

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（アレルギー治療薬）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 アレルギー研究室 室長

研究要旨

アレルギー疾患の患者数は近代化に伴い増加傾向にあり、現在では本邦の約 2 人に 1 人が何かしらのアレルギー疾患を有することが知られている。一旦発症したアレルギー疾患を根治する治療法は存在しないため、長期間の薬剤使用が必要になるケースも少なくなく、副作用の発現に配慮する必要がある。新しい薬剤の開発により、長期間の使用でも副作用の少ない薬剤が使用できる状況になりつつあるが、古くから慣習的に使用され続けている薬を使用し続けているケースも少なくない。そこで本研究では、アレルギー疾患の治療薬の適正使用及び安全性を評価する基盤を構築することを目的とする。本年度は、全国 44 の医療施設（総合病院 11 施設、クリニック 33 施設）における 2016 年 4 月 1 日から 2017 年 3 月 31 日までの一年間の処方を対象として、抗ヒスタミン薬及びステロイド外用剤（抗菌薬含有ステロイド剤を含む）をそれぞれ評価した。施設毎に診療している疾患の分布に応じて処方実態が異なることが判明した。一方で、血液検査の検査値を利用した有害事象の評価は、処方されている他治療薬の種類、組み合わせ、罹患している疾患等、無数の複合的な要因が関与している可能性が高く、人工知能を用いた解析等を応用する必要があると考える。

A．研究目的

アレルギー疾患の患者数は近代化に伴い増加傾向にあり、現在では本邦の約 2 人に 1 人が何かしらのアレルギー疾患を有することが知られている。一旦発症したアレルギー疾患を根治する治療法は存在せず、症状をコントロールするために長期間の薬剤使用が必要になるケースも少なくなく、副作用の発現に配慮する必要がある。新しい薬剤の開発により、長期間の使用でも副作用の少ない薬剤が使用できる状況になりつつあるが、古くから慣習的に使用され続けている薬を使用し続けているケースも少なくない。そこで本研究では、アレルギー疾患の治療薬の適正使用及び安全性を評価する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、使用適正、安全性を評価する。本年度は、第 2 年度に国立成育医療研究センターの処方実績を元に検討した医薬品（アレルギー疾患治療薬）に関して、全国 44 の医療施設（総合病院 11 施設、クリニック 33 施設）における 2016 年 4 月 1 日から 2017 年 3 月 31 日までの一年間の処方を対象として検討した。抗ヒスタミン薬、およびステロイド外用剤（抗菌薬含有ステロイド剤を含む）をそれぞれ評価した。

（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」に準拠し適切に行った。

## C. 研究結果

### 抗ヒスタミン薬の使用実態

古くからアレルギーや感染症に罹患した小児患者に対して抗ヒスタミン薬が使用されているが、小児、特に乳児に対する適応及び適用量が明らかでない薬剤も多く存在する。特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<sup>1)</sup>。近年、副作用の少ない第二、第三世代の薬剤が小児においても使用できる状況になりつつあるが、慣習的に第一世代の薬剤を使用されているケースも散見される。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。

第2年度に行った国立成育医療研究センターにおける2018年の処方実績を元にした検討では、選択性が高く副作用が少ない第二世代、第三世代の薬剤の処方総数が全体の約92%を占めた。一方で、選択性の低い第一世代の薬剤は全体の約8%に留まった(図1)。一方で、全国44の医療施設(総合病院11施設、クリニック33施設)における処方実績を元にした本年度の検討では、第二世代、第三世代の薬剤の処方総数が全体の約76%で、第一世代の薬剤は全体の約24%になることが明らかとなった(図2)。

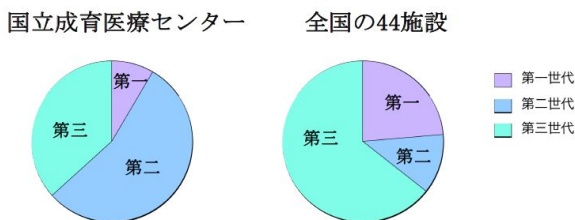


図1：抗ヒスタミン剤の使用実態

その中でも第一世代の処方割合は、総合病院と比較してクリニックにおいて高い傾向が認められた(図2)。

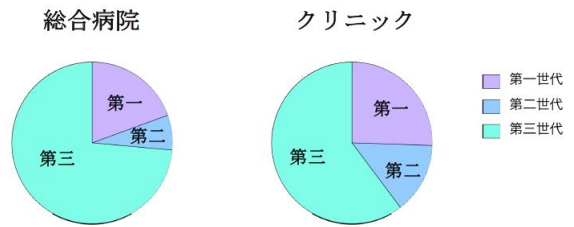


図2：抗ヒスタミン剤の使用実態 (総合病院とクリニックの比較)

