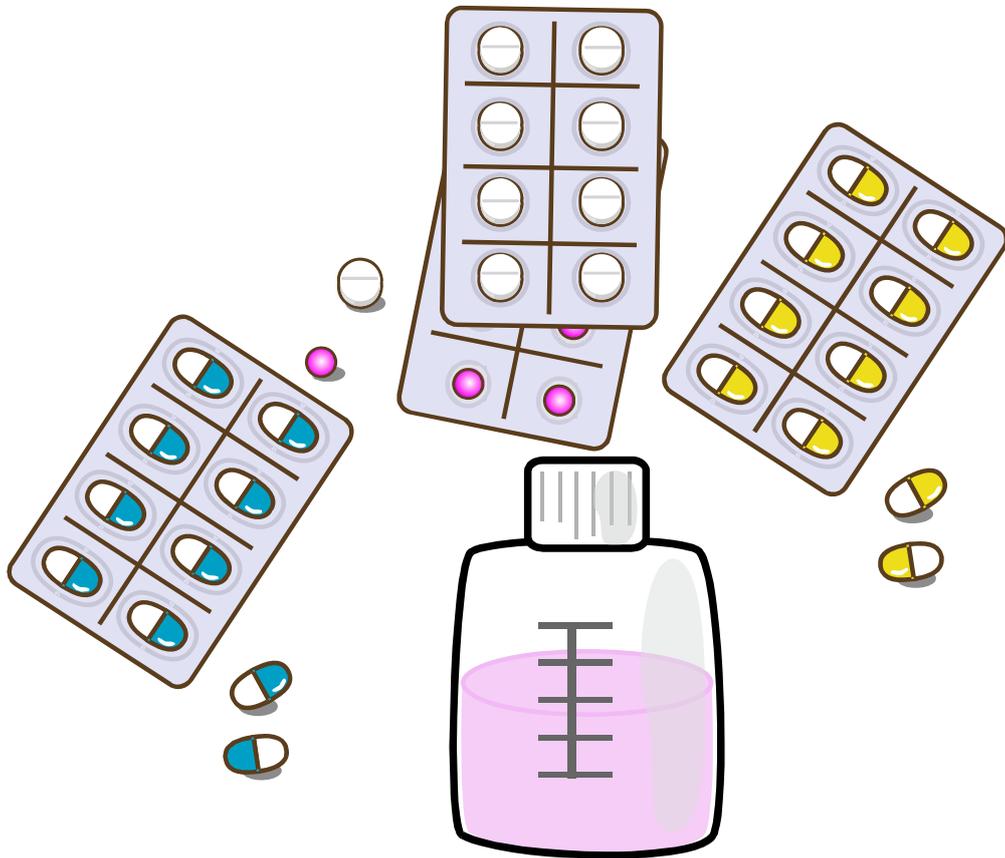


新薬評価のドリル



2013年2月

全日本民医連医薬品評価委員会

新薬評価のドリル発行にあたって

全日本民医連医薬品評価委員会

私たちは、2009年11月に第6回副作用新薬モニター交流集会を開催しました。ここでは、副作用モニター・新薬モニターの役割を学び、医療安全の課題とも結びつけた医薬品の適正使用を推進することが強調され、副作用モニター・新薬モニター制度の強化を確認してきました。

医療における医薬品使用のあり方において、特に新薬の採用にあたっては、「患者の人権を守る」視点からすすめることが大切です。安全で有効な医療の確保には民主的集団医療の中に使用基準を確立することが不可欠です。また、これらを集団的に実践していくためには、薬事委員会の役割はきわめて重要であり、医薬品を評価する視点・手法の充実が求められています。

第7回副作用新薬モニター交流集会は、これまでに民医連が培ってきた副作用モニター制度の原点に学び、民医連が行う新薬評価の意義を理解して、今後の活動に活かしていくことを目的に開催します。

今回、医薬品評価委員会では、新薬評価の基本である批判的吟味を実践するためのスキルアップを目的に、「新薬評価のドリル」を作成しました。これは、第6回の副作用新薬モニター交流集会で出された意見・要望をもとに作成したものです。

私たちに求められる新薬評価は、繰り返される薬害の歴史を常にふりかえり、患者の人権を守ることを第一義に据えることです。その意義を確立すると共に、具体的に評価に着手する手段として提案します。

新薬モニター制度への参加は、まだ一部の県連にとどまっています。今回の交流集会を通じて、新薬モニターへの参加の拡大、アクセス（利用率）の増加を目指します。

第40期全日本民医連医薬品評価委員会 委員	
東久保 隆	全日本民医連
武藤 真也	宮城民医連事業協同組合
松川 朋子	埼玉協同病院
中村 眞理子	協立医師協同組合
余合 美幸	神奈川県医療事業協同組合
中西 剛明	菜の花薬局
浅野 育子	京都民医連第二中央病院
相木 憲治	岡山民医連事業協同組合
岩岡 和也	千鳥橋病院
武井 昭二	地域保健企画 医療情報システム部

