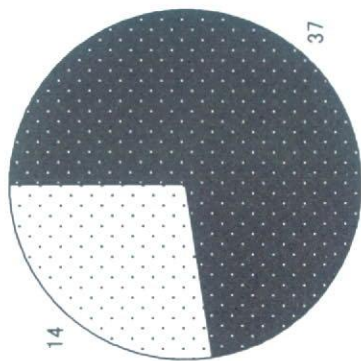


【製薬協】

開発段階で小児の適応取得に関する検討はされたか？

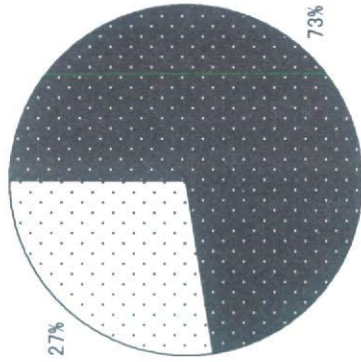


■ 行なった
□ 行っていない

総数51社

【製薬協】

開発段階で小児の適応取得に関する検討はされたか？

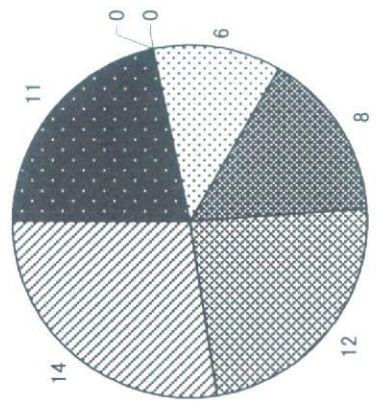


■ 行なった
□ 行っていない

総数51社

【製薬協】

行った(内訳)

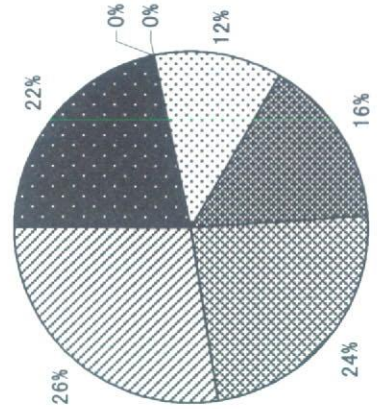


■ Phase I 以前
□ Phase II 前
■ Phase III 前
□ 申請前
■ 承認後
□ 不明
□ 行っていない

総数51社

【製薬協】

行った(内訳)

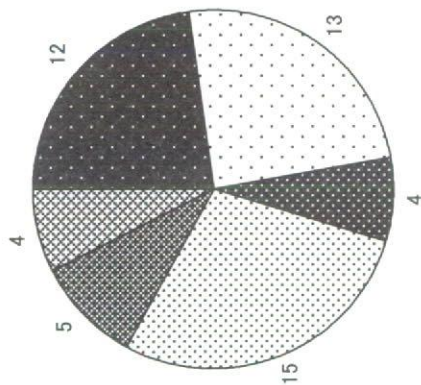


■ Phase I 以前
□ Phase II 前
■ Phase III 前
□ 申請前
■ 承認後
□ 不明
□ 行っていない

総数51社

【医薬協】

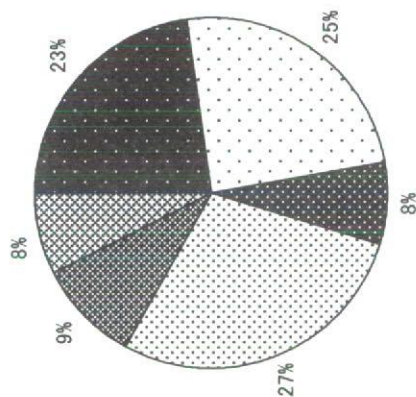
開発が困難な理由について



- 後発医薬品が低く、採算が取れない
- 使用量が少ないため、採算が取れない
- 開発技術がないため
- 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
- その他

【医薬協】

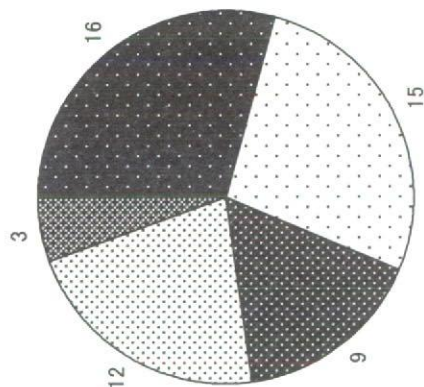
開発が困難な理由について



- 後発医薬品が低く、採算が取れない
- 使用量が少ないため、採算が取れない
- 開発技術がないため
- 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
- その他

【医薬協】

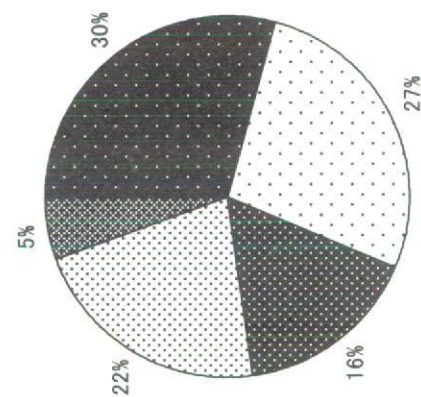
何がインセンティブになるのか？



- 開発剤の有効性に応じた薬価算定
- 先発医薬品の情報開示及び共有化
- 開発費用の支援
- 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
- その他

【医薬協】

何がインセンティブになるのか？



- 開発剤の有効性に応じた薬価算定
- 先発医薬品の情報開示及び共有化
- 開発費用の支援
- 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
- その他

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

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

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）
研究協力者 櫛田 賢次 （国立成育医療センター 薬剤部長）
研究協力者 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）

研究要旨

小児に必要な剤形（濃度を含む）が市販されていない場合、医療施設では錠剤粉砕や注射剤から内用水剤や吸入剤の調整などの院内製剤、もしくは調剤を日常的に実施しているが、剤形変更後の安全性、製剤の安定性などの情報は、添付文書から読み取ることができず、患者には安全性などについての十分なエビデンスがないまま投薬されている。そこで、施設では錠剤粉砕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なのかについて、小児薬物療法ネットワーク施設及び施設近隣の院外保険薬局を対象として実態調査を実施した。また、医薬工業協議会（以下、医薬協）及び日本製薬工業協会（以下、製薬協）加盟企業に対して、小児用剤形変更に関する情報提供の可否について調査を実施した。

その結果、粉砕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、錠剤・カプセル剤粉砕ハンドブックを第一位に選択していることが分かった。また、剤形変更時に必要な情報として、有効性、安定性、粉砕後の性状情報が上位に挙げられていた。一方、医薬協及び製薬協に対する調査の結果、剤形変更に関する情報提供について、約60%以上の企業で提供可能と回答されていた。

