

厚生省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（医薬品等規制調和・評価研究事業）

「小児医薬品の早期実用化に資するレギュラトリーサイエンス研究」

分担研究報告書

研究分担課題：小児剤形・用量等の検討

研究分担者 石川 洋一（独立行政法人国立成育医療研究センター薬剤部 薬剤部長）  
研究協力者 寺門 浩之（独立行政法人国立成育医療研究センター薬剤部 副薬剤部長）  
小村 誠（独立行政法人国立成育医療研究センター薬剤部 主任薬剤師）  
鵜飼 宏治（製薬協品質委員会製剤研究部会）

研究要旨

日本における適正な小児用剤形（経口剤を重点として）のあり方とその剤形開発について検討する。特に製薬企業による小児用剤形の開発促進に向けた方策をレギュラトリーサイエンスの観点から検討し、リフレクションペーパー等として提案する。方策検討にあたっては欧米の考え方をガイドライン等から調査し、小児用剤形の世界的な方向性も探りつつ日本における開発の方向を検討する。

平成26年度は、製薬会社の特性を細分化しての小児用剤形開発に係る問題点の抽出、製薬会社（開発部門）に対するアンケート調査、海外の動向を視野に入れての小児用剤形の情報収集を行い、国内外における小児剤形についての問題点と解決する課題について整理を行い、次年度のリフレクションペーパー作成に向けた情報をまとめていく。

A. 研究目的

1) 製薬会社の特性を細分化しての小児用剤形開発に係る問題点の抽出

製薬企業による小児用剤形開発推進のための行政的・法的枠組みの検討に向け具体的な問題点を大きく国内向けの開発会社、海外向けの開発会社に分け、問題点を明確化する。

2) 海外の動向を視野に入れての小児用剤形の検討

日本の小児用剤形は散剤・ドライシロップが基本となるが、欧米を含む海外では液剤・懸濁剤・錠剤が基本である。今後の新しい剤形の開発も含め、日本の製薬企業はどのような枠組み

でどのような剤形を選択すべきかを海外の状況も踏まえて検討する。

B. 研究方法

1) 製薬会社の特性を細分化しての小児用剤形開発に係る問題点の抽出

1)-1. 個別の製薬会社調査

製薬会社を大きく新薬開発型の企業とジェネリック型の企業に分類し、小児用剤形開発に係る問題点を、個別の製薬会社に聞き込み調査を実施する。

1)-2. 製薬会社（開発部門）に対するアンケート調査の検討

小児用剤形開発に係るアンケートを作成し、製薬会社のなかで特に開発部門における意見を調査する。初めにパイロット調査を実施して、その後本調査を実施する。

## 2) 海外の動向を視野に入れての小児用剤形の検討

EUにおける動向を調査し、グローバルにおける小児用剤形の方角を調査する。

## C. 研究結果

### 1) 製薬会社の特性を細分化しての小児用剤形開発に係る問題点の抽出

#### 1)-1. 個別の製薬会社調査

前年度の研究では、新薬開発型の企業からの情報収集が行えたが、ジェネリック型の企業の動向についてはジェネリック製薬会社同士で製剤開発等について研究している団体が日本ジェネリック製薬協会を含め国内に見られなかったため、踏み込んでの調査ができなかった。

そこで今年度は個別のジェネリック製薬会社から情報収集を進め、以下のような状況を把握することができた。

- 新薬開発型企業では小児適用取得による再審査期間延長というインセンティブがあるがジェネリック型企業にはない
- ジェネリック型企業も含めての開発活性化を考えるならば、新薬開発型企業に対するインセンティブだけでなく薬価等の検討を含めジェネリック型企業にもメリットがでる方策が必要
- ジェネリック型企業として小児用剤形を開発した場合、薬価が製造原価よりも低くなる可能性が高い
- 高売り上げを求めるといふより生産の実費+αが捻出できれば小児用剤形の開発に参加できるとする企業が多いので開発費、補助費という形で、国から援助できる流れが検討できないか
- 新薬開発型企業は新薬承認取得を中心とす

ることから、剤形工夫は方策の中心とならない例が多いため、ジェネリック型企業が新薬開発時に小児用剤形開発に協力する共同開発型の枠組みを作れないか。

- 新薬開発型企業は小児用適応取得の負担より、その製剤の安定生産に負担を感じる傾向があるので、生産量が少ない小児剤形のために製造ラインを設置することは難しく、そこをジェネリック型企業が対応する枠組みができないか。
- 開発された新薬の小児用薬を製造販売するならば薬価が製造原価より高くなることが想定されるので、この場合は小児適応取得は新薬開発型企業、実際の生産はジェネリック型企業という共同体で生産すれば相互にメリットがでる。

#### 1)-2. 製薬会社（開発部門）に対するアンケート調査の検討

新薬開発型企業の小児用剤形開発に係る意見調査のため、アンケートを検討した。今回はパイロット調査として、日本製薬工業協会品質委員会に対してアンケート調査を依頼した。

アンケートはインターネットを用いて平成26年11月7日～11月13日の期間で品質委員会委員18社に依頼し、14社から回答を得た（回答率78%）。

設問および回答は別紙1のとおり。

## 2) 海外の動向を視野に入れての小児用剤形の検討

今回はEUにおける小児用剤形の方角性について、Prof. Dr. Jörg Breitreutz氏 (Institute of Pharmaceutics and Biopharmaceutics Heinrich-Heine-University Germany) より情報収集を行った。

