

## 6. がん原性評価

### 6.3 がん原性試験の方法

- 利用可能な適切な動物種が存在しない場合や免疫原性の問題から、通常の生涯投与によるがん原性試験を適切に実施できる機会は稀であるとの共通認識に至った。
- さらに、代替モデル法として実施されてきた相同タンパク質を用いたげっ歯類のがん原性試験や短期がん原性試験によって得られるデータの解釈も、一般的に限定的なものに留まるため、今後は推奨しない。

11

## 合意に至れば3Rsに貢献できる事項

### ①動物の苦痛の軽減(Refinement)

### ②使用数の削減(Reduction)


- ┆ ePPND試験の実施
  - 独立した2試験(Seg II 及び Seg III 試験)が不要
  - 1投与群とコントロール群による評価が可能であれば動物数を削減
- ┆ 受胎能は慢性毒性試験で評価
- ┆ 適切な動物種が2種の場合、慢性毒性試験を1種の動物で実施
- ┆ 回復性試験は全用量に要求しない
- ┆ 非がん原性のバイオ医薬品の場合、反復投与試験は2試験(FIHをサポートする試験と6ヶ月試験)で実施
- ┆ 非ヒト霊長類を用いた試験を避けるために、相同タンパクによりバイオ医薬品を評価

### ③代替法の活用(Replacement)

- ┆ 本補遺には触れていないが、安全性評価のための新たな*in vitro*代替法を適用することは検討するべきである。これらの方法は、すべてのICH規制当局により信頼性が確認され承認されれば、現行の標準的方法の代替法として利用可能となる。

12

## 今後の予定

- 2010年1月8日～3月8日: Step 2ガイドラインに対するパブリックコメントの募集
  - 2010年3月～5月: パブリックコメントへの対応案の作成
  - 2010年6月: ICH会議
    - Rapporteurの交代: EFPIA→EU
    - 各極から持ち寄られたパブリックコメントへの対応を検討
    - Step 2ガイドラインへの反映
- 
- Step 4到達... (if all comments can be addressed in 1 meeting!)

13

## まとめ

- ICHにおけるS6ガイドラインの明確化と拡充の為の補遺の策定を支援する目的で、国内の関係組織(PMDAおよびJPMA)から研究協力者の参加を得て、関連情報の収集や解析を行った。
- S6(R1) EWGにおけるS6ガイドラインの補遺案として、Step 2合意文書の策定作業に関わり、また国内でのパブリックコメント収集のための当該文書の和訳作業をおこなった。
- 関連する諸問題についても随時検討を行い、一定の成果を得た。

14

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）  
平成21年度分担研究報告書

－抗悪性腫瘍薬の非臨床安全性試験方法等の国際的標準化に関する研究－

研究分担者：中江 大（東京都健康安全研究センター 参事研究員）  
研究協力者：小野寺博志（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 スペシャリスト）  
                笛木 修（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 主任専門員）  
                浦野 勉（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 審査役）  
                込山 則行（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 審査専門員）  
                甲斐 修一（ブリストル・マイヤーズ株式会社 室長、日本製薬工業協会）  
                西村 千尋（日本化薬株式会社 チーム長、日本製薬工業協会）

研究要旨

本研究は、日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）における抗悪性腫瘍薬の非臨床安全性試験方法に関するガイドライン（S9ガイドライン）策定を支援し、日本における同ガイドラインの確立に資する目的で、国内の関係組織（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 [PMDA] および日本製薬工業協会 [JPMA]）から研究協力者の参加を得て、関連情報の収集・解析を行い、併せてICHの場での議論に資するため国内の意思統一も図っている。本年度は、昨年度の成果を基に、引き続きS9ガイドライン策定に向けた専門家ワーキンググループ（S9 EWG）における活動を中心に、これを支援する調査研究を行った。S9 EWGは、平成21年6月のICH横浜会議においてパブリックコメント対応案EWG版およびS9ガイドライン非公式step 3文書が作成されて各極内部において検討が成され、その結果を踏まえて同10月のICHセントルイス会議においてstep 4文書が作成され、ICH Steering Committeeの承認を経て、現在、各極でstep 5作業が行われつつある。本研究グループは、こうしたS9 EWGの活動に参加しつつ、関連する諸問題について随時検討を行っている。本年度は、パブリックコメント日本版を英訳し、上記のパブリックコメント対応文書案EWG版・S9ガイドライン非公式step 3文書・S9ガイドラインstep 4文書を和訳し、パブリックコメント対応文書案日本版を作成した。その過程では、パブリックコメント日本版・米国版・EU版に対する日本側としての対応案と、パブリックコメント対応文書案EWG版およびS9ガイドライン非公式step 3文書（複数の改訂バージョンを含む）に関する検討を行った。Step 4文書和訳版およびパブリックコメント対応文書案日本版は、厚生労働省によるS9ガイドラインに関するstep 5作業に利用されている。以上より、本研究グループは、抗悪性腫瘍薬の非臨床安全性試験方法の国際的標準化について、日本として規制当局と製薬業界の意志を統一し、S9 EWGにおける議論に参加し、その中で発生する諸問題について検討を行った結果、S9ガイドラインの作成作業を完了し、本研究の目的を達成した。

キーワード：抗悪性腫瘍薬、非臨床安全性試験、試験法ガイドライン、国際標準化、ICH S9  
EWG

## A. 研究目的

本研究の開始時において、抗悪性腫瘍薬の非臨床安全性試験方法については、日米両極とも正式に制定されたガイドラインが存在せず、EUに比較的古いガイダンスが存在している状態であった。日本においては、平成16-18年度厚生労働科学研究費補助金の医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業による「ワクチンや抗がん剤など特殊な成分の医薬品における非臨床安全性試験の実施手法等に関する研究」班においてガイドライン案およびQ&Aが作成された。

本研究は、以上の背景に基づき、日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）における抗悪性腫瘍薬の非臨床安全性試験方法に関するガイドライン（S9ガイドライン）策定を支援し、日本における同ガイドラインの確立に資する目的で、国内の関係組織（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 [PMDA] および日本製薬工業協会 [JPMA]）から研究協力者の参加を得て、関連情報の収集・解析を行い、併せてICHの場での議論に資するため国内の意思統一も図っている。

