

200735044A

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

小児科領域での投薬に適した医薬品剤形のあり方と、
剤形変更した医薬品の安全性・有効性の確保に関する研究

平成19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 石川 洋一

平成20(2008)年 4月

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

小児科領域での投薬に適した医薬品剤形のあり方と、
剤形変更した医薬品の安全性・有効性の確保に関する研究

平成19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 石川 洋 一

平成20(2008)年 4月

平成19年度 厚生労働科学研究 施設・研究者一覧

No.	施設名	種別	協力者	担当者
1	国立成育医療センター	基幹、協議会	櫛田賢次	小村 誠 八代智子
2	国立病院機構仙台医療センター	基幹	加藤儀昭	名取裕子
3	国立病院機構栃木病院	基幹	小野太郎	高橋恭久
4	国立病院機構東京医療センター	協力	榛葉哲男	稲吉美由紀
5	国立国際医療センター	協力	吉野信次	松倉範明
6	国立病院機構三重中央医療センター	基幹	鈴木末廣	野呂岳志
7	国立病院機構京都医療センター	基幹	小原延章	高田雅弘
8	国立病院機構岡山医療センター	協議会	市場泰全	三好浩一郎
9	国立病院機構香川小児病院	基幹、協議会	琢磨律儀	板野 亨
10	国立病院機構長崎医療センター	基幹	春野忠美	井手飛香
11	長野県立こども病院	協議会	藤沢敏彦	藤沢敏彦
12	群馬県立小児医療センター	協議会	鹿島幸子	田中耕治
13	茨城県立こども病院	協議会	細谷正昭	興野将一 田山英毅
14	東京都立清瀬小児病院	協議会	吉田眞紀子	水野敏子
15	東京都立八王子小児病院	協議会	阿部和史	金塚明子
16	千葉県こども病院	協議会	子安一義	大谷美子
17	埼玉県立小児医療センター	協議会	新井康俊	新井康俊
18	静岡県立こども病院	協議会	河原崎貴伯	鈴木貴也
19	大阪府立母子保健総合医療センター	協議会	室井政子	岸田美和
20	兵庫県立こども病院	協議会	沖野隆明	上野陽介
21	福岡市立こども病院・感染症センター	協議会	安河内尚登	安河内尚登
22	北海道立子ども総合医療・療育センター	協議会	渡邊俊文	村林希衣子
23	あいち小児保健医療総合センター	協議会	大石和明	高田直人
24	神奈川県立こども医療センター	協議会	菅谷 毅	矢野悟
25	東北大学病院	大学	眞野成康	古館ひとみ
26	昭和大学病院	大学	村山純一郎	竹ノ内敏孝
27	東邦大学医療センター大森病院	大学	菅 紀子	鈴木えり子
28	金沢大学医学部附属病院	大学	宮本謙一	小柴美紀恵
29	香川大学医学部附属病院	大学	芳地 一	辻 繁子
30	宮城県立こども病院	協議会	二木 彰	中井 啓
31	新潟大学医歯学総合病院	大学	佐藤 博	外山 聡
32	東京女子医科大学病院	大学	佐川賢一	宮崎雅子
33	東京都立梅ヶ丘病院	協力	梅崎由美子	梅崎由美子
34	国立病院機構三重病院	基幹、協議会	山田博史	福島信一郎

協議会：日本小児医療総合施設協議会会員施設
 協力：研究協力施設
 基幹：国立病院機構成育医療ネットワーク基幹施設
 大学：大学病院

目 次

I. 総括研究報告

小児科領域での投薬に適した医薬品剤形のあり方と、 剤形変更した医薬品の安全性・有効性の確保に関する研究 石川 洋一	P. 1
---	------

II. 分担研究報告

1. 小児適応の申請時に検討すべき小児用剤形のあり方の検討 櫛田 賢次	P. 13
2. 医療施設における小児用剤形への剤形変更情報のあり方の検討 中村 秀文	P. 37
3. 剤形変更医薬品の有効性等の評価に関する研究 村山 純一郎	P. 44
4. 剤形変更医薬品の投薬後の安全性・有効性情報の収集・伝達方法の検討 寺門 浩之	P. 62

III. 資 料

資料1. 医薬品剤形のあり方と、剤形変更についての実態調査 (アンケート調査用紙)	P. 91
資料2. 医薬品剤形のあり方と、剤形変更についての実態調査 (アンケート調査集計結果)	P. 101

総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業
小児科領域での投薬に適した医薬品剤形のあり方と、
剤形変更した医薬品の安全性・有効性の確保に関する研究

小児科領域での投薬に適した医薬品剤形のあり方と、 剤形変更した医薬品の安全性・有効性の確保に関する研究

主任研究者 石川 洋一 国立成育医療センター 薬剤部 薬歴管理主任

研究要旨

国内では、小児の薬物療法に汎用されているにも関わらず、小児への投薬に適した小児用剤形を持たない医薬品が多い。厚生労働省の小児薬物療法検討会議でも、小児適応の取得と小児用剤形開発との連携の必要性が指摘されている。しかしながら、全ての医薬品で小児用剤形を開発するのは困難であり、医療施設での剤形変更による対応も必要と考えられる。ところがこの小児用剤形の問題を検討する場合に、指針となるものが無い。

そこで本研究では、どのような医薬品には小児用剤形開発が必要なのか、小児適応の申請時に検討すべき問題点、また医療施設での剤形変更のあり方の明確化、剤形変更時の安全性・有効性の確保への課題について調査し、具体的な情報の発信及び、提言のまとめを行う。

研究は以下の4課題に分けて小児薬物療法データネットワーク施設34施設（以下、小児ネットワーク施設）及び同施設近隣保険薬局（以下、近隣保険薬局）、日本製薬工業協会81社（以下、製薬協）、医薬工業協議会21社（以下、医薬協）の協力で実施する。

- ①. 小児適応の申請時に検討すべき小児用剤形のあり方の検討
- ②. 医療施設における小児用剤形への剤形変更情報のあり方の検討
- ③. 剤形変更医薬品の有効性等の評価に関する研究
- ④. 剤形変更医薬品の投薬後の安全性・有効性情報の収集・伝達方法の検討

