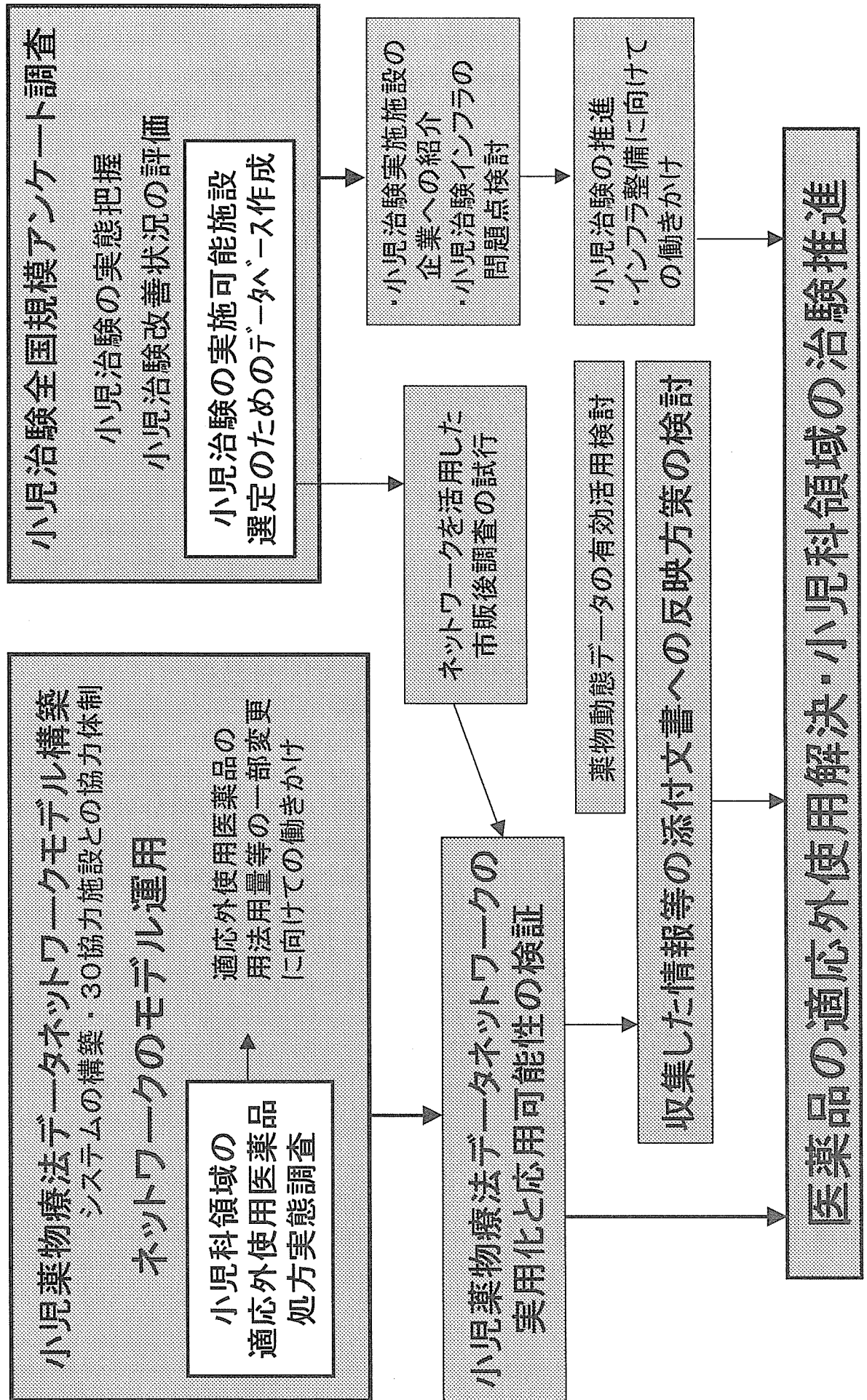


これらの実績を評価され、本研究班は平成17年度からの「小児薬物療法根拠情報収集事業」の国内使用実態調査に参画するものとなり、メトトレキサートカプセルの若年性特発性関節炎の効能・効果ですでに調査を開始した。今後は小児薬物療法検討会議の選定方針にしたがって調査を進める。医薬品医療機器総合機構が平成17年度から実施している小児薬物療法の安全性情報の調査では拠点となる医療機関を組織し、安全性情報の収集等を開始するための小児薬物療法に関する医療機関ネットワーク試行調査を協力して実施、平成18年度からは「小児科領域での輸液、維持液投与後の低ナトリウム血症に関する調査」などを進めている。

#### **一般国民への啓発に向けた成果**

平成18年7月30日午後7時のNHKニュース他で本研究班の小児薬物療法における剤形変更問題について報道され、小児科領域において小児に使用しやすい剤形が必要であること、施設の薬剤師が安全確保に務めながら対応している状況が国民に伝わり反響を呼んだ。その他、薬事日報やJapan Medicine 他の雑誌等で小児薬物療法の適応外使用問題が取り上げられ広く改善の必要性を訴えることが出来た。

# 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16~18年度)



## 研究1. 小児薬物療法データネットワークのモデル運用

### 1-1. 適応外使用医薬品実態調査「ジアゼパム製剤（内用剤、外用剤、注射剤）」

山口 正和 国立がんセンター東病院 薬剤部  
加藤 裕久 国立がんセンター中央病院 薬剤部  
櫛田 賢次 国立成育医療センター 薬剤部

#### 研究要旨

平成13年度から平成15年度まで行ってきた厚生労働科学研究「小児薬物療法におけるデータネットワークのモデル研究」では、国立病院の成育医療ネットワーク基幹施設・協力施設、日本小児医療総合施設協議会会員施設及び大学病院を含む32施設に参加いただき、薬物療法データネットワークを構築した。

その中で日本小児科学会・厚生科学研究大西班（小児医薬品調査研究班による分科会別の適応外使用改善に関する優先順位表）に基づき、医療現場において実際に小児領域での使用が多いと思われる医薬品について適応外使用医薬品の処方実績調査を実施してきたところである。

平成16年度には、平成14年度の出担研究として加藤らが実施した「小児薬物療法における適応外使用医薬品に関する実態調査」で収集された調査結果をもとに、ジアゼパム製剤に関する処方実績調査を行い、平成14年度調査データの有効活用を含め、小児における適応外使用の実態を明確にし、改善を図るため研究を実施した。

その結果、ジアゼパム製剤（内用剤、外用剤、注射剤）として1746件の処方実績データが収集され、添付文書上の効能・効果に該当しない使用実態が明らかとなった。

#### A. 研究目的

厚生労働科学研究「小児薬物療法におけるデータネットワークのモデル研究」において、平成14年度に出担研究「小児薬物療法における適応外使用医薬品に関する実態調査」が加藤らによって実施された。

この調査で収集された結果をもとに、平成16年度は、小児領域での使用が多いと考えられるジアゼパム製剤（内用剤、外用剤、注射剤）についての処方実績調査を平成14年度調査データの有効活用を含め、小児における適応外使

用の実態を明確にし、改善を図るため研究を実施した。

ジアゼパム製剤については、日本小児神経学会より、平成16年度厚生労働科学研究大西班の出担研究「プライオリティリストの刷新のためのカテゴリー」（出担研究者：中村秀文）において「国内に医薬品はあるが、小児（あるいは必要な年齢群）の用量が不明確なもの」のカテゴリーに分類されている。その中では、小児における「熱性けれん、てんかん」が適応外使用とされており、適応拡大が要望として出され

ている。

## B. 研究方法

### (事前調査)

1) ジアゼパム製剤には後発品が多数存在することから、処方実績調査を実施するにあたり事前調査として、各施設におけるジアゼパム製剤の採用実態調査を実施する。

### (本調査)

1) 研究協力施設全科における16歳以下の患者のジアゼパム製剤使用実績について調査する。入院及び外来に関わらず一患者一データとする。

2) データ入力方法はインターネット・ホームページ「小児薬物療法研究」にアクセスし、所定のデータ入力画面の項目に従い入力を行う。

(ホームページアドレス：<https://www.crf.ebm.ne.jp/cmt/index.html>) 適応外使用の実態を調査することが目的であることから、保険請求病名ではなく実病名、有害事象の有無及び有効性等について調査を行うため、処方医師の協力を要請し実施する。

4) 調査期間は、平成16年11月1日より平成16年11月30日までの1ヶ月間とする。

### (倫理面への配慮)

患者情報に関しては各研究協力施設の取り扱い規則に従うこととする。データには患者氏名および患者IDなど個人を特定できるものを用いず、管理番号を付けて情報を整理することにより、非個人情報化したデータとする。また、管理番号は研究協力者が管理する。

