

試験デザインやその他の試験

ICH S6 対応研究班^{*1}Consideration on the Study Design and Other Specific Issues for the Preclinical Safety
Assessment of Oligonucleotide TherapeuticsWorking Group for the ICH S6 & Related Issues^{*1}

(最終回)

1. はじめに

このシリーズでは、化学修飾された核酸医薬品で生じる可能性のある毒性と、既存医薬品でみられる毒性とを比較し、その評価方法について考察してきました。核酸医薬品は従来の化学合成医薬品やバイオテクノロジー応用医薬品(バイオ医薬品)と一線を画するものですが、毒性学的に

は両者の特徴を併せもっていると考えられます (Table 1)。そのため、核酸医薬品で生じる可能性のある毒性を「ハイブリダイゼーション」、「核酸の性質」などをキーワードに便宜的に分類し、既存の非臨床試験ガイドラインによる毒性評価の適用の可否を検討してきました (Fig. 1)。そして、核酸医薬品の非臨床安全性を考えるために、これまで全般的に考慮すべき課題として「サロゲート」、「生体内分解物・

^{*1} 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)^{*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}, 鈴木睦 (Mutsumi Suzuki)^{*6}, 中澤 隆弘 (Takahiro Nakazawa)^{*7}, 小比賀 聡 (Satoshi Obika)^{*8}, 荒戸 照世 (Teruyo Arato)^{*9}, 藤坂 朱紀 (Aki Fujisaka)^{*8,*10}, オブザーバー: 小野寺 博志 (Hiroshi Onodera)^{*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 新霞が関ビル (〒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 412-8501, 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 K.K., Kitanomaru Square, 1-13-12 Kudan-kita, Chiyodaku, Tokyo 102-8667, Japan

^{*6} 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

^{*7} 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

^{*8} 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

^{*9} 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

^{*10} 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

Table 1 核酸医薬品と既存の医薬品の類似点と相違点

	化学合成医薬品	核酸医薬品	バイオ医薬品
種特異性	非特異的	時に種特異的	種特異的
代謝／分類	代謝による活性化 あるいは不活化	核酸への分解及び代謝	(生体内) アミノ酸への分解
毒性機序 及び 毒性予測	・ オフターゲット毒性→予測不能 (非特異的な毒性)	・ オンターゲット毒性／狭義のオフ ターゲット毒性→予測可能 ・ 狭義のオフターゲット毒性を除く オフターゲット毒性→予測不能	・ オンターゲット毒性→予測可能 (ほぼオンターゲット毒性のみ)

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 46 (5), p.287, Table 1 を改変

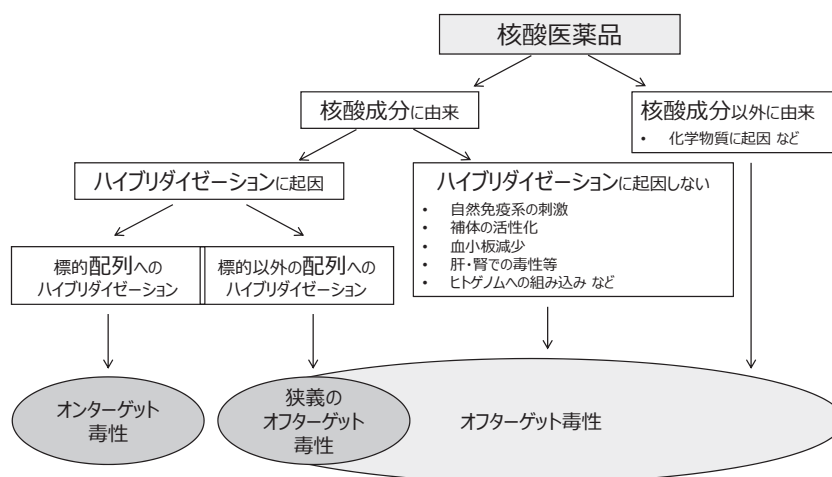


Fig.1 核酸医薬品による毒性の分類

(医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス Vol.46 (8) p.524 Fig. 1 の再掲)