今年度は、①、②の研究については実態把握のための調査をアンケート方式で行い、小児ネットワーク施設・近隣保険薬局・製薬協・医薬協から有用な情報を得ることができた。本調査では、具体的に小児用剤形開発が求められる医薬品名や、企業で開発が困難な理由等が明らかになった。また医療施設から、添付文書や日病薬インタビューフォームの剤形変更に対しての情報不足等の問題が指摘されたが、回答を得た製薬企業の60%以上から関連情報の提供が可能との回答が得られた。情報提供について企業は概ね積極的であり、今後情報公開に向けて学会、製薬企業、規制当局との検討が必要と考えられた。③については特定施設における剤形変更の状況調査及び、問題の1例として錠剤粉砕等の剤形変更後の水との親和性調査を42医薬品について実施した。その結果水と全く親和せず、水面に浮遊凝塊を形成する薬剤などの、剤形を変更しての投薬与時に解決すべき服用上の問題を指摘することができた。④については剤形変更した医薬品についての、a. 投薬後に発生した副作用等の安全性情報、b. 効果に関する問題点の指摘等の有効性情報、に関するデータを収集するためWEB入力による安全性・有効性情報のモデル収集システムを構築した。今年度より小児薬物療法データネットワーク施設でエントリーを開始し、次年度に収集データの評価を行う。また今後に向けた調査方法等についての検討も行う。

今年度は、4 分担研究の課題の基礎となる情報の収集までを実施した。今年度の結果をもとに次年度にはそれぞれの課題の改善案をまとめ、3 年目には改善に向けた方策の提言および情報の発信を行う。

小児用剤形の無い医薬品の、医療施設における剤形変更は半ば常態化しているが、そのエビデンス、安全性については十分に検討されたことがない。本研究は小児薬物療法の適正化に向けて、また小児医療の有効性・安全性の確保のためにも重要であると考えます。

分担研究者	柳田 賢次 国立成育医療センター 薬剤部長
分担研究者	村山 純一郎 昭和大学病院 薬剤部長
分担研究者	中村 秀文 国立成育医療センター 治験管理室長
分担研究者	寺門 浩之 国立がんセンター中央病院 治験主任

における医薬品適応外使用の改善及び小児科領域の治験・臨床試験の推進を図ること」を目的として厚生労働科学研究「小児薬物療法データネットワーク」²⁾（以下、小児ネットワーク）の活動を続けている。

本小児ネットワークは、平成 13～15 年度、平成 16～18 年度の厚生労働科学研究³⁾により構築されたもので、小児科領域を専門とする薬剤師が中心となり、インターネットを利用して医療現場から信頼性の高い臨床情報を収集する全国ネットワークである。

ネットワークを組織するに当たっては、日本小児総合医療施設協議会会員施設及び、国立病院機構成育医療ネットワーク基幹・協力施設、国立大学法人・私立大学の付属総合病院の合計 37 施設（13～18 年度の研究協力施設延べ数）の協力を得た。また小児科学会分科会薬事委員会、日本小児臨床薬理学会とも連携をとって研究を進めている。

今までに実施してきた研究は以下のとおりで、薬剤部門の専門性を活かして臨床現場の実態調査を行ない、適応外使用の実態や治験の現状を把握し、それに基づく提言を製薬企業・規制当局に発信している。

- ① 処方実績に基づいた、適応外使用・剤形変更の実態調査
- ② 治験・臨床試験の基盤整備状況の調査
- ③ 実施困難な小児の治験・市販後調査推進に向けたネットワーク活用方法の研究
- ④ その他の小児科領域における医薬品の適

研究総括

I. 厚生労働科学研究「小児薬物療法データネットワーク」について

小児科領域の薬物療法は、海外でも Therapeutic Orphan（治療上の孤児：1963 年 Dr. Shirkey の言葉）¹⁾ と比喻される程、その評価が適切に行われていない分野である。

我が国においても、臨床の現場で働く多くの医療従事者が、小児科領域では日常的となっている医薬品適応外使用や科学的な根拠（エビデンス：evidence）が不明確な用法・用量の設定に直面している。小児科領域における医薬品の適正使用推進に向けては、これらの問題を早急に改善していく必要がある。

そこで本研究班は「小児科領域で用いられる医薬品の適正使用推進を目指し、小児科領域に

正使用推進を目的とした研究

平成 17 年度からはその実績を評価され本小児ネットワークは、厚生労働省の「小児薬物療法根拠情報収集事業」の国内実態調査にも活用されるものとなっている。

II. 今年度からの医薬品剤形のあり方と、剤形変更についての研究

国内では、小児の薬物療法に汎用されているにも関わらず、小児への投薬に適した剤形（以下、小児用剤形）を持たない医薬品が多い。厚生労働省の小児薬物療法検討会議でも、小児適応の取得と小児用剤形開発との連携の必要性が指摘されている。しかしながら、全ての医薬品で小児用剤形を開発するのは困難であり、医療施設での剤形変更による対応も必要と考えられる。ところがこの小児用剤形の問題を検討する場合に、指針となるものが無い。

そこで本研究では、どのような医薬品には小児用剤形開発が必要なのか、小児適応の申請時に検討すべき問題点、また医療施設での剤形変更のあり方の明確化、剤形変更時の安全性・有効性の確保への課題について調査し、具体的な情報の発信及び、提言のまとめを行う。

研究は以下の 4 課題に分けて小児ネットワーク施設 34 施設及び同施設近隣保険薬局（以下、近隣保険薬局）、日本製薬工業協会 81 社（以下、製薬協）、医薬工業協議会 21 社（以下、医薬協）の協力で実施する。

- ①. 小児適応の申請時に検討すべき小児用剤形のあり方の検討
- ②. 医療施設における小児用剤形への剤形変更情報のあり方の検討
- ③. 剤形変更医薬品の有効性等の評価に関する研究
- ④. 剤形変更医薬品の投薬後の安全性・有効性

