

2019年度～2022年度AMED研究（中村班）

国際連携による小児医薬品早期実用化に資するレギュラトリーサイエンス研究

参考資料 8

# 小児用製剤の国際調和に向けた医療現場の 課題整備に関する検討

研究代表者 中村 秀文  
分担研究者 山谷 明正  
研究協力者 齊藤 順平

海外より導入された医薬品剤形の臨床現場における受容性に関する調査  
(山谷分担研究班)

2019年度：調査票の試案作成・予備調査

2020年度～2021年度：調査実施。結果をまとめ、剤形・包装形態の問題点、  
解決策を提言。

2020年1月8日作成

国立成育医療研究センター薬剤部

# 0.調査対象医薬品

- 海外で承認された用量調節可能な医薬品のうち、懸濁用および溶解用散剤の4製剤
  1. ミコフェノール酸モフェチル (MMF) 懸濁用散 (2015年8月)
  2. シルデナフィルクエン酸塩 (SDF) 懸濁用ドライシロップ (2018年1月)
  3. ボリコナゾール (VRCZ) 懸濁用ドライシロップ (2014年12月)
  4. バルガンシクロビル塩酸塩 (VGCV) ドライシロップ (2018年12月)

( ) は製造販売承認年月

薬剤師の先生方にご注意  
いただきたい点

- 本剤は添加物に甘味料が含まれているため、シロップ等での懸濁はせず、必ず精製水を用いてください。
- 本剤は催奇形性を有するため、調製時には手袋等を着用し、安全キャビネット内で実施することが望ましい。
- 皮膚及び粘膜に本剤が付着した場合には石けんと水で十分に洗い流し、眼に付着した場合は水で洗浄してください。
- このお薬は塊ができてやすい性質がありますので、調製前に粒子がばらばらになるまでボトルを激しく振ってください。

## セルセプト懸濁用散31.8%の調製の手順

本剤は、必ず医療機関にて“調製してから”ボトルを患者さんへお渡し願います。  
本剤は110g中ミコフェノール酸 モフェチルとして34.98gが含まれる。94mLの精製水を入れ調製した後は175mLとなるが、粘性が高いため使用可能量は160~165mLである。

### ■ 調製方法

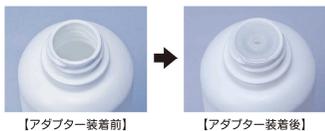
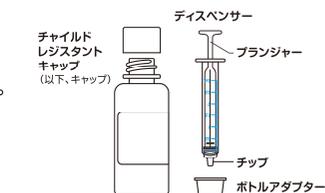
1 施栓したままボトルを数回軽くたたいて懸濁用散をほぐす。

2 メスシリンダーで94mLの精製水を量り取る。

3 精製水の半量程度をボトルに添加し、施栓して約1分間激しく転倒混和する。

4 残りの精製水を添加し、施栓して約1分間激しく転倒混和する。

5 チャイルドレジスタントキャップ（以下、キャップ）を外し、**ボトルアダプター**をボトルの口に差し込む。キャップをしっかりと締めて施栓することにより、ボトルアダプターがボトルの適切な位置に固定され、キャップのチャイルドレジスタント状態が確保される。



6 調製後の懸濁液は、室温で凍結を避けて保管すること。調製後の懸濁液の濃度は、ミコフェノール酸 モフェチルとして**200mg/mL**となる。

7 **ボトルへ調製日、服用期限（調製日より60日後）と指示された投与量の記入**をする。



8 ボトルは、箱に戻し、ディスペンサーおよび『セルセプトを服用される方および保護者の方へ』リーフレット（患者向け説明書）とともに患者さんへ渡す。

### 【薬剤師の先生方より、患者さんへお伝えいただきたい点】

- 本剤を処方された患者さん以外の方が服用したり、皮膚や粘膜に接触したりしないこと（催奇形性が報告されている）。
- 服用時にはボトルを激しく振る（本剤は塊ができてやすい性質があるため）。
- 服用期限（調製後の懸濁液）を超えた薬剤は廃棄（服用期限を過ぎて、余ったお薬は使用しない）。

