

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN
USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

**CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS
IN THE PEDIATRIC POPULATION**

Recommended for Adoption
at Step 4 of the ICH Process
on 20 July 2000
by the ICH Steering Committee

This Guideline has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process. At Step 4 of the Process the final draft is recommended for adoption to the regulatory bodies of the European Union, Japan and USA.

別添

小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス

医 薬 審 第 1 3 3 4 号
平成 1 2 年 1 2 月 1 5 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生省医薬安全局審査管理課長

小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて

今般、日米 E U 医薬品規制調和国際会議（ I C H ）における合意に基づき、小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスに関する指針を別添のとおり「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」（以下「本ガイダンス」という。）として定めたので、下記事項を御了知の上、貴管下医薬品製造（輸入販売）業者に対する周知徹底方御配慮願いたい。

記

1．背景

近年、優れた医薬品の国際的な研究開発の促進及び患者への迅速な提供を図るため、承認審査資料の国際的なハーモナイゼーション推進の必要性が指摘されている。このような要請に応えるため I C H が組織され、品質、安全性、有効性及び規制情報の 4 分野でハーモナイゼーションの促進を図るための活動が行われている。今回の本ガイダンスの制定は、I C H における三極の合意に基づき行われるものである。

現在、医薬品の小児患者のために適切に評価され小児患者に対する適応を持つ医薬品は限られている。小児への使用が想定される医薬品については、小児集団における使用経験の情報の集積を図ることが急務であり、成人適応の開発と並行して小児適応の開発を行うことが重要である。また、成人適応の承認申請中又は既承認の品目について、引き続き小児の用量設定等のための適切な臨床試験（治験、市販後臨床試験）の実施が望まれる。

2．ガイダンスの要点

本ガイダンスは小児適応開発のための臨床試験の基本的考え方について述べたものである。小児用製剤の開発、小児用医薬品の臨床試験開始時期、小児の年

年齢区分、臨床試験にあたっての留意事項等について倫理面も含めて概説したものであり、小児臨床試験の実施にあたり適用されるものである。

3．ガイダンスの取扱い

本ガイダンスは小児適応開発のための臨床試験の基本的考え方を示したものであり、本ガイダンスを参照することにより小児用医薬品の臨床試験が適切に実施されることを意図したものである。医薬品の開発は薬物の特性や事前に得られた非臨床及び臨床試験結果によって異なるものであり、科学的かつ倫理的な説明が可能であれば、本ガイダンスと異なった方法等を用いることも可能である。

なお、新医薬品の開発を行う場合は、本ガイダンスを参考にして開発の初期段階から小児効能開発について検討することが望まれる。

4．ガイダンスの実施時期

平成13年4月1日以後に開始される小児臨床試験に本ガイダンスを適用する。なお、この通知の施行の日より本ガイダンスに基づいて小児臨床試験を実施することは差し支えない。

1．緒言

1.1 ガイダンスの目的

1.2 背景

1.3 ガイダンスの適用範囲

1.4 一般原則

2．ガイダンス

2.1 小児用医薬品の開発計画開始時の問題点

2.2 小児用製剤

2.3 臨床試験の開始時期

2.3.1 主として小児患者又は小児患者のみを対象にする医薬品

2.3.2 成人及び小児患者の重篤な又は生命を脅かす疾患の治療を目的とした 医薬品（これまで治療法がないか、あっても選択肢が限られている場合）

2.3.3 その他の疾患や病態の治療を目的とした医薬品

2.4 試験の種類

2.4.1 薬物動態

2.4.2 有効性

2.4.3 安全性

2.4.4 市販後における情報

2.5 小児患者の年齢区分

2.5.1 早産児

2.5.2 正期産新生児（0 から 27 日）

2.5.3 乳幼児（28 日から 23 ヶ月）

2.5.4 児童（2 歳から 11 歳）

2.5.5 青少年（12 歳から 16 又は 18 歳）

2.6 小児試験の倫理的問題

2.6.1 治験審査委員会 / 独立倫理委員会(IRB/IEC)

2.6.2 被験者の募集

2.6.3 インフォームドコンセント及びインフォームドアセント （両親 / 法的保護者及び小児被験者からの同意）

2.6.4 危険の最少化

2.6.5 苦痛の最少化

1 . 緒言

1.1 ガイダンスの目的

現在、小児に対する適応をもつ医薬品の数は限られている。時期を得た小児用医薬品の開発を国際的に支援し、促進することが本ガイダンスの目標である。本ガイダンスは、小児用医薬品の開発における重要な事項及び小児集団に対し安全かつ有効で倫理的な臨床試験を行なう方法の概略を示すものである。

1.2 背景

小児臨床試験に影響を与える関連情報を有する他の I C H 文書は以下のとおりである。

- E 2 : 安全性情報の取扱い
- E 3 : 治験の総括報告書の構成と内容
- E 4 : 新医薬品の承認に必要な用量 - 反応関係の検討のための指針
- E 5 : 外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因
- E 6 : G C P
- E 8 : 臨床試験の一般指針
- E 9 : 臨床試験のための統計的原則
- E 1 0 : 対照薬の選定
- M 3 : 医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドライン
- Q 1 : 安定性試験
- Q 2 : 分析法バリデーション
- Q 3 : 不純物試験

