

## 医薬品適正使用のための添付文書のあり方に関する比較調査 — 抗生物質について —

緒方郁子, 濱田哲暢, 齋藤秀之\*

熊本大学医学部附属病院薬剤部

### Evaluation of the Drug Information Content of Package Inserts with a View to Achieving Optimal Use of Drugs (for antibiotics)

Ikuko Ogata, Akinobu Hamada and Hideyuki Saito\*

Department of Pharmacy, Kumamoto University Hospital

[ Received November 21, 2003 ]  
[ Accepted February 28, 2004 ]

Pharmacists are responsible for supplying appropriate drug information to other medical staff from the enormous amount of drug information available. While the most common source of such information is package inserts, their content is standardized by law and the information in them is often insufficient for administration planning and determining the optimal dosage. In this study, we compared the content of the Physicians' Desk Reference (PDR) published in the USA with that of Japanese package inserts for antibiotics to evaluate the current situation of drug information provision in Japan. The PDR contained more drug information than the package inserts, its content was sufficient for administration planning and descriptions were clear. On the other hand, parts of package inserts were unclear and the information given inadequate for making administration plans. The results of this comparison suggest that the content of package inserts needs to be improved to ensure the optimal use of drugs.

**Key words** — package insert, Physicians' Desk Reference, drug information, optimal use

#### はじめに

高度情報化社会を迎え、インターネットの普及により、医薬品情報も個人で容易に検索できるような環境が整備されてきた。薬剤師は、膨大な情報の中から適切な情報を評価・選択し、医療スタッフや患者に迅速かつ正確に情報を提供する責務を担っている。医療用医薬品添付文書(添付文書)は、薬事法第52条で定められた法的根拠のある公的医薬品情報源である。しかし、記載項目、記載順序、表現など、厚生労働省の通知により細かく定められている。分量はA4版で4ページ以内、「警告」は赤枠で囲み、冒頭に8ポイント以上の大きさで記述するなど詳細に設定されている。通知で規制されているため、要求された以上の情報が盛り込まれることも少なく、内容も画一的である。また「用法・用量」の項目では「年令・症状に応じて適宜増減」などのあいまいな表現が多いため、添付文書を参照しても投与設計に苦慮す

ることがある。添付文書だけでは医療現場で必要とする情報が不十分であるため「医薬品インタビューフォーム」, 「医薬品製品概要情報」, 「使用上の注意の解説」, 「医薬品安全対策情報(Drug Safety Update)」などで情報を補うのが実状である。多くの情報源から必要とする情報を得るには時間を要するため、薬剤師による医薬品情報提供は必ずしも効率的ではない。一方、米国のPhysicians' Desk Reference<sup>1)</sup>(PDR)はわが国の添付文書に比べて記載内容が格段に豊富である。例えばクラリスロマイシンは用法・用量の項目に「腎機能低下者のうちクレアチンクリアランス(Ccr<30mL)は投与量を半分にするか投与間隔を2倍にする」など添付文書に記載されていない腎機能別の投与量の指標、起因菌別の投与日数の目安および感受性試験の必要性と方法などが詳細に記載されている。以上のことから、わが国の医薬品情報提供の現状を調査・評価するために、日米両国で使用されている抗生物質を対象に日本の医薬品添付文書と米国のPDRと記載内容について比較解析し、医薬品情報源と

\* 熊本市本荘1-1-1; 1-1-1, Honjo, Kumamoto-shi, 860-8556 Japan

しての評価と今後の添付文書のあり方について考察を加えた。

## 対象と方法

### 1. 対象

医薬品添付文書(平成14年度の改訂新版), 医薬品インタビューフォーム(インタビューフォーム), および米国PDR(55<sup>th</sup> EDITION, 2001)を用いた。調査対象薬剤は日本と米国でともに発売されている抗生物質(注射剤)20品目(Table 1)とした。

### 2. 調査方法

PDRの記載項目毎に添付文書との内容の比較を行った。PDRと添付文書とともに記載されている下記の5項目について考察を加えた。比較対象は、記載項目、用法・用量、妊婦への投与、薬物動態である。また、TDM対象薬であるバンコマイシンについて投与設計に必要な情報について別途詳細に検討を加えた。

