1

医療情報データベースを活用した小児臨床開発（開発・安全対策）の推進に向けて

（その2）小児医療情報収集システムを活用した有害事象の評価と今後の利活用に向けた取り組み

1．はじめに

前回号（医薬品・医療機器等安全性情報No.370）では，小児領域における医療情報データベース（小児医療情報収集システム。以下，「本システム」という）の構築・整備の背景及びデータ蓄積数の概要並びに本システムを活用した使用実態調査について紹介しました。

本号では，本システムを活用した医薬品投与による有害事象の評価と本システムの今後の利活用について概説いたします。

2．抗インフルエンザウイルス薬の処方実態と有害事象(異常行動など)について

抗インフルエンザウイルス薬の投与による有害事象（異常行動など）については，公的研究による研究班が設置されるなど現状における評価分析が行われているところです。また，抗インフルエンザウイルス薬の安全性等については，医薬品・医療機器等安全性情報[1)]においても，「抗インフルエンザウイルス薬の安全性について」として掲載されております。

今般，本システムで集積しているデータを用いて抗インフルエンザウイルス薬の処方実態と有害事象（異常行動など）について調査を試みましたので，その結果の一部をご紹介します。

【調査方法】

1）データ期間：2016年４月～2017年３月（１年間）

2）患者年齢　：20歳未満（2017年３月末日時点の年齢）

3）検索対象：

3-1）インフルエンザ関連病名

・特定のインフルエンザウイルスが分離されたインフルエンザ

・その他のインフルエンザウイルスが分離されたインフルエンザ

・肺炎を伴うインフルエンザ

・その他の呼吸器症状を伴うインフルエンザ，インフルエンザウイルスが分離されたもの

・その他の症状を伴うインフルエンザ，その他のインフルエンザウイルスが分離されたもの

・インフルエンザ，インフルエンザウイルスが分離されないもの

・肺炎を伴うインフルエンザ・インフルエンザウイルスが分離されないもの

・その他の呼吸器症状を伴うインフルエンザ，インフルエンザウイルスが分離されないもの
・その他の症状を伴うインフルエンザ・インフルエンザウイルスが分離されないもの

3-2）抗インフルエンザウイルス薬（（　）内は商品名（略称））
・ザナミビル水和物（リレンザ）
・オセルタミビルリン酸塩（タミフル）
・ペラミビル水和物（ラピアクタ）
・ラニナミビルオクタン酸エステル水和物（イナビル）
・アマンタジン塩酸塩（シンメトレル）
※本データ期間にバロキサビルマルボキシル（ゾフルーザ）は販売されていないため，調査対象に含まれていません。

3-3）合併症（（　）内は抽出した病名）
・インフルエンザ脳症（インフルエンザ脳症）
・その他脳症（脳症，急性脳症，痙攣重積型急性脳症，痙攣集積型二相性急性脳症）
・異常行動（異常行動）
・せん妄（せん妄，熱性せん妄）
・意識障害（意識障害，一過性意識障害，急性意識障害，遷延性意識障害）
・痙攣（痙攣，痙攣発作，痙攣重積発作）
・熱性痙攣（熱痙攣，熱性痙攣，熱性痙攣の再発，単純型熱性痙攣，単純性熱性痙攣，熱性痙攣重積発作，複雑型熱性痙攣）

上記の調査方法より得られた調査結果は以下のとおりです。なお，調査結果については，前号でも記載していますが，処方実態の調査は，服用情報ではなくオーダ情報（処方オーダ）のデータであるため，実際に服用した事実や服用した量を正確に確認できないこと，また全ての処方中止オーダを収集していないため現存するデータ以上には追跡できないこと，などの限界があることに留意が必要です。また，「小児医療情報収集システムにおける医療情報等の利活用要綱（試行的利活用期間）」に則り，３症例未満の数値は＊としています。（以下，同様）

【調査結果】

２－１．インフルエンザの診断に対する抗インフルエンザウイルス薬の処方実態

本調査期間中では，インフルエンザ患者数の総数は21,834名であり，このうち「確定診断」が10,200名（約50%），「疑い診断」が11,634名（約70%）でした。なお，インフルエンザ確定診断において，60%がA型，10%がB型，30%がAB不明でした。また，患者総数（21,834名）のうち，抗インフルエンザウイルス薬が処方されたのは7,042名（32%）でした。このうち，確定診断（10,200名）で抗インフルエンザウイルス薬が処方されたのは6,208名（60%）であり，疑い診断（11,634名）で抗インフルエンザウイルス薬が処方されたのは834名（７%）でした。

