

# 抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン

## I. 緒言

本ガイドラインは、抗悪性腫瘍薬の承認取得を目的として実施される、新医薬品の臨床的有用性(Clinical benefit)を検討するための臨床試験(薬事法(昭和35年法律第145号。以下「法」という。)第2条で定義される「治験」及び「製造販売後臨床試験」等)の計画、実施、評価方法等について、現時点で妥当と思われる方法と、その一般的指針をまとめたものである。当該薬剤や対象疾患、科学的なエビデンスの蓄積状況に応じて、臨床的有用性の評価方法の妥当性を科学的に判断すべきである。

## II. 背景

「抗悪性腫瘍薬の臨床評価ガイドライン作成に関する研究班」による抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドラインが平成3年2月に通知されてから、既に10年以上の年月が経過した。この間、抗体治療薬や分子標的薬等新しい作用機序をもつ薬剤の開発、臨床試験を行う上での国内体制整備、臨床試験に関する知識の普及、規制当局における医薬品審査体制の整備、GCP(Good Clinical Practice)の改正及び海外臨床試験成績の積極的な利用等、新薬の開発・審査を巡る状況に大きな変化が認められた。

一方、海外大規模試験により臨床的有用性の検証された薬剤で、国内への導入が大幅に遅れ、国内臨床現場において国際的標準薬が使用できないという状況も認められた。これらの状況を踏まえて、米・EUをはじめとする海外の規制当局における抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドラインとの共通化も念頭に置き、今回のガイドライン改訂を行った。

なお、今後は、抗悪性腫瘍薬における海外臨床成績の積極的な利用だけでなく、国内で行われた臨床試験成績が海外の承認申請時に利用されることが新薬開発国としての責務であると考えられる。

## III. 概要

### 1) 抗悪性腫瘍薬の定義について

本ガイドラインの対象となる抗悪性腫瘍薬は、悪性腫瘍病変の増大や転移の抑制、又は延命、症状コントロール等の何らかの臨床的有用性を悪性腫瘍患者において示す薬剤を指す。

### 2) 抗悪性腫瘍薬の評価に必要とされる臨床試験の種類について

本ガイドラインは、第I相から第III相までの臨床試験の在り方を記述している。第I相試験では主として安全性を、第II相試験では腫瘍縮小効果等の有効性と安全性を、第III相試験では延命効果等を中心とした臨床的有用性を検討する。承認申請時、さらに承認後の製造販売後臨床試験を通じて、当該薬剤を系統的に評価するために、対象疾患、治療体系に

おける当該薬剤の位置づけや海外での開発状況を十分に検討した上で、どのような目的の試験をどのような順序で実施するのかが開発者自身が判断しなければならない。その際、日・米・EU医薬品規制調和国際会議(ICH: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)で作成された有効性領域(E: Efficacy)のガイドラインの一つであるICH E8ガイドライン「臨床試験の一般指針」(平成10年4月21日医薬審第380号)に基づき、当該薬剤を取り巻く状況を勘案し、臨床開発計画を立案する必要がある。さらに、ICH E5ガイドライン「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について」(平成10年8月11日医薬審第672号)、「外国で実施された医薬品の臨床データの取扱いについて」(平成10年8月11日医薬発第739号)が発出されたことにより、国外で既に承認されている抗悪性腫瘍薬、又は信頼できる国外での臨床試験成績が得られている治験薬では、これらの成績及び国内臨床試験成績を基に承認申請資料を作成することが可能となった。このため、海外で臨床開発が先行している抗悪性腫瘍薬については、海外試験成績の導入を考慮し、ICH E5ガイドラインに基づいて迅速に国内開発が進むような臨床開発計画を立案することを検討すべきである。

### 3) 承認申請時の第Ⅲ相試験成績の提出

患者数が多い癌腫を対象とした抗悪性腫瘍薬では、延命効果等の明確な臨床的有用性の検証が必須と考えられる。このため、今回のガイドライン改訂では、非小細胞肺癌、胃癌、大腸癌、乳癌等で、取得を目的とする効能・効果の癌腫のうち、その患者数が多い癌腫では、それぞれの癌腫について延命効果を中心に評価する第Ⅲ相試験の成績を承認申請時に提出することを必須とする。ただし、上記癌腫であっても、科学的根拠に基づき申請効能・効果の対象患者が著しく限定される場合はこの限りではない。