## 結 果

### 1. 記載内容の比較

#### 1) PDRと添付文書の記載項目

PDRと添付文書の記載内容の比較結果をTable 2に示す。添付文書では赤字・赤枠で記載された「警告」が冒頭に位置付けられ、続いて黒字・赤枠の「禁忌」、「原則禁忌」の順番になっており記載内容を目立たせる工夫がなされている。これら3項目は本文の最初に記載することで情報の受け手である薬剤師および医療関係者に強い印象を与えることができる。一方、PDRでは添付文書の「警告」は「BOX WARNINGS」として冒頭に位置付けられ、内容を黒枠で囲み、注意が喚起されていた。しかし「禁忌」に相当すると思われる「WARNINGS」、「原則禁忌」に相当する「CONTRAINDICATION」はPDR本文の途中に位置付けられていた。「WARNINGS」は記載内容を大文字・太字などを使用して目立たせる工夫がされていたが「CONTRAINDICATION」はその他の項目と違いは見られなかった。すなわち、添付文書の方が重要な3項目を本文の冒頭に位置付けることで、情報の受け手に強い印象を与え、理解しやすい記載方法と思われた。

Table 1. 調査対象抗生物質

分類	一般名	日本	米国
ペニシリン系	ピペラシリンナトリウム	ペントシリン	Piperacil
	アンピシリン Na : スルバクタム Na = 2:1	ユナシン S	Unasyn
	タゾバクタム Na : ピペラシリン Na = 1:4	タゾシン	Zosyn
セフェム系	セファゾリンナトリウム	セファメジン α	Cefazolin
	セファマンデルナトリウム	ケフトール	Mandol
	セフォテタンナトリウム	ヤマテタン	Cefotetan
	セフォタキシムナトリウム	セフォタックス	Claforan
	セフトリアキソンナトリウム	ロセフィン	Rocefin
	セフトジジム	セフトジン	Ceftaz
	塩酸セフェピム	マキシピーム	Maxipime
	セフロキシムナトリウム	ジナセフ	Zinacef
カルバペネム系	イミペネム : シラスタチン Na = 1:1	チエナム	Primaxin
	メロペネム三和物	メロペン	Merrem
モノバクタム系	アズトレオナム	アザクタム	Azactam
アミノグリコシド系	硫酸ストレプトマイシン	硫酸ストレプトマイシン	Streptomycin Sulfate
	ゲンタマイシン	ゲンタシン	Gentamaicin Sulfate
	トブラマイシン	トブラシン	Tobi
リンコマイシン系	クリンダマイシン	ダラシン S	Cleocin phosphate
グリコペプチド系	塩酸バンコマイシン	バンコマイシン	Vacocin
アミノシクリトール系	塩酸スペクチノマイシン	トロピシン	Spectinomycin

Table 2. 添付文書とPDRの記載内容の比較

添付文書	PDR
<b>有効成分に関する理化学的知見</b> 一般的名称、化学名、分子式、分子量、化学構造式が記載されている。	<b>DESCRIPTION</b> 化学構造式が記載されていないものが一部ある。
<b>薬物動態</b> 吸収、分布、代謝、排泄を項目に区分して記載されている。	<b>CLINICAL PHARMACOLOGY</b> 記載方法は薬剤毎に異なっていた。添付文書の「薬効・薬理」の内容も併記されている。抗生物質においては「Microbiology」という項目が設けられており、感受性試験の方法が詳細に記されている。
<b>効能・効果</b> 適応症、起因菌がそれぞれ別に列挙されている。	<b>INDICATION AND USAGE</b> 適応症と併せて原因となる起因菌が記されている。
<b>臨床成績</b> 承認申請時の成績を効能・効果とともに有効率が併記されている。	<b>CLINICAL STUDIES</b> 抗生物質（注射剤）では記載がない薬剤も存在した。
<b>原則禁忌</b> 警告、禁忌に続いて本文の冒頭に黒字・赤枠で記載することとなっている。	<b>CONTRAINDICATION</b> 記載方法は他の項目と変わらない。
<b>警告</b> 本文の冒頭に赤字・赤枠で記載することとなっている。	<b>WARNINGS</b> 記載内容は添付文書の禁忌に相当する。警告に相当する内容がある場合はBOX WARNINGSとして本文の冒頭に黒枠・大文字で記載されている。
<b>使用上の注意</b> 13項目の記載項目、順序が定められている。	<b>PRECAUTIONS</b> 記載項目数、順序は薬剤毎に異なっている。
<b>使用上の注意（副作用）</b> 副作用の症状が表形式で発現頻度別に区分されている。	<b>ADVERSE REACTIONS</b> 副作用の症状とその発現頻度を列挙しているだけの記載が大半である。
<b>使用上の注意（過量投与）</b> 詳細な方法は記載されていない。	<b>OVERDOSAGE</b> 解毒剤、使用方法をはじめ詳細な説明が記載されている。
<b>用法・用量</b> 「年齢・症状に応じて適増減する」というあいまいな表現方法が使用されており、健常人・小児への投与量のみを記載したものが大半である。	<b>DOSAGE AND ADMINISTRATION</b> 適応症毎の投与量、投与日数の指標そして臓器障害患者への投与量まで詳細に記されているものが大半である。
<b>使用上の注意（適用上の注意）</b> 薬剤調製後の保管方法などが記されている。	<b>STABILITY</b> 記載内容は添付文書と変わらない。PL法に関する内容であるため太字で記載されていたものもある。
<b>組成・性状</b> 販売名、有効成分、含有物、添加物、色などが記載されている。	<b>HOW SUPPLIED</b> 同左。

