

サロゲートを用いた毒性試験

ICH S6 対応研究班^{*1}Considerations on the Preclinical Safety Assessment of
Oligonucleotide Therapeutics Using Their SarrogatesWorking Group for the ICH S6 & Related Issues^{*1}

1. はじめに

バイオ医薬品ではオフターゲットによる生体反応を惹起することは極めてまれで、観察される主な毒性変化は過剰な薬理作用(言い換えると、薬効の延長線上の作用)によるものです。このため毒性試験に使用する動物種選択において、薬理作用を示す動物種を選択することが極めて重要とされています。しかしながら、多くのバイオ医薬品では薬理作用に種差が存在し、ヒト以外の霊長類(non-human primate, NHP)のみが適切な動物種である場合も少なくありません。

このような制約を克服するための一つの手段として、試験動物種で薬効を示す相同な代替医薬品(サロゲート)を用いて毒性試験を実施することが旧ICH S6ガイドライン¹⁾(S6)において提唱されました。サロゲートはバイオ医薬品の標的薬理作用を理解するためのターゲットアセスメントの有用なツールと認識されています。しかしながら、S6発出後約10年間余の開発経験を経てガイドラインを見直す際に、サロゲートを用いた毒性試験結果をヒトへ外挿する場合には多くの問題点が存在することが明らかになり、改定ガイドライン²⁾(S6(R1))においては、安全性評価におけるサロゲートの利用価値は限定的である旨が追記され

^{*1} 平成27年度日本医療研究開発機構研究費(医薬品等規制調和・評価研究事業)「医薬品の安全性および品質確保のための医薬品規制に係る国際調和の推進に関する研究」(研究代表者:西川秋佳)の分担研究「S6:バイオ/核酸医薬品の安全性に関する研究」研究班(ICH S6 対応研究班), 研究分担者:平林 容子(Yoko Hirabayashi)^{*2}, 協力研究者:真木 一茂(Kazushige Maki)^{*3}, 笛木 修(Osamu Fueki)^{*3}, 松本 峰男(Mineo Matsumoto)^{*3}, 渡部 一人(Kazuto Watanabe)^{*4}, 木下 潔(Kiyoshi Kinoshita)^{*5}, 中澤 隆弘(Takahiro Nakazawa)^{*6}, 小比賀 聡(Satoshi Obika)^{*7}, オブザーバー:小野寺 博志(Hiroshi Onodera)^{*3}, 篠田 和俊(Kazutoshi Shinoda)^{*3}.

^{*2} 国立医薬品食品衛生研究所 東京都世田谷区上用賀1-18-1(〒158-8501)

National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyohga, Setagayaku, Tokyo 158-8501, Japan

^{*3} 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 東京都千代田区霞が関3-3-2新霞ヶ関ビル(〒100-0013)

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), Shin-Kasumigaseki Building, 3-3-2 Kasumigaseki, Chiyodaku, Tokyo 100-0013, Japan

^{*4} 中外製薬株式会社 静岡県御殿場市駒門1-135(〒412-8513)

Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., 1-135 Komakado, Gotenbashi, Shizuoka 412-8513, Japan

^{*5} MSD 株式会社 東京都千代田区九段北1-13-12 北の丸スクエア(〒102-8667)

MSD KK., Kitanomaru Square, 1-13-12, Kudan-Kita, Chiyodaku, Tokyo 102-8667, Japan

^{*6} アンジェス MG 株式会社 大阪府茨木市彩都あさぎ7-7-15 彩都バイオインキュベータ4階(〒567-0085)

AnGes MG, Inc., 4F, Saito Bio-Incubator, 7-7-15, Saito-asagi, Ibaraki, Osaka, 567-0085, Japan

^{*7} 大阪大学大学院薬学研究科 大阪府吹田市山田丘1-6(〒565-0871)

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, 1-6 Yamadaoka, Suitashi, Osaka 565-0871, Japan

ました。

核酸医薬品もその種類によっては薬理作用に種差が多く、核酸医薬品のオンターゲット作用による毒性評価は重要であるため、動物種に対して相同配列のサロゲートを用いた毒性試験が考えられます³⁾。幸い、核酸医薬品のサロゲートはバイオ医薬品の場合よりも少ない時間と費用で作製が可能です。ただし、バイオ医薬品の場合と同様に、必ずしも対象とする動物種の安全性評価に最適化された配列の核酸が得られるとは限りません。また、多くの核酸医薬品では過剰な薬理作用に基づく毒性以外に、オフターゲット効果による毒性も発現します。それゆえ、バイオ医薬品での考え方を核酸医薬品に単純に当てはめるのは適当ではありませんが、S6 (R1) 専門家会議での議論は参考になるはずです。

以下に、バイオ医薬品での議論の際に指摘された問題点のそれぞれに関し、核酸医薬品の毒性評価におけるサロゲートの利用価値について考察します。

2. サロゲートの品質の類似性及び生物学的同等性

S6 では、サロゲートを用いた毒性試験を行う際の同等性確保の重要性が強調されています。すなわち、「相同タンパク質^aと臨床上用いられる予定の製品間で、製造工程、不純物及び混入物質の程度、薬物動態並びに厳密な意味での薬理作用機序が異なっている可能性があることに注意すべきである」と記載されています。これらの点に留意することは、核酸医薬品でサロゲートを使用する際にも必要です。

バイオ医薬品で生物学的同等性を確保したサロゲートを設計することは極めて困難で、時には、条件を満たすサロゲートを得るために臨床用薬剤の開発と同じくらいの期間がかかることもあります。一方、核酸医薬品のサロゲート設計はバイオ医薬品の場合よりも時間はかかりませんが、上記の品質的類似性及び生物学的同等性を確保したサロゲートを作製するためにはそれなりの労力と費用、時間を必要とします。

3. 動物種選択

ヒトと動物間での反応性や代謝の種差を考慮し、毒性試験は通常、げっ歯類と非げっ歯類の2種の動物を用います。バイオ医薬品でNHPのみが適切な動物種の場合、開発企業の判断あるいは規制当局の要求により、2種目の動物としてげっ歯類の試験にはマウスあるいはラットのサロゲ

ートを用いることがありました。しかしながらバイオ医薬品では、ほとんどの場合に過剰な薬理作用による毒性変化のみが観察され、また天然型アミノ酸から構成されるバイオ医薬品の場合はペプチダーゼによりアミノ酸へ分解されるだけなので、2種の動物で毒性評価をする必要性は低分子化合物より低いと考えられます。更に適切なサロゲート作製には大変な困難が伴う割には、4～6章に詳述するいくつかの問題点が考えられることから、NHPの毒性試験に加え、新たにサロゲートを用いて試験することはヒト安全性を予測・担保する上で科学的意義に乏しいとS6 (R1) では結論されました。

核酸医薬品では過剰な薬理作用による毒性変化だけでなく、オフターゲット作用^bに基づく毒性もしばしば観察されます。また、核酸医薬品では人工核酸を用いられることが多く、これらはヌクレアーゼにより分解された後に低分子化合物となり、様々な代謝酵素により代謝を受ける可能性が考えられます。このため2種の動物で毒性を評価する必要性はバイオ医薬品の場合よりも高いといえます。しかしながら、サロゲートで認められたオフターゲット作用や代謝物による毒性が、臨床で使用予定の製品(臨床候補品)によるものと同等であると結論付けることには注意が必要です。それらの点を十分に検証しないと、第二の動物種としてサロゲートを用いた毒性試験を実施しても臨床での副作用の外挿のためには有用とはいえず、動物福祉の観点からも一概に実施を推奨できないと考えられます。

核酸医薬品の毒性試験のために適切な動物種が存在しない場合、あるいは実験動物として使用するのが困難な霊長類(例えばチンパンジー)のみが薬理作用に反応するような場合でも、オフターゲット作用による毒性は、臨床候

