適応外使用医薬品における小児投与量の現状調査¹大場延浩², 旭 満里子², 廣澤伊織², 上條岳彦³, 小池健一³, 大森 栄^{*2}信州大学医学部附属病院薬剤部²信州大学医学部小児医学講座³Survey of Current State of Off-label Drug Usage
in Pediatrics and Pediatric Dosages¹Nobuhiro Ooba², Mariko Asahi², Iori Hirosawa², Takehiko Kamijyo³,Kenichi Koike³ and Shigeru Ohmori^{*2}Division of Pharmacy, Shinshu University Hospital²Department of Pediatrics, Shinshu University Hospital³〔Received April 26, 2004
Accepted December 12, 2004〕

At present, the number of drugs approved for use in children is much less than that approved for adults, and the lack of drug information for pediatric pharmacotherapy is a problem. In this regard, both the quantity and quality of information in drug package inserts concerning use in children are often inadequate.

In the present study, we retrospectively surveyed the approval status of drugs for pediatric use and dosing information for children using the database of Shinshu University Hospital. We did searches by patients' hospital numbers, dates of birth, drugs administered, date and route of administration, dosage and number of doses, etc. Also, the actual doses administered to patients were compared with the appropriate doses calculated for each patient and the applicability of formulae for calculating pediatric dosages in off-label use was examined. Approximately 60% of prescription drugs were administered under off-label use. The dosage deviation ranges by Young's age rule were statistically significant ($p < 0.0001$), while by Augsberger's age rule (II) and von Harnack's rule deviation ranges were not significant. From our survey, we concluded that many drugs are used under off-label use and for a great many of them pediatric dosage information is lacking. In off-label use, it is convenient to use von Harnack's rule for working out prescription dosages and for prescription auditing under such use.

Key words — pediatrics pharmacotherapy, off-label drug use, pediatric dosage, von Harnack's rule

緒 言

現在、小児薬物療法において承認されている医薬品は少なく、また、医薬品情報不足による適応外使用が問題となっている。大西¹⁾は、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)における小児等への用法、用量の記載状況を調査した結果、明確に記載されているものは21.4%(434品目/2,032品目)にすぎなかったと報告している。また、添付文書の小児への使用に関する記載内容は「年齢・症状により適宜増減」のように曖昧な表現が多いため、小児投与量の解釈に相違が生じていると報告している²⁾。特に、Conroyら³⁾は、小児適応外使用の場

合、投与量に関するものが多いと報告している。

現在、年齢を指標とした小児投与量の計算式として、von Harnackの換算表、Youngの式、Augsbergerの式(II)が知られており⁴⁻⁶⁾、医療現場ではこれらの計算式を用いて、小児投与量を決定したり、処方鑑査に利用している。しかし、MunzenbergerとMckercher⁷⁾は、小児に処方された医薬品の実投与量は計算式から算出した投与量と乖離があると報告している。

以上のことから、小児薬物療法の適正使用を目指すには、医療現場における小児への医薬品の使用状況を把握し、特に適応外使用の現状を明確にして、これらのデータを基に客観的な情報を臨床ヘフィードバックすることが必要であると考え、適応外使用の定義として、適応

¹ 本論文の一部は、第13回日本医療薬学会年会(2003, 神戸)において発表した。

^{2,3} 長野県松本市旭3-1-1; 3-1-1, Asahi, Matsumoto-shi, Nagano, 390-8621 Japan

症、投与量、年齢に関する情報が不足している適応外使用(Off-Label Use)と、試薬や化学物質、禁忌に相当する医薬品の使用に対する未承認薬使用(Unlicensed Use)がある⁸⁻¹⁰⁾。本研究では両者を適応外使用として以下の調査を行った。

