

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 医長

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、発症時に早期にとらえること、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として、小児情報収集システム（以下、小児 DB）の利用可能性を評価することである。

初年度に抗微生物薬の特性を考慮し、添付文書を元に有害事象の評価すべき内容を評価し、小児 DB 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ことを確認した。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く、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た。第 2 年度に、抗微生物薬の適正使用及び添付文書を元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、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、処方者数が多く、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。

最終年度である本年度は、小児 DB で得られるデータを用いて小児の抗微生物薬の処方実態ならびに有害事象の発生状況の評価し、その利用可能性とその限界を評価した。小児禁忌薬の処方割合は低率に抑えられており、臨床現場でその要否が検討された上で利用されている可能性があった。有害事象は検査結果や病名から添付文書に記載されているものと同様の結果が認められ、小児 DB から十分に抽出が可能であることが示された。但し、医薬品と有害事象との関係性は、患児の状態や併用療法によるものの可能性もあるため、副作用の評価は多角的な評価を要することが分かった。

以上のように、小児 DB は抗微生物薬の適正使用及び安全対策の評価に十分に活用可能であることが分かった。今後、小児 DB を活用し、小児での安全性を広く評価することで安全な医薬品使用の推進につなげるとともに有害事象発生時の警告をするなど、臨床現場への還元が期待される。

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、発症時に早期にとらえること、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として、小児 DB の利用可能性を評価することである。

B . 研究方法

小児 DB で収集される医療情報等を用いて、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。最終年度である本年度は、小児 DB で得られるデータを用いて小児の抗微生物薬の処方実態ならびに有害事象の発生状況を評価し、その利用可能性とその限界を評価した。

対象は小児 DB の導入医療機関(診療所 34 施設、小児医療施設等 9 施設) に受診し、2016 年 4 月 1 日～2017 年 3 月 31 日 (1 年間) の間に抗菌薬の処方を受けた 0 から 19 歳のものとした。対象とする抗菌薬は、昨年度の本研究で評価した薬剤と同様に以下の通りとした。

アジスロマイシン、アズトレオナム、アミカシン、アモキシシリン、アルベカシン、アンピシリン、イソニアジド、エタンブトール、エノキサパリンナトリウム、エリスロマイシン、オフロキサシン、カナマイシン、クラリスロマイシン、クリンダマイシン、ゲンタマイシン、シプロフロキサシン、スルタミシリントシル、ス

ルファメトキサゾール・トリメトプリム、セファクロル、セファゾリンナトリウム、セファレキシン、セフィキシム、セフェピム、セフォゾプラン、セフォタキシム、セフォチアム、セフォペラゾン、セフカペン、セフジトレン、セフジニル、セフトラジウム、セフテラム、セフトリアキソン、セフピロム、セフメタゾール、セフロキサジン、ダプトマイシン、テイコプラニン、テビベネム、ピボキシル、ドキシサイクリン、トスフロキサシン、トブラマイシン、ドリベネム、ノルフロキサシン、パニペネム、バンコマイシン、ピペラシリン、ピラジナミド、ファロペネムナトリウム、フロモキシセフ、ベンジルペニシリン、ベンジルペニシリンベンザチン、ホスホマイシン、ポリミキシン B、ミノサイクリン、メロペネム、リネゾリド、リファンピシン、レボフロキサシン、ロキシスロマイシン、

・抗微生物薬の適正利用の評価の利用可能性

小児 DB から、抗微生物薬の処方件数を医薬品、年齢、施設分類(診療所・病院) ごとに抽出した。添付文書を確認し、添付文書上で小児適応の有無、禁忌の有無を確認した。小児(あるいは年齢での) 適応のない抗菌薬の処方数、該当年代での処方割合を評価した。

・抗微生物薬の安全性評価の利用可能性

小児 DB から、対象期間中に抗菌薬が投与された患者を抽出した。それぞれの患者の抗菌薬処方投与開始から終了後 30 日までの間の血液検査結果を抽出した。国立成育医療研究センターで利用されている年齢別の基準値を利用し、基準値の上下限を超えるものを検査値異常と判断した。また、最終処方後に登録された病名情報のうち以下の病名の有無を評価した：第 8 脳神経障害："R42"、"H81.9"、"H91.9"、"H93.1"、"H93.3"；腎障害："N14.2"、"N28.9"；骨髄抑制："D53.1"、"D58.2"、"D58.9"、"D60.9"、"D61.0"、"D64.3"、"D69.6"、"D70"、"D74.9"；腎障害："N14.2"、"N28.9"；高カリウム血症："E87.5"；高ビリルビン血症："P59.5"；高ビリルビン血症 "P59.5"；第 8 脳神経障害："R42"、"H81.9"、"H91.9"、"H93.1"、"H93.3"；骨髄抑制："D53.1"、"D58.2"、"D58.9"、

"D60.9"、"D61.0"、"D64.3"、"D69.6"、"D70"、
 "D74.9"；肝障害："K71.9"、"K76.9"；腎障害：
 "N14.2"、"N28.9"；骨髄抑制："D53.1"、
 "D58.2"、"D58.9"、"D60.9"、"D61.0"、"D64.3"、
 "D69.6"、"D70"、"D74.9"。それぞれの抗菌薬
 の処方患者に対して、検査値異常および関連
 病名のあったものの割合を評価した。

(倫理面への配慮)

本研究を実施するにあたり、分担研究者
 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「科学の健全の発
 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 31 (令和元) 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した。