目次

I. 表書きに関する事項	4	31. その他の注意事項	3
1. 評価母体	4	V. 概要に関する項目	3
2. 評価日	4	32. 開発の経緯	3
3. 参加者	4	33. 治験学的・製剤学的特性	3
4. 評価者	4	34. 作用機序	3
5. 販売名	4	35. 作用部位	3
6. 一般名	4	36. 海外での使用状況	3
7. 薬価	4	VI. 臨床試験に関する項目	4
8. 製薬会社	4	国内第 I 相試験	4
9. 薬効分類	4	37. 国内第 I 相試験	4
10. 同種薬	4	国内第 II 相試験	4
11. 同効薬	4	38. 試験デザイン	4
12. 規制区分	4	39. 結果	4
13. 包装単位	4	国内第 III 相試験	4
14. 製造・輸入承認年月日	4	40. 試験デザイン	4
15. 薬価基準収載日	4	41. 結果	6
16. 発売年月日	4	国内第 IV 相試験	6
17. 保存方法	4	42. 国内市販後調査提出期限	6
18. 分子量	4	43. 中間報告結果	6
19. 構造式	4	44. 第 III 相試験との相違点	6
II. 効能効果・用法用量に関する項目	2	VII. 安全性に関する項目	7
20. 効能効果	2	45. 頻度の高い副作用	7
21. 用法用量	2	46. 重大な副作用と初期症状	7
III. 使用上に注意に関する項目	2	47. 死亡例	7
22. 腎機能低下者(投与量)	2	48. 評価除外例	7
23. 肝機能低下者(投与量)	2	49. 問題となる副作用の発現時期	7
24. 透析患者への投与	2	50. 相互作用	7
25. 高齢者への投与	2	51. 併用禁忌	7
26. 妊婦授乳婦への投与	2	52. 併用注意	8
27. 小児への投与	2	53. 食事との相互作用	8
IV. 警告・禁忌・慎重投与に関する項目	2	54. 過量投与	8
28. 警告内容と理由	3	55. 依存性	8
29. 禁忌内容と理由	3	56. 国内第 II 相試験での副作用	8
30. 慎重投与の内容と理由	3	57. 国内第 III 相長期試験での副作用	8

VIII. 薬物動態に関する項目	8	87. ED50/LD50 の関係	12
吸収	8	88. 急性毒性試験	12
58. 吸収部位・吸収率	8	89. 反復投与毒性試験	12
59. 初回通過効果と割合	9	90. 慢性毒性試験	12
60. バイオアベイラビリティ	9	91. 免疫毒性	12
61. 手術による影響	9	92. 神経毒性	12
62. 食事の影響	9	93. 発がん性	12
分布	9	94. 生殖毒性	12
63. 分布容積	9	95. 胎児毒性	12
64. 血液脳関門通過性	9	96. 催奇形性	12
65. 血液胎盤関門通過性	9	97. 性差	12
66. 臓器移行性	9	98. 死亡例	12
代謝	9	X. 製剤に関する項目	13
67. 代謝部位	9	内服薬	13
68. 代謝物の活性の有無と活性率	10	99. 剤形	13
69. 民族差	10	100. 規格・性状	13
排泄	10	101. 分割	13
70. 全身クリアランス	10	102. 粉碎	13
71. 排泄部位・排泄率	10	103. 簡易懸濁	13
72. 透析による除去率	10	104. PH	13
73. 血中濃度	10	105. 浸透圧	13
74. 蛋白結合率	10	106. 粘度	13
その他のパラメーター	11	107. 比重	13
75. AUC	11	108. 無菌の旨及び安定な PH 域等	13
76. Cmax(最高血中濃度)	11	109. 有効成分の含量	13
77. Tmax(最高血中濃度到達時間)	11	110. 添加物	13
78. 血中半減期	11	111. 懸濁剤・乳剤の分散性に対する注意	13
79. 分布層の半減期	11	112. 各種条件下における安定性	14
80. 消失層の半減期	11	113. 調整法	14
81. 再分布による血中濃度の上昇	11	114. 溶解後の安定性	14
82. 作用発現時間	11	115. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	14
83. 作用持続時間	11	116. 力価	14
84. 日本人と外国人との違い	11	117. 混入するおそれのある夾雑物	14
85. その他(注意するもの)	11	118. 治療上注意が必要な容器に関する情報	14
IX. 非臨床試験(動物実験)に関する項目	12	119. その他(フレーバーなど)	14
86. 薬理試験	12	120. その他スタッフへの注意点	14

