

【ディスカッションテーマ 2】

核酸医薬品の開発における臨床薬物動態及び臨床薬理評価

【概要】

核酸医薬品は、1970 年代後半から継続的に創薬研究が行われ、1990 年代後期には最初の核酸医薬品が米国で承認された。その後開発が進み、製造販売承認申請される核酸医薬品の増加に伴い、核酸医薬品の薬物動態・薬力学に関する知見が蓄積してきた。核酸医薬品（アンチセンス、siRNA 等）は、化学的に合成される分子量 6,000～13,000 程度の中分子医薬品であり、その薬物動態特性には、未だ不明な点も残るものの、低分子医薬品や抗体医薬品とも異なる特徴的な薬物動態の特性を有することが報告されている（PMDRS 2021; 52: 76-84）。核酸医薬品の薬物動態は、塩基配列ではなく、主に骨格の化学的性質によって特徴付けられ、特に核酸医薬品の糖の化学的修飾（2'-MOE、2'OMe 等）又は塩基の化学修飾よりも、主鎖中のリン酸架橋における全体的な電荷（ホスホロチオエート結合、モルフォリノ等）の方が薬物動態学的性質に及ぼす影響が大きいという報告もある（Adv Drug Deliv Rev 2015; 87: 46-51）

米国では、核酸医薬品の開発における臨床薬理の評価に際して、QT 延長、免疫原性、肝・腎障害による影響、薬物相互作用の評価に係る留意点を記載したガイダンスが公表されているが（必読資料を参照）、日本ではこれまでに核酸医薬品の臨床薬理評価に関する留意点等に係るガイダンスは策定されていない。

本ラウンドテーブル会議のディスカッションテーマ 2 では、これまでに得られている核酸医薬品の薬物動態特性等に関する知見（必読資料を参照）を踏まえ、核酸医薬品における臨床での薬物動態及び薬力学の評価に際して留意すべき点について、下記のテーマを議論したい。

【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）
- ・ 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 2-1 :

核酸医薬品の薬物動態・薬力学に関する特徴を踏まえ、民族差を検討する上で留意すべき点について

これまでに報告されている核酸医薬品の薬物動態に関する特徴を踏まえ、どのような場合に核酸医薬品の薬物動態に民族差が生じる可能性がありますか。また、これまでに報告されている核酸医薬品の主な作用機序（主に RNA に作用するもの〈アンチセンス、siRNA〉、タンパク質に作用するもの〈アプタマー〉等）を踏まえ、どのような場合に核酸医薬品の薬力学作用に民族差が生じる可能性がありますか。

【背景情報】

核酸医薬品は、開発対象疾患の希少性等から国際共同治験による国際的な開発が進められることが多い。国際共同治験の実施に際しては、治験薬の薬物動態、有効性及び安全性に影響を及ぼしうる内因性及び外因性民族的要因を予め検討することは重要であり、核酸医薬品の特徴を踏まえ、どのような民族的要因が影響する可能性があるかを議論し、核酸医薬品を国際的に開発する上での留意点について理解を深めたい。

【参考資料】

- ・ 「海外で臨床開発が先行した医薬品の国際共同治験開始前の日本人での第Ⅰ相試験の実施に関する基本的考え方について」（令和 5 年 12 月 25 日付け医薬薬審発 1225 第 2 号）
- ・ 「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け 薬食審査発第 0928010 号）

ディスカッションテーマ 2-2 :

核酸医薬品の開発における臨床薬理試験の実施の考え方や臨床薬理の評価において留意すべき点について

2-2-① QT 評価について

これまでに報告されている核酸医薬品の特徴やこれまでに得られている知見を踏まえ、臨床開発時における QT/QTc 間隔延長リスクを評価する上でのどのような点に留意すべきですか。また、どのような評価を実施すべきと考えられますか。

