

201235003B

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

小児等の特殊患者に対する  
医薬品の適正使用に関する研究

(H22-医薬一般-004)

平成22-24年度 総合研究報告書

平成25年3月

研究代表者：伊藤 進

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 22-24 年度総合研究報告書

研究課題

「小児等の特殊患者に対する医薬品の適正使用に関する研究」

(H22-医薬-一般-004)

研究代表者 伊藤 進 (香川大学医学部 教授)

## 目 次

### 総合研究報告

小児等の特殊患者に対する医薬品の適正使用に関する研究

伊藤 進 ..... 1

### 研究分担者

#### 研究分担報告

添付文書上に記載された投与量および小児薬用量の推定式より

算出された投与量と実際の処方量との比較

板橋家頭夫、他 ..... 5

最近の小児期医薬品の承認と算定薬価の現状－ 2011 年度および 2012 年度の比較－

佐地 勉、他 ..... 21

小児薬物療法に用いる医薬品の用法用量のガイドライン作成に関する研究

佐地 勉、他 ..... 41

本邦の小児薬物療法の実態調査の研究

中川 雅生、他 ..... 59

医療関係者への小児用医薬品に関する情報提供のあり方に関する研究

網塚 貴介 ..... 67

小児等医薬品に関する諸外国の薬事制度に関する研究

中村 秀文、他 ..... 73

製薬企業の小児医薬品開発推進についての調査研究

尾崎 雅弘、秋山 裕一、他 ..... 81

## 日本小児科学会分科会の代表専門委員などで組織した小児医薬品調査研究報告

1. 日本未熟児新生児学会  
未熟児新生児領域における適応外使用医薬品に関する研究  
伊藤 進、他 ..... 107
2. 日本小児循環器学会  
医療上の必要性の高い適応外薬の保険償還に向けた取組みと成果  
賀藤 均、他 ..... 173
3. 日本小児神経学会  
小児神経疾患治療薬の使用ガイドライン作成に関する検討  
大澤真木子、他 ..... 185
4. 日本小児血液学会・日本小児がん学会  
優先順位表・チェックリストの作成等  
牧本 敦、他 ..... 295
5. 日本小児アレルギー学会  
小児等の特殊患者に対する医薬品の適正使用に関する研究  
宇理須厚雄、他 ..... 317
6. 日本先天代謝異常学会  
先天代謝異常症関連領域における適応外医薬品および国内未承認医薬品の検討  
大浦 敏博、他 ..... 321
7. 日本小児腎臓病学会  
小児腎臓疾患における適応外使用医薬品の実情調査とその解決  
伊藤 秀一、他 ..... 343
8. 日本小児内分泌学会  
小児内分泌疾患の適応外薬品における用法及び用量の確立に関する研究  
有阪 治、他 ..... 349
9. 日本小児感染症学会  
小児等の特殊患者に対する医薬品の適正使用に関する研究  
佐藤 吉壮、他 ..... 361

10.	日本小児呼吸器疾患学会 小児呼吸器領域における適応外医薬品ならびに医療機器に関する研究	井上 壽茂、他 .....	373
11.	日本小児栄養消化器肝臓学会 小児栄養消化器肝臓病におけるガイドライン使用薬剤の適応拡大に関する 根拠情報の収集	河島 尚志、他 .....	377
12.	日本小児心身医学会 小児心身症・発達障害患者に対する薬物治療の普及に関する研究	石崎 優子、他 .....	399
13.	日本小児遺伝学会 ダウン症候群（DS）の方々の QOL 向上のための塩酸ドネペジル療法	近藤 達郎、他 .....	403
14.	日本小児精神神経学会 小児精神神経学領域における薬物療法、治験、処方箋記載に関するアンケート調査	宮地 泰士、他 .....	409
15.	日本外来小児科学会 小児に頻用されるアセトアミノフェンやかぜ薬に関する調査研究	関口進一郎、他 .....	421
16.	日本小児東洋医学会 漢方治療ガイドラインに向けてー『小児の漢方診療の手引き』の作成ー	宮川 三平、他 .....	427
17.	日本小児運動スポーツ研究会 指導者、保護者、子ども、及び小児科医を対象にした 子どものスポーツとドーピングに関する研究	村田 光範、他 .....	443
18.	日本小児救急医学会 小児救急医療領域における医薬品の製剤改良や有効性及び 安全性の確保のあり方に関する研究	中川 聡、他 .....	453

19. 日本小児リウマチ学会 小児リウマチ性疾患適応外医薬品の用法・用量に関する研究 横田 俊平、他 .....	457
20. 日本小児歯科学会 小児歯科領域における適応外使用医薬品に関する研究 井上美津子、他 .....	487
21. 日本小児麻酔学会 小児麻酔における医薬品の適正使用状況および小児における非脱分極型筋弛緩薬 ロクロニウム持続投与量ならびに筋弛緩回復薬スガマデクスの有用性の検討 鈴木 康之、他 .....	489
22. 日本小児皮膚科学会 表皮内神経線維が関連する痒みへの薬剤効果 ー保湿剤、抗アレルギー剤ー 高森 建二、他 .....	495
23. 日本小児外科学会 小児外科領域における適応外医薬品ならびに医療機器における問題点 吉田 英生 .....	501
<b>研究成果の刊行に関する一覧表</b> .....	<b>505</b>
<b>資料</b>	
平成 22-24 年度全体班会議内容 .....	525
<b>研究構成員名簿</b> .....	<b>531</b>
<b>謝辞</b> .....	<b>534</b>

# 総合研究報告

「小児等の特殊患者に対する医薬品の適正使用に関する研究」

（H22-医薬-一般-004）

研究代表者 伊藤 進 香川大学医学部 小児科 教授

**研究要旨**

平成 19 年度に「小児等の特殊患者に対する医薬品の製剤改良その他有効性及び安全性の確保のあり方に関する研究」（H19-医薬-一般-008）が採択され、平成 22 年度は「小児等の特殊患者に対する医薬品の適正使用に関する研究」（H22-医薬-一般-004）が採択された。（1）小児用医薬品の用法・用量のガイドライン作成、（2）適応外薬物の有害事象情報の共有システム、（3）欧米等の小児医薬品制度の本邦への導入、（4）「医療上の有用性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」への選定医薬品のエビデンス研究等の研究を行なった。

