

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

小児汎用薬の適応外使用実態調査から見た小児 DB 使用実態データの有用性の検討に関する研究

研究分担者 石川 洋一

明治薬科大学薬学部 教授

研究協力者 中國 正祥 国立成育医療研究センター開発推進部ネットワーク推進室

研究要旨

小児領域の医薬品の適正使用推進のための人工知能（AI）を用いた小児医療情報データベース（小児 DB）の利活用の可能性を評価するため、小児 DB 使用実態データを用いて小児汎用薬の適応外使用量の実態調査を実施してその有用性を評価した。通常の調査では、副作用の件数のみの報告が多いが、今回の調査では統計的に有用なレベルで適応外使用の「患者数」や「処方数」を把握できた。今後小児 DB を用いることで、明確な母集団、処方数、患者数、そして年齢層分類も可能となり副作用等の発症頻度も確認できるようになる。このシステムに AI を乗せて添付文書情報を合わせて検索できるシステムとすることで、今後迅速に有害事象の原因の詳細の検討も可能になるものと考えられた。

A．研究目的

小児領域の医薬品の適正使用推進のための人工知能を用いた医療情報データベースの利活用の可能性を評価するため、小児 DB での使用実態データを用いて小児汎用薬の適応外使用量実態調査を実施してその有用性を評価する。

B．研究方法

小児 DB を以下の条件で抽出し、その抽出結果から一定期間における小児汎用薬の適応外使用量の実態をサンプリングして確認し、その情報の有用性を評価する。

- ・調査期間：2016年4月1日から2017年3月31日（1年間）
- ・調査施設：本小児 DB 参加施設（小児医療施設等 9 施設及びクリニック 34 施設）
- ・調査対象患者：2017年3月31日時点で年齢が0歳以上19歳以下（生年月日から当該日までの日数で計算）の患者および当該患者に発行された処方
- ・調査対象医薬品：当該抽出基準に適合した医薬品全品目（昨年度の本研究にて報告した医薬品）

- ・調査方法：調査期間中に当該調査施設で調査対象患者に発行された処方医薬品を抽出し、小児に係る記載や処方数・患者数を調査する。

（倫理面への配慮）

本研究では、患者情報を取り扱っていないことから、特に倫理面への配慮は必要としなかった。今後、小児医療情報収集システム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

小児 DB を用いて研究方法の要領に従って抽出を実施した。

調査実施期間は2016年4月1日から2017年3月31日。調査実施施設は本小児 DB 参加施設・病院 9 施設及びクリニック 34 施設。調査実施期間中の対象医薬品のが投与された全患者数（ユニーク）は 107,149 人、全処方数は 338,970 件であった。処方された医薬品のうち内服薬は漢方薬 2 品目を含む 49 品目、外用薬はステロイド含有軟膏 6 品目を含む 22 品

目であった。

その医薬品のうち、内服薬で小児に係る記載のある医薬品数は 6 品目、小児に係る記載のない医薬品数（適応外使用医薬品）は 43 品目、また外用薬で小児に係る記載のある医薬品数は 3 品目、小児に係る記載のない医薬品数（適応外使用医薬品）は 19 品目であった。

内服薬で処方数が多かったのは、酪酸菌製剤等の整腸剤を除くと、スピロラクトン（18,689 件）スルファメトキサゾール・トリメトプリム（16,949 件）、フェノバル（10,985 件）、フロセミド（10,944 件）等の件数が多く、患者数から見ると、スピロラクトン（2,110 名）、スルファメトキサゾール・トリメトプリム（1,867 名）、ラメルテオン（1,686 名）、フェノバル（1,449 名）等、小児への安全使用が明確とは言えない医薬品が多用されていた。

外用薬で処方数が多かったのは、浣腸等を除くと、酪酸ヒドロコルチゾン外用薬（17,439 件）、吉草酸ベタメタゾン外用薬（15,853 件）等の件数が多く、患者数から見ても、酪酸ヒドロコルチゾン外用薬（8,867 件）、吉草酸ベタメタゾン外用薬（6,899 件）等、小児への用法、有害事象の発生率等が明確とは言えない医薬品が多用されていた。

適応外使用を含む小児の外用薬の使用における有害事象の報告は、あまり多くを目にすることが無く、今回添付文書に小児に係る記載のない医薬品が多用されていることが数値的に認識することができた。

#### D. 考察

前年度に小児期の医薬品情報について臨床薬学的見地からも国内の添付文書が小児期の薬物療法に係る情報が不足していることを検証した。今後添付文書の整備が重要であることは当然だが、並行して小児薬物療法の臨床情報をオンタイムで提供・評価するシステムの必要性を強く認識すべきである。

小児科領域の適応外使用数の多さは過去から問題として報告されているが、統計的に有用なレベルで複数施設のデータを用いて適応外使用の「患者数」や「処方数」を把握できる

システムは今までに無く、このような実勢のデータを活用して小児の安全を守れるようになることは理想である。

今までは、例えば副作用が発生したと言ったケースレポート的な報告が殆どで、頻度も、症例に付帯する個別情報（併用薬や患者の状況など）も不明なままの情報であったが、小児 DB を用いることで、処方数、患者数、年齢層、から母集団の大きさを把握することが可能となり発症頻度も確認できるようになる。

