

## トピックス

### ガイドライン最新情報とトピックス(9)

レギュラトリーサイエンス研究所

秦 武久

#### トピックス

本年4月に、EMA(欧州医薬品庁)から下記の薬物相互作用にドラフトガイダンスが発表され、コメントが募集されている。

- 30/04/10 Draft guideline on investigation of drug interactions Human Medicines Scientific Guidelines –Clinical efficacy & safety –Clinical Pharmacology and Pharmacokinetics, <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/12521110endraft.pdf>

本ガイダンスは、治験薬(investigational drug)と他薬物(other drugs)との相互作用について以下に示す課題について議論され、補遺に多くの例示がある。

#### 薬物相互作用の課題

- 治験薬の ADME に及ぼす食事の影響
- 治験薬の ADME に及ぼす他薬物の影響
- 他薬物の ADME に及ぼす治験薬
- *In vivo* 試験のデザイン
- *In vitro* データの利用
- *In vivo* 及び *in vitro* データの用法・用量への活用

#### 補遺

Appendix I: Standard procedures for food interaction studies

Appendix II: *In vitro* investigations of involvement of transporters in drug absorption

Appendix III: Investigations of which enzymes are catalysing the main elimination pathways

Appendix IV: Classification of inhibitors and inducers according to potency

Appendix V: Examples of strong inhibitors of specific enzyme activities *in vivo*

Appendix VI: Probe drugs

Appendix VII: Preferred wordings for recommendations regarding food intake

薬物相互作用については、USFDA は、2006年にドラフトガイダンスを発表しており、日本では2001年に発表している。両ガイダンスは発表されてから5年は経過しており、その意味でEMAのガイダンスは、これから医薬品開発における薬物相互作用を研究する上で非常に参考と

なるであろう。

#### 日米の薬物相互作用に関するガイダンス

- USFDA: Drug Interaction Studies–Study Design, Data Analysis, and Implications for Dosing and Labeling [PDF] Federal Register Notice: (Clinical Pharmacology) 2006/9/21, <http://www.rsihata.com/updateguidance/usfda2/2006-1/6695dft.pdf>
- PMDA : 薬物相互作用の検討方法について(医薬審発第813号), 2001/6/4, <http://www.rsihata.com/guidance/pdf/060401IYS813E.pdf>

#### ガイドライン最新情報

下記のウェブサイトから見る事が出来ます

ウェブサイト : <http://www.rsihata.com/>

ガイドライン最新情報 :

<http://www.rsihata.com/updateguidance.php>

#### ▼DRUGS(低分子医薬品)

##### ■2010年2月～2010年4月度のガイドライン

#### MHLW(厚生労働省)

- 2010/2/19 ICH M3 ガイドライン : 医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施について, [http://www.rsihata.com/updateguidance/step5\\_m3r2\\_10\\_02\\_19.pdf](http://www.rsihata.com/updateguidance/step5_m3r2_10_02_19.pdf) : 臨床試験をタイムリーに実施し、動物の使用や他の資源を減らすために非臨床毒性試験をどのように取り組むか、一般薬理、TK、急性毒性、繰り返し投与毒性、ヒトでの初回投与量、探索臨床試験(マイクロドーズ)、局所毒性、遺伝毒性、がん原性試験等について記載(ICH M3 ガイダンス, 全30ページ)
- 2010/4/9 「抗うつ薬の臨床評価方法に関するガイドライン(案)」に関する意見の募集について案件番号 : 495100029, [http://www.rsihata.com/updateguidance/s49510002901\[1\].pdf](http://www.rsihata.com/updateguidance/s49510002901[1].pdf) : 抗うつ薬の非臨床試験(効力、薬物動態)、臨床評価(試験デザイン、対象集団、有効性、安全性評価)及び臨床試験(臨床薬理から製造販売後試験)について記載(全17ページ)

#### USFDA(米国食品医薬品庁)

- 2010/1/20 M3(R2) Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals (PDF–295 KB) International Conference on Harmonisation –Joint Safety/Efficacy (Multidisciplinary), <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM073246.pdf> : 治験及び販売承認を実施するための非臨床試験、特に毒性試験、P1での用量設定、探索臨床試験等について記載(全30ページ)

- 2010/1/26 Assessment of Abuse Potential of Drugs (PDF-138 KB) Clinical/Medical Draft, <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM198650.pdf> : 薬物乱用の潜在性評価に関するガイドラインで、定義、評価の実施時期、アプローチ(非臨床試験, CMC, 動物実験, GLP), ヒトでの理化学試験, 市販後成績, 添付文書等について記載(全25ページ)
- 2010/3/5 S9 Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals International Conference on Harmonisation, <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm085389.pdf> : 制がん剤の開発に必要な非臨床試験(薬理, 毒性, 薬物動態)や臨床試験デザインへの適用(初回量, 投与期間など)(全12ページ)