**【研究目的】**

小児等の特殊患者に対して医薬品を適正使用する方策を研究し、小児薬物療法の有効で安全に使用できる環境を作る。

**【研究方法】**

研究分担者は、個別のテーマとして、（1）添付文書上に記載された投与量および小児薬用量の推定式より算出された投与量と実際の処方量との比較、（2）最近の小児期医薬品の承認と算定薬価の現状：2011 年度および 2012 年度の比較、（3）小児薬物療法に用いる医薬品の用法・用量のガイドライン作成に関する研究、（4）本邦の小児薬物療法の実態調査の研究、（5）医療関係者への小児用医薬品に関する情報提供のあり方に関する研究、（6）小児等医薬品に関する諸外国の薬事制度に関する研究、（7）製薬企業の小児医薬品開発推進についての調査研究について、調査研究を行った。小児関連学会の研究分担者は、個別の未承認薬・適応外薬に対して、コンパッションエートユース医薬品、ガイドライン記載の適応外使用医薬品、関連学会の努力により適応取得となった未承認薬・適応外薬、日本医師会の治験促進センター対応の医師主導治験の対象となる医薬品、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」へ提出した未承認薬・適応外薬及び今後承認が見込まれる未承認薬・適応外薬等について検討を行った。

**【結果と考察】**

（1）小児に医薬品を安全かつ有効に用いるためには適応のある薬剤、ない薬剤ともに標準化されたプロセスに基づいて処方すべきであり、そのためには医師、薬剤師共に小児薬物療法に関するさらなる教育を必要とする事が今回の検討で明確にされた。そして、医師・薬剤師が臨床の現場で協働する事によって安全かつ有効な小児薬物療法を提供する事が出来ると考えられた。（2）小児領域の開発薬の承認は平成 23-24 年では 7 件と少なかった。5%小児加算は 3 件であり、10%は 1 件であった。この 2 年間の比較では、明らかな小児用加算の改善は見られなかった。従来から、小児用医薬品は開発の困難さと収益とのバランスが問題となっている。小児加算が認められ 4 年が経

過したが、状況は徐々に改善されてきているが小児に特有な有用性があるにも関わらず、有用性加算に値しないと判断された場合があり、更なる企業努力に対する対応策が望まれる。(3) 小児は薬物動態上の個人差が発達・成長の変化と共に変化してゆく。すなわち小児薬用量の設定に際しては、薬物動態の発達変化の特徴を十分に把握した上で決定されるべきである。また成人と異なり検体採取やインフォームドコンセント、またはアセントなどの困難さが含まれてきたため、エビデンスが殆ど蓄積されていないのが現状である。一部の抗菌薬や降圧薬を除いて、各小児専門領域での個々の疾病に対する臨床評価ガイドラインの作成が急務である。(4) 併用注意薬の使用に伴う重大な副作用を未然に防ぐためには医師の併用注意に対する意識を高めると同時に、併用注意に対する監視システムの確立と薬剤師による薬学・薬理的な介入により薬物相互作用に関する情報提供が不可欠と考えられた。また、これまで統一されていなかった内服薬処方箋記載内容の標準化を図ることは基本的には必要であり、そのためには医師と薬剤師が連携しながら医療過誤を未然に防げる記載法へと改善すべくさらなる検討が必要であろう。(5) 関連学会で実運用可能な薬剤副作用データベースシステムを構築した。今後、実運用上の問題点を検討していく必要がある。(6) EMAより発出されている「小児医薬品臨床試験における倫理的配慮」及び「小児医薬品開発における薬物動態試験の役割についてのガイドライン」についての和訳を行った。今後、本邦での小児用医薬品の開発に利用できる内容であった。FDAで小児医薬品開発が法令化されてから平成23年2月25日までに404の適応が承認されており、またEUにおける小児治験推進法令が実効になって5年間で欧州の小児治験数が急速に増えており、新生児も含めた開発スキームが出来ている。我が国においても類似の法令が導入されることが効果的であると考えられた。平成23年度には、小児治験推進策の海外状況及び、日本の最新情報について、取りまとめて共著で発表した。また「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」については、研究分担者全体にその内容を周知し、その進捗状況について各分科会の研究分担者に情報提供を行い、また対応方法等についてのアドバイスを行った。このような取り組みと小児医薬品を取り巻く状況について、継続的に情報発信を続けてきた。欧米類似の医薬品開発推進法令の我が国での策定に向けても引き続き活動を続けていきたいと考えている。(7) 平成22年度「東アジアにおける小児用医薬品開発状況」：東アジアでの小児臨床試験登録状況を調査した。欧米での企業の採算性を考慮した小児開発に関する規制を参考にしながら、国内の医療制度や承認制度に合致した効果的な小児治験推進策について、法令化も視野に入れた検討が必要である。また、近年国際共同治験への参加が目覚ましい東アジア諸国と同様に欧米が中心となって実施されている小児国際共同治験への積極的参加が望まれる。平成23年度「小児治験を取り巻く問題点と解決策に関するアンケート調査」の要旨：本調査の結果、小児患者にいち早く適正な薬剤を供給するために、製薬企業・医療機関(学会)・規制当局が協力して問題解決を行い、小児臨床試験を推進することが必要であると考えられた。平成24年度「小児医薬品開発のための日本版PEDIATRIC STUDY DECISION TREEの検討」：今回の調査の結果、FDAが「Guidance for Industry Exposure-Response Relationships - Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications」にて示しているPEDIATRIC STUDY DECISION TREEを基に、日本の現状に適した「日本版PEDIATRIC STUDY DECISION TREE」を提案するに至った。提案した「日本版PEDIATRIC STUDY DECISION TREE」はここ数年承認を取得した10品目のデータパッケージにも整合していた。今後は、海外データ、日本での論文等により報告された使用実績及び製造販売後調査をより有効に活用し、日本では最低限必要な症例数で実施される臨床試験を計画し、実施することにより、速や



