

新生児臨床試験に必要なとなるプラセボについての検討とガイドライン試案の作成

分担研究者 藤村 正哲 大阪府立母子保健総合医療センター、病院長

研究要旨 「新生児臨床研究ネットワーク」は、わが国の代表的な新生児集中治療医療機関 30 箇所以上の参加を得て、具体的臨床研究課題を設定して臨床研究を推進している。本研究では、その過程において生起する諸問題を研究することにより、望ましい多施設ランダム化比較試験を遂行するための諸条件をまとめ、同時にその組織形成と強化を図る。本年度は臨床試験に必要なとなるプラセボについての検討とガイドライン試案の作成を行なった。

研究協力者

梶原 真人 (愛媛県立中央病院総合周産期母子医療センター長)

A. 研究の背景と目的

新生児医療の分野で多施設共同臨床試験を推進していく恒常的な組織として、1998 年、新生児臨床研究ネットワーク (NRN) を設立した。NRN が行っていく新生児臨床試験のためのガイドラインの一部として、研究方法の選択、対照群のあり方、プラセボのあり方などについてのガイドラインが必要となった。国際的な小児臨床試験推進の流れの中、医師主導の NRN が今後推進していく臨床試験は、最も科学性が保証されるランダム化比較対照試験 (RCT) が、可能な限り採用されるべきである。本稿では、その RCT が倫理性の面でも国際的な評価にも耐え得る内容となるようにデザインされることを目的として、まず対照群の選択、プラセボのあり方などについてのガイドラインを作成する。

作成にあたっては、国際的な枠組みである日米欧薬品規制ハーモナイゼーション国際会議 (ICH) の取り決めを前提とし、米国のガイドラインやヘルシンキ宣言、プラセボ使用に関する議

論などを参考にした。ガイドライン案は、I. 研究方法の確認、II. risk-benefit の観点からの評価、III. 対照群のあり方、IV. プラセボ自体のあり方、V. 問題が起こった時の準備の有無、VI. プラセボ同時対照試験についての説明、インフォームドコンセントの内容、といった 6 つの大項目、20 の小項目から成るものであり、研究計画書をデザインする際の指標として活用されることが期待される。

B. 研究方法

1) ガイドライン作成の方法

資料収集にあたっては、RCT に関する ICH の文書やヘルシンキ宣言に加え、Pub Med を利用して、ethics、placebo さらには neonate をキーワードとして、文献検索を行った。同時に米国における小児の臨床試験に対するガイドラインを検索、検討し、一つの範として参考にした。また現在、小児に関する臨床試験に対するあり方、プラセボを使用することに関する国際的な議論がどうなっているかを文献的に検討、考察した。今後我が国で、新生児臨床試験の研究計画書をデザインする際に、ガイドラインにそってチェックすれば、常に一定の基準をクリアできるように、できるだけ具体的なガイドラインを作成するよう

努めた。

2) 基本となる枠組み

①ICH topic E10 : Choice of Control Group in Clinical Trials¹⁾

多施設共同臨床試験を進めていく上での基本的な考え方としては、2001年2月に厚生労働省からその邦訳が発表されたICH topic E10「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」に基づく。すなわち臨床試験の方法には、対照群の種類によって、いくつかの方法(表1)があるが、この中で盲検化とランダム化を可能にし、絶対的な有効性・安全性を測り得て、薬理作用以外のすべての影響をコントロール・除外できるといふ、プラセボ対照試験を可能な限り追求することが、EBMの観点からは最も望ましいと考えられている。

②ICH topic E11 : Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population²⁾

「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」として、邦訳が2000年12月に公表されている。小児用医薬品の開発を国際的に支援し促進すること、小児集団に対し安全かつ有効で倫理的な臨床試験を行う方法の概略を示すことがその目的である。2001年4月以降、小児の臨床試験は、これに添った形で進めることが要求されているが、プラセボに関しての記載はなく、危険の最小化という項目で、被験者の被害を防止し、有害事象の評価とそれに対する措置を含めて、臨床試験の危険を最小にするための基本的な注意点が述べられているだけである。具体的な形としてのガイドラインではなく、これを基本にした細かなガイドライン作りが求められている。

③米国におけるガイドラインとその考え方：(表2)

ICHの主導的な役割を果たしている米国においては、連邦規則として、1991年、米国保健省(Department of Health and Human Services : 以下DHHS)から、研究においてその対象となる人の権利を守るための規則が発表され、特に小児

に対して、subgroup D : Additional DHHS Protections for Children Involved as Subjects in Research として特別に言及されている⁷⁾。1995年の米國小児科学会(American Academy of Pediatrics : 以下AAP)の小児医薬品臨床試験での倫理的な問題に関するガイドライン⁸⁾、1998年の米国NIH(National Institutes of Health : 以下NIH)の小児に関してのガイドラインもこの1991年のDHHSのガイドラインを踏襲したものである⁹⁾。米国食品医薬品局(Food and Drug Administration : 以下FDA)も2001年のFederal Register において、「Additional safeguards for children in clinical investigations of FDA-regulated Products」として、あらためてこれまでの経緯とFDAの立場を説明し、小児の臨床試験を推進する立場から、試験に参加する小児のセーフガードを打ち出しているが¹⁰⁾、これも1991年のDHHSの連邦規則、subgroup Dが基礎になっている。このDHHSのガイドラインでは、それぞれの施設の治験審査委員会(Institutional Review Board : 以下IRB)に対し、DHHSが関与する小児を含めた臨床試験に対しては、その臨床研究が次の4つのrisk-benefit categoryのうちいずれかにあてはまることを確認してから、承認するように求めている。すなわち、①最小のリスクよりも大きくないリスク、②最小のリスクよりは大きいリスクだが、直接の利益が期待される、③最小のリスクよりは大きなリスクで直接的な利益も期待できないが、問題となっている疾患や病態に関して重要な、普遍的な知識が得られそうである、④その他、子ども達の健康と幸福に影響を与える深刻な問題を理解し、予防や軽減に役立つと認められる合理的な機会であるとIRBが考える時、といった分類である。さらにその後の議論の上で、プラセボ対照群と被験群とをそれぞれ別々にこのrisk-benefitの観点に立った規則に照らし合わせるべきだと考えられている¹¹⁾。ちなみに最小のリスクとは、日常生活で普通に遭遇する危険よりも大きくない危険とされている¹¹⁾。しかしこれらのガイドライ

ンは研究計画をチェックする IRB に求めたものであり、比較的抽象的な表現が多く、また小児に対してのガイドラインであるが、成人にもあてはまる基本的な倫理指針であった。

