

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
協力研究報告書

医療用医薬品の添付文書の在り方及び記載要領に関する研究

研究代表者: 上田 志朗 千葉大学大学院薬学研究院・教授
研究協力者: 佐藤 信範 千葉大学大学院薬学研究院・教授
小林 江梨子 千葉大学大学院薬学研究院・助教
簾 貴士 千葉大学大学院薬学研究院
小林 美沙樹 千葉大学大学院薬学研究院

研究要旨

現在本邦の添付文書での小児等への投与の項には、安全性は確立していないという記載が数多く見受けられる。このような状況の原因には、小児に対する臨床試験を実施していないために、用法・用量及び安全性に関する情報が無いということが考えられる。しかし一般的に新たなエビデンスが構築された際には添付文書は改訂されている。そこで本研究では添付文書の小児等への投与の項に改訂があった薬剤を対象とし、添付文書改訂に関する情報提供について調査することとした。

調査対象とした薬剤は、2007年1月～12月に医薬品安全対策情報(Drug Safety Update、以下、DSU)に小児等への投与の項の改訂の記載があったものとし、添付文書と製薬企業から各医療機関へと送付される使用上の注意改訂のお知らせ(以下、改定のお知らせ)をもとに調査を行った。同時に現在の添付文書での小児等への投与の項が、薬物療法を実施する際十分な情報源として機能するか検討し、さらに改訂のお知らせの医療機関での保管状況についてアンケート調査を実施した。

調査期間に小児等への投与の項が改訂された医薬品は23成分、177品目であった。DSUに改訂の根拠の記載のあったものは3成分、商品別に確認した結果、添付文書及び改訂のお知らせ双方に根拠が記載されていたものは6品目、添付文書のみに記載されていたものは32品目、改訂のお知らせのみに記載されていたものは24品目、双方に記載のなかったものは105品目であった。全ての添付文書のうち、小児等への投与の記載があるものは62.5%であったが、有害作用や薬物動態に関する記載があるものは14%であり、小児に対する安全性が確立されていないというものが50.5%と半数を占めていた。病院・保険薬局のアンケートの結果、改訂のお知らせは約75%で保管しているという回答を得たが、その内80%以上は3年未満という保管期間であった。

本調査により、現在の添付文書では小児に対する薬物療法を実施する際に十分な情報を提供しているとは言いがたいことが示唆された。また、改訂のお知らせにのみ有用な情報が記載され、添付文書にはそれが反映されていない薬剤が存在すること、さらに医療機関では改訂のお知らせを長期に保管していないことが明らかとなり、これらのことから将来的に改訂の根拠が確認できなくなる状況が推察された。このような事態を避けるためには、改訂の根拠となった報告は必ず保管し公開するとともに、改訂のお知らせについても公開を義務付けるといった対策が求められる。

A. 研究目的

添付文書は医薬品情報を提供する唯一の公的文書であり、その記載内容に変更が必要となった場合には、その都度改訂が実施されている。医薬品を使用する上での新たな注意事項に関しては、厚生労働省が製薬企業に対して使用上の注意の改訂指示を行い、製薬企業はこれに基づき添付文書を改訂する。または製薬企業が自主改訂を行う場合もある。添付文書の改訂内容及びその根拠となった情報は「医薬品・医療機器等安全性情報」、「医薬品安全対策情報 (Drug Safety Update、以下、DSU)」、及び各製薬企業が作成する「使用上の注意改訂のお知らせ (以下、改訂のお知らせ)」等により医療関係者に通知される。

医薬品・医療機器等安全性情報は、厚生労働省から原則月 1 回発行され、厚生労働省が改訂を指示した医薬品の使用上の注意についての改訂内容や主な該当販売名、うち重要な副作用等については改訂内容等とともに改訂の根拠となった症例の概要等に関する情報を記載している。

DSU は日本製薬団体連合会により原則年 10 回発行され、掲載内容は日本製薬団体連合会安全対策情報部会に参加している製薬企業が製造または輸入している医療用医薬品の「使用上の注意」改訂に関する情報 (改訂内容及び参考文献等) である。日本製薬団体連合会安全対策情報部会への参加企業は 2008 年 10 月現在 293 社で、日本ジェネリック製薬協会会員企業は全て参加している。

以上 2 つの文書はいずれも医薬品の一般名による通知である。

一方、改訂のお知らせは該当医薬品について各製薬企業から医療関係者に配布されるものである。記載内容に関しては表 1 に示すとおりである。配布実績は、平成 20 年 3 月度の後発医薬品製造企業 (日本ジェネリック製薬協会会員企業) において調査結果が発表されており、厚生労働省からの指示に基づく改訂は 100%、また自主改訂は 96%

で 1 ヶ月以内の配布完了を達成している。従って先発医薬品製造企業とあわせても改訂のほぼ全てで改訂のお知らせが配布されていると考えられる。

このように医療用医薬品の添付文書改訂時には、その根拠となった情報も含め様々な方法で情報提供がなされている。しかし、改訂のお知らせには参考文献等が記載されているにもかかわらず、改訂後の添付文書にはその参考文献が記載されていない例が認められた。添付文書、医薬品・医療機器等安全性情報及び DSU は医薬品医療機器総合機構の情報提供サイトにて閲覧可能であるが、改訂のお知らせに関しては、そのような公開されたデータベースは存在せず、発行した製薬企業のサイトに掲載されているのみである。さらに公開しているのは一部の製薬企業に限られている。つまり各医療機関で改訂のお知らせを保管していない場合には、時間の経過とともに改訂のお知らせにのみ記載された情報を確認できなくなる可能性があると考えられる。

そこで本研究は、添付文書での情報提供の適切さを検討することを目的とし、I. 添付文書改訂時の情報提供文書である改訂のお知らせの記載内容及び添付文書本体の表記について調査し、比較・検討した。本検討においては、薬物療法を実施する際に詳細な医薬品情報が求められる患者背景のひとつとして特に“小児”に着目し検討を進めた。

また、現在小児において薬物の効果と安全性を保証する規則はなく、ある与えられた年齢集団の薬物動態学的データに基づいて投与量を調節することが最も合理的な方法であるとされているが、その用量は十分に検討されていない (この点について厚生労働省では、小児薬物療法の有効性及び安全性に関する文献的エビデンス等の収集及び評価等を目的として研究班を立ち上げている)。さらに成人と代謝機能が異なることや他の要因により、予期せぬ有害な薬物反応や毒性が発現することがある。以上の理由

