

医療現場における小児用製剤
の受容性について
－最新の調査から－

国立成育医療研究センター
薬剤部長 山谷 明正

Contents

➤ 小児用製剤の使用状況

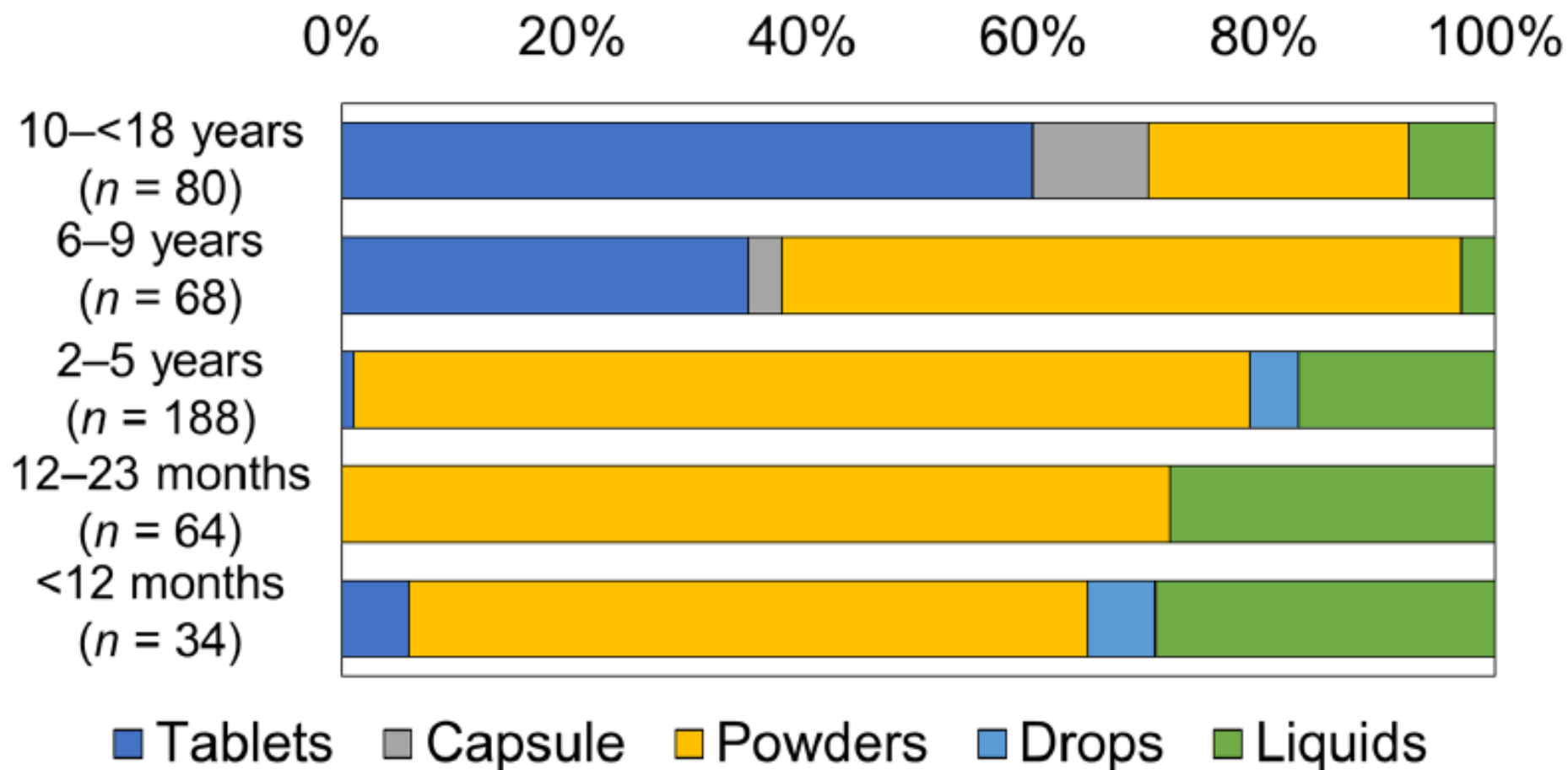
➤ 海外より導入された医薬品剤形の臨床現場における受容性

➤ 日本独特の医療環境

➤ 各種剤形の医療従事者に対する調査

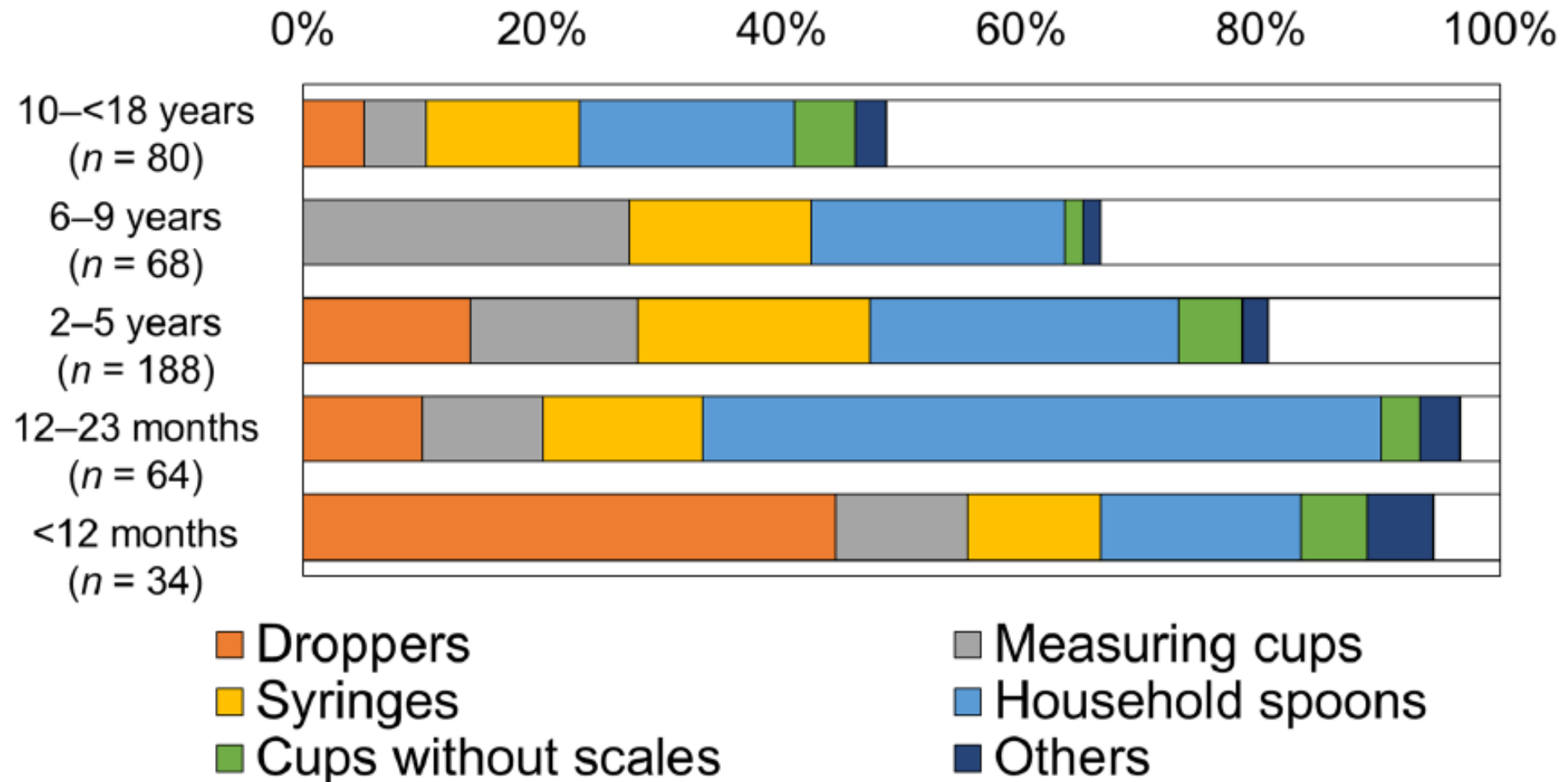
➤ まとめ

本邦の各年齢層において処方された剤形



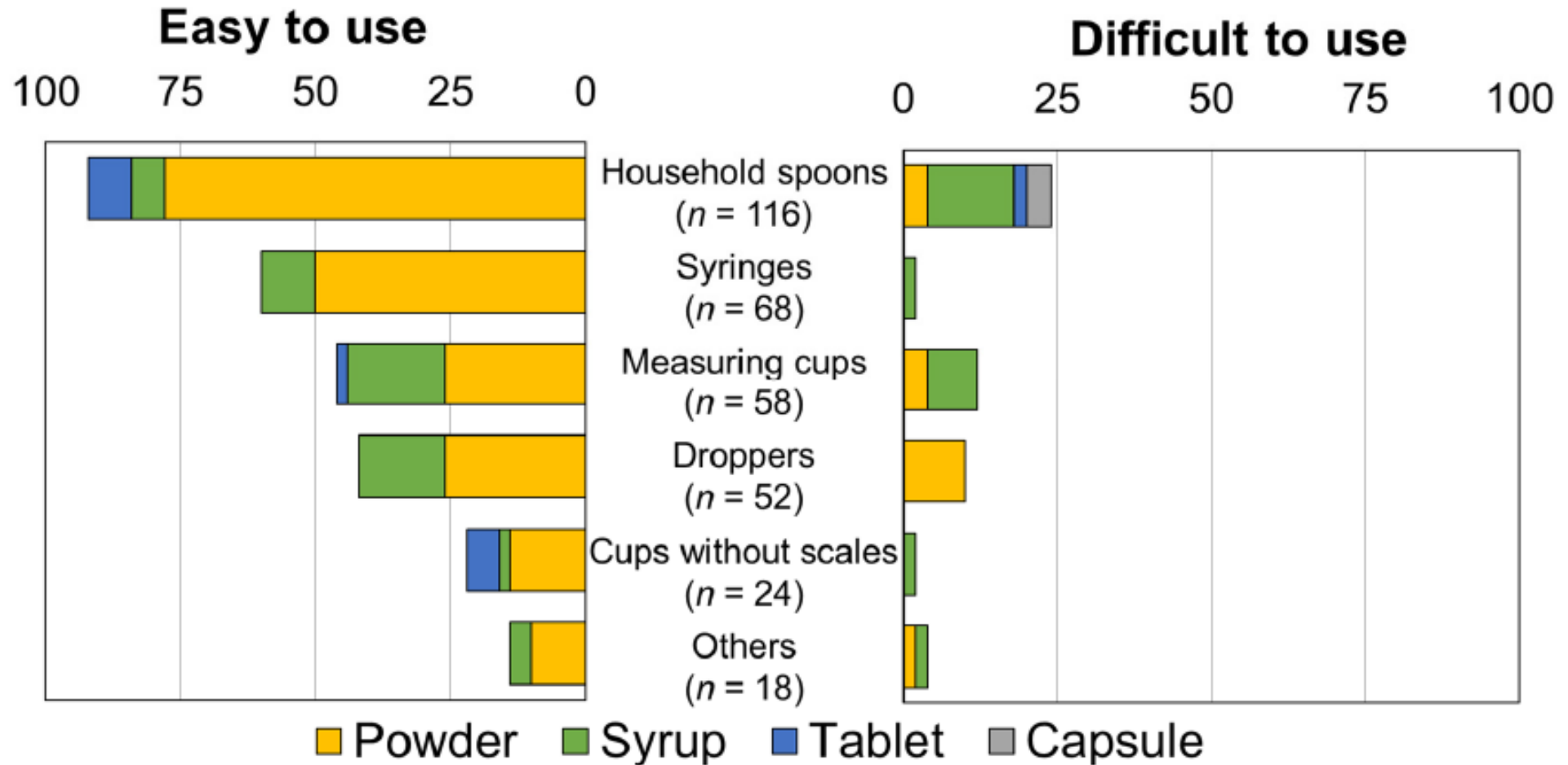
