

小児を対象とした医薬品の使用環境改善事業 令和元（2019）年度 情報公開内容

1. 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、対象症例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の医療情報を収集・整理し、医療関係者により構成される小児医薬品適正使用検討会（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小児医療情報収集システムウェブサイト（以下、「本ウェブサイト」という）を通して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います。

なお、本事業は、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。また、本ウェブサイトに掲載された情報をもって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（2012）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」という）を整備しています。本システムに蓄積された情報に加え、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情報を整理しました。

(2) 検討会における評価・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)の情報整理結果ならびに(2)の検討会での評価・検討結果について、本ウェブサイトに本稿を公開します。

※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）が入力した問診情報を合わせた医療情報等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。

2. 検討会の開催

令和元（2019）年度は検討会を以下の日程で開催しました。

(1) 第1回検討会

日 時 : 令和元（2019）年10月23日（水）10:00～12:00
場 所 : 国立研究開発法人 国立成育医療研究センター 会議室21
議 事 : 小児医薬品適正使用に関する対象医薬品の選定方法および調査結果についての検討
構 成 員 : 別添の構成員一覧参照

(2) 第2回検討会

令和2（2020）年3月12日に開催予定でしたが、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）拡大防止を理由に開催を自粛しました。

3. 検討会の検討内容

令和元（2019）年度第1回検討会では、前年度検討会に報告した以下の予備的調査の継続調査の結果を報告しました。

- (1) 抗インフルエンザ薬の処方実態とインフルエンザ合併症
- (2) ピボキシル基を有する抗菌薬とカルニチン欠乏症
- (3) 新生児痙攣や鎮静に使用される薬剤の新生児・早期乳児期における実態

また同様に前年度検討会にて一般社団法人日本小児総合医療施設協議会（Japanese Association of Children's Hospitals and Related Institutions：JACHRI）臨床開発委員会が2018年度に実施した「小児医薬品の使用実態調査2018」の結果を踏まえて調査対象医薬品を選定することについて合意されたことから、調査対象候補となる医薬品の処方件数ならびに処方症例数を報告しました。

4. 検討会の検討結果

3. 検討会の検討内容の（1）～（3）それぞれの調査結果を以下に示します。

なお、処方実態の調査は服用情報ではなくオーダ情報（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ることに留意が必要です。また、「小児医療情報収集システムにおける医療情報等の利活用要綱（試行的利活用期間）」に則り、3症例未満の数値は*としています。

- (1) 抗インフルエンザ薬の処方実態とインフルエンザ合併症

抗インフルエンザウイルス薬の投与による有害事象（異常行動など）については、公的研究による研究班が設置されるなど現状における評価分析が行われているところです。

本検討会では、本システムで集積しているデータを用いて抗インフルエンザウイルス薬の処方実態とインフルエンザ合併症について調査結果を報告しました。

【調査方法】

データ期間：平成28（2016）年4月1日～平成29（2017）年3月31日（1年間）

対象年齢：20歳未満（平成29（2017）年3月末日時点の年齢）

検索対象：下記の検索抽出条件により得られたデータを使用して抗インフルエンザウイルス薬の処方実態とインフルエンザ合併症について継続調査を実施しました。

- ① 対象病名

表1に記載のある病名データを検索抽出し解析しました。

表1：調査対象として検索抽出したインフルエンザ関連病名の一覧

ICD10コード	病名
J09	特定のインフルエンザウイルスが分離されたインフルエンザ
J10	その他のインフルエンザウイルスが分離されたインフルエンザ
J10.0	肺炎を伴うインフルエンザ、その他のインフルエンザウイルスが分離されたもの
J10.1	その他の呼吸器症状を伴うインフルエンザ、インフルエンザウイルスが分離されたもの
J10.8	その他の症状を伴うインフルエンザ、その他のインフルエンザウイルスが分離されたもの
J11	インフルエンザ、インフルエンザウイルスが分離されないもの
J11.0	肺炎を伴うインフルエンザ、インフルエンザウイルスが分離されないもの
J11.1	その他の呼吸器症状を伴うインフルエンザ、インフルエンザウイルスが分離されないもの
J11.8	その他の症状を伴うインフルエンザ、インフルエンザウイルスが分離されないもの

