

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

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

平成28年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 秋下 雅弘

平成29（2017）年 5月

目 次

I. 総括研究報告

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

秋下雅弘

1

(資料) 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

(資料) 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

(資料) 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

(資料) 表 4. 高齢者の用法用量設定で検討が必要な事項

(資料) 資料 1. 新医薬品リスト (H25.7～H28.7)

(資料) 資料 2. Pediatric Extrapolationのコンセプト

II. 分担研究報告書

1. 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

秋下雅弘

12

(資料) 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

(資料) 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

(資料) 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

(資料) 表 4. 高齢者の用法用量設定で検討が必要な事項

2. 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

斎藤和幸

19

(資料) 資料 1. 新医薬品リスト (H25.7～H28.7)

(資料) 資料 2. Pediatric Extrapolationのコンセプト

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 斎藤和幸 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る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る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日薬新局第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

意されたガイダンス、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日薬新局第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のうち3つ（米国の「Beers Criteria 2015」、欧州の「STO PP/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) ムスカリーン受容体拮抗薬

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こりうることが理由とされていた。

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の論文、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、デスマプロレシン（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いて探し、その用量調節の方法につき検討を行った。既存の薬剤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、有機イオニ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($mL/min/1.73m^2$)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、 $eGFR(mL/min/1.73m^2)$ が 実 際 の $GFR(mL/min)$ より過大となる。そのため高齢者に $eGFR(mL/min/1.73m^2)$ 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 $eGFR(mL/min/1.73m^2)$ 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

としても実臨床上問題は少ない。」

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くかった。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った（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った。

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をとした。

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、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、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、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、④FDAのPediatric Study Decision Treeを参考として

も良いのではないか、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る。

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る。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る。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）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、海外小児でそれを超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、增量の場合は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增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つた。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。開発段階からの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・安全性に関して
の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)

ドキセピン (6mg/日以下) 注. 日本未発売

レセルビン (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 Heart 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	Hypercholesterolemic 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	Hypercholesterolemic 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	Hypercholesterolemic 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 indapamide, 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	Amiodarone 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, ≤ 75 years	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	Hypercholesterolemia, 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つた。
14	Liu H, 2009	Urology	RCT, 28 days, 355	Stage 1or 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, ≤ 30 months, 515	Medically managed patients with ACS, ≥ 75 yrs	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 tolerated 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

ダビガトラン	リバーロキサバン	アピキサバン	エドキサバン
標準用量300mg/日	標準用量15mg/日	標準用量10mg/日	標準用量60mg/日
<u>以下の患者で 220mg/日に減量</u>	以下の患者で 10mg/日に減量	以下の患者で 5mg/日に減量	以下の患者で 30mg/日に減量
<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 	<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>	<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"> 80歳以上 体重60kg以下 血清Cre値 1.5mg/dL以上 	<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）**

資料 1

血液	H25.9.13	フィプロ ガミンP 静注用 (CSL ベーリン 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 果・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、 獨国において15~20IU/kgとして承認され ている 。獨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、獨国における 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、獨国における後天 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 することが適当と考える。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 獨国で実施された、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 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・効果は獨国において承認されており、英國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用性は、医学薬学上公知である と判断した。		
第1	H25.9.20	ネスフ注 射液5μg フラシリ ンジ (協和発 酵)	承 認	ダルベホ エチン アルファ (遺伝子 組換え)	腎性貧血 を効能・ 効果と し、小兒 用量を追 加する 新用 医薬品	上記ネス フと同様	上記ネスフと同様	上記ネスフと同様	
第3の 1	H25.11.22	トビナ錠 25mg 同錠 50mg 同錠 100mg (協和発酵 キリン株)	一 変 一 変 一 変	トビラ 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 医薬品	080 2 004 005	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歳以上的小児にはトビラマートとして1日量1m/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2m/kgに增量する。以後、2週間以上の間隔をあけて1日量として2m/kg以下ずつ漸増し、維持量として1日量6m/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9m/kg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。	■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/日まで增量可能。 ※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児 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： <ul style="list-style-type: none">0802試験の結果、年齢の低下の伴い、Cmax及びAU_{0-12h}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考える。
第3の 1	H26.1.17	トビナ細 粒10% (協和発酵 キリン株)	承 認	トビラ 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	上記トビ ナと同様	上記トビナと同様	上記トビナと同様	

Full PK採血ポイント
0, 1, 2, 4, 10hrの5ポイント

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 カ月以上 7歳未満 の小児の 用法・用 量及びド ライシロッ ップ製 剤を追加 とする新 用法・劑 型追加に 係る医薬 品	POH 027 3 SFY1 070 7 SFY1 070 8	PPK	※ ベイス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カ月以上2歳未満の患児に本剤15mg、2歳以上7歳未満の患児に本剤30mgを投与したときのAUC及びCmaxは、いずれも成人に60mg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歳以上的小児にはフェキソフェナジン塩酸塩として1回60mg（ドライシロップとして1.2g）、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30mg（ドライシロップとして0.6g）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0.6g）、6カ月以上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15mg（ドライシロップとして0.3g）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カ月以上12歳未満の通年性アレルギー性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性鼻炎、蕁麻疹及び皮膚疾患に伴う搔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。 ※ ベイス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カ月以上2歳未満の患児に本剤15mg、2歳以上7歳未満の患児に本剤30mgを投与したときのAUC及びCmaxは、いずれも成人に60mg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カ月以上2歳未満の患児に15mg、2歳以上7歳未満の患児に30mg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曝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 fosfアターゼ、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 スクリイ 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 LOC 116 459 試験 116 455 試験 A00 422a 解析	PPK	※ 用量はPPKに基づくシミュレーションにより設定。	【小児】 通常、6カ月以上1歳未満の小児には1回2.5mL（レボセチリジン塩酸塩として1.25mg）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2.5mL（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5mL（レボセチリジン塩酸塩として2.5mg）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カ月以上2歳未満 症例数：60例 用法用量：6カ月以上1歳未満の患児には本剤1.25mgを1日1回、1歳以上2歳未満の患児には本剤1.25mgを1日2回 ※ 用量はPPKに基づくシミュ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カ月以上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カ月以上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カ月以上1歳未満の各月齢の平均体重の日本人患児に本剤1.25mgを1日1回投与、1歳以上2歳未満の日本人患児に本剤1.25mg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5mgを1日1回投与したとき又は7歳以上の患児に本剤2.5mg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5mgとセチリジンドライシロップ（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カ月以上1歳未満の患児に本剤1回1.25mg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1.25mg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曝露量が得られるとの推定に大きな問題はなく、6カ月以上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1.25mg1日1回投与及び1回1.25mg1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 スクリイ ン)(株))	変更	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 用法 品	FFR1 163 64 試 験 FFR1 163 65 試 験 FFR3 000 8 試 験 FFR1 000 10 FFR1 000 12	PK	※ 海外で承認された小児の用法・用量は成人の承認用量（110ug 1日1回投与）の半量である55ug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55ug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27.5μg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55ug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（110ug 1日1回投与）の半量である55ug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55ug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：14.9～23.7pg/mL）であり、大部分の被験者では定量下限未満（<10pg/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	レスピア 静注・経 口液60m g (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）まで增量できる。	■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5～30 ug/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上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
第1	H26.8.29	リツキサ ン注 10mg/m L (全薬工業 (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/m2/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/m2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/m2/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/m2/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/m2/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/m2/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： ・O1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/m2/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/m2/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O1試験に準じ本薬375mg/m2/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） の投与直前、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） の投与直前及び投与直 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 2800m g (ファイ ザー(株))	一 変 一 承 一 変 一 認	ボリコナ ゾール	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	<p>※ 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AUCO-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</p>	<p>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） ボリコナゾール注射剤による治療を行った後、通常、ボリコナゾールとして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） ボリコナゾール注射剤による治療を行った後、通常、ボリコナゾールとして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） ボリコナゾール注射剤による治療を行った後、通常、ボリコナゾールとして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、ボリコナゾールとして初日は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、ボリコナゾールとして初日は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） ボリコナゾール注射剤による治療を行った後、通常、ボリコナゾールとして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。</p>	<p>■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AUCO-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AUCO-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AUCO-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。</p>
第4	H26.11.18	バルト レックス 錠500 同 顆粒5 0% (グラク ソ・スミ スクリプ ン(株))	一 変 一 変	バラシク ロビル塩 酸塩	HS2 116 100試 験	PK/PD	<p>※ PK-PD 解析を活用した小児の用法・用量の設定を行った。</p>	<p>① バルトレックス錠500 【小児】 単純疱疹：通常、体重40kg以上的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以上的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以上的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。性器ヘルペスの再発抑制：通常、体重40kg以上的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回経口投与する。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。性器ヘルペスの再発抑制：通常、体重40kg以上的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。</p> <p>■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モデルに適応し、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、帯状疱疹及び性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。</p>	

