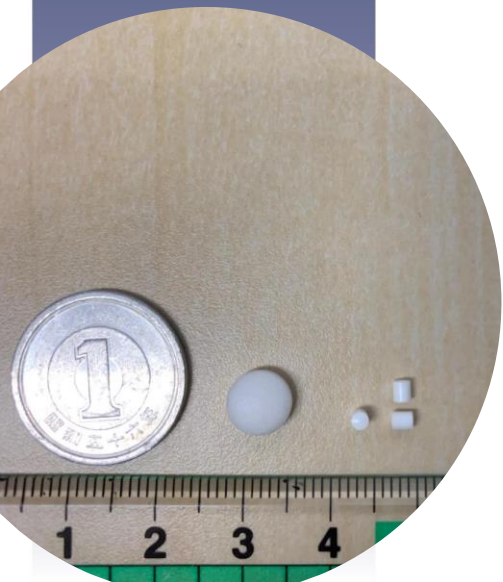


# 小児製剤の受容性評価 ～製剤開発の立場から～

昭和大学薬学部 基礎医療薬学講座  
薬剤学部門  
原田 努



小児の薬物治療の有効性を最大限に高め  
個々の患者様に最良の治療をデリバリーするためには  
患児が飲みやすい薬剤である必要がある



「薬を飲むのに1回1時間以上かけてました。薬に子どもとの時間を奪われてしまったので、おいしい薬を作ってください！」と、小児がんでお子様を亡くされたお母さんより、手作りカレンダーを託された(左図)



