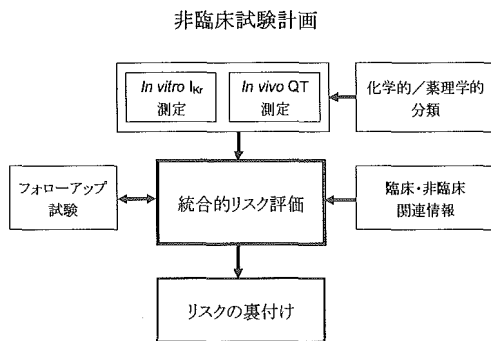


*In vitro*電気生理学的試験では、*in vivo*試験のデータからは判明しない可能性のある潜在的な細胞内の機序を探索することができる。データの解釈は、他の心血管系パラメータの変化あるいは複数のイオンチャネルに対する作用によって複雑になる場合がある。この問題には、他の試験系を利用し相補的に評価することで対応できる。再分極の遅延はいくつかのタイプのイオンチャネルの変調を介して起こり得るが、医薬品がヒトのQT間隔延長を引き起こす最も一般的な細胞レベルでの機序は、 I_{Kr} の抑制であると考えられている。

分子的、生化学的、生理的な機構を全て有する*in vivo*モデルからも、ヒトにおける被験薬への反応に関し、情報を得られる可能性がある。注意深く計画され、実施された*in vivo*試験では、親化合物および代謝物の評価、また安全域の推定も可能である。*In vivo*での心電図評価により刺激伝導系の属性と非心臓性の影響（例えば、自律神経系緊張）についての情報を得ることができる。活動電位パラメータを測定することで、心臓における多数のイオンチャネルの活動に関する統合的な情報を得ることができる。



非臨床試験の計画

以下のセクションでは、実際のかつ現在入手可能な情報に基づく、再分極遅延とQT間隔延長のリスクを評価するための一般的な非臨床試験の計画について記載する。図は試験計画の構成要素を示しており、特定の試験系や試験デザインを示すものではない。

1.6.1 *In vitro* I_{Kr} 測定

In vitro I_{Kr} 測定では、天然、もしくはhERGにコードされるものを含む発現 I_{Kr} チャネルタンパク質を介す

るイオン電流への影響を評価する（3.1.2項参照）。

1.6.2 *In vivo* QT測定

In vivo QT測定では、QT間隔など心室再分極の指標を測定する（3.1.3項参照）。この測定は、ICH S7A（心血管系コアバッテリー試験）およびS7Bガイドライン双方の目的に合わせて計画することができる。それにより、動物その他の資源の使用が削減されるであろう。

1.6.3 化学的/薬理学的分類

被験物質が、ヒトにおけるQT間隔延長の誘発作用が示されているいくつかの医薬品と化学的/薬理学的に同じグループに属しているかどうかを考慮するべきである（例えば、抗精神病薬、ヒスタミンH-1受容体拮抗薬、フルオロキノロン）。該当する場合には、この要素を考慮の上で比較対照化合物を選択するべきであり、統合的リスク評価にはこの要素を含めるべきである。

1.6.4 適切な臨床・非臨床情報

統合的リスク評価のための追加的情報には、以下の試験での成績が含まれる：

- ・薬力学的試験
- ・毒性/安全性試験
- ・親化合物および代謝物の血漿中濃度（可能であればヒトでのデータを含める）などに関する薬物動態試験
- ・薬物相互作用に関する試験
- ・組織内分布および蓄積に関する試験
- ・市販後調査

1.6.5 フォローアップ試験

フォローアップ試験の目的は、被験物質がヒトにおいて心室再分極遅延やQT間隔延長を引き起こす可能性についてのより深い理解、もしくは追加的知識を得ることである。フォローアップ試験からは、作用の強さ、作用機序、用量反応曲線の傾き、反応の程度についての追加的な情報が得られる。フォローアップ試験は特定の問題点に対応するために計画されるため、*in vivo*もしくは*in vitro*の様々な試験デザインを適用することが可能である。

非臨床試験間でデータが一致しない場合や臨床試験と非臨床試験の結果が異なる場合には、両者の不一致の原因を理解するために、データの再評価や非臨床フォローアップ試験を用いることができる。フォローアップ試験の成績は、統合的リスク評価を構成する重要な要素となり得る。

フォローアップ試験の選択と計画にあたっては、臨床および非臨床の関連情報とともに以下の事項を考慮するべきである。

- ・摘出心臓標本において活動電位パラメータを測定する心室再分極測定法の使用 (3.1.2項参照)
- ・麻酔動物における活動電位持続時間の指標となりうる特定の電気生理学的パラメータの使用 (3.1.3項参照)
- ・被験物質の反復投与
- ・動物種と性別の選択
- ・代謝促進剤もしくは阻害剤の使用
- ・陽性対照物質および比較対照化合物の同時使用 (3.1.1項参照)
- ・未評価の他のチャネルの阻害
- ・多時点における電気生理学的パラメータの測定
- ・被験物質が心拍数や自律神経緊張度に及ぼす作用、あるいは振戦、痙攣、嘔吐などの毒性など、覚醒動物においてデータ解釈を制限するような妨害作用

1.6.6 統合的リスク評価

統合的リスク評価は、フォローアップ試験の結果や他の関連する情報を含めた非臨床試験成績の評価である。統合的リスク評価は、科学的根拠に基づき、被験物質ごとに個別に行わなければならない。この評価は、臨床試験の計画およびその成績の解釈に役立てることが出来る。可能であれば、治験薬概要書 (Investigator's Brochure) および非臨床に関する概括評価 (Nonclinical Overview) (ICH M4) にこの評価を記載するべきである。この統合的リスク評価では、医薬品開発の段階に応じて、さらに次の事項を考慮すべきである：

- ・測定法の感度と特異性
- ・S7Bの測定法における、比較対照化合物に対する被験物質の作用の強さ
- ・再分極に影響を及ぼす曝露量と非臨床試験動物にお

いて主要な薬力学的効果を引き起こす曝露量との、あるいはヒトにおいて予想される治療効果を引き起こす曝露量との関係

- ・ヒトと動物との代謝の違い、および代謝物がQT間隔延長へ及ぼす影響

1.6.7 リスクの裏付け

リスクの裏付け (evidence of risk) とは、ある被験物質がヒトにおいて心室再分極を遅延させ、QT間隔を延長させる可能性に関する統合的リスク評価から得られる総括的結論である。

1.7 臨床開発に関連したS7B非臨床試験および統合的リスク評価の実施時期

心室再分極遅延およびQT間隔延長のリスクを評価するS7B非臨床試験は、その薬剤をヒトへ初めて投与する前に実施するよう考慮されるべきである。これらの結果は、統合的リスク評価の一部として、その後の臨床試験の計画およびその結果の解釈に役立つ。

2. 試験系

2.1 試験系に関する配慮事項

本項では、被験物質による心室再分極遅延やQT間隔の延長の可能性を評価するために現在使用されている方法論の概要を述べる。最適な試験系を選択するために、以下の要素を配慮すべきである：

- ・試験方法や実験指標が科学的に妥当でしっかりしたものであること
- ・試験系および標本が標準化されていること
- ・試験結果に再現性があること
- ・試験系の指標/パラメータが、ヒトにおけるリスク評価のために適切であること

2.1.1 陽性対照物質および比較対照物質の使用

イオンチャネルおよび活動電位持続時間測定試験用の*In vitro*標本の反応性を証明するため、最大に近い作用を示す濃度で陽性対照物質を使用すべきであり、それは全ての試験で行うべきである。*In vivo*試験の場合、試験系の感度を実証し明確化するために陽性対照物質を使用すべきであるが、全ての試験に含める必要はな

