

## ガイドラインの相違(動物種)

FDA GD:

1種の幼若動物を用いた試験で毒性を評価すれば十分かもしれない。

(may be sufficient)

EMA GL:

通常、適切な1種の幼若動物で毒性試験を実施すれば十分であろう。

(will be sufficient)

## ガイドラインの相違(投与量・高)

FDA GD:

(発達毒性または一般毒性のいずれか)確認し得る毒性 (identifiable toxicity) がみられる用量

EMA GL:

Draft; 明らかな毒性 (frank toxicity) を生じない程度の用量

Final; 確認し得る毒性 (identifiable toxicity) がみられる用量、ただし評価を複雑にすうような重篤な毒性が出ないこと

## ガイドラインの相違(投与量・低)

### FDA GD:

毒性がほとんど、あるいは全くみられない (little or no toxicity) 用量(できれば無毒性量を求めること)

### EMA GL:

成熟動物試験と共通の投与用量, できれば低い用量域(NOAELなど)を含めることが望ましい

## ガイドラインの相違(投与期間)

### FDA GD:

最低限、選択された動物種において関連する生後発達の重要な期間が含まれるべきである。

### EMA GL:

発達が長期にわたる器官で有害作用が予測される場合には、動物は成熟に達するまで投与されるべきである。

## ・ ケーススタディー

### Workshop Juvenile Animal Studies: Testing Strategies and Design

2003年11月、ワシントンDC、生殖発生毒性技術委員会

112人参加、48人 産(医薬品、化学、農薬)

36人 官(26US, 8EU, 2カナダ)

28人 学(非政府機関等)

8ケースに各2グループ、5つの質問

1. 若齢動物試験は必要か、その理由
2. 実験デザイン(種、齢、期間、観察、TK)
3. 実施時期
4. 不必要な場合では必要となる要件
5. 必要になった場合の実験デザイン?

## ケース1: ニコチンアゴニスト

投与対象: 17歳以上のニコチン依存症患者に12週間まで投与

一般毒性: 神経、消化管、肝毒性

生殖発生毒性: ラット受胎率低下、ウサギ胎児体重減少、  
ラット次世代の聴覚性驚愕反応増加

臨床試験の予定: 青少年の単回投与PK試験

不要理由: 17歳以上は通常の毒性試験でカバーできている。

若齢動物試験が必要になる場合: 小児に使われる場合

動物種: ラット

観察: CNS、生殖機能、肝、腎に注意、

臨床検査、行動観察、生殖機能、病理組織、TK

投与開始日: 生後4 or 21

投与量: 薬効量の10倍 or 最大耐量

## ケース2: COX-2 inhibitor

対象: 変形関節症およびリュウマチ関節症患者(4才以上小児含)に長期投与

標的毒性: 消化管、ナトリウム排泄減少、腎(薬理作用PG合成阻害に伴う)

先行の同種同効の薬物: ラット・イヌ若齢動物試験、成獣と同じ薬物動態、  
新規毒性なし、CNSへの影響なし

不要理由: 同種同効の薬物で若齢動物試験データがある。

動物とヒトで薬物動態が類似。

同種の薬物の毒性はほぼ同じ。

標的器官である腎は4才までに発達が終了、

若齢動物試験が必要になる場合: 同種同効の薬物で若齢試験データがない。

クラスエフェクト以外の毒性の出現

動物種: ラット

投与期間: 生後7-10日に開始し、性成熟まで投与、

観察: G1 臨床検査、器官重量、病理組織、性成熟、神経行動、回復性、TK

G2 腎毒性、TK

実施時期: G1 小児臨床試験前 G2 小児回復投与前

### ケース3: COX-2 inhibitor

対象: 変形関節症およびリウマチ関節症患者、  
2-18才への炎症による痛み

薬物動態: ラット・イヌのPK・代謝はヒトと類似

標的毒性: 腎・消化管毒性

生殖毒性: 臨床用量の10倍以上ラット着床数・生存胎児数減少

ヒト副作用: 腹痛、下痢、消化不良

必要理由: 安全域が狭い、影響の重大さ、慢性投与

動物種: ラット

観察: 予備試験、生存性、成長、血液化学、臓器重量、病理組織、TK、  
G2 受胎能

投与期間: G1 21日齢から4週間 G2 7日齢から70日齢まで

実施時期: G1 動物単回PK<ヒト単回、DRF<小児臨床、  
本試験<申請 G2 動物本試験<小児臨床

### ケース4: リゾゾーム蓄積症治療薬

(グルコセレブロシド合成酵素の阻害剤)

