

博士論文

小児用法・用量の開発に関する  
レギュラトリーサイエンス研究

平成31年3月

就実大学大学院医療薬学研究科

疾病治療薬学専攻 臨床医薬品評価学分野

青木 孝文

## 目次

第1章 序論 .....	1
1. 医薬品に関するレギュラトリーサイエンス .....	1
2. 小児用医薬品の開発を取り巻く薬事的環境 .....	1
3. 本研究の目的 .....	2
第2章 近年に承認された抗てんかん薬における小児用法・用量の開発に関するレギュラトリーサイエンス研究 .....	4
1. 目的 .....	4
2. 方法 .....	4
3. 結果 .....	6
3.1 剤型及び小児の用法・用量 .....	6
3.2 小児の用法・用量の開発の経緯 .....	11
3.3 小児の用法・用量の審査 .....	15
3.4 小児の用法・用量を有する抗てんかん薬の承認条件及び医薬品 リスク管理計画 .....	20
4. 考察 .....	27
4.1 小児用法・用量設定のための開発 .....	27
4.2 小児用法・用量の審査, 承認条件及び医薬品リスク管理計画 .....	29
4.3 小児用法・用量の開発促進のための方策 .....	29
第3章 長期実務実習を終えた薬学部学生への小児用医薬品使用に関するアンケート調査 .....	32
1. 目的 .....	32
2. 方法 .....	32
3. 結果 .....	32
3.1 平成29年度アンケート結果から .....	32
3.2 平成30年度アンケート結果から .....	34

4.	考察 .....	50
4.1	小児用医薬品の適応症 .....	50
4.2	小児用医薬品の剤型 .....	50
4.3	小児用医薬品と薬剤師 .....	51
第4章	総括 .....	53
発表論文目録	.....	56
参考文献	.....	57
謝辞	.....	62

## 第1章 序論

### 1. 医薬品に関するレギュラトリーサイエンス

レギュラトリーサイエンスとは、「科学技術の成果を人と社会に役立てることを目的に、根拠に基づいた確かな予測、評価、判断を行い、科学技術の成果を人と社会との調和の上で最も望ましい姿に調整するための科学」とされている<sup>1)</sup>。医薬品に関するレギュラトリーサイエンスは、医薬品の開発、承認審査、安全対策、製造管理及び品質管理といったライフサイクルを通じた幅広い範囲を対象としており、医薬品の開発及び製造販売を行う製薬企業、開発段階における相談や承認審査等を担う（独）医薬品医療機器総合機構（PMDA）、医療現場での医師や薬剤師などが関わるものである。新薬の開発や承認審査に関するレギュラトリーサイエンス研究を行うにあたり、リスク・ベネフィットバランスの評価や製造販売後の安全対策については、PMDA が作成・公開する審査報告書を調査することにより知見を得ることができる<sup>2)</sup>。

### 2. 小児用医薬品の開発を取り巻く薬事的環境

先進諸国では少子高齢化が進んでおり、小児期医療の重要性が増していることから、小児用医薬品は全世界で望まれるものと思われる。欧米においては小児期医療に注力されており、欧州では European Medicines Agency（EMA）により Paediatric Regulation<sup>3)</sup>（2007年）、米国では Food and Drug Administration（FDA）により Best Pharmaceuticals for Children Act<sup>4)</sup>（2002年）や Pediatric Research Equity Act<sup>5)</sup>（2003年）が施行され、小児にも使用する可能性のある新薬の開発時に小児用医薬品の開発（剤型含む）が原則法制化されている。また、本邦では、PMDA 内において小児の用法・用量承認取得に関する検討が行われている<sup>6)</sup>。

小児用医薬品の臨床開発については、医薬品規制調和国際会議（ICH）より「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」（ICH E11）<sup>7)</sup> 及び「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の補遺」（ICH E11(R1))<sup>8)</sup>

が発出されており、その基本的考え方が示されている。小児用医薬品の開発では、その対象は多様な集団であり、臨床試験においても剤型や薬物動態について年齢に応じた対応を要することなど、特有の困難さが伴う。ICH E11における小児患者の年齢区分及びEMAのReflection Paper<sup>9)</sup>に示されている各年齢層に推奨される主な剤型を表1-1に示す。低年齢児では、投与経路及び剤型を適用できるかどうか優先されるのに対し、年齢が高くなるにつれて基本的にほぼ全ての剤型が投与可能になるものの、小児患者の好みにより重要な要素となる。このように、小児の用法・用量を有する医薬品を開発するためには成人用とは異なる剤型が必要となる場合がある。

### 3. 本研究の目的

本研究では、小児の用法・用量を有する医薬品の開発における現在の課題を明らかとし、その解決策を検討し、提案することを目的とした。第2章では、抗てんかん薬を対象として小児の用法・用量の開発に関するPMDAの判断及び製造販売後に求められる安全対策等について主にPMDAの審査報告書を調査し、第3章では、長期実務実習を終えた薬学部学生への小児用医薬品使用に関するアンケートにより臨床現場が求める医薬品について調査した結果を纏め、小児用医薬品開発での問題点を解決するための方策を考察した。

なお、筆者はMSD株式会社の社員であるが、本研究を行うにあたって会社からの資金援助はなく、開示すべき利益相反はない。また、学生に対して行ったアンケート調査は、個人が特定されないように無記名とし、成績評価に関係しないこと、並びに、アンケート調査の結果を学会発表及び論文公表に使用することについて学生の了承を得た上で実施した。本研究において得たアンケート結果は、個人情報保護法の個人情報に該当するものではない。

表 1-1 小児患者の年齢区分と推奨される剤型

ICH E11	EMA Reflection Paper	
年齢区分	年齢区分	推奨される主な剤型
早産児	Preterm newborn infants	直腸：坐剤 局所／経皮：軟膏，クリーム，ゲル，液剤 注射：静注，皮下注
正期産新生児 (0日から27日)	Term newborn infants (0日から28日)	経口：液剤，発泡製剤 点鼻：液剤 直腸：坐剤 局所／経皮：軟膏，クリーム，ゲル，液剤 注射：静注，皮下注 点眼：液剤
乳幼児 (28日から 23ヶ月)	Infants and Toddlers (1ヶ月から2歳)	経口：液剤，発泡製剤 点鼻：液剤 直腸：坐剤 局所／経皮：軟膏，クリーム，ゲル，液剤 注射：静注，皮下注 経肺：吸入液剤，吸入エアゾール剤 点眼：液剤，半固形剤
児童 (2歳から11 歳)	Children (preschool) (2歳から5歳)	経口：液剤，発泡製剤，顆粒，口腔内崩壊錠 点鼻：液剤，半固形剤 直腸：坐剤 局所／経皮：軟膏，クリーム，ゲル，液剤，貼付剤 注射：静注，皮下注，筋注 経肺：吸入液剤，吸入エアゾール剤，吸入粉末剤 点眼：液剤，半固形剤
	Children (school) (6歳から11歳)	経口：液剤，発泡製剤，顆粒，口腔内崩壊錠，錠剤，カプセル剤，チュアブル錠 点鼻：液剤，半固形剤 直腸：坐剤 局所／経皮：軟膏，クリーム，ゲル，液剤，貼付剤 注射：静注，皮下注，筋注 経肺：吸入液剤，吸入エアゾール剤，吸入粉末剤 点眼：液剤，半固形剤
青少年 (12歳から 16歳又は18歳)	Adolescents (12歳から16歳又は 18歳)	経口：液剤，発泡製剤，顆粒，口腔内崩壊錠，錠剤，カプセル剤，チュアブル錠 点鼻：液剤，半固形剤 局所／経皮：軟膏，クリーム，ゲル，液剤，貼付剤 経肺：吸入エアゾール剤，吸入粉末剤 点眼：液剤，半固形剤

## 第2章 近年に承認された抗てんかん薬における小児用法・用量の開発に関するレギュラトリーサイエンス研究

### 1. 目的

小児の用法・用量の開発に関するレギュラトリーサイエンス研究を行うにあたり、患者の7～8割が小児期に発病するため安全性の高い薬剤と小児用に適した剤型の開発が重要となる「てんかん」<sup>10)</sup> に対する医薬品の開発に着目した。てんかん診療ガイドライン2018には既承認の抗てんかん薬として表2-1に示す薬剤が挙げられているが<sup>11)</sup>、第1章に記した本研究の目的を踏まえ、PMDAの審査報告書がウェブ上で入手できる、近年に小児用法・用量を含めて承認された抗てんかん薬を対象とし、小児用法・用量の開発戦略、PMDAでの審査における有効性及び安全性の評価並びに安全性確保に向けた方策等についてレトロスペクティブに検討するため、調査を行った<sup>12)</sup>。

### 2. 方法

平成25年度～平成29年度に医薬品第一部会で審議・承認された抗てんかん薬並びに本邦において平成20年以降に承認され、現在流通している抗てんかん薬のうち、小児の用法・用量を有するものについて、添付文書<sup>13)</sup> 及びPMDAの審査報告書<sup>14)</sup> を調査した。各品目の剤型、小児の用法・用量の開発経緯、小児の用法・用量の審査、また、承認条件・医薬品リスク管理計画<sup>15)</sup> による安全性確保及びリスク・ベネフィットバランスの維持に向けた方策について比較検討した。

表 2-1 既承認の抗てんかん薬

一般名	主な製品名
アセタゾラミド	ダイアモックス
エトスクシミド	エピレオプチマル, ザロンチン
オクスカルバゼピン	オクノベル
ガバペンチン	ガバペン
カルバマゼピン	テグレトール
クロナゼパム	リボトリール, ランドセン
クロバザム	マイスタン
ジアゼパム	セルシン, ホリゾン, ダイアアップ
臭化カリウム	臭化カリウム
スチリペントール	ディアコミット
スルチアム	オスポロット
ゾニサミド	エクセグラン
トピラマート	トピナ
ニトラゼパム	ベンザリン
バルプロ酸	デパケン, セレニカ
ビガバトリン	サブリル
フェニトイン	アレビアチン, ヒダントール
フェノバルビタール	フェノバル
プリミドン	プリミドン
ペランパネル	フィコンパ
ラコサミド	ビムパット
ラモトリギン	ラミクタール
ルフィナミド	イノベロン
レベチラセタム	イーケプラ

### 3. 結果

#### 3.1 剤型及び小児の用法・用量

小児に適した医薬品剤型としては、用量調節がしやすく、かつ、小児に投与しやすいものが一般的に望ましい。そこで、抗てんかん薬の剤型及び用法・用量について調査を行った（表2-2a, b, c, d）。

ペランパネル水和物は錠剤のみであるが、12歳以上の小児が対象であるため、承認された用法・用量での使用に適していると考えられる（表2-2a）。レベチラセタム及びトピラマートにはそれぞれドライシロップ又は細粒があり、4歳以上又は2歳以上の小児を対象とした用法・用量に適した剤型といえる（表2-2a, b）。また、ラモトリギンにはドライシロップや細粒はないものの小児用の低用量小型錠があり、これも小児の用法・用量に適した剤型である（表2-2c）。ビガバトリン及びミダゾラムは、それぞれ點頭てんかん及びてんかん重積状態に対する医薬品で、生後4週以上の小児に対する散剤、修正在胎45週以上（在胎週数＋出生後週数）の小児に対する点滴静注剤であることから、これらも承認された用法・用量での使用に適した剤型といえる（表2-2d）。

表 2-2a 小児用法・用量を有する最近承認された抗てんかん薬：

剤型，効能・効果並びに用法・用量（1）

一般名	ペランパネル水和物	レベチラセタム
販売名	フィコンパ錠2mg，同4mg	イーケプラ錠250mg，同500mg イーケプラドライシロップ50% イーケプラ点滴静注500mg
剤型	フィルムコーティング錠 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 2mg 錠：直径6.6mm，厚さ3.1mm，質量105mg</li> <li>➤ 4mg 錠：直径8.1mm，厚さ4.2mm，質量210mg</li> </ul>	フィルムコーティング錠 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 250mg 錠：長径約12.8mm，短径約6.0mm，厚さ約4.6mm，重量約277mg</li> <li>➤ 500mg 錠：長径約16.4mm，短径約7.7mm，厚さ約5.8mm，重量約554mg</li> </ul> ドライシロップ 点滴静注
効能・効果	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法 部分発作（二次性全般化発作を含む） 強直間代発作	錠及びドライシロップ： <ul style="list-style-type: none"> <li>○てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）</li> <li>○他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法</li> </ul> 点滴静注： 一時的に経口投与ができない患者における，下記の治療に対するレベチラセタム経口製剤の代替療法 <ul style="list-style-type: none"> <li>○てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）</li> <li>○他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法</li> </ul>
用法・用量 (小児)	通常、成人及び12歳以上の小児にはペランパネルとして1日1回2mg の就寝前経口投与より開始し、その後1週間以上の間隔をあけて2mg ずつ漸増する。 本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用しない場合の維持用量は1日1回8mg、併用する場合の維持用量は1日1回8～12mg とする。 なお、症状により1週間以上の間隔をあけて2mg ずつ適宜増減するが、1日最高12mg までとする。	通常、4歳以上の小児にはレベチラセタムとして1日20mg/kg を1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により1日60mg/kg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として20mg/kg 以下ずつ行うこと。ただし、体重50kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

