

粉砕ワルファリンカリウム錠の安定性

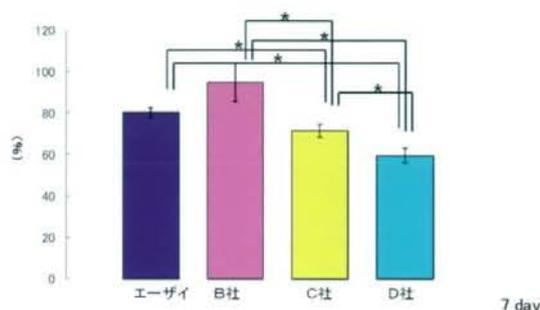


図10. 7日後ワルファリン含量の変化 (平均±SD) (* $p < 0.05$)

粉砕ワルファリン製品を40℃、湿度75%、蛍光灯照射下168時間のワルファリン含有量を図8に示す。標準薬ワルファリン錠1mgと製品Bの残存ワルファリンの割合に有意差は認められなかったが、製品BとC、製品BとD、そして、製品CとDの残存ワルファリンはP値0.05で有意差を示した。この結果は粉砕標準薬と製品Bに比べ製品CとDは40℃、湿度75%、蛍光灯照射下で互いに残存ワルファリン含量に違いを生ずる要因を有すること、また、粉砕後7日経過すると製品CとD中のワルファリンはそれぞれ70%と60%に減少すること、ワルファリン錠は内服された後約1%の非結合型ワルファリンのみが抗凝血作用を示すと考えられていることから、ワルファリン・カリウム錠剤の粉砕は臨床上好ましいことではなく散剤、細粒剤などの新規剤形の早急な開発と販売が期待され

る。

IV. 結論

本研究から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こと 3. ワルファリン錠の粉砕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ことが明らかとなった。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。

V. 研究発表

国立成育医療センター当該研究班研究報告会 2009年2月28日

VI. 参考文献

- 1 織原広貴, 亀井美和子, 櫻井康亮, 富岡 貢, 村山純一郎, 大塚誠
バンコマイシン (VCM) 散の先発品、後発品の同等性の検討,
日本薬学会第 129 年会講演要旨集 (CD-ROM 版), 2009
- 2 織原広貴, 亀井美和子, 櫻井康亮, 富岡 貢, 村山純一郎, 大塚誠
セファゾリン・ナトリウム (CEZNa) 注の先発品, 後発品の同等性の検討,
第 18 回 日本医療薬学会年会講演要旨集, p253, 2008
- 3 櫻井康亮, 富岡貢, 村山純一郎, 徳留嘉寛, 大塚誠
先発医薬品と後発医薬品における品質の同等性 ～注射剤において～
日本薬学会第 127 年会講演要旨集, 2007
- 4 村山純一郎, 竹ノ内敏孝, 神谷 太郎, 板橋家頭夫
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）

平成 20 年度分担研究報告書

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

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

（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）

（研究協力者） 石川 洋一 （国立成育医療センター 薬歴管理主任）

研究要旨

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は、製薬企業においては収集が不十分で情報が殆どないのが現状である。本研究は、全国 34 施設（小児薬物療法ネットワーク協力施設）の協力を得て、小児薬物療法において剤形変更又は投与経路変更を行って投与されることの多い医薬品 5 品目について、その投与症例における安全性情報、有効性情報等の調査を Web 入力システムにより実施するものである。調査は平成 20 年 2 月より開始し、平成 21 年 7 月末までの実施としている。今年度は各協力施設における調査の実施についてのアンケート調査並びに調査の中間集計を実施した。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。

A. 研究目的

日本の小児薬物療法においては、患児のニーズに合った剤形や投与経路の医薬品の供給が十分でなく、臨床現場ではしばしば剤形変更や投与経路変更を行って投与がなされている。この現状については、平成 17 年度に本研究班の分担研究「小児薬物療法における剤形変更調査（分担研究者：加藤裕久）」において調査を行ったところである。¹⁾

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少なく、またその調剤行為自体が適応外とされることから現在は製薬会社から情報提供を受けることができず、製薬会社でも情報の収集が積極的には行われていないのが現状である。

このような現状において、剤形変更・投与量変更時の安全性及び有効性に関する情報の収集を本研究班の小児薬物療法ネットワークを利用して行うことを計画し、その調査を開始した。

本研究により現在小児用剤形がない医薬品が、小児に投薬しやすく有効かつ安全に使用できる体制作りが進展するものと期待する。

B. 研究方法

本調査は、別添の研究計画書に従い、平成20年2月1日に全国34施設（小児薬物療法ネットワーク協力施設）に調査協力依頼を行うことにより開始をした。²⁾

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。

1) 調査実施状況に関するアンケート調査

本調査への協力依頼を行った全国34施設（小児薬物療法ネットワーク協力施設）に対して、平成20年8月に各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た。実施したアンケートの項目は、以下のとおりである。

