

小児又は親/法的保護者の一次言語に治験文書の言語が対応していない場合、説明文書を書面で翻訳するか、治験責任医師と親/法的保護者とが治験に関して話し合う間、資格と適切な医学的知識を持った翻訳者が立ち会わなければならない。これらの点も文書化する必要がある（第7項参照）。

説明文書での説明が推奨される項目の一覧：

1. 治験の目的は何か。
2. 私がなぜ選ばれたのか。
3. 私は参加しなければならないか。
4. 私が参加した場合、私に何が起こるか。
5. どのような補償が受けられるか。
6. 私は何をしなければならないか。
7. どのような薬剤が試験されるのか。
8. 診断又は治療の選択肢は何か。
9. 参加により発生する可能性のある不利益及びリスクは何か。
10. 参加した場合に受けるあらゆる治療にはどのような副作用があるか。
11. 放射線に被爆するか。また、どの規則を重視するか。
12. 胎児に危害が及ぶ可能性があるか。
13. 参加により得られる可能性があるベネフィットは何か。
14. 治験が中断した場合、どうなるか。
15. 問題が起こった場合どうなるか。
16. 私が治験に参加することは、秘密にされるか。
17. 私が治験を続けることを望まなければ、どうなるか。
18. 私が治験への参加を中断する場合の選択肢は何か。
19. 私がかかっている一般開業医/かかりつけ医はどのように関与するか。
20. 私の身体から採取されるあらゆる試料は、どのように扱われるか。
21. 遺伝子検査は行われるか。
22. 治験の結果はどのように扱われるか。
23. 試験を主催し、資金提供するのは誰か。
24. 治験を審査したのは誰で、結果はどうであったか。
25. 問い合わせ又は苦情の連絡先。

治験警告カード及び情報カード（治験の基本情報、特に連絡先が記入してある）を、必要に応じて小児及び親/法的保護者に手渡す。

28. 付録4：リスクレベルの例

下表は、治験ために実施される手順のリスク評価の例を示している。本評価は固定的なものではない。なぜなら、小児の状況がリスク評価に影響を及ぼすためである。例えば、既存の中心静脈経路は、採血の疼痛及び侵襲性を減らす、感染及び経路の取り扱いによる過剰な失血のリスクを高める。

いくつかの手順のリスク評価（*の付いた手順を含むが、それらに限定されない）は、そのような状況及び治験での使用背景に非常に大きく依存する。また、リスクレベルはその手順が頻繁であるほど、また影響を受ける/曝露する器官が障害されやすいほど高い。下表に提示した分類は、手順を1回又は極まれに使用した場合である。これらの例は、専門家によって実施されることを前提とする。

リスクなし又は最小リスク	最小リスクよりやや高リスク	最小リスクよりかなり高リスク
- 問診	- 腔内カテーテル又は恥骨上カテーテルによる採尿	- 心臓カテーテル法
- 臨床検査	- 動脈穿刺	- 内視鏡検査
- 発育測定	- 臍カテーテル	- 生検
- タナー分類	- pH測定	- 治療の一部として実施される手術又は標準手術手技の変更
- 行動試験	- 経鼻胃管の挿入と使用	- 鎮静
- 心理テスト*	- 経皮酸素又は二酸化炭素分圧モニタリング	- 麻酔
- QOL評価	- 刺激を用いる電気生理学的測定	- 全身鎮痛
- 静脈穿刺*	- 運動負荷試験（エルゴメトリー、エルゴスパイロメトリー）	- 低血糖検査
- 踵穿刺*	- 肺拡張法（raised volume technique）を用いる肺機能検査（幼児）	- 不安定同位体の使用
- 指穿刺*	- 末梢静脈経路	- PET スキャン
- 皮下注射	- ポリソムノグラフィー	
- バッグによる採尿*	- 絶食（食事1回分以上）。	
- 呼気凝集液採取	- 脊髄穿刺	
- 唾液又は痰の採取	- 骨髄穿刺	
- 体毛試料の採取	- MRI スキャン	
- 治療の一部として身体から除去された組織の採取*	- デジタル増幅胸部又は四肢 X線検査以外の X線検査	
- 局所鎮痛*	- CT スキャン*	
- 検便	- DEXA 法による X線骨密度測定	
- 生体インピーダンス測定	- 造影剤の使用	
- 経皮酸素飽和度モニタリング（パルスオキシメトリー）*	- 穿刺術	
- 血圧モニタリング	- 皮膚パンチ生検	
- 脳波検査	- 気道又は皮膚の過敏性誘発試験	
- 心電図検査		
- 視力又は聴力検査		
- 検眼鏡検査		
- 鼓膜聴力検査		
- 肺機能検査（最大流量、呼気NO、肺活量測定）		
- 経口ブドウ糖負荷試験		
- 超音波スキャン		
- デジタル増幅胸部又は四肢 X線検査*		
- 安定同位体検査		

29. 参考文献

29.1 一般ガイダンス

- Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Biomedical Research (Strasbourg 2005)
<http://conventions.coe.int/treaty/en/treaties/html/195.htm>
- Charter of Fundamental Rights of the European Union (2000)
http://www.europarl.europa.eu/charter/default_en.htm
- Clinical investigation of medicinal products in the paediatric population. ICH E11. CPMP/ICH/2711/99. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/271199EN.pdf>
- Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine. European Treaty Series – No 164. Oviedo, 4 IV 1997
- EuroSOCAP-Project: European Guidance for Healthcare Professional on Confidentiality and Privacy in Healthcare (2006)
<http://www.eurosocap.org/Downloads/European-Guidance-for-Healthcare-Professionals-on-Confidentiality-and-Privacy-in-Healthcare.pdf>
- Gill D. Ethical principles and operational guidelines for good clinical practice in paediatric research. Recommendations of the Ethics Working Group of the Confederation of European Specialists in Paediatrics (CESP). *Eur J Pediatr* 2004; 163: 53-57
- Mason S, Megone C. *European Neonatal Research: Consent, Ethics Committees, and Law*. Ashgate, Aldershot 2001.
- United Nations High Commissioner for Human Rights: Convention on the Rights of the Child (20/11/1989). <http://www.ohchr.org/english/law/pdf/crc.pdf>
- UNESCO. Universal Declaration on Bioethics and Human Rights (2005)
http://portal.unesco.org/en/ev.php-URL_ID=31058&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html
- World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Revision 2004. <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>

