

# 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 19～21 年度 総合研究報告書

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）

## 研究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

研究分担者 櫛田 賢次 （国立成育医療センター 前薬剤部長：平成 19 年度）

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  
：平成 20～21 年度）

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）

研究協力者 八代 智子 （国立成育医療センター 薬剤部）

研究協力者 丸井 裕子 （日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 PMS 部会）

研究協力者 浅田 和広 （日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 PMS 部会）

研究協力者 高橋 嘉輝 （日本ジェネリック製薬協会 製剤研究会 副委員長）

### 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。

平成 21 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。

これらの結果から、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。

平成21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。また、提示した調査対象薬以外での小児用剤形開発希望薬剤についても同様の調査を行った。

#### (3) 医療施設での剤形変更後の対応調査

##### ①吸湿に注意を要する薬剤

##### ②遮光に注意を要する薬剤

##### ③味・臭いに注意を要する薬剤

##### ④細胞毒性のある薬剤

## 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、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。

#### 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）

### C. 研究結果

#### 1. 医療機関・保険薬局対象調査

##### (1) 小児用剤形開発を希望する薬剤調査

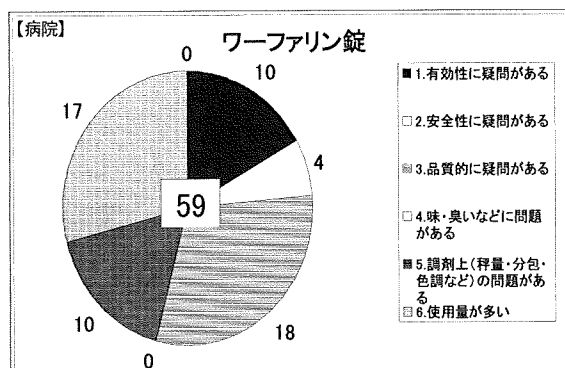
医療機関回収率：97% (33/34)

保険薬局回答数：114件

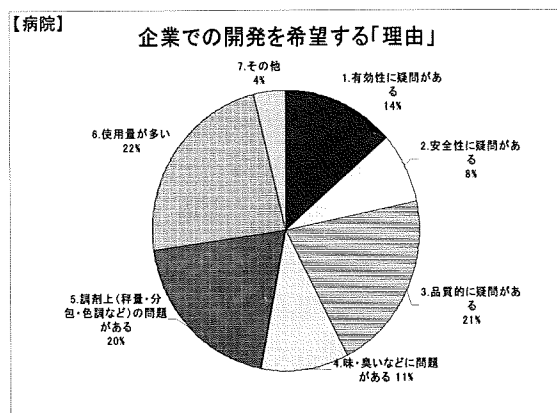
小児用剤形を希望する各理由のポイント数の合計から、以下の医薬品の要望が多かった。括弧内はポイント数である。

医療機関ではワーファリン錠（59）、エルカルチン錠（56）、ダントリウムカプセル（53）、ドルナー錠（50）、レニベース錠（43）、アーチスト錠（40）、エンドキサンP錠（39）、インデラル錠（34）、グリチロン錠（30）が各施設からの要望が特に高かった。

保険薬局ではワーファリン錠（38）、レニベース錠（25）、コートリル錠（19）、インデラル錠（18）、フロリネフ錠（17）、アーチスト錠（17）の順番であった。



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（17）、レニベース錠（15）、ダントリウムカプセル（14）、アーチスト錠（13）、ドルナー錠（13）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（18）、エルカルチン錠（17）、ドルナー錠（14）、レニベース錠（12）が上位を占めた。また、「調剤上（秤量・分包・色調等）の問題がある」理由では、ダントリウムカプセル（21）、エルカルチン錠（16）、エンドキサンP錠（11）が上位を占めた。また、保険薬局の調査結果からもほぼ同様の薬剤が上位を占めた。



