

本剤使用期間中の状況をご記入ください。変量、休薬がある時は、段を変えてください。

注：下記に該当する薬剤については、時刻まで出来るだけ記載してください。

- ・変量を伴った薬剤
- ・有害事象において本剤以外の要因として挙げられている「被疑薬」
- ・有害事象発現後の処置として使用された薬剤

## 併用薬

1. 無 2. 有		薬剤名(商品名または一般名)	剤形	1日量 (単位)	使用期間
22			静注・筋注・錠・Cap 他( )	( )	西暦 200__年 月 日 時 ～西暦 200__年 月 日 時
			静注・筋注・錠・Cap 他( )	( )	西暦 200__年 月 日 時 ～西暦 200__年 月 日 時
			静注・筋注・錠・Cap 他( )	( )	西暦 200__年 月 日 時 ～西暦 200__年 月 日 時
			静注・筋注・錠・Cap 他( )	( )	西暦 200__年 月 日 時 ～西暦 200__年 月 日 時
			静注・筋注・錠・Cap 他( )	( )	西暦 200__年 月 日 時 ～西暦 200__年 月 日 時
			静注・筋注・錠・Cap 他( )	( )	西暦 200__年 月 日 時 ～西暦 200__年 月 日 時
			静注・筋注・錠・Cap 他( )	( )	西暦 200__年 月 日 時 ～西暦 200__年 月 日 時
			静注・筋注・錠・Cap 他( )	( )	西暦 200__年 月 日 時 ～西暦 200__年 月 日 時
			静注・筋注・錠・Cap 他( )	( )	西暦 200__年 月 日 時 ～西暦 200__年 月 日 時
			静注・筋注・錠・Cap 他( )	( )	西暦 200__年 月 日 時 ～西暦 200__年 月 日 時

単位 (mg, g, U 等) をご記入ください。

## 呼吸管理

23	呼吸管理の有無	1. 無 2. 有 → <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">a. 人工呼吸器の装着 b. 自発呼吸下の低酸素換気療法 c. その他 _____</span>
----	---------	--

「質問 23」が「2. 有 (a. 人工呼吸器の装着)」の場合 (24 時間表示)

		装着開始日時～離脱日時	装着理由	
24	初回	200__年 月 日 時 ～200__年 月 日 時	1. 無呼吸発作を予防するため 2. <u>無呼吸発作が実際に発現したため</u> 3. 特殊ガス治療 (濃度: %) → 4. その他 ( )	CO <sub>2</sub> ( %) · N <sub>2</sub> ( %) O <sub>2</sub> ( %) · NO ( %)
	2回目	200__年 月 日 時 ～200__年 月 日 時	1. 無呼吸発作を予防するため 2. <u>無呼吸発作が実際に発現したため</u> 3. 特殊ガス治療 (濃度: %) → 4. その他 ( )	CO <sub>2</sub> ( %) · N <sub>2</sub> ( %) O <sub>2</sub> ( %) · NO ( %)

「2」を選択された場合は、有害事象欄 (9～10 頁) にもご記入ください。

「質問 23」が「2. 有 (b. 自発呼吸管理下の低酸素換気療法)」の場合 (24 時間表示)

		開始日時～終了日時	方法	特殊ガス治療 (濃度: %)
25	初回	200__年 月 日 時 ～200__年 月 日 時	1. 経鼻カニューレ 2. Head Box 3. その他 ( )	CO <sub>2</sub> ( %) · N <sub>2</sub> ( %) O <sub>2</sub> ( %) · NO ( %)
	2回目	200__年 月 日 時 ～200__年 月 日 時	1. 経鼻カニューレ 2. Head Box 3. その他 ( )	CO <sub>2</sub> ( %) · N <sub>2</sub> ( %) O <sub>2</sub> ( %) · NO ( %)

## ■臨床所見

入院時、本剤使用直前、開始1、12時間後、7日目頃、14日目頃（日常診療下における調査時の目安として）等 または手術日直前（途中中止時）の状況についてご記入ください。なお、（入院時）と（使用直前）の観察日が同日の場合は、（入院時）欄のみ記入の上、（使用直前）欄には斜線を入れてください。

観察項目	観察日							
	(入院時) 200__年 月 日	(使用直前) 200__年 月 日	(開始1時間後) 200__年 月 日	(開始12時間後) 200__年 月 日	(使用7日目頃) 200__年 月 日	(使用14日目頃) 200__年 月 日	(手術日直前または途中中止時) 200__年 月 日	
26 体重 (g)								
体温 (°C)								
心拍数 (回/min)								
呼吸数 (回/min)								
上肢収縮期血圧 (mmHg)								
下肢収縮期血圧 (mmHg)								
尿量 <sup>1)</sup> mL/h・mL/day	mL/h・mL/day	mL/h・mL/day	mL/h・mL/day	mL/h・mL/day	mL/h・mL/day	mL/h・mL/day	mL/h・mL/day	mL/h・mL/day
血中 pH								
Base Excess (mEq/L)								
PaO <sub>2</sub> (mmHg)								
SpO <sub>2</sub> (%)								
F <sub>I</sub> O <sub>2</sub>								
PDA の径 <sup>2)</sup> (mm)								

1) : 尿量については、概ね近傍の1時間ないし2時間の平均尿量を出るだけご記入ください（1日尿量での記入の場合は、単位 mL/day を選択してください）。

2) : PDA の径については、最小値をご記入ください。また、目安としている観察日のデータがない場合は、近傍のデータを出るだけご記入ください。

## ■臨床所見（本剤再使用の場合）

本剤を再使用された場合は、下記の経過表へ使用直前、開始 1、12 時間後、7 日目頃、14 日目頃（日常診療下における調査時の目安として）等 または手術日直前（途中中止時）の状況についてご記入ください。

