

## 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3回：既存情報の有効活用

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

Preclinical Safety Evaluation for Oligonucleotide Therapeutics :  
Virtual Case Studies

#### <3> Effective Reuse of Data Acquired in the Past

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

- <sup>\*1</sup> 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
- <sup>\*2</sup> 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
- <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 新霞ヶ関ビル (〒 100-0013)  
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), 3-3-2 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-0013, Japan
- <sup>\*4</sup> 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
- <sup>\*5</sup> 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
- <sup>\*6</sup> 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
- <sup>\*7</sup> 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
- <sup>\*8</sup> 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
- <sup>\*9</sup> 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
- <sup>\*10</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, Gotemba, Shizuoka 412-8513, Japan
- <sup>\*11</sup> 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。これまで、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」を第1回として前々稿<sup>1)</sup>で、「ケース2：局所投与剤の毒性評価」を第2回として前稿<sup>2)</sup>で紹介した。最終回となる本稿では三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3：既存情報の有効活用」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3：既存情報の有効活用

本ケースでは、先行化合物からバックアップ化合物に開発を変更する際に、先行化合物で得た情報をどこまで活用できるかについて、議論した (Fig.1, Fig.2)。

先行化合物は、標的をヒト mRNA とする 16mer の LNA (Locked Nucleic Acid : 2',4'-BNA と呼ばれる架橋型人工核酸) を含む Gapmer 型アンチセンスであり、試験動物の mRNA には作用しない。このため、先行化合物の非臨床安全性評価においては、物理化学的特性や試験動物での体内動態が類似し、かつ試験動物において十分な薬理作用 (*in vivo* 活性) を発現するサロゲートを別途合成し、当該サロゲート群を含めた評価を実施した。これら一連の非臨床安全性評価は全て終了し、また、臨床では Phase IIa 試験でヒトでの POC (proof of concept) を取得するまで開発が進んでいる。しかしながら、先行化合物と比較して、*in vivo* 活性が3倍強のバックアップ化合物が見出されたことから、同一用量でより高い薬効が期待できると考え、以降の臨床開発をバックアップ化合物に切り替えることになった。バックアップ化合物は、標的とする配列の位置がやや異なるが、配列長などの物理化学的特性に加えて体内動態も先行化合物とほぼ同様である。このバックアップ化合物は Phase I 試験を終了したところであり、開発を進めるにあたり、以降も多くの毒性試験の実施が求められる。上述したとおり、バックアップ化合物と先行化合物は物理化学的及び動態学的特性が極めて類似していることから、先行化合物で取得済みの非臨床安全性成績を活用し、バックアップ化合物を用いた非臨床安全性試験を軽減できないかと考えた。

