

5	エナラプリル	高血圧
6	リシノプリル	高血圧
7	ロバスタチン	家族性高コレステロール血症
8	アレンドルネート	骨形成不全(OI)
9	ロラタジン	アレルギー性疾患 (2-5歳)
10	ラニチジン	胃十二指腸潰瘍・逆流性食道炎

表 2 : FDAMA(BPCA)に従い小児への表示が認められた医薬品 (2004年2月現在)

Lovastatin	Isotretinoin	Stavudine	Insulin glargine
Ibuprofen・Motrin	Ibuprofen/Pseudoep hedrine(Motrin)	Gabapentin	Azelastine
Midazolam	Sotalol	Loratadine	Oxaprozin
Abacavir	Didanosine	Metformin	Fluvoxamine
Ranitidine	Famotidine	Enalapril	Ibuprofen・Advil
Lamivudine・HBV	Ibuprofen/Pseudoep hedrine(Advil)	Propofol	Pemirolast
Pimecrolimus	Ammonium Lactate	Cromolyn	Calcitriol
Brimonidine	Sevoflurane	Atovaquone/ proguanil	Ketorolac
Buspirone	Ribavirin/Intron A	Betamethasone	Montelukast
Etodolac	Omeprazole	Mometasone	Tamoxifen
Atrovastatin	Sinvastatin	Cetirizine	Pravastatin
Vinorelbine	Atomoxetine	Fluoxetine	Busulfan
Budesonide	Temozolomide	Moxifloxacin	Oxybutynin
Fluticasone	Fexofenadine	Fentanyl	Foconopril
Lisinopril	Fludarabine	Atovaquone	Orlistat
Amlodipine			

国内における小児医薬品

トシル酸スプラタスト

対象疾患 気管支喘息

用法用量 1回 3mg/kg を1日2回朝食後及び夕食後に投与

標準投与量 (1回投与量)

3歳以上5歳未満 0.75g (トシル酸スプラタストとして 37.5mg)

5歳以上11歳未満 1.5g (トシル酸スプラタストとして 755mg)

11歳以上 2.0g (トシル酸スプラタストとして 100mg)

小児用製剤 あり ドライシロップ

承認時期 2001年6月

非臨床試験

- ・急性毒性試験 幼若ラット 幼若イヌ
- ・亜急性毒性 幼若ラット、幼若イヌ
- ・効力を裏付ける試験 幼若動物の気道アレルギー性炎症
- ・作用機序に関する試験 幼若モルモット (14-15週齢)
- ・薬物動態
幼若ラットによる単回投与、反復投与
幼若ラットと成熟ラットでの動態に差は無かった

実施された臨床試験

- ・薬物動態試験 (単回・反復)
- ・前期第二相オープン試験
- ・後期第二相オープン試験
- ・多施設実薬対照二重盲検試験

試験の詳細

I. 単回および反復経口投与薬物動態試験

1. 対象年齢: 6-14歳 (9.5±2.6歳)

2. 投与量および投与スケジュール

1日目に2または3mg/kg、2日～7日間2mg/kg×3または3mg/kg×2を経口投与

II. 前期第二相オープン試験

1. 対象年齢 6・15 歳
2. 被験者数 22 例 (3 回投与群 12 例、2 回投与群 9 例)
薬物動態測定は分 3 投与群 7 例、分 2 投与群 10 例
3. 投与量及び投与期間
観察期間 3・7 日間、その後 1 回 2mg/kg または 3mg/kg を 1 日目 1 回、2～8 日間 2 または 3 回投与する。継続投与の場合は 6 週間を限度とする。
4. 評価指標
 - ・全般改善度：観察期間時と比較し薬剤投与 1 週間ごとに 7 段階で評価
 - ・最終全般改善度：試験終了日に試験期間全体の最終全般改善度を 7 段階で評価
 - ・総括安全度：4 段階で評価
 - ・有用度：最終全般改善度と総括安全度を総合して 7 段階で評価

III. 後期第二相多施設共同用量設定試験 (封筒法)

1. 対象年齢 4・15 歳 (15kg 以上)
2. 被験者数 193 例 (3 回投与群 12 例、2 回投与群 9 例)
薬物動態測定は分 3 投与群 7 例、分 2 投与群 10 例
3. 投与量及び投与期間
体重 30kg 以上 高用量群 150mg×2 低用量群 75mg×2
体重 15・30kg 高用量群 75mg×2 低用量群 37.5mg×2
対照観察期間を 2 週間としその後 6 週間投与
4. 評価指標
 - ・全般改善度：観察期間時と比較し薬剤投与 1 週間ごとに 7 段階で評価
 - ・最終全般改善度：試験終了日に試験期間全体の最終全般改善度を 7 段階で評価
 - ・総括安全度：4 段階で評価
 - ・有用度：最終全般改善度と総括安全度を総合して 7 段階で評価

