

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)
総括研究報告書

高齢者等における薬物動態を踏まえた用法用量設定手法の検討に関する研究

(H27-医薬-指定-013)

研究代表者 秋下雅弘 東京大学医学部附属病院 老年病科 教授

研究分担者 斉藤和幸 国立成育医療研究センター 臨床研究開発センター 開発企画部
部長

本研究の目的は、高齢者等の薬物動態を踏まえて、薬物有害事象を回避し、かつ有効性を維持するための用法用量設定手法の検討を行うことである。高齢者では、文献的調査と国内外の臨床試験および高齢者の薬物療法ガイドラインの精査を行い、高齢者を対象とした薬物療法の問題点、および薬剤開発等の試験で検討すべき課題について研究グループ内で議論し、その結果を踏まえて考慮すべき点を研究グループの提案として取りまとめた。小児領域では、国内外の規制当局による通知、ICHガイダンス、小児関係学会等のガイドライン、さらに既承認医薬品の審査報告書や承認申請資料から小児を対象とした研究課題の抽出や国内外の治験の整理を行い、その結果をまとめた。また、Population pharmacokinetics (PPK) の手法を利用して各年齢群の用法用量の設定が可能か否か、可能である場合はどのような薬物動態試験が必要か検討した。

以上の結果をもとに、高齢者等の薬物動態や特性・病態を考慮した臨床試験等のデータに裏付けられた用法用量の設定が必要であると考えられる。薬剤開発での反映については今後の課題である。

協力研究者

小島 太郎 (東京大学加齢医学)
猪阪 善隆 (大阪大学腎臓内科学)
石黒 精 (国立成育医療研究センター)
小村 誠 (国立成育医療研究センター)
熊谷 雄治 (北里大学医学部)
児玉 庸夫 (城西国際大学大学院)
小森 有希子 (医薬品医療機器総合機構)

A. 研究目的

平成 27 年度から「高齢者等における薬物動態を踏まえた用法用量設定手法の検討に関する研究」(研究代表者 秋下 雅弘)において、高齢者等に関する用法用量の設定手法に関する検討を進めている。

高齢者領域では、初年度平成 27 年度には、高齢者の効果的で安全な用法用量を決定するにあたり、薬物の使用開始時に一般

成人量より用量を変更して使用を開始すべきかどうか、現状につき調査を行う目的で、高齢者における薬物療法ガイドラインにおける適正用量の推奨や高齢者における薬物使用に関わるランダム化比較試験での低用量での有効性や安全性のエビデンスにつき、文献的に調査を行った。

小児領域においては、生体機能の特徴を踏まえ、製剤の開発段階における用法用量設定の検討、小児を対象とした医薬品の臨床評価等への応用が必要である。

具体的には、製薬企業の小児開発へのモチベーションを向上させるため、用法用量設定における小児の生体機能の特徴を踏まえた検討や成人における薬物動態データの利用性の検討等、小児を対象とした医薬品の臨床評価等への応用を目的とした。

B. 研究方法

高齢者領域:

まず初めに、現行の「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」（平成 5 年 12 月 2 日薬新第 104 号 厚生省薬務局新医薬品科長通知）および同ガイドラインに関する質疑応答集（Q&A）について（平成 22 年 9 月 17 日厚生労働省医薬食品審査管理課）を精査し、その有用性と問題点につき検討した。

第 2 に、国内外の代表的な高齢者の薬物療法ガイドラインを精査し、高齢者において低用量を推奨するものについて検討を行った。薬物療法ガイドラインに関して

は、国内外の代表的なもののうち 3 つ（米国の「Beers Criteria 2015」、欧州の「STOPP/START Version 2」、日本老年医学会等の「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015」）につき、適正な用量設定につき記載されているものを抽出した。

第 3 に、昨年度に続き用量設定による効果と安全性を評価した論文をレビューすべく、検索エンジン PubMed に"low dose" または"high dose"、さらにこれらに“elderly”、“safety”、“randomized controlled trial”（ランダム化比較試験）でキーワードを入力し、検索された論文の中から経口薬以外を除外し、ランダム化比較試験を抽出した。そのうえで特に高齢者での低用量の有用性や安全性につき言及している論文を選び、評価を行った。

第 4 に、それ以外にも高齢者における低用量での使用方法を設定している内服薬につき探索し、その用量調節の方法につき検討を行った。

最後に、以上の結果も踏まえて、高齢者において用法用量設定を行ううえで評価を推奨する項目について、研究グループおよび腎機能に関しては日本腎臓学会にも諮り、提案をまとめた。

小児領域:

平成 27 年度は、国内外の規制当局（厚生労働省、医薬品医療機器総合機構、FDA、EMA）が発出している通知等、ICH で合

意されたガイドランス、あるいは小児関係学会等のガイドライン等を中心に、小児に対する用法用量の設定に関する内容を調査し、現状の把握を行った。そこで、平成28年度は、既承認医薬品の審査報告書や承認申請資料から、小児の用法用量の設定について、どのような臨床試験に基づき年齢区分、用法用量等が設定されたか、小児適応のあるいくつかの薬効群別について調査するとともに、現行添付文書における小児薬用量の記載についても同様に記載実態を調査した。また、ICH-E11では、投与対象となる全年齢層において安全性試験、薬物動態試験が必要であると記載されているが、現実的記述であるか疑問であることから、Population pharmacokinetics (PPK) の手法を利用して各年齢群の用法用量の設定が可能か否か、可能である場合はどのような薬物動態試験が必要か検討した。さらに、小児の用法用量設定について、薬物動態試験を含む臨床試験を省略できる場合はどのような場合か検討した。

C. 研究結果

高齢者領域：

まず初めに、現行の「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」（平成5年12月2日薬新第104号 厚生省薬務局新医薬品科長通知）および同ガイドラインに関する質疑応答集（Q&A）について（平成22年9月17日 厚生労働省医薬食品審査管理課）を精査し、その有用

性と問題点につき検討した。

当ガイドラインでは、高齢者の薬物療法の問題点は、主に臓器機能や多剤併用による薬物感受性や薬物動態への影響から来ると考えられ、そのために75歳以上の高齢者をも含めた試験が必要（後期第Ⅱ相以降が適切）としている。また、高齢者100例程度の成績を見ることが望ましいとしており、高齢者の安全性の評価を推奨する妥当な内容であった。一方、用量変化に伴う年齢に関連した薬力学的な評価は、向精神薬等一部は例外とされたが通常は必要としないとされていた。

質疑応答集では、「種々の年齢層により層別した解析結果」、「有害事象を生じる可能性が高い脆弱な高齢患者（いわゆる「frail” geriatric patients」）における評価、さらには「高齢者集団に特有の有害事象の検討及び年齢に関連する有効性評価項目の検討を積極的に行う必要がある」などと踏み込んだ記載があり、全般的に現在でも十分使用できる内容と考えられた。

第2に、国内外の代表的な高齢者の薬物療法ガイドラインを精査し、高齢者において低用量を推奨するものについて検討を行った。薬物療法ガイドラインに関しては、国内外の代表的なものうち3つ（米国の「Beers Criteria 2015」、欧州の「STOPP/START version 2」、日本老年医学会等の「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015」）について、適正な用量設定に

つき記載されているものを抽出した。

その結果、表1の通り、欧州のSTOPP/START version 2では有害事象および効能からアスピリン（出血リスク）、ジゴキシン（ジギタリス中毒のリスク）、経口鉄剤（高用量で効果増大が確認できない）は低用量にとどめるよう記載されていた。米国のBeers Criteria 2015ではアスピリン（出血リスク）、ジゴキシン（ジギタリス中毒のリスク）などは低用量にとどめるよう記載されていた。わが国の「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015」には、ジゴキシン（0.125 mg/日以下）とスルピリド（50 mg/日以下）が記載されていたが、これとは別に同ガイドラインでは以下の薬剤について、有害事象のリスクから必要最小限にとどめるよう記載があった。

- 1) ベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬、
- 2) 非ベンゾジアゼピン系睡眠薬、
- 3) ループ利尿薬、
- 4) アルドステロン拮抗薬、
- 5) H2受容体拮抗薬、
- 6) チアゾリジン薬、
- 7) ムスカリン受容体拮抗薬

これらは、過剰作用や主たる副作用により深刻な有害事象が起りうることで理由とされていた。

第3に、昨年度に続き、用量設定による効果と安全性を評価した論文をレビューすべく、検索エンジンPubMedに"low dose" または"high dose"、さらにこれらに"elderly"、"safety"、"randomized controlled trial"（ランダム化比較試験）でキーワードを入力し、検索された論文の

中から経口薬以外を除外し、ランダム化比較試験を抽出した。そのうえで特に高齢者での低用量の有用性や安全性につき言及している論文を選び、評価を行った。

レビューの結果、1990年以降で52件のランダム化比較試験の文献が検索された。これらの中で、注射薬を対象とした研究やプロトコールのみ論文、高齢者を含まない研究を除外した。一般成人での推奨用量から調節された用量での有効性のみならず、安全性を確認する論文が18件検索された（表2）。この18件において評価された薬剤は、降圧薬の組み合わせが5件、スタチンが4件、リスペリドンなどの抗精神病薬が3件と続き、以下1件のみの報告であったのが、ビタミンD製剤、抗血小板薬、膀胱抗コリン薬、 α 遮断薬、アミオダロン、デスマプレシン（内用薬）であった。一部の結果を除き、検討された薬剤において低用量においても標準用量においても有効性・安全性が保たれているとするものが多く、ランダム化比較試験という特別な条件では、高齢者の実臨床における有害事象のリスクが十分に収集されていない可能性が示唆された。

第4に、それ以外にも高齢者における低用量での使用方法を設定している内服薬につき探索し、その用量調節の方法につき検討を行った。既存の薬剤ですでに高齢者を含め低用量での使用方法を設定している薬剤としては、抗凝固薬が抽出された。近年発売された抗凝固薬である直接経口

抗凝固薬は4種類それぞれが個別の用量設定基準を有しており、表3の通り、非弁膜症性心房細動患者に対しては、腎機能や年齢、体重などによって減量基準を設けている。腎機能低下のみならず、高齢や低体重などフレイル (frailty) と関連する要素により薬物有害事象が増大する可能性があり、特にこれらの抗凝固薬では出血増大のリスクがあるため適切な減量を行うことが必要と考えられる。

最後に、以上の結果も踏まえて、高齢者において用法用量設定を行ううえで評価を推奨する項目について、研究グループおよび腎機能に関しては日本腎臓学会にも諮り、提案をまとめた。

まず、腎機能による用量調節に関しては、日本腎臓学会理事会に意見を諮った。その結果、腎機能低下のある患者における薬物動態の評価の必要性につき、「腎機能低下のある高齢者を対象に検討する必要はない」などとする現在のガイドラインは以下のように変更が望ましいと提言された。

「未変化体あるいは肝臓により代謝された活性体が主として腎臓から排泄される薬物については、腎機能の低下が薬物動態に及ぼす影響を明らかにする必要がある。腎排泄性薬物については、腎機能低下のある患者での薬物動態の検討が必要であるが、加齢により腎機能低下が起こることに加え、高齢者に特有の因子が薬物動態に関与することから、若年者と比べて薬物動態が著しく異なる可能性がある場合は、腎機

能低下のある高齢者でも個別に薬物動態を検討することが望ましい。まず、加齢により体脂肪は増加する一方で、除脂肪体重率および体水分量が減少する。また、高齢者は低栄養等により低アルブミン血症を呈することも多いが、蛋白結合率の高い薬剤は低アルブミン血症の影響を受ける。さらに、高齢者は多剤を併用していることが多く、腎排泄時の薬剤相互作用を受けやすいため、有機アニオン輸送体基質、有機カチオン輸送体基質との相互作用の有無を検討することが望ましい。

従来は、糸球体濾過量を表示する際に体表面積補正を外した単位(mL/min)で表示されることが多かったが、最近では体表面積補正を行った単位(mL/min/1.73m²)で表示されていることが多い。高齢者では標準体型より小柄な場合が多いため、eGFR(mL/min/1.73m²)が実際のGFR(mL/min)より過大となる。そのため高齢者にeGFR(mL/min/1.73m²)を指標として薬物を投与すると、過剰投与となる危険性が高い。このように腎機能の指標として体表面積補正を行ったeGFR(mL/min/1.73m²)が使用されると薬物投与量が不適切となる恐れがあり、腎機能の指標としては、体表面積補正を外したGFR(mL/min)で記載されることが望ましい。なお、標準体型の人を対象として薬物動態検査を行った場合、推定Ccr(mL/min)値もしくはクレアチニンもしくはシスタチンCを用いた推定GFR

($mL/min/1.73m^2$) 値をGFR(mL/min)値としても実臨床問題は少ない。」

以上の点を総括し、本研究グループとして、高齢者において用法用量設定を行ううえで特に検討が必要と考えられた薬剤・対象者属性・病態について表4に列挙し、以下に解説する。

1. 向精神薬、抗コリン薬

重篤な副作用を生じる恐れがあるため、Beers基準、STOPP/START、高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015のいずれのガイドラインでも特に慎重な投与を要する薬剤（potentially inappropriate medications）としている。安全性の評価のためには低用量での試験が重要と考えられる。近年新規作用機序の睡眠薬が上市されているが、ベンゾジアゼピン系、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬（z-drug）はいずれも転倒・骨折のリスクがあり、ベンゾジアゼピン系、抗コリン薬は長期投与により認知機能低下のリスクをも有する。この群の薬剤においては低用量での有効性・安全性を示すことが極めて重要である。

2. 抗血栓薬

血栓塞栓症を予防できる反面、頭蓋内出血などの出血のリスクを増大させることが知られている。表3の通り、直接経口抗凝固薬についてはすでに低用量を推奨する基準が定められており、抗血小板薬においても高用量での使用は推奨されない。新規薬剤でも高齢者における低用量での有用性・安全性を評価することが必要である。

3. 低体重、BMI低値

体重減少はフレイルの要素であり、高齢者ではしばしば認められる現象である。筋肉量の減少は血清クレアチニン値に影響があり、脂肪量低下やアルブミン低値は薬物分布・薬効に影響を与える。低体重、BMI低値は薬物動態・薬力学に影響を与える因子であるのみならず、転倒リスクや低栄養を介して有害事象の結果が重篤になる恐れがあるため、薬剤の安全性評価に必要な項目と考えられる。

4. 腎機能低下

日本腎臓学会による提言の通り、高齢かつ腎機能低下を認める患者において薬物動態や薬力学を別途評価することが望ましい。

5. 肝機能低下

肝代謝能を評価するよい臨床指標はなく、今回の検討でも高齢患者での肝機能評価については抽出されなかったが、高齢患者では肝血流の低下などの加齢変化もあるため、引き続き肝機能低下の影響を評価することが望まれる。

6. 認知機能低下、ADL低下

すでに日本糖尿病学会・日本老年医学会合同委員会による高齢者糖尿病の血糖コントロール目標、日本高血圧学会による高血圧治療ガイドライン2014などにおいて、認知機能やADLが低下している高齢患者については、管理目標値を緩めにする、あるいは治療の開始について慎重に検討することなどとしている。このような対象で

は、厳格な治療管理が安全に行い得ないばかりか有効性についても担保されないことが示唆されており、用法用量についてより慎重な設定試験の実施が推奨される。

6. 多疾患併存 (multimorbidity)、多剤併用 (polypharmacy)

高齢者はしばしば多数の疾患を併存し、そのため多剤併用となりがちである。そのため、複数の併存疾患があり多剤を服用する患者を含めた臨床試験も有用である。このような被験者から得られたデータこそ、実際の臨床現場で活かされるものと思われる。

7. 年齢 (75歳以上など)

