

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

小児薬物療法におけるデータネットワークの
実用性と応用可能性に関する研究

平成18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 石川 洋一

平成19(2007)年 4月

平成18年度 厚生労働科学研究 施設・研究者一覧

No.	施設名	種別	協力者	担当者
1	国立成育医療センター	基幹、協議会	櫛田賢次	八代智子
2	国立病院機構仙台医療センター	基幹	加藤儀昭	名取裕子
3	国立病院機構栃木病院	基幹	小野則夫	高橋恭久
4	国立病院機構東京医療センター	協力	榛葉哲男	稲吉美由紀
5	国立国際医療センター	協力	吉野信次	勝海 学
6	国立病院機構三重中央医療センター	基幹	鈴木末廣 山本初実	小山誠一
7	国立病院機構京都医療センター	基幹	小原延章	高田雅弘
8	国立病院機構岡山医療センター	協議会	藤川宅美	三好浩一郎
9	国立病院機構香川小児病院	基幹、協議会	琢磨律儀	加藤紀子
10	国立病院機構長崎医療センター	基幹	春野忠美	井手飛香
11	長野県立こども病院	協議会	田本 悟	太田 靖
12	群馬県立小児医療センター	協議会	鹿島幸子	田中耕治
13	茨城県立こども病院	協議会	菊地一夫	興野将一 田山英毅
14	東京都立清瀬小児病院	協議会	吉田真紀子	水野敏子
15	東京都立八王子小児病院	協議会	白石範子	中村陽子
16	千葉県こども病院	協議会	子安一義	野口政広
17	埼玉県立小児医療センター	協議会	花田良二	武者利樹
18	静岡県立こども病院	協議会	河原崎貴伯	鈴木貴也
19	大阪府立母子保健総合医療センター	協議会	宮下保子	岸田美和
20	兵庫県立こども病院	協議会	郷地啓子	城古 晃
21	福岡市立こども病院・感染症センター	協議会	安河内尚登	安河内尚登
22	北海道立小児総合保健センター	協議会	渡邊俊文	村林希衣子
23	あいち小児保健医療総合センター	協議会	大石和明	高田直人
24	神奈川県立こども医療センター	協議会	菅谷 毅	矢野悟
25	東北大学病院	大学	後藤順一	佐藤真由美
26	昭和大学病院	大学	村山純一郎	竹ノ内敏孝
27	東邦大学医療センター大森病院	大学	黒川 實	鈴木えり子
28	金沢大学医学部附属病院	大学	宮本謙一	小柴美紀恵
29	香川大学医学部附属病院	大学	芳地 一	辻 繁子
30	宮城県立こども病院	協議会	二木 彰	中井 啓
31	新潟大学医歯学総合病院	大学	佐藤 博	外山 聡
32	東京女子医科大学病院	大学	佐川賢一	小林恵美子
33	東京都立梅ヶ丘病院	協力	大坪博子	大坪博子

協議会：日本小児医療総合施設協議会会員施設

協力：研究協力施設

基幹：国立病院機構成育医療ネットワーク基幹施設

大学：大学病院

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業
小児薬物療法におけるデータネットワークの実用性と応用可能性に関する研究
平成18年度 総括研究報告書

目 次

I. 総括研究報告

小児薬物療法におけるデータネットワークの 実用性と応用可能性に関する研究 石川 洋一	P. 1
--	------

II. 分担研究報告

1. ネットワーク施設における小児科領域の汎用医薬品の用法・用量実態調査 櫛田 賢次	P. 11
2. 全国施設に於ける治験の実施・基盤整備の進捗・改善状況の調査と評価 中村 秀文	P. 18
3. 製造販売後調査におけるネットワークの実運用 寺門 浩之	P. 27
4. 小児に関わる添付文書記載のあり方の調査 北園 芳文	P. 42

III. 資 料

資料1. 薬用量設定根拠調査	P. 89
資料2. 特定医薬品処方実態調査	P. 101
資料3. 国立成育医療センターにおける薬効群別汎用内服薬処方実態調査	P. 105
資料4. 国立成育医療センターにおける注射用抗生剤使用	P. 185

総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業
小児薬物療法におけるデータネットワークの実用性と応用可能性に関する研究

小児薬物療法におけるデータネットワークの実用性と応用可能性に関する研究

主任研究者 石川 洋一 国立成育医療センター 薬剤部 薬歴管理主任

研究要旨

本研究班は平成 13～15 年度の研究において、小児科領域における医薬品適応外使用の改善および治験・臨床試験の推進を目的として日本小児医療総合施設協議会員施設、国立病院機構の成育医療ネットワーク基幹施設・協力施設及び、大学病院の計 32 施設による小児薬物療法データネットワークモデルを構築した。

平成 16～18 年度の研究では、本ネットワークモデル及びネットワークのデータベースを運用して実態調査等を行い情報を発信し、その成果から本ネットワークモデル及びデータベースの実用性と応用可能性を検証した。また蓄積された情報の有効利用に向けての方策を考察した。その結果本ネットワークには十分な実用性があり、今後の応用可能性についても期待されることが確認された。研究では今までにない多くの貴重なデータを得ることができた。

平成 18 年度には以上の目的に向け次の研究を実施した。

1. ネットワーク施設における小児科領域の汎用医薬品の用法・用量実態調査

小児科領域で汎用される適応外使用医薬品の用法・用量実態調査を行った。適応外使用医薬品の薬用量設定根拠を 5 分類に大別して調査し、専門性の高い医薬品は海外の成書や治療ガイドラインを、汎用される抗アレルギー薬、鎮咳去痰薬などの医薬品は Augsberger の式による換算値を基にした情報が広く利用されていることが明らかになった。調査結果から薬用量設定根拠とされた情報が、全て十分なエビデンスを持っているとは言えず、適正な情報提供に向け添付文書の小児科領域の記載について早急な整備が必要と考えられた。

