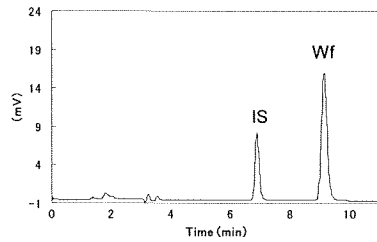


ワルファリンの定量

HPLC用試料の調整

セル中の試料(約10mg)
 ↓ 水8mL
 超音波抽出 15分
 ↓
 水で10mLにメスアップ
 ↓
 0.8 μmメンブランフィルターでろ過
 内標(p-ヒドロキシ安息香酸Pr, 50 μg/mL)
 0.5mL
 ↓
 ろ液で5mLにメスアップ
 ↓
 HPLC分析(20 μL)



装置: TOSOH
 UV-8020, DP-8020, AS-8021
 カラム: GL Sciences CN-3,
 4.6q × 25cm
 カラム温度: 室温
 移動相: 水: アセトニトリル: 酢酸
 = 60: 40: 1
 検出: UV 283nm
 流速: 1mL/min

図3. HPLC法によるワルファリンの定量法

Experiments

Humidity-controlled 96-well quartz plate

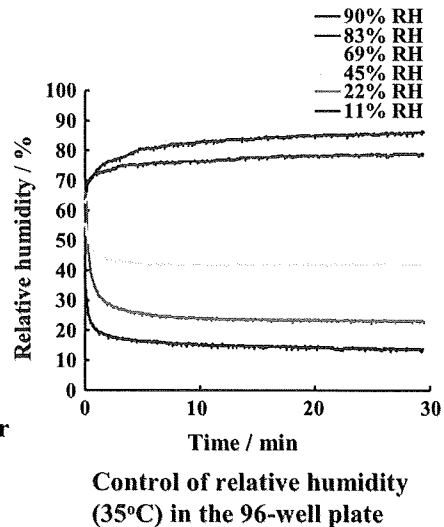
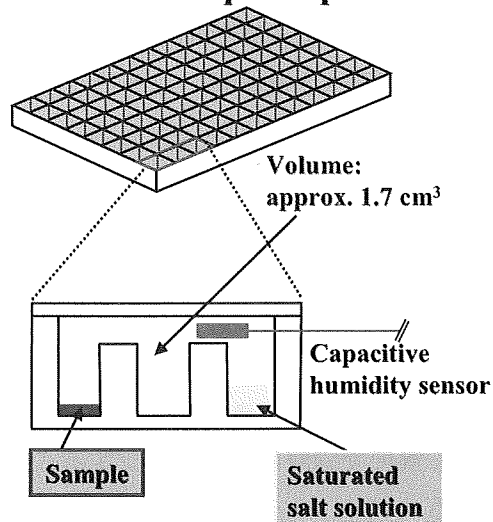


図4. Humidity-Controlled 96-Wells Quarts Plate

本研究では11%, 22%, 45%, 69%, 83%, 90%, 6種の湿度におけるワルファリン・カリウム原末, 粉碎ワルファリン・カリウム製品について安定性を検討した。また,

HCWQPは紫外線を通過させることができることから微量で, しかも同時に異なる湿度条件下で室内光による影響を調べられるチャンバーとして使用した(図5A)。実際

の室内光に対する安定性は日常の臨床使用を考慮し光源として3波長系昼白色27W x 2本(4,710Lux~4,260Lux)を用いた回転式室内光照射装置(図5B)、温度40℃、湿度75%、の条件下0日、1日(24時間)、2(48時間)、4(96時間)、7日(168時間)処理した試料中のワルファリン・カリウムをHPLCにてp-ヒドロキシ安息香酸を内部標準物質として定量した。

光照射安定試験

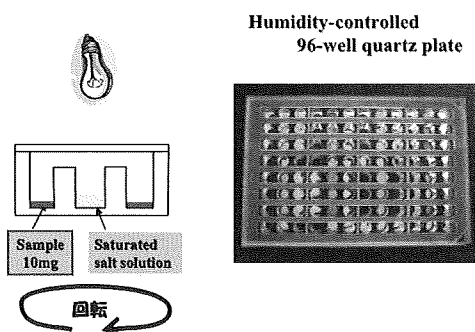
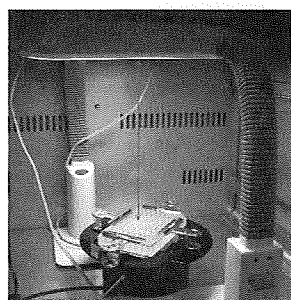