わが国では、すでに65歳以上の高齢者の半数が75歳以上であり、認知症や骨粗鬆症、肺炎など加齢に伴い有病率が増加する疾患では、特に75歳以上で高頻度にみられるものもある。高齢者といっても65歳~74歳での試験結果を75歳以上に直接当てはめるのは妥当でないし、急激に増えつつある85歳ないし90歳以上に外挿することはもってのほかである。薬剤を使用する対象者の年齢層にしたがった試験対象集団を設定するとともに、年齢層別の解析結果を示すことが望ましい。

小児領域:

平成25年8月から27年7月までの3年間で、小児適応が承認された医薬品の審査報告書(医薬品医療機器総合機構、以下「PMDA」)を調査した。調査に当たり、

添付文書もしくはインタビューフォームについても調査したが、臨床試験成績そのものが掲載されていない、あるいは根拠となるデータが提示されていない等、本研究班での議論に耐えうる情報は掲載されていなかった。調査結果は、最近の3年間の情報であることから生物学的製剤が散見されるが、成人と比較して低分子医薬品が多かった。小児の用法用量の設定にあたりPPKを利用した承認が目立つ(PPKを利用しない場合でもFullでないPKを利用)が、日本での小規模(20例程度)の第3相試験の中で効率的に実施しているものが散見された(無水カフェイン、リツキシマブ(遺伝子組換え)、ピタバスタチンカルシウム、リスペリドン、リドカイン/プロピトカイン等)。また、小児の用法用量の設定にあたり海外データを利用しているものがあつた(一酸化窒素、シプロフロキサチン等)。さらに小児の用法用量設定にあたり小児データが不要の成分があつたが、適応症から判断して年長(12歳以上)者以上でないと使用しないと判断されている(A型ボツリヌス毒素)と考えられ、本研究班の調査対象から外れる事例であつた。

1. どのような臨床試験に基づき年齢区分、用法用量等が設定されているか。

資料1では、32成分(注射薬16成分、内用薬14成分、外用薬3成分、一部成分に投与経路の重複あり)が提示され、内用薬

14成分のうち、公知申請1成分、Full PK実施1成分、それ以外は、Full PKでないPK実施（トラフ値のみ測定）5成分、PPK実施5成分であった。PPKを利用して小児の用法用量を設定した成分については、日本人および／もしくは外国人のPPK情報を利用して検証試験での用法用量を設定し、血中濃度が予想値と大きく変わらないことを確認する方法を採用していた。

（資料2）

2. 小児用量を設定する際に、どのような年齢範囲を対象に薬物動態試験を実施しているのか。

ICH-E11では、全年齢層について安全性試験、薬物動態試験の実施が適切と記載されている。しかし、現在の添付文書の記載では年齢区分の目安として、新生児、乳児、幼児、小児と区分されており、年齢別の詳細な記載はない。資料1に示している内用薬については、全ての年齢区分を対象とした薬物動態試験は実施していなかった。例えば3～5歳でPPKを実施した場合、用法用量の設定には3～5歳以外のどの年齢範囲まで利用できるか検討する必要がある。また、PPKの手法により体重当たりの投与量を設定した場合、一定の年齢以下になると適切な用法用量が設定できない場合が発生するが、体表面積当たりの投与量を設定した場合はこれが発生しない場合がある。FDAでは、2歳未満ではPKに関連する臓器等の発達を考慮する必要がある

と判断している。通常の臨床現場では小学生までは慎重に検討するが、特に著しく成長がみられる時期は更に慎重に検討する必要があると考えられている。また、最近では、性的成熟を指標として用法用量を設定する方法も検討されている。

年齢については承認を取得するための設定と実際の臨床現場での使用実態には乖離があるが、本研究班での検討では、年齢層については小児の用法用量設定にあたり特に大きな要因と見なさないこととした。

3. 薬物動態試験が省略できる医薬品開発は可能か、可能な場合はどのような場合か。

①日本人で小児の用法用量の検討は必要とせず、日本で小児を対象とした「検証試験（多くの場合実薬群のみ）」を実施し薬物血中濃度を測定し、これが外国人小児の薬物動態パラメータでシミュレートした血中濃度・時間曲線周辺に散布するか否かを確認することで判断できるのではないかと、②検証試験を実施しても外国人小児の血中濃度・時間曲線の周辺に散布しない場合が予想されるので、検証試験ではなく臨床薬理試験（薬物動態試験）を実施する方がより有益ではないかと、③日本人小児における試験を省略できる場合が存在するのではないかと、つまり外国人小児の用法用量を外挿することにより、日本人小児における試験を省略できないかと、④FDAのPediatric Study Decision Treeを参考として

も良いのではないかと、⑤複数用量群を設定した第1/2相試験を用法用量設定試験として実施し、当該試験においてPK/PD、及びPDを評価することも有意義ではないか。以上のように、小児の用法用量の承認を得るには、どのような試験成績が必要かを示すことが必要であると考え。

また、日本人小児患者対象の検証試験を1試験実施した場合、血中濃度の実測値と予測値から、設定した用法用量の妥当性を判断することが可能ではないか。さらに、外国人成人患者の試験成績の日本人成人患者への外挿が可能な場合には（ICH-E5）、外国人小児患者の用法用量を日本人小児患者の用法用量として外挿することが可能ではないかと考える。

小児用医薬品の開発が進まない理由の一つに“採血が容易ではない”という点があると考えられ、外国人成人の試験成績を日本人成人への外挿が可能な場合には、海外小児の用法用量をそのまま日本人小児に外挿することが可能との判断ができれば、日本人小児の用法用量決定のための採血は必要ないと考え。つまり、日本人小児対象の検証試験1試験は実施しても、その試験での採血を必須としないとの判断が可能ではないか。現在、外国人成人データを日本人成人に外挿することを目的とする時にトラフ値を使用して外挿可能性を判断する場合もあり、現在でも用法用量設定のためだけを目的とした採血は実施していないため患者負担は少ない。安全性

確認のために通常実施する血液生化学的検査のための採血時の血液を用いてPPKに必要な血中濃度を測定している。但し、このような薬物は、有効性、安全性が血中濃度に依存する場合に限る必要があると考える。

4. 用法用量を調整する（できる）ことについて

小児の用法用量については、年齢等により投与量が変わってくる可能性があることから、臨床現場では必然的に用量に幅ができる。これをもって小児での用法用量の調整と考えることは可能と考えられる。なお、日本では限られた小児年齢層のデータしかないが、海外小児でそれを越えたデータが存在し、日本人小児に外挿可能であることをPKやPPKで示すことが可能であれば、海外データを利用して日本でのデータ以外の年齢範囲に対する用法用量を設定することも可能と考える。

PPKを利用して設定した用法用量では中心用量しか設定できないため、その値（中心用量）だけしか承認されないのかという疑問に関して、減量（下限）については幅記載（適宜減等）が可能と考えるが、増量の場合はPPKでは曝露状況を予想できるので、そのデータを利用して許容できる曝露レベルを考慮することにより増量の上限を設定することは可能と考えられる。また、資料1には「医療上の必要性の高い未承認・適応外薬検討会議」で議論さ

れた品目が多いため、それがPPKの利用に繋がっているのではないかと考えられる。

D. 考察

高齢者領域:

現在、医薬品の開発にあたっては平成5年に通知された「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」に従いその安全性の検討がなされている。それによれば、65歳以上の高齢者を含めて有効性と安全性の評価を行うことが推奨されているが、このガイドラインあるいは質疑応答集の推奨を十分に取り込んだ臨床試験を行った上で承認を得る新薬は極めて少ない。高齢者では成人の推奨用量より少量が望ましいとする薬物療法ガイドラインが種々発表されているにも関わらず、開発段階において低用量投与の有効性と安全性が検討されていないことが多い。

Drug Informationやインタビューフォームをみても、治験の結果に基づいた高齢者向け初期投与量の設定がされているものは少数である。文献レビューにおいても論文自体が少数であり、低用量を安全かつ有効性が高いとする論文もほとんど認めなかった。しかし、あらかじめ低用量での検討を開発段階で盛り込むことで、仮に有効性では標準用量にやや劣るにしても十分な安全性を示すことができれば、高齢者に安全に使用することが期待できるがゆえに、より多くの使用につながると思われる。総括に挙げた項目は、高齢者の薬物有害事

象のリスクとして報告されているものであり、開発段階からの検討が望まれる。疾患によっては、有病者が特に高齢者の中でも高齢層に多く認められるものもあり、その治療薬は有病者の年齢分布を考慮して有効性・安全性の評価が行われなければ、現実に使いやすいものとはならない。また、そのような評価が行われた同系統薬の方が推奨される結果にもつながる。開発段階から高齢者の特性を考慮した試験の蓄積によって高齢者の薬物療法に関するエビデンスが充実することも期待される。

小児領域:

これまでも臨床開発プログラムの早期から小児での開発を念頭に必要なデータを取得することが必要であると指摘されているが、相変わらず企業のインセンティブが低いことに対して規制当局による効果的な対策はないため、日本においても米国のような法的規制を実施し、速やかに小児適応の開発を実施するよう促す必要があると考える。例えば、製造販売後に小児に対する適応外使用の実態がある場合には、製造販売後臨床試験成績をもって承認を与えることを検討してはどうか。

既承認薬について、外国人小児の用法用量と日本人小児の用法用量とを比較し同一であれば、外国人小児の用法用量をそのまま日本人小児の用法用量として外挿しても安全性、有効性に問題がないという事

例になるため、そのような事例を調査する必要がある。つまり、外国人小児の用法用量を外挿することにより、日本人小児における試験を省略できるエビデンスとなるのではないか、もしくは日本人小児対象の検証試験を1試験実施しても、その試験での採血を必須としないとの判断の根拠になるのではないかと考える。

E. 結論

今回の検討によって、高齢者等においても用法用量の調節に関して必要なデータを取得するための臨床試験を行い、適正な用法用量の設定と有効性・安全性に関する情報収集が必要であることが示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1. 国内外の代表的な高齢者の薬物療法ガイドライン等にて低用量にとどめるべきとされる薬物

・ STOPP/START Ver 2

アスピリン (160mg 以下)

ジゴキシン (0.125mg 以下)

鉄剤 (200mg 以下)

・ Beers Criteria 2015

アスピリン (325mg/日以下)

ジゴキシン (0.125mg/日以下)

ドキシペピン (6mg/日以下) 注. 日本未発売

レセルピン (0.1mg/日以下) 注. 第一選択としては推奨されない

・ STOPP-J

スルピリド (50mg 以下)

ジゴキシン (0.125mg)

表 2. 低用量の薬剤の有用性と安全性を評価した論文のレビュー

| 著者/年 | 雑誌 | デザイン 期間、 N | 対象 | 試験薬 | 対照薬 | 結果 | 安全性 |
|---------------------|-----------------------------|------------------------------|---|---|----------------|--|---------------------|
| 1 Benetos A, 2000 | Am Hear t J | RCT, 12 weeks, 164 | Isolated systolic hypertension, ≥60 yrs | bisoprolol 2.5mg + HCTZ 6.25mg | amlodipine 5mg | The systolic and diastolic BP changes were similar | 両群で有害事象 の頻度に差なし |
| 2 Brodaty H, 2003 | J Clin Psychiatry | RCT, 12 weeks, 337 | Elderly patients with dementia and with aggressive behaviours | risperidone max 2mg/day | placebo | Low-dose risperidone resulted in significant improvement in aggression, agitation, and psychosis | 錐体外路症状に 有意差なし |
| 3 Brodaty H, 2005 | Int J Geriatr Psychiatry | RCT, 12 weeks, 93 | Elderly patients with dementia and with aggressive behaviours | risperidone max 2mg/day | placebo | Low-dose risperidone significantly reduces psychosis and improves global functioning | 両群とも同等の 有害事象報告あり |
| 4 Castaigne A, 1999 | Clin Exp Hypertens | RCT, 12 weeks, 383 | Patients with mild to moderate HT, 65-85yrs | perindopril 2mg + indapamide 0/625mg | placebo | Fixed low-dose Per/Ind is a safe and effective treatment | 両群で有害事象 の頻度に差なし |
| 5 Chalmers J, 2000 | J Hypertens | RCT, 60 weeks, 383 | Patients with mild to moderate HT, 65-85yrs | perindopril 2mg + indapamide 0/625mg | placebo | Fixed low-dose Per/Ind is a safe and effective treatment | 両群で有害事象 の頻度に差なし |
| 6 Chan P, 1995 | Am J Hypertens | RCT, at least 3months, 60 | Hypercholestrolemic hypertensive elderly | pravastatin 10mg | placebo | Low dose of pravastatin daily is a safe and effective method of reducing T Chol and LDL | 深刻な有害事象 はなかった |
| 7 Chan P, 1996 | J Clin Pharmacol | RCT, 8weeks, 102 | Hypercholestrolemic elderly | pravastatin 10mg +/-or squalene 860mg | placebo | Combination therapy significantly reduced T Chol and LDL than either drug alone | 副作用に両群で 差なし |
| 8 Chan P, 1997 | J Clin Pharmacol | RCT, at least 3months, 76 | Hypercholestrolemic hypertensive elderly | simvastatin 10mg | placebo | Low dose of simvastatin daily is a safe and effective method of reducing T Chol and LDL | 副作用に両群で 差なし |
| 9 Fiddes R, 1997 | J Hum Hypertens | RCT, 8weeks, 204 | Elderly patients with mild to moderate HT | indapamide 1.25mg | placebo | A low dose of inadapmide, 1.25mg, was effective as monotherapy | 有害事象に両群 で差なし |

| | | | | | | | | |
|----|-------------------|----------------------|---|---|---|----------------------------------|--|-----------------------------|
| 10 | Gu S, 2009 | Chin Med J | RCT, 7 days before & 10days after CABG, 210 | Senile patients undergoing off-pump CABG | Amiodalone 10mg/kg before and 200mg after CABG | placebo | Low dose oral amiodarone appeared to be cost-effective in the prevention and delay of new-onset AF. | 両群で有害事象の頻度に差なし |
| 11 | Hansen KE, 2015 | JAMA Intern Med | RCT, 1year, 230 | Post menopausal women, ≤75years | daily 800IU Vit D3 and/or monthly 50,000IU VitD3 | placebo | High dose VitD3 therapy did not translate into beneficial effects on BMD, muscle functions, or falls | 両群で転倒や身体機能に差なし |
| 12 | Ito H, 2001 | J Atheroscler Thromb | RCT, mean 3.9 years, 665 | Hypercholestrolemia, 60yr or older | pravastatin 5mg | pravastatin 10mg-20mg | Standard dose is more effective | 有害事象は両群とも低く、いずれも治療中止により軽快 |
| 13 | Kosilov KV, 2014 | Urol Int | RCT, 2months, 177 | Elderly patients with OAB | trospium 15mg + solifenacin 5mg or trospium 30mg + solifenacin 10mg | placebo | The combination of low dose trospium and solifencin provides good clinical and urodynamic effect. | 口腔乾燥は高用量群で多かった。 |
| 14 | Liu H, 2009 | Urology | RCT, 28 days, 355 | Stage 1 or 2 HT and LUTS (IPSS≥10) | amlodipine 5mg + terazosin 2mg | amlodipine 5mg or terazosin 2mg | Combination therapy appears to be a safe and effective to control both conditions. | どの群とも忍容性良好 |
| 15 | Roe MT, 2013 | Circulation | RCT, ≤30months, 515 | Medically manged patients with ACS, ≥75yrs | prasgrel 5mg + aspirin | clopidogrel 75mg + aspirin | No differences in ischemic or bleeding outcomes with both treatment | 両群で有害事象の頻度に差なし |
| 16 | Shimosawa T, 2007 | Hypertens Res | RCT, 4 months, 31 | Hypertensive patients | losartan 50mg + HCTZ 12.5mg | candesartan 8mg + amlodipine 5mg | The efficacy of reducing BP was similar. | L/H 群で軽度の有意な K 値低下あり |
| 17 | Street JS, 2000 | Arch Gen Psychiatry | RCT, 6 weeks, 206 | Nursing home residents with AD and BPSD | Olanzapine 5, 10, or 15 mg/day | placebo | Low dose olanzapine was superior in treating agitation/aggression and psychosis | 認知機能、錐体外路症状、中枢に有意差なし |
| 18 | Wang CJ, 2011 | J Urol | RCT, 12months, 115 | BPH with nocturia, nocturnal polyuria and IPSS≥14 | desmopressin 0.1mg | placebo | Low dose oral desmopressin is an effective and well torelated treatment | 深刻な低 Na 血症でないが、有意な Na 減少あり。 |

