



はじめに

薬物代謝物に関する各国動向と今後の展望

はじめに

世界の製薬企業にとって2008年にFDAが発したSafety Testing of Drug Metabolites (MIST 評価)のガイダンス¹⁾は医薬品開発の実施期間、開発費に大きく影響するので議論され、2009年にICHで改訂したガイダンス²⁾を發布した(図1)。このガイダンスの製薬企業に与える影響を考えると第1段階の評価試験、第2段階の当局との交渉での判定、第3段階の基準に抵触した代謝物の毒性試験の実施がある。第3段階は避けたいので基準に抵触しない薬物を開発し、当局との交渉もスムーズに通し拡大臨床試験に進みたいものであるが、ともかく評価試験は実施しなければならない。これにより臨床試験での全てのヒト代謝物の構造解析と定量分析をPhase IIIの拡大臨床試験までの開発の早期に実施する必要がある。全てのヒト代謝物の構造解析には放射性同位元素(RI)標識薬物の臨床薬物動態試験を実施しなければならない。この試験は、従来、投与放射能と排泄放射能の量比をみるヒトマスバランス(MB)試験として申請前に実施していたが、MIST評価試験として実施時期を2014年薬物動態談話会セミナーでの製薬企業の集まりで議論したところ、POCをみるPhase II試験中からPhase III試験前に実施する意見が多く、この本の執筆者であるゼリア新薬工業(株)古田盛氏が報告された「日本製薬工業 医薬品評価委員会 基礎研究部会が2013年に加盟企業60社に実施されたMB試験アンケート調査結果」と一致していた。Hot Phase I臨床試験での実施や、¹⁴C標識薬物の探索臨床試験で加速器質量分析法Accelerator Mass Spectrometry(AMS)測定してMIST評価することも検討されている。最初に登場したAMSはテニスコート2面ほどの広いスペースを必要とし高価であったため世界大手企業数社が出資したが、最近ではコンパクトになり一部屋に入るうえ価格も低減化され、世界最大手企業は自社内でAMSを測定して開発候補品の絞り込みのため複数化合物の探索臨床試験を実施し、MIST評価基準をクリアしている。しかしAMSの価格は未だ高価で、操作も難解で専門性が必要であり、大抵の製薬会社は¹⁴C標識体の探索臨床試験をAMSのCROにサンプル測定依頼している。全ての代謝物なので全体像を観測できるRI標識体を用いるが、個々の代謝物を評価しなければならないのでMass Spectrometry(MS)の測定が必要である。RI, MS, AMSの長所、短所、それらを組み合わせた融合のメリットを述べる。筆者はLC-RI-MS/MSによる標準物質を用いない定量法³⁾を開発し、また¹⁴C標識体のマイクロドーズ臨床試験でAMSによりMIST評価^{4,5)}し、世界中の学会から注目されているのでこれについても述べる。このガイドラインは臨床試験での代謝物の定量に関してなので、最近發布された臨床試験における薬物定量分析法のガイドラインとしては、低分子化合物をクロマトグ



第 1 部

代謝物にかかわる3極・ICHの
ガイドライン/ガイダンスの相違

はじめに

医薬品の開発において、安全性評価は非臨床評価動物における、薬物、主に親化合物(未変化体)の血漿中曝露に基づいて評価されている。生体に投与された薬物は、第1相(酸化的代謝、加水分解)、及び第2相(抱合反応)の代謝反応を受けて体外に排泄されるが、薬物の代謝には種差があることが広く知られている。開発化合物の代謝に種差があった場合、特にヒトで特有の代謝反応が起こった場合には、ヒトでのみ代謝物が検出されることがある。また、動物よりヒトにおいて高濃度の代謝物の曝露が認められる場合がある。このような場合、非臨床での動物を用いた安全性試験では、代謝物の安全性について十分評価されているか否か判断するとともに、適切な安全性評価の実施の有無を判断する必要が生じる。代謝物の非臨床安全性試験の実施基準について、FDA(アメリカ食品医薬品局)及びICH(日米EU医薬品規制調和国際会議)からガイダンス及びガイドラインが発出されており、ヒトで検出された代謝物のうち、ヒトの安全性を担保するために非臨床での安全性評価の実施が推奨されるものについて考え方が示されている。しかしながら、両者の考え方に差異が認められる部分もあるので、それぞれの考え方について整理し、留意すべき点について説明する。