本研究は、「疫学研究に関する倫理指針」(平成14年文部科学省・厚生労働省告示第2号)における「人体から採取された試料を用いない研究」の「既存資料のみを用いる観察的研究の場合」に属し、個別の同意取得を前提としない研究にあたる。

したがって、同意取得の可否によるデータのかたよりを防ぐためにも、原則同意取得は行わ

ないものとした。

5) ジアゼパム製剤に関して、先発製造元の一つである武田薬品工業株式会社の担当者と、適応外使用内容の解析と小児における適応拡大あるいは添付文書における使用上の注意の記載変更の可能性について検討を行う。

## C. 研究結果

研究協力施設30施設(国立病院等10施設、公立こども病院14施設、大学病院6施設)に調査依頼を行った。その結果、30施設すべてより調査結果を得た。

### (事前調査結果)

調査対象製剤品目(薬価収載のジアゼパム製剤)は56剤あり、その内訳は、内用剤(錠剤、散剤、シロップ剤)49剤、注射剤4剤、外用剤3剤である。

内用剤、注射剤ともに先発2社の製剤が採用品目の大半を占め、後発品の採用はほとんどみられなかった。外用剤(坐薬)は、1社の製剤しかなく100%近くの施設で採用されていた。

### (本調査結果)

報告件数は全体で1746件となっており、その内訳は、内用剤787件、注射剤97件、外用剤862件であった。

### 1.年齢

・内用剤：  
新生児7件、乳児157件、児童507件、青年期116件

・注射剤：  
新生児4件、乳児34件、児童55件、青年期4件

・外用剤：  
新生児1件、乳児277件、児童539件、青年期45件

### 2.外来・入院別

・内用剤：  
外来169件、入院577件、不明41件

・注射剤：

外来 17 件、入院 74 件、不明 6 件

・外用剤

外来 486 件、入院 307 件、不明 69 件

### 3.対象疾患

・内用剤：

麻酔前投与 494 件、筋緊張の軽減 131 件、適応外使用 125 件、神経症における不安・緊張・抑うつ 21 件、心身症における身体症状並びに不安・緊張・抑うつ 14 件、うつ病における不安・緊張 2 件

・注射剤：

不安・興奮・抑うつの軽減 45 件、痙攣の抑制（てんかん）25 件、適応外使用 24 件、神経症における不安・緊張・抑うつ 2 件、痙攣の抑制（中毒）1 件

・外用剤：

小児に対する熱性痙攣及びてんかんの痙攣発作の改善 622 件、適応外使用 240 件

### 4.適応外使用

・内用剤（125 件）

その他 58 件、痙攣の抑制（てんかん）36 件、てんかん 20 件、不安・興奮・抑うつの軽減（麻酔前、麻酔導入）10 件、不安・興奮・抑うつの軽減（アルコール依存症の禁断症状（離脱））1 件

・注射剤（24 件）

小児に対する熱性痙攣及びてんかんの痙攣発作の改善 11 件、その他 9 件、筋緊張の軽減 2 件、麻酔前投与 1 件、心身症における身体症状並びに不安・緊張・抑うつ 1 件

・外用剤（240 件）

麻酔前投与 151 件、その他 39 件、痙攣の抑制（てんかん）22 件、筋緊張の軽減 15 件、不安・興奮・抑うつの軽減 7 件、神経症における不安・緊張・抑うつ 3 件、痙攣の抑制（中毒）2 件、心身症における身体症状並びに不安・緊張・抑うつ 1 件

## D. 考察

適応外使用としての使用が多く、小児の専門施設以外の小児領科でも使用が多いと思われる医薬品としてジアゼパム製剤について調査を行った。古くから臨床の場で使用されてきたジアゼパム製剤においては薬価も高くなく、後発品の使用もあまり多くはなかった。

しかしながら、内用剤の報告数 787 件のうち 125 件が、注射剤 97 件のうち 24 件が、また外用剤 862 件のうち 240 件が適応外使用と報告されている。

このような状況を少しでも改善するために、我々は、当研究班の調査結果の公表を積極的に行うことで現状を各方面に広く知っていただき、小児薬物療法における適応外使用の改善を期待して、医療業界新聞や雑誌などへ情報の提供を行ってきた。

ジアゼパム製剤においては、小児領域における「熱性けいれん、てんかん」での適応外使用が日本小児神経学会からのプライオリティリストに上がり、本研究班の調査においても使用頻度の高いことが判明していた。

当分担研究では、「熱性けいれん、てんかん」の適応外使用だけではなく、ジアゼパム製剤の剤形の違いによる使用目的や使用頻度を調査した。この結果を基にジアゼパム製剤の剤形ごとに異なっている効能・効果について、製薬企業および行政に働きかけることで可能な範囲で統一していけないかと考えている。

平成 17 年度から新規に「小児薬物療法根拠情報収集事業」が国立成育医療センターを中心に進められる。ここでは、ジアゼパム製剤のような、小児の薬物療法において適応外使用ではあるが、従来より使用されている薬剤などを対象に情報収集と使用法の評価・整理が行われる。

今後は、当研究班で構築してきたネットワークシステムの応用と研究成果の有効活用を念頭に置きこの事業との連携を考えている。

## E. 結論

小児で使用されているにも関わらず使用上の注意では、「小児に対する安全性は確立されていない」との記載が多く医薬品において見受けられる。現状のシステムでは対応が進まないことから、既存のデータでの申請の可能性を検討すべく、どのような条件がクリアされればよいのか、今回の調査結果をもとに製薬企業と

行政当局との間で早急に適応拡大あるいは使用上の注意の変更に向けた相談が望まれる。

また、必要市販後特別調査等による安全性データの集積で記載変更を担保できる方法の検討が望まれる。

表1 ジアゼパム製剤 採用薬剤事前調査結果

調査施設数:

調査対象施設数		30
内 訳	総合病院	14
	小児専門施設	16

調査施設数:

調査対象製剤		56
内 訳	内服(錠・散・ブロック)	49
	注射剤	4
	座剤	3

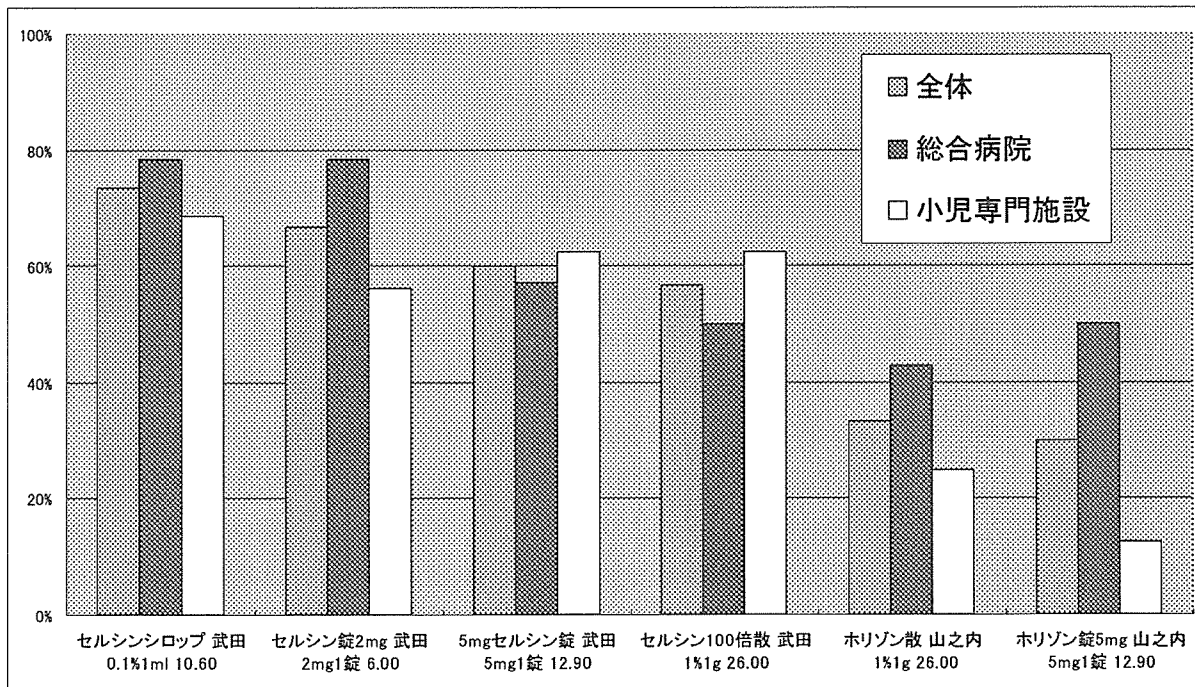


図1-1 ジアゼパム製剤 採用薬剤事前調査結果 ジアゼパム内服(錠・散・シロップ)

