

○医療用医薬品の使用上の注意記載要領について

(平成九年四月二五日)

(薬発第六〇七号)

(各都道府県知事あて厚生省薬務局長通知)

標記については、昭和五一年二月二〇日薬発第一五三号薬務局長通知「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」により、適切な運用について努めてきたところであるが、今般、添付文書の内容について、平成九年四月二五日薬発第六〇六号薬務局長通知「医療用医薬品の添付文書の記載要領について」により新たに添付文書の記載要領が定められたことに伴い、別添のとおり「医療用医薬品の使用上の注意記載要領」を定めたので、左記の点に御留意の上、貴管下関係業者、団体等に対する周知徹底を図るとともに、医療用医薬品の使用上の注意に関する指導につき格段の御配慮を願いたい。

なお、昭和五一年二月二〇日薬発第一五三号薬務局長通知「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」、昭和五八年一二月一五日薬安第一八〇号薬務局安全課長通知「小児に対する医療用医薬品の使用上の注意の記載について」、平成四年四月一日薬安第三〇号薬務局安全課長通知「高齢者への投与に関する医療用医薬品の使用上の注意の記載について」、平成五年一月二四日薬発第九九九号薬務局長通知「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」及び平成七年四月一〇日薬安第三二号薬務局安全課長通知「医療用医薬品添付文書「使用上の注意」記載内容の改定について」は廃止する。

本通知の写しを別紙の関係各団体の長あて発出することとしているので申し添える。

記

- 一 本記載要領に基づく使用上の注意の変更は、平成九年四月二五日薬発第六〇六号薬務局長通知「医療用医薬品の添付文書の記載要領について」に伴う添付文書の変更に合わせて行うよう指導されたい。
- 二 使用上の注意の記載内容を改めたときは、その改めた趣旨及び内容を医師、歯科医師及び薬剤師等の医療関係者に対し周知徹底するよう指導されたい。
- 三 使用上の注意事項の変更に伴い、重要な項目である「警告」、「禁忌」については、製品情報概要等の目立つ部分に明瞭に記載するよう引き続き貴管下関係業者、団体等を指導されたい。

別添

医療用医薬品の使用上の注意記載要領

第一 「使用上の注意」の原則

一 医療用医薬品の「使用上の注意」は、薬事法第五十二条第一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添付文書等に記載するものであること。

二 「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。

三 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。

(一) 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。

(二) 「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。

四 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。

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。

五 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。

六 記載に当たって、データが無い、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。

第二 「使用上の注意」の記載項目及び記載順序

一 警告

二 禁忌(次の患者には投与しないこと)

三 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

四 重要な基本的注意

五 相互作用

(一) 併用禁忌(併用しないこと)

(二) 併用注意(併用に注意すること)

六 副作用

- (一) 重大な副作用
- (二) その他の副作用

七 高齢者への投与

八 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

九 小児等への投与

一〇 臨床検査結果に及ぼす影響

一一 過量投与

一二 適用上の注意

一三 その他の注意

第三 記載要領

一 [警告]

(一) 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。

(二) 必要な場合には設定理由を[]内に簡潔に記載すること。

二 [禁忌(次の患者には投与しないこと)]

(一) 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。

(二) 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。

(三) 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。

(四) 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。

(五) 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。

三 [慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)]

(一) 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、他の患者よりも以下①～⑦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に記載すること。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

(二) 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。

四 [重要な基本的注意]

重大な副作用又は事故を防止する上で、用法及び用量、効能又は効果、投与期間、投与すべき患者の選択、検査の実施等に関する重要な基本的注意事項があれば内容を具体的に記載すること。

五 [相互作用]

(一) 他の医薬品を併用することにより、当該医薬品又は併用薬の薬理作用の増強又は減弱、副作用の増強、新しい副作用の出現又は原疾患の増悪等が生じる場合で、臨床上注意を要する組合せを記載すること。これには物理療法、飲食物等との相互作用についても重要なものを含むものであること。

