

## References

### Related to Quality of Investigational Products

- (1) GMP for Investigational Products: July 9, 2008, Pharmaceutical and Food Safety Bureau (PFSB) Notification No. 0709002. Good Manufacturing Practices (GMP) for Clinical Investigational Products
- (2) Biopharmaceuticals: February 22, 2000, Evaluating and Licensing Division of the Pharmaceutical and Medical Safety Bureau (PMSB/ELD) Notification No. 329. Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin (ICH Q5A)
- (3) January 6, 1998, PMSB/ELD Notification No. 3. Analysis of the Expression Construct in Cells Used for Production of r-DNA Derived Protein Products (ICH Q5B)
- (4) January 6, 1998, PMSB/ELD Notification No. 6. Stability Testing of Biotechnological / Biological Products (ICH Q5C)
- (5) July 14, 2000, PMSB/ELD Notification No. 873. Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products (ICH Q5D)
- (6) April 26, 2005, PFSB/ELD Notification No. 0426001. Comparability of Biotechnological/Biological Products (ICH Q5E)
- (7) May 1, 2001, PMSB/ELD Notification No. 571. Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products (ICH Q6B)
- (8) Chemically Synthesized Drugs: June 3, 2003, PMSB/ELD Notification No. 0603001. Stability Testing of New Drug Substances and Products (ICH Q1A (R2))
- (9) December 16, 2002, PMSB/ELD Notification No. 1216001. Impurities in New Drug Substances (ICH Q3A)
- (10) June 24, 2003, PMSB/ELD Notification No. 0624001. Impurities in New Drug Products (ICH Q3)

(11) May 1, 2001, PMSB/ELD Notification No. 568. Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products (ICH Q6A)

(12) March 30, 1998, PMSB/ELD Notification No. 307. Guideline for Residual Solvents (ICH Q3C)

(13) Infectious substance-related: May 20, 2003, MHLW Notification No. 210. Japanese Standards for Biological Ingredients

(14) August 1, 2003, PFSB/ELD Notification No. 0801001. Handling of Risk Assessment in Application for Approval of Partial Change in Pharmaceutical Product or Medical Device Using Bovine-derived Raw Materials

(15) November 7, 2003, PFSB/ELD Notification No. 1107001, PFSD/Safety Division (SD) Notification No. 1107001, PFSB/CND Division Notification No. 1107001, PFSD/Blood and Blood Products Division (BBPD) Notification No. 1107001. Measures for Safety from Viral Contamination of Plasma Fractionated Products

(16) Study-related: March 31, 2006, MHLW Notification No. 285 (most recent revision July 30, 2010) MHLW Notification No. 322. The Japanese Pharmacopoeia

(17) March 30, 2004, MHLW Notification No. 155 (most recent revision October 16, 2009) MHLW Notification No. 446. Minimum Requirements for Biological Products

#### Related to Non-clinical Studies

(1) February 19, 2010, PFSB/ELD Notification No. 0219-4. "Guidance on Non-Clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals" (ICH M3 (R2))

- (2) February 22, 2010, PMSB/ELD Notification No. 326. "Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-derived Pharmaceuticals" (ICH S6)
- (3) June 4, 2010, PFSB/ELD Notification No. 0604-1. "Guidelines for Preclinical Safety Evaluation of Anti-cancer Drugs " (ICH S9)
- (4) October 23, 2009, PFSB/ELD Notification No. 1023-4. "Nonclinical Evaluation of the Potential for Delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals" (ICH Q7B)
- (5) June 21, 2001, PMSB/ELD Notification No. 902. "Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals" (ICH Q7A)
- (6) June 26, 2008, PMSB/ELD Notification No. 496. "Guidelines for Non-clinical Pharmacokinetic Studies"

