

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2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)年度から小児に対する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)の整理した結果並びに(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及び患者(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://www.ncchd.go.jp/center/activity/pharma-net/>)を参照してください。

2. 検討会の開催

令和2(2020)年度第2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3(2021)年2月24日(水) 10:00~12:00
場 所 : Web 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及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

本検討会では、令和2(2020)年度第1回検討会（以下、「前回検討会」という）にて調査並びに提案することが決定されました以下の調査の結果報告並びに提案をしました。

- (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発現状況モニタリングの提案
- (2) キノロン系抗菌薬の処方実態と有害事象発現状況調査の結果報告
- (3) デクスメドミジンの処方実態調査の結果報告
- (4) ミコフェノール酸モフェチルの処方実態調査の結果報告
- (5) 粉碎医薬品の処方実態調査の結果報告

4. 検討会の検討結果

3. 検討会における検討内容の(1)～(5)それぞれの調査結果並びに提案を以下に示します。

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) 抗インフルエンザ薬の処方実態とインフルエンザ合併症発現状況モニタリングの提案

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薬の処方実態とインフルエンザ合併症に関する調査結果の各種指標について、本システムで集積しているデータを用いて継続的にモニタリングする準備を進めており、その進捗状況について報告しました。

【モニタリング方法】

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

対象年齢：20歳未満

（インフルエンザ病名開始日もしくは抗インフルエンザ薬処方開始日時点）

検索対象：下記①～④参照

解析方法：下記図1データ処理フロー参照

① インフルエンザ病名

表1に記載のあるICD10コードに該当する病名データを検索抽出し、インフルエンザ病名としてモニタリングに使用しました。

表1：インフルエンザ病名一覧

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 抗インフルエンザ薬

表2に記載のあるYJコードに該当する処方データを検索抽出し、抗インフルエンザ薬としてモニタリングに使用しました。

表2：抗インフルエンザ薬一覧

YJコード	成分名	商品名
6250702G1028	ザナミビル水和物	リレンザ®
6250021M1027	オセルタミビルリン酸塩	タミフル®カプセル 75
6250021R1024	オセルタミビルリン酸塩	タミフル®ドライシロップ 3%
6250405A2039	ペラミビル水和物	ラビアクタ®点滴静注液バッグ 300mg
6250405A1032	ペラミビル水和物	ラビアクタ®点滴静注液バイアル 150mg
6250703G1022	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
6250047F1022	バロキサビル マルボキシル	ゾフルーザ®錠 10mg
6250047F2029	バロキサビル マルボキシル	ゾフルーザ®錠 10mg
62500B1D1027	バロキサビル マルボキシル	ゾフルーザ®顆粒 2%分包

③ インフルエンザ対象療法薬

表3に記載のあるYJコードに該当する処方データを検索抽出し、インフルエンザ診断日（①インフルエンザ病名開始日と②抗インフルエンザ薬処方開始日から判断したインフルエンザ診断日）後「7日未満」に処方された医薬品をインフルエンザ対症療法薬と定義しました。また、モニタリングにおいては、それら処方データをインフルエンザ対症療法薬区分にまとめてモニタリングに使用しました。

表3：インフルエンザ対症療法薬一覧

YJコード	インフルエンザ対症療法薬区分
2ケタ = “61”	抗菌剤
3ケタ = “114”	解熱鎮痛剤
3ケタ = “222”	鎮咳剤
3ケタ = “223”	去痰剤
3ケタ = “224”	鎮咳去痰剤
3ケタ = “225”	気管支拡張剤
4ケタ = “5200”	漢方製剤
7ケタ = “4490017”, “4490026”	ロイコトリエン拮抗剤

④ インフルエンザ合併症

表4に記載のあるインフルエンザ合併症キーワードを含む病名データを検索抽出し、インフルエンザ診断日後「7日未満」に診断された病名をインフルエンザ合併症と定義しました。また、モニタリングにおいては、それらインフルエンザ合併症名をインフルエンザ合併症区分にまとめて使用しました。

表4: インフルエンザ合併症病名一覧

インフルエンザ合併症区分	インフルエンザ合併症キーワード
インフルエンザ脳症	“インフルエンザ脳症”, “インフルエンザ脊髄症”, “インフルエンザ脳脊髄症”
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”, “亜急性脳症”
異常行動	“異常行動”
せん妄	“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”, “痙攣重積発作”, “全身痙攣”, “全身痙攣発作”
痙攣	“痙攣”, “痙攣重積発作”, “全身痙攣”, “全身痙攣発作”
熱性痙攣	“熱性痙攣”, “熱痙攣”
肺炎	“インフルエンザ肺炎” または ICD10_3_CD = “J12”, “J13”, “J14”, “J15”, “J16”, “J17”, “J18”

図1に抗インフルエンザ薬処方実態とインフルエンザ合併症発現状況モニタリングのデータ処理フローを示しました。

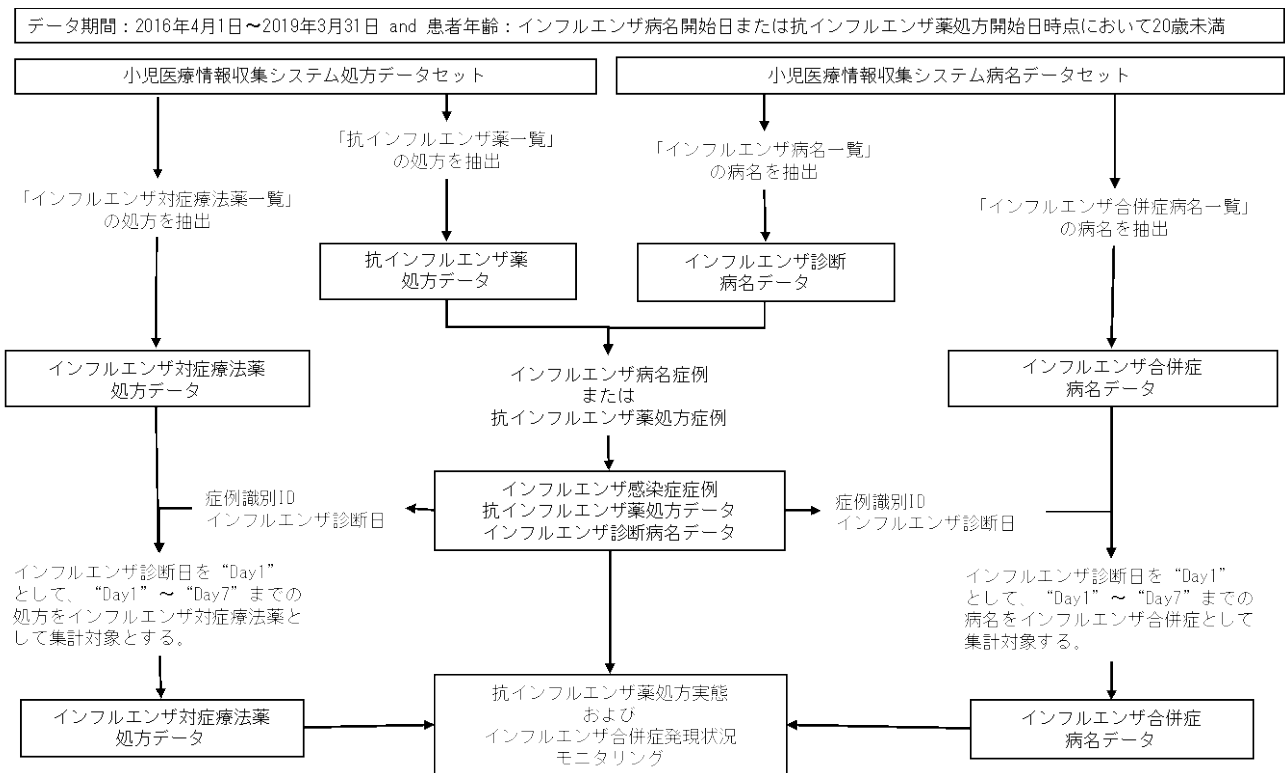


図1: 抗インフルエンザ薬処方実態とインフルエンザ合併症発現状況モニタリングのデータ処理フロー

【モニタリング提案】

4つのモニタリング指標（インフルエンザ病名、抗インフルエンザ薬処方、インフルエンザ対症療法薬処方、インフルエンザ合併症病名）に加えて抗インフルエンザ薬処方率や合併症発現率等の指標もモニタリング可能となるように準備を進めています。また、それぞれの指標に対して施設区分（病院・クリニック）別や年齢区分（新生児・乳児・幼児・小児・15歳以上20歳未満）別にモニタリングすることも可能になるよう準備しています。インフルエンザは日単位で感染者数が大きく変化する疾患であることからモニタリング帳票を日次、週次、月次等様々な更新頻度で運用できる

ようインフルエンザシーズンに向けて各指標のモニタリング体制を整えていることを報告しました。

(2) キノロン系抗菌薬の処方実態と有害事象発現状況調査の結果報告

前回検討会にて小児に対するキノロン系抗菌薬の処方における腱・関節障害やQT延長症候群等の安全性への懸念について問題提起がなされ、小児に対するキノロン系抗菌薬の処方実態と有害事象発現状況に関する調査を実施することが決定されました。本検討会では、小児に対するキノロン系抗菌薬の処方実態と有害事象発現状況に関する調査結果について報告しました。

【調査方法】

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

対象年齢：20歳未満（キノロン系抗菌薬処方開始時点）

検索対象：下記①～③参照

解析方法：下記図2データ処理フロー参照

① キノロン系抗菌薬

表5にあるATCコードに該当する処方データのうち内服剤と注射剤を検索抽出し、キノロン系抗菌薬として解析に使用しました。

表5：キノロン系抗菌薬（内服・注射）一覧

ATCコード	医薬品名	小児等への投与	妊婦、産婦、授乳婦等への投与
J01MA01	オフロキサシン	禁忌	禁忌
J01MA02	シプロフロキサシン	禁忌（ただし、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、のう胞性線維症、炭疽の患児を除く）	禁忌（ただし、炭疽に限り、治療上の有益性を考慮して投与すること。）
J01MA02	シプロフロキサシン	禁忌（ただし、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び小児等に対しては、炭疽に限り、治療上の有益性を考慮して投与すること。）	禁忌（ただし、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び小児等に対しては、炭疽に限り、治療上の有益性を考慮して投与すること。）
J01MA06	ノルフロキサシン	禁忌（小児用バクシダール錠50mgについては乳児等）	禁忌（ただし、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては、炭疽及び野兔病に限り、治療上の有益性を考慮して投与すること。）
J01MA07	ロメフロキサシン	禁忌	禁忌
J01MA12	レボフロキサシン	禁忌（ただし、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び小児等に対しては、炭疽に限り、治療上の有益性を考慮して投与すること。）	禁忌（ただし、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び小児等に対しては、炭疽に限り、治療上の有益性を考慮して投与すること。）
J01MA14	モキシフロキサシン	禁忌	禁忌
J01MA17	ブルリフロキサシン	禁忌	禁忌
J01MA18	パズフロキサシン	禁忌	禁忌
J01MA19	ガレノキサシン	禁忌	禁忌
J01MA21	シタフロキサシン	禁忌	禁忌
J01MA22	トスフロキサシン		禁忌（ただし、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては、炭疽、コレラに限り、治療上の有益性を考慮して投与すること。）

② ステロイド薬

表6に記載のあるATCコードに該当する処方データのうち内服剤と注射剤を検索抽出し、ステロイド薬として解析に使用しました。

表6: ステロイド薬(内服・注射)一覧

ATC2コード	ATC2名称	ATC3コード	ATC3名称	ATC4コード	ATC4名称	ATC5コード	ATC5名称
H02	全身用副腎皮質ステロイド	H02A	全身用副腎皮質ステロイド単剤	H02AA	ミネラルコルチコイド	H02AA01	アルドステロン
						H02AA02	フルドロコルチゾン
						H02AA03	デスオキシコルトン
				H02AB	グルココルチコイド	H02AB01	ベタメタゾン
						H02AB02	デキサメタゾン
						H02AB03	フルオコルトロン
						H02AB04	メチルプレドニゾン
						H02AB05	パラメタゾン
						H02AB06	プレドニゾン
						H02AB07	プレドニゾン
						H02AB08	トリアムシノロン
						H02AB09	ヒドロコルチゾン
						H02AB10	コルチゾン
						H02AB11	プレドニリデン
						H02AB12	リメキシロン
						H02AB13	デフラザコルト
		H02AB14	クロプレドノール				
H02AB15	メプレドニゾン						
H02AB17	コルチバゾール						
H02B	全身用副腎皮質ステロイド配合	H02BX	全身用副腎皮質ステロイド配合	H02BX01	メチルプレドニゾン配合		

