

令和 6 年 6 月 25 日現在

機関番号：32622

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K19145

研究課題名（和文）アスピリンミニタブレット血中薬物濃度測定試験 ～ミニタブレット実用化を目指して

研究課題名（英文）A Clinical study: Measurement of concentration after taking Aspirin mini-tablet

研究代表者

肥田 典子 (Hida, Noriko)

昭和大学・薬学部・教授

研究者番号：30621742

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,000,000円

研究成果の概要（和文）：川崎病の小児には、解熱鎮痛薬および抗血小板薬としてアスピリン散が処方されるが、その一部が口の中に残り、苦味や酸味を感じる。この問題を解決するために、我々は直径3mmのアスピリンミニタブレットを開発した。本研究では、健康成人を対象にアスピリンミニタブレットを作成し、健康成人を対象に薬物動態比較試験を行った。ミニタブレットと散剤間にCmax、AUCの有意差は認められなかった。成人から得られた薬物動態の結果をそのまま小児に適用することはできないが、本研究の結果は薬物動態を予測する上で重要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果は他の治療薬にもミニタブレットの技術を応用できることから、散剤を上手に服薬できない小児の薬物治療が格段にスムーズになることが期待される。本研究の成果によって、日本の子どもにも服用しやすい剤形について、開発初期から働きかけを行うことができる可能性が高まる。

研究成果の概要（英文）：Children with Kawasaki disease are prescribed aspirin powder as an antipyretic analgesic and antiplatelet drug. However, some of them remains in the mouth, resulting in a bitter or sour taste. To address this concern, we developed aspirin mini-tablets with a diameter of 3 mm. In this study, we conducted a pharmacokinetic comparison study in healthy adults. Our findings revealed no significant differences in Cmax and AUC between the mini-tablets and the spray formulation. Although the pharmacokinetic results from adults cannot be directly applied to children, the results of this study are important for predicting pharmacokinetics.

研究分野：小児臨床薬理学

キーワード：ミニタブレット 剤形変更 院内製剤 小児臨床薬理学 アスピリン 川崎病 小児製剤

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

小児領域の医薬品開発について

小児領域の医薬品開発は、2010年に「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議(厚生労働省)」がスタートし、臨床現場・学会・製薬企業・行政が協力して整備を進めている。しかし、小児医薬品開発を進めるためにはまだ十分な議論が尽くされておらず、2つの大きな問題点がある。

問題点：服薬拒否

小児薬物療法では経口薬が中心であるが、5歳以下の幼児では、嚥下能力が未発達である。日本では小児にシロップ剤や散剤、ドライシロップ剤を汎用している。これらは、年齢や体重による用量調節が容易で保護者など看護者が投与しやすいという利点がある。しかし、こどもが服薬を嫌がり、保護者が1回の投薬に1時間以上を費やして、疲弊することも稀ではない。服薬拒否が続くと適切な薬物治療ができなくなる。服薬に伴う苦痛と侵襲によって引き起こされる服薬拒否が大きな問題となる。

岩井らの調査¹⁾によると、小児における服薬拒否・困難の理由は、「味」が62.5%、「ざらつき」が14.7%、「量が多い」が13.5%、「におい」が7.0%であった。原薬の苦みがないこと、口腔内の不快感がないこと、服薬可能な大きさであることの3条件が満たされれば、小児が投薬を嫌がらずに服薬可能な理想的な剤形となる。医師が診断に基づいて処方した薬を患児が正しく服薬できなければ、薬物療法の最大効果を得ることができない。特に乳幼児では、患児だけでなく、保護者の協力理解が薬物療法において必要不可欠である。

鶴居ら²⁾の散剤服用方法についての保護者へのアンケート調査の結果によると、「散剤を嫌がらずに飲めるか」の問いに「はい」と答えた患児は75%であり、年齢が高くなるにつれ、嫌がらずに服用する患児は増加している。散剤服用については、1~3歳の患児で服用困難・拒否が多く、4歳以上の患児で服用困難・拒否が減少する傾向があるため、3歳以下の患児には服薬コンプライアンスを向上させるための製剤上の工夫を提案することが重要である。