表 2-2b 小児用法・用量を有する最近承認された抗てんかん薬：  
 剤型，効能・効果並びに用法・用量（2）

一般名	トピラマート
販売名	トピナ錠25mg, 同50mg, 同100mg トピナ細粒10%
剤型	フィルムコーティング錠 ▶ 25mg 錠：直径6.1mm, 厚さ2.8mm, 重量0.08g ▶ 50mg 錠：直径7.1mm, 厚さ3.3mm, 重量0.13g ▶ 100mg 錠：直径8.1mm, 厚さ3.6mm, 重量0.19g フィルムコーティング細粒
効能・効果	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法
用法・用量（小児）	通常、2歳以上の小児にはトピラマートとして1日量1mg/kg の経口投与で開始し、2週間以上の間隔をあけて1日量2mg/kg に増量する。以後、2週間以上の間隔をあけて1日量として2mg/kg 以下ずつ漸増し、維持量として1日量6mg/kg を経口投与する。症状により適宜増減するが、1日最高投与量は9mg/kg 又は600mg のいずれか少ない投与量までとする。なお、いずれも1日2回に分割して経口投与すること。

表 2-2c 小児用法・用量を有する最近承認された抗てんかん薬：

剤型，効能・効果並びに用法・用量（3）

一般名	ラモトリギン
販売名	ラミクタール錠小児用2mg，同5mg ラミクタール錠25mg，同100mg
剤型	素錠（チュアブル／ディスパーシブル錠） <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 錠小児用2mg：直径4.8mm，質量40mg</li> <li>➤ 錠小児用5mg：長径8.0mm，短径4.0mm，質量101mg</li> <li>➤ 錠25mg：直径5.2mm，質量63mg</li> <li>➤ 錠100mg：直径8.3mm，質量253mg</li> </ul>
効能・効果	<p>○てんかん患者の下記発作に対する単剤療法  部分発作（二次性全般化発作を含む）  強直間代発作  定型欠神発作</p> <p>○他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法  部分発作（二次性全般化発作を含む）  強直間代発作  Lennox-Gastaut 症候群における全般発作</p> <p>○双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制</p>
用法・用量（小児）	<p>(1) 単剤療法の場合（定型欠神発作に用いる場合）：  通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.3mg/kg を1日1回又は2回に分割して経口投与し、次の2週間は1日0.6mg/kg を1日1回又は2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大0.6mg/kg ずつ漸増する。維持用量は1日1～10mg/kg とし、1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大0.6mg/kg ずつ、1日用量は最大200mg までとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。</p> <p>(2) バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：  通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.15mg/kg を1回経口投与し、次の2週間は1日0.3mg/kg を1日1回経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大0.3mg/kg ずつ漸増する。維持用量は、バルプロ酸ナトリウムに加えて本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤<sup>注)</sup>を併用する場合は1日1～5mg/kg とし、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤<sup>注)</sup>を併用していない場合は1日1～3mg/kg とし、1日2回に分割して経口投与する。なお、1日用量は最大200mg までとする。</p> <p>(3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合：  (3) -i) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤<sup>注)</sup>を併用する場合：  通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.6mg/kg を1日2回に分割して経口投与し、次の2週間は1日1.2mg/kg を1日2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に最大1.2mg/kg ずつ漸増する。維持用量は1日5～15mg/kg とし、1日2回に分割して経口投与する。なお、1日用量は最大400mg までとする。</p> <p>(3) -ii) (3) -i) 以外の薬剤<sup>注)</sup>を併用する場合：  バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。</p> <p>注) 薬剤名等の注釈については表2-4c を参照</p>

表 2-2d 小児用法・用量を有する最近承認された抗てんかん薬：

剤型，効能・効果並びに用法・用量（4）

一般名	ビガバトリン	ミダゾラム
販売名	サブリル散分包500mg	ミダフレッサ静注0.1%
剤型	散剤	点滴静注
効能・効果	點頭てんかん	てんかん重積状態
用法・用量 (小児)	<p>通常、生後4週以上の患者には、ビガバトリンとして1日50mg/kg から投与を開始する。患者の症状に応じて、3日以上の間隔をあけて1日投与量として50mg/kg を超えない範囲で漸増するが、1日最大投与量は150mg/kg 又は3g のいずれか低い方を超えないこととし、いずれも1日2回に分け、用時溶解して経口投与する。</p>	<p>静脈内投与：</p> <p>通常、修正在胎45週以上（在胎週数＋出生後週数）の小児には、ミダゾラムとして0.15mg/kg を静脈内投与する。投与速度は1mg/分を目安とすること。なお、必要に応じて1回につき0.1～0.3mg/kg の範囲で追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として0.6mg/kg を超えないこと。</p> <p>持続静脈内投与：</p> <p>通常、修正在胎45週以上（在胎週数＋出生後週数）の小児には、ミダゾラムとして0.1mg/kg/時より持続静脈内投与を開始し、必要に応じて0.05～0.1mg/kg/時ずつ増量する。最大投与量は0.4mg/kg/時までとすること。</p>

### 3.2 小児の用法・用量の開発の経緯

小児の用法・用量については、成人で承認を取得した後に追加される場合と初回の承認取得時から含まれる場合があることから、抗てんかん薬の小児の用法・用量に関する開発の経緯について調査を行った（表2-3a, b, c）。

レベチラセタム及びトピラマートは、まず成人患者における用法・用量で錠剤が承認された後に、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議<sup>16)</sup>の評価に基づく開発要請を受け、小児の用法・用量及びドライシロップ又は細粒の剤型追加が開発され承認されていた（表2-3a, b）。ペランパネル水和物及びラモトリギンについては、初回の承認時から小児の用法・用量が含まれており、ペランパネル水和物では国際共同治験が実施されていた（表2-3a, b）。ビガバトリンは、海外では古くから使用されていた医薬品であったが、點頭てんかんについて、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の評価に基づく開発要請を受けて開発され承認された（表2-3c）。ミダゾラムは別の効能・効果で製剤はあったものの、てんかん重積状態に対する臨床試験・研究報告が集積してきたことを踏まえて、臨床現場での必要性を考え、てんかん重積状態に対する新規静注用製剤の治験が実施され、承認された（表2-3c）。

表 2-3a 小児用法・用量を有する最近承認された抗てんかん薬：

小児用法・用量の開発の経緯 (1)

一般名	ペランパネル水和物	レベチラセタム
販売名	フィコンパ錠2mg, 同4mg	イーケプラ錠250mg, 同500mg イーケプラドライシロップ50% イーケプラ点滴静注500mg
小児用法・用量の開発の経緯	<p>海外：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 2001年5月に臨床試験開始</li> <li>➤ 2012年7月に欧州で12歳以上のてんかん患者における部分発作に対する併用療法の効能・効果で承認され、2015年10月時点で欧州、米国等46の国又は地域で承認</li> <li>➤ 2011年7月から12歳以上のてんかん患者における強直間代発作に対する併用療法の国際共同治験が実施され（日本、欧州、米国等が参加）、2015年10月時点で欧州、米国等29の国又は地域で承認</li> </ul> <p>国内：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 2005年4月に臨床試験開始</li> <li>➤ 2016年3月に承認</li> </ul>	<p>海外：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 1999年11月に米国で成人てんかん患者の部分発作に対する他の抗てんかん薬との併用療法の効能・効果で承認</li> <li>➤ 2013年1月時点で米国、欧州等103の国又は地域で成人てんかん患者、88の国又は地域で小児てんかん患者の部分発作に対する他の抗てんかん薬との併用療法が承認</li> </ul> <p>国内：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 2010年7月に「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法」の効能・効果、成人患者における用法・用量で錠剤が承認</li> <li>➤ 2013年5月に小児用量追加、2013年6月にドライシロップの剤型追加が承認</li> <li>➤ 4歳以上の小児に対する適応は「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の評価を受けて2010年5月に開発要請</li> </ul>

表 2-3b 小児用法・用量を有する最近承認された抗てんかん薬：

小児用法・用量の開発の経緯 (2)

一般名	トピラマート	ラモトリギン
販売名	トピナ錠25mg, 同50mg, 同100mg トピナ細粒10%	ラミクタール錠小児用2mg, 同5mg ラミクタール錠25mg, 同100mg
小児用法・用量の開発の経緯	<p>海外：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 1995年7月に英国で最初に承認</li> <li>➢ 2012年1月時点で米国，欧州等102の国又は地域で部分発作に対する他の抗てんかん薬との併用療法が承認され，また，70の国又は地域で小児適応が承認</li> </ul> <p>国内：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 2007年7月に「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法」の効能・効果，成人患者における用法・用量で錠剤が承認</li> <li>➢ 2013年11月に小児用量追加，2014年1月に細粒の剤型追加が承認</li> <li>➢ 2～16歳の小児に対する適応は「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の評価を受けて2010年5月に開発要請</li> </ul>	<p>海外：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 1990年11月にアイルランドで成人部分てんかん患者に対する付加療法薬として承認</li> <li>➢ 2008年1月時点で欧州，米国等104ヶ国で成人てんかん患者及び93ヶ国で小児てんかん患者に対する付加療法薬として承認</li> </ul> <p>国内：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 2008年10月に承認</li> </ul>

表 2-3c 小児用法・用量を有する最近承認された抗てんかん薬：

小児用法・用量の開発の経緯 (3)

一般名	ビガバトリン	ミダゾラム
販売名	サブリル散分包500mg	ミダフレッサ静注0.1%
小児用法・用量の開発の経緯	<p>海外：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 1989年に英国で小児及び成人の難治性部分発作の併用療法として承認</li> <li>➤ 1996年に英国で點頭てんかんに対して承認</li> <li>➤ 2015年12月時点で欧州及び米国を含む50ヶ国以上で販売</li> </ul> <p>国内：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 點頭てんかんについて「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の評価を受けて2010年12月に開発要請</li> <li>➤ 2016年3月に承認</li> </ul>	<p>海外：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 1982年にスイスで承認されて以降、麻酔前投与、全身麻酔の導入及び維持、鎮静等の効能・効果で世界100ヶ国以上において販売</li> <li>➤ てんかん重積状態に対して承認されている国はない</li> </ul> <p>国内：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 1988年3月に「麻酔前投薬」及び「全身麻酔の導入及び維持」の効能・効果で承認（ドルミカム注射液10mg）</li> <li>➤ 2000年7月に「集中治療における人工呼吸中の鎮静」、2010年3月に「麻酔前投薬」及び「集中治療における人工呼吸中の鎮静」に対する小児の用法・用量、2013年12月に「歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静」が承認</li> <li>➤ てんかん重積状態に対する臨床試験・研究の報告が集積していることを踏まえて適応外使用されてきた</li> <li>➤ てんかん重積状態に対して、薬物濃度を変更した新規静注用製剤の臨床開発が開始され、2014年9月に承認</li> </ul>

### 3.3 小児の用法・用量の審査

上述の開発の経緯を踏まえ、小児の用法・用量が PMDA での審査においてどのように検討されたかを確認するため、申請時の審査報告(1)及び専門協議後の審査報告(2)での小児の用法・用量の調査を行った (表2-4a, b, c, d).