日本では10歳未満の各年代で散剤が多く使用されている

本邦の各年齢層において使用されたデバイス



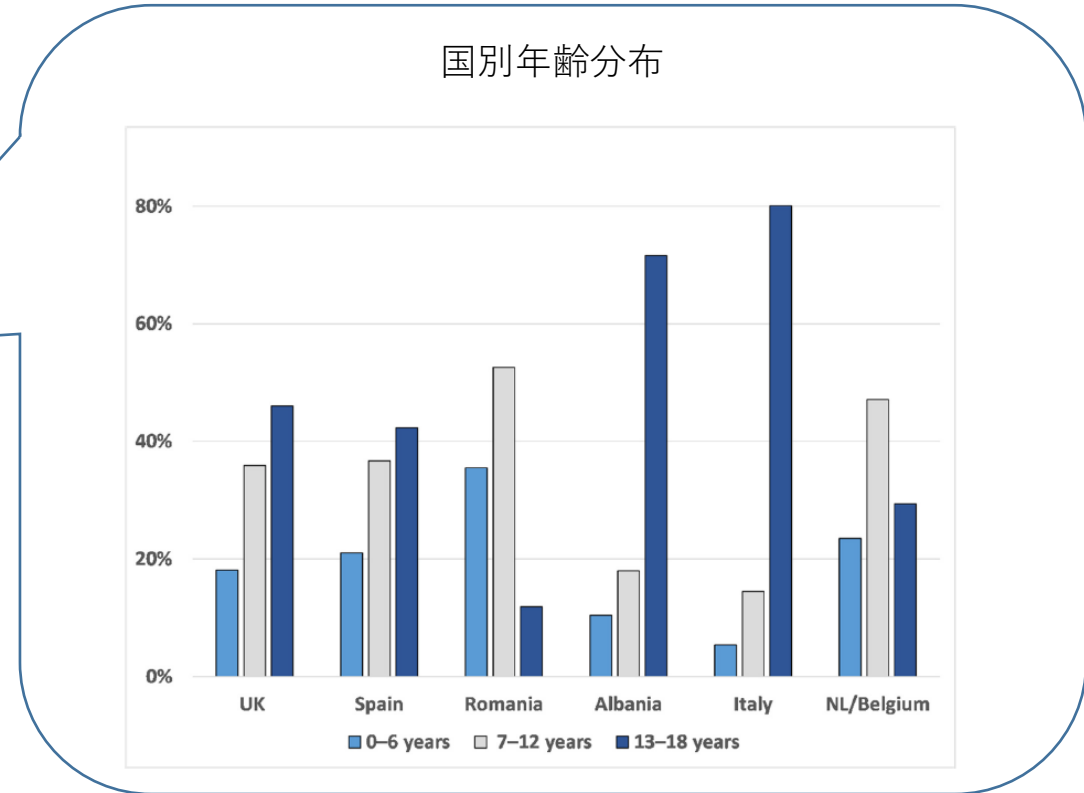
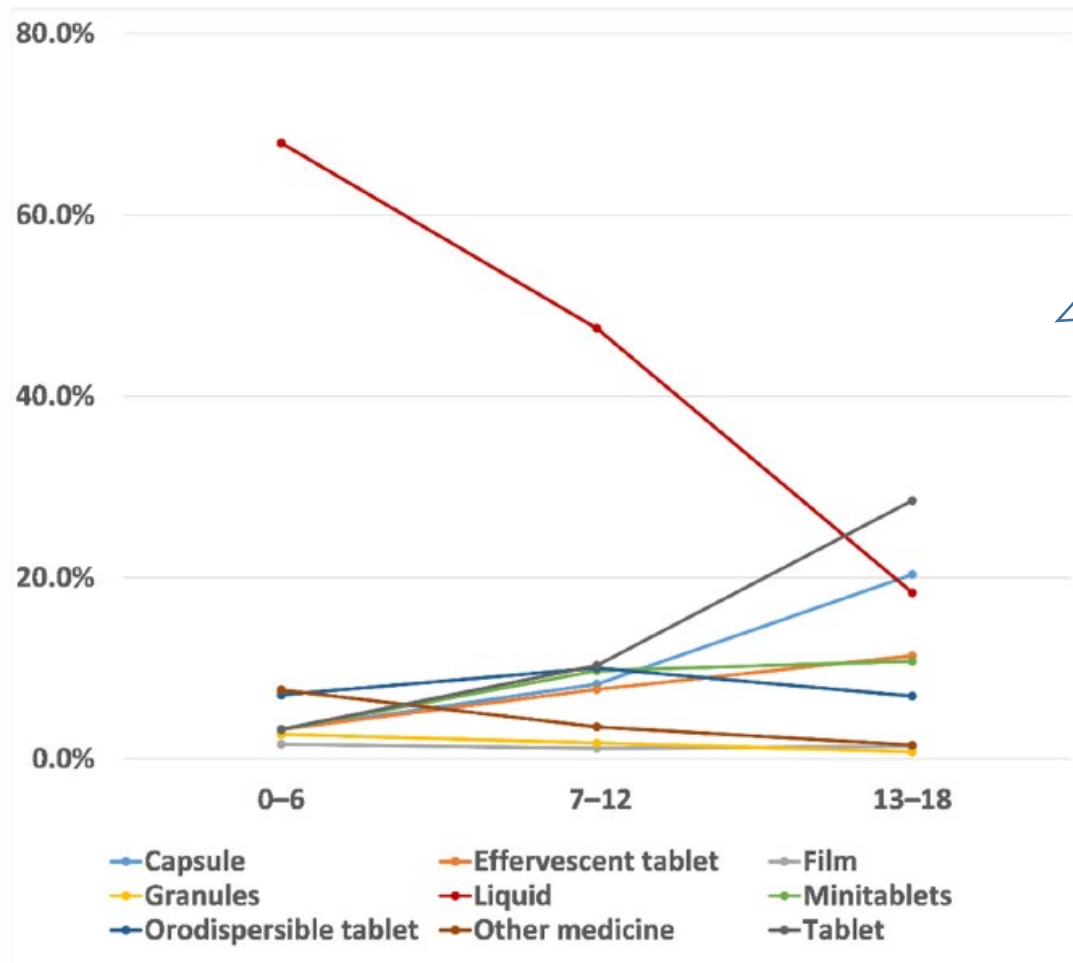
使用されたデバイスは、各年齢層によって変化がある

本邦におけるデバイスの利便性



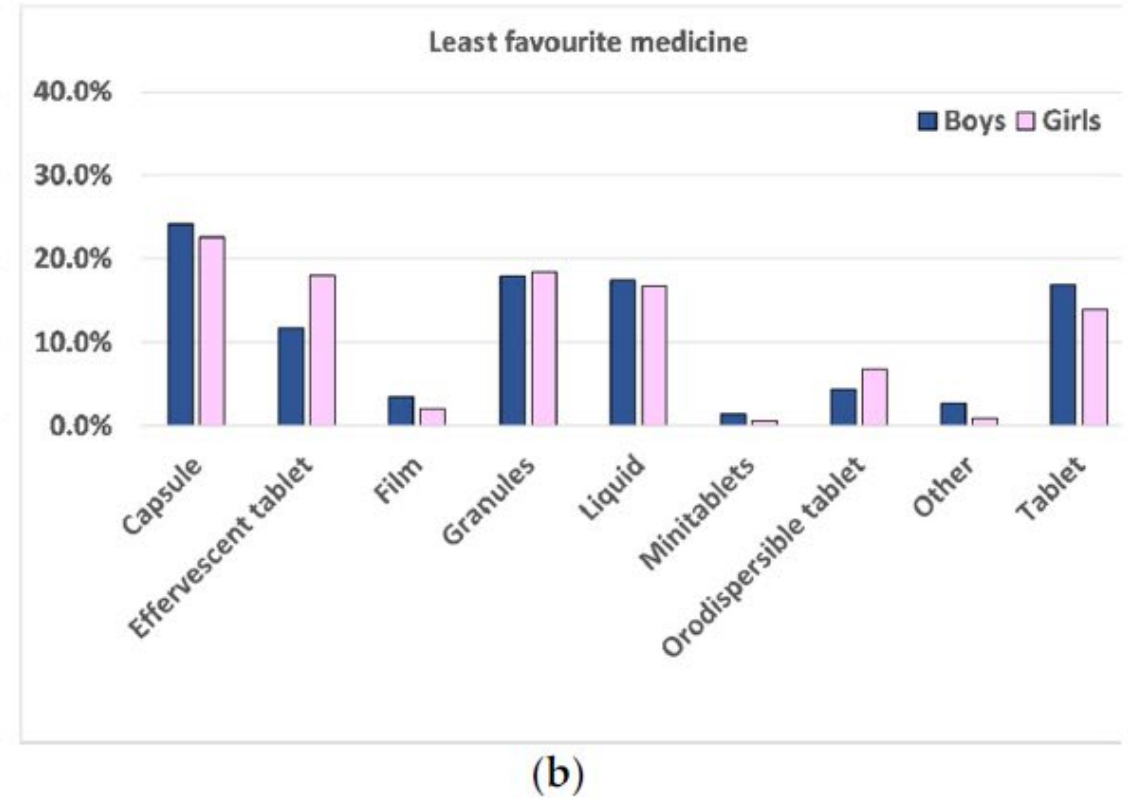
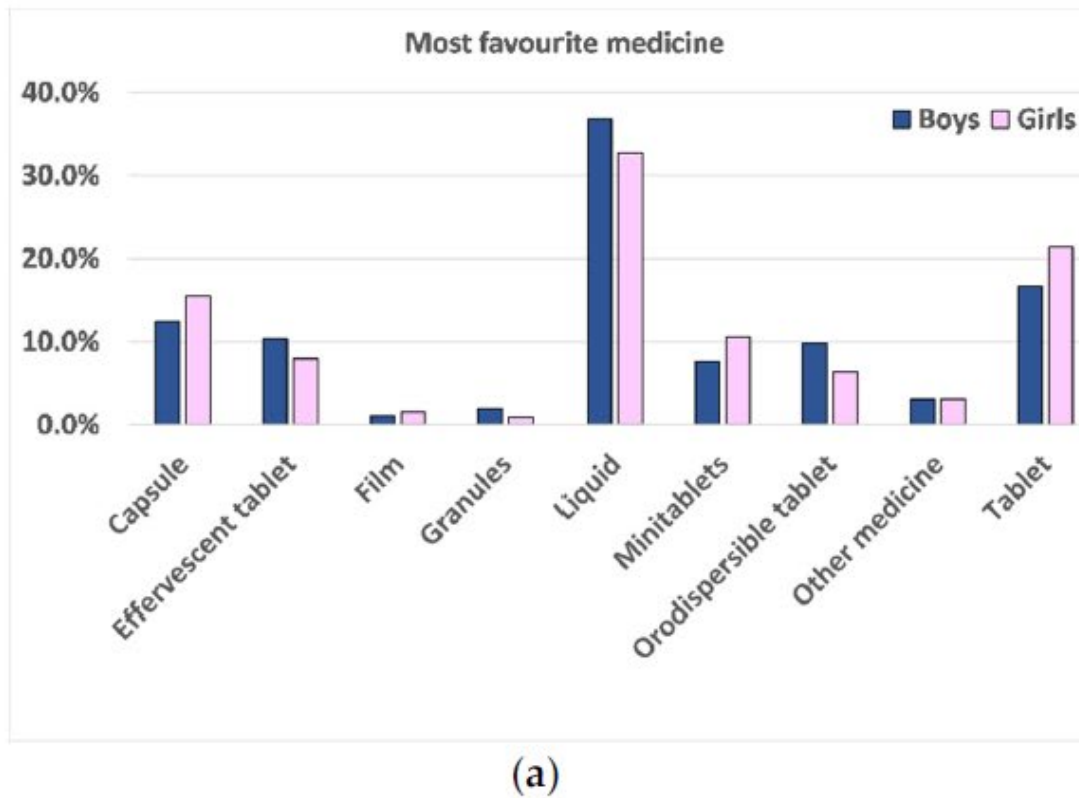
散剤ではスプーンの使用が好まれている