※調査期間中，ひとりの患者に対して複数回インフルエンザの病名が付与されている（診断されている）場合はそれらすべてをカウントしています。なお，「確定診断」及び「疑い診断」については，本システムの情報源である電子カルテ情報に記載されていた病名情報から抽出・集計しており，臨床診断とは必ずしも同じではありません。また，電子カルテ情報において，明確に「予防」と記載されていた場合には集計から除外しています。

年齢区分	年齢	インフルエンザ診断あり						合計
		確定診断			疑い診断			
		抗インフルエンザウイルス薬処方あり	抗インフルエンザウイルス薬処方なし	合計	抗インフルエンザウイルス薬処方あり	抗インフルエンザウイルス薬処方なし	合計	
新生児・乳児	0	95	168	263	13	508	521	784
幼児	1	304	319	623	95	1,707	1,802	2,425
	2	420	301	721	96	1,381	1,477	2,198
	3	422	325	747	72	1,057	1,129	1,876
	4	559	345	904	106	1,021	1,127	2,031
	5	608	349	957	86	900	986	1,943
	6	572	344	916	66	783	849	1,765
小児	7	529	319	848	53	557	610	1,458
	8	493	313	806	57	509	566	1,372
	9	384	221	605	39	437	476	1,081
	10	401	202	603	33	374	407	1,010
	11	344	170	514	19	331	350	864
	12	288	148	436	34	316	350	786
	13	258	131	389	25	256	281	670
	14	210	148	358	16	236	252	610
15歳以上20歳未満	15	103	80	183	＊	166	168	351
	16	81	29	110	8	93	101	211
	17	79	43	122	9	89	98	220
	18	35	27	62	3	50	53	115
	19	23	10	33	＊	29	31	64
	合計	6,208	3,992	10,200	834	10,800	11,634	21,834

本システムの特徴の一つとして，小児医療施設とクリニックから情報を収集しています。これにより小児医療施設とクリニックでのそれぞれの処方実態を抽出することが可能です。その結果，確定診断に対する抗インフルエンザウイルス薬処方率は，小児医療施設で30％程度，クリニックで70％程度であり，小児医療施設に比しクリニックで抗インフルエンザウイルス薬処方率は大幅に高いものでした。ただし，本システムでは，クリニックを受診し抗インフルエンザウイルス薬が処方され，その後重症化して小児医療施設を受診したケースまで捉えることができないため，小児医療施設における抗インフルエンザウイルス薬の処方率が低いことの原因は特定できません。

２－２．抗インフルエンザウイルス薬の処方実態（年齢別・商品名別の処方数）

抗インフルエンザウイルス薬処方数								各年齢における抗インフルエンザウイルス薬処方数割合						
年齢区分	年齢	タミフルDS	タミフルCAP	イナビル	リレンザ	ラピアクタ	合計	年齢	タミフルDS	タミフルCAP	イナビル	リレンザ	ラピアクタ	合計
新生児・乳児	0	101	0	0	0	＊	103	0	98.1%	0.0%	0.0%	0.0%	＊	100.0%
幼児	1	328	0	0	0	9	337	1	97.3%	0.0%	0.0%	0.0%	2.7%	100.0%
	2	476	＊	0	0	5	482	2	98.8%	＊	0.0%	0.0%	1.0%	100.0%
	3	458	0	0	0	7	465	3	98.5%	0.0%	0.0%	0.0%	1.5%	100.0%
	4	635	0	8	0	6	649	4	97.8%	0.0%	1.2%	0.0%	0.9%	100.0%
	5	608	0	70	15	10	703	5	86.5%	0.0%	10.0%	2.1%	1.4%	100.0%
	6	491	0	129	31	7	658	6	74.6%	0.0%	19.6%	4.7%	1.1%	100.0%
小児	7	273	＊	205	113	6	598	7	45.7%	＊	34.3%	18.9%	1.0%	100.0%
	8	189	3	215	138	6	551	8	34.3%	0.5%	39.0%	25.0%	1.1%	100.0%
	9	98	3	202	104	5	412	9	23.8%	0.7%	49.0%	25.2%	1.2%	100.0%
	10	43	12	217	147	4	423	10	10.2%	2.8%	51.3%	34.8%	0.9%	100.0%
	11	24	12	189	122	3	350	11	6.9%	3.4%	54.0%	34.9%	0.9%	100.0%
	12	15	12	186	85	3	301	12	5.0%	4.0%	61.8%	28.2%	1.0%	100.0%
	13	5	24	163	78	＊	272	13	1.8%	8.8%	59.9%	28.7%	＊	100.0%
	14	3	27	136	55	8	229	14	1.3%	11.8%	59.4%	24.0%	3.5%	100.0%
15歳以上20歳未満	15	3	13	60	33	0	109	15	2.8%	11.9%	55.0%	30.3%	0.0%	100.0%
	16	4	12	49	18	＊	84	16	4.8%	14.3%	58.3%	21.4%	＊	100.0%
	17	3	6	53	19	0	81	17	3.7%	7.4%	65.4%	23.5%	0.0%	100.0%
	18	＊	＊	23	10	＊	38	18	＊	＊	60.5%	26.3%	＊	100.0%
	19	＊	＊	16	5	＊	25	19	＊	＊	64.0%	20.0%	＊	100.0%
	合計	3,759	130	1,921	973	87	6,870	合計	54.7%	1.9%	28.0%	14.2%	1.3%	100.0%