C . 研究結果

・ 抗菌薬の適正使用について

本調査での対象となった患者数・処方件数
 は病院 9 施設、診療所 34 施設から 40,919 人、
 196,702 件だった。

処方件数は注射では、28,375 件のアンピシ
 リン注射を筆頭にセファゾリンナトリウムが
 ついで 25,782 件、バンコマイシン 14,309 件、
 セフォタキシム 13,597 件、ピペラシリン
 10,394 件が多かった。内服薬では、スルファ
 メトキサゾール・トリメトプリム顆粒 8,690 件、
 クラリスロマイシンドライシロップ 6,626 件、
 エリスロマイシンドライシロップ 4,071 件、
 セフジトレン細粒 3,691 件、アモキシシリン
 細粒 3,502 件の順に多かった。

処方人数としては、注射薬では多い順にセ
 ファゾリンナトリウム 3,552 人、アンピシリ
 ン 2,008 人、セフォタキシム 1,010 人、セフ

メタゾール 519 人だった。35 医薬品中、1,000
 名以上の投与は先述の 3 医薬品 (8.6%)、
 100~1,000 名の投与があったのは 11 医薬品
 (31%)、10~100 名の投与があったのは 10 医
 薬品 (32%) だった。

内服薬では多い順にクラリスロマイシン
 6,015 人、アモキシシリン 4,004 人、セフジト
 レン 3,734 人、セフカペン 2,533 人だった。
 37 医薬品中、1,000 名以上の投与は先述を含
 めて 11 医薬品 (30%)、100~1,000 名の投与
 があったのは 6 医薬品 (14%)、10~100 名の
 投与があったのは 11 医薬品 (30%) だった。

表 1 に主な内服抗菌薬の処方割合を全体及
 び医療機関種別ごとに示す。全医療機関で評
 価すると多い順にスルファメトキサゾール・
 トリメトプリム、クラリスロマイシン、アモキ
 シシリン、セフジトレン、エリスロマイシンの
 順だった。これらを医療機関種別ごとで評価
 すると、スルファメトキサゾール・トリメトプ
 リムは全て病院から処方されていた。また、第
 3 世代セフェム系抗菌薬、マクロライド系抗菌
 薬は診療所からの処方が多く、第 1 世代およ
 び第 2 世代セフェム系抗菌薬は病院の処方が
 多かった。

表 1 主な内服抗菌薬の処方割合

抗菌薬名	診療所	病院	全体
スルファメトキサ ゾール・トリメトプ リム	0.0%	43.5%	23.5%
クラリスロマイシ ン	26.8%	8.7%	17.0%
アモキシシリン	6.6%	13.1%	10.1%
セフジトレン	17.3%	2.0%	9.0%
エリスロマイシン	10.5%	6.5%	8.3%
セフカペン	11.3%	2.4%	6.5%
セフジニル	8.1%	2.4%	5.0%
セファクロル	0.2%	7.1%	3.9%
アジスロマイシン	4.0%	2.3%	3.1%
セフテラム	6.0%	0.0%	2.8%
セファレキシン	0.0%	6.0%	3.2%
トスフロキサシン	3.1%	1.0%	2.0%
ミノサイクリン	1.5%	0.4%	0.9%

ファロペネムナトリウム	1.8%	0.2%	0.9%
ホスホマイシン	1.2%	0.5%	0.8%

表 2 に主な注射抗菌薬の処方割合を示す。アンピシリン、セファゾリン、バンコマイシンの順だった。メロペネムが全体の約 7% を占めていた。注射抗菌薬はクリニックでは全体で 87 件(全体の 0.06%) を占めるのみであった。その中でも使用されていたものは、クリンダマイシン(56%)、セフトリアキソン(36%)、セファゾリンナトリウム(7%)、ミノサイクリン(1%) だった。

表 2 主な注射抗菌薬の処方割合

抗菌薬名	処方割合
アンピシリン	19.8%
セファゾリンナトリウム	18.0%
バンコマイシン	10.0%
セフォタキシム	9.5%
ピペラシリン	7.2%
メロペネム	6.9%
セフェピム	6.8%
セフメタゾール	5.1%
セフピロム	3.7%
セフトアジジム	2.9%

・小児適応のない抗菌薬・小児禁忌の抗菌薬の評価

添付文書に記載されている小児適応がない抗菌薬並びに禁忌薬の処方状況の評価した。

調査対象となった抗菌薬のうち、全年齢で小児適応のない抗菌薬は以下の通りだった：ノルフロキサシン、オフロキサシン、セフェピム、ダプトマイシン、ベンジルペニシリン、ロキシスロマイシン、レボフロキサシン

乳児、または、新生児、低出生体重児で適応のない抗菌薬は以下の通りだった：アジスロマイシン、アモキシシリン、アルベカシン、エタンブトール、クラリスロマイシン、クリンダマイシン、ゲンタマイシン、シプロフロキサシン、スルタミシリントシル、セファゾリンナトリウム、セフィキシム、セフォチアム、セフォペラゾン、セフカペン、セフジトレン、セフジ

ニル、セフテラム、セフピロム、テビペネムピボキシル、トスフロキサシン、ドリペネムパニペネム、ピペラシリン、ファロペネムナトリウム、ホスホマイシン、メロペネム

小児での禁忌抗菌薬は以下の通りだった：(小児)オフロキサシン、シプロフロキサシン(ただし、ただし複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、のう胞性線維症、炭疽の患児を除く)、レボフロキサシン；