(二) 内容により措置概略として、「併用禁忌(併用しないこと)」と「併用注意(併用に注意すること)」に分けて記載すること。(併用禁忌は禁忌の項にも簡潔に記載し、「相互作用の項参照」と記載すること。)

(三) 記載に当たっては、まず相互作用を生じる薬剤名・薬効群名を挙げ、次いで相互作用の内容(臨床症状・措置方法・機序・危険因子等)を簡潔に記載すること。

また、相互作用の種類(機序等)が異なる場合には項を分けて記載すること。

(四) 併用禁忌の記載は一般名と代表的な販売名を併記すること。

(五) 記載様式は可能な限り表形式等にして分かり易くすること。併用注意では、場合により記述方式で記載しても差し支えないこと。

<事例>

[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
(一般名・代表的販売名)		

[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
(薬効群・代表的一般名)		

六 [副作用]

- (一) 前段に副作用発生状況の概要を記載すること。次いで医薬品の使用に伴って生じる副作用等を「重要な副作用」と「その他の副作用」に区分して記載すること。
- (二) 副作用等の発生状況の記載に当たっては調査症例数、調査の情報源、記載時期(承認時、安全性定期報告時、再審査終了時、再評価結果等)を明記すること。
また、発現頻度については調査症例数が明確な調査結果に基づいて記載すること。
- (三) 「重大な副作用」の記載に当たっては次の点に注意すること。
 - ① 当該医薬品にとって特に注意を要するものを記載すること。
 - ② 発現頻度は、出来る限り具体的な数値を記載すること。副詞によって頻度を表す場合には、「まれに(〇・一%未満)」、「ときに(5%以下)」等、数値の目安を併記するよう努めること。
 - ③ 副作用の発現機序、発生までの期間、具体的防止策、処置方法等が判明している場合には、必要に応じて()書きすること。
 - ④ 初期症状(臨床検査値の異常を含む)があり、その症状が認められた時点で投与を中止する等の措置をとることにより症状の進展を防止できることが判明している場合には、その初期症状を()書きすること。
 - ⑤ 海外のみで知られている重大な副作用については、原則として、国内の副作用に準じて記載すること。
 - ⑥ 類薬で知られている重大な副作用については、必要に応じ本項に記載すること。
- (四) 「その他の副作用」の記載に当たっては次の点に注意すること。
 - ① 重大な副作用以外の副作用については発現部位別、投与方法別、薬理学的作用機序又は発現機序別等に分類し、発現頻度を設定して表形式にする等分かり易く記載すること。
 - ② 海外のみで知られているその他の副作用についても、原則として、国内の副作用に準じて記載すること。

七 [高齢者への投与]

- (一) 高齢者は腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多く、医薬品の副作用が発現し易い傾向があり、一般的に、医薬品の投与に当たっては常に十分な注意が必要である。用法及び用量、効能又は効果、剤形等から高齢者に用いられる可能性のある医薬品の場合は、他の患者と比べて高齢者で特に注意する必要がないと考えられる場合を除き、原則として「高齢者への投与」の項を設け、必要な注意を記載すること。

(二) 記載の内容

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」(平成五年一二月二日薬新薬第一〇四号新医薬品課長通知)に基づいて実施された試験結果より得られた情報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。

(三) 記載表現の実際

前記(二)の具体的な記載表現は、別表一に準じ、当該薬剤の特徴、高齢者の特徴、当該薬剤を高齢者に投与した場合の問題点、必要な注意・処置の内容を簡潔かつ適切に記載すること。なお、別表の表現は必ずしもこれに限るものではなくそれぞれの問題に応じて問題点が理解され易いよう留意すること。

八 [妊婦、産婦、授乳婦等への投与]

(一) 用法及び用量、効能又は効果、剤形等から妊婦、産婦、授乳婦等の患者に用いられる可能性があつて、他の患者と比べて、特に注意する必要がある場合や、適正使用に関する情報がある場合には、必要な注意を記載すること。また、投与してはならない場合は禁忌の項にも記載すること。