ペランパネル水和物の審査では、維持用量については4 mg/day は含めず 8~12 mg/day と設定することが適切と判断され、専門協議において、開始用量、増減方法及び維持・最高用量について PMDA の考えが支持された。また、併用抗てんかん薬との薬物相互作用については、使用上の注意に記載されることとされた (表2-4a)。

レベチラセタム及びトピラマートの審査では、申請時の用法・用量に概ね問題ないと考えたとされたが、レベチラセタムでは通常50 kg 以上の小児患者では成人と同用量を用いることが明確となるように、トピラマートでは増量方法を追記して整備するように、それぞれ PMDA から指示されていた (表2-4b)。

ラモトリギンの審査では、用法・用量に関して、国内追加臨床試験の結果等を踏まえると審査時点で特に大きな問題はないと考えたとされた。専門協議後の用法・用量には記載整備がなされていた (表2-4c)。

ビガバトリンの審査では、投与対象患者 (生後4週以上の患者) を用法・用量において明示すること等の記載整備が指示された。用法・用量については専門協議を踏まえて判断することとされ、専門協議後には記載整備がなされていた (表2-4d)。

ミダゾラムの審査では、ボラス静脈内投与及び持続静脈内投与のいずれも申請用法・用量に特に問題はないとされた。専門協議後の用法・用量には記載整備がなされていた (表2-4d)。

表 2-4a 小児用法・用量を有する最近承認された抗てんかん薬：

小児用法・用量の審査 (1)

一般名	ペランパネル水和物
販売名	フィコンパ錠2mg, 同4mg
申請時の小児用法・用量	<p>通常、成人及び12歳以上の小児にはペランパネルとして1日1回2mgの就寝前経口投与より開始し、その後1週間以上の間隔をあけて2mgずつ漸増する。</p> <p>CYP3A誘導作用を有する薬剤を併用しない場合：維持用量は1日1回4～8mgとする。なお、症状により1週間以上の間隔をあけて2mgずつ適宜増減するが、1日最高12mgを超えないこととする。</p> <p>CYP3A誘導作用を有する薬剤と併用する場合：維持用量は1日1回8～12mgとする。なお、症状により1週間以上の間隔をあけて2mgずつ適宜増減する。</p>
審査報告(1)の小児用法・用量	維持用量等について各審査結果を記載（内容は審査報告(2)に記載のとおり）
専門協議後の小児用法・用量	<p>通常、成人及び12歳以上の小児にはペランパネルとして1日1回2mgの就寝前経口投与より開始し、その後1週間以上の間隔をあけて2mgずつ漸増する。</p> <p>本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用しない場合の維持用量は1日1回8mg、併用する場合の維持用量は1日1回8～12mgとする。</p> <p>なお、症状により1週間以上の間隔をあけて2mgずつ適宜増減するが、1日最高12mgまでとする。</p>

表 2-4b 小児用法・用量を有する最近承認された抗てんかん薬：

小児用法・用量の審査 (2)

一般名	レベチラセタム	トピラマート
販売名	イーケブラ錠250mg, 同500mg イーケブラドライシロップ50% イーケブラ点滴静注500mg	トピナ錠25mg, 同50mg, 同100mg トピナ細粒10%
申請時の小児用法・用量	通常、4歳以上の小児にはレベチラセタムとして1日20mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により1日60mg/kgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として20mg/kg以下ずつ行うこと。ただし、成人の1日用量を超えないこと。	通常、2歳以上の小児にはトピラマートとして1日量1mg/kgを2回の分割経口投与で開始する。以後、2週間以上の間隔をあけて漸増し、維持量として1日量6mg/kgを2回に分割経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は9mg/kg又は600mgのうち、いずれか低い投与量までとする。
審査報告(1)の小児用法・用量	通常、4歳以上の小児にはレベチラセタムとして1日20mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により1日60mg/kgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として20mg/kg以下ずつ行うこと。ただし、体重50kg以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。	通常、2歳以上の小児にはトピラマートとして1日量1mg/kgの経口投与で開始し、2週間以上の間隔をあけて1日量2mg/kgに増量する。以後、2週間以上の間隔をあけて1日量として2mg/kg以下ずつ漸増し、維持量として1日量6mg/kgを経口投与する。症状により適宜増減するが、1日最高投与量は9mg/kg又は600mgのいずれか少ない投与量までとする。なお、いずれも1日2回に分割して経口投与すること。
専門協議後の小児用法・用量	審査報告(1)と変更なし	審査報告(1)と変更なし

表 2-4c 小児用法・用量を有する最近承認された抗てんかん薬：

小児用法・用量の審査（3）

一般名	ラモトリギン
販売名	ラミクタール錠小児用2mg, 同5mg ラミクタール錠25mg, 同100mg
申請時の小児用法・用量	<p>通常、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合は、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.15mg/kgを1回経口投与し、次の2週間は1日0.3mg/kgを1回経口投与する。その後は、最適な治療効果が得られるまで1～2週間毎に最大0.3mg/kgずつ漸増する。維持用量は、バルプロ酸ナトリウムに加えて本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤<sup>注1)</sup>を併用する場合は1日1～5mg/kgとし、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤<sup>注1)</sup>を併用していない場合は1日1～3mg/kgとし、1回又は2回に分割して経口投与する。1日用量は200mgまでとする。</p> <p>ただし、バルプロ酸ナトリウムを併用せず、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤<sup>注1)</sup>を併用する場合は、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.6mg/kgを2回に分割して経口投与し、次の2週間は1日1.2mg/kgを2回に分割して経口投与する。その後は、最適な治療効果が得られるまで1～2週間毎に最大1.2mg/kgずつ漸増する。維持用量は1日5～15mg/kgとし、2回に分割して経口投与する。1日用量は400mgまでとする。</p> <p>なお、上記以外のラモトリギンとの薬物相互作用が明らかでない抗てんかん薬のみを併用する場合は、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。</p> <p><sup>注1)</sup> フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、その他本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤</p>
審査報告(1)の小児用法・用量	審査結果を表形式で記載（内容は審査報告(2)に記載のとおり）
専門協議後の小児用法・用量	<p>バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：</p> <p>通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.15mg/kgを1回経口投与し、次の2週間は1日0.3mg/kgを1回経口投与する。その後は、1～2週間毎に最大0.3mg/kgずつ漸増する。維持用量は、バルプロ酸ナトリウムに加えて本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤<sup>注1)</sup>を併用する場合は1日1～5mg/kgとし、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤<sup>注1)</sup>を併用していない場合は1日1～3mg/kgとし、2回に分割して経口投与する。なお、1日用量は最大200mgまでとする。</p> <p>バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合：</p> <p>(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤<sup>注1)</sup>を併用する場合：</p> <p>通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.6mg/kgを2回に分割して経口投与し、次の2週間は1日1.2mg/kgを2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に最大1.2mg/kgずつ漸増する。維持用量は1日5～15mg/kgとし、2回に分割して経口投与する。なお、1日用量は最大400mgまでとする。</p> <p>(2) (1) 以外の抗てんかん薬<sup>注2)</sup>を併用する場合：</p> <p>バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。</p> <p><sup>注1)</sup> フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、その他本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤</p> <p><sup>注2)</sup> ゾニサミド、ガバペンチン、トピラマート、その他本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない又は影響が明らかでない薬剤</p>

表 2-4d 小児用法・用量を有する最近承認された抗てんかん薬：

小児用法・用量の審査（4）

一般名	ビガバトリン	ミダゾラム
販売名	サブシル散分包500mg	ミダフレッサ静注0.1%
申請時の小児用法・用量	通常、小児にはビガバトリンとして1日50mg/kgを開始用量として、1日2回に分けて経口投与する。攣縮の改善が認められず、安全性に問題がない場合には、3日毎に1日投与量として25～50mg/kgずつ漸増し、攣縮の改善が認められる有効投与量を維持用量とする。ただし、1日投与量として150mg/kg（1日の総投与量として3g）を超えないこと。	ボラス静脈内投与： 通常、修正在胎45週以上（在胎週数＋出生後週数）の小児には、初回投与はミダゾラム0.15mg/kgを静脈内に注射し、必要に応じて1回につき0.1～0.3mg/kgの範囲で追加投与する。 投与速度は1mg/分を目安とし、初回投与及び追加投与の総量は0.6mg/kgまでとする。 持続静脈内投与： 通常、修正在胎45週以上（在胎週数＋出生後週数）の小児には、0.1mg/kg/hrより持続静脈内投与を開始し、必要に応じて0.05～0.1mg/kg/hrずつ増量する。 最大投与量は0.4mg/kg/hrまでとする。
審査報告(1)の小児用法・用量	通常、生後4週以上の患者には、ビガバトリンとして1日50mg/kgから投与を開始する。患者の症状に応じて、3日以上の間隔をあけて1日投与量として50mg/kgを超えない範囲で漸増するが、1日最大投与量は150mg/kg又は3gのいずれか低い方を超えないこととし、いずれも1日2回に分けて投与すること。	申請時と変更なし
専門協議後の小児用法・用量	通常、生後4週以上の患者には、ビガバトリンとして1日50mg/kgから投与を開始する。患者の症状に応じて、3日以上の間隔をあけて1日投与量として50mg/kgを超えない範囲で漸増するが、1日最大投与量は150mg/kg又は3gのいずれか低い方を超えないこととし、いずれも1日2回に分け、用時溶解して経口投与する。	静脈内投与： 通常、修正在胎45週以上（在胎週数＋出生後週数）の小児には、ミダゾラムとして0.15mg/kgを静脈内投与する。投与速度は1mg/分を目安とすること。なお、必要に応じて1回につき0.1～0.3mg/kgの範囲で追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として0.6mg/kgを超えないこと。 持続静脈内投与： 通常、修正在胎45週以上（在胎週数＋出生後週数）の小児には、ミダゾラムとして0.1mg/kg/時より持続静脈内投与を開始し、必要に応じて0.05～0.1mg/kg/時ずつ増量する。最大投与量は0.4mg/kg/時までとすること。

### 3.4 小児の用法・用量を有する抗てんかん薬の承認条件及び医薬品 リスク管理計画

一般的に開発段階の治験における小児の投与経験は限られることが多いことから、承認後の安全性確保に関してどのような方策がとられたかを確認するため、承認条件及び医薬品リスク管理計画を調査した（表2-5a, b, c）。なお、医薬品リスク管理計画で使用される主な用語の説明については表2-6に示した<sup>17) 18)</sup>。

ペランパネル水和物の初回承認時には「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること」という承認条件が付されていた（表2-5a）。医薬品リスク管理計画のうち、小児の用法・用量に関連する内容は以下のとおりであった。医薬品リスク管理計画の安全性検討事項における重要な不足情報として小児の成長への影響が挙げられ、追加の安全性監視活動として特定使用成績調査（小児）が設定された。臨床試験において18歳未満の小児に対して長期投与した際の小児の成長（体重及び身長）への影響に関する情報は十分得られておらず、また、臨床試験で本剤投与時に体重増加及び脂質代謝異常関連の有害事象が多く認められており、小児患者でも本剤投与により体重増加等成長への影響が認められると考えられたことを踏まえ、小児を対象として成長（体重及び身長）への影響を把握するためであった。さらに、医薬品リスク管理計画の有効性検討事項として使用実態下における有効性が挙げられ、有効性に関する調査・試験の計画として特定使用成績調査（小児）が設定された。これは、国内における使用実態下の有効性に関する情報が十分に得られていないことを踏まえ、安全性に関する評価を行うとともに、有効性に関する情報として発作頻度と発作型の調査及び全般改善度評価を実施するためであった。

レベチラセタムの小児の用法・用量追加承認取得時には承認条件はなかったが、単剤療法の効能追加承認取得時に「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること」という承認条件が付されていた（表2-5a）。医薬品リスク管理計画のうち、小児の用法・用量に関連する内容は以下のとおりであった。医薬品リスク管理計画の安全性検討事項には重要な特定されたリスク、重要な潜在的

リスク及び重要な不足情報が挙げられており、追加の安全性監視活動として使用成績調査及び特定使用成績調査が設定された。これは、重要な不足情報のうち「小児てんかん患者の部分発作に対する単剤療法の安全性」については、国内において臨床試験が実施されておらず、海外においても当該適応に関する臨床試験成績がないことから、小児てんかん患者の部分発作に対する単剤療法での副作用の発現状況を把握するためであった。さらに、医薬品リスク管理計画の有効性検討事項として使用実態下における有効性及び小児てんかん患者の部分発作に対する単剤療法の有効性が挙げられ、有効性に関する調査・試験の計画として使用成績調査が設定された。単剤療法の有効性については、上述の安全性監視活動と同様の理由に基づいており、てんかん患者の部分発作に対する本剤の単剤療法時の有効性の検討を目的とし、使用成績調査（部分発作に対する単剤療法）において小児の安全性に関する評価を行うとともに、有効性の情報も入手することとされた。

トピラマートについては、初回承認時及び小児の用法・用量承認時の承認条件はなく、医薬品リスク管理計画は確認できなかったが（表2-5b）、小児の用法・用量追加時の審査報告書において、PMDA は、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められていない部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する小児患者を対象とした製造販売後調査を申請者に求めており、申請者は特定使用成績調査を実施することが説明されていた。

ラモトリギンの小児の用法・用量を含む初回承認時には承認条件はなかったが、てんかん定型欠伸発作に対する単剤療法の効能追加承認時に「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること」という承認条件が付されていた（表2-5b）。医薬品リスク管理計画のうち、小児の用法・用量に関連する内容は以下のとおりであった。医薬品リスク管理計画の安全性検討事項には重要な特定されたリスク、及び重要な潜在的リスクが挙げられており、追加の安全性監視活動として、特定使用成績調査（小児の定型欠伸発作に対する単剤療法に関する調査）が設定された。さらに、医薬品リスク管理計画の有効性検討事項として、てんかん（単剤療法）の特定使用成績調査（小児の定型欠伸発作に対する単剤

療法に関する調査)が設定された。これは、日本人の定型欠神発作と診断された小児(15歳未満)のてんかん患者を対象に、使用実態下における本剤単剤療法時の有効性に関する情報収集を行うためであった。

ビガバトリンの初回承認時には、「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること」のほか、患者の安全性を確保するための適正使用に係る措置、患者への同意説明に係る措置並びに使用成績調査が承認条件として付されていた(表2-5c)。医薬品リスク管理計画のうち、小児の用法・用量に関連する内容は以下のとおりであった。医薬品リスク管理計画の安全性検討事項における重要な特定されたリスクに基づく追加の安全性監視活動として処方登録システムへの全例登録及び使用成績調査が設定されていた。処方を登録制とすることで適正使用を監視することができ、実臨床下での安全性を詳細に把握するために使用成績調査が設定された。また、使用成績調査は、日本人での臨床試験での有効性評価対象患者数が限られていたことから、有効性に関する調査・試験の計画としても設定されていた。

ミダゾラムのてんかん重積状態に対する効能・効果承認時には承認条件はなかった(表2-5c)。医薬品リスク管理計画のうち、小児の用法・用量に関連する内容は以下のとおりであった。医薬品リスク管理計画の安全性検討事項における重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク及び重要な不足情報に基づく追加の安全性監視活動として使用成績調査が設定された。これは、第Ⅲ相臨床試験において修正在胎45週未満の小児が除外されており、当該患者に対する十分な安全性情報が集積していないため、安全性を把握するためであった。さらに、医薬品リスク管理計画の有効性検討事項としても使用成績調査が設定された。これは、本剤の第Ⅲ相試験では、小児のてんかん重積状態の診断・治療ガイドライン(案)等に基づき、ジアゼパムに次ぐ第二選択薬としての評価が行われたが、製造販売後には本剤が第一選択薬として使用されることも想定されること、また、本剤の第Ⅲ相試験では、発作消失の判定が困難であることから非けいれん性てんかん重積状態の患者が除外されたが、製造販売後には当該患者に本剤が使用されることも想定されることに基づいて設定された。

表 2-5a 小児用法・用量を有する最近承認された抗てんかん薬：

承認条件及び医薬品リスク管理計画（1）

一般名	ペランパネル水和物	レベチラセタム
販売名	フィコンパ錠2mg, 同4mg	イーケプラ錠250mg, 同500mg イーケプラドライシロップ50% イーケプラ点滴静注500mg
承認条件	初回承認（2016年3月審査報告書）：医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。	初回承認（2010年6月審査報告書）：なし 小児用量・ドライシロップ承認（2013年5月審査報告書）：なし 点滴静注承認（2014年5月審査報告書）：なし 単剤療法の効能追加（2015年1月審査報告書）：医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 強直間代発作の効能追加（2016年2月審査報告書）：医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
医薬品リスク管理計画	あり（提出年月：2017年3月）	あり（提出年月：2017年10月）

表 2-5b 小児用法・用量を有する最近承認された抗てんかん薬：

承認条件及び医薬品リスク管理計画（2）

一般名	トピラマート	ラモトリギン
販売名	トピナ錠25mg, 同50mg, 同100mg トピナ細粒10%	ラミクタール錠小児用2mg, 同5mg ラミクタール錠25mg, 同100mg
承認条件	初回承認（2007年5月審査報告書）：なし 小児用量・細粒承認（2014年10月審査報告書）：なし	初回承認（2008年7月審査報告書）：なし 双極性障害の効能追加（2011年6月審査報告書）：なし てんかん単剤療法の効能追加（2014年7月審査報告書）：なし てんかん定型欠神発作の効能追加（2015年9月審査報告書）：医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
医薬品リスク管理計画	なし	あり（提出年月：2017年2月）

表 2-5c 小児用法・用量を有する最近承認された抗てんかん薬：

承認条件及び医薬品リスク管理計画 (3)

一般名	ビガバトリン	ミダゾラム
販売名	サブシル散分包500mg	ミダフレッサ静注0.1%
承認条件	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</li> <li>2. 本剤による視野障害、視力障害等の重篤な有害事象に対して、他の医療機関との連携も含めて十分に対応できる体制が確認できた医療機関において、点頭てんかんの診断、治療に精通し、本剤の適正使用について十分に理解している医師によって本剤の処方が行われ、本剤の適正使用について十分に理解している眼科医により定期的な診察及び検査が実施されるとともに、本剤の適正使用について十分に理解している薬剤師によって調剤が行われるよう、製造販売にあたって本剤に関する管理者の設置も含め必要な措置を講じること。</li> <li>3. 本剤の投与が適切と判断される患者を対象に、あらかじめ患者又は代諾者に安全性及び有効性が文書によって説明され、文書による同意を得てから本剤の投与が開始されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。</li> <li>4. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の患者背景を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。</li> </ol>	なし
医薬品リスク管理計画	あり（提出年月：2018年3月）	あり（提出年月：2014年9月）

表 2-6 医薬品リスク管理計画で使用される主な用語の説明

用語	説明
重要な特定されたリスク	<p>医薬品との関連性が十分な根拠に基づいて示されている有害な事象のうち重要なもの</p> <p>特定されたリスクの例：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 非臨床試験において医薬品との関連性が十分に明らかにされており、臨床データにおいても確認されている副作用及び感染症（以下「副作用等」という）</li> <li>➤ 適切に設計された臨床試験や疫学研究において、比較対照群との相違から医薬品との因果関係が示された副作用等</li> <li>➤ 製造販売後に多くの自発報告があり、これらにより時間的関連性や生物学的妥当性から因果関係が示唆される副作用等</li> </ul>
重要な潜在的リスク	<p>医薬品との関連性が疑われる要因はあるが、臨床データ等からの確認が十分でない有害な事象のうち重要なもの</p> <p>潜在的なリスクの例：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 非臨床データから当該医薬品の安全性の懸念となり得る所見が示されているが、臨床データ等では認められていない事象</li> <li>➤ 臨床試験や疫学研究において、比較対照群との相違から医薬品との因果関係が疑われるが、十分に因果関係が示されていない有害事象</li> <li>➤ 製造販売後に自発報告から生じたシグナルとして検出された当該医薬品との因果関係が明らかでない有害事象</li> <li>➤ 当該医薬品では認められていないが、同種同効薬で認められている副作用等</li> <li>➤ 当該医薬品の薬理作用等の性質から発現が予測されるが、臨床データ等では確認されていない事象</li> </ul>
重要な不足情報	<p>医薬品リスク管理計画を策定した時点では十分な情報が得られておらず、製造販売後の当該医薬品の安全性を予測する上で不足している情報のうち重要なもの</p> <p>不足情報の例：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 治験の対象から除外されていた患者集団であるが、実地医療で高頻度での使用が想定される等の理由により、当該患者集団での安全性の検討に必要な情報</li> </ul>
製造販売後調査等	<p>医薬品の製造販売業者又は外国特例承認取得者（以下、「製造販売業者等」という）が、医薬品の品質、有効性及び安全性に関する情報の収集、検出、確認又は検証のために行う使用成績調査又は製造販売後臨床試験</p>
使用成績調査	<p>製造販売後調査等のうち、製造販売業者等が、診療において、医薬品を使用する患者の条件を定めることなく、副作用による疾病等の種類別の発現状況並びに品質、有効性及び安全性に関する情報の検出又は確認を行う調査</p>
特定使用成績調査	<p>使用成績調査のうち、製造販売業者等が、診療において、小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害又は肝機能障害を有する患者、医薬品を長期に使用する患者その他医薬品を使用する条件が定められた患者における副作用による疾病等の種類別の発現状況並びに品質、有効性及び安全性に関する情報の検出又は確認を行う調査</p>
製造販売後臨床試験	<p>製造販売後調査等のうち、製造販売業者等が、治験若しくは使用成績調査の成績に関する検討を行った結果得られた推定等を検証し、又は診療においては得られない品質、有効性及び安全性に関する情報を収集するため、当該医薬品について法第十四条又は法第十九条の二に係る用法、用量、効能、効果に従い行う試験</p>

## 4. 考察

### 4.1 小児用法・用量設定のための開発

小児用法・用量設定のための臨床試験は、成人用と同時期の開発、成人用から遅れての開発、PMDAからの製造販売後でのデータ集積の指導、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議<sup>16)</sup>の判断を受けての臨床開発や公知申請など様々であるが、今回の調査結果より臨床試験データが重要であるとのPMDAの見解が示唆された。

また、小児用薬の開発には、用法・用量の設定の前に小児に適した剤型の開発が必要であることが明らかになった。小児の用法・用量を有する抗てんかん薬の剤型には、錠剤のみの品目、錠剤のほかに小児の服用に適する細粒やドライシロップを有する品目、一時的に経口投与ができない患者のため点滴静注を有する品目があった。抗てんかん薬は継続的に服用する必要があるため、特に小児に対しては、服薬アドヒアランスを向上でき、かつ、用量の調節が容易な剤型が望まれる。レベチラセタム及びトピラマートは初回承認から小児の用法・用量及び小児用剤型が承認されるまでそれぞれ3年及び6年のタイムラグが認められた。いずれの品目も、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の評価を受けて小児の用法・用量の開発が要請されたものであり、レベチラセタムについては海外では内服液剤が市販されていたものの、使用時の簡便性等を考慮して本邦ではドライシロップ剤が新たに開発されていた<sup>19)</sup>。世界保健機関(WHO)は小児用製剤開発において Acceptability (許容性) 及び Palatability (嗜好性) が重要としており<sup>20)</sup>、EMAの Reflection Paper においても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<sup>9)</sup>。これら2品目の小児の用法・用量はそれぞれ4歳以上又は2歳以上を対象としていることから、これらの剤型の選択は妥当と考えられる。ペランパネル水和物やラモトリギンのように錠剤のみの剤型では、それぞれ承認されている小児の用法・用量より低年齢の患児の服用は難

しいと考えられる。てんかんの発症率は3歳以下が高いことも踏まえると<sup>21)</sup>、より服用しやすい剤型とともに追加の臨床データが望まれる。しかしながら、一般的に、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散剤やドライシロップでの製剤化が困難な場合や、成人用剤型からの剤型変更は生物学的同等性を保つことが難しい場合も考えられる。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。また、小児用剤型は成人用剤型に比べると製造数量が大きくはないため、レベチラセタムの事例のように本邦にのみ新たな剤型を開発・供給することは製造コストの観点から容易ではない場合がある。この課題を解決するためには、本邦のみ細粒を新たに開発するのではなく海外市場と共通の小児用剤型を選択することや、錠剤に細粒や液剤を追加するような大幅な剤型変更ではなく、成人用錠剤の製剤開発で得られた知見を活用でき、共通の添加剤を使用できるような剤型を開発することが望ましい。例えば、近年、小児用剤型として開発されているミニタブレット（直径が数ミリ程度の錠剤）のように<sup>22)</sup>、海外市場にも適用できる可能性があり、かつ、Acceptability 及び Palatability を満たす小児用剤型を開発の早期から模索することも有用であると考えられる。ICH E11(R1)<sup>8)</sup> で推奨されているように開発早期の段階から小児用剤型の製剤開発に着手する観点からは、欧米のように初回承認申請に向けた開発段階（欧州は成人での第 II 相臨床試験前、米国は成人での第 II 相臨床試験後）において、小児用医薬品の開発計画を検討し、規制当局に提出する機会が有用であると考えられる。成人用の開発過程で小児用医薬品の開発の検討が義務づけられていない日本では、小児用の剤型及び用法・用量の承認取得までには長期間を要する場合がある。しかし、成人用の開発を先行して進める場合でも、小児が服用しやすい剤型の製剤開発を併行して早期に開始しておくことで、小児の用法・用量のための臨床試験を少しでも早く開始することができ、小児の用法・用量が承認されるまでのタイムラグを短縮することが可能と考えられる。

## 4.2 小児用法・用量の審査，承認条件及び医薬品リスク管理計画

小児の用法・用量の審査においては，PMDA の判断又は専門協議での助言を受け，初期用量，漸増方法，維持用量等がより明確となるように用法・用量の記載変更を指示されていた。添付文書における用法・用量は，医療現場での投薬又は服薬指導の際に参照される主な資料であり，誤解はあってはならないため，より明確な記載とされることは望ましい。承認条件及び医薬品リスク管理計画については，小児の用法・用量を含む初回承認時に適用された品目もあったが，小児の用法・用量の承認時ではなく，単剤療法や別の効能追加の承認時に承認条件として提出されている事例が多かった。これは，医薬品リスク管理計画指針が発出されたのは2012年4月であり<sup>17)</sup>，ペランパネル水和物を除いて初回承認時期がそれ以前であったためである。しかしながら，PMDA による審査では，承認条件及び医薬品リスク管理計画の有無に関わらず，小児への限られた投与経験を考慮し，製造販売後調査で適切に情報が蓄積されるように指示されていた。一般的に小児の用法・用量の開発においては開発時の治験での症例数が特に限られてしまうため，製造販売後の安全監視及びエビデンス蓄積は重要である。

## 4.3 小児用法・用量の開発促進のための方策

調査の結果から，小児用医薬品の開発を円滑に進めるため，いくつかの留意すべき事項を明らかにすることができた。まず，臨床試験で確認される小児の用法・用量は限られた経験に基づいたものになるが，小児の用法・用量を有する医薬品を少しでも多くかつ早く医療現場に届けるための一つの方策として，製造販売後の安全監視及びエビデンス蓄積を前提とし，国際共同治験を活用することで可能な限り多くの臨床データを収集し，早期から小児用医薬品の開発に着手することが望ましい。そのためには，欧米のような規制の枠組み，あるいは，小児開発方針の相談が PMDA で優先されるなど，開発段階で企業から早期に PMDA に相談しやすくなる仕組みを検討することなどが，小児用医薬品の

開発促進のための方策になりえると考える。

また、平成30年4月に施行された臨床研究法<sup>23)</sup>及び臨床研究法施行規則<sup>24)</sup>で実施される特定臨床研究結果を、小児用法・用量の設定や既承認薬の効能追加のための承認申請資料に使用できるかについては、未だ規制当局の結論は出ていないものの、エビデンスを積み重ねていくための手段として有望視できる。

