

核酸医薬品の臨床試験のために必要な 非臨床安全性評価の実施時期

(The timing to conduct nonclinical safety evaluation to support clinical trials for oligonucleotide pharmaceuticals)

直田 みさき (独) 医薬品医療機器総合機構 審査専門員

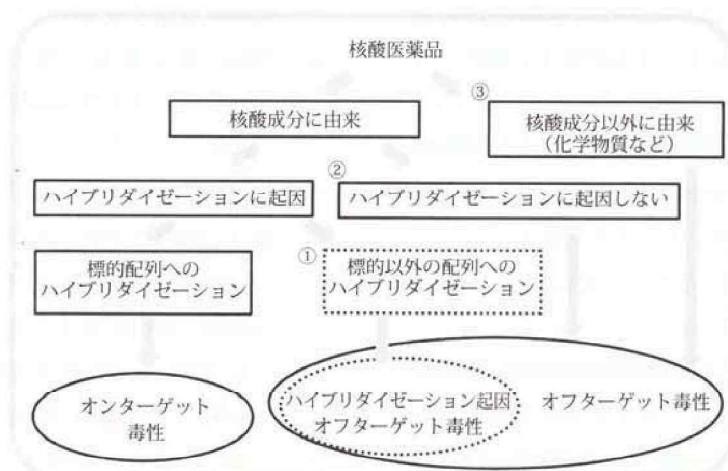
1 はじめに

核酸医薬品の安全性評価に関しては、「核酸医薬品の非臨床安全性評価に関するガイドライン」(令和2年3月30日付け薬生薬審発0330第1号)¹⁾において、その考え方が提示されたところです。本稿では、当該ガイドラインを踏まえ、核酸医薬品の毒性の評価戦略と臨床試験のために必要な各非臨床安全性評価の実施時期を中心に解説します。なお、以下は筆者個人の見解であり、医薬品医療機器総合機構の見解を示すものではありませんので、ご注意ください。

2 核酸医薬品の毒性の分類と評価戦略

核酸医薬品の非臨床安全性評価においては、各製品

の特性を十分に把握した上で、核酸医薬品特有の観点から評価戦略を検討する必要があります。すなわち、アプタマーやデコイ核酸などを除く mRNA を標的とする多くの核酸医薬品では、標的とする塩基配列にハイブリダイズすることにより薬理作用(以下、「オンターゲット作用」)を発現し、その延長で過剰な薬理作用による有害作用(以下、「オンターゲット毒性」)を惹起することが考えられます。また、オンターゲット作用による以外の有害作用(以下、「オフターゲット毒性」)としては、図1の①に示す標的以外の類似した塩基配列にハイブリダイズすることによる毒性(以下、「ハイブリダイゼーション起因オフターゲット毒性」)、図1の②に示すハイブリダイゼーションを介さずに核酸医薬品の構造及び物理的・化学的性質によって惹起される毒性(以下「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」)



医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, Vol.46, No.8, (2015) p.524 Fig.1 を一部改変

図1 核酸医薬品の毒性の分類

性)], 及び図 1 の③に示す核酸成分以外に由来するオフターゲット毒性が考えられます。

図 1 に分類した毒性のうち, オンターゲット毒性については, バイオテクノロジー応用医薬品(以下, 「バイオ医薬品」)の非臨床における安全性評価²⁾を参考に, 核酸医薬品に対して薬理作用を発現する動物種を用いた毒性試験において評価する必要があります。また, 図 1 の②に示す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及び図 1 の③に示す核酸成分以外に由来するオフターゲット毒性については, 化学合成医薬品と同様に, 医薬品毒性試験法ガイドライン^{3,4)}に準じて, 2種の動物を用いた毒性試験において評価する必要があります。もし, オンターゲット毒性を評価しうる適切な動物種が得られない場合には, いずれかの 1種の動物を用いてオンターゲット作用を示す相同核酸による安全性評価を検討すべきでしょう。

一方, 図 1 の①に示すハイブリダイゼーション起因オフターゲット毒性については, ヒトと動物ではゲノム配列が異なることから動物を用いた評価が困難であるため, ヒトのゲノム DNA や RNA 情報を用いた *in silico* 解析, あるいはヒト細胞を用いた *in vitro* 遺伝子発現解析などを用いて評価することが推奨されます。

3 臨床試験実施にあたって必要な非臨床安全性評価

一般的に, 医薬品の開発にあたっては, 安全性薬理, 反復投与毒性, 遺伝毒性, がん原性, 生殖発生毒性, 光安全性の評価が必要となります。mRNA を標的とする核酸医薬品では, 上記に加えて, ハイブリダイゼーション起因オフターゲット毒性の評価が必要です。以下に, 化学修飾された非天然型の核酸医薬品を想定した安全性評価の一般的な実施時期について示します。

3.1 非臨床安全性試験

安全性薬理, 一般毒性, 生殖発生毒性及びがん原性については, オンターゲット毒性, 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及び核酸成分以外に由来するオフターゲット毒性に起因して, 発現する可能

性があります。これらの非臨床安全性評価は, 2項「核酸医薬品の毒性の分類と評価戦略」で述べたように適切な動物種を用いた毒性試験によって評価可能です。また, 生体内物質である天然型核酸から構成される核酸医薬品の場合, 遺伝毒性や光毒性の懸念はありませんが, 非天然型の核酸医薬品では, 化学修飾に起因する遺伝毒性や光毒性が発現する可能性があります。そのため, 現時点では遺伝毒性や光毒性について *in vitro* 試験などによる評価が必要になります。

