

剤形変更がよく行われているワルファリン錠の粉碎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碎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、粉碎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、今回我々はワルファリン錠の市販品を購入し、粉碎方法や分析条件を統一して同時に安定性試験を行ったので報告する。

また、加藤らの報告<sup>1)</sup>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。

## B. 研究方法

### 1. 検体

#### 1) 検体

##### (1) 検体

表1に示す薬剤を購入した。

表1 安定性試験に供した薬剤一覧

種類	検体名	製造元
ワルファリン カリウム錠	ワーファリン錠1mg	エーザイ(株)
	ワーリン1mg	大洋薬品工業(株)
	ワルファリンカリウム錠 1mg「HD」	ニプロファーマ(株)
	ワルファリンK錠1mg	日新製薬(株)
乳糖	乳糖「ホエイ」	マイラン製薬(株)

##### (2) 保存検体

各ワルファリンカリウム錠を乳鉢で粉碎したものを保存検体とした。ただし、ワー

ファリン錠1mgについては、粉碎品に乳糖を加え、0.1%散にしたものも保存検体とした。各保存検体につき、曝光品、アルミ遮光品（アルミホイルで覆った）及び遮光品（遮光袋に入れた）をそれぞれ保存した。

## 2) 検体保存

### (1) 保存場所

株式会社応用医学研究所 検体管理センター 光安定性試験器

### (2) 保存条件

照度：1000lx

温度：30℃

湿度：65%RH

### (3) 保存期間

28日間

### (4) サンプルングポイント

曝光品、アルミ遮光品（アルミホイルで覆った）及び遮光品（遮光袋に入れた）をそれぞれ、保存開始後1, 3, 7, 14及び28日にサンプルングを行った。

## 2. 測定項目、測定時期及び繰り返し回数

### 1) 錠剤の含量測定

ワーファリン錠1mg（エーザイ(株)）、ワーリン1mg（大洋薬品工業(株)）、ワルファリンカリウム錠1mg「HD」（ニプロファーマ(株)）及びワルファリンK錠1mg（日新製薬(株)）につき、定量法に従い、含量を測定した。

### 2) 光安定性試験

曝光品、アルミ遮光品（アルミホイルで覆った）及び遮光品（遮光袋に入れた）をそれぞれ、保存開始時、保存開始後1, 3, 7, 14及び28日につき、性状及び定量法を実施した。

### 3) 粒度分布試験

粉碎後の各保存試料については、レーザー回折式粒度分布測定装置（マスターサイザー2000，シスメックス㈱）で粒度分布の測定を行った。

### 3. 標準品

ワルファリンカリウム標準品

規格：日本薬局方

製造元：（財）日本公定書協会

### 4. 測定方法

#### 1) 性状

秤量瓶上の本品を白紙上にて肉眼で観察した後、写真撮影を行った。

#### 2) 定量法

米国薬局方収載「Warfarin Sodium Tablets」の定量法を一部改変した HPLC 法で測定した。

### C. 研究結果

#### 1. 錠剤の含量測定

錠剤の含量測定の結果を下記に示す。

ワルファリン錠 1mg（エーザイ㈱）は 2.424～2.460mg/g，ワーリン 1mg（大洋薬品工業㈱）は 2.334～2.346mg/g，ワルファリンカリウム錠 1mg「HD」（ニプロファーマ㈱）は 2.522～2.537mg/g 及びワルファリン K 錠 1mg（日新製薬㈱）は 2.478～2.564mg/g であった。

#### 2. 光安定性試験

##### 1) 性状

性状の結果を下記に示す。

アルミ遮光品（アルミホイルで覆った）及び遮光品（遮光袋に入れた）について、

色調に経時変化は認められず、白色であったが、曝光品は保存開始後 28 日で微黄白色を呈した。

#### 2) 定量法

開始時のワルファリンカリウムの量を 100% とし、曝光条件下のワルファリンカリウムの残存率の結果を図 1 に示す。曝光条件下では、すべての製剤と倍散で残率の減少が認められた。

