

I. 患者向医薬品ガイドの改善に向けた提言

日本医療研究開発機構(AMED)「患者・消費者向けの医薬品情報等の提供のあり方に関する研究班(2018年4月-2021年3月)」

研究開発代表者:熊本大学大学院生命科学研究部 山本美智子

1. 経緯と目的

欧州では、医療用医薬品の患者向け添付文書である Patient Leaflets(PLs)は、処方時に薬剤とともに箱に梱包された状態で提供される。英国では、これを発展させた Patient Information Leaflet(PILs)が用いられている。PLs や PILs は、新医薬品等が承認される時の承認要件になっており、患者・消費者のユーザーテストの基準をクリアし、患者の理解等の担保が求められる。しかし、英国では PILs が患者さんたちに読まれていない実態から、NHS (National Health Service)では、患者のニーズ調査を経て、多くの関連機関と協議・連携し、医薬品情報の提供を NHS のサイト上で開始した。それは、ニーズ調査からシンプルな構成の医薬品情報となった。特徴としては、「よくある質問」の項目を設け、また、疾患と連携し、用語も用語集を参照できるユーザーフレンドリーな仕組みが出来上がっている。

国内では、平成 18 年に患者向けの添付文書情報である患者向医薬品ガイドの提供が医療用医薬品の正しい理解と、重篤な副作用の早期発見などを目的に PMDA のサイトで開始された。しかし、患者向け医薬品情報の提供が十分とは言えなかったとの反省により、薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会から、薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて、次のような最終提言が出された。「患者に対する副作用情報の普及・啓発や適正使用の推進のため、国、医療関係者、産業界が、情報提供に関する要請に応え、それぞれの役割に応じて、患者向け情報提供資材の充実を図るなど、患者とのリスクコミュニケーションを円滑に実施する体制を構築すべきである(平成 22 年4月 28 日)。」このような患者向医薬品ガイドの利活用の推進を受けて、これまでに、我々は厚労科研および AMED 研究においても、以下のような国内外の患者向け医薬品情報について調査を行い、患者向医薬品ガイドのあり方について検討してきたので、その概要を紹介する。

- (1) 海外での患者向けの医薬品添付文書情報の調査
- (2) 患者向医薬品ガイドのユーザーテストを開発・実施し、改善案を提案
- (3) 国内での一般国民における、患者向医薬品ガイドの認識調査
- (4) 患者向け医薬品添付文書「患者向医薬品ガイド」の利活用に向けた製薬企業における認識調査

2. 患者向医薬品ガイドに関する調査の概要

(1)海外における患者向医薬品添付文書の調査

患者向医薬品ガイドと海外の患者向添付文書の比較

日本(厚労省)、EU(EMA)、米国(FDA)、オーストラリア(TGA)において、医療用医薬品の患者向け添付文書の比較を以下に示す。(詳細は、[参考資料1](#))

表. 患者向医療用医薬品添付文書の国際比較

| | 日本(厚労省) | EU(EMA) | 米国(FDA) | オーストラリア(TGA) |
|----------|--|--|--|---|
| 名称 | 患者向医薬品ガイド | Package Leaflet (PLs) | Medication Guide | Consumer Medicine Information(CMI) |
| 目的 | 患者の薬の正しい理解と、重大な副作用の早期発見 | 薬を安全に有効に使い患者のdecision-makingをサポート | 重大な副作用予防、患者のdecision-making, アドヒアランス向上 | 医療の質向上のため、患者と医療者が良い関係を築くための情報 |
| リテラシーレベル | 高校生程度 | 小学校5年生程度 | 小学校5年生程度 | 小学校5年生程度 |
| 根拠となる規制等 | 「患者向医薬品ガイドの作成要領」について(平成17年6月30日付け局長通知) 薬食発第0630001号 「患者向医薬品ガイド等の運用について」(平成26年3月31日付け課長通知) 薬食安発0331第1号 薬食監麻発0331第8号 平成26年3月31日 | European Medicines Agency. EudraLex - Volume 2 - Pharmaceutical legislation on notice to applicants and regulatory guidelines for medicinal products for human use. Volume 2C - Regulatory Guideline. https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2_en Guideline on the packaging information of medicinal products for human use authorised by the Union. (revised on July 2018) https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/2018_packaging_guidelines_en.pdf | The Medication Guide Regulations (63 FR 66378, December 1, 1998) https://www.govinfo.gov/con tent/pkg/FR-1998-12-01/pdf/98-31627.pdf Guidance Medication Guides - Distribution Requirements and Inclusion in Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) https://www.fda.gov/media/79776/download | Australian Government. Therapeutic Goods Regulations 1990. Statutory Rules No. 394, 1990. (revised on July 2017) https://www.legislation.gov.au/Details/F2017C00528 Creating the CMI summary page - Guidance for sponsors https://www.tga.gov.au/resource/creating-cmi-summary-page-guidance-sponsors |
| 作成範囲 | 重大な副作用などを有するもの | 全医薬品(1999年～) | 指定医薬品 (REMS対象含む) | 全医薬品 |
| 提供形態 | Web(PMDA) | Web (EMA) 印刷物(箱に添付) | Web(FDA) 印刷物 | Web(TGA,NPSなど10か所以上) |
| 配布義務 | なし | あり | 原則あり(上記Guidance参照) | 原則あり |
| 副作用 | 重大な副作用のみ(専門用語と平易な説明)、頻度なし | 平易な言葉で症状、頻度あり | 原則、平易な言葉で症状 | 重篤度別、平易な言葉 |
| ユーザーテスト | なし | 義務化 | なし | 推奨(ガイドラインあり) |