PDRに記載されているが、添付文書に記載されていない内容として以下の3項目がある。「CLINICAL PHARMACOLOGY」の「Microbiology」では起因菌ごとのMIC(最小発育阻止濃度)を含め、感受性試験の方法が示されており、感受性試験および適正な薬剤選択の必要性が示されていた。「INDICATIONS AND USAGE」の中「preventive therapy」, 「prophylaxis」では、手術後感染予防のための抗生物質の予防的投与方法について示されていた。本法は術後感染リスクを軽減させる有用な方法であるが<sup>2-4)</sup>、わが国の保険診療では認められていな

いため記載されていない。一方、PDRでは調査した20品目のうち8品目で記載があった。「PRECAUTIONS」の「Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility」では非臨床試験(動物実験)の一般薬理項目について示されている。この項目はインタビューフォームにしか記載されていない。添付文書とPDRの項目を比較した場合、添付文書は記載方法について薬事法による規制のためいずれの薬剤も画一化した内容であるが、PDRでは記載項目、内容は薬剤ごとに異なり、企業の裁量と情報提供に対する方針が反映されていた。

Table 3. 抗生物質(注射剤)20品目の用法・用量に関する記載状況

情報源 項目	添付文書 (20)	インタビューフォーム (20)	PDR (20)
「使用上の注意」への記載	20	20	12
腎機能別投与の指標	4	10	16
血液透析患者への投与量	0	8	8
腹膜透析患者への投与量	0	2	0
透析による除去率	0	4	8
Ccr 算出時の男女差	0	3	11