い。

ヒトにおけるQT間隔延長に関連する薬理的／化学的クラスに属する被験物質については、類薬に対する被験物質の効力比較の手助けのために、比較対照物質（同じクラスに属するもの）の*In vitro*および*In vivo*試験における同時使用を検討すべきである。

2.1.2 *In vitro*電気生理学的試験

*In vitro*電気生理学的試験からは、被験物質の活動電位持続時間や心臓のイオン電流への影響に関し有用な情報を得られる。この試験には、QT間隔延長の可能性を評価し再分極に影響を与える細胞レベルでの機序を明らかにする上で、重要な役割を有す。*In vitro*電気生理学的試験には単細胞（例えば、異種発現系、単離心筋細胞）を用いるものと多細胞標本を用いるもの（例えば、プルキンエ線維、乳頭筋、心筋片、灌流心筋、まるごとの心臓）がある。異種発現系は、ヒトのイオンチャンネルタンパク質を非心臓由来の株化細胞で発現させたもので、被験物質が特定のイオンチャンネルに及ぼす作用を評価するために用いられる。単離心筋細胞は、異種発現系に比べて技術的に困難を伴うが、活動電位持続時間とイオン電流の双方への影響を評価するのに適している点で優れている。単細胞の標本は比較的安定性に欠けるが、作用点への薬物の拡散に対する障壁を最小限にすることができる。多細胞標本を用いる方法は、活動電位持続時間を測定する安定した試験系である。活動電位の各相におけるパラメータすなわち第0相（ I_{Na} ）における V_{max} 、第2相（ I_{Ca} ）における APD_{30} あるいは APD_{40} 、第3相（ I_K ）における三角形化（triangulation）などを解析することは、これらの相に相当する主要なイオンチャンネルが受ける影響を測定するのに有用である。それに加えて、ランゲンドルフ心臓標本から得られるいくつかのパラメータが不整脈リスクに関する情報をもたらすことが報告されている。

*In vitro*試験に用いられる組織および細胞標本は、ウサギ、フェレット、モルモット、イヌおよびブタなどの実験動物や、場合によってはヒトから入手される。成熟したラットおよびマウスでの再分極過程におけるイオン機序はヒトを含む大型の動物種と異なる（成熟したラットおよびマウスでは、再分極をコントロール

する主たるイオン電流は I_{to} である）。そのため、これらの種から採取した組織を使用することは適当とは考えられない。試験系を選択する際には、どのイオンチャンネルが心筋再分極および活動電位の持続時間に関与しているかという点について種差を考慮すべきである。本来の特性を有する（native）心筋組織や細胞を使用する際には、部位や細胞の種類によって各種イオンチャンネルの分布が異なることから、標本の特徴や採取部位を考慮すべきである。

*In vitro*試験における薬物の適用濃度は、予想される最大治療血漿中濃度を含み、かつそれを超過するような広い範囲に渉り設定すべきである。試験は用量－反応曲線の特性が明らかとなるまで、あるいは物理化学的な理由で濃度が限界に達するまで、漸増的に濃度を上昇させて行うべきである。適用時間は、細胞や組織の活動性に影響の出ない限り、電気生理学的影響が定常状態になるまで十分にとるのが理想的である。適用時間は示さなくてはならない。その*In vitro*試験系の感度を確立するため、適切な陽性対照物質を使用すべきである。

*In vitro*電気生理学的試験の解釈を混乱あるいは制限しうる要因として以下のものが含まれる：

- 生理的塩類溶液中への溶解性が不十分なため、高濃度の被験物質の試験ができないことがあり得る。
 - ガラス製やプラスチック製器材への吸着、または試験器材への非特異的結合により、被験薬の濃度がインキュベーションまたは灌流液中で低下することがあり得る。
 - 細胞膜の統合性の破壊を起こし、電気生理学的な評価が得られなくなるような被験物質の細胞毒性または物理化学的性状により、被験物質の濃度に限界が生じることがある。
 - 心臓の細胞および組織は薬物代謝能力が限られているため、親化合物を用いる*In vitro*試験では代謝物の作用に関する情報は得られない。親化合物を用いた*In vitro*試験で得られたデータと一致しないQT間隔延長が、*In vivo*非臨床試験または臨床試験において観察された場合、*In vitro*試験系において代謝物についての試験を実施することを検討すべきである。
- カリウムチャンネル評価系のための新技術が開発され

つつある。イオンチャネル活性を評価する斬新な評価系は、被験物質予備スクリーニングとして、リード候補化合物を決定するために有用な場合がある。規制当局への申請を目的として新技術を使用する前に、従来の方法と新技術が一致していることを示すことは重要である。

hERG発現株細胞において、放射性同位体で標識されたhERGチャネル遮断剤を置換する作用が被験物質にあるかどうかを検討する競合的結合実験が使用される。しかしながら、放射性リガンド結合部位への競合実験では、被験物質が I_{Kr} に及ぼす作動的もしくは拮抗的作用に関する情報は得られない。さらにこの評価系では、放射性リガンド結合部位と異なる部位でhERGに結合する被験物質を同定することができない。これらの潜在的な限界を考慮すれば、この評価系が、電気生理学的測定（ボルテージクランプ法）に代替するものとは考えられない。

2.1.3 *In vivo*電気生理学的試験

まるごと動物を用いた場合、心室再分極あるいはそれに関連する不整脈について、全てのイオンチャネルおよび細胞タイプが受ける統合的な影響を検討することができる。また、まるごと動物では、薬剤の薬力学的作用に対する神経およびホルモンの潜在的な影響も存在する。

心電図のQT間隔は、心室再分極に対する被験物質の影響を測定する上で最も一般的なエンドポイントである。特殊な電気生理学的試験では、心室再分極に関する情報（例えば、単相性活動電位持続時間および有効不応期）も*In vivo*モデルより得られる。これに加えて、血圧、心拍数、PR間隔、QRS時間、不整脈のような重要な安全性パラメータも同時に評価できる。

QT間隔と心拍数は逆向きの非線形関係にあり、この関係は動物種間、および同じ動物種でも個体間で様々である。したがって、心拍数の変化はQT間隔に影響を及ぼし、心室再分極およびQT間隔に対する被験物質の作用の評価を困難にする。動物間で心拍数が変動する重要な状況としては二つある。一つは自律神経緊張度の相違による変動であり、もう一つは被験物質の心拍数に対する作用による変動である。よって、*In vivo*評

価系のデータの解釈では、同時に起きている心拍数の変化の影響を考慮すべきである。理想的には、被験物質投与後に得られたQT間隔のデータを、同じような心拍数において得られた対照投与時並びに被験物質投与前のデータと比較すべきである。心拍数の変動が被験物質によるものでない場合、馴化あるいは麻酔動物の使用によって変動を減少させることができる。被験物質によって心拍数が変動する場合、最も一般的な対処方法はBazettあるいはFridericiaなどの補正式を用いて心拍数に対してQT間隔を補正することである（QTc）。処置群と対照群との心拍数の差が大きい場合、これらの補正法はQT間隔延長のリスクを評価するのに有効でない場合がある。別の手段として、心臓ペーシングを用いて心拍数を一定に維持する方法がある。動物個体別に補正式を用いてQT間隔を補正することも含めたQT/RR関係の解析がより適切であろう。

*In vivo*電気生理学的試験に使用される実験動物は、イヌ、サル、ブタ、ウサギ、フェレットおよびモルモットである。成熟したラットおよびマウスでの再分極過程におけるイオン機序はヒトを含む大型の動物種と異なる（成熟したラットおよびマウスでは、再分極をコントロールする主なイオン電流は I_{to} である）。そのため、最も適切な*In vivo*試験系および動物種を選択し、その選択の正当性を示すべきである。