調査対象薬剤以外で小児用剤形の開発を希望する薬剤は、新薬で使用頻度が多いガバペン錠、トラクリア錠、小児が服薬する際、既存の散剤では服薬量が多くなるプレドニゾロン散（1%）、ロンゲス錠などの要望があった。

## (2) 剤形変更した薬剤の対応調査結果

吸着に注意を要する薬剤について、どのように患者説明を行っているか調査した。その結果、医療機関は「特に何も行っていない」が 56.3%であるのに対し、保険薬局では「保存方法を説明して与薬」が 33.5%、「乾燥剤（シリカゲル）入りビニール袋で与薬」31.7%と適正な説明・対応を行っていた。

遮光に注意を要する薬剤への対応では、医療機関は「遮光袋に入れて与薬している」が 11.4%、「遮光保存について与薬時説明している」が 9.5%、「何も行っていない」が 62.0%であったが、保険薬局では「遮光保存について与薬時説明している」が 33.5%、「遮光袋に入れて与薬している」が 16.4%、「何も行っていない」が 62.0%で医療機関と保険薬局の対応では大きな差が判明した。

味・臭いに注意を要する薬剤への対応では、医療機関では「特になし」が 82.7%、保険薬局では約 30%が何らかの説明を行っており、「特になし」は 39.6%であった。

細胞毒性のある薬剤（医療スタッフ）の対応では、医療機関では「調剤に使用した調剤器具は洗浄し、散薬分包機は掃除する」が 46.4%、「調剤者はマスク・防護メガネ等を使用する」が 29.1%、服用させた後、手洗いを行うことを説明している」が 5.3%で合計 80.8%、保険薬局でも同様に 80.5%が何らかの対応を行っていた。

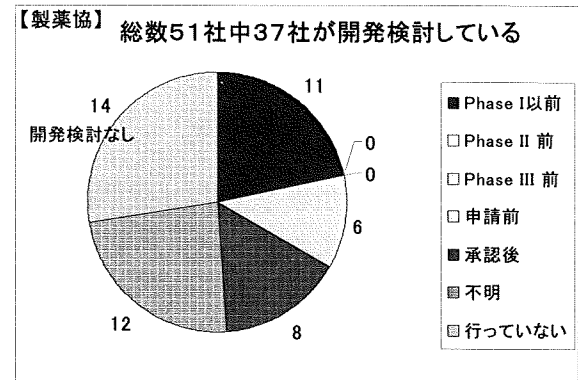
## 2. 製薬企業を対象とした調査

### (1) 製薬協（51社）

①開発段階において小児適応取得に関する検討はされているか？

検討する：37/51（フェーズ I 以前に 11社、申請前 6社、承認後 8社）、検討しない：

14/51であった。



②小児用剤形（小児適応）開発のきつかなるの何か？

「学会からの依頼」が最も多く次に、「ライフサイクルマネジメントの一環」、「事業性の評価の観点から」と続いた。

③過去 5 年間で剤形に係わらず小児領域の開発を行ったことがあるか？

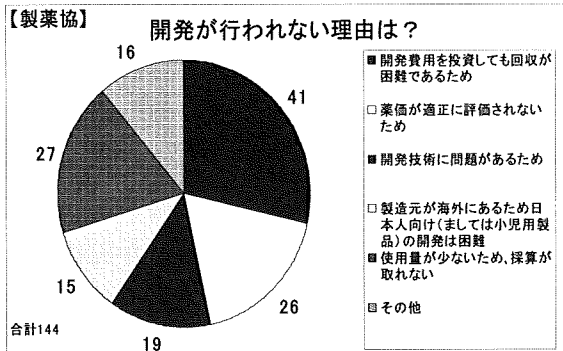
ある：30社（効能・効果、用法・用量の追加：22社、剤形追加：10社）、ない：21社であった。

