

【ディスカッションテーマ1】

核酸医薬品開発における非臨床薬物動態評価に関する分布・代謝・薬物相互作用を評価する際の留意点

【概要】

アンチセンス医薬及び small interfering RNA (siRNA) 医薬に代表される核酸医薬品は、標的組織の細胞内へ到達して機能を発揮することから、その有効性及び安全性を適切に評価・担保するためには、薬物動態特性を十分に理解し、その特性に即した非臨床薬物動態評価を行うことが重要である。近年、核酸医薬の開発に関しては、米国食品医薬品局 (FDA) によるオリゴヌクレオチド治療薬の臨床薬理に関するガイダンス（2024年）¹ や、厚生労働省による非臨床安全性評価に関するガイドライン（2020年）²が公表され、この領域における医薬品開発の基本的な考え方は整理されつつある。一方で、核酸医薬品の非臨床薬物動態に焦点を当てて体系的に整理した規制文書は限られており、実務上は低分子医薬品を主対象とした既存のガイダンスやガイドライン³⁻⁷を参照しながら評価方針が検討されているのが現状である。その結果、非臨床薬物動態評価において、低分子医薬品と同様の枠組みが踏襲されているケースが少なくない。

一方で、核酸医薬品は、低分子医薬品や抗体医薬品とは異なる薬物動態特性を示すことが知られている^{11,12}。核酸医薬品は分子量が大きく膜透過性が低いため、受動拡散による細胞内移行は困難であり、主としてエンドサイトーシス等を介して細胞内に取り込まれると考えられているが、その詳細なメカニズムには未解明な点も多い。また、肝臓や腎臓などの有窓性毛細血管を有する組織に分布しやすく、血中からは比較的速やかに消失する一方で、組織内では長い半減期を示すことが多い。このような特性から、血中濃度推移と薬理作用の発現との間に乖離が生じやすく、血中薬物濃度のみでは薬効や安全性を十分に説明できない場合がある。さらに、核酸医薬品は主にヌクレアーゼにより代謝されることから、一般に代謝の種差は比較的小さいとされており、主要なチトクロム P450 (CYP) や薬物トランスポーターに対する阻害能や基質性が低いため、それらを介した薬物相互作用のリスクも、低分子医薬品と比較して限定的であると考えられている。

このような動態特性を踏まえると、核酸医薬品の非臨床薬物動態評価においては、低分子医薬品で確立してきた評価手法や考え方が必ずしも適切に適用できないという課題がある。組織分布や代謝物の評価においては、核酸医薬品の特性を踏まえた評価系や評価手法の整理が十分とは言えず、また薬物相互作用評価についても、従来の低分子医薬品向けの方法論により適切にリスク評価を行えているかといった点が課題として挙げられる。

本ラウンドテーブル会議のディスカッションテーマ1では、核酸医薬品の非臨床開発における薬物動態評価の中でも、特に分布・代謝及び薬物相互作用に着目し、核酸医薬品に特徴的な動態特性を踏まえた上で現状の課題を整理するとともに、適切な試験系、評価手

法及び評価実施のタイミングについて、多角的な議論を行いたい。以下にディスカッショ
ンテーマ1で議論する分布・代謝及び薬物相互作用に関する背景の詳細を示す。

【必読資料】（事前に内容を理解した上でご参加ください）

- アンチセンス医薬品の薬物動態評価の現状（PMDRS 2021; 52: 150-63、
<https://www.nihs.go.jp/mtgt/pdf/2021-PMDR,52,3,150-163.pdf>）
- 核酸医薬品の薬物動態特性とその評価（PMDRS 2021; 52: 76-84、
<https://www.nihs.go.jp/mtgt/pdf/2021-PMDR,52,2,76-84.pdf>）
- 核酸医薬品における体内動態と DDS（Drug Delivery System 36-1, 2021、
https://www.jstage.jst.go.jp/article/dds/36/1/36_40/_pdf）
- 既承認核酸医薬品の組織分布及び血漿/血清タンパク結合評価に関する調査と考察
(PMDRS 2024; 55: 208-238、<https://www.nihs.go.jp/mtgt/pdf/2024-RS,55,3,208-238.pdf>)
- 米国の核酸医薬品の臨床薬理評価に関するガイダンス（Clinical Pharmacology Considerations for the Development of Oligonucleotide Therapeutics Guidance for Industry、<https://www.fda.gov/media/159414/download>）

