

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

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。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。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。

また、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きたし、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。また、重篤な副作用としてアナフィラキシー・ショックや血球異常、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・剥脱性皮膚炎などが起こりうるため、発症時に早期に捉えること、あるいは、これらのリスク患者を同定し、投与回避することが肝要である。そこで、本研究の目的は、抗微生物薬の適正使用および安全対策を解決するための基盤を構築するものである。

第2年度である平成30年度は、初年度に抗微生物薬の適正使用について及び添付文書の記載をもとに評価した有害事象についての評価可能性を確認するために小児専門医療機関における処方実績をもとに検討した。

A．研究目的

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。¹⁾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。

また、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きたし、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。また、重篤な副作用としてアナフィラキシー・ショックや血球異常、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・剥脱性皮膚炎などが起こりうるため、発症時に早期に捉えること、あるいは、これらのリスク患者を同定し、投与回避することが肝要である。

そこで、本研究の目的は、抗微生物薬の適正使用および安全対策を解決するための基盤を構築するである。

B．研究方法

小児医療情報データベース（以下、「小児DB」という）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、抗微生物薬の適正使用、安全性を評価する。平成 30 年度は、初年度に添付文書をもとに評価した有害事象についての評価可能性を確認するために、国立成育医療研究センターにおける 2018 年（1 年間）の処方実績をもとに検討した。抗微生物薬はペニシリン系、第 1～4 世代セフェム、カルバペネム系、キノロン系、マクロライド系、アミノグリコシド系、抗 MRSA 抗微生物薬（アルベカシン、ダプトマイシン、バンコマイシン、テイコプラニン、リネゾリド）その他に分類し、内服・注射でそれぞれ評価した。

（倫理面への配慮）

本研究を実施するにあたり、分担研究者者は、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 30 年度の本分担研究においては、国立成育医療研究センターより医療機関として、一定期間内の診療実績を集計し、所属する医療従事者等に供覧した統計情報を用いた。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と指針に則り個人情報保護に留意する。

C. 研究結果

抗菌薬の分布について

・静注薬について（表 1）

カテゴリごとにほぼ 1 種類ごとに整理されて処方されていた。ペニシリン系では、抗緑膿菌作用の有無、ベータラクタマーゼ阻害剤の合剤の有無によって処方されていた。第 2 世代セフェムのセフォチアムはほとんど処方されておらず、セファマイシン系であり、嫌気性菌活性のあるセフメタゾールが主に使用されていた。

表 1 抗微生物薬のカテゴリ別処方人数割合（注射剤）

抗微生物薬一般名	処方人数割合
ペニシリン	
アンピシリン	56%
アンピシリン・スルバクタム	31%
タゾバクタム・ピペラシリン	12%
ピペラシリン	1%
第一セフェム	
セファゾリン	100%
第二セフェム	
セフォチアム	1%
セフメタゾール	99%
第三セフェム	
セフォタキシム	79%
セフトアジジム	6%
セフトリアキソン	15%
第四セフェム	
セフェピム	59%
セフォゾプラン	41%
カルバペネム・ペネム	
パニペネム・ベタミブロン	1%
メロペネム	99%
キノロン	
シプロフロキサシン	83%
レボフロキサシン	17%
マクロライド	
アジスロマイシン	100%
アミノグリコシド	
アミカシン	87%
ゲンタマイシン	13%
抗 MRSA 薬	
タゴシット	22%
塩酸バンコマイシン	72%
ザイボックス	6%

第3世代セフェムであるセフォタキシムが主に、セフトリアキソンが少数で、また、抗緑膿菌活性を有するセフトアジジムが一部で処方されていた。第4世代セフェムでは、セフェピムとセフォゾプランが同等に使用されていた。カルバペネム系はメロペネムがほぼ全例で使用されており、1例において飲みハニペネム・ベタミブロンが処方されていた。キノロンはシプロフロキサシンを主として使用されていた。

