



2020年9月28日放送

「小児用製剤の課題と展望」

国立成育医療研究センター 薬剤部 齊藤 順平

はじめに

今日は、「小児用製剤の課題と展望」と題しまして、感染症に使われる薬剤の小児用製剤の現状と臨床現場における課題、今後の展望についてお話ししたいと思います。

小児用製剤の特徴

感染症は、疫学的に、あるいは社会環境的に、小児がかかりやすい感染症はあるものの、新生児から高齢者まで幅広い年齢層において罹患する可能性があり、感染症の治療に用いられる薬剤には、用量調節性が求められます。

経口薬では、錠剤、カプセル剤のほかに、散剤、顆粒剤、ドライシロップ剤、シロップ剤、水に懸濁して用いる懸濁用の散剤など、薬剤の形、すなわち剤形が豊富にあります。また特にドライシロップ剤では、子どもでも飲みやすいような味付けがされており、他の診療科に使われる薬剤と比較して、製剤について困ったことは多くないと考えられます。

しかしながら小児医薬品全般を見渡しますと、用量調節が可能な製剤が開発されておらず、病院の薬剤部や地域薬局において、錠剤の粉碎をしたり、脱カプセルをすることが、日常的に行われているのが現状です。2018

年に当院で行った全国の医療施設を対象とした調査では、約300種類もの経口薬が、粉碎あるいは脱カプセルをして調剤されていることがわかっています。また昨

小児用製剤(経口薬)の特徴



- 感染症領域の薬剤は用量調節性が求められるため、剤形が豊富にある
(例：錠剤、カプセル剤、細粒剤、顆粒剤、ドライシロップ剤、口腔内崩壊錠剤、懸濁用散剤、等)
- 他の疾患領域では適切な剤形が存在せず、多くの薬剤で剤形の変更が行われる(錠剤の粉碎・懸濁、脱カプセル、等)
- 治験・臨床試験等で決められた用法用量がない
(特に低出生体重児や新生児)

年度の当院における薬剤部での剤形変更件数は、総計 1 万 3000 件にのぼり、小児医療の現場における適切な剤形開発が必要であることがわかります。また注射剤においても、用量調節は可能ですが、そもそも新生児から青年期までの小児における適切な用法用量が定められていない薬剤も多くあります。

小児に望ましい製剤・剤形と望ましくない製剤・剤形

このように「小児に望ましい製剤・剤形」とは、まず医薬品開発段階において、新生児から青年期までの小児に対する適応を取得し、開発された剤形が、患児にとっては飲みやすく、薬剤を施用する保護者医療従事者にとっては飲ませやすい、扱いやすい薬剤のこと、と考えることができます。

一方、小児にとって望ましくなく、改善が必要な医薬品の例として、診療ガイドライン等で定められた用法用量で薬剤を服用しようとしたとき、製剤量、すなわち実際に服用する粉の量が多すぎて飲みにくい薬剤や、薬剤の包装形態が不適切使用を助長する薬剤、服用性が問題となる薬剤などがあります。

例えば、ペニシリン耐性肺炎球菌を起炎菌とする急性中耳炎などで用いられる高用量アモキシシリンは、体重あたり最大 90 mg が 1 日の用量として、初期治療に用いられます。この結果、市販されている 20%のアモキシシリン製剤を服用しようとした場合、1 歳から 2 歳の体重 10 kg の子どもでは、1 回あたり約 450mg g、製剤量として 2g 程度の服用を強いられることとなります。重量としては小さじ半分程度ですが、体積は 5cm³ に相当し、粉の量が多くて飲みにくいという声をよく耳にします。

小児に望ましいと考えられる製剤・剤形

1. 小児（新生児～青年期）の適応を取得している
2. 小児にとって飲みやすい
3. 施薬者（保護者、医療従事者）にとって飲ませやすい

小児に望ましくないと考えられる製剤・剤形の例

- 推奨用量を飲ませようとしたとき、量（嵩）が多く飲みにくい（濃度設定が適切でない）
- 包装形態が適切でない（不適切使用が起こる可能性がある）
- 服用性（味・服用感）に問題があり長期投与が困難