④今後、新規小児用医薬品又は小児用剤形医薬品の開発予定はあるか？

「ある」が 20社、「環境が整備されれば検討可能」が 7社、「ない」が 12社、「不明」が 12社であった。

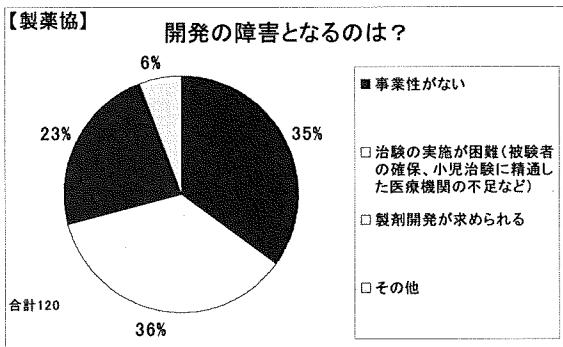
⑤小児用剤形医薬品の開発が行われない理由は何か？

「開発費用を投資しても回収が困難であるため」が最も多く 41社、次いで「使用量が少ないため採算が取れない」が 27社、「薬価が適正に評価されないため」が 26社、「開発技術に問題がある」が 19社であった。



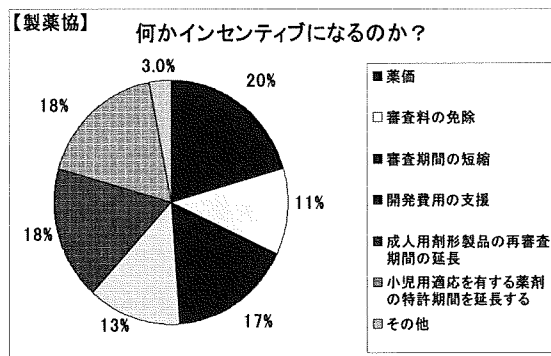
⑥小児用医薬品の開発を計画する段階で障害となるものは何か？

「事業性がない」が 29 社、「治験の実施が困難、被験者の確保、小児治験に精通した医療機関の不足」が 25 社、「製剤開発が求められる」が 18 社の順に多かった。



⑦小児用剤形医薬品の開発を行う場合、希望するインセンティブは何か？

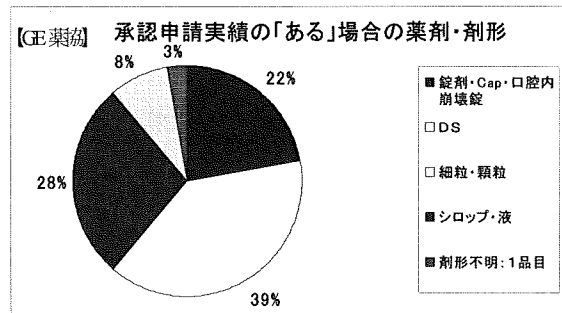
「薬価」、「成人用剤形製品の再審査期間の延長」、「小児用適応を有する薬剤の特許期間の延長」が上位を占めた。



(2) GE 薬協 (18 社)

①過去 5 年間で小児適応薬剤又は成人適応の散剤等（小児への投薬の際、剤形変更不要薬剤）の承認申請状況について

承認申請を行った企業が 14 社であった。申請を行った薬剤の内訳は、錠剤が 2 薬剤、ドライシロップが 7 薬剤、細粒が 3 薬剤、剤形多種が 1 薬剤、不明（新医薬品）が 1 薬剤であった。