抗インフルエンザウイルス薬の商品名別処方割合より，幼児まではタミフルDS，小児以上の年齢層では吸入薬であるイナビルやリレンザが処方される傾向がみられました。また，小児医療施設においては，各年齢において少数ではありますがラピアクタ処方が確認されています。

２－３．合併症患者数と抗インフルエンザウイルス薬の処方実態

（インフルエンザ診断後「7日未満」に診断された合併症ごとの抗インフルエンザウイルス薬処方数および抗インフルエンザウイルス薬処方数割合）

インフルエンザ診断区分	合併症カテゴリ	患者数	抗インフルエンザウイルス薬処方数						合併症カテゴリ	抗インフルエンザウイルス薬処方数割合					
			タミフルDS	タミフルCAP	イナビル	リレンザ	ラピアクタ	合計		タミフルDS	タミフルCAP	イナビル	リレンザ	ラピアクタ	合計
確定診断	インフルエンザ脳症（その他脳症含む）	41	7	0	0	＊	11	19	インフルエンザ脳症（その他脳症含む）	36.8%	0.0%	0.0%	＊	57.9%	100.0%
	異常行動	5	0	0	0	0	0	0	異常行動	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	せん妄	22	＊	0	0	0	＊	＊	せん妄	＊	0.0%	0.0%	0.0%	＊	100.0%
	意識障害	35	6	0	0	＊	6	13	意識障害	46.2%	0.0%	0.0%	＊	46.2%	100.0%
	痙攣	85	31	0	0	0	9	40	痙攣	77.5%	0.0%	0.0%	0.0%	22.5%	100.0%
	熱性痙攣	163	40	0	＊	＊	12	55	熱性痙攣	72.7%	0.0%	＊	＊	21.8%	100.0%
疑い診断	インフルエンザ脳症（その他脳症含む）	50	3	0	0	0	＊	4	インフルエンザ脳症（その他脳症含む）	75.0%	0.0%	0.0%	0.0%	＊	100.0%
	異常行動	0	0	0	0	0	0	0	異常行動	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	せん妄	10	0	0	0	0	0	0	せん妄	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	意識障害	81	3	0	0	0	＊	4	意識障害	75.0%	0.0%	0.0%	0.0%	＊	100.0%
	痙攣	186	3	0	0	0	3	6	痙攣	50.0%	0.0%	0.0%	0.0%	50.0%	100.0%
	熱性痙攣	289	4	0	0	0	＊	5	熱性痙攣	80.0%	0.0%	0.0%	0.0%	＊	100.0%
合計		967	98	0	＊	3	45	148	合計	66.2%	0.0%	＊	2.0%	30.4%	100.0%

インフルエンザ脳症（その他脳症含む）の患者は，インフルエンザ診断後７日未満に91例（うち41例はインフルエンザ確定診断）観察されました。また異常行動は5例観察されましたが，いずれの症例についてもデータの上では抗インフルエンザウイルス薬の処方は認められませんでした。

今回の調査対象としたデータ期間は1年間であり，本データにて抗インフルエンザウイルス薬の副作用を評価することはできません。今後は，調査対象とするデータ期間を拡げ，かつより詳細にデータを解析することにより，副作用シグナル検出や抗インフルエンザウイルス薬処方後の合併症発現時期など継続的にモニタリングしていくことが可能になると考えています。

