

200838023A

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20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 石川 洋一

平成21(2009)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20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 石川 洋一

平成21(2009)年 4月

平成20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	小高賢一	小村 誠 八代智子
2	国立病院機構仙台医療センター	基幹	諏江 裕	名取裕子
3	国立病院機構栃木病院	基幹	小野太郎	福田哲也
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	三上二郎	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	引地 正人
9	国立病院機構香川小児病院	基幹、協議会	紙本 佳典	板野 亨
10	国立病院機構長崎医療センター	基幹	中尾孝彦	大神隆行
11	長野県立こども病院	協議会	二木俊雄	丸山起人
12	群馬県立小児医療センター	協議会	鹿島幸子	星野豊子
13	茨城県立こども病院	協議会	興野将一	田山英毅
14	東京都立清瀬小児病院	協議会	吉田真紀子	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	田中 真一
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	鈴木崇代	木苗佑介
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	判治岳史	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	新潟大学医学部総合病院	大学	佐藤 博	外山 聡
32	東京都立梅ヶ丘病院	協力	梅崎由美子	梅崎由美子
33	国立病院機構三重病院	基幹、協議会	入谷 健	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 P. 1
石川 洋一

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 P. 11
小村 誠
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 P. 14
1) インタビューフォーム記載内容に関する調査
2) 現状で入手可能な剤形変更後医薬品の安定性情報の記載内容比較調査 P. 19
中村 秀文
3. 剤形変更医薬品の有効性等の評価に関する研究 P. 25
ワルファリン・カリウム粉砕物の光安定性
村山 純一郎
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 P. 37
寺門 浩之

III. 参 考

- 参考. 本研究協力32施設での剤形変更品目一覧 (平成17年度調査) P. 75

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

研究代表者 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

以下に挙げた研究を、厚生労働科学研究で実用化した小児薬物療法データネットワーク等を活用して実施し、問題についての具体的な情報の発信および、提言のまとめを行う。1)小児適応の申請時に小児用剤形の必要性をどのように検討すべきか、2)錠剤粉砕等による剤形変更時に施設ではどのような情報が必要なのか、またその評価方法について、3)剤形変更医薬品を投薬した後の副作用情報等の収集方法について。今年度は、前年度までに収集した情報の評価に必要な試験を実施し、それに基づいて基準案等の作成を行う。

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

小児適応の申請時にどのような医薬品には小児用剤形が必要なのか、小児用剤形を検討する場合どのような点に配慮すべきかについて調査を行い、小児用剤形が必要な医薬品かの分類基準の作成まで具体的な検討を行う。平成20年度は、製薬企業に剤形開発を依頼した方がよい医薬品と、医療機関・保険薬局で粉砕等により剤形変更することで対応が可能な医薬品の条件設定の可能性について、他の分担研究で行われる有効性、安全性以外の観点である、粉砕後のにおいや味などの小児特有の問題についてから検討した。平成17年度石川班の調査結果で剤形変更されたの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が作成したプライオリティリスト（2007年8月版）の中から、散剤での使用が予想される錠剤上位10品目の合計30品目について調査を実施した。

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

施設では錠剤粉砕等の剤形変更時に、安定性・味等、どのような情報が必要なのか医療施設の意見を収集し、優先される医薬品についてその具体的な情報を収集・作成して医療現場に提供する。平成20年度には入手が可能で最も情報量の多いインタビューフォームで読み取れる情報を分担研究1と同様の品目について調査した。その結果、有効成分の安定性データが記載されていない医薬品が30品目中3品目、有効成分の長期保存試験、並びに加速試験又は苛酷試験データが記載されていない医薬品が27品目中5品目、安定性試験の具体的な測定項目が記載されていない医薬品が27品目中11品目、剤形変更後の安定性情報が記載されていた医薬品が30品目中2品目と、安定性に関する記載項目や記載内容に医薬品によって大きなばらつきがあることが判明し、剤形問題に特化した情報が必要であることを確認した。

また、一般に入手可能な剤形変更後の安定性試験等の結果は、情報ソースによって試験方法や内容にばらつきがあることも明らかになり、統一的な試験条件等を設定してデータを検討することの必要性が考えられた。

