

# Guidance for Industry Safety Testing of Drug Metabolites

**DRAFT GUIDANCE**

Food and Drug Administration  
Center for Drug Evaluation and Research

June 2005

BMS研究会セミナー資料(2005年7月9日)

エーザイ(株) 羽倉昌志

# 背景

- 代謝プロファイルや代謝濃度は動物種によって変わる。臨床と関連性の高い代謝物が、同定されていない場合や安全性試験において適切に評価されていない場合がある。
- この理由として、ヒトで生成される代謝物が動物には見出されない(unique human metabolite)場合や動物よりヒトで非常に高いレベルで存在する(major metabolite)場合がある。
- ヒト特異的代謝物や主代謝物が、反応性の高い官能基(reactive functional group)を含むことが疑われる時は、これら代謝物の毒性を評価することが重要。
- 特に注意を要する場合や追加試験を行うのがよい場合。
  - 1) 狭い治療域
  - 2) 明確な毒性
  - 3) ヒトと動物で代謝プロファイルが明確に異なる場合
  - 4) 不可逆毒性や臨床でモニターしにくい副作用

# ヒト代謝物の安全性を調べたほうがよ いとすゝる“10%”の根拠(例)

- Halothane: a metabolite, trifluoroacetylchloride, which represents less than 20 percent of the administered dose.
- felbamate: as the urinary metabolites mercapturic acid (2.3 percent of felbamate concentration in urine) and mercapturic alcohol (13.4 percent of felbamate concentration in urine)
- cyclophosphamide: One of these metabolites, 4-hydroxycyclophosphamide, represented approximately 8.3 percent of the total plasma exposure
- Acetaminophen: thioether metabolites in urine were found to constitute approximately 9 percent of a therapeutic dose of acetaminophen

# 安全性評価をおこなうべき時期

- ヒトの代謝物が安全性に危惧される場合は、規模の大きい Phase III の開始前までに試験を実施し、試験報告書を FDA に提出すべきである。
- ヒト特異的代謝物の安全性試験を Phase III の開始前までに行ったほうがよいと思われる場合：
  - (1) 代謝物が既知の毒性を示す化合物群
  - (2) 代謝物が遺伝毒性、発癌性、生殖発生毒性でを示す化合物群
  - (3) 代謝物が臨床で重篤な副作用(例: QT延長)を起すと危惧される

# 遺伝毒性試験

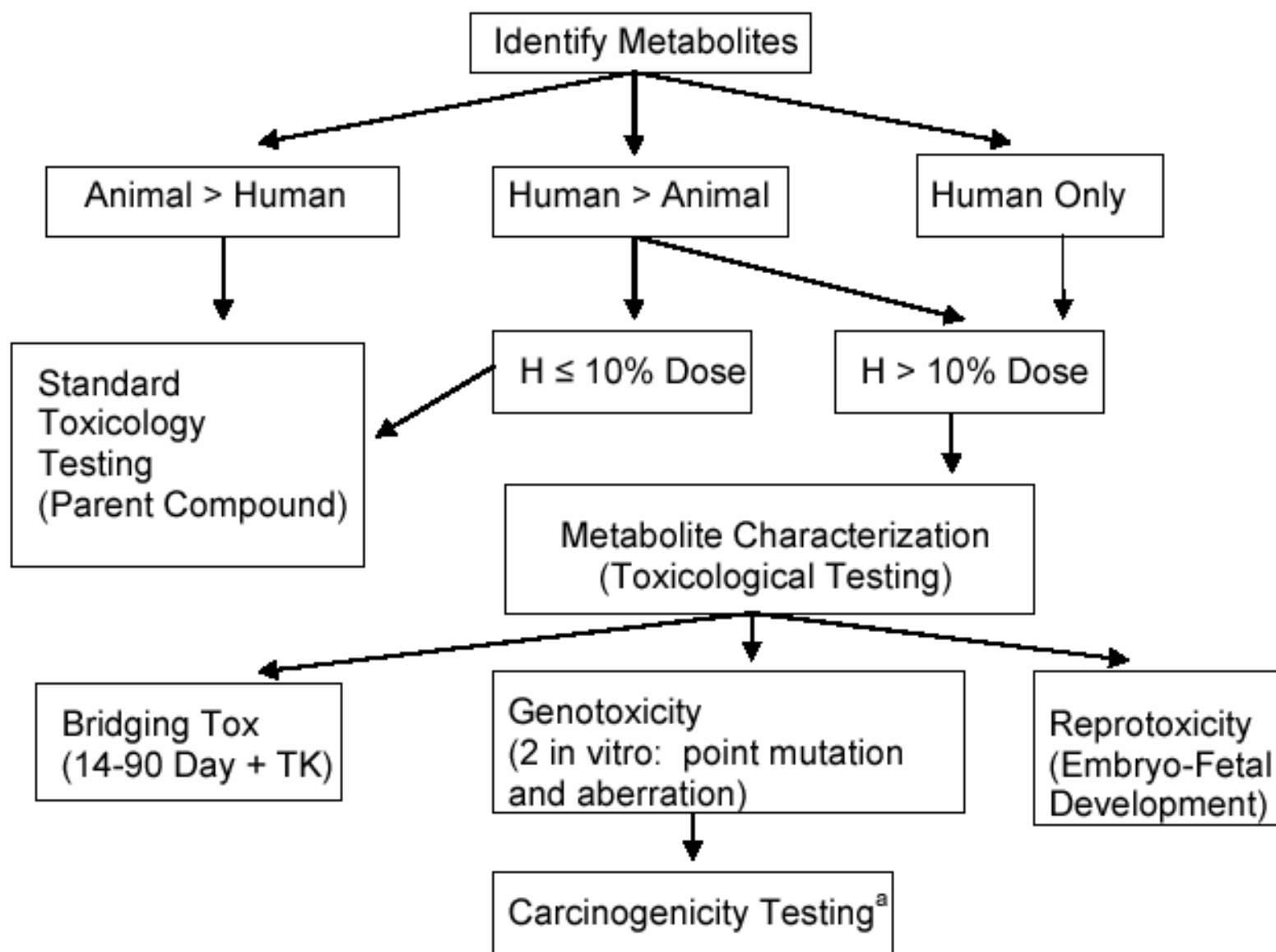
- 代謝物の遺伝毒性のリスクを，点突然変異と染色体異常を検出できる2つのin vitro試験系を用いて評価することを推薦。
- これらの試験は，guidance ICH S2A と S2Bに則って行うことが重要。
- もし，どちらかの試験で疑陽性あるいは陽性になった場合，in vivoの試験が望まれる。