29.2 倫理に関する国のガイダンス

- American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations. *Pediatrics* 1995; 95: 286-294
- Ethical conduct of clinical research involving children. MJ Field and R Behrman Eds. Institute of Medicine. 2004. The National Academies Press. <http://www.nap.edu/catalog/10958.html>
- FDA. Additional safeguards for children in clinical investigation of FDA-regulated products (21 CFR 50.53). *Federal Register* 2001; 66: 20589-20600
- FDA. Regulations requiring manufacturers to assess the safety and effectiveness of new drugs and biologicals products in pediatric patients. *Federal Registrar* 1998; 63: 66631-72
- Health Canada Therapeutic products Directorate. Draft Guideline on “Inclusion of pediatric subjects in clinical trials”. <http://www.hc-sc.gc.ca/>
- MRC Ethics Guide. Medical research involving children. November 2004.
<http://www.mrc.ac.uk/Utilities/Documentrecord/index.htm?d=MRC002430>
- Royal College of Paediatrics and Child Health: Ethics Advisory Committee. Guidelines for the

ethical conduct of medical research involving children. *Arch Dis Child* 2000; 82: 177-182

29.3 小児を対象とする研究及び臨床試験

- Braunholtz D A, Edwards S J, Lilford R J. Are randomized clinical trials good for us (in the short term)? Evidence of a "trial effect". *J Clin Epidemiol* 2001; 54: 217-224
- Freedman B. Equipoise and the ethics of clinical research. *N Engl J Med* 1987; 317: 141-145
- Glantz LH. Research with children. *Am J Law* 1998; 24: 213-44
- Kopelman L. Pediatric research regulations under legal scrutiny. *L Law Med Ethics* 2002; 30: 38-49
- Phillips B. Towards evidence based medicine for paediatricians. *Arch Dis Child* 2004; 89: 286-290
- Schreiner M. Paediatric clinical trials: redressing the imbalance. *Nature Reviews* 2003; 2: 949-961
- Shirkey HC. Therapeutic orphans. *J Pediatr* 1968; 72: 119-20
- Smyth R L, Weindling A M. Research in children: ethical and scientific aspects. *Lancet* 1999; 354 S2: 2124
- Steinbrook R. Testing medications in children. *N Engl J Med* 2002; 347: 1462-1470
- Wendler D, Forster H. Why we need legal standards for pediatric research. *J Pediatr* 2004; 150: 153

29.4 同意及びアセント

- De Lourdes Levy M, Larcher V, Kurz R: Informed consent/assent in children. Statement of the Ethics Working Group of the Confederation of European Specialists in Paediatrics (CESP). *Eur J Pediatr* 2003; 162: 629-633
- Harth S C, Thong Y H. Parental perceptions and attitudes about informed consent in clinical research involving children. *Soc Sci Med* 1995; 41: 1647-1651
- Rossi WC, Reynolds W, Nelson RM. Child assent and parental permission in pediatric research. *Theor Med Bioeth* 2003; 24: 131-148
- Rothmier J D, Lasley M V, Shapiro G G. Factors influencing parental consent in pediatric clinical research. *Pediatrics* 2003; 111: 1037-1041
- Singhal N, Oberle K, Burgess E, Huber-Okraïneec J. Parents' perception of research with newborns. *J Perinatol* 2002; 22: 57-63
- Susman EJ, Dorn LD, Fletcher JC. Participation in biomedical research: the consent process as viewed by children, adolescents, young adults, and physicians. *J Pediatr* 1992; 121: 547-552
- Tait AR, Voepel-Lewis T, Malviya S. Factors that influence parents' assessments of the risks and benefits of research involving their children. *Pediatrics* 2004; 113: 727-32
- Van Stuijvenberg M, Suur M H, de Vos S et al. Informed consent, parental awareness and reasons for participating in a randomised controlled study. *Arch Dis Child* 1998; 79: 120-125
- Weithorn LA, Scherer DG. Children involvement in research participation decisions: Psychological considerations. In: Grodin MA, Glantz LH (eds) *Children as research subjects: Science Ethics and Law*. New York: Oxford University Press 1994; 133-179
- Weithorn LA. Children's capacities to decide about participation in research. *IRB*; 1983; 5: 1-5
- Zupancic JA, Gillie P, Streiner DL, Watts JL, Schmidt B. Determinants of parental authorization for involvement of newborn infants in clinical trials. *Pediatrics* 1997; 99: E6

29.5 新生児を対象とする臨床試験

Allmark P, Mason S, Gill AB, Megone C. Is it in a neonate's best interest to enter a randomised controlled trial? *J Med Ethics*. 2001; 27: 110-113

Allmark P, Mason S, Gill AB, Megone C. Obtaining consent for neonatal research. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: F166-F167

Dalla-Vorgia P, Mason S, Megone C, Allmark P, Bratlid D, Gill AB, Morrogh P, Plomer A, Reiter-Theil S. Overview of European legislation on informed consent for neonatal research. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 84: F70-F73

Schmidt B, Gillie P, Cano C, Roberts J, Roberts R. Do sick newborn infants benefit from participation in a randomized clinical trial? *J Pediatr* 1999; 134: 130-131

Stenson B J, Becher J-C and McIntosh N. Neonatal research: the parental perspective. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.*, Jul 2004; 89: F321 - F324

29.6 プラセボの使用

March J, Kratochvil C, Clarke G, Beardslee W, Derivan A, Emslie G, et al. AACAP 2002 Research Forum: Placebo and alternatives to placebo in randomized controlled trials in pediatric psychopharmacology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43: 1046-1056

EMA/CPMP Position statement on the use of placebo in clinical trials with regard to the revised Declaration of Helsinki. EMA/17424/01, 2001.

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pos/1742401en.pdf>



**COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
(CHMP)**

**GUIDELINE ON THE ROLE OF PHARMACOKINETICS IN THE DEVELOPMENT OF
MEDICINAL PRODUCTS IN THE PAEDIATRIC POPULATION**

DRAFT AGREED BY EFFICACY WORKING PARTY	January 2005
ADOPTION BY CHMP FOR RELEASE FOR CONSULTATION	February 2005
END OF CONSULTATION (DEADLINE FOR COMMENTS)	August 2005
AGREED BY EFFICACY WORKING PARTY	11 April 2006
ADOPTION BY CHMP	28 June 2006
DATE FOR COMING INTO EFFECT	01 January 2007

KEYWORDS	<i>children, extrapolation, dose finding, maturation, age</i>
-----------------	---

GUIDELINE ON GUIDELINE ON THE ROLE OF PHARMACOKINETICS IN THE DEVELOPMENT OF MEDICINAL PRODUCTS IN THE PAEDIATRIC POPULATION

TABLE OF CONTENTS

EXECUTIVE SUMMARY	3
1. INTRODUCTION (BACKGROUND)	3
2. SCOPE	3
3. LEGAL BASIS	4
4. MAIN GUIDELINE TEXT	4
4.1 USE OF PHARMACOKINETICS IN PAEDIATRIC DRUG DEVELOPMENT	4
4.2 STUDY DESIGN	5
4.2.1 <i>Age classification</i>	5
4.2.2 <i>Specific considerations for preterm and term newborn infants, infants and toddlers</i>	6
4.2.3 <i>Specific considerations in children</i>	6
4.2.4 <i>Specific considerations for adolescents</i>	6
4.2.5 <i>The choice of control group</i>	6
4.2.6 <i>Population pharmacokinetics</i>	6
4.2.7 <i>Interactions</i>	7
4.2.8 <i>Special populations: impaired organ function and pharmacogenetics</i>	7
4.3 DATA ANALYSIS	7
4.3.1 <i>Parameter Estimation</i>	7
4.3.2 <i>Presentation of results</i>	7
4.4 DEVELOPMENT OF DOSING RECOMMENDATIONS	8
4.5 LABELLING	8

EXECUTIVE SUMMARY

This guideline provides advice on the use of pharmacokinetic studies in paediatric drug development and on methodological issues concerning pharmacokinetic studies in paediatric patients

1. INTRODUCTION (background)

An application for paediatric use of a medicinal product should include sufficient information to establish efficacy and safety. Paediatric patients have the same right to well investigated therapies as adults. There are, however, several reasons why it is more difficult to study a medicinal product in paediatric patients, particularly in very young patients. Hence, it is often unrealistic to expect the applicant to fully demonstrate efficacy and safety in paediatric patients in clinical studies. In such a situation pharmacokinetic data may be used to extrapolate efficacy and/or safety from data obtained in adults or in paediatric age groups other than the age groups applied for.

Special consideration is often necessary when performing pharmacokinetic studies in paediatric patients and it is important that the pharmacokinetic information available is presented and used in an optimal manner. A specific feature of very young paediatric patients is rapid maturation of organ functions important for drug absorption, distribution, and elimination. Therefore changes in dose may be necessary for a patient over time, based on individual maturation.

It should be recognised that documenting a drug for paediatric use involves a multitude of choices and that, at present, knowledge and experience in this field is limited. Sponsors are encouraged to explore new approaches in the development of drugs for the paediatric population.

It is the objective of this document to provide recommendations in the following areas:

- Use of pharmacokinetics and pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships (PK/PD) in efficacy and safety assessments
- Study design: stratification for age, specific age-related considerations, control groups
- Data analysis, presentation and evaluation of the results
- Description of the results in the Summary of Product Characteristics

2. SCOPE

This document should be read in conjunction with Directive 2001/83/EC, as amended, and all other pertinent elements outlined in current and future EU and ICH guidelines and regulations especially those on:

- Clinical Investigation of medicinal products in the paediatric population (CPMP/ICH/2711/99)
- Pharmacokinetic Studies in Man (Notice to Applicant, Vol 3C, C3a, 1987)
- Investigation of Chiral Active Substances (Notice to Applicant, Vol 3C, C29a, 1993)
- The Investigation of Drug Interactions (CPMP/EWP/560/95)
- Modified Release Oral and Transdermal Dosage Forms: Section II (Pharmacokinetic and Clinical Evaluation) (CPMP/EWP/96)
- The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98)
- Note for guidance on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired renal function CPMP/EWP/225/02
- Validation of Analytical Procedures (ICH topic Q2A and Q2B)
- Structure and Content of Clinical Study Reports (ICH topic E3)
- Good Clinical Practice (ICH topic E6)
- General Considerations for Clinical Trials (ICH topic E8)

This document is intended to assist applicants during development of medicinal products for paediatric patients.

3. LEGAL BASIS

This guideline applies to all new Marketing Authorisation Applications for human medicinal products submitted in accordance with Art. 8(3) of Directive 2001/83/EC as amended.

This guideline has to be read in conjunction with the Introduction and general principles paragraph (4) and Part I, Module 5 of the Annex I to Directive 2001/83 as amended.

4. MAIN GUIDELINE TEXT

4.1 Use of pharmacokinetics in paediatric drug development

Pharmacokinetic information may be used to extrapolate clinical efficacy and safety from adult to paediatric patients as well as between paediatric patients of different ages. Different approaches may be taken and the applicant should justify the choice of strategy.

The relevance of efficacy data obtained in adults for the paediatric population for systemically acting drugs depends on a number of factors such as the aetiology and course of the disease, as well as the mechanism of action of the drug in adult and paediatric patients. Provided that data from adults are considered relevant, pharmacokinetic information can be used to extrapolate efficacy to the paediatric population.

- If similar exposure in adult and paediatric patients can be assumed to produce similar efficacy, pharmacokinetic data alone can be used to extrapolate efficacy.
- If a similar relationship between concentration and clinical efficacy cannot be assumed, paediatric PK/PD (biomarker) data can be used to extrapolate efficacy. In this case, the predictability of the biomarker should have been documented. If this has been performed in adults only, its value for the paediatric population should be adequately justified. Evaluation of the PK-PD relationship in dose-ranging studies or multiple dose level studies is encouraged, as such information may be very valuable for dose-selection.

The same approaches may be used when extrapolating efficacy between paediatric age groups.

Further information on how pharmacokinetics can be used for efficacy extrapolations is available in several of the separate EWP guidance documents for specific indications.

The paediatric development program is often restricted in terms of the number of patients included. Therefore, the safety assessment for systemically as well as locally acting drugs often has to be extrapolated from data obtained in adults or from a different target group within the paediatric population. However, the underlying assumption, that the exposure-adverse event relationship is similar in adults and paediatric patients, should be recognised. The possibility of a marked difference in incidence of side effects should be discussed, taking into account the preclinical and clinical pharmacology of the drug and, if possible, known effects of substances with a similar pharmacological profile.

Even if clinical efficacy and safety have been sufficiently documented for the paediatric population as a group, the clinical studies may not have sufficient power to detect differences in efficacy and safety in sub-groups within the studied age interval. Pharmacokinetic data will then be important for identification of sub-groups in which the exposure differs from the overall study population to a clinically relevant extent.

Pharmacokinetic information from one indication can be extrapolated to another indication if it can be assumed that the diseases and commonly used concomitant medications are not affecting the pharmacokinetics of the drug.

In addition, recognising the methodological and ethical difficulties with pharmacokinetic studies in the paediatric population, it may be possible to obtain such knowledge from other drugs. For example, information on the pharmacokinetics in various age groups for a drug excreted solely through renal

filtration may partly or entirely be based on drugs with similar pharmacokinetic and chemical characteristics.

Bioequivalence studies for bridging paediatric clinical documentation between two formulations should preferably be performed in adults, but the applicant should justify that the study results can be extrapolated to the paediatric population. If there are reasons to believe that the absorption from a formulation may be significantly different in certain paediatric age-groups, supportive data in the paediatric population may be needed.

The exposure of active substances in paediatric patients should be discussed in comparison with exposures in preclinical studies, including juvenile toxicity studies if available.

4.2 Study design

The design of pharmacokinetic and PK/PD studies in paediatric patients should be based on a number of factors including the known pharmacokinetic characteristics (dose- and time-dependency of pharmacokinetics, route of elimination, presence of active metabolites, protein binding, etc), route of administration, therapeutic index, paediatric group investigated, possibility to collect blood samples, sensitivity of the analytical method, method for the pharmacokinetic data analysis, desired use of the pharmacokinetic data, etc. Hereafter some particular aspects of study design and methodology in paediatric pharmacokinetic and PK/PD studies will be discussed. Information from other sources, on organ maturation and/or on paediatric pharmacokinetics of drugs with similar pharmacokinetic properties (hepatic extraction ratio, enzymes involved in main metabolic pathway(s), mode and extent of renal excretion, etc), can be used when designing the study. Two alternative approaches can be taken:

- The first approach focuses on inclusion of paediatric patients in the age of particular importance. Depending on the therapeutic index of the drug and available data from additional sources, the study may focus on age interval(s) where the most noticeable difference in exposure compared to the reference population is expected. It may be possible to exclude (or minimise the number of) patients in certain age intervals, where a reliable prediction of the pharmacokinetics can be made.
- In the second approach, which is the most common, the pharmacokinetic data should cover and be evenly distributed over the whole target age range intended for treatment. If feasible, effort should be made to balance the study population for factors predicted to affect the pharmacokinetics of the specific drug e.g. age/weight, renal or hepatic function or disease state, etc. The number of paediatric patients should be sufficient to give an appropriate estimate of the inter-individual variability in each sub group.

For ethical reasons, paediatric pharmacokinetic studies are often performed in patients who may potentially benefit from the treatment. The design of pharmacokinetic studies performed should reflect the information needed for an adequate assessment of efficacy and/or safety.

If there are pharmacologically active metabolites significantly contributing to the efficacy or safety, the pharmacokinetics of such metabolites should be studied, unless it may be assumed that the exposure ratio of metabolite to parent drug is similar to the ratio in the “reference age group”. Blood sampling may be difficult and the number of samples is usually limited, especially in younger age groups. Effort should be put into optimising study design and use of the available data as well as further developing the analytical methods to allow for small sample volumes to be used. If a medicinal product is not metabolised and elimination is predominantly renal, or if the drug is partly eliminated through renal excretion in a dose-linear fashion, data on urinary excretion may be used to describe elimination capacity.

4.2.1 Age classification

The following age classification is suggested in the ICH and CPMP guidelines: preterm newborn infants, term newborn infants (0 – 27 days), infants and toddlers (28 days – 23 month), children (2 – 11 years) and adolescents (12 to 17 years). Some specifically important issues related to pharmacokinetic studies in each of these age groups are described below. It should be noted that this classification is used to discuss characteristics of the paediatric population in different developmental

stages. Some age classes are wide and include a large range of maturation levels. The identification of which age range to study should be medicinal product-specific and justified. The assessment of efficacy and safety should not be based on the specific age classes *per se*, but on the available documentation within the studied age range. In addition to age, the classification of the population may be based on other variables such as gestational age, renal function, metabolic function etc.

4.2.2 Specific considerations for preterm and term newborn infants, infants and toddlers

These groups present the largest pharmacokinetic challenges. Rapid developmental changes in absorption, distribution, metabolism and excretion, combined with all possible disease processes that might interfere with the developmental changes, necessitate a study design that is tailored to these populations. It is important to consider that there may be large pharmacokinetic and pharmacodynamic differences among preterm infants and within infants over time, depending on their gestational or post-conceptual age (gestational age + postnatal age). It is highly recommended that effort is put into finding markers correlated to maturation-related changes in pharmacokinetics, making individualisation of the dose possible between individuals, as well as within an individual over time. Therefore, it is advisable to include factors such as gestational age, postnatal age, birth and body weight, renal function, S-albumin, concomitant medication, other diseases, etc, in pharmacokinetic studies within the paediatric population. The possibility of therapeutic monitoring of the drug should be considered. Determining the protein binding of highly bound drugs and active metabolites should be considered when studying newborns.