1.3 ガイダンスの適用範囲

小児の臨床試験で特に問題となる点は以下のとおりである。

- (1) 小児用医薬品の開発プログラムを開始する際に考慮すべき事項
- (2) 医薬品の開発過程で小児用医薬品開発を開始する時期
- (3) 試験の種類 (薬物動態、薬物動態 / 薬力学(PK/PD)、有効性、安全性)
- (4) 年齢区分
- (5) 小児臨床試験での倫理性

このガイダンスは、小児用医薬品開発のすべてを包括することを意図しているものではない。他の I C H ガイドライン及び各国の規制当局や小児関連学会からの文書により詳細情報が提供される。

1.4 一般原則

小児患者には、小児のために適切に評価された医薬品が用いられるべきである。小児患者における安全かつ有効な薬物療法には、各年齢層において医薬品を適正に使用するための時期を得た情報、またしばしば当該医薬品の小児用製剤の時期を得た開発が必要である。製剤学や小児試験デザインの研究の進歩は、小児用医薬品の開発を促進するのに役立つであろう。

成人の疾患や病態に対する医薬品の開発が行なわれている段階において、当該医薬品が小児集団で使用されると推定される場合には、通常、小児集団を医薬品の開発計画に組み入れるべきである。小児患者における医薬品の効果についての知見を得ることは、重要な目標となる。しかしながら臨床試験に参加する小児患者の全人性(well-being)を害することなく、この目標を達成すべきである。この責任は企業、規制当局、医療関係者及び社会全体が分かち合うものである。

2. ガイダンス

2.1 小児用医薬品の開発計画開始時の問題点

小児患者での使用が明らかに不適切である特定の医薬品の場合を除き、小児集団における医薬品の適正な使用に関するデータが集積されるべきである。成人において実施される臨床試験に関連した小児での臨床試験の開始時期については2.3で述べるが、これは各国の公衆衛生や医療上の必要性に左右されるであろう。小児での開発計画の時期と手法については、その正当性を開発過程における初期段階及びその後定期的に規制当局との間で明確にしておく必要がある。この小児用医薬品の開発計画により成人における臨床試験の完了や成人用医薬品の臨床使用が遅れることがあってはならない。

小児用医薬品の開発計画の実施の決定と計画内容については、以下のような多くの要因に対する考慮が必要となる。

- ・ 小児集団における治療対象となる病態の発生頻度
- ・ 治療対象となる病態の重篤度
- ・ 小児集団での症状に対する代替治療の利用可能性と適切性；
当該治療における有効性や（小児特有の安全性の問題を含む）有害事象の特徴を含む。
- ・ 当該医薬品が新規のものか、特性の知られている既存薬の類薬に入るものか
- ・ 当該医薬品の適応が小児に特有なものかどうか
- ・ 小児特有のエンドポイント設定の必要性
- ・ 当該医薬品が投与されるであろう患者の年齢層
- ・ 非臨床での安全性を含めた（発達に関連した）小児特有の安全上の懸念
- ・ 小児用製剤開発の潜在的必要性

これらの因子の中で最も重要なものは、医薬品の開発により治療上重要な進歩をもたらす可能性があるような重篤あるいは生命を脅かす疾患が存在する場合である。このような場合、小児の臨床試験は、比較的緊急を要するか早期の開始

が薦められる。

小児臨床試験計画を支持する非臨床安全性試験の情報については、ICH M3の11で述べられている。小児臨床試験における最も適切な安全性情報は、通常、成人での曝露（臨床試験）から得られることに注目すべきである。一般的には、反復投与毒性試験、生殖毒性試験及び遺伝毒性試験が有用であろう。幼若動物における安全性試験の必要性はその医薬品毎に考慮すべきであり、また発達毒性学上の懸念に基づき判断されるべきである。

2.2 小児用製剤

小児に対して正確な投与を可能にし、コンプライアンスを高めるためには小児用製剤が必要である。経口投与では、各国において異なった種類の製剤、味や色が好まれるであろう。

様々な製剤、例えば液剤、懸濁剤やチュアブル錠が種々の年齢の小児患者に対し必要もしくは望まれる。これら種々の製剤において異なる薬物含有量が必要となることもある。代わり得るドラッグデリバリーシステムの開発も考慮すべきである。

注射用製剤では、投与量が正確かつ安全に投与されるような適切な濃度の製剤を開発すべきである。一回使用のバイアルとして供給される医薬品については、適切な一回投与の包装形態を考慮すべきである。

ある種の添加物によっては、その毒性は小児の年齢群間又は成人との間で異なることがある。例えばベンジルアルコールは早産児で毒性が発現する。医薬品の有効成分や添加物によっては、新生児に対する医薬品の適切な使用のために、新たな製剤や既存の製剤の希釈に関する適切な情報が必要となるであろう。製剤の添加物やバリデーション手順の受入れに関する国際的調和により、各国の小児集団に対しても適切な製剤が使用できるようになるであろう。

2.3 臨床試験の開始時期

臨床開発の過程における小児臨床試験の開始時期は、医薬品、対象疾患の種類、安全性に関する考慮、そして代替治療の有効性と安全性に基づくであろう。小児用製剤の開発は困難で時間を要することがあるので、医薬品開発の早期から小児用製剤の開発を考慮することが重要である。

