

## Nonclinical Safety Testing in Support of Development of Pediatric Medicines

# S11:小児用医薬品開発のための非臨床試験

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. S11の背景
2. これまでの活動状況
3. 大阪会議での主な活動内容(11月7日-10日)
4. 課題/特記事項
5. 今後の活動予定

## S11制定の背景(1/2)

小児医薬品開発において、非臨床安全性評価を実施する際、ICH-M3(R2)や各極の幼若動物を用いた安全性試験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であり、各極が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**

## 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



ICH M3(R2); 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)

# これまでの活動状況

## 対面会合

リスボン  
(S11 EWG設立)

福岡  
(1st)

ジャクソンビル  
(2nd)

リスボン  
(3rd)

大阪(4days)  
(4th)

STEP2b  
6月予定

2014

2015

2016

2017

## 1. テクニカルドキュメント案の作成

日本担当; エンドポイント、用量選択、性と動物数、投与期間、投与経路

## 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)

### 3極による電話会議

- April 14
- May 9
- September 13
- October 18

### 班会議

- May 30
- July 14
- August 1\*
- September 6\*

\*JPMA TF2との合同班会議

大阪会議直前ミーティング

# S11 EWG 大阪対面会議参加者

## Regulatory (8)

- MHLW/PMDA (3)
- EU (2)
- FDA (2)
- Swissmedic (1)

## Industry (10)

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

# 大阪会議での主な活動内容（1/2）

## 幼若動物試験(JAS)に関する調査内容のアップデート

- 中枢神経領域(EMA):継続
- 全領域(FDA): TKが試験の解釈にどのように影響するのか
- 国際アンケートの実施(Industry)
- 関連する論文の収集

### <調査情報を利用した議論>

- JASが必要となることをどの様に決定するか
- どの様な試験デザインが最も有用性が高いか
- TKは臨床への有益な情報になるか

# 大阪会議での主な活動内容（2/2）

## テクニカルドキュメントの見直し

- 一般原則についてはEWGでは合意確認
- ドラフト全体の適切な場所への配置、重複確認等の見直し作業
  - Introduction
  - Considerations for determining the need for JAS  
JASを必要とする条件についてフローチャートを作成
  - Design of Juvenile Animal Studies
  - Pediatric-first development



# S11課題/特記事項

- 各極間で重大な齟齬、課題は上がっていない
- 幼若動物を用いた試験は定型的な試験系はないが、コアとなる試験デザインと、オプションの観察項目を加える記載とすることに合意  
コアとなる試験デザインについては今後議論する
- スケジュールは予定より遅れている  
各極でドラフティングを行いTCによる議論にてキャッチアップする

## 今後の予定

- 大阪会議の議論をベースにテクニカルドキュメントの見直し作業  
日本はDesign Aspects of Nonclinical Juvenile Animal Testsを担当
- テレフォンカンファレンスを12月、1月に実施し改訂案について議論
- 限定されたメンバーにテクニカルドキュメント案を回覧しコメントを求める
- Step2合意ドキュメントの作成を進める  
EWGではモンリオールの対面会議を要求することで合意

# ガイドラインの目次

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 ANIMAL STUDIES
  - 2.1 Existing Clinical Data and Intended Clinical Use
  - 2.2 Pharmacologic Properties and Pharmacodynamics
  - 2.3 Comparative organ system ontogeny
  - 2.4 Pharmacokinetic and ADME Data
  - 2.5 Existing Nonclinical Safety Data
    - 2.5.1 Repeated-Dose Toxicity Studies
    - 2.5.2 Reproductive and Developmental Toxicity Studies
    - 2.5.3 Existing Data From Other Nonclinical Studies
  - 2.7 Feasibility and Relevance
3. DESIGN ASPECTS OF NONCLINICAL JUVENILE ANIMAL TESTS
  - 3.1 General Considerations/ Study Objectives  
Core Elements of a Juvenile Animal Study
  - 3.2 Species Selection (or Animals/Test systems)
    - 3.2.2 Sex and sample size
    - 3.2.3 Grouping and weaning
    - 3.2.4 Age of Animals at initiation of dosing
    - 3.2.5 Length of Dosing Period
    - 3.2.6 Reversibility and off-treatment period
    - 3.2.7 Route of Administration
    - 3.2.8 Dose Selection
    - 3.2.9 Assessment Endpoints
    - 3.2.10 Toxicokinetics/Pharmacokinetics/Metabolism
4. CONSIDERATIONS FOR PEDIATRIC-FIRST DEVELOPMENT
5. OTHER CONSIDERATIONS
6. ENDNOTES
7. GLOSSARY
8. REFERENCES
9. APPENDIX