図5A. 光照射安定性試験模式図



回転台

光安定性試験

光源:
3波長系昼白色27W x 2本
(4710 Lux ~ 4260 Lux)
温度: 40℃
湿度: 75%
サンプリング: 0, 1, 2, 4, 7日

図5B. 光安定性試験装置

4. 試料の調製

1) ワルファリン・カリウム原末

メノウボールを振動ボールとする Retsch MM200 ボール・ミルを用いて20分間粉碎し、粉末 X 線回折分析の試料に供した(図6)。

粉碎方法<振動ボールミル>

装置

Retsch MM200, 20分間

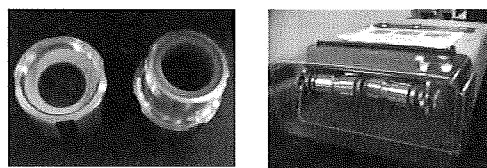


図6. 振動ボール・ミル装置

2) 市販ワルファリン・カリウム錠

錠剤粉碎器(トーショー TS-10M型)で、それぞれ10錠を中速で20秒間粉碎し150~75μmメッシュで篩過した粉末を飼料として供した。

標準薬としてワーファリン錠1mg(エーザイ株)、その他3種の市販ワルファリン・カリウム錠1mgを本試験の対象医薬品として使用した(表3)。それぞれのワルファリン・カリウム製剤は剤形を錠剤としているが添加物や製剤に必要な賦形剤が異なるため薬剤学的特徴を異にすることが予測された。

4種の製品に共通して含まれる添加物は乳糖水和物とステアリン酸マグネシウムである。標準薬としたワーファリン錠1mgとB錠に共通する添加物は結晶セルロースで、一方、B錠に特徴的な添加物はヒドロキシプロピル・スターチ、そしてD-マンニトールである。

表3. 各種ワルファリン・カリウム製品の比較

Materials

No	商品名	製造販売元	剤形	質量	添加物
標準薬	ワルファリン錠 1mg	エーザイ 株式会社	素錠	190 mg	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、ホビドン、結晶セルロース、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	120 mg	乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、ホビドン、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	ワーリン錠1mg	大洋薬品工業 株式会社 日本ジェネリック (販売元)	素錠	230 mg	乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、ホビドン、軽質無水ケイ酸、部分アルファー化デンプン

錠剤粉碎機(トーショー、TS-10M型)でそれぞれ10錠を中速で20秒粉碎し、
150 μm ~ 75 μm のものを試料とした

製剤工程プロセスオンラインモニタリング PAT

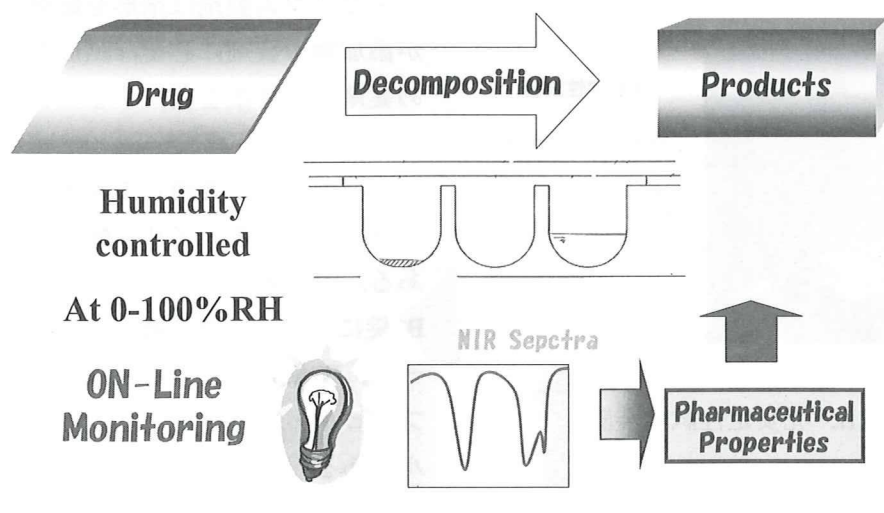


図7. 市販医薬品を薬剤学的に特徴づけるシステム
「製造工程プロセスオンラインモニタリング (PAT)」

5. 本試験全体の流れ (図7)

