

『就実論叢』第47号 抜刷

就実大学・就実短期大学 2018年2月28日 発行

小児用医薬品開発の意義

—患者、薬剤師、製薬メーカーの立場からのレギュラトリーサイエンス研究—

**The regulatory science study of the significance of pediatric drug development from
the viewpoint of patients, pharmacists and pharmaceutical companies**

西 村（鈴木）多美子

青 木 孝 文

柴 田 隆 司

小児用医薬品開発の意義

—患者、薬剤師、製薬メーカーの立場からのレギュラトリーサイエンス研究—

The regulatory science study of the significance of pediatric drug development
from the viewpoint of patients, pharmacists and pharmaceutical companies

西村(鈴木)多美子 (就実大学薬学部薬学科、就実大学大学院医療薬学研究科)

SUZUKI-NISHIMURA Tamiko

青木孝文 (就実大学大学院医療薬学研究科、MSD 株式会社)

AOKI Takafumi

柴田隆司 (就実大学薬学部薬学科)

SHIBATA Takashi

要旨

小児用医薬品開発の抱える問題点を患者、薬剤師、製薬メーカーのそれぞれの立場から検討し、小児用医薬品開発の意義を明らかにした。小児用医薬品の開発の経緯から、臨床現場で特に患児の治療に必要とされている医薬品が開発されてきたことが明らかとなった。しかし長期実務実習を終えた就実大学薬学部平成29年度6年生に対するアンケート調査結果から、実習では、錠剤の粉碎や体重換算による用量調整などが行われていた。治療薬の選択肢を広げ、用量ミスを防止するため、小児適用の拡充が製薬メーカーに求められており、国際共同治験やネットワークの積極的な活用等によるエビデンスの集積が進められる。また、小児用として用量を調節しやすい散剤やドライシロップが好まれるが、この剤型で製剤化することが困難な化合物もある。錠剤の粉碎投与による安定性及び薬物動態変化へのリスク、並びに薬の味の問題を解決するためにも、Acceptability 及び Palatability を考慮した新しい剤型の開発が製薬メーカーに期待される。

Abstract Pediatric drugs are required worldwide, but their amounts are not clinically sufficient. We therefore conducted the regulatory science of developing pediatric drugs because there are many difficulties regarding their development. First, we clarified the needs of the patients and the pharmacists. According to pediatric drug approval guidelines, new formulations, and new dosages and administration are approved to treat life-threatening neonate diseases. Next, we examined the needs of the patients from the survey for 6th-year-students after completing the practical on-site training and graduation training curriculum provided at the Pharmacy School of Shujitsu University.

Ninety-four students answered the survey. They found difficulties in pediatric dosing based on weight. Students sometimes crushed the tablets to prepare the pediatric formulation but blood concentration profiles varied due to the formulation changes. Children and pharmacists prefer stable powder or dry syrup to tablets. In the consulting training, students found that children and mothers were interested in the taste of the medicine because of palatability and acceptability. It is difficult for pharmaceutical companies to change the formulation of the medicine for each country. Active use of international clinical trials was found to be helpful in determining the pediatric use and dosage. For pediatric drug development, the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) guideline E11 (R1) step3 from 2016 is available.

Keyword: pediatric drug development, formulation change, pediatric dosing, palatability, acceptability.

【緒言】

小児用医薬品は、全世界で望まれるものと思われる。欧米では、EMAがPaediatric Regulation¹⁾を2007年1月に施行し、FDAではBest Pharmaceuticals for Children Act (2002年)²⁾やPediatric Research Equity Act (2003年)³⁾で小児医薬品開発が原則法制化されている。また、我が国でも小児用製剤の開発のために、(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)内での検討が行われている⁴⁾。産官学での小児用医薬品開発に対する問題意識は高いものの、開発には困難さも伴う。そこで、困難さを解決するために、患者及び薬剤師の立場から、今までの開発例や薬局における現況を調査した。また、製薬メーカーでは、企業主導の治験実施や医師主導治験への治験薬の提供など、小児用医薬品開発のための努力が行われていると推測する。本研究では、患者、薬剤師、製薬メーカーのそれぞれの立場からのレギュラトリーサイエンス研究として、小児用医薬品開発の困難さの解決と開発の意義を見出すことを目的とした。

【方法】

1. 新生児に求められた薬剤

新生児期に発生する疾患への適応外使用の問題がどのように解決されたのかを、小児用医薬品の承認及び小児用剤型の承認の時期から調査した。

2. 長期実務実習後の6年生へのアンケート調査

長期実務実習を終えた就実大学薬学部平成29年度6年生94名に対して、長期実務実習中の小児等への調剤や服薬指導に関して、患者の抱える疑問、服薬指導で注意した点などをアン

ケート調査した（実施日 平成29年5月30日）。アンケートは、無記名で成績評価に関係なしで実施し、学生に、学会発表や論文公表として結果を使用することがあることへの理解を得た。