観察日 観察項目	(使用直前)	(開始 1 時間後)	(開始 12 時間後)	(使用 7 日目頃)	(使用 14 日目頃)	(手術日直前または途中中止時)
	200__年 月 日	200__年 月 日	200__年 月 日	200__年 月 日	200__年 月 日	200__年 月 日
体重 (g)						
体温 (°C)						
心拍数 (回/min)						
呼吸数 (回/min)						
上肢収縮期血圧 (mmHg)						
下肢収縮期血圧 (mmHg)						
尿量 <sup>1)</sup> mL/h・mL/day	mL/h・mL/day	mL/h・mL/day	mL/h・mL/day	mL/h・mL/day	mL/h・mL/day	mL/h・mL/day
血中 pH						
Base Excess (mEq/L)						
PaO <sub>2</sub> (mmHg)						
SpO <sub>2</sub> (%)						
F <sub>I</sub> O <sub>2</sub>						
PDA の径 <sup>2)</sup> (mm)						

1)：尿量については、概ね近傍の 1 時間ないし 2 時間の平均尿量を出来るだけご記入ください（1 日尿量での記入の場合は、単位 mL/day を選択してください）。

2)：PDA の径については、最小値をご記入ください。また、目安としている観察日のデータがない場合は、近傍のデータを出来るだけご記入ください。

■臨床検査〔観察期間中の状況についてご記入ください。〕

28 1. 未実施 2. 実施 → その項目について以下の欄に検査値等をご記入ください。

- 手術日までを目処とし、「使用前」および「観察期間中」の検査値をご記入ください。下記以外の検査項目の場合は、「その他」欄にご記入ください。
- 単位が異なる場合、余白に単位をご記入ください。
- 「正常値→異常値」または「異常値の増強」が、臨床的に問題と考えられる場合は、異常変動の有無を判定し、「有」の場合、「異常変動の原因」を検査項目ごとにご記入ください(注：「4. 本剤」選択の場合は「因果関係 有」として取り扱います。「4. 本剤」以外の選択の場合は「因果関係 無」として取り扱います。)
- 臨床検査値の異常の原因が「4. 本剤」によると考えられる場合は、次頁以降の「有害事象の内容」の欄にもご記入ください。

1. 疾患
  2. 併用薬
  3. 生理的変動  
(加齢に伴う変動も考慮する。)
  4. 本剤

項目	検査日	貴施設基準値	使用前			使用中および使用終了後			異常変動の有無 有の場合右欄へ	異常変動の原因 「4」の場合「有害事象欄」へ	
			西暦 200__年 月 日	西暦 200__年 月 日	西暦 200__年 月 日	西暦 200__年 月 日	西暦 200__年 月 日	西暦 200__年 月 日		その他	
血液学	赤血球数 (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	～						無・有	1・2・3・4		
	ヘモグロビン (g/dL)	～						無・有	1・2・3・4		
	ヘマトクリット (%)	～						無・有	1・2・3・4		
	血小板数 (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	～						無・有	1・2・3・4		
	白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	～						無・有	1・2・3・4		
血液生化学	AST(GOT) (IU/L)	～						無・有	1・2・3・4		
	ALT(GPT) (IU/L)	～						無・有	1・2・3・4		
	ALP(単位: )	～						無・有	1・2・3・4		
	γ-GTP (IU/L)	～						無・有	1・2・3・4		
	LDH (IU/L)	～						無・有	1・2・3・4		
	CK (IU/L)	～						無・有	1・2・3・4		
	総ビリルビン(mg/dL)	～						無・有	1・2・3・4		
	総蛋白 (g/dL)	～						無・有	1・2・3・4		
	アルブミン (g/dL)	～						無・有	1・2・3・4		
	BUN (mg/dL)	～						無・有	1・2・3・4		
	クレアチニン (mg/dL)	～						無・有	1・2・3・4		
	Na (mEq/L)	～						無・有	1・2・3・4		
	K (mEq/L)	～						無・有	1・2・3・4		
	Cl (mEq/L)	～						無・有	1・2・3・4		
	Ca (mg/dL)	～						無・有	1・2・3・4		
尿検査	蛋白	定性	－・±・＋・++	－・±・＋・++	－・±・＋・++	－・±・＋・++	－・±・＋・++	無・有	1・2・3・4		
	糖	定性	－・±・＋・++	－・±・＋・++	－・±・＋・++	－・±・＋・++	－・±・＋・++	無・有	1・2・3・4		
	ウロビリノーゲン	定性	－・±・＋・++	－・±・＋・++	－・±・＋・++	－・±・＋・++	－・±・＋・++	無・有	1・2・3・4		
	潜血	定性	－・±・＋・++	－・±・＋・++	－・±・＋・++	－・±・＋・++	－・±・＋・++	無・有	1・2・3・4		
		～						無・有	1・2・3・4		
その他	CRP (μg/dL)	～						無・有	1・2・3・4		
		～						無・有	1・2・3・4		
		～						無・有	1・2・3・4		
		～						無・有	1・2・3・4		

コメント [特記すべき事項等があればご記入ください。]

■有害事象\*（副作用・感染症を含む）の内容

\*：有害事象とは、医薬品が投与された際に発現した医学的に好ましくない所見（自他覚症状・疾患・臨床検査値異常・偶発症等）のことであり、当該医薬品との因果関係の有無は問いません（本剤との因果関係のない臨床検査値異常の有害事象欄への記入は不要ですが、弊社にて有害事象として評価する予定です）。集計・解析時には本剤との因果関係が「否定できる」以外は副作用として取り扱います。また、副作用には感染症を含みます。感染症とは、生体由来の医薬品等への病原体の混入が疑われる場合（例えば、血液製剤によるものと疑われるウイルス性肝炎、HIV 感染等）を指します。