臨床では治療上やむを得ず市販医薬品の

剤形を変更し患者さんに適用する剤形とする場合があります実際行われているにもか

かわらず剤形変更後の医薬品の薬剤学的な特徴付けと評価はなされていないことは、問題である。剤形変更後の薬剤学的特性を評価する必要がある。96 ウェルを用いて、調湿した環境で、光安定性を評価した。

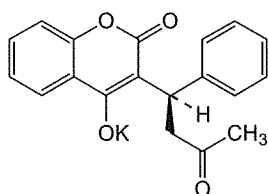
ワルファリン・カリウム原末の推定構造と粉末 X 線回折 (XRD) パターンを図 8 に示す。エーザイ (株) から供与されたワルファリン・カリウム原末は $2\theta/\text{degree}$ 「8」と「20」近傍のピークを特徴とする低結晶性の構造を示し、結晶化度がかなり低い固体であることが推察される。

B. 結果と考察

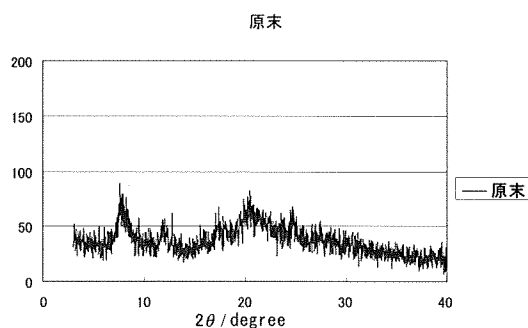
1. ワルファリン・カリウム原末の特徴

Materials

ワルファリンカリウム



Structure of warfarin potassium (Eisai Co., Ltd.)



X-ray powder diffraction patterns of warfarin potassium

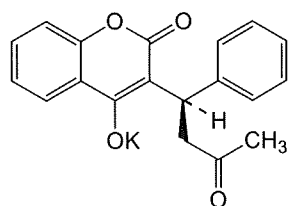
図 8. ワルファリン・カリウムの構造とワルファリン・カリウム原末の XRD パターン

1) 物理化学的性状の変化を調べるための条件検討

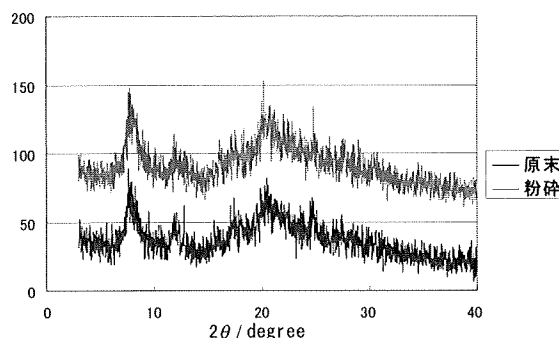
日常臨床で使用される条件を設定し薬剤の安定性を調べた。ワルファリン・カリウム原末 XRD パターンは粉砕した後も特有のハローパターンを呈するアモルファス構造を示している (図 9) ことから粉体自身

の非晶系構造は変化していないと考えられた。

ワルファリンカリウム



Structure of
warfarin potassium
(Eisai Co., Ltd.)



X-ray powder diffraction
patterns of warfarin potassium
(Retsh MM200 20min, T/S18)

図9. ワルファリン・カリウムの構造とワルファリン・カリウム原末、
及び粉碎ワルファリン・カリウム原末の XRD パターン

2) 吸湿性

ワルファリン・カリウム原末の吸湿性を調べるため HCWQP のチャンバーウェルは NaCl, CaCl₂, KI, Mg(NO₃)₂, MgCl₂, CH₃COOK, LiCl を飽和塩として用い、それぞれ 75%, 70%, 66%, 48%, 32%, 22%, 11%の湿度で管理された (図3)。

ワルファリン・カリウム原末は 40℃ に保った HCWQP チャンバー内で 48%にて吸湿性が高まり、約 70%で潮解した。この結果から市販ワルファリン・カリウム錠の吸湿性を調べるには原末では 48%、製品の安定性には 75%とした。

2. 室内光照射に対する安定性

1) ワルファリン・カリウム原末

ワルファリン・カリウム原末とボール・ミルで粉碎した「粉碎ワルファリン・カリウム末」の一部を HCWQP のチャンバー内のウェルに採り、温度を 40℃, Mg(NO₃)₂

