

小児を対象とした医薬品の使用環境改善事業 令和 4 (2022) 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)の整理した結果並びに(2)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、本ウェブサイト (<https://pharma-net.ncchd.go.jp/>) を参照してください。

2. 検討会の開催

令和 4 (2022) 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 4 (2022) 年 9 月 28 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 3 (2021) 年度第 2 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されました以下の調査の結果を報告しました。

- (1) 小児ネフローゼ症候群に対する免疫抑制剤の適応外使用に関する実態調査
- (2) 小児におけるロイコトリエン拮抗薬の適応外使用に関する実態調査
- (3) 小児における H2 受容体拮抗薬の適応外使用に関する実態調査

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。

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、本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 (0 を除く) の数値は * としています。

(1) 小児ネフローゼ症候群に対する免疫抑制剤の適応外使用に関する実態調査

【調査概要】

調査目的 : 小児 DB を利用して、小児ネフローゼ症候群の治療薬として承認されていないミコフェノール酸モフェチル及びタクロリムスの使用実態を調査することにより、適切な医薬品開発とその適正使用を進めること。

データ期間 : 2016 年 4 月 1 日 ~ 2021 年 3 月 31 日 (5 年間)

除外データ : 性別が不明の患者、生年月日が不明の患者、データ欠損期間が存在する施設の患者

選択基準 : 下記の①②のいずれの基準も満たす 0 歳以上 15 歳未満の患者

①ネフローゼ症候群の病名が観察される患者

②下記の医薬品の処方が観察される患者

・シクロフォスファミド (CPA)

・アザチオプリン (AZT)

・メトトレキサート (MTX)

・シクロスポリン (CyA)

・タクロリムス (TAC)

・ミコフェノール酸モフェチル (MMF)

・ミゾリビン (MZR)

・リツキシマブ (RTX)

・プレドニゾロン (PSL) [内服・注射]

・メチルプレドニゾロン (mPSL) [内服・注射]

・デキサメタゾン (DXS) [内服・注射]

除外基準 : 下記の①②の少なくともいずれか一方の基準に抵触する患者

①全身性エリテマトーデスの病名が観察される患者

②下記の SLE 検査項目が 2 回以上観察される患者

・抗 dsDNA 抗体

- ・抗 Sm 抗体
- ・抗 DNA 抗体
- ・抗 ssDNA 抗体
- ・抗 SS-A 抗体
- ・抗 SS-B 抗体

解析方法：① N04 ネフローゼ症候群、M32 全身性エリテマトーデスの病名が観察される患者を抽出する。
 ② 解析対象とする免疫抑制剤の処方が観察される患者を抽出する。
 ③ ①と②の積集合にあたる患者を抽出する。
 ④ ③の集団から M32 全身性エリテマトーデス (SLE) の病名が観察され、かつ SLE 検査項目が 2 回以上観察される患者を除外する。
 ⑤ SLE を併存しないネフローゼ症候群の患者のうち、ネフローゼ症候群に対して適応のないミコフェノール酸モフェチル又はタクロリムスの少なくとも一方の処方が観察された患者を対象として医薬品の使用実態並びに有害事象の発現実態を解析する。

データセット生成フローを図 1 に示しました。小児 DB から抽出したネフローゼ症候群 222 例から SLE 患者を除外し、研究対象患者 212 例のコホートを生成しました。

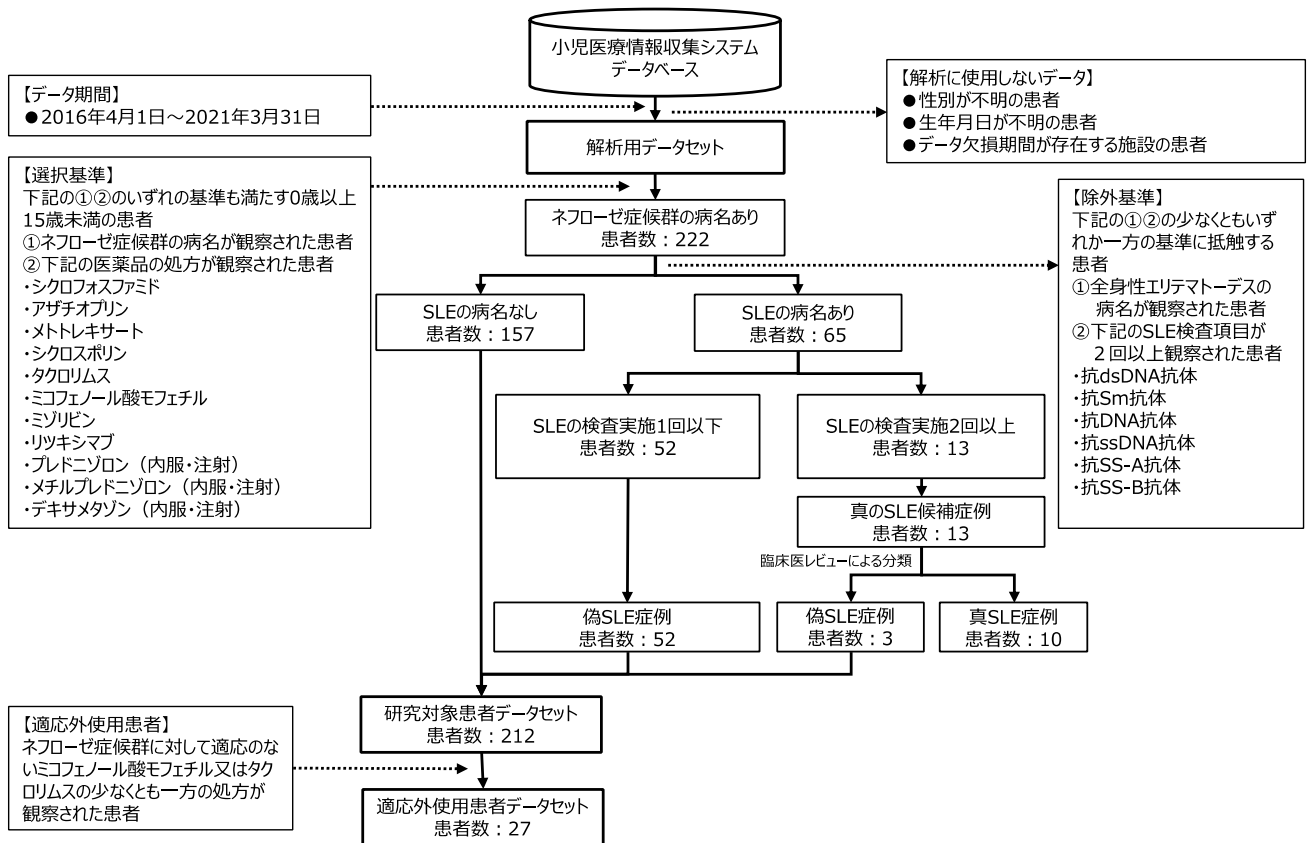


図 1：データセット生成フロー

【調査結果】

1) 免疫抑制剤 (MMF/TAC) の適応外使用割合

施設別の免疫抑制剤の適応外使用割合を表 1 に示しました。研究対象患者 212 例中 27 例 (12.7%) は MMF/TAC の処方が観察された適応外使用患者でした。

施設別では、病院 C、D、E、H にネフローゼ症候群の患者が多く観察され、それらの中で病院 C は免疫抑制剤の適応外使用が観察されませんでした。病院 D、E、H では免疫抑制剤の適応外使用が観察され、その患者数ベースの適応外使用割合は、病院 D 7.7% (3/39)、病院 E 37.8% (14/37)、病院 H 14.6% (6/41) でした。

表 1：施設別 免疫抑制剤の適応外使用割合

施設	適応外使用あり*		適応外使用なし		合計	
	患者数	患者数割合	患者数	患者数割合	患者数	患者数割合
HP_A	0	0.0%	17	100.0%	17	100.0%
HP_B	0	0.0%	7	100.0%	7	100.0%
HP_C	0	0.0%	43	100.0%	43	100.0%
HP_D	3	7.7%	36	92.3%	39	100.0%
HP_E	14	37.8%	23	62.2%	37	100.0%
HP_F	*	*%	*	*%	*	100.0%
HP_G	3	18.8%	13	81.3%	16	100.1%
HP_H	6	14.6%	35	85.4%	41	100.0%
HP_I	*	*%	*	*%	7	100.0%
HP_J	0	0.0%	4	100.0%	4	100.0%
合計	27	12.7%	185	87.3%	212	100.0%

* MMF と TAC のうち少なくとも一方を使用している場合を『適応外使用あり』とした。

年齢別の免疫抑制剤の適応外使用割合を表 2 に示しました。年齢別では、幼児の患者が多く 57.1% (121/212) を占めており、幼児の中でも 2 歳が最も多く 31 例でした。MMF/TAC の適応外使用割合は、4 歳が 35.7% (5/14) で最も高く、幼児全体では 14.1% (17/121) でした。

表 2：年齢別 免疫抑制剤の適応外使用割合

初回受診時 年齢区分	初回受診時 年齢	適応外使用あり		適応外使用なし		合計	
		患者数	患者数 割合	患者数	患者数 割合	患者数	患者数 割合
1: 新生児	生後 28 日未満	*	*%	*	*%	*	100.0%
2: 乳児	0 歳	0	0.0%	4	100.0%	4	100.0%
3: 幼児	1 歳	*	*%	*	*%	15	100.0%
	2 歳	3	9.7%	28	90.3%	31	100.0%
	3 歳	*	*%	*	*%	19	100.0%
	4 歳	5	35.7%	9	64.3%	14	100.0%
	5 歳	*	*%	*	*%	22	100.0%
	6 歳	3	15.0%	17	85.0%	20	100.0%
4: 小児	7 歳	*	*%	*	*%	13	100.0%
	8 歳	*	*%	*	*%	10	100.0%
	9 歳	*	*%	*	*%	10	100.0%
	10 歳	*	*%	*	*%	14	100.0%
	11 歳	*	*%	*	*%	8	100.0%
	12 歳	*	*%	*	*%	15	100.0%
	13 歳	0	0.0%	7	100.0%	7	100.0%
14 歳	*	*%	*	*%	9	100.0%	
合計	→	27	12.7%	185	87.3%	212	100.0%