表3. 非弁膜症性心房細動に対する直接経口抗凝固薬の減量基準

| | | | |
|---|---|--|--|
| <p>ダビガトラン 標準用量300mg/日</p> <p><u>以下の患者で 220mg/日に減量</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・中等度の腎障害 (CLCr 30-50ml/分) ・P-糖蛋白阻害薬 (経口薬) 併用 <p>以下のような出血の危険性が高い判断される患者では、220mg/日への減量を考慮。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・70歳以上 ・消化管出血の既往 | <p>リバーロキサバン 標準用量15mg/日</p> <p>以下の患者で 10mg/日に減量</p> <ul style="list-style-type: none"> ・中等度の腎障害 (CLCr 30-49ml/分) <p>CLCr 15-29mL/minの患者では使用適否を慎重に検討した上で、10mg/日にて投与。</p> | <p>アピキサバン 標準用量10mg/日</p> <p>以下の患者で 5mg/日に減量</p> <ul style="list-style-type: none"> ・次の基準のうち2つ以上該当した場合 <ol style="list-style-type: none"> 1. 80歳以上 2. 体重60kg以下 3. 血清Cre値 1.5mg/dL以上 | <p>エドキサバン 標準用量60mg/日</p> <p>以下の患者で 30mg/日に減量</p> <ul style="list-style-type: none"> ・体重60kg以下 <p>なお、腎機能 (CLCr 50ml/分以下) や併用薬 (P-糖蛋白阻害作用を有する薬剤) に応じて30mg/日に減量して投与。</p> |
|---|---|--|--|

(各薬剤の添付文書をもとに作成)

表4. 高齢者の用法用量設定で検討が必要な事項

- 向精神薬、抗コリン薬、抗血栓薬
- 低体重、BMI低値
- 腎機能低下
- 肝機能低下
- 認知機能低下、ADL低下
- 多疾患併存、多剤併用
- 年齢 (75歳以上など)

| | | | | | | | | | | | |
|------|-----------|---------------------------------------|-------------------|----------------------|---|--------------------|----------|--|--|---|---|
| 血液 | H25.9.13 | フィブロガミンP 静注用 (CSL パーリン グ株) | 一 変 | 人血液凝固第XIII因子 | 後天性血液凝固第XIII因子欠乏による出血傾向の効能・効果を追加とする新効能医薬品【事前評価済公知申請】 | | | 公知申請 後天性FXIII欠乏症に対する本剤の用量については、 独国において15~20IU/kgとして承認されている 。独国における製剤の容量あたりの国際単位は62.5IU/mLであることから、独国における承認用量をmL/kgの単位に換算すると、0.24~0.32mL/kgに相当する。当該用量の内容は、国内における本剤の先天性FXIII欠乏症に対する既承認の用量内容（4~20mL）と比較すると、患者の体重が20~60kg程度である場合に相当する。したがって、独国における後天性FXIII欠乏症に対する承認用量は、国内における先天性FXIII欠乏症に対する既承認用量と同程度であると考えられる。 国内における本剤の既承認用量において安全性上懸念される報告はないことから、要望のとおり、後天性FXIII欠乏症患者に対して1日量4~20mLと設定することは妥当と考える。 また、既承認の先天性FXIII欠乏症の用法・用量においては、「年齢、症状により適宜増減する」とこととされているところ、後天性FXIII欠乏症においては、「欠乏の原因」についても考慮することが妥当と考える。なお、要望においては、「欠乏の原因（インヒビターなど）」とされているが、用法・用量に関連する使用上の注意等に示すことで対応は可能と考える。 | 1日量4~20mLを緩徐に静脈内投与する。なお、年齢、症状、欠乏の原因（インヒビターなど）により適宜増減する | 公知申請 独国で実施された、後天性FXIII欠乏症を呈した急性白血病患者を対象とした臨床試験2）において、本剤非投与群に比しFXIII投与群において出血症状が改善している。また、後天性FXIII欠乏症の効能・効果は独国において承認されており、英国においてもガイドライン20）が存在する。以上及び海外における報告3~7）を総合的に判断し、外国人における後天性FXIII欠乏症に対する本剤の有効性のエビデンスは確立しているものと考えられる。 また、本邦においても後天性FXIII欠乏症に対する臨床使用実態8~10）があり、本剤の有効性が報告されている。 以上より、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）は、日本人の後天性FXIII欠乏症による出血傾向に対する本剤の有効性は、医学薬学上公知であると判断した。 | |
| 第1 | H25.9.20 | ネスブ注射液5μg フラミンジ (協和発酵) | 承認 | ダルベポエチンアルファ (遺伝子組換え) | 腎性貧血を効能・効果とし、小児用量を追 | 上記ネスブと同様 | 上記ネスブと同様 | 上記ネスブと同様 | 上記ネスブと同様 | | |
| 第3の1 | H25.11.22 | トピナ錠 25mg 同錠 50mg 同錠 100mg (協和発酵キリン株) | 一 変 一 変 一 変 | トピラマート | 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を効能・効果とし、小児の用法・用量を追加する新用量医薬品 | 0802 004 005 | PPK | ※ 開始用量は、小児てんかん患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（YP試験）の開始用量から設定 | 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1m/kの経口投与を開始し、2週間以上の間隔をあけて1日量2mk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2m/k以下ずつ漸増し、維持量として1日量6m/k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9m/k又は600m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。 | <ul style="list-style-type: none"> ■試験種類1：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（0802）→PK試験 対象：他の抗てんかん薬（1~3剤）で治療中の小児てんかん患者（他の抗てんかん薬は継続） 年齢：2歳以上15歳以下 症例数：27例 用法用量：本薬（細粒）を1日2回、開始用量1mg/kg/日から1週ごとに2mg/kg/日ずつ漸増投与。 患者の忍容性に問題が認められない限り、9mg/kg/日まで増量可能。 ※ 開始用量は、小児てんかん患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（YP試験）の開始用量から設定。 PK評価ポイント：1及び5mg/kg/日を1週間投与した後の来院時にFull PK測定 ■試験種類2：国内第Ⅲ相試験（004）→有効性・安全性試験 対象：症候性又は潜因性局在関連性てんかん患者 年齢：2歳以上15歳以下 症例数：59例 投与量：1mg/kg/日（分2）を開始用量として、2週ごとに、2、4、6mg/kg/日（分2）の順に漸増後、用量維持期間に6mg/kg/日（分2）を8週間経口投与。 評価項目：有効性評価期間の部分発作発現頻度減少率 ■試験種類3：国内長期投与試験（005）→有効性・安全性試験 004試験の継続 判断内容： ・0802試験の結果、年齢の低下の伴い、Cmax及びAUC0-12hが低くなり、CL/Fが高くなる傾向が認められた。 ・004試験、005試験の血漿中未変化体濃度データは、成人に維持用量を反復投与した時の血漿中未変化体濃度データの分布の範囲内で、有効性及び安全性が年齢層によって大きく異ならなかった。 ・004試験、005試験において本剤の有効性が確認され、安全性にも特に大きな問題は認められなかったことから、当該試験において設定された用法・用量に時に大きな問題はないものとする。 | Full PK採血ポイント 0, 1, 2, 4, 10hrの5ポイント |
| 第3の1 | H26.1.17 | トピナ細粒10% (協和発酵キリン株) | 承認 | トピラマート | 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 | 上記トピナと同様 | 上記トピナと同様 | 上記トピナと同様 | 上記トピナと同様 | | |

| | | | | | | | | | | | |
|------|----------|--------------------------------------|----|--------------------|---|--|-----|--|---|---|---|
| 第6の1 | H26.1.17 | アレグラドライシロップ5% (サノフィ株) | 承認 | フェキソフェナジン塩酸塩 | アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患(湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、アトピー性皮膚炎)に伴うそう痒を効能・効果とし、6ヵ月以上7歳未満の小児の用法・用量及びドライシロップ製剤を追加とする新用量・剤型追加に係る医薬品 | POH0273 SFY10707 SFY10708 | PPK | ※ バイズ推定法によりフェキソフェナジンの薬物動態パラメータが推定され、6ヵ月以上2歳未満の患児に本剤15 mg、2歳以上7歳未満の患児に本剤30 mgを投与したときのAUC及びCmaxは、いずれも成人に60 mgを投与したときと同程度であると推定された。 | [小児] 通常、12歳以上の小児にはフェキソフェナジン塩酸塩として1回60 mg (ドライシロップとして1.2 g)、7歳以上12歳未満の小児にはフェキソフェナジン塩酸塩として1回30 mg (ドライシロップとして0.6 g)を1日2回、用時懸濁して経口投与する。なお、症状により適宜増減する。 通常、2歳以上7歳未満の小児にはフェキソフェナジン塩酸塩として1回30mg (ドライシロップとして0.6 g)、6ヵ月以上2歳未満の小児にはフェキソフェナジン塩酸塩として1回15 mg (ドライシロップとして0.3 g)を1日2回、用時懸濁して経口投与する。 | ■試験種類：母集団薬物動態解析 (POH0273) 対象：日本人を対象とした小児及び成人 方法： 6ヵ月以上12歳未満の通年性アレルギー鼻炎及びアトピー性皮膚炎を対象とした臨床試験 (SFY10717:108例206測定点、SFY10718:102例175測定点) 7歳以上のアレルギー鼻炎、蕁麻疹及び皮膚疾患に伴う掻痒患者を対象とした臨床試験 (POP6485:298例596測定点)、並びに健康成人を対象とした臨床試験 (J002試験:7例105測定点) 4試験 (計515例1080測定点) のデータを用いNONMEM (version7.1.2.)により母集団薬物動態解析が実施された。 ※ バイズ推定法によりフェキソフェナジンの薬物動態パラメータが推定され、6ヵ月以上2歳未満の患児に本剤15 mg、2歳以上7歳未満の患児に本剤30 mgを投与したときのAUC及びCmaxは、いずれも成人に60 mgを投与したときと同程度であると推定された。 判断内容： ・母集団薬物動態解析及び申請者の回答を踏まえると、6ヵ月以上2歳未満の患児に15 mg、2歳以上7歳未満の患児に30 mgを投与した場合に、成人及び7歳以上の患児に承認用量を投与した場合と同程度の暴露量が得られるとの推定に大きな問題はないと考えられた。 ・薬物動態学的検討並びに安全性及び有効性の検討を踏まえ、通常用法・用量については特段の問題はないと判断した。 | PPK 2-コンパートメントモデルが基本モデルとされ、性、年齢(月齢)、体重、BSA(体表面積)、身長、クレアチニンクリアランス、総ビリルビン、ALT、AST、アルカリフォスファターゼ、乳酸脱水素酵素、総タンパク、試験、用量の影響を検討した結果、CL/F(見かけの全身クリアランス)に対する有意な共変量として年齢(月齢)及びBSA(体表面積)が選択された。 |
| 第6の1 | H26.1.17 | ザイザルシロップ0.05% (グラクソ・スミスクライン株) | 承認 | レボセチリジン塩酸塩 | アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患(湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症)に伴うそう痒を効能・効果とし、6ヵ月以上7歳未満の小児の用法・用量及びシロップ製剤を追加とする新用量・剤型追加に係る医薬品 | LOC116459 試験 LOC116455 試験 A00422a 解析 | PPK | ※ 用量はPPKに基づくシュミレーションにより設定。 | [小児] 通常、6ヵ月以上1歳未満の小児には1回2.5 mL (レボセチリジン塩酸塩として1.25 mg)を1日1回経口投与する。 通常、1歳以上7歳未満の小児には1回2.5 mL (レボセチリジン塩酸塩として1.25mg)を1日2回、朝食後及び就寝前に経口投与する。 通常、7歳以上15歳未満の小児には1回5 mL (レボセチリジン塩酸塩として2.5 mg)を1日2回、朝食後及び就寝前に経口投与する。 | ■試験種類1：国内第Ⅲ相試験 (LOC116455) 対象：アレルギー性鼻炎又は皮膚疾患に伴うそう痒を有する日本人患児 年齢：6ヵ月以上2歳未満 症例数：60例 用法用量：6ヵ月以上1歳未満の患児には本剤1.25 mgを1日1回、1歳以上2歳未満の患児には本剤1.25 mgを1日2回 ※用量はPPKに基づくシュミレーションにより設定。 PK評価ポイント：2週間反復投与時のCmax及びトラフ濃度 (Cmin) ■試験種類2：母集団薬物動態解析 (A00422a) 対象：外国人健康成人及び6ヵ月以上12歳未満のアレルギー性鼻炎、蕁麻疹等を有する外国人患児 方法： 外国人健康成人及び6ヵ月以上12歳未満のアレルギー性鼻炎、蕁麻疹等を有する外国人患児を対象とした臨床試験2より得られた血漿中レボセチリジン濃度 (成人124例2583測定点、小児327例596測定点、計451例3179測定点)により母集団薬物動態解析が実施された。 ※ 6ヵ月以上1歳未満の各月齢の平均体重の日本人患児に本剤1.25 mgを1日1回投与、1歳以上2歳未満の日本人患児に本剤1.25 mgを1日2回投与したときのCmax及びCminの推定値は、成人に本剤5 mgを1日1回投与したとき又は7歳以上の患児に本剤2.5 mgを1日2回投与したときの推定値と類似していた。 判断内容： ・日本人健康成人を対象とした臨床薬理試験 (LOC116459 試験)において、本剤5 mgとセチリンドライシロップ (ジルテック?) 10mg 製剤間でレボセチリジンの薬物動態が生物学的同等性の基準を満たしていたことから、2歳以上7歳未満の患児における用法・用量をセチリジンの半量とすることについて、薬物動態の観点から許容可能と判断した。 ・日本人患児の薬物動態データ、海外の母集団薬物動態解析に基づくシミュレーション結果を踏まえると、6ヵ月以上1歳未満の患児に本剤1回1.25 mgを1日1回投与した場合及び1歳以上2歳未満の患児に本剤1回1.25 mgを1日2回投与した場合に、成人又は7歳以上の患児に承認用量を投与した場合と同程度の暴露量が得られるとの推定に大きな問題はなく、6ヵ月以上1歳未満の患児及び1歳以上2歳未満の患児に対する本剤の臨床推奨用法・用量を、それぞれ1回1.25 mg1日1回投与及び1回1.25 mg1日2回投与とすることは薬物動態の観点からは許容可能と考える | PPK 1次吸収及び1次消失を含む2-コンパートメントモデルが基本モデルとされ、年齢、体重、クレアチニンクリアランス、性別及び剤型(液剤又は錠剤)の影響を検討した結果、クリアランス (CL)及び分布容積 (V2、V3)に対する有意な共変量として体重が選択された。 |
| 第6の1 | H26.3.17 | アラミスト点鼻液27.5µg/56噴霧用 (グラクソ・スミスクライン株) | 一変 | フルチカゾンフランカルボン酸エステル | アレルギー性鼻炎の効能・効果について、小児用量を追加する新用量医薬品 | FFR116364 試験 FFR116365 試験 FFR30008 試験 FFR10010 FFR10012 | PK | ※ 海外で承認された小児の用法・用量は成人の承認用量 (110 µg 1日1回投与)の半量である55µgである。また、国内の既承認の鼻噴霧用ステロイド薬は、通常、成人の承認用量の半量が小児用量として承認されていることから55µgに設定 | 小児には、通常1回各鼻腔に1噴霧 (1噴霧あたりフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして27.5 µgを含有)を1日1回投与する。 | ■試験種類：国内長期投与試験 (FFR116365) 対象：通年性アレルギー性鼻炎患児 年齢：2歳以上15歳未満 症例数：61例 用法用量：本剤55 µgを1日1回、12週間鼻腔内投与 ※ 海外で承認された小児の用法・用量は成人の承認用量 (110 µg 1日1回投与)の半量である55µgである。また、国内の既承認の鼻噴霧用ステロイド薬は、通常、成人の承認用量の半量が小児用量として承認されていることから55µgに設定 PK評価ポイント：最終投与後0.5~2時間の任意の1時点/例の血漿中本薬濃度 判断内容： ・PKで定量下限以上を示した検体数は、2歳以上6歳未満で2/19検体 (10.9及び13.1pg/mL)、6歳以上15歳未満で3/40検体 (範囲：14.9~23.7 pg/mL)であり、大部分の被験者では定量下限未満 (<10 pg/mL)であった。 ・小児に本剤を鼻腔内投与したときの血漿中本薬濃度は成人の場合と同様に低く (初回申請時資料参照)、薬物動態の観点からは、小児における本薬の全身暴露に伴う副腎皮質機能障害等の全身性有害事象の発現リスクも含め、安全性上の大きな懸念は示唆されていないと考える。 | |