代謝物」, 「オフターゲット作用」及び「クラスエフェクト」を, 試験の種類又はデザインに関連した課題として, 「動物種選択」, 「遺伝毒性」及び「生殖発生毒性」をとりあげ, 論点を整理してきました。

本稿では, これまでの連載で議論できなかった様々な論点のうち, 試験デザイン(投与経路, 投与期間, 投与タイミング, 用量設定)やその他の試験(反復投与毒性試験, がん原性試験, 安全性薬理試験)について整理します。また, 核酸医薬品の開発に触れた現行ガイドラインである ICH S6 (R1) 及び ICH M3 (R2) の基本理念(もしくは原則)を踏まえ, ヒトにおけるリスクコミュニケーションや動物福祉(3Rs)も含めて, 現時点で言及できる範囲について纏めてみたいと思います。

2. 試験デザイン

核酸医薬品の毒性を評価するための試験デザインの要素として, 動物種, 投与経路, 投与期間, 投与頻度, 投与量などがあげられます。

動物種については, 本シリーズの「核酸医薬の非臨床安全性試験における動物種選択」で詳細に述べました¹⁾。核酸医薬品の毒性評価には原則2種の動物種を使用します。オンターゲット毒性(過剰な薬理作用)を検出するためには, 薬理作用を示す動物種を用いて評価する必要がありますが, ヒト特異的な配列を標的とした場合には適切な動物種の選択が困難ですので, 工夫が必要になると考えられます。一方, ハイブリダイゼーションに起因しないオフターゲット毒性²⁾は核酸医薬品の性質すなわち構造や分子化学的特性に基づき発現することから, 従来の毒性評価に繁用されている動物種を用いて評価することができると考えます。

評価に用いる動物種及び投与経路, 投与期間, 投与頻度の決定する際には, 予測されるヒトの動態プロファイルを考慮することが必要です。なお, ホスホロチオエート型ア

²⁾ここではハイブリダイゼーションに起因しないオフターゲット毒性, すなわち狭義のオフターゲット毒性を除くオフターゲット毒性を指します(Fig. 1 参照)。

ンチセンスでは、血漿中の C_{max} 、AUC、クリアランスなどの挙動にヒトを含む動物種間で類似性がみられています²⁻⁴、このようなケースでは ICH S6 (R1) ガイドラインを参考に、核酸医薬品の毒性評価においても原則、臨床での適用状況と同じ投与経路、投与期間、投与頻度により複数の用量を検討する従来の方法が適切であると考えます⁵。ただし、ヒトと動物との動態プロファイルが大きく異なることがあらかじめ予想される核酸医薬品の場合には注意が必要です。例えば、ヒトと異なり動物で血中濃度の低下が極めて速い場合には、毒性評価に適切な曝露を維持できる方策(例：頻回投与など)を検討した方が良い場合もあると考えます。

投与量について、特に最高用量をどうするかを考えてみたいと思います。バイオ医薬品は標的分子に対する選択性が高く、その毒性変化は過剰な薬理作用(オンターゲット毒性)によるものがほとんどです。このため、非臨床での毒性評価においては臨床用量を超えて遙かに高い用量まで投与する必要はないとされており、ICH S6 (R1) ガイドラインでは薬理作用の用量反応関係や曝露量との関係を確認した上で、「1) 非臨床試験に用いる動物種において意図する薬理作用が最大となる用量、及び2) 臨床での最大曝露量の10倍程度の曝露が得られる用量を明らかにする。これらの2用量のうち低い用量を選択する根拠(例えば、投与可能な最大用量)がない限り、高い用量を非臨床安全性試験の高用量群として設定すべきである。」とされています⁵。これは、あくまでもオンターゲット毒性に着目した設定根拠であり、核酸医薬品では化学修飾に起因するオフターゲット毒性を検出することを考慮すると、ICH S6 (R1) ガイドラインの「推定最大臨床用量の10倍程度」で十分とは考えられません。

