

核酸医薬品の安全性評価に関する考え方

—仮想核酸医薬品をモデルとして—

第1回：オンターゲット毒性評価の省略

木下 潔^{*1,2}, 真木 一茂^{*3}, 荒戸 照世^{*4}, 太田 哲也^{*1,5}, 小野寺 博志^{*3},
佐藤 秀昭^{*6}, 中澤 隆弘^{*7}, 平林 容子^{*8}, 笛木 修^{*3}, 三井田 宏明^{*1,9},
吉田 徳幸^{*8}, 渡部 一人^{*1,10}, 小比賀 聡^{*11}, 井上 貴雄^{*8}

Preclinical Safety Evaluation for Oligonucleotide Therapeutics :
Virtual Case Studies

<1> Waiver of Evaluation for “On-target Toxicity”

Kiyoshi KINOSHITA^{*1,2}, Kazushige MAKI^{*3}, Teruyo ARATO^{*4}, Tetsuya OHTA^{*1,5},
Hiroshi ONODERA^{*3}, Hideaki SATO^{*6}, Takahiro NAKAZAWA^{*7}, Yoko HIRABAYASHI^{*8},
Osamu FUEKI^{*3}, Hiroaki MIIDA^{*1,9}, Tokuyuki YOSHIDA^{*8}, Kazuto WATANABE^{*1,10},
Satoshi OBIKA^{*11} and Takao INOUE^{*8}

- ^{*1} 日本製薬工業協会 東京都中央区日本橋本町 2-3-11 (〒 103-0023)
Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA), 2-3-11 Nihonbashi-Honcho, Chuo-ku, Tokyo 103-0023, Japan
- ^{*2} MSD 株式会社 東京都千代田区九段北 1-13-12 (〒 102-8667)
MSD KK, 1-13-12, Kudan-Kita, Chiyoda-ku, Tokyo 102-8667, 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), 3-3-2 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-0013, Japan
- ^{*4} 北海道大学病院 札幌市北区北 14 条西 5 丁目 (〒 060-8648)
Hokkaido University Hospital, Kita14, Nishi5, Kita-ku, Sapporo 060-8648, Japan
- ^{*5} 田辺三菱製薬株式会社 埼玉県戸田市市川岸 2-2-50 (〒 335-8505)
Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, 2-2-50 Kawagishi, Toda, Saitama 335-8505, Japan
- ^{*6} 株式会社ジーンデザイン 大阪府茨木市彩都あさぎ 7 丁目 7 番 29 号 (〒 567-0085)
GeneDesign, Inc., 7-7-29 Saitoasagi, Ibaraki, Osaka 567-0085, Japan
- ^{*7} アンジェス株式会社 大阪府茨木市彩都あさぎ 7-7-15 (〒 567-0085)
AnGes, Inc., 7-7-15, Saito-asagi, Ibaraki, Osaka, 567-0085, Japan
- ^{*8} 国立医薬品食品衛生研究所 神奈川県川崎市川崎区殿町 3-25-26 (〒 210-9501)
National Institute of Health Sciences, 3-25-26 Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki, Kanagawa 210-9501, Japan
- ^{*9} 第一三共株式会社 東京都江戸川区北葛西 1-16-13 (〒 134-8630)
Daiichi Sankyo Co., Ltd., 1-16-13 Kitakasai, Edogawa-ku, Tokyo 134-8630, Japan
- ^{*10} 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, Gotemba, Shizuoka 412-8513, Japan
- ^{*11} 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, Suita, Osaka 565-0871, Japan

1. はじめに

近年の核酸医薬品の開発はめざましいが、その非臨床安全性の評価に特化したガイドラインは未だ整備されていない。このため、核酸医薬品の開発者は、バイオテクノロジー応用医薬品（バイオ医薬品）の非臨床安全性評価について述べた ICH S6 (R1)¹⁾ や、非臨床試験の実施時期について述べた ICH M3 (R2)²⁾ など既存のガイドラインを参考に、開発化合物の特性を考慮しながら「ケースバイケース」の基本理念に沿って非臨床安全性評価を進めているのが現状である。しかし、これまで上市に至った核酸医薬品は数品目に過ぎず、「ケースバイケース」を考えるための前例や知識・経験の蓄積が十分とはいえない。

