

DG2014-09

## 代謝物定量法の段階的アプローチ (2)

丹羽誠(日本化薬)

内村隆秀(中外医科学研究所)

小関望(杏林製薬)

薩川正広(科研製薬)

西村直浩(住化分析センター)

橋本義孝(小野薬品)

真弓剛(田辺三菱製薬)

横井宏之(大塚製薬)

安田穰(東レリサーチセンター)

- 段階的アプローチは、医薬品の開発初期段階では分析法の検証を限定的にのみ行い、順次検討項目を充実させていく手法であり、EBF及びGBCで検討され、その概念は日本のBMVガイドラインにも取り入れられている。
- しかし、実際に運用するにあたっての情報は十分でなかったことから、2013年に代謝物定量法の段階的アプローチをトピックとして取り上げ、2014年も継続して議論してきた。
- DG2013-03では、GBCに示された各「段階」の類型が実際の医薬品研究開発の流れの中にどのようにあてはめられるのかを検討した。
- DG2014-09では、「段階的アプローチ」を活用するための現状分析として、次に示す切り口でアンケート調査を行い考察した。

# 実態調査の内容

- ① 段階的アプローチを実際に意識・活用しているか
- ② Validated method以外で取得したデータを申請資料に含めることをどう考えるか
- ③ 血漿中代謝物について、早期に代謝物を定量して問題の有無を明らかにする手法と、スピードとの兼ね合いから定量を先送りしながら開発を進める手法と、どちらが用いられているか
- ④ 尿中代謝物定量法の確認レベルはどの程度が適切と考えるか
- ⑤ ヒト特異的代謝物が臨床入り後に見つかったとき、定量的な考察を加えるため、過去の臨床検体を遡って分析することがあるか

# アンケート実施状況

- アンケート対象: JBFパートナー
  - JBF諸活動にご協力をあらかじめ了解いただいた企業専門家の方々
  - 47名(アンケート実施時)
  - 日本国内で活動している製薬企業及びCRO(外資内資とも)
- アンケート期間: 2014年11月12日～26日
- 回答率: 49% (23 / 47)
- DG2013-03で作成した「段階的アプローチ分類表」を前提として実施した.

## 別表：段階的アプローチ分類表(1) (アンケート添付)

分析法の確認項目	Screening Method	Research method	Qualified method	Validated Method
標準物質	-	濃度値が推定値として得られている標準溶液等	COA又はROA付き標準物質	BMV-GLに準拠, 未変化体はCOA付き標準物質
定量法開発	必要に応じて限定的な定量法開発を実施する			必須
測定試験の前に分析法の確認を実施すること	必須ではない. 定量法開発と測定試験でのデータを利用する		推奨	BMV-GLに準拠 (pre-study validation)
分析法確認時および測定試験での検量線	-	必須. ただし, 少数の検量線試料(>3ポイント)も許容される	必須. 少数の検量線試料数(>3ポイント)も許容されるが, 定量範囲が100倍を超える場合は6ポイント以上を推奨する	BMV-GLに準拠
測定試料と同じマトリックスの検量線およびQC試料	-	推奨		BMV-GLに準拠
QC試料	-	推奨		BMV-GLに準拠
定量法確立および測定試験での精度真度管理基準	-	目的に応じて, 基準を(±)15/20%より広げることができる. 基準を事前に決めることが推奨されるが, 後付けで決めることも場合により可能である		BMV-GLに準拠

## 別表：段階的アプローチ分類表(2) (アンケート添付)

分析法の確認項目	Screening Method	Research method	Qualified method	Validated Method
日内・日間再現性	必要に応じて日内再現性/精度を確認する	日内再現性/真度, 精度 (1run)		BMV-GLに準拠
選択性	測定試験でのBlank sampleの結果を用いる			BMV-GLに準拠
併用薬の影響	不要			BMV-GLに準拠
抽出効率	-	不要		BMV-GLに準拠
内標準物質	-	推奨	必須	BMV-GLに準拠
キャリアオーバー	測定毎に高濃度試料に続きBlank sample又はSolvent blankの結果を用いる		測定毎に高濃度試料に続きBlank サンプルを分析する	BMV-GLに準拠
マトリクス効果	動物種間の比較では評価する種間でマトリクス効果に差が無いことを示す			
	異なるマトリクスを相互に添加しノーマライズする手法も考慮する	ISを使用している場合は, 測定間のISのレスポンスを比較する	測定間のISのレスポンスを比較する	BMV-GLに準拠
生体試料中各種安定性	必要に応じて実施			BMV-GLに準拠
標準/内標準原液・溶液安定性	-	必要に応じて実施		BMV-GLに準拠

BMV-GL: BMVガイドライン.

COA: 分析証明書 (Certificate of Analysis). BMV-GLが要求するロット番号, 含量又は純度, 及び保存条件の全てを含む文書をCOAとした(本表においては規格値の設定はCOAの必須要件としていない).

ROA: 分析報告書 (Results of Analysis); COAの記載事項全てを満たしていないが, 純度又は含量など, 標準物質を定量に用いるのに必要な分析結果を記載した報告書.

Pre-study validation: 測定試験に先立って実施するバリデーション試験.



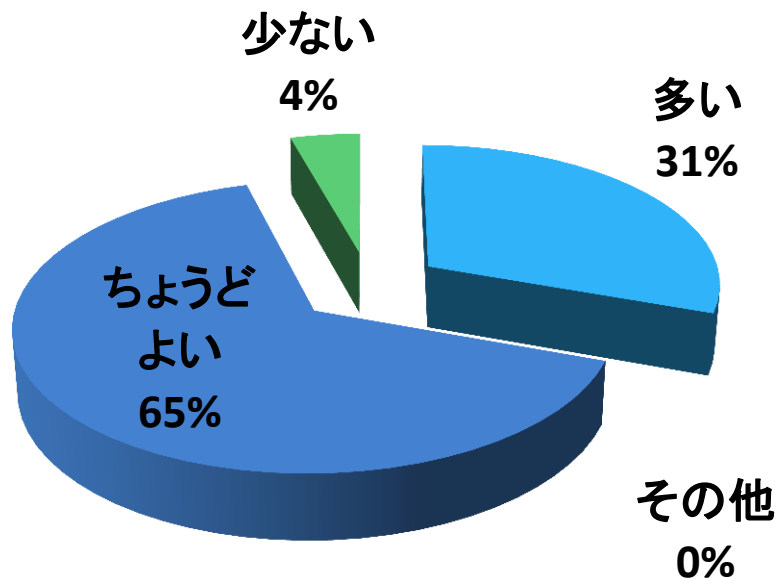
# 1. 全般意見

---

**-段階的アプローチを実際に意識・活用しているか-**

# JBF 設問1

- 設問: DGにて提示された定量法の段階数(「Screening」, 「Research」, 「Qualified」, 「Validated」)についてご意見をお願いします。この段階数は、
- 結果(有効回答数:23):

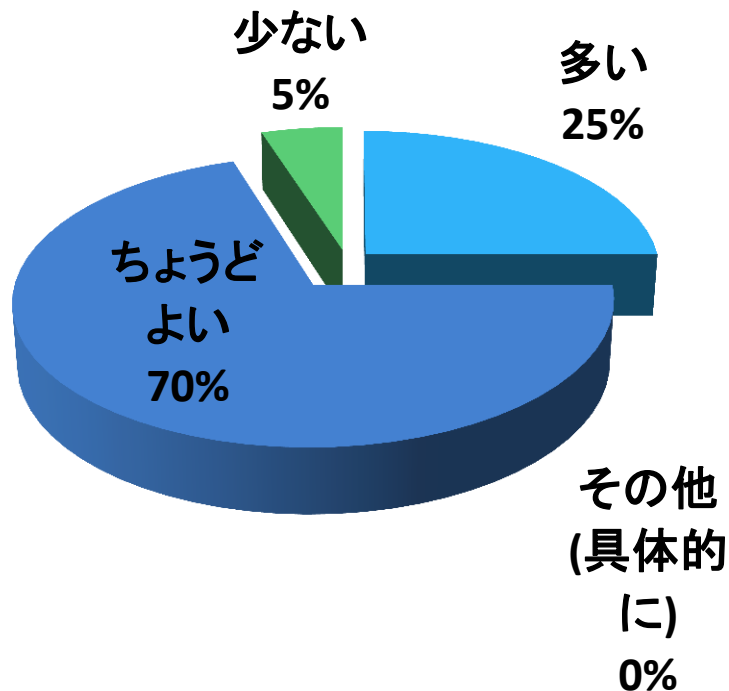


- ScreeningとResearchは曖昧(3)
- EBFのBiomarkerに関する validationのWhite paperのように、ScreeningとResearchはまとめていいのでは？

→2/3が「丁度いい」と回答した一方で ScreeningとResearchを分けなくても良い、という意見もあった。



- 設問: Screening methodの確認項目の数についてご意見ください  
(自由コメント併記可).
- 結果(有効回答数:20):

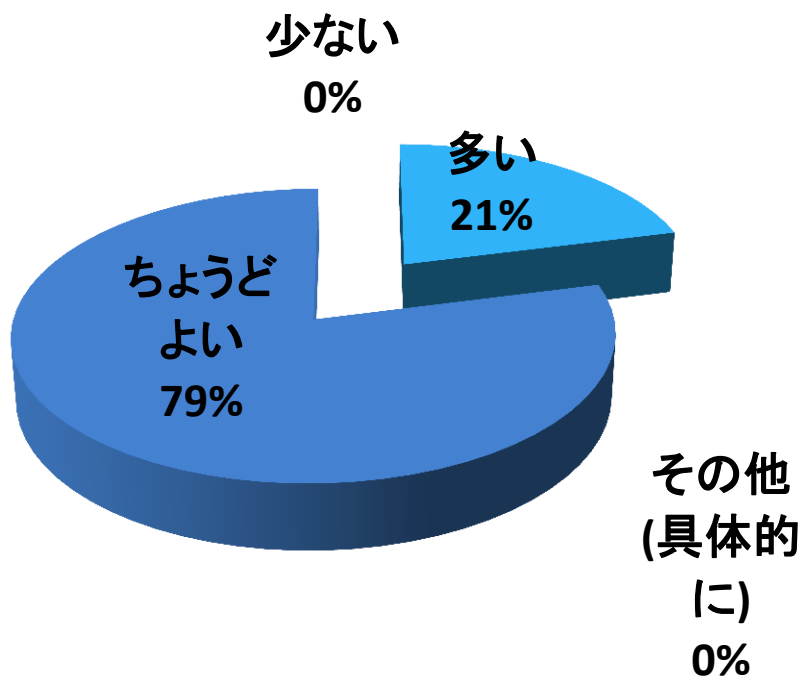


- 各測定者の裁量に任せる
- 相対定量実施のため定量法開発等を行わない
- 標準品がないこの段階では、「マトリックス効果」については評価し難い

→ Screeningの項目に関しては各社の裁量に任せるべきとの意見が多かった.

- 設問: Research methodの確認項目の数についてご意見ください(自由コメント併記可).

- 結果(有効回答数:19):

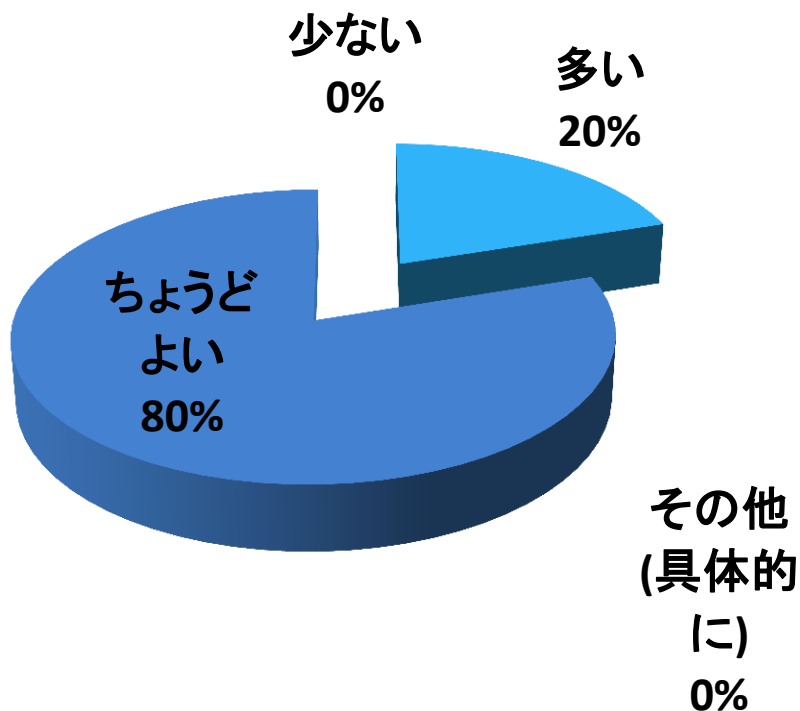


- 精度真度管理基準は決めず、データを見て測定の際のばらつきを考察するくらいでもいいのではないか
- 各測定者の裁量に任せる
- 構造確認済のCOAなしの標準物質として、Qualified Methodに含まれてもよい

→8割方はちょうど良いとの意見であった。また、Research methodをQualified Methodに含めれば良いとの意見も多かった。

# JBF 設問4

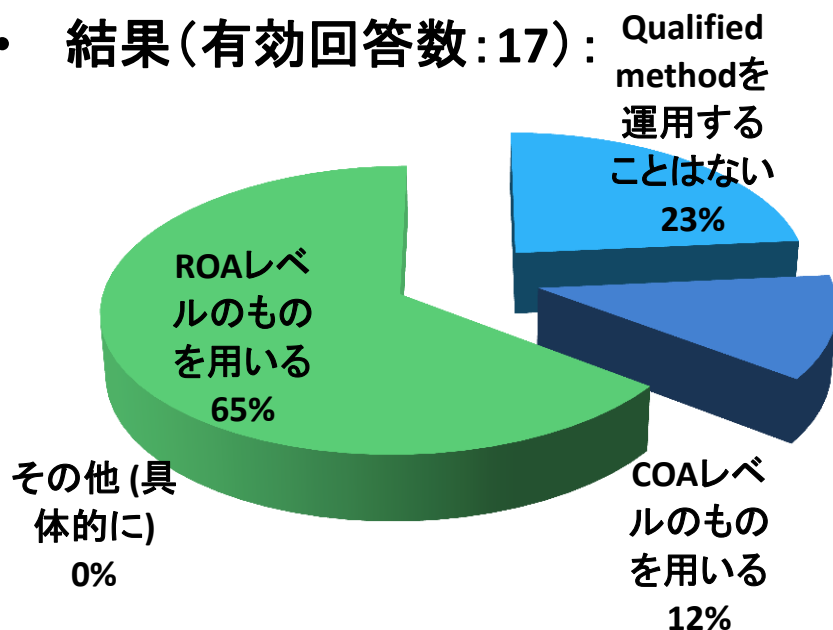
- 設問: Qualified methodの確認項目の数についてご意見ください(自由コメント併記可).
- 結果(有効回答数:20):