(乳幼児)エタンブトール

(低出生体重児・新生児)スルファメトキサゾール・トリメトプリム

(低出生体重児・新生児)セフトリアキソン
高ビリルビン血症の未熟児・新生児。

・小児適応のない抗菌薬の処方状況

表 3 に小児適応のない抗菌薬の処方状況を示す。全処方に対して、5%が小児適応のない処方だった。うち、ほとんどがセフェピムであり、全体の 5% を占めた。それ以外の処方数は概ね 0.1% 以下だった。

表 3 小児適応のない抗菌薬の処方状況

抗菌薬	総計	処方割合
セフェピム	9,737	5.01%
ベンジルペニシリン	233	0.12%
ノルフロキサシン	133	0.07%
レボフロキサシン	66	0.03%
ダプトマイシン	41	0.02%
オフロキサシン	6	0.003%
ロキシスロマイシン	6	0.003%
総計	10,222	5.26%

・小児禁忌の抗菌薬の処方状況

オフロキサシン、シプロフロキサシン、レボフロキサシンは、0-17 歳の全処方割合のそれぞれ 0.003%、0.1%、0.03% だった。乳幼児で禁忌薬であるエタンブトールは 0 歳の処方なし、新生児で禁忌薬であるスルファメトキサゾール・トリメトプリムは 0 歳の 2.1%、新生児で禁忌薬のセフトリアキソンは 0 歳での 0.4% だった。

処方年齢別に評価した。シプロフロキサシ

ンは0歳から17歳までに広く処方が見られた。レボフロキサシンは処方の最低年齢が7才だったが、それ以外は10歳以上で処方されていた。オフロキサシンも14歳以上で処方されていた。

・小児 DB を用いた抗菌薬による有害事象評価

小児 DB を用いて抗菌薬の有害事象を検知できるかを評価するために、処方期間中と処方後 30 日の検査値および病名情報を利用してその発現率を評価した。

表 4 に処方人数が 50 名以上の主な抗菌薬ごとの検査値異常、または病名情報のいずれかで抽出された有害事象の発現率を示す。発現率は少ない方からセフメタゾールナトリウムキット 4.2%、セフカペンピボキシル塩酸塩水和物 4.4%、エノキサパリンナトリウムキット 5.4%、セファレキシнкаプセル 6.6%だった。一方で、発現率が高かったものは、アミカシン硫酸塩注射用 82.1%、メロベナム水和物注射用 80.8%、テイコプラニン 77.9%、セフトジジム水和物静注用 73.8%、アミカシン硫酸塩注射液 73.6%だった。

表 4 抗菌薬ごとの有害事象発生頻度 (処方人数 50 名以上)

抗菌薬一般名	発現率
アジスロマイシン水和物細粒	24.2%
アジスロマイシン水和物錠	14.2%
アミカシン硫酸塩注射液	73.6%
アミカシン硫酸塩注射用	82.1%
アモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウムシロップ用	18.4%
アモキシシリン水和物カプセル	14.7%
アモキシシリン水和物細粒	14.4%
アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム静注用	52.6%
アンピシリンナトリウム注射用	38.4%
エノキサパリンナトリウム	5.4%
エリスロマイシンエチルコハク酸エステルシロップ用	14.8%
クラリスロマイシンシロップ	10.2%

クラリスロマイシン錠	9.7%
クリンダマイシンリン酸エステル注射液	37.9%
ゲンタマイシン硫酸塩注射液	48.8%
スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム静注用	55.2%
スルファメトキサゾール・トリメトプリム錠	35.4%
スルファメトキサゾール・トリメトプリム顆粒	28.4%
セファクロルカプセル	6.6%
セファクロル細粒	8.5%
セファゾリンナトリウム水和物注射用	29.0%
セファレキシнкаプセル	6.2%
セファレキシンシロップ用	12.0%
セフェピム塩酸塩水和物注射用	76.5%
セフォタキシムナトリウム注射用	47.5%
セフォチアム塩酸塩静注用	24.1%
セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物細粒	17.2%
セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物錠	4.4%
セフジトレン ピボキシル細粒	15.0%
セフジトレン ピボキシル錠	12.9%
セフジニルカプセル	7.6%
セフジニル細粒	11.7%
セフトジジム水和物静注用	73.8%
セフトリアキソンナトリウム水和物静注用	50.7%
セフピロム硫酸塩静注用	73.0%
セフメタゾールナトリウムキット	4.2%
セフメタゾールナトリウム静注用	48.8%
タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム静注用	65.6%
テイコプラニン注射用	77.9%
トスフロキサシントシル酸塩水和物細粒	23.2%
バンコマイシン塩酸塩注射用	65.6%

ピペラシリンナトリウム注射用	57.5%
フロモキシセフナトリウム静注用	16.8%
メロペネム水和物注射用	80.8%
合計	32.9%

処方人数が少ない一方で、発現率の高い抗菌薬は重要である可能性があることから、処方人数 20 名以下で発現率 50%以上の医薬品を表 5 に示す。バンコマイシン塩酸塩散、ドリペネム水和物注射用、レボフロキサシン水和物注射液が全例で有害事象の発現を認めた。

表 5 抗菌薬ごとの有害事象発生頻度
(処方人数 20 名以下、発現率 50%以上)