ヨーロッパにおける小児剤形の傾向



EUの低年齢層では、圧倒的に液剤の使用が多い

ヨーロッパにおける小児剤形の嗜好性



EUでは少年少女ともに液剤の人気が高く、顆粒は好まれない

小児薬開発計画書における53製剤の剤形

PIPsとMAAsにおける薬剤の受容性と服用性に関する調査
英国医薬品庁(MHRA), The 9th EuPFI (2017)

フェーズ	1	2	3	申請中	合計
ミニタブレット※	1	—	1	1	3
錠剤	3	7	1	2	13
顆粒	3	1	—	—	4
懸濁剤	2	2	1	3	8
溶解剤	3	5	1	6	15
液剤	—	2	—	—	2
発泡錠	—	—	—	1	1
カプセル	—	4	2	—	6
不明	—	—	—	1	1

※定義は示されていなかったが2~4mm径の錠剤と考えられる

新たに小児用製剤を販売開始した先発医薬品数

(錠剤、OD錠、ミニ錠を除く)

	2012 年度	2013 年度	2014 年度	2015 年度	2016 年度	2017 年度	2018 年度	2019 年度	2020 年度	2021 年度
散・DS	3	1	3	3		2	2			1
液・シロップ	1									
懸濁・溶解 用散			1	1		1	2			1

新薬としては、液剤は長らく発売されていない

内用小児用製剤としてのHazardous drug

商品名	有効成分	妊産婦	適用上の注意	防護記載	NIOSH2016*	販売開始
ブイフェンドDS2800mg	ポリコナゾール voriconazole	禁忌	—	無	p.30 Table.3	2014年12月
レバチオ懸濁用DS900mg	シルデナフィルク エン酸塩 sildenafil citrate	有益性	ドライシロップの状態で分包して交付しないこと。懸濁せずにドライシロップのまま服用しないよう指導すること。	無	記載無	2018年1月
ジフルカンDS350mg ジフルカンDS1400mg	フルコナゾール fluconazole	禁忌	本剤を懸濁液に調製後、瓶ごと患者に交付し、服用方法、保管方法、残液の廃棄など十分に説明すること。	無	p.27 Table.3	2012年6月
イグザレトDS小児用 51.7mg 同103.4mg	リバーロキサバン rivaroxaban	禁忌 *他規格	分包して交付しないこと。懸濁せずに顆粒のまま服用しないよう指導すること。	無	記載無	2021年7月
バリキサDS5000mg	バルガンシクロビル 塩酸塩 valganciclovir hydrochloride	警告 禁忌	溶液を調製してから患者へ交付すること。	本剤は催奇形性及び発がん性のおそれがあるので、皮膚や粘膜に直接触れないようにすること。もし、触れた場合は石鹸と水で十分に洗浄し、眼に入った場合も水で十分に洗浄すること。	p.25 Table.2	2018年12月
セルセプト懸濁用散31.8%	ミコフェノール酸 モフェチル mycophenolate mofetil	警告 禁忌	調製後の懸濁液は、患者向けの説明書及び経口投与用ディスペンサーとともにボトルごと交付すること。 チャイルドレジスタントキャップ	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すること。	p.23 Table.2	2015年12月
エブリスディ DS60mg	リスジプラム risdiplam	投与しないことが望ましい	溶液に調製してから患者へ交付すること。	調製時には本剤を吸入しないよう注意すること。また、手袋等を着用し、皮膚や粘膜に直接触れないようにすること。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すること。	記載無	2021年8月

*NIOSH2016: NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2016

NIOSH(National Institute for Occupational Safety and Health)は、業務関連傷害・疾病の防止を目的とした研究および勧告を行う連邦機関である。NIOSHは、米国保健社会福祉省(Department of Health and Human Services: DHHS) 管轄下の疾病対策予防センター (Centers for Disease Control and Prevention: CDC) の1組織である。

Table.1: Hazardous drugのNIOSH基準を1つ以上満たす。細胞毒性がある。医療従事者は常にPPEを使用して取り扱う必要がある。

Table.2: Hazardous drugのNIOSH基準を1つ以上満たす。

Table.3: 主に生殖への影響に関するNIOSH基準を満たす。

小括①

- ✓海外と日本では、小児用製剤に関する文化的な違いが大きい
- ✓新たに液・シロップ剤が開発されることが少なく、日本国内では散・DS、懸濁・溶解用散剤が主である
- ✓内用小児用製剤としても、Hazardous drugが増えている

Contents

- ▶ 小児用製剤の使用状況
- ▶ 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
- ▶ 日本独特の医療環境
- ▶ 各種剤形の医療従事者に対する調査
- ▶ まとめ

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

<背景>

- 規制や法律のある海外において小児医薬品・小児剤形は先行して開発される。
- 主な小児用剤形は、「液剤」であり、主に「懸濁用散」「溶解用散」剤として開発される。
- 小児剤形の日本への導入が望まれる一方、海外で先行して開発された剤形の日本国内における受容性は不明。

<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製剤の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

<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 (全36施設) の薬剤師
回答: 29施設29名 (小児科を含む一般病院14施設、小児専門病院15施設)

Q. 採用状況（29施設）

Table 4 Formulary status of the four POS products in each hospital (#2)

Formulary status of the drugs	Number of hospitals (%)			
	MMF	SDF	VGCV	VRCZ
(i) Only tablet or capsule form is available	20 (69.0%)	16 (55.2%)	21 (72.4%)	16 (55.2%)
(ii) Only POS form is available	5 (17.2%)	8 (27.6%)	3 (10.3%)	9 (31.0%)
(iii) Both tablet/capsule and POS forms are available	2 (6.9%)	1 (3.4%)	1 (3.4%)	1 (3.4%)
(iv) Any dosage forms are not available	2 (6.9%)	4 (13.8%)	4 (13.8%)	3 (10.3%)

POS powders for oral solutions and suspensions, *MMF* mycophenolate mofetil, *SDF* sildenafil, *VGCV*, valganciclovir, *VRCZ* voriconazole

発売後、数年経過しているにもかかわらず、懸濁用散剤を採用していない施設が多い

Q. 投与量の調節が必要な処方箋を応需した場合の対応

Table 5 Dispensing practice for the prescriptions of the four APIs (#3)

	Number of Hospitals			
	MMF	SDF	VGCV	VRCZ
(#3-1) Dispensing practice for the prescription of the 4 APIs requiring dosage adjustment without POS				
(i) Tablet crushing or capsule opening	22	17	17	16
(ii) Prepared as suspensions from tablets or capsules	1	0	4	1
(#3-2) Dispensing practice of the 4 POS forms				
(i) Prepared as solution or suspension and dispensed only the required amount of liquid	7	2	3	0
(ii) Dispensed as powders without dissolution or suspension	0	5	1	10
(iii) Dispensed as a bottle form after dissolution or suspension following the prescribing information of each drug	0	2	0	0

API active pharmaceutical ingredient, POS powders for oral solutions and suspensions, MMF mycophenolate mofetil, SDF sildenafil, VGCV valganciclovir, VRCZ voriconazole

懸濁用散剤の発売後も多くの施設で粉碎調剤等が行われている

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

Table 6 Reasons why POS form (s) were not selected as a hospital formulary (#4)

	Number of Hospitals			
	MMF	SDF	VGCV	VRCZ
Reasons why POS form (s) were not selected as a hospital formulary				
(i) Dispensed drug loss	10	4	7	5
(ii) Formulation issues (preparation procedure, dosage amount of liquids, acceptability, and palatability)	6	8	7	8
(iii) Management issues in the pediatric ward	10	5	8	8
(iv) Policy and procedure for drug selection (select one product and deselect another one from the hospital formulary)	5	3	5	4
(v) The case is limited	7	0	7	5

POS powder for oral solutions and suspensions, MMF mycophenolate mofetil, SDF sildenafil, VGCV valganciclovir, VRCZ voriconazole

薬剤の損失や病棟での秤量（エラーの可能性）が採用していない理由

Q. 懸濁用剤のメリット・デメリット

Table 7 Advantages and disadvantages of the POS forms (#5)

		Number of Hospitals (%)
(#5-1)	Advantages	
(i)	Reducing the risk of drug exposure to pharmacists, nurses, and caregivers	20 (69.0%)
(ii)	Ease of preparation and dispensing	12 (41.4%)
(iii)	Ease of administration	11 (37.9%)
(#5-2)	Disadvantages	
(i)	Measurement of the prescribed amount of medicine by caregivers	23 (79.3%)
(ii)	Difficulty of preparation and dispensing	20 (69.0%)
(iii)	Difficulty of drug management in the pediatric ward	18 (62.1%)
(iv)	Difficulty of administration	19 (65.5%)
(v)	Preservatives and sweeteners found in the drug	7 (24.1%)

POS powder for oral solutions and suspensions

小括②

対象とした小児用医薬品は、調査時点で販売開始から数年が経過していたにもかかわらず、**小児専門施設の多くで採用されていない**

理由は以下の通り

- ✓ 入院患者における残液分の算定
- ✓ 成人用製剤との重複採用（一増一減ルールによる制約）
- ✓ 調剤時・施薬時の取り扱いや病棟管理での不便さ
- ✓ 保存性、服用性など製剤的な理由

Contents

- 小児用製剤の使用状況
- 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
- 日本独特の医療環境
- 各種剤形の医療従事者に対する調査
- まとめ

診療報酬上の問題

医科診療報酬 第5部 投薬

F200 薬剤

薬剤料は、次の各区分ごとに所定単位につき、薬価が15円以下の場合は1点とし、15円を超える場合は10円又はその端数を増すごとに1点を所定点数に加算する。

使用薬剤	単位
内服薬及び浸煎薬	1剤1日分
頓服薬	1回分
外用薬	1調剤

薬価：薬価とは、保険医療機関及び保険薬局(以下「保険医療機関等」という。)が**薬剤の支給に要する単位**(以下「**薬価算定単位**」という。)あたりの平均的な費用の額として銘柄毎に定める額をいう。

(令和3年2月10日薬価算定の基準について(保発0210第3号))

通常は1錠あるいは1gなど規格当たりの価格

海外では、懸濁用剤、液剤は1瓶単位で償還される

- ・ 院外処方箋では、使用しない残液分を破棄するコメントを記載することで算定可能とされているが、明確な通知文は見当たらなかった。
- ・ 入院で残液破棄分をコメント記載で算定可能か否か、国民健康保険、支払基金のいずれにも確認を行ったが、明確な回答は得られなかった。