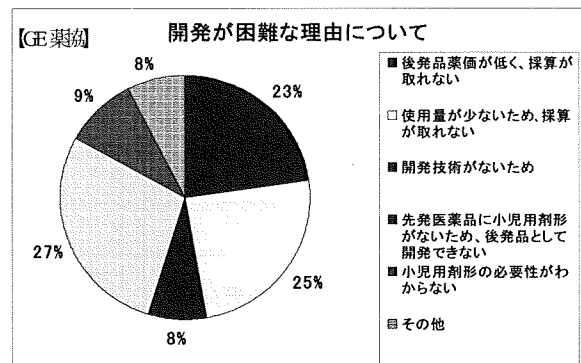


②今後の小児用剤形医薬品の開発予定は？

1 社が新医薬品として有る、9 社が新医薬品等以外の医薬品として有るとの回答であった。

③小児用医薬品の開発困難な理由について

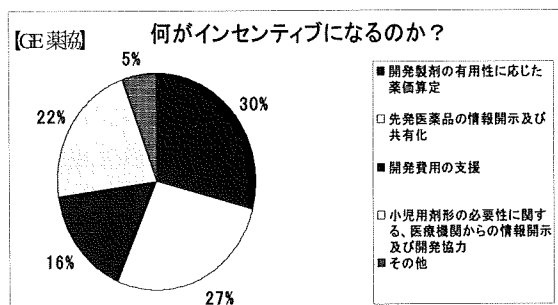
「先発医薬品に小児用剤形がないため、後発品として開発できない」、「使用量が少ないため、採算が取れない」、「後発品の薬価が低く、採算が取れない」という理由が上位を占めた。



④小児用剤形医薬品の開発を行う場合、何がインセンティブになるか？

「開発剤形の有用性に応じた薬価算定」、「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協力」、「先発医薬品の情報開示及び共有化」が上位を占めた。



### 3. インタビューフォームの記載内容調査

	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よりの臭い	×
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

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、剤形変更に関与する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。

小児にとって、医薬品を服用するには、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. 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）

## 研究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

### 2-1. 剤形変更時に必要な情報に関する調査

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 前薬剤部長）
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。

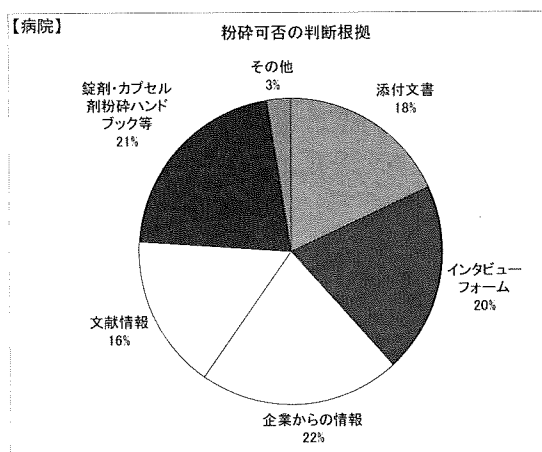
1. 有効性情報 (生物学的同等性など)、
2. 安全性 (副作用発現状況など)、3. 粉砕など剤形変更時の品質安定性 (温度・湿度・光など) 情報、4. 粉砕後の使用性情報 (味・におい・配合変化など)

\*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

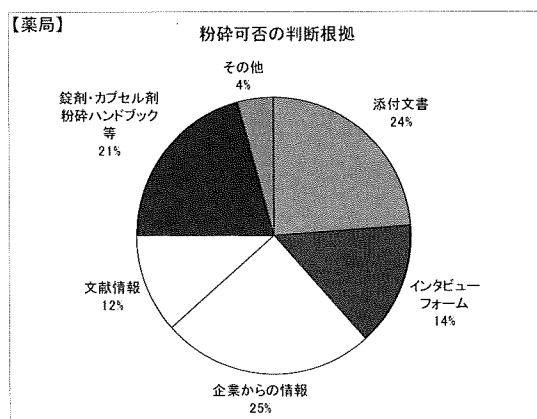
## 1. 粉碎可否の判断根拠

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、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碎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・カプセル剤粉碎ハンドブック等(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。



