

医薬審第496号
平成10年6月26日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生省医薬安全局審査管理課長

非臨床薬物動態試験ガイドラインについて

医薬品の製造（輸入）承認申請に際して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、動物及び in vitro 試験系を用いるものに限る。）を作成するための試験法については、平成3年1月29日薬新薬第6号薬務局新医薬品課長通知に規定する「薬物動態試験ガイドライン」（以下、「旧ガイドライン」という。）に従い、試験の実施を行うこととしたところであるが、今般、別添のとおり「非臨床薬物動態試験ガイドライン」（以下、「新ガイドライン」という。）をとりまとめたので、下記の事項にご留意の上貴管下関係業者に対し、周知徹底方御配慮願いたい。

記

新ガイドラインの取扱いについて

- (1) この通知の施行の日より、新ガイドライン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、添付すべき吸収、分布、代謝及び排泄に関する資料とすることができること。
- (2) この通知の施行の日以降、平成11年9月30日以前に申請される医薬品に添付される吸収、分布、代謝及び排泄に関する資料は、新ガイドライン又は旧ガイドラインのいずれに基づいたものであっても差し支えないこと。（解説：平成11年9月30日としたのは、本ガイドラインの通知年月日を平成10年10月1日と仮定した場合です）

平成11年10月1日以降申請される医薬品に添付される吸収、分布、代謝及び排泄に関する資料は、新ガイドラインに基づいたものであること。

非臨床薬物動態試験ガイドライン

本試験の目的は、動物及び *in vitro* 試験系を用いた非臨床試験で被験物質の体内動態（吸収、分布、代謝及び排泄）を明確にすることにある。体内動態に関するデータは、トキシコキネティクス（注1）のデータと併せて評価することにより、動物における毒性及び薬理試験の設定及び結果の解釈に役立つ。更に、それらの結果を体内動態の種差と関連して評価することは、ヒトにおける体内動態を予測し、有効性及び安全性の考察に役立つ。また、併用される可能性のある薬物との相互作用を検討する上でも重要な情報を与える。

本試験を実施するに当たっては、被験物質の性質に応じて適切な方法を考慮し、試験の目的に沿うよう、以下に述べる原則を参考にして、適宜、取捨選択する。新しく開発された方法が科学的に妥当であるならば、それを用いても良い。

また、他の試験、例えばトキシコキネティクス等から本試験の目的に合う適切なデータが得られる場合には、それを利用しても良い。

試験の実施時期については ICH M3「医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドライン」を参照されたい。

試験方法

1 被験物質

原薬、また、必要に応じて同位元素標識体（注2）や目的とする製剤を使用する。

2 試験系

毒性、薬理及び臨床試験との対応を考えて適切な動物種及び *in vitro* 試験系を使用する。

3 投与経路

原則として、臨床適用経路とする（注3）

4 投与量

毒性、薬理及び臨床用量との対応を考えて適切な投与量を選択する。

5 投与期間、投与間隔

単回投与並びに必要なに応じて反復投与を行う。反復投与の期間と間隔は試験の目的に応じて設定する。

6 定量法

定量の方法及びその真度、精度、特異性、定量限界等を明確にする。

検討項目

被験物質の体内動態を検討する。この際、通常、最高血中濃度（Cmax）、最高血中濃度到達時間（Tmax）、血中濃度時間曲線下面積（AUC）、消失半減期（又はこれに準じた定数）、クリアランス、分布容積、生物学的利用性等のパラメータを求めるとともに、体内動態の非線形性の有無を検討する。また、必要に応じ、代謝物についても検討する。

1 吸収

本試験は、被験物質の吸収の程度と速度を推定するために行う。通常、これらに関する情報は血中濃度時間曲線から求められる（注4）。

2 分布

本試験は、被験物質の各種臓器及び組織への分布、経時的变化並びに必要な応じて蓄積性を明確にするために行う（注5）。

次の項目を検討する。

- （1） 臓器内及び組織内濃度（注6）
- （2） 胎盤・胎児移行性
- （3） 血漿中の蛋白結合、血球への分配

3 代謝

本試験は、被験物質の主たる代謝経路を示し、代謝の程度と速度を明らかにするために行う。適切な試験系を用いてヒトでの代謝に関与する主たる酵素を明らかにすることも本試験の目的に含まれる。また、ヒトと動物の類似点と相違点の特徴を把握することも重要である。

本試験においては、通常、血液、尿、胆汁及び糞等の生体試料、並びに *in vitro* 試験で得られた試料中の未変化体と代謝物を定量する（注7）。

また、必要に応じ、代謝過程に影響する要因も検討する（注8）。

4 排泄

本試験は、被験物質及びその主要な代謝物の排泄経路及び排泄の程度と速度を明らかにするために行う。

次の項目を検討する。

- （1） 尿、糞、呼気（注9）
- （2） 胆汁（注10）
- （3） 乳汁

5 その他の検討項目及び留意点

薬物代謝酵素への影響、また、必要に応じて薬物相互作用、初回通過効果等を検討する。

なお、被験物質がラセミ体である場合には、それぞれの光学異性体について分別定量し、体内動態の相違を検討する。

(注)