| | | | | | | | | | | | |
|------|----------|---|----|----------------------------|---|--|-----|---|--|---|--|
| 第6の1 | H26.3.24 | レスビア 静注・経 口液60mg (ノーベル ファーマ 株) | 承認 | 無水カ フェイン | 早産・低 出生体重 児におけ る原発性 無呼吸 (未熟児 無呼吸発 作)を効 能・効果 とする新 投与経路 医薬品 【希少疾 病用医薬 品】 | NPC- 11-1 母集 団薬 物動 態解 析 OPR- 001 試験 | PPK | ※ 国内外の教科書、公表文献等を参考に設定 | 初回投与：通常、カフェインクエン酸塩として20 mg/kg（本剤1 mL/kg）を30分かけて静脈内投与する。 維持投与：初回投与から24時間後以降に、通常、カフェインクエン酸塩として5 mg/kg（本剤0.25 mL/kg）を1日1回、10分かけて静脈内投与、又は経口投与する。なお、症状に応じて、10 mg/kg（本剤0.5 mL/kg）まで増量できる。 | ■試験種類1：国内第Ⅲ相試験（NPC-11-1） 対象：日本人早産児無呼吸発作患児 年齢：規定なし。（参考：在胎週数：31.36±1.72（週）、生後日数：6.8±8.7（日）） 症例数：23例 用法用量：負荷投与として本剤20 mg/kgを30分かけて静脈内投与後、維持投与として、負荷投与24時間後から本剤5 mg/kgを1日1回10分かけて静脈内投与、若しくは経口投与。 ※ 国内外の教科書、公表文献等を参考に設定 PK評価ポイント：血中カフェイン濃度の経時推移 ■試験種類2：母集団薬物動態解析（試験名なし） 対象：国内外早産児無呼吸発作患児 方法：国内 NPC-11-1 試験（23例、110測定点）及び国内NPC-11-1試験と同様の製剤を用いて実施された海外OPR-001試験（58例、284測定点、Erenberg A et al. Pharmacotherapy. 20: 644-652, 2000）の血中薬物濃度のデータを用いて、NONMEM Version 7.2.0 を使用して母集団薬物動態解析が実施された。 ※ 静脈内投与後、5 mg/kg/日を経口維持投与したとき、及び、本剤20 mg/kg を静脈内投与後、10 mg/kg/日を経口維持投与したときの血中カフェイン濃度推移を推定。5 mg/kg/日維持投与において国内外成書等で治療域と記載されている5~30ug/mL の範囲内でおおむね推移すると推測され、10 mg/kg/日維持投与の場合でも、毒性発現域（50 ug/mL）を超える可能性は低いと説明されている。 判断内容： ・母集団薬物動態解析の結果から、本剤の薬物動態について日本人と外国人で大きな違いはないことが示唆された。 ・母集団薬物動態解析の結果から、日本人患児においても、本剤20 mg/kg を静脈内投与し、その24時間後から5 mg/kg/日を静脈内投与又は経口投与することにより、海外の教科書等に記載されている治療域血中濃度（5~30 ug/mL）が維持され、10 mg/kg 投与においても毒性発現域の50 ug/mL を超える可能性は小さいことが推測された。 ・国内NPC-11-1試験における有効性について公表文献等と大きく異なる傾向は認められず、安全性についても臨床で大きな問題となる事象は認められなかったこと。 ・以上より国内NPC-11-1試験の設定用法・用量を申請用法・用量として設定することは妥当と判断した。 | 血中カフェイン濃度の経時推移採血ポイント 投与前、投与1日目（投与開始1時間後）、投与2日目（本剤投与前）、投与5日目（本剤投与前）、投与8日目（本剤投与前）、維持投与終了24時間後の計6ポイント PPK 1次吸収過程を含む1-コンパートメントモデルを用いて基本モデルを構築し、共変量選択4を行ったところ、CLに対して体重及び生後日数、Vdに対して体重が選択され、最終モデルは以下のとおりであり、バイオアビラビリティ（Foral）は、0.895と推定された。 |
| 第1 | H26.8.29 | リツキシマ ン注 10mg/mL (全業工業 株) | 一変 | リツキシ マブ（遺 伝子組換 え） | 難治性ネ フローゼ 症候群 (頻回再 発型ある いはステ ロイド依 存性を示 す場合) の効能・ 効果を追 加とする 新効能・ 新用量医 薬品 【希少疾 病用医薬 品】 | RCR NS- 01 RCR NS- 02 | PK | 既承認効能・効果である「CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫」に対する用法・用量から、1回375mg/m ² /回と設定 | ＜難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）に用いる場合＞通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m ² を1週間間隔で4回点滴静注する。ただし、1回あたりの最大投与量は500mgまでとする。 | ■試験種類1：医師主導治験（RCRNS-01）→有効性・安全性試験 対象：小児期発症難治性ネフローゼ症候群の患者 年齢：初発時の年齢が1歳以上18歳未満 症例数：48例 投与量：プラセボ又は本薬375mg/m ² /回（ただし、最大量500mg/回）、1週間間隔で4回点滴静脈内投与 ※ 既承認効能・効果である「CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫」に対する用法・用量から、1回375mg/m ² /回と設定 評価項目：無再発期間 ■試験種類2：国内第Ⅲ相試験（RCRNS-02）→PK試験 対象：2歳以上の小児期発症難治性ネフローゼ症候群（頻回再発型又はステロイド依存性）患者 年齢：規定なし。症例数：23例 用法用量：1回375mg/m ² /回（ただし、最大量500mg/回）、1週間間隔で4回点滴静脈内投与 ※ 既承認効能・効果である「CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫」に対する用法・用量から、1回375mg/m ² /回と設定 PK評価ポイント：本薬の血清中濃度推移及びPKパラメータ 判断内容： ・01試験において申請時用法・用量で有効性が示され、安全性も許容可能と考えること。また、375mg/m ² /回投与に比べて500mg/回投与で有効性が劣る傾向は認められておらず、375mg/m ² /回投与と500mg/回投与の安全性に明らかな差異も認められていないことから、 小児期発症の難治性ネフローゼ症候群（頻回再発型又はステロイド依存性）に対する用法・用量として01試験に準じ本薬375mg/m ² /回（最大量500mg/回）を1週間間隔で4回投与と設定することは差し支えないと考える。 ・ただし、検討された症例は限られていることから、製造販売後調査等において、用法・用量に関する情報を収集し、安全性及び有効性について確認する必要があると考える。 | 血清中濃度採血時点は第1回投与日（Day 1）の投与前、投与直後及び投与24時間後、第2回投与日（Day 8）、第3回投与日（Day 15）、第4回投与日（Day 22）の投与前及び投与直後、Day 29、57、85、113、169及び365又は中止時 |

| | | | | | | | | | | |
|----|-----------|---|-------------------|------------|--|---|-------|---|--|--|
| 第4 | H26.9.26 | ブイフェンド錠50mg 同錠200mg 同200mg 静注用同ドライシロップ2800mg (ファイザー株) | 一 変 一 承 一 認 | ポリコナソール | 重症又は難治性真菌感染症を効果とし、小児の用法・用量及びドライシロップ剤を追加とする新用量・剤形追加に係る医薬品 | A15 O10 19 試験 A15 O10 28 試験 A15 O10 96 試験 A15 O10 07 試験 A15 O10 37 試験 A15 O10 88 試験 A15 O10 81 試験 | PPK | ※ PPK 解析結果（海外データ）に基づくシミュレーションを実施し、小児及び青少年患者と成人患者において同様のAUC0-12 が得られると推定される用量（マッチング投与量）を用法・用量として設定 | ① ブイフェンド錠50mg、同錠200mg ・小児（2歳以上12歳未満及び12歳以上で体重50kg未満） ポリコナソール注射剤による治療を行った後、通常、ポリコナソールとして1回9mg/kgを1日2回食間に経口投与する。なお、効果不十分の場合には1mg/kgずつ増量し、忍容性が不十分の場合には1mg/kgずつ減量する（最大投与量として350mgを用いた場合は50mgずつ減量する）。 ③ ブイフェンドドライシロップ2800mg ・小児（2歳以上12歳未満及び12歳以上で体重50kg未満） ポリコナソール注射剤による治療を行った後、通常、ポリコナソールとして1回9mg/kgを1日2回食間に経口投与する。なお、効果不十分の場合には1mg/kgずつ増量し、忍容性が不十分の場合には1mg/kgずつ減量する（最大投与量として350mgを用いた場合は50mgずつ減量する）。ただし、1回350mg 1日2回を上限とする。 ・小児（12歳以上で体重50kg以上） ポリコナソール注射剤による治療を行った後、通常、ポリコナソールとして1回200mgを1日2回食間に経口投与する。なお、効果不十分の場合には1回300mg 1日2回まで増量できる。ただし、1回350mg 1日2回を上限とする。 ② ブイフェンド200mg 静注用 ・小児（2歳以上12歳未満及び12歳以上で体重50kg未満） 通常、ポリコナソールとして初日は1回9mg/kgを1日2回、2日目以降は1回8mg/kgを1日2回点滴静注する。なお、効果不十分の場合には1mg/kgずつ増量し、忍容性が不十分の場合には1mg/kgずつ減量する。 ・小児（12歳以上で体重50kg以上） 通常、ポリコナソールとして初日は1回6mg/kgを1日2回、2日目以降は1回4mg/kgを1日2回点滴静注する。 ・小児（12歳以上で体重50kg以上） ポリコナソール注射剤による治療を行った後、通常、ポリコナソールとして1回200mgを1日2回食間に経口投与する。なお、効果不十分の場合には1回300mg 1日2回まで増量できる。 | ■試験種類：国内第Ⅱ相試験（A1501096） 対象：深在性真菌症を発現するリスクの高い易感染状態の小児患者 年齢：2歳以上15歳未満 症例数：21例 用法用量：注射剤からドライシロップ剤に切り替え 【2歳以上12歳未満、12歳以上15歳未満で体重50kg未満】 1日目：9mg/kg 静脈内投与、12時間ごと、2～7日目：8mg/kg 静脈内投与、12時間ごと、8～14（朝）日目：9mg/kg 経口投与、12時間ごと（最大350mg PO q12h） 【12歳以上15歳未満で体重50kg以上】 1日目：6mg/kg 静脈内投与、12時間ごと、2～7日目：4mg/kg 静脈内投与、12時間ごと、8～14（朝）日目：200mg 経口投与、12時間ごと ※ PPK 解析結果（海外データ）に基づくシミュレーションを実施し、小児及び青少年患者と成人患者において同様のAUC0-12 が得られると推定される用量（マッチング投与量）を用法・用量として設定 PK評価ポイント：定常状態での血漿中本薬及びN-オキシド体の薬物動態パラメータ 判断内容： ・日本人小児患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（A1501096 試験）における静脈内投与及び経口投与の用法・用量について、海外臨床試験成績を用いたPPK 解析結果に基づき、成人患者と同様のAUC0-12を得ることが期待できる用法・用量として設定されたことは受け入れ可能と判断。 ・なお、小児患者では成人患者よりも体重あたりの用量が大きくなっているが、これは体重あたりのCL が小児の方が成人より大きいためであること、青少年に対する用量における体重のカットオフ値について、シミュレーションの結果、成人における体重のカットオフ値とは異なる値を採用することが適切であったとする申請者の説明についても特段の問題はないと考える。 ・本薬の投与対象者が免疫不全状態であることが多いこと及び小児において1週間未満で静注剤から経口剤に変更した際の本薬の有効性及び安全性は検討されておらず、小児では経口投与時のAUC0-12 は静脈内投与時と比較して低くなることが懸念されることから、注射剤から本薬の投与を開始することを用法・用量に記載すること及び静注剤から経口剤へ変更する際は、臨床症状の改善を確認してから検討することを添付文書において注意喚起することが適切と考える。 |
| 第4 | H26.11.18 | バルトレックス錠500 同顆粒50% (グラクソ・スミスクライン株) | 一 変 一 認 | バラシクロビル塩酸塩 | 成人及び小児の造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制、小児における単純疱疹・帯状疱疹・生殖器ヘルペスの再発抑制の効果を追加とする新効能・新用量医薬品 | HS2 116 100 試験 | PK/PD | ※ PK-PD 解析を活用した小児の用法・用量の設定を行った。 | ①バルトレックス錠500 [小児] 単純疱疹：通常、体重40kg以上の小児にはバラシクロビルとして1回500mgを1日2回経口投与する。造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制：通常、体重40kg以上の小児にはバラシクロビルとして1回500mgを1日2回造血幹細胞移植施行7日前より施行後35日まで経口投与する。帯状疱疹：通常、体重40kg以上の小児にはバラシクロビルとして1回1000mgを1日3回経口投与する。生殖器ヘルペスの再発抑制：通常、体重40kg以上の小児にはバラシクロビルとして1回500mgを1日1回経口投与する。なお、HIV感染症の患者（CD4リンパ球数100/mm3以上）にはバラシクロビルとして1回500mgを1日2回経口投与する。 ②バルトレックス顆粒50% [小児] 単純疱疹：通常、体重10kg未満の小児には体重1kg当たりバラシクロビルとして1回25mg 1日3回、体重10kg以上の小児には体重1kg当たりバラシクロビルとして1回25mgを1日2回経口投与する。ただし、1回最高用量は500mgとする。造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制：通常、体重10kg未満の小児には体重1kg当たりバラシクロビルとして1回25mgを1日3回、体重10kg以上の小児には体重1kg当たりバラシクロビルとして1回25mgを1日2回造血幹細胞移植施行7日前より施行後35日まで経口投与する。ただし、1回最高用量は500mgとする。帯状疱疹：通常、小児には体重1kg当たりバラシクロビルとして1回25mgを1日3回経口投与する。ただし、1回最高用量は1000mgとする。生殖器ヘルペスの再発抑制：通常、体重40kg以上の小児にはバラシクロビルとして1回500mgを1日1回経口投与する。なお、HIV感染症の患者（CD4リンパ球数100/mm3以上）にはバラシクロビルとして1回500mgを1日2回経口投与する。 | ■本申請に際し、薬物動態を評価した試験として、新たな試験成績は提出されていない。 <小児用法・用量設定の申請者の説明> ※ PK-PD 解析を活用した小児の用法・用量の設定を行った。 まず、第Ⅰ相試験（3試験）の成績から各患者集団の種々のパラメータ〔AUC24hr、Cmax、Cmin及びTA-IC50%、及びAUEC%〕を推定した。次に、これらのパラメータの推定値と、成人の単純疱疹及び帯状疱疹患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（4試験）における有効率とをEmaxモデルに適用し、AUC24hr、Cmax、Cmin、TA-IC50%及びAUEC%について、有効率の予測値と実測値との相関係数から寄与率を算出し、薬効と最も相関するパラメータを検討した。その結果、HSV及びVZV感染症ともに、AUEC%が薬効と最も相関し、HSV及びVZV感染症の治療において、85%以上の臨床効果（有効率）を期待する場合は、ともに約60%以上のAUEC%が必要と考えられた。上記の検討を踏まえ、VACVの各用法・用量及びACVの小児用法・用量（1回20mg/kg、1日4回）について体重5～70kgの範囲でAUEC%を推定した。なお、AUC24hrについても当該モデルを用いて検討し、HSV感染症及びVZV感染症において、いずれの体重においてもVACV投与時のAUC24hrはACV投与時のAUC24hrを下回らないことを確認した。 判断内容： VACVはACVのプロドラッグであり、ACV製剤では既に各疾患に対する小児用法・用量が承認されていること、各疾患に対し設定されたVACVの小児用法・用量でのAUC24hrは、ACVの小児用法・用量でのAUC24hrを下回らないと推測されることを踏まえると、設定された成人及び小児の造血幹細胞移植におけるHSV感染症（単純疱疹）の発症抑制に関する用法・用量及び小児の単純疱疹、帯状疱疹及び生殖器ヘルペスの再発抑制における用法・用量は受け入れ可能と考える。 |

