

(表3) 外国での小児承認医薬品について、その適応や用法・用量、添付文書の内容

分類	医薬品名	製造・ 発売元	新生児適応	用法・用量 Cincinnati Children's Hospital	Labeling
1	フェノバルビタール静注; Phenobarbital Sodium Injection, USP (im, iv)	Wyeth Lab	Neonatal seizures, sedation, neonatal hyperbilirubine- mia, chronic cholestasis	Neonates: 3-4 mg/kg/day once daily: assess serum concentration; increase to 5mg/kg/day if needed.	FDA 承認 (薬事審 議会でオ ーファン ドラッグ 承認平成 11年3 月、日本 ワイス)
エビデ ンス	1. (RCT 文献表)				
1	RS ウイルス予防ガンマ グロブリン; Palivizumab (SYNAGIS) (im)	MedIm mune, Inc. + Ross	RSV prevention	15mg/kg im; monthly dose throughout the RS season.	FDA 承認 (ダイナ ボット)
エビデ ンス	1. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn: Prevention of respiratory virus infections: Indications for the use of Palivizumab and update on the use of RSV-IGIV. 2. The Impact-RSV Study Group. Palivizumab,, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. Pediatrics 1998;102:531-537. 3. Wang EEL , Tang NK (Cochrane reviews). Immunoglobulin for preventing respiratory syncytial virus infection March 1999. 4. (RCT 文献表)				
1	Ribavirin 吸入 VIRAZOLE(ribavirin for inhalation solution)	ICN Pharma ceutical s, Inc.	RSV infection	Use with Viratek small particle aerosol generator(SPAG-2) at a concentration of 20mg/ml VIRAZOLE . Continuous aerosol administration for 12-18 hours per day for 3 to 7 days.	FDA 承認 (本邦未着 手)
エビデ ンス	1. Randolph AG, Wang EEL(Cochrane reviews). Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract. February 1997. 2. (RCT 文献表)				
2	一酸化窒素 Nitric Oxide	INOTE C	新生児肺高血圧症 PPHN		FDA 承認 1999年 12月
エビデ ンス	1. Finer NN, Barrington KJ(Cochrane reviews). Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term . November 1998.				

(表4) 企業などの取組み状況

新生児疾患に有用でありながら未承認の医薬品リスト (最近の進展分)

2000年9月現在

薬品名	商品名	適応現状		適応疾患	新生児必要度調査 (必要との回答の%)
		新生児	小児		
適応現状の区分1.用量用法の記載あり 2.慎重投与 3.安全性未確立 4.記載なし・不詳 5.投与しないことが望ましい6.禁忌					
● 本邦で承認、新生児適応など未承認					
アミノフィリン	ネオフィリン	4	2	無呼吸発作は適応外	77
<p>ヒューマンサイエンス財団研究費により1998年、99年、2000年にかけて小川雄之亮教授が受託、ヒューマンサイエンス研究などを進めている。臨床試験プロトコルを完成した段階で足踏み。これは従来から存在する製剤について再度試験は絶対にやらないことは確認済みで、せっかくの官民共同研究であるから、われわれが設計した新生児用の製剤（希釈などせずにそのまま未熟児に使用できる容量の製剤）の開発を共同研究者の製薬会社に開発してもらい、その製剤の有効性、安全性について臨床試験を行う姿勢を貫いている。</p> <p>問題は新生児用の容量の製剤は未承認であるため、それを臨床試験に提供することは許されない、との見解を医薬安全局指導課がとり続けていること。研究班などでの臨床試験を治験と同様に見なすという健政局長通知には新しい製剤は含まれていない、というのが医薬安全局指導課の解釈。現在健政局と医薬安全局で話し合いが続けられており、近く臨床試験のゴーサインがでるものと期待している。テオフィリン一つを許可すると次々と類似のものが出てくる可能性があるので、どうコントロールするかが課題か。</p>					
ドプロラム	ドプラム	6	2	麻酔時の呼吸抑制、新生児に禁忌	97
<p>1) 多施設による比較試験: 山崎先生を主任とするドプラム小委員会が担当して実施する。すでに17ページに及ぶ研究プロトコルの原案はできており、現在は対照群の設定を最終的につめている。</p> <p>2) 薬物動態研究の準備 4月以降具体的に進行し、準備完了している。薬物動態研究はRCTと別に進めることとし、担当を山崎、入江として具体的に実施計画を作成し、研究を開始する準備を進めている。アミノフィリンとのブリッジングも検討中(中村)</p> <p>3) 製薬企業は比較試験には参加する意思がない。部分的に研究費を負担する用意はあるとのこと。</p>					

● 海外で承認されているが、本邦で未承認					
Nitric Oxide	工業用一酸化窒素ガス	-	-	新生児肺高血圧症	
<p>我が国では、新生児領域、麻酔科領域、心臓疾患領域、呼吸器科領域、救急医療領域、など多くの施設で、NO吸入療法が研究目的にて幅広く実施されている。なかでも、新生児領域では、新生児NO吸入療法研究会にて、主要54施設の参加の元、多施設共同研究が施行されてきた。しかし、肺高血圧症へNOを吸入する治療およびその装置に対して、米国INO Therapeutics社（INO社）の特許が我が国で成立したことなどより、我が国の企業による独自の薬事承認申請には至らなかった。一方、INO社よりFDAに申請されていたNOは、1999年12月、新生児の呼吸障害に対して医薬品として承認されるに至り、近くINO社は我が国の複数の企業と合同で、我が国の厚生省へ薬事承認に向けての申請手続きを開始するものと思われる。</p>					
フェノバルビタル静注	Phenobarbital Na Injection (TUBEX)	-	-	新生児痙攣	
<p>(日本ワイスレダリー) 今までの経過。 1. 1999年3月： Orphan Drug指定を受ける。 2. 製剤の規格試験法および安定性試験用製剤の輸入手続 3. 1999年9月：承認申請の申請区分および提出資料について医薬品機構と打ち合わせ 4. 2000年6月：機構相談 5. 2000年7月：厚生省審査管理課(臨床試験を実施せず申請することについて了解する。) 6. 2000年7月：申請に当たり、Phenobarbital Na Injection (TUBEX形状)の使用経験の調査結果を現在論文文化作業中：ワイス)</p> <p><問題点> 1. TUBEX製造中止：「Wyeth Ayerst社(日本ワイスレダリーの親会社)はTUBEXの製造を年内に中止することを決定した。」との連絡を受領した(本年6月末)。したがって、TUBEXに充填されているこれまでのPhenobarbital Naの製造も中止となる。 現在、別の剤型であるDOSETTE (Elkins-Sinn, Inc 製造：WyethAyerst関連会社)に切り替えられるかどうかについて調査中である。なお、この製剤にはbenzyl alcoholが含まれている。本剤の米国の使用状況等を調査中である。 2. 規格および安定性試験用製剤の再輸入：本剤は向精神薬に指定されているため輸入手続きに大変時間がかかる。これから製剤を決定し、輸入手続を進め、すぐに試験を開始することができるとしても、申請までには約1年半は要すると思われる。 (要約) すぐに申請できる状況になっていながら、突然の TUBEX 製造中止といううことで先行きが全く読めない状況になっている。</p>					