（手術日までを目処に、本剤「使用中または使用終了後」の状況をご記入ください。）

30	有害事象の有無 （本剤との因果関係のない臨床検査値異常以外）	1. 無	2. 有	（有の場合、下欄をご記入ください。）
----	-----------------------------------	------	------	--------------------

31	有害事象名				
	発現日時	200__年 月 日 時	200__年 月 日 時	200__年 月 日 時	
	発現時用量	ng/kg/min	ng/kg/min	ng/kg/min	
	重篤度	1. 重篤 a. 死亡 b. 障害（日常生活に支障をきたす程度の機能不全） c. 死亡のおそれ d. 障害のおそれ e. 副作用治療のため入院または入院期間が延長 f. 上記に準じて重篤 2. 重篤でも軽微でもない 3. 軽微	1. 重篤 a. 死亡 b. 障害（日常生活に支障をきたす程度の機能不全） c. 死亡のおそれ d. 障害のおそれ e. 副作用治療のため入院または入院期間が延長 f. 上記に準じて重篤 2. 重篤でも軽微でもない 3. 軽微	1. 重篤 a. 死亡 b. 障害（日常生活に支障をきたす程度の機能不全） c. 死亡のおそれ d. 障害のおそれ e. 副作用治療のため入院または入院期間が延長 f. 上記に準じて重篤 2. 重篤でも軽微でもない 3. 軽微	
	発現後の有害事象に対する治療の有無	1. 無 2. 有 a. 減量 b. 投与中止 c. 他剤（ ）へ変更 d. 皮膚の刺激 e. 挿管 f. アミノフィリン投与 g. その他 （ ）	1. 無 2. 有 a. 減量 b. 投与中止 c. 他剤（ ）へ変更 d. 皮膚の刺激 e. 挿管 f. アミノフィリン投与 g. その他 （ ）	1. 無 2. 有 a. 減量 b. 投与中止 c. 他剤（ ）へ変更 d. 皮膚の刺激 e. 挿管 f. アミノフィリン投与 g. その他 （ ）	
	本剤との因果関係	1. 確実 2. 疑われる 3. 否定できない 4. 否定できる（下欄理由記載） 5. 不明	1. 確実 2. 疑われる 3. 否定できない 4. 否定できる（下欄理由記載） 5. 不明	1. 確実 2. 疑われる 3. 否定できない 4. 否定できる（下欄理由記載） 5. 不明	
	本剤以外の要因	有無	1. 無 2. 有（下段を記入してください）	1. 無 2. 有（下段を記入してください）	1. 無 2. 有（下段を記入してください）
		被疑薬	薬剤名	薬剤名	薬剤名
		他の要因			
	転帰	転帰日	200__年 月 日 時	200__年 月 日 時	200__年 月 日 時
内容		1. 回復 2. 軽快 3. 未回復 4. 後遺症 5. 死亡（副作用による） 6. 死亡（副作用によらない） 7. 不明	1. 回復 2. 軽快 3. 未回復 4. 後遺症 5. 死亡（副作用による） 6. 死亡（副作用によらない） 7. 不明	1. 回復 2. 軽快 3. 未回復 4. 後遺症 5. 死亡（副作用による） 6. 死亡（副作用によらない） 7. 不明	
今後の経過観察の予定	1. 無 2. 有 3. 不明	1. 無 2. 有 3. 不明	1. 無 2. 有 3. 不明		

「4. 否定できる」の理由、ならびに有害事象についての特記事項がある場合にご記入ください。

・有害事象については、その症状や内容により、追跡調査を依頼することがあります。

有害事象名				
発現日時		200__年 月 日 時	200__年 月 日 時	200__年 月 日 時
発現時用量		ng/kg/min	ng/kg/min	ng/kg/min
重篤度		1. 重篤 a. 死亡 b. 障害（日常生活に支障をきたす程度の機能不全） c. 死亡のおそれ d. 障害のおそれ e. 副作用治療のため入院または入院期間が延長 f. 上記に準じて重篤 2. 重篤でも軽微でもない 3. 軽微	1. 重篤 a. 死亡 b. 障害（日常生活に支障をきたす程度の機能不全） c. 死亡のおそれ d. 障害のおそれ e. 副作用治療のため入院または入院期間が延長 f. 上記に準じて重篤 2. 重篤でも軽微でもない 3. 軽微	1. 重篤 a. 死亡 b. 障害（日常生活に支障をきたす程度の機能不全） c. 死亡のおそれ d. 障害のおそれ e. 副作用治療のため入院または入院期間が延長 f. 上記に準じて重篤 2. 重篤でも軽微でもない 3. 軽微
発現後の有害事象に対する治療の有無		1. 無 2. 有 a. 減量 b. 投与中止 c. 他剤（ ）へ変更 d. 皮膚の刺激 e. 挿管 f. アミノフィリン投与 g. その他（ ）	1. 無 2. 有 a. 減量 b. 投与中止 c. 他剤（ ）へ変更 d. 皮膚の刺激 e. 挿管 f. アミノフィリン投与 g. その他（ ）	1. 無 2. 有 a. 減量 b. 投与中止 c. 他剤（ ）へ変更 d. 皮膚の刺激 e. 挿管 f. アミノフィリン投与 g. その他（ ）
本剤との因果関係		1. 確実 2. 疑われる 3. 否定できない 4. 否定できる（下欄理由記載） 5. 不明	1. 確実 2. 疑われる 3. 否定できない 4. 否定できる（下欄理由記載） 5. 不明	1. 確実 2. 疑われる 3. 否定できない 4. 否定できる（下欄理由記載） 5. 不明
本剤以外の要因	有無	1. 無 2. 有（下段を記入してください）	1. 無 2. 有（下段を記入してください）	1. 無 2. 有（下段を記入してください）
	被疑薬	薬剤名	薬剤名	薬剤名
	他の要因			
転帰	転帰日	200__年 月 日 時	200__年 月 日 時	200__年 月 日 時
	内容	1. 回復 2. 軽快 3. 未回復 4. 後遺症 5. 死亡（副作用による） 6. 死亡（副作用によらない） 7. 不明	1. 回復 2. 軽快 3. 未回復 4. 後遺症 5. 死亡（副作用による） 6. 死亡（副作用によらない） 7. 不明	1. 回復 2. 軽快 3. 未回復 4. 後遺症 5. 死亡（副作用による） 6. 死亡（副作用によらない） 7. 不明
今後の経過観察の予定		1. 無 2. 有 3. 不明	1. 無 2. 有 3. 不明	1. 無 2. 有 3. 不明