そこで、日本核酸医薬学会レギュラトリーサイエンス (RS) 部会では、「ケースバイケース」をより深く理解することを目的に、第8回核酸医薬 RS シンポジウム^{注1)}において、「核酸医薬品の安全性評価に関する考え方—仮想核酸医薬品をモデルとして—」と題したパネルディスカッションを開催した。本パネルディスカッションでは、まず、議論を円滑に進めるため「パネルディスカッションを始める前に」と題して、核酸医薬品の非臨床安全性評価に関する基本的な概念を3点提示し、次に、医薬品の開発時に遭遇しがちな三つの具体的なケースとして、1) オンターゲット毒性評価の省略、2) 局所投与剤の毒性評価、3) 既存情報の有効活用—を題材に、核酸医薬品の非臨床安全性を評価する際の考え方について、種々の観点から議論を進めた。

この度、各ケースの背景や考慮したポイントについての解説を加え、当日議論された内容を、本誌上で3回に分けて連載することとなった。第1回となる本稿では、「パネルディスカッションを始める前に」及び「ケース1：オンターゲット毒性評価の省略」について紹介する。

なお、具体的な仮想ケースの設定については、開発者の視点を重視し、日本製薬工業協会医薬品評価委員会基礎研究部会「2016～2017年度革新的医薬品・医療技術課題対応チーム」を中心に議論した。また、各ケースに対する安全性評価の考え方については、日本核酸医薬学会 RS 部会

並びに ICH S6 対応研究班^{注2)}のメンバーがパネリストとして登壇し、学会参加者と共に議論及び整理した。核酸医薬品に関する基本的な特性、作用メカニズム及び用いられる修飾核酸等の予備知識については他稿³⁾を参照し、その上で本稿をお読み頂きたい。

2. パネルディスカッションを始める前に

2.1 核酸医薬品に起因する毒性の分類

核酸医薬品により引き起こされる可能性のある毒性は、便宜的に「核酸成分」、「ハイブリダイゼーション」などをキーワードに、「オンターゲット毒性」、「狭義のオフターゲット毒性」、「広義のオフターゲット毒性（狭義のオフターゲット毒性を除いたオフターゲット毒性）」に分類することができる (Fig. 1)⁶⁾。

ハイブリダイゼーションに起因する「オンターゲット毒性」及び「狭義のオフターゲット毒性」は RNA を標的とする核酸医薬品に特有の毒性である。「オンターゲット毒性」については、標的配列がヒト特異的であれば試験動物で毒性を評価することは困難であるが、サロゲート^{注3)}を用いた動物試験により、ヒトでのハザードを評価することが可能である⁵⁾。また、「狭義のオフターゲット毒性」については、*in silico* 解析並びにヒト細胞を用いた *in vitro* マイクロアレイ解析等を活用することにより、ヒトに投与する前に標的外遺伝子に対する影響を予測することが可能である。

一方、核酸成分によるハイブリダイゼーションに起因しない毒性や核酸成分以外に由来する広義のオフターゲット毒性は、試験動物を用いた従来の毒性試験により評価可能であり、クラスエフェクト^{注4)}として既知のものもある⁸⁾。

2.2 毒性プロファイルに関与する要因

核酸医薬品により引き起こされる毒性を特徴づける要因として、現在、考えられている例の一部を Table 1 に示した。

注1) 核酸医薬 RS シンポジウム：核酸医薬品の品質・安全性評価等のレギュラトリーサイエンス (RS) に関するテーマを題材に、産官学が一堂に会し、オープンに議論を行っている。国立医薬品食品衛生研究所が2014年に立ち上げ、現在は日本核酸医薬学会 RS 部会が企画・運営している。本シンポジウムの案内は、日本核酸医薬学会会員にメールにて通知されるほか、日本核酸医薬学会のホームページ (<http://nats.kenkyuukai.jp/event/index.asp?>) に掲載される。なお、本稿で取り上げる第8回核酸医薬 RS シンポジウムは、日本核酸医薬学会第3回年会において開催された (2017年7月)。

注2) ICH S6 対応研究班：正式名は、平成29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。平成27年度よりこれまで、核酸医薬品で生じる可能性のある毒性を評価するための基本的な考え方を整理し、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス誌上で順次提案している⁴⁻¹²⁾。

