

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医薬品（抗微生物薬）の適正使用及び安全対策の評価に関する研究
研究分担者 森川 和彦
東京都立小児総合医療センター臨床研究支援センター医員

研究要旨

【目的】小児臨床評価では、医薬品の適正使用について、文献的考察を行い、小児医療情報収集システム（以下、「小児 DB」という）による効果について検討した。小児 DB の医療情報データベース内に収集されている医療情報を用いた場合に小児感染症領域で使用されている医薬品について評価可能な有害事象の抽出を行った。

【方法】医薬品の適正使用および抗微生物薬の適正使用の定義を確認した。その上で、本邦における抗微生物薬の適正使用について検討した。抗微生物薬の添付文書上の副作用について、評価を行った。小児 DB による評価可能な有害事象の範囲について検討した。

【結果】医薬品の適正使用、および、抗微生物薬適正使用の定義を確認した。添付文書上記載される副作用は、一薬種あたり平均 78.8 項目の副作用の記載があった。「頻度不明」は副作用のうち計 56.4% だった。小児 DB において収集される情報により有害事象の評価が可能な項目は、検査結果で定義される 116 種（20.7%）であり、検査から病態を想定することが可能な項目が 9 種（1.6%）だった。重大な副作用のうち小児 DB で評価可能なものは 34.7% であり、頻度不明なものでは 18.2% だった。

【結論】医療情報データベースで収集される医療情報等により、処方、病名、および、特に検査結果から抗微生物薬の有害事象の評価を行える可能性がある。抗微生物薬の添付文書の副作用の項において、それぞれの有害事象の頻度不明のものが多いが、小児 DB によりそれぞれの有害事象の発生頻度や重篤度が把握されることが期待される。

今後は、医療情報データベースと AI を用いた検索により、抗微生物薬使用時の有害事象の実態が評価できるか、小児 DB の利用可能性を検証していく。その上で、抗微生物薬の有害事象の発現状況について検討を行っていく。

A．研究目的

医療情報データベースで収集される医療情報等の安全性評価のための利活用に当たり、小児臨床評価、副作用評価の検証、小児医療情報データベース連携の検討についての分担課題について報告する。

小児臨床評価では、医薬品の適正使用について、文献的考察を行い、小児 DB による効果について検討した。

・ 小児 DB の医療情報データベース内に収集されている医療情報を用いた場合に小児感染症領域で使用されている医薬品について評価可能な有害事象の抽出を行った。

B．研究方法

医薬品の適正使用および抗微生物薬の適正使用の定義を確認した。その上で、本邦における抗微生物薬の適正使用について検討した。

表 1 評価した抗微生物薬 一覧

分類	一般名
ペニシリン系	アンピシリン
	アンピシリン・スルバクタム
	ピペラシリン・タゾバクタム
セフェム系	セファゾリン
	セフォチアム

	セフトキシム
	セフェピム
カルバペネム系	メロペネム
リンコマイシン系	クリンダマイシン
アミノグリコシド	ゲンタマイシン
アミノグリコシド	アミカシン
テトラサイクリン	ミノサイクリン
オキサゾリジノン	リネゾリド
グリコペプチド系	バンコマイシン
ニューキノロン系	シプロフロキサシン
ニューキノロン系	レボフロキサシン
ST 合剤	スルファメトキサゾール・トリメトプリム
ピリエンマクロライド	アンホテリシン B リポゾーマル
アゾール系	ボリコナゾール
アゾール系	フルコナゾール
キャンディン系	ミカファンギン
抗ウイルス薬	アシクロビル
	ガンシクロビル
	ホスカルネット

・ 抗微生物薬の添付文書上の副作用について、評価を行った。対象とする抗微生物薬は表 1 に提示した。各医薬品の添付文書に記載されている有害事象および教科書的に記載されている有害事象について評価を行った。添付文書に記載されている有害事象については、重大な副作用およびその他の副作用に分類した。重大な副作用はその内容及び発生頻度について評価した。有害事象の内容から、小児 DB で収集しているデータ種で、評価可能な情報源について検討した。一般的にレセプト病名は、正確でないことがあるため、本調査では除外し、検査項目について評価した。

(倫理面への配慮)

本研究を実施するにあたり、研究分担者は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構が推奨する研究倫理教育プログラムである「科学の健全な発展のために-誠実な科学者の心得-」(日本学術振興会「科学の健全な発展のために」編集委員会)を精読し、施設内で開催され

た研究倫理に関するセミナーを聴講した。

なお、平成 29 年度の本分担研究においては、人由来の情報・試料の利用はないことから特に倫理面への配慮は必要としなかった。今後、小児 DB から得られるデータ(小児の医薬品使用データ)とリンクした作業を行う場合には関連法規に則り個人情報保護に留意する。