- 絶対検量線で定量できる可能性もあるのでISの使用は推奨にとどめるべき
- キャリーオーバーにsolvent blankも許容すべき
- 純度85%以上が見込まれた標準品であれば、COA・ROAは必要ない

→8割方はちょうど良いとの意見であった。また、ISの使用は必ずしも必要ない場合がある(絶対検量線法)との意見が多かった。

- 設問:「Qualified Method」で用いる代謝物標準品の品質保証書レベルについて教えてください(現在の実態に近いものをご回答ください:自由コメント併記可).
- 結果(有効回答数:17):



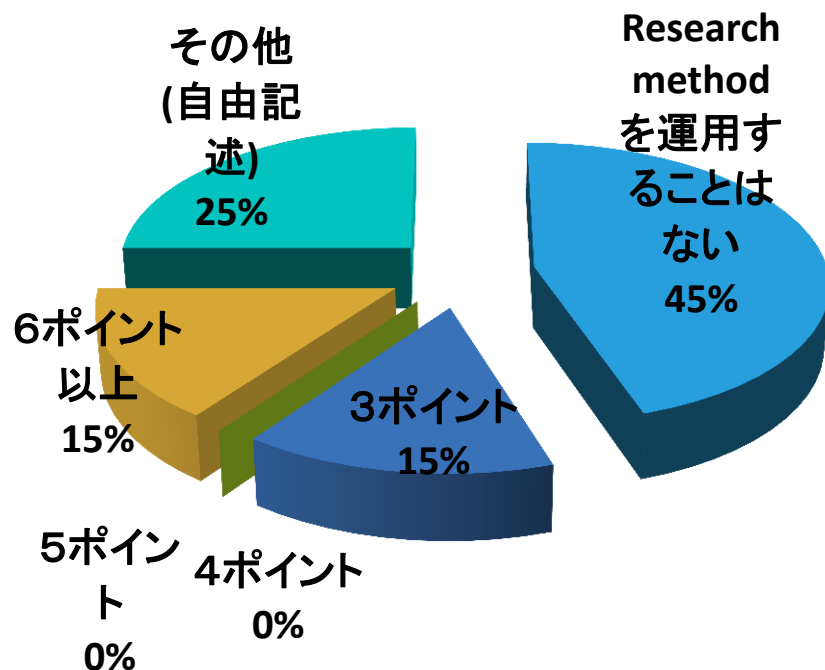
- ケースバイケースでCOA又はROA (COAレベルを用いる方の意見)
- 報告書なしの場合もある(自分達でLC-UV測定の場合もある)
- 純度85%以上が見込まれた、標準品であれば、COA・ROAは必要ない

→ROAレベルで十分と考える方が2/3以上

但し、COAは分析証明書(Certificate of Analysis)。少なくともBMV-GLで定める「ロット番号、含量又は純度、保存条件(望ましくは入手先、化学構造及び有効期限等)」を明らかにしたもの、ROAは分析報告書(Results of Analysis)。COAの記載事項全てを満たしていないが、純度又は含量など、標準物質を定量に用いるのに必要な分析結果を記載した報告書と定義する。

# JBF 設問6

- 設問: GBCの提案では、「Research Method」の検量線ポイントは3ポイント以上とされていますが、「Research Method」の検量線ポイントは何ポイントを用いますか？（現在の実態に近いものをご回答ください） 定量範囲によって異なる場合には「その他（自由記述）」に記載してください。
- 結果（有効回答数：21）：

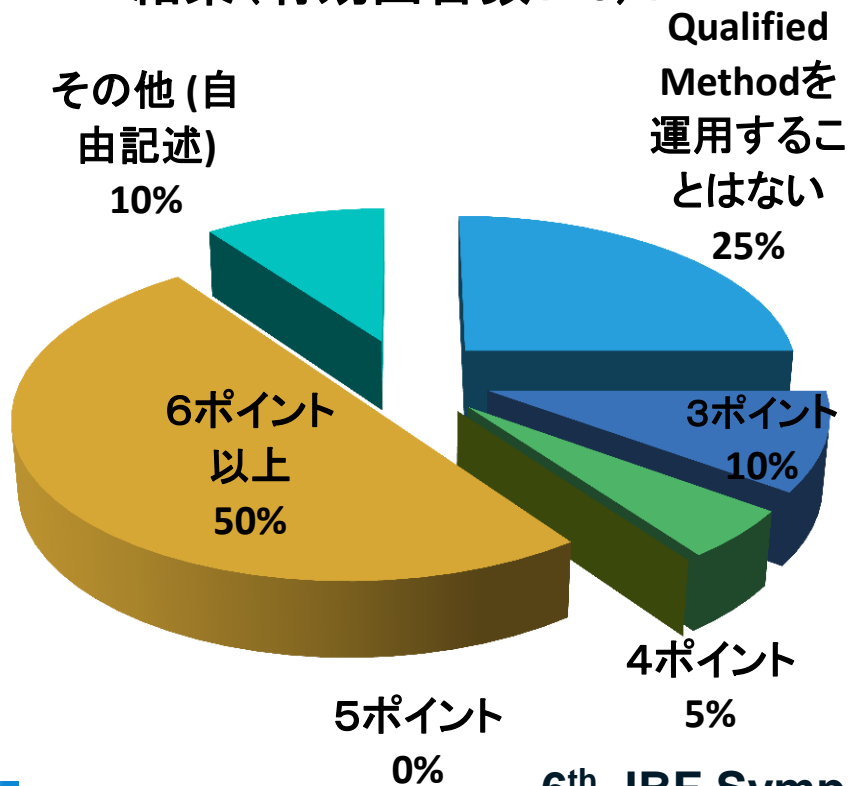


- 3ポイントで直線性に問題なければそれで良いと思いますが、直線性に懸念が生じる場合には適度なポイントを設定すべき
- 場合によっては1ポイントでも可
- 定量範囲により異なりますが、少なくとも5ポイント
- 利用目的次第。

→意見が分かれた

# JBF 設問7

- 設問: GBCの提案では、「Qualified Method」の検量線ポイントも3ポイント以上とされていますが、「Qualified Method」の検量線ポイントは何ポイントを用いますか？（現在の実態に近いものをご回答ください） 定量範囲によって異なる場合には「その他(自由記述)」に記載してください。
- 結果(有効回答数:20):

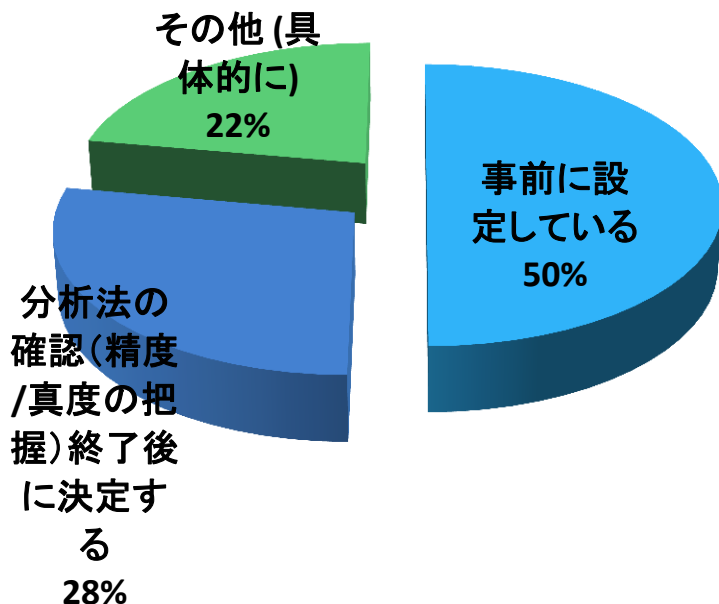


- 定量値の再現性、真度を得るには5ポイント以上は必要
- 分析法の範囲や結果の用途による。

→ 別途の意見は少なかったが、6ポイント以上が多く、Validated Methodに近いポイント数を取る方が多かった。

# JBF 設問8

- 設問:「Qualified Method」の再現性の判定基準,「精度/真度」の基準の設定について(例:真度 LLOQ  $\pm$  20 %以内、それ以外 $\pm$  15 %以内, 精度 LLOQ20%以内、それ以外15 %以内など)、事前に設定するかどうかをご回答願います。
- 結果(有効回答数:18):



- 開発の状況と分析法に依存
- 事前に決定すると思います。
- 検量線の真度のみで済ます場合もある

→事前に設定される方が5割, 精度/真度確認後が3割. ただし, ケースバイケースの意見が多く見られた

設問: 前問で事前に設定すると回答された方は、「Qualified Method」の再現性に関する「精度/真度」の基準についてどのようにするかをご回答願います (例: 真度 LLOQ  $\pm$  20 %以内、それ以外 $\pm$  15 %以内, 精度LLOQ20%以内、それ以外15 %以内など).

- 原則としてガイドラインに従う。
- 真度: LLOQ $\pm$ 20 %以内、それ以外 $\pm$ 15 %以内, 精度LLOQ20%以内、それ以外は15 %以内。特に変える理由(正当化できる)がない場合は、このまま進める。(2)
- 基本はGL通りですが, 測定法を適用する目的や測定法の特性に依拠して(事前にある程度把握できるので)広げる場合があります。
- 事後にバリデーションを想定していれば、ガイドラインに準じた基準を設定する。
- 通常は, すべて $\pm$ 20%以内(場合により $\pm$ 15%以内)
- その測定データの使われ方に大きく依存しますが, 真度・精度 LLOQ 25-30%, それ以外20-25%
- 実例はほぼないが、実施するとしたら事前に設定する。



設問:その他,別表の記載内容についてご意見等がありましたらご記載願います.

- 安定性評価に関して,「必要に応じて実施」は捉えようがないので, GBC HTが論文化しているレベルで項目分けして基準を示せばよいのでは
- Qualifiedで「測定試験の前に分析法の確認を実施すること」が推奨になっているが、日内再現性/真度, 精度 (1run) を実施するのであれば、「必須」とした方がよいのではないか。

# まとめ（全般意見）

- 定量法の段階数, 確認項目ともに「ちょうど良い」との意見が多かった. ただし, コメントには現段階では「Research method」及び「Qualified method」の明確な区別をつけていない方々が多く見受けられた( Research method を運用していない). 「Research method」及び「Qualified method」の区別が必要なのかについて議論の余地がある.
- 「Qualified method」において代謝物標準物質の品質保証レベルは「ROAレベル」のものを用いる方が多く見受けられた(65%). 「COAレベル」のものを用いる方の中にも状況によっては「ROAレベル」で許容することもあるとのこと.
- 「検量線ポイント」については, GBCの提案では「Research method」と「Qualified method」の検量線ポイントは3ポイントであるが, 前者は3ポイントを許容しながらもケースバイケースが多く(1ポイントも許容), 後者は6ポイント以上が半数を占めていた.
- 「Qualified method」の再現性に関する「精度/真度」については, ガイドラインと同様に「真度 LLOQ  $\pm$  20 %以内、それ以外 $\pm$ 15 %以内 精度 LLOQ20%以内、それ以外15 %以内」を基準としている方が多かった.

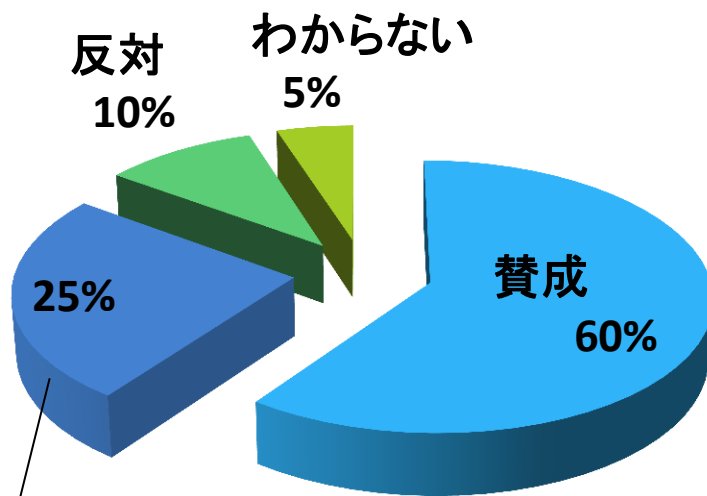
## 2. 申請に対するスタンス

---

-Validated method以外で取得したデータを申請資料に含めることをどう考えるか-

# JBF 設問13

- 設問:CTDの構成からみて必須のバイオアナリシスデータ以外についてはQualified以下のメソッドで取得したデータが補助的な位置づけで含まれても問題ない.
- 結果(有効回答数:20):



Qualified method  
なら賛成

## <コメント>

### 「賛成」

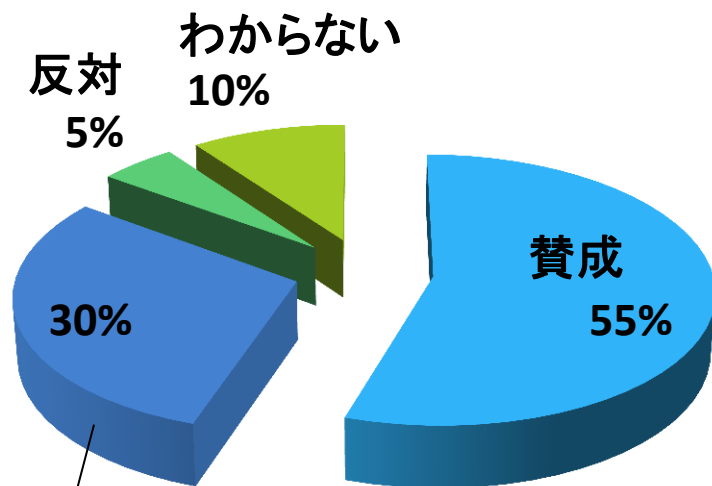
- 実際には含まれている.
- CTD内での位置づけに大きく依存する.
- Non-validatedでは無いことを明記していれば良い.

