

CS03-1 生体試料からの定量的代謝物分析における科学的妥当性

○中山 聡¹

¹製薬協医薬品評価委員会基礎研究部会

医薬品代謝物の安全性評価についての考え方はここ数年で大きく進展し、代謝物に関する規制として FDA の MIST ガイダンスや ICH M3(R2)ガイダンスが公開された。これらのガイダンスでは代謝物の活性について質的な注意を喚起すると共に、量的には臨床試験での「未変化体ないし総曝露量に対する代謝物の割合」や動物データとの「曝露量の比較」を安全性評価の判断基準としている。この量的な判断を行う為には、生体試料中の代謝物を定量評価する分析法が開発され、かつ、その定量値の「科学的妥当性」が示されていることが前提となっている。開発化合物(未変化体)の定量法についてはバリデーションデータを取得することが一般的であり、その基準についてもほぼコンセンサスが得られている状況である。しかし代謝物については、標準物質の入手が困難であることや存在数が多いなどの理由により、同一の基準で定量評価をすることは現実にはかなり困難な場合もある。また、開発初期の「評価対象とする代謝物をスクリーニングする」ための分析法と、開発後期での「代謝物の曝露量を定量的に比較する」ための分析法では、必要な「科学的妥当性」に差があると考えられる。代謝物分析に関するこれらの課題について、製薬協基礎研究部会 薬物動態課題検討チームでは、医薬品開発のステージに応じた取り組み方の科学的妥当性を検討した。そして、①分析方法の評価方法と判断基準、②生体試料中での安定性、③標準物質の品質(及び、標準物質がない場合での対応)などに関して、基本的な考え方あるいは課題となる事項などをまとめたので報告する。さらに、これらの医薬品開発における生体試料分析の問題点について意見交換を行いたい。