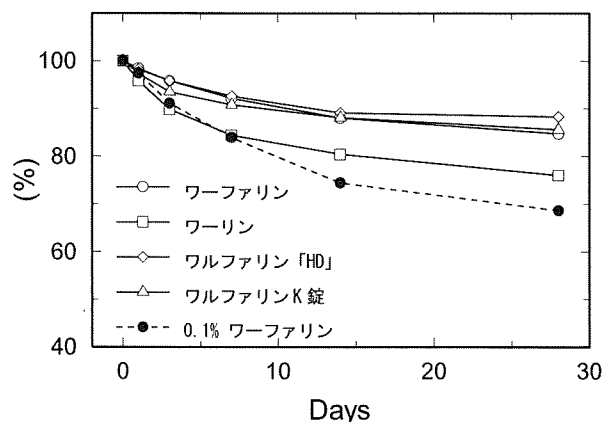


図 1. 各製剤の粉碎後の安定性結果

しかし、アルミ遮光品（アルミホイルで覆った）及び遮光品（遮光袋に入れた）については、残存率の明確な経時変化は認められなかった。

#### 3) 粒度分布

各粉碎品の粒度分布を図 2 および図 3 に示す。粒度分布は個々に異なっていた。

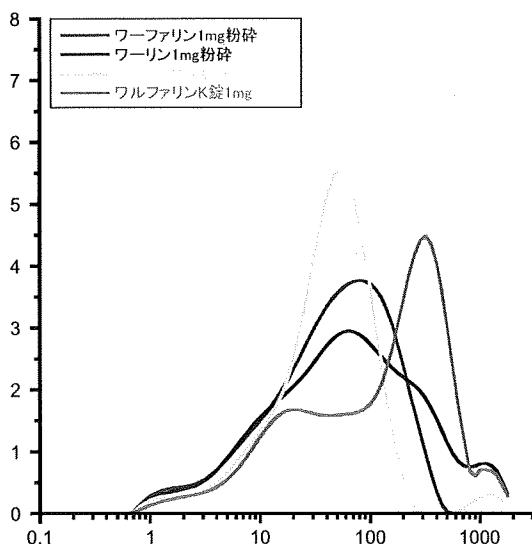


図 2. 各製剤の粒度分布

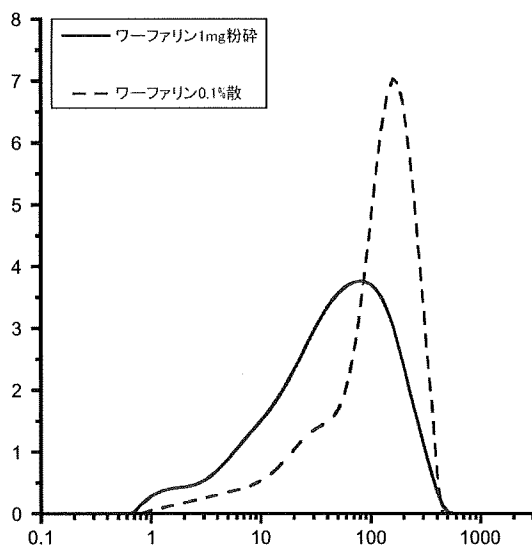


図 3. 粉砕品と倍散品の比較

#### D. 考察

今回、各製剤は乳鉢を用いて粉砕後、500 $\mu$ m の篩を通過したものをを用いた。また、安定性の条件として、日本の家庭環境での薬剤保管を考慮して ICH ガイドラインの中間条件の温度 30 $^{\circ}$ C、湿度 65% を選択した<sup>2)</sup>。さらに、照度は 1000lx とした点も、上記と同じ理由である。

粉砕および安定性を同一条件下で、かつ一度にすべての薬剤を比較した結果、曝光条件下では、全ての薬剤の含量は経時的に減少した。この含量低下は、開始後 3~7 日で規格値を下回るものと思われる。しかしながら、遮光条件下では含量の低下が認められなかったことから、PTP 包装から取り出して粉砕した場合には、遮光を施せば品質の確保が可能と結論される。

今回比較した製剤の中で、ワーリンが他の製剤に比較して安定性が悪かった。ワーリンの製造販売会社の粉砕後の安定性情報では、4 週間問題なし、と記載されているが、我々の結果と一致しなかった。しかし、近年、ワーリンの安定性情報が修正され、遮光条件という記載が加わった。

今回、驚いたことに、小児用に乳糖を用いて倍散した製剤が、光に対して最も弱い結果であった。単純に粉砕した場合より、含量低下が著しいことから、倍散調整後の保管方法には十分な注意として遮光が必要である。

含量低下の程度が製品により異なった理由は不明であるが、製品毎の粒度分布が異なっていたことや賦形剤も異なることなどが原因の一因かもしれない。

小児用剤形が考慮されていない場合、製薬メーカーへの問合せや「錠剤・カプセル剤粉砕ハンドブック（以下、粉砕ハンドブック）」<sup>3)</sup> に頼ることが多い。しかし、本来の承認事項には粉砕条件は含めないことから、製薬メーカーは粉砕後の安定性情報を有していない場合もある。実際、ワルファリンカリウム錠でも後発品メーカーは有していないところもあった。このため、粉砕ハンドブック（各製薬メーカーから粉

砕・開封の可否について得られた回答を編纂し、必要に応じて著者のコメントも付け加えられた)は、ほとんどの医薬品の粉碎後の安定性データがあり、非常に有用な書物である。

しかし、各製薬メーカーから粉碎情報を編纂した粉碎ハンドブックの粉碎可否と今回の結果は必ずしも一致しなかった。この点は、粉碎条件、安定性試験方法等がメーカーにより異なることと、結果の表示方法もばらばらであるため、十分な情報が記載されなかったために生じたものと思われる。

今回の試験は結果の良し悪しにかかわらず、医療現場への正確な情報提供が必要であると考え、安定性試験の受託機関(株式会社応用医学研究所)で、医薬品の製造承認申請資料を作成するのと同レベルで実施した。メーカーが行う粉碎後の安定性試験結果には、詳細な条件等が不明な場合があり、製品間の比較を行うことは容易ではない。このため、同一条件下(粉碎条件、測定条件など)で同時に比較することを試みた。

表2. プロプラノロール

会社名	商品名	可否	HP 有無	成分含量	理由
大日本住友 アストラゼネカ	インデラル	×	なし	10mg、20mg 素錠	苦みあり。光により着色する。粉碎時のデータ(薬物動態、臨床効果、安全性、安定性)なし
東和薬品	ソラシロール	(△)	なし	10mg 素錠	光によって含量低下および変色が予想される。主成分は味は苦く、光によって着色する。 [著]遮光保存
鶴原	アイデイトロール	△	なし	10mg、20mg 素錠	苦みあり。
日医工	ヘルツベース	△	なし	10mg 素錠	該当資料なし。遮光保存
ニプロジェネファ	メントリース	×	なし	10mg 素錠	

HP：製薬メーカーのホームページ

ワルファリンカリウム錠以外の小児病院等でよく粉碎されるプロプラノロール(表2)やカルベジロール(表3)についても、インタビューフォームや粉碎ハンドブック等を用いて調査したところ、ワルファリンカリウム錠と同様な製剤により粉碎の可否が異なることがわかった。この点は、ワルファリンカリウム錠と同じような安定性試験を行わない限り正しい評価できないこと

から、十分な注意が必要である。

今後は、錠剤の粉碎や脱カプセルの可否を知る手段として、粉碎ハンドブックだけでなく、最新の情報が盛り込まれたインタビューフォームなどを活用することも重要である。また、粉碎品と粉碎後に賦形剤を加えて調製した0.1%散の結果を比較すると、ワルファリンカリウム量の残存率が0.1%散で著しく低下した。粉碎品に賦形剤

を加えることで安定性の結果が異なることは、粉碎するだけでなく倍散の調製が必要なケースが多い小児の医療現場において新たな注意点である。今後は、ワルファリン

以外の医薬品についても正しく使用するために、安定性試験を実施し情報を発信していく必要性を強く感じた。

表3. カルベジロール

会社名	商品名	可否	HP 有無	成分含量	理由
第一三共	アーチスト	△	なし	1.25mg、2.5mg、10mg、 20mg F コート錠	光に不安定(着色する可能性あり。力価は低下しない)。 1.25mg&2.5mg: 主薬含量が少量であり、 粉碎末の均一性に注意
沢井	アーチワン	(○)	あり	10mg、20mg F コート錠	室温散光下、30 日間の保存において、 性状、含量に変化なし。においはない か、またはわずかに特異なにおいがある。
大洋	アテノート	○	あり	10mg、20mg F コート錠	粉碎開放 4 週間問題なし
東和薬品	アニスト	(△)	なし	10mg、20mg F コート錠	[著]主成分はわずかに特異な臭いがある
ジェイドルフ サンド	カルベジロール錠 10mg「JD」、20mg 「JD」	(△)	なし	10mg、20mg F コート錠	主成分はわずかに特異な臭いがある
辰巳 ニプロファーマ	カルベジロール錠 10mg「タツミ」、 20mg「タツミ」	△ (×)	なし	10mg、20mg F コート錠	要防湿 [著]室内散乱光、シャーレ開放 2 週間、 含量 94.4%まで低下する。用事粉碎