抗菌薬一般名	発現率
アジスロマイシン水和物注射用	52.9%
アズトレオナム注射用	50.0%
アルベカシン硫酸塩注射液	87.5%
イソニアジド	50.0%
イソニアジド錠	50.0%
カナマイシンー硫酸塩カプセル	50.0%
カナマイシンー硫酸塩シロップ	92.9%
シプロフロキサシン注射液	50.0%
スルタミシリントシル酸塩水和物錠	87.5%
スルファメトキサゾール・トリメトプリム注射液	87.5%
セフォチアム ヘキシセチル塩酸塩錠	50.0%
セフォペラゾンナトリウム・スルバクタムナトリウム静注用	62.5%
ダブトマイシン注射用	50.0%
トブラマイシン注射液	50.0%
ドリペネム水和物注射用	100.0%
バンコマイシン塩酸塩散	100.0%
ファロペネムナトリウム水和物錠	50.0%
レボフロキサシン水和物注射液	100.0%

有害事象の抽出が既存の報告である添付文書の記載と比較するために、その検査値異常および病名の内訳を評価した。処方数の多いものとして、内服抗菌薬としてクラリスロマイシン、アモキシシリン、セフジトレン、注射

薬としてアンピシリン、セファゾリンナトリウム、バンコマイシンを事例として挙げる。また、小児における使用経験のない未承認薬であるセフェピム、ダブトマイシン、レボフロキサシン、および、小児禁忌薬であるシプロフロキサシンは過去に安全性情報が評価されていない可能性があるため、これらを提示する。

・内服薬

医薬品ごとに添付文書の記載との比較をした。クラリスロマイシンは添付文書²⁾上、検査・病名で対象となるものとして、以下のような記載があった。臨床研究では、白血球数減少(2.7%)、ALT(GPT)上昇(1.7%)が認められていた。また、重大な副作用として急性腎疾患(0.1%)、肝機能障害が0.1~0.5%未満、白血球減少、好酸球減少が0.1~0.5%、クレアチニン上昇、BUN 上昇が0.1%未満とされていた。本調査では、肝障害が2~4%、腎障害が1~3%だった。また、病名としては肝障害が0.5~1.6%、腎障害が1~2%だった。

表 6 クラリスロマイシンドライシロップ
検査値異常内訳

想定される有害事象	検査値異常	発現率
肝障害	ALT	3.4%
肝障害	AST	3.6%
肝障害	g-GTP	1.7%
高カリウム血症	血清カリウム	2.9%
高ビリルビン血症	血清ビリルビン	2.2%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	HGB	2.9%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	PLT	2.2%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	WBC	2.2%
腎障害	血清クレアチニン(Cr)	2.9%
腎障害	尿素窒素(BUN)	1.9%

表 7 クラリスロマイシンドライシロップ

病名内訳

病名	発現率
肝障害	0.5%
骨髄抑制	0.2%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	0.2%
腎障害	1.7%
第8脳神経障害	1.0%

表 8 クラリスロマイシン錠 検査値異常内訳

想定される有害事象	検査値異常	発現率
肝障害	ALT	2.0%
肝障害	AST	3.9%
肝障害	g-GTP	1.6%
高カリウム血症	血清カリウム	1.2%
高ビリルビン血症	血清ビリルビン	0.4%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	HGB	2.7%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	PLT	1.6%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	WBC	2.0%
腎障害	血清クレアチニン(Cr)	2.3%
腎障害	尿素窒素(BUN)	1.2%

表 9 クラリスロマイシン錠 病名内訳

病名	発現率
肝障害	1.6%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	0.4%
腎障害	1.6%
第8脳神経障害	2.0%

アモキシシリン³⁾では、肝障害が1~5%未満と記載されているが、腎障害や貧血などの記載はなかった。本調査では検査値異常としては、肝障害が3-6%だったが、そのほか、骨髄抑制が3-5%、腎障害が3%程度で認められた。病名としては、肝障害が1%、腎障害が1%だった。

表 10 アモキシシリンカプセル 検査値異常

内訳

想定される有害事象	検査値異常	発現率
肝障害	ALT	3.5%
肝障害	AST	6.3%
肝障害	g-GTP	4.9%
高カリウム血症	血清カリウム	4.2%
高ビリルビン血症	血清ビリルビン	2.8%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	HGB	6.3%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	PLT	4.2%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	WBC	2.8%
腎障害	血清クレアチニン(Cr)	6.3%
腎障害	尿素窒素(BUN)	5.6%

表 11 アモキシシリンカプセル 病名内訳

病名	発現率
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	0.7%
腎障害	0.7%

表 12 アモキシシリン細粒 検査値異常内訳

想定される有害事象	検査値異常	発現率
肝障害	ALT	3.7%
肝障害	AST	5.8%
肝障害	g-GTP	3.1%
高カリウム血症	血清カリウム	2.9%
高ビリルビン血症	血清ビリルビン	3.8%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	HGB	4.9%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	PLT	4.0%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	WBC	3.6%
腎障害	血清クレアチニン(Cr)	3.2%
腎障害	尿素窒素(BUN)	3.0%

表 13 アモキシシリン細粒 病名内訳

病名	発現率
肝障害	1.0%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	0.7%
腎障害	0.9%
第 8 脳神経障害	2.9%

表 14 アモキシシリン錠 検査値異常内訳

想定される有害事象	検査値異常	発現率
肝障害	AST	3.0%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	HGB	6.1%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	PLT	6.1%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	WBC	3.0%