【結果】

1. 新生児に求められた薬剤

新生児期に発生する疾患へ投与される薬剤には、成人に適用を持つ薬剤の適用外使用の問題が認められていた。そのため、新生児に使用できる薬剤の開発が進められた経緯を調査した（表1）。

表1 新生児4疾患への新剤型の開発

疾患名	動脈管開存症	無呼吸発作				新生児けいれん	解熱
承認前の状況	アメリカからの製剤の輸入があった。					既にアメリカで販売されていた静注用製剤を輸入して利用した施設もあった。	1997年以降のインフルエンザ脳症における死亡例が報告されNSAIDsの使用が制限されるようになった。 アセトアミノフェンの小児用剤は、ドライシロップしかなかった。
治療薬	インドメタシン静注用	キサンチン類 ネオフィリン水和物静注剤、 テオフィリン経口剤			キサンチン類外 ドキサプラム注射液	フェニトイン、ホスフェニトイン、レバチラセタム錠・ドライシロップ・静注用	アセトアミノフェンの錠剤、細粒、ドライシロップ、坐剤、点滴静注剤
薬価収載・販売日	インダシン静注用1mg 2013年1月販売開始	アブニシオン静注15mg 2004年7月販売開始	アブネカット経口液10mg 2006年6月販売開始	レスビア静注・経口液60mg 2014年12月販売開始	ドプラム注射液300mg 新生児への効能追加2015年2月販売開始	ノーベルバルール静注用250mg 2008年12月販売開始 ホストイン静注750mg 2歳以上、2012年1月販売開始 イーケプラドライシロップ50% 2013年8月販売開始 イーケプラ点滴静注500mg 2015年12月販売開始 イーケプラ静250mg、同500mg 2010年9月販売開始	アセリオ静注液1000mg 乳児以上 2013年11月販売開始 アンヒバ坐剤小児用50mg/ アンヒバ坐剤小児用100mg/ アンヒバ坐剤小児用200mg 販売開始 50mg：1994年7月 100mg：1980年2月 200mg：1981年9月 効能追加 2007年9月28日承認

① 動脈管開存症：

動脈管は胎生期に特有の血管であり生後においても閉鎖しない場合は動脈管開存症となる。動脈管開存症がプロスタグランジンによることが指摘されてからは、非ステロイド性抗炎症薬の投与（アスピリン、イブプロフェン、インドメタシン）により改善が認められるようになった⁵⁾。現在はインドメタシン静注剤（インダシン静注用1mg）が使用可能である。

② 無呼吸発作：

早産時無呼吸発作は極低出生体重児の急性管理で重要であり、無呼吸に伴う低酸素状態や徐脈は生命や長期予後に重要な影響を示すと考えられる。用いられる薬剤として、ネオフィリンは末が、テオフィリンは注射製剤が以前より保険収載されていた。現在、ネオフィリン、テオフィリン、無水カフェインの経口剤、静注剤の小児用製剤が使用できるようになっている。また、キサンチン類の投与で無効の場合、ドキサプラム製剤ドプラム注射液が用いられ、「早産・低出生体重児における原発性無呼吸（未熟児無呼吸発作）、ただし、キサンチン製剤による治療で十分な効果が得られない場合に限る」が効能及び効果とされている。

③ 新生児けいれん：

新生児にみられる痙攣が持続する例では抗痙攣剤が投与される⁶⁾。小児科学会の症例報告や継続的な調査研究などにより小児用剤が開発され、フェニトインの静注製剤が新生児に使用できるようになった。また、静注投与した際の剤型的影響（pH、浸透圧などによる血管痛や静脈炎）を改善したプロドラッグであるホスフェニトイン静注剤が2歳以上の小児に、レベチラセタムの錠剤、ドライシロップ剤、静注剤が4歳以上の小児に使用できるようになった。

④ 解熱：

1997年以降のインフルエンザ脳症における死亡例が報告されNSAIDsの使用制限につながった⁷⁾。その中で、アセトアミノフェンが深刻な副作用は生じず⁸⁾、プロスタグランジンに影響を与えないこと、妊娠中に安全に使用できること、蛋白結合率が低く薬物相互作用を起こす危険性が低いことなどの特性から、小児用解熱鎮痛薬として錠、細粒、ドライシロップ、坐剤などが利用されるに至っている⁹⁾。アミノフェンの小児薬用量が承認されていたのはシロップ剤2%、ドライシロップ剤20%及び坐剤のみであったが、錠剤、細粒剤、ドライシロップ剤40%及び末剤にも小児に対する効能又は効果と用法及び用量が追加され、小児に対して全剤型が使用可能となった。それに伴い、今まで異なっていた経口製剤と坐剤で、効能及び効果、用法及び用量が迅速審査で見直された¹⁰⁾。用法及び用量は、いずれも体重1kgあたり1回10～15mgの投与となり、投与間隔は十分な薬理学的効果を考慮した通常4～6時間以上となった。静注剤では乳児及び2歳未満の幼児に対しては1日総量として30mg/kgを限度としている。また、低出生体重児、新生児及び3ヵ月未満の乳児に対しては、使用経験が少なく、安全性は確立していないとされている。血中濃度のトラフ値を10μg/mL以上で管理する治療法では、2～3日を越えて継続する場合は肝障害に要注意であり¹¹⁾、過量投与時の解毒にはアセチルシステインの投与を考慮することとされた。

