

## 小児を対象とした医薬品の使用環境改善事業 H29年度情報公開内容

### 事業概要

小児に対する医薬品の用法・用量は、小児を対象とした治験において用法・用量を設定することが望ましいとされています。しかし、現状は、対象患者が少ないことなどにより治験の実施が困難であることから、適切な用法・用量に関する情報が少なく、医師の裁量により用法・用量を検討して使用せざるを得ない状況です。

本事業は、上記の状況を鑑みて、小児への医薬品処方データ等、これまでに得られている情報を収集・整理し、医療関係者により構成される検討会（以下、「検討会」という）で評価を行い、その結果に基づき、情報整理結果や検討会での評価結果について本ホームページを通して必要な情報提供を行うことで、小児に対する医薬品の適正使用の推進を目指して、厚生労働省からの委託事業として国立成育医療研究センターが実施したものです。

なお、本ホームページに掲載された情報は、処方にあたっての参考情報であり、特定の処方を勧めるものではありません。

#### （1）情報の収集と整理

国立成育医療研究センターでは、平成24年度から小児の医薬品使用に係る情報を収集するための小児医療情報収集システム（以下、「本システム」）<sup>※</sup>を整備しています。本システムに蓄積された情報、文献、海外の添付文書情報等を収集し、現行の添付文書の記載内容と比較するなどの整理を実施しました。

#### （2）検討会における検討

検討会を開催し、（1）において収集・整理した情報について評価・検討を行いました。

#### （3）情報公開

（1）の情報整理結果並びに（2）の検討会での評価・検討結果について、本ホームページで公開します（本稿）。

#### ※）小児医療情報収集システム

小児医療情報収集システムとは、小児医療施設等から電子カルテ情報および患者（代諾者を含む）から聴取した問診情報を合わせて、精度の高い情報を収集するシステムです。詳細については、小児医療情報収集システムのホームページ（<http://pharma-net.ncchd.go.jp>）を参照してください。

## 1. 検討会の開催

平成29年度は検討会を、以下の日程で非公開にて開催しました。

第1回検討会：平成29年12月14日

第2回検討会：平成30年3月8日

※検討会構成員：小児科医、薬剤師（計8名）

## 2. 検討対象とする医薬品の選定

本システムで収集した情報から、特定の1ヶ月間（平成28年4月）の処方データを抽出し、小児医療施設等5施設およびクリニック等30施設における処方件数・患者数を医薬品ごとに調査し、添付文書の記載で小児における各年齢区分（低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児、およびさらに細分化された定義（4歳未満の乳児など））への投与について「安全性が確立されていない」と記載されている医薬品のうち、安全性が確立されていない年齢区分でのデータ数が十分見込める等により、3種類の医薬品を検討対象医薬品として選定しました。さらに、対象医薬品と同時に処方されることの多い医薬品を追加し、4種類を検討対象医薬品と確定しました。（表1）

なお、調査対象としては剤形を問わず一般名称で調査を行いました。

表1 対象医薬品（薬効分類名、一般名・剤形）と調査対象（一般名）の一覧

記号	対象医薬品 (薬効分類名)	対象医薬品 (一般名称・剤形)	調査対象 (一般名称)
A	抗アルドステロン製剤	スピロラクトン細粒	スピロラクトン
B	その他の利尿剤	フロセミド細粒	フロセミド
C	サリチル酸系製剤	アスピリン	アスピリン
D	その他の抗てんかん剤	レベチラセタムシロップ用	レベチラセタム

## 3. 対象医薬品の調査

2016年4月～9月の間に上記の検討対象医薬品が処方された患者を対象として、処方数を年齢区分別に抽出し、処方実態の調査を行いました。

以下では、年齢区分については、新生児：生後28日未満、乳児：生後28日以上～1歳未満、幼児：1歳以上～7歳未満、小児：7歳以上～15歳未満とします。

#### 4. 収集・整理した情報の評価・検討

##### 【A. スピロノラクトン】及び【B. フロセミド】

利尿剤は小児に対しても一般的に使用されていますが、フロセミド、スピロノラクトンともに添付文書に小児の用法・用量が設定されていません。フロセミドと、スピロノラクトンは同時に処方されることが多いことから、両方を検討対象医薬品としました。