疾患の概要: 先天性 $\beta$ -グルコシダーゼ欠損により、脾・肝・骨髄などの  
マクロファージを含む器官のリゾゾームにグルコセレブロシドが蓄積する

治療法: 酵素の置換が標準の治療法。本薬による治療は第2選択。

一般毒性: <ラット>白質の空胞化

<イヌ>震顫、歩行失調、角膜反射・膝蓋反射消失

<サル>一般状態の変化無し、白質の鉱物化および壊死

生殖毒性: ♂; 精細管萎縮、精子低形成、受胎能低下

♀; 受胎能、胎児の生存性・発育低下

不要理由: 成人の生命を脅かす疾患に使用。第2の治療法であること。

若齢動物試験が必要になる場合: 小児に使われる場合

動物種: G1 イヌが一般毒性で感受性が高かった。

G2 ラットがCNS評価に適している

観察: CNS評価のための指標

## ケース5: モノクロナル抗体

Alveolar virusによる幼児の呼吸器系疾患のためのAlveolar virus糖タンパクのモノクローナル抗体(IgG<sub>1</sub>)

投与方法: 入院幼児患者への単回静脈内投与。

予防のための筋肉内投与。

非臨床: マカカで弱い免疫原性、少数例のアナフィラキシー反応以外に毒性なし。若齢ヒヒで免疫原性なし。

臨床: 大人で毒性なし。

G1 不要 理由: 適切な動物種がない、ヒトのみ適当、大人で毒性がないので、小児で臨床試験可能

G2 決まらず 理由: 交差なし vs マカカでアナフィラキシー

## ケース6: 吸入剤

25年以上使用された薬物の吸入剤への剤型変更

適応: 皮下投与は4才以上、吸入は7才以上(装置の問題)

若齢動物試験: 未実施

吸入経路の標的器官: 不明

不要 理由: 長期の小児使用実績、肺は6才までに発達完了

若齢動物試験が必要になる場合: 6才以下の小児に使う場合

動物種: ラット

デザイン: 吸入経路、TK

投与期間: 生後4日から28日または性成熟まで

実施時期: 小児臨床試験前

## 質問に対する考察(1)

質問1:若齢動物試験は必要か、その理由

6/8で一致 要4:不要4

理由の材料:小児に曝露されるかどうか

大人での知見(ヒトデータがない場合、成獣データ)

リスク・ベネフィット

(同種同効の薬剤のデータがあっても個別に考察)

質問2:どのような実験デザインか(種、齢、期間、観察、TK)

用量設定試験およびTKは必須

基本的にはラット1種で十分

齢、期間、観察項目:ケースバイケース

大人、成獣でみられた毒性に焦点

すべての若齢毒性の可能性をみる試験の必要性:不一致

## 質問に対する考察(2)

質問3:いつ実施するか

小児臨床試験前(一部に小児単回PK後も可)

質問4:不必要な場合、何が変われば必要となるか

小児に使用されるようになる場合。

大人、成獣で標的毒性がみられた場合

質問5:必要になった場合、実験デザインの特徴は?