## 薬剤師の先生方へ

## バリキサ®ドライシロップ5000mgの調製の手順

### ご注意 いただきたい点

- 必ず医療機関・薬局にて**調製してから**瓶を患者さんへ渡してください。
- 溶解は、必ず**精製水**を用いてください。
- 皮膚及び粘膜に本剤が付着した場合には石けんと水で十分に洗い流し、眼に付着した場合は水で洗浄してください。

### 調製方法

1 ドライシロップの瓶を振り、中の粉末をほぐす。

2 メスシリンダーに**91mL**の精製水をはかり取る。

3 チャイルドレジスタントキャップ（以下、キャップ）を外し、計量した精製水の約半量を瓶に注ぎ、キャップをして約1分間（瓶内の粉末が溶解するまで）よく振り混ぜる。

4 残りの精製水を注ぎ、キャップをして約1分間よく振り混ぜる。  
※調製した溶液は1mLあたりバルガンシクロビルとして50mg含有する。

5 キャップを外し、瓶の口に**アダプター**を差し込む。



6 キャップを装着し固くしめる（固くしめることで、アダプターが瓶の口にしっかりと固定される）。

7 ディスペンサーの余白部分に添付の「禁注射シール」を貼付する。

- 調製した溶液の調製日、服用期限（調製日より49日後）を瓶のラベルに記載する。
- 調製した溶液は凍結を避けて**冷蔵庫（2~8℃）**に保存し、調製後**49日以内**に服用するよう指導すること。
- 瓶を中箱に入れ、「服用される方および保護者の方へ（患者向け説明書）」をディスペンサーとともに患者さんへ渡す。



# Q1. 調査対象施設

一般社団法人 日本小児総合医療施設協議会（JACHRI）加盟  
医療施設の薬剤師（29施設29名）

---

病院（小児科を含む成人の病院）	14	48.3%
病院（小児専門）	15	51.7%

---

JACHRI：小児関連病床が原則として100床以上設置され、小児医療の研究、教育が行われている  
小児の専門施設

## Q2. 採用状況（29施設）

	1. MMF	2. SDF	3. VRCZ	4. VGCV
錠剤/カプセル剤のみ	20	16	16	21
錠剤/カプセル剤、 懸濁溶解用散剤の両方	7	8	9	3
懸濁溶解用散剤のみ	0	1	1	1
採用していない	2	4	3	4

### Q3. 投与量の調節が必要な処方箋を応需した場合の対応について

	1. MMF	2. SDF	3. VRCZ	4. VGCV
脱カプセル/錠剤を粉砕	22	20	16	14
カプセル/錠剤を懸濁	1	0	1	4
懸濁溶解用製剤を懸濁溶解	6	2	0	2
懸濁溶解用製剤を散剤として調剤	0	5	9	1
1瓶で払い出し 病棟で懸濁溶解	0	2	0	0

## Q4. 用量調節が可能な製剤が医薬品として販売されているにもかかわらず、採用していない理由（複数回答可）

	1. MMF	2. SDF	3. VRCZ	4. VGCV
診療報酬算定上の理由－対象患児および使用量が少なく、残液分が算定請求できない	10	4	5	7
製剤的な理由—調剤時・施薬時の取り扱い性（用時振盪の必要性、微量調剤が出来ない）	5	6	6	6
医薬品管理上の理由 病棟等での管理上、1瓶払い出しが出来ない	6	1	6	5
カプセル剤と重複するため （一増一減等の制約）	5	3	4	5
製剤的な理由—保存時の取り扱い性	4	4	2	3
製剤的な理由—服用性	1	2	2	1
症例なし	7	5	5	7

## Q5. 懸濁用散製剤・溶解用散製剤の受容性について

### Q5-1. お薬を交付する前に溶解して調剤する製剤の利点（複数回答可）

---

調剤者／施薬者への薬剤の被ばくが少ない。	20
調製方法の簡便性。	11
服用方法の簡便性。	11
施薬者の溶解させる手間の軽減。	1
調製間違いを防ぐ、安全性の向上。	1