から、Ⅱ．小児薬物療法における添付文書上での情報提供の適切さについても検討することとした。

さらにⅢ．改訂のお知らせに関し、各医療機関における活用状況と保管について調査することとした。

B. 研究方法

Ⅰ．添付文書改訂時の情報提供文書である改訂のお知らせの記載内容及び添付文書本体の表記についての調査対象は 2007 年 1 月から 12 月の間に DSU で改訂が紹介された医薬品の中で、「小児等への投与」の項が改訂されたものとした。対象医薬品の添付文書及び改訂のお知らせを用い、改訂の根拠となる情報の記載状況を調査した。添付文書は医薬品医療機器総合機構の医療用医薬品の添付文書情報検索サイトで、DSU は医薬品医療機器総合機構の DSU (医薬品安全対策情報) のサイトで、さらに改訂のお知らせは各製薬企業のウェブサイトそれぞれ確認した。改訂のお知らせがウェブサイトで公開されていなかった医薬品は、直接製薬企業に問い合わせをすることで、改訂のお知らせを得た。尚、有効成分が同一の商品が複数ある場合はそれら全商品について調査を実施した。

Ⅱ．小児薬物療法における添付文書上での情報提供の適切さの検討では、医薬品医療機器総合機構情報提供ホームページの医療用医薬品の添付文書情報検索サイトを用い、「小児等への投与」の項の表記内容を調査した。同サイトの項目内検索 1~3 を用い、項目名は「小児等への投与」を選択し、表 2 に示した検索語を入力して該当する添付文書数を調べた。表記内容の分類については、医療用医薬品の使用上の注意記載要領について(平成 9 年 4 月 25 日薬発第 607 号)を参考にし(参考資料 1)、「確立していない」、「有害性の報告がある」、「発達による違い」の大きく 3 群に分類することとした。また、基本情報として「禁忌」及び「原則禁忌」

の項に「低出生体重児」、「新生児」、「乳児」、「幼児」及び「小児」が含まれている添付文書を、「低出生体重児 or 新生児 or 乳児 or 幼児 or 小児」という検索後を用いて添付文書数を同様に調べた。なお、検索は平成 20 年 11 月 21 日に実施した。

Ⅲ．医療機関での改訂のお知らせの活用状況と保管についての調査は、東北地区及び千葉県内の病院で勤務する薬剤師と、主に東海地区の保険薬局で勤務する薬剤師を対象とした。回答者の年齢、性別等の基本情報とともに、改訂のお知らせに関する質問を含むアンケートを実施した。アンケートに用いた調査票は参考資料 2 に示すとおりである。

なお、本研究は製薬企業等から発行された文書を対象に実施したこと、アンケート調査は本研究の趣旨に同意のもと回答を得、個人情報は一切公開されないことから、個人への不利益及び危険性が生ずることは想定されない。

C. 研究結果

Ⅰ．調査対象期間に小児等への投与の項が改訂された医薬品は 23 成分であり、商品数は 177 であった(表 3)。DSU に参考文献が記載されていたのは 3 成分(ピリドキサルリン酸エステル水和物、ピリドキサルリン酸エステルカルシウム、ピリドキシン塩酸塩)のみで、いずれもビタミン B₆ 剤であった。

添付文書と改訂のお知らせの参考文献の有無の結果は、表 3 に示すとおりである。23 成分のうち 5 成分では、商品により改訂の根拠とした参考文献の有無にばらつきが認められた。そこで成分ごとに集計する際、これらの成分については、添付文書及び改訂のお知らせに参考文献がある商品が 1 つでもある場合は「添付文書及び改訂のお知らせ双方に根拠となった参考文献がある」医薬品として扱った。以下、同様に「添付文書には根拠となった参考文献があるが改訂のお

知らせにはない”、“添付文書には根拠となった参考文献がないが改訂のお知らせにはある”、“双方に根拠となった参考文献がない”の場合においても、該当する商品が1つでもある場合には、その分類の医薬品として扱った。成分ごとに改訂理由を比較した結果、「適応追加」、「有害性の報告」、「記載の変更」の3つに分類することができた。「記載の変更」は「使用経験の変更」と「記載方法の整備」に分けられた。「使用経験の変更」とは、小児等での「使用経験がない」から「使用経験が少ない」に変更されたものであり、「記載方法の整備」とは、「小児等」から「低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児」に変更されたものである(図1)。該当医薬品23成分を改訂理由別に分類すると、適応追加が6成分、有害性の報告が11成分、記載の変更が6成分であった。改訂理由別にみた根拠となる参考文献の有無を図2に示した。有害性の報告による改訂の場合、その根拠となる参考文献が添付文書ではなく改訂のお知らせに記載される場合が認められた。

また、調査期間内に改訂のあった177商品をジェネリック医薬品(以下、GE)とそれ以外の医薬品(以下、GE以外の医薬品)に分類して添付文書及び改訂のお知らせへの改訂の根拠となった報告の記載状況を比較した結果、GE(商品数100)では双方に記載のないものが多く、GE以外の医薬品(商品数77)では改訂のお知らせのみに記載があるものが多かった(図2)。

さらに同一成分の商品間において添付文書及び改訂のお知らせの記載状況の違いを商品数の多かった①アセトアミノフェン、②アスピリン、③ビタミンB6剤(ピリドキサルリン酸エステル、ピリドキサルリン酸エステルカルシウム、ピリドキシン塩酸塩)で検討した。

① アセトアミノフェン製剤は57商品(GE43、GE以外の医薬品14)あり、GEで「改訂のお知らせ」に参考文献がある商品は存在しなかった(図3)。また、GE

以外の医薬品では添付文書に参考文献がないにも関わらず「改訂のお知らせ」に参考文献があるもの2例が認められた。アセトアミノフェン製剤の添付文書及び改訂のお知らせの改訂の根拠の記載の有無をGE・GE以外の医薬品及び剤形別に分類し、表4に示した。坐剤ではGE以外の医薬品には全ての添付文書に根拠となった報告が記載されているのに対し、GEでは添付文書、改訂のお知らせに参考文献はなかった。