ICHにおけるS9ガイドライン策定は、2006年6月のICH横浜会議の際に米国研究製薬工業協会（PhRMA）からの国際調和を図るべきとの提案に端を発し、同10月のICHシカゴ会議での議論を経て2007年5月のICHブリュッセル会議にて正式トピック化された。本研究第1年度である2007年度においては、10月のICH横浜会議で専門家ワーキンググループ（S9 EWG）による作業を開始した。第2年度である2008年度においては、6月のポートランド会議でガイドライン骨子文書を作成して各極内部議論に供し、その結果を踏まえて11月のブラッセル会議でstep 2に到達し、各極にてパブリックコメント募集が行われた。

## B. 研究方法

### 1. S9 EWGへの参画

本研究グループは、S9 EWGに参画し、S9ガイドラインの策定作業に従事した。これに当たり、本研究グループは、随時それぞれの出身母体からの意見

を収集し、問題点に関してグループ内部で議論・吟味を行い、日本側の意思統一とそのS9 EWGへのフィードバックを行った。

### 2. S9ガイドライン関連文書の英訳・和訳または日本版の作成

本研究グループは、パブリックコメント日本版を英訳し、EWGの作成したS9ガイドライン非公式step 3文書・パブリックコメント対応文書案EWG版・S9ガイドラインstep 4文書を和訳し、パブリックコメント対応文書案日本版を作成した。

### 3. S9 EWGの作業に関連する諸問題の検討

本研究グループは、S9 EWGの作業に参画しつつ、関連する諸問題について随時検索を行っている。本年度は、パブリックコメント日本版・米国版・EU版に対する日本側としての対応案と、パブリックコメント対応文書案EWG版およびS9ガイドライン非公式step 3文書（複数の改訂バージョンを含む）に関する検討を行った。

## C. 研究結果

### 1. S9 EWGへの参画

S9 EWGは、step 2到達以後、米国食品医薬品局（FDA）のDr. John LeightonをRapporteurとし、FDAより1名、PhRMAより2名、EU当局より3名、欧州製薬団体連合会（EFPIA）より2名、厚生労働省より3名（実際の所属では東京都健康安全研究センター1名、PMDA2名）、JPMAより2名、Health Canadaより2名、欧州自由貿易連合（EFTA）より1名（ICH横浜会議の際は不参加）、バイオテクノロジー工業機構（BIO）より1名で構成され、平成21年6月7日-11日のICH横浜会議と同10月25-29日のICHセントルイス会議のほか、電子メール交信とテレカンファレンスを随時行い、作業を進めた。本研究グループは、S9 EWGにおけるS9ガイドライン策定作業に参画する過程で、それぞれの出身母体における関係者等からの意見も収集した上で、随時の電子メール交信や平成21年4月7日（別添1に議事録）・同9月4日（別添2に議事録）・同12月8日（別添3に議事録）の3回に渡って開催した分班会議を行って日本側の意思を統一し、その結果をS9 EWG

へのフィードバックを行った。

S9 EWGは、ICH横浜会議においてパブリックコメント対応案EWG版およびS9ガイドライン非公式step 3骨子文書、ICHセントルイス会議においてS9ガイドラインstep 4文書を、それぞれ作成した。S9ガイドラインstep 4文書において昨年度報告したstep 2文書から修正された主要な点は、以下の通りである。

- 「緒言」の「ガイドラインの目的」においては、「進行がん患者の治療に用いられる抗悪性腫瘍薬開発に必要な非臨床試験のデザインと実施に関して、これまで国際的に受け入れられている方針や勧告はない。」という文言を「ガイドラインの背景」に移した。
- 「緒言」の「適用範囲」においては、[1]「重篤で致死性の悪性腫瘍を有する患者（patients with serious and life threatening malignancies；本ガイドラインでは進行がん患者と称する）」を適用範囲と規定し、[2] 記載内容の概略を追記し、[3] 長期間の生存が望める患者で抗悪性腫瘍薬の臨床開発を行う場合の非臨床試験追加の可否および実施時期に関して適宜記述した。
- 「非臨床評価のために必要な試験」の「安全性薬理」においては、[1] 安全性薬理に関して懸念がある場合S7AあるいはS7Bガイドラインに記載された安全性薬理試験を考慮することとし、[2] 安全性薬理に関して特段の懸念がない場合に別途試験が製造販売承認申請にも不要とした。
- 「非臨床評価のために必要な試験」の「一般毒性」においては、[1] 回復性試験を臨床開発のいずれかの時期に実施することとし、[2] 臨床暴露量と同程度の暴露量で重度の毒性がみられ科学的評価によっても回復性の予測が困難な場合に回復性の検討を実施することとした。後者は、休薬により回復することが知られている毒性（消化器毒性・骨髄毒性など）や、休薬によっても回復しないことが知られている毒性（末梢神経毒性など）の回復性について検討の必要がないことを意味する。
- 「非臨床評価のために必要な試験」の「遺伝毒性」においては、*in vitro*試験で遺伝毒性陽性の薬剤の*in vivo*試験を不要とした。

- 「非臨床評価のために必要な試験」の「光安全性」では、「他の考慮すべき事項」のひとつとされていたものをここに移した上で、[1] 薬剤の光化学的特性及びその薬剤が属する系統の他の薬剤の情報に基づき初期評価を行って光毒性の懸念がある場合に外来での臨床試験において光暴露からの防御措置を講ずることとし、[2] 非臨床試験または臨床試験で光毒性について適切に評価されていないと考えられる場合に製造販売承認申請までにM3ガイドラインの原則に従って光安全性の評価を行うこととした。
- 「臨床試験デザインと製造販売承認申請のために必要な非臨床データ」の「初回臨床試験のために必要な毒性試験の投与期間とスケジュール」では、ヒトと動物で半減期・暴露量・毒性プロファイル・受容体の飽和度等が異なる場合の毒性試験の投与スケジュールが必ずしも臨床投与スケジュールと同一でなくてよいこととした。
- 「臨床試験デザインと製造販売承認申請のために必要な非臨床データ」の「臨床開発の継続と製造販売承認申請のために必要な毒性試験の投与期間」では、phase I 試験を実施するために必要な非臨床試験成績およびphase I 試験成績でphase II 試験並びにsecond lineおよびfirst line治療のための臨床試験に移行できることとした。
- 「臨床試験デザインと製造販売承認申請のために必要な非臨床データ」の「薬剤の併用」では、併用投与される薬剤のうち少なくとも1種がヒトの毒性プロファイルが明らかでない開発初期の薬剤である場合に併用投与の根拠となる薬理試験が必要であるとした。その上で、この試験には、致死性の観察・一般症状観察・体重測定等の安全性に関する指標を組み込み、毒性の増強がなく抗腫瘍作用が増強されることを確認することとした。
- 「他の考慮すべき事項」の「リポゾーム製剤」では、リポゾームとフリー体を分離してTK測定することは技術的に困難なことからTK測定を適宜実施することとした。
- 「他の考慮すべき事項」の「不純物の評価」では、[1] 不純物の閾値に関するガイドラインとして