かに小児用医薬品の承認が取得できるようにするべきであると考え。また、今後の欧米との同時申請の経験が得られた際には、現在の「日本版 PEDIATRIC STUDY DECISION TREE」に新たな枝を追加する必要があるかもしれない。

小児関連学会の研究分担者は、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」などで解決された医薬品やその会議にかからない医薬品についてエビデンス研究を通じて解決法を検討した。

#### 【結論】

小児用医薬品の適正使用について、多方面からの検討がなされ、小児薬用量ガイドライ作成のための方向性、薬剤情報伝達システムの構築、小児用医薬品開発のための「日本版 PEDIATRIC STUDY DECISION TREE」の作成や内服薬処方箋の標準化に対する小児科側の対応等の成果を得た。また、小児関連学会の研究分担者により一部の未承認薬や適応外薬が公知申請や臨床治験により解決された。

## A. 研究目的

小児医療の現場では、個別医薬品の薬事法で承認された効能・効果や用法・用量による使用以外の方法で使用している実態が数多く見られる。また、個別医薬品の添付文書の中では小児に対する使用上の注意として「本剤の小児に対する使用経験は十分でない」などの記載が良く見られる。このように小児薬物療法においては、効能・効果等の承認事項又は添付文書による使用上の注意といった薬事法に基づく情報よりも、医療現場による使用実態が先行する傾向が多く見られる。これは、小児に対する治験実施の困難さや、その対象患者が少ないことなどから製薬企業にとって採算ベースに乗らないなどの様々な理由が考えられる。この解決のために本邦では、いわゆる「二課長通知」による承認取得に際しての公知申請、「医師主導治験」による新しい枠組み、「新薬創出・適応外薬解消等促進加算」と「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」による未承認薬や適応外薬の解決などがなされている。しかし、小児の領域においてそれを下支えする研究班が必要である。本研究班が中心となり、その検討会議の対象品目を選定する第2回の公募に対して対応した。また、小児に対する治験促進、審査の迅速化など、米国のクリティカルパスのような制度的取り組み

が今後求められるが、そのためには、諸外国での薬事制度が重要な参考事項となり得る。更に、医療現場へ必要な小児薬物療法関連情報を確実に伝達しその活用を図るためには、小児専門医のみならずその他の医師も小児診療に関わるといった小児医療の特殊性を踏まえた情報伝達手段の工夫が大切である。本研究では、適応外医薬品のエビデンス評価、使用実態やそれに基づいたガイドライン作成及び情報伝達の手法等についてさらなる調査・研究を行なう。

## B. 研究方法

各研究者は、アンケート調査を含む調査研究より研究を行った。この班の研究分担者は、(1) 添付文書上に記載された投与量および小児薬用量の推定式より算出された投与量と実際の処方量との比較、(2) 最近の小児期医薬品の承認と算定薬価の現状：2011年度および2012年度の比較、(3) 小児薬物療法に用いる医薬品の用法用量のガイドライン作成に関する研究、(4) 本邦の小児薬物療法の実態調査の研究、(5) 医療関係者への小児用医薬品に関する情報提供のあり方に関する研究、(6) 小児等医薬品に関する諸外国の薬事制度に関する研究、(7) 製薬企業の小児医薬品開発推進についての調査研究につい

て、アンケートによる意識調査と公開情報の調査などにより研究を行った。また、小児関連学会の研究分担者は、各関連分野の未承認薬や適応外薬について、現在までに解決した品目や今後解決に必要な品目についてエビデンス研究を行った。また、21年度に取りまめられた内服薬処方箋の標準化についての報告書の啓発と意見聴取を行なった。

### C. 結果及び考案

各分担者の22-24年度まとめ報告書があるため、私見も含め要点のみ記載する。小児薬用量のガイドラインの作成は作成できなかったが、方向性は提示できたと思う。平成20-21年度報告書に「汎用性のある小児薬用量策定の基礎となる小児の臨床薬理情報収集と解析手法に関する研究」を越前宏俊教授（明治薬科大学薬物治療学）に記載していただいた。開発からの視点では、平成21年度報告書「小児医薬品開発における薬用量設定に関する調査」を尾崎雅弘と秋山裕一さん（日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会）に記載していただき、平成22年度報告書「小児薬物療法に用いる医薬品の用法用量のガイドライン作成に関する研究」を佐地勉教授（東邦大学医療センター大森病院 小児科）に記載いただいた。いずれにしても、小児薬用量設定は、Augsberger や von Harnack の計算式からの脱却である。つまり、個々の薬物の薬物動態を検討するアロメトリー法、生理的薬物動態理論に基づくアプローチや母集団薬物動態の利用などでなされるべきである。また、製造販売後調査による薬物

使用実態調査に基づいた小児薬用量の設定も必要である。

適応外薬の有害事象の共有システムは、新生児医療連絡会のメーリングリストの活用から始まり、日本未熟児新生児学会のホームページ上に構築でき、運用可能になった。運用後の問題点が多々現れると考えられるが、それらを解決するとともに、他の関連学会でも活用していただき、全体を統合したシステムを作ることが必要である。

欧米等の小児医薬品制度の本邦への導入については、小児等医薬品に関する「諸外国の薬事制度に関する研究」で中村秀文 治験推進室長（国立成育医療研究センター病院）より報告をいただいている。諸外国では、小児治験を法令化と企業へのインセンティブにより解決をしているが、本邦では成人治験時に小児適応外薬を生み出す土壌が続いている。ICH-E11での「小児治験は、遅くとも成人での第II相試験終了時の治験相談が適切と考えられる。」の取り決めが空しく感じられる。本邦でも、小児治験をしても利益を得ることが出来るようにインセンティブをつけると同時に成人治験時の小児治験の法令化を企業に課すようにしないと、新しい小児適応外薬を生み出す土壌はなくならんと考えられる。