３．ピボキシル基含有抗菌薬の処方実態と有害事象(カルニチン欠乏症)について

ピボキシル基を有する抗菌薬による低カルニチン血症及び低カルニチン血症に伴う低血糖症，痙攣，脳症等の発現については，2012年4月にＰＭＤＡよりその危険性及び適正使用についての情報提供されており[2)]，添付文書上も重要な基本的注意の項等で注意喚起が行われています。

また，2019年7月には，公益社団法人日本小児科学会より同様の注意喚起がなされました[3)]。

そこで,本システムを用いてピボキシル基を有する抗菌薬の処方実態と有害事象（カルニチン欠乏症）について調査した結果を紹介します。

【調査方法】

1）データ期間：2016年4月～2017年3月（1年間）

2）患者年齢　：20歳未満（2017年3月末日時点の年齢）

3）検索対象

3-1）ピボキシル基を有する抗菌薬（(　) 内は商品名（略称））

・ペニシリン系抗菌薬　　：ピブメシナム塩酸塩（2013年に販売中止）

・第３世代セフェム系抗菌薬：セフカペンピボキシル塩酸塩水和物（フロモックス等）

セフジトレンピボキシル（メイアクトＭＳ等）

セフテラムピボキシル（トミロン等）

・カルバペネム系抗菌薬　　：テビペネムピボキシル（オラペネム）

3-2）カルニチン欠乏症診断名

・カルニチン欠乏症，一次性カルニチン欠乏症，二次性カルニチン欠乏症，カルニチン欠損，カルニチン欠損の疑い

3-3）カルニチン補充療法（(　) 内は商品名（略称））

・レボカルニチン製剤（エルカルチンFF）

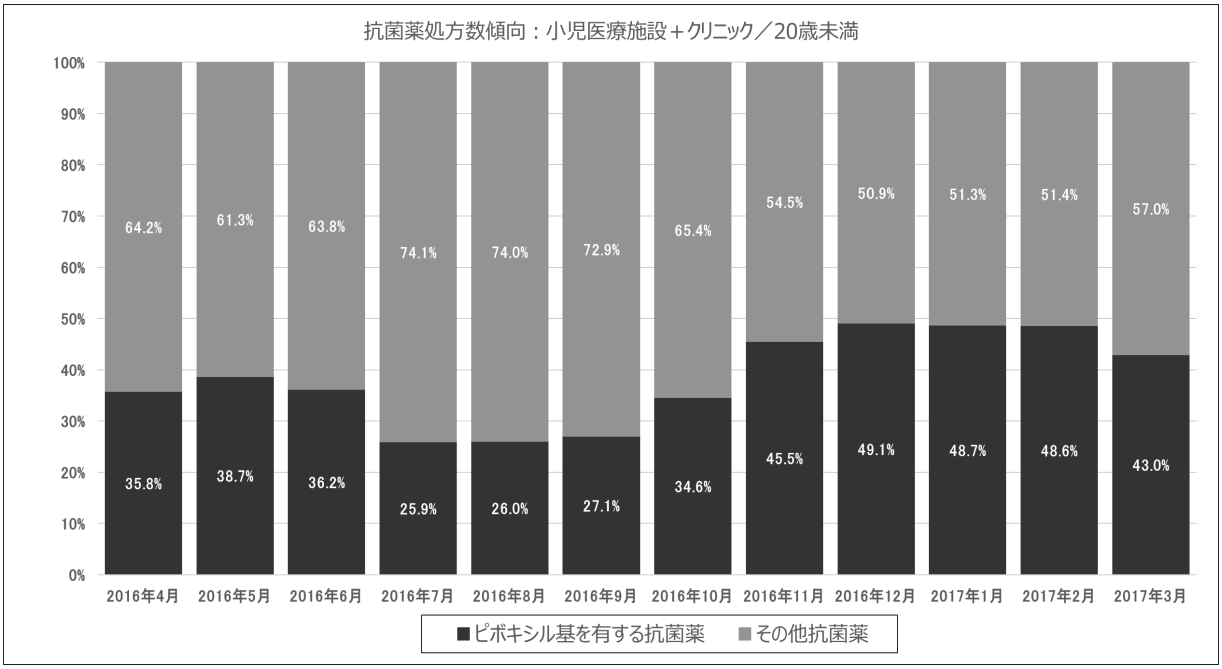
【調査結果】

３－１．ピボキシル基を有する抗菌薬の処方実態（処方数）

年齢区分	年齢	第三世代セフェム						カルバペネム系抗菌薬		ペニシリン系抗菌薬		合計
		セフカペン		セフジトレン		セフテラム		テビペネム		ピブメシリナム		
		小児用細粒	錠剤	小児用細粒	錠剤	小児用細粒	錠剤	小児用細粒	錠剤	小児用細粒	錠剤	
新生児･乳児	0	38	0	54	0	0	0	＊	0	0	0	93
幼児	1	363	＊	564	0	208	0	53	0	0	0	1,190
	2	671	0	1,284	0	410	0	168	0	0	0	2,533
	3	451	0	847	0	252	0	79	0	0	0	1,629
	4	494	3	819	＊	251	＊	62	0	0	0	1,632
	5	391	5	692	＊	205	＊	47	0	0	0	1,342
	6	317	17	610	15	202	10	31	0	0	0	1,202
小児	7	229	66	409	66	170	31	13	0	0	0	984
	8	175	106	253	92	90	25	10	0	0	0	751
	9	140	159	139	124	106	29	7	0	0	0	704
	10	107	177	97	144	68	31	4	0	0	0	628
	11	71	168	59	165	56	49	＊	0	0	0	569
	12	39	127	34	171	32	54	0	0	0	0	457
	13	23	102	39	155	21	50	4	0	0	0	394
	14	6	94	18	160	0	57	0	0	0	0	335
15歳以上 20歳未満	15	6	73	6	106	＊	30	0	0	0	0	223
	16	8	47	17	70	4	21	0	0	0	0	167
	17	6	69	11	61	0	19	0	0	0	0	166
