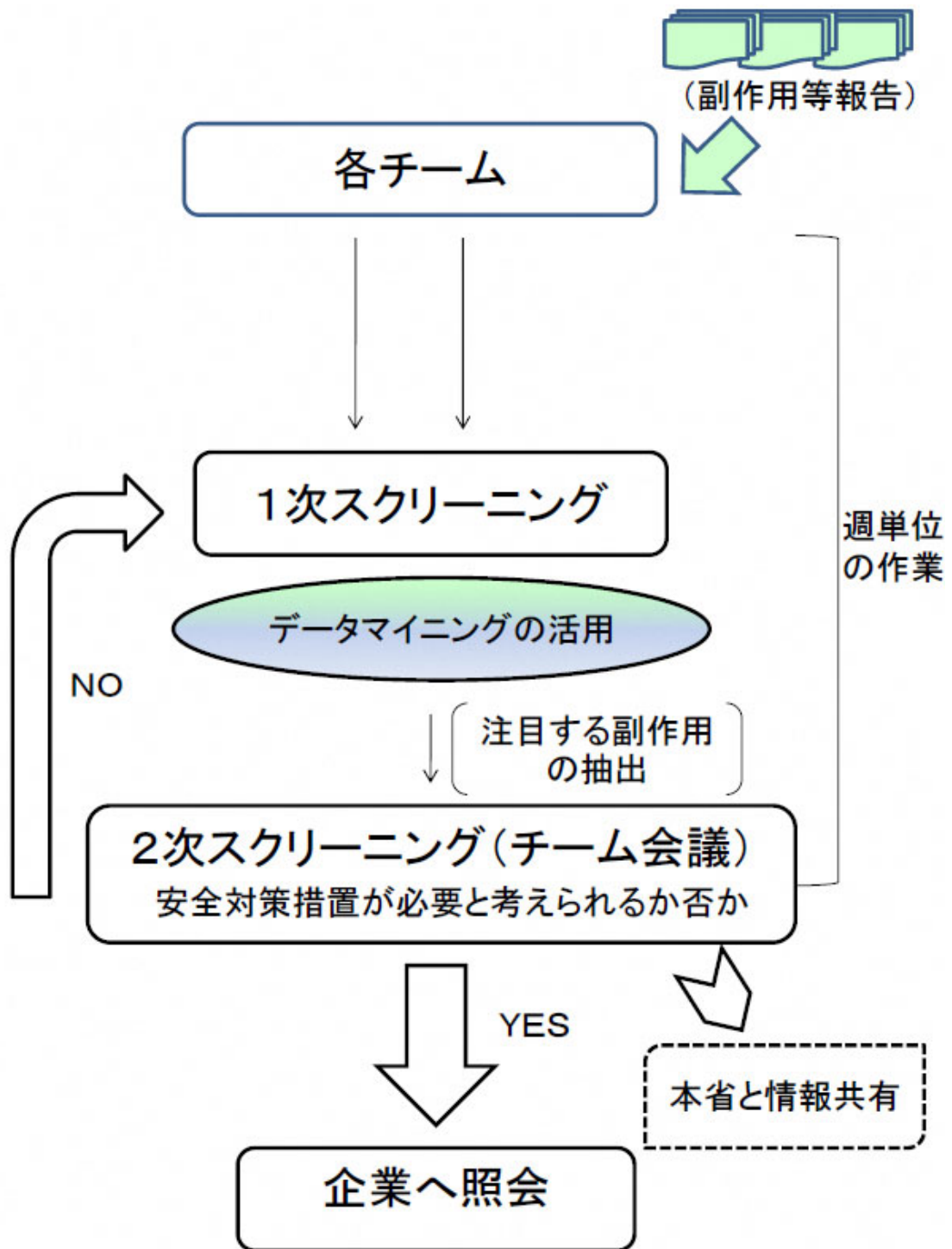


図 19 PMDAでの添付文書改訂業務の標準処理手順 (その1)