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」への選定医薬品のエビデンス研究は、小児関連学会の実績評価としての未承認薬・適応外薬の解決品目があり、それらは、これらの会議を通じて「公知申請」、「医師主導治験」及び企業治験で解決されていた。

# 研究分担報告

「添付文書上に記載された投与量および小児薬用量の推定式より  
算出された投与量と実際の処方量との比較」

研究分担者 板橋 家頭夫 昭和大学医学部 小児科学

**研究要旨**

医薬品添付文書（添付文書）に、小児に対する用法・用量の明確な記載が無い医薬品が 75%、小児における安全性が確立していないとされる医薬品が約 40%とも報告されている<sup>1)</sup>。このように適応外使用（off-label use）を余儀なくされる医薬品が多い小児薬物療法では、薬用量を決める際に添付文書からの情報が得られず、一般的な小児薬用量の推定式を用いて体重・年齢から投与量を算出することがある。しかし、実際に処方された薬用量をこれらの方法で求めた小児薬用量と比較すると、両者が乖離する例をしばしば経験する。さらには、添付文書上に小児薬用量が記載されている医薬品においても、実際に処方量と添付文書上の薬用量との間に乖離を認めることがあり、医薬品が小児に対して安全、有効に使われているか疑問に感じられる時がある。そこで、平成 22 年度の我々の研究分担では添付文書上定められている小児薬用量および小児領域で一般的に用いられている小児薬用量推定式から算出された薬用量と臨床の場における実際の処方量との間の乖離について検討したところ、小児科領域で頻用される 3 医薬品に関して実際に乖離を認めた。次に、平成 23 年度の研究分担で小児科医を対象とした書面によるアンケート調査を実施し乖離する要因に関して検討した。その結果、比較的経験則に委ねられた用量決定が多く、そのプロセスは標準化されていないと考えられた。次に、平成 24 年度の研究分担で、チーム医療の一員である薬剤師が小児薬物療法にどのように介入しているか、小児病棟の病棟薬剤師が小児科医とどのように協働しているかについて検討した。その結果、患児個々の治療方針に関わる「処方設計への介入」などはあまり行われていない傾向が認められ、現状では薬剤師の小児薬物療法に関する知識・経験の不足からか薬用量を決定する処方設計にあまり介入できていない傾向が認められた。

小児に医薬品を安全かつ有効に用いるためには適応のある薬剤、ない薬剤ともに標準化されたプロセスに基づいて処方すべきであり、そのためには医師、薬剤師共に小児薬物療法に関するさらなる教育を必要とする事が今回の検討で明確にされた。そして、医師・薬剤師が臨床の現場で協働する事によって安全かつ有効な小児薬物療法を提供する事が出来ると考えられた。

**共同研究者**

北條 菜穂 昭和大学医学部 小児科助教  
村山純一郎 昭和大学薬学部病院 薬剤学教授  
富家 俊弥 昭和大学薬学部病院 薬剤学助教  
若林 仁美 昭和大学薬学部病院 薬剤学助教  
大内美由紀 昭和大学病院 薬剤部

杉山 育英 昭和大学病院 薬剤部  
遠藤 美緒 昭和大学病院 薬剤部  
小川 泰葉 昭和大学薬学部病院 薬剤学助教

**【研究の背景】**

小児領域の薬物療法は依然として“therapeutic

orphan”と比喻される状況が続いている。医薬品添付文書（添付文書）に小児に対する用法・用量の明確な記載が無い医薬品が約 75%、小児における安全性が確立していないとされる医薬品が約 40%とも報告されている<sup>1)</sup>。これらの医薬品を臨床の場においてやむをえない事情で使用の際、適応外使用（off-label use）扱いとなり、副作用症状などが出現しても国からの副作用被害救済基金が適応されない場合がある。最近、臨床現場からの要望に応える形で小児適応を取得する医薬品が少しずつ増加しており、今後より多くの医薬品について小児適応拡大が期待される。

小児への適応を有する医薬品では、小児薬用量を体重・年齢から算出するよう添付文書に記載されている場合が多い。一方、off-label use を余儀なくされる医薬品の小児への臨床適応には、一般的な小児薬用量の推定式を用いて体重・年齢から投与量を算出することがある。しかし、実際に処方された薬用量をこれらの方法で求めた小児薬用量と比較すると、両者が乖離する例をしばしば経験する。つまり、年齢や体重から求めた小児薬用量はすべての患児に適しているとは限らず、主治医が個々の疾患、体型や成長発達の程度、臨床経過などを考慮して最適と判断した実際の処方量との間に乖離を生じているものと推測される。この要因として小児薬用量を決定するプロセスが標準化されておらず、医師の経験則に委ねられているためである。このような実態がどのような理由により生じたのかを明らかにする必要がある。

### 【研究目的】

平成 22 年度は、①医薬品の添付文書に定められた小児薬用量、②各種小児薬用量推定式から算出した薬用量、③実際の処方量の 3 項目を比較・検討することにより、実際の投与量と小児薬用量の理論値・推定値間の乖離の有無・程度を明確化する事を目的として研究を行った。

平成 23 年度は小児科医を対象として、①実際の処方量を決定するプロセス、②小児薬物療法に関する教育の実態、③病棟薬剤師との協働の実態を調査し、平成 22 年度の研究で認められた乖離を生じる要因を検索・抽出することを目的として研究を行った。

平成 24 年度は小児科病棟に配属されている薬剤師を対象として、①病棟薬剤師が実際に行っている業務内容、②病棟薬剤師と小児科医師との協働の実態、③小児薬物療法に関する教育の実態を調査し、安全で効果的に小児に処方するための課題を探索し、解決の方法を策定することを目的として研究を行った。

