

2021.9.30 Web説明会

ICH-S11

小児用医薬品開発の非臨床安全性試験ガイドライン

医薬品医療機器総合機構

西村拓也・西村次平

本日の内容

- ガイドライン内容の解説(事前質問込み)
- 質疑応答

S11 国内EWGメンバー

- ・ 高橋 祐次 国立医薬品食品衛生研究所
- ・ 吉田 緑 国立医薬品食品衛生研究所
- ・ 宇佐美 誠 国立医薬品食品衛生研究所
- ・ 松本 清 日本製薬工業協会/武田薬品工業株式会社
- ・ 鈴木 睦 日本製薬工業協会/協和キリン株式会社
- ・ 峯島 浩 日本製薬工業協会/大塚製薬株式会社
- ・ 苗代 一郎 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
- ・ 西村 拓也 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
- ・ 西村 次平 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

(所属はS11 EWG参加当時のもの)

「小児用医薬品開発の非臨床安全性試験ガイドライン」 について（薬生薬審発0330 第1号 令和3年3月30日）

- この**通知の適用に伴い**、「「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」（平成24年10月2日付け薬食審査発1002 第5号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）は**廃止**
- 医薬品製造販売承認申請に際し、本ガイドラインに基づいて作成された資料を、この通知の通知日より、申請資料に添付することができるものとする。**ただし、この通知の通知日前に開始されている試験の結果については、引き続き、当該試験の結果に関する資料を医薬品の製造販売承認申請に際し添付すべき毒性に関する資料とすることができる。**

1.1章 目的／1.3章適用範囲

- 非臨床安全性評価の国際的基準の推奨・国際調和の促進
- 小児臨床試験の適切なタイミングでの実施の促進
- 3Rsの促進

.....

- 小児集団を対象とした医薬品
- ICH-S9の適用範囲の医薬品は幼若動物試験（以下、「JAS」）の要否について
ICH-S9を参照し、JASを実施する際の試験デザインについてはICH-S11を参照
- 細胞加工製品、遺伝子治療用製品、ワクチンは適用範囲外

1.4章 一般原則

- 非臨床試験計画に臨床開発計画全体の理解が必須
- 小児集団への投与の前にウエイトオブエビデンス(WoE)に基づく追加の非臨床試験の要否の決定(臨床開発が進行した際、その時点で利用できるデータに基づきWoEによる決定を再度検討)
- 小児用医薬品の非臨床開発について早期に検討することで、以下のオプションを検討可能
 - 通常の反復投与毒性試験で若齢の動物の使用
 - PPND試験の早期実施やTK測定・エンドポイントの追加等
- カスタマイズされた幼若動物試験(JAS)の推奨

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は？

ワクチン・細胞加工製品・遺伝子治療用製品については、幼若動物試験を用いた評価事例に乏しく通常実施されていないこと、各地域でケースバイケースの評価がされていることを背景に適用範囲には含めていません。

ICH-S9の適用範囲とならない可能性のある抗癌剤（例えば、重篤だが直ちに致死性ではないがんを対象とする抗がん剤）について、JASの可否はWoE評価に基づき実施するとの理解でよいか？

抗がん剤であっても、対象患者集団がICH-S9の適用範囲とならない場合には、ICH-S11のWoE評価に基づき、JASの可否を検討する必要があると考えられます。（重篤な疾患等の場合、追加の非臨床試験データを取得することと医薬品をそれにより患者へ提供することが遅れる可能性のリスクベネフィットを考慮した検討が必要となることはありえる）

小児開発においてJASをデフォルトアプローチとしてICH-S11では勧めているが、一方、JASは実施意義に乏しいとの複数の公表文献における報告もある。JASの実施意義についてEWG内でどのような検討があったのか？

S11EWGでは、企業アンケート、規制当局のデータ及び公表文献のレビュー等を行い、臨床開発におけるJASの有用性や、どのようなJASの検査項目が意義があるのか等を検討、確認しました。