- ・患者向医薬品ガイドは、他の患者向け添付文書と比較してリテラシーレベル(readability: 可読性)が高校生程度と高く、文章の難易度が高い傾向にある。
- ・患者向医薬品ガイドの作成対象は、患者へ注意喚起すべき適正使用に関する情報等(警告、重大な副作用等)を有する医薬品であり、全ての医薬品が対象ではない。なお、RMP 指針においては、ガイドは通常のリスク最小化活動と位置付けられている。
- ・患者向医薬品ガイドは、医療機関等での配布義務はなく、PMDA のサイトで自ら入手することが必要であるため、利活用も進んでいない。

(2) 患者向医薬品ガイドのユーザーテストを開発・実施し、改善案を提案

ユーザーテストは、対象者(ユーザー)の情報の理解度、アクセスしやすさ、読みやすさについて評価する。EU においては、PLsに対し義務化されているが、国内においては検討されていなかったため、英国およびオーストラリアにおいてその調査を行い、患者向医薬品ガイド用とそのプロトコルを開発した(参考資料 2)。それに則り、患者向医薬品ガイドの数種類の既存版とそれを改善した改訂案版を作成し比較・検討したところ、情報の理解度、アクセスしやすさ、読みやすさの点で既存版より改訂案版の方が上回った結果であった。ユーザーテストを行うことにより、患者が実際にその情報を理解しているかを検証することができ、このような取り組みはリスク・ベネフィットコミュニケーションを効果的に行う上で大変有用であると思われる。

なお、「患者向医薬品ガイド」に対するユーザーテストの研究は、H24-26 年度厚生労働科学研究費補助金「患者及び医療関係者との医薬品等安全対策情報のリスクコミュニケーションに関する研究(主任研究者杉森裕樹)」においても行った。[H24-26 年度総合報告書(P19-32, P50-83, p84-123)参照]。

<参考文献>

- ・[User testing of the effectiveness of revised “Drug Guides for Patients in Japan” in paper-based and online formats for an anticoagulant. K Yamamoto, I Hirose, H Doi, Watanabe K, M Yamamoto. Journal of Asian Association of Schools of Pharmacy, 9, 37-43, 2020](#)
- ・[Adaptation of the European-Commission-recommended user testing method to patient medication information leaflets in Japan. M Yamamoto, H Doi, K Yamamoto, K Watanabe, T Sato, M Suka, T Nakayama, H Sugimori. Drug, Healthcare and Patient Safety, 9, 1-25, 2017](#)

(3) 国内での一般国民における、患者向医薬品ガイドの認識調査

一般消費者 2,181 名を対象としたウェブでの調査において、患者向医薬品ガイドの認知度は約 7%と低く、それを提供している PMDA の認知度も 10%前後と低かった。現状では、患者向医薬品ガイドの利活用が十分になされていないため、その普及に向けての方策を検討する必要性が明らかになった。

<参考文献>

- ・[医薬品に関する消費者・患者向けリスク・ベネフィットコミュニケーションの実態調査, 山本 健, 山本 ライン, 宮田 滉平, 漆原 尚巳, 山本 美智子, 医薬品情報学, 20\(3\), 180-188, 2018](#)

(4) 患者向け医薬品添付文書「患者向医薬品ガイド」の利活用に向けた製薬企業における認識調査

患者向医薬品ガイドを作成する製薬企業 127 社のうち 84 社から回答を得た(回答率 66.1%)。患者向医薬品ガイドの作成に、企業全体の約 6 割、製薬協の企業の約 7 割が負担を感じていた。特に、PMDA との調整と改訂作業についての負担が大きいと回答した。また、患者向け情報として、「くすりのしおり®」もあるが、「どちらか片方でよい」との意見が約 7 割を占めた。