アセトアミノフェンの添付文書改訂(2007年3月)は、アセトアミノフェンが小児の発熱や痛みに対し広く用いられているにもかかわらず、小児薬用量が設定されている製剤とそうではない製剤が存在したことから、小児薬物療法検討会議で国内外の使用実態やエビデンスを踏まえ検討した結果、小児に対する効能又は効果と用法及び用量が追加され、小児に対して全剤形が使用可能になったためであった。また、効能又は効果は「小児科領域における解熱」に限られていたが、全剤形で「小児科領域における解熱・鎮痛」となり、さらに経口製剤と坐剤で異なっていた小児に対する用法及び用量も整備された。使用上の注意(「小児等への投与」を含む)も改訂された。

② アスピリンでは、小児特有の疾患である川崎病に対する適応が2005年10月に追加されていたが、調査対象期間中である2007年に適応が追加されたものや、2008年5月現在、未だ川崎病の適応を持たない商品も存在していた。アスピリン製剤の錠剤(アスピリン・ダイアルミニウム、アスピリン腸溶錠)及び坐剤は全てGEであり、粉末は全てGE以外の医薬品であった。アスピリンの川崎病への適応と根拠となった報告の記載の有無を表5に剤形別に示した。アスピリン粉末のうち5商品に川崎病への適応がなかった。参考文献については、添付文

書には記載されているものが多く見られた。

- ③ ビタミン B6 剤に関しては、新生児・乳幼児に大量に用いた場合に横紋筋融解症等の副作用が認められたとの報告があったことから、ピリドキサルリン酸エステル水和物、ピリドキサルリン酸エステルカルシウム及びピリドキシン塩酸塩の添付文書が改訂された。また、ピリドキサルリン酸エステル水和物及びピリドキシン塩酸塩の注射剤に含まれるベンジルアルコールによると疑われる新生児(低出生体重児)の中毒症例が米国において報告された旨が新たに記載された。ビタミン B6 剤の改訂の根拠となった報告の記載の有無を剤形別に示した(表6)。経口剤ではGE以外の医薬品の商品全ての改訂のお知らせに根拠の報告が記載され、なおかつ添付文書にも記載されている例があるのに対し、GEでは記載されているものは少なかった。注射剤に限定すると、改訂のお知らせには高い割合で根拠となった報告が記載されていたが、添付文書に記載しているものはなかった。尚、記載されていた報告は全てDSUに記載されている文献と同一であった。

このように同一成分の商品間における添付文書の内容を統一した場合においても、改訂の根拠となった報告の記載の有無には差が確認され、特にGEでは報告の記載のない商品が多く認められた。

Ⅱ. 全添付文書数は12909件、うち「小児等への投与」の項がある添付文書は8065件(62.5%)であった。「禁忌」の項に「低出生体重児 or 新生児 or 乳児 or 幼児 or 小児」が含まれたのは274件(2.1%)、「原則禁忌」の項に「低出生体重児 or 新生児 or 乳児 or 幼児 or 小児」が含まれたのは66件(0.5%)であった。「確立していない」に分類した添付文書は6521件(50.5%)確認され、ヒトでの有害性の報告が記載されていたのは1619件

(12.5%)、動物での有害性の報告が記載されていたものは82件(0.6%)、発達による違い(薬物動態の違い等)に関する記載があったものは119件(0.9%)であった。動物での有害性の報告の検索語について、「小児等への投与」の項目にネコ、ウサギ又はサルを含む添付文書はなく、ラット78件、マウス15件、イヌ2件であった。幼若動物については、「幼若ラット」が76件(上記の「ラット」を含む)、「幼若・成長期」が1件だった。参考までに、動物実験の毒性に関する記載必要事項等を記載する項目である「その他の注意」の項において、検索語を「幼若」として幼若動物についての記載を調べた結果、135件に記載が確認された。発達に伴い変化する薬物動態や、身体機能が未発達であることに関連する注意が記載されていた119件(成分数27)を表7に示した。

Ⅲ. 医療機関での改訂のお知らせの活用状況と保管についてのアンケート調査を実施した結果、対象者は病院薬剤師67名、保険薬局薬剤師52名、合計119名となった。アンケート回収率は95.0%(113/119)であった。勤務形態別に集計した結果、病院薬剤師61名(回収率91.0%)、保険薬局薬剤師52名(回収率100%)であった。回答者の年齢、性別、薬剤師経験年数は図6、7、8、9、10、11に示すとおりであった。また、回答者の勤務施設に関し、病院については病床数、保険薬局については業務形態(調剤のみ、調剤+OTC、OTCのみから選択)と1日の平均処方箋受付枚数の回答を求めた。その結果、病床数は100床未満の施設から400床以上の施設までばらつきがみられた(図12)。保険薬局の業務形態で、OTCのみとの回答はなかったが、1件漢方薬局との回答があったため「その他」とした(図13)。回答者の勤務する保険薬局の1日平均処方箋受付枚数は図14に示したとおりである。

改訂のお知らせの保管状況に関して質問した結果、保管していると回答した医療機関は約75%と多かったものの(図15)、そのうち

の80%以上は3年未満の保管期間であった。病院と保険薬局で比較すると、改訂のお知らせを保管していると回答した割合は病院の方が大きかった。保管期間についても、保険薬局では5年以上保管すると回答したのが0人であるのに対し、病院では長期間保管していることが明らかとなった(図16、図17)。また、改訂のお知らせを保管している医療機関に保管方法についても質問した結果、ほとんどの施設では製薬企業から送付された書類をそのままの形で保管しており、施設形態による差もみられなかった(表8)。改訂のお知らせ及び添付文書にそれぞれ記載されている参考文献の利用頻度に関し質問した結果は、表9に示すとおりであり、一部の病院においては添付文書に記載されている参考文献を頻繁に使用していた。

D. 考察

I. 調査結果より、小児に対する適応が追加された新たに小児の用法・用量が追加されたのはアセトアミノフェン、ロラタジン(錠剤)、フェンタニルケン酸塩であり、以前より小児に対する適応があったが、新たに別の適応が追加されたのはアスピリン、タクロリムス水和物(カプセル剤)、ミカファンギンナトリウムであった。これらの医薬品に関しては、全成分で添付文書に改訂の根拠となった報告が記載されていた。その理由としては、適応を追加するためには臨床試験を実施したうえで収集したデータ、もしくは医学薬学上公知と認められる資料を提出しなければならないため、改訂内容に関する資料が豊富であったのではないかと考えられる。一方、改訂理由が有害性の報告である場合には、改訂のお知らせのみに参考文献が記載されている例が多く認められた。有害性の報告により改訂された医薬品11成分には、ビタミンB6剤が3成分(ピリドキサルリン酸エステル水和物、ピリドキサルリン酸エステルカルシウム及びピリドキシン塩酸塩)、SSRIが4成分(フルボキサミンマレイン酸塩、パロキセチン塩酸塩水和物、ミルナシブラン塩酸塩

及びセルトラリン塩酸塩)含まれた。これらの医薬品はそれぞれ同じ理由で改訂されていたにも関わらず、成分間で参考文献の有無に違いが認められた。改訂の根拠となった報告が先発医薬品を製造している企業の企業報告である場合には、同一成分の薬剤を製造する他の企業がそれに習い改訂するだけで、根拠の記載ができないということも考えられる。しかし、雑誌等で報告された論文等を改訂の理由とした場合には、どの商品に関しても同様に改訂の根拠となった報告は記載されるべきであると思われる。小児等への投与の項の使用経験に関する書き方の変更が行われた理由について検討すると、市販後に小児に対する使用に関しデータが集積された結果、小児の使用に関する特殊な報告がなかったためと考えられ、改訂の際に参考文献等が特にないということも十分考えられる。以上より、適応追加による改訂では全成分で添付文書に改訂の根拠となった報告が記載されているのに対し、有害性の報告による改訂の場合には、改訂のお知らせのみにその根拠が記載されている場合があるという実態が示された。

GEとGE以外の医薬品の改訂の根拠の記載状況を比較した結果、GEは添付文書にも改訂のお知らせにも改訂の根拠が記載されていないものが多く認められた。さらに同一成分の商品間における改訂の根拠となった報告の有無を比較しても違いが認められた。アセトアミノフェン及びビタミンB6剤では明らかにGEの添付文書及び改訂のお知らせへの根拠となった報告の記載が少なかった。これまでGEを製造する企業による情報提供に関し、厚生労働省が段階的に通知を発しており、最新の通知(平成20年3月)では「当該後発医薬品に係る医療関係者等からの副作用情報や学会報告、文献報告のその他研究報告の積極的な収集、評価及び提供に努めること。」等の指導をしている。それに対してGE製造企業は、品質に関する事項として随時GEに関連する文献の調査、評価、必要な対応を行うことを目標とし、

日本ジェネリック製薬協会信頼性向上プロジェクトに「文献調査チーム」を設置し、調査・評価作業の結果を国立医薬品食品衛生研究所の「後発医薬品品質情報検討会」に提出していく予定であるとしている。この会議は「ジェネリック医薬品品質情報検討会」として既に平成20年7月10日に第一回の検討会が開催されている。このような取組が発展し、添付文書等を通じた情報提供体制が整うことが望まれる。以上より、GEを製造する企業は、添付文書改訂に関する情報提供を今後充実させていく余地があり、それが可能となる環境も構築されつつあるものと考えられる。

一方GE以外の医薬品については、添付文書に改訂の根拠となった参考文献の記載がない商品のうち、約半数で改訂のお知らせのみに根拠とする報告の記載があった。この理由としては添付文書に記載できる情報量が限られているため、参考文献名を書き連ねることができないということが推察される。添付文書を補完する情報媒体として、医療用医薬品製品情報概要、医薬品インタビューフォーム(IF)、緊急安全性情報、使用上の注意改訂のお知らせ、再評価結果のお知らせ、再審査結果のお知らせ、医薬品・医療機器等安全性情報、DSU等が利用可能であるが、改訂の根拠となった情報(参考文献等)の一部は、改訂のお知らせにしか記載されない状況から、これらの情報媒体にも添付文書改訂に関連する情報を記録するということが情報の有効活用につながると思われる。

II. 現在本邦で使用されている医薬品の添付文書に小児等への投与の項がない医薬品と、小児等への投与の項はあるが「安全性は確立していない」という表記の医薬品を合わせると、全体の89%と大多数を占めていることが明らかとなった。この理由として、承認前に行われる臨床試験では特別な場合あるいは小児を対象とした臨床試験でない限り、小児が被験者から除外されるため、

当然承認時には小児にその薬物を投与した場合の情報はない。また、新生児等のデータは集積しにくいと考えられることから、小児等への投与の項を書き換えるのは容易ではないと考えられる。しかし、「安全性は確立していない」という表記に臨床における有用性はほぼないものと思われる。その代わりに小児に特殊な注意点を記載することは可能であり、また有用な情報を提供することとなるのではないかと。以上より、小児等への投与に関する情報は、添付文書上で十分に提供されているとは言いがたいと考えられる。

III. 改訂のお知らせを保管している医療機関は約75%であり、多くの医療機関で保管していると判断できると考えられる。さらにそのままの形で保管しているという回答が多数であったことから、改訂に関する情報の喪失は少ないと考えられた。しかし改訂のお知らせを保管している医療機関の80%以上は3年未満という保管期間であった。保管状況を業務形態別に比較すると、保険薬局での保管率は病院よりも低く、その期間も短い傾向にあることが示された。以上のことから、添付文書改訂から時間が経過するにつれ、改訂のお知らせのみに記載されていた情報は失われることが示唆された。添付文書及び改訂のお知らせに記載されている参考文献の利用頻度については、保険薬局では両者に差がみられず、病院では添付文書に記載されている参考文献を改訂のお知らせに記載されているものより多く利用していることが明らかとなった。しかし、本調査では改訂のお知らせの保管状況に関する調査を主体としたため、参考文献の利用に関する詳細な検討は困難であった。

E. 結論

本研究は、添付文書での情報提供方法の適切さについて検討することを目的とし、特に小児薬物療法に注目し検討を進めた。その際、添付文書改訂を新たなエビデンスの追加と考え、添付文書改訂時の情報提供

文書である改訂のお知らせと添付文書の参考文献欄について調査した。加えて「小児等への投与」の記載内容についても調査を行った。その結果、添付文書改訂時の根拠となった情報の一部が改訂のお知らせのみに記載され、その改訂のお知らせが短期間しか保管されていないという現状が明らかとなった。また、小児に対する臨床試験データが十分でない添付文書が非常に多く存在することも確認された。これらより、改訂のお知らせそのものや、添付文書及び改訂のお知らせに記載されている参考文献等のエビデンスを積極的に保存・公開すべきと考える。その方法の一つとして医薬品医療機器総合機構情報提供ホームページにおいて、添付文書とともに改訂時の根拠となった情報も表示させる方法が考えられた。

平成 12 年に厚生労働省は、小児用医薬品の開発を国際的に支援・促進することを目標とし、「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」を公表している。このガイダンスは小児適応開発のための臨床試験の基本的考え方を示したものである。この中の「2.4.4 市販後における情報」を抜粋すると、「通常、承認時における小児のデータベースには限りがある。したがって、市販後の調査が特に重要である。(中略)市販後調査及び／又は長期追跡試験は、小児集団の中でのサブグループに対する安全性及び／又は有効性の情報、あるいは小児集団

全体に対する追加情報をもたらすことがある。」とある。すなわち小児集団に対する当該医薬品の情報は、承認時のデータだけではなく市販後のデータからも得ることの重要性が明記されており、本研究で対象とした「小児等への投与」の項の改訂時における情報提供方法の検討は有意義なものであったと考える。

F.健康危害情報

特記すべきことなし

G.研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. 小林美沙樹、藤貴士、佐藤信範、他：
「添付文書改訂に伴う情報提供方法 - 小児の場合 -」第 18 回日本医療薬学会
年会 9 月 20-21 日、2008.札幌

H.知的財産権の出願・登録状況(予定含)

1. 特許取得

なし

2. 用新案登録

なし

2. その他

表1 調査対象となった医薬品の成分

名称	発行元 (頻度)	対象	記載内容	※
医薬品・ 医療機器等 安全性情報	厚生労働省 (月1回)	厚生労働省が改訂を 指示した医薬品	医薬品名(一般名)	○
			改訂内容	
			(重要な副作用等について) 改訂の根拠となった症例の概要等	
			主な該当販売名 市販直後調査の対象品目一覧	
DSU	日本製薬 団体連合会 (年10回)	日本製薬団体連合会 安全対策情報部に 参加している製薬企業 が製造または輸入して いる医療用医薬品	医薬品名(一般名)	○
			改訂内容	
			参考文献等	
			主な該当販売名	
改訂の お知らせ	製薬企業 (改訂時)	自社で製造または輸入 している医療用医薬品	販売名	△
			改訂内容	
			改訂理由	
			参考文献等	
			改訂の根拠となった症例の概要等	

※インターネットでの閲覧:○…可 △…場合により可

表2 添付文書の小児等への投与の項の記載内容確認のための検索語と表記の分類

分類	検索語
確立していない	確立していない or 確立されていない or 確立しておらず or 確立されておらず or 確立していません
有害性の 報告がある	ヒト (報告 or 臨床試験 or 比較試験 or 第Ⅲ相治療試験 or 大量 or 長期 or 発現 or あらわれやすい or 起こりやすい or おこりやすい or ことがある or おそれがある or 可能性 or 危険性) not (動物実験 or 動物試験 or ラット or マウス or イヌ or 幼若)
	動物 動物実験 or 動物試験 or ラット or マウス or イヌ or 幼若
発達による違い (薬物動態等)	血中濃度 or 血漿中濃度 or 半減期 or 薬物動態 or 未発達 or 不完全

表3 2007年1月から12月の間に「小児等への投与」の項が改訂された医薬品

		商品数				※	計
		有		無			
添付文書の参考文献		有	無	有	無		
「お知らせ文書」の参考文献		有	無	有	無		
改訂理由	一般名						
適応追加	アスピリン	1	15		1	6	23
	タクロリムス水和物(カプセル剤)	1					1
	アセトアミノフェン		11	2	41	3	57
	ロラタジン(錠剤)		2				2
	フェンタニルクエン酸塩		1				1
	ミカファンギンナトリウム		1				1
有害性の報告	ピリドキシン塩酸塩	1		4	3		8
	セルトラリン塩酸塩	2					2
	ピリドキサルリン酸エステル		1				1
	カルシウム						
	オセルタミビルリン酸塩			1		1	2
	バラシクロビル塩酸塩(顆粒剤)		1				1
	ピリドキサルリン酸エステル				13	9	22
	水和物						
	メチルフェニデート塩酸塩				2		2
	イダルビシン塩酸塩			1			1
	フルボキサミンマレイン酸塩					4	4
	パロキセチン塩酸塩水和物					2	2
	ミルナシプラン塩酸塩					2	2
使用経験の	オロパタジン塩酸塩(経口剤)					2	2
変更	ニトロプルシドナトリウム					2	2
	トラフェルミン(遺伝子組換え)					2	2
	ガチフロキサシン水和物(点眼剤)					1	1
記載方法の	プロブコール					26	26
整備	カルテオロール塩酸塩(点眼剤)					12	12
合計		6	32	24	105	10	177

※適応が追加されていないもの、改訂のお知らせを入手できなかったもの

表4 アセトアミノフェン製剤での剤形別の改訂の根拠となった報告の記載の有無

剤形	商品数	GE *	GE 以外の医薬品*
坐剤	20	0/12	8(添付文書)/8
錠剤	14	0/14	
細粒	9	2(添付文書)/9	
粉末	6		2(改訂のお知らせ)/6
小児用ドライシロップ	4	0/4	
シロップ	3	1(添付文書)/3	
成人用ドライシロップ	1	0/1	
全剤形	57	3/43	10/14

(括弧内は根拠の記載のあった媒体)

* 改訂の根拠の記載のある商品数 / 該当商品数

表5 アスピリン製剤の剤形別の川崎病への適応の有無の記載

剤形	商品数	GE *	GE 以外の医薬品*
粉末	13		7**(添付文書)/8
アスピリン腸溶錠	6	3(添付文書)/6	
アスピリン・ダイアルミネート錠	5	5(添付文書)/5	
坐剤	1	0/0	

(括弧内は根拠の記載のあった媒体)