HP：製薬メーカーのホームページ

#### E. 結論

結論として、どのメーカーのワルファリンカリウム錠においても粉碎後の光安定性には問題があり、遮光保存が必要である。特に、予製を行う場合には一層の注意が必要である。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。

しかしながら、本来は小児用の剤形が開発されることが望ましく、薬剤師がその都

度粉碎することは、やはり適応外使用である。現在、小児用の剤形がないことから、急場として粉碎を行っている現状は、改善すべき重要な課題である。

#### F. 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

2) ICH Q1A 安定性試験ガイドライン

<http://www.pmda.go.jp/ich/quality.htm>

3) 錠剤・カプセル剤粉碎ハンドブック，第  
5 版，佐川賢一監修，p.434-435，株式会社  
じほう，東京，2009

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）

### 剤形変更医薬品の有効性等の評価に関する研究

#### - 医薬品添加物の種類と保存湿度がワルファリンカリウム光安定性に与える影響 -

研究分担者 村山 純一郎 （昭和大学病院 薬剤部長）

研究協力者 大塚 誠 （武蔵野大学 薬学研究所 教授）

研究協力者 馬場本（堀口）絵未 （武蔵野大学 薬学研究所 助教）

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

小児用医薬品の開発は多くの困難があることから、実際の小児医療では、頻繁に成人用錠剤粉砕やカプセルを開封し散剤として用いられている。これら小児用医薬品において、やむを得ず、日常的に行われている粉砕調剤が、どの程度、医薬品の安全性や有効性に影響を与えているか、定量的な研究はなされていない。そこで、小児用製剤として粉砕を余儀なくされるワルファリンカリウム錠に着目し、錠粉砕後の粉末の薬剤学的安定性試験として、室内光の影響を調査し、ジェネリック医薬品により粉砕処理品の光安定性が異なることが示された。

本年度は、これら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、ジェネリック医薬品による光安定性の相違について、製剤処方としての分解機構の相違として検討した。

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°C、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。

## 緒言

小児用医薬品の開発は多くの困難があることから、実際の小児医療では、頻繁に成人用錠剤粉砕やカプセルを開封し散剤として用いられている。これら小児用医薬品において、やむを得ず、日常的に行われている粉砕調剤が、どの程度、医薬品の安全性や有効性に影響を与えているか、定量的な研究はなされていない。そこで、本研究では、小児用製剤として粉砕を余儀なくされるワルファリンカリウム錠に着目し、錠粉砕後の粉末の薬剤学的安定性試験として、室内光の影響を調査し、平成20年度までに、原料医薬品の粉砕による影響や製剤処方異なる数種ジェネリック医薬品粉砕物の光安定性について報告し、ジェネリック医薬品により粉砕処理品の光安定性が異なることが示された。

本年度は、これら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、ジェネリック医薬品による光安定性の相違について、製剤処方としての分解機構の相違として検討し、若干の知見が得られたので報告する。

## 実験方法

試料：ワルファリンカリウム原末試料は、エーザイ株式会社から提供された試料を標準品として用いた。市販ワルファリンカリウム錠1mgは、表1に示した先発品1種(a)と後発品(b,c,d)3種を市場から購入して実験に適用した。それぞれ試料3錠を乳鉢で粉砕後、振動ボールミル(Retsh MM200, ドイツ連邦)を用い、18毎秒ストロークの

振動速度で30分粉砕し、スクリーンで分級し、150 $\mu$ m以下粒子径粉末を試料とした。表1に製剤添付文書に記載されている市販製剤の処方中に含まれる医薬品添加剤情報をもとに表2に示した医薬品添加剤を入手し、添加剤と原薬の相互作用について検証した。添加剤とワルファリンカリウムを1:1(約10mgずつ)で混合し、保存試料とした。

表1.

No	商品名	製造販売元	剤形	質量	添加物
a	ワルファリン錠 1mg	エーザイ株式会社	素錠	190mg	乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース
b	ワルファリンカリウム錠 1mg	ニプロファーマ株式会社	素錠	200mg	乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、 $\beta$ -CD、軽質無水ケイ酸、ヒドロキシプロピルスターチ、カルメロース、D-マンニトール
c	アレファリン錠 1mg	富士製薬工業株式会社	素錠	120mg	乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、 $\beta$ -CD、トウモロコシデンプン、カルメロースカルシウム、タルク
d	ワリン錠 1mg	大洋薬品工業株式会社 日本ジェネリック(販売元)	素錠	230mg	乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、 $\beta$ -CD、軽質無水ケイ酸、部分アルファ-化デンプン

それぞれ3錠を乳鉢で粉砕後、振動ボールミル(Retsh MM200)を用い、T/S 18で30分粉砕し、150 $\mu$ m以下のものを試料とした

表2. ワルファリンカリウムと添加剤の影響

添加剤種類	製造元	商品名
A 乳糖水和物	DMV International	lactose monohydrate milled 200M
B 結晶セルロース	旭化成ケミカルズ	セオラス PH
C D-マンニトール	和光純薬工業	製造専用(日本薬局方)
D トウモロコシデンプン	和光純薬工業	製造専用(日本薬局方)
E ステアリン酸マグネシウム	和光純薬工業	和光一級 植物由来
F タルク	和光純薬工業	和光一級 含水ケイ酸Mg
G 軽質無水ケイ酸	フロイント産業	アドソリダー101(日本薬局方)
H 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	信越化学工業	L-HPC LH-11
I カルメロース	ニチリン化学工業	NS-300
J カルメロースカルシウム	ニチリン化学工業	ECG-505
K ヒドロキシプロピルスターチ	フロイント産業	HPS-101(W)
L ヒドロキシプロピルセルロース	日本曹達	HPC-L
M $\beta$ -CD	ISPTechnologies, inc	プラスドン K-29/32
N 部分アルファ-化デンプン	旭化成ケミカルズ	PCS PC-10

保存条件：粉砕試料は、特注石英96ウェルプレートに、飽和塩類を含有させて、40 $^{\circ}$ C、湿度48%と75%に調湿した保存プレート装置に粉砕ワルファリンカリウム約15mgをそれぞれ精密に秤量し、毎分2回転の速度で回転させながら、室内用白色蛍光灯光