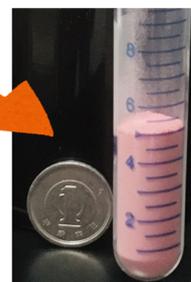
薬剤濃度（規格）と服用性

<高用量アモキシシリン療法における20%細粒の調剤例>

製剤 1 g 中に、200mg のアモキシシリンを含有



体重10 kg, 45 mg/kg/dose
→製剤量として2.25 g



粉体体積は 5.0 cm³程度

小児用製剤の包装形態と使用適切性

また、剤形としては飲みやすい懸濁用製剤となっても、薬剤の包装形態が小児用

製剤として適切でない医薬品もあります。クラバモックス®小児用配合ドライシロップは、β-ラクタマーゼ阻害剤であるクラブラン酸と、ペニシリン系抗生物質である アモキシシリン とを配合した製剤で、ペニシリン耐性株を含む肺炎球菌、ならびに β-ラクタマーゼ産生株を含むインフルエンザ菌及びモラクセラ・カタラーリスを起炎菌とする急性中耳炎の一次治療、急性咽頭炎の二次治療等に用いられます。開発当初は、海外で先行して発売されたボトル製剤、すなわち製品ボトルに製剤が充填されたものが販売されていました。この製剤は、1本の製品ボトルに、指定された量の水を入れ懸濁し、必要量を、保護者や看護師が、自ら秤取して、患児に与える必要がありました。一方で、海外でよく行われている、このような「ボトル渡し」については、余剰分の配布による不適切使用など、個人の問題に留まらず、コミュニティにおける耐性菌発現を助長する可能性が危惧されています。本製品は、患者に渡す余剰分が発生しないよう、必要量全量をボトルから小分けして払い出しをすることが可能ですが、服用のたびに施用者自身で1回量を計り取る必要があり、施用が煩雑となるデメリットがありました。現在では、本製剤をアモキシシリンとして 300mg または 600 mg 含有する防湿性の分包製剤が発売され、体重に応じて、分包品として、計数調剤することが可能となっています。

また現在、海外で先行されて販売された、いくつかの医薬品についても、ボトルに充填された散

剤を、患児家族に交付するやり方が行われています。秤量間違いや不適切使用を防ぐためにも、開発段階から適切な剤形を開発されることが望まれます。

小児用製剤の包装形態と使用適切性

<懸濁用ドライシロップ>



- ・ 薬局で瓶ごと・または必要量を測り取って、懸濁して交付（吸湿性のため分包は不可）

→調剤時の煩雑性、交付後の不適切使用

<開発された防湿分包製剤の処方例>

クラバモックス小児用ドライシロップ
～投与量換算表～ 薬剤部 20110615

体重	アモキシシリン 含量(日)	処方例	1.01g 中 AMPC600mg		
			Rp.	朝	昼
6-8kg	600mg (100-75mg/kg)	クラバモックス(0.505g/包)2包 分2 朝夕 食前			
9-11kg	900mg (100-82mg/kg)	クラバモックス(0.505g/包)3包 分3 朝昼夕 食前			
12-16kg	1200mg (100-75mg/kg)	クラバモックス(1.01g/包)2包 分2 朝夕 食前			

(出典：成育医療研究センター薬剤部)

液剤・シロップ剤・懸濁用散剤のメリット/デメリット

また小児に好まれやすいと考えられている水剤ですが、水剤に含まれるアルコールなどの溶解剤、マスキングに用いられるサッカリン、アスパルテームなどの糖類、防腐剤、保存剤などが小児新生児にとって好ましくないという研究も報告されています。また水剤は、熱帯地域における物流・品質管理の弊害となり、効率の良い普及ができないのもデメリットです。また、多くの場合、服用毎に施用者が計り取る必要がありますが、水