④2000年ヘルシンキ宣言第29項12)：

プラセボを使用することの問題点、倫理性は長期にわたって議論されてきている。1996年のヘルシンキ宣言¹³⁾においてもすでに議論のあるところではあったが、その第24項において、プラセボ対照試験は、「いかなる医学研究においても、患者は立証されている最善の診断法および治療法を受ける保証がなければならない。これは、立証された診断法や治療法が存在しない場合の不活性プラセボの使用を拒むものではない」、といった形で認められていた。しかし2000年のヘルシンキ宣言第29項¹²⁾においては、「新しい方法の利益、危険、負担及び有効性は、現在最善とされている予防、診断及び治療方法と比較考慮されなければならない。ただし、証明された予防、診断及び治療法が存在しない場合の研究において、プラセボまたは治療しないことを選択を排除するものではない」といった形で、一段と厳しい表現になった¹⁴⁾。この背景には、発展途上国で行われた HIV 母子感染予防の治療薬に関する RCT においてプラセボの倫理性が問われたことを契機とする世界的な議論があった¹⁵⁾¹⁶⁾。そしてプラセボを使用することに関しては、このヘルシンキ宣言が出された後も、議論は続いている¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾。NIH 側の見解¹⁸⁾に対し、市民人権擁護派ともいうべき人々のプラセボに対する疑念あるいは、RCT の際のインフォームドコンセントそのものに対する疑念は根深いものがあり、ヘルシンキ宣言の精神の完全なる履行すなわち、すでに証明された治療法あるいは標準的な治療がある限り、対照群にはその治療を選択すべきであるという主張が、強く展開されている²⁰⁾²¹⁾²²⁾。

C. 研究結果

ガイドライン案

本研究においては、下記のような項目に分けて、

ガイドラインを考案し、それぞれの項目毎にチェックリストとして使用できるように表を作成した(表3)。

I. 研究方法の確認：

ICH topic E-10 において、臨床試験はその対照群によって、プラセボ同時対照試験、無治療同時対照試験、用量反応同時対照試験、実薬対照試験、外部対照試験、複数の対照群をもつ試験と大きく6つに分類される(表1)が、研究計画書を準備するにあたっては、いずれの対照群を選択しているかを明確にし、研究計画書に明記することが重要である。またランダム化と二重盲検法による割付がなされることも明記しておくことも重要である。さらにプラセボ同時対照試験であることの意義、長所と短所を研究参加施設に確認してもらうステップが研究計画の中で組み込まれているかどうかも重要なポイントとなる。二重盲検が守られる道徳性を確保することにつながるからである。

II. risk-benefit の観点からの評価：

米国における小児の臨床試験に関する IRB 承認のための連邦規則は、risk-benefit の観点に立つものであり、DHHS が 1991 年に打ち出したものが、AAP、NIH、FDA のガイドラインの基礎になっている⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾。すなわち、その研究が、前述の4つのカテゴリーのどれに属しているかを検討すべきであり、さらにこの観点からプラセボ対照群と被験群とをそれぞれ別々に評価することも重要となる¹¹⁾。

III. 対照群のあり方：

特定の集団に対して死亡あるいは回復不能な障害を防ぐことが知られている有効な治療が存在する場合には、通常、その集団でプラセボ対照試験を倫理的に実施することはできない¹²⁾¹⁸⁾。そこで、研究計画書においては、死亡あるいは回復不能な障害を防ぐことが知られている有効な治療が存在していないことを確認しているかどうかをチェックしなければならない。すでに証明された治療法あるいは標準的な治療がないことを検討し、確認しているかどうかも問題である。さらに、標準的な治療に上乗せする、プラセボ対

照上乗せ試験は新生児の臨床研究で最もあり得る研究方法であり、その検討はきわめて重要である。また新生児の臨床試験においては、「早期離脱」・レスキュー治療のデザインが組み込まれているかどうか、また非釣合型ランダム化（例えば被験薬対プラセボを2:1に割り付ける）などの、デザイン上の考慮で、さらなる安全性を追求できないかどうか、などの検討も必要である。

IV. プラセボ自体のあり方：

プラセボ使用が選択される場合には、治療しないことで、治験者に不利益・危害をもたらさないかどうかの検討が必須である。特に死亡あるいは回復不能な障害をきたすような不利益は生じないどうかを十分に検討する必要がある。またプラセボ自体の安全性は確認されているかどうか、プラセボ自体の盲検性は確保されているかどうかなどのチェックが必要である。また病状の進行により、標準的な治療に切り替えることができるかどうか、レスキュー治療のデザインとも関係するが検討しておくべきことである。

V. 問題が起こった時の準備の有無：

試験の途中で、プロトコール委員会が迅速に有害事象の把握を行えるデザインとなっているかどうかは極めて重要なポイントである。そのシステムがあつて初めて、試験の途中で不都合が生じた時に、すぐに試験を中止できるデザインを組むことができるからである。

VI. プラセボ同時対照試験に関する説明、インフォームドコンセントの内容：

プラセボ同時対照試験であることで、各施設のIRBの承認を得るようにデザインされているかどうか。NIHのガイドラインでは、先に述べたrisk-benefitの観点からの分類によって、子どものアセントや片親または両親の承諾といった必要とされる事項も変わっている。新生児の場合には児本人のアセントさえも取れないので、両親への説明が最も重要である。プラセボ同時対照試験であることの説明、その意義についての説明がデザインされているかどうか。プラセボ群あるいは対照群の意味に関する説明がなされるように

デザインされているかどうかのポイントになる。インフォームドコンセントのとり方、その内容のチェックが必要となる⁴⁾²³⁾。

D. 考察

1) 国際的な動き

医薬品開発に関しては、日米欧三極の協調体制の元、臨床試験の国際化が進んでいる。我が国でも2000年以降、日米欧薬品規制ハーモナイゼーション国際会議（International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use：以下ICH）の取り決めに従って、さまざまの改革がなされてきた。臨床試験を実施していくにあたっては、ICHの基本となる文書ICH topic E10：Choice of Control Group in Clinical Trials「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」²⁾に準拠した形で実施する必要があり、さらにまた小児では、ICH topic E11：Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」²⁾を踏まえた形で臨床試験が行われることが求められている。しかしながら、小児に対する臨床試験は、多くの問題を抱えており、これまでスムーズに実施を妨げてきた³⁾。問題の一つが細かく年齢区分があることを含め、小児疾患の特異性があり、患者数が限られていることなどが挙げられる⁴⁾。また経済性を追求する医薬品会社が手間とお金がかかる小児の臨床治験を敬遠してきたことも問題であり、小児にプラセボを投与することの倫理性、さらには、被験者として試験に参加することの同意を小児からいかにして得るか、といった数多くの倫理上の問題があった。これは我が国だけでなく、国際的にもこれまで取り残されてきた大きな課題である。その結果、多くの医薬品がオフラベルのまま、すなわち添付文書に小児への用法用量、さらには適応などがきちんと記されていないまま、臨床の現場で使用されているという大きな問題が生じている。米国においてもオフラベルの間

題は早くから指摘されていたが、1997年の米国大統領ビル・クリントンの声明以降、大きな進展を見せ、ついに2003年秋、新規承認申請医薬品は小児の臨床試験を義務付けるという画期的な法案が連邦議会で成立するまでに至っている。米国におけるこの間の経過、米国における小児あるいは新生児臨床研究ネットワークについては、藤村の論文に詳しく紹介されているので、参照されたい⁵⁾。

