

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2回：局所投与剤の毒性評価

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

<2> Toxicity Evaluation of Oligonucleotide Therapeutics for Local Administration

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

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、第8回核酸医薬 RS シンポジウムにおいて、「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、核酸医薬品(以下、化合物)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回となる前稿では、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述べた「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」について紹介した¹⁾。引き続き、本稿では二つ目のケースとしてパネルディスカッション当日に議論された「ケース2：局所投与剤の毒性評価」について紹介する。

2. パネルディスカッション

ディスカッションを始めるにあたり、開発中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。

2.1 ケース2：局所投与剤の毒性評価

本ケースでは、既存のガイドラインで示された毒性試験では評価困難な化合物を取り上げ、非臨床安全性評価の適切な進め方について議論した。

本ケースで取り上げた化合物は、天然型核酸からなる siRNA の局所投与(髄腔内投与)剤であり、髄腔内で速やかに代謝されるため、臨床予定用量では未変化体の全身曝露がほとんど認められない(Table 1)。現在、ヒトへの初回投与(FIH: first in human)試験前に実施が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)及び一般毒性試験(FIH試験の試験期間をカバーできる1か月投与試験)を完了したところである。実施済みのこれらの非臨床安全性試験に加え、ICH M3 (R2) ガイドライン²⁾等で製造販売承認申請時

Table 1 ケース2 局所投与剤の毒性評価

開発化合物
<ul style="list-style-type: none"> ヒトと動物で共通の配列を標的とした天然型核酸で構成される siRNA. 髄腔内への反復投与. 投与後分解されるまでのわずかの間に作用を発現. 投与局所以外への未変化体の移行(全身曝露)はヒトではほとんどない. 薬効用量の15倍まで投与しても、未変化体の移行(全身曝露)は検出限界未満. 毒性試験での投与可能最大量では、投与後1時間で僅かに血漿中で検出. 代謝物/分解物は生体に存在する天然型核酸のみ.

全身曝露を念頭に置いた毒性/動態評価は不要と考える。
ミニマムの毒性評価パッケージは何か?

までに求められる安全性評価の項目を Fig. 1 に示した。

本化合物のスクリーニング時に *in silico* 解析で得られたオフターゲット候補遺伝子のうち、神経の機能維持に関わる「遺伝子 A」がヒト細胞を用いた *in vitro* マイクロアレイ解析により抽出され、ヒト神経細胞を用いた *in vitro* 試験(リアルタイム定量 PCR 解析)でも本化合物による発現低下が確認された。また、本化合物の標的配列が保存されているサルへの反復投与(週1回の間歇投与)による1か月投与試験でも、「遺伝子 A」の発現低下が確認されたが毒性所見は認められず、今後、サルを用いた9か月髄腔内投与試験で詳細に毒性学的な影響を評価したいと考えている。一方、ラットでは臨床投与経路である髄腔内への反復投与が技術的に困難であるため、代替投与経路として静脈内投与(週1回の間歇投与)を選択して1か月投与試験を実施したが、投与に起因する明らかな毒性変化は認められなかった。


ICH M3 (R2) ガイドライン²⁾等では、製造販売承認申請時までには数多くの毒性試験の実施が求められているが、それらの多くは化合物が全身曝露された際のリスクを念頭においたものと考えられる。このため、全身曝露がほとんど認められない本化合物については、これら全ての試験を実施する意義は乏しく、更に天然型核酸であることも考慮すると、全身曝露での広義のオフターゲット毒性にも特段の懸念はないと開発者は考えている。以上を踏まえ、本化合物の開発において、長期の反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及びがん原性試験を実施する必要性の有無について、個別にパネリスト及びフロアの参加者で議論した。

2.1.1 長期の反復投与毒性試験

2.1.1.1 開発者の考え

ICH M3 (R2) ガイドライン²⁾等では、げっ歯類及び非げっ歯類の動物種2種を用いた評価が求められている。

本化合物は、臨床用量では未変化体の全身曝露がほとん

FIHに進むための非臨床評価を終了したところであり、 は未実施。

				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あり
非臨床安全性評価 (GLP)	In vitro 遺伝毒性		1か月	・ 陰性
	安全性薬理		6か月	・ 中枢・呼吸・循環に懸念なし
	反復投与毒性	ラット (iv)	1か月	・ 毒性なし
			6か月	
		サル	1か月	・ 毒性なし
	9か月		<実施予定>	
	生殖発生毒性	ラット	胚・胎児毒性	
			その他	
	がん原性	ラット	Tgマウス	6か月
			2年	
臨床評価	Ph. I	2週	<実施予定>	
	Ph. II	6か月	<実施予定>	
	Ph. III	6か月	<実施予定>	

