

用も PK データが含まれる場合は有効な方法となる。

今後、小児 PK データの有効活用の研究は、小児薬物療法根拠情報収集事業等へ展開が必要である。

E. 研究発表

論文発表

加藤裕久、小児の特性と薬物動態、薬局、第55巻、第8号、2305-2313、2004

文献

- 1) 厚生科学研究「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) 日本公定書協会普及啓発事業食品医薬品

等リスク分析研究事業「小児等の特殊患者群に対する医薬品の有効性、安全性情報の収集とそれらの情報に基づくリスク評価・管理手法に関する研究」、
「Therapeutic Orphan からの脱却への道 その3」本格的解決の開始に向けて、報告会要旨集、平成17年1月

- 3) 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、医薬審、第1334号、平成12年12月
- 4) 谷川原祐介、森田一美、笠井英史、薬剤反応性調査試行的事業解析報告書、平成15年10月

表2 ミダゾラム小児適応外使用実態¹⁾

対象疾患 ^{※1}	投与経路 ^{※2}	適応外使用理由
○	×	263 例の対象疾患は「麻酔前投与」で、48 例が「注腸」、215 例が「水剤」による投与
×	○	適応外疾患は「検査時の鎮静」78 例、「痙攣」16 例、「心疾患、他」14 例、108 例の投与剤型は「注射剤」
×	×	「鎮静」+「注腸」5例 「痙攣」+「点鼻」4例

○適応内、×適応外

※¹麻酔前投薬、全身麻酔の導入・維持、集中治療における人工呼吸中の鎮静

※²注射剤

表3 ファモチジンの小児用量設定のための前提条件の充足度

海外	成人データ	○
	小児データ	△
日本	成人データ	○
	小児データ	×

○データ十分

△臨床的には十分に使用されているが、小児 PK データの集積は不十分

×データ不十分

表4 タクロリムス水和物の評価資料

市販後調査	使用成績調査		
	小児特別調査		
	長期特別調査		
	予後追跡特別調査		
PK 評価	トラフ濃度	使用成績調査及び小児特別調査における点滴静注内投与時の血中濃度(予防投与症例)	
		使用成績調査及び小児特別調査における経口投与時の血中濃度(予防投与症例)	
	母集団解析	ベイジアン推定クリアランスの患者背景因子との相関性	
		小児患者ベイジアン推定クリアランス	投与開始時の全身クリアランス
			見かけのクリアランス (apparent clearance ; CL/F)
			1日あたりの AUC(血中濃度時間-曲線下濃度: area under the curve)
		成人患者ベイジアン推定クリアランス	投与開始時の全身クリアランス
			見かけのクリアランス
1日あたりの AUC			
有効性評価	使用成績調査との有効性比較	慢性 GVHD 治療投与例における投与 12 週後の判定	
		急性 GVHD 治療投与例における投与 4 週後の判定	
安全性評価	安全性解析		
	臓器別副作用発現症例		