既存のガイドラインで求められている長期の反復投与

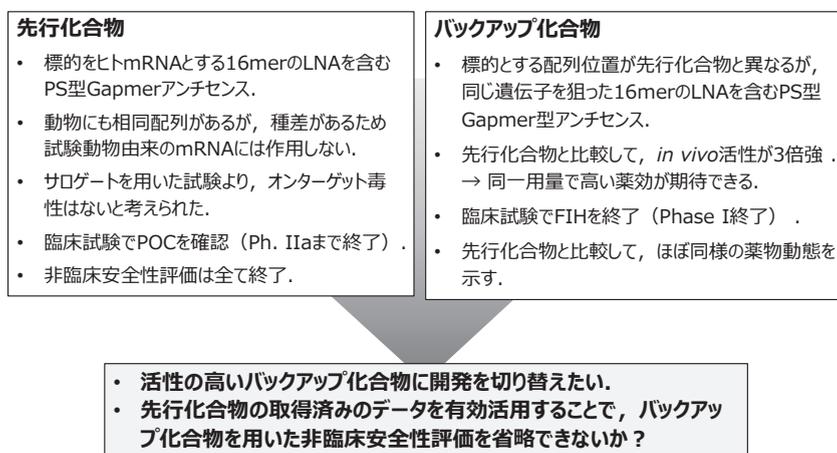


Fig.1 ケース3 既存情報の有効活用

			先行化合物	バックアップ化合物	
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	・ 狭義のオフターゲット毒性の懸念なし	
遺伝毒性			・ 陰性 ( <i>in vitro</i> + <i>in vivo</i> 遺伝毒性)	・ 陰性 ( <i>in vitro</i> 遺伝毒性)	
安全性薬理			・ 中枢・呼吸・循環に懸念なし	・ 中枢・呼吸・循環に懸念なし	
非臨床安全性評価 (GLP)	反復投与毒性	マウス	1か月	・ 開発化合物・サロゲート ・ 中用量から腎毒性：サロゲートも同様 ・ 安全域10倍、回復性あり	・ 先行化合物と同一用量ではほぼ同様な毒性発現、回復性あり
			6か月		
		サル	1か月	・ 開発化合物のみ ・ 高用量でのみ腎毒性 ・ 安全域20倍、回復性あり	・ 先行化合物と同一用量ではほぼ同様な毒性発現、回復性あり
			9か月		
	生殖発生毒性	マウス	胚・胎児毒性	・ 開発化合物・サロゲート ・ 胚・胎児毒性なし	
			その他	・ 開発化合物・サロゲート ・ 生殖発生毒性なし	
		ウサギ	胚・胎児毒性	・ 開発化合物のみ ・ 胚・胎児毒性なし	
	がん原性	Tgマウス	6か月	・ 開発化合物・サロゲート ・ がん原性なし	バックアップ化合物はFIHに進むための非臨床安全性評価を終了したところであり、 □ は未実施。
		ラット	2年	・ 開発化合物・サロゲート ・ がん原性なし	
	臨床評価	Ph. I	2週	・ 重篤な副作用無し	・ 重篤な副作用無し (先行化合物と類似)
Ph. II		6か月	・ 重篤な副作用無し		
Ph. III		6か月			

Fig.2 ケース3 実施済みの安全性評価

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

先行化合物ではマウス(1か月及び6か月)及びサル(1か月及び9か月)で反復投与毒性を評価済みであり、オンターゲット毒性のハザード評価のため、マウスの試験ではサロゲートを用いた試験も実施済みである。これらの試験では、化合物の構造に由来するクラスエフェクトと考えられる腎毒性が両動物種ともに認められ、マウスはより高い感受性を示した。また、先行化合物を用いた長期の反復投与毒性試験では、短期の試験と比較して新たな毒性は認められず、サロゲートを用いたマウスの試験でもオンターゲット毒性は認められていない。なお、6か月間のPhase IIa試験でも、先行化合物に重篤な副作用は報告されていない(Fig.3)。

更に、動物種2種(マウス及びサル)を用いた1か月試験について、バックアップ化合物と先行化合物の毒性プロファイルを同用量で比較したところ、クラスエフェクトとされる腎毒性が同様に認められた。また、Phase I試験でみられた副作用情報もバックアップ化合物と先行化合物で同様であった(Fig.3)。

以上より、バックアップ化合物の長期の反復投与毒性試験を実施しても、新たな毒性が出現する可能性は低いことが予想された。そこで、バックアップ化合物の製造販売承

認申請に向けては、長期の反復投与毒性試験を全て省略すること、もしくは、毒性に対して高い感受性を示すマウス1種(6か月)を用いた反復投与毒性試験だけでもよいのではないかと考えた(Fig.4)。なお、バックアップ化合物のオンターゲット作用による長期毒性は、先行化合物のサロゲートを用いた試験で評価済みと考えている。

#### 2.1.1.2 ディスカッションの要約

・ 通常の医薬品開発では、化学構造が異なれば新規化合物と考えられており、通常、化成品では動物種2種(げっ歯類と非げっ歯類)を用いた短期及び長期の反復投与毒性試験の実施が求められている。一方、バイオ医薬品ではICH S6(R1)に示されるように、短期の反復投与毒性試験において動物種2種が同様の毒性プロファイルを示し、長期の試験での毒性が予想可能であるならば、より長期の毒性試験は適切な動物種1種だけで十分とされている(バイオ医薬品の毒性はオンターゲット作用によるものがほとんどであるため)<sup>3)</sup>。今回のケースでは、既存情報(短期毒性試験成績、Phase I試験の結果、類薬を含めた構造相関など)から、塩基配列変更による長期毒性の予測を論理的に説明可能かどうか、試験要否の判断のポイントになる。