### 「Qualified method なら賛成」

- 薬理試験や毒性試験で対照薬を濃度測定することがあるが、バリデーションは実施していないケースがある.

**JBF 設問14**

- 設問: BMVガイドラインのScope(トキシコキネティクス試験、臨床薬物動態試験及び生物学的同等性試験)外の実験についてはQualified以下のメソッドで取得したデータを含めても問題ない。
- 結果(有効回答数:20):



Qualified method  
なら賛成

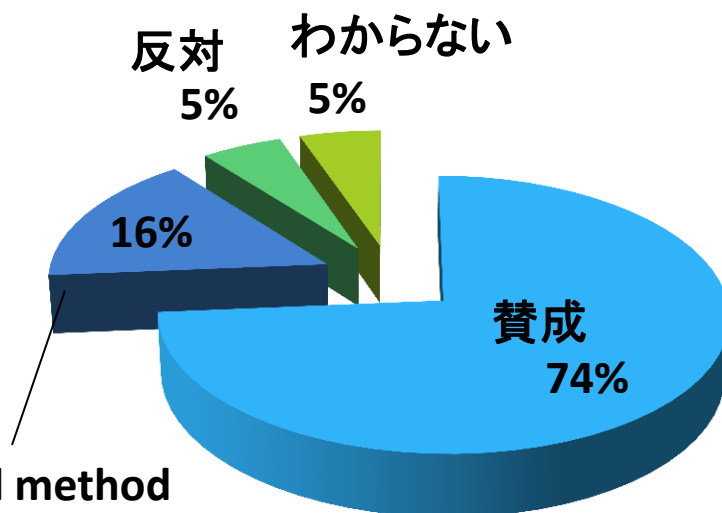
<コメント>

「賛成」

- CTD内での位置づけに大きく依存する。

# JBF 設問15

- 設問: 臨床薬物動態試験はBMVガイドラインのScopeではあるが、重要でない\*代謝物についてはQualified以下のメソッドで取得したデータを補助的な位置づけでCTDに含めても問題ない。
- 結果(有効回答数:19):



Qualified method  
なら賛成

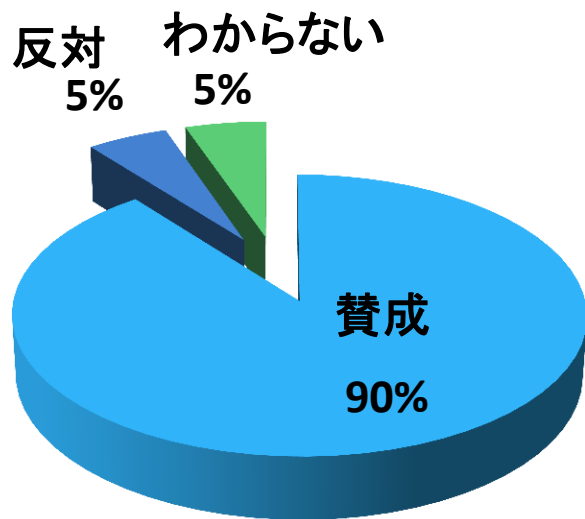
### <コメント>

#### 「賛成」

- 補助的な位置づけであることが明確になるような記載方法であれば、測定対象にならないのでは
- この戦略はとらない。

\*重要でない: MISTガイダンス又はICH-M3ガイドラインで非臨床試験の追加が必要とならない代謝物。

- 設問: データを取得したときにValidated methodでない場合でも, メソッドの一貫性が確保されており, 追加検討によってvalidated methodの要件を満たすことが事後的に確認されれば, 非GLP試験については含めても問題ない.
- 結果(有効回答数:19):



#### <コメント>

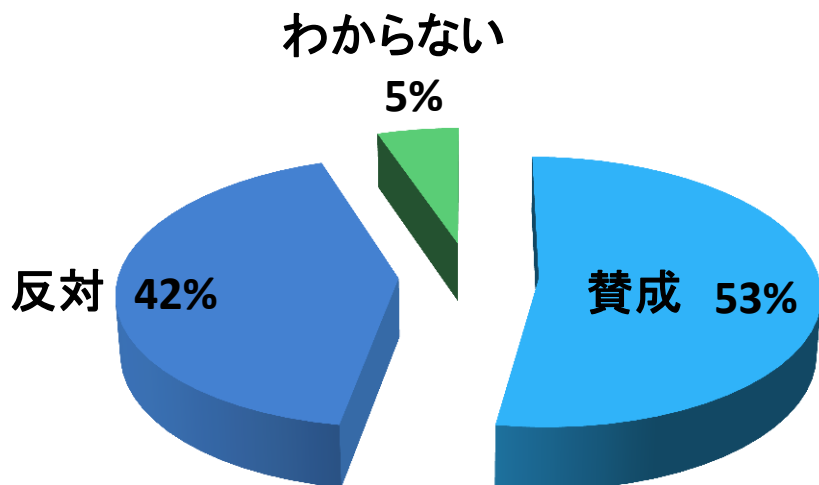
##### 「賛成」

- 全く同じ分析操作であることが前提.
- 後付のバリデーション試験を当局が認めていないと思うが, 個人的には賛成.

##### 「反対」

- 一部データの利用は可能だが, それ以外は厳しい.

- 設問：非臨床薬物動態試験ガイドラインで真度，精度，特異性，定量限界が要求されていることなどに配慮して，BMVガイドラインのscope外である非臨床薬物動態試験でも極力Validated methodを用いる方が良い。
- 結果（有効回答数：19）：



#### <コメント>

##### 「賛成」

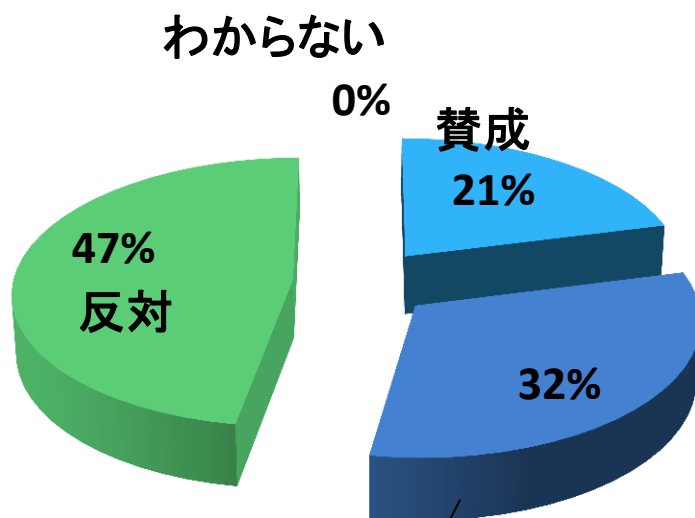
- 極力の程度は開発ステージに応じて判断。
- 社内的にはこのような判断だが，DGから，より柔軟な対応の機運が高まることを期待。

##### 「反対」

- 非臨床薬物動態試験ガイドラインで述べられている真度，精度，特異性，定量限界を明らかにすることと，BMVガイドラインを適用することは違う。
- 各社の判断による。
- 特にin vitro では不要。
- 後付けのバリデーション試験で良い。
- メソッド自体の観点もあるが，ISRは不要という観点もある。



- 設問: BMVガイドラインのscopeとして明示されていない分野の試験でも、申請者のポリシー(自主的な考え)として申請用試験には極力Validated methodを用いる方が良い。
- 結果(有効回答数: 19)



科学的には必要性を感じないが業務上はValidated methodを用いる方が無難で望ましい

#### <コメント>

##### 「賛成」

- 極力の程度は開発ステージに応じて判断。

##### 「反対」

- 申請者のポリシーとして、必ずしも使用しなくてもよい。
- In vitro はQualified methodで十分。海外と国内でレベル差があり、国内ではオーバークオリティ。
- 科学的に必要なことをすれば良い。

##### 「解答欄無選択」

- 測定値の持つ意義やインパクトに応じて、分析法確認の一部を省略してもよいケースがあると思うが、自主的に極力適用することについて否定しない。

- 設問: Qualified method以下のメソッドで取得したデータを申請資料に含めることについて、全体についてのご意見があれば自由記述をお願いします(自由記述).
- 回答:
  - Qualified methodはValidated methodに近いので、Qualified以下を一括りにすることは抵抗がある。少なくとも標準物質を使用した検量線を作成し、定量した分析法であれば、申請資料に含めることは問題ない。
  - Qualified methodで行われた試験で、根拠資料が整っていれば問題ない。Research 以下の場合は難しい。
  - その評価の目的に合致しており、科学的根拠がある分析法であれば、確認項目はケースバイケースでよく、Qualified 以下のメソッドで取得したデータでも資料に含めて問題ない。
  - 非臨床PKについては、試験を実施する頃は化合物も一つに絞られ、代謝物の数や構造も解明されているため、Validated methodが望ましい。一方、不安定な代謝物にどこまでのレベルを求めるかは判断が難しい。
  - Validatedではないことを明示すれば良い。
  - 開発途中で見つかったヒト代謝物は、種々の理由によりValidated Methodで測定できないケースもあり、Screening Methodで取得したデータでも、申請資料として受け入れて欲しい。
  - 血漿中未変化体、主要代謝物を除き、Qualified以下の方法を使用することは問題ない。

# 申請に対するスタンスのまとめ

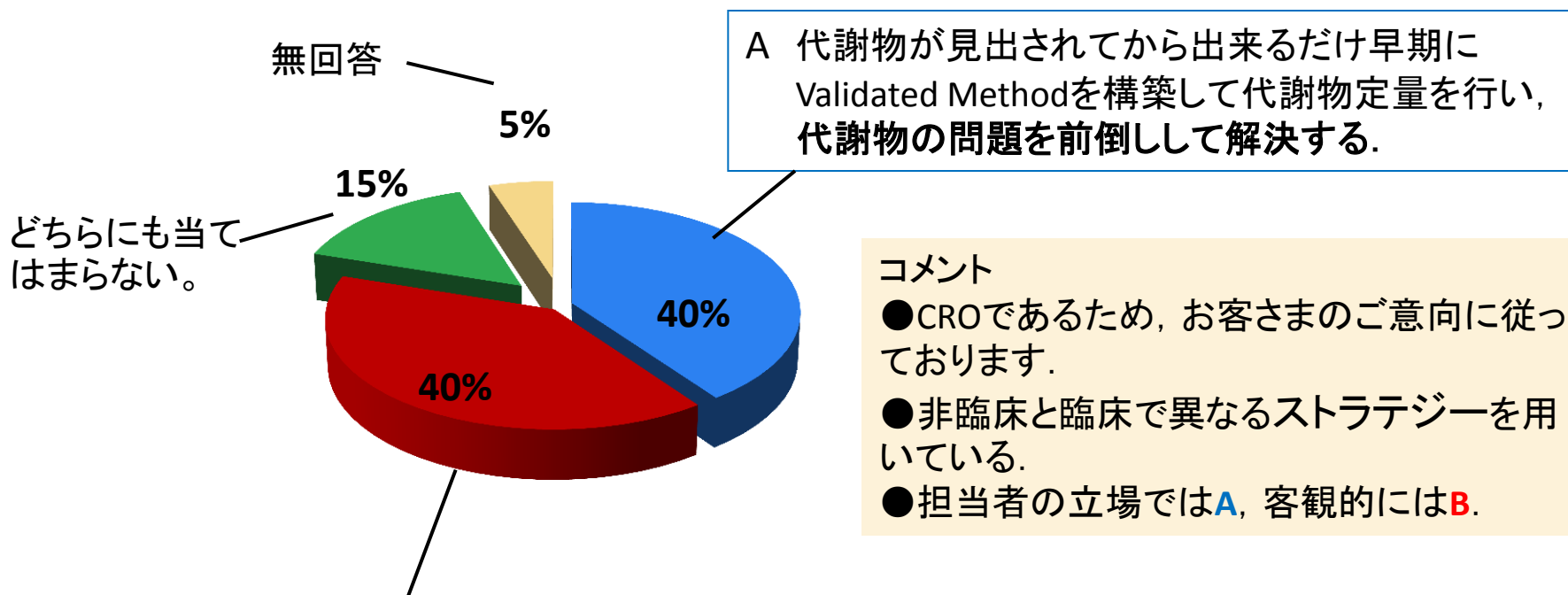
- ① データをCTDへ記載することを考えた場合、必須ではなく、補助的な位置づけのデータは回答者の85%、BMVガイドラインのSCOPE外及びMIST対象外の代謝物のデータについては、回答者の各々85%及び90%がValidated Methodで取得しなくても良いとの考えであった。  
取得に用いるMethodのレベルについては、全ての回答において、「Qualified Method」が必要との回答が、ある程度の割合であり、記載するデータにより、若干変化していた(16~30%)。
- ② 非GLP試験のデータをCTDに含める場合は、ある程度の条件(メソッドの一貫性が確保されており、追加検討によりvalidated methodの要件を満たす)を満たしていれば、Validated Methodで取得しなくても良いとの回答が90%であった。
- ③ BMVガイドラインのSCOPE外の非臨床薬物動態試験や申請用試験では、回答者の53%が極力Validated Methodを使用した方が良いとの考えであり(後者は「業務上用いる方が無難」も含む)、①の結果と乖離していた。

### 3. 代謝物評価戦略

血漿中代謝物について、早期に代謝物を定量して問題の有無を明らかにする手法と、スピードとの兼ね合いから定量を先送りしながら開発を進める手法と、どちらが用いられているか。  
また、それぞれの分析法検証手法は？

# JBF 設問20

血漿中代謝物の定量に対する戦略(おおまかな検討タイミング)についての現状は、どちらかと言えば、どちらに当てはまりますか？ (有効回答数:20)