（アンケート項目）

以下の設問にご回答下さい。回答は該当する項目の（ ）内に●印を入力して下さい。また、具体的な回答が必要な項目には回答事項の入力をお願いします。

【問1】貴院における本調査の実施状況を教えてください。

（ ）①調査を開始した。*調査開始時期を教えてください。

（ ）②調査を開始する予定である。*調査開始予定時期を教えてください。

（ ）③調査は実施出来ない。

*（問1で③と回答された方は、問2にお答え下さい。問3以降の回答は不要です。）

【問2】調査が実施できなかった理由を教え

て下さい。（複数回答可）

（ ）①調査対象医薬品の処方がない。

（ ）②倫理委員会で承認されなかった。

（ ）③医師の協力が得られなかった。

（ ）④薬剤部の調査体制が整わなかった。

（ ）⑤その他（具体的に ）

*（問1で①又は②と回答された方は、問3以降の設問に回答して下さい。）

【問3】実施される調査方法はどのような方法ですか。

（ ）①前向き調査（プロスペクティブ調査）で実施する。

（ ）②後ろ向き調査（レトロスペクティブ調査）で実施する。

（ ）③調査対象医薬品によって、調査方法を変えて実施する。

【問4】今回の調査対象医薬品について本調査の調査期間内に何症例位のデータ入力が可能ですでしょうか。（複数回答可）

①ワルファリンカリウム錠（ワーファリン錠1mg等）粉砕投与

（ ）0症例、（ ）1～2症例、（ ）3～4症例、（ ）5症例以上、（ ）不明

②ミタゾラム注射液（ドルミカム注射液10mg等）経口投与

（ ）0症例、（ ）1～2症例、（ ）3～4症例、（ ）5症例以上、（ ）不明

③プロプラノロール塩酸塩錠（インデラル錠10mg等）粉砕投与

（ ）0症例、（ ）1～2症例、（ ）3～4症例、（ ）5症例以上、（ ）不明

④ベラプロストナトリウム錠（ドルナー錠20μg、プロサイリン錠20等）粉砕投与

（ ）0症例、（ ）1～2症例、（ ）3～4症例、（ ）5症例以上、（ ）不明

⑤クロラゼパ酸二カリウムカプセル（メン

ドン7.5mg) 粉砕・脱カプセル投与

() 0 症例, () 1~2 症例, () 3~4 症例, () 5 症例以上, () 不明

【問5】本調査は調査期間を平成20年12月31日、症例登録期間を平成20年8月31日までとしています。調査期間内に目標症例数が見込めない場合には登録期間及び調査期間の延長を考えています。そのため症例登録期間を平成21年3月31日までに、また調査期間を平成21年7月31日までに延長をお願いした際に、貴院では調査の延長が可能でしょうか。() ①調査の延長は可能である。() ②調査の延長は可能であるが、症例登録は見込めない。() ③調査の延長は困難である。

2) 中間集計

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。

(倫理面への配慮)

本調査では個人情報の取り扱いが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. 研究結果及び考察、結論

1) 調査実施状況に関するアンケート調査

平成20年8月に本研究の各協力施設に対して調査実施状況に関するアンケート調査を実施した。アンケートは調査依頼を行った34施設に対して郵送にて依頼をし、34施設中31施設より回答をいただいた。

(回答率:91.2%)

その結果は以下のとおりである。

① 各施設における調査の開始時期(予定も含む)(図1)

平成20年8月時点で既に調査を実施している施設が21施設(67.7%)、調査開始を予定している施設が5施設(16.1%)、調査の実施が不能の施設が5施設

(16.1%)であった。

ほとんどの依頼施設で調査が実施または予定されていた。

また、調査の実施が不能とされた5施設におけるその理由は、調査対象医薬品の処方がない(3施設)、調査対象医薬品を採用していない(1施設)、病院の体制が整っていない(1施設)というものであった。

② 各施設における調査の開始時期

(図2)

調査実施中又は調査開始予定ありと回答があった26施設の調査開始時期又は調査開始予定時期は、平成21年2月から8月にかけて、徐々に調査を開始した施設

が増えており、9月まで26施設全てが調査を開始できるとされていた。

③ 各施設における調査方法 (図3)

今回の調査では、調査方法を前向き調査(プロスペクティブ調査)と後ろ向き調査(レトロスペクティブ調査)の2とおりで実施できるとしている。各施設における調査方法は、プロスペクティブ調査が11施設(42.3%)、レトロスペクティブ調査が9施設(34.6%)、成分毎に調査方法を選択している施設が6施設(23.1%)であった。

④ 各施設における成分毎の症例予想数 (図4)

本調査では、1施設あたりの調査目標症例数を1成分について5例以上としており、当初の調査期間内(平成20年12月31日まで)のに目標症例数の収集が可能か否かを判断することを目的として、各施設における症例予想数の調査を実施した。各施設の成分別調査予定症例数は以下のとおりであった。

- ・ワルファリンカリウム錠：粉碎投与
5症例以上：6施設(22.2%)
3~4症例：3施設(11.1%)
1~2症例：11施設(40.7%)
0症例：5施設(18.5%)
不明：2施設(7.4%)
- ・ミタゾラム注射液：経口投与
5症例以上：3施設(11.1%)
3~4症例：0施設(0%)
1~2症例：1施設(3.7%)
0症例：23施設(85.2%)
不明：0施設(0%)
- ・プロプラノロール塩酸塩錠：粉碎投与
5症例以上：4施設(14.8%)

3~4症例：4施設(14.8%)

1~2症例：9施設(33.3%)

0症例：9施設(33.3%)

不明：1施設(3.7%)

- ・ベラプロストナトリウム錠：粉碎投与

5症例以上：5施設(18.5%)

3~4症例：4施設(14.8%)

1~2症例：7施設(25.9%)

0症例：9施設(33.3%)

不明：2施設(7.4%)

- ・クロラゼパ酸二カリウムカプセル：粉碎・脱カプセル投与

1~2症例：1施設(3.79%)

0症例：26施設(96.3%)

不明：0施設(0%)

ワルファリンカリウム錠(粉碎投与)、プロプラノロール塩酸塩錠(粉碎投与)、ベラプロストナトリウム錠(粉碎投与)は多くの施設である程度の症例数が期待できるが、ミタゾラム注射液(経口投与)は限られた施設のみの症例となり、クロラゼパ酸二カリウムカプセル(粉碎・脱カプセル投与)はほとんどの施設で症例がないことが予想された。

⑤ 調査期間の延長について (図5)