注1：トキシコキネティクス（毒性試験における全体的暴露の評価）に関するガイダンス（平成8年7月2日，薬審第443号通知）参照。

注2：同位元素標識体を使用する場合は、純度、標識核種、標識位置、比放射能、安定性等を明確にする。

注3：静脈内投与又は吸収過程を無視し得る投与方法による検討は、被験物質の体内動態を理解する上での基礎的データを提供する。

注4：初回通過効果が小さい場合は、その吸収の程度と速度は、投与後の最高血中濃度（血清中濃度、血漿中濃度又は全血中濃度の C_{max} ）、そのときの時間（ T_{max} ）、血中濃度時間曲線下面積（AUC）等から推定できる。また、これらのパラメータと静脈内投与又はその他基準となる投与方法により得た同様のパラメータとを比較することにより、吸収の程度と速度をより明らかにすることができる。一方、尿、糞、胆汁、呼気等への未変化体及び代謝物の排泄量は、吸収量を推定する上での有力な情報となることがある。

初回通過効果が大きい場合は、未変化体及び代謝物、又は総放射能の血中濃度を経時的に求めることで、その吸収の程度と速度を推定できる。

注5：原則として、単回投与とする。反復投与を考慮すべき状況については反復投与組織分布試験ガイダンス（平成8年7月2日，薬審第442号通知）を参照する。体内動態を適切に反映する数時点での測定が望ましい。

注6：全身オートラジオグラフィーは被験物質の全身的分布を定性的に把握するのに有用である。

定量的全身オートラジオグラフィー等、新しい技法も適切にバリデートされたものであるならば、臓器内及び組織内濃度を測定する方法として利用しても良い。高濃度分布又は蓄積の見られた臓器及び組織並びに毒性及び薬理作用にかかわる臓器及び組織については、化学的存在形態につき検討することが望ましい。

- 注 7 : 代謝に關与する臓器の切片、細胞、ホモジェネート、細胞画分、分子生物学的手法による発現系等を用いた *in vitro* 試験は、*in vivo* 試験とともに代謝試験として有用である。
- 注 8 : 代謝過程は動物種により異なる。酵素誘導、酵素阻害によっても変化する。また、代謝過程は被験物質の投与量、投与間隔及び投与速度に依存して非線形となる場合がある。
- 注 9 : 放射性同位元素標識体を単回投与した場合には、投与した放射能の少なくとも 95% が回収されるか、又は 7 日間のいずれか短い方の期間にわたり測定することが望ましい。
- 注 10 : 主要排泄経路が胆汁であり、かつ腸肝循環が薬物動態に重要な影響を与えると考えられる場合は、それについても検討する。

GUIDELINES FOR NON-CLINICAL PHARMACOKINETIC STUDIES

The objective of non-clinical pharmacokinetic studies is to examine the absorption, distribution, metabolism and excretion of a test substance by means of animal experiments and *in vitro* studies in order to clarify its biological fate. Data on the pharmacokinetics of the test substance, combined with those of toxicokinetics (Note 1), are useful in both the designing and evaluating toxicological and pharmacological studies. Those data are particularly relevant, if they are evaluated in relation to species differences in pharmacokinetics, in the prediction of pharmacokinetics in human, and to interpreting the outcome of clinical efficacy and safety. They also provide essential information to predict the interactions with the other drugs which may be used in combination.

In performing these studies, it is important to choose appropriate test methods for each test substance including the omission as well as the adoption of the methods in concert with the principles described below. If scientifically sound, newly developed procedures may be added.

If relevant data have been obtained by other studies such as toxicokinetics, duplication of similar experiments can be avoided.

Timing of the conduct of the study should be referred to the ICH-M3 guidance on "Guideline for Non-Clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals".

I. Test methods

1. Test substances:

Drug substances and, when necessary, isotope-labeled compounds (Note 2) and intended dosage forms should be employed.

2. Test systems:

Appropriate animal species and *in vitro* test systems should be chosen, regarding to the toxicological, pharmacological and clinical studies.

3. Route of administration:

The clinically intended routes of administration should usually be employed (Note 3).

4. Dose levels:

Appropriate dose levels should be employed, bearing in mind the toxicological, pharmacological and clinical studies.

5. Administration intervals and the duration

Single-dose administration should be employed. Repeated-dose studies should also be conducted when necessary. The intervals and duration of administration of the test substance should be estimated in accord with the objective of studies.

6. Assay methodology

The assay method and its accuracy, precision, specificity, limit of quantitation, etc. should be clearly documented.