32

「4. 否定できる」の理由、ならびに有害事象についての特記事項がある場合にご記入ください。

■ 有効性評価 [臨床所見を基に判定をお願い致します。]

1. 著明改善 (効果について期待以上の結果が得られた)
2. 改善 (効果について期待通りの結果が得られた)
3. やや改善 (効果について期待した結果ではないが、改善傾向の結果は得られた)
4. 不変 (効果について期待した結果が得られなかった)
5. 悪化 (状態の悪化が認められた)

33	<b>全般改善度</b>	1. 著明改善 2. 改善 3. やや改善 4. 不変 5. 悪化 8. 判定不能
34	判定不能の理由(全般改善度が 8. の場合)	

■ 担当医総合コメント

本剤の品質、有効性、安全性に関すると思われる事柄があればご記入ください。

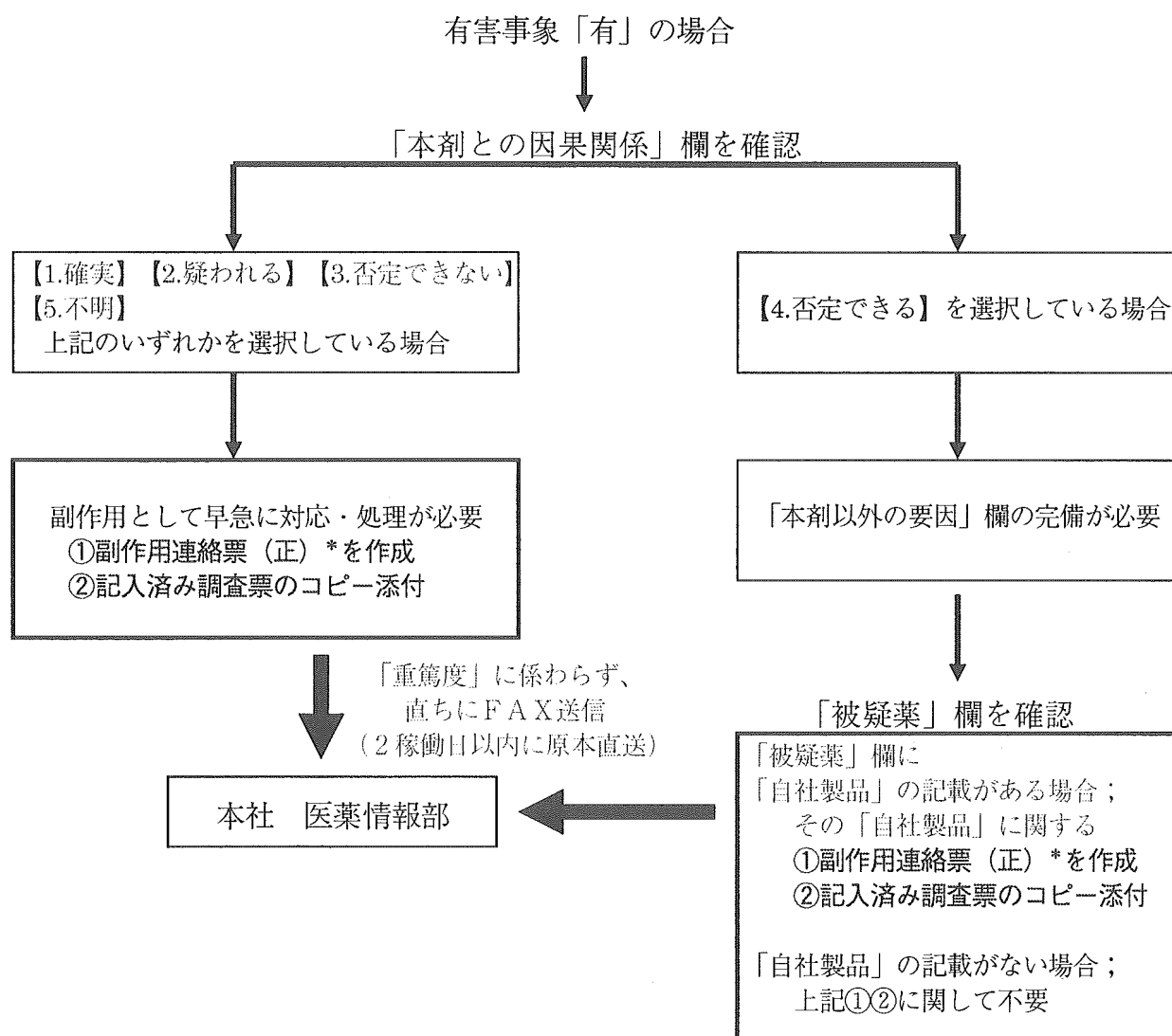
35	
----	--

## 有害事象と副作用について

「有害事象」とは、本剤との因果関係の有無に係わらず、本剤が投与された際に発現した医学的に好ましくない所見（自他覚症状・疾患・臨床検査値異常・偶発症等）のことをいいます。集計・解析時には、**本剤との因果関係が「否定できる」以外は副作用**として取り扱います。また、副作用には感染症を含みます。感染症とは、生体由来の医薬品等への病原体の混入が疑われる場合（例えば、血液製剤によるものと疑われるウイルス性肝炎、HIV 感染等）を指します。