② 対象医薬品

表2に記載のある医薬品データを検索抽出し解析しました。

表2：調査対象として検索抽出した抗インフルエンザウイルス薬の一覧

YJコード	一般名	製品名
6250021M1	オセルタミビルリン酸塩	タミフル®カプセル 75
6250021R1	オセルタミビルリン酸塩	タミフル®ドライシロップ 3%
6250405A2	ペラミビル水和物	ラピアクタ®点滴静注液バッグ 300mg
6250405A1	ペラミビル水和物	ラピアクタ®点滴静注液バイアル 150mg
6250702G1	ザナミビル水和物	リレンザ®
6250703G1	ラニナミビルオクタン酸エステル水和物	イナビル®吸入粉末剤 20mg
1161001F1	アマンタジン塩酸塩	シンメトレル®錠 50mg
1161001F2	アマンタジン塩酸塩	シンメトレル®錠 100mg
1161001C1	アマンタジン塩酸塩	シンメトレル®細粒 10%

③ 対象合併症

表3に記載のある合併症名のデータを検索抽出し、インフルエンザ診断後「7日未満」に診断された合併症をインフルエンザ合併症と定義しました。また、解析においてはそれら合併症名を合併症区分にまとめて使用しました。

表3：調査対象として検索抽出したインフルエンザ合併症の一覧

合併症区分	合併症名
インフルエンザ脳症 (その他脳症含む)	インフルエンザ脳症、脳症、急性脳症、痙攣重積型急性脳症、痙攣重積型二相性急性脳症
異常行動	異常行動
せん妄	せん妄、熱性せん妄
意識障害	意識障害、一過性意識障害、急性意識障害、遷延性意識障害
痙攣	痙攣、痙攣発作、痙攣重積発作
熱性痙攣	熱痙攣、熱性痙攣、熱性痙攣の再発、単純型熱性痙攣、単純性熱性痙攣、熱性痙攣重積発作、複雑型熱性痙攣

上記の検索抽出条件により得られたデータを使用して抗インフルエンザ薬の処方実態とインフルエンザ合併症について解析を実施しました。

【調査結果】

インフルエンザの診断に対する抗インフルエンザ薬の処方有無について表4に示しました。本調査期間中では、インフルエンザ症例数の総数は21,834症例であり、このうち「確定診断」が10,200症例(約47%)、「疑い診断」が11,634症例(約53%)でした。なお、インフルエンザ確定診断において、60%がA型、10%がB型、30%がAB不明でした。また、症例数総数21,834症例のうち、抗インフルエンザウイルス薬が処方されたのは7,042症例(32%)でした。このうち、確定診断10,200症例で抗インフルエンザウイルス薬が処方されたのは6,208症例(60%)であり、疑い診断11,634症例で抗インフルエンザウイルス薬が処方されたのは834症例(7%)でした。

表4：インフルエンザの診断に対する抗インフルエンザウイルス薬の処方有無

年齢区分	年齢	インフルエンザ診断あり						総計
		確定診断			疑い診断			
		抗インフルエンザ薬処方あり	抗インフルエンザ薬処方なし	合計	抗インフルエンザ薬処方あり	抗インフルエンザ薬処方なし	合計	
新生児・乳児	0	95	168	263	13	508	521	784
幼児	1	304	319	623	95	1,707	1,802	2,425
	2	420	301	721	96	1,381	1,477	2,198
	3	422	325	747	72	1,057	1,129	1,876
	4	559	345	904	106	1,021	1,127	2,031
	5	608	349	957	86	900	986	1,943
	6	572	344	916	66	783	849	1,765
小児	7	529	319	848	53	557	610	1,458
	8	493	313	806	57	509	566	1,372
	9	384	221	605	39	437	476	1,081
	10	401	202	603	33	374	407	1,010
	11	344	170	514	19	331	350	864
	12	288	148	436	34	316	350	786
	13	258	131	389	25	256	281	670
	14	210	148	358	16	236	252	610
15歳以上 20歳未満	15	103	80	183	*	166	*	*
	16	81	29	110	8	93	101	211
	17	79	43	122	9	89	98	220
	18	35	27	62	3	50	53	115
	19	23	10	33	*	29	*	*
合計		6,208	3,992	10,200	834	10,800	11,634	21,834

なお、調査期間中、ひとりの症例に対して複数回インフルエンザの病名が付与されている(診断されている)場合はそれらすべてをカウントしています。「確定診断」および「疑い診断」については、本システムの情報源である電子カルテ情報に記載されていた病名情報から抽出・集計しており、臨床診断とは必ずしも同じではない可能性があります。また、電子カルテ情報において、明確に「予防」と記載されていた場合には集計から除外しました。