また、第Ⅱ相試験終了時において高い臨床的有用性を推測させる相当の理由が認められる場合には、第Ⅲ相試験の結果を得る前に、承認申請し承認を得ることができる。その際は、承認後一定期間内に、第Ⅲ相試験の結果により速やかに、当該抗悪性腫瘍薬の臨床的有用性及び第Ⅱ相試験成績に基づく承認の妥当性を検証しなければならない。当該第Ⅲ相試験の実施場所に関しては国内外を問わない。また、海外に信頼できる第Ⅲ相試験成績が存在する抗悪性腫瘍薬は、承認申請前に国内で実施する臨床試験数を最小限とし、効率よく、かつ迅速に当該薬剤の導入が図れるように臨床開発計画を立案すべきである。

新たに開発される医薬品は、がん治療成績の現状を考慮すると既承認薬と比較して何らかの優れた特長を示すことが必要である。

### 4) 臨床開発計画を立案するために従うべき指針について

臨床試験はヒトを対象とするため、平成9年10月から施行された厚生省令第28号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(平成15年7月30日及び平成17年4月1日に一部改正が行われている。これらを含めて、以下「新GCP」という。)及び関係するその他のガイドラインに従い、治験実施計画書を立案する必要がある。また、臨床薬物動態の検討は、「医薬品の臨床薬物動態試験について」(平成13年6月1日医薬審発第796号)に基づき、さらに、統計的事項に関しては、「臨床試験のための統計的原則について」(平成10年11月30日医薬審第1047号)に基づき、治験実施計画書を立案する必要がある。

希少疾病用医薬品(法第77条の2の規定)に該当する疾患の場合は、収集可能な症例数を用いて臨床試験を行うことが可能である。

#### 5) 臨床開発に関する規制当局との相談について

国内における抗悪性腫瘍薬の適切な臨床開発を促進するために、臨床試験開始前、及び試験実施中において、開発方針に関する規制当局との相談を積極的に利用することが望ましい。

## IV. 第 I 相試験

### 1. 目的

第 I 相試験は非臨床試験成績を基に治験薬を初めてヒトに投与する段階である。非臨床試験で観察された事象に基づき、用量に依存した治験薬の安全性を検討するのが主な目的であり、以下の項目について検討を行う。

- a) 至適用量(optimal dose)又は臨床上適切な用量、例えば最大耐量(MTD: maximum tolerated dose)、最大許容量(MAD: maximum accepted dose)の推定
- b) 薬物動態学的検討
- c) 第 II 相試験で推奨される投与量の決定
- d) 治療効果の観察
- e) 治療効果を予測するマーカーの探索(分子標的薬等)

なお、臨床試験の開始前に、治験薬の単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験、その他、治験薬をヒトに投与開始する場合に必要な安全性を確認する試験が終了していることが原則である。

### 2. 試験担当者及び試験施設

新GCPに規定される実施医療機関としての条件を満たし、非臨床試験成績について十分な知識を有する研究者、臨床薬理学に精通した研究者及び抗悪性腫瘍薬について十分な知識と経験を有する治験担当医師が協同して実施することが望ましい。

第 I 相試験では、予期せぬ副作用の出現をみることがある。このため試験担当者相互の連絡を密にして試験を安全に実施できるように、初期にはできるだけ単一施設で行うことが望ましい。やむを得ず多施設の共同試験により第 I 相試験を行う場合は、均一な臨床の能力を持つ必要最小限の施設の共同試験とする。また、各施設における代表者たる治験責任医師及び治験依頼者は、情報の交換を速やかに行うとともに、各施設における試験の進行状況を定期的に確実に把握しておくよう努力する必要がある。

### 3. 対象患者

毒性が強い抗悪性腫瘍薬の第 I 相試験では、健康な人ではなく、がん患者を対象とすべきである。また、一般的に認められた標準的治療法によって延命や症状緩和が得られる可能性のあるがん患者を対象とすべきではない。