表 15 アモキシシリン錠 病名内訳

病名	発現率
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	3.0%
第 8 脳神経障害	6.1%

セフジトレン⁴⁾では、承認時臨床試験では、AST(GOT)上昇 0.45%(1/222)、ALT(GPT)上昇 0.90%(2/222)等の肝機能異常、好酸球増多 1.97%(5/254)等の血液像異常があった。また重大な副作用として、肝機能障害が 0.1%未満、無顆粒球症が 0.1%未満とされていた。そのほかの副作用として、肝障害が 0.1~5%未満、腎機能障害が 0.1%未満と記載されていた。本調査では検査値異常としては、肝障害が 4~8%、骨髄抑制が 3~7%、腎障害が 2~4%で認められた。病名としては、肝障害が 0~0.7%、腎障害が 1~3%だった。

表 16 セフジトレン細粒 検査値異常内訳

想定される有害事象	検査値異常	発現率
肝障害	ALT	5.6%
肝障害	AST	7.7%
肝障害	g-GTP	4.6%
高カリウム血症	血清カリウム	4.2%
高ビリルビン血症	血清ビリルビン	4.9%

骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	HGB	7.0%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	PLT	4.9%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	WBC	4.2%
腎障害	血清クレアチニン(Cr)	2.8%
腎障害	尿素窒素(BUN)	3.9%

表 17 セフジトレン細粒 病名内訳

病名	発現率
肝障害	0.70%
骨髄抑制	0.70%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	3.15%
腎障害	1.05%
第 8 脳神経障害	0.35%

表 18 セフジトレン錠 検査値異常内訳

想定される有害事象	検査値異常	発現率
肝障害	ALT	7.1%
肝障害	AST	5.9%
肝障害	g-GTP	3.5%
高カリウム血症	血清カリウム	3.5%
高ビリルビン血症	血清ビリルビン	5.9%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	HGB	3.5%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	PLT	3.5%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	WBC	4.7%
腎障害	血清クレアチニン(Cr)	7.1%
腎障害	尿素窒素(BUN)	3.5%

表 19 セフジトレン錠 病名内訳

病名	発現率
腎障害	3.5%
第 8 脳神経障害	3.5%

・注射薬

アンピシリン⁵⁾では、承認時臨床試験では、肝臓・胆管系障害 35 例 (0.66 %) があった。また重大な副作用として、腎機能障害が 0.1%未満、血球障害が 0.1%未満とされていた。そのほかの副作用として、肝障害が 0.1%未満、腎機能障害が 0.1%未満と記載されていた。本調査では検査値異常としては、肝障害が 7~21%、骨髄抑制が 11~23%、腎障害が 15~21%で認められた。病名としては、肝障害が 1.7%、腎障害が 3.3%、骨髄抑制が 0.3-1.4%だった。

表 20 アンピシリンナトリウム注射用 検査値異常内訳

想定される有害事象	検査値異常	発現率
肝障害	ALT	21.6%
肝障害	AST	18.4%
肝障害	g-GTP	7.0%
高カリウム血症	血清カリウム	16.0%
高ビリルビン血症	血清ビリルビン	21.9%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	HGB	22.5%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	PLT	16.6%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	WBC	11.3%
腎障害	血清クレアチニン(Cr)	20.9%
腎障害	尿素窒素(BUN)	15.8%

表 21 アンピシリンナトリウム注射用 病名内訳

病名	発現率
肝障害	1.7%
高カリウム血症	0.4%
骨髄抑制	0.3%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	1.4%
腎障害	3.3%
第 8 脳神経障害	2.1%

セファゾリン⁶⁾では、セファメジン注射用、筋注用での調査結果の記載があり、AST(GOT)の上昇 0.50% (222/44,143 例)、次いで ALT(GPT)の上昇 0.49% (214/44,068 例)だった。また重大な副作用として、肝機能障害が 0.1~5%未満、腎機能障害が 0.1%未満、血液障害が 0.1%未満とされていた。そのほかの副作用として、腎機能障害が 0.1~5%未満および 0.1%未満と記載されていた。本調査では検査値異常としては、肝障害が 6~15%、骨髄抑制が 7~15%、腎障害が 9%で認められた。病名としては、肝障害が 0.9%、腎障害が 2.2%、骨髄抑制が 0.1~2%だった。

表 22 セファゾリンナトリウム水和物注射用 検査値異常内訳

想定される有害事象	検査値異常	発現率
肝障害	ALT	14.2%
肝障害	AST	14.7%
肝障害	g-GTP	5.9%
高カリウム血症	血清カリウム	10.8%
高ビリルビン血症	血清ビリルビン	8.3%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	HGB	15.0%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	PLT	11.3%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	WBC	7.4%
腎障害	血清クレアチニン(Cr)	8.7%
腎障害	尿素窒素(BUN)	9.2%

表 23 セファゾリンナトリウム水和物注射用 病名異常内訳

病名	発現率
肝障害	0.9%
高カリウム血症	0.8%
骨髄抑制	0.1%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	2.0%
腎障害	2.2%
第 8 脳神経障害	1.9%

バンコマイシン⁷⁾では、承認時臨床試験では、臨床検査値の異常が30.8%に認められた。重大な副作用として、腎機能障害が0.1%未満、血球障害が0.1%未満、肝障害が頻度不明とされていた。そのほかの副作用として、肝障害が0.1~2%、腎機能障害が0.1~2%、汎血球減少0.1~2%未満と記載されていた。本調査では検査値異常としては、肝障害が25~45%、骨髄抑制が31~45%、腎障害が27~30%で認められた。病名としては、肝障害が3%、腎障害が4%、骨髄抑制が1~8%、第8脳神経障害が2.5%だった。