VACV：バラシクロビル
 ACV：アシクロビル
 HSV：単純ヘルペスウイルス
 VZV：水痘・帯状疱疹ウイルス

| | | | | | | | | | | | |
|----------|-----------|--|------------|-------------|---|---|-----|---|--|---|--|
| 第4 | H26.12.18 | カンサイダス点滴静注用50mg 同 点滴静注用70mg (MSD 株) | 一 変 一 変 | カスポファンギン酢酸塩 | 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症、カンジダ属又はアスペルギルス属による食道カンジダ症、侵襲性カンジダ症、アスペルギルス症を効能効果とし、小児用量を追加する新用量医薬品 | 074 033 042 058 | PPK | ※ 50mg/m2は、海外における小児の承認用法・用量から設定。1日最高用量70mgは、成人患者における承認最高用量から設定された。 | <小児> 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症、カンジダ属又はアスペルギルス属による食道カンジダ症、侵襲性カンジダ症、アスペルギルス症通常、カスポファンギンとして投与初日に70mg/m2(体表面積)を、投与2日目以降は50mg/m2(体表面積)を1日1回投与する。本剤は約1時間かけて緩徐に点滴静注する。なお、1日1回50mg/m2(体表面積)の投与で効果不十分の場合には、1日1回70mg/m2(体表面積)まで増量することができる。いずれの場合も1日用量として70mgを超えないこと。 | ■試験種類：国内第Ⅱ相試験(074) 対象：食道カンジダ症、侵襲性カンジダ症及びアスペルギルス症の患者 年齢：3カ月以上17歳以下 症例数：20例 用法用量：本剤50mg/m2(投与初日は負荷用量として70mg/m2)を1日1回、約1時間かけて反復静脈内投与(1日最高用量70mg) ※ 50mg/m2は、海外における小児の承認用法・用量から設定。 1日最高用量70mgは、成人患者における承認最高用量から設定された。 PK評価ポイント：血漿中本薬の薬物動態パラメータ 判断内容： ・2歳以上11歳以下の患者に対して本剤50mg/m2を反復静脈内投与した際のAUC0-24hrは、成人患者のAUC0-24hrと同程度であった。C1hrは、成人患者のC1hrよりも高値を示したが、本剤50mg/m2反復静脈内投与時のC1hrは、成人患者において安全性及び忍容性が確認された本剤70mg反復静脈内投与時のC1hrと同程度であった。 ・12歳以上17歳以下の患者に対して本剤50mg/m2を反復静脈内投与した際、すべての患者で投与量が成人患者における維持用量である50mgを超えており、治験実施計画書に規定された1日最高用量の70mgが6/8例で投与された。この時のAUC0-24hr、C1hr及びC24hrは、成人患者に本剤50mgを投与した際とおおむね類似していた。 ・海外における小児の承認用法・用量を日本人小児患者に投与した際の薬物動態は、日本人成人患者に既承認用法・用量を投与した際の薬物動態と比較して臨床問題となる差異は認められないと考えられることから、薬物動態の観点から、日本人小児患者に対する本剤の用法・用量を「投与初日に負荷用量として70mg/m2、投与後2日目以降は維持用量として50mg/m2を1日1回投与(1日用量として70mgを超えないこと)」とすることは受け入れ可能と判断した。 | |
| 第6の 2 | H26.8.29 | メトグルコ錠 250mg 同 錠 500mg (大日本住友製薬株) | 一 変 一 変 | メトホルミン塩酸塩 | 2型糖尿病を効能・効果とする新用量医薬品(小児) | D30 040 01試験 CV1 38- 072 試験 | PPK | ※ バイズ推定により小児の本剤単回経口投与時の推定薬物動態パラメータが検討された結果、CmaxとAUC0-∞は日本人健康成人における暴露量と大きな違いは認められなかった。 | 通常、10歳以上の小児にはメトホルミン塩酸塩として1日500mgより開始し、1日2~3回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常1日500~1,500mgとする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日最高投与量は2,000mgまでとする。 | ■試験種類：国内長期投与試験から母集団薬物動態解析(D3004001) 対象：小児2型糖尿病患者 年齢：6歳以上17歳以下 症例数：37例 用法用量：本剤を1日2~3回に分割して、500~2,000mg/日、反復投与 方法：血漿中濃度173点を用いて、PPK解析が実施された。(ソフトウェア：NONMEM Version7.2.0) ※ バイズ推定により小児の本剤単回経口投与時の推定薬物動態パラメータが検討された結果、CmaxとAUC0-∞は日本人健康成人における暴露量と大きな違いは認められなかった。 判断内容： 日本人の小児と成人の2型糖尿病患者における薬物動態について、直接的な比較検討はなされていない。しかしながら、検討された範囲において小児と成人の薬物動態に大きな相違はみられておらず、本薬の薬物動態学的特徴等も踏まえると日本人の小児と成人の2型糖尿病患者においても薬物動態に大きな違いはないとする申請者の説明は受け入れ可能であるとされた。 | PPK 1次吸収過程を伴う1-コンパートメントモデルを基本モデルとし、非線形混合効果モデル法による母集団薬物動態解析が実施された。共変量として、身長、年齢、性別、体重、推定除脂肪量、体表面積、BMI、肥満度、血清クレアチニン、eGFR、総コレステロール、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール、トリグリセリド、白血球、赤血球、ヘマトクリット、総タンパク、アルブミン、アルカリホスファターゼ、AST、γ-GTP、乳酸脱水素酵素、尿素窒素、尿酸、及び併用薬(SU、α-GI、又は他の併用薬)が検討された結果、基本モデルでのCL/Fに対する共変量として、推定除脂肪量が有意な影響を及ぼすものとされた。 |

| | | | | | | | | | | | |
|----|----------|--|----|-----------------------------|--|------------------------|----|---|---|---|-----------------------------------|
| 血液 | H27.3.26 | ノボサート 静注用 2500 (ノボノ ルディスク クファーマ 株) | 承認 | カトリテ カコグ (遺伝子 組換え) | 先天性血液凝固第 XIII因子A サブユ ニット欠 乏患者に おける出 血傾向の 抑制を効 能・効果 とする新 有効成分 含有医薬 品【稀少疾 病用医薬 品】 | F13C D- 376 0 | PK | 本薬35 IU/kgが単回静脈内投与※ 小児投与量 設定についての、直接的な言及はなし。 | 体重1kg当たり35国際単位を4週ごとに定期的に投与する。なお、出血時 に投与する場合、体重1kg当たり35国際単位を投与することができる。 | ■試験種類：海外第Ⅲ相試験（F13CD-3760） 対象：先天性FXIII A サブユニット欠乏症小児患者 年齢：1歳以上6歳未満 症例数：6例 用法用量：本薬35 IU/kgが単回静脈内投与 ※ 小児投与量設定についての、直接的な言及はなし。 評価項目：投与前と投与後0.5時間から30日の間の6測定時点における血漿中FXIII活性測定 ＜出血の予防を目的とした定期的な投与に関する用法・用量の設定についての申請者の説明＞ ・血漿中FXIII活性と出血頻度の間の相関は明らかではないが、血漿中FXIII活性が5～30% (1 IU/mLを100%とする) あれば自然出血を抑制するのに十分であるとの報告がある (Haemophilia, 14: 1190-200, 2008) ・文献 (J Thromb Haemost, 10: 615-21, 2012) に示された結果から、血漿中FXIII活 性が11%を超える患者では重度の出血を避けられると考察できることから、目標とする最低 血漿中FXIII活性は10% (0.1 IU/mL) とすることが適切と考えた。 ・先行試験の結果より、本薬35 IU/kgを28日ごとに定期的に投与した際の定常状態におけ る血漿中FX活性の平均トラフ値は約10% (0.1 IU/mL) となることが期待された。 ・以上より、用法・用量は、35 IU/kgを4週ごとに投与することと設定した。 判断内容： ・提出された資料から、先天性FXIII Aサブユニット欠乏患者における本薬の薬物動態パラ メータは複数の臨床試験の結果において類似しており、また、臨床上問題となるような年齢 の影響や国内外で差はないと考える。加えて、35 IU/kgを4週ごとに投与した場合の血漿中 FXIIIトラフ活性値は0.1 IU/mL程度であることが確認されていると判断した。 | 審査内容が詳細であっ た。生殖にあたる影響 まで検討。 |
| 第1 | H28.3.18 | フロイメ ンド点滴 静注用 150mg (小野薬品 工業株) | 一変 | ホスアプ レピタン トメグル ミン | 抗悪性腫 瘍剤(シ スプラチ ン等)投 与に伴う 消化器症 状(悪 心、嘔 吐)(遅 発期を含 む)を効 能・効果 とし、小 児用量を 追加する 新用量医 薬品 | ONO- 784 7-03 | PK | ※ 生後6ヵ月以上12歳未満：成人に本剤150 mgを静脈内投与したときと同程度のアプレピタ ントの暴露量が得られると推定される用量とし て3.0mg/kgを設定。※ 12歳以上18歳以下： アプレピタントカプセルの12歳以上18歳以下 の小児承認用法・用量が成人と同じであること を踏まえ、成人の用法・用量に準じ、150mg を設定。 | 生後 6 ヶ月以上の乳幼児及び 12 歳未満の小児 他の制吐剤との併用において、通常、生後 6 ヶ月以上の乳幼 児及び12歳 未満の小児にはホスアプレピタントとして 3.0mg/kg を抗悪性腫瘍剤投 与 1 日目に 1 回、点滴静注する。ただし、ホスアプレピタントとして 150mg を超えないこと。 | ■試験種類：国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-03） 対象：小児悪性腫瘍患者 年齢：生後6 ヶ月以上18歳以下 症例数：27 例 用法用量：生後6ヵ月以上12歳未満：本剤3.0mg/kgを60分間かけて静脈内投与、12歳以 上18歳以下：本剤150mgを30分間かけて静脈内投与 ※ 生後6ヵ月以上12歳未満：成人に本剤150mgを静脈内投与したときと同程度のアプレピ タントの暴露量が得られると推定される用量として3.0mg/kgを設定。 ※ 12歳以上18歳以下：アプレピタントカプセルの12歳以上18歳以下の小児承認用法・用 量が成人と同じであることを踏まえ、成人の用法・用量に準じ、150mgを設定。 PK評価ポイント：血漿中本薬の薬物動態パラメータ 判断内容： ・12歳以上18歳以下の日本人小児悪性腫瘍患者（ONO-7847-03試験）と日本人健康成 人（ONO-7847-02試験）を比較すると、成人に対する小児のCmax、AUC0-∞及び C24hrの幾何平均値の比（90%信頼区間）は1.18（1.03-1.35）、1.03（0.83-1.29） 及び0.81（0.60-1.09）で あり、12歳以上18歳以下の小児と成人のアプレピタントの曝露量は同程度であることが 示された。C48hr及びC72hrは、小児で低値を示す傾向が認められたものの小児及び成人 のいずれも個体間差が大きく、12歳以上18歳以下の小児と成人に大きな差異はないと考え られた。 ・国内小児試験（ONO-7847-03）の結果から、有効性は期待でき、安全性は許容可能と 考えることから、用法・用量は生後6ヵ月以上12歳未満は、3.0mg/kg、12歳以上18歳以 下は150mgに設定することが妥当と考える。 | |