2) 新生児医療における問題点とNRNの設立

ICH topic E11でも「小児」は、早産児、正期産新生児、乳幼児、児童、青少年と年齢区分されるが、このオフラベル医薬品の問題は、新生児医療において特に深刻である。1997年の日本未熟児新生児学会薬事委員会調査では、日常使用される約100の新生児医薬品の中で新生児への適応、用法用量がきちんと添付文書に記載されているものは、わずかに15品目しかなく、それ以外のほとんどの医薬品が、オフラベル使用の状況にあることが明らかとなった⁶⁾。特にまた、日頃使用されている医薬品の中には新生児への使用が禁忌となっているものさえ存在した。そういった状況に至った理由として、大規模施設が少なかった日本の新生児医療体制などに起因する多施設共同臨床試験の困難さであり、さらにまた臨床治験の主体となる医薬品会社が経済性を追求せざるを得ず、新生児医療に市場価値をあまり見出していなかったことなどが上げられる。また新生児医療においては医薬品のみならず、さまざまな治療法が、科学的なEBMに基づくのではなく、むしろ主として経験に基づいた医療が各新生児医療施設それぞれで実践されてきたという現実があり、医療の標準化が課題の一つでもあった。こういった現実を踏まえ、日本未熟児新生児学会薬事委員会は、医師主導の多施設共同臨床試験が重要であると認識し、それを遂行するための組織の設立を提言し、翌1998年、新生児臨床研究ネットワーク(NRN)が、自主的な組織として発足した。そして1999年より実際に多施設共同の臨床試験が始まり、次々に課題を挙げて、プログラムが推

進されてきている。幸いに、医師主導の臨床試験が可能となり、NRNでの研究成果が直接、医薬品の認可につながっていく可能性が出てきた。NRNにとって、今後、新たな研究課題を次々に推進していく上で、研究方法の選択、研究計画書の作成、同意書の準備などにおいて、これまで組織として蓄積できた方法論、組織論を、新生児臨床試験のためのガイドラインといった形でまとめておくことも重要となってきたのである。

3) 小児試験とプラセボ

臨床研究における対照群の種類とその選択が、そのRCTの科学性を決める基本となる²⁴⁾。しかし、それを求めるICH E-10に相対してヘルシンキ宣言の厳格な実施を求める人権派とも言うべき人々の、プラセボやインフォームド Consentに対する不信感²⁵⁾は世界的なものであり、今後はさらに無視できない主張となると考えられる。しかし、EBMに基づいた治療や、臨床試験を経て認可された医薬品が少ない新生児医療の分野にあって、その状態を放置しておくことは、さらに非人道的な問題であることは明白であり²⁵⁾、可能な限りの科学性を求めるプラセボ対照試験をベースに臨床試験を計画、実施していくことはまさに倫理に沿ったものであると考えられる。その際、対照群の選択とその意味はもちろん、プラセボの意味、内容、安全性などを可能な限り明らかにして、研究計画書に盛り込むことが重要であり、情報開示が求められる現代社会における臨床試験の望まれるあり方である²⁶⁾。特に新生児医療においては、対照群における治療・プラセボ使用の有無・上乘せ試験の可能性などについて慎重に検討した上で、試験方法を決めていく必要がある²⁷⁾と考える。

NRNなどの推進する医師主導の臨床試験に対し、ガイドライン、チェックリストを作成し、あらかじめ自らがチェックしておくことはきわめて重要で有効な方法であると考えられる。すでにスタートしているNRNの臨床研究の研究計画書をこのガイドラインに沿ってチェックしてみると、あらためて、こういった視点にたった事前の

チェックが重要であることが認識できる。新生児の臨床研究に関しては、これからの議論の部分も多くあり(25)(27)、創薬等ヒューマンサイエンス研究事業「新生児臨床研究ネットワークの運営に関する研究」の研究班においては、本稿で取り上げた対照群とプラセボのあり方のみならず、説明と同意のあり方および被験者のコンプライアンスのあり方、医療者側のコンプライアンスの問題、症例調査表の設計方法など、さまざまな課題を挙げ、一つ一つあるべき姿を模索した後、全体としてガイドラインをまとめることができると考えている。オフラベル医薬品の問題など最も矛盾が噴出している新生児医療の現場から多施設共同試験を推進する恒常的な組織が生まれ、その臨床試験の研究計画書を作成する際の具体的なガイドラインがICHの原則に従って作成されたことは、ある意味では必然的なことと考えられる。

E. 結論

まとめ

NRNなどで組み立てられるRCTが、対照群の選択、プラセボのあり方に関して、国際的な評価にも耐え得るものであるようにデザインされるべく、研究計画書を作成した時点でそれを検証するためのガイドライン案を作成した。

さまざまな治療・医薬品の使用がEBMに基づいているとは言えない新生児医療の分野では、今後さらに科学性と倫理性を追求した上での臨床試験を推進していくことが求められている。

F. 研究発表

論文

1. 藤村正哲. 小児のくすり Update—冷遇され続ける小児のくすりをどうする。小児内科 2004;36:725-730.
2. 藤村正哲. 米国における小児医薬品オフラベル問題への取り組み. 日本小児科学会雑誌 2003;107:1306-1316.
3. 藤村正哲. 新生児医療における off-label use. 周産期医療 2003;33:23-29.

4. 中西範幸、平野慎也、青谷裕文、楠田聡、藤村正哲. CONSORT 声明に基づく新生児を対象としたランダム化比較試験の文献的考察. 日本医事新報第 4154 号 2003
5. 藤村正哲. 未熟児・新生児と医薬品開発の視点. 小児内科 2002;34:412-415
6. 市橋 寛、藤村正哲、野渡正彦他. NRN 多施設共同試験、超低出生体重児の超早期授乳に関する研究—極低出生体重児における身体発育と予後について—. 日本新生児学会雑誌 2002;38:513-519.
7. 青谷裕文、藤村正哲、平野慎也. インターネットを利用した多施設共同臨床支援システム; Neonatal Research Network における運用経験. 日本臨床薬理学会雑誌 2002;15:111-115.
8. 平野慎也、青谷裕文、藤村正哲. 新生児多施設比較試験における説明と同意取得. 日本臨床薬理学会雑誌 2002;15:116-118.
9. Yamazaki T, Kajiwara M, Itahashi K, Fujimura M. Low-dose doxapram therapy for idiopathic apnea of prematurity. Pediatrics International 2001;43:124-127.
10. 山崎不二子、藤村正哲. 新生児期における薬物投与と医療事故—システム上の問題点—. 周産期医学 2001;31:1151-9.
11. 藤村正哲、平野慎也、青谷裕文、中西範幸、楠田 聡、及び比較試験参加施設 NICU 代表 (厚生科学研究; 超低出生体重児の後障害なき救命に関する研究班). インドメタシン低用量早期予防投与による超低出生体重児脳室内出血の発症予防を目的とした多施設比較盲検試験の経過. 日本小児臨床薬理学会雑誌 2001;14:35-42.