治験の対象となる症例は、原則として入院による管理下におく。

対象患者は、以下の条件を満たすものとする。

- ① 組織診又は細胞診により悪性腫瘍であることが確認されていること。
- ② 治験参加の時点で、通常の治療法では効果が認められないか、又は一般に認められた標準的治療法がない悪性腫瘍を有する患者であること。ただし、客観的に計測可能な病変を有する必要はない。なお、薬剤の特性や開発目標により特定の癌腫を対象とすることが明白な場合は、その癌腫に限定して試験を行う。
- ③ 生理的に代償機能が十分であり、造血器、心臓、肺、肝、腎等に著しい障害のないこと、すなわち治験薬投与時の有害事象を適確に評価しうる臓器機能が維持されていること。ただし、一般状態(PS: Performance Status)が3、4の症例は除外する。年齢については、臓器機能や同意取得能力を考慮して決定する。
- ④ 前治療の影響がないと認められること、すなわち試験開始時点では安定した生理状態にあること。前治療から臨床的に妥当と判断される間隔をあけることが必要とされる。

#### 4. 第 I 相試験のデザイン

##### a) 投与経路

静注、経口、筋注、皮下投与等の全身的投与とする。1回投与、週1回反復投与、連日投与等各種の用法のうち、非臨床試験における成績を基に、予想される第 II 相試験での用法についてそれぞれ検討を行う。

また、単回投与(1コース投与)における安全性の確認のみならず、反復投与での蓄積毒性の有無及び安全性を確認しておく必要がある。

選択した用法について、妥当な科学的理由を示す必要がある。

併用療法においては、PK/PD(pharmacokinetics/pharmacodynamics)の検討により、組み合わせる薬剤どうしの相互作用を検討し、その投与タイミングを決定すること。

##### b) 有害事象の評価規準

有害事象の評価規準は国際的に認知されている規準(米国国立がん研究所(NCI)のCTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0)(以下「CTCAE」という。))等を用い、その規準に従い有害事象の内容及び重症度を評価する。なお、有害事象と治験薬との関連性について評価しなければならない。有害事象のうち、治験薬との因果関係がある、又は否定できないものを副作用とする。

##### c) 評価指標(エンドポイント)

- ・至適用量又は臨床上適切な用量。例えば最大耐量(MTD)又は最大許容量(MAD)、及び用量制限毒性(DLT: dose-limiting toxicity)

用量制限毒性(種類、程度及びその頻度)や最大耐量、又は最大許容量等の定義とその判断規則についてあらかじめ明確に規定しておくこと。

- ・薬物動態(PK)及び薬物動態/薬力学(PK/PD)の評価
- ・腫瘍縮小効果

##### d) 初回投与量の決定

初回投与量は、原則として、 $\text{mg}/\text{m}^2$ で表示された $\text{MELD}_{10}$  (mouse equivalent 10% lethal dose:マウスに対する10%致死量 ( $\text{LD}_{10}$ 値))の1/10量である。ただし、この量でテストされた他の動物種に対し、毒性を示さないことが条件となる。もし、毒性を示した場合、最も感受性の高い動物種に対し、最小で可逆性の作用しか示さない用量よりも低い用量を初回投与量とする。また、海外において信頼できる第I相試験成績が入手できる場合にはそれらを参考にして初回投与量を決定することが望ましい。いずれにせよ、初回投与量は妥当な科学的根拠に基づいて慎重に決定することが必要である。

#### e) 増量計画と観察期間

治験薬の用量増加は、非臨床試験における用量－毒性曲線の勾配や薬理試験成績等に基づいて、また、用量－AUC (area under the curve) 曲線の勾配や患者間の不均一性等も考慮し、さらに既承認の類似薬がある場合は、その臨床試験や非臨床試験成績等に基づき決定する必要がある。一般的に細胞毒性を持つ抗悪性腫瘍薬は有効性の期待できる治療域と中毒域が近接している。このことに十分留意し、治験薬の用量増加方法を検討すべきである。