小児がん患者が闘病中使用していた薬が飲めたらシールを貼れるカレンダー

飲めなくて困った薬剤

# 小児製剤の関する4つの問題

## 1. 患児と研究者の距離が遠い

どの薬剤が、どのような患者に、どのように使用され、どれくらい問題なのか？

## 2. 開発の難易度が高い

将来にわたっての販売量予測が難しい。

治験計画や同意取得等に小児特有の配慮を要する。

小児に使用できる添加剤の安全性が不明確、規制が各国で異なる。

## 3. 患児に適した剤形が不明確

年齢・体重によって適した剤形および用量が変化する。

国、地域、年齢で剤形や味に対する嗜好が異なる。

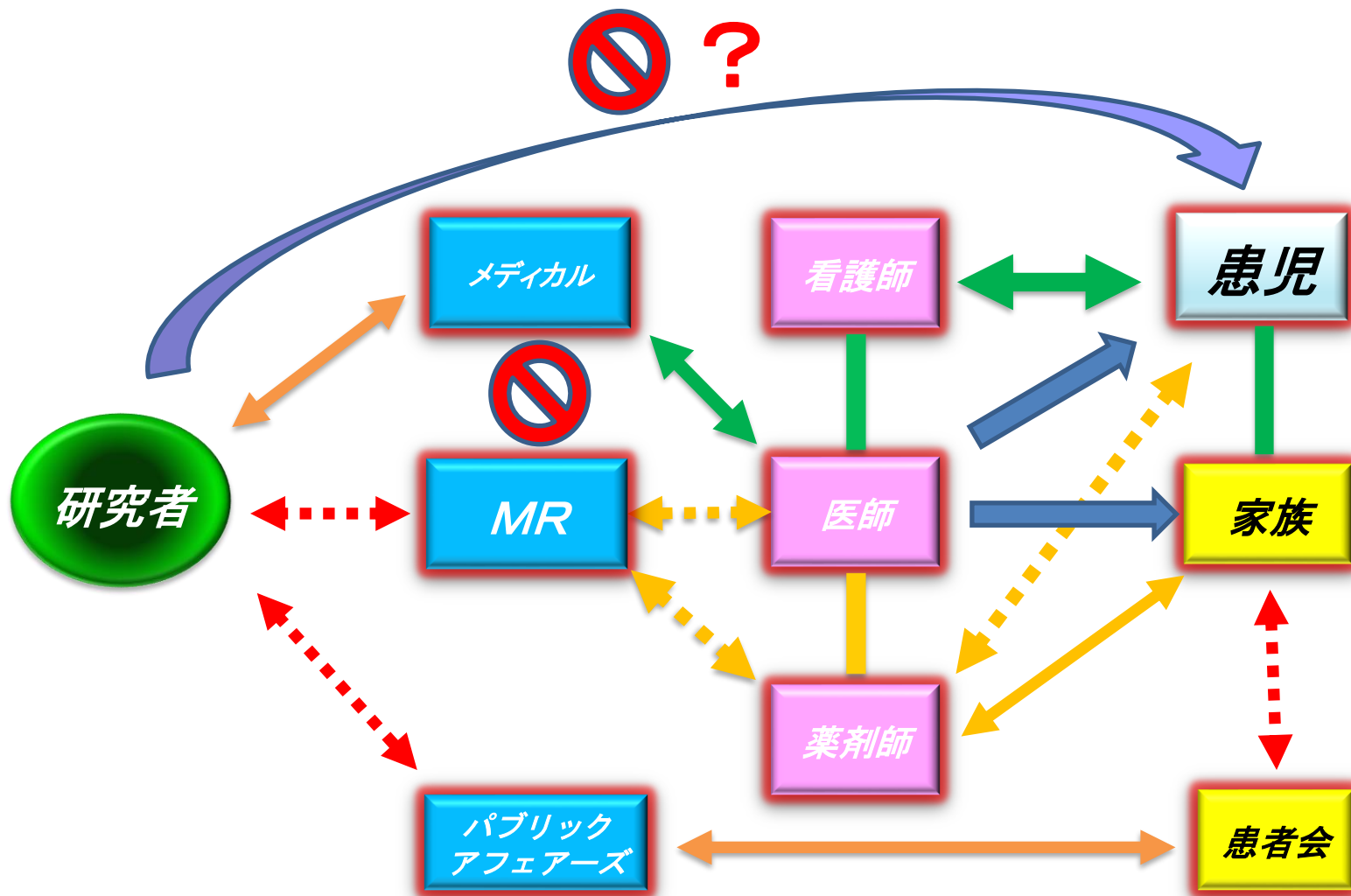
## 4. 採算性が低い

使用量少なく、生産量が少ない。開発費を回収できない。

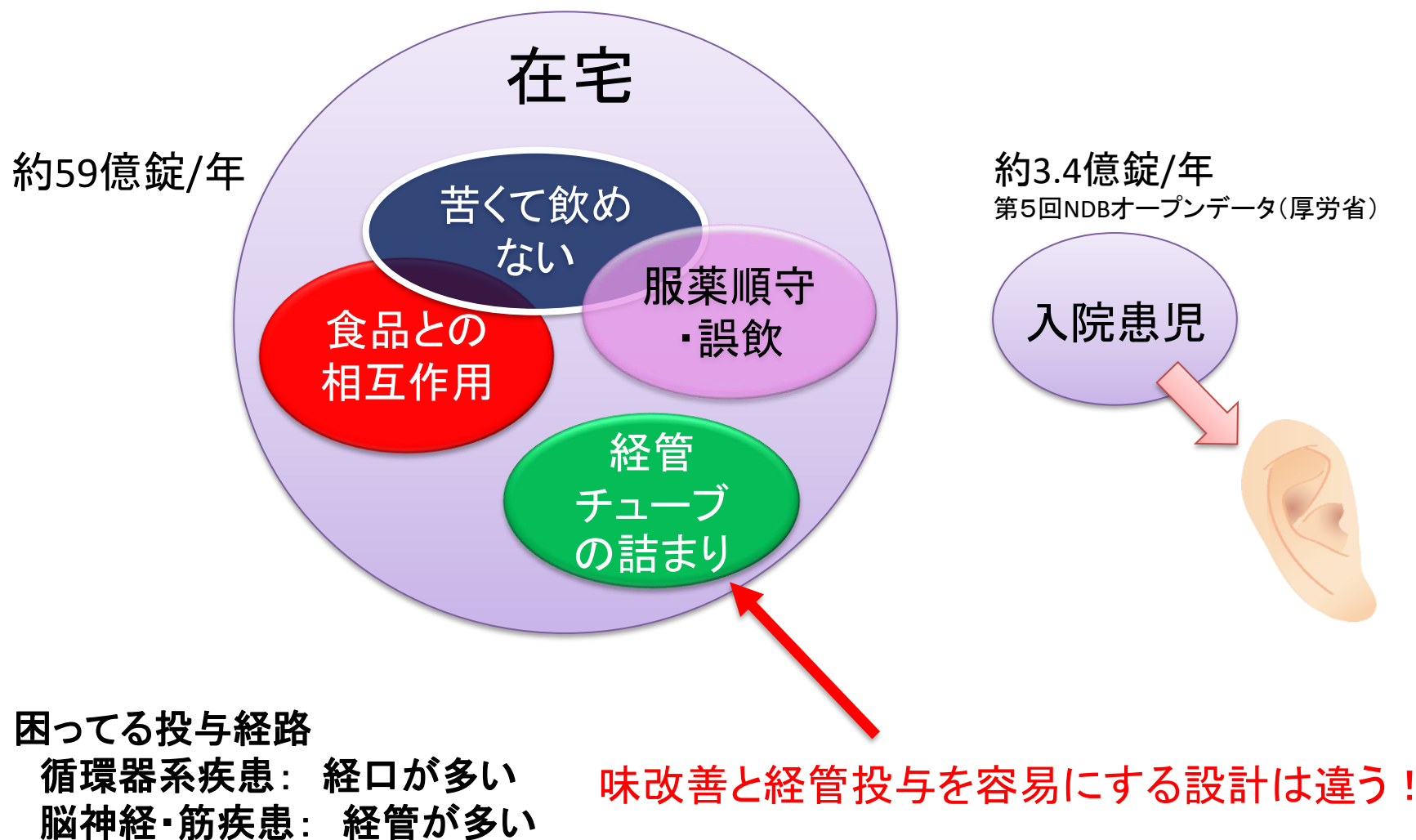
医療機関が1有効成分について複数の剤形を採用することは少ない。

後発品を使用していれば先発メーカーが剤形追加しても採用されない。

# 患儿と製剤設計者の間には



# 入院患者と在宅（外来） どちらの声がメーカーに届いている？



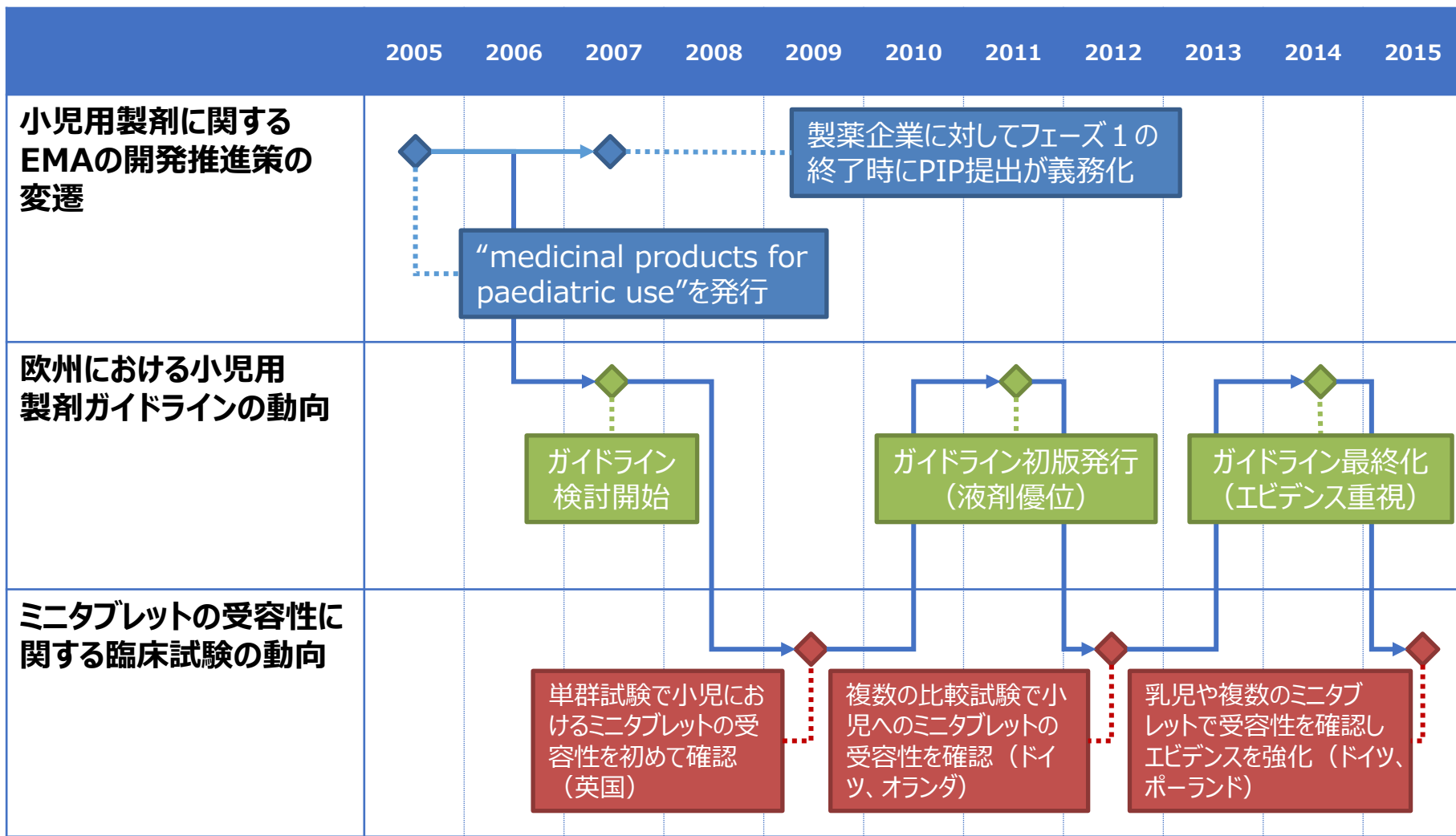
# 企業が開発する際に**各国の条件を踏まえ** 小児に適した製剤を選べる**ことが重要**



# 近年の米国で承認された小児製剤例(2015～2019年)

剤形	製品名	特徴と服用法	効能・効果	日本での剤形
顆粒剤	ORKAMBI®	一包化された顆粒をソフトフード5mLや飲み物に混ぜて服薬	CFTR遺伝子にF508del突然変異(F508del/F508del)の2つのコピーを持つ2歳以上の患者における嚢胞性線維症(CF)の治療	なし
ドライシロップ	DIACOMIT®	一包化された顆粒を水100mLに懸濁して服用	クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムで十分な効果が認められない1歳以上のDravet症候群患者における間代発作又は強直間代発作に対するクロバザム及びバルプロ酸ナトリウムとの併用療法	ディアコミット®ドライシロップ分包 ディアコミット®カプセル (2012年)
バッカル液剤	BUCCOLAM®	プレフィルドシリンジに防腐剤フリーの水溶液を充填したバッカル剤	3か月から18歳未満の長期にわたる急性(突発)けいれん発作の治療	2020年2月承認申請
口腔内崩壊フィルム剤	SYMPAZAN®	口腔内に貼って溶かして服用するラズベリー風味の薄いフィルム	2歳以上の患者におけるレノックス・ガストー症候群(LGS)に関連する発作の補助治療	マイスタン®錠 マイスタン®細粒 (2000年)
分割できる分散錠	Ruzurgi®	飲みにくい場合半割するか1錠/水10mLに懸濁可能	6~17歳のランバート・イートン筋無力症候群(LEMS)	なし

