

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

薬剤添付文書における小児医薬品の記載のされ方に関する調査研究

研究分担者 荒牧英治

奈良先端科学技術大学院大学研究推進機構/情報科学研究科特任認准教授

研究協力者 若宮翔子、岩尾友秀（同研究科）

研究要旨

昨今、様々な医療情報や医薬品情報が電子化されつつある一方で、医薬品の適正使用に欠かせない添付文書については整備が遅れている。また、その記述内容に関してもこれまで体系的な調査は実施されていない。そこで我々は、小児領域に着目し、添付文書中における小児に関する情報の記載のされ方について詳細に調査した。その結果、小児に対する用法・用量の情報が記載されている割合は添付文書の 13.5%、小児頻用医薬品についても 49.2%にとどまっていることが分かった。特に、詳細な小児区分である低出生体重児や新生児に関しての記述が少ないことが判明した。また、添付文書の記述に関しても、年齢区分や安全性、記載場所に曖昧性が存在し、小児医療の現場での医薬品適正使用の障壁となっている。本研究により、今後は添付文書の質の向上に加えて、添付文書情報を横断的に検索・集約するシステムが必要であると考えられる。

A. 研究目的

昨今、急速に医療のIT化が進んでいる一方、その進展が滞っている領域もある。厚生労働省により、2001年に「保健医療分野の情報化にむけてのグランドデザイン」による、電子カルテやレセプトのオンライン化に関する普及目標が示された。この結果、電子カルテ導入を促進するための用語・コードの標準化、診療録等の電子保存や個人情報保護のための運用管理ガイドラインの策定、効果的かつ効率的な電子カルテシステムの基本要件等の整理などが進められた。しかし、薬剤添付文書については紙ベースの情報が構造化されていないままであり、電子化の恩恵を十分に受けているとは言い難いのが現状である。

このような課題に対して、薬剤添付文書を自然言語処理により構造抽出の試みや電子化、Web閲覧システムの開発などが行われている。電子化が遅れ、その結果、不適正な使用に結びつく恐れもある。

本研究では、特に小児領域に着目する。小児

領域は、図1に示すように、「安全性は確立していない」といった形の十分な情報がないまま、さらに、それが分かりづらい形で分散して記述された結果、情報が周知されることなく適応外で汎用されている薬剤も存在する。

このように小児に関する医薬品適応の問題は2つある。まず、一概に小児といっても、新生児から15歳まで多様で幅広い対象にそれぞれが対応する必要がある。また、医薬品の剤形なども各年齢に応じたきめ細やかな形式で記載されている必要がある。

もう一つの問題は、薬剤添付文書において、曖昧、または、見つけづらい記述といった記載の問題である。このような問題は、コストもかからず、ただちに解決可能であると考えられる。

本研究では、後者の問題を調査するため、薬剤添付文書について、どのように小児に関する記載があるかについて調査を実施した。なお、調査範囲は、薬剤添付文書の全件12435件（論文執筆時現在）、及び、小児への使用が

想定される医薬品)小児頻用薬品 184 件 について実施した。

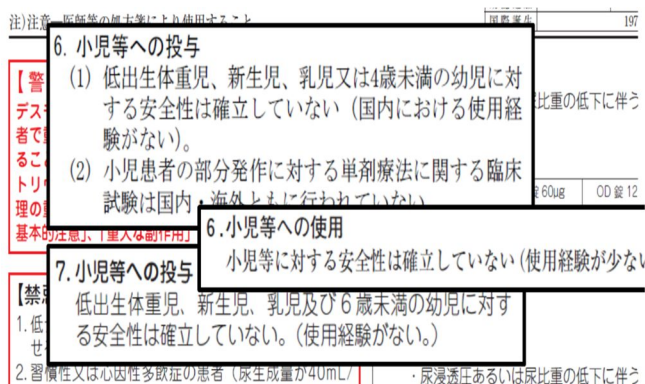


図 1：小児関連情報の記載例

B. 研究方法

本研究では、薬剤添付文書について①全件、および、②小児への使用が想定される医薬品について小児関連情報の記載の有無を調査する。このためには、③薬剤添付文書、④小児への使用が想定される医薬品リスト、及び、⑤小児の記載を抽出する条件となるキーワード語が必要となる。以下に、この3つの材料について述べる。