学会発表

1. 藤村正哲. 小児治療・臨床試験推進のために: 転機のに. 第 24 回日本臨床薬理学会. シンポジウム. 2003 年 12 月、横浜。
2. 梶原真人. 新生児医療における未承認薬の問題と日本未熟児新生児学会の取り組み. 日本

- 小児麻酔学会第9回大会。2003年9月、福岡。
3. 近藤裕一、藤村正哲他。新生児適応外医薬品の用法・用量の確立に関する研究。1) アンケートの作成方法について。第30回日本小児臨床薬理学会。一般演題、2001年9月、大阪。
 4. 大久保賢介、近藤裕一、藤村正哲他。新生児適応外医薬品の用法・用量の確立に関する研究。2) 使用実態についての調査結果。第30回日本小児臨床薬理学会。一般演題、2001年9月、大阪。
 5. 藤村正哲。小児多施設臨床試験への取り組みと問題点—新生児領域—。シンポジウム「Therapeutic Orphan からの脱却への道」厚生労働科学研究大西班普及啓発事業。2001年12月 東京。
 6. 藤村正哲。新生児の臨床試験。日本未熟児新生児学会教育セミナー。2001年8月。長野
 7. 藤村正哲。新生児医薬品開発のインフラストラクチャー。第103回日本小児科学会2000年4月 和歌山 シンポジウム。
 8. 藤村正哲、青谷裕文、中西範幸、船戸正久、板橋家頭夫、西川正則、平野慎也。インドメタシン低用量早期予防投与による超低出生体重児・脳室内出血の発症予防を目的とした多施設比較盲検試験の経過。日本小児臨床薬理学会 2000年9月 久留米市
- 生省医薬安全総合研究事業「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」平成12年度研究報告書。2001年：113-121.
4. 松田一郎。小児科領域における非市販薬に関する調査と倫理的対応。厚生科学研究厚生省医薬安全総合研究事業「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」平成10年度研究報告書。1999年：19-25.
 5. 藤村正哲。米国における小児医薬品オフラベル問題への取り組み。日本小児科学会雑誌2003;107(10):1309-1316.
 6. 梶原真人、藤村正哲。新生児医療をめぐる諸問題。日本未熟児新生児学会雑誌1998;10(2)：32-41.
 7. Department of Health and Human Services. Protection of human subjects. Code of Federal Regulations. 45CFR46 Subpart D-Additional DHHS protections for children involved as subjects in research,1991.
 8. American Academy of Pediatrics. Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations. Pediatrics 1995;95:286-94.
 9. NIH policy and guidelines on the inclusion of children as participants in research involving human subjects. March 6, 1998. Available at: <http://grants1.nih.gov/grants/guide/notice-files/not98-024.html>.
 10. Food and Drug Administration. Additional safeguards for children in clinical investigations of FDA-regulated products. Federal Register April 24, 2001; 66:20589-20600.
 11. Miller FG, Wendled D, and Wilfond B. When do the federal regulations allow placebo-controlled trials in children? J Pediatr 2003; 142:102-7.

文献

1. Choice of Control Group and related issues in clinical trials. 臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題(Feb.2001). ICH-E10 : May 2001.
2. Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population. 小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス(Dec.2000). ICH-E11: Dec 2000.
3. 大西鐘壽. 小児薬物療法の孤児的状态と製薬企業の社会的使命について.厚生科学研究厚

12. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects.ヘルシンキ宣言：WMA 勧告：ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則(2000).HIV Clin Trials. 2001 Jan-Feb; 2(1):92-5.
13. World Medical Association Declaration of Helsinki: recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects.ヘルシンキ宣言：WMA 勧告：ヒトを対象とした生物学的研究に携わる医師への指針(1996).JAMA 1997; 277(11):925-926.
14. Lewis JA et al. Placebo-controlled trials and the Declaration of Helsinki. The Lancet 2002; 359:1337-40.
15. Angell (editorials) ,The ethic of clinical research in the third world. N Eng J Med 1997; 337:847-9.
16. Lurie & Wolfe (Public Citizen's Health Research Group), Unethical trials of interventions to reduce perinatal transmission of the human immunodeficiency virus in developing countries. N Eng J Med 1997; 337:853-6.
17. e-mail Interview：ヘルシンキ宣言改訂をめぐる議論. -Levine, Lurie, Lagakos によるコメントとその背景- 臨床評価 2001; 28(3):409-22.
18. Emanuel EJ & Miller FG (NIH) , The Ethics of placebo-Controlled Trials-A Middle Ground. N Engl J Med 2001; 345(12): 915-918.
19. Huston P & Peterson R (Health Canada), Withholding proven treatment in clinical research. N Engl J Med 2001; 345(12):912-914.
20. Enserink M, Are placebo controlled drug trials ethical? Science2000; 288:416.
21. Ashcroft RE et al. Implications of socio-cultural contexts for the ethics of clinical trials(abstract only). Health Technology Assessment 1997;1(9), i - iv,1-65.
22. Rothman K et al. For and against Declaration of Helsinki should be strengthened. B M J 2000; 321:442-5.
23. 松田一郎.小児を対象とした医薬品開発における臨床試験の生命倫理. 日本小児臨床薬理学会雑誌 1999 ; 12(1) : 32-33.
24. Moher D, Schulz K, Altman D, et al. The CONSORT Statement: Revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. JAMA 2001; 285(15):1987-91.
25. Peter Allmarks et al. Is it in a neonate's best interest to enter a randomised controlled trial? Journal of Medical Ethics 2001; 27:110-113.
26. Carpenter WT Jr., Appelbaum PS and Levine RJ. The Declaration of Helsinki and clinical trials: a focus on placebo-controlled trials in schizophrenia. Am J Psychiatry 2003; 160(2):356-62.
27. Ross LF. Do healthy children deserve greater protection in medical research? J Pediatr 2003; 142:108-12.

表1 臨床試験における対照群の種類

1	プラセボ同時対照 Placebo concurrent control
2	無治療同時対照 No-treatment concurrent control
3	用量反応同時対照 Dose-response concurrent control
3'	用法対照試験 regimen-controlled trial)
4	実薬対照 Active concurrent control
5	外部対照試験 External control (including historical control)
6	複数の対照群 multiple control groups

表2. 米国における小児臨床試験に関するガイドライン

<p>1. 1991 年、米国保健省 DHHS(Department of Health and Human Services) Federal regulation、 subgroup D: Additional DHHS Protections for Children Involved as Subjects in Research.</p>
<p>2. 1995 年、米國小児科学会 AAP(American Academy of Pediatrics) Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations.</p>
<p>3. 1998 年、NIH(National Institutes of Health) NIH policy and guidelines on the inclusion of children as participants in research involving human subjects.</p>
<p>4. 2001 年、米国食品医薬品局 FDA (Food and Drug Administration) Federal Register: Additional safeguards for children in clinical investigations of FDA-regulated Products.</p>

表3. ガイドライン試案

I. 研究方法の確認	
1	その臨床試験がどういった方法によるものを明確にすること
2	プラセボ同時対照試験かどうかを明確に表示すること
3	プラセボ同時対照試験であればランダム化と二重盲検性が組み込まれていること
4	プラセボ同時対照試験であることの意義を各参加施設に確認させるステップを組むこと
5	各施設において二重盲検性を守る医療者の道徳性を確保すること
II. risk-benefit の観点からの評価	
6	プラセボ群と被験群と別々に、DHHSの4つのcategoryのどれに該当するか検討すること。
III. 対照群のあり方(プラセボ同時対照試験だとすると)	
7	死亡あるいは回復不能な障害を防ぐことができる有効な治療が存在していないことを確認すること
8	すでに証明された治療法あるいは標準的な治療法がないことを確認すること
9	プラセボ対照上乗せ試験が可能かどうか検討すること
10	「早期離脱」・レスキュー治療のデザインが可能であれば組み込むこと
11	非釣合型ランダム化など、デザイン上の考慮で、さらなる安全性を追求してみること
IV. placebo 自体のあり方	
12	プラセボ群が選択され、治療しないことで、治験者に不利益・危害をもたらさないことを確認すること
13	特に死亡あるいは回復不能な障害をきたすような不利益は生じないどうかを検討すること
14	プラセボ自体の安全性を確認すること
15	プラセボ自体の盲検性を確保すること
16	病状の進行により、標準的な治療に切り替えることができるデザインにすること
V. 問題が起こった時の準備の有無	
17	試験の途中で、プロトコル委員会が有害事象の把握ができるデザインとなっていること
18	試験の途中で不都合が生じた時に、試験を中止できるデザインにすること
V. プラセボ同時対照試験に関する説明、インフォームドコンセントの内容	
19	プラセボ同時対照試験であることを明らかにして、各施設の倫理委員会の承認を得ること
20	プラセボ同時対照試験であることの意義、プラセボ群の意味についての説明をデザインすること

