

## 小児を対象とした医薬品の使用環境改善事業 令和2(2020)年度第1回 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、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ており、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）で評価を行います。

その検討結果を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)の整理した結果ならびに(2)の評価・検討結果について、本ウェブサイトにも本稿を公開します。

※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2(2020)年度第1回検討会（以下、「本検討会」という）を下記のとおり開催しました。

日 時 : 令和2(2020)年9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およびWeb 同時開催  
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

### 3. 検討会の検討内容

令和2(2020)年度第1回検討会では、令和元(2019)年度第1回検討会（以下、「前回検討会」という）にて調査することが決定していましたが以下について、結果を報告しました。

- (1) 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
- (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医薬品の新生児・早期乳児期における処方実態
- (4) JACHRI 臨床開発委員会「小児医薬品の使用実態調査 2018」結果から選定された医薬品処方実態

#### 4. 検討会の検討結果

3. 検討会の検討内容の(1)～(4)それぞれの調査結果を以下に示します。

ただし、処方実態の調査対象データは、服用情報ではなくオーダ情報(処方オーダ)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、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の追跡ができないなど留意が必要です。

なお、小児医療情報収集システムによる収集データの試行的利活用期間においてはデータ品質向上を目的に継続的なデータ整備作業を進めていますので、調査目的が同一の追加調査であっても本検討会の解析結果が過去の検討会の解析結果と異なる場合があります。

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、解析結果における3症例未満の数値は\*としています。

##### (1) 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調査結果

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、前回検討会にて報告しました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関する調査について、本システムで集積しているデータを用いて追加調査の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追加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、解析に使用しました。

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

インフルエンザ合併症区分	インフルエンザ合併症名
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(熱性痙攣除く)	痙攣、痙攣発作、痙攣重積発作

【調査結果】

インフルエンザ合併症の診断タイミングについて表4に示しました。インフルエンザ合併症の診断タイミングは、インフルエンザ診断と同日のケースが最も多く、インフルエンザ合併症病名数は189件、インフルエンザ合併症症例数は135症例でした。インフルエンザ診断の1日後ではインフルエンザ合併症病名数が14件、インフルエンザ合併症症例数が10症例で確認されました。インフルエンザ合併症の多くはインフルエンザの診断日と同日もしくはその翌日に診断されていることがわかりました。

なお、これ以降の解析はインフルエンザ診断日と同日もしくは翌日に診断されたインフルエンザ合併症を対象とした調査結果を報告しています。

表4：インフルエンザ合併症診断タイミングとインフルエンザ合併症病名数および症例数

インフルエンザ合併症 診断タイミング	インフルエンザ合併症病名数	インフルエンザ合併症症例数
インフルエンザ診断同日	189	135
インフルエンザ診断1日後	14	10
インフルエンザ診断2日後	3	3
インフルエンザ診断3日後	4	3
インフルエンザ診断4日後	*	*
インフルエンザ診断5日後	*	*
インフルエンザ診断6日後	*	*

小児年齢区分ごとのインフルエンザ合併症症例数と症例数割合をそれぞれ表5、表6に示しました。インフルエンザ合併症において、その半数は痙攣、20-30%程度はインフルエンザ脳症、15-20%程度をせん妄と意識障害が占め、異常行動と診断された症例数はわずかでした。

インフルエンザ合併症について、幼児での合併症症例数が最も多く95症例であり、続いて小児、新生児・乳児の順でした。異常行動、せん妄は症例数が少なく、幼児と小児において確認されました。

表5：小児年齢区分ごとのインフルエンザ合併症症例数

インフルエンザ 合併症診断 タイミング	小児年齢区分	インフルエンザ 脳症	異常行動	せん妄	意識障害	痙攣	合計
インフルエンザ 診断同日	新生児・乳児	6	0	0	6	20	32
	幼児	18	3	9	16	49	95
	小児	14	*	13	11	13	*
インフルエンザ 診断1日後	新生児・乳児	*	0	0	*	4	7
	幼児	*	0	0	0	*	*
	小児	*	0	0	*	*	4

表6：小児年齢区分ごとのインフルエンザ合併症症例数割合

インフルエンザ 合併症診断 タイミング	小児年齢区分	インフルエンザ 脳症	異常行動	せん妄	意識障害	痙攣	合計
インフルエンザ 診断同日	新生児・乳児	18.8%	0.0%	0.0%	18.8%	62.5%	100.0%
	幼児	18.9%	3.2%	9.5%	16.8%	51.6%	100.0%
	小児	*	*	*	*	*	100.0%
インフルエンザ 診断1日後	新生児・乳児	*	0.0%	0.0%	*	57.1%	100.0%
	幼児	*	0.0%	0.0%	0.0%	*	100.0%
	小児	*	0.0%	0.0%	*	*	100.0%

インフルエンザ合併症区分それぞれについて抗インフルエンザウイルス薬処方症例数を表7に示しました。

インフルエンザ脳症は40症例でした。そのうち14症例にラピアクタ®(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)、8症例にタミフル®(タミフル®ドライシロップ3%およびタミフル®カプセル75mg)が処方されており、リレンザ®とイナビル®はそれぞれ少数の症例に処方されていました。

以下同様に、せん妄22症例に対してタミフル®もしくはラピアクタ®が処方され、意識障害35症例では10症例にタミフル®、7症例にラピアクタ®が処方されていました。また、痙攣は84症例が確認され、抗インフルエンザウイルス薬の処方数はタミフル®30症例、ラピアクタ®18症例でした。い

ずれのインフルエンザ合併症においてもリレンザ®およびイナビル®が処方された症例は少数であり、インフルエンザ脳症ではラピアクタ®が高頻度で処方され、その他のインフルエンザ合併症ではタミフル®が処方される傾向がみられました。

表 7：インフルエンザ合併症と抗インフルエンザウイルス薬処方症例数

インフルエンザ合併症区分	インフルエンザ合併症症例数	タミフル®	イナビル®	リレンザ®	ラピアクタ®	処方なし
インフルエンザ脳症 (その他脳症含む)	40	8	*	*	14	*
異常行動	5	0	0	*	0	*
せん妄	22	3	0	0	*	*
意識障害	35	10	*	*	7	*
痙攣 (熱性痙攣除く)	84	30	*	0	18	*

インフルエンザ確定診断 11,046 症例におけるインフルエンザ合併症区分ごとのインフルエンザ合併症発現率を表 8 に示しました。痙攣の発現率が最も高く 0.715%、続いてインフルエンザ脳症 (0.304%)、意識障害 (0.298%) と続き、異常行動が最も低く 0.0425%でした。

表 8：インフルエンザ合併症区分ごとのインフルエンザ合併症発現率

インフルエンザ合併症区分	インフルエンザ合併症症例数	インフルエンザ確定診断症例数	インフルエンザ合併症発現率
インフルエンザ脳症 (その他脳症含む)	40	11,046	0.304%
異常行動	5		0.0425%
せん妄	22		0.187%
意識障害	35		0.298%
痙攣 (熱性痙攣除く)	84		0.715%

本調査結果からインフルエンザ合併症はインフルエンザ診断日と同日または翌日に診断される傾向があることがわかりました。

インフルエンザ合併症においては、痙攣、インフルエンザ脳症、意識障害の順に発現頻度が高く、異常行動の発現頻度は低いことが確認されました。

インフルエンザ合併症における抗インフルエンザウイルス薬処方は、入院を要する重症例の割合が高いと考えられるインフルエンザ脳症ではラピアクタ®が処方され、その他のインフルエンザ合併症ではタミフル®が高頻度に処方される傾向がみられました。

(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<sup>1)</sup>、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<sup>2)</sup>。