2.3.1 主として小児患者又は小児患者のみを対象にする医薬品

この場合、すべての開発計画は、通常成人で得られる初期の安全性及び忍容性データを除いて、小児集団を対象に実施される。成人での試験で有益な情報がほとんど得られないか、成人に対して不適当なリスクを生ずるような医薬品については、初期段階から小児集団でのみ臨床試験がなされるのは適切であろう。例としては、早産児の呼吸窮迫症候群に対するサーファクタントや小児集

団に特有な代謝あるいは遺伝性疾患を対象とした治療が挙げられる。

2.3.2 成人及び小児患者の重篤な又は生命を脅かす疾患の治療を目的とした医薬品（これまで治療法がないか、あっても選択肢が限られている場合）

重篤な又は生命を脅かす疾患に対し、当該医薬品が治療上重要な進歩をもたらす可能性がある場合には、小児の臨床試験は、早期に開始することが望まれる。この場合、医薬品の開発は初期の安全性データと有益性の可能性を示す合理的な根拠を評価した後、小児集団における開発が早期に始められるべきである。小児臨床試験の成績は、承認申請資料の一部となるべきものである。これが可能でない場合、小児の成績が得られていないことの妥当性を詳細に示すべきである。

2.3.3 その他の疾患や病態の治療を目的とした医薬品

通常、小児患者に使用されるであろうが前項に比べ開発の緊急性が低い医薬品の場合、小児での臨床試験は開発のより後期に開始されるであろう。あるいは安全性上の懸念があるならば、成人において十分な市販後の経験を積んだ後に実施される。企業は小児臨床試験の明確な計画と開始時期の理由を持つべきである。小児集団におけるこれらの医薬品の臨床試験は通常、成人での第2、3相試験以降に開始されるであろう。ほとんどの場合、承認申請時は小児に関するデータは非常に限られたものであるが、市販後には、より多くのデータが期待される。多くの新規化合物では、成人での第1相や第2相の試験において有効性が示されなかったことや許容しがたい副作用を有するため、開発中止となる。それゆえにあまりに早期に臨床試験を開始することは、なんら有益のない化合物を小児患者に不必要に曝露させることになる。重篤でない疾患の場合であっても、当該医薬品が小児集団に対し多大な治療上の進歩を示すなら、臨床試験は開発段階の早期に始められるべきであり、申請時に小児の成績が提出されることが期待される。成績が得られていない場合は、その妥当性を詳細に示すべきである。このように臨床試験の開始時期を決定するにあたっては、注意深くベネフィット/リスクと治療の必要性を勘案することが重要である。

2.4 試験の種類

ICH E4、E5、E6及びE10に示されている原則は小児の試験についても適用される。小児に特有ないくつかの事項について注意を払うことは有益である。ある国で小児患者における試験が実施される場合、データが他国への外挿に影響を与える内因性（例：薬理遺伝学的）や外因性（例：食事）要因を考慮すべきである。

成人で試験され承認されたものと同じ適応症を対象とした医薬品が小児に使用される場合、疾患経過が成人と小児で類似しており、治療結果の比較が可能で

あると推定できるのであれば、成人における有効性データを外挿することが可能であろう。このような場合、成人と類似の血中濃度を示す小児用量を決定する情報を得るには、投与対象となる全年齢層の小児患者において安全性試験とともに、薬物動態試験の実施が適切であろう。こうした方法を取る場合、小児の試験計画を作成するために成人の薬物動態試験データが必要となる。

年長の小児患者で既に試験され承認されたものと同じ適応症を対象とした医薬品が、より年少の小児患者に使用される場合、疾患経過が類似しており、治療結果の比較が可能であると推定できるのであれば、年長から年少への有効性の外挿が可能であろう。このような場合、年少の小児での使用に関する情報としては、当該医薬品の投与を受ける可能性のある小児患者の各年齢群において安全性試験とともに薬物動態試験が適切であろう。

薬物血中濃度と有効性との関係が相関していない、もしくは期待できない場合、又は濃度 - 反応関係が成人と小児との間で異なっている懸念がある場合、薬物動態試験に基づく方法では不十分であろう。このような場合、通常、当該医薬品の臨床的あるいは薬理学的効果に関する試験が望まれるであろう。

小児患者における疾患経過や治療結果が成人と同様であると期待されるものの適切な血中濃度が明確でない場合、薬力学試験（PD試験）によって有効性を確認し、必要な用量と濃度を明らかにできる場合がある。このような試験は、小児患者に対し当該医薬品を一定量曝露することで、望ましい治療結果を得るという確信を高めてくれるであろう。このように、薬物動態 / 薬力学的アプローチを、安全性やその他の関連する試験とあわせて実施することにより、有効性に関する臨床試験の実施を回避することができるであろう。

その他、局所作用の薬剤のように薬物動態が利用できない状況において、ある患者集団から他の集団への外挿は、薬力学的エンドポイントや適切な代替評価を含む試験に基づき行なわれるであろう。局所忍容性試験が必要とされるかもしれない。安全性について評価するため、血中濃度や全身への効果を測定することは重要である。

小児患者における新規適応症を検討している場合、あるいは成人と小児患者で疾患経過と治療結果が異なる可能性のある場合、小児患者での有効性を証明する臨床試験が必要となるであろう。