用量範囲はICH S7Aの記載内容と一致させるべきであり、可能な限り、ヒトでの推定曝露量を含み、さらにそれを超えるように設定されるべきである。用量範囲は例えば嘔吐、振戦、あるいは活動性亢進のような被験物質に対する動物の不耐容性により限定される。親化合物および代謝物の濃度と心室再分極の遅延度との関係を検討するよう計画された試験に対して、一定速度での点滴静注によりコントロールされた曝露法を用いることができる。被験物質および代謝物への曝露をモニターすることにより（ICH S3A参照）、用量反応および濃度反応データを解釈し、適切な場合にはフォローアップ試験を計画することができる。

試験の実施および試験成績の解釈において考慮すべき事項には以下のものが含まれる：

- ・データの採取および解析方法
- ・試験系の感度および再現性

- ・投与期間および測定時期
- ・QT間隔データの解釈を困難にする心拍数および他の影響
- ・動物種差および性差（例：心臓の電気生理、血行動態または薬物代謝）
- ・複数種のイオンチャンネルに影響を及ぼす薬剤は解釈の困難な複雑な用量反応関係を示すことがある。

2.1.4 病態モデルと不整脈

被験物質による心室再分極の遅延と催不整脈のリスクとの正確な関係は不明である。（不整脈モデルを用いて）QT間隔を延長する医薬品の催不整脈のリスクを直接的に評価しようとすることは、当然の試みであろう。催不整脈作用を表す指標（例えば、電気的不安定性、不応期の時間的／空間的ばらつき、逆頻度依存性、活動電位の形の変化）および動物モデルは、催不整脈性を評価するのに有用である可能性がある。関係者に対しては、これらのモデルを開発し、ヒトでのリスク予測における有用性を検証することを強く勧めるものである。

Ⅲ. 分担研究報告（非臨床有効性部門）

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス研究事業）
平成17年度総括分担研究報告書

非臨床有効性評価一般

分担研究者：豊島 聡（独立行政法人医薬品医療機器総合機構 理事・審査センター長）
奥田 晴宏（国立医薬品食品衛生研究所有機化学 部長）
研究協力者：嶋澤るみ子（同志社女子大学薬学部 専任講師）

研究要旨

本研究では、国際的動向を踏まえた医薬品の新たな有効性及び安全性評価等を検討するため、製剤開発における品質・有効性と安全性評価に関する非臨床研究とキラル医薬品の品質、有効性と安全性評価に関する非臨床研究を遂行した。

・ICH品質ガイドラインQ8「製剤開発」が平成17年11月に合意に達した。本ガイドラインの目的は①新薬申請時のCTD第3部 3.2.P.2項「製剤開発の経緯」の記載内容に関するハイレベルな指針を与えること、および②柔軟な規制を行うことが可能な範囲（デザインスペース）を提示することである。一方、我が国においても昨年4月より軽微変更制度・目標値/設定値の制度が施行された。この制度もリスクベースの管理の原則に従い、規制の軽減を意図したものである。本研究ではQ8ガイドラインについてステップ2文書からの変更点を中心に考察するとともに、国内の制度との違いを比較考察した。

・医薬品には、分子内に不斉中心を有する光学活性な化合物は多いが、特にエナンチオマー同士は不斉に起因する特性を除き、物理的、化学的性質が同一であることから、ラセミ体として開発される場合も多かった。今後の新化学合成医薬品を開発する場合のキラリティーに関する適切な検討事項の設定に役立てることを目的として、キラル医薬品の開発・審査の国際的動向を、現在日米欧で使用されているキラル医薬品に関するガイドラインの要求事項から調査した。ICH、米国、欧州のキラル医薬品に関するガイドラインを分析した結果、①キラル医薬品を開発する場合、何らかの方法で個々のエナンチオマーをモニターする方法を確立する必要がある、②原則、単一エナンチオマーとしての開発が推奨され、ラセミ体を開発する場合にはその妥当性が十分に説明される必要がある、ことが明らかとなった。

キーワード：製剤開発研究、薬事法、規制緩和、キラル医薬品、ラセミ体、
エナンチオマー

A. 研究目的

1. 製剤開発における品質・有効性と安全性評価に関する非臨床研究：本年度研究では、平成17年11月にステップ4に達したICH品質ガイドラインQ8「製剤開発」

につき、①ステップ4文書で新たに追加された事項あるいは明確化された事項を調査するとともに、②既存の制度と比較しつつ、本ガイドラインの国内外への影響を分析することを目的とした。

2. キラル医薬品の品質、有効性と安全性評価に関する非臨床研究：本邦において新たに単一エナンチオマーあるいはラセミ体を医薬品開発する場合の適切な検討事項の設定に役立てることを目的として、現在日米欧で使用されているガイドラインにおける医薬品のキラリティーに関する要求事項について整理、分析を行った。

B. 研究方法

1. 製剤開発における品質・有効性と安全性評価に関する非臨床研究：下記Q8ガイドライン文書を対象として分析した。

ステップ2文書：

日本文（http://www.nihs.go.jp/dig/ich/quality/q8/q8_050502_j.pdf）；英文（http://www.nihs.go.jp/dig/ich/quality/q8/q8_050502_j.pdf）

ステップ4文書（http://www.ich.org/MediaServer.jsr?@_ID=1707&@_MODE=GLB）

また、関連する国内通知として平成17年2月10日薬食審査発第0210001号「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について」を調査対象とした。

2. キラル医薬品の品質、有効性と安全性評価に関する非臨床研究：調査対象は、表1に示す4つのガイドラインとした。

表1 キラル医薬品に関連したガイドライン

ICH	1999.10 (step4)	Q6A：新医薬品の規格及び試験方法の設定（通知2001.5）
USA	1992.5	FDA's policy statement for the development of new stereoisomeric drugs
EU	1997.6	Investigation of chiral active substances
日本	1998.6	非臨床薬物動態試験ガイドライン

C. 研究結果

1. 製剤開発における品質・有効性と安全性評価に関する非臨床研究：

a. ステップ4文書で追加または明確化された事項：
①ステップ2文書において定義された設計領域（Design space）の基本概念は、「（品質が保証される

ことが確認された）投入する物質の特性、工程パラメータの多次元的な組み合わせ及び相互作用である」と具体的な記載へと変更された（多次元的な組合せと再定義されたことから、design spaceの訳として設計領域とするよりもむしろデザインスペースのままとすることとした）。さらにデザインスペースと承認申請・審査との関係が明確になった。②製造工程開発の検討の意義として、プロセスバリデーションおよび工程管理の論拠となることに加えて「工程の継続的確認」の根拠となることが追加された。③過量仕込みに関して否定的な立場であったが、ステップ4文書では製造中の分解を補うためあるいは有効期間の延長を目的とした過量仕込みは推奨されないとされ、製造中の分解に基づかない原薬のロスを補償する目的の場合が除かれた。④ステップ2文書では「品質」の定義はQ9ガイドラインと同一であり、医薬品に特に限定した定義ではなかったが、ステップ4文書ではICHガイドラインQ6Aにおける「品質」の定義を採用した。

b. 国内外への影響

①本ガイドラインはあくまでもCTD第3部3.2.P.2項「製剤開発の経緯」の記載内容に関するハイレベルな指針を与えること、および柔軟な規制を可能とするデザインスペースの概念を示すことであり、各剤形において、デザインスペースを確立するための製剤開発のあり方を示すことは意図されておらず、この点に関しては、今後のICH会合で剤形別（錠剤、経口服液剤、注射剤）に検討されることとなっている（以下、Q8パート2と呼ぶ、Q8ガイドラインはパート2を追加し、Q8（R）に変更される予定）。②本ガイドラインの狙いは、製剤開発研究を通じて製品と製造工程に関する「十分な知識（knowledge）」を審査当局に供給することにある。Q8EWGでは、申請者による製品と工程に関する体系的理解あるいはその成果であるデザインスペースを提示する場所として第3部より第2部が望ましいこと、そのために第2部の性格を見直す必要があることが指摘された。米国においては第2部の位置付けについて再評価が行われている。我が国では第2部が重要な審査資料の一つとされているが、欧米では審査はあくまでも第3部収載の試験レポートをもとに行われる。第2部はあくまでも単なるサマリーと位置づけられてい