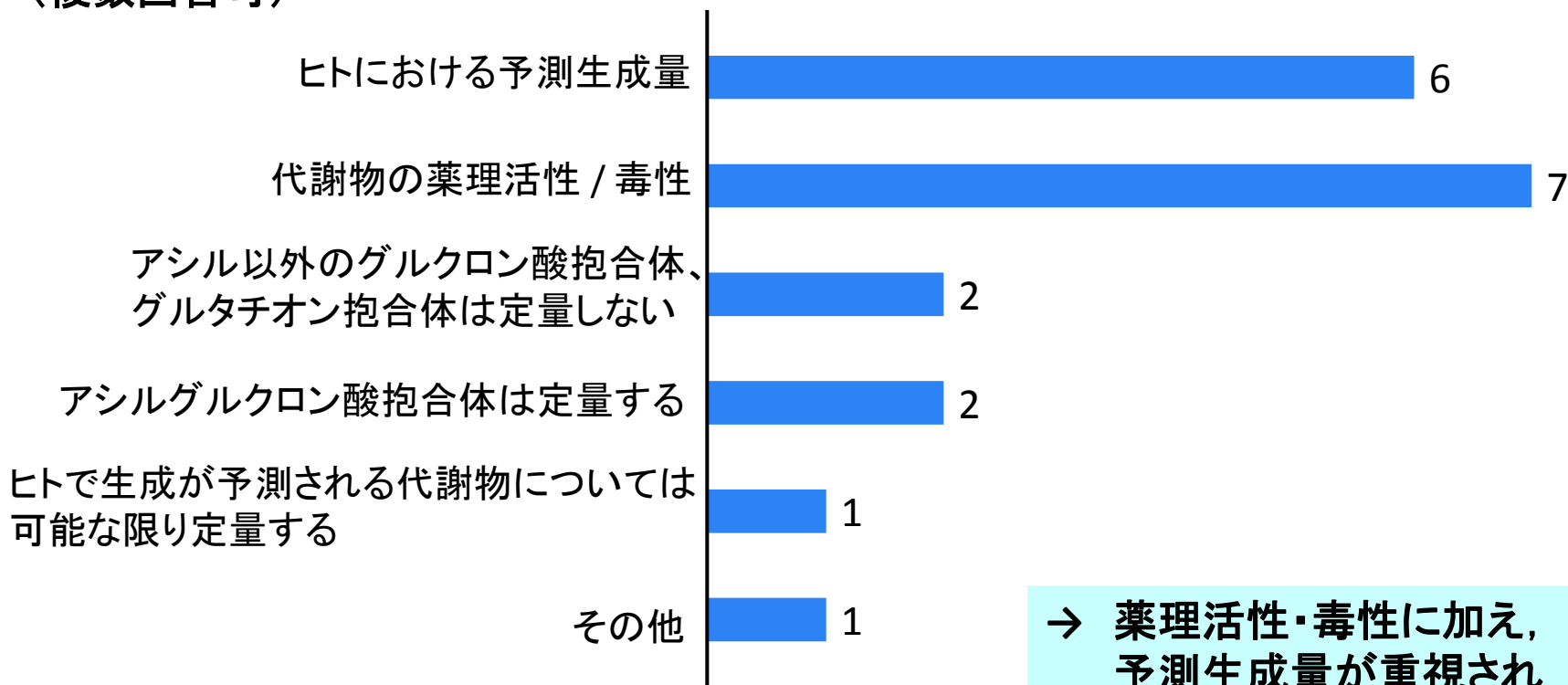
B 化合物の開発を早く進めることを優先し、出来るだけ早期にProof of Concept(POC)を確認することを最優先として、Validated Methodによる代謝物定量は先送りにする。

→前倒しと先送りは半々。

# JBF 設問21

## 前倒し解決派

Validated methodにより定量する血漿中代謝物を選択する際の方針は？  
(複数回答可)

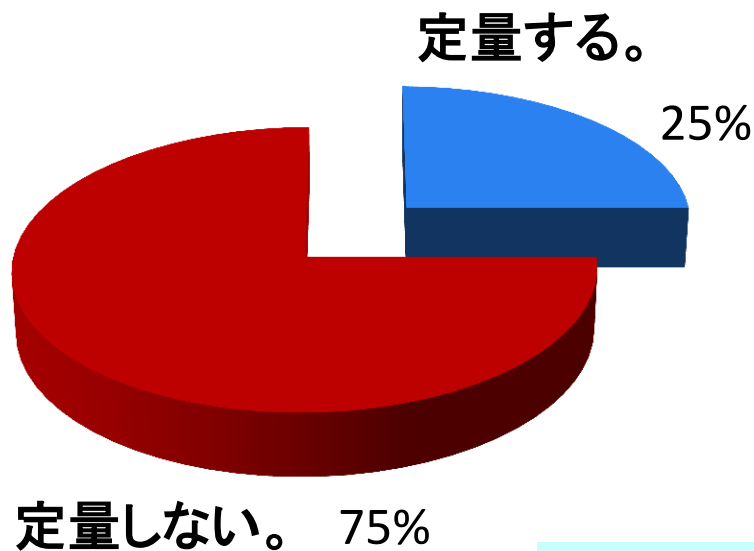


→ 薬理活性・毒性に加え、  
予測生成量が重視され  
ている。

# JBF 設問22

## 前倒し解決派

前問の選択肢に該当しない代謝物については、何らかの方法で定量しますか？  
(有効回答数:8)

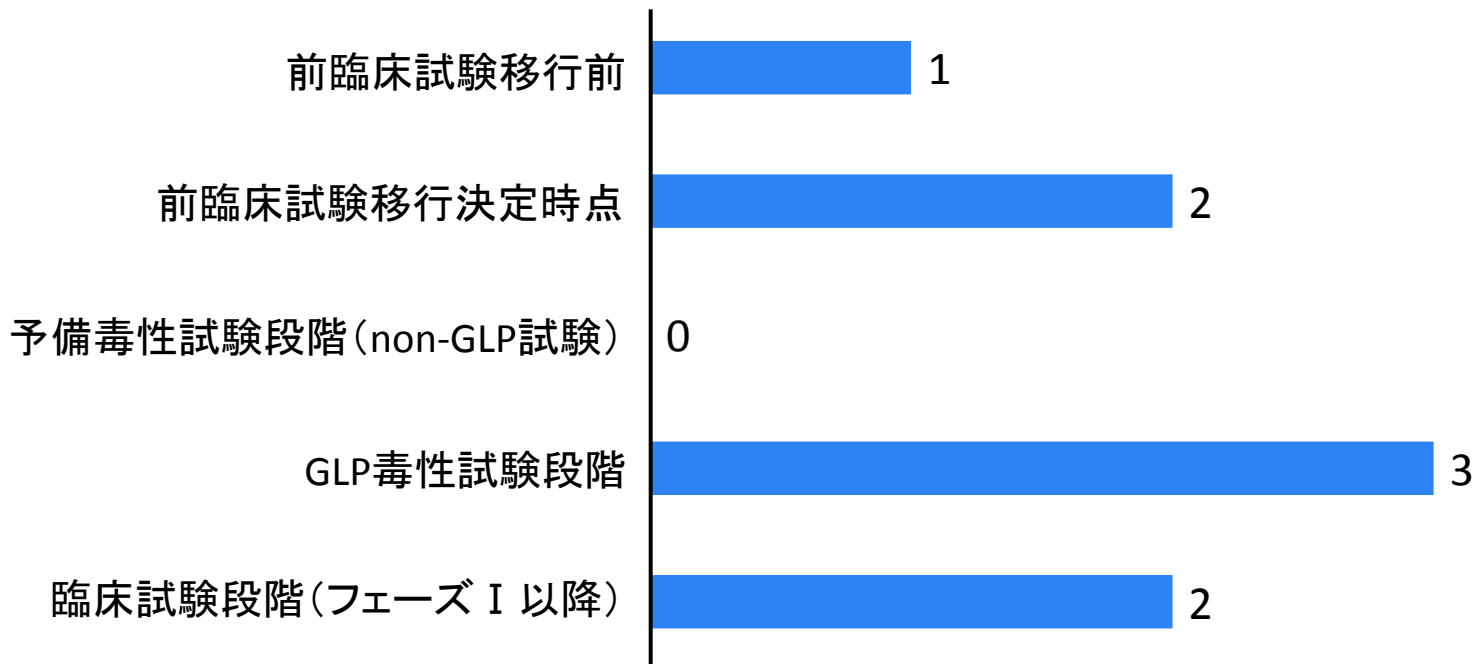


→「定量しない」が多数派.

# JBF 設問23

## 前倒し解決派

血漿中代謝物のValidated methodによる定量開始時期について、  
代表的にはどの時期でしょうか。



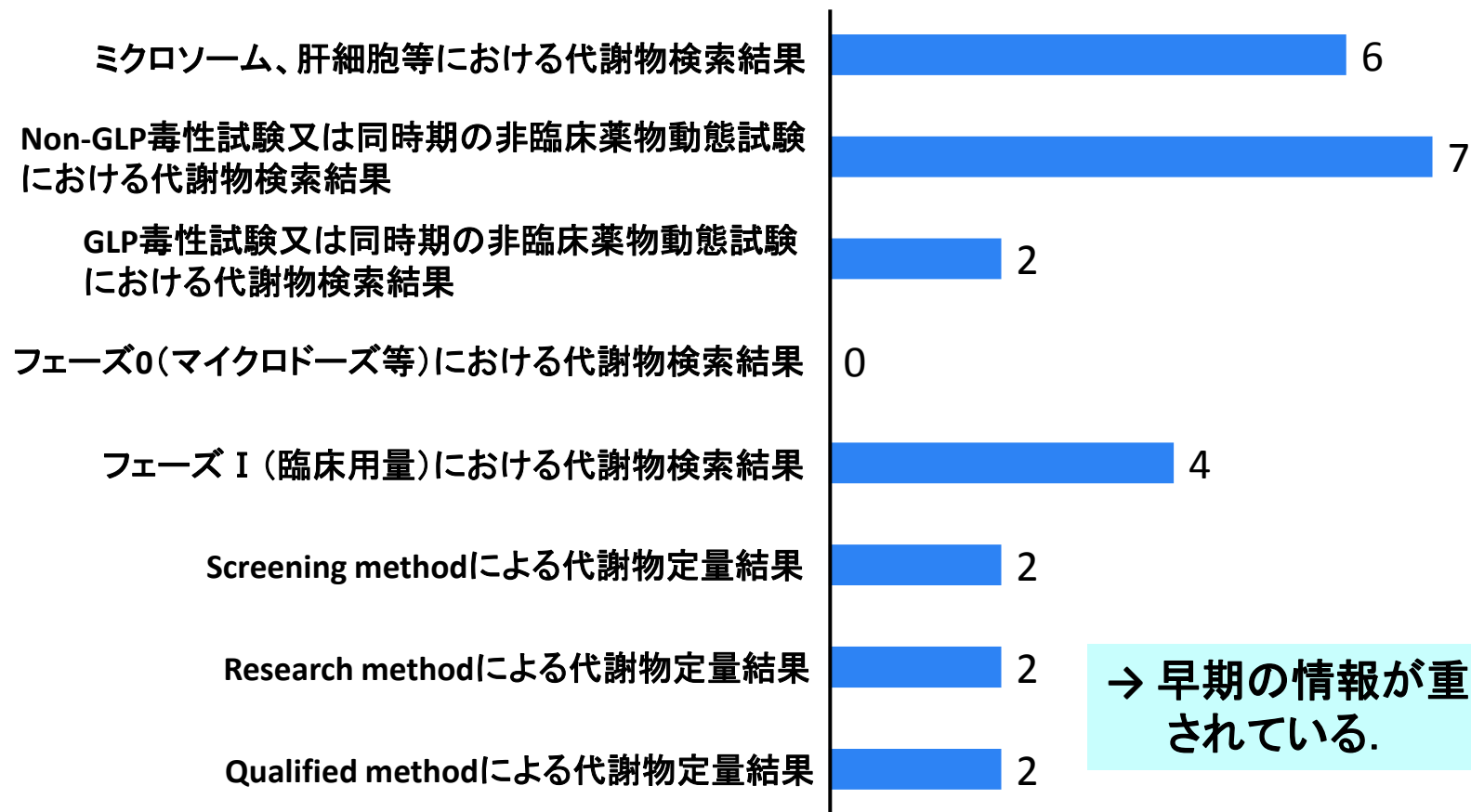
→ バラバラではあるが、GLP-TKが  
大きなイベントであるようである。



# JBF 設問24

## 前倒し解決派

Validated methodにより定量する代謝物を選択する際に参考とするデータはどのようなものでしょうか？非標識体使用時 (複数回答可)

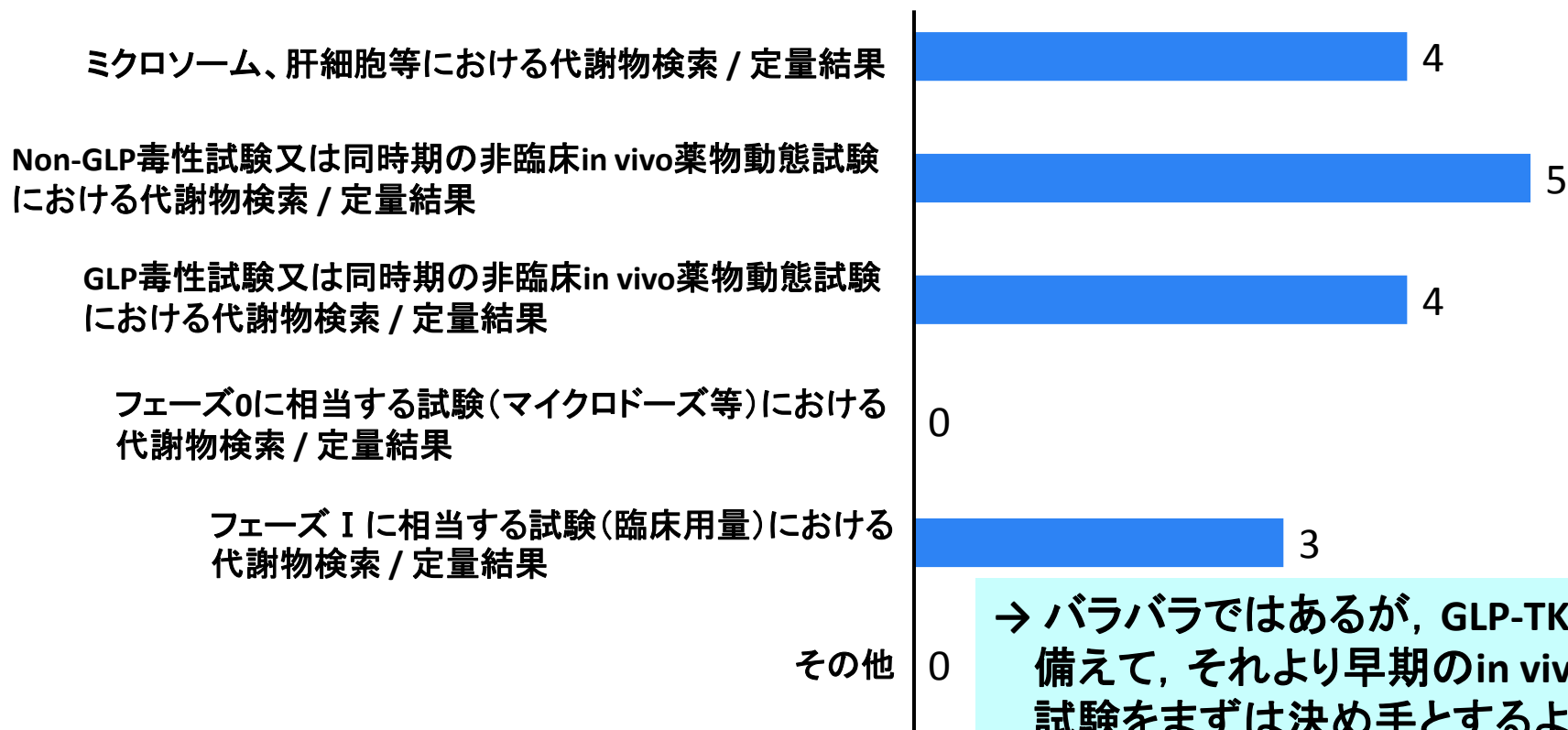


→ 早期の情報が重視されている。

# JBF 設問25

## 前倒し解決派

Validated methodにより定量する代謝物を選択する際に参考とするデータはどのようなものでしょうか？ 標識体使用時 (複数回答可)