本検討会では、前回検討会にて報告しました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について、本システムで集積しているデータを用いた追加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追加調査を実施しました。

① 対象医薬品

ピボキシル基を有する抗菌薬として、表9にある医薬品を検索抽出し、解析に使用しました。

表9: 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	セフカ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		
		セフカ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		
		セフカ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		
		セフカ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		
		セフカ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		
		セフカ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		
		セフカ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		
		セフカ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		
		セフカ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		
		セフカ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	メリアクト®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%	富士フィ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

ピボキシル基を有する抗菌薬の比較対照としてアモキシシリンを設定し、表10に記載のある医薬品を検索抽出し、解析に使用しました。

表10：調査対象として検索抽出したアモキシシリン

分類	一般名	製品名	販売会社	備考
ペニシリン系抗菌薬	アモキシシリン	アモキシシリンカプセル 125mg/250mg 「NP」	ニプロ株式会社	
		アモキシシリンカプセル 125mg/250mg 「トーワ」	東和薬品株式会社	
		アモキシシリンカプセル 125mg/250mg 「日医工」	日医工ファーマ株式会社	
		アモキシシリンカプセル 125mg/250mg/細粒 10%/細粒 20% 「タツミ」	辰巳化学株式会社	
		アモリン®カプセル 125/250	武田テバ薬品株式会社	
		アモリン®細粒 10%	武田テバ薬品株式会社	
		オーグメンチン®配合錠 125SS/250RS	グラクソ・スミスクライン株式会社	
		クラバモックス®小児用配合ドライシロップ	グラクソ・スミスクライン株式会社	
		サワシリン®カプセル 125/250/細粒 10%/錠 250	LTLファーマ株式会社	
		パセトシン®カプセル 125/250/細粒 10%/錠 250	アスペンジャパン株式会社	
		ワイドシリン®細粒 10%/細粒 20%	MeijiSeikaファルマ株式会社	

② カルニチン欠乏症等の診断名

「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、解析に使用しました。

また、カルニチン欠乏症に加えて、カルニチン欠乏症が疑われる病名として、「低血糖」、「痙攣」、「意識障害」についても検索抽出し、解析に使用しました。なお、カルニチン欠乏症と「低血糖」、「痙攣」、「意識障害」をあわせて「カルニチン欠乏症等」と定義しました。

③ 血清カルニチン分画検査

表11の検体検査をそれぞれ検索抽出し、解析に使用しました。

表11：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

④ カルニチン補充療法

表12の医薬品をそれぞれ検索抽出し、解析に使用しました。

表12: 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	

## ⑤ カルニチン欠乏症発現要因

カルニチン欠乏症の診断・治療指針 2018<sup>3)</sup> のカルニチン欠乏症の定義と分類を参考に「一次性カルニチン欠乏症」ならびに「先天代謝異常を原因とするカルニチン欠乏症」、「後天性医学的条件を原因とするカルニチン欠乏症」、「医原性を原因とするカルニチン欠乏症」を含む「二次性カルニチン欠乏症」を表13の病名または表14の医薬品処方の少なくとも一方が確認された症例を、ピボキシル基を有する抗菌薬以外のカルニチン欠乏症発現要因を有する症例と定義しました。

表 13：カルニチン欠乏症の発現要因となる病名一覧

一次性カルニチン欠乏症			
カルニチントランスポーター異常症			
二次性カルニチン欠乏症			
先天代謝異常によるもの	有機酸代謝異常症	プロピオン酸血症	
		メチルマロン酸血症	
		イソ吉草酸血症	
		メチルクロトニルグリシン尿症	
		ヒドロキシメチルグルタル酸血症	
		複合カルボキシラーゼ欠損症	
		β-ケトチオラーゼ欠損症	
	脂肪酸酸化異常症	グルタル酸血症Ⅰ型	
		メチルグルタコン酸尿症Ⅰ型	
		グルタル酸血症Ⅱ型	
		極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症	
		三頭酵素欠損症	
		中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症	
		カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼⅡ欠損症	
		カルニチンアシルカルニチントランスポーラーゼ欠損症	
	Fanconi (ファンコニー) 症候群を合併する代謝異常症	チロシン血症Ⅰ型	
		Fanconi-Bickel 症候群	
		シスチノーシス	
		Lowe 症候群	
	ミトコンドリア異常症	MELAS (卒中様症状を伴う・・・)	
		MERRF (ミオクローヌスを伴う・・・)	
		CPEO (慢性進行性外眼筋麻痺症候群)	
		Leigh (リー) 脳症 (症候群)	
		LHON (Leber (レーベル) 遺伝性視神経症)	
	後天性医学的条件によるもの	生合成減少	肝硬変
			肝不全
			慢性腎疾患
腎不全			
摂取減少		脳性麻痺	
		奇形症候群	
		筋シトロフィー	
		自閉症スペクトラム	
		ダウン症候群	
		筋萎縮性側索硬化症 ALS	
		筋萎縮	
吸収低下		短腸症候群	
		セリアック病	
		クローン病	
		嚢胞性線維症	
貯蔵低下		極度の低体重	
損失増大		Fanconi 症候群	
		腎尿細管アシドーシス	
		表皮水泡症	

表14：カルニチン欠乏症の発現要因となる治療および医薬品

二次性カルニチン欠乏症				
医原性の原因によるもの	腎代替療法	血液透析		
		腹膜透析		
		連続腎代替療法		
	薬剤性	抗てんかん薬	バルプロ酸	
			表9参照	
		ピボキシル基抗菌薬	表10参照	
			アモキシシリン	
		プラチナ製剤	シスプラチン=ランダ	
			カルボプラチン=パラプラチン	
			オキサリプラチン=エルプラット	
			ネダプラチン=アクブラ	
		アントラサイクリン製剤	アドリアシン	
			ドキシル	
			ドキシソルビシン	
			ダウノマイシン	
			ファルモルビシン	
			エピルビシン	
			アクラシノン	
			イダマイシン	
			テラルビシン	
ピノルビン				
カルセド				
アルキル化剤	エンドキサン			
	イホマイド			
	アルケラン			
	トレアキシシン			
	エストラサイト			
	ブスルフェクス			
	マブリン			
	リサイオ			
	ギリアデル			
	ザイサー			
	ニドラン			
サイメリン				
テモダー				
安息香酸		安息香酸ナトリウム		

解析対象：本調査では下記の①～③のように解析対象集団を定義しました。

① 解析対象集団の構成

本調査の解析対象集団の構成について図1に示しました。ピボキシル基を有する抗菌薬またはアモキシシリンの処方が確認された10,480症例の中にピボキシル基を有する抗菌薬の処方のみを有する症例は6,733症例、アモキシシリンの処方のみが確認された症例は3,470症例、ピボキシル基を有する抗菌薬とアモキシシリンの両方の医薬品の処方がみとめられた症例は277症例でした。

ピボキシル基を有する抗菌薬処方と比較対照としてのアモキシシリン処方それぞれとカルニチン欠乏症の関係を調査することを目的とすることから、ピボキシル基を有する抗菌薬の処方のみを有する6,733症例とアモキシシリンの処方のみが確認された3,470症例を解析対象として解析を実施しました。