るが、米国FDAは審査の効率化の観点等から第2部を活用する方向で検討を開始している（ONDC's New Risk-Based Pharmaceutical Quality Assessment System: http://www.fda.gov/cder/gmp/gmp2004/ONDC_reorg.pdf）。

これらの事情から、2006年6月開催のICH横浜会合でCTD第2部のあり方を見直すこととされた。

③ステップ4文書でデザインスペースは製剤メーカーが申請し、規制当局が審査・承認する事項であることが明確化された。また軽微変更制度が導入され、品質に影響を与える危険性の少ない製造方法の変更は一変承認申請を要せず、届出でよいこととなり、承認申請に際しては軽微変更の対象となる事項とそうでない事項をあらかじめ分けて申請することとなった。わが国における製造パラメータの取扱いにも、リスクベースな管理の原則が取り入れられ、目標値・設定値の制度が導入されたことから、製造パラメータは4種類存在することとなった。場合に製品の評価を行って、問題が認められなければ出荷可能である。一方、特に管理を要するパラメータの場合は目標値・設定値とせず承認書に管理幅を含めて記載する。いずれのケースにおいても、わが国の承認書の制度はある限定された操作等においてパラメータが変動した場合の品質の維持を想定しているといえよう。

それに対して、デザインスペースは開発時の十分な研究により、予め工程やパラメータの変更が当該医薬品の品質に与える影響を評価し、品質が保障されるパラメータの範囲と組合せを設定し、そのことにより将来の製造工程変更の手続きを容易にすることが目的である。従って、実製造時の想定されるパラメータの変動より広範な領域でパラメータと品質の関係が考察される。

一方、軽微変更制度については承認後の変更管理手続きの軽減の観点で設定されている。本制度も工程変更時の品質リスクを評価するものではあるが、当該パラメータが軽微変更対象であると判断するに当たって、デザインスペースは要求されておらず、当該工程に関する経験的な判断に基づく場合もあり得る。

わが国は米国と異なり年次報告制度（品質に悪影響を与える危険が小さい変更事項は年次報告書に記載するとの制度）を有しないことから、デザインスペース

内でパラメータ等の移動があった場合に、GMP定期査察時にパラメータの移動があったことを規制当局は把握することとなる。裏返していえば、この機会でしかわが国において規制当局は実際のデザインスペース内の状況を把握できないこととなる。承認申請時に申請者及び審査担当者の十分なコミュニケーションと審査が要求され、またそれらに耐える人的リソースが必要とされるよう。

2. キラル医薬品の品質、有効性と安全性評価に関する非臨床研究

a. ICH-Q6A：新医薬品の規格及び試験方法の設定

ICH-Q6Aでは、原薬が単一エナンチオマーの場合、もう一方のエナンチオマーは不純物とみなし、測定が可能な場合は、不純物に関する2つのICHガイドライン（ICH-Q3A及びQ3B）に従って、安全性の確認並びに構造決定を行うことが原則となっている。光学活性医薬品の場合（Yes & 単一エナンチオマー）、必ず光学特異的な分析法を検討する必要があり、ラセミ医薬品の場合（Yes & ラセミ体）であっても光学特異的な確認試験が必要とされる場合がある。光学活性医薬品の確認試験は、原薬とそのエナンチオマー及びラセミ体が識別可能な方法を設定する必要がある。またラセミ医薬品で光学特異的な確認試験が適切な場合として結晶化により一方のエナンチオマーへの偏りが起こるときなどが例示されている。定量法は光学活性医薬品を選択的に定量できる方法を設定する必要がある。これは光学特異的な定量法、あるいは光学特異的ではない定量法と原薬の鏡像体（もう一方のエナンチオマー）を管理する方法の組み合わせが考えられる。純度試験（不純物）に関しては、原薬の鏡像体は通常の不純物と同様に管理する必要がある。しかし技術的な限界から、その含量測定や安全性の確認を行うことができない場合、出発物質や中間体について適切な試験を行うことにより管理してもよいとされている。

b. 米国及び欧州におけるガイドライン

米国及び欧州のガイドラインはキラル医薬品の開発時における検討事項の指針を示したものであるため、品質に限らず製造、非臨床及び臨床試験における検討事項が言及されている。今回は、ICHガイドラインQ6Aで扱われている品質以外の事項について、2つのガイ

ドラインの共通事項の抽出を行った。

①原則

両ガイドラインともキラル医薬品は可能であれば単一エナンチオマーで検討していくことが望ましいとの考えが基本になっている。そのためラセミ医薬品を開発する場合には、ラセミ体としての開発が適切であるとの根拠が必要とされている。よってキラル医薬品を開発する場合、光学活性体、ラセミ体のいずれの場合であっても、1) 製造段階及び薬理、毒性、臨床試験などの各種試験で用いた物質のエナンチオマー組成が明らかになっていること、2) 薬物動態評価はエナンチオマー間での相互変換、代謝、吸収などの差異を明らかにする必要があるため、個々のエナンチオマーの定量的評価が可能な分析法の確立すること、の2点は、必須である。

②各種試験における要求事項

薬理、薬物動態、毒性の各試験における要求事項を表2にまとめた。

表2 USA/EUガイドライン要求事項

薬理	エナンチオマーごとの薬理活性
薬物動態	エナンチオマーごとにモニター
毒性	毒性所見が一方のエナンチオマーに起因しているか確認

薬理試験はエナンチオマーごとの薬理活性を明らかにする試験の実施が求められる。ただし*in vivo*でエナンチオマー間相互変換が速やかに生じるような化合物の薬理試験はラセミ体で行うことが可能であるとされている。薬物動態試験は動物及びヒトにおいてエナンチオマーごとの薬物動態をモニターし、代謝、吸収及び分布の異同、相互変換などを評価することが求められる。両エナンチオマーの薬物動態が同じであることが明らかになれば、その後の薬物動態試験は光学特異的な定量法を用いる必要はないとされている。毒性試験は、毒性が比較的弱い場合はラセミ体で実施できるが、薬理作用から予想できない毒性が発現した場合は、毒性所見が一方のエナンチオマーに起因しているか確認する必要がある。

③光学活性医薬品 vs. ラセミ医薬品

②の要求事項を検討した上で、光学活性医薬品とし

ての開発が望ましい場合として、

- 1) 一方のエナンチオマーのみに毒性がある場合、
- 2) エナンチオマー間で薬理作用が強度、特異性などの点で大きく異なる場合、が例示されている。

一方、ラセミ医薬品での開発が可能な場合として、以下の2点が指摘されている。即ち1) エナンチオマー間の*in vivo*相互変換が速い場合。2) エナンチオマー間で生物活性と薬物動態に差がない場合。

④ラセミ医薬品から光学活性医薬品へのスイッチ

既存ラセミ医薬品を単一エナンチオマーの医薬品として新たに開発することが、近年行われるようになってきた。光学活性医薬品の開発時において、適応可能なラセミ医薬品のデータは利用できる。ただし、利用の前提として1) 単一エナンチオマーとなってからの薬物動態は、ラセミ体中の個々のエナンチオマーの薬物動態と同じであるか、2) 対応するエナンチオマーへの著しい変換は起きないか、などの検討が必要となる。

