

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

2-3. 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

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

臨床の現場、特に小児領域では日常的に医薬品の剤形変更が行われているが、これ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。そこで今回、通常の施設で用いられている剤形変更時の安定性情報の現状について調査を行った。調査は加藤らの報告¹⁾から最も剤形変更がなされているワルファリンについて実施した。その結果、公開されているワルファリン錠の粉砕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、粉砕および分析条件による違いであるのか原因は不明であるが、不正確な情報をもとにすると服用のしやすさを目的とした調剤が含量の低下による治療効果の低下などを招く可能性も否定できない。

今後、同様の調査を他の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本研究班で作成し、全国の医療機関に提供することができれば今後の小児領域の医薬品剤形変更等に向けて大変有効であると考えられた。

【研究目的】

臨床の現場、特に小児領域では日常的に医薬品の剤形変更が行われているが、これ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。すなわち現状では、医薬品の効果を最大限に発揮できているかが不明瞭で、患者に向けた安全性についても明らかではない。

今回我々は、加藤らの報告¹⁾を受け最も

剤形変更がされているワルファリンを足掛かりに、剤形変更時の安定性情報の現状について調査を行う。

【研究方法】

下記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・カプセル剤粉砕ハンドブック第5版（じほう，以下粉砕ハンドブックと略）
- ・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

0.5, 1 mg	社
ワルファリンカリウム錠 「HD」0.5, 1, 2 mg	ニプロファーマ株式会社
アレファリン錠 1 mg	富士製薬工業株式会社
ワルファリンカリウム錠 1 mg	日新製薬株式会社

【研究結果】

ワルファリンカリウムは，水に溶けやすく光によって着色（白色→淡黄色）する特徴を有し，国内で承認を受けている剤形は錠剤のみであった。海外ではワルファリンナトリウムが多く，錠剤および注射剤が存在していた。

国内では先発品であるワーファリンを筆頭に4社から後発品が発売されている（表1）。

表1 国内ワルファリンカリウム製剤

商品名および規格	製造販売元
ワーファリン錠 0.5, 1, 5 mg	エーザイ株式会社
ワーリン錠	大洋薬品工業株式会

粉砕ハンドブックによる粉砕および開封の可否については，製薬会社からの回答をそのまま掲載しており，回答が得られなかった製品については著者判断が併記されていた。ワルファリンについての記載を表2にまとめたが，粉砕開放4週間品質に問題ない製剤と遮光および防湿保存でなければ品質を維持できない製剤が見受けられた。先発品であるワーファリンの適正使用情報に収載のデータを表3-1および3-2にまとめた。ワーファリン錠および粉砕後の安定性に対して，温度及び湿度は大きく影響を与えないものの，光の照射による分解（含量の低下）は著しいものであった。

文献調査では，東京都健康安全研究センターが実施した「ワルファリンカリウム錠粉砕品の安定性と服薬指導」と題した報告書

表2 粉砕ハンドブック内のワルファリンカリウム製剤の記載

会社名	成分含量	情報
エーザイ	0.5 mg, 1 mg, 5 mg 素錠	条件付きで粉砕または開封が可 遮光保存・防湿保存
大洋	0.5 mg, 1 mg 素錠	粉砕開放4週間問題なし
日新：山形	1 mg 素錠	メーカー判定回避
ニプロファーマ=田辺三菱	0.5 mg, 1 mg, 5 mg 素錠	メーカー判定回避 粉砕後10日間の安定性データあり（粉砕時の体内動態データなし）。錠剤は遮光保存

表 3-1 ワルファリン錠の安定性（一部改変）

	加速試験	苛酷試験	無包装・温度	無包装・湿度	無包装・光
0.5 mg	6 ヶ月	6 ヶ月	3 ヶ月	3 ヶ月	60 時間で硬度及び含量低下
1 mg	7 ヶ月	7 ヶ月	3 ヶ月	3 ヶ月	30 時間後で含量低下
5 mg	-	3 ヶ月	3 ヶ月	3 ヶ月	60 時間で含量低下

試験項目：性状，崩壊試験，硬度，含量，外観（無包装時）

表 3-2 ワルファリン錠 1 mg を粉砕した際の安定性試験の結果（一部改変）

試験方法	保存条件	包装形態	保存期間	試験項目	結果
温度	40 °C	ガラス瓶 (密栓)	6 ヶ月	性状 含量	○
湿度	25 °C/75 % RH	グラシン紙	6 ヶ月	性状 含量	○
		ビーカー (開放)			○
光	1000 lx	グラシン紙	6 ヶ月	性状 含量	1 ヶ月後含量 (約 79 %) 6 ヶ月後含量 (約 61 %) 3 ヶ月以降黄変
		ガラス瓶 (密栓)			1 ヶ月後含量 (約 98 %) 6 ヶ月後含量 (約 93 %)

