

厚生労働科学研究費補助金（政策科学総合研究事業）  
分担研究報告書

医療情報データベースを用いた小児領域の医薬品の使用実態に関する研究  
研究分担者 森田 英明  
国立成育医療研究センター研究所免疫アレルギー・感染研究部 室長

研究要旨

小児領域で使用されている医療用医薬品のうち、添付文書に小児の用法・用量が明記されていないものが全体 60-70%を占めており、適応が取得されていない薬剤を投与せざるを得ないことが多い。また、同系統の薬剤でも小児適応が取得された比較的新しい薬剤ではなく、古くから使用されている小児適応が取得されていない薬剤が使用され続けている例も多い。そこで本研究では、小児科医の視点に立ち、実際の臨床現場で遭遇する医薬品使用に関する問題を解決するための基盤を構築することを目的とする。初年度である本年度は、本研究で対象とする疾患、医薬品、評価項目を検討した。小児の特殊性の一つである成長による体格の変化を鑑みて、どのように使用量定義、定量化するか、臨床症状として出現する有害事象をどのように検出していくかについては今後さらなる検討が必要である。

A．研究目的

小児領域で使用されている医療用医薬品のうち、添付文書に小児の用法・用量が明記されていないものが全体の 60-70%を占めており、適応が取得されていない薬剤を投与せざるを得ないことが多い。また、同系統の薬剤でも小児適応が取得された比較的新しい薬剤ではなく、古くから使用されている小児適応が取得されていない薬剤が使用され続けている例も多い。そこで本研究では、小児科医の視点に立ち、実際の臨床現場で遭遇する医薬品使用に関する問題を解決するための基盤を構築することを目的とする。

B．研究方法

小児医療情報データベース等で収集される医療情報等を、人工知能技術及び言語処理技術を取り入れ検索、監視するシステム(以下、本システム)を用いて、小児に使用されている薬剤、及び有害事象と考えられる事象をモニタリングし、適正使用、安全性を評価する。本年度は、下記の3点について検討を行った。

1. 対象とする疾患
2. 対象とする医薬品
3. 評価項目

(倫理面への配慮)

本研究で使用する小児医療情報データベースでは、個人情報及び診療から得られる情報が匿名加工情報として蓄積されている。研究対象者に対する同意については、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠し適切に行う。なお、本年度の研究では患者情報を取り扱っていないことから特に配慮は必要としなかった。

C．研究結果

1. 対象とする疾患

小児において比較的高有病率が高い感染症及びアレルギー疾患を、初期の対象疾患として解析することとした。

2. 対象とする医薬品

- 抗ヒスタミン薬

古くからアレルギーや感染症に罹患した小児患者に抗ヒスタミン薬が使用されている。一方で、小児、特に乳児に対する適応及び適正用量が明らかでない薬剤も多く存在する。更に第一世代の薬剤は選択性が低く、眠気や impaired performance 等、中枢抑制作用、抗コリン作用等の副作用が存在することが知られていることから、基本的に第一世代の薬剤を長期間、アレルギー疾患に使用することは推奨されていない。故に、抗ヒスタミン薬は、使用状況をモニタリン

グし、適正使用推進を図る必要がある。

- 経皮吸収型気管支拡張剤

日本独自の薬剤形態で、海外でのデータは存在しない。また、本来は短期の使用が目的とされているが、長期にわたって継続的に使用されている例も認められる。故に、使用状況のモニタリング、有害事象の有無を検討し、適正使用推進を図る必要がある。

- 外用ステロイド剤、外用免疫抑制剤

適正に使用されている場合副作用の少ない薬剤であるが、使用量、期間、使用方法によっては有害事象が認められるケースも存在する。特に、一部の抗菌薬含有ステロイド剤では皮疹が増悪する症例も散見されるため、使用状況のモニタリング、有害事象の有無を検討し、適正使用推進を図る必要がある。

3. 評価項目

医薬品使用の評価

- 使用薬剤名
- 使用量
- 使用期間

有害事象の評価

- 肝機能などの臨床検査値異常
- 成長（身長・体重）
- 症状の増悪

D . 考察

人工知能技術及び言語処理技術を用いたシステムで、小児に使用されている薬剤、及び有害事象と考えられる事象をモニタリングし、適正使用、安全性の評価を試みる。医薬品の使用状況に関しては、小児の特殊性の一つである成長による体格の変化を鑑みて、どのように使用量定義、定量化するか、臨床症状として出現する有害事象をどのように検出していくかについては今後さらなる検討が必要である。また、有害事象の評価に関しては、肝機能障害等の検査値として反映される項目は医療情報データベースから比較的容易に取得できると考えられる。一方で、臨床症状として出現する有害事象をどのように検出していくかは今後さらなる検討が必要であると考える。

