

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

第4回 臨床薬理ラウンドテーブル会議

2026年2月3日

【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

Discussion point

① 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。

蛋白結合率及び血球移行性は一般的に以下の用途等に用いられる。

核酸医薬品における上記結果の活用方法、並びに上記を踏まえた試験の適切な実施タイミングを議論してください。

- 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
- 生理学的薬物速度論モデルの構築

低分子医薬

- 血漿中のタンパクに結合していない遊離型薬物が薬効に寄与すると考えられている
- 遊離型薬物が組織に移行し、代謝や排泄を受ける
- 超遠心、平衡透析、限外ろ過などで結合/遊離型薬物を分離し、血漿タンパク結合率を算出
- 薬物の脂溶性や構造によって、タンパク結合率が変わる
- 数理モデル解析にはフリー濃度が重要

核酸医薬

- 化学修飾タイプによってタンパク結合が変わる
- Sオリゴは高タンパク結合、PMO(モルフォリノ核酸)は低結合
- 高いタンパク結合によって、腎排泄を受けにくくなり、組織分布が促進される
- タンパクと結合した状態で間質や組織細胞に移行するとの説もあり、低分子のフリー濃度理論が当てはまらない可能性がある

Prakash et al., Nucleic Acids Research, 2019, 47, 6029.

参加者からの主な意見

<蛋白結合率及び血球移行性の評価について>

[IND前の評価の必要性について]

- 核酸医薬品は、低分子医薬品と比較して、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に取りこまれ、主にエンドソームやリソソーム内に局在し、細胞質内の薬物濃度は抑えられる。そのため、低分子医薬品のように全身曝露の安全性をフリー体理論(血中unbound濃度 \div 組織中濃度)で考えることができない(血中濃度から考察することになる)。
- したがって、低分子医薬品のようにICH M3(R1)に則って、IND前などの早期から蛋白結合率及び血球移行性のデータを取得する必要性は乏しいかもしれない(測定のタイミングは目的に合わせて実施し、申請時までには取得することも可能と考えられる)。

[蛋白結合率等の情報の利用目的]

- 腎排泄の受けやすさや、組織分布に関する参考情報となる。
- 薬物トランスポーターに対する阻害作用等のDDIのリスクを考えるとフリー体濃度の情報は必要か。ただし、組織中のフリー体を予測できるパラメーターにはならないことに留意する必要がある。

[その他]

- 新規修飾の核酸医薬品の場合は、先行品と類似の動態を示すとしても、詳細なプロファイルを評価した方がよい。
- 現在は(種差の有無を含め)データの収集段階であり、さらにデータを蓄積し改めて考察する必要がある。
- 核酸医薬品の場合は、タンパク結合率の数値ではなく、結合の性質(強さ)の理解も大切。

【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

Discussion point

② 各分析方法の以下の特徴を踏まえ、組織分布をどのように評価すべきでしょうか。

分析法	Pros	Cons
定量的全身オートラジオグラフィ (QWBA)	<ul style="list-style-type: none"> 全身の分布情報を取得可能 前処理が簡便 	<ul style="list-style-type: none"> 一部の代謝物は検出できない可能性がある 標識体合成が必要 合成難易度が低分子より高い
液体シンチレーションカウンター	<ul style="list-style-type: none"> 前処理が簡便 	<ul style="list-style-type: none"> 同上 採材した臓器・組織の情報のみ
酵素結合オリゴ吸着測定法	<ul style="list-style-type: none"> 高感度 標識が不要 	<ul style="list-style-type: none"> 未変化体と代謝物の分離が不十分な場合がある 採材臓器・組織の情報のみ 定量法構築に時間がかかる 前処理が煩雑
キャピラリーゲル電気泳動-UV法	<ul style="list-style-type: none"> 未変化体と代謝物との分離が可能 標識が不要 	<ul style="list-style-type: none"> 採材臓器・組織の情報のみ 前処理が煩雑、最適化が必要 定量法構築に時間がかかる

例えば、QWBAによる網羅的な評価が難しい場合、どのような手法で評価できるか？
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？ 定量法の頑健性の担保は？

参加者からの主な意見

<組織分布をどのように評価すべきか>

- 以下の点を踏まえると、放射標識した全身の組織分布の評価は必須ではなく、目的臓器(ターゲット部位、肝臓、腎臓、毒性所見が認められた又は懸念される組織)に限定して、通常のPK測定法に基づいて評価するのみでも許容できる可能性がある。
 - 核酸医薬品は主にヌクレアーゼで末端や中間から代謝(切断)されるため、QWBAでは標識位置で検出する核酸部位が異なり網羅性に欠ける。
 - これまでの主な化学修飾の核酸医薬品では、主に肝臓、腎臓に分布することが知られていること。
- ただし、新規修飾の核酸医薬品の場合には、これまでの核酸医薬品と分布が異なる可能性もあるので、放射標識の全身組織分布試験(QWBA)を実施する意義はある。また、組織分布のデータを引き続き収集・蓄積した上で、改めて考察する必要はある。

【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

Discussion point

- ③ 核酸医薬品の特徴(以下参照)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。
- 全身に存在するヌクレアーゼによって切断される。
 - 修飾によってある程度切断パターンが想定される。

