

図13 安全性 ジアゼパム内服(錠・散・シロップ)

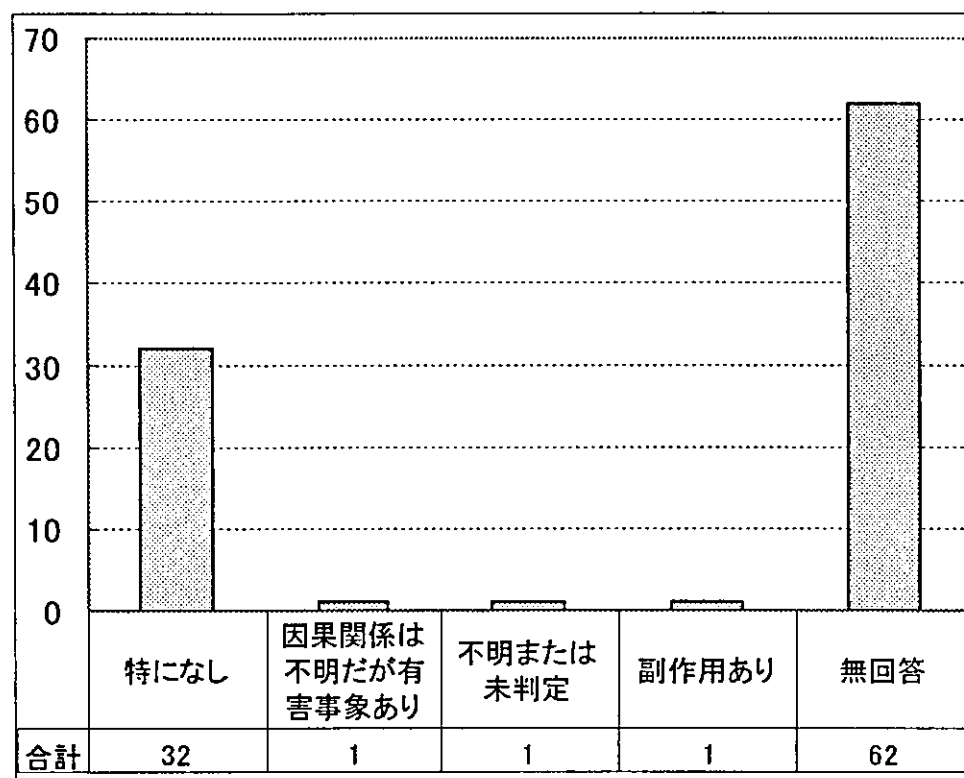


図14 安全性 ジアゼパム注射液

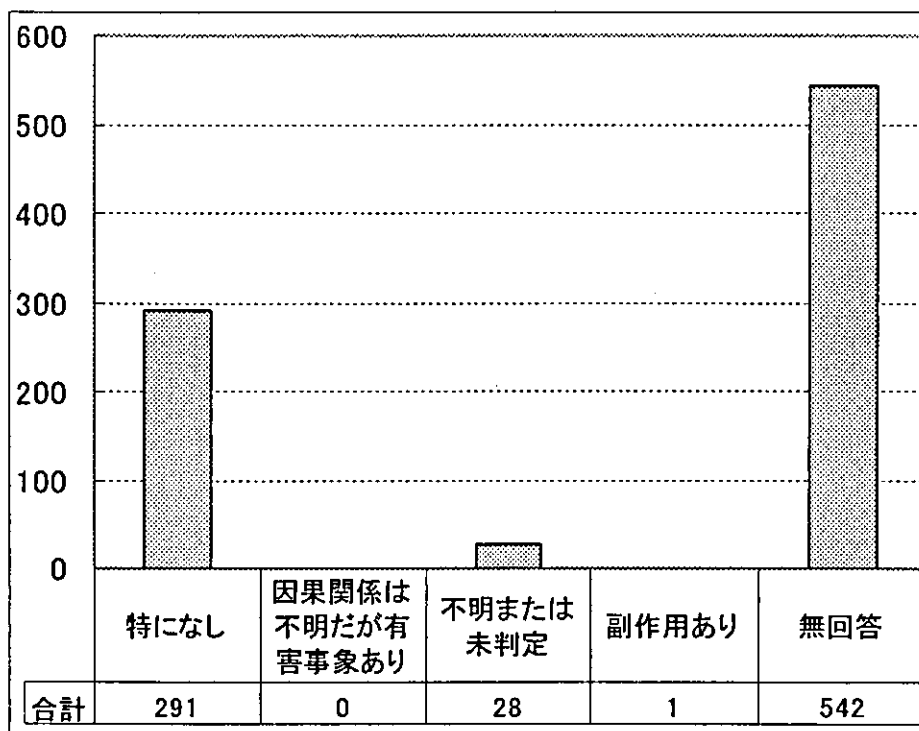


図15 安全性 ジアゼパム坐剤

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）

平成16年度分担研究報告書

小児薬物療法におけるデータネットワークの実用性と応用可能性に関する研究

（主任研究者）石川 洋一

市販後調査におけるネットワークの実運用

（分担研究者） 寺門 浩之 （国立国際医療センター 薬務主任）

（研究協力者） 石川 洋一 （国立成育医療センター 治験主任）

研究要旨

本研究は製薬企業が実施する小児を対象とした市販後調査において、その施設選定と症例発生の情報収集を本研究班で構築した医療機関データベース及びネットワーク（薬剤師）を利用して行い、従来の製薬企業単独で実施する市販後調査との調査方法に関する比較・検討を行い、症例収集が困難であるとされている小児を対象とした市販後調査における効率的な調査方法を研究するものである。