2.4.1 薬物動態

一般に薬物動態試験は、製剤開発のため及び異なった年齢群において推奨用量を裏付けることを目的とした薬物動態パラメータを決めるために実施されなければならない。小児用製剤と成人用経口製剤の相対的バイオアベイラビリティーの比較試験は、通常、成人で行なわれるべきである。当該医薬品が使用される小児患者の各年齢層への用量を設定するためには小児における詳細な薬物動態試験を実施すべきである。

小児集団における薬物動態試験は、一般にその疾患を有する患者で行われるべきである。このような場合、健常小児で行うよりも個体間変動が大きくなる可能性もあるが、集積されたデータは実際の臨床における使用状態をよく反映させることになるであろう。

成人において薬物動態が線形を示す医薬品では、小児集団における単回投与の薬物動態試験を行なうことで、用量設定のための十分な情報を得ることができるであろう。このことは反復投与試験において少数回のサンプリングを行うことによって確認できる。成人での薬物動態（吸収、分布、排泄）が非線形である場合や、成人における単回投与と反復投与の間で効果持続時間に差が見られる場合、小児患者での定常状態における試験の必要性が示唆されるであろう。これら方法の全ては、成人の薬物動態学的パラメータに関する情報を得ることで、より容易になる。医薬品のクリアランス経路（腎排泄及び代謝）に関する知識と、年齢に伴うこれらクリアランス経路の変化に対する理解は、小児試験計画の立案に際し有用であることが多い。

小児集団で使用されるほとんどの医薬品に対する推奨用量は、通常、最大成人用量を最高値とした mg / kg で表す体重換算に基づいている。一方 mg / m^2 で表す体表面積換算に基づく用量のほうが望ましい場合もあるが、身長もしくは体長の測定誤差（特に年少の小児及び幼児）と、体重と身長から求めた体表面積の計算誤差が頻繁に生じることが臨床経験から示されている。体表面積換算による用量が必要である医薬品（例えば、悪性腫瘍に使用される医薬品など治療域の狭いもの）に対しては、適切な用量換算を確実にするために特別な注意を払うべきである。

薬物動態試験を実施しやすくする上での実際的な考察

小児の臨床試験では、採血量を最小限にする必要がある。適切な採血量を治験実施計画書に規定すべきである。治験審査委員会（IRB）や独立倫理委員会（IEC）が試験目的で採取される血液の最大量（通常は mL / kg あるいは全身血液量のパーセンテージに基づく）を規定してもよい。採血量や穿刺回数を最少にするために幾つかの手法が利用できる。

- ・ 1 試料当りに要する血液量を少なくするために、未変化体や代謝物に対して感度の高い分析方法の利用
- ・ 薬物動態解析及び安全性試験のための臨床検査（血算、血液生化学）について、少量の血液の取扱いに慣れた臨床検査機関の利用
- ・ 薬物動態解析用サンプルの採血において、可能な限り通常の臨床検査用血液と同時に採取すること
- ・ 2.6.5 で述べるような苦痛を最小限にするための留置カテーテルの使用等
- ・ 各患者からのサンプリングを最少にするポピュレーションファーマコキネティクスや最適サンプリング理論（Optimal Sampling Theory）に基づいた

少数サンプリングの利用

これには次のような方法がある。

- ・母集団のAUCが求められるように予め設定された時刻でのサンプリングを各患者から2から4回実施する少数サンプリング法。
- ・成人データのモデル解析から最も有効なサンプリング時刻を設定して行うポピュレーションファーマコキネティクス解析

2.4.2 有効性

ICH E6、E9及びE10に詳述された試験デザイン、統計的原則及び対照薬の選定に関する原則が一般的には小児の有効性試験にも適用される。しかし、小児試験には特有の問題がある。成人の試験から小児患者へ、あるいは年長の小児患者から年少の小児患者への有効性の外挿可能性が2.4に記述されている。有効性に関する試験が必要な場合、特定の年齢及び発育段階のサブグループに対する異なるエンドポイントを明らかにし、その妥当性を検証し、採用することが必要なことがある。痛みのような自覚症状の測定では、異なる年齢の患者には異なる評価方法が必要である。慢性疾患を有する小児患者においては、罹病期間や長期効果だけでなく患者の発達段階に応じてにより、当該医薬品に対する反応が変化するであろう。早産児及び正期新生児で見られる多くの疾患は、これらの集団に特有であったり、あるいは特有な病態を示すため、年長の小児患者からの有効性の外挿は不可能であり、結果評価のための新しい方法が必要である。

2.4.3 安全性

有害事象報告について記述しているICH E2及びICH E6のICHガイドラインは小児試験にも適用される。有害事象の報告には、年齢に適した臨床検査の正常値及びバイタルサインの正常値を用いるべきである。医薬品による意図しない曝露（偶発的な摂取等）により、安全性及び薬物動態に関する情報や投与量に関連した副作用について十分な理解が得られることもある。

医薬品は、身体的・知的成長及び発達に影響を与える可能性があり、また有害事象の全体像も小児患者においては異なるであろう。発達中の身体は、成熟した成人の器官とは異なった反応を示す可能性があるため、小児患者で発生する有害事象や薬物相互作用の中には成人の試験では見られないものもある。さらに、成長と発達の活動的過程では有害事象がすぐには現れず、成長と成熟の後期に発現する可能性がある。骨格、行動、知能、性及び免疫の成熟と発達への影響についてその可能性を判定するには、患者が長期治療を受けている間、又は治療後の期間において長期試験や調査データが必要であろう。