表5 マレイン酸エナラプリルの小児用量設定のための前提条件の充足度

海外	成人データ	○
	小児データ	○
日本	成人データ	○
	小児データ	×

○データ十分

×データ不十分

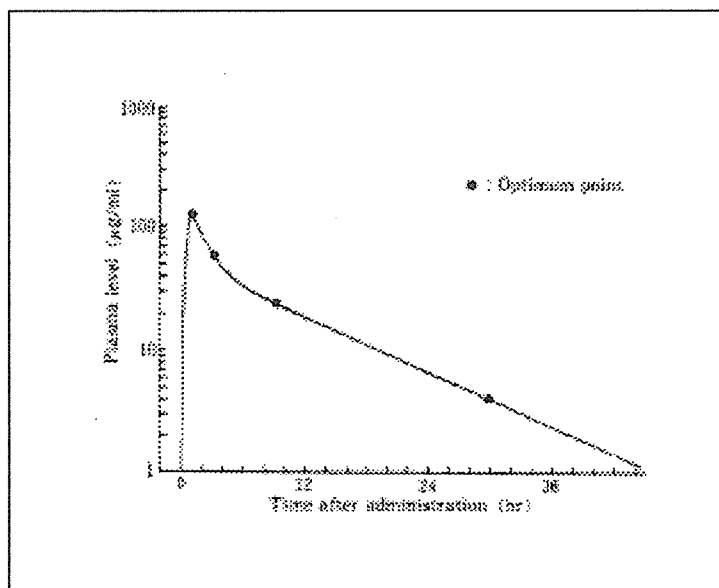


図2 最適サンプリング時間設定のイメージ図

(ヒトに薬物を1時間定速注入した時の最適サンプリング点

; Optimum point ●)

研究3. 収集した小児薬物療法情報の添付文書改善に向けた反映方策の検討

3-2. 小児に関わる添付文書記載のあり方の調査

北園 芳文	日本ベーリンガーインゲルハイム（日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PMS 部会）
浅田 和広	鳥居薬品（日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PMS 部会）
岩崎 利信	塩野義製薬（日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会）
丸井 裕子	中外製薬（日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PMS 部会）
西 利道	大鵬薬品工業（日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PMS 部会）

要旨

小児科領域の薬物療法に使用される医薬品について、「いわゆる適応外使用」の改善を目指してさまざまな取り組みが行われているが、適応外使用となる原因として小児の効能・効果、用法・用量について承認された医薬品が不足しているだけでなく、添付文書における小児等への投与に関する記載のあり方が指摘されている。具体的には添付文書に記載されている小児等に関する情報が不十分であるとの指摘と、また、慎重な投与を促すために添付文書へ記載するように指導されている「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）」という表現について、その目的を超え、小児等へ処方する際の障害になっているとの指摘である。

本分担研究では、平成9年4月25日付薬発第607号等で通知された記載要領に基づき作成されている医療用医薬品の添付文書が、小児等に対する適切な薬物療法に役に立つ添付文書であるための、添付文書記載のあり方を検討し提案することを目標として活動を行ってきた。

本分担研究の結果として、添付文書で提供されている小児等への投与に関する情報の現状と問題点を明らかにするとともに、「いわゆる適応外使用」の原因と指摘されないための添付文書の記載のあり方について提案を行った。

A. 研究目的

本研究では、小児等への薬物療法において、いわゆる適応外使用となっている医薬品が多いことの要因として、添付文書での情報提供のあり方も一因として指摘されていることから、現状の問題点と小児薬物療法に有用な添付文書のあり方を検討した。具体的な指摘事項としては、添付文書で提供している小児等への投与

に関する情報が不足していることと、使用上の注意[小児等への投与]の項の「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）」等の記載が注意喚起の目的を超え、処方する際の障害になっていると指摘されていることである。

添付文書で提供している小児等への投与に関する情報が少ないとの指摘に対しては、製薬

企業が製造販売後の特定使用成績調査（特別調査）等で小児等への使用に関する情報の収集状況と、収集した小児使用情報に基づく使用上の注意の改訂状況を検討した。また、「小児等に対する安全性が確立していない。」という表記が処方する際の障害になっているとの指摘に対しては、欧米の添付文書での表記や市販後の改訂内容等を調査し、適切な表記について検討した。

B. 研究方法

平成 16 年度研究

小児等への投与に際して有用な添付文書のあり方を検討する際の参考とするために、日米欧での添付文書に記載されている小児等への投与に関する内容を調査した。対象医薬品を石川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とし、日米欧の添付文書に記載されている小児等に関する記載を調査して一覧表とした。

平成 17 年度研究

国内における[小児等への投与]の項の改訂状況から、小児等への投与に関する添付文書の現状を把握するために、製薬協加盟会社 87 社に対してアンケート調査を実施した。