ICH M3 (R2) ガイドラインでは、3Rsの観点からもヒトの安全性評価に寄与することができない高用量を用いた毒性試験の実施を避けることが記載され、最高用量の上限は曝露の飽和が起こる用量、投与可能最大量(MFD)、最大耐量(MTD)に加え、臨床における曝露量の50倍の曝露が得られる用量が示されており、これらのいずれも満たせないときには、上限を1000 mg/kg/dayとするとされています⁶。化学修飾を施した核酸医薬品については、当面の間、原則として低分子医薬品と同じようにICH M3 (R2) ガイドラインを準用する必要があると考えます。

今後、用量と毒性との相関についての情報が集積することにより、核酸医薬品の毒性を評価する際の最高用量に対する新たなアプローチが見出されるかも知れません。例えば、オンターゲット毒性が上述した最高用量の上限についての考え方に沿って十分検討された上で、かつ、一連の化学修飾あるいは特定の配列構造を有する核酸医薬品の毒性

プロファイル(いわゆるクラスエフェクト)が十分に解明されているのであれば、当該クラスエフェクトが出現する用量を上限とする考え方も可能になると思います。

3. 毒性評価(試験別)

3.1 反復投与毒性試験

動物を用いた毒性評価の実施に際して、ヒトにおける動態プロファイルを予測することが大切であることを「試験デザイン」項で述べました。

核酸医薬品に限りませんが、毒性評価においては被験物質を投与した際に、全身投与であっても体内に均等に分布しないことを留意する必要があります。近年、ヌクレアーゼ耐性の高い製剤が開発されてきたことから⁷、特定の組織中にオリゴヌクレオチド製剤が高度に蓄積する可能性があり、このような組織では毒性が発現する可能性が高まると考えられます。オリゴヌクレオチド製剤は腎臓及び肝臓に集積し易いとされており、米国で家族性高脂血症の治療薬として承認されたヒト apoB-100 mRNA に対するアンチセンスオリゴヌクレオチドである Kynamro[®] (Mipomersen sodium: 以下、mipomersen) におけるヒト以外の霊長類(non-human primate, NHP)での毒性標的臓器の一つは腎臓でした^{8,9}。このような場合には、長期投与によって標的臓器に当該製剤が蓄積するのか、それらに伴い毒性が増悪するのかなどの情報が、当該開発候補品の毒性を評価する上で重要と考えます。局所投与の核酸医薬品では、局所投与部位での毒性を評価することはもちろんですが、全身循環に入った場合に集積が想定される臓器の評価も必要になります。

一方、既存のオリゴヌクレオチドの場合ですが、全身投与しても分布しない臓器が多くあるとされています⁹。例えば全身投与されたオリゴヌクレオチドは、脳、骨格筋及び心筋には分布せず、これらの臓器では毒性もみられないことが報告されています。同様に、静脈内又は皮下投与後、消化管、眼、精巣及び肺に分布するオリゴヌクレオチドは非常に少なく、これらも毒性の標的臓器ではないと考えられました。このような場合には、当該臓器におけるオンターゲット毒性及びオフターゲット毒性の両方に対する懸念は低いものと考えられます。

さて、動物を用いたオンターゲット毒性の評価について考えてみたいと思います。ヒト特異的な配列をターゲットとしたオリゴヌクレオチド製剤では、動物を用いたオンターゲット毒性の評価はできません。サラゲートを用いた評価が推奨されないことは、ICH S6 (R1) でも述べられているとおりであり、本連載でもサラゲートを用いた試験結果の解釈と開発候補品の毒性への外挿が困難であるため、