小児用剤形については、Liquid formulations、Powders、Effervescent (発泡剤)、Orodispersible dosage forms (tablets、

thin films) (口腔内崩壊型製剤)、Chewable tablets、Buccal、Tablets and capsules などがあるが、EUにおいては小児用剤形として、minitab(直径2~4mm主に3mm以下のもの)が検討されている。Dr. Jörg Breitzkreutz 氏の研究では、Capability to swallow の点でもシロップ剤と比較して遜色がなく乳児から検討できるものと考えられており、Acceptability についても妥当との判断を得ている。

Orodispersible minitab(口腔内崩壊ミニタブレット)についても検討されている状況にある。

今後の小児用製剤を検討する場合にはミニタブレット製剤は重点が置かれる剤形と考えられた。

#### D. 考察

##### 1) 製薬会社の特性を細分化しての小児用剤形開発に係る問題点の抽出

###### 1)-1. 個別の製薬会社調査

前年度の調査で、製薬会社に小児用剤形の開発を依頼する場合、製薬会社ごとにその対応が大きく異なることが明らかとなった。そのため、今年度は当該小児用剤形がどのような状況に置かれているかによって対応を依頼すべき企業が異なること(図1, 2, 3)について検討を行った。その中で、新薬開発型の企業と同時にジェネリック型の企業の動向についても確認する必要を改めて認識した。

前年度はジェネリック型企業の団体から情報を得ようと考えたが、そこには団体として稼働しているものがなく、今年度個別の製薬会社から情報を得る方法をとった。

ジェネリック型企業においては、製剤技術に優れ、小児用剤形の開発を得意とする企業も見られた。しかしながら、独自に小児用剤形を開発する場合はその後の安定生産に向けての採算性が問題となり、小児用剤形に対しての低薬価の問題が負担となっている模様である。

そこでは、新薬開発型企業が新薬の小児適応を取得し、小児用剤形をジェネリック型企業が開発し生産するという共同型開発の方法、また、小児用剤形に係る補助開発費、補助費という形で、国から行政的な援助ができる流れについての検討の必要性が示唆された。

###### 1)-2. 製薬会社(開発部門)に対するアンケート調査の検討

小児用剤形開発を決定する際に最も重要なポイントは適応疾患の小児患者規模であることは明らかであったが、それに加え特に日本国内向けの製剤を検討する際にはインセンティブが必要なこと、またグローバル展開を考えた場合には、各国の規制当局による規制での判断も含まれる状況が見られた。

小児用剤形として考えられている剤形は、日本国内向け、欧米向けともに用時調整液剤(ドライシロップ)や散剤が中心とみられるが、コメントとしてミニタブレットの存在が検討されている模様である。

今回の回答をもとに次年度の詳細アンケートの実施を検討して行きたい。

###### 2) 海外の動向を視野に入れての小児用剤形の検討

今回の現状調査でミニタブレットに係る検討の必要性が示唆された。Orodispersible minitab(口腔内崩壊ミニタブレット)についても検討すべきものと考えられた。

口腔内崩壊型のミニタブレットは、原薬が強い苦みを持つなどの場合は製造が困難な場合があるが、用事に水で溶解させて液剤として投薬できるようにすれば低年齢にまで適応を創れ有効な剤形と考えられる。

今後国内の状況はドライシロップや散剤開発が続くと考えられるが、口腔内崩壊ミニタブレットについては、日本国内の製薬会社においては優れた技術を持つところが多く、グローバ

ルに向けた小児用剤形検討を検討する場合は、ミニタブレットについての研究も必要と考える。

また、早期にミニタブレットの基準を日本が創造すれば大きな価値をもたらすものと考えられる。現在海外でもミニタブレットの実際の調剤方法について検討されているが、調剤方法は日本と異なる部分がある。今後日本でもミニタブレットを検討する場合は調剤方法についても日本の調剤業務に適した方法を並行して検討する必要がある。

#### E. 結論

製薬企業による小児用剤形の開発促進に向けた方策をレギュラトリーサイエンスの観点から検討し、リフレクションペーパー等として提案するにあたり、今年度の新薬開発型の企業と同時にジェネリック型の企業による情報も収集を行った。今年度の研究で、両方の型の企業の共同による開発について検討すべき点が見られた。次年度にはアンケートなどによる追加の情報収集を試み、最終的なリフレクションペーパー案を策定して行く。

国内およびグローバルを視野に入れた小児用剤形の選択は、ミニタブレットの検討など、近年新しい動きが活発化しているため、最新の状況を取り込んだうえで研究のまとめを進めていきたい。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1) 論文発表

Nakamura H, Ishikawa Y. : How do Japanese children take their medicines, and what are pharmacists and paediatricians doing about it?

Int J Pharm. 2014 Aug 5;469(2):249-50.