(4,710Lx~4,260Lx), 温度 40°C, 湿度 75%, の条件下保存した。

分析条件：保存粉碎標準試料（約 10mg）を一定量の水に溶解し，その容器を超音波で振動させ，50mL にメスアップした後，p-ヒドロキシ安息香酸プロピルを内部標準試料として含む溶液を一定量量り取り，移動相でメスアップし，以下に示した，高速液体クロマトグラフ（HPLC）装置に試料溶液 20mL をインジェクトし測定した。一方，錠剤粉碎においては，保存試料（約 15mg）を HPLC 移動相あるいは，水約 8mL を加え，超音波抽出 15 分処理後，移動相あるいは水で 10mL にメスアップした後，0.45 μm メンブランフィルターでろ過後，内標 p-ヒドロキシ安息香酸プロピル 50mg/mL を 0.5mL 加え，混合する。そのろ液 4mL を正確に量り HPLC 移動相で 5mL にメスアップして，20mL を HPLC で分析した。標準試料を基準として検量線を作成し，試料中の残存薬物濃度を測定評価した。

分析装置：Instrument；TOSOH, UV-8020, DP-8020, AS-8021, Column；GL Sciences CN-3 (4.6f×25cm), Column 温度；室温，移動層；H<sub>2</sub>O：CH<sub>3</sub>CN：CH<sub>3</sub>COOH=60：40：1, Detection；UV 283 nm, Flow rate；1mL/min

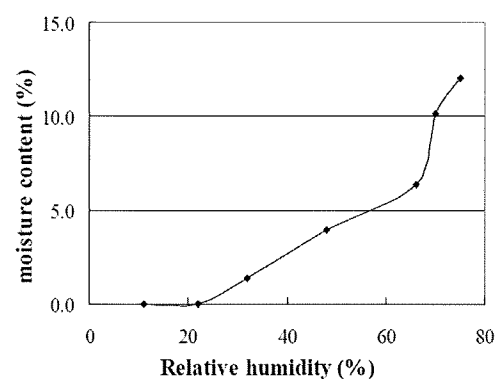
## 結果

### ワルファリンの吸湿性

ワルファリンカリウム原末の吸湿性を確認するために，40°C で種々の塩類溶液により調湿したデシケーター中で保存し，質量増加から，吸湿量を求めた。ワルファリンカリウムは，湿度 50% 以上で潮解しはじ

め 75% 相対湿度で溶液となった。吸湿曲線を図 1 に示した。湿度 22% まで吸湿 0% だったが，湿度 48% で 4% となり，湿度 66% で，見た目では潮解し吸湿量 6.2%，その後，急激に吸湿し，湿度 75% で，吸湿量 12% となった。これらの結果からワルファリンカリウム原末の臨界相対湿度は，66% となる。

図 1. ワルファリンカリウムの吸湿性



### 粉碎によるワルファリン結晶性の変化

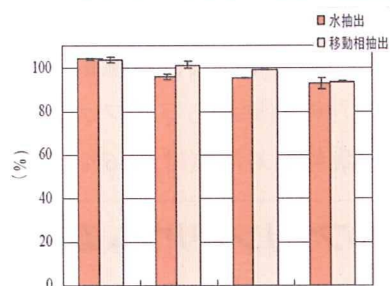
振動ボールミル粉碎 20 分後のワルファリン標準試料の X 線粉末回折図は，前報<sup>1)</sup>と同様に変化せず，低い結晶化度の結晶であった。

### 錠剤試料からのワルファリンの回収率

種々の市販製剤からのワルファリン測定回収率を検討した。それぞれの製剤を粉碎後，水あるいは，HPLC 移動層を添加して，薬物の回収率を求め，図 2 に示した。製剤 a と製剤 d は，抽出液が水の場合も移動層の場合も，統計的な差は，認められなかった。しかし，製剤 b と製剤 c は，移動層の抽出結果は，水を用いた場合と比較して有意に高い結果となった。このことから，前報<sup>1)</sup>で報告したジェネリック製剤の光安定性評

価試験を、抽出液を移動相として、再度検討した。

図2. ワルファリンカリウム錠の定量法

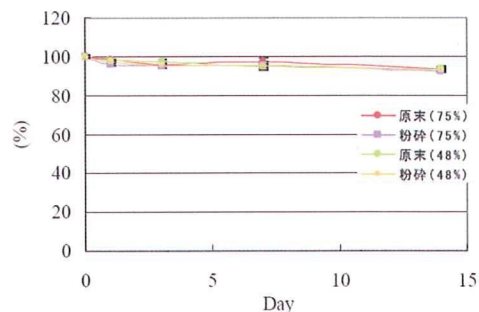


	a	b	c	d
ワルファリン含有量 (%) (水抽出)	103.97	95.75	95.25	92.80
S.D	0.4128	1.1491	0.1540	2.4291
ワルファリン含有量 (%) (移動相抽出)	103.58	101.23	99.27	93.45
S.D	1.3723	1.5428	0.5006	0.3027

#### 粉碎処理がワルファリン原末の結晶性と光安定性に与える影響

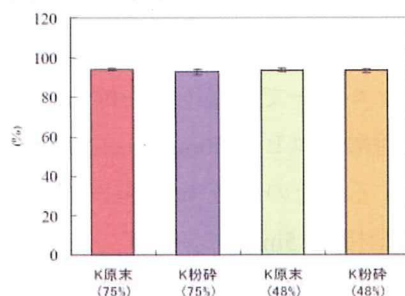
粉碎ワルファリン粉末を 5mg 精確に 96 ウェル中に標取し、40℃、湿度 48%と 75%、蛍光灯照射下で、2 週間光安定性試験を行った。図 3 に示したように、未粉碎試料と粉碎試料の光分解曲線は、ほぼ同等の光分解速度を示した。また、図 4 には、未粉碎試料と粉碎試料を 48%と 75%RH に保存し、光照射 2 週間後の分解率を示した。これらの結果から、未粉碎試料と粉碎試料は、共に 40℃、48%と 75%RH での 2 週間保存で、薬物含有量は、93%ほどで、ほぼ同等のワルファリン含有量を示した。この結果は、ワルファリン原末は、本実験で行われた粉碎処理では、結晶化度が変化しなかったことと考え合わせると、粉碎試料と未粉碎試料の光安定性は、ほぼ同等であることが明らかとなった。また、48%から 75%の湿度の変化でも大きな相違は、ないことが分かる。

図3. ワルファリンカリウム原末の光安定性



Warfarin potassium content (mean values  $\pm$  SD)  
(Temperature 40°C, humidity 75%, 48%)

図4. 湿度と光照射によるワルファリンカリウム原末の分解率



Variation of warfarin potassium content after 14 day (mean values  $\pm$  SD)  
(two-tailed Welch's *t* test, no significant difference)

