

ラジオNIKKEI ■放送 毎週水曜日 21:00~21:15

小児科診療 UP-to-DATE

2015年12月30日放送

医薬品添付文書の記載:特に小児について

医薬品医療機器総合機構
国際業務調整役 佐藤 淳子

医薬品については、行政や製薬企業等から様々な情報が提供されています。それらの中で、患者さんの安全を確保し、医薬品の適正使用を図る上で、最も基本的で重要な公的文書が医薬品添付文書と言えます。医薬品の添付文書は、平成25年11月27日に公布された「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」において、当該医薬品に関する最新の論文その他により得られた知見に基づき、医薬品の製造販売業者が作成することとされており、効能・効果や用法・用量、使用および取扱い上の必要な注意等を記載することが求められています。添付文書の新たな作成や変更の際には、PMDAへの届け出が必要とされており、PMDAでは届け出られた内容とその根拠について科学的な検討を行った上で、変更の是非を判断しています。

医薬品添付文書は、安全を確保し適正使用を図るために、医師、歯科医師及び薬剤師に対して必要な情報を提供することを目的として作成されており、記載すべき内容は、原則として当該医薬品が承認された範囲で用いられる場合に必要とされる事項に限られます。昨今は、比較的ページ数の多い添付文書も見受けられますが、原則としては4ページ以内にまとめることと規定されています。欧米の医薬品添付文書に比較すると記載されている分量が少ないとされますが、あまりに膨大な記載では忙しい医療従事者が必要とする情報を速やかに把握することは困難です。その医薬品を処方・調剤する上で必要最低限の情報をコンパクトにまとめているのが日本における医薬品添付文書と言えるでしょう。

添付文書に記載される情報には、承認された効能・効果や用法・用量の他、使用上の注意があります。使用上の注意の中には、警告、禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、相互作用、副作用、高齢者への投与、妊婦、産婦、授乳婦等への投与、小児等への投与等が記載されています。警告は、致命的又は極めて重篤かつ非可逆的な副作用が発現する場合や、副作用発現の結果、極めて重大な事故につながる可能性があつて、特に注意を喚起する必要がある場合に、添付文書の冒頭に「赤枠、赤字」で記載を行うこととされています。

禁忌は、投与すべきでない集団がある場合に「赤枠、黒字」で記載をすることとされています。

慎重投与は、他の患者よりも副作用の発現率が高い場合など、副作用による危険性が高い場合に記載することとされており、合併症や、既往歴、家族歴、体質、併用薬剤等について記載されています。

重要な基本的注意は、重大な副作用又は事故を防止する上で、用法及び用量、効能又は効果、投与期間、投与すべき患者の選択、検査の実施等に関する重要な基本的注意事項がある場合に具体的な内容を記載することとなっています。

複数の効能・効果を有する医薬品については、効能・効果ごとに使用上の注意が設定されている場合がありますので、記載されている内容が承認されているすべての効能・効果に適用されるものなのか否かについて確認が必要です。たとえば、プロポフォールという医薬品がありますが、この医薬品は、「全身麻酔の導入及び維持」という効能・効果と、「集中治療における人工呼吸中の鎮静」という2つの効能・効果を有しています。このうち、「集中治療における人工呼吸中の鎮静」の効能・効果については、小児が禁忌とされており、禁忌よりも後に記載されている「小児等への投与」の項にて、その理由として、[因果関係は不明であるが、外国において集中治療中の鎮静に使用し、小児等で死亡例が報告されている。]旨が記載されています。

さて、では、このような禁忌等は、どのような根拠に基づいて設定されているのかについてご紹介したいと思います。医薬品が承認される際には、臨床試験、いわゆる治験が実施され、その医薬品の有効性及び安全性が確認されます。添付文書は、この治験の成績に加え、海外で承認されている場合においては海外の添付文書、国内外で小児されている類似医薬品の添付文書等を参

医薬品の添付文書

- 患者さんの安全を確保し、医薬品の適正使用を図る上で、最も基本的で重要な公的文書
- 医薬品の製造販売業者が作成
- 医薬品は、これに添付する文書又はその容器若しくは被包に、当該医薬品に関する最新の論文その他により得られた知見に基づき、次にあげる事項が記載されていないといけない。(以下略)
 - 用法・用量その他使用および取扱い上の必要な注意 (以下略)

「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」(平成25年11月27日公布)

添付文書記載のルール

項目	記載要領
警告	<ul style="list-style-type: none"> 致命的又は極めて重篤かつ非可逆的な副作用が発現する場合 副作用発現の結果、極めて重大な事故につながる可能性があつて、特に注意を喚起する必要がある場合
禁忌	<ul style="list-style-type: none"> 投与すべきでない患者を記載 本来、投与禁忌とすべきだが、診断・治療上当該医薬品を特に必要とする場合には、「原則禁忌」として記載 使用に際しての特別の注意、応急対処方法があれば併記
慎重投与	<ul style="list-style-type: none"> 他の患者よりも副作用による危険性が高い場合に記載 <ul style="list-style-type: none"> 原疾患、合併症、既往歴、家族歴、体質、併用薬剤等
重要な基本的注意	<ul style="list-style-type: none"> 重大な副作用又は事故を防止する上で、重要な基本的注意事項 <ul style="list-style-type: none"> 用法及び用量、効能又は効果、投与期間、投与すべき患者の選択 検査の実施 等