2. 全国施設における治験の実施・基盤整備の進捗・改善状況の調査と評価

今年度は平成 14 年度・17 年度の調査結果を比較して、全国小児治験の実施・基盤整備の進捗・改善状況の調査と評価を行った。17 年度は 184 施設にアンケートを実施し 132 施設から回答（回収率 72%）を得た。調査結果からは、成人領域も含めると施設の治験支援体制は整備されつつあるが、小児専門病院での治験体制整備は治験専門職員の配置など未だに不十分であることが示唆された。今後も小児施設に更なる支援が必要と思われた。

3. 製造販売後調査におけるネットワークの実運用の評価

本研究による小児臨床試験候補施設選定案を活用して製造販売後調査を実施し、今年度は施設・製薬企業と共同で結果の解析を行い、最終的にどの様な領域・条件の医薬品につ

いてネットワーク利用による調査が有効であるかを分析した。本選定案・ネットワーク使用は有効と考えられたが、今回の専門性の高い医薬品の調査についてはその効果を十分明らかにすることができなかった。本選定案は幅広い診療科で用いられる医薬品の調査でより有効であると考えられた。

4. 小児に係わる添付文書記載のあり方の調査

今年度は添付文書における「小児等への投与」の項の記載状況と、製薬企業が有している製造販売後調査等による小児での使用情報の有無について、国立成育医療センターで小児に汎用される医薬品 96 品目で実際に確認した。添付文書の内容は安全性の注意喚起に関するものが殆どであり、製薬企業が収集した小児の使用情報が臨床に有効な記載に結びついていないことが明らかになった。

分担研究者	櫛田 賢次 国立成育医療センター 薬剤部長
分担研究者	中村 秀文 国立成育医療センター 治験管理室長
分担研究者	寺門 浩之 国立がんセンター中央病院 治験主任
分担研究者	北園 芳文 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会

- ①ネットワークモデル及び小児薬物療法に関わるデータベースを運用して小児科領域における医薬品適応外使用の改善および治験・臨床試験の推進を目的とした実態調査等を行い情報を発信する
- ②その成果から本ネットワークモデル及びデータベースの実用性と応用可能性及びを検証する
- ③蓄積された情報の有効利用に向けての方策を考察する

平成 18 年度の研究では以上を目的に次の研究を行った。

1. ネットワーク施設における小児科領域の汎用医薬品の用法・用量実態調査

今年度のネットワークによる小児科領域における医薬品適応外使用調査では、前年度までの①適応外使用医薬品の実態、②剤形変更状況の実態、に続いて③汎用医薬品の用法・用量の実態について調査した。

調査結果から、専門性の高い医薬品では海外の成書や治療ガイドラインを、汎用される抗アレルギー薬、鎮咳去痰薬などの医薬品では Augsberger の式による換算値を基にした情報

研究総括

本研究班は平成 13～15 年度の研究において、小児科領域における医薬品適応外使用の改善および治験・臨床試験の推進を目的として日本小児医療総合施設協議会員施設、国立病院機構の成育医療ネットワーク基幹施設・協力施設及び、大学病院の計 32 施設による小児薬物療法データネットワークモデルを構築した。

平成 16～18 年度の研究では、以下の内容を実施した。

が広く利用されていることが明らかになった。

しかしながら薬用量設定根拠とされるこれらの情報のすべてがエビデンスの十分なものとは言えず、やはり添付文書など公的な情報源に基づいた薬用量設定がされるべきである。欧米諸国で症に適応があり、海外の成書に情報がある医薬品などは、その内容が添付文書に反映されるべきであろう。以上から今後、適正な情報提供に向け添付文書などの小児科領域に関する情報記載の早急な整備が必要と考えられた。

2. 全国施設における治験の実施・基盤整備の進捗・改善状況の調査と評価

全国施設における治験の実施・基盤整備の進捗・改善状況の調査と評価では、平成14年度・17年度の全国アンケート調査での小児治験の実施状況・実施支援体制、治験受託の希望などの調査結果を比較して、全国小児治験の実施・基盤整備の進捗・改善状況の調査と評価を行った。また、本研究による小児臨床試験候補施設選定案を用いて製造販売後調査を実施し、今年度は施設・製薬企業と共同で結果の解析を行いその応用可能性を評価した。

小児医療施設において、治験の基盤整備は少しずつ進んでいるものの、治験受託の障害としては、やはりこれまでに報告されている手間がかかる、体制が不十分、暇がないなどの点が問題として上がっており、治験コーディネーターなどの治験専門職員の増員を含む治験支援体制の整備により、医師の負担を可能な限り減らすことや、何らかのインセンティブを与えて意識を高めることが今後とも必要と考えられた。この点については、全国に設置されている小児医療施設の多くは地方自治体が設立母体であるため、支援体制の整備に向けた地方自治体の理解を強く望むものである。

3. 製造販売後調査におけるネットワークの実運用の評価

また、小児臨床試験候補施設選定案・薬剤師の参画するネットワーク使用は症例登録が迅速であること、処方確認により症例の登録漏れが防げるなどのことから有効と考えられた。しかしながら、今回の専門性の高い「注射用プロスタンディン」の製造販売後調査では、施設選定案で確実に症例が出るということが明らかな施設は製薬企業が担当し、症例数が少なく予測された施設をネットワークで担当したため、ネットワーク側では評価ができる症例数まで収集することができず、効果が十分明らかにならなかった。本選定案は幅広い診療科で用いられる医薬品の調査でより有効であると考えられた。

4. 小児に係わる添付文書記載のあり方の調査

小児に係わる添付文書記載のあり方の調査では、添付文書における「小児等への投与」の項の記載状況と製薬企業が有している小児使用情報の有無について等の検討を行った。記載されている内容は安全性の注意喚起に関するものがほとんどであり、製薬企業が収集した小児の使用情報に基づく記載はなく、今後小児等への薬物療法のために有用な添付文書とすべく小児使用情報についても適切に反映できるような記載ルールを作成し、添付文書の記載整備を進める必要があると考えられた。