Q3AおよびQ3Bの名称を明記し、[2] 閾値を超える不純物が存在する場合の安全性確認の判断を製造販売承認申請までに行うこととし、[3] 遺伝毒性不純物についてもQ3AおよびQ3Bガイドラインの閾値を超えることが容認されることとした。

S9ガイドラインstep 4文書の完成を受けて、現在、日米EU各極当局においては、step 5作業が行われつつある。

## 2. S9ガイドライン関連文書の英訳・和訳または日本版の作成

本研究グループは、パブリックコメント日本版を英訳し、EWGの作成したS9ガイドライン非公式step 3文書・パブリックコメント対応文書案EWG版・S9ガイドラインstep 4文書を和訳し(別添4にS9ガイドラインstep 4文書和訳版)、パブリックコメント対応文書案日本版(別添5)を作成した。Step 4文書和訳版およびパブリックコメント対応文書案日本版は、厚生労働省によるS9ガイドラインに関するstep 5作業に利用されている。

## 3. S9 EWGの作業に関連する諸問題の検討

本研究グループは、ICH横浜会議に先立ち、パブリックコメント日本版のみならず、同米国版およびEU版も含めて、日本側としての対応案を検討し、その結果を随時、EWG海外メンバーに対して発信した。EWG海外メンバーからの応答や提案についても、同様に対処した。

ICH横浜会議後は、パブリックコメント対応文書案EWG版およびS9ガイドライン非公式step 3文書を元に、厚生労働省・PMDA・JPMAをはじめとする国内関係者の意見を収集しつつ、日本側としての修正案等をEWG海外メンバーに対して発信した。EWG海外メンバーとの協議に基づいて度々更新されたS9ガイドライン非公式step 3文書の改訂バージョンについても、同様に対処した。

## D. 考察

以上に記載したように、本研究は、抗悪性腫瘍薬の非臨床安全性試験方法に関するICHにおける国際標準化の試みとそれに基づくS9ガイドライン作成を支援し、これに資するための対応および検討を行

った。

S9 EEGにおいては、同ガイドラインがstep 4合意に至るまでの間においてもいくつか議論になった問題があったが、昨年度報告したstep 2合意以前に比べれば、概して小規模なものであった。もっとも問題となったのは、一般毒性における回復性と小児臨床試験のために必要な非臨床試験であった。昨年度に報告した安全性薬理試験や生殖発生試験についても、若干の議論が再度行われた。しかしながら、そうした議論は、前述の通り深刻なものに陥ることがなかった。このことについては、昨年度と同様、各極担当者による出身母体内部における調整の賜である。日本においても、本研究グループに参加していただいた研究協力者各位の御貢献の大なること言うまでもなく、分担研究者として、この場を借りて感謝申し上げる次第である。

本年度は、S9ガイドラインのstep 4到達を至上命題としたため、関連する諸問題に関する本研究グループ独自の活動が、主としてパブリックコメント対応や、S9ガイドライン非公式step 3文書を基にした同step 4文書起草への対応に限定されたものとなった。とはいえ、研究結果に述べたS9ガイドライン関連文書の英訳・和訳または日本版の作成は日本における事業遂行に貢献できたし、本研究グループからの発信は同ガイドラインstep 4文書の起草に帰着するS9 EWGの動向に重大な影響を与えた。したがって、本研究グループ独自の活動は、本年度も一定の成果を得たものと考えている。

S9ガイドラインは、現在、各極においてstep 5作業が行われつつある。本研究グループとしては、本研究の終了後であっても、同ガイドラインの日本における確立に資するべく応分の貢献を行う予定である。

## E. 結論

以上の結果より、本研究グループは、抗悪性腫瘍薬の非臨床安全性試験方法の国際的標準化について、日本として規制当局と製薬業界の意志を統一し、S9 EWGにおける議論に参加し、その中で発生する諸問題について検討を行い、所期の目的を達成した。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- Nakae D. Safety topics. S9: Nonclinical evaluation for anticancer pharmaceuticals. IN: Proceedings of ICH Public Meeting. ICH Japan Symposium 2009; Uzu S, Wada K, Okubo T, Kishi K, eds; ICH Committee, Japan Pharmaceutical Manufacturers Association, Tokyo, Japan; 86-90, 2009.
- 中江 大. 安全性に関するトピックスの動向. S9. 抗悪性腫瘍薬の非臨床評価. 医薬品研究40,

768-771, 2009.

### 2. 学会発表

- 中江 大. S9: 抗悪性腫瘍薬の非臨床評価. ICH 日本シンポジウム 兼 第20回ICH即時報告会 (2009年6月、東京都江戸川区).