#### Related to Clinical Studies

- (1) March 27, 1997, MHLW Ordinance No. 28. "The Ordinance on Good Clinical Practice"
- (2) April 21, 2008, PMSB/ELD Notification No. 380. "General Considerations for Clinical Trials" (ICH E8)
- (3) June 1, 2001, PMSB/ELD Notification No. 796. "Clinical Pharmacokinetics Studies on Drugs"
- (4) June 3, 2008, PFSB/ELD Notification No. 0603001. "Guidance for the Performing of Microdose Clinical Trials"
- (5) EUDRALEX- Vol. 10 – Clinical trials. In particular: Chapter I: Application and Application Form and Chapter II: Monitoring and Pharmacovigilance.
- (6) Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medical products. EMEA/CHMP/SWP/28367/07

(7) Sims J. Member of ABPI/BIA Early Stage Clinical Trials Taskforce. Calculation of the Minimum Anticipated Biological Effect Level (MABEL) and 1st dose in human. In: EMEA Workshop on the Guideline for first-in human clinical trials for potential high-risk medicinal products. 12 June 2007 London. Available from:  
[http://www.emea.europa.eu/pdfs/conferenceflyers/first\\_in\\_man/05-J\\_Sims\\_AstraZeneca.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/conferenceflyers/first_in_man/05-J_Sims_AstraZeneca.pdf)

(8) Guidance for Industry: Estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers (July 2005)

## 附 5

「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  
関する質疑応答集 (Q&A)

「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」  
に関する質疑応答集 (Q&A)

(2011年12月29日)

Q1：海外では幼若動物を用いた非臨床安全性試験ガイドラインは公布されているか？

A1：米国では2006年にFDAからガイダンスが、欧州では2008年にEMEA（現EMA）からガイドラインが発表されており、これらからも有用な情報が得られる。

United States Food and Drug Administration. 2006. Guidance for Industry: Nonclinical Safety Evaluation of Pediatric Drug Products.

European Medicines Agency. 2008. Guideline on the Need for Non-clinical Testing in Juvenile Animals of Pharmaceuticals for Paediatric Indications.

Q2：小児用医薬品開発にはどのような開発が含まれるか？

A2：小児用医薬品開発には以下のケースが想定される。

- ・成人での承認後に小児へ適応拡大する開発
- ・成人と小児の同時開発
- ・小児での承認後に成人に適応拡大する開発
- ・小児のみの適応薬としての開発

Q3：小児集団はどのような年齢層に区分されるか？

A3：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）を参考されたい。

- ・早産児
- ・正期産新生児（0から27日）
- ・乳幼児（28日から23ヶ月）
- ・児童（2歳から11歳）
- ・青少年（12歳から16又は18歳）

Q4：どのような場合に幼若動物を用いた試験が必要と考えられるか？

A4：幼若動物を用いた試験の実施を考慮すべき事例としては以下が考えられる。

- ・新規の薬効機序（first in class）の医薬品
- ・同じ薬理学的分類に属する他の薬物で小児または幼若動物に特異的な副作用（毒

性) が認められている場合

- ・通常の毒性試験パッケージ終了後すぐに小児治験を実施し、成人の治験データが得られない場合 (小児適応のみの開発を行う場合を含む)
- ・小児および成人の適応を同時に開発する場合など、成人の市販後データが得られない場合
- ・成人および成熟動物のデータと薬物動態から神経、生殖器、骨格、肺、免疫、腎臓、心臓などへの副作用 (毒性) が危惧される場合。ただし、適応する小児の年齢によっては幼若動物試験の実施が不要な場合も考えられるため注意すること。たとえば、肺の発達に影響を及ぼす可能性のある医薬品でも、その適応年齢が 6 歳以上であれば、ヒトでの肺の発達は 2 歳で終了<sup>1)</sup> していることから、幼若動物試験は不要と考えられる。
- ・薬物動態の相違により、小児または幼若動物での曝露が著しく増加する可能性がある場合

1) Zoetis T et al. 2003. Species Comparison of Lung Development. Birth Defects Research (part B) 68:121-124.