本年度で3年計画を終了するが、本研究で収集した小児科領域における医薬品適応外使用のデータは、今まで実数として明らかにされたことが殆ど無く、本調査結果は行政・学会製薬企業から高い評価を受けた。治験・臨床試験の調査結果は行政および製薬企業から小児治験の現状データとして評価を受けることが出来た。

また本ネットワークを用いた全国処方実態調査及びそのシステムも、多くの実績から実用性を評価され、厚生労働省「小児薬物療法根拠

情報収集事業」の国内使用実態調査に参画するものとなり、既にメトトレキサートカプセルの若年性特発性関節炎の効能・効果についてで調査を開始している。今後は小児薬物療法検討会議の選定方針にしたがって対象医薬品を決定し調査を進めて行く予定である。医薬品医療機器総合機構の安全性調査では小児薬物療法に関する医療機関ネットワーク試行調査において「小児科領域での輸液、維持液投与後の低ナトリウム血症に関する調査」などを実施している。

A. 研究目的

1. ネットワーク施設における小児科領域の汎用医薬品の用法・用量実態調査

(櫛田賢次)

小児薬物療法における用量設定について、その実態を把握することを目的として、処方医の薬用量設定根拠および小児科領域で汎用される特定医薬品の用量について、協力施設において処方実態調査を行う。

また、国立成育医療センターの薬歴データ（処方歴）から、薬効群別汎用内用薬（147品目）および注射薬・抗生剤5薬剤（実施歴）の年齢別平均投与量を調査し、投与量の実態を把握する。

2. 全国施設の治験の実施・基盤整備の進捗・改善状況の調査と評価

(中村秀文)

①全国小児治験の実施・基盤整備の進捗・改善状況の調査と評価を行うため平成14年度研究に続き平成17年度に全国アンケート調査を実施し、その結果を比較し評価を行う。

②平成17年度調査で得られた小児科領域における治験についての最新情報を基に、施設の治験への基盤整備状況、専門領域別の治験実施状況、治験希望状況および小児領域における治

験を行う際の問題点等を検討する。

3. 製造販売後調査におけるネットワークの実運用の評価

(寺門浩之)

本研究は製薬企業が実施する小児を対象とした製造販売後（市販後）調査において、その施設選定と症例登録を本研究班で構築した医療機関データベースによる小児臨床試験候補施設選定案及び薬剤師ネットワークを利用して行い、本研究班の医療機関データベースの有用性と、病院薬剤師が関与して症例登録を行う調査方法の有用性とを検討し、小児を対象とする製造販売後（市販後）調査における効率的な調査方法を研究することを目的としている。

4. 小児に関わる添付文書記載のあり方の調査

(北園芳文)

医療施設で小児等に投与されている医薬品について、「小児等への投与」の項の記載状況を確認するとともに、製薬企業が有している小児使用情報の有無に関する調査を実施し、その結果を比較して検討する。

B. 研究方法

1. ネットワーク施設における小児科領域の汎用医薬品の用法・用量実態調査

(櫛田賢次)

(1) 薬用量設定根拠に関する調査

小児科領域で汎用されるが、小児の薬用量が添付文書に記載されていない代表的な医薬品について、処方医師の薬用量設定根拠を薬効群別に調査した。なお、対象医薬品は当院における各薬効群から適応外使用に該当し、かつ使用頻度の高い医薬品から選択した。

(2) 特定医薬品の処方実態調査

添付文書に基づく用量と、医療機関で実際に

使用されている用量に相違があると予想される対象医薬品について、小児薬用量（15歳未満）の処方実態調査を行い、添付文書の用量と比較検討を行った（年令に基づく用量調査）。

調査項目は、①一般名、②投与経路（点滴・静注・筋注・内服）、③診療科、④性別、⑤年齢（歳 ヶ月）、⑥用法（1日の投与回数）、⑦用量（1日投与量）、⑧重症度とした。調査医薬品はゲンタマイシン注等6品目を選択した。登録方法は前向きによる連続登録方式（調査開始日より処方オーダー順に登録する）とし、調査件数は各施設1薬剤当たり原則10症例以上とした。また、調査期間は1ヶ月間とした。

(3) 国立成育医療センターの処方実態調査

国立成育医療センターの薬歴管理システムに蓄積されている17年度1年間の薬歴データに基づき、代表的な10薬効群の中で汎用されている147医薬品を選択して小児薬用量（15歳未満）の処方実態調査を行い、添付文書の用量と比較検討を行った（年令に基づく用量調査）。また、汎用注射用抗生剤（ゲンタシン注、バンコマイシン注、メロペン注、カルベニン注、セフトラックス注）の処方実態調査を行った（体重に基づく用量調査）。

2. 全国施設の治験の実施・基盤整備の進捗・改善状況の調査と評価

(中村秀文)

平成14年度に「全国施設における疾患別分布・患者数およびに治験実施状況の調査」を研究課題として、全国254施設に対して、小児治験の実施状況・実施支援体制、治験受託の希望などのアンケート調査を行い、うち、184施設からの回答を集計して解析を行った。平成17年度には、平成14年度の調査で回答のあった184施設に対し再度同内容のアンケートを実施した。

調査内容の概要は、1) 病院規模概要、2) 小児科領域の診療科、診療科別医師数、患者数、3) 過去2年間の専門領域別治験受託実績、4) 治験受け入れ態勢の整備状況（治験事務局、CRC体制、IRB実施状況）、5) 小児領域の臨床試験の受託希望と希望領域、6) 小児治験実施の際の障害について、とした。

平成17年度の調査結果を項目別に評価すると同時に、平成14年の調査結果と項目別に比較して、治験の実施・基盤整備の進捗・改善状況を評価した。

3. 製造販売後調査におけるネットワークの実運用の評価

(寺門浩之)

平成16年6月1日から平成18年5月31日まで小野薬品工業（株）と共同で実施した製造販売後調査について、参加14施設に対して各施設における調査の実際、調査における問題点及び意見などに関するアンケート調査を実施した。その回答から本研究班の医療機関データベースの有用性と、病院薬剤師が関与して症例登録を行う調査方法の有用性を検討した。