---

# Q5. 懸濁用散製剤・溶解用散製剤の受容性について

## Q5-2.お薬を交付する前に溶解して調剤する製剤の欠点（複数回答可）

---

施用者が秤量する必要性がある。	23
服用方法の煩雑性（ディスペンサーの取り扱い、服用毎の振盪）。	20
調製方法の煩雑性（アダプター等の取り扱い、保存）。	20
保存剤が含まれている。	7
味が決まっている。	1
薬剤濃度が固定のため、服用時に液量の調節ができない。	1
院内でディスペンサーは感染管理上使い捨てしなければならない。	1
溶解後の安定時間（1本全量を使いきれずに大量に廃棄が出る）。	1
使用しなかった場合に返品不可。	1

---

## Q6.その他（自由記載）

---

- ボトル製品は小分けした場合の、安定性試験の結果が欲しい。
  - 液剤にする場合は、溶解の必要ない製剤や患者が溶解できる薬剤が望ましい。
  - 溶解後の安定性が悪いので長期処方できない。
  - 溶解後の溶液量の考え方が複雑、残薬の問題など現状では使いにくいので改善を期待する。
  - 残量が外からではわかりにくく、小さい窓をつくるなど残液量を看護師がすぐに確認できる工夫がほしい。気づいたらなくなっていて定期処方かからまれる割合が高く、医師から好まれない。
  - 調査対象としている薬剤が処方されている患者では、他にも複数の薬剤が散剤（剤形破壊を含む）で処方されている事例が多数である。この場合、他と投与方法が異なることは、服用時の負担やエラーにつながりやすい。
  - 調剤をする側の一方的な意見となるが、外来では薬剤を1本単位で交付する必要がある、他の薬剤と投与日数の調整が難しいなどの課題もある。
-

## Q6.その他（自由記載）

---

- 日本では患者側で溶解あるいは細かく秤取するような投薬方法に慣れていないなど、自分たち薬剤師も含め、このような薬剤に対する周知がまだ不足している。
  - 海外では散剤に比べ液剤の使用、また、瓶払い出しの運用が主流となるが、日本での運用に近づけたマイクロタブレットなどの剤型開発もご検討いただきたい
  - 細かな用量設定が出来ず使いづらい
  - 瓶払出の懸濁用ドライシロップは、特に入院患者には使い勝手が悪い。
  - ボトルタイプのもものが多く、実際の使用量に対してのロスが多くなってしまいう事を懸念して採用を控える施設も多いのではないのでしょうか。
  - 溶解後の保存条件や使用期間の縛りがあり、また、都度服用量を正確に測る必要があり、患者側からも使いにくい点があると考えます。
-

## 結語（海外より導入された医薬品剤形）

- 小児施設 29 施設の薬剤師に、採用状況、使用状況を調査した。
- 国内での受け入れは、1～5年たったが、採用が進んでいない、承認された用法で使われていない状況が明らかになった。
- 適正な使用が進まない背景として、剤形の管理上、および使用上の課題があることが明らかになった。

2022年度～2024年度AMED研究（中村班）

小児医薬品等の早期実用化と国際連携に資するレギュラトリーサイエンス研究

# 小児用製剤の国際調和に向けた医療現場の 課題整備に関する検討 臨床薬学の立場から

研究代表者 中村 秀文  
分担研究者 山谷 明正  
研究協力者 齊藤 順平  
花輪 剛久（東京薬科大学）

## 院内製剤標準化（山谷分担研究班）

2022年度： 他施設における手順書妥当性検証の計画、追加品目の調査・選定  
2023年度： 妥当性検証の実施、追加品目の品質管理法の検討  
2024年度： 手順書公表、手順書にかかる意見聴取、インセンティブ付与に関する意見聴取