1) 薬剤添付文書

薬剤添付文書(以降、添付文書)は、医薬品情報データベース「DIR(ディー・アイ・アール)」を用いる(<https://www.data-index.co.jp/products/>)。添付文書においてはDIRデータベースから登録マスタ trknew、分割文書テーブル bnstbl から文書番号 bunsyo_no を主キーとして整形した。薬品数 12435 件からなる。

添付文書の情報内容を表 1 に示すように 4 項目に分ける。本稿では、それぞれ、用量セクション、効能セクション、小児注意セクション、other セクションと呼ぶ。

2) 小児への使用が想定される医薬品リスト

小児への使用が想定される医薬品リスト(以降、小児頻用薬品と呼ぶ)。本リストは、小児専門病院において、使用実績が多い医薬品 184 件からなる。

3) 小児関連キーワードリスト

小児関連キーワードが含まれるかどうかを調査するための、ここでいう小児関連キーワー

ドは、以下の6つとする:「低出生体重児」「未熟児」「新生児」「乳児」「幼児」「小児」。

ただし、適応とは無関係な記載である保管場所について述べる「小児の手に届かない・・・」における「小児」は含めないこととする。

(倫理面への配慮)

本研究は、電子化された薬剤添付文書のみを扱っているため、倫理面の配慮に関しては特段の考慮は必要としなかった。

表 1 薬剤添付文書データ項目の分類

添付文書の項目	セクション	項目使用件数	平均文字数
1: 使用しないこと	-	1909	83.1
2: 用法・用量(本文)	用量	12431	145.7
3: 用法・用量(補足)	用量	4285	355.2
4: 効能・効果(本文)	効能	12431	71.7
5: 効能・効果(補足)	効能	2115	192.0
6: 適応菌種	other	710	119.0
7: 副作用	other	10175	119.0
8: 重大な副作用	other	8017	555.8
9: その他の副作用	other	10416	379.1
10: 警告	other	1406	232.7
11: 禁忌	other	8557	137.2
12: 原則禁忌	other	1324	128.2
13: 慎重投与	other	7947	231.7
14: 基本的注意等	other	8619	470.4
15: 相互作用	other	6732	830.1
16: 高齢者への注意	other	8215	82.1
17: 妊婦・産婦・授乳婦への投与	other	8545	189.7
18: 新生児・乳児・幼児・小児への投与	小児注意	7507	68.9
19: 臨床検査結果に及ぼす影響	other	1329	90.3
20: 過量投与	other	3420	224.0
21: 取扱い上の注意	other	10751	286.1
22: その他の注意	other	5305	229.6
23: 保管上の注意	other	7326	21.7
24: その他	other	850	359.7

* 項目名称は DIR データベースから引用 .
 * 使用件数は各項目に記載が有る薬品数である

C . 研究結果

1) 概要

表 2 に , 小児関連キーワードの有無の基礎統計を示す .

表 2 小児関連キーワードの有無の統計 (詳細)

セクション					全薬品での件数 (小児頻用薬品での件数)		割合	
	用量	効能	小児 注意	other				
1	✓	✓	✓	✓	246	(17)	2.0%	(9.2%)
2	✓	✓	✓		52	(0)	0.4%	(0%)
3	✓	✓		✓	41	(2)	0.3%	(1.1%)
4	✓	✓			51	(3)	0.4%	(1.6%)
5	✓		✓	✓	629	(43)	5.1%	(23.4%)
6	✓		✓		364	(7)	2.9%	(3.8%)
7	✓			✓	108	(10)	0.9%	(5.4%)
8	✓				184	(8)	1.5%	(4.3%)
9		✓	✓	✓	87	(5)	0.7%	(2.7%)
10		✓	✓		106	(4)	0.9%	(2.2%)
11		✓		✓	19	(3)	0.2%	(1.6%)
12		✓			80	(3)	0.6%	(1.6%)
13			✓	✓	2123	(26)	17.1%	(14.1%)
14			✓		3900	(28)	31.4%	(15.2%)
15				✓	514	(4)	4.1%	(2.2%)
16					3931	(21)	31.6%	(11.4%)
合計					12435	(184)		

*✓ は , 該当セクションに小児関連キーワードが出現することを示す .