1. 安全性を担保すべき代謝物の考え方

1.1 FDAガイダンス

2008(平成20)年2月14日に発出された「Guidance for Industry - Safety Testing of Drug Metabolites(以下、MISTガイダンス)」¹⁾において、代謝物の安全性評価について考え方が示されている。

MISTガイダンスの適用範囲は、低分子化合物であるが、抗がん剤のようにリスク-ベネフィットを考慮すべき化合物は除外されている。

MISTガイダンスにおいて、ヒトで検出された代謝物のうち非臨床試験において評価する必要があるのは、定常状態における血漿中曝露(血漿中濃度-時間曲線下面積:AUC)が親化合物(未変化体)の10%を超え生成する代謝物、かつ、ヒト血漿における代謝物がいずれの非臨床評価動物より不均衡(disproportionately)に高い代謝物である、との考え方が示されている。

非臨床試験を必要とする代謝物は、MISTガイダンスの「APPENDIX A: DECISION TREE



第 2 部

代謝物の安全性評価における
投与量設定と投与経路選定

はじめに

世界における創薬産業は、主に三極(米国, EU, 日本)と称される地域において盛んであり、これらの地域の産業界代表と医薬品規制当局とが協力してICH(日米EU医薬品規制調和国際会議)等の枠組みの中で共通の安全性評価の基盤を形成し、安全で有効な新薬が創出されてきた。医薬品は、開発段階での毒性研究あるいは薬物動態研究からの安全性評価と、基礎研究・臨床研究での有効性評価が合わさって、新薬の適正な価値がデータにより示されている。さらには、価値に見合った価格により市場に供給され、その利益が明日の創薬の促進となっている。このような医薬品開発の循環の中で、安全性評価の役割は、新薬の価値を明確にする基準として重要と考えられる。

第2部では、代謝物の安全性評価における投与量設定と投与経路選定の要因について考えていきたい。この課題は、代謝物の種類、存在量、代謝の種差、さらには評価のタイミングも関わり、複雑な背景を考慮し、新薬としての承認申請を経て、最終的には市販後の臨床現場に医薬品の安全性をデータで示すことが重要になる。レギュラトリーサイエンスの考え方からみると、FDAから2005年にドラフトガイダンス¹⁾として発出され、2008年に最終化されたSafety Testing of Drug Metabolites²⁾、通称、MISTガイダンスを参照し、2010年にICH M3(R2)³⁾でハーモナイズされた基本方針と、2012年のICH M3(R2) Q&A⁴⁾に従って評価される。ただし、規制的な枠組みの中で、十分な安全性評価を適切なタイミングでどのような資料で示すかは、個々のケースで柔軟な対応が要求される。そこで、代謝物の評価について、基本的な部分から考えて、最終的な評価方針の決定につながるように示したい。

1. 代謝物の安全性評価における考え方の形成

医薬品開発の過程で得られる実験動物やヒトでの薬物動態に関する情報は、毒性や薬理作用の発現機構を明らかにするため、また、適切な製剤や投与方法の設定のために重要である。しかし、薬物動態には種差、個体差(個人差)があり、薬物代謝活性は種々の因子により影響される。そのため、動物とヒトを比較した薬物動態の情報は、毒性試験や薬理試験の結果をヒトに外挿し有効性や安全性を判断する上で、また、薬理作用の個人差や高感受性の患者を評価する場合に加えて、さらに薬物相互作用の予測に役立つ。一方、動物実験結果をヒトに外挿する



第 3 部

薬物代謝物の構造解析・同定ノウハウと
薬物代謝時の安全性評価事例

第1章 合成低分子医薬品におけるヒト特有代謝物を含む薬物代謝物の構造解析・同定法について

積水メディカル(株) 野沢 耕平 二宮 真一

本稿では、合成低分子医薬品のヒト特有代謝物及び薬物代謝物の構造解析の手法と、それらの定量的解析の技術及びFDAガイダンス対応のための代謝物分析における技術について述べたい。

はじめに

近年、1つの大型医薬品を上市するためには900億円を越す費用と、10年以上の期間を要すると推計されている¹⁾。医薬品の開発における成功確率は高くなく、例えば臨床試験第I相から承認申請されるまでで8%程度であることが報告されている²⁾。また、上市した医薬品の中にも、予期せぬ安全性上の問題から市場撤退を余儀なくされるものがある³⁾。これらの要因の1つには、新規化合物を前臨床研究から臨床開発に展開する上で、医薬品の吸収・分布・代謝・排泄といった薬物動態(ADME)特性の予測が難しいため、予期せぬ薬効や毒性の差異に直面してしまうことが挙げられる⁴⁻⁶⁾。中でも代謝は、有効成分の物理化学的特性を変えるため、動物種間の代謝反応の程度や経路の違いが吸収性や組織分布、薬効、毒性の動物間の種差に大きく寄与する。そのため、医薬品開発において代謝研究は特に重要な位置を占めている⁷⁾。