これらの検討を踏まえ、S11ガイドラインでは、3Rsの原則に基づき意味のないJASの実施を促すことがないようJASの要否を検討し、JASが必要と判断された場合でも適切な系のJASを実施することを一般原則としております。

2章 追加の非臨床安全性試験に関する考慮事項

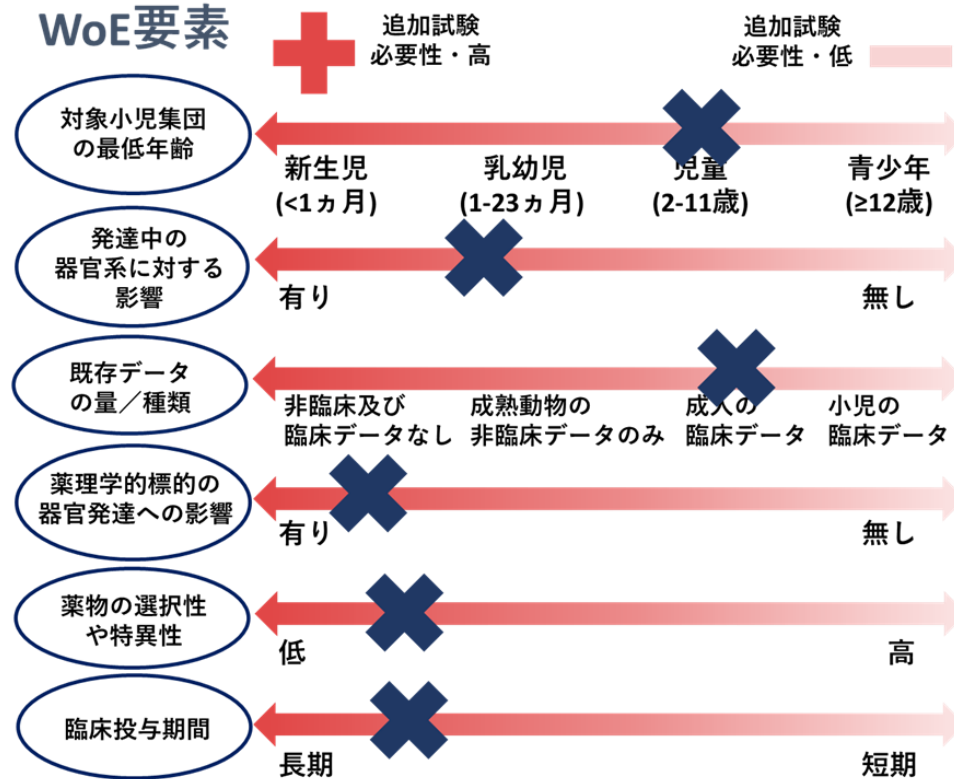
- ウェイトオブエビデンス(WoE)アプローチ: 利用可能な情報について重みづけを行い以下に示すような複数の情報源(WoE要素)より評価する手法

臨床情報	適応症、対象の小児集団の年齢、投与期間、臨床でのリスク低減化策の有無等
薬理学的特性	発達中の器官系への影響、薬理学的標的の器官発達への影響、薬物の選択性・特異性等
薬物動態データ	年齢間の曝露の差異の有無(既存データの量／種類)等
非臨床・臨床の安全性データ	既存データの量／種類等
実施可能性	「年齢層(成長・発達段階)」や「適切な曝露」の観点から対象の小児集団と比較可能な試験デザインの有無

別紙B:WoEアプローチの適用事例

- 小児(6歳以上)への慢性使用を想定
- 非臨床試験・成人における臨床試験成績あり
- CNSの発達に重要な薬理学的標的を持つ低分子化合物
- 発達中のCNSへの影響は臨床的なモニタリング及びリスク管理では対応できない懸念
- その他の発達中の器官系には適切な既存データあり