C. 研究結果

医薬品の適正使用について

・ 医薬品の適正使用の定義¹⁾

的確な診断に基づき、患者の症候にかなった最適の薬剤、剤形と適切な用法・用量が決定され、これに基づき調剤されること、ついで患者に薬剤についての説明が十分理解され、正確に使用された後、その効果や副作用が評価され、処方にフィードバックされるという一連のサイクルの実現である。

・ 抗微生物薬適正使用の定義²⁾

抗微生物薬適正使用とは、文字通り抗微生物薬を適正に使用するための取組(介入)に係る全般的な概念

抗微生物薬適正使用では、主に抗微生物薬使用の適応を判断し、治療選択、使用量、使用期間などを明確に評価して、抗微生物薬が投与される患者のアウトカムを改善し、有害事象を最小限にすることを主目的とする。

不必要使用：抗微生物薬が必要でない病態において抗微生物薬が使用されている状態

不適切使用：抗微生物薬が投与されるべき病態であるが、その状況における抗微生物薬の選択、使用量、使用期間が標準的な治療から逸脱した状態

抗微生物薬の有害事象評価

・ 重大な副作用

重大な副作用の記載のうち最も多かったものは、アナフィラキシー・ショックであり、次いで血球異常、急性腎障害、急性肝障害、中毒性表皮壊死融解症・皮膚粘膜眼症候群・急性汎発性発疹性膿疱症・剥脱性皮膚炎だった。多くの医薬品で重大な有害事象として記載されているもののうち、血球異常の中で、スルファメトキサゾール・トリメトプリムの巨赤芽球性貧

血やリネゾリドの可逆性血球異常が特徴的な有害事象として記載されていた。

単一の抗微生物薬でのみ記載のあるとしては、ポリコナゾールのギラン・バレー症候群・発熱、シプロフロキサシンのアキレス腱炎・腱断裂、スルファメトキサゾール・トリメトプリムのメトグロビン血症・末梢神経障害・HUS/TTP・無菌性髄膜炎、アンホテリシン B リポゾーマルの投与時間反応・肺炎・肺水腫、ホスカルネットの麻痺性イレウス、リネゾリドの視神経炎などが挙げられた。

複数の医薬品でも同一薬種の有害事象として特徴的なものとして、ニューキノロン系抗菌薬の医薬品での重症筋無力症の悪化が挙げられた。

そのほか、特徴的な有害事象としては、アミノグリコシド系抗菌薬およびグリコペプチド系抗菌薬で認められる第 8 脳神経障害、ニューキノロン系抗菌薬、リンコマイシン系抗菌薬アゾール系抗真菌薬で認められる心電図異常・不整脈が挙げられた。

・副作用の記載

調査対象の抗微生物薬の副作用は 1,892 項目、560 種類存在した。一薬種あたり平均 78.8 項目の副作用の記載があった。その他の副作用の頻度の記載は、0.1%未満、0.1~1%未満、0.1~5%未満、1%未満、1%以上、1~5%未満、1~7%未満、1~10%未満、5%以上、5%以上又は頻度不明、10%以上、頻度不明の 12 通りで記載されていた。「頻度不明」および「5%以上または頻度不明」はその他の副作用のうち、それぞれ 56.1%および 2.7%、計 56.4%だった。

表 2 重大な副作用と抗微生物薬

有害事象名	医薬品数
アナフィラキシー・ショック	22
血球異常	21
急性腎障害・腎不全	20
肝機能障害	19
中毒性表皮壊死融解症・皮膚粘膜眼症候群・急性汎発性発疹性膿疱症・剥脱性皮膚炎	19
偽膜性大腸炎・大腸炎	17

間質性肺炎	16
黄疸	13
けいれん	11
PIE 症候群・好酸球性肺炎	10
横紋筋融解症	7
間質性腎炎	7
不整脈・心電図異常	6
薬剤性過敏症症候群	6
血管炎	6
精神症状	5
発疹	5
低血糖	4
第 8 脳神経障害	3
心不全	3

・副作用情報の内訳

小児 DB において収集される情報により有害事象の評価が可能な項目は、検査結果で定義される 116 種 (20.7%) であり、検査から病態を想定することが可能な項目が 9 種 (1.6%) だった。小児 DB 保有データから類推が可能な病態としては電解質異常、腎機能障害、肝機能障害、各種酵素上昇やこれらの検査値により定義される疾患 (横紋筋融解症、急性膵炎、劇症肝炎など) だった。