* 川崎病への適応の根拠となる記載のある商品数 / 適応のある商品数

** 7 商品中 1 商品は添付文書及び改訂のお知らせ双方に根拠となる報告の記載があった

表6 ビタミンB6 剤での剤形別の改訂の根拠となった報告の記載の有無

剤形	一般名	商品数	GE *	GE 以外の医薬品*
経口剤	ピリドキサルリン酸 エステル水和物	13	3(改訂のお知らせ) /10	3(改訂のお知らせ)/3
	ピリドキシン塩酸塩	4	0/1	3**(改訂のお知らせ)/3
	ピリドキサルリン酸 エステルカルシウム	1		1(添付文書及び改訂のお知 らせ)/1
注射剤	ピリドキサルリン酸 エステル水和物	9	2(改訂のお知らせ) /3	5(改訂のお知らせ)/6
	ピリドキシン塩酸塩	4		2(改訂のお知らせ)/4

(括弧内は根拠の記載のあった媒体)

* 改訂の根拠の記載のある商品数/該当商品数

** 3 商品中 1 商品は添付文書及び改訂のお知らせ双方に根拠となる報告の記載があった

表7 添付文書の小児等への投与の項に発達による違いに関する記載のある成分とその記載理由

血中濃度	理由	成分名	
上昇	半減期延長 腎が未発達	アルベカシン硫酸塩、 テイコブラニン、バンコマイシン、トブラマイシン、フロモキシセフ ナトリウム、セフォゾプラン塩酸塩	
	半減期延長の報告	セファゾリンナトリウム、 ジアゼパム	
上昇後 下降	有害作用 代謝系が未発達	塩酸ニムスチン、ラニムスチン、 腎不全用アミノ酸注射液	
	中毒を起こしやすい 1日1回投与では暴露量が大きくなる	ジゴキシン アバカビル	
上昇後 下降	成長に伴うクリアランスの変化	テオフィリン、ミダゾラム	
下降		リネゾリド、ミカファンギン ナトリウム	
特記 事項 なし	薬物動態の 項を参照	国内での使用経験がない・少ない	テモゾロミド、バシリキシマブ (遺伝子組換え)、トシリズマブ (遺伝子組換え)、ミコフェノール酸 モフェチル
	その他	より低濃度の製剤でも有効 体温調節機構が不完全 腎機能、心機能等の未発達 な低出生体重児、新生児への 輸血は患者の状態を観察	タクロリムス(0.1%製剤) ジクロフェナク、メフェナム酸、 イブプロフェン、プラノプロフェン 血液成分製剤

表 8 改訂のお知らせの保存方法(複数回答可)

業務形態	送付された書類を そのまま保存	改訂のお知らせの内容を 編集し保存	その他	無回答
病院	50	3	2	0
保険薬局	30	2	0	1
合計	80	5	2	1

表 9 添付文書及び改訂のお知らせの参考文献の利用頻度

	添付文書の参考文献の利用			改訂のお知らせの参考文献の利用		
	病院	保険薬局	全体	病院	保険薬局	全体
よくある	7	0	7	1	1	2
たまにある	21	13	34	16	13	29
ほとんどない	33	38	71	43	37	80
無回答	0	1	1	1	1	2