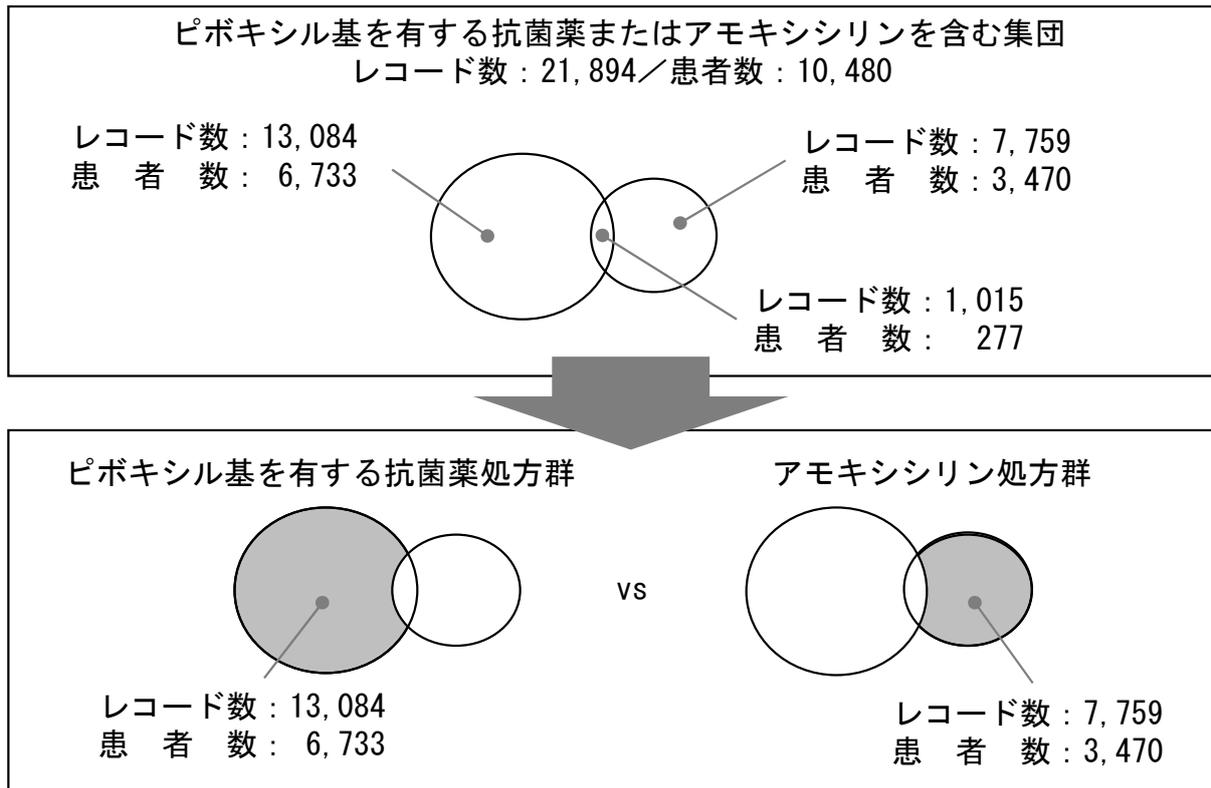
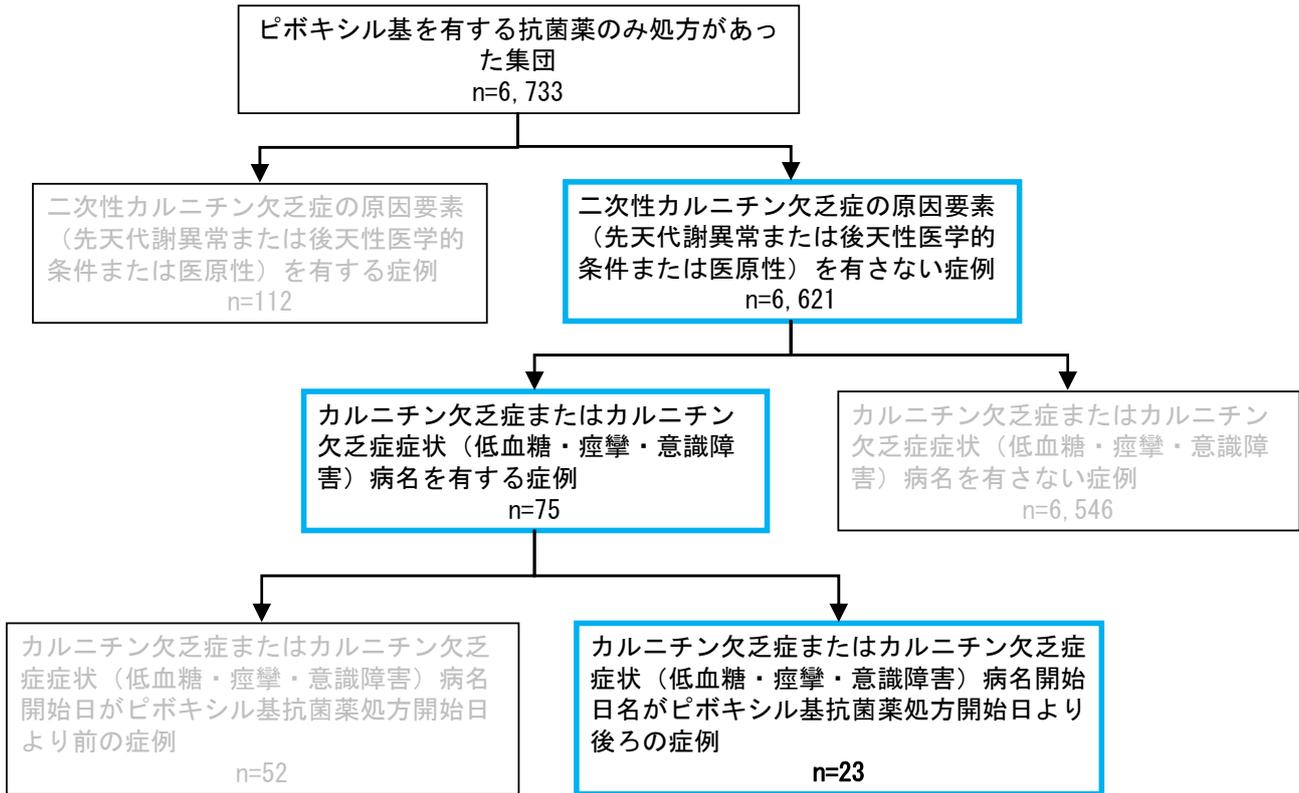


図 1 : 解析対象集団の構成

② ピボキシル基を有する抗菌薬処方群における解析対象

ピボキシル基を有する抗菌薬処方症例について、図 2 の手順で解析対象症例を絞り込みました。ピボキシル基を有する抗菌薬処方群は 6,733 症例でしたが、それらのうち先天性代謝異常または後天的医学性条件または医原性の原因要素を有する 112 症例を除外しました。次にカルニチン欠乏症等の病名が確認できなかった 6,546 症例を除外し、さらにカルニチン欠乏症等の病名開始日がピボキシル基を有する抗菌薬の処方開始日より前であった 52 症例を除外しました。その結果解析対象症例は 23 症例となりました。

解析対象ピボキシル基を有する抗菌薬処方症例 23 症例について、個別症例における診断や処方、検査などの診療イベントを時系列に一覧として可視化する方法(以下、「タイムライン解析」という)を利用して、ピボキシル基を有する抗菌薬処方とカルニチン欠乏症等の有害事象発現の関連性について調査しました。