その有用性は限定的であることを述べました^{5,10)}。そこで、オンターゲット毒性の評価については、*in silico* 解析や *in vitro* microarray 解析の結果並びに標的配列にコードされている機能についての背景情報などを総合し、ハイブリダイズに起因する毒性の発現する可能性を推測することになります。このような場合では、従来型の反復投与毒性試験は、オフターゲット毒性を把握する目的のためのみに実施することになります。

なお、急性毒性試験について、ICH M3 (R2) ガイドラインでは用量漸増試験や反復投与毒性試験から急性毒性に関する情報が得られていれば、独立した試験を実施する必要はないとされています⁶⁾。ICH S6 (R1) ガイドラインでもこれを踏まえ、薬理試験から得られた情報を活用することが許容されています⁵⁾。核酸医薬品の急性毒性評価についても、両ガイドラインに準拠できると考えます。

3.2 がん原性試験

バイオ医薬品では標準的なげっ歯類を用いたがん原性試験は一般的に不適切とされていますが、核酸医薬品では化学修飾部分のオフターゲット毒性に起因するがん原性の評価が必要と考えます。がん原性試験実施の可否については ICH S1A ガイドラインが参考になります¹¹⁾。臨床での使用が少なくとも6か月以上継続され、がん原性試験の実施が推奨される場合には、従来型のげっ歯類を用いた試験によりがん原性の評価が可能と考えます。また、がん原性の評価にげっ歯類2種の試験が要求されており、化学修飾を含む核酸医薬品の評価においても現時点ではこれに準ずることになります¹²⁾。ただし、特定の化学修飾による核酸

医薬品については、その修飾構造についてのがん原性データ(毒性)を蓄積・活用することで新たな評価手段が開発されれば、将来、それらを代替法とすることも考えられます。

背景情報として、ヒト特異的なターゲットでありかつオンターゲットにがん原性の懸念(例：免疫抑制に係わるなど)がある場合や、遺伝毒性試験、反復投与毒性試験などでがん原性が懸念される変化がみられた場合には、がん原性試験の成績の有無にかかわらず、開発候補化合物に対するがん原性の懸念が払拭できないことが予想されます。がん原性の有無を判断しうる明確な結果が得られる可能性が低いのであれば、3Rsの精神からもがん原性試験を行うべきではありません。このような場合には、臨床でのリスクとベネフィットを考慮した上で、がん原性試験を実施しないというオプションも考えられます(Fig. 2)。もちろん、その際には「がん原性評価を実施していない」等の情報を伝えるために、添付文書等により適切なリスクコミュニケーションを図る必要があります。

これまでに承認された核酸医薬品の事例として、mipomersen では、マウス及びラットを用いた2年間がん原性試験が実施されています。マウスでは肝細胞腺腫、線維肉腫及び血管肉腫が、ラットでは皮膚/皮下の悪性線維性組織球腫や線維肉腫などが認められました^{8,13)}。げっ歯類では概して、慢性的な組織刺激性や炎症性反応が認められる条件では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。このため、申請者側はこれらのげっ歯類でみられた変化はヒトへの外挿性が低いと解釈し、明らかながん原性は認めないとしています⁸⁾。これに対し、FDA