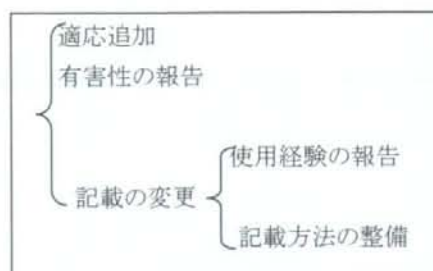


図1 改訂理由の分類

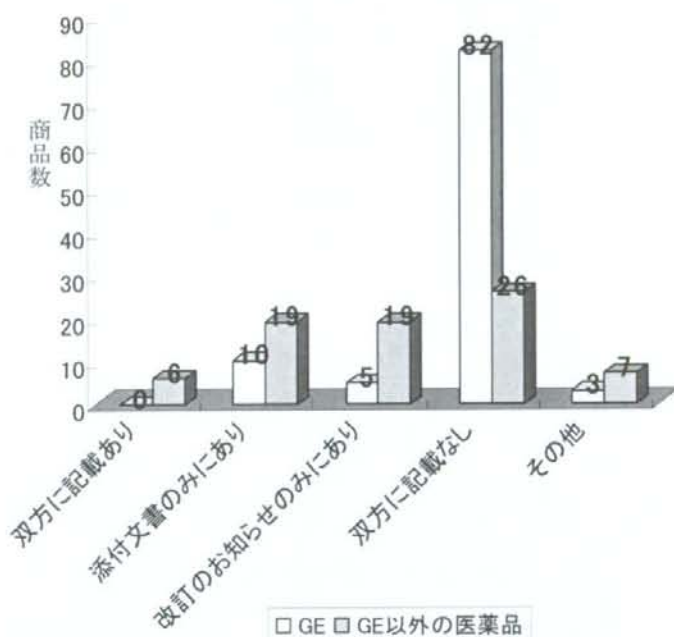


図2 GEとGE以外の医薬品の根拠となった報告の記載状況

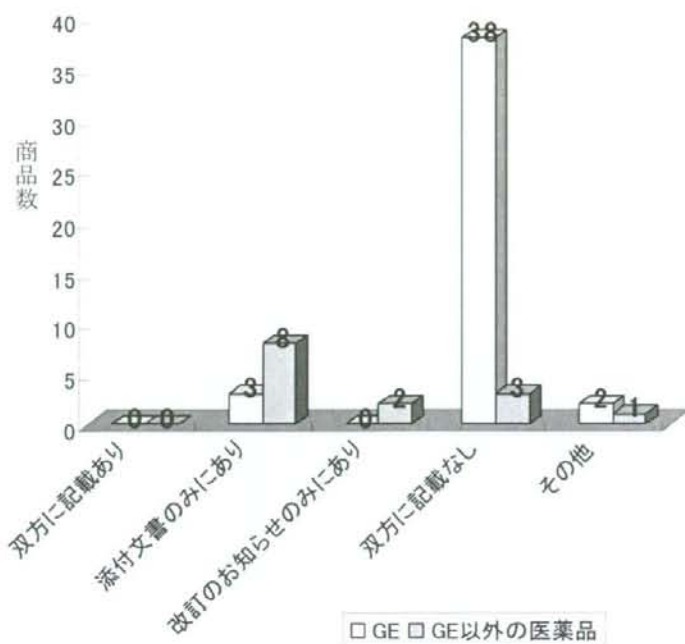


図3 アセトアミノフェン製剤のGEとGE以外の医薬品の根拠となった報告の記載状況

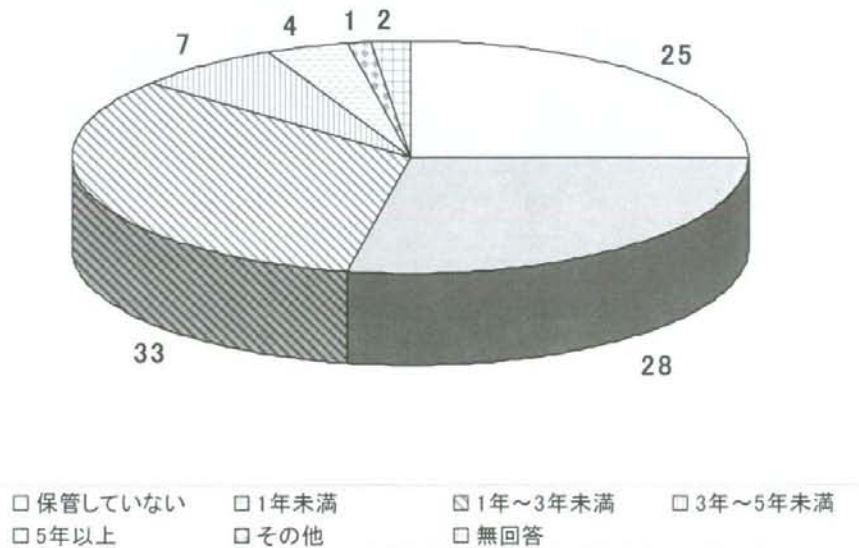


図 4 千葉県及び東北地方の保険薬局・病院 100 施設の改訂のお知らせの保管期間

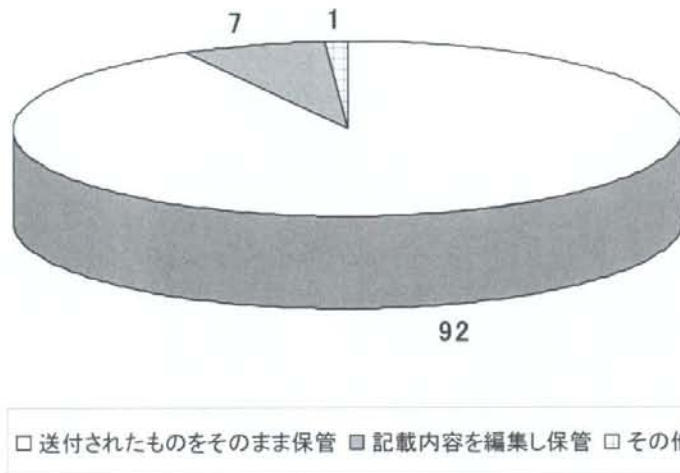


図 5 千葉県及び東北地方の保険薬局・病院 100 施設の改訂のお知らせの保管方法

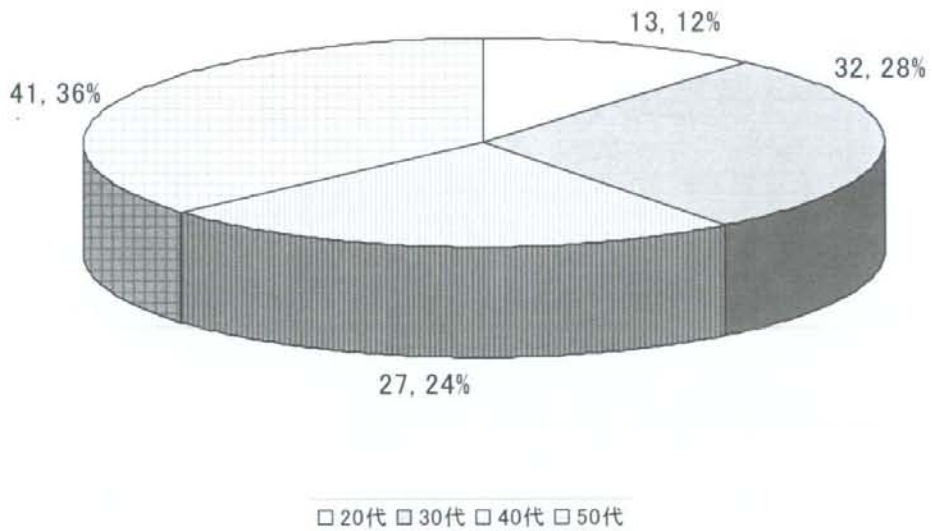


図6 アンケート回答者全体の年齢(人, %)