4.2.3 Specific considerations in children

This group consists of children aged 2-11 years. The pharmacokinetics in children aged 2-4 years is probably the least predictable within this group. With increasing knowledge about liver maturation at the enzyme level, further extrapolations might be possible based on the relationship between liver and body weight, especially in the older children. The onset of puberty differs markedly between individual children (see 4.2.4).

4.2.4 Specific considerations for adolescents

The pharmacokinetics in adolescent patients is often similar to the pharmacokinetics in adults. In many cases, limited confirmatory pharmacokinetic data are sufficient in this group. Monitoring the onset of puberty could be considered if it is suspected that inter-individual variability in maturation may be of importance for individualising the dose. Stratification of the patient group according to sex could also be considered in case gender differences are expected.

4.2.5 The choice of control group

The drug exposure of the control (reference) group should reflect the exposure of the population for which clinical efficacy and safety has been documented. If no differences in study specific factors are expected to influence the results, e.g. bio-analytical methods or study conditions, then a historical control group can be used. The choice of historical controls should be justified and the relevance should be discussed. The historical control group should be pre-specified and of sufficient size (e.g. pooled pharmacokinetic data of adequate quality from phase II and III trials).

4.2.6 Population pharmacokinetics

Population pharmacokinetic analysis, using non-linear mixed effects models, is an appropriate methodology for obtaining pharmacokinetic information in paediatric trials both from a practical and ethical point of view. Mean and variances are estimated and information from all individuals is merged making it possible to use sparse sampling schemes. Both parametric and non-parametric estimation methods can be considered depending on the underlying distributions of the parameters.

The population approach may replace conventionally designed pharmacokinetic studies with rich sampling. Simulations or theoretical optimal design approaches, based on prior knowledge (see Section 2), should be considered as tools for the selection of sampling times and number of subjects.

A population approach offers the possibility of estimating the typical pharmacokinetics in the population and quantifying variability components, i.e., noise (residual error) and variability due to

real biological differences between individuals (inter-individual variability), simultaneously. Inter-occasion variability can be estimated if observations are available from more than one occasion. Patient specific characteristics (covariates) can be included to explain variability between and within individuals. The use of statistical as well as clinical significance criteria for the covariate inclusion is recommended.

Adult data may be used as prior information and may be included in the analysis as long as the predictions in children are satisfactory.

4.2.7 Interactions

Conventional interaction studies are not expected to be performed in children. The interaction data can often be extrapolated from adults. However, in younger children, where the liver is not fully developed, data on interactions may be more difficult to estimate by extrapolation. The applicant should discuss whether an extrapolation of the interaction data from adults to the paediatric target age group is adequate. If differences in enzyme contribution/mode of elimination or protein binding are expected, the consequences should be discussed. In these cases, the effect of common concomitantly used drugs and vice versa could possibly be studied in population PK analyses, taking into account the limitations of the analysis in these aspects. If unexpected interactions are observed, or if detailed information is needed to recommend dose-adjustments, further supportive studies may be needed. Such studies may be of conventional design but may also be model-based using sparse sampling. Data on urinary excretion can be used in place of or in supplement to plasma samples.

4.2.8 Special populations: impaired organ function and pharmacogenetics

As mentioned in section 4.2.7, the impact of a reduced drug elimination through a specific pathway may be different in young children as compared to adults, depending on the degree of maturation of the drug eliminating organs. Therefore the effect of genetic polymorphisms in genes coding for drug metabolising enzymes, as well as hepatic or renal impairment on the pharmacokinetics within the paediatric age group, may be different from the effect in adults.

The applicant should discuss the need for separate paediatric recommendations in the SPC. If needed and feasible, the effect of these factors should be investigated. This could be performed using population pharmacokinetic analysis.

4.3 Data analysis

The primary intent of the data analysis is:

- Estimation of pharmacokinetic parameters
- Evaluation of the relationship between different covariates and the pharmacokinetic parameters
- Development of dosing recommendations

4.3.1 Parameter Estimation

Plasma concentration data (and urinary excretion data if collected) should be analysed to estimate parameters describing the pharmacokinetics of the drug and its active metabolites. The choice of pivotal pharmacokinetic parameters to be used in dosage adjustment strategies should be justified by considering knowledge available on the concentration-effect and concentration-toxicity relationships. The parameters can be estimated using either non-compartmental analysis or a model-dependent approach, for example non-linear mixed effects models.

4.3.2 Presentation of results

The data presentation should enable assessment of variability at different maturational stages and facilitate the identification of cut-off points for posology adjustments. If a conventional non-compartmental analysis has been performed, the results should be presented as descriptive statistics (e.g. mean, SD, range, median) of pharmacokinetic parameters in different age groups, as well as graphical description of the relationship between different covariates (e.g. age, body weight, BSA etc) and individual observed pharmacokinetics parameters.

The pharmacokinetic parameters of interest are usually AUC, C_{max} , C_{min} , CL, $t_{1/2}$ or time over an established effective drug concentration. Potential differences in protein binding should be considered.

If population pharmacokinetic analysis has been undertaken, a prospectively defined analysis plan, a detailed description of the data, the methodology used, the model selection criteria and an overview of the main model development steps (run record) should be included. Proper graphical diagnostics (goodness of fit, parameter distributions, etc.) should be included wherein any stratification by age/maturation, relevant descriptors of size, etc, should be visible. Typical parameter estimates with precision (standard error or confidence intervals) should be presented. Influence of relevant descriptors of size and age/maturation, etc, on relevant pharmacokinetic parameters should also be presented graphically. Proper model validation should be undertaken.

