

## トピックス

### ガイドライン最新情報とトピックス (21)

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2012年2月に、下記に示す薬物相互作用研究に関するドラフトガイドラインがUSFDAから発出された。その目次を下記に示した。参考までに、EMAは2010年4月にドラフト、日本では2001年6月にガイドラインが通知されて以来、改訂されていない。

- USFDA ガイドライン Drug Interaction Studies—Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations Draft Guidance 02/17/12, <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM292362.pdf> : 薬物相互作用の重要性, 低分子医薬品・バイオ医薬品の薬物相互作用, *In vitro*/*In vivo* 試験の戦略, *In vivo* ヒト試験のデザイン(全79ページ)
- EMA ガイドライン 30/04/10 Draft guideline on investigation of drug interactions Human Medicines Scientific Guidelines—Clinical efficacy & safety—Clinical Pharmacology and Pharmacokinetics (EMA/CHMP/EWP/125211/10), <http://www.rsihata.com/updateguidance/2010/12521110endraft.pdf> : 薬物相互作用試験, 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・用量へのトランスレーションについて議論(全38ページ)
- MHLW ガイドライン 2001/6/4 薬物相互作用の検討方法について(医薬審発第813号), <http://www.rsihata.com/guidance/pdf/060401IYS813E.pdf>

USFDAの本ドラフトガイドラインの特徴として、トランスポート介在性の薬物相互作用を取り上げたことであろう。本ドラフトガイドラインの要点を下記に示した。今後、薬物相互作用研究は、本ガイドラインをベースに進められる事になると考えられる。

- 治験薬とその他の医薬品との潜在的相互作用を明確にする。
- 薬物の主要消失経路, 生体内運命に対する酵素及びトランスポートの寄与等を明らかにする。

- 開発者は治験薬の薬物相互作用試験が必要でないと考えられる場合には、FDAと相談することを推奨する。
- 薬物相互作用は、まず *In vitro* 試験で評価し、その結果に基づいて *in vivo* 試験の必要性、デザイン等を考えることになる。また、*In vitro* 試験の成績に基づいて、代謝酵素の同定、基質の選択、追加試験の必要性等を考察する。
- 代謝酵素の阻害、誘導等の評価法、解析等について議論している。
- 多くのトランスポート介在性薬物相互作用が例示されている。
- その他

#### 米国のドラフトガイドラインの目次

##### LIST OF FIGURES

##### LIST OF TABLES

##### I. INTRODUCTION

##### II. SUMMARY OF GUIDANCE

##### III. BACKGROUND

###### A. Relevance of Drug Interactions

###### B. Drug Interaction Considerations for Small Molecule Drugs

###### C. Drug Interaction Considerations for Therapeutic Proteins

##### IV. GENERAL STRATEGIES

###### A. *In Vitro* Studies

###### B. *In Vivo* Studies

###### 1. *In Vivo* Drug-Drug Interactions

###### 2. *In Vivo* Drug-Therapeutic Protein (TP) Interactions

###### C. Using a Population Pharmacokinetic Approach to Assess Drug-Drug Interactions

##### V. DESIGN OF *IN VIVO* DRUG-DRUG INTERACTION STUDIES

###### A. Study Design

###### B. Study Population

###### C. Choice of Substrate and Interacting Drugs

###### D. Route of Administration

###### E. Dose Selection

###### F. Endpoints

###### G. Statistical Considerations and Sample Size

##### VI. LABELING RECOMMENDATIONS

###### A. Drug Interactions Section of Labeling

###### B. Clinical Pharmacology Section of Labeling

###### C. Other Labeling Sections

##### LIST OF FIGURES IN THE APPENDIX APPENDIX

## REFERENCES

### ABBREVIATIONS

ガイドライン最新情報(2012年2月～2012年4月度)