D. 考察

1. ICHは、活動の初期には新医薬品の承認に関わる事項かつ科学的及び技術的側面を取り扱うものとされてきた。しかし、近年対象範囲は必ずしも新薬の承認時に必要な試験のガイドラインに留まらなくなっており、市販後の企業活動について取り扱うようになってきた。

医薬品（化学薬品）品質に関するICHの活動も、新薬申請時に必要な医薬品品質試験に関するガイドラインの調和がほぼ一段落した現在、医薬品製造に最新の科学を迅速に取り込みつつかつ適正な品質を保証する世界共通のシステムを構築するためのガイドライン作成に焦点を絞ったものとなりつつある。そこでは、もはや単に個々の試験のやり方、技術に関する議論に留まらず、Q8ガイドラインに示されるように、企業の研究開発・製造管理のあり方が対象となるとともに技術革新の成果を迅速に生産活動に反映させるために、規制当局の製造管理に関する規制のあり方についても議論は踏み込もうとしている。

ICHガイドラインの精神を踏まえつつ、我が国の実情にあった運用法の研究が急務である。

2. 昨年度研究における新医薬品承認数に関する調査から、近年本邦でキラル医薬品を開発する場合、ラセミ医薬品としてではなく光学活性医薬品としての開発が主流となっていることが明らかとなった。米国及び欧州においても、原則的には単一エナンチオマーとしての開発をガイドラインは推奨している。

ラセミ医薬品を開発する場合、個々のエナンチオマー及びラセミ体としての性質をそれぞれ明らかにすることが要求されているため、光学活性体として開発する場合に比べ検討事項は増加する。ガイドラインの要求事項からも、今後ラセミ医薬品の開発が積極的に行われることはなくなるであろう。

一方、本邦にはキラル医薬品の開発全体を対象としたガイドラインはなく、欧米のガイドラインに準拠した開発が行われていると推測する。本邦における開発状況と欧米ガイドラインでの要求事項の比較、考察については次年度実施したい。

E. 結 論

1. 平成17年11月にICH品質ガイドラインQ8「製剤開発」がステップ4に達した。本ガイドラインの目的は①新薬申請時のCTD第3部 3.2.P.2項「製剤開発の経緯」の記載内容に関するハイレベルな指針を与えること、および②柔軟な規制を行うことが可能な範囲（デザインスペース）を事前に提示することである。

我が国においても規制の軽減を意図してリスクベアスの管理の原則に従い、軽微変更制度・目標値/設定値の制度が昨年より施行されている。軽微変更制度は、

変更に際して規制当局の事前審査を不要であるものの届け出を要する点でデザインスペースの取り扱いとは異なるものである。円滑なデザインスペースの運用のために国内体制の整備とQ8パート2の早期の策定が期待される。

2. ICH、米国、欧州のキラル医薬品に関するガイドラインの検討事項を分析した結果、1) 光学活性体、ラセミ体のいずれとして開発する場合であっても、何らかの方法で個々のエナンチオマーをモニターする方法を確立する必要がある、2) 原則、光学活性体としての開発が推奨され、ラセミ体を開発する場合にはその妥当性が十分に説明される必要がある、ことが明らかとなった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Uyama Y, Shibata T, Nagai N, Hanaoka H, Toyoshima S, Mori K. Successful bridging strategy based on ICH E5 guideline for drugs approved in Japan. Clin Pharmacol Ther 2005; 78: 102-13

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）
平成17年度分担研究報告書

製剤開発ガイドラインとそのインパクトについて

分担研究者：豊島 聰（医薬品医療機器総合機構 理事）
研究協力者：奥田 晴宏（国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部長）
研究協力者：嶋澤るみ子（同志社女子大学薬学部 専任講師）

研究要旨

ICH品質ガイドラインQ8「製剤開発」が平成17年11月に合意に達した。本ガイドラインの目的は①新薬申請時のCTD第3部3.2.P.2項「製剤開発の経緯」の記載内容に関するハイレベルな指針を与えること、および②柔軟な規制を行うことが可能な範囲（デザインスペース）を提示することである。一方、我が国においても昨年4月より軽微変更制度・目標値／設定値の制度が施行された。この制度もリスクベースの管理の原則に従い、規制の軽減を意図したものである。本研究ではQ8ガイドラインについてステップ2文書からの変更点を中心に考察するとともに、国内の制度との違いを比較考察する。

キーワード：製剤開発研究、薬事法、規制緩和 デザインスペース

A. 研究目的

平成17年11月にICH品質ガイドラインQ8「製剤開発」がステップ4に達した。本ガイドラインは平成15年大阪ICH会合から検討を開始し、平成16年横浜会合のステップ2合意を経て、2年を要して完成した。本ガイドラインの目的は、①新薬申請時のCTD第3部3.2.P.2項「製剤開発の経緯」の記載内容に関するハイレベルな指針を与えること、および②柔軟な規制を行うことが可能な範囲（design space）を提示することである。Q8ステップ4文書の内容はステップ2文書と大きく変わるものではないが、ステップ3の段階における各極のコンサルテーションを踏まえ、いくつかの点で基本概念の明確化が図られた。我々は既に平成16年度研究においてステップ2文書を評価し、design space（設計領域）の概念を紹介した。本年度研究では、①ステップ4文書で新たに追加された事項あるいは明確化された事項を調査するとともに、②既存の制度と比較しつつ、本ガイドラインの国内外の影響を分析する。

B. 研究方法

下記Q8ガイドライン文書を対象として分析した。
ステップ2文書：

日本文（http://www.nihs.go.jp/dig/ich/quality/q8/q8_050502_j.pdf）；英文（http://www.nihs.go.jp/dig/ich/quality/q8/q8_050502_j.pdf）

ステップ4文書（http://www.ich.org/Media Server.jserv?@_ID=1707&@_MODE=GLB）

また、関連する国内通知として平成17年2月10日薬食審査発第0210001号「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について」を調査対象とした。

C. 研究結果

1. ステップ4文書で追加または明確化された事項に関して：

① Design space

ステップ2文書翻訳時にdesign spaceの訳語として「設計領域」を当てた。設計領域は以下のように定義

されていた。即ち、

- ・品質が保証されることが確認された工程パラメータに関する、ある確立された範囲である。設計領域は製剤特性及び製剤処方に適用できる場合もある。
- ・この設計領域内でパラメータを調整しながら作業することは、一般的には、工程パラメータ、製剤特性及び製剤処方について、承認された範囲からの変更とは見なされない。
- ・設計領域以外の範囲への移動は変更と見なされ、通常は承認後変更申請を行う必要がある。

一方ステップ4文書においても基本的概念に変更はないものの、design spaceとは、工程パラメータに関するある確立された範囲という抽象的な表現から、「(品質が保証されることが確認された) 投入する物質の特性、工程パラメータの多次元的な組合わせ及び相互作用である」と具体的な記載へと変更された(多次元的な組合せと再定義されたことから、design spaceの訳として設計領域とするよりもむしろデザインスペースのままとすることとした)。さらにデザインスペースと承認申請・審査との関係が明確になり、デザインスペースは「申請者により提示され、規制当局の評価と承認を要する」ものであるとされた。ただし、デザインスペース内のパラメータ等の変更は自由であり、承認の範囲内であるとして取り扱われることには変わりはない。

② 工程の継続的確認

製造工程開発の検討の意義として、プロセスバリデーションおよび工程管理の論拠となることに加えて「工程の継続的確認」の根拠となることが追加された。「工程の継続的改善」については、プロセスバリデーションに代わる製造工程の性能を継続的にモニターし、評価する取り組みとQ8では定義されている。したがって、十分な製造工程の開発がなされ、継続的に生産工程を評価することができれば、従来のプロセスバリデーションを要しない方策が(理論的には)開かれたことになる。

