

# 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

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 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

### ①民族差について

#### Discussion point

- 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、薬物動態の民族差を検討する上で、留意すべき点がありますか？

(主な化学修飾の核酸医薬品の薬物動態学的特徴)

- S化オリゴ核酸：全身に存在するヌクレアーゼにより加水分解
- モルフォリノオリゴ核酸：代謝に安定であり、未変化体として主に尿中に排泄される
- GalNAc修飾 核酸：ASGPR（アジアロ糖タンパク受容体）により肝臓に選択的に分布

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](https://www.jstage.jst.go.jp/article/dds/36/1/36_40/pdf))

- これまでに報告されている核酸医薬品の主な作用機序を踏まえ、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？
  - 主にRNAに作用〈アンチセンス、siRNA〉
  - タンパク質に作用〈アプタマー〉等

## 参加者からの主な意見

### <民族差について>

#### [PK]

- 承認品目の状況を見ると、体重によるPKの民族差の影響が出やすいが、一方で臨床的に意義のある変化は少ない。
- 投与対象が成人とは限らない。小児患者への使用を踏まえた用量設定が必要。なお、対象が小児の場合は日本人と外国人で体重の民族差はあまりなさそう。
- 既知の主な化学修飾(S化オリゴ、モルフォリノ等)の核酸医薬品における主な消失経路(ヌクレアーゼによる加水分解、腎排泄)を踏まえると、消失経路の観点からはPKの民族差が生じる懸念は低いのでは。
- GalNAc修飾体について、日本人で曝露量が高かったという経験はあるものの、アジアロ糖タンパク質受容体の発現量に民族差は報告されていない。また、キャパシティも大きいため、GalNAcを介したDDSの観点では、PKの民族差が有効性や安全性に及ぼす影響は大きくないと思われる。
- 新規のDDS技術の場合、DDSの標的となる分子の遺伝子多型に注意が必要。

#### [PD]

- 医薬品の標的遺伝子に多型がある場合は注意が必要。

#### [その他]

- 薬理作用の観点から、健康な集団に対して臨床試験ができない場合、核酸医薬品は希少疾患を標的とすることが多いことから、症例数が少ない患者のデータで、民族差を評価せざるを得ないケースが想定され、結果解釈には限界もあると想定される。
- 民族差を評価する第I相試験を実施する場合、核酸の特徴を考えると、PKの評価のみでは不十分。PDも評価すべき。

## 【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

### ②QT評価について

#### 背景

- 「核酸医薬品の非臨床安全性評価に関するガイドライン」では、「核酸医薬品が、hERGチャネル等のイオンチャネルへ作用する可能性は考えにくい。」旨を言及。
- 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。しかし、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、核酸医薬品の利用可能な臨床経験は限定的であり、催不整脈作用の可能性に関する結論を裏付けるには十分ではない旨を言及。  
→ 評価の考え方が定まっておらず、個々の医薬品毎に個別に検討。

#### Discussion point

- 核酸医薬品の開発にあたりQT/QTc間隔延長リスクをどのような粒度でどのように評価すべきと考えられますか。また、評価する上でのどのような点に留意すべきですか。

## 参加者からの主な意見

### <QTについて>

#### [全体的なQTリスクについて]

- オリゴヌクレオチド自体には(hERG阻害による)QT延長リスクは低そう。化学修飾が同一である薬剤の情報を参照する等、一定の論拠を示せば、QT評価の必然性は高くないかもしれない。
- 一方で、核酸医薬品は人工核酸なので、化学構造が異なる点や化学修飾が付加されている点も無視はできないため、現時点でQT評価が不要とまでは言えない。

#### [E14ベースの評価の必要性]

- E14ベースの評価が必須とまではしなくてもよさそう。ただし、特に類似の化学修飾や化学構造の核酸医薬品の情報がない場合には、慎重にQT評価を行うことが重要(骨格由来の可能性もあるため)。
- TQT試験を実施しない場合でも、Ph1データでのConcentration –QT解析での探索的な確認や、Ph3でのECG評価は有用と考えられる。ただし、PDがPKに遅れる(ヒステリシスがある)ケースがあるため、単純なConcentration – QT解析では評価できない可能性があることに留意する必要がある。また、ヌクレアーゼによる代謝分解物の影響についても考慮する必要がある。
- 核酸医薬品は、投与間隔が長い場合が多い。ヒステリシスが生じる可能性もあるため、ヒステリシスを考慮し長期間のQT評価を行うべきではないか。

