

事務連絡

令和7年3月24日

(別記) 御中

独立行政法人医薬品医療機器総合機構  
新薬審査第一部

「小児の炎症性腸疾患に係る医薬品の開発における留意事項 (Early Consideration)」  
について

日頃より、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の審査等業務に対し、ご理解とご協力を賜り厚く御礼申し上げます。

PMDA は、「小児・希少疾病用医薬品等薬事相談センター事業」等を通じて、有用な医薬品に対する小児の早期アクセスを確保できるよう、開発支援に努めています。

これまでに、複数の炎症性腸疾患（以下、「IBD」）（潰瘍性大腸炎及びクローン病）に対する治療薬が本邦で承認されていますが、その大半が成人の IBD 患者を対象とした臨床試験成績に基づくものであり、小児に対する用法及び用量は検討されていないため、小児の IBD 患者への使用が薬事承認された薬剤には、成人の IBD 患者ほどの選択肢はないのが現状です。

上記の状況を踏まえ、今般、小児の IBD に係る治療薬開発を目的とした臨床試験を計画する際の留意事項を整理しましたので、別添のとおりお知らせいたします。

なお、Early Consideration とは、科学的知見や情報等が必ずしも十分に集積されていない段階ではあるものの、新たな技術等のイノベーションの実用化と革新的な医薬品等の開発を促進するための参考情報として、その時点における考え方を示したものであり、今後、新たに得られる知見や科学の進歩等により、変わり得るものであることにご留意ください。

(別記)

日本製薬団体連合会

日本製薬工業協会

米国研究製薬工業協会在日執行委員会

一般社団法人 欧州製薬団体連合会

小児の炎症性腸疾患に係る医薬品の開発における留意事項  
(Early Consideration)

令和7年3月24日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構  
新薬審査第一部

## 1. はじめに

本邦において、小児患者に用いる医薬品の開発促進は現在取り組むべき優先課題の一つであるが、一般的には、成人患者に対する医薬品の開発と比較して、患者数の少なさをはじめとするより多くの課題が存在する。小児の炎症性腸疾患（以下、「IBD」）（潰瘍性大腸炎〈以下、「UC」〉及びクローン病〈以下、「CD」〉）に対する医薬品の開発では、さらに、診断や活動性評価に必要である内視鏡検査の負担が成人よりも大きいことや自覚症状について成人と同じ評価指標が使えない場合があること等の課題が加わる。

成人のIBDに係る医薬品開発は、UC及びCDのいずれにおいても近年積極的に行われており、中でも、中等症から重症のIBDについては、生物学的製剤（〈例〉抗腫瘍壊死因子（TNF） $\alpha$ 抗体製剤、抗インテグリン抗体製剤、抗インターロイキン（以下、「IL」）-12/23p40抗体製剤、抗IL-23p19抗体製剤）、ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤、スフィンゴシン1-リン酸（S1P）受容体調節剤等、異なる作用機序の複数の薬剤が承認され、医療現場での薬剤の選択肢は年々増加している。しかしながら、既承認のIBD治療薬の大半では、薬事承認の根拠とされた臨床試験の対象患者は18歳以上であり、小児に対する用法及び用量は検討されていないため、添付文書における「特定の背景を有する患者に関する注意」の項で小児等を対象とした臨床試験は実施していない旨が注意喚起されている。つまり、小児のIBD患者への使用が薬事承認された薬剤には、成人のIBD患者ほどの選択肢はないのが現状といえる。

本留意事項の目的は、小児のIBDに係る医薬品の開発を促進するために、当該開発における基本的な考え方を示すことである。小児患者を対象とした医薬品開発については、医薬品規制調和国際会議（ICH）より「小児集団に対する医薬品の臨床試験に関するガイダンス」（ICH E11）及びその補遺が発出されており<sup>1),2),3)</sup>、本留意事項もそれに沿うものである。また、個々の開発薬剤における小児のIBD患者を対象とした臨床試験については、成人のIBD患者を対象とした臨床試験成績等、小児患者を対象とした臨床試験の計画時点で得られている情報により、適するデザインが異なると考えられる。したがって、個別の臨床試験計画については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）との相談を利用して検討することを推奨する。なお、本留意事項に示した考え方については、今後新たに得られる知見等により変わり得ることに留意いただきたい。

## 2. 小児の炎症性腸疾患に係る医薬品の開発における留意事項

### 2.1. 全般的事項

小児の UC 又は CD に係る医薬品開発においては、小児の UC 又は CD 患者のそれぞれを対象として開発薬剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討することを目的とした臨床試験の実施が原則必要である。しかしながら、患者数の少なさ等から、小児の UC 及び CD 患者を対象とした試験については、十分なエビデンスを得ることが可能なデザインとすることが困難な場合もある。