以上、臨床上の必要性から4疾患について新生児に使える剤型の開発が進められたことが明らかとなった。しかし、国内の臨床現場では、現在においても、添付文書に小児の用法・用量が明記されていなくても、身体の機能が成熟していない新生児や乳児、幼児、小児に成人と同じ効能及び効果を目的として、成人用の錠剤を粉碎したり、カプセルの内容物のみを

取り出して利用するなど、様々な方法で乳幼児や小児への医薬品の投与が行なわれていると推測される。そこで、本邦での小児に使用できる医薬品の開発を進めるにあたって、患者が望む薬剤や剤型を明らかにするためのアンケート調査を行った。

2. アンケート結果から

長期実務実習を終えた就実大学薬学部6年生94名に行ったアンケート調査結果を表2に示した。その結果、90%以上の学生が実務実習で小児科処方体験していた。小児用医薬品を調剤したことがあるとの回答のうち多数を占めた適応症は、抗生物質・抗菌薬（90.4%）が最も多く、次いで抗アレルギー薬（55.4%）、中枢系薬（24.1%）、消化器系薬（25.3%）、心血管系薬（13.3%）であった。

表2 6年生 アンケート結果

回答%	1	2	3	4	5	6	7		N
問1 長期実務実習で、小児用剤を調剤したことがありますか？	調剤薬局であったが、病院ではない。	病院ではあったが、調剤薬局ではない。	調剤薬局、病院の両方である。	ない	覚えていない			無回答	
	40.4	7.4	40.4	9.6	2.1			0	94
問1で1～3と回答した方は、問2～8に回答してください。									
問2 どのような薬剤を調剤しましたか？（複数回答可）	抗生物質、抗菌薬	抗アレルギー薬	消化器系の薬物	心血管系の薬物	中枢系の薬物	抗ガン薬	その他	無回答	
	90.4	55.4	25.3	13.3	24.1	3.6	7.2	0	83
問3 どのような剤型でしたか？（複数回答可）	ドロップ	散剤	錠剤	注射剤				無回答	
	75.9	78.3	16.9	7.2				0	83
問4 小児に適応を持たない薬剤の場合、実習施設の薬剤師は処方した医師にどのように確認していたでしょうか？	疑義照会をしていた	処方医師と事前に情報共有していた	適外使用として認識していたが、用量に問題がないので疑義照会しなかった	成人患者の場合と同様に扱っていた	わからない			無回答	
	3.5	23.3	20.9	52.3	0			0	86
問5 添付文書上に小児薬用利用の記載がない薬剤の場合、どのように用量確認をしていたでしょうか？	von Harnackの表を用いて算出	AugsbergerのⅡ式を用いて算出	体表面積を計算して算出	年齢から算出	体重を確認して算出			無回答	
	4.8	4.8	1.2	21.4	53.6			16.7	84
問6 小児科の処方せんを調剤した際に、錠剤粉砕を行った経験はありますか？	経験ある		経験ない		覚えていない			無回答	
	22.3		52.1		16			9.6	94
問6で「経験ある」と回答した方は下記の問いにも回答してください。									
問7 剤型変更に伴い薬物血中濃度プロフィールについて	変わる可能性を了解していた		変わる可能性については意識していなかった		覚えてない			無回答	
	14.9		6.4		5.3			73.4	94
問8 小児用薬の服薬指導をしましたか？（複数回答可）	保護者相手にした	小児相手にした	指導薬剤師の服薬指導を見学した	しなかった				無回答	
	43.6	8.5	25.5	29.8				12.8	94

調剤したことがあると回答された小児用医薬品の剤型は、散剤及びドライシロップ（それぞれ、78.3%及び75.9%）が最も多く、次いで錠剤（16.9%）であった。

用量は体重換算が中心で次に年齢換算であった。錠剤粉碎は22.3%の学生が経験していた。また、錠剤粉碎経験学生の2/3は薬物動態への影響を意識していた。

小児へは適用外である薬剤について、医師に疑義照会をしたが5.5%、事前に処方医と情報共有していたため照会しなかったが23.3%であったが、一方、成人と同様に扱ったが52.3%、用量に特に問題は認められなかったため疑義照会はしなかったが20.9%と、小児に適用外とわかって対応した薬局は約30%以下であり、そのままにした薬局が70%以上認められた。