#### 市販製剤粉碎試料の光安定性

図 5 に 4 種市販製剤粉碎試料粉末の光分解過程を示した。市販処方製剤の粉碎後の光安定性は、製剤により著しく異なった。図 6 に 2 週間後の各製剤の薬物残存量の結果を示した。ここに示したように粉碎試料の照射 2 週間後のワルファリン含有量は、 $a > b > c > d$  の順番であった。それぞれの製剤には独自の添加物が処方されていたが、最も安定性の低かった D 社品には、添加剤として部分アルファー化デンプンが特異的に処方されていた。原末医薬品の安定性が確保されていた、ワルファリンの場合、添加剤による安定性の低下が懸念された。この

結果から添加剤と薬物との反応性が、添加剤と製剤安定性の関係に与える影響について検討した。

図5. ワルファリンカリウム錠粉碎試料の光分解過程

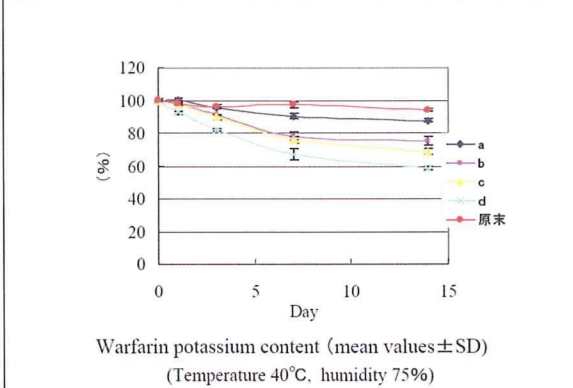
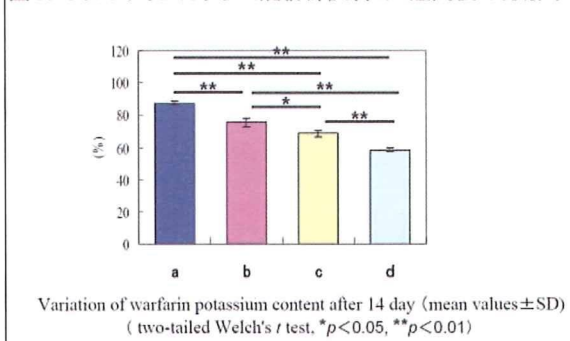


図6. ワルファリンカリウム錠粉碎試料の2週間後の分解率



### 各種医薬品添加剤がワルファリンの光安定性に与える影響

各種添加物と薬剤を質量比 1:1 で混合後、40°C、75%相対湿度で、光安定性試験を行った。図 7 に各種添加剤配合がワルファリンの安定性に与える影響を示した。保存時間 0 日は、配合添加剤自体の薬物への分解性亢進を示し、2 週間後のデータは、添加物と光照射の両者の効果を表している。保存後直後では、最も悪かったのは、カルメロースが、93.27%、2 番目が部分アルファ-化デンブンの 95.43%であった。一方、光照射後 2 週間では、最も悪かったのは、ヒドロキシプロピルセルロースで、85.23%で

あり、D マンニトールが、2 番目で 86.84%であった。医薬品添加物と薬物の組み合わせによる分解と光照射の影響は、添加物表面の酸性度が影響していることが考えられることから、それぞれの表面酸性度を測定した結果を表 4 に示した。タルクと軽質無水ケイ酸は、弱酸性であり、ヒドロキシプロピルセルロースとステアリン酸マグネシウムは、中性であったが、その他の添加剤は、微弱酸性を示した。ここに示したように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、明確な結論を出すことができなかった。添加物によるロット差による不純物含有量や添加物の複合配合による相乗作用などが考えられるが、さらにより詳細な検討が必要である。

図7. 医薬品添加剤種が与えるワルファリンカリウムの光安定性への影響

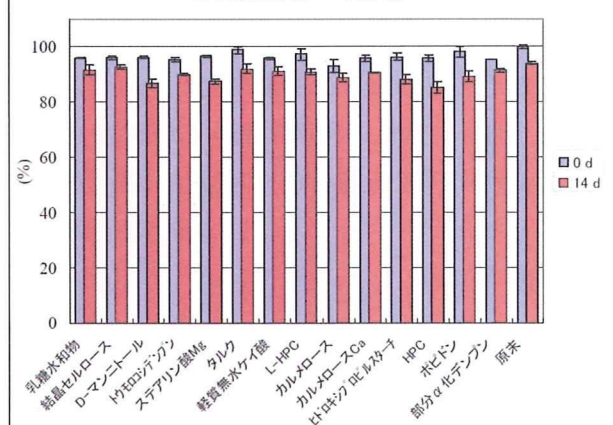


表3. 医薬品添加剤の酸度

Acid strength of additive agent	
添加剤種類	<i>H<sub>a</sub></i>
A 乳糖水和物	+4.8 to +6.0
B 結晶セルロース	+4.8 to +6.0
C D-マンニトール	+4.8 to +6.0
D トウモロコシデンプン	+4.8 to +6.0
E ステアリン酸マグネシウム	+6.0 to +7.1
F タルク	+3.5 to +4.8
G 軽質無水ケイ酸	+3.5 to +4.8
H 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	+4.8 to +6.0
I カルメロース	+4.8 to +6.0
J カルメロースカルシウム	+4.8 to +6.0
K ヒドロキシプロピルスターチ	+4.8 to +6.0
L ヒドロキシプロピルセルロース	+6.0 to +7.1
M ホビドン	+4.8 to +6.0
N 部分アルファ-化デンブン	+4.8 to +6.0
warfarin potassium	+9.3 to +9.9

\*Indicators used for Methyl Orange, Methyl Red, Bromocresol purple, Bromthymol blue

## 結論

医薬品剤形は、最終剤形を維持することを前提に薬剤の有効性や安全性を科学的に担保している。小児用剤形の普及が遅れるなか、臨床薬剤師の努力で小児に対する薬剤投与設計が行われているが、所定の剤形を粉碎調剤などでやむを得ず、変更する場合には、その有効性と安全性に細心の注意を払わなければならない。

## 謝辞

本研究は、厚生労働科学研究費補助金と武蔵野大学ハイテクリサーチ，MEXT. HAITEKU (2004-2008)によった。

## 文献

- 1) 石川洋一，平成 20 年度総括・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」，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，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）

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

## 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 副薬剤部長）

### 研究要旨

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。

### A. 研究目的

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。

### B. 研究方法

#### 【調査協力施設】

全国 34 施設の小児薬物療法ネットワーク協力施設：34 施設（表 1）

#### 【対象症例】

年齢が 16 歳以下であり、以下の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とした。

#### 【調査対象医薬品】

小児薬物療法において剤形変更又は投与経路変更によって投与されることの多い以下の 5 品目の医薬品とした。

①ワルファリンカリウム錠（ワーファリン錠 1mg 等） 粉碎投与

- ②ミダゾラム注射液（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 $\mu$ g、プロサイリン錠 20 等）粉砕投与
- ⑤クロラゼブ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