医薬品代謝物の安全性の評価に関するコンセンサスの形成は、1990年代から製薬産業と米国食品医薬品局(FDA)を中心とした議論から始まり、業界内のさまざまな研究者との議論⁸⁾の末、2008年にFDAからMISTに関するガイダンス⁹⁾が発行された。さらに、翌年2009年には日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH)によるガイドライン^{10,11)}が発表された。FDAガイダンス、ICHガイドライン共に、医薬品開発のできるだけ早い段階で、安全性試験に供した動物と、ヒトとの代謝反応の違いについて調べることを推奨している。

FDAガイダンスでは、新規化合物をヒトに投与した際の、未変化体(新規化合物そのもの)の曝露量に対して、代謝物の曝露量が10%を超える場合において、それらの代謝物を注意すべき代謝物と定義している。さらに、注意すべき代謝物について、安全性試験で使用した動物の曝露量がヒトの曝露量よりも低い場合には、それらの代謝物の安全性が十分に検証されないと判断し、少なくとも1種の動物においてそれらの代謝物を十分曝露投与できる条件で安



第 4 部

薬物代謝物の遺伝毒性の評価方法とストラテジー

はじめに

医薬品開発において、代謝物の遺伝毒性評価の主目的は、ヒト代謝物の潜在的な遺伝毒性ポテンシャルを調べることにある。しかしながら、実際には代謝物の遺伝毒性を評価することは簡単ではない。FDAガイダンス¹⁾でも代謝物の遺伝毒性評価についてあまり触れられていないのは、適切なガイダンスを導き出す際に必要な基盤となるデータが不足している点や、遺伝毒性評価に関する科学的理解が十分ではないことが挙げられる。本稿では、最初に代謝物と遺伝毒性試験に関するミニレビューを行い、次に代謝物の遺伝毒性の評価方法の実際と課題について述べ、最後に医薬候補品の代謝物の遺伝毒性を評価するストラテジーについて筆者の考えを述べる。

1. 薬物代謝物

1.1 医薬品開発における代謝物の意味

代謝物は、薬物代謝酵素によって親化合物から生成され(薬物代謝)、ヒトでも実験動物でも見出される。代謝物の生成は医薬品としての特性を付与し、医薬品の効能・効果に多かれ少なかれ寄与すると同時に、薬効動態や消失に大きく関与し、生体内で多量に生成することも多い。この点が医薬品中に微量に含まれ、メリットがない不純物とは異なる。

1.2 薬物代謝

1.2.1 薬物代謝による化学構造の変化

薬物代謝は一般的には解毒に関わっており、薬物を極性の低い(疎水性の高い)化学構造から極性の高い(親水性の高い)構造へ薬物代謝酵素によって変換し、化合物の水溶性を増加させ、細胞膜透過性を減少させる。これによって、腎への再吸収の抑制や排泄に関わるトランスポーターによる認識が向上し、体外への排泄が促進される。これらの薬物代謝(反応)は第1相及び第2相反応に大別され、多くの薬物代謝酵素が関与している。主として、第1相ではチトクロームP450(CYP)ファミリーに属する酵素によって酸化反応が、第2相では抱合反応が行われる。



第 5 部

代謝物に関する薬物濃度分析と分析法バリデーション

はじめに

生体内に取り込まれた医薬品は第一相反応(酸化還元反応, 加水分解反応)と第二相反応(抱合反応)を受け排泄される。多くの場合, 薬物は代謝反応を受け無毒化されるが, 一部の薬物は代謝的活性化によって薬理作用や毒性が増強し, 発がん, 奇形や肝毒性を誘導することが知られている。このような活性代謝物は投与薬物(未変化体)と物理化学的な特性が異なり, その活性の程度は種差, 性差, 個体差等さまざまな要因により変化することから, 医薬品開発において投与薬物と同様に代謝物の薬効・安全性を評価することは非常に重要である。2008年に米国食品医薬品局(Food and Drug Administration, FDA)からMIST(Metabolites in Safety Testing)ガイドンス¹⁾が, 続いて日米EU医薬品規制調和国際会議(International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH)からもガイドラインが発行され^{2,3)}, 代謝物の安全性試験実施に関する基本的な考え方が公開された。これらの指針によれば, ヒトにおける代謝物の曝露量がある一定以上(投与薬物または総曝露量に対する割合及び動物の曝露量との比較)であった場合, このような代謝物については非臨床での特徴付けが必要となり, 代謝物の非臨床安全性評価が十分に評価されていなければ, 追加で安全性試験を実施することになる。ヒトにおける代謝物の同定はもちろん, 投与薬物と代謝物の量的な関係性を把握しておくことが重要であるといえる。