結論: 離乳後の幼若動物を用いCNSへのエンドポイントを含むJASが必要



幼若試験の要否決定において特に重要な要素

図に示す要素は全ての場合にあてはまるものではなく、その他の追加で考慮すべき要素もあり得る

「薬理作用から特定の有害性が既に明らかにされており、成熟動物と幼若動物での用量反応性や感受性の差異について詳細に理解する必要がない場合には、追加の非臨床試験を実施する意義は低い」とあるが、類薬においてハザードが特定されていれば、JASを省略可能か？

場合によると思われます。例えば、類薬と毒性発現量が異なることが考えられることや、薬剤の選択性・特異性によっては他の標的への影響が懸念される場合等も考えられるため、JASの実施が必要になる場合もあると思われます。

対象の小児集団において曝露が高くなると予測される場合に、JASを実施する必要があるか？

対象の小児集団において曝露が高くなる可能性があること自体はJASの実施を決定づけるものではありませんが、成人で懸念される有害作用との量的な違いを確認する必要がある場合や、対象小児の発達中の組織・器官に毒性標的や薬理標的がある場合には、JAS実施の必要性は高まるものと思われます。

WoE評価において発達に伴う代謝物について考慮する必要があるか？

幼若動物試験において代謝物に対する毒性評価が必要か？

発達に伴う代謝物について考慮すべき情報があるならばWoE評価の要素となり得ると思われます。

また、「JASの試験目的はWoE評価の結果と対象小児での使用に沿ったものとすべき」(2.4)とあるように、WoE評価の結果、代謝物が対象小児での使用において懸念となる可能性があるならば、代謝物の毒性評価を目的としたJASが必要となる可能性も考えられると思われます。

「PPND/ePPND試験において安全性上の懸念が特定されている場合には、WoE評価に基づき検討すべきである。」とある。PPNDでは病理組織学的検査は通常実施されないと思うが、一般状態観察などで特定の組織・器官系への安全性上の懸念（及びJASの必要性）を判断できるのか？

PPND/ePPND試験の一般状態観察に限らず、体重、体長観察、神経学的評価や生殖能を含むエンドポイントへの影響の有無、母体の状態、曝露状況等を踏まえ、特定の組織・器官系へ直接的な影響が想定されないか一定の検討は可能と考えております。また、PPND/ePPND試験においても、剖検時の異常所見の病理組織学的検査を実施することで、WoE評価に利用できる可能性もあると思われます。

「PPND試験に追加のエンドポイントを加えることによりJASの代替とすることやJASの試験デザインをより洗練させることが可能」との旨(1.4章)記載されているが、どのようなPPND試験が実施されていれば、JAS実施を回避可能か？

PPND試験において、少なくとも、必要とされる期間での曝露が十分に担保された上で幼若動物での毒性が評価されている必要があると考えられます。また、通常のラットにおけるPPND試験では離乳までの被験物質曝露であることから、開発化合物によっては離乳後の児への直接投与を考慮する必要があるかもしれません。曝露確認については児数調整児や離乳児も活用可能と思われます。

WoE評価において追加試験の必要性が高いと判断されたにも関わらず、実施可能性の点から試験の実施が困難な場合（例：NHPのみで薬理作用を示す薬剤の新生児適応）どのように判断したらよいか？

JASに代わるアプローチ（*in vitro*試験、遺伝子改変動物、相同分子の利用など）（4章参照）や、小児の疾患動物モデルが開発に利用されている場合には、安全性評価に関するエンドポイントを組み込み評価することなど（3.3章参照）を考慮するべきと思われます。それでもなお、評価が困難な場合の対応については、ケースバイケースの対応が必要となると思われますので、必要に応じて各規制当局とご相談ください。

追加の非臨床試験として、JAS又は他の試験（例えば、*in vitro*、*ex vivo*試験）の目的を決定すべきであると記載されている。他の試験（*in vitro*試験、*ex vivo*試験）について具体的事例を教えてください。