調査期間を延長した場合の本調査への協力については、延長可能：15施設(55.6%)、延長可能だが症例見込めず：8施設(31.7%)、延長は困難：3施設(11.1%)であった。

上記のアンケート調査の結果に基づき、当初の調査期間内での目標症例数の収集は困難であり、調査の延長は多くの調査協力施設において可能と判断し、平成20年9月1日付けにて各調査協力施設に調査

期間の延長依頼を行った。

2) 調査の中間集計結果 (平成 21 年 3 月 11 日現在)

平成 21 年 3 月 11 日時点の各協力施設からの Web 入力システムへのデータ入力状況の集計を行った。

① 調査協力施設毎のデータ入力症例数

(図 6、図 7)

調査協力施設毎に、「データ入力数 (何らかのデータ入力がある症例)」「登録完了数 (患者情報画面の報告日の入力がある症例)」「調査完了数 (治療経過画面の評価日の入力がある症例)」に区別して症例数を集計した。

19 施設よりデータの入力があり、総症例数は「データ入力数: 306 例」「登録完了数: 259 例」「調査完了数: 170 例」であった。

② 調査成分毎のデータ入力症例数 (図 8)

調査成分毎に、「データ入力数」「登録完了数」「調査完了数」に区別して症例数の集計を行った。

・ワルファリンカリウム錠: 粉碎投与

データ入力数: 100 例

登録完了数: 86 例

調査完了数: 75 例

・ベラプロストナトリウム錠: 粉碎投与

データ入力数: 94 例

登録完了数: 76 例

調査完了数: 71 例

・プロプラノロール塩酸塩錠: 粉碎投与

データ入力数: 79 例

登録完了数: 65 例

調査完了数: 63 例

・ミタゾラム注射液: 経口投与

データ入力数: 27 例

登録完了数: 27 例

調査完了数: 27 例

・クロラゼパ酸二カリウムカプセル: 粉碎・脱カプセル投与

データ入力数: 6 例

登録完了数: 5 例

調査完了数: 5 例

ワルファリンカリウム錠 (粉碎投与)、プロプラノロール塩酸塩錠 (粉碎投与)、ベラプロストナトリウム錠 (粉碎投与) の 3 成分については、既にある程度目標症例数に近い症例のデータが入力されており、調査期間の終了時までには、目標症例数の達成が期待できる。一方、ミタゾラム注射液 (経口投与) クロラゼパ酸二カリウムカプセル (粉碎・脱カプセル投与) の 2 成分については、データ入力された症例数が少なく、目標症例数の達成は厳しい状況である。

参考までに、各調査成分の登録症例における年齢分布を図に示した。

・ワルファリンカリウム錠: 粉碎投与

(図 9)

・ベラプロストナトリウム錠: 粉碎投与

(図 10)

・プロプラノロール塩酸塩錠: 粉碎投与

(図 11)

・ミタゾラム注射液: 経口投与 (図 12)

・クロラゼパ酸二カリウムカプセル: 粉碎・脱カプセル投与 (図 13)

登録症例数の多い、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の 3 成分では、0~2 歳の症例が多く見られている。

調査は登録期間を平成 21 年 3 月 31 日ま

平成 20 年 4 月

で、調査期間を平成 21 年 7 月 31 日までとしており、今後、登録症例の治療経過情報の入力や、レトロスペクティブ調査を実施している施設における症例情報の入力が期待される場所である。

今回の中間修正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っていききたい。

本調査の「調査対象施設一覧」「研究計画書」「Web 入力システム入力要項」を別添資料として章末に掲載した。

E. 健康危惧情報

特になし

F. 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

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

I. 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
- 2) 厚生労働科学研究「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」、平成 19 年度研究報告書（主任研究者：石川洋一）、

