

## 抗悪性腫瘍薬開発プログラムにヒトマスバランス試験が必要な理由

*Why cancer drug programs need human mass balance studies*

※本記事はサターラ執筆のブログ翻訳版です。

歴史的に悪性腫瘍やその他の急性致死性疾患に対する薬剤開発プログラムには、臨床薬理学パッケージにマスバランス試験は含まれていませんでした。この省略は抗がん剤の非臨床評価に関する ICH S9 ガイドライン (S9 ich.org) に由来しています。このガイダンスでは、このようなケースに対してより簡潔な前臨床パッケージが紹介され、活性代謝物の非臨床評価についても柔軟な対応が認められています。

この期間に承認された抗悪性腫瘍薬のラベリングは、スパース採血による薬物消失情報に基づいていたり、その代謝酵素の寄与率が単に *in vitro* の情報に基づいていたりしました。そのため、それらの医薬品のラベリング内容はときに誤解を招くものでした。また、抗悪性腫瘍薬の臨床用量曝露の過不足を充分には予測することはできませんでした。

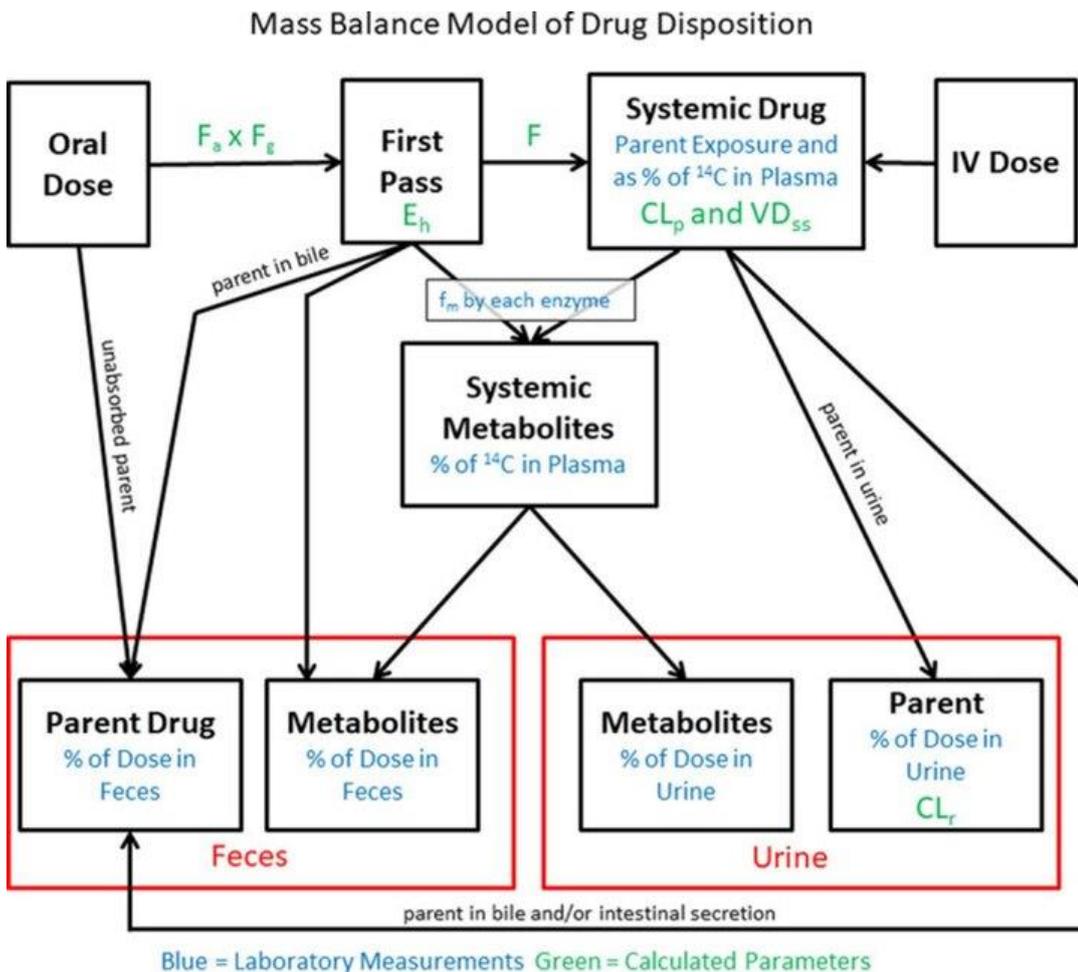


図 1. ヒトにおける薬物動態を説明するために役立つマスバランス試験のデータ

Source: <https://www.ema.europa.eu/en/assessment-templates-guidance#day-80-and-day-120-assessment-report-templates-containing-guidance-8164>



## ヒトマスバランス試験とは？なぜ製薬会社はなぜマスバランス試験を実施しなければならないのか？

ヒトにおけるマスバランス試験（hAME 試験）は、医薬品開発プログラムの臨床薬理パッケージの中心となるものです。マスバランス試験では、被験者に治験薬の放射性標識体を投与します。その後、研究者は排泄物（尿、糞便など）から放射性標識体を可能な限り回収します。さらに、全血および血漿中の総放射能と薬物濃度をモニタリングします。排泄物と血漿中の親化合物および同定した代謝物を定量分析します。血漿中の主要な代謝物を特定し、体内における親化合物と活性代謝物の動態を理解することが目的です。

これらの研究は、治験薬に関する下記のような疑問の解決に役立ちます。

- 主要な排泄経路はどれか？