IBD では、小児と成人で UC 及び CD の病態生理や診断基準は類似しており、治療目標（短期的には症状の改善や寛解、長期的には臨床的かつ内視鏡的な寛解の維持）も小児と成人で共通している（令和 5 年度の潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針）<sup>4)</sup>。このような背景を踏まえ、成人の UC 及び/又は CD 患者を対象とした開発が先行している薬剤では、成人患者を対象とした臨床試験成績を、小児患者における当該開発薬剤の有効性及び安全性の説明のための情報の一部に利用することが可能な場合もある。その場合、小児患者と成人患者の間で医薬品に対して異なる反応を起こす可能性がある要因を考慮した上で、成人患者を対象とした臨床試験成績を小児患者の有効性及び安全性を説明するための情報の一部に利用することの妥当性を開発者が十分に説明する必要がある。また、小児患者を対象とした臨床試験では、その成績と成人患者を対象とした臨床試験成績の比較を容易にするために、対象患者の重症度、評価項目、評価時期等については、可能な限り成人患者を対象とした臨床試験と同様に設定すべきである。そして、小児患者を対象とした臨床試験成績が得られた後には、以下のような点を説明する必要がある。

- 小児患者を対象とした臨床試験成績と成人患者を対象とした臨床試験成績において、有効性及び安全性に明確な差異は認められないこと
- 小児患者と成人患者において、開発薬剤の薬物動態に明確な差異は認められないこと

### 2.2. 臨床試験の対象患者

- 年齢

実臨床で開発薬剤の投与対象となる可能性がある小児患者の年齢を踏まえ、可能な限り対象年齢を網羅する患者層を試験の対象とすべきである。また、「成人と合わせて評価可能な小児（10 歳又は 12 歳以上の小児）の臨床評価の留意点」（令和 2 年 6 月 30 日付け 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課 事務連絡）<sup>5)</sup> のとおり、特に 10 歳又は 12 歳以上の小児患者については、成人と曝露量が同様と考えられ、用法・用量が成人の用法・用量の範囲内となることが想定され、かつ、同一製剤が使用できる場合には、成人患者を対象とする臨床試験の対象に含め、有効性及び安全性を成人患者と併せて評価することを検討することが望ましい。

- 診断

内視鏡検査及び生検組織学的検査の所見に基づき、IBD 以外の疾患が除外され、かつ UC 又は CD と確定診断された患者を対象とすることが適切である。

- 重症度

臨床的位置付け及び実臨床で想定される投与対象を踏まえ、UC の場合は、Mayo Score (以下、「MS」)、modified Mayo Score (以下、「mMS」) 等の指標、CD の場合は、Crohn's Disease Activity Index (CDAI)、Pediatric Crohn's Disease Activity Index (以下、「PCDAI」)、Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (以下、「SES-CD」) 等の指標<sup>6)</sup> (表 1) の中から適切に選択した指標に基づき、対象患者の重症度を設定すべきである。なお、成人患者を対象とした臨床試験成績を小児患者の有効性及び安全性の評価のための情報の一部に利用することを計画する場合には、成人患者を対象とした臨床試験における重症度と同様の重症度の患者を対象とすべきである。

表 1 小児の IBD に係る主な活動性評価指標の概要

	指標	指標の概要
潰瘍性大腸炎 (UC)	Mayo Score (MS)	「排便回数」、「直腸出血」、「内視鏡検査」及び「医師による全般的評価」のサブスコアから構成される複合スコア
	modified Mayo Score (mMS)	MS の 4 つのサブスコアのうち、「医師による全般的評価」のサブスコアを除いた複合スコア
クローン病 (CD)	Crohn's Disease Activity Index (CDAI)	「排便回数」、「腹痛」、「全般的な健康状態」、「腸管外合併症」、「止瀉剤の服用」、「腹部腫瘍」、「ヘマトクリット」及び「体重」のサブスコアから構成される複合スコア
	Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI)	「腹痛」、「患者機能、全般的な健康状態」、「排便回数と性状」、「ヘマトクリット」、「血沈」、「アルブミン」、「体重」、「身長」、「腹痛、腹部腫瘍」、「直腸周囲病変」及び「腸管外合併症」のサブスコアから構成される複合スコア
	Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD)	「潰瘍の大きさ」、「潰瘍の面積」、「病変面積」及び「狭窄の有無」のサブスコアから構成される複合スコア