注3) サロゲート：動物の相同遺伝子の配列を標的とした、試験動物種で薬理活性を示す代替化合物⁵⁾。

注4) クラスエフェクト：オフターゲット作用のうち、ハイブリダイゼーションに起因しない作用で、核酸分子に特有の共通な作用⁸⁾。

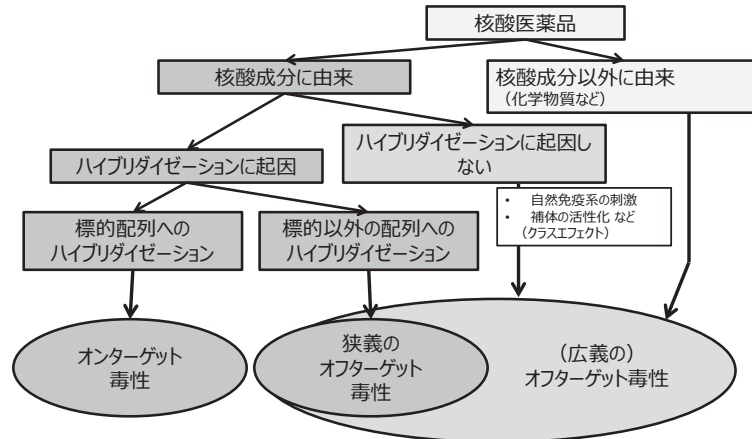


Fig.1 核酸医薬品による毒性の分類

Table 1 毒性プロファイルに関与する要因は？

- 核酸医薬品の種類
 - アンチセンス, siRNA, miRNA mimic, アプタマーなど
- 分布・集積しやすい器官など動態的要因
- 化学修飾の種類
 - LNA (2', 4'-BNA), 2'-OMe, 2'-MOE, PS など
- 標的遺伝子の knock down 方法
 - 立体障害, RNA 分解(Mixer, Gapmer) など
- 標的配列の長さ
 - 配列/活性/結合親和性のバランスなど
- 標的配列の場所
 - ステム部位, ループ部位など

2.3 創薬ステージと非臨床安全性評価の概略

医薬品の設計・スクリーニングから上市に至るまでの開発過程には、いくつかの重要な局面が存在する。すなわち、1) 開発化合物の決定、2) ヒトへの初回投与 (FIH: first in human)、3) ヒトでの有効性確認 (POC: proof of concept)、4) 製造販売承認申請 (NDA: new drug application) である。

創薬における非臨床安全性評価の第一の目的は、臨床候

補品をヒトに適用した際の安全性を予測することである。そこで、被験者集団の観点から臨床試験を考えると、2) の FIH 試験では“ごく少数の健康被験者もしくは患者”が対象であるのに対して、3) 以降の臨床試験では“より多数・多様な患者”が組み入れられることになり、更に 4) の製造販売承認後には“全ての患者”が対象となりうると思えることができる。このため、創薬ステージでの重要な各局面を乗り越えて次のステージへと開発を進めるにあたり、反復投与毒性試験^{注5)}、生殖発生毒性試験^{注6)}、がん原性試験^{注7)}など (Table 2)、GLP^{注8)}に準拠した長期かつ広範な毒性試験を段階的に実施することがガイドラインで求められ、その結果、開発ステージが進むにつれて臨床での安全性情報とともに、非臨床安全性評価が充足することになる (Fig. 2)。

3. パネルディスカッション

核酸医薬品 (以下、化合物) を開発中に遭遇しがちな例のうち、1) オンターゲット毒性評価の省略、2) 局所投与剤の毒性評価、3) 既存情報の有効活用、の三つのケース

注5) 反復投与毒性試験：動物に繰り返し投与し、曝露量と投与期間による毒性変化を様々な臨床検査及び病理組織学的検査により評価する試験である (Table 2)。化学合成医薬品 (化成品) では広義のオフターゲット毒性が主であることから、毒性をより確実に評価することを企図し、動物種 2 種 (げっ歯類及び非げっ歯類) での評価が求められている²⁾。げっ歯類ではラットが、非げっ歯類ではイヌ又はサルが汎用されており、試験期間は予定される臨床投与期間に依存する。バイオ医薬品ではげっ歯類及び非げっ歯類 2 種の動物種に薬理作用を示す場合は、まず、両動物種を用いた短期 (1 か月以内) の毒性試験を実施し、2 種での毒性所見が同様であった場合、又は作用機序から毒性所見を説明できる場合は通常、より長期の毒性試験はどちらかの動物種 1 種で十分と考えられている¹⁾。なお、バイオ医薬品において動物種 1 種のみ薬理作用を示す場合は、当該動物種のみでの評価が適切とされている。核酸医薬品では、薬理作用を示す動物種が 1 種しかない場合、オンターゲット毒性を評価するためにはバイオ医薬品と同様にその動物種 1 種と、化学構造に由来する広義のオフターゲット毒性を評価するため、薬理作用を示さない動物を加えた計 2 種の動物での評価が適切と考えられる⁸⁾。しかしながら、核酸医薬品については、ヒト特異的な配列を標的とし、薬理作用を示す動物種がない場合であっても、広義のオフターゲット毒性を評価するため、動物種 2 種を用いて反復投与毒性試験を実施し、更にオンターゲット毒性を評価するために、標的遺伝子に関する背景情報やヒトへの影響についての評価が必要と考えられている。