表3 小児関連キーワードの有無の統計

セクション	全薬品件数 (小児頻用薬品)	割合
用量 セクション	1675	13.5
	(90)	(49.2%)
効能 セクション	682	5.5%
	(37)	(20.2%)
小児注意 セクション	7507	60.4%
	(129)	(70.5%)
Other セクション	3767	30.3%
	(109)	(59.6%)

2) 用量セクションについて

用量セクションに小児関連キーワードの出現は少なく、添付文書全件の13.5%でしなかった。また、小児頻用薬品においても49.2%しか出現せず(表3)、小児に使用される薬品においても、用量についての十分な記載がされていないことが伺える。

3) 効能セクションについて

効能セクションに小児関連キーワードの出現は少なく、添付文書全件の5.5%しか存在しなかった。また、小児頻用薬品においても20.2%しかない(表3)。ただし、成人と効能が同じ場合は、特に小児のための効能を記載する必要はない。効能として、「小児に関連した疾患に効く」という文脈での出現が多い。

4) 小児注意セクションについて

小児注意セクションにおける「小児関連キーワード」の記載率は高く、全薬品において60.4%、小児頻用薬品においても70.5%を占める。多くの記述は、「・・・や・・・に対する

安全性が確立していない」等の文である。小児等又は低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児の年齢区分を指して注意を促している。このように、小児といっても年齢に幅があり、一律に処方する手順を示すことが難しいことが伺える。

5) other セクションについて

other セクションにおける「小児関連キーワード」の記載率は全薬品において30.3%、小児頻用薬品において59.6%を占める(表4)。特に、表1で示した下記の4項目に小児関連の記述が多く見られた。

- ・項目13「慎重投与」:小児への「慎重に」「副作用発生の危険性」を起ししやすい「作用が強く現れる」「安全性は確立していない」等の投与にあたっての注意勧告が記述される。
- ・項目14「基本的注意等」:小児への「注意」「観察」「副作用の発現に注意」「最小限の使用」等の投与にあたっての注意勧告が記述される。
- ・項目17「妊婦・産婦・授乳婦への投与」:妊産婦・授乳婦への投与が胎児へ影響を及ぼす可能性が記載される。
- ・項目21「取扱い上の注意(使用上の注意)」:投与経路・部位、調製方法に関し小児への注意内容が記述される。

6) 小児頻用薬品の詳細

ここまで、小児関連キーワードを基に添付文書項目毎に小児に関する記載を調査してきたが、本節では小児頻用薬品(184件)に絞り、目視にて小児を6つの年齢区分に分け、また、安全性の観点から6つに分類(以降、安全区分と呼ぶ)し、考察する。