表 24 バンコマイシン塩酸塩注射用 検査値異常内訳

想定される有害事象	検査値異常	発現率
肝障害	ALT	41.4%
肝障害	AST	44.4%
肝障害	g-GTP	24.9%
高カリウム血症	血清カリウム	32.9%
高ビリルビン血症	血清ビリルビン	28.6%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	HGB	44.2%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	PLT	37.0%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	WBC	31.7%
腎障害	血清クレアチニン(Cr)	27.0%
腎障害	尿素窒素(BUN)	30.3%

表 25 バンコマイシン塩酸塩注射用 病名内訳

病名	発現率
肝障害	3.1%
高カリウム血症	0.4%
骨髄抑制	1.2%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	8.2%
腎障害	4.1%
第8脳神経障害	2.5%

・小児適応のない医薬品

セフェピム⁸⁾では、承認時臨床試験では、ALT(GPT)上昇2.04%、AST(GOT)上昇1.97%、肝機能障害1.11%、好酸球増多(症)0.78%、LDH上昇0.70%、γ-GTP上昇0.65%、発疹0.55%、BUN上昇0.49%、貧血0.45%があった。また重大な副作用として、腎機能障害が0.1%未満、血球障害が0.1%未満、肝機能障害が1.1%とされていた。そのほかの副作用として、肝障害が0.1~5%、腎機能障害が0.1~5%、血液障害0.1~5%と記載されていた。本調査では検査値異常としては、肝障害が37~59%、骨髄抑制が57~65%、腎障害が41~47%で認められた。病名としては、肝障害が6%、腎障害が2%、骨髄抑制が2~16%だった。

表 26 セフェピム塩酸塩水和物注射用 検査値異常内訳

想定される有害事象	検査値異常	発現率
肝障害	ALT	53.8%
肝障害	AST	58.8%
肝障害	g-GTP	37.8%
高カリウム血症	血清カリウム	39.1%
高ビリルビン血症	血清ビリルビン	36.1%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	HGB	64.3%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	PLT	57.6%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	WBC	58.0%
腎障害	血清クレアチニン(Cr)	46.6%
腎障害	尿素窒素(BUN)	41.2%

表 27 セフェピム塩酸塩水和物注射用 病名内訳

病名	発現率
肝障害	5.9%
高カリウム血症	0.4%
骨髄抑制	1.7%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	16.0%

腎障害	1.7%
第8脳神経障害	4.6%

ダプトマイシン⁹⁾では、臨床試験では、AST (GOT)上昇 7.1%、ALT(GPT)上昇 7.1%、血小板数減少 2.0%、好酸球数増加 2.0%があった。また重大な副作用として、腎不全が頻度不明、横紋筋融解症が頻度不明とされていた。そのほかの副作用として、臨床検査値の異常として2~10%と記載されていた。本調査では検査値異常としては、肝障害が33~50%、骨髄抑制が33~50%、腎障害が33~50%で認められた。病名としては、骨髄抑制が16.7%だった。

表28 ダプトマイシン注射用 検査値異常内訳

想定される有害事象	検査値異常	発現率
肝障害	ALT	50.0%
肝障害	AST	33.3%
肝障害	g-GTP	33.3%
高カリウム血症	血清カリウム	50.0%
高ビリルビン血症	血清ビリルビン	33.3%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	HGB	50.0%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	PLT	33.3%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	WBC	33.3%
腎障害	血清クレアチニン(Cr)	50.0%
腎障害	尿素窒素(BUN)	33.3%

表29 ダプトマイシン注射用 病名内訳

病名	発現率
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	16.7%

・小児禁忌の抗菌薬

レボフロキサシン¹⁰⁾では、承認時臨床試験では、白血球数減少(2.7%)、ALT(GPT)上昇

(1.7%)があった。また重大な副作用として、腎機能障害が0.1%未満、血球障害が0.1%未満とされていた。そのほかの副作用として、肝障害が0.01%未満%、血液異常が頻度不明、腎障害が0.01%未満と記載されていた。本調査では検査値異常としては、肝障害が14-20%、血液異常が15%、腎障害が12~15%で認められた。病名としては、腎障害が5%、骨髄抑制が5%だった。

表30 レボフロキサシン水和物錠 検査値異常内訳

想定される有害事象	検査値異常	発現率
肝障害	ALT	19.5%
肝障害	AST	19.5%
肝障害	g-GTP	14.6%
高カリウム血症	血清カリウム	9.8%
高ビリルビン血症	血清ビリルビン	2.4%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	HGB	14.6%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	PLT	14.6%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	WBC	14.6%
腎障害	血清クレアチニン(Cr)	12.2%
腎障害	尿素窒素(BUN)	14.6%

表31 レボフロキサシン水和物錠 病名内訳

病名	発現率
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	4.9%
腎障害	4.9%
第8脳神経障害	2.4%

シプロフロキサシン¹¹⁾では、重大な副作用として、横紋筋融解症0.1%未満、腎機能障害が0.1%未満、血球障害が0.1%未満とされていた。そのほかの副作用として、肝障害が0.1-5%未満、腎機能障害が0.1%未満、血球数異常0.1%未満と記載されていた。本調査では検査値異常としては、肝障害が14~33%、骨髄抑