さらに、小児用医薬品の服薬指導について、小児科の処方箋に対する指導は半数近くが保護者に指導を行っていたことが明らかとなった。実習学生が体験または見学して難しいと思った項目（図1）は、薬の飲ませ方や薬の味という技術的な問題点とコミュニケーションやわかりやすい説明という対人的な問題点に大きく分かれた。図1のとおり、実習生が薬の飲ませ方や薬の味を難しいと感じたのは、それぞれ、25%及び27%であった。用量調節がしやすいため選択される散剤やドライシロップの中には、苦味を有する医薬品もあり、その味を感じにくくする努力も重要な要素と考えられた。また、対人的な問題点としては、患児にわかりやすく説明できたか、保護者の不安に十分に答えられたかなど、薬剤師と患者との信頼関係の重要性が指摘された（表3）。

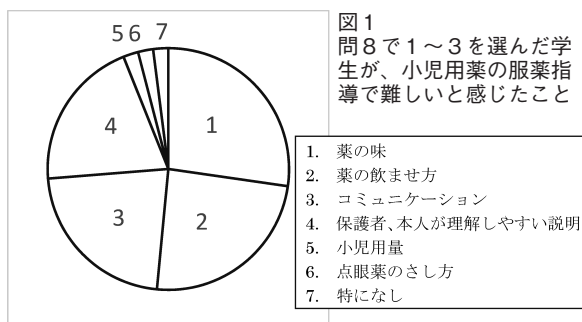


表3 小児用薬の服薬指導で難しいと感じた例

薬の味	
1	経口薬の服用の際の味、どんな食べ物が良いか味の相性はどうか。
2	どのような味のアドバイスや食品が適しているか。
3	抗生物質とジュースの飲み合わせで苦みが出る等も伝えた。
4	クラリスのドライシロップでは、一緒に飲んで苦味が出ることもあるものがあり注意喚起した。
薬の飲ませ方	
1	飲ませ方をお母さんにわかりやすく伝えること。 飲む時の飲み物等。
2	ジュースやヨーグルトなどに混ぜて飲ませてもいいか、飲みたがらなかった場合どうすれば良いかなどの質問をされること。
3	飲ませ方がいろいろあって、その子や親が使用しやすい方法を提案するのが難しそうだった。
4	苦いから薬を飲みたがらないと言うお子さんがいて、りんご味などの味がついていない粉薬はどう服薬指導して飲んでもらうようにしたらいいかわからなかった。

コミュニケーション	
1	小児は自分で自分の感情の状態をうまく伝えられないことが多くあるため、初回指導など意思疎通が難しかった。親に気を使わなくてはならないこともあり、たくさん考えることがあった。
2	わかっているかがわからない。薬そのものが嫌いな子供が多い。
3	保護者からの問い合わせに分かりやすい言葉や表現で伝えること。
4	親相手に子供の薬を説明するのはプレッシャーがある。より責任を感じる。
5	横にいる小児に気が散ってしまい、親にうまく説明できたか判らなかった。
保護者・本人がわかりやすい説明	
1	子供と親に情報共有できるようにしなければならない。子供でもわかるところは分かるように。
2	大人よりも語彙や知識が少ないため言葉選びが難しかった。
3	小児相手の場合、限られた言葉で分かり易く説明することは難しかった。
4	小児相手する時のきれいな言葉遣いで、相手にきちんと伝わるか不安があった。
5	服薬指導の相手が変わる可能性や子供に関わる大人（保育園の先生）などと情報共有する必要性も考えて指導する必要がある。

【考察】

1. 新生児に必要とされる医薬品の開発例から

小児、特に新生児に必要とされている医薬品の開発例（表1）において、

- ① 動脈管開存症では、胎生期に特有の血管である動脈管が生後においても閉鎖しないため、肺循環の効率が悪くなり酸素の供給が低下する。治療に用いられる非ステロイド性抗炎症薬の静注剤が承認される以前は、米国から輸入して使用する施設が多かった。現在、インドメタシン静注剤が使用できるが、この動脈管は出生前には機能しているため閉鎖してはならないこと、胎児の消化系への副作用があることにより、妊婦への投与は禁忌となっている。
- ② 早産時無呼吸発作は極低出生体重児の急性管理において、テオフィリンは注射剤が保険収載されていたが、ネオフィリンは末であり、注射剤とする必要があった。しかし、ネオフィリンは水に溶けやすい乳糖と配合変化を示すため配合禁忌とされており、デンブンは配合変化を示さない代わりに水に溶けないことが、低出生体重児への投与の妨げとなっていた¹²⁾。また、キサンチン類の投与で無効の場合、一時期にはドキサプラム注が利用可能であったが、ドキサプラムの副作用により低出生体重児への投与が禁忌とされた時期があった。しかし、従来用量より10%程度の用量でも効果があり副作用もほとんど示さないことから、再度、認可された経緯がある¹³⁾。ドキサプラムの血中濃度が5 µg/mLを超える場合に、胃腸障害等を含む副作用の発現率が上昇するとの報告があり¹⁴⁾、キサンチン誘導体やドキサプラムの副作用が疑われる場合には、血中濃度の測定が望ましいが、小児は採血が難しい。しかしその反面、低出生体重児では投与量と生後日数、在胎週数などを勘案しなければならず、血中濃度を測定することの方が有用であるとも考えられる。

