

ティに関して各局の意見の提示が求められた。その結果、S2とM3については直ちにEWGが作られることとなり、中澤と大野もメンバーに加わることとなった。

M3のEWGの最初の会合は10月シカゴICH会議で行われることとなったが、それを前に米国の企業側のメンバー（ラポーター）より、事前に改正すべき点について改正案を作ることが提案された。改正すべき点は：

- ・ 遺伝毒性コアバッテリー終了のタイミング
- ・ 臨床試験各相実施の支援として必要な生殖毒性試験の内容とタイミング
- ・ 臨床試験各相実施の支援として必要な反復毒性試験の期間
- ・ 非げっ歯類における慢性毒性試験の期間
- ・ ヒトに最初に投与するまでに必要となる毒性試験パッケージ
- ・ ヒトに最初に投与するまでに単回投与毒性試験を必須とすることの継続の可否
- ・ バイオテクノロジー由来医薬品の開発におけるM3ガイドラインの役割の定義

の7点であり、厚生労働省側はこのうち、“単回投与毒性試験の必要性”の改正案を担当することとされた。10月11日、日本時間20時から22時に行われた電話会議においてこの提案は承認された。

“単回投与毒性試験”に関するガイドラインは：

“医薬品の単回投与（急性）毒性の評価は、2種類の哺乳動物を用いて、初めてヒトに投与する前に行われるべきである。用量漸増試験は、単回投与に代わる方法として容認できる。”というものであったが、厚生労働省側の案は、これに下線部を加えたものとした：

“医薬品の単回投与（急性）毒性の評価は、2種類の哺乳動物を用いて、初めてヒトに投与する前に行われるべきである。用量漸増試験は、単回投与に代わる方法として容認できる。“バイオテクノロジー製品および化学的構造あるいは薬理学的作用が新しい範疇に属する医薬品候補を別にすれば、100マイクログラム未満でありかつ推定臨床用量の100分の1未満の用量を用いる臨床の薬物動態学的試験の実施には、通常の単回投与試験で充分であると考えられる。”

ICHシカゴ会議に先だって、これに対応するために

国内の協力研究者を集めた会合が10月19日午後、国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター会議室で開かれた。この会では、まず、これまでの経過と、ガイドラインにおける日米欧の相違点について、大野から説明があった。引き続き、先のテレカンファレンスで承認された議題についての話し合いが行われた。厚生労働省の担当議題である単回投与毒性試験の有用性についての話し合いでは、代替方法の可能性が示されている反復投与による組織病理学的試験の問題点に関して、高橋先生より専門家としての意見が述べられた。また、これまで、国内では必要なデータと考えられていた致死量について、現在では求めない場合もあることが中毒学会で確認され、これを理由にガイドラインに致死量までの急性毒性試験を盛り込む必要がないことが大野より報告された。引き続き、生殖毒性ならびに催奇形性試験と妊娠可能なヒト女性に対する被験物質の投与とのタイミングに関して、大橋先生（欠席）より寄せられた治験参加女性の避妊法の実態の説明がなされた。この議題に関しては、吉田先生より、げっ歯類で行う卵巣への影響を調べる試験が詳しく紹介され、高橋先生より精巣への影響との関連性が指摘された。日本の企業側である製薬協の担当議題である遺伝毒性試験のフローについて説明があり、会議は終了となった。

ICHシカゴ会議では10月23日から26日に渡り協議がなされた。23日の正午から会合はスタートし、まず、議題の確認がなされた。次に議題の優先順位が話し合われ、1) バイオテクノロジー製品に対するM3の立場、2) 単回投与試験の必要性、3) ヒト投与前の遺伝毒性試験、4) 妊娠能力のある女性に対する臨床試験以前に必要な生殖毒性試験、5) 慢性投与試験と臨床試験各相とのタイミング、6) 非げっ歯類慢性投与試験期間の確認、の順で協議が進められることとなった。また、1-4の協議が終わるまでは、最初にヒトに投与するまでの必要事項についての話し合いを行わないことを確認した。

バイオテクノロジー製品については、これをM3の対象外とすることで了承が得られた。バイオテクノロジー製品のガイドラインであるS6に基づく試験において、M3はタイミングについて“一般的な見識を与える

ことがある”という限られた役割を果たすものとされた。

翌24日は午後2時まで単回投与試験についての協議がなされ、以下の事柄が了承された：

- ・限られた例外を除き、単回投与毒性試験を行う必要はない。
- ・“急性毒性”の情報は、非監視下で医薬品を手にする場合の過剰投与で重要となることがある。
- ・急性毒性の情報はいくつかの情報源から得ることができる（例えば、最大耐量、用いられる可能性のある最大用量、あるいは臨床での曝露の25倍未満の曝露が達成されるような用量漸増試験、または短期用量設定試験。非GLP試験を含む）。
- ・用いられる可能性のある最大用量の上限は、げっ歯類で2000mg/kg、非げっ歯類で1000mg/kgとする。
- ・急性毒性評価は臨床で用いられる経路に限られる。
- ・ヒトにおける単回投与試験を支援する単回投与試験は、それが主要なデータとなる場合、GLP下で行われる必要がある（例えば、静注による生物学的利用率試験）。
- ・ガイドラインのセクション名を“急性毒性”に変更する。

午後2時から遺伝毒性のセッションであるS2との合同で、バイオテクノロジー製品を扱うS6に関しての協議が行われた。これは、S6のEWGが発足していないための処置で、非臨床のメンバーを集めたプレ会議であった。この場では、S6ではTGN1412の事故をはじめ、バイオテクノロジー製品の非臨床試験の意義を問い直す必要が生じており、近い将来にそのためのEWGを作る必要性があることが確認された。また、抗ガン剤の非臨床試験のガイドラインの新規作成についても話し合いが持たれ、このガイドラインはS6とは別に作成を進めることが確認された。すなわち、ガン治療に用いられる医薬品であれば、低分子でもバイオテクノロジー製品でも対象とすることとなった。この新たな部門はEWGを作るよう運営委員会に提案されることが了承された。

翌25日は、遺伝毒性試験についての協議が行われ、以下のことが了承された：

- ・コアバッテリー試験全般は（第II相“より先に”というよりは）第II相を支援するために必要である。
- ・突然変異試験および染色体損傷試験はヒトへの最初の投与を支援する。
- ・陽性については、ヒトへの最初の投与の前にそのリスクを評価する必要がある、追加の試験が必要となることもある。擬陽性でリスクが低い場合、臨床試験は継続されるが、投与期間が長期になる場合、あるいは、多くの被験者に曝露する場合にはさらなるリスク評価が必要となることもある。

この日の午後行われた運営委員会では、上記の内容が報告され、さらに、“来年5月に行われる予定の次のブリュッセル会議にEGWの会合を全日程で行うこと”、および、“ブリュッセル会議より前にEWGの直接会合を行うこと”、が提案された。