石川洋一：小児製剤に求めること、薬剤学, Vol. 75 (1), 28-31, 2015

石川洋一：小児の医薬品誤飲と包装に望むこと, PHARM TECH JAPAN, Vol. 30 (4), 623-627, 2014

##### 2) 学会発表等

石川洋一：小児用製剤の必要性と日本薬剤学会 PVM フォーカスグループへの期待. 日本薬剤学会第 29 年会. 2014. 05. 21

石川洋一：適切な小児剤形の検討、世界的動向と我が国での試み. 第 35 回日本臨床薬理学会 学術総会 2014. 12. 05

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
なし

## 小児剤形開発の方向(既存薬)

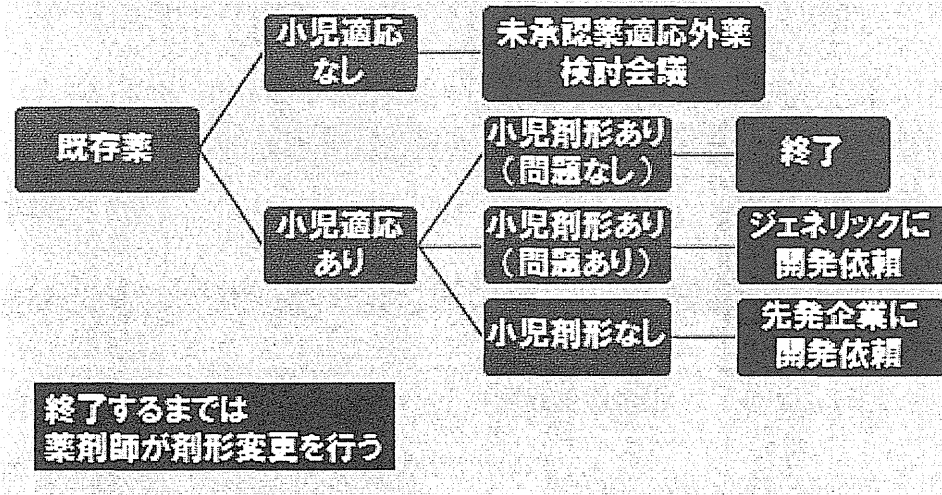


図1. 小児剤形開発の方向 (既存薬)

## 小児剤形開発の方向 (海外で小児適応のある新規開発薬)

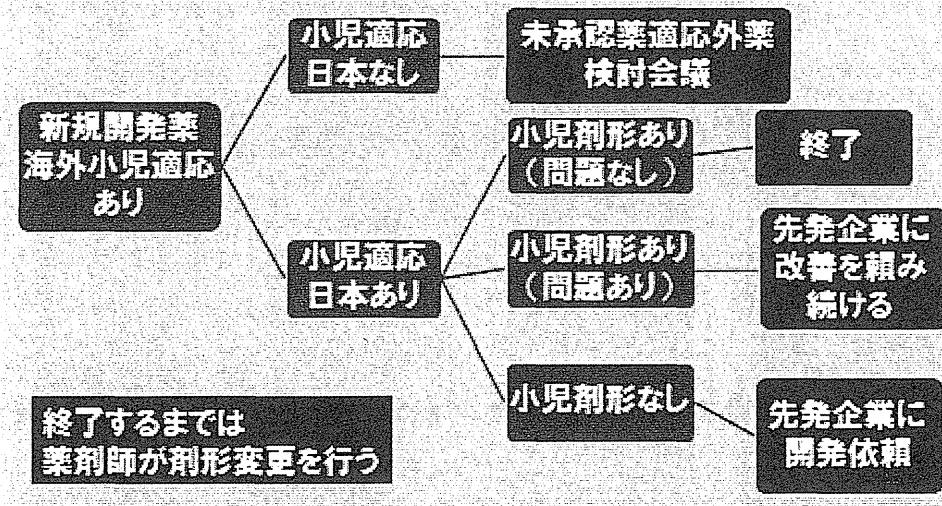


図2. 剤形開発の方向 (海外で小児適応のある新規開発薬)

## 小児剤形開発の方向 (海外で小児適応のない新規開発薬)

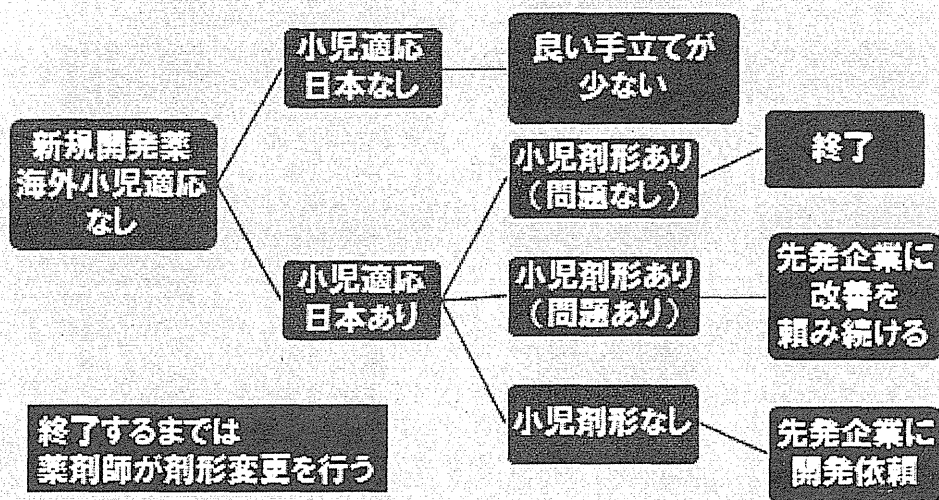


図3. 小児剤形開発の方向 (海外で小児適応のない新規開発薬)

パイロットアンケート：「小児用製剤に関する意見交換」用事前アンケート調査

実施日：平成26年11月7日～11月13日

対象：日本製薬工業協会品質委員会・製剤研究会

18社に依頼して14社から回答を得た（回収率78%）。

質問1（必須）：一般論として確認いたします。日本の医療現場において、小児用に開発された製剤は、十分に普及していないと考えていますか。

1) はい、2) いいえ

質問2-1：大人用製剤に加えて小児用製剤（小児適用を含む）を上市している製品比率（原薬あたり）はどの程度でしょうか。

a) 欧米向け製剤の場合

1) 80%以上

2) 60%以上

3) 40%以上

4) 20%以上

5) 0%以上

6) 欧米向け製品がない

7) 確認中

8) その他（ )

b) 日本向け製剤の場合

1) 80%以上

2) 60%以上

3) 40%以上

4) 20%以上

5) 0%以上

6) 日本向け製品がない

7) 確認中

8) その他（ )