Q5 : どのような試験デザインが考えられるか？

A5 : 以下のデザインは一般的に考えられる例を示しており、薬効および適応年齢が異なる医薬品に対して一律に以下のすべてが求められるものではない。また、技術的に確実に実施できるデザインを考慮すべきである。

<例 1> 広範囲に薬物の影響を検討する場合

**動物 :** ラット、SD 系、雌雄、生後 1 日齢 (小児適応 0 歳以上の場合、4 歳以上は 3 週齢)、雌雄各 15 匹、TK 用雌雄各 30 匹。なお、出生日を生後 0 日とする。離乳前の哺育児は 1 腹につき雄 4、雌 4 の 8 匹程度に投与開始前に調整することが望ましい。

**投与 :** 生後 1 日 (小児適応 0 歳以上の場合、4 歳以上は 3 週齢) から 6 週齢まで、1 日 1 回、臨床適用経路

**群構成 :** 対照、低用量、中用量、高用量

**観察 :**

一般状態 ; 少なくとも 1 日 1 回

体重 ; 少なくとも 週 2 回

摂餌量 ; 少なくとも 週 1 回 (離乳後)

摂水量； 必要に応じて測定（離乳後）  
 身体発達； 耳介展開、毛生、切歯萌出、開眼  
 反射； 面正向反射、空中落下正向反射  
 感覚機能； 視覚、聴覚  
 行動； 運動機能、学習および記憶  
 性成熟； 陰茎亀頭と包皮の分離、膣開口  
 受胎能； 精子検査、性周期  
 機能検査； 腎機能など  
 尿検査； 少なくとも投与期間中1回  
 血液検査； 剖検時（投与終了翌日および器官発達終了時の2回）  
 剖検； 投与終了翌日（7週齢）に各群10例、器官発達終了時（13週齢）に5例を剖検。器官・組織の肉眼観察、器官重量測定、脛骨長、病理組織学的検査  
 TK； 1週齢で単回投与1、4および24時間後、3週齢で単回投与1、4および24時間後、各時点5例

<例2> 特定の器官・機能への薬物の影響を検討する場合

標的となる器官・機能の発達時期に応じて、毒性検出に適したデザインを個別に考慮すべきである。たとえば、腎臓の発達を標的とする場合は生後3週齢未満のラット<sup>2)</sup>、アミノ配糖体系抗菌薬の聴覚器毒性なら1週齢のラット<sup>3)</sup>、キノロン系抗菌薬の関節毒性なら3ヶ月齢のイヌ<sup>4)</sup>を用いるなどである。

2) Zoetis T et al. 2003. Species Comparison of Anatomical and Functional Renal Development. Birth Defects Research (part B) 68:111-120.

3) Lenoir M et al. 1983. Comparative ototoxicity of four aminoglycosidic antibiotics during the critical period of cochlear development in the rat. A functional and structural study. Acta Otolaryngol Suppl 405:1-16.

4) Takayama S et al. 1995. Toxicity of quinolone antimicrobial agents. J Toxicol Environ Health 45:1-45.

**Q6：評価に必要な動物数は？**

A6：一般的には、げっ歯類では1群雌雄各10匹以上、非げっ歯類では3匹以上を用い、器官発達終了時の観察群を設ける場合は、そのための必要数を追加することで評価

が可能と考えられる。また、TK では 1 サンプルポイントに 1 群雌雄各 3~5 匹を用いることで十分であろう。

**Q7：離乳前の群分け方法の注意点は？**

A7：離乳前の動物の群分け方法は、動物間のコンタミネーションおよび同腹児効果について注意を払って決められるべきである。推奨される方法として、1 腹内の新生児を各群に割り付けた後、投与群別の母動物（里親）に哺育させる方法がある。

**Q8：小児適応年齢から非臨床試験における投与開始時期はどのように選択するのか？**

A8：乳幼児以下を適応とし、ラットを用いて広範囲に薬物の影響を検討する場合の投与開始時期は試験実施施設における幼若ラットへの技術的に投与可能な日齢（生後 0~5 日）からとする。4 歳以上の適応の場合は、生殖器および骨格系など一部の器官・機能を除き、生後発達する器官の発達がほぼ完了しているため、ラットでは離乳（3 週齢）後からの投与開始が許容される場合もあると考えられる。また、12 歳以上のみの適応の場合は、通常の毒性試験データ（ラット反復投与試験では 6~7 週齢投与開始）で安全性評価が可能な場合がある。