情報の収集・伝達方法の検討

1. 小児用剤形の現状

1-1. 国内の状況

「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」（医薬審第 1334 号）にもあるとおり、小児に対して正確な投与を可能にし、コンプライアンスを高めるためには小児への投薬に適した剤形が必要である。小児用剤形が無い医薬品では服薬コンプライアンスが低下し、治療効果も低下する。厚生労働省の小児薬物療法検討会議でも、小児適応の取得と小児用剤形開発との連携の必要性が指摘されている。

平成 17 年度に本小児ネットワークで実施した 16 歳以下の患者の剤形変更についての 1 ヶ月間処方全例調査の結果では、剤形変更をしている医薬品が 1666 件確認され、小児の薬物療法においては適応の取得と同時に小児への薬物投与に適した剤形について、十分な配慮が必要なことがあらためて示唆された⁴⁾。

我が国においては、医薬品に小児用剤形がないため施設で剤形変更を行っている例が多いが、その実情の報告はほとんどみられず、本研究により小児に必要な剤形（濃度を含む）が市販されていない場合、医療施設で錠剤粉碎や、注射剤から内用水剤・吸入剤を製剤するなどを日常的に実施していることが、公的な調査で初めて明らかになった。

1-2. 海外の状況

海外においても小児用剤形については、IPA/IUPHAR の workshop「Better Medicines for Children」2006 での International Alliance for Better Medicines for Children 上海宣言にみるように大きな問題の一つとなっており我が国においてもその改善に向けた研究は重要である。

世界保健機構 (World Health Organization :

WHO) が1977年より公表している「Model List of Essential Medicines」に、今回初めて小児のためのリスト(1st edition: October 2007)が掲載された。ここには小児のコンプライアンスがよく、医療現場で使用しやすい製剤の規格例(薬用量および剤形)が併せて表記されている。我が国での使用には、まだ検討が必要なリストではあるが、そこに挙げられた医薬品について現状の国内医薬品と小児の効能・効果、用法・用量、剤形の有無等について比較調査⁵⁾した結果では、総医薬品数287品目、総剤形数422剤形の中で、製剤が国内になかった数:101品目、製剤原料および2次リスト品目を除いた数:76品目のように、適応、剤形および、添付文書に記載された小児に関する情報がいずれも国内の医薬品の方が少なかったことが明らかになっている。

2. 製薬会社が開発する場合について

2-1. 医療施設からの開発要望について

今年度の調査で、医療施設(小児ネットワーク施設33施設・近隣保険薬局114施設)では具体的に小児用剤形開発が求められる小児用製剤を必要としている医薬品は何か、理由は何か、剤型変更時の問題点は何か等について調査し、ワーファリン錠、エルカルチン錠、ダントリウムカプセル、レニベース錠、ドルナー錠等の医薬品が、「使用量が多い」、「医療施設での単純な粉砕では安定性等品質に疑問がある」、「調剤上(秤量・分包・色調など)の問題があり、剤形変更がしにくい」等の理由から小児用剤形の開発が求められていることが明らかになった。

2-2. 問題点について

小児に医薬品を投薬する場合、その医薬品は小児のために適切に評価された剤形で投与されるべきである。そのためには製薬会社が医薬

品の有効性・安全性・安定性等を試験し、規制当局から承認を得た剤形が用いられるべきであり、適正な評価が行われた医薬品が投薬されることは患児にとって当然の権利である。

しかしながら、現実には小児の適応があるにも関わらず、小児用剤形を持たない医薬品が多い。

今年度の調査で、新薬開発を行っている製薬協加盟企業では、回答51社中37社(72.5%)が新薬開発段階で小児適応取得について「学会からの依頼」、「ライフサイクルマネジメントの一環や事業性の評価の観点」などの理由から、何らかの検討を行っていることが明らかになったが、「事業性がない」、「治験の実施が困難」などのことが小児用医薬品開発を妨げていた。

一方、ジェネリック医薬品製造を行っている製薬協加盟企業では過去5年間に回答18社中14社(78%)が小児適応をもつ医薬品または成人の適応をもつ散剤、ドライシロップなどの承認申請を行っていることが明らかになった。承認申請実績のある場合の剤形としては、ドライシロップや細粒・顆粒剤で全体の約7割を占めた。

製薬協加盟企業では「使用量が少ないため採算が取れない」、「先発医薬品に小児用剤形がないため後発品として開発できない」等が問題として挙げられた。

2-3. 問題の改善に向けて

新剤形の開発については、医療施設や学会が製薬企業に要望を挙げるだけの状況となっているが、現実にはただ製薬企業に要望しているだけでは企業側は開発には進めない。

企業に対しては、以下のことが必要と考えられた。①開発に向けての何らかのインセンティブを提供する必要がある、②すべての医薬品について開発を要望するのではなく、明らかに製薬企業が作らなければならない医薬品を医療

施設、学会側が検討し、企業が受け入れられる合理的な要望を行う必要がある。

開発に向けてのインセンティブとしては、製薬協加盟企業からは「薬価」、「成人用剤形製品の再審査期間の延長」、「審査期間の短縮」、医薬協加盟企業からは「有用性に応じた薬価算定」、「先発医薬品の情報開示及び共有化」、「小児用剤形の必要性に関する医療機関からの情報開示及び開発協力」等が挙げられた。

この問題の改善に向けては、製薬企業、医療機関、関連学会及び規制当局との更なる連携と、問題点の相互認識が必要と考えられた。

推進に向けては臨床現場の情報提供を含め、医療施設が製薬企業をバックアップする体制が必要と考える。

3. 医療施設の薬剤師が剤形変更を行う場合について

3-1. 問題点について

小児に対して薬物療法が必要であるにもかかわらず、国内に小児用剤形がない場合、現状では医療施設の薬剤師が剤形変更を行う以外に方法は無い。そこで薬剤師は製剤の専門技術を活かし、多くの文献を調査して患児のために剤形変更を行っている。この薬剤師による対応が無ければ、患児に大きな不利益が生じるのは明らかである。