## 調査票入手後の確認事項

副作用であるかどうかの区別は、先生のご判断による「**本剤との因果関係**」の有無の判定によります。有害事象が認められた場合（有害事象の内容欄を確認）、副作用としての対応の必要性について必ずご確認ください。



\*：副作用連絡票（副）は所属長を通じて医薬情報部へ送付する。

### 連絡先

本調査に関して、ご不明な点や副作用が発生した場合は、弊社医薬情報担当者または下記までご連絡ください。

連絡先：（本社） 小野薬品工業株式会社 医薬情報部  
Tel：06-6263-2960（ダイヤルイン） Fax：06-6263-2969



# 注射用プロスタンディン 特別調査

(動脈管依存性先天性心疾患)

## 症例登録記録票 (案)

送信先：国立成育医療センター 薬剤部  
石川洋一主任薬剤師

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1  
Tel：03-5494-7120 (内線 7240)  
Fax：03-3417-5691  
E-mail：[ishikawa-y@ncchd.go.jp](mailto:ishikawa-y@ncchd.go.jp)

国立成育医療センター 受理日；



小野薬品 医薬情報部 受理日；

(注) 下記事項の入力が完了されましたら、データ保存の上、すみやかに登録手続きを行なってください。

発信元控え No. : 1

◇施設名： 国立●●●●センター

◇薬剤師名： ▲▲▲▲

◇担当医名： ◆◆◆◆

◇生年月日： 2004-06-01

◇使用開始日： 2004-06-04

◇送付日： 2004-06-07

### 【備考】

※※※※病院より、上記症例と同日の生年月日、使用開始日の患者が搬送されており、本症例と区別するために患者情報として性別について追記する。

本症例の性別：男  
2例目の登録症例の性別：女

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17年度分担研究課題  
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 PMS 部会  
北園芳文

（研究協力者）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  
浅田和広、丸井裕子、横森淳二

#### 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、様々な検討がなされているところであるが、本邦の添付文書についても、平成9年4月25日付薬発第607号の記載要領に基づいた「小児等に対する安全性は確立していない」との記載に対して、小児への投与を過度に抑制しているとの指摘があり、添付文書の記載方法について見直しを求める意見が出されている。

本分担研究では、小児に対して適応外使用をせざるを得ない医薬品の添付文書について、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とし、昨年度は日米欧の添付文書における小児に関する記載状況を調査したところであるが、本年度は本邦における小児への投与の項の改訂状況についてアンケート調査を実施した。

アンケートの結果、市販後に得られた小児の使用経験を基に改訂した事例を参考とし、添付文書の記載のあり方について検討を行った。

#### 1. 目的

本邦において多くの医薬品が小児に適応外使用されている現状を改善するために、小児適応の取得、小児臨床試験の推進、小児薬物治療における科学的エビデンスの収集促進等の施策が図られている。すなわち、小児の用量設定等のための臨床試験（治験または市販後臨床試験）を計画する場合は、再審査期間の延長等、企業へのインセンティブを考慮する旨の通知（医薬発第1324号、平成12年12月27日）も出され、さらに、企業における十分な調査の実施、遅滞ない使用上の注意等への反映が指導されている（医薬審第107号、平成11年2月1日）。

しかしながら、本邦における医療用医薬品の添付文書「小児等への投与」の項については、小児に対する承認はないが投与される可能性があり、小児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『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』と記載することとされており（薬発第607号、平成9年4月25日）、小児薬物療法に関する情報収集が推進され、「遅滞なく使用上の注意の充実を図る」ことが求められてい

るにもかかわらず、現実には多くの医薬品では当該通知に則った記載がなされている。そのため、添付文書の「小児等への投与」の項の記載については医療現場から改善を求める意見が多い。

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投与を検討する際に、有用な添付文書の記載のあり方を検討し提言することを目的としている。

## 2. 調査方法

平成 17 年 8 月 22 日から 8 月 31 日までの期間、製薬協加盟会社 87 社に対して「小児等への投与」の項の改訂状況に関するアンケート調査を依頼し、83 社より回答を得た。

- ・調査対象期間：平成14年7月以降の3年間
- ・調査実施期間：平成17年8月22日～8月31日
- ・主な質問事項：
  1. 調査期間中の「小児等への投与の項」の改訂の有無
  2. 改訂されたうち、市販後調査（使用成績調査、特別調査、市販後臨床試験等）の結果に基づく改訂の有無
  3. 改訂されたうち、市販後調査（使用成績調査、特別調査、市販後臨床試験等）の結果に基づかない改訂の有無
  4. 市販後調査の結果に基づき改訂相談を行ったが、改訂できなかった事例の有無
- ・実施方法：製薬協よりアンケート対象企業にメールにて実施を依頼した。対象企業はWEB上で製薬協のアンケートシステムを使用して回答した。

