F-04

製薬協アンケート結果の報告

伯水 英夫

第一製薬(株)・代謝分析研究所

REPORT ON QUESTIONNAIRES TO COMPANIES IN JPMA

Hideo Hakusui

Daiichi Pharmaceutical CO., LTD. Drug Metabolism & Analytical
Chemistry Research Laboratory

[はじめに]

I C Hのハーモナイゼーションが進み、TKおよび反復投与分布試験ガイダンスが実施直前である事、薬物相互作用への対応が急務である事等から、現行「薬物動態試験ガイドライン」の見直しが検討される状況にある。製薬協・第4分科会（薬物動態）では本年3月から6月にかけて、加盟各社に現行薬物動態試験ガイドラインの見直しに関するアンケートを実施した。結果の概要を報告する。

[アンケート結果]

1. 現行「薬物動態試験ガイドライン」の存在について

ADME試験を実施する上での基本的な考え方や方向性を簡潔に示しており、存在意義は高く評価されている。一方、その後の状況変化に対応するために改訂の希望も強く(100%)、改訂内容については一部内容と(約70%)、大幅改訂(約30%)とに意見が分かれた。

2. 現行ガイドラインの利点

1)薬物動態試験の研究内容を極めて端的に網羅しており全体像をつかむために有用である。2)申請に必要な試験項目を組立てやすく開発研究を計画的に実施出来る。3)その他、各社の試験内容が統一化され得る等の回答があった。

3. 現行ガイドラインの問題点

1)ヒト薬物動態研究に関する記載が必要との指摘が最も多く、次いで、2)代謝研究の進歩に追従して、被験薬の代謝に関与するP-450分子種の同定と、それに基づく薬物相互作用の検討が必要であるとの指摘も多かった。その他、3)I C H合意ガイダンス(TK, 反復投与分布試験)との整合性に留意する必要がある。国際的な調和も必要である。4)ガイドラインと「申請資料概要」作成要領との整合性をとり、ガイドラインには必要最小限の試験項目を再検討して載せ、フレキシブルな運用が必要等の意見が多かった。

4. 現行ガイドラインの具体的改訂点

1)序文：TKおよび反復投与分布試験ガイダンスとの関連性およびヒトにおける薬物動態試験とのかかわりを明記する必要がある。2)試験方法：投与間隔、投与期間；TK, 反復投与分布試験との対応が必要となる。定量法；TKでのバリデーションと同程度の記載が必要。3)吸収：線形性；TKデータの活用。吸収に及ぼす影響；再検討必要、動物で検討しても無意味では。4)分布：ARG；ラジオホルミノグラフィーによる定量も組織濃度データとして採用する(両方の必要性を削除する)。蓄積性；反復投与分布試験で評価する。5)代謝：P-450；研究の進歩を踏まえ、代謝に関与している分子種を同定する。

ヒト；ヒト肝代謝酵素試験系を用いた代謝研究を実施する。薬物相互作用；基本的な実施項目記載。FDAガイダンスのように目的に合わせて個別にガイドラインを制定した方が良いとの意見もあった。6) 排泄；腸肝循環；実施について再検討必要。排泄への影響要因；動物での検討は意味が薄い。7) その他の検討項目及び留意点；蛋白製剤、バイオ医薬品；これらについても記載が欲しい。実施のタイミング；臨床試験移行に必要な試験項目を明確にして欲しい。蛋白結合、ラセミ体；検討項目を明確にして欲しい。8) (注)；注1；RI標識体の合成法の記述は不要。注9；年齢、病態を省く。

5. 将来の在り方

1) 国際化の観点から：欧米に近いガイドラインにすべきである(欧米化)、または国際的に通用するガイドラインにすべきである(国際化への配慮)との意見が多く一方、少数意見として、国際的統一化は困難であり詳細な記載のある日本のガイドラインを継続して欲しい(日本化)との意見もあった。2) ヒトでの薬物動態試験実施の観点から：臨床薬物動態試験の重要性；ヒトについても含めるべき、ヒト主体にして改正すべき、ヒトに関するものを別途作成すべきとの意見があった。ヒトでの試験内容；ヒト組織(P-450を含む)を用いる代謝研究は欧米の実情からみても必須であり行政側の支援が必要であるという意見が多い。一方、日本でヒト肝組織の入手が困難であることからガイドラインに入れないほうが良いとする少数意見もあった。RI標識体を用いたヒト試験を実施すべきであり、法整備が必要との意見もあった。3) ガイドラインの位置づけ役割：申請に限定；あくまでも申請

の試験と「資料概要」作成要領の手引きとして位置づけられるべきである。Case by Case；薬物動態試験は毒性、薬効の結果解析、研究のデザインに必要性があり、客観性を保証するための毒性、臨床ガイドラインとは性格が異なる。薬物毎のフレキシブルな対応ができるよう、考え方のみを簡潔に述べたものを希望する。申請方式；ガイドラインだけでなく解説書および「資料概要」作成要領の改定も忘れてはならない。当局との相談制度(IND方式)の確立が望まれる。役割；探索stepと開発stepで薬物動態研究の創薬での役割は異なる。探索stepでは候補品の動態面からの評価とヒトにおける動態予測が主であり、ここにガイドラインの入る余地はない。開発stepはレギュレーションへの対応が大部分であり、この部分には必要性がある。

[まとめ]

現行ガイドラインが新薬開発に果たした役割は大きいと評価されるが、研究技術の著しい進歩、ICHの合意に基づく新ガイドラインの設定等から、その改訂が強く望まれている。薬物動態試験の新薬開発における役割が、非臨床薬効・毒性試験結果のヒトでの予測、評価、確認にある以上、現行ガイドラインに欠けているヒトでの薬物動態試験重視の要望は当然と言える。TK試験、反復投与分布試験ガイダンスの実施を踏まえての毒性・薬効評価との新しい連携、代謝研究の進歩を踏まえての薬物相互作用の検討も必要視されている。薬物動態は被験薬物毎に、また被験動物毎に大きく異なるのが本質であり、ガイドラインには詳細な記述を避けて、基本方針が明示され、フレキシブルに運用できる事が望まれている。