医療機関独自ルール「一増一減ルール」

(登録：2009.2.20)

学会要望で開発した小児医薬品の病院での採用問題について

本学会が開発を要望した医薬品に関しては、医薬品採用時に「一増一減ルール」が適用されないよう、会員各位のご理解とご協力を賜り、医療機関に働きかけていただくことを提言します。

日本小児科学会薬事委員会
薬事委員長 伊藤 進

本提言の根拠は、適応外使用医薬品の問題解決のために製薬企業に適応追加・剤形追加等の開発を要望した医薬品について、医療機関採用時のアンケート調査を実施し、その課題と対策について検討した結果である。

小児科領域における適応外使用医薬品の解決と治験推進のために日本小児科学会薬事委員会では年度毎のアクションプランを掲げ、会員皆様のご協力を賜りながら、様々な対策を講じ評価をしています。特に適応外使用されている薬剤については、小児薬物療法根拠情報収集事業においてエビデンスを検討し、開発の優先順位付けを進め、製薬企業や行政に開発や添付文書の改訂の要請を出してきております。

一方で製薬企業の開発意欲を阻害する要因の一つとして病院における医薬品採用時のいわゆる「一増一減ルール」の問題が取り上げられております。「一増一減ルール」とは、病院内の薬剤管理の効率的に行うため、一つの医薬品を採用する際に、同種同行品や採用を希望する製薬会社の既採用品を一つ削減する等、多くの病院で取り入れている制度です。

そこで、本薬事委員会は本学会が開発を要望した2品目の医薬品の医療機関への採用実態について、製薬企業の協力を得てアンケート調査を実施した結果、10～20%の施設において本ルールが厳密に適用され、開発した製薬会社の既採用医薬品を取り下げている実態が我々の調査で明らかになってきました。また、このルールのために採用を控えざるを得なく、現在でも保険適応のない同種薬を用いた適応外使用が継続している状況も確認されています。

このように本学会が開発を要望した医薬品に対しても「一増一減ルール」が適用されることがあれば、今後とも製薬企業の協力も得られないものと考え、適応外使用医薬品の解決を図る薬事委員会として、医療機関に対して働きかけていく必要があると思い上記提言をいたしました。医薬品の管理業務が大変であることや各医療機関の医薬品の採用について学会が関与する性格のものではないと十分認識しておりますが、今後の小児医薬品の適応外使用の問題解決のために、ぜひ会員各位におかれましては本趣旨をご理解いただき、何卒ご協力いただきたくお願い申し上げます。

* 一増一減ルールとは

病院内の薬剤管理の効率的に行うため、一つの医薬品を採用する際に、同種同行品や採用を希望する製薬会社の既採用品を一つ削減する等、多くの病院で取り入れている制度

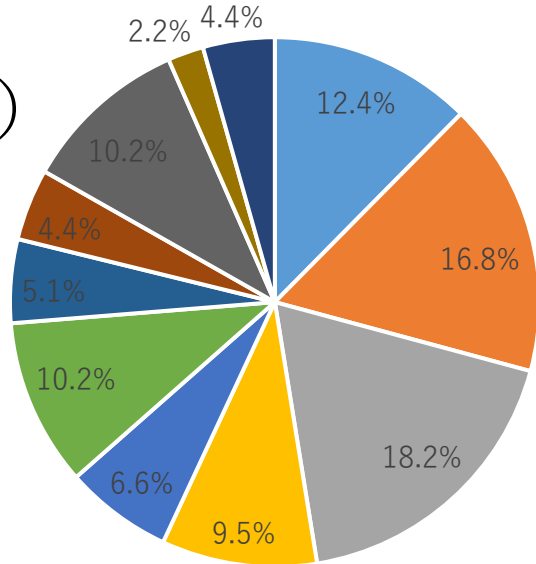
1980年代における医薬品企業の過度な営業競争により、採用医薬品数や医薬品在庫が増加したことから、これを抑制するために導入された（ように思う）

本来なら品目数と在庫を減らす一手段であるはずの「一増一減」そのものが目的化してしまい、必要な医薬品へのアクセスが悪くなっているのではないかと。

新規小児用剤形採用に係る一増一減ルール状況調査

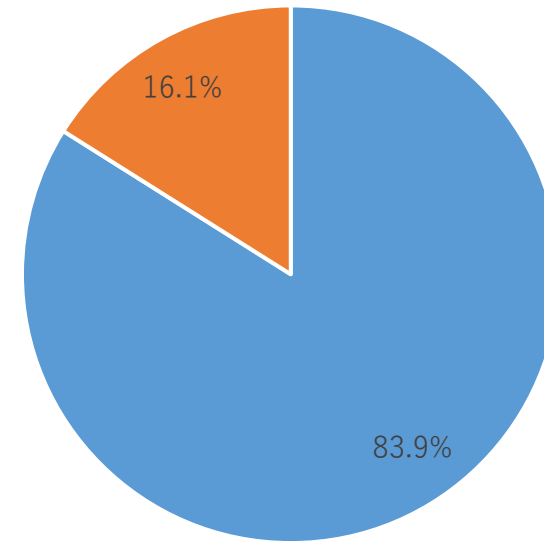
病院の分類

N = 137
(回答率70%)



- NHO : 500床以上
- NHO : 350~499床以下
- NHO : 349床以下
- NHO : 障害
- NHO : 複合
- NHO : 精神
- NC
- HD
- JACHRI : I型 (小児病院型)
- JACHRI : II型 (小児病棟・療養型)
- JACHRI ; III型 (小児病棟型)