例えば、幼若動物や小児の組織や生体試料（例えば、血液、尿）を用い、年齢に関連した（発達に関連した）標的の有無や感受性を確かめる試験など（2.3.2参照）が想定されています。

得られた結果は、更なる*vivo*試験（JAS）の要否検討や、ヒトでの安全性をサポートする情報として利用できると考えられます。

WoEの判断について、IB、IND、CTDなどの文書においてスポンサーの判断とその根拠を記載する必要があるか？

S11ガイドラインでは非臨床安全性評価の推奨事項を示したものであり、IB、IND、CTDなどの文書への記載を規定していませんので、必要に応じて各規制当局にお問い合わせください。

3章 幼若動物試験のデザイン

- GLP下でのJASの実施
- 主要エンドポイントと、特定の懸念に対応するための追加エンドポイントを含むカスタマイズされたJASの推奨

主要エンドポイント	追加エンドポイント
生死及び一般状態観察 成長(体重、長骨の測定) 離乳後の摂餌量 性成熟 臨床病理学的検査 病理学的検査 トキシコキネティクス	成長(頭殿長、体長、体高) 骨検査 臨床病理学的検査(追加の検討) 病理組織学的検査(免疫組織化学、電子顕微鏡検査、イメージング) 眼科学的検査 中枢神経系(CNS)に関する評価 生殖器系に関する評価 免疫系に関する評価

3章 幼若動物試験のデザイン

- 用量設定試験の実施を強く推奨
- 使用動物種：多くの場合1種（通常、ラットが第一選択）
- 投与開始時期：対象小児集団の最も低い年齢に相当する時期
- 投与期間：器官発達に対応する期間を考慮（臨床投与期間によらない）
- 休薬期間の設定：所見が可逆性・持続性・進行性かどうか、発達後に生じる影響（遅発性の影響）かどうかを評価するため有用
- 用量設定：用量反応、無毒性量が得られる設定が望ましい。器官系の成熟に伴い全身曝露が大きく変化する場合に投与量の調整も考慮
- 投与経路：適切な全身曝露が得られる経路を優先

別紙A 各動物種における齡区分別の器官系の発達の概要

動物種毎の齡区分別の器官系の発達(表A1~5)

ラットとヒトの器官発達の比較評価(図A1)