③ キノロン系抗菌薬有害事象

表7の有害事象キーワードを含む病名データを検索抽出し、キノロン系抗菌薬有害事象として解析に使用しました。

表7: キノロン系抗菌薬有害事象一覧

有害事象	有害事象キーワード
腱障害・関節障害・筋肉障害	“腱炎”、“腱損傷”、“腱断裂”、“関節障害”、“関節炎”、“関節痛”、“横紋筋融解症”、“筋炎”、“薬剤誘発性ミオパチー”、“筋力低下”、“筋痛”
QT延長症候群	“不整脈”、“QT延長”
大動脈瘤・大動脈解離	“大動脈瘤”、“大動脈解離”
精神症状	“精神症状”、“精神障害”、“幻覚”、“せん妄”、“錯乱”、“抑うつ”
中枢神経障害・末梢神経障害	“中枢神経障害”、“末梢神経障害”、“痙攣”、“意識障害”、“しびれ”、“振戦”、“めまい”、“眩暈”、“神経痛”、“疼痛”
皮膚症状	“光線過敏症”
血糖異常	“低血糖”

図2にキノロン系抗菌薬の処方実態と有害事象発現状況のデータ処理フローを示しました。キノロン系抗菌薬処方数及び処方症例数はそれぞれ8,752件、4,500症例をキノロン系抗菌薬の処方実態解析対象データセットとして使用しました。またキノロン系抗菌薬処方症例の病名数及び病名症例数はそれぞれ109,624件、4,485症例であり、キノロン系抗菌薬処方開始日と同日の病名数10,798件及び病名症例数3,710症例をキノロン系抗菌薬処方症例の病名の解析対象データセットとして使用しました。さらにキノロン系抗菌薬の有害事象キーワードを含む病名数及び病名症例数はそれぞれ690件、386症例であり、それらのうちキノロン系抗菌薬処方開始日から1~14日後までの病名数39件、病名症例数34症例を対象として有害事象の解析を実施しました。

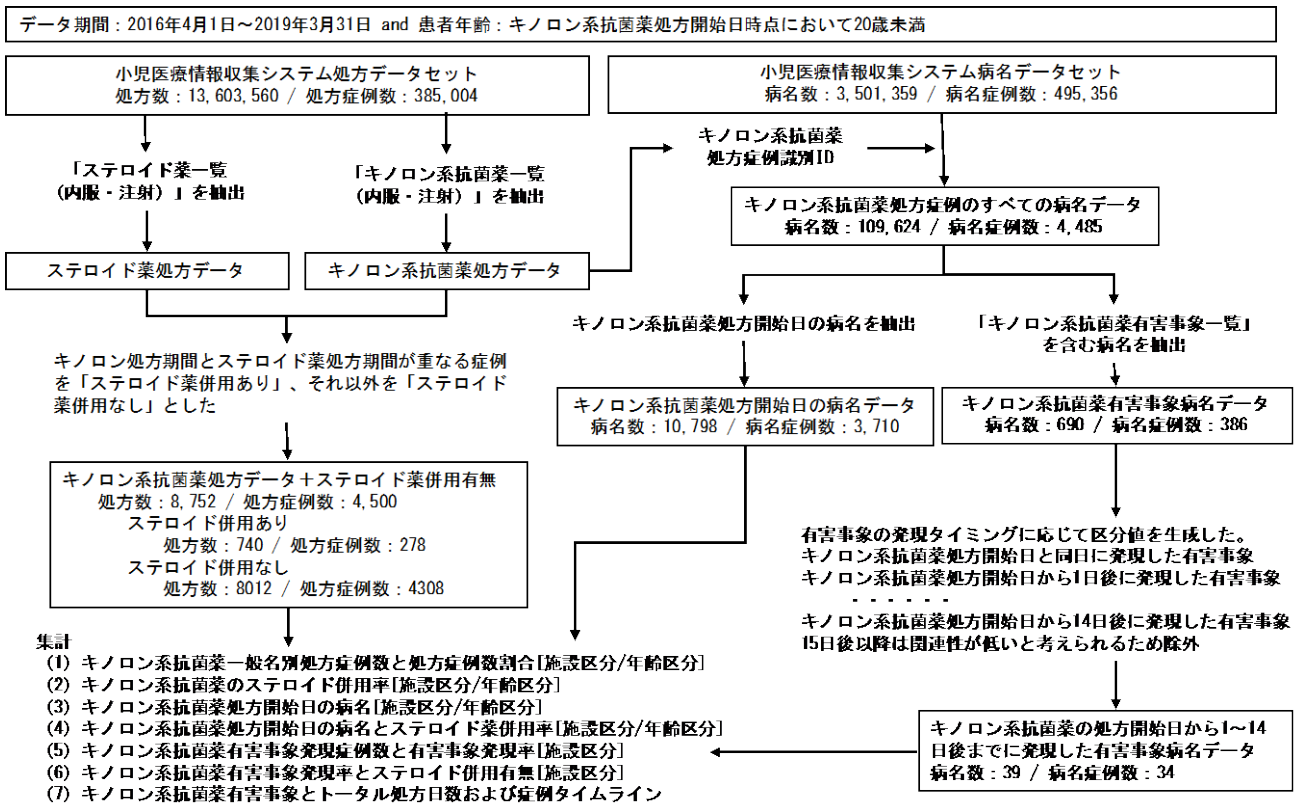


図2：キノロン系抗菌薬の処方実態と有害事象発現状況のデータ処理フロー

【調査結果】

キノロン系抗菌薬処方症例数と処方症例数割合について表8に示しました。集計対象としたキノロン系抗菌薬処方症例はユニークカウントにて4,500症例、重複カウントにて4,554症例であり、複数回処方を受けている症例が少ないことがわかりました。施設区分別では、重複カウントによる4,554症例のうち病院が1,516症例(33.3%)、クリニックが3,038症例(66.7%)であり、キノロン系抗菌薬はクリニックで多く処方されていました。キノロン系抗菌薬の中ではトスフロキサシンの処方症例数が最も多く3,633症例、続いてレボフロキサシン335症例、ノルフロキサシン285症例の順でした。なお、年齢区分別では、小児適応のあるトスフロキサシンが乳児、幼児、小児において幅広く処方されていることが観察されました。

表8：キノロン系抗菌薬処方症例数と処方症例数割合[施設区分別]

医薬品一般名	病院		クリニック		合計	
	症例数	症例数割合(→%)	症例数	症例数割合(→%)	症例数	症例数割合(→%)
オフロキサシン	0	0.0%	17	100.0%	17	100.0%
ガレノキサシン	0	0.0%	137	100.0%	137	100.0%
シタフロキサシン	*	*	*	*	3	100.0%
シプロフロキサシン	138	100.0%	0	0.0%	138	100.0%
トスフロキサシン	899	24.7%	2,734	75.3%	3,633	100.0%
ノルフロキサシン	243	85.3%	42	14.7%	285	100.0%
パズフロキサシン	3	100.0%	0	0.0%	3	100.0%
モキシフロキサシン	*	*	*	*	3	100.0%
レボフロキサシン	231	69.0%	104	31.0%	335	100.0%
合計(重複カウント)	*	*	*	*	4,554	100.0%
合計(ユニークカウント)	1,474		3,026		4,500	

キノロン系抗菌薬のステロイド薬との併用について表9に示しました。キノロン系抗菌薬処方症例におけるステロイド薬（内服・注射）の併用率は6.1%（278/4,500）でした。なお、ステロイド薬併用症例の多くは病院の症例でした。

表9：キノロン系抗菌薬処方症例におけるステロイド薬併用率

医薬品一般名	ステロイド併用あり	ステロイド併用なし	ステロイド併用率	合計
オフロキサシン	0	17	0.0%	17
ガレノキサシン	0	137	0.0%	137
シタフロキサシン	0	3	0.0%	3
シプロフロキサシン	31	118	20.8%	149
トスフロキサシン	208	3,482	5.6%	3,690
ノルフロキサシン	6	281	2.1%	287
パズフロキサシン	*	*	75.0%	*
モキシフロキサシン	*	*	66.7%	*
レボフロキサシン	35	314	10.0%	349
合計（重複カウント）	285	4,354	6.1%	4,639
合計（ユニークカウント）	278	4,308	6.1%	4,500

キノロン系抗菌薬処方開始日の病名について表10に示しました。キノロン系抗菌薬処方開始日の病名のうち、肺炎1,121症例が最も多く、続いて急性気管支炎833症例、急性中耳炎471症例、中耳炎400症例の順であり、これらで全体9,646症例の約30%の症例を占めていました。

表10：キノロン系抗菌薬処方開始日の病名症例数

順位	病名（ICD10）	病名症例数	累積病名症例数	累積病名症例数割合
1	肺炎	1,121	1,121	11.6%
2	急性気管支炎	833	1,954	20.3%
3	急性中耳炎	471	2,425	25.1%
4	中耳炎	400	2,825	29.3%
5	急性肺炎	386	3,211	33.3%
6	急性上気道炎	376	3,587	37.2%
7	アレルギー性鼻炎	356	3,943	40.9%
8	気管支肺炎	349	4,292	44.5%
9	インフルエンザ	323	4,615	47.8%
10	マイコプラズマ肺炎	306	4,921	51.0%
11	マイコプラズマ感染症	304	5,225	54.2%
12	気管支炎	289	5,514	57.2%
13	気管支喘息	205	5,719	59.3%
14	アデノウイルス感染症	188	5,907	61.2%
15	急性鼻炎	171	6,078	63.0%
16	咽頭炎	168	6,246	64.8%
17	尿路感染症	157	6,403	66.4%
18	脱水症	114	6,517	67.6%
19	RSウイルス感染症	97	6,614	68.6%
20	敗血症	74	6,688	69.3%
NA	その他	2,958	9,646	100.0%
合計（重複カウント）		9,646	9,646	100.0%
合計（ユニークカウント）		3,710		

キノロン系抗菌薬有害事象発現症例数と発現率を表11に示しました。キノロン系抗菌薬処方症例4,500症例のうち重複カウントにして39症例（0.87%）、ユニークカウントにして34症例（0.76%）で有害事象病名が認められました。重複カウントによる各有害事象の内訳は低血糖7症例（0.16%）、不整脈7症例（0.16%）、疼痛5症例（0.11%）の順に症例数が多く、安全性が懸念される腱・関節

障害については関節痛3症例（0.07%）等が観察されました。なお、有害事象病名が認められた39症例の大半は病院の症例でした。

表11：キノロン系抗菌薬有害事象発現症例数と発現率

有害事象区分	有害事象カテゴリ	有害事象発現症例数	総処方症例数	有害事象発現率
QT延長症候群	QT延長	*	4,500	*
	不整脈	7	4,500	0.16%
血糖異常	低血糖	7	4,500	0.16%
中枢神経障害 末梢神経障害	意識障害	4	4,500	0.09%
	末梢神経障害	*	4,500	*
	疼痛	5	4,500	0.11%
	痙攣	4	4,500	0.09%
腱障害 関節障害 筋肉障害	関節炎	*	4,500	*
	関節痛	3	4,500	0.07%
	筋炎	*	4,500	*
	筋力低下	3	4,500	0.07%
合計（重複カウント）		39	4,500	0.87%
合計（ユニークカウント）		34	4,500	0.76%

有害事象発現症例におけるキノロン系抗菌薬処方日数を表12に示しました。有害事象病名が認められた34症例のキノロン系抗菌薬の処方日数は、最大値が1,087日、続いて717日、552日の順であり、処方日数が1年を超えた症例は11.8%（4/34症例）でした。一方、最小値は2日であり、28日未満は64.7%（20/34症例）でした。

表12：有害事象発現症例におけるキノロン系抗菌薬処方日数

処方日数区分	中央値	平均値	最大値	最小値	症例数	症例数割合（↓%）
7日未満	5.0	4.5	6	2	12	35.3
7-14日未満	10.0	9.4	13	7	5	14.7
14-28日未満	14.0	16.3	21	14	3	8.8
1-3カ月未満	45.0	45.3	67	28	7	20.6
3-12カ月未満	180.0	124.7	237	127	3	8.8
1年以上	634.5	692.8	1,087	415	4	11.8
合計	13.5	106.2	1,087	2	34	100.0%

(3) デクスメデトミジンの処方実態調査の結果報告

【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
- 対象年齢：20歳未満（デクスメデトミジン等鎮痛薬処方開始時点）
- 検索対象：下記表13に記載のある医薬品
- 解析対象：下記図3データ処理フロー参照

