

小児を対象とした医薬品の使用環境改善事業 平成 30 年度第 2 回 情報公開内容

事業概要

小児に対する医薬品の用法・用量は、小児を対象とした治験において用法・用量を設定することが望ましいとされています。しかし、現状は、対象患者が少ないことなどにより治験の実施が困難であることから、適切な用法・用量に関する情報が少なく、医師の裁量により用法・用量を検討して使用せざるを得ない状況です。

本事業は、上記の状況を鑑みて、小児への医薬品処方データ等、これまでに得られている情報を収集・整理し、医療関係者により構成される検討会（以下、「検討会」という）で評価を行い、その結果に基づき、情報整理結果や検討会での評価結果について本ウェブサイトを通して必要な情報提供を行うことで、小児に対する医薬品の適正使用の推進を目指して、厚生労働省からの委託事業として国立成育医療研究センターが実施したものです。

なお、本ウェブサイトに掲載された情報は、処方にあたっての参考情報であり、特定の処方を勧めるものではありません。

(1) 情報の収集と整理

国立成育医療研究センターでは、平成 24 年度から小児の医薬品使用に係る情報を収集するための小児医療情報収集システム（以下、「本システム」）[※]を整備しています。本システムに蓄積された情報、文献、海外の添付文書情報等を収集し、現行の添付文書の記載内容と比較するなどの整理を実施しました。

(2) 検討会における検討

検討会を開催し、(1)において収集・整理した情報について評価・検討を行いました。

(3) 情報公開

(1)の情報整理結果並びに(2)の検討会での評価・検討結果について、本ウェブサイトで公開します（本稿）。

※) 小児医療情報収集システム

小児医療情報収集システムとは、小児医療施設等から電子カルテ情報および患者（代諾者を含む）から聴取した問診情報を合わせて、精度の高い情報を収集するシステムです。詳細については、小児医療情報収集システムのウェブサイト（<https://pharma-net.ncchd.go.jp>）を参照してください。

1. 検討会の開催

平成 30 年度は検討会を、以下の日程で開催しました。

第 1 回検討会：平成 30 年 9 月 20 日

第 2 回検討会：平成 30 年 12 月 12 日

第 3 回検討会：平成 31 年 3 月 7 日

※検討会構成員：構成員リストについては別添を参照ください。

2. 検討対象とする医薬品の選定

本システムで収集した情報から、特定の 3 ヶ月間（平成 28 年 4～6 月）の処方データを抽出し、小児医療施設等 9 施設およびクリニック等 33 施設における処方件数・患者数を医薬品ごとに調査し、添付文書の記載で小児における各年齢区分（低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児及びさらに細分化された定義（4 歳未満の乳児など））への投与について「安全性が確立されていない」と記載されている医薬品のうち、安全性が確立されていない年齢区分でのデータ数が十分見込めるもの、および構成員の専門領域に基づく意見等により、4 種類の医薬品を検討対象医薬品として選定しました。さらに、対象医薬品の類薬を追加し、6 種類を検討対象医薬品と確定しました（表 1）。

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

表 1 対象医薬品（薬効分類名、一般名・剤形）と調査対象（一般名）の一覧

記号	検討対象医薬品 (薬効分類名)	検討対象医薬品 (一般名称・剤形)	調査対象 (一般名称)
A	ロイコトリエン受容体拮抗剤	ブランカスト水和物・シロップ用	ブランカスト水和物
B	ロイコトリエン受容体拮抗剤	モンテルカストナトリウム・細粒	モンテルカストナトリウム
C	H2 受容体拮抗剤	ファモチジン・散剤	ファモチジン
D	H2 受容体拮抗剤	ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩・細粒	ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩
E	抗てんかん薬	バルプロ酸ナトリウム・徐放錠	バルプロ酸ナトリウム・徐放錠
F	メラトニン受容体アゴニスト	ラメルテオン・錠	ラメルテオン

3. 対象医薬品の調査

表 1 に示した A～D については、平成 28 年 4 月～平成 29 年 3 月の全処方データを対象として、E～F については平成 28 年 4 月～平成 29 年 3 月の間に検討対象医薬品が処方された患者を対象として、処方実態の調査を行いました。