## H. 知的所有権の取得状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## 〔別添1〕第1回分班会議議事録

日 時：2009年4月7日、午後1時～4時30分

場 所：医薬品医療機器総合機構 会議室3

出席者：分担研究者；中江 大

協力研究者；小野寺 博志、笛木 修、甲斐 修一、西村 千尋

### 議事内容の要約

昨年ベルギー王国ブリュッセルで開催された日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）においてStep 2に至った抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン（Step 2 S9GL）に関して、厚生労働省（MHLW）は、パブリックコメントを本年1月9日～3月9日の期間で募集し、日本製薬工業協会（JPMA）を始めとする関連団体・企業などから多くのコメントが寄せられた。本会議では、入手した全てのパブリックコメントについて、それらの対応策を協議した。S9専門家ワーキンググループ（S9 EWG）に提言すべき事項が21個採択されたが、Step 2 S9GLの基本スタンスに異論を唱えるような意見はなく、いずれもEWGメンバーと協議の上容易に対応可能と思われるものであった。今回集約されたS9 EWGへ提言するパブリックコメントとそれに対する日本側の対応策に関しては、英訳し本年5月末をメドにS9 EWGへ提出することが決められた。

#### 1. Step 2 S9GLパブリックコメントの対応について

MHLWに寄せられたパブリックコメントに関しては、笛木先生が予め同一意見の統一化などを行い120個のコメントとして項目別に一覧表にまとめ、事前に班メンバーに配布して頂いた。本会議はこの事前配布資料に基づき全てのパブリックコメントへの対応について協議した。

決定された具体的対応策については、別添資料を参照のこと。全120コメントのうち、21個がS9 EWGへ提言する必要ありと採択された。これらはいずれも用語の統一、文言の変更やパラグラフの削除などが主な対応であり、基本事項や内容に対して大きな変更を求めるものはなかった。他の99コメントに関しては、和訳のみの変更で原文の修正を要しない、GL解説書、Q&Aなどでの補足説明で対応する、あるいは正当な理由をもって修正の必要なしと判断された。

#### 2. 今後の進め方について

- 1) S9 EWGへ提言する21コメントに関しては、それらを集約させ（笛木先生対応）、日本側の対応策について各メンバーが再度検討する。5月連休後、それらの英訳化を中江先生からクレイ企画に依頼し、5月末までには日本側（MHLW及びJPMA）で集約されたパブリックコメントとしてS9 EWGへ提出する。
- 2) その他99コメントを含む全120コメントに関しては、全てのコメントに対して回答を出す必要があるかをMHLWへ確認する（笛木先生対応）。その後、それらをフィードバックするための準備を進める。

以上

## 〔別添2〕第2回分班会議議事録

日 時：2009年9月4日、午後2時～5時

場 所：東京都健康安全研究センター 3号館2階会議室

出席者：分担研究者；中江 大

協力研究者；小野寺 博志、笛木 修、甲斐 修一、西村 千尋

### 議事内容の要約

中江先生の司会進行により主に以下の三つの議題について協議された。

- 1) 横浜で開催された日米EU医薬品規制調和国際会議 (ICH) においてStep 3に至った抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン (Step 3 S9GL) について、厚生労働省 (MHLW) 及び日本製薬工業協会 (JPMA) での検討結果に対する対応について。
- 2) 研究班としての課題研究の進捗状況について。
- 3) Step 4後のS9GL解説書の作成及び第37回日本トキシコロジー学会ワークショップについて。

#### 1. Step 3 S9GLに関する日本側の対応について

本年6月8日から11日まで開催されたICH横浜会議においてStep 3に至ったS9GLに関して、横浜会議で積み残された課題も含め厚生労働省 (MHLW) 及び日本製薬工業協会 (JPMA) の両方で検討が行なわれ、そこで挙げられたコメントについて対応を協議した。その結果、日本側からの要望として、下記に示す4点についてS9専門家ワーキンググループ (S9 EWG) に提言することとなった。

##### 1) “1.3 Scope” での適応患者について

ICH横浜会議のSteering committeeで一人の委員から適応患者範囲が広くなりすぎるのではと再検討を求められた表現 “patients with metastatic or locally advanced disease and serious and life threatening hematologic malignancies” について、Step 2 GLでの “patients with late stage or advanced disease (solid tumors or hematologic cancers)” とそれほど差異があるとは思えず、両者とも受け入れ可能であるが、どちらかと言えばStep 3 GLでの表現の方が国際的に認められたTNM分類に基づいたより具体的は表現となっており、Ph IからIIIまでの患者群に対応できるとイメージしやすい。Steering committeeで指摘されたようにこの表現の中に適用外となる患者群が含まれる可能性もあるが、“1.1 Objectives of the Guideline” 及び “1.2 Background” での記載、更に “1.3 Scope” で適用外となる薬剤等を併せて考えることでそれらの適用に関しては判断できるものと考えられる。

以上のことから、日本側としては両者とも受け入れ可能であるが、どちらかと言えばStep 3 GLの表現を支持する。

##### 2) “2.6 Genotoxicity” での承認申請までに実施する試験種について

承認申請までに実施する遺伝毒性試験に関して、薬効上あるいは*in vitro*試験で陽性であることが明らかなる場合は、実施する試験を省略することが可能となる記述を入れるよう要望する。

##### 3) “4.2 Liposomal Products” のTK測定に関して

“A toxicokinetic evaluation should assess both the liposomal product and the free compound after administration of the liposomal product.” となっているが、リポゾームをフリー体と分けて測定することは技術的に困難と考えられるため、本記載を “A toxicokinetic evaluation should be conducted as appropriate.



If possible, it is preferable that such an evaluation assess both the liposomal product and the free compound after administration of the liposomal product.”と変更すべきよう提言する。

4) “4.5 Photosafety testing” に関して

記載場所が不適切。2.9として項立てして記載すべきである。

また、がん患者での治験及び治療においても外来で実施される事が多くあり、そのような患者群での適応でかつ光吸収性や皮膚への分布などの薬物特性から光毒性が疑われる場合は、非臨床での光安全性の評価は必要だと考える。よって、以下のような記述への変更を提言する。“An assessment of phototoxic potential is not usually warranted but may be required as appropriate, if potential photosafety problems are scientifically concerned for target patient populations, considering their background in association with characteristics of a pharmaceutical. If required, a photosafety assessment should be conducted before clinical trials featuring outpatients. If outpatients are not included in clinical trials, the assessment should be performed before marketing.”