具体的な調査研究は小野薬品工業（株）の協力を得て、「注射用プロスタンディン」（動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存）の市販後における特別調査（以下、共同特別調査とする。）に研究班が関与していくことで行った。施設選定については平成14年度に本研究班の分担研究「全国施設における疾患別分布・患者数およびに治験実施状況の調査（分担研究者：中村秀文）」¹⁾で実施した全国254医療機関に対する小児治験の実施状況・実施支援体制、治験受託の希望等のアンケート調査（以下、小児治験に関するアンケート調査とする。）の結果に基づいて、平成15年度に共同特別調査への参加の可能性を調査する予備調査²⁾を行い、平成16年度はその予備調査の結果に基づいて、共同特別調査への正式な参加協力依頼を行った。その結果、13施設より承諾が得られ、平成16年8月1日より調査を開始した。また、共同特別調査においては症例発生情報を参加協力施設の薬剤師から研究班を経由して製薬企業に連絡することで症例登録を行い、製薬企業と医療機関との契約は、症例登録後に行う方法とした。調査の目標症例数は50例、調査期間は平成18年5月31日まで（症例登録期間は平成18年2月28日まで）であるが、平成17年3月までに研究班に症例発生との連絡があった症例は3症例（2施設）である。

現状では、市販後調査の事後契約、薬剤師の市販後調査への関与等に医療機関での理解が得られずに参加施設数が少ないことや、参加施設においても調査対象疾患の受診患者が少なく、また受診患者の治療が他のプロスタグランジンE1製剤で行われているなどの理由により登録症例数が少ないなどの問題点があげられるが、今後も参加施設及び小野薬品工業（株）と連携を取り、症例発生情報の収集に努めたい。

A. 研究目的

日本の医薬品においては、小児用製剤の開発、小児に対する用法・用量及び使用上の注意の整備が不十分であると言われている。また、その要因の一つとして小児患者からのデータ収集の困難性があげられている。本研究班では、小児データ収集の容易化を目的として小児に対する治験及び市販後調査の体制を整備する方法を検討してきており、平成14年度には全国254医療機関に対する小児治験の実施状況・実施支援体制、治験受託の希望等のアンケート調査を実施した。また、平成15年度からは小野薬品工業株式会社の協力を得て、「注射用プロスタンディン」の効能追加（動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存）における市販後の特別調査に本研究班が関与しており、平成15年度は平成14年度に実施した上記アンケート調査に基づいて共同特別調査への参加に関する予備調査を実施し、調査への参加可能施設の一次スクリーニングを行った。

平成16年度は、平成15年度に実施した予備調査の結果を基に、医療機関に共同特別調査への正式な参加依頼を行い、承諾が得られた施設を対象に調査を開始した。

共同特別調査では、市販後調査における施設選定を本研究班の医療機関データベースに基づいて行い、症例登録を症例発生情報を参加協力施設の薬剤師から研究班を経由して製薬企業に連絡することで行い、また、製薬企業は登録された症例情報に基づいて施設と市販後調査の契約を行う方法とした。

これらの調査を行うことにより、本研究班の医療機関データベースの有用性の確認

と、施設の薬剤師が関与して症例登録を行う調査方法の有用性を検討し、小児を対象とする市販後調査における効率的な調査方法を研究することを目的としている。（図1）

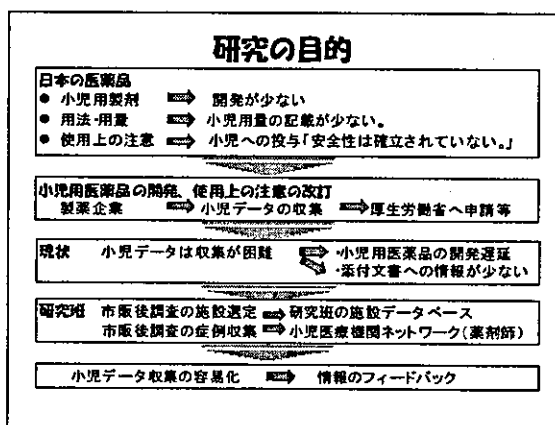


図1 研究目的の概念図

B. 研究方法

特別共同調査は市販後の特別調査として、小野薬品工業（株）においてGPMSP（Good Post-Marketing Surveillance Practice）に従って行われるものであり、本研究班は施設選定と症例発生情報の収集を行っている。

共同特別調査における施設選定については、平成14年度に実施した小児治験に関するアンケート調査の結果より、本研究班のネットワークに参加を希望するか又は参加を検討できるとした施設のうち、治験受託希望領域として「未熟児・新生児」または「循環器領域」を選択した78施設を選定した。また、平成15年度に実施した共同特別調査への参加に関する予備調査において、上記78施設より、共同特別調査への参加の可能性がある施設27施設が選定された。平成16年度は、予備調査の結果に基づいて、共同特別調査への正式な参加

協力依頼を行い、承諾が得られた施設で共同特別調査を開始した。共同特別調査の概要は次のとおりである。

<<共同特別調査の概要>>

【調査実施会社】小野薬品工業株式会社

【調査対象医薬品】

注射用プロスタンディン（20μg）

【調査対象疾患】

動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存（平成15年10月効能追加）

【調査目標症例数】 50例

【調査期間】

平成16年8月1日

～平成18年5月31日

【登録期間】

平成16年8月1日

～平成18年2月28日

【契約方法】

1症例毎の事後契約

【研究班の関与】

●症例発生情報の収集

以下に示す方法で、症例発生情報を収集及び症例の登録を行う。

① ネットワーク参加施設の担当薬剤師

調査対象症例に対象薬剤が使用開始されたことを担当薬剤師が確認した段階で、症例登録情報を研究班事務局まで連絡する。（使用開始日から1週間以内を目処）

② 研究班事務局

症例登録情報を小野薬品工業（株）医薬情報部へ連絡する。（2日以内を目処）

③ 小野薬品工業（株）医薬情報部

症例登録情報を医薬情報担当者（MR）

に連絡する。（2日以内を目処）

④ 小野薬品工業（株）医薬情報担当者

a、施設の薬剤部に症例登録情報を確認する。（1週間以内を目処）

b、施設の事務部門に市販後調査の契約手続きを開始する。（1週間以内を目処）

c、症例の担当医師に調査表の記入を依頼する。（1週間以内を目処）

【実施要項】 別紙

【調査票】 別紙

【症例登録記録票】 別紙

なお、小野薬品工業（株）においては研究班が関与しない従来型の特別調査（目標症例数：150例）も別途実施している。

小野薬品工業（株）の単独特別調査と研究班の関与する共同特別調査との対象施設の振り分けは、前者は「症例が比較的多く予想される施設」とし、後者は「症例は期待できるがそれほど多くないと予想される施設」とした。研究班の関与する市販後調査の概念を図2に示す。