#### [PDによるQT延長]

- 心拍数に影響を与えるような核酸医薬品については、特に留意する必要がある。

## 【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

## ③DDI評価について

## 背景

- これまでの核酸医薬品においてCYPや薬物トランスポーターに対する阻害能、誘導能及び基質性は低いことが報告されている。
- しかし、米国の核酸医薬品のガイダンスでは、現状、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リスクは低いと考えるものの、現時点で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等を言及。

## Discussion point

薬物相互作用(DDI)リスクを評価する上で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。

- 上記を含む米国のガイダンスにおけるDDI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。
- その他、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。

## 参加者からの主な意見

### <DDIについて>

#### [PK関連のDDI]

- 低分子医薬品と比較して、P450やトランスポーターを介した直接的なDDIが生じるリスクは低そう。
- GalNAc修飾体の核酸同士を併用した際にASGPR(アシアロ糖タンパク受容体)を介したDDI、核酸医薬品同士を併用時のヌクレアーゼを介したDDIは起こりうるのか？
  - 仮にDDIが生じる場合は、核酸医薬品は投与間隔が長いため、投与タイミングをずらすというのも一案と考えられる。
- コレステロールを修飾したものでは、コレステロールのCYP代謝を介したDDIも想定されるか。

#### [PD関連のDDI]

- 作用機序の観点から懸念が想定される場合は、PD関連のDDIに注意する必要がある。
  - 例えば、サイトカイン等の炎症や免疫細胞活性化に関わるタンパク質に対して作用する場合、下流のsignaling pathwayも考慮する必要あり。
  - 例えば、核酸医薬が血液凝固時間に影響する場合、血液凝固に作用する薬剤と併用するとDDIが生じる可能性がある。
  - ギボシランナトリウムでは、ヘム合成経路の抑制に伴うCYPの活性低下が認められたとの報告がある。

#### [臨床DDI試験の実施要否を判断する科学的基準]

- まずは、*in vivo*の状況を反映できるような*in vitro*の試験系が必要。現状は、 $IC_{50}$ と臨床濃度を比較して、臨床DDI試験の実施要否を検討せざるを得ないか。

#### [その他]

- 低分子はMSPKモデルやPBPKモデル等が活用される場合があるが、核酸医薬品では細胞内挙動・動態も含めた評価が必要と考えられる。

## 【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

### ④肝・腎機能障害について

#### Discussion point

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のどのような点に留意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。

- 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り、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場合、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。
- 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と考えられますか、また医療現場にはどのように情報提供することが適切と考えられますか。

## 参加者からの主な意見

### <肝・腎機能障害について>

#### [全体]

- 組織内濃度が重要となるため、PKだけでなく、PDも評価した方が良い。
- Ph1の肝腎機能障害試験が実施できない場合はPPK(/PD)で評価せざるを得ない。ただし、可能な限り第III相試験等の患者試験で肝・腎機能障害患者の組入れを試みる。  
→ 十分な組み入れができなかった重症度(特に重度)については、添付文書で投与経験がない等の注意喚起を考慮する。
- 類似の化学修飾や化学構造の核酸医薬品の情報(共通のプラットフォームを有する既存薬の情報を含む)を活用できる可能性もあるが、外挿可能性の担保に課題がありそう。

#### [肝機能障害]

- 肝機能障害患者でのASGPR(アジアロ糖タンパク受容体)発現量について、アムヴトラ皮下注では、肝機能正常者と肝機能障害患者で正常の範囲内だったという報告もある。  
→ GalNAc修飾の核酸医薬品の臨床開発において、肝機能障害患者を一律には除外しないことも可能と考えられる。

#### [腎機能障害]

- 腎排泄が主な消失経路の場合
  - FDAは30%以上が未変化体として尿中排泄される場合に精査を推奨しているが、腎排泄16%位でも腎機能障害患者でAUCが2.3倍となった核酸医薬品(レクビオ皮下注)があるため、一律にPh1の腎機能障害試験が不要とはしにくい。
- 腎排泄が主な消失経路でない場合
  - Ph1の腎機能障害試験は必須ではない。ただし、PDへの影響を確認することは重要と考えることから、第III相試験等で広く被験者を組み入れて腎機能障害も含めたデータで評価すべきかもしれない。