

## 核酸医薬の生殖発生毒性試験

ICH S6 対応研究班<sup>\*1</sup>Considerations for Reproductive and Developmental Toxicity Study of  
Oligonucleotide TherapeuticsWorking Group for the ICH S6 & Related Issues<sup>\*1</sup>

## 1. はじめに

医薬品での生殖発生毒性試験は、原則として ICH S5 (R2) ガイドライン<sup>1)</sup> (S5 (R2)) を踏まえて実施され、生殖発生への何らかの悪影響が引き起されるかを明らかにするために、交尾前の生殖機能から、受精、着床、胚発生、出生、分娩・哺育、出生児の成長と幅広い生殖発生段階に対

する影響を評価し、ヒトの生殖発生に関する安全性評価に利用されています。したがって、核酸医薬品においても、S5 (R2) の考え方に準じて、生殖発生毒性試験を考える必要があります。一方、核酸医薬品については、ICH S6 (R1) ガイドライン<sup>2)</sup> (S6 (R1)) において「本ガイドラインに示される原則は、オリゴヌクレオチド製剤にも適用される」とされていることから、核酸医薬品に関する生殖発生毒性

<sup>\*1</sup> 平成 28 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)<sup>\*2</sup>, 協力研究者: 真木 一茂 (Kazushige Maki)<sup>\*3</sup>, 笛木 修 (Osamu Fueki)<sup>\*3</sup>, 松本 峰男 (Mineo Matsumoto)<sup>\*3</sup>, 渡部 一人 (Kazuto Watanabe)<sup>\*4</sup>, 木下 潔 (Kiyoshi Kinoshita)<sup>\*5</sup>, 鈴木 睦 (Mutsumi Suzuki)<sup>\*6</sup>, 中澤 隆弘 (Takahiro Nakazawa)<sup>\*7</sup>, 小比賀 聡 (Satoshi Obika)<sup>\*8</sup>, 荒戸 照生 (Teruyo Arato)<sup>\*9</sup>, 藤坂 朱紀 (Aki Fujisaka)<sup>\*8,\*10</sup>, オブザーバー: 小野寺 博志 (Hiroshi Onodera)<sup>\*3</sup>.

<sup>\*2</sup> 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

<sup>\*3</sup> 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 新霞が関ビル (〒100-0013)

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

<sup>\*4</sup> 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 412-8501, Japan

<sup>\*5</sup> 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 K.K., Kitanomaru Square, 1-13-12 Kudan-kita, Chiyodaku, Tokyo 102-8667, Japan

<sup>\*6</sup> 協和発酵キリン株式会社 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1188 (〒411-8731)

Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd. 1188 Shimotogari, Nagaizumi-cho, Suntogun, Shizuoka 411-8731, Japan

<sup>\*7</sup> 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

<sup>\*8</sup> 大阪大学大学院薬学研究所 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

<sup>\*9</sup> 北海道大学大学院医学研究科 札幌市北区北 15 条西 7 丁目 (〒060-8638)

Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Kita 15, Nishi 7, Kita-ku, Sapporo, 060-8638, Japan

<sup>\*10</sup> 大阪大谷大学薬学部 大阪府富田林市錦織北 3-11-1 (〒584-8540)

School of Pharmacy, Osaka Ohtani University, 3-11-1 Nishikiori-Kita, Tondabayashi-shi, Osaka 584-8540, Japan

試験については、S5 (R2) だけでなく、S6 (R1) の考え方に沿って検討する必要があります。即ち、これまでの連載で述べてきましたように、核酸医薬品の安全性を考える上では、バイオテクノロジー応用医薬品(バイオ医薬品)と同様の高い種特異性や標的特異性を有する「オンターゲット毒性」、及び化学合成医薬品と同様のオリゴヌクレオチドの物性や化学修飾に起因する「オフターゲット毒性」の観点から、S6 (R1) の基本理念である「ケースバイケース」の考え方に沿って検討する必要があると考えられます。

本稿では、S5 (R2) に示された考え方をベースとして、オリゴヌクレオチドの特性、種特異性、作用機序、薬物動態、胚・胎児への曝露などを踏まえて、核酸医薬品の生殖発生毒性試験について考えてみたいと思います。

