

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 Deputy Topic Leader

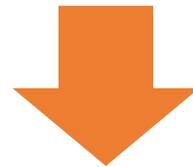
西村 拓也

本日の内容

- ◆ **背景**
- ◆ **アムステルダム会合までの経緯・活動内容**
- ◆ **アムステルダム会合での成果**
- ◆ **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
- ◆ 2018.8 STEP 2a/b
- ◆ 2019.6 アムステルダム会合



STEP2 技術文書の構成及び内容

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

Appendices:

別紙: 種間発達比較表、WoEアプローチの適用事例、群分けの例示

アムステルダム会合前の状況

- ◆ STEP2技術文書のパブコメを実施し、約15団体500超のコメントが得られた。
 - ✓ スコープ、WoEの説明、概念図、幼若動物の試験系、発達比較表等の記載について明確化を求めるコメント
 - ✓ 指示的な事項(コアエンドポイント、用量設定試験、割り付け方法)の記載の見直しを求めるコメント
 - ✓ 図表の要否に関するコメント
- ◆ TCによるコメント対応の開始

アムステルダム会合の成果

- ◆ TCに引き続き、アムステルダム会合では重要なコメントを中心に、本文及び図表(WoEアプローチ、発達比較表)の改定作業を実施し、一定の進捗をみた。
- ◆ 現時点までで記載の考え方に、大きな方針転換を要する議論は生じていない。

適用範囲

1.3 適用範囲

本ガイドラインは、小児集団を対象とした医薬品開発における非臨床安全性評価のアプローチを推奨しているが、これにはすでに成人で使用されている医薬品も、小児において初めてヒトに投与される医薬品も含まれる(4章参照)。

ICH S9ガイドラインの適用範囲の抗悪性腫瘍薬に対するJAS実施の要否については、ICH S9ガイドラインを参照すべきである。ICH S11ガイドラインは追加の試験が必要となると考えられた場合に、試験デザインについて参照されるべきである。

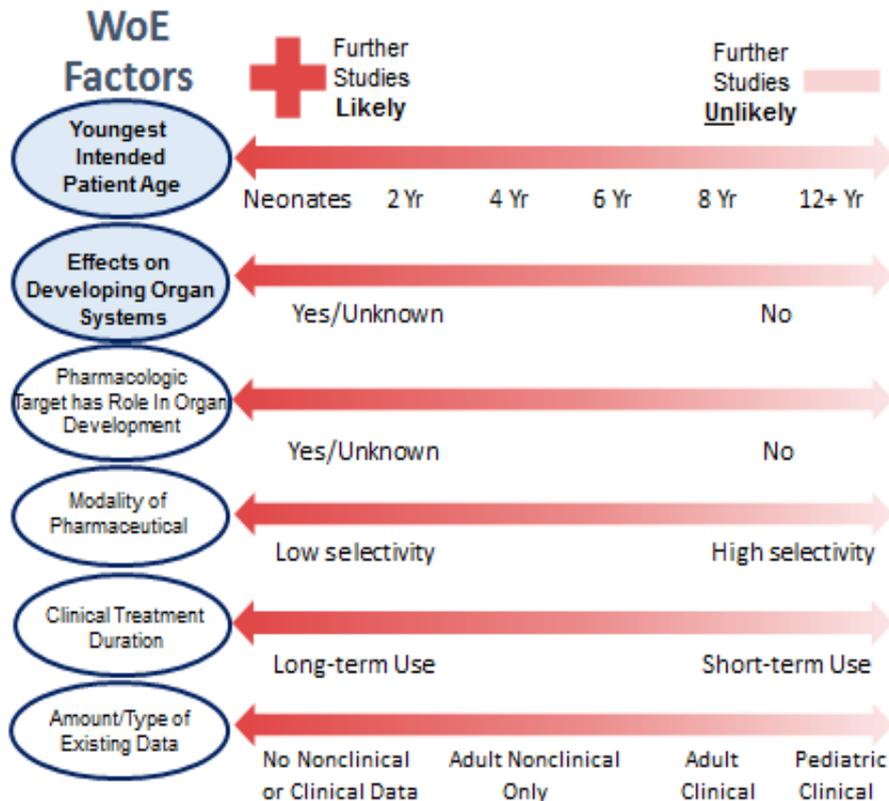
細胞加工製品、遺伝子治療用製品、ワクチンは本ガイドラインの適用範囲には含まれない。

改訂中

バイオテクノロジー応用医薬品の取り扱いや、なぜ、細胞加工製品・遺伝子治療用製品・ワクチンが適用範囲外とされた理由等、記載をより明確化する方向で改訂中

Weight of Evidence (WoE) アプローチ

- ◆ 対象集団の年齢、薬理学特性、成人/小児臨床試験の有無、成獣/幼若動物試験の有無、発達臓器への影響の有無等、**各要素の内容を踏まえ**、総合的に、追加の非臨床安全性試験の要否を検討する考え方



改訂中

幼若動物試験デザイン(観察項目)

- ◆ 観察項目は、**全ての幼若動物試験において**含めるべき**主要の観察項目**に加え、**安全性の懸念**に応じ、**追加の観察項目**を設定

主要観察項目 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(主要組織・器官)
- トキシコキネティクス

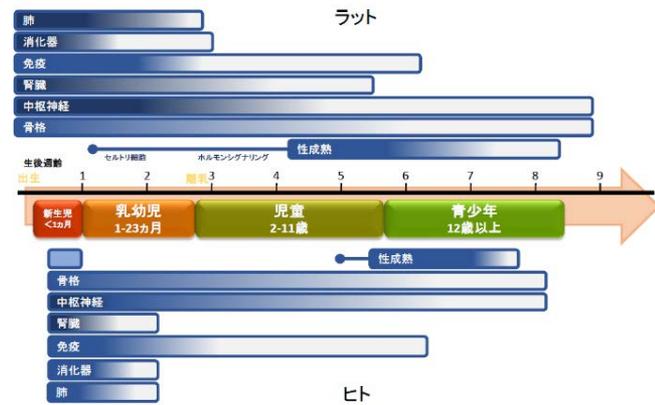
追加観察項目 Additional Endpoint

- 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

改訂中

別紙

◆ 種間発達比較表、WoEアプローチの適用事例、群分けの例示



改訂中

事例 A

1用量群=10腹(1腹あたり雌雄各5例)

腹#	雄	雌
1	█	█
2	█	█
3	█	█
4	█	█
5	█	█
6	█	█
7	█	█
8	█	█
9	█	█
10	█	█

- █ 投与終了時の剖検(10例/性)
- █ 後観察期間中の剖検(10例/性)
- █ TK PND13 (2例/性; 5時点、剖検時)
- █ TK PND22 (2例/性; 5時点、剖検時)
- █ TK PND36及び64 (3例/性; 5時点)

今後の予定

- ◆ **2018年11月迄** EWG TC, subgroup TC
- ◆ **2018年11月** Step 3 sign off, step 4 **到達予定**
- ◆ **2020年6月** Training materials