2) MMF/TAC 適応外使用患者 27 例の免疫抑制剤使用実態

ネフローゼ症候群の診断名別患者数を表 3 に示しました。ネフローゼ症候群の診断名別患者数（重複あり）は、患者数が多い順に難治性ネフローゼ症候群 48.1% (13/27)、微小変化型ネフローゼ症候群 40.7% (11/27)、頻回再発型ネフローゼ症候群、ネフローゼ症候群、小児ネフローゼ症候群はいずれも 37.0% (10/27) であり、難治性の患者集団であることが示唆されました。

表 3：ネフローゼ症候群診断名別 患者数

ネフローゼ症候群診断名	患者数	免疫抑制剤 適応外使用患者数	患者数割合
難治性ネフローゼ症候群	13	27	48.1%
微小変化型ネフローゼ症候群	11	27	40.7%
頻回再発型ネフローゼ症候群	10	27	37.0%
ネフローゼ症候群	10	27	37.0%
小児ネフローゼ症候群	10	27	37.0%
ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群	6	27	22.2%
ステロイド依存性ネフローゼ症候群	5	27	18.5%
一次性ネフローゼ症候群	*	27	*%
二次性ネフローゼ症候群	*	27	*%
巣状分節性糸球体硬化症ネフローゼ症候群	*	27	*%

免疫抑制剤適応外使用 27 例のプロファイル集計結果を表 4 に示しました。MMF/TAC 適応外使用患者 27 例に対して、CyA は観察開始時点で 15 例、終了時点で 9 例観察されたことから、ネフローゼ症候群に適応のある治療薬として継続的に使用される傾向がみられました。

MZR は観察開始時点で 7 例、終了時点で 0 例であったことから、途中で減薬・中止される傾向が確認されました。

MMF は観察開始時点で 11 例、終了時点で 23 例であったことから、治療期間中にアドオンされて、その後維持される傾向があり、観察期間終了時点で最も多くの患者に使用されていました。

TAC は観察開始時点において 3 例、アドオン 3 例、減薬・中止 3 例、終了時点で 3 例が観察されたことから、必要に応じてアドオンや減薬・中止される傾向がみられました。

CPM の使用患者は観察されませんでした。

表 4：免疫抑制剤適応外使用 27 例のプロファイル集計結果

免疫抑制剤	観察期間 開始時点 (A)	観察期間中 Add-on (B)	観察期間中 減薬・中止 (C)	観察期間 終了時点 A+B-C	免疫抑制剤 適応外使用 患者数	観察期間 終了時点 使用率
CyA	15	8	14	9	27	33.3%
MZR	7	3	10	0	27	0.0%
CPM	0	0	0	0	27	0.0%
MMF	11	15	3	23	27	85.2%
TAC	3	3	3	3	27	11.1%

免疫抑制剤適応外使用 27 例の免疫抑制剤薬剤数別プロファイル集計結果を表 5 に示しました。の各免疫抑制剤の使用率は、3 剤と 4 剤において使用率が高く、再発患者に使用される RTX は 3

剤の患者群で 85.7% (12/14)、4 剤の患者群で 87.5% (7/8) の使用率であり、状態の悪い患者に対して高頻度に使用されていることが示唆されました。

表 5：免疫抑制剤適応外使用 27 例の免疫抑制剤薬剤数別プロファイル集計結果

免疫抑制剤 薬剤数	患者数	CyA		MZR		CPM		MMF		TAC		RTX	
		患者数	使用率	患者数	使用率	患者数	使用率	患者数	使用率	患者数	使用率	患者数	使用率
1 剤	*	*	*%	0	0.0%	0	0.0%	*	*%	*	*%	*	*%
2 剤	3	*	*%	0	0.0%	0	0.0%	*	*%	0	0.0%	*	*%
3 剤	14	12	85.7%	3	21.4%	0	0.0%	14	100.0%	*	*%	12	85.7%
4 剤	8	7	87.5%	6	75.0%	0	0.0%	8	100.0%	4	50.0%	7	87.5%
総計	27	21	77.8%	9	33.3%	0	0.0%	26	96.3%	6	22.2%	20	74.1%

3) MMF/TAC の処方量

MMF 使用患者 26 例における年齢別 MMF 処方量分布を図 2 に示しました。年齢が高くなるにつれて処方量が増量されていることが確認され、その処方量は 1,000~1,200 (mg/m²/day) *1 の範囲内であることが確認されました。

TAC 使用患者 6 例における年齢別 TAC 処方量分布を確認したところ、年齢が高くなるにつれて処方量が増量されていることが確認され、その処方量は 0.05~0.1 (mg/kg/day) *2 の範囲内であることが確認されました。

*1 : Kazumoto Iijima et al, Japanese Study Group of Kidney Disease in Children, Mycophenolate Mofetil after Rituximab for Childhood-Onset Complicated Frequently-Relapsing or Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome, J Am Soc Nephrol. 2022 Feb;33(2):401-419.

*2 : 未承認薬・適応外薬の要望 別添様式, 要望番号; II-121.1, 成分名; タクロリムス水和物, 販売名; プログラフ 顆粒 0.2mg、1mg、カプセル 0.5mg、1mg, <https://www.mhlw.go.jp/topics/2012/03/dl/youbousyo-148.pdf>

年齢別 ミコフェノール酸モフェチル処方量 (mg/Rx) 分布

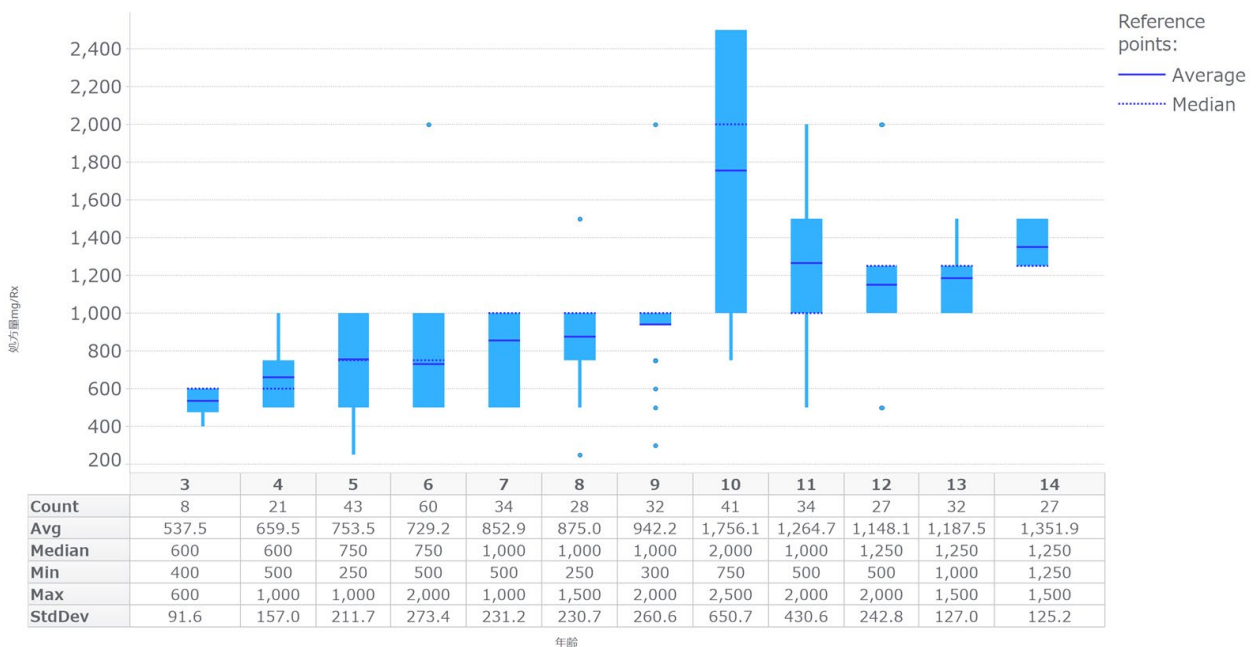


図 2：年齢別 ミコフェノール酸モフェチル処方量分布

4) MMF/TAC の有害事象発現実態

免疫抑制剤適応外使用 27 例における MMF/TAC 別 有害事象発現患者数と発現割合を表 6 に示しました。MMF/TAC 使用患者 27 例において、有害事象は 11 例に観察され、40.7% (11/27) の発現割合でした。一方、有害事象が観察されなかったのは 59.3% (16/27) でした。

観察された有害事象のうち感染症は 11 例に観察され、その中でもニューモシスチス感染症が最も多く 27 例中 11 例 (40.7%) でした。

血液障害の無顆粒球症を発現した患者は * 例観察され、発現割合は *% (* /27) でした。

表 6 : 免疫抑制剤適応外使用 27 例における MMF/TAC 別 有害事象発現患者数と発現割合

有害事象有無	MMF		MMF&TAC		TAC		合計	
	発現患者数	発現割合	発現患者数	発現割合	発現患者数	発現割合	発現患者数	発現割合
有害事象あり	9	42.9%	*	*%	0	0.0%	11	40.7%
感染症	9	42.9%	*	*%	0	0.0%	11	40.7%
インフルエンザ	*	*%	0	0.0%	0	0.0%	*	*%
サイトメガロウイルス感染症	3	14.3%	0	0.0%	0	0.0%	3	11.1%
ニューモシスチス感染症	9	42.9%	*	*%	0	0.0%	11	40.7%
帯状疱疹	*	*%	0	0.0%	0	0.0%	*	*%
血液障害	*	*%	0	0.0%	0	0.0%	*	*%
無顆粒球症	*	*%	0	0.0%	0	0.0%	*	*%
有害事象なし	12	57.1%	*	*%	*	*%	16	59.3%
合計 (ユニーク患者数)	21	100.0%	5	100.0%	*	*%	27	100.0%