今回の調査結果を基に、医療機関及び保険薬局が必要としている剤形変更に関する情報について、添付文書やインタビューフォームから読み取れる情報はあるか、足りない情報は何かなどの具体的な内容について、収集・作成することの必要性が確認された。

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形（以下、小児用剤形）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形を製造することは困難であり、施設での剤形変更による対応も必要と考えられる。小児に必要な剤形（濃度を含む）が市販されていない場合、医療施設では錠剤粉砕や注射剤から内用水

剤や吸入剤の調整などの院内製剤もしくは調剤を日常的に実施しているが、剤形変更後の安全性、製剤の安定性などの情報は添付文書から読み取ることができず、患者には安全性などについての十分なエビデンスがないまま投薬されている。

そこで、施設では、錠剤粉砕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なのかについて、小児薬物療法ネットワーク施設及び近隣の院外保険薬局を対象として実態調査を実施した。また、医薬工業協議会（以下、医薬協）及び日本製薬工業協会（以下、製薬協）加盟企業に対して、小児用剤形変更に関する情報提供の可否について調査を実施した。

B. 研究方法

1. 調査対象施設

①医療施設及び保険薬局

- i) 小児薬物療法ネットワーク 33 施設
- ii) 上記施設近隣の院外保険薬局 114 施設

②製薬企業

- i) 医薬協加盟企業 18 社
- ii) 製薬協加盟企業 51 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医療施設及び保険薬局

i) 貴院で粉砕などの剤形変更を行う場合、何を根拠に粉砕の可否を判断していますか？使用頻度の高い順にご回答下さい。

（複数回答時には、優先順位の高い理由順に左のテキストボックスに順位の数字（1, 2, 3, 4, 5, 6）を半角数字で入力してく

ださい。）

1. 添付文書、2. インタビューフォーム、
3. 企業からの情報、4. 文献情報、5. 錠剤・カプセル剤粉砕ハンドブック等、
6. その他

ii) 薬剤部で剤形変更するうえで、必要な情報（添付文書又はインタビューフォームなどに記載されていたら良いと思われる情報）についてお尋ねします。（複数回答時には、優先順位の高い理由順に左のテキストボックスに順位の数字（1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8）を半角数字で入力してください。）

1. 有効性情報（粉砕後の生物学的同等性など）、2. 安全性情報、3. 安定性情報、4. 粉砕後の性状情報（味・吸湿性など）、5. 保管上の注意点、6. 粉砕時の注意事項、7. 配合変化情報（配合禁忌）、8. その他

②製薬企業

i) 病院薬局・調剤薬局で小児用剤形に変更が必要な場合の情報提供は可能ですか？不可能な場合にはその理由についてご記入ください。

1. 有効性情報（生物学的同等性など）、
2. 安全性（副作用発現状況など）、3. 粉砕など剤形変更時の品質安定性（温度・湿度・光など）情報、4. 粉砕後の使用性情報（味・におい・配合変化など）

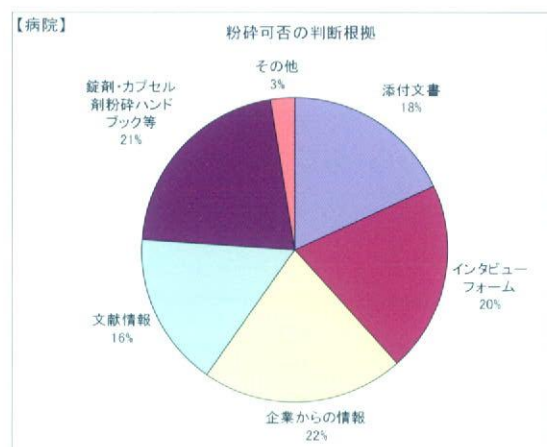
*上記項目のうち、医薬協加盟企業に対しては 2～4 を、製薬協加盟企業に対しては 1～4 を調査した。

C. 研究結果

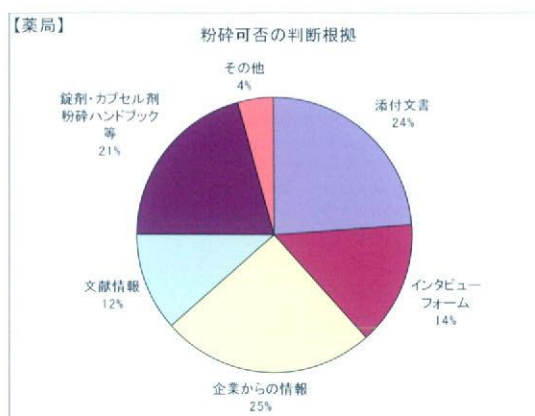
1. 粉砕可否の判断根拠

i) 医療施設を対象とした調査の結果、優

先順位の高い順から、錠剤・カプセル剤粉砕ハンドブック等、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。その他の回答は、実験した結果、内服薬・経管投与ハンドブック、新薬の場合はヒアリングした際に粉砕の可否を確認している、であった。また、各調査項目の合計で比較すると、企業からの情報（22%）、錠剤・カプセル剤粉砕ハンドブック等（21%）、インタビューフォーム（20%）、添付文書（18%）、文献情報（16%）の順となった。

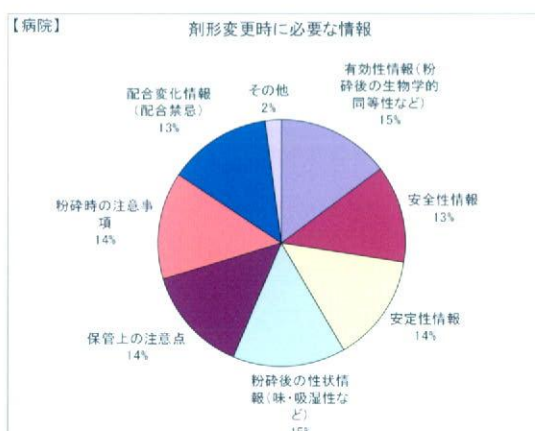


ii) 院外保険薬局を対象とした調査の結果、優先順位の高い順から、錠剤・カプセル剤粉砕ハンドブック等、添付文書、企業からの情報、インタビューフォーム、文献情報であった。その他の回答は、処方箋（医師）による指示、インターネット、病院薬剤部に照会・確認する、内服薬・経管投与ハンドブック、であった。また、各調査項目の合計で比較すると、添付文書（24%）、企業からの情報（22%）、錠剤・カプセル剤粉砕ハンドブック等（21%）、インタビューフォーム（14%）、文献情報（12%）の順となった。