● 調査対象期間：平成 14 年 7 月以降の 3 年間

● 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、製造販売後調査[使用成績調査、特定使用成績調査（特別調査）、製造販売後臨床試験（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、製造販売後調査[使用成績調査、特定使用成績調査（特別調査）、製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）等]の結果に基づかない改訂の有無

4. 製造販売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。

平成 18 年度研究

小児等に繁用されている医薬品の添付文書における[小児等への投与]の項の記載状況と製薬企業が有している小児使用情報の有無について確認した。国立成育医療センターで小児に繁用されている医薬品のうち、小児等に対する用法・用量が承認されていない注射剤と経口剤より、それぞれ処方患者の多い医薬品を抽出し、添付文書の使用上の注意[小児等への投与]の項の記載状況を確認するとともに、製薬企業各社にアンケートを実施し、収集した小児等への使用情報の有無を確認した。

● 調査の概要

1. 対象医薬品：国立成育医療センターで小児に繁用されている医薬品のうち、小児等に対する用法・用量の承認を取得していない医薬品から処方患者の多いものを対象とした。

経口剤 48 製剤、注射剤 48 製剤

2. 添付文書の記載状況

1) 対象医薬品の[小児等への投与]の項への記載内容を以下の 4 パターンに分類して集計した。

A: 通知に準じた記載

「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)」等

B: A の記載を若干変更した記載

例：「(使用経験がない)」等の代わりに「(臨床試験は 16 歳以上の手術患者を対象としており、承認時では臨

床成績は得られていない)」

C: 当該薬剤に固有の安全性に関する注意事項を記載

例: 「低出生体重児及び新生児に対して急速静脈内投与をしてはならない。

[急速静脈内投与後、重度の低血圧及び痙攣発作が報告されている。]

D: [小児等への投与]の項がない

3. 各社小児使用情報の収集状況

対象医薬品を製造販売している日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PMS 部会会員会社へ調査を実施し、81 製品について回答を得た。

C. 研究結果

平成 16 年度研究

平成 16 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 製品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。

- 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）。
- 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 の実施状況も併記されている。
- 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。

平成 17 年度研究

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、特に製造販売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。

● 改訂状況

1. 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）が製造販売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。
2. 改訂時期に偏りはなく、平成 14 年 7 月から 1 年ごとに 5 製品、4 製品、4 製品の改訂が行われていた。
3. 改訂の根拠としたデータは 13 製品中 12 製品が製造販売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。
4. 今回のアンケートで確認できた製造販売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。

●具体的な改訂内容

1. 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)

2. 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。

3. 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、医薬品医療機器総合機構より了解が得ら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、製造販売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。(使用経験がない)	低出生体重児、新生児、乳児又は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)

●まとめ

アンケートの集計結果より以下の状況が確認できた。

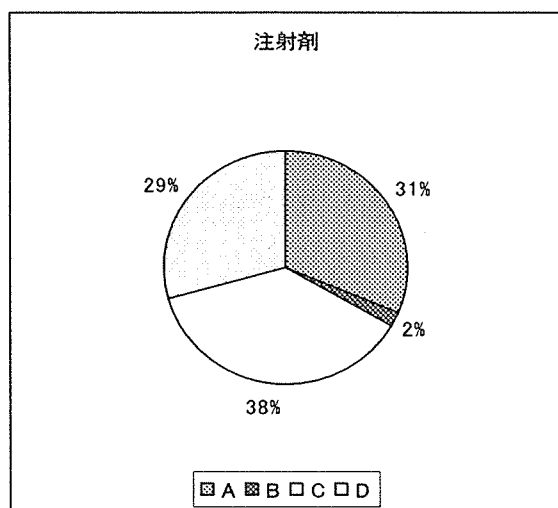
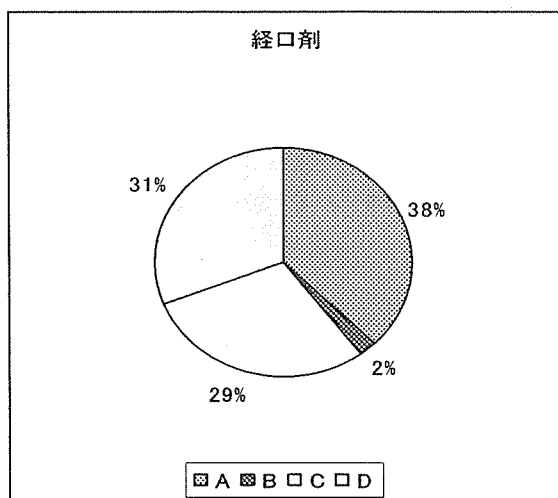
1. 小児等への適応外使用の改善のため、製造販売後調査等で得られたデータを根拠として、添付文書の[小児等への投与の項]を改訂する製品が認められている。
2. 改訂内容は大半が「使用経験がない」を「使用経験が少ない」としたものであり、改訂に必要な症例数等の基準又は根拠が明確でない。
3. 平成 14 年頃に改訂内容が本文中より収集された年齢層を削除する方向から、前項の改訂内容に変更された。
4. 1 製品ではあるが収集された使用経験のデータを[小児等への投与の項]へ具体的に記載した製品があった。