③ 過量仕込み

ステップ2文書は「製剤中への原薬の過量仕込みは推奨されない」と一律に過量仕込みに関して否定的な

立場であったが、ステップ4文書では製造中の分解を補うためあるいは有効期間の延長を目的とした過量仕込みは推奨されないとされ、製造中の分解に基づかない原薬のロスを補償する目的の場合が除かれた。しかし、いずれの場合も最終製剤中で原薬が過量に存在するか否かに係わらず、製剤の有効性と安全性を考慮し、過量仕込みの正当性を理由付けることが必要である。

④ 「品質」の定義

ステップ2文書では「品質」の定義はQ9ガイドラインと同一であり、医薬品に特に限定した定義ではなかったが、ステップ4文書ではICHガイドラインQ6Aにおける「品質」の定義を採用した。

2. 国内外への影響

① Q8パート2に関して：

本ガイドラインはあくまでもCTD第3部3.2.P.2項「製剤開発の経緯」の記載内容に関するハイレベルな指針を与えること、および柔軟な規制を可能とするデザインスペースの概念を示すことである。したがって、各剤形において、デザインスペースを確立するための製剤開発のあり方を示すことは意図されておらず、この点に関しては、今後のICH会合で剤形別(錠剤、経口液剤、注射剤)に検討されることとなっている(以下、Q8パート2と呼ぶ、Q8ガイドラインはパート2を追加し、Q8(R)に変更される予定)。

パート2作成の方針：パート2はquality by design

(品質は開発段階の入念な設計によって作り込まれるべきとする概念)の原則に従って記載され、デザインスペースを確立するための要素・道筋を明確にすることが出来るものとする。ガイドライン内ではoptionalとbase lineが区別されることが必要であり、prescriptiveなガイドラインとはしない。

Q8パート2が作成されていないため、具体的に工程や投入する原材料に関してどの様な要素を解析すればデザインスペースが得られるのかが現時点では明確ではない。Q8(R)の最終合意は次年度になると思われるので、デザインスペースの積極的な運用はその後のことになろう。

② 製剤開発研究に関する報告書のCTD様式に及ぼす影響：

承認申請時の品質分野における文書様式を定めたCTD品質の制度では、第3部は個々の試験レポートの収載場所である。また、第2部は第3部のサマリーであり、本セクションには第3部及びCTDの他の部分に含まれていない事項、データ及び考察は加えてはならないとされている。

一方、本ガイドラインの狙いは、製剤開発研究を通じて製品と製造工程に関する「十分な知識(knowledge)」を審査当局に供給することであり、個々の開発試験レポートを審査当局に示すだけでは不十分である。Q8EWGでは、申請者による製品と工程に関する体系的理解あるいはその成果であるデザインスペースを提示する場所として第3部より第2部が望ましいこと、そのために第2部の性格を見直す必要があることが指摘された。

米国においては第2部の位置付けについて再評価が行われている。我が国では第2部が重要な審査資料の一つとされているが、欧米では審査はあくまでも第3部収載の試験レポートをもとに行われる。第2部はあくまでも単なるサマリーと位置づけられている。米国FDAは審査の効率化の観点等から第2部を活用する方向で検討を開始している(ONDC's New Risk-Based Pharmaceutical Quality Assessment System: http://www.fda.gov/cder/gmp/gmp2004/ONDC_reorg.pdf)。

これらの事情から、2006年6月開催のICH横浜会合でCTD第2部のあり方を見直すこととされた。

③ デザインスペースの承認に関して

ステップ4文書でデザインスペースは製剤メーカーが申請し、規制当局が審査・承認する事項であることが明確化された。従ってわが国では、デザインスペースは承認申請書に記載される事項である。

改正薬事法施行以後はわが国においても、製剤の製造方法が必要な工程パラメータ、重要工程や重要中間体の管理値とともに承認申請書に記載されることとなった。また軽微変更制度が導入され、品質に影響を与える危険性の少ない製造方法の変更は一変承認申請を要せず、届出でよいこととなり、承認申請に際しては軽微変更の対象となる事項とそうでない事項をあらか

じめ分けて申請することとなった。

わが国における製造パラメータの取扱いにも、リスクベースな管理の原則が取り入れられ、目標値・設定値の制度(図1)が導入されたことから、表1に示すように、製造パラメータは4種類存在することとなった。

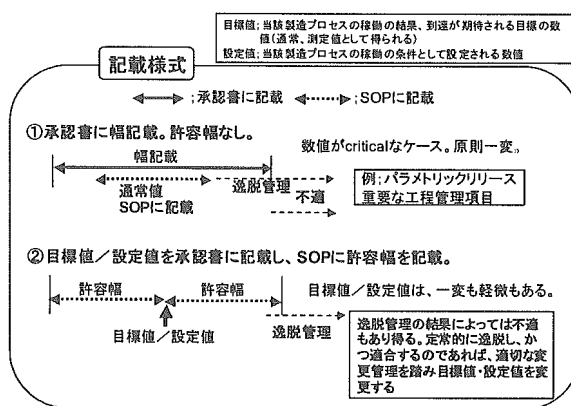


図1 幅記載と目標値/設定値

表1 操作パラメータの分類

	目標値設定値以外 (幅記載・一点記載)	目標値・設定値
一変対象事項		《 》
軽微変更対象事項	“ ”	『 』

この制度の背景には、わが国の承認事項の取り扱いが極めて厳格であり、実製造時に承認書記載事項からの逸脱を許さないことがある。そこで、変動しても品質に与えるリスクの小さいパラメータに関しては、承認書では1点記載(目標値・設定値)とし、標準操作手順書で許容幅を規定することとした。この場合には逸脱した場合に製品の評価を行って、問題が認められなければ出荷可能である。一方、特に管理を要するパラメータの場合は目標値・設定値とせず承認書に管理幅を含めて記載する。

いずれのケースにおいても、わが国の承認書の制度はある限定された操作等においてパラメータが変動した場合の品質の維持を想定しているといえよう。また、基本的には幅記載のパラメータであってもその中央値で管理することが原則であり、目標値そのものが変更される場合は、軽微変更届などで規制当局に届出する

ことが前提である。すなわち、わが国におけるリスクベースなパラメータの管理は主に実製造時に想定される変動に対応するものである。

それに対して、デザインスペースは開発時の十分な研究により、予め工程やパラメータの変更が当該医薬品の品質に与える影響を評価し、品質が保障されるパラメータの範囲と組合せを設定し、そのことにより将来の製造工程変更の手続きを容易にすることが目的である。従って、実製造時の想定されるパラメータの変動より広範な領域でパラメータと品質の関係が考察される。

一方、軽微変更制度については承認後の変更管理手続きの軽減の観点で設定されている。本制度も工程変更時の品質リスクを評価するものではあるが、当該パラメータが軽微変更対象であると判断するに当たって、デザインスペースは要求されておらず、当該工程に関する経験的な判断に基づく場合もあり得る。

我が国は米国と異なり年次報告制度（品質に悪影響を与える危険が小さい変更事項は年次報告書に記載するとの制度）を有しないことから、デザインスペース内でパラメータ等の移動があった場合に、GMP定期査察時にパラメータの移動があったことを規制当局は把握することとなる。裏返していえば、この機会でしか我が国において規制当局は実際のデザインスペース内の状況を把握できないこととなる。承認申請時に申請者及び審査担当者の十分なコミュニケーションと審査が要求され、またそれらに耐える人的リソースが必要とされるよう。

デザインスペースは多くのパラメータの多次元的な組み合わせであることから、従来の承認書記載よりもはるかに複雑なものとなることが想定される。現行の承認書の様な文章のみの記述では表現することが困難で、図表やテーブルで表現することになる場合もありうると考えている。