注射剤	14	155. 添付溶解液の組成及び容量	16
121. 剤形	14	156. 各種条件下における安定性	16
122. 規格・性状	14	157. 溶解後の安定性	16
123. PH	14	158. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	16
124. 浸透圧	14	159. 力価	16
125. 粘度	14	160. 混入するおそれのある夾雑物	16
126. 比重	14	161. 治療上注意が必要な容器に関する情報	16
127. 無菌の旨及び安定な PH 域など	14	162. 刺激性	16
128. 容器中の特殊な気体の有無と種類	14	163. その他	16
129. 有効成分の含量	14	164. その他スタッフへの注意点	16
130. 添加物	14	XI. 評価に関する項目	17
131. 電解質の濃度	15	165. 有効性	17
132. 添付溶解液の組成および容量	15	166. 安全性	17
133. その他(熱量など)	15	167. 経済性	18
134. 調整法	15	168. 総合評価	18
135. 懸濁剤・乳剤の分散性に対する注意	15	XII. 参考資料	19
136. 各種条件下における安定性	15		
137. 溶解後の安定性	15		
138. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	15		
139. 力価	15		
140. 混入するおそれのある夾雑物	15		
141. 治療上注意が必要な容器に関する情報	15		
142. フィルターへの通過性	15		
143. その他(輸液の予備容量など)	15		
144. その他スタッフへの注意点	15		
外用剤	15		
145. 剤形	15		
146. 投与経路	15		
147. 規格・性状	15		
148. PH	15		
149. 浸透圧	15		
150. 粘度	16		
151. 比重	16		
152. 安定な PH 域など	16		
153. 有効成分の含量	16		
154. 添加物	16		

I.表書きに関する事項

1. 評価母体
2. 評価日
3. 参加者
4. 評価者
5. 販売名
6. 一般名
7. 薬価
8. 製薬会社
9. 薬効分類
 - 保険薬事典の分類を記載する。
10. 同種薬
 - 成分、機序類似品も含め記載する。
11. 同効薬
 - 薬効類似品も含め記載する。
12. 規制区分
13. 包装単位
14. 製造・輸入承認年月日
15. 薬価基準収載日
16. 発売年月日
17. 保存方法
18. 分子量
19. 構造式
 - 画像をはりつける

II. 効能効果・用法用量に関する項目

～日本の添付文書に記載されている内容は強い拘束力を持つ～

- ✚ 国内と海外の違いに注意しながら記載する。
- ✚ 海外については、主として米国、EUなどを中心に併記する。

20. 効能効果

- 承認された効能効果は？
- 第Ⅲ相試験と比較して、効能効果の設定は適切か？

21. 用法用量

- 承認された用法用量は？
- 用法の制限は？
- 制限の理由
- 用法の設定は適切か？
- 投与量の増減幅についての制限は？

III. 使用上に注意に関する項目

- ✚ 投与量を中心に、理由も記載する。

22. 腎機能低下者（投与量）

23. 肝機能低下者（投与量）

24. 透析患者への投与

25. 高齢者への投与

26. 妊婦授乳婦への投与

27. 小児への投与

IV. 警告・禁忌・慎重投与に関する項目

28. 警告内容と理由

29. 禁忌内容と理由

- 絶対禁忌？相対禁忌？原則禁忌？とその理由を記載する。

30. 慎重投与の内容と理由

31. その他の注意事項

- 検査が必要などの注意があれば記載する。

V. 概要に関する項目

32. 開発の経緯

- 開発国は？
- 開発の理由やきっかけ
- 開発開始年は？
- 販売開始との差は？
- 不審な点がないかどうか？

33. 治験学的・製剤学的特性

- もとの起源となった物質は何か？
- 構造式から起こりうる薬理作用は？
- 構造上関連のある薬剤は？
- 独特の化学構造が組み込まれているか？
- 臨床上にどのような存在意義があるのか？

34. 作用機序

- 理論のみなのか、実証データがあるか？

35. 作用部位

- 作用部位は特定されているか？

36. 海外での使用状況

～情報収集の幅を広げ、承認国よりその薬剤の有用性をさぐる～

- 「承認国」はあるか？ある場合はその数は？
- 「使用している国」の代表を数ヶ国挙げる。
- いつから発売しているか？
- 申請が却下または遅れている国があれば、その理由は何か？
- 他の適応症で治験は行われているか？対象疾患、進行度も記載する。