小児等に投与されている医薬品の添付文書記載の問題点

分担研究者 森田 修之 香川大学医学部附属病院薬剤部 教授

研究要旨 著者は4年前、小児処方実態調査¹⁾において15歳未満の小児等に実際に使用された医薬品について、添付文書における小児等への使用に関する記載内容を調査し²⁾、平成9年に厚生省薬務局長および薬務課長が通知した添付文書の新記載要領がまだ反映されていない添付文書が多く、また記載の不備や欠落が多いことを報告した²⁾。そこで、通知以降約8年経過している現在(平成17年)、これらの添付文書が新記載要領に基づいて改訂されているかについて前回の調査結果と比較した。結果は、一部の添付文書については改訂されていたものの、未改訂のものがほとんどであった。小児薬物療法における安全性確保のため、製薬企業には添付文書の早急な見直し・改訂を求めると共に、小児等に関する多くの臨床データを積極的に収集・解析し、得られた安全性情報を添付文書に反映させていくことが重要であると考えられた。

研究協力者

辻 繁子 香川大学医学部附属病院薬剤部
河添 仁 香川大学医学部附属病院薬剤部

A. 研究目的

著者は先に、わが国における小児処方の実態調査を行い¹⁾、処方された医薬品の添付文書において小児等（以下、小児等とは、低出生体重児、新生児、乳児、幼児および小児のことをいう。）への使用に関する記載内容を調査した²⁾。小児等に対し未承認の医薬品が多く使用されていることから小児等に関する記載は皆無である添付文書が多く、また記載されていてもその内容が極めて不明瞭であり整合性に欠けると考えられる添付文書も数多く存在することを報告した²⁾。

平成9年、厚生省(現、厚生労働省)は、添付文書をより理解し易く活用し易い内容にするため、「医療用医薬品添付文書の記載要領について(薬発第606号平成9年4月25日、お

よび、薬安第59号平成9年4月25日)」および「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について(薬発第607号平成9年4月25日)」を通知するとともに、旧通知に基づいて作成されている添付文書については、平成11年12月末日までを目途にできるだけ速やかに新記載要領に基づいた改訂を行うよう通知した。

前回の添付文書調査が新記載要領の通知から3年余を経た時期であったため、未だ改訂されていない添付文書もあったと考えられたことから、今回、新通知以降約8年経過した現時点において、添付文書の小児等の使用に関する記載が理解し易く活用しやすい内容に改訂されているか否かを再調査することとした。

B. 方法

本研究においては、添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページ(http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_base.html)から検索し、平成17年2月の時点において掲載されていた最新更新のものを使用した。医療用医薬品添付文書

の記載項目および使用上の注意の記載要領については、薬発第 606 号および薬発第 607 号において、表 1 のように規定されている。これらの項目の内、とくに、「禁忌」、「原則禁忌」および「用法及び用量」の項目、また、「使用上の注意」の項目の内、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「小児等への投与」および「適用上の注意」の項に記載されている小児等への使用に関する記載内容を調査した。

1) 小児に対する投与規制および安全性に関する不明瞭な記載の再調査

表 2 は、前回調査²⁾ 時において小児（6 歳～15 歳未満）に使用された医薬品を小児の用法・用量の承認の有無で分け、投与規制に関する記載により、「禁忌」、「原則禁忌」、「投与しないことが望ましい」、「慎重投与」および「記載なし」に分類し、また、安全性に関する記載により、「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）」および「記載なし」に分類して、記載内容に基づいてそれぞれに該当する医薬品数を各欄中に示したものである。

前回指摘した小児への投与に関する記載が不明瞭であり整合性に欠けていた添付文書は、小児の用法・用量が承認されているにも拘らず安全性未確立()書きの有無を問わず)の記載があった 28 品目、および、小児の用法・用量が未承認であるにも拘らず小児には慎重に投与するとの記載があった 184 品目であった。そこで、今回の調査対象を、表 2 において網掛けをしたこれら 212 品目の添付文書とした。

2) 小児等の年齢区分に対する投与規制と安全性に関する不明瞭な記載の再調査

表 3 は、前回調査²⁾ の結果である。小児処方実態調査¹⁾ において小児等に使用された 2,032 品目について、添付文書における各年齢区分(「未熟児」、生後 0～28 日「新生児」、29 日～2 歳未満「乳児」、2～6 歳未満「幼児」、6～15 歳未満「小児」の 5 区分)に対して、投与規制および安全性に関する記載により 68 のパ

ターンに分類し、各パターンに該当する医薬品数を示したものである。本表では、投与規制に関する記載により、当該年齢区分の患児に対し、 は「禁忌」、 は「原則禁忌」、 は「投与しないことが望ましい」、 は「慎重投与」、 は「記載なし」に該当することを示す。また、安全性に関する記載により、 は「安全性は確立していない（使用経験がない）」、 は「安全性は確立していない（使用経験が少ない）」、 は「安全性は確立していない（使用経験が少ない）」、 は「記載なし」に該当することを示す。したがって、例えば、パターン No.11 は、未熟児、新生児は「禁忌」であり、幼児、小児は「慎重投与」と記載されていることを表している。また、 は、「慎重投与」と記載され、且つ「安全性は確立していない」と記載されていることを表している。

また、パターン No. は各年齢区分の記載が厳密に同一ということではなく、同様なパターンであれば同じパターン No. に含むこととしている。例えば、パターン No.52 は、乳児と幼児にのみ慎重投与であり、未熟児、新生児および小児に関する記載がないことを表しているが、同様なパターンとして新生児と乳児のみ慎重投与であり、未熟児、幼児および小児に関する記載がない場合も同じパターン No.52 としている。

今回の調査においては、前回指摘した小児等に関する記載が不明瞭な添付文書、すなわち、表 3 において○印を付したパターン No. に該当する計 166 品目の添付文書を比較し、投与規制に関する記載および安全性に関する記載の変更の有無を調査した。

C. 結果

1) 小児に対する投与規制および安全性に関する不明瞭な記載の再調査

調査結果を表 4 に示す。ここに、記載の変更の有無は、有(1)、無(0)で表記し、販売中止あるいは薬価基準削除となった医薬品はその

旨を記載した。なお、変更のあった部分を網掛けで表している。

小児に対する投与規制、および安全性に関する記載内容の変更のあったものは販売中止などの7品目を除く205品目中、僅か24品目(11.7%)であった。

前回調査において、小児の用法・用量が承認されているにも拘らず、安全性未確立()書きの有無を問わず)の記載があった28品目のうち、販売中止となった1品目を除く27品目中、2品目の添付文書からは安全性未確立の記載は削除されていた。しかし、他の25品目については、記載内容の変更はあるものの、安全性未確立()書きの有無を問わず)の記載は変更されていなかった。なお、前回調査において、小児の用法・用量が承認されているにも拘らず「安全性未確立(使用経験がない)」と記載されていた2品目は、「安全性未確立(使用経験が少ない)」に改められていた。