- 安全性薬理・・・ヒト初回投与試験の開始前には, 核酸医薬品が主要な生理的機能(中枢神経系, 心血管系, 呼吸器系)に及ぼす機能的な影響を評価する必要があります。
- 一般毒性・・・臨床試験の実施に推奨される反復投与毒性試験の期間(ICH M3(R2)⁵⁾)を参考に, 臨床試験の前に一般毒性試験を実施する必要があります。
- 遺伝毒性・・・ICH M3(R2)⁵⁾に準拠し, 単回投与の臨床試験の前に遺伝子突然変異に関する試験, 反復投与の臨床試験の前にはほ乳類の試験系を用いた染色体損傷検出のための試験を行うのが適切です。また, 標準的な組み合わせの遺伝毒性試験⁶⁾を第Ⅱ相試験の開始前に完了する必要があります。
- がん原性・・・製造販売承認申請時までに評価する必要があります。
- 生殖発生毒性・・・受胎能, 胚・胎児発生, 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の実施時期については, ICH M3(R2)⁵⁾, S5(R3)⁷⁾及びS6(R1)²⁾に定められています。ICH S6(R1)²⁾では, ヒト以外の霊長類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, 胚・胎児発生毒性試験あるいは胚・胎児発生毒性評価を含めた拡張型の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(ePPND試験)を製造販売承認申請時までに実施すればよいとされています。しかしながら, 非天然型の核酸医薬品については, 化学修飾に起因する

オフターゲット毒性の懸念があることから、ICH M3(R2)⁵⁾ に準じて、ヒト以外の霊長類のみが薬理学的に適切な動物種であったとしても、少なくとも妊娠可能な女性が組み込まれた大規模な臨床試験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。受胎能については、第Ⅲ相試験開始まで、また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については製造販売承認申請時までには評価する必要があります。

- 光安全性・・・化学修飾に起因した光安全性に特段の懸念がある場合には、ICH S10⁸⁾ を参考に光安全性を評価する必要があります。さらに、ICH M3(R2)⁵⁾ に準じて、光毒性に関する実験的評価 (*in vitro* 又は *in vivo* 試験) が適切であると考えられる場合には、大規模臨床試験 (第Ⅲ相試験) の開始前には実施する必要があります。

3.2 核酸医薬品に特有の安全性評価

ハイブリダイゼーション起因オフターゲット毒性の検討では、*in silico* 解析及び *in vitro* 解析 (マイクロアレイや q-PCR 法等) によりオフターゲット候補遺伝子を抽出し、当該遺伝子の機能、遺伝子発現パターン等を基に、ヒトでのリスクを評価します。このように核酸医薬品では、これらの毒性発現リスクをあらかじめ予測・評価し、リスクの高い配列の排除などを行うことで、ハイブリダイゼーション起因オフターゲット毒性を回避できる可能性があることから、このような検討は、核酸医薬品の配列設計時などの開発早期に実施することが推奨されます。

また、ヒト初回投与試験を実施する前には、生命機能の維持に重要な遺伝子に対するヒトでのリスク評価が重要になることから、少なくともこれらの遺伝子に対してハイブリダイゼーション起因オフターゲット作用による特段の懸念がないことを確認することは重要でしょう。このように、ヒト初回投与試験の開始前にハイブリダイゼーション起因オフターゲット毒性の評価を実施し、臨床試験の被験者、予測されるリスクやその軽減策等を踏

まえ、臨床試験の開始の可否を判断することが適切と考えられます。

4 まとめ

化学合成医薬品やバイオ医薬品と比較して、核酸医薬品の非臨床安全性評価では、ハイブリダイゼーション起因オフターゲット毒性の評価を実施することが特徴的ですが、それを除くと、核酸医薬品の非臨床安全性評価の実施時期は、通常、化学合成医薬品と同様と考えられます。一方、ICH M3(R2)⁵⁾ では、「開発中の医薬品が、現在治療法のない生命を脅かす疾病又は重篤な疾病・・・を適応とする場合、・・・特定の試験の、簡略化、延期、省略、又は追加もあり得る」とされています。したがって、核酸医薬品の非臨床安全性評価の実施時期についても、適応症等を踏まえてケースバイケースでの対応が必要となることから、例えば、進行がんを対象とした医薬品の開発における安全性評価の実施時期については、ICH S9⁹⁾ が参考になると考えられます。さらに、核酸医薬品の安全性評価 (特にハイブリダイゼーション起因オフターゲット毒性評価) についてはまだ十分な経験が得られているとはいえないことから、各安全性評価の実施時期や内容については、開発早期に規制当局と相談することが有用になると考えられます。

参考文献

- 1) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、「核酸医薬品の非臨床安全性評価に関するガイドライン」, (令和2年3月30日付け薬生薬審発 0330 第1号)
- 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, (平成24年3月23日付け薬食審査発 0323 第1号)
- 3) 厚生省薬務局新医薬品課長, 単回及び反復投与毒性試験ガイドラインの改正について, (平成5年8月10日付け薬新薬第88号)
- 4) 厚生省医薬安全局審査管理課長, 反復投与毒性試験に係るガイドラインの一部改正について, (平成11年4月5日医薬審第655号)
- 5) 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ド