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.rshata.com/>

ガイドライン最新情報

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

### ▼DRUGS(低分子医薬品)

#### MHLW(厚生労働省)

- 2012/4/2 「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)」について, [http://www.rshata.com/updateguidance/2012/10005956\\_002.pdf](http://www.rshata.com/updateguidance/2012/10005956_002.pdf): 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ついての質疑応答(全5ページ)
- 2012/4/2 「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」について, [http://www.rshata.com/updateguidance/2012/10005955\\_002.pdf](http://www.rshata.com/updateguidance/2012/10005955_002.pdf): ヒト初回投与試験を計画する際の非臨床試験及び臨床試験におけるリスク要因, 作用機序, 標的の特性, 動物モデルの妥当性, 治験薬の品質確保, 初回投与量の算出, 治験実施計画書等について議論(全16ページ)

#### USFDA(米国食品医薬品庁)

- 2012/2/13 Investigational New Drug Applications for Positron Emission Tomography (PET) Drugs 02/13/12, <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291573.pdf>: PET薬物のINDの申請要件, 申請の必要性, 研究目的のIND申請, INDの変更について記載(全29ページ)
- 2012/2/17 Multidisciplinary M3(R2) Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals: Questions and Answers Final Guidance 02/17/12, <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM292340.pdf>: ICH M3 非臨床安全性試験に関するQ&Aで, 毒性試験の限界用量, 代謝物, 毒性の可逆性について記載(全13ページ)
- 2012/2/17 Drug Interaction Studies—Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations Draft Guidance 02/17/12, <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM292362.pdf>: 薬物相互作用の重要性, 低分子医薬品・バイオ医薬品の

薬物相互作用, *In vitro/In vivo* 試験の戦略, *In vivo* ヒト試験のデザイン(全79ページ)

- 2012/3/1 FDA Acceptance of Foreign Clinical Studies Not Conducted Under an IND—Frequently Asked Questions, March 2012, <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM294729.pdf>: 治験で実施されていない外国臨床試験の受け入れの要件, GCP 適合, 臨床試験成績, 薬物情報, 臨床試験施設等について議論(全19ページ)

#### EMA(欧州医薬品庁)

- 2012/2/2 Scientific guideline: Guideline on the use of pharmacogenetic methodologies in the pharmacokinetic evaluation of medicinal products, adopted, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/02/WC500121954.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/02/WC500121954.pdf): 開発中の薬物の薬物動態評価におけるPG研究方法論(Pharmacogenetic methodologies)に関するガイドラインで, PG研究の実施のタイミング, 試験デザイン, 方法論, 遺伝差の意義, 薬物相互作用, 用量設定等について記載(全23ページ)
- 2012/2/3 Scientific guideline: Questions and answers: Positions on specific questions addressed to the Pharmacokinetics Working Party, adopted, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002963.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002963.pdf): 薬物動態及び生物学的同等性に関するQ&Aで, カクテル投与試験, 持続性製剤における食事の影響, 小児でのBE, 絶対及び相対的BAの測定, 統計解析, 後発医薬品(omeprazole, clopidogrel, losartan, tacrolimus, ciclosporine, mycophenolate mofetil)のBE試験について議論(全33ページ)
- 2012/3/15 Scientific guideline: Reflection paper on the non-clinical and clinical development for oral and topical HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP), draft: consultation open, [http://www.ema.europa.eu/ema/doc\\_index.jsp?curl=pages/includes/document/document\\_detail.jsp?webContentId=WC500124054&murl=menus/document\\_library/document\\_library.jsp&mid=0b01ac058009a3dc](http://www.ema.europa.eu/ema/doc_index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500124054&murl=menus/document_library/document_library.jsp&mid=0b01ac058009a3dc): 経口及び局所のHIV予防薬(PrEP)の開発における非臨床試験(安全性, 薬力学)及び臨床試験(臨床薬理, 有効性, 安全性), 市販後の課題について議論(全8ページ)
- 2012/4/4 Regulatory and procedural guideline: Qualification opinion of Alzheimer's disease novel methodology/biomarkers for the use of cerebrospinal fluid AB 1-42 and t-tau and/or positron-emission-tomography-amyloid imaging (positive/negative) as biomarkers for

enrichment, for use in regulatory clinical trials in mild and moderate Alzheimer's disease, adopted, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2012/04/WC500125019.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/04/WC500125019.pdf) : 軽度から中等度のアルツハイマー病の臨床試験における患者の選択等バイオマーカーとしてのCSF AB 1-42とt-tau及びPET-amyloidの適格性について(全41ページ)