3. 剤形変更医薬品の有効性等の評価に関する研究

一般に医薬品の剤形変更後の生物学的利用率等については試験も実施されず、情報が不足している。そこでこれらの情報を必要とする医薬品を選択して剤形変更後の溶出試験等を実施しその具体的な評価をエビデンスとして提言を行う。平成20年度には平成19年度調査で粉砕を余儀な

くされていることが明らかになった医薬品のうちワルファリンカリウム錠に着目し、粉末 X 線回折法と HPLC 法で評価を検討した。その結果、1) ワルファリンカリウムの粉砕品は原末は低湿度下でも吸湿性が高い、2) ワルファリンカリウム錠の粉砕品は未粉砕品に比べ光安定性が低い、3) 光安定性試験結果ではジェネリック医薬品で製品ごとに差が認められる、以上が明らかになった。

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

剤形変更した医薬品についての、1) 投薬後に発生した副作用等の安全性情報、2) 効果に関する問題点の指摘等の有効性情報、は製薬企業では調査されないため現状では調査収集方法がない。そこで小児薬物療法ネットワークを使用して、平成 20 年度まで情報収集を試み、その結果及び調査の有用性を評価する。実施医薬品はワルファリンカリウム錠、ベラプロストナトリウム錠、プロプラノロール塩酸塩錠、ミダゾラム注射液、クロラゼパ酸二カリウムカプセルの 5 種類で、入力施設は小児薬物療法データネットワーク 34 施設中 19 施設、データ入力数 306 件であった。各医薬品毎の収集件数では、ワルファリンカリウム錠が 100 件と最も多かった。

分担研究者	小村 誠 国立成育医療センター 医薬品情報管理主任
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

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。

小児ネットワーク協力施設には、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。

本研究班は、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。

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

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。

小児ネットワークは、平成 13～15 年度、

- 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正使用推進を目的とした研究

平成 19 年度からは研究課題を「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」とし、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。

Ⅱ. 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

研究目的

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。

研究方法

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）、日本ジェネリック製薬協会 21 社（以下、GE 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

結果と考察

今年度について。

- 1) 有効性、安全性以外の観点である、粉碎後において味などについて調査した。そこには小児用剤形特有の問題があり、製薬企業と剤形を検討する一つの観点であると考えられた。
- 2) インタビューフォームに記載された情報を調査し、記載情報量が医薬品毎にばらつきが多く、剤形問題に特化して情報をまとめた資料が必要であることを確認した。また、一般に入手可能な剤形変更後の安定性試験等の結果は、情報ソースによって試験方法や内容にばらつきがあることも明らかになり、統一的な試験条件等を設定してデータを検討することの必要性が考えられた。
- 3) 施設で粉碎例の多いワルファリンカリウム錠に着目し、粉末 X 線回折法と HPLC 法で評価を実施した。
- 4) 剤形変更した医薬品についての、1) 投薬後に発生した副作用等の安全性情報、2) 効果に関する問題点の指摘等の有効性情報を調査したが、予想より症例収集に時間を要することが明らかとなり、平成 20 年度一杯収集を継続した。入力施設は協力 34 施設中 19 施設、データ入力数 306 件であった。

結 論

今年度は初年度収集した情報に追加すべき情報を収集し、4 分担研究の課題のまとめを行った。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ることがない。実際に副作用を含め情報の集積には多くの困難があることも研究で明らかとなった。これらの結果をもとに最終年度には必要な情報を集約した成果物を分担研究 3 の結果を含めて作成、また改善に向けた方策の提言

および情報の発信を行う。

Ⅲ. 今年度検討された課題

1. 医薬品の粉碎後安定性情報に関する問題について

前年度の調査で、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との質問に対し、要望のある情報は、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。また、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、企業からの情報が挙げられた。

一方、日本製薬工業協会（製薬協）、日本ジェネリック製薬協会（GE薬協）から小児用剤形変更に関する情報提供が可能かとの質問に対して、以下の回答が寄せられた。

A. 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%。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%。

B. GE薬協回答

安全性情報の提供が可能と回答した割合は67%。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%。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のみ可能、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%。