(二) 動物実験、臨床使用経験、疫学的調査等で得られている情報に基づき、必要な事項を記載すること。

(三) 記載にあたっては別表二のB、C、Dを適宜組み合わせたものを基本とし、更に追加する情報がある場合にはその情報を記載すること。

九 [小児等への投与]

(一) 「未熟児、新生児、乳児、幼児又は小児(以下「小児等」という)」の用法及び用量は承認されていないが、小児等に用いられる可能性のある医薬品であつて「小児等」に対する臨床試験データが十分でない場合には、原則として次のように記載すること。

「未熟児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。」

なお、「使用経験がない」、「使用経験が少ない」等の理由を()書きで付記しても差し支えない。

(二) 小児等に特殊な有害性を有すると考えられる場合にあっては、その旨を記載すること。

(三) 小児等の薬物代謝に関する文献等を参考として、できるだけ情報を記載する方向で検討し、類似薬から類推できるものは、その旨を記載すること。

(四) 特に記載すべき情報としては次のものが該当すること。

① 解毒機能が未発達な乳児以下の者に関する情報

② 成人と薬物代謝が異なる場合の情報(例えば、解毒・排泄機能が未発達であるために生ずる血中薬物濃度低下の遅延等)

一〇 [臨床検査結果に及ぼす影響]

医薬品を使用することによって、臨床検査値が見かけ上変動し、しかも明らかに器質障害又は機能障害と結びつかない場合に記載すること。(器質障害又は機能障害との関係が否定できない場合には、「副作用」の項に記載すること。)

一一 [過量投与]

(一) 過量投与の例があれば記載すること。

(二) 過量投与時(自殺企図、誤用を含む)に出現する中毒症状を記載し、適切な処置方法があれば併せて記載すること。

一二 [適用上の注意]

投与経路、剤形、注射速度、投与部位、調製方法、薬剤交付時等に関し、必要な注意を適切な標題をつけて具体的に記載すること。

一三 [その他の注意]

(一) 評価の確立していない文献、報告であっても重要な情報はこれを正確に要約して、「・・・との報告がある。」と記載すること。

(二) 前記一～一二のいずれにも属さないが、必要な注意(例えば、動物実験の毒性に関する記載必要事項等)はこの項に記載すること。

第四 データの取り扱い方

一 動物実験データ

動物実験のデータは国内、国外の如何を問わず同等に扱うものとする。障害の詳しい内容、投与量、投与期間・投与経路・投与回数等の投与方法及び動物種等が極めて重要な情報である場合には、これらを()書きすることがあること。

二 類似化合物のデータ

類似化合物の動物実験又は臨床成績を検討した結果、当該医薬品についても類似の重篤な副作用の危険性が考えられる場合には、「類似化合物()の投与により・・・」と記載すること。類似化合物の代わりに薬効群又はその他のグループを表す名称を具体的に記載しても差し支えないこと。なお、()には代表的な医薬品名を記載すること。