年齢区分は以下の6区分とする。(a)低出生体重児、(b)新生児、(c)乳児、(d)幼児、(e)小児(7~15歳)、(f)小児(等)。

安全区分は以下の6区分とする。(1)用法・用量記載あり(2)安全性未確立(3)慎重投与、(4)原則禁忌、(5)禁忌、(6)その他。判定方法は以下の通りである。

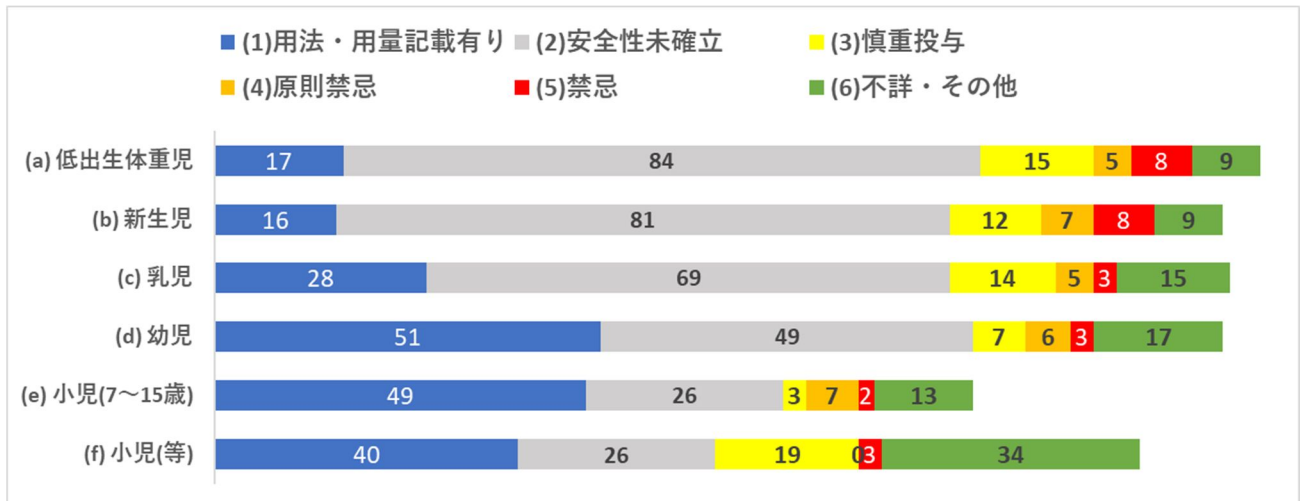


図2 年齢区分と小児適応

(1)年齢区分の判定

小児関連キーワード(あるいは年齢,体重表記)から薬剤投与対象者かどうかを判断し,該当する場合は可能な限り各年齢区分に分類する。疾患名による表記の場合は,年齢あるいは体重の併記があれば該当とする(例)「2歳未満のインフルエンザ患者には...」。年齢の記載がなく,体重表記の場合は標準体重表(付録参照のこと)に準じて分類する。「小児:7~15歳」か「小児(等)」の判断基準は,以下の通りである。

他の小児関連キーワードとの並列表記である場合は,「小児:7~15歳」とする。例えば,「幼児,小児には...」「乳児,幼児,小児には...」の場合である。

(2)安全区分の判定

■用法・用量記載あり:添付文書中に小児に関する用法・用量が記載されているものを該当とする(記載内容は問わない),ただし,「年齢,症状によって適宜減量する」等の記述は,具体性がないため例外とした。

■安全性未確立:文中あるいは語尾に「安全性は確立していない」の記載があれば該当とする。

■慎重投与:「慎重に投与する」の記載があるもの,あるいは「...に十分注意して投与する」など,投与を前提とした表現で判断する。

■原則禁忌:「...の場合にのみ投与する」「投与

しないことを原則とするが...」など,限定的な条件付きの投与に関する表現を基準にして判断する。

■禁忌:「投与しない」の表現を基準とする。

■その他:上記分類以外の記載があれば該当とする。(例)安全性情報,過量投与,副作用など。

結果を図2に示す。184件の添付文書のうち,小児に関する記載がなく,全ての項目とも分類できなかった文書数は27件であった。

年齢区分(d)~(f)になると用法・用量の記載数は増えるが,年齢区分(a)~(c)での用法・用量の記載数は少なく,多くの記載が「安全性未確立」となっている。

注意喚起を示す安全区分(3):「慎重投与」,(5):「禁忌」については,年齢区分(a)~(e)で年齢が小さいほど記載数が増える傾向がある。安全区分(4):「原則禁忌」については,年齢区分(a)~(e)でほとんど差はなく,年齢区分(f)では記載がなかった。