※観察項目としての臨床症状
発作の状態、咳嗽、痰、日常生活、夜間睡眠、ピークフロー、
その他の症状 (鼻症状・発熱・皮膚のかゆみ等)
5. 結果

投与量	最終全般改善率(%)	有用度(%)
L 群：1.250-2.125mg/kg	59.3	59.3
M 群：2.215<3.625mg/kg	76.5	74.1
H 群：3.625<5.000mg/kg	72.7	73.3

至適用量域を M 群と推定した

IV. 多施設共同実薬対照並行群間二重盲検試験

1. 対象年齢 3-14 歳 (体重 10kg 以上 50kg 以下)
2. 被験者数 (試験投与症例) 188 例 (治験薬群 96 例、対照薬群 92 例)
3. 投与量及び投与期間
観察期間 2 週間、投与期間 6 週間投与。
体重区分
A 群 (10kg 以上 18kg 未満)、B 群 (18kg 以上 35kg 未満)、C 群 (35kg 以上 50kg 未満)
実薬 0.72g、1.44g、2.16g
対照薬 (ペミロラストカリウムドライシロップ) 0.50g、1.0g、2.0g
4. 評価指標
 - ・全般改善度：観察期間時と比較し薬剤投与 1 週間ごとに 7 段階で評価
 - ・最終全般改善度：試験終了日に試験期間全体の最終全般改善度を 7 段階で評価
 - ・総括安全度：4 段階で評価
 - ・有用度：最終全般改善度と総括安全度を総合して 7 段階で評価※観察項目としての臨床症状
発作の状態、咳嗽、痰、日常生活、夜間睡眠、ピークフロー、
その他の症状 (鼻症状・発熱・皮膚のかゆみ等)
5. 結果
最終全般改善度 治験薬群 56%(91/95)、対照薬群 98% (42/79). で同等性が示された。

V. 長期投与試験

1. 対象年齢 2-14 歳 (平均 7.1 歳±3.3)
2. 被験者数 65 例
3. 投与量および投与期間
観察期間 2 週間後、実薬 0.72g、1.44g、2.16g を 12 週間以上 24 週間

モンテルカスト

適応疾患 気管支喘息

用法用量

6 歳以上の小児にはモンテルカストとして 5mg を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。本剤は、食事の有無に係わらず投与できる。

小児用製剤 あり チュアブル錠

承認時期 2001年6月

データパッケージ：成人データからの外挿

国内での一般臨床試験 参考資料として海外での試験成績を添付

非臨床試験

幼若サルにおける14週間経口投与毒性試験

実施された臨床試験

国内

- ・薬物動態試験
- ・第二相オープン試験

参考資料として提出された外国における臨床試験

- ・単回オープン試験
- ・連続投与薬物動態試験
- ・プラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験（運動誘発試験）
- ・二重盲検無作為化プラセボ対照並行群間試験
- ・長期投与試験

試験の詳細

I. 薬物動態試験

1. チュアブル錠5mgによる反復経口投与試験
2. 対象年齢 9歳から13歳の軽症から中等症の患児(平均10.7歳 平均体重37.4kg)
3. 被験者数 7例
4. 投与量および投与期間 チュアブル錠5mgを7日間反復経口投与(観察期7日間)

II. 第二相多施設共同オープン試験

1. 対象年齢 6歳から16歳未満
2. 被験者数 目標 40症例
結果 安全性解析対象例39例、有効性解析評価症例32例
3. 主要評価項目 投与終了時における全般改善度
4. 試験結果 有効率62.5% (著名改善25.0%/中等度改善37.5%)
5. レビューコメント

小児用量設定の妥当性に対する申請者の見解

- ①対象疾患の病態等が成人と類似していること ②成人での至適用量から類推し

た小児用量での試験成績が成人での結果と類似していること③海外試験成績の体重別層別解析結果により全般改善率・副作用発現頻度で群間差がなく、国内の試験成績と類似していること④申請時にも継続している長期試験の安全率は 98%であり、第二相オープン試験成績、成人における長期投与試験成績と同程度あるいはそれ以上であったことから、成人からの外挿に基づく小児の用量設定は妥当であるとした。