てんかんは決してまれな疾病ではなく、小児期に発病したてんかんは、成長の過程で抵抗性の難治性てんかんに約3割が移行し、患者の予後に影響するため<sup>25) 26)</sup>、小児用や難治性てんかんの薬剤開発が望まれる。

以上の留意点を小児用医薬品のライフサイクルに沿って図2-1にまとめた。製薬企業が成人用医薬品の開発と併行して早期から小児用医薬品の開発計画の策定と小児用剤型の開発を始めることが主軸となるものの、規制当局及び製薬企業のそれぞれの立場から協働して様々な方策を試みていくことが、小児用法・用量を有する医薬品が今後一層増えていくことにつながるのではないかと期待される。

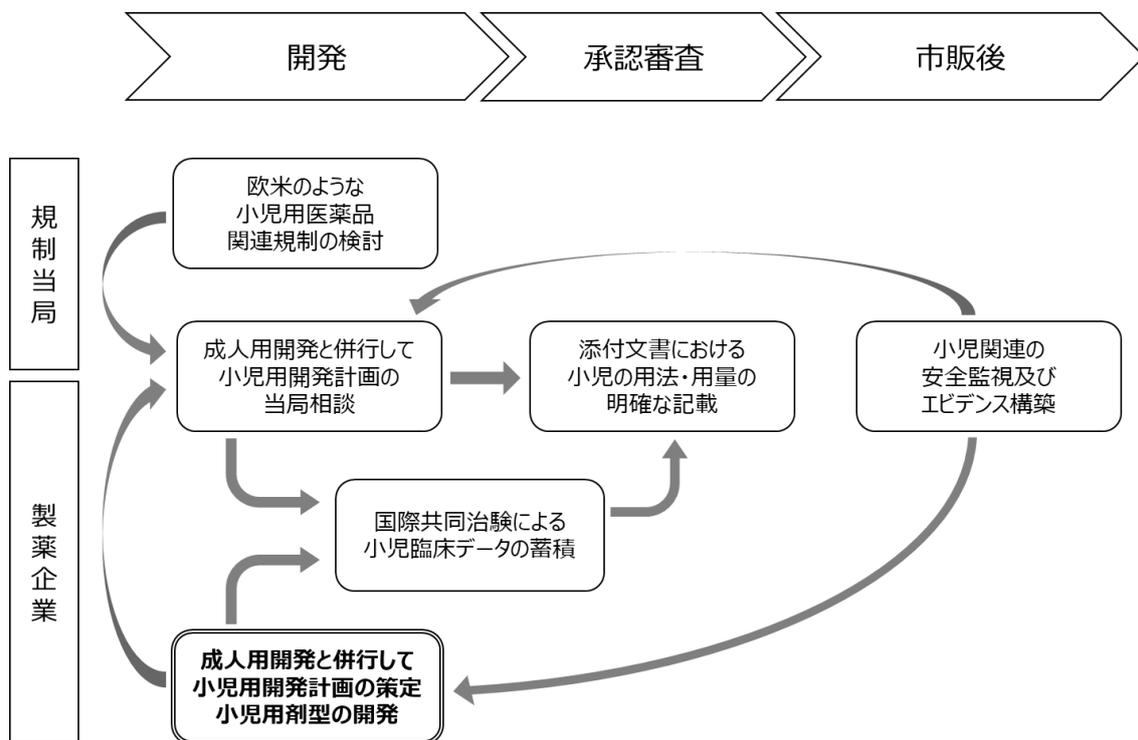


図 2-1 小児用法・用量の開発を促進するための留意点  
(製薬企業・規制当局)

## 第3章 長期実務実習を終えた薬学部学生への小児用医薬品使用に関するアンケート調査

### 1. 目的

小児用医薬品の開発における課題を特定し、その解決策を検討するレギュラトリーサイエンス研究を行うにあたり、医療現場における小児用医薬品の使用状況や課題を調査しておくことが必要と考えた。薬学部における長期実務実習の間、学生の多くは小児用医薬品の調剤を経験できるため、医療現場における小児用医薬品の実際の使用状況やその課題について薬剤師の観点から考察することを目的に、長期実務実習で得られた経験についてアンケート調査を行った<sup>27)</sup>。

### 2. 方法

平成29年度は、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（授業出席者）に対して、また、平成30年度は、長期実務実習を終えた就実大学薬学部平成30年度6年生104名（授業出席者）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（実施日はそれぞれ平成29年5月30日及び平成30年5月30日）。なお、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の了解を得ている。

### 3. 結果

#### 3.1 平成29年度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3-1～表3-3a, 表3-4b～表3-6a 及び表3-7～表3-9a に示した。その結果、約90%の学生が実務実習で小児科処方を経験していた（表3-1）。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、抗菌薬（90.4%）が最

も多く、次いで抗アレルギー薬（55.4%）、中枢神経系薬（24.1%）、消化器系薬（25.3%）、心血管系薬（13.3%）であった（表3-2）。

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（表3-3a）。

小児には適用外である薬剤について、医師に疑義照会をしたとの回答が3.5%、事前に処方医と情報共有していたため照会しなかったとの回答が23.3%であったが、一方、成人と同様に扱ったとの回答が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との回答が20.9%と、小児には適用外と分かった上で対応した薬局は30%以下であり、そのままにした薬局が70%以上認められた（表3-4b）。

添付文書上に小児用の記載がない薬剤の場合の用量確認は体重換算が中心で次に年齢換算であった（表3-5）。錠剤粉砕は22.3%の学生が経験しており、錠剤粉砕の経験がある学生の56.0%は薬物動態への影響を認識していた（表3-6a、表3-7）。

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（表3-8）。実習学生が体験または見学して難しいと思った項目（表3-9a、図3-9a）は、薬の飲ませ方や薬の味という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3-9aのとおり、実習生が薬の飲ませ方や薬の味の説明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3-9a）。

## 3.2 平成30年度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104名に行ったアンケート調査結果を表3-1～表3-8及び表3-9bに示した。その結果、約90%の学生が実務実習で小児科処方を経験していた(表3-1)。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、抗菌薬(80.8%)が最も多く、次いで抗アレルギー薬(53.8%)、中枢神経系薬(16.3%)、消化器系薬(11.5%)、心血管系薬(8.7%)であった(表3-2)。これらは、平成29年度のアンケート結果と同様の傾向であった(図3-1, 図3-2)。

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72.1%及び70.2%)が最も多く、次いで液剤(44.2%)、錠剤(26.0%)であった(表3-3a)。平成29年度のアンケートでは液剤が回答項目に入っていなかったが、液剤はその服用のしやすさから小児用医薬品に望ましい剤型の一つであるため、平成30年度のアンケートで追加したところ、散剤及びドライシロップに次いで使用実績が多いことを確認できた(表3-3a, 図3-3a)。薬効群と剤型に関する補足質問への回答においても、表3-2や表3-3aと同様の傾向が確認できた(表3-3b)。

平成30年度のアンケートで、小児適応の有無及び小児用量について添付文書で容易に確認できたかどうかを調査した結果、それぞれ約40%及び約50%が難しいとの回答であった(表3-4a, 図3-4a)。小児には適用外である薬剤について、医師に疑義照会をしたとの回答が13.5%、事前に処方医と情報共有していたため照会しなかったとの回答が18.2%であったが、一方、成人と同様に扱ったとの回答が0%、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との回答が23.1%と、小児に適応外と分かって対応した薬局は約30%であり、そのままにした薬局が約70%認められた(表3-4b)。平成29年度と比べると、疑義照会をした率が10%高くなり、成人と同様に扱ったという回答は認められなかった(図3-4b)。

添付文書上に小児用の記載がない薬剤の場合の用量確認は体重換算が中心で次に年齢換算であった(表3-5, 図3-5)。錠剤粉碎は28.8%の学生が経験しており、

錠剤粉砕の経験がある学生の51.4%は薬物動態への影響を認識していた(表3-6a, 表3-7). これは平成29年度の調査結果とほぼ同様の傾向であった(図3-6a, 図3-7). また, 平成30年度のみ補足質問では, 8.7%がカプセルの内容物を取り出して調剤した経験があった(表3-6b, 図3-6b).

さらに, 小児用医薬品の服薬指導について, 平成29年度と同じく, 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(表3-8). これは, 平成29年度と同様の結果であった. 実習学生が体験または見学して難しいと思った項目は, 薬の飲ませ方や薬の味という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(表3-9b, 図3-9b). 平成29年度の結果と比較すると, 薬の味の回答率が減少した一方で, 小児用量(投与量の確認, 添付文書で判断しにくい等)の回答率が増加し, 幼稚園, 保育園や学校という環境での服薬とその指導が新たに追加された. さらに, 平成30年度の方が患児に直接説明しようとする状況が多かったことが示唆された(表3-9b).

表 3-1 長期実務実習を終えた薬学部学生へのアンケート結果（問 1）

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？		
回答%	平成29年度 (N=94)	平成30年度 (N=104)
調剤薬局であったが、病院ではない	40.4	30.8
病院ではあったが、調剤薬局ではない	7.4	5.8
調剤薬局、病院の両方である	40.4	50.0
ない	9.6	11.5
覚えていない	2.1	1.0
無回答	0	0

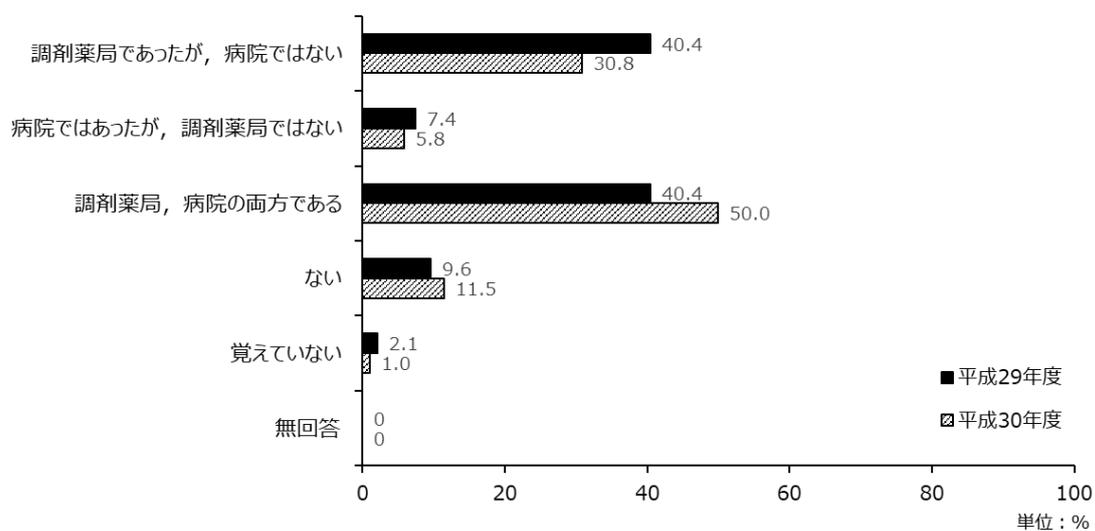


図 3-1 長期実務実習を終えた薬学部学生へのアンケート結果（問 1）

表 3-2 長期実務実習を終えた薬学部学生へのアンケート結果（問 2）

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）		
回答%	平成29年度 (N=85)	平成30年度 (N=104)
抗菌薬	90.4	80.8
抗アレルギー薬	55.4	53.8
消化器系の薬物	25.3	11.5
心血管系の薬物	13.3	8.7
中枢神経系の薬物	24.1	16.3
抗がん薬	3.6	1.9
その他	7.2	3.8
無回答	0	1

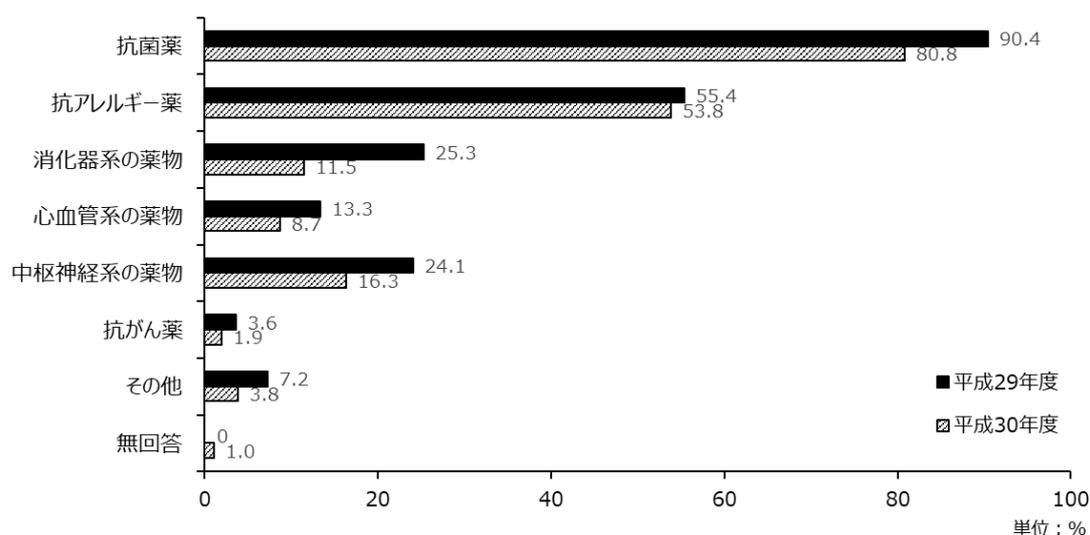


図 3-2 長期実務実習を終えた薬学部学生へのアンケート結果（問 2）

表 3-3a 長期実務実習を終えた薬学部学生へのアンケート結果（問 3）

問3 どのような剤型でしたか？（複数回答可）		
回答%	平成29年度 (N=83)	平成30年度 (N=104)
ドライシロップ	75.9	70.2
散剤	78.3	72.1
錠剤	16.9	26.0
注射剤	7.2	4.8
液剤	—	44.2
カプセル	—	4.8
無回答	0	0