本システムは小児医療施設とクリニックから情報を収集していますので、小児医療施設とクリニックでのそれぞれの処方実態を抽出することが可能です。確定診断に対する抗インフルエンザウイルス薬処方率は、小児医療施設で30%程度、クリニックで70%程度であり、小児医療施設に比しクリニックで抗インフルエンザウイルス薬処方率は大幅に高いことがわかりました。

なお、本システムではクリニックを受診し抗インフルエンザウイルス薬が処方され、その後重症化して小児医療施設を受診した症例のように異なる施設を跨った処方実態を捉えることができないため、小児医療施設における抗インフルエンザウイルス薬の処方率が低いことの原因を特定するに

は至りませんでした。

次に抗インフルエンザウイルス薬の製品別の処方割合を表5に示しました。幼児までの低い年齢層ではタミフル®ドライシロップ3%、小児以上の高い年齢層では吸入薬であるイナビル®吸入粉末剤20mgやリレンザ®が処方される傾向がみられました。小児医療施設とクリニックそれぞれに同様の指標を確認すると、前述の傾向はクリニックでより顕著でした。また、小児医療施設においては、各年齢においてラピアクタ®(ラピアクタ®点滴静注液300mgおよびラピアクタ®点滴静注液バイアル150mg)の処方が少数確認されました。

表5: 抗インフルエンザウイルス薬の処方実態(年齢別・商品名別の処方数)

年齢区分	年齢	抗インフルエンザ薬処方数					合計
		タミフル® ドライシロップ3%	タミフル® カプセル75	イナビル® 吸入粉末剤20mg	リレンザ®	ラピアクタ®	
新生児・乳児	0	101	0	0	0	*	*
幼児	1	328	0	0	0	9	337
	2	476	*	0	0	5	*
	3	458	0	0	0	7	465
	4	635	0	8	0	6	649
	5	608	0	70	15	10	703
	6	491	0	129	31	7	658
小児	7	273	*	205	113	6	*
	8	189	3	215	138	6	551
	9	98	3	202	104	5	412
	10	43	12	217	147	4	423
	11	24	12	189	122	3	350
	12	15	12	186	85	3	301
	13	5	24	163	78	*	*
	14	3	27	136	55	8	229
15歳以上 20歳未満	15	3	13	60	33	0	109
	16	4	12	49	18	*	*
	17	3	6	53	19	0	81
	18	*	*	23	10	*	38
	19	*	*	16	5	*	25
合計		3,759	130	1,921	973	87	6,870

最後にインフルエンザ合併症と抗インフルエンザ薬処方の関係を表6に示しました。インフルエンザ脳症(その他脳症含む)症例のうち、インフルエンザ診断後7日未満に91例(うち41例はインフルエンザ確定診断)が観察され、最も処方数が多かった抗インフルエンザ薬はラピアクタ®(11例)でした。また異常行動は5症例観察されましたが、いずれの症例についても抗インフルエンザウイルス薬の処方は認められませんでした。

表 6：インフルエンザ合併症（インフルエンザ診断後 7 日未満）と
抗インフルエンザウイルス薬処方の関係

診断区分	合併症カテゴリ	症例数	抗インフルエンザ薬処方数					合計
			タミフル® ドライシロップ 3%	タミフル® カプセル 75	イナビル® 吸入粉末剤 20mg	リレンザ®	ラピアクタ®	
確定診断	インフルエンザ脳症	41	7	0	0	*	11	*
	異常行動	5	0	0	0	0	0	0
	せん妄	22	*	0	0	0	*	*
	意識障害	35	6	0	0	*	6	*
	痙攣	85	31	0	0	0	9	40
	熱性痙攣	163	40	0	*	*	12	55
疑い診断	インフルエンザ脳症	50	3	0	0	0	*	*
	異常行動	0	0	0	0	0	0	0
	せん妄	10	0	0	0	0	0	0
	意識障害	81	3	0	0	0	*	*
	痙攣	186	3	0	0	0	3	6
	熱性痙攣	289	4	0	0	0	*	*
合計		967	967	98	0	*	3	45

今回の調査対象としたデータ期間は 1 年間と限定的であり、本データにて抗インフルエンザウイルス薬の副作用を評価することは適切ではないと考えます。今後は、調査対象とするデータ期間を拡げ、より詳細にデータを解析することによって副作用シグナル検出や抗インフルエンザウイルス薬処方後の合併症発現状況など継続的にモニタリングしていくことが可能になると考えています。