### 【研究方法】

平成 22 年度は 2009 年 4 月 1 日～年 9 月 30 日の間に昭和大学病院小児科外来を受診した 15 歳未満の小児を対象とし、処方回数が多い医薬品上位 3 成分について調査した。検討に用いる剤形は散剤、ドライシロップ、液剤のみとした。上記対象患児の性別、年齢（月齢）、体重、処方量を調査し、年齢分布、体重分布、医薬品ごとの体重と処方量、月齢と処方量の相関、医薬品添付文書上の小児薬用量および小児薬用量推定式より算出された薬用量を比較検討した。

平成 23 年度は 2011 年 10 月 25 日～11 月 25 日の間に小児科の標榜がある全国の病院 185 施設（大学病院 113 施設、国立病院機構 45 施設、こども病院 27 施設）に勤務する小児科医を対象としてあらかじめ作成した設問用紙により調査した。

平成 24 年度は全国の病院 185 施設（大学病院 113 施設、国立病院機構 49 施設、こども病院・小児医療センター 21 施設、左記以外のその他 2 施設）に勤務し、一般小児・PICU・NICU 病棟に配属されている病棟薬剤師を対象としてあらかじめ作成した設問用紙により調査した。

## 【結果】

平成 22 年度の研究で対象となった全患者数は 4117 人（0 歳～15 歳）であった。処方件数は 39,701 件、処方薬剤は 625 剤（内用薬 431 剤、外用薬 194 剤）であった。全患児における月齢ごとの年齢分布を図 1 に示す。処方薬剤のうち、件数の多かった医薬品 10 品目を表 1 に示す。上位 3 品目について患児の年齢分布、体重分布、体重と処方量および月齢と処方量の相関、医薬品添付文書上の小児薬用量および小児薬用量推定式より算出された薬用量との比較を行った。ここで、シングレア®は錠剤と分包品の細粒しかなく、6 歳未満は全て細粒一包と添付文書上に記載されており、今回の検討から除外し、ムコダイン®・アスベリン®・オノン®の 3 品目について検討を行った。

### ・ムコダイン®

全患者数は 1860 人、うちドライシロップ (DS) およびシロップ剤を処方されたのは 1612 人であった。1612 人のうち、診療録に体重が記載されていたのは 1415 人（男 807 人、女 608 人）であった。処方件数は 3878 件、うち DS およびシロップ剤を処方されたのは 3459 件であった。全患者における月齢と体重の分布を図 2 に示す。同様に、男児および女児における月齢と体重の分布を図 3 および 4 に示す。図 3 および 4 には男児および女児それぞれの成長曲線（平均±2SD）をプロットした。男児および女児ともに平均±2SD を大きく逸脱した症例はほとんど認められなかった。

投与量と体重の関係を図 5 に示す。両者には有意な強い正の相関が認められた（ $R=0.921, P<0.001$ ）。添付文書上の小児薬用量である 30mg/kg から算出される比例式を図 5 にプロットしたところ、月齢が高くなるほど実測値が比例式よりも体重あたりの投与量が少なくなる傾向が認められた。投与量と月齢の関係を図 6 に示す。両者には有意な強い正の相関が認められた（ $R=0.869, P<0.001$ ）。小児薬

用量推定式である、Young の式および Augusberger 式から算出された近似式を図 6 にプロットした。Young 式と実測値を比較したところ月齢が低いほど実際の投与量は多く、月齢が高いほど実際の投与量は少なくなる傾向が認められた。Augusberger 式と実測値を比較したところほぼすべての月齢において実際の投与量は少ない傾向が認められた。投与量と体重の関係を図 5 に示す。両者には有意な強い正の相関が認められた（ $R=0.921, P<0.001$ ）。添付文書上の小児薬用量である 30mg/kg から算出される比例式を図 5 にプロットしたところ、月齢が高くなるほど実測値が比例式よりも体重あたりの投与量が少なくなる傾向が認められた。投与量と月齢の関係を図 6 に示す。両者には有意な強い正の相関が認められた（ $R=0.869, P<0.001$ ）。小児薬用量推定式である、

Young の式および Augusberger 式から算出された近似式を図 6 にプロットした。Young 式と実測値を比較したところ月齢が低いほど実際の投与量は多く、月齢が高いほど実際の投与量は少なくなる傾向が認められた。Augusberger 式と実測値を比較したところほぼすべての月齢において実際の投与量は少ない傾向が認められた。

### ・アスベリン®

全患者数は 1396 人、うち散剤およびシロップ剤を処方されたのは 1189 人であった。1189 人のうち、カルテに体重が記載されていたのは 954 人（男 554 人、女 400 人）であった。処方件数は 2403 件、うち散剤およびシロップ剤を処方されたのは 2087 件であった。全患者における月齢と体重の分布を図 7 に示す。同様に、男児および女児における月齢と体重の分布を図 8 および 9 に示す。図 8 および 9 には男児および女児それぞれの成長曲線（平均±2SD）をプロットした。男児および女児ともに平均±2SD を大きく逸脱した症例はほとんど認められなかった。

投与量と体重の関係を図 10 に示す。両者には有意な強い正の相関が認められた ( $R=0.793, P<0.001$ )。投与量と月齢の関係を図 11 に示す。両者には有意な強い正の相関が認められた ( $R=0.760, P<0.001$ )。添付文書上の小児薬用量 (1 歳未満 5~20mg、1 歳以上 3 歳未満 10~25mg、3 歳以上 6 歳未満 15~40mg) を図 11 にプロットした。実際の投与量も添付文書上の小児薬用量内にほぼ分布したが、月齢が低い症例で投与量が多い症例が認められた。また、小児薬用量推定式である、Young の式および Augusberger 式を用いて添付文書上の成人量である 60~120mg から算出された近似式を投与量と月齢の関係にプロットしたものを図 12 に示す。Young 式と実測値を比較したところ月齢が低いほど実際の投与量は多くなる傾向が認められた。Augusberger 式と実測値を比較したところほぼすべての月齢において実際の投与量は近似式と同じ分布を示した。