4.4 Development of dosing recommendations

The aim is to develop dosing recommendations that will ensure that the patients will obtain an exposure which is considered effective and safe. This should be based on information available on PK/PD relationships, or conventional documentation of exposure *vs.* efficacy and safety in the reference group and paediatric population. Target criteria should specify what change in exposure would justify a posology adjustment. The target criteria should be justified and based on the main concern (adverse events or lack of efficacy) for the specific product. Comparisons of the exposure in the paediatric population, with the exposure in the reference group associated with satisfactory efficacy and safety, should take into account that the clinical studies most probably have not been powered to detect statistically significant differences in efficacy and safety at the extreme ends of the exposure range.

If steady state plasma concentrations have not been determined at the recommended doses simulations of the predicted exposure during treatment should be provided. The simulations should include graphical description of concentration over time and the predicted variability in the population. Graphical descriptions of observed or predicted relevant steady state exposure parameters versus age, weight or other suitable covariates, including appropriate measures for variability, should also be presented. If the half-life of the drug is very long, which may be the case in the newborn, and a fast onset of action is needed, the possibility of a loading dose should be considered.

Dosing recommendations, including the covariate used for dosing, such as age, weight, body surface area or renal function, etc, should be based on the above analysis rather than the age range set

in the inclusion criteria of the clinical studies. The choice of covariate used in the dose-recommendations should be carefully considered. If dosing by bodyweight is considered, the risk of overexposure in overweight children and the frequency of overweight children in the patient population should be considered. The study population that forms the basis for the dosage recommendation should be large enough to reflect the inter-subject variability. This is of most importance in the ages where the pharmacokinetics is more difficult to predict, i.e., usually the lower part of an age range.

4.5 Labelling

The pharmacokinetic data for the different age groups should be presented in section 5.2 (Pharmacokinetic Properties) of the summary of product characteristics (SmPC), including existing information on the effects of covariates on the pharmacokinetics of the drug. The dosing recommendations in the paediatric population should be given under 4.2 (Posology) of the SmPC.



欧州医薬品庁

ロンドン、2006年6月28日

Doc. Ref. EMEA/CHMP/EWP/147013/2004

訂正

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE

医薬品委員会 (CHMP)

GUIDELINE ON THE ROLE OF PHARMACOKINETICS IN THE DEVELOPMENT OF MEDICINAL PRODUCTS IN THE PAEDIATRIC POPULATION

(小児集団における医薬品開発での薬物動態の役割に関するガイドライン)

有効性作業部会合意案	2005年1月
CHMPによる発効承認	2005年2月
パブリック・コメント収集の終了 (期限)	2005年8月
有効性作業部会合意最終案	2006年4月11日
CHMPによる発効承認	2006年6月28日
発効日	2007年1月01日

キーワード	小児、外挿、用量設定、成熟度、年齢
-------	-------------------

7 Westferry Circus, Canary Wharf, London, E14 4HB, UK

Tel. (44-20) 74 18 84 00 Fax (44-20) 74 18 86 13

電子メール: mail@emea.europa.eu <http://www.emea.europa.eu>

©欧州医薬品庁、2008年。出所を表明することを条件に、複製を許可する。

**GUIDELINE ON GUIDELINE ON THE ROLE OF PHARMACOKINETICS IN THE
DEVELOPMENT OF MEDICINAL PRODUCTS IN THE PAEDIATRIC
POPULATION**

小児集団における医薬品開発での薬物動態の役割に関するガイドライン

目次

要旨.....	343
1. 緒言（背景）.....	343
2. 範囲.....	343
3. 法的根拠.....	4
4. 本文.....	4
4.1 小児用医薬品開発における薬物動態の活用.....	4
4.2 試験デザイン.....	5
4.2.1 年齢分類.....	6
4.2.2 早産児、正期産新生児、乳幼児について特に考慮する事項.....	6
4.2.3 児童について特に考慮する事項.....	7
4.2.4 青少年について特に考慮する事項.....	7
4.2.5 対照群の選定.....	7
4.2.6 母集団薬物動態法.....	7
4.2.7 相互作用.....	8
4.2.8 特殊な集団：器官の機能障害及び薬理遺伝学的形質.....	8
4.3 データ解析.....	8
4.3.1 パラメータの推定.....	8
4.3.2 結果の提示.....	9
4.4 推奨用量の探索.....	9
4.5 表示.....	10

要旨

本ガイドラインでは、小児用医薬品開発における薬物動態試験の活用、及び小児患者を対象とする薬物動態試験法の問題について助言を行う。

1. 緒言（背景）

小児における医薬品使用に関する承認申請書は、有効性及び安全性を確認するために十分な情報が含まれなければならない。小児患者は、成人と同様に十分に試験された治療を受ける権利を有する。しかし、小児患者、特に非常に若い患者では、医薬品の臨床試験の実施が困難となる理由がいくつかある。よって、臨床試験で小児患者における十分な有効性及び安全性データを収集することを申請者に期待するのは、非現実的である場合が多い。このような状況では、薬物動態データを用いて、成人又は申請対象年齢層以外の年齢層の小児から、有効性や安全性を外挿してもよい場合がある。

小児患者を対象とする薬物動態試験を実施する場合、小児特有の留意事項を考慮しなければならない場合が多く、利用可能な薬物動態情報を最適な方法で提示し、活用することが重要である。非常に若い小児患者に特異的な特徴は、薬物の吸収、分布、及び排泄にとって重要な器官の機能の急速な成熟である。したがって、患者個々の成熟度に基づく用量の経時的変更が必要となる場合がある。

小児に使用する薬剤について文書を作成する方法には、多くの選択肢があり、現在では本分野における知識及び経験は限られていることを認識する必要がある。治験依頼者は、小児用の薬剤開発において、新たなアプローチを探索することが望ましい。

本文書の目的は、以下の分野について提言を行うことである。

- 有効性及び安全性評価における薬物動態及び薬物動態-薬力学関係（PK/PD）の使用
- 試験デザイン：年齢による層別化、特定の年齢層に関わる留意事項、対照群
- データ解析、結果の提示及び評価
- 添付文書への結果の記載