表A1：ヒトにおける年齢区分別の器官系の発達

指標	出生		胎児食の導入		離乳		性成熟					
区分:	早産〜正期産		新生児 (出生時から27日)		乳幼児 (28日から23ヵ月)		児童 (2歳から11歳)		青少年 (12歳から18歳)		成人 (18歳以上)	
心血管	新生児における主な生理的変化 (肺循環抵抗、血管抵抗、胎児シャントの閉鎖)		イオンチャネル/コンダクタンスの急激な増加		心筋及び血管の適応性変化							
内分泌	胎児のホルモン産生は妊娠中期に始まり、構造的に十分発達している時期		児童期後期に副腎皮質機能亢進性思春期徴候		思春期の性ホルモンサージ及び成熟							
眼	網膜温度依存性の網膜血管新生	出生時に形造的に十分発達	1歳までに網膜 (中心窩)、水晶体、虹彩色素の発達完了		1〜4歳は視機能の訓練に重要な時期 (焦点を合わせる、追視は1〜4ヵ月齢、色覚は3ヵ月齢で発達)		青少年及び成人間に持続的な水晶体の縫合線の形成				成熟 (約12ヵ月以上)	
消化器	乳児期早期に様々な嘔吐/嚥下反射 新生児期に酸性化、輸送、微生物叢の機能は重要		消化機能及び吸収能力の増加		食事やその摂取量への移行に対応するため消化機能が急激に適応							
肝胆管	構造的に十分発達 新生児期胆汁産生と胆汁排泄において重要な移行期		代謝及び胆汁量の増大		代謝及び排泄機能の持続的な発達							
免疫	新生児期に一次及び二次免疫組織構築の発達		免疫組織の発達、及び時間や環境に応じた免疫記憶の発達									
皮膚	角化及び胎前	新生児における主な機能 (バリア機能、水分調整、体温調整、感覚) 成人と比べ体重に対し高い体表面積割合	皮膚の酸化性化、局所的微生物叢、免疫機能の発達		思春期に体毛の発生、皮膚分泌							
神経	神経細胞サブセットの確立、興奮性情報伝達、最初の胎前形成		出生時に神経細胞数及び樹突/体重量比は最大 出生時にミエリン及びグリアが存在し、持続的に発達 出生後に神経細胞のアポトーシス細胞死、シナプス刈込み、移動、及び神経回路成熟化 代謝機能、神経伝達物質、神経伝導率の発達座合いは様々		感覚運動制御や高次の記憶及び学習機能の発達		成人期に中枢神経系発達の持続					
肺	出生時に水で満たされた肺嚢に空気が入り込む 管状、囊状を経て肺胞形成 出生前に肺サーファクタントが作られ、出生時に分泌		肺胞形成の進行		青少年期に肺機能が最大となるよう肺動脈面積が増加							
腎臓	出生時まで腎形成は未完了		尿濾過に先行して腎臓 (糸球体濾過量 (GFR)) が発達		尿管管の発達及びエリスロポエチン/アンジオテンシン系を含む機能の発達							
生殖腺	卵母細胞の減数分裂、結紮下降		精巣下降完了 出生後、HPGサージとして性ホルモンの分泌 (小思春期: mini-puberty)		休止期		セルトリ細胞の増加 乳房発達 精巣/初経					
骨格	成長板の発達		出生時に成長板が存在 成長ホルモンや甲状腺ホルモンによる急成長に非常に重要な時期		緩やかな成長		思春期の成長		成長板の閉鎖			

腎臓	- 出生時に構造的、機能的に未発達であり、約2週間で腎形成を完了 - 出生後3週間で尿管管と腎小体の発達が確認し、離乳までに発達 - 出生前に尿濾過能力が発達し、出生後に酸塩基平衡が発達			
生殖腺	- 出生後5〜6週齢時に精巣が下降 - 雌は5〜8ヵ月齢、雄16〜12ヵ月齢で性成熟に至る			
骨格	- 長骨の骨化中心は1〜10週齢の間に出現 2週齢まで四肢で体重を支えることができない 5ヵ月齢までに長骨は急速な成長により大部分完了し、その後18ヵ月齢までに緩やかに成長			

