

200940005A

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21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 石川 洋一

平成22(2010)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21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 石川 洋 一

平成22(2010)年 4月

平成21年度 厚生労働科学研究 施設・協力者一覧

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
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	鈴木義彦	稲吉美由紀
5	国立国際医療センター戸山病院	協力	三上二郎	松倉範明 小野博史
6	国立病院機構三重中央医療センター	基幹	堀部千治	鈴木 晃
7	国立病院機構京都医療センター	基幹	長谷川健次	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	大森理津子 山本 宏	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	藤波洋征
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	嶋 正弘
18	静岡県立病院機構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	青木和春	加藤正孝
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	田中克巳
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	金沢大学附属病院	大学	宮本謙一	川岸篤史
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	協議会	入谷 健	入谷 健

協議会：日本小児総合医療施設協議会会員施設

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

協力：研究協力施設

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21年度 総括・分担研究報告書

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 小村 誠	P.9
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.14
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.21
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.27

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 副薬剤部長

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、現在の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に問題が引き継がれている。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、医療施設での薬剤師による剤形変更の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。

本研究では、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、最終年度となり、以下の研究と、3年間の総括を行った。

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製剤が必要なのか、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などの検討を行う。平成21年度は、過去2年の調査をもとに小児用剤形のない医薬品において、剤形変更で安定性に問題、技術的に困難、味匂いに問題があるなど医療施設の薬剤師による調製・製剤だけでは対応に限界がある医薬品と、その原因を総括した。今後該当する成分では適応取得前から小児用剤形の開発企画が必要と考えられた。

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

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21年度には、前年度にインタビューフォームを確認し、剤形問題に特化した情報が不足していたことを受け、ワルファリンカリウムを例に同一成分の各社製品の安定性試験を同一の方法で実施し、各社製品の試験結果にばらつきがあることを確認した。剤形変更情報は、医療施設から要望も多く有効性確保のために必須の情報であるが、製薬会社の試験資料だけでは適正な評価を行えないことが明らかになった。

今後安全性・有効性を担保するための情報を明確にするため各社製品を同一条件で試験できる標準方法を確立し、その結果を公開する仕組みが必要と考えられた。

3. 剤形変更医薬品の有効性等の評価に関する研究

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 21 年度には前年度に実施したワルファリンカリウム錠の試験について、4 社製品について再試験を実施した。粉末 X 線回折法と HPLC 法で評価を行い、光安定性については原末そのものよりも添加剤との複合的な作用による影響を受けることが明らかになった。

このため、粉砕して使用する際は添加剤の異なる製品を使用する場合、主成分の情報のみでは評価ができず、実際の製品の粉砕情報が必要であることが明らかになった。今後、先発品とジェネリック医薬品については、其々の粉砕情報が必要となると考える。

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

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、副作用などの調査モデルシステムを開発した。そして頻りに剤形変更が行われる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、クロラゼブ酸二カリウムカプセルの 5 種類について、平成 20 年 2 月から平成 21 年 7 月までの期間で調査を実施し 322 症例について収集を行った。その結果全般的に特別な副作用などは発生せず、有効で安全に使われていたことが確認され、調査モデルシステムの運用も一定の評価ができることを確認した。しかし同時に調査自体に困難が多いことも明らかになった。

研究分担者	小村 誠 国立成育医療センター 医薬品情報管理主任
研究分担者	村山 純一郎 昭和大学病院 薬剤部長
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
研究分担者	寺門 浩之 国立がんセンター中央病院 治験主任

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」¹⁾（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²⁾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、

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

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。

- 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

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

国内では、小児の薬物療法で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。小児用剤形は本来必須のものではあるが、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の対応も必要と考えられる。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) 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

過去2年の調査をもとに小児用剤形のない医薬品において、剤形変更で安定性に問題、技術的に困難、味匂いに問題があるなど医療施設の薬剤師による調製・製剤だけでは対応に限界がある医薬品と、その原因を総括した。今後該当する成分では適応取得前から小児用剤形の開発企画が必要と考えられた。