重大な副作用のうち小児 DB で評価可能なものは 34.7% であり、頻度不明なものでは 18.2% だった。

D . 考察

医薬品の適正使用は国内においても 1990 年代には指摘されてきた問題であるが、依然として重要な課題である。医薬品の使用をめぐる問題点については、「情報 収集・提供の問題点」として、副作用情報、併用・長期間使用時の情報、類似薬との比較情報など医療関係者のニーズの高い情報が乏しいこと、添付文書などが使いやすい情報になっていないこと、医療用医薬品のパンフレットの中には表現が適切でないものがあること、医療現場への情報 提供が必ずしも効率的に行われていないこと、MR のあり方や資質の問題があること、患者に対する投薬時の説明が不徹底であること、国民の医薬品に関する知識が不足していること、が指摘さ

れている。²⁾

抗微生物薬に対する耐性菌は国際的な公衆衛生にとって重大な脅威として考えられるようになってきた。多剤耐性菌に対する抗菌薬の選択肢は減少してきており、新たな抗微生物薬の開発も減少してきている。³⁾抗微生物薬を適正に使用しなければ、将来的に感染症を治療する際に有効な抗菌薬が存在しないという事態になることが憂慮されている。今の段階で限りある資源である抗菌薬を適正に使用することで上記の事態を回避することが重要であり、薬剤耐性(Antimicrobial Resistance: AMR)対策として抗微生物薬の適正使用が必要である。⁴⁾

ヒト、動物といった垣根を超えた世界規模での取組(ワンヘルス・アプローチ)が必要であるという認識が共有されるようになり、世界保健機関(WHO)は、2011年、世界保健デーで薬剤耐性を取り上げ、2015年5月の世界保健総会では、「薬剤耐性(AMR)に関するグローバル・アクション・プラン」が採択され、それを受けて日本でも2016年4月に薬剤耐性(AMR)対策アクションプランを策定された。⁵⁾抗微生物薬の適正使用は、薬剤耐性対策として、日頃の臨床の現場で医療従事者及び患者を含む医療に関わる全ての者が対応すべき最重要の分野の一つとしている。⁴⁾

医薬品の適正使用の推進には、医薬品情報の収集、及び、提供システムの充実、医療現場における医薬品適正使用の推進、医薬分業の推進、不適正な医薬品使用を助長する経済的インセンティブの排除、医療関係者の教育・研修の充実と研究の推進が必要とされている。²⁾「医薬品の適正使用」のサイクルには、「的確な診断、最適の薬剤・剤形、適切な用法・用量」「調剤」「薬剤の説明を十分に理解」「正確に使用」「効果や副作用を評価」「フィードバック」という6つのステップがあるとされる。⁶⁾本研究では、小児DBを用いて医療情報の収集し、医薬品の処方現場において適切な用法・用量や副作用について情報提供を行い、さらに、その効果や副作用の評価を行う仕組みを構築するものであり、適正使用の推進に寄与できるものと考えられる。

一方、添付文書の記載が適正使用としての「適切な用法・用量」に当たるかについては議論のあるところである。抗微生物薬の薬効は、原因微生物、臓器、そして抗微生物薬の薬物動態学/薬力学(PK/PD: Pharmacokinetics/ Pharmacodynamics)により決まる。

原因微生物や感染臓器という面では、適応症が足りていないことが多く見受けられる。たとえば、メトロニダゾールはたとえばクロストリジウム腸炎・偽膜性腸炎(抗菌薬関連腸炎)のよい適応であるが、薬事承認が得られた適応症はトリコモナス膣炎と細菌性膣症のみであった(現在では改訂)⁷⁾。

抗微生物薬のPK/PDパラメタとして、細菌の増殖を阻止する抗菌薬の必要最小濃度である最小発育阻止濃度(Minimum Inhibitory Concentration: MIC)、定常状態の総AUC値(血中濃度曲線下面積)をMICで割った値であるAUC/MIC、最高血中濃度(C_{max}, Peak MIC)をMICで割った値であるC_{max}/MIC、薬剤濃度がMICを超える持続時間を示すTime above MIC: TAM、MIC以下の濃度になっても殺菌効果が持続するPost-antibiotic effect(PAE)が挙げられる。抗微生物薬の薬効は以下の3種に分類される: 濃度依存性、時間依存性・PAE(-)、時間依存性・PAE(+)

濃度依存性の抗微生物薬はAUC/MICまたはC_{max}/MICが重要であり、投与回数を減らし最高血中濃度を高める必要がある。このカテゴリにはキノロン系、アミノグリコシド系、キャンディン系などの抗微生物薬が該当する。時間依存性・PAE(-)の抗微生物薬はTAMが重要であり、MICを超えるように分割投与を行う必要がある。このカテゴリにはペニシリン系、セフェム系、モノバクタム系、カルバペネム系などの抗微生物薬が該当する。時間依存性・PAE(+)の抗微生物薬はAUC/MICが重要であり、一日投与量を増やす必要がある。このカテゴリにはバンコマイシン、リネゾリド、アゾール系の抗微生物薬が該当する。⁸⁾日本の添付文書の用法・用量では、諸外国と比して非常に投与量が少なかったり、一日投与回数がこれらのPK/PDを考慮したときにそぐわないものだったりしている。投与期間についての