参加者からの主な意見

<代謝物評価の手法として推奨される方法はあるあるか>

- 放射標識体を用いた評価では、一部の代謝物は評価できない可能性があり、放射標識体を用いた評価には限界がある。
- *In vitro*での評価には限界があるため(外挿性に疑問)、*in vivo*で代謝プロファイルを確認することが重要。
 - *In vivo*のサンプルを用いて、構造等から代謝物の構造を想定し、代謝物検索を行い、MSで概量評価する。
- 存在比の多い代謝物は薬効活性も評価した方が良い。
- 種差を見る観点、安定性を見る観点から、*in vitro*でヒトの代謝物のデータを評価しておくことは有用。

【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

Discussion point

- ④ 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？
- 核酸医薬品は通常、CYPやUGTによる代謝を受けず、主にヌクレアーゼによって代謝される。
 - 核酸医薬品の細胞内取り込み機構はエンドサイトーシスが関与しており、核酸医薬品は各種の細胞取り込み・排出トランスポーターの基質とはならない。

既承認アンチセンスの *in vitro* トランスポーター基質性評価

既承認ASO	核酸タイプ	薬物トランスポーター基質性
Mipomersen	Sオリゴ (MOE Gapmer)	基質でない
Eteplirsen	モルフォリノオリゴ	基質でない
Nusinersen	Sオリゴ (MOE全修飾)	基質でない
Inotersen	Sオリゴ (MOE Gapmer)	基質でない
Volanesorsen	Sオリゴ (MOE Gapmer)	基質でない
Golodirsen	モルフォリノオリゴ	基質でない
Viltolarsen	モルフォリノオリゴ	基質でない

引用元: 岩崎ら, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス(PMDRS), 2021 52(3):150-163.

【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

Discussion point

⑤ 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？

- 2021年時点の既承認アンチセンスでは、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が、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。
- 肝代謝酵素の阻害活性が認められたのはいずれも、ヒト肝ミクロソームを用いた試験系であった。

既承認アンチセンス(ASO)の代謝酵素及びトランスポーター阻害評価

既承認ASO	代謝阻害			トランスポーター阻害	
	評価系	評価濃度	評価結果	評価濃度	評価結果
Mipomersen	ヒト肝細胞	8-800 µg/mL	阻害無し	≤100 µmol/L	阻害無し
Eteplirsen	ヒト肝ミクロソーム	≤10.65 mg/mL	Ki: 0.553-7.58 mg/mL	-	弱いOCT1, OATP1B1 阻害
Nusinersen	ヒト肝細胞	-	阻害無し	-	阻害無し
Inotersen	ヒト肝細胞	≤100 µmol/L	阻害無し	≤100 µmol/L	阻害無し
Volanesorsen	ヒト肝細胞	≤100 µmol/L	阻害無し	1.6 µmol/L	阻害無し
Golodirsen	ヒト肝ミクロソーム	≤6.25 µmol/L	阻害無し	≤1 mg/L	IC ₅₀ : ≥1 mg/mL
Viltolarsen	ヒト肝ミクロソーム	≤3000 µmol/L	Ki: 661, 1090 µmol/L (CYP1A2, 3A4) Ki: 642 µmol/L (UGT1A1)	≤3000 µmol/L	IC ₅₀ : 1970 µmol/L (BCRP) IC ₅₀ : 485, 448, 176 µmol/L (OATP1B1, 1B3, OAT3)

【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

Discussion point

- ⑥ 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)を踏まえ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？
- パチシランの承認申請パッケージには、脂質ナノ粒子(LNP)の構成成分である新規脂質添加剤(Dlin-MC3-DMA及びPEG₂₀₀₀-C-DMG)のCYP阻害活性評価等の非臨床試験が含まれていた。
 - 核酸医薬品は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る。

引用元: Liang et al., Nucleic Acids Research, 2014 42(12):7819–7832.

参加者からの主な意見

<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>

- 核酸医薬品の主な代謝酵素であるヌクレアーゼに対して、影響を及ぼす医薬品はこれまでに報告されていない。
→ 現時点では相互作用を受けるリスクは低いと考えられるが、今後の評価、情報の蓄積が必要。
- 現時点でDDIの報告はないものの、GalNAc等のリガンド部分がDDIに関与する可能性はある。

<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>

- CYPとトランスポーターの阻害作用又は誘導作用については、明確にリスクがないとまでは言えないため、現時点では *in vitro* DDIの評価は推奨されそう。
- ただし、既知の化学修飾(2'-MOE等)を有する核酸医薬品は、これまでの報告からDDIリスクは高くないため、既知の化学修飾の核酸医薬品の場合は *in vitro* DDI試験を実施しないことも視野に入る。

<薬物相互作用リスクを適切に評価するための試験系について>

- 肝細胞を用いた評価であれば、細胞内取り込みも含めたDDI評価となることが利点。一方で、細胞内取り込みも含めた評価とするための適切なインキュベーション時間については未だ議論がつくされていない。
- DDSを担うリガンドを含めたインタクトの核酸医薬品の状態での評価が適していると考えられる。
- DDS担体の構成成分や化学修飾に新規のものがある場合は、DDIを評価すべき。ただし、新規のDDS担体リガンド単体でのDDI評価の必要性は高くはないと考えられるが、個々のプロファイルに応じて検討する必要がある。
- 核酸医薬品のDDIの試験系についても、引き続きデータの蓄積及び検討が望まれる。