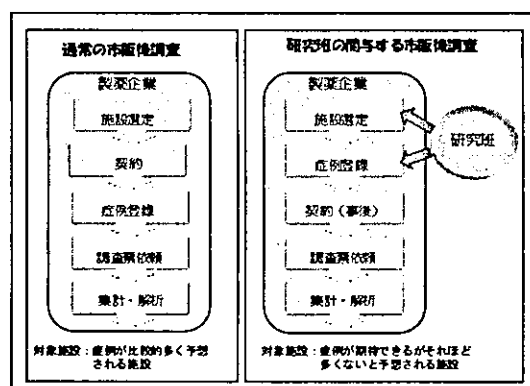


図2 研究班の関与する市販後調査の概念図

また、平成17年2月に共同特別調査の参加施設へ、各施設の症例発生状況および調査に参加するための手続き等に関する確認を行った。確認した事項は次のとおりである。

●確認事項

- ①調査の対象疾患である「動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存」の治療が必要であった患者の有無及びその患者数
- ② ①の患者が受けた治療
- ③施設内で調査実施の体制が整った時期
- ④施設で調査を実施するために行った手続き
- ⑤調査を実施する際の問題点

(倫理面への配慮)

本研究は、「疫学研究に関する倫理指針」(平成14年度文部科学省・厚生労働省告示第2号、平成16年12月28日改定)における「観察研究を行う場合」の「人体から採取された試料を用いない研究」の「既存資料等のみを用いる観察研究の場合」に属し、個々の同意取得を必ずしも要しない研究にあたる。

また、本研究においては、症例発生情報の連絡方法等に関して患者のプライバシー保護に十分な配慮を行った。

C. 研究結果

平成15年度に実施した予備調査の結果に基づいて共同特別調査への参加依頼施設として32施設を選定した。その内訳は次のとおりである。

- 「注射用プロスタンディン」特別調査への参加依頼施設(32施設)

- ・予備調査にて参加の可能性がある施設：22施設

(予備調査にて参加の可能性ありと回答のあった27施設中5施設は小野薬品工業(株)の単独特別調査への参加となった。)

- ・予備調査で回答保留又は連絡の取れなかった施設：10施設

研究班からの参加依頼に対して承諾が得られた施設には小野薬品工業(株)のMRが契約方法等の確認を行い、最終的には次に示す13施設で平成16年8月1日から調査を開始することが出来た。(表1)

また、承諾が得られなかった施設の不参加の理由は、「事後契約が煩雑である。」「薬剤師は市販後調査に関与していない。」「症例がない。」などの回答が多かった。

表1 共同調査への参加施設

	施設名(都道府県名)
1	川口市立医療センター(埼玉県)
2	鉄蕉会亀田総合病院(千葉県)
3	昭和大学病院(東京都)
4	日本赤十字社医療センター(東京都)
5	名古屋市立大学病院(愛知県)
6	金沢大学医学部附属病院(石川県)
7	福井大学医学部附属病院(福井県)
8	和歌山県立医科大学(和歌山県)
9	関西医科大学附属病院(大阪府)
10	加古川市民病院(兵庫県)
11	島根大学医学部附属病院(島根県)
12	鹿児島大学医学部附属病院(鹿児島県)
13	鹿児島市立病院(鹿児島県)

平成17年2月現在の調査の進捗状況については、研究班への症例発生情報の連絡は2施設から計3症例である。

なお、小野薬品工業（株）が単独で実施している調査の進捗状況は次のとおりである。

● 小野薬品工業（株）単独調査の進捗状況（平成17年2月現在）

- ・ 調査開始時期：平成16年6月1日
- ・ 参加施設：48施設
- ・ 契約症例：233症例（45施設）
- ・ 登録症例：90症例（30施設）

また、平成17年2月に共同特別調査の参加施設へ、各施設の症例発生状況および調査に参加するための手続き等に関する確認を行った。その結果は次のとおりである。

① 調査の対象疾患である「動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存」の治療が必要な患者の受診の有無（図3）