D. 考 察

ICHは、活動の初期には新医薬品の承認に関わる事項かつ科学的及び技術的側面を取り扱うものとされてきた。しかし、近年対象範囲は必ずしも新薬の承認時に必要な試験のガイドラインに留まらなくなっており、

市販後の企業活動について取り扱うようになってきた。

医薬品（化学薬品）品質に関するICHの活動も、新薬申請時に必要な医薬品品質試験に関するガイドラインの調和がほぼ一段落した現在、医薬品製造に最新の科学を迅速に取り込みつつかつ適正な品質を保証する世界共通のシステムを構築するためのガイドライン作成に焦点を絞ったものとなりつつある。そこでは、もはや単に個々の試験のやり方、技術に関する議論に留まらず、Q8ガイドラインに示されるように、企業の研究開発・製造管理のあり方が対象となるとともに技術革新の成果を迅速に生産活動に反映させるために、規制当局の製造管理に関する規制のあり方についても議論は踏み込もうとしている。

ICHガイドラインの精神を踏まえつつ、我が国の実情にあった運用法の研究が急務である。

E. 結 論

平成17年11月にICH品質ガイドラインQ8「製剤開発」がステップ4に達した。本ガイドラインの目的は①新薬申請時のCTD第3部3.2.P.2項「製剤開発の経緯」の記載内容に関するハイレベルな指針を与えること、および②柔軟な規制を行うことが可能な範囲（デザインスペース）を事前に提示することである。

我が国においても規制の軽減を意図してリスクベースの管理の原則に従い、軽微変更制度・目標値／設定値の制度が昨年より施行されている。軽微変更制度は、変更に際して規制当局の事前審査を不要であるものの届け出を要する点でデザインスペースの取り扱いとは異なるものである。円滑なデザインスペースの運用のために国内体制の整備とQ8パート2の早期の策定が期待される。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産の出願登録情報

なし

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）
平成17年度分担研究報告書

キラル医薬品の開発・審査の国際的動向に関する研究

分担研究者：豊島 聡（医薬品医療機器総合機構理事）

分担研究者：奥田 晴宏（国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部長）

研究協力者：嶋澤るみ子（同志社女子大学薬学部 専任講師）

研究要旨

医薬品には、分子内に不斉中心を有する光学活性な化合物は多いが、特にエナンチオマー同士は不斉に起因する特性を除き、物理的、化学的性質が同一であることから、ラセミ体として開発される場合も多かった。今後の新化学合成医薬品を開発する場合のキラリティーに関する適切な検討事項の設定に役立てることを目的として、キラル医薬品の開発・審査の国際的動向を、現在日米欧で使用されているキラル医薬品に関するガイドラインの要求事項から調査した。ICH、米国、欧州のキラル医薬品に関するガイドラインを分析した結果、①キラル医薬品を開発する場合、何らかの方法で個々のエナンチオマーをモニターする方法を確立する必要がある、②原則、単一エナンチオマーとしての開発が推奨され、ラセミ体を開発する場合にはその妥当性が十分に説明される必要がある、ことが明らかとなった。また本邦においてはキラル医薬品の開発全般を対象としたガイドラインは存在しないため、欧米のガイドラインに準拠した形での開発が行われていると推測されるが、今後、本邦における開発状況と欧米ガイドラインでの要求事項の比較検討が必要である。

キーワード：不斉中心、キラリティー、エナンチオマー、ラセミ体、医薬品開発

A. 研究目的

医薬品には、分子内に不斉中心を有する光学活性な化合物は少なくない。全世界での2004年医薬品売上高のデータ（表1：Chemical & Engineering News, Sep 5 2005, p50のデータを使用）では、トップ10品目中9品目が分子内に不斉中心を有する化合物であり、アキラルな医薬品はオランザピンのみである。

更に、上位4品目は単一エナンチオマーからなる光学活性な医薬品である。

表1 2004年 医薬品販売高トップ10

DRUG	SALES (\$billions)	ACTIVE INGREDIENT(S)	FORM OF ACTIVE INGREDIENT(S)
Lipitor	12.0	Atorvastatin	Single enantiomer
Zocor	5.9	Simvastatin	Single enantiomer
Plavix	5.0	Clopidogrel	Single enantiomer
Nexium	4.8	Esomeprazole	Single enantiomer
Zyprexa	4.8	Olanzapine	Achiral
Norvasc	4.8	Amlodipine	Racemate
Seretide/advair	4.7	Salmeterol Fluticasone	Racemate Single enantiomer
Erypo	4.0	Epoetin alfa	Protein
Ogastro	3.8	Lansoprazole	Racemate
Effexor	3.8	Venlafaxine	Racemate
TOTAL	53.5		

エナンチオマー同士は、光学的性質（旋光性、円二色性）は異なっているが、それ以外の物理的特性は同

一であり、化学的性質も不斉環境以外は同じであることから、医薬品の実生産規模では単一エナンチオマーの医薬品を製造し、品質管理することは困難であるとされてきた。そのため、これまで分子内に不斉中心を有する医薬品は、一对のエナンチオマー 1 : 1 の混合物、すなわちラセミ体として開発されるものも多かった。表 1 でも 4 成分がラセミ体として使用されている。

一方、エナンチオマーの分離分析法等の進歩に伴って、ラセミ医薬品には、以下のような場合があることが判ってきた。

- 1) 一方のエナンチオマーのみに薬理活性がある。
- 2) エナンチオマー間で薬理作用が異なる。
- 3) 一方のエナンチオマーのみに毒性がある。
- 4) エナンチオマー間で薬物動態が異なる。

1) の実例としては、プロプラノロールがある。プロプラノロールはL体のみβ遮断作用がある。2) の実例は、ソタロールがある。ソタロールはD体が抗不整脈作用を示すのに対し、L体はβ遮断作用を示す。3) に関しては、レボドパ (L体) のエナンチオマーであるD体が顆粒球減少作用を有することが知られている。4) については、2000年1月から2003年7月までに本邦で承認されたラセミ医薬品10品目中4品目は、動物における薬物動態がエナンチオマー間で違いがあることがわかっている (昨年度報告)。これら 1) ~ 4) は、ラセミ体を医薬品とした場合に問題となりうる点である。

以上のように、ラセミ体を医薬品として開発するには、有効性・安全性上問題がある場合が存在すること、また技術進歩により単一エナンチオマーを工業スケールで製造、管理することが可能となってきたことから、分子内に不斉中心を有する化合物を医薬品として開発する場合の指針を示したガイドラインが策定されるようになってきた。

本邦において新たに単一エナンチオマーあるいはラセミ体を医薬品開発する場合の適切な検討事項の設定に役立てることを目的として、現在日米欧で使用されているガイドラインにおける医薬品のキラリティーに関する要求事項について整理、分析を行った。

B. 研究方法

調査対象は、表 2 に示す 4 つのガイドラインとした。

表 2 キラル医薬品に関連したガイドライン

ICH	1999.10 (step4)	Q6A : 新医薬品の規格及び試験方法の設定 (通知2001.5)
USA	1992.5	FDA's policy statement for the development of new stereoisomeric drugs
EU	1997.6	Investigation of chiral active substances
日本	1998.6	非臨床薬物動態試験ガイドライン

米国及び欧州におけるそれぞれのガイドラインは、どちらも光学活性な化合物を医薬品として開発する場合の検討事項の指針を示したものであり、共通点、類似点も多いことから、2つのガイドラインを比較し、双方に記載されている事項を整理することとした。日本の「非臨床薬物動態試験ガイドライン」は、「被験物質がラセミ体である場合には、それぞれの光学異性体について分別定量し、体内動態の相違を検討する。」との記載のみなので、詳細な検討は行わなかった。