剤の秤量は、秤量器によっては、高い割合で間違いが発生することが報告されています。感染症に関する問題は、当然日本だけではありません。途上国における感染症治療に用いられる薬剤については、サプライチェーンの保証、すなわち患児に供給され使われるまでの取り扱い性について考慮することが必要です。現在、海外では、水剤にかわる小児用製剤として、熱帯地域等でも保存性に優れ、保存剤や溶解補助剤が不要、味のマスクングも容易に可能な細粒剤やドライシロップ、顆粒剤、少量の水でも服用可能な口腔内崩壊錠などが注目されています。

液剤・シロップ剤・懸濁用散剤のメリット／デメリット

<メリット>

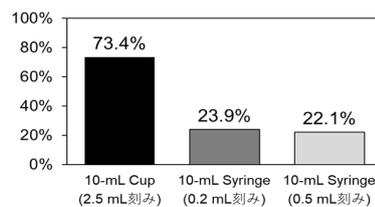
- 用量調節性
- 服用の簡便性

<デメリット>

- 糖類の添加（マスクング）
- 溶解補助剤の添加
- 防腐剤・保存剤の添加
- 秤量間違い
- 開封後の保存性（熱帯地域等）



<2.5 mL秤量時の秤量器別のミスの割合>



対象：2,058名の保護者
84.4%の保護者が少なくとも1回以上の秤量ミス

(Yin HS et al., *Pediatrics*, 2017. よりデータ引用)

抗菌薬の長期連用

感染症の治療は1週間以内で終了するものから数か月使用するものまで様々ですが、慢性疾患によりを強いられる薬剤もあります。スルファメトキサゾール・トリメトプリムは、当院では主に臓器移植や造血幹細胞移植後の免疫抑制療法時におけるニューモシスチス肺炎予防に用いられます。また抗ウイルス薬であるアシクロビルやバラシクロビルが、ウイルス感染予防目的に使用されます。いずれの製剤ともに顆粒製剤が販売されていますが、製剤自体の苦みと顆粒による口腔内のざらつきから、服用が忌避されることが少なくありません。児によっては、製剤の嵩を減らしたり、口腔内のざらつきを少なくする目的で、錠剤を粉砕して服用することもあります。また開発当時、飲みにくかった抗菌薬について、後発医薬品では、服用性が改善されるなど、製剤学的な工夫がされるようになってきています。小児の抗菌薬、抗ウイルス薬による治療を、アドヒアランスを保ちつつ、適切に行っていくためにも、味・量などが改善された製剤が求められています。

抗菌薬の長期投与例（数週間～数か月）

① スルファメトキサゾール・トリメトプリム

臓器移植・造血幹細胞移植後の免疫抑制療法下におけるニューモシスチス肺炎予防
先天性免疫不全症児におけるニューモシスチス肺炎予防



② バラシクロビル

免疫抑制または免疫不全症児におけるウイルス感染予防



<服用性を改善した製剤の例>



(出典：バラシクロビル粒状錠「モチダ」)

主薬の苦み、錠剤の大きさ、顆粒剤のざらつきから服用困難

ファーマコメトリクスの活用

小児臨床薬理の学際的な取り組みとして、ファーマコメトリクス、すなわち数理モデルと計算機科学を用いて薬剤の用量と効果・副作用の関係を解析し、かつ予測する手法が活用されています。菌やウイルスに対しては、効果を発揮するのに必要な理論的な達成指標があり、指標に到達するための薬剤投与方法を、数式を用いて推定することができます。成人に限らず未熟児、新生児、小児においても適切な用法用量を設定することが可能となっており、実際に海外では、観察研究等から得られたデータをもとに、少人数の限られた被験者による臨床試験の実施のみで用法用量が設定された抗菌薬や抗ウイルス薬があります。