—：平成 29 年度は回答項目に入っていなかった

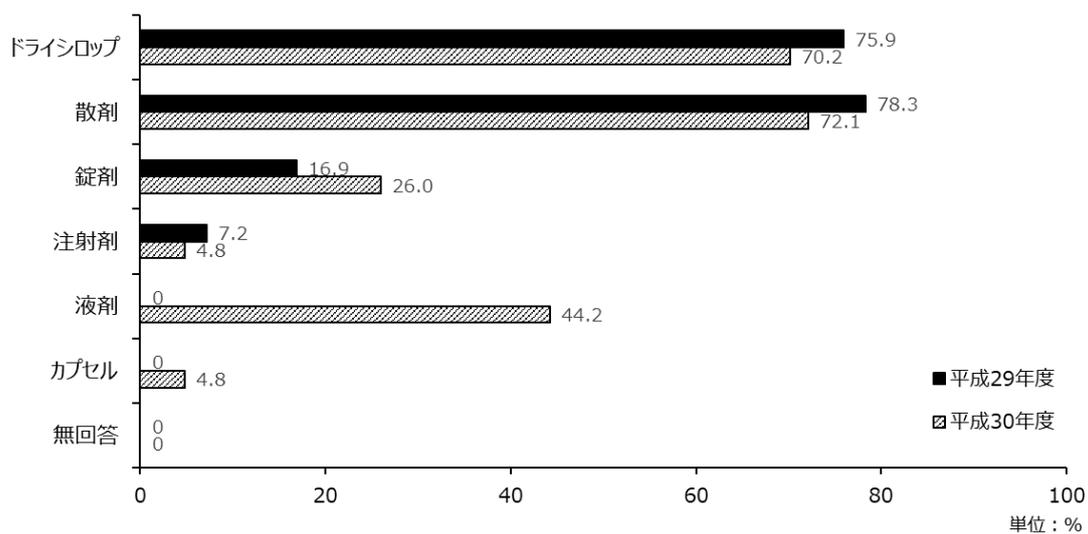


図 3-3a 長期実務実習を終えた薬学部学生へのアンケート結果（問 3）

表 3-3b 長期実務実習を終えた薬学部学生へのアンケート結果（問3補）

問3補（平成30年度のみ） 問2及び3で一番記憶している薬剤の，薬効群と剤型を教えてください	
薬効群	剤型
抗菌薬	散剤 25（うち，フロモックス小児用細粒 3） ドライシロップ 18 液剤 1
抗アレルギー薬	ドライシロップ 3 散剤 3（ドライシロップと散剤 1） 錠剤 2（うち，チュアブル錠 1） 液剤 2 液，錠，散 1
抗アレルギー薬 と消化器系薬	ドライシロップ 1
中枢神経系薬	シロップ（内用液） 3（アトモキセチン塩酸塩） カプセル 1 散剤 1 錠剤 1
その他 解熱剤	ドライシロップ 1 剤型不明 1
抗がん薬	注射剤 1

表 3-4a 長期実務実習を終えた薬学部学生へのアンケート結果（問 4a）

問4a（平成30年度のみ） 小児適応があるかどうかや小児用量は，添付文書で容易に確認できましたか？		
回答%	小児適応の確認	小児用量の確認
容易	43.3	34.6
難しい	41.3	51.0
無回答	15.4	14.4

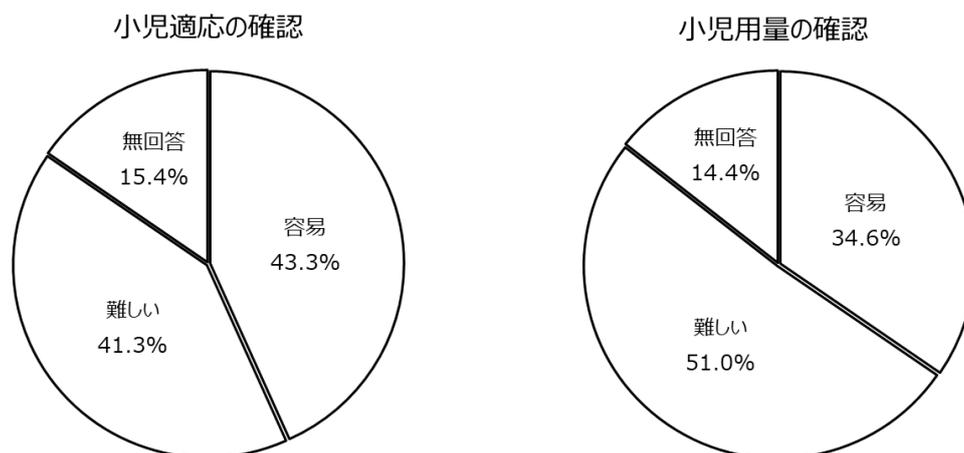


図 3-4a 長期実務実習を終えた薬学部学生へのアンケート結果（問 4a）

表 3-4b 長期実務実習を終えた薬学部学生へのアンケート結果（問 4b）

問4b 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？		
回答%	平成29年度 (N=86)	平成30年度 (N=104)
疑義照会をしていた	3.5	13.5
処方医師と事前に情報共有していた	23.3	18.2
適応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	20.9	23.1
成人患者の場合と同様に扱っていた	52.3	0
わからない	0	0
無回答	0	42.3

（複数回答）「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」3名

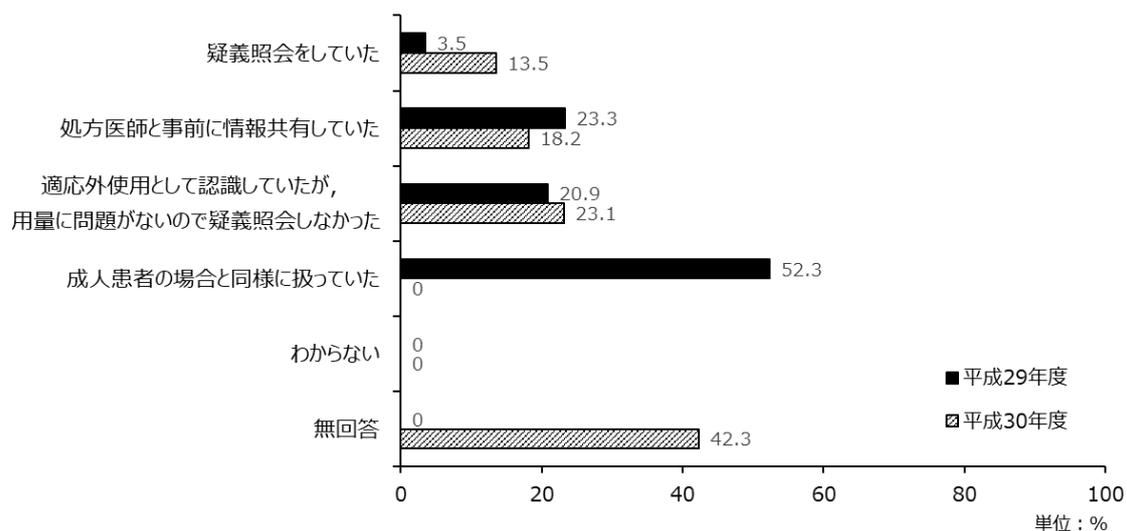


図 3-4b 長期実務実習を終えた薬学部学生へのアンケート結果（問 4b）

表 3-5 長期実務実習を終えた薬学部学生へのアンケート結果（問 5）

問5 添付文書上に小児用薬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？		
回答%	平成29年度 (N=84)	平成30年度 (N=104)
von Harnack の表を用いて算出	4.8	6.7
Augsberger の II 式を用いて算出	4.8	7.7
体表面積を計算して算出	1.2	0
年齢から算出	21.4	9.6
体重を確認して算出	53.6	33.7
無回答	16.7	29.8

（複数回答）年齢または体重 9名，von Harnack の表または体表面積 1名，  
Augsberger の II 式または年齢 2名，体表面積または体重 1名

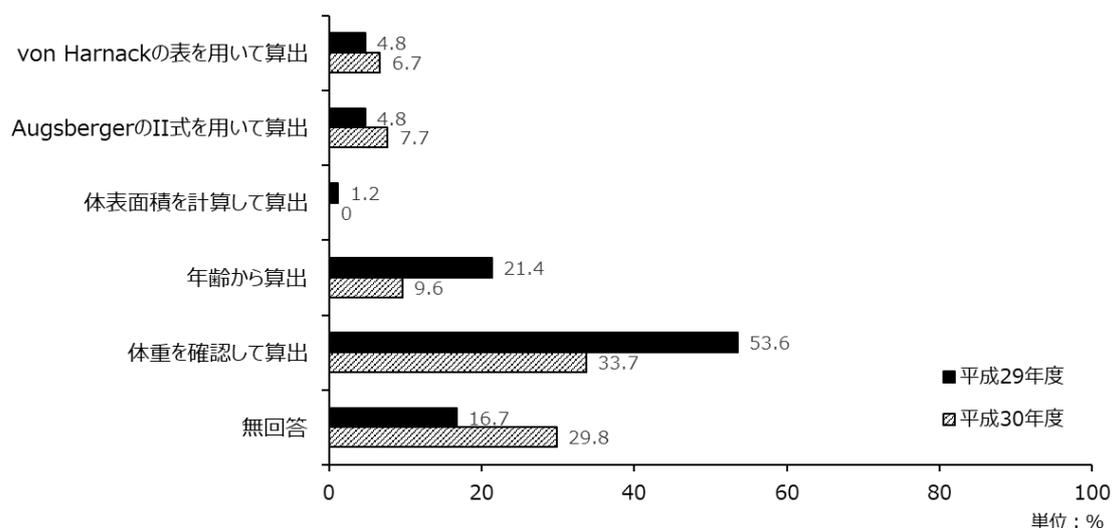


図 3-5 長期実務実習を終えた薬学部学生へのアンケート結果（問 5）

表 3-6a 長期実務実習を終えた薬部学生へのアンケート結果（問 6）

問6 小児科の処方箋を調剤した際に、錠剤粉碎を行った経験はありますか？		
回答%	平成29年度 (N=94)	平成30年度 (N=104)
経験がある	22.3	28.8
経験がない	52.1	50.0
覚えていない	16.0	9.6
無回答	9.6	11.5

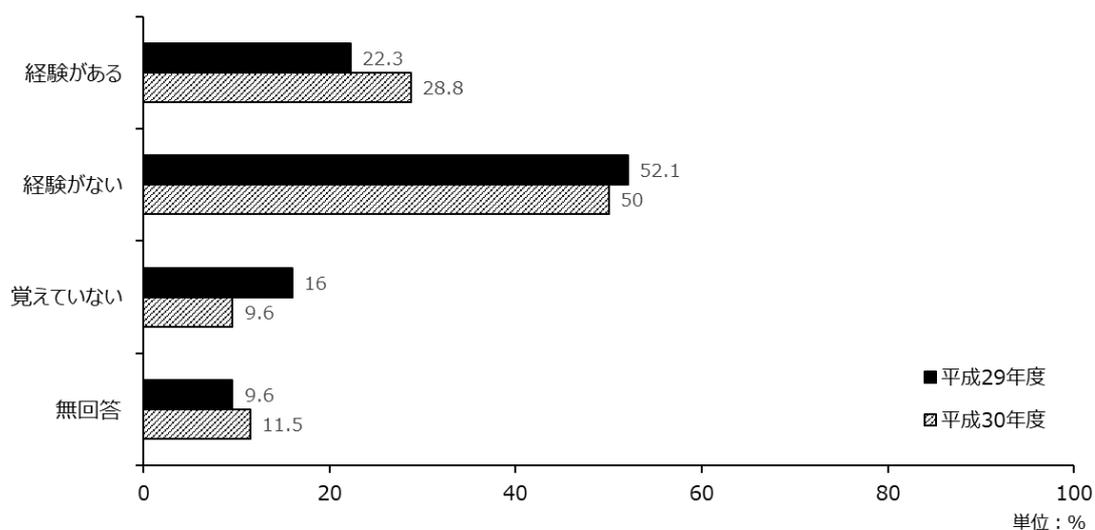


図 3-6a 長期実務実習を終えた薬学部学生へのアンケート結果（問 6）

表 3-6b 長期実務実習を終えた薬部学生へのアンケート結果（問 6 補）

問6補（平成30年度のみ） 小児科の処方薬を調剤した際に，カプセルの内容物を取り出した経験はありますか？	
経験がある	8.7%
経験がない	78.8%
覚えていない	1.9%
無回答	10.5%