最終日となった26日には、主として、子供を産む能力のある女性を臨床試験に組み込む際に必要となる生殖毒性試験データについて話し合いが持たれた。今回の改変では、非妊娠のモニターを続けるのであれば、非臨床の発生毒性試験のデータがなくても臨床試験に入ることができる、という立場を取っている。例えば、短い期間で確実に避妊ができる場合、長期にわたるが女性に多い疾病の場合、などがこのケースに当たる。また、作用機序、半減期などが判明しており、かつ発生毒性試験を適切な動物モデルで行うのが困難な場合もこれに当たる。

今のところ、発生毒性試験については第III相に入るまでということは一貫しているが、米国で可能な“発生毒性試験なしでも第II相に入れる”ことについては日本では確認が必要とされた。また、“用量設定試験を行っていれば、発生毒性試験による詳細なデータの入手は第III相開始まで延期できる”という案についても今後の話し合いが必要とされている。

繁殖力試験は日米欧ともに第III相に入るまで、ということでも一致をみている。また、日本においては、“最低4週間の反復投与試験を1種類以上の動物（通常はげっ歯類）で行い、濾胞の成長について適切に評価する”という条件で、子供を産む能力のある女性を臨床試験に組み入れることができる、という案も提出されている。

なお、3月に東京で行われる可能性があった臨時会議は、渡航費の都合がつかないというFDA側の不参加表明により中止となった。

D. 考察

現時点では、M3の改正が始まったばかりであり、シカゴ会議で確認された事柄もひとつの案として捉えることができよう。次回の会議までに今回の改正点の案に対する意見を求め、今後の改正の方針を見きわめる必要があると考えられる。

いずれにしても、半ば慣例化している毒性試験の内容およびタイミングを考え直すことが問われており、用量、試験期間などの設定の実際的な根拠が会議では求められることになるであろう。また、非臨床のガイドラインでありながら、会議には臨床の専門家のメンバーの出席が求められており、これは、臨床試験で調べることができるもの、あるいは臨床試験を始めるにあたり必要でない非臨床データに関して、厳しい洗い直しが行われ、簡略化を狙っていると推察される。その簡略化が正当と言えるかどうか、あるいは、実際的であるかどうか留意して今後の協議を進めていくことが肝要と思われる。

E. 結論

本年度はS7Bとしての活動は特になく、新しく発足したM3改正の活動を中心に行った。改正の採否の判断の段階から専門メンバーとしてブレンストーミングに参加し、その後は、M3のEWGのメンバーとして活動した。第1回目の会議となったシカゴ会議でガイドラインの改正に着手し、今後、5月のブリュッセル会議において、修正案第1稿の完成を目指している。

F. 健康危機情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Usami, M., Mitsunaga, K. and Nakazawa, K.
Two-dimensional electrophoresis of protein from cultured postimplantation rat embryos for developmental toxicity studies. *Toxicology In Vitro* (2006) in press
山越葉子、中澤憲一、土屋利江：原子間力顕微鏡 (AFM) によるタンパク質のイメージング、*日本臨床*65 : 270-277 (2007)

H. 知的所有権の取得状況

特になし。

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総合研究事業）
平成18年度分担総括研究報告書

非臨床有効性評価一般

分担研究者：豊島 聡（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、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（製剤開発非臨床研究）と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（キラル医薬品非臨床研究）を遂行した。

1. 製剤開発非臨床研究：Q8ガイドラインが平成18年12月1日より国内通知されたことから、本研究では国内での運用を論じると共に、Q8補遺作成の検討過程を紹介し、Q8ガイドラインの円滑な施行に資することを目的として行った。Q8ガイドライン補遺は錠剤に関する2通りの製剤開発（ベースラインおよび拡張的（enhanced）な取り組み）に関して検討がなされ、Quality by design (QbD) に基づく製剤開発の要素がかなり明確に打ち出された。そのポイントは、コアガイドラインによって既に示されているが、製剤開発の進むべき方向が示されており、我が国の医薬品産業も対応が必要と考えられた。

2. キラル医薬品非臨床研究：近年、キラルスイッチと呼ばれる手法で開発される単一エナンチオマーの医薬品が増えている。本研究では、今後のキラルスイッチ医薬品の適切な検討事項の設定に役立てることを目的として、キラルスイッチ医薬品の開発・審査の国際的動向を、欧米ガイドラインの要求事項、米国での承認状況、及び本邦での承認状況から調査した。その結果、①ガイドライン間で要求事項に違いはなく、いずれのガイドラインでもキラルスイッチ医薬品は、原則新規物質としての試験結果が要求される、②米国のキラルスイッチ医薬品は、臨床試験は単一エナンチオマーで新たに実施され、その結果に基づく効能・効果及び用法・用量が決定されている、③本邦のキラルスイッチ医薬品は数が少ないが、従来のラセミ医薬品の局方規格を新たなキラルスイッチ医薬品が満たしてしまう状態にある、などが明らかとなった。

キーワード：製剤開発、デザインスペース、管理戦略、製造プロセス、キラル医薬品、ラセミ体、エナンチオマー

A. 研究目的

1. 製剤開発非臨床研究：2005年10月ワシントンで開催されたICH EWG（専門家作業グループ）会合で「製剤開発」に関するガイドラインが合意され、我

が国においては平成18年9月1日薬食審査発第0901001号「製剤開発に関するガイドライン」として通知され12月1日より施行された。平成17年度分担研究報告書ではコアガイドラインステップ4文書を

分析し、日本の承認審査システムと比較した。本研究報告書では、ステップ4文書が国内通知されたことから、国内での運用を論じると共に、補遺作成の検討過程を紹介し、Q8ガイドラインの円滑な施行に資することを目的とする。

2. キラル医薬品非臨床研究：近年、従来ラセミ体として承認・使用されてきた医薬品を単一エナンチオマーとして開発し直す動きが出てきた。これらは、キラルスイッチあるいはラセミスイッチと呼ばれる。キラルスイッチは、ラセミ医薬品の有効性、安全性上の問題点を解決するだけでなく、開発販売企業にとってもメリットがあるため、欧州及び北米のキラル医薬品に関するガイドラインにおいては、キラルスイッチ時の検討事項についても言及されている。今年度は、日本において、今後キラルスイッチにより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、①現在の国際的な規制の状況、②米国の承認状況、③日本の承認状況、について調査を行った。

B. 研究方法

1. 製剤開発非臨床研究：下記の文書を対象として分析した。

Q8 PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT guideline (step 4) :

http://www.nih.gov/dig/ich/quality/q8/q8_060901_e.pdf
平成18年9月1日薬食審査発第0901001号「製剤開発に関するガイドライン」

・ http://www.nih.gov/dig/ich/quality/q8/q8_060901_j.pdf
Q8補遺Ver3.1およびVer 5

2. キラル医薬品非臨床研究：キラルスイッチが扱われている米国、欧州及びカナダのガイドラインを調査対象とした。

C. 研究結果

1. 製剤開発非臨床研究：平成18年9月1日薬食審査発第0901001号「製剤開発に関するガイドライン」の性格は、以下の様に基本的に承認申請資料に記載する推奨事項を示しているものであること、そして新薬承認申請企業に対して規制当局に対して申請者の