ケースバイケース

統一的なものはない

## ・ 今後の方向性

### 欧米当局の要求の相違(1)

幼若動物試験の必要性:

EMEAから、すでに小児治験が実施され多くの国で小児適応がある薬剤について幼若動物試験を要求された

動物種:

FDAから、2種の動物種による幼若動物試験が要求された。



## 欧米当局の要求の相違(2)

観察期間:

EMAから、長期間のCNS所見の回復性試験を追加要求された。

観察臓器:

FDAは標的器官の観察のみで可。

EMAは標的器官+その他の器官の観察も要求。

## 今後の方向性

情報が少なかった=模索状態



ガイドライン、学会、論文、PIP、事例報告



FDAとEMAの相違、部門による相違



標準化への模索

ケースバイケースからスタンダードデザインへ

## 製薬協案ガイダンス

2005.4 ~ 2007.3

日本製薬工業協会(製薬協)基礎研究部会

タスクフォース(TF)14

(小児適応医薬品のための非臨床試験検討)

2007.1~2

加盟企業76社にパブコメ募集、25社からコメント

- ・ スクリーニング試験
- ・ 標的毒性試験
- ・ 試験デザイン案

## まとめ

- ・ 小児用医薬品の開発が推進されている。
- ・ 非臨床試験として幼若動物試験が実施されるようになった。
- ・ FDAおよびEMAからガイドラインが出された。
- ・ ガイドラインおよび当局の考え方に差異がある。
- ・ ケースバイケースからスタンダードデザインへ。
- ・ 本邦も標準化を進めるべきである。

# 製薬協活動について

第一三共株式会社  
安全性研究所  
下村 和裕

## 今回の発表内容

1. 背景
2. 製薬協TF14の活動
3. 活動予定

TF14：小児用医薬品のための非臨床試験検討

下村 和裕 (第一製薬)	堀本 政夫 (ファイザー)
小池 康司 (日本臓器)	後藤 浩彦 (大塚製薬)
百々 哲史 (エーザイ)	永山 隆 (ICBジャパン)
名和 徹 (明治製菓)	西木 克脩 (シリング・プラカ)
馬場 伸之 (三菱ケルファーマ)	

## 背景

小児科での薬物療法では、既承認薬であっても添付文書に小児適用、用量・用法の記載がないまま、あるいは未承認薬を用いるケースが多い。しかし、小児は薬物代謝が未成熟であり、組織・器官も発達途上にあることから薬物の影響を受けやすい場合があり、改善が強く望まれている。

これに呼応して前臨床領域では、幼若動物試験について2003年2月にFDAよりドラフトガイダンス（2006年2月最終版）、2001年11月にはEMAよりConcept paper、2005年10月にはドラフトガイドラインが公布された。

日本製薬工業協会の基礎研究部会では、近年の小児医薬品開発における幼若動物試験の重要性に関する議論の高まりを受け、2005年4月にTF14を立ち上げ情報収集を行った。今回、情報の共有化を目的にワークショップを企画した。

## TF14の活動内容

- 1) 申請資料調査
- 2) アンケート調査
- 3) 幼若動物毒性試験に関するFDAガイダンス/  
EMAドラフトガイドラインの比較検討
- 4) トキシコロジー学会ワークショップ企画
- 5) 国内・国外の現状と将来的展望に沿ったガイダンス案の策定

## 申請資料調査

### 調査対象：

- (1)平成11年から17年末までに小児適応を取得した  
31医薬品
- (2)公開資料；審査報告書，申請資料，添付文書

### 調査項目：

- (1)小児適応の内容
- (2)小児適応取得タイミング
- (3)幼若動物試験の実施・不実施とその背景
- (4)実施した幼若動物試験の種類と内容（動物種、投与  
開始週齢、投与期間、選定理由、TK、検査項目等）