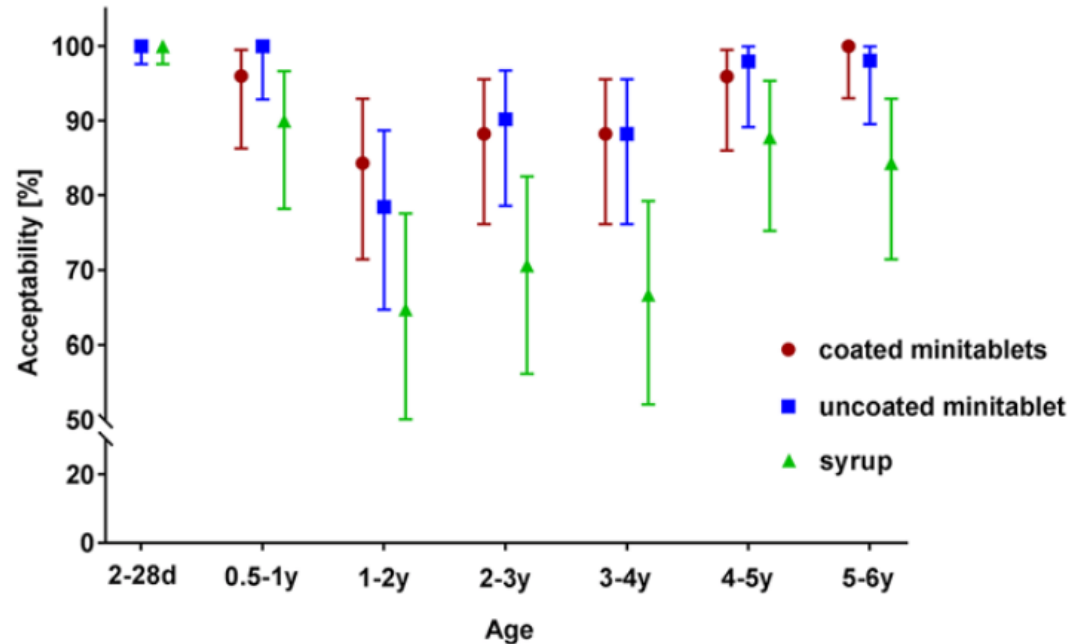
# 欧州における小児用製剤の受容性に関する 主な臨床試験結果とガイドラインの変遷





# 欧州ではミニタブレット(直径2mm, 重量7mg)の方がシロップより飲みやすいとする研究報告がある

錠剤は1錠  
シロップは3mL



**Figure 4.** Acceptability (arithmetic mean  $\pm$  95% confidence interval) of coated and uncoated mini-tablet as well as 15% glucose syrup from the three performed clinical trials.

Yasmin Thabet, PhD<sup>1</sup>, Viviane Klingmann, MD, PhD<sup>2</sup>, and Jörg Breitkreutz, PhD<sup>1</sup>

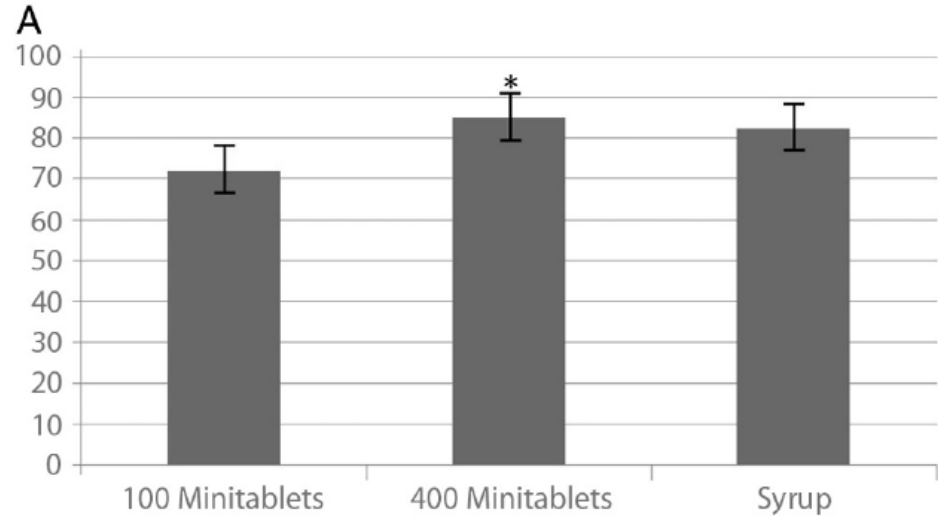
The Journal of Clinical Pharmacology  
2018, 58(S10) S26–S35

# ミニタブレット(100,400T)とシロップ(10mL)の 2~5歳児(n=186)における受容性および服用性

Viviane Klingmann et al., J. Pediatr. 2018

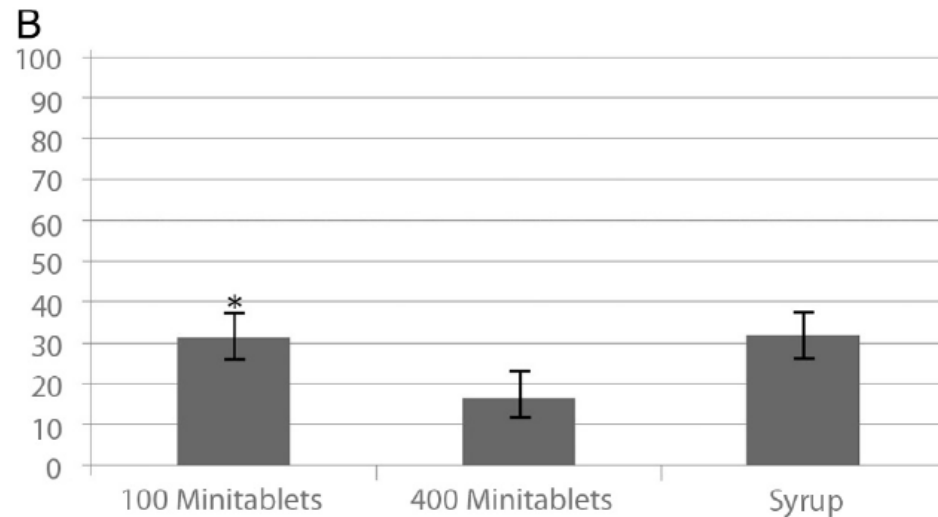
## Acceptability

噛んでも少しこぼれてもいいので、服用できればOK



## Swallowability

噛んでもこぼれてもNG  
完全に服用すること



# 2mm錠400Tと10円玉の外観



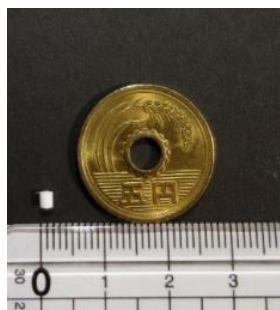
# 小児製剤の受容性に関する臨床試験

- ◆ 昭和大学病院小児科外来施設内で、アレルギー性疾患を有する患児に対して代諾者の同伴のもと、患児に3種の製剤を服薬させ、受容性および服用性を検討
- ◆ 試験に用いた製剤は医薬品としての薬効成分を含まない以下の3種の製剤とした