	18	6	49	19	41	＊	15	0	0	0	0	131
	19	5	38	＊	25	0	12	0	0	0	0	81
合計		3,546	1,302	5,972	1,397	2,078	436	480	0	0	0	15,211

本調査期間中では，ピボキシル基を有する抗菌薬が投与されていた総処方数は，15,211件（8,062名）であり，セフカペン（フロモックス等），セフジトレン（メイアクトＭＳ等）で処方の約80％を占めており，多くは小児用細粒の剤型で幼児に処方されていることが観察されました。なお，調査期間中に複数回処方となっている患者も存在すると推察されることから，上記の数値（処方数）は延べ数となります。

３－２．ピボキシル基を有する抗菌薬とその他の抗菌薬の処方割合



※　その他抗菌薬：YJコード－第２分類コード“61”（抗生物質製剤）のうち，ピボキシル基を有する抗菌薬以外の医薬品

調査対象期間中では，ピボキシル基を有する抗菌薬も多く処方されていました。

３－３．ピボキシル基を有する抗菌薬とカルニチン欠乏症（患者数）

ピボキシル基医薬品処方			あり				なし			合計
血中カルニチン分画検査			あり		なし		あり		なし	
カルニチン欠乏症診断			あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	
カルニチン補充療法処方			あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	
年齢区分・年齢	新生児・乳児	0	0	＊	0	60	0	0	0	61
	幼児	1	0	0	＊	657	0	0	0	658
		2	0	＊	＊	1,059	0	0	0	1,062
		3	0	0	6	796	0	0	0	802
		4	0	0	＊	841	0	0	0	843
		5	＊	0	6	676	0	0	0	683
		6	0	＊	3	632	0	0	＊	638
	小児	7	＊	0	＊	538	0	0	0	541
		8	0	0	0	459	0	0	0	459
		9	0	0	＊	418	0	0	0	419
		10	＊	＊	3	376	0	0	0	381
		11	0	0	＊	345	0	0	0	347
		12	0	0	＊	278	0	0	0	279
		13	0	0	4	231	0	0	0	235
		14	0	0	＊	202	0	0	0	203
	15歳以上20歳未満	15	0	0	＊	154	0	0	0	155
		16	0	0	0	111	0	0	0	111
		17	0	0	4	101	0	0	0	105
		18	0	＊	＊	73	0	0	0	76
		19	0	0	0	55	0	0	0	55
合計			3	7	40	8,062	0	0	＊	8,113

血中カルニチン分画検査数は10名の患者に対して実施された28検査が観察され，そのうち21検査については結果も確認できました。血中カルニチン値が正常範囲を下回ったのは４例12検査でした。なお，血中カルニチン分画検査の保険適応は2018年２月であり，当該データ期間が保険適用前であったことが結果に影響を及ぼしている可能性は否定できません。

カルニチン欠乏症の診断数は幼児で多く，90％以上は小児医療施設の症例でした。またカルニチン補充療法については，カルニチン欠乏症の病名が観察された患者の多くが幼児であることからエルカルニチンFF内用液10％の処方数がもっとも多く，全体の約75％を占めていました。