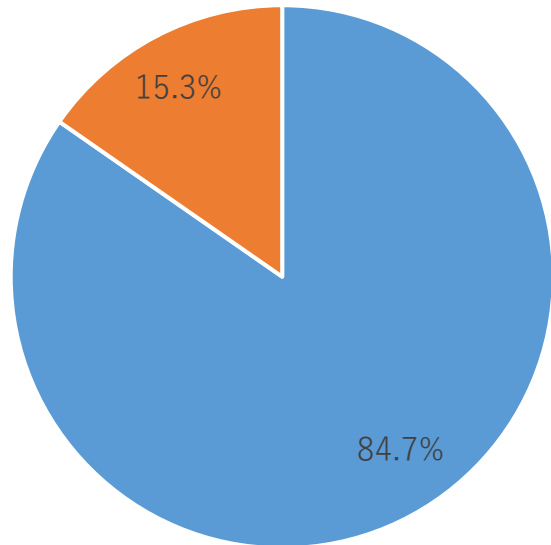
小児科 (専門診療科含む) の有無



- ある
- ない

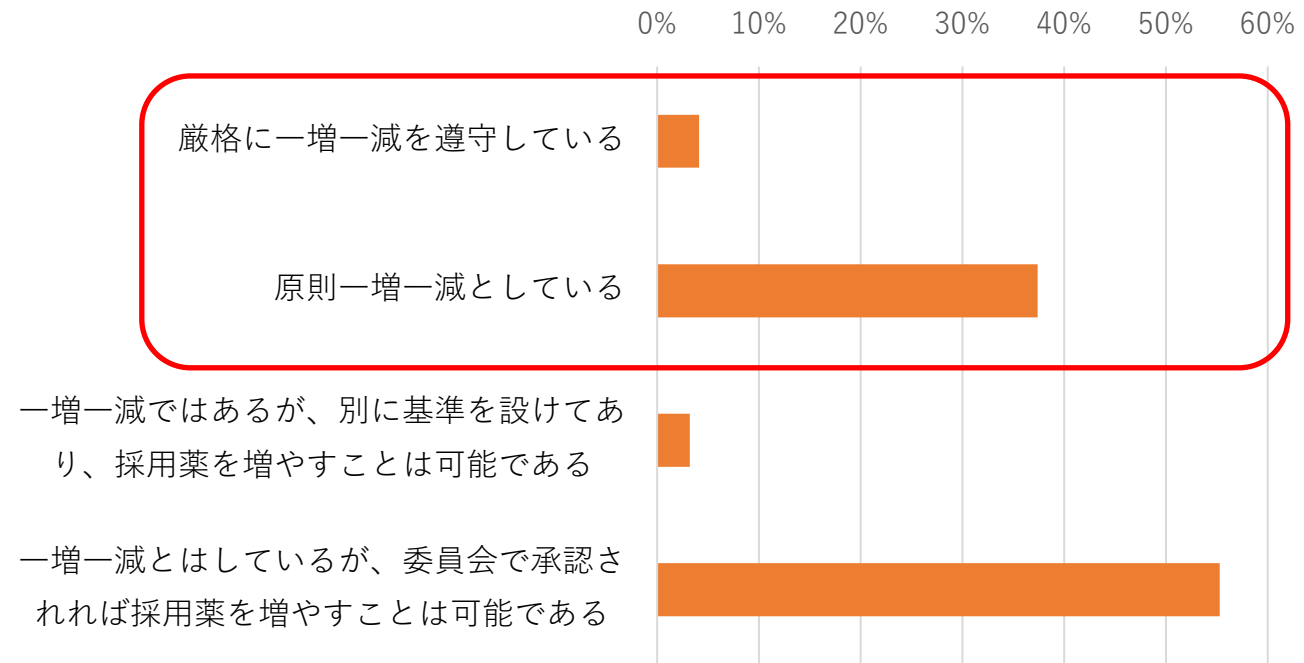
新規小児用剤形採用に係る一増一減ルール状況調査

Q1. 病院として医薬品の採用（院内採用）に際し、一増一減ルールを運用していますか



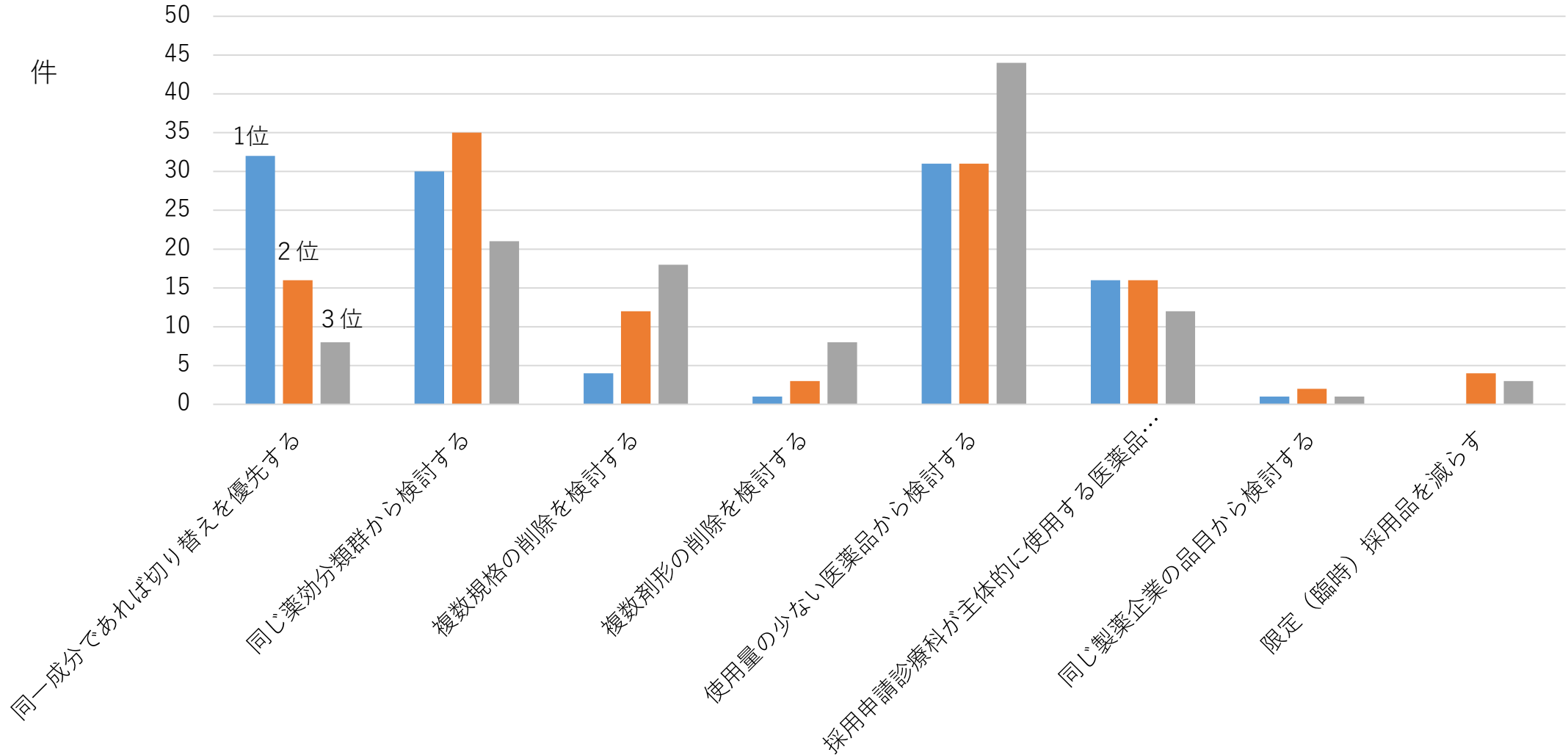
■ はい ■ いいえ

Q2. 一増一減ルール運用の強度はどれくらいですか



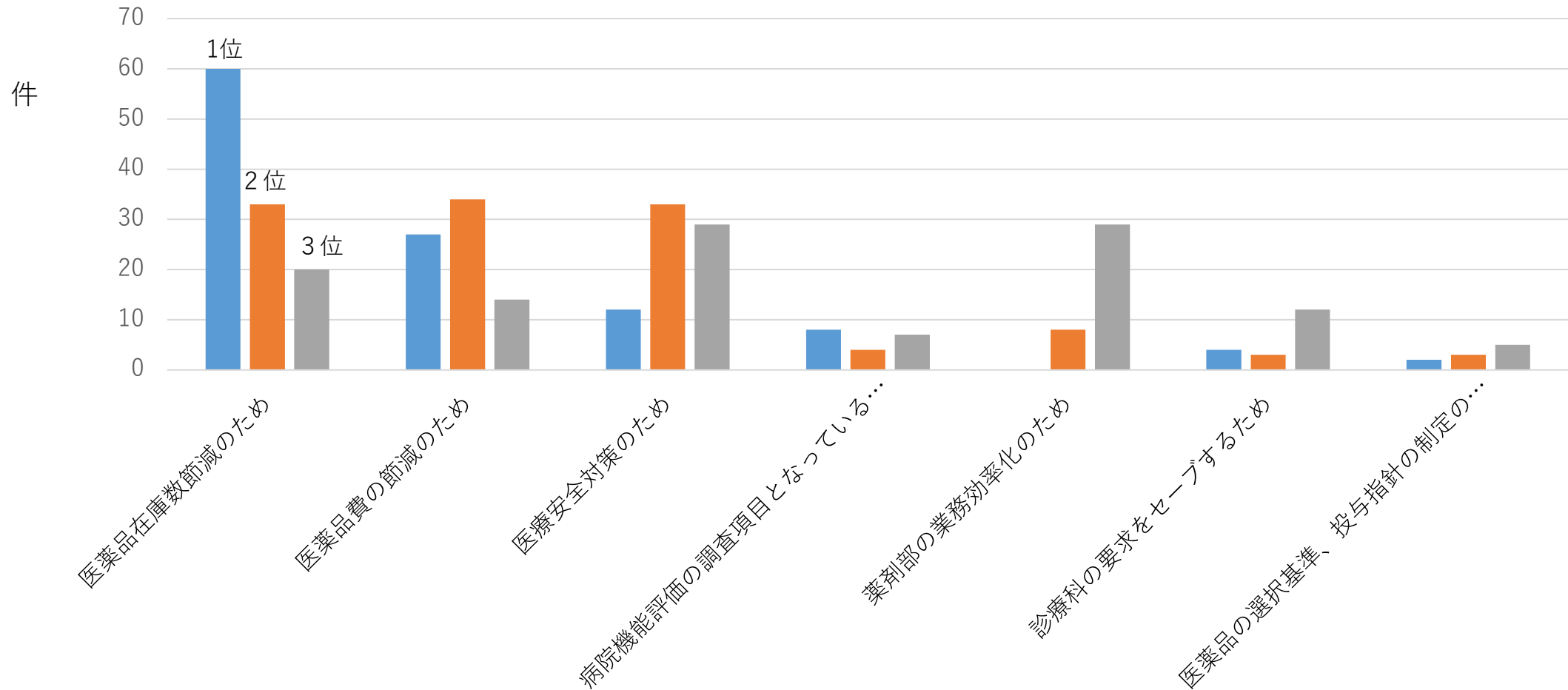
新規小児用剤形採用に係る一増一減ルール状況調査

Q3. 減らす品目を選定するルールはどれですか。優先順に3項目を入力してください



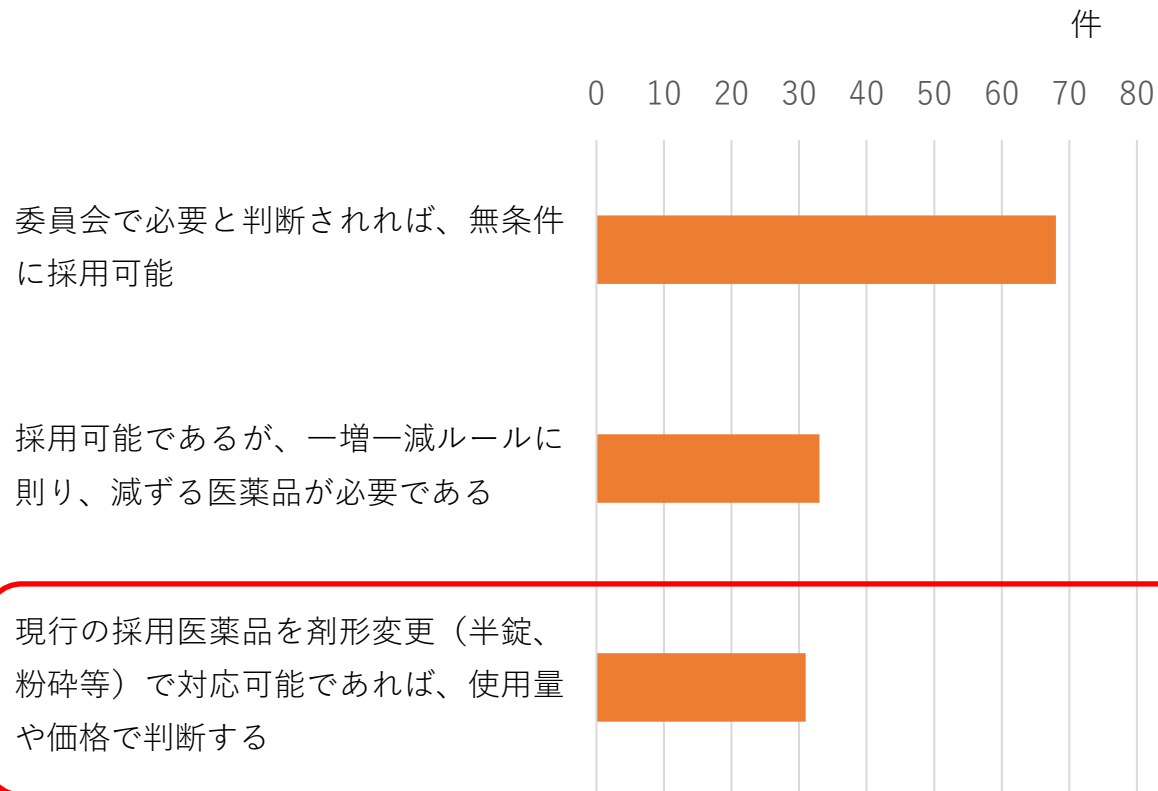
新規小児用剤形採用に係る一増一減ルール状況調査

Q4. 一増一減ルールを実施する理由は何ですか。優先順に3項目を入力してください

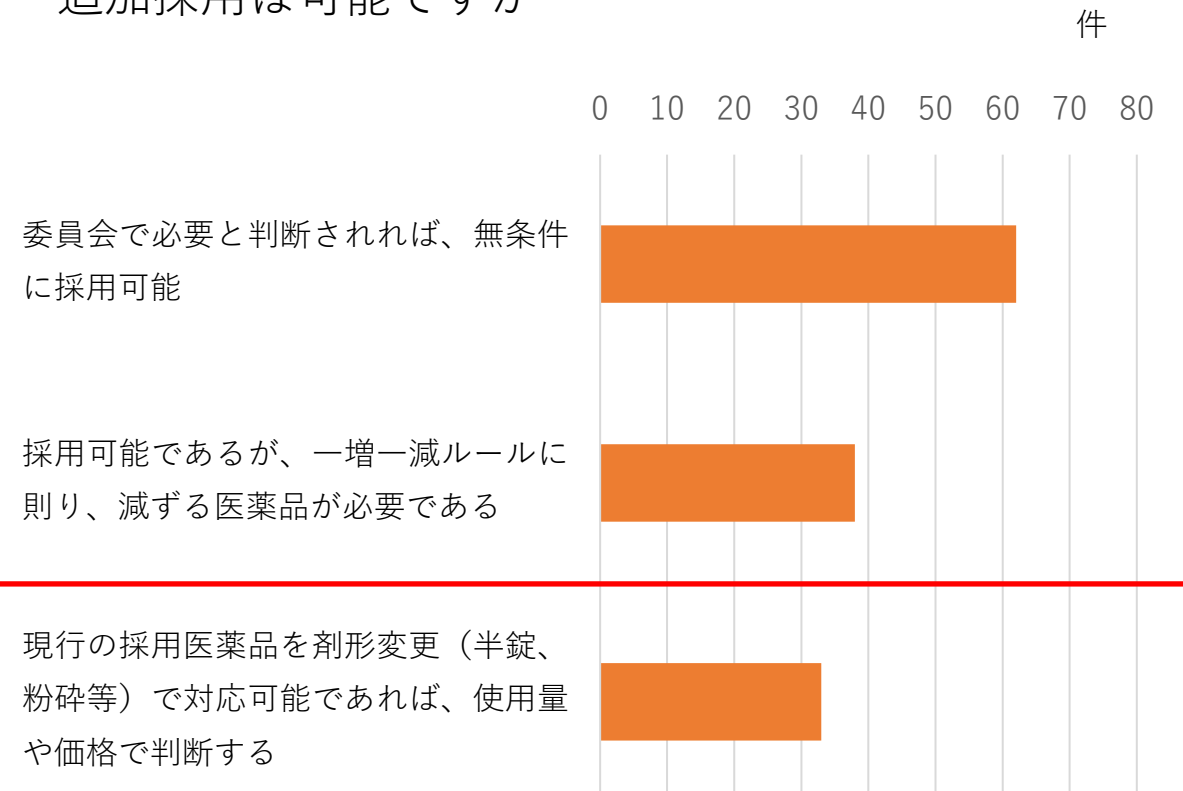


新規小児用剤形採用に係る一増一減ルール of 状況調査

Q5. 同一成分で特定の患者向け（小児など）の 新規剤形医薬品（例：錠剤採用の場合、液剤及びドライシロップ発売などを対象）が発売された場合、追加採用は可能ですか。