制が7~42%、腎障害が21~33%で認められた。病名としては、骨髄抑制が7%だった。

表 32 シプロフロキサシン塩酸塩錠 検査値異常内訳

想定される有害事象	検査値異常	発現率
肝障害	ALT	14.3%
肝障害	AST	21.4%
肝障害	g-GTP	14.3%
高カリウム血症	血清カリウム	28.6%
高ビリルビン血症	血清ビリルビン	14.3%
骨髄抑制（白血球減少・血小板減少）	HGB	21.4%
骨髄抑制（白血球減少・血小板減少）	PLT	14.3%
骨髄抑制（白血球減少・血小板減少）	WBC	7.1%
腎障害	血清クレアチニン（Cr）	28.6%
腎障害	尿素窒素（BUN）	21.4%
肝障害	ALT	33.3%
肝障害	AST	25.0%
肝障害	g-GTP	25.0%
高カリウム血症	血清カリウム	33.3%
高ビリルビン血症	血清ビリルビン	25.0%
骨髄抑制（白血球減少・血小板減少）	HGB	41.7%
骨髄抑制（白血球減少・血小板減少）	PLT	33.3%
骨髄抑制（白血球減少・血小板減少）	WBC	16.7%
腎障害	血清クレアチニン（Cr）	33.3%
腎障害	尿素窒素（BUN）	25.0%

表 33 シプロフロキサシン塩酸塩錠 病名内訳

病名	発現率
骨髄抑制（白血球減少・血小板減少）	7.1%

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。¹²⁾

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。¹³⁾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。¹⁴⁾

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。¹⁵⁾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る。

小児 DB で収集される検査・処方・注射・病名のデータから抗菌薬の処方データを抽出し、その使用実態を評価できた。昨年度は、国立成育医療研究センターでの処方状況の評価するととどまり、施設内の取り決め等により影響を受けていた。小児 DB の情報を活用することで、このような影響を排除することができ、より多数での検討が可能となった。国立成育医療研究センターの 1 年間の検討では、抗菌薬の処方人数が 10 名以上の医薬品が、注射抗菌薬で 17 医薬品、経口抗菌薬で 24 医薬品だった。今回、小児 DB を活用することで、同じく 1 年間の調査機関で、10 名以上の投与実績がある医薬品は、注射抗菌薬で 24 医薬品、経口抗菌薬で 28 医薬品になった。特に 1,000 例以上のものも注射抗菌薬で 3 医薬品、経口抗菌薬で 11 医薬品あった。昨年度の検討で、最も処方人数の多いもので、1 万人程度、多くが 100 人以上と推定したが、概ねその傾向にあった。このような大きな人数で評価することにより、頻度の高い有害事象のみならず、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ことから、小児 DB を継続的に運用する必要があることあるだろう。

処方実態は病院とクリニックで大きく異なっていた。大きな差異を生んでいるものは、病院でスルファメトキサゾール・トリメトプリムの内服処方が圧倒的に多いこと、診療所で第 3 世代セフェム系抗菌薬の処方が多いことだった。前者は小児 DB の事業へ小児専門医療機関が参画しており、一部、皮膚軟部組織感染症や尿路感染症に対して使用されているが、血液・腫瘍関連の患児が通院し、これらの患者

は診療所に通院することは少なく、病院へ継続的に処方されていることに起因していると考えられる。第 3 世代セフェム系抗菌薬は広く国内では利用されてきた経緯があるが、近年では、病院などでの抗菌薬適正利用の推進プログラム(ASP)の一環で、第 3 世代セフェム系抗菌薬の利用に制限をかける医療機関がでてきている。このような影響もあり、病院では処方ができなくなっている一方で、旧来の処方行動を継続している場合には診療所で多くの細菌感染症を疑われる発熱性疾患の患者へ処方されていることが想定される。AMR 活動が盛んになってきており、2018 年から小児抗菌薬適正使用加算が算定されるようになった。今回の調査は、2016 年度を対象としていることから、今後、このような調査を継続し、処方状況の推移を評価することで、その変化を評価することができるだろう。発熱性疾患の受診患者数や疾病構造が病院とクリニックでは異なることから、直接的な比較は困難であるが、医療機関種別間の差異は小さくなる可能性がある。小児 DB を利用することで、保険加算のような政策による効果を評価することもできるかもしれない。

適正使用の観点から小児未承認および小児禁忌の抗菌薬の処方状況の評価したが、処方数は非常に限定的であり、一定程度の適正使用がなされていたものと考えられた。また、処方している場合も、例えばレボフロキサシンは処方の最低年齢が 7 才だったが、それ以外は 10 歳以上で処方され、オフロキサシンも 14 歳以上で処方されているなど、年齢を加味した処方となされており、これらの抗菌薬の仕様は、現場レベルで患者状態や背景を加味して処方されていた可能性があった。

小児 DB を用いることで一定程度の精度で有害事象の検知が可能であることが分かった。現在、小児 DB では、処方、注射、病名、検査の情報と問診情報を各施設から収集していることから、検知可能な手法として検査値異常と病名、または、患者が入力する問診情報の活用が考えられる。今回は、これらのうち、処方、

注射での抗菌薬の処方に対応して検査値の異常および保険病名を利用して、両者、またはいずれかでのどのような有害事象が発現していたかを評価した。全体で、18,000人強に対して、33%の有害事象が発現していた。アミカシン硫酸塩注射用、メロペネム水和物注射用、テココプラニン、セフトラジジム水和物静注用、アミカシン硫酸塩注射液といったものの発現率が高く、85%以上で認めていた。