## 2. 概要

### 2.1 生殖発生毒性試験の必要性

化学合成医薬品やバイオ医薬品と同様、核酸医薬品が、妊娠可能な女性、妊婦及び授乳婦に適用される場合には、原則として、S5 (R2) に準じた生殖発生毒性試験の実施が必要になります。ただし、進行がん患者に対する抗悪性腫瘍薬を開発する場合には、対象患者の特殊性から、ICH S9 ガイドライン<sup>3)</sup> (S9) を踏まえ、一部の生殖発生毒性試験(胚・胎児発生に関する試験(EFD試験))のみを実施すれば良いとされています。また、核酸医薬品の生殖発生毒性について、オンターゲット毒性あるいはオフターゲット毒性の観点から、既に受胎能や胎児への有害作用を示唆する十分な科学的根拠(例えば、作用機序、遺伝子改変動物の表現型、ヒトの遺伝性疾患に関する情報、クラスエフェ

クトなど)があり、リスクコミュニケーションに必要な生殖発生毒性に関する十分な情報が得られる場合には、当該リスクを確認する毒性試験を追加実施するのではなく、添付文書などへの反映や臨床でのリスク管理に活かすことが対処法として適切でしょう。

### 2.2 動物種を選択

核酸医薬品の生殖発生毒性試験を検討する際に、動物種を選択においては、薬理作用の観点だけでなく、S5 (R2) に準じて、生殖生理に関する動物の特性も考慮する必要があります(Fig. 1)。

核酸医薬品のオフターゲット毒性を評価する上では、化学合成医薬品と同様に、薬物に対する代謝や感受性などがヒトに類似している動物種を選択することが理想的です。しかしながら、これらの選択条件を全て毒性試験の立案に活かせるとは限らないため、生殖発生毒性試験においては、試験の実施が比較的容易であることや、生殖生理、解剖学的特徴、自然発生奇形に関する知見、更には既知の生殖発生障害誘発物質に対する感受性などを考慮して、生殖発生毒性試験に用いる動物種が選択されます。以上の観点から、S5 (R2) では、生殖発生毒性試験の全般において、ラットが例示され、EFD試験についてはウサギの利用も推奨されています。したがって、核酸医薬品のオフターゲット毒性を評価する上では、これらの動物種を用いた生殖発生毒性試験を検討することが考えられます。

核酸医薬品のオンターゲット毒性を評価する上では、意図する薬理作用が発現する動物種を用いた試験が必要になります。一方、既に述べましたように、生殖発生毒性試験ではげっ歯類及びウサギの利用が推奨されていることか

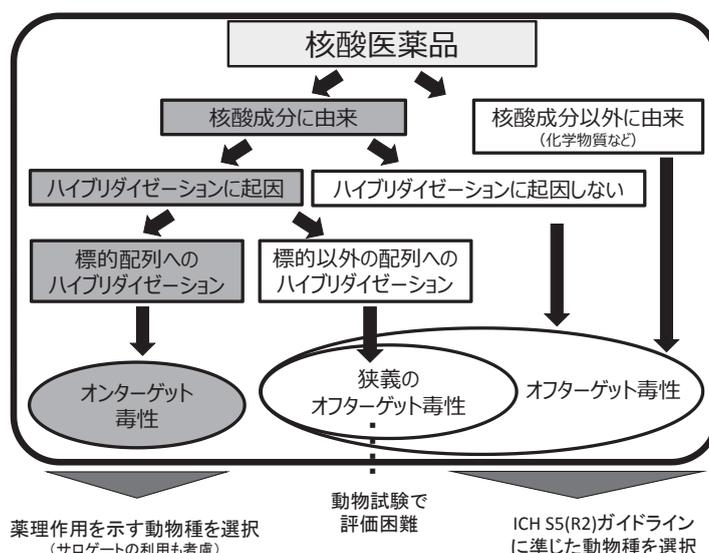


Fig.1 核酸医薬品による作用と生殖発生毒性試験における動物種を選択

ら、まずは臨床候補品がこれらの動物種に対して薬理作用を示すかどうかを確認することが实际的でしょう。その結果、ラットやウサギにおいて薬理作用が認められない場合には、S5 (R2) 注5「動物種と系統の選択」に示された動物種に関する特徴を考慮しつつ、通常の試験動物種の中から臨床候補品に対して薬理作用を示す動物種を選択し、生殖発生毒性試験に利用することが考えられます。なお、ヒト以外の霊長類 (NHP) やブタ/ミニブタについては、S5 (R2) が発出された約15年前とは異なり、現在では、背景データがある程度蓄積していると考えられることから、最新の情報を収集した上で、目的とする生殖発生毒性試験に利用できるかどうかを判断することが良いと思われれます。