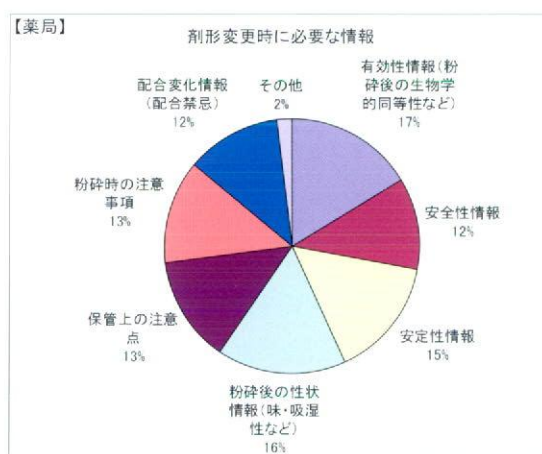


2. 剤形変更時に必要な情報

i) 医療施設を対象とした調査の結果、優先順位の高い順から、有効性情報（粉砕後の生物学的同等性など）、安定性情報、安全性情報、粉砕後の性状情報（味・吸湿性など）、保管上の注意点、粉砕時の注意事項、配合変化情報（配合禁忌）であった。その他の回答は、粉砕の可否を簡潔に記載してほしい、長期安定性情報（90日など）、であった。また、各調査項目の合計で比較すると、有効性情報（15%）、粉砕後の性状情報（15%）、安定性情報（14%）、保管上の注意点（14%）、粉砕時の注意事項（14%）、安全性情報（13%）、配合変化情報（13%）の順となった。



ii) 院外保険薬局を対象とした調査の結果、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）、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）であった。その他の回答は、インターネット、すべてほしい、であった。また、各調査項目の合計で比較すると、有効性情報（17%）、粉碎後の性状情報（16%）、安定性情報（15%）、保管上の注意点（13%）、粉碎時の注意事項（13%）、安全性情報（12%）、配合変化情報（12%）の順となった。



3. 剤形変更に関する情報提供の可否

i) 医薬協

- ①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。
- ②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。③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。不可能と回答した主な理由は、データがない、限られた情報であれば可能、であった。

ii) 製薬協

- ①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。
- ②安全性情報の提供が可能と回答した割合は 73%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）、剤形変更後の情報がない、であった。
- ③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%であった。不可能と回答した主な理由は、データがない、情報開示ができない、提供するデータを取得可能な場合もある、であった。
- ④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。不可能と回答した主な理由は、データがない、情報開示ができない、提供するデータを取得可能な場合もある、であった。

D. 考察及び結論

医療機関及び保険薬局では、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なのかについて、小児薬物療法ネットワーク施設及び施設近隣の院外保険薬局を対象として実態調査を実施した。また、医薬協及び製

薬協加盟企業に対して、小児用剤形変更に関する情報提供の可否について調査を実施した。

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、錠剤・カプセル剤粉碎ハンドブックを第一位に選択していることが分かった。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が、提供可能と回答した割合は、全体的に医薬協の方が高かった。特に、剤形変更時の安定性及び粉碎後の使用性については、約 20%の差が認められた。また、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。今回の調査結果を基に、医療機関及び保険薬局が必要としている剤形変更に関する情報について、添付文書やインタビューフォームから読み

取れる情報はあるか、足りない情報は何かなどの具体的な内容について、収集・作成することの必要性が確認された。

E. 研究発表

国立成育医療センター当該研究班研究報告会 2008年3月1日

F. 参考文献

- 1) 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モデル研究について」、平成14年度研究報告書（主任研究者：石川洋一）、平成15年4月
- 2) 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モデル研究について」、平成15年度研究報告書（主任研究者：石川洋一）、平成16年4月
- 3) 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応用と応用可能性に関する研究」、平成16年度研究報告書（主任研究者：石川洋一）、平成17年4月
- 4) 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応用と応用可能性に関する研究」、平成17年度研究報告書（主任研究者：石川洋一）、平成18年4月

貴院で粉碎などの剤形変更を行う場合、何を根拠に粉碎の可否を判断していますか？使用頻度の高い順にご回答下さい。(複数回答時には、優先順位の高い理由順に左のテキストボックスに順位の数字(1,2,3,4,5,6)を半角数字で入力してください。)

【病院】

	1位	2位	3位	4位	5位	6位	合計
添付文書	8	11	3	1	4	1	28
インタビューフォーム	5	7	16	3	0	0	31
企業からの情報	3	8	8	14	0	0	33
文献情報	0	0	1	6	18	0	25
錠剤・カプセル剤粉砕ハンドブック等	17	6	4	3	3	0	33
その他	1	0	0	1	0	2	4

その他の意見 “実験した結果”、“内服薬 経管投与ハンドブック”、“新薬はヒアリングの際に粉碎の可否を確認”

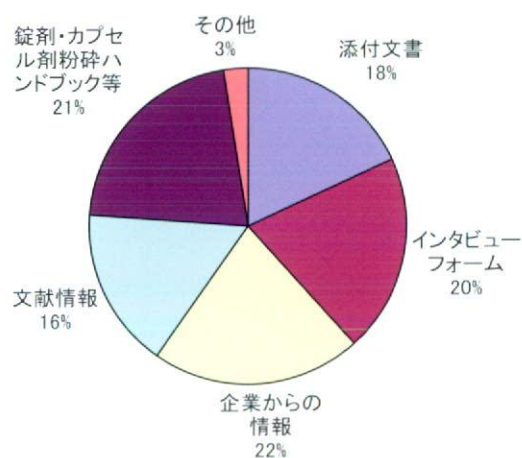
【薬局】

	1位	2位	3位	4位	5位	6位	合計
添付文書	48	38	8	4	1	0	99
インタビューフォーム	2	13	17	15	12	0	59
企業からの情報	12	41	43	8	0	0	104
文献情報	0	1	9	16	21	1	48
錠剤・カプセル剤粉砕ハンドブック等	50	17	11	3	5	0	86
その他	4	0	0	1	0	12	17

その他の意見 “処方せんによる指示”、“インターネット”、“病院薬剤部に照会確認する。”、“病院からの指示”、“内服薬経管投与ハンドブック-簡易懸濁法可能医薬品一覧-”、“医師の指示”

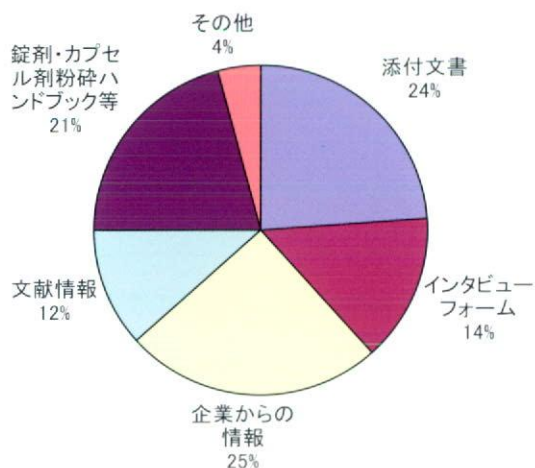
【病院】

粉碎可否の判断根拠



【薬局】

粉碎可否の判断根拠



薬剤部で剤形変更するうえで、必要な情報(添付文書又はインタビューフォームなどに記載されていたら良いと思われる情報)についてお尋ねします。(複数回答時には、優先順位の高い理由順に左のテキストボックスに順位の数字(1,2,3,4,5,6,7,8)を半角数字で入力してください。)