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 一 変 変	カスボ 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、アスペルギルス症通常、カ スボファンギンとして投与初日に70mg/m ² (体表面積) を、投与2日 目以降は50mg/m ² (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/m ² (体表面積) の 投与で効果不十分の場合には、1日1回70mg/m ² (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。	074 033 042 058	PPK	<p>※ 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。</p>	<p>＜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 スボ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。</p>	<p>■試験種類：国内第Ⅱ相試験 (O74) 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。</p> <p>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AU_{0-24hr}は、成人患者のAU_{0-24hr}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AU_{0-24hr}、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上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。</p>
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 一 変 変	メトホル ミン塩酸 塩	2型糖尿病 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	<p>※ ベイス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AU_{0-∞}は日本人健康成人における曝露量と大きな違いは認められなかった。</p>	<p>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。</p>	<p>■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) ※ ベイス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AU_{0-∞}は日本人健康成人における曝露量と大きな違いは認められなかった。</p> <p>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考えた。</p>

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、γGTP、乳酸脱水素酵素、尿素窒素、尿酸、及び併用薬 (SU、α-Gl、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	ノボサイ ティーン 静注用 2500 (ノボノ ルティス クファー マ株)	承認	カトリデ 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 乏症患者 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 【希少疾 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、 <u>血漿中FXIII活性が5~30% (1 IU/mlを100%とする)</u> 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、 <u>目標とする最低血漿中FXIII活性は10% (0.1 IU/mL)</u> 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サブユニット欠乏症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つた。生殖にあたえる影響まで検討。
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	ホスアブ 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カ月以上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ビタントの曝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：アプレビタントカプセルの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 カ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 カ月以上の乳幼児及び 12 歳未満の小児にはホスアプレビタントとして 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、ホスアプレビタントとして 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 カ月以上18歳以下 症例数：27 例 用法用量：生後6カ月以上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カ月以上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ビタントの曝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：アプレビタントカプセルの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ビ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カ月以上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 OD錠 1mg 同 OD錠 2mg (興和(株))	一 変 一 変 一 変 一 変	ビ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を追加とする新用医薬品	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歳以上的小児にはビ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增量できるが、最大投与量は1日2 mgまでとする。	<p>■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：本葉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</p> <p>PK評価ポイント：投与8週時又は12週時における本葉投与前及び投与1時間後の血漿中薬物濃度</p> <p>■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：本葉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。</p> <p>PK評価ポイント：投与8週時又は12週時における本葉投与前及び投与1時間後の血漿中薬物濃度</p> <p><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。</p> <p>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葉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、血漿中本葉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。</p>
第2	H27.8.24	アイノフロ一吸入用 800ppm (アイノセラピュティックス エルエルシー)	一 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能・効果を追加とする新効能・新用医薬品【希少疾患用医薬品】	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。	欧洲の小児の用法・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, Goldman A 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、欧洲の承認用法・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まで增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まで增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。	<p>■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。</p> <p><用法・用量設定の申請者の説明> 欧洲の小児の用法・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, Goldman A 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、欧洲の承認用法・用量と同様の規定とした。</p> <p>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、欧洲での承認用法・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 に增量した症例は4 例のみであり、これらの症例で明らかな增量効果が示されたとまでは言えないが、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 まで增量できる用法・用量とすることは可能と判断する。</p>	
第3の 1	H27.6.26	ボトックス注射用50単位 同 注射用100単位 (グラクソ・スミスクライン(株))	一 変 一 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。	・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 プリズムジオブ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 プリズムジオブ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。	<p>■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。</p> <p><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</p> <p>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、自然覚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。</p>	

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4	H27.9.24	シプロキサン注200mg (バイエル薬品株)	- 変	シプロフロキサン	敗血症、肺炎等を効能・効果とする成人用量の増量、並びに小児の複雑性膀胱炎、腎孟腎炎、炭疽及び囊胞性線維症における綠膿菌による呼吸感染にともなう症状の改善；通常シプロキサンとして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。	母集団薬物動態解析	※ 成人に本剤400mg TID反復静脈内投与した場合のAUCO-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AUCO-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、AUCO-24,ss(38.0mg/h/L)を達成できると考えられた。	一般感染症；複雰性膀胱炎、腎孟腎炎通常シプロキサンとして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、シプロキサンとして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。	■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解析が実施された。 ※ 成人に本剤400mg TID反復静脈内投与した場合のAUCO-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AUCO-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、AUCO-24,ss(38.0mg/h/L)を達成できると考えられた。
第6の1	H27.5.26	タリオン錠5mg 同錠10mg 同OD錠5mg 同OD錠10mg (田辺三菱製薬株)	- 変 - 変 - 変 - 変	ペボタスチンベシル酸塩	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歳以上的小児にはペボタ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アレルギ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・コーテフ注射用100mg 同静注用250mg 同静注用500mg (ファイザー株)	- 変 - 変 - 変	ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム	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/m2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100mg (田辺三菱製薬株)	- 変	インフリキシマブ（遺伝子組換え）	川崎病の急性期の効能・効果を追加とする新効能・新用医薬品【希少疾患用医薬品】	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。		静注用人免疫グロブリン（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一時間曲線下面積（以下、「AUCO-∞」）、消失半減期（以下、「t1/2」）、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AUCO-∞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ネ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ないと考える。		