・ 先行化合物やバックアップ化合物に含まれる化学修飾を受けた核酸の毒性プロファイルに関する背景情報が重要である。すなわち、塩基配列や塩基長の違いにより一般毒性に大きな影響がみられず、かつ臨床で特段の有害事象が認められない等の情報が十分に蓄積しているのであ

			先行化合物	バックアップ化合物	
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	・ 狭義のオフターゲット毒性の懸念なし	
遺伝毒性			・ 陰性 ( <i>in vitro</i> + <i>in vivo</i> 遺伝毒性)	・ 陰性 ( <i>in vitro</i> 遺伝毒性)	
安全性薬理			・ 中枢・呼吸・循環に懸念なし	・ 中枢・呼吸・循環に懸念なし	
非臨床安全	反復投与毒性	マウス	1か月	<ul style="list-style-type: none"> <li>開発化合物・サロゲート</li> <li>中用量から腎毒性：サロゲートも同様</li> <li>安全域10倍、回復性あり</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>先行化合物と同一用量でほぼ同様な毒性発現、回復性あり</li> </ul>
			6か月		
		サル	1か月	<ul style="list-style-type: none"> <li>開発化合物のみ</li> <li>高用量でのみ腎毒性</li> <li>安全域20倍、回復性あり</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>先行化合物と同一用量でほぼ同様な毒性発現、回復性あり</li> </ul>
			9か月		
性評価 (GLP)	生殖発生毒性	マウス	胚・胎児毒性	<b>先行化合物</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>毒性の感受性が高いマウスを使用。</li> <li>サロゲートを使った試験からもオンターゲット毒性はないと判断。</li> <li>長期試験で新たに出現した毒性はなし：投与期間（短期又は長期）による毒性プロファイルは不変。</li> <li>ヒトで6か月間の試験でも重篤な副作用はみられなかった。</li> </ul>	<b>バックアップ化合物</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>2種（マウス、サル）の1か月試験での毒性プロファイルは、先行化合物と同様。</li> <li>さらに、ヒトでPh. Iでも重篤な副作用はなく、プロファイルも先行化合物と同様。</li> <li>同じ化学修飾の化合物でみられたものばかり（新たな毒性はなし）。</li> <li>さらに、発現した毒性・有害作用はいずれも、同じ化学修飾で既知。</li> </ul>
			その他		
	ウサギ	胚・胎児毒性			
		Tgマウス	6か月		
	がん原性	ラット	2年		
		Ph. I	2週		
臨床評価	Ph. II	6か月			
	Ph. III	6か月			

Fig.3 ケース3 反復投与毒性試験：所見

			先行化合物	バックアップ化合物	
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	・ 狭義のオフターゲット毒性の懸念なし	
遺伝毒性			・ 陰性 ( <i>in vitro</i> + <i>in vivo</i> 遺伝毒性)	・ 陰性 ( <i>in vitro</i> 遺伝毒性)	
安全性薬理			・ 中枢・呼吸・循環に懸念なし	・ 中枢・呼吸・循環に懸念なし	
非臨床安全	反復投与毒性	マウス	1か月	<ul style="list-style-type: none"> <li>開発化合物・サロゲート</li> <li>中用量から腎毒性：サロゲートも同様</li> <li>安全域10倍、回復性あり</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>先行化合物と同一用量でほぼ同様な毒性発現、回復性あり</li> </ul>
			6か月		
		サル	1か月	<ul style="list-style-type: none"> <li>開発化合物のみ</li> <li>高用量でのみ腎毒性</li> <li>安全域20倍、回復性あり</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>先行化合物と同一用量でほぼ同様な毒性発現、回復性あり</li> </ul>
			9か月		
性評価 (GLP)	生殖発生毒性	マウス	胚・胎児毒性	<ul style="list-style-type: none"> <li>開発化合物・サロゲート</li> <li>胚・胎児毒性なし</li> <li>開発化合物・サロゲート</li> <li>生殖発生毒性なし</li> </ul>	<p>バックアップ化合物を用いた長期の反復投与毒性試験を実施しても、新たな毒性が認められる可能性は低いと考えられる。</p> <p>そこで、バックアップ化合物の承認申請に向けては、</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>長期の反復投与毒性試験を全て省略してもよいのではないか？</li> <li>もしくは、毒性に対して高い感受性を示すマウス1種（6か月）を用いた反復投与毒性試験だけでもよいのではないか。</li> <li>オンターゲット毒性は先行化合物のサロゲートで評価済と考えてよいのではないか？</li> </ul>
			その他		
	ウサギ	胚・胎児毒性			
		Tgマウス	6か月		
	がん原性	ラット	2年		
		Ph. I	2週		
臨床評価	Ph. II	6か月			
	Ph. III	6か月			