記載についても、アジスロマイシンの適応症である肺炎については3日間と記載されていたが、レジオネラ肺炎ではより長期の治療を要するなど、適切でないものもあり、現在では改訂されている⁹⁾。さらに、一部の医薬品は小児患者のみが禁忌とされていることがある。シプロフロキサシンは、全世界で古くから小児に対して使用されてきたニューキノロン系抗微生物薬であるが、小児患者への投与は禁忌とされている¹⁰⁾。

臨床現場での用法・用量を定めているものが添付文書のほかに社会保険診療報酬支払基金が用法・用量が保険償還の審査基準を定めている。添付文書との間に齟齬がある場合に、そのいずれが適正とされるかの判断は難しい。

7-8割の医薬品が小児に対する用法・用量が定められておらず、適応外使用を余儀なくされているが¹⁰⁾、小児科医が安心をして適正とされる処方行動がとれるような情報提供が求められる。そのためには、医薬品の使用実態や有効性・安全性の情報収集と解析結果や適正使用の情報提供がされることが望ましい。さらには、システムによる診療支援が臨床現場の診療をより効果・効率的にするものとする。

小児DBに収集されているデータのうち、添付文書に記載されている有害事象に関連する項目は検査結果が利活用可能であると考えられる。今回、有害事象項目の中で、約23%が収集可能であることが分かった。抗微生物薬の代謝は腎排泄型・肝代謝型のいずれかで主になされるが、場合によっては腎機能障害や肝機能障害を引き起こす。一部の抗微生物薬では、骨髄抑制を引き起こすことで貧血や血小板減少、白血球減少を引き起こす。これらの有害事象は血液検査値によって定義されるため、小児DBによりとらえることが可能である。822項目の頻度不明の有害事象についても、今後、当該システムが機能することにより、少なくとも18%の項目がリアルワールドデータから実際の有害事象の発生頻度を評価することが可能であろう。予期しない有害事象が多発する場合には、システムからその異常値を検出し評価を促すということも想定される。

E．結論

医療情報データベースで収集される医療情報等により、処方、病名、および、特に検査結果から抗微生物薬の有害事象の評価を行える可能性がある。抗微生物薬の添付文書の副作用の項において、それぞれの有害事象の頻度不明のものが多いが、小児DBによりそれぞれの有害事象の発生頻度や重篤度が把握されることが期待される。

今後は、医療情報データベースとAIを用いた検索により、抗微生物薬使用時の有害事象の実態が評価できるか、小児DBの利用可能性を検証していく。その上で、抗微生物薬の有害事象の発現状況について検討を行っていく。

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

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

<参考文献>

- 1) 厚生省薬務局: 21世紀の医薬品のあり方に関する懇談会報告, 薬事日報社, 1994
- 2) 土井 脩: 薬事温故知新 「21世紀の医薬品のあり方に関する懇談会」の提言を振り返る, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 45 (4), 2014
- 3) Yuho Horikoshi, et al : The North Wind and the Sun: Pediatric Antimicrobial

Stewardship Program Combining Restrictive and Persuasive Approaches in Hematology-Oncology Ward and Hematopoietic Stem Cell Transplant Unit, *Pediatr Infect Dis J* 2018;37:164–168.

4) 厚生労働省健康局結核感染症課: 抗微生物薬適正使用の手引き 第一版, 2017

5) 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議. 薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン 2016-2020. 東京: 内閣官房; 2016.

6) 医薬品適正使用推進方策検討委員会: 医薬品適正使用推進方策検討委員会中間報告書, 1995

7) 塩野義製薬, 日本薬局方 メトロニダゾール錠, 2017.

8) 渡辺晋一, PK/PD に基づいた抗菌薬の適切な使い方, *日皮会誌*:122(7), 1749-1754, 2012

9) ファイザー株式会社, シプロキササン錠 100mg / シプロキササン錠 200mg, 2018

10) バイエル薬品, 株式会社シプロキササン錠 100mg / シプロキササン錠 200mg, 2018

11) 森田 修之: 小児薬物療法における処方実態と医薬品添付文書解析, 厚生省医薬安全総ファイザー株式会社, シプロキササン錠 100mg / シプロキササン錠 200mg, 2018

10) バイエル薬品, 株式会社シプロキササン錠 100mg / シプロキササン錠 200mg, 2018

11) 森田 修之: 小児薬物療法における処方実態と医薬品添付文書解析, 厚生省医薬安全総合事業, 平成 11 年度研究報告書. 1999, 52-59
品適正使用推進方策検討委員会中間報告書, 1995