＜参考文献＞

- ・ [患者向け医薬品添付文書「患者向医薬品ガイド」の利活用に向けた製薬企業における認識調査, 土肥 弘久, 伊東 里奈, 原 梓, 浅田 和広, 山本 美智子, 医薬品情報学, 21\(3\), 116-125, 2019](#)

研究班においても、両者を検討した結果、「くすりのしおり®」は元々服薬指導書であるが、その更新ができていない文書も散見され、また保管、副作用等注意事項等の記載が患者向医薬品ガイドと異なるところも多かったことから、患者向医薬品ガイドをベースとした提案を行うこととした。必須パートと詳細パートの二部構成を検討した。ただし、「くすりのしおり®」がほぼ全ての医薬品に対し作成されていることを考慮すると、暫定的には必須版(くすりのしおり®)と詳細版(患者向医薬品ガイド)を連携した提供方法も、検討の余地があると考えられる。

また、福井大学医学部附属病院において医薬品情報活動を実施している MR(13 名)を対象に、患者向医薬品ガイドについてパイロットの聞き取り調査を行った(コロナ禍で本調査ができなかった)。しかし、11 名が患者向医薬品ガイドの存在を知らず、また、全員が患者向医薬品ガイドの利用方法を知らず、使用の啓発も求められていなかった。製造販売業者による医薬品リスク管理計画(RMP)に示された医薬品において通常のリスク最小化活動として、国民に対しては患者向医薬品ガイドをその資材にすることが明記されている。しかし、製造販売業者は、その利用の推進や啓発には積極的に取り組んでおらず、GVP 省令に則り、RMP 記載の実施の確実な履行の確保が図られているか精査する必要性があると考ええる。

3. 患者向医薬品ガイドの改善に関する提案

1) 提供フォーマット

統合版: 必須(簡略)パートと詳細パートの二部構成とし、一つの文書とする。

2) コンテンツ

- ・ 患者が自ら必要時に利用することを、第一の目的とする資材とする。
- ・ 患者(ユーザー)の視点を重視し、患者の QOL に配慮する。
- ・ 患者自身で安全性を確認できるようにする。

3) 提供方法

- ・ 現在、患者向医薬品ガイドは、PMDA のサイトで提供されているが、医療者と同じ検索システムを使っている。消費者・患者にとってユーザーフレンドリーな専用の検索システムを構築する。
- ・ 患者向医薬品ガイドの検索システムを広く普及させるために、PMDA 以外の関連機関や組織でも提供し、利用者側の利便性を図る。

- ・ 初回処方時に、患者向医薬品ガイド(特に RMP 指定)のアクセス(電子媒体または紙媒体)を確実に実施するものとする。

1) 提供フォーマット

(1) 項目の変更について

既存版の項目は以下の通りである。

<既存版>

目次なし

【この薬の効果は？】

【この薬を使う前に、確認すべきことは？】

【この薬の使い方は？】

【この薬の使用中に気をつけなければならないことは？】

【この薬の形は？】

【この薬に含まれているのは？】

【その他】

改善案は、必須パートと詳細パートの項目(サブインデックス)を一致させる。 必須パートは必ず目を通して欲しい部分であり、詳しい情報が知りたい場合は詳細パートを参照できるようにする。なお、この2部構成の形式は、豪 TGA は 2021 年から実施している([参考資料 3](#))。英国 MHRA においても推奨している*。

* <参考文献>

- ・ 「英国 PIL(患者向医薬品情報書)及びユーザーテストに関する報告」分担研究者 山本美智子、P50-P78(図 3)、平成 24-26 年度総合報告書、厚生労働科学研究費補助金、医薬品等規制調和・評価研究事業「患者及び医療関係者との医薬品」安全対策情報のリスクコミュニケーションに関する研究」(主任研究者杉森裕樹)

＜改善案＞

必須パート(目次なし)

1. この薬の作用と効果
2. この薬を使用できない人。使う前に必ず担当の医師と薬剤師に伝えてください。*1
3. この薬を使うにあたり注意すべきこと
4. この薬の使い方*2
5. 副作用*3
6. 保管方法

詳細パート(目次およびページを設ける)