##### （処方実態）

スピロノラクトンについての調査結果を表2に、フロセミドについての調査結果を表3に示します。両医薬品の併用状況についての調査結果を年齢区分別の患者数として整理した結果を表4に示します。

表4においては、同一患者が両医薬品の処方データを有している場合を「併用」と分類しており、両医薬品の処方期間の重複は考慮していません。同様に、同一患者がスピロノラクトンの処方データを有しているがフロセミドの処方データを有していない場合を「スピロノラクトンのみ」、フロセミドの処方データを有しているがスピロノラクトンの処方データを有していない場合を「フロセミドのみ」として分類しています。

表2 スピロノラクトンの処方実態（患者数と処方数）

年齢区分	患者数	処方数		
		スピロノラクトン細粒	スピロノラクトン錠	スピロノラクトン全体
1:新生児	85	277		277
2:乳児	333	2,538	5	2,543
3:幼児	427	2,661	9	2,670
4:小児	190	837	188	1,025
小児全体	1,035	6,313	202	6,515

表3 フロセミドの処方実態（患者数と処方数）

年齢区分	患者数	処方数			
		フロセミド注射液	フロセミド細粒	フロセミド錠	フロセミド全体
1:新生児	207	1,563	336		1,899
2:乳児	378	3,710	2,499		6,209
3:幼児	544	3,189	2,624	9	5,822
4:小児	279	1,275	808	259	2,342
小児全体	1,408	9,737	6,267	268	16,272

表4 スピロノラクトンとフロセミドの併用状況（患者数）

年齢区分	スピロノラクトンのみ	併用	フロセミドのみ	総計
1:新生児	5	80	127	212
2:乳児	32	301	77	410
3:幼児	48	379	165	592
4:小児	13	177	102	292
小児全体	98	937	471	1,506

#### （検討結果）

スピロノラクトンの添付文書では「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）」と記載され、小児に対する用法・用量が設定されていないのに対して、小児における各年齢区分でそれぞれ処方されていることが分かりました。

フロセミドはスピロノラクトンと同時に処方されることが多いため調査対象医薬品に追加された医薬品ですが、一般名称で集計すると処方数はスピロノラクトンより多く処方されていました。スピロノラクトン単体で処方されている患者は少なく、多くの場合はフロセミドを併用、もしくはフロセミドのみで処方されていました。

なお、スピロノラクトンおよびフロセミドの添付文書における、「乳児では電解質バランスがくずれやすいため、慎重に投与すること。」という記載に関して、乳児に対する処方実態に関する情報を得ることができました。

### 【C. アスピリン】

アスピリンは、解熱・鎮痛及び抗炎症剤として用いられる他、川崎病に対する効能・効果も持っています。また、プロスタグランジンの生合成阻害作用により血小板凝集抑制作用を示すことも知られています。これらのうち、添付文書において小児の用法・用量が設定されているのは川崎病のみとなっています。

#### （処方実態）

調査結果を、処方時における保有病名（保険病名）としての「川崎病の病名の有無」で層別して表5に示します。

この他、全施設における各患者の処方期間と平均投与量を図1に示します。剤形別の処方割合を図2に示します。また、アスピリンの処方期間と病名期間が重複していた保有病名のうち、患者数上位の病名、および血栓に関する病名の保有割合を図3に示します。

表5 アスピリンの処方実態（患者数と処方数）

川崎病の病名有無	年齢区分	患者数	処方数
			アスピリン全体 (アスピリン、アスピリン・ダイアルミネート錠、 アスピリン腸溶錠の合計)
川崎病病名有	1:新生児		
	2:乳児	30	109
	3:幼児	152	586
	4:小児	30	83
	病名有全体	212	778
川崎病病名無	1:新生児	9	37
	2:乳児	124	842
	3:幼児	390	1,731
	4:小児	382	1,131
	病名無全体	905	3,741
小児全体		1,117	4,519