2.4.4 市販後における情報

通常、承認時における小児のデータベースには限りがある。したがって、市販

後の調査が特に重要である。小児患者での成長や発達に対する当該医薬品による治療の影響を見るために長期追跡試験が重要な場合がある。市販後調査及び/又は長期追跡試験は、小児集団の中でのサブグループに対する安全性及び/又は有効性の情報、あるいは小児集団全体に対する追加情報をもたらすことがある。

2.5 小児患者の年齢区分

年齢区分による小児患者の分類は、ある程度任意に決められるが、例えば下記に示した分類は小児患者で試験デザインを考える上で1つの基準を示すことになる。どのような年齢層で試験及びデータを層別するかを決めるためには、発達生物学(developmental biology)及び発達薬理学(developmental pharmacology)を考慮する必要がある。それ故、小児薬理学の最新知識を臨床試験に反映させるためには柔軟なアプローチが求められる。どの年齢層が臨床試験に適しているかは医薬品の特性に基づき決められ、その妥当性が示されるべきである。

ある医薬品のクリアランス経路が十分に確認され、その経路の個体発生学(ontogeny)が理解されている場合には、薬物動態を評価するための年齢層は、クリアランスが大きく変化する分岐点となる年齢に基づき選択されるであろう。広い年齢層でのデータを収集し、年齢の影響を連続した共変量として解析の方がより適切なこともある。有効性に関しては異なった年齢の小児患者にはそれぞれ異なったエンドポイントが設定されるかもしれない。年齢層が以下に示す年齢区分と一致するとは限らない。小児集団を細かい年齢群に分割することは、臨床試験のために必要な患者数を増加させることになるであろう。長期試験では、小児患者はある年齢域から他の年齢域に移行することもあるので試験デザイン及び解析計画においては、与えられた年齢区分内の患者数の変動をあらかじめ考慮すべきである。

以下は、考えられる1つの分類である。しかしながら、発達(身体的、知的及び社会心理的)に関する問題がいくつかの年齢域に共通していないかを考慮に入れることも必要である。年齢は、「満」で日、月、年を示した。

- ・ 早産児
- ・ 正期産新生児(0から27日)
- ・ 乳幼児(28日から23ヶ月)
- ・ 児童(2歳から11歳)
- ・ 青少年(12歳から16又は18歳)

2.5.1 早産児

早産児を対象とした医薬品の臨床試験には、この集団の病態生理及び治療に対する特異な反応性のために生じる特殊な問題がある。早産児での臨床試験の持つ複雑さと倫理的配慮から、新生児科医と新生児薬理学者の専門的知識を取り入れた注意深い治験実施計画書の必要性が示唆される。成人はもちろん年長の小児患者を対象とした試験であっても、有効性を早産児へ外挿できることは、まずない

であろう。

早産児という年齢区分は、均質な患者群ではない。在胎期間 25 週の体重 500g の新生児と 30 週 1500g の新生児とでは大きな差がある。低出生体重児についても、それが未熟であるか発育遅延であるかにより患者群を区分しなければならぬ。これらの患者で考慮すべき重要事項は以下のとおりである。

- (1) 在胎期間、出生後年齢及び受胎後週齢
- (2) 腎及び肝クリアランス機構の未熟性
- (3) 蛋白結合と置換の問題（特にビリルビン）
- (4) 医薬品の中樞神経系(CNS)への移行
- (5) 早産児に特有な疾患（新生児の呼吸窮迫症候群、動脈管開存症、原発性肺高血圧症）
- (6) 早産児特有の罹病性（壊死性腸炎、脳室内出血、未熟児網膜症）
- (7) 生理学的、薬理学的成熟過程が急速かつ多様であるため長期使用時には投与量を変更する必要があること
- (8) 医薬品及び他の化学物質の経皮吸収

試験デザインで考慮すべきことは以下のとおりである。

- (1) 体重と年齢（妊娠中、出生後）
- (2) 少ない血液量（500g の新生児の血液量は 40mL）
- (3) 1 つの施設における新生児数が限られていること及び各施設間のケアの違い
- (4) 結果の評価の困難性

2.5.2 正期産新生児（0 から 27 日）

正期産新生児は早産児より成熟度は高いが、早産児で述べた生理学的、薬理学的特性の多くが新生児にもあてはまる。水分量及び脂肪量の違い並びに体重に対する体表面積の比が大きいことにより、医薬品の分布容積はより年長の小児患者のそれとは異なっていることもある。血液脳関門は依然として未熟であり、医薬品及び内因性物質（例えばビリルビン）も中樞神経系に浸入し、その結果、毒性が現れることがある。医薬品の経口吸収は、より年長の小児患者に比べ予測が難しい。肝及び腎クリアランスの機序は未熟であり、かつ急速に変化する。出生後最初の一週間は投与量を調節する必要があるであろう。これらの新生児患者においては、低いクリアランスのため医薬品の毒性作用に対する感受性が増大することが多く知られている（例えばクロラムフェニコールによるグレイ症候群）。他方、正期産新生児はある種の有害事象に対しては年長の小児患者より感受性が低下することも知られている（例えばアミノグリコシドによる腎障害）。