※ 採用率 0%の製剤は除く

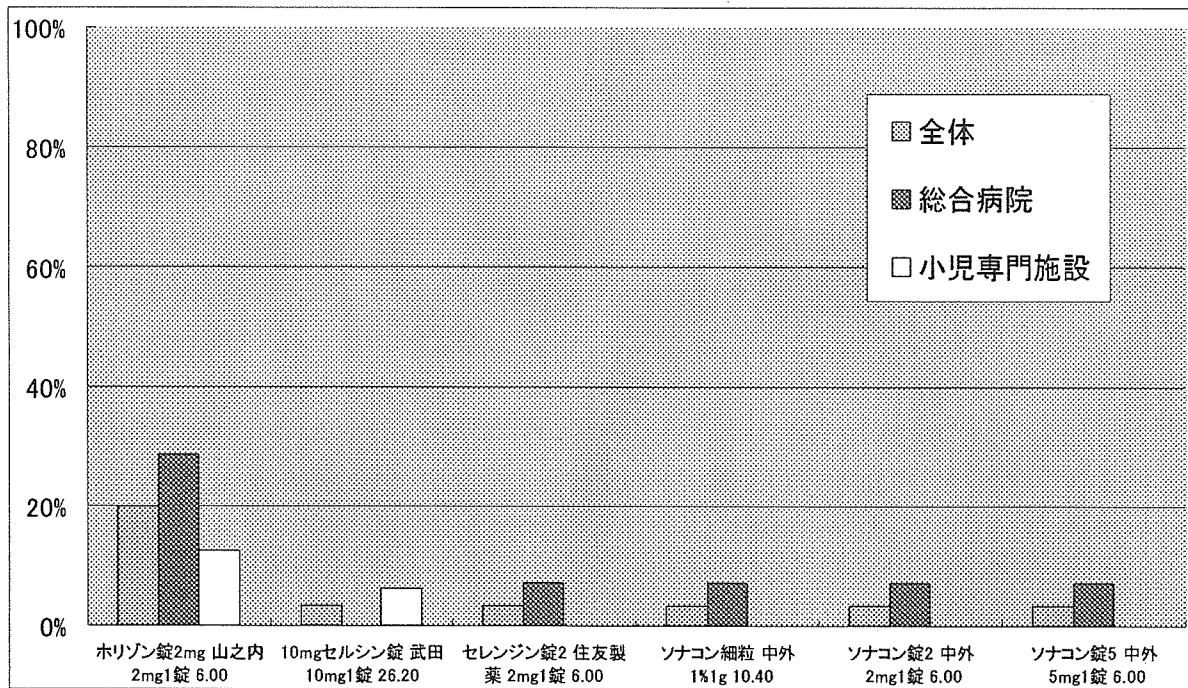


図1-2 ジアゼパム製剤 採用薬剤事前調査結果 ジアゼパム内服(錠・散・シロップ)

※採用率0%の製剤は除く

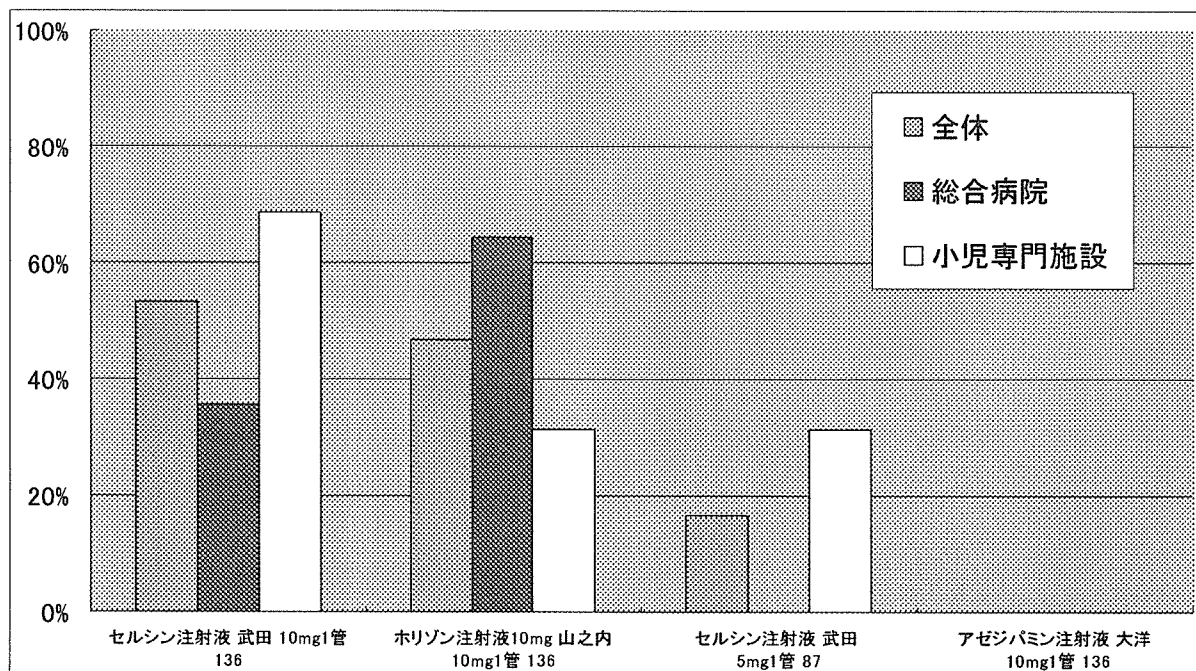


図2 ジアゼパム製剤 採用薬剤事前調査結果 ジアゼパム注射剤



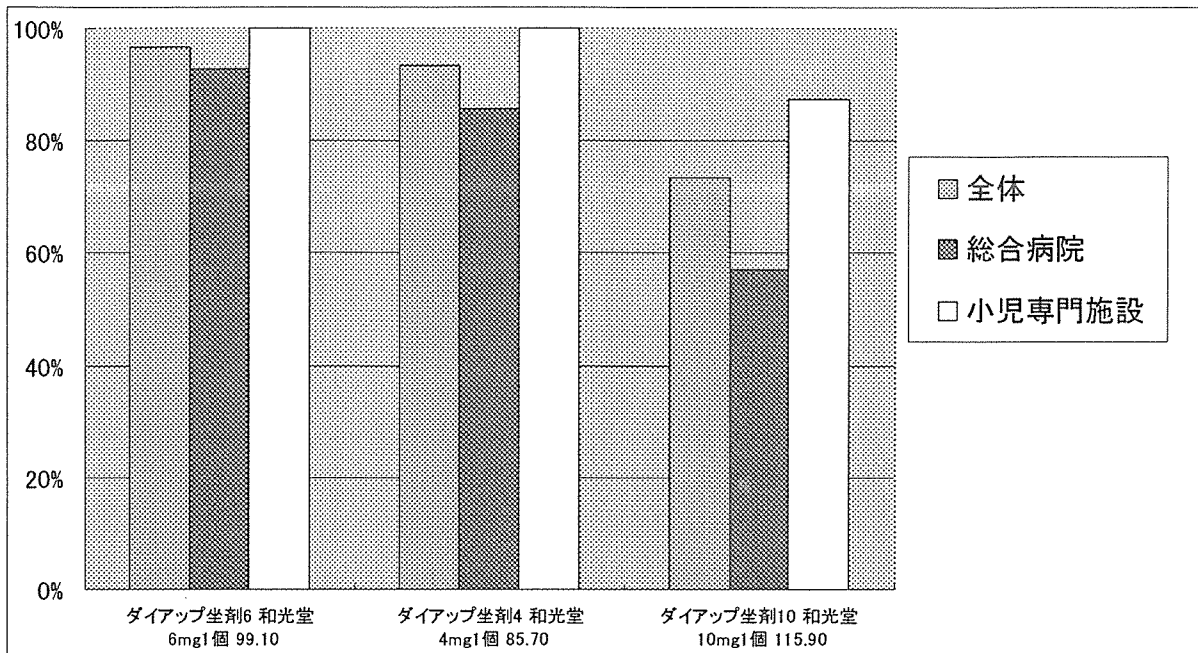


図3 ジアゼパム製剤 採用薬剤事前調査結果 ジアゼパム坐剤

表2 データ回収

	調査依頼施設	回答施設	回答率
国立関係病院	10 施設	10 施設	100%
公立こども病院	14 施設	14 施設	100%
大学病院	6 施設	6 施設	100%
合計	30 施設	30 施設	100%