- ・ 受診あり：9施設
- ・ 受診なし：3施設
- ・ 未回答：1施設

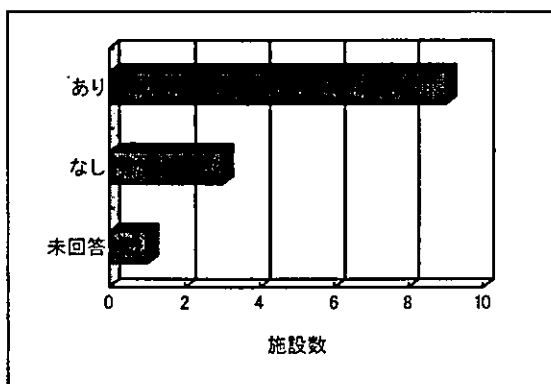


図3 調査対象疾患患者の受診の有無

② 調査の対象疾患患者の受診ありの施設における患者数（図4）

- ・ 20症例：1施設
- ・ 4症例：1施設
- ・ 3症例：1施設
- ・ 1症例：5施設
- ・ 不明：1施設

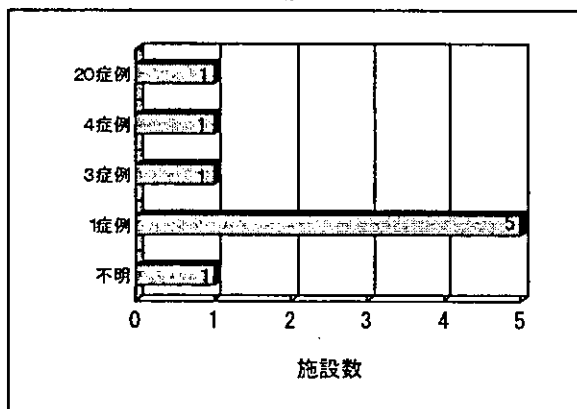


図4 受診あり施設における患者数

③ 受診した対象疾患患者への治療または対応（図5）

- ・ 他のプロスタグランジンE1製剤を使用：8施設
- ・ 他の医療機関へ搬送：1施設

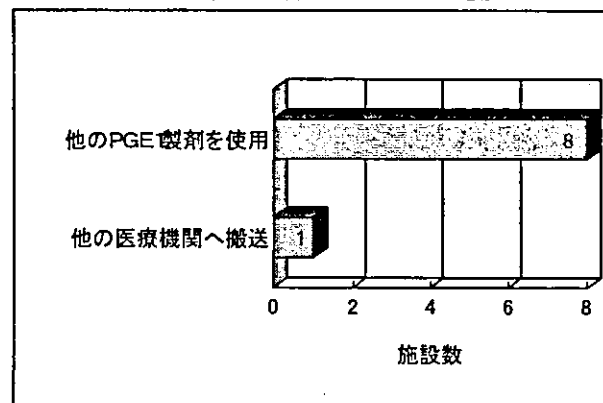


図5 対象疾患患者への治療または対応

④ 施設内で調査実施の体制が整った時期
(図6)

- ・ 平成16年7月 : 4施設
- ・ 平成16年8月 : 4施設
- ・ 平成16年9月 : 1施設
- ・ 平成16年10月 : 3施設
- ・ 未回答 : 1施設

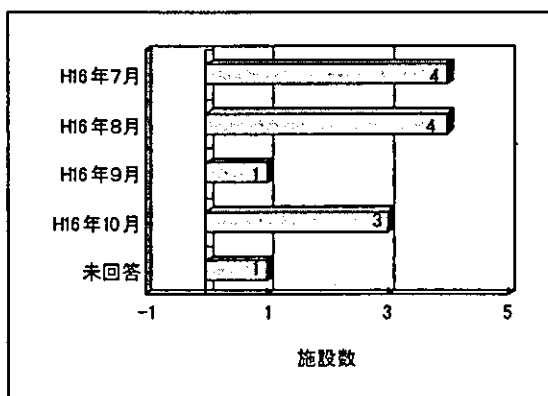


図6 調査の院内体制が整った時期

⑤ 施設で調査を実施するために行った手続き
(図7)

- ・ 医師・事務と相談して決定 : 6施設
- ・ 委員会で承認 : 4施設
- ・ 院長決裁・委員会へ報告 : 1施設
- ・ 未回答 : 1施設

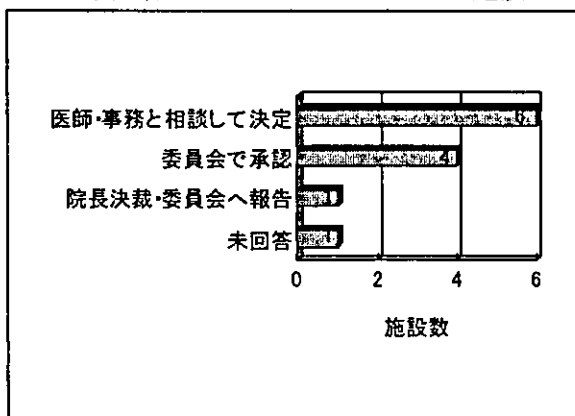


図7 調査を実施するための院内手続き

⑤ 調査を実施する際の問題点

- ・ 問題なし : 11症例
- ・ 問題あり : 1症例
(症例把握、事後契約に関する事務との連絡の2点がスムーズに出来るかが問題になった。)
- ・ 未回答 : 1施設

D. 考察

今年度は、小野薬品工業(株)の協力を得て、「注射用プロスタンディン」(動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存)の市販後における特別調査において、本研究班が施設選定、症例発生情報の収集に関与して、その調査の開始をすることが出来た。

施設選定については、平成14年度に本研究班で実施した小児治験に関するアンケート調査の結果から選定した78施設に対して予備調査及び正式な調査依頼を行い、最終的には13施設の参加協力が得られた。

調査への参加施設数が13施設と少ない理由として、次の項目が挙げられる。

- ・ 本調査の対象となる「動脈管依存性先天性心疾患」は全国で年間1000例程度の稀少疾患であり、患者が受診する施設が限られている。
- ・ 症例が比較的多く予想される施設は優先的に小野薬品工業(株)の単独実施調査に参加している。
- ・ 共同特別調査の契約方法である1症例毎の事後契約について、前例がないことや手続きが煩雑であることなどの理由で実施困難な施設があった。
- ・ 薬剤師が市販後調査に関与することに消極的な施設があった。

また、調査開始から7ヶ月が経過した平成17年3月現在で、参加施設からの症例発生情報は2施設からの3症例と少ない状況である。

症例数の少ない理由として、次の項目が挙げられる。

- ・ 参加施設での対象疾患の受診者数が少ない。
- ・ 対象疾患の症例に他のプロスタグランディンE1製剤が使用されている。
- ・ 調査に参加するために院内の委員会での承認が必要であり、その手続きに時間を要し、調査の開始が遅れた。

現在のところ、症例発生情報が少ないが、調査方法に問題があるのではなく、参加施設において調査の登録対象となる症例の発生が少ないことが原因である。

調査は来年度も継続して実施されるため、今後も参加施設及び小野薬品工業(株)と連携をとり、症例発生情報の収集に努めたい。

E. 結論

小児症例データを容易に収集する調査方法を検討するために、市販後の特別調査において本研究班の医療機関データベースを利用して施設選定を行い、症例発生情報を施設の薬剤師から研究班を通じて収集し、事後に1症例毎に契約を行う方法で、調査を開始することができた。しかし、参加施設数、現在までの症例発生情報も予想より少ない状況である。