質問2-2：大人用製剤と同時に小児用製剤（小児適用を含む）を承認申請（申請予定を含む）している製品比率（原薬あたり）はどの程度でしょうか。

a) 欧米向け製剤の場合

1) 80%以上

2) 60%以上

3) 40%以上

4) 20%以上

5) 0%以上

6) 欧米向け開発品がない

7) 確認中

8) その他（ )

b) 日本向け製剤の場合

1) 80%以上

2) 60%以上

3) 40%以上

- 4) 20%以上
- 5) 0%以上
- 6) 日本向け開発品がない
- 7) 確認中
- 8) その他 ( )

質問3：小児用製剤の開発を決定する際に、重要なポイントは何でしょうか。(複数回答可)

その他を選択された場合は、コメントをお願いいたします。

- a) 欧米向け製剤の場合
  - 1) 法規制への対応
  - 2) インセンティブ(独占販売期間の延長)
  - 3) 適応疾患の小児患者規模
  - 4) 適応及び剤形の充実による販売促進
  - 5) 医療機関、患者団体等からの要望
  - 6) 確認中
  - 7) 方針検討中
  - 8) その他 ( )

- b) 日本向け製剤の場合
  - 1) 法規制への対応
  - 2) インセンティブ(再審査期間の付与等)
  - 3) 適応疾患の小児患者規模
  - 4) 適応及び剤形の充実による販売促進
  - 5) 医療機関、患者団体等からの要望
  - 6) 確認中
  - 7) 方針検討中
  - 8) その他 ( )

質問4：質問3の中で、最も重要なポイントは、何でしょうか。

その他を選択された場合は、コメントをお願いいたします。

- a) 欧米向け製剤の場合
  - 1) 法規制への対応
  - 2) インセンティブ(独占販売期間の延長)
  - 3) 適応疾患の小児患者規模
  - 4) 適応及び剤形の充実による販売促進
  - 5) 医療機関、患者団体等からの要望
  - 6) 確認中
  - 7) 方針検討中
  - 8) その他 ( )

- b) 日本向け製剤の場合
  - 1) 法規制への対応
  - 2) インセンティブ(再審査期間の付与等)
  - 3) 適応疾患の小児患者規模
  - 4) 適応及び剤形の充実による販売促進
  - 5) 医療機関、患者団体等からの要望
  - 6) 確認中



- 7) 方針検討中
- 8) その他 ( )

質問5：日本での小児用製剤の開発促進に必要な事項は、何でしょうか。(複数回答可)  
その他を選択された場合は、コメントをお願いいたします。

- 1) インセンティブ：独占販売期間の延長
- 2) インセンティブ：薬価上の特別加算
- 3) 開発費支援（オーファン以外）
- 4) 海外臨床データ活用の容認
- 5) 臨床データの市販後使用実績での代用の容認
- 6) 治験環境の整備

具体的に改善希望がありましたら、9) その他に記載願います。

(例 6) 小児治験業務に精通した専門コーディネーターや医師が所属する医療機関の充実)

- 7) 確認中
- 8) 方針検討中
- 9) その他 ( )

質問6：質問5の中で、最も必要な事項は、何でしょうか。  
その他を選択された場合は、コメントをお願いいたします。

- 1) インセンティブ：独占販売期間の延長
- 2) インセンティブ：薬価上の特別加算
- 3) 開発費支援（オーファン以外）
- 4) 海外臨床データ活用の容認
- 5) 臨床データの市販後使用実績での代用の容認
- 6) 治験環境の整備

(例：小児治験業務に精通した専門コーディネーターや医師が所属する医療機関の充実)

- 7) 確認中
- 8) 方針検討中
- 9) その他 ( )

質問7：グローバルに小児用製剤を開発する場合、どのエリアから開発を開始しますか。またどの様な順序で開発を行いますか。開発する順序に従って、左から番号を記入してください。  
6) 又は8) を選択された場合は、コメントをお願いいたします。

(例 3)、2)、1)、4)、5))

- 1) 欧州
- 2) 米国
- 3) 日本
- 4) アジア
- 5) その他のエリア
- 6) グローバル開発品がない
- 7) 確認中
- 8) 方針検討中
- 9) 7) 確認中または8) 方針検討中を選択する場合は、コメントをお願いいたします。

例 7) 確認中 ○○-----

例 8) 方針検討中 △▲……

質問8：質問7の開発する順序を選択している理由は何でしょうか。(複数回答可)

その他を選択された場合は、コメントをお願いいたします。

- 1) 成人用製剤開発において、規制当局の要求に応えるため
- 2) 対象疾患の市場規模が大きいため
- 3) 開発にあたっての当局規制の難易度
- 4) 確認中
- 5) 方針検討中
- 6) その他 ( )

質問 9：日本以外のエリアで小児用製剤を先行開発された場合、製剤を日本へ流用するときの問題点は何でしょうか。(複数回答可)

その他を選択された場合は、コメントをお願いいたします。

- 1) 剤形が、日本の小児患者の嗜好に適さない
- 2) 味が、日本の小児患者の嗜好に適さない
- 3) 剤形が、日本の医療機関に適さない
- 4) 使用可能添加物の相違
- 5) 容量設定の相違
- 6) 確認中
- 7) 方針検討中
- 8) その他 ( )