しかしながら、剤形変更は広義の意味では医薬品適応外使用とも受け取られかねないものであり、また剤形変更の安全性・有効性・安定性などについて製薬企業から十分な情報を得られない場合が多い。今年度の医療施設を対象とした調査の結果、①病院施設からは優先順位の高い順から、有効性情報（粉碎後の生物学的同等性など）、安定性情報、安全性情報、粉碎後の性状情報（味・吸湿性など）、保管上の注意点、粉碎時の注意事項、配合変化情報（配合禁忌）について、②保険薬局からは、有効性情

報（粉碎後の生物学的同等性など）、粉碎後の性状情報（味・吸湿性など）、安定性情報、安全性情報、保管上の注意点、粉碎時の注意事項、配合変化情報（配合禁忌）が必要との要望が挙げられた。

全体として、剤形変更に関する情報不足が指摘され、また実際の情報を入手する場合、保険薬局ではインタビューフォームや添付文書からの情報入手よりも、手軽な錠剤・カプセル剤粉碎ハンドブック、内服薬・経管投与ハンドブック等が使用されているのが明らかになった。

しかしながら、ハンドブック系の書籍は概要がまとめて記載されているもので、そのエビデンスとなる試験結果は確認できない。このため、日光被曝の影響や、吸湿、温度管理などの物性による変化について、短期保管管理時と、最近見られる1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月の保管管理時に見られる安定性の変化は確認することができず、可か否かにデジタルに分類し、患者への適正な薬物療法の推進に薬剤師の専門的知識を活かさないままの調剤になる問題が挙げられる。

調査からは、インタビューフォームや添付文書の内容の①現実的な剤形変更に対するの情報不足、②情報入手の煩雑さが示唆された。

3-2. 問題の改善に向けて（情報入手について）

前述の①現実的な剤形変更に対するの情報不足について製薬企業に対して調査を実施したところ、回答各社の約60%以上が提供可能との回答であった。提供できないと回答した企業の主な理由として、データがないことが挙げられていたが、提供するデータを取得可能な場合もある、という前向きな回答も一部の企業から得られた。

次年度からの研究では、問題の改善に向けて、製薬企業からの剤形変更情報の受け方、その公

開の仕方について検討していく。

現在添付文書には臨床研究などの裏付けのない情報は掲載されないが、製薬企業に剤形変更情報取得のために高額を要する試験の実施を要求するのは困難と考えられる。インタビューフォームでは、最近の新薬については原薬の安定性などの項を立てて剤形変更役に役立つ情報を掲載するように進んでいるが、汎用される従来の医薬品については情報の記載が無い。次年度からの研究では、添付文書については、添付文書上に剤形変更の情報がある医薬品の事例等を調査する。またインタビューフォームに剤形変更に関わる情報が掲載できないか検討を進める。そのために剤形変更の安全性・有効性・安定性などについての評価方法について引き続き検討を進める。

②情報入手の煩雑さについては、インタビューフォームについて、インターネットなどに乗せての情報提供ができないか、日病薬、製薬協、規制当局との協議を進めていく。

3-3. 問題の改善に向けて（情報収集について）

臨床の現場では数多く行われている医薬品の剤形変更や投与経路変更であるが、それらの副作用等に関する安全性の情報や効果の問題点に関する有効性の情報は殆ど無く、また剤形変更自体が医薬品適応外使用とも受け取られかねないものであることから製薬企業から剤形変更を推進するような情報提供を受けることは困難で、製薬企業側も情報の収集については積極的には行われていない。

このような状況では、今後も剤形変更に関するエビデンスを増やしていくことは難しい。そこで医療施設側が、実際に小児が服薬困難なために投与できない医薬品の剤形変更や投与経路変更における投薬状況、投薬後の副作用等の安全性情報、効果に関する有効性情報の収集を行うシステムの試行を開始した。今年度は調

査の企画・立案、Web入力システムの構築を行い、各施設に調査の協力依頼を行った。次年度は各施設より報告された症例情報の集計、解析を行い、調査方法等についての検討も行っていく。

副作用情報の取得・評価は、通常の医薬品でも困難なものであり、この試行についても医療施設に大きな負担をかけての調査になるが、現状の打開に向かって必要な研究と考えている。

3-4. 問題の改善に向けて（法的問題について）

以上の研究から、最終的には薬剤師による施設での剤形変更の必要性を法的にも明確化したいと考える。

文 献

- 1) Shirkey H.C. : Editorial comment : Therapeutic orphans, J. pediatrics, 72 (1), 119-120, 1968
- 2) 石川洋一：小児薬物療法根拠収集事業 小児科領域の医薬品適正使用推進を目指して小児薬物療法におけるデータネットワーク研究の取り組み. 総説. 日本病院薬剤師会雑誌, 41 (10) : 1213-1218, 2005
- 3) 平成 13～15 年度および、平成 16～18 年度での厚生労働科学研究「小児薬物療法におけるデータネットワークの実用性と応用可能性に関する研究」各研究報告書（主任研究者：石川洋一）
- 4) 加藤裕久：小児薬物療法における剤形変更調査. 平成 17 年度厚生労働科学研究「小児薬物療法におけるデータネットワークの実用性と可能性に関する研究」分担研究.（主任研究者：石川洋一）
- 5) 米子真記、小村誠、石川洋一、土田尚、櫛田賢次、中村秀文：WHO 小児のためのエッセンシャルメディシンについての日本の適応調査. 第 34 回日本小児臨床薬理学会, 2007

Ⅲ. 分担研究について

A. 研究目的

1. 小児適応の申請時に検討すべき小児用剤形のあり方の検討

(櫛田賢次)

①医療施設に病院薬剤部及び院外薬局で小児用製剤を必要としている薬剤は何か、剤型変更時の特殊技術などについて、②製薬企業に小児用剤型を開発する場合の問題点などについてWEBアンケート調査を行い、現状を把握することを目的とする。

2. 医療施設における小児用剤形への剤型変更情報のあり方の検討

(中村秀文)

①医療施設では錠剤粉碎などの剤型変更時に、安定性・味・安全性・有効性など、どのような情報が必要なのか、小児ネットワーク施設及び近隣保険薬局を対象として実態調査する。②医薬協及び、製薬協に対して、小児用剤型変更に関する情報提供の可否について調査を実施した。