理解を提示する機会を提供するものであることがわかる。(1)本ガイドラインは、CTD通知により提出される承認申請資料のうち、3.2.P2「製剤開発の経緯」の項において推奨される記載内容を示すものであること。(2)本ガイドラインは、上記「製剤開発の経緯」の項において、製品及びその製造工程の開発に対して科学的手法と品質リスクマネジメントを適用することで得られた知識を提示する機会を提供するものであること。(3)本ガイドラインに従い検討が行われたデザインスペースを適用し承認申請を行う場合には、当該デザインスペースを製造販売承認申請書の対応する箇所に記載すること。記載に際しては平成17年2月10日付薬食審査発第0210001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「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」に準拠すること。

Q8補遺作成は、本ガイドラインに関して2006年5月の横浜会合で各極からコメントを求め、検討したところ以下のような課題が明らかとなり作成された。(1)本ガイドラインの最終目的は科学かつリスクベースな判断に基づく製剤開発により、規制の弾力化をもたらすことにあるが、ベースラインとして実施すべき事項の記載が多く、むしろ企業に対して指示的なガイドラインとなっている（企業からの指摘）。(2)コアガイドラインと補遺の記載に関して重複が多い。(3)ベースラインとして実施する製剤開発研究にかんしても適切なガイダンスが必要である。本ドラフトの製剤開発に関するベースラインの記載は必ずしも実体を反映していない（欧州）。(4)ベースラインは各極の規制に係わっていることから、慎重な対応が必要（日本）。このようなドラフトVer3.1へのコメントを踏まえてEWGは作成方針を修正した。ドラフトVer3.1では3剤形を平行して取り扱ったため、個々の剤形に関して十分な議論が出来なかったとの認識の基に、経口固形製剤からまず着手することとした。また、CTD-Qに準じた項目毎の記載は行わないこととし、構成を大きく変更した。さらに各項目の起草グループは異なる極から構成されることとした。作成に関しては先行して欧州製薬協（EFPIA）が作成したMock P2 document（最新の科

学とリスクベースな製剤開発研究を実施したことを想定して作成されたCTD様式文書(3.2.P.2)のモックアップ)を資料として用いることとした。2006年10月シカゴICH会合における検討を経て、2006年12月に新方式による補遺、ドラフト5が完成した。

2. キラル医薬品非臨床研究：現在の国際的な規制の状況は、次のようなものであった。米国、欧州及びカナダのガイドラインは、いずれ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であり、既承認(あるいは試験済)ラセミ体の単一エナンチオマーを開発する場合について記載している。いずれのガイドラインにおいてもキラルスイッチ医薬品に対する基本的な方針は、①原則として、新規化合物を開発する場合に要求される内容を検討すること、②①の例外として、ラセミ体と比較可能な適切な試験(bridging study)を実施することにより、ラセミ体のデータを使用し、エナンチオマーでの試験を省略できる場合があること、③②の範囲、内容は、開発される医薬品ごとに判断されるものであることである。①に関しては、特に臨床試験は、新規化合物として新たに臨床試験が実施され、その結果に基づいて効能・効果、用法・用量が決定される。②に関して、いずれのガイドラインも、毒性試験はラセミ体をコントロールとして、1)急性毒性試験、2)反復投与毒性試験(3ヶ月間)、3)生殖毒性試験(感受性が最も高い種によるsegment II)を行うこととしている。

さらに、ラセミ体を比較対照とした試験が実施されるべきとされているものは、1)薬理・薬力学試験、2)薬物動態試験などである。これらに関しては、非臨床試験だけでなく、ヒトを対象とした試験で得られた結果もラセミ体のものと比較し、エナンチオマー同士での相互作用や他方のエナンチオマーへの変換の有無を確認することが求められている。③に関しては、毒性試験などで追加試験がどの程度必要か、個々の医薬品の試験結果に基づいて、判断されるべきものとされている。

各国のガイドラインにおける要求事項に大きな違いが見られなかったため、キラルスイッチが最も行われていると予想される米国の現状について調査し

たところ、キラルスイッチによる単一エナンチオマーは、1999～2006年に5組承認されていた。5組の単一エナンチオマー対ラセミ体の効能・効果、用法・用量を比較した。米国のキラルスイッチ医薬品は、エナンチオマー及びラセミ体で同一の薬理作用に基づく薬剤として開発されているが、その効能・効果の範囲は、それぞれ実施された臨床試験の結果に基づき設定されていることが明らかとなった。

次に日本の承認状況を調査した。近年の米国で承認されたキラルスイッチ医薬品のうち、本邦で承認されているものがなかったため、まず単一エナンチオマーとラセミ体の双方が承認されている医薬品を、一般名から調査したところ4組存在した。調査の結果、日本のキラルスイッチ医薬品は、エナンチオマーを開発する段階で対象とする疾患自体が大幅に見直されていることが明らかとなった。

D, E. 考察・結論

1. 製剤開発非臨床研究：Q8ガイドラインが我が国においても通知され、運用されるに至った。Q8は規制当局に申請者が知識を規制当局に伝達する機会を与えるものであるとされ、本ガイドラインにもとづいて承認申請書を作成することが奨励されている。一方、現在作成中の本補遺ではQbDに基づく製剤開発の要素がかなり明確にされつつあると評価する。そのポイントは、コアガイドラインによって既に示されていたことであるが、徹底した原材料および処方特性及び工程に関する理解にある。管理戦略では「変動の伝搬過程」の特定が挙げられ、根本原因を明らかにすることが拡張的な管理戦略では求められている。単に実験計画法を用いて、パラメータの製品(中間体)の特性に及ぼす影響を評価するだけでは根本原因の特定に至らない場合も想定され、おそらくPATの利用による詳細な工程のモニターが必要となろう。

まだこれらの概念は検討段階ではあるものの、製剤開発の進むべき方向が示されており、我が国の医薬品産業も対応が必要と考える。

2. キラル医薬品非臨床研究：キラルスイッチに対する要求事項は各国ガイドライン間で差がみられず、

原則として、臨床試験に関しては通常の新規物質での要求事項と同様であるが、主に非臨床試験ではラセミ体での結果を可能な限り使用できるように配慮されていた。米国におけるキラルスイッチは2年に1品目程度承認されていた。ガイドラインの要求事項に沿った形で臨床試験が単一エナンチオマーで新たに実施され、その結果に従って効能・効果、用法・用量が決定されていた。一方、本邦のキラルスイッチ医薬品は例が少なく、その内容も米国と異なり、ラセミ体と異なる疾患を対象とした開発が行われていた。またラセミ体の一部は既に局方収載品となっているが、それらの規格には旋光度などキラリティーに関する規格がなく、単一エナンチオマーがラセミ体の規格を満たしてしまう状況となっている。規格はエナンチオマーとラセミ体が正しく識別されるものであることが望まれることから、本邦でも局方などの公定規格においては、少なくとも単一エナンチオマー医薬品が存在するラセミ医薬品には、旋光度などのキラリティーに関する規格を設定する必要があると考える。