Table 2 毒性試験の種類について

<ul style="list-style-type: none"> 反復投与毒性試験とは？ <ul style="list-style-type: none"> 動物に反復投与し、曝露量と投与期間による毒性変化を評価する試験。 様々な臨床検査及び病理組織学的検査を実施。 動物種は低分子化合物では、げっ歯類（主にラット）及び非げっ歯類（イヌ又はサル）の2種を汎用。 試験期間は臨床投与期間に応じて設定。 生殖発生毒性試験とは？ <ul style="list-style-type: none"> 受精から次世代の受精までの生殖過程への影響を評価する試験。 以下の3試験に分けた評価が一般的。 <ul style="list-style-type: none"> ▶ 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験： A B ▶ 胚・胎児発生への影響に関する試験： C D ▶ 出生前・出生後の発生並びに母体の機能に関する試験： C D E F がん原性試験とは？ <ul style="list-style-type: none"> がんを誘発する可能性（promotion/initiation）の有無を評価する試験。 がんの誘発には多様な因子が関わっていることから，“高用量を一生涯投与し続けた場合と投与しなかった場合とのがん発生率を比較する”ことで，がん原性の有無を評価。 一生涯投与するため，寿命が約2年のラット・マウスを繁殖。 近年，マウス試験の代替として，発がん感受性の高いTgマウス（rasH2マウスなど）を用いた6か月間投与試験を用いるケースも増加。 	
--	--

を想定した。各ケースのディスカッションの前には、それぞれの化合物の物理化学的特性、開発の経緯/開発ステージ、取得済みの非臨床安全性プロファイル、臨床試験成績、今後予定する非臨床安全性データパッケージに関する開発者の考え等を説明した。その後、各ケースに関する非臨床安全性評価の妥当性やその理由について、産官学からの専門家であるパネリストとフロアの参加者で議論した。

3.1 ケース1：オンターゲット毒性評価の省略

本ケースでは、毒性試験においてオンターゲット毒性の評価が困難な場合を想定し、FIH試験の実施に向けて考慮すべきポイントを議論した。

本ケースで取り上げた化合物は、ヒト特異的な配列を標的とした、アウトオブフレームによる酵素欠損（遺伝疾患）の患者を対象に開発を進めている、LNA^{注9)}を含む Mixmer 型アンチセンス核酸である。本化合物はスプライン

注6) 生殖発生毒性試験：受精から次世代での受精までの生殖過程への影響を評価するものであり、原則としてICH S5 (R2) ガイドライン¹³⁾を踏まえ、以下の3試験に分けて評価される場合が多い (Table 2)。

- ・受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
- ・胚・胎児発生への影響に関する試験
- ・出生前・出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

これらのうち、胚・胎児毒性を評価することを企図した、「胚・胎児発生への影響に関する試験」については、原則として動物種2種を用いて評価することが求められており¹³⁾、化成品ではラット及びウサギが汎用されている。バイオ医薬品では臨床候補品を用いて適切な動物種で実施することが望ましいとされており、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は、NHPのみで発生毒性試験を行うべきとされている¹⁾。核酸医薬品では、「反復投与毒性試験」の項で述べたのと同様の理由から、薬理作用を示す動物種が1種であっても、広義のオフターゲット毒性の観点から、動物種2種を用いた評価が必要と考えられている¹¹⁾。