現状においての状況分析を行い、問題点も上げられているが、今後の継続される調査において、参加施設及び小野薬品工業

(株)と連携をとり、症例発生情報の収集に努めたい。また、調査における問題点もさらに検討を行いたい。

F. 健康危惧情報

特になし

G. 研究発表

平成17年3月12日：国立病院東京医療センターにおける、当該研究班協力施設担当者向け研究報告会にて報告済み

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

I. 参考文献

- 1) 厚生労働科学研究「小児薬物療法におけるデータネットワークのモデル研究について」、平成14年度研究報告書（主任研究者：石川洋一）、平成15年4月
- 2) 厚生労働科学研究「小児薬物療法におけるデータネットワークのモデル研究について」、平成15年度研究報告書（主任研究者：石川洋一）、平成16年4月

厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
平成 16 年度分担研究報告書
小児薬物療法におけるデータネットワークの実用性と応用可能性に関する研究
(主任研究者) 石川 洋一

(分担研究課題)小児に関わる添付文書記載のあり方の調査

(分担研究者) 日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会
岩崎利信

日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PMS 部会
北園芳文、浅田和広、

(研究協力者) 日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PMS 部会
丸井裕子、横森淳二、タスクフォース6メンバー

研究要旨

小児科領域における医薬品適応外使用の解決に向け、本邦においても本研究班での検討を始め、小児臨床試験の推進等、様々な検討がなされている。しかしながら、小児用医薬品の適応外使用を解決するために克服すべき課題は多く、関係者の努力にもかかわらず、その解決にはもうしばらくの期間が必要と考えられる。

一方、本邦の添付文書における小児に関する記載は、平成9年4月25日付薬発第607号の記載要領に従い、「小児等に対する安全性は確立していない」と記載されている場合が多く、また、小児の投与経験に関する記載の少ないことから、小児への使用が過度に制限されている可能性が指摘されている。

本分担研究では、適応外使用をせざるを得ない医薬品の添付文書に、医療関係者の処方判断に有用な情報が記載できる方法を検討し提案することを目標に、本年度は予備調査として添付文書の日米欧における小児に関する記載状況を調査した。

1. 目的

薬物療法における小児の Therapeutic Orphan 状態を招いている要因として、小児の薬物療法に関する十分なデータが得られていないことに加えて、添付文書の記載内容によって小児への使用が過度に制限されていることも指摘されている。

本邦における現行の添付文書は、平成9年4月25日付の薬発第606号「医療用医薬品添付文書の記載要領について」及び薬発第607号「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」等の通知に基づき作成されている。小児に関する当該の記載についても薬発第607号にある以下の規定に基づいたものである。

[小児等への投与]

「未熟児^{注)}、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^{注)}、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。

注)：添付文書への記載は「低出生体重児」を使用している。

「安全性は確立していない。」との記載は十分なデータが得られていないことを周知し、小児領域における医薬品の適正な使用を推進する目的で記載されているところであるが、投与が必要と思われる患者に対しても投与を制限しているとの指摘があることも事実である。

また、製薬企業は医薬品の製造販売後に安全管理情報の収集・評価を行い、安全性に関する懸念が示唆された場合は添付文書に使用上の注意事項を追記して注意喚起を行っている。医薬品の適正な使用を推進するための追記であるが、その結果、添付文書の記載に関しては市販してから日が経過するにつれて投与制限が強くなる傾向がある。

一方、製薬企業は市販後に実施した調査等で、小児に関して安全管理情報以外にも有効性など投与に関する情報を集積している。しかしながら安全管理情報以外の情報については添付文書へ反映する明確なルールがなく、企業の社内資料となっているケースが多い。薬物療法に関する十分なデータが得られていない小児領域においては、製薬企業が収集した安全管理情報以外の小児患者への投与に関するデータであっても、処方判断には有用な情報となる可能性がある。

本分担研究ではこのような現状を踏まえ、医療関係者が小児へ処方判断する際に、有用な添付文書の記載のあり方を提言することを目的としている。

2. 調査方法

本研究班で実施した適応外使用医薬品等に関する調査で取り上げた医薬品を対象に、日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PMS 部会 タスクフォース 6 メンバーで分担して、日米欧の添付文書に記載されている小児に関する記載を一覧表とした。調査結果は別紙に示す。

3. 考察

本年度は予備調査として、日米欧の小児に関する添付文書の記載状況を調査し、20 製剤の記載状況をまとめた。日米欧の添付文書記載基準の違いや製剤間の違いも大きく、記載状況はさまざまであり、また、ごく一部の添付文書の情報であるが日米欧の添付文書の記

載において以下のような傾向があった。

1. 日欧に比べて米国の添付文書は記載されている情報量が多い（日本の抗悪性腫瘍剤を除く）。
2. 添付文書の記載要領に規定があるためと考えられるが、日本の添付文書には「小児等に対する安全性は確立していない」との定型的な記載が多い。一方、欧米の添付文書にも「Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.」等と記載されているが、Clinical studies の実施状況も併記している。
3. 日本の添付文書では、小児の用法用量の承認を取得した製剤であっても、治験で除外した年齢層に関して「低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない。」等との記載がされている。また、小児の安全性に関するデータが集積され、具体的な注意事項が記載されている添付文書であっても「小児等に対する安全性は確立していない。」との記載が併記されているケースが多い。

来年度以降は記載されている情報をさらに比較・分析し、有用な情報の条件を明確にするとともに、添付文書への記載方法等を検討する。また、添付文書へ記載できるデータの条件を明確にするとともに、条件を満たすデータを製造販売後調査等で収集する方法についても合わせて検討する必要があると考える。