その他、“2.1 Pharmacology”での耐性の検討に関しては、承認申請までに必要な要件ではなく、GLへの記載は必要ないことが確認された。“2.4 General Toxicology”での回復性に関して、JPMAから「Ph I実施までに少なくとも1つの毒性試験で回復性を評価すれば、承認申請までに実施するpivotalな毒性試験での実施は必須ではないことを明確にして欲しい」との要望があるが、pivotalな試験で実施するか否かの判断は薬剤によってケースバイケースで考える必要があることから、そのような明記は避けるべきであり、現行の記載がminimum requirementとして最適であるとの判断に至った。

2. 研究班の課題研究の進捗状況について

中江先生から今年は本研究班として活動の最終年度であり、報告書として使用される資料作成は来年1月をメドに仕上げに行く必要がある旨が連絡された。その中で本研究班の課題研究に関して協議した。

- 1) 抗悪性腫瘍薬のFIH試験での初回投与量の決め方について：JPMA参加企業へのアンケート結果は今年の日本トキシコロジー学会で発表し、現在「医薬品研究」に投稿準備中である。その投稿論文を班研究報告書に添付する。
- 2) 各社で実施されている抗悪性腫瘍薬の非臨床安全性試験について、現行の毒性試験法GLとの齟齬とS9GLでの改善度について：当初からS9GLがStep 4に到達後に進める予定となっており、その計画に変更がないことが確認された。

3. Step 4後のS9GL解説書の作成及び第37回日本トキシコロジー学会ワークショップについて

- 1) 現在、2010年に医薬品非臨床試験ガイドライン解説が改訂される予定であり、S9GLに関しても、本年10月のセントルイス会議でStep 4に到達する前提で作業が始められている。記載すべきポイント及び概略についてJPMA TF1で検討し一覧表にまとめ、現在、MHLW側でそれをレビューしている段階である。
- 2) 来年の日本トキシコロジー学会にてワークショップ1「抗悪性腫瘍薬開発におけるガイドライン運用の留意点（仮題）」が予定されている。総合討論を含め5演題を考えているが、4演題目の「ICH-S9ガイドラインが抗悪性腫瘍薬の臨床開発に果たす役割（仮題）」の演者が決まっていない。臨床家をお願いするのが適切と思われ、それを10月初旬までに決定させる必要がある。非臨床試験のことをある程度知っている臨床家が望ましく、JPMA側では検討したが見つからなかった。小野寺先生、笛木先生で検討頂くこととした。

#### 4. 今後の進め方について

- 1) Step 3 GLのEWGへ提言は、本議事録が完成次第、中江先生からRapporteurであるJohn Leightonに送付する。
- 2) GLがStep 4に達成後、和訳を外注し解説書作成を進める。また、研究班としての研究課題についても実施する。
- 3) 日本側で収集したStep 2 GLに関するパブリックコメントのフィードバックに関しては、MHLW側が対応する。

以上

## 【別添3】第3回分班会議議事録

日 時：2009年12月8日、午後1時～8時30分

場 所：東京都健康安全研究センター 3号館3階ゼミナール室

出席者：分担研究者；中江 大

協力研究者；小野寺 博志、笛木 修、甲斐 修一、西村 千尋

### 議題

中江先生の司会進行により主に以下の三つの議題について協議した。

- 1) S9ガイドライン和訳文書最終版の作成と同文書の扱いについて
- 2) 研究班での2件の課題研究について
- 3) その他

#### 1. S9ガイドライン和訳文書最終版の作成と同文書の扱いについて

ICHセントルイス会議（本年10月26日から29日まで開催）においてStep 4に至ったS9ガイドライン（S9GL）に関して、クレイ企画に委託して作成されたStep 4 GLの和訳草案を、班メンバーで個々に確認した。今回、その和訳版を完成させるためにラインバイラインで原本と読み合わせ、班メンバーから出されたコメント、修正点などを含めて協議した。最終的に全員の意見統一が成された和訳文書（最終案）が完成した。本会議での具体的な協議点などは本議事録からは割愛する。

今後の進め方は、本会議で修正した和訳版（最終案）を再度各自で最終確認し、コメント、修正点などがある場合は、12月11日午前中までに中江先生に連絡することとした。その後、最終完成版が中江先生から班メンバー全員に送付される。その最終完成版を然るべきルートで本省へ提出する。

#### 2. 研究班での2件の課題研究について

中江先生から本研究班の任期は3月までであり、報告書として使用される資料作成は来年1月をメドに仕上げて行く必要がある旨が連絡された。その中で本研究班の課題研究2件に関して協議した。

- 1) 抗悪性腫瘍薬のFIH試験での初回投与量の決め方について：JPMA参加企業へのアンケート結果は、「医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス（旧名称；「医薬品研究」）」への投稿用原稿にまとめられ、JPMAの投稿規程に則り現在査読中である。その投稿論文がアクセプトされたら中江先生に送付する。
- 2) 各社で実施されている抗悪性腫瘍薬の非臨床安全性試験について、現行の毒性試験法GLとの齟齬とS9GLでの改善度についての調査：本研究に関しては、当初からS9GLのStep 4到達後に進める計画であり、現時点で活動は始めている。本研究ではJPMA参加企業へのアンケートをはじめとする調査が必要であり、これから始めても到底完成には至らないとの判断により中止することが了承された。

#### 3. その他

- 1) S9GLをStep 5として公布する際に併せて必要となるS9 Step 2 GLに対するパブリックコメントのQ&Aについては、MHLW側（笛木先生対応）で作成しており、年内をメドに完成させることが確認された。
- 2) S9GL解説書に関しては、JPMA側で作成中であるが、MHLW側への提出に関して年内は厳しいかもしれない。遅くとも来年早々には提出することとした。

3) 本研究班の班会議は今回の会議をもって終了となることが中江先生から伝えられた。

#### 今後の予定

- 1) Step 4 GLの和訳版に関して、本会議での最終案について再度各自で最終確認し、コメント、修正点などがある場合は、12月11日午前中までに中江先生に連絡する。その後、最終完成版が中江先生から班メンバー全員に送付される。その最終完成版を然るべきルートで本省へ提出する（小野寺先生対応）。
- 2) S9 Step 2 GLに対するパブリックコメントのQ&Aは、MHLW側で年内をメドに完成させる。その後、上記1)と同様、然るべきルートで本省へ提出する（笛木先生対応）。
- 3) 本研究班の課題研究（抗悪性腫瘍薬のFIH試験での初回投与量の決め方について）は、「医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス」に投稿論文がアクセプト後、中江先生に送付する（甲斐さん対応）。
- 4) S9GL解説書に関しては、年内あるいは来年早々にはJPMA側での検討は終了させ、MHLW側へ提出する。