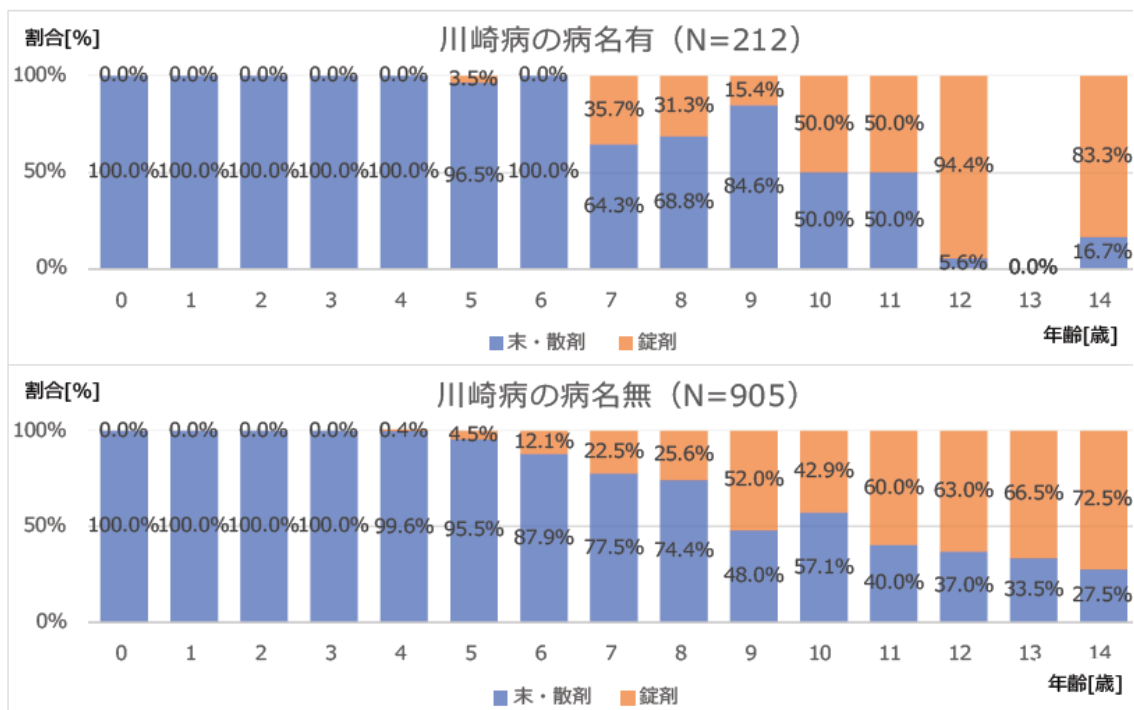
図1 処方期間と病名期間が重複していた保有病名

川崎病の病名有 (n=212)			川崎病の病名無 (n=905)		
No.	病名 (保険病名)	患者数	No.	病名 (保険病名)	患者数
1	川崎病	184	1	急性循環不全	401
2	敗血症	103	2	低アルブミン血症	371
3	溶連菌感染症	91	3	心不全	337
4	尿路感染症	87	4	便秘症	316
5	アデノウイルス感染症	84	5	うっ血性心不全	281
6	鉄欠乏性貧血	79	6	慢性心不全	272
7	不整脈	70	7	鉄欠乏性貧血	254
8	播種性血管内凝固	66	8	出血性ショック	252
9	脱水症	66	9	肺高血圧症	245
10	免疫不全	63	10	血液凝固異常	241
11	川崎病性冠動脈瘤	63	11	急性上気道炎	227
12	代謝性アシドーシス	60	12	血栓塞栓症	225
13	低血糖	58	13	代謝性アシドーシス	207
14	肺炎	58	14	ヘモグロビン尿症	207
15	急性上気道炎	54	15	肺動脈閉鎖症	181
:			:		
↓			↓		
血栓に関する病名		37 (17.5%)	血栓に関する病名		313 (34.6%)

図2 全施設における各患者の処方期間と平均投与量



図3 剤形別の処方割合



(検討結果)

添付文書では川崎病に対して小児の用法・用量が設定されている一方、「小児等への投与」において、「解熱・鎮痛及び抗炎症剤として用いる場合：低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児には副作用の発現に特に注意し、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に投与すること。[小児等に対する安全性は確立していない。]」と記載されています。