- それらの排泄経路で働く代謝酵素やトランスポーターを特定するため、*in vitro* において生成される代謝物プロファイルを利用して、または利用せずに *in vivo* DDI 試験において実行すべきことは何か？
- 薬物動態/薬力学（PK/PD）に影響が大きいのは腎または肝機能障害のいずれか？

ヒトの主要代謝物とは、投与された薬物由来の総曝露総量の AUC（曲線下面積）の 10% 以上を占める代謝物を指します。代謝物の安全性試験（MIST）が適用可能な限られた適応癌腫で、前臨床動物種におけるヒトの主要代謝物の曝露が検討されています。そのゴールは、ヒトに特異的、または組織蓄積性のある代謝物が特定され、それらの毒性評価プログラムが適切に実施されているかどうかを評価することです。

低分子薬の場合、ヒトのマスバランス試験の前に、定量全身オートラジオグラフィ（QWBA）試験が齧歯類で実施されます。QWBA 試験を、ヒトの薬物曝露微量トレーサー試験と並行して実施することも可能です。QWBA 試験では、放射線量の定量評価も可能であり、ヒトに対する放射性標識化合物の安全な投与量の決定に役立ちます。また、齧歯類の放射性標識化合物の組織分布と排泄経路を定量化することもできます。

臨床薬理学の観点から、hAME 試験のデータはメカニズムベースの外挿予測も支持し、この情報より、以下を含む多くの内的小および外的要因の影響を予測することが可能になります

- 薬物相互作用薬
- 腎および肝障害
- 薬理遺伝学上の部分集団
- 民族間ブリッジング
- 小児患者など

また、マスバランス試験では、主要なヒト代謝物の曝露データも特徴づけることができます。この情報により、薬物相互作用上の阻害作用に関する *in vitro* 評価が必要であるかどうか決定されます。



## マスバランス試験を実施できない場合の対処方法

まれに、ヒトにおけるマスバランス試験を実施できない場合がありますが、その場合は不足している情報を他の方法で取得する必要があります。排泄経路やその経路における酵素やトランスポーターの関与を特定することは、困難な作業となる場合があります。

この際、薬物の体内消失は、以下によって特徴づけられることがあります。

- 選択的酵素阻害剤を用いた DDI 試験
- 腎クリアランスの推定
- 血漿および排泄物中の非標識体の代謝物プロファイリング（「コールド分析」）
- その他の追加非臨床試験がデータパッケージの補足に役立つ場合もあります。