以上

## 抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン 目次

<b>1.</b>	<b>緒言</b> .....	<b>1</b>
1.1	ガイドラインの目的 .....	1
1.2	背景 .....	1
1.3	適用範囲 .....	2
1.4	一般原則 .....	2
<b>2.</b>	<b>非臨床評価のために必要な試験</b> .....	<b>3</b>
2.1	薬効薬理 .....	3
2.2	安全性薬理 .....	3
2.3	薬物動態 .....	3
2.4	一般毒性 .....	4
2.5	生殖発生毒性 .....	4
2.6	遺伝毒性 .....	5
2.7	がん原性 .....	5
2.8	免疫毒性 .....	5
2.9	光安全性 .....	5
<b>3.</b>	<b>臨床試験デザイン及び製造販売承認申請のために必要な非臨床試験</b> .....	<b>6</b>
3.1	ヒトに初めて投与する際の初回投与量 .....	6
3.2	臨床試験での増量計画と最高投与量 .....	6
3.3	初回臨床試験のために必要な毒性試験の投与期間とスケジュール .....	6
3.4	臨床開発の継続と製造販売承認申請のために必要な毒性試験の投与期間 .....	7
3.5	医薬品の併用 .....	7
3.6	小児で臨床試験を実施するために必要な非臨床試験 .....	7
<b>4.</b>	<b>他の考慮すべき事項</b> .....	<b>8</b>
4.1	コンジュゲート製剤 .....	8
4.2	リポソーム製剤 .....	8
4.3	代謝物の評価 .....	8
4.4	不純物の評価 .....	8
<b>5.</b>	<b>注釈</b> .....	<b>10</b>

## 1. 緒言

### 1.1 ガイドラインの目的

本ガイドラインの目的は、抗悪性腫瘍薬開発における非臨床試験プログラムを適切にデザインするための情報を提供することにある。本ガイドラインは、進行がんで治療方法の選択肢が限られた患者の治療を目的として臨床試験を行う抗悪性腫瘍薬の開発にあたって必要となる非臨床評価について勧告を行うものである。

本ガイドラインは、3Rs（使用動物数の削減・動物の苦痛軽減・代替法の利用）の原則に従い動物及びその他の資源の不必要な使用を避ける一方、抗悪性腫瘍薬の開発を促進・加速し、かつ患者を不必要な副作用から守ることを目的としている。

抗悪性腫瘍薬の開発においては、他の ICH ガイドラインに記載されている原則を適宜考慮するものとする。本ガイドラインでは、非臨床試験についての勧告が他のガイドラインに必ずしも準拠しない点について記載する。

### 1.2 背景

悪性腫瘍は、生命を脅かす疾患であり、死亡率が高く、既存の治療法の効果が限定的であることから、より迅速に有効な新規抗悪性腫瘍薬を患者に提供することが望まれている。

進行がんで治療方法の選択肢が限られた患者の治療を目的とし、臨床試験を行う抗悪性腫瘍薬の開発に必要とされる非臨床試験のデザインと実施に関しては、これまで国際的に合意された指針がない。非臨床評価を実施する目的は、以下のとおりである。

- 1) 医薬品の薬理学的特性を明らかにする。
- 2) 初めてヒトに投与する際の安全な初回投与量を確立する。
- 3) 医薬品の毒性プロファイル（例、標的器官の特定、曝露量－反応関係、及び回復性）を明らかにする。

抗悪性腫瘍薬の開発では、病態が進行性で致死的な悪性腫瘍患者が臨床試験に参加することが多く、さらに、臨床投与量が副作用発現量と非常に近い又は同じであることもまれでない。このような理由から、抗悪性腫瘍薬の非臨床試験のデザインに必要とされる試験の種類と実施時期、そして柔軟性といった要素は、他の医薬品の非臨床試験で必要な要素とは異なる場合がある。

### 1.3 適用範囲

本ガイドラインは、重篤かつ致死性の悪性腫瘍を有する患者の治療を目的として開発される医薬品に関する情報を提供する。本ガイドラインでは、当該患者集団を進行がん患者と称する。本ガイドラインは、投与経路にかかわらず、低分子医薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品（バイオ医薬品）に適用する。本ガイドラインでは、進行がん患者における抗悪性腫瘍薬の開発に関連した非臨床試験の種類と実施時期について記載する。なお、必要な場合は、他のガイドラインを適宜参照すべきである。本ガイドラインでは、選択可能な治療法に対して不応性ないし抵抗性であり、現在の治療法の有効性を期待できない進行がん患者における初回臨床試験を行う上で最小限考慮すべき事項について記載する。通常、進行がん患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験及び二次あるいは一次治療のための臨床試験に移行する場合においても、第Ⅰ相臨床試験開始前に実施した非臨床試験成績及び第Ⅰ相臨床試験成績で十分と考えられる。更に、本ガイドラインでは、進行がん患者における臨床開発の継続中に収集すべき非臨床試験成績についても述べる。長期生存が期待できるがん患者集団において抗悪性腫瘍薬の臨床試験を継続する場合（例：悪性腫瘍の再発リスクの低下を目的に長期間投与する医薬品など）、追加すべき非臨床試験やその実施時期は、非臨床試験成績及び臨床試験成績と、そこで観察された毒性の特徴によって決定される。

本ガイドラインは、健康被験者を対象とした臨床試験、悪性腫瘍の予防、患者の随伴症状の緩和、化学療法に伴う副作用の治療を目的とした医薬品、ワクチン、細胞治療や遺伝子治療には適用されない。健康被験者を対象とした臨床試験を実施する場合には、ICH M3 ガイドラインに準拠するものとする。放射性医薬品については、本ガイドラインの対象外であるが、本ガイドラインに記載される原則の一部を適用できる。

### 1.4 一般原則

新規医薬品の開発においては、当該医薬品の薬理学的特性及び毒性学的特性を明らかにするようデザインされた非臨床試験が必要である。個々の医薬品の特性や臨床使用に関連した新たな安全性を確認するために、「標準的な」非臨床試験の実施方法の修正が必要となる場合がある。

開発過程では製造工程に変更が生じることもありうるが、非臨床試験に用いる被験物質の有効成分は、その特性が十分に明らかにされていなければならない、臨床試験で用いられる被検物質のそれと同等であるべきである。

通常、医薬品開発のために必要な非臨床安全性試験は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に従って行わなければならない。