るのか，原因は不明である。不正確な情報

を入手したところ，試験に用いた錠剤（ワルファリン錠 1 mg）は光照射により含量が低下し，粉砕品および粉砕品に賦形剤として乳糖を加えたものも光照射により含量低下が著しく認められた。さらには，ラセミ体であるワルファリンの光学異性体比について，*d*-および *l*-体が同じ割合で分解することが明らかとなった。

【研究の考察】

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砕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，粉砕および分析条件による違いであ

るのか，原因は不明である。不正確な情報をもとにすると，折角の服用のしやすさを目的とした調剤が，含量の低下による治療効果の低下を招く可能性も否定できない。先発品を使った研究が多く，先発品の安定性が他の後発品よりも劣っているという印象を受けるが，錠剤を成型する賦形剤の種類を比較しても（表 4），先発品のみが劣っているとは考え難い。

また，臨床現場で調製した製剤について，各医療機関が安定性情報を必要としているのは平成 19 年度の本研究報告²⁾からも明らかである。

今後ワルファリンについては，粉砕条件，保存条件，分析条件を統一した試験を実施

し、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。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る。

表4 国内ワルファリンカリウム製剤の性状および添加物

『0.5 mg錠』

製造販売元 販売名	性状	添加物	外形 直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm)
エーザイ株式会社 ワーファリン錠	淡黄色 割線入り 素錠	黄色三二酸化鉄 結晶セルロース ステアリン酸マグネシウム 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 乳糖水和物 ヒドロキシプロピルセルロース	7.6・144・2.8
大洋薬品工業株式会社 ワーリン錠	白色 割線入り 素錠	軽質無水ケイ酸 ステアリン酸マグネシウム 乳糖水和物 部分アルファー化デンプン ポビドン	7.0・115・2.3
ニプロファーマ株式会社 田辺三菱製薬株式会社 ワルファリンカリウム錠 「HD」	桃色 割線 素錠	乳糖水和物 D-マンニトール 結晶セルロース ヒドロキシプロピルスターチ ポビドン カルメロース ステアリン酸マグネシウム 軽質無水ケイ酸 赤色 102号	8.0・200・3.3

『1 mg錠』

製造販売元 販売名	性状	添加物	外形 直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm)
エーザイ株式会社 ワーファリン錠	白色 割線入り 素錠	結晶セルロース ステアリン酸マグネシウム 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 乳糖水和物	8.1・190・3.1

		ヒドロキシプロピルセルロース	
富士製薬工業株式会社 アレファリン錠	白色 割線入り 素錠	乳糖水和物 トウモロコシデンプン ポビドン カルメロースカルシウム ステアリン酸マグネシウム タルク	7.0・120・2.4
大洋薬品工業株式会社 ワーリン錠	白色 割線入り 素錠	軽質無水ケイ酸 ステアリン酸マグネシウム 乳糖水和物 部分アルファー化デンプン ポビドン	9.0・230・2.9
日新製薬株式会社 ワルファリン K 錠	白色 割線入り 素錠	乳糖水和物 トウモロコシデンプン ポビドン カルメロースカルシウム ステアリン酸マグネシウム タルク	7.0・120・2.3
ニプロファーマ株式会社 田辺三菱製薬株式会社 ワルファリンカリウム錠 「HD」	白色 割線入り 素錠	乳糖水和物 D-マンニトール 結晶セルロース ヒドロキシプロピルスターチ ポビドン カルメロース ステアリン酸マグネシウム 軽質無水ケイ酸	8.0・200・3.3

『2 mg 錠』

製造販売元 販売名	性状	添加物	外形 直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm)
ニプロファーマ株式会社 田辺三菱製薬株式会社 ワルファリンカリウム錠 「HD」	淡黄色 割線入り 素錠	乳糖水和物 D-マンニトール 結晶セルロース ヒドロキシプロピルスターチ ポビドン カルメロース	8.0・200・3.3