薬剤耐性で主に管理される抗緑膿菌活性を有するような広域抗菌薬であるカルバペネム系は全処方対象者の2.7%、キノロンで0.15%であった。一方で、狭域抗菌薬であるペニシリン系抗菌薬は23.1%や第1～3世代セフェムはそれぞれ35.3%、4.8%、17.3%で、これらで80.7%を占めた。

・内服薬について（表2）

抗微生物薬カテゴリーごとに1医薬品ずつに整理されて処方されていた。ペニシリン系は主にアモキシシリンが処方され、一部、ベータラクタマーゼ阻害剤配合剤が処方されていた。第3世代セフェムは3医薬品が使用されており、セフジニルが43%と最多であったが、セフジトレンピボドキシル、セフカペンピボキシルも33%、20%処方されていた。キノロン系、マクロライド系についても、3医薬品がそれぞれ一定程度の割合で処方されていた。一方で、カルバペネム系内服抗菌薬は全く処方されていない。

全内服抗菌薬処方者数のうち、広域抗菌薬であるキノロン系が処方されていた割合は3.5%だった。狭域抗菌薬であるペニシリン系及び第1代セフェムの処方者数割合はそれぞれ30.8%、24.7%だった。第3世代セフェムは5.7%、マクロライド系が13.8%だった。そのほか、スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤が15.5%だった。

表2 抗微生物薬のカテゴリ別処方人数割合（内服薬）

抗微生物薬一般名	処方人数割合
ペニシリン	
アモキシシリン・クラバン酸(14:1)	25%
アモキシシリン・クラバン酸(2:1)	3%
アモキシシリン	72%
第一セフェム	
セファクロル	74%
セファレキシン	26%
第二セフェム	-
第三セフェム	
セフカペンピボキシル	20%
セフジトレンピボキシル	37%
セフジニル	43%
カルバペネム・ペネム	-
キノロン	
シプロフロキサシン	20%
トスフロキサシン	47%
レボフロキサシン	33%
マクロライド	
アジスロマイシン	33%
エリスロマイシン	29%
クラリスロマイシン	39%

抗微生物薬の有害事象評価の実施可能性について

静注抗菌薬の調査対象53医薬品のうち1件以上の処方があった医薬品は26医薬品(49.1%)だった。うち10人以上の処方者数のあった医薬品は、以下の17医薬品(65.4%)だった：アミカシン、アンピシリン、アンピシリン・スルバクタム、クリンダマイシン、ゲンタマイシン、セファゾリン、セフェピム、セフォゾプラン、セフォタキシム、セフトアジジム、セフトリアキソン、セフメタゾール、タゾバクタム・ピペラシリン、テイコプラニン、バンコ

マイシン、メロペネム、リネゾリド。

内服抗菌薬の調査対象 59 医薬品のうち 1 件以上の処方があった医薬品は 24 医薬品 (40.7%) だった。うち 10 人以上の処方者のあった医薬品は、以下の 14 医薬品 (58.3%) だった：アジスロマイシン、アモキシシリン・クララン酸 (14:1)、アモキシシリン・クララン酸 (2:1)、アモキシシリン、エリスロマイシン、カナマイシン、クラリスロマイシン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、セファクロル、セファレキシン、セフカペンピボキシル、セフジトレンピボキシル、セフジニル、ホスホマイシン。

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⁾

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 年に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が策定された。³⁾

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。⁵⁾ 本研究では、小児医療情報収集システムを用いて医療情報等を収集し、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有り、適正使用の推進に寄与できるものと考えられる。