投与された薬物(代謝物を含む)は, 血液を介して標的臓器に運ばれ, 薬効や毒性の発現を引き起こすため, 薬物の体内動態評価に関するデータは医薬品開発において非常に有意義なものとなる。それゆえ, 体内動態と薬効を関連付けるファーマコキネティクス, 体内動態と毒性を関連付けるトキシコキネティクスのデータを取得することが求められる。なお, 医薬品の安全性評価において重要となるトキシコキネティクスに関するデータは, 臨床上の安全性との関連評価や, 関連する非臨床毒性試験の計画にも役立てられ, 1994年に発行されたICHガイドンスでその取得の必要性について言及された^{4,5)}。

投与薬物やその代謝物の生体試料中(特に血液, 血漿または血清)濃度は, 薬物動態評価の原データとなることから, 濃度分析には特異的で精確(精密で正確)な方法を用いる必要があるといえる。一般的に, 薬物濃度分析には, 液体クロマトグラフィー(Liquid Chromatography, LC)やガスクロマトグラフィー(Gas Chromatography, GC)等のクロマトグラフ法や酵素免疫測定法等のリガンド結合法が用いられる。最近では, LCまたはGCに質量分析法(Mass



第 6 部

ヒトと動物で異なる代謝物プロファイルと
毒性予測・評価方法

はじめに

薬物動態とは、投与された薬物が吸収され、体内に分布して作用部位に到達し、また代謝されて代謝物として、あるいは未変化体として体外へ排泄される全過程を一括したものと定義される¹⁾。医薬品開発の際、薬物動態はヒトにおいても実験動物においても詳細に検討されるべきであると考えられている。その理由は、薬物動態が医薬品の薬効や毒性発現と密接に関連しているからである。例えば試験管内での実験で強い薬理活性を示した被験物質が、動物に投与した場合には全く薬効を示さない場合があり、この原因は、消化管からほとんど吸収されなかったために薬効発現に十分な体内濃度(曝露)が得られなかったためか、あるいは小腸や肝臓での代謝を受けて薬理活性を失ってしまったかのどちらかであることが多い。逆に頻度は高くはないものの、試験管の中の実験では薬効が無かったのに、動物に投与したら極めて強い薬効を示す薬物が見出されることもあり、意図せずしてプロドラッグが開発される場合もある。その歴史的な例はサルファ剤であり、親化合物のプロントジールが代謝によって抗菌作用を有するスルファニルアミドに変化したことの発見が、その後の一群のサルファ剤開発の端緒となっている。最近の例では、抗血小板薬として心血管系イベント発症後の予防に使用されているチクロピジンやクロピドグレルが挙げられる。この2つの薬物はCytochromeP450(P450)により活性化されるプロドラッグであることが開発の当初から知られていたが、その薬理活性代謝物の化学構造は比較的最近になって報告されており^{2,3)}、長い間活性代謝物が不明のまま医療の現場で用いられてきた。

薬効と同様に、体内曝露が低いために生物学的効果が得られないことは毒性に対しても当てはまる。吸収されないものは毒性もなく(消化管表面の直接刺激による毒性を除く)、体内曝露が高くなるほど毒性も強くなると考えてよい。これに加えて毒性を考察する場合には、毒性を有する代謝物(その多くは化学的に反応性の高い代謝物)の生成を調べることも重要であり、これらの存在量と時間的経過を詳細に調べる必要がある。薬の体内濃度あるいはそれと平衡関係にある血中濃度(特に蛋白結合していない遊離型薬物濃度)を知ることができれば、ある数式モデルを構築し、理論的に薬効・毒性を計算することが可能である。現在では吸収、分布、代謝及び排泄の過程を数式で表現することにより、薬の投与量がわかれば血中濃度さらには薬効・毒性が、ある程度計算できるようになってきている。これらはPK/PDモデリング(Pharmacokinetics/Pharmacodynamics Modeling, PK/PD Modeling)あるいはTK/TDモデリ