- 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

前年度にインタビューフォームを確認し、剤形問題に特化した情報が不足していたことを受け、ワルファリンカリウムを例に同一成分の各社製品の安定性試験を同一の方法で実施し、各社製品の試験結果にばらつきがあることを確認した。剤形変更情報は、医療施設から要望も多く有効性確保のために必須の情報であるが、製薬会社の試験資料だけでは適正な評価を行えないことが明らかになった。

今後安全性・有効性を担保するための情報を明確にするため各社製品を同一条件で試験できる標準方法を確立し、その結果を公開する仕組みが必要と考えられた。

- 3) 剤形変更医薬品の有効性等の評価に関する研究

前年度に実施したワルファリンカリウム錠の試験について、4社製品について再試験を実施した。粉末X線回折法とHPLC法で評価を行い、光安定性については原末そのものよりも添

加剤との複合的な作用による影響を受けることが明らかになった。

このため、粉碎して使用する際は添加剤の異なる製品を使用する場合、主成分の情報のみでは評価ができず、実際の製品の粉碎情報が必要であることが明らかになった。今後、先発品とジェネリック医薬品については、其々の粉碎情報が必要となると考える。

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

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、副作用などの調査モデルシステムを開発した。そして頻繁に剤形変更が行われる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、クロラゼプ酸二カリウムカプセルの5種類について、平成20年2月から平成21年7月までの期間で調査を実施し322症例について収集を行った。その結果全般的に特別な副作用などは発生せず、有効で安全に使われていたことが確認され、調査モデルシステムの運用も一定の評価ができることを確認した。しかし同時に調査自体に困難が多いことも明らかになった。

結論

小児用剤形の無い医薬品について調査を実施し、医療施設での薬剤師による調製だけでは限界がある品目(安定性に問題、技術的に困難、味匂いに問題)について製薬会社に開発要請を行う必要性が高いことが明らかになった。

また、医療施設内での調製は現在必要不可欠であると同時に安全性・有効性を担保するための情報が、実際には不十分であること、それを

満たすために標準的な試験方法を確立し、各社の製品を同一条件で試験することが必要であると考えられた。

安全性については従来調査がされていなかったが、今回の研究で調査システムモデルを試行し、調査した品目については特別な副作用などの発生を見ず、一定の評価を行うことができた。

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

平成19年度の研究班調査により、医療施設で剤形変更のために必要とされる情報として錠剤・カプセル剤の粉碎後の安定性情報(光、湿度、温度)が挙げられた。

しかしながら、医療施設では実際には粉碎後の安定性情報を入手することは困難で、簡易な粉碎ハンドブック等が汎用されていることが明らかになった。このようなハンドブックでは大まかな情報しか得ることができず、正確な情報を得るためには製薬会社からの情報が必要だが、製薬会社では、安易に剤形変更情報を提供するのは適応外使用の推奨とされかねないため情報の公開には消極的である。

そこで製薬会社に対して剤形変更後の安定性情報の提供が可能かについてアンケート調査を実施したところ、日本製薬工業協会(以下、製薬協)会員会社からは63%、日本ジェネリック製薬協会(以下、GE薬協)会員会社からは83%から可能との回答を得た。

しかしながら、実際に研究班において調査を行ったところ、各社で試験方法が異なり、異なる製薬会社の製品を安定性で比較することができないことが明らかになった。また、今年度の研究で、粉碎後の安定性には主成分以外の添

加物が影響を与えることが明らかになったため、インタビューフォームに使用されているような主成分の安定性情報では正しい情報とはならないことも明らかになった。

今後、有効な剤形変更後の安定性情報を得るためには、まず医療施設において実施されている平均的な一連の調剤方法、粉碎方法及び包装方法を調査し、それにもとづいて作成した試料を、同じ条件による試験を実施して試験結果を出すことが必要と考える。