第一世代の処方数を年齢別に解析した結果、第一世代の処方の大多数は、4歳以下の乳幼児が占めていることが判明した(図3)。更に、その傾向はクリニックにおいて顕著で、総合病院では全年齢に満遍なく処方される傾向が認められた(図3)。

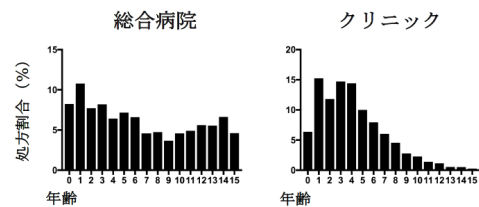


図3：第一世代抗ヒスタミン剤の年齢別処方割合 (総合病院とクリニックの比較)

### 抗ヒスタミン薬による有害事象

本検討では、対象薬剤の処方日時から60日以内に血液検査を行った患者を対象に、処方履歴と検査値異常に関して検討を行った。

その結果、第一世代では約9.7%(10/103)に、第二世代、第三世代では約4.9%(96/1966)に検査値異常を認めることが明らかとなった。一方で、抗ヒスタミン剤の全処方数に比して、検査が行われていた割合は3%であることも明らかとなった。

### 外用ステロイド剤の使用実態

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。近年、皮膚において薬剤耐性菌が多く存在することも報告されており<sup>2)</sup>、抗菌薬含有ステロイド抗菌薬の使用は最小限にする必要がある。更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<sup>3)</sup>、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。

第2年度に行った国立成育医療研究センターにおける2018年の処方実績を元にした検討では、作用が強く長期使用により副作用が強く出現する可能性のある、1群(ストロングスト)、2群(ベリーストロング)の薬剤の処方数は全体の5.9%に留まり、比較的作用の弱く寛解導入後の維持にも使用される3群(ストロング)および4群(ウィーク)の薬剤の処方数は全体の90%であった(図4)。一人あたりの処方数は、1群/2群の薬剤(2.5個/人)よりも3群/4群の薬剤(3.6個/人)が多かった。抗菌薬含有のステロイド剤の処方数は、全体の3.9%に留まった(図4)。

本年度行った全国44の医療施設(総合病院11施設、クリニック33施設)における処方実績を元にした検討でも、1群、2群の薬剤の処方数は全体の3.9%に留まり、3群および4群の薬剤が85%を占めることが明らかとなった(図4)。また、一人あたりの処方数は、1群/2群の薬剤(1.5個/人)と3群/4群の薬剤(1.5個/人)と同等であることも明らかとなった。

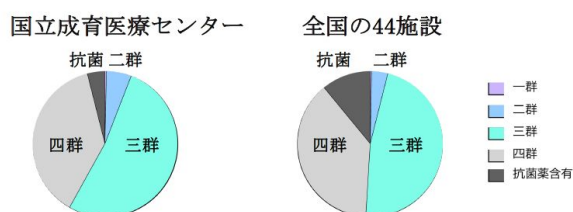


図4：外用ステロイド剤の使用実態

抗菌薬含有ステロイド剤の処方数は、全体の11%に該当し(図4)、その傾向は総合病院(8.2%)よりクリニック(16.2%)でより顕著であった(図5)。抗菌薬含有ステロイド剤の処方数は、同クラスの外用ステロイド剤の処方数の約19%(総合病院14%、クリニック30%)に該当することも判明した。

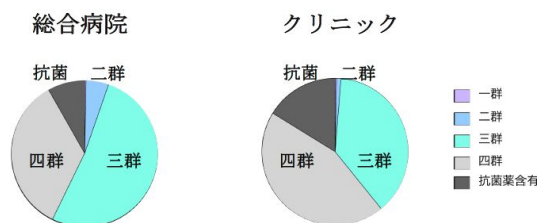


図5：外用ステロイド剤の使用実態(総合病院とクリニックの比較)