## ミニタブレット

### 【形状と成分】

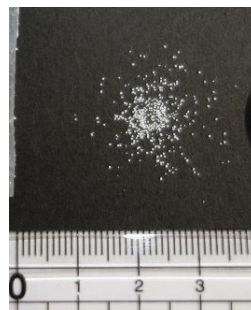
- 円柱状（径2mm、厚さ2mm、重量10mg）
- マンニトールとステアリン酸マグネシウムを含む



## 細粒

### 【形状と成分】

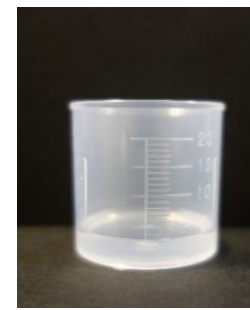
- 中位径263.2(±107.8)μm
- マンニトール、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸を含む



## 液剤

### 【形状と成分】

- 日本薬局方単シロップを用いた



Miyazaki K, Hida N, Kamiya T, Yamazaki T, Murayama N, Kuroiwa M, Kurata N, Ishikawa Y, Yamashita S, Nakamura H, Nakamura A, Harada T: Comparative acceptability of mini-tablets, fine granules, and liquid formulations in young children: An exploratory randomised crossover study. J. Drug Deliv. Sci. Technol. 2022. doi: 10.1016/j.jddst.2022.103154.

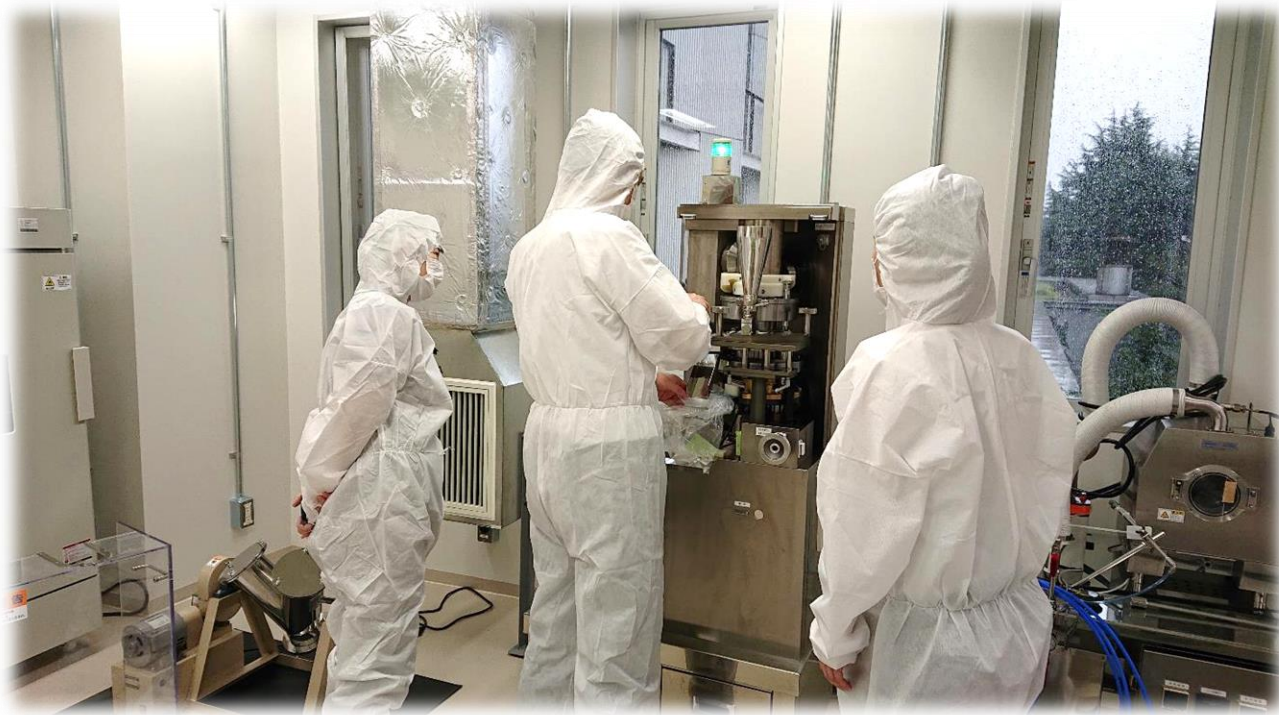
Mitsui N, Hida N, Kamiya T, Yamazaki T, Miyazaki K, Saito K, Saito J, Yamatani A, Ishikawa Y, Nakamura H, Nakamura A, Harada T. Swallowability of minitables among children aged 6-23 months: An exploratory, randomized crossover study. Pharmaceutics. 2022; 14:198. doi: 10.3390/pharmaceutics14010198.

ミニタブレットは国立成育医療研究センターの製剤ラボで製造

(マンニトール、ステアリン酸マグネシウム)

細粒剤は小児製剤FGのメーカーで製造

(マンニトール、コーンスターチ、HPC、軽質無水ケイ酸)



# 主要評価項目：研究者による嚥下性の評価

	ミニタブレット(MT)	細粒剤(FG)	シロップ剤(LF)
1	すべて飲み込めた	すべて飲み込めた	すべて飲み込めた
2	・嚙んで飲み込めた ・ほとんど(半分以上)は飲み込めた	口から細粒剤が少しこぼれたがほとんど(半分以上)飲み込めた	口からシロップ剤が少しこぼれたがほとんど(半分以上)飲み込めた
3	・吐き出した ・一部(半分以下)は飲み込めた	・吐き出した ・一部(半分以下)は飲み込めた	・吐き出した ・一部(半分以下)は飲み込めた
4	むせた／咳が出た	むせた／咳が出た	むせた／咳が出た
5	服用を拒否した	服用を拒否した	服用を拒否した

\* 1⇒「服用可能」と判定 \* 1・2⇒「受容可能」と判定

# 日本でも小児における3種類の製剤の受容性・服用性の臨床試験

## ■ 試験概要

- ◆ 本試験は昭和大学病院小児科外来施設内で、アレルギー性疾患を有する患児に対して代諾者の同伴のもと、患児に3種の製剤を服薬させ、受容性および服用性を検討した

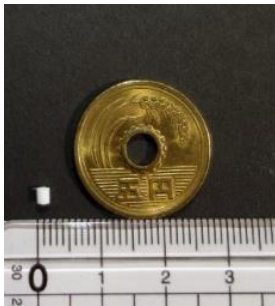
## 試験製剤

- ◆ 試験に用いた製剤は医薬品としての薬効成分を含まない以下の3種の製剤とした

### ミニタブレット

【形状と成分】

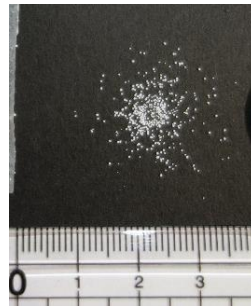
- 円柱状（径2mm、厚さ2mm、重量10mg）
- マンニトールとステアリン酸マグネシウムを含む



### 細粒

【形状と成分】

- 中位径 $263.2(\pm 107.8)\mu\text{m}$
- マンニトール、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸を含む



### 液剤

【形状と成分】

- 日本薬局方単シロップを用いた



# 2～8歳児における 小児製剤の受容性・服用性検討

	ミニタブレット Φ2mm, 10mg	細粒剤	シロップ剤
2歳以上 4歳未満	6錠	360 mg	3 mL
4歳以上 7歳未満	9錠	540 mg	5 mL
7歳以上 8歳以下	12錠	720 mg	10 mL