【背景情報】

本邦で公表されている「核酸医薬品の非臨床安全性評価に関するガイドラインについて」（令和 2 年 3 月 30 日付け薬生薬審発 0330 第 1 号）においては「核酸医薬品が、hERG チャンネル等のイオンチャンネルへ作用する可能性は考えにくいことから、hERG 試験等の *in vitro* 評価を実施する意義は低い。」とされている。2023 年までに米国又は欧州で承認された核酸医薬品を対象とした催不整脈作用のリスクの調査では、核酸医薬品の QT/QTc 間隔延長のリスクは報告されていない（Clin Pharmacol Ther 2024; 116: 96-105）。一方で、米国の核酸医薬品の開発における臨床薬理の評価に関するガイダンスでは、これまでに開発された核酸医薬品の QT/QTc 評価試験では QT 間隔の延長リスクは観察されていないものの、利用可能な臨床経験は限定的であり、特定のタイプの核酸医薬品（例えば、化学修飾又は DDS 戦略に基づく）の催不整脈作用の可能性に関する全体的な結論を裏付けるには十分ではなく、新規核酸医薬品では、QT/QTc 間隔に対する適切な評価を含めるべきであるという旨が記載されている。なお、RMP の重要な潜在的リスクとして QT 延長が設定された核酸医薬品の事例として、ヌシネルセンナトリウム（販売名：スピラザ髄注 12 mg 他）があり、QT 延長リスク評価を目的とした試験ではないため結果の解釈には限界があるものの、第 III 相試験においてシャム処置群と比較して、実薬群で QTcF 間隔の絶対値が 500 ms を超えた患者及びベースラインからの QTcF 間隔変化量が 60 ms を超えた患者が多く認められた。

以上の関連ガイドラインやガイダンスの状況、並びに核酸医薬品の特徴を踏まえ、本邦での核酸医薬品の開発にあたり、QT/QTc 間隔延長リスクを評価する上での留意点やどのような QT 評価を実施すべきと考えられるか議論することは有用であると考えられる。

2-2-② 臨床 DDI の評価について

これまでに報告されている核酸医薬品の特徴を踏まえ、核酸医薬品の薬物相互作用のリスクを評価する上でのどのような点に留意すべきですか。また、どのような評価を実施すべきと考えられますか。以下の観点を参考に、検討してください。

- ・ 以下の米国の核酸医薬品の開発における臨床薬理の評価に関するガイダンスにおける薬物相互作用の評価に係る考え方について、どのように考えますか。
- ・ 仮に、*in vitro* 試験で CYP やトランスポーターの阻害作用が認められた場合、臨床 DDI 試験の実施要否を判断する科学的基準について、どのように考えますか。

（例えば、核酸医薬品は低分子医薬品と比べて膜透過性が低く、受動拡散ではなくエンドサイトーシスにより細胞内へ取り込まれることから、主にエンドソームやリソソーム内に局在し（Nucleic Acids Research, 2014 42(12):7819-32）、低分子医薬品と比較して、細胞質内の薬物濃度は抑えられることから、低分子医薬品のように血漿中 unbound 濃度≒肝ミクロソーム近傍濃度という仮定は成り立たない可能性も考えられますが、臨床 DDI 試験の実施要否を判断する上で、タンパク非結合型分率を用いた従来の基準をどのように考慮する必要がありますか）。

- ・ その他、核酸医薬品の特徴を踏まえ、一般的な CYP や薬物トランスポーターを介した DDI 以外に、どのような DDI が生じる可能性が考えられますか。また、その可能性に対して、どのような検討が有用と考えられますか。

【背景情報】

低分子医薬品における薬物動態学的相互作用については、「薬物相互作用試験に関するガイドラインについて」（令和 6 年 11 月 27 日付け医薬審発 1127 第 2 号、ICH M12 ガイドライン）にて纏められているが、当該ガイドラインは、核酸医薬品を含む新規のモダリティについては適用範囲外とされている。