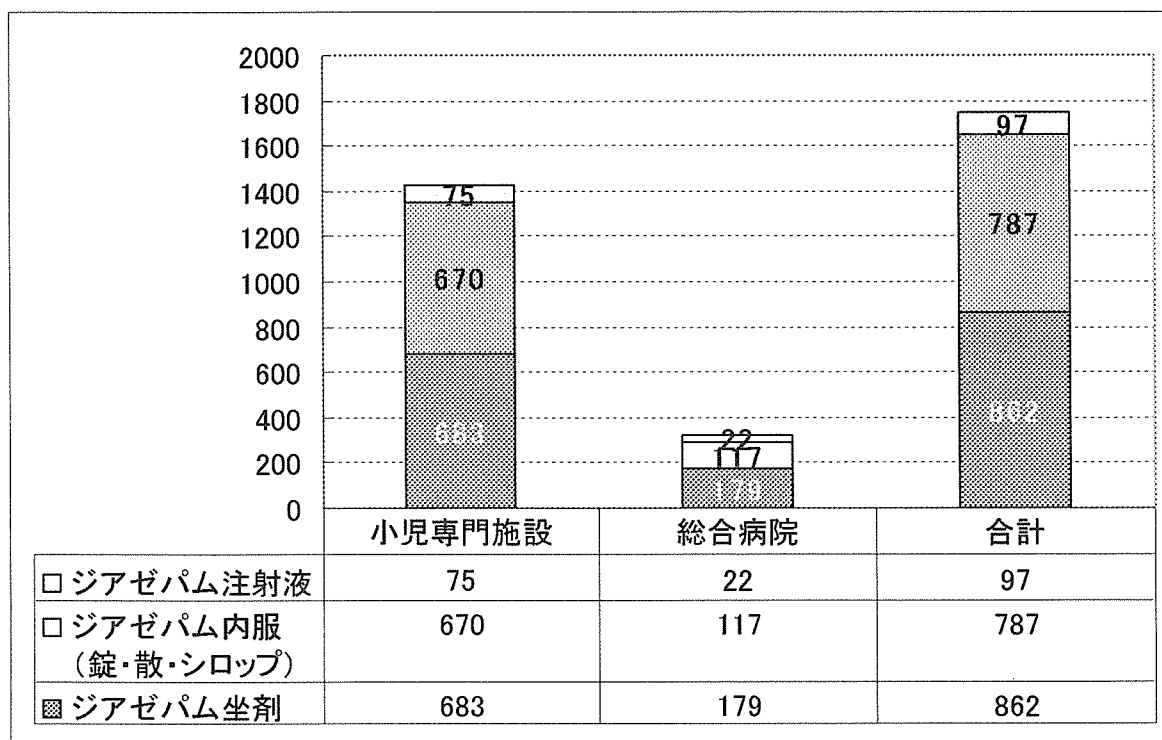


図4 剤形別報告件数

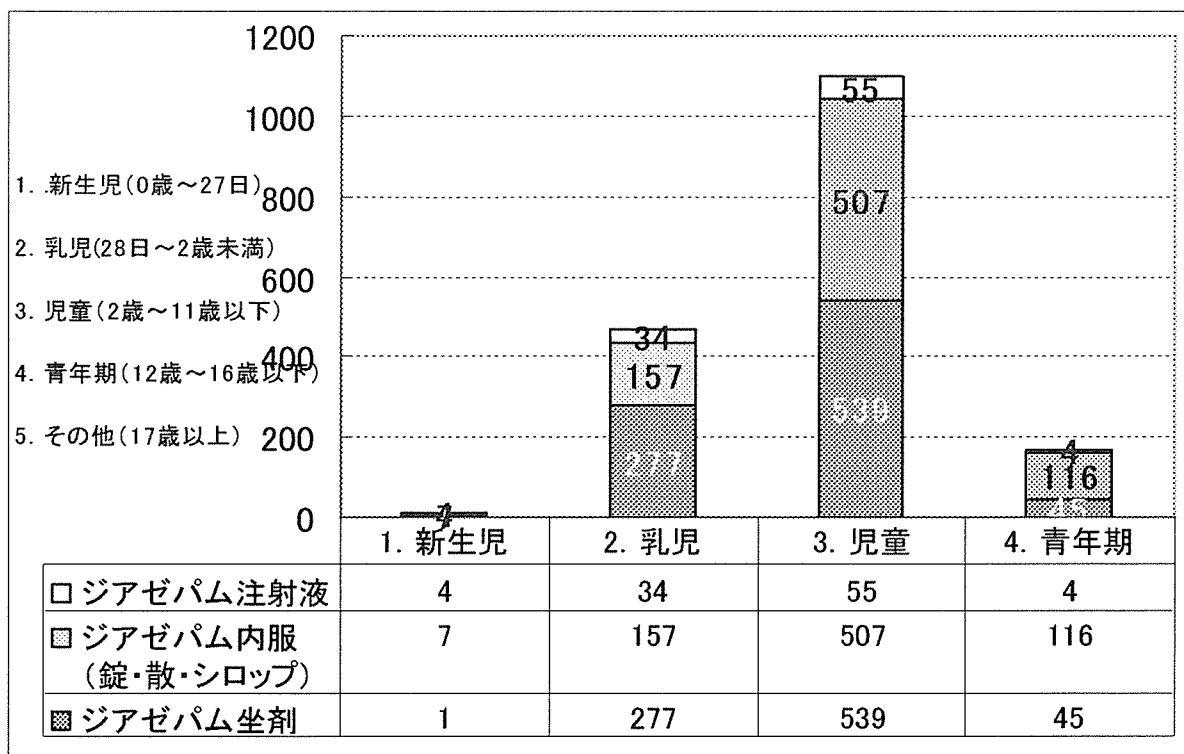


図5 使用実績 年齢別

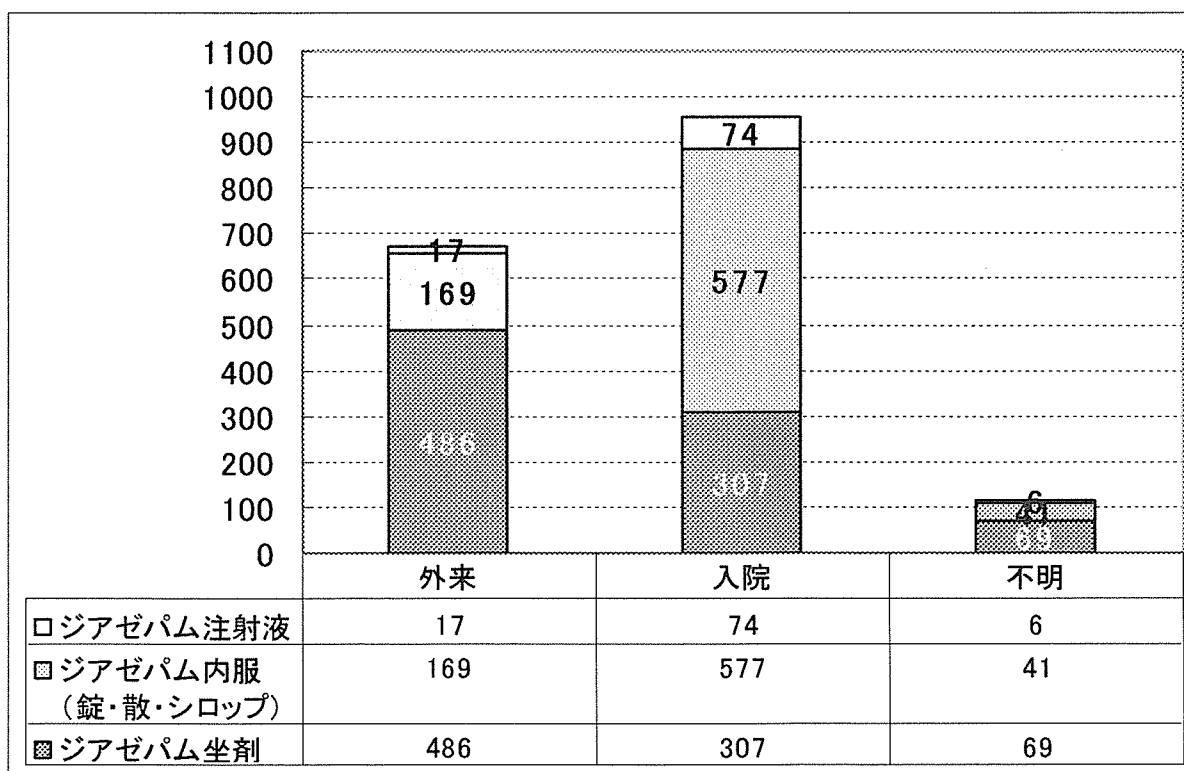