表13: デクスデメトミジン一覧

YJ コード	ブランド名	商品名	一般名	製造会社	小児等への投与	妊婦、産婦、授乳婦等への投与
1129400 A1062	デクスデメトミジン	デクスデメトミジン 静注液 200 μ g「サンド」	デクスデメトミジン 塩酸塩	サンド	18歳未満の患者に対する安全性及び有効性は確立していない(使用経験が少ない)。	(1) 本剤投与による治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[動物試験(ラット)において、生存胎児数の減少、胎盤移行性、子宮血流量低下によると考えられる胎児体重の低下及び骨化遅延が認められている。ヒトにおいて胎盤移行性が認められている。] (2) 授乳婦へ投与する場合は本剤投与後24時間は授乳を避けさせること。[動物試験(ラット)及びヒトにおいて、乳汁移行性が認められている。]
1129400 A1070	デクスデメトミジン	デクスデメトミジン 静注液 200 μ g「ニプロ」	デクスデメトミジン 塩酸塩	ニプロ	18歳未満の患者に対する安全性及び有効性は確立していない(使用経験が少ない)。	1) 本剤投与による治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[動物試験(ラット)において、生存胎児数の減少、胎盤移行性、子宮血流量低下によると考えられる胎児体重の低下及び骨化遅延が認められている。ヒトにおいて胎盤移行性が認められている。] 2) 授乳婦へ投与する場合は本剤投与後24時間は授乳を避けさせること。[動物試験(ラット)及びヒトにおいて、乳汁移行性が認められている。]
1129400 G1049	デクスデメトミジン	デクスデメトミジン 静注液 200 μ g/50mL シリンジ「ニプロ」	デクスデメトミジン 塩酸塩	ニプロ		
1129400 A1054	プレセデックス®*	プレセデックス®静注液 200 μ g「ファイザー」	デクスデメトミジン 塩酸塩	ファイザー	9.7 小児等 (集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静) 9.7.1 低出生体重児及び新生児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。 9.7.2 小児への投与に際しては、小児の集中治療に習熟した医師が使用すること。小児では成人よりも低血圧、徐脈、呼吸抑制、嘔吐、悪心、激越及び発熱の有害事象が高頻度に認められた。[1.1参照] (局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静) 9.7.3 18歳未満の患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。	9.5 妊婦 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物試験(ラット)において、生存胎児数の減少、胎盤移行性、子宮血流量低下によると考えられる胎児体重の低下及び骨化遅延が認められている。ヒトにおいて胎盤移行性が認められている。 9.6 授乳婦 本剤投与後24時間は授乳を避けさせること。動物試験(ラット)及びヒトにおいて、乳汁移行性が認められている。
1129400 G1022	プレセデックス®*	プレセデックス® 静注液 200 μ g/50mL シリンジ「ファイザー」	デクスデメトミジン 塩酸塩	ファイザー		
1129400 A1038	プレセデックス®*	プレセデックス®静注液 200 μ g「マルイシ」	デクスデメトミジン 塩酸塩	丸石製薬	(1) 集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静において、小児では成人よりも低血圧、徐脈、呼吸抑制、嘔吐、悪心、激越及び発熱の有害事象が高頻度に認められたことから、小児への投与に際しては、小児の集中治療に習熟した医師が使用すること。 (2) 局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静において、18歳未満の患者に対する安全性及び有効性は確立していない(使用経験が少ない)。	(1) 本剤投与による治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[動物試験(ラット)において、生存胎児数の減少、胎盤移行性、子宮血流量低下によると考えられる胎児体重の低下及び骨化遅延が認められている。ヒトにおいて胎盤移行性が認められている。] (2) 授乳婦へ投与する場合は本剤投与後24時間は授乳を避けさせること。[動物試験(ラット)及びヒトにおいて、乳汁移行性が認められている。]
1129400 G1030	プレセデックス®*	プレセデックス® 静注液 200 μ g/50mL シリンジ「マルイシ」	デクスデメトミジン 塩酸塩	丸石製薬		

* プレセデックス

- ・ホスピーラ・ジャパン合同会社からファイザー株式会社への製品継承完了(2016年12月1日 ファイザープレスリリース)
- ・小児適応[集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静]追加(2018年11月29日 ファイザープレスリリース)
- ・丸石製薬株式会社との共同開発及びマーケティング契約終了(2020年10月1日 ファイザープレスリリース)

図3にデクスメデトミジンの処方実態調査のデータ処理フローを示しました。鎮静薬としてデクスメデトミジン、ミダゾラム、プロポフォール、ジアゼパムの処方データを抽出したところ、処方数104,117件、処方症例数25,446症例でした。その中のデクスメデトミジン処方数及び処方症例数はそれぞれ33,870件、5,426症例であり、デクスメデトミジン処方日と同日の病名数は31,225件、病名症例数は3,982症例でした。また、デクスメデトミジンの有害事象キーワードを含みデクスメデトミジン処方開始日と同日またはその翌日に確認された有害事象病名を有する症例数は2,527症例であり、デクスメデトミジンの最終処方の処方終了日とその翌日に確認された離脱症候病名を有する症例数は113症例でした。さらに投与速度情報のデータ充填率が高い5つの医療機関のデータを使用し、デクスメデトミジンの投与量に関する解析を実施しました。

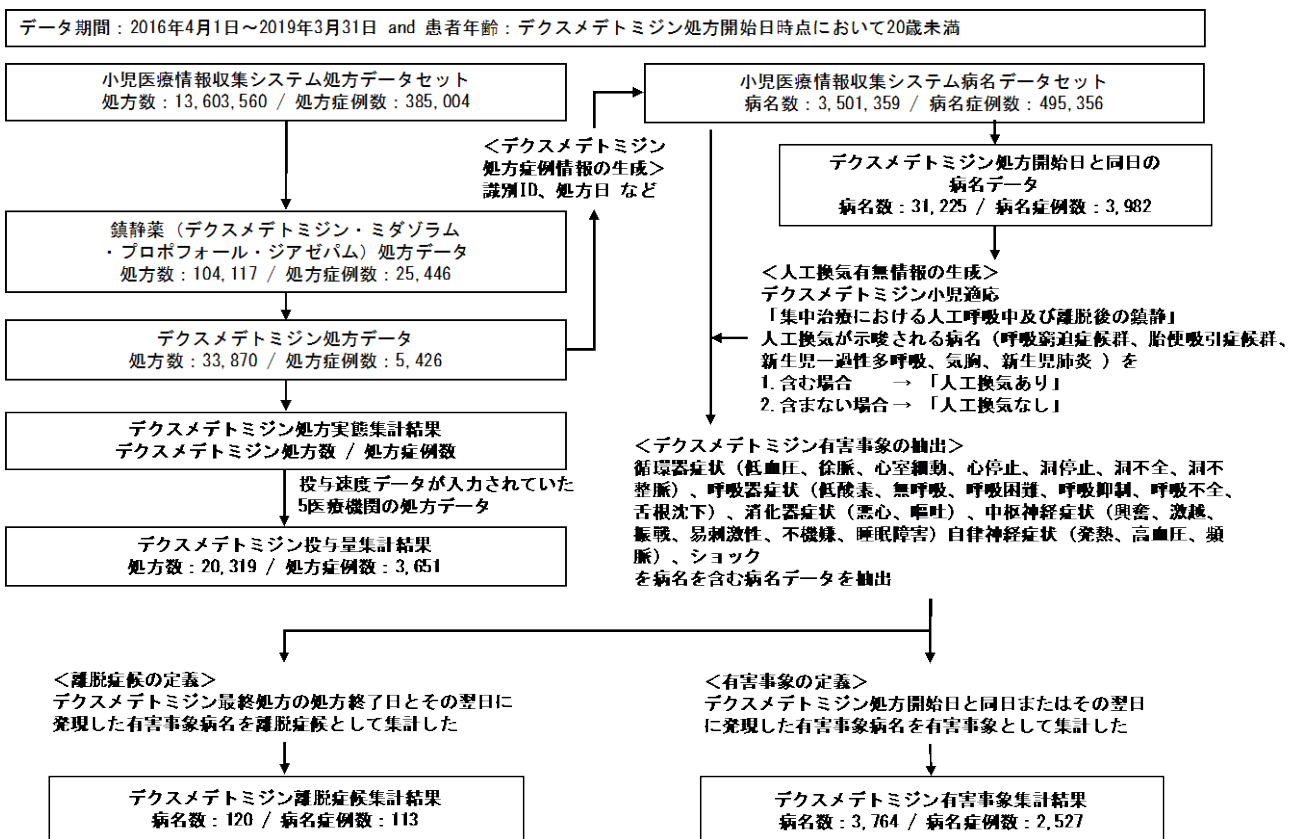
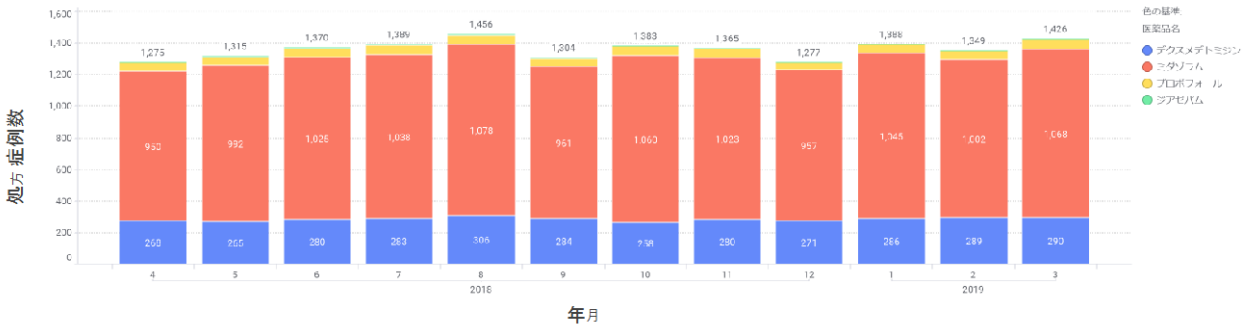


図3：デクスメデトミジンの処方実態調査のデータ処理フロー

【調査結果】

鎮静薬処方症例数及び処方症例数割合の時系列トレンドを図4に示しました。デクスメデトミジン小児適応追加時期（2018年11月29日）前後の比較において、デクスメデトミジンの処方症例数及び処方症例数割合に顕著な変化は認められなかったことから、小児適応以前から臨床では必要に応じデクスメデトミジンを使用していたことが示唆されました。

鎮静薬処方症例数時系列トレンド



鎮静薬処方症例数割合時系列トレンド

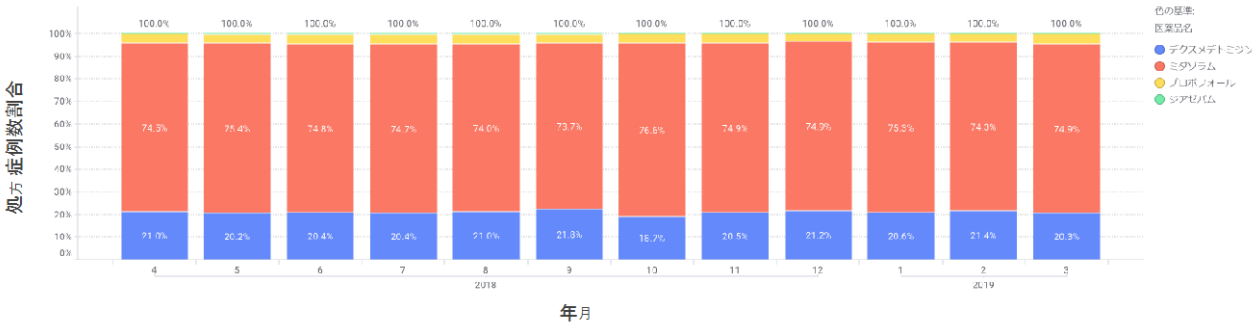
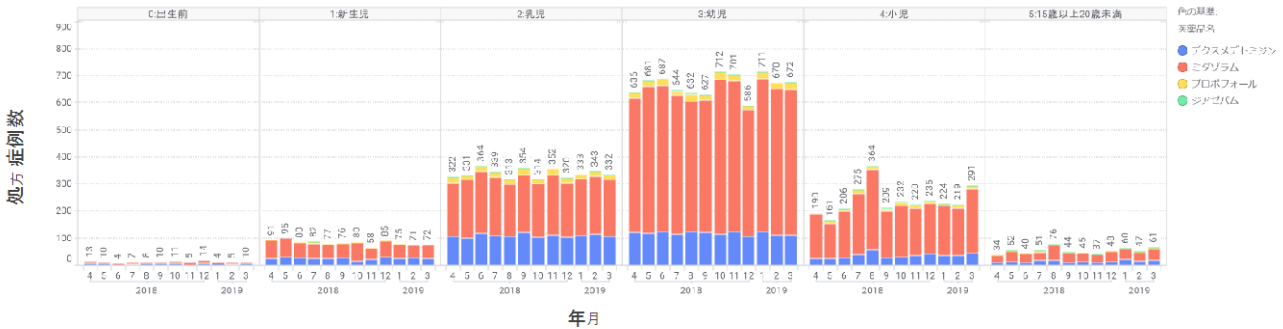