(2) ピボキシル基を有する抗菌薬とカルニチン欠乏症

ピボキシル基を有する抗菌薬による低カルニチン血症および低カルニチン血症に伴う低血糖症、痙攣、脳症等の発現については、平成 24 (2012) 年 4 月に独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) よりその危険性および適正使用についての情報提供されており¹⁾、添付文書上も重要な基本的注意の項等で注意喚起が行われています。また、令和元 (2019) 年 7 月には、公益社団法人日本小児科学会より同様の注意喚起がなされました²⁾。

本検討会では、本システムを用いてピボキシル基を有する抗菌薬の処方実態とカルニチン欠乏症について調査を試みましたので、その結果を報告します。

【調査方法】

データ期間 : 平成 28 (2016) 年 4 月 1 日～平成 29 (2017) 年 3 月 31 日 (1 年間)

対象年齢 : 20 歳未満 (平成 29 (2017) 年 3 月末日時点の年齢)

検索対象 : 下記の検索抽出条件により得られたデータを使用してピボキシル基を有する抗菌薬とカルニチン欠乏症について継続調査を実施しました。

① 対象医薬品

表 7 に記載のある医薬品を検索抽出し解析しました。

表7: 調査対象として検索抽出したピボキシル基を有する抗菌薬

分類	一般名	製品名	販売会社	備考	
第3世代セフェム系抗菌薬	セファペンピボキシル塩酸塩水和物	フロモックス®錠 75mg/100mg/小児用細粒 100mg	塩野義製薬株式会社		
		セファペンピボキシル塩酸塩錠 75mg/100mg/小児用細粒 10%「サワイ」	沢井製薬株式会社		
		セファペンピボキシル塩酸塩錠 75mg/ 100mg「トーワ」	シー・エイチ・オー新薬株式会社		
		セファペンピボキシル塩酸塩錠 75mg/100mg/細粒小児用 100mg「TCK」	辰巳化学株式会社		
		セファペンピボキシル塩酸塩錠 75mg/ 100mg/細粒小児用 10%「CH」	長生堂製薬株式会社		
		セファペンピボキシル塩酸塩細粒小児用 10%「トーワ」	東和薬品株式会社		
		セファペンピボキシル塩酸塩錠 75mg/100mg/細粒 10%小児用「日医工」	日医工ファーマ株式会社		
		セファペンピボキシル塩酸塩細粒小児用 10%「JG」	日本ジェネリック株式会社		
		セファペンピボキシル塩酸塩錠 75mg/100mg/細粒小児用 10%「マイラン」	マイラン製薬株式会社		
		セファペンピボキシル塩酸塩錠 75mg/100mg/細粒小児用 10%「YD」	株式会社 陽進堂		
	セフジトレンピボキシル	メイアクト®MS錠 100mg/小児用細粒 10%	MeijiSeika ファルマ株式会社		
		セフジトレンピボキシル小児用細粒 10%「タイヨー」	テバ製薬株式会社		
		セフジトレンピボキシル錠 100mg/小児用細粒 10%「サワイ」	沢井製薬株式会社		
		セフジトレンピボキシル錠 100mg/小児用細粒 10%「CH」	長生堂製薬株式会社		
		セフジトレンピボキシル錠 100mg/細粒小児用 10%「トーワ」	東和薬品株式会社		
		セフジトレンピボキシル錠 100mg/細粒小児用 10%「OK」	大蔵製薬株式会社		
		セフジトレンピボキシル錠 100mg/細粒 10%小児用「日医工」	日医工ファーマ株式会社		
		セフジトレンピボキシル小児用細粒 10%「EMEC」	メディサ新薬株式会社		
	セフテラムピボキシル	トミロン®錠 50/100/細粒小児用 10%	富士フイルム富山化学工業株式会社		
		セフテラムピボキシル細粒小児用 10%「日医工」	日医工株式会社		
		セトラート®錠 100mg/細粒小児用 10%	沢井製薬株式会社	2012年販売中止	
		ソマトロン®細粒小児用 100	テバ製薬株式会社	2012年販売中止	
		テラミロン®細粒小児用 10%	東和薬品株式会社	2017年販売中止	
		テラセフロン®細粒 100mg 小児用	日医工株式会社	2013年名称変更	
	カルバペネム系抗菌薬	テビペネムピボキシル	オラベネム®小児用細粒 10%	MeijiSeika ファルマ株式会社	
	ペニシリン系抗菌薬	ピブメシリナム塩酸塩	メリシン®錠 50mg	武田薬品工業株式会社	2013年販売中止