添付文書における小児に関する記載の日米欧比較

一般名	剤型	日本	US	UK/EU	適応外使用疾患名
メロペネム	注射剤	<p>【用法・用量】 通常小児にはメロペネムとして、1日30～60mg（力価）/kgを3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、1日120mg（力価）/kgまで増量することができる。ただし、成人における1日最大用量2g（力価）を超えないこととする。</p> <p>【小児等への投与】 低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。軽度の国内の小児臨床試験では、軽度のAST(GOT)、ALT(GPT)上昇が多く報告されている。【「副作用」の項参照】</p>	<p>DOSAGE AND ADMINISTRATION Use in Pediatric Patients: For pediatric patients from 3 months of age and older, the MERREM I.V. dose is 20 or 40 mg/kg every 8 hours (maximum dose is 2 g every 8 hours), depending on the type of infection (intra-abdominal or meningitis). (See dosing table below.) Pediatric patients weighing over 50 kg should be administered MERREM I.V. at a dose of 1 g every 8 hours for intra-abdominal infections and 2 g every 8 hours for meningitis. MERREM I.V. should be given as intravenous infusion over approximately 15 to 30 minutes or as an intravenous bolus injection (5 to 20 mL) over approximately 3-5 minutes</p> <p>Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility Pediatric Use: The safety and effectiveness of MERREM I.V. have been established for pediatric patients >1= 3 months of age. Use of MERREM I.V. in pediatric patients with bacterial meningitis is supported by evidence from adequate and well-controlled studies in the pediatric population. Use of MERREM I.V. in pediatric patients with intra-abdominal infections is supported by evidence from adequate and well-controlled studies with adults with additional data from pediatric pharmacokinetics studies and controlled clinical trials in pediatric patients.</p>	<p>Posology and method of administration Children For children over 3 months and up to 12 years of age the recommended dose is 10 to 20 mg/kg every 8 hours depending on type and severity of infection, susceptibility of the pathogen and the condition of the patient. In children over 50 kg weight, adult dosage should be used. For children aged 4 to 18 years with cystic fibrosis, doses ranging from 25 to 40 mg/kg every 8 hours have been used to treat acute exacerbations of chronic lower respiratory tract infections. In meningitis the recommended dose is 40 mg/kg every 8 hours.</p> <p>Special warnings and special precautions for use Pediatric use Efficacy and tolerability in infants under 3 months old have not been established; therefore, Meronem is not recommended for use below this age. There is no experience in children with altered hepatic or renal function. Keep all medicines away from children.</p>	<p>感染症 (平成16年4月小児適用取得)</p>

添付文書における小児に関する記載の日米欧比較

一般名	剤型	日本	US	UK/EU	適応外使用疾患名
メチルプレドニゾロン	注射剤・経口	<p>【効能又は効果に関連する使用上の注意】 小児には、呻吟、意識混濁等、呼吸困難の症状が極めて強く、大発作時の状態を呈すで十分な患者のうち、気管支拡張剤の投与で過去の発作に際して必ずステロイド薬の大量投与を必要とした場合に使用すること。 注）：【「その他の注意」5の項参照】 【小児等への投与】 (1) 観察を十分に行うこと。【小児等の発育抑制があらわれた場合、頭蓋内圧亢進状態があらわれることがある。</p>	<p>Growth and development of infants and children on prolonged corticosteroid therapy should be carefully observed. Growth suppression in children</p>		<p>難性糖尿病、ステロイド抵抗性、抗ロイコシット抗体形成</p>
ランソプラゾール	経口	<p>【小児等への投与】 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）。</p>	<p>Pediatric Use The safety and effectiveness of PREVACID have been established in pediatric patients 1 to 17 years of age for short-term treatment of symptomatic GERD and erosive esophagitis. Use of PREVACID in this population is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of PREVACID in adults with additional clinical, pharmacokinetic, and pharmacodynamic studies performed in pediatric patients. The adverse events profile in pediatric patients is similar to that of adults. There were no adverse events reported in U.S. clinical studies that were not previously observed in adults. The safety and effectiveness of PREVACID in patients <1 year of age have not been established.</p>	<p>Children: There is no experience with Zoton in children.</p>	<p>逆流性食道炎</p>

添付文書における小児に関する記載の日米欧比較

一般名	剤型	日本	US	UK/EU	適応外使用疾患名
ウルソデオキシコール酸	経口	記載なし	<p>Pediatric Use The safety and effectiveness of Actigall in pediatric patients have not been established.</p>	<p>Clinical particulars primary biliary cirrhosis Children: Dosage should be related to bodyweight. Dissolution of gallstones Children: Cholesterol rich gallstones are rare in children but when they occur, dosage should be related to bodyweight.</p>	乳児胆汁うっ滞性肝疾患
塩酸キナプリル	経口	【小児等への投与】 小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)	<p>Pediatric Use The safety and effectiveness of ACCUPRIL in pediatric patients have not been established.</p>	<p>Clinical particulars Children (6-12 years): Not recommended. Safety and efficacy in children has not been established.</p>	蛋白尿改善
カプトプリル	経口	【小児等への投与】 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)。 【過量投与】 2. 処置 低血圧 - 生理食塩液の点滴静注による体液量増加が、血圧の回復のために探るべき処置であり成人の循環系から除去され、新生児又は小児に対しては、有効性はカプトプリルを除去するの腹膜透析はカプトプリルを除去するのに有効ではない。	<p>Pediatric Use: Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established. There is limited experience reported in the literature with the use of captopril in the pediatric population; dosage, on a weight basis, was generally reported to be comparable to or less than that used in adults. Infants, especially newborns, may be more susceptible to the adverse hemodynamic effects of captopril. Excessive, prolonged and unpredictable decreases in blood pressure and associated complications, including oliguria and seizures, have been reported. Captopril should be used in pediatric patients only if other measures for controlling blood pressure have not been effective. Fetal/Neonatal Morbidity and Mortality: ACE inhibitors can cause fetal and neonatal morbidity and death when administered to pregnant women. Several dozen cases have been reported in the world literature. When pregnancy is detected, ACE inhibitors should be discontinued as soon as possible.</p>	<p>Children and adolescents: The efficacy and safety of captopril have not been fully established. The use of captopril in children and adolescents should be initiated under close medical supervision. The initial dose of captopril is about 0.3 mg/kg body weight. For patients requiring special precautions (children with renal dysfunction, premature infants, new-borns and infants, because their renal function is not the same with older children and adults) the starting dose should be only 0.15 mg captopril/kg weight. Generally, captopril is administered to children 3 times a day, but dose and interval of dose should be adapted individually according to patient's response.</p>	先天性心疾患による心不全