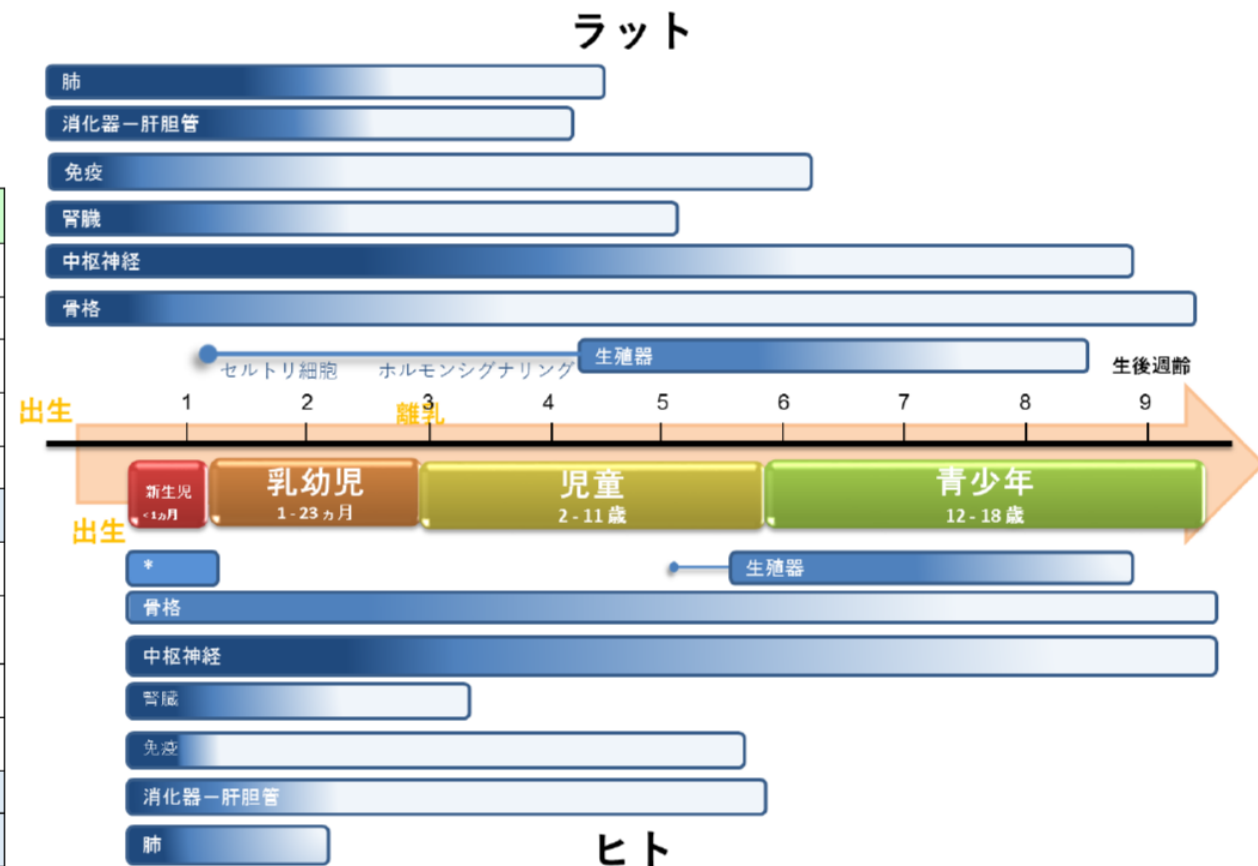


表6 幼若動物試験に使用される哺乳動物の利点及び欠点もご参照ください

「幼若動物を用いた小規模な DRF 試験を実施し、曝露や齢に関連する忍容性を評価することが推奨される。」とあるが、生殖発生毒性試験など他の情報からJASの投与量を決定できる場合、小規模な DRF 試験を実施しなくてもよいか？

JASの投与量を適切に設定できるのであれば、必ずしも新たなDRFは必要ないと思われます。

対象となる小児集団の年齢が定まっていない場合、あるいは将来小児対象集団の最低年齢を変更する可能性がある場合のJASの投与開始年齢をどのように判断すればよいか？

基本的には実施予定の臨床試験の対象小児集団の最も低い年齢に対応する非臨床試験を計画すべきと思われます。将来、小児対象集団の年齢の変更が予定されている場合には、変更を見越した投与開始週齢のJASの実施を検討することも可能と思われます。（いずれの場合でも、低齢の幼若動物（特に離乳前）の使用が必要な場合には、幼若動物での忍容性の把握のため、DRF試験の実施が有用とされています。）

不特定の懸念がある場合や、標的臓器が不明な場合には、どのようにJASの投与開始齢を決定すればよいか？

懸念の器官が特定されているが複数ある場合や、薬物の選択性が広く標的組織が不明な場合などは、特に対象小児集団において脆弱と思われる器官(系)を優先し、対象小児集団の最も低い年齢における器官(系)の発達時期に相当する週齢を選択することが推奨されています。

「3.7 投与量の選択」において、NOAELの決定が望ましいとされているが、網羅的な毒性を検索する幼若毒性試験ではなく、懸念となる器官・組織発達に対する試験を実施した場合、あくまでも取り入れたエンドポイントに対するNOAELの決定が必要か？