【参考資料】

- これまでに承認された核酸医薬品の申請資料概要や審査報告書
- 日米欧のいずれかで承認された核酸医薬品の一覧
(<https://www.nihs.go.jp/mtgt/pdf/section2-1.pdf>、国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部)

ディスカッションテーマ 1-1 :

核酸医薬品の分布・代謝を評価する上で留意すべき点について

核酸医薬品の開発において、蛋白結合率及び血球移行性評価の結果をどのように活用できるでしょうか。

組織分布の推奨される評価方法はあるでしょうか。

核酸医薬品の特徴を踏まえ、代謝物評価の手法として推奨される方法はあるでしょうか。

【背景情報】

核酸医薬品は、低分子医薬品や抗体医薬品とは異なる薬物動態や組織分布のメカニズムを示すことが知られている。特に、核酸医薬品は中分子医薬品であり、細胞膜を受動拡散で通過することができないため、標的細胞への到達にはエンドサイトーシスなどの能動的取り込み機構が関与する^{8,9}。このため、低分子医薬品で一般的に用いられる「フリー濃度理論」（血漿中の非結合型薬物濃度が薬効に直結するという考え方）は、核酸医薬品には必ずしも適用できない可能性が指摘されている。

さらに、核酸医薬品は化学修飾の種類によって血漿蛋白との結合率が大きく異なることが報告されている¹⁰。例えば、ホスホロチオエート（S化）修飾オリゴヌクレオチドは血漿蛋白との結合率が非常に高く、一方でモルフォリノオリゴ（PMO）は低い結合率を示す。血漿蛋白結合率の違いは、薬物の分布、組織移行性、クリアランスに直接影響を及ぼすと考えられる。特に、蛋白結合状態で間質や組織細胞に移行するという説もあり¹⁰、血漿中の総濃度や結合状態を考慮した評価が重要となる。加えて、血球移行性も医薬品の体内動態において重要なパラメータであるものの、文献¹¹で報告されている核酸医薬品の血球移行性は高くない。これらのパラメータは、一般的に薬効又は安全性と薬物濃度の関係性の理解、薬物相互作用リスクの把握、並びに生理学的薬物速度論モデルの構築等に利用される。このような背景から、核酸医薬品の開発において、血漿蛋白結合率及び血球移行性評価の結果をどのように活用するか、それを踏まえて適切な評価タイミング（例：IND前、NDAまで、等）について議論したい。

低分子医薬品の開発においては、薬物の全身分布を把握するために、放射標識体を用いた定量的全身オートラジオグラフィ（QWBA）などの網羅的評価が一般的に実施されている。この手法は、薬物の組織分布を定量的に可視化できる点で有用である。しかし、核酸医薬品の場合、放射性標識の部位や代謝特性に起因して、標識されていない代謝物が生成される可能性があり、QWBAによる評価が必ずしも完全な分布情報を提供できないという課題がある。QWBAによる網羅的な評価が難しい場合に推奨される手法について議論したい。また、組織を限定した評価とした場合にどのような懸念が生じるかを議論したい。加えて、QWBA以外の方法で組織分布を評価する場合、どこまで頑健性のある手法で定量を