- ③ 新生児けいれんは、新生児ことに極小低出生体重児の死亡率、後障害発生頻度への影響が考えられる。フェノバルビタールが投与されるが、以前使われた坐剤や経口剤などは、薬物吸収の点で問題があった。そのため、1990年に既にアメリカで使用されていた静注用製剤を輸入して利用した施設もあった¹⁵⁾。現在ではフェニトインの静注製剤が使用できるが、剤型的影響による血管痛や静脈炎が問題であり、この点を改善したプロドラッグであるホスフェニトインやレベチラセタムが使用できるようになった。しかし、新生児への投与を考えるとホスフェニトインは「2歳未満の小児に対する有効性及び安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕」、レベチラセタムは、「1. 低出生体重児、新生児、乳児、4歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（国内では、4歳未満での使用経験がなく、4～16歳未満での使用経験は経口剤に限られる）。2. 小児患者の部分発作に対する単剤療法に関する臨床試験は国内・海外ともに行われていない。」とされており、新生児や乳児の使用には今後のエビデンスの集積が望まれる。
- ④ 小児用解熱鎮痛薬は、インフルエンザ脳症と熱に用いられたNSAIDs（ジクロフェナク Na、メフェナム酸）の関与が疑われ、多変量解析の結果、それらの薬物がインフルエンザ脳症の予後の悪化につながるということが明らかとなった。この公表により、NSAIDsの使用制限につながった¹⁶⁾。インフルエンザ脳症は、インフルエンザ感染により炎症誘発性サイトカインがiNOSやNOの量を増加し、ジクロフェナクはNF- κ Bシグナルを介したNO産生をさらに増大させ、細胞障害を導いたと考えられている⁷⁾。アセトアミノフェンが使われるようになったが、アセトアミノフェンの血中濃度のトラフ値を10 μ g/mL以上で管理する治療法で、2～3日を越えて継続する場合は肝障害に要注意である¹¹⁾。

これらの調査から、臨床現場で非常に必要性の高い治療薬の開発が進められたことが示された。

2. 小児科患者の処方箋の調剤時の対応

小児用量が添付文書に記載されている薬剤であっても、薬剤師は小児に投与する際に小児用量を換算している。いくつか提案されている小児薬用量換算式には、年齢比（Young式など）、体重比（Hamburger式など）、体表面積比（Augsberger - II式など）などがある。その中で、森山ら¹⁷⁾は、よく用いられるAugsberger式の提案は1952年と半世紀以前の設定であり、小児の発育状況の改善を考慮すると誤差が発生していることを指摘している。また、体表面積法による小児用量を計算すると、Augsberger - I式の方がII式よりも妥当である可能性を示している。

小児に用いられる医薬品の添付文書の記載において、小児用量の記載は大半が1日当たりまたは1回当たりの体重換算量としている。薬価収載の時期が古い医薬品、例えばペリアクチンシロップでは、年齢別の投与量が記載してあるが、この例ではAugsberger式による1

回投与量例として示されている。薬物の種類によっては、抗がん剤の投与量は体表面積あたりで表示され、抗生物質の投与量は体重当たりの換算で示されている。一方、市販薬の場合には年齢別の投与量が記載されている場合が多い。このように原則が複数存在することが、臨床現場の薬剤師の混乱を招いている。また小児科を受診する患者の年齢は新生児から15歳までと幅広い。

小児における薬物動態に影響する因子は以下のとおりである¹⁸⁾。

- ・消化管吸収は、新生児期には胃酸分泌が不十分（薬物自体の酸安定性が低いために経口投与後の生体内利用率(F)が低い薬物のFが新生児では高いことがある。
- ・経皮吸収は、皮膚角質層の厚さは成人よりも薄く、小児の皮膚血流は成人よりもむしろ高いとされるので、一般に薬物の経皮吸収は小児のほうが成人よりも良好である。
- ・経直腸吸収では直腸運動が充進しているため投与した坐薬が吸収されるまで直腸内に保持されず吸収量が低下することもある。
- ・分布では、新生児および乳児では成人よりも体内水分量が多く、細胞外水分量も多いため、水溶性薬物の体重当り分布容積は成人よりも大きい。
- ・血漿中の薬物結合蛋白であるアルブミンと α 1酸性糖蛋白の濃度が低いため、血漿中の遊離形薬物分率は成人よりも増加していることが多い。
- ・代謝では、成人で体重の3%前後である肝重量は小児では1～3歳時に体重の6～8%をしめる。
- ・未熟児や新生児ではグルクロン酸転移酵素の発達不全（Gray 症候群）が認められる。
- ・酸化代謝酵素や抱合代謝酵素は発達により、増加、消失が認められるが、硫酸抱合酵素の活性は新生児でも十分に発現しているとされる。
- ・腎排泄ネフロン形成は胎生期の早期から始まり、36週にはほぼ完成される。さらに生後2週間の間に急速に発達し、8～12カ月で完成する。このため、糸球体濾過速度(GFR)は、低出生体重児では0.6～0.8 mL/min/1.73m²であるが、満期産の新生児では2～4 mL/min/1.73m²に増加し、1歳前後には成人と同様の値となる。
- ・薬物感受性の肝障害の出現頻度は小児において成人よりも高い。