## 2. 非臨床評価のために必要な試験

### 2.1 薬効薬理

第 I 相臨床試験開始前に、その医薬品の作用機序、投与スケジュール依存性及び抗腫瘍作用の概略を明らかにしておかなければならない。薬効薬理試験では、標的とする臓器や作用機序に応じた適切な試験モデルを選択すべきであるが、必ずしも臨床で適応となる腫瘍と同種の腫瘍を対象とした試験を実施する必要はない。

薬効薬理試験では、以下のことが明らかとなる。

- 作用機序、投与スケジュール依存性及び抗腫瘍作用の非臨床レベルでの検証。
- 投与スケジュールや増量計画の指針。
- 試験動物種を選択に必要な情報。
- 適切な試験の場合、初回投与量やバイオマーカーの選択のための情報。
- 適切な試験の場合、医薬品の併用投与の妥当性に関する情報。

医薬品の副次的薬理作用を理解することは、ヒトにおける安全性評価に役立つことから、必要に応じてこれらの特性の検討を行う。

### 2.2 安全性薬理

生命維持に重要な器官の機能（心血管系、呼吸系、中枢神経系など）に対する医薬品の影響に関する情報は、臨床試験開始前に入手しておかなければならない。これらのパラメータの評価は、一般毒性試験に含めても良い。通常は、一般毒性試験における詳細な症状観察や非げっ歯類での適切な心電図測定で十分と考えられる。進行がん患者における臨床試験のために、独立した安全性薬理試験の実施は必要ない。臨床試験において、患者を重大なリスクにさらすような新たな具体的な懸念がある場合、ICH S7A あるいは S7B ガイドラインに準拠した安全性薬理試験の実施を考慮すべきである。具体的な懸念がない場合には、臨床試験の実施あるいは製造販売承認申請のために独立したこれらの試験の実施は必要ない。

### 2.3 薬物動態

非臨床試験で使用する動物種における最高血漿/血清中濃度（C<sub>max</sub>）、濃度曲線下面積（AUC）及び半減期（t<sub>1/2</sub>）などの一般的な薬物動態学的パラメータを評価しておくことは、第 I 相臨床試験における投与量選択、投与スケジュール、増量計画を安全に進める上で有用な場合がある。通常、動物における吸収・分布・代謝・排泄に関する詳細な情報は、臨床開発と並行して入手すべきである。



## 2.4 一般毒性

進行がん患者を対象とした第 I 相臨床試験の主な目的は、医薬品の安全性を評価することである。第 I 相臨床試験では、最大耐量（MTD）までの投与及び用量制限毒性（DLT）の評価が行われる。抗悪性腫瘍薬の臨床使用のために、非臨床毒性試験で無毒性量（NOAEL）又は無作用量（NOEL）を求めることは必須でない。医薬品の毒性は投与スケジュールに大きく影響されることから、臨床投与スケジュールと類似した投与スケジュールによる非臨床毒性試験を実施すべきである。このことについては 3.3 及び 3.4 項でより詳細に述べる。

重篤な有害作用が可逆的か非可逆的かを判断するためには、観察された毒性からの回復性について評価を行うべきである。臨床曝露量と同程度の曝露量で重篤な毒性が認められ、科学的評価によって回復性の予測ができない場合は、投与期間終了後に休薬期間を含む試験の実施が必要である。この科学的評価には、病変の広がりや重篤度、当該病変の存在する器官系の再生能の検討などが含まれる。回復性試験の結果は、臨床開発に反映されなければならない。回復性試験において、完全に回復する期間まで観察する必要はない。（注釈 1 参照）

低分子医薬品の場合、一般毒性試験には通常げっ歯類及び非げっ歯類を用いるが、医薬品の特性によっては、別のアプローチが適切である場合もあり、ケースバイケースでの判断が必要である。例えば、分裂の速い細胞を標的とし遺伝毒性が陽性の医薬品であって、げっ歯類が適切な動物種である場合は、1 種のげっ歯類で反復投与毒性試験を実施すれば十分と考えられる。バイオ医薬品に関する、動物種の数については ICH S6 ガイドラインを参照のこと。

トキシコキネティクスの評価は、適宜実施すべきである。

## 2.5 生殖発生毒性

妊娠中又は妊娠する可能性のある患者に、胚や胎児に対する潜在的なリスクに関する情報を提供するために、胚・胎児に関する毒性試験を行う。抗悪性腫瘍薬の胚・胎児発生に関する試験は製造販売承認申請までには実施すべきであるが、進行がん患者の治療を目的として臨床試験を実施するためには必須でない。なお、遺伝毒性が陽性で、分裂の速い細胞（例：陰窩細胞、骨髄など）を標的とする医薬品や、発生毒性を誘発することが既に知られている系統の医薬品について、これらの試験は、製造販売承認申請においても必須でない。

低分子医薬品では、ICH S5 (R2) ガイドラインに準拠し、胚・胎児発生に関する試験を通常 2 種の動物種で実施する。第一の動物種において胚・胎児致死作用又は催奇形性が陽性の場合、第二の動物種での試験は通常必要としない。

バイオ医薬品では、適切な 1 種の動物種での評価で通常十分と考えられる。この評価は、器官形成期における毒性の解析で行うか、あるいは ICH S6 ガイドラインに記載された試験デザインで実施することも可能であるが、科学的正当性がある場合、別のアプローチを考慮してもよい。別のアプローチには、当該医薬品に関する文献的評価、胎盤通過性や、直接あるいは間接的作用に関する解析などが含まれる。

進行がん患者の治療を目的とした医薬品の臨床試験実施あるいは製造販売承認申請のためには、雌雄の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は必要でない。一般毒性試験で得られた当該医薬品の生殖器官に及ぼす影響を、雌雄の受胎能障害の評価の根拠として用いるべきである。

進行がん患者の治療を目的とした医薬品の臨床試験実施あるいは製造販売承認申請のためには、出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験は通常必要ない。

## 2.6 遺伝毒性

進行がん患者の治療を目的とした医薬品の臨床試験実施のために、遺伝毒性試験は必須でないが、製造販売承認申請までには実施すべきである（ICH S2 ガイドライン参照）。バイオ医薬品に関しては、ICH S6 ガイドラインに準拠する。*In vitro* 試験で遺伝毒性が陽性の場合、*in vivo* 試験は必要でない。