II. Items to be determined

The pharmacokinetics of the test substance should be examined. It is usual to determine pharmacokinetic parameters of the test substance such as maximum concentration (C_{max}), the area under the blood/plasma concentration vs. time curve (AUC), time to reach maximum concentration (t_{max}), elimination half-life (or other associated parameters), clearance, distribution volume, and bioavailability. The linearity in the pharmacokinetics of the test substance should also be examined. The pharmacokinetics of the metabolites of the test substance should be examined, if necessary.

1. Absorption :

This study is performed in order to estimate the rate and extent of absorption of the test substance. These data can usually be obtained from the blood concentration vs. time curve (Note 4).

2. Distribution :

This study is performed in order to clarify the distribution of the test substance in various organs and tissues, time-dependent changes, and, if necessary, the degree of accumulation (Note 5).

The following items should be determined :

- 1) concentrations in organs and tissues (Note 6)
- 2) transfer into fetuses

3) binding to plasma proteins and distribution in blood cells

3. Metabolism :

This study is performed in order to determine the major route of metabolism of the test substance and the rate and extent of metabolism. Identification of the major enzymes responsible for human metabolism by appropriate test system is also an objective of the study. It is important to elucidate similarities and differences in the metabolism of the test substance between human and animals.

This study is usually performed by quantifying the test substance and its metabolite(s) from biological specimens such as blood, urine, bile and feces and also from incubation mixtures of the *in vitro* experiments (Note 7). Factors which may affect the metabolism of the test substance should also be examined, when necessary (Note 8).

4. Excretion :

This study is performed to determine the route, and the rate and extent of excretion of the test substance and its major metabolites.

Excretion through the following routes should be examined:

- 1) urine, feces, expiration (Note 9)
- 2) bile (Note 10)
- 3) milk

5. Other items to be determined and considered:

Effects of the test substance on drug-metabolizing enzymes and when necessary, drug interactions and first-pass effect, etc. should be investigated and assessed. If the test substance is a racemic mixture, the differences of pharmacokinetics between isomers are examined by quantifying each isomer separately.

Notes

1. Refer to the "Note For Guidance On Toxicokinetics (The Assessment of Systemic Exposure in Toxicity Studies)" (ICH Harmonized Tripartite Guideline)
2. When isotope - labeled compound is used, the following information should be specified : purity, isotope used, labeled position, specific radioactivity, stability and any other parameters relevant to the study being performed.
3. Studies using intravenous or other routes of administration, in which the process of

absorption can be neglected, provide fundamental data for understanding the pharmacokinetics of the test substance.

4. When first-pass effects are negligible, the rate and extent of absorption can be estimated from the maximum concentration (C_{max}) in blood, plasma, or serum after dosing, the time required for the blood concentration to reach its maximum (T_{max}), the area under the blood concentration vs. time curve (AUC) and possibly other parameters. Comparison between the employed route of administration and intravenous or other standard routes of administration by using appropriate parameters will help to estimate the rate and extent of drug absorption. Amounts of the test substance and its metabolites excreted into the urine, feces, bile, expiration, etc. also provide information on the extent of drug absorption. When first-pass effects are significant, the rate and extent of absorption can be estimated from blood concentration of unchanged form and metabolites (or total radioactivity) of the test substance.

5. Tissue distribution is usually examined by single dose administration. Circumstances in which repeated dose studies should be considered are indicated in "Pharmacokinetics: Guidance For Repeated Dose Tissue Distribution Studies" (ICH Harmonized Tripartite Guideline, 1994). It is appropriate to determine tissue distributions at several time points which properly reflect the pharmacokinetics of the test substance.

6. Whole body autoradiography is useful for a qualitative estimation of systemic distribution of test substances.

Newer methods, such as quantitative whole body autoradiography, can be used to estimate the whole body distribution of test substances, if they are properly validated. Such methods can also be used to determine the concentration of test substances in organs/tissues. It is recommended to elucidate the chemical forms derived from the test substance in those organs and tissues in which high concentrations or accumulations are recognized and in those which may be a target of the toxic or pharmacological effects of the test substance.

7. *In vitro* studies with specimens such as slices, cells, tissue homogenates, and subcellular fractions of organs responsible for the metabolism of the test substance are useful for clarifying its metabolism, in addition to *in vivo* studies. Enzyme

preparations obtained by gene expression are also useful tools.

8. Metabolic processes often vary according to animal species. They can also vary with enzyme induction or inhibition. The metabolic process may become non-linear, depending on the dose level, dose interval, and rate of administration of the test substance.
9. After a single-dose administration of a radioisotope-labeled compound, it is recommended that at least 95% of the radioactivity should be recovered, or the recovery test should be performed for a 7-day period, whichever is the shorter.
10. When the test substance is excreted mainly into the bile and enterohepatic circulation seems to have significant influence on the disposition of test substances, it should be examined experimentally.