図 4：鎮静薬処方症例数・処方症例数割合 時系列トレンド

年齢区別の鎮静薬処方症例数及び処方症例数割合の時系列トレンドを図 5 に示しました。新生児及び乳児におけるデクスメドミジンの処方症例割合が幼児以上よりも高い傾向が観察されましたが、デクスメドミジン小児適応追加時期（2018年11月29日）前後の比較において、いずれの年齢区分においてもデクスメドミジンの処方症例数及び処方症例数割合に顕著な変化は認められませんでした。

鎮静薬処方症例数時系列トレンド：年齢区別



鎮静薬処方症例数割合時系列トレンド：年齢区別

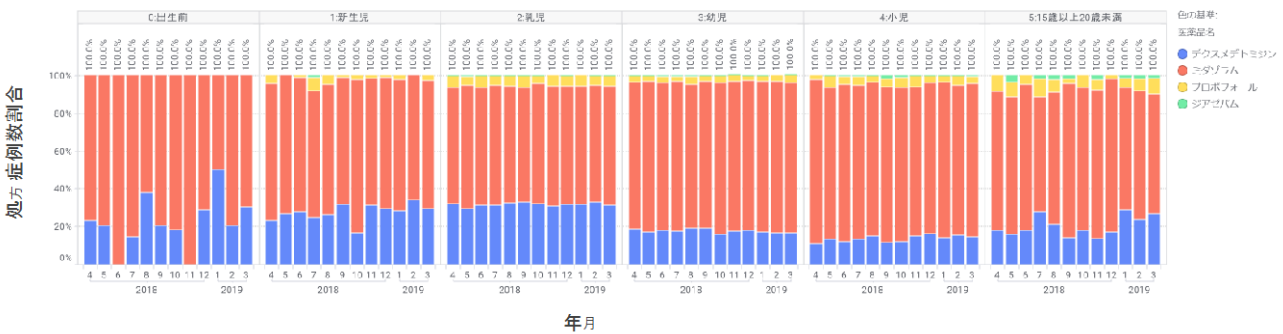


図 5：鎮静薬処方症例数・処方症例数割合 時系列トレンド[年齢区別]

出生体重区別の鎮静薬処方症例数及び処方症例数割合の時系列トレンドを図6に示しました。出生体重2,500g未満におけるデクスメデトミジンの処方症例割合が出生体重2,500g以上よりも高い傾向が観察されましたが、デクスメデトミジン小児適応追加時期(2018年11月29日)の前後の比較において、いずれの年齢区分においてもデクスメデトミジンの処方症例数及び処方症例数割合に顕著な変化は認められませんでした。

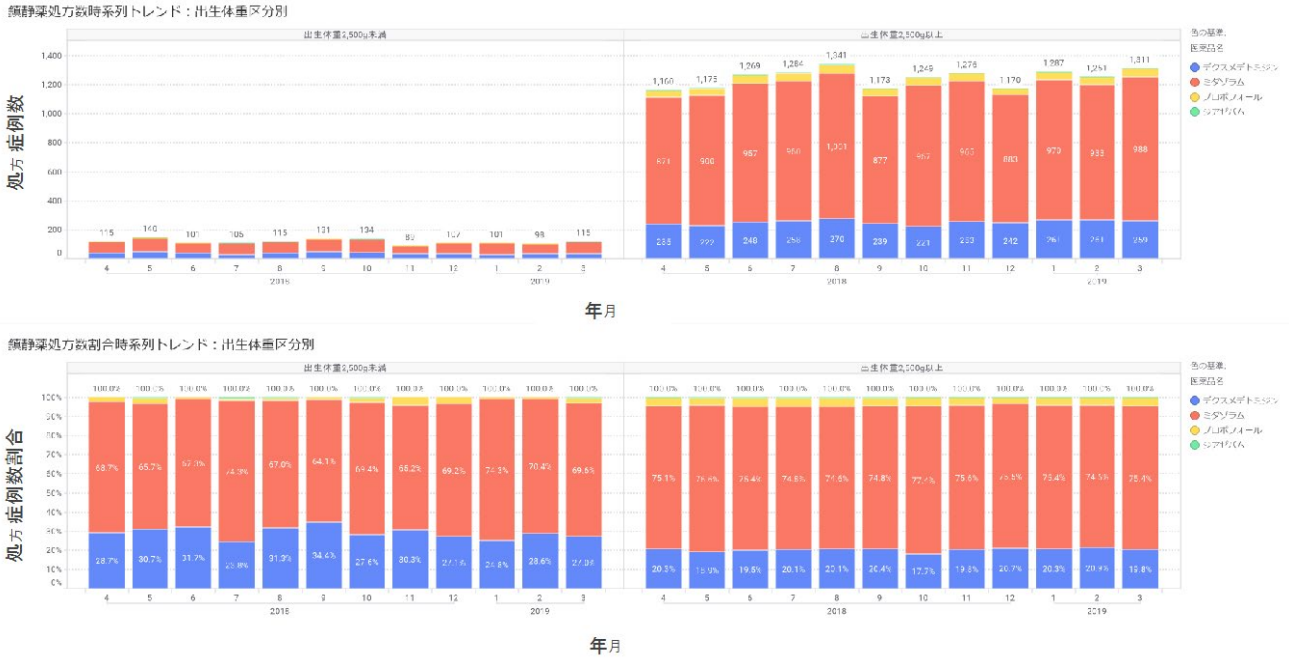


図6：鎮静薬処方症例数・処方症例数割合 時系列トレンド[出生体重区分別]

図3のデータ処理フローにしたがってデクスメデトミジンの有害事象病名を抽出したところ、それらの病名には原疾患に起因していると考えられる病名が散見されました。本調査では暫定的に原疾患に起因する症状と関連が低いと考えられる循環器症状、消化器症状、中枢神経症状をデクスメデトミジンの有害事象と仮定義し、それらの有害事象発現症例数を表14に示しました。

表14：デクスメデトミジン有害事象発現症例数

有害事象区分	有害事象キーワード	病名 (ICD10)	新生児	乳児	幼児	小児	15歳以上20歳未満	有害事象症例数
循環器症状	徐脈	徐脈	0	6	11	0	0	17
		徐脈性不整脈	*	3	*	0	0	5
		徐脈頻脈症候群	0	0	*	*	0	3
		洞性徐脈	0	*	4	0	0	5
消化器症状	下痢	下痢症	0	*	9	6	0	17
		難治性乳児下痢症	0	0	0	*	0	*
		非感染性下痢	0	*	0	0	0	*
		慢性下痢症	0	*	0	0	0	*
	嘔吐	嘔吐症	1	3	15	17	*	38
中枢神経症状	易刺激性	易刺激性	0	0	0	*	0	*
	興奮	精神運動興奮状態	4	16	25	3	3	51
	振戦	振戦	0	0	*	0	0	*
	睡眠障害	睡眠障害	6	25	13	*	0	44
合計(重複カウント)			12	58	81	30	5	185
合計(ユニークカウント)			11	58	76	30	5	177
デクスメデトミジン処方症例数合計(ユニークカウント)			482	1,998	2,439	781	228	5,492

図3のデータ処理フローにしたがってデクスメドミジンの離脱症候を抽出したところ、それらの病名には原疾患に起因していると考えられる病名が散見されました。本調査では暫定的に原疾患に起因する症状と関連が低いと考えられる消化器症状、中枢神経症状をデクスメドミジンの離脱症候と仮定義し、それらの離脱症候発現症例数を表15に示しました。

表15：デクスメドミジン離脱症候発現症例数

離脱症候区分	離脱症候キーワード	病名 (ICD10)	新生児	乳児	幼児	小児	15歳以上20歳未満	離脱症候症例数
消化器症状	下痢	下痢症	0	*	0	*	0	3
		非感染性下痢	0	0	*	0	*	
	嘔吐	嘔吐症	0	*	*	5	*	9
中枢神経症状	易刺激性	易刺激性	0	0	0	*	0	*
	睡眠障害	睡眠障害	*	*	*	0	0	4
合計（重複カウント）			*	4	4	8	*	18
合計（ユニークカウント）			*	4	4	8	*	18
デクスメドミジン処方症例数合計（ユニークカウント）			482	1,998	2,439	781	228	5,492

年齢区別のデクスメドミジン投与量の分布を図7、Y軸拡大表示した年齢区別のデクスメドミジン投与量の分布を図8に示しました。なお、ここでの投与量は平成22年度乳幼児身体発育調査報告書¹⁾及び2017年国民健康・栄養調査²⁾の各小児年齢区分における平均体重を用いて換算しました。

デクスメドミジン投与量の分布を年齢区別に確認したところ、一部の症例を除き概ね承認用量の範囲内（6歳未満：0.2～1.4 μg/kg/時、6歳以上：0.2～1.0 μg/kg/時）で使用されていることがわかりました。なお、デクスメドミジン投与量と有害事象並びに離脱症候発現との関連性等追加解析を試みるため、一部の承認用量を超えるデクスメドミジン投与量であった症例について、臨床における投与方法を確認するなどして投与量の換算方法を精査する予定です。

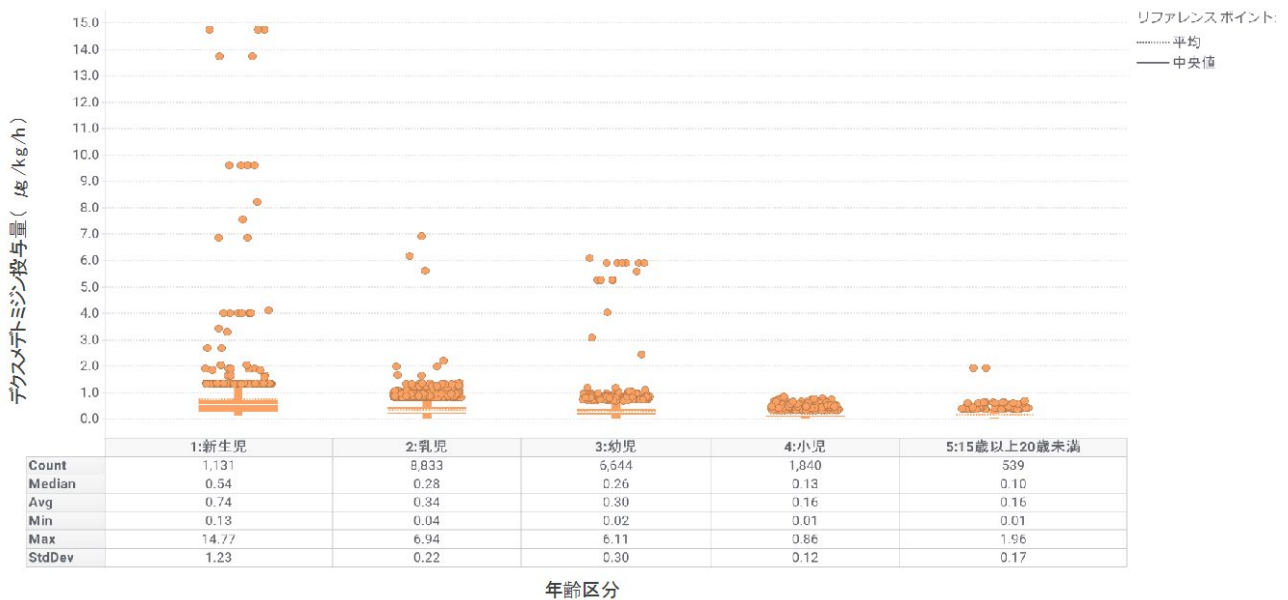


図7：デクスメドミジン投与量の分布[年齢区別]