3. 剤型変更医薬品の有効性等の評価に関する研究

(村山 純一郎)

昭和大学病院における小児薬療法適用に依頼された「医薬品の加工」の実績、剤型変更の目的、剤型変更された薬剤「使用時」の状況を調査し小児薬物療法における医薬品「剤形」のあり方について考察する。

4. 剤型変更医薬品の投薬後の安全性・有効性情報の収集・伝達方法の検討

(寺門浩之)

医療施設で実際に剤型変更・投与経路変更を行った時の、a. 投薬後に発生した副作用等の安全性情報、b. 効果に関する問題点の指摘等の有効性情報、に関するデータを収集するためのWEB入力による安全性・有効性情報のモデル収集システムを構築し、情報収集を行う。

B. 研究方法

1. 小児適応の申請時に検討すべき小児用剤形のあり方の検討

(櫛田賢次)

1. 調査対象施設

医療施設：小児ネットワーク 34 施設、
近隣保険薬局

製薬企業：医薬協 21 社、製薬協 81 社

2. 調査方法及び調査期間

方法：WEB入力によるアンケート方式

期間：平成 19 年 10 月～12 月

3. 調査項目

①医療施設で小児用製剤を必要としている薬剤は何か(以前からの研究で剤型変更要望が高い 30 品目から調査)、剤型変更時の特殊技術などについて。

②製薬企業で小児用剤型を開発する場合の問題点など

2. 医療施設における小児用剤形への剤型変更情報のあり方の検討

(中村秀文)

1. 調査対象施設

医療施設：小児ネットワーク 34 施設、
近隣保険薬局

製薬企業：医薬協 21 社、製薬協 81 社

2. 調査方法及び調査期間

方法：WEB入力によるアンケート方式

期間：平成 19 年 10 月～12 月

3. 調査項目

①医療施設では錠剤粉碎などの剤型変更時に、

安定性・味・安全性・有効性など、どのような情報が必要か。

②医薬協及び、製薬協では小児用剤形変更に関する情報提供が可能か。

3. 剤形変更医薬品の有効性等の評価に関する研究

(村山 純一郎)

1. 剤形変更根拠情報の調査

薬剤部調製部門処方記録を調査し得られた患児年齢、疾患、処方医薬品名、剤形変更の目的と根拠をレトロスペクティブに調査する。

調査対象：昭和大学病院で治療を受けた全患児
調査期間：平成19年4月1日～8月27日

2. 剤形変更（錠剤粉碎、カプセル内容物取り出し）後の水との親和性調査

1. の調査で実際に処方された医薬品全種類について、粉碎後水に加えて静置し、その状態を写真撮影し、性状を記録する。

4. 剤形変更医薬品の投薬後の安全性・有効性情報の収集・伝達方法の検討

(寺門浩之)

WEB入力による安全性・有効性情報のモデル収集システムを構築するために必要な情報を検討し、試行を行う。

調査施設：小児ネットワーク施設 34 施設

調査対象：16 歳以下で、調査対象医薬品を新たに剤形変更又は投与経路変更を行って使用した患者

調査対象医薬品：ワルファリンカリウム錠、ミタゾラム注射液、プロプラノロール塩酸塩錠、ベラプロストナトリウム錠、クロラゼパ酸二カリウムカプセル

調査期間：平成20年2月1日～平成20年12月31日

調査項目：患者背景、治療経過、剤形変更情報
倫理面への配慮：本調査では個人情報の取り扱い

いは疫学研究に関する倫理指針（H. 19. 8. 16）に基づくものとし、患者情報については連結可能匿名化を図り、倫理指針第3インフォームド・コンセント等の1-(2)②アに従い、患者からの同意は取得せず、また施設で情報を公開して研究対象者が対象となることを拒否できる様に配慮することとした。

本調査の実施にあたっては、国立成育医療センターを中央施設とし、同倫理委員会の審議を受け、総長の承認を得ており、各協力施設においても機関の長の承認を得るものとした。

C. 研究結果

1. 小児適応の申請時に検討すべき小児用剤形のあり方の検討

(櫛田賢次)

調査結果

①医療施設で小児用製剤を必要としている薬剤は何か（以前からの研究で剤形変更要望が高い30品目から調査）、剤型変更時の特殊技術などについて。

小児ネットワーク施設回収率97%（33/34）

近隣保険薬局回答数：114件

・小児用剤形開発を希望する薬剤調査：小児用剤形を希望する要望が多かった医薬品は、医療機関小児ネットワーク施設ではワーファリン錠）、エルカルチン錠、ダントリウムカプセル等、近隣保険薬局ではワーファリン錠、レニベース錠、コートリル錠等であった。

・剤形変更した薬剤の対応調査結果：保険薬局での錠剤粉碎等の剤形変更後の患者・家族等への対応は全般的に医療機関の対応と比較してより詳細に実施されていた。

②製薬企業で小児用剤型を開発する場合の問題点など

製薬協回答51社 回収率63%（51/81）

医薬協回答18社 回収率86%（18/21）

・新薬開発段階での小児適応取得の検討状況につ

いて製薬協では 37 社が検討しているとの回答、小児用医薬品の開発を計画する段階で障害となるものは「事業性がない」が 29 社、「治験の実施が困難、被験者の確保、小児治験に精通した医療機関の不足」が 25 社、「製剤開発が求められる」が 18 社の順であった。

・小児適応をもつジェネリック医薬品の承認申請、実際の製造に向けての問題点では、医薬協より過去 5 年間で小児適応薬剤又は成人適応の散剤等（小児への投薬の際、剤形変更不要薬剤）の承認申請を行った企業は 14 社、小児用医薬品の開発困難な理由については「先発医薬品に小児用剤形がないため、後発品として開発できない」、「使用量が少ないため、採算が取れない」、「後発品の薬価が低く、採算が取れない」など、小児用剤形医薬品の開発を行う場合、何がインセンティブになるかの問いには「開発剤の有用性に応じた薬価算定」、「小児用剤形の必要性に関する、医療機関からの情報開示及び協力」、「先発医薬品の情報開示及び共有化」が上位を占めた。