ピボキシル基を有する抗菌薬の処方が認められた8,062例のうち，血中カルニチン分画検査有無にかかわらず43例がカルニチン欠乏症と診断され，カルニチン補充療法の処方が観察されました。これら43例のデータをさらに時系列の視点を加え詳細に分析した結果，７例においてピボキシル基を有する抗菌薬処方によってカルニチン欠乏症を発現した可能性を否定できない示唆が得られました。

なお，本システムは，患者個人単位で医療機関を跨ぐ情報を保有していないため，完全な時系列の調査を実施することはできませんが，今回の調査結果からピボキシル基を有する抗菌薬処方が認められた8,062例中７例（0.087％）においてカルニチン欠乏症が発現した可能性を示唆することができました。

抗インフルエンザウイルス薬の調査と同様に，調査対象としたデータ期間は１年間であり，本データにてピボキシル基を有する抗菌薬の副作用を十分に評価することはできません。今後は，データ対象期間を拡げ，かつ患者の既往歴や合併症またそれらに伴う薬剤処方内容など背景情報を活用するなど，より詳細にデータを解析し，継続的にモニタリングしていくことで小児医薬品使用環境における安全対策の向上に貢献できるものと考えています。

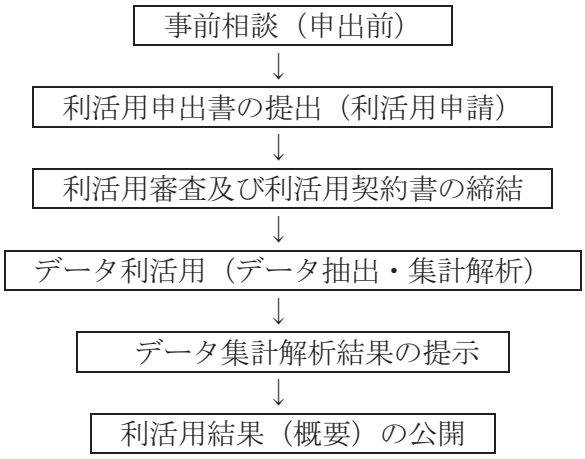
上述した２件の調査結果については，今後，小児医療情報収集システムウェブサイト
https://pharma-net.ncchd.go.jp/　にて情報提供を行う予定です。

４．今後のシステム利活用に向けた取組み

本システムに蓄積されたデータの利活用については，平成29年度から「小児医療情報収集システムデータ利活用要綱検討会」にて，利活用申請，利活用審査，利活用契約，利活用結果の公表及び関連書式などを網羅した「小児医療情報収集システム利活用要綱」の整備を行っています。また，医療情報データベースの運用に必要となる各種手順書（データセキュリティ，データバリデーション，品質管理，バックアップなど）については，順次整備を行っていきます。

今後は，当該要綱の最終確認，各種手順書の整備，利活用審査委員会の設置を踏まえて，令和２年度から研究者（アカデミア）を対象とした「試行的利活用」を開始していく予定です。

＜現在想定しているデータ利活用の流れ（概要）＞



５．おわりに

近年，電子カルテ情報やレセプト情報のデータを網羅的に収集し，かつ一元管理することにより迅速に副作用等の発現情報の把握を可能とする環境が整備されつつあります。この収集した莫大なデータ（ビッグデータ）から得られる情報にて，自動的に医薬品の副作用一次評価が可能となる技術の開発が望まれています。従来の副作用評価の多くは，副作用報告を収集し評価を実施していたところですが，本システムを活用してmass dataとしての評価が可能となれば，新たな安全対策手法を確立することができると期待しています。

小児領域の安全対策・開発推進並びに適正使用については，万全とは言い難い実態があります。本システムにより得られた情報の整理，解析･評価を経て，小児用医薬品の安全対策の更なる向上を目指し，小児用医薬品の開発にも貢献していきたいと考えています。

＜参考文献＞

１）医薬品・医療機器等安全性情報No.369（2020年１月９日）
２）PMDAからの医薬品適正使用のお願い：（独）医薬品医療機器総合機構No.8（2012年４月）
３）ピボキシル基含有抗菌薬の服用に関連した低カルニチン血症に係る注意喚起：公益社団法人日本小児科学会 薬事委員会（2019年７月）

＜謝辞＞

本システムの導入にご協力いただいた小児医療施設及びクリニックの関係者，並びに本システムの設計・構築に携わっていただいた関係者の方々に深く御礼申し上げます。