このような各医療施設、製薬会社の回答から、各製薬会社に協力を依頼することによって医療機関の求める剤形変更後の安定性情報などを収集可能と考えられたが、今年度の村山研究分担者、中村研究分担者の研究で、各製薬会社の関連情報の試験範囲・方法が異なること、また各製薬会社の製品によってそれぞれ特性が異なる場合があることが明らかになった。製薬会社で詳細な試験を実施したうえで注意が必要とされたデータと、簡単な試験によって問題なしとされたデータを同一情報として比較評価するのは困難なところがあり、また同一成分でも製品によって物性が異なる場合、服用後の効果に違いがなくても剤形変更を行う場合への影響は別に検討することが好ましいと考えられた。

次年度では、分担研究「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」において、各製品に関する統一的な試験条件を検討し、その条件に基づいた医薬品のデータを提供していくことを検討したいと考える。

2. 海外での小児用剤形対応について

海外でも、各国で製薬企業が製造していない剤形の医薬品が必要とされる症例がみられる。米国では、添付文書上に錠剤の粉碎についての情報が掲載されている医薬品がある。

特に興味深い例として、以下の英国の状況を挙げることができる。英国では、国営の医療機関であるNational Health Service (NHS) が国民皆保険制度を目的に運営されており、そのNHSの病院薬剤部では、製薬企業による情報提供に関わらず独自で医薬品情報センター

の全国ネットワーク UK Medicines Information (UKMi) を構築し、さまざまな医薬品にかかわる情報を提供している。

また、製薬企業が製造していない剤形・濃度の医薬品供給のひとつの形態として、国の許可を受けた医薬品製造企業が医薬品の剤型変更（錠剤の粉碎による散剤調製、異なる濃度の調製など）を行っている。我が国では、そのすべてが薬剤師による院外薬局や病院施設内での調製で賄っているが、各施設での対応だけでは非効率的、かつ安全性への配慮が不十分になる可能性も否定できない。我が国との制度上の違いや保証などの問題もあるが、海外のこのようなシステムについても調査すべきかと考える。

NHS 資料

<http://www.nhs.uk/Pages/HomePage.aspx>

UKMi 資料

<http://www.ukmi.nhs.uk/>

3. インタビューフォームの電子化による情報共有について

今般、日本病院薬剤師会のインタビューフォームが独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）のホームページコンテンツ化され、平成21年4月以降の承認薬から掲載される運びとなった。本研究班でも小児の医薬品適正使用に向けてインタビューフォームのインターネット化は以前より求めていた。昨年の本研究班アンケートでも、院外薬局ではインタビューフォームを医薬品情報としてなかなか使用できない状況が明らかになっており、この実現は医薬品の適正使用に有効であると考えられる。

ただし、インタビューフォーム内容作成の基本として「製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項は記載されていない」との1項があり、錠剤などの粉碎情報は新薬に

おいては原薬の安定性の項から類推ができるのみである。本件については、英国のUKMiの活動を参考に今後もより良い方向を検討していきたい。

文 献

- 1) 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
- 2) 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）

IV. 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

(小村 誠)

製薬企業に剤形開発を依頼した方がよい医薬品と、医療機関・保険薬局で粉碎等により剤形変更することで対応が可能な医薬品の条件設定の可能性について、剤形変更した薬剤を服用する際に問題となると考えられるにおい及び味を中心に検討する。

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)

1) 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、本年度は、これらの情報がインタビューフォームからどの程度読み取ることができるのか、優先される 30 品目について調査する。

2) 医薬品の剤形変更に伴う有効性および安全性の情報は少なく、また品質の情報についても同様の状況である。そこで最も剤形変更がされているワルファリンを例として剤形変更時の安定性情報の現状について調査を行う。

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)

小児における粉碎調剤の多いワルファリンカリウム錠に着目し第 15 改正日本薬局方収載の粉末 X 線回折法と高性能液体クロマトグラフィー法を用い、粉碎後の粉末の薬剤学的特徴付けと保管に及ぼす温度、湿度、室内光（蛍光

灯）の影響を調べ小児への適正使用について考察する。なお、ワルファリンカリウム錠はジェネリック医薬品も市販されており、小児に使用されることもあることからジェネリック医薬品についても薬剤学的に特徴付け、市販品を比較検討する。

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)

平成 19 年度に引き続き、医療施設で実際に剤形変更・投与経路変更を行った時の、1) 投薬後に発生した副作用等の安全性情報、2) 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