**Q9：どのような場合に臨床適用経路と異なる投与経路を選択することが可能か？**

A9：幼若ラットへの静脈内投与など週齢によっては技術的に臨床適用経路での投与が困難な場合がある。投与可能になるまでの間、薬物動態データなどを参考にして代替経路（皮下投与など）を採用することは差し支えない。

**Q10：サルにおける神経系や生殖器系の評価法にはどのようなものがあるか？**

A10：カニクイザルにおいて成熟完了（約 3 から 4 歳）を待つて検査をすることは試験実施上、現実的ではない。また生殖能評価として雌雄 1 対 1 の交配による評価も困難である。たとえば、比較的若齢（生後 6 ヶ月）での神経系や生殖器系を評価する方法としてサルが指を使って迷路中のエサを獲得する学習・記憶検査<sup>5)</sup>、ならびに HMG および HCG 投与に対する卵巣および精巣の組織学的変化の検査<sup>6, 7)</sup>が検討されている。

る。

5) Tsuchida J et al. 2003. New Type of Puzzle-Task Finger Maze Learning in *Macaca fascicularis*. *Int J Primato* 24:261-70.

6) Sameshima H et al. 1996. Ovarian response to exogenous gonadotropins in infant cynomolgus monkeys. *Int J Toxicol* 15:194-204.

7) Sameshima H et al. 1996. Testicular response to exogenous gonadotropins in infant cynomolgus monkeys. *Int J Toxicol* 15:371-80.

**Q11 : 幼若動物でのトキシコキネティクスの注意点は？**

A11 : 成熟動物で薬物動態プロファイリングのデータが存在すれば、幼若動物ではモニタリングで十分な場合がある。サンプリングポイントは成熟動物との比較を容易にするため、成熟動物におけるサンプリングポイントを参考にする。また、単回投与 24 時間後の値を確認することにより、反復投与後のデータは必要ない場合もある。幼若動物では成熟に伴いトランスポーターの発現など薬物動態が大きく変わる時期がある場合も考えられるので、投与初日と最終日の評価だけではなく、週齢を追ったトキシコキネティクス評価が有用となる。ラット試験では通常サテライト群の動物を使用することになる。離乳前のラット新生児など採血可能量が少ない場合は、必要に応じて複数動物のサンプルをプールしても差し支えない。標的器官内の薬物濃度が有用な情報となる場合もある。

## 附 6

医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンス  
に関する質疑応答集 (Q&A)

## 医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンス に関する質疑応答集 (Q&A)

- Q1 本ガイダンスでは、各所において ICH ガイドラインを参考にするように記載されている。ICH ガイドラインの要件は、承認申請時に求められる要件であると理解しているが、本ガイダンスでは、ヒト初回投与試験を開始するまでに ICH ガイドラインの要件を求めているのか。
- A 本ガイダンスでは、ヒト初回投与試験を開始するまでに ICH ガイドラインの要件を必ずしも求めているものではありません。しかし、ヒト初回投与試験を開始するに当たっては、該当するガイドラインを参考として、その時点で必要と考えられる適切な検討を終了していることが求められると考えます。
- Q2 本ガイダンスでは、3.4.2.f 用量漸増の計画法の項に、「投与量、用量漸増手法を見直すこともありうる。このような場合のために、治験実施計画書に投与量変更の可能性とその手順を記載しておくべきである。」と記載されているが、変更がありうる場合の最高投与量の記載はどのようにすればよいか。
- A この記載は、治験届出時に規定されている最高投与量の範囲内で投与量を見直す場合の手順の記載を求めているものであり、最高投与量を変更する場合を言及しているものではありません。初回治験届出時に規定した最高投与量を変更する場合には、これまでと同様、治験変更届出が必要となります。
- なお、最高投与量を上げることが初めから想定されるのであれば、被験者の安全性を考慮した上で、適切な科学的根拠のもとに、妥当な最高投与量を設定すべきと考えます。
- Q3 本ガイダンスでは、3.4.2.b ヒト初回投与量の設定の項に、「例えば癌患者における従来の細胞毒性を有する被験薬のような場合では、その他の手法も考慮される。」と記載されているが、その他の手法とはどのような手法か。
- A 細胞毒性を有する抗悪性腫瘍薬の場合、多くの低分子医薬品では、げっ歯類で供試動物の 10% に重篤な毒性が発現する投与量 (STD<sub>10</sub>) の 1/10 量を初回投与量として設定するのが一般的です。非げっ歯類が最も適切