VI. 臨床試験に関する項目

📌 審査報告書で確認する。

国内第Ⅰ相試験

～健常人男性の単回投与と反復投与などの基礎データ収集の為の試験～

37. 国内第Ⅰ相試験

- 承認量と一致した投与量か？
- 単回投与と反復投与で違いがあるか？あればその違いは？

国内第Ⅱ相試験

～用量設定において有効性と安全性の両面から確認するための試験～

📌 有効な投与量を予測する。投与量と関連してどういう点が確認されているのかチェックする。

38. 試験デザイン

39. 結果

- 有効と考えられる用量幅は？
- 用量依存的に有効性が増加するか？
- 効果がどこかで頭打ちになっていないか？
(必ずしも血中濃度には依存しない)
- ある時点で急激に効果が高まっていないか？
(必ずしも血中濃度には依存しない)
- 安全性に配慮しすぎた用量設定（低用量で無効）になっていないか？
- プラセボと明らかに差がついているか？
☆このデータを有意差の判断に用いていないか？（第Ⅲ相試験の役目）

国内第Ⅲ相試験

～比較試験で、評価の本命！結果だけではなく臨床試験の質も評価する。

40. 試験デザイン

<対照薬>

～比較対象が間違っていると、評価そのものの価値が問われる～

- 最も適切な対照は何か？（薬剤とは限らない）
- 選択された対照は何か？
- 対照の選択は適切か？

<併用薬>

～基本治療薬の上に重ねて臨床試験をするのが倫理上の大原則～

- 併用された基本治療薬は何か？

- 中止できない基本治療薬を併用していないか？
- 高頻度で併用される可能性のある薬剤が使われていたか？その薬剤名は？

<ブリッジング試験>

～症例数を増やすため、国内と海外の臨床試験とのデータを合体～

- ブリッジング試験の検討が行われたか？
- ブリッジングの検討が行われていた場合、成立したか？未成立だったか？
- ブリッジングが採用された場合、民族差があると考える余地があるか？

<集団の数>

～多すぎても少なすぎても評価には不適切～

- 対照を含め、200～300人が最も適当といわれている。併せて何人か？
☆症例数が少ないと比較対象を置いた以外は第Ⅱ相試験とたいした違いがない。
☆2000人を超えると、臨床的に意味のない、わずかな差まで有意差が検出される恐れがある。

<集団の背景>

～背景が偏っていると意図的な結果になってしまう恐れがある～

- 性別に偏りがあるか？
- 年齢の分布に偏りがあるか？高齢者が除外されていないか？
- 疾病の重症度が意図的に選抜、除外されていないか？
- 選択された重症度は？
- 除外された重症度は？
- 受けている治療の違いは？
- 臨床で予想される重症度と試験の重症度が一致しているか？
- ブリッジング試験の場合、国内症例が10例以下と極めて少なくないか？
- 外国の治療基準と、日本の治療基準と一致しているか？
- 試験脱落例を除外している場合、集団の普遍性が維持されているか？
- 試験脱落、および除外例の特徴は？

<試験の方法>

- オープン試験か？
- 片側盲検試験か？
- 二重盲検試験か？
- 無作為化が行われているか？

<目指す有効性の程度>

～優越性試験、同等性試験、非劣性試験など～

- 非劣性試験、同等性試験、優越性試験のどれか？
- オーフアンドラッグか？

<試験期間>

～不当に短く試験期間が切られていないか？慢性疾患では特に注意を～

- 試験開始は何年か？
- 試験のやり直しをしていないか？
- 承認まで何年かかったか？
- 試験開始時の適応症と、承認の適応症に違いがあるか？

- 治療の考え方が今日とは異なっていないか？そのメリットは？

41. 結果

<結果>

～最終エンドポイントに一致しているのが理想～

- 自然治癒する可能性のある疾患か？
- 悪化していく疾患か？
- 試験結果は最終エンドポイント” true end point” と一致しているか？
- 試験結果が、治療のエンドポイントと一致しているか？
- 対照薬が、プラセボと比較して有意に効果があると確認できるか？
- 適応症と用法用量が、臨床試験のデザインと一致しているか？
- 効果を判定する指標は？
- 併用薬の有無で効果に違いがあるか？

<統計処理の妥当性>

～有意差は信頼できるか～

- 脱落例も含めて有効性を論じているか？
- 解析対象は、全例解析？PTT 解析？ITT 解析？
- 脱落例の割合は？

<結果の数値>

～客観的なものか？～

- 「%」表記は、一度、実数に計算しなおして比較してみる。
- 相対効果（効果のあった割合の増加率）は？
例）10%→5%で50%半減！
- 絶対効果（効果のあった割合の差）は？
- NNT を求めてみる。 $NNT = 1 / (\text{実薬の有効率} - \text{対照薬の有効率})$
- 「著効」「やや改善」というあいまいな指標が効果判定基準になっていないか？
- サブ解析の結果はあるか？
- メーカーがパンフレットで強調している点はどこか？