#### ・オノン®

全患者数は 491 人、DS を処方されたのは 444 人であった。444 人のうち、カルテに体重が記載されていたのは 309 人 (男 200 人、女 109 人) であった。処方件数は 1442 件、うち DS を処方されたのは 1267 件であった。全患者における月齢と体重の分布を図 13 に示す。同様に、男児および女児における月齢と体重の分布を図 14 および 15 に示す。図 14 および 15 には男児および女児それぞれの成長曲線 (平均  $\pm$  2SD) をプロットした。男児および女児ともに平均  $\pm$  2SD を大きく逸脱した症例はほとんど認められなかった。

投与量と体重の関係を図 16 に示す。両者には有意な強い正の相関が認められた ( $R=0.767, P<0.001$ )。添付文書上の小児薬用量である 7mg/kg から算出される比例式を図 17 にプロットしたところ、月齢が高くなるほど実測値が比例式よりも体重あたりの投与量が少な

くなる傾向が認められた。投与量と月齢の関係を図 17 に示す。両者には有意な強い正の相関が認められた ( $R=0.921, P<0.001$ )。小児薬用量推定式である、Young の式および Augusberger 式から算出された近似式を図 17 にプロットした。Young 式と実測値を比較したところ月齢が低いほど実際の投与量は多く、月齢が高いほど実際の投与量は少なくなる傾向が認められた。Augusberger 式と実測値を比較したところほぼすべての月齢において実際の投与量は少ない傾向が認められた。

平成 23 年度の研究では、調査依頼した 185 施設中、90 施設 (大学病院 60 施設、国立病院機構 18 施設、こども病院 12 施設) より回答が得られた。(回答回収率 48.6% : 大学病院 53.1%、国立病院機構 32.7%、こども病院 44.4%) 総回答数は 574 名 (大学病院 416 名、国立病院機構 79 名、こども病院 79 名) であった。回答者の小児科経験年数は 2 年未満が 58 名 (10%)、2~10 年が 194 名 (34%)、10 年以上が 322 名 (56%) であり、2 年以上小児科医として経験を持つ回答者が 516 名、89.9% を占めていた (無回答 1 名)。

「実際の処方量を決定するプロセス」: 以下の項目を調査した。所属施設の処方システムは手書きによる処方が 8 施設 (8.9%)、PC オーダリングシステムが 55 施設 (61.1%)、電子カルテが 27 施設 (30%) であり、電子機器を用いて処方している施設が 82 施設、91.1% を占めていた。電子機器を用いている施設で、添付文書情報などを閲覧できるシステムの有無は「ある」が 77 施設 (93.9%)、「ない」が 5 施設 (6.1%) であった (無回答 8 施設)。電子機器を用いている施設で、適応や用法・用量、併用禁忌などのあらいとの有無は「ある」が 72 施設 (87.8%)、「ない」が 10 施設 (12.2%) であった (無回答 8 施設)。

小児薬用量に関する情報源として使用してい

る資料について、適応のある薬剤、適応のない薬剤それぞれについて、以下に示す9項目(添付文書、「小児薬用量」などの書籍、各種ガイドライン、自施設で独自に作成した資料、小児薬用量を閲覧できるシステム、他の薬剤師に聞く、医師に聞く、企業MRに聞く、その他)について調査した。結果を表2に示す。薬用量の決定方法として、①小児に適応のある薬剤の場合(複数回答可)は、患児の実測体重×体重あたりの投与量が551名、患児の年齢が217名、小児薬用量推定式を用いて概算が105名、経験則でおおよその薬用量が52名、見た目の体重化×体重あたりの投与量が31名、その他が3名、無回答が2名であった。②off-labelの場合(複数回答可)は、患児の実測体重×体重あたりの投与量が481名、患児の年齢が197名、小児薬用量推定式を用いて概算が190名、経験則でおおよその薬用量が87名、見た目の体重×体重あたりの投与量が22名、その他が8名、無回答が3名であった。

薬用量が明らかであるにもかかわらず意図的に増量あるいは減量した経験の有無は「ある」が261名(46%)、「ない」が305名(53%)、無回答が8名(1%)であった。薬用量を増減させることが多い薬物を表3に示す。添付文書で定められた薬用量より増量あるいは減量して重篤な副作用が生じた経験の有無は「ある」が21名(3%)、「ない」が516名(87%)、無回答が57名(10%)であった。

「小児薬物療法に関する教育の実態」：以下の項目を調査した。小児薬物療法に関する卒後教育の有無は「ある」が119名(21%)、「ない」が445名(77%)、無回答が10名(2%)であった。小児薬物療法に関する卒後教育の実施頻度は1~2回/月が34名(38%)、1~2回/週が31名(35%)、1~2回/年が11名(12%)、1回/3~6ヵ月が7名(8%)、1回/2~3ヵ月が6名(7%)であった。主催および内容は製薬企業による自社製品の説明が最も多く47件、次

いで新人・研修医教育が6件、研修会・学会が4件、その他14件、空欄44件であった。小児薬物療法に関する卒後教育の必要性は「必要」が496名(88%)、「必要ない」が53名(9%)、無回答が14名(3%)であった。小児薬物療法に関する卒後教育が必要であると答えた医師で、教育を行う時期については、卒後定期的に開催してほしいが400名、卒後早期(1~3年位)に開催してほしいが212名、医学部時代にもっと組み込んでほしいが52名、その他が17名であった。小児薬物療法に関する卒後教育が必要ないと答えた医師で、その理由については、学会・論文などから情報収集しているためが45名、医師間で情報交換しているためが29名、製薬会社から情報提供を受けているためが28名、その他が3名であった。

「病棟薬剤師との協働の実態」：以下の項目を調査した。小児科病棟における病棟薬剤師の配属の有無については配属しているが89施設(98.9%)、配属していないが0施設、無回答が1施設であった。病棟薬剤師とのかかわり方(複数回答可)について、以下に示す6項目(一般的な質疑応答(併用禁忌・配合変化など)、院内での取り決め(院内採用の有無・処方仕方の仕方など)、患児の治療について協議(TDM・副作用の確認・剤型選択など)、入院時持参薬に関する情報、ほとんど関わらない、その他)を調査した。結果を図18に示す。病棟薬剤師に望むこととして(複数回答可)は、現状でよい、特にないが50名、病棟薬剤師の配置、常駐(NICUにも希望)が32名、処方チェック・併用薬・配合変化・TDM・持参薬・他科薬の確認が28名、服薬指導・配薬が25名、病態・薬に対する知識の向上が17名、カンファレンス・回診への参加が10名、その他が4名、TPN・抗がん剤の調製が3名であった。

