

S11:

小児医薬品開発のための  
非臨床安全性試験

(独)医薬品医療機器総合機構  
新薬審査第三部  
S11エキスパート  
西村 拓也

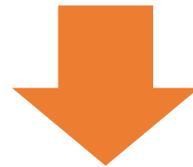
# 本日の内容

---

- ◆ **背景**
- ◆ **神戸会合までの経緯・活動内容**
- ◆ **神戸会合での成果**
- ◆ **STEP1技術文書の内容**
- ◆ **今後の活動予定**

# 背景

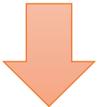
- ◆ 既存のガイドライン(ICH-M3)では、小児臨床試験実施のために必要な幼若動物試験実施の判断基準が不明確
- ◆ 各規制当局のガイダンス間(日、米、欧)で推奨する幼若動物試験デザインの推奨が異なる等、要求事項の不一致



**小児用医薬品開発において、幼若動物試験実施を考慮すべき要件や、幼若動物試験のデザインに関する規定が必要**

# 経緯

---

- ◆ 2014.9      **コンセプトペーパー及びビジネスプラン案最終化**
  - ◆ 2015.6      **福岡・対面会合**
  - ◆ 2015.12     **ジャクソンビル・対面会合**
  - ◆ 2016.6      **リスボン・対面会合**
  - ◆ 2016.12     **大阪・対面会合**
  - ◆ 2017.5      **モントリオール・対面会合**
  - ◆ 2017.12     **ジュネーブ・対面会合**
  - ◆ 2018.6      **神戸・対面会合**
- 

# 活動内容

---

- ◆ STEP1技術文書作成
- ◆ 幼若動物試験に関する調査(終了済)
  - ✓ EMEA: 中枢神経薬、抗腫瘍薬・約30品目
  - ✓ FDA: 開発中の品目約300品目
  - ✓ PMDA: 既承認品目約100品目
  - ✓ 製薬企業: アンケート調査54社(投稿準備中)
- ◆ 文献調査: 生後発達、幼若試験意義等

# 神戸会合の成果

---

- ◆ **STEP1技術文書の記載内容の合意確認**  
(中枢神経機能検査、試験要否判断事例の図示等)
- ◆ **STEP1技術文書の本文整備**



# STEP1技術文書の内容

---

## ◆ 5つの章と3つの付録から構成

### 1. INTRODUCTION

#### 緒言

### 2. DETERMINING THE NEED FOR ADDITIONAL NONCLINICAL SAFETY INVESTIGATIONS :

#### 追加の非臨床安全性試験の要否(WoEアプローチ)の考え方

### 3. DESIGN ASPECTS OF NONCLINICAL JUVENILE ANIMAL STUDIES:

#### 幼若動物試験デザインにおける考慮事項

### 4. CONSIDERATIONS FOR PAEDIATRIC-FIRST/ONLY DEVELOPMENT:

#### 小児先行開発品における考慮事項

### 5. OTHER CONSIDERATIONS:

#### 添加剤、配合剤等の安全性評価等の考慮事項

Appendix A: Overview of age-dependent development of organ systems by species

#### 種間発達比較表

Appendix B: Examples of application of the Weight of Evidence approach

#### WoEアプローチの適用事例

Appendix C: Example of an Approach to Prewearing Litter Allocation

#### 群分けの例示

# 1章・緒言

---

- ◆ ICH-S11 GL は小児医薬品の非臨床安全性試験計画について、地域間差を減らすことを目的に推奨事項をまとめたガイドライン
- ◆ 抗腫瘍薬の場合は幼若動物試験の要否はICH-S9を参照、試験デザインは本ガイドラインを参照
- ◆ 遺伝子治療製品、細胞加工製品、ワクチンは範囲外
- ◆ 3Rsを考慮