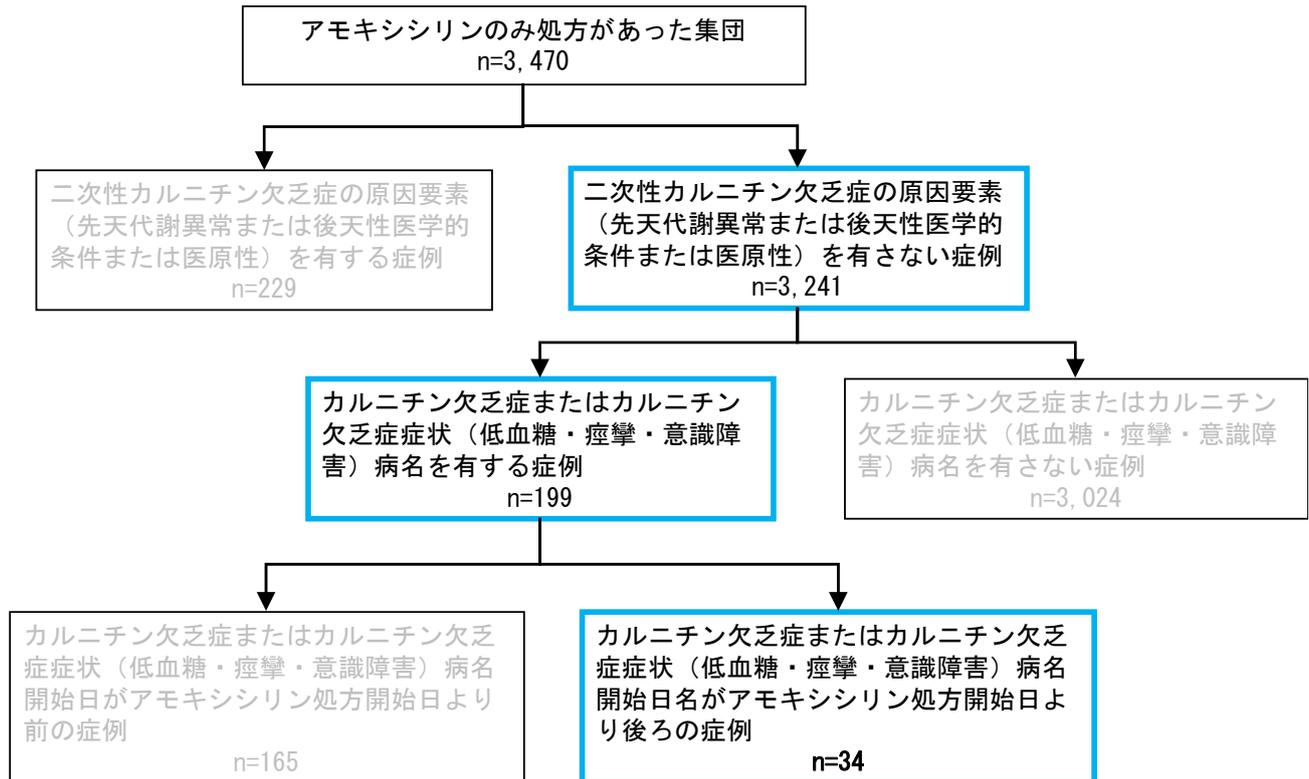
※重複症例が存在するため必ずしも下位ボックスの合計が上位ボックスの合計に合致しない。

図2：ピボキシル基を有する抗菌薬処方群における解析データ処理フロー

③ アモキシシリン処方群における解析対象

アモキシシリン処方症例についてもピボキシル基を有する抗菌薬と同様に、図3の手順で解析対象症例を絞り込みました。アモキシシリン処方群は全部で3,470症例ありましたが、それらのうち先天性代謝異常または後天的医学性条件または医原性の原因要素を有する229症例を除外しました。次にカルニチン欠乏症等の病名を有さない3,024症例を除外し、さらにカルニチン欠乏症等の病名開始日がアモキシシリンの処方開始日より前であった165症例を除外しました。その結果解析対象症例は34症例となりました。

解析対象アモキシシリン処方症例34症例についてもピボキシル基を有する抗菌薬と、タイムライン解析を利用して、アモキシシリン処方とカルニチン欠乏症等の有害事象発現の関連性について調査しました。



※重複症例が存在するため必ずしも下位ボックスの合計が上位ボックスの合計に合致しない。

図 3 : アモキシシリン処方群における解析データ処理フロー

【調査結果】

上記の調査方法で絞り込んだピボキシル基を有する抗菌薬処方症例 23 症例について、より詳細な調査からピボキシル基を有する抗菌薬処方とカルニチン欠乏症等有害事象発現の因果関係の評価しました。

ピボキシル基を有する抗菌薬の処方終了日から 14 日以上経過したのちにカルニチン欠乏症等有害事象の診断を受けた 15 症例はピボキシル基を有する抗菌薬処方とカルニチン欠乏症等有害事象発現の因果関係はないものと判断しました。この時点で因果関係を否定できない残りの 8 症例に発現したすべてのカルニチン欠乏症等有害事象がピボキシル基を有する抗菌薬に原因があったと仮定すると、ピボキシル基を有する抗菌薬群におけるカルニチン欠乏症等の有害事象発現率は 0.119% (6,733 症例中 8 症例) でした。

前述の 8 症例をさらにタイムライン解析による観察対象症例とし、個別症例の診療イベントを時系列に観察することによって、ピボキシル基を有する抗菌薬処方とカルニチン欠乏症等の有害事象発現との因果関係についてさらに評価したところ、ピボキシル基を有する抗菌薬群のタイムライン解析による観察対象症例とした 8 症例のうち 5 症例はピボキシル基を有する抗菌薬との因果関係が否定できない症例であると考えられました。

仮に本調査結果からピボキシル基を有する抗菌薬処方とカルニチン欠乏症等の有害事象発現との因果関係を否定できない有害事象発現率を算出すると、ピボキシル基を有する抗菌薬群におけるカルニチン欠乏症等の有害事象発現率は 0.074% (6,733 症例中 5 症例) となりました。

次に同様の方法で上記の調査方法で絞り込んだアモキシシリン処方症例 34 症例について、より詳細な調査からアモキシシリン処方とカルニチン欠乏症等有害事象発現の因果関係の評価しました。

アモキシシリンの処方終了日から 14 日以上経過したのちにカルニチン欠乏症等有害事象の診断

を受けた22症例はアモキシシリン処方とカルニチン欠乏症等有害事象発現の因果関係はないものと判断しました。この時点で因果関係を否定できない残りの12症例に発現したすべてのカルニチン欠乏症等有害事象がアモキシシリンに原因があったと仮定すると、アモキシシリン群におけるカルニチン欠乏症等の有害事象発現率は0.346% (3,470症例中12症例) でした。

前述の12症例をさらにタイムライン解析による観察対象症例とし、個別症例の診療イベントを時系列に詳細に観察することによって、アモキシシリン処方とカルニチン欠乏症等の有害事象発現との因果関係についてさらに評価したところ、アモキシシリン群のタイムライン解析による観察対象症例とした12症例のうちアモキシシリンとの因果関係が否定できない症例は3症例未満でした。

仮に本調査結果から有害事象発現率を算出すると、アモキシシリン群における低血糖を含めたカルニチン欠乏症等の有害事象発現率は0.086%未満 (3,470症例中3症例未満) となりました。

本調査ではピボキシル基を有する抗菌薬処方とカルニチン欠乏症等有害事象発現の関連性を同様に抗菌薬であるアモキシシリンと比較検証しました。本調査結果から有害事象発現率を算出すると、ピボキシル基を有する抗菌薬群におけるカルニチン欠乏症等の有害事象発現率は0.074% (6,733症例中5症例) となり、一方アモキシシリン群における低血糖を含めたカルニチン欠乏症等の有害事象発現率は0.086%未満 (3,470症例中3症例未満) となりました。

なお、上記のように有害事象発現率を算出しましたが、医薬品処方と有害事象発現の因果関係を本システムのように多施設から収集した医療情報のみで評価することの妥当性については今後の継続的な検証と議論が必要であると考えています。

### (3) 新生児痙攣や鎮静に使用される医薬品の新生児・早期乳児期における処方実態

#### 【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 : 1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新生児痙攣や鎮静に使用される医薬品の新生児・早期乳児期における処方実態について追加調査を実施しました。