以上のような検討をしても、臨床候補品に対して薬理作用を示す動物種が得られない場合には、サロゲートを用いた生殖発生毒性試験を検討することになりますが、後述のようにこの試験法には限界もあることから、製品ごとにケースバイケースで判断すべきと考えられます。

### 2.3 投与頻度及び投与方法

医薬品が生殖発生に及ぼす影響は、生殖発生過程の時期によって異なると考えられ、授受精から性成熟までの全過程において薬物の曝露が求められています。このような考えに基づいて、S5 (R2) では、通常、医薬品の投与頻度は1日1回とした上で、個々の医薬品のキネティクス (血中曝露量など) を考慮して、毒性試験における投与頻度を調節することが推奨されています。

核酸医薬品には、様々な種類 (アンチセンス、siRNA, miRNA, デコイ核酸、アプタマーなど) がありますが、修飾核酸により生体内における分解が抑えられ、消失半減期が長いものもあります。このような場合には、必ずしも連日投与にするのではなく、薬物動態試験などにおけるキネティクスのデータを参考に、各生殖発生毒性試験における投与頻度を検討することが適切でしょう。また、毒性試験の投与経路については、臨床適用経路により評価することが適切と考えられますが、臨床適用経路による評価が技術的に困難な場合には、他の投与経路による評価も可能であり、その場合には、投与経路の変更による影響を十分に説明する必要があります。

### 2.4 用量設定

生殖発生毒性を評価する上では、生殖能や催奇形性に関する有害性 (ハザード) の検出や、無毒性量などの量的なリスク評価が重要になりますが、これらの観点から、核酸医薬品の生殖発生毒性試験における用量設定 (高用量の設定、用量段階) について考えてみたいと思います。

生殖発生毒性試験の高用量については、オンターゲット

毒性の観点からは、S6 (R1) で示されているように「意図する薬理作用が最大となる用量」を考慮することが考えられます。一方で、オフターゲット毒性の観点からは、S5 (R2) で示されているように「母動物に何らかのごく軽度の毒性が発現する用量」が考えられます。その上で、生殖発生毒性試験における高用量については、これらの用量のうち高い用量を高用量群として選択することが考えられます。

また、生殖発生毒性試験の用量段階については、用量反応関係及び無毒性量を知るために、少なくとも3段階の用量を設定することが望ましいでしょう。ただし、NHPを用いた生殖発生毒性試験については、S6 (R1) に示されているように、有害性の同定のみならず有用とされていることから、対照群及び適切な用量群の計2群を用いて試験を実施することで評価可能と考えられます。

### 2.5 サロゲートの利用

医薬品の非臨床安全性試験は、ヒトでの安全性を評価するために実施することから、実際にヒトに投与される臨床候補品を用いた評価を優先することが適切です。しかしながら、核酸医薬品については、種特異性が高いために、臨床候補品に対して薬理作用を示す適切な動物種が存在しない可能性があります。そのような場合には、サロゲートを用いた生殖発生毒性試験を検討することになりますが、その際には、特に以下の点に留意した方が良いでしょう。

#### 2.5.1 用量設定

S6 (R1) に示されているように、サロゲートを用いた毒性試験の目的は過剰な薬理作用による有害性 (ハザード) の確認であることから、対照群及び、投与群 (意図する薬理作用が最大となる用量) の計2群を用いて実施することで評価可能です。ただし、オフターゲット毒性を評価するために、臨床候補品を用いた生殖発生毒性試験を別途実施することが必要になります。

以上のことを考慮すると、サロゲートを用いた生殖発生毒性の評価が必要な場合には、Oligonucleotide Safety Working Group (OSWG) から公表された生殖発生毒性試験に関する White Paper<sup>4)</sup> で提案されているように、臨床候補品を用いた複数用量での生殖発生毒性試験をデザインした上で、1用量のサロゲート群を設定することが实际的と考えられます。