と LiCl を飽和塩として湿度をそれぞれ 48% と 11%に保ち 0, 1, 2, 4, そして 6 日間静置したのち残存するワルファリンを HPLC にて定量した (図 10, 表 4)。

ワルファリン・カリウム原末は 11%と 48%飽和湿度で 24 時間から 48 時間で約 10%ワルファリン含量の低下をみるが、その後 144 時間まで含量は低下しなかった (図 10)。一方、ワルファリン・カリウム原末を粉碎し 11%と 48%飽和湿度に保ち 24 時間, 48 時間, 96 時間, 144 時間静置したところ 11%飽和湿度で 24 時間後に約 20%ワルファリン含量が低下したが、その後 144 時間まで約 80%のワルファリン含量が保持され、48%飽和湿度では 48 時間でワルファリン含有量低下抑制が観察されたものの 96 時間と 144 時間後では 11%飽和湿度で見られたのと同様に約 20%のワルファリン含有量低下が観察された。

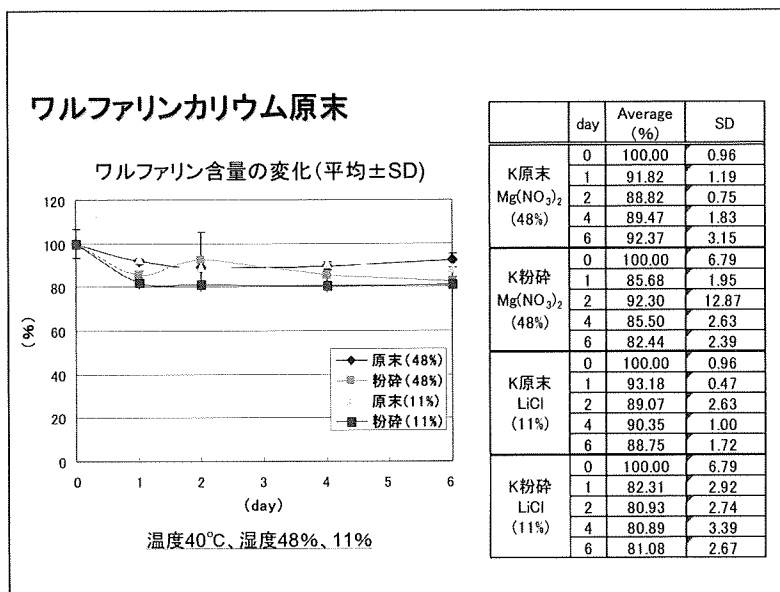
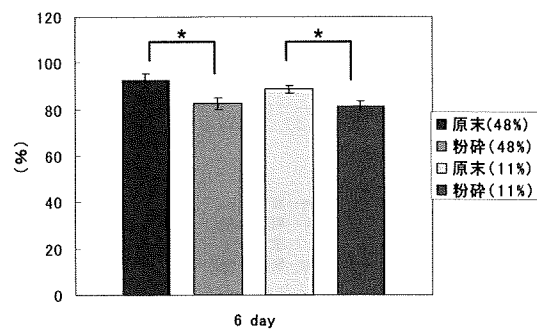


図10と表4. ワルファリン・カリウム原末と粉碎原末の
温度と湿度に対する安定性

ワルファリン・カリウム原末と粉碎したワルファリン・カリウム原末を40°Cで48%と11%飽和湿度、144時間保存した結果を図10に示す。原末は両飽和湿度に対し安定である(図11)。一方、ボール・ミル粉碎した原末は原末のより48%と11%飽和湿度で約20%有意差(P<0.05)をもってワルファリン含量が低下した。原末も粉碎した原末粉体も設定された条件下で、それぞれ、約10%と約20%にワルファリン含量が低下するが、飽和湿度の違いはワルファリン含量に影響しないことが明らかになったことは注目すべき事実である。この事実はワルファリン・カリウム原末のボール・ミルによる粉碎は結晶構造を変えずに

湿度による含量低下を招く変化をワルファリン・カリウム原末粉体自身に与えたことを示唆する。また、粉碎したワルファリン・カリウム原末のXRD回折パターンはワルファリン・カリウム原末と極めて似た回折パターンを示していることからワルファリン・カリウム原末のアモルファス構造は「粉碎」により変化しなかったことを示唆した。X線回折の解析から原末と粉碎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、粉碎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碎による安定性の低下現象は表面積の影響が考えられた。