② 血清カルニチン分画検査

表8に記載のある検体検査を検索抽出し解析しました。

表8：調査対象として検索抽出した血清カルニチン分画検査

検査名		正常範囲	単位
カルニチン分画	血清 可視吸光度法 総カルニチン	45-91	μmol/l
カルニチン分画	血清 可視吸光度法 遊離カルニチン	36-74	μmol/l
カルニチン分画	血清 可視吸光度法 アシルカルニチン	6-23	μmol/l
カルニチン分画	血清 可視吸光度法 カルニチン分画	NA	μmol/l

③ カルニチン欠乏症の診断名

「カルニチン欠乏症」、「カルニチン欠乏症の疑い」、「一次性カルニチン欠乏症」、「一次性カルニチン欠乏症の疑い」、「二次性カルニチン欠乏症」、「二次性カルニチン欠乏症の疑い」、「先天性カルニチン欠乏症の疑い」を検索抽出し解析しました。

④ カルニチン補充療法

表9に記載のある医薬品を検索抽出し解析しました。

表9：調査対象として検索抽出したカルニチン補充療法

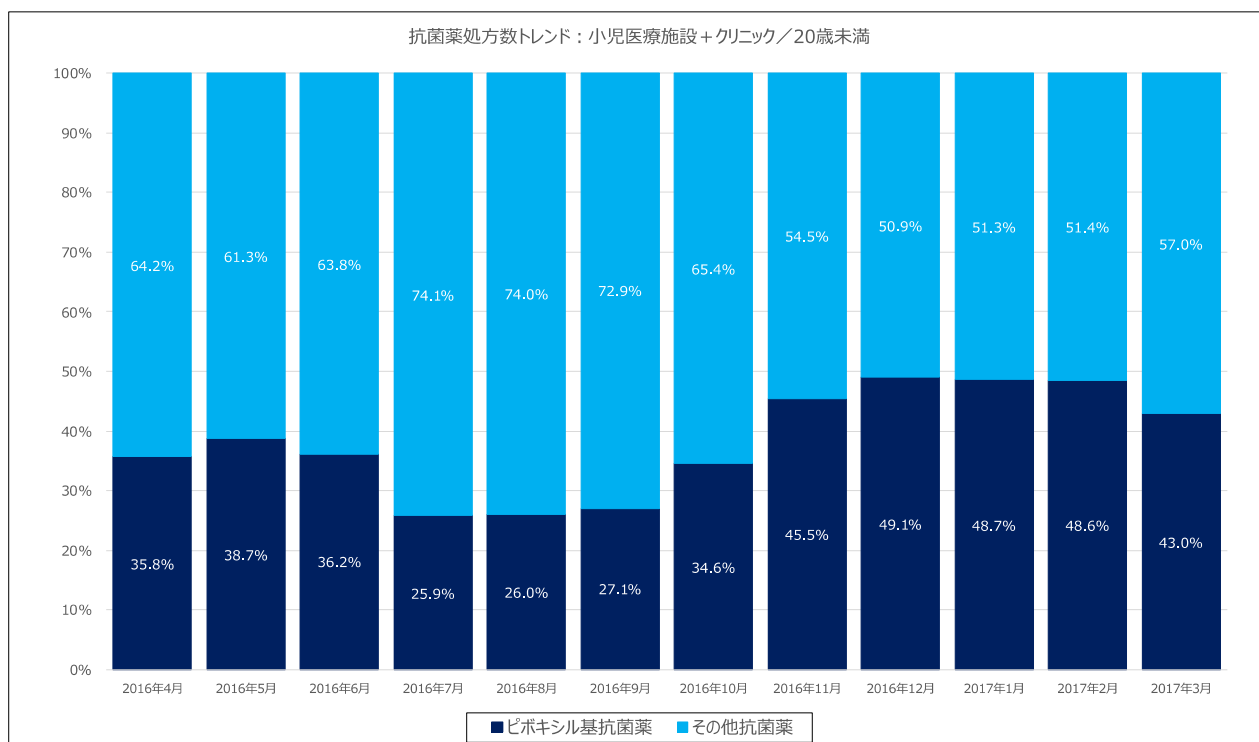
分類	一般名	製品名	販売会社	備考
カルニチン 補充療法	レボカルニチン	エルカルチン®FF 錠 100mg/250mg/内用液 10%/静注 1000mg/1000mg シリンジ	大塚製薬株式会社	
		エルカルチン®錠 100mg	大塚製薬株式会社	2015年 販売中止
		レボカルニチン塩化物錠 100mg「YD」/ レボカルニチン塩化物錠 300mg「YD」	株式会社陽進堂	
		レボカルニチン塩化物錠 100mg「イセイ」/ レボカルニチン塩化物錠 300mg「イセイ」	コーアイセイ 株式会社	
		レボカルニチン塩化物錠 100mg「フソー」/ レボカルニチン塩化物錠 300mg「フソー」	扶桑薬品工業 株式会社	
		レボカルニチン塩化物錠 100mg「日医工」/ レボカルニチン塩化物錠 300mg「日医工」	日医工株式会社	