## 申請資料調査

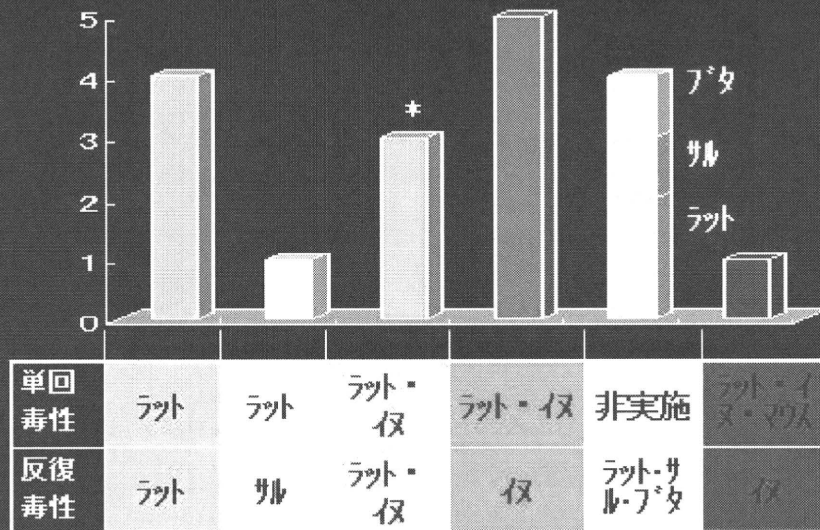
### (1) 小児適応取得タイミング （総数31剤）

小児適応のみ（成人の適応なし） .....	2
成人の承認取得と同時.....	14
成人の承認取得後.....	15

### (2) 幼若動物試験の実施状況 （総数31剤）

実施.....	18
未実施.....	13

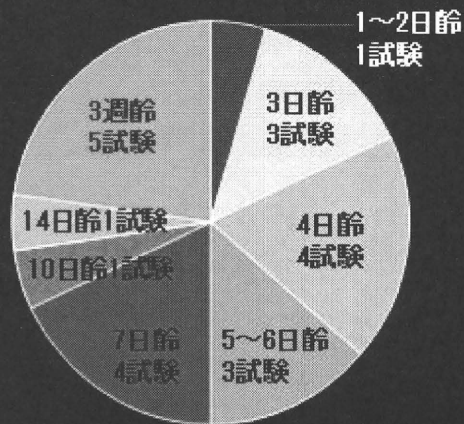
## 実施試験種類と使用動物種



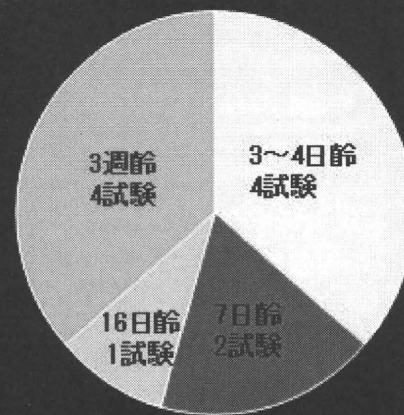
\* : 3剤のうち1剤では代謝物のラット反復投与毒性試験を実施  
18/18剤で反復投与毒性試験を実施

## 薬剤投与開始時期（ラット）

単回毒性  
(総数：22試験)



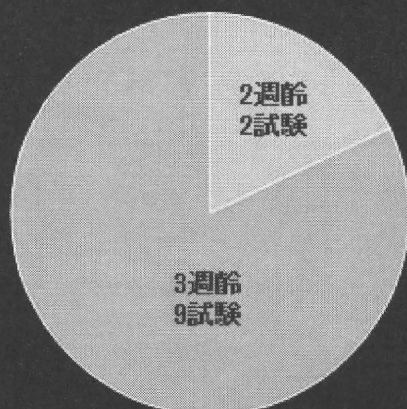
反復毒性  
(総数：11試験)



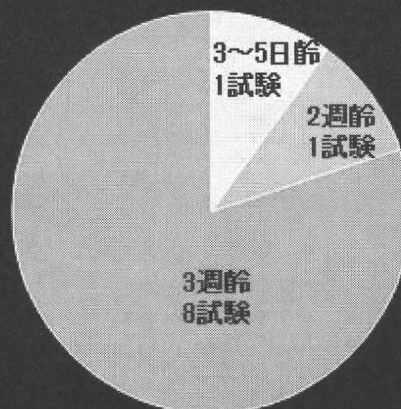
同一試験内で異なる日（週）齢のラットを使用している場合は別々にカウント

## 薬剤投与開始時期（イヌ）

単回毒性  
(総数：11試験)



