

原著論文

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

青木 孝文^{1), 2)}, 西村 (鈴木) 多美子^{1), 3)}

¹⁾ 就実大学大学院医療薬学研究科, ²⁾ MSD 株式会社, ³⁾ 就実大学薬学部

Regulatory science study on development of pediatric dosage and administration for recently approved antiepileptic drugs

Takafumi Aoki^{1), 2)}, Tamiko Suzuki-Nishimura^{1), 3)}

¹⁾ Graduate School of Clinical Pharmacy, Shujitsu University, ²⁾ MSD K.K.,

³⁾ School of Pharmacy, Shujitsu University

(Received 29 October 2018; accepted 19 November 2018)

Abstract: Recently, pediatric medicine has been considered to be important in the world. However, it is recognized that there are significant challenges specific for development of pediatric medicine. Since around 70 to 80% of epileptic patients become the ill during childhood, we focused on several cases of pediatric development for antiepileptic drugs in order to clarify the challenges and to consider more desirable development strategy for pediatrics. Specifically, we investigated formulations, development history, regulatory review, approval condition and risk management plan for the antiepileptic drugs. For some of the drugs, pediatric dosage and administration with pediatric formulations were developed according to requests from The Evaluation Committee on Unapproved or Off-labeled Drugs with High Medical Needs and there was a time lag of three to six years from the original approval for adults. During regulatory review, description of dosage and administration for labelling was reviewed in details and revisions of the description were requested for clarification. In addition, regardless of approval condition nor risk management plan, applicants were requested to appropriately collect information of actual use in clinical practice as post-marketing surveillances because there are limited experiences for pediatric patients in clinical studies during development. It should be beneficial to start development for pediatric formulations and clinical studies for pediatrics from earlier phase with new frameworks (e.g., similar pediatric regulations to the US or EU, promoted opportunities of official consultation for pediatric development) so that pediatric patients can access appropriate medications in a timely manner.

Keywords: pediatric medicine, antiepileptic drugs, pediatric formulations, post-marketing surveillance

緒言

先進諸国では少子高齢化が進んでいる。欧米においては小児期医療に注力されており、欧州では Paediatric Regulation¹⁾ (2007 年)、米国では Best Pharmaceuticals for Children Act²⁾ (2002 年) や Pediatric Research Equity Act³⁾ (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、(独) 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) 内でも小児の用法・用量承認取得に関する検討が行われている⁴⁾。小児医薬品の開発には、対象が多様な集団であること、剤型や薬物動態など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。このような背景を踏まえ、小児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、患者の 7~8 割が小児期に発病するとされている「てんかん」に対する医薬品の開発を例にとり⁵⁾、小児の用法・用量の開発戦略、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。

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、小児の用法・用量を有するものについて、添付文書⁶⁾及び PMDA の審査報告書⁷⁾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⁸⁾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。

結果

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 1a,b,c)。

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。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 1a)。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 1b)。ビガバトリン及びミダゾラムは、それぞれ点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 1c)。

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 2a,b)。

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」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 2a)。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 2a,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。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・研究報告が累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 2b）。

表 1a 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、効能及び効果並びに用法・用量(1)

一般名	ペランパネル水和物	レベチラセタム	トピラマート
販売名	フィコンパ錠 2mg, 同 4mg	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%
剤型	フィルムコーティング錠 ➢ 2mg 錠：直径 6.6mm, 厚さ 3.1mm, 質量 105mg ➢ 4mg 錠：直径 8.1mm, 厚さ 4.2mm, 質量 210mg	フィルムコーティング錠 ➢ 250mg 錠：長径約 12.8mm, 短径約 6.0mm, 厚さ約 4.6mm, 重量約 277mg ➢ 500mg 錠：長径約 16.4mm, 短径約 7.7mm, 厚さ約 5.8mm, 重量約 554mg ドライシロップ 点滴静注	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
効能及び効果	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： ○てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む） ○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 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 ○てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む） ○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	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、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。	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 1b 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、効能及び効果並びに用法・用量(2)

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) ➤ 錠小児用2mg：直径4.8mm, 質量40mg ➤ 錠小児用5mg：長径8.0mm, 短径4.0mm, 質量101mg ➤ 錠25mg：直径5.2mm, 質量63mg ➤ 錠100mg：直径8.3mm, 質量253mg
効能及び効果	○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 定型欠伸発作 ○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 ○双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制
用法・用量 (小児)	(1) 単剤療法の場合 (定型欠伸発作に用いる場合) : 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。 (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 ^(注) 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 ^(注) 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。 (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 ^(注) 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。 (3) -ii) (3) -i) 以外の薬剤 ^(注) 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。 注) 薬剤名等の注釈については表 3c を参照

表 1c 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、効能及び効果並びに用法・用量(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%
剤型	散剤	点滴静注
効能及び効果	點頭てんかん	てんかん重積状態
用法・用量 (小児)	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。

表 2a 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	トピラマート
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	トピナ錠 25mg, 同 50mg, 同 100mg トピナ細粒 10%
小児用法・用量の開発の経緯	<p>海外：</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ 2001年5月に臨床試験開始 ➢ 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 ➢ 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 <p>国内：</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ 2005年4月に臨床試験開始 ➢ 2016年3月に承認 	<p>海外：</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ 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 ➢ 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 <p>国内：</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ 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 ➢ 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 ➢ 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 	<p>海外：</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ 1995年7月に英国で最初に承認 ➢ 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 <p>国内：</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ 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 ➢ 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 ➢ 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