4. 小児に関わる添付文書記載のあり方の調査

(北園芳文)

小児等に対する用法・用量は承認されていないが国立成育医療センターで小児に繁用されている医薬品の注射剤と経口剤より、それぞれ処方患者の多い製品を抽出し、添付文書の使用上の注意「小児等への投与」の項の記載状況を確認するとともに、製薬企業各社にアンケートを実施し、収集した小児等への使用情報の有無を確認した。

対象医薬品は国立成育医療センターで小児に繁用されている医薬品のうち、小児等に対する用法・用量の承認を取得していない医薬品で、

処方患者数上位品目（経口剤 48 製剤、注射剤 48 製剤）とした。

C. 研究結果

1. ネットワーク施設における小児科領域の汎用医薬品の用法・用量実態調査

（櫛田賢次）

(1) 薬用量設定根拠に関する調査

適応外使用医薬品の薬用量設定根拠は 5 分類に大別して調査し、特殊な医薬品は海外の成書や治療ガイドライン、汎用される抗アレルギー薬、鎮咳去痰薬などの医薬品は Augsberger の式による換算値を基にした情報が広く利用されていることが明らかになった。

(2) 特定医薬品の処方実態調査

①ゲンタマイシン注、②バンコマイシン注、③メロペネム注、④フロセミド内服剤、⑤スルファメトキサゾール・トリメトプリム内服剤、⑥カプトプリル内服剤について個々の使用実態を把握できた。バンコマイシン注(n=70)などについては添付文書記載用量よりかなり少ない用量を使用している実態が明らかになった。

(3) 国立成育医療センターの処方実態調査

各調査ともに小児の薬用量は添付文書記載の成人量から算出された下限用量に近似の使用パターンでの使用が多く見られた。特定の分類の医薬品の調査では、例えば精神神経系の薬剤は少量から開始し、反応性を見ながら増量しているパターンを示すなど、それぞれに特徴的な設定を見出すことが出来た。

2. 全国施設の治験の実施・基盤整備の進捗・改善状況の調査と評価

（中村秀文）

平成 17 年度調査では、184 施設にアンケート調査を実施し 132 施設からの回答を得た。治験実績：治験症例数（契約症例数）の推移を 1 施設あたりの平均で見ると、平成 12 年には

10.4 例、平成 13 年には 7.6 例、平成 14 年には 6.9 例、平成 15 年には 9.5 例、平成 16 年度には 10.7 例と平成 12 年から平成 14 年にかけて一時減少したもののその後は回復していた。治験コーディネーター（CRC）の配置：CRC の配置状況については、全体では平成 14 年度は 66%、17 年度では 81%と増加していた。平成 17 年度の調査では、依頼者からの派遣 CRC が 14%となっていた。小児専門施設での状況を見ると、平成 14 年度には 11%、17 年度には 38%と増加を見せたが他の施設との差は大きく開いていた。

受託希望：治験を積極的に実施したいかとの質問には、平成 14 年度で 89%の施設が「ある」との回答をしており、平成 17 年度では「ある」が 86%となっている。小児専門施設のみでのデータとしては、平成 14 年度に手間がかかる、説明が難しい、暇がないと続き、平成 17 年度では手間がかかる、体制が不十分、暇がないと同様の回答が見られた。

3. 製造販売後調査におけるネットワークの実運用の評価

（寺門浩之）

アンケートは平成 18 年 10 月に実施し、14 施設中の 11 施設から回答を得られた。アンケートの回収率は 79%であった。アンケート結果から①症例登録に向けた情報収集は上手く行えたこと、②収集した情報を中央施設に速やかに連絡できたこと、③症例が起きる前に調査の事前契約手続きが事務部門で上手くいかない施設が多く見られたこと、④製造販売後調査の症例登録に薬剤師が関わることについては、合理的で有効であるとの回答を得ると同時に、調査に関わるについては、業務に余裕がないとの意見、対象品目が増えると症例の把握が十分にできるか不安との回答も見られた。⑤製造販売後調査に薬剤師が関わるメリットについて

は、処方から対象患者をチェックしていくことにより正確な対象患者を把握することができるとの回答が 10 施設よりあった。また、その他の回答も全てメリットがあるとの回答であった。

4. 小児に関わる添付文書記載のあり方の調査 (北園芳文)

小児使用情報を収集していた医薬品は調査対象の約 40% (40/96) であった。再審査制度の法制化 (昭和 54 年) 前に承認になった医薬品は、使用実態を把握する目的で使用成績調査等は実施していないため、小児症例で使用されていても副作用が発現した場合以外は、小児使用情報を収集しているケースは少なかった。

文献・学会情報の収集についても、副作用感染症報告あるいは研究報告のために収集されたものであり、小児使用情報の収集を目的にしているのではないので、副作用が発現している場合に限られた情報の把握となっていた。

小児使用情報を 50 例以上収集している医薬品の添付文書を確認してみても、「小児等への投与」の項に小児の使用情報について反映された添付文書は少なかった。

D. 考察

1. ネットワーク施設における小児科領域の汎用医薬品の用法・用量実態調査

(櫛田賢次)

投与量設定根拠に関する調査から、予想よりはるかに多くの施設で「新小児薬用量」

(Augsberger の式による換算表などに類するもの) を使用していることが判明した。メジコン散、ピソルボン細粒、ナウゼリン DS、カロナール細粒などの特殊な用法を要しない医薬品については、簡便に使用できる本書が利用されていることがうかがえた。

ロイケリン散、硫酸ポリミキシン B 溶性錠、インデラル錠、ラシックス細粒、アルダクトン A 細粒などの専門的な治療に用いる医薬品は、診療科の専門医に処方されるため、学会ガイドライン、海外の正書などを投与量設定根拠とするものが多かった。