免疫抑制剤適応外使用 27 例における免疫抑制剤薬剤数別の有害事象発現患者数と発現割合を表 7 に示しました。免疫抑制剤薬剤数別では、3 剤以上で有害事象が発現しており、3 剤で 42.9% (6/14)、4 剤で 62.5% (5/8) であり、薬剤数が増えるほど有害事象発現割合が高くなることが観察されました。

表 7 : 免疫抑制剤適応外使用 27 例における免疫抑制剤薬剤数別 有害事象発現患者数と発現割合

有害事象有無	1 剤		2 剤		3 剤		4 剤		合計	
	発現患者数	発現割合	発現患者数	発現割合	発現患者数	発現割合	発現患者数	発現割合	発現患者数	発現割合
有害事象あり	0	0.0%	0	0.0%	6	42.9%	5	62.5%	11	40.7%
感染症	0	0.0%	0	0.0%	6	42.9%	5	62.5%	11	40.7%
インフルエンザ	0	0.0%	0	0.0%	*	*%	0	0.0%	*	*%
サイトメガロウイルス感染症	0	0.0%	0	0.0%	3	21.4%	0	0.0%	3	11.1%
ニューモシスチス感染症	0	0.0%	0	0.0%	6	42.9%	5	62.5%	11	40.7%
帯状疱疹	0	0.0%	0	0.0%	*	*%	0	0.0%	*	*%
血液障害	0	0.0%	0	0.0%	*	*%	0	0.0%	*	*%
無顆粒球症	0	0.0%	0	0.0%	*	*%	0	0.0%	*	*%
有害事象なし	*	*%	3	100.0%	8	57.1%	3	37.5%	16	59.3%
合計 (ユニーク患者数)	*	*%	3	100.0%	14	100.0%	8	100.0%	27	100.0%

(2) 小児におけるロイコトリエン拮抗薬の適応外使用に関する実態調査

【調査概要】

調査目的：ロイコトリエン拮抗薬(LTRA)の添付文書記載内容と医療現場における使用実態の乖離を明らかにすること

データ期間：2016年4月1日～2021年3月31日(5年間)

除外データ：性別が不明の患者、生年月日が不明の患者

選択基準：下記の①②のいずれの基準も満たす患者

② 0歳以上15歳未満の患者

②モンテルカスト and/or プランルカストの処方が観察される患者

解析方法：① モンテルカストとプランルカストの少なくともいずれか一方の処方が観察され、それらの医薬品の処方時点において0歳以上15歳未満の患者を抽出する。

② 下記の集計フラグを生成し、それらを集計区分として医薬品の使用実態を解析する。

[集計フラグ]

- 年齢(1歳刻み)、年齢区分(新生児・乳児/幼児/小児)
- 初回受診時年齢(1歳刻み)、初回受診時年齢区分(新生児・乳児/幼児/小児)
- 性別区分(男/女)
- 施設区分(病院/クリニック)
- 喘息(J45 喘息)の病名有無、鼻炎(J00 急性鼻咽頭炎 [かぜ]、J01 急性副鼻腔炎、J30 血管運動性鼻炎及びアレルギー性鼻炎、J31 慢性鼻炎、鼻咽頭炎及び咽頭炎、J32 慢性副鼻腔炎、J33 鼻ポリープ、J34 鼻及び副鼻腔のその他の障害)の病名有無
- LTRAの処方有無、LTRA剤型ごとの処方有無
- LTRA処方の使用区分(“適正使用”/“小児用量設定範囲外使用”/“効能・効果範囲外使用”)

データセット生成フローを図3に示しました。

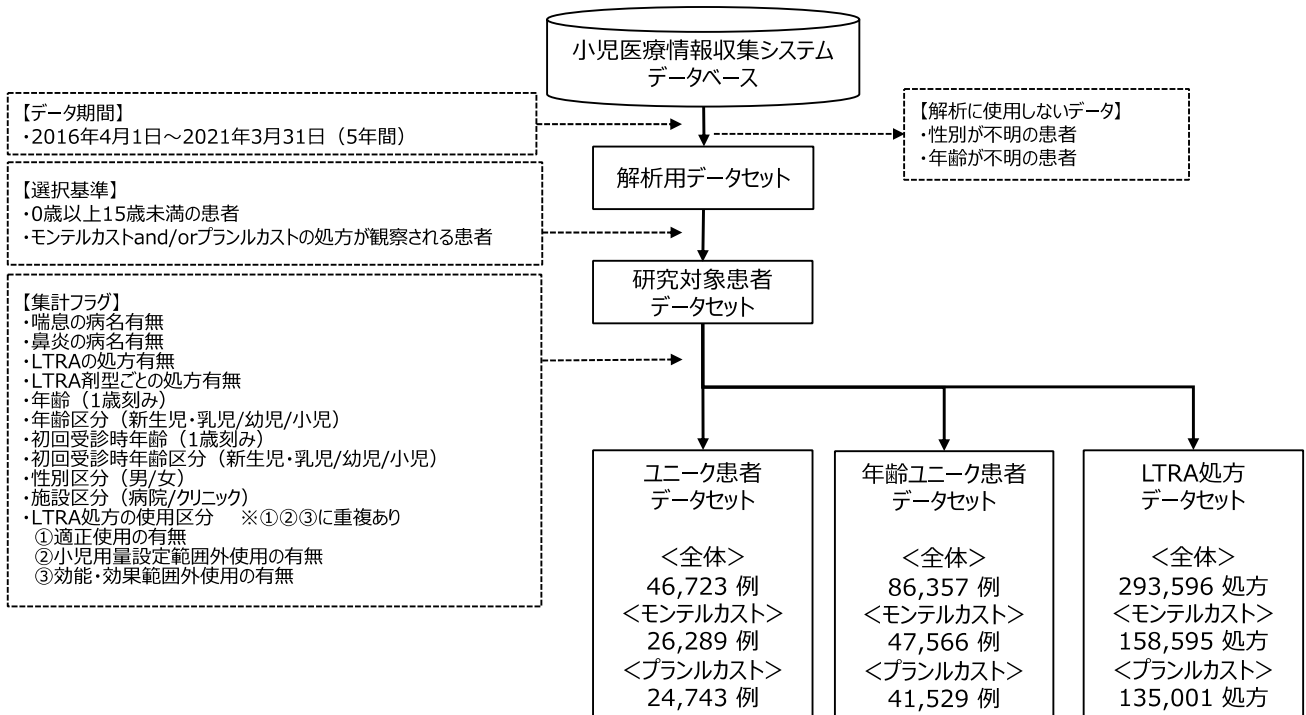


図3：データセット生成フロー

LTRAであるモンテルカストとプラナルカストの剤形別小児適応について、表8に示しました。

表8：ロイコトリエン拮抗薬の剤形別小児適応一覧

適応症 医薬品	気管支喘息							アレルギー性鼻炎						
	モンテルカスト				プラナルカスト			モンテルカスト				プラナルカスト		
	細粒	チュアブル錠	錠	OD錠	ドライシロップ	カプセル	錠	細粒	チュアブル錠	錠	OD錠	ドライシロップ	カプセル	錠
剤形	FGR	CTB	TAB	ODT	DSY	CAP	TAB	FGR	CTB	TAB	ODT	DSY	CAP	TAB
0歳	△	△	△	△	△	△	△	×	×	△	△	△	△	△
1歳	○	△	△	△	○	△	△	×	×	△	△	○	△	△
2歳	○	△	△	△	○	△	△	×	×	△	△	○	△	△
3歳	○	△	△	△	○	△	△	×	×	△	△	○	△	△
4歳	○	△	△	△	○	△	△	×	×	△	△	○	△	△
5歳	○	△	△	△	○	△	△	×	×	△	△	○	△	△
6歳	○	○	△	△	○	△	△	×	×	△	△	○	△	△
7歳	○	○	△	△	○	△	△	×	×	△	△	○	△	△
8歳	○	○	△	△	○	△	△	×	×	△	△	○	△	△
9歳	○	○	△	△	○	△	△	×	×	△	△	○	△	△
10歳	○	○	△	△	○	△	△	×	×	△	△	○	△	△
11歳	○	○	△	△	○	△	△	×	×	△	△	○	△	△
12歳	○	○	△	△	○	△	△	×	×	△	△	○	△	△
13歳	○	○	△	△	○	△	△	×	×	△	△	○	△	△
14歳	○	○	△	△	○	△	△	×	×	△	△	○	△	△

○：適正使用、△：小児用量範囲外使用、×：効能・効果範囲外使用

【調査結果】

1) LTRA の処方実態

施設区分別、年齢区分別、性別のLTRA処方患者数割合を図4に示しました。LTRAの処方が観察されたユニーク患者数は46,723例であり、施設別では病院が20,593例（44.1%）、クリニックが26,130例（55.9%）、年齢区分別では新生児・乳児が5,006例（10.7%）、幼児が28,813例（61.7%）、小児が12,904例（27.6%）であり、幼児の患者数が最も多く観察されました。また、男女別では、男児が27,015例（57.8%）、女児が19,708例（42.2%）でした。

