

○竹川 晃司¹

¹製薬協医薬品評価委員会基礎研究部会

医薬品代謝物の安全性評価については、2010年2月にICH M3 (R2)「医薬品の臨床試験及び販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイダンス」が Step5 に達したことにより、多くの企業が日本における動向に注目している。本ガイダンスに基づいて安全性評価を要すると判断されたヒト代謝物は、大規模臨床試験開始までに安全性評価を実施することが推奨されている。しかし、ICH M3 (R2)ガイダンスには、ヒト代謝物の開発期間中における安全性評価に関して安全性試験の内容や実施時期についてガイダンス中に詳細な記載はない。また、この安全性評価の一つとして代謝物の定量的な曝露データが必要となる。従って、代謝物の定量的な評価は、医薬品開発段階において不可欠なものであり、動物とヒトでの曝露マージンを評価するのみならず、薬物動態および有効性評価の点においても重要なものである。医薬品開発の段階に応じて、ヒト代謝物の推定、曝露量の評価、代謝物の安全性評価を実施することは開発を効率的に進める上で望ましいと考えられる。本シンポジウムにおいて、日本製薬工業協会では、*in vitro* 試験での代謝物推定、*in silico* の活用、種々の安全性試験の実施時期、網羅的な代謝物の検討、定量法、曝露量の評価などの取り組みについて調査した結果を基にヒト代謝物の非臨床試験の実施について合理的かつ科学的なアプローチを提案する。さらに、特異体質性薬物毒性を引き起こす要因の 1 つである反応性代謝物及びアシルグルクロナイドの安全性評価が今後の課題となるため、この点について基本的な考え方を提示したい。