当局は、申請者の提出資料および回答が小児における有効性安全性を強く示唆していることは認めながらも日本人と外国人の人種差（体格差）を踏まえ小児用量が体重当たりで設定されていないことから、市販後臨床試験により用法用量の適切性及び安全性を確認することを求めた。

海外の臨床試験

Ⅲ. 単回投与薬物動態試験（参考資料）

1. 対象年齢 9-14 歳の患児（タナーステージⅡ/Ⅲ）
2. 被験者数/投与量 6mg 9 例、 10mg 9 例

Ⅳ. 連続投与薬物動態試験

1. 試験の種類
期間 1：単回投与単盲検試験
期間 2：14 日間投与プラセボ対照二重盲検群間比較試験
2. 対象年齢 6 - 8 歳の患児
3. 被験者数/投与量 1 期 5mg19 例 / 2 期 5mg14 例 P 5 例

Ⅴ. 二重盲検無作為化プラセボ対照並行群間試験

1. 対象年齢 6-14 歳の慢性気管支喘息患児
2. 被験者数 組み入れ症例 336 例
実薬群 201 例、プラセボ群 135 例
4. 投与期間
2 週間の観察期後、1 日 1 回就寝前にモンテルカスト 5mg またはプラセボを 56 日間投与
5. 評価指標
主要評価項目：FEV_{1.0} 各来院日に測定
重要な副次的評価項目：β 刺激薬総使用量・起床時の PEF・日中症状点数・夜間症状点数
その他の評価項目：喘息に対する QOL・全般評価・夜間覚醒・喘息なしの日・

ステロイド剤の使用・喘息悪化による中止・喘息による学校欠席・ β 刺激薬による可逆性・施設で測定した午前中のPEF

6. 試験の結果（主要評価項目のみ記載）

FEV_{1.0}の変動

投与群	N	平均値 (L)		平均変化率 ±SD(%)	P 値
		観察期	治療期		
プラセボ群	131	1.85	1.93	4.16	<0.001
実薬群	196	1.85	2.01	8.71	

※ 米国では、6歳以上の小児における用量設定後、2-5歳の用量設定を別途実施

プロピオン酸フルチカゾン（点鼻）

対象疾患 アレルギー性鼻炎、血管運動性鼻炎

申請区分 新用量追加

実施された臨床試験

国内

- ・多施設共同無作為実薬対照非盲検化群間比較試験
(対照薬 プロピオンベクロメタゾンエアゾール)

今回の申請は、小児用量の申請のため非臨床試験は実施されていない。

参考資料として提出された海外における臨床試験

- ・プラセボ対照二重盲検試験 4試験
- ・実薬対照二重盲検試験

試験の詳細

I：多施設共同無作為化非盲検化群間比較試験

1. 年齢層 5-15歳の小児通年性アレルギー性鼻炎患者
2. 被験者数 101例（治験薬群 50例、対照薬群 51例）
3. 用法用量および投与期間
4-7日のスクリーニング後 治験薬または対照薬のいずれかを各鼻腔に1噴霧を1日2回（起床前、就寝前）に2週間投与。
4. 評価項目
 - ・主要評価項目：アレルギー日誌からの3主徴スコア（くしゃみ、鼻汁、鼻閉の合計スコア）の平均値

- ・その他の評価項目： 症状別スコア推移・噴霧後の液ダレ

海外の臨床試験

II. プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験

1. 年齢：4-12歳（通年性または非アレルギー性）鼻炎患者
2. 対象患者：
415例（FP100群 138例、FP200群 136例、プラセボ群 141例）
3. 投与期間：4週間
4. 主要評価項目： 鼻閉あるいは鼻汁の無症状日数（投与期間28日のうち患者日誌で各症状スコアが0であった日数）

III. プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験

1. 年齢：4-11歳
2. 対象患者：重症季節性アレルギー性鼻炎患者
250例（FP100群 84例、200群 FP81例、プラセボ群 81例）
3. 投与期間：4週間
4. 主要評価項目： ①症状の合計スコア（1、2週間後のくしゃみ、鼻閉、鼻汁、鼻のかゆみについて0~100mmのビジュアルアナログスケールで評価した合計値）
②投与終了後の全般改善度