今回、調査を行なった範囲においては、抗菌薬は経口、内服ともに十分に整理され、限られた医薬品のみが使用されていた。同系統の医薬品についても、例えば、第 3 世代セフェムはセフォタキシムとセフトリアキソンの抗菌活性は類似するものである。しかし、セフトリアキソンは新生児において、セフトリアキソンは他のセファロスポリン系薬剤と同様に血清アルブミンと結合しているビリルビンを遊離させることが報告されており、さらに未熟児、新生児は血液脳関門が未熟なため遊離ビリルビンが脳内へ移行し核黄疸をおこすおそれがある。そのために、新生児の投与は禁忌とされており、これらの児への投与が出来ない。一方で、投与頻度が 1 日 1 回または 2 回であることから、患者負担及び看護負担を考慮した場合には有望な医薬品である。

カルバペネム系やキノロン系の医薬品の投与割合も小児集中治療室や血液腫瘍病棟を有しているにも関わらず限られていた。これらは国立成育医療研究センターが感染症科による臨床感染症コンサルテーション、及び、抗菌薬適正使用プログラムの推進をしていることによるものと思われる。感染症科や抗菌薬適

正使用プログラムの導入ができていない医療機関との間には差異があるものと思われる。

今後、小児医療情報収集システム協力医療機関における病院あるいはクリニック等の情報を含めて検討を進めていく必要があると考える。

使用実態のある抗菌薬のうち一定数以上の処方がある医薬品は内服、静注抗菌薬共に半数以上を超えていた。頻度の高い有害事象は10%を超えてくるものもあり、1%程度で発生するものについては十分に評価ができる可能性があった。一方で、重篤で稀な副作用は100万人に1回程度で発生するものである。小児医療情報収集システムには現在、35のクリニック及び11の病院が参画していることから、入院患者における抗菌薬の処方数等は病院規模等も踏まえて5～10倍程度と想定される。もっとも処方量の多いもので年間1万人程度に達する程度となるが、100～1000人程度に収まるものが多いものと考えられる。今回の調査から、使用実態のある医薬品については、使用されている患者数が一定程度存在し、一般に発生する有害事象については、評価が可能な可能性があった。しかし、重篤で稀な有害事象の評価を行うためには、十分な数とは言えないだろう。また、使用実態のない医薬品や、使用していても半数程度の医薬品では十分な症例数とは言えない。このことから、小児医療情報収集ネットワークの協力施設の増加や、十分な評価が行うためにも、長期の事業の継続が求められる。小児という希少領域であることから多数の医療機関が協力するこのような体制は非常に重要である。

E．結論

感染症科、抗菌薬適正使用プログラムを有する小児専門医療施設における処方実態から抗菌薬は使用される疾患が多く、処方者数も多く、使用実態のある抗菌薬においては十分に評価が可能な可能性があり、評価対象として適しているものと考えられた。

今後は、小児DBを活用し、より広い医療機関の処方実態の評価と医薬品(抗微生物薬)の

適正使用及び安全対策の実現可能性について検討を行う。

F．健康危険情報

該当なし

G．研究発表

1. 論文発表

1) 加藤省吾, 森川和彦, 中野孝介, 小笠原尚久, 三井誠二, 栗山猛ら. 小児医療情報収集基盤を用いた臨床研究の可能性 - チアマゾール処方患者に対する観察研究 -. 日本小児臨床薬理学会雑誌. 2018;31(1):62 - 6.

2. 学会発表

- 1) 森川和彦、福岡かほる、河口恵美、松島崇浩、幡谷浩史、田中哲、三浦大、多摩地区の医療機関における抗菌薬の採用状況、第45回 小児臨床薬理学会学術集会、東京、2018/10、口演.
- 2) 河口恵美、森川和彦、松島崇浩、小川優一、絹巻暁子、幡谷浩史、田中哲、三浦大、小児医療機関におけるアナフィラキシー診療の実態、第45回 小児臨床薬理学会学術集会、東京、2018/10、ポスター.
- 3) 森川和彦、河口恵美、松島崇浩、小川優一、絹巻暁子、幡谷浩史、三浦大、3か月未満の発熱に対する診療実態に関する施設間調査、第122回 日本小児科学会学術集会、石川、2019/4、口演.

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

参考文献

- 1) 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.
- 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) 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.
- 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) 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