(小村誠)

剤形変更した薬剤を服用する際に問題となると考えられるにおい及び味に関する情報について、各医薬品のインタビューフォーム（平成 20 年 3 月現在）の記載内容を調査した。

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)

1) 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、散剤での使用が予想される錠剤上位 10 品目（但し、日本で散剤が発売されている錠剤は除く）の合計 30 品目について調査した。

2)以下の方法にてワルファリンカリウムの安定性に関する情報を入手した。

第十五改正日本薬局方、医薬品添付文書、錠剤・カプセル剤粉碎ハンドブック第5版(じほう)、Warfarin適正使用情報第3版(エーザイ株式会社)、Martindale 35 (Pharmaceutical Press)、文献調査

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)

A. 試料・試薬・機器、実験方法

1. 試料

1) ワルファリンカリウム標準原末

ワルファリンカリウム原末は本研究で実施する全ての機器分析に必須の標準物質として位置づけられる重要な試薬であるが市販されておらず、エーザイ株式会社と所定の契約を締結し供与を受けることが出来た。

2) 市販ワルファリンカリウム錠

ワルファリンカリウム錠は通常流通している市販医薬品ワルファリン錠1mg(エーザイ株式会社);標準薬, B社製錠1mg(B社);製品B, C社製錠1mg(C社);製品C, D社製錠1mg(D社);製品D, を「研究用」として購入し本研究に使用した。

2. 機器

1) 粉末X線回折装置

試料水平型強力X線回折装置RINT-Ultima III(株式会社リガク)を使用した。

結晶多形は溶液から結晶が析出する段階でエネルギー状態の異なる状態から発生するので、結晶の多型性は製造法の違いを反映する。本研究では市販ワルファリンカリウム錠の結晶多形を調べ製造法の違い、製品の違いを検討する。

2) 高性能(高速)液体クロマトグラフィー: 使用機器と測定条件

(1) 装置; TOSOH, 検出器; UV-8020, DP-8020, AS-8021

(2) カラム; GL Sciences CN-3 (4.6q × 25cm)

(3) 測定条件

(a) カラム温度; 室温

(b) 移動相; 水: アセトニトリル: 酢酸 (60: 40: 1)

(c) 検出; UV 283nm

(d) 流速; 1mL/min

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、試行する。

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

今年度は、平成 20 年 8 月に各調査依頼施設における調査実施状況に関するアンケート調査を実施し、平成 21 年 3 月には調査の中間集計を実施した。

C. 研究結果と考察

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

(小村誠)

調査結果

においについては、50%以上の医薬品について記載があり、無臭か無臭に近い医薬品が多かった。一方、味については、25%以下の医薬品にしか記載がなく、多くの医薬品は「苦い」と記載されていた。小児にとって、医薬品を服用する際には、におい及び味は重要な条件であると考えられる。剤形変更してもにおいや味が変わらない医薬品であれば、施設において剤形変更することで対応可能かもしれないが、においや味に問題がある医薬品においては、施設では対応できないため、製薬企業に剤形開発を依頼した方がよいのではないかと考えられた。今回の調査結果から、有効成分のにおいや味は、製薬企業に剤形開発を依頼した方がよい医薬品と、施設で粉碎等により剤形変更することで対応が可能な医薬品の条件設定の一つに成り得るのではないかと考えられた。また、においや味以外にも条件となる項目はないか検討していく必要があると考えられた。

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) 医療機関及び保険薬局において、錠剤粉碎などの剤形変更時に必要な安定性に関する情報について、優先される30品目を対象に調査を実施した。

30品目中3品目の医薬品では有効成分の安定性データが記載されていなかった。上記の3品目を除く27品目中5品目では、安定性データの記載はあるものの、苛酷試験データの記載がないなど、十分な情報が記載されていなかった。

また、安定性試験の結果は記載されているものの、具体的な測定項目が記載されていない医薬品が27品目中11品目と約40%を占めた。

以上の結果から、医薬品により、安定性に関する記載項目や記載内容に大きなばらつきがあることが判明した。

今回の調査結果から、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整理し、製薬企業と協力して剤形変更後の安定性情報について収集・作成することの必要性が確認された。