#### 2.5.2 サロゲートを用いた安全性評価の限界

サロゲートを用いた安全性評価については、試験動物種における相同配列の有無、量的なリスク評価ができないなどの問題点が考えられます。また、仮にサロゲートを用いた試験を実施したとしても、安全性上の懸念が認められた場合には、サロゲートによる過剰な薬理作用に起因する影響であるのか、あるいはサロゲートの化学構造に起因する

オフターゲット毒性による影響かを判断することが困難になる可能性もあります。これらのことを考えると、サロゲートを用いた安全性評価をどこまで詳しく追求すべきかについては、標的分子の生物学的特性、遺伝子改変動物の表現型、ヒトの遺伝性疾患に関する情報、クラスエフェクトなどの情報を踏まえて、製品ごとにケースバイケースで判断されると考えられます。

## 2.6 胎盤通過性

医薬品の胚・胎児への影響を評価する上では、胎盤通過性に関する情報が役立つと考えられます。しかしながら、核酸医薬品については、例えば、同じ phosphorothioate 修飾核酸<sup>5,6)</sup>であっても、胎盤通過性の有無に関する評価は分かれています。したがって、現時点では、核酸医薬品の胎盤通過性については、製剤ごとに評価する必要があるでしょう。また、核酸医薬品の投与による胚・胎児発生への影響としては、胎児への曝露による直接的な影響だけでなく、他の医薬品と同様、母動物及び胎盤を介した二次的な影響についても考慮した上で、胚・胎児並びに出生児への影響について総合的に評価する必要があるでしょう。

## 3. 試験各論

医薬品における生殖発生毒性の評価では、①受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(受胎能試験)、②EFD試験、③出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験(PPND試験)の三つの試験によって、総合的に評価する三試験計画法が実施されることが一般的です。もちろんS5(R2)に示されているように、動物福祉(3Rs)の観点から各試験を組み合わせ、単一試験計画法あるいは二試験計画法などを選択することも可能です。

本章では、核酸医薬品の一般的な生殖発生毒性試験を検討するために、代表的な三試験計画法の観点から、「受胎能試験」、「EFD試験」及び「PPND試験」に関する考え方を述べたいと思います。

### 3.1 受胎能試験

受胎能試験は、交配前から交尾、着床に至るまでの投与に起因する影響を評価するために実施される試験です。核酸医薬品の生殖細胞への影響としては、血液精巣閉鎖のために精巣への曝露は低いとの報告<sup>7)</sup>もありますが、このような場合であっても、精巣上体や雌性生殖器への曝露は否定できません。また、生殖器の病理組織学的検査のみでは、機能的な評価をすることができないことから、第Ⅲ相試験開始までには、受胎能試験を実施する必要があります。

### 3.1.1 動物種の選択

受胎能の評価においては、通常1種の動物種を利用します。臨床候補品に対して薬理作用を示す適切な動物種であれば、S5(R2)及びS6(R1)で示されるように、げっ歯類を優先して使用することが望ましいでしょう。ただし、NHPのみが薬理的に適切な動物種である場合には、交配試験は実際的でないことから、得られる情報は限定的になりますが、性成熟に達したNHPを用いた3か月間以上の反復投与毒性試験において、生殖器官の剖検や病理組織学的検査などにより、受胎能を評価することで差し支えないでしょう。

臨床候補品がいずれの試験動物に対しても薬理作用を示さない場合には、サロゲートを用いた試験も考えられますが、バイオ医薬品と同様に、受胎能を評価するためだけの目的で、サロゲートを用いた試験を実施する必要はないと考えられます。

### 3.2 EFD試験

EFD試験は、着床から硬口蓋の閉鎖までの妊娠期間中の雌動物に薬物を投与し、母動物及び胚・胎児の発生・分化に及ぼす影響を調べる試験であり、胚・胎児毒性及び催奇形性の検出に適しています。EFD試験では、非妊娠動物と比較した毒性の変化、胚・胎児の死亡、成長及び形態学的変化について評価することになります。

#### 3.2.1 動物種の選択

胚・胎児発生の評価においては、2種(げっ歯類及び非げっ歯類からそれぞれ1種以上)の動物種を用いた試験が必要とされています。化学合成医薬品の場合には、生殖生理に関する動物種の特徴やサリドマイドによる奇形の発現などに関するこれまでの知見により、ラットとウサギを用いることが望ましいとされています。核酸医薬品の場合には、オフターゲット毒性のみならず、オンターゲット毒性の観点からも生殖発生毒性を評価する必要があることから、臨床候補品に対してラットやウサギが薬理作用を示さない場合には、第2章に詳述した動物種選択の考え方を参考に、薬理作用を示す他の動物種がいらないかを検討することが必要です。