- ・ FIH前に評価が求められている遺伝毒性、安全性薬理及び反復投与毒性（ラット及びサルの1か月間試験）の各試験をGLP下で実施済み。
 - いずれの評価においても、特段の毒性所見はなし。
 - ラットを用いた反復投与毒性試験（1か月間）では、反復での髄腔内間歇投与が技術的に困難なため静脈内投与で評価。
- ・ スクリーニング時の*in vitro*マイクロアレイ解析で標的配列と同じシード配列を3'UTRに持つ遺伝子群を評価したところ、神経の機能維持に関わる遺伝子Aの発現低下を検出。以降、オフターゲット遺伝子として遺伝子Aに注目。
 - ヒト培養神経細胞の*in vitro*試験（リアルタイム定量PCR解析）でも遺伝子Aの発現低下を再現。
 - 遺伝子Aの配列が保存されたサルを用いた一般毒性試験（1か月間）でも、*in vivo*で遺伝子Aの発現低下が観察されたが、関連した毒性は認められなかった。

Fig.1 ケース2 実施済みの安全性評価と所見

ど認められず、仮に全身曝露があったとしても天然型核酸であることから、未変化体及び代謝物の全身曝露による広義のオフターゲット毒性が発現する懸念は考えにくい。また、技術的な問題からラットでの髄腔内への反復投与は困難であるため、ヒトへの安全性を評価する上で、ラットを用いた長期毒性評価の実施意義が乏しいと考えられる。

一方、サルは臨床投与経路での反復投与が可能であり、かつ本化合物の標的配列をゲノムに有することから、免疫学的な観点など多角的視点から精査することにより長期反復投与毒性を評価することが可能と考えている。そこで、長期の反復投与毒性の評価として、サルを用いた9か月髄腔内投与試験のみを実施し、ラットを用いた長期投与試験を省略したいと考えた (Fig. 2)。

2.1.1.2 ディスカッションの要約

- ・ 解剖学的・技術的な理由からげっ歯類を用いた髄腔内への反復投与が困難であることは理解できる。代替投与経路である静脈内投与での評価は、本化合物の髄腔内からの漏出を想定した全身曝露評価と捉えることもできるが、ラットの1か月静脈内投与試験においては高用量の全身曝露でも明確な毒性が認められていない。更に、臨床での髄腔内投与においても本化合物の全身曝露はほとんど認められないことから、体内動態が大きく異なると考えられるラットを用いた長期の静脈内投与毒性試験を実施しても、有用な情報が得られる可能性は低いだろう。
- ・ サルでは臨床投与経路である髄腔内への反復投与が可能であり、更に、オフターゲット遺伝子Aの配列も保存されているため、狭義のオフターゲット毒性も含めて中

枢神経系への影響も評価できることから、サルの9か月髄腔内投与試験により、ヒトでの長期安全性を評価する上で有用な情報が得られると考えられる。

- ・ 「オンターゲット毒性」、「狭義のオフターゲット毒性」及び「広義のオフターゲット毒性」の各観点から検討してみると¹⁾ (Fig. 3)、以下に述べるように、ラットの長期投与試験を省略し、サルの9か月髄腔内投与試験のみを実施することで良いと考えられる。
 - オンターゲット毒性：ラット及びサルの1か月投与試験のいずれでも毒性がみられないのであれば、ICH S6 (R1)³⁾で示された考え方により、ラットの長期投与試験の省略は可能と考えられる。「全身曝露がほとんど認められない」については、ヒトの短期投与試験 (Phase I等)で「血中の定量限界値が推定最小薬理作用量 (Minimum Anticipated Biological Effect Level : MABEL) 未満である」ことが示されれば、全身曝露による薬理作用が発現する可能性は考えにくく、オンターゲット毒性の非臨床安全性評価は必要ないとする。
 - 狭義のオフターゲット毒性：ヒトと試験動物種ではゲノム配列が大きく異なるため、通常、動物試験での評価は困難である。ただし、本化合物では*in silico*解析及び*in vitro*解析によりオフターゲット遺伝子Aが同定され、遺伝子Aの配列はサルでも保存されていることから、サルの9か月投与試験で遺伝子Aに対する狭義のオフターゲット毒性を評価可能と考えられる。一方、ラットでは遺伝子Aと本化合物との相補性がないため、ラットを用いた試験で狭義のオフターゲット毒