2) 今回調査を行った結果、公開されているワルファリン錠の粉碎後の安定性情報には内容のばらつきが認められた。このばらつきは製品による差(メーカー格差)であるのか、粉碎および分析条件による違いであるのか原因は調査を行わなかった。

今後ワルファリンについては粉碎条件、保存条件、分析条件を統一した試験を実施して得られた結果から製品の選択および調剤をすべきであると考えられる。また、このような調査を剤形変更が多く行われる医薬品について引き続き実施し、統一試験を経て信頼性のあるデータを全国の医療機関に提供すべきと考えた。

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)

1. ワルファリンカリウムの粉碎品は、原末は低湿度下でも吸湿性が高い。2. ワルファリンカリウム錠の粉碎品は末粉碎品に比べ光安定性が低い。3. ワルファリン錠の粉碎品の光安定性試験結果はジェネリック薬医薬品による差が認められた。また、第15改正日本薬局方に収載されている粉末X線回折法とHPLC法が医薬品を薬剤学的に評価できる試験法である

ことが確認された。X線回折の解析から原末と粉砕品に回折プロファイルの顕著な差が観察されなかったことから粉砕により結晶性が顕著に低下する現象は認められなかった。このことは原末の粉砕による安定性の低下現象は表面積の影響が考えられる。今後、粉砕による表面積の影響を調べる。

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)

本調査は調査開始当初は症例登録期間を平成20年8月31日、調査期間を平成20年12月31日までとしていたが、症例数の増加を目的として平成20年9月に登録期間を平成21年3月31日に、調査期間を平成21年7月31日に延長し、現在も調査を実施中である。年度末(平成21年3月11日時点)に、web入力システムへ入力されたデータより中間集計を実施し、調査の進捗状況の確認を行った。今回の中間集計では副作用発生状況や有効性情報についての集計は行っていないが、調査終了後には、安全性や有効性に関する情報の詳細な解析を行う。

V. 健康危惧情報

特になし。

VI. 研究発表

1. 著書

- 1) 櫛田賢次、石川洋一他：小児科領域の薬剤業務ハンドブック. 国立成育医療センター薬剤部編, じほう, 2008.
- 2) 石川洋一：医療施設における治験システムの

実例紹介. CRC と CRA のための EDC ガイドブック 3) 編集・石川洋一、監修・櫛田賢次・林昌洋：妊娠授乳とくすり Q&A 安全・適正な薬物治療のために, じほう, 2008.

4) 石川洋一：医療機関 (CRC) から見た治験の電子化と EDC 活用のポイント. EDC を使用した臨床試験の進め方. 技術情報協会, 2008.

2. 論文発表

- 1) 石川洋一：総説：小児の誤飲. Jpn. Soc. Hosp. Pharm. 45(2):173-177, 2009
- 2) 須田恭代, 花田和彦, 土綿慎一, 齋藤誠, 中村知夫, 伊藤裕司, 石川洋一, 櫛田賢次, 緒方宏泰：未熟児無呼吸発作に対し投与されたテオフィリン血中濃度の変動：母集団薬物動態解析による製剤間変動の検討. 薬学雑誌. 128(4):635-640. 2008
- 3) 鈴木忠徳, 石川洋一, 五十嵐正博, 田中昌代, 西圭史, 濱敏弘, 松尾和廣, 峯村純子, 林昌洋：東京都病院薬剤師会における感染制御専門薬剤師の養成への取り組み(2006年度感染領域薬剤師研究会の内容と運営方法のアンケート調査). 日本環境感染学会誌 Vol. 24(1). 57-60, 2009

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, 2009. 2. 28

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

小児に対して正確な投与が可能となる。服薬コンプライアンスが高まり、医療費の削減効果も期待。

投薬後の安全性確保

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

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

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（研究代表者 石川洋一）

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

研究分担者 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 小高 賢一 （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形開発との連携の必要性が指摘されている。しかし、全ての医薬品について製薬企業に剤形開発を依頼するのは困難であることから、本年度は、製薬企業に剤形開発を依頼した方がよい医薬品と、医療機関・保険薬局で粉碎等により剤形変更することで対応が可能な医薬品の条件設定の可能性について他の分担研究で行われる有効性、安全性以外の観点から検討した。