厚生科学研究費補助金（厚生省医薬安全総合研究事業）

平成12年度分担研究報告書

小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究
（主任研究者）大西鐘壽（香川医科大学小児科学 教授）

（分担研究課題） 医薬品の添付文書における子どもに関する記載内容についてのアンケート調査

（分担研究者） 森田修之（香川医科大学医学部附属病院薬剤部 教授）

研究要旨 医薬品添付文書における子どもに関する記載内容について、医師、薬剤師および製薬企業に対しアンケート調査を行い、それぞれ、89名（回収率：37.1%）、180名（回収率：80.0%）および59社（回収率：73.8%）から回答を得た。子どもへの使用に関する記載内容の解釈に各職種間・各個間に違いが見られ、添付文書への記述方法の改善とともに、記載要領の周知徹底が必要であると考えられた。しかし最大の原因は、小児等への使用に関する情報が極めて少なく、それがために曖昧な表現となっていることによると考えられた。この問題の解決のためには、小児等への使用に関する多くのエビデンスを収集・解析し、その結果を早急に添付文書内容に反映させる必要があり、このことを製薬企業、医師、薬剤師等の医療従事者および国（厚生労働省）が一体となって積極的に推進するシステムの構築が必要であると考えられた。

研究協力者

志岐甲介 徳島文理大学大学院薬学研究科
医療薬学専攻 大学院生

適正使用を推進するための対策を検討する一環として、多施設の医師・薬剤師および製薬企業を対象として、添付文書における小児等に関する記載内容についての意見・要望等に関するアンケート調査を行った。

A. 研究目的

子どもに使用されている医薬品の添付文書記載内容の調査¹⁾から、実にその約75%もの医薬品は小児等に対する用法・用量が未承認であることが明らかとなった。しかし一方で、未承認でありながら「慎重投与」と記載されていたり、小児等に対する用法・用量が承認されているにも拘らず「小児等に対する安全性は確立していない」と記載されている添付文書も多く存在した。また、事実多くの子どもに使用されているにも拘らず、小児等に関し何らの情報も記載されていない添付文書や、記載されていても表現が極めて曖昧・不明瞭な添付文書も多く見られた。添付文書への記載がこのような実態であることが、医師は当該医薬品を小児に使用することが適正使用なのかどうか、薬剤師は当該医薬品の処方について医師に照会すべきかどうか等、医療従事者の判断を迷わせる原因となっていると考えられた。

そこで著者は、小児薬物療法における医薬品の

B. 研究方法

アンケート調査は、平成12年11月～12月に行った。医師については全国の大学病院の小児科勤務医、薬剤師については香川県、愛媛県および岡山県の大学病院・総合病院に勤務する薬剤師、製薬企業についてはわが国の主要企業に対し、それぞれ、表1-1、表1-2、表1-3のアンケート用紙を送付した。そして、いずれのアンケート用紙にも「別表」（表2）を添付し、別表も参考にして回答していただくよう依頼した。

C. 研究結果

1) アンケート回収率および回答者年齢分布

小児科勤務医からのアンケート回収数は89部（回収率37.1%）であり、回答者の年齢分布は、20歳代1名（1.1%）、30歳代12名（13.5%）、40歳代45名（50.6%）、50歳代20名（22.5%）、60歳代4名（4.5%）、年齢不明7名（7.9%）であった。

病院薬剤師からの回収数は180部（回収率80.0%）であり、回答者の年齢分布は、20歳代68名（37.8%）、30歳代43名（23.9%）、40歳代42名（23.3%）、50歳代17名（9.4%）、60歳代1名（0.6%）、年齢不明9名（5.0%）であった。

製薬企業からの回収数は59部（回収率73.8%）であった。

2) 質問1 (Q1) に対する回答について

Q1は添付文書における小児等に関する記載事項の内、小児等への使用規制等の内容、承認小児用量の有無および「小児等への投与」の項における「安全性は確立していない」の記述形態、の3事項の記載内容を組み合わせ、それぞれに該当する医薬品を小児等に使用することへの意識調査である。表1-1～表1-3に示したように、質問内容は医師、薬剤師および製薬企業とも共通であるが、職種により質問の文章を変えている。

医薬品を次の7群に分け、図1-1～図1-21に各群について各職種毎の回答結果を示した。

I群：「禁忌」の医薬品

II群：「原則禁忌」の医薬品

III群：「投与しないことが望ましい」の医薬品

IV群：「慎重投与・小児用量なし」の医薬品

V群：「慎重投与・小児用量あり」の医薬品

VI群：「規制なし・小児用量なし」の医薬品

VII群：「規制なし・小児用量あり」の医薬品

ただし、B、CあるいはD（Q1の回答群参照）の回答は一括して「原則として使用すべきでない」とし、また、EあるいはFの回答は一括して「同意を得て使用する」とした。

図1-22～図1-28は、I群～VII群について、「安全性は確立していない（使用経験がない）」（以下、「安全性未確定（経験なし）」と略す。）、「安全性は確立していない」（以下、「安全性未確定」と略す。）「安全性は確立していない（使用経験が少ない）」（以下、「安全性未確定（経験少ない）」と略す。）に該当する3つの回答を統合し、小児科への投与に対する安全性は確立していないと記載されている医薬品の使用についての各職種の考えを示したものである。