2.5.3 乳幼児（28 日から 23 ヶ月）

中樞神経系の成熟、免疫系の発達及び身体の成長が急速な時期である。経口投

与での吸収がより安定するようになる。肝及び腎クリアランスが急速に成熟し続ける。1 から 2 歳までに mg / kg で示される多くの医薬品のクリアランスは成人値を上回る可能性がある。成熟への発達パターンにより特定のクリアランス経路は異なったものとなる。成熟度に関しては多くの場合かなりの個体差がある。

2.5.4 児童（2 歳から 11 歳）

薬物クリアランスのほとんどの経路（肝臓及び腎臓）は成熟しており、クリアランスはしばしば成人値を上回る。薬物クリアランスの変動は、個々の代謝経路の成熟度に依存している可能性がある。医薬品が成長及び発達に及ぼす全ての影響を明確にするための方策を治験実施計画書に明記すべきである。児童は精神運動発達上、重要な発達段階を幾つも経るが、中枢神経系に作用する医薬品により、このような段階が有害な影響を受ける可能性がある。入学並びに知能及び運動能力の向上などが、児童のある種の有効性に関する試験への参加能力に影響を及ぼすこともある。医薬品が児童に与える影響を測定するのに有用な因子として、骨の成長、体重の増加、学校の出席状況や成績が挙げられる。評価対象となる年齢区分のなかでも若年齢層の患者を確保することは重要である。この年齢区分を代表するような患者を募集すべきである。この年齢群の中で年齢による層別化は不要なことが多いが、薬物動態や有効性のエンドポイントに対する考察に基づき、患者を層別化することが適切な場合がある。

思春期の始まりにはかなり多様性があり、比較的女児のほうが早く、通常 9 歳あたりで始まることがある。思春期は薬物を代謝する酵素の見かけ上の活性に影響することがあり、 mg / kg で示される医薬品の中には必要量が大きく減少するものもある（例えばテオフィリン）。場合によっては、思春期前と思春期後の小児患者を対象に、思春期が医薬品に及ぼす影響を特別に評価するのが適切なこともある。思春期発達のタナーステージ(Tanner stages)を記録するか、あるいは思春期の生物学的マーカーを評価し、思春期によるあらゆる潜在的な影響についてデータを検討することが適切な場合もある。

2.5.5 青少年（12 歳から 16 又は 18 歳）

青年期は性的に成熟する期間である。医薬品が性ホルモンの作用を阻害したり、発育を妨げたりする可能性がある。ある種の臨床試験では、妊娠検査や性的活動及び避妊薬使用についての調査が適切であるかもしれない。

思春期は急速な成長を示し、また認知神経系(neurocognitive)が引き続き発達する期間でもある。思春期の開始を遅らせる又は早める医薬品及び疾患は、思春期での急激な成長に多大な影響を与えたり、場合によっては成長パターンを変化させることにより最終的な身長に影響を及ぼすこともある。理性及び感情の漸進的な変化が臨床試験の結果に影響を与える可能性がある。

多くの疾患も思春期のホルモンの変動により影響を受ける（例えば、糖尿病に

おけるインスリン抵抗性の亢進、初潮時のけいれん再発、片頭痛の発症や喘息の増悪時での頻度と重症度の変化)。ホルモンはこのように臨床試験の結果に影響を及ぼすかもしれない。

この年齢群において、青少年は自身の健康と薬物療法に責任を持つことができるようになる。特に医薬品(例えばステロイド)が外見に影響を与える場合には、ノンコンプライアンスは留意すべき問題である。臨床試験ではコンプライアンスの確認が重要である。非処方箋薬の娯楽的使用(recreational use)、酒、タバコについては特に考慮すべきである。

年齢範囲の上限は各国により異なる。コンプライアンスの問題はあるにせよ、成人対象の試験に比較的年齢が高い青少年を含むことは可能であろう。青少年特有の課題を考慮すれば(成人対象の実施計画書又は別の計画書のいずれに含まれるにしても)臨床試験は、こうした特別な集団の治療に関する知識と技術のある施設において実施するのが適切といえる。

2.6 小児試験の倫理的問題

小児集団は脆弱なサブグループである。したがって、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。この項の目的は、小児試験が倫理的に実施されるための枠組みを示すことである。

臨床試験に参加した小児のみならず、その他の小児集団にも有益であるために、臨床試験はその質や得られた結果の解釈が保証されるように適切に計画されなければならない。さらに臨床試験の参加者は、ICH E 6 (GCP4.8.14)で述べられている極めて特別な場合を除き、当該試験から便益が得られることが期待される。

2.6.1 治験審査委員会 / 独立倫理委員会(IRB/IEC)

ICH E 6 で詳述されている IRB / IEC の役割と責務は、被験者保護の立場から重要である。小児集団が参加する実施計画書が審議される際には、小児の倫理、臨床及び心理社会的な問題について精通している IRB / IEC メンバー又は IRB / IEC から依頼された専門家が出席すべきである。

2.6.2 被験者の募集

被験者の募集は、(両)親、法的保護者あるいは被験者に不適切な報酬を与えない方法で行われるべきである。小児の臨床試験において、負担軽減費用が支払われることは認められるであろう。これらについては、いかなるものも IRB / IEC において審議されるべきである。

小児集団で試験が実施される場合、被験者が限定されることに対して妥当な理由がない限り、その国及び試験の対象疾患について人口統計学的に代表される構成員において試験がなされるべきである