調査進捗状況アンケート結果（2008年8月実施）

図1 各施設における調査の開始時期（予定も含む）

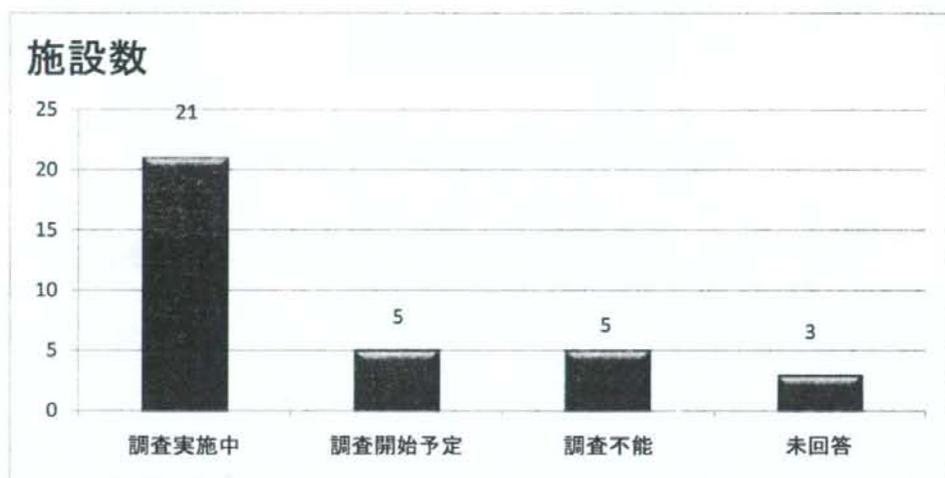


図2 各施設における調査の開始時期

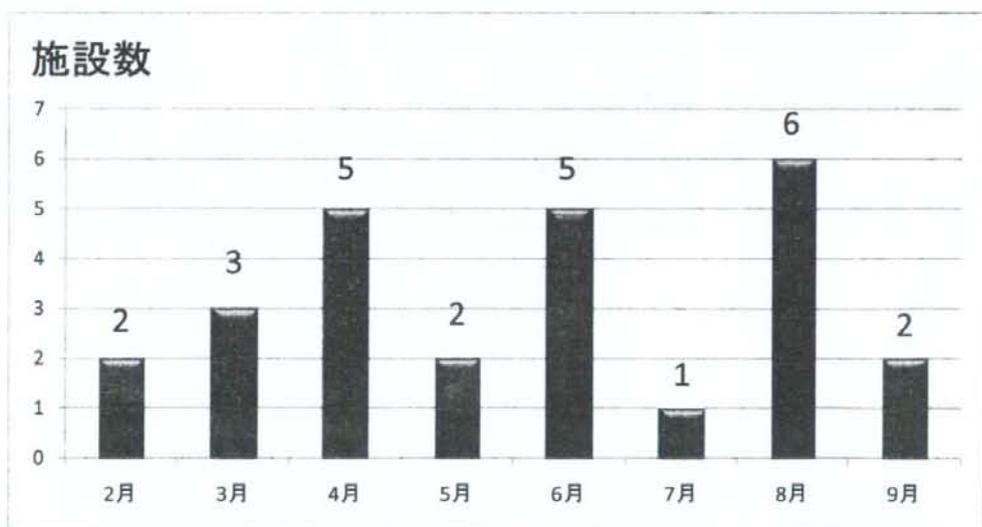


図3 各施設における調査方法

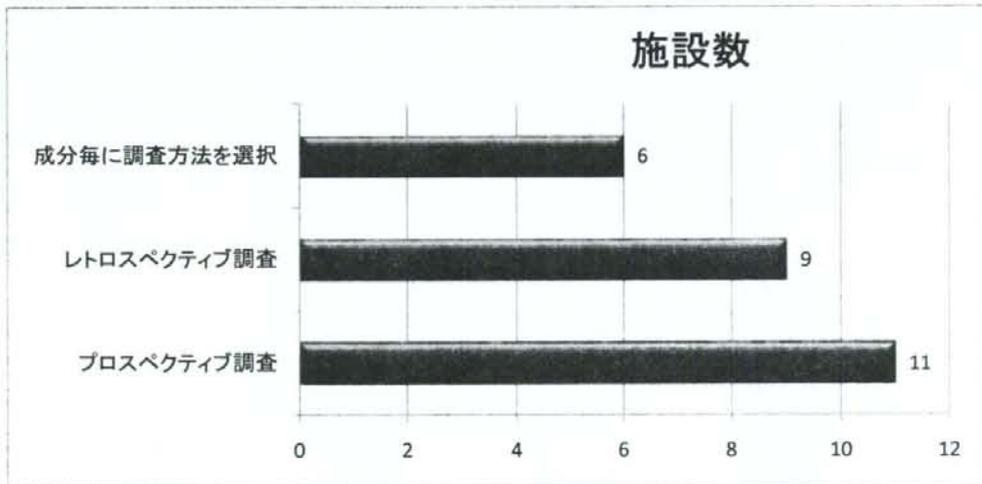


図4 各施設における成分毎の症例予想数

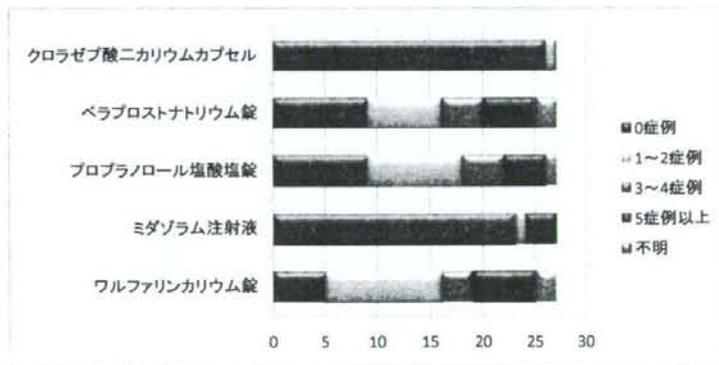
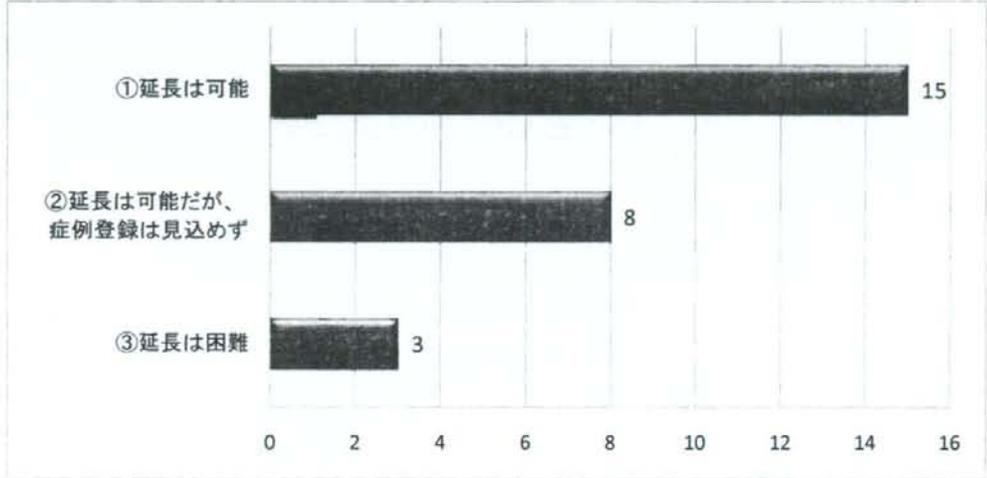