IV. プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験

1. 年齢：4-11歳
2. 対象患者：中等症から重症の季節性アレルギー性鼻炎患者
249例（FP100群 83例、FP200群 83例、プラセボ群 83例）
3. 投与期間：4週間
4. 主要評価項目： ①症状の合計スコア（1、2、3あるいは4週間後のくしゃみ、鼻閉、鼻汁、鼻のかゆみについて0~100mmのビジュアルアナログスケールで評価した合計値）、②投与終了後の全般改善度

オセルタミビル

対象疾患 A型B型インフルエンザ感染症

承認時期：

小児 2001年1月

成人 2000 年 12 月 (日本)

米国 2000 年 10 月予防適応

米国 2000 年 12 月小児 (ドライシロップ)

データパッケージ ブリッジング

試験の種類 ブリッジング

非臨床試験

- ・ 幼若動物における毒性
- ・ 幼若ラットにおける単回・反復経口投与毒性
- ・ 幼若ラットにおける 2 週間及び 4 週間投与毒性
- ・ 不純物含有ドライシロップに関する毒性試験

実施された臨床試験

国内 第 II 相オープン試験 (非盲検非対照試験)

試験の詳細

国内試験

1. 試験方法 中央登録方式による多施設共同オープン試験
2. 選択基準
37.8 度以上の発熱・インフルエンザによる呼吸器症状の咳および鼻症状 (鼻汁・鼻閉) のうちの 1 つを有し医師がインフルエンザと診断・登録時にインフルエンザ初発の症状から 36 時間以内
3. 年齢 同意取得時に 1 歳以上 12 歳以下 (13 歳の誕生日を迎えていない)
4. 目標症例数 70 例
5. 投与量 2mg/kg (最大 75mg/回)
6. 評価項目
 - ・ 有害事象
 - ・ 発熱持続時間・有熱時間・罹病期間・インフルエンザ 2 次症状・インフルエンザ ウイルス力価・薬物動態 (2 ポイント採血)
 - ・ 参考 服用性

海外における試験

相	実施国	対象	症例数	用量	デザイン	施設数
P1	US	健常小児 5-18 歳 年齢区分 5-8,9-12,13-18	18	2mg/kg	単回オープン	1

P1	US	健常小児	24	30,45mg	単回オープン	1
P1/2	オーストラリア・ニュージーランド、香港	インフルエンザ患者	10	1,2,3mg/kg	5日間 DBT	5
P3	US・カナダ	インフルエンザ患者	698	2mg/kg プラセボ	5日間 DBT	80
P3	US15国	慢性喘息合併のインフルエンザ患者	335	2mg/kg プラセボ	5日間 DBT	83
P1 カプセル	US	インフルエンザ感染の青年及び成人	1459	75mg プラセボ	5日間 DBT	164

タクロリムス (軟膏)

対象疾患 アトピー性皮膚炎

用法用量 小児には1日1~2回、適量を患部に塗布する。

1回あたりの塗布量は5gまでとするが年齢により適時増減。

年齢 (体重) 区分	1回塗布量の上限
2~5歳 (20kg未満)	1g
6~12歳 (20kg以上50kg未満)	2~4g
13歳以上 (50kg以上)	5g

小児用製剤 あり (0.03%濃度軟膏製剤)

承認時期 (アトピー性皮膚炎)

1999年6月成人用 軟膏 0.1%

2000年12月 米国 その後カナダ、スイス、韓国、台湾など

非臨床試験

ブタ皮膚での52週間反復塗布毒性試験 (開始週齢が8-12週齢と幼若期を想定)

実施された臨床試験

国内

・薬物動態試験

薬物動態試験は第Ⅲ相二重盲検試験および長期投与試験にて実施

・第Ⅲ相二重盲検群間比較試験 (+継続投与試験)

・第Ⅲ相長期観察試験 (+継続投与試験)

参考資料として提出された海外における臨床試験

- ・米国における小児アトピー性皮膚炎患者への0.03%軟膏製剤反復塗布による血中濃度測定
- ・欧州における小児アトピー性皮膚炎患者への0.1%製剤反復塗布による血中濃度測定
- ・米国二重盲検比較試験
- ・欧州カナダ二重盲検比較試験
- ・欧州二重盲検比較試験
- ・米国長期投与試験 2試験
- ・米国長期フォローアップ試験