3) 質問2～5 (Q2～Q5) に対する回答

結果を、図2～図5に示す。Q2～Q5の内容も医師、薬剤師および製薬企業とも共通であるが、職種により質問の文章を変えている。

4) 質問6 (Q6) に対する回答

Q6は、表1-1～表1-3に示したように、職種によりそれぞれ異なるものである。結果を、図6-3の下に掲げた表は、Q6に対する製薬企業の回答理

由等である。

5) 質問7 (Q7) に対する回答

Q7では、小児等への医薬品の適正使用を推進するための意見・アドバイス・要望などを自由に記載していただいた。表3に各職種からの意見等を示す。

D. 考察

医師からの回収率は37.1%と低いものの89部回収され、薬剤師および製薬企業からは、それぞれ、180部および59部回収できたことから、本アンケートの集計結果は各職種の考えや意見をほぼ集約したものであると考えられた。

1) 質問1 (Q1) に対する各職種の考えの比較

図1-1～図1-21において、「安全性未確立（経験なし）」、「安全性未確立」および「安全性未確立（経験少ない）」場合の回答を比較すると、I群～III群については、医師および薬剤師は使用経験がある程度の判断材料となっていると思われるが、製薬企業にはその傾向は見られない。IV群～VII群については、医師、薬剤師および製薬企業とも3つの場合に対する回答には差が見られない。そこで、「安全性未確立（経験なし）」、「安全性未確立」および「安全性未確立（経験少ない）」の回答を統合して、安全性が確立していないと記載されている医薬品の使用についての考えを比較した（図1-22～図1-28）。

I群（禁忌）の医薬品については、図1-22のように、製薬企業では「使用すべきでない」の回答が圧倒的であるのに対し、医師では約65%であり、薬剤師の回答は両者の中間であった。

II群（原則禁忌）の医薬品（図1-23）については、「原則として使用すべきでない」の回答は医師と製薬企業間に大差はなかった。しかし薬剤師の35%は「使用すべきでない」と回答している。

「禁忌」または「原則禁忌」と記載されている医薬品でも、10%弱の医師は「同意を得て使用する」あるいは「同意は得ず、医師の責任で投与する」と回答している。患者を目前にして使用せざるを得ないことが多い医師の回答と思われる。

III群（投与しないことが望ましい）の医薬品（図1-24）については、3職種とも「原則として使用すべきでない」と考えている。しかし、この場合でも、約20%の医師が「同意を得て使用する」あるいは「同意は得ず、医師の責任で投与する」と回答している。

IV群（慎重投与・小児用量なし）の医薬品（図1-25）については、医師は「原則として使用すべ

きでない」、「同意を得て使用する」、「同意は得ず、医師の責任で投与する」がそれぞれ約30%であった。薬剤師および製薬企業は医師よりも「原則として使用すべきでない」が多く、小児用量が未承認であることが反映した回答かと思われる。しかし一方で、製薬企業の中には、Ⅳ群の医薬品は「同意を得て使用する」あるいは「同意は得ず、医師の責任で投与する」との回答が約40%であった。小児処方実態調査において、Ⅳ群の医薬品が多く使用されていたが¹⁾、製薬企業は用法・用量が未承認であるにも拘らず「慎重投与」と記載した医薬品を医師が慎重に投与した場合の結果責任をどのように考えているのであろうか。「安全性は確立していない」と記載してあるのだから同意した患者や医師の責任というのであろうか。

Ⅴ群の医薬品（慎重投与・小児用量あり）の医薬品（図1-26）については、医師および薬剤師はⅣ群に対する回答パターンとあまり変わらないが、製薬企業では「同意は得ず、医師の責任で投与する」が60%以上を占め、医師、薬剤師の考えと大きく異なっている。

Ⅳ群およびⅤ群に対する回答から、医師は小児用量の有無よりもむしろ「慎重投与」に、製薬企業は小児用量の有無により着目していると考えられる。

Ⅵ群（規制なし・小児用量なし）の医薬品（図1-27）については、医師と薬剤師の回答には大差がない。しかし製薬企業は約30%が「使用すべきでない」または「原則として使用すべきでない」と回答しており、医師、薬剤師との違いがみられる。

Ⅶ群（規制なし・小児用量あり）の医薬品は投与規制もなく小児用量も承認されていることから、医師・薬剤師の75%は「同意は得ず、医師の責任で投与する」または「問題なく使用できる」と回答している。しかし、製薬企業の回答パターンはⅥ群のそれと大きく異なっており、Ⅳ群とⅤ群との違いと同様、小児用量承認の有無が大きく影響していると考えられる。

2) 小児等への安全性に関する記載

「安全性は確立していない」が記載されていない医薬品への回答は「安全性は確立していない」と記載されている医薬品のそれと大差はない（図1-1～図1-21）。とくに医師については「安全性未確立」の記載が当該医薬品の使用判断に殆ど影響していない。薬剤師にはⅥ・Ⅶ群の医薬品ではある程度影響している。一方、製薬企業は、図1-21のように、この記載の有無で使用に関する考えが

大きく異なっている。このように、「安全性未確立」と記載されている医薬品の使用に関する判断は各職種間でかなり異なっている。このことは、「使用上の注意」の項目の中でとくに注目する項は何かの質問（Q2）に対し、医師は第1位が「副作用」、次に「重要な基本的注意」であり、「安全性未確立」の記載のある「小児等への投与」の項は第3位であるのに対し、製薬企業・薬剤師は「小児等への投与」の項に最も注目すると答えていることから推察できる。また、図1-21～図1-23は、「安全性未確立」の解釈が各個間でも大きく異なることを示している。これらのことから、「安全性未確立」の記載方法を再検討する必要があると考える。