【病院】

	1位	2位	3位	4位	5位	6位	7位	8位	合計
有効性情報(粉碎後の生物学的同等性など)	21	1	6	1	1	2	0	0	32
安全性情報	2	5	6	4	5	4	2	0	28
安定性情報	4	15	6	4	1	1	0	0	31
粉碎後の性状情報(味・吸湿性など)	3	10	6	11	1	0	1	0	32
保管上の注意点	0	1	4	3	11	8	3	0	30
粉碎時の注意事項	2	2	5	4	6	9	3	0	31
配合変化情報(配合禁忌)	0	0	2	4	4	2	17	0	29
その他	3	0	0	0	0	0	0	2	5

その他の意見 “粉碎の可否を簡潔に記載してほしい。”、“長期安定性情報(90日など)”、“粉碎の可否”、“粉碎の可否”

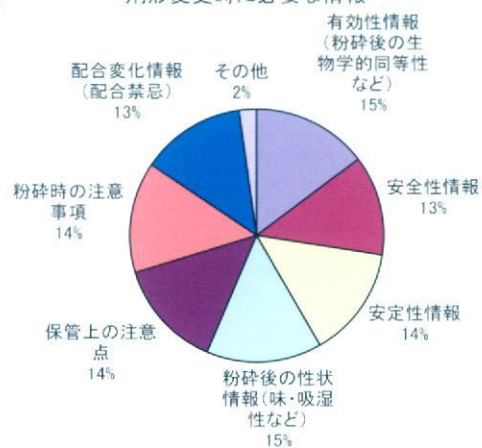
【薬局】

	1位	2位	3位	4位	5位	6位	7位	8位	合計
有効性情報(粉碎後の生物学的同等性など)	58	16	14	8	4	1	1	0	102
安全性情報	9	13	8	8	10	12	13	0	73
安定性情報	13	26	24	16	8	4	3	0	94
粉碎後の性状情報(味・吸湿性など)	23	29	22	17	6	4	1	0	102
保管上の注意点	2	11	11	11	23	13	13	0	84
粉碎時の注意事項	10	8	13	16	18	17	2	0	84
配合変化情報(配合禁忌)	2	6	13	15	5	14	19	0	74
その他	1	0	0	0	0	0	1	10	12

その他の意見 “インターネット”、“すべてほしい”

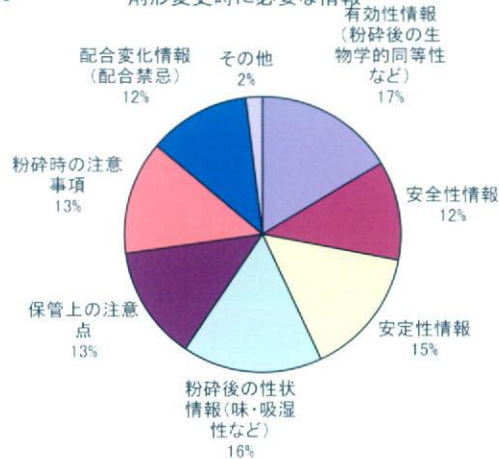
【病院】

剤形変更時に必要な情報



【薬局】

剤形変更時に必要な情報



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

剤形変更医薬品の有効性等の評価に関する研究

「小児薬物療法に使用される医薬品の剤形変更実態調査と解決すべき課題に関する報告」

分担研究者	村山純一郎	(昭和大学病院 薬剤部長)
研究協力者	板橋家頭夫	(昭和大学病院 小児科)
研究協力者	神谷 太郎	(昭和大学病院 小児科)
研究協力者	竹ノ内敏孝	(昭和大学病院 薬剤部)

A. 研究目的

小児薬物療法に使用できる市販医薬品が少ないことから日常の小児臨床では成人を対象とした臨床試験結果に基づいて承認された「医薬品」が加工され使用されています。しかし、加工された薬剤について「どのような医薬品が」、「どのように加工され」、「どのように使用され」ているのかなどを関連づけた調査はありません。

そこで、平成19年度分担研究として当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、剤形変更の目的、剤形変更された薬剤「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したので報告する。

B. 研究方法

1. 剤形変更根拠情報の調査方法

本調査は平成19年4月1日～8月27日に当院で治療を受けた患児を対象に後ろ向き(レトロスペクティブ)で、かつ、診療録とオーダリングシステム、さらに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のみを記録した。患児氏名とID番号等の患児個人情報には本研究に不要であり記録しなかった。

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
調査方法は以下の3ステップを経て写真撮影し、性状を記録した。

1) 剤形変更の試料は乳鉢・乳棒による錠剤の粉碎、あるいは、カプセル内容物を取り出して調製し、パイルパッカーを用いて分包し使用するまで25℃の室温で

保管した。

2) 試料を20mL 容量のプラスチック水剤カップに加え静置する(室温 25°C)。

3) 蒸留水 10mL を加え薬匙で 30 回攪拌し 10 秒間静置する。

4) 蒸留水との混和性状を写真撮影した。

C. 研究結果

1. 患児の特徴

調査期間中の全来院患児延べ 23,999 人のうち対象患児は 28 人であり、患児の年齢は 9.5 ± 8.18 (SD) で、分布を図 1 に示す。得られた結果の年齢別累積度

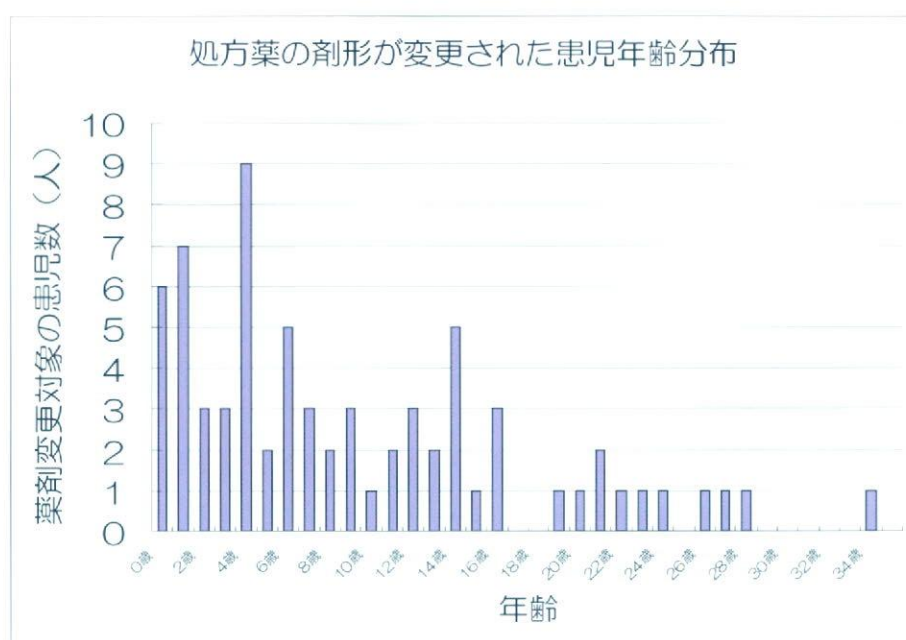


図 1. 平成 19 年 4 月 1 日から 8 月 27 日までに昭和大学病院小児科に来院し処方薬の剤形が変更された患児の年齢分布

数・度数から中央値は「7 歳」を示し、0 歳～4 歳児までは治療に必要な医薬品がシロップ剤、あるいは散剤として市販されていない医薬品について剤形変更を余儀なくされるが、錠剤やカプセル剤の服用可能年齢を小学一年生としている日常臨床の経験則と良い一致が見られた。