注7) がん原性試験：がんを誘発する可能性 (イニシエーション/プロモーション等) の有無を評価する試験である (Table 2)。がんの誘発には多様な因子が関わっていることから，“高用量を一生涯投与し続けても、投与に起因したがんの発生がない”ことを示すことで、発がん性の有無を評価する。このため、寿命が約2～3年のラット・マウスの動物種2種を用いた2年間の投与試験が通常実施されている。近年、マウスの2年投与試験の代替として、発がん感受性の高いトランスジェニック (Tg) マウス (rasH2マウスなど) を用いた6か月投与試験が実施される場合もある。がん原性試験の要否はICH S1Aガイドライン¹⁴⁾が参考になる。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考えられているが¹⁾、核酸医薬品では、広義のオフターゲット毒性に起因するがん原性評価のため試験実施が必要と考えられている¹²⁾。

注8) GLP (Good Laboratory Practice): 医薬品の安全性に関する非臨床試験の信頼性を確保するために、試験施設 (場所) の設備・機器、組織・職員、検査・手順・結果等が適切であることを保証するための優良試験所基準 (規範)。

注9) LNA: Locked Nucleic Acid の略。2',4'-BNAとも呼ばれる架橋型人工核酸。LNAを含むオリゴヌクレオチドは、核酸の糖部2'位を修飾した修飾核酸に比べ、標的RNAとの結合親和性が高く、Mixmer型 (LNAがDNAを挟んで挿入される構造) やGapmer型 (LNA3塩基-DNA10塩基-LNA3塩基などDNA連続領域を修飾核酸で挟み込む構造) のアンチセンス核酸として用いられることが多い。

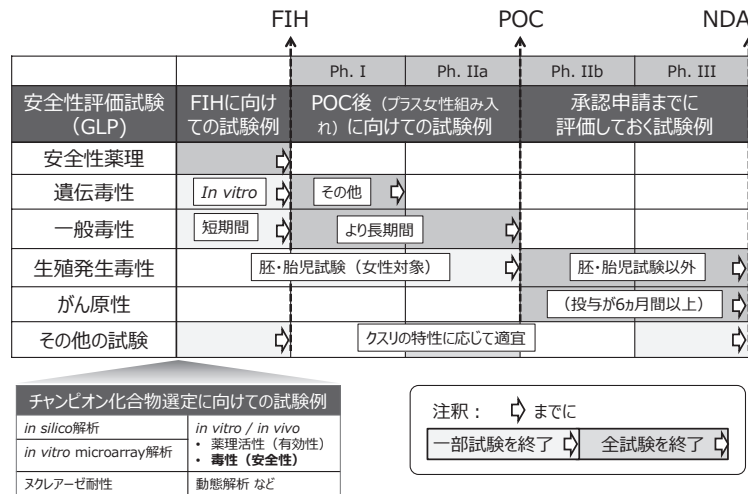


Fig. 2 開発ステージと非臨床安全性評価例

ング制御型アンチセンスであり、エクソンインクルージョンにより欠損酵素を部分的に賦活 (短鎖酵素を生成するが完全長の酵素は生成されない) することにより、酵素レベルを正常値に近づけることを企図している。なお、患者由来の培養細胞を用いた評価では、短鎖酵素の活性は正常酵素の80%程度であった。

現在、FIH試験前に求められる非臨床安全性評価として、*in vitro* 遺伝毒性試験、安全性薬理試験 (コアバッテリー試験)、FIH試験の試験期間をカバーできる一般毒性試験 (1か月投与試験) を完了したところである。

3.1.1 開発者の考え

本化合物はヒト特異的な配列を標的としているため、試験動物を用いたオンターゲット毒性の評価ができない。しかも、本化合物により生成されるのは正常酵素より活性の弱い短鎖酵素であることから、臨床でオンターゲット毒性 (本ケースでは酵素活性の亢進) が出現する可能性は極めて低いと考えている。このため、サロゲートを用いた非臨床安全性試験によるオンターゲット毒性を評価する予定はない。

本化合物により生成された酵素は血中に含まれる。このため、男性患者を対象とするFIH試験では、血中の当該酵素レベルが正常値を超えていないことを適切にモニタリングしながら進める計画である (プロダクト/前駆体比で確認)。以上の対応を施すことで、本化合物のオンターゲット毒性の評価を行うことなく、FIH試験を実施することが可能と考えている (Fig. 3)。