図6 使用実績 診療区分別

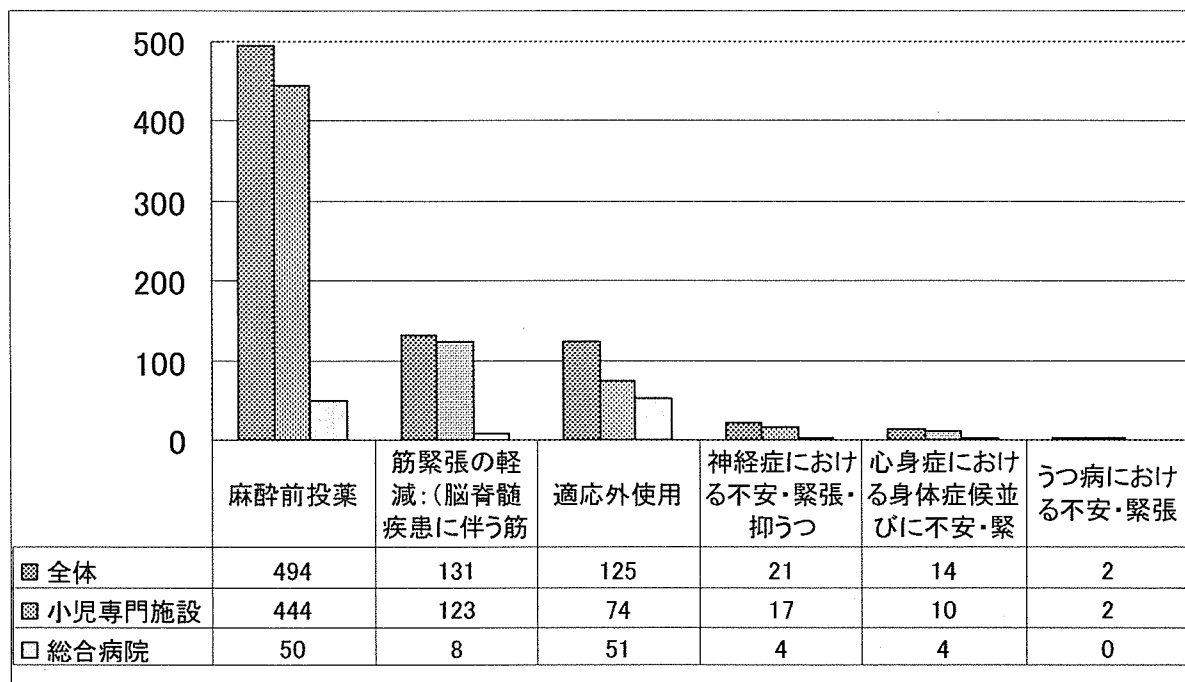


図7 使用実績 対象疾患別 ジアゼパム内服(錠・散・シロップ)

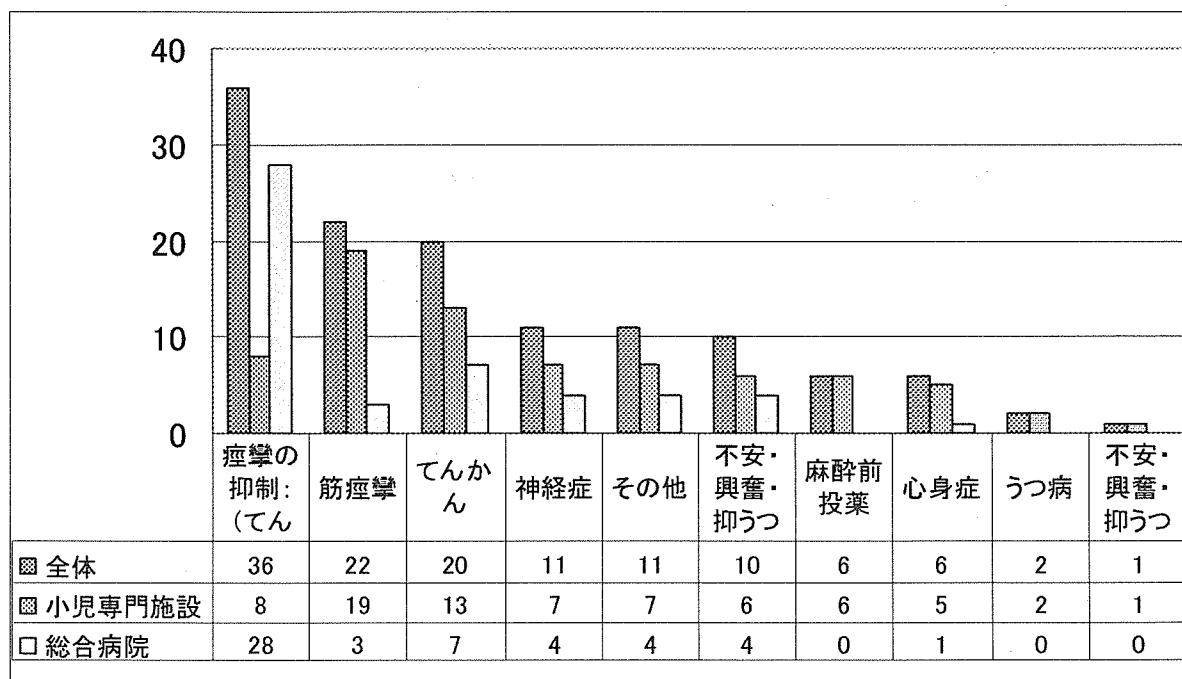


図8 使用実績 適応外使用疾患 ジアゼパム内服(錠・散・シロップ)