#### 【目標症例数】

本調査の目標症例数は、各対象医薬品毎に 100 例とし、調査協力施設においては各対象医薬品毎に 5 症例以上とした。

#### 【調査項目】

本調査の調査項目は、患者背景、治療経過、剤形、変更情報に関する以下の項目とした。

##### (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
- ③その他特記事項

#### 【調査方法】

調査方法は、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 画面より入力する方法とした。症例情報の入力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。

各施設における調査項目情報収集の方法は、一定の条件においてプロスペクティブ調査とレトロスペクティブ調査の選択を可能とした。プロスペクティブ調査は、調査対象症例の情報を把握後、速やかに登録を行い、可能な限り連続した症例での調査実施とした。レトロスペクティブ調査は、過去に調査対象医薬品を服用した全症例の調査が可能である施設において、連続した症例を調査対象とすることを条件として可能とした。

#### 【調査期間】

調査期間は、プロスペクティブ調査では平成 20 年 2 月 1 日から平成 21 年 7 月 31 日とし、登録期間は平成 20 年 2 月 1 日から平成 21 年 3 月 31 日とした。また、レトロスペクティブ調査は平成 19 年 4 月 1 日からの調査を可能とした。

（倫理面への配慮）

本調査では個人情報の取り扱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. 結果

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、平成21年7月31日にて調査を終了した。

1年6ヶ月の調査期間において、21施設から322症例のデータが収集できた。（図1-1）

#### 【調査協力施設毎のデータ入力症例数】

症例データは21施設より報告があり、各施設における報告症例数は31症例から1症例であった。（図1-2）

#### 【調査成分毎の報告症例数】

調査を実施した5成分の医薬品についての報告症例数は、ベラプロストナトリウム錠(粉碎投与)：111例、ワルファリンカリウム錠(粉碎投与)：99例、プロプラノロール塩酸塩錠(粉碎投与)：77例、ミダゾラム注射液(経口投与)：27例、クロラゼブ酸二カリウムカプセル(粉碎・脱カプセル投与)：8例であった。調査における目標症例数は各調査医薬品毎に100成分としたが、ミダゾラム注射液(経口投与)とクロラゼブ酸二カリウムカプセル(粉碎・脱カプセル投与)については、目標症例数に大きく届かなかった。ミダゾラム注射液については使用が特定の施設に限られていたこと、クロラゼブ酸二カリウムカプセルについては使用症例数が予想を大きく下回っていたことが理由として考えられる。その他の3医

薬品については、

ほぼ目標症例数を達成することが出来た。

#### 【ワルファリンカリウム錠(粉碎投与)】

##### ①年齢分布（図2-1）

2歳以下の症例が全体の63.6%（63例／99例）と大きな割合を占めていた。

##### ②男女比（図2-2）

男性52.5%（52例／99例）、女性47.5%（47例／99例）と割合に偏りはなかった。

##### ③使用目的（図2-3）

使用理由は「血栓塞栓症」との報告が39.4%（39例／99例）と多かったが、その他の使用理由も「川崎病」、「術後の血栓予防」など血栓塞栓の治療又は予防の理由であった。

##### ④投与量（図2-4,5,6,7,8）

体重1kg当たりの開始時1日投与量は0.05mg/kg～0.1mg/kgの症例が全体の73.07%（65例／89例）であった。

##### ⑤服用日数（図2-9）

評価時までの服用日数は、90日超120日以下の症例が33.3%（32例／96例）であったが、300日を超える症例も16.7%（16例／96例）ほどあった。

##### ⑥評価時の服用状況（図2-10）

評価時の服用状況は、80.9%（80例／99例）が服用を継続しており、中止・終了となった症例は16.1%（16例／99例）であった。

##### ⑦有効性評価（図2-11）

77.8%（77例／99例）の症例が改善以上であった。

##### ⑧安全性評価（図2-12）

99例のうち3例（3.0%）に副作用の報告があった。

##### ⑨調剤上の工夫（図2-13）

院外処方のための不明例（19例）を除く80例のうち、26.3%（21例／80例）の症例で調剤後の遮光袋保存が実施され、

3.8% (3例/80例) で90以内の調剤制限が実施されていた。

#### ⑩注意事項の情報提供 (図 2-14)

院外処方のための不明例 (21例) を除く78例のうち、患者及び保護者への保存に関する説明書の提供が25.6% (20例/78例) で、薬袋への保存に関する注意書きが20.5% (16例/78例) で、窓口での口頭説明が2.6% (2例/78例) で実施されていた。

#### ⑪副作用症例 (図 2-15)

報告のあった3例の副作用症状は、肝障害、出血、鼻出血であった。特に粉砕が関与していると思われるようなところはなく、各症例の詳細については図 2-15 に記載した。

### 【プロプラノロール塩酸塩錠(粉砕投与)】

#### ①年齢分布 (図 3-1)

0歳以下の症例が全体の64.9% (50例/77例) と大きな割合を占めていた。

#### ②男女比 (図 3-2)

男性の割合が58.4% (45例/77例) と、女性の割合より多かった。

#### ③使用目的 (図 3-3)

主な使用理由は「発作性頻拍の予防」(20.8%)、「期外収縮」(15.6%)、「ファロー四徴症」(15.6%)「無酸素発作の予防」(13.0%)などであった。

#### ④投与量 (図 3-4,5,6,7,8)

体重の報告にあった71例における体重1kg当たりの開始時1日投与量は0.5mg/kg~1.0mg/kgの症例が36.6% (26例/71例)、1.0mg/kg~1.5mg/kgの症例が28.2% (20例/71例) と全体の約65%を占めていた。

#### ⑤服用日数 (図 3-9)

不明の症例1例を除く症例76例における評価時までの服用日数は、30日以下の症例が23.7% (18例/76例)であったが、

150日を超える症例も28.9% (22例/76例) ほどあった。

#### ⑥評価時の服用状況 (図 3-10)

評価時の服用状況は、服用継続例が53.29% (41例/77例)、中止・終了となった症例が42.9% (33例/77例)であった。

#### ⑦中止・終了の理由 (図 3-11)

評価時において中止・終了となっていた33例の継続服用しなかった理由は、84.8% (28例/33例) が症状改善のためであった。

#### ⑧有効性評価 (図 3-12)

71.4% (55例/77例) の症例が改善以上であった。

#### ⑧安全性評価 (図 3-13)

全症例 (77例) において、副作用の報告はなかった。

#### ⑨調剤上の工夫 (図 3-14)

院外処方のための不明例 (15例) を除く62例のうち、90日調剤制限や乾燥剤添付などの対応を行っていた症例は16.1% (10例/62例) であり、83.9% (52例/62例) の症例では、特に対応が行われていなかった。