「安全性未確立」の記載に使用上の注意書きを付記すべきかの質問（Q3）に対し、添付文書の利用者である医師・薬剤師の大半は付記すべきであると答えている（図3）。それに対し、製薬企業では、小児等への投与に関する情報が不足している等の理由から、付記は難しいとの意見が多くみられた。しかし、「安全性未確立」とされる医薬品においても小児等に頻繁に使用されているものが多数あり、これらの医薬品については臨床データの収集により改善が可能であると考ええる。「安全性未確立」（使用経験の多少も含む）も重要な情報であるが、これらの記載のみでは小児等への使用の可否について判断することは困難であり、「安全性未確立」の記載には「安全性が確立していないので、・・・」例えば、「投与しないこと」、「慎重に投与すること」、「～に注意して使用すること」等の使用上の注意書きを付記する必要があると考える。

質問4（Q4）もQ3と同様の趣旨の質問である。医師・薬剤師の大多数が「小児等への投与」の項にも「使用規制」のある医薬品にはこれを重複記載すべきと考えている。

3) 小児等に対する用量の記載

小児等への用量の記載は、分担研究課題「医薬品添付文書における子どもに関する記載内容調査」報告¹⁾で示したように様々であり、小児等への投与の可否判断を誤らせる表現も存在する。質問5（Q5）において、医師には「通常成人には1回〇〇mg。なお、年齢・症状により適宜増減する。」における「年齢」を「小児等も含めた年齢」と解釈している回答が多く、薬剤師や製薬企業と異なっていた。これは医師がこのような用量記載のある医薬品を日常的に小児等に使用していることに起因していると考えられる。さらに、添付文書を作

成する製薬企業にも「小児等も含めた年齢」との回答があり、作成段階においても統一されていない。このような曖昧な記載が小児等における医薬品の適正使用をより困難にしている可能性があり、早急な改善が必要である。

4) 小児等に関する記載の改善

小児等に関する添付文書記載内容の改善に関し、製薬企業の意見は「改善したいが、今の段階では難しい」が大部分を占めた(図6-3)。改善が困難な理由として、小児等への投与に関する情報の収集が困難であること、用量等の追加記載には臨床試験が必要であるが実施が困難であること、また、小児等への適応拡大には採算が合わない等の意見が多く見られた。また、「指導がない限り行わない」との意見もあり、全般的に改善には消極的であった。

医薬品の適正使用を推進するためには、添付文書の記載内容を充実することが不可欠である。質問7(Q7)では、小児等への医薬品の適正使用を推進するための意見を各職種から求めた。表3のように、医師からは、小児等への使用に関する添付文書内容の充実や情報システムの構築、小児等への臨床試験に対する国の指導や製薬企業の努力、問題解決への薬剤師の参画等、薬剤師からは、添付文書の記載の明確化や内容の充実、国・製薬企業・医療機関による積極的なエビデンスの収集と公開等、また、製薬企業からは、小児臨床試験や市販後調査等への医療機関の積極的な協力、薬剤使用情報のデータベース化・ネットワーク化等、様々な有益な意見が寄せられた。

小児等に関する医薬品添付文書内容の改訂は、基本的には小児等を対象とする臨床試験の実施が必要となる。しかし、患児および保護者の同意を得難く、成長過程にあるため複数の年齢区分が存在し各区分で薬物動態が異なること等の理由により、成人に比べて実施が困難である。さらに、小児領域は市場規模が小さく小児等への適応拡大の経済的動機に欠けることから、小児等を対象とする市販後臨床試験や特別調査もあまり行われていない。また、論文、学会等においても小児等への適応外使用に関する報告は少ない。その上、小児等に対し適応外で使用し副作用が見られたとしても副作用報告制度に対する報告義務はなく、製薬企業は小児等への投与に関する情報を収集しにくい状況にあるのも確かである。

このような背景から、製薬企業が独力で小児等への投与に関する情報を収集し、小児等への適応拡大を図るのは困難と考えられる。そのため、小

児薬物療法を施行する医師、薬剤師等が、小児等への投与に関する情報の収集・公表を積極的に行うとともに、医療機関は小児等を対象とする臨床試験等の受け入れ態勢の整備を図る必要がある。また、小児医療に不可欠と考えられる医薬品については、国は積極的に開発援助を行う必要があると考える。

E. 結論

今回のアンケート調査によって、医薬品添付文書における小児等への使用に関する記載内容の解釈に

各職種間・各個間の違いのあることが明らかとなった。

「安全性は確立していない」および「用法・用量」については、医療従事者の混乱を避けるためにも、記述方法を改善する必要があると考えられた。

一方、別報¹⁾において指摘したように、厚生省薬務局長通知(平成9年4月25日、薬発606号および607号)による記載要領を遵守していない添付文書が今だに多く存在することも一因であると考えられた。早急に記載要領に基づいて改訂していただきたい。

しかし最大の原因は、小児等の使用に関する情報が少なく、それがために曖昧な表現になっていることにあると考えられた。この問題の解決のためには、小児等への使用に関する多くのエビデンスを収集し、解析し、その結果を早急に添付文書内容に反映させる必要がある。そのためには、製薬企業、医師、薬剤師等の医療従事者および国(厚生労働省)が積極的に協力して行うシステムの構築が必要であり、このことが小児薬物療法における医薬品の適正使用の推進のために極めて重要であると考えられた。

F. 文献

1) 森田修之, 子どもに投与されている医薬品の現状と添付文書の問題点 厚生科学研究「小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究」主任研究者 大西鐘壽 研究報告書 平成13年4月 印刷中.