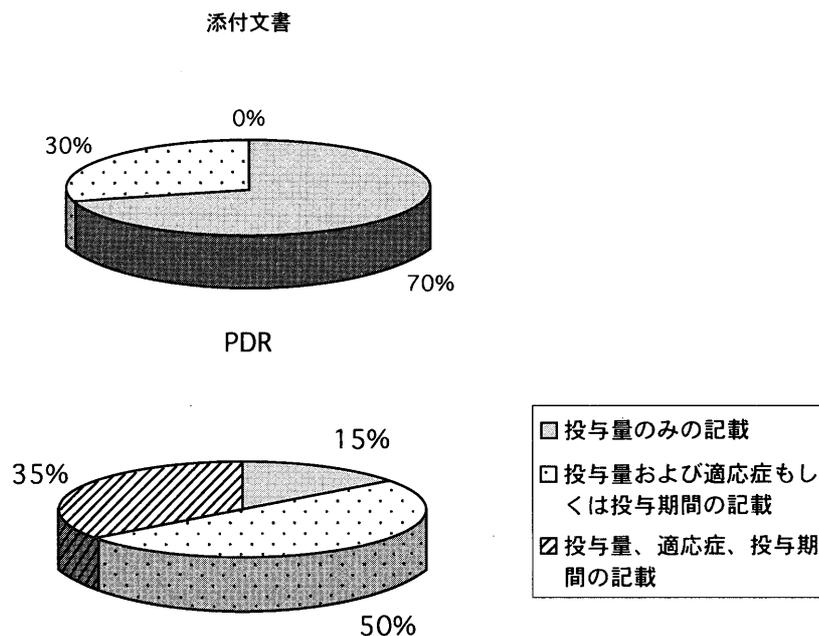


Fig. 1. 抗生物質(注射剤)20品目の用法・用量に関する記載状況

## 2) 用法・用量

添付文書では「使用上の注意」の項目に20品目すべてに「慎重投与」と記載されている。「慎重投与」の対象患者は腎機能障害等の疾患を持つ患者である。しかし、具体的な投与量が5例しか記載されていない。腎機能障害患者への投与では添付文書のみでは十分な情報が得られないため、二次資料としてインタビューフォームを見ることが日常業務で必要である。Table 3にそれら資料の用法・用量に関する比較を示す。添付文書の「用法・用量」および「効能・効果」には、厚生労働省による承認用法と用量の範囲を示されている。また、成人健康男子を対象にした薬物動態を示したものはあるが、高齢者や臓器障害患者の体内動態に関する情報は少ない。「薬物動態」の項目に高齢者・臓器障害者の体内動態が示されている例もあるが投与設計を行うには十分な情報とはいえない。Fig. 1に添付文書およびPDRの用法・用量の記載状況を示す。添付文書の「用法・用量」では投与量だけの記載が70%であるが、PDRでは投与量だけで

なく、適応症別の投与量および投与期間の指標を記載しているものが85%であった。添付文書では投与期間が具体的に記載されていない薬剤が多く、このことが抗生物質が漫然と使用される状況の一因であると推察される。

## 3) 妊婦への投与

添付文書における妊婦に対する投与の指標は、Table 4に示すように多くは有益性投与とされるため、指標として十分ではない。この項目では、PDRだけでなくオーストラリア医薬品評価委員会<sup>5)</sup>(オーストラリア分類)による危険性の指標も併せて調査した。PDR、オーストラリア分類の危険性の指標をTable 5に示す。有益性投与とは胎児への影響は少ないと推定されるが、投与時の危険性を具体的に示さないかぎり、投与計画の指標として不十分である。一方、PDRおよびオーストラリア分類では妊婦に対する投与のリスク評価がランク分類されている。添付文書のあいまいな記載と比較し、妊婦に対する投薬の危険性が具体的に示されていることから有用性がより高い。Table 6に授乳婦の投与に対する記載事項

Table 4. 妊婦への投与に関する記載内容比較

国内商品名	日本	PDR	オーストラリア
ペントシリン	有益性投与	B	B1
ユナシン S	有益性投与	B	記載なし
タゾシリン	有益性投与	B	B1
セファメジン $\alpha$	有益性投与	B	B1
ケフトール	有益性投与	B	記載なし
ヤマテタン	有益性投与	B	B1
セフォタックス	有益性投与	B	B1
ロセフィン	有益性投与	B	B1
モダシリン	有益性投与	B	B1
マキシフォーム	有益性投与	B	B1
ジナセフ	有益性投与	B	B1
チエナム	有益性投与	C	B3
メロペン	有益性投与	B	B2
アザクタム	有益性投与	B	記載なし
硫酸ストレプトマイシン	有益性投与 (新生児に第8脳神経障害が起こるおそれあり)	D	記載なし
ゲンタシン	有益性投与 (新生児に第8脳神経障害が起こるおそれあり)	C	D
トブラシリン	有益性投与 (新生児に第8脳神経障害が起こるおそれあり)	C	D
ダラシン S	有益性投与	B	A
塩酸バンコマイシン	有益性投与	C	B2
トロピシリン	妊娠または妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと	C	記載なし

有益性投与・妊娠または妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ投与すること

比較一覧を示す。添付文書では授乳婦への投与に対する注意事項は理由、注意対象、期間、措置を別表から組み合わせ記載するようになっている(厚生省薬務局長通知第607号)<sup>6)</sup>。「ヒトまたは動物で母乳中に移行するため」あるいは「安全性が確立していないため」の理由のもとに「投与してはいけない」、「授乳中は投与をさけること(避けさせること)」と記載方法が規制されており、またPDRにおいても「低濃度で母乳中へ移行するので注意する」というあいまいな記載が大部分を占めていた。添付文書およびPDRも授乳婦への投与の指標として不十分である。妊婦・授乳婦における情報は少ないため、妊婦・授乳婦へ服薬指導を行った場合、投薬後の経過等も薬歴に記録するなど妊婦・授乳婦への薬剤投与の判断指標となるデータを収集し、データベース化することも求められる。