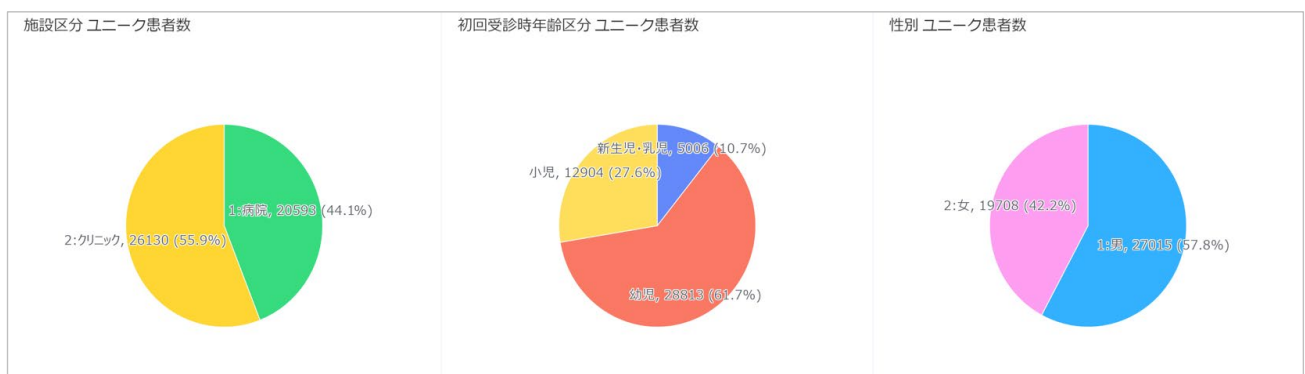


図4：施設区分別・年齢区分別・性別 LTRA 処方患者数割合

LTRAの一般名での処方組み合わせ別のLTRA処方患者数割合を図5に示しました。モンテルカストのみ処方された患者は21,980例（47.0%）、プラナルカストのみ処方された患者は20,434例（43.7%）であり、4,309例（9.2%）には両剤の処方が観察されました。

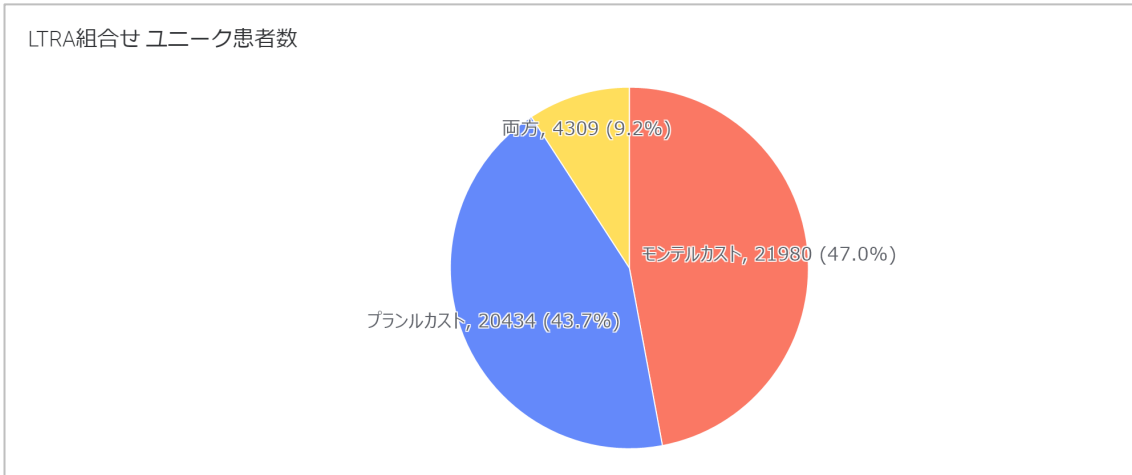


図 5 : LTRA 処方組み合わせ別 LTRA 処方患者数割合

年齢別、施設区分別の LTRA 処方患者数と LTRA 処方回数を図 6 に示しました。LTRA の処方が観察された年齢ユニーク患者数は 86,357 例であり、観察された全ての LTRA 処方数は 293,596 件でした。新生児期は、クリニックより病院の方が年齢ユニーク患者数、処方回数ともにその割合が高く、その後、乳幼児期は病院よりクリニックの方が高くなり、学童期以降はクリニックより病院の方が高くなることが観察されました。

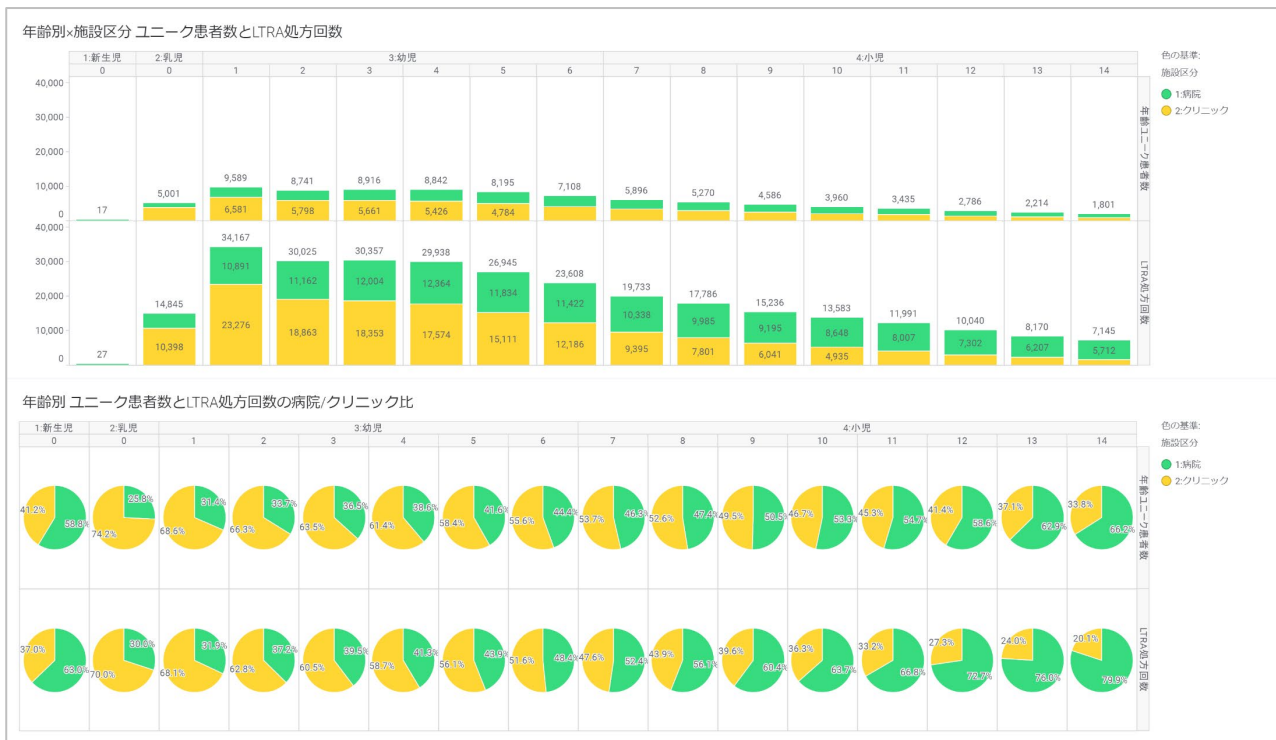


図 6 : 年齢別/施設区分別 LTRA 処方患者数と LTRA 処方回数

年齢別、施設区分別の LTRA 剤形別処方回数を図 7 に示しました。病院における剤形別 LTRA 処方実態は、乳幼児期にモンテルカストの細粒とプラナルカストのドライシロップが同等に処方されており、小児期はモンテルカストのチュアブル錠剤の処方が数多く観察されました。病院はクリニックに比し、小児剤形である細粒、ドライシロップ、チュアブル錠を使用する傾向が認められました。

クリニックにおける剤形別 LTRA 処方実態は、乳幼児期にプラナルカストのドライシロップが多く処方されており、6 歳以上からモンテルカストのチュアブル錠が最も多く処方されていましたが、小児剤形でない錠剤やカプセルも処方されており、プラナルカストとモンテルカストのいずれも学童期以降において、錠剤やカプセルの処方割合が高くなる傾向が観察されました。

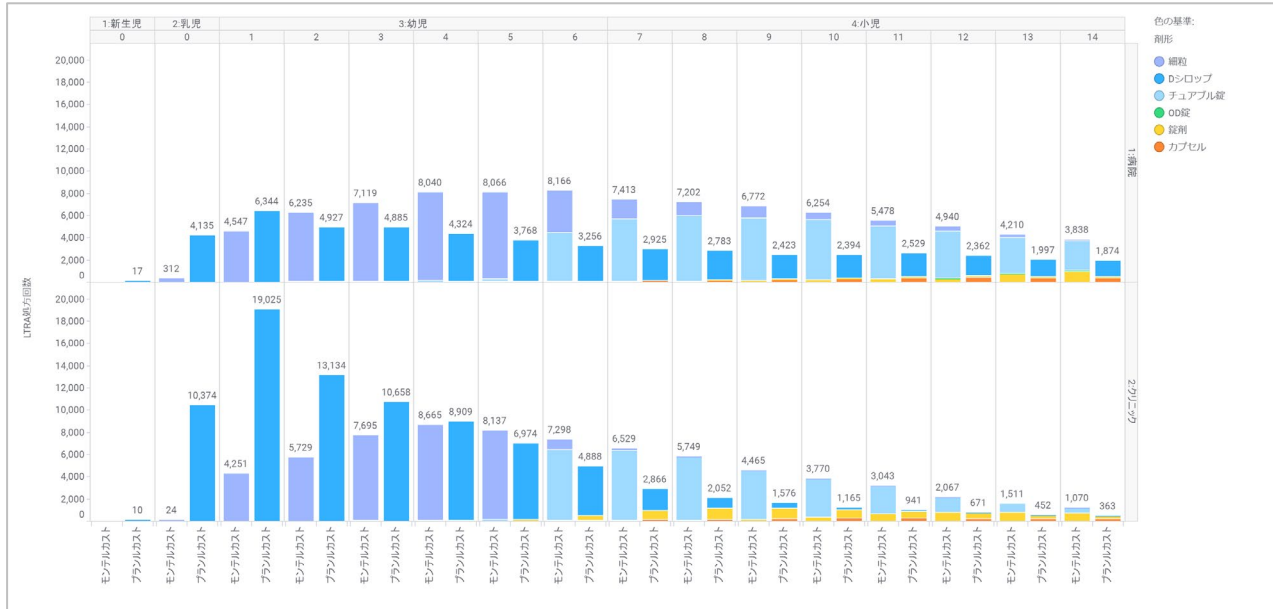


図 7：年齢別/施設区分別 LTRA 剤形別処方回数

2) モンテルカストの処方実態

病院における年齢別、剤形別のモンテルカスト適応症別処方回数を図 8、クリニックにおける年齢別、剤形別のモンテルカスト適応症別処方回数を図 9 に示しました。病院とクリニックともにモンテルカストの使用実態において、「アレルギー性鼻炎」に対して適応がないモンテルカスト細粒とチュアブル錠が鼻炎及び適応症病名が観察されない患者に対して使用されていることに加え、「アレルギー性鼻炎」に対して適応はあるが小児に対して安全性が確立されていないモンテルカスト OD 錠や錠剤が使用されていました。