		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あり		
<i>In vitro</i> 遺伝毒性		・ 陰性		
安全性薬理		・ 中枢・呼吸・循環に懸念なし		
非臨床安全性	反復投与毒性	ラット (iv)	1か月	・ 毒性なし
			6か月	省略したい
	サル	1か月	・ 毒性なし	
		9か月	<実施予定>	
	生殖発生毒性 (GLP)	ラット	胚・胎児毒性	省略したい
			その他	省略したい
サル		胚・胎児毒性	省略したい	
がん原性	Tgマウス	6か月	省略したい	
	ラット	2年	省略したい	
臨床評価	Ph. I	2週	<実施予定>	
	Ph. II	6か月	<実施予定>	
	Ph. III	6か月	<実施予定>	

- 臨床投与経路は髄腔内への反復投与だが、技術的に困難なため、ラットでは静脈内投与で評価せざるを得ない。
- 臨床用量では開発化合物（未変化体）の全身への移行がほとんど認められない。
- 天然型核酸であることから、全身曝露でのオンターゲット毒性/オフターゲット毒性の特段の懸念は代謝物を含めてない。
- オフターゲット遺伝子Aの配列が保存されているサルで、狭義のオフターゲット毒性も併せて詳細に評価することが可能。

以上より、臨床と同じ投与経路、かつ標的配列と同じ配列を有する、**サル9か月試験のみで十分ではないか？**

Fig. 2 ケース 2 長期の反復投与毒性試験：開発者の考え

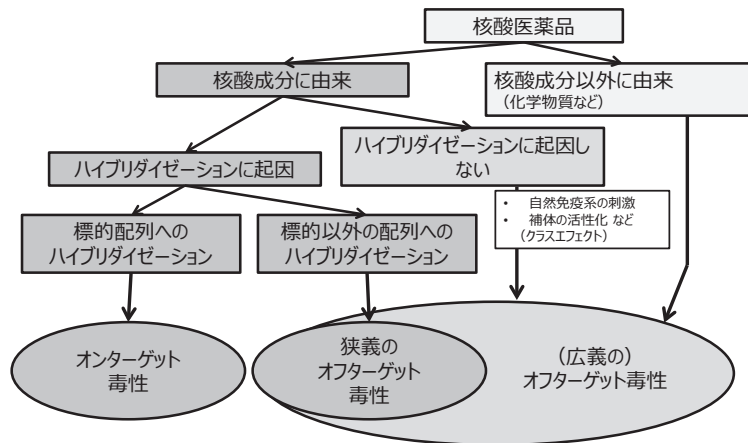


Fig. 3 核酸医薬品による毒性の分類

性を評価することはできない。

- 広義のオフターゲット毒性：化学修飾された非天然型の核酸であれば、仮に未変化体の全身曝露が無くても、代謝によって生ずる非天然型の人工核酸が全身曝露する可能性があるため、低分子化合物の場合と同様に動物種2種を用いた全身曝露のリスク評価が必要となる場合がある。しかし、本化合物は、代謝物を考えた場合でも天然型核酸から構成されるため、動物種2種を用いた非臨床安全性評価を実施する意義は低いと考えられる。

2.1.1.3 結論

本化合物は天然型核酸であり、かつ臨床投与経路での全身曝露がほとんど認められない。このためラットを用いたより長期間の毒性を静脈内投与で評価しても、有用な情報

を得られる可能性は極めて低い。一方、サルを用いた試験では、臨床投与経路を踏襲した髄腔内投与の試験が実施可能であり、臨床での体内動態を模した免疫毒学的なエンドポイントやオフターゲット遺伝子Aを介した影響などを含め、多角的視点から評価できる。以上より、本化合物の長期投与による一般毒性の評価については、サルの9か月髄腔内投与試験のみで良いと考える。