取り入れたエンドポイントについてNOAELの決定が必要かどうかについて、エンドポイントの内容、結果解釈、臨床でのリスク管理の可否を踏まえ、ケースバイケースの判断が必要と思われます。

「3.7 投与量の選択」において、「JAS の試験期間中の投与量の調整（増量又は減量）は、ADME に関連する器官系の成熟に伴い全身曝露が大きく変化する場合に考慮すべきである。」とあるが、大きく、とはどの程度のことか？

いくつかの可能性が考えられますが、例えば曝露量が1つ上あるいは下の投与量と近接する場合、想定される薬効曝露量に届かない場合、逆に強く毒性が発現してしまう場合などが想定されると思われます。

特定の器官にのみ懸念がある場合、その器官のみ評価するJASの計画は受け入れられないのか？

小児臨床試験前にはじめて実施されるJASにおいては、成長・発達に対する最低限の評価は実施しておくべきとの議論に基づき、発達の指標となる身長、体重、性成熟等の項目、特定の組織以外の主要な組織・器官の病理組織学的検査等を設定することが必要とされております。

追加の検討（機序解明試験など）において、特定の器官のみの評価することは差し支えありません。

「3.8 エンドポイント」では主要エンドポイントは通常含めるべきと記載されている一方、「3.8.1 主要エンドポイント」の各エンドポイントの記載は「評価すべき項目」と「推奨される項目」の2つの記載パターンがある。これらはどのように解釈すべきか？

3.8項に記載された主要エンドポイントも、試験の目的や使用動物種、試験開始時期によっては必ずしも評価する必要がないものがあり、そのような項目については「推奨される」と表現されています。（なお、評価に含めない主要エンドポイントがある場合、その根拠は明確にしておきたい。）

TK 評価に何例必要か？

TKに必要な動物数の考え方については、ICH-S3Aを参考にされたい。

(ICH-S3Aには具体的な匹数は記載されておらず、「使用される動物数は、適切なTKデータを得るという目的に合致する範囲で最少とすべきである。」「毒性試験においては、安全性評価に資するデータを提供するように、適切な数の動物及び用量群(注9)を用いて全身的曝露を評価すべきである。」旨が記載されている。)

TKについて、採血量が少ない場合、サンプルをプールして測定することは受け入れられないのか？

JASのTKを計画する際には、採血量の観点から、マイクロサンプリング又はスパースサンプリングの利用が強く推奨されておりますので、当該記載を参考にされたい。

投与開始及び投与終了時のTKサンプリングを実施すべきとされているが、投与終了時のTKで曝露評価は十分可能ではないか？

幼若動物ではADMEに関連する組織の発達に伴い投与期間中に曝露が大きく変動する可能性があり、投与終了時のTKのみだとリスクの過小評価又は過大評価につながる懸念があります。したがって、少なくとも投与開始及び投与終了時のTKサンプリングが推奨されています。

学習・記憶テストについて、具体的な方法の推奨はないのか？

多用な試験方法があり、薬理作用との交絡の有無（感覚器や運動能への影響の有無）や懸念に応じて選択すべき試験方法は異なることからケースバイケースで検討する必要があります。開発者による適切な方法の選択が重要であり、例示はされませんでした。

げっ歯類の感覚機能、反射、学習及び記憶の評価において、生殖発生毒性試験と同様に16～20例の動物が必要か？

科学的に適切な評価を行うために、雌雄10例程度での評価は一般的に妥当と思われます(図表cの例示参考)。

交配の評価の実施が不要とされた背景は何か？

一般的に、雌雄受胎能の評価は、げっ歯類の反復投与毒性試験における精巣及び卵巣の標準的な組織病理学的検査を十分に実施することによって、雌雄生殖器への影響を受胎能試験と同等の感度で検出できると考えられていることから、JASにおいては「推奨されない」ことが記載されています。なお、懸念の程度や内容によって、交配の評価を行うことが有用と考えられる場合などには、ケースバイケースで対応すべきと考えられます。

