

薬食審査発1002第5号
平成24年10月2日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

「小児用医薬品のための幼若動物を用いた非臨床安全性試験ガイドライン」について

小児用医薬品の開発にあたっては、小児での臨床試験を実施する際の安全性を確保するため、幼若動物を用いた非臨床安全性試験の実施を行う場合がありますが、その際に適切な試験が実施されるための要点を、別添のとおりガイドラインとして取りまとめましたので、貴管下関係業者に対して周知方お願いします。

なお、本ガイドラインは、現時点における科学的知見に基づく基本的な考え方をまとめたものであり、学問上の進歩等を反映した合理的根拠に基づいたものであれば、必ずしもここに示した方法を固守するよう求めているものではないことを申し添えます。

小児用医薬品のための幼若動物を用いた非臨床安全性試験ガイドライン

目次

1. 緒言

- ・ 目的
- ・ 背景
- ・ 適用範囲

2. 試験の必要性の検討

- ・ 検討の際に考慮すべき点
- ・ 幼若動物を用いた試験が必要と考えられる場合

3. 試験計画

- ・ 試験の目的
- ・ 計画の際の注意事項
- ・ 試験デザイン
- ・ 動物（種、性別、数、群分け）
- ・ 投与（経路、頻度、用量、開始時期、期間）
- ・ 検査（項目、時期、回復性）
- ・ トキシコキネティクス

4. 試験実施時期

5. 試験結果の利用

6. 文献

1. 緒言

・目的

本ガイドラインの目的は小児用医薬品開発のための幼若動物を用いた非臨床安全性試験の必要性の検討、実施する場合の試験計画、実施時期および試験結果の利用について推奨される考え方を示すことである。したがって、必ずしも以下に示す方法の固守を求めるものではなく、試験を計画する者は安全性評価のための科学的妥当性を十分に考慮すべきである。

・背景

これまで、小児にも用いられてきた医薬品は、成人による臨床試験および成熟動物による非臨床試験で有効性・安全性が推定されている場合が多かった。小児は薬物動態（トキシコキネティクス（TK））や感受性が成人と異なる場合があり、器官および機能が発達途上にあることから小児に特有な薬物の影響を考慮する必要がある。医薬品の種類・用量によっては小児では有効性が認められない場合や、重篤な副作用が生じる場合がある^{1,2)}。そこで近年、小児用医薬品開発の重要性に対する認識が高まり、より確実な評価をするために小児における臨床試験が推進されるようになった³⁾。また、幼若動物を用いた試験は、成熟動物と比較した場合の毒性発現の強弱、成熟動物にはみられない幼若動物に特徴的な毒性の有無、および器官・機能の発達への影響を調べることができる評価系として有用であり、小児での臨床使用におけるリスクの最小化に寄与するものと考えられている。

・適用範囲

本ガイドラインは新たに小児用医薬品を開発する場合に適用する。なお、幼若動物を用いた試験と小児における臨床試験との関連性は ICH M3 ガイドライン⁴⁾が参考となる。バイオテクノロジー応用医薬品は ICH S6 ガイドラインの考え方を参考とし、抗悪性腫瘍薬は ICH S9 ガイドラインに従うべきである^{5,6)}。

2. 試験の必要性の検討

・検討の際に考慮すべき点

幼若動物を用いた試験の必要性を検討する場合は、成人における臨床試験および製造販売後調査の成績、小児使用実績、適応する小児の年齢、適応小児と幼若動物の比較（毒性標的、器官・機能発達、薬物動態（TK）の相違）、既存の非臨床試験パッケージの内容、ならびに同じ薬理学的分類に属する他の薬物のデータを考慮すべきである。

・幼若動物を用いた試験が必要と考えられる場合

対象となる年齢層および小児臨床試験のデザインを考慮した上で、入手し得る成熟動物を用いた試験などの非臨床成績および成人における臨床試験や製造販売後調査などの臨床

成績をもとに安全性を精査し、小児の臨床試験を実施するのに安全性情報が十分に存在しない場合に幼若動物を用いた試験を実施すべきである。

3. 試験計画

・試験の目的

幼若動物を用いた試験の目的は、成熟動物に比べて幼若動物での毒性の強弱、成熟動物にはみられない幼若動物に特徴的な毒性の発現、および器官・機能の発達に対する影響を確認することである。