質問 10：日本以外のエリアで小児用製剤を先行開発される場合(日本での小児用製剤の開発が決定していない状況)、日本の小児患者の嗜好を製剤設計へ反映させるために必要な施策は何でしょうか。その他を選択された場合は、コメントをお願いいたします。(複数回答可)

- 1) 欧米でのパラタビリティ試験への日本人患者の参加
- 2) 日本での小児製剤開発を促進する質問 5, 6 で回答した環境整備
- 3) 日本人の嗜好を考慮しないことから特に施策は不要
- 4) 確認中
- 5) 方針検討中
- 6) その他 ( )

質問 11：小児用製剤の第一選択、第二選択剤形は、何でしょうか。

その他を選択された場合は、コメントをお願いいたします。

a) 欧米向け製剤の場合 第一選択剤形

- 1) 経口液剤
- 2) 顆粒、細粒
- 3) ミニタブレット (直径 3mm 以下)
- 4) 用時調製液剤 (ドライシロップなど)
- 5) 大人用製剤の水懸濁や粉砕
- 6) 確認中
- 7) 方針検討中
- 8) その他 ( )

b) 欧米向け製剤の場合 第二選択剤形

- 1) 経口液剤
- 2) 顆粒、細粒
- 3) ミニタブレット (直径 3mm 以下)
- 4) 用時調製液剤 (ドライシロップなど)

- 5) 大人用製剤の水懸濁や粉碎
- 6) 確認中
- 7) 方針検討中
- 8) その他 ( )

c) 日本向け製剤の場合 第一選択剤形

- 1) 経口液剤
- 2) 顆粒、細粒
- 3) ミニタブレット (直径 3mm 以下)
- 4) 用時調製液剤 (ドライシロップなど)
- 5) 大人用製剤の水懸濁や粉碎
- 6) 確認中
- 7) 方針検討中
- 8) その他 ( )

d) 日本向け製剤の場合 第二選択剤形

- 1) 経口液剤
- 2) 顆粒、細粒
- 3) ミニタブレット (直径 3mm 以下)
- 4) 用時調製液剤 (ドライシロップなど)
- 5) 大人用製剤の水懸濁や粉碎
- 6) 確認中
- 7) 方針検討中
- 8) その他 ( )

質問 1 2 : 小児用製剤の開発は、どの対象年齢から行いますか。

a) 欧米向け製剤の場合

- 1) 1ヶ月未満
- 2) 1ヶ月以上 1歳未満
- 3) 1-6歳
- 4) 6-11歳
- 5) 12-18歳
- 6) 確認中
- 7) 方針検討中
- 8) その他 ( )

b) 日本向け製剤の場合

- 1) 1ヶ月未満
- 2) 1ヶ月以上 1歳未満
- 3) 1-6歳
- 4) 6-11歳
- 5) 12-18歳
- 6) 確認中
- 7) 方針検討中
- 8) その他 ( )

以上

回 答	回答数
質問1(必須):一般論として確認いたします。日本の医療現場において、小児用に開発された製剤は、十分に普及していないと考えていますか。	
14/14	
はい	12
いいえ	2
	14
質問2-a:大人用製剤に加えて小児用製剤(小児適用を含む)を上市している製品比率(原薬あたり)はどの程度でしょうか。	
14/14	
欧米向け製品がない	7
0%以上	5
その他	1
確認中	1
	14
質問2-b:大人用製剤と同時に小児用製剤(小児適用を含む)を承認申請(申請予定を含む)している製品比率(原薬あたり)はどの程度でしょうか。	
14/14	
日本向け開発品がない	7
0%以上	5
その他	1
確認中	1
	14
質問3:小児用製剤の開発を決定する際に、重要なポイントは何でしょうか。(複数回答可)	
a)欧米向け製剤の場合	
12/14	
法規制への対応	7
インセンティブ	8
適応疾患の小児患者規模	8
適応及び剤形の充実による販売促進	3
医療機関、患者団体等からの要望	4
その他	2
b)日本向け製剤の場合	
14/14	
法規制への対応	5
インセンティブ	12
適応疾患の小児患者規模	13
適応及び剤形の充実による販売促進	9
医療機関、患者団体等からの要望	12
質問4:質問3の中で、最も重要なポイントは、何でしょうか。	
a)欧米向け製剤の場合	
12/14	
法規制への対応	3
インセンティブ	3
適応疾患の小児患者規模	1
適応及び剤形の充実による販売促進	0
医療機関、患者団体等からの要望	2
方針検討中	1
その他	2
	12

回 答	回答数
b)日本向け製剤の場合	
14/14	
法規制への対応	1
インセンティブ	5
適応疾患の小児患者規模	4
適応及び剤形の充実による販売促進	1
医療機関、患者団体等からの要望	3
	14
質問5:日本での小児用製剤の開発促進に必要な事項は、何でしょうか。 (複数回答可)	
14/14	
1)インセンティブ:独占販売期間の延長(再審査期間の付与等でしょう)	13
2)インセンティブ:薬価上の特別加算	13
3)開発費支援(オフファン以外)	6
4)海外臨床データ活用の容認	9
5)臨床データの市販後使用実績での代用の容認	9
6)治験環境の整備	11
質問6:質問5の中で、最も必要な事項は、何でしょうか。	
14/14	
1)インセンティブ:独占販売期間の延長(再審査期間の付与等でしょう)	5
2)インセンティブ:薬価上の特別加算	2
3)開発費支援(オフファン以外)	1
4)海外臨床データ活用の容認	2
5)臨床データの市販後使用実績での代用の容認	3
6)治験環境の整備	0
その他	1
	14
質問7:グローバルに小児用製剤を開発する場合、どのエリアから開発を開始しますか。またどのような順序で開発を行いますか。開発する順序に従って、左から番号を記入してください。	
14/14	
1),2),3)	
1) → 2) → 3)/4)/5)  (3), 4)及び5)の順位付けは困難)	
1)、2)、3)、4)、5)	
1),2),3)	
2)、1)、3)及び4)及び5)	
3),1),2),4),5)	
3)、1)、2)、4)	
1)2)	4
2)1)	1
3)1)2)	2
グローバル開発品がない	5
方針検討中	2
	14
6)日本国内では国内品しか開発していない	
6)グローバル開発品がない	
6)小児用製剤の開発経験が無く回答が出来ません。	
グローバル開発品がないため個人的な見解になってしまいますが、おそらく日本から開始することになるかと思えます。	