## 2.7 がん原性

抗悪性腫瘍薬のがん原性試験実施の必要性については、ICH S1A ガイドラインに準拠する。進行がんの患者の治療を目的とした医薬品の製造販売承認申請には、がん原性試験は必要とされない。

## 2.8 免疫毒性

多くの抗悪性腫瘍薬では、一般毒性試験の検査項目で製造販売承認申請に必要な免疫毒性に関する評価が可能であると考えられる。免疫調節医薬品の場合は、追加的な評価項目（フローサイトメトリーによるイムノフェノタイピング検査など）を検討することが望ましい。

## 2.9 光安全性

当該医薬品の光化学的特性及び同じ系統に属する他の医薬品に関する情報に基づき、第 I 相臨床試験前に光毒性の初期評価を行うべきである。初期評価結果から光毒性に関する潜在的リスクが示された場合、外来患者を対象とした臨床試験では、適切な保護措置をとるべきである。非臨床試験成績あるいは臨床使用経験から、光安全性のリスクが適切に評価することができないと考えられる場合は、ICH M3 ガイドラインに準拠し、光安全性評価を製造販売承認申請前に実施する。

### 3. 臨床試験デザイン及び製造販売承認申請のために必要な非臨床試験

#### 3.1 ヒトに初めて投与する際の初回投与量

初回投与量選択の目的は、薬理作用が期待され、合理的に安全な投与量を明らかにすることである。初回投与量は、入手可能なすべての非臨床試験成績（薬物動態、薬力学、毒性など）によって科学的に裏付けられるべきであり、様々な手法により選択される（注釈 2 参照）。全身投与される低分子医薬品の多くにおいては、通常、体表面積を指標とした換算法を用いて、動物の投与量からヒトでの投与量への外挿を行う。低分子及びバイオ医薬品のいずれにおいても、体重、AUC、その他の曝露量パラメータに基づいて投与量を外挿することが適切な場合もある。

免疫系に対しアゴニスト作用を有するバイオ医薬品では、推定最小薬理作用量（MABEL）を用いた初回投与量の選択を考慮すべきである。

#### 3.2 臨床試験での増量計画と最高投与量

通常、悪性腫瘍患者を対象とした臨床試験における増量計画又は最高投与量は、非臨床試験で検討した最高投与量あるいは曝露量による制限を受けない。非臨床毒性試験において、重篤な毒性に関する急峻な用量あるいは曝露量反応曲線が得られる場合、又は予め重篤な毒性に関する適切なマーカーがない場合は、通常よりも小刻みな増量計画（例えば公比 2 以下）を考慮すべきである。

#### 3.3 初回臨床試験のために必要な毒性試験の投与期間とスケジュール

第 I 相臨床試験では、患者の反応によってさらに投与を継続することができる。既に終了した毒性試験の投与期間を越えて実施される場合でも、投与を継続するための新たな毒性試験は必要とされない。

非臨床試験のデザインは、初回臨床試験で利用される可能性がある様々な投与スケジュールに対応できるよう、適切に設定すべきである。毒性試験は、必ずしも臨床試験スケジュールに従う必要がないが、臨床投与量やスケジュール設定の根拠となり、かつ、潜在的な毒性を特定できるように実施しなければならない。例えば、試験動物種における半減期とヒトでの推定あるいは既知の半減期は、考慮すべき要素のひとつである。ほかにも、曝露量評価、毒性プロファイル、受容体飽和度などは、考慮すべき要素となり得る。表 1 は、通常の抗悪性腫瘍薬の開発における非臨床投与スケジュールの一例である。この投与スケジュールは、低分子医薬品及びバイオ医薬品に用いることができる。臨床投与スケジュールを変更するために十分な毒性情報がない場合は、1 種類の動物種を用いた毒性試験を追加実施する。

### 3.4 臨床開発の継続と製造販売承認申請のために必要な毒性試験の投与期間

通常、進行がん患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験及び二次あるいは一次治療のための臨床試験に移行するには、第Ⅰ相臨床試験のために必要な非臨床試験成績及び第Ⅰ相臨床試験成績で十分と考えられる。進行がん患者の治療に用いる抗悪性腫瘍薬の開発を継続するためには、予定される臨床投与スケジュールに従った3カ月間投与毒性試験の結果を、第Ⅲ相臨床試験開始までに入手しなければならない。進行がん患者の治療を目的とした多くの抗悪性腫瘍薬では、製造販売承認申請のための毒性試験の投与期間も、3カ月間で十分と考えられる。

臨床投与スケジュールの変更を考慮する場合には、既存の臨床試験成績によりその妥当性を示すべきである。臨床試験成績だけで妥当性が十分に示せない場合は、3.3項の記載内容を考慮すべきである。

### 3.5 医薬品の併用

併用投与が計画されている抗悪性腫瘍薬については、個々の医薬品について十分な毒性評価を行うと共に、併用投与の根拠を裏付ける成績を臨床試験開始前に入手しなければならない。通常、進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍薬において、併用投与の安全性を検討するための毒性試験は必要でない。また、既にヒトでの毒性プロファイルが明らかな医薬品の場合も、併用投与の安全性を評価するための毒性試験は、通常必要でない。併用投与する医薬品の中に開発の早期段階にあり、ヒトでの毒性プロファイルが明らかでない医薬品が含まれる場合は、併用投与を行う根拠を裏付ける薬理試験を行うべきである。当該試験では、致死性、一般症状、体重などの限られた安全性評価項目を含め、併用投与により大幅な毒性の増強がなく、抗腫瘍効果の増強があることを示すべきである。併用投与による毒性試験実施の必要性は、それらの情報に基づいて判断すべきである。

### 3.6 小児で臨床試験を実施するために必要な非臨床試験

小児を対象とする抗悪性腫瘍薬の開発には、通常、成人における安全な投与量を参考として、十分低い投与量を用いる初回臨床試験が行われている。本ガイドラインに記載された非臨床試験に関する内容は、小児を対象とする場合にも適用される。しかし、当該医薬品の対象として小児を組み入れるために幼若動物を用いた試験を追加する必要はない。ただし、成人における安全性情報及び非臨床試験成績が対象年齢層の小児での安全性を評価する上で不十分であると考えられる場合は、幼若動物を用いた毒性試験の実施を考慮すべきである。