2. 医療施設における小児用剤形への剤形変更情報のあり方の検討

(中村秀文)

調査結果

①医療施設では錠剤粉碎などの剤形変更時に、安定性・味・安全性・有効性など、どのような情報が必要か。

小児ネットワーク施設回収率97% (33/34)

近隣保険薬局回答数：114 件

・必要とする情報は、有効性情報（粉碎後の生物学的同等性など）、安定性情報、安全性情報、粉碎後の性状情報（味・吸湿性など）が上位で挙げられた。安定性については、最近の処方日数の関係で長期安定性情報（90 日など）が要望されていた。

・粉碎可否の判断根拠としては粉碎ハンドブッ

ク等、添付文書、インタビューフォーム、企業からの情報、文献情報であった。

②医薬協及び、製薬協では小児用剤形変更に関する情報提供が可能か

製薬協回答51社 回収率63% (51/81)

医薬協回答18社 回収率86% (18/21)

製薬協回答

・有効性情報の提供が可能と回答した割合は 65%であった。不可能と回答した主な理由は、データがない（限定される）、収集が容易でない、成人の生物学的同等性データなら可能、であった。安全性情報の提供が可能と回答した割合は 73%、剤形変更時の安定性情報の提供が可能と回答した割合は 63%、粉碎後の使用性の情報の提供が可能と回答した割合は 59%であった。

医薬協回答

・安全性情報の提供が可能と回答した割合は 67%であった。不可能と回答した主な理由は、小児適応外使用に対する情報収集は困難、データがない（少ない）、使用経験がない、であった。剤形変更時の安定性情報の提供が可能と回答した割合は 83%であった。不可能と回答した主な理由は、提供できるデータに限度がある、承認剤形を超えた保証はできかねる、確認していない場合がある、自社基準の試験データであれば可能、であった。粉碎後の使用性の情報の提供が可能と回答した割合は 78%であった。

3. 剤形変更医薬品の有効性等の評価に関する研究

(村山 純一郎)

昭和大学病院小児科学講座に協力を依頼し剤形変更の理由と頻度を調査した。平成 19 年 4 月 1 日から 8 月 27 日までの調査期間中小児科を受診された患児は 23,999 人で剤形変更を必要とした患児は 28 人 (0.12%)、処方薬は 25 分類、47 剤であった。

剤形変更後薬剤の性状調査では、42 剤を対象試料とした。

り剤形変更（錠剤粉碎、カプセル内容物取り出し）後の水との親和性を調査した結果、剤形変更した薬剤は①水と全く親和せず水面に浮遊凝塊を形成する（Agr）、②一部凝集沈殿する（Ppt）、③均一に懸濁する（SL）、の 3 様態を示し Agr、Ppt、SL を呈した薬剤はそれぞれ 11 剤、16 剤、15 剤であった。Agr と Ppt を形成した薬剤は更に攪拌しても再分散しなかった。

4. 剤形変更医薬品の投薬後の安全性・有効性情報の収集・伝達方法の検討

（寺門浩之）

今年度は、調査の企画・立案、Web 入力システムの構築を行った。

調査は、平成 20 年 1 月 28 日付けにて小児ネットワーク施設に調査協力依頼を行い、現在各施設にて調査を実施中である。

D. 考察

1. 小児適応の申請時に検討すべき小児用剤形のあり方の検討

（櫛田賢次）

医療施設で小児用製剤を必要としている薬剤には比較的剤形変更して汎用される医薬品の他、吸湿、遮光、など、施設では医薬品に加工ができない問題のある医薬品、原薬の色が強い、べたつくなど、施設内で剤形変更した場合汚れなどで他剤の調剤に影響のある医薬品、味・臭いなどが強く患児への投薬が困難な医薬品が挙げられた。

これらの問題は、医療施設内で解決は困難で、製薬企業での製剤化が求められる。しかしながら、製薬会社においても、そのすべてに対応することは困難で、必要な医薬品の精査、製剤化に対しての規制当局、医療施設からの援助が必要と考える。

2. 医療施設における小児用剤形への剤形変更情報のあり方の検討

（中村秀文）

粉碎可否の判断根拠について、医療機関や保険薬局では、添付文書やインタビューフォームではなく、ハンドブック類が第一位に選択されていた。また、各調査項目の合計で比較すると、医療機関では企業からの情報、インタビューフォームが比較的高い割合を占めていたが、保険薬局では添付文書、企業からの情報が高い割合を占めており、インタビューフォームはあまり高い割合ではなかった。これは、各情報源の入手しやすさが影響しているものと考えられる。

また、剤形変更時に必要な情報は、順位付けの結果では若干の違いは認められたものの、各調査項目の合計で比較すると、医療機関、保険薬局ともに大きな違いは認められず、有効性、安定性、粉碎後の性状情報という、剤形変更後に変化することが予想される情報が上位に挙げられていた。

一方、情報提供側である医薬協及び製薬協に対する調査の結果、約 60%以上と比較的高い割合で提供可能と回答されていた。情報提供について企業は概ね積極的で、情報公開の方法について規制当局との検討も必要と考えられた。

3. 剤形変更医薬品の有効性等の評価に関する研究

（村山 純一郎）

今回の剤形変更後の薬剤性状調査で浮遊凝塊の形成や部凝集沈殿を生ずる薬剤の存在が明らかとなった。

今回の試験で、剤形変更薬剤調製時のみならず、剤形を変更した薬剤使用時に解決すべき服用上の課題が現れ、マーゲンチューブを介して服用した用量と治療効果との相関を確認する

方策の必要性が示唆された。

小児用医薬品の供給が解決されない現在、剤形変更した薬剤の臨床使用に関する情報の調査が急務であると考えられた。

4. 剤形変更医薬品の投薬後の安全性・有効性情報の収集・伝達方法の検討

(寺門浩之)