E . 結論

本研究で評価する、対象疾患、対象医薬品、評価項目の選定を行った。医薬品使用状況を定量化する方法、臨床症状を主体とする有害事象の

検出方法等の課題が見つかった。

F . 健康危険情報

該当なし

G . 研究発表

1. 論文発表  
該当なし
2. 学会発表  
該当なし

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
- 3.その他  
該当なし

< 本研究の参考となる研究発表等 >

1. 論文発表

- 1) Tamari M, Orimo K, Motomura K, Arae K, Matsuda A, Nakae S, Saito H, **Morita H**, Matsumoto K. The optimal age for epicutaneous sensitization following tape-stripping in BALB/c mice. *Allergol Int.* 2018 in press. doi: 10.1016/j.alit.2018.01.003.
- 2) Takeda T, **Morita H**, Saito H, Matsumoto K, Matsuda A. Recent advances in understanding the roles of blood platelets in the pathogenesis of allergic inflammation and bronchial asthma. *Allergol Int.* 2017 in press. doi: 10.1016/j.alit.2017.11.008.
- 3) Suto H, Nambu A, **Morita H**, Yamaguchi S, Numata T, Yoshizaki T, Shimura E, Arae K, Asada Y, Motomura K, Kaneko M, Abe T, Matsuda A, Iwakura Y, Okumura K, Saito H, Matsumoto K, Sudo K, Nakae S. IL-25 enhances Th17 cell-mediated contact dermatitis by promoting IL-1 $\beta$  production by dermal dendritic cells. *J Allergy Clin Immunol* 2018 in press. doi:

10.1016/j.jaci.2017.12.1007.

- 4) Kortekaas Krohn I, Shikhagaie MM, Golebski K, Bernink JHJ, Breynaert C, Creyns B, Diamant Z, Fokkens WJ, Gevaert P, Hellings P, Hendriks RW, Klimek L, Mjösberg J, **Morita H**, Ogg G, O'Mahony L, Schwarze J, Seys SF, Shamji MH, Bal SM. Emerging roles of innate lymphoid cells in inflammatory diseases: clinical implications. *Allergy 2017 in press*. doi: 10.1111/all.13340.
  - 5) Trabanelli S, Chevalier MF, Martinez-Usatorre A, Gomez-Cadena A, Salome B, Lecciso M, Salvestrini V, Verdeil G, Racle J, Papayannidis C, **Morita H**, Pizzitola I, Grandclement C, Bohner P, Bruni E, Girotra M, Pallavi R, Falvo P, Leibundgut EO, Baerlocher GM, Carlo-Stella C, Taurino D, Santoro A, Spinelli O, Rambaldi A, Giarin E, Basso G, Tresoldi C, Ciceri F, Gfeller D, Akdis CA, Mazzarella L, Minucci S, Pelicci PG, Marcenaro E, McKenzie ANJ, Vanhecke D, Coukos G, Mavillio D, Curti A, Derre L, Jandus C. Tumour-derived PGD2 and NKp30-B7H6 engagement drives an immunosuppressive ILC2-MDSC axis. *Nat Commun*. 2017;8:593.
  - 6) **Morita H**, Suzuki H, Orihara K, Motomura K, Matsuda A, Ohya Y, Saito H, Nomura I, Matsumoto K. Food protein-induced enterocolitis syndromes with and without bloody stool have distinct clinicopathological features. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:1718-1721.e6.
  - 7) Motomura K, Okada N, **Morita H**, Hara M, Tamari M, Orimo K, Matsuda G, Imadome KI, Matsuda A, Nagamatsu T, Fujieda M, Sago H, Saito H, Matsumoto K. A Rho-associated coiled-coil containing kinases (ROCK) inhibitor, Y-27632, enhances adhesion, viability and differentiation of human term placenta-derived trophoblasts in vitro. *PLoS One* 2017;12:e0177994.
2. 学会発表  
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
    - 1) Morita H. Role of ILC during tolerance induction. American Academy of Allergy and Immunology/World Allergy Organization Joint Congress 2018, Symposium: Cellular Players of Immune Tolerance. 4.3.2018, Orlando, U.S.A.
    - 2) Morita H. Roles of ILCs in allergy and asthma. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2017, Plenary Symposium. 20.6.2017, Helsinki, Finland.
    - 3) Morita H. Roles of innate lymphoid cells in allergic disease. Annual Congress of Korea Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease. Symposium. 8.4.2017, Seoul, Korea.
    - 4) 自然リンパ球とアレルギー、森田英明、第66回日本アレルギー学会学術大会、WAO-JSAシンポジウム、2017年6月16日、東京
    - 5) 病態とバイオマーカー、森田英明、正田哲雄、野村伊知郎、松本健治、第66回日本アレルギー学会学術大会、シンポジウム3、2017年6月16日、東京