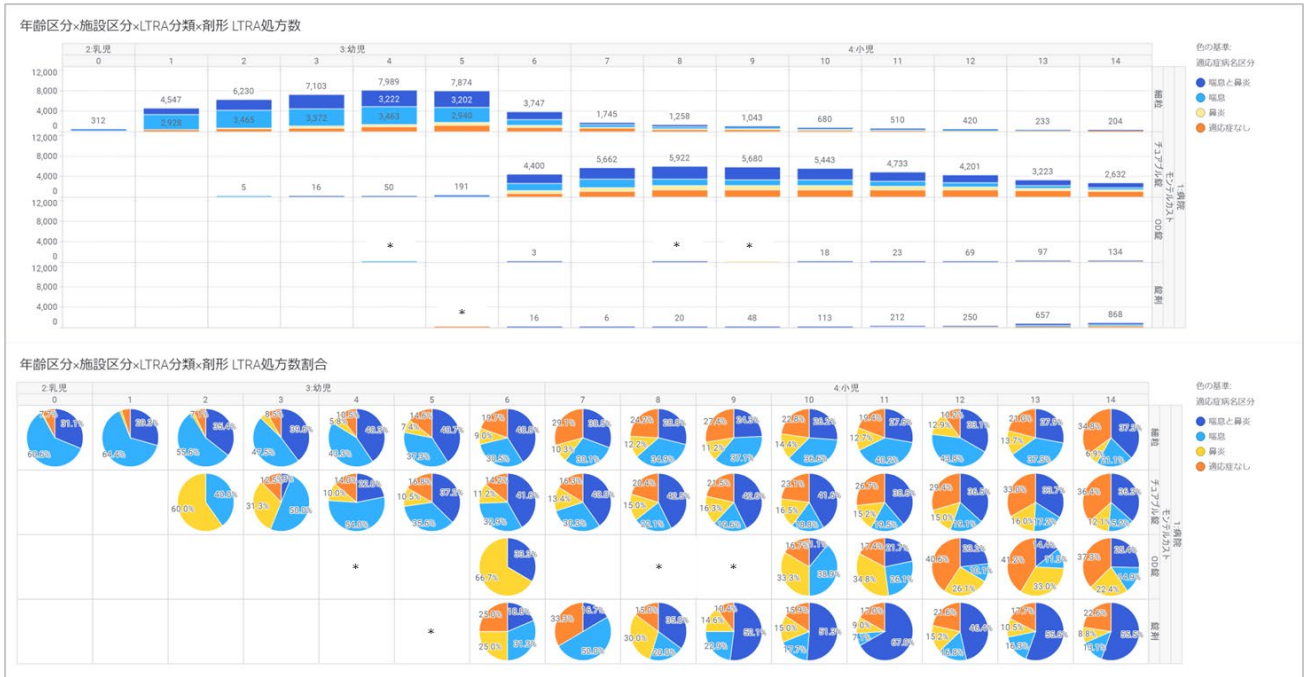


図 8：年齢別/剤形別 モンテルカスト適応症別処方回数（病院）

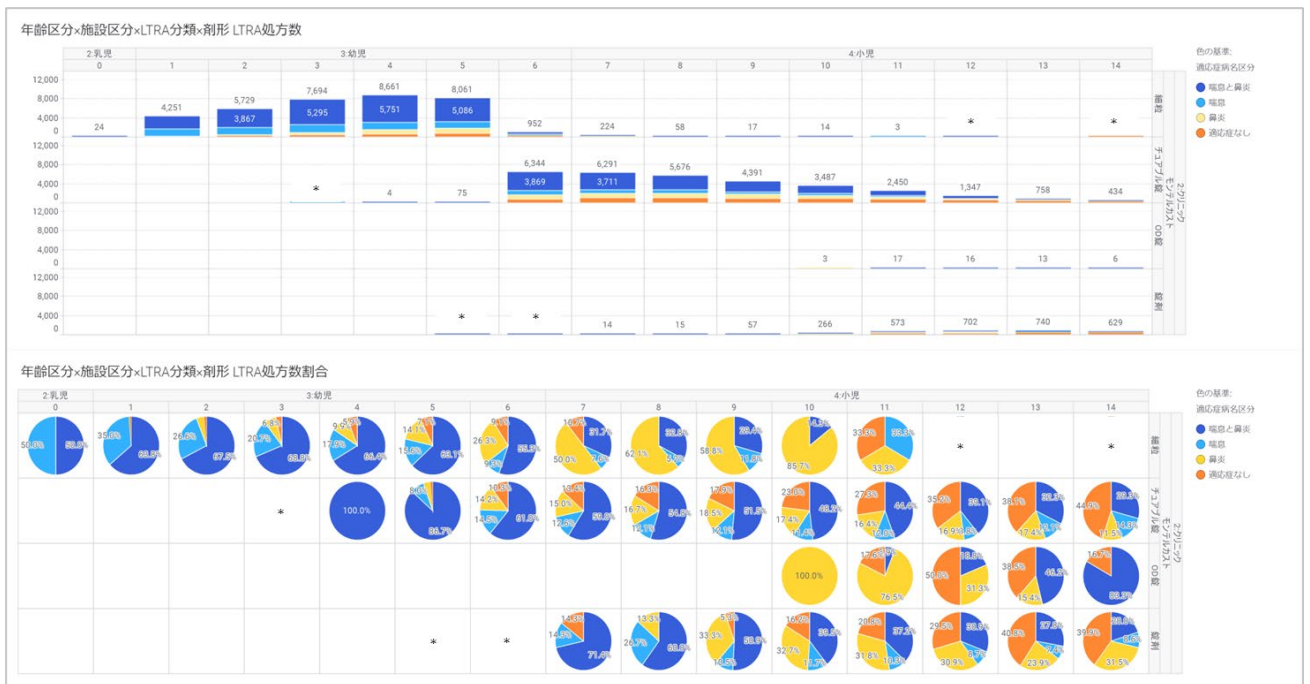


図 9：年齢別/剤形別 モンテルカスト適応症別処方回数（クリニック）

3) プランルカストの処方実態

病院における年齢別、剤形別のプランルカスト適応症別処方回数を図 10 に示しました。病院のプランルカストの使用実態において、適応症である「気管支喘息」又は「アレルギー性鼻炎」のいずれの病名も観察されない患者に対してプランルカストドライシロップが使用されていることに加え、小児に対して安全性が確立されていないプランルカスト錠剤及びカプセルが学童期以上の患者に対して使用されていました。



図 10：年齢別/剤形別 プランルカスト適応症別処方回数（病院）

クリニックにおける年齢別、剤形別のプランルカスト適応症別処方回数を図 11 に示しました。クリニックのプランルカストの使用実態において、適応症である「気管支喘息」又は「アレルギー性鼻炎」のいずれの病名も観察されない患者に対してプランルカストドライシロップが使用されていました。病院に比しその割合は低く、小児に対して安全性が確立されていないプランルカスト錠剤及びカプセルが学童期以上の患者に対して使用されていました。