2-3歳 (n=12) 、4-6歳 (n=29) 、7-8歳 (n=24)



## 2～8歳 服用性 (Swallowability)

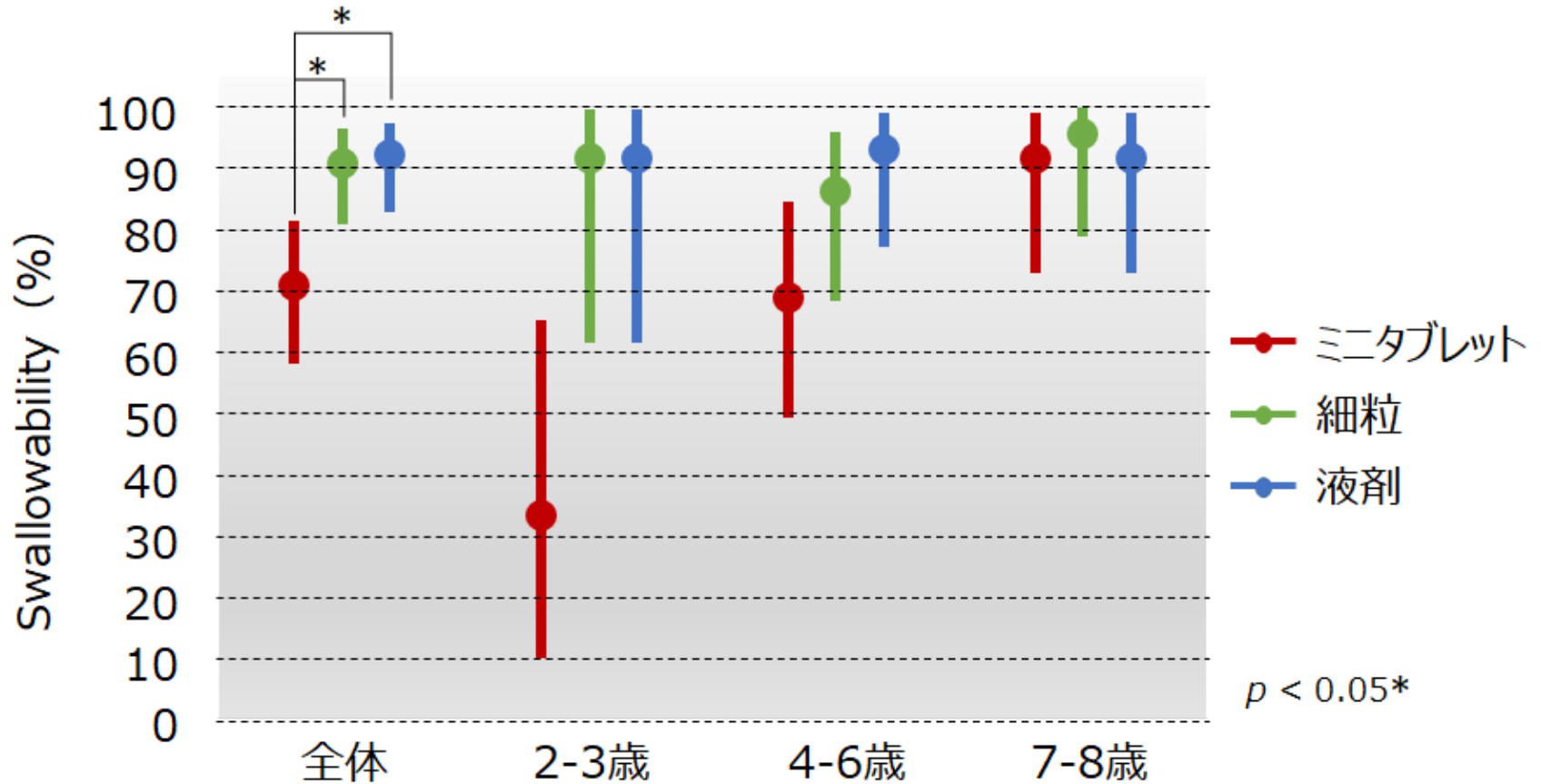


図3 ミニタブレット、細粒、液剤の服用性

# 月齢6～23カ月の乳幼児における 小児製剤の受容性・服用性検討

## 試験薬の投与量

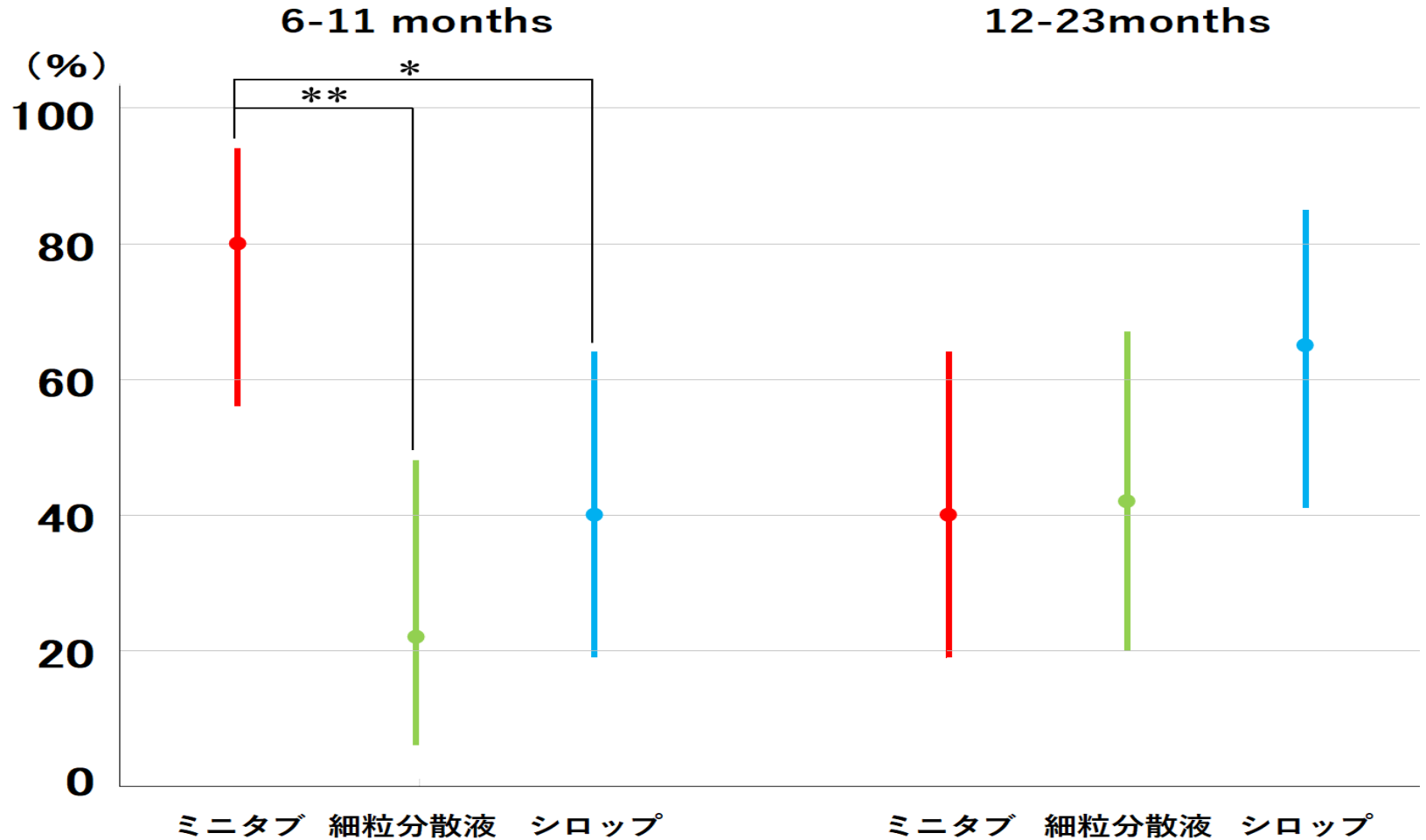
	ミニタブレット	細粒剤	シロップ剤
6か月以上 1歳未満	4錠	240mg	3mL
1歳以上 2歳未満	5錠	300mg	3mL