| | | | | | | | | | | |
|----------|----------|---|-------------------|----------------------|---|---|---|---|---|---|
| 第2 | H27.6.26 | リパロ錠 1mg 同錠 2mg 同錠 OD錠 1mg 同錠 OD錠 2mg (興和株) | — 変 — 変 — 変 | ヒタバス タチンカ ルシウム | 家族性高 コレステ ロール血 症の小児 用量を追 加とする 新用量医 薬品 | NK- 104- PH- 01 NK- 104- 4.01 EU | PK | ※ 海外の小児投与試験 (NK-104-4.01EU) の用量から設定。最高用量の設定が異なることについては後述 | 小児：通常、10歳以上の小児にはピタバスタチンカルシウムとして1 mg を1日1回経口投与する。なお、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は1日2 mg までとする。 | ■試験種類1：国内第Ⅲ相試験(NK-104-PH-01)→海外第Ⅲ相試験(NK-104-4.01EU) の検証 対象：家族性高コレステロール血症男児患者 年齢：10～15歳 症例数：14例 用法用量：本薬1 mg又は2 mgを1日1回経口投与 ※ 海外の小児投与試験 (NK-104-4.01EU) の用量から設定。最高用量の設定が異なることについては後述 PK評価ポイント：投与8週時又は12週時における本薬投与前及び投与1時間後の血漿中薬物濃度 ■試験種類2：海外第Ⅲ相試験 (NK-104-4.01EU) 対象：外国人小児脂質異常症患者 年齢：6～16歳 症例数：106例 用法用量：本薬1 mg、2 mg又は4 mg若しくはプラセボを1日1回経口投与 ※ 特に言及されていない。 PK評価ポイント：投与8週時又は12週時における本薬投与前及び投与1時間後の血漿中薬物濃度 <NK-104-PH-01試験で4mgを設定しなかった申請者の説明> 多くのスタチン製剤の本邦での用量は欧米よりも低く、小児に対しても同様に欧米よりも低用量で有効性が期待された。成人に比べて体格の小さい小児では曝露量増加により副作用発現の可能性が考えられることを考慮し、4 mg群は設定しなかった。 判断内容： ・検討された投与量の範囲内においては、国内外での血漿中本薬濃度に臨床的に問題となるような差異はないものと判断でき、血漿中本薬濃度以外の内因性及び外因性民族的要因について検討する必要はあるが、日本人における本剤の有効性及び安全性を評価するにあたって海外臨床試験成績を利用することは可能と判断する ・本邦では、成人ではスタチン製剤の最大用量は欧米に比べて日本で低く設定されている。曝露量の増加によりCKの上昇や横紋筋融解症の懸念があることを考慮すると、海外臨床試験で設定された最大用量を国内臨床試験においてそのまま適用するべきではないと考えられることから、NK-104-PH-01試験における用量設定は妥当であったと判断する。 |
| 第2 | H27.8.24 | アイノフ ロー吸入 用 800pp m (アイノ セラ ビュー ティック ス エル エルシー) | — 変 | 一酸化窒 素 | 心臓手術 の周術期 における 肺高血圧 の改善の 効果・効 果を追加 とする新 効能・新 用量医薬 品【希少 疾病用医 薬品】 | 本申 請に 際し、 薬物 動態 を評 価し た新 たな 試験 成績 は提 出さ れて いな い。 | 本申請に 際し、薬 物動態を 評価した 新たな試 験成績は 提出され ていな い。 | 欧州の小児の用法・用量は、10～20ppm であること、小児を対象とした海外臨床試験の多くは、通常、NO 製剤の用量は10～20ppm とされており (Day R et al. Ann Thorac Surg 69: 1907-1912, 2000, GoldmanA et al. Ann Thorac Surg 60: 300-305, 1995, Stocker C et al. Intensive Care Med 29: 1996-2003, 2003, Kirbas A et al. Cardiol J 19: 387-394, 2012, Loukanov T et al. Clin Res Cardiol 100: 595-602, 2011)、継続的にモニタリングする血行動態及び酸素化に基づいて用量が調整され、臨床効果が評価されていることを考慮し、国内臨床試験における小児の用法・用量は、欧州の承認用法・用量と同様の規定とした。 | 心臓手術の周術期における肺高血圧の改善: *・小児：本剤は吸入濃度10 ppmで吸入を開始し、十分な臨床効果が得られない場合は20 ppmまで増量することができる。 *・成人：本剤は吸入濃度20 ppmで吸入を開始し、十分な臨床効果が得られない場合は40 ppmまで増量することができる。 *・症状に応じて、血行動態や酸素化が改善し、本治療から離脱可能となるまで継続する。なお、吸入期間は7日間程度までとする。 *・離脱の際には、血行動態及び酸素化の改善に従い、5ppmまで漸減する。その後さらに漸減し、安全に離脱できる状態になるまで吸入を継続する。 | ■本申請に際し、薬物動態を評価した新たな試験成績は提出されていない。 <用法・用量設定の申請者の説明> 欧州の小児の用法・用量は、10～20ppm であること、小児を対象とした海外臨床試験の多くは、通常、NO 製剤の用量は10～20ppm とされており (Day R et al. Ann Thorac Surg 69: 1907-1912, 2000, GoldmanA et al. Ann Thorac Surg 60: 300-305, 1995, Stocker C et al. Intensive Care Med 29: 1996-2003, 2003, Kirbas A et al. Cardiol J 19: 387-394, 2012, Loukanov T et al. Clin Res Cardiol 100: 595-602, 2011)、継続的にモニタリングする血行動態及び酸素化に基づいて用量が調整され、臨床効果が評価されていることを考慮し、国内臨床試験における小児の用法・用量は、欧州の承認用法・用量と同様の規定とした。 判断内容： ・小児における開始用量を10ppm とし、最大用量を20ppm とすることについて、当該用量は海外臨床試験等で検討された用量の範囲内に含まれ、欧州での承認用法・用量とも同様であり、当該用法・用量で実施された国内臨床試験において、本剤の有用性が示唆されている。 ・20ppm に増量した症例は4 例のみであり、これらの症例で明らかな増量効果が示されたとは言いえないが、既承認効能・効果の対象患者においては、現時点で20ppm まで投与することに特段の安全性上の懸念は生じていないこと、国内外の公表文献において、心臓手術の周術期の小児患者に対してNO製剤20ppm まで投与したときの有用性が認められていることも考慮すると、海外での使用経験等に基づき本剤10ppm で効果不十分な場合に20ppm まで増量できる用法・用量とすることは可能と判断する。 |
| 第3の 1 | H27.6.26 | ボトック ス注用50 単位 同 注用100 単位 (グラク ソ・スミ スクライ ン株) | — 変 — 変 | A型ボツ リヌス毒 素 | 斜視の効 能・効果 を追加と する新効 能・新用 量医薬品 | 本申 請に 際し、 薬物 動態 を評 価し た新 たな 試験 成績 は提 出さ れて いな い。 | 本申請に 際し、薬 物動態を 評価した 新たな試 験成績は 提出され ていな い。 | ・海外の先行試験より、本剤の斜視に対する効能・効果が承認されたが、米国における用法・用量の詳細な設定根拠は不明である。 ・国内試験では、米国における用法・用量を参考に、10 PD以上20 PD 未満の患者では初回投与量を1.25 又は2.5 単位、20 PD 以上50 PD 未満の患者では初回投与量を2.5 又は5.0 単位と設定した。 ・国内第Ⅲ相試験では12 歳以上の小児患者も対象としたが、両眼視機能の発達は6歳ごろまでに完成しており (丸尾敏夫ら, 視能学, 文光堂, 176-183, 2006)、臨界期を過ぎた12 歳以上の斜視であれば、小児と成人を同一とみなすことは可能と考え、小児患者と成人患者で同一の用法・用量を設定した | 【斜視】 通常、成人及び 12 歳以上の小児にはA 型ボツリヌス毒素として以下の用量を外眼筋に筋肉内注射する。 ・初回投与 (1) 上下斜視の場合: 外眼筋のうちいずれか1 つの筋に1.25～2.5 単位 (2) 20 プリズムジオプトリー未満の水平斜視の場合: 外眼筋のうちいずれか1 つの筋に1.25～2.5 単位 (3) 20～50 プリズムジオプトリーの水平斜視の場合: 外眼筋のうちいずれか1 つの筋に2.5～5.0 単位 (4) 1 ヶ月以上持続する外転神経麻痺の場合: 内直筋に1.25～2.5 単位 ・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で初回投与量の2 倍までの用量を上限として投与することができる。 ・前回の効果が減弱した場合には、過去に投与された 1 回投与量の2 倍までの用量を上限として再投与することができる。ただし、3 ヶ月以内の再投与は避けること。 ・1 回の投与における1 投与筋あたりの投与量は25 単位を超えないこと。 | ■本申請に際し、薬物動態を評価した試験は提出されていない。 <用法・用量設定の申請者の説明> ・海外の先行試験より、本剤の斜視に対する効能・効果が承認されたが、米国における用法・用量の詳細な設定根拠は不明である。 ・国内試験では、米国における用法・用量を参考に、10 PD以上20 PD 未満の患者では初回投与量を1.25 又は2.5 単位、20 PD 以上50 PD 未満の患者では初回投与量を2.5 又は5.0 単位と設定した。 ・国内第Ⅲ相試験では12 歳以上の小児患者も対象としたが、両眼視機能の発達は6歳ごろまでに完成しており (丸尾敏夫ら, 視能学, 文光堂, 176-183, 2006)、臨界期を過ぎた12 歳以上の斜視であれば、小児と成人を同一とみなすことは可能と考え、小児患者と成人患者で同一の用法・用量を設定した 判断内容： ・水平斜視患者：提示された臨床試験成績から初回投与量、追加投与量及びその投与間隔並びに再投与量及びその投与間隔については、大きな問題はないと考える。 ・上下斜視患者：日本人患者における検討は行われていないものの、水平斜視患者と本剤の作用機序は共通していると考えられること、日本人水平斜視患者においては米国と同様の用量で本剤の有効性が示されていることを踏まえれば、上下斜視患者において米国と同様の初回投与量を設定することは可能と考える。 ・外転神経麻痺患者：国内第Ⅲ相試験では外転神経麻痺患者も水平斜視と同一の用法・用量を設定していたが、自然寛解することも多いと報告されていることを踏まえると、1 ヶ月以上持続する外転神経麻痺患者における初回投与量の設定に大きな問題はないと考える。 |

| | | | | | | | | | | |
|------|----------|--|---------------------------------|---------------------------|--|---------------------------------------|----------------------|--|--|--|
| 第3の1 | H28.2.29 | リスバ ダール錠 1 mg 同 錠2 mg 同 細粒1% 同 OD錠0.5 mg 同 OD錠1 mg 同 OD錠2 mg 同 内用液1 mg/mL (ヤンセン ファーマ 株) | — 変 — 変 — 変 — 変 — 変 | リスベリ ドン | 小児期の 自閉スペ クトラム 症に伴う 易刺激性 の効能・ 効果を追 加とする 新効能・ 新用量医 薬品 | RIS- AUT- JPN- 01 | PK | ※ 外国人小児及び青年自閉症患者を対象とした 海外第三相試験(RIS-USA-150)及び米国の承 認用法・用量を参考に設定 | 2)小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性 体重15kg以上20kg未 満の患者: 通常、リスベリドンとして1日1回0.25mgより開始し、4日よ り1日0.5mgを1日2回に分けて経口投与する。症状により適宜増減する が増量する場合は1週間以上の間隔をあけて1日量として0.25mgずつ 増量する。但し、1日量は1mgを超えないこと。 体重20kg以上の患者: 通常、リスベリドンとして1日1回0.5mgより開始 し、4日目より1日1mgを1日2回に分けて経口投与する。症状により適 宜増減するが、増量する場合は1週間以上の間 隔をあけて1日量として 0.5mgずつ増量する。但し、1日 量 は 体 重20kg以上45kg未 満 の 場 合 は2.5mg、45kg 以上の場合には3mgを超えないこと。 | ■試験種類: 国内第三相試験(RIS-AUT-JPN-01) 対象: 日本人小児/青年の自閉性障害患者 年齢: 5歳以上18歳未満 症例数: 39例→PKの解析は35例 用法: 本剤(内服液またはOD錠)のを体重に基づく可変用量で1日0.25~3.0mg、1日2 回(初日~3日目は0.25mg又は0.5mgを1日1回投与)反復経口投与 ※ 外国人小児及び青年自閉症患者を対象とした海外第三相試験(RIS-USA-150)及び 米国の承認用法・用量を参考に設定 PK評価ポイント: 投与8、32、56週目(長期投与期の1日目、24週目、48週目)にお ける血漿中活性成分、未変化体、9OH-RIS濃度(採血直前の用量または体重あたりの用量で 補正)及びトラフ濃度 判断内容: ・申請者は、国内外の臨床試験から、本剤を小児及び青年患者並びに健康成人に対して反復 経口投与したときの血漿中活性成分濃度(体重あたりの用量で補正)及びトラフ濃度が大き く異ならなかったことを説明し、機構はこれを了承した。 ・掲示された臨床試験成績から、体重区分別に開始用量とその投与期間を設定することに問 題はない。 ・最大用量未満の用量で維持した被験者でも易刺激性の改善が認められたこと、最大用量に おける安全性に大きな問題はなかったことを踏まえると、増量時期及び最大用量の設定にも 大きな問題はない。 |
| 第3の1 | H28.3.28 | サブリル 散分包 500 mg (サノフィ 株) | 承 認 | ピガバト リン | 点頭てん かんの効 能・効果 とする新 有効成分 含有医薬 品 【稀少疾 病用医薬 品】 | EFC1 236 9 097- 332. 5 | PK/外国 人成人で PPK | ※ 海外承認用法・用量に基づき、本邦の関連学 会の意見等も参考に設定 | 通常、小児にはピガバトリンとして1 日50 mg/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25~50 mg/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150 mg/kg (1 日の総投与量として3 g) を超えないこと。 | ■試験種類1: 国内第三相試験(EFC12369) 対象: 乳幼児点頭てんかん患者 年齢: 生後4 週以上2 歳未満 症例数: 13例 用法: 37.5~75mg/kg/回を1 日2 回反復経口投与(1日量75~150mg/kg) ※ 海外承認用法・用量に基づき、本邦の関連学会の意見等も参考に設定 PK評価ポイント: 維持投与期に移行した後8 及び12~16 日目における、投与量100 mg/kg/日に標準化された血漿中未変化体、R 体及びS 体の薬物動態パラメータ ■試験種類2: 海外第三相試験(097-332.5) 対象: 外国人乳幼児及び小児難治性てんかん患者 年齢: 乳幼児: 生後5~22 カ月、小児: 4~14 歳 症例数: 乳幼児: 6 例、小児: 6 例 用法: 50 mg/kg/回を1 日2 回(1 日目は1 回のみ)反復経口投与 ※ 海外添付文書津男での本剤の小児における最大用法・用量に基づき設定 PK評価ポイント: 初回投与時の血漿中R 体及びS 体の薬物動態パラメータ 判断内容: ・申請者は、国内において十分な規模の臨床試験を実施することは困難であるため、国内で は少数例の臨床試験を実施し、海外第三相試験も参照しながら有効性・安全性を確認すると 説明している。 ・申請者は、民族的要因・月齢・腎機能障害について、日本と海外の薬物動態パラメータを 比較して考察した。 ・本剤の薬物動態に民族的要因が影響を与える可能性は低いと考える。 ・本剤の薬物動態に対する月齢の影響は認められているものの、点頭てんかんの主な対象と 考えられる範囲で月齢により血漿中未変化体の曝露量が著しく変化する可能性は低いと考 えられることから、月齢による特段の用量調節の必要はないと考える。 ・本剤の薬物動態に対する腎機能障害の影響が想定されている一方で、用量調節を不要とす る根拠は十分とはいえないことから、腎機能障害を有する患者に対しては低用量からの開始 を考慮するなど慎重な投与を行う旨の注意喚起が必要であると考え。 ・以上より、国内外臨床試験成績に基づき、本邦において米国と同様の用法・用量を設定す ることは可能と考えることについて、了承する。 |
| 第3の2 | H27.6.26 | エムラク リーム (佐藤製薬 株) | — 変 | リドカイ ン/プロ ビトカイ ン | 皮膚レー ザー照射 療法時の 疼痛緩和 の小児用 量及び注 射針・静 脈留置針 穿刺時の 疼痛緩和 の効能・ 効果を追 加とする 新効能・ 新用量医 薬品 | SKA- 01- 06 | PK | ※ 海外添付文書等での本剤の小児における最大 用法・用量に基づき設定 | 〈小児〉通常、小児等には、レーザー照射予定部位又は注射 針・静脈留置針 穿刺予定部位に10cm2あたり本剤 1 g を、密封法(ODT)により60分間塗 布する。なお、1 回あたりの塗布量及び塗布時間は下表を超えないこ と。 | ■試験種類: 国内第三相試験(SKA-01-06) 対象: 血管腫又は母斑を有し、レーザー治療を受ける小児患者 年齢: 0歳~14歳 →PKが測定されたのは、3~12歳 症例数: 30例→PKが測定されたのは、7例 用法: レーザー照射部位に本剤0.1~10g (10cm2あたり1g) を60分間密封塗布 ※ 海外添付文書等での本剤の小児における最大用法・用量に基づき設定 PK評価ポイント: 本剤除去直後の血漿中リドカイン及びプロビトカイン濃度 判断内容: ・小児における本剤投与時の薬物動態について、成人での本剤投与時の薬物動態に大きな違 いは認められていない。 ・日本人小児を対象としたSKA-01-06試験の血漿中リドカイン及びプロビトカイン濃度は 外国人小児を対象とした臨床試験の結果の範囲内であった。 ・本試験成績から、小児における本剤の有効性は示唆され、安全性について臨床上の懸念は 示されていないことから、設定された小児における用法・用量について、現時点で特段の問 題はないと考える。 |