表1-1 【アンケート】 医師用

年齢： 0歳代

性別： 男・女

Q1：下表は、医薬品添付文書の小児等に関する記載内容を、「小児等への使用規制」、「小児用量の承認の有無」、「小児等への投与の項における『安全性が確立していない』の記載の有無」に分けて作成したものです
 なお、各欄の（ ）内の数字は、私共の小児処方実態調査において、小児（6歳～15歳未満）に使用された医薬品（1,869品目）の品目数の内訳を示しています。

各欄に該当する医薬品を小児等に使用することについて、先生のお考えを下記の回答群から選び、各欄内に記号でお答え下さい。（患者、状況により異なると思いますが、一般的な場合としてお答え下さい。）

小児に対する 使用規制	小児用量 承認の 有無	「小児等への投与」の項における安全性に関する記載			
		安全性は確立していない (使用経験がない)	安全性は確立していない (使用経験が少ない)	安全性は確立していない (使用経験が少ない)	記載なし
記載例	なし	A (5)	B (30)	C (5)	D (5)
禁忌	なし	(0)	(11)	(0)	(0)
原則禁忌	なし	(1)	(4)	(0)	(0)
投与しないこと が望ましい	なし	(0)	(9)	(2)	(6)
	あり	(0)	(1)	(0)	(0)
慎重投与	なし	(5)	(37)	(35)	(107)
	あり	(0)	(4)	(4)	(70)
使用規制なし	なし	(73)	(143)	(207)	(788)
	あり	(2)	(7)	(10)	(343)

[回答群] A：使用しない。

B：原則的には使用しないが、代替薬がない場合、文書で同意を得て使用する。

C：原則的には使用しないが、代替薬がない場合、口頭で同意を得て使用する。

D：原則的には使用しないが、代替薬がない場合、特に同意は得ず自らの責任で使用する。

E：文書で同意を得て使用する。

F：口頭で同意を得て使用する。

G：特に同意は得ず自らの責任で使用する。

H：問題なく使用できる。

I：その他（よろしければ、その欄をご指示いただき、以下に先生のお考えをお書き下さい。）

[その他のお考え]

Q6：小児等に対する「用法・用量」の記載がない薬剤の小児等への使用にあたっては、いろいろな情報を参考にされると思いますが、主たる情報源は何ですか？ 1つだけ○でお囲み下さい。

1. 学術雑誌（主な雑誌名： _____ ）
2. 関連学会からの情報
3. 製薬会社からの情報
4. 先輩・同僚医師の経験による情報
5. 教科書（主な教科書名： _____ ）
6. その他（ _____ ）

Q7：小児等への医薬品の適正使用を進めるにあたり、薬剤師や製薬企業へのご要望、アドバイス、ご意見等がありましたら、以下にご記入下さい。

アンケートへのご協力ありがとうございました。

表1-2 【アンケート】 薬剤師用

年齢： 0歳代

性別： 男 ・ 女

Q1：下表は、医薬品添付文書の小児等に関する記載内容を、「小児等への使用規制」、「小児用量の承認の有無」、「小児等への投与の項における『安全性が確立していない』の記載の有無」に分けて作成したものです
 なお、各欄の（ ）内の数字は、私共の小児処方実態調査において、小児（6歳～15歳未満）に使用された医薬品（1,869品目）の品目数の内訳を示しています。

各欄に該当する医薬品を小児等に使用することについて、先生のお考えを下記の回答群から選び、各欄内に記号でお答え下さい。（患者、状況により異なると思いますが、一般的な場合としてお答え下さい。）

小児に対する 使用規制	小児用量 承認の 有無	「小児等への投与」の項における安全性に関する記載			
		安全性は確立していない (使用経験がない)	安全性は確立していない	安全性は確立していない (使用経験が少ない)	記載なし
記載例	なし	A (5)	B (10)	C (5)	D (5)
禁忌	なし	(0)	(11)	(0)	(0)
原則禁忌	なし	(1)	(4)	(0)	(0)
投与しないこと が望ましい	なし	(0)	(9)	(2)	(6)
	あり	(0)	(1)	(0)	(0)
慎重投与	なし	(5)	(37)	(35)	(107)
	あり	(0)	(4)	(4)	(70)
使用規制なし	なし	(73)	(143)	(207)	(788)
	あり	(2)	(7)	(10)	(343)

[回答群] A：使用すべきでない。

B：原則的には使用すべきでないが、代替薬がない場合、文書で同意を得て使用すべきである。

C：原則的には使用すべきでないが、代替薬がない場合、口頭で同意を得て使用すべきである。

D：原則的には使用すべきでないが、代替薬がない場合、特に同意を得なくても医師自らの責任で使用するのであればかまわない。

E：文書で同意を得て使用すべきである。

F：口頭で同意を得て使用すべきである。

G：特に同意は得なくても医師自らの責任で使用するのであればかまわない。

H：問題なく使用できる。

I：その他（よろしければ、その欄をご指示いただき、以下にお考えをお書き下さい。）

[その他のお考え]

Q 2：小児等に初めて処方された薬剤を調剤されるときには添付文書をお読みになると思いますが、「使用上の注意」の項目の中で、特に下記のどの項に注目されますか？ 2つお選びいただき、○でお困み下さい。
(使用上の注意の項目については、別表をご覧ください。)

- | | |
|-----------------|--------------------------------|
| 1. 重要な基本的注意 | 6. 過量投与 |
| 2. 相互作用 | 7. 適用上の注意 |
| 3. 副作用 | 8. その他の注意 |
| 4. 小児等への投与 | 9. その他（ <input type="text"/> ） |
| 5. 臨床検査結果に及ぼす影響 | |

Q 3：小児等への使用に関する情報として、「小児等への投与」の項に「小児等に対する安全性は確立していない」との記載以外に何も記載されていない添付文書が多くあります。

このような薬剤については、「安全性が確立していないので、○○○○○○○（例えば、投与しないこと・慎重に投与すること・～に注意して投与すること）」のように、「使用上の注意書」を書き加えるべきと思いますか？
どちらかを○でお困み下さい。

はい

いいえ（理由：）

Q 4：「小児等に対し禁忌」の薬剤の大半には、「禁忌」の項と重複して「小児等への投与」にも「投与しないこと」との記載がありますが、「原則禁忌」「慎重投与」の薬剤に関しては、「小児等への投与」の項に何の記載のないものが多数あります。