調査結果から添付文書が小児の臨床現場では活用できない現状が示唆され、添付文書の早急な整備が必要と考えられた。

2. 全国施設の治験の実施・基盤整備の進捗・改善状況の調査と評価

(中村秀文)

小児専門施設での CRC の設置状況では、平成 14 年度には 11%、17 年度には 38% と増加を見せたが詳細をみると CRC を依頼者からの派遣でまかなっているケースが多く見受けられ、問題解決に至っていない状況が示唆された。小児が集中する全国の小児専門病院には、治験の対象となりうる患者が数多く受診しているため、今後ますますの治験体制整備が小児治験推進のために必要ではないかと考えられた。この点については地方自治体の理解を求めながら、体制整備を進めていく必要性があるのではないかと考えられる。

治験受託の障害としては、やはりこれまでに報告されている手間がかかる、体制が不十分、暇がないなどの点が問題として上がっており、CRC 配置などの治験支援体制の整備により、医師の負担を可能な限り減らすことや、何らかのインセンティブを与えて意識を高めることが必要と推測された。

3. 製造販売後調査におけるネットワークの実運用の評価

(寺門浩之)

症例登録に向けた情報収集は、薬剤師の参加により有効に行えた。また中央施設に向けての

症例登録も速やかに行うことが出来た。特に薬剤師が参加することにより、処方確認で症例の漏れを防ぐことが出来たことが特徴的である。

しかしながら、事務的には症例が起きる前に調査の事前契約手続きが事務部門で上手くいかない施設が多く見られたことから、このような調査に向けて契約手続きなどの改善が必要と考えられた。

今回の調査では、症例が多い施設は製薬企業が調査を実施し、症例が少ない施設を本ネットワークが担当して実施する形で試行したため、十分な症例数を得ることが出来ず、全施設における正確な評価は出来なかった。

4. 小児に関わる添付文書記載のあり方の調査 (北園芳文)

小児等に対する用法用量は承認されていないが、小児等への薬物療法に使用される医薬品の添付文書で提供されている小児等への投与に関する情報については、通知に基づく定型的な記載と製剤固有の安全性の注意喚起が記載されたものが主であったが、「小児等への投与」の項がない添付文書も調査対象医薬品の約30%あった。

記載されている内容は安全性の注意喚起に関するものがほとんどであり、製薬企業が収集した小児の使用情報に基づく記載はなく、医療施設で有効な記載になるように改善が必要と考えられた。

E. 結論

1. ネットワーク施設における小児科領域の汎用医薬品の用法・用量実態調査 (櫛田賢次)

本研究により、一般的治療に用いられる医薬品は、Augsberger の式による換算表などに類するものを投与量設定根拠に用いており、その量は成人換算値での下限に近い量の場合が多

いことが示唆された。これらの投与量はエビデンスに基づくものではなく、その妥当性の評価もされていない。

調査結果から添付文書が小児の臨床現場では活用できない現状が示唆され、臨床現場で用いられている投与量設定根拠に十分なエビデンスが無いことから、添付文書の早急な整備が必要と考えられた。

2. 全国施設の治験の実施・基盤整備の進捗・改善状況の調査と評価

(中村秀文)

小児医療施設においても少しずつ治験の基盤整備は進んでいるものの、治験受託の障害としては、やはりこれまでに報告されている手間がかかる、体制が不十分、暇がないなどの点が問題として上がっており、CRC増員などの治験支援体制の整備により、医師の負担を可能な限り減らすことや、何らかのインセンティブを与えて意識を高めることが今後とも必要と考えられた。この点については地方自治体の理解を強く望むものである。

3. 製造販売後調査におけるネットワークの実運用の評価

(寺門浩之)

本研究による小児臨床試験候補施設選定案を活用して製造販売後調査を実施し、施設・製薬企業と共同で結果の解析を行った。施設選定案については、迅速に施設選定を行うことができ、製薬会社が時間をかけて施設に医薬情報担当者による調査を行い対応可能な医師を調べる方法よりも有用であることが推測された。

製造販売後調査の症例登録にネットワークを通じて薬剤師が関わることについては、合理的で有効であり、処方から対象患者をチェック

していくことにより正確な対象患者を把握することができることが明らかになった。

しかしながら、事務的には症例が起きる前に調査の事前契約手続きが事務部門で上手くいかない施設が多く見られたことから、このような調査に向けて契約手続きなどの改善が必要と考えられた。

また、薬剤師が恒常的に関与していくためには薬剤師の業務量増加への対策、薬剤師へのインセンティブ、電子システムによるサポートが必要であると考えられた。

今回の研究で、本選定案・ネットワーク使用は有効と考えられたが、症例が多い施設は製薬企業が調査を実施し、症例が少ない施設を本ネットワークが担当して実施する形で試行したため、十分な症例数を得ることが出来ず、全施設における正確な評価は出来なかった。本選定案は幅広い診療科で用いられる医薬品の調査でより有効であると考えられ、今後新たに幅広い診療科で用いられる医薬品の製造販売後調査で再評価を行いたいと考える

4. 小児に関わる添付文書記載のあり方の調査 (北園芳文)

小児等への薬物療法に使用される可能性のある医薬品の添付文書については、医療関係者が小児等への投与を考慮する際に有用な添付文書であるために、安全性の注意喚起に関する情報と合わせて、小児等への使用情報も適切に記載された添付文書が望ましい。現状の添付文書については平成9年に記載要領が通知され約10年を経過しようとしているが、小児等への投与に関する記載内容に関しては統一されていない。小児等への薬物療法のために有用な添付文書とするために、小児使用情報についても適切に反映できるような記載ルールを作成し、添付文書の記載整備を進める必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