# 院内製剤標準化（山谷分担研究班）

## <背景>

粉碎後安定性などの社内資料内の情報公開が比較的多くなり、承認外でありながらも、既存の剤形を変更して対応している

小児剤形（特にoff-patent 医薬品）については、新規剤形開発が困難であり、院内製剤として今後も対応していく必要性がある

## <目的>

薬剤学会と連携して、品質を担保した院内製剤作製および作製方法の標準化・アウトプットを試みる

# これまでと現在行っている取り組み

- 2019年度までの全国小児入院管理料取得施設328施設を対象としたアンケート結果より、上位品目かつ安定性データがない薬剤を選択（バクロフェン、クロニジン、ヒドロコルチゾン）  
➡ 安定性データの公開（論文、成育HP）  
<https://www.ncchd.go.jp/hospital/about/section/medicine/anteisei/index.html>
- 上記3品目について、5つの施設間でのバリデーション確認  
（粉砕器具・条件の異なる作製方法での比較）  
➡ バリデーションデータの公開（論文投稿中）
- （現在）追加検討品目を「小児と薬ネットワーク事業」の小児DBより決定し、同様に品質評価

# 小児DB（※）を用いた候補薬剤の選択（データ非公開のため数字は改変）

総薬剤数 約150  
処方数 約700,000  
粉碎件数 約200,000

2019年●月●日～2021年●月●日のデータを参照

薬剤数 約30  
処方数 約360,000  
粉碎件数 約140,000

下位品目  
(粉碎割合0.83%未満、粉碎施設数少、粉碎件数少)

薬剤数 約20  
処方数 約200,000  
粉碎件数 約100,000

代替薬あり

※小児DB（12の総合病院とクリニックからなる処方データ等のデータベース）

<https://pharma-net.ncchd.go.jp/database/>

代替薬の無い薬剤の母数は、451,815処方、155,069件であるため、最終的な18薬剤の総処方件数および粉碎件数に対する割合は、45.08%および71.33%である

# 選定後上位リスト：粉砕件数のみとの比較（上位10品目）データ非公開のため数字は改変

No.	一般名	オーダー数 (およそ)	粉砕あり (およそ)	全件数に占める割合			20%以上	30%以上	40%以上	50%以上	60%以上	70%以上	80%以上	90%以上
				処方割合	粉砕割合	粉砕率	施設数							
1	ラメルテオン	35000	18000				12	11	9	7	7	4	3	2
4	カルベジロール	16000	10000				11	10	10	10	10	10	8	5
5	タダラフィル	10000	9000				10	10	9	9	8	7	7	5
6	ヒドロクロロチアジド	6000	6000				10	10	10	10	10	10	8	6
7	ダントロレンナトリウム水和物	7500	5000				10	10	9	9	9	8	8	5
11	マシテンタン	5000	4000				9	9	9	9	9	8	8	5

No.	一般名	オーダー数 (およそ)	粉砕あり (およそ)	主な添加剤	安定性
1	ラメルテオン	35000	18000	乳糖	無包装含量低下なし 粉砕後光線下、含量低下 (類縁物質↑) 遮光下粉砕○
4	カルベジロール	16000	10000	乳糖	無包装含量低下なし 粉砕後光線下、含量低下 遮光下粉砕○
5	タダラフィル	10000	9000	乳糖	粉砕○
6	ヒドロクロロチアジド	6000	6000	乳糖	無包装含量低下なし 粉砕後着色 遮光下粉砕○
7	ダントロレンナトリウム水和物	7500	5000	乳糖	不明
11	マシテンタン	5000	4000	乳糖	粉砕○

代替薬の無い薬剤の母数は、451,815処方、155,069件

**6品目検討で、34.4%**  
**(先行3品目と合わせて、48.3%をカバー)**

# 実施内容

- 粉碎し乳糖賦形をしたあとの長期安定性データ、物性変化（熱力学的検討、結晶多型の検討）、溶出性変化、分包後の安定性、含量均一性

# 実施体制

- アカデミアとして大学研究室および成育で検討