試験の詳細

I. 第Ⅲ相二重盲検群間比較試験（+継続投与試験）

1. 対象年齢

2-16歳未満の小児アトピー性皮膚炎患者

2. 被験者数

312例 治験薬（0.03%軟膏製剤）75例、対照薬（0.1%製剤）71例、軟膏基剤 75例

3. 投与期間および投与量

投与期間は3週間

被験部位に1日2回を単純塗布（体重区分による1回の投与量規制として20kg未満1g、20～30kg未満2g、30～40kg未満3g、40-50kg未満4g、50kg以上5gを上限とした）

4. 塗布部位 すべての皮疹部位（潰瘍、局面を形成する糜爛、粘膜、外陰部は除く）

5. 評価項目

・主要評価項目

主要有効性観察・評価部位の改善度（塗布開始3週後または中止時の開始日に対する皮膚症状（紅斑・浮腫・丘疹・漿液性丘疹・小水泡、苔癬・痒疹結節の程度を5段階で評価）スコア合計の変化率6段階で評価（寛解100%、著明改善67-99%、中等度改善34-66%、軽度改善1-33%、不変0%、悪化<0%）

・副次的評価項目

主要有効性観察・①評価部位における皮膚症状スコアの合計、皮膚症状スコアの変化②治験薬塗布部位における皮膚症状スコアの合計、皮膚症状スコアの変化③治験薬塗布部位における皮疹面積の変化④そう痒の程度の変化⑤治験薬塗布部位全体における全般改善度、塗布開始1,2,3週後または中止時の開始日に対する変化

6. 主たる試験結果

主要評価項目(FAS)では「著明改善以上」について治験薬群及び対照薬群は基剤群

に対し有意な改善を示した。(Dunnett 検定 $p < 0.001$)
両薬剤間 (濃度間) に有意差は見られなかった。

II. 第III相長期観察試験

1. 被験者 2-16歳未満の小児アトピー性皮膚炎患者 (中等度～重症)
2. 被験者数 214例 治験薬 (0.03%軟膏製剤) 104例、対照薬 (0.1%製剤) 110例
3. 投与期間及び投与量

投与期間は52週間 (申請時には28週の成績を提出)

被験部位に1日2回を単純塗布 (体重区分による1回の投与量規制として20kg未満1g、20～30kg未満2g、30～40kg未満3g、40-50kg未満4g、50kg以上5gを上限とした)

塗布部位 すべての皮疹部位 (潰瘍、局面を形成する糜爛、粘膜、外陰部は除く)

4. 主要評価項目

安全性：有害事象、副作用 (随伴症状、臨検値異常変動)

有効性評価については①治験薬塗布部位における皮膚症状スコアの合計、皮膚症状スコアの変化 ②治験薬塗布部位における皮疹面積の変化、③そう痒の程度の変化 ④治験薬塗布部位全体における全般改善度

安全性評価は海外の臨床試験成績も含め評価されている。

審査における用法用量に関する主な論点

用法用量の設定、特に上限量の設定について体重別の上限設定

タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム

対象疾患 各種感染症 (詳細略) β ラクタム系抗生物質

用法用量 通常小児には1日60-150mg (力価) /kgを3～4回に分けて静脈内注射または点滴静注する。なお1日投与量の上限は成人における1日5g (力価) を超えないものとする。