本研究は厚生労働省による倫理指針(平成15年7月30日)に基づき、信州大学医学部医倫理委員会に「臨床研究」として申請し、承認された。

方 法

1. 当院小児科における「処方医薬品」の使用状況の調査方法

信州大学医学部附属病院(以下、当院と略す)小児科において処方されている医薬品の種類を把握するために、診療支援システムを用いて、2003年4月1日～4月30日の1カ月間に処方された医薬品データ(医薬品名[商品名]、用法、用量、投与期間、投与開始日、患児ID、性別、生年月日、診療科)を抽出した。対象は、入院と外来の15歳以下の患児(添付文書では一般的に15歳以下を小児としている)とした。本研究では、抽出された全医薬品のうち、生物学的製剤、外用薬、輸液、電解質液等を除外したものを「処方医薬品」として定義し、一患児に処方された医薬品一品目を1件としてカウントした。これらの「処方医薬品」について、年齢区分別¹¹⁾(小児：7～15歳、幼児：2～6歳、乳児：出生後5週以上～1歳、新生児：出生後4週以内)に小児適応の有無を調査した。

また、小児に使用された医薬品のうち、約40%が米国で適応承認を受けているとの報告¹²⁾がある。これを参考にして、当院小児科で使用されている「処方医薬品」の小児適応および小児投与量の記載内容を、添付文書とUSP DI(23th ed.)¹³⁾と比較した。記載内容については、小児年齢区分、体重区分、年齢指定、体重、体表面積に分類して調査した。

2. 適応外使用医薬品における小児投与量の調査方法

当院小児科において処方されている医薬品の種類を特定した後、これらの医薬品の投与量の実態を把握するために、以下の方法で調査をした。

「処方医薬品」のうち主に処方件数の多かった適応外使用医薬品について、診療支援システムを用いて2002年1月1日～2003年6月30日の18カ月間に処方された医薬品データをレトロスペクティブに抽出した。ここでは、同一患者、同一年齢における同一投与量を解析対象処方件数1件としてカウントした。

小児投与量計算式を用いた投与量の算出については、体重、体表面積に関する情報が十分に得られなかった

(データ入力のないものが多かった)ため、年齢を指標とした計算式を用いて投与量を計算した。抽出したデータから、医薬品の投与開始日の年齢を求め、von Harnackの換算表、Augsbergerの式(Ⅱ)、Youngの式を用いて、投与量を算出した。小児実投与量と計算式から算出した投与量の差を「乖離」とし次のように定義した。

$$\text{乖離}(\%) = (\text{Dt} - \text{Dx}) \times 100 / \text{Dx}$$

Dt：実投与量

Dx：各計算式から算出した投与量

この「乖離」を基にして、小児投与量計算式の適用性について検討し、有意差検定を行った。

また、適応外使用医薬品の投与量設定に体内動態等が考慮されているかを調査するために、内服用抗真菌剤における消化管吸収の違いによる投与量の乖離を検討した。

統計解析はThe SAS System Ver.8.2 for windowsを用いて分散分析を行った。次いで多重比較検定(Tukey法)を行い、危険率5%以下の場合を有意差ありと判定した。

結 果

1. 当院小児科における「処方医薬品」の使用状況

調査期間中に処方された全医薬品は429品目、全処方件数は7,039件、患児数は299名であった。その中で、調査対象とした「処方医薬品」は298品目、処方件数は3,773件であった。「処方医薬品」のうちOff-Label Use 2,237件、Unlicensed Use 13件であり、適応外使用は全体の約60%であった(Fig. 1)。

「処方医薬品」のうち、年齢区分別からみた適応外使用状況の内訳をFig. 2に示した。小児(1,964件)では、Off-Label Use 62%(1,219件)であった。幼児(983件)では、Off-Label Use 61%(604件)であった。乳児(746件)では、Off-Label Use 49%(363件)、Unlicensed Use 0%(3件)であった。新生児(80件)は、Off-Label Use 64%(51件)であった。適応外使用の割合(%)は、小児、幼児等の年齢区分によって違いはみられなかった。