添付文書における小児に関する記載の日米欧比較

一般名	剤型	日本	US	UK/EU	適応外使用疾患名
ダナゾール	経口	記載なし	Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.	Clinical particulars Children: Danol is not recommended.	再生不良性貧血、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)
アルブロスタジール	注射剤	副作用等発現状況の概要 新生児対象疾患 承認時：総症例 89 例中 26 例 (29.21%) 34 件の副作用が認められた。その主なものは無呼吸発作 11 件 (12.36%)、下痢 7 件 (7.87%)、発熱 5 件 (5.62%)、低ナトリウム血症 5 件 (5.62%) 等であった。 市販後調査：総症例 516 例中 122 例 (23.64%) 180 件の副作用が認められた。その主なものは無呼吸発作 63 件 (12.21%)、発熱 51 件 (9.88%)、低ナトリウム血症 18 件 (3.49%)、下痢 14 件 (2.71%) 等であった。(再審査終了時) 【その他の副作用】 新生児への投与にあたっては、上記に記載した副作用のほか、低クロール血症 (1.32%)、低カルシウム血症 (0.50%)、高脂血症 (0.17%) 等があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。 【小児等への投与】 動脈管依存性先天性心疾患以外の小児に對する安全性は確立していない。	Pediatric : Alprostadil plasma concentrations were measured in 10 neonates (gestational age of 34 weeks in 2 infants and 38 to 40 weeks in 8 infants) receiving steady-state intravenous infusions of alprostadil to treat underlying cardiac malformations. Infusion rates of alprostadil ranged from 5 to 50 (median, 45) nanograms/kilogram/minute, resulting in alprostadil plasma concentrations ranging between 22 and 530 (median, 56) picograms/milliliter. The wide range of alprostadil plasma concentrations in neonates reflects high variability in individual clearances of alprostadil in this patient population.	Up to now, there is no clinical experience in patients under 18 and over 75 years of age.	動脈管依存型冠動脈疾患

添付文書における小児に関する記載の日米欧比較

一般名	剤型	日本	US	UK/EU	適応外使用疾患名
アモキシシリン	経口	<p>【用法・用量】 ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症 小児は1日20～40mg（力価）/kgを3～4回に分割経口投与する。 【小児等への投与】 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症の場合 低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p>	<p>DOSAGE AND ADMINISTRATION Neonates and Infants Aged ≤12 Weeks (≤3 Months): Due to incompletely developed renal function affecting elimination of amoxicillin in this age group, the recommended upper dose of AMOXIL is 30 mg/kg/day divided q12h. PRECAUTIONS Pediatric Use: Because of incompletely developed renal function in neonates and young infants, the elimination of amoxicillin may be delayed. Dosing of AMOXIL should be modified in pediatric patients 12 weeks or younger (≤3 months). (See DOSAGE AND ADMINISTRATION: Neonates and Infants.)</p>	<p>Posology and method of administration Children's dosage (up to 10 years of age): Standard children's dosage: 125mg three times daily, increasing to 250 mg three times daily for more severe infections. Renal impairment in children under 40 kg: Creatinine clearance > 30 ml/min: No adjustment necessary. Creatinine clearance 10-30ml/min: 15mg/kg given b.i.d Creatinine clearance < 10 ml/min: 15mg/kg given as a single daily dose Amoxil Paediatric Suspension is recommended for children under six months of age. In severe or recurrent acute otitis media, especially where compliance may be a problem, 750 mg twice a day for two days may be used as an alternative course of treatment in children aged 3 to 10 years.</p>	心内膜炎 予防の菌 科治療前 投与
マレイン酸フルボキサミン	経口	<p>【効能・効果】 うつ病及びうつ状態、強迫製障害 【効能・効果に関連する使用上の注意】 18歳未満の患者に投与する際は、リスクとベネフィットを考慮すること。 （「小児等への投与」の項参照） 【慎重投与】 (8)小児（「小児等への投与」の項参照） 【小児等への投与】 (1)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。（低出生体重児、新生児、乳児、幼児については使用経験が少なく、小児については使用経験が少ない。）</p>	<p>Clinical Pharmacology Pediatric Subjects: The multiple-dose pharmacokinetics of fluvoxamine were determined in male and female children (ages 6-11) and adolescents (ages 12-17). Steady-state plasma fluvoxamine concentrations were 2-4 fold higher in children than in adolescents. AUC and Cmax in children were 1.5- to 2.7-fold higher than in adolescents (see table below). As in adults, both children and adolescents exhibited nonlinear multiple-dose pharmacokinetics. Female children showed significantly higher AUC(0-12) and Cmax compared to male children and, therefore, lower doses of fluvoxamine maleate tablets may produce therapeutic benefit (see table below). No gender differences were observed in adolescents. Steady-state plasma fluvoxamine concentrations were similar in adults and adolescents at a dose of 200mg/day, indicating that fluvoxamine</p>	<p>Posology and method of administration Obsessive compulsive disorder In children over 8 years and adolescents there is limited data on a dose of up to 100 mg b.i.d for 10 weeks. The starting dose is 25 mg per day. Increase every 4-7 days in 25 mg increments as tolerated until an effective dose is achieved. The maximum dose in children should not exceed 200 mg/day. (For further details see 5.1 and 5.2). It is advisable that a total daily dose of more than 50 mg should be given in two divided doses. If the two divided doses are not equal, the larger dose should be given at bedtime. Special warnings and special precautions for use Due to lack of clinical experience fluvoxamine should not be used in children and adolescents under the age of 18 years for the treatment of major depressive episode. No clinical trials have been</p>	強迫性障 害