米国の核酸医薬品の開発における臨床薬理の評価に関するガイダンスでは、核酸医薬品は CYP や薬物トランスポーターの阻害薬や誘導薬の影響は受けにくいと考えられる旨が記載されている。一方で、核酸医薬品が CYP や薬物トランスポーターを阻害又は誘導する可能性については、現状そのリスクは低いと考えるものの、現時点で特定のタイプの核酸医薬品（例えば、化学修飾又は DDS 戦略に基づく）に対する全体的な推奨は提供できず、*in vitro* での DDI 評価が行われない場合には、その妥当性を示さなければならない旨が記載されている。また、核酸医薬品の薬理作用が他の薬物（例えば、作用機序が共通している薬物）の薬理作用により変化する場合等には、薬力学的相互作用を示すことがあるため、個別の品目ごとに薬力学的薬物相互作用の評価について当局と相談することが望ましい旨が記載されている。

本邦での核酸医薬品の開発にあたり、FDA が発出しているガイダンスをどのように考えるか。また、その他に核酸医薬品における薬物相互作用の評価に際して特に留意すべき点について議論を行っておくことは有用であると考えられる。

2-2-③ 肝・腎機能障害による影響の評価について

これまでに報告されている核酸医薬品の特徴や米国の核酸医薬品の開発における臨床薬理の評価に関するガイダンスの考え方を参考に、肝・腎機能障害者における核酸医薬品の PK・PD・安全性を評価する上でどのような点に留意すべきと考えられますか、また、どのような評価を実施すべきと考えられますか。以下の観点を参考に、検討してください。

- ・ 以下の米国の核酸医薬品の開発における臨床薬理の評価に関するガイダンスにおける肝・腎機能障害者での核酸医薬品の PK・PD・安全性の評価に係る考え方について、どのように考えますか。
- ・ 核酸医薬品の作用機序によっては、開発対象集団以外の健康な集団に対しては臨床試験を実施できないケースも考えられます。従来の肝機能障害者又は腎機能障害者を対象とした臨床薬理試験が実施できない場合等、開発対象患者を対象とした第 III 相試験等の成績を活用した PPKPD 解析を活用し、肝・腎機能障害による核酸医薬品の PK や PD に対する影響を代替的に評価することは可能と考えられますか。また、当該評価を行う場合には、どのような点に留意する必要があると考えますか。
- ・ 核酸医薬品の開発対象疾患は希少疾患であるケースも多いと考えられます。従来の肝機能障害者又は腎機能障害者を対象とした臨床薬理試験が実施できず、開発対象患者を対象とした第 III 相試験等の成績を活用した PPKPD 解析を活用した評価を行う場合、特に肝・腎障害の重症度の大きい患者の情報は不足すると想定されますが、当該情報不足をどのように補うことが可能か、また医療現場にはどのように情報提供することが適当と考えられますか。

【背景情報】

米国の核酸医薬品の開発における臨床薬理の評価に関するガイダンスでは、肝・腎機能障害者での核酸医薬品の PK・PD・安全性を評価する上で、主に以下の点について言及している。

- ・ 核酸医薬品が主として腎臓から排泄されない場合、又は肝臓を標的としない場合には、後期臨床試験には通常、肝機能又は腎機能の全範囲にわたる患者を含めるべき。
- ・ 核酸医薬品が実質的に腎臓から排泄される場合（30%以上が未変化体として尿中に排泄される場合）、腎機能障害の影響をさらに特徴づけることが推奨される。腎機能障害者を対象とした臨床薬理試験を実施する場合は、PD を適切に特徴づけることができるように、本試験の追跡調査期間を十分に長くすべきである。
- ・ 核酸医薬品の PD 標的が肝臓にある場合、又は肝臓を積極的に標的とする場合には、治験依頼者は肝障害の影響の特徴を明らかにすることを考慮すべきである。
- ・ 臓器機能の変化は、PK 変化を反映しない PD 変化をもたらす可能性があるため、治験依頼者は、適切かつ実行可能な場合には PD 評価を実施すべきである。

本邦での核酸医薬品の開発にあたり、上記の FDA ガイダンスをどのように考えるか。また、その他に肝・腎機能障害による核酸医薬品の PK や PD への影響の評価に際して特に留意すべき点について議論を行っておくことは有用であると考えられる。

以上