^b 本シリーズの別の項で取り上げる予定ですが、核酸医薬品の毒性にはハイブリダイゼーション依存性毒性と非依存性毒性が発現する可能性が考えられます。

前者には、ハイブリダイゼーション依存性オンターゲット作用(すなわち、バイオ医薬品の毒性変化の作用機序と同様の、過剰な薬理作用による毒性変化)と、ハイブリダイゼーション依存性オフターゲット作用(例えば、標的以外のmRNAに対するアンチセンス作用や意図しない標的に対するアプタマー活性によるもの)があります。また、ハイブリダイゼーション非依存性毒性は遺伝子と無関係に起こる毒性変化であり、低分子化合物と同様に様々な毒性が発現する可能性があります。赤血球減少、血液凝固時間(aPTT)の一過性の延長と血小板減少、免疫系に対する前炎症作用、肝臓及び腎臓への毒性などはphosphorothioate修飾をした核酸医薬品の多くに共通に認められますのでクラスエフェクトと思われます。

本稿ではバイオ医薬品との比較のため、オフターゲット作用としてオンターゲット以外の機序で起こる毒性変化を一括して扱います。

^a ここではサロゲートと同義語です。

補品を通常の毒性試験に用いる動物種に投与する毒性試験により調べることができます。一方、オンターゲット作用による毒性はこのような毒性試験からは検出できませんので、もし過剰な薬理作用による毒性に特段の懸念がある場合、適切なサロゲートを用いて毒性評価することも検討すべきでしょう。その際には、サロゲートによるヒト副作用予測の外挿性についての価値と限界を認識すべきです。

4. 一般毒性試験

臨床候補品とサロゲートにおいて同等の薬理作用が発現するのであれば、過剰な薬理作用による同質の毒性変化がいずれの動物種でも観察されると考えがちです。この期待があって、多くのバイオ医薬品の開発ではサロゲートを用いた毒性試験が行われてきました。しかしながら10年間余の経験を経て、この予想に反するケースも明らかになりました。例えば、臨床候補品をNHPに投与して起こる毒性変化と、マウスで活性を示すサロゲートを用いたマウス毒性試験で観察される毒性変化とが異なる場合もあることが判明しました。これは、バイオ医薬品が標的部位に作用した後のシグナル伝達に種差が存在することに起因すると考えられています。公表文献等の公知情報から、どちらの動物種(上記の例では、NHPとマウス)のシグナル伝達がヒトに類似しているかが判断できれば、類似性の高い動物種での毒性試験結果に基づきヒトへの副作用予測をすれば良いこととなります。しかしながら、新規標的に対する作用を期待して開発されるバイオ医薬品ではそのような情報が得られない場合も多々あります。そのため、現実的には、臨床候補品とサロゲートとで異なった毒性変化が観察された場合、品質・PK/PD・感受性の類似性、試験用量設定の適切性、あるいはポストシグナル伝達の種差等のいずれが原因であったのか判明しないことが多く、ヒトの副作用予測のために有用な結論を導き出すことは困難になります。

もう一つの課題は、サロゲートを用いた毒性試験結果からは臨床候補品の安全域を算出できないことです。サロゲートと臨床候補品はそもそも異なった物質であるため、サロゲートの毒性データから臨床候補品のヒト副作用予測のための安全域を評価するには、これら二物質の間で様々な要因(例えば、ヒトと試験動物でのPK/PDの予測[ポストシグナル伝達の類似性も含む]、品質学的な類似性、試験用量の適切性など)が同等であるであるという前提に立たねばなりません。しかしながら、それら多くの要因に関する情報収集のための試験実施可能性や得られたデータの変動幅等を考えると、サロゲートの毒性データから臨床

候補品の安全域を算出することは現実的ではありません。S6(R1) 専門家会議では、サロゲートを用いた毒性試験はハザード(有害性)検出のために行うものであって、量的なリスク評価のためには有用ではないという結論に至りました。その結果、S6(R1)のサロゲートを用いた毒性評価に関する記載においては、「試験デザイン及び用量設定(例えば、薬理作用が最大となる用量)に科学的根拠があれば、有害性を確認するために、対照群及び投与群の2群のみを用いての安全性試験を実施することも可能である」と述べられています。したがって、サロゲートを用いた試験で複数の用量群を設け、無毒性量を求め、安全域を算出することは、臨床候補品のリスクアセスメントのためには意味がないといえます。