以下では、年齢区分については、新生児：生後 28 日未満、乳児：生後 28 日以上～1 歳未満、幼児：1 歳以上～7 歳未満、小児：7 歳以上～15 歳未満とします。

4. 収集・整理した情報の評価・検討

【A. プランルカスト水和物】及び【B. モンテルカストナトリウム】

添付文書の記載では、ロイコトリエン受容体拮抗剤であるプランルカスト水和物は気管支喘息・アレルギー性鼻炎治療薬として、モンテルカストナトリウムは気管支喘息治療薬として小児の用法・用量が設定されています。プランルカスト水和物ドライシロップ、モンテルカストナトリウム顆粒それぞれの添付文書では「低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない（低出生体重児、新生児に対しては使用経験が少なく、乳児に対しては使用経験が少ない）」、「1歳未満の乳児、新生児、低出生体重児に対するモンテルカスト製剤の安全性は確立していない（国内でのモンテルカスト製剤の使用経験がない）」と記載されており、乳児に対しての使用経験に関する記載に差異があることから、別々に検討対象医薬品としました。

（処方実態）

プランルカスト水和物とモンテルカストナトリウムの施設区分で層別した 2 歳未満の患者数に関する調査結果を表 2 に、年齢区分で層別した 2 歳未満での処方数に関する調査結果を表 3 に示します。

表 2 プランルカスト水和物とモンテルカストナトリウムの処方実態（患者数）

処方区分	施設区分		
	クリニック	病院	全施設
プランルカストのみ	1,650	221	1,871
モンテルカストのみ	171	176	347
両剤	94	6	100
総計	1,915	403	2,318

表 3 プランルカスト水和物とモンテルカストナトリウムの処方実態（処方数）

年齢区分	プランルカスト水和物	モンテルカストナトリウム
0～6ヶ月未満	239	0
6～12ヶ月未満	1,709	20
12～18ヶ月未満	1,674	437
18～24ヶ月未満	1,891	613
合計	5,513	1,070

(検討結果)

患者数の調査では、施設区分ではクリニックの患者数が病院の患者数より多く、処方区分ではプラナルカストのみ、モンテルカストのみ、両剤の順に患者数が多いことが分かりました。**表 2** においては、同一患者がプラナルカスト水和物とモンテルカストナトリウムの処方データを有している場合を「両剤」と分類しています。同様に、プラナルカスト水和物のデータを有しているがモンテルカストナトリウムのデータを有していない場合を「プラナルカストのみ」、モンテルカストナトリウムのデータを有しているがプラナルカストナトリウムのデータを有していない場合を「モンテルカストのみ」として分類しています。

処方数の調査では、プラナルカスト水和物ドライシロップの添付文書では、「低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない（低出生体重児、新生児に対しては使用経験が少なく、乳児に対しては使用経験が少ない）」、モンテルカストナトリウム顆粒の添付文書では「1歳未満の乳児、新生児、低出生体重児に対するモンテルカスト製剤の安全性は確立していない（国内でのモンテルカスト製剤の使用経験がない）」と記載されているのに対して、6ヶ月以上12ヶ月未満の年齢区分では両剤ともに、生後～6ヶ月未満の年齢区分ではプラナルカスト水和物が処方されていることが分かりました。

【C. ファモチジン】及び【D. ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩】

H2 受容体拮抗薬であるファモチジンは、添付文書では小児の用法・用量は設定されていませんが、一般的に広く処方されています。類薬で添付文書の記載において小児の用法・用量が設定されているロキサチジン酢酸エステル塩酸塩を検討対象医薬品としました。

(処方実態)