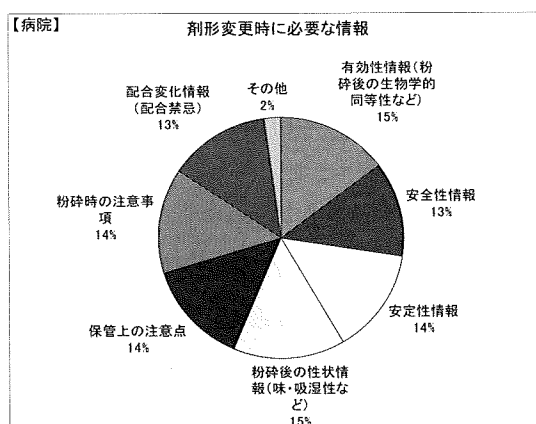
ii) 院外保険薬局を対象とした調査の結果、優先順位の高い順から、錠剤・カプセル剤粉碎ハンドブック等、添付文書、企業からの情報、インタビューフォーム、文献情報であった。その他の回答は、処方箋(医師)による指示、インターネット、病院薬剤部に照会・確認する、内服薬・経管投与ハンドブック、であった。また、各調査項目の合計で比較すると、添付文書(24%)、企業からの情報(22%)、錠剤・カプセル剤粉碎ハンドブック等(21%)、インタビ

ューフォーム(14%)、文献情報(12%)の順となった。

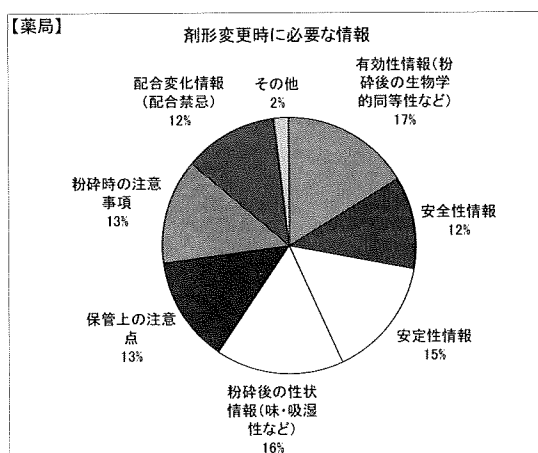


## 2. 剤形変更時に必要な情報

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)、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、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)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%)、粉碎後の性状情報(15%)、安定性情報(14%)、保管上の注意点(14%)、粉碎時の注意事項(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. 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・カプセル剤粉碎ハンドブック等	17	6	4	3	3	0	33
その他	1	0	0	1	0	2	4

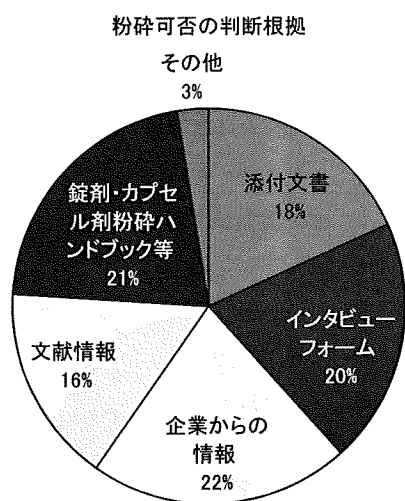
その他の意見 “実験した結果”、“内服薬 経管投与ハンドブック”、“新薬はヒアリングの際に粉碎の可否を確認”

【薬局】

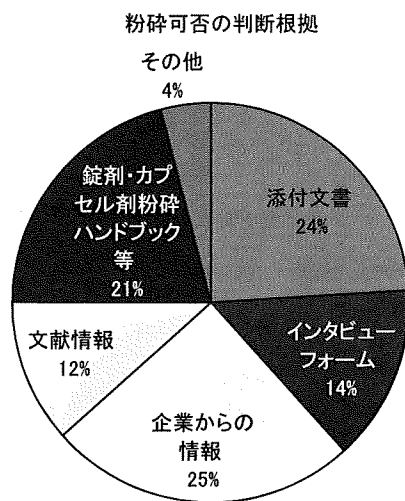
	1位	2位	3位	4位	5位	6位	合計
添付文書	48	38	8	4	1	0	99
インタビューフォーム	2	13	17	15	12	0	59
企業からの情報	12	41	43	8	0	0	104
文献情報	0	1	9	16	21	1	48
錠剤・カプセル剤粉碎ハンドブック等	50	17	11	3	5	0	86
その他	4	0	0	1	0	12	17