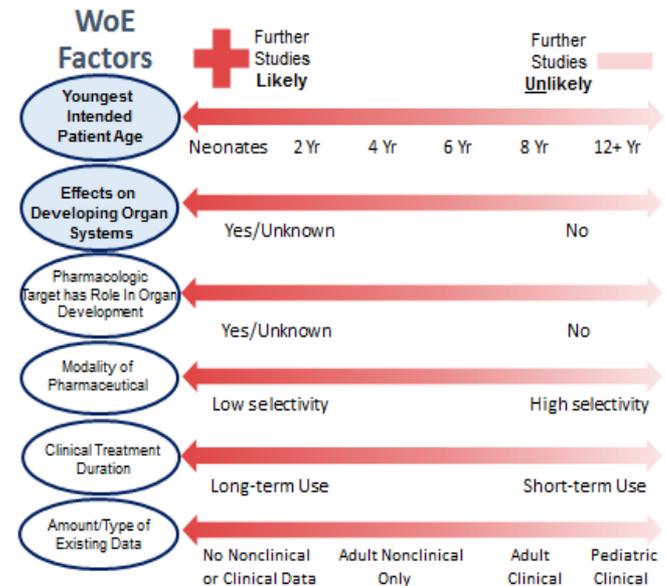
# 2章・追加安全性試験の要否判断

- ◆ 臨床開発状況に加え、薬理、薬物動態、非臨床及び臨床安全性情報の包括的な評価に応じ、要否を検討する。対象年齢、発達臓器への影響は重要な因子。

：Weight of Evidence (WoE) アプローチ

- ◆ 小児臨床試験毎にWoEアプローチによる追加試験要否判断が必要

- ◆ 臨床でリスク管理可能かどうか、幼若試験実施可能性も踏まえ、追加安全性試験の要否を判断



# 3章・幼若動物試験デザイン

## ◆ 以下を考慮し試験を計画する。

項目	主な考え方
一般原則	<ul style="list-style-type: none"><li>• WoEアプローチに基づき実施の要否を検討</li><li>• ヒト・動物間の発達比較への理解が計画立案・結果解釈に重要</li></ul>
用量設定試験	<ul style="list-style-type: none"><li>• 投与初期及び後期での曝露、用量制限毒性の把握が目的・実施強く推奨</li></ul>
動物種	<ul style="list-style-type: none"><li>• 通常、適切な動物種1種。2種が必要な場合もある。</li></ul>
投与開始時期と期間	<ul style="list-style-type: none"><li>• 毒性学的標的臓器の発達期間における曝露を考慮し設定。</li></ul>
投与終了後の観察	<ul style="list-style-type: none"><li>• 回復性、遅発毒性評価に有用。試験目的に応じて設定。</li></ul>
投与経路	<ul style="list-style-type: none"><li>• 原則、臨床適用経路。代替経路可。</li></ul>
用量	<ul style="list-style-type: none"><li>• 成獣の曝露と比較可能な複数用量の設定を考慮。</li></ul>
性別	<ul style="list-style-type: none"><li>• 原則、雌雄</li></ul>
例数	<ul style="list-style-type: none"><li>• エンドポイントに対し科学的に評価可能な例数</li></ul>
群分け	<ul style="list-style-type: none"><li>• 遺伝的要因及び環境要因等、特定の群に偏りが生じないよう配慮</li></ul>

# 3章・幼若動物試験デザイン(観察項目)

- ◆ 観察項目は、必須の観察項目に加え、安全性の懸念に応じ、追加の観察項目を設定

## 必須観察項目 Core Endpoint

- 死亡、一般状態
- 体重、長骨長
- 摂餌量
- 性成熟(包皮分離、膣開口)
- 臨床病理検査
- 病理組織学的検査(主要臓器)
- トキシコキネティクス

## 追加観察項目 Additional Endpoint

- 身体発達(長骨長以外の骨長)
- 骨検査
- 臨床病理検査(毒性標的臓器関連)
- 病理組織学的検査(毒性標的臓器)
- 眼科学的検査
- 中枢神経系検査
- 生殖発生毒性(受胎能)
- 免疫機能
- その他

# 4章・5章 小児先行開発品・その他

---

## ◆ 小児先行開発品における考慮事項（4章）

- 成人開発を先行することができない品目の場合、小児臨床試験開始前に、安全性薬理試験、2種（げっ歯類、非げっ歯類各1種）の幼若動物試験、遺伝毒性試験を含む非臨床安全性評価を行う必要がある。

## ◆ 添加剤、配合剤等の安全性評価等の考慮事項（5章）

- 小児において新規又は使用前例のない添加物を使用の際、既存情報に基づき安全性が説明できない場合には、有効成分とともに幼若動物試験で評価することも検討できる。
- 小児を対象とした配合剤の開発においては、ICH-M3(R2)の配合剤の項、及び、本ガイドラインのWoE評価に基づき、幼若動物試験実施の要否を検討する必要がある。

# 今後の予定

---

- ◆ 2018年8月 Step 2a/2b**到達**
- ◆ 2018年8月以降 **パブリックコメント**
- ◆ 2019年11月 Step 4 **到達**

# 神戸会合参加メンバー（21名）

---

## 規制当局

- MHLW/PMDA, Japan (3)
- EC, Europe (2)
- FDA, US (2)
- Swissmedic, Switzerland(1)
- CFDA, China (1)
- MFDS, Republic of Korea (1)
- HSA, Singapore (1)

## 製薬企業業界

- JPMA (3)
- EFPIA (3)
- PhRMA (3)
- BIO (1)