な動物種である場合には、重篤な毒性が発現しない最大投与量（死亡、致死性の毒性又は非可逆的な毒性を生じさせない最高投与量）の 1/6 量が、通常初回投与量として適切と考えられます。

Q4  
A

3.4.2.b ヒト初回投与量の設定について、具体的に例示してほしい。

2 種類の標的分子の活性中和を薬理作用とするモノクローナル抗体医薬品のモデル事例（両事例とも毒性試験から得られている NOAEL は 10mg/kg の場合）を使って、ヒト初回投与量の設定の具体例を示します。これらの事例はあくまでも一例に過ぎず、初回投与量は事例ごとに科学的根拠に基づいて決定すべきことを申し添えます。

事例 1 は NOAEL を設定根拠とした事例、事例 2 は MABEL を設定根拠にした事例を示しますが、これらの事例のように体重あたりの投与量として得られた MABEL または NOAEL (mg/kg) の他、体表面積 (m<sup>2</sup>) あたりの投与量 (mg/m<sup>2</sup>) が試験動物とヒトで一定になるよう換算したヒト等価用量 (HED: Human Equivalent Dose) を使用する場合も考えられます。一般的に抗体または受容体融合タンパク質医薬品では、ヒトへの外挿性に関してこれまでの臨床経験や薬物動態 (PK) や薬力学 (PD) 的知見の類似性などの理由から、体重 (kg) 換算が適切な場合が多いと思われませんが、今後益々開発が促進される非天然型の改変抗体等に関しては、新たな知見や経験の蓄積に応じて、検討すべきです。

(事例 1)

既に同じ分子を標的とした類似医薬品が市販され、類似医薬品での臨床用量や作用機序等が明確であったため、カニクイザルを動物モデルとした毒性試験から NOAEL を基準とした初回投与量を算出した。

すなわち、NOAEL 10 mg/kg を安全係数 10 で除し、初回投与量を 1 mg/kg と算出した。この用量はカニクイザルを用いた類似医薬品との薬物動態 (PK) 及び薬力学 (PD) 的知見の比較などから予想される予想臨床薬効用量と比較して著しく高い値では無いと推定されたため、1mg/kg を初回投与量とした。

(事例 2)

新規の標的分子のため、標的分子の組織分布、*in vitro* の知見等からカニクイザルを動物モデルとして実施された薬力学 (PD) 的試験から MABEL を基準とした初回投与量を算出した。

*in vivo* 及び *in vitro* における試験データから算出した MABEL は、

それぞれ 0.5 mg/kg と 10  $\mu$ g/ml (*in vivo* の 0.1mg/kg に相当と推測) であった。当該事例では適切な動物モデルを用いた試験において薬理活性を定量できるバイオマーカーがあったため、*in vivo* 試験の MABEL である 0.5mg/kg に基づいて初回投与量を設定した。すなわち、0.5 mg/kg に安全係数 10 を除し初回投与量を 0.05 mg/kg と算出した。