申請データパッケージ 国内データのみ

非臨床試験

- ・急性毒性試験 幼若ラット、幼若イヌ (ピペラシリン、タゾバクタム配合)
- ・薬物動態試験 幼若イヌ

臨床試験

多施設共同オープン試験

試験の詳細

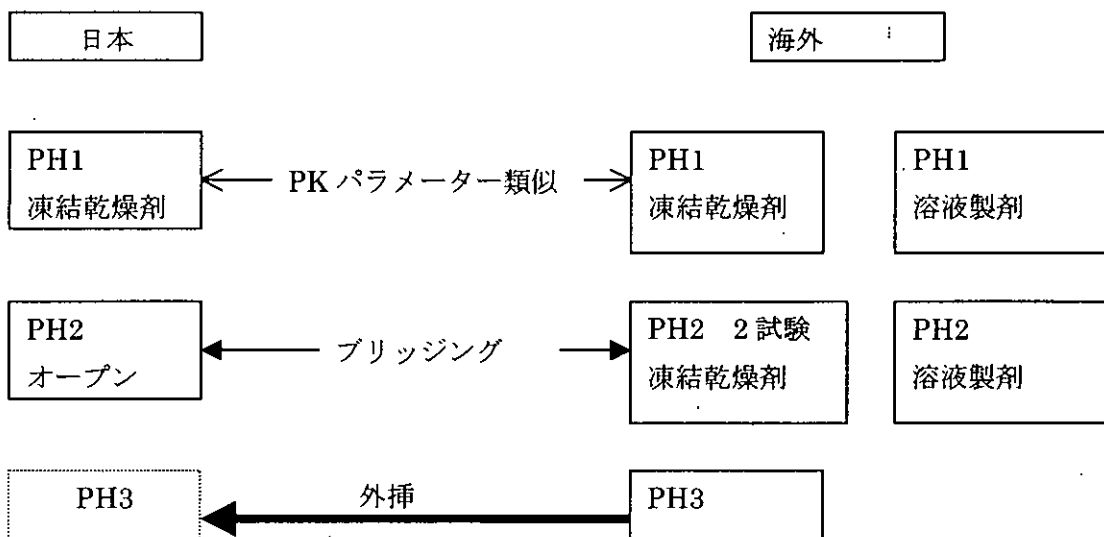
1. 対象年齢 生後 29 日以上 16 歳未満の入院患者
2. 被験者数 332 例、(体内動態検討症例 33 例)
3. 投与量および投与期間
1 回 25~50~ (100) mg/kg を 1 日 3~4 回。
原則 3 日以上、14 日以内
4. 評価項目
臨床効果・細菌学的効果・安全性・評価基準

シナジス

対象疾患

新生児、乳児および幼児における RS ウイルス感染による重篤な下気道疾患の発症抑制
RS ウイルス感染流行初期において・在胎期間 28 週以下の早産で 12 ヶ月以下の新生児および乳児
・在胎期間 29 週~35 週の早産で 6 ヶ月以下の新生児および乳児
・過去 6 ヶ月以内に BPD の治療を受けた 24 ヶ月以下の新生児、乳児および幼児

データパッケージ ブリッジング



実施された臨床試験

国内

- ・ 健常成人対象単回投与薬物動態試験
- ・ 多施設オープン試験（ブリッジング試験）

提出された海外臨床試験

- ・ 健常成人単回投与薬物動態試験 4 試験
- ・ 健常成人反復投与薬物動態試験 2 試験
- ・ 第 2 相多施設オープン試験 2 試験（ブリッジング対象試験）
- ・ 第 3 相多施設プラセボ対照二重盲検試験（主要外挿データ）
- ・ その他 オープン試験 3 試験、プラセボ対照二重盲検試験 3 試験

試験の詳細

I. 第 2 相多施設オープン試験（ブリッジング試験）

1. 対象年齢

早産児または BPD を有する乳幼児（①在胎期間 35 週未満で 6 ヶ月齢未満の早産児 ②BPD と診断され、試験開始 6 ヶ月以内に慢性肺疾患の治療を受けた患児で 24 ヶ月齢未満の乳幼児）

2. 被験者数 31 例（実施症例数）

3. 投与量及び投与期間

15mg/kg を原則として大腿部外側に筋肉注射。初回投与後、第 30 日目に投与し、予防投与として第 60 日、90 日、120 日も可能とした。

4. 評価指標

有効性：初回及び 2 回目投与 30 日後の血清中パリーブスマブ濃度

安全性：身体所見、有害事象、バイタルサイン、呼吸機能（喘鳴、ラ音、酸素吸入、LRI）、免疫原性

II. 海外での多施設オープン用量漸増試験（2 試験）

1. 対象年齢

早産児または BPD を有する乳幼児（①在胎期間 35 週未満で 6 ヶ月齢未満の早産児 ②BPD と診断され、無作為化割付時点で月齢 24 ヶ月以下の乳幼児）

2. 被験者数・投与量

3. 試験 1（実施症例数）5mg/kg 群 11 例 10mg/kg 群 6 例 15mg/kg 群 48 例
試験 2（実施症例数）5mg/kg 群 10 例 15mg/kg 群 49 例