本報告書において使用する用語は以下のように定義した。①光学活性医薬品：単一エナンチオマーのみからなる医薬品。②ラセミ医薬品：一对のエナンチオマーの等量混合物 (=ラセミ体) からなる医薬品。③キラル医薬品：分子内に不斉中心を有する化合物からなる医薬品 (光学活性医薬品+ラセミ医薬品)。

C. 研究結果

1. ICH-Q6A : 新医薬品の規格及び試験方法の設定

ICH-Q6Aでは、原薬が単一エナンチオマーの場合、もう一方のエナンチオマーは不純物とみなし、測定が可能な場合は、不純物に関する2つのICHガイドライン (ICH-Q3A及びQ3B) に従って、安全性の確認並びに構造決定を行うことが原則となっている。Q6Aにおけるキラル医薬品の規格設定について簡略化したフローチャートを図 1 に示した。

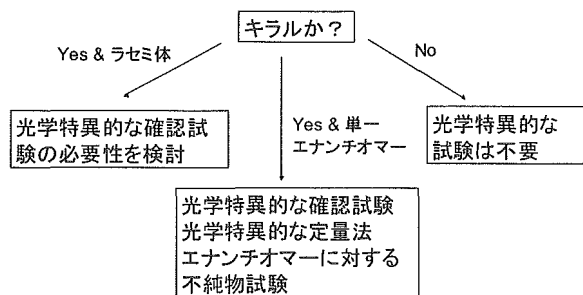


図1 ICH Q6Aフローチャート

光学活性医薬品の場合(Yes & 単一エナンチオマー)、必ず光学特異的な分析法を検討する必要がある、ラセミ医薬品の場合(Yes & ラセミ体)であっても光学特異的な確認試験が必要とされる場合がある。表3には、光学活性医薬品の場合に要求される内容を一覧で示した。

表3 ICH Q6A光学活性医薬品への要求事項

確認試験	原薬・エナンチオマー・ラセミ体が識別可能な方法
定量法	原薬を選択的に定量できる方法
純度試験	原薬の鏡像体は通常の不純物と同様に管理

光学活性医薬品の確認試験は、原薬とそのエナンチオマー及びラセミ体が識別可能な方法を設定する必要がある。またラセミ医薬品で光学特異的な確認試験が適切な場合として結晶化により一方のエナンチオマーへの偏りが起こるときなどが例示されている。

定量法は光学活性医薬品を選択的に定量できる方法を設定する必要がある。これは光学特異的な定量法、あるいは光学特異的ではない定量法と原薬の鏡像体(もう一方のエナンチオマー)を管理する方法の組み合わせが考えられる。

純度試験(不純物)に関しては、原薬の鏡像体は通常の不純物と同様に管理する必要がある。しかし技術的な限界から、その含量測定や安全性の確認を行うことができない場合、出発物質や中間体について適切な試験を行うことにより管理してもよいとされている。

2. 米国及び欧州におけるガイドライン

米国及び欧州のガイドラインはキラル医薬品の開発時における検討事項の指針を示したものであるため、

品質に限らず製造、非臨床及び臨床試験における検討事項が言及されている。今回は、ICHガイドラインQ6Aで扱われている品質以外の事項について、2つのガイドラインの共通事項の抽出を行った。

①原則

両ガイドラインともキラル医薬品は可能であれば単一エナンチオマーで検討していくことが望ましいとの考えが基本になっている。そのためラセミ医薬品を開発する場合には、ラセミ体としての開発が適切であるとの根拠が必要とされている。

よってキラル医薬品を開発する場合、光学活性体、ラセミ体のいずれの場合であっても、

- 1) 製造段階及び薬理、毒性、臨床試験などの各種試験で用いた物質のエナンチオマー組成が明らかになっていること、
 - 2) 薬物動態評価はエナンチオマー間での相互変換、代謝、吸収などの差異を明らかにする必要があるため、個々のエナンチオマーの定量的評価が可能な分析法の確立すること、
- の2点は、必須である。

②各種試験における要求事項

薬理、薬物動態、毒性の各試験における要求事項を表4にまとめた。

表4 USA/EUガイドライン要求事項

薬理	エナンチオマーごとの薬理活性
薬物動態	エナンチオマーごとにモニター
毒性	毒性所見が一方のエナンチオマーに起因しているか確認

薬理試験はエナンチオマーごとの薬理活性を明らかにする試験の実施が求められる。ただし*in vivo*でエナンチオマー間相互変換が速やかに生じるような化合物の薬理試験はラセミ体で行うことが可能であるとされている。

薬物動態試験は動物及びヒトにおいてエナンチオマーごとの薬物動態をモニターし、代謝、吸収及び分布の異同、相互変換などを評価することが求められる。両エナンチオマーの薬物動態が同じであることが明らか

かになれば、その後の薬物動態試験は光学特異的な定量法を用いる必要はないとされている。

毒性試験は、毒性が比較的弱い場合はラセミ体で実施できるが、薬理作用から予想できない毒性が発現した場合などは、毒性所見が一方のエナンチオマーに起因しているか確認する必要がある。

③光学活性医薬品 vs. ラセミ医薬品

②の要求事項を検討した上で、光学活性医薬品としての開発が望ましい場合として、

- 1) 一方のエナンチオマーのみに毒性がある場合、
- 2) エナンチオマー間で薬理作用が強度、特異性などの点で大きく異なる場合、

が例示されている。

一方、ラセミ医薬品での開発が可能な場合として、以下の2点が指摘されている。即ち

- 1) エナンチオマー間の*in vivo*相互変換が速い場合。
- 2) エナンチオマー間で生物活性と薬物動態に差がない場合。

なお、キラル医薬品を開発する場合に、光学活性医薬品として、あるいはラセミ医薬品として開発すべきかの選択法が明示的に示されているわけではない。

④ラセミ医薬品から光学活性医薬品へのスイッチ

既存ラセミ医薬品を単一エナンチオマーの医薬品として新たに開発することが、近年行われるようになってきた。表1におけるEsomeprazoleはオメプラゾールのS体のみからなる医薬品である。

光学活性医薬品の開発時において、適応可能なラセミ医薬品のデータは利用できる、とされている。ただし、利用の前提として

- 1) 単一エナンチオマーとなってからの薬物動態は、ラセミ体中の個々のエナンチオマーの薬物動態と同じであるか、
- 2) 対応するエナンチオマーへの著しい変換は起きないか、

などの検討が必要となる。

D. 考 察

昨年度研究における新医薬品承認数に関する調査から、近年本邦でキラル医薬品を開発する場合、ラセミ医薬品としてではなく光学活性医薬品としての開発が主流となっていることが明らかとなった。米国及び欧州においても、原則的には単一エナンチオマーとしての開発をガイドラインは推奨している。

ラセミ医薬品を開発する場合、個々のエナンチオマー及びラセミ体としての性質をそれぞれ明らかにすることが要求されているため、光学活性体として開発する場合に比べ検討事項は増加する。ガイドラインの要求事項からも、今後ラセミ医薬品の開発が積極的に行われることはなくなるであろう。

一方、本邦にはキラル医薬品の開発全体を対象としたガイドラインはなく、欧米のガイドラインに準拠した開発が行われていると推測する。本邦における開発状況と欧米ガイドラインでの要求事項の比較、考察については次年度実施したい。

E. 結 論

ICH、米国、欧州のキラル医薬品に関するガイドラインの検討事項を分析した結果、

- 1) 光学活性体、ラセミ体のいずれとして開発する場合であっても、何らかの方法で個々のエナンチオマーをモニターする方法を確立する必要がある、
 - 2) 原則、光学活性体としての開発が推奨され、ラセミ体を開発する場合にはその妥当性が十分に説明される必要がある、
- ことが明らかとなった。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はなし。

G. 研究発表

1. 論文発表
今年度はなし。
2. 学会発表
今年度はなし。

IV. 分担研究報告 (臨床有効性部門)