#### ① 新生児痙攣および鎮静実施の可能性が示唆される病名

表15に記載のある病名を検索抽出し、解析に使用しました。

表15: 新生児痙攣および鎮静実施の可能性が示唆される病名一覧

ICD10 小分類コード	ICD10 小分類名称	ICD10 病名コード	ICD10 病名
J80	成人呼吸窮<促>迫症候群<ARDS>	J80	成人呼吸窮<促>迫症候群<ARDS>
J93	気胸	J93.0	緊張性自然気胸
J93	気胸	J93.9	気胸, 詳細不明
J96	呼吸不全, 他に分類されないもの	J96.0	急性呼吸不全
J96	呼吸不全, 他に分類されないもの	J96.1	慢性呼吸不全
J96	呼吸不全, 他に分類されないもの	J96.9	呼吸不全, 詳細不明
J98	その他の呼吸器障害	J95.8	その他の処置後の呼吸器障害
J98	その他の呼吸器障害	J98.0	気管支の疾患, 他に分類されないもの
J98	その他の呼吸器障害	J98.1	肺虚脱
J98	その他の呼吸器障害	J98.2	間質性気腫
J98	その他の呼吸器障害	J98.4	肺のその他の障害
J98	その他の呼吸器障害	J98.5	縦隔の疾患, 他に分類されないもの
J98	その他の呼吸器障害	J98.8	その他の明示された呼吸器障害
P05	胎児発育遅延<成長遅滞>及び胎児栄養失調(症)	E34.3	低身長, 他に分類されないもの
P05	胎児発育遅延<成長遅滞>及び胎児栄養失調(症)	P05.0	妊娠期間に比較して低体重
P05	胎児発育遅延<成長遅滞>及び胎児栄養失調(症)	P05.1	妊娠期間に比較して低体重・低身長
P07	妊娠期間短縮及び低出産体重に関連する障害, 他に分類されないもの	P07.0	超低出産体重(児)
P07	妊娠期間短縮及び低出産体重に関連する障害, 他に分類されないもの	P07.1b	その他の低出産体重(児)のうち, 出産体重1500グラム-2499グラムの児
P07	妊娠期間短縮及び低出産体重に関連する障害, 他に分類されないもの	P07.2	超未熟(児)
P07	妊娠期間短縮及び低出産体重に関連する障害, 他に分類されないもの	P07.3	その他の早産児
P21	出生時仮死	P21.0	重度出生時仮死
P21	出生時仮死	P21.1	軽度及び中等度出生時仮死
P21	出生時仮死	P21.9	出生時仮死, 詳細不明
P22	新生児の呼吸窮<促>迫	P22.0	新生児呼吸窮<促>迫症候群<IRDS>
P22	新生児の呼吸窮<促>迫	P22.1	新生児一過性頻呼吸
P22	新生児の呼吸窮<促>迫	P22.8	新生児のその他の呼吸窮<促>迫
P23	先天性肺炎	P23.9	先天性肺炎, 詳細不明
P24	新生児吸引症候群	P24.0	新生児の胎便吸引
P24	新生児吸引症候群	P24.1	新生児の羊水及び粘液の吸引
P25	周産期に発生した間質性気腫及び関連病態	P25.0	周産期に発生した間質性気腫
P25	周産期に発生した間質性気腫及び関連病態	P25.1	周産期に発生した気胸
P25	周産期に発生した間質性気腫及び関連病態	P25.2	周産期に発生した気縦隔症
P26	周産期に発生した肺出血	P26.1	周産期に発生した大量肺出血
P26	周産期に発生した肺出血	P26.9	周産期に発生した詳細不明の肺出血
P27	周産期に発生した慢性呼吸器疾患	P27.1	周産期に発生した気管支肺異形成(症)
P27	周産期に発生した慢性呼吸器疾患	P27.9	周産期に発生した詳細不明の慢性呼吸器疾患
P28	周産期に発生したその他の呼吸器病態	J98.1	肺虚脱
P28	周産期に発生したその他の呼吸器病態	P28.0	新生児原発性無気肺
P28	周産期に発生したその他の呼吸器病態	P28.2	新生児のチアノーゼ発作
P28	周産期に発生したその他の呼吸器病態	P28.3	新生児原発性睡眠時無呼吸
P28	周産期に発生したその他の呼吸器病態	P28.4	新生児のその他の無呼吸
P28	周産期に発生したその他の呼吸器病態	P28.5	新生児の呼吸不全
P28	周産期に発生したその他の呼吸器病態	P28.8	新生児のその他の明示された呼吸器病態
P28	周産期に発生したその他の呼吸器病態	P28.9	新生児の呼吸器病態, 詳細不明
P29	周産期に発生した心血管障害	P29.0	新生児心不全
P29	周産期に発生した心血管障害	P29.1	新生児心調律障害
P29	周産期に発生した心血管障害	P29.3	胎児循環持続<遺残>
P29	周産期に発生した心血管障害	P29.4	新生児の一過性心筋虚血
P90	新生児のけいれん<痙攣>	P90	新生児のけいれん<痙攣>

② 新生児痙攣の治療および鎮静の目的で処方される医薬品

表16に記載のある医薬品を検索抽出し、解析に使用しました。

表16：新生児痙攣治療および鎮静目的で処方される医薬品一覧

HOT9	HOT9 医薬品名	一般名
100554701	ドルミカム注射液 10mg 2mL	ミダゾラム
115547101	ミダゾラム注 10mg 「サンド」 2mL	ミダゾラム
100565302	フェノバル散 10%	フェノバルビタール
100565306	フェノバルビタール散 10% 「ホエイ」	フェノバルビタール
100569101	フェノバルエリキシル0.4%	フェノバルビタール
100576901	ワコビタール坐剤 15 15mg	フェノバルビタール
100577601	ルビアール坐剤 25 25mg	フェノバルビタール
100578301	ワコビタール坐剤 30 30mg	フェノバルビタール
100578302	ワコビタール坐剤 30 30mg	フェノバルビタール
100579001	ルビアール坐剤 50 50mg	フェノバルビタール
100580601	ワコビタール坐剤 50 50mg	フェノバルビタール
100582001	ワコビタール坐剤 100 100mg	フェノバルビタール
100587503	トリクロリールシロップ 10%	トリクロホスナトリウム
120937201	ホストイン静注 750mg 10mL	ホスフェニトイン
118932201	ノーベルパール静注用 250mg	フェノバルビタール
100667401	エクセグラン散 20%	ゾニサミド
101657403	キシロカイン注射液 「0.5%」 エピレナミン 1:100,000 含有	リドカイン
101658103	キシロカイン注射液 「1%」 エピレナミン (1:100,000) 含有	リドカイン
101665902	静注用キシロカイン 2% 5mL	リドカイン
113934101	キシロカイン注ポリアンプ 0.5% 5mL	リドカイン
113935801	キシロカイン注ポリアンプ 0.5% 10mL	リドカイン
113936501	キシロカイン注ポリアンプ 1% 5mL	リドカイン
113937201	キシロカイン注ポリアンプ 1% 10mL	リドカイン
116982901	キシロカイン注シリンジ 1% 10mL	リドカイン
113655501	リドカイン静注用 2% シリンジ 「テルモ」 5mL	リドカイン
185033802	モルヒネ塩酸塩水和物	モルヒネ
185033802	モルヒネ塩酸塩水和物 「タケダ」 原末	モルヒネ
185040601	モルヒネ塩酸塩注射液 10mg 「第一三共」 1% 1mL	モルヒネ
185040604	モルヒネ塩酸塩注射液 10mg 「第一三共」 1% 1mL	モルヒネ
185041301	モルヒネ塩酸塩注射液 10mg 「シオノギ」 1% 1mL	モルヒネ
185041301	塩酸モルヒネ注射液 「シオノギ」 10mg 1% 1mL	モルヒネ
185043702	モルヒネ塩酸塩注射液 10mg 「タケダ」 1% 1mL	モルヒネ
185043704	モルヒネ塩酸塩注射液 10mg 「タケダ」 1% 1mL	モルヒネ
112081301	フェンタニル注射液 0.1mg 「第一三共」 0.005% 2mL	フェンタニル
117687201	アルチバ静注用 2mg	フェンタニル
118992601	フェンタニル注射液 0.1mg 「ヤンセン」 0.005% 2mL	フェンタニル