本調査では検査値を用いた有害事象の発現頻度は、添付文書の記載に比して全般的に多い傾向にあったが、病名での評価では概ね同等の結果だった。本調査では、検査値異常は投与期間中または投与後30日までの間に発現した基準範囲外の値を異常値として抽出し、有害事象として判定した。そのため、いくつかの問題点が含まれていた。患者がもともと異常値を呈していた可能性があり、これを加味した評価になっていなかった。例えば、セフェピムでは半数以上で血球減少等を認めていたが、これは、セフェピムが好中球減少性発熱時に使用される医薬品であることに起因している可能性が高い。また、広域抗菌薬のため状態不良時に使用されることから、患者状態の不良を反映した結果になっていた可能性がある。同様に、バンコマイシンもメチシリン耐性ブドウ球菌(MRSA)等の耐性菌を対象に使用される抗菌薬であるが、軟部組織感染症のほか、MRSA感染症(疑いを含む)をきたす病態は中心静脈カテーテルの長期留置患者などが想定される。さらに、対象となる抗菌薬のみについて今回は評価をしたが、他の併用薬・併用療法により影響を受けていた可能性は否定できないことから、これらも考慮しておく必要がある。本調査では抗菌薬の投与後に発現した全ての好ましくない事象である有害事象として抽出をしていることから、添付文書の記載の副作用との間にはデータの乖離が出ていた可能性は十分ある。有害事象の中の因果性評価をし、副作用を特定することで、同様の結果に近くなるものと推察する。そのためには、背景となる患者集団の特定と必要な場合には除外をする、あるいは、基礎値や基礎の有害事象

グレードとの比較をする必要があるかもしれない。

病名を用いた有害事象の発現率の評価では、添付文書に記載された有害事象に近い頻度だった。これは処置を要するなど、臨床的に意味のあるものが記載されている可能性が高い。そのため、副作用に近い頻度になっていた可能性がある。一方で、疑い病名の取り扱いのエラーがある可能性、対応を要さないような場合など、病名としての記録がなく、過小評価をしていた可能性がある。

一方で、今回の調査は、実臨床データを用いた評価であることから、真の実態を評価していた可能性もありうる。治験をはじめとする臨床試験では、対象集団を洗練しており、重症例や様々な合併症を有するものは除外されている。そのため重症症例等のエビデンスは欠けているのが実態である。リアルワールドで発生したデータであることから、この結果は一定程度、様々な限界を認識した上で活用していくことも重要だろう。特に小児禁忌や小児適応のない医薬品については、初めて一定程度の安全性情報を与えることができた。上記のような交絡を排除するための対応をすることで、リアルワールドデータとして、臨床現場で使用された貴重なエビデンスを収集することで、将来の医薬品開発へつなげる端緒にできる可能性がある。多くの小児での使用経験がないといった添付文書の記載に、エビデンスを与えることで、ただ使えない、ということから、一定程度のエビデンスのもとで、子どもたちと小児医療従事者が守られる環境が構築されることが期待される。

E. 結論

小児DBの医療情報データベースを活用し、より小児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を検討した。

リアルワールドデータを活用することで、小児医療現場での抗菌薬の処方実態を評価することができた。AMR対策をはじめとする抗菌薬の適正利用の推進のための課題の探索を行

える可能性があった。また、小児 DB を利用することで、保険加算のような政策による効果を評価することもできるかもしれない。医薬品開発を進めるとともに安全性情報を提供し、子どもたちや医療者に適切な医療の推進に寄与することができることが改めて明らかになった。

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。1年間の運用で多いもので 6,000 人程度の集積に過ぎない。まれ、かつ、重篤な有害事象の検出には、小児 DB を継続的に運用することが重要である。子どもやその保護者、医療者を守るためにもこのようなシステムの継続的な整備は必須のことである。

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

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

・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.

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

2. 実用新案登録 なし

3. その他 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) マイラン EPD 合同会社：クラリシッド・ドライシロップ 10%小児用 クラリシッド錠 50mg 小児用,添付文書 2019 年 11 月改訂(第 33 版)

3) LTL ファーマ株式会社；アモキシシリンカプセル サワシリンカプセル 125 サワシリンカプセル 250 サワシリン細粒 10% サワシリン錠 250,添付文書 2019 年 1 月改訂(第 29 版)

4) Meiji Seika ファルマ株式会社；メリアクト MS 小児用細粒 10%, 添付文書 2019 年 3 月改訂(第 9 版)

5) Meiji Seika ファルマ株式会社；ビクシリン注射用 0.25g ビクシリン注射用 0.5g ビクシリン注射用 1g ビクシリン注射用 2g, 添付文書 2019 年 3 月改訂(第 6 版)

6) LTL ファーマ株式会社；セファメジン 注射用 0.25g セファメジン 注射用 0.5g セファメジン 注射用 1g セファメジン 注射用 2g,添付文書 2019 年 4 月改訂(第 15 版)

7) 塩野義製薬株式会社；塩酸バンコマイシン点滴静注用 0.5g, 添付文書 2019 年 3 月改訂(第 17 版)

8) ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社；注射用 マキシピーム 0.5g 注射用 マキシピーム 1g, 添付文書 2019 年 3 月改訂(第 18 版)

9) MSD 株式会社；キュビシン静注用 350mg, 添付文書 2016 年 10 月改訂(第 5 版)

10) 第一三共株式会社；クラビット錠 250mg クラビット錠 500mg クラビット細粒 10%, 添付文書 2019 年 9 月改訂(第 14 版)

11) バイエル薬品株式会社；シプロキサニ錠 100mg シプロキサニ錠 200mg, 添付文書 2019 年 9 月改訂(第 26 版)

12) 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

- 13) 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.
- 14) 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
- 15) 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