図5 調査期間の延長について



調査の中間集計結果（平成 21 年 3 月 11 日現在）

図 6 協力施設毎のデータ入力症例数①

施設名	データ 入力数	登録完了数	調査完了 数
国立成育医療センター	62	10	9
兵庫県立こども病院	30	30	0
埼玉県立小児医療センター	27	27	27
千葉県こども病院	25	25	0
群馬県立小児医療センター	20	20	20
東京都立清瀬小児病院	20	19	18
神奈川県立こども医療センター	18	18	0
宮城県立こども病院	16	16	16
北海道立子ども総合医療・療育センター	14	12	12
金沢大学医学部附属病院	13	13	13

図 7 協力施設毎のデータ入力症例数②

施設名	データ 入力数	登録完了 数	調査完了 数
東北大学病院	12	12	8
東京都立ハ王子小児病院	11	11	11
静岡県立こども病院	10	10	10
国立病院機構香川小児病院	9	9	9
福岡市立こども病院・感染症センター	9	9	4
茨城県立こども病院	8	8	8
大阪府立母子保健総合医療センター	6	4	0
長野県立こども病院	5	5	5
あいち小児保健医療総合センター	1	1	0
総計	306	259	170

図8 調査成分毎のデータ入力数（症例数）

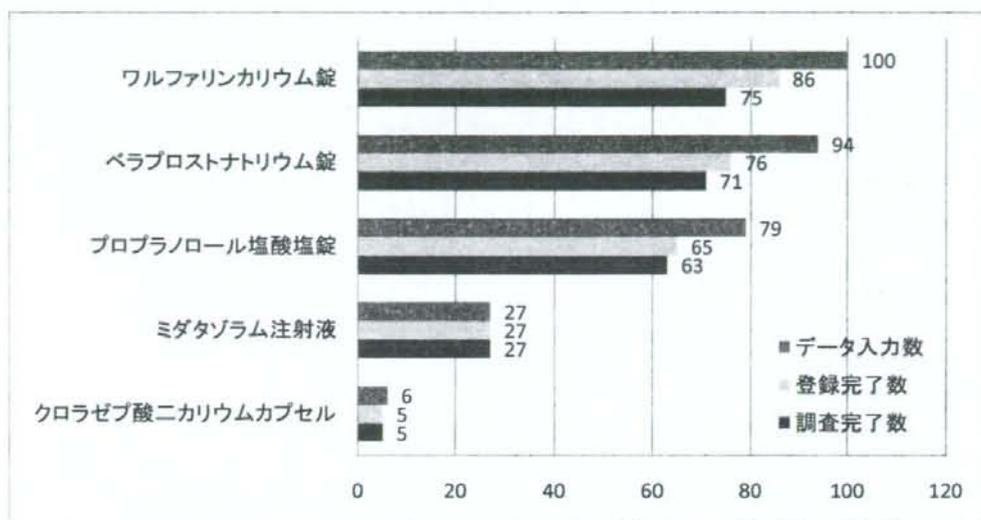


図9 ワルファリンカリウム錠（粉砕投与）

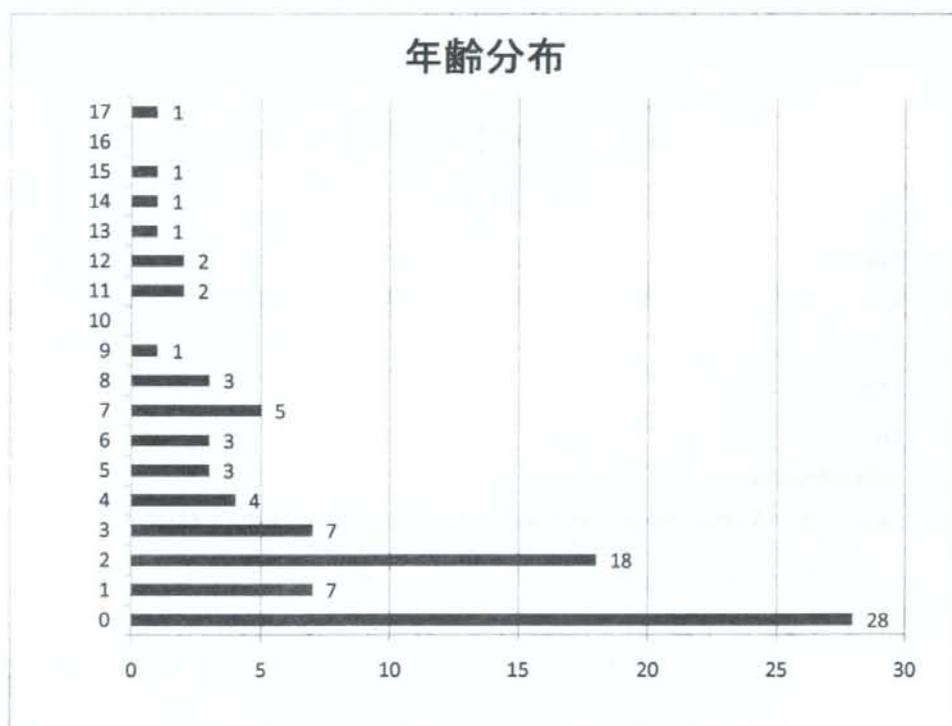


図10 ペラプロストナトリウム錠 (粉碎投与)