低出生体重児では受胎後週数を、新生児では臓器の発達状況を勘案しながら投与量を設定していることを考慮すると、小児科で用いられる医薬品の投与量設定を成人用量から1つの原則で決定することは困難である。また、体重換算での投与量の決定は、最近の発育のよい小児に当てはまらないことや、保護者に患児の体重を聞いても覚えていないこともあり、投与量に幅が出てしまう懸念がある。エビデンスに基づく小児用量の設定が望ましいと考える。

3. 小児用医薬品の承認状況について

そこで、最近承認された小児用医薬品を調査した。PMDA 小児用医薬品ワーキンググループが調査した平成21年度～平成25年度に小児用法・用量取得品目の分野別分布⁴⁾では、第

4分野（抗菌・HIV以外の抗ウイルス）、ワクチン分野、第6分野の1（呼吸器官用・アレルギー用・抗炎症・感覚器官用）が多く承認されており、次いで第1分野（消化器官用・外皮用・抗炎症・感覚器官）、第2分野（循環器官用・抗パーキンソン・認知症）が多かった。ワクチン分野を除き、近年に承認されている小児用医薬品の適応症はアンケート結果の調剤経験とはほぼ整合している。しかしながら、本結果からは、臨床現場で使用されている医薬品が必ずしも小児の用法・用量を取得しているとは言えず、治療薬の選択肢を広げるためにも、これらの適応症を有する医薬品について、小児適用の拡充が期待される。

4. 小児用医薬品の開発について

小児用医薬品の承認を得るためには、治験または臨床研究の推進が望ましいが、ICH 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（E11）¹⁹⁾ 及び「小児集団における医薬品の臨床試験」に対する補遺（E11（R1））²⁰⁾ でも、限られた患児数のシングルアームの試験デザインで、本人からのインフォームドアセント及び保護者からのインフォームドコンセントを得て倫理的に実施する、及び国際共同治験やネットワークを構築して計画し、実施するとしている。E11（R1）に新たに盛り込まれた考え方として、成人や他の疾患の小児集団のデータの外挿、及び限られた小児集団のデータへのM&S（モデリングとシミュレーション）の応用がある²⁰⁾。また、小児用医薬品開発のための小児用治験薬の製剤化は、製薬メーカー以外では難しい。国立成育医療研究センターは自院及び小児治験ネットワークの医療機関で使用する治験薬を、自院の小児用製剤ラボで製剤化すると発表しており²¹⁾、今後、医師主導の治験が進むことも期待される。

5. 小児用剤型の開発について

アンケート結果（表2）で、学生が調剤した小児用医薬品は、用量調節がしやすく、かつ、飲みやすい散剤及びドライシロップが多かった。成人用錠剤を粉砕した学生も多く認められたが、カプセルや錠剤の粉砕は、安定性や生物学的同等性を変化させたり、用量ミスを引き起こす可能性がICHE11（R1）²⁰⁾ で示唆されている。EMAのReflection Paper²²⁾ では、経口固形製剤の中では散剤やドライシロップに相当する剤型は比較的低年齢（2～5歳）から好まれる傾向にあるとされている。しかしながら、化合物の物理的・化学的性質によっては、製剤の安定性や薬物動態挙動の観点からはじめから散剤やドライシロップを製造するとしても製剤化が困難な場合がある。特に近年は難溶性の薬物を固体分散体化等の特殊な技術により製剤化しているものもあり、その場合は特にこれらの剤型を選択することは難しいと思われる。

ICH E11（R1）²⁰⁾ では、開発の早期の段階からの小児用剤型の開発を推奨している。しかし、すでに本邦で承認されている経口固形製剤の剤型を変更する場合、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²³⁾ に従い、剤型変更前後の生物学的同等