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】



【薬局】



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

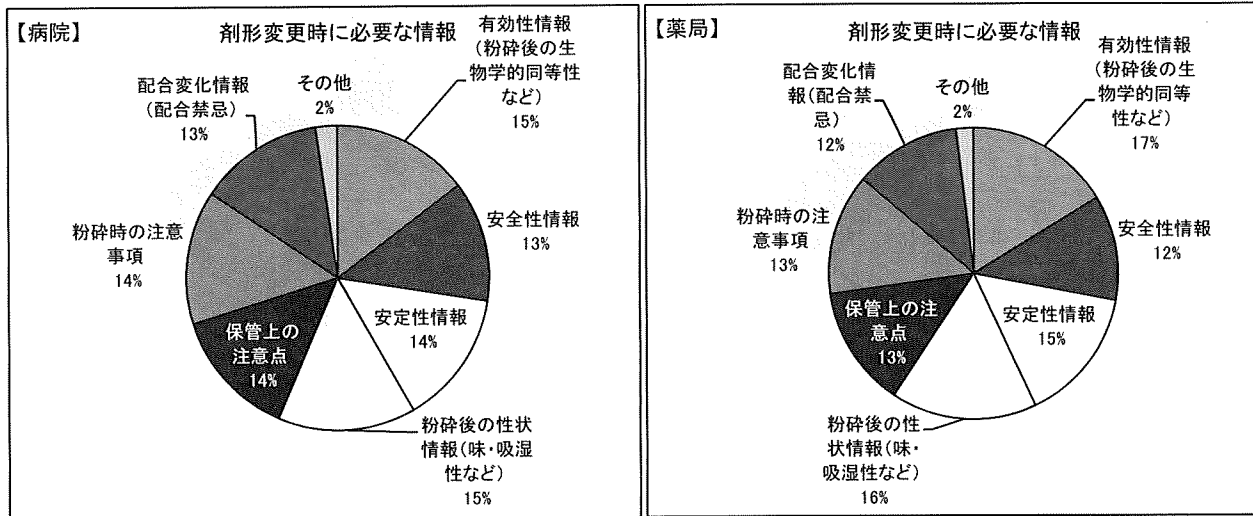
“粉碎の可否を簡潔に記載してほしい。”、“長期安定性情報(90日など)”、“粉碎の可否”、“粉碎の可否”

【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”



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 19～21 年度 総合研究報告書

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）

## 研究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

### 2-2. 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 副薬剤部長）

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

剤形変更する際に必要と考えられる、有効成分の各種条件下における安定性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. 有効成分の安定性データが記載されていない医薬品：30 品目中 3 品目（コートリル錠、フロリネフ錠、メドロール錠）

2. 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：27 品目中 5 品目

- ・グリコラン錠、硫酸ポリミキシン B 錠、ラボナ錠（長期保存試験のみ）
- ・フラジール錠（90 日の保存試験のみ）

・ワーファリン錠（光安定性試験のみ）

3. 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：27 品目中 11 品目（アカルディ Cap、インデラル錠、エルカルチン錠、カタプレス錠、ギャバロン錠、グリチロン錠、ドルナー錠、ペンタサ錠、メキシチール錠、ラボナ錠、レニベース錠）

4. 剤形変更後の安定性情報が記載されていた医薬品：30 品目中 2 品目

- ・エルカルチン錠（懸濁後の安定性：4℃ 7 日間保存で溶状・残存率・pH 変化なし）
- ・フロリネフ錠（粉碎後の安定性：1 万倍散を室温 3 ヶ月保存で残存率 97%）

## D. 考察及び結論

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。これらの医薬品は古くから存在する医薬品であるが、安定性データが全く記載されていないことは問題であると考えられた。