30 日ごとに 5mg/kg、10mg/kg または 15mg/kg を筋肉内投与

4. 評価指標

・ 有効性：

RSV感染症およびそれらの感染症に対する入院の有無ならびに中耳炎の発現者数
RSV入院における入院日数、酸素吸入量の増加日数、ICU滞室及び人口換気（日数）

・安全性

身体所見、有害事象、バイタルサイン、呼吸機能（喘鳴、ラ音、酸素吸入、LRI）、
免疫原性

・血清中パリビズマブ濃度

III. 海外での多施設プラセボ対照二重盲検試験

1. 対象年齢

・過去6ヶ月以内に呼吸管理を受けたBPDを有する24ヶ月齢以下の乳幼児早産児またはBPDを有する乳幼児

・在胎期間35週未満かつ6ヶ月齢以下の早産児

2. 被験者数

1281例（パリビズマブ854例・プラセボ427例）

3. 投与量および投与スケジュール

パリビズマブ15mg/kgを30日ごとに1日最高5回反復筋肉内投与する。最高投与回数は5回。

4. 評価指標

・有効性の主要評価項目：

RSV感染による入院患者数

・有効性の副次的評価項目

RSV感染による総入院日数

酸素吸入の増量を必要としたRSV感染総入院日数

中等度または高度（LRIスコア3以上）の下気道感染症を伴うRSV感染総入院日数

RSV感染によるICU入院患者数および総滞室日数

RSV感染による人工換気の実施件数および総実施日数

非RSV呼吸器疾患による入院例数と総入院日数、すべての呼吸器疾患およびすべての原因による入院例数と入院日数

中耳炎の発症

・安全性の評価項目

・体内動態：血清中パリビズマブ濃度

5. 結果 (主要評価項目)

	パリビズマブ群	プラセボ群	Fisher の直接確率法
患者数	1002	500	
RSV 入院例数	48 (4.8%)	53 (10.6%)	$P_p < 0.001$
RSV 入院なしの例数	954 (95.2%)	447 (89.4%)	
			RSV 入院率の差 : 5.8%
			相対減少率 = 54.8%

レビューコメント

海外データを外挿する妥当性について

- ・RS ウイルスの疫学は日本と欧米で類似している。重症化の頻度は日本のほうが低い可能性があるが、医療ニーズについては日米間で同じ状況である。SRV や RSV に対する感受性に国内外で差があることを積極的に支持する根拠はない
- ・ブリッジング試験デザインについては、被験者の選択基準、投与量、投与間隔、有効性評価項目は海外試験と比較可能と判断された。
- ・結果として 1) 健常成人の体内動態について大きな地域間差はなく、安全性プロフィールにも大きな差は無かった 2) 国内の PH2 試験において投与量 15mg/kg で平均血清中トラフ濃度、並びに 30 μ g/ml 以上の濃度を示した被験者の割合は海外の PH2 と同様の結果が得られ、新たな問題となる有害事象も見られなかったこと 3) 海外の PH3 においてその有効性安全性が示されていることから海外と同じ用量を国内に適応できると判断された。

アセチルシステイン

対象疾患 アセトアミノフェン過量摂取時の解毒

用法用量 通常本剤または本剤を希釈した液を、初回にアセチルシステインとして 140mg/kg、次いでその 4 時間後から 70mg/kg を 4 時間ごとに 17 回、計 18 回投与する。経口投与が困難な場合は、胃管または十二指腸管より投与する。投与後 1 時間以内に嘔吐した場合は、再度同量を投与する。

データパッケージ

適応外使用通知 (平成 11 年 2 月 1 日 医薬審第 104 号通知) による新投与経路及び剤型追加に該当する申請

非臨床試験 実施せず

「アセチン液」と動物用医薬品「パピテイン」の承認時に提出されたデータおよび公表

論文より毒性・薬理・薬物動態を検討した。

臨床試験 実施せず

提出された資料数

1. 国内の総説等 14 件
2. 国内の症例報告 16 件
3. 海外の成績 4 件
4. 海外の総説 9 件
5. 海外の常用と考えられる症例の多い臨床論文 2 件
6. 海外の症例を含む臨床論文 10 文献
7. その他 2 件

【米国における小児用医薬品】

メチルフェニデート

対象疾患 ADHD

対象年齢 6-12 歳

実施された試験

Clinical Pharmacology

- ・ 健常成人を対象としたリタリン LA20mg、治験薬リタリン 20mg、既承認リタリン 10mg*b.i.d* の BA (Bioavailability) 試験
- ・ 健常成人を対象としたリタリン LA40mg の食事への影響を見るための BA 試験
- ・ 健常成人を対象としたリタリン LA40mg と既承認リタリン 20mg*b.i.d* の BA 試験
- ・ 健常成人を対象とした治験薬での食事への影響を見るための BA 試験

