

## 小児を対象とした医薬品の使用環境改善事業 平成 30 年度第 1 回 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ウェブサイト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、本ウェブサイト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、本ウェブサイトで公開します（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ウェブサイト（<https://pharma-net.ncchd.go.jp>）を参照してください。

## 1. 検討会の開催

平成 30 年度は検討会を、以下の日程で開催しました。

第 1 回検討会：平成 30 年 9 月 20 日

第 2 回検討会：平成 30 年 12 月 12 日

第 3 回検討会：平成 31 年 3 月 7 日

※検討会構成員：構成員リストについては別添を参照ください。

## 2. 検討対象とする医薬品の選定

平成 29 年度は、計 4 種類の医薬品を検討対象医薬品として選定しました。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、小児及びさらに細分化された定義（4 歳未満の幼児など）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、検討対象医薬品を選定しました。

本稿は、そのうち継続調査を行うこととされていた 1 種類を検討対象医薬品として選定しました。（表 1）

なお、選定された検討対象医薬品の処方実態の調査にあたっては、剤形を問わず一般名称にて処方データを抽出し、調査を行いました。

表 1 検討対象医薬品（薬効分類名、一般名・剤形）と調査対象（一般名）

検討対象医薬品 （薬効分類名）	検討対象医薬品 （一般名称・剤形）	調査対象 （一般名称）
免疫抑制剤	タクロリムス水和物・顆粒	タクロリムス水和物

## 3. 対象医薬品の調査

平成 28 年 4 月～9 月の間に表 1 の調査対象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。

以降、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. タクロリムス水和物】

免疫抑制剤であるタクロリムス水和物・顆粒の添付文書の記載では、成人においては各種移植や重症筋無力症などに適応があります。一方、添付文書の小児等への投与の項においては、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）」と添付文書に記載されています。また、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植及び重症筋無力症では、「小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）」と添付文書に記載されています。

##### （処方実態）

タクロリムス水和物についての調査結果を**表 2**に示します。

年齢別の平均処方期間、平均処方件数、平均処方日数、処方日数の標準偏差を**表 3**に示します。タクロリムス水和物の処方期間と病名期間が重複していた病名のうち、適応を有する移植に関する病名、添付文書で成人に対して適応を有する移植以外の病名、その他検討会で挙げられた病名について、該当する病名のリストを**表 4**に示します。**表 4**に示す病名を有している患者数を、移植に関する病名を有している群（**A 群**）、成人に対して適応を有する移植以外の病名もしくはその他検討会で挙げられた病名を有している群（**B 群**）、**表 4**に挙げた病名を有していない群（**C 群**）の3群に分け、年齢区分別に**表 5**に示します。

**表 2 タクロリムス水和物の処方実態（患者数と処方数）**

年齢区分	患者数	処方数						
		錠	徐放 カプセル	カプセル	顆粒	注射液	軟膏	タクロリムス 水和物全体
乳児	32	0	0	734	653	37	10	1,434
幼児	202	0	6	711	1,201	103	33	2,054
小児	246	3	99	1,196	610	126	5	2,039
小児全体	480	3	105	2,641	2,464	266	48	5,527