解析対象：本調査では下記の6つの解析を実施しました。本システムから検索抽出したデータから6つに解析案件に至るまでのデータ処理フローを図4に示しました。

- ① 新生児痙攣に対する処方実態
- ② 新生児痙攣に対するファーストライン処方実態
- ③ 新生児痙攣に対するセカンドライン処方実態
- ④ 新生児痙攣の難治症例に対する処方実態
- ⑤ 鎮静目的の処方実態
- ⑥ 鎮静目的のファーストライン処方実態

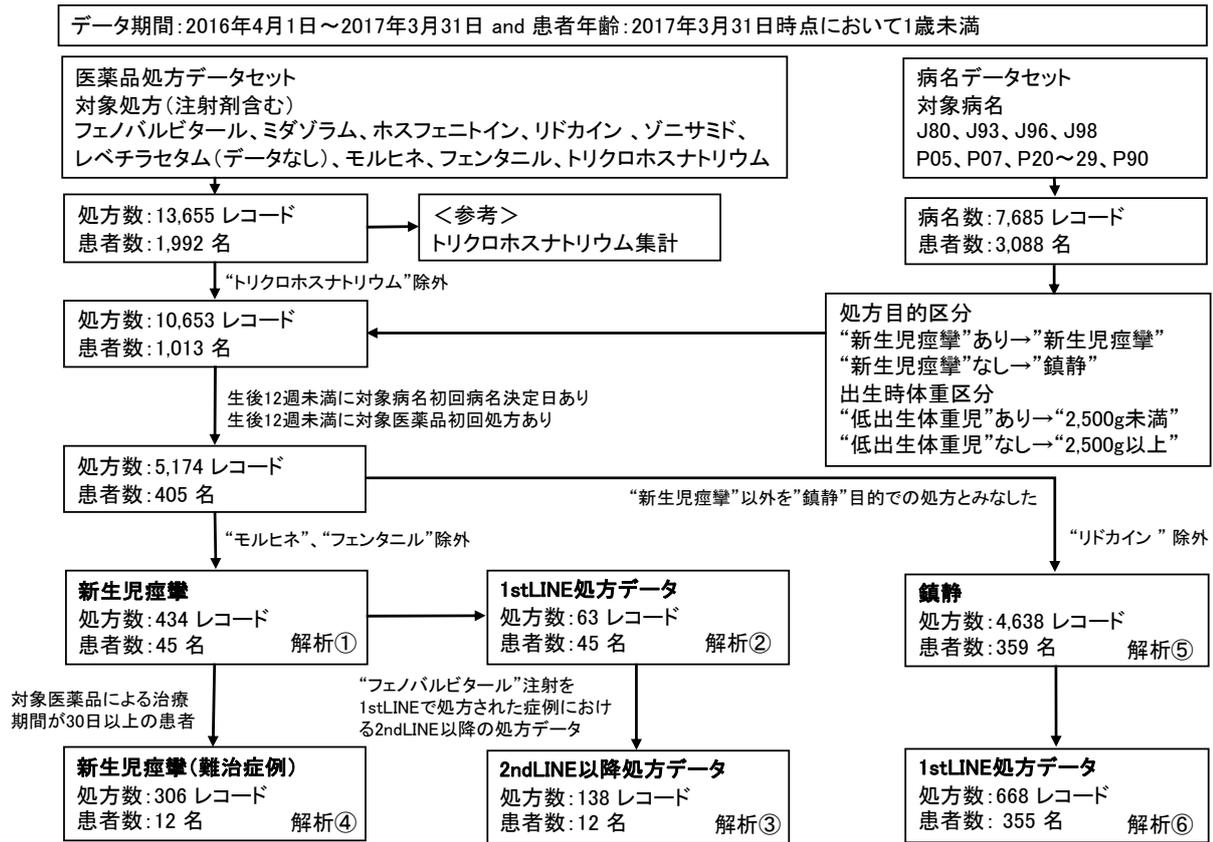


図4：解析データ処理フロー

【調査結果】

① 新生児痙攣に対する処方実態

新生児痙攣に対する処方実態の解析結果を表17に示しました。

新生児痙攣における処方実態について、医薬品の一般名、剤型区分ごとに解析した85症例中、フェノバルビタール注射剤（ノーベルバルのみ適応あり）26症例（30.6%）と最も多く、続いてフェノバルビタール内服剤23症例（27.1%）、ミダゾラム注射剤20症例（23.5%）でした。

表17：新生児痙攣に対する処方実態

一般名	剤型区分	処方数	処方数割合（↓%）	症例数	症例数割合（↓%）
フェノバルビタール	注	119	27.4%	26	30.6%
フェノバルビタール	内	152	35.0%	23	27.1%
フェノバルビタール	坐	13	3.0%	9	10.6%
ミダゾラム	注	97	22.4%	20	23.5%
ホスフェニトイン	注	16	3.7%	*	*
リドカイン	注	5	1.2%	*	*
ゾニサミド	内	32	7.4%	3	3.5%
合計	→	434	100.0%	85	100.0%

※複数医薬品が同時処方されている場合には症例数は重複カウントされます。

## ② 新生児痙攣に対するファーストライン処方実態

新生児痙攣に対するファーストライン処方実態の解析結果を表18に示しました。

新生児痙攣における処方実態のうちファーストラインについて、医薬品の一般名、剤型区分ごとに解析した56症例中、処方症例数上位からフェノバルビタール注射剤21症例(37.5%)、フェノバルビタール内服剤16症例(28.6%)、ミダゾラム注射剤14症例(25.0%)であり、フェノバルビタール注射が最も多く処方されていました。

表18：新生児痙攣に対するファーストライン処方実態

一般名	剤型区分	処方数	処方数割合(↓%)	症例数	症例数割合(↓%)
フェノバルビタール	注	27	42.9%	21	37.5%
フェノバルビタール	内	16	25.4%	16	28.6%
フェノバルビタール	坐	*	*	*	*
ミダゾラム	注	15	23.8%	14	25.0%
リドカイン	注	*	*	*	*
ゾニサミド	内	*	*	*	*
合計	→	63	100.0%	56	100.0%

※複数医薬品が同時処方されている場合には症例数は重複カウントされます。

## ③ 新生児痙攣に対するセカンドライン処方実態

新生児痙攣に対するセカンドライン処方実態の解析結果を表19に示しました。

新生児痙攣のファーストラインで処方されているフェノバルビタール注射剤が有効でない場合のセカンドラインとしてミダゾラム注射剤が最も多く21症例中9症例(42.9%)に対して処方されていました。ミダゾラム注射剤に次いでフェノバルビタール内服剤6症例(28.6%)と坐剤4症例(19.0%)に処方されていました。

表19：新生児痙攣に対するセカンドライン処方実態

一般名	剤型区分	処方数	処方数割合(↓%)	症例数	症例数割合(↓%)
フェノバルビタール	内	67	*	6	28.6%
フェノバルビタール	坐	6	*	4	19.0%
ミダゾラム	注	61	*	9	42.9%
ホスフェニトイン	注	*	*	*	*
リドカイン	注	3	*	*	*
合計	→	*	100.0%	21	100.0%