- | | |
|--|--|
| <p>1. どんな薬</p> <ul style="list-style-type: none">・何の治療に使う薬？・この薬の効果は？ <p>2. この薬を使用できない人、特に注意して使用する必要がある人</p> <ul style="list-style-type: none">・次の人は、この薬を使用できません・次の医薬品を使用している人はこの薬を使用できません・次の人は、特に注意してする必要があります・次の薬と一緒に使用する場合は注意が必要です <p>3. この薬を使うにあたり注意すべきこと</p> <ul style="list-style-type: none">・使用前、使用中に行われる検査*4・妊娠と授乳時・子供・高齢者・自転車運転や機械の操作時・食べ物と飲み物(飲酒) <p>4. この薬の使い方</p> <ul style="list-style-type: none">・用法、用量・飲み忘れた場合・多く飲み過ぎた場合 <p>5. 副作用*5</p> <ul style="list-style-type: none">・重大な副作用・その他の副作用 <p>6. 保管方法、成分*6</p> <ul style="list-style-type: none">・保管方法・この薬に含まれる成分、添加物*6 | <p>…添文項目番号(4)</p> <p>…添文項目番号(18)</p> <p>…添文項目番号(1/2)</p> <p>…添文項目番号(10.1)</p> <p>…添文項目番号(9)</p> <p>…添文項目番号(10.2)</p> <p>…添文項目番号(8)</p> <p>…添文項目番号(9.5/9.6)</p> <p>…添文項目番号(9.7)</p> <p>…添文項目番号(9.8)</p> <p>…添文項目番号(8)</p> <p>添文項目番号(10.2/16.7)</p> <p>…添文項目番号(6)</p> <p>…添文項目番号(2/11.1)</p> <p>…添文項目番号(11.2)</p> <p>…添文項目番号(20)</p> <p>…添文項目番号(3.1)</p> |
|--|--|

7. 問い合わせ先

患者向医薬品ガイドについて

2 部構成の暫定的なモデル試案版を提示する(参考資料 4)が、その内容については精査する必要あり。

*1: 必須パートは「この薬を使用できない人」のみの記載とし、詳細パートには、「この薬を使用できない人」と「特に注意して使用する必要のある人等」を記載する。

*2: 必須パートの「この薬の使い方」

患者向医薬品ガイドの必須パートでは、用法、用量は記載せず、「症状に合わせて医師が服用量を指示しますので、指示された用量を守って服用してください。」とし、詳細版を参照してもらう。

連携版(くすりのしおりを必須版とし患者向ガイドを詳細版とした組み合わせの場合)の必須パートでは、用法、用量も記載するが、「年齢・症状に応じて適宜増減されることがあります。」等の文言を入れる。

*3: 必須パートの副作用

重大な副作用: まれに起こることを記載。初期症状を含む自覚症状を記載する。副作用名は記載する必要性については検討の余地あり。

よく見られる副作用: 添付文書のその他の副作用として記載されている、「5%以上および 0.1-5%」その他の副作用で、生活に影響のある主なものを記載する。

*4: 詳細パートの検査

使用前、使用中に行われる検査に関しては、近年検査値を患者さんへ知らせる体制が整ってきている。

実施される可能性のある検査をすべて記載するか、定期的または必ず行われる予定の検査を記載するのか、検討の余地あり。

*5: 詳細パートの副作用

重大な副作用: 大きくカテゴリー分類し、それぞれのカテゴリーで自覚症状を記す。重篤副作用マニュアルで取り上げられているものはそれへリンクし、その内容を見ることができるようにする。

その他の副作用: 添付文書のその他の副作用として記載されている、「5%以上および 0.1-5%」の副作用の主なものを記載する。

*5: 詳細パートの保管方法、成分

・この薬に含まれる成分、添加物

添加物に関して、すべてを記載するかまたはアレルギーとなるものを記載するか、検討の余地あり。

1) コンテンツ

- ・ 目次、サブインデックス、通し番号を付けてナビゲーションを改善する。

- いつ作成されたか、最新版はいつ更新されたかを明記する。(初版作成年月日、最終更新年月日)
- 冒頭に、販売名、一般名 JAN(JAN の英語名)、剤型の写真および識別コードを示す。
- 重要な部分を赤字で記載し、図、ピクトグラムを用いる。
- 専門用語や難しい用語については、用語集を作り、「患者向医薬品ガイド」から参照できるようにする。
- 副作用については、大きくカテゴリー分類し、それぞれのカテゴリーで自覚症状を記す。発現頻度の情報等(必須パートはまれに、よくある、詳細パートは発生頻度)を記載する。
- 患者(ユーザー)が必要な情報(ほしい情報)を優先し、「患者向医薬品ガイド」について」は最後に移動する。
- 患者副作用報告制度、医薬品副作用被害救済制度についても追記する。また、適正使用に必要な一般的な情報サイトの紹介をリンク(ナビゲート)する。(例として、研究班で構築中のお薬情報サイトなど)
- 作成された患者向医薬品ガイドに対し、患者が内容を理解しているか、新医薬品についてはユーザーテスト(理解度調査)を実施する。