そして、医療施設で簡易に正確な試験結果などの情報を入手できるように情報の流通方法を見直していく必要があると考える。

2. 剤形変更医薬品の投薬後の安全性・有効性情報の収集について

臨床の現場では医薬品の剤形変更や投与経路変更は日常的に行われているが、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い。

このように情報が少ない大きな原因は、剤形変更が広義でいわゆる適応外使用とされ、かつ粉碎情報の提供に対して消極的であること、製薬会社に情報収集の義務がないことがあげられる。

このような現状を考え、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製薬会社に頼らずに医療施設の手で実施することを検討した。

そのパイロットスタディーとして本研究班の小児薬物療法ネットワークを利用して本調査を行った。

今年度は最終集計を行い、1年6ヶ月間で21施設より合計322症例のデータが収集できた。調査全体で副作用症例5症例の報告があったが、全般的には各医薬品ともに有効性及び安全性に対して大きな問題と思われる事項はな

く、各成分ともに有効で安全に使用されていた。

各医療施設で薬剤師による安全対策が行われていたが、対応が施設によって異なることも明らかになった。

今回のような、剤形変更後の医薬品の安全性・有効性情報の調査は、製薬会社で実施していないため、公開される情報としては貴重な情報となった。

しかしながら、施設で副作用情報を収集し、公開するには多くの事務的な問題点もあり、実際にはこのような情報収集は困難な面も多いことが明らかになった。

今後、各施設で安全対策の必要性が適切に判断できるように、医療施設の力で情報を収集し、どの施設においても適切な対応が行えるように情報提供をする必要があると考える。

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

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)

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。

本年度は、過去2年間の調査及び検討結果を踏まえ、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、総合的に検討を行った。

その結果、剤形変更することでその品質に問題があると考えられる医薬品や、剤形変更に手間のかかる医薬品、においや味に問題がある医薬品については、小児適応の開発・申請時に小児用剤形の開発を検討すべき条件の一つであると考えられた。

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)

小児科領域の薬物療法で行われる剤形変更に伴う安全性・有効性情報は少なく、それは品質についての情報も同様である。

そこで、剤形変更がよく行われているワルファリン錠の粉砕後の安定性について昨年調査した。その結果、ワルファリン錠の粉砕後の安定性に関する情報は、先発企業と一部後発品企業で異なっていた。この違いの原因が製剤による差（メーカー格差）であるのか、粉砕方法や分析条件による違いであるのか不明であった。

そのため、本年度はワルファリン錠の市販品を購入し、粉砕方法や分析条件を統一して同時に安定性試験を行った。また、加藤らの報告¹⁾を受け、ワルファリン錠に次いで剤形変更および投与経路変更が多くなされているプロプラノロールおよびカルベジロールの剤形変更時

の安定性情報についても調査した。

その結果、どのメーカーのワルファリンカリウム錠においても粉砕後の光安定性には問題があり、遮光保存が必要であることが判明した。

また、プロプラノロールおよびカルベジロールについても、ワルファリンカリウム錠と同様、製剤により粉砕の可否が異なることが明らかになった。

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)

小児科領域で行われている剤形変更が、医薬品の安全性・有効性にどのような影響を与えているか、本年度はジェネリック医薬品とこれらに含まれる医薬品添加物に注目し、ワルファリンカリウム原薬と種々の医薬品添加物の組み合わせによる光安定性への保存湿度の影響を検討した。

その結果、ワルファリンカリウム原末の臨界相対湿度は66%であった。未粉砕試料と粉砕試料は、共に40℃、48%と75%RHでの2週間保存で薬物含有量は93%ほどであり、粉砕試料と未粉砕試料の光安定性は、ほぼ同等であることが明らかとなった。4種市販処方製剤の粉砕後の光安定性は製剤により著しく異なったことから、添加剤による安定性の低下が懸念されたが、各添加剤単独の配合による実験では、市販製剤の光分解性の亢進の機構は、明確な結論を出すには至らなかった。

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)

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をした。調査は平成20年2月1日より平成20年12月31日で開始したが、十分な症例が収集できなかったため平成21年7月31日まで調査を実施、1年6ヶ月間で21施設より合計322症例のデータが収集できた。