- 治療歴

実臨床で想定される臨床的位置付け及び投与対象並びに実臨床における小児患者の治療実態を踏まえ、治療歴に係る選択・除外基準を設定すべきである。生物学的製剤等の治療歴を有する患者も臨床試験の対象とする場合には、生物学的製剤等の治療歴の有無別の患者の組入れ割合を事前に設定することが望ましい。なお、成人患者を対象とした臨床試験成績を小児患者の有効性及び安全性の評価のための情報の一部に利用することを計画する場合には、計画時点での小児患者と成人患者の実臨床における生物学的製剤等の使用実態の異同も考慮した上で、可能であれば成人患者を対象とした臨床試験における生物学的製剤等の治療歴の有無別の患者の組入れ割合と同様になるよう設定することが望ましい。

### 2.3. 臨床試験のデザイン

原則として、ランダム化比較試験の実施を検討すべきである。参加者数の問題で国内ではランダム化比較試験は実施困難な状況であっても、国際共同試験であればランダム化比較試験が実施可能な場合もあると考えられ、国際共同ランダム化比較試験の実施や当該試験への参加を検討すべきである。適切なフィージビリティ調査の結果に基づき、ランダム化比較試験の実施可能性が著しく低いと判断される場合は、単群試験を実施することが選択肢の一つとなる。例えば、小児患者における開発薬剤の使用実績が蓄積されており、プラセボ群を設定したランダム化比較試験へのエントリーが見込めない場合は、単群試験を選択することが可能である。

試験期間については、寛解維持のために長期間投与することが想定される薬剤の場合、長期投与の有効性及び安全性の評価のために1年以上の投与期間を設定すべきである。

- 用量設定

成人患者を対象とした臨床試験結果が既に存在する場合、小児患者を対象とした臨床試験における用量選択は、成人患者を対象とした試験の用量/曝露-反応関係に関するデータも参考に設定すべきである。ただし、小児患者において、成人患者と同様の用量/曝露-反応関係が成立するか不確実な場合は追加情報が必要であり、例えば、開発薬剤において IBD 以外の他疾患の小児の薬物動態データが存在する場合には、小児の UC 又は CD 患者の用量設定の検討に当該データを活用できる場合がある。

- 参加者数

国際共同試験が計画されている場合には、日本も参加することを検討すべきである。国際共同試験に参加する場合の日本人の参加者数については、全体集団と日本人集団の結果の一貫性を評価する観点を加味した上で、試験全体（他の参加国の組入れ予定参加者数）とのバランスと実施可能性を考慮して設定することを推奨する。

国内試験として小児患者を対象とした臨床試験を実施する場合には、実施可能性を考慮する必要があるものの、十分な検出力を担保できる参加者数を目標とすべきである。また、国内試験として小児患者を対象とした臨床試験を実施し、成人患者を対象とした臨床試験成績や海外試験成績を有効性及び安全性の情報の一部に利用することを計画する場合は、成人患者を対象とした臨床試験成績や海外試験成績と比較可能な成績が得られる程度の参加者数を設定すべきである。

なお、国際共同試験及び国内試験のいずれにおいても、それぞれの年齢区分ごとの有効性及び安全性の検討のために、可能な限り、適切な年齢区分別の目標参加者数を設定すべきである。

## 2.4. 有効性評価について

- 有効性の評価項目

IBD の治療は、UC 及び CD のいずれにおいても、活動期には寛解導入を目的とした治療が行われ、寛解導入後は寛解維持を目的とした治療が長期にわたり継続されるが<sup>4)</sup>、導入期及び維持期を通して投与することが想定される薬剤については、導入期及び維持期のいずれの有効性も適切に評価する必要がある。導入期及び維持期のいずれか一方のみを主要評価項目とする場合は、もう一方は副次評価項目に設定し評価する必要がある。また、導入期又は維持期のいずれかを主要評価項目とする場合は、維持期を主要評価項目とすることが優先される。主要評価項目の設定は、製造販売承認時の効能・効果に影響することにも留意して検討することを推奨する。

UC 患者を対象とした臨床試験では、MS、mMS 等の指標に基づく「臨床的寛解」を主要評価項目とし、「臨床的改善」、「ステロイドフリー寛解」、「内視鏡的改善」、「内視鏡的寛解」及び「臨床的寛解の維持」を副次評価項目として評価することを推奨する。なお、内視鏡検査については、小児患者への検査の負担を考慮する必要があるものの、可能な限り全大腸検査を施行することが望ましい。

CD 患者を対象とした臨床試験では、実施可能性を考慮する必要があるものの、① CDAI、PCDAI 等の指標に基づく「臨床的寛解」と②SES-CD 等の指標に基づく「内視鏡的寛解」又は「内視鏡的改善」の両方を主要評価項目として、いずれについても有効性を示すことを目的とした、いわゆる co-primary endpoints を設定することを推奨する。また、副次評価項目として、「臨床的改善」、「ステロイドフリー寛解」、「内視鏡的改善」（主要評価項目とされなかった場合）、「内視鏡的寛解」（主要評価項目とされなかった場合）及び「臨床的寛解の維持」を設定することを推奨する。