平成24年度の研究では、調査依頼した185施設中、101施設(大学病院62施設、国立病



院機構 21 施設、こども病院・小児医療センター16 施設、その他病院 2 施設)より回答を得られた(回答回収率 54.6%、大学病院 54.9%、国立病院機構 42.9%、こども病院・小児医療センター76.2%、その他病院 100%)。総回答数は 167 名(大学病院 93 名、国立病院機構 28 名、こども病院・小児医療センター42 名、その他病院 4 名)であった。大学病院、国立病院機構、こども病院・小児医療センターに該当しない施設をその他病院としたが、施設数が少ないため、今回の集計結果の解析では除外した。各施設の病床数と各病棟を担当する薬剤師数の中央値(最小値・最大値)を表 4 に示す。

「病棟薬剤師が実際に行っている業務内容」：下記 14 項目の業務(服薬指導、薬歴管理、配薬、持参薬確認、処方監査、注射薬混注、カンファレンス・回診参加、副作用情報提供、処方設計について医師と協議、質疑応答、配合変化確認、TDM、NST、その他)について施設ごとに調査した。(図 19)一般小児病棟で、大学病院、国立病院機構、こども病院・小児医療センターすべてにおいて 5 割以上の施設が行っていると答えた業務は「服薬指導」、「薬歴管理」、「持参薬確認」、「副作用情報提供」、「質疑応答」であった。大学病院では「服薬指導」の実施率も 93%と高いが、「処方設計への参画」も 63.4%と他の施設より高い割合で認められた。その他、「配合変化確認」、「処方監査」等が高い割合で実施されている事が認められた。国立病院機構、こども病院では「服薬指導」の実施率が高く、「処方設計への参画」は大学病院と比べると 37.0%、25.0%と低い割合を示した。NICU 病棟、PICU 病棟に関しては、大学病院、国立病院機構、こども病院・小児医療センターすべてにおいて 5 割以上の施設が行っていると答えた業務は認められなかった。

「病棟薬剤師と小児科医師との協働の実態」：以下に示す 6 項目(一般的な質疑応答(併用禁忌・配合変化など)、院内での取り決め(院内採用の

有無・処方の仕方など)、患児の治療について協議(TDM・副作用の確認・剤形選択など)、入院時持参薬に関する情報、ほとんど関わらない、その他)について医師と協働しているか施設ごとに調査した。結果を図 20 に示す。

一般小児病棟では、いずれの施設においても、「院内での取り決めについての対応」、「一般的な質疑応答」、「患児の治療について協議」、「入院時持参薬に関する情報提供」の順で多く回答があり、「患児の治療について協議」するとの回答は約 63-78%であった。

小児薬用量に関する情報源として使用している資料について、適応のある薬剤、適応のない薬剤それぞれについて、以下に示す 9 項目(添付文書、「小児薬用量」などの書籍、各種ガイドライン、自施設で独自に作成した資料、小児薬用量を閲覧できるシステム、他の薬剤師に聞く、医師に聞く、企業 MR に聞く、その他)について調査した。結果を表 5 に示す。小児に適応のある薬剤について調査する際には、添付文書、適応の無い薬剤では小児薬用量等の書籍が最も多く認められた。適応のある薬剤では次いで小児薬用量等の書籍、各種ガイドラインが多く、適応の無い薬剤では次いでガイドライン、医師に聞くが多く認められた。

「小児薬物療法に関する教育の実態」：小児薬物療法に関する勉強会への参加有無について調査した。回答が得られた 168 名のうち、無回答の 1 名を除いて全員が小児薬物療法に関する卒後教育は必要であると回答した。しかし、実際に小児薬物療法に関する勉強会に参加していると答えたのは 57 名(33.9%)であり、参加していないと回答した方が 111 名(66.1%)と多く認められた。卒後教育を行う時期は、卒後定期的に開催してほしい 157 名、卒後早期(1~3 年位)に開催してほしい 25 名、卒業前にもっと組み込んでほしい 45 名、その他 1 名と、卒後定期的に開催してほしいという回答が最も多かった。希望する卒後教育の主催は学会主催の

勉強会 123 名、学会の教育セミナー106 名、医師による勉強会 104 名、製薬企業主催の勉強会 98 名、院内勉強会 66 名、薬剤師による勉強会 63 名、その他 3 名であった。

### 【考察】

平成 22 年度の検討により、乳児では添付文書上で定められている小児薬用量および小児領域で一般的に用いられている小児薬用量推定式から算出された薬用量よりも実際の処方量が多くなる傾向が認められた。同様に、幼児期後半および学童以降は添付文書上で定められている小児薬用量および小児薬用量推定式から算出された薬用量よりも実際の処方量が少なくなる傾向が認められた。小児科外来で頻用されており、添付文書上に小児薬用量が記載されている医薬品でも 実際の処方量が添付文書で定められた薬用量から乖離している症例が認められた。その原因として、処方医個々の傾向、患児個々の状態、体重測定の有無など様々な要因が考えられるがこれら要因に関して検討を行った研究は我々の知るところまだない。そこで平成 23 年度の研究では小児科医へアンケート調査を行い、実際の処方量を定める因子や処方量増減の基準となる因子などを検討した。その結果、多くの施設が、電子機器上で添付文書情報が閲覧できる環境にもかかわらず、小児に適応のある薬剤の小児薬用量に関する情報源としては「小児薬用量」などの書籍が最も回答数が多かった。また、小児に適応があっても各種ガイドラインの推奨量と添付文書上の薬用量が異なることも多く、情報源として各種ガイドラインが頻用されていることも分かった。同じく情報源として薬剤師や薬局が上級医師の意見よりも上位を占めており、薬剤師と医師の協働の必要性が示唆された。Off-label use の薬剤においても「小児薬用量」などの書籍が最も頻用されており、次いで各種ガイドラインが用いられていることが分かった。また、off-label にも関わらず添付文書