小児 DB から得た有害事象等の情報を、AI 技術によって添付文書上の成人の有害事象と類似の兆候はあるか、類似した医薬品に同様な有害事象があるかなどを瞬時に探索できればその後の対応に向け、また将来に向けた情報活動のためにも大変有用である。

報告データが単純に特定の商品名の医薬品の場合、現場の医師や薬剤師、医薬品情報担当者の検索方法の良し悪しによって調査対象の評価に近づくこともできない場合も生じ、また個別の医薬品を順番に検索していくのは明らかに効率的でなく、AI により、関連の医薬品、関連の有害事象を一斉に調査する方法の方が、小児の迅速な安全確保につながるものと考えられる。

AI によって類似の成分、商品名、薬効などでも調査を行えるようになることで、今までは困難であった「問題点の見逃し」を防ぐことが出来る。添付文書内の情報は、当該添付文書に記載されている単語のみを確認する方法では情報の見落としが発生する可能性が高い。

添付文書ごとに単語が異なることは別の分担研究で明らかになっている。AI を用いての対応を取れば添付文書を広範に調査できることから、既知の副作用例か、未知の副作用例かなどの事象も検証しやすくなるものと考えられる。

特に小児では症例が少ないことから、症例数・データ量が年を重ねるごとに増えて、統計的に評価しうる症例数になるまで年単位で待ち続ける方法では時間がかかりすぎる。重篤な副作用などの場合は関係する可能性のある医薬品全てに早期に警鐘を鳴らす必要がある。

添付文書にはそうした広範囲かつ迅速な対応を求めるのは困難であり、この小児 DB から必要な医薬品情報として周知が可能となれば、小児の安全確保のため大変有用と考える。

各施設でこの情報を根拠として医療チームと情報共有することで、添付文書の記載を待たずにより有用な警鐘を広げることが出来るであろう。

なお、副作用・有害事象と言えば内服薬と注射薬に注意が向いてしまうが、外用薬でも例えば小児においては軟膏の塗布方法などによっても効果が変わりやすい、吸入薬は年齢によって誤った投与方法を用いると口腔内の副作用が広がるだけで効果を見ることがない等の事例も見られる。

小児の外用薬における適応外使用は定義も複雑なところがあるが、小児 DB は外用薬の調査にも有用である。

プロトピック軟膏における 0.1%軟膏での小児等への禁忌、0.03%軟膏での低出生体重児、新生児、乳児又は 2 歳未満の幼児への禁忌など、用法に十分注意が必要な製品が適応以外に使用されるような事象の把握には、この小児 DB による調査は最適である。

使用経験がなく安全性は確立していないことが理由の禁忌については、母集団の大きさを把握できることから副作用の発生頻度を確認でき、安全性の評価に向けたデータを生み出すこともあるであろう。

外用局所麻酔剤リドカイン・プロピトカイン配合クリームでは、外用薬ではあっても「海外において、特に低出生体重児、新生児又は乳児(1 歳未満)では重篤なメトヘモグロビン血症が多く報告されている。」の記載があり、小児 DB で年齢を確認しながらの実態調査を継続できれば安全に大きな寄与が可能であろう。

## E . 結論

小児領域の医薬品の適正使用推進のための AI を用いた小児 DB の利活用の可能性を評価するため、小児 DB 使用実態データを用いて小児汎用薬の適応外使用量の実態調査を実施してその有用性を評価した。通常の調査では、

副作用の件数のみ、実施件数のみなど単純な報告が多いが、今回の調査では統計的に有用なレベルで適応外使用の「患者数」や「処方数」を把握できた。

調査結果の今までにない情報の広さから、本小児 DB と AI を繋げて活用できるようになれば、有害事象を抽出しながら、その原因として予測される医薬品の使用実態、また類似した有害事象の発現件数も把握できるようになるものと考えられる。

小児 DB を用いることで、明確な母集団、処方数、患者数、そして年齢層分類も可能となり発症頻度も確認できるようになる。このシステムに AI を乗せて添付文書情報を合わせて検索できるシステムとすることで、今後迅速に有害事象の原因の詳細の検討も可能となるものと考えられる。

今後この小児 DB と AI の融合システムを活用できるようにするには、以下の内容を継続して実証して行くことが望まれる。

- 1) 実際に長期継続的な情報収集を行うことが求められる。
- 2) 電子カルテやレセプトデータに含まれないような小児の薬物療法独特の「製剤の錠剤粉碎」などの剤形変更や通常と異なる投薬法等の記録について薬剤管理指導データベースなどを併設して情報を収集することが求められる。
- 3) 院内製剤の記録等の取り込みが求められる。
- 4) 院外処方の情報も必要で、今後は電子お薬手帳のデータなどとの情報交換も求められる。

## F . 健康危険情報

該当なし

## G . 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし