

---

# S11: 幼若動物を用いた 非臨床安全性試験ガイドライン

---

2015年7月23日  
ICH S11製薬協トピックリーダー  
松本 清

## ICH S11の目的

- ・ 小児用医薬品開発をサポートするための共通の幼若動物を用いた非臨床安全性試験ガイドラインを作成すること
- ・ ガイドラインは小児の臨床試験を実施するうえで、有益且つ必要と考えられる幼若動物を用いた非臨床安全性試験の基準を提案するものであること
- ・ ガイドラインは幼若動物を用いた試験デザイン立案のためのガイダンスを提供するものであること
- ・ ガイドラインは3Rsの観点から無駄な試験や動物数の削減を図るとともに、代替法の可能性についても言及するものであること

# ICH S11制定の背景

## (1) 複数のガイドラインの存在

FDA、EMA、JMHLW、Statements in ICH M3(R2)

## (2) 要求事項の当局内及び当局間の不一致の存在

全エリアの要求を満たす単一試験実施の困難さが小児用医薬品創出の不必要な遅延の懸念が生じる

## (3) 幼若動物を用いた試験の必要性の判断基準の欠如

いつどのような場合に幼若試験が必要か、あるいは必要でないかの判断が困難

# 専門家会議メンバー(参加者21名)

- EU Jan Willem van der Laan, David Jones, Jacqueline, Carleer (part-time, by telephone)
- EFPIA Björn Dahl (AstraZeneca), Georg Schmitt (Roche), Luc De Schaepdrivjer (Janssen)
- MHLW 吉田緑 (NIHS), 苗代一郎 (PMDA), 西村拓也 (PMDA), 西川秋佳 (NIHS), (オブザーバー、宇佐見誠 (NIHS))
- JPMA 松本清 (武田), 鈴木睦 (協和発酵キリン), 峯島浩 (エーザイ),
- FDA Karen Davis-Bruno, Mercedes Serabian
- PhRMA Douglas Keller (Sanofi), Britta Mattson (Merck), Susan Laffan (GlaxoSmithKline)
- Others Claudine Faller (Swissmedic), Wendy Halpern (BIO)

## これまでの経緯

---

- 2014年4月 PhRMAによるドラフトコンセプトペーパー (CP) 及びビジネスプラン (BP) 案発出
- 2014年7～8月 CP 及び BP に対するコメント
- 2014年9月 CP 及び BP の最終化
- 2014年11月 ICHリスボン会議にてEWG結成承認
- 2015年3月 SCによりICH福岡会議にて対面会議の実施決定
- 2015年4月 EWGによる初回電話会議
- 2015年6月 ICH福岡会議 (第1回EWG会議)

# 福岡会議での主な討議 1

## S11ガイドラインのスコープ

全ての小児適用薬における非臨床開発をカバーする  
単一のガイドラインとする

ただし、細胞治療薬、遺伝子治療薬、治療及び予防ワクチン、再生医療製品はスコープ外とする

【補足】 ICH S9で規定された重篤及び致命的な悪性腫瘍に対する抗癌剤はS11から除外されない

- ・S9から逸脱することはない
- ・幼若試験が必要か否か判断する場合、あるいは必要な場合に包括的なガイダンスを提供可能なガイドラインを目指す

## 福岡会議での主な討議 2

データ収集及び文献調査から開始し、分析結果をガイドライン作成の一助とする

- ・製薬協加盟会社で実施した幼若試験の経験と考え方に関するアンケート (JPMA、実施済み)
- ・PMDA web siteで開示済みの国内申請資料の幼若動物試験の試験デザイン等の情報 (PMDA、JPMA、実施中)
- ・抗癌剤及び中枢薬の幼若動物試験と成熟動物試験の関連性についての調査 (EU、実施中)
- ・幼若動物試験デザイン及び臨床開発へのインパクトに関する調査 (FDA、実施中)
- ・幼若動物試験が開発に影響を与えた事例について追加調査 (3極業界側団体、計画中)
- ・既存の文献調査 (全団体、計画)

## 福岡会議での主な討議 3

### ICH E11との連携について

E11 EWGに質問状を送付し、回答を受けると共に、今後の協調に関する合同ミーティングを開催し、以下の相互確認を得た

- E11のAnnexは12月にStep 2a/bの予定であり、S11は引用されない見込み
- E11 EWGはグループが存在する限り今後もS11 EWGと情報共有も含めた連絡を密にし、相談にも応じる
- Neonateの治験をサポートする動物実験の標準的考え方がない
- 小児で初めて治験する場合のアプローチは困難。FIHプログラムとの類似点があり、臨床との相互交流も重要
- E11もS11も器官の発生や成熟がキーポイント



## 福岡会議での主な討議 4

### S11ガイドラインの構成(1/3)

#### 注意事項

- ・ 福岡対面会議での議論内容を反映したガイドラインのアウトライン案を紹介いたします。今回は、概要の理解を優先する目的で、意訳したり、省略している部分があります。
- ・ 現時点で公的に承認された文書及びその和訳は存在しません。アウトライン及びその細部の表現など、今後作成される関連資料と異なる可能性があります。

# 福岡会議での主な討議 4

## S11ガイドラインの構成(2/3)

1. 緒言
  - 1.1 ガイドラインの目的
  - 1.2 背景
  - 1.3 ガイドラインの範囲
  - 1.4 一般原則
2. 幼若動物を用いた毒性試験の必要性を考慮すべき事項
  - 2.1 臨床適用
  - 2.2 薬理学的性質及び薬力学
  - 2.3 器官発生
  - 2.4 薬物動態学及びADMEデータ
  - 2.5 非臨床安全性データ
    - 2.5.1 一般毒性試験, 2.5.2 生殖発生毒性試験
  - 2.6 臨床データ
  - 2.6 統合的リスク評価
3. 小児医薬品の臨床開発に関する非臨床試験のタイミング

# 福岡会議での主な討議 4

## S11ガイドラインの構成(3/3)

### 4. 幼若動物試験のデザイン面

#### 4.1 概論及び試験目的

#### 4.2 動物種選択

#### 4.3 齧歯類

4.3.1 投与開始時の週齢, 4.3.2 投与期間, 4.3.3 投与経路, 4.3.4 投与量設定

4.3.5 エンドポイント, 4.3.6 トキシコキネティクス/ファーマコキネティクス

#### 4.4 非齧歯類

4.4.1 投与開始時の週齢, 4.4.2 投与期間, 4.4.3 投与経路, 4.4.4 投与量設定

4.4.5 エンドポイント, 4.4.6 トキシコキネティクス/ファーマコキネティクス

### 5. 最初に小児開発する場合の考慮事項

### 6. ケース事例

### 7. 巻末

### 8. 用語解説

### 9. 引用文献

## 今後の予定

2015年6月 ～12月	データ収集及びデータに依存しない部分のガイドライン案の作成
2015年末 ～2016年初頭	FDA/EMAデータのレビュー
2016年1～5月	電話会議にてFDA/EMA/PMDA/業界データの分析
2016年6月	ガイドラインの作成開始(データ分析結果も加味)
2017年6月	Step 2b
2018年11月	Step 4