反復毒性  
(総数：10試験)

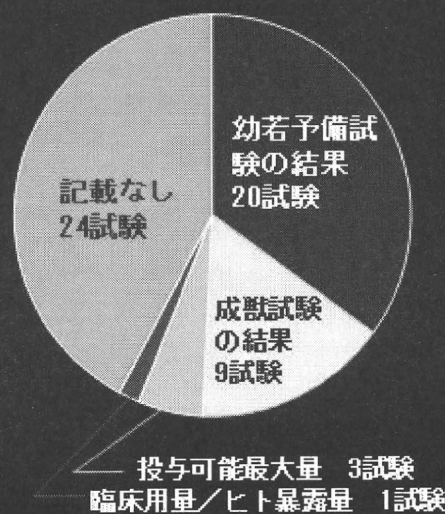


すべての試験で離乳以前に投与開始されていた

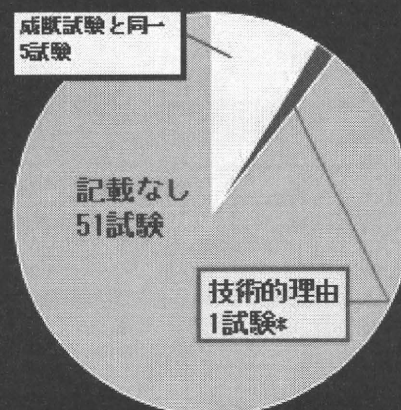
## 用量設定根拠と動物種選択理由

(総数：57試験)

用量設定根拠



動物種選択理由



\*: 反復試験内投与可能な動物種として選択。経口吸入低く、他の非経口経路は局所障害性あり

## アンケート

### アンケート方法:

2006年1~3月に調査, 36社回答, 2001年度アンケートと比較

### 調査の内容:

#### 幼若動物試験の経験

薬効, 試験種, 動物種, 投与(経路, 時期, 期間, 用量), 結果(成獣との毒性比較), 申請資料としての使用, 小児用医薬品開発と幼若動物試験の関連性

#### 将来的な幼若動物試験に対する考え

試験種, 動物種, 投与開始時期, 投与期間, 観察項目(血液/血液生化学, 心臓系, 記憶/行動など), 小児用医薬品開発における幼若動物試験の必要性, 当局の考え方の変化, ガイダンスの必要性

## 【アンケート参加企業の概要 (製薬協加盟36社より回答)】

### 企業形態

海外での申請経験のある 国内企業	15社
海外での申請経験のない 国内企業	11社
外資系企業(米国系)	3社
外資系企業(欧州系)	7社

### 前臨床試験実施形態

自社(海外含む)	1社
外部委託	4社
自社及び外部委託	31社

### 小児適用医薬品の開発経験

開発経験あり	22社
開発経験なし	14社

### 幼若動物試験実施経験

	薬理試験	毒性試験	Toxicokinetics 試験	安全性薬理 試験
試験を実施したことがある	1社	25社	18社	1社
試験を実施したことがない	35社	11社	18社	35社

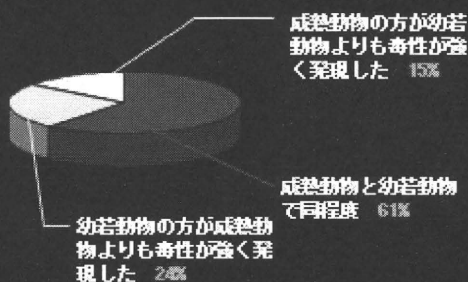


2001年アンケート		今回のアンケート(過去10年の経験)	
<b>実施した幼若動物試験の種類</b>		<b>実施した幼若動物試験の種類</b>	
単回投与毒性試験	13社	単回投与毒性試験	6社
反復投与毒性試験	27社	反復投与毒性試験	17社
生殖発生毒性試験	1社	生殖発生毒性試験	2社
その他*	1社	その他*	1社
<b>動物種(試験種不同)</b>		<b>動物種(試験種不同)</b>	
マウス	2社	マウス	1社
ラット	19社	ラット	25社
ウサギ	0社	ウサギ	0社
イヌ	9社	イヌ	18社
サル	-	サル	2社
その他(記載なし)	1社	モルモット	1社
<b>ラット試験での投与開始日</b>		<b>ラット試験での投与開始日</b>	
～生後4日	14社	～生後4日	8社
生後5～7日	8社	生後5～7日	10社
生後10～14日	1社	生後10～14日	2社
生後21日(離乳)～	4社	生後21日(離乳)～	5社

