
S11: 幼若動物を用いた 非臨床安全性試験

2017年6月30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
2. これまでの活動状況
3. モントリオール会議での活動内容(5月29日-6月1日)
4. 課題/特記事項
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、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非臨床安全性試験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可能性がある

(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

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

専門家会議メンバー(参加者19名)

Regulatory

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

Industry

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

モンリオール会議までの活動

1. テクニカルドキュメント案の作成・レビュー

各団体による作成及びレビュー

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 (継続中)

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

モントリオール会議での主な活動(1/4)

(1) 業界側アンケート結果のレビュー

詳細情報確認のための追加質問の回答をアップデート
幼若動物試験の意義に関する情報が得られた
今年度中の論文化を予定

(2) S5 EWGとのミーティング

S5(R3)のドラフトドキュメントに記載しようとしている、幼若動物での安全性評価を考慮する場合の記載内容について合意
考慮点: PPND試験での曝露データや直接投与により幼若試験の実施を回避できる可能性がある

モントリオール会議での主な討議(2/4)

(3) テクニカルドキュメントのレビュー

②セクション2(試験の必要性)

主な合意事項

- フローチャートの見直しを決定
- 幼若動物試験以外の非臨床試験についても記載を考慮
- リスト的な内容はAppendixに移動する
- Weight of Evidenceの見直しが必要

ケーススタディによる追加議論

- 幼若試験の必要性の判断は、プロジェクトのタイムラインにも左右されることを再認識

モントリオール会議での主な討議 (3/4)

(3) テクニカルドキュメントのレビュー(続き)

①セクション3(試験デザイン)

主な議論

- 投与開始時期・投与期間は毒性評価対象組織・器官の発生学のヒトと使用動物間の比較から外挿性を考慮する必要あり。その際に必要なヒト・動物間の比較発達の概念をAppendixとして添付
- JASに利用可能な動物種について、JAS実施上のメリット・デメリットをAppendixとして添付
- エンドポイントとして、必須項目Core Element (病理組織学評価等)と、目的に応じた追加検討項目Non-core element (臓器毎の評価項目や機能検査等)と構成し、留意点を記載
- Non-core elementである神経行動学的検査の要否・方法に関しては合意に至らず、FDAによる調査結果をもとに引き続き議論予定

モントリオール会議での主な討議(4/4)

(3) テクニカルドキュメントのレビュー(続き)

③ セクション4(その他)

- 開発中、成人に先行投与が可能な場合と、小児投与がヒトへの初めての投与となる場合に必要な毒性試験の考え方について、それぞれ記載

④ セクション5(添加剤)

- 小児に対し使用経験のない添加剤の使用における安全性評価について言及

(4) E11 EWGとのミーティング

非臨床試験が小児治験にどのように情報提供できるか、幼若試験の意義について議論

課題

- 現時点で各極間に大きな齟齬はない
 - 試験デザインの神経行動学的検査の要否・方法については合意に至らず調査の必要性あり
(調査結果をもとに具体的に議論する)
 - 試験の必要性を決定するポイントのWeight of Evidenceの見直しが必要
 - Appendixとして添付するサポート情報について整備が必要

今後の予定(1/2)

- モントリオール会議の議論を受けて各団体がテクニカルドキュメントの改訂（6～7月）
- 電話会議にて各団体の改訂版に対する議論（8月）
- 統合版ドキュメントのレビュー及び必要に応じ電話会議（9月）
- MC及びICH各団体にドラフトドキュメント提出（9月）
- コメントに対して電話会議での議論（10月）

今後の予定(2/2)

- ジュネーブ対面会議 : 2017年 11月
- Step 2a 2b : 2017年 11月
- Step 4 : 2019年 6月