| | | | | | | | | | | |
|----------|-----------|---|-------------------|---|--|--|------|--|---|---|
| 第4 | H27.9.24 | シプロキサ ン注2 00mg (ハイエル 薬品(株)) | 一 変 一 変 一 変 | シプロフ ロキサ ン | 敗血症、 肺炎等を 効果とする 成人用量 の増量、 並びに小 児の複雑 性膀胱 炎、腎盂 腎炎、炭 疽及び糞 菌性線維 症におけ る緑膿菌 による呼 吸器感染 に伴う症 状の改善 を効果・ 効果とし る、新効 能・新用 量医薬品 | 母集 団薬 物動 態解 析 | PPK | ※ 成人に本剤400mgTID反復静脈内投与した場合のAUC _{0-24,ss} (38.0mg/h/L)を目標値として、外国人小児患者データを用いて構築されたPPKモデルに基づき、囊胞性線維症以外の患者においてAUC _{0-24,ss} (38.0mg/h/L)が得られる1回用量を年齢ごとに算出した。この結果を基に設定された年齢別の1回用量は、AUC _{0-24,ss} (38.0mg/h/L)を達成できると考えられた。 | 一般感染症；複雑性膀胱炎、腎盂腎炎通常シプロキサとして1回6から10mg/kgを1日3回1時間かけて点滴静注する。但し成人における1回量400mgを超えないこと。 炭疽；通常、シプロキサとして1回10mg/kgを1日2回1時間かけて点滴静注する。但し成人における1回量400mgを超えないこと。 膿疱性肺線維症における緑膿菌による呼吸感染にともなう症状の改善；通常シプロキサとして1回10mg/kg1日3回、1時間かけて点滴静注する。但し成人における1回量400mgを超えないこと。 | ■試験種類：母集団薬物動態解析（試験名なし） 方法：海外第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験から得られた小児患者の血中濃度データ(357例、1462測定点)を用いてPPK解析を実施された。 ※ 成人に本剤400mgTID反復静脈内投与した場合のAUC _{0-24,ss} (38.0mg/h/L)を目標値として、外国人小児患者データを用いて構築されたPPKモデルに基づき、囊胞性線維症以外の患者においてAUC _{0-24,ss} (38.0mg/h/L)が得られる1回用量を年齢ごとに算出した。この結果を基に設定された年齢別の1回用量は、AUC _{0-24,ss} (38.0mg/h/L)を達成できると考えられた。 判断内容： ・日本人小児におけるPK検討はしていないが、成人の薬物動態は国内外で明確な差は認められておらず、外国人では成人と小児でPKに明確な差はないと考えられた。 ・小児の薬物動態に国内外で明確な差が認められる可能性は低いと考え、臨床薬理学の観点から、日本人小児に対しても、海外と同様の用法・用量を設定することは可能と申請者は説明した。機構はそれを受け入れ可能と考えた。 |
| 第6の 1 | H27.5.26 | タリオン 錠5mg 同 錠10mg 同 OD錠5 mg 同 OD錠10 mg (田辺三菱 製薬(株)) | 一 変 一 変 一 変 | ベトラス チンベシ ル酸塩 | アレルギー性 鼻炎、蕁 麻疹、皮 膚疾患(湿 疹・皮膚 炎、皮膚 掻痒症)に 伴う瘙 癢を効果 ・効果とし 、小児用量 を追加する 新用量医 薬品 | TAU- 284- 17 TAU- 284- 19 | PK | 成人の承認量を小児に投与したところ、血漿中未変化体濃度は成人と同等であった。 | <小児> 通常、7歳以上の小児にはベトラスチンベシル酸塩として1回10mgを1日2回経口投与する。 | 7歳以上15歳以下の通年性アレルギー性鼻炎患児を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験；112例 7歳以上15歳以下のアトピー性皮膚炎患児を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験；303例 成人の承認量を小児に投与したところ、血漿中未変化体濃度は成人と同等であった。 |
| 第6の 1 | H27.5.26 | ソル・ コートフ 注射用 100mg 同 静注用 250mg 同 静注用 500mg (ファイ ザー(株)) | 一 変 一 変 | ヒドロコ ルチゾン コハク酸 エステル ナトリウ ム | 気管支喘 息の効 能・効果 を追加と する新効 能・新用 量医薬品 【事前評 価済公知 申請】 | 公知 申請 | 公知申請 | 海外での小児用量と本邦での小児用量が提示された。 | 通常、小児には、5~7mg/kgをゆっくり投与する。 | 臨床試験は行われていない。海外での小児用量と本邦での小児用量が提示された。日本；「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2012」において、小児に対するHCSの用量について、2~15歳の小児では初回投与量としてヒドロコルチゾン5~7mg/kgを静注後、維持投与量として5~7mg/kgを6時間ごとに静注する旨が記載されており、医療現場では承認用量以上の用量が標準的に用いられている。米国；初回投与量の範囲は、3~4回の分割投与で1日0.56~8mg/kg(1日20~240mg/m ² 体表面積)である。英国；小児；乳幼児及び小児における投与量の減量は、年齢又は体重よりも、症状の重症度及び患者の反応を踏まえて考慮する。ただし、1日当たり25mg未満であってはならない(「使用上の特別な警告及び特別な注意」を参照)。加国；乳幼児及び小児における投与量の減量は、年齢又は体重よりも、症状の重症度及び患者の反応を踏まえて考慮する。ただし、1日当たり25mg未満であってはならない。豪州；乳幼児及び小児における投与量の減量は、年齢又は体重よりも症状の重症度及び患者の反応を踏まえて考慮する |
| 第6の 1 | H27.12.21 | レミケ ード点滴 静注用100 (田辺三菱 製薬(株)) | 一 変 | インフ リキシマ ブ (遺伝子 組換え) | 川崎病の 急性期の 効果・効 果を追加 とする新 効能・新 用量医 薬品 【希少疾 病用医 薬品】 | TA-650 | PK | 国内使用実態に基づき厚生労働省川崎病研究班によって作成されたガイドラインに従った用法・用量で良いと機構は判断。ガイドラインに従った用法・用量により実施した試験結果等より、川崎病に対する有効性が示された。また、国内臨床試験成績や海外臨床試験成績、使用成績調査結果と比較して安全性に特段の懸念となる問題は認められないもの更なる安全性の検討が必要としている。 | <川崎病の急性期> 通常、体重1kg当たり5mgを単回点滴静注する。 | 静注用免疫グロブリン(以下、「IVIG」)の初回療法不応の川崎病患児16例を対象とした無作為化非盲検並行群間比較試験において、本薬の薬物動態が検討された。本剤5mg/kgを単回静脈投与したときの本薬の血清中濃度-時間曲線下面積(以下、「AUC _{0-∞} 」)、消失半減期(以下、「t _{1/2} 」)、見かけの全身クリアランス及び見かけの分布容積は、それぞれ567.5±102.0μg·day/mL、179.3±71.2時間、0.37±0.07mL/h/kg及び92.6±27.2mL/kgであった。ATI陽性7例、ATI陰性4例及びATI評価不能例5例におけるAUC _{0-∞} は、それぞれ528.6±100.7、501.7±89.4及び638.1±77.5μg·day/mLであった。また、血清中本薬濃度に対する年齢の影響は認められなかった。 国内使用実態に基づき厚生労働省川崎病研究班によって作成されたガイドラインに従った用法・用量で良いと機構は判断。ガイドラインに従った用法・用量により実施した試験結果等より、川崎病に対する有効性が示された。また、国内臨床試験成績や海外臨床試験成績、使用成績調査結果と比較して安全性に特段の懸念となる問題は認められないもの更なる安全性の検討が必要としている。 機構は、国内試験における検討例数は限られており、現時点のデータから川崎病患児における血清中本薬濃度と有効性との関係について、十分な検討は困難と考える。一方、本剤5mg/kgを単回静脈内投与したときのクローン病患者における薬物動態パラメータと比較して、川崎病患児において血清中本薬濃度が上回る傾向は認められていないことから、臨床薬理学の観点から川崎病に対する本剤の使用において新たに懸念される事項は認められていないと考える。 |

PPK
最終モデルは、1次吸収及び吸収ラグタイムを伴う2-コンパートメントモデルで記述された。非腎クリアランス、分布容積及びコンパートメント間クリアランスのそれぞれに対して体重が、全身クリアランスに対して囊胞性線維症罹患の有無及びCLCRが、吸収速度定数に対して囊胞性線維症罹患の有無が、それぞれ共変量として選択された。

| | | | | | | | | | | |
|------|----------|---|--------|--------------------------|--|------------------|-----|---|---|--|
| 第6の1 | H28.3.28 | ヌーカラ皮下注用100mg(グラクソ・スミスクライン(株)) | 承認 | メボリズマブ(遺伝子組換え) | 気管支喘息(既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る)を効能・効果とする新有効成分含有医薬品 | MEA11 | PPK | 成人と12~17歳で本剤の有効性、安全性及び薬物動態に明らかな差異は認められなかったことから、12歳以上の小児において、本剤の用法・用量を18歳以上と同様に100mg皮下投与と設定することは可能と考える。 | 通常、成人及び12歳以上の小児にはメボリズマブ(遺伝子組換え)として1回100mgを4週間ごとに皮下に注射する。 | MEA115588試験に組み入れられた12~17歳の患者25例(100mg SC群7例、75mg IV群及びプラセボ群各9例)において、喘息増悪は75mgIV群/100mgSC群18.8%(3/16例)、プラセボ群33.3%(3/9例)で発現し、全体集団と同様の傾向が認められた。12~17歳の患者における本剤の安全性プロファイルについて、成人と異なる傾向は認められなかった(「(3)安全性について」の項参照)。MEA115588試験データに基づく母集団薬物動態解析により、本剤100mgを4週間隔で皮下投与したときの定常状態における本剤の暴露量を推定したところ、18歳以上及び12~17歳の部分集団でのCmax(中央値[最小値、最大値])は16.0[7.2, 35.1]及び26.7[20.4, 29.1]μg/mL、AUCは337[117, 796]及び571[428, 671]μg·day/mLであり、12~17歳における本剤の暴露量の推定値は18歳以上の範囲内であった。また、本剤による血中好酸球数の減少作用について、12~17歳の部分集団では全体集団の結果と異なる傾向は認められなかった(表41)。以上より、成人と12~17歳で本剤の有効性、安全性及び薬物動態に明らかな差異は認められなかったことから、12歳以上の小児において、本剤の用法・用量を18歳以上と同様に100mg皮下投与と設定することは可能と考える。 |
| 第6の2 | H27.8.24 | トレスーパー注用注射液同注用ペンフィル(ノボルティスクファーマ(株)) | 変 更 | インスリン・デフルテク(遺伝子組換え) | インスリン療法が適応となる糖尿病を効能・効果とし、小児用量を追加する新用量医薬品 | 3561試験 1995試験 | PPK | 本剤の薬物動態について、1995試験及びPPK解析等の成績から成人と小児等で大きな違いはなく、3561試験等の成績から国内外の成人と小児等で大きな違いがないとする申請者の説明に特段の問題はないと考える。 | 通常、小児では、1日1回専用のインスリンペン型注入器を用いて皮下注射する。注射時刻は毎日一定とする。投与量は患者の状態に応じて適宜増減する。他のインスリン製剤を併用することがあるが、他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常1日0.5~1.5単位/kgである。但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。 | 1歳以上18歳未満の日本人及び外国人1型糖尿病患者(目標被験者数346例)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、IDetを対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された(試験デザイン、有効性及び安全性については、「(iii)有効性及び安全性試験成績の概要」提出された資料の概略>1型糖尿病患者を対象とした国際共同治験」の項を参照)。薬物動態について、本剤及びIDetを皮下投与したときの定常状態における薬物濃度は、表1のとおりであった。外国人1型糖尿病患者6(目標被験者数36例)を対象に、本剤を単回投与したときの薬物動態及び安全性を検討するため、IGlarを対照とした無作為化二重盲検2期クロスオーバー試験が実施された。1995試験成績では本剤の曝露量は成人の年齢グループと比較して小児及び青少年の年齢グループで大きい傾向が認められたが、PPK解析において、年齢グループはクリアランスに対して有意な共変量とは推定されず、本剤を体重あたりで投与する場合には、各年齢グループ(幼児、小児、青少年、成人)で薬物動態に大きな違いはないことが示唆された。PK/PD解析結果からも各年齢グループにおいて有意な影響は示唆されなかった。したがって、幼児、小児及び青少年の患者においても成人と同様に被験者内変動は小さいものと考えられ、小児等に対して、薬物動態学的観点から臨床における安全性の懸念はないと考える。機構は、本剤の薬物動態について、1995試験及びPPK解析等の成績から成人と小児等で大きな違いはなく、3561試験等の成績から国内外の成人と小児等で大きな違いがないとする申請者の説明に特段の問題はないと考える。 |
| ワクチン | H28.3.18 | 沈降細胞培養インフルエンザワクチン H5N1筋注30μg/mL 「北里第一三共」(北里第一三共ワクチン(株)) | 変 更 | 沈降細胞培養インフルエンザワクチン(H5N1株) | 新型インフルエンザ(H5N1)の予防を効能・効果とし、小児用量を追加する新用量医薬品【稀少疾病用医薬品】 | | | | | - |
| 第1 | H28.7.4 | ハマンジオールシロップ小児用0.375%(マルホ(株)) | 承認 | プロプラノロール塩酸塩 | 乳児血管腫を効能・効果とする新効能・新剤形医薬品【稀少疾病用医薬品】 | M7031 | PK | 本剤の用量・用法については、国内第Ⅲ相試験において有効性は示され(7.R.2参照)、適切な管理のもとで使用されるのであれば安全性は許容可能と考えられることから(7.R.3参照)、国内第Ⅲ相試験に準じて設定することで差し支えない | 通常、プロプラノロールとして1日1mg/kg~3mg/kgを2回に分け、空腹時を避けて経口投与する。投与は1日1mg/kgから開始し、2日以上の間隔をあけて1mg/kgずつ増量し、1日3mg/kgで維持するが、患者の状態に応じて適宜減量する。 | 国内第Ⅲ相試験(M703101試験)及び海外第Ⅰ相試験(V00400SB102試験)結果より国内外のH患者における本剤および4-OHプロプラノロールの血漿中濃度は概ね類似していた。乳児に対しても安全性及び有効性が良好な用量範囲は1~4mg/kg/dayであること、Hに関する公表文献の用量がほぼ3mg/kg/day以下であったことから最大容量は3mg/kg/dayと設定された。1日最大投与量に関しては、多疾患で設定されている国内最大投与量は90mg/bodyとされているものの設定はない。本剤は乳幼児が主な対象となるため90mg/bodyを超える場合は限られると考えられることから、患者たりの1日最大投与量は設定しない。 |

【テーマ1】
Pediatric Extrapolationを考える
Pediatric Extrapolationのコンセプト

PMDA 小児医薬品ワーキンググループ

小児用医薬品開発プログラムの最適化

- 小児集団は脆弱なサブグループであり、小児被験者の権利を守り、過度の危険から保護する特別な配慮が必要である。 (ICH E11 2.6)
- 原則として、小児の被験者から法的に定められた同意を得ることはできない。 (ICH E11 2.6.3)



開発医薬品による不必要な曝露は最小限とし、既存の知見を最大限に活用した効率的な開発を検討する。

欧米におけるExtrapolationに関する考え方

FDA: 2014年12月

General Clinical Pharmacology
Considerations for Pediatric
Studies for Drugs and Biological
Products
Guidance for Industry

Pediatric Study
Planning &
Extrapolation
Algorithm

EMA: 2016年4月

Extrapolation
framework table



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

1 April 2016
EMA/199678/2016

Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in
paediatric medicine development
Draft

欧米におけるExtrapolationに関する考え方

FDA:2014年12月

General Clinical Pharmacology
Considerations for Pediatric
Studies for Drugs and Biological

Pediatric Study
Planning

日本では「Pediatric Extrapolation」
をどう考えて行くか？

Extrapolation
framework table

1 April 2016
EMA/199678/2016

Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in
paediatric medicine development