性評価が必要とされるものであり、薬事的にも重大な変更に相当する。また、他剤と併用投与する際、粉碎した複数種類の錠剤を一包化する場合もあると思われるが、元の製剤に含まれていない添加剤と各有効成分の接触表面積が増し、配合変化により製剤の安定性が低下する可能性が懸念される。一般に、製剤開発初期において、製薬メーカーは有効成分と各種添加剤との化学的適合性を評価しており、安定性を担保できない可能性のある添加剤は選択しない。このような情報は製剤開発のノウハウに係るものであり、知的財産保護のため、インタビューフォーム等の公開情報に明記されることは少ない。学生が行った錠剤の粉碎(表2)及び粉碎後に想定される他剤との一包化については、臨床の必要性に迫られて実施する場合もあると推察する。現場の薬剤師は、実際の調剤に当たっては、成人用製剤の有効成分含有量の多さのため、小児用に錠剤は粉碎したり、散薬は乳糖などで希釈散剤を院内製剤化したっているのが実情である。特に錠剤の粉碎においては粉碎の可否を判断するが、光分解、吸湿とそれに伴う加水分解、賦形薬との配合変化、賦形薬による高さによる投与の困難さ、稀ではあるが吸収助剤の分解などを考慮している。さらに、粉体としたことによる吸収速度促進の可能性も指摘される²⁴⁾。アンケートでは、錠剤の粉碎での注意を認識していた学生は粉碎した学生の2/3であったが、今後、剤型変更に伴う薬物動態の変化に係るリスクについての理解が高まるような教育が大学に求められていると認識している。

6. 患者に望まれる小児用剤型について

現在、市販されている小児用医薬品の適正使用や服薬指導では臨床現場の薬剤師の活躍が期待されている。平成31年度から実施される長期実務実習における学習者に期待される具体的行動目標あるいは到達目標 (specific behavioral objective ; SBO) として、「薬学実務実習に関するガイドライン」²⁵⁾ では、事前学習においては「妊婦・授乳婦、小児、高齢者などへの対応や服薬指導において、配慮すべき事項を具体的に列挙できる」(SBOs945) こと、「妊婦・授乳婦、小児、高齢者等特別な配慮が必要な患者への服薬指導において、適切な対応ができる (知識・態度)」(SBOs956) ことが、薬学部学生の卒業時まで求められている。

世界保健機関 (WHO) は小児用の製剤開発において Acceptability (許容性) 及び Palatability (嗜好性)²⁶⁾ が重要としている。今回のアンケート結果では対象小児の年齢の情報までは不明であるが、細粒やドライシロップの投与が多い結果から ICH-E11¹⁹⁾ で定義される児童 (2歳から11歳) 以上の年齢層と想定でき、薬の飲みやすさや味といった嗜好性が重視された結果であると考えられる。しかし、味は主観的な特性であり各国の文化・背景によって嗜好性は異なる。製薬メーカーにとって、成人と比較して小児は市場規模が小さいため、経営面等の問題から、小児用製剤を開発するだけでなく、国ごとに味を変えらると開発のハードルが更に上がる。味を変えることは製剤の処方変更を意味し、経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン²⁷⁾ に従った変更前後の生物学的同等性評価が必要とされる場合があるのに加え、個々の製剤のバリデーション等の薬事的要求事項を満

たす必要がある。また、製造ボリュームが限られるため製造コストの観点からも国ごとに複数処方剤の製剤を製造・供給することは容易なことではない。グローバルで同じ製剤を流通させる場合は可能な限り多くの国の嗜好性を考慮しつつ、統一した味にせざるを得ない場合が多いのが現状である。このような状況の中での改善を考える必要があると思われる。

7. 小児用剤型の開発

味の変更や錠剤から細粒への剤型変更には、薬事的な観点から製薬メーカーでは対応が難しいことをすでに報告した。1つの方法として、最近では、直径が数ミリ程度のミニタブレットが開発され、従来、年齢が高くなると処方されていなかった錠剤が、用量調節をしやすくなり、さらに低年齢の患児に利用できることが報告されている²⁸⁾。錠剤として製剤化できる物性の化合物であれば製剤化の成功確度は散剤等に比べると高い。また、他の製剤技術と組み合わせることにより医薬品の苦みのマスキングや徐放化も期待されるので、広範囲の小児用薬剤に応用される可能性が示されている。

8. まとめ

小児用医薬品開発の抱える問題点を患者、薬剤師、製薬メーカーのそれぞれの立場から検討し、小児疾患に対応した効能及び効果の医薬品、小児用量が科学的に設定され、小児に使いやすい剤型での用法及び用量の医薬品が望まれることが示唆された。E11 (R1)²⁰⁾で、小児用医薬品開発の留意点が示されたことから、対象患児の年齢が新生児から15歳までと幅広く、身体の発達状態も異なっていることや、対象患児数に制限があり治験の実施が難しいことを前提としても、国際共同治験やネットワークの積極的な活用等でエビデンスを集積し、適切な小児用量を設定することが患児の薬物治療の安全安心につながると考える。患者、薬剤師、製薬メーカーがそれぞれの立場での問題を解決し、小児用医薬品の拡充が進むことに期待する。

利益相反

青木孝文は、MSD 株式会社の子会社である。同筆者は、本研究の実施期間中において、会社からの支援等は一切なく、開示すべき COI 関係はない。

参考文献

1) EMA: Paediatric Regulation

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000068.jsp (2017年6月24日アクセス)