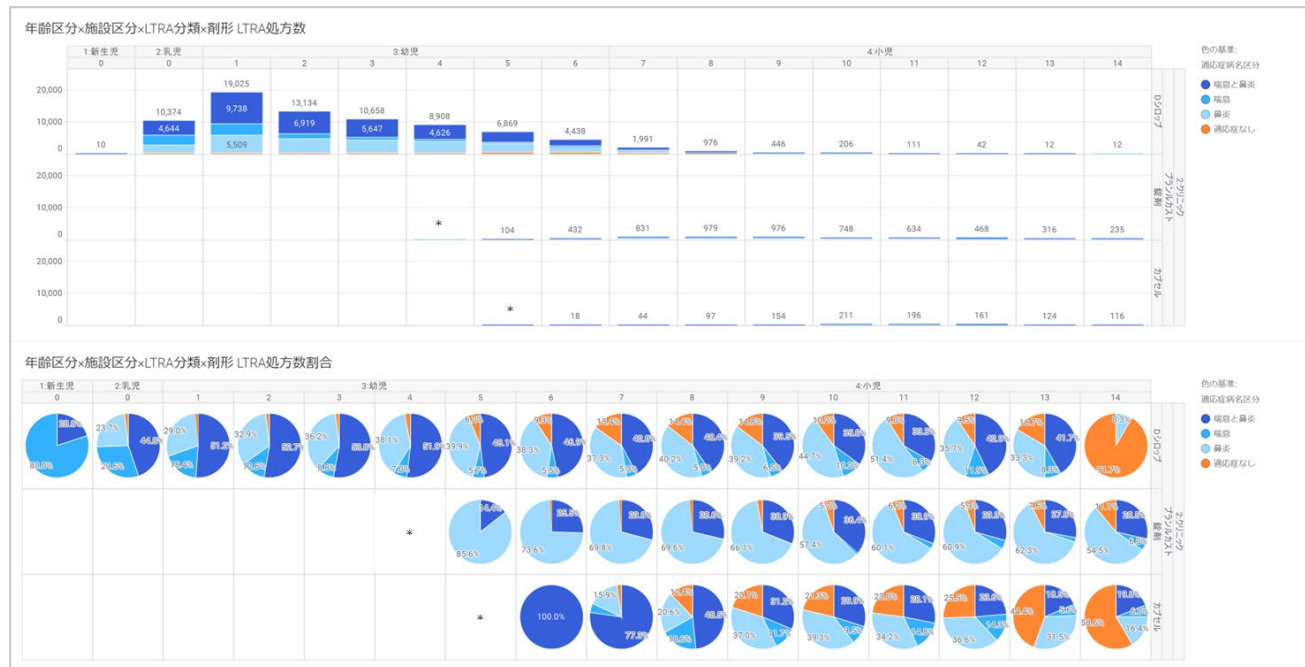


図 11：年齢別/剤形別 プランルカスト適応症別処方回数（クリニック）

4) モンテルカストの適正使用（小児用量設定範囲外含む）割合/効能効果範囲外における使用割合

LTRA 適正使用（小児用量設定範囲外含む）割合を表9、LTRA 効能効果範囲外における使用割合を表10に示しました。

剤形ごとの適正使用割合は、細粒 83.6%（19,592/23,432）、チュアブル錠 67.4%（15,569/23,093）、錠剤 76.9%（1,436/1,867）、OD 錠 68.4%（104/152）でした。

剤形ごとの効能効果範囲外における使用割合は、細粒 16.4%（3,840/23,432）、チュアブル錠 32.6%（7,524/23,093）、錠剤 23.1%（431/1,867）、OD 錠 31.6%（48/152）でした。

細粒における1歳の適正使用割合は93.4%、14歳の適正使用割合は46.9%であり、年齢が高くなるほど適正使用割合は低くなる傾向が認められました。

細粒以外の剤形においても適正使用割合は同様の傾向でした。

病院とクリニックでは、病院の方が適正使用割合は低いことが確認されました。

5) プランルカストの適正使用割合（小児用量設定範囲外含む）/効能効果範囲外における使用割合

LTRA 適正使用（小児用量設定範囲外含む）割合を表9、LTRA 効能効果範囲外における使用割合を表10に示しました。

剤形ごとの適正使用割合は、ドライシロップ 92.3%（34,473/37,357）、カプセル 100%（862/862）、錠剤 95.0%（3,104/3,269）でした。

剤形ごとの効能効果範囲外における使用割合は、ドライシロップ 7.7%（2,884/37,357）、カプセル 0%（0/862）、錠剤 5.0%（165/3,269）でした。

ドライシロップにおける2歳の適正使用割合は95.8%、14歳の適正使用割合は46.2%であり、年齢が高くなるほど適正使用割合は低くなる傾向が認められました。

錠剤においても適正使用割合は同様の傾向でしたが、カプセルについてはいずれの年齢においても適正使用割合は100%でした。

病院とクリニックでは、病院の方が適正使用率は低いことが確認されました。

表9：LTRA 適正使用（小児用量設定範囲外含む）割合

年齢区分	年齢	モンテルカスト				プランルカスト		
		細粒	チュアブル錠	錠剤	OD 錠	D シロップ	カプセル	錠剤
1:新生児	<28D	-	-	-	-	76.5%	-	-
2:乳児	0	86.6%	-	-	-	95.6%	-	-
3:幼児	1	93.4%	-	-	-	95.1%	-	-
3:幼児	2	91.4%	66.7%	-	-	95.8%	-	100.0%
3:幼児	3	88.3%	80.0%	-	-	95.4%	-	100.0%
3:幼児	4	84.4%	84.6%	-	100.0%	94.1%	-	100.0%
3:幼児	5	79.5%	76.3%	50.0%	-	91.9%	100.0%	100.0%
3:幼児	6	68.4%	78.0%	75.0%	100.0%	89.9%	100.0%	99.5%
4:小児	7	54.9%	74.8%	80.0%	-	85.1%	100.0%	98.1%
4:小児	8	58.1%	70.3%	92.0%	100.0%	80.8%	100.0%	97.6%
4:小児	9	55.2%	67.3%	88.6%	100.0%	75.3%	100.0%	95.6%
4:小児	10	54.6%	64.2%	85.4%	81.8%	70.2%	100.0%	95.7%
4:小児	11	49.4%	60.5%	83.3%	82.4%	65.9%	100.0%	93.7%
4:小児	12	55.9%	54.6%	81.0%	66.7%	59.5%	100.0%	92.6%
4:小児	13	54.8%	52.6%	72.8%	64.9%	55.0%	100.0%	87.9%
4:小児	14	46.9%	48.1%	69.8%	60.8%	46.2%	100.0%	85.1%
合計	→	83.6%	67.4%	76.9%	68.4%	92.3%	100.0%	95.0%

表 10 : LTRA 効能効果範囲外における使用割合

年齢区分	年齢	モンテルカスト				プラナルカスト		
		細粒	チュアブル錠	錠剤	OD 錠	D シロップ	カプセル	錠剤
1:新生児	<28D	-	-	-	-	23.5%	-	-
2:乳児	0	13.4%	-	-	-	4.4%	-	-
3:幼児	1	6.6%	-	-	-	4.9%	-	-
3:幼児	2	8.6%	33.3%	-	-	4.2%	-	0.0%
3:幼児	3	11.7%	20.0%	-	-	4.6%	-	0.0%
3:幼児	4	15.6%	15.4%	-	0.0%	5.9%	-	0.0%
3:幼児	5	20.5%	23.7%	50.0%	-	8.1%	0.0%	0.0%
3:幼児	6	31.6%	22.0%	25.0%	0.0%	10.1%	0.0%	0.5%
4:小児	7	45.1%	25.2%	20.0%	-	14.9%	0.0%	1.9%
4:小児	8	41.9%	29.7%	8.0%	0.0%	19.2%	0.0%	2.4%
4:小児	9	44.8%	32.7%	11.4%	0.0%	24.7%	0.0%	4.4%
4:小児	10	45.4%	35.8%	14.6%	18.2%	29.8%	0.0%	4.3%
4:小児	11	50.6%	39.5%	16.7%	17.6%	34.1%	0.0%	6.3%
4:小児	12	44.1%	45.4%	19.0%	33.3%	40.5%	0.0%	7.4%
4:小児	13	45.2%	47.4%	27.2%	35.1%	45.0%	0.0%	12.1%
4:小児	14	53.1%	51.9%	30.2%	39.2%	53.8%	0.0%	14.9%
合計	→	16.4%	32.6%	23.1%	31.6%	7.7%	0.0%	5.0%

6) LTRA の有害事象発現実態 (確定診断病名のみ)

LTRA 有害事象発現患者数及び発現割合 (確定病名のみ) を表 11 に示しました。

ショック/アナフィラキシーについて、モンテルカストの適正使用患者群の発現割合 1.03% (359/34,903) は、効能効果範囲外使用患者群の発現割合 1.33% (158/11,843) と同等に高いことから、適正使用であるか否かにかかわらず、他の有害事象に比し、高い有害事象発現割合が観察されました。モンテルカストの適正使用患者群の発現割合 1.03% (359/34,903) に対し、プラナルカストの適正使用患者群の発現割合は 0.14% (43/29,781) であり、モンテルカストではプラナルカストに比し、高いショック/アナフィラキシーの発現割合が観察されました。なお、モンテルカスト使用患者には食物アレルギーの病名が観察されたことから、ショック/アナフィラキシーは基礎疾患・併存症として食物アレルギーを原因とする有害事象である可能性が否定できないことから、さらなる解析による精査が必要であると判断しました。

肝機能障害について、モンテルカストの適正使用患者群の発現割合は 0.14% (49/34,903) であり、プラナルカストの適正使用患者群の発現割合は 0.08% (23/29,781) でした。モンテルカストではプラナルカストに比し、高い肝機能障害の発現割合が観察されました。肝機能障害は基礎疾患や併存症並びに併用薬等を原因とする有害事象である可能性を否定できないことからさらなる解析による精査が必要であると判断しました。

血小板減少について、モンテルカストの適正使用患者群の発現割合は 0.16% (57/34,903) であり、プラナルカストの適正使用患者群の発現割合は 0.25% (75/29,781) でした。プラナルカストはモンテルカストに比し、高い血小板減少の有害事象発現割合が観察されました。血小板減少についても基礎疾患や併存症並びに併用薬等を原因とする有害事象である可能性を否定できないことからさらなる解析による精査が必要であると判断しました。

表 11 : LTRA 有害事象発現患者数及び発現割合 (確定病名のみ)