#### ⑩注意事項の情報提供 (図 3-15)

院外処方のための不明例 (15例) を除く62例のうち、患者及び保護者への保存に関する説明書の提供、薬袋への保存に関する注意書き、窓口での口頭説明などの対応が行われていた症例は30.6% (19例/62例) であり、62.9% (39例/62例) では対策が実施されていなかった。

### 【ベラプロストナトリウム錠(粉砕投与)】

#### ①年齢分布 (図 4-1)

0歳以下の症例が全体の63.1% (79例/111例) と大きな割合を占めていた。

#### ②男女比 (図 4-2)

男性の割合に偏りはなかった。

#### ③使用目的 (図 4-3)



主な使用理由は「原発性肺高血圧症」及び「肺高血圧」が83.8% (93例/111例)であった。

#### ④投与量 (図4-4,5,6,7,8)

体重の報告があった110例における体重1kg当たりの開始時1日投与量は0.9 $\mu$ g/kg超~1.0 $\mu$ g/kgの症例が19.1% (21例/110例)と一番多く、次は0.4 $\mu$ g/kg超~0.5 $\mu$ g/kgの症例の14.5% (16例/110例)であった。

#### ⑤服用日数 (図4-9)

評価時までの服用日数は、90日超~120日以下の症例が33.7% (34例/101例)と多く、200日を超える症例も28.7% (28例/101例)ほどであった。

#### ⑥評価時の服用状況 (図4-10)

評価時の服用状況は、服用継続例が69.4% (77例/111例)、中止・終了となった症例が24.39% (27例/111例)であった。

#### ⑦中止・終了の理由 (図4-11)

評価時において中止・終了となっていた27例の継続服用しなかった理由は、77.8% (21例/27例)が症状改善のためであった。

#### ⑧有効性評価 (図4-12)

55.0% (61例/111例)の症例が改善以上であった。

#### ⑧安全性評価 (図4-13)

報告症例 (111例)において、1例の副作用の報告があった。

#### ⑨調剤上の工夫 (図4-14)

院外処方のための不明例 (16例)を除く95例のうち、30日調剤制限や乾燥剤添付などの対応を行っていた症例は16.8% (16例/95例)であり、83.2% (79例/95例)の症例では、特に対応が行われていなかった。

#### ⑩注意事項の情報提供 (図4-15)

院外処方のための不明例 (16例)を除

く95例のうち、患者及び保護者への保存に関する説明書の提供、薬袋への保存に関する注意書きなどの対応が行われていた症例は24.2% (23例/95例)であり、75.89% (72例/95例)では対策が実施されていなかった。

#### ⑩副作用症例 (図4-16)

報告のあった1例の副作用症状は、血小板減少であった。特に粉砕が関与していると思われるようなところはなく、症例の詳細については図4-16に記載した。

#### 【ミダゾラム注射液(経口投与)】

##### ①年齢分布 (図5-1)

1歳の症例が全体の29.6% (8例/27例)であり、0歳から9歳までの症例の報告があった。

##### ②男女比 (図5-2)

男性の割合が63.0% (17例/27例)と、女性の割合より多かった。

##### ③使用目的 (図5-3)

使用理由は全症例 (27例)が「麻酔前投薬」であった。

##### ④投与量 (図5-4,5)

体重1kg当たりの1回投与量は0.4mg/kg~0.5mg/kgの症例が51.9% (14例/27例)、0.5mg/kg~0.5mg/kgの症例が44.4% (12例/27例)であった。

##### ⑤有効性評価 (図5-6)

74.1% (20例/27例)の症例が改善以上であった。

##### ⑥安全性評価 (図5-7)

全症例 (27例)において、副作用の報告はなかった。

##### ⑦調剤上の工夫 (図5-8)

苦味の対策のため、全症例において単シロップ単味、又は単シロップとバナナフレーバーが添加されていた。

#### 【クロラゼパ酸二カリウムカプセル (粉砕・脱カプセル投与)】

##### ①年齢分布 (図6-1)

2歳から12歳の症例8症例の報告があった。

②男女比 (図 6-2)

男性の割合が87.5% (7例/8例) と、女性の割合より多かった。

③使用目的 (図 6-3)

主な使用理由は「てんかん」 (75%:6例/8例) であった。

④投与量 (図 6-4,5,6)

体重1kg当たりの開始時1日投与量は最小0.24mg/kg～最大0.54mg/kgの幅があった。

⑤服用日数 (図 6-7)

8例の評価時までの服用日数は、92日～767日までであった。

⑥評価時の服用状況 (図 6-8)

評価時の服用状況は、服用継続例が62.5% (5例/8例)、中止・終了となった症例が25.0% (2例/8例) であった。

⑦有効性評価 (図 6-9)

25.0% (2例/8例) の症例が改善、62.5% (5例/8例) の症例がやや改善であった。

⑧安全性評価 (図 6-10)

報告症例 (8例) において、1例の副作用の報告があった。

⑨調剤上の工夫 (図 6-11)

院外処方のための不明例 (3例) を除く5例のうち、3例において14日調剤制限が行われていた。

⑩注意事項の情報提供 (図 6-12)

院外処方のための不明例 (4例) を除く4例のうち、3例で患者及び保護者への保存に関する説明書の提供、窓口での保存に関する口頭説明が行われていた。

## D. 考察

### 【ワルファリンカリウム錠(粉碎投与)】

ワルファリンカリウム錠は、光によって含量が著しく低下するために<sup>1) 2)</sup>、粉碎

調剤を行う際には遮光保存が必要とされている。また、小児への投与については、

「小児に対する安全性が確立していない。」<sup>3)</sup>とされているが、小児臨床においても汎用されている薬剤である。

今回の調査では、99例のデータが収集でき、その多くは心疾患関連の手術症例などに使用されていた。本剤は小児においてもINR値を指標として投与量が調節されており<sup>2)</sup>、本調査における有効性は改善以上84.8%と良い成績であった。

また、安全性については3例の副作用例の報告があったが、ワルファリンカリウムとの因果関係が疑われる2例 (肝障害1例、鼻出血1例) では、症状が軽微であり、いずれも継続投与をしながら副作用症状が回復している症例であった。