<具体的には>

- 何がどれだけよくなったのか？簡潔にまとめる。

国内第IV相試験

42. 国内市販後調査提出期限

43. 中間報告結果

44. 第Ⅲ相試験との相違点

VII.安全性に関する項目

45. 頻度の高い副作用

<症例数と頻度の点検>

～0.1%の発生率を検出するには2000～3000例の症例が必要～

- 症例数は十分か（1相～3相、海外データ含む）？
- 類似している有害作用を合計すると頻度はどうか？

46. 重大な副作用と初期症状

- 重篤な副作用は、死亡例とあわせて何例発生しているか？
- 対処方法はあるか？
- 対処できないイベントで、治療継続の妨げになるものなど困るものは？

47. 死亡例

- 試験終了まで
- 試験終了後
- 海外での死亡例

48. 評価除外例

～これこそ副作用の宝庫～

- 臨床試験で除外されたケースを列挙する。
- 除外例も含め、薬剤使用により悪化した症例数は？「判定不能」も悪化に含めること。
- 「因果関係不明」として処理されているケースで、不自然なものはないか？

49. 問題となる副作用の発現時期

- 開発における、どの時点で発生した副作用か？
- 動物実験？
- ヒト臨床試験での時期はいつ頃？
- 長期試験？
- ヒト臨床試験終了後は？

50. 相互作用

～同一疾患で併用される薬剤や見逃されやすいケースに注意を～

- 薬物動態に関する項目を参考にする。
- 問題となる相互作用は？
- 代謝酵素誘導は確認されているか？
- 代謝酵素阻害作用はあるか？
- 薬物相互作用の可能性はあるか？その薬物は？
- 併用が予測される薬物間相互作用での影響は？

51. 併用禁忌

- 診療科をまたぐ薬剤間で起こりうるか？
- 診療科内で解決できる相互作用か？
- 同一疾患で併用される可能性は？

52. 併用注意

53. 食事との相互作用

54. 過量投与

- 臓器毒性
- 肝臓
- 腎臓
- 中枢
- その他
- 過量投与時の対応は？

55. 依存性

- 身体依存性
- 精神依存性
- 離脱症状は？
- 耐性は？

56. 国内第Ⅱ相試験での副作用

- 線形性のある血中濃度推移か？
- 承認用量の範囲外で、急激に血中濃度が上がっていないか？
- ある用量で急激に有害作用が高まっていないか？
(必ずしも血中濃度には依存しない)
- 低用量投与時で死亡例等の問題は発生していないか？(無効な試験)

57. 国内第Ⅲ相長期試験での副作用

- 第Ⅲ相長期投与試験で発生した副作用や、海外の市販後調査などで、発生した副作用を見つける。

VIII. 薬物動態に関する項目

～PK-PD 理論をベースに評価を行う～

-  薬理学的事項からのみ、薬理学的事項からのみ、その有効性を判断してはならない。
必ず薬力学的/薬動学的データも加味して評価を行う。
-  外国人データが利用されている場合は、民族差を考慮する必要がある。

吸収

～薬効を発揮するためには目的臓器・部位への到達が必要～

58. 吸収部位・吸収率

- 吸収部位と吸収率は？
- 内服薬の場合、腸管からの吸収率は？
- 外用薬の場合、皮膚や肺などの消化管以外からの吸収率は？
- 外用薬の場合、適応部位によって吸収率に変化はあるか？

59. 初回通過効果と割合

60. バイオアベイラビリティ

61. 手術による影響

- 手術による影響はあるか？胃切除後は大きく変動する可能性が高い。
- 影響する切除部位は？
- 影響する切除部位の影響は？

62. 食事の影響

- 食事によって吸収に影響あるか？脂溶性や Ca 結合性の高い薬剤が問題になる。

分布

～標的部位への移行性や副作用の起きる可能性の臓器を選別～

63. 分布容積

- (動物名は？) 血液中濃度より高い濃度を示す臓器をチェックする。
- (動物名は？) 臓器移行性の順位を作成する。
- サードスペース (腹水、胸水、脂肪組織) などへの移行は？

64. 血液脳関門通過性

～脂溶性分配率をもとに中枢への移行を推測、精神神経系の副作用予測する～

65. 血液胎盤関門通過性

～回避方法の把握が重要～

- ヒトでのデータが得られない場合は、動物実験での結果を参考とする。
- 「治療上の有益性が上回る場合」での {妊婦・授乳婦への投与} 可否
- 移行率は？
- 胎児や乳児への影響は？
- 治療上の必要性は？