以上のような、サロゲートと臨床候補品とで異なる毒性変化が観察される可能性があること、サロゲートでの毒性評価は臨床候補品のリスクアセスメントには適さないこと、といった課題はバイオ医薬品だけでなく核酸医薬品においても当てはまると考えられます。更に、核酸医薬品ではオフターゲット作用による毒性変化もしばしば観察されることを踏まえると、二つの留意点が考えられます。

一つ目は、サロゲートを投与して観察された毒性変化には、臨床候補品と同質のオンターゲット作用に基づく過剰な薬理作用によるもの、臨床候補品とサロゲートとのクラスエフェクト(共通する機序に基づいたオフターゲット作用)によるもの、及びサロゲートに特有のオフターゲット作用によるもの等が混在している可能性があることに留意すべきです。これらを判別できないのであれば、サロゲートを投与して観察された毒性変化が、臨床候補品でも発現するかどうかの推察は不可能です。

二つ目は、サロゲートを用いた毒性データから臨床候補品の安全性を評価する場合には、オフターゲット作用の予測に制約があることに留意すべきです。すなわち、多くのオフターゲット作用はその分子特有の構造や物理化学的特性によって起こると考えられますが、臨床候補品とサロゲートのオフターゲット作用が類似しているかどうかの検証は困難であることから、サロゲートを用いて臨床候補品のオフターゲット作用を評価することは現実的には不可能と考える方が良いでしょう。むしろ、臨床候補品の薬理作用に対して反応性のない動物種に臨床候補品を投与して行う毒性試験の方が、臨床候補品のオフターゲット作用の評価には役に立つ場合が多い⁶と考えられます。

⁶ ただし、ハイブリダイゼーション依存性オフターゲット作用は動物では評価できません。

5. 生殖発生毒性試験

S6 (R1) 専門家会議の議論では、サロゲートで試験したデータより、臨床候補品を用いて NHP で試験したデータの方が安全性評価に有用であるというのが、日米 EU の当局側及び産業側に共通した認識でした。すなわち S6 (R1) では、NHP のみが適切な動物種の場合には、生殖発生毒性試験は NHP のみを用いて行うことを推奨しています。サロゲートで生殖発生毒性評価を行うのは、十分な科学的根拠がある場合のみです。例えば、同等性を示されたサロゲートが既に存在し、開発しようとしているバイオ医薬品の薬理作用から受胎／着床への影響に特段の懸念があり、かつ受胎能試験が実施困難な NHP のみが適切な動物種である場合は、サロゲートを用いて評価することに意味がある可能性があります。

核酸医薬品のサロゲートを用いた生殖発生毒性評価の場合は、オプターゲット作用による影響も考慮する必要があります。上述のバイオ医薬品の例を核酸医薬品に置き換えたケースを考えてみます。サロゲートを用いた受胎能試験で陰性の結果を得た場合、過剰な薬理作用に基づく影響はないことは推察されますが、臨床候補品のオプターゲット作用による受胎／着床への影響は払拭されません。それゆえ、臨床使用予定の製品をげっ歯類に投与する受胎能試験も実施する必要があります。一方、サロゲートを用いた試験で陽性の結果が出た場合は、サロゲートによる過剰な薬理作用に基づく影響か、サロゲート自身のオプターゲット作用による影響か、判断することは困難と考えられます。