一般的な増量計画としては伝統的方法であるFibonacciの変法を用いることもあったが、増量計画については、科学の進歩に従って最も適切なデザインを採用することが可能である。原則として1コース目に出現する毒性で増量や最大耐量 (MTD) の1次判断を行うが、2コース目以上で出現する毒性も評価し、増量や最大耐量の1次判断の修正を行い、最終的に判断する。例えば、各々の用量段階には少なくとも3例のコホートによる観察を行い、Grade 3以上の薬剤との関連性を否定できない有害事象の発現が経験された場合、その段階にさらに少なくとも3例を加えた6例以上で検討を行う。各々の用量での有害事象の観察期間が終了し、解析結果が評価されるまで次の段階に増量しない。

投与量は薬剤使用の制限となる毒性が耐えられる範囲又は許容できる範囲まで、毒性が少ない場合は治療効果の明らかな徴候を生じるレベル又は事前に定めたレベルまで慎重に増量する。

治験薬が非臨床試験で遅延・遅発毒性を有していた場合には、その複雑な毒性作用から患者を守るために十分な観察期間を設定する必要がある。

#### f) 併用療法における用量設定

併用療法における投与開始量は、第一段階から単独薬剤投与以上の有効率を確保することを前提として、組み合わせる薬剤の毒性の重複の程度、予測されるDLT、薬剤相互作用の予測を考慮して決定すること。

#### g) 同一患者での増量計画

原則として同一患者での治験薬の増量を行わない。ただし、当該患者で治験薬の有効性が確認され、当該治験薬しか有効な治療薬がなく、治療継続を患者が希望する場合等では、同一患者での増量投与を検討する場合もある。

#### h) 国外において既に臨床成績が示されている治験薬の取扱いについて

国外において既に臨床成績が示されている治験薬で、ICH E5ガイドラインに基づき、他の民族での有効性や安全性、MTD、PK、PK/PD等が明らかにされている治験薬の国内におけ

る第Ⅰ相試験では、これらの国外の成績を利用して初回投与量、用法及び増量計画を設定することが可能である。初回投与量は、治験薬の非臨床及び臨床成績を評価し、安全性確保に関して特別な問題がなく、国外の他の民族で決定されたMTD又はMAD等がある場合にはそれらを参考として設定する。ただし、PK、PK/PDの民族差を試験開始時より慎重に評価することが必要である。

第Ⅰ相試験において治験薬のPK、PK/PDや安全性等に民族差がないことが予見できる場合は、ICH E5ガイドラインに則り、その後の治験を効率よく行うことを検討する。

#### i) 薬物動態学的検討

試験開始前に、薬物濃度の測定系の確立、活性物質の同定、代謝様式の検討がなされていることが必要である。治験薬のADME(adsorption, distribution, metabolism, excretion)に関する諸性質(クリアランス、分布容積、生物学的利用率、血中半減期、代謝産物、血中蛋白結合性等)、さらに毒性出現との関係(PK/PD)、用量-AUC反応曲線の勾配等について検討を行い、適切な投与量及び投与間隔を決めるための参考とする。

### 5. 第Ⅰ相試験結果のまとめ

一般的に、第Ⅰ相試験が終了した時点で、以下の事項についての検討が終了していることが望ましい。

- ・治験薬の投与経路、投与スケジュール
- ・最大耐量(MTD)又は最大許容量(MAD)
- ・用量制限毒性(DLT)
- ・薬物動態と毒性の関連性
- ・第Ⅱ相試験における推奨用量
- ・副作用の発現を回避、又は軽減する予防方法
- ・治療効果を予測するマーカー(分子標的薬等)

## V. 第Ⅱ相試験

第Ⅱ相試験は、特定の癌腫に対する有効性、安全性を評価するために実施される。

### 1. 目的

- ・第Ⅰ相試験より決定された用法・用量に従って、対象とする癌腫における治験薬の臨床的意義のある治療効果、及び安全性を評価する。第Ⅱ相試験における臨床的意義のある治療効果とは、通常、一定の規準で評価される腫瘍縮小効果を指す。
- ・対象とする癌腫に対して、治験薬を組み入れた新しい治療と既存の標準的治療との比較を行う第Ⅲ相試験等のさらなる評価を行うべきかについて判断する。
- ・第Ⅰ相試験で薬物動態と特定の副作用との関連性が示唆されるものについては、第Ⅱ相試験でもさらに薬物動態と特定の副作用との関連性について検討し評価を行う。
- ・治験薬による副作用についてさらなる評価を行う。
  - －まれな副作用の発見