Fig. 3に、添付文書とUSP DIにおける小児適応医薬品の比較を示した。添付文書において小児適応有りに分類された医薬品(125品目)のうち、USP DIに小児適応有りは79品目(63%)、USP DIに未収載のものは34品目(27%)であった。一方、添付文書で適応無しに分類された医薬品(173品目)のうち、USP DIに適応有りは89品目(51%)、USP DIに未収載のものは60品目(35%)であった。

当院小児科で使用された「処方医薬品」のうち、処方頻度の高かった抗生物質製剤(17品目)、中枢神経系薬(9品目)、腫瘍用薬(6品目)の投与量の記載内容につい

Fig. 1. 信州大学医学部附属病院小児科における「処方医薬品」*の使用状況の調査結果

Fig. 2. 年齢区分別からみた「処方医薬品」(3,773件)の適応外使用状況

て、添付文書と USP DI で比較した。Table 1 に示すように添付文書には、用法、用量の項目に成人および小児の投与量が記載されているが、USP DI では、小児投与量 (Usual pediatric dose) という成人投与量とは独立した項目が設けられていた。

また、抗生物質製剤、中枢神経系薬については、添付文書では、年齢区分が示されているが、その具体的な年齢が指定されていないことが多かった。一方、USP DI には、年齢区分の表示に加えて、具体的な年齢や体重が示されていることが多かった。腫瘍用薬では、添付文書では体重で投与量を決定し、USP DI では、体表面積で投与量を決定する傾向がみられた。

2. 適応外使用医薬品における小児投与量

1) 年齢を指標とした投与量計算式の適用性

適応外使用医薬品のうち、処方件数の多かった内服薬と注射薬の実投与量と計算式より得られた投与量を比較して、小児投与量計算式の適用性を評価した。Fig. 4 にポリミキシン B®錠(ファイザー(株))の例を、Fig. 5 に強力ネオミノファーゲンシー®注(株)ミノファーゲン製薬)の例を示した。

内服薬、注射薬ともに Young の式は、実投与量との乖離が他の 2 つの式に比較して有意 ($p < 0.0001$) に大きく、小児、幼児、乳児の年齢群に分けても同様の結果を示した。それに対して Augsberger の式 (II), von Harnack

Fig. 3. 添付文書と USP DI における小児適応医薬品の比較

Table 1. 添付文書と USP DI における投与量の記載内容の比較

投与量の記載内容	抗生物質製剤 (n = 17)		中枢神経系薬 (n = 9)		腫瘍用薬 (n = 6)	
	添付 文書	USP DI	添付 文書	USP DI	添付 文書	USP DI
年齢区分の記載 (小児, 幼児, 乳児, child, infant 等)	17	17	9	9	6	6
年齢区分の記載 + 年齢指定	0	13	3	8	0	2
年齢区分の記載 + 年齢指定 + 体重	0	12	1	6	0	0
年齢区分の記載 + 体重	17	2	2	1	4	0
年齢区分の記載 + 体表面積	0	0	0	2	1	6
体重区分の記載 (~kg 以上, ~kg 以下等)	2	4	0	1	0	1
体重区分の記載 + 体重	1	3	0	1	0	1

体重: ~mg/Kg 等、体表面積: ~mg/体表面積 等

n: 品目数、記載の有無 (有: 1、無: 0) として計算。重複記載あり。

Fig. 4. 実投与量と計算式から算出した投与量との乖離
(ポリミキシン B[®]錠)

Fig. 5. 実投与量と計算式から算出した投与量との乖離
(強力ネオミノファーゲンシー®注)

の換算表はともに乖離が小さかった(N.S.). また、内服薬の乖離には計算式の違いが影響していたが、注射薬の乖離には計算式の違いや年齢群の違いに加え、計算式×年齢群による影響も認められた($p<0.0001$). Fig. 5に示すように内服薬での乖離に比較して、注射薬の乖離の度合いが大きかった