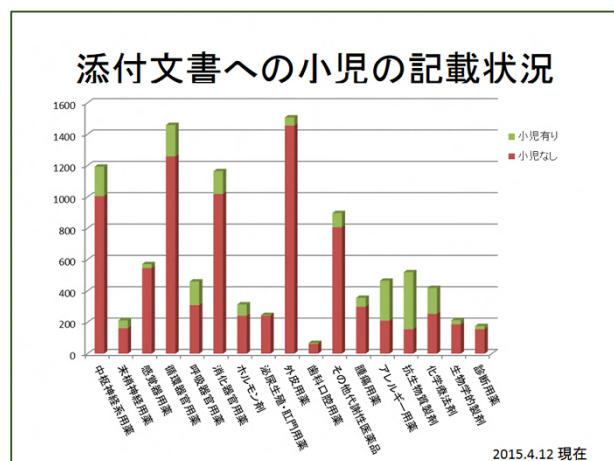
考にしつつ、記載事項を決定していきます。新たな記載を行う場合には常にそのベネフィットとリスクのバランスに留意をすることが重要です。ある集団、例えば、腎機能障害のある集団を禁忌と設定するような場合は、腎機能障害がある患者さんからその医薬品による治療機会を奪うこととなります。禁忌と設定して、その医薬品の使用機会を奪うことが腎機能障害のある患者さんにとって本当に良いことなのか、それとも細心の注意を払いながら使用する形を取り使用機会を残す方が良いことなのか、禁忌を設定しないことによって避けられる副作用に患者さんが遭遇することにならないだろうか、こういった点を考慮しながら、記載事項を検討していきます。記載内容の確定に際しては、PMDA の判断のみならず、PMDA 外の様々な専門家にも意見を聞きつつ最適な記載の描き出しを行っています。

さて、本日の本題である小児については、添付文書においてどのような記載がなされているでしょうか。

医薬品添付文書においては、15歳未満を小児とし、7歳未満を幼児、1歳未満を乳児、4週齢未満を新生児、体重2500g未満の出生児を低出生体重児と定義しています。小児の後に「等」を付記し、「小児等」という表現が用いられている場合には、多くの場合これらすべての年齢層を指しています。

抗生物質製剤やアレルギー用薬など一部の薬効群については、半分以上の製品の用法・用量や効能・効果に小児の記載がありますが、これらの薬効群を除いては、「小児等に対する安全性は確立されていない（使用経験がない）」「安全性は確立されていない」などの記載が「小児等への投与」項になされていることにお気づきになると思います。日本においては、小児の用法・用量が明記されていない医薬品においても、小児を禁忌としていない限りは、明示できる用法・用量が不明なだけで、投与対象の一部とみなされています。そのため、小児や妊産婦のように治験段階では十分な情報が収集されていない集団について、承認後の市販後調査において情報収集を実施することが厚生労働省から発出される通知にて求められています。実際に、この通知に基づいて、市販後の情報収集を行い、それらの結果と薬物動態試験の結果等を基に小児に対する用法・用量を取得した

医薬品も複数存在していますが、小児に対する用法・用量が明示されていないまま日々、小児に投与されている医薬品も少なくないのが実情かと思えます。欧米においては、成人を対象とした医薬品開発を行う際に小児の医薬品開発についても進めることが法制度化されており、この制度導入後、小児の用法・用量が承認される数が増えてきているとの報告があります。この制度導入までは、欧米においても小児に対する医薬品開発は困難と言われてきましたが、その実施は可能であり、解析方法等を工夫しつつ、必要最低



限りの用法・用量が明示されていないまま日々、小児に投与されている医薬品も少なくないのが実情かと思えます。欧米においては、成人を対象とした医薬品開発を行う際に小児の医薬品開発についても進めることが法制度化されており、この制度導入後、小児の用法・用量が承認される数が増えてきているとの報告があります。この制度導入までは、欧米においても小児に対する医薬品開発は困難と言われてきましたが、その実施は可能であり、解析方法等を工夫しつつ、必要最低

限の症例を対象とした小児対象の治験を実施し、小児に対する適切な用法・用量を設定すべきであるという潮流に至っています。日本ではこのような法制度がないためか、小児を対象とする医薬品開発は欧米より少ない状況にあります。成人を対象とした医薬品開発においては、国際共同治験が主流となりつつある今日ですが、小児については国際共同治験は極限られた実施に留まっています。先進国においては、少子化が浸透する中、より効率的な医薬品開発の一ツールとして国際共同治験の活用やモデリング&シミュレーション等の新しい技術を導入した小児医薬品開発が切望されています。

医療従事者、製薬企業、行政が連携をして、開発段階から市販後まで継続的な情報収集、適時適切な評価を行い、小児が安心して医薬品を使用できる環境、医療従事者がより安心して小児に対し処方・調剤できる環境を創出していくことが重要であると考えます。

より適切な小児薬物療法のために

- エビデンスの効果的な集積
 - 小児開発を成人の開発着手時から計画
 - 小児用法・用量が記載されていない医薬品についての使用の実態に関する情報の集積
- 医療従事者、研究者、製薬企業、行政等、小児薬物療法に関わる者の間で、問題点の共有のみならず、目指すべき方向、その達成に必要な要件を共有し、実現に向けたロードマップを！

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>