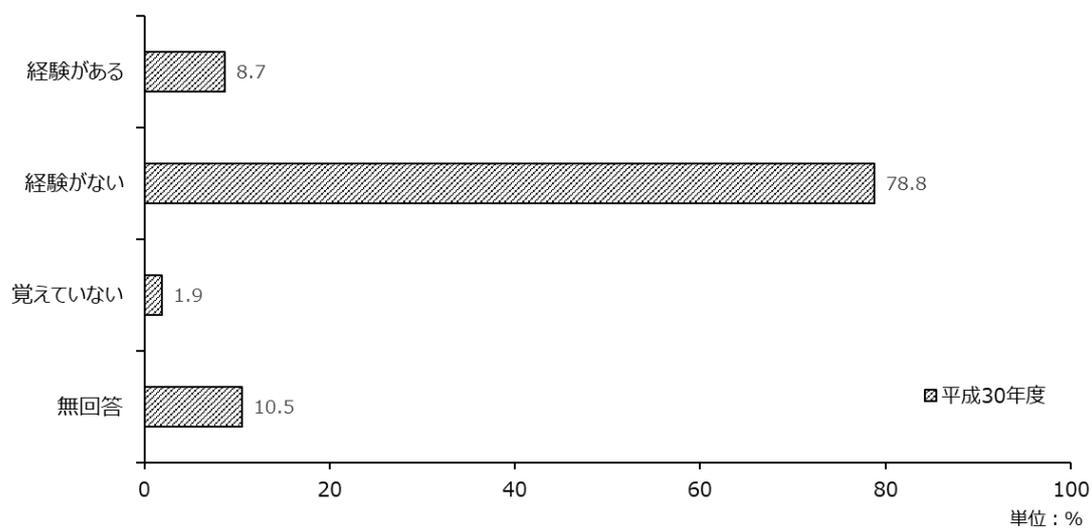


図 3-6b 長期実務実習を終えた薬学部学生へのアンケート結果（問 6 補）

表 3-7 長期実務実習を終えた薬部学生へのアンケート結果（問 7）

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		
回答%	平成29年度	平成30年度
変わる可能性を了解していた	56.0	51.4
変わる可能性について意識していなかった	24.1	30.3
覚えていない	19.9	18.3

\*無回答（経験なし）を除いて集計

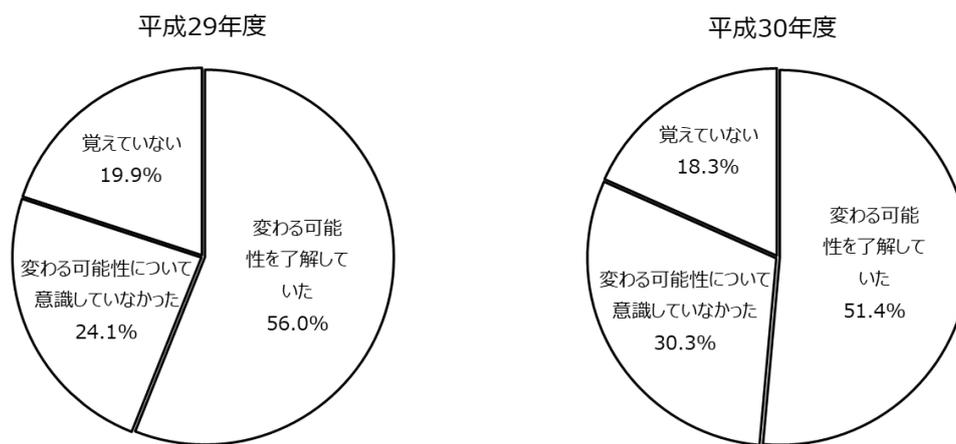


図 3-7 長期実務実習を終えた薬学部学生へのアンケート結果（問 7）

表 3-8 長期実務実習を終えた薬部学生へのアンケート結果（問 8）

問8 小児用薬の服薬指導をしましたか？（複数回答可）		
回答%	平成29年度 (N=94)	平成30年度 (N=104)
保護者に服薬指導をした	43.6	45.2
小児に服薬指導をした	8.5	9.6
指導薬剤師の服薬指導を見学した	25.5	27.9
しなかった	29.8	32.7
無回答	12.8	0

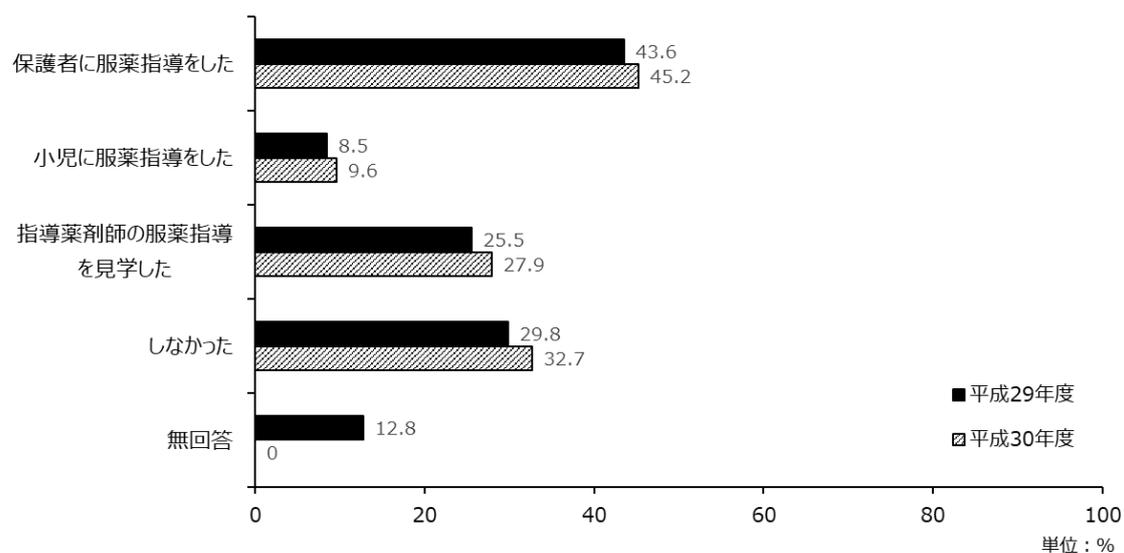


図 3-8 長期実務実習を終えた薬学部学生へのアンケート結果（問 8）

表 3-9a 小児医薬品の服薬指導で難しいと感じた例（平成 29 年度）

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

表 3-9b 小児医薬品の服薬指導で難しいと感じた例（平成 30 年度）

薬の味	
1	薬の味を伝えること
2	薬の味, におい
3	苦い薬
薬の飲ませ方	
1	薬の飲ませ方
2	年齢に応じた薬の飲ませ方
3	初めて錠剤や散剤を飲む患者への説明
4	飲める剤型かが不明
コミュニケーション	
1	母親がかなり心配している様子だった. 不安にならないような丁寧な表現
2	質問がとても多かった
3	手短で分かりやすい最低限の説明
4	いつから小児本人に説明して良いかの線引き
5	小児に対する説明での言葉の選び方
保護者・本人への分かりやすい説明	
1	服薬指導の際の言葉の選び方
2	小児に出る副作用の行動と態度を説明
3	副作用の説明の仕方（保護者と小児の両方）
4	保護者と本人の両方に理解してもらえる説明
5	薬物相互作用の説明
小児用量	
1	投与量の確認（小児用量がよくわからない）
2	小児用量の記載がない
服薬場所	
1	幼稚園, 保育園や学校という環境での服薬とその指導

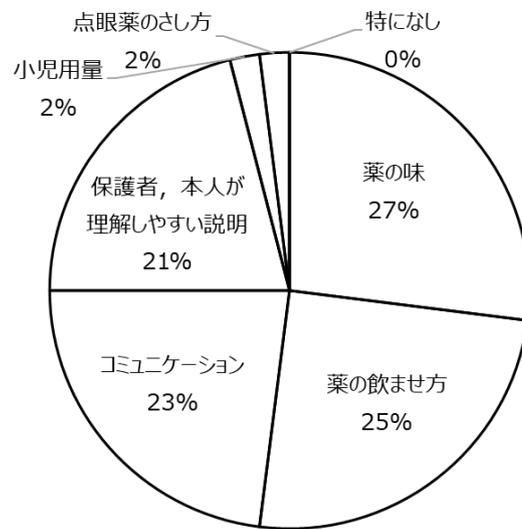


図 3-9a 問 8 で小児用薬の服薬指導経験ありと回答したもののうち、  
難しいと感じたこと（平成 29 年度）

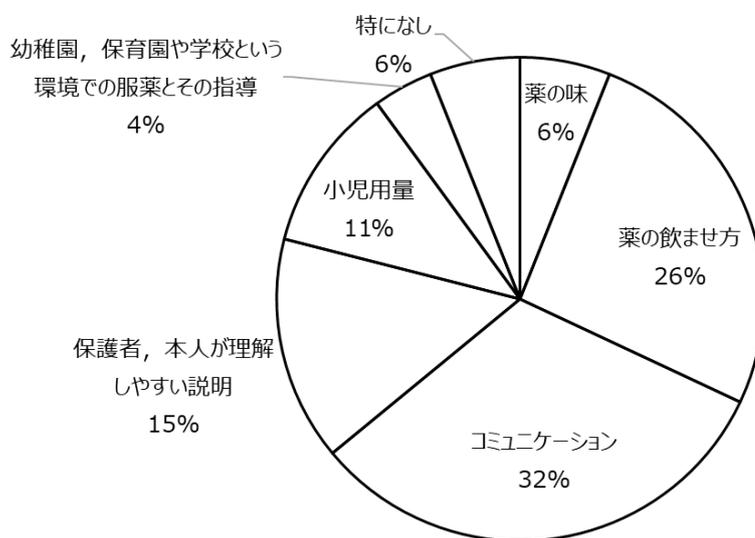


図 3-9b 問 8 で小児用薬の服薬指導経験ありと回答したもののうち、  
難しいと感じたこと（平成 30 年度）

## 4. 考察

### 4.1 小児用医薬品の適応症

今回のアンケート調査で小児への調剤経験ありとされた医薬品の適応症について考察するため、PMDA 小児用医薬品ワーキンググループの調査結果<sup>6)</sup>を参照した。平成21年度～平成25年度に小児の用法・用量が承認された品目の分野別分布では、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、今回のアンケート結果の調剤経験とほぼ合致している。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ない。現状、臨床現場では添付文書に小児の用法・用量が明記されていなくても、医療上の必要性から、熟慮された上で小児への投与が行われる場合もある。今後、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。

### 4.2 小児用医薬品の剤型

アンケート結果で、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、カプセルの開封や錠剤の粉砕は、製剤の安定性や生物学的同等性を変化させる、または用量ミスを引き起こす可能性がICH E11(R1)<sup>8)</sup>で示唆されている。すでに本邦で承認されている経口固形製剤の剤型や処方を変更する場合、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<sup>28)</sup>又は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<sup>29)</sup>に従い、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、粉砕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、製薬企業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高さのため、小児用に錠剤を粉碎したり、散薬では乳糖などで希釈散剤を院内製剤化することがあるのが実状である。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、賦形剤との配合変化、賦形剤による嵩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<sup>30)</sup>。アンケートでは、錠剤の粉碎での注意点を認識していた学生は錠剤粉碎の経験がある学生の半数以上であったが、認識していない学生も認められた。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より高まるような教育が大学に求められると考える。

### 4.3 小児用医薬品と薬剤師

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」<sup>31)</sup>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

る。アンケート調査により明らかとなった課題、特に添付文書に小児の用法・用量が明記されていない場合の調剤方法とその注意点については、患児や保護者への適切な説明方法も含め、薬学部での教育において明確に指導する必要がある。

アンケート調査では、患児や保護者に対するコミュニケーションに困難さを感じた回答が挙げられた。この点については、薬剤師に必要なスキルとして求められている一方で、製薬企業側からの情報提供の拡充も重要な要素と考える。製薬企業では個々の医薬品に対する医療現場からの要望がコールセンターやMRを通じて収集されている。製薬企業の知的財産保護の観点から提供できる情報が限られるという課題はあるものの、その懸念がない範囲内で、薬剤師が患児や保護者により分かりやすく説明できるような情報提供を行うことは、医薬品の適正使用にも繋がるものである。特に、小児用医薬品のように薬剤師から患者への説明に難しさを伴うような場合について、薬剤師が製薬企業から入手した情報に対するニーズを伝えやすくなり、かつ、製薬企業から薬剤師に焦点を置いた情報提供の仕組みを、製薬企業側が準備・提供することは有用と考える。このような薬剤師に向けた取り組みを既に実施済みの製薬企業はあるかもしれないが、医療現場・薬剤師における小児用医薬品に関するニーズが、よりスムーズに製薬企業側にフィードバックされる環境は、製薬企業において小児用医薬品をより早期に開発・上市できる開発戦略の構築及び遂行にも貢献できるはずである。例えば、ICTを活用し、個々の医薬品についての製薬企業への質問や要望だけでなく、薬剤師向けのアプリケーションサービスを用いた小児用医薬品に関する一般的なアンケート調査など、製薬企業側が広範な情報をデータベースに集積し、将来の小児用医薬品の開発戦略に活用していく、というスキームが有用と考える。