調査の企画・立案、Web入力システムの構築においては、多忙な小児医療施設において、負担の少ない調査とするように配慮した。

現在各小児ネットワーク施設で調査を実施中であるが、小施設では、施設での研究が多くは行われておらず、倫理面への配慮等で対応困難な場合が見られた。

次年度は、各施設より報告された症例情報の集計・解析を行い、調査の方法等についての検討も行っていく。

IV. 健康危惧情報

特になし。

V. 研究発表

1. 著書

- ・ 石川洋一：治験業務，病院薬局管理学，じほう，135-152，2007
- ・ 櫛田賢次、石川洋一：小児のくすり Q&A 小児のくすり Q&A 86-110 じほう，2006

2. 論文発表

- ・ 石川洋一：小児治験・臨床試験の現状と国立成育医療センターにおける取り組み，日本小児臨床薬理学会誌，20(1)：16-20，2007
- ・ 石川洋一、医療施設側にとって理想的な EDC とは何か：臨床医薬，Med. 23(7)：

647-661，2007

- ・ 石川洋一：発熱に対する薬物療法：内服薬と坐薬の使分け，薬局，58(1)：37-40，2007
- ・ 石川洋一、医療機関での治験の電子化，日本小児臨床薬理学会誌，19(1)：5-10，2006

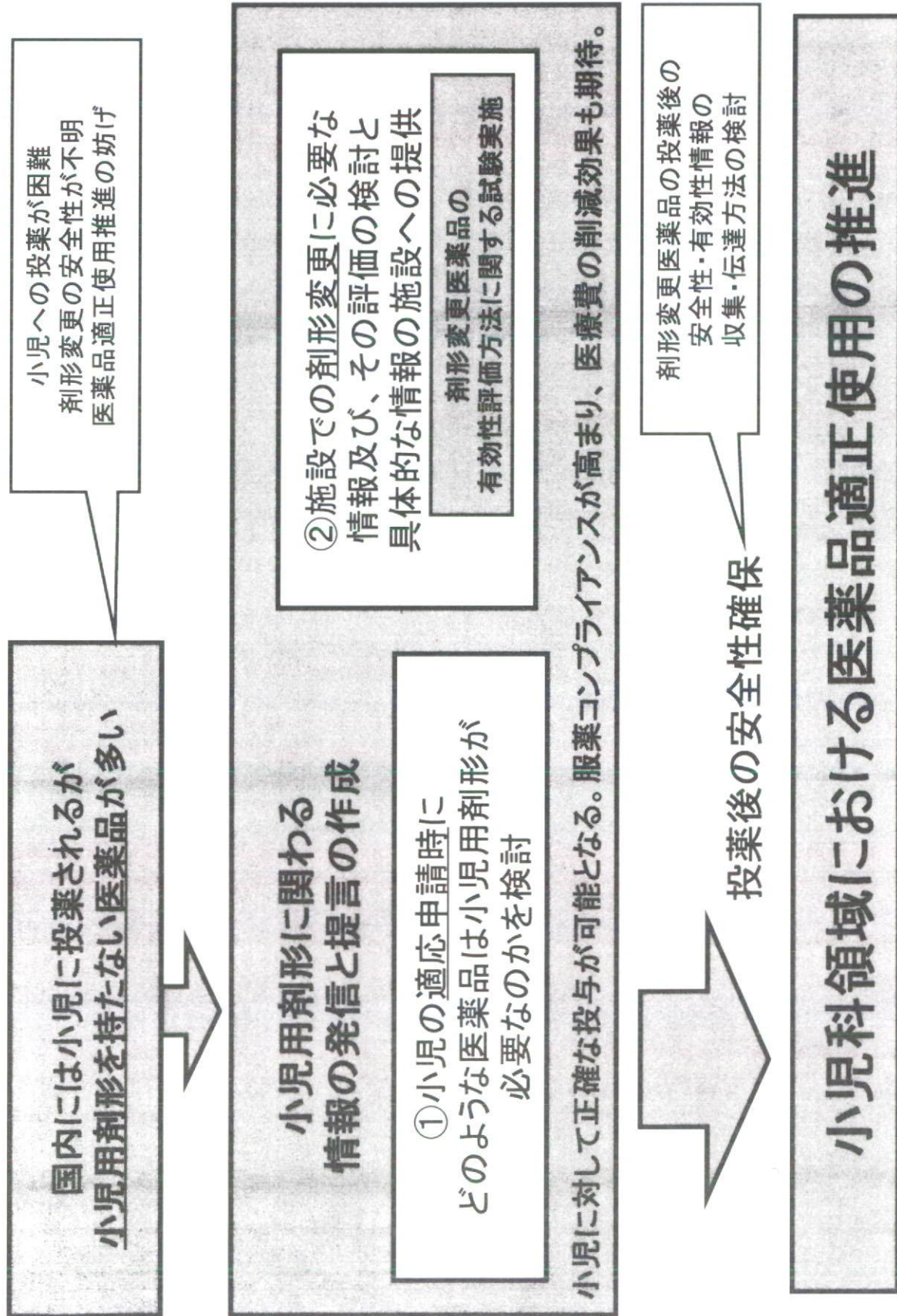
3. 報告会

- ・ 当該研究班協力施設研究報告会：国立成育医療センター，2007.3.1

VI. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし。

小児科領域での投薬に適した医薬品剤形のあり方と、剤形変更した医薬品の安全性・有効性の確保に関する研究



国内には小児に投薬されるが
小児用剤形を持たない医薬品が多い

小児への投薬が困難
剤形変更の安全性が不明
医薬品適正使用推進の妨げ

小児用剤形に関わる
情報の発信と提言の作成

①小児の適応申請時に
どのような医薬品は小児用剤形が
必要なのかを検討

②施設での剤形変更に必要な
情報及び、その評価の検討と
具体的な情報の施設への提供

剤形変更医薬品の
有効性評価方法に関する試験実施

剤形変更医薬品の投薬後の
安全性・有効性情報の
収集・伝達方法の検討

投薬後の安全性確保

小児科領域における医薬品適正使用の推進

分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

小児科領域での投薬に適した医薬品剤形のあり方と、
剤形変更した医薬品の安全性・有効性の確保に関する研究

厚生労働省科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）

小児科領域での投薬に適した医薬品剤形のあり方と剤形変更した医薬品の

安全性・有効性の確保に関する研究（主任研究者 石川洋一）

平成 19 年度 分担研究報告書

小児適応の申請時に検討すべき小児用剤形のあり方の検討

分担研究者	櫛田 賢次	（国立成育医療センター 薬剤部長）
共同研究者	石川 洋一	（国立成育医療センター 薬剤部 薬歴管理主任）
研究協力者	小村 誠	（国立成育医療センター 薬剤部 医薬品情報管理主任）
研究協力者	八代 智子	（国立成育医療センター 薬剤部）
研究協力者	丸井 裕子	（日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 PMS 部会）
研究協力者	浅田 和広	（日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 PMS 部会）
研究協力者	高橋 嘉輝	（医薬工業協議会 製剤研究会 副委員長）