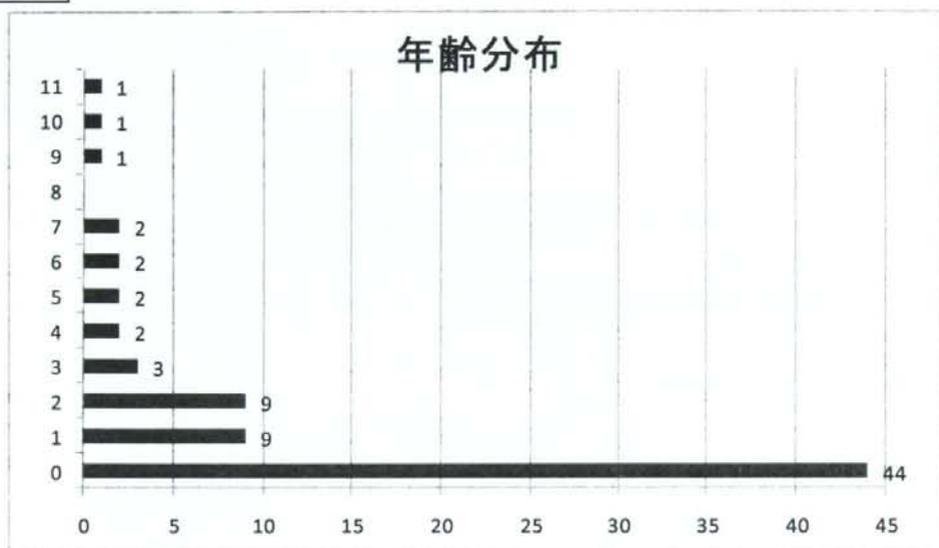


図11

プロプラノロール塩酸塩錠 (粉碎投与)

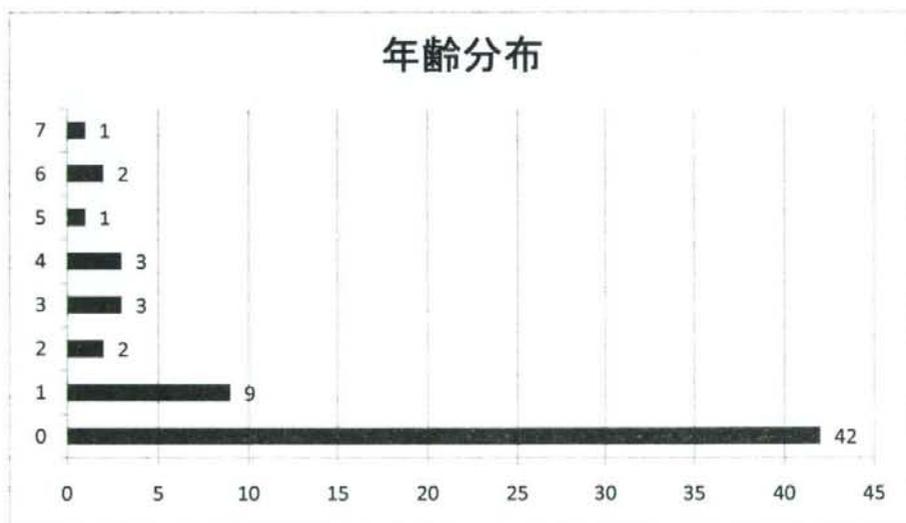


図 12 ミダゾラム注射液（経口投与）

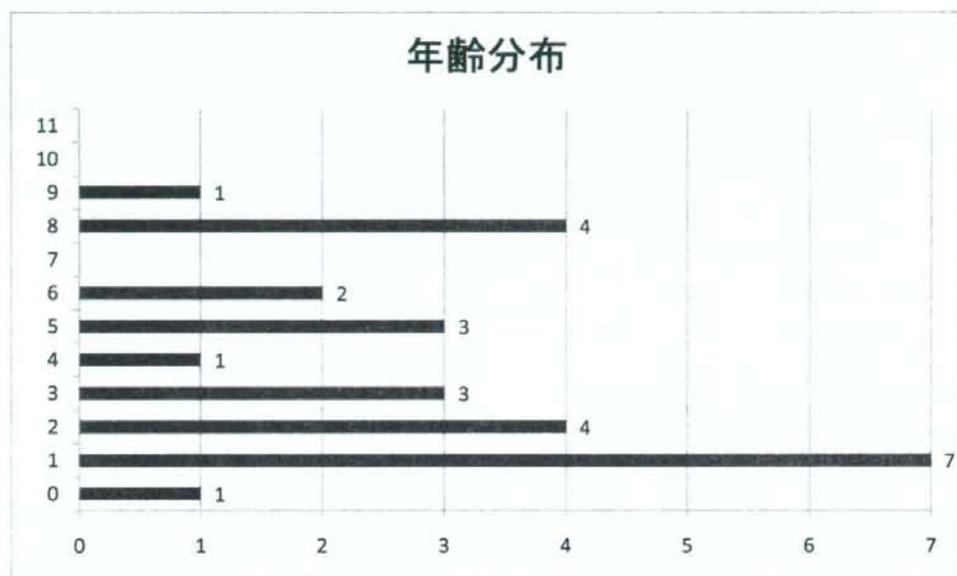
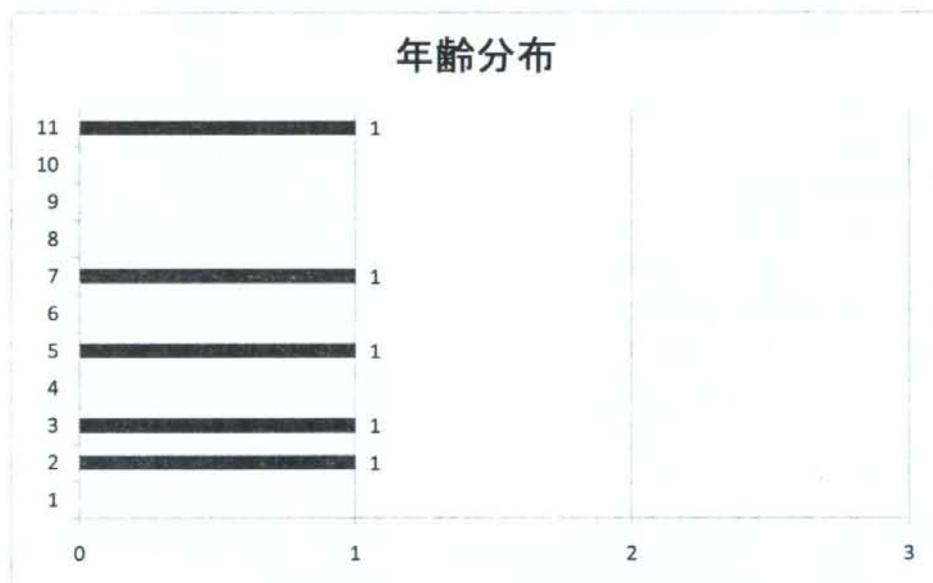