前回の AMED 研究班の報告書に患者向医薬品ガイドに関するユーザーテストのプロトコルを提出(2018 年)(添付資料)

- 日本語としての難易度をチェックする。
一般向けの薬の情報の難易度としては、EU,MHRA,FDA,TGA などの海外の規制機関では小学5年生程度が好ましいとしている。患者向けに印刷された教育資料は、5 年生から 6 年生の読解レベル以下で書かれる必要があるとされ、視覚補助、グラフ、または写真は、数値情報のより具体的な提示と同様に、患者の理解を高めることができるとの報告がある<参考文献>。Readability(可読性)の指標である Flesch Reading Ease Formula 等では、小学 5 年生レベルはとても読みやすい、6 年生レベルは読みやすいとされているが、一般的な文書は中学生程度が多い。H29年度の AMED 研究において、「患者向医薬品ガイド」の可読性分析および表記の検討を行った結果、医学的専門用語として難解な言葉が多い観点から、一つの目安として中学生程度が望ましいことが示唆された。「くすりのしおり ⑩」も中学生程度の設定している。既存の各種「患者向医薬品ガイド」のユーザーテストを行ったところ、難易度が高く、理解できない専門用語が多いことが明らかになった。

また、EC のガイドライン(Guideline on the Readability of the Labelling and Package Leaflet of Medicinal Products for Human Use)においては、ヘルスリテラシーのレベルに関わらず、患者が読んで理解できる情報とするためには、内容のみならず、デザインやレイアウトについても十分検討すべきであるとしており、患者の理解を確認するためにユーザーテストを推奨している。

<参考文献>

Lauren Hersh, Brooke Salzman, Danielle Snyderman, Thomas Jefferson, Health

2) 提供方法

- 国民に対して患者向医薬品ガイドを普及させるには周知、啓発するには、製造販売業者、医療者、行政、患者それぞれが担うべき役割を明確する必要がある。
- IT 技術を活用し、お薬手帳や薬情(薬局でもらう説明書)に各患者向医薬品ガイドにコードを付けて、参照できるようにする。
- 患者向医薬品ガイドも添付文書と同様に、XML で作成し、出力は HTML と PDF とし、利用者が利用しやすい形式を提供する。
- 作成されたコンテンツは、他サイトに無料で配給することができる Application Programming Interface (API)を用いる。それにより同じ内容が他サイトにも提供され、自動的にアップデートされる。
- 「重篤副作用マニュアル」で取り上げられているものはそれへリンクし、その内容を見ることができるようにする。改善案では、一般名からのリンクによって展開しているが、XML 内の重要な用語にタグ付けが正確になされていれば、適応症、適応病名、副作用、相互作用、検査値などの記載内容から関連する解説文にリンクを埋め込むことが可能になる。
- 患者向医薬品ガイドの検索サイトを、関連する機関や組織と連携し、それらのサイトにリンクを張ってもらい、多くのサイトからアクセスできるようにする。

対象サイトとしては、国立の機関やその委託事業、公共性の高い組織、例えば、厚生労働省、国立病院機構、国立がんセンター、Minds(診療ガイドライン)一般向け情報、薬剤師会(一般相談)、NHK など、一般の人が薬について知りたい、調べたいと思う HP などが候補に挙げられる。PMDA のサイト(あるいは患者向医薬品等情報を提供するサイトが今後作られるならそのサイト)にリンクを張っていただく分には、民間のサイトからのリンクも可とし、その際に、リンク基準を設ける。

RMP 資材であることがわかるように、そのマークを患者向医薬品ガイドに付与する。また、RMP を含む安全対策の重要性についても、解説ページを作成する。

【参考】:EU でのブラクトライアングル▼は、患者向け医薬品情報(PL)にモニタリング強化の一環として付与されている。RMP マークとは趣旨は異なるものの、患者向け資材に付与し、安全性について注意を促す試みは参考となると考える。

【謝辞】:患者向医薬品ガイドの改善案の検討に当たり、日本病院薬剤師会医薬情報委員会(委員長後藤伸之先生)の先生方から多くの貴重なご意見をいただきました。また、慶徳一浩先生により、日本製薬団体連合会の会員の方々からも貴重なご意見をいただきました。このようなご協力をいただきましたことに感謝申し上げます。