該当する事項はみられなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 石川洋一：国立病院機構・ナショナルセンターにおける治験活性化への取り組み(6)，—治験ネットワーク化の推進(1)大規模治験ネットワークと医師主導治験—。The Pharmaceuticals Monthly, 48(7)：1083-1089, 2006
 - 石川洋一：薬剤師による処方支援(20)小児科領域の処方支援—医薬品適応外使用の改善に向けた薬剤師の試み—。医薬ジャーナル, 42(10)：2577-2582, 2006
 - 古川浩之, 石川洋一, 大津洋, 小出大介, 木内貴弘：臨床試験データの電子的伝達の標準化—米国視察報告より—。月刊薬事, 48(11)：1769-1778, 2006
 - 石川洋一：質の高いCRC業務をめざして：治験の電子化（現状と課題・CRC業務との関わり）。The Pharmaceuticals Monthly, 48(12)：1899-1905, 2006
 - 石川洋一, 古川裕之, 小出大介, 大津洋, 木内貴弘：電子カルテ導入病院における治験実施の現状と課題。日本病院薬剤師会雑誌, 42(12)：1577-1580, 2006
- ### 2. 学会発表
- 石川洋一：小児科における薬剤の適応外使用と治験推進のためのアクションプランデータネットワークの構築と応用。第109回日本小児科学会学術集会, 2006. 4. 21, 金沢
 - 石川洋一：コンプライアンスからアドヒアランス、小児に適した製剤の開発に向けて。第109回日本小児科学会学術集会, 2006. 4. 22, 金沢

- 石川洋一：Ideal EDC System from the Medical Institution Standpoint: An Experience from an Investigatorinitiated Clinical Trial. Third Multitrack Workshop in Japan:DIA Congress on the Development and Utilization of Pharmaceuticals, 2006.10.6. tokyo
- 石川洋一：小児病院の治験・臨床試験ネットワークの樹立に向けて 小児治験・臨床試験の現状と国立成育医療センターにおける取り組み. 第33回日本小児臨床薬理学会, 2006.11.30, 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし。

分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業
小児薬物療法におけるデータネットワークの実用性と応用可能性に関する研究

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）

平成18年度 分担研究報告書

小児薬物療法におけるデータネットワークの実用性と応用可能性に関する研究

（主任研究者） 石川 洋一

小児薬物療法におけるデータネットワークの実用性と応用可能性における研究

（分担研究者） 櫛田 賢次 （国立成育医療センター 薬剤部 薬剤部長）

（共同研究者） 石川 洋一 （国立成育医療センター 薬剤部 主任薬剤師）

（研究協力者） 相良 眞一 （国立成育医療センター 薬剤部 主任薬剤師）

研究要旨：本研究班ネットワーク32施設を対象として、小児科領域で汎用されているが適応外使用に該当する内用薬を薬効群別に選択し、その薬剤の主な使用診療科の薬用量設定根拠について、また特定医薬品（6薬剤）の年齢、用法・用量などについての実態調査を行った。

また、国立成育医療センターにおける17年度1年間の処方実績から薬効群別の汎用内用医薬品上位147薬剤及び特定の注射用抗生剤の使用実態について調査を行った。

その結果、薬効群別汎用医薬品（適応外使用）の薬用量設定根拠は5分類に大別できた。特殊な医薬品や循環器用薬などは海外の成書や治療ガイドラインを参考に、鎮咳去痰薬や消化器系用薬などは新小児薬用量や Augsberger の式による換算値を利用し、その他、抗てんかん薬や抗精神病薬は血中濃度を測定するか、または患児の薬物反応を見ながら使用していることがわかった。

特定医薬品（6薬剤）の使用実態ではメロペネム注、ゲンタマイシン注、スルファメトシサゾール・トリメトプリム内服剤はほぼ添付文書記載用量の範囲内であり、バンコマイシン注、フロセミド内服剤、カプトプリル内服剤は添付文書記載の下限用量を下回る用量であった。

国立成育医療センター（以下、当院とする）の汎用内用医薬品（147品目）の使用実態調査では、大部分が Augsberger の式の換算値による薬用量の範囲で使用されていた。しかし、特定の医薬品（注射用抗生剤を含む）又は薬効群では添付文書又は海外添付文書の薬用量と比較した場合、少な目の薬剤もあった。その要因として、小児科領域で使用される医薬品の適応外使用が背景にあり、医師が適正に使用できるように添付文書にエビデンスに基づいた情報を掲載する必要がある。

A. 研究目的

小児薬物療法においては、小児に対する用法・用量が添付文書に記載されていない医薬品が、臨床上の必要性から、多くの患児に使用されている実態がある。森田らの調査によると小児科領域で使用されている医薬品の約

75%が添付文書に小児に対する用法・用量が明記されていない、いわゆる「適応外使用」の報告がある。

本研究は小児薬物療法における用量設定について、その実態を把握することを目的として、協力施設における処方医の薬用量設定根

拠および小児科領域で汎用される特定医薬品の用量についての処方実態調査を行う。

また、国立成育医療センター（以下、当院とする）の薬歴データ（処方歴）から、薬効群別汎用内用薬（147品目）および注射薬・抗生剤5薬剤（実施歴）の年齢別平均投与量を調査し、投与量の実態を把握することを目的とした。

B. 研究方法

（1）薬用量設定根拠に関する調査

小児科領域で汎用されるが、小児の薬用量が添付文書に記載されていない代表的な医薬品について、処方医師の薬用量設定根拠を薬効群別に調査した。なお、対象医薬品は当院における各薬効群から適応外使用に該当しかつ使用頻度の多い医薬品から選択した。（医薬品リスト参照）

調査方法は、対象医薬品を主として処方する診療科における当該医薬品の用量設定根拠を調査する。例えば、成人量から Augsberger の式などで算出する、Nelson Textbook of Pediatrics、Pediatric Dosage Handbook、海外添付文書・PDR・教科書などの成書など、処方する場合何を根拠に行っているかについて調査した。

（2）特定医薬品の処方実態調査

添付文書に基づく用量と、医療機関で実際に使用されている用量に相違があると予想される対象医薬品について、小児薬用量（15歳未満）の処方実態調査を行い、添付文書の用量と比較検討を行った。添付文書に記載のない場合は、海外の成書（Pediatric Dosage Handbook、又は Nelson Textbook of Pediatrics）の記載用量を参考にして比較検討した。