第6の 1	H28.3.28	ヌーカラ 皮下注用 100mg (グラク ソ・スミ スクリイ 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 喘息状 態をコント 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だ 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(100mgSC群7例、 75mgIV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 態における本薬の曝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]μ g/mL、AUCは337[117, 796]及び571[428, 671]μg·day/mLであり、12~ 17歳における本薬の曝露量の推定値は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 なかっただから、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	トレシー バ注フ レックス タッチ 同 注ペ ン フィル (ノボ ノ ルディス ク ファーマ (株)	一 変 一 変	インスリ ン テグ ルデク (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。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と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30μ g/mL 「北里第 一三共」 (北里第一 三共ワク チン株)	一 変	沈降細胞 培養イン フルエン ザワクチ ン(H5 N1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 【希少疾 病用医 薬品】				-	
第1	H28.7.4	ヘマンジ オルシ 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 【希少疾 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II相試験(M703101試験)及び海外第I相試験(VOO400SB102試験)結果よ り国内外のIH患者における本薬および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、 IH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日最大投与量に閑しては、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。	

資料2

(PMDAホームページより)

【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的曝露は最小限とし、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

Extrapolation
framework table

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

1 April 2016
EMA/199678/2016

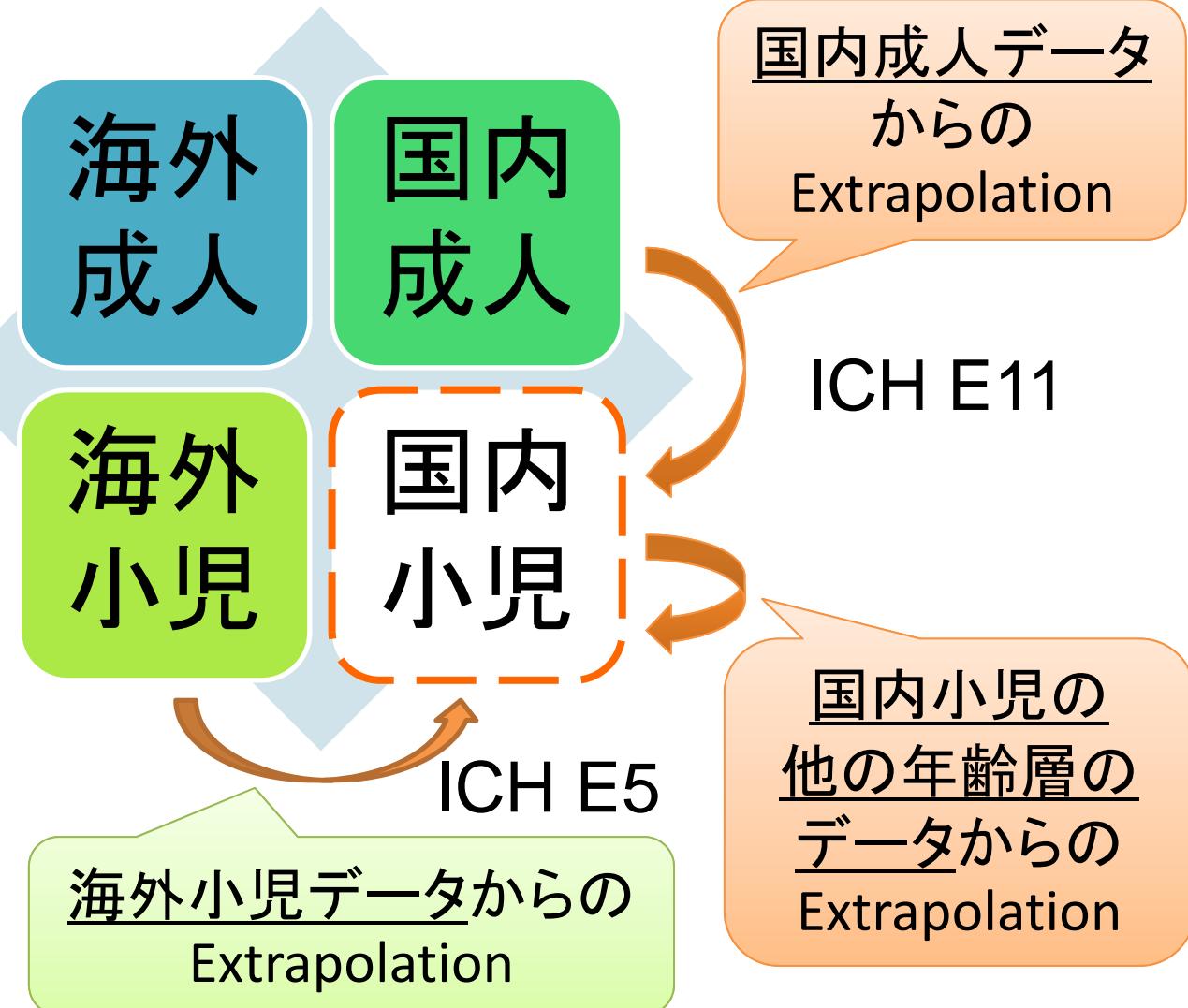
Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in
paediatric medicine development

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
れている場合が
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、適切な参考集団※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