を情報源として用いている医師が多く、薬局や薬剤師・企業 MR に情報を得るという意見も小児に適応のある薬剤に比べて多いことが分かった。

また、約半数の医師は、添付文書上の薬用量とは異なるという認識はあるが、ガイドラインに記載されている量と添付文書上の量が違うため、治療効果を期待して添付文書上の薬用量よりも多く処方したり、副作用回避のために添付文書上の薬用量よりも少なく処方していることが分かった。しかし、添付文書で定められた処方量より増量または減量して重篤な問題が生じた経験を持つ医師はわずか 3%で、いずれもその因果関係に関しては明らかにされていないこともわかった。その他にも上級医師の指示、実測値ではなく見た目の体重新年齢からの概算など処方医による対応もさまざまであることが分かった。特に off-label の場合、経験則でおおよその薬用量を決定している医師も比較的多く認められた。すなわち、比較的経験則に委ねられた用量決定が多く、そのプロセスは標準化されていないと考えられた。

また、処方量の設計に不可欠である卒後教育の必要性について質問した所、多くの医師が卒後定期的な小児薬物療法に関する卒後教育を希望している事が分かった。

病棟薬剤師との関わりについては、併用禁忌・配合変化などの一般的な質疑応答がもっと多かったが、次いで患児の治療について協議するが多く認められた。一方、小児科医が病棟薬剤師に希望することとして、病棟薬剤師の配置・常駐（特に NICU・PCU）の希望、病態・薬に対する知識の向上を求めるなど、病棟薬剤師のシステム自体を改善すべき意見も認められた。

そこで、平成 24 年度の研究として、小児科病棟に配属されている薬剤師に病棟で行っている業務の実際、医師との協働の実態、小児薬物療法に関する教育の実態について質問した。そ

の結果、病棟薬剤師の業務として、一般小児病棟では、大学病院、国立病院機構、こども病院・小児医療センターなどのすべての施設において「服薬指導」、「薬歴管理」、「持参薬確認」、「副作用情報提供」、「質疑応答」が5割以上の割合で行われており、上記の病棟業務における主要な業務内容に関して、施設間での実施頻度に大きなばらつきは認められなかった。施設間での実施頻度にばらつきが認められた業務内容としては「処方設計に関する協議」があげられる。この項目について、大学病院では、5割以上の施設で認められたが、国立病院機構、こども病院・小児医療センターでは2割～3割と大学病院に比べて低い割合を示した。

一方、PICU/NICUでは、施設ごとの業務内容のばらつきが強く認められた。一般小児病棟同様、大学病院では約5割の施設がPICU/NICU病棟で処方設計に介入している事が認められた。国立病院機構、こども病院・小児医療センターでは「質疑応答」、「注射薬混注」、「配合変化確認」などがより多く認められ、患児個々の治療方針に関わる「処方設計への介入」は実施率が低かった。

病棟薬剤師が医師と協働している業務に関しては、一般小児病棟では、大学病院、国立病院機構、こども病院・小児医療センター全ての施設において、「院内での取り決めについての対応」、「一般的な質疑応答」、「患児の治療について協議」、「入院時持参薬に関する情報提供」の順で多く回答が認められ、「患児の治療について協議する」と答えた割合は約63-78%であった。平成23年度、小児科医を対象として行った同じ内容の質問では、薬剤師と「患児の治療について協議する」と答えた医師の割合は34.5%であった。今回の調査より薬剤師が認識しているほど医師は薬剤師と患児の治療について協議している認識が無い事が認められた。

「患児の治療についての協議、処方設計」へ介入がしていない要因の一つとして、薬剤師の

小児薬物療法に関する経験・知識不足が考えられた。小児科病棟に勤務する薬剤師は小児薬物療法に関する教育は必要と考えているが教育を受ける機会が少なく、半数以上の薬剤師が十分な教育を受けられていない現状が分かった。また、小児薬用量に関する情報源として薬剤師は他の薬剤師に確認するより、小児科医に確認する傾向が認められた。これらのことより、小児薬物療法に関して薬剤師は、知識・経験・情報網を充実させる必要があると考えられた。

### 【提言】

小児科医が処方する場合、明確かつ標準化されたプロセスが確立しておらずその多くが医師の経験則によるものが多い事が判明した。小児に薬物を安全かつ有効に使うためには上記プロセスの確立が必要であり、そのためには薬剤師および医師の小児薬物療法に関する卒後教育カリキュラムの充実、医師と薬剤師が病棟で患児の治療方針について協議できるような環境の設定、薬剤師の知識・経験の底上げが必要である事が示唆された。医師は小児薬物療法に関して卒後も定期的に勉強し、薬剤師も小児薬物療法に対する深い知識・経験を身につけ、両者が協働することによって安全かつ有効な小児薬物療法が提供する事が可能になると考えられた。

### 【研究発表】

1. 富家俊弥, 若林仁美, 大内美由紀, 板橋家頭夫, 村山純一郎. 添付文書上に記載された投与量および小児薬用量の推定式より算出された投与量と実際の処方量との比較. 第38回小児臨床薬理学会. 2011.
2. 富家俊弥, 杉山育英, 北條菜穂, 板橋家頭夫, 村山純一郎. 添付文書上に記載された投与量および小児薬用量の推定式より算出された投与量と実際の処方量との比較. 第39回小児臨床薬理学会. 2012.

## 【参考文献】

- 1) 主任研究者 大西鐘壽:小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握および対策に関する研究」  
平成 12 年度厚生科学研究費補助金健康安全確保総合研究分野医薬安全総合研究事業報告書,52-99,2000.