Fig.4 ケース3 反復投与毒性試験：開発者の考え

れば、本ケースのように、動物種1種のみを用いた長期毒性評価で許容できるかもしれない。

- ・ ケース2<sup>2)</sup>と同様に、「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」<sup>1)</sup> (Fig. 5)に関する以下の観点から、バックアップ化合物を用いた動物種2種での反復投与毒性試験を省略することは困難と考える。
  - オンターゲット毒性：先行化合物評価時のサロゲート

群の成績から、バックアップ化合物のオンターゲット毒性を評価することは可能と考える。ただし、バックアップ化合物のヒトでの *in vivo* 活性が先行化合物の約3倍であることから、サロゲートの活性が十分に高いことが前提になる。

- 狭義のオフターゲット毒性：動物試験で狭義のオフターゲット毒性を網羅的に評価することはできない。Phase I 試験前に、*in silico* 解析及びヒト細胞を用い

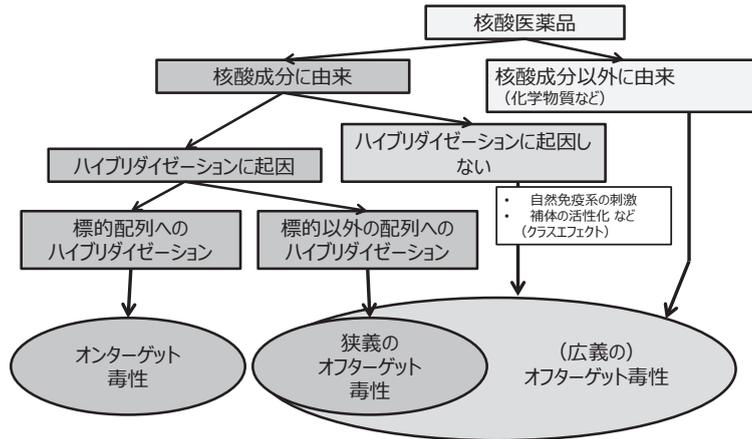


Fig.5 核酸医薬品による毒性の分類

た *in vitro* マイクロアレイ解析等を実施し、その情報を踏まえた臨床での適切なリスク軽減の方策を講じる必要があると考えられる。

- 広義のオフターゲット毒性：特定の塩基配列が有害事象（例：肝毒性、血小板減少）を引き起こすことが報告されており<sup>4,5)</sup>、塩基配列の違いにより化学構造が変化し、新たな毒性が生じる可能性も考えられる。更に化成品では、化学構造が同一でない場合には新有効成分含有医薬品として取り扱われることから、核酸医薬品に関する情報が十分に集積していない現状においては、塩基配列や塩基長が異なるバックアップ化合物は新たな化合物として、原則、新有効成分含有医薬品に求められるフルパッケージの安全性評価が必要になるだろう。

### 2.1.1.3 結論

化学修飾された核酸医薬品は、化成品と同様に非臨床安全性を評価する必要があり、バックアップ化合物の安全性評価は原則、動物種2種を用いて改めて実施すべきと考えられる。ただし、類似化合物群の毒性プロファイルを推測できる背景情報が十分に蓄積されてくれば、将来、感受性が高い動物種1種の試験だけで可能となることもあるだろう。

## 2.1.2 生殖発生毒性試験

### 2.1.2.1 開発者の考え

先行化合物を用いた全ての生殖発生毒性試験を終了しており、マウス及びウサギを用いた「胚・胎児発生への影響に関する試験」ではどちらの動物種ともに懸念すべき毒性はみられなかった。更に、マウスを用いた受胎能・初期胚発生並びに周産期の評価でも、先行化合物による影響は認められなかった。同じ化学修飾を施された核酸医薬品において生殖発生毒性はこれまで報告されておらず、また、