6か月以上1歳未満(低年齢層): 20名  
1歳以上2歳未満(高年齢層): 20名

母親が自由に準備・投与したところ  
37/40が水に分散させて投与した

昭和大学医学部人を対象とする研究等に関する倫理委員会(承認番号:3276号)

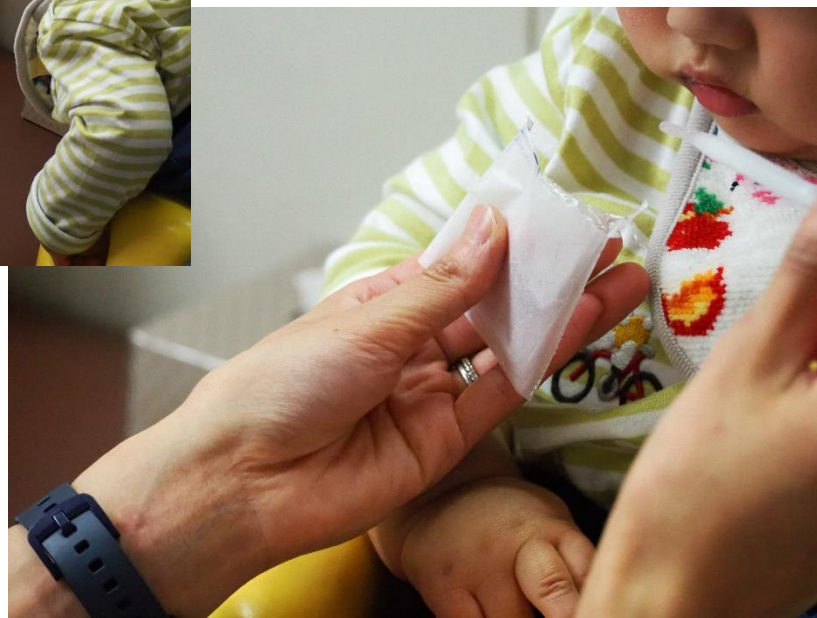
# 月齢6~23カ月 服用性 (Swallowability)



McNemar's test  $p < 0.05^*$ ,  $p < 0.01^{**}$



細粒剤は母親が  
水に分散させてから投与し  
ていた  
⇒ こぼしてしまう



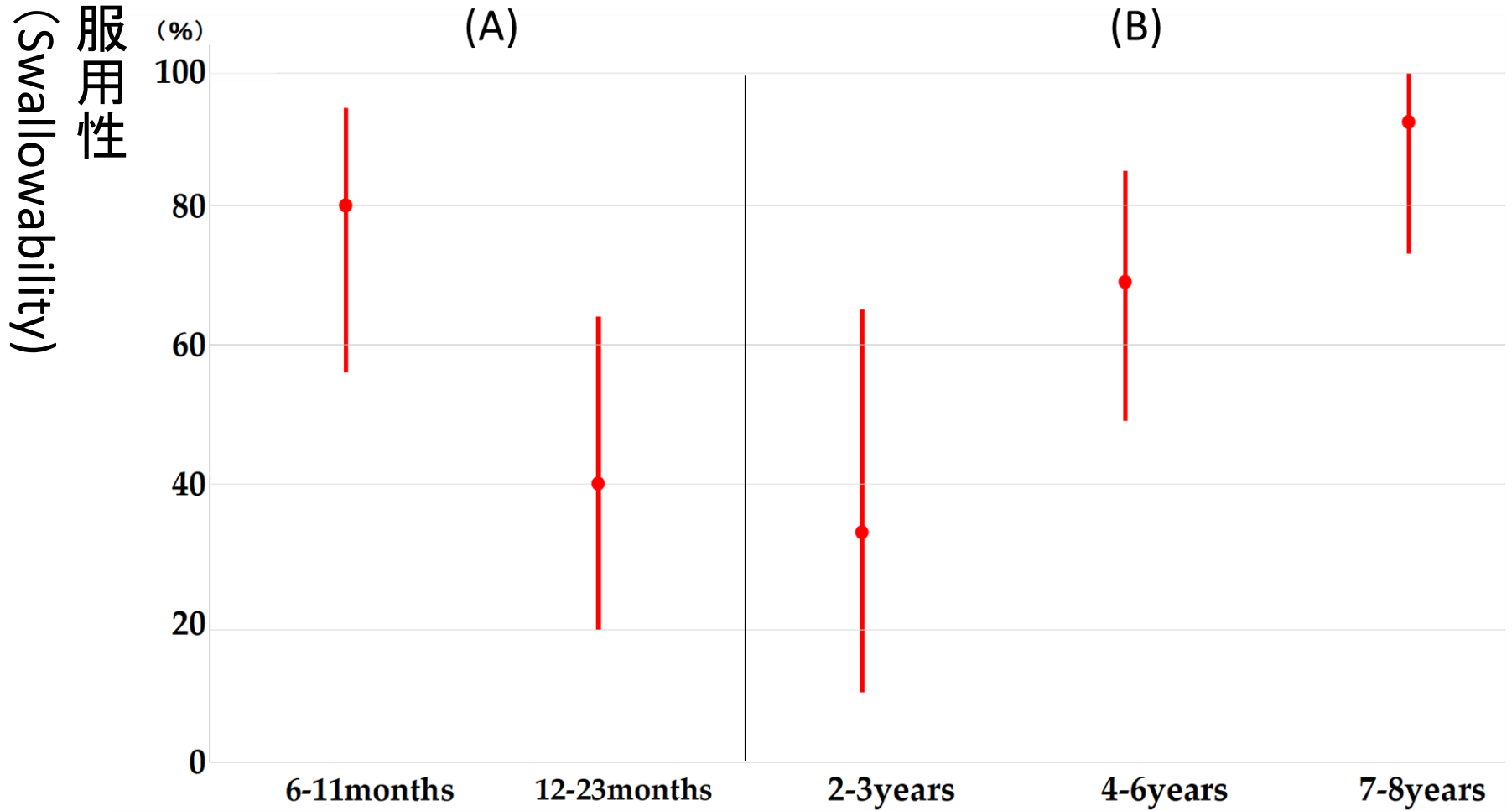
The Journal of Clinical Pharmacology  
2018, 58(S10) S26-S35