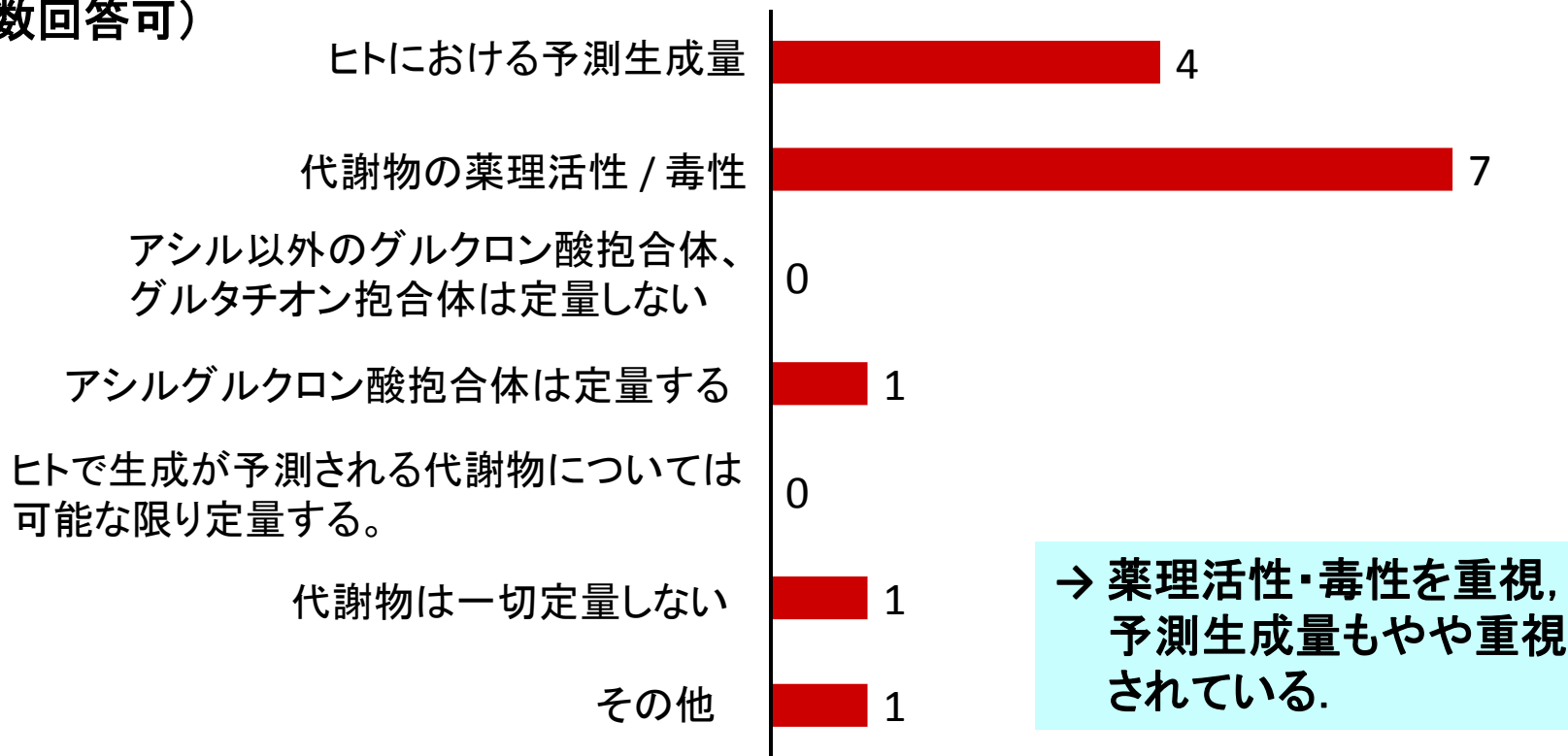


→ バラバラではあるが、GLP-TKに備えて、それより早期のin vivo試験をまずは決め手とするようである。

# JBF 設問26

## 先送り派

Validated methodにより定量する血漿中代謝物を選択する際の方針は？  
(複数回答可)

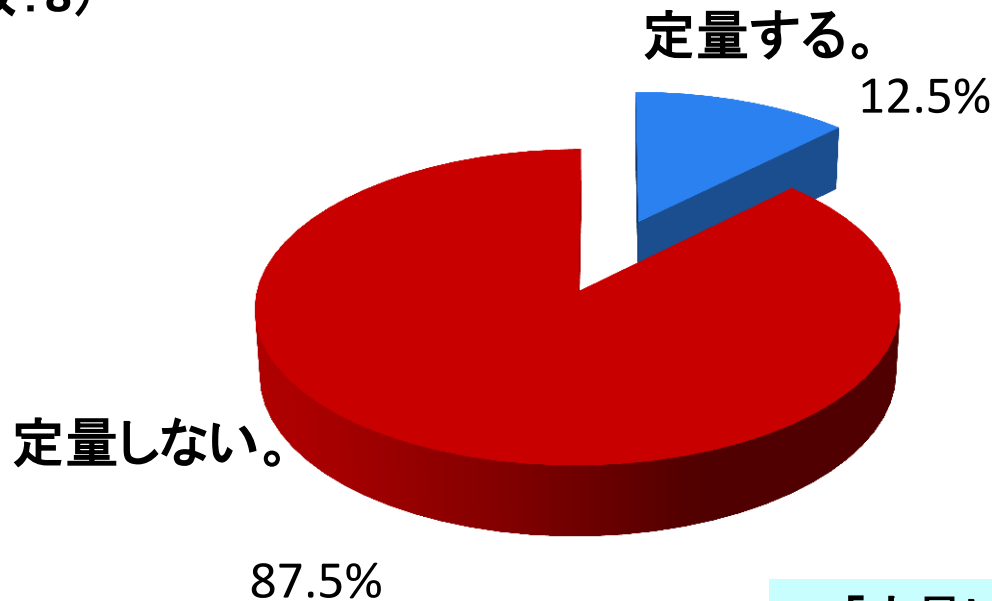


その他のご回答 Qyalified method以下の定量法で測定し、曝露量からMIST対応が必要と考えられた代謝物。(予測ではなく実測)

# JBF 設問27

## 先送り派

前問の選択肢に該当しない代謝物については、何らかの方法で定量しますか？  
(有効回答数:8)

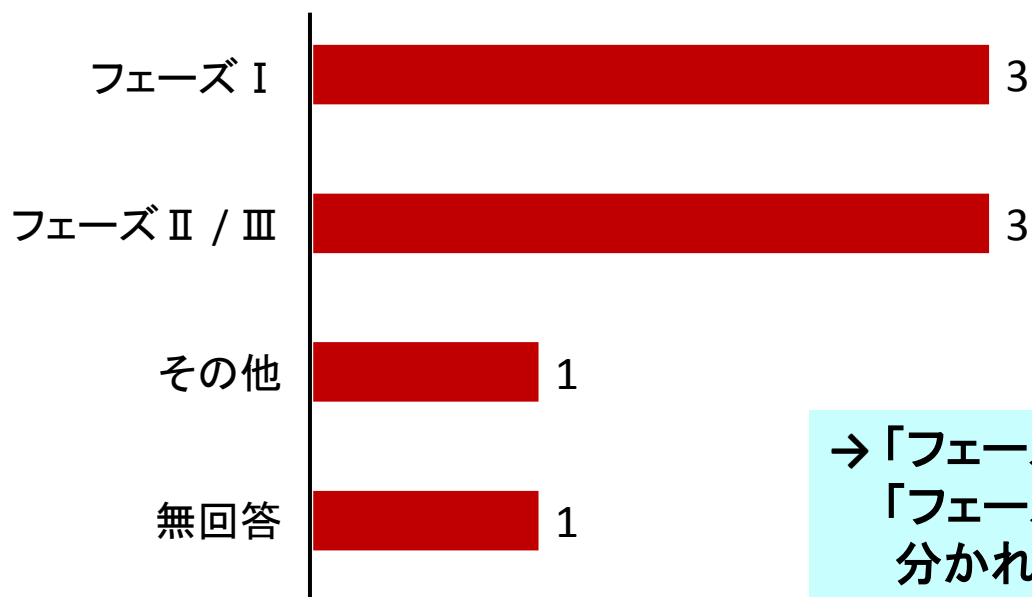


→「定量しない」が多数派.

# JBF 設問28

## 先送り派

血漿中代謝物のValidated methodによる定量開始時期について、代表的にはどの時期でしょうか。



→「フェーズ I から」と  
「フェーズ II / III から」で  
分かれた。

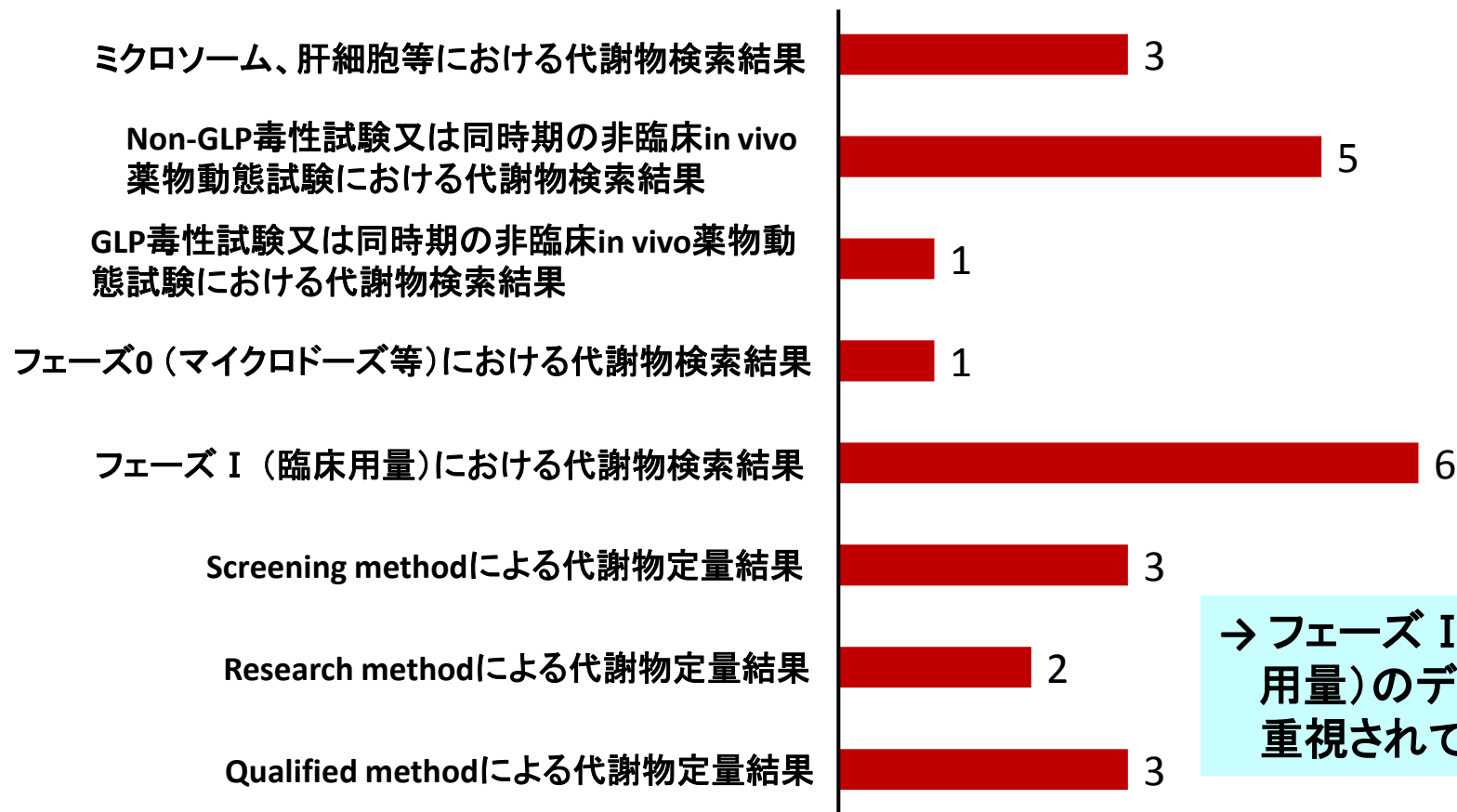
その他のご回答

必要性が明らかとなった段階で開始

# JBF 設問29

## 先送り派

Validated methodにより定量する代謝物を選択する際に参考とするデータはどのようなものでしょうか？非標識体使用時 (複数回答可)