調査全体で副作用症例5症例の報告があったが、全般的には各医薬品ともに有効性及び安全性に対して大きな問題と思われる事項はなく、各成分ともに有効で安全に使用されていた。各成分ともに薬剤師による安全対策が行われている症例が多かったが、対応が施設によってまちまちであった。

今後、各施設で安全対策の必要性が適切に判断できるような情報を提供し、どの施設においても適切な対応が行えるようにする必要があると思われる。

参考文献

- 1) 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費補助金「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」2005

V. 健康危機情報

特になし。

VI. 研究発表

1. 著書

- 1) 石川洋一：小児医療とインフォームドコンセント，白幡聡、藤野昭宏編，医薬ジャーナル，2010.
- 2) 石川洋一：小児の臨床基準値ポケットガイド，

田中敏章編，じほう，2009

2. 論文発表

石川洋一：新生児の薬物療法 新生児薬物療法の特殊性「新生児における調剤と注意点」，周産期医学，39(12)，1647-1651，2009.

石川洋一：小児に対する与薬方法の実際，日本薬剤師会雑誌，61(10)，1255-1258，2009.

石川洋一：電子カルテ導入病院における治験実施の現状と課題について，日本QA研究会会報，38，114-131，2009.

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，2010.

石川洋一，医薬品の誤飲の現状と対策，第4回生活者包装研究懇談会，2010.

石川洋一，小児薬物療法における適応外使用問題とその改善に向けて，第13回これからの臨床薬学を考える会，2009.

大塚誠他，調湿96 ウェルを用いたワルファリンカリウムジェネリック医薬品粉砕物の光安定性，第19回日本医療薬学会年会，2009.

小村誠，小児科領域の調剤実務と医薬品適正使用に向けた薬剤師の活動，日本小児臨床薬理学会，2009.

栗山猛，小児用剤形の問題点均一性および安定性，日本小児臨床薬理学会，2009.