・計画の際の注意事項

幼若動物を用いた試験を立案する際に考慮すべき重要な点は、その小児用医薬品が適応とする対象小児の年齢（発達段階）である。同じ医薬品でもその適応年齢によって、実施すべき幼若動物を用いた試験の内容は異なってくる。対象小児において発達過程にある器官・機能（神経系^{7,8)}、生殖器系^{9,10)}、骨格系¹¹⁾、呼吸器系¹²⁾、免疫系¹³⁾、泌尿器系¹⁴⁾、循環器系¹⁵⁾、代謝系^{16,17)}など）と、その発達段階を理解し、使用する実験動物においてヒトに相当する時期に投与および検査を行うべきである。動物での投与期間は臨床における曝露期間の絶対日数をそのまま適用するのではなく、ヒトの器官・機能の発達期間を踏まえ、動物において対応する器官・機能の発達期間を考慮して設定する必要がある。また、発達中の器官・機能への曝露の影響が、器官発達終了後に認められる可能性があることから、想定される毒性の種類によっては器官発達終了後の評価も有用である。器官・機能が未成熟な状態では、毒性が強く発現する可能性を考慮すべきである。また、幼若動物での実験は技術的に困難を伴うことが多く、試験の精度は実験技術レベルに大きく左右されることを考慮し、技術的に確実に遂行可能な計画を立案すべきである。

・試験デザイン

幼若動物を用いた試験のデザインは一律ではなく、既存データおよび試験目的により個別に考慮されるべきである。成熟動物による非臨床試験データ、成人による臨床データまたは類薬のデータが十分に無い場合には、広範囲に薬物の影響を検討できる幼若動物を用いた試験のデザインを考慮する。既存のデータから、特定の器官・機能にのみ懸念がある場合は、その器官・機能に対する影響を検出することに焦点を絞ったデザインを考慮する。また、原則として GLP 適用下で実施する。

・動物（種、性別、数、群分け）

幼若動物を用いた試験では適切な非臨床データが存在する動物種・系統を選択することが望ましい。成熟動物による毒性試験に使用された動物種・系統を用いることにより、成熟動物と幼若動物の毒性比較が容易となる。通常、1種の雌雄を用いることで評価可能であ

り、一般的にはげっ歯類が用いられる。特定の器官・機能への影響を検討する際は、片性での評価が可能である場合もあり、げっ歯類での評価が困難であれば非げっ歯類を用いる場合もある。

動物数は試験デザイン、評価の精度ならびに 3R（使用動物数の削減／苦痛の軽減／代替法の利用）の原則を考慮して決定する。離乳前の動物の群分け方法については、対照群の動物が被験物質に曝露されないように、また児動物の特異的な遺伝的因子が特定の群に偏らないように配慮することが望ましい。

・投与（経路、頻度、用量、開始時期、期間）

投与経路および頻度は臨床での適用を参考にして決める。ただし、技術的な精度も考慮し、成熟動物のキネティクスデータなどを参考にして変更することも可能である。

投与量の選択には、成熟動物における試験および幼若動物を用いた用量設定試験などの情報が有用である。本試験の用量段階は毒性用量および用量反応性が確認できるように設定することが望ましい。高用量は幼若動物で軽度な毒性徴候がみられる用量もしくは成熟動物で毒性がみられている用量が推奨される。ただし強度の毒性の発現は、幼若動物を用いた試験の目的である幼若動物に特徴的な毒性の発現、毒性の強弱および器官・機能の発達への影響の検出を難しくする場合もあるので注意する。成熟動物との比較が曝露量も含め容易に行えるよう考慮して投与量を設定することも推奨される。幼若動物を用いた試験では無毒性量を求めることを必須とはしないが、用量設定試験などにおいて幼若動物の毒性プロファイルが成熟動物と大きく異なることを予測できた場合は無毒性量を求めることが望ましい。

投与開始時期は、適応小児の年齢、薬物の影響を検討する範囲、ならびに標的器官・機能およびその発達時期を考慮して、毒性検出に適した時期を個別に選択すべきである。

投与期間は特定の器官・機能に懸念がある場合を除き、成熟動物による毒性試験の投与開始週齢までとすることが可能と考えられる。幼若および成熟動物による毒性試験結果を併せて詳細に評価することが重要である。特定の器官・機能に懸念がある場合には、成熟動物による試験および同じ薬理学的分類に属する他の薬物等の情報を参考にし、ヒトにおける標的器官・機能の発達時期に相当する使用動物の当該器官の発達期間に投与する。なお、サルでは神経系や生殖器系の発達が長期にわたるため、器官発達終了後の評価まで実施することは実際的ではなく、評価の方法について検討する必要がある。

・検査（項目、時期、回復性）

検査項目は成熟動物の毒性標的器官を参考にし、幼若動物を用いた試験が器官・機能の発達に及ぼす影響を適切に評価できることを考慮して選択すべきである。生後に発達する器官・機能として神経系、生殖器系、骨格系、呼吸器系、免疫系、泌尿器系、循環器系、代謝系などに注目すべきである。検査時期は発達への影響およびその回復の可能性につい