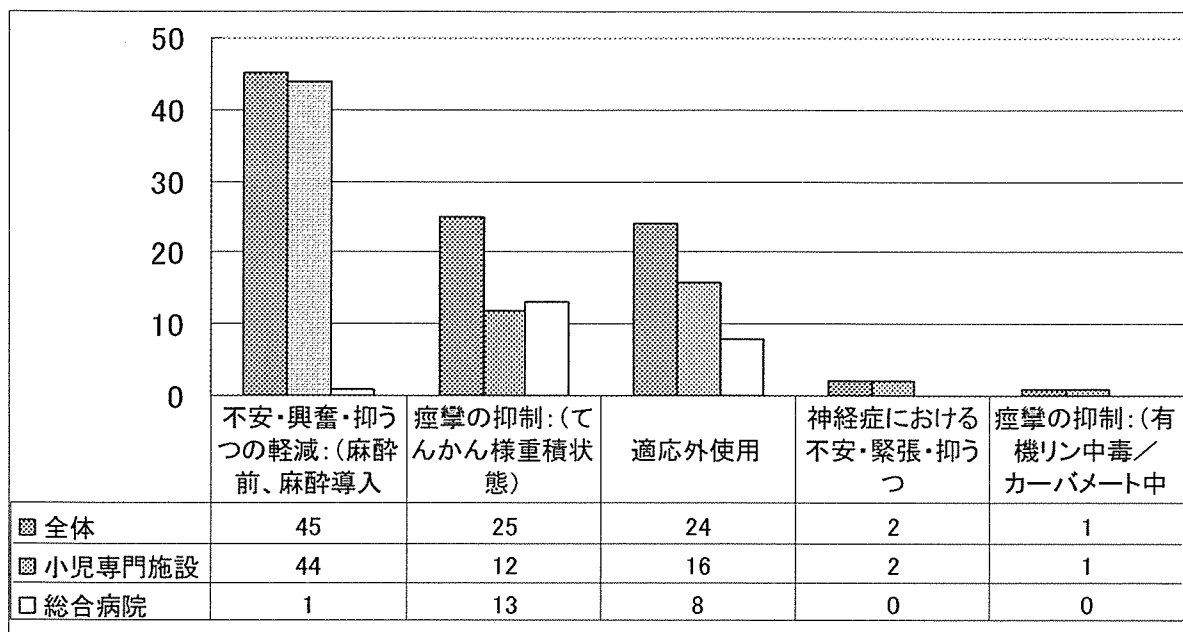


図9 使用実績 対象疾患別 ジアゼパム注射液

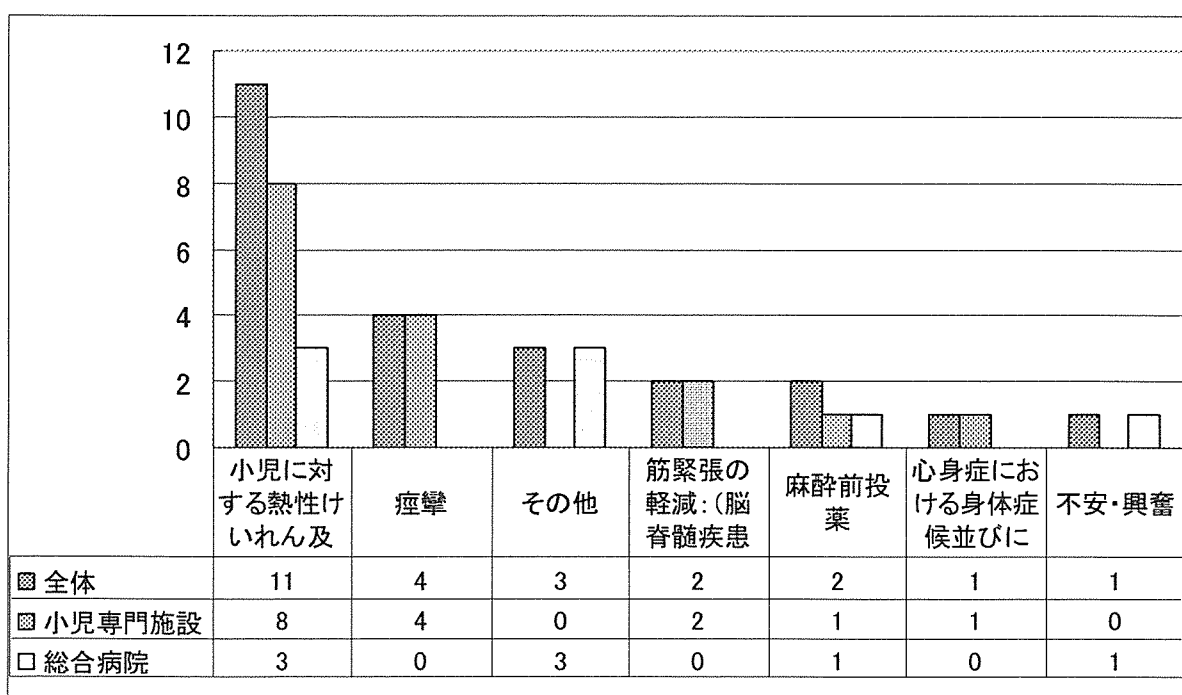


図10 使用実績 適応外使用疾患 ジアゼパム注射液

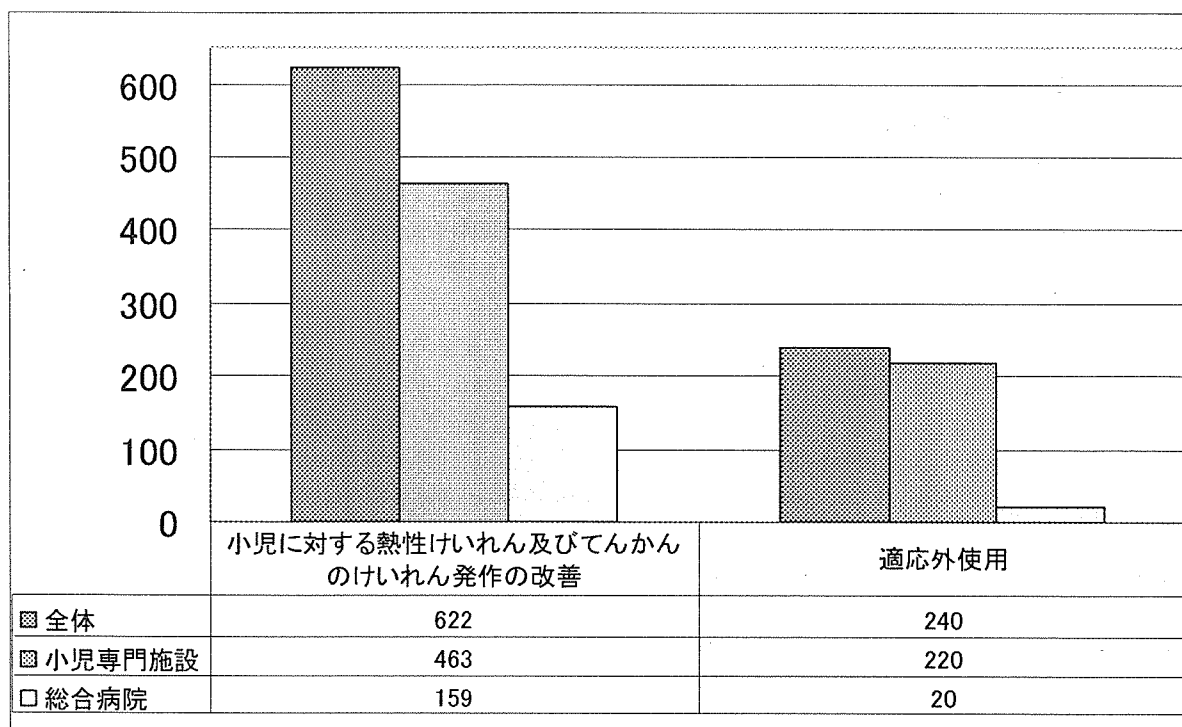


図11 使用実績 対象疾患別 ジアゼパム座剤

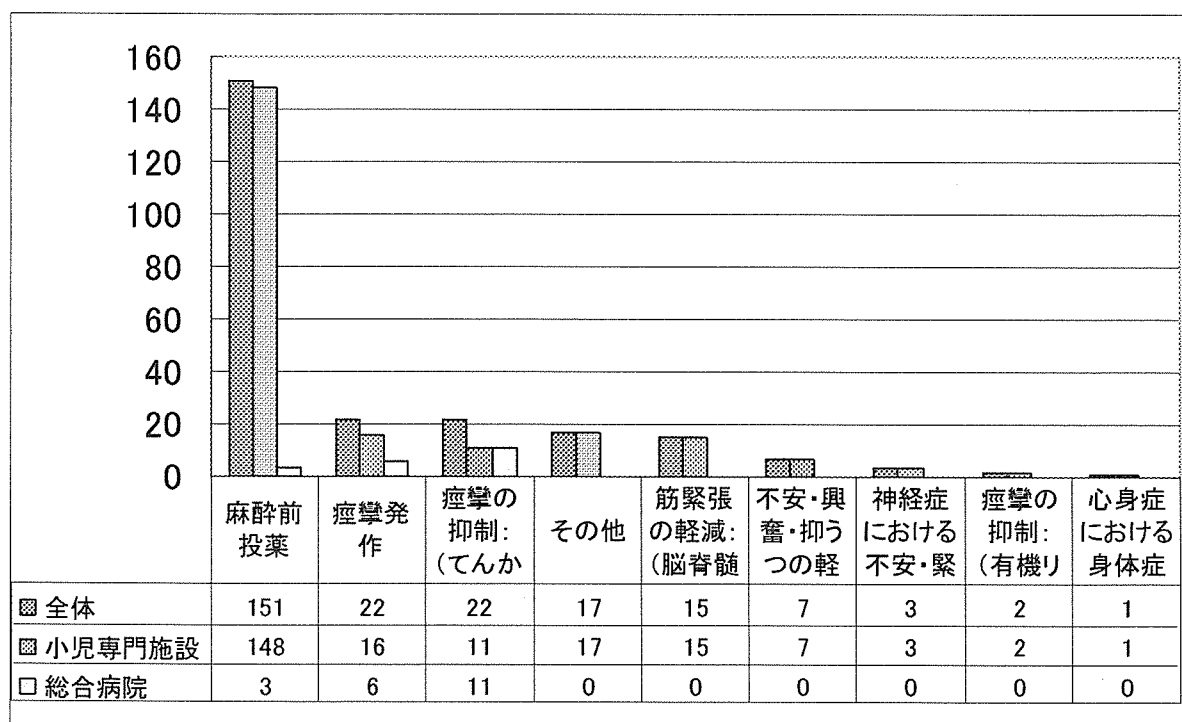


図12 使用実績 適応外使用疾患 ジアゼパム座剤

# 研究1. 小児薬物療法 データネットワークのモデル運用

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

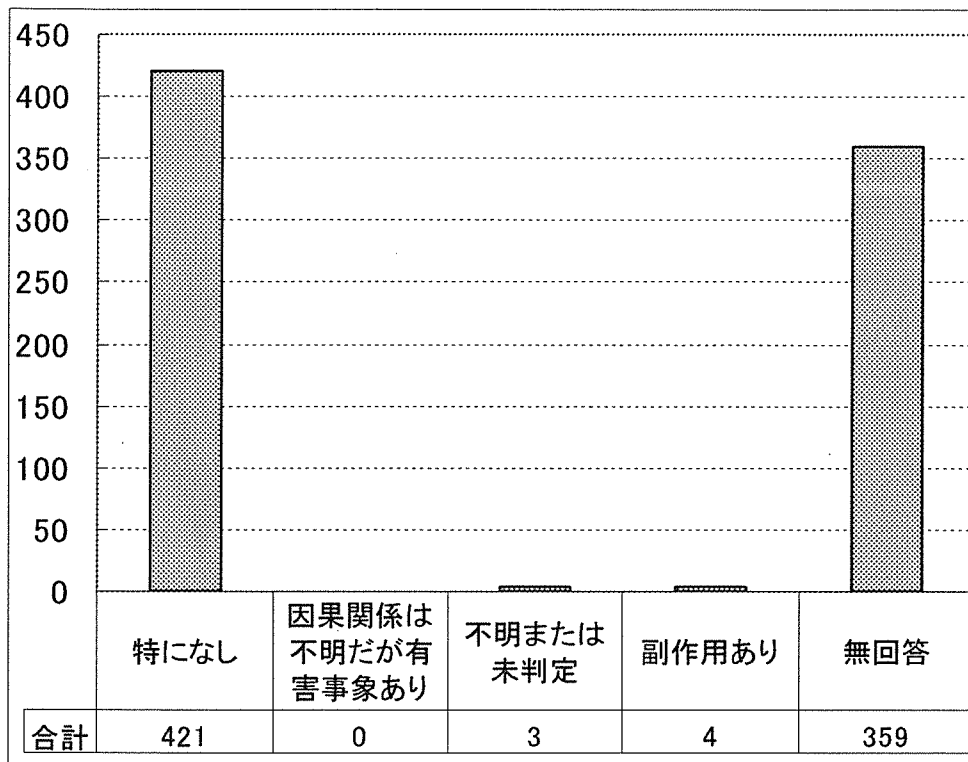


図13 安全性 ジアゼパム内服(錠・散・シロップ)

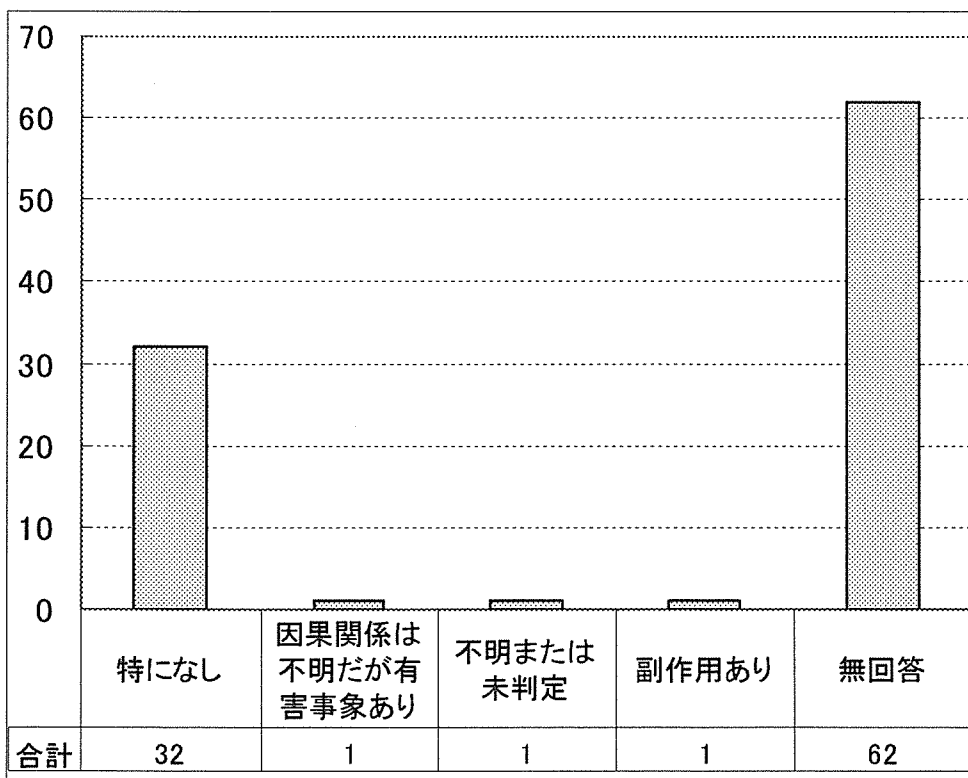


図14 安全性 ジアゼパム注射液



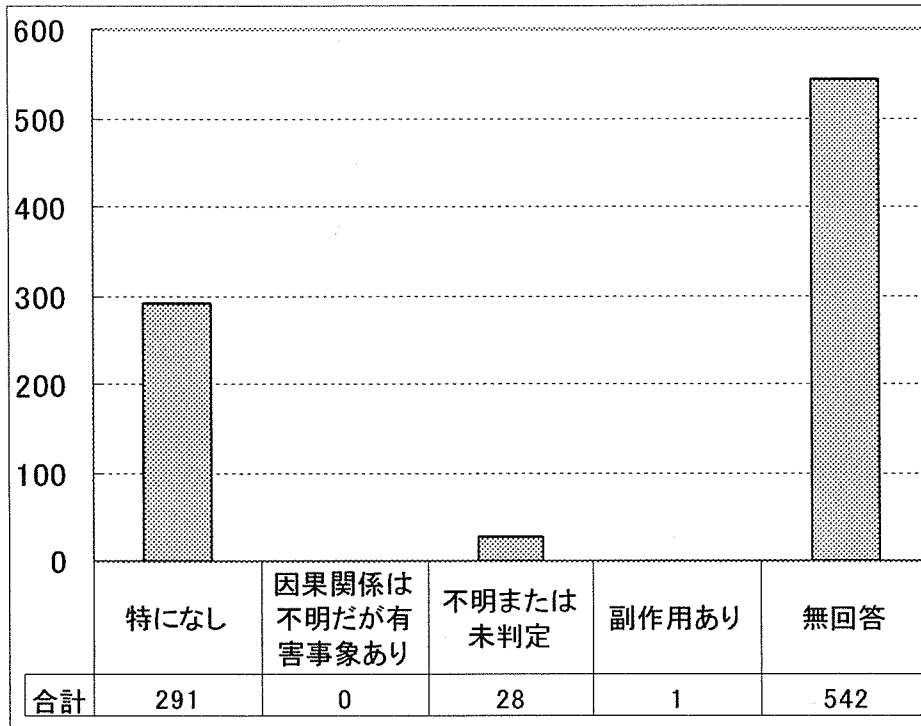


図15 安全性 ジアゼパム坐剤

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16～18年度総合研究報告書

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（国立成育医療センター 薬剤部 治験主任）

## 研究1. 小児薬物療法データネットワークのモデル運用

### 1-2. 小児薬物療法における剤形変更調査

加藤 裕久 国立がんセンター中央病院 薬剤部