## 3. 調査結果（回答83社）

【質問1】御社が製造販売承認を持っている製品で、過去3年以内（平成14年7月以降）に「小児等への投与の項（カッコ内を含む）」の改訂を行った製品がありますか？

ある ⇒ 質問2へ	ない ⇒ 質問5へ
21社	62社

【質問2】上記1の改訂の中に「市販後のデータ（使用成績調査結果、特別調査結果、市販後臨床試験結果）に基づく改訂」がありますか？

ある □ 質問3へ	ない □ 質問4へ
11社	10社

【質問3】「市販後のデータに基づく改訂」につき、お手数ですが、該当する製品について（複数ある場合はそれぞれについて）下記内容を教えて下さい。

3-1 製品名（13製剤）・・・参考資料1参照

3-2 改訂時期（平成□□年□□月）

改訂時期	製品数
平成14年7月から平成15年6月	5製品
平成15年7月から平成16年6月	4製品
平成16年7月から平成17年6月	4製品

### 3-3 改訂の種類

改訂の種類	製品数
自主改訂	11製品
当局の指示	1製品
未記載	1製品

### 3-4 改訂理由の詳細

改訂理由	製品数
使用成績調査等による使用経験の蓄積	12製品
学会報告による	1製品

### 3-5 改訂内容の詳細

改訂内容	製品数
使用経験がない→使用経験が少ない	7製品
上記+本文の改訂	3製品
使用経験の追記	1製品
本文から「小児」の削除	1製品
新たな注意喚起の追記	1製品

【質問4】「市販後のデータに基づかない改訂」につき、お手数ですが、該当する製品について（複数ある場合はそれぞれについて）下記内容を教えて下さい。

#### 4-1 製品名（14 製剤）

#### 4-2 改訂時期（平成〇〇年〇〇月）

改訂時期	製品数
平成 14 年 7 月から平成 15 年 6 月	1製品
平成 15 年 7 月から平成 16 年 6 月	8製品
平成 16 年 7 月から平成 17 年 6 月	5製品

#### 4-3 改訂の種類

改訂の種類	製品数
自主改訂	10製品
当局の指示	3製品
未記載	1製品

#### 4-4 改訂理由の詳細

改訂理由	製品数
海外の使用経験に基づく	2製品
海外規制当局の措置に基づく	3製品
記載整備	4製品
追加適用	4製品
CCDSの改訂	1製品

#### 4-5 改訂内容の詳細

改訂内容	製品数
記載要領の文章に変更	3 製品
追加適用に関する追記	4 製品
小児データの追記	2 製品
本文から「小児」の削除	1 製品
新たな注意喚起の追記	3 製品

【質問 5】 これまでに、市販後のデータ（使用成績調査結果、特別調査結果、市販後臨床試験結果）等に基づき「小児等への投与の項」の改訂を当局へ打診したけれども、当局の判断で改訂が実現しなかった（あるいは、提案したとおりにならなかった）製品はありますか？

ある □ 質問 6 へ	ない □ 質問終了	未記載
4 社	75 社	4 社

【質問 6】 上記 5 で「ある」と回答した場合は、お手数ですが、該当する製品について（複数ある場合はそれぞれについて）下記内容を教えて下さい。

6-1 製品名（4 製剤）・・・参考資料 2 参照

6-2 相談時期（平成 □□ 年 □□ 月）

改訂時期	製品数
平成 14 年 7 月から平成 15 年 6 月	2 製品
平成 15 年 7 月から平成 16 年 6 月	2 製品
平成 16 年 7 月から平成 17 年 6 月	0 製品

6-3 提案内容の詳細

改訂内容	製品数
「小児」の削除、記載変更	3 製品
使用経験が「ない」を「少ない」に変更	1 製品

6-4 実現しなかった理由の詳細（当局の説明・姿勢）

改訂内容	製品数
記載ルールを検討中	2 製品
安全性が確立したとはいえない	1 製品
再審査結果待ち	1 製品

【意見（要約）】

要望

- ・ 承認審査の段階で小児に対する製造販売後調査の実施を指摘されるケースがあるが、使用成績調査での層別解析や小児の特定使用成績調査の結果に基づき、どこまで記載内容を変更又は設定できるのか不明であるため、当局より何らかの指標となるものが示して頂ければと思います。
- ・ 添付文書を改訂できる条件などのある程度明文化していただきたい。
- ・ 「使用経験あり」「使用経験が少ない」などの記載は、特定使用成績調査などにおいて何症例集積されれば記載すべきなのか、基準を設けていただければと思います。

- ・ 過去には改訂が実現した企業もあり早く対応していただきたい。
- ・ 折角、小児における特定使用成績調査で1,000例を超える症例を収集しても、再審査期間中における使用成績調査、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験結果の審査体制が審査部門で確立していないために、単に「使用経験がない」⇒「使用経験が少ない」といった内容の改訂しか出来ないのが実情である。小児の使用成績調査、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験結果を迅速に使用上の注意に反映させる意味においても、再審査期間中における使用成績調査、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験結果の審査体制の早期確立が望まれる。
- ・ 小児等への投与に関する記載は、企業による特定使用成績調査や製造販売後臨床試験によっても困難と考えられますので、国、学会、医療機関、企業の連携が必要です。PMS 部会総会で講演されたようなことが実現することを期待します。
- ・ 使用成績調査、特定使用成績調査等において小児のデータが得られた場合、積極的にそれらの結果を添付文書に反映した方がよいと思います。

#### 意見（懸念 / 否定的）

- ・ 効能効果に小児の記載がない場合に、この「小児への投与の項」に何らかの注意を記載すると、小児に対しての処方を推奨しているかのような印象をもたれないか心配です。
- ・ 小児に対する臨床試験が充実しない限りは市販後の実績だけではエビデンスとして限界があると思います。
- ・ 小児に限らず、効能効果、用法用量外の使用（適応外使用）が、医療現場では多くなされている場合、適応外使用に対する適正使用情報の提供に苦慮する。承認外なので、原則として【使用上の注意】等に記載できないですが、添付文書以外では正式な情報提供手段もなく、かといって、承認事項の一変手続きはコストと期間の問題で速やかな実現が難しい。治験時のデータに基づき、使用上の注意に「小児の使用経験はない」旨記載したが、製造販売後調査の使用成績調査や自発報告等で、小児症例が数例でも収集された事実がある場合矛盾が生じる。「使用経験は少ない」旨変更すべきだが、なかなか対応しきれっていないのが現状である。
- ・ 小児の項に限らないが、使用上の注意は成分で同一（添加物の影響が考えられる副作用発生頻度は除く）であるべきではないでしょうか？
- ・ 医療機関から、よく問い合わせを受け、回答に苦慮します。
  - (1) 「・・・安全性は確立していない。」という表現は企業の責任回避である。何か投与の目安となるような表現を盛り込むべきとの要望をよく受ける。
  - (2) 「小児」の年齢基準が海外と異なり、改訂の根拠説明が難しい場合がある。