3.1.2 ディスカッションの要約

・本薬の薬理作用であるスプライシング制御機構を踏まえると、標的遺伝子の発現量が健常人の正常値を上回るとは考えにくい。加えて、臨床試験では酵素の血中濃度

をモニターし、投与量の調整により正常値の範囲内にコントロールすることで、本化合物の薬理作用に起因するリスクを管理可能と考えられることから、動物を用いた毒性試験で本化合物のオンターゲット毒性を評価せずとも、臨床試験を開始することは可能と考える。

- ・標的となる酵素は内因性物質であり、生物学的な特性が十分に解明されていると考えられる。また、エクソンインクルージョンで生じた短鎖酵素の活性は正常の80%程度であることを踏まえると、本化合物により、生体内において酵素の過剰作用が惹起され、それにより有害事象が発生する可能性は低いと考えられる。ただし、本化合物投与によるヒトでのオンターゲット作用に関連する潜在的なリスクを否定することは困難であることから、臨床試験を実施するにあたり、当該酵素レベルを低下させる手段を整えておくなど適切なリスク軽減の方策を講じておく必要がある。
- ・サロゲートを用いた非臨床安全性評価について、以下の意見が出された。
 - サロゲートを用いた試験の結果には、オンターゲット毒性及びサロゲート自体のオフターゲット毒性の両方が含まれるために、毒性試験結果の解釈がより困難となる可能性もある。
 - バイオ医薬品の毒性は主としてオンターゲット作用によるものであるため、適切な動物種が存在しない場合にはサロゲートを用いた評価が目ざされたことがあった。しかし、臨床候補品とは異なった毒性が発現するなどの課題が判明したため、現在ではサロゲートを用いた評価はあまり行われていない。核酸医薬品のサロゲートは臨床候補品と同じプラットフォーム (鎖長やバックボーンが同一) で合成できるため、同等性に優

			開発中の化合物	
スクリーニング時の評価			・ 狭義のオフターゲット毒性の懸念なし	
非臨床安全性評価 (GCP)	反復投与毒性	In vitro 遺伝毒性	・ 陰性	
		安全性薬理		・ 中枢・呼吸・循環に懸念なし
		ラット (iv)	1ヵ月	・ 中・高用量で腎毒性 ・ 安全域20倍, 回復性あり
	6ヵ月		<検討中>	
	サル	1ヵ月	・ 中・高用量で腎毒性 ・ 安全域20倍, 回復性あり	
		9ヵ月	<検討中>	
	生殖発生毒性	ラット	胚胎児毒性	<検討中>
			その他	<検討中>
		サル	胚胎児毒性	<検討中>
	がん原性	Tgマウス	6ヵ月	<検討中>
ラット		2年	<検討中>	
臨床評価	Ph. I	2週	<実施予定>	
	Ph. II	6ヵ月	<実施予定>	
	Ph. III	6ヵ月	<実施予定>	

化合物の特徴

- ・ LNAを含むMixmer型アンチセンス核酸
- ・ 対象：アウトオブフレームによる酵素欠損（遺伝疾患）
- ・ エクソンインクルージョンにより欠損酵素を部分的に賦活（完全長の酵素は生成されない）
- ・ 患者から樹立した培養細胞でエクソンインクルージョンにより賦活した短鎖酵素の活性は正常酵素の80%程度の活性
- ・ ヒト特異的な配列を標的

- ・ **一刻も早く、Phase Iに進めたい。**
- ・ 臨床でオンターゲット毒性（酵素活性の亢進）が出現する可能性は極めて低いと考えている。非臨床においてサロゲートを用いたオンターゲット毒性を評価をする予定はない。
- ・ Phase Iでは、ヒトで酵素活性が正常値を超えていないことをモニタリングする計画（プロダクト/前駆体比で確認）。

Fig.3 ケース1 オンターゲット毒性評価の省略
実施済みの安全性評価と開発者の考え

れたサロゲートが得られる可能性がある。ただし、サロゲートを用いたオンターゲット作用に基づく毒性の評価が有用であるかどうかの評価については、更に経験を積む必要がある。

3.1.3 結論

当該酵素の生理機能がよく解明されていること、及び臨床での酵素活性を適切にモニタリングすることが可能であれば、本化合物を用いたFIH試験を開始することは可能と考える。当然ながら、臨床試験においては、適切なモニタリングに加えて、当該酵素活性の制御や正常値を超えた場合の対処法などを、事前に策定しておくことが必須である。