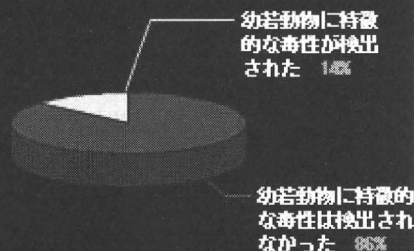
\*: 実施した非臨床試験の種類: 現状の項の【その他】は、反復投与毒性試験と生殖発生毒性試験を、一つの試験の中で実施した特殊な試験デザインのものであった。

### 【幼若動物試験の成績の特徴】

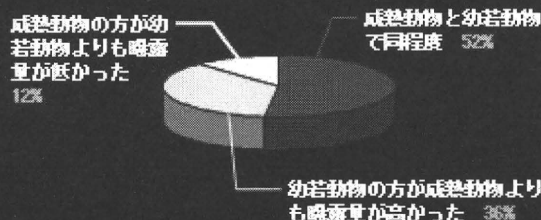
#### 毒性発現の強さの比較\*



#### 幼若動物に特徴的な毒性の有無



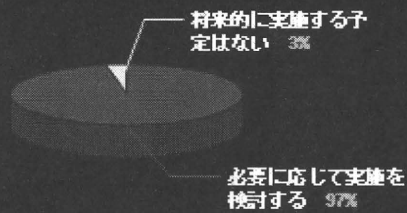
#### 暴露の程度の比較



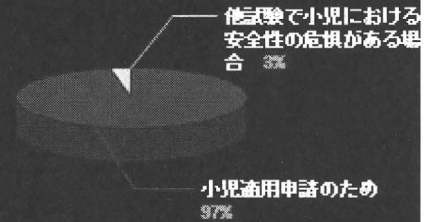
\*: 動物種によって成熟動物と幼若動物で毒性の比較結果に違いがあったという回答もみられた。例えば、ラットでは幼若動物の方が毒性が強く発現し、イヌでは成熟動物の方が毒性が強く発現したというもの。