その他、処方件数の多かった内服薬は、ムコダイン®細粒(杏林製薬株)、バクタ®錠(塩野義製薬株)、バクタ®顆粒(塩野義製薬株)、ペリアクチン®散1%(万有製薬株)、イトリゾール®カプセル50(協和醸酵工業株)、アロシトール®(田辺製薬株)、ナイスタチン®錠明治(明治製薬株)、ジフルカン®カプセル(ファイザー株)、注射薬は、クロールトリメトン®注(ジェリング・プラウ株)、ガスター®注(山之内製薬株)であった。同様の方法で調査した結果、これらの薬剤においてもYoungの式は、実投与量との乖離が他の2式に比較して有意($p<0.01$)に大きかった。

2) 消化管吸収率の違いによる抗真菌剤の実投与量と計算式投与量との比較

内服用抗真菌剤(5製剤)の実投与量と計算式投与量との乖離の傾向を、前項で小児投与量算出への高い適用性が認められたvon Harnackの換算表を用いて比較した(Fig. 6)。興味あることに、消化管吸収される医薬品(ジフルカン®カプセル(ファイザー株)、イトリゾール®カプセル50(協和醸酵工業株)は計算式から算出した投与量よりも実投与量が少なく、消化管吸収されない医薬品(ナイスタチン®錠明治(明治製薬株)、ポリミキシムB®錠(ファイザー株)、ファンギゾン®シロップ(ブリストル製薬株))は、計算式から算出した投与量よりも実投与量の方が多かった。

考 察

本研究により、小児薬物療法における医薬品の約60%が適応外使用に相当するという現状が改めて明らかとなった。Conroyら³⁾は小児適応外使用の場合、投与量に起因するものが多いと報告している。今回の調査においても、小児投与量に関する記載のない医薬品が多く処方されていた。また、「処方医薬品」における適応外使用医薬品173品目のうち、USP DIでは89品目(51%)に適応があった。このことは添付文書に小児用量が記載されていない場合、USP DIは有用な参考資料となり得ると考える。

また、添付文書とUSP DIにおける小児投与量の記載内容を比較したところ、USP DIには成人投与量とは別に独立した項目として小児投与量の項目が設けられていた。添付文書には小児実年齢ではなく、年齢区分として記載していることが多かった。つまり、添付文書では小児投与量の記載内容が曖昧で投与量を決定する上で混乱を招く要因になっていると考えられた。特に、年齢区分については、日本製薬企業協会では15歳未満を小児の目安としている。ICH E-11では、乳児・若年幼児：infants and toddlers(28日～23カ月)、児童・学童：children(2歳～11歳)と定義している。このように年齢区分にはさまざまな定義があるのが現状である。したがって、添付文書の投与量の記載には年齢区分を用いた記載ではなく、承認時に存在する医薬品データに基づいた年齢を併記するほうが望ましいと考える。

さらに、小児適応外使用される医薬品の実投与量と計算式から算出した投与量との乖離を検討した結果、Youngの式は実投与量との乖離が大きく、Augsbergerの式(II)、von Harnackの換算表はともに乖離が小さかった。これによりAugsbergerの式(II)、von Harnackの換

Fig. 6. 消化管吸収の違いによる抗真菌剤の実投与量と計算式から算出した投与量との乖離
 (投与量計算式: von Harnack の換算表)

算表はいずれも小児投与量設定への適用性が高いと考える。Young の式の推奨年齢は2歳以上と記載されている文献⁶⁻⁸⁾があるが、本研究の結果でも、Young の式は特に小児、幼児、乳児と年齢が低くなるにつれて乖離が大きかった。つまり、医療現場での適用性は低いと考える。また、注射薬における実投与量と計算式から算出した投与量との乖離は、内服薬の結果と比べると乖離が大きく、年齢群による影響も認められたことから、計算式の適用性は低いと考えられた。注射薬の場合、投与量が1アンプル(A)、1バイアル(V)といった製造単位に依存していることも要因の一つと考えられる。