成人患者を対象とした臨床試験成績を小児患者の有効性の評価のための情報の一部に利用することを計画する場合、小児患者を対象とした臨床試験成績と成人患者を対象とした臨床試験成績の比較を容易にするために、小児患者を対象とした臨床試験の主要評価項目及び副次評価項目は、評価時期（導入期、維持期等）も含め、成人患者を対象とした臨床試験と同様に設定すべきである（2.1 節参照）。

- 統計解析計画

一般的な臨床試験と同様、小児患者を対象とした臨床試験の統計解析計画は事前に規定し、その詳細を解析の位置付けに応じて治験実施計画書及び/又は統計解析計画書に明記すべきである<sup>7)</sup>。特に、小児患者を対象とした臨床試験の実施可能性を踏まえて単群試験を実施する場合（2.3 節参照）には、主要及び重要な副次解析に関する統計解析計画の詳細は試験開始前（最初の参加者の登録前）に確定していることが望ましい。

主要評価項目の主要解析は基本的には統計的仮説検定等に基づくものとすべきである。仮に患者数等の実施可能性の観点から、十分な検出力が見込めない場合であっても、少なくとも統計的な検討に基づく試験の成功基準を事前に定義すべきである。特に単群試験を実施する場合の主要解析では、主要評価項目について、試験薬の有効性が事前

に設定した閾値を上回ることを示すべきである。この場合も統計的仮説検定等の手法を用いることが推奨される。なお、検出力を十分に担保できない場合でも、推定に基づく方法等、少なくとも統計的な検討に基づく閾値との比較による試験の成功基準を事前に定義すべきである。閾値の設定に際しては、①開発薬剤について成人患者を対象としたランダム化臨床試験のプラセボ群の結果や②計画している小児患者を対象に実施する臨床試験と同様の重症度及び治療歴を有する小児患者又は成人患者を対象とした他剤のランダム化比較試験のプラセボ群のメタアナリシスの結果等を参考にすることができる。

対象集団（2.2 節参照）及び主要評価項目を含む **estimand** を事前に明確にすることが重要である。治験薬の中止等の中間事象の定義及び取扱いも検討した上で、臨床試験の主要な目的に対応する主要な **estimand** を治験実施計画書に明確に定義し、適切な感度分析についても事前に規定すべきである<sup>8)</sup>。また、欠測値の取扱いも事前に規定する必要がある。

小児患者を対象とした臨床試験で得られた結果の評価においては、一般的な臨床試験と同様、主要評価項目の主要解析の結果のみではなく、副次評価項目も含めた総合的な評価が重要である。特に実施可能性の観点から十分な検出力を備えていない試験では、総合的な評価の重要性が高まる。また、成人患者を対象とした臨床試験成績を小児患者の有効性の評価のための情報の一部に利用する場合、小児患者を対象とした臨床試験成績と成人患者を対象とした臨床試験成績において、有効性について明確な差異は認められないことを確認する必要がある（2.1 節参照）。

## 2.5. 安全性評価について

- 成長障害への配慮-

小児の IBD の治療では、成長障害に配慮する必要がある、成長障害の原因となる副腎皮質ステロイドの使用についても極力短期間とすべきとされている<sup>4)</sup>。小児患者を対象とした臨床試験では、成長に及ぼす影響を確認する観点から、身長及び体重に加え、可能であれば二次性徴、骨年齢等の成長の指標を確認することが望ましい。

- 長期投与の安全性評価

寛解維持のために長期間投与することが想定される薬剤の場合、1年以上の投与期間の臨床試験成績に基づき、長期投与の安全性を評価する。

### 【参考】

- 1) 「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 日付け医薬審第 1334 号）
- 2) 「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」(平成13年6月22日付け 厚生労働省医薬局審査管理課 事務連絡)

- 3) 「小児集団における医薬品開発の臨床試験に関するガイダンスの補遺について」(平成29年12月27日付け薬生審査発1227第5号)
- 4) 「潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針 令和5年度 改訂版(令和6年3月31日)」: 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」(久松班) 令和5年度分担研究報告書
- 5) 「成人と合わせて評価可能な小児(10歳又は12歳以上の小児)の臨床評価の留意点」(令和2年6月30日付け 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課 事務連絡)
- 6) 「炎症性腸疾患の疾患活動性評価指標集 第二版(令和2年3月)」: 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」(鈴木班)
- 7) 「「臨床試験のための統計的原則」について」(平成10年11月30日付け医薬審第1047号)
- 8) 「「臨床試験のための統計的原則」の補遺について」(令和6年6月20日付け医薬薬審発0620第1号)