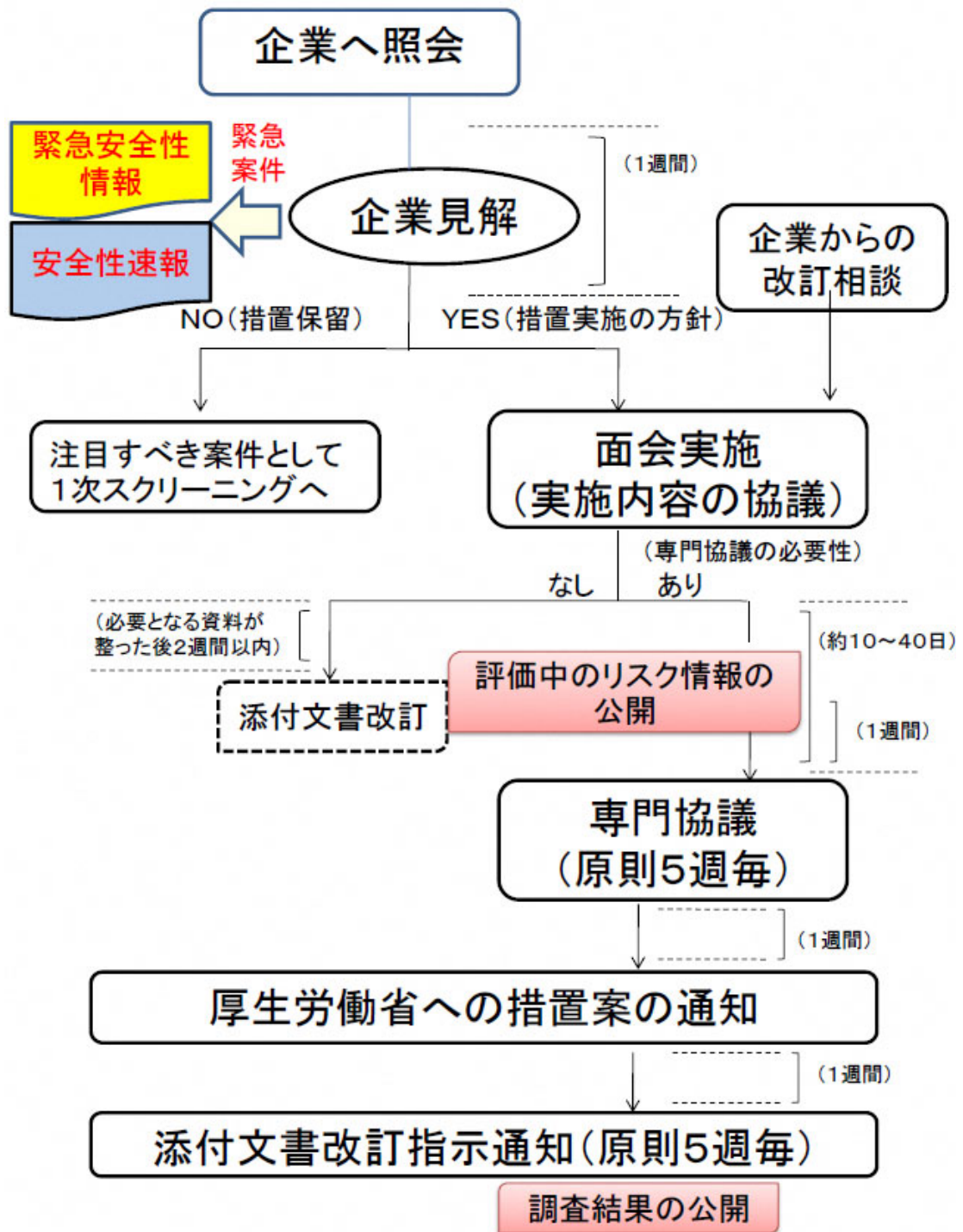


図 20 PMDAでの添付文書改訂業務の標準処理手順 (その2)