8)グローバルに製品を開発する場合は、欧米の販売権を海外企業に導出する可能性が高く、導出先の開発戦略に大きく依存することが想定され	
8)方針検討中：適宜判断する。	
<b>回 答</b>	<b>回答数</b>
<b>質問8: 質問7の開発する順序を選択している理由は何でしょうか。(複数回答可)</b>	
13/14	
成人用製剤開発において、規制当局の要求に応えるため	4
対象疾患の市場規模が大きい	2
開発にあたっての当局規制の難易度	1
方針検討中	2
その他	4
	<b>13</b>
<b>質問9: 日本以外のエリアで小児用製剤を先行開発された場合、製剤を日本へ流用するときの問題点は何でしょうか。(複数回答可)</b>	
14/14	
1) 剤形が、日本の小児患者の嗜好に適さない	7
2) 味が、日本の小児患者の嗜好に適さない	8
3) 剤形が、日本の医療機関に適さない	7
4) 使用可能添加物の相違	8
5) 容量設定の相違	4
6) 確認中	0
7) 方針検討中	1
8) その他	3
<b>質問10: 日本以外のエリアで小児用製剤を先行開発される場合(日本での小児用製剤の開発が決定していない状況)、日本の小児患者の嗜好を製剤設計へ反映させるために必要な施策は何でしょうか。その他を選択された場合は、コメントをお願いいたします。(複数回答可)</b>	
14/14	
欧米でのパラタビリティ試験への日本人患者の参加	4
2) 日本での小児製剤開発を促進する質問5, 6で回答した環境整備	7
3) 日本人の嗜好を考慮しないことから特に施策は不要	3
4) 確認中	
5) 方針検討中	
6) その他	5
<b>質問11: 小児用製剤の第一選択、第二選択剤形は、何でしょうか。</b>	
<b>a) 欧米向け製剤の場合 第一選択剤形</b>	
12/14	
1) 経口服液	1
2) 顆粒、細粒	2
3) ミニタブレット(直径3mm以下)	0
4) 用時調製液剤(ドライシロップなど)	3
5) 大人用製剤の水懸濁や粉砕	1
6) その他	5
	<b>12</b>
<b>b) 欧米向け製剤の場合 第二選択剤形</b>	
12/14	
1) 経口服液	2
2) 顆粒、細粒	3
3) ミニタブレット(直径3mm以下)	0
4) 用時調製液剤(ドライシロップなど)	1
5) 大人用製剤の水懸濁や粉砕	0
6) その他	6

	12
回 答	回答数
<b>c) 日本向け製剤の場合 第一選択剤形</b>	
12/14	
1) 経口液剤	2
2) 顆粒、細粒	1
3) ミニタブレット(直径3mm以下)	
4) 用時調製液剤(ドライシロップなど)	5
5) 大人用製剤の水懸濁や粉砕	1
6) その他	3
	12
<b>d) 日本向け製剤の場合 第二選択剤形</b>	
13/14	
1) 経口液剤	3
2) 顆粒、細粒	3
3) ミニタブレット(直径3mm以下)	
4) 用時調製液剤(ドライシロップなど)	1
5) 大人用製剤の水懸濁や粉砕	
6) その他	6
	13
<b>質問12: 小児用製剤の開発は、どの対象年齢から行いますか。</b>	
13/14	
<b>a) 欧米向け製剤の場合</b>	
1) 1ヶ月未満	
2) 1ヶ月以上1歳未満	
3) 1-6歳	2
4) 6-11歳	2
5) 12-18歳	
6) 確認中	
7) 方針検討中	3
8) その他	6
	13
<b>b) 日本向け製剤の場合</b>	
1) 1ヶ月未満	1
2) 1ヶ月以上1歳未満	
3) 1-6歳	3
4) 6-11歳	1
5) 12-18歳	
6) 確認中	1
7) 方針検討中	4
8) その他	4
	14

<b>小児用剤形の問題点</b>
国立成育医療研究センター 石川洋一

**50年後に1億人維持 政府が初の人口目標  
子育て環境を整備 成長持続へ調査会提言**

共同通信社 2014年5月13日(火) 配信

- 政府の経済財政諮問会議の下に設けられた「選択する未来」委員会は5月13日午前、急激な人口減少に対応するため「50年後に人口1億人程度を維持する」との政府目標を盛り込んだ中間報告をまとめた
- 人口を維持するため、出産・子育て支援策を拡充し、出生率を引き上げるよう提言。高齢者に手厚い社会保障の予算を見直して財源を捻出し、子育て世代に重点配分する