#### 4) 薬物動態

薬物動態に関する情報は、Table 7, 8 に示すように添付文書とPDRはほぼ同等であった。医療用医薬品添付文書の記載要領(厚生省薬務局長通知第606号)<sup>7)</sup>では、「薬物動態 ヒトでの吸収、分布、代謝および排泄に関するデータを記載すること」とされている。添付文書における吸収、分布、代謝および排泄における情報は多いが、PDRでは薬物動態の項目の記載内容について細か

い規制はなく、内容も薬品毎に異なっていた。医薬品の適正使用には安全性の高い薬剤を選択する必要があるため、抗菌力やスペクトルだけでなく、体内動態・組織内移行・排泄経路・蛋白結合率等も必要不可欠な情報であるため、薬物動態に関する記載内容の充実も重要と考えられる。

#### 2. 塩酸バンコマイシンに関する比較

塩酸バンコマイシン(VCM)はMRSAによる感染症に対する第一選択薬として広く用いられるが、腎障害などの副作用が起こりやすいため、血中濃度測定モニタリング(TDM)が必要である。Table 9 に示すようにTDM対象薬であるVCMでは薬物動態パラメータに関する記述に大きな差は認められなかった。一方、病態に合わせた具体的な投与量の設定についてはPDRの有用性が高い。VCMは腎排泄型の薬剤であるため、腎機能障害者に対しては投与量の調節が必要である。添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」では、「腎障害のある患者、高齢者には、投与量・投与間隔の調節を行い、血中濃度をモニタリングするなど慎重に投与すること」と記載されているが、用法・用量に関する具体的情報は明確ではない<sup>8)</sup>。PDRでは腎機能障害者と高齢者に対してはMoelleringら<sup>9)</sup>のノモグラムを表形式として投与の

Table 5. 米国とオーストラリアにおける妊娠時の投薬の危険性指標一覧

ランク	米国 (FDA 薬剤胎仔危険分類一覧)	オーストラリア
A	ヒトの妊娠初期 3 ヶ月間の対照試験で、胎仔への影響は証明されず、またその後の妊娠期間でも危険であるという証明のないもの。	多数の妊婦または妊娠可能な年齢層の女性に使用されてきたが使用によって奇形発現の頻度が上昇したという証拠は得られておらず、ヒト胎児に対する他の直接的、間接的な悪影響も証明されていない。
B	動物生殖試験では胎仔への危険性は否定されているが、ヒト妊婦での対照試験では実施されていないものあるいは、動物生殖試験で有害な作用(または出生数の低下)が証明されているが、ヒト妊娠 3 ヶ月の対照試験では実証されていない、またその後の妊娠でも危険であるという証拠のないもの。	(B1) 妊婦または妊娠可能な年齢層の女性に対する使用経験はまだ限られているが、ヒト胎児に対する奇形発現頻度の上昇や、その他、直接的、間接的な悪影響は観察されていない。動物実験#では胎仔障害が増加するという証拠は得られていない。
		(B2) 妊婦または妊娠可能な年齢層の女性に対する使用経験はまだ限られているが、ヒト胎児に対する奇形発現頻度の上昇や、その他、直接的、間接的な悪影響は観察されていない。動物実験は不十分であり、不足していることもありうるが、現在入手しうるデータからは胎仔障害が増加するという証拠は得られていない。
		(B3) 妊婦または妊娠可能な年齢層の女性に対する使用経験はまだ限られているが、ヒト胎児に対する奇形発現頻度の上昇や、その他、直接的、間接的な悪影響は観察されていない。動物実験では胎仔障害が増加するという証拠が得られている。ただし、ヒトに対する意味付けは不明である。
C	動物生殖実験では、胎仔に催奇形性、胎仔毒性、その他の有害作用があることが証明されており、ヒトでの対照実験が実施されていないもの。ここに分類されている薬剤は、潜在的な利益が胎児への潜在的危険性よりも大きい場合にのみ使用すること。	催奇形性はないが、その薬理作用によってヒト胎児または新生児に悪影響を及ぼすか、あるいは及ぼす可能性がある。害作用は可逆的でありうる。
D	ヒト胎児に作用して奇形や不可逆的障害の発現頻度の上昇が確実であるか、上昇が推定されるか、あるいは上昇の可能性が予想される。この種の薬剤には有害な薬理作用が現れるものもある。	ヒト胎児に明らかに危険という証拠があるが、危険であっても、妊婦への使用による利益が容認されているもの(たとえば生命が危険にさらされているとき、または重篤な疾病で安全な薬剤が使用できないとき、その薬剤をどうしても使用する必要がある場合)
X	動物またはヒトでの試験で胎児異常が証明されている場合、あるいはヒトでの使用経験上、胎児への危険性の証拠がある場合、またはその両方の場合で、この薬剤を妊婦に使用することは、他のどんな利益よりも明らかに危険性の方が大きいもの。ここに分類される薬剤は妊婦又は妊娠する可能性のある婦人には禁忌である。	胎児に対して永続的な障害をもたらす危険性が高く、妊娠中や妊娠の可能性のある時期には使用してはならない。