ファモチジンとロキサチジンの、年齢別の患者数と処方数に関する調査結果を**表 4** に示します。同一患者で両剤のデータを有する患者はいませんでした。

表4 ファモチジンとロキサチジン酢酸エステル塩酸塩の処方実態（患者数と処方数）

年齢	患者数		処方数	
	ファモチジン	ロキサチジン 酢酸エステル塩酸塩	ファモチジン	ロキサチジン 酢酸エステル塩酸塩
0	191	19	1,137	145
1	104	26	609	115
2	112	17	609	80
3	109	23	589	61
4	129	13	515	37
5	168	21	496	40
6	156	19	447	47
7	167	8	401	10
8	154	14	474	18
9	139	15	428	19
10	131	15	487	22
11	115	17	413	24
12	127	22	738	43
13	125	7	585	11
14	130	15	517	28
全小児	2,057	251	8,445	700

（検討結果）

ファモチジンの添付文書では、小児の用法・用量は設定されておらず、「小児等への投与」において「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）」と記載されています。ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩の添付文書では、小児の用法・用量が設定されており、「小児等への投与」において「低出生体重児、新生児、乳児又は幼児に対する安全性は確立していない（低出生体重児、新生児、乳児又は幼児に対しては使用経験がない）」と記載されています。

これらの記載に対して、いずれの年齢においてもファモチジンが患者数・処方数ともに多いことが分かりました。

【E. バルプロ酸ナトリウム】

抗てんかん薬であるバルプロ酸ナトリウムは、添付文書の効能・効果として1. 各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害の治療、2. 躁病および躁うつ病の躁状態の治療、3. 片頭痛発作の発症抑制の3種類が記載されています。適応病名を含めて検討対象医薬品としました。

（処方実態）

調査結果をとして、施設区分で層別した患者数と処方数の結果を**表5**に示します。また、処方期間と重複していた病名（保険病名）として、てんかんに関する

る病名、偏頭痛に関する病名の一方または両方を有している状況で層別した患者数を表 6 に示します。

表 5 バルプロ酸ナトリウムの処方実態（患者数と処方数）

患者背景	患者数（初回処方時年齢）			処方数（処方時年齢）		
	クリニック	病院	全施設	クリニック	病院	全施設
乳児	0	70	70	0	501	501
幼児	3	895	898	7	6,262	6,269
小児	5	1,996	2,001	53	13,531	13,584
全小児	8	2,961	2,969	60	20,294	20,354

表 6 処方期間と重複する病名（保険病名）の状況（患者数）

患者背景	クリニック				病院				全施設				
	年齢	患者数	てんかんに 関する病 名のみ	偏頭痛 に関す る病名 のみ	両方の 病名	患者数	てんか んに関 する病 名のみ	偏頭痛 に関す る病名 のみ	両方の 病名	患者数	てんか んに関 する病 名のみ	偏頭痛 に関す る病名 のみ	両方の 病名
全小児		8	8	0	0	2,961	1,826	15	33	2,969	1,834	15	33

（検討結果）

バルプロ酸ナトリウムを処方されていた患者数は、クリニック 8 名（0.3%）、病院 2,961 名（99.3%）であり、病院の患者を中心に処方されていました。

添付文書では、「小児等への投与」において、「片頭痛発作の発症抑制に対する、小児における安全性及び有効性については、現在までの国内外の臨床試験で明確なエビデンスが得られていない。」と記載されているのに対して、多くの患者はてんかんに関する病名を有していましたが、病院の 2,961 名中 15 名（0.5%）については、偏頭痛に関する病名を有していました。

【F. ラメルテオン】

メラトニン受容体アゴニストであるラメルテオンは、添付文書では成人用量の記載はありますが、「年齢・症状により適宜増減する」という記載はありません。剤形は錠剤のみで、小児用製剤は販売されていません。小児に対する処方実態について、粉碎・分割の状況を含めて検討対象医薬品としました。

(処方実態)