表 2b 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	ラモトリギン	ビガバトリン	ミダゾラム
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	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"> ➢ 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 ➢ 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 <p>国内：</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ 2008年10月に承認 	<p>海外：</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ 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 ➢ 1996年に英国で点頭てんかんに対して承認 ➢ 2015年12月時点で欧州及び米国を含む50ヶ国以上で販売 <p>国内：</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ 点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 ➢ 2016年3月に承認 	<p>海外：</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ 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 ➢ てんかん重積状態に対して承認されている国はない <p>国内：</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ 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） ➢ 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 ➢ 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 ➢ 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

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3a,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4mg/dayは含めず8~12mg/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3a)。

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られたが、レベチラセタムでは通常50kg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3b)。

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られた。専門協議後の用法・用量には記載整備がなされていた(表3c)。

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3d)。

ミダゾラムの審査では、ボー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3d)。

表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	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。 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。 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。
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	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。

表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 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	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 ^{注1)} 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 ^{注2)} 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。 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 ^{注2)} 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 400 mg までとする。 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。 ^{注1)} 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
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	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 ^{注1)} 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 ^{注2)} 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。 バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合： (1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 ^{注1)} 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。 (2) (1) 以外の抗てんかん薬 ^{注2)} 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。 ^{注1)} 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 ^{注2)} ゴニサミド、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

表 3d 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	サブリル散分包 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。

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 4a,b）。

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 4a）。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における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 4a）。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。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 4a）、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

神発作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 4b）。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（小児の定型欠神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（小児の定型欠神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 4b）。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 4b）。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 4a 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	ベランパネル水和物	レベチラセタム	トピラマート
販売名	フィコンパ錠 2mg, 同 4mg	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%
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。	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
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）	なし

表 4b 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	ラモトリギン	ビガバトリン	ミダゾラム
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	サブリル散分包 500mg	ミダフレッサ静注 0.1%
承認条件	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。	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。 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。 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。 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。	なし
医薬品リスク管理計画	あり (提出年月 : 2017 年 2 月)	あり (提出年月 : 2018 年 3 月)	あり (提出年月 : 2014 年 9 月)

考察

最近承認された抗てんかん薬を取り上げ、小児用法・用量設定のための企業努力、PMDA での承認審査の経緯、承認のための承認条件や医薬品リスク管理計画を比較検討した。

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の集積の指導、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議⁹⁾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、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¹⁰⁾。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)¹¹⁾ が重要としており、欧州 European Medicines Agency (EMA) の Reflection Paper¹²⁾ においては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。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、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ある。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場合も考えられる。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。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¹³⁾、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。医薬品規制調和国際会議（ICH）の「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 E11(R1)¹⁴⁾ 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。小児用剤型を早期に開発することで、結果的に、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。

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¹⁵⁾、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。

欧米のように成人の開発過程で小児医薬品の開発の検討が義務づけられていない日本では、小児用剤型の製剤開発には長期間を要する場合がある。しかし、小児が服用しやすい剤型の製剤開発を早期に行っておくことで、小児患者がより早く医薬品にアクセスできるようになると考える。

調査の結果からは、小児用薬開発を円滑に進めるための一定の法則性を見出すことは困難であったものの、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、早期から小児医薬品の開発に着手することが望ましいと考える。そのためには、欧米のような規制の枠組み、あるいは、開発段階で企業から早期に PMDA に相談しやすくなる枠組みを設けることなどが、小児医薬品の開発促進のための方策になりえると考ええる。

また、平成 30 年 4 月に施行された臨床研究法¹⁶⁾及び臨床研究法施行規則¹⁷⁾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されていると考える。

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¹⁸⁾¹⁹⁾、小児用や難治性てんかんの薬剤開発が望まれる。

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。

利益相反

著者である青木孝文は MSD 株式会社の社員だが、本研究に対する企業からの資金援助はない。

引用文献

- 1) EMA Paediatric Regulation
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000068.jsp (2018 年 7 月 20 日)
- 2) FDA Best Pharmaceuticals for Children Act
<http://old.iss.it/binary/farm/cont/Best%20Pharmaceuticals%20for%20Children%20Act,%20BPCA%202002.1178718017.pdf> (2018 年 7 月 20 日)
- 3) FDA Pediatric research Equity Act
<https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-108publ155/html/PLAW-108publ155.htm> (2018 年 7 月 20 日)
- 4) 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 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
<https://www.pmda.go.jp/files/000205909.pdf> (2018 年 7 月 20 日)
- 5) てんかん治療薬, 日経バイオテク編, 日経バイオ年鑑 2017 研究開発と市場・産業動向, 701-707 頁, 日経 BP 社, 東京, 2016 年.
- 6) 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 年 7 月 20 日)
- 7) 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 年 7 月 20 日)
- 8) 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 年 7 月 20 日)
- 9) 「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 年 10 月 6 日)
- 10) 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 年 9 月 8 日)
- 11) WHO WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations (2012年)
http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/expert_committee/TRS-970-pdf1.pdf (2018 年 9 月 8 日)
- 12) EMA Reflection Paper: Formulations of Choice

- for The Paediatric Population (2006年)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003782.pdf (2018年9月8日)
- 13) 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)
- 14) 医薬品規制調和国際会議 「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 (ICH E11(R1))
<http://www.pmda.go.jp/files/000222107.pdf>
 (2018年9月8日)
- 15) 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年9月8日)
- 16) 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年10月6日)
- 17) 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 (2018年10月6日)
- 18) Kwan P, Brodie MJ.: Early Identification of Refractory Epilepsy, *N Engl J Med*, 342:314-319 (2000)
- 19) Sillanpää M, Shinnar S.: Long-term mortality in childhood-onset epilepsy, *N Engl J Med*, 363: 2522-2529 (2010)