## 4. 考察

アンケートの結果より平成14年7月以降の3年間での「小児等への投与の項」の改訂状況、特に市販後調査等で得られたデータを根拠とした改訂状況について検討を行った。また、製薬協PMS部会が平成15年3月に実施した小児等への投与の項に関するアンケート結果との比較も行い、「小児等への投与の項」の記載のあり方について考察した。

### 1. 改訂状況

- ・ 平成14年7月以降の3年間で回答のあった83社中21社で小児等への投与の項を改訂していた。改訂を行った21社中11社（13製品）が市販後調査等で得られた

データを根拠として、添付文書の「小児等への投与の項」の改訂を行っていた。

- 改訂時期に偏りはなく、平成14年7月から1年ごとに5製剤、4製剤、4製剤の改訂が行われていた。
- 改訂の根拠としたデータは13製品中12製品が市販後調査等で得られた使用経験であった。根拠とした小児使用例数が確認できている製品では少ないものでは33例から多いものでは1552例と大きな開きがあり、改訂するために必要な例数の基準等は明確でなかった。
- 今回のアンケートで確認できた市販後調査等のデータに基づく改訂件数は、製薬協PMS部会で平成15年3月に実施したアンケートで確認できた件数（8製品）と比べて多かった。

## 2. 具体的な改訂内容

- 改訂を行った13製品中10製品の改訂内容は以下のとおり「使用経験がない」を「使用経験が少ない」と変更したものであった。

改訂前	改訂後
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。 (使用経験がない)	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)

- 改訂を行った13製品中1製品ではあるが、以下のとおり収集した使用経験のデータを具体的に記載した製品があった。

改訂前	改訂後
小児等に対する安全性は確立していない。 (使用経験がない)	小児等に対する安全性は確立していない。なお、使用成績調査において、15歳未満379例（出生後4週未満156例を含む。）に使用された結果、副作用発現症例はなかった。

- 前回実施したアンケートで得られた改訂内容と今回のアンケートで得られた改訂内容に違いが認められた。前回の8製品中6製品の改訂内容は以下のとおり、「安全性は確立していない」という対象から、収集された年齢層の記載を削除するという改訂であったが、今回のアンケートでは13製品中1製品だけであった。また、同様の改訂を提案したが、承認されなかったあるいは保留とされた事例が3製品あった。承認されなかった理由として、本文中より「小児」等を削除することはその対象患者について安全性が確立したと判断される可能性があるが、市販後調査等で得られたデータを根拠に安全性が確立したと判定することはできないため、と指導されているケースが多かった。

改訂前	改訂後
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、乳児又は幼児又は <del>小児</del> に対する安全性は確立していな

(使用経験がない)	い。(使用経験が少ない)
-----------	--------------

### 3. まとめと今後の検討課題

#### (1) アンケートの集計結果より以下の状況が確認できた。

- ・ 小児等への適用外使用の改善のため、市販後調査等で得られたデータを根拠として、添付文書の「小児等への投与の項」を改訂する製品が認められている。
- ・ 改訂内容は大半が「使用経験がない」を「使用経験が少ない」としたものであり、改訂に必要な症例数等の基準は明確でない。
- ・ 平成14年頃に改訂内容が本文中より収集された年齢層を削除する方向から、前項の改訂内容に変更された。
- ・ 1製品ではあるが収集された使用経験のデータを「小児等への投与の項」へ具体的に記載した製品があった。

#### (2) 医療関係者が小児等への投与を判断する際に有用な添付文書であるために、今後もいかなのような検討が必要と考えられた。

- ・ 市販後調査等で得られたデータに基づき「使用経験がない」を「使用経験が少ない」と改訂することによって、医療関係者が小児等への投与を判断する際の参考となるかどうか。
- ・ 「使用経験が少ない」の代わりに収集された小児等への使用経験を具体的に記載する改訂は、医療関係者が小児等への投与を判断する際の参考となるか。
- ・ 改訂するためには市販後調査等での使用経験がどの程度必要か。
- ・ 「安全性が確立していない」とされている本文中から特定の年齢層を削除するためにはどのような根拠データが必要か。

今回のアンケート結果より、市販後調査で得られた使用経験を根拠として、添付文書の「小児等への投与の項」が改訂されていることは確認できたが、その改訂内容や改訂するために必要なデータの基準等は明確にされていない。既に改訂された製品についても、その時期によって本文中より「小児」等を削除した製品と「使用経験がない」を「使用経験が少ない」と改訂した製品が混在している状況であるため、市販後調査等のデータに基づいて「小児等への投与の項」を改訂するための基準を明確にして、添付文書の記載状況を整備する必要があると考えられる。