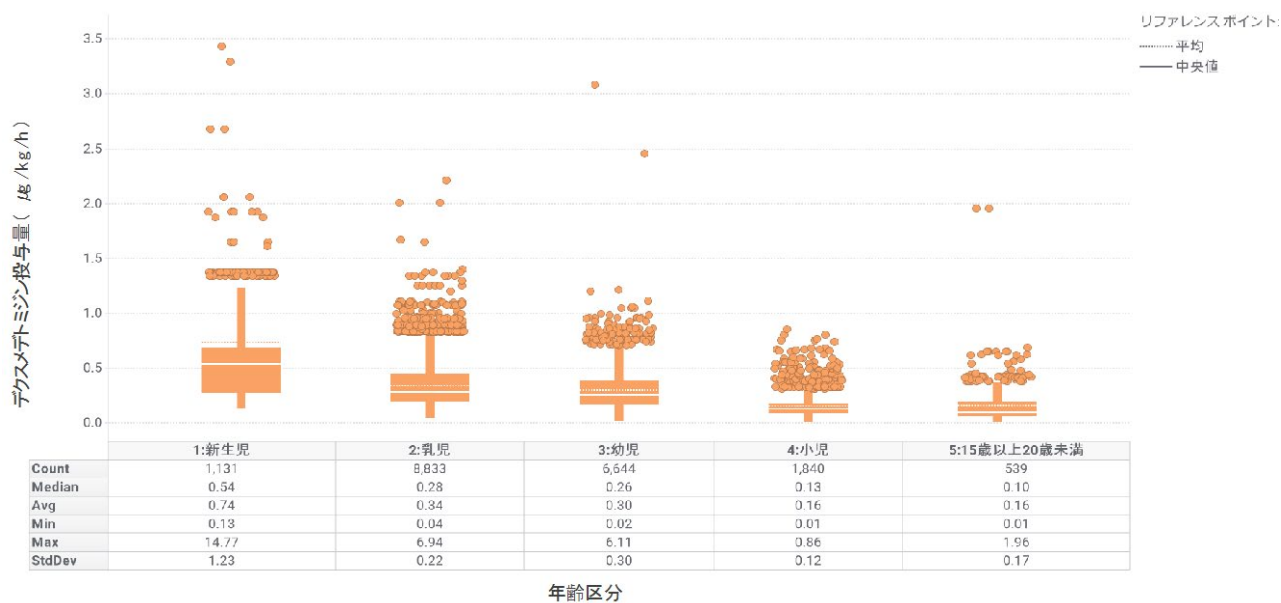


図8：デクスメデトミジン投与量の分布[年齢区分別] Y軸拡大表示

(4) ミコフェノール酸モフェチルの処方実態調査の結果報告

【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
 対象年齢 : 20歳未満(免疫疾患病名開始時点または免疫抑制薬処方開始時点)
 検索対象 : 下記①~③参照

解析方法	: 下記図9 データ処理フロー参照
------	-------------------

① 免疫疾患病名

表16のうち灰色のセルの病名分類コードまたは病名コードに該当する病名を検索抽出し、免疫疾患病名として解析に使用しました。

表16: 免疫疾患病名一覧

分類1	分類2	分類3	分類4	疾患名	
1. 感染症及び寄生虫症 (A00-B99)	A80-A89 中枢神経系のウイルス感染症	A85 その他のウイルス性脳炎、他に分類されないもの	A858 その他の明示されたウイルス性脳炎	20100465 HTLV-1関連脊髄症	
	D65-D69 凝固障害、紫斑病及びその他の出血性病態	D68 その他の凝固障害	D688 その他の明示された凝固障害	20060448 原発性抗リン脂質抗体症候群 20061263 抗リン脂質抗体症候群	
	D80-D89 免疫機構の障害	D86 サルコイドーシス	
		D89 その他の免疫機構の障害、他に分類されないもの	D898 その他の明示された免疫機構の障害、他に分類されないもの	20101259 慢性再発性多発性骨髄炎	
6. 神経系の疾患 (G00-G99)		G04 脳炎、脊髄炎及び脳脊髄炎	G048 その他の脳炎、脊髄炎及び脳脊髄炎	20100324 抗NMDA受容体脳炎 20101897 自己免疫性辺縁系脳炎 20103111 ラスマッセン脳炎	
	G35-G37 中枢神経系の脱髄疾患	G35 多発性硬化症	
		G36 その他の急性播種性脱髄疾患	G360 視神経脊髄炎〔デビック病〕	20062958 視神経脊髄炎	
	G60-G64 多発性ニューロパチー及びその他の末梢神経系の障害	G61 炎症性多発ニューロパチー	G610 ギラン・バレー症候群	20051613 ギラン・バレー症候群 20101031 ビッカースタッフ脳幹脳炎 20098001 ミラーフィッシャー症候群	
		G62 その他の多発ニューロパチー	G629 多発ニューロパチー、詳細不明	20085396 慢性炎症性脱髄性多発神経炎 20083729 多発性神経炎	
		G70 重症筋無力症及びその他の神経筋障害	G700 重症筋無力症	20064101 重症筋無力症	
		G70 重症筋無力症及びその他の神経筋障害	G700 重症筋無力症	20064101 重症筋無力症	
11. 消化器系の疾患 (K00-K93)	K50-K52 非感染性腸炎及び非感染性大腸炎	K50 クロウン病〔限局性腸炎〕	...	20055854 壊瘍性腸皮症 20071186 潰瘍性慢性腸皮症	
12. 皮膚及び皮下組織の疾患 (L00-L99)	L80-L99 皮膚及び皮下組織のその他の障害	L88 壊瘍性腸皮症	...	20055854 壊瘍性腸皮症 20071186 潰瘍性慢性腸皮症	
13. 筋骨格系及び結合組織の疾患 (M00-M99)	M05-M14 炎症性多発性関節障害	M05 血清反応陽性関節リウマチ	
		M06 その他の関節リウマチ	
		M08 若年性関節炎	
		M12 その他の明示された関節障害	
	M30-M36 全身性結合組織障害	M30 結節性多発動脈炎及び関連病態	M300 結節性多発動脈炎	20084040 結節性多発動脈炎 20085919 顕微鏡的多発血管炎	
		M31 その他の壊瘍性血管障害	M313 ウェゲナー肉芽腫症	20100469 限局型多発血管炎性肉芽腫症 20100468 全身型多発血管炎性肉芽腫症 20100467 多発血管炎性肉芽腫症 20100470 多発血管炎性肉芽腫症性呼吸器障害	
		M32 全身性エリテマトーデス	M321 臓器又は器官系の併発症を伴う全身性エリテマトーデス	20084097 高安動脈炎	
		M33 皮膚多発性筋炎	M330 若年性皮膚筋炎	20063637 若年性皮膚筋炎 20100581 若年性皮膚筋炎性間質性肺炎	
		M34 全身性硬化症	M340 全身性進行性硬化症	20068376 全身性強皮症	
		M349 全身性硬化症、詳細不明	M349 全身性硬化症、詳細不明	20058871 強皮症	
		M35 その他の全身性結合組織疾患	M350 乾燥症候群〔シェーグレン症候群〕	...	
			M351 その他の重複症候群	20062101 混合性結合組織病	
			M352 ベーチェット病	...	
			M359 全身性結合組織疾患、詳細不明	20100243 IgG4関連疾患 20078859 膠原病 20078860 膠原病に伴う貧血 20068385 全身性自己免疫疾患	
	14. 泌尿生殖器系の疾患 (N00-N99)	N17-N19 腎不全	N17 急性腎不全
			N18 慢性腎不全
			N19 詳細不明の腎不全

② 免疫抑制薬

表17に記載のある処方データのうち内服剤と注射剤を検索抽出し、免疫抑制薬として解析に使用しました。

表17: 免疫抑制薬一覧(内服・注射)

分類1	分類2	免疫抑制薬(一般名)	
合成免疫抑制剤	合成免疫抑制剤	シクロフォスファミド	
		アザチオプリン	
		メトトレキサート	
		シクロスポリン	
		タクロリムス	
		ミコフェノール酸モフェチル	
生化学的製剤	TNF 阻害薬	インフリキシマブ	
		エタネルセプト	
		アダリムマブ	
		ゴリムマブ	
	IL-1 阻害薬	セルトチズマブ・ペゴル	
		カナキヌマブ	
		IL-6 阻害薬	トシリズマブ
		サリルマブ	
Bkys 阻害薬	ベリムマブ		
	CTLA-4-Ig	アバタセプト	
低分子標的製剤	低分子標的製剤	トファシチニブ	
		バリシチニブ	
副腎皮質ステロイド剤	副腎皮質ステロイド剤	プレドニゾロン	
		メチルプレドニゾロン	
		デキサメタゾン	

③ ミコフェノール酸モフェチル

ミコフェノール酸モフェチルの一覧表を表18に示しました。

表18: ミコフェノール酸モフェチル一覧

YJコード	ブランド名	商品名	一般名	製造会社	小児等への投与	妊婦、産婦、授乳婦等への投与
3999017 M1026	セルセプト®	セルセプト® カプセル 250	ミコフェノール酸 モフェチル	中外製薬	9.7 小児等 (腎移植における拒絶反応の抑制) 国外で行われた生後3か月から18歳以下の小児患者100例を対象とした臨床試験において発現した副作用の種類及び発現率は、成人に投与した場合と類似していたが、下痢、白血球減少、敗血症、感染、貧血は小児での発現率が10%以上であり、小児(特に6歳未満)の方が成人に比べて高かった。低出生体重児、新生児を対象とした臨床試験は実施していない。 (腎移植後の難治性拒絶反応の治療及び心移植、肝移植、肺移植、臓器移植における拒絶反応の抑制) (ループス腎炎) 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。	9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠中に本剤を服用した患者において、耳(外耳道閉鎖、小耳症等)、眼(眼欠損症、小眼球症等)、顔面(両眼瞼離症、小顎症等)、手(含指、多指、短指等)、心臓(心房中隔欠損症、心室中隔欠損症等)、食道(食道閉鎖等)、神経系(二分脊椎等)等の催奇形性が報告されている。本剤を服用した妊婦における流産は45~49%との報告がある1)、2)。また、ラットで、脳露出、腹壁破裂(6mg/kg/日)等が、ウサギで、動脈管閉存、胸部及び腹壁破裂(90mg/kg/日)等が報告されている。
3999017 B1025	セルセプト®	セルセプト® 懸濁用散 31.8%	ミコフェノール酸 モフェチル	中外製薬	腎移植における拒絶反応の抑制：低出生体重児、新生児、乳児及び2歳未満の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)。(国外で行われた生後3か月から18歳以下の小児患者100例を対象とした臨床試験において発現した副作用の種類及び発現率は、成人に投与した場合と類似していたが、下痢、白血球減少、敗血症、感染、貧血は小児での発現率が10%以上であり、小児(特に6歳未満)の方が成人に比べて高かった。ループス腎炎；低出生体重児、新生児及び乳児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。 腎移植後の難治性拒絶反応の治療及び心移植、肝移植、肺移植、臓器移植における拒絶反応の抑制：低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。	9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で乳汁中への移行(6mg/kg単回投与)が報告されている。ヒトでの乳汁移行に関するデータはない。
3999017 M1034	ミコフェノール酸 モフェチル	ミコフェノール酸 モフェチル カプセル 250mg 「テバ」	ミコフェノール酸 モフェチル	武田テバ ファーマ	腎移植における拒絶反応の抑制：低出生体重児、新生児、乳児及び2歳未満の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)。(国外で行われた生後3か月から18歳以下の小児患者100例を対象とした臨床試験において発現した副作用の種類及び発現率は、成人に投与した場合と類似していたが、下痢、白血球減少、敗血症、感染、貧血は小児での発現率が10%以上であり、小児(特に6歳未満)の方が成人に比べて高かった。ループス腎炎；低出生体重児、新生児及び乳児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。 腎移植後の難治性拒絶反応の治療及び心移植、肝移植、肺移植、臓器移植における拒絶反応の抑制：低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。	(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。[妊娠中に本剤を服用した患者において、耳(外耳道閉鎖、小耳症等)、眼(眼欠損症、小眼球症等)、顔面(両眼瞼離症、小顎症等)、手(含指、多指、短指等)、心臓(心房中隔欠損症、心室中隔欠損症等)、食道(食道閉鎖等)、神経系(二分脊椎等)等の催奇形性が報告されている。本剤を服用した妊婦における流産は45~49%との報告がある。1)2)また、ラットで、脳露出、腹壁破裂(6mg/kg/日)等が、ウサギで、動脈管閉存、胸部及び腹壁破裂(90mg/kg/日)等が報告されている。 (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行(6mg/kg単回投与)が報告されている]
3999017 M1042	ミコフェノール酸 モフェチル	ミコフェノール酸 モフェチル カプセル 250mg 「ファイザー」	ミコフェノール酸 モフェチル	マイラン 製薬	腎移植における拒絶反応の抑制：低出生体重児、新生児、乳児及び2歳未満の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)。(国外で行われた生後3か月から18歳以下の小児患者100例を対象とした臨床試験において発現した副作用の種類及び発現率は、成人に投与した場合と類似していたが、下痢、白血球減少、敗血症、感染、貧血は小児での発現率が10%以上であり、小児(特に6歳未満)の方が成人に比べて高かった。ループス腎炎；低出生体重児、新生児及び乳児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。 腎移植後の難治性拒絶反応の治療及び心移植、肝移植、肺移植、臓器移植における拒絶反応の抑制：低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。	(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。[妊娠中にミコフェノール酸モフェチル製剤を服用した患者において、耳(外耳道閉鎖、小耳症等)、眼(眼欠損症、小眼球症等)、顔面(両眼瞼離症、小顎症等)、手(含指、多指、短指等)、心臓(心房中隔欠損症、心室中隔欠損症等)、食道(食道閉鎖等)、神経系(二分脊椎等)等の催奇形性が報告されている。] ミコフェノール酸モフェチル製剤を服用した妊婦における流産は45~49%との報告がある。また、ラットで、脳露出、腹壁破裂(6mg/kg/日)等が、ウサギで、動脈管閉存、胸部及び腹壁破裂(90mg/kg/日)等が報告されている。 (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行(6mg/kg単回投与)が報告されている。]