このような薬剤も、「小児等への投与」の項に Q3 のような方法で重複して記載すべきだと思いませんか？
どちらかを○でお困み下さい。

はい

いいえ（理由：）

Q 5：「用法・用量」の項に、「通常、成人には1日○○mg。通常、小児には1日○○mg。なお、年齢・症状により適宜増減する。」と記載されている薬剤が見られます。また「通常、成人には1日○○mg。なお、年齢・症状により適宜増減する。」との記載しかない場合も多く見られます。

後者の場合、成人の年齢範囲内での適宜増減か、それとも小児等も含んだ年齢での適宜増減か、どちらであると思いますか？ どちらかを○でお困み下さい。

成人の年齢範囲内での適宜増減

小児等（15歳以下）も含んだ年齢での適宜増減

Q 6：添付文書の中で、安全性は確立していない（使用経験がない・使用経験が少ない等）とされている医薬品も、実際には頻繁に使用されています。私共は、患児またはその保護者に対する薬剤管理指導等において、これらの医薬品の用法・用量、有効性、副作用等のエビデンスを積極的に収集していくことで、今後の小児薬物療法における医薬品の適正使用に貢献できると考えています。

このことについて、先生はどのようにお考えですか？ いずれかを○でお困み下さい。

1. 薬剤師はこれらの医薬品についても積極的にエビデンスの収集に努めるべきである。
2. 薬剤師はこれらの医薬品についても積極的にエビデンスの収集に努めるべきだが、現実的には不可能である。
(不可能な理由：)
3. エビデンスの収集は、使用成績調査・特別調査として製薬企業が行うものであり、薬剤師が行う必要はない。
4. その他 ()

Q 7：小児等への医薬品の適正使用を進めるにあたり、医師や製薬企業へのご要望、アドバイス、ご意見等がありましたら、以下にご記入下さい。

アンケートへのご協力ありがとうございました。

表1-3 【アンケート】製薬企業用 会社名（_____）
 部署（_____）記載者名（_____）

Q1：下表は、医薬品添付文書の小児等に関する記載内容を、「小児等への使用規制」、「小児用量の承認の有無」、「小児等への投与の項における『安全性が確立していない』の記載の有無」に分けて作成したものです
 なお、各欄の（ ）内の数字は、私共の小児処方実態調査において、小児（6歳～15歳未満）に使用された医薬品（1,869品目）の品目数の内訳を示しています。

各欄に該当する医薬品を小児等に使用することについてのお考えを下記の回答群から選び、各欄内に記号でお答え下さい。（患者、状況により異なると思いますが、一般的な場合としてお答え下さい。）

小児に対する 使用規制	小児用量 承認の 有無	「小児等への投与」の項における安全性に関する記載			
		安全性は確立していない (使用経験がない)	安全性は確立していない (使用経験が少な)	安全性は確立していない (使用経験が少な)	記載なし
記載例	なし	A (5)	B (10)	C (5)	D (5)
禁忌	なし	(0)	(11)	(0)	(0)
原則禁忌	なし	(1)	(4)	(0)	(0)
投与しないこと が望ましい	なし	(0)	(9)	(2)	(6)
	あり	(0)	(1)	(0)	(0)
慎重投与	なし	(5)	(37)	(35)	(107)
	あり	(0)	(4)	(4)	(70)
使用規制なし	なし	(73)	(143)	(207)	(788)
	あり	(2)	(7)	(10)	(343)

[回答群] A：使用すべきでない。

B：原則的には使用すべきでないが、代替薬がない場合、文書で同意を得て使用していただきたい。

C：原則的には使用すべきでないが、代替薬がない場合、口頭で同意を得て使用していただきたい。

D：原則的には使用すべきでないが、代替薬がない場合、特に同意を得なくても医師自らの責任で使用するのであればかまわない。

E：文書で同意を得て使用すべきである。

F：口頭で同意を得て使用すべきである。

G：特に同意は得なくても医師自らの責任で投与するのであればかまわない。

H：問題なく使用できる。

I：その他（よろしければ、その欄をご指示いただき、以下にお考えをお書き下さい。）

[その他のお考え]

Q 2：医師・薬剤師が小児等に初めて使用する薬剤を処方・調剤するときには添付文書を読みますが、「使用上の注意」の項目の中で、特に下記のどの項に注目するとお考えですか？ 2つお選びいただき、○でお困み下さい。
(使用上の注意の項目については、別表をご覧ください。)

- | | |
|-----------------|------------|
| 1. 重要な基本的注意 | 6. 過量投与 |
| 2. 相互作用 | 7. 適用上の注意 |
| 3. 副作用 | 8. その他の注意 |
| 4. 小児等への投与 | 9. その他 () |
| 5. 臨床検査結果に及ぼす影響 | |

Q 3：小児等への使用に関する情報として、「小児等への投与」の項に「小児等に対する安全性は確立していない」との記載以外に何も記載されていない添付文書が多くあります。

このような薬剤については、「安全性が確立していないので、○○○○○○○(例えば、投与しないこと・慎重に投与すること・～に注意して投与すること)」のように、「使用上の注意書」を書き加えるべきと思いますか？
どちらかを○でお困み下さい。

はい

いいえ (理由：)

Q 4：「小児等に対し禁忌」の薬剤の大半には、「禁忌」の項と重複して「小児等への投与」にも「投与しないこと」との記載がありますが、「原則禁忌」「慎重投与」の薬剤に関しては、「小児等への投与」の項に何の記載のないものが多数あります。

このような薬剤も、「小児等への投与」の項に Q 3 のような方法で重複して記載すべきだと思いますか？
どちらかを○でお困み下さい。

はい

いいえ (理由：)

Q 5：「用法・用量」の項に、「通常、成人には1日○○mg。通常、小児には1日○○mg。なお、年齢・症状により適宜増減する。」と記載されている薬剤が見られます。また「通常、成人には1日○○mg。なお、年齢・症状により適宜増減する。」との記載しかない場合も多く見られます。