その結果小児特有の問題である、粉碎後のにおいや味などに服用上の問題がある医薬品については、製薬企業に散剤のコーティングを含めた剤形開発を依頼した方がよいと考えられた。一方、有効成分が安定でにおいや味に問題がない医薬品については、医療機関・保険薬局で剤形変更することで対応が可能ではないかと考えられた。

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）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そろえるのは困難であり、医療施設での剤形変更も必要と考えている。

本年度は、製薬企業に剤形開発を依頼した方がよい医薬品と、医療機関・保険薬局で粉碎等により剤形変更することで対応が可能な医薬品の条件設定の可能性について、剤形変更した薬剤を服用する際に問題となると考えられるにおい及び味を中心に検討した。

B. 研究方法

1. 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、散剤での使用が予想される錠剤上位 10 品目（但し、日本で散剤が発売されている錠剤は除く）の合計 30 品目について調査した。（詳細品目は別紙参照）

2. 調査方法

剤形変更した薬剤を服用する際に問題となると考えられるにおい及び味に関する情報について、各医薬品のインタビューフォーム（平成20年3月現在）の記載内容を調査した。

C. 研究結果

1. 有効成分のにおい及び味が記載されている医薬品及びその内容

	におい (17 品目)	味 (8 品目)
アーチスト錠	ないかわずかに特異なにおい	×
アカルディ Cap	なし	×
アムロジン錠 (ノルバスク錠)	わずかに特異なにおい	わずかに苦い
イムラン錠	なし	×
インデラル錠	無臭	苦い
エルカルチン錠	なし	酸味
エンドキサン錠	なし	×
グリチロン錠	特異なにおい	特有の甘味
コートリル錠	なし	×
ジフルカン Cap	わずかに特異な臭い	苦い
タンボコール錠	わずかに特異な臭い又はわずかに酢酸のような臭い	×
ドルナー錠	なし	×
フロリネフ錠	なし	×
ペンタサ錠	無臭～特異なにおい	わずかに甘い味が残る酸味
メキシチール Cap	なし	苦い
メドロール錠	なし	×
レニベース錠	臭いはないか、又はわずかに特異な臭い	苦い

D. 考察及び結論

製薬企業に剤形開発を依頼した方がよい医薬品と、医療機関・保険薬局で粉碎等により剤形変更することで対応が可能な医薬品の条件設定の可能性について他の分担研究で行われる有効性、安全性以外の観点から、剤形変更した薬剤を服用する際に問題となると考えられるにおい及び味を中心に検討した。

においについては、50%以上の医薬品について記載があり、無臭か無臭に近い医薬品が多かった。一方、味については、25%以下の医薬品にしか記載がなく、多くの医薬品は「苦い」と記載されていた。

小児にとって、医薬品を服用する際には、におい及び味は重要な条件であると考えられる。剤形変更してもにおいや味が変わらない医薬品であれば、施設において剤形変更することで対応可能かもしれないが、においや味に問題がある医薬品においては、施設では対応できないため、製薬企業に剤形開発を依頼した方がよいのではないかと考えられた。

今回の調査結果から、有効成分のにおいや味は、製薬企業に剤形開発を依頼した方がよい医薬品と、施設で粉碎等により剤形変更することで対応が可能な医薬品の条件設定の一つに成り得るのではないかと考えられた。また、においや味以外にも条件となる項目はないか検討していく必要があると考えられた。

E. 研究発表

平成21年2月28日：国立成育医療センターにおける当該研究班協力施設担当者向け研究報告会にて報告済み

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

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（研究代表者 石川洋一）

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

1) インタビューフォーム記載内容に関する調査

研究分担者 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 小高 賢一（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、本年度は、これらの情報がインタビューフォームからどの程度読み取ることができるか調査した。

その結果、有効成分の安定性データが記載されていなかった医薬品が 30 品目中 3 品目、有効成分の長期保存試験、並びに加速試験又は苛酷試験データが記載されていない医薬品が 27 品目中 5 品目、定性試験の具体的な測定項目が記載されていない医薬品が 7 品目中 11 品目、剤形変更後の安定性情報が記載されていた医薬品が 30 品目中 2 品目と、医薬品により安定性に関する記載項目や記載内容に大きなばらつきがあることが判明した。

今回の調査結果から、製薬企業と協力して剤形変更後の安定性情報について収集・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