核酸医薬品の非臨床安全性評価に関する提言を行っている Oligonucleotide Safety Working Group (OSWG) から最近公表された生殖発生毒性評価に関する White Paper⁴⁾では、げっ歯類サロゲートを活用して、全ての生殖発生期の生殖発生毒性を評価可能な系であるげっ歯類による生殖発生毒性試験を実施することを提唱しています。OSWG の提案する生殖発生毒性試験デザインは、臨床候補品の複数用量に加えて、サテライト群として確実な薬理作用を示す 1 用量のサロゲート群を設けるものであり、サロゲート群の結果は過剰な薬理作用あるいはクラスエフェクトによる生殖毒性を評価することに役立つとしています。このげっ歯類を用いた試験に加え、臨床候補品による 2 種目の動物種 (臨床候補品がげっ歯類やウサギで活性を示さない場合に、2 種目の動物種として NHP を用いるかどうかは不明) を用いた胚・胎児 (EFD) 試験を実施するのが標準的な試験パッケージとされています。げっ歯類の生殖発生毒性試験で臨床候補品及び／又はサロゲートが何ら生殖発生毒性を示さなかった場合には、げっ歯類の試験は完了となります。一方、げっ歯類を用いた試験でサロゲ-

トのみが何らかの生殖発生毒性を示した場合には、より詳細な作用機序と用量反応性の解析が必要とされています。これら OSWG の提案する生殖発生毒性試験のデータを評価する場合であっても、前述の留意点は考慮すべきであり、OSWG の提案するアプローチが有用であるかどうかは今後の事例研究を待つ必要があります。なお、このアプローチは NHP の使用数削減には貢献すると思われます。

6. がん原性評価

バイオ医薬品ではサロゲートを用いたげっ歯類のがん原性試験も実施されたこともありましたが、それらを調査した結果、リスクコミュニケーションの観点から有益な結果は得られなかったと報告されています⁵⁾。こうした情報を基に S6 (R1) 専門家会議では、「臨床候補品のがん原性評価において、相同タンパク質^{d)}を用いたげっ歯類のがん原性試験 (又は短期がん原性試験) を実施する意義は概して限定的である」と結論されました。

これまで述べてきましたように、核酸医薬品のサロゲートではバイオ医薬品の場合と同様の課題と共に、オプターゲット作用や代謝物という特有の課題も存在します。したがって、バイオ医薬品に比べ、現時点で知識と経験が乏しい核酸医薬品に関しては、がん原性評価をより慎重に行う必要があるものの、核酸医薬品においても、サロゲートを用いたげっ歯類のがん原性試験の実施意義については限定的と考えるのが妥当であり、臨床候補品とサロゲートの両方を用いて、従来の生涯投与によるがん原性試験を二重に行うことが唯一の解決策と判断するのはあまりに早計と考えられます。

サロゲートを用いた試験データの解釈の難しさ、作用機序から示唆されるがん原性の懸念、クラスエフェクト、反復投与毒性試験におけるがん原性を示唆する所見とそのオンターゲット及びオプターゲット作用の関係などを総合的に考え、懸念の程度により (weight-of-evidence approach)、核酸医薬品ごとに臨床へのリスクコミュニケーションに必要な情報を取得するのに最も適切な試験方法は何かを検討するのが良いのではないのでしょうか。

7. サロゲートを使用した毒性評価の事例研究

Mipomersen sodium (mipomersen) は、全身投与により薬効を示す核酸医薬品として米国で製造販売承認された唯一の製品です。公開情報^{6,7)}を基に、その安全性評価におけるサロゲートの利用とその結果の有用性について考察

^{d)} サロゲートと同義語。

します。

この薬剤はヒト apoB-100 mRNA に対するアンチセンス核酸であり、apoB-100 タンパク産生阻害の結果として LDL-C を低下させる薬効を有する、家族性高脂血症の治療薬として米国で製造販売承認されました。Mipomersen の薬理作用はヒト選択性が高く、げっ歯類やウサギではその効力はまったく認められませんが、一方、NHP では効力は弱くなるものの薬理作用が認められます。そのため、いくつかの毒性試験ではマウス、ラット及びウサギのサロゲートが用いられました (Table 1)。Mipomersen の非臨床安全性評価においてサロゲートを用いる目的は、mipomersen 群で観察された毒性所見が過剰な薬理作用に起因するものかを解釈するためとされ、サテライト群として十分な薬効を示す 1 用量での試験が実施されています。なお、いずれのサロゲートも鎖長、phosphorothioate 修飾核酸によるバックボーン及び 2'-O-(2-methoxyethyl)-修飾核酸による末端部分を mipomersen と類似させるように設計され、物理化学的特性を臨床候補品に近づける工夫がなされています。