平成 18 年度研究

●添付文書の記載状況に関する記載パターン毎（研究方法の項参照）の集計結果は以下のとおりであった。

分類	経口剤	注射剤	合計
A	18	15	33(34.4%)
B	1	1	2(2.1%)
C	14	18	32(33.3%)

D	15	14	29 (30.2%)
計	48	48	96



結果として、以下のような傾向がわかった。

1. 記載要領に基づく記載「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)」や製剤固有の安全性に関する注意喚起を記載している添付文書が半数以上あり、小児の使用情報を記載した添付文書は少なかった。
2. [小児等への投与]の項がない添付文書が約30%認められた。[小児等への投与]の項がない製品はほとんど再審査制度が導入される以前に発売を開始した古い医薬品であった。

●各社小児使用情報の収集状況

アンケート用紙を用いて、対象医薬品を製造販売している日本製薬工業協会医薬品評価

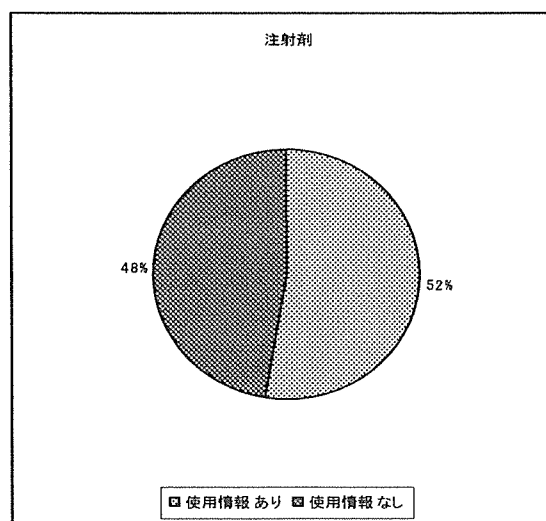
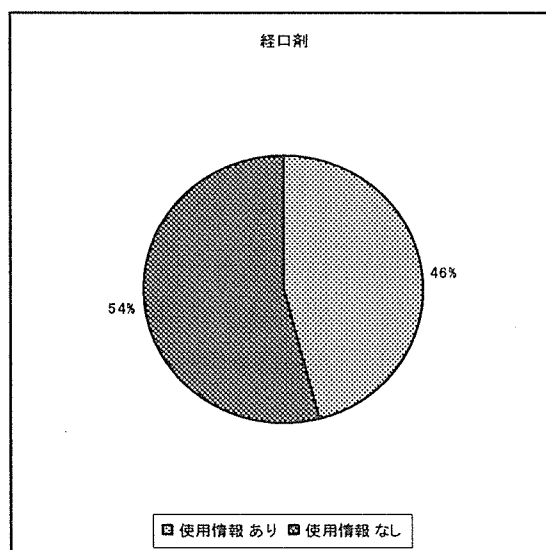
委員会 PMS 部会会員会社へ調査を実施し、81製品について回答を得た。