3.1.4 まとめ

ケース1のパネルディスカッションの結果をTable 3にまとめた。オンターゲット毒性を動物試験で評価できない本ケースにおいて、「不測の事態に対応可能な体制を構築しておく」ことが、FIH試験に進めるための重要なポイントになった。すなわち、「当該酵素の生理作用がよく理解されていること」が基本にあり、臨床試験における当該酵素活性のモニタリングと制御が可能であること、更に酵素が急激に上昇した際の対応まで想定されていることから、オンターゲット毒性の非臨床安全性評価を省略しFIH試験に進むことは可能と考えられた。

しかしながら、化合物投与により酵素レベルが正常値以上に上昇する懸念があり、臨床では当該酵素の適切なモニタリングやリスクに対する対処が困難である場合、あるい

Table 3 ケース1 オンターゲット毒性評価の省略：結論ポイント

- ・ 本薬の標的である酵素の生理作用がよく理解されており、過剰に供給された際の影響が予測できる。
- ・ 臨床において、
 - 当該酵素の適切なモニタリングが可能である。
 - 酵素活性が正常値を超えないようにコントロールが可能である。
 - 正常値を大幅に超えた際の、緊急時の対処法がある。

以上であれば、サロゲートを用いたオンターゲット毒性評価を省略できるだろう。

は酵素レベルの上昇により重篤な毒性が発現する懸念がある等の場合には、結論が異なることに留意する必要がある。

4. おわりに

核酸医薬品の非臨床安全性評価については、既存のガイドラインを参考に開発中の化合物の特性を考慮し、「ケースバイケース」の基本理念に沿って実施する必要がある。このとき、参考にしたガイドラインで求められている評価は検討すべきであるが、必ずしも「試験実施」を意味するものではない。本パネルディスカッションで議論したように、科学的根拠を基に有用ではない試験の実施を回避し、次のステージへと開発を進めることも重要と考えられる。なお、本ディスカッションに用いたケースは架空のもので

あり、ディスカッションの結果はあくまでも当該ケースに限定されること、背景情報の蓄積等により考え方が変わる可能性があることを付記しておく。

今回は、「ケース2：局所投与剤の毒性評価」を取り上げ、当該パネルディスカッションでの議論を紹介する。

文 献

- 1) 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。
- 2) 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。
- 3) 井上貴雄。第1章核酸医薬品における開発の現状と安全性評価 第1節核酸医薬品の開発動向。先端治療技術の実用化と開発戦略(核酸医薬，免疫療法，遺伝子治療，細胞医薬品)。東京，(株)技術情報協会，2017，p.3-18。http://www.nihs.go.jp/mtgt/section2/201704-ISBN978-4-86104-650-6.pdf
- 4) ICH S6 対応研究班。SERIES 核酸医薬の非臨床安全性を考える(1) 連載の開始にあたって。医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス，2015，46(5)，p.286-289。
- 5) ICH S6 対応研究班。SERIES 核酸医薬の非臨床安全性を考える(2) 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。
- 6) ICH S6 対応研究班。SERIES 核酸医薬の非臨床安全性を考える(3) 核酸医薬品に由来する代謝物の評価。医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス，2015，46(8)，p.523-527。
- 7) ICH S6 対応研究班。SERIES 核酸医薬の非臨床安全性を考える(4) 核酸医薬品のオフターゲット作用の評価。医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス，2015，46(10)，p.681-686。
- 8) ICH S6 対応研究班。SERIES 核酸医薬の非臨床安全性を考える(5) 核酸医薬品のクラスエフェクトの評価。医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス，2015，46(12)，p.846-851。
- 9) ICH S6 対応研究班。SERIES 核酸医薬の非臨床安全性を考える(6) 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，2016，47(2)，p.101-104。
- 10) ICH S6 対応研究班。SERIES 核酸医薬の非臨床安全性を考える(7) 核酸医薬の遺伝毒性評価。医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス，2016，47(4)，p.250-253。
- 11) ICH S6 対応研究班。SERIES 核酸医薬の非臨床安全性を考える(8) 核酸医薬の生殖発生毒性試験。医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス，2016，47(8)，p.568-574。
- 12) ICH S6 対応研究班。SERIES 核酸医薬の非臨床安全性を考える(9) 試験デザインやその他の試験。医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス，2016，47(10)，p.724-729。
- 13) 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の改正について。医薬審第1834号，平成12年12月27日。
- 14) 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。