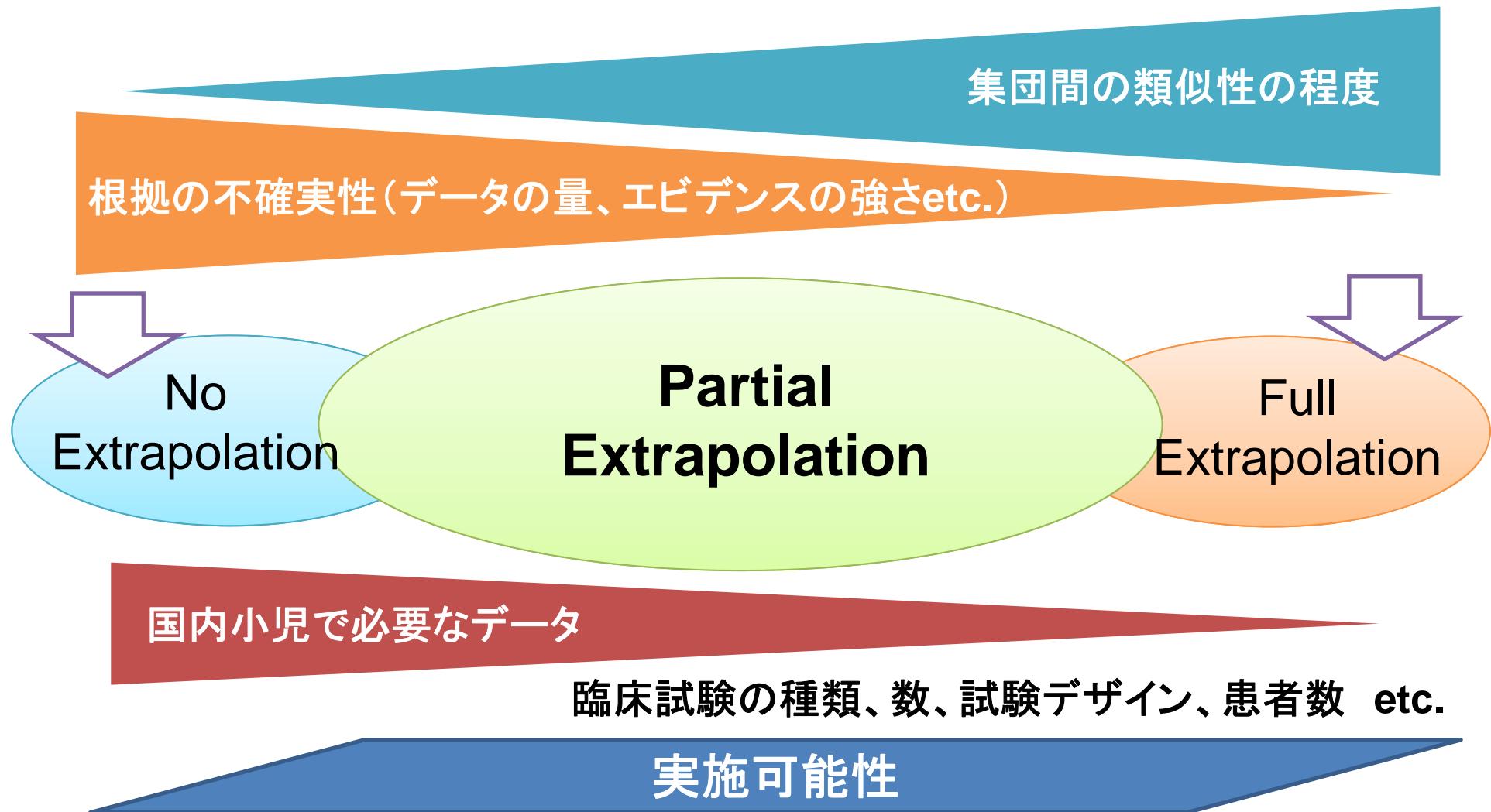
Full Extrapolation

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)



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

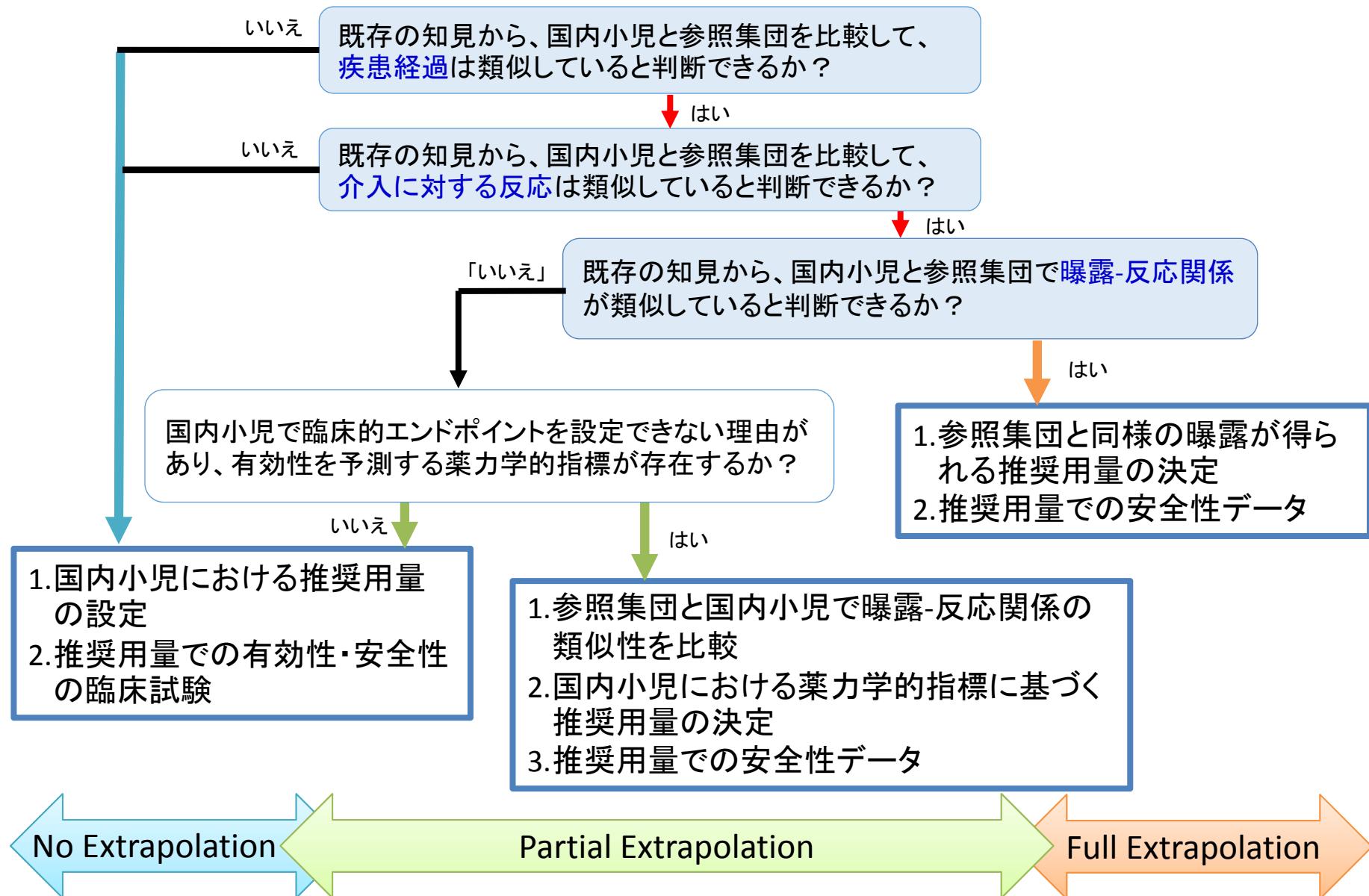
国内小児で臨床的エンドポイントを設定できない理由があり、有効性を予測する薬力学的指標が存在するか？

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。

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)
分担研究報告書

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

本研究の目的は、高齢者の薬物動態等を踏まえて、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。平成27年度に行った文献的調査に続き、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る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るべき点を研究グループの提案として取りまとめた。

これらの結果より、高齢者の薬物動態や特性・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。

分担研究者

齊藤 和幸 (国立成育医療研究センター)

協力研究者

猪阪 善隆 (大阪大学大学院医学系研究科)

小島 太郎 (東京大学大学院医学系研究科)

小森 有希子 (医薬品医療機器総合機構)

熊谷 雄治 (北里大学医学部)

児玉 庸夫 (城西国際大学大学院)