剤形変更対象疾患を表 1 に示す。剤形変更は 7 歳以下の年齢によるばかりでなく疾患により必要とされることが明らかとなった。

表1) 剤形変更要請があった疾患

(結核性副腎皮質機能低下症、壊死性脳症、胆管癌の疑い、ビリルビン酸血症)	成人血管石室起始症
2次性糖尿病	関節リウマチ、全身エリテマトーデス
うつ病、(動揺病、インフルエンザ脳症)	筋けいれん、(脳性麻痺、てんかん、嚔痰嚔出困難)
嚔痰嚔出困難、急性上気道炎、急性気管支炎	筋痺麻痺(嚔痰嚔出困難、てんかん、気管支喘息、副腎皮質機能低下、慢性胃炎)
嚔痰嚔出困難、気管支喘息(てんかん、副腎皮質機能低下、慢性胃炎、筋痺麻痺)	血栓塞栓症、血液凝固異常、(高尿酸血症、先天性心疾患、僧房弁狭窄症)
甲状腺機能低下症	甲状腺機能低下症、(てんかん、脳性麻痺)
高尿酸血症、(先天性心疾患、僧房弁狭窄症、血栓塞栓症、血液凝固異常)	甲状腺機能低下症、(副腎皮質機能低下症)
骨粗鬆症、(低酸素血症)	甲状腺機能低下症、(小頭症)
腎性高血圧	甲状腺機能亢進症、新生児バセドウ病
全身エリテマトーデス、関節リウマチ	高血圧症、心不全、(動脈管開存症、水頭症)
結核性副腎皮質機能低下症、(壊死性脳症、胆管癌の疑い、ビリルビン酸血症)	四肢体幹性麻痺、(小頭症)
小頭症、甲状腺機能低下症	心不全、高血圧症、(動脈管開存症、水頭症)
てんかん、(甲状腺機能低下症、脳性麻痺)	全身骨粗鬆症、(進行性骨髄性筋弛緩症)
ネフローゼ症候群	難知性てんかん、(ミオクローヌス、脳性麻痺)
脳性麻痺、てんかん	脳性麻痺、(てんかん、甲状腺機能低下症)
脳性麻痺、ミオクローヌス、(難知性てんかん)	慢性胃炎(嚔痰嚔出困難、てんかん、気管支喘息、副腎皮質機能低下、筋痺麻痺)
肺高血圧症、心不全	嚔痰嚔出、(困難慢性膵炎)
ビリルビン酸血症、(胆管癌の疑い、結核性副腎皮質機能低下症、壊死性脳症)	嚔痰嚔出困難、(脳性麻痺、筋けいれん、てんかん)
副腎皮質機能低下症、(甲状腺機能低下症)	
慢性膵炎、(嚔痰嚔出困難)	

2. 剤形変更薬剤調査

剤形の変更が要請された処方薬と理由を表 2 に示す。処方薬は睡眠・鎮静、抗てんかん、解熱鎮痛消炎、精神神経用剤、骨格筋弛緩剤、鎮けい剤強心剤、利尿剤、血圧降下剤、去痰剤、止しゃ剤、消化器機能異常治療剤、甲状腺・副甲状腺ホルモン剤、副腎ホルモン剤、卵胞ホルモン・黄体ホルモン剤、ビタミン剤、血液凝固阻止剤、その他の血液・体液用剤、解毒剤、痛風治療剤、他に分類されない代謝性医薬品、合成抗菌剤の 25 分類 47 種の広範にわたっていた。

処方薬剤の剤形変更は「服薬できるように加工すること」が共通の意図であった。

3. 剤形変更後薬剤の性状調査

処方薬は全 47 剤であったが、5 剤は院外採用薬のため本調査に含めず 42 剤を対象試料とした。

常法により剤形変更(錠剤粉砕、カプセル内容物取り出し)後の水との親和性を調査した。その結果、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(Aggregation; Agr), 2) 一部凝集沈殿する(Precipitation; Ppt), 3) 均一に懸濁する(Slurry; SL) の 3 様態を示し(図 2), 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, Ppt, SL 3 様態の典型的な様態を図 2-2 に示す。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(表 2, 図 2-2)。