- －亜急性又は蓄積性に出現する副作用の検討
- －副作用に対する対処法の検討
- ・治療効果を予測するマーカー(分子標的薬等)のさらなる検索を行う。

## 2. 試験担当者及び試験施設

新GCPに規定される実施医療機関としての条件を満たしている複数の施設で行う。

## 3. 対象患者

対象患者は、原則として、下記の条件を満たすものとする。

- ① 組織診又は細胞診により悪性腫瘍であることが確認されていること。
- ② 従来の標準的治療法ではもはや無効か、又はその疾患に対して確立された適切な治療がないもの。
  - i) 乳癌、小細胞肺癌、大腸癌、悪性リンパ腫、白血病、精巣腫瘍、卵巣癌等では一定の効果が期待できる第一選択となる標準的な併用療法や、さらに場合により第二選択の併用療法も存在するので、初回治療例を対象として治験を行うのは困難な場合が多い。従って、この場合は適当な時期の再発例又は不応例を対象として治験を行う。目標とする期待有効率は、既治療薬との関連(交差耐性等)を考慮して慎重に設定する。
  - ii) 有効な既存の抗悪性腫瘍薬が無い癌腫、又はそれに相当すると考えられる癌腫(既存の抗悪性腫瘍薬の有効率が低く、適切な併用療法もないもの)では、初回治療例を対象として治験を行う。
- ③ 生理機能(造血器、心臓、肺、肝、腎等)が十分保持されていること。ただし、PS3、4の症例は除外する。
- ④ 前治療の効果、副作用の影響が持ち越されていないもの。
- ⑤ 抗腫瘍効果と副作用が観察できるよう、十分な期間(少なくとも2ヵ月以上)の生存が期待できること。
- ⑥ 重篤な合併症、重複がん、薬剤の薬物動態に影響する合併症等、効果の判定を困難にする要因を有するものを避ける。
- ⑦ 年齢については、原則として規定しない。ただし、生理機能や同意取得能力を考慮して判断すること。
- ⑧ プライマリーエンドポイントが腫瘍縮小効果である場合は、薬剤の腫瘍縮小効果を定量的に測定するために、客観的に測定可能な病変を有するもの。

## 4. 対象疾患の選定と症例数の設定

第I相試験で効果が認められた腫瘍、既存の抗悪性腫瘍薬との類似点やヒトがん細胞及びそれに由来する培養株等を用いた非臨床薬効薬理試験の結果等に基づいて、効果が期待できると考えられる癌腫を対象に試験を行う。

どの程度の活性を持つ抗悪性腫瘍薬を求めているのかを明らかにし、それによって目標とする期待有効率を定める。容認できる閾値有効率以上の効果が示されなければ有用な抗悪性腫

瘍薬としては認められないと判断される。閾値有効率及び期待有効率は、癌腫、対象となる症例の状況によっては異なるので、それぞれの設定根拠を科学的に明確にすることが必須である。

治療効果を評価するために科学的に十分な精度で評価を行うことが可能な症例数となるよう医学統計学的な推論に基づいて症例数を設定する。

通常は、期待する効果・活性のない治験薬では治験を早期に中止でき、さらに期待する有効率以上の効果を示した治験薬であれば治験を早期に終了できるよう十分に倫理面を配慮した試験計画を立案すべきである。

## 5. 用法・用量

第 I 相試験の結果から適切と判断された用法・用量及び投与期間に基づいて試験を開始する。特に臨床薬理試験の結果から明らかにされた薬物動態に関与する臓器の状態とその影響を十分に考慮する。治験薬の安全性・有効性の評価に支障を来す薬剤、治験薬と相互作用を示す可能性のある薬剤の併用は原則として行わない。