#### A. 研究目的

小児薬物療法において使用される医薬品の投与剤形は、成人に比べて製薬企業から十分に供給されているとはいえ、臨床現場ではしばしば剤形を変更し、未承認の投与ルートで投与されている。また、小児用の新規規格製品の製造も望まれている。

そこで、小児科領域で使用されている医薬品の投与剤形の変更状況を明らかにし、製薬企業等への剤形の追加あるいは新規剤形の製造に関する要望の基礎的データを収集すること、そして具体的な事例を提示するため、処方実態調査を実施した。

#### B. 研究方法

調査は、16歳以下の患者の処方中の投与剤形が変更されている場合を対象とした。ただし、投与剤形が変更されていても変更剤形が市販されている場合は除外とした。その際、製薬企業名が異なる製剤品がある場合も除外とした。

また、注射剤を吸入剤として投与された場合などは対象としたが、筋注で使用される注射剤を静注で使用した場合などは対象外とした。錠剤を半錠などの分割調剤した場合は、調査の対象とした。

その他、施設独自に橋味橋臭などの工夫をされており、製薬企業による製造が強く

望まれる製剤については、フリーコメント欄を設けた。

調査対象は調査期間中の入院及び外来処方箋（注射箋を含む）とした。

データ入力方法は、インターネット ホームページ「小児薬物療法ネットワーク」にアクセスし、所定のデータ入力画面の項目に従い入力できるようにした。記入用シートを資料として付した。

調査期間は、平成17年10月17日より平成17年11月13日までの1ヵ月間とした。

調査協力施設は、公立こども病院、国立病院、大学病院の合計32施設であった。

#### C. 研究結果及び考察

調査協力施設よりの全データ入力件数は、1718件であった。公立こども病院、国立病院、大学病院からの入力件数は、それぞれ1182件、306件、230件であった。公立こども病院からの入力件数は、全体の69%をも占めた。