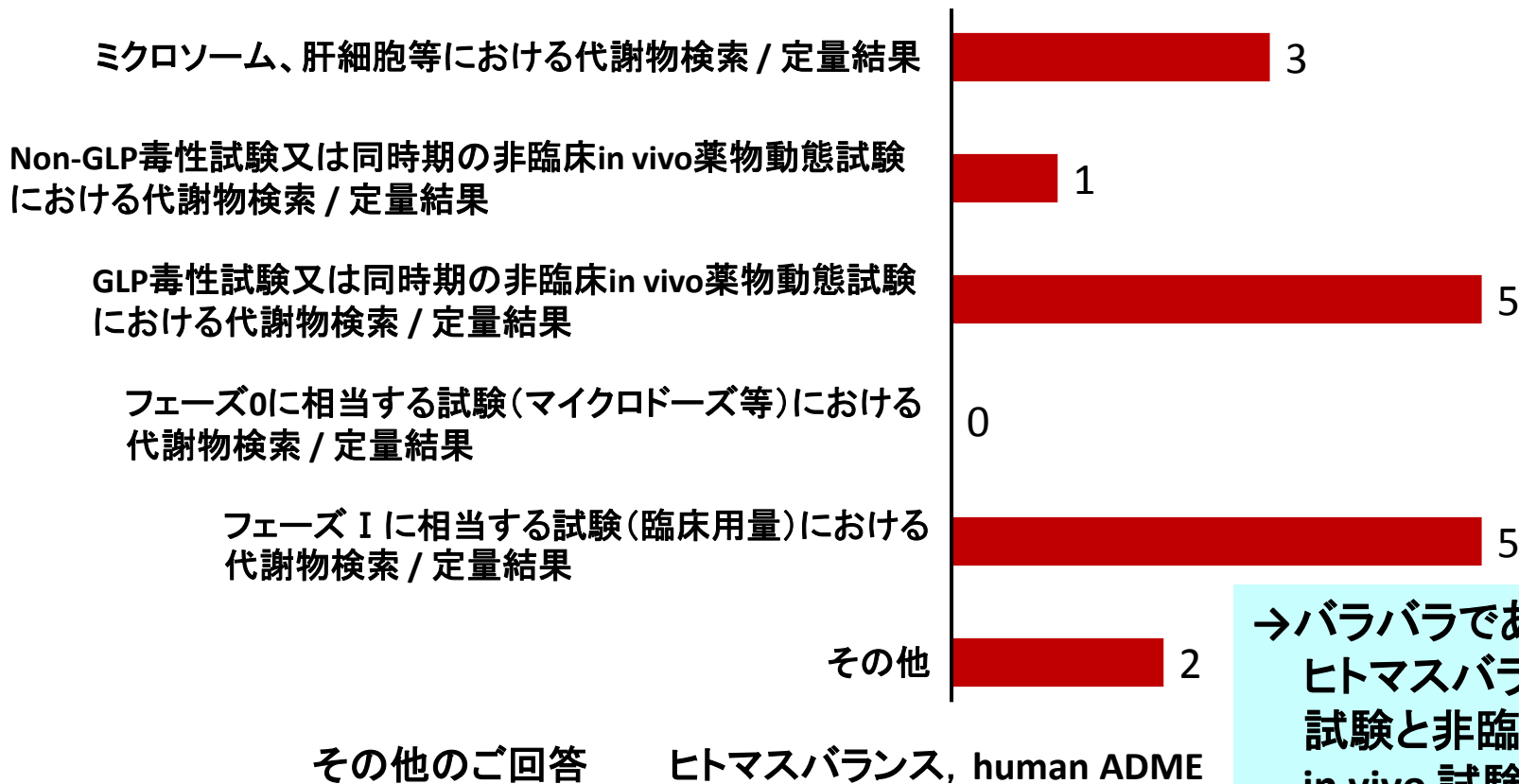


→ フェーズ I (臨床用量)のデータが重視されている。

# JBF 設問30

## 先送り派

Validated methodにより定量する代謝物を選択する際に参考とするデータはどのようなものでしょうか？ 標識体使用時 (複数回答可)





# 設問31

## 先送り派

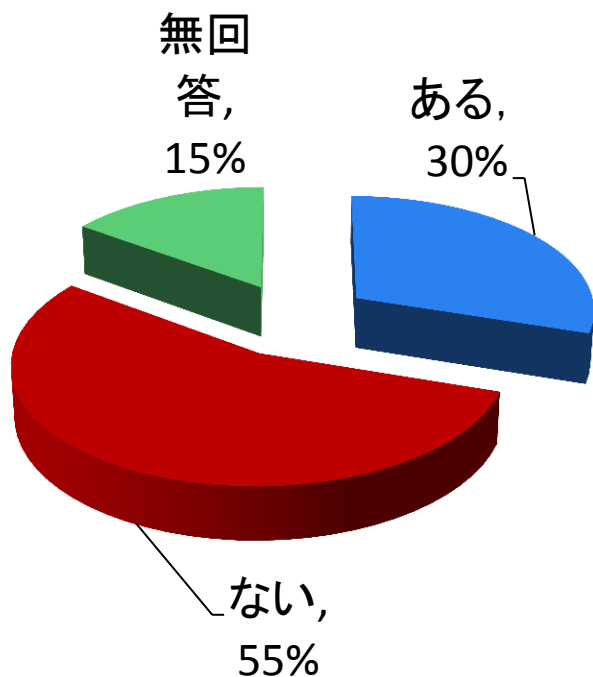
代謝物を一切定量しないと回答された方:代謝物をどのように取り扱われるのでしょうか?自由記述にてご教示ください.

なにもしない



# JBF 設問32

代謝物について、臨床入り後に追加のGLP試験が必要となった経験がありますか。  
(有効回答数:20)



追加のGLP試験が必要となった時の対応を  
差支えの無い範囲で教えてください。

- 原則、MISTガイダンスに従い実施する。
- 化合物の代謝物が多く、①初期のGLP試験開始までに代謝物の確定/測定法の確立が困難。②全てのGLP試験で代謝物を測定するとかなり高額のコストが発生。これらのことを考慮して、初期のGLP試験では代謝物は測定せずに、後期の試験でのみ測定する。
- その後に実施した、より長期の毒性試験で代謝物濃度を測定するようにしたことはあるが、毒性試験をやり直したことはない。
- MISTガイダンスに則り、ヒトで特異的な代謝物が検出された場合に実施する。
- 経験もあるし、その対応もいろいろある。

# セクションのまとめと考察

## <代謝物定量の戦略について>

●前倒し派, と先送り派は同数であった。どちらの戦略も, 一長一短であるため妥当な結果ではないかと考えられる。

## <代謝物選択の方針について>

●前倒し派及び先送り派共に, ヒトにおける予測生成量及び代謝物の薬効/毒性を考慮し代謝物の選定を行うという回答が多い。

MISTやICHガイダンスに記載があることから, ヒトへの予測生成量や, 代謝物自体の毒性, 薬効評価は重要な要素と考えられる。

## < Validated methodによる定量開始の時期について>

●前倒し派でもGLP試験開始前から定量するとの回答は少数でありGLP試験開始以降が半数以上を占めた。先送り派はフェーズ I と II / III で同数であった。

## <参考とするデータについて>

●前倒し派と先送り派の両者とも, in vitroの代謝物検索結果, Non-GLP毒性試験又は同時期の非臨床in vivo薬物動態試験における代謝物検索結果及びフェーズ I における代謝物検索結果を参考とするという回答が比較的多い。

## 4. 尿中代謝物の定量法

---

**-尿中代謝物定量法の確認レベルは  
どの程度が適切と考えるか-**

- 設問:尿中代謝物定量はどのような代謝物の場合に定量対象(必要)と考えますか?(複数回答可).
- 結果(有効回答数:19)

非臨床試験において未変化体と同程度、または多く血中に曝露される場合

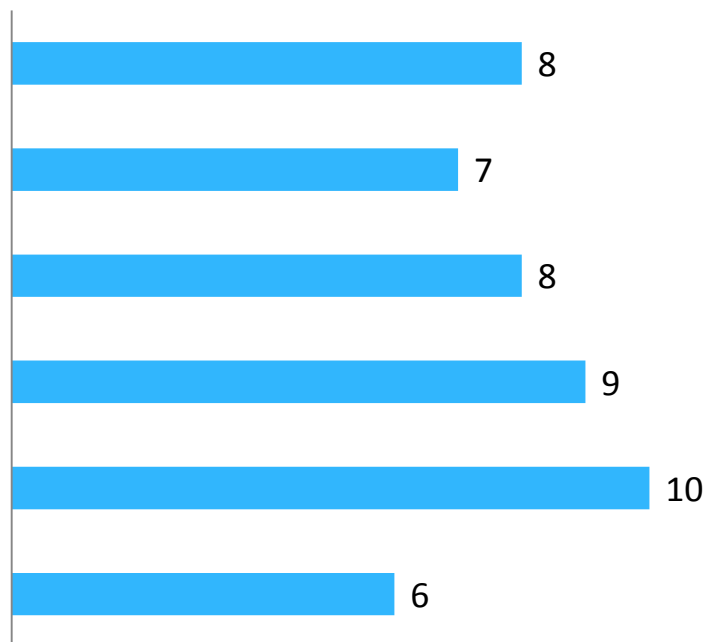
非臨床試験において未変化体と同程度、または多く尿中に排泄される場合

代謝物に薬理活性がある場合

代謝物に安全性上の懸念がある場合

代謝物定量が薬効もしくは毒性のバイオマーカーになる可能性がある場合

その他

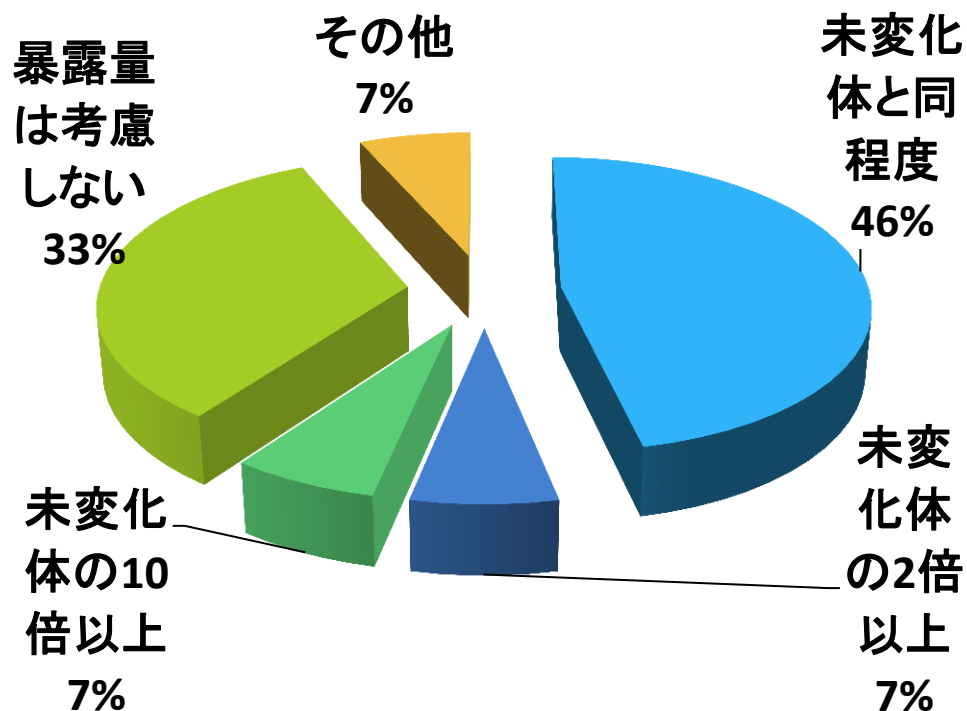


- コメント:原則実施しない。臨床試験で血漿と尿中に多く見られる場合。プロドラッグの活性本体。First in Man試験とhuman ADME試験で実施。血漿中で測定対象になっているもの(2)。

→ 代謝物の量と質(活性)のいずれもが判断材料となっていて、統一した意見はない、というのが現状のようである。

# JBF 設問34

- 設問：尿中代謝物の定量の判断に「未変化体と同程度，又は多く血中に暴露される場合」を採用される場合，どれ位多いときに測定対象となりますか？
- 結果（有効回答数：15）