2.1.2 生殖発生毒性試験

2.1.2.1 開発者の考え

ICH S5 (R2) ガイドライン等では、「受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験」及び「出生前・出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験」については動物種1種で、投薬による意図せぬ胚・胎児へのリスクを考慮して「胚・胎児発生への影響に関する試験」については動物種2

種での評価が求められている（連載第1回の注6を参照；Vol. 49, No. 2, p.108）。

本化合物の生殖発生毒性試験について、実施可能な動物種はラット及びサルと考えられた。しかし、「一般毒性試験」項で述べたのと同じ理由から生殖発生に影響を及ぼす可能性は低く、ラットを用いた試験の実施意義は低いと考えている。そこで、「サルの9か月髄腔内反復投与試験」の結果を精査し、雌雄動物の生殖器系に特段の毒性が認められないのであれば、全ての生殖発生毒性試験を省略できると考えた（Fig. 4）。

2.1.2.2 ディスカッションの要約

- ・本化合物の受胎能に及ぼす影響については、サルのみが薬理作用を示すことや本化合物が天然型核酸であることを踏まえると、短期及び長期の反復投与毒性試験における病理組織学的検査で評価すれば、独立した受胎能試験の省略は可能と考える。
- ・髄腔内投与では全身曝露がほとんど認められないことから、化合物が母体を介して胎盤から胎児に直接影響を与える可能性は低いと考えられる。なお、胚・胎児への直接的な曝露リスクを考察する際には、胎盤通過性に関する知見が有用である。
- ・血管拡張作用を有する化成品の中には胚・胎児発生に対する毒性が認められた例があることなどから、母体への毒性や薬理作用による母体の生理機能変化により、胎児に二次的な影響を与える可能性は否定できない。そのため、一般毒性試験成績より、母体の中枢神経系への作用を介した二次的な影響の有無も十分に検討しておく必要がある。

- ・生殖発生毒性（特に、胚・胎児発生に関するリスク）は、臨床試験で安全性を評価することができず、投薬による意図せぬ胎児へのリスクが懸念されること、更に、サリドマイド薬禍のように、当該リスクに起因する倫理的なインパクトも計り知れないことから、慎重に評価すべきである。このような背景から、胚・胎児発生に関するリスクについては、例えば点眼薬のように全身への曝露が極めて低い場合でも、原則としてげっ歯類及び非げっ歯類の動物種2種を用いた評価が求められている。ただし、本化合物はヒトへの髄腔内投与された際の未変化体の全身曝露量がMABEL未満であれば、全身での薬理作用に起因するリスクが低いと考えられ、天然型核酸であるために代謝物による生殖発生毒性の懸念が少ないことが考えられる。
- ・本化合物が生殖発生に及ぼす影響を、「長期の反復投与毒性試験」項で示したのと同様に以下の観点から検討してみると、リスクの評価は必要であるが生殖発生毒性試験を省略できると考えられる。
 - オンターゲット毒性：本化合物の全身曝露量がMABEL未満と十分に低ければ薬理作用に起因するオンターゲット毒性が発現する可能性は低いと考えられる。更に、本化合物の一般毒性試験の成績、標的分子に関する既知のデータ（例えば、遺伝子改変動物、ヒトの遺伝性疾患、生物学的特性や作用機序等）より生殖発生毒性に関する懸念が示されていないのであれば、当該化合物のオンターゲット作用に起因する生殖発生毒性リスクは低いと考えられる。
 - 狭義のオフターゲット毒性：オフターゲット遺伝子A

				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あり
非臨床安全性	In vitro 遺伝毒性			・ 陰性
	安全性薬理			・ 中枢・呼吸・循環に懸念なし
	反復投与毒性	ラット (iv)	1か月	・ 毒性なし
			6か月	省略したい
	サル	1か月	・ 毒性なし	
		9か月	<実施予定>	
性評価 (GLP)	生殖発生毒性	ラット	胚・胎児毒性	省略したい
			その他	省略したい
	サル	胚・胎児毒性	省略したい	
がん原性	Tgマウス	6か月	省略したい	
	ラット	2年	省略したい	
臨床評価	Ph. I	2週	<実施予定>	
	Ph. II	6か月	<実施予定>	
	Ph. III	6か月	<実施予定>	