本当にこれでよい??

# 発癌性試験

- 6ヶ月以上の継続して服用する医薬品の代謝物はケースバイケースで発癌性試験の実施を考慮。
- (1) 遺伝毒性試験で陽性, (2) 遺伝毒性や発癌性のStructural alertがある場合, (3) 一般毒性試験において発癌に関連する組織細胞の増殖作用(例: hyperplasia, preneoplastic lesions)等がみられる場合, 試験実施の考慮を検討したほうがよいかもしれない。
- 2年間の1種類のげっ歯類を用いた試験を行うことを推薦。遺伝毒性のない代謝物の場合は, 親化合物の発癌性試験に, 代謝物の1群を追加することも考慮される。

## APPENDIX A: DECISION TREE FLOW DIAGRAM



<sup>a</sup> Carcinogenicity testing may be needed on a case-by-case basis, independent of the results of genotoxicity testing (see Section IV.D).

# 遺伝毒性試験(私案)

## 試験の実地を考慮するケース:

ヒト特異的主代謝物の場合。すなわち, in vivoヒト主代謝物(全体の10%以上の生成率)がin vitro遺伝毒性試験の代謝系(酵素誘導ラット)で評価するのに十分な量(概ね, 血中濃度レベル)が見出されない場合。

注) 科学的根拠があれば, 例え多く生成物ができていても行う必要はないし, 逆に少なくともリスクが懸念される場合は行う必要がある。

## 試験する化合物:

親化合物。代謝物(in vivoヒト主代謝物を生成する適当な代謝系が見つからない場合)

注) 親化合物から反応性に富んだ活性代謝物ができる場合, 代謝物は検出しにくい場合が多く, 代謝物の試験を実施した場合に, この活性代謝物を見落とす場合があるので, 親化合物の試験を行うのを推薦。

## 用いる試験系:

点突然変異検出試験系(Ames試験) + 染色体異常試験検出試験系(染色体異常試験 or MLA)。もし, どちらかの試験で疑陽性/陽性になった場合, in vivoの試験の実施を考慮。

注) 同じ代謝物でもBiological end pointの違いによる効果の差やS9の違いによって効果が異なる場合がある。

## 代謝系:

in vivoヒト主代謝物を生成する代謝系であればよい(例: ヒト, ラット, マウス, ハムスター等のS9でもmicrosomeでもOK)。代謝物の場合は, 酵素誘導ラットでよい。

注) 得られた代謝データや既存の知見をもとに必要に応じて代謝活性系(抱合能の付加等)を工夫するのはよい。

## 試験実施時期:

Phase III開始までのなるべく早い時期。

注) ADMEのデータが揃うのは, 多くの場合, Phase II。危惧の程度に応じて, 実施する。