最近最終版が発表された FDA のガイダンス「ヒトを対象とした放射性標識体を用いたマスバランス試験における臨床薬理学的考察」で、マスバランス試験が免除される場合について言及しています。これには、マスバランス試験の結果を文献や製品ラベルから入手できる薬剤、腎排泄がほぼ完全な低分子薬剤、モノクローナル抗体、内因性物質、全身曝露が認められないか、または無視できる薬剤などが含まれます。

## がん治療薬開発プログラムに対する要件の段階的な増加

規制当局は、これら救命効果は高いが強力な薬剤に関する情報不足に、長い間不満を抱いてきました。そのため、EU は「抗がん剤の臨床評価に関する EMA ガイドライン（2012 年）」の改訂第 4 版を策定しました。このガイドラインでは、がん治療薬のマスバランス試験の実施を推奨しています。

これまでヒトにおけるマスバランス試験（放射性標識した用量の血漿および排泄物の動態を調べる in vivo 試験）は、抗悪性腫瘍薬については他の医薬品ほど実施されてきませんでした。この研究で得られる情報は、被験薬の臨床薬理学的理解において重要であり、薬物相互作用の評価も含まれるため、マスバランス試験の実施が強く推奨されています（CPMP/EWP/560/95/Rev. [Evaluation of anticancer medicinal products in man – Scientific guideline | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)）。EU はまた、マスバランス試験に関する臨床薬理学的承認要件（薬物相互作用ガイドライン CPMP/EWP/560/95/Rev.1）も発表し、抗悪性腫瘍薬の申請においてマスバランス試験を求めるようになりました。

サターラの臨床薬理チームは、規制当局のマスバランス試験に関する期待を明確にするために、FDA および EMA が承認した抗悪性腫瘍薬の審査資料をレビューしました。

2015 年から 2023 年の間に FDA が承認した低分子の抗悪性腫瘍薬のうち、ヒトにおけるマスバランス試験が実施されていないものは 4 つのみでした。このうち Rucaparib<sup>1</sup> と Selinexor<sup>2</sup> の 2 つは、迅速承認の対象でした。薬物消失を特徴づけるための試験が、市販後の要件を満たすものとして要求されました。これらの試験は、Selinexor については強力な CYP3A4 阻害剤を用いた DDI 試験、Rucaparib についてはマスバランス試験でした。

3 番目の事例は、2015 年に承認された Tipiracil Hydrochloride とその PK ブースターである Trifluridine の併用でした。いずれの物質も CYP 基質ではありませんでしたが、それでも尿と血漿のコールド分析は実施されました。Tipiracil Hydrochloride はチミジンホ

スホリラーゼによって代謝され、Trifluridine は腎から排出されます。

4 番目の事例は、2020 年に FDA が承認した Ripretinib です。Ripretinib の場合は、製剤化の問題により、マスバランス試験の実施が回避されました。そのため、親化合物、活性代謝物、およびその他代謝物である可能性のある排泄物のコールド分析が実施されました。*in vitro* データおよび臨床試験における代謝物プロファイリングに基づき、スポンサーは臨床 DDI 試験を実施しました。この試験により、CYP3A4 および排出トランスポーターP-糖タンパク質が Ripretinib の経口クリアランスの約 50%に相当することが示されました。<sup>3</sup>

その EMA 評価<sup>4</sup>は、静脈内マイクロドージング試験の実施を推奨はしてはしませんでした。回収率のわずかな不足、そしてそれゆえにマイナーな代謝物が検出されないリスクがあることも、正当化されると考えられたのです。これは、3 種類以上のキナーゼ阻害剤による前治療歴のある進行性消化管間質腫瘍患者を対象とする適応に関する審査に基づくものです。

Rucaparib と Selinexor は、EU で条件付き承認を受けています。EMA の規制当局は、米国の規制当局と同様に、薬物消失に関する評価を求めました。<sup>5,6</sup> Tipiracil Hydrochloride/Trifluridine の EU 申請には、マスバランス試験成績が含まれていました。