目安とし、1日あたりの投与量をクレアチニンクリアランス(mL/min)値の約15倍とすることを推奨しており、あいまいな表現は用いられていない。添付文書においても同様に Mollering らのノモグラムは記載されているが、ノモグラムを使用できない患者群についての記載はなかった。さらに、PDR には以下の記載が補足されていた。「機能的に無腎の患者には Moellering らのノモグラム(表形式)はあてはまらない。そのような患者には治療域濃度に到達するまでの初期投与量は15mg/kgとし、維持量は1.9mg/kg/24hとする。特に重度の腎機能低下の患者では毎日同じ投与量を投与するよりも250mg

から1000mgを3~4日に1回投与した方がよい。無尿の患者では1000mgを7日から10日に1回投与する。」機能的に無腎の患者とは透析患者で腎機能が残存あるいは腎機能が全廃した患者を示すが、添付文書ではこのような記載は一切ない。添付文書では薬物動態に必要なパラメータは記載されているが、PDRのように投与設計を立てる上で具体的な情報および解説の記載はなかった。VCMはMRSA感染治療のため汎用されており、適正使用のために最適な投与量、投与間隔を設定し、TDMを実施することで副作用の発現を防止する必要がある。したがって、薬物動態に関する詳細な情報については

Table 6. 授乳婦への投与に関する記載事項比較

薬剤名	日本	PDR
ペントシリン	具体的記載なし	低濃度で母乳中に移行するので注意する
エシシS	やむを得ず投与するときは授乳を中止すること	低濃度で母乳中に移行するので注意する
タゾシ	やむを得ず投与するときは授乳を中止すること	低濃度で母乳中に移行するので注意する
セファメジン $\alpha$	やむを得ず投与するときは授乳を中止すること	低濃度で母乳中に移行するので注意する
ケフトール	具体的記載なし	注意して使用すること
ヤマテタン	具体的記載なし	低濃度で母乳中に移行するので注意する
セフォタックス	具体的記載なし	低濃度で母乳中に移行するので注意する
ロセフィン	やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせることが望ましい	低濃度で母乳中に移行するので注意する
モダシ	母乳中への移行が報告されているので授乳婦への投与は慎重に行うこと	低濃度で母乳中に移行するので注意する
マキシーム	本剤投与中は授乳を避けさせること	低濃度で母乳中に移行するので注意する
ジナセフ	授乳婦への投与は慎重に行うこと	低濃度で母乳中に移行するので注意する
チナム	本剤投与中は授乳を避けさせること	母乳中に移行するかどうか不明
メロペン	本剤投与中は授乳を避けさせること	母乳中に移行するかどうか不明
アザクタム	本剤投与中は授乳を避けさせること	1%以下のアストラオラムが母乳中へ移行
硫酸ストレプトマイシン	本剤投与中は授乳を避けさせることが望ましい	投与か授乳を中止するべき
ゲンタシン	具体的記載なし	具体的記載なし
トブラシン	具体的記載なし	具体的記載なし
タラシS	本剤投与中は授乳を避けさせること	投与か授乳を中止するべき
塩酸パソマイシン	やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること	低濃度で母乳中に移行するので注意する
トロピシ	やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること	投与か授乳を中止するべき

PDRと同様に添付文書においても充実すべきであると考えられる。

## 考 察

本研究では抗生物質について添付文書とPDRの記載内容の比較・解析し、添付文書に不足している情報と今後のあり方について検討した。薬剤師の重要な業務の一つに処方鑑査があるが、疑義照会の基準である薬物間相互作用に関する記述についてもわが国の添付文書の記述に差異があることを示されている<sup>10)</sup>。添付文書だけでなく、PDRおよび相互作用専門誌であるDrug Interaction Factsを参考に鑑査する必要性を示している。今回、われわれは医師の処方設計支援において重要な情報である用法・用量に関する記述を中心に評価を行った。多くの項目でPDRの内容が添付文書よりも詳細であることが認められた。添付文書は承認事項のみ記載されている