て情報が得られるように、投与期間および器官・機能の発達時期を考慮して設定する。広範囲に薬物の影響を検討する場合は、反復投与毒性試験および出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験の検査項目および検査時期を参考にすべきである。特定の器官・機能への薬物の影響を検討する場合は、必ずしも広範な検査項目が求められるわけではない。少なくとも一般状態および体重とともに、標的毒性検出に特化した検査項目が選ばれるべきであり、標的毒性が発現する場合はその回復性の検討も考慮する。

- ・トキシコキネティクス

幼若動物と成熟動物とで曝露の相違があるかを確認するために、幼若動物を用いた試験においてトキシコキネティクスは実施すべきである。

4. 試験実施時期

試験実施時期の詳細については ICH M3 ガイドラインを参照する⁴⁾。幼若動物を用いた試験は一律にすべての医薬品に対して要求されるものではない。しかし、小児臨床試験開始前には、幼若動物を用いた試験実施の必要性について判断すべきである。幼若動物を用いた試験を必要と判断した場合は、それぞれの小児臨床試験の開始前までに必要な幼若動物を用いた試験の評価を完了しておくべきである。また、幼若動物を用いた試験の開始時に、成熟動物による反復投与毒性試験の結果が利用できることが望ましい。出生前および出生後の発生並びに母体の機能に関する試験の情報がある場合は参考とすべきである。なお、臨床試験で認められた有害事象の発現機序を検討するために、幼若動物を用いた毒性試験で再検討することも有用な場合がある。

5. 試験結果の利用

幼若動物を用いた試験の結果は、毒性の質、程度、回復性、バイオマーカーの存在、ベネフィット・リスクなどが総合的に判断され、小児臨床試験実施の可否や試験のデザインに考慮される等、以後の小児用医薬品開発の要となる。承認申請時には、試験の概要は承認申請資料（CTD）として提出され、添付文書あるいはインタビューフォームへの記載また製造販売後調査の調査項目の選択に関連する場合もありうる。

6. 文献

- 1) Dreifuss FE et al. 1987. Valproic Acid Hepatic Fatalities: A Retrospective Review. *Neurology* 37: 379-385.
- 2) Kapusnik-Uner JE et al. 1996. *Antimicrobial Agents, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed., Ed. JG Hardman, LE Limbird, PB Molinoff, RW Ruddon, and AG Gilman, McGraw-Hill, New York, p. 1124-1153.*
- 3) 厚生省医薬安全局審査管理課長通知「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」(平成 12 年 12 月 15 日、医薬審第 1334 号)
- 4) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「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について」(平成 22 年 2 月 19 日、薬食審査発 0219 第 4 号)
- 5) 厚生省医薬安全局審査管理課長通知「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価について」(平成 12 年 2 月 22 日、医薬審第 326 号)
- 6) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドラインについて」(平成 22 年 6 月 4 日、薬食審査発 0604 第 1 号)
- 7) Wood SL et al. 2003. Species Comparison of Postnatal CNS Development: Functional Measures. *Birth Defects Research (Part B)* 68:391-407.
- 8) Rice D et al. 2000. Critical Periods of Vulnerability for the Developing Nervous System: Evidence from Human and Animal Models. *Environmental Health Perspectives* 108:511-533.
- 9) Marty MS et al. 2003. Development and Maturation of the Male Reproductive System. *Birth Defects Research (part B)* 68:125-136.
- 10) Beckman DA et al. 2003. Landmarks in the Development of the Female Reproductive System. *Birth Defects Research (part B)* 68:137-143.
- 11) Zoetis T et al. 2003. Species Comparison of Postnatal Bone Growth and Development. *Birth Defects Research (part B)* 68:86-110.
- 12) Zoetis T et al. 2003. Species Comparison of Lung Development. *Birth Defects Research (part B)* 68:121-124.
- 13) Holsapple MP. 2003. Species Comparison of Anatomical and Functional Immune System Development. *Birth Defects Research (part B)* 68:321-334.
- 14) Zoetis T et al. 2003. Species Comparison of Anatomical and Functional Renal Development. *Birth Defects Research (part B)* 68:111-120.
- 15) Hew KW et al. 2003. Postnatal Anatomical and Functional Development of the Heart: A Species Comparison. *Birth Defects Research (part B)* 68:309-320.
- 16) Kearns GL et al. 1989. Clinical Pharmacokinetics in Infants and Children. A Reappraisal. *Clin Pharmacokinet* 17:29-67.

17) Leeder JS et al. 1997. Pharmacogenetics in Pediatrics: Implications for Practice, New Frontiers in Pediatric Drug Therapy. *Pediatric Clinics of North America* 44:55-77.