以上の結論として、今回キラルスイッチに関して分析した結果、1) 各国のガイドラインにおける要求事項は類似しており、臨床試験は原則新規物質と同じ内容が要求されるが、特に非臨床試験に関しては、ラセミ体の結果を利用し省略できる試験もあること、2) 米国のキラルスイッチ医薬品はガイドラインの要求に従った形で開発され、エナンチオマー

とラセミ体に共通した薬理作用に基づき、同様の疾患を対象とした開発がなされているが、効能・効果及び用法・用量は単一エナンチオマーの臨床試験結果に基づいていること、3) 日本のキラルスイッチ医薬品は例が少なく、またエナンチオマーが対象とする疾患自体、ラセミ体とは異なっている場合が多いことならびにラセミ体にはそのエナンチオマーとの区別が可能な規格が設定されていないことがあきらかになった。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Shimazawa R.; Ando Y.; Hidaka S.; Saito K.; Toyoshima S.; Kobayashi F., Development of triptans in Japan: Bridging strategy based on the ICH-E5 guideline, *Journal of Health Science*, 2006, 52 (4), 443-449.

2. 学会発表

Haruhiro OKUDA, Present State of new chiral drug review in Japan

18th International Symposium on Chirality (ISCD-18), Busan, Korea, June, 2006.

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18年度分担研究報告書

－「Q8製剤開発に関するガイドライン」補遺の動向について－

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）
嶋澤るみ子（同志社女子大学薬学部 専任講師）

研究要旨

Q8ガイドラインが平成18年12月1日より国内通知されたことから、本研究では国内での運用を論じると共に、Q8補遺作成の検討過程を紹介し、Q8ガイドラインの円滑な施行に資することを目的とする。現在、Q8ガイドライン補遺は錠剤に関する2通りの製剤開発（ベースラインおよび拡張的（enhanced）な取り組み）に関して検討がなされている。本補遺ではQuality by design（QbD）に基づく製剤開発の要素がかなり明確に打ち出されている。そのポイントは、コアガイドラインによって既に示されていることであるが、徹底した原材料および処方特性及び工程に関する理解にある。管理戦略では「変動の伝搬過程」の特定が挙げられ、根本原因（root cause）を明らかにすることが拡張的な管理戦略では求められている。まだ検討段階ではあるものの、製剤開発の進むべき方向が示されており、我が国の医薬品産業も対応が必要と考える。

キーワード：製剤開発、デザインスペース、管理戦略、製造プロセス

A. 研究目的

適切な医薬品が継続的に生産・市場に供給されることは、医薬品の有効性と安全性が確保されるための必要条件である。そのため、使用目的にかなう医薬品を設計するとともに、意図した性能を有する医薬品を継続的に製造可能な製造プロセスを設計するために、医薬品製造販売業者は新薬開発時に各種の製剤開発研究を行う。

2005年10月ワシントンで開催されたICH EWG（専門家作業グループ）会合で「製剤開発」に関するガイドラインが合意され、我が国においては平成18年9月1日薬食審査発第0901001号「製剤開発に関するガイドライン」として通知され12月1日より施行された。

本ガイドラインはCTDの3.2.P.2.項「製剤開発」に記載する内容を定めるとともに科学とリスクマネジメントに基づく医薬品品質保証システムに貢献することを

目的とするガイドラインである。今般通知された文書はそのコアになる部分（以下コアガイドラインと呼ぶ）であり、コアガイドラインで合意に達した原則を個別剤形に適用した事例については補遺として別途作成することとなり、現在ICHQ8EWGにおいて検討中である。

平成17年度分担研究報告書ではコアガイドラインステップ4文書を分析し、日本の承認審査システムと比較した。本研究報告書では、ステップ4文書が国内通知されたことから、国内での運用を論じると共に、補遺作成の検討過程を紹介し、Q8ガイドラインの円滑な施行に資することを目的とする。

B. 研究方法

下記の文書を対象として分析した。

Q8 PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT guideline
(step 4) :

http://www.nihs.go.jp/dig/ich/quality/q8/q8_060901_e.pdf
平成18年9月1日薬食審査発第0901001号「製剤開発に関するガイドライン」

・ http://www.nihs.go.jp/dig/ich/quality/q8/q8_060901_j.pdf
Q8補遺Ver3.1およびVer 5

C. 研究結果

1. 平成18年9月1日薬食審査発第0901001号「製剤開発に関するガイドライン」に関して：

通知の鑑には下記(1)および(2)のように記載されており、本ガイドラインの性格は、基本的に承認申請資料に記載する推奨事項を示しているものであること、そして新薬承認申請企業に対して規制当局に対して申請者の理解を提示する機会を提供するものであることを明らかにしている。

(1) 本ガイドラインは、CTD通知により提出される承認申請資料のうち、3.2.P2「製剤開発の経緯」の項において推奨される記載内容を示すものであること。

(2) 本ガイドラインは、上記「製剤開発の経緯」の項において、製品及びその製造工程の開発に対して科学的手法と品質リスクマネジメントを適用することで得られた知識を提示する機会を提供するものであること。

ただし、昨年度報告書で述べたように、本ガイドラインは最新の科学に基づく製剤開発研究のみならず、最低限実施すべき製剤開発研究に関しても言及しており、後者に関しては確実に記載されることが本文中で望まれていることに注意すべきである。

本ガイドラインの中心的な概念の一つであるデザインスペースは規制当局に提示し、承認を要する事項と位置づけられたことから、我が国においては下記のように、デザインスペースを利用した承認申請を行う場合、即ちデザインスペースを承認申請事項とすることを企業が選択する場合には、承認申請書に記載することが定められた。

(3) 本ガイドラインに従い検討が行われたデザインスペースを適用し承認申請を行う場合には、当該デザインスペースを製造販売承認申請書の対応する箇所に記載すること。記載に際しては平成17年2月10日付薬食審査発第0210001号厚生労働省医薬食品局審

査管理課長通知「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」に準拠すること。

2. Q8補遺作成の経緯

コアガイドラインで示された概念を適用する事例を示す製剤として、ICHQ6Aガイドラインに取り上げられている3剤形、即ち経口固形製剤、経口服液および注射剤を対象とすることとした。2005年ブラッセル合会でドラフト1を作成し、2006年横浜合会でドラフト3.1が作成された。ドラフト3.1は基本的にはCTD-Q3.2.P2「製剤開発」に示された項目毎に編集され、コアガイドラインで論じられた「最低限実施すべき事項」と「追加的に実施する研究」に分けて記載する方針で作成されていた。