66. 臓器移行性

代謝

～生体が異物を排泄させるための手段＝無毒化、場合によっては活性化～

67. 代謝部位

- 肝臓
- 腎臓：腎血流量が影響するので、腎機能の見積もりは重要。
- 血液
- 肺
- その他
- 主代謝経路で律速となるケースはあるか？

68. 代謝物の活性の有無と活性率

- 活性代謝物がある場合は、主な活性代謝物の割合は？
- 代謝酵素の分子種は？

69. 民族差

排泄

～体外排泄、排泄速度に影響する臓器障害の把握～

70. 全身クリアランス

71. 排泄部位・排泄率

- 腎臓：高齢者、透析のケースは要検討。腎排泄率は？
- 尿中未変化体排泄率は？
- 胆汁→糞中：糞中排泄率は？
- 腸管循環の有無は？
- 呼気中排泄は？
- 蓄積の可能性は？
- 臓器障害のある場合、蓄積の危険があるか？
- 年齢の影響はあるか？
(75歳以上では健常人の半分の腎機能と考える必要がある)
- その他特殊な排泄経路は？

72. 透析による除去率

73. 血中濃度

～血液を介して作用する薬剤の場合～

- 血中濃度推移を明らかにする。
- グラフで載せる。
- グラフから、吸収率の大まかな予測をつけ、不一致はあるか？
(体重の1/13が血液量なので、ほぼ100%吸収されて初回通過効果を受けない場合には、投与量からおおよそのCmaxが推測できる)
- 代謝産物にも薬理活性がある場合、その血中濃度推移は？
- 血中濃度以外の要因(AUCなど)で効果に差が出てくるのか？

74. 蛋白結合率

～多くはアルブミン遊離型で作用発現する～

- 何%ですか？(90%以上か？)
- 肝機能障害のある場合に、体内動態に変化がありうるか？

その他のパラメーター

75. AUC
76. Cmax (最高血中濃度)
77. Tmax (最高血中濃度到達時間)
78. 血中半減期
79. 分布層の半減期
80. 消失層の半減期
81. 再分布による血中濃度の上昇
82. 作用発現時間
83. 作用持続時間
84. 日本人と外国人との違い
85. その他 (注意するもの)
 - 有効血中濃度を維持することは、用法用量を守れば達成できるのか？
 - 作用時間の長短から生ずる臨床上的問題は？

IX. 非臨床試験（動物実験）に関する項目

～倫理的にヒトではできない試験をしている～

86. 薬理試験

- 各動物におけるデータは？
- 最小効果発現濃度は？
- 最小有害作用発現濃度は？
- 臨床用量で有害作用が起こるかどうかを検討する。
- 致死量が治療量より少ない薬（毒薬）も当然、存在する。この場合の使用法は？

87. ED50/LD50 の関係

- 接近していませんか？接近している場合は注意。

88. 急性毒性試験

89. 反復投与毒性試験

90. 慢性毒性試験

91. 免疫毒性

92. 神経毒性

93. 発がん性

94. 生殖毒性

95. 胎児毒性

96. 催奇形性

97. 性差

- 毒性試験における性差はあるか？

98. 死亡例

- 死亡した実験動物は何例あったか？

X. 製剤に関する項目

内服薬

- 99. 剤形
- 100. 規格・性状
- 101. 分割
- 102. 粉碎
- 103. 簡易懸濁
 - 簡易懸濁法が使用できるか？
 - 注意点はあるか？コーティング破壊や水の上に懸濁など。
 - 代替薬はあるか？
- 104. PH
- 105. 浸透圧
- 106. 粘度
- 107. 比重
- 108. 無菌の旨及び安定な PH 域等
- 109. 有効成分の含量
- 110. 添加物
 - ～特許をとってさえしまえば問題のある添加剤でも認められてしまう～
 - ショック：精製ゼラチン、硬化ヒマシ油、パラベン、ポリソルベート80(Tween80)。
喘息誘発：コハク酸ナトリウム、ベンジルアルコール、黄色4・5号。
その他、特殊なものは？
- 111. 懸濁剤・乳剤の分散性に対する注意
 - 服用時の注意事項など記載する。

- 112. 各種条件下における安定性
- 113. 調整法
- 114. 溶解後の安定性
 - ドライシロップ剤の場合など用時溶解して使用する場合など記載する。
- 115. 他剤との配合変化（物理化学的变化）
- 116. 力価
- 117. 混入するおそれのある夾雑物
- 118. 治療上注意が必要な容器に関する情報
- 119. その他（フレーバーなど）
 - フレーバーに関する情報などを記載する。
- 120. その他スタッフへの注意点

注射剤

- 121. 剤形
- 122. 規格・性状
 - 水性か油性か？
- 123. PH
- 124. 浸透圧
- 125. 粘度
- 126. 比重
- 127. 無菌の旨及び安定な PH 域など
- 128. 容器中の特殊な気体の有無と種類
- 129. 有効成分の含量
- 130. 添加物
 - ～特許をとってさえしまえば問題のある添加剤でも認められてしまう～
 - ショック：精製ゼラチン、硬化ヒマシ油、パラベン、ポリソルベート80(Tween80)。
喘息誘発：コハク酸ナトリウム、ベンジルアルコール、黄色4・5号。