図 13 クロラゼパ酸二カリウムカプセル（粉砕・脱カプセル投与）



調査対象施設一覧

No.	施設名	所管	種別
1	国立成育医療センター	国立	基幹、協議会
2	国立病院機構仙台医療センター	国立	基幹
3	国立病院機構栃木病院	国立	基幹
4	国立病院機構東京医療センター	国立	協力
5	国立国際医療センター	国立	協力
6	国立病院機構三重中央医療センター	国立	基幹
7	国立病院機構京都医療センター	国立	基幹
8	国立病院機構岡山医療センター	国立	協議会
9	国立病院機構香川小児病院	国立	基幹、協議会
10	国立病院機構長崎医療センター	国立	基幹
11	長野県立こども病院	県立	協議会
12	群馬県立小児医療センター	県立	協議会
13	茨城県立こども病院	県立	協議会
14	東京都立清瀬小児病院	都立	協議会
15	東京都立八王子小児病院	都立	協議会
16	千葉県こども病院	県立	協議会
17	埼玉県立小児医療センター	県立	協議会
18	静岡県立こども病院	県立	協議会
19	大阪府立母子保健総合医療センター	府立	協議会
20	兵庫県立こども病院	県立	協議会
21	福岡市立こども病院・感染症センター	市立	協議会
22	北海道立子ども総合医療・療育センター	道立	協議会
23	あいち小児保健医療総合センター	県立	協議会
24	神奈川県立こども医療センター	県立	協議会
25	東北大学病院	国立	大学
26	昭和大学病院	私立	大学
27	東邦大学医療センター大森病院	私立	大学
28	金沢大学医学部附属病院	国立	大学
29	香川大学医学部附属病院	県立	大学
30	宮城県立こども病院	県立	協議会
31	新潟大学医歯学総合病院	国立	大学
32	東京女子医科大学病院	私立	大学
33	東京都立梅ヶ丘病院	都立	協議会
34	国立病院機構三重病院	国立	協議会

協議会：日本小児総合医療施設協議会

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

協力：研究協力施設

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 研究計画書

研究課題：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年度厚生労働科学研究）

分担研究：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

主任研究者：石川洋一 国立成育医療センター

分担研究者：寺門浩之 国立がんセンター中央病院

研究概要

小児が服薬困難なため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は、製薬企業においては収集が不十分で情報が殆んどない。本研究では、それを施設が主体となって収集評価を行うシステム構築が可能か、全国34小児医療施設の協力で調査する。

本研究により医薬品が小児に投与しやすく、有効かつ安全に使用できる体制作りに向けた情報収集システム構築が進展するものと期待され、将来的には収集された情報で添付文書改訂を行い小児の医薬品適正使用の推進を図りたい。

1. 研究の目的

小児用剤形の医薬品は製薬企業から十分に患者のニーズに合った形で供給されているとはいえ、医療機関ではしばしば剤形変更や投与経路変更などによる投与が行われている。しかし、これらの剤形変更や投与経路変更により投与された医薬品についての安全性及び有効性の情報は、製薬企業においては積極的に収集されておらず十分な情報がないのが現状である。今回、本厚生労働科学研究班の小児薬物療法ネットワークを使用して、剤形変更や投与経路変更における投薬状況、投薬後に発生した副作用等の安全性情報、効果に関する問題点の指摘等の有効性情報の調査収集を行い、その評価と、それらの情報の収集伝達方法についての検討も行う。

本研究により現在小児用剤形がない医薬品が、小児に投薬しやすく有効かつ安全に使用できる体制作りを進める中で、安全性の確保に向けたシステム構築が進展するものと期待される。

本調査では剤形変更医薬品の投薬後の安全性・有効性情報の収集を行う。

2. 調査対象施設

小児薬物療法ネットワーク協力施設：34施設（調査対象施設一覧参照）

3. 調査期間

- 1) 調査期間 平成20年2月1日～平成21年7月31日 *下線部 H20/8/29 改訂
- 2) 登録期間 平成20年2月1日～平成21年3月31日 *下線部 H20/8/29 改訂

*各施設における調査は、施設での準備が整い次第の開始とする。

*調査は、原則として登録期間中に投与を開始した症例を対象としたプロスペクティブ調査とするが、過去に調査対象薬を服用した全症例の調査が可能である施設においては、連続した症例を調査対象とすることを条件としてレトロスペクティブ調査も可能とする。その場合の調査期間は、平成19年4月1日以降とする。

4. 対象症例

① 16歳以下で、対象医薬品を新たに剤形変更又は投与経路変更して服用した患者

*次の場合も対象症例として取り扱う

- ・対象医薬品は以前より服用していたが、新たに剤形変更を行って服用した場合
- ・過去に服用したことがあるが服用を中止してから1ヶ月以上経過し、新たに服用を開始した場合