処方実態の調査では、川崎病の保険病名を保有していない患者に対しても多数処方されており、これらの患者のうち、34.3%は血栓に関する保険病名を保有していました。

全施設における各患者の処方期間と平均投与量からは、幼児かつ川崎病の病名有の患者群において、処方期間が短い場合に1日平均処方量の分布が高い傾向が認められました。

剤形別の処方割合からは、3歳以下においては、末・散剤が処方され、4歳以降から錠剤の処方割合が増え、10歳付近になると末・散剤に比べ、錠剤の割合が多くなることが分かりました。

## 【D. レベチラセタム】

てんかんに対する薬物療法の中でも、比較的新しい薬であるレベチラセタムは、添付文書において、てんかんに対する小児用法・用量が4歳以上の小児に対して設定されています。

## (処方実態)

調査結果を表6に示します。

表6 レベチラセタムの処方実態（患者数と処方数）

年齢区分		患者数	処方数			
			レベチラセタム シロップ用	レベチラセタム 注射液	レベチラセタム 錠	レベチラセタム 全体
乳児	0	27	307	6		313
	1	40	319			319
幼児	2	26	162			162
	3	45	215		20	235
	4	61	312	4	6	322
	5	64	320		9	329
	6	83	313		38	351
	7	69	248		28	276
小児	8	58	202		30	232
	9	73	213	4	52	269
	10	63	185		103	288
	11	50	154		115	269
	12	51	153		64	217
	13	50	103		75	178
	14	5	47		109	156
	全年齢	765	3,253	14	649	3,916

## (検討結果)

添付文書では、てんかんに対する小児用法・用量が4歳以上の小児に対して設定されており、「小児等への投与」において、「低出生体重児、新生児、乳児又は4歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（国内における使用経験がない）」などの記載がありますが、4歳未満の患者にも処方されていることが分かりました。

なお、小児に対する用法・用量設定及び小児集団における有効性・安全性を把握する目的で生後1ヵ月～4歳未満を対象とした治験が実施されています。



## 5. 処方実態の調査における限界と課題

処方実態の調査における限界として、外来患者における処方データについては、実施（服用）情報ではなくオーダ情報に基づく調査であることに起因する内容が挙げられました。処方オーダのデータであるため、実際に服用した事実や服用した量を正確に確認できないこと、また処方中止オーダを収集していないため現存するデータ以上には追跡できないこと、などの限界があると考えられます。

今回の調査における課題としては、当該医薬品を使用している患者数が一部少なかったこともあり、調査対象期間が十分でないことが挙げられました。また、現時点では本システムで体重に関するデータを電子カルテから収集していないため、体重あたりの用量を評価していなかったことが挙げられました。

## 6. 今後の展望

### （医薬品の選定方法）

検討対象とする医薬品の選定については、今年度は、本システムから処方上位品目を抽出し、添付文書の記載状況を整理し、データ数等を考慮した上で、検討会において決定しました。今後は、小児科学会など関連する学会からのリクエストから候補をリストアップし、一定の基準により検討対象医薬品を決定するなど、より系統的な運用について検討します。

### （調査対象期間の拡大）

情報の精度を向上させるため、調査対象期間を拡大していくことを検討します。

### （体重・身長情報の活用）

情報の精度を向上させるため、体重・身長データ等を用いて体重あたりの用量や体表面積あたりの用量を評価していくことを検討します。

### （さらなる処分量情報の活用及び情報提供）

今後、更なる処分量情報の活用及び情報提供を行うことを検討します。

### （有害事象の発生状況の把握）

現在本システムで収集している電子カルテデータのみでは詳細な患者情報（有害事象発生前後の患者状態などの詳細）が得られず、保険病名や検査値から推測すると過大評価・過小評価となる可能性があるため、本システムで収集している問診情報や、医師所見情報などを充実させ活用することにより、必要な患者情報を補完することを検討します。

2018年4月20日公開

また、評価する有害事象を正しく抽出するための検査項目等や病名項目等の設定条件※について、専門家によるバリデーションを検討します。

※) 例えば、「高カリウム血症の発生」を①又は②の条件を満たす症例と設定

①「高カリウム血症」の保険病名を保有している症例

②調査対象期間内に血清カリウム値のグレードが悪化した症例

**(情報提供のあり方)**

小児に対する医薬品の適正使用の推進に役立つ情報提供を目指し、今後、情報提供のあり方についても検討します。

以上