**小児医療の必要性を認識  
小児疾患の治療にも薬が必要**

1. 小児も病気になるが日本では小児適応の無い薬が多い
2. 小児適応がある薬でも小児用剤形が無い
3. 小児用剤形があっても、小児が嫌がる薬がある

**1. 小児適応は国内の添付文書の改善で**

小児の特殊性から、添付文書やガイドラインの小児に係る部分は近年まで整備が不十分であった

- 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」問題の改善に向け平成22年2月から開催
  - 未承認薬に対する開発支援も行う
  - 企業に義務と報酬をつける画期的方策を実施

**小児適応が追加された医薬品の例**

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、最近小児適応が追加された例

循環器系：  
 エナラプリルマレイン酸塩・アムロジピンベシル酸塩・バルサルタン・リシナプリル

抗微生物系：  
 フルコナゾール・アモキシシリン・セフトキシム・アンピシリン・バクタ・リネゾリド

血液凝固系：  
 ワルファリンカリウム

**2. 小児用剤形がなかったら、  
まずは病院で小児用製剤を作る**

- 薬剤師による剤形の変更や院内製剤
  - 錠剤を粉砕して散剤を作る
  - 成人用濃度の医薬品を小児用濃度にする
  - 注射薬を内服薬に、外用薬に変える
  - 試薬から医薬品を作る



### 薬剤師による剤形変更

- 小児科領域で必要な知識・技術には、薬剤師として一般的に有している知識が基本
- 年齢別・体重別の用法・用量の確認(内服薬・注射薬)、粉碎可否の判断やその後の対応など、薬学知識をフル活用して対応する必要がある

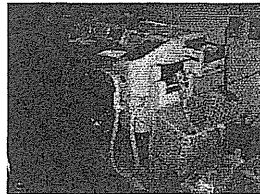
### 剤形変更(錠剤粉碎)される医薬品の例

- 汎用される製品
  - ダントリウム、ノルバスク、ポラキス、タケブロン
  - ミニプレス、アーチスト、ギャバロン、
  - グリチロン、コートリル、ロンゲス、ロゼレム
- 少量であるが重要
  - レバチオ、トラクリア
- パラの散剤が必要
  - プログラフ



### 小児用希釈散剤の製剤も必要

- 散剤の倍散
  - アスピリン散(10%)、アルダクトンA散(1%)、ガスター散(1%)、ラシックス散(0.4%)等



### 成人用濃度の医薬品を小児用濃度に

- 例えばアトロピン点眼薬
- 市販薬は1%アトロピン点眼薬のみ
- 添付文書の使用上の注意には以下の記載があるのに市販されていない
  - 小児等への投与
  - 全身の副作用が起こりやすいので、
  - 幼児・小児には0.25%液を使用
  - することが望ましい
- そこで病院では薬剤師が0.25%や0.5%の製剤を作成



### 注射薬を、内服薬に外用薬に変える

- 注射薬から0.5%ハベカシ点眼薬を作る
- 5%テストステロン軟膏や0.05%エストロゲン軟膏を作る
- 散剤から1モル安息香酸ナトリウム注射液を作る
- 3%亜硝酸ナトリウム注射液を作る

### 試薬から医薬品を作る

- 毒薬のセレン試薬からセレン注射液(50 $\mu$ g/ml)や、セレン内服薬(50 $\mu$ g/ml)を作る

## だが薬剤師の剤形変更には限界がある例としてワルファリンKの光安定性問題

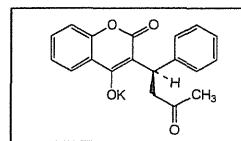
- 吸湿性への注意と同時に、光に対する安定性が低いことが問題となる
- 成育で1mg/g (0.1%) 散を調整した製剤は光の被ばくで2週間で75%含量に落ち込む (照度: 1000lx シャーレ内データ)
- このような場合は調剤時に遮光袋に入れて医薬品を提供することが必要
- 処方の長期投与化で問題が大きくなる

## ワルファリンKの光安定性 大学との共同研究の事例

Near-infrared (NIR) spectroscopy



FT-NIR spectrometer  
(MPA, Bruker Optics K. K.)

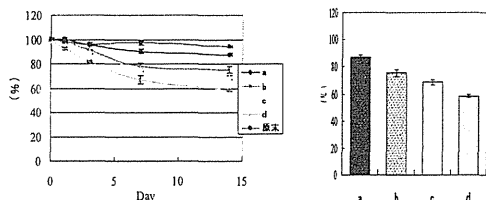


Structure of warfarin potassium  
(Eisai Co., Ltd.)

(武蔵野大学 薬学研究所 大塚 誠、馬場本 絵未)

## ワルファリンKの光安定性

- 製薬会社4社 (先発、後発) 比較で、それぞれ光安定性が異なるデータとなった



Variation of warfarin potassium content after 14 day (mean values  $\pm$  SD)  
(two-tailed Welch's *t* test, \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ )

## 薬剤師による剤形変更の限界

- 医薬品によって物理化学的に不安定なものは、薬剤師は対応できない
  - 温度・湿度・光
  - 色が強く周囲に着色して調剤困難な成分
- 剤形変更後の薬物動態について情報がない
- 全施設で同じ品質で剤形変更を行うには標準化が不十分
- 剤形変更について法的に明確な根拠はない