## 研究に対する規制当局の監視

マスバランス情報の有無に加え、研究の実施方法についても批評の対象となり得ます。2010 年から 2019 年にかけて、EMA の規制当局は、少なくとも 6 件のがん治療薬の申請について、初期の欧州医薬品評価報告書（EPAR）で AME 関連の質問を照会しました。

例えば、2014 年に承認された Ibrutinib では、hAME 試験が実施されていましたが、血漿および排泄物で同定された薬物の回収率はかなり低いものでした。しかし、DDI および薬理遺伝学情報は、Ibrutinib の体内消失をカバーしていました。Neratinib および Ibrutinib については、開発初期に代謝物の同定が不完全であり、その消失経路の理解が不足していたことが問題でした。

Neratinib は 2018 年に承認されましたが、スポンサーは総放射能の尿中および糞中回収率を確認するための追加試験を実施する必要がありました。また、代謝物のプロファイリングと同定のために尿および糞便サンプルも提供されました。EMA CHMP は、Ibrutinib の承認後措置として、薬物代謝における異なる酵素の寄与、肝取り込みにおけるトランスポーターの関与を特定し、潜在的な DDI リスクを評価するための複数の *in vitro* および *in vivo* 試験を要請しました。

## マスバランス試験実施のベストプラクティスに関する最新情報

EMA の薬物相互作用ガイドライン（Guideline on the investigation of drug interactions, CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr. 2\*\*）では、EU によるマスバランス試験の実施要件が概説されています。最終的なマスバランス試験ガイドライン（Clinical Pharmacology Considerations for Human Radiolabeled Mass Balance Studies Guidance for Industry, July 2024）では、FDA の要件が説明されています。



## 抗がん剤プログラムの臨床薬理サポートが必要ですか？

サターラの早期新薬開発および臨床薬理チームが、ヒトマスバランス試験の計画を支援いたします。

審査上の問題につながる可能性がある地域間の臨床薬理関連の規制上のハードルや、それを軽減する戦略についてさらに詳しく知りたい方は、[japan.sales@certara.com](mailto:japan.sales@certara.com) までお気軽にお問い合わせください。

## 参照

1. NDA Multi-disciplinary Review for Rucaparib. FDA access database. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2016/209115Orig1s000MultiDisciplineR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/209115Orig1s000MultiDisciplineR.pdf) . Accessed September 12, 2024.
2. NDA Multi-disciplinary Review for Selinexor. FDA access database [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2019/212306Orig1s000MultidisciplineR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212306Orig1s000MultidisciplineR.pdf) . Accessed September 12, 2024.
3. NDA Multi-disciplinary Review for Ripretinib. FDA access database. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2020/213973Orig1s000MultidisciplineR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/213973Orig1s000MultidisciplineR.pdf). Accessed September 12, 2024.
4. Public Assessment Report for Ripretinib. EMA database. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/qinlock-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/qinlock-epar-public-assessment-report_en.pdf). Accessed September 12, 2024.
5. Public Assessment Report for Nexpovio. EMA database. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nexpovio-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nexpovio-epar-public-assessment-report_en.pdf). Accessed September 12, 2024.
6. Public Assessment Report for Rucaparir. EMA database. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rubraca-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rubraca-epar-public-assessment-report_en.pdf). Accessed September 12, 2024.

## 著者

Certara

Eva Gil Berglund, PhD, Krista Greenwood, PhD, Paola Coppola, MSc, Blaire Osborn, Ph.D., Nathalie Rioux

## サターラについて

サターラは、モデリング & シミュレーション・ソフトウェアと技術を用いて、従来の創薬・開発を変革し、医薬品をよりスピーディーに患者さんに届けることをミッションとしています。世界 66 カ国にわたる 2,400 社のバイオ医薬品企業、主要学術機関、主要な規制当局がサターラのソフトウェアやコンサルティングサービスを利用しています。

詳細は <https://jp.certara.com/> をご覧ください。