問題点：小児適応のある薬剤が少ない

適応外使用には、適応症、投与量、年齢に関する情報が不足している適応外使用と、試薬や化学物質、禁忌に相当する医薬品の使用に対する未承認薬使用がある。

大西ら³⁾が1999年に報告した「小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究」において、医療用医薬品添付文書における小児等への用法・用量の記載状況を調査した結果、明確に記載されているものは21.4%にすぎなかった。添付文書の小児への使用に関する記載内容は「年齢、症状により適宜増減」のように曖昧な表現が多いため、適応外使用が多くみられる。

小児医療の現場では、錠剤やカプセル剤に錠剤粉砕や脱力カプセルを施し、散剤として調剤されることが多い。加藤ら⁴⁾の平成17年度厚生労働科学研究費補助金「小児薬物療法におけるデータネットワークの実用性と応用可能性に関する研究」で、小児の治療を主に行っている全国32の医療機関で1か月間の剤形変更が1,666件あり、そのうち1,227件(74%)が粉砕および脱力カプセルであったと報告している。通常、錠剤粉砕・脱力カプセルは適応外使用である。製薬企業は適応外使用を容認すべきではない立場にあるため、必要性を認識して医薬品粉砕後の安定性試験を行っても、その可否を判断できない。剤形変更は、より良い小児薬物療法を実施するために必要だが、現状ではそのエビデンスが不足している。

ミニタブレットの有用性

最も自然な状態で投与可能で、安全な剤形は経口剤である。WHOも小児に対して、経口固形製剤を処方することが好ましいとしている。経口固形製剤の中でも、特に小児に適した性能を持つ製剤のひとつとして、ミニタブレットがある。既に海外ではミニタブレットが治験用の剤形として取り入れられている。

ミニタブレットは直径2~4mmの極めて小さい錠剤である。小さい錠剤は、味やざらつきの問題が出にくいことが利点としてあげられる。加えて、ミニタブレットの製造は、成人用の製剤と同じ処方、製造方法、設備を活用できることから、新たに多額の設備投資は不要であり製造コスト面でもメリットがある。

2. 研究の目的

小児の薬物治療において、小児の発達や好みに応じた小児製剤がないことが問題になっている。口腔内で容易に崩壊せず、原薬の味をマスク可能なミニタブレットは、発達の段階に応じて投与量調整が可能である。しかし、ミニタブレットの薬物動態が既存の剤形と同じであるかの検討はこれまで行われていない。

今回我々は、ミニタブレットと散剤との薬物動態比較試験を計画した。

実際に小児科で川崎病患児が長期服薬するアスピリンのミニタブレットを作成し、健康成人を

対象に薬物動態試験を行う。

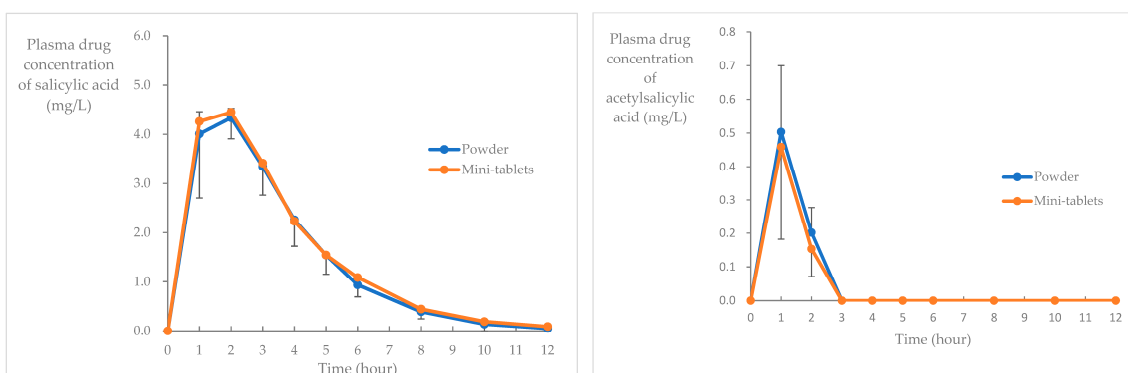
本研究の結果、ミニタブレットと散剤の2つの剤形で薬物動態に大きな差がないことが確認できれば、アスピリンミニタブレットを小児の実臨床で導入が可能となる。本研究の成果は他の治療薬にもミニタブレットの技術を応用できることから、散剤を上手に服薬できない小児の薬物治療が格段にスムーズになることが期待される。