**表3 タクロリムス水和物の年齢別処方実態（患者数、処方件数、平均処方期間、平均処方件数、平均処方日数、処方日数の標準偏差）**

年齢区分		全体		1患者あたり			
		患者数	処方件数	平均 処方期間	平均 処方件数	平均 処方日数	処方日数の 標準偏差
乳児	0	32	1,434	202.25	44.81	16.58	15.61
	乳児全体	32	1,434	202.25	44.81	16.58	15.61
幼児	1	29	463	230.62	15.97	32.92	32.29
	2	34	428	218.97	12.59	37.19	23.34
	3	41	273	243.34	6.66	44.19	30.47
	4	35	351	220.57	10.03	42.47	32.70
	5	31	288	182.81	9.29	45.03	32.10
	6	32	251	219.59	7.84	41.89	37.62
	幼児全体	202	2,054	220.42	10.17	40.86	35.92
小児	7	53	569	212.57	10.74	44.28	34.27
	8	37	299	188.38	8.08	42.75	36.06
	9	26	193	230.31	7.42	46.57	34.27
	10	22	133	232.41	6.05	53.95	32.99
	11	21	209	122.52	9.95	29.58	33.28
	12	34	262	144.09	7.71	31.43	34.61
	13	25	173	134.40	6.92	22.59	30.59
	14	28	201	140.82	7.18	31.12	29.29
	小児全体	246	2,039	179.32	8.29	38.42	34.05
全年齢		480	5,527	198.14	11.51	37.99	32.99

表4 タクロリムス水和物処方期間と病名期間が重複した病名

病名（移植）		病名（移植以外・成人に適用記載有）		病名（移植以外・適用記載無）	
肝移植	生体肝移植後	筋無力症	重症筋無力症	全身性エリテマトーデス	全身性エリテマトーデス
	肝移植後		全身型重症筋無力症		ステロイド抵抗性全身性エリテマトーデス
	肝移植拒絶反応		筋無力症	クローン病	クローン病
	脳死肝移植後		眼筋型重症筋無力症		小腸大腸クローン病
	肝移植不全		若年型重症筋無力症		胃十二指腸クローン病
	肝移植術後	関節リウマチ	関節リウマチ	ネフローゼ	小児ネフローゼ症候群
	死体肝移植後		若年性関節リウマチ		ネフローゼ症候群
	腎移植		腎移植後		関節リウマチ・足関節
腎移植急性拒絶反応		関節リウマチ・趾関節	難治性ネフローゼ症候群		
生体腎移植後		ループス腎炎	ループス腎炎		微小変化型ネフローゼ症候群
腎移植拒絶反応			潰瘍性大腸炎		潰瘍性大腸炎
腎移植慢性拒絶反応		潰瘍性大腸炎・全大腸炎型			ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群
腎移植後BKウイルス感染症		ステロイド依存性潰瘍性大腸炎			先天性ネフローゼ症候群
心臓移植	心臓移植後	活動期潰瘍性大腸炎			二次性ネフローゼ症候群
	骨髄移植	G V H D ・骨髄移植後		ステロイド抵抗性潰瘍性大腸炎	移植（不明）
同種骨髄移植後		潰瘍性大腸炎再燃	急性移植片対宿主病		
骨髄移植拒絶反応		潰瘍性大腸炎・直腸S状結腸炎型	移植片拒絶		
臍帯血	G V H D ・臍帯血移植後	潰瘍性大腸炎・左側大腸炎型	多発性筋炎・皮膚炎に合併する間質性肺炎	慢性移植片対宿主病	
	臍帯血移植後			間質性肺炎	
幹細胞	G V H D ・末梢血幹細胞移植後	急性間質性肺炎		特発性間質性肺炎	

表 5 病名を保有する患者数（年齢区分別）

患者背景			A: 移植あり群 (n=404)													B: 移植なし (下記病名を持つ) 群 (n=60)							C: その他群 (n=16)					
			移植に関する病名							移植以外 成人適応有				移植以外 成人適応無		移植以外 成人適応有				移植以外 成人適応無			群全体					
年齢区分	年齢	全体	肝移植	腎移植	心臓移植	骨髄移植	臍帯血	幹細胞	不明	重症筋無力症	関節リウマチ	ループス腎炎	潰瘍性大腸炎	間質性肺炎	全身性エリトマトーデス	クロイン病	ネフロローゼ	群全体	重症筋無力症	関節リウマチ	ループス腎炎	潰瘍性大腸炎		間質性肺炎	全身性エリトマトーデス	クロイン病	ネフロローゼ	群全体
乳児	生後28日～1歳未満	32	30	0	0	0	※	0	※	0	※	0	0	※	0	0	0	32	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
幼児	1歳～7歳未満	202	149	15	0	12	8	3	14	0	3	0	3	7	3	※	5	183	4	4	※	3	※	3	3	4	16	3
小児	7歳～15歳未満	246	121	58	※	6	6	※	12	0	※	※	5	3	16	3	10	189	11	19	8	11	5	16	7	6	44	13
全年齢		480	300	73	※	18	※	※	※	0	6	※	8	※	19	※	15	404	15	23	※	14	※	19	10	10	60	16