	事例 1	事例 2
分子形	モノクローナル抗体	モノクローナル抗体
被験薬の作用機序	受容体の活性化を阻害	受容体の活性化を阻害
標的の特性	既に同じ分子を標的とした類似医薬品が市販されている。	新規の標的分子
動物モデル	類似医薬品の知見等から、カニクイザルを動物モデルとして選択。	標的分子の組織分布、 <i>in vitro</i> の知見等からカニクイザルを動物モデルとして選択。ヒトとカニクイザルでは標的分子の組織分布や <i>in vitro</i> 薬効に大きな種差はない。
投与経路	静脈内投与	静脈内投与
適用	慢性疾患	慢性疾患
毒性試験	カニクイザルで実施。(げっ歯類はなし) →NOAEL は高用量群である 10 mg/kg とされた。	カニクイザルで実施。(げっ歯類はなし) →NOAEL は高用量群である 10 mg/kg とされた。
薬物動態 (PK) / 薬力学 (PD) に関する情報	薬理作用を示すカニクイザルで実施し、類似医薬品との比較等から予想臨床薬効用量を 10mg/kg と推定。	薬理作用を示すカニクイザルモデルで実施し、 <i>in vivo</i> における推定最小薬理作用量は 0.05 mg/kg と推測。 <i>in vitro</i> 試験系における推定最小薬理作用量は 1 $\mu$ g/mL ( <i>in vivo</i> の 0.01 mg/kg 相当と推測)

## 附 7

「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」に関する質疑応答集 (Q&A) (英文)

Questions and Answers Regarding Guideline on the  
Non-clinical Safety Study in Juvenile Animals for Pediatric Drugs

(December 29, 2011)

**Q1: Are non-clinical safety study guidelines using juvenile animals publicly available overseas?**

A1: In 2006, the United States Food and Drug Administration (FDA) published a guidance, and in 2008 the European Medicines Agency (EMA now EMA) published guidelines. Much useful information can be obtained from those sources.

United States Food and Drug Administration. 2006. Guidance for Industry: Nonclinical Safety Evaluation of Pediatric Drug Products.

European Medicines Agency. 2008. Guideline on the Need for Non-clinical Testing in Juvenile Animals of Pharmaceuticals for Paediatric Indications.

**Q2: What kind of development is included in pediatric drug development?**

A2: We assume the following options for pediatric drug development.

- Development by expanding an indication to pediatric population after approval in adults
- Simultaneous development in adults and pediatric population
- Development by expanding an indication to adults after approval in pediatric population
- Development in pediatric population only

**Q3: What age ranges are included in the pediatric population?**

A3: Please refer to the guidance regarding clinical studies of drug products for pediatric populations (December 15, 2000, PMSB/ELD Notification No.1334).

- Preterm newborn
- Term newborn infants (0 to 27 days)
- Infants and toddlers (28 days to 23 months)
- Pediatric population (2 to 11 years)
- Adolescents (12 to 16 or 18 years)

**Q4: In what cases studies using juvenile animals are recommended?**

A4: The conduct of studies using juvenile animals should be considered in the following cases.

- The drug has a novel pharmacologic mechanism (first in class)
- Drugs in the same pharmacological category have shown specific adverse effects or toxicity in pediatric population or in juvenile animals
- Clinical studies in pediatric population will start immediately after completion of the standard toxicity study package, so data from clinical studies in adults is not available (including development of pediatric-only indications )
- Postmarketing data has not yet been obtained for adults, for example, where the development is proceeding simultaneously for indications in pediatric population and adults
- Data from adults, from mature animals, and from pharmacokinetic data indicate a risk of adverse effects(toxicity) affecting a major physiological system such as the nerves, reproductive organs, bones, lungs, immune system, kidneys, or heart. Please note that the conduct of studies in juvenile animals may not be needed in some cases, depending on the applicable age group for the pediatric indication. For example, even when the drug may affect lung development, if the age to be applied is 6 years of age and older, no studies will be recommended in juvenile animals. This is because the human lung is fully developed by 2 years of age<sup>1)</sup>.
- When pharmacokinetic discrepancies suggest that exposure may be significantly increased in pediatric population or juvenile animals

1) Zoetis T et al. 2003. Species Comparison of Lung Development. Birth Defects Research (part B) 68:121-124.

**Q5: What kind of study designs are possible?**

A5: The following designs provide some general examples. However, not all of these may be uniformly applicable for drugs that have different pharmacologic action or age indications. Technical feasibility should also be considered in designing the study.

*Example 1: general evaluation of drug effects*