※複数医薬品が同時処方されている場合には症例数は重複カウントされます。

## ④ 新生児痙攣の難治症例に対する処方実態

新生児痙攣の難治症例に対する処方実態の解析結果を表20に示しました。

医薬品の処方期間が30日以上であった難治症例において、フェノバルビタール内服剤の処方症例が最も多く11症例でした。フェノバルビタール内服剤に次いでミダゾラム注射剤8症例、フェノバルビタール注射剤7症例で治療を継続している傾向が確認されました。

表20：新生児痙攣の難治症例に対する処方実態

一般名	剤型区分	処方数	処方数割合(↓%)	症例数	症例数割合(↓%)
フェノバルビタール	注	66	21.6%	7	*
フェノバルビタール	内	119	38.9%	11	*
フェノバルビタール	坐	8	2.6%	5	*
ミダゾラム	注	65	21.2%	8	*
ホスフェニトイン	注	16	5.2%	*	*
ゾニサミド	内	32	10.5%	3	*
合計	→	306	100.0%	*	100.0%

※複数医薬品が同時処方されている場合には症例数は重複カウントされます。

#### ⑤ 鎮静目的の処方実態

鎮静目的の処方実態の解析結果を表21に示しました。

鎮静に対しては、ミダゾラム注射剤221症例、フェンタニル注射剤193症例と処方症例数が多く、続いてモルヒネ注射剤とフェノバルビタール内服剤がともに78症例でした。

表21：鎮静目的の処方実態

一般名	剤型区分	処方数	処方数割合(↓%)	症例数	症例数割合(↓%)
フェノバルビタール	注	415	8.9%	73	*
フェノバルビタール	内	514	11.1%	78	*
フェノバルビタール	坐	100	2.2%	64	*
ミダゾラム	注	1554	33.5%	221	*
フェンタニル	注	1121	24.2%	193	*
ホスフェニトイン	注	21	0.5%	4	*
モルヒネ	注	817	17.6%	78	*
モルヒネ	内	80	1.7%	10	*
ゾニサミド	内	16	0.3%	*	*
合計	→	4638	100.0%	*	100.0%

※複数医薬品が同時処方されている場合には症例数は重複カウントされます。

#### ⑥ 鎮静目的のファーストライン処方実態

鎮静目的のファーストライン処方実態の解析結果を表22に示しました。

鎮静に対するファーストラインの処方実態は⑤鎮静目的の処方実態と同様であり、ミダゾラム注射剤164症例、フェンタニル注射剤143症例、モルヒネ注射剤69症例、フェノバルビタール注射剤55症例の順に処方症例数が多く確認されました。

表 22 : 鎮静目的のファーストライン処方実態

一般名	剤型区分	処方数	処方数割合 (↓%)	症例数	症例数割合 (↓%)
フェノバルビタール	注	70	*	55	*
フェノバルビタール	内	35	*	34	*
フェノバルビタール	坐	44	*	42	*
ミダゾラム	注	190	*	164	*
フェンタニル	注	200	*	143	*
ホスフェニトイン	注	*	*	*	*
モルヒネ	注	120	*	69	*
モルヒネ	内	8	*	4	*
合計	→	*	100.0%	*	100.0%

※複数医薬品が同時処方されている場合には症例数は重複カウントされます。

新生児痙攣に対するファーストラインであるフェノバルビタールに加え、ミダゾラムは使い勝手のよい薬剤であることから鎮静目的で使用している医療機関においては、新生児痙攣に対してもファーストラインで使用するケースが少なくないことが確認されました。セカンドラインとしてだけでなくファーストラインとしても使用されているミダゾラムが新生児痙攣に対する適応が認められれば、新生児痙攣治療マネジメントにおいて有用と考えられます。

#### (4) JACHRI 調査結果から選定された医薬品処方実態調査結果

##### 【調査方法】

データ期間 : 平成 28 (2016) 年 4 月 1 日～平成 31 (2019) 年 3 月 31 日 (3 年間)

対象年齢 : 20 歳未満 (解析対象医薬品処方時点の年齢)

検索対象 : 本調査の対象として下記の 5 つの医薬品のデータを検索抽出しました。

- ① シプロフロキサシン
- ② トスフロキサシン
- ③ レボフロキサシン
- ④ ヒドロキシクロロキン
- ⑤ オメガベン®

##### 【調査結果】

本調査では処方実態としてそれぞれの医薬品について処方数および症例数を解析しました。

##### ① シプロフロキサシンの処方実態

シプロフロキサシンの処方実態を表 23 に示しました。

病院でのみ処方が認められ、処方件数は 1,532 件、症例数は 157 症例でした。小児年齢区分では 157 症例中 78 症例 (49.7%) は幼児であり、1 歳の症例が 27 症例で最も多いことが確認されました。先発品のシプロキサシ®が後発品よりも数多く処方されており、注射剤の処方件数が錠剤の処方件数よりも多いことも確認されました。

表 23 : シプロフロキサシンの処方実態

小児年齢区分	年齢	処方数			症例数		
		シプロキサシ <sup>®</sup>	シプロフロキサシン	合計	シプロキサシ <sup>®</sup>	シプロフロキサシン	合計
新生児・乳児	0	175	68	243	4	5	9
幼児	1	111	59	170	5	22	27
	2	21	67	88	4	10	14
	3	150	29	179	7	4	11
	4	36	79	115	3	7	10
	5	46	8	54	8	3	11
	6	40	0	40	5	0	5
小児	7	55	34	89	3	3	6
	8	84	0	84	4	0	4
	9	100	8	108	3	4	7
	10	33	5	38	4	*	*
	11	10	9	19	5	3	8
	12	75	0	75	4	0	4
	13	26	*	27	*	*	3
	14	14	16	30	3	*	*
15歳以上 20歳未満	15	22	*	24	3	*	*
	16	11	68	79	6	4	10
	17	12	0	12	4	0	4
	18	*	*	3	*	*	3
	19	51	4	55	5	*	*
合計		1,074	458	1,532	84	73	157

※処方時点での年齢で解析しているため症例数は重複カウントされる場合があります。

## ② トスフロキサシンの処方実態

トスフロキサシンの処方実態を表 24、表 25 に示しました。

病院、クリニックいずれにおいても処方が認められ、クリニックの処方件数 4,219 件、病院の処方件数 1,679 件であり、クリニックの処方件数が大半を占めていました。症例数も同様にクリニックで 3,033 症例、病院で 1,023 症例であり、クリニックの症例数が病院の症例数よりも大幅に多いことがわかりました。小児年齢区分では病院、クリニックいずれにおいても幼児に偏りが認められ、クリニックではその傾向が特に顕著でした。処方の多くは先発品のオゼックス<sup>®</sup> (4,402 件) であり、全体 (5,898 件) の 74.6% を占めていました。剤型については、病院、クリニックいずれにおいても 6 歳から錠剤の処方が認められ、年齢が高くなるにつれて錠剤の割合が高くなっていました。

表24：トスフロキサシンの処方実態（処方数）

小児年齢区分	年齢	処方数						総計
		病院			クリニック			
		オゼックス®	トスフロキサシン	合計	オゼックス®	トスフロキサシン	合計	
新生児・乳児	0	38	*	40	136	39	175	215
幼児	1	114	24	138	613	313	926	1,064
	2	126	27	153	410	172	582	735
	3	149	3	152	443	184	627	779
	4	151	7	158	420	202	622	780
	5	140	*	142	284	183	467	609
	6	111	13	124	156	89	245	369
小児	7	104	3	107	153	69	222	329
	8	75	*	*	72	45	117	*
	9	97	*	*	48	33	81	*
	10	56	7	63	23	26	49	112
	11	58	5	63	17	6	23	86
	12	46	*	48	22	*	*	*
	13	88	4	92	17	0	17	109
	14	81	10	91	16	0	16	107
15歳以上 20歳未満	15	55	3	58	10	0	10	68
	16	29	16	45	4	0	4	49
	17	6	3	9	6	*	*	*
	18	14	0	14	*	0	*	*
	19	8	0	8	4	0	4	12
合計		1,546	133	1,679	2,856	1,363	4,219	5,898