2. 範囲

本文書は、修正Directive 2001/83/EC、並びに特に現行及び将来のEU及びICHのガイドライン及び規則に記載された以下の事項に関する他の全ての関連文書と併せて読むこと。

- Clinical Investigation of medicinal products in the paediatric population (CPMP/ICH/2711/99)
- Pharmacokinetic Studies in Man (Notice to Applicant, Vol 3C, C3a, 1987)
- Investigation of Chiral Active Substances (Notice to Applicant, Vol 3C, C29a, 1993)
- The Investigation of Drug Interactions (CPMP/EWP/560/95)
- Modified Release Oral and Transdermal Dosage Forms: Section II (Pharmacokinetic and Clinical Evaluation) (CPMP/EWP/96)
- The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98)

- Note for guidance on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired renal function CPMP/EWP/225/02
 - Validation of Analytical Procedures (ICH topic Q2A and Q2B)
 - Structure and Content of Clinical Study Reports (ICH topic E3)
 - Good Clinical Practice (ICH topic E6)
 - General Considerations for Clinical Trials (ICH topic E8)
- 本文書は、小児患者用の医薬品を開発する申請者を支援することを目的とする。

3. 法的根拠

本ガイドラインは、修正Directive 2001/83/ECの第8条(3)に従い提出されるヒト用医薬品の新たな販売承認申請全てに適用される。

本ガイドラインは、修正 Directive 2001/83 の付属書 I の緒言及び一般原則の paragraph (4)並びにパート 1、モジュール 5 と併せて読むこと。

4. 本文

4.1 小児用医薬品開発における薬物動態の使用

薬物動態情報を用いて、臨床的有効性及び安全性を成人から小児患者へ、また同様に年齢の異なる小児患者間で外挿してもよい。様々なアプローチを取ることができるため、申請者は選定する戦略の正当性を示さなければならない。

全身作用薬について、成人で得られた有効性データが小児集団でどの程度有効であるかは、疾患の原因及び経過といった多数の因子、並びに成人患者と小児患者での薬剤の作用機序に依存する。成人で得られたデータが有効であるとみなされた場合、薬物動態情報を用いて有効性を小児集団に外挿可能な場合もある。

- 成人患者と小児患者で、同程度の曝露量により同程度の有効性成績を得ることが可能である場合には、薬物動態データのみを用いて有効性を外挿可能であろう。
- 濃度と臨床的有効性との関係が小児・成人間で同様と考えられない場合は、小児の PK/PD (バイオマーカー) データを用いて有効性を外挿することが可能であろう。この場合、バイオマーカーの予測性が証明されていなければならない。これが成人についてのみ証明されている場合、小児集団におけるバイオマーカーの妥当性を十分に検討する必要がある。用量設定試験又は複数の用量レベルを有する試験で、PK/PD 関係を評価することが望ましい。これらの情報は、用量選択に非常に有用と考えられる。

小児年齢層間で有効性を外挿する場合にも、同じアプローチを用いることができる。

有効性の外挿に薬物動態をどう用いるかに関する詳細な情報は、有効性作業部会 (EWP) による疾患別ガイドラインのいくつかに記載されている。

小児を対象とする開発計画では、組入れ患者数が少ない場合が多い。したがって、全身又は局所作用性の薬剤の安全性評価は、成人及び小児集団内の異なる標的集団で得られたデータから、外挿せざるを得ない場合が多い。しかし、曝露量と有害事象との関係が成人

患者と小児患者とで同様であるという基本的前提が、確認されなければならない。薬剤の非臨床及び臨床薬理データ、及び可能であれば薬理学的特性の類似した薬剤の既知の作用を考慮に入れて、副作用の発現率に著明な差がある可能性について考察しなければならない。

たとえ臨床の有効性及び安全性が、ある小児集団について十分に示されている場合でも、試験対象年齢範囲内のサブグループ間での有効性及び安全性の差を検出するには、臨床試験の検出力が足りない場合がある。その場合、被験者集団全体とサブグループ間で臨床的に有意な曝露量の差を特定するには、薬物動態データが重要となる。

疾患及び一般的に用いられる併用薬が、被験薬の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられる場合、ある適応から得られた薬物動態情報を別の適応に外挿可能であろう。

また、小児集団を対象とする薬物動態試験は方法的・倫理的に困難であると認められているため、他の薬剤から薬物動態情報を得てもよい。例えば、腎濾過のみを通じて排泄される薬剤の様々な年齢層での薬物動態に関する情報は、薬物動態学的特性及び化学的特性が類似した薬剤に、部分的に又は完全に依存することができる。

小児の臨床データをブリッジングする際の、小児・成人用製剤間の生物学的同等性試験は、なるべく成人で実施しなければならないが、申請者は、試験結果が小児集団に外挿可能であることの根拠を示さなければならない。特定年齢層の小児で製剤の吸収が有意に異なると考えられる理由がある場合、当該小児集団での裏付けとなるデータが必要となる場合がある。

小児患者の有効成分曝露量は、幼若動物毒性試験（データあれば）を含む非臨床試験における曝露量との比較により考察すること。

4.2 試験デザイン

小児患者を対象とする薬物動態試験及び PK/PD 試験のデザインは、既知の薬物動態学的特性（薬物動態の用量依存性及び時間依存性、排泄経路、活性代謝物の有無、タンパク結合など）、投与経路、治療指数、対象小児集団、採血の可否、分析法の感度、薬物動態データの解析法、薬物動態データの用途といった多数の因子に基づき計画すること。以下、小児を対象とする薬物動態試験及び PK/PD 試験のデザイン及び方法論について何点か考察する。試験をデザインする際、器官の成熟度や、薬物動態学的特性の類似した薬剤の小児での動態（肝除去率、主要代謝経路に関与する酵素、腎排泄の機序及び程度など）についての他の出所から得られた情報を用いてよい。以下の 2 通りのアプローチを取ることもできる。