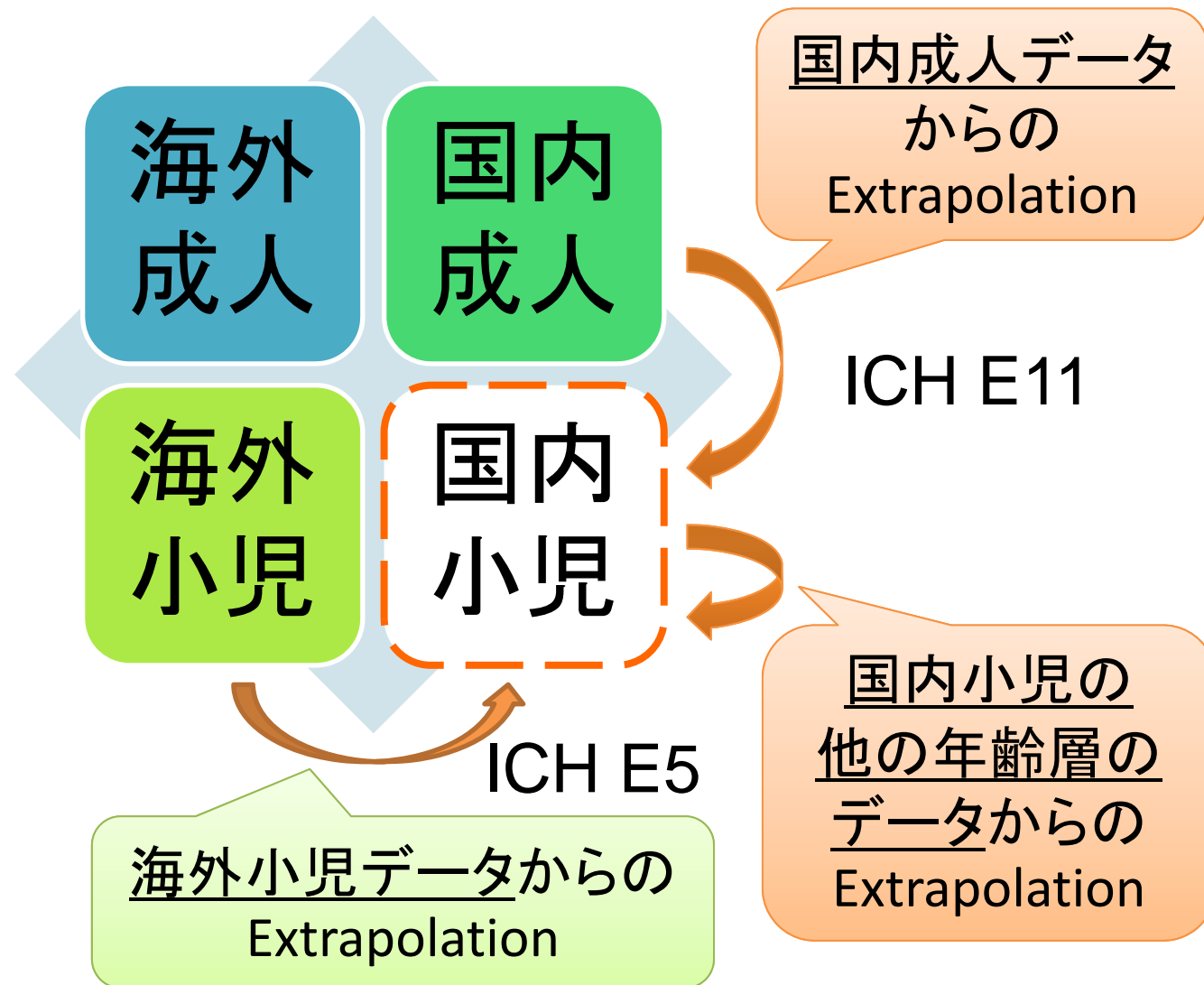
Draft

日本では??

欧米：
成人の医薬品開発時に小児治験計画の検討を行うことが義務化。



国内小児における開発時には、海外小児データが得られていることが多い。



検討内容

- 小児用医薬品の開発プログラムを検討する際に参考となる、適切な参照集団※からの Pediatric Extrapolation の概念を視覚化する。

※ 参照集団：国内成人、国内小児の他の年齢層、海外小児

以下のガイダンスを参考に・・・

- ICH E11、ICH E11(R1) (案)
- Exposure-Response Relationships – Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications (FDA, 2003)
- General Clinical Pharmacology Considerations for Pediatric Studies for Drugs and Biological Products (FDA, 2014)
- Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development (EMA, 2016)

検討内容

- 小児用医薬品の開発プログラムを検討する際に参考となる、適切な参照集団※からの Pediatric Extrapolation の概念を視覚化する。

※ 参照集団：国内成人、国内小児の他の年齢層、海外小児

以下のガイダンスを参考に・・・

- ICH E11、ICH E11(R1) (案)
- Exposure-Response Relationships – Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications (FDA, 2003)
- General Clinical Pharmacology Considerations for Pediatric Studies for Drugs and Biological Products (FDA, 2014)
- Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development (EMA, 2016)

Pediatric Study Planning & Extrapolation Algorithm

Pediatric Extrapolationが可能となる前提

- 「小児用医薬品開発における外挿」とは、
疾患経過と期待される医薬品への反応が、小児及び参照集団（成人又は他の小児集団）の間で十分に類似していると推定できる場合に、小児集団における医薬品の有効性及び安全な医薬品使用を支持するエビデンスを示す手段と定義される。
(ICH E11(R1)(案))

- ・介入に対する反応
- ・曝露-反応関係

Pediatric Extrapolationが可能となる前提

既存の知見から、国内小児と参照集団を比較して、**疾患経過**は類似していると判断できるか？

疾患経過：

疫学、病態生理、発症機序、診断と分類の基準、臨床症状、重症度、進行の指標等

いいえ

No Extrapolation

はい

介入に対する反応は？

No Extrapolation

小児で完全なデータパッケージを構成

- ① 国内小児における推奨用量の設定
- ② 推奨用量での有効性・安全性の検証試験

Pediatric Extrapolationが可能となる前提

既存の知見から、国内小児と参照集団を比較して、**介入に対する反応**は類似していると判断できるか？

介入に対する反応：

有効性の臨床的エンドポイントの適用可能性等

いいえ

No Extrapolation

はい

曝露-反応関係は？

Pediatric Extrapolationが可能となる前提

既存の知見から、国内小児と参照集団で曝露-反応関係が類似していると判断できるか？

- 曝露：
血中薬物濃度、PKパラメータ（C_{max}、C_{min}、C_{ss}、AUC etc.）
- 反応：
有効性の臨床的エンドポイント、サロゲートエンドポイント（バイオマーカー）etc.

いいえ

Partial Extrapolation

はい

Full Extrapolation

Full Extrapolation

曝露に基づく有効性のExtrapolation

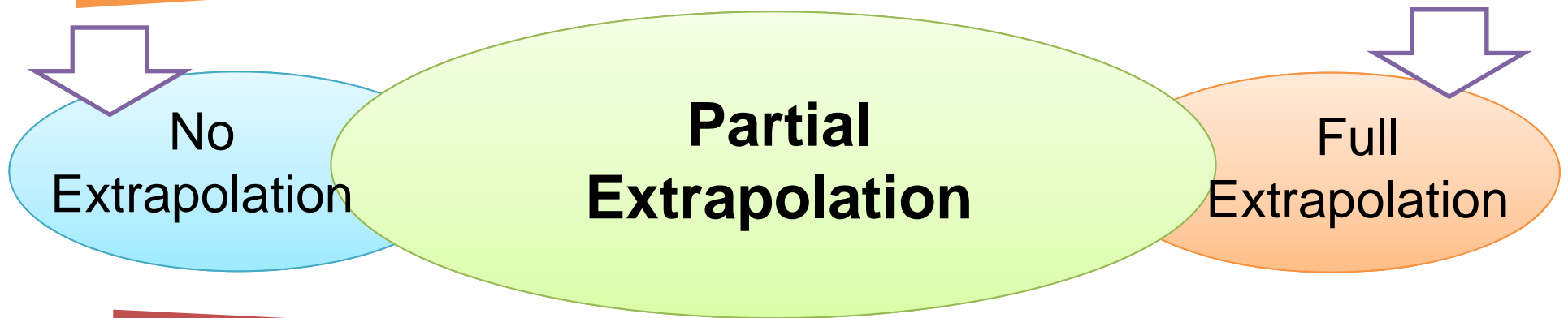
臨床試験を実施し、以下の点を確認

- ① 参照集団と同様の曝露が得られる推奨用量を決定
- ② 推奨用量での安全性データ

Pediatric Extrapolationの概念(案)

集団間の類似性の程度

根拠の不確実性(データの量、エビデンスの強さetc.)



国内小児で必要なデータ

臨床試験の種類、数、試験デザイン、患者数 etc.

実施可能性

Partial Extrapolation

既存の知見から、国内小児と参照集団を比較して、**疾患経過**は類似していると判断できるか？

はい

既存の知見から、国内小児と参照集団を比較して、**介入に対する反応**は類似していると判断できるか？

はい

既存の知見から、国内小児と参照集団で**曝露-反応関係**が類似していると判断できるか？

いいえ

Partial Extrapolation

国内小児で臨床的エンドポイントを設定できない理由があり、有効性を予測する薬力学的指標が存在するか？

はい

曝露-反応関係に基づく有効性のExtrapolation

臨床試験を実施し、以下の点を確認

- ① 参照集団と国内小児で曝露-反応関係の類似性を比較
- ② 国内小児における薬力学的指標に基づく推奨用量を決定
- ③ 推奨用量での安全性データ

- 有効性を予測する薬力学的指標の妥当性について十分な説明が必要。
- 薬力学的指標について、参照集団における曝露-反応関係のデータが得られているか。

Partial Extrapolation

国内小児で臨床的エンドポイントを設定できない理由があり、有効性を予測する薬力学的指標が存在するか？

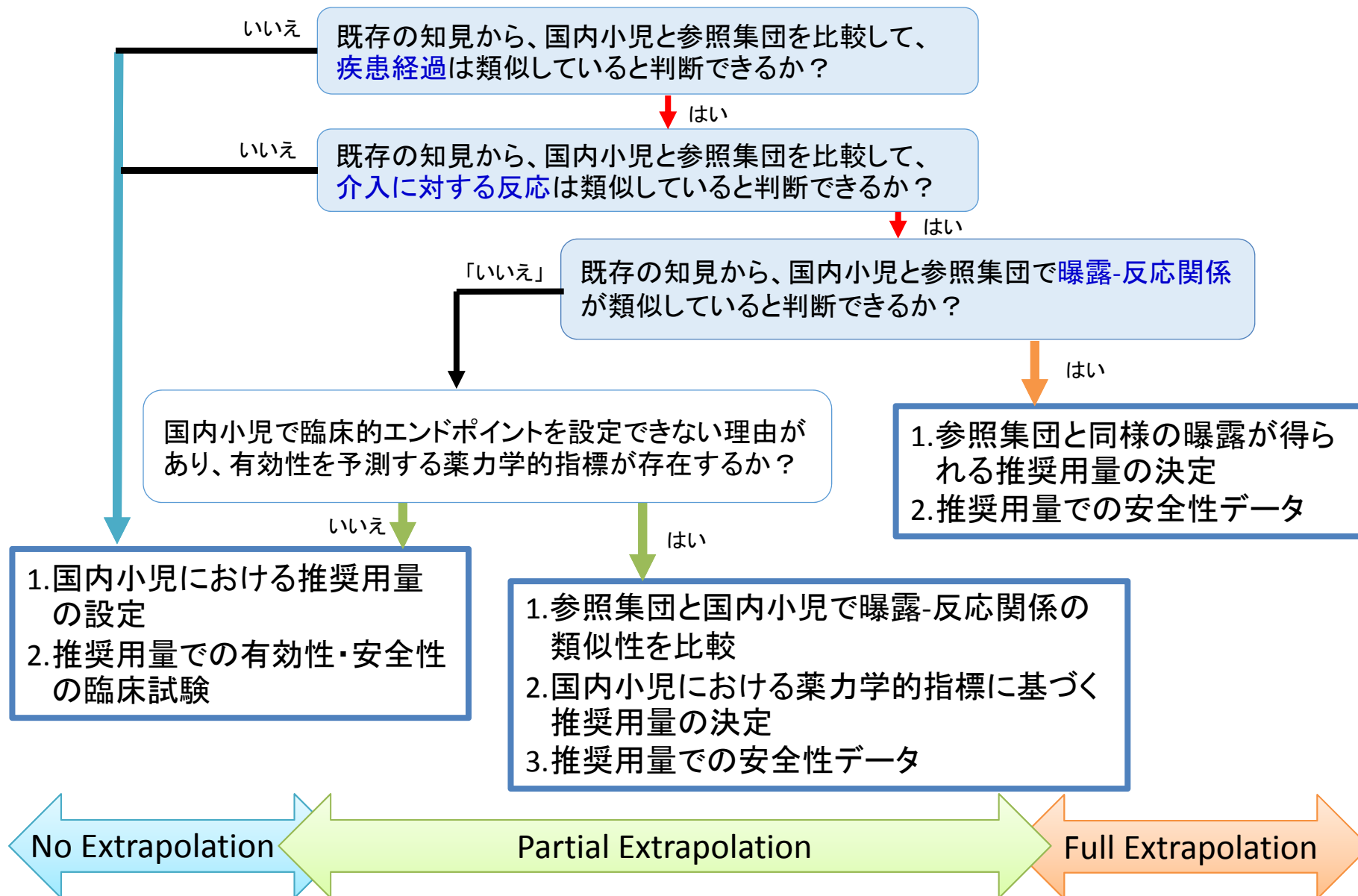
いいえ

(参照集団で検証的な有効性が認められている前提で)
小児用医薬品開発プログラムにおいて、必要な臨床試験の種類、数、試験デザイン、患者数等をmodifyする。

- 検証試験
- 検出力のない対照試験
- 非対照試験

etc.

国内でのPediatric Extrapolationの概念(案)



既存の知見

- 成人・海外小児等の他の集団における開発医薬品に関する知見
- 小児における効能追加、新投与経路、新剤形の場合、既承認の開発時における知見
- 小児における類薬の経験
- 対象疾患又は類似疾患の疾患経過等
- 専門家委員会・専門家によるconsensus document
- 公表文献 etc.

調査対象・方法

- 平成26年度及び平成27年度に小児に関する適応を取得した40件（公知を除く）
 - ▶ 小児の用量を取得した品目
（「通常、小児には…」との用法・用量を取得した品目）
- 審査報告書の記載を元に、承認時のストラテジーを分類
 - ▶ 成人で同一効能を持っている品目を対象
（小児特有の疾患、小児適応を先行して開発している品目、成人小児を同一試験で実施している品目については「該当せず」とした。）

調査結果

【Pediatric Extrapolationの概念 パターン分類】

| | |
|-----------------------|---|
| No Extrapolation | 2 |
| Full Extrapolation | 2 |
| Partial Extrapolation | 6 |
| 参照集団：国内成人 | 3 |
| 参照集団：海外小児 | 3 |

※「該当せず」とされた品目

| | |
|----------------|----|
| 該当せず（成人小児同一試験） | 13 |
| 該当せず（小児特有/先行） | 8 |
| 該当せず（その他） | 9 |

まとめ

日本では「Pediatric Extrapolation」をどう考えていくか？

- Pediatric Extrapolationの概念の視覚化を試みた。
- Pediatric Extrapolationの概念は、日本でも欧米と同様と考えられる。
 - 集団間の類似性並びにエビデンスの有無及び確からしさによって、必要なデータが異なるため、個別の事例毎に検討が必要である。
 - エビデンスの蓄積に伴いExtrapolationの検討はしやすくなる。
- 参照集団として、海外小児を用いた場合でも適用可能ではないか。
- 医薬品全体の開発プログラムの早期から小児での開発を念頭に必要なデータを取得することで、結果として効率的な開発につながる可能性がある。