

特別シンポジウムCS03

日本製薬工業協会企画シンポジウム—代謝物の安全性評価：日本の動向 Safety Evaluation of Drug Metabolites — Efforts in Japan —

内藤 真策¹, 河島 浩輔¹

¹製薬協医薬品評価委員会基礎研究部会

医薬品開発において、代謝の種差が安全性および薬効評価に影響を与えることがある。代謝物の評価においてはヒトと実験動物間の代謝能の種差があり、安全性の観点からは実験動物に比較しヒトで曝露が高くなる代謝物を、薬理的な観点からは活性代謝物を、それぞれ非臨床試験で適切に評価することが重要となる。1991年のICH-1においては、日本の規制当局より1)ヒト代謝物が安全性評価動物で認められない場合、2)ヒトでより多く生成する代謝物が認められた場合、3)薬理的・毒性学的に重要と思われる代謝物がヒトで生成する場合に、これら代謝物について毒性学的評価が必要であろうとの提案がなされた。これ以後、種々のICHガイダンスにおいて医薬品代謝物の評価の必要性が記載されている。PhRMA(米国研究製薬工業協会)からは、代謝物に関わる考え方などが学会および論文等で提言されFDA等と議論が交わされ、2008年にはFDAから代謝物の安全性評価に関する詳細なガイダンスが発出された。そして、2009年にはICH-M3(R2)の中に代謝物の安全性評価に関する指針が集約された。ただしICHガイダンスの記載は基本的な指針であり、医薬品開発を担う製薬企業にとっては十分とはいえず、日本においては種々の学会、フォーラム等で、解釈および解説が議論されてきた。今回のシンポジウムでは、代謝物の分析法に関する考え方、代謝物の安全性評価に関する提言、反応性を有し安全性が懸念される医薬品代謝物が抱える問題点が提示される。このシンポジウムの成果が適切な安全性評価に生かされて、新しい医薬品をより速やかに患者さんに届けられるための考え方となることを期待する。