- 2012/4/4 Regulatory and procedural guideline: Qualification opinion of Alzheimer's disease novel methodologies/biomarkers for positron-emission-tomography amyloid imaging (positive/negative) as a biomarker for enrichment, for use in regulatory clinical trials in predementia Alzheimer's disease, adopted, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2012/04/WC500125018.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/04/WC500125018.pdf) : 痴呆前段階でのアルツハイマー病の臨床試験における患者の選択等バイオマーカーとしてのPETアミロイドイメージングの適格性について議論(全28ページ)

#### ▼BIOLOGICS(生物学的製剤)

##### MHLW(厚生労働省)

- 2012/3/23 バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価(S6(R1))(2012.3.23), [http://www.rsihata.com/updateguidance/2012/s6r1\\_12\\_3\\_23.pdf](http://www.rsihata.com/updateguidance/2012/s6r1_12_3_23.pdf) : 本ガイドラインは2部構成で、第1部はバイオ医薬品の非臨床安全性評価試験(安全性薬理試験, 暴露評価, 単回投与・反復投与毒性試験, 免疫毒性試験, 生殖発生毒性試験, 遺伝毒性試験, がん原性試験及び局所刺激性試験)について、第2部は動物実験の3Rの原則に立脚した動物種の選択, 試験デザイン, 免疫原性, 生殖発生毒性試験及びがん原性試験の留意点について(全25ページ)
- 2012/3/26 抗体医薬品の品質評価のためのガイダンス(案)に関する意見の募集について:平成24年3月26日厚生労働省医薬食品局審査管理課, <http://www.rsihata.com>

[com/updateguidance/2012/s49511045902\[1\].pdf](http://www.rsihata.com/updateguidance/2012/s49511045902[1].pdf) : 抗体医薬品の製造法の開発, 特性解析, 規格及び試験方法に関する基本的考え方, 開発初期段階におけるウイルス安全性評価, 抗体医薬品開発におけるプラットフォーム技術の利用等について議論(全18ページ)

##### USFDA(米国食品医薬品庁)

##### EMA(欧州医薬品庁)

- 2012/3/30 Scientific guideline: Concept paper on guidance for DNA vaccines, draft: consultation open, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/03/WC500124898.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/03/WC500124898.pdf) : DNAワクチンの品質, 非臨床試験及び臨床試験に関するガイドラインの改訂について議論(全3ページ)

##### ▼GENERICS(後発医薬品)

##### MHLW(厚生労働省)

- 2012/2/28 医薬品事務連絡「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに関する質疑応答集(Q&A)について」等の改正等について, [http://www.rsihata.com/updateguidance/2012/10005920\\_001.pdf](http://www.rsihata.com/updateguidance/2012/10005920_001.pdf) : 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」, 「経口固形製剤の生物学的同等性ガイドライン」, 「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」, 「医療用配合剤の後発医薬品の生物学的同等性試験についてQ&A」及び「含量が異なる医療用配合剤及び医療用配合剤の処方変更の生物学的同等性試験についてQ&A」(全67ページ)
- 2012/2/28 医薬品薬食審査発0229第10号後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について, [http://www.rsihata.com/updateguidance/2012/10005919\\_001.pdf](http://www.rsihata.com/updateguidance/2012/10005919_001.pdf) : 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインの一部改正について」, 「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性ガイドラインについて」, 「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性ガイドライン」, 「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドラインについて」が改正される(全54ページ).