・ 反復投与毒性試験と同様の理由から、ラットの生殖発生毒性試験を省略できるのではないか？

・ 臨床用量では開発化合物（未変化体）の全身への移行がほとんど認められない。

・ 一般毒性試験でのサルの生殖器系や一般状態の評価より、母体毒性を介した二次的な影響がみられないと判断できるのであれば、サルの生殖発生毒性試験を省略できるのではないか？

Fig. 4 ケース2 生殖発生毒性試験：開発者の考え

を介した本化合物による生殖発生毒性については、既知の情報を精査することにより評価すべきと考えられる。

- 広義のオフターゲット毒性：「一般毒性試験」項でも述べた理由と同様に、本化合物が天然型核酸であること、及びヒトでの全身曝露が認められないことから、広義のオフターゲット作用に起因する生殖発生毒性リスクは低いと考えられる。

2.1.2.3 結論

生殖発生毒性については、臨床試験で評価することが困難であることなどから、特に動物を用いて慎重に考慮する必要がある。ただし、本化合物は天然型核酸であり、かつ臨床用量での全身曝露がほとんど確認されないため、本化合物が胎盤を通過して胎児に直接影響を与える可能性は極めて低く、臨床での用法・用量を考慮すると、本化合物による生殖発生毒性に及ぼす懸念は低いと考えられる。ただし、広義のオフターゲット作用による親動物の生殖器系への影響や母体の生理機能変化により胎児に二次的な影響を与える可能性を完全に否定することは困難であることから、本化合物によるサルを用いた9か月投与試験の成績などの情報を精査し、本化合物による生殖発生毒性の懸念がないかどうかを慎重に評価する必要がある。

2.1.3 がん原性試験

2.1.3.1 開発者の考え

ICH M3 (R2) ガイドライン等では、ラット及びマウスを用いた標準的ながん原性試験の必要性が記載されている²⁾。しかし、「一般毒性試験」及び「生殖発生毒性試験」項で述べたように、本ケースでは、げっ歯類を用いた臨床投与経

路での試験実施は困難であることから、その実施意義は乏しいと考えている。更に、本化合物は天然型核酸であり、臨床用量では全身曝露がほとんど認められないことも考慮すると、サルの9か月髄腔内投与試験においてがん原性を疑われる所見の有無よりがん原性を評価することとし、標準的ながん原性試験の省略を考えた (Fig. 5)。

2.1.3.2 ディスカッションの要約

- 本化合物は天然型核酸から構成される化合物のため、ヌクレアーゼで分解されても体内に存在する天然型核酸塩基と同じものしか生成されない。また、髄腔内投与では髄腔内及び中枢神経系に対する高い曝露が得られる一方で全身曝露がほとんど認められないため、ラットやマウスを用いた標準的ながん原性試験を実施しても、本化合物の臨床投与経路である髄腔内や中枢神経系への十分な曝露は期待できないことから、本化合物の臨床使用時(髄腔内投与)におけるがん原性リスクに関する有用な情報が得られる可能性は極めて低い。
- がん原性試験の必要性については、ICH S1A ガイドラインを踏まえて検討することになる。当ガイドラインでは「全身曝露がほとんどない場合には、がん原性試験は必要ではない⁴⁾」とされており、本ケースはこの条件にあてはまると考えられる。しかしながら、臨床での投与期間を踏まえると、がん原性の評価は必要と考えられることから、開発者が述べるように、臨床投与経路で評価できるサルを用いた9か月髄腔内投与試験を実施し、その病理検査結果等からがん原性リスクを考察することが必要である。
- 「長期の反復投与毒性試験」及び「生殖発生毒性試験」の

		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あり		
非臨床安全性評価 (P16)	In vitro 遺伝毒性		• 陰性	
	安全性薬理		• 中枢・呼吸・循環に懸念なし	
	反復投与毒性	ラット (iv)	1か月	• 毒性なし
			6か月	省略したい
		サル	1か月	• 毒性なし
			9か月	<実施予定>
	生殖発生毒性	ラット	胚・胎児毒性	省略したい
			その他	省略したい
		サル	胚・胎児毒性	省略したい
がん原性	Tg マウス	6か月	省略したい	
	ラット	2年	省略したい	
臨床評価	Ph. I	2週	<実施予定>	
	Ph. II	6か月	<実施予定>	
	Ph. III	6か月	<実施予定>	