		ステアリン酸マグネシウム 軽質無水ケイ酸 黄色三二酸化鉄 リボフラビン	
--	--	--	--

『5 mg錠』

製造販売元 販売名	性状	添加物	外形 直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm)
エーザイ株式会社 ワーファリン錠	わずかに 赤味をお びた橙色 割線入り 素錠	黄色5号アルミニウムホウ酸 ステアリン酸カルシウム トウモロコシデンプン 乳糖水和物 ポビドン	9.1・250・3.0

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（主任研究者）石川洋一」
- 2) 中村 秀文：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.
平成 19 年度厚生労働省科学研究費補助金「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）」

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

2-4. 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、

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。

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	ワルファリン錠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°C

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

ワルファリン錠 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。

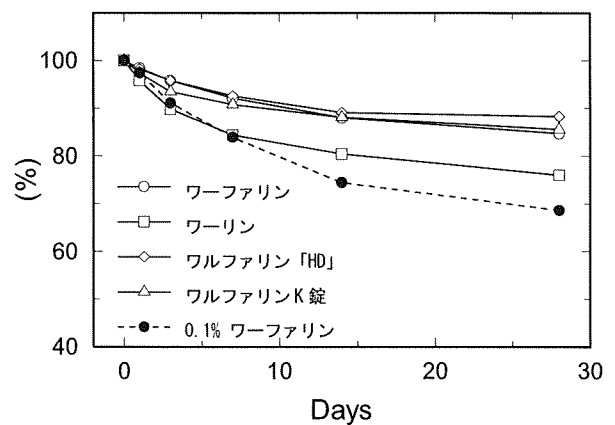


図 1. 各製剤の粉碎後の安定性結果

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。

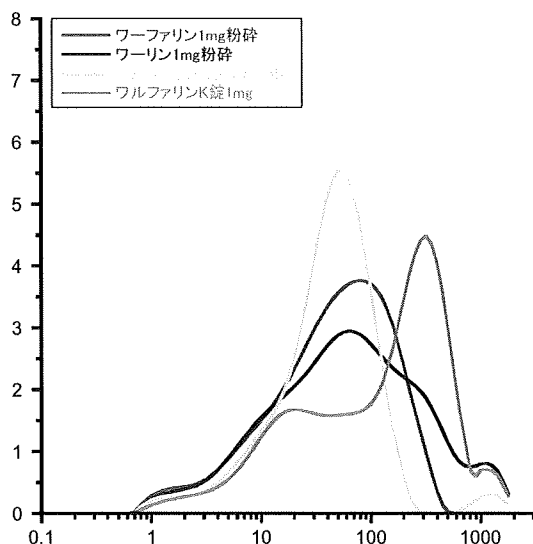


図 2. 各製剤の粒度分布

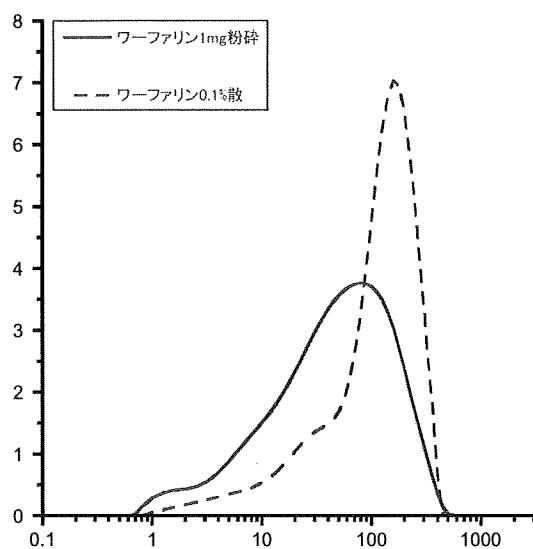


図 3. 粉砕品と倍散品の比較

D. 考察

今回、各製剤は乳鉢を用いて粉砕後、500 μ 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²⁾。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）」³⁾ 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、粉砕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、 粉砕末の均一性に注意
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	粉砕開放 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。用事粉砕

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砕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

度粉砕することは、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、急場として粉砕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・カプセル剤粉砕ハンドブック，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 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3. 剤形変更医薬品の有効性等の評価に関する研究 -臨床における剤形変更の実際と適用に関する科学的評価方法の策定-

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 板橋 家頭夫 （昭和大学医学部小児科学 教授）
研究協力者 神谷 太郎 （昭和大学医学部小児科学 教授）
研究協力者 竹ノ内 敏孝 （昭和大学病院 薬剤部次長）
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

「剤形変更医薬品の有効性等の評価」をエンドポイントに、平成19年度、平成20年度、平成21年度、3年間にわたり「臨床における剤形変更の実際と適用に関する科学的評価方法の策定」を分担研究した。