一般毒性試験において、mipomersen あるいはそれぞれの試験動物種に特異的なサロゲートを投与した群で観察された主な毒性所見は、免疫刺激性・炎症性反応、赤血球系パラメータの減少、肝臓・腎臓への影響、aPTT 延長、血小板数の変動、補体活性化及び血管傷害でしたが、mipomersen とサロゲートとの間で観察された毒性の種類及び重篤度に大きな差は認められませんでした。これらの毒性所見は他の phosphorothioate 修飾核酸を含むアンチセンス核酸でも報告されていることから、phosphorothioate 修飾核酸を含むアンチセンス核酸のクラスエフェクトと考えられています。一方、臨床試験で観察された脂肪肝は mipomersen の過剰な薬理作用に基づく副作用である可能性があるとして説明されていますが、mipomersen 及びサロゲートの毒性試験ではいずれの動物種においても脂肪肝は観察されませんでした。これはヒトと試験動物種とで脂肪

肝の病態生理が異なっているためと考えられます。このように、過剰な薬理作用による毒性変化を非臨床試験で評価することは重要な意義がありますが、サロゲートを用いたとしてもヒトでの有害事象が必ずしも動物試験では再現できないこともあります。なお、生殖発生毒性試験において、mipomersen あるいはサロゲートにより生殖発生毒性は観察されませんでした。

がん原性試験において、マウスあるいはラットとも明らかながん原性は認められなかったものの、肝細胞腺腫、皮下線維肉腫及び血管肉腫が観察されました。申請者側は当該腫瘍について、マウス特有のものであると解釈しています。一方、FDA の Executive Carcinogenicity Assessment Committee (ECAC) のレビューでは、マウスで薬理活性のない mipomersen よりもマウスのサロゲートで肝細胞腺腫の発生頻度が高いこと、及び臨床曝露量に近い投与量で発生していることに注目して、肝細胞腺腫についてヒトでの懸念があるかもしれないと記載されています。サロゲートで発現した当該所見が過剰な薬理作用によるものか、クラスエフェクトなのか、あるいはその分子特有のオフターゲット作用による毒性なのか判明しません。更にサロゲートを用いた試験結果から安全域を算出することは困難です。このように今回のケースでは、サロゲート群の所見からはヒト安全性へのリスクコミュニケーションのための有用な情報は得られませんでした。なお、皮下線維肉腫及び血管肉腫については、他の phosphorothioate 修飾核酸を含むアンチセンス核酸のがん原性試験でも観察されており、phosphorothioate 修飾核酸によるクラスエフェクトである可能性が考えられます。げっ歯類では慢性的な組織刺激性や炎症性反応が認められる条件において、特に皮下組織での肉腫発生が起りやすいことが知られています。申請者側はこのげっ歯類での所見はヒトへの外挿性は低いと解釈しています。一方 ECAC のレビューでは、この所見がクラスエフェクトである可能性は認識しているものの、必ずしも注射部位に限定していなかったと記載され

Table 1 サロゲートの使用された mipomersen の毒性試験

試験	動物種	投与量 (mg/kg s.c./week)	
		Mipomersen	サロゲート
6 か月反復投与毒性試験	マウス	0, 2, 10, 25, 75	75
生殖発生毒性試験 (雌雄受胎能及び胚・胎児発生)	マウス	0, 10.5, 35, 87.5	87.5
生殖発生毒性試験 (胚・胎児発生)	ウサギ	0, 8.75, 17.5, 52.5	52.5
生殖発生毒性試験 (出生前・後発生及び母体の機能)	ラット	0, 7, 35, 70	35
がん原性試験	マウス	0, 5, 20, 60 あるいは 80 mg/kg/month	60
がん原性試験	ラット	(雄) 0, 3, 10, 30→25→20 (雌) 0, 3, 10, 25→20	10
幼弱動物での 10 週反復投与毒性試験	ラット	0, 3, 10, 50	10
宿主抵抗性試験	マウス	20, 50, 100 (x 2/week)	100(x 2/week)