一方、内服用抗真菌剤の消化管吸収率の違いによる実投与量と計算式から得られた投与量との乖離を調査した結果、乖離には医薬品の消化管吸収率の違いが関係していることが示唆された。特に、消化管吸収されない医薬品は消化管内殺菌に用いられているため、計算式が示す投与量よりも高用量で用いられている可能性が考えられた。このことは適正な投与量を算出するには、乖離の少ない投与量計算式の適用に加えて、医薬品の消化管吸収率を考慮して投与量を決定する必要があることを示唆している。

今回の調査では、患者の疾患に関する情報を十分に取得できなかったため、疾患における検討は難しいと考える。しかし、本研究は、添付文書に投与量の記載のない医薬品について、医師が診察後に患者個々の状態に合わせて処方した実投与を基に、各計算式の適用性を検討したものである。よって、小児投与量の計算式の適用性における外的妥当性(external validity)は高いと考える。

また、今回の調査は診療支援システムのみの情報であ

り、患者個別の副作用情報等の収集を行っていないため、治療面における有効性・安全性については評価できなかった。レトロスペクティブに18カ月間にわたり調査したところ、実投与量において治療上の中断などは発生していなかったため、安全性に問題はなかったと思われる。しかし、適応外使用医薬品に対し、より安全な小児投与量を設定するには、今後、副作用情報も含めた患者個別の薬物治療モニタリングを行い評価する必要があると考える。

以上の結果から、小児適応外使用医薬品(内服薬)の処方においては、適用性の高い von Harnack の換算表を用いて投与量を決定するよう医療現場へ情報提供したいと考えている。また、小児薬物療法適正化のためにも添付文書の記載内容の充実(改訂)を製薬会社へ呼びかけたいと考えている。

引用文献

- 1) 大西鐘壽(主任研究者), 小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究, 厚生省医薬安全総合研究事業(1999).
- 2) 大西鐘壽(主任研究者), 小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究, 厚生省医薬安全総合研究事業(2000).
- 3) S. Conroy, C. Newman, S. Gudka, Unlicensed and off label drug use in acute lymphoblastic leukaemia and other malignancies in children, *Ann. Oncol.*, **14**, 42-47 (2003).
- 4) 蟻川勝, 花満裕, 中村秀文, 小児薬物療法の留意点, *Pharmavision*, **17**, 41-45 (2003).
- 5) 宮崎勝巳, 水柿道直, 丹野慶紀, 高杉益充, 大石了

- 三, “病院薬局実務体系”, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1998, pp. 27-37.
- 6) 三浦寿男, 年齢別投与上の注意—乳児・幼児・学童期—, 臨床と薬物治療, **11**, 65-72 (1992).
- 7) P.J. Munzenberger, P. Mckercher, Pediatric dosing-the pharmacist's dilemma, *Contemporary Pharmacy Practice*, **3**, 11-14 (1980).
- 8) E. Schirm, H. Tobi, L.T. de Jong-van den Berg, Risk factors for unlicensed and off-label drug use in children outside the hospital, *Pediatrics*, **111**, 291-295 (2003).
- 9) W.J. Geert, G.V. Arnold, H. Matthijs, J. Kirsten, M. Schimmel, D. Tibboel, N.A. John, A survey of the use off-label and unlicensed drugs in a Dutch children's hospital, *Pediatrics*, **108**, 1089-1093 (2001).
- 10) S. Turner, A. Nunn, I. Choonara, Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study, *Brit. Med. J.*, **316**, 343-345 (1998).
- 11) 山下晋, “小児・高齢者への薬物投与時の注意”, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1991, p. 8.
- 12) 大西鐘壽 (主任研究者), 小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究, 厚生省医薬安全総合研究事業 (2002).
- 13) United States pharmacopeia dispensing information, 23th Eddition, Thomson Healthcare (2003).