さらに、適切な用法・用量を決定するためには、候補となる2、3の用法・用量による比較試験を行うことも検討する。

## 6. 統計解析

明確に規定された対象患者で有効率を推定し、算出された推定値の精度(信頼区間等)を頑健性のある方法で算出する。また、腫瘍縮小効果を評価する際には、治験薬の投与の有無によらない全適格例、又は適切な場合には治験薬の投与を受けた適格症例を対象とし、奏効率(割合)を算出すること。

## 7. 薬物動態と副作用の関連の検討

第 I 相試験で検討されたADMEの諸性質と特定の副作用との関連を用法・用量毎に検討することが望ましい。なお、副作用をコントロールするために薬剤毎に留意点をまとめた指針を作ることが望ましい。

## 8. 効果判定規準

RECIST(Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)による効果判定規準等を標準とし、科学の進歩に応じて、その治験薬により適切な規準を使用する。個々の症例の効果判定は、原則として判定委員会のような当該施設以外の組織の確認を受けることが望ましい。

## 9. 有害事象の評価規準

有害事象の評価規準は国際的に認知されている規準(CTCAE等)を用い、その規準に従い有害事象の内容及び重症度を評価する。なお、有害事象と治験薬との関連性について評価しなければならない。有害事象のうち、治験薬との因果関係がある、又は否定できないものを副作用とする。



観察項目には、各種の一般臨床検査、及び第Ⅱ相試験計画時までに判明した当該治験薬に特有と思われる検査項目を含める。

有害事象の判定も、必要に応じて判定委員会のような当該施設以外の組織の確認を受けること。

## 10. 誘導体及び併用療法での評価

治験薬が既承認の抗悪性腫瘍薬の誘導体の場合は、当該既承認薬等との比較試験により治験薬の臨床的有用性が高いことを示した臨床試験成績を承認申請時に提出しなければならない。

単独療法で評価することが困難な場合、治験薬を加えた併用療法による適切な比較試験で評価を行うことも可能である。その結果、治験薬を含んだ併用療法に何らかのすぐれた特長が認められなければならない。

## VI. 第Ⅲ相試験

### 1. 目的

第Ⅲ相試験は、より優れた標準的治療法を確立するために行われる臨床試験である。第Ⅱ相試験において安全性と腫瘍縮小効果、又は何らかのメリット(症状緩和効果等)が確認された新規抗悪性腫瘍薬の単独又は併用療法と適切な対照群との比較試験である。この比較試験では、新規抗悪性腫瘍薬の臨床的有用性が明確に検証できるよう試験を計画しなければならない。従って、第Ⅲ相試験では、生存率、生存期間等をプライマリーエンドポイントとし、他の適切なエンドポイントとして安全性、妥当性の評価された方法による症状緩和効果やQOL (Quality of Life) 等に関する評価を行い、これらに対し何らかの有用性が示される必要がある。そのためには対象とする腫瘍を指定し、明確に規定された患者集団において、重要な予後因子等を考慮した適切な割付を行い、適切なデータ管理を実施して試験を遂行する必要がある。

### 2. 試験担当者及び試験施設

新GCPに規定される実施医療機関としての条件を満たすこと。試験担当者及び試験施設の一般的条件は、第Ⅰ相、第Ⅱ相試験の規定と同様である。

### 3. 対象患者

対象患者は、原則として、下記の条件を満たすものとする。

- ① 組織診又は細胞診により特定の悪性腫瘍であることが確認されていること。
- ② 薬物療法が適応となる症例を対象とする。既治療例を対象とする場合には、前治療に関する一定の規準を設けること。
- ③ 適切な生理機能(造血器、心臓、肺、肝、腎等)を有する症例であること。ただし、PS4の症例は除外する。
- ④ 治療の結果に影響を及ぼすと思われる治験実施計画書に定めた重要かつ測定が実施

可能な因子をすべて記録することができるもの。

- ⑤ 治療効果が観察できるよう、十分な期間の生存が期待できること。
- ⑥ 重篤な合併症、重複がん、薬剤の薬物動態に影響する合併症等、効果の判定を困難にする要因を有するものを避ける。