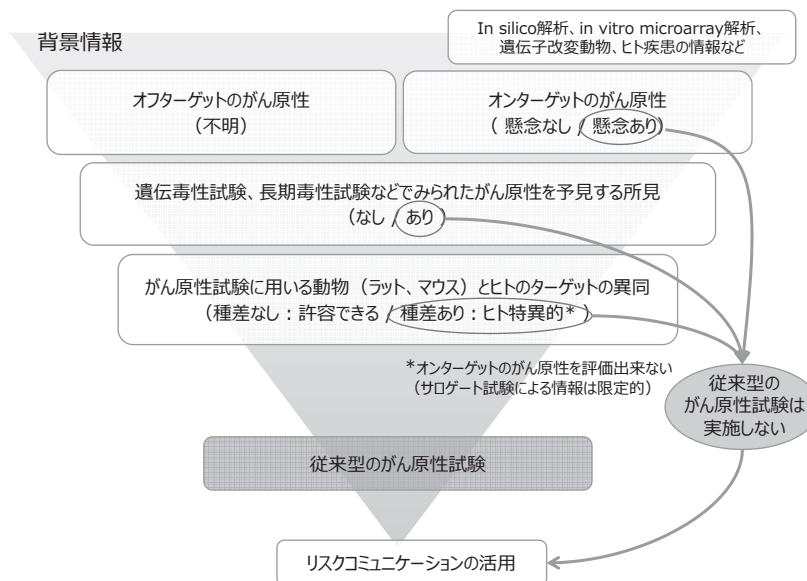


Fig.2 核酸医薬品のがん原性評価の考え方

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 による結果よりも、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や臨床曝露量に近い用量で発生していることを重視して、肝細胞腺腫についてはヒトでの懸念の可能性を指摘しています¹³⁾。なお、日米欧で加齢黄斑変性症の治療薬として承認を取得している Macugen[®] (Pegaptanib Sodium) では、分解が早く全身曝露がほとんどないこと、作用機序、臨床での用法・用量、遺伝毒性成績、及び反復投与毒性試験成績より、本薬のがん原性の懸念は低いとされ、がん原性試験は実施されていません¹⁴⁾。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理コアバッテリー評価の目的は、主要な生理的機能(中枢神経系, 心血管系, 呼吸系)に及ぼす機能的な影響を観察するものであり、核酸医薬品においても臨床試験を開始する前に評価しておく必要があります。ICH M3 (R2) ガイドラインでは、3Rs の精神から可能な範囲内で一般毒性試験に組み込んで実施することを考慮すべきとされており、ICH S6 (R1) ガイドラインでも類似の記載があります^{5, 6)}。核酸医薬品の評価においても、3Rs 遵守の考えに基づくこれらガイドラインの理念に従い、必ずしも独立した試験を実施する必要はありません。

安全性薬理コアバッテリー評価を行う場合、測定ポイントの決め方については考慮が必要です。mRNA をターゲットとした核酸医薬品では、標的配列へのハイブリダイゼーションから標的配列にコードされたタンパクの生成抑制までにタイムラグがあるため、血中濃度又は標的臓器での濃度のピークと作用発現のピークは一致しない場合があると考えられます¹⁵⁾。したがって、安全性薬理評価における測定タイミングについては薬剤の特性を理解してケースバイケースで臨む必要があります。

hERG チャンネルをはじめとする *in vitro* でのイオンチャンネルに対する影響の評価については、いくつかの考え方があります。バイオ医薬品ではイオンチャンネルを対象とした *in vitro* 試験を実施する必要はないとされており、その理由は高分子量のバイオ医薬品が細胞膜を通過して hERG チャンネルを阻害する可能性は低いからです^{5, 16)}。Mipomersen をはじめ、これまでいくつかのオリゴヌクレオチド製剤が hERG 試験で検討されましたが、いずれも陰性であり^{8, 9)}、この結果に対して「約 7200 ダルトンのポリアニオン性分子であるオリゴヌクレオチドの化学的性質を考慮すると、驚くべきことではない」と考察されています⁸⁾。企業や規制当局 (FDA 及び EMA など) の専門家に参加を呼びかけて結成され、現在は Drug Information Association (DIA) の分科会として活動している Oligo Safety Work-

ing Group (OSWG)¹⁷⁾ も、「hERG テストからは有益な情報は得られないことから、実施する必要はない」としています¹⁸⁾。他方、化学修飾されたオリゴヌクレオチドが生体内で分解・代謝され、より低分子の化合物となった際のこれらチャンネルに対する振る舞いについては情報が蓄積されておらず、また、適切な試験法も確立していません。現時点では、これら生体内で生成された代謝物・分解物の評価については、開発候補品とあわせて、適切に計画した毒性試験の中で評価することになると考えます。