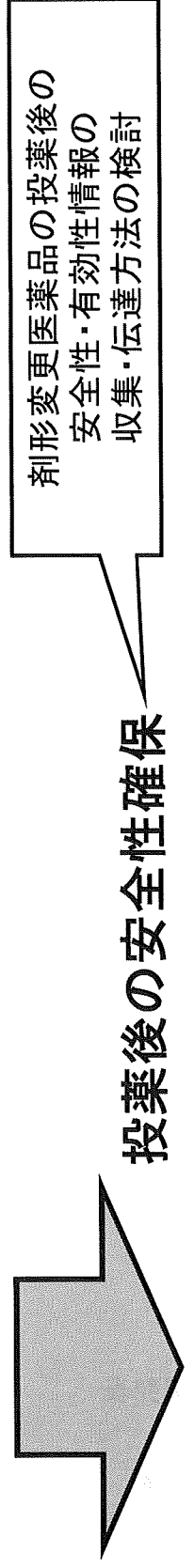
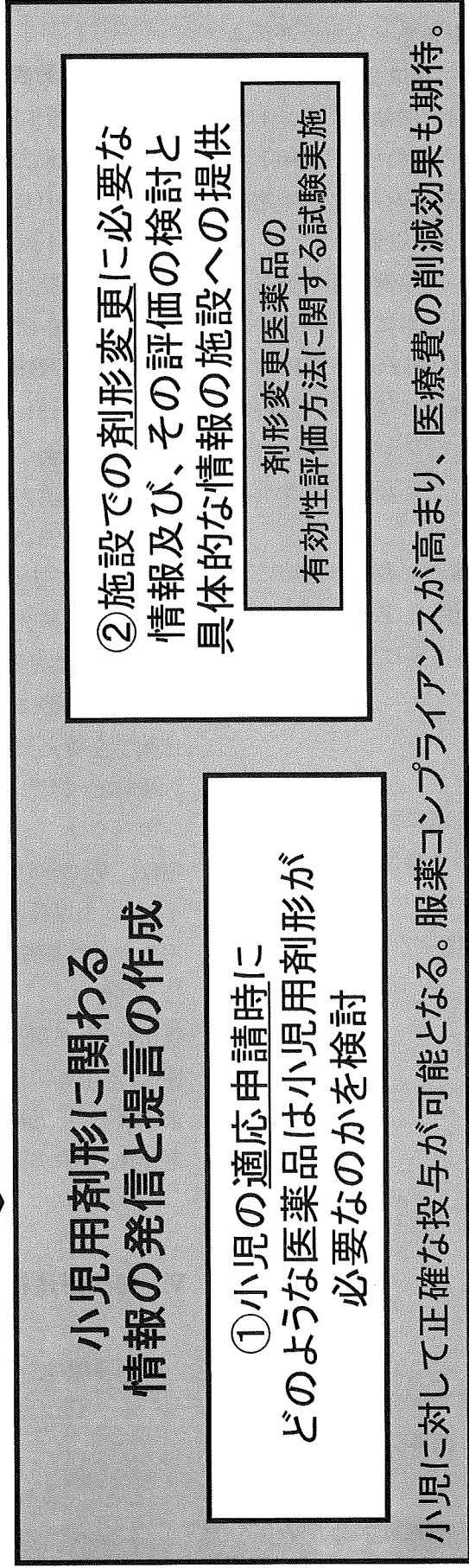
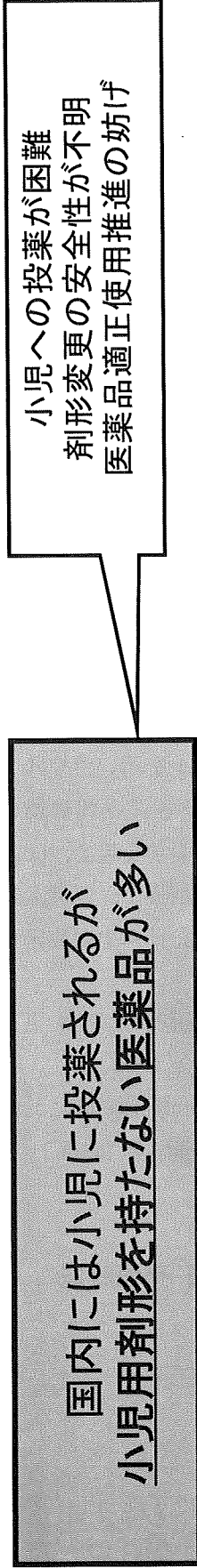
米子真記，小児用剤形の問題点家庭における薬剤管理，日本小児臨床薬理学会，2009.

VI. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし。

平成19～21年度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）

平成 21 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（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 副薬剤部長）

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形開発との連携の必要性が指摘されている。平成 19 年度は、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、及び日本製薬工業協会（製薬協）及び日本ジェネリック製薬協会（GE 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。平成 20 年度は、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、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、インタビューフォームの情報を基に、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。

本年度は、過去 2 年間の調査及び検討結果を踏まえ、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、総合的に検討を行った。

その結果、剤形変更することでその品質に問題があると考えられる医薬品や、剤形変更に手間のかかる医薬品、においや味に問題がある医薬品については、小児適応の開発・申請時に小児用剤形の開発を検討すべき条件の一つであると考えられた。

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。

平成 19 年度は、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、日本製薬工業協会（製薬協）及び日本ジェネリック製薬協会（GE 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

施した。

平成 20 年度は、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、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、インタビューフォームの情報を基に、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。

本年度は、過去 2 年間の調査及び検討結果を踏まえ、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、総合的に検討を行った。