ワルファリンカリウム原末



6日後ワルファリン含量の変化(平均±SD) (* $p < 0.05$)

図 1 1. ワルファリン・カリウム原末と粉碎原末の湿度安定性

2) 市販ワルファリン・カリウム錠

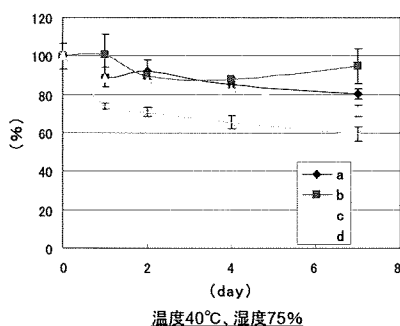
標準薬としたワルファリン錠 1mg は設定した条件下で 24 時間後に約 10%、その後、48 時間以降約 90%から 80%まで直線的にワルファリン含量の低下が観察された。製品 C と D は互いに異なる割合でワルファリン含量の低下を示したが、ワルファリン錠 1mg のと似た経時的減少を示した。すなわち、製品 C のワルファリン含量は 24 時間で約 85%となりその後 168 時間まで約 70%まで標準薬のと有意差をもって直線的に低下した。また、製品 D に含まれるワルファリンは設定条件下 24 時間で約 75%に低下し、168 時間まで標準薬と製品 C と有意差をもって 60%まで減少した。一方、製品 B は 24 時間後にワルファリンの含量低下は観察されず、また、標準薬、製品 C や製品 D のとは異なるワルファリン含量の経時変化を示した。48 時間で約 10%ワルファリンが低下するが 168 時間までワルファリン含量は約 90%一定であり他の製品に比べ高い安定性

を示した (図 1 2)。

粉碎ワルファリン製品を 4 0 °C、湿度 75%、蛍光灯照射下 168 時間のワルファリン含有量を図 1 3 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観られなかったが、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。この結果は粉碎標準薬と製品 B に比べ製品 C と D は 4 0 °C、湿度 75%、蛍光灯照射下で互いに残存ワルファリン含量の違いを生ずる要因を有すること、また、粉碎後 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・カリウム錠剤の粉碎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。

ワルファリンカリウム錠

ワルファリン含量の変化(平均±SD)



day	Average (%)	SD
0	100.00	0.47501
1	89.02	5.04351
2	92.09	6.07141
4	85.29	1.53832
7	80.34	2.44762
0	100.00	1.62816
1	100.66	10.69942
2	89.55	2.60715
4	87.93	1.11906
7	94.86	9.18262
0	100.00	0.61213
1	88.52	1.90990
2	86.73	1.31183
4	82.44	1.27079
7	71.48	3.06728
0	100.00	6.52690
1	73.86	1.76387
2	70.91	2.44902
4	65.62	3.34205
7	59.54	3.57157

図 1 2. 粉碎ワルファリン・カリウム錠の温度，湿度，光照射安定性

粉碎ワルファリンカリウム錠の安定性

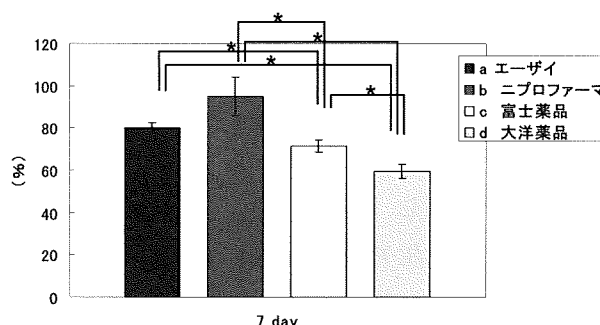


図 1 3. 7日後ワルファリン含量の変化 (平均±SD) (*p<0.05)

粉碎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13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観られなかったが，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。この結果は粉碎標準薬と製品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，粉碎後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・カリウム錠剤の粉碎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。

C. 結論

本研究から 1. ワルファリン・カリウムの粉碎品は原末は低湿度下でも吸湿性が高い、2. ワルファリン・カリウム錠の粉碎品は未粉碎品に比べ光安定性が低いこと、3. ワルファリン錠の粉碎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から、ブランド薬医薬品の使用が推奨されることが明らかとなった。