3. 研究の方法

本研究は、昭和大学臨床薬理学研究所において、学校法人昭和大学臨床研究審査委員会（jRCTs031200140）の承認を得て実施された。研究内容の説明を受け、研究参加に同意し、適格性を確認した6名が参加した。アスピリンミニタブレット・散剤の2種類の薬剤を投与し、経時的に薬物血中濃度を測定した。第1期に標準製剤（アスピリン散）を、第2期に試験製剤（アスピリンミニタブレット）を投与した。第1期と第2期の間には、6日間のウォッシュアウト期間が設けられた。2021年1月から2月にかけて投薬試験が実施された。

4. 研究成果

サリチル酸の薬物動態パラメータは、C_{max} : 4.80 ± 0.79 mg/L (粉末; P)、5.03 ± 0.97 mg/L (ミニタブレット; MT)、AUC₀₋₁₂ : 18.0 ± 3.03 mg-h/L (P)、18.9 ± 4.59 mg-h/L (MT) であり、アセチルサリチル酸のC_{max} : 0.50 ± 0.20 mg/L (P)、0.41 ± 0.24 mg/L (MT)、AUC₀₋₁₂ : 0.71 ± 0.27 mg-h/L (P)、0.61 ± 0.36 mg-h/L (MT) であり、ミニタブレットと粉末製剤間に有意差は認められなかった。



成人から得られた薬物動態の結果をそのまま小児に適用することはできないが、本研究の結果は薬物動態を予測する上で重要である。さらに、アセチルサリチル酸散の服用が困難な小児の服薬遵守を改善できる製剤であり、小児薬物療法に貢献することが確信される。

<引用文献>

- 1) 岩井直一. 総論 服用性. 小児科診療 2000; 11: 1692-1704
- 2) 鶴居勝也, ら. "P-575 服薬コンプライアンスの向上を目指した小児への散剤服用方法の工夫 (6. 服薬指導 (入院・外来) 7. 医療薬学の未来へ翔く-薬剤師の薬剤業務・教育・研究への能動的関わり-)." 日本医療薬学会年会講演要旨集 15. 一般社団法人 日本医療薬学会, 2005.
- 3) 大西鐘壽. "小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究.", 2000.
- 4) 加藤裕久. "小児薬物療法におけるデータネットワークの実用性と応用可能性に関する研究." 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業, 平成 17 年度研究報告書, 2005.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Hida Noriko, Yamazaki Taigi, Fujita Yoshiaki, Noda Hidehiro, Sambe Takehiko, Ryu Kakei, Mizukami Takuya, Takenoshita Sachiko, Uchida Naoki, Nakamura Akihiro, Harada Tsutomu	4. 巻 15
2. 論文標題 A Study on Pharmacokinetics of Acetylsalicylic Acid Mini-Tablets in Healthy Adult Males?Comparison with the Powder Formulation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 2079
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/pharmaceutics15082079	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 肥田 典子
2. 発表標題 健康成人男性におけるアスピリンミニタブレットとアスピリン散の生物学的同等性に関する検討
3. 学会等名 日本薬剤学会第36年会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------