サロゲートを用いた評価において、オンターゲット作用に起因する生殖発生毒性の懸念はないと判断されている (Fig. 6)。

バックアップ化合物については、一般毒性試験の結果より感受性の高いマウスを用いて、「胚・胎児発生への影響に関する試験」を含む一連の生殖発生毒性試験を実施することとしている。更に、先行化合物を用いた動物種2種での「胚・胎児発生への影響に関する試験」では結果に差異は認められなかったことから、バックアップ化合物についても、動物種2種で異なる胚・胎児毒性が認められる可能性は低いと考え、2種目のウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験を省略したいと考えている。

### 2.1.2.2 ディスカッションの要約

- ・ケース2で述べたように<sup>2)</sup>、生殖発生毒性（特に、胚・胎児発生に関するリスク）は、慎重に評価すべきである。このため、同じ化学修飾を施された他の核酸医薬品において生殖発生毒性に影響が見られないケースがあったとしても、核酸医薬品に関する情報が十分に蓄積しているとはいえない現状においては、バックアップ化合物において動物種2種（本ケースではマウス及びウサギ）を用いた胚・胎児発生に関する試験を省略することは困難と考える。
- ・一般毒性試験でマウスが高い感受性を示したことを理由に、マウスのみで生殖発生毒性試験を実施すると判断しているが、一般毒性試験における感受性を基準に、生殖発生毒性試験に用いる動物種の適切性を判断することは適切ではない。
- ・HESI (Health and Environmental Sciences Institute) による最近の調査において、胚・胎児試験では、ラット及びウサギいずれか一方のみでリスクが検出されたケースも報告されていることから<sup>6,7)</sup>、どちらか一方の動物種の

			先行化合物	バックアップ化合物			
非臨床安全	スクリーニング時の評価	遺伝毒性	先行化合物について ・ 胚・胎児毒性はなかった（動物種2種で胚・胎児発生に及ぼす影響を評価） ・ 受胎能・初期胚発生及び周産期に影響はなかった（動物種1種） ・ 同じ修飾の他の化合物（社内外）では生殖発生毒性の報告はない。 ・ オンターゲット毒性はサロゲートで評価済み（懸念なしと判断）。				
		安全性薬理					
		反復投与毒性					
	生殖発生毒性評価 (GLP)	マウス			胚・胎児毒性	・ 開発化合物・サロゲート ・ 胚胎児毒性なし	<実施予定>
					その他	・ 開発化合物・サロゲート ・ 生殖発生毒性なし	<実施予定>
		ウサギ			胚・胎児毒性	・ 開発化合物のみ ・ 胚胎児毒性なし	省略したい
臨床評価	がん原性	Tgマウス	バックアップ化合物のウサギを用いた「胚・胎児発生への影響に関する試験」を実施しても、新たな毒性が認められる可能性は低いと考えられる。 そこで、バックアップ化合物の承認申請に向けては、 ・ <b>生殖発生毒性試験を、マウス1種だけで評価してもよいのではないか？</b> ・ <b>オンターゲット毒性は先行化合物のサロゲートで評価済と考えてよいのではないか？</b>				
		ラット					
	Ph. I						
	Ph. II						
	Ph. III						

Fig.6 ケース3 生殖発生毒性試験：所見及び開発者の考え

みで評価することは難しいと考える。

- ・ 同一の化学修飾を有する一連の類似化合物群の毒性プロファイルや胎盤通過性などの背景情報が蓄積されることにより、当該化学修飾を有する化合物については、将来、生殖発生毒性試験の内容を軽減できるかもしれない。

### 2.1.2.3 結論

バックアップ化合物の「胚・胎児発生への影響」については、ウサギでのみ発生毒性を検出する化合物も複数存在することから、現時点においてはマウス1種での評価では不十分である。

### 2.1.3 がん原性試験

#### 2.1.3.1 開発者の考え

ラット及びトランスジェニック (Tg) マウスを用いた評価より、先行化合物にがん原性は認められず、同じ化学修飾の核酸医薬品によるがん原性の報告もない。オンターゲット作用によるがん原性は先行化合物を評価する際にサロゲートで評価済みであり、懸念なしと判断された。そこで、バックアップ化合物を用いた長期反復投与毒性試験において、がん原性を示唆する変化がみられないのであれば、バックアップ化合物を用いたがん原性試験はいずれか1種のみを用いた評価でよいと考えている (Fig. 7)。