一方、前回調査においては、小児の用法・用量は未承認であるが小児に対し「慎重投与」と記載されていた医薬品が184品目あり、その上77品目(41.8%)は「安全性は確立していない」と記載され、内5品目(2.7%)は(使用経験がない)、35品目(19.0%)は(使用経験が少ない)と付記されていた。今回の調査においては、小児に承認された3品目および販売中止などの6品目を除く175品目すべてに「慎重投与」と記載され、その上「安全性は確立していない」と記載されていたのは73品目(41.7%)、内4品目(2.3%)は(使用経験がない)、36品目(20.6%)は(使用経験が少ない)と付記されていた。

前回調査時に小児に対する用法・用量が未承認であった184品目の内、今回の調査時点で用法・用量が承認されていたものは、「遺伝性疾患(免疫不全、先天性代謝障害及び先天性血液疾患:Wiscott-Aldrich症候群、Hunter病等)における造血幹細胞移植移植の前治療」に対する注射用エンドキサン®の100mgと500mg、およびブレオ®15mgの3品目(1.6%)

あった。また、小児に対する用法・用量は未承認のままであり、且つ投与規制および安全性に関する記載内容に関しても変更はないものの、ウインタミン®錠12,5mg、同25mg、同50mg、ウインタミン®細粒10%およびノバミン®錠5mgの5品目(2.7%)については参考用量が記載されていた。

2) 小児等の年齢区分に対する投与規制と安全性に関する不明瞭な記載の再調査

表5に調査対象とした166品目の添付文書の比較結果を示す。ここに、記載の変更の有無は、有(1)、無(0)で表記し、添付文書更新なし、および発売中止になった医薬品はその旨を記載した。

小児等に関する記載内容の変更があった医薬品は調査対象のうち、販売中止などの6品目を除く160品目中、僅か33品目(20.6%)であった。さらに、変更後に記載の不備や欠落が修正されていたものは15品目(9.4%)に過ぎなかった。つまり、残り127品目(79.4%)は記載内容に変更が無く、さらに記載内容に変更があったにも拘らず記載の不備や欠落が修正されていないものを含めると、145品目(90.6%)は相変わらず小児等に関する記載は不明瞭であった。

ここで、具体的に新記載要領に従って変更され、記載の不備や欠落が修正された医薬品の例を挙げる。パターンNo.39に分類されていた眼・耳科用リンデロンA®軟膏は「乳児又は小児に対する安全性は確立していないので、特に2歳未満の場合には慎重に使用すること。」から「低出生体重児、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ので、特に2歳未満の場合には慎重に使用すること。」に変更されていた。新記載要領に従って、「低出生体重児」、「新生児」および「幼児」の年齢区分が追加され不備が修正された例である。同様にパターンNo.48のサンディミュン®カプセル25mg、サンディミュン®カプセル50mg、サンディミュン®内用液、サンディミュン®注射液、パターンNo.51のイオパミ

ロン®300 (20mL)、イオパミロン®300 (50mL)、イオパミロン®300 (100mL)、イオパミロン®370 (20mL)、イオパミロン®370 (50mL)、パターン No.53 のセニラン®坐剤 3、10%サリチル酸ワセリン®軟膏東豊、5%サリチル酸ワセリン®軟膏東豊、パターン No.62 のデスマプレシン®注 4 協和、デスマプレシン®点鼻液協和も年齢区分が追加され不備が修正されていた。

一方、記載内容に変更があったにも拘らず記載の不備や欠落が修正されていなかった医薬品の例を挙げる。パターン No.27 のプロスコープ®300(100mL)は「慎重投与」の項に「幼・小児」とあり、「小児等への投与」の項に「低出生体重児、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(使用経験が少ない)。」に変更されていた。新記載要領に従って、「幼児」の年齢区分に「安全性は確立していない(使用経験が少ない)」が追加され、その他の年齢区分も「安全性は確立していない(使用経験がない)」から「安全性は確立していない(使用経験が少ない)」に変更されていた。しかし、この場合、幼児及び小児に対してのみ「慎重投与」であり、低年齢層の低出生体重児、新生児、乳児には投与しないことが望ましいと考えられるが、記載がないのである。同様にパターン No.34、35、36、44、46、51(1品目)、52、63、66 の医薬品も記載内容に変更があったにも拘らず記載の不備や欠落が修正されていなかった。

D. 考察

平成 9 年 4 月 25 日の厚生省薬務局安全課長通知(薬安第 59 号)における「用法及び用量の記載要項」には、「重要な副作用または事故を防止する上で、用法及び用量、投与期間等、用法及び用量に関連する使用上の注意がある場合には、『用法及び用量に関連する使用上の注意』として本項に続けて、承認内容と明確に区別して記載する。」と書かれている。この通知に基づいて、小児等に対する未承認の用

量が参考用量として記載されたものが調査対象の 175 品目中 5 品目あった。参考用量は臨床医にとって有用な情報であるといえる。ただし、この未承認の用量を参考にして投与した場合の医師の責任問題はどのように考えればいいのかという疑問は残ったままである。薬発第 607 号における「小児等への投与」の記載要領(表 1)では、「安全性は確立していない」は、小児等の用法・用量が未承認の添付文書に記載することになっている。前回²⁾報告した、用法・用量が承認されていた医薬品であるにも拘らず「安全性は確立していない」と記載されていた 28 品目の添付文書の内、4 年を経た今回の再調査において「安全性は確立していない」の記載が削除されていたのは僅か 1 品目のみであった。日本製薬工業協会の「医療用医薬品添付文書及び使用上の注意作成の手引き」(平成 9 年度版)にも、「小児等への投与」の記載要項における「小児等に対する臨床試験データが十分でない場合」とは、「小児等に対する「用法・用量」または「効能・効果」が承認されていない場合をいう。」と解説されている。そしてこのような場合に「安全性は確立していない」と記載すると説明している。製薬企業には是非この取り決めに遵守していただきたい。

つぎに、前回調査において、小児の用法・用量は未承認であるが小児に対し「慎重投与」と記載されていた医薬品について考察する。今回の調査でもすべての添付文書において「慎重投与」と記載されたままであったが、「慎重投与」の記載に加えて、「安全性は確立していない(使用経験がない)」または「安全性は確立していない(使用経験が少ない)」と記載されていた添付文書の割合は、それぞれ、2.7%から 2.4%又は 19.0%から 20.6%へと変化しており、製薬企業が市販後調査等において少しずつ小児データを収集し添付文書に反映させようとしている努力は窺える。しかしながら、これらの薬を「慎重投与」したにもかかわらず、副作用等で何らかの問題が起こ

ったときには、製薬企業の責任は重大である。未承認ではあるにも拘らず「慎重投与」と記載する以上、小児への投与の参考となる用法・用量を記載すべきであろう。

「慎重投与」と「安全性は確立されていない」の両方が記載されている医薬品が多いことが、医療関係者に対し、これらの医薬品の使用が適応外使用であるか否かの判断を迷わせる原因になっている。著者の行ったアンケート調査³⁾からも、多くの医師は、「安全性は確立していない」の記述を医薬品情報の一つとして捉えてはいるが、適応外使用との認識は薄いと推察された。したがって、製薬企業は当該医薬品の「安全性は確立していない」の意味するところ、すなわち、慎重に使用するのであれば構わないのか、使用時には同意が必要であるのか、あるいは使用してはならないのか等、医療関係者に対する企業の見解を明らかにする必要がある。