A. 研究目的

平成27年度に引き続き、高齢者における薬物動態を踏まえた用法用量の設定手法に関する検討を進めている。

初年度である平成27年度の研究では、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るべきかどうか、現状について調査を行う目的で、高齢者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を対象とした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いて、文献的に調査を行った。その結果、高齢者においてもデータに裏付けられた臨床試験を行い、用量調節の有効性・安全性に関しての情報収集が必要であることが示唆された。

今年度は引き続き、国内外の臨床試験と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るべき課題について研究グループ内で議論しコンセンサスをまとめることを目的とした。

B. 研究方法

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日薬新局第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いて検討した。

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。

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。

C. 研究結果

最初に現行の医薬品の臨床評価法に関するガイドラインおよびその質疑応答集につき精査した。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。

2番目の検討として国内外の代表的な薬物療法ガイドラインを検討した結果、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「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こりうることが理由とされていた。

3番目の研究では、高齢者での低用量使用

を推奨する論文のレビューを行い、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の論文、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、デスマオプレシン（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。

4番目に、既存の薬剤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、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った結果について記載する。

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が多いが、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($mL/min/1.73m^2$)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、 $eGFR(mL/min/1.73m^2)$ が実際の $GFR(mL/min)$ より過大となる。そのため高齢者に $eGFR(mL/min/1.73m^2)$ 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 $eGFR(mL/min/1.73m^2)$ 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 $GFR(mL/min)$ 値としても実臨床上問題は少ない。」

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、Biers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。

D. 考察

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。開発段階からの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。

E. 結論

今回の検討によって、高齢者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・安全性に関しての情

報収集が必要であることが示唆された。認
知症や要介護状態の高齢者が増加している
昨今において、向精神薬や抗血栓薬などリ
スクを伴う薬剤についてはもちろんのこと、
他の薬剤においても腎障害などの臓器障害、
フレイルなど臨床の現場で処方される対象
を意識して被験者を選定することが今後ま
すます重要になるであろう。また、今後開
発される新薬については、今回提案した項
目を可能な限り盛り込み、承認後にはそれ
らの情報が十分に提供されることを期待し
たい。

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

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)

ドキセピン (6mg/日以下) 注. 日本未発売

レセルビン (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 Heart 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	Hypercholesterolemic 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	Hypercholesterolemic 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	Hypercholesterolemic 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 indapamide, 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	Amiodarone 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, ≤ 75 years	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	Hypercholesterolemia, 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つた。
14	Liu H, 2009	Urology	RCT, 28 days, 355	Stage 1or 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, ≤ 30 months, 515	Medically managed patients with ACS, ≥ 75 yrs	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 tolerated 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

ダビガトラン	リバーロキサバン	アピキサバン	エドキサバン
標準用量300mg/日	標準用量15mg/日	標準用量10mg/日	標準用量60mg/日
<u>以下の患者で 220mg/日に減量</u>	以下の患者で 10mg/日に減量	以下の患者で 5mg/日に減量	以下の患者で 30mg/日に減量
<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 	<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>	<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"> 80歳以上 体重60kg以下 血清Cre値 1.5mg/dL以上 	<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）**

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)
分担研究報告書

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)

研究分担者 斎藤和幸

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

本研究では、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、その結果を踏まえて報告書をまとめることを検討する。

協力研究者

石黒 精 (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)

小村 誠 (国立成育医療研究センター)

小森 有希子 (医薬品医療機器総合機構)

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する。

B. 研究方法

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イン、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剤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

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。本研究班の中に当該分担研究班を設置することにより、小児に対する用法用量の設定手法についても検討を行うものである。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

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,D. 研究結果および考察

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った (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必要の成分があったが、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った。

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。

これまで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。

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、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、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、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、④FDAのPediatric Study Decision Treeを参考としても良いのではないか、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る。

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

ないと考える。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。

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。

4. 用法用量を調整する（できる）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を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、海外小児でそれを超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、增量の場合は 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增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。

E. 結論

小児用医薬品の用法用量の設定根拠について、PMDA から公表されている審査報告書を直近の 3 年間について調査した。その結果、多くの小児適応における用法用量は Full PK でない PK あるいは PPK の手法を利用して設定されており、成人用医薬品の承認審査に比較して簡易な方法で実施されている。しかし、これらは既に成人用医薬品として承認された場合であり、First in Human の試験や小児特有の疾患に対する開発の場合には応用できない。

日本においても開発当初から小児適応を計画して開発すべきであることは当然であり、開発ストラテジーにおいて PPK 等の手

法を取り入れて開発することは可能である。

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

資料 1

血液	H25.9.13	フィプロ ガミンP 静注用 (CSL ベーリン 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 果・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、 獨国において15~20IU/kgとして承認され ている 。獨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、獨国における 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、獨国における後天 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 することが適当と考える。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 獨国で実施された、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・効果は獨国において承認されており、英國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用性は、医学薬学上公知である と判断した。		
第1	H25.9.20	ネスフ注 射液5μg フラシリ ンジ (協和発 酵)	承 認	ダルベホ エチン アルファ (遺伝子 組換え)	腎性貧血 を効能・ 効果と し、小兒 用量を追 加する 新用 医薬品	上記ネス フと同様	上記ネスフと同様	上記ネスフと同様	
第3の 1	H25.11.22	トビナ錠 25mg 同錠 50mg 同錠 100mg (協和発酵 キリン株)	一 変 一 変 一 変	トビラ 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 医薬品	080 2 004 005	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歳以上的小児にはトビラマートとして1日量1m/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2m/kgに增量する。以後、2週間以上の間隔をあけて1日量として2m/kg以下ずつ漸増し、維持量として1日量6m/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9m/kg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。	■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/日まで增量可能。 ※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児 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： <ul style="list-style-type: none">0802試験の結果、年齢の低下の伴い、Cmax及びAU_{0-12h}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考える。
第3の 1	H26.1.17	トビナ細 粒10% (協和発酵 キリン株)	承 認	トビラ 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	上記トビ ナと同様	上記トビナと同様	上記トビナと同様	