その他、特殊なものは？

- 131. 電解質の濃度
- 132. 添付溶解液の組成および容量
- 133. その他（熱量など）
- 134. 調整法
 - 調整方法は簡便か？
 - 溶媒の選択（成分、容量）で間違えないか？
- 135. 懸濁剤・乳剤の分散性に対する注意
- 136. 各種条件下における安定性
- 137. 溶解後の安定性
- 138. 他剤との配合変化（物理化学的変化）
- 139. 力価
- 140. 混入するおそれのある夾雑物
- 141. 治療上注意が必要な容器に関する情報
- 142. フィルターへの通過性
- 143. その他（輸液の予備容量など）
 - 輸液の予備容量は？
 - 点滴ルート内での変化はありうるか？（凝固、他溶媒との混合など）
- 144. その他スタッフへの注意点
 - 労働面に負担はかかるか？
 - 取り扱いは単純か？
 - 安全面で気をつけなければならないことはあるか？

外用剤

- 145. 剤形
- 146. 投与経路
- 147. 規格・性状
- 148. PH
- 149. 浸透圧

150. 粘度
151. 比重
152. 安定な PH 域など
153. 有効成分の含量
154. 添加物
- ～特許をとってさえしまえば問題のある添加剤でも認められてしまう～
 - ショック：精製ゼラチン、硬化ヒマシ油、パラベン、ポリソルベート 80(Tween80)。
喘息誘発：コハク酸ナトリウム、ベンジルアルコール、黄色 4・5 号。
その他、特殊なものは？
155. 添付溶解液の組成及び容量
156. 各種条件下における安定性
157. 溶解後の安定性
158. 他剤との配合変化（物理化学的变化）
159. 力価
160. 混入するおそれのある夾雑物
161. 治療上注意が必要な容器に関する情報
- 治療に際して、注意が必要な材質はあるか？
162. 刺激性
- 刺激臭や皮膚刺激など注意はあるか？
163. その他
- 点眼液 1 滴の容量が必要な場合やデバイスについての情報はるか？
 - 入手上の問題は？（スパーサーの確保、併用器具等の金額、大きさ、廃棄方法など）
164. その他スタッフへの注意点
- デバイスの使用法など注意はあるか？
 - 誤用した時の事故の深刻度や対処方法など
 - 廃棄する時に問題はるか？

XI. 評価に関する項目

～新薬モニター情報として活用できるように整理して文章にまとめる～

165. 有効性

- 第Ⅲ相試験で設定された主用評価項目（治療目標）が、どのような結果になったのか、必ず対照と比較し、再現性のある数字で論ずること。
- 対照の設定は適切か？
- 母集団は有効性を検出するのに十分な大きさか？（対照、実薬、あわせて200～300人が感度がよい）
- 母集団の性質として、年齢、性別、疾患などに偏りがいいか？
- 治療目標（エンドポイント）は何か？
- 治療目標の達成の程度は？
- 代理エンドポイントの達成の程度は？
- 評価期間は短すぎないか？評価時期は適切か？
- どの用量が有効か？
- 上記分析は、適応症、用法用量が臨床と一致しているか？

<対照薬との関係>

- プラセボがある場合、対照薬とに有意差はあったのか？
- 対照薬との有意差がなかったのに、有用性の判定では「優る」という結論に逆転していないかの点検が必要。
- 試験のデザインを再度確認
- 優れている点は？非劣性試験・同等性試験・優越性試験なのか？
- ほぼ同じと考えられる点は？
- 劣る点は？

<類似薬との比較>

- 適応症の違いは？
- 作用機序の違いは？
- 優れている点は？
- 臨床使用に値するのか？
- 使用する場面、そこに至る経過は？
- 緊急性はあるか？
- ニーズはどこにあるか？

166. 安全性

- 死亡事例と件数は？
- 臓器別毒性は？
- 類似薬、類似構造を持つ薬物で、死亡例や臓器毒性が過去に発生しているか？
- 薬理学的に毒性が説明できるか？
- 薬物体内動態に関連する問題点は？
- 腸管循環するか？常用量だけでなく、過量投与でも中毒を起こりうるか？
- 腎排泄型か？高齢者で排泄遅延が起こりうるか？

- 注射薬であれば、投与ミスを起こしにくい条件にあるか？
- 外用薬では、適応臓器に対して障害を起こしうるか？
- 重症な副作用、有害作用は？症例が少なくても記載する。
- 副作用などの発現時期は？
- 特に長期に使用した場合の安全性や、副作用発生時の処置方法が確保されているかのチェックが必要。
- 長期投与で起こりうる問題点は？（依存、耐性、中止による悪化、不可逆的有害作用の発現など）
- 専門医でなければ処方権限が認められていないか？
- どの医師でも管理ができる薬剤か？
- 注意事項は？