参考資料 1

製品名	改訂時期	改訂の種類	改訂の根拠	改訂前	改訂後
消化管運動賦活剤	200505	自主改訂	使用成績調査 33 例	小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)	小児等に対する安全性は確立していない(使用経験が「少ない」)
5-HT <sub>3</sub> 受容体拮抗型制吐剤	200403	自主改訂	小児への投与例 (例数不明)	小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)	小児等に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)
選択的セロトニン再取り込み阻害剤	200405	事務連絡	特別調査 174 例 (7 ~ 16 歳の小児うつ病、強迫性障害)	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(使用経験がない)	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なく、小児については使用経験が少ない。)
吸入ステロイド喘息治療剤	200407		使用成績調査等 100 例余り (4 歳以下の幼児)	低出生体重児、新生児、乳児又は 4 歳以下の幼児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)	低出生体重児、新生児、乳児又は 4 歳以下の幼児に対する安全性は確立していないので、観察を十分に行いながら投与すること」(使用経験が少ない)。
鼻腔内 MRSA 除菌剤	200502	自主改訂	使用成績調査 379 例 (出生後 4 週未満 156 例を含む。)	小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)	小児等に対する安全性は確立していない。なお、使用成績調査において、15 歳未満 379 例 (出生後 4 週未満 156 例を含む。) に使用された結果、副作用発現症例はなかった。
選択的ドパミン作動薬	200407	自主改訂	使用成績調査 (例数不明)	小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)	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)
活性化 VD3 角化剤	200304	自主改訂	使用成績調査及び特別調査 103 例 新生児 (出生後 4 週間未満) 0 例、乳児 (出生後 4 週間から 1 歳未満) 11 例、幼児 (1 歳から 7 歳未満) 33 例、小児 (7 歳から 5 歳未満) 59 例	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。(使用経験がない)	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。(使用経験が少ない)
β-ラクタマーゼ阻害剤配合抗生物質製剤	200308	自主改訂	低出生体重児への投与例 (例数不明)	(1) 低出生体重児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。 (3) 承認までの成績で、1 歳未満の小児は 1 歳以上の小児と比べ下痢・軟便	(1) 低出生体重児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。 (3) 1 歳以下の小児では下痢・軟便の発現頻度が高いので、慎重に投与するこ

製品名	改訂時期	改訂の種類	改訂の根拠	改訂前	改訂後
持続性高血圧・狭心症治療剤 慢性心不全治療剤	200403	自主改訂	小児の使用例における低血糖の発現に関する学会報告	小児等に対する安全性および有効性は高いので、慎重に投与すること。 小児等に対する安全性および有効性は確立していない(低出生体重児、新生児には使用経験が少ない。乳児、幼児および小児には使用経験が少ない)。	小児等に対する安全性および有効性は確立していない(低出生体重児、新生児には使用経験が少ない。乳児、幼児および小児には使用経験が少ない)。重症心不全を有する幼児および小児において、本剤の投与により重篤な低血糖症状があらわれ、死亡に至った例も報告されている。
持続性高血圧・狭心症治療剤 慢性心不全治療剤	200210	自主改訂	小児等に対する使用経験(例数不明)	小児等に対する安全性は確立していない。	小児等に対する安全性および有効性は確立していない(低出生体重児、新生児には使用経験が少ない。乳児、幼児および小児には使用経験が少ない)。
抗悪性腫瘍剤	200301	自主改訂	使用成績調査 38 例	小児等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、幼児また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)。
急性心不全治療剤	200211	自主改訂	使用成績調査(例数不明)	小児等に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)	小児等に対する安全性は確立していない。(使用経験が少ない。)
選択的ヒスタミンH1受容体拮抗剤 アレルギー性疾患治療剤	200301	自主改訂	特別調査 1,552 例(安全性解析対象症例 1,316 例)	小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。	低出生体重児、新生児、乳児、幼児および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)。1) 【参考】 1) 馬場駿吉：臨床医薬 18 1371(2002)

参考資料 2

製品名	相談時期	改訂前	提案した改訂案	結果と当局の見解
ロイコトリエン受容体拮抗剤・気管支喘息治療剤	200402	1歳未満の小児での使用経験がなく、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。	1歳未満の小児での使用経験が『少なく』、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。	本剤の治験時には1歳未満の小児を対象外としたため「1歳未満の小児での使用経験がなく」としていた。市販後調査において使用成績・特別調査の計1421例中、24例が1歳未満であったことより、「1歳未満の小児での使用経験が少なく」に変更することを相談したが、実現しなかった。 「なく」を「少なく」に変更する基準（例数も含む）を検討中であり、さらに審査部門と相談する必要もある。取り敢えず、再審査申請中でもあるが、現時点では承認された数字では無いとの観点から、しばらく待つて欲しいとの回答であった。
経口用セフェム系抗生物質製剤	200306	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）。	低出生体重児、新生児、乳児又は幼児に對する安全性は確立していない。（使用経験が少ない。） * 改訂箇所は『小児』の削除	改訂が認められなかった。 再審査結果に伴う使用上の注意の改訂時に、使用成績調査で小児に投与された226症例のうち副作用発現が1例もなかったという結果から改訂案を提案した。当局からは、症例が200例程度であることと、小児用製剤の方のデータでは副作用が発現していることもあり、安全性が確立されたとはいえないと考えられ、改訂は認められなかったとの回答を受けた。
非イオン性MRI用造影剤	200203	小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。	1) 幼児又は小児に投与する場合は、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。 2) 低出生体重児、新生児又は乳児』に對する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。	改訂せず 再審査データをもとに改訂を提案した。再審査結果通知を受けて結果が判明する予定であるが、まだ結果通知が来ていないので保留している。

製品名 アレルギー一性疾患 治療剤	相談時期 200402	改訂前 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。	提案した改訂案 低出生体重児、新生児、乳児又は幼児に 対する安全性は確立していない。 * 改訂箇所は『小児』の削除	結果と当局の見解 改訂できず 主旨、内容は理解されたが、「小児の項 に関して記載方法の見直しをしている最 中なので、その結果がでるまで待つては しい」とのコメメントがあつた。
-------------------------	----------------	---	--	--