本ガイドラインに関して2006年5月の横浜合会で各極からコメントを求め、検討したところ以下のような課題が明らかとなった。

(1) 本ガイドラインの最終目的は科学かつリスクベースな判断に基づく製剤開発により、規制の弾力化をもたらしことにあるが、ベースラインとして実施すべき事項の記載が多く、むしろ企業に対して指示的なガイドラインとなっている（企業からの指摘）。

(2) コアガイドラインと補遺の記載に関して重複が多い。

(3) ベースラインとして実施する製剤開発研究に関しても適切なガイダンスが必要である。本ドラフトの製剤開発に関するベースラインの記載は必ずしも実体を反映していない（欧州）。

(4) ベースラインは各極の規制に係わっていることから、慎重な対応が必要（日本）。

このような各極からのコメントを背景に、さらにベースラインおよび追加的な製剤研究、デザインスペース等に関して考察を深める必要があることがEWGで改めて確認された。

このようなドラフトVer.3.1へのコメントを踏まえてEWGは作成方針を修正した（図1）。ドラフトVer3.1では3剤形を平行して取り扱ったために、個々の剤形に関して十分な議論が出来なかったとの認識の基に、経口固形製剤からまず着手することとした。また、

CTD-Qに準じた項目毎の記載は行わないこととし、構成を大きく変更した(図2)。さらに各項目の起草グループは異なる極から構成されることとした。作成に関しては先行して欧州製薬協(EFPIA)が作成したMock P2 document(最新の科学とリスクベースな製剤開発研究を実施したことを想定して作成されたCTD様式文書(3.2.P.2)のモックアップ)を資料として用いることとした。2006年10月シカゴICH会合における検討を経て、2006年12月に新方式による補遺、ドラフト5が完成した。

- 当面は経口固形製剤に焦点
 - 背景情報および専門的情報が豊富
- 多数の起草グループが作業
 - ベースラインを明確に記述
 - 例示によるQuality by designの解説
 - デザインスペースの明確化
- 経口固形製剤終了後、他の剤型へ

図1 補遺(Ver.4)の作成方針

- 序文(All)
 - 目的・到達目標; 親ガイドラインとの関係を記述
- 製剤開発戦略(EFPIA, FDA)
 - 従来型の取組も依然として容認
 - 対比して、いっそう充実した取組とそれの場合の規制の弾力的な運用の可能性を示す。
- 具体例
 - 処方設計と組成(EU, PhRMA)
 - 製剤製造工程の開発(Canada, EFPIA, JPMA)
 - 容器及び施栓系(JPMA, MHLW)
 - コントロール戦略(EFPIA, EU, MHLW)

図2 補遺(Ver.4)の構成

3. Q8補遺ドラフトVer.5

本補遺を作成するに当たっては図3に示す原材料及び処方の特性並びに製造方法を想定した。製剤の特徴としては比較的低含量(含量均一性試験の設定が必要)のフィルムコート剤で、BCS IIに分類される比較的BAの高くないまたある程度の分解性を示す製剤を想定している。製造方法は汎用される高速攪拌湿式造粒/流動層乾燥による方法を想定している。このような想定に基づき目次に示された各要素に関してベースラインと拡張的(enhanced)な製剤開発が論じられている。Ver.5の目次を図4に示す。

- 臨床的要求事項
 - 成人、慢性疾患(1日2回服用)
 - 経口固形速放錠, フィルムコート錠
 - 全重量200 mg, 原薬20 mg
 - Biopharmaceutics Classification System II
 - 高速攪拌湿式造粒; 流動層乾燥
 - ある程度の分解性
- 原薬特性
 - 低密度, 結晶性, 結晶多形: 安定な1種
 - 1級アミン(塩酸塩)

図3 想定する製剤

```

1. Introduction
1.1. General Principles of Pharmaceutical Development
2. Pharmaceutical Development
2.1 Components of the Drug Product
2.1.1 Drug Substance attributes: Particle Size·Crystalline (polymorphic) forms·Excipient Compatibility
2.1.2 Excipients
2.2 Drug Product
2.2.1 Formulation Development (Quantitative Composition)
2.3. Manufacturing Process Development
2.3.1. Overview
2.3.1.1 Baseline method versus QbD
2.3.2. Wet Granulation
2.3.2.1 Baseline Approach
2.3.2.2 QbD and Design Space Approach
2.3.2.3 Comparison of baseline approach and QbD approach:
2.3.3. Summary
2.3.4. Control Strategy
2.3.4.1 Definition of Quality Control Strategy
2.3.4.2 Options for the control strategy:
2.4 Container Closure System (CCS)
2.4.1 Formulation-related aspects in the selection of container closure systems
2.4.2 Container related aspects of Container Closure System
3. GLOSSARY
  
```

図4 Q8補遺ドラフトVer.5の目次

補遺の中で、普遍的な記載がなされている製剤開発の一般原則と管理戦略に関して以下記載を検討する。

①製剤開発の一般原則: Quality by design (QbD) とは製剤開発と製品ライフサイクルの管理に対する組織的な取り組みであることが定義されている。

QbDの要素として以下の項目が概説された。即ち、

(1) 目標とする製品のプロファイルの明確化

少なくとも臨床的有効性安全性に関連する製品の機能が、投与ルート、剤形、BA、投与方法及び安定性の見地から明らかにされること。また重要な品質特性が明確になり、機能に影響を与える製剤特性が研究され、管理されていること。

(2) 製剤処方と原薬特性の設計並びに賦形剤及び製造プロセスの選択を以下のことが可能になるように実施すること。即ち、製剤の重要な品質特性が満足され、高い信頼性、再現性及び頑健性をもって適正な品質の製剤が供給されること。

(3) 処方及び製造プロセスの研究と理解並びに精密化を行うこと。

その際に以下のことに留意すること

- 製剤の重要品質特性(CQA)に影響を与える原材料と工程パラメータの特定(prior knowledge、品質リ

スクマネジメント)

- ・製剤のCQAと原材料特性や工程パラメータとの関数的な相互関係の解明
- ・適切な管理戦略による製品品質に関するリスクの軽減

(4) 期待される品質を有する製品の安定供給を可能にする多次的（原材料特性及び工程パラメータ）なデザインスペースの設定

(5) 将来的に製品の品質を保証しうる継続的改善の実行

その際に以下のことに留意すること

- ・製造プロセスの継続的モニターと評価
- ・製品品質と工程の能力の継続的確認
- ・潜在的な工程の問題事項の確認のためのトレンド分析と工程改善の領域の特定

②品質管理戦略:

本ガイドラインでは品質管理戦略とは「規格及び試験方法として記述されている製品品質が一貫して保証するように計画すること」としている。

原材料の管理、容器施栓系、in-process controlを含め中間体および最終製品に関する管理がいかに関与しているかを示すことが求められる。上記管理は製品、処方及び工程の理解に立脚すべきであり、重要工程及び重要特性の管理方法が管理戦略に最低限含まれる。