## 第4章 総括

第2章において、抗てんかん薬を題材として取り上げ、企業における小児用医薬品の開発戦略や PMDA における承認審査の経緯等を調査した。その結果、より早期に小児用医薬品を医療現場に届けるための方策の一つとして、成人用製剤の開発と併行して、又は可能な限り開発早期の段階から小児用剤型の製剤開発を行い、小児用剤型を用いた臨床開発計画を早期に立案し、規制当局との議論の機会を持つことが望ましいと考えられた。なお、臨床開発計画を検討する際、製造販売後の安全監視及びエビデンス蓄積を前提として考えた上で、さらに国際共同治験等を活用して症例数を少しでも多く得ることが重要である。一方で、小児用剤型の製剤開発を行うにあたり、製薬企業側には経済性の課題がある。小児用剤型は成人用剤型に比べて対象患者数が少ないため、製造数量が少なくなるにも関わらず、その製剤開発及び商用製造にかかるコストは成人用剤型と同じかそれ以上になる可能性もあり、採算性の確保が難しい場合がある。その課題を少しでも解決するためには、海外市場と共通の小児用剤型を開発・上市することや、その際に錠剤の製剤開発で得られた知見を活用できるミニタブレットのような小児用剤型を選択することを提案したい。

次に、第3章において、長期実務実習を終えた薬学部学生へのアンケート調査により、医療現場における小児用医薬品の使用状況や課題を明らかにした。薬の飲ませ方や味という問題は、上述の小児用剤型の開発戦略にも深く関わる問題である。小児用剤型を用いた臨床試験を計画する際、個々の薬剤の特性を考慮した上で、様々な投与方法が検討される（例：ゼリー等とともに服用）。臨床試験の段階で、その投与方法に医療現場の要望がどのくらい検討され、反映されているかによって、市販された後の小児用医薬品の使用しやすさが大きく異なってくると思われる。製薬企業側でも、特定の製剤に関する個別のアンケート調査を行うことは可能であるが、本研究で実施したアンケート調査のような観点で、医療現場の薬剤師のニーズについて、より広範な調査が行われ、広く公表されることを期待する。また、薬剤師からの個々の医薬品に対する質問や要望を収集するだけでなく、ウェブ上でアプリケーションを用いたアンケート

調査を行うなど、製薬企業における小児用医薬品開発戦略の策定にフィードバックをできるような環境が整うことを期待する。

本研究では、小児の用法・用量を有する医薬品の開発に関するレギュラトリーサイエンス研究として、小児用医薬品、特に抗てんかん薬について、小児の用法・用量の開発及び審査を調査することで、小児用医薬品の開発戦略において留意すべき事項を明らかとし、また、薬学部学生の長期実務実習におけるアンケートにより、医療現場における小児用医薬品の使用実態及びその課題を明らかにした。小児用医薬品の開発促進に必要と考えられる留意点を図4-1にまとめた。必要とされる小児用医薬品をより早期に患者に届けるためには、製薬企業、医療現場・薬剤師、規制当局のそれぞれが単独で取り組むだけではなく、製薬企業が主軸となって、開発早期からの規制当局との相談や、薬剤師からのニーズ（剤型や服薬方法）を円滑に収集する仕組みを構築・活用するなど、より密な情報交換・議論を積極的に進めていくことを提案する。

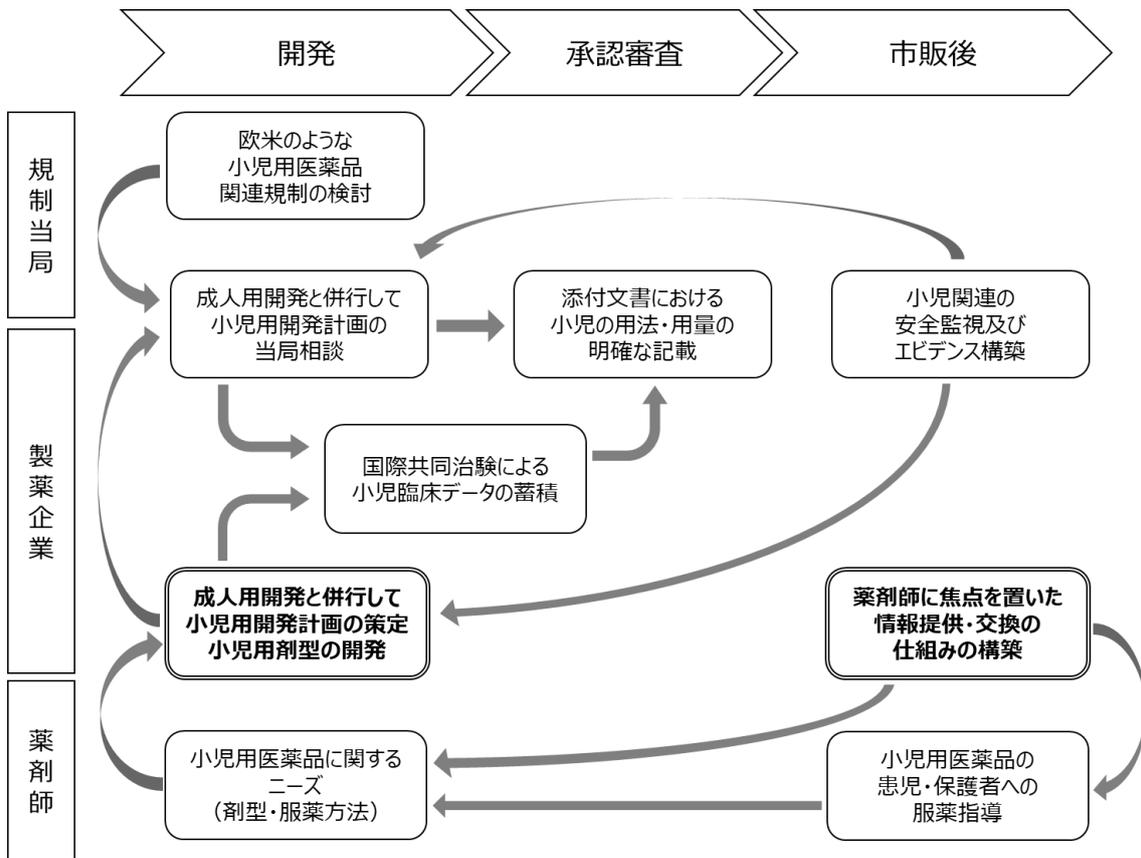


図 4-1 小児用法・用量の開発を促進するための留意点  
(製薬企業・規制当局・薬剤師)

## 発表論文目録

本研究の一部は、以下の論文に公表した。

### 【主論文】

青木 孝文，西村（鈴木） 多美子：近年に承認された抗てんかん薬における小児用法・用量の開発に関するレギュラトリーサイエンス研究，就実大学薬学雑誌，6, 37-49, 2019.

### 【副論文】

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－，就実論叢，47，247-260，2018.

西村（鈴木） 多美子，田中 伸枝，青木 孝文：上皮成長因子受容体，血管内皮増殖因子受容体を介する情報伝達系を標的とする抗体医薬品と受容体チロシンキナーゼ阻害薬のレギュラトリーサイエンス，就実大学薬学雑誌，3, 27-36, 2016.

## 参考文献

- 1) 内閣府：第4期科学技術基本計画. 2011.  
<https://www8.cao.go.jp/cstp/kihonkeikaku/4honbun.pdf> (2018.12.28.)
- 2) 西村（鈴木）多美子，田中 伸枝，青木 孝文：上皮成長因子受容体，血管内皮増殖因子受容体を介する情報伝達系を標的とする抗体医薬品と受容体チロシンキナーゼ阻害薬のレギュラトリーサイエンス，就実大学薬学雑誌，3，27-36，2016.
- 3) EMA：Paediatric Regulation. 2007.  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000068.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000068.jsp) (2018.7.20.)
- 4) FDA：Best Pharmaceuticals for Children Act. 2002.  
<http://old.iss.it/binary/farm/cont/Best%20Pharmaceuticals%20for%20Children%20Act.%20BPCA%202002.1178718017.pdf> (2018.7.20.)
- 5) FDA：Pediatric Research Equity Act. 2003.  
<https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-108publ155/html/PLAW-108publ155.htm>  
(2018.7.20.)
- 6) 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. 2015.  
<https://www.pmda.go.jp/files/000205909.pdf> (2018.7.20.)
- 7) 厚生省医薬安全局審査管理課長：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について（平成12年12月15日付，医薬審第1334号）  
<http://www.pmda.go.jp/files/000156072.pdf> (2018.12.28.)

- 8) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長：小児集団における医薬品開発の臨床試験に関するガイダンスの補遺について（平成29年12月27日付，薬生薬審発1227第5号）  
<http://www.pmda.go.jp/files/000222107.pdf>（2018.9.8.）
- 9) EMA : Reflection Paper: Formulations of Choice for The Paediatric Population. 2006.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003782.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003782.pdf)（2018.9.8.）
- 10) 日経 BP 社：てんかん治療薬，研究開発と市場・産業動向，日経バイオ年鑑2017，701-707頁，2016.
- 11) 日本神経学会：てんかん診療ガイドライン改訂について，てんかん診療ガイドライン2018，vii-xi 頁，2018.
- 12) 青木 孝文，西村（鈴木） 多美子：近年に承認された抗てんかん薬における小児用法・用量の開発に関するレギュラトリーサイエンス研究，就実大学薬学雑誌，6, 37-49, 2019.
- 13) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構：医療用医薬品の添付文書  
<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>（2018.7.20.）
- 14) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構：審査報告書  
<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>（2018.7.20.）
- 15) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構：医薬品リスク管理計画  
<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>（2018.7.20.）

- 16) 厚生労働省：医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議における検討事項  
<https://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/02/dl/s0208-9c.pdf> (2018.10.6.)
- 17) 厚生労働省医薬食品局安全対策課長：医薬品リスク管理計画指針について（平成24年4月11日付，薬食安発0411第1号，薬食審査発0411第2号）  
<https://www.pmda.go.jp/files/000145482.pdf> (2018.9.8.)
- 18) 厚生労働大臣：医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令等の一部を改正する省令（平成29年10月26日付，厚生労働省令第116号）  
<https://www.pmda.go.jp/files/000220766.pdf> (2018.12.28)
- 19) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構：申請資料概要  
<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/> (2018.9.8.)
- 20) WHO : WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. 2012.  
[http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/expert\\_committee/TRS-970-pdf1.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/expert_committee/TRS-970-pdf1.pdf) (2018.9.8.)
- 21) Anderson VE, Hauser WA, Rich SS : Genetic heterogeneity in the epilepsies, Adv Neurol, 44, 59-75, 1986.
- 22) Aleksandar A, Rok D, Mirjana G, Odon P: Mini-tablets: a contemporary system for oral drug delivery in targeted patient groups, Expert Opin. Drug Deliv. 12(1), 65-84, 2015.

- 23) 臨床研究法（平成29年法律第16号）  
<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000173367.pdf>（2018.10.6.）
- 24) 臨床研究法施行規則（平成30年2月28日，厚生労働省令第17号）  
[https://www.mhlw.go.jp/web/t\\_doc?dataId=80ab6260&dataType=0&pageNo=1](https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=80ab6260&dataType=0&pageNo=1)  
（2018.10.6.）
- 25) Kwan P, Brodie MJ.: Early Identification of Refractory Epilepsy, N Engl J Med, 342:314-319, 2000.
- 26) Sillanpää M, Shinnar S.: Long-term mortality in childhood-onset epilepsy, N Engl J Med, 363: 2522-2529, 2010.
- 27) 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－，就実論叢，47，247-260，2018.
- 28) 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](http://www.nihs.go.jp/drug/be-guide/GL120229_zaikei.pdf)（2017.7.27.）
- 29) 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](http://www.nihs.go.jp/drug/be-guide/GL120229_shohou.pdf)（2018.12.28.）

- 30) 石川洋一：小児製剤に求めること，薬剤学，75，28-31，2015.
- 31) 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）

## 謝辞

本博士論文は、筆者が就実大学大学院 医療薬学研究科 疾病治療薬学専攻に在学中に行った研究をまとめたものです。

本研究を含め、在学中を通して多大なるご指導及びご支援を賜りました就実大学大学院 医療薬学研究科 臨床医薬品評価学 西村（鈴木）多美子教授に深謝申し上げます。また、本研究において重要なご支援を賜りました就実大学薬学部薬学科 薬物療法設計学 柴田隆司教授に万謝申し上げます。

そして、本論文をご査読いただき、貴重なご意見を賜りました就実大学大学院 医療薬学研究科 病態画像解析学 洲崎悦子教授，並びに，就実大学大学院 医療薬学研究科 臨床医薬品評価学 末丸克矢教授に感謝申し上げます。

最後に、いつも温かく見守り、心の支えとなり、元気を与えてくれる妻と子供達に心より感謝申し上げます。