が、あいまいな表現が多く、医療現場が必要とする重要な情報が記載されていないことから、十分に活用されていないのが現状である。一方、PDRは添付文書のような細かい規制はなく企業独自の裁量に委ねられており、われわれ医療関係者が必要とする情報をほぼ網羅した情報源であると思われた。

両者の記載内容に関する格差の原因は大きく二つに分けて考えられる。第一に法的な背景である。わが国において添付文書は薬事法第52条により「用法・用量その他及び取り扱い上の必要な注意」が記載されるべきとなっている。しかし、承認内容以上の記載が要求されないため企業はデータをとってまで添付文書を充実させようというインセンティブが働かないと思われる。一方、PDRは連邦規則(21CFR § 201.56)により「その薬の安全で有効な使用に必要な不可欠な科学的情報の要約を含まねばならない」と規定され<sup>11)</sup>、EBMに基づいた記載が求められる。第二に、医療保険制度である。わが国では医療保

Table 7. 添付文書における薬物動態パラメータ記載状況

薬剤名	経時変化	分布	代謝	排泄	病態時	高齢者	AUC	t <sub>max</sub>	C <sub>max</sub>	T <sub>1/2</sub>	蛋白結合率	V <sub>d</sub>	CL
ペントシリン	○	○	○	○	○					○	○		
ユナシンS	○	○	○	○	○								
タゾシン	○	○	○	○	○		○		○	○		○	○
セファメジンα	○	○	○	○	○								
ケフドール	○	○	○	○	○				○	○	○		○
ヤマテタン	○	○	○	○	○	○	○	○		○			○
セフォタックス	○	○	○	○	○								
ロセフィン	○	○	○	○	○	○							
モダシン	○	○	○	○	○		○		○	○	○		
マキシビーム	○	○	○	○	○								
ジナセフ	○	○		○	○		○		○	○	○		
チエナム	○			○	○					○			
メロベン	○	○		○	○		○		○	○			○
アザクタム	○	○	○	○	○		○			○		○	
硫酸ストレプトマイシン			○	○	○								
ゲンタシン		○	○	○	○			○	○	○	○		
トブラシン	○	○	○	○	○			○	○	○	○		
ダラシンS	○	○	○	○	○		○						
バンコマイシン	○	○	○	○	○	○			○	○	○	○	○
トロビシン	○		○	○									

AUC…血中薬物濃度時間曲線下面積

t<sub>max</sub>…最高血漿中濃度到達時間C<sub>max</sub>…最高血漿薬物濃度T<sub>1/2</sub>…半減期V<sub>d</sub>…分布容積

CL…クリアランス

険制度を採用し、診療報酬の方法は大部分が出来高方式であるのに対し、米国では各州の多くが民間の保険制度を採用しており、支払いは包括支払い方式であることから、この相違が記載内容にも影響していると思われる。今後、テーラーメイド医療、EBMなどの進展に伴い、患者個々の体質、症状に合わせた詳細な情報が必要となるため、添付文書もPDRと同等の医薬品情報源としての役割が求められる。抗生物質を用いる場合、薬物適正使用の観点から薬物動態学的パラメータである尿中未変化体排泄率、蛋白結合率、透析時のデータも必要である。これらパラメータから薬物の投与設計を行う場合、多大の時間を要することが添付文書情報の有効利用がなされない原因の一つと考えられる。以上のことから、添付文書情報としてより明確な指標の提示が望ましいと思われる。すなわち、抗生物質の耐性菌の蔓延の原因の一つに

漫然とした投与の継続が考えられていることから、具体的な投与期間を示すことも必要と考えられる。感染症の治療ガイドラインのひとつである「抗菌薬使用の手引き」は、時代の変化に従い改訂されることから、添付文書もガイドラインの改訂に合わせた医療の現状に即した用法用量についても記載されるのが望ましいと考えられる。すなわち、添付文書の記載内容を企業の裁量に任せると医療現場の要求に沿った内容記載も考慮すべきだと思われる。薬剤師がそれらの情報を選択・評価する能力が今まで以上に求められるため、薬剤師の資質の向上も同時に望まれる。薬剤師が添付文書上の情報を十分把握するとともに、処方鑑査、薬剤管理指導において正確な医薬品情報を提供し、医薬品適正使用の推進を担う専門職として貢献するためにも、添付文書の質的向上は重要と考える。