医薬品情報として「安全性は確立していない」は重要な情報であるが、一方で、この記述が製薬企業の責任逃れのために使用されているように思われてならない。臨床の場で多くの小児等に使用されているにも拘らず、製薬企業が小児等に対する臨床試験データを積極的に収集し承認を得る努力をしないが故に、いつまでも「安全性は確立していない」の記述が添付文書に残っているのではないかと思われる。平成5年6月28日の厚生省薬務局安全課長通知、薬安第54号「新医薬品等の再審査の申請のために行う使用の成績等に関する調査の実施方法に関するガイドライン」には、市販後の特別調査は「小児、妊産婦など承認時までの臨床試験の対象から除外されている患者群での当該医薬品の有効性、安全性および長期使用時の有効性、安全性の確認のために行う（以下、略）」とされ、また、平成11年2月1日の厚生省医薬安全局審査管理課長通知、医薬審第107号「再審査期間中の医薬品の取扱いについて」には、製薬企業に対し「再審査期間中の医薬品については、治験時

に対象としなかった患者集団を対象とする市販後臨床試験や特別調査を立案し、十分な調査を実施する。」旨の指導が行われている。製薬企業には、小児医療に貢献するため市販後調査を積極的に行い、十分な臨床試験データを収集して小児等の用法・用量の承認を得ていただくよう切望する。

「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について(薬発第607号 平成9年4月25日)」における「小児等への投与」の新記載要領によると、小児等を、未熟児、新生児、乳児、幼児、小児に5区分し、これを具体的に記載することとされている。ところが、前回の添付文書調査においては、例えば、乳児および幼児に対しては慎重投与の記載があるが、未熟児、新生児および小児に対しては記載がないといった添付文書が存在していた²⁾。この場合、未熟児、新生児には投与しないことが望ましいと考えられるが、記載がないのである。このように、小児等に対する記載が不明瞭な添付文書が多数見受けられた。そこで今回、新記載要領に従って添付文書が改訂され記載の不備や欠落がなくなっていることを願って再調査した。結果は、表5に示したように、残念ながら、小児等に関する記載内容を変更して記載の不備や欠落を修正していた医薬品は、調査対象のうち発売中止などの6品目を除く160品目中、僅か15品目(9.4%)に過ぎなかった。つまり、残り145品目(90.6%)は記載内容に変更が無い、あるいは記載内容に変更があったにも拘らず記載の不備や欠落が修正されていない医薬品であり、相変わらず小児等に関する記載は不明瞭であった。記載要領に従わず記載内容に変更がなかった127品目(79.4%)は論外として、記載内容に変更があったにも拘らず記載の不備や欠落が修正されていない医薬品が18品目(11.3%)あったことは残念である。製薬企業には是非早急に自社の添付文書を点検していただきたい。

このように、通知以降8年経過した現在においても未だに小児等への投与に関する記載

内容に整合性の欠ける添付文書や、記載の不備・欠落等により誤解を招きやすい添付文書が数多く存在した。このことが、医師・薬剤師・製薬企業間および各個間における記載内容の解釈の違い³⁾の大きな原因である。また、多くの小児に使用されているにも拘らず小児等に関する記載のない、あるいは情報が極めて少ない添付文書が非常に多く存在している。小児薬物療法における医薬品の適正使用のためには、小児等に関する記載内容の充実が最も重要であると考えられた。

E. 結論

前回調査から4年を経た現在においても、本邦で小児等に使用されている医薬品の添付文書における小児等への使用に関する記載は、ごく一部の添付文書において改善が見られるものの、殆ど添付文書は相変わらず不明瞭・不備なまま放置されている状況であることが明らかとなった。

小児薬物療法における安全性確保のため、製薬企業には添付文書の早急な見直し・改訂を求めると共に、小児等に関する多くの臨床データを積極的に収集・解析し、得られた安全性情報を添付文書に反映させていくことが重要であると考えられた。

F. 文献

- 1) 森田修之, 小児薬物療法における処方実態調査と添付文書解析 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12年4月 PP. 52-99.
- 2) 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 PP. 49-100
- 3) 森田修之, 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 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 PP. 38-65

表1 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(現厚生労働省)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(現厚生労働省)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2 小児(6～15歳未満^{*1})に処方された医薬品1869品目の添付文書内容²⁾

小児用量承認の有無	小児に対する投与規制又は慎重投与	「小児等への投与」の項における安全性に関する記載 ^{*2}			
		安全性未確立(経験がない)	安全性未確立	安全性未確立(経験が少ない)	記載なし
あり 441品目 (23.6%)	投与しないことが望ましい		1		
	慎重投与		4	4	70
	なし	2	7	10	343
計		2	12	14	413(22.1%)

小児用量承認の有無	小児に対する投与規制又は慎重投与	「小児等への投与」の項における安全性に関する記載 ^{*2}			
		安全性未確立(経験がない)	安全性未確立	安全性未確立(経験が少ない)	記載なし
なし 1428品目 (76.4%)	禁忌		11		
	原則禁忌	1	4		
	投与しないことが望ましい		9	2	6
	慎重投与	5	37	35	107
	なし	73	143	207	788
計		79	204	244	901

*1: 日本製薬工業協会では、7～15歳未満を「小児」の目安としている。

*2: 表中の数字は医薬品数を表す。

表3 小児等への投与規制等と安全性に関する記載の様々なパターン²⁾

パターン No.	年齢区分				医薬 品数
	未	新	乳	幼小	
1	■	■	■	■	12
2	■	■	■	■	2
3	■	■	■	■	1
4	■	■	■	■	4
5	■	■	■	■	2
6	■	■	■	■	3
7	■	■	■	■	2
8	■	■	■	■	3
9	■	■	■	■	1
10	■	■	■	■	3
○ 11	■	■	■	■	1
12	■	■	■	■	11

パターン No.	年齢区分				医薬 品数
	未	新	乳	幼小	
13	■	■	■	■	1
14	■	■	■	■	4
15	■	■	■	■	1

パターン No.	年齢区分				医薬 品数
	未	新	乳	幼小	
16	■	■	■	■	8
○ 17	■	■	■	■	2
18	■	■	■	■	2
○ 19	■	■	■	■	1
20	■	■	■	■	1
○ 21	■	■	■	■	9
22	■	■	■	■	5
23	■	■	■	■	3
24	■	■	■	■	3

パターン No.	年齢区分				医薬 品数
	未	新	乳	幼小	
25	○	○	○	○	4
26	○	○	○	○	21
○ 27	○	○	○	○	1
○ 28	○	○	○	○	1
29	○	2	■	■	2
30	■	■	■	■	35
31	■	■	■	■	1
32	■	■	■	■	8
33	■	■	■	■	11

パターン No.	年齢区分				医薬 品数
	未	新	乳	幼小	
○ 34	1	1	1	1	5
○ 35	1	1	1	1	2
○ 36	1	1	2	2	1
○ 37	■	■	■	■	3
○ 38	■	■	■	■	2
○ 39	■	■	■	■	2
○ 40	■	■	2	2	2
41	2	2	2	2	32
42	2	2	2	2	2
43	2	2	2	2	6
○ 44	2	2	2	2	5
○ 45	2	2	2	2	1
○ 46	2	2	2	2	5
○ 47	2	2	2	2	2
○ 48	■	■	■	■	6
49	■	■	■	■	96
50	■	■	■	■	37
○ 51	■	■	■	■	37
○ 52	■	■	■	■	64
○ 53	■	■	■	■	3
○ 54	■	■	■	■	1