後者の場合、成人の年齢範囲内での適宜増減か、それとも小児等も含んだ年齢での適宜増減か、どちらであるとお考えですか？ どちらかを○でお困み下さい。

成人の年齢範囲内での適宜増減

小児等（15歳以下）も含んだ年齢での適宜増減

Q6：医薬品添付文書には、小児等に関する情報量が少なく、使用の適否の判断に苦慮するものが数多くあります。私共は、医薬品の適正使用のためにも、小児等に関する記載内容をさらに充実する必要があると考えています。小児等に関する記載内容の改善についてどのようにお考えですか？ 1つだけ○でお困り下さい。

1. 今後積極的に改善していきたい。
（具体的な改善策： _____）
2. 改善したいが、今の段階では難しい。
（改善が難しい理由： _____）
3. 改善の指導がない限り、行わない。
（行わない理由： _____）
4. 今のままで特に問題ないと考えている。
（その理由： _____）
5. その他
（ _____）

Q7：小児等への医薬品の適正使用を進めるにあたり、医師や薬剤師へのご要望、アドバイス、ご意見等がありましたら、以下にご記入下さい。

アンケートへのご協力ありがとうございました。

表2 【別表】

医療用医薬品添付文書の記載要領について（一部抜粋）

厚生省薬務局長通知（平成9年4月25日、薬発第606号）

医療用医薬品の使用上の注意記載要領（一部抜粋）

厚生省薬務局長通知（平成9年4月25日、薬発第607号）

記載項目及び記載順序

- 1～4. （略）
5. 名称
6. 警告
7. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
原則禁忌（原則として次の患者には投与しないこと）
8. 組成・性状
9. 効能又は効果
10. 用法及び用量
11. 使用上の注意
 - 1) 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - 2) 重要な基本的注意
 - 3) 相互作用
 - (1)併用禁忌（併用しないこと）
 - (2)併用注意（併用に注意すること）
 - 4) 副作用
 - (1)重大な副作用
 - (2)その他の副作用
 - 5) 高齢者への投与
 - 6) 妊婦、産婦、授乳婦への投与
 - 7) 小児等への投与
 - 8) 臨床検査結果に及ぼす影響
 - 9) 過量投与
 - 10) 適用上の注意
 - 11) その他の注意
12. 薬物動態
13. 臨床成績
- 14～20. （略）

→「小児等への投与」の記載要領

1. 「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って「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。

- 2～4. （略）

表3 小児等への医薬品の適正使用推進についての意見

《医師》		記載数
	記載内容	
薬剤師への要望	適応外使用医薬品の指摘	1
	解決への方策への参加	2
企業への要望 (添付文書改訂の要望)	企業は、小児への投与量を示してから、一般に販売すべきである	1
	企業は、承認・認可に向けて厚生省と意見を調整すべきである	1
	世界的な使用状況と副作用情報をオープンにして欲しい	1
	少ない小児使用経験であっても、その経験例をオープンにし情報量を増やして欲しい	1
	小児薬用量について記載して欲しい	1
	小児に使用する際に、成人と異なる点を明確にして小児科医に示して欲しい	1
	薬理学的な記載と中毒・副作用例の文献紹介なども記載して欲しい	1
	使用経験が少ないという薬剤の中には、アメリカを初めとする先進国の中で使用経験が豊富にある物も含まれており、このような情報も「用法用量」に加えるべきである	1
	添付文書が読みにくい	3
小児臨床試験について	小児への試験を国の指導により進めるべきである	1
	小児での試験を必須化するべきである	2
エビデンスの収集について	企業はエビデンスの収集・PK研究を小児の各関連学会の医師と共に行う	1
	小児などへの薬剤使用（院内製剤を含む）に関する情報を情報システム（インターネット、薬剤情報誌）等で小児薬剤ネットワークを構築する必要がある	3
	使用頻度の高い薬剤や代替薬がないものについては、使用した症例のデータを積極的に収集し、公開する努力が必要である	1
その他	国内での試験が困難である以上、「安全性が確立していない」の記載はメーカーとしてやむを得ないだろう。しかし、臨床の現場で小児に対する投与が頻回で実績のある薬剤については、厚生省が安全性を認定して欲しい。現状では、現場の医師の責任に押しつけている。	1
	企業が営利追求に走り、よい医薬品の小児への使用拡大に伴う臨床試験に対して十分な努力が行われていないように思う	1
	適正使用=保険上の適正使用という意味に用いられているが、医学的な適正使用について正確に記載されるべきだと考える	1
	使用できる薬剤の種類を減らさないように改善して欲しい	1

《薬剤師》		記載数
	記載内容	
添付文書	添付文書の記載を具体的な物にして欲しい	4
	小児への投与規制を曖昧にしないで欲しい	5
	出きる限り小児用量を明示して欲しい	2
	副作用の件数だけでなく、その詳細な情報を記載して欲しい	1
	粉砕した場合の安定性、注意点等簡単な物でもよいので記載してもらいたい	1
	副作用は、慎重に吟味され、添付文書に記載されるべきだと思う	1
	現時点で、企業が所持しているデータを公開して欲しい	1
	現在の添付文書は、メーカーがより安全となる内容しか記載されていない	3
エビデンスの収集	開発段階に将来、小児への投与が充分考えられる薬剤については、小児に関するデータ収集を義務化するべきである	2
	小児等への投与に関するエビデンスは、厚生省、小児科医師、薬剤師、メーカーが協力して集めるべきである	4
	小児等に対する安全性・用法・用量などを試験段階において収集・評価しなければ前進しない	1
	薬学会、医学会で小児等への薬剤の使用に関するエビデンスの発表数を増やすべきである	3
	文献を収集して厚生省へ要望する必要がある	1
	小児科の医師やメーカーが主となり「小児に対する薬物療法」の用量に関する書籍の出版を希望する	1