ています。

FDA の Advisory Committee⁷⁾ ではがん原性リスクについて総合的な評価が行われました。要約すると、「毒性試験において認められた肝細胞腺腫、皮下線維肉腫及び血管肉腫は臨床での曝露量近くで発現しており、家族性高脂血症の患者に mipomersen は長期間使用されることになるので、臨床上の懸念につながる。一方、臨床試験において mipomersen 投与群ではプラセボ投与群に比較して(良性及び悪性を含めた)腫瘍発生率の若干の増加が認められたものの、それらの腫瘍のうちいくつかは試験開始前から存在していた可能性がある。今後、腫瘍スクリーニングを組み込んだ臨床試験を行うことを推奨する」ということでした。このように毒性試験及び臨床試験において得られた mipomersen のがん原性リスク情報は不十分なものでしたが、最終的に、がん原性リスクは本薬のリスクベネフィットに大きく影響を与えるものではないと判断されたようです。

8. おわりに

核酸医薬品の安全性評価において、サロゲートを用いた毒性試験実施の是非は注意深く検討すべきです。Mipomersen の事例ではサロゲートを用いた毒性試験の結果からは有用な情報は得られませんでした。しかし、過剰な薬理作用による毒性変化の解釈のために、サロゲート 1 用量だけのサテライト群を設けるとするのは興味深い方策です。いくつかの条件が整っていれば、例えば、過剰な薬理作用に基づく毒性に深刻な懸念がある場合、薬理作用に反応する動物種がほとんど存在しない場合、サロゲートの特性が十分に判明している場合、などでは、サロゲート 1 用量だけのサテライト群を加えることにより、臨床候補品の毒性試験結果に含まれているかもしれない過剰な薬理作用による毒性変化が捉えられやすくなる可能性があります。更

に、毒性試験における NHP の使用数の削減にもつながります。今後、サロゲートの使用に関する科学的知見や経験が蓄積することを願っています。

文 献

- 1) 厚生省医薬安全局審査管理課長. バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価について. 医薬審第 326 号. 平成 12 年 2 月 22 日.
- 2) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長. バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価について. 薬食審査発 0323 第 1 号. 平成 24 年 3 月 23 日.
- 3) Kornbrust, D.; Cavagnaro, J.; Levin, A.; Foy, J.; Pavco, P.; Gamba-Vitalo, C.; Guimond, A. Oligo safety working group exaggerated pharmacology subcommittee consensus document. *Nucleic acid therapeutics*. 2013, 23 (1), p21-28.
- 4) Cavagnaro, J.; Berman, C.; Kornbrust, D.; White, T.; Campion, S.; Henry, S. Considerations for assessment of reproductive and developmental toxicity of oligonucleotide-based therapeutics. *Nucleic acid therapeutics*. 2014, 24 (5), p313-325.
- 5) Vahle, J.L.; Finch, G.L.; Heidel, S.M.; Hovland, D.N. Jr.; Ivens, I.; Parker, S.; Ponce, R.A.; Sachs, C.; Steigerwalt, R.; Short, B.; Todd, M.D. Carcinogenicity assessments of biotechnology-derived pharmaceuticals: a review of approved molecules and best practice recommendations. *Toxicologic pathology*. 2010, 38 (4), p522-553.
- 6) Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. 2013. FDA Briefing Document NDA 203568 Mipomersen Sodium Injection. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM323927.pdf>, (accessed 2015-03-17).
- 7) Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. 2013. Summary Minutes of the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting held on October 18, 2012. <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/endocrinologicandmetabolicdrugsadvisorycommittee/ucm342613.pdf>, (accessed 2015-03-17).