有害事象	観察期間	対象医薬品		モンテルカスト									プラナルカスト								
		モンテルカスト	プラナルカスト	適正使用 ○			小児用量設定範囲外使用 △			効能効果範囲外使用 ×			適正使用 ○			小児用量設定範囲外使用 △			効能効果範囲外使用 ×		
				患者数	有害事象発現患者数	有害事象発現率	患者数	有害事象発現患者数	有害事象発現率	患者数	有害事象発現患者数	有害事象発現率	患者数	有害事象発現患者数	有害事象発現率	患者数	有害事象発現患者数	有害事象発現率	患者数	有害事象発現患者数	有害事象発現率
ショック/アナフィラキシー	7日	○	○	34,903	359	1.03%	1,798	8	0.44%	11,843	158	1.33%	29,781	43	0.14%	8,658	6	0.07%	3,049	4	0.13%
血管浮腫	7日	○		34,903	0	0.00%	1,798	0	0.00%	11,843	0	0.00%	29,781	0	0.00%	8,658	0	0.00%	3,049	0	0.00%
劇症肝炎	60日	○		34,903	0	0.00%	1,798	0	0.00%	11,843	*	*%	29,781	0	0.00%	8,658	*	*%	3,049	0	0.00%
肝炎	60日	○	○	34,903	0	0.00%	1,798	0	0.00%	11,843	0	0.00%	29,781	*	*%	8,658	0	0.00%	3,049	0	0.00%
黄疸	60日	○		34,903	8	0.02%	1,798	0	0.00%	11,843	*	*%	29,781	4	0.01%	8,658	*	*%	3,049	*	*%
肝機能障害	60日	○		34,903	49	0.14%	1,798	0	0.00%	11,843	3	0.03%	29,781	23	0.08%	8,658	6	0.07%	3,049	4	0.13%
中毒性表皮壊死融解症	28日	○		34,903	0	0.00%	1,798	0	0.00%	11,843	0	0.00%	29,781	0	0.00%	8,658	0	0.00%	3,049	0	0.00%
皮膚粘膜眼症候群	28日	○		34,903	*	*%	1,798	0	0.00%	11,843	0	0.00%	29,781	0	0.00%	8,658	0	0.00%	3,049	0	0.00%
多形紅斑	28日	○		34,903	3	0.01%	1,798	0	0.00%	11,843	*	*%	29,781	6	0.02%	8,658	*	*%	3,049	0	0.00%
白血球減少	28日		○	34,903	22	0.06%	1,798	*	*%	11,843	4	0.03%	29,781	11	0.04%	8,658	*	*%	3,049	*	*%
血小板減少	28日	○	○	34,903	57	0.16%	1,798	*	*%	11,843	16	0.14%	29,781	75	0.25%	8,658	17	0.20%	3,049	28	0.92%
間質性肺炎	28日		○	34,903	10	0.03%	1,798	0	0.00%	11,843	*	*%	29,781	8	0.03%	8,658	5	0.06%	3,049	0	0.00%
好酸球性肺炎	28日		○	34,903	*	*%	1,798	*	*%	11,843	0	0.00%	29,781	0	0.00%	8,658	0	0.00%	3,049	0	0.00%
横紋筋融解症	180日		○	34,903	*	*%	1,798	0	0.00%	11,843	*	*%	29,781	0	0.00%	8,658	0	0.00%	3,049	0	0.00%

7) 1歳未満のLTRA処方患者における月齢別プラナルカスト用量分布と有害事象発現実態

1歳未満のLTRA処方患者における月齢別プラナルカスト用量分布を図12に示しました。月齢別のプラナルカスト用量の平均値は5.7~6.9mg/kg、中央値は6.2~7.0mg/kgでした。

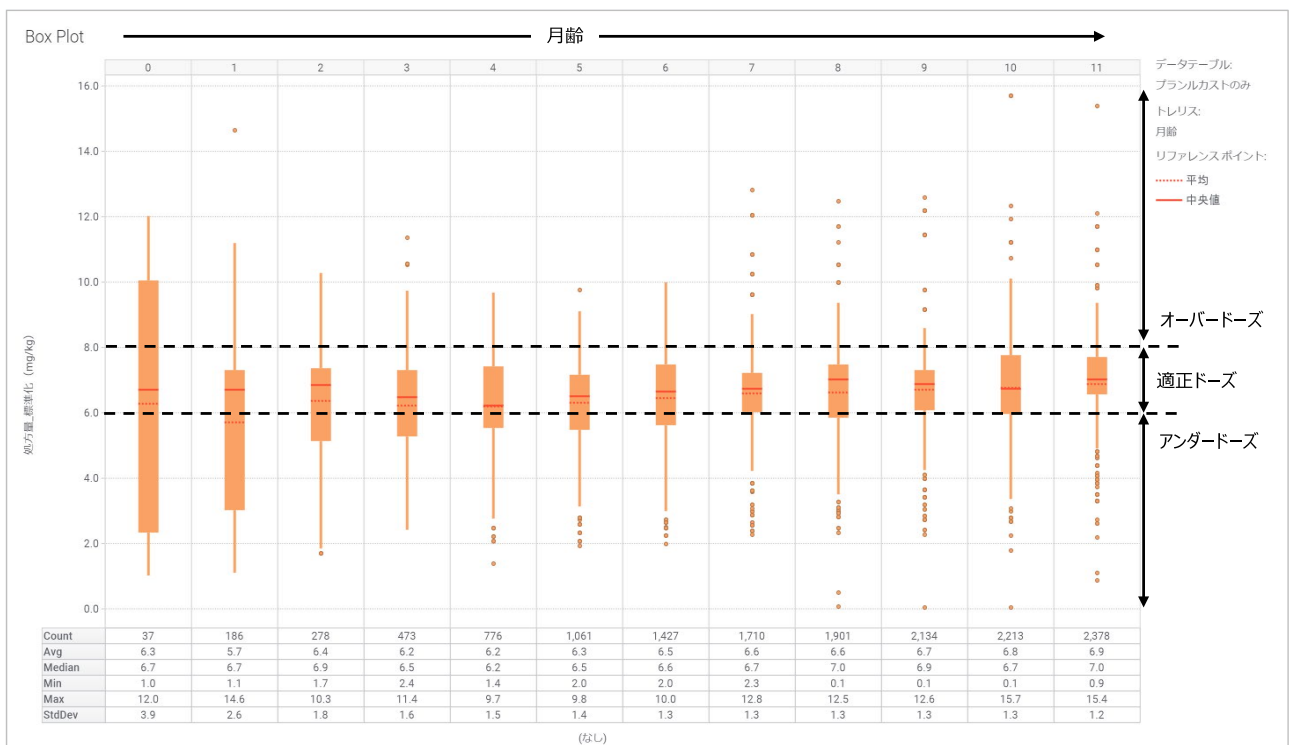


図 12 : 1歳未満のLTRA処方患者における月齢別プラナルカスト用量分布

1歳未満のLTRA処方患者における用量区別プラナルカスト有害事象発現実態を表12に示しました。用量が6.0mg/kg未満の場合をアンダードーズ、8.0mg/kg以上の場合をオーバードーズと

定義し、アンダードーズの患者とオーバードーズの患者の有害事象発現数及び発現割合を比較すると、アンダードーズの患者に多く発現しており、オーバードーズによる有害事象の発現割合の上昇は認められませんでした。

表 12 : 1 歳未満の LTRA 処方患者における用量区分別プラナルカスト有害事象発現実態

施設区分	年齢区分	用量区分	患者数	ショック/アナフィラキシー		劇症肝炎		黄疸		肝機能障害		多形紅斑		白血球減少		血小板減少		間質性肺炎			
				発現数	発現割合	発現数	発現割合	発現数	発現割合	発現数	発現割合	発現数	発現割合	発現数	発現割合	発現数	発現割合	発現数	発現割合	発現数	発現割合
全体	新生児	OverDose	8	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
		ApproDose	2	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	*	*%	0	0.00%	0	0.00%	*	*%	0	0.00%	0	0.00%
		UnderDose	7	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
		不明	0	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
	乳児	OverDose	856	*	*%	0	0.00%	0	0.00%	5	0.58%	*	*%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
		ApproDose	3,552	*	*%	0	0.00%	3	0.08%	*	*%	0	0.00%	0	0.00%	4	0.11%	*	*%	0	0.00%
		UnderDose	1,124	*	*%	*	*%	0	0.00%	8	0.71%	*	*%	*	*%	22	1.96%	8	0.71%	8	0.71%
		不明	128	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	*	*%	*	*%	*	*%
合計			5,677	4	0.07%	*	*%	3	0.05%	15	0.26%	2	0.04%	*	*%	28	0.49%	11	0.19%		

(3) 小児における H2 受容体拮抗薬の適応外使用に関する実態調査

【調査概要】

調査目的： 小児におけるファモチジンの有害事象に関する実態調査

データ期間： 2016 年 4 月 1 日～2021 年 3 月 31 日 (5 年間)

除外データ： 性別が不明の患者、生年月日が不明の患者

選択基準： 下記の①②のいずれの基準も満たす患者

- ① ファモチジンの処方が観察される患者
- ② 初回処方時年齢が 0 歳以上 15 歳未満の患者

除外基準： 下記の①②のいずれかの基準を満たす患者

- ① 初回処方前 90 日以内のデータが観察されない
- ② 初回処方前後 28 日以内に、抗がん剤、遺伝子治療用製品の処方が観察される患者

解析方法： ① ファモチジンの処方が観察され、選択基準に該当しかつ除外基準に該当しない患者を抽出する。
 ② ファモチジンの承認時までの調査と使用成績調査の結果から発現頻度 0.05%以上の副作用について、ファモチジン初回処方翌日から 28 日までを観察期間と設定した際の発現割合を算出する。
 ③ 有害事象の発現割合に影響を与える因子を検討する。
 ④ ②で検討した因子を調整した発現割合を算出し、必要に応じて個別症例の検討を行う。