4. おわりに

最近の核酸医薬品(オリゴヌクレオチド製剤)の開発にはめざましいものがありますが、その非臨床安全性評価にあたっては、バイオ医薬品の ICH S6 (R1) ガイドラインをはじめ、諸種 ICH の非臨床に関するガイドラインや ICH M3 (R2) ガイドラインをケースバイケースで参照しながら進めているのが現状です。核酸医薬品に限らず、進化を続ける医薬候補品の評価にあたっては、常にこれまでの手法による評価の限界を見極める作業と併行して、適切な評価のために必要なことは何かを問い続ける取り組みが欠かせません。

そこで、本連載「SERIES 核酸医薬品の非臨床安全性を考える」では、既存の医薬品と比較した場合の、核酸医薬品の非臨床安全性評価における課題として、特に 8 項目に着目し、順次、考慮すべき点を整理し、紹介してきました。核酸医薬品の非臨床安全性評価については、国内外で併行して様々な検討が進行中ですが、このうち、革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業「核酸医薬の臨床有効性安全性の評価方法」研究班¹⁹⁾とは、近々意見交流を予定しております。

OSWG による提言^{18, 20-24)}とともに、今後、これらの取り組みが、実効性のあるガイドラインを構築する際の一助となれば幸いです。

文 献

- 1) ICH S6 対応研究班. 核酸医薬の非臨床安全性試験における動物種選択. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2015, 47 (2), p.101-104.
- 2) Geary, RS.; Baker, BF.; Croke, ST. Clinical and preclinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mipomersen (kynamro[®]): a second-generation antisense oligonucleotide inhibitor of apolipoprotein B. *Clin Pharmacokinetics*. 2015, 54 (2), p.133-146.
- 3) Geary, RS.; Yu, RZ.; Watanabe, T.; Henry, SP.; Hardee, GE.; Chappell, A.; Matson, J.; Sasmor, H.; Cummins, L.; Levin, AA. Pharmacokinetics of a tumor necrosis factor- α phosphorothioate 2'-O- (2-methoxyethyl) modified antisense oligonucleotide: comparison across