【幼若動物試験についての将来的な考え】

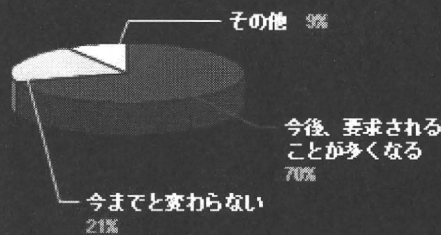
幼若動物試験の実施



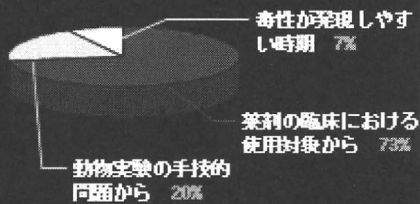
今後、幼若動物試験を実施する理由



行政当局の幼若動物試験の要求

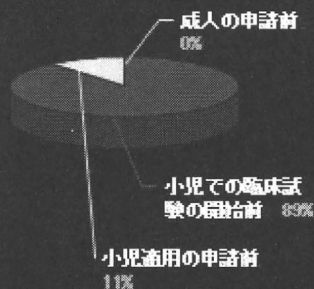


今後、幼若動物試験を実施する場合の投与開始日の選択理由

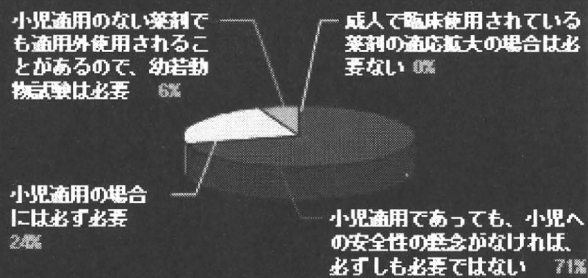


【幼若動物試験についての将来的な考え】

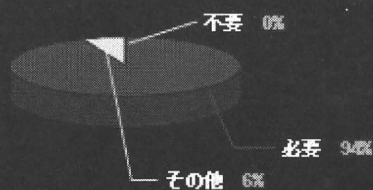
幼若動物試験の実施時期



幼若動物試験の必要性に対する考え



幼若動物試験ガイドランスの必要性



@:

【必要】と回答した会社のコメント：「幼若動物試験の要否や試験デザインについて具体的な記載のあるガイドランスであれば必要」、「試験の標準化のためにあったほうがよい」

【その他】と回答した会社のコメント：「どのような場合に幼若動物試験が必要かというガイドランスはあってもよいが、試験デザインは基本的にはケースバイケースなので、それについてのガイドランスは不要」

## ガイダンス/ガイドライン検討

### 翻訳

FDAドラフトガイダンス (2003年2月版)

FDAファイナルガイダンス (2006年2月版)

EMA ドラフトガイドライン (2005年10月版)

### 比較検討 (共通点/相違点について考察)

FDAガイダンス ⇔ EMAガイドライン

## FDAガイダンスとEMA(Draft)ガイドラインの比較

### 幼若動物試験の主目的

#### FDA GUIDANCE

- ▶先に実施された非臨床試験および臨床試験で検討または特定されていない成長・発達に及ぼす影響について検討すること
- ▶Age-specificな発達毒性を評価すること

#### EMA GUIDELINE (Draft)

- ▶成人での安全性プロファイルとの相違に関する情報を得ること
- ▶幼若動物が成熟動物に比べて医薬品に対する反応性がより敏感であるかどうかを評価すること
- ▶発達中の器官での反応を明らかにすること

## FDAガイドラインとEMA(Draft)ガイドラインの比較

### 幼若動物試験が必要な場合

#### FDA GUIDANCE

- ▶必要/不要の明確な記載はない
- ▶実施時期に関する記載から、幼若動物試験が必要と考えられる場合：
  - ・成人、小児の臨床データや使用経験が不十分な場合
  - ・適用外使用により小児患者で有害事象が報告されている場合
  - ・有害事象との関連性を評価するデータが不十分な場合

#### EMA GUIDELINE (Draft)

- ▶幼若動物試験なしで小児の臨床試験が実施可能な場合：
  - ・標準的な非臨床試験データを含め、成人での薬物動態、薬力学、有用性および安全性に関する適切なデータが利用できる場合。ただし、標準的な非臨床試験データが小児での臨床試験開始前に利用可能であること（反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験）

## FDAガイドラインとEMA(Draft)ガイドラインの比較

#### EMA GUIDELINE (Draft) (continued)

- ▶幼若動物試験の実施（の検討）が必要な場合：
  - ・ヒトでの安全性データと既存の動物試験では、対象となる小児年齢群での安全性評価を行う上で不十分と考えられる場合
  - ・臨床あるいは非臨床試験で、ヒトで年齢に依存して機能が大きく異なる器官（神経系、生殖系、肝、免疫系、腎臓系）のいずれかが標的となる可能性が示された場合
- ▶幼若動物試験の実施が妥当な場合：
  - ・非臨床試験での所見が標的器官毒性や発達中の器官に関連した全身性の毒性を示す場合
  - ・適応対象年齢層での成長や発達に影響を及ぼす可能性がある場合
  - ・被験物質の薬理学的作用が発達中の器官に影響を及ぼすことが考えられる場合
- ▶幼若動物試験が不要な場合：
  - ・よく知られ使用されている化合物
  - ・小児において他の適応として使用されているもの