平成19年度は粉砕やカプセル内容物の取り出しが指示される処方薬の調査³⁾、そして、実際に粉砕あるいは脱カプセル（加工薬剤）した薬剤の性状と服用時の状況を模擬した加工薬剤との水和を確認し、平成20年度は、他の石川班分担研究で注目している医薬品の内、散剤が市販されていないワルファリン・カリウム錠に着目し、小児が服用できるよう一般に用事「錠剤粉砕」や「脱カプセル」がなされていることから、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、ワルファリン・カリウム錠粉砕後の粉末の薬剤学的特徴付けと保管に及ぼす温度、湿度、そして室内光（蛍光灯）の影響を調べ小児への適正使用について考察した。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のワルファリン・カリウム錠についても粉砕し、薬剤学的に特徴付け、市販品を比較検討した。第15改正日本薬局方に収載されている粉末X線回折法、示差熱分析は、製剤評価の標準試験法であり、試料調製に錠剤の粉砕、カプセル内容物の取り出し結晶性を評価できる試験法で、この点が本研究の特色である。実際に、本法を用いて現在、各製薬企業で販売している注射用抗菌剤と抗凝固剤の凍結乾燥製品を上記方法にて薬剤学的に比較し薬剤学的同等性について確認している⁴⁻⁶⁾。

平成21年度は平成19年度と20年度の結果を詳細に検討し、臨床における医薬品の剤形変更が主成分に与える製剤学的影響を調べる科学的非破壊評価方法について考察した。

緒言

成人と同様な、あるいは、小児に特有な疾患に罹患した小児は心のこもった医療の手が差し伸べられるのを心待ちにしている。治療に必要な医薬品は成人を対象にした臨床試験を経て市販され医薬品添付文書に「小児の使用経験がない」、「小児への使用経験が少ない」などの記載があり、現実には市販医薬品の薬70%が小児適応外薬となる。成人については医薬品の開発と承認が進んでいるが、一方、小児適用の医薬品を臨床試験で検証し承認されるまでに多くの困難があることから依然として小児適用を明記した医薬品が市販されておらず、小児科医が安全に使用でき、児と両親とその家族が安心できる医薬品の開発と承認が切望されている。

国立成育医療センター 石川洋一 主任研究員は小児医療に寄せられる社会のニーズに応えるべく平成15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に「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（平成15年度 石川班）」を応募し採択されて以来、「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（平成16年度・17年度、石川班）」と研究を続け小児薬物療法の向上に必要な医療情報を収集できる小児薬物療法のネットワーク体制が整備され、我が国における小児薬物療法の実態を把握することができるようになった¹⁻³⁾。一方、厚生労働省は小児医療の向上を目途して「小児薬物療法検討会議」を発足し、小児医療に汎用されている市販医薬品の使用実態と欧米諸国の承認をエビデンス・レベルとして治療に必要な医薬品を拡大に努め重点医薬品の小児適応拡大を承認した（平成21年3月に開催の第6回小児薬物療法検討会議の議

事録と会議資料）。しかし、「小児薬物療法検討会議」で使用拡大が承認されなかった小児薬物療法に必要な医薬品は山積していることから、市販医薬品の小児への適応拡大は平成22年3月に発足した「医療上必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に引き継ぎ、国内・海外等で臨床適用された医薬品のエビデンスを収集し成績を審議して有用性が確認された医薬品について新規適用を承認する方針で進められている。

小児は年齢幅が広い成人を対象に開発された「剤形」、すなわち、「錠剤」、「カプセル剤」、「顆粒剤」などが多いため直接の服用は困難なことが多く、実際の小児医療では錠剤やカプセル剤を直接服用できない児に対し1) 錠剤を粉砕し散剤とする、2) カプセルから内容薬剤を取り出し（脱カプセル）再分包する2つの方法が汎用され使用されている。市販医薬品の多くは薬物治療上の合目的性に基づいて服用後の急激な血漿中濃度の上昇が危険な薬物や持続性を持たせるため特殊な製剤技術を開発して製剤されている。コントロール・リリースを実現した薬剤は粉砕や脱カプセルにより設計した薬剤の機能を発揮できないばかりか、粉砕による物理化学的変化をもたらす思わぬ副作用を発現が危惧される（ニフェジピン・カプセルの舌下使用による心臓破裂）。即ち、小児適用が承認されても小児適用の剤形が存在しないため最も簡便に為される方法で医薬品を加工し、バイオアベイラビリティ、薬物動態・薬力学、ファーマコゲノミックスなど薬剤学的評価がなされないまま患児に提供しているのが現実であり、「小児薬物療法検討会議」と「医療上必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」でも剤形のあり方について重要性は認識されていたが、積極的かつ具体的方策については議論さ