調査項目は、①一般名、②. 投与経路（点

滴静注・筋注・内服）、③診療科、④性別、⑤年齢（歳 ヶ月）、⑥用法（1日の投与回数）、⑦用量（1日投与量）、⑧重症度とした。

調査医薬品は、①ゲンタマイシン注、②バンコマイシン注、③メロペネム注、④フロセミド内服剤、⑤スルファメトキサゾール・トリメトプリム内服剤、⑥カプトプリル内服剤とした。

また、登録方法は前向きによる連続登録方式（調査開始日より処方オーダー順に登録する）とし、調査件数は各施設1薬剤当たり原則10症例以上とした。また、調査期間は平成18年9月1日～9月末日までの1ヶ月間とした。

（3）当院の処方実態調査

当院の薬歴管理システムに蓄積されている17年度1年間の薬歴データに基づき、代表的な10薬効群の中で汎用されている147医薬品を選択した。また、汎用注射用抗生剤（ゲンタシン注、バンコマイシン注、メロペン注、カルベニン注、セフォタックス注の処方実態調査を行った。投与時の体重が特定できない場合は年齢群別に分類（表1）し、厚生労働省及び文部科学省が公表している年齢別体重から男女平均体重を算出（表2）した。投与量と年齢の関係について回帰直線として求め、相関係数（R）を算出した。

内服剤については、成人用量に基づき Augsberger の換算式から算出される用量と比較検討した。また、注射剤で添付文書に記載のない場合は、海外の成書（Pediatric Dosage Handbook、又は Nelson Textbook of Pediatrics）の記載用量を参考にして比較検討した。

○薬効群別調査医薬品リスト（商品名）

- 1)抗生剤・抗菌剤：①バクトラミン顆粒、②イトリゾール Cap、③硫酸ポリミキシン

B 溶性錠、2)呼吸器・抗アレルギー剤：①ペリアクチン散、②アレグラ錠、③ジルテック錠、④アレロック錠、3)副腎皮質ホルモン剤・蛋白同化ホルモン剤：①コートリル錠、②プリモボラン錠、③メドロール錠、④デカドロン錠、4)精神神経系用剤：フェノバル散、②リスパダール細粒、③リタリン散、④デプロメール錠、⑤インプロメン細粒、5)消化器用剤：ガスター散、②ナウゼリンドライシロップ、③ウルソ顆粒、④コロネル細粒、⑤ペンタサ錠、6)化学療法剤・免疫抑制剤：①ロイケリン散、②ブレディニン錠、③セルセプト Cap、7)解熱・鎮痛剤・抗リウマチ薬：カロナール細粒、②アスピリン、③リウマトレックス、8)鎮咳去痰剤：ビソルボン細粒、②メジコン散、9)循環器系用剤：ラシックス細粒、②アルダクトン細粒、③カプトリル細粒、④インデラル錠、⑤コメリアン顆粒、10)その他：①ポラキス錠、②フェロミア顆粒、③リポール細粒、④バップフォー錠

なお、同一成分の後発医薬品も調査対象とした。

C. 研究結果

(1) 薬用量設定根拠に関する調査

薬用量設定根拠に関する調査結果については図1(別添資料1)のとおりである。集計方法として、①新小児薬用量(改訂第3版:診断と治療社)、②Augsberger の式(von Harnack の換算表を含む)、③海外の成書「Pediatric Dosage Handbook(PDH とする)、Nelson Textbook of Pediatrics、PDR 海外添付文書及び論文(総説等)」、④ガイドライン・治療プロトコール・治療マニュアル、⑤その

他、に分類した。

①「新小児薬用量」を根拠にしている割合の多い医薬品はメジコン散(75%)、ビソルボン細粒(72%)、ナウゼリン DS(71%)、カロナール細粒(65%)、フェロミア細粒(64%)、ガスター散(61%)が高い割合を占めた。

②「Augsberger の式(von Harnack の換算表を含む)」を根拠にしている医薬品は、アレロック錠(25%)、インプロメン細粒(25%)、ガスター散(22%)、ジルテック錠(18%)、ビソルボン細粒(17%)、ペリアクチン散(16%)が比較的高い割合を占めた。

③「海外の成書等」を根拠にしている医薬品は、インデラル錠(42%)、ラシックス細粒(40%)、アルダクトン A 細粒(36%)、カプトリル細粒(32%)、プリモボラン錠(30%)、バップフォー錠(23%)等が比較的高い割合を占めた。

④ガイドライン・治療プロトコール等は、ロイケリン散(66%)、ポリミキシン B 溶性錠(59%)、イトリゾール Cap(42%)、バップフォー錠(31%)、リポール細粒(24%)、アスピリン(23%)バクトラミン顆粒(21%)等は比較的高い割合を占めた。

⑤その他を参考にしている医薬品は、ペンタサ錠(62%)、リスパダール細粒(60%)、リウマトレックス(54%)、セルセプト Cap(51%)、デプロメール錠(49%)、インプロメン細粒(49%)、アレグラ錠(46%)、コロネル細粒(45%)、フェノバル散(44%)、ブレディニン錠(43%)、バップフォー錠(38%)、コートリル錠(36%)が比較的高い割合を占めた。

(2) 特定医薬品の処方実態調査

32 施設を対象に 5 薬剤(①ゲンタマイシン注、②バンコマイシン注、③メロペネム注、

④フロセミド内服剤、⑤スルファメトキサゾール・トリメトプリム内服剤、⑥カプトプリル内服剤)についての使用実態調査結果を図2(別添資料2)に示した。

その結果、メロペネム注(n=112)、ゲンタマイシン注(n=95)はほぼ添付文書記載用量に近似した回帰直線を示した。スルファメトキサゾール・トリメトプリム内服剤(n=255)はPDHを参考にした適応及び用量と比較した場合、尿路感染予防の適応用量の上限用量に近い回帰直線を示した。バンコマイシン注(n=70)、フロセミド内服剤(n=315)、カプトプリル内服剤(n=63)については添付文書記載用量よりかなり少ない用量を使用している実態が明らかになった。