研究要旨：厚生労働省の小児薬物療法検討会議では、小児適応の取得と小児への投薬に適した剤型製造との連携の必要性が指摘されている。そこで製薬企業が小児適応の申請時に検討すべき小児用剤形のあり方について、医療機関及び近隣の保険薬局を対象に製薬企業に対して小児用剤形として開発を希望する薬剤及びその理由などについて実態調査を行った。また、製薬協及び医薬協加盟企業を対象に開発段階における小児適応取得の現状、小児用剤形開発のきっかけ、開発が行われない理由、開発する場合のインセンティブなどについて Web によるアンケート調査を実施した。

その結果、医療機関及び保険薬局からはほぼ同様の薬剤（ワーファリン錠、エルカルチン錠、ダントリウムカプセル、レニベース錠、ドルナー錠など）について、製薬企業へ小児用剤形開発の希望があることが判明した。小児用剤形開発を希望する理由としては、「使用量が多い」、「品質的に疑問がある」、「調剤上（秤量・分包・色調など）の問題がある」などによることがわかった。また、剤形変更した薬剤のうち、「吸着に注意を要する薬剤の対応」、「遮光に注意を要する薬剤の対応」、「味・臭いに注意を要する薬剤の対応」について調査した結果、病院はいずれも「特に対応していない」とする回答が多かったが、保険薬局は与薬時に患者・保護者に対して保管方法や飲ませ方など何らかの説明を行っていることが判明した。

製薬協加盟企業を対象として、新薬開発段階で小児適応取得の検討状況については、回答総数 51 社中 37 社（72.5%）が何らかの検討を行って事実が判明した。小児用剤形開発のきっかけは、「学会からの依頼」、「ライフサイクルマネジメントの一環や事業性の評価の観点」とする回答が上位を占めた。また、小児用医薬品開発の障害としては、「事業性がない」及び「治験の実施が困難」とする理由で全体の 7 割を占めた。さらに、開発のインセンティブとしては、「薬価」、「成人用剤形製品の再審査期間の延長」、「審査期間の短縮」などとする回答が多かった。

一方、医薬協加盟企業では過去 5 年間に回答総数 18 社中 14 社（78%）が小児適応をもつ医

薬品または成人の適応をもつ散剤、ドライシロップなどの承認申請を行っていることが判明した。承認申請実績のある場合の剤形としては、ドライシロップや細粒・顆粒剤で全体の約7割を占めた。また、開発が困難な理由としては、「使用量が少ないため採算が取れない」、「先発医薬品に小児用剤形がないため後発品として開発できない」、「小児用剤形の必要性がわからない」などの回答が上位を占めた。開発のインセンティブとしては、「有用性に応じた薬価算定」、「先発医薬品の情報開示及び共有化」、「小児用剤形の必要性に関する医療機関からの情報開示及び開発協力」とする回答が上位を占めた。

今後は、製薬企業、医療機関、関連学会及び規制当局との更なる連携、歩み寄りそして我々薬剤師の視点から科学的根拠を持った剤形変更に対する提言を行って行くことが重要である。

A. 研究目的

厚生労働省の小児薬物療法検討会議では、小児適応の取得と小児への投薬に適した剤型（以下、小児用剤型）製造との連携の必要性が指摘されている。しかしながら、全ての医薬品で小児用剤型をそろえるのは困難であり、医療施設での剤型変更も必要と考えている。

そこで、医療施設には病院薬剤部及び院外薬局で小児用製剤を必要としている薬剤は何か、剤型変更時の特殊技術などについて、また製薬企業には小児用剤型を開発する場合の問題点などについて調査を行い、現状を把握することを目的とする。

B. 研究方法

1. 医療機関・近隣の保険薬局対象調査

- ① 小児薬物療法データネットワーク 34 施設
- ② 上記施設近隣の院外調剤薬局

調査実施：Web 入力でのアンケート方式

2. 調査項目

(1) 小児用剤形開発を希望する薬剤調査

調査対象医薬品のうち、調剤・調製、有効性・安全性又は粉碎後の安定性・使用性（味・遮光等）などに問題があるため、製薬企業での小児用剤形開発を希望する薬剤・理由について調査した。また、提示した調査対象薬以

外での小児用剤形開発希望薬剤についても同様の調査を行った。

(2) 調査対象医薬品

平成17年度石川班の調査「小児薬物療法における剤形変更調査」結果に基づき錠剤・カプセル剤から散剤に剤形変更され使用頻度が高い上位20品目及び適応外使用の改善に向け日本小児科学会薬事委員会（各分科会）が作成したプライオリティリスト（2007年8月版）の中から錠剤（散剤での使用が予想される）上位10品目（但し、日本で散剤が発売されている錠剤は除く）合計30品目について調査した。（詳細品目は別紙参照）

(3) 医療施設での剤形変更後の対応調査

- ① 吸湿に注意を要する薬剤
- ② 遮光に注意を要する薬剤
- ③ 味・臭いに注意を要する薬剤
- ④ 細胞毒性のある薬剤

3. 製薬企業を対象とした調査項目

- (1) 医薬品開発段階における小児適応取得に向けた申請状況について
- (2) 小児用剤形（小児適応）開発のきっかについて
- (3) 過去5年間で剤形に係わらず小児領域の開発状況について
- (4) 今後の小児用医薬品開発の予定