れてこなかった。

I. 小児薬物療法に使用される医薬品の剤形変更実態調査と解決すべき課題に関する報告

1. 剤形変更根拠情報の調査方法

本調査は平成19年4月1日～8月27日に当院で治療を受けた患児を対象に後ろ向き（レトロスペクティブ）で、かつ、診療録とオーダーリングシステム、さらに薬剤部調製部門処方記録を調査し得られた患児年齢、疾患、処方医薬品名、剤形変更の目的と根拠のみを記録した。患児氏名とID番号等の患児個人情報本研究に不要であり記録しなかった。

2. 剤形変更（錠剤粉砕、カプセル内容物取り出し）後の水との親和性調査

調査方法は以下の3ステップを経て写真撮影し、性状を記録した。1) 剤形変更の試料は乳鉢・乳棒による錠剤の粉砕、あるいは、カプセル内容物を取り出して調製し、パイルパッカーを用いて分包し使用するまで室温（25℃：実測値）で保管した。

2) 試料を20mL容量のプラスチック水剤カップに加え静置する（室温25℃）。

3) 蒸留水10mLを試料の入った水剤カップに加え薬匙で30回攪拌し10秒間静置する。

4) 蒸留水との混和性状を写真撮影し、水和状態を記録する。

結果

1. 患児の特徴

調査期間中の全来院患児延べ23,999人のうち対象患児は28人であり、患児の年齢は9.5±8.18 (SD) で、分布を図1に示す。得られた結果の年齢別累積度数から中央値は「7歳」を示し、0歳～4歳児までは治療に必要な医薬品がシロップ剤、あるいは散剤として市販されていない医薬品について剤形変更を余儀なくされるが、錠剤やカプセル剤の服用可能年齢を小学一年生としている日常臨床の経験則と良い一致が見られた。