B. 研究方法

1. 医療機関・保険薬局対象調査

(1) 調査対象施設

①小児薬物療法データネットワーク 34 施設

②上記施設近隣の保険薬局 114 施設

調査実施：Web 入力でのアンケート方式

(2) 調査項目

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。

2. 製薬企業を対象とした調査

(1) 調査対象企業

製薬協：51 社、GE 薬協：18 社

(2) 調査内容

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）開発のきっかけについて

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

⑤小児用剤形医薬品の開発が行われていない理由について

⑥小児用医薬品の開発を計画する段階で障害となるものについて

⑦小児用型医薬品の開発を行う場合、希望するインセンティブについて

3. インタビューフォームの記載内容調査

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調査した。

4. 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）

C. 研究結果

1. 医療機関・保険薬局対象調査

小児用剤形の開発を希望する医薬品として、ワーファリン錠、エルカルチン錠、ダントリウムカプセル、ドルナー錠、レニベース錠、アーチスト錠、エンドキサン P 錠、インデラル錠、グリチロン錠、コートリル錠、フロリネフ錠が各施設からの要望として高かった。また、製薬企業への薬剤開発希望理由について分析した結果、医療機関

では「使用量が多い理由」では、ワーファリン錠、レニベース錠、ダントリウムカプセル、アーチスト錠、ドルナー錠が上位を占めた。また、「品質的に疑問がある理由」では、ワーファリン錠、エルカルチン錠、ドルナー錠、レニベース錠が上位を占めた。

2. 製薬企業を対象とした調査

開発段階において小児適応取得に関して検討している企業は72%（製薬協）であった。小児用剤形（小児適応）開発のきっかけは「学会からの依頼」が最も多かった。過去5年間で剤形に係わらず小児領域の開発を行った企業は59%（製薬協）及び78%（GE薬協）であった。今後の小児用医薬品開発の予定があると回答したのは40%（製薬協）及び56%（GE薬協）であった。小児用剤形医薬品の開発が行われていない理由として、採算性がないことや低薬価であることが多かった。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、事業性がないことや治験の実施が困難であることが多かった。小児用型医薬品の開発を行う場合に希望するインセンティブは高薬価や特許期間の延長などが多かった。

3. インタビューフォームの記載内容調査

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ついて調査した結果、においについては57%で記載があり、無臭に近い医薬品が多かった。一方、味については27%しか記載がなく、「苦い」と記載されているものが多かった。

D. 考察及び結論

医療機関・保険薬局を対象とした調査で

は、使用量の多さや品質に疑問がある医薬品についての製剤開発の希望が多かった。また、製薬企業を対象とした調査では、半数以上の企業で小児領域の開発経験はあるものの、採算性や低薬価、治験の実施可能性が小児領域の開発の障害となっていることが明らかとなった。

例えば、製剤開発希望が最も多かったワルファリンについては、添付文書やインタビューフォームの情報から光により変色や含量低下が懸念される。また、エルカルチン錠は吸湿性が非常に強いいため粉砕することができず、錠剤を溶解し水剤として調製しているため、細かな用量調節や長期投与が困難である。ダントリウムカプセルは独特のだいたい色～褐色をしており、脱カプセル及び粉砕、分包後の分包機の掃除の時間まで調剤時間に見込まなければならず、調剤に非常に手間のかかる薬剤である。このような剤形変更することでその品質に問題があると考えられる医薬品や、剤形変更には手間のかかる医薬品については、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。

一方、全ての医薬品について小児用剤形の開発を求めることは現実的ではないことから、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、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。

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。しかし、においについては50%以上の医薬品について記載があったものの、味については約25%程度の医薬品にしか記載がなかったため、これらの情報については、添付文書やインタビューフォームでの情報の充実が望まれる。

平成17年度から開始されている厚生労働省の小児薬物療法検討会議において検討された医薬品はこれまでに8品目であり、当初の予定より検討できた医薬品が少なかった。その理由の一つに剤形の問題（散剤や注射剤などの新たな剤形が必要な医薬品が多く、検討が進まなかった）が挙げられる。

平成21年度より、小児薬物療法検討会議と未承認薬等使用問題検討会議を発展的に改組し、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」として引き続き検討されることとなった。この検討会議では効能・効果や用法・用量の追加だけではなく、医療上必要と考えられる剤形についても検討していく予定であることから、今後の検討に期待したい。