2) FDA: Best Pharmaceuticals for Children Act (2002年)

<https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/LawsEnforcedbyFDA/SignificantAmendmen>

[tstotheFDCAAct/ucml48011.htm](https://www.fda.gov/oc/ohrt/tstotheFDCAAct/ucml48011.htm) (2017年9月7日アクセス)

3) FDA: Pediatric research quality act of 2003 (2003年)

<https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-108publ155/html/PLAW-108publ155.htm> (2017年9月7日アクセス)

4) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 小児医薬品ワーキンググループ: 小児用法・用量承認取得のための臨床データパッケージについて, (2016年)

<https://www.pmda.go.jp/files/000205909.pdf> (2017年9月7日アクセス)

5) 門間和夫: 動脈管薬の実験40年, 日本小児循環器学会誌, 32, 261-269, (2016).

6) FS Silverstein, FE Jensen: Neonatal seizures, *Ann Neurol.* 62(2), 112-20, (2007).

7) H Kakita, M Aoyama, MH Hussein et.al.: Dicrofenac enhance proinflammatory cytokine-induced nitric oxide production through NF-kappaB signaling in cultured astrocytes, *Toxicol Appl Pharmacol.* 238(1), 56-63, (2009).

8) Nelson Textbook of Pediatrics 第17版 (2004年)

9) 郡司敦子、郡司明彦、田村幸彦 他: 古くて新しい鎮痛薬アセトアミノフェン, 歯薬療法, 28, 109-116, (2009).

10) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長: 薬事・食品衛生審議会事前評価を受けたアセトアミノフェンの小児薬物療法に関する承認申請について, 平成19年3月28日付 薬食審査発第0328001号.

11) BJ Anderson, RA van Lingen, TG Hansen et.al.: Acetaminophen developmental pharmacokinetics in premature neonates and infants : a pooled population analysis., *Anesthesiology*, 96(6), 1336-1345, (2002).

12) 藤井浩一、今井孝成、小田島安平: 乳幼児喘息患児のテオフィリン投与量と薬物動態について一特に低用量投与時と適正投与量の検討一, 日本小児アレルギー学会誌, 18, 92-99, (2004).

13) 藤岡一路、石田明人、村瀬真紀 ほか: 早産時無呼吸発作と神経学的予後に関する検討 第一報: 長期予後検討のための早産時無呼吸発作の実態把握, 日本未熟児新生児学会雑誌, 22, 89-96, (2010).

14) 汲田英樹: 未熟児特発性無呼吸発作に対する doxapram 療法 第1編 doxapram の有効性と副作用について, 日本新生児学会雑誌, 23(2), 458-463, (1987).

15) 柴田隆司、沼田まみ、森田修之 ほか: 新生児・未熟児におけるフェノバルビタール静注時の薬物動態, 病院薬学, 17(6), 421-427, (1991).

16) 森島恒雄: 急性脳炎・脳症の病態解析から治療へ, 小児感染免疫, 24(1), 45-53, (2012).

17) 森山祐輔 有森和彦 中野眞汎: 小児の発育と体表面積を基にした小児薬用量の評価, 病院薬学, 18(3), 245-251, (1992).

18) 越前宏俊: 1. 小児における臨床薬理学—基礎的な面から—, 臨床薬理, 35, 271-274,

(2004).

19) ICH: E11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，

<http://www.pmda.go.jp/files/000156072.pdf> (2017年6月24日アクセス)

20) ICH: E-11(R1)「小児集団における医薬品の臨床試験」に対する補遺（ステップ3）

<http://www.pmda.go.jp/files/000215415.pdf> (2017年6月24日アクセス)

21) 国立成育医療研究センター：小児用製剤ラボ，

<https://www.ncchd.go.jp/scholar/clinical/section/suishin/med-lab.html> (2017年9月7日アクセス))

22) EMA: Reflection Paper: Formulations of Choice for The Paediatric Population (2006年)

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003782.pdf (2017年9月7日アクセス)

23) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長：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（後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について、平成24年2月29日付、薬食審査発0229第10号、別紙4）

http://www.nihs.go.jp/drug/be-guide/GL120229_zaikei.pdf (2017年7月27日アクセス)

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

25) 薬学実務実習に関する連絡会議：薬学実務実習に関するガイドライン，平成27年2月10日

26) WHO: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations (2012年)

http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/expert_committee/TRS-970-pdf1.pdf (2017年9月7日アクセス)

27) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長：経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン（後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について、平成24年2月29日付、薬食審査発0229第10号、別紙3）

http://www.nihs.go.jp/drug/be-guide/GL120229_shohou.pdf (2017年7月27日アクセス)

28) A Aleksovski, R Dreu, M Gašperlin et.al: Mini-tablets: a contemporary system for oral drug delivery in targeted patient groups, Expert Opin. Drug Deliv. 12(1):65-84, (2015).