#### EMEA(欧州医薬品庁)

- 2010/1/29 Addendum to the Note for guidance on Evaluation of Medicinal Products Indicated for Treatment of Bacterial Infections to specifically address the Clinical Development of New Agents to Treat Disease due to Mycobacterium Tuberculosis Human Medicines Scientific Guidelines – Clinical Efficacy and Safety, <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/1437708enfin.pdf> : ヒト結核菌由来疾患治療薬の臨床試験(有効性評価, 安全性評価, 患者の組み入れ, 探索試験, 検証試験), 非臨床試験(*In vitro* 抗菌活性, 動物モデル, PK/PD)について記載(全15ページ)
- 2010/1/29 Guideline on the investigation of bioequivalence, Human Medicines Scientific Guidelines – Clinical Efficacy and Safety, <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/qwp/140198enrev1fin.pdf> : 生物学的同等性試験に関わるデザイン, *In vitro* 溶出試験, 試験報告書, 一変申請, 異なる剤形の BE 試験, 変動の大きい薬物の BE 試験, BE 試験の免除(バイオウエーバ)等について記載(全27ページ)
- 2010/1/29 Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders Human Medicines Scientific Guidelines – Clinical Efficacy and Safety, <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/056698enrev2.pdf> : 抗てんかん薬の開発戦略, 臨床試験(疾患の定義, 有効性評価, 安全性評価, 統計解析治験の留意点), 前臨床試験, 薬物動態, 薬力学, 相互作用等について記載(全18ページ)
- 2010/2/1 Concept paper on the need for revision of the points to consider on the Clinical Investigation of Medicinal Products other than Nsaids in Rheumatoid Arthritis Human Medicines Scientific Guidelines – Clinical Efficacy & Safety, <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/75155209en.pdf> : 抗 RA 剤の臨床評価に関するガイダンスの改訂のポイント, 有効性評価(プライマリー・エンドポイント), 対照薬の選択, デザイン等について議論, 2010年の後半にドラフトガイダンスが発表される予定. 多くの文献を紹介(全13ページ)
- 2010/2/1 Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products used in the Treatment of Osteoarthritis Human Medicines Scientific Guidelines – Clinical Efficacy & Safety, <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/078497en.pdf> : 変形関節症治療薬の臨床試験・評価(有効性評価, 安全性評価, 患者の組み入れ, 探索試験, 検証試験, 薬物動態, 用量反応, 相互作用)について記載(全15ページ)
- 2010/2/10 Draft Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus Human Medicines Scientific Guidelines – Clinical Efficacy & Safety, <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/108000enrev1.pdf> : II 型糖尿病の血糖降下剤及び I/II 型糖尿病のインスリン製剤の開発, 承認に関わる評価(有効性評価, 安全性評価, 患者集団, 探索試験, 検証試験, 薬物動態, 用量反応, 相互作用)について記載(全19ページ)
- 2010/3/1 Adopted guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence Human Medicines Scientific guidelines – Clinical Efficacy & Safety, <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/2009708enfin.pdf> : アルコール依存症治療薬の開発に関するガイダンスで, 疫学, 定義, 薬理学的臨床試験(患者の組み入れ, 有効性・安全性評価, PK/PD, 用量反応性, 戦略について(全17ページ)
- 2010/3/1 Adopted appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (CPMP/EWP/205/95 REV. 3) on Haematological malignancies, <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/52008808enfin.pdf> : 血液悪性腫瘍抗がん剤の臨床試験の一般指針, ベネフィット・リスク評価, 対照薬の選択デザイン, 毒性等について(全10 ページ)
- 2010/3/29 Guideline on repeated dose toxicity, <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/swp/104209enrev1.pdf> : 繰り返し投与毒性試験での投与試料の品質, 試験デザイン, 試験動物, 用量, 投与経路, 観察(モニタリング, TK), データの解析, 総括等について(全9 ページ)

## ICH

### ▼BIOLOGICS(生物学的製剤)

#### MHLW(厚生労働省)

- 2010/3/31 医薬品事務連絡バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針に関する質疑応答集(Q&A)について、[http://www.rsihata.com/updateguidance/10005375\\_001.pdf](http://www.rsihata.com/updateguidance/10005375_001.pdf) : バイオ後続品の開発一般原則, 製法開発, 特性解析, 製剤設計, 安定性試験, 同等性, 規格, 試験法等に関する Q&A(全4ページ)

#### USFDA(米国食品医薬品庁)

#### EMA(欧州医薬品庁)

- 2010/1/26 Concept paper on the development of a guideline on the risk-based approach according to annex I, part IV of directive 2001/83/EC applied to advanced therapy medicinal products Human Medicines Scientific Guidelines –Multidisciplinary, <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/cwpw/70842009en.pdf> : リスク評価をベースにした先端治療薬の開発の必要性, リスク要因, リスクの特定等について議論(全5ページ)
- 2010/3/11 Guideline on the requirements for quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials Human Medicines Scientific Guidelines – Biologicals, <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/bwp/53489808en.pdf> : 生物学的製剤の生物学的, 化学的, 製剤学的品質に関する情報の記載, CTD モジュール, 対照薬・加工薬やプラセボに関する情報等について記載(全21ページ)
- 2010/3/24 Draft guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) Human Medicines Scientific Guide-

lines – Clinical Efficacy & Safety, <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/bpwwg/9403307enrev2.pdf> : ヒト正常イムノグロブリン静注製剤の臨床評価(安全性, 有効性評価)及び販売承認に必要な試験・データ(生物学的データ, 薬物動態, 有効性, 安全性)及び承認後の製造工程の変更について記載(全14ページ)

- 2010/4/6 Concept paper on similar biological product containing recombinant interferon beta Human Medicines Scientific guidelines –Multidisciplinary, <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/8657210en.pdf> : インタフェロンベータのバイオ後続品の非臨床, 薬物動態/薬力学, 有効性, 安全性に係わる問題点について議論(全5ページ)
- 2010/4/6 Concept paper on similar biological product containing recombinant follicle stimulation hormone Human Medicines Scientific guidelines –Multidisciplinary, <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/9489910en.pdf> : 卵胞刺激ホルモンのバイオ後続品の安全性問題や非臨床試験及び臨床試験の販売承認要件について議論(全4ページ)

## ICH

### ▼GENERICS(後発医薬品)

#### MHLW(厚生労働省)

#### USFDA(米国食品医薬品庁)

#### EMA(欧州医薬品庁)

## ICH

平成22年4月30日

有限会社 レギュラトリーサイエンス研究所

電話・ファックス番号 : 075-958-5300

ウェブサイト : <http://www.rsihata.com/>