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。剤形変更する際には、結果のみならず測定項目も重要な情報であるとする。

また、一物多名称の医薬品であるアムロジンとノルバスクにおいて、有効成分の

おい及び味に関して、ノルバスクでは記載されているがアムロジンでは記載されていなかった。同一成分の医薬品において、インタビューフォームの記載内容にばらつきが生じていることは問題であると考えられた。

一方、剤形変更後の安定性情報が記載されている医薬品が 30 品目中 2 品目（エルカルチン錠、フロリネフ錠）存在した。施設において剤形変更する際は、この情報が一番重要かつ必要であり、これらの情報がインタビューフォームに記載されていることは、製薬企業に対して、剤形変更後の安定性情報を提供してもらえらる可能性が示唆された。

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。

#### E. 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

	有初成分の各種条件下における安定性の記載の有無	実施試験及び期間	測定項目	安定性の記載概要	におい	味	製剤の剤形	特記事項
1	○	長期保存(3年)、加速(6ヶ月)、苛酷(60日又は30日)、光安定性(6ヶ月又は10日) * 水溶液状態における安定性(温度(14日)・光(30日))	含量、外観、におい、沈殿反応、赤外吸収スペクトル、紫外吸収スペクトル、融点、溶状、薄層クロマトグラム、乾燥減量 * 含量、外観、pH、薄層クロマトグラム	安定 * 安定	ないかわずかに特異なにおい	×	フィルムコーティング錠	
2	○	苛酷(温度(1ヶ月)・湿度(6ヶ月)又は12ヶ月)・光(130万lx・hr)、加速(6ヶ月)、長期保存(3年)	記載なし	光で変色	なし	×	硬カプセル剤	
3	○	長期保存(36ヶ月)、苛酷(温度(6~12ヶ月)・湿度(6ヶ月)・温湿度(6ヶ月)・光(6ヶ月)) * 水溶液の安定性(濃度(21日)・温度(7~14日)・光(6時間又は21日)・pH(3~7日))	性状、残存率、分解物	光で変色	わずかに特異なにおい	わずかに苦い	フィルムコーティング錠	溶液状態の情報又はアムロジニンには記載なし
4	○	温度(1年)、湿度(1年)、光(3ヶ月)	外観、融点、確認試験、溶状、分解物	光で変色	なし	×	フィルムコーティング錠	
5	○	室温(遮光)、50℃(遮光)、室内散光(室温)、各24ヶ月	記載なし	光で変色するが、含量は低下しない	無臭	苦い	素錠	
6	○	長期保存(37ヶ月)、苛酷(温度(6ヶ月)・湿度(6ヶ月)・光(6ヶ月))	記載なし	乾燥減量の増加	なし	酸味	フィルムコーティング錠	懸濁後の安定性情報が記載(4℃7日間で変化なし)
7	○	冷所及び室温の遮光又は散光(6ヶ月)、37℃遮光(3週)	含量、分解物	室温・冷所では比較的安定	なし	×	糖衣錠	
8	○	長期保存(24ヶ月)、苛酷(温度(24ヶ月)・湿度(12ヶ月)・光(9ヶ月))	記載なし	安定	×	×	素錠	
9	○	長期保存(30ヶ月)、苛酷(湿度(3ヶ月)・室内散光(3ヶ月)・キセノンランプ(48時間))	記載なし	変化なし	×	×	素錠	
10	△	長期保存(92ヶ月)	外観、乾燥減量、定量値	変化なし	×	×	フィルムコーティング錠	メルビンでは記載なし
11	○	長期保存(6ヶ月~4年)、加速(6ヶ月)、苛酷(光(6ヶ月))	記載なし	光で変色、長期でわずかに含量低下(グリチルリチン)	特異なにおい	特有の甘味	糖衣錠	有効成分毎に実施
12	×				なし	×	素錠	
13	○	長期保存(12ヶ月)、加速(40℃75%・6ヶ月)、苛酷(光)	含量、類縁物質、外観など	安定	×	×	フィルムコーティング錠	苛酷試験の一部の成績しか記載なし
14	○	長期保存(36ヶ月)、苛酷(温度(1~12ヶ月)・湿度(6ヶ月)・光(6ヶ月)) * 水溶液の安定性(濃度(12週)・温度(6週)・光(6週)・pH(12週))	外観、含量	安定	わずかに特異な臭い	苦い	硬カプセル剤	
15	○	苛酷(8週)、加速(6ヶ月)、長期保存(24ヶ月)	性状、水分、含量	安定	×	×	硬カプセル剤	