- 第 1 のアプローチでは、特に重要性の高い年齢の小児患者の組入れに集中する。薬剤の治療指数及びその他の出所から得られたデータに基づき、対照集団と比較して曝露量の最も顕著な差が予想される年齢範囲に集中して試験を行ってよい。薬物動態を高い信頼性で予想できる特定の年齢範囲の患者を除外する（最小限にとどめる）ことも可能である。

- 最も一般的な第2のアプローチでは、治療対象とされる標的年齢全体にわたる薬物動態データを、均一な分布で得る。可能であれば、特定の薬剤の薬物動態に影響を及ぼすと予測される因子（年齢/体重、腎又は肝機能、あるいは疾患の状態など）について、被験者集団間を均衡させるよう努めるべきである。各サブグループの個人間のばらつきを適切に推定するのに十分な数の小児患者が必要である。

倫理上の理由により、小児薬物動態試験は、治療により利益を得られる可能性のある患者を対象に実施されることが多い。実施される薬物動態試験のデザインは、有効性や安全性を十分評価するために必要とされる情報を反映しなければならない。

有効性又は安全性に有意に関与する薬理活性代謝物がある場合、その代謝物と未変化体の曝露比が「対照年齢層」での曝露比と同等であると考えられない限り、そのような代謝産物の薬物動態を試験しなければならない。特に若い年齢層ほど採血が困難な場合があり、試料数が通常制限される。使用する試料の量を少なく済ませるために、試験デザインの最適化及び利用可能なデータの使用、並びに分析法の更なる開発に努めなければならない。医薬品が代謝されず、主に腎臓から排泄される場合、又は薬剤の一部が用量線形性に腎排泄により除去される場合、尿中排泄のデータを用いて除去能を記述してよい。

4.2.1 年齢分類

ICH 及び CPMP ガイドラインでは、以下の年齢分類が提案されている：早産児、正期産新生児（0～27日）、乳幼児（28日～23ヵ月）、児童（2～11年）、青少年（12～17年）。これらの各年齢層を対象とする薬物動態試験に関するいくつかの特に重要な問題を、以下に記載する。本分類は、異なる発育段階にある小児集団の特徴を考察するために用いられることに留意すること。年齢分類のいくつかは、広範囲であり、様々な成熟レベルを含む。試験対象年齢範囲の特定は、医薬品別に行われ、その根拠が示されなければならない。有効性及び安全性の評価は、特定の年齢分類ではなく、試験対象年齢範囲内の利用可能なデータに基づき行う。小児集団の分類は、年齢の他、在胎期間、腎機能、代謝機能といった他の変数に基づき行ってもよい。

4.2.2 早産児、正期産新生児、乳幼児について特に考慮する事項

これらの集団では、薬物動態試験が最も困難となる。急速な発育による吸収、分布、代謝、及び排泄の変化に加え、発育による変化に疾患の経過が干渉する可能性もあるため、これらの集団に合うよう調整された試験デザインが必要とされる。新生児の在胎期間又は受胎後年齢（在胎期間+生後年齢）により、早産児間及び同一新生児での時点間で、薬物動態及び薬力学データの差が大きくなる可能性を考慮することは重要である。成熟度と関係する薬物動態の変化と相関するマーカーを発見し、患者間及び同一患者での時点間で、用量を個別に調整することができるよう努めることが、強く望まれる。したがって、これらの小児集団では薬物動態試験に、在胎期間、生後年齢、出生時及び現在の体重、腎機能、血清アルブミン、併用薬、他の疾患といった因子を含めることが望ましい。薬剤の治療モ

ニタリングの可能性を検討すること。新生児を対象に試験を行う場合、結合性の高い薬剤及び活性代謝産物のタンパク結合の測定を検討すること。

4.2.3 児童について特に考慮する事項

本集団は、2～11歳の小児から成る。2～4歳の小児における薬物動態は、本集団内でおそらく最も予測が困難である。酵素レベルで肝臓の成熟についての理解が深まりつつあるため、特に比較的年長の小児では、肝臓と体重との関連性に基づき、更なる外挿が可能になるかもしれない。思春期の開始は、個々の小児間で著しく異なる（4.2.4を参照）。

4.2.4 青少年について特に考慮する事項

青少年患者の薬物動態は、成人の薬物動態と同様である場合が多い。多くの場合、本集団では限られた検証的薬物動態データがあれば十分である。用量の個別調整のため、個人間の成熟度のばらつきを重視すべきかもしれない場合、思春期の開始をモニタリングすることを検討してもよい。性差が予想される場合も、性別による患者集団の層別化を検討してよい。

4.2.5 対照群の選定

対照群の薬剤曝露量は、臨床的有効性及び安全性が示されている集団での曝露量を反映しなければならない。結果に影響を及ぼすと思われる試験に特異的な因子（生物学的分析法又は試験条件など）の差がない場合、ヒストリカル対照群を用いてよい。ヒストリカル対照群を選定する根拠を示し、その妥当性を考察すること。ヒストリカル対照群は、予め規定された、十分な被験者数を持たなければならない（第II及びIII相試験から得られた十分な品質の薬物動態プールデータなど）。

4.2.6 母集団薬物動態法

非線形混合効果モデルを用いた母集団薬物動態解析は、実用的観点からも倫理的観点からも、小児を対象とする試験で薬物動態情報を得るために適した方法である。平均値及び分散を推定し、全被験者の情報を結合することにより、スパースサンプリングの使用が可能となる。パラメータの潜在的分布に応じて、パラメトリック及びノンパラメトリックいずれの推定法も検討できる。

母集団アプローチは、頻回採血を必要とする従来デザインの薬物動態試験に取って代わる可能性がある。事前情報（第2項を参照）に基づくシミュレーション又は理論的最適デザインアプローチは、採血時期及び被験者数を設定するためのツールと考えるべきである。

母集団アプローチは、母集団での薬物動態パラメータの推定、並びそれらの分散成分（すなわちノイズ（残差）及び個人間の実際の生物学的な差によるばらつき（個人間のばらつき）の定量を、同時に可能にする。複数時点で観察値が得られる場合、時点間のばらつきを推定することもできる。個人間及び同一個人の時点間のばらつきを説明するため、患者