剤形変更対象疾患を表1に示す。剤形変更は7歳以下の年齢によるばかりでなく疾患により必要とされることが明らかとなった。

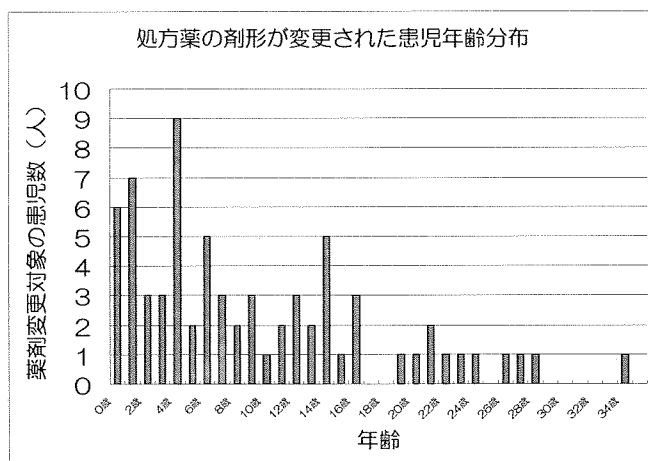


図1. 平成19年4月1日から8月27日までに昭和大学病院小児科に来院し処方薬の剤形が変更された患児の年齢分布

表1. 剤形変更要請があった疾患

(続発性副腎皮質機能低下症, 壊死性脳症, 胆管癌の疑い, ビルビリン酸血症)	高大血管右室起始症
2次性糖尿病	関節リウマチ, 全身エリテマトーデス
うつ病, (動揺病, インフルエンザ脳症)	筋けいれん, (脳性麻痺, てんかん, 喀痰喀出困難)
喀痰喀出困難, 急性上気道炎, 急性気管支炎	筋痙攣症 (喀痰喀出困難, てんかん, 気管支喘息, 副腎皮質機能低下, 慢性胃炎)
喀痰喀出困難, 気管支喘息, (てんかん, 副腎皮質機能低下, 慢性胃炎, 筋痙攣症)	血栓塞栓症, 血液凝固異常, (高尿酸血症, 先天性心疾患, 僧坊弁狭窄症)
甲状腺機能低下症	甲状腺機能低下症, (てんかん, 脳性麻痺)
高尿酸血症, (先天性心疾患, 僧坊弁狭窄症, 血栓塞栓症, 血液凝固異常)	甲状腺機能低下症, (副腎皮質機能低下症)
骨粗鬆症, (低酸素脳症)	甲状腺機能低下症, (小頭症)
腎性高血圧	甲状腺機能亢進症, 新生児バセドウ病
全身エリテマトーデス, 関節リウマチ	高血圧症, 心不全, (動脈管閉存症, 水頭症)
続発性副腎皮質機能低下症, (壊死性脳症, 胆管癌の疑い, ビルビリン酸血症)	四肢体幹性麻痺, (小頭症)
小頭症, 甲状腺機能低下症	心不全, 高血圧症, (動脈管閉存症, 水頭症)
てんかん, (甲状腺機能低下症, 脳性麻痺)	全身骨粗そう症, (進行性脊髄性筋痙攣症)
ネフローゼ症候群	難知性てんかん, (ミオクローヌス, 脳性麻痺)
脳性麻痺, てんかん	脳性麻痺, (てんかん, 甲状腺機能低下症)
脳性麻痺, ミオクローヌス, (難知性てんかん)	慢性胃炎 (喀痰喀出困難, てんかん, 気管支喘息, 副腎皮質機能低下, 筋痙攣症)
肺高血圧症, 心不全	喀痰喀出, (困難慢性腸炎)
ビルビリン酸血症, (胆管癌の疑い, 続発性副腎皮質機能低下症, 壊死性脳症)	喀痰喀出困難, (脳性麻痺, 筋けいれん, てんかん)
副腎皮質機能低下症, (甲状腺機能低下症)	
慢性腸炎, (喀痰喀出困難)	

2. 剤形を変更した処方薬剤の調査

剤形の変更が要請された処方薬と理由を表2に示す。処方薬は睡眠・鎮静, 抗てんかん, 解熱鎮痛消炎, 精神神経用剤, 骨格筋弛緩剤, 鎮けい剤強心剤, 利尿剤, 血圧降下剤, 去痰剤, 止しゃ剤, 消化器機能異常治療剤, 甲状腺・副甲状腺ホルモン剤, 副腎ホルモン剤, 卵胞ホルモン・黄体ホルモン剤, ビタミン剤, 血液凝固阻止剤, その他の血液・体液用剤, 解毒剤, 痛風治療剤, 他に分類されない代謝性医薬品, 合成抗菌剤の25分類47種の広範にわたっていた。

処方薬剤の剤形変更は「服薬できるように加工すること」が共通の意図であった。

3. 剤形変更後薬剤の性状調査

処方薬は全47剤であったが, 5剤は院外採用薬のため本調査に含めず42剤を対象試料とした。

常法により剤形変更(錠剤粉碎, カプセル内容物取り出し)後の水との親和性を調査した。その結果, 剤形変更した薬剤は1)水と全く親和せず, 水面に浮遊凝塊を形成する(Aggregation; Agr), 2)一部凝集沈殿する(Precipitation; Ppt), 3)均一に懸濁する(Slurry; SL)の3様態を示し(図2), Agr, Ppt, SLを呈した薬剤は, それぞれ, 11剤, 16剤, 15剤であった。Agr, Ppt, SL3様態の典型的な様態を図2-2に示す。AgrとPptを形成した薬剤は更に攪拌しても再分散しなかった(表2(別添), 図2-2)。