Full PK採血ポイント
0, 1, 2, 4, 10hrの5ポイント

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 カ月以上 7歳未満 の小児の 用法・用 量及びド ライシロッ ップ製 剤を追加 とする新 用法・劑 型追加に 係る医薬 品	POH 027 3 SFY1 070 7 SFY1 070 8	PPK	<p>※ ベイス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カ月以上2歳未満の患児に本剤15mg、2歳以上7歳未満の患児に本剤30mgを投与したときのAUC及びCmaxは、いずれも成人に60mgを投与したときと同程度であると推定された。</p>	<p>【小児】 通常、12歳以上的小児にはフェキソフェナジン塩酸塩として1回60mg（ドライシロップとして1.2g）、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30mg（ドライシロップとして0.6g）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0.6g）、6カ月以上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15mg（ドライシロップとして0.3g）を1日2回、用時懸濁して経口投与する。</p>	<p>■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カ月以上12歳未満の通年性アレルギー性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性鼻炎、蕁麻疹及び皮膚疾患に伴う搔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。 ※ ベイス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カ月以上2歳未満の患児に本剤15mg、2歳以上7歳未満の患児に本剤30mgを投与したときのAUC及びCmaxは、いずれも成人に60mgを投与したときと同程度であると推定された。</p> <p>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カ月以上2歳未満の患児に15mg、2歳以上7歳未満の患児に30mg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曝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。</p>	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 fosfアーゼ、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 スクリイ 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 LOC 116 459 試験 116 455 試験 A00 422a 解析	PPK	<p>※ 用量はPPKに基づくシミュレーションにより設定。</p>	<p>【小児】 通常、6カ月以上1歳未満の小児には1回2.5mL（レボセチリジン塩酸塩として1.25mg）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2.5mL（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5mL（レボセチリジン塩酸塩として2.5mg）を1日2回、朝食後及び就寝前に経口投与する。</p>	<p>■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カ月以上2歳未満 症例数：60例 用法用量：6カ月以上1歳未満の患児には本剤1.25mgを1日1回、1歳以上2歳未満の患児には本剤1.25mgを1日2回 ※ 用量はPPKに基づくシミュ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カ月以上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カ月以上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カ月以上1歳未満の各月齢の平均体重の日本人患児に本剤1.25mgを1日1回投与、1歳以上2歳未満の日本人患児に本剤1.25mg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5mgを1日1回投与したとき又は7歳以上の患児に本剤2.5mgを1日2回投与したときの推定値と類似していた。</p> <p>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5mgとセチリジンドライシロップ（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カ月以上1歳未満の患児に本剤1回1.25mg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1.25mg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曝露量が得られるとの推定に大きな問題はなく、6カ月以上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1.25mg1日1回投与及び1回1.25mg1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。</p>	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 スクリイ 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 用法 品	FFR1 163 64 試 験 FFR1 163 65 試 験 FFR3 000 8 試 験 FFR1 000 10 FFR1 000 12	PK	<p>※ 海外で承認された小児の用法・用量は成人の承認用量（110ug 1日1回投与）の半量である55ug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55ugに設定</p>	<p>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27.5μgを含有）を1日1回投与する。</p>	<p>■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55ug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（110ug 1日1回投与）の半量である55ug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55ug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：14.9～23.7pg/mL）であり、大部分の被験者では定量下限未満（<10pg/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曝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。</p>	

第6の 1	H26.3.24	レスピア 静注・経 口液60m g (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）まで增量できる。	■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5～30 ug/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上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
第1	H26.8.29	リツキサ ン注 10mg/m L (全薬工業 (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/m2/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/m2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/m2/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/m2/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/m2/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/m2/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： ・O1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/m2/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/m2/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O1試験に準じ本薬375mg/m2/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） の投与直前、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） の投与直前及び投与直 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 変 一 認	ボリコナソール	A15 010 19試験 A15 010 28試験 A15 010 96試験 A15 010 07試験 A15 010 37試験 A15 010 88試験 A15 010 81試験	PPK	<p>※ 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AUCO-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</p>	<p>■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AUCO-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AUCO-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AUCO-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。</p>
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	バラシクロビル塩酸塩	HS2 116 100 試験	PK/PD	<p>※ PK-PD 解析を活用した小児の用法・用量の設定を行った。</p>	<p>■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 モデルに適応し、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、性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。</p>

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	カスボ 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、アスペルギルス症通常、カ スボファンギンとして投与初日に70mg/m ² (体表面積) を、投与2日 目以降は50mg/m ² (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/m ² (体表面積) の 投与で効果不十分の場合には、1日1回70mg/m ² (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。	074 033 042 058	PPK	<p>※ 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。</p>	<p>＜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 スボ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。</p>	<p>■試験種類：国内第Ⅱ相試験 (O74) 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。</p> <p>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AU_{0-24hr}は、成人患者のAU_{0-24hr}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AU_{0-24hr}、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上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。</p>
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 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	<p>※ ベイス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AU_{0-∞}は日本人健康成人における曝露量と大きな違いは認められなかった。</p>	<p>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。</p>	<p>■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) ※ ベイス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AU_{0-∞}は日本人健康成人における曝露量と大きな違いは認められなかった。</p> <p>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考えた。</p>

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、γGTP、乳酸脱水素酵素、尿素窒素、尿酸、及び併用薬 (SU、α-Gl、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	ノボサイ ティーン 静注用 2500 (ノボノ ルティス クファー マ株)	承認	カトリデ 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 乏症患者 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 【希少疾 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、 <u>血漿中FXIII活性が5~30% (1 IU/mlを100%とする)</u> 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、 <u>目標とする最低血漿中FXIII活性は10% (0.1 IU/mL)</u> 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サブユニット欠乏症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つた。生殖にあたえる影響まで検討。
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	ホスアブ 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カ月以上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ビタントの曝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：アプレビタントカプセルの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 カ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 カ月以上の乳幼児及び 12 歳未満の小児にはホスアプレビタントとして 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、ホスアプレビタントとして 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 カ月以上18歳以下 症例数：27 例 用法用量：生後6カ月以上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カ月以上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ビタントの曝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：アプレビタントカプセルの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ビ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カ月以上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 OD錠 1mg 同 OD錠 2mg (興和(株))	一 変 一 変 一 変	ビ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を追加とする新用医薬品	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歳以上の中にはビ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增量できるが、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：本葉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週時における本葉投与前及び投与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：本葉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週時における本葉投与前及び投与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葉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、血漿中本葉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	アイノフロ一吸入用 800ppm (アイノセラピュティックス エルエルシー)	一 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能・効果を追加とする新用医薬品 【希少疾患用医薬品】	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。	欧洲の小児の用法・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, Goldman A 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、欧洲の承認用法・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まで增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まで增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> 欧洲の小児の用法・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, Goldman A 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、欧洲の承認用法・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、欧洲での承認用法・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增量効果が示されたとまでは言えないが、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	ボトックス注射50単位 同 注射100単位 (グラクソ・スミスクライン(株))	一 変 一 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。	・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プリズムジオブ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プリズムジオブ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。

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4	H27.9.24	シプロキサン注200mg (バイエル薬品株)	- 変	シプロフロキサン	敗血症、肺炎等を効能・効果とする成人用量の増量、並びに小児の複雑性膀胱炎、腎孟腎炎、炭疽及び囊胞性線維症における綠膿菌による呼吸感染にともなう症状の改善；通常シプロキサンとして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。	母集団薬物動態解析	※ 成人に本剤400mg TID反復静脈内投与した場合のAUCO-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AUCO-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、AUCO-24,ss(38.0mg/h/L)を達成できると考えられた。	一般感染症；複雰性膀胱炎、腎孟腎炎通常シプロキサンとして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、シプロキサンとして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。	■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解析が実施された。 ※ 成人に本剤400mg TID反復静脈内投与した場合のAUCO-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AUCO-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、AUCO-24,ss(38.0mg/h/L)を達成できると考えられた。
第6の1	H27.5.26	タリオン錠5mg 同錠10mg 同OD錠5mg 同OD錠10mg (田辺三菱製薬株)	- 変 - 変 - 変 - 変	ペボタスチンベシル酸塩	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歳以上的小児にはペボタ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アレルギ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・コーテフ注射用100mg 同静注用250mg 同静注用500mg (ファイザー株)	- 変 - 変 - 変	ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム	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/m2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100mg (田辺三菱製薬株)	- 変	インフリキシマブ（遺伝子組換え）	川崎病の急性期の効能・効果を追加とする新効能・新用医薬品【希少疾患用医薬品】	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。		静注用人免疫グロブリン（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一時間曲線下面積（以下、「AUCO-∞」）、消失半減期（以下、「t1/2」）、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AUCO-∞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ネ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ないと考える。		