さらに管理戦略の選択肢としてベースラインとしての管理戦略とより拡張的管理戦略が解説されている。

ベースラインの管理戦略としては、原薬、賦形剤、容器施栓形、製造工程に関して製品品質にとって重要な要素を特定し、その管理戦略の妥当性を示すことが最低限求められる。ここでは工程の再現性を実証するために通常実施されている3ロットのバリデーションが必要である。

一方、拡張的管理戦略は組織的なQbDの方式による製剤開発に基づいて論じられている。その成果として期待されている事項の1つはリアルタイムリリースである。

即ち、投入される原材料あるいはプロセスには可変性が存在し、ある時点で起きたこれら要素の変動は更

に下流に影響を与え、最終的には製品品質が変動する。このような「変動の伝搬過程」をQbDに基づく工程や処方の理解により特定することが拡張的管理戦略の基本におかれている。そして製造の首尾につながるような変動の重要な起源を「根本原因」(root cause)として特定し管理すること、そして「変動の伝搬」を理解することにより、管理をより上流で実施することが可能になり、最終的には製品の品質試験を不必要になることが本ガイドラインでは期待されている。この進歩した工程の理解に基づく工程の管理により、原材料の変動を工程の調節により補償することが可能になり、一貫して適切な品質の製品が供給できるものとされている。

製品の機能がより深く理解されることにより、代替試験方法の利用が可能になり、最終製品の試験が不要になることが期待されている。「重要な変動の伝搬」が十分に理解されていれば、品質リスクマネジメントの原則が適用可能になり、不要な最終製品の試験が削除され、究極的にはリアルタイムリリースにつながるものとしている。

留意事項:

- ・重要な原材料の品質特性が最終製品の品質に及ぼす影響を理解するには当該製品に特有な賦形剤の機能に関する規格が必要
- ・重要な品質（工程パラメータ）特性および非重要品質工程の特性の特定と重要特性の管理の妥当性の証明
- ・実施した品質リスクマネジメントの概要（ツールに関する記述を含む）
- ・最終製品の品質特性に影響を考慮し、すべての単位工程の管理方法を検討
- ・最終製品の不要な試験を削除する場合には、当該管理戦略から削除された規格を満足することを予測することが出来ることを示す。
- ・確認および多変量予測モデル適用に対してモニタープログラムの検討
- ・有効期限にわたる最終製品の安定性に関する管理戦略の影響の評価
- ・「継続的の確認」が実施される場合には、同等の情報得られていることの証明

- ・予測モデルあるいはスキップテストが用いられる場合にはバッチ記録の提出方法

D. E. 考察・結論

Q8ガイドラインが我が国においても通知され、運用されるに至った。Q8は規制当局に申請者が知識を規制当局に伝達する機会を与えるものであるとされ、本ガイドラインにもとづいて承認申請書を作成することが奨励されている。一方、現在作成中の本補遺ではQbDに基づく製剤開発の要素がかなり明確にされつつあると評価する。そのポイントは、コアガイドラインによって既に示されていたことであるが、徹底した原材料および処方特性及び工程に関する理解にある。管理戦略では「変動の伝搬過程」の特定が挙げられ、根本原因を明らかにすることが拡張的な管理戦略では求められている。単に実験計画法を用いて、パラメータの製品（中間体）の特性に及ぼす影響を評価するだけでは根本原因の特定に至らない場合も想定され、おそらく

PATの利用による詳細な工程のモニターが必要となろう。

まだこれらの概念は検討段階ではあるものの、製剤開発の進むべき方向が示されており、我が国の医薬品産業も対応が必要と考える。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

Shimazawa R.; Ando Y.; Hidaka S.; Saito K.; Toyoshima S.; Kobayashi F., Development of triptans in Japan: Bridging strategy based on the ICH-E5 guideline, *Journal of Health Science*, 2006, 52 (4), 443-449.

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18年度分担研究報告書

キラルスイッチ医薬品の開発・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）
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

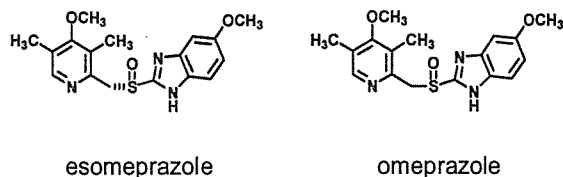
医薬品には、分子内に不斉中心を有する光学活性な化合物は多いが、特にエナンチオマー同士は不斉に起因する特性を除き、物理的、化学的性質が同一であることから、ラセミ体として開発される場合も多かった。近年、キラルスイッチと呼ばれる手法で開発される単一エナンチオマーの医薬品が増えている。今後のキラルスイッチ医薬品の適切な検討事項の設定に役立てることを目的として、キラルスイッチ医薬品の開発・審査の国際的動向を、欧米ガイドラインの要求事項、米国での承認状況、及び本邦での承認状況から調査した。その結果、①ガイドライン間で要求事項に違いはなく、いずれのガイドラインでもキラルスイッチ医薬品は、原則新規物質としての試験結果が要求される、②米国のキラルスイッチ医薬品は、臨床試験は単一エナンチオマーで新たに実施され、その結果に基づく効能・効果及び用法・用量が決定されている、③本邦のキラルスイッチ医薬品は数が少ないが、従来のラセミ医薬品の局方規格を新たなキラルスイッチ医薬品が満たしてしまう状態にある、などが明らかとなった。本邦にはキラルスイッチ医薬品を対象としたガイドラインは存在しないため、今後キラルスイッチ医薬品の開発は、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くと予想するが、従来のラセミ医薬品の規格の整備などの対応が必要と考える。

キーワード：キラルスイッチ、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。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で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、品質管理を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、一対のエナンチオマー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。

近年、従来ラセミ体として承認・使用されてきた医薬品を単一エナンチオマーとして開発し直す動きが出てきた。これらは、キラルスイッチ（chiral switch）あるいはラセミスイッチ（racemic switch）と呼ばれている。図表1に代表的なキラルスイッチの例としてesomeprazole（単一エナンチオマー）とomeprazole（ラセミ体）の構造を示す。



図表 1 キラルスイッチの例

esomeprazoleは、2005-2006年全世界医薬販売高第3位の医薬品である。

キラルスイッチは、ラセミ医薬品の有効性、安全性上の問題点を解決するだけでなく、①ラセミ医薬品の特許権が終了しても、新たに単一エナンチオマーを開発し、特許権を得ることで、独占的な販売権を維持することができる、②ラセミ医薬品開発時の毒性・薬理試験結果などが利用でき、開発期間・費用の短縮が期待できる、など、開発販売企業にとってもメリットがある。また欧州及び北米のキラル医薬品に関するガイドラインにおいては、キラルスイッチ時の検討事項についても言及されている。

今年度は、今後キラルスイッチにより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、①現在の国際的な規制の状況、②米国の承認状況、③日本の承認状況、について調査を行った。

B. 研究方法

1. 国際的な規制の状況

キラルスイッチが扱われている米国、欧州及びカナダのガイドライン（図表2）を調査対象とした。

USA	1992. 5	FDA's policy statement for the development of new stereoisomeric drugs
EU	1997. 6	Investigation of chiral active substances
Canada	2000. 5	Stereochemical issues in chiral drug development