Clinical Trial Efficacy

- ・ 2施設無作為化プラセボ対照 5 群単一用量クロスオーバー試験
- ・ 多施設無作為化プラセボ対照二重盲検化並行群間比較試験

試験の詳細

I. Two center, randomized, double blind, placebo controlled, single dose, 5 arm cross over study

1. 対象年齢： 7-12 歳 / 平均年齢 9.6 歳 学齢 4 年生
2. 被験者数
40 患児 スクリーニング後、34 患児組み入れ
詳細) / 性別 男児 26 女児 8 / 人種 白人 26、黒人 2、アジア人 1、その他 5 /
3. 投与量及び投与期間
 - ・ 製剤 1 として 17.5mg、20mg、25mg の 3 固定用量、製剤 2 として 20mg の 1 用量及びプラセボの 5 群クロスオーバー
 - ・ ベースライン期間 朝と昼に既承認のリタリン 10mg を 6 日間 (必要であれば午後に追加)
7 日目: PK、PK/PD によるベースラインの評価を実施。(朝昼に既承認リタリン 10mg 投与)。
検査クラス (Laboratory Classroom session) において既承認 10mg2 回と試験薬あるいはプラセボを最長 12 日間投与
4. 主要評価項目

SKAMP を指標とした各投与群のプラセボに対する優越性 (AUC-SKAMP attention)、 Math test

薬物動態：PK parameter 20 患児は試験学級中 12 時間で 13 ポイントを採血

他の 20 患児は投与 2,4,6,8 時間後の 4 ポイント採血

II. 多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検化並行群間比較試験

1. 対象年齢

小児患者 (6-12 歳)

治療を実施するクラス(Laboratory Classroom Session)に入っている患児

治療に適した年齢であること

学級の教師は同じであること (CADS-T: 教師による DMS スコアの評価→評価にバラツキがない)

2. 被験者数

被験者数 137 例 (男児 52 例 女児 13 例)

割付 リタリン 66 例 プラセボ 71 例 (ITT 評価対象 134 例)

3. 投与期間

Phase	Pre-randomization			DBT 期間	オープンラベル一般試験
目的	Screening	Titration	Washout		
週数	<6 週間	2-4 週間	1 週間	2 週間	1 2 週間
投与方法		リタリン	プラセボ	リタリン / プラセボ割付	リタリン継続投与
観察日	Visit1	Visit2	Visit3 Baseline	Visit4, Visit5	Extension Visit

4. 投与量 10mg、20mg、30mg、40mg 朝 1 回 (7 時から 8 時)

5. 評価項目

CADS-T(Conners ADHD/DSM-IV Scale for Teachers)

DSM-4 total sub scale(18 項目)

副次的に DSM-4 Inattentive sub-scale(9 項目) と /DSM-4 Hyperactive-Impulsive sub-scale(9 項目)

有効性の評価 CADST の変化量 ; Final CADS-T - Baseline CADS-T

6. 結果

	リタリン	プラセボ
評価対象例	62	70
ベースラインからの平均改善スコア(CADS-T)	10.7	2.8
SD	15.7	10.6
p < 0.0001		

フルオキセチン

対象疾患 大うつ病・OCD

実施された臨床試験

- ・薬物動態試験
- ・多施設無作為化プラセボ対照二重盲検試験
大うつ病 2試験・OCD 1試験

試験の詳細

大うつ病

I. 1施設無作為化並行群間二重盲検試験

※当該試験は申請者が実施したものではなく NIMH が支援した臨床試験に基づき評価された結果である。

1. 対象年齢 8-18 歳
2. 被験者数 組込み症例 96 例：フルオキセチン 48 例 プラセボ 48 例
13 歳未満 48 例（実薬 24 例、プラセボ 24 例）
13 歳以上 48 例（実薬 24 例、プラセボ 24 例）
3. 投与量および投与期間
①1 週間のプラセボ投与 ②8 週間 実薬 20mg またはプラセボ
4. 評価指標
主要評価指標：最終観察期における CDRS スコアがベースラインにおけるスコアに対し 30%減少した患者比率

II. 多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検試験+Prevention 試験

1. 対象年齢 8-18 歳
年齢群を 13 歳未満と 13 歳以上で層別
2. 被験者数 219 患児 フルオキセチン 109 例 プラセボ 110 例
13 歳未満 122 例（実薬 61 例、プラセボ 61 例）
13 歳以上 97 例（実薬 48 例、プラセボ 49 例）
3. 投与量および投与期間 （下図参照）
4. 評価指標
 - ・主要評価指標：
最終観察期における CDRS スコアがベースラインにおけるスコアに対し 30%減少した患者比率
 - ・副次的評価指標 CDRS スコアの平均変化量