第 7 部

CTD申請を見据えた代謝物に関する
各開発段階で取得するデータと記載方法
～薬事戦略を見据えた具体的な実施時期や順序～

はじめに

Common Technical Document(CTD)は、1995年に開催されたInternational Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) 3で承認申請書作成についてGlobal Dossier/Core Dossierの概念が提唱され、企業側のFeasibility Studyで検討された後、1997年にICH M4トピックとしてICH 4で採択された。このトピックは、新薬承認申請資料の国際調和を図るために2000年11月に米国サンディエゴで開催されたICH 5でStep 4に到達した。その後、日米EU3極のCTDガイドライン「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」¹⁾(医薬審発第899号 2001(平成13)年6月21日)として批准され、以降数回の一部改正²⁻⁴⁾を経ている。このガイドラインは、当局に提出する承認申請のためのCTD中での配列に関して合意された様式を示すものであり、どのような試験が要求されるかを示すものではない。CTDの趣旨、適用範囲等全般については「医薬品製造販売指針2012」((株)じほう)⁵⁾にまとめて示されている。

本稿では、前半で代謝物に関するCTDの具体的記載方法を述べ、後半では医薬品開発の各段階で代謝物に関するどのような情報・データを取得することが、効率的な医薬品開発につながるか考察する。

1. CTD 記載方法

1.1 記載場所

CTDは5つの部(モジュール)で構成されている。

第1部(モジュール1)：申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

第2部(モジュール2)：CTDの概要(サマリー)

第3部(モジュール3)：品質に関する文書

第4部(モジュール4)：非臨床試験報告書

第5部(モジュール5)：臨床試験報告書

代謝物に関しては、主にモジュール2に記載し、記載内容の根拠となる試験報告書や参考文献はモジュール4に、ヒト肝細胞や肝ミクロソーム等のヒト生体試料を用いた試験報告書や参考文献はモジュール5に添付する。



第 8 部

薬物代謝における照会事項と再照会・追加調査を
防ぐための上手な回答方法

1. 薬物動態試験における周辺環境と規制当局の考え方

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、日米欧州の医薬品規制調和国際会議(ICH)が組織され、新医薬品の承認申請資料の調和のための多くの活動が行われている¹⁾。その中でも、承認審査資料の国際的なハーモナイゼーション推進の目的で導入された「コモン・テクニカル・ドキュメント(国際共通化資料)」(以下「CTD」)は、単に承認申請書に添付すべき資料の作成要領を定めたものに留まらず、吸収、分布、代謝、排泄に関する薬物動態の項目については、その記載方法を大きく変更させる結果となった。それに伴い、薬物動態の概念はヒトの成績を中心に考えるようになり、多くのガイドラインも発出された。しかし、各国での医薬品の開発環境(治験システム、承認制度、医療保険制度等)も同一ではなく、地域別に発出されるガイドラインもその詳細では異なる点も多くある。特に薬物動態試験は、それぞれの地域で成熟してきた背景が異なることから、各地域における審査側から発出される照会事項もそれぞれの対応が必要となる場合がある。近年、ICHも多様化する課題が増加する中、日米欧州3極からグローバルなものへと変化し、世界的な協力体制へと変革することとなった²⁾。このICHリフォームは単に加盟国拡大という枠組みではなく、最先端の科学技術を見据えたトピックス採用によるICHの再活性化を目指している。それに伴い、薬物動態試験の考え方や役割も多様化しており、かつ急速に発展している。第8部では、医薬品評価科学の中の薬物動態試験に関するICHを中心とした周辺環境の変化と規制当局の考え方を解説する。

1.1 薬物動態試験のガイドライン発出とCTD記載方法

新有効成分含有医薬品(バイオテクノロジー応用医薬品を含む)の承認申請のために規制当局に提出される承認申請文書は、ICHにより日米欧州の3地域間でその構成に関する調和がなされ、申請資料の配列ならびにサマリー及び表作成の詳細が決定された。これにより、各地域で独自に対応していた様式がほぼ統一されたことから、文章編集に要する時間及び資源を著しく軽減することが可能となった。また、CTDが導入される以前は、欧米と日本での承認に必

注) 本邦で発出されたガイドラインは「表2 薬物動態試験に関わるガイドライン(案を含む)」に示した。