三 疫学的調査データ

疫学的調査データがある場合には、「・・・との疫学的調査報告がある」と記載し具体的な調査手法も記載すること。

四 外国の報告

外国文献のみに報告されている副作用は、人種差や我が国とは違った使用方法等の要因がある場合を除き、原則として国内のデータと同一の表現により記載すること。

別表 1

「高齢者への投与」記載表現

	データ	問題
臨床試験等のデータ	臨床試験等において高齢者に投与した場合の問題が認められた場合	〇〇〇(例:臨床試験)において高齢者に△△△等の副作用の発現率が高い傾向が認められているので、 高齢者を対象とした〇〇〇(例:臨床試験)において△△△等の副作用の発現率が高い傾向が認められているので、
薬物動態データ	腎排泄性の薬剤で、腎機能の低下により高い血中濃度が持続する恐れがある場合	本剤は、主として腎臓から排泄される(「薬物動態」の項参照)が、高齢者では腎機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続する恐れがあるので、
	肝代謝性の薬剤で、肝機能の低下により高い血中濃度が持続する恐れがある場合	本剤は、主として肝臓で代謝される(「薬物動態」の項参照)が、高齢者では肝機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続する恐れがあるので、
	血漿蛋白結合性の強い薬剤で、遊離薬剤の血中濃度が高くなる恐れがある場合	本剤は、血漿アルブミンとの結合性が強い(「薬物動態」の項参照)が、高齢者では血漿アルブミンが減少していることが多いため、遊離の薬物の血中濃度が高くなる恐れがあるので、
	高齢者での薬物動態データがあり、問題が認められた場合	高齢者での薬物動態試験で、〇〇〇(例:血中濃度が高い傾向、高い血中濃度が持続する傾向等)が認められているので、
使用経験	一般に高齢者で反応性が低下又は感受性が增大することの知られている薬理作用を有している場合	高齢者では、〇〇〇作用(例:抗コリン作用)による△△△が強く現れやすいので、
	一般に高齢者にみられる各種生理機能(腎	高齢者では、(生理機能〔腎機能、肝機能、造血機能、呼吸機能、心機能、精神機能、免疫機能等〕が

	機能、肝機能、造血機能、呼吸機能、心機能、精神機能、免疫機能等)の低下により、特に高齢者に発現しやすいと思われる副作用がある場合	低下していることが多く、)△△△(等)が現れやすい)ので、 (注) ()内の記載は問題点の理解に有用と考えられる場合に記載する。
	類薬で高齢者に投与した場合の問題が知られており、当該医薬品についても同様な問題があると思われる場合	高齢者では、一般に○○○による△△△が知られているので、 高齢者では、△△△が現れやすいので、
措置		
慎重投与	注意すること。 慎重に投与すること。 患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。	
用量調節	用量に注意して+①～③ 用量並びに投与間隔に留意するなど+①～③ 少量(低用量)から投与を開始するなど+①～③ 少量(低用量)から投与を開始するとともに、投与間隔を延長するなど+①～③	
検査	(④～⑦)+定期的(頻回)に◎◎検査を行い+①～③ (④～⑦)+定期的(頻回)に血中濃度モニタリングを行い+①～③	
禁忌	投与しないことが望ましい。 投与しないこと。	

別表 2

妊婦、産婦、授乳婦への投与に関する表現方法

A(データ)

B(理由)

本剤によると思われるヒトの奇形の症例報告がある場合

→ 催奇形成を疑う症例報告があるので、

奇形児を調査したところ、母親が妊娠中に本剤を投与された症例が対

→ 奇形児を出産した母親の中に本剤を妊娠中に投与された例が対照群と

照群と比較して有意に多いとの報告がある場合	比較して有意に多いとの疫学的調査報告があるので、
妊娠中に本剤を投与された母親を調査したところ、奇形児出産例が対照群と比較して有意に多いとの報告がある場合	→ 本剤を妊娠中に投与された患者の中に奇形児を出産した例が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告があるので、
妊娠中に本剤を投与された母親から生まれた新生児に奇形以外の異常が認められたとする報告がある場合	→ 新生児に〇〇を起こすことがあるので、
母体には障害はないが胎児に影響を及ぼすとの報告がある場合	→ 胎児に〇〇を起こすことがあるので、
妊婦への投与は非妊婦への投与と異なった危険性がある場合	→ 〇〇を起こすことがあるので、
妊娠中に使用した経験がないか又は不十分である場合	→ 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、
薬物がヒトの乳汁に移行し、乳児に対し有害作用を起こすとのデータがある場合	→ ヒト母乳中へ移行する(移行し〇〇を起す)ことがあるので、
動物実験で乳汁中に移行するとのデータがある場合	→ 動物実験で乳汁中に移行することが報告されているので、
1) 動物実験で催奇形成作用が認められている場合	→) 動物実験で催奇形成作用が報告されているので、
2) 動物実験で催奇形成以外の胎児(新生児)に対する有害作用が認められている場合	2) 動物実験で胎児毒性(胎児吸収…)が報告されているので、