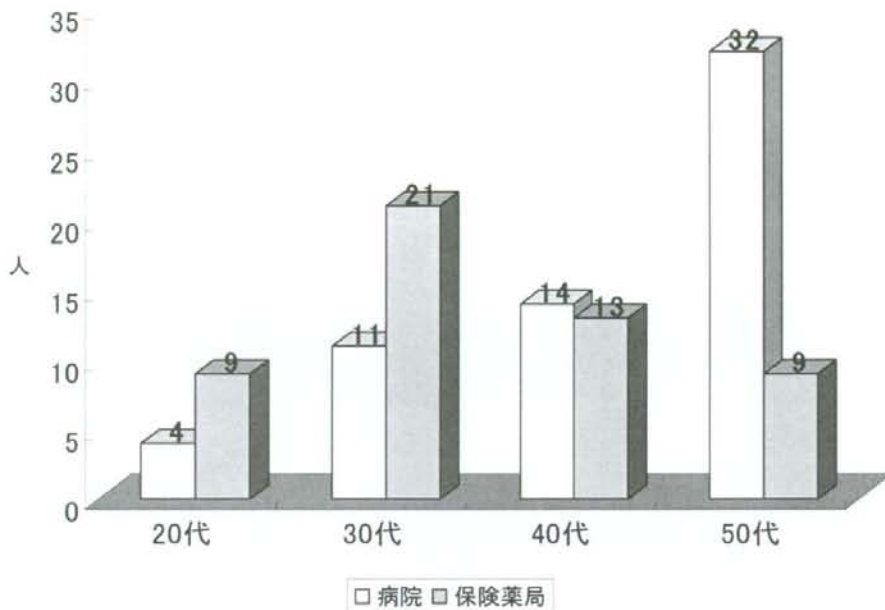


図7 アンケート回答者の勤務形態別にみた年齢別人数

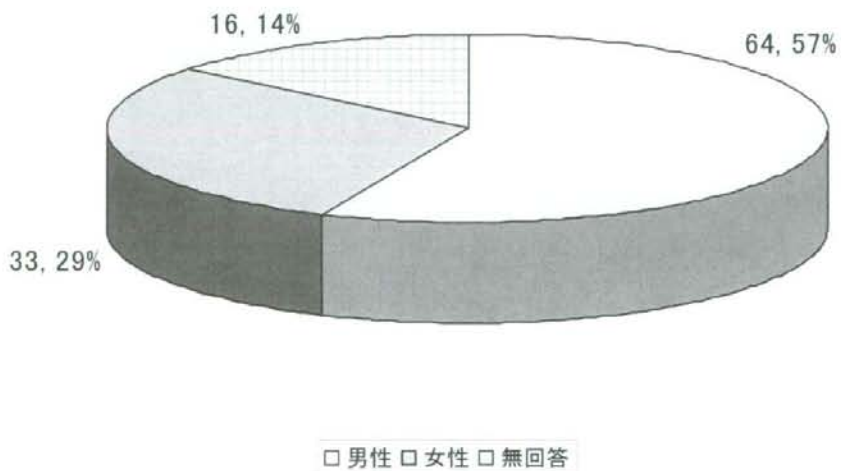


図8 アンケート回答者全体の性別(人, %)

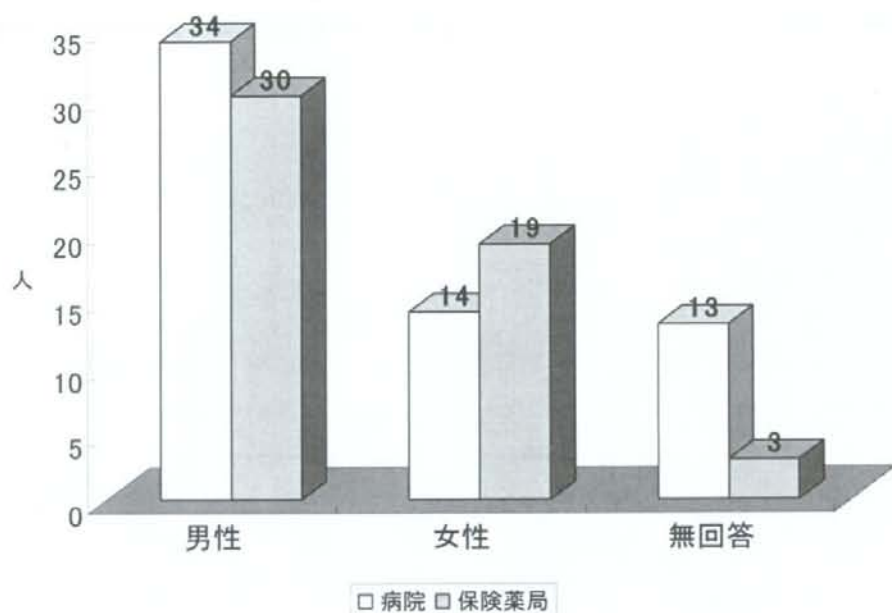


図9 アンケート回答者の勤務形態別にみた性別ごとの人数

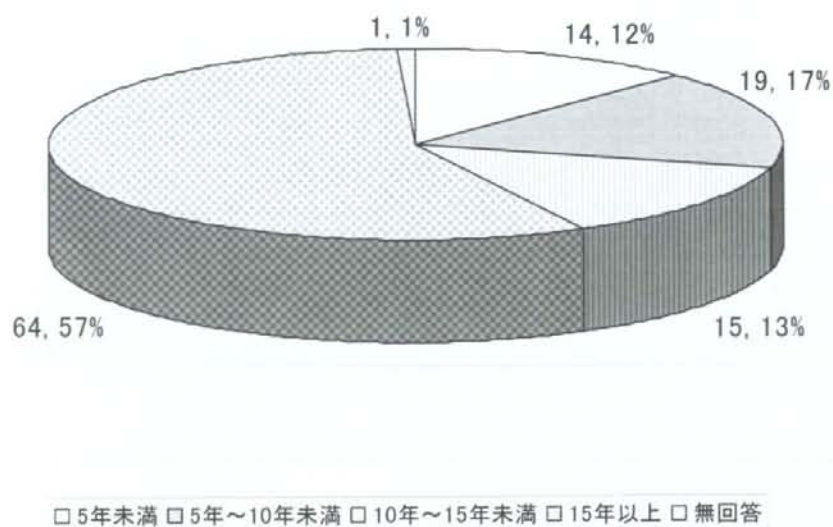


図10 アンケート回答者全体の薬剤師経験年数(人, %)

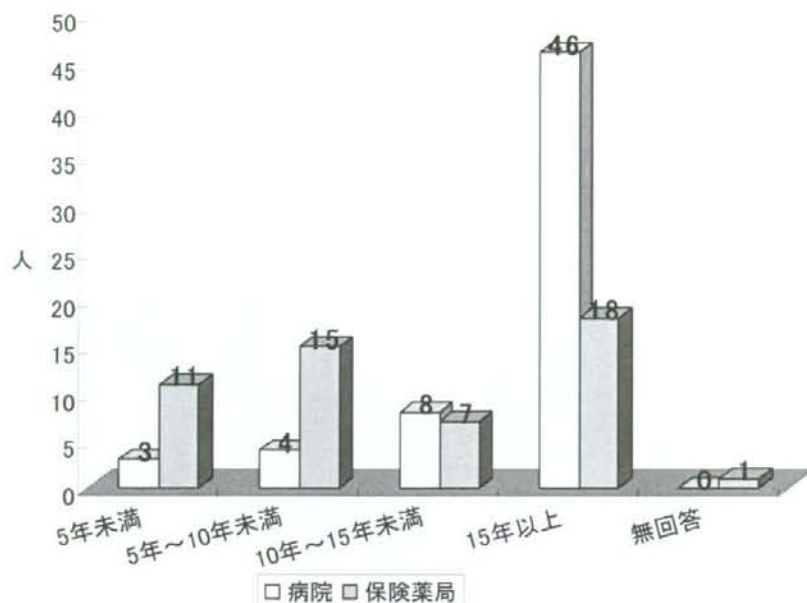


図11 アンケート回答者の勤務形態別にみた薬剤師経験年数ごとの人数