Q6. 同一成分で特定の患者向け（小児など）の 同じ剤形（例：錠剤採用の場合、小容量規格追加、小児向けのチュアブル錠、小型錠及びミニタブレット発売を対象）の医薬品が発売された場合、追加採用は可能ですか



小括③

- ✓回答を得た約85%の施設で一増一減ルールを実施、そのうち約半数の施設で「厳格もしくは原則」に遵守されていた。
- ✓特定患者に適した剤形開発の有無に関わらず、既採用医薬品の剤形変更で対応可能であれば新規医薬品の採用を留まる施設が一定数存在した。
- ✓小児用医薬品発売後も剤形変更による投与が行われており、その背景には少なからず新規医薬品採用に係る各施設の一増一減ルールが影響していることが考えられた。

* 厚生労働省医政局を通じ日本医療機能評価機構に対し、機構が実施する病院機能評価において、薬剤管理機能の発揮として適切に新規医薬品採用と削減を検討していることが求められていることについて、本調査のデータを用い過度な一増一減ルールの実施を求めないように申し入れを行った。日本医療機能評価機構からは、各病院における適切な薬剤管理機能の評価として、院内ルールの有無を確認しているものであり、一増一減ルールの有無を評価しているものではないとする回答を頂いた。

Contents

➤小児用製剤の使用状況

➤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

➤日本独特の医療環境

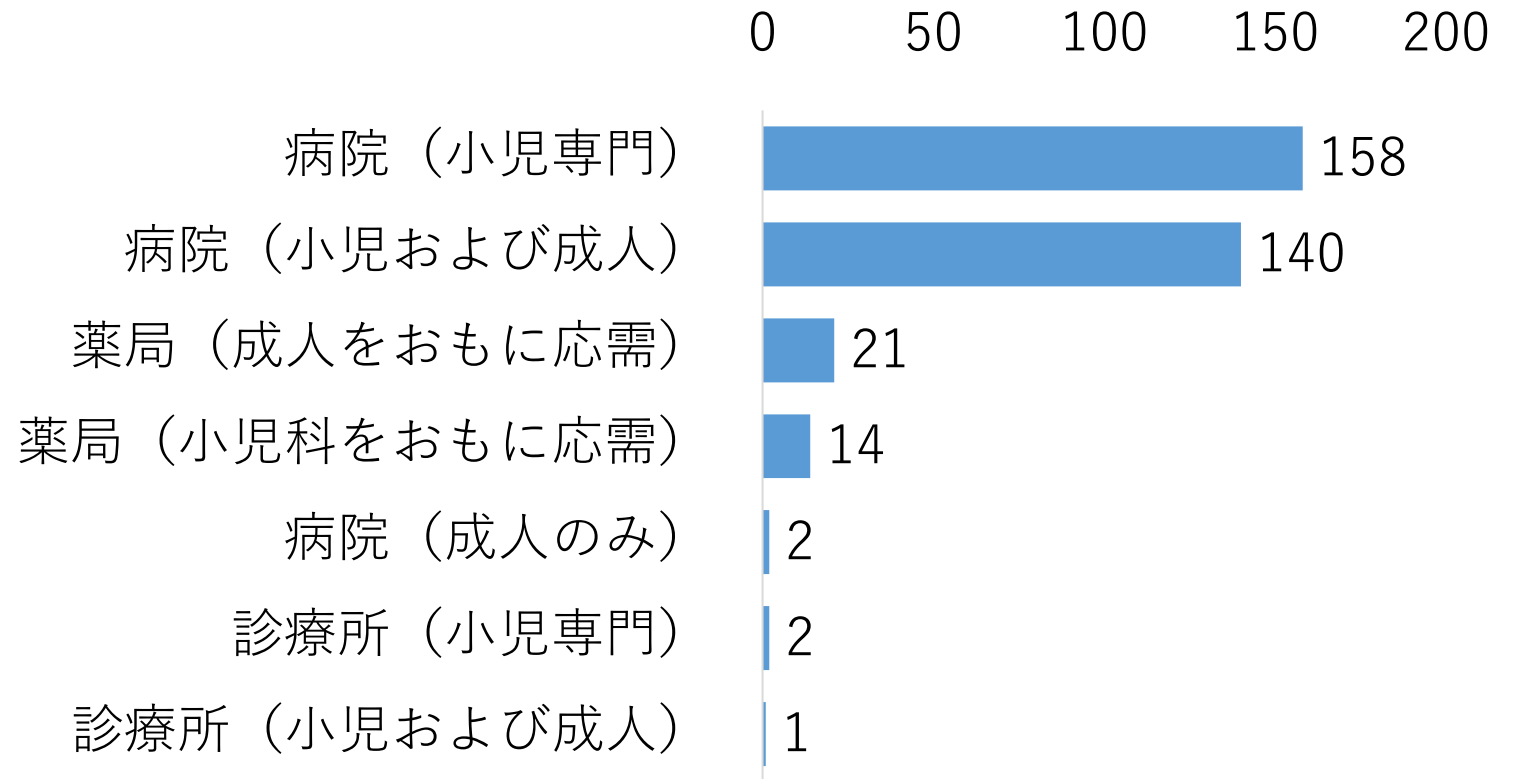
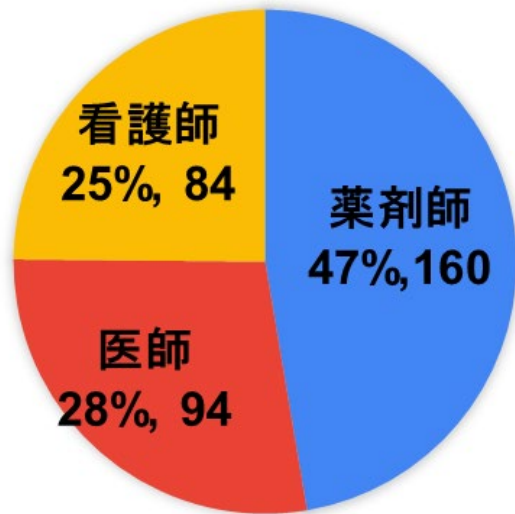
➤各種剤形の医療従事者に対する調査

➤まとめ

各種剤形の医療従事者における受容性調査

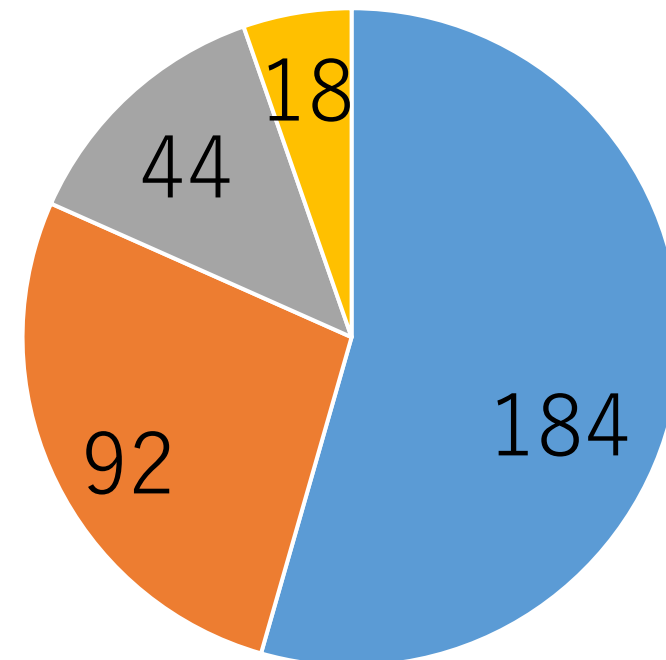
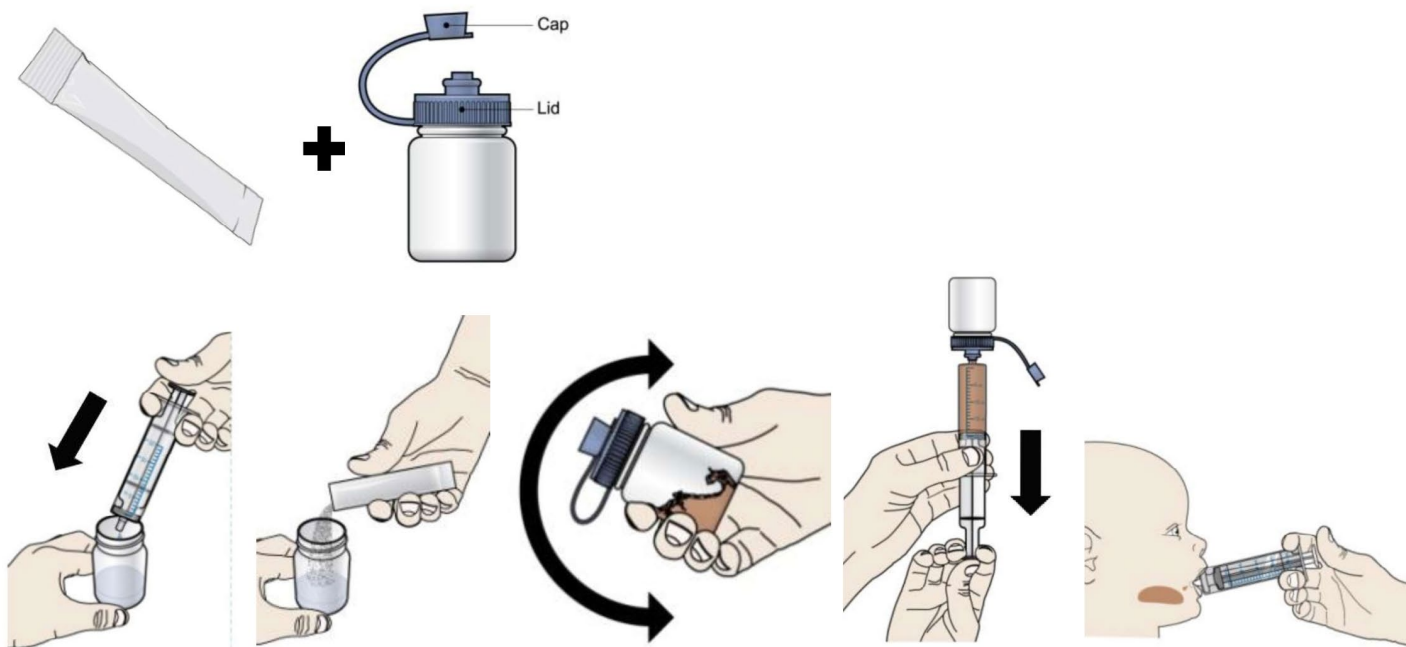
対象：一般社団法人 日本小児総合医療施設協議会（JACHRI）加盟医療施設（全36施設）、および小児薬物療法研究会の医師、看護師、薬剤師