別紙Aには根拠となった書籍、文献の記載がないが、ガイドライン自体を動物の投与開始年齢を定めるときの参照先として問題がないか？

差し支えありません。

別紙C: 試験群への動物の割付け方法

図は一用量群（10腹：一腹あたり雌雄各5例）を示す



- データの解釈を困難にさせる遺伝的、哺育又は同腹児に関連する交絡因子を低減化するデザイン
- 使用動物数を減らすため、同一個体において複数のエンドポイントを評価

JASは大規模かつ複雑な試験になる場合がある。

使用動物数と科学的な厳密性を比較考慮し、試験をデザイン

3.9.1 離乳前の割り付け・別紙C

別紙Cに示された割り付け方法は、かなり大規模になることが想定されるが、これに従う必要があるのか？

母動物の哺育や遺伝的偏り等を考慮した他の適当な方法を用いることでも差支えありません。

4章 小児先行開発／小児のみの開発

- 成人への投与のデータなしに小児へ投与を計画する場合、2種のJAS(げっ歯類及び非げっ歯類)実施を推奨
- 成人のFIHに2種の反復投与毒性試験が実施されるが、それらを幼若動物を用いた試験とするアプローチ(成熟するまで投与継続)も選択可能
- 離乳前のNHPを用いるJASは、初めて、かつ主に新生児において臨床使用される医薬品で、他の非臨床安全性評価の実施が困難な場合にのみ実施
- 小児の最低年齢に対応するJASを実施することが困難な場合、利用可能かつ適切であれば、これに代わるアプローチ(例えば、*in vitro*試験、遺伝子改変動物、相同分子)を考慮

4. 小児先行開発・小児のみの開発

幼若動物を用いた安全性薬理試験を実施する必要はないとあるが、幼若動物を用いた安全性薬理試験は受け入れられるか？

バイオ医薬品などでは、幼若（若齢）動物を用いた一般毒性試験に組み込み評価する場合も考えられるため、幼若動物を用いた安全性薬理評価を否定するものではありませんが、その際には当該評価が適切に行われていることを説明する必要があると思われます。

5章 データの解釈

5.1章 エンドポイントの解釈のための考慮事項

- 齢をそろえた対照群のデータが解釈において非常に重要
- 離乳前の評価は母動物の哺育行動や同腹児の全体的な健康状態も考慮
- 体重や摂餌量は、骨発達への影響が直接的なものか間接的なものかを解釈する上で有用
- 器官重量や性成熟の開始の評価は成長の指標となる

5.2章 総合的な解釈

- 幼若動物と成熟動物における所見を比較し、特に幼若動物特有の所見や感受性の異なる所見については、影響の性質、重篤性、回復性、齢、投与量、曝露量等を踏まえ、小児使用での安全性を検討

6章 その他の考慮事項

6.1章 添加剤

- 新規の添加剤、小児に対して使用経験のない添加剤で既存情報から安全性を説明できない場合にはWoE評価に従いJASを実施

6.2章 配合剤

- ICH M3に示されている配合剤に関する原則と、本ガイドラインに示すWoE評価に基づき、配合剤を用いたJAS実施の要否を検討

「6.1 添加剤」について、成獣を用いた試験により十分に評価が実施できる場合には、JASを実施する必要はないか？

成獣を用いた試験により十分に評価し、安全性担保が可能な場合には、JASを実施する必要性は低いと思われます。ただし、小児特有の毒性が懸念される場合には、JASの実施を検討する必要があると思われます。

まとめ

- 小児用医薬品開発のための非臨床開発について早期の検討が推奨される
- 追加の非臨床安全性試験(JAS等)の実施の要否はWoE評価を用い検討し、
目的に応じた非臨床試験を実施
- JASを開始する前の早期からの規制当局との相談も有用(小児開発計画を明確にするための枠組みを持つ規制当局もある)

ありがとうございました。