1. 回答数

経口剤 39 製品、注射剤 42 製品

2. 製薬企業の小児使用情報の収集状況

薬剤	使用情報あり	使用情報なし
経口剤	18 製品	21 製品
注射剤	22 製品	20 製品



3. 製薬企業が収集している小児使用情報 (経口剤)

品目	計
プログラフ顆粒	913 例*

フェノバール散	590 例
デプロメール錠	292 例
アレロック錠	227 例
ネルボン散	194 例
プレドニゾロン散	140 例
トランサミン散	46 例**
アルタットCAP	36 例
ロキソニン錠	25 例
ブリカニール錠	20 例
アドソルビン散	18 例
リスバタール細粒	14 例
デカドロン錠	8 例
ポラキス錠	4 例
ペリアクチン散	3 例
ブロプレス錠	1 例
アルサルミン細粒	1 例
ニューロタン錠	1 例

*回答内容には、顆粒のみならず、注射液及びカプセルの使用症例を含む

**トランサミン注との合算分

(注射剤)

品目	計
ゾビラックス点滴静注用	916 例
エスポー注	610 例
エレメンミック注	150 例
リュープリン注	133 例
ドルミカム注射液	93 例
マスキュレート静注	86 例
モルヒネ注	69 例
エンドキサン注	55 例
ロピオン注	50 例
トランサミン注	46 例*
ニトプロ注	46 例
ボスミン液・注	45 例
デカドロン注	37 例
フェノバール注	30 例
ガスター注射液	30 例
キシロカイン注・E注	22 報**

アルギU注	20 例
バクトラミン注	18 例
プロボフォール注	16 例
アナペイン注	14 例
ダイアモックス注	8 例
プレドニン注	5 例

*トランサミン散との合算分

**キシロカイン注 22 報は報告文献数であり、症例数の特定はされていない。

4. 小児使用情報を収集している医薬品の添付文書記載状況について

小児使用情報を 50 例以上収集している医薬品について、添付文書の「小児等への投与」の項の記載状況を確認した。

①プログラフ顆粒 0.2mg (0.2mg/包)

1. 骨髄移植及び腎移植では低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない。(使用経験が少ない。)
2. 心移植、肺移植、脾移植及び全身型重症筋無力症では小児等に対する安全性は確立していない。(心移植、肺移植及び脾移植では使用経験が少なく、全身型重症筋無力症では使用経験がない。)

②フェノバール散

「小児等への投与」の項がない

③デプロメール錠

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なく、小児については使用経験が少ない。)
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。
3. 海外で実施された 18 歳未満の大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、複数の抗うつ剤の短期(4~16 週)プラセボ対照臨床試験の検討結果より、抗うつ剤を投与された患者で自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが高くなることが報告され、そのリスクは抗うつ剤群で約 4%であり、プラセボ群で約 2%であった。いずれの試験においても自殺既遂例はなかった。なお、これらの試験には、本剤による強迫性

障害を対象とした臨床試験 1 試験が含まれている。

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なかったとの報告がある。

4. 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。

④アレロック錠

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）。

⑤ネルボン散

抗てんかん剤として用いる場合には下記事項にも注意すること。

乳児、小児に投与した場合、気道分泌過多、嚥下障害を起こすことがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

⑥プレドニゾロン散

1. 小児の発育抑制があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。
2. 頭蓋内圧亢進症状や高血圧性脳症があらわれることがある。

⑦ゾピラックス点滴静注用

小児に対しては、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に投与すること。特に、新生児、低出生体重児に対する安全性は確立していないので、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

⑧エスポー注

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（使用経験が少ない）。

⑨エレメンミック注

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。〕

⑩リユープリン注

中枢性思春期早発症の場合
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。

⑪エンドキサン注

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。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