## 薬剤師で対応できない医薬品には製薬会社の協力が必要

2011年11月30日

「ワーファリン顆粒0.2%」が製造された

- 嚥下困難や小児など錠剤の服用が困難な患者様に対して使用可能であり、微量調節もできる製剤

• 顆粒をコーティングするなどの工夫を行うことにより、光安定性を高めた製剤



## 製薬会社による製剤化での問題点

- 実は、ジェネリックで2010年2月25日にワルファリンK散剤が発売された
- 発売は大変ありがたかったが、光に対する安定性に配慮されていない製品であったため、実用には問題が残った
- 製品開発努力が有効に活用されるように、現場のニーズとをつなぐ必要を強く感じた

### 3. 小児用剤形があっても、 小児が嫌がる薬がある

- 小児用製剤にはこんな問題もある
- マクロライド系抗菌薬は苦い
- 例えば、アジスロマイシンの製剤ジスロマックドラインシロップは1日1回服用で小児のためにも画期的製品だが、その苦さで子どもの服用が困難
- 医療・薬理的に最高の薬でも服用出来ない薬は効果を発揮できないと言う問題にぶつかる
- 平成25年12月にジェネリックでアジスロマイシンが発売されたが、これは味が良く服薬良好

### より良い小児用剤形を創るには

- 小児用剤形を創るには多くの問題がある
- その解決には、様々な組織の協力が必要
- 組織同士の情報交換が重要
  - どんな製剤が必要なのか
  - どうすれば創れるのか
  - なぜできないか
  - どんな解決策があるか

### 「患者が求める医薬品」の開発 それを知るためのデータが必要

1. palatability: 患児に飲みやすいと評価される医薬品開発の要件
2. 小児剤形の飲みやすさの評価研究方法の開発
3. 小児集団に基づく嗜好など基本情報が作れるか、小児剤形の服薬試験はできないか

### 日本における小児用剤形

- 小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて(平成12年12月15日医薬審第1334号)
- 国際的な動きの中で、近年の新薬は小児適応に配慮されつつある
- しかし、未だ小児剤形の改善には至らない
- 小児剤形開発については、治験、工場のライン作りも含め発売までを視野にするとハードルが高い部分がある

### 製薬企業の視点から

- 企業によって、保有する製品の領域や将来的な戦略は異なる。小児科領域製品を持たない企業にとっては、元々小児用剤形に対する開発ノウハウが不足している
- 将来設計で小児科領域で用いられる薬剤が予定されていない企業では、小児用剤形の開発を目指す土壤がない。でも技術がある
- 小児用剤形を推進するにあたっては、小児用剤形開発技術のあるCROなどが、例えば国の予算で企業に協力するようなシステムも検討できないか

### 製薬企業の視点から

- 小児用剤形については、通常の錠剤やカプセル剤と比べて、味や剤形など特殊な工夫等を施すことで、開発費および原価は高くなる
- 小児用剤形開発を推進するにあたっては、小児用剤形開発に特別なインセンティブをつけて、薬価上も特別な加算を付与するなどの政策も検討が必要か
- 同時に小児の医療費負担減に対する対応も必要

厚生省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（医薬品等規制調和・評価研究事業）

「小児医薬品の早期実用化に資するレギュラトリーサイエンス研究」分担研究報告書

「薬理学的手法の小児臨床試験への応用に関する研究」

研究分担者	矢野 育子	京都大学大学院薬学研究科
研究協力者	長谷川 真裕美	ブリストル・マイヤーズ株式会社
	福田 剛史	シンシナティ大学医学部小児学臨床薬理部門
	佐藤 淳子	医薬品医療機器総合機構
	尾崎 雅弘	日本製薬工業協会、ユーシービージャパン株式会社
	秋山 裕一	協和発酵キリン株式会社

研究要旨

日本において小児臨床試験を科学的かつ効率的に計画し、また承認審査の際の根拠となる資料を作成するためには、ファーマコメトリクス (Modeling and Simulation) を活用することが重要である。本分担班が昨年度に行った日本及び海外での小児臨床試験におけるファーマコメトリクスの現状に関する調査の結果、日本で承認申請された小児適応を持つ医薬品について、ファーマコメトリクスが承認審査の判断に用いられた例は未だ少なく、一方 FDA 規制下の米国では、臨床試験計画や、添付文書上の小児用量の決定、あるいは有効性の証明にファーマコメトリクスが活用されている事例が多数見受けられた。そこで今年度は、ファーマコメトリクスに関する日本における産官学での認識の共有化を目的に、リフレクションペーパー「小児領域の医薬品開発におけるファーマコメトリクスの活用について」の原案を作成した。本リフレクションペーパーでは、ファーマコメトリクス一般について概説するとともに、小児医薬品開発試験計画上必要となる小児薬物動態パラメータの予測法についても述べた。さらに、小児患者集団の薬物動態や有効性・安全性成績の評価にファーマコメトリクスを活用した海外例を含む事例について紹介し、日本における今後の課題と展望について考察した。本リフレクションペーパーが小児医薬品開発におけるファーマコメトリクスに関する議論に繋がり、日本における今後の方向性を考える一助となることを期待する。

A. 研究目的

本研究分担班が昨年度に行った調査の結果、平成 25 年 4 月から 9 月の間に日本で承認された 69 品目のうち、小児に使用できる可能性のある医薬品は 36 品目あったが、添付文書に小児の用法用量が記載されている医薬品は 19 品目と限られていた。また、19 品目の中で、国内小児患者を対象とした

pharmacokinetics (PK) 試験が行われている医薬品は 10 品目、うち母集団 PK 解析が行われているものは 3 品目、Pharmacodynamics (PD) 解析も行われているものは 1 品目のみであった。従って、日本での小児医薬品開発において、ファーマコメトリクス (Modeling and Simulation) の使用は未だ少ない現状が明らかとなった。一方、FDA 規制下の米国では、