- species. *Drug Metab Dispos.* 2003, 31 (11), p.1419-1428.
- 4) Yu, RZ.; Lemonidis, KM.; Graham, MJ.; Matson, JE.; Crooke, RM.; Tribble, DL.; Wedel, MK.; Levin, AA.; Geary, RS. Cross-species comparison of in vivo PK/PD relationships for second-generation antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein B-100. *Biochem Pharmacol.* 2009, 77 (5), p.910-919.
 - 5) 厚生労働省医薬食品局. 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.
 - 6) 厚生労働省医薬食品局. 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. 薬食審査発 0219 第 4 号, 平成 22 年 2 月 19 日.
 - 7) (公財) ヒューマンサイエンス振興財団. 平成 25 年度規制動向調査報告書 核酸医薬品の開発と規制の動向 HS レポート No.82. 2013. http://www.jhsfor.jp/paper/report/report_no82.pdf, (accessed 2015-7-15).
 - 8) Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Kynamro (mipomersen sodium) Injection. 2012.10.18. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugs%20AdvisoryCommittee/UCM323927.pdf#search=%27FDA+Briefing+Document+NDA+203568+Mipomersen+Sodium+Injection%27>, (accessed 2016-7-28).
 - 9) Henry, SP.; Kim, TW.; Kramer-Stickland, K.; Zanardi, TA.; Fey, RA.; Levin, AA. "Toxicologic Properties of 2'-O-Methoxyethyl Chimeric Antisense Inhibitors in Animals and Man." *Antisense Drug Technology: Principles, Strategies, and Applications*, Second Edition. ST Crooked. CRC Press, Boca Raton, FL, 2008, p.327-363.
 - 10) ICH S6 対応研究班. サロゲートを用いた毒性試験. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2015, 46 (6), p.374-379.
 - 11) 厚生省薬務局審査課長. 医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイダンスについて. 薬審第 315 号, 平成 9 年 4 月 14 日.
 - 12) 厚生省医薬安全局審査管理課長. 「医薬品のがん原性を検出するための試験に関するガイダンス」について. 薬審第 315 号, 平成 10 年 7 月 9 日.
 - 13) Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Pharmacology Review (s): Kynamro (mipomersen sodium) Injection 2013.1.23. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/203568Orig1s000PharmR.pdf, (accessed 2016-7-28).
 - 14) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. マクジェン硝子体内注射用キット審査報告書. 2008. http://www.pmda.go.jp/drugs/2008/P200800028/40007900_22000AMX01705000_A100_1.pdf, (accessed 2016-7-16).
 - 15) 大谷章雄, 池田孝則, 石川誠, 大信田系裕, 河合陸文, 里見嘉英, 高垣和史, 恒成一郎, 内藤真策, 花田貴宣, 藤田卓二, 堀川隆司, 渡部一人, 中澤隆弘, 佐神文郎, 三分一所厚司. 核酸医薬品の非臨床安全性評価の課題. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2010, 41 (2), p.158-163.
 - 16) 医薬品非臨床試験ガイドライン研究会編. 2013. 医薬品非臨床試験ガイドライン解説 2013. 薬事日報社, 東京, 525 pp.
 - 17) Schubert, D.; Levin, AA.; Kornbrust, D.; Berman, CL.; Cavagnaro, J.; Henry, S.; Seguin, R.; Ferrari, N.; Shrewsbury, SB. The Oligonucleotide Safety Working Group (OSWG). *Nucleic Acid Ther.* 2012, 22 (4), p.211-212.
 - 18) Berman, CL.; Cannon, K.; Cui, Y.; Kornbrust, DJ.; Lagrutta, A.; Sun, SZ.; Tepper, J.; Waldron, G.; Younis, HS. Recommendations for safety pharmacology evaluations of oligonucleotide-based therapeutics. *Nucleic Acid Ther.* 2014, 24 (4), p.291-301.
 - 19) 革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業(厚生労働省)「核酸医薬の臨床有効性, 安全性の評価方法」研究班では「核酸医薬の開発における留意点と課題について」(中間報告, 平成 27 年 3 月 31 日, www.pmda.go.jp/files/000206317.pdf [accessed 2016-7-28]) に引き続き, 研究事業の最終年度にあたり「核酸医薬の安全性評価のための課題と留意点について ~ガイドライン策定を志向した課題の抽出と考察~」の取りまとめを進めている.
 - 20) Alton, EW.; Boushey, HA.; Garn, H.; Green, FH.; Hodges, M.; Martin, RJ.; Murdoch, RD.; Renz, H.; Shrewsbury, SB.; Seguin, R.; Johnson, G.; Parry, JD.; Tepper, J.; Renzi, P.; Cavagnaro, J.; Ferrari, N. Clinical expert panel on monitoring potential lung toxicity of inhaled oligonucleotides: consensus points and recommendations. *Nucleic Acid Ther.* 2012, 22 (4), p.246-254.
 - 21) Berman, CL.; Barros, SA.; Galloway, SM.; Kasper, P.; Oleson, FB.; Priestley, CC.; Sweder, KS.; Schlosser, MJ.; Sobol, Z. OSWG Recommendations for Genotoxicity Testing of Novel Oligonucleotide-Based Therapeutics. *Nucleic Acid Ther.* 2016, 26 (2), p.73-85.
 - 22) 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.
 - 23) Henry, SP.; Seguin, R.; Cavagnaro, J.; Berman, C.; Tepper, J.; Kornbrust, D. Considerations for the Characterization and Interpretation of Results Related to Alternative Complement Activation in Monkeys Associated with Oligonucleotide-Based Therapeutics. *Nucleic Acid Ther.* 2016, 26 (4), p.210-215.
 - 24) 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 Ther.* 2013, 23 (1), p.21-28.