

事 務 連 絡
平成24年10月2日

各都道府県薬務主管課 御中

厚生労働省医薬食品局審査管理課

「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）」について

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、質疑応答集を別添のとおり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。

「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)

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EMA（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。

（FDA ガイダンス）

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

（EMA ガイドライン）

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（ICH E11）（平成12年12月15日 医薬審第1334号）の区分が一般的に使用されているので、参考にされたい。

- ・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)
- ・ 成人での治験データがあっても限定的で、市販後データもない場合
- ・ 成人および成熟動物のデータと薬物動態 (トキシコキネティクス (TK)) 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¹⁾ 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 (TK) 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、薬物動態 (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、膻開口
- 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
- 薬物動態（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¹⁾、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²⁾、キノロン系抗菌薬の関節毒性なら3ヶ月齢のイヌ³⁾を用いるなどである。

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

2) 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.

3) 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、薬物動態（TK）では1サンプリングポイントに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は可能か？

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¹⁾、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が検討されている。

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

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。