図2. 剤形を変更した後の薬剤の性状

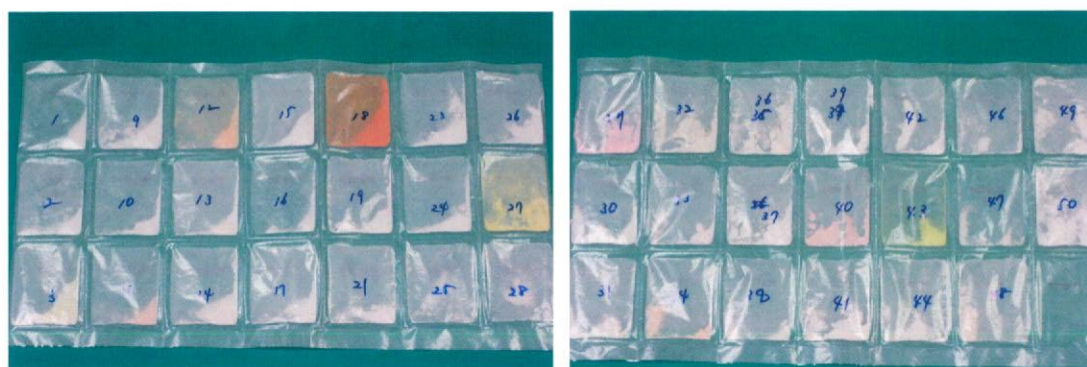


図2-1. 剤形変更依頼により錠剤粉砕と脱カプセルした散剤化薬剤

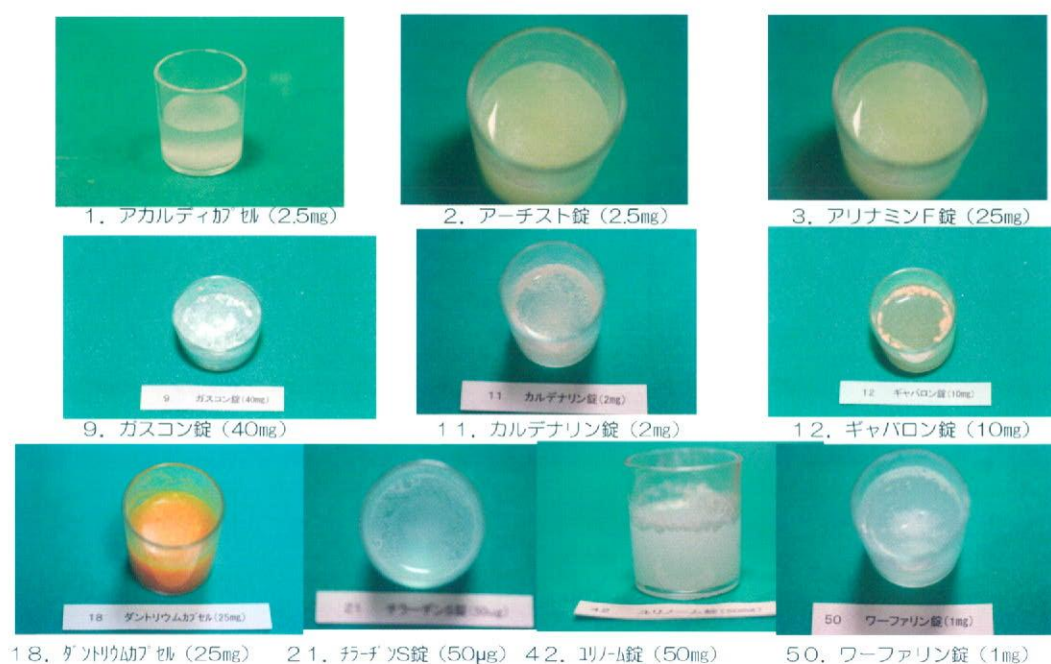


図2-2. 剤形変更（錠剤粉砕，脱カプセル）後の水との親和性調査結果の典型例

D. 考察

小児に適切な剤形を探索するためには現状の小児薬物療法に繁用される、あるいは、日常臨床で用いられる剤形変更の内容を調査することが重要と考え、局地的であるが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。

川崎病や小児喘息などは小児特有の疾患として広く知られており、治療に必要な「小児適応」医薬品が市販されている。しかし、小児を襲う疾患は成人と同様であり、かつ、小児適応の医薬品が成人のと比べ極めて少なく、医師は必要に迫られ治

療効果を期待してやむを得ず処方せんを介して薬剤師に剤形変更を要請している。処方せんを受けた薬剤師は剤形変更薬剤の評価指標として化学的安定性や「味」は勿論、使用上の安全性も確認して患児、あるいは、患児の家族に薬剤を交付している。

日常の小児臨床で要請される実務上の剤形変更の多くは錠剤の粉碎とカプセル剤内容物の取り出し（以下、脱カプセル）である。小児適用市販医薬品が少ないため剤形変更がなされているのは我が国ばかりでなく諸外国においても事情は同様である。Costello らは医薬品の剤形変更が薬剤調製時に起きうる主薬の分解による薬理効果の減少と分解物による毒性の発現、薬剤の固化により懸念される服用後吸収の不均一性など本来医薬品の果たすべき「生命の維持」という重要な機能を改変してしまう可能性があるにもかかわらず科学的エビデンスが寡少であり剤形変更可否の指標探索の必要性を指摘している（Costello et al.）。また、Costello らによれば幼少期には小児の生物学的発達が顕著であり、剤形変更に際しては医薬品の化学的安定性や「味」への留意は勿論、生物学的利用率、薬物動態、薬力学、遺伝薬理学的変動要因を考慮するよう提言している。運動器や精神的発達、服薬介護や介助の必要度、地域や社会的慣習についても考慮すべきであり、さらに、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正確な施用用量と生物学的利用率との相関関係の臨床薬理学に基づくエビデンスの蓄積と充実、再現性の高い剤形変更手技の標準化は解決すべき急務の課題であるとしている。

今回の剤形変更後の薬剤性状調査で Agr や Ppt が見られた薬剤の存在が明らかとなり、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。Wong らは剤形変更した薬剤を服用するには親和性と「味」を考慮しクエン酸、白糖、グリセロールなど適切な溶媒を調製し均一な懸濁剤として服用することを推奨している（Wong et al.）。

本研究は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・有効性を確保するための具体的方策について端緒をついたばかりであるが、平成 19 年度は小児薬物療法にやむを得ず成人を対象として開発・市販された医薬品の剤形を変更して使用されている臨床の現状を調査し解決すべき課題を策定することを目的とした。その結果、早期の解決を要するのは 1) 剤形変更する手技の標準化、2) 適正用量の変動なき服用の実現、3) 生物学的利用率の確認である。次年度は課題解決に向け取り組む。

文献

1. Costello I, Long PF, Wong ICK, Tuleu C, and Yeung V. Paediatric Drug Handling, 2004, SS4:43-74, Pharmaceutical Press (London, Chicago)
2. Wong ICK, Ghaleb M, Franklin BD, Barber N. Incidence and nature of dosing errors in paediatric medications: a systematic review. Drug Safety, 2004, 27:661-670

謝辞

本研究の実施に惜しみなきご協力をいただきました昭和大学病院小児科医師をはじめとする医療スタッフ、薬剤部職員の皆様、適切なアドバイスをいただきました国立成育医療センター薬剤部諸先生に感謝申し上げます。

参考：図2の補足情報

図2. 剤形を変更した後の薬剤の性状

図2-1. 剤形変更依頼により錠剤粉砕と脱カプセルした散剤化薬剤

図2-2. 剤形変更（錠剤粉砕、カプセル内容物取り出し）後の水との親和性調査に供した医薬品

1. アカルディカ[®] ㊦ (2.5 mg), 2. アーチスト錠 (2.5 mg), 3. アリナミンF錠 (25 mg), 9. ガスコン錠 (40 mg), 10. カタプレス錠 (75 μ g), 11. カルデナリン錠 (2 mg), 12. ギャバロン錠 (10 mg), 13. コートリル錠 (10 mg), 14. コスパノン錠 (80 mg), 15. ザイロリック錠 (100 mg), 16. セロケン錠 (20 mg), 17. ダイドロネル錠 (200 mg), 18. ダントリウムカ[®] ㊦ (25 mg), 19. チウラジール錠 (50 mg), 21. チラーチンS錠 (50 μ g), 23. ディオバン錠 (80 mg), 24. テルネリン錠 (1 mg), 25. ドルナー錠 (20 μ g), 26. ビソルボン錠 (4 mg), 27. フォリアミン錠 (5 mg), 28. プリンペラン錠, 29. フリトラン錠 (2 mg), 30. ブルフェン錠 (100 mg), 31. プレディニン錠 (25 mg), 32. プレマリン錠 (0.625 mg), 33. フロリネフ錠 (0.1 mg), 34. マイスタン錠 (5mg), 36. マイスリー錠 (10mg), 37. ミオナール錠 (50 mg), 38. ミニプレス錠 (0.5 mg), 39. ムスカルムS錠 (50 mg), 40. メチコバル錠 (500 μ g), 41. メルカゾール錠 (5 mg), 42. ユリノーム錠 (50 mg), 43. リウマトレックスカ[®] ㊦ (2 mg), 44. リスパダール錠 (1 mg), 46. リンデロン錠 (0.5 mg), 47. ルボックス錠 (25 mg), 48. レニベース錠 (5 mg), 49. ロイコボリン錠 (5mg), 50. ワーファリン錠 (1 mg)