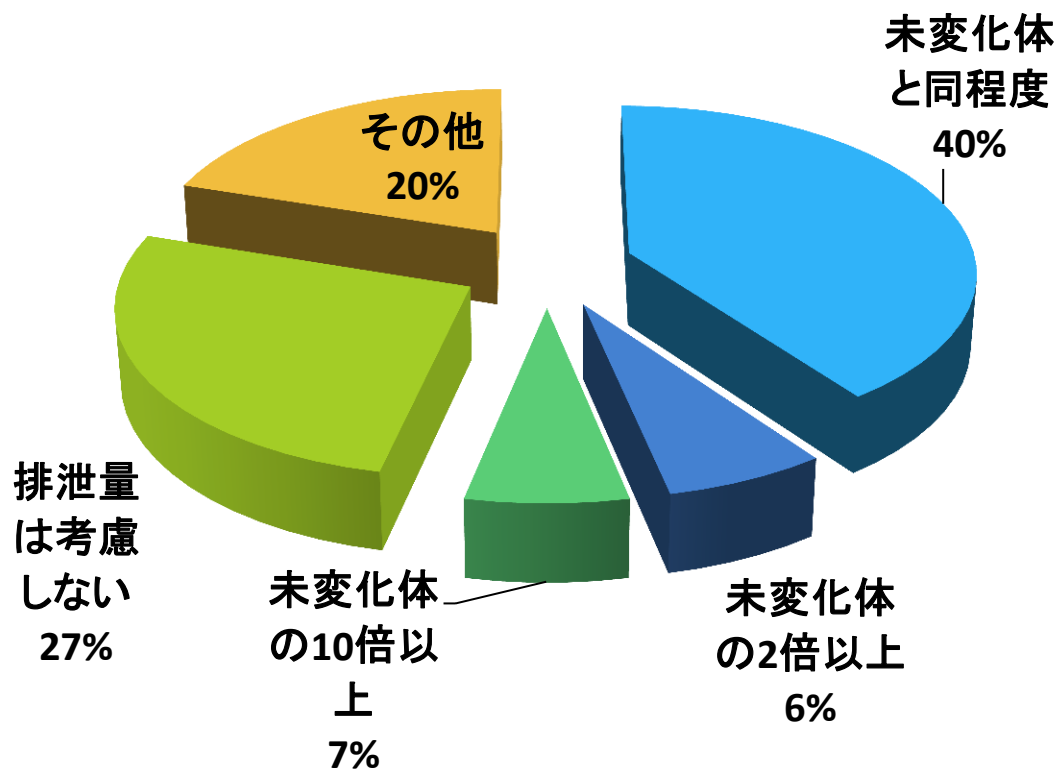
## コメント：

- 活性の有無による。

→曝露量に因らない、または未変化体と同程度の曝露量で測定する場合が多いようである。

# JBF 設問35

- 設問：尿中代謝物の定量の判断に「未変化体よりも多く排泄される場合」を採用される場合、どれ位多いときに測定対象となりますか？
- 結果（有効回答数：15）

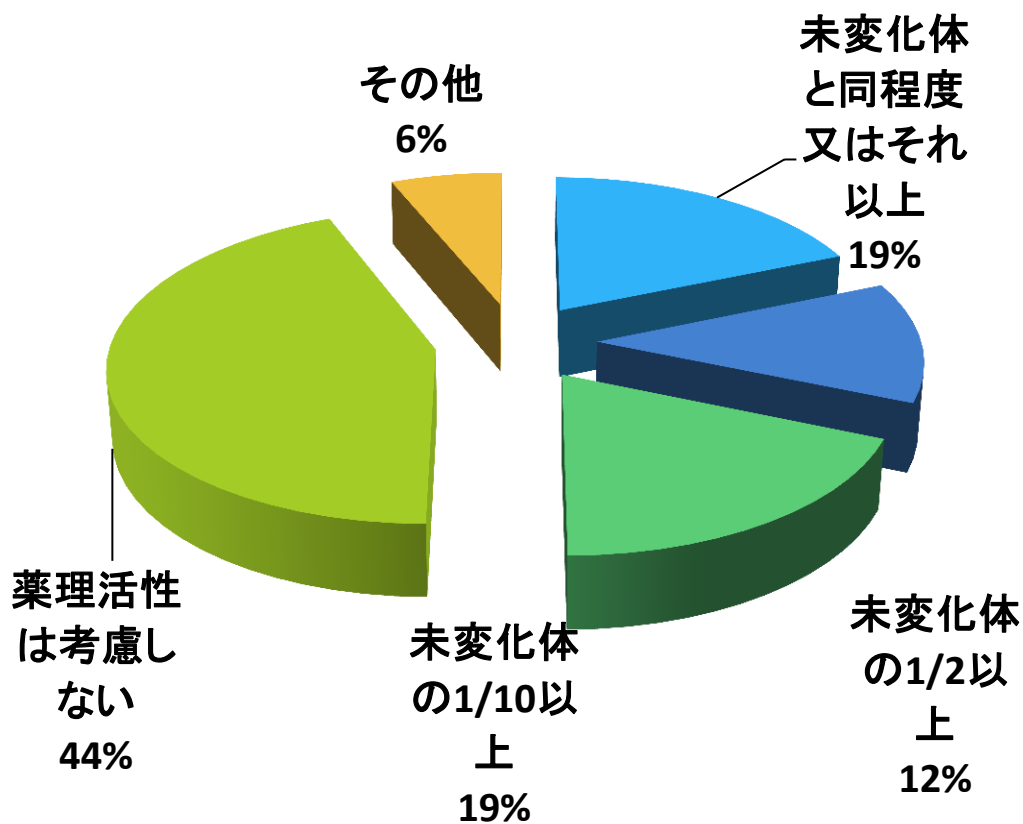


## コメント：

- 活性の有無による。
- 未変化体と定量対象代謝物で総排泄率の80%を説明できる時には定量する。

→ 曝露量に因らない、または未変化体と同程度の曝露量で測定するケースが多いようである。

- 設問：尿中代謝物の定量の判断に「代謝物に薬理活性がある場合」を採用される場合、どれ位多いときに測定対象となりますか？
- 結果（有効回答数：16）



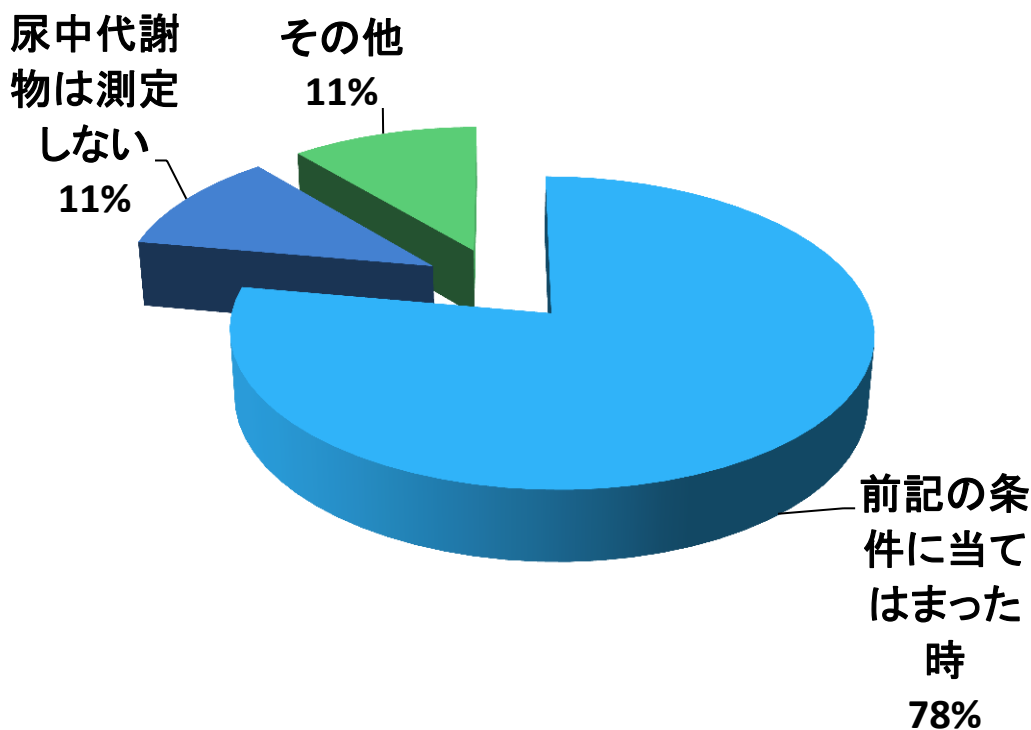
#### コメント：

- 活性と曝露量の関係による。

→薬理活性の有無に因らずに測定する場合が最も多かった。

# JBF 設問37

- 設問: 代謝物が、非臨床段階で見出されていた場合、臨床試験で尿中代謝物を測定対象としますか(現状を鑑みてこうするという想定をお聞かせください)。
- 結果(有効回答数: 18)



## コメント:

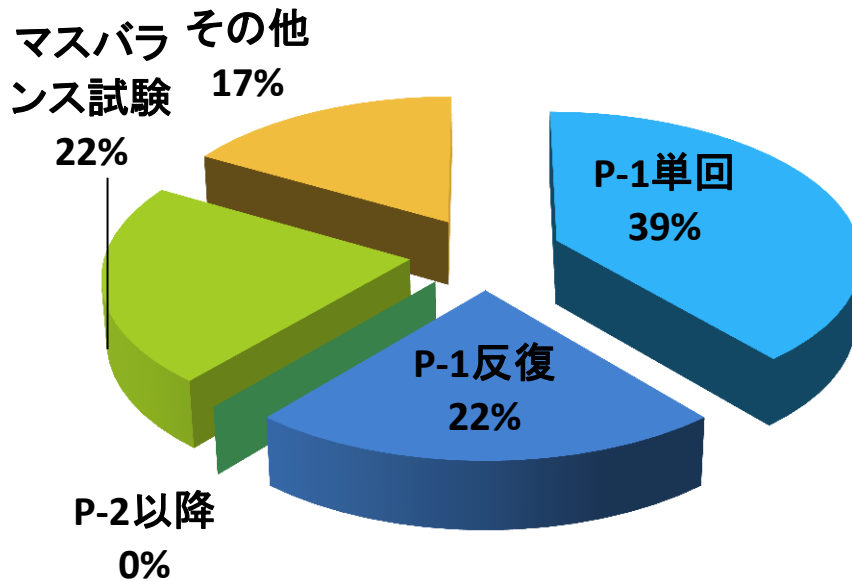
- First in Man試験とhuman ADME試験で実施する。
- 血漿で測定対象となっていれば測定する。

→何らかの条件があてはまった場合に、尿中代謝物の臨床測定は実施。



# JBF 設問38

- 設問:前問の尿中代謝物を測定する場合はどのタイミングが相応しいと考えますか。
- 結果(有効回答数:18)



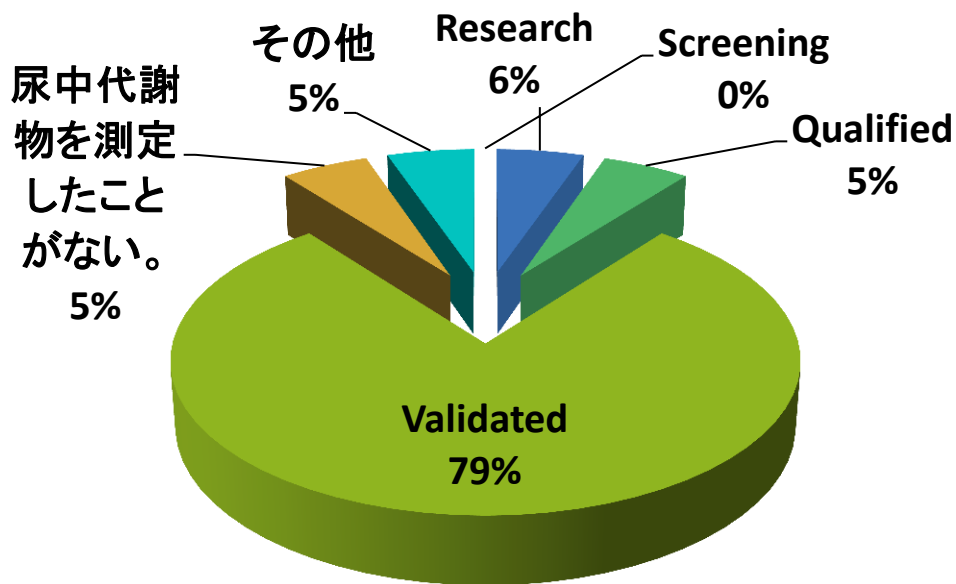
## コメント:

- First in Man試験とhuman ADME試験で実施する。
- P-1単回および反復。
- マスバランスのタイミングによる。

→P1で実施が最も多く、P2以降はない。ただし、H-ADME試験で実施の場合もあり。

# JBF 設問39

- 設問:これまで実施してきた臨床試験における尿中代謝物を測定する場合の評価レベルは何に相当しますか。最も最近のご経験をお聞かせください。
- 結果(有効回答数:19)

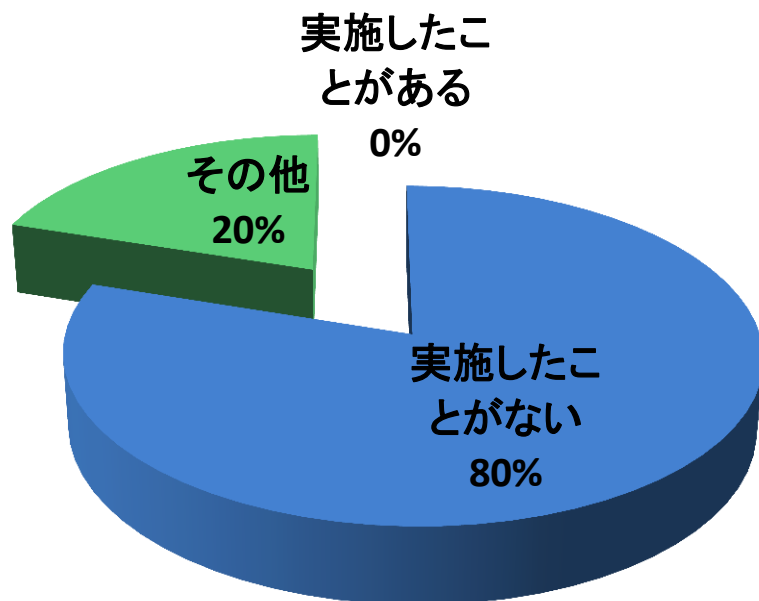


## コメント:

- First in Man試験は Research method、ヒト ADME試験は Validated method

→ Validated methodが現状は圧倒的多数である。

- 設問: 前問でvalidated method以外 (Screening, Research又はQualified method)と回答された方にお聞きします。Validated 以外の評価レベルの分析方法で得られた結果で国内承認申請を実施したことがありますか。
- 結果 (有効回答数: 5)



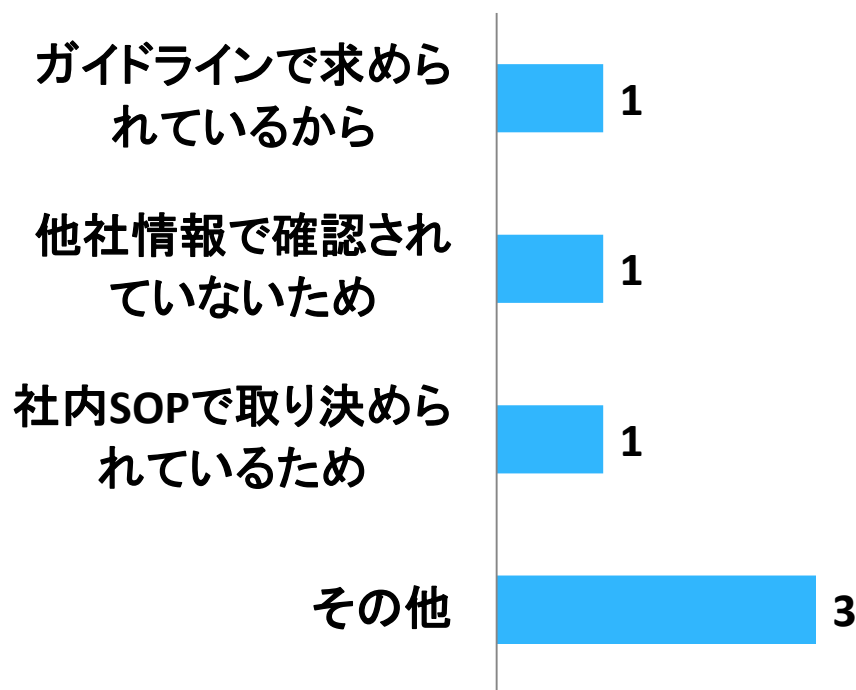
#### コメント:

- 参考データとしてののみ

→申請データとしては validated method以外はまだない。

# JBF 設問41

- 設問: 前問で、実施したことがない、と回答された方にお聞きします。それは何故ですか。差し支えなければ理由をお聞かせください(複数回答可)。
- 結果(有効回答数:5)