添付文書における小児に関する記載の日米欧比較

一般名	剤型	日本	US	UK/EU	適応外使用疾患名
		<p>(2)本剤の小児に対する有効性及び安全性を検証するための試験は行われていない。類薬（塩酸パロキセチン）において海外で実施された7～18歳における大うつ病性障害（DSM-IV※における分類）患者を対象としたプラセボ対照の臨床試験において有効性が確認できず、また、自殺念慮、自殺企図等の発現頻度がプラセボ群と比較して高かったとの報告がある。また、18歳未満の大うつ病性障害患者に投与する場合は、投与開始早期から注意深く患者を観察し、新たな自傷、気分変動等の情動不安定の発現もしくは、これらの症状の増悪が観察された場合には、徐々に減量するなど慎重に投与を中止すること。（「重要な基本的注意3.」の項参照）</p> <p>※DSM-IV：American Psychiatric Association（米国精神医学会）のDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition（DSM-IV精神疾患の診断・統計マニュアル）</p> <p>(3)海外では強迫性障害の小児にSSRIを投与し、食欲低下と体重減少・増加が発現したとの報告があるので、小児に長期間本剤を服用させる場合には、身長、体重の観察を行うこと。</p>	<p>300mg/day, indicating that fluvoxamine exposure was similar in these two populations (see table below). Dose adjustment in adolescents (up to the adult maximum dose of 300mg) may be indicated to achieve therapeutic benefit.</p> <p>Dosage and Administration Dosage for Pediatric Population (Children and adolescents)</p> <p>The recommended starting dose for fluvoxamine maleate tablets in pediatric populations (ages 8-17 years) is 25mg, administered as a single daily dose at bedtime. In a controlled clinical trial establishing the effectiveness of fluvoxamine maleate tablets in OCD, pediatric patients (ages 8-17) were titrated within a dose range of 50 to 200mg/day. Physician should consider age and gender differences when dosing pediatric patients. The maximum dose in children up to age 11 should not exceed 200mg/day. Therapeutic effect in female children may be achieved with lower doses. Dose adjustment in adolescents (up to the adult maximum dose of 300mg) may be indicated to achieve therapeutic benefit. The dose should be increased in 25mg increments every 4 to 7 days, as tolerated, until maximum therapeutic benefit is achieved. It is advisable that a total daily dose of more than 50mg should be given in two divided doses. If the two divided doses are not equal, the larger dose should be given at bedtime.</p> <p>Adverse Events Other Adverse Events in OCD Pediatric Population</p> <p>In pediatric patients (N=57) treated with fluvoxamine maleate tablets, the overall profile of adverse events was generally similar to that seen in adult studies, as shown in Table 2. However, the following</p>	<p>conducted in the depressed paediatric population. Safety and efficacy from data collected in adults with major depressive episode cannot be extrapolated to the paediatric population. For SSRI's disinhibition, including suicidal behaviour has been reported.</p>	

添付文書における小児に関する記載の日米欧比較

一般名	剤型	日本	US	UK/EU	適応外使用疾患名
バルプロ酸ナトリウム	坐剤	【小児等への投与】 低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。(使用経験が少ない。)	<p>adverse events, not appearing in Table 2, were reported in two or more of the pediatric patients and were more frequent with fluvoxamine maleate tablets than with placebo: abnormal thinking, cough increase, dysmenorrhea, ecchymosis, emotional lability, epistaxis, hyperkinesia, infection, manic reaction, rash, sinusitis, and weight decrease.</p> <p>Clinical Trials</p> <p>Pediatric OCD study: the effectiveness of fluvoxamine maleate tablets for treatment of OCD was also demonstrated in a 10-week multicenter, parallel group study in a pediatric outpatient population (Children and adolescents, ages 8-17). Patients in this study were titrated to a total daily fluvoxamine dose of approximately 100mg/day over the first two weeks of the trial, following which the dose was adjusted within a range of 50-200mg/day (on a bid schedule) on the basis of response and tolerance. All patients had moderate-to-severe OCD (DSM-III-R) with mean baseline ratings on the Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (CY-BOCS) total score of 24. Patients receiving fluvoxamine maleate experienced mean reductions of approximately six units on the CY-BOCS total score, compared to a three-unit reduction for placebo patients.</p> <p>The following table provides the outcome classification by treatment group on the Global Improvement item of the Clinical Global Impression (CGI) scale for the pediatric study.</p>		
バルプロ酸ナトリウム	坐剤	【小児等への投与】 低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。(使用経験が少ない。)	<p>Pediatric Use</p> <p>Experience has indicated that pediatric patients under the age of two years are at a considerably increased risk of developing fatal hepatotoxicity, especially those with the aforementioned conditions. When</p>	<p>Clinical particulars Children over 20kg : Initial dosage should be 400 mg/day (irrespective of weight) with spaced increases until control is achieved ; this is usually within the range 20-30 mar/ka body</p>	脳外術後 抗けいれん

添付文書における小児に関する記載の日米欧比較

一般名	剤型	日本	US	UK/EU	適応外使用疾患名
			<p>DEPAKOTE is used in this patient group, it should be used with extreme caution and as a sole agent. The benefits of therapy should be weighed against the risks. Above the age of 2 years, experience in epilepsy has indicated that the incidence of fatal hepatotoxicity decreases considerably in progressively older patient groups. Younger children, especially those receiving enzyme-inducing drugs, will require larger maintenance doses to attain targeted total and unbound valproic acid concentrations. The variability in free fraction limits the clinical usefulness of monitoring total serum valproic acid concentrations. Interpretation of valproic acid concentrations in children should include consideration of factors that affect hepatic metabolism and protein binding.</p> <p>The safety and effectiveness of DEPAKOTE for the treatment of acute mania has not been studied in individuals below the age of 18 years.</p> <p>The safety and effectiveness of DEPAKOTE for the prophylaxis of migraines has not been studied in individuals below the age of 16 years.</p> <p>The basic toxicology and pathologic manifestations of valproate sodium in neonatal (4-day old) and juvenile (14-day old) rats are similar to those seen in young adult rats. However, additional findings, including renal alterations in juvenile rats and renal alterations and retinal dysplasia in neonatal rats, have been reported. These findings occurred at 240 mg/kg/day, a dosage approximately equivalent to the human maximum recommended daily dose on a mg/m^2 basis. They were not</p>	<p>weight per day. Where adequate control is not achieved within this range the dose may be increased to 35 mg/kg body weight per day.</p> <p>Children under 20kg : 20mg/kg of body weight per day ; in severe cases this may be increased but only in patients in whom plasma valproic acid levels can be monitored. Above 40 mg/kg/day, clinical chemistry and haematological parameters should be monitored.</p>	