図2. 剤形を変更した後の薬剤の性状

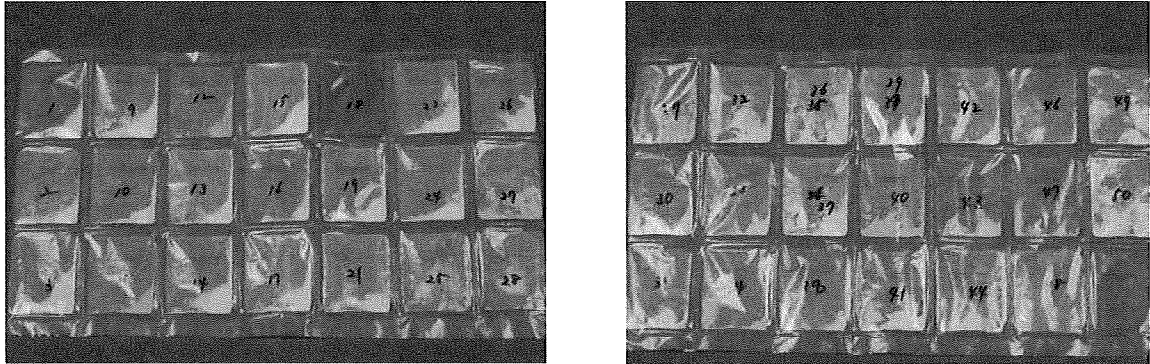


図2-1. 剤形変更依頼により錠剤粉砕と脱カプセルした散剤化薬剤

1. アカルディカ[®]セル (2.5 mg), 2. アーチスト錠 (2.5 mg), 3. アリナミンF錠 (25 mg), 9. ガスコン錠 (40 mg), 10. カタプレス錠 (75 μ g), 11. カルデナリン錠 (2 mg), 12. ギャバロン錠 (10 mg), 13. コートリル錠 (10 mg), 14. コスパノン錠 (80 mg), 15. ザイロリック錠 (100 mg), 16. セロケン錠 (20 mg), 17. ダイドロネル錠 (200 mg), 18. ダントリウムカ[®]セル (25 mg), 19. チウラジール錠 (50 mg), 21. チラーヂンS錠 (50 μ g), 23. ディオバン錠 (80 mg), 24. テルネリン錠 (1 mg), 25. ドルナー錠 (20 μ g), 26. ビソルボン錠 (4 mg), 27. フォリアミン錠 (5 mg), 28. プリンペラン錠, 29. フルイトラン錠 (2 mg), 30. ブルフェン錠 (100 mg), 31. プレディニン錠 (25 mg), 32. プレマリン錠 (0.625 mg), 33. フロリネフ錠 (0.1 mg), 34. マイスタン錠 (5mg), 36. マイスリー錠 (10mg), 37. ミオナール錠 (50 mg), 38. ミニプレス錠 (0.5 mg), 39. ムスカルムS錠 (50 mg), 40. メチコバル錠 (500 μ g), 41. メルカゾール錠 (5 mg), 42. コリノーム錠 (50 mg), 43. リウマトレックスカ[®]セル (2 mg), 44. リスパダール錠 (1 mg), 46. リンデロン錠 (0.5 mg), 47. ルボックス錠 (25 mg), 48. レニベース錠 (5 mg), 49. ロイコボリン錠 (5mg), 50. ワーファリン錠 (1 mg)

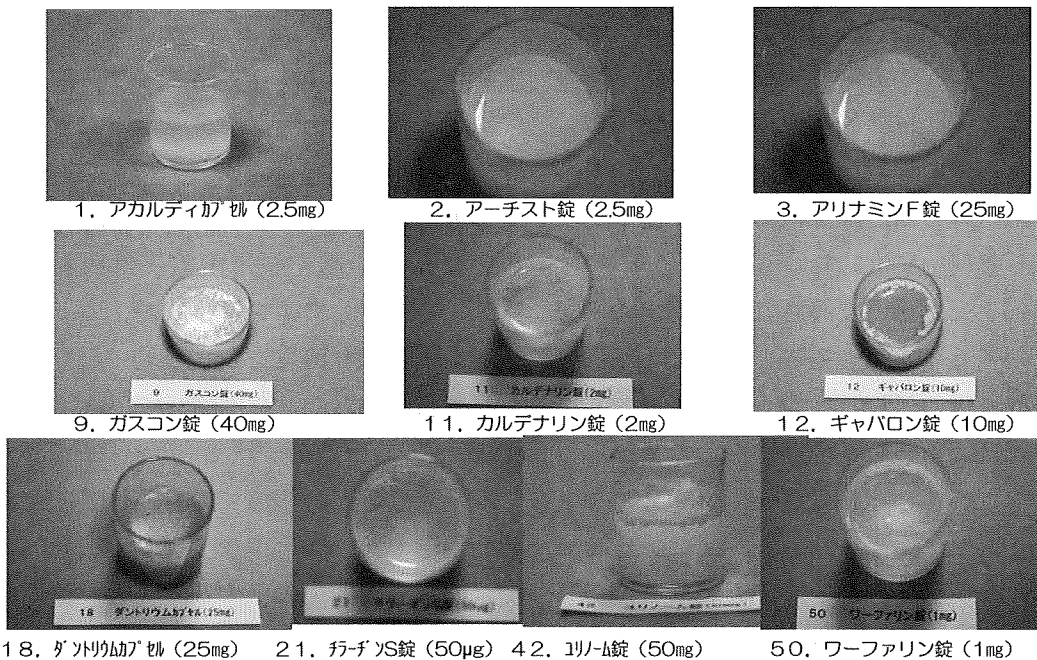


図2-2. 剤形変更 (錠剤粉砕, 脱カプセル) 後の水との親和性調査結果の典型例

考察

小児に適切な剤形を探索するためには現状の小児薬物療法に繁用される、あるいは、日常臨床で用いられる剤形変更の内容を調査することが重要と考え、局地的であるが昭和大学病院小児科学講座に協力を依頼し剤形変更の理由と頻度を調査した。平成19年4月1日から8月27日までの調査期間中小児科を受診された患児は23,999人で剤形変更を必要とした患児は28人(0.12%)、処方薬は25分類、47剤であった。

