

Nonclinical Safety Testing in Support of Development of Pediatric Medicines

S11:幼若動物を用いた非臨床安全性試験

高橋 祐次

S11 TL

国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター

毒性部 第三室

本日の報告内容

1. 背景

- ICH S11制定の背景
- S11の目的
- これまでの活動内容

2. リスボン会合での議論内容

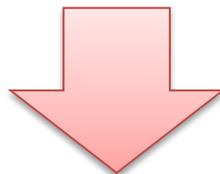
- 幼若動物試験(JAS)に関する調査内容
- ガイドラインの記載方針

3. 今後の活動予定

ICH S11制定の背景 (1/2)

現在、小児医薬品開発における幼若動物試験の実施の際、ICH-M3(R2)や各極のガイドラインを参照できるが・・・

- 幼若動物試験の実施の判断基準が不明確
- 各極のガイダンス間で推奨する試験デザインが異なる



幼若動物試験の実施を考慮すべき条件、及び幼若動物試験デザインの考え方について、規制調和の検討が必要

ICH S11制定の背景 (2/2)

小児用医薬品開発における非臨床安全性に係る規制

2006



Guidance for Industry; Nonclinical Safety Evaluation of Pediatric Drug Products (FDA, CDER)

2008



Guideline on the need for non-clinical testing in juvenile animals of pharmaceuticals for paediatric indication (EMA/CHMP/SWP/169215/2005)

2010



医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス(薬食審査発0219第4号)「12. 小児における臨床試験」

2012



小児用医薬品開発のための幼若動物を用いた非臨床試験ガイドライン(薬食審査発1002第5号)

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実施の是非を含めた**判断基準を提案する**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

これまでの活動内容



1. ドラフトガイドラインの作成

2. 小児用医薬品開発時の幼若動物試験の調査

- FDA : 開発中及び承認品目・約350例
- EMA : 中枢神経薬、抗悪性腫瘍薬・約30例
- PMDA : 既承認品目・約100例
- 製薬企業 : 国際アンケート調査・54社が参加

3. 文献レビュー(随時更新)

リスボン会議での主な活動内容（1/5）

1. 幼若動物試験(JAS)に関する調査内容の報告

- 中枢神経領域(EMA):継続
- 全領域(FDA):およそ100事例について概略説明
- 国際アンケートの実施(Industry):54社が参加、速報の段階であり現在は非公開

2. ガイドラインの記載方針の検討

- 既存情報からのリスク評価方法
- 幼若動物試験の試験デザイン
- 小児先行開発品における検討事項
- リスクアセスメントのためのフローチャート

幼若動物試験に関する調査内容の報告

- JASの意義: 予測困難なユニークな毒性があらわれるケースはある
 - JASでみとめられた毒性により、臨床開発の遅延や中止につながることは、多くはない。
 - 臨床試験デザイン(初回用量、組入れ年齢等)に影響を与えることはある。
 - 幼若動物特有の毒性について、臨床における有害事象との関連性は、総合的に議論できるほどの十分な情報が得られていない。
- 試験デザイン: 多様であり、スタンダードなアプローチはない
 - 規制当局と協議後の変更事項は、JASの実施の要否と試験のエンドポイント

既存情報からのリスク評価方法について

Integrated Risk Assessment

- 「JAS実施の要否の検討のための評価スキーム」としての項建て
- ICH-M3(R2)や既存ガイドラインからの改良点
 - 既存情報(2.1-2.6)について考慮すべき点を**具体的に**記載
 - 既存情報をもとに、総合的に評価し、安全性上の懸念の有る場合に、**臨床試験実施上において、リスクを低減化できる情報が得られる場合に**(または得られるように)実施を検討

- 2.1 Intended Clinical Use
- 2.2 Pharmacologic Properties and Pharmacodynamics
- 2.3 Organ system ontogeny
- 2.4 Pharmacokinetic and ADME Data
- 2.5 Nonclinical Safety Data
- 2.6 Clinical Data

幼若動物試験の試験デザイン

Design Aspects of Juvenile animal study

- 基本的な考え方として、**試験デザインについてはケースバイケースで検討すべき方針**で一致。
- ただし、試験設定上、以下の項目について考慮すべき事項について記載する方針で一致。

- General Principles
- **Species Selection**
- **Endpoints to assess**
- **Dose selection**
- Sex and sample size
- Grouping and weaning
- **Dosing route**
- Age at initiation of dosing
- **Duration of treatment**
- Reversibility/off-treatment period

小児のみでの開発品における検討事項

Consideration for Pediatric-first development

議論内容

- 現状、小児先行開発品における**評価事例が極めて乏しい**。
- 現状参考にできるGLは、ICH-M3(R2)のQAであり、非常に保守的な評価(2種の成獣かつ2種の幼若)が示唆されている。
- ICH-M3(R2)を踏まえた記載とすることを考慮する意見、小児のみでの開発品の場合においては特殊事情を伴うことが多く、保守的なパッケージを提示することの意義は？等の意見があった。
- 特殊事情がない場合には、成人でデータの取得を先行することも考慮すべきではとの意見(臨床計画にもやや踏み込むので要注)

→ **以上の意見を踏まえ、欧州が記載案を作成し大阪会合で議論予定**

ICH S11課題/特記事項

重大な齟齬、課題は上がっておらず、順調に進捗している

今後の予定

◆ 対面会議（大阪） : 2016年 秋冬

◆ Step 2b : 2017年 6月

◆ Step 4 : 2018年 11月

ガイドラインの目次(リスボン会合後)

1. INTRODUCTION

- 1.1 Objectives of the Guideline
- 1.2 Background
- 1.3 Scope of the Guideline
- 1.4 General Principles

2. CONSIDERATIONS FOR DETERMINING THE NEED FOR NONCLINICAL JUVENILE TOXICITY STUDIES

- 2.1 Intended Clinical Use
 - 2.2 Pharmacologic Properties
 - 2.3 Organ system ontology
 - 2.4 Pharmacokinetic and ADME Data
 - 2.5 Nonclinical Safety Data
 - 2.6 Clinical Data
 - 2.7 Integrated Risk Assessment
- 文献等からバイオロジーをもとに、懸念の有無や試験設定の検討が必要という内容の予定だが、参照できる文献を示せない。

3. TIMING OF NONCLINICAL STUDIES

3. DESIGN ASPECTS OF NONCLINICAL JUVENILE ANIMAL TESTS

- General Principles
- Species Selection
- Endpoints to assess
- Dose selection
- Sex and sample size
- Grouping and weaning
- Dosing route
- Age at initiation of dosing
- Duration of treatment
- Reversibility/off-treatment period
- TK

4. CONSIDERATIONS FOR PEDIATRIC-FIRST DEVELOPMENT



記載案を踏まえ要議論。
(臨床試験計画に踏み込む可能性も?)

5. Others

- Excipients
- Combinations



国内の添加剤の規制とは衝突しないと思うが、要注意

6. Case examples



記載不要となったが、時間次第?