2.6.3 インフォームドコンセント及びインフォームドアセント

（両親/法的保護者及び小児被験者からの同意）

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出来ない。それゆえ被験者が、臨床試験に参加することに対して両親もしくは法的保護者が責任を負うことを前提にしている。十分なインフォームドコンセントは各国の法律や規則に従って法的な保護者から得られるべきである。全ての被験者は、彼らが理解できる言葉や用語で臨床試験について可能な限り十分な説明を受けるべきである。もし適切と考えられるのであれば、被験者から臨床試験に参加するための、アセント（法的規制を受けない小児被験者からの同意）を取得すべきである（年齢はIRB/IECや適合する国の法的要求により決定される）。治験への参加を理解できる知的レベルにある被験者は両親/法的保護者とは別に作成されたアセント文書あるいはコンセント文書に本人が署名、年月日を記入すべきである。

すべての場合において被験者本人は、試験の参加を拒否する又は試験からいつでも辞退できる権利について知らされるべきである。苦痛を明確な言葉で表現できない患者においては彼らが過度の苦痛を感じている様子がないか注意を払うべきである。臨床試験から離脱する本人の希望は尊重されなければならないが、重篤あるいは生命を脅かす疾患を対象とした治療目的の試験の中には、治験責任医師や（両）親、法的保護者の立場から考えて、試験に参加しないことが小児患者の福祉を危うくするような状況がありうる。このような場合、小児患者の臨床試験への参加に際しては、両親（法的保護者）から適切なインフォームドコンセントを継続的に取得すべきである。親権から開放された又は成熟した未成年からは自主的なインフォームドコンセントを得ることが可能であろう。

同意取得可能な集団で得られる情報をより脆弱な集団又は本人の同意が得られない集団から得るべきではない。障害者又は施設に入っている小児での臨床試験は、こうした集団に主として見られる特有の疾患や病態を対象とする場合、あるいはこれら小児患者の状態により医薬品の体内動態又は薬力学効果が変化することが予想される場合に限られるべきである。

2.6.4 危険の最少化

治療の価値を明確にする臨床試験がいかに重要で社会的には便益があるとしても、試験に参加した結果、被験者個人としては被害を被ることもありうる。既知の危険を未然に防止したり減らすため、あらゆる努力が払われるべきである。治験責任医師は、臨床試験開始の前に、当該医薬品に関連のあるすべての非臨床、臨床の毒性を十分に知っておくべきである。小児臨床試験での危険性を最少にするには、試験を実施する者は、小児で発現するかもしれない有害事象の評価とそれに対する措置を含めて小児集団での試験について適切に訓練され、経験を有するべきである。

臨床試験を計画する場合、質の高い試験計画であることを保ちながら被験者数を最少にし、試験方法を簡素化するためにあらゆる努力が払われるべきである。予期しない危険が認められた場合、臨床試験を直ちに終了できることを保証する手順を設けるべきである。

2.6.5 苦痛の最少化

侵襲的な方法の繰り返しは、小児患者に苦痛や恐怖心をもたらす可能性がある。小児患者の治療に経験のある治験責任医師によって臨床試験が計画され実施されるなら、苦痛を最小にすることができる。

治験実施計画書及び試験は、特に小児患者を対象にデザインされるべきであり（成人を対象とした治験実施計画書の単なる再利用ではなく）、2.6.1 に記述したとおり I R B / I E C によって承認されるべきである。

臨床試験への参加経験により良い印象を与え、精神的肉体的苦痛を少なくする現実的な配慮として以下の事項が挙げられる。

- ・小児集団及び彼らの年齢に相応した要望の取り扱いに際し、小児診療手技を含んだ知識と技能を有する関係者
- ・年齢に適した家具の設置、遊び道具、運動及び食事
- ・被験者が通常治療を受けている診療所、病院のような安心できる環境での試験の実施
- ・以下のような処置に関する不快さを最少にする方法
 - ・静脈カテーテル留置施行部位での局所麻酔
 - ・採血に際し静脈穿刺を繰り返す代わりに留置カテーテル
 - ・通常の臨床検査の際に治験実施計画で規定した血液検体を採取すること

I R B / I E C は実施計画書毎に血液検体の採取のために、穿刺が何回までなら許容可能か検討すべきであり、また留置カテーテルが長時間の使用により機能しなくなった場合の対応を明確にしておくべきである。患者が試験続行を拒否する権利は、2.6.3 に示した場合を除き、尊重されなければならない。

年齢区分、臨床試験にあたっての留意事項等について倫理面も含めて概説したものであり、小児臨床試験の実施にあたり適用されるものである。

3．ガイダンスの取扱い

本ガイダンスは小児適応開発のための臨床試験の基本的考え方を示したものであり、本ガイダンスを参照することにより小児用医薬品の臨床試験が適切に実施されることを意図したものである。医薬品の開発は薬物の特性や事前に得られた非臨床及び臨床試験結果によって異なるものであり、科学的かつ倫理的な説明が可能であれば、本ガイダンスと異なった方法等を用いることも可能である。

なお、新医薬品の開発を行う場合は、本ガイダンスを参考にして開発の初期段階から小児効能開発について検討することが望まれる。

4．ガイダンスの実施時期

平成13年4月1日以後に開始される小児臨床試験に本ガイダンスを適用する。なお、この通知の施行の日より本ガイダンスに基づいて小児臨床試験を実施することは差し支えない。