- ラット・マウスでは静脈内投与で評価せざるを得ない。ただし、
- 臨床用量では開発化合物（未変化体）の全身曝露がヒトでほとんど認められない。
- 天然型核酸であることから、全身曝露でのオンターゲット毒性/オフターゲット毒性の特段の懸念はない。
- 反復投与毒性試験のサルで、がん原性を懸念する所見がないのであれば、**がん原性試験を省略できるのではないかと**？

Fig. 5 ケース2 がん原性試験：開発者の考え

各項で示したのと同様の観点から、以下のようにがん原性リスクの評価は必要であるが、がん原性試験は省略可能と考える。

- オンターゲット毒性：ICH S6 (R1)⁴⁾のがん原性評価の考え方を踏まえ、サルを用いた9か月髄腔内投与試験結果、標的分子に関する既知データ(例えば、遺伝子改変動物、ヒトの遺伝性疾患、生物学的特性や作用機序等)よりがん原性リスクを評価する必要がある。
- 狭義のオフターゲット毒性：本ケースでは、オフターゲット候補遺伝子として「遺伝子A」に注目して、上記「オンターゲット毒性」によるがん原性評価と同様のアプローチで評価する必要がある。
- 広義のオフターゲット毒性：本化合物は天然型核酸から構成される核酸医薬品であるため、がん原性のリスクは低いと考えられる。

2.1.3.3 結論

「長期の反復投与毒性試験」及び「生殖発生毒性試験」の項でも述べたように、本化合物は天然型核酸であり、かつ臨床用量での全身曝露がほとんど認められない。したがって、化成品で求められる標準的ながん原性試験の実施は不要である。しかしながら、ターゲット遺伝子のがん原性に関する背景情報、及びサルを用いた臨床投与経路による9か月髄腔内投与試験におけるがん原性が懸念される所見の有無より、当該化合物のがん原性リスクを評価することが適切であり、臨床投与経路とは異なる静脈内投与によるげっ歯類のがん原性試験を実施しても、その意義は低いと考える。

2.2 まとめ

ケース2のパネルディスカッションの結果をTable 2にまとめた。非臨床での安全性評価を考える上での本ケースでのポイントは、本化合物が天然型の核酸から構成されていること、更に、投与局所(髄腔内)以外への未変化体の全身曝露がほとんど認められない(定量限界以下)ことであった。しかし、化合物のプロファイルや開発状況が変われば、ディスカッションの焦点も変わってくる。例えば、天然型ではなく修飾型人工核酸である場合や、相当量の全身曝露が生じるなどの場合では、結論が異なることに留意する必要がある。

3. おわりに

核酸医薬品に限らず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進めることになる。このとき、ガイドラインで求められている評価は原則として

Table 2 ケース2 局所投与剤の毒性評価：結論

ポイント

- 本化合物は天然型の核酸から構成されており、未変化体の全身曝露がヒトでほとんど認められない
- 反復投与毒性試験
 - サル1種の9か月投与毒性試験で評価可能だろう。
- 生殖発生毒性試験
 - サルを用いた9か月投与毒性試験の成績などから生殖発生毒性に関する懸念を評価する必要はあるが、以上の条件であれば、独立した生殖発生毒性試験は省略できるだろう。
- がん原性試験
 - サルを用いた9か月投与毒性試験の成績などからがん原性の懸念を評価する必要はあるが、以上の条件であれば、独立したがん原性試験は省略できるだろう。

検討すべきであるが、記載されている項目は全身曝露される化合物を念頭においたものである場合が多い。このため、本パネルディスカッションで議論したように、全身への曝露がほとんど認められない局所投与剤等では、「ケースバイケース」の基本理念に沿って科学的根拠を基に化合物による影響を評価するが、試験は実施しないという場合も多々あると考えられる。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。

最終回である次稿では、「ケース3:既存情報の有効活用」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) 木下潔, 真木一茂, 荒戸照世, 太田哲也, 小野寺博志, 佐藤秀昭, 中澤隆弘, 平林容子, 笛木修, 三井田宏明, 吉田徳幸, 渡部一人, 小比賀聡, 井上 貴雄. 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. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2018, 49(2), p.105-111.
- 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) 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.
- 4) 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.