次に,重複該当について述べる。安全区分(1),(2)は(3)~(5)との重複該当する記載も存在する[パターン例:(1)+(2),(1)+(3)~(5),(1)+(2)+(3)~(5)].全体の文書数を考慮すると,各年齢区分とも小児に関する記載はかなり少ない。以上のように,記載に関してばらつきが見られた。

D. 考察

1) 小児注意セクションにおける定型文

小児注意セクションにおいて小児関連の記

載がある場合は、用量セクションや効能セクションにおいても記載がある場合が多い。ただし、小児注意セクションに記述される内容は、「・・・に対する安全性は確立していない」といった定型表現が多く存在した。このように、小児注意セクションがある種、形骸化している実態を伺わせる。

2) 小児注意セクションにおける注意表現の曖昧性

小児注意セクションには「低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児では、長期・大量使用により発育障害を来すとの報告がある」といった具体的なリスクや有害性を記載されているものもあるが、最終的な投与の可否に関する情報は少ない。例えば、「安全性は確立されていない」の注意内容には、一部で「安全性は確立されていない」ので「慎重投与」と記載されている場合もあれば「投与しない」とする場合もあり(この様な場合、両方の注意内容をそれぞれ集計する)、危険度の伝え方も様々であった。また「治療上の有益性」「やむを得ない場合のみ」等の医師の裁量にゆだねざるを得ない注意も存在した。

3) 小児注意セクションにおける年齢区分の曖昧性

注意内容は新生児、乳児、幼児といったように「小児」の年齢区分を設けて記載されていることが多い。一般的な小児年齢区分を以下に示す。

- ・小児：15歳未満
- ・幼児：7歳未満
- ・乳児：1歳未満
- ・新生児：出生後4週間未満
- ・低出生体重児：体重2500g未満

幼児・小児は年齢の幅があり○歳未満や○歳以上等の記載が加えられ説明文が長くなる傾向にある。そして、同じ年齢や区分の表し方も様々である。例えば6歳を表す時に「6歳未満の幼児」と表現する場合もあれば、「6歳未満の小児」と表現する場合もあり、小児を7

～15歳までを示す場合もあれば小児全般を示す場合もある。また年齢区分に「学童」という区分を使用する場合もある。

4) 小児への注意内容の記述箇所の曖昧性

小児関連キーワードはotherセクションにも頻出している。また、otherセクションに小児関連の記載がある場合、小児注意セクションにも同時に記載される傾向がある。例えば、小児頻用薬品の109件にotherセクションに小児関連キーワードが出現しているが、そのうち91件は小児注意セクションにも記載がある。一方で、小児に関する注意がある場合、記載のされ方に違いこそあれ、複数の項目で注意を示していることが多かった。

このように、小児注意セクションが小児の投与に関する注意を必ずしも集約しているわけではなく、製薬業者によって小児への注意内容の記述箇所に偏りがあるため、記述方法の整理と集約が必要であると思われる。

5) 用量セクションの表記のゆれ

添付文書で推奨されている薬用量は体重当たり、年齢幅ごと、体表面積当たりの投与量があり、一律ではない。実際に、小児頻用薬品184件において添付文書に使われている用量セクションの表記を調査したところ、「小児」の表記すらなく投薬ごとの分量のみに終始した表記が多く、統一性は見られなかった。

E. 結論

本研究では、薬剤添付文書における小児に関する記載について、その記載場所、記載のされ方について調査し、不均一な箇所があることを明らかにした。特に、小児の年齢区分と安全性については標準的な記述方法と明確な記述がなく、小児で医薬品適正使用の障壁になっている可能性がある。

今後、これらを改善することで、厚生労働行政施策の科学的な推進の一翼を担うことが期待できると考える。

F. 健康危険情報

該当なし

G．研究発表

1. 論文発表

- ・荒牧英治，若宮翔子，岩尾友秀，川上庶子，
中江睦美，松本妙子，友廣公子，栗山猛．薬
剤添付文書における小児医薬品の記載のさ
れ方についての網羅的調査，医療情報学
（投稿中）

2. 学会発表

特になし

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