5. 対象医薬品

- ① ワルファリンカリウム錠（ワーファリン錠 1mg 等） 粉砕投与
- ② ミタゾラム注射液（ドルミカム注射液 10mg 等） 経口投与
- ③ プロプラノロール塩酸塩錠（インデラル錠 10mg 等） 粉砕投与
- ④ ベラプロストナトリウム錠（ドルナー錠 20 μ g、プロサイリン錠 20 等）粉砕投与
- ⑤ クロラゼパ酸二カリウムカプセル（メンドン 7.5mg） 粉砕・脱カプセル投与

（対象医薬品の選択理由）

平成17年度に本研究班の分担研究「小児薬物療法における剤形変更調査（分担研究者：加藤裕久）」において実施された剤形変更調査において、ある程度の報告件数があった医薬品のうち、有効性・安全性の確認が必要と考えられるもの。（5成分）

- ①報告件数の一番多かったもの：ワーファリン錠
- ②投与経路変更医薬品のうち一番報告件数の多かったもの：ドルミカム注射液
- ③報告件数の多かったもののうち、製造会社において剤形変更（粉砕）不可とされているもの：インデラル錠、ドルナー錠、プロサイリン錠、メンドン

6. 目標症例数

各対象医薬品毎に100例（各調査協力施設において、各対象医薬品毎に5症例以上）

*各調査協力施設においての各対象医薬品毎の6症例以上の調査は任意とするが、レトロスペクティブ調査が可能な施設においては、多症例の調査をお願いしたい。

7. 登録方法

本調査は、中央登録方式にて症例を登録し、更に服用開始から3ヶ月間の患者の状況を調査してWeb画面より入力する。具体的な調査方法は以下のとおりとする。

【WEB入力システムへのログイン】

症例情報の入力はインターネットホームページ「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 WEB 入力システム」のデータ入力画面より行う。入力画面へのログインにはアカウントとパスワードが必要であり、それらは、別途に各施設担当者へ郵送で通知される。個人情報保護のため、調査対象施設が使用するウェブブラウザとデータベースシステムのウェブサーバ間のデータ通信は 128 ビット SSL (Secure Socket Layer) 技術により暗号化を行う。本通信は第三者によるデータの改ざん、情報漏洩等を防止するために十分なセキュリティレベルを確保している。

ホームページ名：「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 WEB 入力システム」

アドレス：https://www.edc.ne.jp/seiiku_ishikawa07/

【症例登録】

調査対象医薬品の服用を開始した症例が発生した際には、該当症例の基礎情報を速やかに WEB 入力システムのデータ入力画面より入力する。

*調査は可能な限り連続した症例で実施する。

8. 登録情報

- ①患者認識 No (調査協力施設毎の匿名化番号)
- ②生年月 (生年月が不明の場合は、年齢・月齢)
- ③性別
- ④対象医薬品 (成分名)
- ⑤対象医薬品 (商品名)
- ⑥服用開始日
- ⑦報告日

9. 調査項目情報収集の方法

各施設ごとに異なるが、国立成育医療センターでは以下の通りとする。

調査開始前にイントラネットで院内に調査協力依頼を行う。

【プロスペクティブ調査】

- ①薬剤部において管理している処方せん情報を確認し、調査対象医薬品の処方例を把握する。これを調査が終了するまで継続してもれなく実施する。
- ②担当薬剤師は把握した調査対象医薬品処方例が、初回投与例であるか否かを確認する。
- ③初回投与例であった場合、担当薬剤師は処方医に本調査への協力依頼を行い、承諾を得て、調査に必要な患者情報を聴取および、電子カルテで確認する。また服用中止、副作用発生時の薬剤部連絡を依頼する。
- ④担当薬剤師は、調査対象症例に患者識別番号を付与し、登録情報を WEB 入力システムより速やかに入力する。
- ⑤担当薬剤師は調査対象症例の服用開始後 3 ヶ月間の情報を WEB 入力システムのデータ入力画面より入力する。服用開始から 3 ヶ月以内に中止、または終了した

場合は、その中止又は終了の時点までの情報を入力する。確認は電子カルテおよび処方医への聞き取りで行う。

- ⑥調査は、各調査対象医薬品毎に目標症例数に達するまで、または調査期間が終了するまで継続して実施する。

【レトロスペクティブ調査】

- ①担当薬剤者は、調査対象期間（平成19年4月1日から調査実施日までの間で任意の期間）を定め、その期間の院内における調査対象医薬品の処方歴を薬歴システムで確認する。
- ②担当薬剤師は、確認できた調査対象医薬品の処方情報より、調査期間内での初回投与症例（調査対象症例）を漏れなく確認する。
- ③担当薬剤師は、把握できた調査対象症例の処方医に本調査への協力依頼を行い、承諾を得て、処方医より調査に必要な患者情報及び3ヶ月間の症例の状況を確認する。
- ④担当薬剤師は、調査対象症例に匿名化された患者識別番号を付与し、登録情報及び調査結果をWEB入力システムの調査項目に必要な症例数分を入力する。

10. 調査項目

（1）患者背景

- ①医療機関名
②患者認識 No（調査協力施設毎の匿名化番号）
③生年月（生年月が不明の場合は、年齢・月齢）
④性別
⑤対象医薬品（成分名）
⑥対象医薬品（商品名）
⑦体重
⑧対象医薬品を使用した理由（対象適応疾患）

（2）治療経過

- ①1日投与量（開始時から3ヶ月間の投与量を調査する。）
②1日投与回数
③服用期間
④有効性評価
⑤副作用発現の有無
⑥副作用情報（副作用名、発現日、重篤度、転帰、調査薬の服用状況、副作用の詳細）
⑦評価時点の服用状況
⑧評価時点において調査薬の服用を中止または終了した理由
⑨評価日

（3）剤形変更情報

- ①調剤時の工夫及び留意事項
②薬の管理者への情報提供