総回答者数：338名



各種剤形の医療従事者における受容性調査

Q1-1. 1回分ごとに分包された散剤（1回に1包単位、あるいは1包未満を服用）について

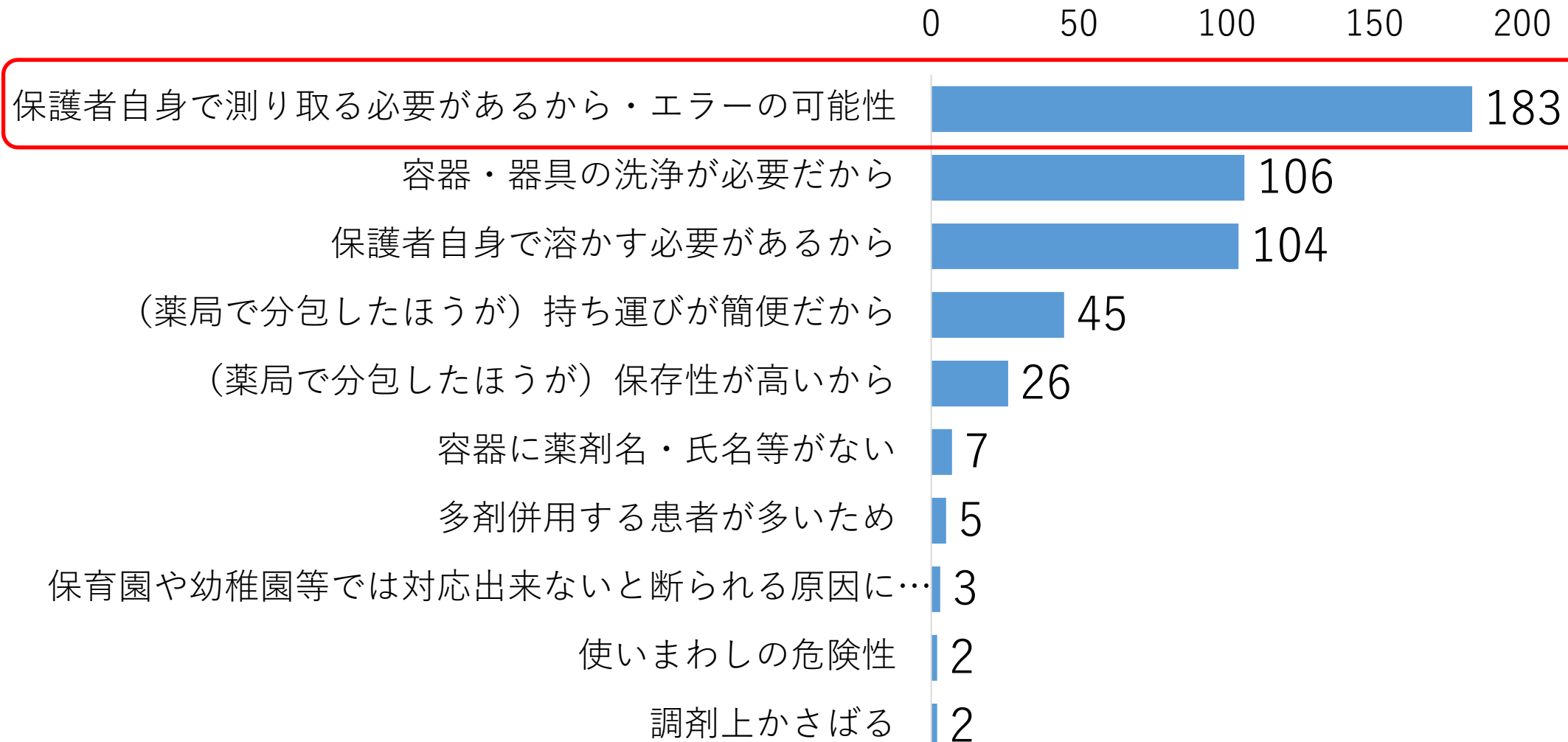


(Promacta® for oral suspension instructionsより引用)

- これまでの剤形（薬局で1回分ずつ分包した散剤を使用）のほうが好ましい
- どちらともいえない
- 望ましい剤形である
- わからない

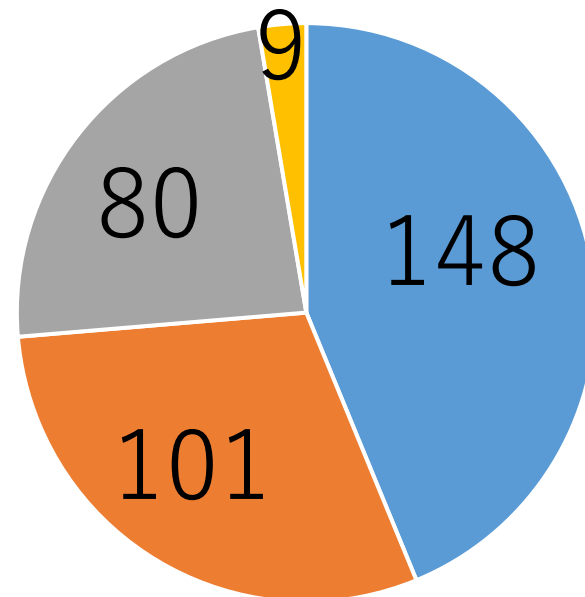
各種剤形の医療従事者における受容性調査

Q1-2. 「これまでの剤形のほうが好ましい」理由（複数回答可＋自由記載）



各種剤形の医療従事者における受容性調査

Q2-1. ボトルに充填された散剤（粉薬）について

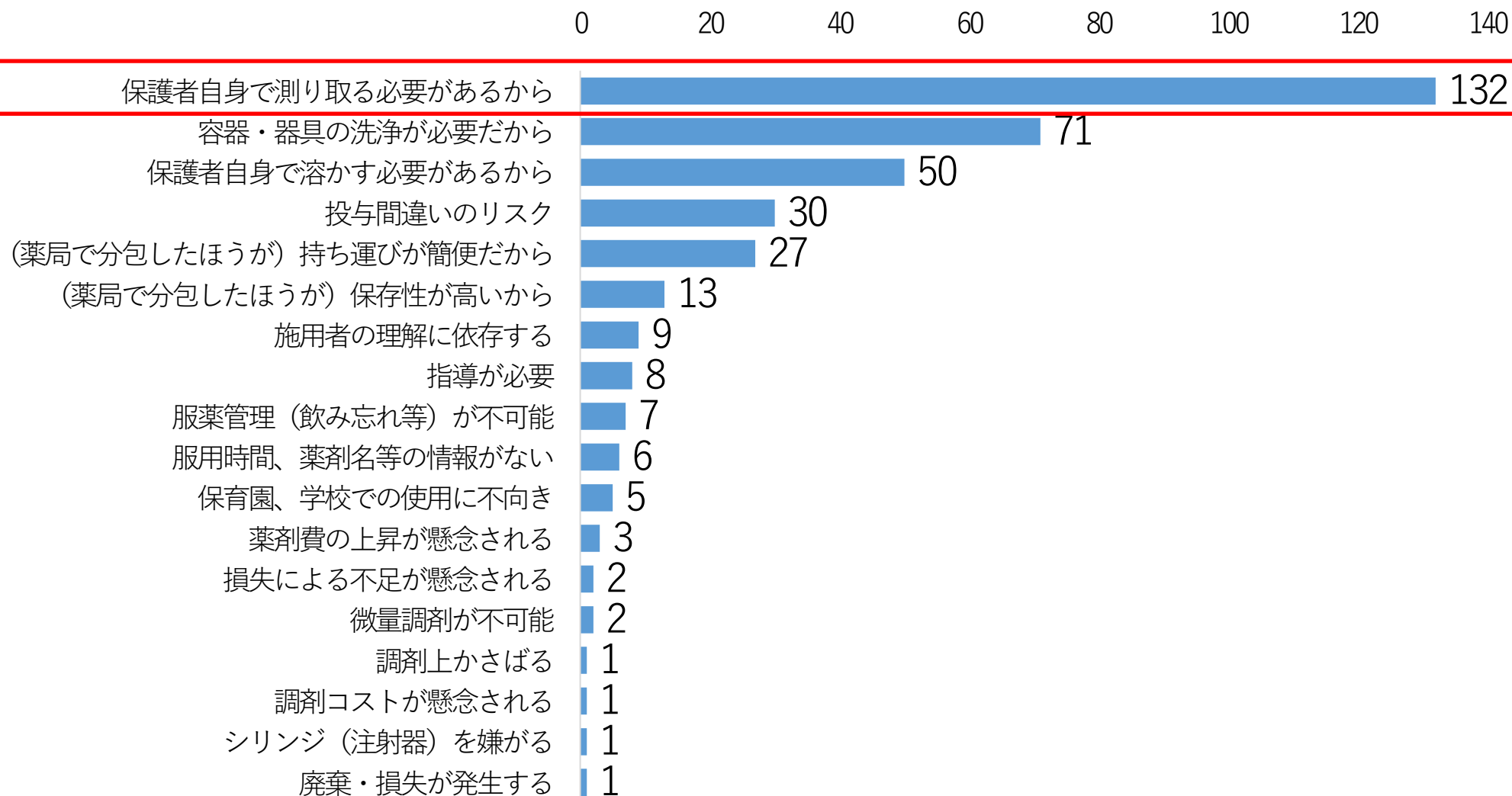


(SympfinyTM商品説明より引用)

