
S11: 小児医薬品開発のための 非臨床安全性試験

2017年12月15日
ICH S11製薬協トピックリーダー
松本 清



本日の報告内容

1. S11の背景・経緯
2. ジュネーブ会議までの活動状況
3. ジュネーブ会議での成果(12月12日-16日)
4. 課題
5. 今後の活動予定

ICH S11制定の背景

(1) 複数のガイドラインの存在

FDA、EMA、MHLW、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

規制当局間や疾患領域で要求事項に差があり、小児用医薬品開発遅延の一因となっていることが指摘されている。

(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となっている

Regulatory

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

Industry

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

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9月 CP及びBPの最終化
- 2015年6月 ICH福岡 EWG対面会議
- 2015年12月 ICHジャクソンビル EWG対面会議
- 2016年6月 ICHリスボンEWG 対面会議
- 2016年12月 ICH大阪 EWG対面会議
- 2017年5月 ICHモンテリオール EWG対面会議

ジュネーブ会議までの活動

1. テクニカルドキュメント案の作成・レビュー

各団体または小グループによるドラフト作成、レビュー及び論点抽出、電話会議及び対面会議による議論

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(終了)
- ・ EMA : 中枢神経薬、抗悪性腫瘍薬・約30例(継続中)
- ・ PMDA : 既承認品目・約100例(終了)
- ・ 製薬企業 : 国際アンケート調査・54社が参加 (Publish準備)

3. 文献調査(随時更新)

- ・ 幼若動物の発生
- ・ 幼若試験デザイン
- ・ 幼若試験の意義
- ・ 関連ガイドライン等

(1) CNS関連化合物における幼若動物試験調査報告(EU)

成獣試験と幼若動物試験データの比較が可能な既承認15品目において、実施された行動発達検査とその異常検出感度を調査

検査内容の詳細が不明なこと、調査品目が15品目と少ないことから、この調査結果を基に幼若試験の行動発達検査項目を絞り込むのは困難と判断

ジュネーブ会議での主な成果(2/3)

(2) テクニカルドキュメントのレビュー

全体を通じて Line by lineで議論・修正し、多くの部分で合意
和文ガイドラインを意識し、日本語訳が困難と思われる英文を修正

① セクション1 (Introduction)

- 背景にはコンセプトペーパーの表現を引用し、現状や課題を明確に記載
- セクション1~3について論理的なつながりを意識した記載

② セクション2 (試験の必要性)

- Weight of Evidence (WoE) アプローチに重要なキーファクターを明示(例: 適応年齢など)
- キーファクターの強弱を示す概念図の作成
- 概念図を用いた具体的な例示解説によるWoE アプローチ法を明確化
- 存在する非臨床データの活用に関する記載を簡素化の方向で整備し、AppendixからDocument本体に戻すことを決定

(2) テクニカルドキュメントのレビュー(続き)

③セクション3(試験デザイン)

- 用量設定試験の重要性と一般的意義について記載
- 非投与期間について、遅発変化、小児発達との差を考慮して設定することを記載
- 全てのエンドポイントについてコア(必須)かコアでないのか、並びにその検査項目について、見直しを実施
- Appendixとして加えた動物種毎のOntogeny(個体発生)表を簡素化の方向で見直し

④セクション4(小児のみ/先行開発)

- 状況に応じた試験種について議論

課題

- いくつかのポイントで更なる議論の時間が必要 (Step1 予定延期)

理由:

- ガイドラインの複雑さ
- 各団体からの主コメントへの対応によるリバイスの必要性

今後の主な議論点:

- Weight of Evidence Approachの事例の要否と内容
- 各エンドポイントのコア・ノンコア判断
- 各検査の詳細内容の明確化 (病理組織学的検査、血液学・血液生化学検査、神経行動学的検査など)
- 状況に応じた利点・欠点の記載の必要性 (群分け)

今後の予定(1/2)

- 電話会議による、未解決事項の議論(1回/月、12～3月)
- テクニカルドキュメントのリバイス(12～3月)

今後の予定(2/2)

- Step 1 : 2018年 3月
- Step 2 : Step 1 後電子署名にて達成
- Step 4 : 2019年 6月