※ 本システムに蓄積されたデータを活用した結果の公表基準である「患者等の数について、原則として、3未満（0を除く）となる集計単位が含まれていないこと」に準じて数字をマスクした。

（検討結果）

タクロリムス水和物・顆粒の添付文書では、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）」、心臓移植、肺移植、臍帯移植、小腸移植及び重症筋無力症では、「小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）」と記載されているのに対して、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。

1 患者あたりの処方件数と処方日数の調査では、乳児において処方件数が多く、処方日数が短い傾向がありました。

添付文書に記載されている適応病名の調査では、移植に関する病名を有している患者は 480 名中 404 名（84.2%）であり、そのうち 300 名（74.3%）が肝移植に関する病名、73 名（18.1%）が腎移植に関する病名、18 名（4.5%）が骨髄移植に関する病名を有していました。肝移植に関する病名を有している割合は、乳児では 32 名中 30 名（93.8%）、幼児では 202 名中 149 名（73.8%）、小児では 246 名中 121 名（49.2%）であり、年齢が高くなるほど割合が低くなる傾向が認められました。

移植に関する病名を有さず、添付文書に成人の適応が記載されている病名又

は検討会で挙げられた病名を有している患者は 60 名 (12.5%) で、そのうち 23 名 (38.3%) が関節リウマチに関する病名、19 名 (31.7%) が全身性エリトマトーデスに関する病名、15 名 (25.0%) が重症筋無力症に関する病名を有していました。**表 4** に挙げた病名を有していない患者は 480 名中 16 名 (3.3%) でした。

## 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、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、また全ての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ります。

検討会では、今回の調査における課題として、当該医薬品を使用している患者数が層別して調査を進めるには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。さらに 1 患者あたりの処方件数と処方日数の調査においては、年齢だけでなく添付文書に記載されている適応病名を考慮する必要があること、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、体重あたりの用量で医薬品の使用実態を評価できないことなども課題として挙げられました。

## 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、前年度は、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。本稿では、前年度検討対象候補とした医薬品から検討会において決定しました。

今年度は、前年度同様の頻回処方薬からの選定に加えて、各構成員の専門分野・学会等の意見に基づいて検討対象医薬品の候補を挙げています。引き続き、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ていきます。

### (調査対象期間の拡大)

本稿では、前年度検討対象候補とした医薬品について、前年度と同じ調査対象期間で調査を行いました。

情報の精度を向上させるため、今後、データ蓄積に応じて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で医薬品の使用実態を評価していくことを検討します。

**(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保険病名や検査値などの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、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する予定です。

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。

**(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検討します。

以上

(別添)

平成 30 年度 小児医薬品適正使用検討会  
構成員一覧

※敬称略・五十音順

- ・石川 洋一 (明治薬科大学薬学部 小児医薬品評価学 教授)
- ・伊藤 秀一 (横浜市立大学大学院医学研究科 発生成育小児医療学 主任教授)
- ・岡 明 (東京大学医学部小児科 教授)
- ・勝沼 俊雄 (東京慈恵会医科大学附属第三病院 小児科学講座 教授、小児科 診療部長)
- ・河田 興 (摂南大学薬学部 実践薬学 教授)
- ・中川 雅生 (医療法人啓信会 京都きづ川病院 院長)
- ・中村 秀文 (国立成育医療研究センター 開発企画主幹)
- ・堀越 裕歩 (東京都立小児総合医療センター からだの専門診療部 感染症科 医長)
- ・山谷 明正 (国立成育医療研究センター 薬剤部長)