※処方時点での年齢で解析しているため症例数は重複カウントされる場合があります。

表25：トスフロキサシンの処方実態（症例数）

小児年齢区分	年齢	症例数						総計
		病院			クリニック			
		オゼックス®	トスフロキサシン	合計	オゼックス®	トスフロキサシン	合計	
新生児・乳児	0	29	*	*	106	34	140	*
幼児	1	93	*	*	436	189	625	*
	2	79	3	82	307	125	432	514
	3	106	3	109	318	134	452	561
	4	96	6	102	303	131	434	536
	5	90	*	92	213	115	328	420
	6	69	7	76	129	66	195	271
小児	7	74	3	77	101	51	152	229
	8	44	*	*	54	31	85	*
	9	47	*	*	36	22	58	*
	10	41	3	44	20	16	36	80
	11	34	3	37	16	5	21	58
	12	29	*	*	20	*	*	*
	13	45	4	49	15	0	15	64
	14	38	5	43	15	0	15	58
15歳以上 20歳未満	15	22	3	25	10	0	10	35
	16	9	4	13	3	0	3	16
	17	6	*	*	5	*	*	*
	18	9	0	9	*	0	*	*
	19	7	0	7	3	0	3	10
合計		967	56	1,023	2,112	921	3,033	4,056

※処方時点での年齢で解析しているため症例数は重複カウントされる場合があります。

③ レボフロキサシンの処方実態

レボフロキサシンの処方実態を表26、表27に示しました。

病院、クリニックいずれにおいても処方が認められ、病院での処方件数は706件、クリニックでの処方件数は143件でした。クリニックにおいては113症例中99症例が15歳以上であり、病院においては270症例中半数以上が15歳以上でした。病院、クリニックいずれも先発品のクラビット®

と後発品の処方数は同程度でした。処方剤型は、新生児・乳児および幼児では注射剤または細粒、年齢が高くなるにしたがって錠剤が処方されていました。

表 26 : レボフロキサシンの処方実態 (処方数)

小児年齢区分	年齢	処方数						総計
		病院			クリニック			
		クラビット®	レボフロキサシン	合計	クラビット®	レボフロキサシン	合計	
新生児・乳児	0	43	0	43	0	0	0	43
幼児	1	8	86	94	0	0	0	94
	2	*	*	*	0	0	0	*
	3	0	*	*	0	0	0	*
	4	0	*	*	0	*	*	*
	5	6	6	12	0	0	0	12
	6	0	5	5	0	0	0	5
小児	7	7	9	16	0	0	0	16
	8	8	16	24	0	0	0	24
	9	*	8	*	0	0	0	*
	10	*	6	*	0	0	0	*
	11	25	28	53	0	0	0	53
	12	20	28	48	0	0	0	48
	13	23	40	63	*	*	4	67
	14	39	18	57	8	*	*	*
15歳以上20歳未満	15	28	20	48	4	5	9	57
	16	37	19	56	13	19	32	88
	17	46	19	65	10	12	22	87
	18	56	14	70	16	13	29	99
	19	25	5	30	18	19	37	67
合計		376	330	706	71	72	143	849

※処方時点での年齢で解析しているため症例数は重複カウントされる場合があります。

表 27 : レボフロキサシンの処方実態 (症例数)

小児年齢区分	年齢	症例数						総計
		病院			クリニック			
		クラビット®	レボフロキサシン	合計	クラビット®	レボフロキサシン	合計	
新生児・乳児	0	*	0	*	0	0	0	*
幼児	1	*	*	3	0	0	0	3
	2	*	*	*	0	0	0	*
	3	0	*	*	0	0	0	*
	4	0	*	*	0	*	*	*
	5	*	*	4	0	0	0	4
	6	0	3	3	0	0	0	3
小児	7	4	5	9	0	0	0	9
	8	*	*	4	0	0	0	4
	9	*	4	*	0	0	0	5
	10	*	5	7	0	0	0	7
	11	6	8	14	0	0	0	14
	12	9	6	15	0	0	0	15
	13	12	13	25	*	*	4	29
	14	21	14	35	8	*	*	*
15歳以上20歳未満	15	21	9	30	4	3	7	37
	16	18	11	29	11	11	22	51
	17	26	10	36	9	8	17	53
	18	22	8	30	13	11	24	54
	19	13	*	*	15	14	29	44
合計		164	106	270	62	51	113	383

※処方時点での年齢で解析しているため症例数は重複カウントされる場合があります。

④ ヒドロキシクロロキンの処方実態

ヒドロキシクロロキンの処方実態を表 28 に示しました。

病院でのみ処方が認められ、処方件数は 2,368 件、症例数は 254 症例でした。年齢分布については年齢が高くなるにつれて症例数が増加し、性別では女性の症例数が多く偏りがあることが確認されました。

表 28 : ヒドロキシクロロキンの処方実態

小児年齢区分	年齢	処方数	症例数
		病院	病院
		ヒドロキシクロロキン	ヒドロキシクロロキン
新生児・乳児	0	21	*
幼児	1	31	*
	2	119	4
	3	24	3
	4	45	3
	5	28	5
	6	28	4
	小児	7	33
8		63	7
9		32	8
10		88	9
11		141	15
12		126	16
13		209	27
14		331	29
15 歳以上 20 歳未満	15	356	34
	16	317	33
	17	138	19
	18	103	16
	19	135	15
合計		2,368	254

※処方時点での年齢で解析しているため症例数は重複カウントされる場合があります。

#### ⑤ オメガベン®の処方実態

オメガベン®の処方実態を表 29 に示しました。

病院でのみ処方が認められ、処方件数は 2,272 件、症例数は 75 症例でした。処方数、症例数ともに 0 歳と 1 歳の症例に集中しており、0 歳と 1 歳の症例数は 58 症例で全体の 77.3%を占めていました。

表 29 : オメガベン®の処方実態

小児年齢区分	年齢	処方数	症例数
		病院 オメガベン®	病院 オメガベン®
新生児・乳児	0	1,801	52
幼児	1	227	6
	2	28	*
	3	3	*
	4	0	0
	5	12	*
	6	22	*
小児	7	19	*
	8	10	*
	9	8	*
	10	*	*
	11	26	*
	12	8	*
	13	0	0
	14	0	0
15歳以上20歳未満	15	0	0
	16	11	*
	17	15	*
	18	16	*
	19	65	*
合計		*	75

※処方時点での年齢で解析しているため症例数は重複カウントされる場合があります。

## 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3つの追加解析において、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や処方、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患者情報が得られず、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。本検討会においても(4) JACHRI 臨床開発委員会「小児医薬品の使用実態調査 2018」結果から選定された医薬品処方実態に使用したデータは、平成 28(2016)年 4 月 1 日～平成 31(2019)年 3 月 31 日の 3 年分を検索抽出対象としました。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。

また、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、患者情報を拡充し、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。患者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ることにより新たな医薬品安全対策の方法を確立することが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 (平成 24(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 (令和元(2019)年 7 月)
- 3) カルニチン欠乏症の診断・治療指針 2018, 公益社団法人日本小児科学会 (平成 30(2018)年 11 月)

（別添）

令和2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（埼玉県立小児医療センター 病院長）
- ・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 研究開発監理部 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 部長）