すべきか、定量時にはバリデーションが必要か、また実施が必要と結論付ける場合、その評価項目と基準について議論したい。

低分子医薬品では、一般的に放射標識体を用いた網羅的評価により、組織分布のみならず代謝経路を包括的に把握することが可能である。しかし、前述のとおり、核酸医薬品では放射性標識されていない代謝物が生成されることがあり、放射能測定のみでは完全な代謝プロファイルの情報を得ることに限界がある。さらに、低分子医薬品は多様な代謝特性を示し、しばしば種差が認められる一方で、アンチセンスオリゴヌクレオチドは配列によらず、S化オリゴはヌクレアーゼ代謝を受けて短鎖代謝物になることや PMO が極めて代謝安定であることなど、それぞれで代謝特性が類似しており、代謝種差は比較的小さいことが報告されている¹²。以上のような核酸医薬品の特徴を踏まえ、代謝物評価の手法として推奨される方法について議論したい。

ディスカッションテーマ 1-2 :

核酸医薬品の薬物相互作用を評価する上で留意すべき点について

核酸医薬品が薬物動態学的な相互作用を受けるリスクについて、どのように考えますか。

核酸医薬品が薬物代謝酵素を阻害又は誘導するリスク、並びにトランスポーターを阻害するリスクについて、どのように考えますか。

核酸医薬品の化学修飾やドラッグデリバリーシステム（DDS）を踏ました動態特性を考慮した際に、薬物相互作用リスクを適切に評価するための試験系とはどのようなものでしょうか。

【背景情報】

核酸医薬品は、CYP による代謝を受けず、主にエンドヌクレアーゼ及びエキソヌクレアーゼによって代謝されるため、CYP 阻害薬・誘導薬の併用によってその体内動態が影響を受ける可能性は低いと考えられている。加えて、核酸医薬品は、前述のとおり、その細胞内取り込み機構にはエンドサイトーシスが関与していることから、P-gp や BCRP 等の排出トランスポーター、OATP1B1 や OATP1B3 等の肝取り込みトランスポーター、並びに OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2/K 等の腎取り込み／排出トランスポーターの基質とはならず、これら薬物トランスポーターの作用を変調する併用薬が核酸医薬品の体内動態に影響を及ぼす可能性も低い。したがって、核酸医薬品は総じて CYP 酵素や薬物トランスポーターの阻害薬及び誘導薬を介した薬物相互作用のリスクは低いとされており^{12,13}、FDA ガイダンスにおいてもその旨言及されている¹。このような背景を踏まえ、核酸医薬品が薬物動態学的な相互作用を受けるリスクについて議論したい。

一方、未承認薬及び既承認薬のいずれにおいても、核酸医薬品が代謝酵素や薬物トランスポーターの作用に影響を及ぼす可能性を示唆する報告がある。岩崎ら¹²は、2021 年時点で日米欧のいずれかの国・地域で承認されているアンチセンス医薬品 7 品目を対象に薬物相互作用の非臨床試験成績に関する調査研究を報告している。本報告では、既承認アンチセンス医薬品が CYP 誘導作用を持ち得る可能性を積極的に支持する根拠は乏しいと結論しながらも、代謝酵素や薬物トランスポーターに対する阻害作用については、少数の品目で弱いながらも CYP、UGT、OCT1 又は OATP1B1 に対する阻害活性を認めた。しかしながら、特に肝代謝酵素の阻害活性について、阻害活性が確認されたのはいずれも肝ミクロソームを用いた試験系であり、肝細胞を用いた試験系では阻害活性は確認されなかった。本傾向は、未承認のアンチセンスの肝酵素阻害活性を評価した Kazmi らの報告¹⁴と同様であった。二つの評価法間で結果が乖離している理由として、細胞内濃度の不均一性が考えられる。核酸医薬品は、前述のとおりエンドサイトーシスによりエンドソーム内に移行した後、エンドソーム膜を通過して細胞質へと到達するが、膜透過性が低いためエンドソーム