#### 2.1.3.2 ディスカッションの要約

- ・ オンターゲット作用によるがん原性リスクについては、既にサロゲートで評価済みであると考えられる。一方、オフターゲット毒性については、バックアップ化合物を用いた長期反復投与毒性試験でクラスエフェクトしかみ

られない場合、動物種2種を用いてがん原性リスクを検討する科学的根拠は少ないと考えるかもしれないが、核酸医薬品のがん原性に関する背景情報が十分に蓄積されていない現状を考慮すると、現時点ではがん原性試験を省略することは難しいであろう。

- ・ 一般毒性と異なり、がん原性はヒトでの評価が困難であるため、非臨床試験に依存する部分が多い。現在、ICH S1 専門家会合では、①主薬効薬理、副次的薬理、薬理標的の分布、②遺伝毒性、③反復投与毒性試験、④代謝プロファイル、⑤ホルモン攪乱作用、⑥免疫抑制等において懸念が示されないなどの一定条件を満たせば、ラットを用いた長期がん原性試験を省略し、発がん感受性の高い Tg マウス (rasH2 マウスなど) を用いたがん原性試験により、がん原性の評価可能かどうかを検討されている。同じ化学修飾を有する化合物群について、塩基配列や塩基長の違いによりがん原性に大きな影響を与えないというデータが十分に蓄積され、かつ ICH S1 専門家会合で検討されているがん原性試験を軽減できる条件について合意が得られるのであれば、将来、ラットを用いた長期がん原性試験を省略できる可能性はある。

#### 2.1.3.3 結論

核酸医薬品のがん原性に関する経験が十分に蓄積していないこともあり、現時点では、動物種2種を用いたがん原性試験を省略することは困難である。しかし、類似化合物群において、毒性プロファイルを推測できるような背景情報が十分に蓄積されれば、将来、がん原性試験を軽減で

			先行化合物	バックアップ化合物	
スクリーニング時の評価					
非臨床安全性評価 (DMP)	遺伝毒性		先行化合物について ・ (オフターゲット毒性による) がん原性はなかった (動物種2種で評価) . ・ 同じ修飾の他の化合物 (社内外) ではがん原性の報告はない (オフターゲット) . ・ オフターゲット毒性によるがん原性は先行化合物の評価時にサロゲートで評価済み (懸念なしと判断) .		
	安全性薬理				
	反復投与毒性	マウス			1か月
					6か月
	サル	1か月			
		9か月			
	生殖発生毒性	マウス	胚・胎児毒性	長期の反復投与毒性試験でがん原性を示唆する変化がみられないのであれば、がん原性はいずれか1種のみで評価してもよいと考える。 そこで、バックアップ化合物の承認申請に向けては、 ・ <b>トランスジェニックマウスを用いた6か月試験のみでよいのではないか。</b> ・ <b>オンターゲット毒性は先行化合物のサロゲートで評価済と考えてよいのではないか。</b>	
			その他		
		ウサギ	胚・胎児毒性		
がん原性	Tgマウス	6か月	・ 開発化合物・サロゲート ・ がん原性なし	<実施予定>	
	ラット	2年	・ 開発化合物・サロゲート ・ がん原性なし	省略したい	
臨床評価	Ph. I	2週	・ 重篤な副作用無し	・ 重篤な副作用無し (先行化合物と類似)	
	Ph. II	6か月	・ 重篤な副作用無し		
	Ph. III	6か月			

Fig.7 ケース3 がん原性試験：所見及び開発者の考え

きる可能性がある。なお、現在 ICH S1 専門家会合で検討されているがん原性試験省略のための条件についても、その経過を注視する必要がある。

## 2.2 まとめ

ケース3のパネルディスカッションの結果を Table 1 にまとめた。本ケースでのポイントは、背景情報の多寡であった。例えば、類似の化学構造 (化学修飾の種類、塩基長や塩基配列など) を有する一連の核酸医薬品について、毒性

プロファイルがクラスエフェクトとして十分に理解されているような化合物 (例えば、IONIS 社が開発する 2'-MOE Gapmer 型アンチセンス等) と、毒性プロファイルの理解が乏しい化合物とでは、結論が異なることに留意する必要がある。また、ICH S1 などの非臨床安全性に関するガイドライン改定の動向にも注目すべきである。