また、平成22年度より、新たな薬価制度として先発品の薬価に「新薬創出・適応外薬解消等促進加算」が付与されることとなった。これは、革新的な新薬の創出や適応外薬の開発等を目的に、後発品のない新薬で値引率の小さいものに一定率までの加算を行い、実質的に薬価を維持する制度である。この制度を活用することにより、小児用剤形の開発が進むことを期待する一方、米国では Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA) 及び Pediatric Research Equity Act (PREA)、EU では "Pediatric Regulation"

Regulation (EC) No.1901/2006, amended by Regulation (EC) No.1902/2006 として、小児用医薬品の開発促進を目的とする法律が施行されていることから、日本においても同様な政策を実施する時期に差し掛かっているのではないかと考える。

E. 研究発表

平成22年2月11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

調査対象品目

- 1 アーチスト錠
- 2 アカルディ Cap
- 3 アムロジン錠 (ノルバスク錠)
- 4 イムラン錠
- 5 インデラル錠
- 6 エルカルチン錠
- 7 エンドキサン錠
- 8 カタプレス錠
- 9 ギャバロン錠 (リオレサール錠)
- 10 グリコラン錠
- 11 グリチロン錠
- 12 コートリル錠
- 13 ザイボックス錠
- 14 ジフルカン Cap
- 15 セルセプト Cap
- 16 タケプロン Cap
- 17 ダントリウム Cap
- 18 タンボコール錠
- 19 ドルナー錠 (プロサイリン錠)
- 20 ブイフェンド錠
- 21 フラジール錠
- 22 フロリネフ錠
- 23 ペンタサ錠
- 24 ポラキス錠
- 25 メキシチール Cap
- 26 メドロール錠
- 27 ラボナ錠
- 28 レニベース錠
- 29 ワーファリン錠
- 30 硫酸ポリミキシンB錠

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）

平成 21 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（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

－現状における錠剤粉砕等剤形変更後医薬品の安定性情報について－

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 栗山 猛 （国立成育医療センター 薬剤部）

研究協力者 小嶋 純 （国立成育医療センター 治験管理室）

研究協力者 米子 真記 （国立成育医療センター 治験管理室）

研究要旨

小児の臨床の現場においては、日常的に医薬品の剤形変更が行われている。しかしながら、剤形変更に伴う有効性および安全性の情報は少なく、また品質についても同様である。このような現状では、医薬品の効果を最大限に発揮することはなく、患者を危険にさらしているほかない。そこで、剤形変更がよく行われているワルファリン錠の粉砕後の安定性について昨年調査した。その結果、ワルファリン錠の粉砕後の安定性に関する情報は、先発企業と一部後発品企業で異なっていた。この違いの原因が製剤による差（メーカー格差）であるのか、粉砕方法や分析条件による違いであるのか不明であった。そのため、本年度はワルファリン錠の市販品を購入し、粉砕方法や分析条件を統一して同時に安定性試験を行った。また、加藤らの報告¹⁾を受け、ワルファリン錠に次いで剤形変更および投与経路変更が多くなされているプロプラノロールおよびカルベジロールの剤形変更時の安定性情報についても調査した。

その結果、どのメーカーのワルファリンカリウム錠においても粉砕後の光安定性には問題があり、遮光保存が必要であることが判明した。特に、予製を行う場合には一層の注意が必要であり、患者さんに予製を出す場合には、遮光袋に入れ、かつ、光に不安定である旨を正しく伝える必要があると考えられた。また、プロプラノロールおよびカルベジロールについても、ワルファリンカリウム錠と同様な製剤により粉砕の可否が異なることがわかった。

A. 研究目的

小児の臨床の現場においては、日常的に医薬品の剤形変更が行われている。しかしながら、剤形変更に伴う有効性および安全

性の情報は少なく、また品質についても同様である。このような現状では、医薬品の効果を最大限に発揮することはなく、患者を危険にさらしているほかない。そこで、