内に滞留する傾向があり¹⁵、代謝酵素近傍濃度は低くなる可能性が考えられる。つまり、肝ミクロソーム試験系は代謝阻害ポテンシャルを検出するには有用であるが、*in vivo* における影響を濃度面から外挿する際には過大評価する懸念があり、肝細胞試験系の方がより *in vivo* に近い状態で評価を実施できる可能性がある。前述した FDA ガイダンス¹では、このような *in vitro* 評価における試験系の違いに起因する代謝阻害活性評価の課題についても言及しているが、どのような試験系を用いるべきかについては言及されていない。さらに、核酸医薬品はその膜透過性の低さから、種々のドラッグデリバリーシステム (DDS) 戦略が採用されており、DDS の構成成分（キャリアや添加剤等）についても薬物相互作用の可能性を考慮する必要があるかもしれない¹⁶。例えば、パチシランは、脂質ナノ粒子 (LNP) にパチシランを内包することによりその膜透過性を高めているが、パチシランの製造販売承認申請データパッケージには、LNP の構成成分である新規脂質添加剤についても CYP 阻害活性評価等の非臨床試験が含まれている¹⁶。

以上の背景から、核酸医薬品が薬物代謝酵素を阻害又は誘導するリスク、並びに薬物トランスポーターを阻害するリスクをどのように捉え、上記リスクを適切に評価するための試験系とはどのようなものかを議論したい。

【参考文献】

1. FDA. Clinical Pharmacology Considerations for the Development of Oligonucleotide Therapeutics (2024 年)
2. 厚生労働省. 核酸医薬品の非臨床安全性評価に関するガイドライン (2020 年 3 月 30 日、薬生薬審発 0330 第 1 号)
3. 厚生労働省. 非臨床薬物動態試験ガイドラインについて (平成 10 年 6 月 26 日、医薬審第 496 号)
4. 厚生省. ICH S3A、トキシコキネティクス（毒性試験における全身的暴露の評価）に関するガイダンスについて (平成 8 年 7 月 2 日 薬審第 443 号)
5. 厚生省. ICH S3B、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)
6. 厚生労働省. ICH M3 (R2) 医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス (平成 22 年 2 月 19 日 薬食審査発 0219 第 4 号)
7. 厚生労働省. ICH S8、医薬品の免疫毒性試験に関するガイドラインについて (平成 18 年 4 月 18 日 薬食審査発第 0418001 号)
8. Giacomini, KM. et al. Membrane transporters in drug development. Nat. Rev. Drug Discov. 2010, 9 (3) , p.215-236
9. Miller, CM. et al. Receptor-Mediated Uptake of Phosphorothioate Antisense Oligonucleotides in Different Cell Types of the Liver. Nucleic Acid Ther. 2018, 28 (3) , p.119-127
10. 今井ら、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 55 (3), 208-238 (2024)
11. Prakash et al., Nucleic Acids Research, 2019, 47, 6029.
12. 岩崎ら、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 52 (3), 150-163 (2021)
13. Takakusa, H. et al. Drug Metabolism and Pharmacokinetics of Antisense Oligonucleotide Therapeutics: Typical Profiles, Evaluation Approaches, and Points to Consider Compared with Small Molecule Drugs. Nucleic Acid Ther. 2023 Apr;33(2):83-94.
14. Kazmi, F. et al. Characterization of the In Vitro Inhibitory Potential of the Oligonucleotide Imetelstat on Human Cytochrome P450 Enzymes with Predictions of In Vivo Drug-Drug Interactions. Drug Metab Dispos. 2019 Jan;47(1):9-14.
15. Liang, XH. et al. TCP1 complex proteins interact with phosphorothioate oligonucleotides and can co-localize in oligonucleotide-induced nuclear bodies in mammalian cells. Nucleic Acids Res. 2014 Jul;42(12):7819-32.
16. オンパットロ点滴静注 2 mg/mL. 申請資料概要 (2019 年 6 月 18 日承認)

以上