図9にミコフェノール酸モフェチルの処方実態調査のデータ処理フローを示しました。免疫疾患病名数は20,240件、病名症例数は11,490症例でした。免疫疾患病名を有する症例に処方されたミコフェノール酸モフェチル等免疫抑制薬の処方数及び処方症例数はそれぞれ377,318件、19,360症例でした。

解析対象とした免疫疾患病名のみを有する症例数は8,367症例、免疫抑制薬処方のみを有する症例数は16,237症例、免疫疾患病名と免疫抑制薬処方の両方を有する症例は3,123症例となりました。

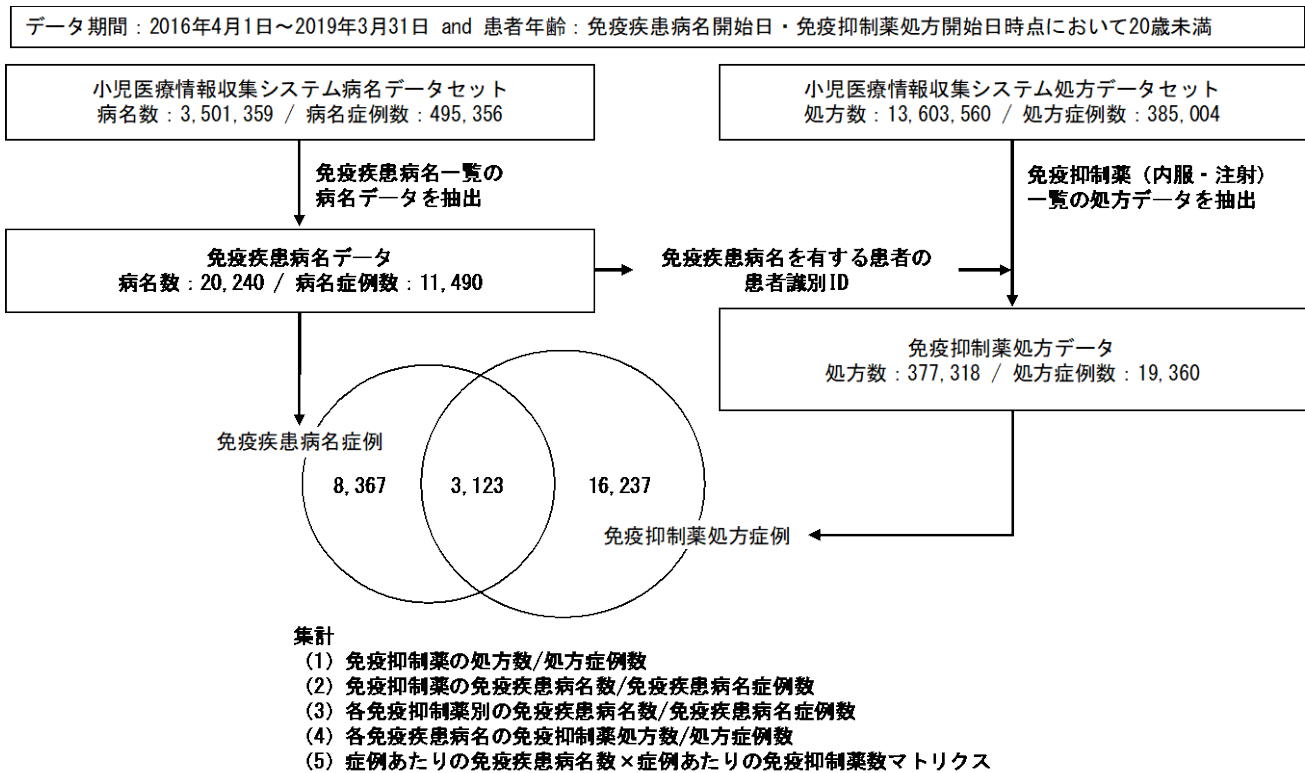


図9：ミコフェノール酸モフェチルの処方実態調査のデータ処理フロー

【調査結果】

免疫抑制薬の初回受診時年齢区分別の処方症例数を表19に示しました。集計対象とした免疫抑制薬全体の処方症例数は28,348症例であり、免疫抑制薬一般名別では、プレドニゾロン8,013症例、デキサメタゾン7,384症例、メチルプレドニゾロン6,676症例の順に多く、ミコフェノール酸モフェチルは900症例でした。

表 19：免疫抑制薬の処方症例数〔初回受診時年齢区分別〕

免疫抑制薬一般名		初回受診時年齢区分				合計
		新生児・乳児	幼児	小児	15歳以上 20歳未満	
1	プレドニゾン	710	3,307	3,252	744	8,013
2	デキサメタゾン	1,638	4,243	1,281	222	7,384
3	メチルプレドニゾン	1,619	3,346	1,405	306	6,676
4	タクロリムス	113	405	515	171	1,204
5	メトトレキサート	40	489	503	127	1,159
6	ミコフェノール酸	36	172	454	238	900
7	シクロスポリン	25	183	379	160	747
8	シクロホスファミド	45	329	212	34	620
9	アザチオプリン	3	77	276	110	466
10	インフリキシマブ	11	122	115	39	287
11	トシリズマブ	*	51	93	36	181
12	アダリムマブ	0	23	97	47	167
13	エタネルセプト	0	4	17	3	24
14	ゴリムマブ	0	*	13	6	21
15	カナキヌマブ	0	3	11	5	19
16	アバタセプト	0	*	11	*	15
17	ベリムマブ	0	0	5	3	8
18	トファシチニブ	0	0	0	*	*
NA	他の免疫抑制薬	0	121	246	89	456
合計（重複カウント）		*	12,879	8,885	2,343	*
合計（ユニークカウント）		3,173	9,399	5,458	1,330	19,360

初回受診時年齢区分別の集計対象とした免疫抑制薬の処方開始日の免疫疾患病名症例数を表 20 に示しました。膠原病 3,140 症例、急性腎不全 2,153 症例、腎不全 1,496 症例、関節リウマチ 1,319 症例、慢性腎臓病 1,251 症例、若年性関節炎 1,064 症例、シェーグレン症候群 969 症例、クローン病 652 症例、抗リン脂質抗体症候群 583 症例、潰瘍性大腸炎 520 症例、ループス腎炎 486 症例の順に多く、これらループス腎炎までの病名で全体の約 80%を占めていました。

表20：免疫疾患病名別症例数〔初回受診時年齢区分別〕

順位	免疫疾患病名	新生児 ・乳児	幼児	小児	15歳以上 20歳未満	合計	累積	累積割合
1	膠原病	66	1,002	1,805	267	3,140	3,140	19.3%
2	急性腎不全	1,009	711	346	87	2,153	5,293	32.5%
3	腎不全	221	784	387	104	1,496	6,789	41.7%
4	関節リウマチ	22	395	771	131	1,319	8,108	49.8%
5	慢性腎臓病	165	415	499	172	1,251	9,359	57.5%
6	若年性関節炎	14	363	626	61	1,064	10,423	64.0%
7	シェーグレン症候群	24	231	619	95	969	11,392	70.0%
8	クローン病	31	118	436	67	652	12,044	74.0%
9	抗リン脂質抗体症候群	27	151	326	79	583	12,627	77.6%
10	潰瘍性大腸炎	28	106	314	72	520	13,147	80.8%
11	ループス腎炎	4	143	295	44	486	13,633	83.7%
12	ウェゲナー肉芽腫	4	91	225	34	354	13,987	85.9%
13	混合性結合組織病	5	64	208	31	308	14,295	87.8%
14	腎性貧血	78	84	97	30	289	14,584	89.6%
15	顕微鏡的多発血管炎	*	75	159	19	254	14,838	91.1%
16	ギラン・バレー症候群	*	66	106	11	185	15,023	92.3%
17	強皮症	*	31	122	26	181	15,204	93.4%
18	サルコイドーシス	22	53	73	13	161	15,365	94.4%
19	重症筋無力症	10	67	73	10	160	15,525	95.4%
20	若年性皮膚筋炎	*	29	79	8	118	15,643	96.1%
21	多発性硬化症	6	26	65	8	105	15,748	96.7%
22	尿毒症	8	56	19	7	90	15,838	97.3%
23	全身性強皮症	*	9	41	7	59	15,897	97.6%
24	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症	0	6	48	4	58	15,955	98.0%
25	ベーチェット病	3	19	30	4	56	16,011	98.3%
26	自己免疫性辺縁系脳炎	*	8	27	6	43	16,054	98.6%
27	視神経脊髄炎	*	10	22	4	37	16,091	98.8%
28	慢性炎症性脱髄性多発神経炎	0	6	17	7	30	16,121	99.0%
29	血清反応陽性関節リウマチ	*	6	12	*	20	16,141	99.1%
30	高安動脈炎	0	*	16	*	19	16,160	99.3%
NA	その他	9	42	59	11	121	16,281	100.0%
	合計(重複カウント)	1,769	*	7,922	*	16,281	16,281	100.0%

初回受診時年齢区分別のミコフェノール酸モフェチル処方開始日の免疫疾患病名症例数を表21に示しました。慢性腎臓病132症例、ループス腎炎96症例、抗リン脂質抗体症候群84症例、シェーグレン症候群69症例、腎不全67症例、急性腎不全61症例、関節リウマチ55症例、腎性貧血52症例、膠原病49症例の順に多く、これら膠原病までの病名で全体の約80%を占めていました。

表 21 : ミコフェノール酸モフェチル処方対象病名カテゴリ別症例数[初回受診時年齢区分別]

ミコフェノール酸モフェチル 処方対象病名カテゴリ		初回受診時年齢区分				合計	累積	累積割合
		新生児 ・乳児	幼児	小児	15歳以上 20歳未満			
1	慢性腎臓病	5	39	70	18	132	132	15.8%
2	ループス腎炎	0	12	70	14	96	228	27.3%
3	抗リン脂質抗体症候群	0	5	62	17	84	312	37.4%
4	シェーグレン症候群	*	6	47	15	69	381	45.6%
5	腎不全	*	23	31	12	67	448	53.7%
6	急性腎不全	7	16	29	9	61	509	61.0%
7	関節リウマチ	0	5	34	16	55	564	67.5%
8	腎性貧血	*	17	27	7	52	616	73.8%
9	膠原病	0	9	32	8	49	665	79.6%
10	混合性結合組織病	0	3	24	11	38	703	84.2%
11	若年性関節炎	0	4	13	6	23	726	86.9%
12	強皮症	0	*	8	7	16	742	88.9%
13	全身性強皮症	0	*	8	5	14	756	90.5%
14	ウェゲナー肉芽腫	0	*	9	3	13	769	92.1%
15	潰瘍性大腸炎	0	4	5	4	13	782	93.7%
16	顕微鏡的多発血管炎	0	3	5	1	9	791	94.7%
17	クローン病	0	4	2	2	8	799	95.7%
18	若年性皮膚筋炎	0	*	5	2	8	807	96.6%
19	サルコイドーシス	0	*	5	0	6	813	97.4%
20	原発性抗リン脂質抗体症候群	0	*	3	0	4	817	97.8%
21	視神経脊髄炎	0	0	2	*	3	820	98.2%
22	多発性硬化症	0	0	3	0	3	823	98.6%
23	血清反応陽性関節リウマチ	0	*	*	0	*	825	98.8%
24	高安動脈炎	0	0	*	*	*	827	99.0%
25	ベーチェット病	0	0	*	0	*	828	99.2%
26	壊疽性膿皮症	0	*	0	0	*	829	99.3%
27	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症	0	0	*	0	*	830	99.4%
28	抗NMDA受容体脳炎	0	0	*	0	*	831	99.5%
29	自己免疫性辺縁系脳炎	0	0	0	*	*	832	99.6%
30	重症筋無力症	0	0	*	0	*	833	99.8%
31	尿毒症	0	0	*	0	*	834	99.9%
32	慢性炎症性脱髄性多発神経炎	0	*	0	0	*	835	100.0%
合計(重複カウント)		*	159	501	160	835	835	100.0%
合計(ユニークカウント)		11	85	223	79	398		

