

反復投与組織分布試験ガイダンスについて

(平成8年7月2日 薬審第442号
各都道府県衛生主管部(局)長あて 厚生省薬務局審査課長通知)

医薬品の製造(輸入)承認申請に際し添付すべき資料のうち、吸収、分布、代謝及び排泄に関する資料(ただし、動物を用いるものに限る)については、平成3年1月29日薬新薬第6号厚生省薬務局新医薬品課長通知別添「薬物動態試験ガイドライン」により取り扱っているところであるが、このうち、分布試験に関して、別添のとおり「反復投与組織分布試験ガイダンス」を定めたので、下記事項を御了知の上、貴管下医薬品製造(輸入販売)業者に対する周知方よろしく願いたい。

記

1. 背景

近年、優れた医薬品の国際的な研究開発の促進及び患者への迅速な提供を図るため、承認審査資料の国際的なハーモナイゼーション推進の必要性が指摘されている。このような要請に応えるため、日・米・EU三極医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議(ICH)が組織され、品質、安全性、有効性及び規制情報の4分野でハーモナイゼーションの促進を図るための活動が行われている。今回の「反復投与組織分布試験ガイダンス」(以下「ICHガイダンス」という。)の制定は、三極の合意に基づき行われるものである。

2. ICHガイダンスの要点

薬物の組織分布に関するデータは標的臓器との関係において薬効や毒性を論ずる上で不可欠である。しかし、組織分布に関する知見は単回投与試験から十分なデータが得られることが多いことから、反復投与試験がすべての薬物に一律に必要とされるものではない。反復投与試験の必要性は薬物の特性や事前に得られた情報に基づいて科学的に判断すべきものである。反復投与組織分布試験ガイダンスでは、試験を考慮すべき状況と試験の実施についての指針を示した。なお、医薬品の製造(輸入)承認申請に際し添付される毒性試験に関する資料として試験を実施する場合にはGLPに則して試験を行う必要がある。

3. ガイダンスの取扱い

- (1) この通知の施行の日より、ICHガイダンスに該当項目がある場合にはその指摘に基づいて実施された試験による資料を医薬品の製造(輸入)承認申請に際し添付すべき分布に関する資料(ただし、動物を用いるものに限る)とすることができる。
- (2) 現行ガイドラインに基づいて実施された試験による資料は、当分の間、引き続き、医薬品の製造(輸入)承認申請に際し添付すべき分布に関する資料(ただし、動物を用いるものに限る)とすることができる。

4. その他

今後、現行ガイドラインを改正し、ICHガイダンスとの整合を図る予定である。

反復投与組織分布試験ガイダンス

1. はじめに

化合物の吸収、分布、代謝ならびに排泄に関する総合的な知識は、薬理ならびに毒性試験の解釈にとって重要である。組織分布試験は、特に作用部位との関連において、当該化合物または代謝物あるいは両者の分布ならびに蓄積に関する情報を提供する上で基本的なものである。この情報は毒性ならびに薬理試験の計画、ならびにこれらの実験結果の解釈の上に有用であろう。

非臨床試験資料の一部として、単回投与組織分布試験が必要であることについては、EU、米国ならびに日本間で一般的な合意が得られている。多くの場合これらの試験によって組織分布に関する十分な情報が得られる。

反復投与組織分布試験の必要性については統一的な考えはなかった。しかし、その結果が重要な情報を与えるような状況があり得る。

この文書は、反復投与組織分布試験を考慮すべき状況と、そのような試験の実施についての指針を提供するものである。

2. 反復投与組織分布試験を考慮すべき状況

単回投与分布試験により、臓器あるいは組織中の被験化合物(または代謝物、或いは両者)の見かけの半減期が、血漿中濃度の消失相の見かけの半減期より明らかに長く、且つ毒性試験の投与間隔の2倍より大きいことが示唆された場合には、反復投与試験の実施が適当と考えられる。

反復投与薬物動態試験あるいはトキシコキネティクス試験において、体循環中の化合物/代謝物の定常状態レベルが単回投与の動態試験から予測された値よりも著しく高い場合には反復投与組織分布試験を考慮すべきだろう。

被験物質の安全性評価に重要と思われるような病理・形態的变化が観察され、それらが短期の毒性試験、単回投与組織分布試験、及び薬理試験からは予測されない場合には、これらの結果の解釈に反復投与組織分布試験が助けになるであろう。この場合には病変の発現部位である臓器あるいは組織が試験の主対象となるべきであろう。

標的指向型薬剤を開発する場合には、反復投与組織分布試験の実施が適当と考えられる。

3 反復投与組織分布試験の計画と実施

これらの試験の目的は、放射性同位元素標識化合物あるいは十分な感度と特異性を有する他の方法を用いることにより達成されるであろう。

投与量及び動物種は、反復投与組織分布試験を行うことになった理由に基づいて選択されなければならない。

反復投与組織分布試験の投与期間は、事前に得られた薬物動態試験ならびにトキシコキネティクス試験から得られる情報に基づいて設定されるべきである。通常は1週間の投与が最低の投与期間と考えられる。当該化合物または代謝物、あるいは両者の血液もしくは血漿中濃度が定常状態に達しない場合には、より長期間投与すべきである。なお、通常は3週間以上投与する必要はないと考えられる。

高濃度の蓄積が起きた場合、あるいは臓器毒性の機作を解明するのに役立つと考えられる時には、臓器や組織中の未変化体または代謝物あるいは両者の測定を考慮すべきである。

4 まとめ

組織分布試験は前臨床の薬物動態試験を構成する重要な要素である。殆どの化合物については、単回投与組織分布試験が十分な感度と特異性を持って行われれば、組織分布と蓄積の可能性についての十分な評価が可能であろう。従って、反復投与組織分布試験はすべての化合物に対して一律に要求されるべきではなく、他の試験からは適切なデータが得られない場合にのみ実施されるべきである。単回投与組織分布試験、毒性試験あるいはトキシコキネティクス試験から得られるデータに基づく、ある一定の状況下では反復投与試験を行うことが適切であろう。この試験は明らかに長い半減期をもつ化合物、消失の不完全な化合物、あるいは予期せぬ臓器毒性が現れた化合物に対して行うことが最も適切であろう。反復投与組織分布試験のデザインと実施時期は状況に応じて決定すべきである。