ミニタブレットは口内に入れやすい  
乳児は歯がないのでいつのまにか飲み込んでいる

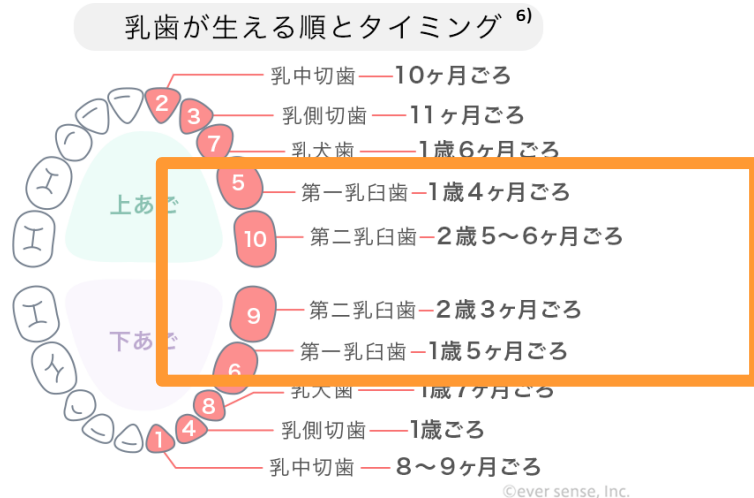


今後使用したい製剤として  
MTを多くの母親が選択した

# ミニタブレットの服用性と年齢の関係



# 考察 ミニタブレットの服用性



1歳未満では臼歯がなく、  
ミニタブレットを噛めなかった

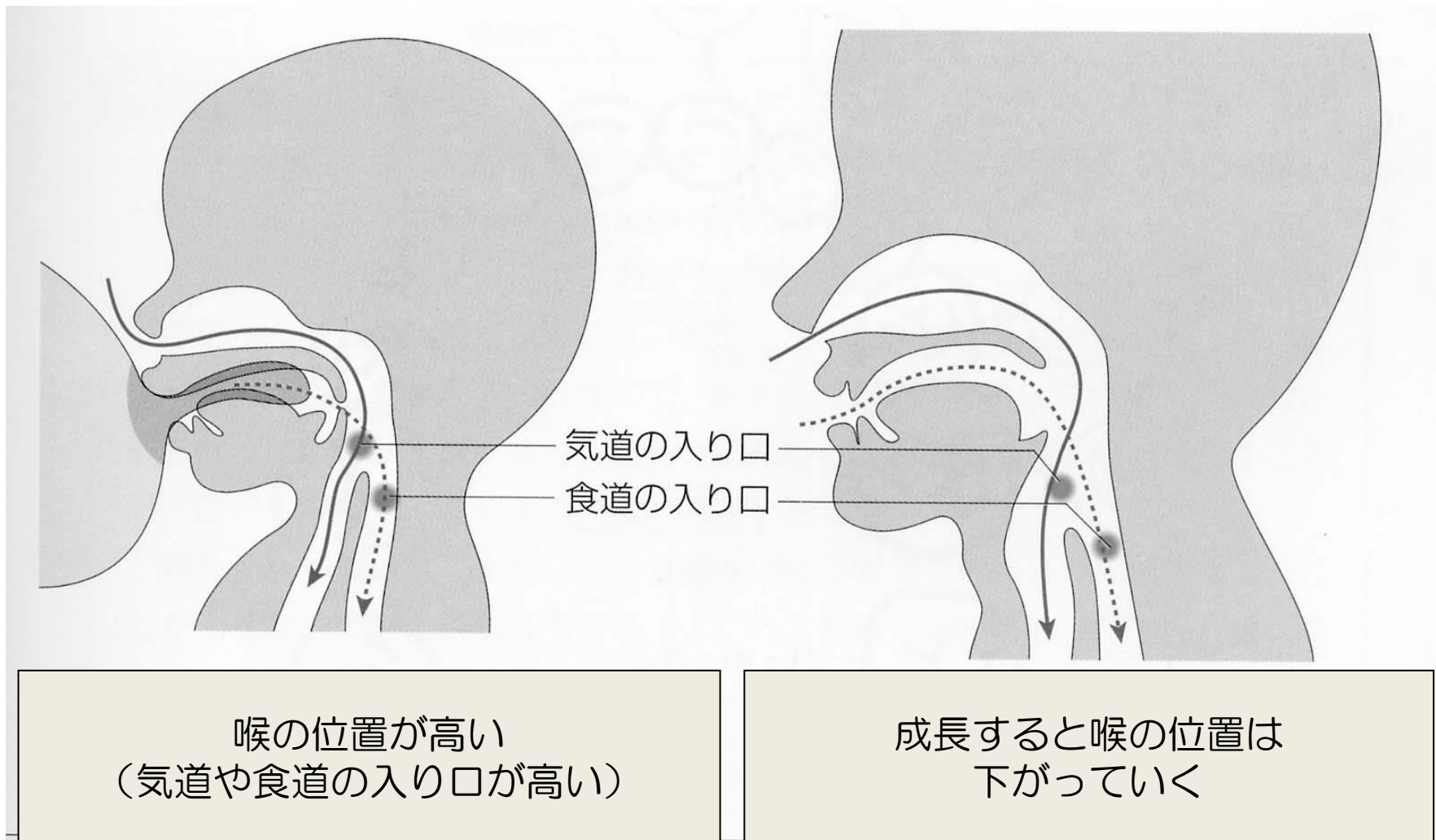
乳児型嚥下(吸啜運動)は離乳に伴い消失する<sup>7)</sup>

6か月以上1歳未満で服用性が高い要因

有田憲司ほか, 日本人小児における乳歯・永久歯の萌出時期に関する調査研究 II, 小児歯科学雑誌 57, 2019

Rogers B, Arvedson J, Assessment of infant oral sensorimotor and swallowing function, Mental retardation and developmental disabilities research reviews, 11, 2005

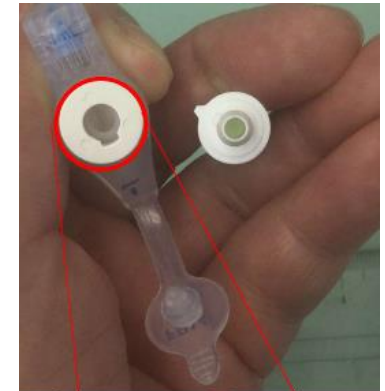
# 乳児と成人の口・喉の違い



Stringer M.D. (2020) Anatomy of the Infant and Child. In: Puri P. (eds) Pediatric Surgery. Springer, Berlin, Heidelberg.  
Figure was provided from Dr. Tamura (dentist, the Nippon Dental University)

# 小児経口製剤の設計目標(理想)

1. 無味・無臭
2. 味が悪い場合は無色または白  
無味・無臭の製剤ならかわいい色・形
3. 経管投与可能  
(内径1mm以下のチューブ通過、  
胃瘻の逆流防止弁で詰まらない)
4. 少ない量(1回で飲める)
5. 水溶性の添加剤
6. グローバルにはミニタブレット(ただし2mmが良いかは?)
7. 友達から薬と分かりにくい