#### 4. 対象疾患の選定と試験計画

第Ⅱ相試験が行われた癌腫で有効性と安全性が確認された場合は、その癌腫について新規抗悪性腫瘍薬の臨床的有用性を生存率等のエンドポイントを用いて適切な対照群と比較検討する。

第Ⅲ相比較試験では、被験薬群に対応する対照群を設け、ランダムに割付け、薬剤の特性に応じて適切かつ可能ならば二重盲検法を採用する。対照群としては、対象癌腫に対する標準的併用療法の有無や患者の状態等によって、プラセボ投与群、対症療法群、標準的治療法群等がある。これらは医学的、科学的、倫理的に妥当なものでなければならない。

また、群間の比較性を保つため、対象癌腫に関わる重要な予後因子や臨床的有用性評価に関連する因子等を考慮した層別ランダム化又は動的割付法等、適切な方法で割付けを行う。科学的に治療効果を検証できる試験患者数を設定すべきである。

#### 5. 統計解析

生存期間等のプライマリーエンドポイントでの統計解析では、解析結果に頑健性のある適切な解析法を用いる。影響を及ぼすと思われる予後因子は、ランダム化の段階で調整されるべきである。万が一、不均一になった場合、又は試験中に新たに重要と考えられる予後因子が判明した場合には、適切な統計解析法を適用し主要解析結果の頑健性を検討すべきである。

他の適切なエンドポイントの場合においても、データの特長(相関、欠側値等)を把握し、適切な解析法に反映しなければならない。

#### 6. 効果判定規準

主要な評価変数は、生存率又は生存期間等である。なお、腫瘍縮小効果を判定する場合には、RECISTによる効果判定規準等を標準とし、科学の進歩に応じて、その治験薬により適切な規準を使用する。個々の症例の効果判定は、原則として判定委員会のような当該施設以外の組織の確認を受けることが望ましい。

#### 7. 有害事象の評価規準

有害事象の評価規準は国際的に認知されている規準(CTCAE等)を用い、その規準に従い有害事象の内容及び重症度を評価する。なお、有害事象と治験薬との関連性について評価しなければならない。有害事象のうち、治験薬との因果関係がある、又は否定できないものを副作用とする。

観察項目には、各種の一般臨床検査、及び第Ⅲ相試験計画時までに判明した当該治験薬に特有と思われる検査項目を含める。

有害事象の判定も、必要に応じて判定委員会のような当該施設以外の組織の確認を受けること。

## Ⅶ. ガイドラインの改訂

本改訂ガイドラインは、厚生労働省より日本癌治療学会の抗悪性腫瘍薬臨床評価ガイドライン改訂委員会(委員長加藤治文、東京医科大学)へ改訂検討が委託され、厚生労働省科学研究費の補助を受け改訂案が作成され、多くの検討を経て公表されるものである。今後も適当な時期に見直し、up-to-dateのものに改訂することが望まれる。

## 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

(平成12年12月15日 医薬審第1334号

各都道府県衛生主管部(局)長あて 厚生省医薬安全局審査管理課長通知)

今般、日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) 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 ICH 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、ICH 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

#### 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 ICH 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 : GCP
- 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 10 : 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 ICH 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とする医薬品

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I相や第II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。それゆえあまりに早期に臨床試験を開始することは、なんら有益性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<sup>2</sup> 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、可能な限りの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

## 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する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が、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ため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、中樞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。理性及び感情の漸新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抗体性の亢進、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 E6（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 E6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る。

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、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 IRB/IEC 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

IRB/IEC 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。

英文ガイダンス、ガイドライン：略

事 務 連 絡  
平成13年6月22日

各都道府県衛生主管部（局） 御中 殿

厚生労働省医薬局審査管理課

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）について

「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」については、平成12年12月15日付け医薬審第1334号医薬安全局審査管理課長通知により通知したところですが、今般、別添のとおり同ガイダンスに関する質疑応答集（Q&A）をとりまとめましたので、御了知のうえ、貴管下関係企業に対する周知方よろしく申し上げます。