標的となる塩基配列の動物種差により、臨床候補品に対して薬理作用を示す動物種が得られない場合には、サロゲートを用いたEFD試験を検討する必要があるでしょう。ただし、バイオ医薬品と同様に、2種目のEFD試験として、サロゲートを用いる必要性は低いと考えられます。

### 3.3 PPND試験

PPND試験は、着床から離乳までの間、雌動物に薬物を投与し、妊娠/授乳期の母動物、受胎産物及び出生児の

発生に及ぼす悪影響を評価するために実施される試験です。PPND 試験では、非妊娠動物と比較した毒性の変化、出生前及び出生後の児の死亡、成長及び発達への影響、出生児の機能的影響について評価することになります。

### 3.3.1 動物種の選択

PPND の評価には、通常 1 種の動物種が用いられ、S5 (R2) ではラットが望ましいとされています。したがって、臨床候補品に対してラットが薬理作用を示す場合には、ラットを用いた PPND の評価を優先することが適切でしょう。一方、臨床候補品に対して NHP 以外に薬理作用を示す適切な動物種がない場合には、NHP を用いた PPND の評価を検討することになります。その場合には S6 (R1) を踏まえて、PPND 試験単独での試験、あるいは EFD 評価も含めた拡充型の単一試験 (ePPND 試験) などの実施も考えられます。NHP を用いた ePPND 試験は、動物福祉 (3Rs) の観点から、S6 (R1) ではじめて提示された試験法です。バイオ医薬品の胎盤通過性に関する特性、すなわち高分子量のタンパク質は単純拡散によって胎盤を通過しないこと、またモノクローナル抗体であってもヒト及び NHP では妊娠第 2 期の初期までは胎盤を通過しないことから、器官形成期における胎児への曝露リスクが低いと考えられるため、ePPND 試験では、帝王切開は実施せずとも、出生児の生存、外表検査及び X 線を用いた骨格検査を評価し、剖検時に内臓検査を実施することで、胚・胎児発生に対する有害性の評価は可能とされています。

一方、核酸医薬品については、バイオ医薬品と比較して、現時点では、胎盤通過性に関する十分な知見が得られていないことから、NHP を用いた ePPND 試験を選択する場合には、胎児への曝露リスクを検討した上で、EFD 試験と PPND 試験を別々に実施せずに、ePPND 試験を実施することの適切性を説明できる必要があるでしょう。

### 3.3.2 投与期間

PPND 試験での投与期間について、S5 (R2) では、着床から離乳までとされています。核酸医薬品については、乳汁中への移行が報告<sup>8)</sup>されており、その場合、乳汁を介した出生児への曝露の懸念があることから、化学合成医薬品と同様に、出生後から離乳までの間においても母動物への投与を検討する必要があるでしょう。

### 3.3.3 出生児の検査

PPND 試験での出生児の観察項目としては S5 (R2) に準じて、形態異常、生存率、成長/体重、性成熟、受胎能、身体的発達、感覚機能、反射、行動などを評価することになります。また、NHP を用いた ePPND 試験では、帝王切開を不要とするかわりに、出生児の外表、骨格及び内臓の検査が必要になります。ただし、S6 (R1) に示されるように、生殖能の評価は、出生児の病理組織学的検査や必要