(別 添)

小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスに関する質疑応答集 (Q & A)

	質問	回答
1 1.4	「成人の疾患や病態に対する医薬品の開発が行われている段階において、当該医薬品が小児集団で使用されると推定される場合には、小児集団を医薬品の開発計画に組み入れるべきである」とは、小児で使用されると想定される医薬品にはすべて適応されるのか。	基本的には、小児で使用されると推定されるすべての医薬品について、開発計画の中に組み入れるべきである。ただし、疾患の重篤性や医薬品の有効性、安全性および医療現場での必要性を勘案し、医薬品開発全般のなかで総合的に判断することとしている。
2 2.1	「小児臨床試験の計画の時期と方法についての正当性は、初め段階及びその後定期的に規制当局との間で明らかにする必要がある」とあるが、規制当局との相談部門はどこか。 また 2.3.2 に該当する医薬品については「初期の安全性データと有益性の可能性を示す合理的な根拠を示した後、開発を早期に始める」とあるが、具体的な相談時期について示されたい。	規制当局との相談は、医薬品機構での治験相談を利用されたい。医薬品の特性により開発時期は異なるが、2.3.2 に該当する医薬品の場合、成人の安全性データが集積された後に小児治験が開始されるため、遅くとも成人での第 Ⅲ 相試験終了時の治験相談が適切と考えられる。
3 2.3.2	「小児臨床試験の成績は、申請データベースの一部となるべきものである。これが可能でない場合、小児の成績が得られていないことの妥当性を詳細に示すべきである」とあるが、申請資料での記載場所と記載内容を示されたい。	記載場所については特に決められていない。 CTDでは、臨床概括や臨床概要 (3.3.3 部分集団における結果の比較) に小児患者集団に関する記載項目が設定されている。
5 2.6.3	インフォームドアセントとは何か。	本ガイダンス及びGCPにあるとおり、小児が臨床試験に参加することの同意 (インフォームドコンセント) は法的な保護者から得ることとなっている。しかしこの場合であっても小児の人権を尊重し、被験者の理解力に応じて説明を行なうことが必要であ

		<p>り、さらに適切と考えられる被験者からはアセント文書または同意文書への署名と日付の記入が望まれる。</p> <p>（参考）</p> <p>米國小児科学会によるインフォームドアセントの定義：研究対象者として参加する場合、未成年者が与える積極的な合意。但しコンセンストとは同格のものではない。</p>
5 2.6.3	アセントを取得すべき「治験への参加を理解できる知的レベルにある被験者」の年齢を示されたい。	<p>個人の知的成熟度には個人差があり、年齢は特定できない。しかしながら一般的に中学入学以降であれば内容が理解できる年齢と考えられる。</p>
6 2.6.3	Q 5 に該当しない小児治験者に対しての同意説明の考えを示されたい。	<p>「すべての被験者は、彼らが理解できる言葉や用語で臨床試験について可能な限り十分な説明を受ける必要がある」とガイダンス中にも記載されている。</p> <p>概ね 7 歳以上であれば、簡単な説明に対し理解可能と考えられる。しかしながらそれ以下の年齢であっても、臨床試験に関し被験者が理解できるとされる事項があれば説明すべきである。</p>
7 2.6.3	<p>コンセンストとアセントの関係はどのようなになっているのか。</p> <p>コンセンスト取得時であってもアセントが取得できなければ治験は実施できないのか。</p>	<p>代諾者（保護者）からの同意（コンセンスト）とともに被験者本人からアセントも取得した上で治験を開始すべきである。法的規制を受けない小児被験者からの同意であるアセントを取得する年齢について、米國小児科学会を参考（注 1）に、現時点での一応の目安を脚注（注 2）に示した。</p>
8	本ガイダンスと市販直後の安全対策改善案や適応外使用に関する通知との関係を示されたい。	<p>小児での有効性、安全性が確立されていない医薬品については、当ガイダンスに基づいた臨床試験を実施し、用法・用量を設定すべきである。ただし既存薬であって適応外使用の通知（適応外使</p>

		<p>用に係る医療用医薬品の取扱いについて（平成11年2月1日付研第4号、医薬審第104号））に記載された条件に合致する場合は、臨床試験を実施せず信頼できる文献等を用いた申請も可能である。</p> <p>また小児での用法・用量を有する医薬品に対し、その承認時に追加情報が必要と判断された場合には、市販後臨床試験等を実施することとなる。</p>
--	--	---

注1) Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations.

Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics. Pediatrics – 1995 Feb; 95(2): 286-94

注2) コンセントとアセントの関係

	対象	根拠
同意文書（コンセント）	代諾者（法的保護者）	GCP 省令 50 条
アセント文書	小児被験者（概ね中学生以上） ¹⁾	法的根拠なし（IRB・責任医師の判断）
アセント ²⁾	小児被験者（概ね7歳以上） ²⁾	法的根拠なし（IRB・責任医師の判断）

1) アセント文書あるいは同意文書に、同意の署名と年月日を小児被験者本人が記入すべきである。

2) 中学生未満の小児に対してもできる限り小児被験者本人が同意の署名と年月日をアセント文書に記入することが望ましい。

本人からの署名が得られない場合、あるいは文書を用いずに口頭でアセントが取られた場合は、代諾者に署名された同意文書に、本人からアセントが取られたことを記載するべきである。