データセット生成フローを図 13 に示しました。

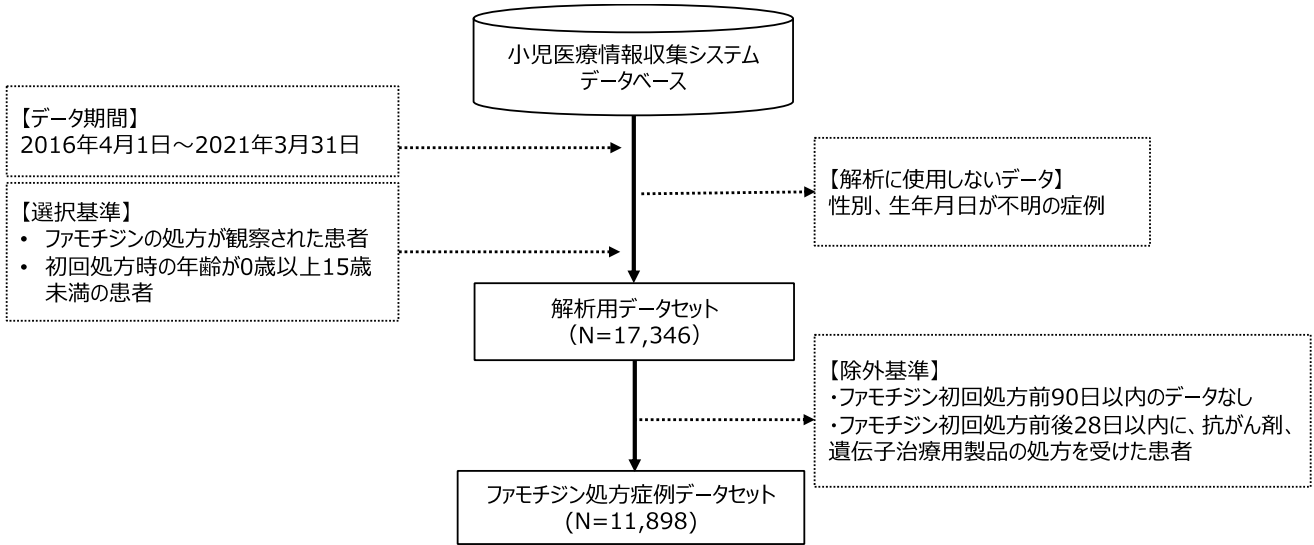


図 13 : データセット生成フロー

【調査結果】

1) ファモチジンの処方実態

施設区分別、年齢区分別、性別のファモチジン処方患者数割合を図 14 に示しました。解析対象の患者数は 11,898 例であり、施設別では病院が 10,984 例 (92.3%)、クリニックが 914 例 (7.7%)、年齢区分別では新生児が 870 (7.3%)、乳児が 2,216 例 (18.6%)、幼児が 4,456 例 (37.5%)、小児が 4,356 例 (36.6%) であり、小児の患者数が最も多く観察されました。また、男女別では、男児が 6,369 例 (53.5%)、女児が 5,529 例 (46.5%) でした。

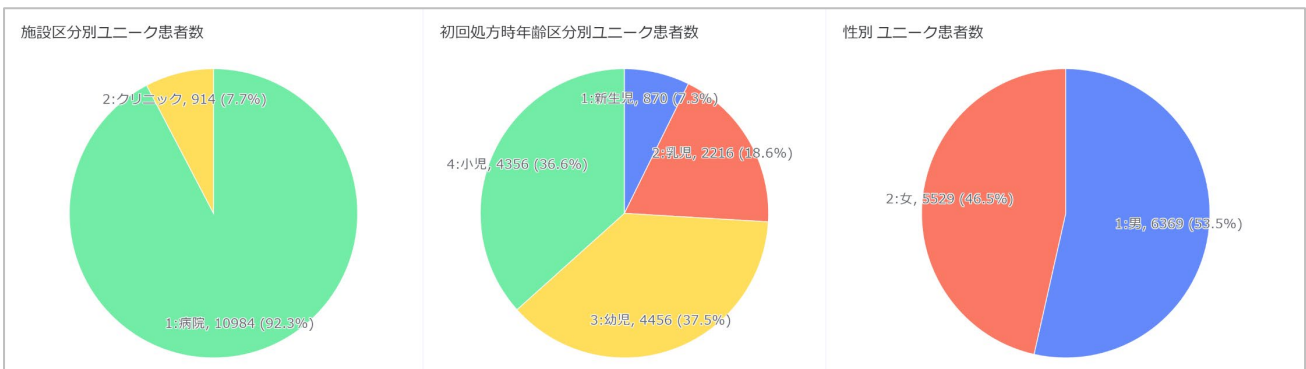


図 14 : 施設区分別・年齢区分別・性別 ファモチジン処方患者数割合

年齢別・剤形別処方件数を図 15 に示しました。ファモチジンの処方件数は 0 歳が最も多く、注射剤及び末・散剤の処方が多い傾向でした。

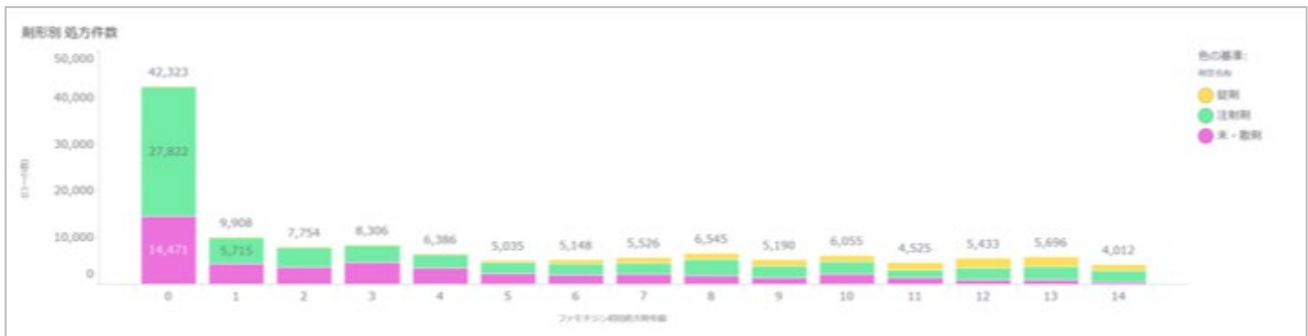


図 15: 年齢別・剤形別 ファモチジン処方件数

2) 解析対象とする副作用の選定

ファモチジンの有害事象発現について検討するため、ファモチジンの承認時までの調査と使用成績調査の結果から発現頻度が 0.05%以上と報告されている、表 13 の副作用を対象としました。

表 13: 今回の検討で対象とした副作用と使用成績調査等の報告患者数と頻度

副作用の種類	副作用名	患者数	頻度
皮膚・皮膚付属器障害	発疹	13	0.06%
	便秘	48	0.24%
消化管障害	下痢	12	0.06%
	肝機能障害	60	0.30%
	AST 上昇	32	0.16%
肝臓・胆管系障害	ALT 上昇	46	0.23%
	γ-GTP 上昇	13	0.06%
	ビリルビン上昇	11	0.05%
	代謝・栄養障害	ALP 上昇	13
白血球・網内系障害	白血球減少	31	0.15%
	血小板減少	10	0.05%

ファモチジン初回処方翌日から 28 日までを観察期間と設定した際の発現割合を算出した結果を表 14 に示しました。「便秘」、「下痢」、「γ-GTP 上昇」、「ビリルビン上昇」、「血小板減少」の発現割合は添付文書等に記載されている頻度よりも高い傾向でした。

表 14: 添付文書等に記載されている発現頻度と小児 DB の対象者における有害事象の発現割合

副作用の種類	副作用名	添付文書の記載頻度	小児 DB (15 歳未満: 11,898 名)	
			発現あり	発現割合
皮膚・皮膚付属器障害	発疹	0.1%未満	9	0.08%
消化管障害	便秘	0.1~5%未満	772	6.49%
	下痢	0.1%未満	69	0.58%
肝臓・胆管系障害	肝機能障害	頻度不明	32	0.27%
	AST 上昇	0.1~5%未満	370	3.11%
	ALT 上昇	0.1~5%未満	436	3.66%
	γ-GTP 上昇	0.06%*	337	2.83%
	ビリルビン上昇	0.1%未満	720	6.05%
代謝・栄養障害	ALP 上昇	0.1~5%未満	6	0.05%
白血球・網内系障害	白血球減少	0.1~5%未満	264	2.22%
	血小板減少	0.1%未満	371	3.12%

※ファモチジンの承認時までの調査と使用成績調査の副作用発現頻度

3) 有害事象の発現割合に影響を与える因子の検討

有害事象の発現割合に影響を与える可能性のある因子として、性別、年齢区分、処方量、処方期間、施設区分、ファモチジン処方前の有害事象発現有無、併用薬数、全身麻酔薬を設定し、それぞれの変数で層別化した剤形別の発現割合を検討しました。検討の結果、施設区分は発現割合に影響を与える候補因子として、処方前の有害事象発現有無、併用薬数、全身麻酔薬が選択されました。これらの因子いずれも有さない患者の発現割合を表15に示しました。「下痢」、「ビリルビン上昇」、「血小板減少」では添付文書の副作用頻度よりもやや高い割合を示しており、各症例を確認しました。下痢を発現した患者について、29例が他の消化器症状の併存を観察され、4名が下痢の発現後もファモチジンの継続処方が観察されました。ビリルビン上昇を発現した患者は全て新生児でした。血小板減少を発現した患者のうち、4例が血小板減少の発現後もファモチジンの継続処方が観察されました。

今回検討した有害事象についてファモチジン処方前の有害事象発現や併用薬を考慮して解析を行った結果、特別に高い発現割合を示す有害事象は認められませんでした。

表15：小児DBの対象者全体と有害事象に影響を与える因子を有さない患者の有害事象発現割合

副作用の種類	副作用名	対象者全体の発現割合	有害事象に影響を与える因子を有さない患者の発現割合
皮膚・皮膚付属器障害	発疹	0.08%	0%
	便秘	6.49%	1.90%
消化管障害	下痢	0.58%	0.50%
	肝機能障害	0.27%	0.05%
肝臓・胆管系障害	AST上昇	3.11%	0.05%
	ALT上昇	3.66%	0.05%
	γ-GTP上昇	2.83%	0.05%
	ビリルビン上昇	6.05%	0.45%
代謝・栄養障害	ALP上昇	0.05%	0%
白血球・網内系障害	白血球減少	2.22%	0.05%
	血小板減少	3.12%	0.25%

(別添)

令和4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)