上記の検索抽出により得られたデータを使用してピボキシル基を有する抗菌薬とカルニチン欠乏症について解析を実施しました。

【調査結果】

最初にピボキシル基を有する抗菌薬が抗菌薬全体の中でどの程度処方されているのかを確認するためにピボキシル基を有する抗菌薬とその他の抗菌薬の処方割合について調査しました。調査対象期間である平成28(2016)年度の月次時系列推移の全体(小児医療施設とクリニック)を図1に示しました。調査対象期間中では、7月から9月にかけて処方数が減少する傾向が見られますが、概ねピボキシル基を有する抗菌薬の処方割合は全体の30~50%で推移していました。

また、小児医療施設とクリニックのピボキシル基を有する抗菌薬の処方割合を比較すると、小児医療施設では10~20%で推移していましたが、クリニックは60~70%で推移しており、クリニックにおけるピボキシル基を有する抗菌薬の処方割合の方が大幅に高いことがわかりました。なお、小児医療施設とクリニックのそれぞれの処方数は同程度でした。



※その他抗菌薬：YJコード第2分類コード”61”（抗生物質製剤）のうち、ピボキシル基を有する抗菌薬以外の医薬品

図1：ピボキシル基を有する抗菌薬とその他の抗菌薬の処方割合[全体]

ピボキシル基を有する抗菌薬の年齢区分別および年齢別の全体（小児医療施設とクリニック）の処方数を表10に示しました。本調査期間中では、ピボキシル基を有する抗菌薬が投与されていた総処方数は15,211件であり、セフカペン（フロモックス®等）、セフジトレン（メイアクト®等）で処方の約80%を占めており、多くは小児用細粒の剤型で幼児に処方されていることが観察されました。

小児医療施設とクリニックそれぞれのピボキシル基を有する抗菌薬の年齢区分別および年齢別の処方数を確認すると、小児医療施設におけるピボキシル基を有する抗菌薬が投与されていた総処方数は2,629件、一方クリニックにおける総処方数は12,582件であり、クリニックでの処方数が小児医療施設のそれより大幅に大きいことが明らかとなりました。

なお、調査期間中に複数回処方の症例が存在することから、解析結果の処方数は延べ数となります。

表10: ピボキシル基を有する抗菌薬の処方数(年齢区分別・年齢別)[全体]

年齢区分	年齢	第三代セフェム						カルバペネム系 抗菌薬		ペニシリン系 抗菌薬		合計
		セフカペン		セフジトレン		セフトラム		テビペネム		ピブメシリナム		
		小児用 細粒	錠剤	小児用 細粒	錠剤	小児用 細粒	錠剤	小児用 細粒	錠剤	小児用 細粒	錠剤	
新生児・乳児	0	38	0	54	0	0	0	*	0	0	0	*
幼児	1	363	*	564	0	208	0	53	0	0	0	*
	2	671	0	1,284	0	410	0	168	0	0	0	2,533
	3	451	0	847	0	252	0	79	0	0	0	1,629
	4	494	3	819	*	251	*	62	0	0	0	1,632
	5	391	5	692	*	205	*	47	0	0	0	1,342
	6	317	17	610	15	202	10	31	0	0	0	1,202
小児	7	229	66	409	66	170	31	13	0	0	0	984
	8	175	106	253	92	90	25	10	0	0	0	751
	9	140	159	139	124	106	29	7	0	0	0	704
	10	107	177	97	144	68	31	4	0	0	0	628
	11	71	168	59	165	56	49	*	0	0	0	*
	12	39	127	34	171	32	54	0	0	0	0	457
	13	23	102	39	155	21	50	4	0	0	0	394
	14	6	94	18	160	0	57	0	0	0	0	335
15歳以上 20歳未満	15	6	73	6	106	*	30	0	0	0	0	*
	16	8	47	17	70	4	21	0	0	0	0	167
	17	6	69	11	61	0	19	0	0	0	0	166
	18	6	49	19	41	*	15	0	0	0	0	*
	19	5	38	*	25	0	12	0	0	0	0	*
合計		3,546	1,302	5,972	1,397	2,078	436	480	0	0	0	15,211