III. 本分担研究の総成果

医薬品が市販される時の剤形は患者さんが服用しやすい、あるいは、医療の担い手が服薬介助しやすいよう錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、液剤、注射剤、輸液剤などの製品として開発がすすめられ市販されている。薬剤の剤形は医薬品承認申請時の承認要件であり、「剤形変更」する場合は新たに「生物学的同等性」を検証し、新たに追加した剤形の医薬品として厚生労働大臣の承認を受けなければならない。しかし、日常診療では医療機関を訪れる患者さんは多様を極め、臨床試験にて臨床エビデンスをもって厚生労働大臣が承認した一律の剤形で市販されている医薬品を臨床適用するために、時に粉碎、時に脱カプセル、注射剤の軟膏剤への加工など、やむを得ず工夫して臨床に適用している。

平成19年度に当院小児科学での実際の粉碎、あるいは、脱カプセルの請求のある処方を出し、実際に服薬できるよう加工薬剤を服用カップに入れ服用水を少量でサスペンションとして性状を確認した。その結果、薬剤が水和しにくいこと、そして、スラリーとした薬剤を経管用フレキシブルチ

ューブに流入させるとチューブの周囲にへばりつき、一度、へばりついたら可溶化しにくいことが分かり、期待した薬用量が服用されないことが懸念される。特にダントロレンナトリウムやワルファリン・カリウムなど、微量な有効成分が薬効を発揮するので正確に服用する必要がある。どんなに優れた薬物でも必要量が人体に取り込まなければ「くすり」とはならない。つまり、医薬品を適正に使用するのに必要・不可欠な4つの要素として、薬物、用量、用法、剤形、が浮き彫りとなった。

平成20年度の本研究は日常の医療で安易に行われている粉碎あるいは脱カプセルした加工薬剤を科学的に特徴づけ薬剤学的に評価することに着目し、分析時の実験者から派生する実験エラー（アーティファクト）をできる限り排除できる非破壊的に科学分析法の探索を開始した。実際に対象とした医薬品は科学的安定性を確認・検証するため小児医療に汎用され、かつ、主成分が同じであるジェネリック医薬品数種が販売されている「ワルファリン・カリウム錠」を選び、ワルファリン・カリウム錠を粉碎することによる医薬品主成分への物理化学的侵襲が服薬後の薬物動態学的、かつ、薬力学的な影響を非破壊的分析方法で薬剤学的に評価することができないか、その可能性を平成20年度のテーマとした（実験方法、結果の詳細については本報告書に掲載したII. 平成20年度報告を参照）。また、平成21年度、武蔵野大学 薬学研究所 大塚 誠 教授らは平成20年度の研究に市販ワルファリン・カリウム製剤の光安定性実験を追試して平成20年度の結果を補正した（以下に概略を示す）。

平成19年度本分担研究着手の当初から約2年9カ月後まで散剤が市販されていなかったが、平成21年11月に日新製薬(株)と(株)陽進堂の2社からワルファリンK細粒2%「NS」とワルファリンK細粒2%「YD」が後発品として市販された。それぞれのワルファリンK細粒2%製剤は標準品(錠剤)との生物学的同等性を「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」及び「剤型が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」に従い試験され品質が保証されている。平成20年度の本分担研究でワルファリン・カリウム錠の粉砕で錠剤に混和させる賦形剤により主成分ワルファリン・カリウムの化学的安定性が低下するとの知見が得られたので、ワルファリン・カリウム製剤についてはワルファリン・カリウム錠を粉砕することなくワルファリン・カリウム細粒剤を使用することが可能となった。これは医療機関、関係学会、製造業者等、行政の協働による快挙であり今後の小児薬物療法に使用可能な医薬品品目数の拡大につながる。

第15改正日本薬局方に収載されている粉末X線回折法は、試料の結晶性を評価することができる。また、貴重な試料を本研究で示したように引き続きHPLC法による分析試料とすることができることから、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。

総括

市販医薬品を小児臨床に適用とするためには有効性と安全性、中でも生物学的同等性は適用承認に重要な要件となる。現在、溶出試験法は生物学的同等性を示す因子として汎用されていることは薬剤に存在する

薬剤学的な因子を精査すれば既市販医薬品の小児適用に向け小児を対象とした追加臨床試験に代わる方法が見いだせる可能性につながり、小児薬物療法に使用可能な医薬品品目数の拡大につながる。今後、産・学・官のより一層密接な連携により小児医療に必要なとされる医薬品の開発と拡大に期待したい。