に応じて精子検査あるいはホルモン検査を実施することで差し支えないでしょう。

## 3.4 生殖発生毒性試験の実施時期

生殖発生毒性試験 (受胎能、EFD 試験、PPND 試験) の実施時期については ICH M3 (R2)<sup>9)</sup> ガイダンス (M3 (R2)) 及び S6 (R1) に定められています。すなわち、M3 (R2) では、げっ歯類又はウサギが適切な動物種である場合には、受胎能試験については第 III 相試験開始まで、EFD 試験については本邦では妊娠可能な女性が組み込まれた臨床試験を実施するまで、また PPND 試験については製造販売承認申請時までには実施する必要があるとされています。また、S6 (R1) では、NHP のみが適切な動物種であるバイオ医薬品について、臨床試験において妊娠を回避する十分な予防措置が講じられる場合には、EFD 試験あるいは ePPND 試験を製造販売承認申請時までには実施すればよく、臨床試験において妊娠を回避する十分な予防措置が講じることができない場合には、第 III 相試験開始までに、EFD 試験の最終報告書又は ePPND 試験の中間報告書のいずれかを提出することが必要とされています。更に、核酸医薬品については、化学構造に起因するオフターゲット毒性の懸念があることから、M3 (R2) に準じて、NHP のみが適切な動物種であったとしても、妊娠可能な女性が組み込まれた大規模な臨床試験<sup>10)</sup>を開始するまでには胚・胎児への影響を評価することが適切と考えられます。

一方、M3 (R2) の適用範囲では、「現在治療のない生命を脅かす疾病 (例えば末期がん、抵抗性 HIV 感染症及び先天的酵素欠損症) 又は重篤な疾病を適応とする場合や革新的な治療法 (例えば、siRNA) では、特定の試験の簡略化、延期、省略、又は追加もあり得る。特定の医薬品領域のための ICH ガイダンスがある場合には、それらを参考にすべきである」とされており、必要に応じて各規制当局と試験の実施時期や内容について協議することは有用かもしれません。また、進行がん患者に対する抗悪性腫瘍薬を開発する場合には、S9 に準じて EFD 試験のみを製造販売承認申請時までには実施すれば良いとされています。

## 4. 核酸医薬品における生殖発生毒性試験に関する事例

これまでに承認され、現在でも市販されている核酸医薬品としては、加齢性黄斑変性症の治療薬として日米 EU で承認された血管内増殖因子 (VDGF) に対するアプタマー

注) 妊娠可能な女性 (150 人超) が組み込まれる、あるいは 3 か月を超える試験期間の臨床試験

である Pegaptanib sodium (販売名：マクジェン硝子体内注射用キット 0.3 mg)<sup>7)</sup>及び、家族性高脂血症の治療薬として米国で承認された ApoB mRNA に対するアンチセンスオリゴヌクレオチドである Mipomersen sodium (販売名：Kynamuro)<sup>10)</sup>があり、いずれも製造販売承認申請時には生殖発生毒性試験が実施されていますが (Table 1)、ヒトにおける安全性上の懸念は認められていません。

#### 4.1 Pegaptanib sodium

Pegaptanib sodium は、マウスで薬理作用が確認されています。生殖発生毒性試験では、マウス (静脈内投与) において受胎能への影響はみられず、ウサギ (硝子体内投与) 及びマウス (静脈内投与) において催奇形性は認められていません。その他の所見としては、マウスを用いた EFD 試験では、胎児体重の減少及び指節骨の骨化遅延が観察され、胎盤通過性 (羊水への曝露) も確認されています。なお、加齢性黄斑変性症患者が高齢であるとの理由で、PPND の評価はされていません。

#### 4.2 Mipomersen sodium

Mipomersen sodium の薬理作用は、げっ歯類及びウサギではみられません。NHP において確認されています。生殖発生毒性試験はマウス (受胎能及び胚・胎児発生試験)、ラット (PPND 試験) 及びウサギ (EFD 試験) を用いて実施されており、各試験では、3 用量の Mipomersen sodium 群に加えて、オンターゲット毒性を評価するためにサロゲート 1 群が設定されています。生殖発生毒性試験は皮下投与で実施され、マウスにおいて受胎能への影響はみられず、マウス及びウサギでは催奇形性も認められていません。

その他の所見として、ラット PPND 試験では、出生児に握力低下などが認められますが、体重減少によるものと記載されています。また、マウス及びウサギにおいては、胎盤通過性 (胎児肝臓及び腎臓への曝露) は認められな

かったとされています。

## 5. おわりに

核酸医薬品の生殖発生毒性試験については、これまでに承認された核酸医薬品 Pegaptanib sodium 及び Mipomersen sodium において、毒性学的に大きな懸念は認められていないものの、他の医薬品と比較して、核酸医薬品の開発経験は乏しいことから、「オンターゲット毒性」及び「オフターゲット毒性」の両観点から、慎重に安全性情報を収集していく必要があると考えられます。