実際の剤形の変更件数は1666件で、その内訳は上位から散剤（粉碎、倍散希釈等）1227件、錠剤（半錠等）176件、その他[貼付剤1/2、点鼻剤（濃度希釈）等]134件、水剤（注射剤から調製、液剤等）50件、坐剤（1/2、1/3等）40件、吸入剤（注射剤から調製等）23件、軟膏（濃度希釈等）10件、

点眼剤（注射剤から調製等）4件、カプセル剤2件であった。散剤への変更が全体の74%を占め、小児の剤形変更において散剤が大部分を占めることが判明した。

剤形を変更した医薬品の上位10品目（回答件数）は、ワーファリン錠（血液凝固阻剤）、インデラル錠（不整脈用剤）、コートリル錠（副腎ホルモン剤）、ダントリウムカプセル（骨格筋弛緩剤）、フロリネフ錠（副腎ホルモン剤）、アーチスト錠（血圧降下剤）、ポラキス錠（泌尿生殖器管 肛門用薬）、セルセプトカプセル（他に分類されない代謝性薬）、アカルディカプセル（強心剤）、カタプレス錠（血圧降下剤）の順であった。すべて錠剤あるいはカプセル剤から散剤への剤形変更であった。表1にすべての回答を示す。

また、剤形を変更した医薬品（一般名）の上位10品目の調剤件数別では、ワルファリンカリウム（1052件）、メチルジゴキシン（568件）、マレイン酸エナラプリル（550件）、ダントロレンナトリウム（482件）、リシノプリル（456件）、ベラプロストナトリウム（444件）、ヒドロコルチゾン（406件）、バクロフェン（374件）、抱水クロラール（364件）、塩酸プロプラノロール（356件）で、ワルファリンカリウムの散剤が顕著であった。

年齢群別の剤形変更調剤件数では、図1に示すように新生児（0日～27日）、乳児（28日～2歳未満）、児童（2歳～12歳未満）、青年期（12歳～16歳以下）でそれぞれ474件、4852件、7434件、1089件であった。乳児と児童を併せると全体の89%を占めた。

また、新生児を除いて、剤形変更件数は、

散剤が第1位であった。新生児では、水剤が第1位であった。年齢群別の薬剤変更件数を図2～5に示す。

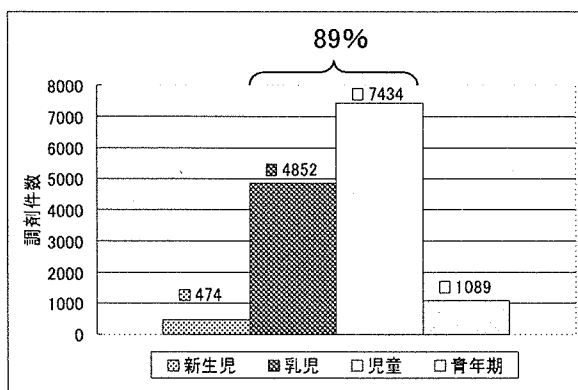


図1 年齢群別の剤形変更調剤件数

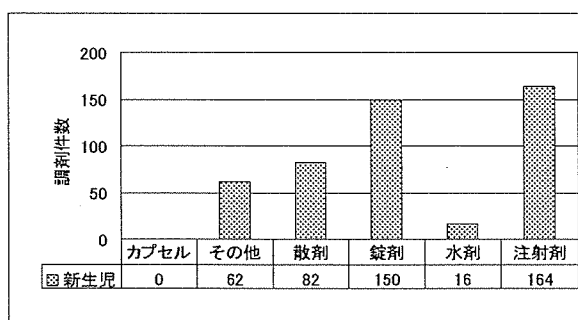


図2 剤形変更件数(新生児)

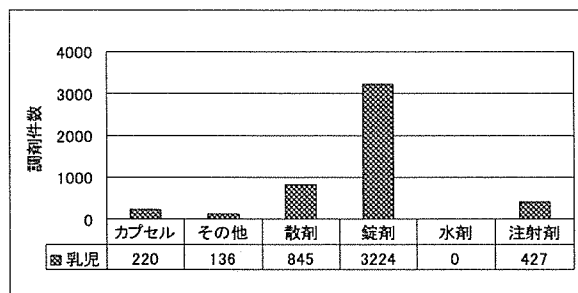


図3 剤形変更件数(乳児)

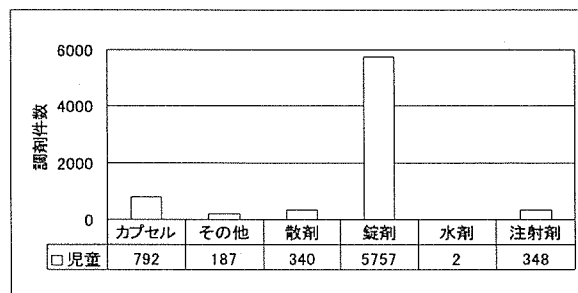


図4 剤形変更件数(児童)

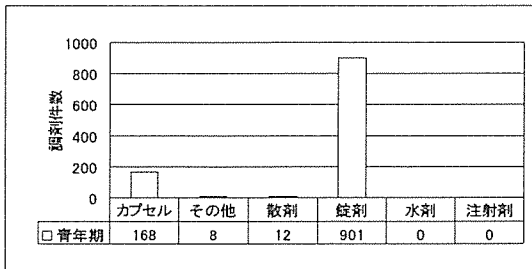


図5 剤形変更件数(青年期)

製造希望剤形の回答では、現状の剤形変更状況をよく反映し、新規製造希望の剤形として散剤が現状と同様の74%を占めた。

いて検討した。ワルファリンカリウムの散剤としての安定性と散剤にした場合の倍散濃度が問題となる。

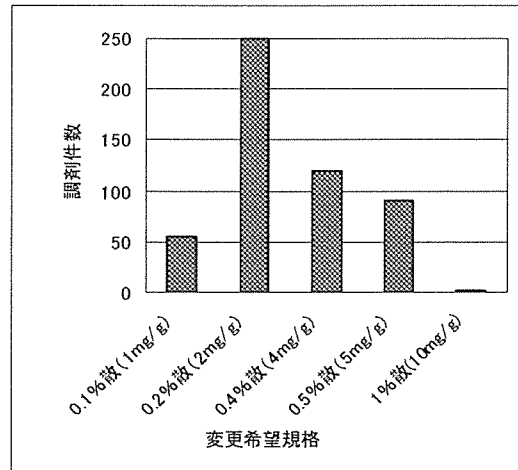


図7 剤形変更製剤ワルファリンカリウム散の倍散濃度

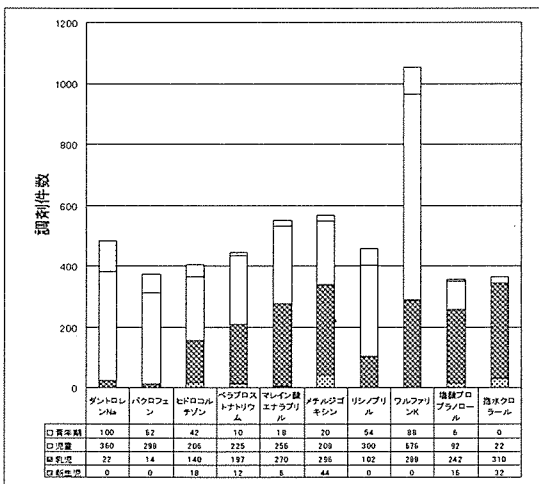


図6 剤形変更上位10品目(調剤件数)

図6に示すように、剤形変更上位10品目(調剤件数)中ワルファリンカリウムは圧倒的に第1位で、乳児と児童への調剤件数も多数を占めた。その際の倍散濃度は、0.1%散(1mg/g)~1%散(10mg/g)と10倍の差があったが、もっとも製造希望の高かった倍散濃度は、0.2%散(2mg/g)であった(図7)。

剤形変更の製造希望が非常に強いワルファリンカリウムについて、その散剤化につ

まず、ワルファリンカリウムの散剤としての安定性であるが、ワルファリンカリウムは添付文書等によって光によって変色することが知られている。ワルファリン錠の貯法は室温保存で、開封後は遮光した気密容器に貯蔵するとされている。その理由は、光による含量低下、湿気による変色および含量低下を認めるためとされている。一方、ワルファリン錠の粉砕後の安定性については、通常の調剤室内の温度、湿度であれば、遮光した気密容器(褐色ガラス瓶など)に保存すれば1ヵ月程度は保存が可能であると報告されている<sup>1, 2)</sup>。錠剤の粉砕化による倍散の調製は1ヵ月程度であれば問題ないが、散剤の製品化には長期安定化を検討しなければならない。

さらに、散剤化する場合の適切な倍散濃度を検討するためには、ワルファリンカリウムの乳児および児童における投与量を知