

## トピックス

### ガイドライン最新情報とトピックス(23)

レギュラトリーサイエンス研究所

秦 武久

#### トピックス

前々月号で、FDA から発出された薬物相互作用ガイドライン(2012年2月)を紹介した。2012年7月、EMA も薬物相互作用ガイドラインを発表した。その目次を下記に示したが、60ページからなる。

- EMA ガイドライン : 06/07/2012 Scientific guideline: Guideline on the investigation of drug interactions, adopted (CPMP/EWP/560/95) : 薬物相互作用試験, 治験薬の ADME に及ぼす食事, 他薬物の影響並びに他薬物の ADME に及ぼす治験薬の影響, *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 (全60ページ)

FDA のガイドラインは、どちらかといえば、薬物相互作用研究の方法論、評価の基礎に焦点をあてている。一方、EMA のガイドラインは、“他剤に及ぼす治験薬の影響”や“治験薬に及ぼす他剤の影響”が議論されているように、開発過程でどのような薬物相互作用研究を実施し、評価するか、実務的というか応用的である。トランスポーターに関する記述も増えている。

FDA 及び EMA の両ガイドラインは、薬物相互作用研究の基礎及び応用を勉強する素晴らしい教材といえる。

#### Table of contents

Executive summary

1. Introduction
2. Scope
3. Legal basis and relevant guidelines
4. Pharmacodynamic interactions
5. Pharmacokinetic interactions
  - 5.1. Effects of food intake on the pharmacokinetics of the investigational drug
  - 5.2. Effects of other medicinal products on the pharmacokinetics of the investigational drug
    - 5.2.1. Absorption
    - 5.2.2. Distribution
    - 5.2.3. Metabolism
    - 5.2.4. Active uptake and secretion in drug elimina-

tion

- 5.2.5. Special populations
  - 5.3. Effects of the investigational drug on the pharmacokinetics of other drugs
    - 5.3.1. Absorption
    - 5.3.2. Distribution
    - 5.3.3. Metabolism
    - 5.3.4. Transport
  - 5.4. Design of in vivo studies
    - 5.4.1. Study population
    - 5.4.2. Probe drugs and cocktail studies
    - 5.4.3. Dose, formulation and time of administration
    - 5.4.4. Time dependencies
    - 5.4.5. Active metabolites
    - 5.4.6. Pharmacokinetic parameters
    - 5.4.7. Population pharmacokinetic analysis
  - 5.5. PBPK modelling and simulation
  - 5.6. Presentation of in vivo study results in the study report
  - 5.7. Translation into treatment recommendations
    - 5.7.1. In vitro data
    - 5.7.2. In vivo effects of other drugs on the investigational drug
    - 5.7.3. In vivo effects of the investigational drug on other drugs
    - 5.7.4. Food effects
  6. Herbal medicinal products and specific food products
  7. Inclusion of information and recommendations in the SmPC
    - 7.1. Mechanistic information and prediction of non-studied interactions
    - 7.2. Presentation of study results in the SmPC
- Definitions  
Appendix I -X

#### ガイドライン最新情報(2012年6月~2012年8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.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)

##### EMA(欧州医薬品庁)

- 2012/7/6 Scientific guideline: Guideline on the investigation of drug interactions, adopted, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/07/WC500129606.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500129606.pdf) : 薬物相互作用

試験, 治験薬の ADME に及ぼす食事, 他薬物の影響並びに他薬物の ADME に及ぼす治験薬の影響, *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(全60ページ)

- 2012/7/6 Scientific guideline: Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of Parkinson's disease, adopted, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/07/WC500129601.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500129601.pdf): パーキンソン氏病治療薬の臨床評価, 戦略, 試験デザイン, 患者の選択, 有効性・安全性評価, PK, PD, 薬物相互作用等について記載(全16ページ)
- 2012/6/29 Scientific guideline: Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus, adopted, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129256.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.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と承認に係る臨床評価, PK/PD, 臨床試験のデザイン, 血糖降下管理, 探索及び検証試験での有効性, 安全性, リスク評価, 高齢者及び承認での評価等について記載(全28ページ)
- 2012/7/25 Scientific guideline: Recommendation to marketing authorisation holders, highlighting the need to ensure compliance with 3Rs methods described in the European Pharmacopoeia, adopted, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/07/WC500130369.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500130369.pdf): 欧州局方に記載された動物愛護 3R 原則の遵守に関する規制の実施(2013年)(全2ページ)
- 2012/7/25 Scientific guideline: Revised concept paper on the need for revision of the position on the replace-

ment of animal studies by in-vitro models, draft: consultation open, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/07/WC500130365.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500130365.pdf): 動物 3R 原則の規制, 動物試験の代替試験, *In vitro* 試験の先端化, バリデーション等について議論(全7ページ)

- 2012/8/8 Scientific guideline: Final guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease, adopted, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/08/WC500130880.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/08/WC500130880.pdf): 慢性閉塞性肺疾患(COPD)の臨床評価, 臨床試験の戦略, デザイン, 患者特性, 有効性・安全性評価, エンドポイント, 長期毒性試験等について(全16ページ)

#### ▼BIOLOGICS(生物学的製剤)

##### EMA(欧州医薬品庁)

- 2012/6/15 Scientific guideline: Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in-vivo clinical use, adopted, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500128688.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128688.pdf): 臨床に使用するモノクロナール抗体の免疫原性のアッセイ法及びその問題, 中和抗体, 免疫原性に対するリスク管理について記載(全10ページ)
- 2012/6/15 Scientific guideline: Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies—non-clinical and clinical issues, adopted, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500128686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf): モノクロナール抗体のバイオ後続品の非臨床試験(*In vitro*, *In vivo* 試験)及び臨床試験(PK, PD, 有効性, 安全性), 適応拡大への外挿, 安全性監視について記載(全16ページ)