調査期間：平成19年4月1日～8月27日

表2. 剤形の変更が要請された処方薬と理由, および, 水和状態

日本標準薬品分類番号 3桁	日本標準薬品分類番号 4桁目		添付文書記載	(参考:今日の治療薬より)	該当薬品名	外采 処方	入院 処方	第1Day S ₀ の形態	粉砕指示の意図あるいは根拠	水和 状態
	催眠鎮静, 抗不安剤	バルビツール酸系 5 及びチオバルビ ツール酸系製剤								
112	催眠鎮静, 抗不安剤	バルビツール酸系 5 及びチオバルビ ツール酸系製剤	催眠・鎮静剤	バルビツール酸系	ラボナ錠 (50mg)		○	×	体重換算及び散剤なし	-
112	催眠鎮静, 抗不安剤	9 その他	入眠剤	非ベンゾジアゼピン系 (長時間型)	ゾルピデム錠10mg (マイスリー錠)	○	○	×	錠剤経口不可	SL
113	抗てんかん剤	9 その他	抗てんかん剤	ベンゾジアゼピン系	クロキサム錠5mg (マイスタン錠)	○	○	細粒	錠剤経口不可および顆粒の採用ないため	Sus
114	解熱鎮痛消炎剤	9 その他	抗炎症・鎮痛・解熱剤	プロピオン酸系	ブルフェン錠 (100mg)	○	○	顆粒	顆粒の採用ないため	Agr
117	精神神経用剤	9 その他	抗精神病薬	その他の抗精神病薬	オーラップ錠 (1mg)	○	○	細粒	錠剤経口不可および顆粒の採用ないため	-
117	精神神経用剤	9 その他	抗精神病剤	セロトニン・ドパミン遮断剤 (SDA)	リスパダール錠 (1mg)	○	○	錠剤・内用液の採用ないため		Sus
117	精神神経用剤	9 その他	選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI)	選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)	ルボックス錠 (25mg)	○	○	×	錠剤経口不可	SL
117	精神神経用剤	9 その他	中枢神経興奮剤	精神刺激薬	リタリン錠 (10mg)	○	○	×	錠剤経口不可	-
122	骨格筋弛緩剤	9 その他	痙攣・痙攣解剤・悪性症候群治療剤	末梢性筋弛緩薬	ダントリウムカプセル (25mg)	○	○	×	カプセル経口不可	Agr
124	鎮けい剤	9 その他	抗痙縮剤	中枢性筋弛緩薬	ムスカールM錠 (50mg)	○	○	顆粒	錠剤経口不可及び顆粒の採用ないため	SL
124	鎮けい剤	9 その他	抗痙縮剤	中枢性筋弛緩薬	ギャバロン錠 (10mg)	○	○	×	錠剤経口不可	Agr
124	鎮けい剤	9 その他	筋緊張改善剤	中枢性筋弛緩薬	ミオナール錠 (50mg)	○	○	顆粒	錠剤経口不可及び顆粒の採用ないため	Agr
124	鎮けい剤	9 その他	筋緊張緩和剤	中枢性筋弛緩薬 (α2刺激薬)	テルネリン錠 (1mg)	○	○	細粒	錠剤経口不可及び顆粒の採用ないため	-
124	鎮けい剤	9 その他	膀胱道・尿路系鎮痙剤	排胆薬 (COMT阻害)	コスパノン錠 (80mg)	○	○	×	錠剤経口不可	Agr

調査期間:平成19年4月1日~8月27日

日本標準品分類番号 3桁	商品分類番号 4桁目		添付文書記載	(参考:今日の治療薬より)	該当薬品名	外来 処方	入院 処方	数・Day・ Syの有無	粉砕指示の意図あるいは根拠	水和 状態
	9	4								
211	強心剤	9 その他	心不全治療薬	その他の心不全治療薬	アカルディカプセル(2.5mg)	○		×	体重換算及び散剤なし	Sus
213	利尿剤	2 チアジド系製剤	チアジド系降圧利尿剤	サイアザイド系利尿剤	フルイトラン錠(2mg)		○	×	体重換算及び散剤なし	SL
214	血圧降下剤	4 アンジオテンシン変換酵素阻害剤	持続性ACE阻害剤	アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE)	インヒベース錠(1mg)	○		×	体重換算及び散剤なし	SL
214	血圧降下剤	4 アンジオテンシン変換酵素阻害剤	持続性ACE阻害剤	アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE)	インヒベース錠(0.25mg)	○		×	体重換算及び散剤なし	SL
214	血圧降下剤 血管拡張剤	4 アンジオテンシン変換酵素阻害剤	持続性ACE阻害剤	アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE)	レニベース錠(5mg)		○	細粒(後)	体重換算及び散剤採用なし	SL
214	血圧降下剤	9 その他	選択的AT1受容体ブロッカー	アンジオテンシンII受容体拮抗薬	ディオバン錠(80mg)	○		×	体重換算及び散剤なし	Agr
214	血圧降下剤	9 その他	高血圧症治療剤	中枢性交感神経抑制薬	カタプレス錠(75ug)		○	×	体重換算及び散剤なし	Agr
214	血圧降下剤	9 その他	血圧降下剤	α遮断薬	カルデナリン錠(2mg)	○		×	体重換算及び散剤なし	Agr
214	血圧降下剤	9 その他	高血圧・排尿障害治療剤	α遮断薬	ミニプレス錠(0.5mg)	○		×	体重換算及び散剤なし	Agr
214	血圧降下剤 不整脈用剤	9 β-遮断剤	高血圧・狭心症・不整脈治療剤	β遮断薬(β1選択性ISA)	セロケン錠(20mg)	○		×	体重換算及び散剤なし	SL
214	血圧降下剤	9 その他	慢性心不全治療剤	αβ遮断薬	アーチスト錠2.5mg(2.5mg)	○		×	体重換算及び散剤なし	Agr
223	去たん剤	4 プロムヘキシジン製剤	気道粘液溶解剤	気道分泌促進薬	ピソルボン錠(4mg)	○		細粒 Sy Day(後)	体重換算及び散剤採用なし	SL
238	止しゃや剤, 整腸剤	8 ジメチコン製剤	消化管内ガス駆除剤	消化管ガス駆除薬	ガスコン錠(40mg)	○		散 細粒(後) Sy	体重換算及び散剤採用なし	Agr
239	その他の消化器 官用剤	9 その他	消化器機能異常治療剤	ドバミン受容体拮抗薬	プリンペラン錠		○	細粒 Sy	体重換算及び散剤採用なし	SL
243	甲状腺, 副甲状腺ホルモ ン剤	1 甲状腺ホルモン製剤	甲状腺ホルモン製剤	甲状腺ホルモン製剤	チラーヂンS25錠(25ug)	○		散	体重換算及び散剤採用なし	Sus