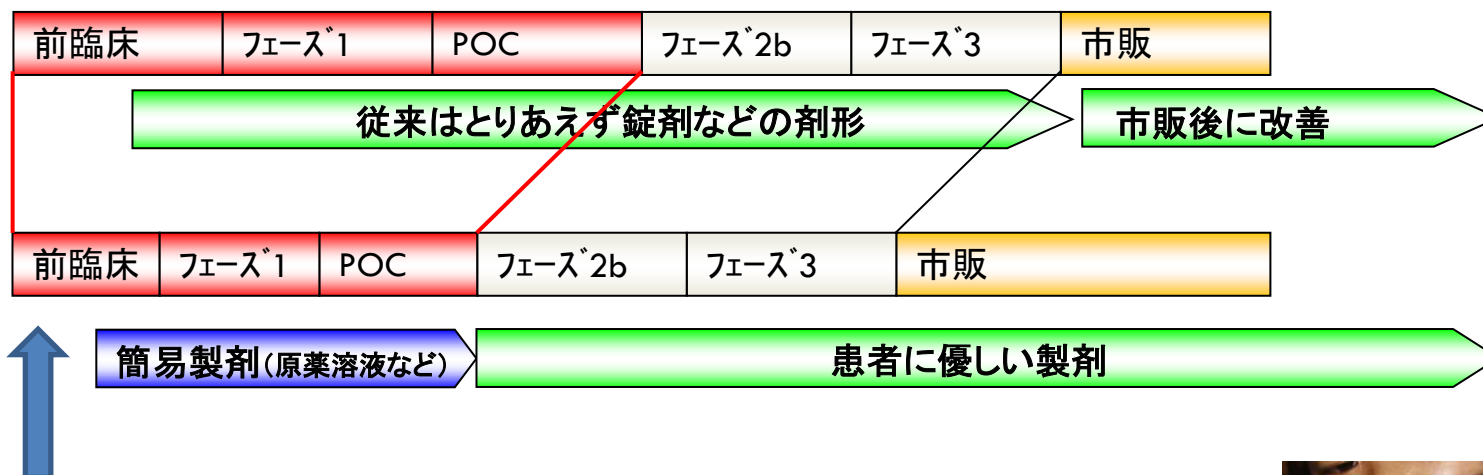
注入チューブを接続して  
胃の内部側から見てみると



## 小児経口製剤の設計(現実的)

- 1 無味・無臭を目指す但甘味剤で隠蔽も可  
(甘すぎない、他剤や食品と混ぜても許容できる)
- 2 苦味抑制なのか、経管投与なのか最適化
- 3 潰し、溶かされても品質・服用性を担保
- 4 食品と混ぜられることを前提に品質情報の提供
- 5 他剤と合わせてスプーン1杯以下の量
- 6 グローバルスタンダードは  
フィルムコートミニタブレットになるか(?)

# 産患官学が連携すれば患者に優しい製剤を開発できる



製薬会社、**患者**、アカデミアが**開発前から**  
**連携して**患者ニーズを製剤設計に取り込めば  
**患者に優しい薬剤**を提供できるようになる





## European Paediatric Formulation Initiative 欧州で行われている小児用剤形の開発を促 すためのイニシアティブ

大学、大手製薬企業その他、医薬品添加物国際協議会などの関連団体、Bill & Melinda Gates Foundationやファイザー社などのスポンサー、さらには、欧州医薬品庁 (European Medicines Agency, EMA) をオブザーバーに加え、2007年から活動している。

### Companies

---

AbbVie

AstraZeneca

ClinSearch

Janssen Pharmaceutica

Eli Lilly and Company

Merck Sharp & Dohme

Novartis

Roche

Sanofi

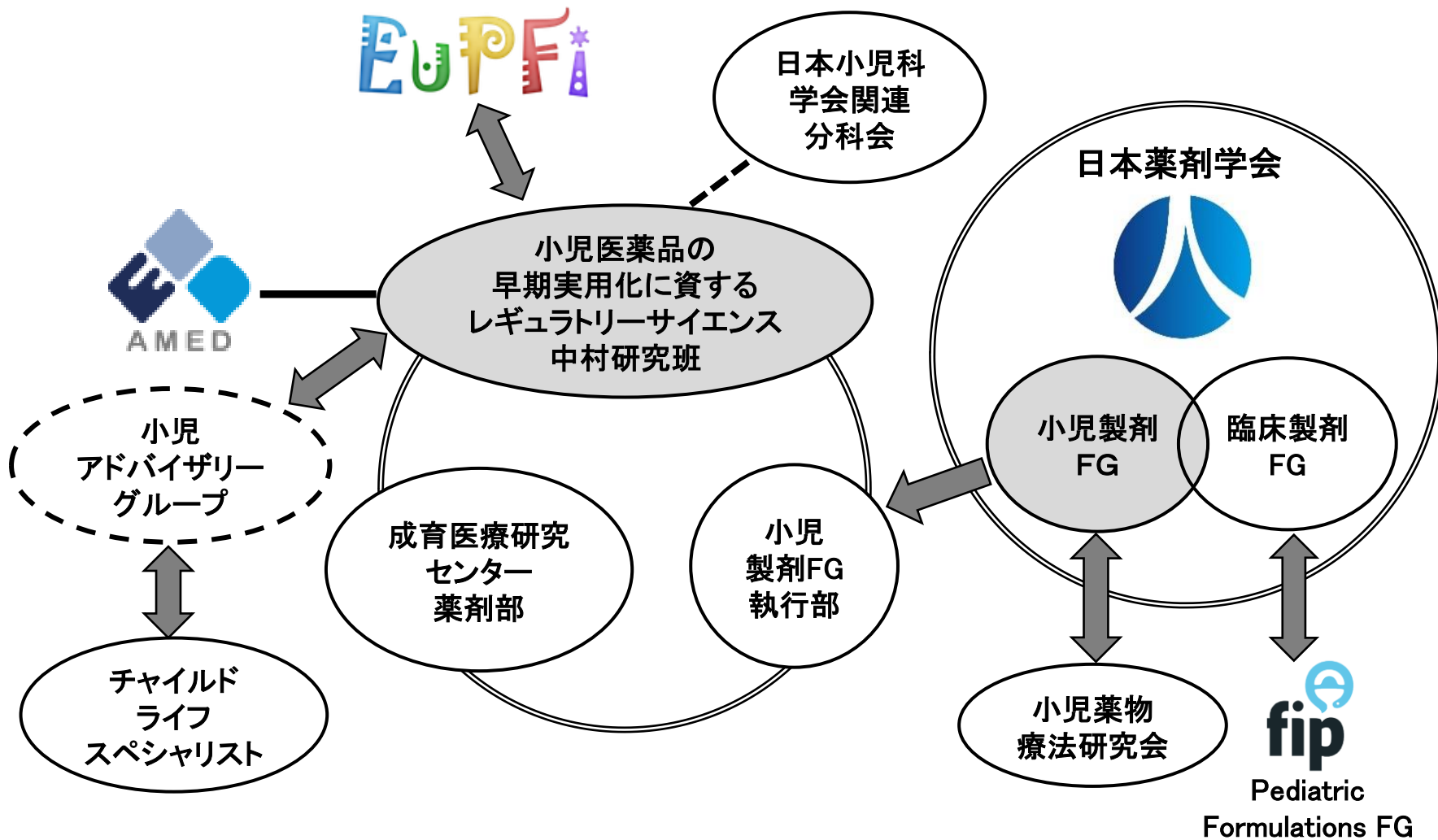
GlaxoSmithKline



## 検討している5つのポイント

1. 年齢に適した製剤設計
2. 薬剤の味の評価方法と苦みマスキング法
3. 投与デバイス
4. 添加剤の安全性
5. 小児におけるGI生理学および解剖学，  
食事の影響

# 小児製剤の研究開発推進のコラボレーション





# 小児製剤への期待

横幕真紀, 薬剤学Vol.75, No.1, 15 (2015)

我が家にとって、薬とは・・・

我が子の治療に欠かせない大切な 大切なもの。

命を救うためになくてはならないもの。

でも、航平を苦しめた憎いやつ。

航平くんは急性骨髄性白血病で11か月間の闘病の末、  
5歳3か月で亡くなった。

1包の服薬に1時間かかり、30分以内に吐いたら飲み直し、  
嫌がる航平がかわいそうでみんなで泣きました。

**—理想の薬とは—**

一般には買えない病気の子だけが飲める  
特別においしいもの。ご褒美のような薬。



昭和大学  
SHOWA University