167. 経済性

- 既存の治療（手術など）や同効薬と比較して何倍の費用がかかるか？
- 類薬と比較するとどうなるか？
- cost/benefit（費用対効果）について、前治療と比べ、総治療期間も考慮すると、安くなるか？
- 薬価算定方式について、中医協資料から確認する。
- 海外での総売上額はいくらか？
- 負担軽減のために、患者の利用できる制度はあるか？
- 患者・経営・国を含む自治体財政の側面から分析するとどうなるか？

168. 総合評価

- ～有効性・安全性・経済性・利便性について総合的に矛盾がないかを検討～
- これまでの薬剤や治療法に比べ優れている点は？
 - 著しい欠点を補っているか？
 - 既存の治療法を評価し、この薬が意味のある治療薬なのか検討する。
 - 検査結果だけが満足するような効果だけでは意味はないので、必要な薬剤か？
 - 現在、採用に値しなくても将来における可能性についてどうか？
 - 患者のQOLに与える有益性、不利益性はあるか？
 - コンプライアンスを守れるよう投与計画に無理がないか？
 - 治療継続が可能か？副作用、経済性から分析する。
 - 同効薬物群がある場合、推奨順位を提案。第一選択、第二選択・・・。
 - 同効薬剤との使い分けは？
 - 臨床試験の期間だけではわからない効果や有害事象の発現が十分に予測できるか？
 - 将来起こりうる問題はあるかないか考察。
 - 調剤するときの注意事項（吸湿性、包装単位など）は？扱いやすいか？
 - 外用薬の場合、デバイス（誤った使い方をしないか、操作性、精度の問題）の良否は？
 - 同効薬のジェネリック薬品の存在と、当薬のジェネリックの発売時期は？
 - 評価したあなたは、この薬の必要性をどのように考えるか？見解を記載する。
 - 有効性と安全性、経済性のバランスを検討して治療全体を視野において考察する。
 - 改めて、効果を強調したい立場なのかなど、評価した立場を振り返って考察する。

XII. 参考資料

資料	チェックポイント
国内添付文書	米国と比べ、程よい記述にとどまっているのが大いに参考になる。厳しく規制されていれば、本当に危険だと考えてよい。
インタビューフォーム	メーカーは、不都合なことは書かなくてよい。 審査報告書を読む前に目を通しておくとよい。 %の乱用などエラーを誘う表現に気をつけて読むこと。 グラフのメモリには注意！
製品情報概要	インタビューフォームの簡易版。カラーで見やすい。 インタビューフォームよりデータの誇張に引っかからないように注意を。 インタビューフォームとの違いは、病院薬剤師会の指定した書式に準じて書かれているわけではなく、メーカー主導の書式という点である。
パンフレット	誤解を与えても嘘をつかなければよい？ 製薬企業の立場から書かれた宣伝用資料。どこを強調したいのかが分かるので、医師の陥りやすい誤解がここから見えてくるかもしれない。 キャッチフレーズを裏付けるデータがあるか、用量の範囲内の有効性をうたっているのか、ヒトでのデータなのか？を主眼にチェックする。 ヒトでのデータと動物のデータを同じ所に記述することが横行している。
審査報告書	情報公開制度を利用する。 必須！PMDAのサイトから準備する。
承認申請用試験論文	この資料は入手しづらい。 第Ⅲ相試験のものは必ず揃えるが、第Ⅰ相、第Ⅱ相も、できるだけ揃える。 審査報告書で代用することも可能。
厚生労働省 薬事・食品衛生審議会資料	ここで議論された内容を確認すると、重要な点の見逃しに気がつくかもしれない。
医薬品安全性情報 (海外規制機関)	国立医薬品食品衛生研究所発行 海外の厚生労働省のような公的機関の注目点がわかる。 2週に1回新しい情報が掲載される。
今日の治療指針・メルクマニュアル・ワシントンマニュアル・クリニカルエビデンスなど	治療の中で評価対象の薬物療法がどの位置にあるかを確認する。
文献	調査に用いた文献を書き出しておく。揃えられるものは可能な限り揃えて調査に臨むべし。
Goodman&Gilman 薬理学書	文献を確認する上で重要
Martindale	発行は英国王室・プライドが高いので下手なことは書けない。
PDR	USA 添付文書集
USPDI	米国の「薬局方」
EU 添付文書・患者向け添付文書 副作用大事典	もう一つの有用な情報源

その他可能な限り参照する資料

学会関連情報、各種ガイドライン、アポネット R 研究会、薬害オンブズパーソン会議、おくすり 110 番、FDA ホームページ

海外副作用情報、VAERS、eHealth-Me、県連事業所 HP の情報サイト (ID/PW の公開可であれば)