第6の 1	H28.3.28	ヌーカラ 皮下注用 100mg (グラク ソ・スミ スクリー 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 喘息状 態をコント 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だ 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(100mgSC群7例、 75mgIV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 態における本薬の曝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]μ g/mL、AUCは337[117, 796]及び571[428, 671]μg·day/mLであり、12~ 17歳における本薬の曝露量の推定値は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 なかっただから、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	トレシー バ注フ レックス タッチ 同 注ペ ン フィル (ノボ ノ ルディス ク ファーマ (株)	一 変 一 変	インスリ ン テグ ルデク (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。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と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30μ g/mL 「北里第 一三共」 (北里第一 三共ワク チン株)	一 変	沈降細胞 培養イン フルエン ザワクチ ン(H5 N1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 【希少疾 病用医 薬品】				-	
第1	H28.7.4	ヘマンジ オルシ 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 【希少疾 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II相試験(M703101試験)及び海外第I相試験(VOO400SB102試験)結果よ り国内外のIH患者における本薬および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、 IH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。	

資料2

(PMDAホームページより)

【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的曝露は最小限とし、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

Extrapolation
framework table

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

1 April 2016
EMA/199678/2016

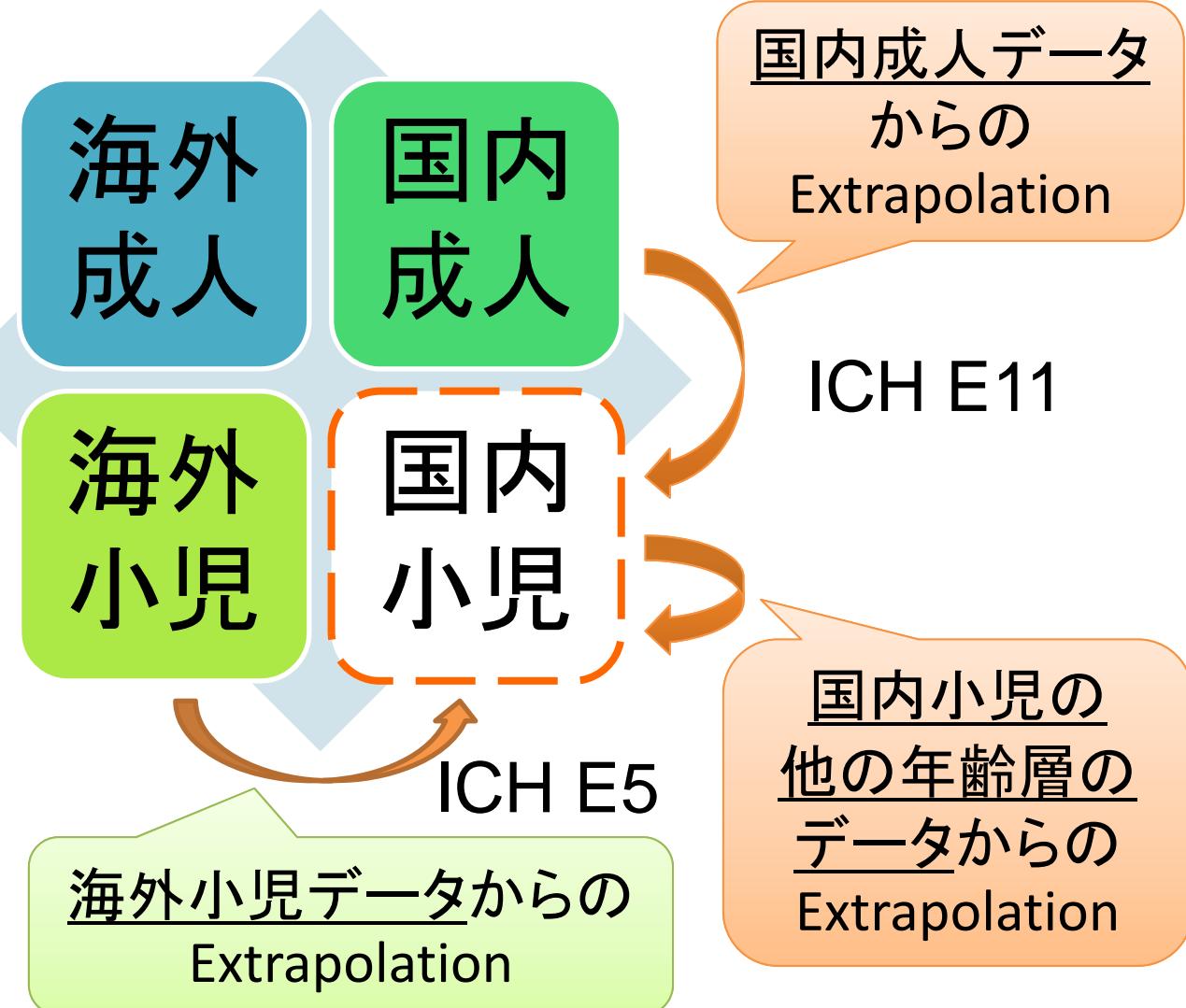
Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in
paediatric medicine development

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
れている場合が
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、適切な参考集団※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