#### 外用ステロイド剤による有害事象

本検討では、対象薬剤の処方日時から60日以内に血液検査を行った患者を対象に、処方履歴と検査値異常に関して検討を行った。

その結果、約24.1%(7/29)に検査値異常を認めることが明らかとなった。一方で、外用ステロイド剤の処方数に比して、検査が行われていた割合は0.1%と極端に少ないことが判明した。

#### D. 考察

抗ヒスタミン薬に関しては、選択性が高く副作用が少ない第二世代、第三世代の処方数が70%以上を占めており、概ね適切に使用されているものと考えられる。選択性が低く副作用の多い第一世代の処方数が、総合病院と比較してクリニックで多い傾向を認めたと、処方されている年齢分布を考慮すると、アレルギー疾患の治療というよりは、むしろ乳幼児期に頻繁に認められる感冒の治療薬として処方されていると考えられる。

外用ステロイド薬に関しても、3群/4群の薬剤の処方数が全体の85%を占め、1群/2群の薬剤は処方数が3.9%に留まっていること、一人あたりの処方数も1.5個と少なく、概ね適切に使用されているものと考えられる。

抗菌薬含有のステロイド剤の処方数は、外用ステロイド剤処方数全体の約11%、同クラスの外用ステロイド剤処方数の約19%と、比較的多いことが明らかとなった。処方数は総合病院と比較して、クリニックに多い傾向があり、クリニックではブドウ球菌感染等の感染症患者が多いことを反映している可能性がある。

有害事象の検討に関しては、抗ヒスタミン薬で5-10%、外用ステロイド剤で24%と比較的高い確率で血液検査の異常値を認めることが明らかとなった。一方で、全体の処方数に対する検査数の割合がどちらも低いこと、他処方薬や合併疾患等の複合的な解析ができていないことから一般化できる結果かどうかに関しては課題が残る。元来アレルギー治療薬は、血液検査の検査値異常を認める頻度が高い薬剤であるとは認識されていないため、血液検査は定期的には行われていない。本検討において対象となった血液検査が遂行された患者は、感染症等の別疾患の際に血液検査を施行されたものと考えられるため、検査異常がアレルギー疾患治療薬に起因するものかどうか判別が困難であると考え。有害事象の発現には、処方されている治療薬の種類、組み合わせ、罹患している疾患等、無数の複合的な要因が関与している可能性が高く、人工知能を用いた解析等を応用する必要があると考える。

#### E . 結論

高度専門医療機関、総合病院、クリニック等、施設毎に処方実態が異なることが明らかとなった。施設毎に診療している疾患の分布が異なることが想定され、各施設での処方実態を反映しているものと考えられる。一方で、血液検査の検査値を利用した有害事象の評価は、処方されている他治療薬の種類、組み合わせ、罹患している疾患等、無数の複合的な要因が関与している可能性が高く、解析方法に課題が残る。

#### F . 健康危険情報

該当なし

#### G . 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Kobari S, Kusakabe T, Momota M, Shibahara T, Hayashi T, Ozasa K, Morita H, Matsumoto K, Saito H, Ito S, Kuroda E, Ishii K. IL-33 is essential for

adjuvant effect of hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin on the protective intranasal influenza vaccination. *Frontier Immunol.* 2020;11:360.

- 2) Orimo K, Saito H, Matsumoto K, Morita H. Innate lymphoid cells in the airways: Their functions and regulators. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2020;12:381-398.
- 3) Sugita K, Altunbulakli C, Morita H, Sugita A, Kubo T, Kimura R, Goto H, Yamamoto O, Rückert B, Akdis M, Akdis CA. Human type 2 innate lymphoid cells disrupt skin keratinocyte tight junction barrier by IL-13. *Allergy.* 2019;74:2534-2537.

##### 2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

Morita H, Matsumoto K .

Role of innate immunity in the development of allergic diseases

The 48<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Society of Immunology, 2019年12月11日

#### H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

##### 1. 特許取得 なし

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3.その他

#### <参考文献>

- 1) Kay GG et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2000 Jun;105(6):S622-7
- 2) 古村 速他:小児感染免疫 19(4):405-412, 2007
- 3) 岩橋 ゆりこ他:皮膚病診療 39(7):727-730, 2017