パターン No.	年齢区分				医薬 品数
	未	新	乳	幼小	
55	0	0	0	0	82
56	0	0	0	0	47
57	0	0	2	2	2
58	0	0	0	2	1
○ 59	0	0	0	0	2
60	1	1	1	1	146
61	1	1	1	1	83
○ 62	1	1	1	1	2
○ 63	■	■	■	■	2
64	2	2	2	2	221
65	2	2	2	2	55
○ 66	2	2	2	2	1
○ 67	2	2	2	2	3

パターン No.	年齢区分				医薬 品数
	未	新	乳	幼小	
68	■	■	■	■	902

「投与規制」又は「慎重投与」の記載

- : 禁忌
- : 原則禁忌
- : 投与しないことが望ましい
- : 慎重投与
- : なし

「小児等への投与」の項の記載

- : 安全性は確立していない(使用経験がない)
- 1 : 安全性は確立していない
- 2 : 安全性は確立していない(使用経験が少ない)
- : 記載なし

表4 小児に対する添付文書記載内容の比較

薬効分類	平成13年度の調査結果										平成17年度の調査結果									
	品名	規格・単位	会社名	添付文書年月	安全性 ¹⁾	投与規制 ²⁾	用量 ³⁾	小児への使用に対する記載			変更無(0)変更有(1)	添付文書年月	安全性 ¹⁾	投与規制 ²⁾	用量 ³⁾	小児への使用に対する記載				
								備考(用法・用量)	備考(用法・用量)	備考(用法・用量)						備考(用法・用量)				
97	ポンタールシロップ	3.25%	三共	98.06	3	5	1	断にはやむを得ないときのみ投与		0	05.01	3	5	1	薬、小児のインフルエンザに伴う発熱は対しては、原則として本剤を投与しないこと。インフルエンザに伴う発熱は対しては、原則として本剤を投与しないこと。					
563	ベロテックエロゾル(*)	0.4%5mL	日本ペーリン	97.10	1	3	1	用量、小児への投与の項に記載		1	1998.7.22製造販売中止									
121	(局)アザチオプリン錠	50mg	グラクソウエイ	99.07	1	4	1			0	03.01	2	4	1						
511	注射用サンラビン	250mg/瓶	旭化成	99.11	1	4	1			0	03.10	1	4	1						
529	ペジド注	100mg3mL1瓶	BMS	99.06	1	4	1			1	04.05	3	4	1						
530	ラステット注	100mg5mL1瓶	日本化薬	99.06	1	4	1			1	04.05	3	4	1						
516	アラジン注射液	20mg/瓶	山之内	98.10	2	4	1			0	03.04	2	4	1						
519	注射用テラルピシン	10mg/瓶	明治	00.03	2	4	1			0	01.06	2	4	1						
521	注射用テラルピシン	20mg/瓶	明治	00.03	2	4	1			0	01.06	2	4	1						
670	点滴静注用デノシン	500mg/瓶	田辺	98.05	2	4	1			0	03.07	2	4	1						
87	ミルリーラ注射液10mg	10mg/10mL1管	山之内	98.03	0	5	1	小児には経静脈に注入するとの記載あり		1	03.04	2	5	1						
304	キロミン	300mL袋	大塚	98.04	0	5	1			1	02.08	2	5	1						
610	ロベミン小児用	0.05%	大日本	99.09	1	5	1			0	04.08	1	5	1						
117	メタルカプターゼ100	100mg	大正	99.12	1	5	1			0	03.07	1	5	1						
101	バルジピン注射液2mg	2mg2mL1管	山之内	99.07	1	5	1			0	03.04	1	5	1						
121	バルガス注	5μg1mL1管	大正	99.11	1	5	1			0	04.08	1	5	1						
123	バルガス注	10μg2mL1管	大正	99.11	1	5	1			0	04.08	1	5	1						
568	ハバカン注射液	100mg2mL1管	明治	99.02	1	5	1			1	04.10	1	4	1						
746	バクトラミン注	5mL1管	ロシュ	98.05	1	5	1			0	04.09	1	5	1						
120	ブレチニン錠25	25mg	旭化成	98.06	2	5	1			1	05.01	2	4	1						
121	ブレチニン錠50	50mg	旭化成	98.06	2	5	1	断には経静脈に注入するとの記載あり		1	05.01	2	4	1						
122	プログラファセル1mg	1mg	藤沢	00.05	2	5	1			1	05.01	2	4	1						
122	プログラファセル0.5mg	0.5mg	藤沢	00.05	2	5	1			0	05.01	2	5	1						
111	ハンブ注射液1000	1000μg1瓶	ゼリア	00.07	2	5	1			0	04.07	2	5	1						
311	ブラスミノ	500mL1瓶	大塚	98.04	2	5	1			0	03.12	2	5	1						
492	プログラフ注射液5mg	5mg1mL1管	藤沢	00.05	2	5	1			0	05.01	2	5	1						
640	ゲンタン注10	10mg1管	シエリングファ	98.04	2	5	1			0	04.10	2	5	1						
641	ゲンタン注	40mg1管	シエリングファ	98.04	2	5	1			0	04.10	2	5	1						
742	注射用乾燥インターフェロナーγ-1a	100万国内標準	塩野義(イム)	00.05	2	5	1			0	03.08	2	5	1						
208	リトレン錠10mg	10mg	大日本	98.11	0	4	2			0	04.05	0	4	2						
251	リスバタール細粒1%	1%	ヤンセン協和	99.12	0	4	2			0	04.08	0	4	2						
252	リスバタール錠1mg	1mg	ヤンセン協和	99.12	0	4	2			0	04.08	0	4	2						
253	リスバタール錠2mg	2mg	ヤンセン協和	99.12	0	4	2			0	04.08	0	4	2						
770	プロスコープ300	62.34%100mL1管	田辺	99.03	0	4	2			1	04.08	2	4	2						
1	(局)プロムフレリル原素		日本新薬(ブ)	99.09	1	4	2			0	02.02	1	4	2						
5	ユーロジン散	1%	武田	99.10	1	4	2			0	03.04	1	4	2						
7	ユーロジン2mg錠	2mg	武田	99.10	1	4	2			0	03.04	1	4	2						
15	サイレーン錠1mg	1mg	エーザイ	98.07	1	4	2			0	03.02	1	4	2						
16	ロヒプノール錠1	1mg	ロシュ	98.07	1	4	2			0	02.10	1	4	2						
17	サイレーン錠2mg	2mg	エーザイ	98.07	1	4	2			0	03.02	1	4	2						
18	ロヒプノール錠2	2mg	ロシュ	98.07	1	4	2			0	02.10	1	4	2						
50	メイラックス錠1mg	1mg	明治	99.03	1	4	2			0	04.08	1	4	2						
92	(局)アセトアミノフェン		山之内(ピリ)	98.12	1	4	2			0	04.06	1	4	2						
115	ポルタン錠	25mg	ノバルティス	99.11	1	4	2			1	02.08	3	4	2						
146	ソレトレン錠80	80mg	ケミファ	00.05	1	4	2			0	03.03	1	4	2						