⑫ロピオン注

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）。

●結果

1. 小児使用情報を収集していた医薬品は調査対象の約 40%（40/96）であった。再審査制度の法制化（昭和 54 年）前に承認になった医薬品は、使用実態を把握する目的で使用成績調査等は実施していないため、小児症例で使用されていても副作用が発現した場合以外は、小児使用情報を収集しているケースは少なかった。
2. 文献・学会情報の収集についても、副作用感染症報告あるいは研究報告のために収集されたものであり、小児使用情報の収集を目的にしていないので、副作用が発現している場合に限られた情報の把握となっている。
3. 小児使用情報を 50 例以上収集している医薬品の添付文書を確認してみても、「小児等への投与」の項に小児の使用情報について反映された添付文書は少ない。

D. 考察

日本において小児の薬物療法に使用される可能性がある医療用医薬品の添付文書について、小児等へ投与する際に有用な添付文書とするための検討を行ってきた。その結果、いわゆる適応外使用の一因となっている現状と改善すべき点が明確となった。

●現状

添付文書の小児等への投与に関する記載のあり方を検討する前に、日本における記載要領の変遷を確認してみた。

➤ 添付文書の小児等への投与に関する最初

の通知は昭和51年2月20日付、薬発第153号 厚生省薬務局長「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」であり、以下のとおり規定されている。

医療用医薬品の使用上の注意記載事項

6 新生児、未熟児、乳児、小児、高齢者、妊婦、産婦、授乳婦等への投与

用法・用量、効能・効果、剤型等からみて、標題の患者層に用いられる可能性があつて、他の患者とくらべてとくに注意する必要がある場合に記載する。(標題の患者に投与してはならない場合は、第3項「注・禁忌の項」にも記載する。)

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦に対する注意は、別表のB、C、Dを適宜組合わせたものを基本にして記載する。
- (2) 新生児、未熟児、乳児、小児に対して用いた臨床成績がない場合及び十分でない場合には、「……に対する安全性は確立していない。」と記載する。
- (3) その他

▶次に通知された記載要領は昭和58年12月15日付、薬安第180号 厚生省薬務局審査課長 厚生省薬務局安全課長 厚生省薬務局生物製剤課長「小児に対する医療用医薬品の使用上の注意の記載について」であり、以下のとおり規定されている。

標記については、昭和51年2月20日、薬発第153号薬務局長通知の別添第2の6に定められているところであるが、今般、下記のとおり、その記載要領の細目を定めたので、今後、医療用医薬品の添付文書等に記載する使用上の注意事項の該当部分については一年以内を目途にこれに合致するものに改めさせるよう貴管下関係業者を指導されたい。

記

1 今後承認する新医薬品

年齢、症状により適宜増減する旨の用法及び用量の発現により申請され、承認後、未熟児、新生児、乳児、幼児又は小児(以下小児等という。)に使用される可能性のある医薬品であつ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。

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。

「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。」

2 再審査期間中の医薬品

小児等の用法及び用量が承認されていないものにあつては、小児等に対する安全性が確立しているものを除き、1と同様に記載すること。

3 全ての医薬品

未熟児、新生児、乳児、幼児又は小児に特殊な有害性を有すると考えられる場合にあっては、その旨を記載すること。

(1) 小児等の薬物代謝に関する文献等を参考として、できるだけ情報を記載する方向で検討し、類似薬から類推できるものは、その旨を記載すること。

(2) 特に記載すべき情報

ア 解毒機能が未発達な乳児以下の者に関する情報

イ 成人と薬物代謝が異なる場合の情報(例えば、解毒・排泄機能が未発達であるために生ずる血中薬物濃度低下の遅延等)

▶最後は、平成9年4月25日付、薬発第607号 厚生省薬務局長「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」(別添 医療用医薬品の使用上の注意記載要領)、現行の記載要領であるが、昭和58年12月15日付の薬安第180号と基本的には変更点はない。