(3) 当院における薬効群別汎用内服薬及び注射用抗生剤の処方実態調査を行った。薬効群別汎用内服薬についての調査結果を図3(別添資料3)に示した。

1. 精神神経系薬

セルシン散(n=791)は使用回帰直線が年齢に関係なく10mgの直線であった。小児の場合、添付文書では3歳以下で1日1~5mgとなっているが、添付文書の2~6倍用量を使用しているケースが散見された。

フェノバルビタール散(n=310)は新生児から小児までまんべんなく使用されており、Augsbergerの式の下限用量に近い回帰直線を示していた。しかし、精神神経系の薬剤は少量から開始し、反応性を見ながら増量しているパターンを示していた。ハイセレニン細粒(n=162)及びピセレニカR顆粒(n=327)は成人量から算出された上限・下限の用量直線の平均用量パターンを示しており、血中濃度測定を行い用量調節していることが想定された。

2. 解熱・鎮痛薬・抗リウマチ薬

カロナール細粒(n=3965)は安全性が高いため1年間で約4000名の患児に使用されていた。6ヶ月以上の患児では成人量から算出された下限用量に近似の使用パターンを示した。

アスピリン(n=166)は明確に解熱・鎮痛及び抗血小板作用(少量)目的とした2つの使用パターンに分かれていた。

3. 精神神経系用剤

リスパダール細粒(n=265)は小児の適応がないため成人用量からAugsberger式の換算値に基づき上限・下限用量直線を引き、使用分布図を確認した結果、下限に近い使用パターンを示し、また、0.25mgずつ増量する使い方をしていた。

4. 循環器用薬

アルダクトンA細粒(n=313)及びラシックス細粒(n=323)は各年齢群で使用されており、小児の適応がないことから成人用量からAugsberger式の換算値に基づき上限・下限用量直線を引き、使用分布図を確認した結果、ほぼ下限に近似する使用回帰直線を示した。3歳までの小児225例のデータを見ても同様に下限に近い使用パターンであった。

5. 鎮咳去痰薬

アスベリン散(n=3728)、ムコソルバンシロップ(n=1921)は生後約3ヶ月以上の患児に汎用されており、ほぼ添付文書の小児用量記載通りの使い方を示す使用回帰直線を示した。

6. 消化器用薬

ビオフェルミン散(n=1991)、ビオフェルミンR散(n=1958)、ミヤBM細粒(n=495)ともに0.5~3.0gまで0.5g刻みでの使用パターンを示す回帰直線であった。

7. ステロイド・蛋白同化ホルモン剤

プレドニゾロン散(n=582)は主に6ヶ月以

上の患児を対象に各種疾患に使用されており、ほとんど年齢に依存しない使われ方をしており、10～20mg の範囲で使用回帰直線を示した。

8. 呼吸器・抗アレルギー薬

ザジテンドライシロップ(n=761)、セルテクトドライシロップ(n=528)、アレジオンドライシロップ(n=167)、及びホクナリンドライシロップ(n=1703)は概ね添付文書の小児用量記載どおりであった。しかし、シングレア錠(n=413)は添付文書の適応では、6歳以上の患児に使用されることになっているが、実際は4歳から使用されており、しかも9歳から成人用量の10mgを使用している症例があることがわかった。

9. 抗生剤・抗菌剤

サワシリン細粒 (n=2113)、オーグメンチン顆粒 (n=446)、ケフラール細粒 (n=1244)、セフゾン細粒 (n=1006) ホスミシンドライシロップ (n=117)、クラリスドライシロップ (n=581)、エリスロシンドライシロップ W (n=618) は添付文書記載用量の下限用量又はそれ以下の用量で予防投与されている実態が判明した。バクタ顆粒 (n=610) は添付文書への小児用量記載がないため PDH を参考に、①通常の感染症時、②尿路感染予防各々について上限・下限用量直線と使用実績による回帰直線と比較した結果、明らかに尿路感染予防投与量の範囲内であった。

一方、メイアクト MS 細粒 (n=1188)、フロモックス細粒 (n=734)、ジスロマック細粒 (n=465) は概ね添付文書記載用量を使用していた。

当院における平成17年度1年間の注射用抗生剤使用実態調査の結果を図4(別添資料4)に示した。ゲンタシン注 (n=1502) の使

用回帰直線は添付文書記載の小児薬用量(1日0.8～2.4mg/kg 分2～3)の上限用量直線とほぼ一致していた。新生児に対して年間634件使用されていることから、生後1ヶ月(約5kg未満)のPDHの新生児記載用量に基づき32施設と使用回帰直線を比較した。その結果、新生児では感染予防投与を目的としていることが多いため32施設の使用回帰直線より少なめの使用パターンであった。また、バンコマイシン注は32施設、当院ともに添付文書記載の下限用量よりかなり少ない使用回帰直線を示した。その他、小児科領域ではメロペン注(n=1840)、カルベニン注(n=660)、バンコマイシン注(n=1452)、ゲンタシン注(n=1502)、セフォタックス注(n=989)ともにほぼ適正な使用量であった。

D. 考 察

小児疾患には成人と共通して使用されるものが多いため、成人同様に多様な医薬品が必要である。しかし、臨床の現場では、小児に対する効能・効果、用法・用量が未承認の医薬品の多くが小児使用されている。

投与量設定根拠に関する調査から、予想よりはるかに多くの施設で「新小児薬用量」を使用していることが判明した。新小児薬用量は、小児の用法・用量の記載のない場合は、成人量からAugsbergerの式(von Harnackの換算表を含む)に基づき換算されたものであり、特殊な使い方を要しない医薬品については、簡便に使用できる本書が利用されていることがうかがえた。また、Augsbergerの式(von Harnackを含む)と「新小児薬用量」は同様と考慮される。

一方、ガイドライン・治療プロトコール・治療マニュアルに基づいて薬用量設定して