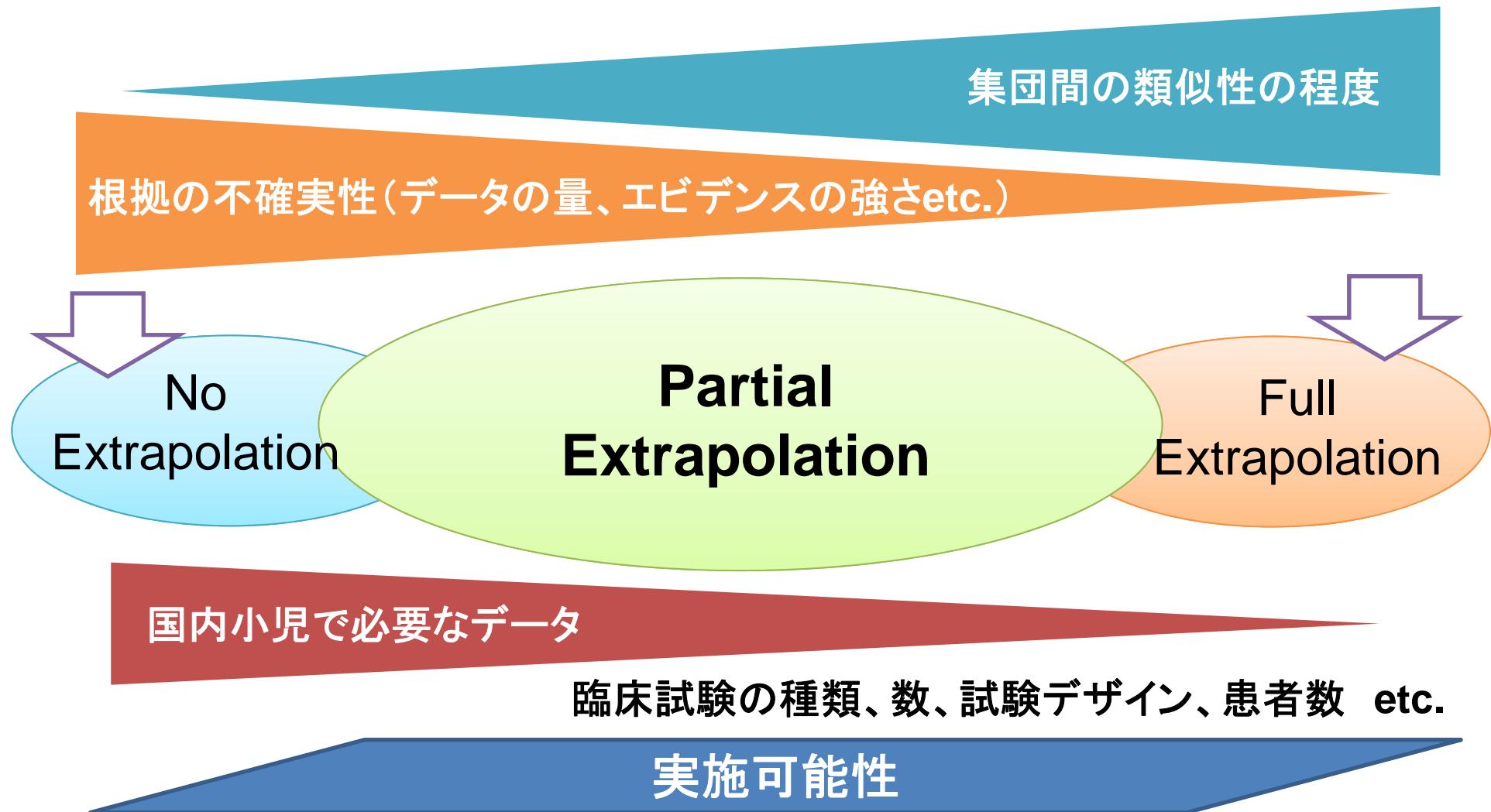
Full Extrapolation

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)



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

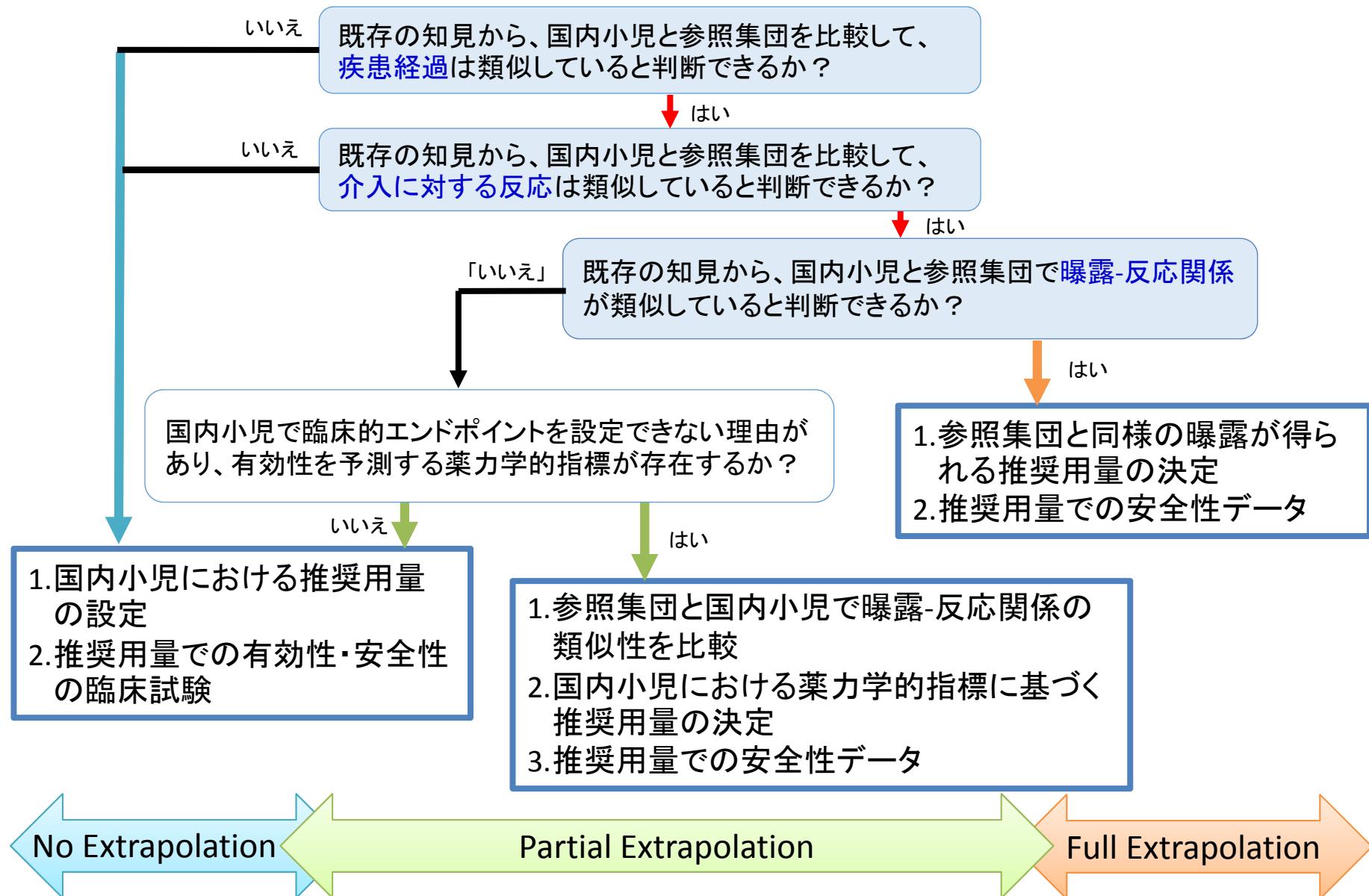
国内小児で臨床的エンドポイントを設定できない理由があり、有効性を予測する薬力学的指標が存在するか？

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。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
該当なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
該当なし					