先の新型コロナウイルスの流行では、抗ウイルス薬をはじめとする様々な治療薬の臨床試験が実施されましたが、公開情報によると対象患者は12歳以上であり、12歳未満の小児・新生児では用法用量設定を試みられることはありませんでした。本感染症は、小児では重症化しない可能性が高かったとされていたことから、緊急性はなかったものの、やはり小児は「Therapeutic orphan」であり、小児の用法用量の設定を行っていくためには、ファーマコメトリクスを活用していく必要があると考えます。

Pharmacometrics の活用

- 数理モデルと計算機科学を用いて、用量と効果・副作用の関係を解析
- 小児における薬物動態の把握、臨床試験プロトコル設定
- 感染症領域では、細菌やウイルスに対し効果を発揮する指標（ブレイクポイント）に達成するための用法・用量を仮想的に推定

小児用製剤開発例

最近、小児用製剤として開発された製剤の一つに、プラジカンテルがあります。プラジカンテルは、アフリカを中心とする熱帯地域で多く見られる感染症である吸虫症に用いられます。2011年にCDCが発表したデータによると、吸虫症の推定感染者数は2億人、その9割がアフリカの熱帯地域とされ、年間28万人が死亡しており、もっとも死亡者が多い熱帯病となっています。プラジカンテルの錠剤は長径が2cmと大きく、錠剤を粉砕した場合、苦みが強く服用が困難な薬剤

小児用製剤開発の一例：吸虫駆除剤プラジカンテル

<吸虫症>

- アフリカを中心とする熱帯地域で多く見られる感染症
- 推定感染者数は2億人、その9割がアフリカの熱帯地域
- 年間28万人が死亡

<既存のプラジカンテル錠>

- 成人・就学児童が服用できる錠剤のみで、小児適用が無い
- 錠剤が大きく、小児は服飲しにくい
- 原薬の不快感により服用困難

<アフリカでの小児用製剤開発 (Pediatric praziquantel consortium)>

- 生産拠点をアフリカに整備・製剤開発 (-2014年)
- 小児を対象とした味覚試験 (-2015年)
- 第II、III相臨床試験 (-2019年)

- ① 服用性の改善: 錠剤の小型化、苦味軽減、水なしで服用可能
- ② 熱帯地域の高湿多湿な気候で安定
- ③ 簡易的な製造法: 現地での持続的な生産を可能に



(出典: <https://www.pediatricpraziquantelconsortium.org/>)

です。そこで、小児用製剤開発を目的に、2012年7月に非営利のプラジカンテル小児コンソーシウムが創設されました。2019年までにアフリカ諸国で、新規製剤の小児に対する味覚試験や臨床試験が行われ、既存薬と比較して、味も大きさも飲みやすい小児用製剤が開発されました。開発の詳細な経緯は、本コンソーシウムのホームページを参照ください。

求められる小児用製剤

感染症の治療において、アドヒアランスを維持することは、不十分な薬剤投与による耐性化を防ぎ、適切な治療を完遂するのに欠かせません。アドヒアランスの維持には、児にとって飲みやすく、施用者にとって使いやすい適切な製剤設計が必要であり、より良い製剤の開発には、開発者と臨床現場の先生方、患者さん家族とのコミュニケーションが重要であると考えます。

昨今、海外を含め、様々な感染症に対し、新しい薬剤の開発が進められていますが、新生児を含め、子どもたちにもその恩恵が享受されるよう、少しでも早く、望ましくは同時に、適切に評価された薬剤の開発が望まれます

求められる小児用製剤

- 薬剤のアドヒアランス維持は、薬剤耐性化を防ぎ、適切な治療を完遂するのに必須
- 適切な製剤開発には、開発者と臨床現場、患者さん家族とのコミュニケーションが重要
- 新しい感染症の治療にも小児用製剤が必要
- 新しい薬剤の恩恵を、新生児・小児が享受できるように、有効性・安全性・服用性（使用性）が適切に評価された薬剤の開発が望まれている