Table 8. PDR における薬物動態パラメータ記載状況

系 統	経時の変化	分布	代謝	排泄	病態時	高齢者	AUC	tmax	Cmax	T <sub>1/2</sub>	蛋白結合率	Vd	CL
ペントシリン	○			○	○				○	○	○		
ユナシンS	○	○		○	○					○	○		
タゾシン	○	○	○	○	○	○	○			○	○		○
セファメジンα	○			○	○					○			
ケフドール	○			○	○					○			
ヤマテタン	○	○		○	○					○	○		
セフォタックス	○		○	○	○				○	○			
ロセフィン	○			○	○	○			○		○	○	○
モダシン	○			○	○					○	○		
マキシビーム	○			○	○	○	○	○	○	○	○	○	
ジナセフ	○			○	○				○	○	○		
チエナム	○	○	○	○	○					○			
メロベン	○	○		○	○	○			○	○			
アザクタム	○	○			○	○			○	○	○	○	○
硫酸ストレプトマイシン		○		○									
ゲンタシン	○	○		○	○				○	○	○		
トブラシン	○	○		○	○	○				○	○		
ダラシンS			○			○			○	○			
バンコマイシン	○	○		○	○	○				○	○	○	
トロビシン	○												

AUC…血中薬物濃度時間曲線下面積

tmax…最高血漿中濃度到達時間

Cmax…最高血漿薬物濃度

T<sub>1/2</sub>…半減期

Vd…分布容積

CL…クリアランス

Table 9. 添付文書とPDRにおける塩酸バンコマイシン注の薬物動態の記載事項比較

商品名	分布	代謝	排泄	腎疾患	AUC	Tmax	Cmax	T <sub>1/2</sub>	蛋白結合率	Vd	CL	高齢者	小児	治療域
塩酸バンコマイシン	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Vancocin	○		○	○			○	○	○	○	○	○	○	○

## 引用文献

- 1) Physicians' Desk Reference, 55ed, Medical Economics Company Inc, Montlave, NY, USA, 2001.
- 2) A.J. Mangram, T.C. Horan, M.L. Pearson, L.C. Silver, W.R. Jarvis, The Hospital Infection Control Practices

- Advisory Committee. Guidline for prevention of surgical site infection, 1999, *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, **20**, 250-278(1998).
- 3) E.P. Dellinger, P.A. Gross, T.L. Barret, P.J. Krause, W. J. Mortone, J.E. Mcgrowan, R.L. Sweet, R.P. Wenzel, Quality standard for antimicrobial prophylaxis in surgical procedures, *Clin. Infect. Dis.*, **18**, 422-427(1998).

- 4) B.J. Guglielom, P.C. Hohn, P.J. Koo, T.K. Hunt, R.L. Sweet, J.E. Conte, Antibiotic prophylaxis in surgical procedures : a critical analysis of the literature, *Arch. Surg.*, **118**, 943-955(1983).
- 5) 医薬品・治療研究会, “抗生物質治療ガイドライン”, 医薬ビジランス研究会, 大阪, 2002, pp. 304-309.
- 6) 厚生省医療用医薬品添付文書の記載要領について (課長通知), 薬発第607号, 平成9年4月25日.
- 7) 厚生省医療用医薬品添付文書の記載要領について (課長通知), 薬発第609号, 平成9年4月25日.
- 8) 森田邦彦, 山路昭, 添付文書に不足している TDM 情報, 月刊薬事, **13**, 27-31(1998).
- 9) R.C. Molleering, D.J. Krogstad, D.J. Greenblatt, Vancomycin therapy in patients with impaired renal function : A nomogram for dosage, *Ann. Intern. Med.*, **94**, 343 (1981).
- 10) 中川道彦, 干川克巳, 福原祐子, 勝田栄男, 水野恵司, 重要な相互作用の検討—日米における薬物間相互作用の評価の比較—, **28**, 285-293(2002).
- 11) 千堂年昭, 中尾泰史, 大坪健司, 青山敏信, 大石了三, バイオテクノロジー応用医薬品における日米間の相違, 医療薬学, **21**, 52-62(1995).