参考文献

1. Costello I, Long PF, Wong ICK, Tuleu C, and Yeung V. Paediatric Drug Handling, 2004, SS4, Paediatric formulations in practice (Catherine Tuleu): 43-74, Pharmaceutical Press (London, Chicago)
2. Wong ICK, Ghaleb M, Franklin BD, Barber N. Incidence and nature of dosing errors in paediatric medications; a systematic review. Drug Safety, 2004, 27:661-670
3. 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」, 平成19年度 分担研究; 「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書」
4. 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
5. 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, p 253, 2008

6. 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

謝辞

本研究の実施に惜しみなきご協力をいた
だきました昭和大学病院小児科医師をはじ
めとする医療スタッフ, 武蔵野大学 薬学
研究所関係各位, 昭和大学病院薬剤部職員
の皆様, 適切なアドバイスをいただきました
国立成育医療センター薬剤部諸先生に感
謝申し上げます.

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 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

（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

日本の小児薬物療法においては服薬が困難なために投与できない医薬品を剤形変更や投与経路変更によって投与することが多く行われている。しかしこれらにおける投薬状況、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のが現状である。本研究では、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をした。調査は平成 20 年 2 月より平成 21 年 7 月末までの 1 年 6 ヶ月間で実施し、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

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。

B. 研究方法

本調査は以下のような方法にて実施した。
2) 3)

【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） 粉砕投与
- 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 μ 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

① 1 日投与量（開始時から 3 ヶ月間の投与量を調査する。）

② 1 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、クロラゼパ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)とクロラゼパ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、クロラゼパ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、特に対処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(粉碎投与)】

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 $0.9 \mu\text{g}/\text{kg}$ 超 $\sim 1.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ の症例が 19.1% (21 例/110 例) と一番多く、次は $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}$ 超 $\sim 0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 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、特に対処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。特に粉碎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 (粉碎・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^{4) 5)}、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。」⁶⁾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。⁷⁾

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⁵⁾、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か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。^{4) 10) 11)}

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。⁹⁾

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。⁷⁾

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。^{4) 7) 8)}

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。¹²⁾

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。¹⁰⁾

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。

¹⁰⁾ 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。¹³⁾

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。

¹⁴⁾ 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。

【クロラゼパ酸二カリウムカプセル(粉碎・脱カプセル投与)】

クロラゼパ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。^{4) 15)}

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¹⁶⁾、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。¹⁷⁾

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。クロラゼプ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が、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必要があると再認識した。

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

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

G. 研究発表

平成 22 年 2 月 13 日：国立成育医療セン

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），平成 20 年 4 月
- 3) 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），平成 21 年 4 月
- 4) 第 5 版 錠剤・カプセル剤粉砕ハンドブック（じほう,2008 年 7 月）
- 5) Warfarin の適正使用情報第 3 版（エーザイ,2009 年 8 月）
- 6) ワーファリン錠添付文書（エーザイ,2009 年 2 月）
- 7) インデラル錠インタビューフォーム（アストラゼネカ,2009 年 9 月）
- 8) 上井幸司ら；プロプラノロールの光安定性，東北薬科大学研究誌，51,117-123（2004）
- 9) インデラル錠添付文書（アストラゼネカ，2009 年 9 月）
- 10) プロサイリン錠インタビューフォーム（科研製薬，2009 年 8 月）
- 11) 堤きく江ら；エビデンスに基づく臨床製剤の品質管理：錠剤粉砕物を用いて調製した散剤の長期安定性の検討，薬学雑誌 128，965-970(2008)
- 12) プロサイリン錠添付文書（科研製薬、2009 年 8 月）
- 13) ドルミカム注射液添付文書（アステラス，2009 年 11 月）
- 14) 甲藤 貴子ら；臨床経験 小児の麻酔前投薬としてのミダゾラムの経口投与と舌下投与の比較検討，麻酔 57(10)，1227-1232，2008 年 10 月
- 15) メンドン 7.5mg インタビューフォーム（アボットジャパン，2008 年 7 月）
- 16) メンドン 7.5mg カプセル添付文書（アボットジャパン，2009 年 9 月）
- 17) 厚生労働科学研究「小児等の特殊患者に対する医薬品の製剤改良その他有効性及び安全性の確保のあり方に関する研究」平成 17 年度成果資料（主任研究者：伊藤 進）