- これまでの剤形（薬局で1回分ずつ分包した散剤を使用）のほうが好ましい
- どちらともいえない
- 望ましい剤形である
- わからない

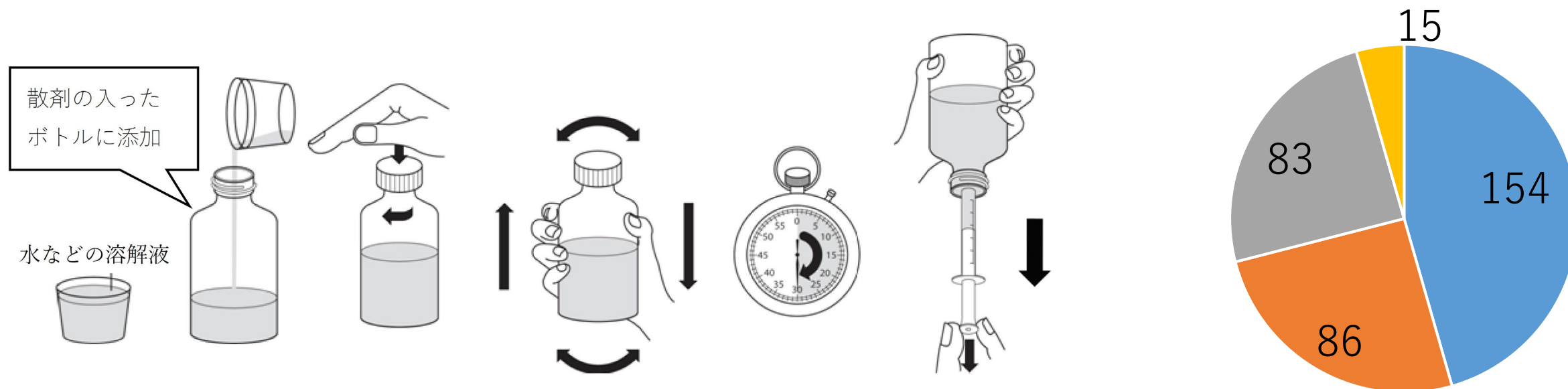
各種剤形の医療従事者における受容性調査

Q2-1. 「これまでの剤形のほうが好ましい」理由（複数回答可＋自由記載）



各種剤形の医療従事者における受容性調査

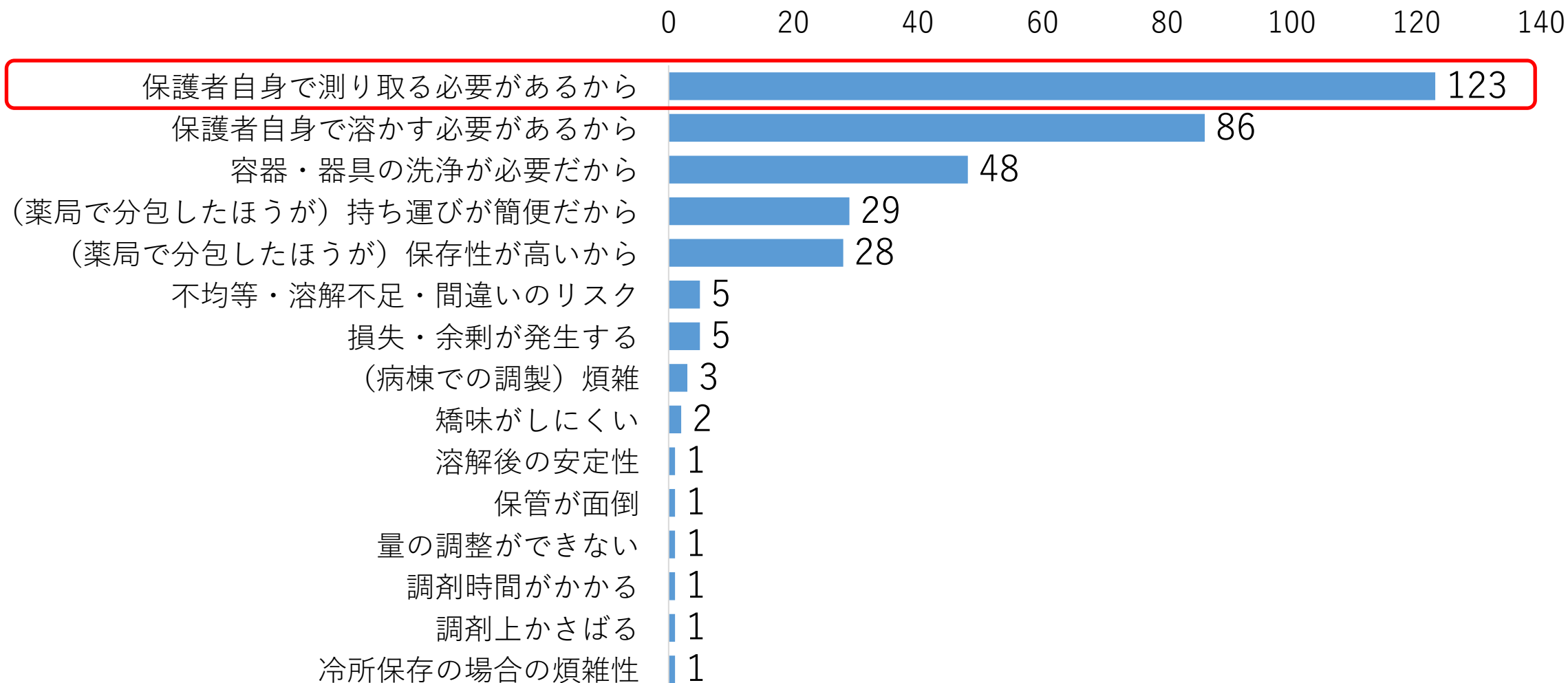
Q3-1. ボトルに入った全量分の散剤に水などを添加し、使用前に振り混ぜて、使用毎に1回量ずつを測り取る剤形について



- これまでの剤形（薬局で1回分ずつ分包した散剤を使用）のほうが好ましい
- 望ましい剤形である
- どちらともいえない
- わからない

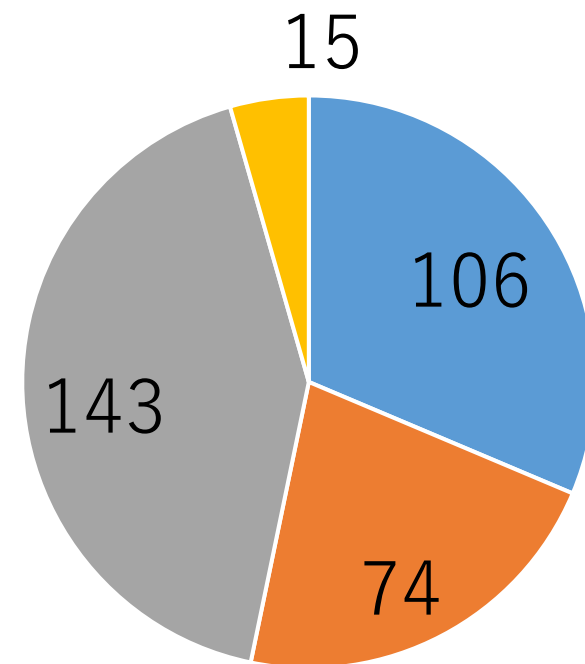
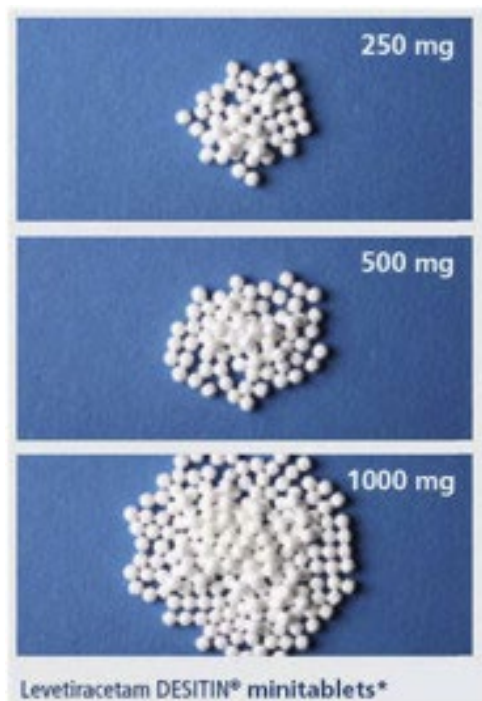
各種剤形の医療従事者における受容性調査

Q3-2. 「これまでの剤形のほうが好ましい」理由（複数回答可＋自由記載）



各種剤形の医療従事者における受容性調査

Q4-1. ミニタブレット（2-4 mm 径の小さい錠剤）について

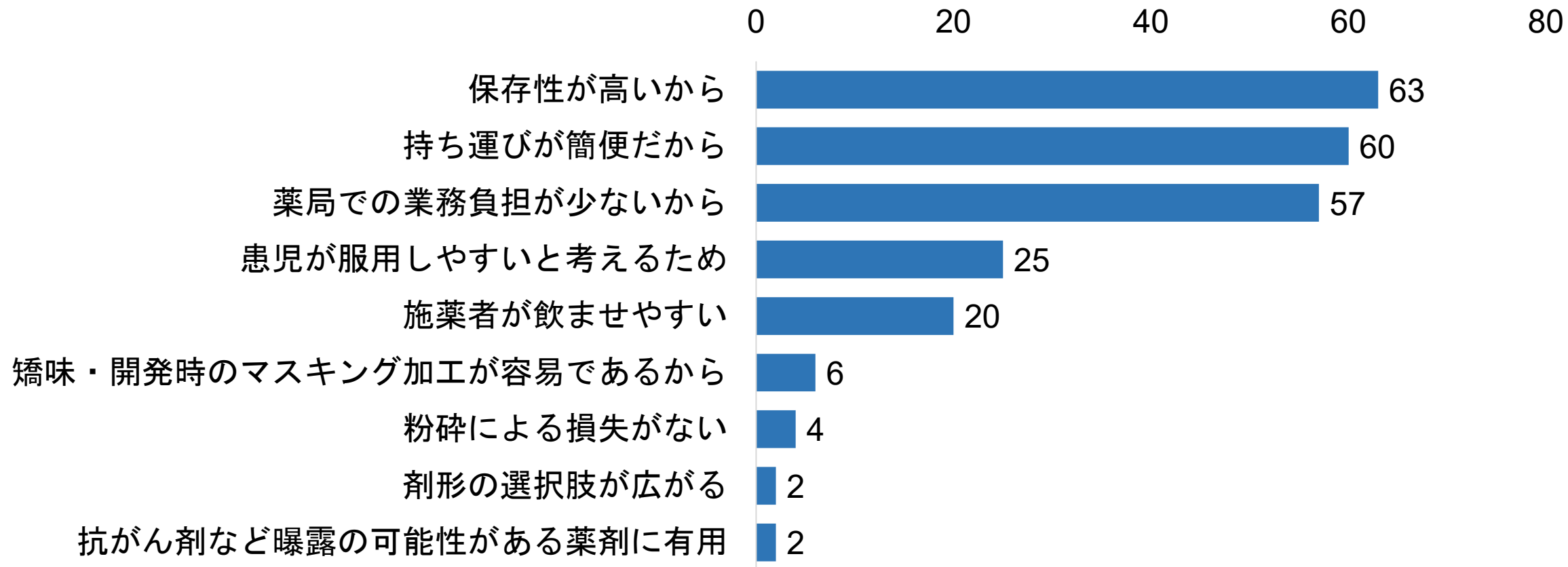


(Desitin® minitablets instruction より引用)

- これまでの剤形（薬局で1回分ずつ分包した散剤を使用）のほうが好ましい
- どちらともいえない
- 望ましい剤形である
- わからない

各種剤形の医療従事者における受容性調査

Q4-2. 「望ましい剤形である」理由（複数回答可＋自由記載）



小括④

- ✓「1回分ごとに分包された散剤」「ボトルに充填された散剤」「全量がボトルに充填された散剤」については、これまでの剤形（分包機で分包された散製剤）のほうが好ましいと回答する割合が高かった。
- ✓理由として、施用者の秤量間違いを危惧する意見、および秤量自体の煩雑性が指摘された。
- ✓ミニタブレットでは、「望ましい剤形である」とする意見の方が多かった。

Contents

- 小児用製剤の使用状況
- 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
- 日本独特の医療環境
- 各種剤形医療従事者に対する調査
- まとめ

まとめ

製薬企業の皆さまへの希望

- ・新剤形の現場における受容性評価から、「分包した散剤」以外の剤形導入については現状のままでは大きな抵抗感があることが伺えた。
- ・一方で、散剤の分包は、調剤者への曝露、機器への曝露による汚染等、解決すべき課題がある。ミニタブレットや要時懸濁溶解する製剤であっても、分包可能なものは曝露対策を含め分包を行える仕様になっていること、もしくは予め個包装となっていることが受容性克服の可能性が高いと考える。
- ・個包装を考慮する場合には、小児の発達を踏まえ、一定用量（ユニットドーズ）における基準範囲（体重、年齢など）の有効性・安全性確立が求められる。

医療機関側の課題

- ・残液の病院内での廃棄に伴う診療報酬でのルールメイキングに関しては、保険局医療課と協議する必要がある。
- ・必要とする患者（患児）に真に適正な製剤が、確実に届くように医療環境を整える必要がある。

まとめ

国際的な調和を踏まえ、産学連携により患者及び医療現場の小児用剤形の受容性を包含した小児医薬品開発のための具体的な方法論の検討が必要である。