調査結果をとして、患者数と処方数、および処方指示に粉碎・分割に関する表現があった処方数を、処方区分（外来・入院）で層別した結果を表 7 に示します。

表 7 ラメルテオンの処方実態（患者数と処方数）

年齢	患者数	処方数（病院）								
		外来			入院			総計		
		処方数	処方指示に"粉碎" 砕く"な どの表現 があった 処方数	処方指示に"半錠" 割る"な どの表現 があった 処方数	処方数	処方指示に"粉碎" 砕く"な どの表現 があった 処方数	処方指示に"半錠" 割る"な どの表現 があった 処方数	処方数	処方指示に"粉碎" 砕く"な どの表現 があった 処方数	処方指示に"半錠" 割る"な どの表現 があった 処方数
0	9	9	5	0	43	41	0	52	46	0
1	38	92	68	0	98	87	0	190	155	0
2	53	156	143	0	188	176	0	344	319	0
3	55	207	190	0	163	161	0	370	351	0
4	74	238	193	0	136	115	0	374	308	0
5	67	250	227	0	147	132	0	397	359	0
6	75	267	191	0	190	176	0	457	367	0
7	84	277	226	0	127	118	0	404	344	0
8	87	309	224	3	195	159	0	504	383	3
9	110	345	175	0	191	97	0	536	272	0
10	105	451	225	11	253	135	0	704	360	11
11	130	456	199	3	247	90	0	703	289	3
12	160	620	256	3	274	133	0	894	389	3
13	150	505	176	9	259	82	0	764	258	9
14	157	561	171	4	244	60	0	805	231	4
全小児	1,354	4,743	2,669	33	2,755	1,762	0	7,498	4,431	33

(検討結果)

ラメルテオンを処方された患者は、1,354 名で、全て病院で処方された患者でした。処方件数は 7,498 件で、0 歳から全年齢で処方されていました。

粉碎・分割の状況としては、全処方 7,498 件のうち、処方指示に粉碎に関する表現があったのは 4,431 件(59.1%)、分割に関する表現があったのは 33 件(0.4%)でした。15 歳未満の小児に対しては、処方指示に粉碎もしくは分割に関する表現がある処方の割合が 59.5%であることが分かりました。

5. 処方実態の調査における限界と課題

処方実態の調査における限界として、外来患者における処方データについては、服用情報ではなくオーダ情報に基づく調査であることに起因する内容が挙げられました。処方オーダのデータであるため、実際に服用した事実や服用した量を正確に確認できないこと、また全ての処方中止オーダを収集していないため現存するデータ以上には追跡できないこと、などの限界があります。

検討会では、今回の調査における課題として、当該医薬品を使用している患者数が層別して調査を進めるには一部少なかったこともあり、調査対象期間が十分でないことが挙げられました。また、現時点では本システムで体重に関するデータを電子カルテから収集していないため、体重あたりの用量で医薬品の使用実態を評価できないことも課題として挙げられました。

6. 今後の展望

（医薬品の選定方法）

検討対象とする医薬品の選定については、前年度は、本システムから処方上位品目を抽出し、添付文書の記載状況を整理し、データ数等を考慮した上で、検討会において決定しました（頻回処方薬からの選定）。

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

引き続き、一定の基準により検討対象医薬品を決定するなど、より系統的な運用について検討していきます。

（調査対象期間の拡大）

今年度は、検討対象とする医薬品の一部については調査対象期間を平成 28 年 4 月～平成 29 年 3 月に拡大しました。今後も、情報の精度を向上させるため、データ蓄積に応じて調査対象期間を拡大していくことを検討します。

（体重・身長情報の活用）

情報の精度を向上させるため、体重・身長データ等を用いて体重あたりの用量や体表面積あたりの用量で医薬品の使用実態を評価していくことを検討します。

（さらなる処方量情報の活用及び情報提供）

今後、更なる処方量情報の活用及び情報提供を行うことを検討します。

（有害事象の発生状況の把握）

現在本システムで収集している保険病名や検査値などの電子カルテデータの

みでは詳細な患者情報（有害事象発生前後の患者状態などの詳細）が得られず、過大評価・過小評価となる可能性があるため、本システムで収集している問診情報や、医師所見情報などを充実させ活用することにより、必要な患者情報を補完することを検討する予定です。

また、評価する有害事象を正しく抽出するための検査項目等や病名項目等の設定条件について、専門家によるバリデーションを検討します。

（情報提供のあり方）

小児に対する医薬品の適正使用の推進に役立つ情報提供を目指し、今後、情報提供のあり方について検討します。

以上

(別添)

平成 30 年度 小児医薬品適正使用検討会
構成員一覧

※敬称略・五十音順

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