錠剤粉砕・脱カプセル依頼薬剤リスト
 調査期間：平成19年4月1日～8月27日

SL:スラリー, Sus:懸濁, Agr:凝集

日本標準品分類番号		4桁目		添付文書記載		該当薬品名		外采 処方		入院 処方		重・Day Spの形態		粉砕指示の意図あるいは根拠		水和 状態	
前3桁						(参考:今日の治療薬より)											
243	甲状腺、副甲状腺ホルモン剤	1	甲状腺ホルモン製剤	甲状腺ホルモン製剤	甲状腺ホルモン製剤	甲状腺ホルモン製剤	チロナミン錠 5ug	○	○	×				体重換算及び散剤なし		Sus	
243	甲状腺、副甲状腺ホルモン剤	2	抗甲状腺ホルモン剤	抗甲状腺剤	抗甲状腺剤	抗甲状腺剤	チウラジール錠(50mg)		○	×				体重換算及び散剤なし		Agr	
243	甲状腺、副甲状腺ホルモン剤	2	抗甲状腺ホルモン剤	抗甲状腺剤	抗甲状腺剤	抗甲状腺剤	メルカゾール錠(5mg)		○	×				体重換算及び散剤なし		Sus	
245	副腎ホルモン剤	2	コルチゾン系製剤	副腎皮質ホルモン剤	副腎皮質ステロイド	副腎皮質ステロイド	コートリル錠(10mg)	○	○	×				体重換算及び散剤なし		Agr	
245	副腎ホルモン剤	4	フッ素付加副腎皮質ホルモン製剤	合成副腎皮質ホルモン剤	副腎皮質ステロイド	副腎皮質ステロイド	リンデロン錠(0.5mg)	○	○	散	Sy			散剤の量の問題およびシロップ採用なし		SL	
245	副腎ホルモン剤	9	その他	合成鉱質コルチコイド剤	副腎皮質ステロイド	副腎皮質ステロイド	フロリネフ錠(0.1mg)	○	○	×				体重換算及び散剤なし		Sus	
279	卵巣ホルモン及び黄体ホルモン剤	9	その他	結合型エストロゲン製剤	副腎皮質ステロイド	副腎皮質ステロイド	プレマリン錠(0.625mg)	○	○	×				体重換算及び散剤なし		Sus	
312	ビタミンB1剤	2	ビタミンB1誘導体製剤	活性ビタミンB1剤	活性ビタミンB1剤	活性ビタミンB1剤	アリナミンF錠(25mg)	○	○	×				体重換算及び散剤なし		Sus	
313	ビタミンB剤(ビタミンB1を除く)	5	葉酸製剤	葉酸	葉酸	葉酸	フォリアミン錠(5mg)	○	○	散				体重換算及び散剤採用なし		Sus	
313	ビタミンB剤(ビタミンB1を除く)	6	ビタミンB12剤	末梢性神経障害治療剤	ビタミンB12剤	ビタミンB12剤	(後)メチコバール錠(500ug)	○	○	錠剤(後)				体重換算及び散剤採用なし		Sus	
333	血液凝固阻止剤	2	シクマロール系製剤	抗凝血剤	抗凝血薬	抗凝血薬	ワーファリン錠(1mg)	○	○	×				体重換算及び散剤なし		Agr	
333	血液凝固阻止剤	2	シクマロール系製剤	抗凝血剤	抗凝血薬	抗凝血薬	ワーファリン錠0.5mg		○	×				体重換算及び散剤なし		Agr	
339	その他の血液・体液用剤	9	その他	経口プロスタサイクリン(PGI2)誘導体製剤	抗血栓薬	抗血栓薬	ドルナー錠(20ug)	○	○	×				体重換算及び散剤なし		SL	
392	解毒剤	9	その他	還元型葉酸製剤	代拮抗薬	代拮抗薬	ホリナーカルシウム錠5mg(ロイコボリン錠)	○	○	×				体重換算及び散剤なし		Sus	
394	痛風治療剤	3	アロプリノール製剤	高尿酸血症治療剤	尿酸精製抑制剤	尿酸精製抑制剤	ザイロリック錠(100mg)	○	○	錠剤(後)				体重換算及び散剤採用なし		Sus	

日本標準商品分類番号 前3桁	4桁目	添付文書記載	(参考：今日の治療薬より)	該当薬品名	外来 処方	入院 処方	散・Dev・Sy の種類	粉碎指示の意図あるいは根拠	水和 状態
394	痛風治療剤	尿酸排泄薬	尿酸排泄促進薬s	ユリノール錠(50mg)	○			体重換算及び散剤採用なし	Agr
399	他に分類されな い代謝性医薬品	骨代謝改善剤	ビスホスホネート製剤	ダイドロネル錠(200mg)	○	○	×	体重換算及び散剤なし	Sus
399	他に分類されな い代謝性医薬品	免疫抑制剤	代謝拮抗薬(プリン拮抗薬)	ブレディニン錠(25mg)	○	○	×	体重換算及び散剤なし	Sus
399	他に分類されな い代謝性医薬品	抗リウマチ剤	免疫抑制剤	リウマトレックスガブセル(2mg)	○	○	×	体重換算及び散剤なし	SL
624	合成抗菌剤	合成抗菌製剤	キノロン系薬	ウイントマイロン錠250(250mg)	○		Sy	体重換算およびシロップ採用ないため	-

SL:スラリー, Sus:懸濁, Agr:凝集



カタプレス錠 75 μ g



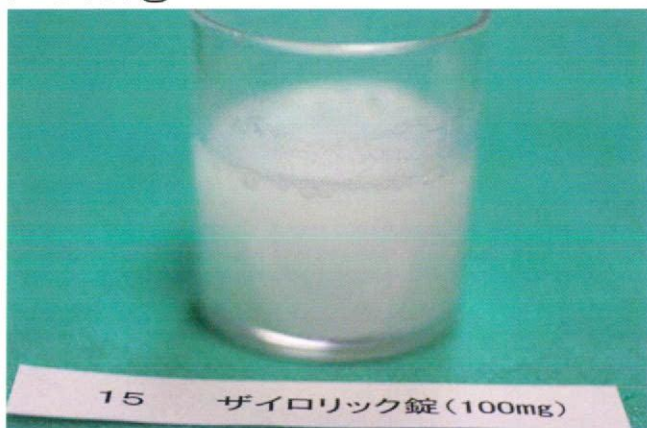
カルデナリン錠 2mg



ギャバロン錠 10mg



ザイロリック錠 100mg



セロケン錠 20mg