図表 2 キラルスイッチ関連ガイドライン

2. 米国の承認状況

米国において、全ての医薬品は新薬申請（New drug Application; NDA）までに、一般名をUnited States Adopted Names (USAN) programに申請しなければならない。USANでは医薬品の単一エナンチオマーに関

して、以下の規則に従って接頭辞を付け命名している。

- ①左旋性異性体でS体のもの：lev-/levo-
- ②左旋性異性体でR体のもの：ar-
- ③右旋性異性体でR体のもの：dex-/dextro-
- ④右旋性異性体でS体のもの：es-

最近の米国でのキラルスイッチの動向は、USAN perspectiveとして1999年以降の傾向が報告されている（Geometric isomerism and chirality: The USAN perspective, <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/15698.html>）。この報告を元に、Drugs@FDA (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/>)にて、承認の有無及び承認内容を確認した。キラルスイッチによる単一エナンチオマーが1999~2006年に承認された5組の医薬品についてlabelingに基づき効能・効果（indications and usage）及び用法・用量（dosage and administration）を調べた。

3. 日本の承認状況

日本における医薬品も一般名（JAN: Japanese Accepted Names for Pharmaceuticals）が必須であり、英名のカタカナ表記であることから、接頭辞を参考に、日本医薬品一般名称データベース（<http://moldb.nihs.go.jp/jan/Default.htm>）及び医薬品医療機器情報提供ホームページ、医療用医薬品の添付文書情報（http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_base.html）から現在ラセミ体と単一エナンチオマーの双方が承認されている医薬品を選択した。

なお、ラセミ体から選択され新たに開発されるエナンチオマー自体もchiral switchと呼ばれていることから、本報告書においては、選択されたエナンチオマーをキラルスイッチ医薬品と呼ぶこととする。

C. 研究結果

1. 現在の国際的な規制の状況

米国、欧州及びカナダのガイドラインは、いずれ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、既承認（あるいは試験済）ラセミ体の単一エナンチオマーを開発する場合について記載されている。

いずれのガイドラインにおいてもキラルスイッチ医薬品に対する基本的な方針は、以下の通りである。

①原則として、新規化合物を開発する場合に要求される内容を検討すること。

②①の例外として、ラセミ体と比較可能な適切な試験 (bridging study) を実施することにより、ラセミ体のデータを使用し、エナンチオマーでの試験を省略できる場合がある。

③②の範囲、内容は、開発される医薬品ごとに判断されるものである。

①に関しては、特に臨床試験は、新規化合物として新たに臨床試験が実施され、その結果に基づいて効能・効果、用法・用量が決定される。

②に関して、いずれのガイドラインも、毒性試験はラセミ体をコントロールとして、以下の検討を行うことを要求している。

- 1) 急性毒性試験
- 2) 反復投与毒性試験 (3ヶ月間)
- 3) 生殖毒性試験 (感受性が最も高い種によるsegment II)

以上の毒性試験の結果、単一エナンチオマーとラセミ体の毒性に差が認められなければ、これ以上の毒性試験は必要ない。しかし、単一エナンチオマーの毒性がより強い場合には、その原因解明の為、追加試験が必要であり、全ての毒性試験の実施が必要になる場合もある。

さらに、ラセミ体を比較対照とした試験が実施されるべきとされているものは、

- 1) 薬理・薬力学試験
- 2) 薬物動態試験

などである。これらに関しては、非臨床試験だけでなく、ヒトを対象とした試験で得られた結果もラセミ体のものと比較し、エナンチオマー同士での相互作用や他方のエナンチオマーへの変換の有無を確認することが求められている。

最後の③に関しては、毒性試験などで追加試験がどの程度必要か、個々の医薬品の試験結果に基づいて、判断されるべきものとされている。

2. 米国の承認状況

各国のガイドラインにおける要求事項に大きな違いが見られなかったため、キラルスイッチが最も行われていると予想される米国の現状について調査することとした。

キラルスイッチによる単一エナンチオマーが1999～2006年に承認された医薬品を調査、抽出したところ、図表3に示す5組となった。(承認日はエナンチオマーのもの。)

Enantiomer	Racemate	Approval
Levalbuterol	Albuterol	1999. 3
Esomeprazole	Omeprazole	2001. 2
Dexmethylphenidate	Methylphenidate	2001. 11
Escitalopram	Citalopram	2002. 8
Arformoterol	Formoterol	2006. 10

図表3 米国のキラルスイッチ医薬品承認
(1999～2006年)

以上の5組の単一エナンチオマー対ラセミ体の効能・効果、用法・用量を比較した。

なお、本邦で承認されているのは、ラセミ体のみで、サルブタモール (英名: albuterol)、オメプラゾール (omeprazole)、メチルフェニデート (methylphenidate)、ホルモテロール (formoterol) である。

①効能・効果

5組の効能・効果を比較すると図表4のようになる。(効能・効果は、indications and usageに記載されている主なものを抜粋した。)

Enantiomer/indication	Racemate/indication
Levalbuterol	Albuterol
Bronchospasm	Bronchospasm
Esomeprazole	Omeprazole
GERD	Duodenal ulcer, Gastric ulcer
Dexmethylphenidate	Methylphenidate
ADHD	Attention deficit disorders
Escitalopram	Citalopram
Major depressive disorder	Depression
Arformoterol	Formoterol
COPD	Asthma, COPD

図表4 米国のキラルスイッチ医薬品：効能・効果

効能・効果は、エナンチオマー及びラセミ体で類似

し、同一疾患も対象となっているが、厳密な範囲は異なる。例えば、levalbuterol及びalbuterolはいずれもbronchospasmの治療及び予防薬であるが、対象年齢は、levalbuterolが6歳以上に対し、albuterolが12歳以上となっている。

米国のキラルスイッチ医薬品は、エナンチオマー及びラセミ体で同一の薬理作用に基づく薬剤として開発されているが、その効能・効果の範囲は、それぞれ実施された臨床試験の結果に基づき設定されていることが明らかとなった。

②用法・用量 (dosage and administration)

5組の用法・用量を比較すると図表5のようになる。(用法・用量はdosage and administrationに記載されている主なものを抜粋した。)

Enantiomer/dosage	Racemate/dosage
Levalbuterol 0.63mg x 3 / day	Albuterol 0.09mg x 2 / 4-6h
Esomeprazole 20mg or 40mg / day	Omeprazole 20mg or 40mg / day
Dexmethylphenidate 2.5mg x 2 - 10mg x 2 / day	Methylphenidate 5mg x 2 - 30mg x 2 / day
Escitalopram 10-20mg / day	Citalopram 20-40mg / day
Arformoterol 15µg x 2 / day	Formoterol 12µg / 12h