川崎病や小児喘息などは小児特有の疾患として広く知られており、治療に必要な「小児適応」医薬品が市販されている。しかし、小児を襲う疾患は成人と同様であり、かつ、小児適応の医薬品が成人のと比べ極めて少なく、医師は必要に迫られ臨床試験の結果から治療効果を期待してやむを得ず処方せんを介して薬剤師に剤形変更を要請している。処方せんを受けた薬剤師は剤形変更薬剤の薬物動態学的・薬力学的評価は不可能であるが少なくとも評価指標として化学的安定性や「味」は勿論、使用上の安全性は確認できるので患児、あるいは、患児の家族に服薬時の方法と注意について十分説明してから薬剤を交付している。

日常の小児臨床で要請される実務上の剤形変更の多くは錠剤の粉碎とカプセル剤内容物の取り出し（以下、脱カプセル）である。小児適用市販医薬品が少ないため剤形変更がなされているのは我が国ばかりでなく諸外国においても事情は同様である。Costelloらは医薬品の剤形変更が薬剤調製時に起きうる主薬の分解による薬理効果の減少と分解物による毒性の発現、薬剤の固化により懸念される服用後吸収の不均一性など本来医薬品の果たすべき「生命の維持」

という重要な機能を改変してしまう可能性があるにもかかわらず科学的エビデンスが寡少であり剤形変更可否の指標探索の必要性を指摘している (Costello et al.)。また、Costelloらによれば幼少期には小児の生物学的発達が顕著であり、剤形変更に際しては医薬品の化学的安定性や「味」への留意は勿論、生物学的利用率、薬物動態、薬力学、遺伝薬理学的変動要因を考慮するよう提言している。運動器や精神学的発達、服薬介護や介助の必要度、地域や社会的慣習についても考慮すべきであり、さらに、小児用医薬品の供給が解決されない現在、剤形変更した薬剤の臨床使用に関する正確な施用用量と生物学的利用率との相関関係の臨床薬理学に基づくエビデンスの蓄積と充実、再現性の高い剤形変更手技の標準化は解決すべき急務の課題であるとしている。

今回の剤形変更後の薬剤性状調査で Agr や Ppt が見られた薬剤の存在が明らかとなり、剤形変更薬剤調製時のみならず、剤形を変更した薬剤使用時に解決すべき服用上の課題が現れ、マーゲンチューブを介して服用した用量と治療効果との相関を確認する方策の必要性が示唆された。Wongらは剤形変更した薬剤を服用するには親和性と「味」を考慮しクエン酸、白糖、グリセロールなど適切な溶媒を調製し均一な懸濁剤として服用することを推奨している (Wong et al.)。

本研究は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・有効性を確保するための具体的方策について端緒についたばかりであるが、平成19年度は小児薬物療法にやむを得ず成人を対象として開発・市販された医薬品の剤形を変更して使用されている臨床の現状

を調査し解決すべき課題を策定することを目的とした。その結果、早期の解決を要するのは1) 剤形変更する手技の標準化, 2) 適正用量の変動なき服用の実現, 3) 生物学的利用率の確認の3つであった。

II. 錠剤粉砕が主成分の薬剤学的変化に及ぼす影響を知るための非破壊科学分析法の策定、「ワルファリン・カリウム錠の粉砕と薬剤学的評価」を例として

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, ワルファリン・カリウム錠 1mg (ニプロファーマ株式会社); 製品 B, アレファリン錠 (富士製薬工業株式会社); 製品 C, ワーリン錠 1mg (大洋薬品工業株式会社); 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

3. 温度, 湿度, 室内光照射試験

Humidity-Controlled 96 Wells Quarts Plate (HCWQP: 図4)

本プレートは3つのウェルを1湿度チャンバー・ユニットとし約5分で目的とする湿度に平衡化できるので微量の試料を異なる湿度で同時にチャレンジすることができる。