初回受診時年齢区分別のループス腎炎における免疫抑制薬処方症例数を表 22 に示しました。プレドニゾロンが 168 症例で最も多く、続いてミコフェノール酸モフェチル 96 症例、メチルプレドニゾロン 89 症例でした。ループス腎炎症例に対してミコフェノール酸モフェチルがプレドニゾロンやメチルプレドニゾロンと同様に使用されている処方実態が明らかとなりました。

表 22：ループス腎炎における免疫抑制薬処方症例数〔初回受診時年齢区分別〕

ATC 分類 1		ATC 分類 2		医薬品一般名	新生児・乳児	幼児	小児	15 歳以上 20 歳未満	合計
H02	全身性副腎皮質ホルモン	H02AB	糖質コルチコイド	デキサメタゾン	0	*	0	0	*
H02	全身性副腎皮質ホルモン	H02AB	糖質コルチコイド	プレドニゾロン	0	42	106	20	168
H02	全身性副腎皮質ホルモン	H02AB	糖質コルチコイド	メチルプレドニゾロン	0	20	59	10	89
L01	抗腫瘍薬	L01AA	ナイトロジェンマスタード類似体	シクロホスファミド	*	0	12	*	14
L01	抗腫瘍薬	L01BA	葉酸類似体	メトトレキサート	*	0	0	0	*
L04	免疫抑制薬	L04AA	選択的免疫抑制薬	ベリムマブ	0	0	3	*	4
L04	免疫抑制薬	L04AA	選択的免疫抑制薬	ミコフェノール酸モフェチル	0	12	70	14	96
L04	免疫抑制薬	L04AD	カルシニューリン阻害薬	シクロスポリン	0	6	17	5	28
L04	免疫抑制薬	L04AD	カルシニューリン阻害薬	タクロリムス	0	11	27	4	42
L04	免疫抑制薬	L04AX	他の免疫抑制薬	アザチオプリン	0	4	9	4	17
L04	免疫抑制薬	L04AX	他の免疫抑制薬	メトトレキサート	0	*	*	*	4
L04	免疫抑制薬	L04AX	他の免疫抑制薬	他の免疫抑制薬	0	10	21	3	34
合計（重複カウント）		→		→	*	109	*	63	499
合計（ユニークカウント）		→		→	*	47	117	26	191

免疫疾患症例の多くは複数の免疫疾患を有し複数の免疫抑制薬にて治療していることが少なくないことから、図 10 に示すように症例あたりの免疫疾患病名数と症例あたりの免疫抑制薬数のマトリクス上におけるミコフェノール酸モフェチル処方症例 398 症例の分布を確認しました。ミコフェノール酸モフェチル処方症例は、症例あたりの免疫疾患の病名数 1～2、症例あたりの免疫抑制薬の薬剤数 2～4 の区画に数多く存在することが観察されました。

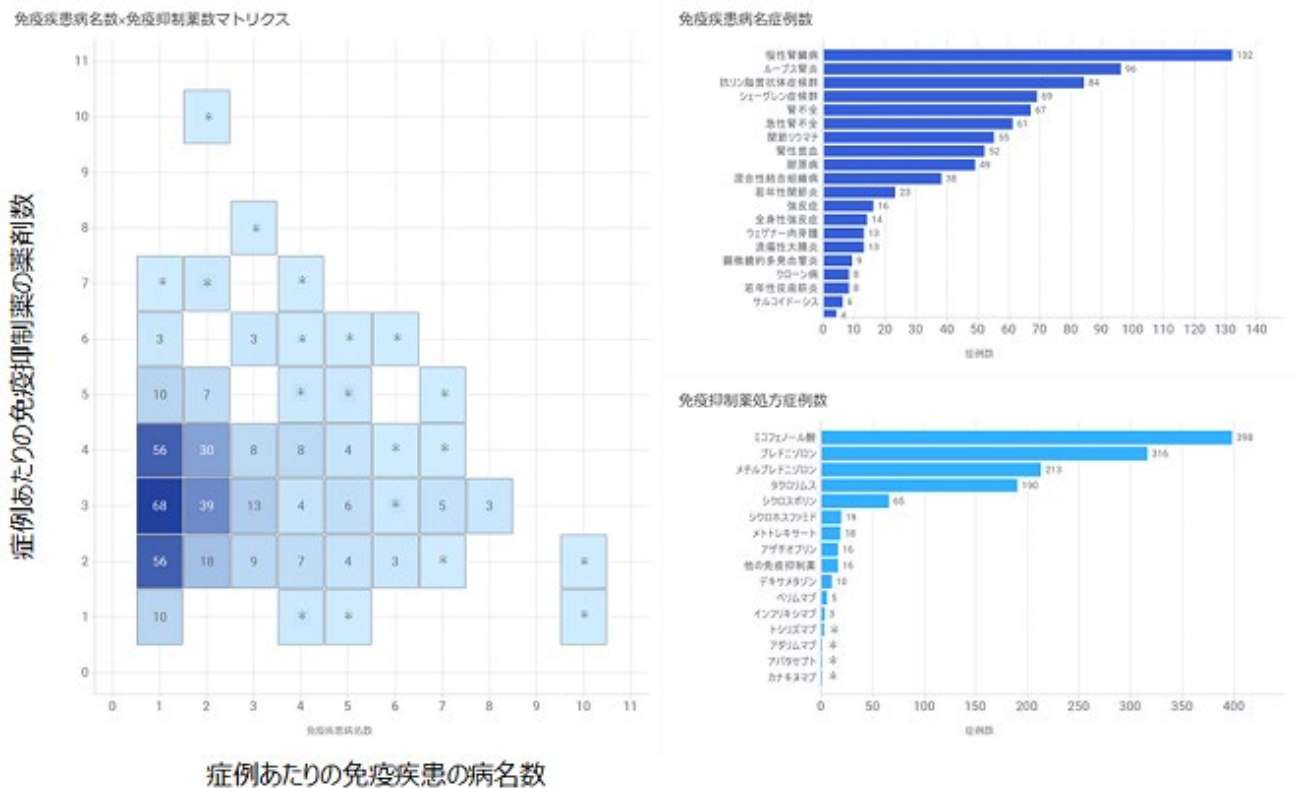


図 10：ミコフェノール酸モフェチル処方症例 398 症例の症例あたり免疫疾患病名数×免疫抑制薬数マトリクス分布

ミコフェノール酸モフェチル処方症例 398 症例のうち腎疾患に関連する病名（腎不全・急性腎不全・慢性腎臓病・無機能腎・腎性無尿・尿毒症・腎性貧血）を有する症例は 302 症例でした。腎疾患病名以外の病名を有する 96 症例はミコフェノール酸モフェチルを適応外使用していた可能性が高いと考えられます。

適応外使用と考えられるミコフェノール酸モフェチル処方症例 96 症例の症例あたり免疫疾患病名数×免疫抑制薬数マトリクス分布を図 11 に示しました。最も多い免疫疾患病名は抗リン脂質抗体症候群 33 症例であり、続いて関節リウマチ 26 症例、膠原病 18 症例、シェーグレン症候群 17 症例でした。一方、それらの免疫疾患に対してミコフェノール酸モフェチルと併用して処方されていると考えられる免疫抑制薬はプレドニゾロン、タクロリムス、メチルプレドニゾロン等であることが観察されました。

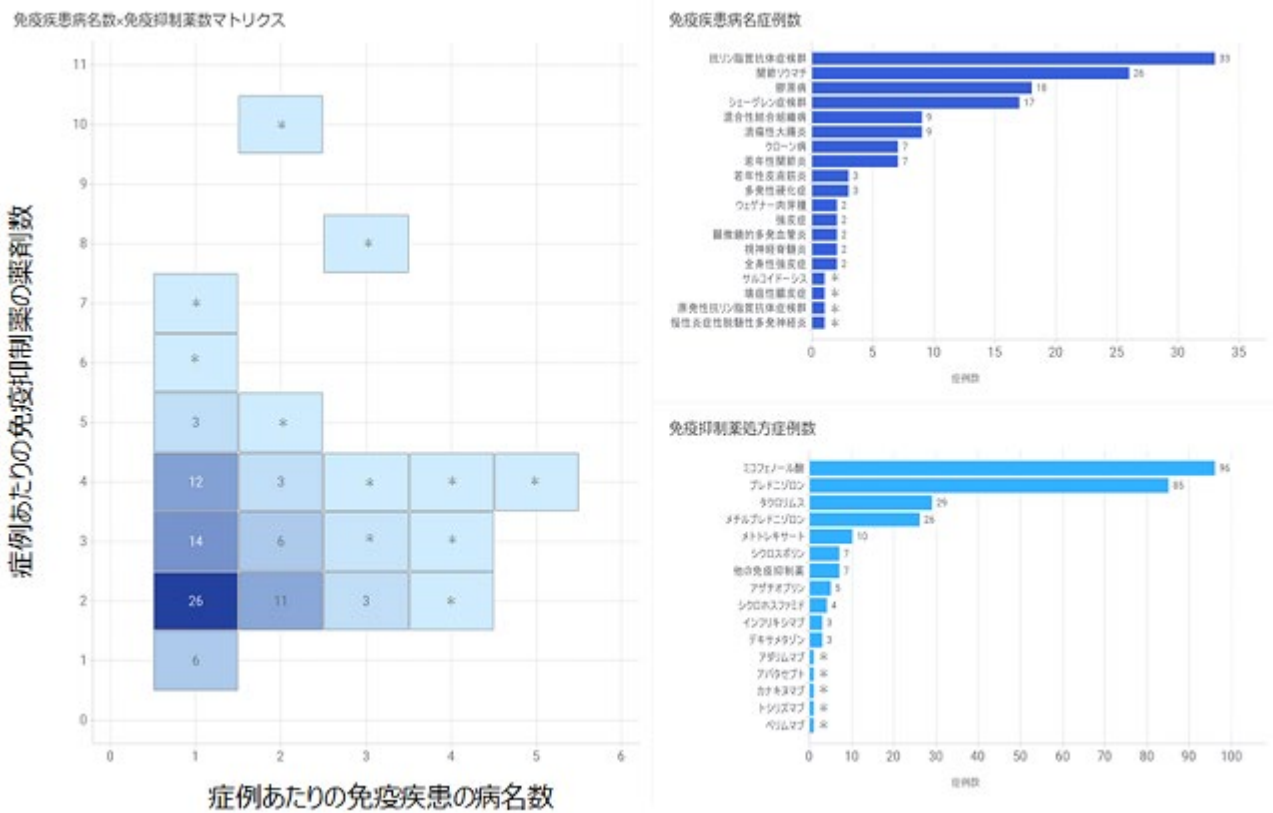


図 11：適応外使用と考えられるミコフェノール酸モフェチル処方症例 96 症例の症例あたり免疫疾患病名数×免疫抑制薬数マトリクス分布

(5) 粉碎医薬品の処方実態調査の結果報告

【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

対象年齢 : 20歳未満（解析対象医薬品処方開始時点の年齢）

検索対象 : 下記図12 データ処理フロー参照

解析方法 : 下記図12 データ処理フロー参照

図12に粉碎医薬品の処方実態調査のデータ処理フローを示しました。調査対象とした粉碎医薬品の処方数は205,556件、処方症例数は16,135症例でした。粉碎の有無についてはロジックによる判断基準と年齢による判断基準を用いて判定し、両者をあわせて各調査対象医薬品の粉碎処方数と粉碎率に関する解析を実施しました。