第3 記載要領

9. 小児等への投与

(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つて「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) 小児等に特殊な有害性を有すると考えられる場合にあっては、その旨を記載すること

と。

(3) 小児等の薬物代謝に関する文献等を参考として、できるだけ情報を記載する方向で検討し、類似薬から類推できるものは、その旨を記載すること。

(4) 特に記載すべき情報としては次のものが該当すること。

① 解毒機能が未発達な乳児以下の者に関する情報

② 成人と薬物代謝が異なる場合の情報(例えば、解毒・排泄機能が未発達であるために生ずる血中薬物濃度低下の遅延等)]

以上のとおり、添付文書の「小児等への投与」の項の記載内容については昭和 58 年の記載要領から現行の記載要領と同様の記載が指導されており、「……に対する安全性は確立していない。」という表記は昭和 51 年より指導されている。添付文書の記載内容(特に「……に対する安全性は確立していない。」)が適応外使用の一因と指摘されている原因のひとつは、現行の記載要領も含めて、本来は小児等に対する慎重な投与を促す目的で記載された表現が、ある時期から投与禁止(禁忌)のように受け取られるようになった時代の変化があると考えられる。

また、平成 18 年度の調査で「小児等への投与」の項がない添付文書が約 30%あった理由として、過去の記載要領の解釈によっては小児への投与に際して特に注意を要しないと判断した製品については「小児等への投与」の項を設けなかったことが考えられた。

一方、添付文書で提供される小児等への投与に関するデータが少ないとの指摘に対しては、小児の用法・用量については承認事項であり、一変申請をしなければ添付文書に記載できないと考えられていること、製薬企業が使用成績調査等で収集した小児の使用情報については添付文書への反映方法が明確でなかったことから、製薬企業が把握している小児等への投与に関する情報が添付文書には十分に反映され

ていないのが現状である。しかしながら、個々の製品については収集した小児の使用情報を添付文書に反映するために製薬企業と規制当局との間で検討されており、反映が可能と判断された製品については、「……に対する安全性は確立していない。」から評価した年齢層(例えば、「小児」)を削除する、または、「使用経験がない」を「使用経験が少ない」と変更するなどの改訂が行われている。少数例ではあるが、「使用経験がない」の代わりに収集した小児使用情報の概略を記載した改訂もあった。

● 提案

小児等への薬物療法に使用される医薬品の添付文書については、医療関係者が小児等への投与を考慮する際に有用な添付文書であるために、以下のような改善が必要と考えられた。

1. [小児等への投与]の項の記載内容について、社会情勢の変化とともに、記載要領で期待した目的と異なる解釈をされるようになった場合には、当初の目的にそった意味と解釈されるように記載要領を変更し、添付文書の記載整備を行う。「……に対する安全性は確立していない。」という人によって解釈が異なる可能性がある表現ではなく、「……に対する安全性は確立していないので、慎重に投与すること。」等の主旨が明確に伝わる表記が望ましい。
2. 平成 9 年の記載要領から、特殊な背景を有する患者に投与する際に、用法・用量に関する注意事項を記載する目的で[用法・用量に関連する使用上の注意]の項が新設された。[用法・用量]の項に小児の用法・用量を記載するためには一変申請し承認を得る必要があるが、小児等への投与に関する用量調整等のデータがある場合は、本項に記載して情報を提供できるように記載ルールを整備する。
3. 安全性に関する注意喚起の情報と合わせ

て、製薬企業が収集した小児等への使用情報も小児への処方を判断する際の有用な情報と考えられるので、[小児等への投与]や[臨床成績]の項へ適切に記載できるように記載ルールの検討が必要である。

II. 資 料

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
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

Ⅱ. 資 料

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
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

資料1. データネットワークモデル 情報収集システム概要

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
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

小児薬物療法における
データネットワークモデル
システム概要説明書

Ver. 1.0

変更履歴

版	変更日付	変更者名	変更内容
1.0	2006/04/21	シミック株式会社	新規作成