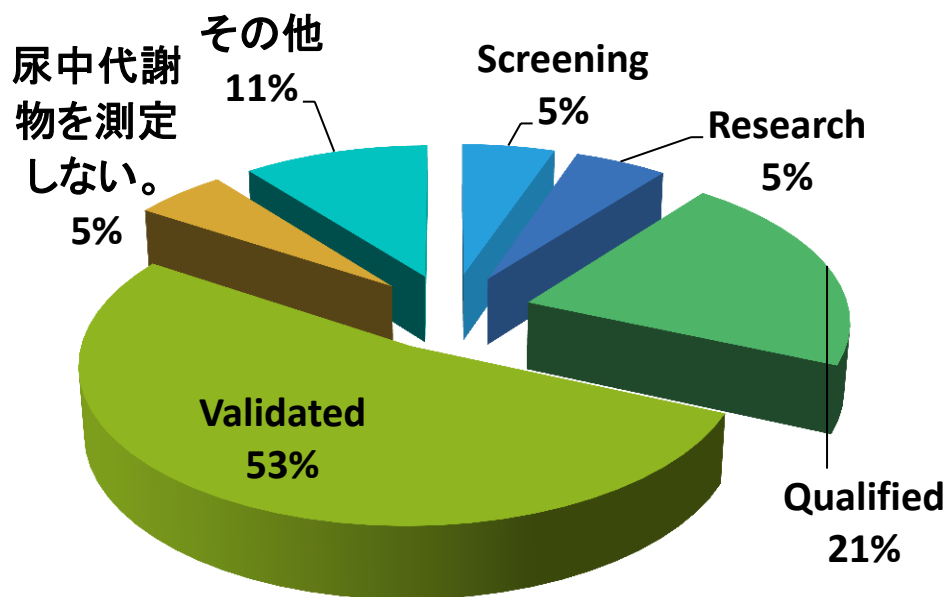
## コメント:

- 過去に問題になっていない。
- 測定が必要になったケースで validated できなかったことはないため。
- 最終的にはマスバランス試験を実施するため。

→特に統一した意見はない。

# JBF 設問42

- 設問: 今後実施する臨床試験における尿中代謝物を測定する場合の評価レベルは何に相当しますか. 主たる定量法は, 今の状況をもとにこうなる, という想定をお聞かせください。
- 結果(有効回答数: 19)



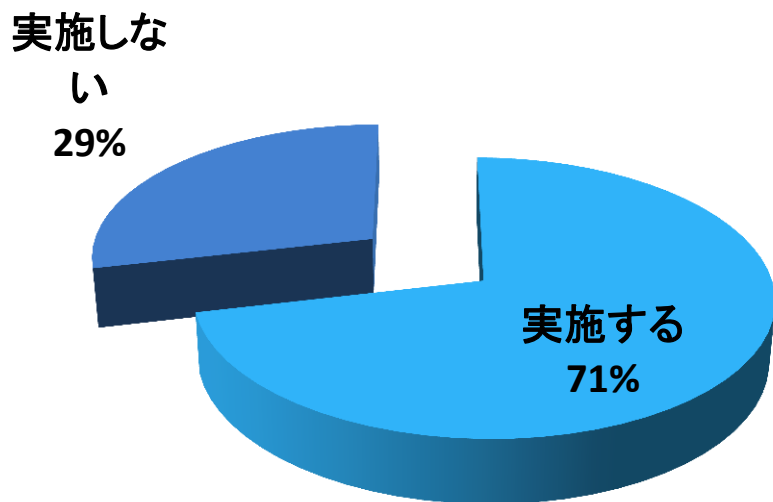
## コメント:

- 初期の臨床試験は実施しないため、Validated methodが多い。
- First in Man試験はResearch method、human ADME試験はValidated method

→やはりvalidatedと答える回答者が多いが、一部Qualifiedで実施をするという回答もあった。

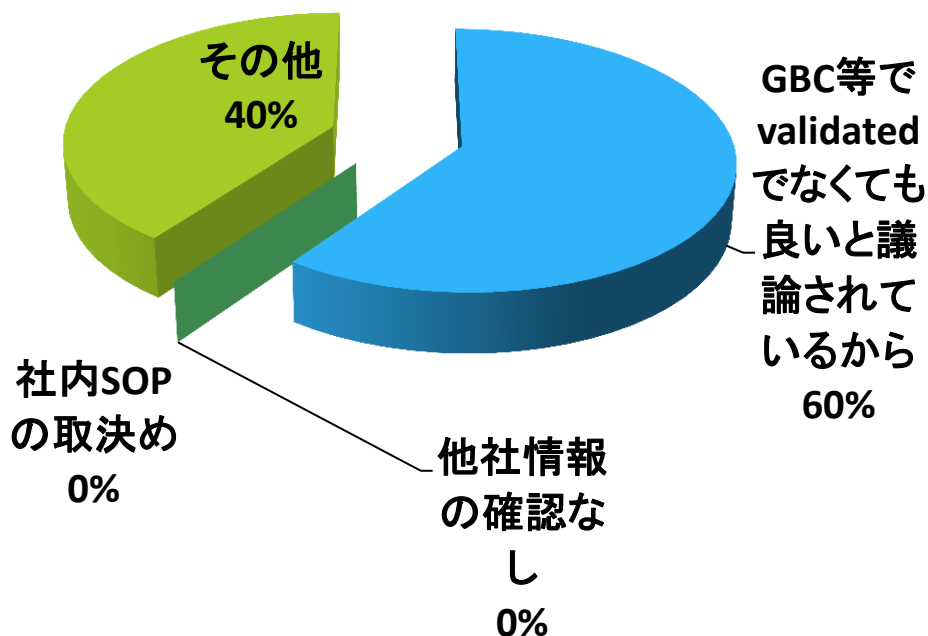
# JBF 設問43

- 設問: 前問でvalidated method以外 (Screening, Research又はQualified method)と回答された方にお聞きします。Validated 以外の評価レベルの分析方法で得られた結果を用いて国内承認申請を実施しますか。今の状況をもとにこうなる、という想定をお聞かせください。
- 結果(有効回答数:7)



→ Validated method以外にも前向きな回答者が多かった。

- 設問: 前問で、実施する、と回答された方にお聞きします。それは何故ですか。差し支えなければ理由をお聞かせください。
- 結果(有効回答数:5)

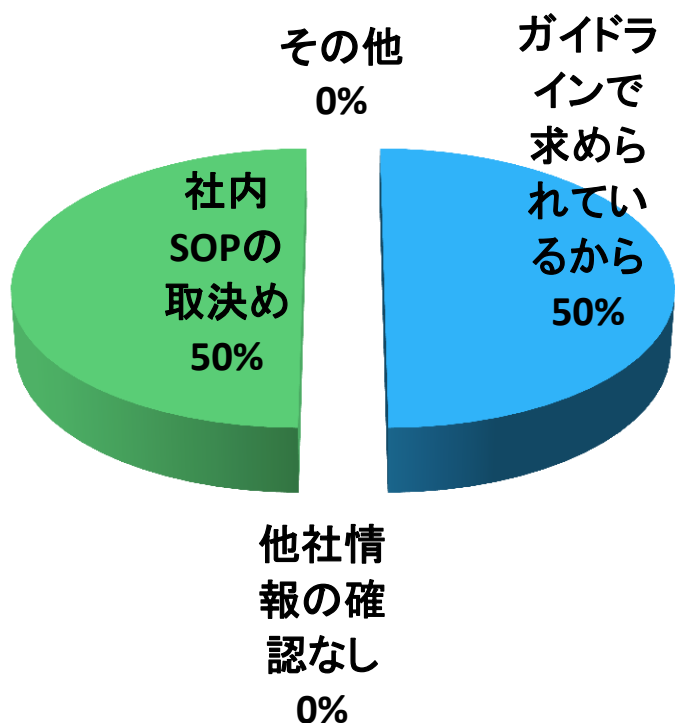


### コメント:

- 実施経験はないが、最終的なデータの重要度により、参考資料として結果を使用することは可能と予想する。
- human ADME試験は Validated methodで実施するため、参考データとしての扱いでしかない。

→GBCでの議論は追い風になっているようだ

- 設問: 前々問で、実施しない、と回答された方にお聞きします。それは何故ですか。差し支えなければ理由をお聞かせください。
- 結果(有効回答数:2)



#### コメント:

- これまでの経験に基づいて

→実施しない理由はこれまでの慣習に従っていることによる。





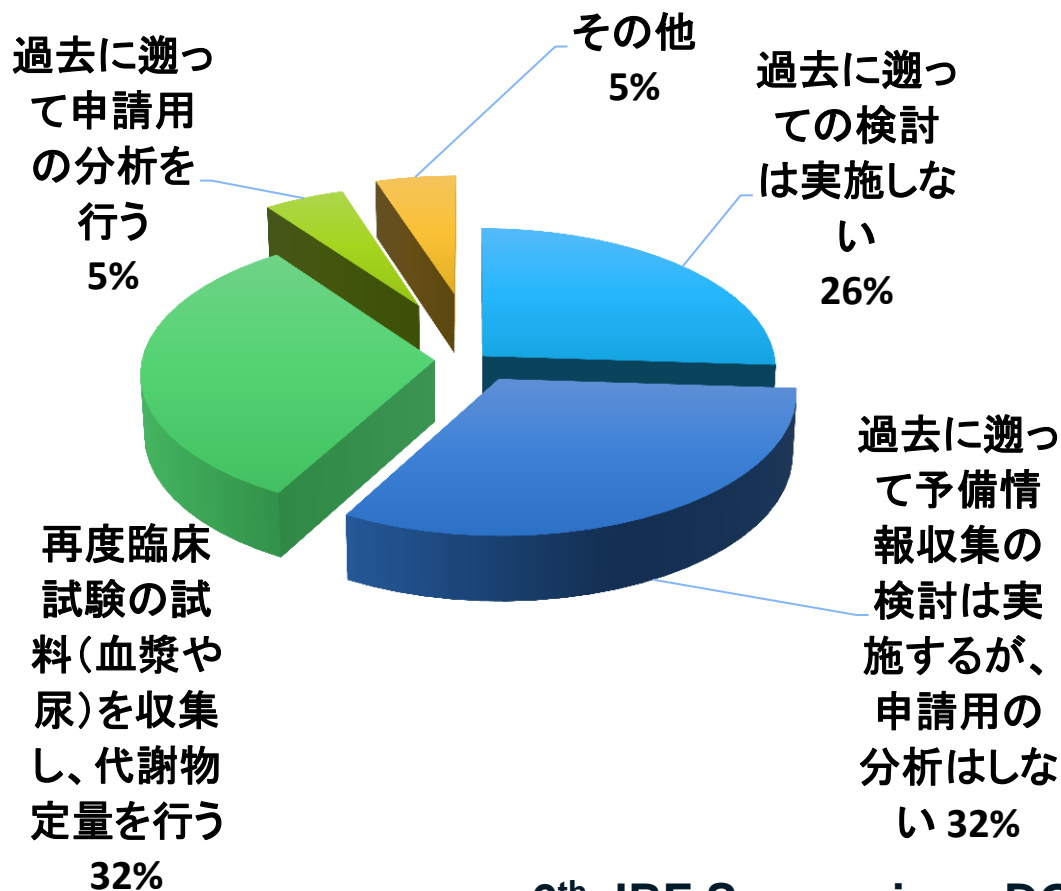
# JBF Conclusion

- ヒト尿中代謝物の定量実施については、量と質(活性)のいずれもが判断材料となっていて、統一した意見はない、というのが現状のようである。
- 臨床試験では、Phase-1単回または反復投与時に尿中排泄に関する測定の実施が行われることが多く、次いでヒトマスバランス試験での実施ということが行われている。
- 尿中代謝物の定量は、これまではほとんどの国内企業では Validated method で実施され、今後もこの状況は継続すると考えられるが、一部の企業では、GBCやJBFでの議論を受け、Qualified methodによる申請も視野に入れている。

## 5. 遡っての分析

**-ヒト特異的代謝物が臨床入り後に見つかったとき、定量的な考察を加えるため、過去の臨床検体を遡って分析することがあるか、また、そのときの分析法の検証方法は？-**

□ 臨床試験で得られた血漿もしくは尿中試料の代謝物検索を行った結果、新たな代謝物が見出された場合に、過去に実施した臨床試験に遡って血漿中又は尿中代謝物の定量を行いますか。(有効回答数:19)



＜その他(具体的に)＞  
✓ 経験が無い。


**Question 47, 48**
**□ 実施及び非実施の理由の内訳**

過去に遡っての検討は実施しない(該当回答者:5 回答数:4)

安定性の問題のため 回答数:2

試験計画に未記載・インフォームドコンセント上難しい 回答数:2

**□ 遡り評価する際の評価法**

予備情報のみ取得のケース(該当回答者:5 回答数:5)

Qualified method 回答数:2

Qualified とResearchの間 回答数:1

Screening method 回答数:2

状況に応じて対処のケース(該当回答者:1 回答数:1)

できる限り高い方法で 回答数:1

申請用データ取得のケース(該当回答者:1 回答数:1)

Qualified method 回答数:1

 **Question 49**

□ 新たに臨床試験を実施し、新規代謝物を測定する場合の評価レベル

新たに臨床試験を実施し、新規代謝物を測定する場合の評価レベル  
(該当回答者:6 回答数:6)

Validated method

回答数:6

新たに臨床試験を実施し、新規代謝物を測定する場合には、すべての方が Validated Methodでの試験結果を申請用に使用すると回答されたため、Question 50, 51 (Validated Method以外を選択した場合にどう取り組むか) は該当する方がおられませんでした。

→ 遑っての分析は、現実には難しいとされ、安定性の担保と試験計画 (インフォームドコンセント) が障害として挙げられた。

# 全体のまとめ

- 段階的アプローチについて、一定の認知が進んでいることが伺われた。各分析法の検証項目については、あくまでも目安であるべきとの意見が示された。
- Validated method以外の方法によるデータの取り扱いについては、取り扱いが明確であり、適切に評価できれば良いとの意見が認められた。
- 申請に対するスタンス、代謝物評価戦略、尿中代謝物定量のいずれにおいても、会社による考え方の違いが伺われた。自由記述の内容から、いずれの会社においても測定戦略は吟味されたものであることが伺われた。
- GBCでの検討結果を受け、Qualified Methodの活用を視野に入れる考えも認められた。
- 遑々の分析は、現実には難しいとされ、安定性の担保と試験計画(インフォームドコンセント)が障害として挙げられた。

- これらの情報を基に、各社で適切な分析法開発及び検証，測定並びに製造承認申請がなされることを期待します。
- DG2014-09では、今回の結果を分析し、一つの提言をまとめる予定です。
- EBFでは、段階的アプローチのWhite Paperが検討されています。この具体的な内容が題材となって、分析法の検証方法についての議論が更に深まることを期待します。