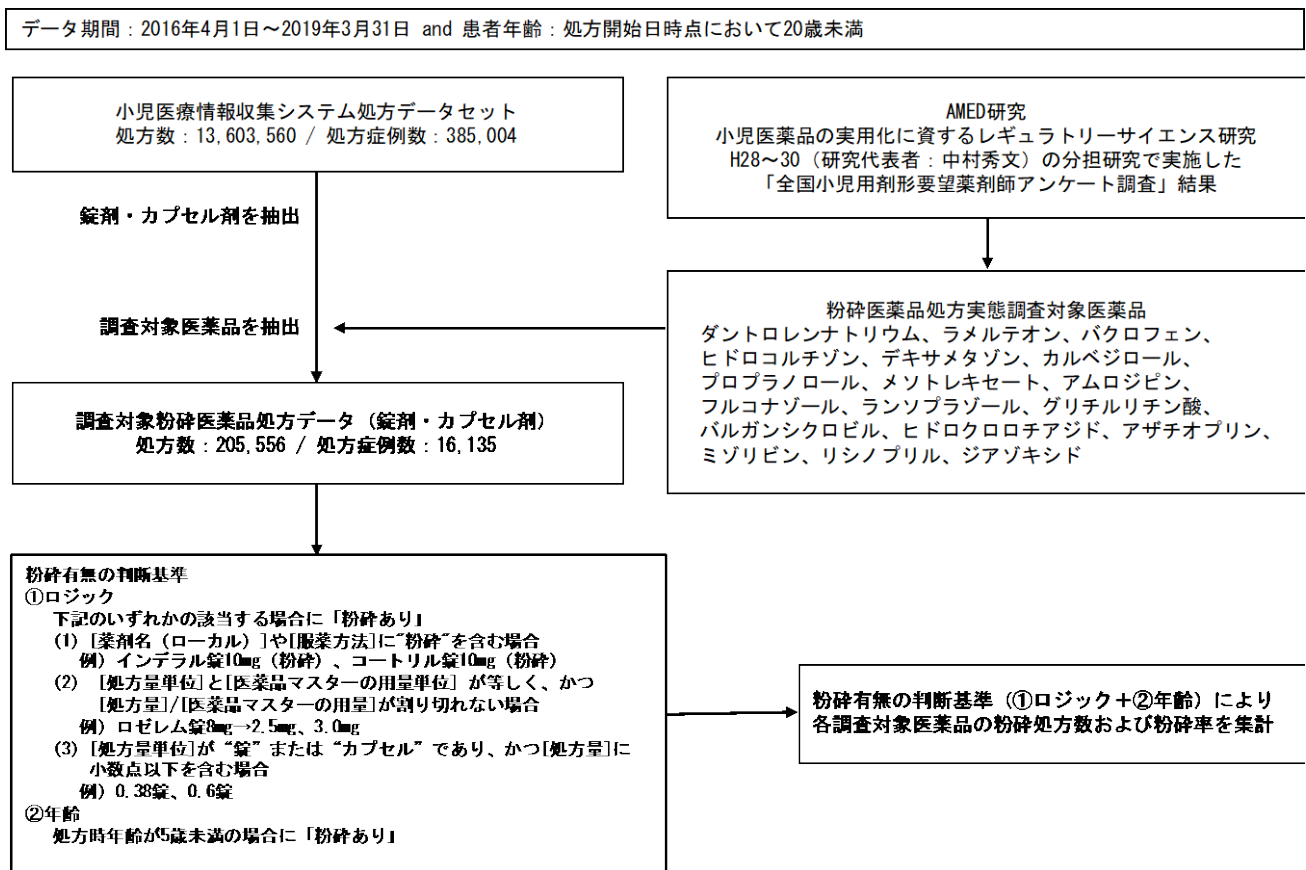


図12：粉碎医薬品の処方実態調査のデータ処理フロー

【調査結果】

粉碎医薬品の粉碎処方数及び粉碎率を表23に示しました。粉碎医薬品のうち最も処方数が多かったのはラメルテオン37,570件であり、うち粉碎処方19,867件(52.9%)でした。処方数ではラメルテオンに続いてヒドロコルチゾン20,229件、ランソプラゾール19,033件、メソトレキサート15,711件、アムロジピン14,944件の順に多いことがわかりました。粉碎率はヒドロクロロチアジド87.5% (6,867/7,845)、カルベジロール84.7% (5,407/6,383)、ジアゾキシド80.3% (1,471/1,831)の順に高く、ミゾリビン17.6% (995/5,669)を除き粉碎率は40%を超える結果となりました。

表 23：粉砕調査対象医薬品の粉砕処方数及び粉砕率

調査対象医薬品名	処方数	粉砕処方数	粉砕率
ダントロレンナトリウム	10,475	7,258	69.3%
ラメルテオン	37,570	19,867	52.9%
パクロフェン	5,210	3,357	64.4%
ヒドロコルチゾン	20,229	14,718	72.8%
デキサメタゾン	11,372	8,250	72.5%
カルベジロール	6,383	5,407	84.7%
プロプラノロール	9,415	7,098	75.4%
メトトレキサート	15,711	7,154	45.5%
アムロジピン	14,944	6,714	44.9%
フルコナゾール	13,235	6,391	48.3%
ランソプラゾール	19,033	9,186	48.3%
グリチルリチン	6,815	3117	45.7%
バルガンシクロビル	1,191	876	73.6%
ヒドロクロロチアジド	7,845	6,867	87.5%
アザチオプリン	9,157	5,043	55.1%
ミゾリビン	5,669	995	17.6%
リシノプリル	9,471	5,800	61.2%
ジアゾキシド	1,831	1,471	80.3%

施設区分別の粉砕医薬品の粉砕処方数及び粉砕率を表 24、年齢区分別の粉砕医薬品の粉砕処方数及び粉砕率を表 25 に示しました。粉砕処方の多くは病院であり、年齢区分別では新生児、乳児、幼児において粉砕率が 90～100%であることは当然ですが、小児、15 歳以上 20 歳未満の症例においてもダントロレンナトリウム、ヒドロコルチゾン、ヒドロクロロチアジドをはじめ調査対象とした医薬品中の約半数の医薬品において 50%前後の粉砕率であることが観察されました。

表 24：粉砕医薬品の粉砕処方数及び粉砕率〔施設区分別〕

調査対象医薬品名	病院			クリニック		
	処方数	粉砕処方数	粉砕率	処方数	粉砕処方数	粉砕率
ダントロレンナトリウム	10,471	7,254	69.3%	4	4	100.0%
ラメルテオン	37,536	19,857	52.9%	34	10	29.4%
パクロフェン	5,210	3,357	64.4%	0	0	0.0%
ヒドロコルチゾン	20,229	14,718	72.8%	0	0	0.0%
デキサメタゾン	11,292	8,177	72.4%	80	73	91.3%
カルベジロール	6,383	5,407	84.7%	0	0	0.0%
プロプラノロール	9,414	7,098	75.4%	*	0	0.0%
メトトレキサート	15,711	7,154	45.5%	0	0	0.0%
アムロジピン	14,944	6,714	44.9%	0	0	0.0%
フルコナゾール	13,235	6,391	48.3%	0	0	0.0%
ランソプラゾール	19,000	9,184	48.3%	33	*	*
グリチルリチン	6,750	3117	46.2%	65	0	0.0%
バルガンシクロビル	1,191	876	73.6%	0	0	0.0%
ヒドロクロロチアジド	7,845	6,867	87.5%	0	0	0.0%
アザチオプリン	9,157	5,043	55.1%	0	0	0.0%
ミゾリビン	5,669	995	17.6%	0	0	0.0%
リシノプリル	9,471	5,800	61.2%	0	0	0.0%
ジアゾキシド	1,825	1,471	80.6%	6	0	0.0%

表 25 : 粉碎医薬品の粉碎処方数及び粉碎率〔年齢区分別〕

調査対象医薬品名	新生児			乳児			幼児			小児			15歳以上20歳未満		
	処方数	粉碎処方数	粉碎率	処方数	粉碎処方数	粉碎率	処方数	粉碎処方数	粉碎率	処方数	粉碎処方数	粉碎率	処方数	粉碎処方数	粉碎率
ダントロレンナトリウム	0	0	0.0%	262	262	100.0%	4,135	3,963	95.8%	4,148	2,230	53.8%	1,930	803	41.6%
ラメルテオン	0	0	0.0%	308	308	100.0%	7,655	7,310	95.5%	20,317	9,950	49.0%	9,290	2,299	24.7%
バクロフェン	*	*	100.0%	402	402	100.0%	2,186	2,069	94.6%	2,110	788	37.3%	511	97	19.0%
ヒドロコロチゾン	290	290	100.0%	2,068	2,068	100.0%	7,020	6,643	94.6%	8,252	4,598	55.7%	2,599	1,119	43.1%
デキサメタゾン	*	*	100.0%	669	669	100.0%	6,772	6,460	95.4%	3,062	935	30.5%	868	185	21.3%
カルベジロール	3	3	100.0%	1,080	1,080	100.0%	3,374	3,364	99.7%	1,407	876	62.3%	519	84	16.2%
プロプラノロール	580	580	100.0%	3,350	3,350	100.0%	2,600	2,517	96.8%	2,111	541	25.6%	774	110	14.2%
メトトレキサート	0	0	0.0%	29	29	100.0%	6,315	5,608	88.8%	6,967	1,348	19.3%	2,400	169	7.0%
アムロジピン	48	48	100.0%	1,429	1,429	100.0%	4,809	4,379	91.1%	5,957	760	12.8%	2,701	98	3.6%
フルコナゾール	*	*	100.0%	516	516	100.0%	6,626	5,686	85.8%	4,762	188	3.9%	1,330	0	0.0%
ランソプラゾール	22	22	100.0%	1,792	1,792	100.0%	6,669	6,143	92.1%	6,769	1,039	15.3%	3,781	190	5.0%
グリテルリチン	*	*	100.0%	385	385	100.0%	3,195	2,682	83.9%	2,413	46	1.9%	821	3	0.4%
バルガンシクロピル	36	36	100.0%	414	414	100.0%	368	357	97.0%	282	62	22.0%	91	7	7.7%
ヒドロクロロチアジド	154	154	100.0%	2,337	2,337	100.0%	3,808	3,650	95.9%	1,102	559	50.7%	444	167	37.6%
アザチオプリン	0	0	0.0%	7	7	100.0%	1,449	1,423	98.2%	4,973	2,805	56.4%	2,728	808	29.6%
ミゾリピン	0	0	0.0%	0	0	0.0%	1,124	766	68.1%	3,291	172	5.2%	1,254	57	4.5%
リシノプリル	12	12	100.0%	310	310	100.0%	2,076	1,908	91.9%	4,642	2,787	60.0%	2,431	783	32.2%
ジアソキシド	135	135	100.0%	463	463	100.0%	718	665	92.6%	306	198	64.7%	209	10	4.8%

5. 処方実態の調査における限界と課題

本検討会にて報告した調査結果に使用したデータ期間は平成28(2016)年4月1日～平成31(2019)年3月31日の3年間のデータでした。前回検討会までの1年間のデータによる調査結果に比しデータ期間は延長され医薬品の安全性を評価する上で好ましい状況となりましたが、本検討会で提案したモニタリングを運用する場合に必要な鮮度の高い直近データを使用することができないことは課題であると認識しています。

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等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調査できないことなどが挙げられます。

前回検討会より個別症例における診断や処方、検査等の診療イベントの時系列情報を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、検査値等の医療情報のみでは有害事象発生前後の症例の状態等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。特に入院症例に散見されるような全身状態が悪い症例の場合には病名情報や処方情報が多数観察され、調査対象とした医薬品の特定の有害事象を捉えることが困難な場合が少なくありません。

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や有害事象発現状況に関する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、文字化けデータ等を修正し、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。本検討会においては全ての検討内容について平成28(2016)年4月1日～平成31(2019)年3月31日の3年間のデータを利用しましたが、前述のとおり鮮度の高い直近データを利用できる状態でないことが課題として残っています。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していきますので、今後確実に解析に使用可能なデータ期間は拡張されます。近い将来データ収集直後から鮮度の高いデータを解析に利用できるよう継続して環境整備に取り組みます。

また、本検討会のデクスメドミジンの処方実態調査では小児平均体重情報のオープンデータを利用しデクスメドミジンの投与量分布を明らかにしましたが、本来は個別症例の体重情報を使用すべきであると考えています。体重・身長情報含め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、より多くの充実した個別症例の時系列医療情報を利活用できるように努めます。さらに服薬コンプライアンスについては電子お薬手帳の情報等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できるものと考えています。

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並びに検体検査の基準値等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であることから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・開発推進並びに適正使用環境改善については、万全とは言い難い実態がありますが、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) 平成22年度 乳幼児身体発育調査報告書(概要)

<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001tmct-att/2r9852000001tmea.pdf>

2) 2017年 国民健康・栄養調査 表番号:14 表題:身長・体重の平均値及び標準偏差 - 年齢階級、身長・体重別、人数、平均値、標準偏差 - 男性・女性、1歳以上〔体重は妊婦除外〕

<https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0003224177>

(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)