本剤の調剤については、半数以上の症例 (52.5% : 42例/80例) で調剤後の遮光対策や、本人及び保護者への保存に関する注意喚起など、薬剤師による製剤の安定性に対する対策が実施されていた。

### 【プロプラノロール塩酸塩錠(粉碎投与)】

プロプラノロール塩酸塩錠は、苦味や光による着色などにより粉碎調剤が不可とされている。<sup>1) 4) 5)</sup>

小児への投与については、添付文書において「低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。」とされている。<sup>6)</sup>

今回の調査では、77例のデータが収集でき、その多くは発作性頻拍の予防、期外収縮などの不整脈用薬として使用されていた。有効性については改善以上71.4%であり、正確な比較は出来ないが成人の不整脈における有効性と比べても良い成績であった。<sup>4)</sup>

また、安全性については副作用例の報告はなく、安全に使用されていた。

本剤の調剤については、半数近くの症例

(45.25% : 28 例 / 62 例) で調剤後の乾燥剤添付や、本人及び保護者への保存に関する注意喚起など、薬剤師による製剤の安定性に対する対策が実施されていた。

#### 【ベラプロストナトリウム錠(粉碎投与)】

ベラプロストナトリウム錠は、強い刺激性や給湿性、及び光による含量低下のため粉碎調剤が不可とされている。<sup>1) 7) 8)</sup>

小児への投与については、添付文書において「小児等に対する安全性は確立していない。(使用経験がない)」とされている。<sup>9)</sup>

今回の調査では、111 例のデータが収集でき、その多くは肺高血圧症に使用されていた。有効性については改善以上 55.0% であり、正確な比較は出来ないが成人の肺高血圧症における有効性と比べても良い成績であった。<sup>9)</sup>

また、安全性については 1 例の副作用例の報告があり、重篤な血小板減少が起きた症例であったが、本剤の投与中止により回復している。副作用の頻度としては、使用成績調査より高頻度となることはなかった。

<sup>10)</sup> 本剤の調剤については、33.7% (32 例 / 95 例) の症例で調剤の日数制限、調剤後の乾燥剤添付、本人及び保護者への保存に関する注意喚起などの薬剤師による製剤の安定性に対する対策が実施されていた。

#### 【ミダゾラム注射液(経口投与)】

ミダゾラム注射液は、麻酔前投薬や鎮静などに使用される注射剤である。<sup>10)</sup>

小児においては一部の施設において麻酔時の鎮静目的に経口投与や舌下投与が行われており、その有用性が報告されている。

<sup>11)</sup> 今回の調査では、3 施設より 27 例のデータが収集でき、全ての症例が麻酔前投薬に使用されていた。有効性については改善以上 74.10% (20 例 / 27 例) であり、有効に使用されていることが示唆された。

安全性については副作用例の報告はなく、

問題点は指摘されなかった。また、調剤時の対策としては、苦味対策として全症例において単シロップやバナナフレーバーの添加が実施されていた。

#### 【クロラゼブ酸二カリウムカプセル (粉碎・脱カプセル投与)】

クロラゼブ酸二カリウムカプセルは、吸湿性、光による着色、苦味などのために粉碎不可とされている。<sup>1) 12)</sup>

小児への投与については、添付文書において「本剤の小児等に対する安全性は確立していない。小児、特に乳・幼児には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ、慎重に投与すること。

[乳・幼児では本剤の作用が強くあらわれるおそれがある。]」とされているが<sup>13)</sup>、小児の部分発作治療における補助薬剤として有用とされている。<sup>14)</sup>

今回の調査では、8 例のデータが収集でき、そのうち 6 例がてんかんに使用されていた。有効性については、有効以上 28.7% (2 例 / 7 例) であったが、有効性評価症例 7 例の全てでやや有効以上の評価であった。また、安全性については 1 例の副作用例の報告があったが、症状が軽微な眠気の症例であり、服用を継続しながら回復している。本剤の調剤については、60.0% (3 例 / 5 例) の症例で本人及び保護者への保存に関する注意喚起などの薬剤師による製剤の安定性に対する対策が実施されていた。

#### E. 結論

本調査においては、小児薬物療法において粉碎や投与経路変更による投与が汎用されていると思われる医薬品 5 成分についての有効性及び安全性に関する調査を実施した。調査全体で 21 施設から 322 症例のデータを収集することができ、小児薬物療法ネットワーク協力施設の薬剤師主体による調査が効果的に実施できることが確認でき

た。

各成分については、ワルファリンカリウム錠、プロプラノロール塩酸塩錠、ベラプロストナトリウム錠については、目標症例数以上かそれに近い症例数が収集でき、小児薬物療法において粉碎投与による服用が汎用されていることが確認された。また、ミダゾラム注射液の経口投与については、一部の施設においては汎用されていることが確認された。クロラゼパ酸二カリウムカプセルについては、有用であることは報告されているが、汎用されている実態は確認できなかった。

各成分の粉碎投与及び経口投与における有効性及び安全性については、本調査においては問題点として指摘するようなことはなく、各施設において有効で安全に使用されていることが確認された。

また、各成分ともに半数程度の症例で調剤時に薬剤師による安定性や服用に関する対策が講じられており、小児薬物療法における薬剤師の役割が再認識される結果であった。

しかし薬剤師による調剤時の安定性対策については実施している施設とそうでない施設がみられ、対応の統一が望まれるところである。特にワルファリンカリウム錠は粉碎による光による著しい含有量低下が報告されているにも関わらず特に対策が取られていない症例も多くあり、必要な対策の徹底と情報の提供が必要であることが認識される結果であった。

平成21年11月には2社よりワルファリンカリウム細粒製剤が発売になったが、両製剤ともに遮光保存が必要な製剤であり、今後も薬剤師による対策が引き続き必要で

ある。

今回の調査では、4成分については粉碎投与について問題があるとされているとされている薬の調査を行ったが、各施設において問題なく汎用されている実態があった。

有効で安全な投与が行われているのは、薬剤師による調剤時の対策によるところが大きい。安全対策の実施は各施設において対応がまちまちである。今後、臨床の場に粉碎の可否や安全対策の可否をより適切に判断できるような情報が提供されることが必要であると再認識した。

また、ミダゾラム注射液の経口投与についても、有効で安全に使用できている実態があり、限られた施設だけでなく広く使用出来るように製剤化が望まれるところである。

今回の調査結果が、小児薬物療法において有用なデータとして利用され、小児用製剤の開発の一助になることを望むものである。

本調査の「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。

## F. 健康危惧情報

特になし

## G. 研究発表

平成22年2月13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) 第5版 錠剤・カプセル剤粉碎ハンドブック（じほう,2008年7月）