しかしながら、核酸医薬品については、従来の化学合成医薬品に比べて特段の安全上の懸念を有するものではなく、むしろ、オリゴヌクレオチドの特性を活用することにより、ヒトでのリスクを適切に軽減することが可能と考えられます。したがって、核酸医薬品に関する開発経験がある程度蓄積した段階では、例えば、内在性の遺伝子発現を抑制する核酸医薬品の「オンターゲット毒性」については、公表データ (例えば、遺伝子改変動物の表現型、標的分子の生物学的特性、作用機序など) を踏まえて、従来の生殖発生毒性試験でどこまで追究する必要があるのか、また「オフターゲット毒性」については、同じ修飾核酸から構築される他の核酸医薬品に関する安全性情報をどこまで利用できるかなど、核酸医薬品に特有の非臨床安全性評価の確立に向けて検討する余地は十分にあるものと考えられます。

更に、現在 S5 (R2) の改定で議論されている種々の代替法がもし利用可能になれば、ヒト細胞を用いた *in vitro* 試験などによって、標的以外の配列へのハイブリダイゼーションに起因する「狭義のオフターゲット毒性」に関する評価も可能になるかもしれません。核酸医薬品の生殖発生毒性試験については、今後の科学技術の進歩や開発経験の蓄積によって、非臨床安全性評価の考え方や評価方法も徐々に定まっていくと考えられますが、黎明期にある今こ

Table 1 既承認の核酸医薬品で実施された生殖発生毒性試験

試験名	動物種	投与経路/投与頻度		投与量		
		臨床	毒性試験	核酸医薬品	サロゲート	
Pegaptanib sodium	雌雄受胎能	マウス	硝子体内/6 週	静脈内/連日	0, 1.6, 40 mg/kg	なし
	胚・胎児発生	マウス	間隔	硝子体内/連日	0, 1, 6.5, 40 mg/kg	
		ウサギ		硝子体内/6~7 日間隔	0, 0.067, 0.2, 0.67, 2 mg/眼	
Mipomersen sodium	雌雄受胎能及び	マウス	皮下/1 週間隔	皮下/隔日	0, 3, 10, 25 mg/kg	25 mg/kg
	胚・胎児発生				ウサギ	0, 2.5, 5, 15 mg/kg
	胚・胎児発生	ラット	皮下/週 2 回		0, 2, 10, 20 mg/kg	10 mg/kg
	出生前・後発生及び母体の機能					

そ、核酸医薬品の生殖発生毒性試験に関する考え方について整理し、科学的に合理性のある試験を積み重ねていくことが大切と考えられます。

#### 文 献

- 1) 厚生省医薬安全局審査管理課長. 医薬品の生殖発生毒性試験についてのガイドライン改正について. 医薬審第1834号, 平成12年12月27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) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長. 抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドラインについて. 薬食審査発0604第1号, 平成22年6月4日.
- 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 Ther.* 2014, 24 (5), p. 313-325.
- 5) Henry, SP.; Denny, KH.; Templin, MV.; Yu, RZ.; Levin, AA. Effects of an antisense oligonucleotide inhibitor of human ICAM-1 on fetal development in rabbits. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2004, 71 (6), p.368-373.
- 6) Gaudette, MF.; Hampikian, G.; Metelev, V.; Agrawal, S.; Crain, WR. Effect on embryos of injection of phosphorothioate-modified oligonucleotides into pregnant mice. *Antisense Res Dev.* 1993, 3 (4), p.391-397.
- 7) Agrawal, S.; Tamsamani, J.; Tang, JY. Pharmacokinetics, biodistribution, and stability of oligodeoxynucleotide phosphorothioates in mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991, 88 (17), p.7595-7599.
- 8) 医薬食品局審査管理課. マクジェン硝子体内注射用キット 0.3 mg 審議報告書. 平成20年5月13日. [http://www.pmda.go.jp/drugs/2008/P200800028/40007900\\_22000AMX01705000\\_A100\\_1.pdf](http://www.pmda.go.jp/drugs/2008/P200800028/40007900_22000AMX01705000_A100_1.pdf), (accessed 2016-05-31).
- 9) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長. 医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンスについて. 薬食審査発0219第4号, 平成22年2月19日.
- 10) Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. 2013. Kynamro (mipomersen sodium) Injection, Pharmacology Review (s) FDA Briefing Document NDA 203568. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2013/203568Orig1s000PharmR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/203568Orig1s000PharmR.pdf), (accessed 2016-05-31).