	有効成分の各種条件下における安定性の記載の有無	実施試験及び期間	測定項目	安定性の記載概要	におい	味	製剤の剤形	特記事項
16	○	長期保存(3ヶ月)、苛酷(温度(9~12ヶ月)・湿度(6~18ヶ月)・光(19時間又は8週)) *水溶液中の安定性(酸性~アルカリ性)	外観、含量 *残存率	光で変色	×	×	硬カプセル剤	
17	○	長期保存(30ヶ月)、苛酷(温度、湿度、光、各6ヶ月)	性状(外観、におい、味)、吸光度、溶出、HPLC、乾燥減量、定量	安定	×	×	硬カプセル剤	
18	○	苛酷(光・温度・湿度、各3ヶ月)、長期保存(36ヶ月) *水溶液中の安定性(酸、アルカリ(14日))	性状、確認試験、乾燥減量、含量 *分解物	安定 *安定	わずかに特異な臭い又はわずかに酢酸のような臭い	×	素錠	
19	○	長期保存(42ヶ月)、苛酷(温度(6ヶ月・3ヶ月)・湿度(3ヶ月)・光(3ヶ月・100時間)) *水溶液中の安定性(温度(4週)・光(60分)・酸性(6時間))	記載なし	吸湿性、光で分解 *光及び酸性条件下で含量低下、分解物の生成	なし	×	フィルムコーティング錠	
20	○	苛酷(温度(3ヶ月)・湿度(3ヶ月)・光)、長期保存(60ヶ月)、加速(6ヶ月)	性状(外観)、類縁物質、水分、含量	安定	×	×	フィルムコーティング錠	
21	△	室温(90日)	外観、含量	光で変色	×	×	糖衣錠	
22	×				なし	×	記載なし	粉碎後の安定性情報が記載(1万倍散を室温3ヶ月保存で残存率97%)
23	○	長期保存(30ヶ月)、苛酷(温度(3ヶ月)・湿度(3ヶ月)・光(7~30日))	記載なし	類縁物質の増加、光で着色	無臭~特異なにおい	わずかに甘い味が残る酸味	素錠	
24	○	長期保存(36ヶ月)、苛酷(温度(12ヶ月)・湿度(3ヶ月)・光(7日))	性状、含量など全試験項目	安定	×	×	素錠	
25	○	長期保存(36ヶ月)、苛酷(温度(6~12ヶ月)・湿度(6~12ヶ月)・光(4週))	記載なし	光で変色	なし	苦い	硬カプセル剤	
26	×				なし	×	素錠	
27	○	長期保存(36ヶ月)	記載なし	安定	×	×	フィルムコーティング錠	
28	○	長期保存(24ヶ月)、苛酷(温度(6ヶ月)・湿度(3ヶ月)・光(10時間))	記載なし	安定	臭いはないが、又はわずかに特異な臭い	苦い	素錠	
29	○	光照射時の安定性(白色蛍光灯(90万lx・hr)、室内散光(90万lx・hr)、ケミカルランプ(120hr))	性状(外観、におい)、溶出(濁り、色)、透過率、残存率	光で徐々に変色(黄変)し、含量の若干の低下傾向	×	×	素錠	
30	△	長期保存(5年)	残存力価、外観、含湿度	安定	×	×	素錠	