	薬剤の有効性は、成人におけるRCTをもって代用し、安全性に関しては、イギリスで行われているようなevent monitoringを利用するのがよい。	1
	小児等を対象とした市販後調査・特別調査を積極的にを行い、エビデンスを収集すべきである	1
	小児等に使用した場合は、GPMSPの対象とすべきで、医療機関は積極的に協力すべきである	1
	製薬会社は、積極的にデータを収集し、治験にフィードバックしていくべきである	1
	行政指導など国主導によりエビデンスの収集を行うべきである	1
	副作用情報も報告した医師の許可がないとか、患者の同意がない等の理由で公表できない場合もある	1
	小児などを対象とする臨床試験を積極的に進めるには、国の優遇措置・規制緩和が望まれる	2
その他	MRは、薬剤師への情報提供をもっと活発にして欲しい	1
	国家事業として、広くエビデンスを収集することを国に働きかける必要があると思われる。そのためには小児用薬の現状を国民に広報し、世論を起こすのがよい。本調査結果とその背景を公表することは有意義と考える。	1
	エビデンスの不足により、小児に有効な薬剤が、使用されない又は、小児に不適な薬が使用されることにより、小児の健康が損なわれる状況が、国レベルで存在するとしたら、これは国家的損失である。	1
	平成9年4月25日の厚生省通知に準拠していない添付文書が現在もなお多数見られる、早急に改訂して欲しい。	1

《製薬企業》

記 載 内 容		記載数
医療サイドへの要望	小児臨床試験の整備と医療機関の協力	7
(使用情報の収集)	市販後調査、特別調査への医療機関側の積極的な協力を希望する	2
	小児等に使用した場合の有効性・安全性を積極的に公表(学会・論文等)して欲しい	6
	学会レベルでの薬剤使用情報のデータベース化や疫学的調査の実施を検討して欲しい(臨床情報の集積)	3
	小児などへの使用実態調査が可能な全国レベルのネットワークデータベースの構築	1
	小児に使用したデータを積極的に企業へ提示・提供するシステム作り	1
	小児などへの適正使用情報が収集できれば、小児用量の承認を得る方向に動くことが可能である。	1
	その他	小児への投与に関する問題点を医療現場から行政に提示し、承認審査プロセスの改善を働きかけて欲しい
	市販後に医師の科学的・倫理的裁量と患者さんの同意の元に使用された情報を正確に収集し、これらを元に追加承認を得る方法を厚生省と医療サイド、企業で考えていく必要がある	2
	体内薬物動態や副作用の特性から考え、小児への危険性が低い薬剤については「安全性が確立していない」と言うような表現を避け、医師の裁量の幅を広げるような工夫も企業及び行政サイドで考えていかなければならないと思う	1
	今の小児に対する添付文書の表現内容は記載要領を単に守っているという、役に立たない表現が多いように感じる。行政指導か、企業主体化は別にしてもっと、医師・薬剤師が一読して判断できるような記載内容に変えていくべきだと思う	1
	添付文書には用紙サイズの取り決めがあるが、実際に前面使用しているのは5%以下で、もっと充実させることが可能である。しかし、充実できないのは、「厚生省の考えを逸脱しない」、「企業に余計な責任がかかってこない」と言う面から現状維持している状態である。実際に処方する医師、調剤する薬剤師からの強い問題提起があれば改善されていくのではないかと	1
	臨床試験に参加させたくないとする保護者の意識改革	1
	小児等への投与については、保護者に対する服薬指導が不可欠と考える。薬剤師にはこの点で努力して欲しい。	1

図1-1 1群：禁忌（医師）

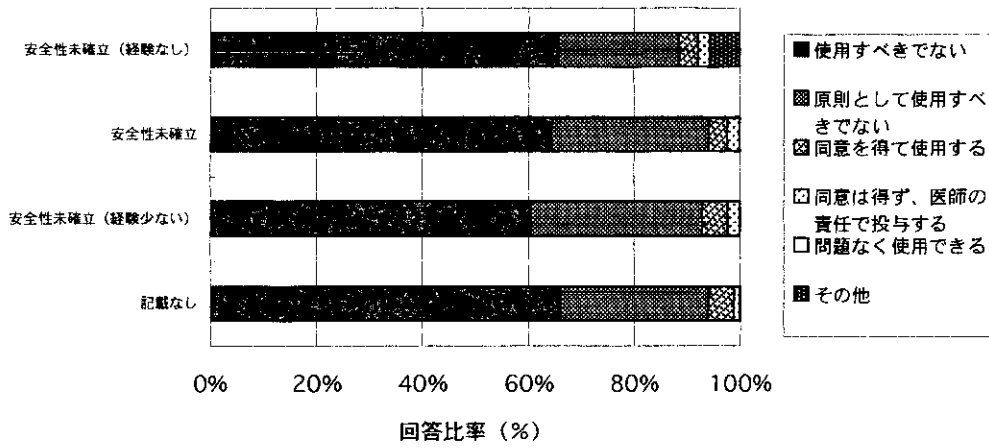


図1-2 1群：禁忌（薬剤師）

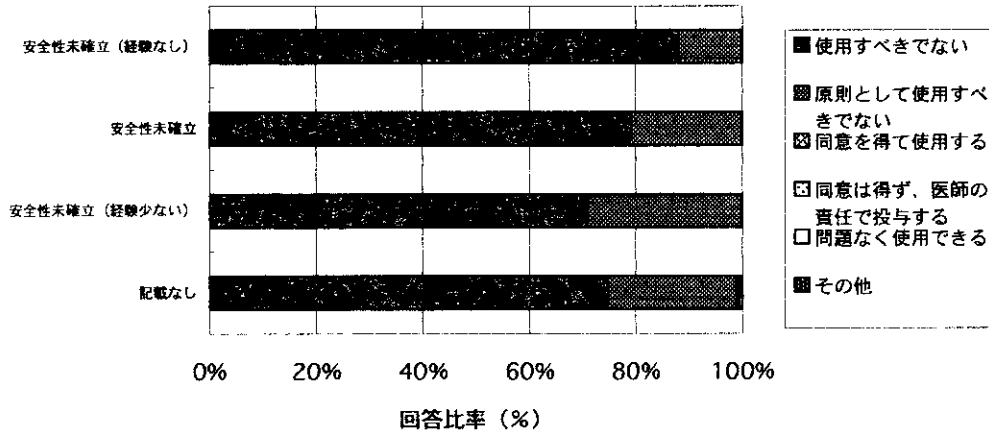


図1-3 1群：禁忌（製薬企業）