ピボキシル基を有する抗菌薬が処方された症例について、血中カルニチン分画検査の実施有無別、カルニチン欠乏症の診断有無別やカルニチン補充療法の実施有無別に区分し、ピボキシル基を有する抗菌薬とカルニチン欠乏症の関係について調査した結果を表11に示しました。

表11: ピボキシル基を有する抗菌薬とカルニチン欠乏症(症例数)

ピボキシル基医薬品処方		あり				なし				合計
血中カルニチン分画検査		あり		なし		あり		なし		
カルニチン欠乏症診断		あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	
カルニチン補充療法処方		あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	
年齢区分・年齢	新生児・乳児	0	0	*	0	60	0	0	0	*
	幼児	1	0	0	*	657	0	0	0	*
		2	0	*	*	1,059	0	0	0	1,062
		3	0	0	6	796	0	0	0	802
		4	0	0	*	841	0	0	0	*
		5	*	0	6	676	0	0	0	*
		6	0	*	3	632	0	0	*	*
	小児	7	*	0	*	538	0	0	0	541
		8	0	0	0	459	0	0	0	459
		9	0	0	*	418	0	0	0	*
		10	*	*	3	376	0	0	0	381
		11	0	0	*	345	0	0	0	*
		12	0	0	*	278	0	0	0	*
		13	0	0	4	231	0	0	0	235
		14	0	0	*	202	0	0	0	*
	15歳以上 20歳未満	15	0	0	*	154	0	0	0	*
		16	0	0	0	111	0	0	0	111
		17	0	0	4	101	0	0	0	105
		18	0	*	*	73	0	0	0	76
19		0	0	0	55	0	0	0	55	
合計		*	7	40	8,062	0	0	*	*	

血中カルニチン分画検査数は28検査が観察され、そのうち21検査については結果も確認できま

した。血中カルニチン値が正常範囲を下回ったのは4症例12検査でした。なお、血中カルニチン分画検査の保険適応は平成30(2018)年2月であり、当該データ期間が保険適応前であったことが結果に影響を及ぼしている可能性は否定できません。

カルニチン欠乏症の診断数は幼児が多く、90%以上は小児医療施設の症例でした。またカルニチン補充療法については、カルニチン欠乏症の病名が観察された多くが幼児であることからエルカルニチンFF内用液10%の処方数をもっとも多く、全体の約75%を占めていました。

ピボキシル基を有する抗菌薬の処方が認められた症例について、個別症例ごとに時系列の視点を加え詳細に分析した結果、7症例においてピボキシル基を有する抗菌薬処方によってカルニチン欠乏症を発現した可能性を否定できない示唆が得られました。本システムは、個人単位で医療機関を跨ぐ情報を保有していないため、診療イベントの完全な時系列調査を実施することはできませんが、今回の調査結果からピボキシル基を有する抗菌薬処方が認められた約8,100症例のうち7症例においてカルニチン欠乏症が発現した可能性が示唆されました。

抗インフルエンザウイルス薬の調査と同様に、調査対象としたデータ期間は1年間と限定的であり、本データにてピボキシル基を有する抗菌薬の副作用を評価することは適切ではないと考えています。今後は、データ対象期間を拡げることに加え、既往歴や合併症またそれらに伴う薬剤処方内容など背景情報を活用するなど、より詳細にデータを解析し、継続的にモニタリングしていくことで小児医薬品使用環境における安全対策の向上に貢献できるものと考えています。

(3) 新生児痙攣や鎮静に使用される薬剤の新生児・早期乳児期における実態

本検討会では、新生児痙攣や鎮静に使用される薬剤の新生児・早期乳児期における実態の解析計画案について報告を行い、その内容について構成員より助言をいただきました。下記の5つのテーマについて解析を実施するものとし、本件の調査結果は令和2年度の検討会で報告する予定です。

- ① 新生児痙攣の治療に用いる注射剤の第一選択薬の使用実態
- ② 新生児痙攣の治療に用いる注射剤の第二選択薬の使用実態
- ③ 新生児痙攣の継続治療に用いる内服薬の使用実態
- ④ 新生児の鎮静に用いる内服薬の使用実態
- ⑤ 新生児の鎮静に用いる追加注射剤の使用実態