## 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、本パネルディスカッションで議論したように、科学的根拠の重み付けにより選択・軽減・統合などによる試験の簡略化を試み、動物福祉の観点からも核酸医薬品に有用な試験あるいは評価法を選択することが適切である場合も多々あると考えられる。しかしながら、現時点では、核酸医薬品開発の前例や知識・経験の蓄積が未だ十分とはいえないことから、非臨床安全性評価の省略や修正については、対象疾患における開発化合物適用のリスクベネフィットを含め慎重に考慮し、判断しかねる場合には医薬品医療機器総合機構での相談を活用して開発側・審査側ともに核酸医薬品に適切な議論を積極的に重ね、経験を共有していくことが望まれる。

なお、前々稿<sup>1)</sup>及び前稿<sup>2)</sup>も含め、本ディスカッションで用いた 1) オンターゲット毒性評価の省略、2) 局所投与

Table 1 ケース3 既存情報の有効活用：結論

ポイント
背景情報の多寡：類似の化学構造を有する化合物の毒性プロファイルの理解が十分に集積されているかどうか。
<ul style="list-style-type: none"> <li>反復投与毒性試験                             <ul style="list-style-type: none"> <li>現状での省略はできない。将来、一連の類似化合物群より毒性プロファイルを推測できるような背景情報が蓄積されてくれば、マウス1種による長期反復投与毒性を評価できる可能性はある。</li> </ul> </li> <li>生殖発生毒性試験                             <ul style="list-style-type: none"> <li>現時点では、ウサギを用いた胚・胎児試験の省略は難しい。</li> </ul> </li> <li>がん原性試験                             <ul style="list-style-type: none"> <li>現時点ではラットを用いたがん原性試験の省略は難しい。</li> <li>(現在、ICH S1にて検討中のがん原性試験省略のための条件を注視)</li> </ul> </li> <li>オンターゲット毒性                             <ul style="list-style-type: none"> <li>先行品のサロゲートで適切に評価されていれば省略は可能と考えられる。</li> </ul> </li> </ul>

剤の毒性評価, 3) 既存情報の有効活用の各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.

## 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, 笹木修, 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) 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, 笹木修, 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2回: 局所投与剤の毒性評価. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2018, 49(3), p.157-163.
- 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) Sheehan, JP.; Lan, HC. Phosphorothioate oligonucleotides inhibit the intrinsic tenase complex. *Blood*. 1998, 92(5), p.1617-1625.
- 5) 荒戸照世. 核酸医薬の新潮流: 核酸医薬をめぐる規制の動向. *Pharma. Tech. Japan*. 2013, 29(13), p.2637-2642.
- 6) Theunissen, PT.; Beken, S.; Beyer, BK.; Breslin, WJ.; Cappon, GD.; Chen, CL.; Chmielewski, G.; Schaepdrijver, L.; Enright, B.; Foreman, JE.; Harrouk, W.; Hew, K.; Hoberman, ; Julia Y. Hui ; Thomas B. Knudsen, ; Susan B. Laffan, ; Susan L. Makris, ; Matt Martin, AM.; McNerney, ME.; Siezen, CL.; Stanislaus, DJ.; Stewart, J.; Thompson, KE.; Tornesi, B.; Van der Laan, JW.; Weinbauer, GF.; Wood, S.; Piersma, AH. Comparison of rat and rabbit embryo-fetal developmental toxicity data for 379 pharmaceuticals: on the nature and severity of developmental effects. *Crit. Rev. Toxicol.* 2016, 46(10), p.900-910.
- 7) Theunissen, PT.; Beken, S.; Beyer, B.; Breslin, WJ.; Cappon, GD.; Chen, CL.; Chmielewski, G.; Schaepdrijver, L.; Enright, B.; Foreman, JE.; Harrouk, W.; Hew, K.; Hoberman, AM.; Hui, JY.; Knudsen, TB.; Laffan, SB.; Makris, SL.; Martin, M.; McNerney, ME.; Siezen, CL.; Stanislaus, DJ.; Stewart, J.; Thompson, KE.; Tornesi, B.; Van der Laan, JW.; Weinbauer, GF.; Wood, S.; Piersma, AH. Comparing rat and rabbit embryo-fetal developmental toxicity data for 379 pharmaceuticals: on systemic dose and developmental effects. *Crit. Rev. Toxicol.* 2017, 47(5), p.402-414.