図表5 米国のキラルスイッチ医薬品：用法・用量

いずれもラセミ体のうち主たる薬理作用を有する、あるいは血漿移行性の高いエナンチオマーがキラルスイッチ医薬品として選択されている。よってエナンチオマーの用量はラセミ体より低く設定可能であるが、必ずしもそうではない。用法・用量に関してもそれぞれ実施された臨床試験の結果に基づき設定されていることが明らかとなった。

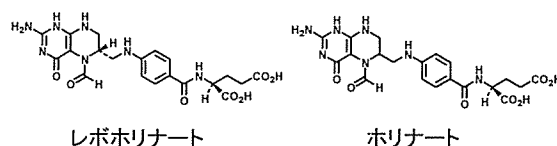
3. 日本の承認状況

近年の米国で承認されたキラルスイッチ医薬品のうち、本邦で承認されているものがなかったため、まず単一エナンチオマーとラセミ体の双方が承認されている医薬品を、一般名から調査したところ、図表6の4組となった。

エナンチオマー	ラセミ体
レボフロキサシン	オフロキサシン
レボカルニチン	カルニチン
レボノルゲストレル	ノルゲストレル
レボホリナート	ホリナート

図表6 日本のキラルスイッチ医薬品

なお、ホリナートには不斉炭素が2ヶ所あり、そのうち1つの不斉炭素に関する立体異性体（ジアステレオマー）の等量混合物となっている。レボホリナートとホリナートの構造を図表7に示す。



図表7 レボホリナートとホリナートの構造

よってレボホリナート、ホリナートは他の3組とは異なり、厳密な意味でのキラルスイッチには該当しないが、今回の分析に加えた。

以上の4組の単一エナンチオマー 対 ラセミ体の効能・効果、用法・用量を比較した。

①効能・効果

4組の効能・効果を比較すると図表8のようになった。(効能・効果の記載を抜粋・省略した。)

エナンチオマー	ラセミ体
レボフロキサシン	オフロキサシン
表在性皮膚感染症など	表在性皮膚感染症など
レボカルニチン	カルニチン
レボカルニチン欠乏の改善	慢性胃炎
レボノルゲストレル	ノルゲストレル
避妊	月経周期異常など
レボホリナート	ホリナート
葉酸代謝拮抗剤の毒性軽減	フルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強

図表8 日本のキラルスイッチ医薬品：効能・効果

レボフロキサシンーオフロキサシンを除く3組には、単一エナンチオマーとラセミ体で薬理作用として同じ部分を活用していても、効能・効果に重なる部分がほとんどない。また、それぞれを原薬とする剤型は図表9のように異なっている。(主たる剤型のみ記載。レボ

ノルゲストレル、ノルゲストレルはいずれもエチニル
エストラジオールとの配合剤)

エナンチオマー	ラセミ体
レボフロキサシン	オフロキサシン
100mg錠、0.5%点眼液	100mg錠、0.3%点眼液
レボカルニチン	カルニチン
100mg/300mg錠	200mg注射液
レボノルゲストレル	ノルゲストレル
0.05 / 0.075 / 0.125mg配合剤	0.5mg配合剤
レボホリナート	ホリナート
25mg/100mg注射液	3mg注射剤、25mg錠

図表9 日本のキラルスイッチ医薬品：主な剤型

日本のキラルスイッチ医薬品は、エナンチオマーを開発する段階で対象とする疾患自体が大幅に見直されていることが明らかとなった。

②用法・用量

4組の効能・効果の比較から、用法・用量の比較が可能なのは、レボフロキサシンーオフロキサシンのみであったので、その比較を行った。(図表10、用法・用量の記載を抜粋した。)

	レボフロキサシン	オフロキサシン
錠剤	1日量200~600mg	1日量300~600mg
点眼液	1回1滴、1日3回 (濃度0.5%)	1回1滴、1日3回 (濃度0.3%)

図表10 レボフロキサシン、オフロキサシンの用法・用量比較

レボフロキサシンの抗菌活性はオフロキサシンの2倍であるが、用法・用量は臨床試験の結果から決定されている。

③ラセミスイッチにおける規格

本邦のキラルスイッチ医薬品はそのラセミ体(ホリナートを除く)のうち、オフロキサシン、ノルゲストレルが局方収載品であるので、その規格及び試験法においてキラリティーに関する事項がどのように規定されているか調べた。いずれも旋光度などキラリティーに関する規格が設定されておらず、ラセミ体で要求さ

れる規格値を、そのエナンチオマーが満たしてしまうことが明らかとなった。

D. 考察

キラルスイッチに対する要求事項はガイドライン間で差がみられなかった。原則として、臨床試験に関しては通常の新規物質での要求事項と同様であるが、主に非臨床試験ではラセミ体での結果を可能な限り使用できるように配慮されていた。

米国におけるキラルスイッチは2年に1品目程度承認されており、既にesomeprazoleのようなblockbusterも誕生している。その承認内容は、ガイドラインの要求事項に沿った形で臨床試験は単一エナンチオマーで新たに実施され、その結果に従って効能・効果、用法・用量が決定されていることが明らかとなった。

一方、本邦のキラルスイッチ医薬品は例が少なく、その内容も米国と異なり、レボフロキサシンを除くエナンチオマーでは、ラセミ体と異なる疾患を対象とした開発が行われていた。またラセミ体の一部は既に局方収載品となっているが、それらの規格には旋光度などキラリティーに関する規格がなく、単一エナンチオマーがラセミ体の規格を満たしてしまう状況となっている。レボノルゲストレルとノルゲストレルの双方が使用されている米国、欧州では、薬局方ノルゲストレルの規格に旋光度が規定されている。規格はエナンチオマーとラセミ体が正しく識別されるものであることが望まれることから、本邦でも局方などの公定規格においては、少なくとも単一エナンチオマー医薬品が存在するラセミ医薬品には、旋光度などのキラリティーに関する規格を設定する必要があると考える。

E. 結論

今回キラルスイッチに関して分析した結果、以下のことが明らかとなった。

- 1) 各国のガイドラインにおける要求事項は類似しており、臨床試験は原則新規物質と同じ内容が要求されるが、特に非臨床試験に関しては、ラセミ体の結果を利用し省略できる試験もある。
- 2) 米国のキラルスイッチ医薬品はガイドラインの要求に従った形で開発され、エナンチオマーとラセミ

体に共通した薬理作用に基づき、同様の疾患を対象とした開発がなされているが、効能・効果及び用法・用量は単一エナンチオマーの臨床試験結果に基づいている。

- 3) 日本のキラルスイッチ医薬品は例が少なく、またエナンチオマーが対象とする疾患自体、ラセミ体とは異なっている場合が多い。また、ラセミ体にはそのエナンチオマーとの区別が可能な規格が設定されていない。

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

Haruhiro OKUDA, Present State of new chiral drug review in Japan

18th International Symposium on Chirality (ISCD-18), Busan, Korea, June, 2006.

H. 知的財産権の出願、登録状況

該当する事項はなし。

IV. 分担研究報告（臨床有効性部門）