(4) JACHRI 臨床開発委員会「小児医薬品の使用実態調査 2018」結果からの調査対象医薬品選定前年度検討会にて JACHRI 臨床開発委員会が平成 30 (2018) 年度に実施した「小児医薬品の使用実態調査 2018」の結果を踏まえて調査対象医薬品を選定することについて合意されたことから、本検討会にて同調査における「添付文書上における禁忌薬の使用について」の結果において、禁忌薬等について使用していると回答した施設数が多かった添付文書上における禁忌薬群の処方件数ならびに処方症例数を報告しました。報告結果からシプロフロキサシン、レボフロキサシンおよびヒドロキシクロロキンを処方実態調査の対象医薬品とすることを決定し、さらに比較対象として小児適応を有するキノロン系抗菌薬であるトスフロキサシンについても調査対象に加えました。これらの調査結果は令和2年度の検討会で報告する予定です。

5. 処方実態の調査における限界と課題

本検討会で報告した各解析において、解析対象とする症例数は確保できましたが、調査対象としたデータ期間は1年間と限定的であったことは課題であると考えています。疾患領域にも依存しますが、新規医薬品の追加など治療薬の選択肢が時間とともに変化することを考慮すると、医薬品の安全性を評価する上ではより長期間のデータを使用することで信頼性の高い結果を得ることができると考えます。

処方実態の調査における限界として、処方データについては服用情報ではなく処方オーダ情報に基づくものであり、実際に服用した事実や服用した量などを正確に確認できないこと、またすべ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調査できないことなどが挙げられます。

本検討会に向けた解析にあたり、個別症例における診断、処方や検査などの診療イベントの時系列情報を一度に可視化する解析方法を導入しましたが、本システムの仕様上、異なる複数の医療機関を跨った症例の医療情報については捕捉できておらず、対象とした個別症例の診療イベント情報を網羅的に捉えることができません。また現在本システムで収集している病名や処方、検査値などの医療情報のみでは有害事象発生前後の症例の状態など詳細な症例情報が得られず、観察された有害事象を過大評価または過小評価してしまう可能性も否定できません。このように現状利活用できる情報だけでは、対象とした個別症例の真の医療情報を時系列かつ網羅的に把握するには至らないことも本システムを利用した処方実態の調査における限界であり、本システムを小児医薬品の安全対策に役立てる上での課題であると認識しています。

6. 今後の展望

調査対象のデータ期間の拡張については、現在、本システムに蓄積しているデータの品質を確認し、必要に応じて重複データや空欄データ、文字化けデータなどを修正し、データの品質改善に取り組んでおり、収集時期の早いデータから順に品質を改善しています。解析に耐えうる品質を確保できたデータから順次解析に使用できますので、今後、解析使用可能なデータ期間は拡張され、近い将来データ収集直後からデータを利活用できる環境になります。

本システムで収集している問診情報を解析に積極的に使用することや電子カルテから収集する情報を追加することによって、症例情報を拡充し、より多くの個別症例の時系列医療情報を補足できるように努めます。例えば、体重・身長データを新たに収集し、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準備を進めています。また、服薬コンプライアンスについては電子お薬手帳の情報などがデータソースとなりうることから、いわゆるパーソナル・ヘルス・レコード (PHR) アプリの情報を連携することについても将来的に検討したいと考えてい

ます。症例情報を拡充することにより小児医薬品の安全性評価の精度が向上することが期待できます。

さらに評価対象とする有害事象を蓄積データから正しく抽出するためには、専門家の助言をもとに病名標準マスターや検体検査標準マスターならびに検体検査の基準値などからデータの抽出条件を設定する必要があります。また、それら設定した条件の妥当性を評価するためのバリデーションについても今後取り組んでいきます。

本システムを介して収集した医療情報を利用し、自動的に医薬品の副作用の一次評価が可能となる技術の開発が望まれています。従来からの副作用評価の多くは副作用報告を人的リソースによって点で情報収集し評価を実施してきましたが、本システムを活用して面で情報収集することが可能となったことにより新たな医薬品安全対策の方法を確立できると考えています。

小児領域の安全対策・開発推進ならびに適正使用については、万全とは言い難い実態がありますが、その目標に向けて、本システムにより得られた情報の整理、解析・評価を経て、小児用医薬品の安全対策の更なる向上を目指し、小児用医薬品の使用環境改善に貢献できるよう本事業を推進していきます。

7. 参考

- 1) PMDA からの医薬品適正使用のお願い：(独) 医薬品医療機器総合機構 No.8 (2012年4月)
- 2) ピボキシル基含有抗菌薬の服用に関連した低カルニチン血症に係る注意喚起：公益社団法人日本小児科学会 薬事委員会 (2019年7月)

（別添）

令和元年度 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）
- ・笠井 正志（兵庫県立こども病院 感染症内科 部長）
- ・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）
- ・山谷 明正（国立成育医療研究センター 薬剤部長）