

## 総括報告書：フォーラム 2012 「核酸医薬品開発の現状と展望」

2013年2月

フォーラム委員会

川合良成，永田清，内藤真策，永山績夫，松崎豊，水間俊，山田英之，吉村義信

実施：2012年11月22日（木）14:00-17:00 A会場（タワーホール船堀 5F 大ホール）

オーガナイザー：内田恵理子（国衛研），原島秀吉（北大薬），川合良成（第一三共）

### 内田恵理子（国立医薬品食品衛生研究所）：核酸医薬品開発の動向と課題

抗体医薬品に続く次世代医薬品として注目される核酸医薬品は，修飾核酸や新規 DDS の開発により有効性が向上しており，その実用化が期待されている。本講演では核酸医薬品の定義，分類を行い，それぞれの核酸医薬品に関して現在の開発状況が説明された。薬物動態との関連では，特にアンチセンス医薬品と siRNA 医薬品を取り上げ，1) 局所投与では有効性を発揮すること，2) 一本鎖のアンチセンスはキャリア無しで全身投与が可能であるが，二本鎖の siRNA はリポソーム等の送達キャリアが必要であること，3) 全身投与した核酸医薬品は肝臓，腎臓，脾臓，固形癌など特定の組織に集積すること，等が紹介された。

また，克服すべき課題として，1) 各臓器へのターゲティング技術の開発，2) 細胞外から細胞内への移行を促進する技術の開発が挙げられた。さらに，合成技術や複数回投与の観点から，核酸医薬品の適応が現状では非常に高価であることが議論され，希少疾患・難病を対象とする核酸医薬品開発にシフトしていく展望が発表された。質疑応答では，核酸医薬品の安全性や国の審査基準等について議論がなされた。

### 中澤隆弘（アンジェス MG）：核酸医薬品の開発経緯

次世代のバイオ医薬品として期待される核酸医薬品は，「薬」として投与して疾病を治療するものであり，従来の医薬品の研究開発および臨床使用スキームが利用できる点で有利である。本講演では核酸医薬品の開発事例として，臨床開発まで進んでいる NF・B デコイ核酸を取り上げて課題と戦略が紹介された。転写因子 NF・B を抑制する NF・B デコイ核酸は様々な炎症性疾患に対し有効性が期待できる。重症アトピー性皮膚炎の臨床試験での効果を示され，また PTA（経皮的血管形成術）後の血管再狭窄予防のため PTA バルーン外壁に NF・B デコイ核酸を塗布した医療機器が紹介された。核酸医薬の課題であるスクレアーゼに対する安定性と薬物輸送の課題に対してはある程度克服でき，製造コストの課題にも取り組んでいる。今後の技術革新により全身投与で有効な核酸医薬が可能となり，また投与量の低用量化が進めば製造コストも改善されると期待された。安全性評価パッケージについて，ICH あるいは FDA の考え方が議論された。

## 清水久夫（武田薬品工業）：核酸医薬品の薬物動態研究におけるバイオアナリシス

Si-RNA 医薬品での代謝物構造決定法及び生体試料中の薬物濃度分析法に関わる分析装置の性能及び機能特性を具体的に説明された。代謝物構造決定法については、ESI/MS では化学修飾されていても解析可能であり、MALDI/MS では、配列情報を掴むために適し、それぞれの装置での血清中試料濃度の検出限界は、 $1.5 \mu\text{g/mL}$  及び  $0.01 \mu\text{g/mL}$  である。定量法については、感度面から、定量的PCR (qPCR) 法>定量 hybridization (ELISA) 法>LC/MS/MS 法の順である。問題点として、qPCR 法はばらつきが大きく時間を要すること、ELISA 法ではプローブ合成の必要性や代謝物との交差反応性があること、LC/MS/MS 法では試料の前処理（抽出）が他の2法に比し複雑なことなどを挙げられた。申請を考慮した場合のガイドラインとして、ELISA 法では LBA（高分子分析法バリデーション）、LC/MS/MS 法では通常のクロマト分析でのバリデーションが適用されるが、qPCR 法については、適切なガイドラインは示されなかった。

## 原島秀吉（北大薬）：多機能性エンベロープ型ナノ構造体の創製とナノ医療への展開

多機能性エンベロープ型ナノ構造体(Multifunctional Envelope-type Nano Device: MEND)を開発し、その紹介がなされた。まず、ナノ粒子の細胞内送達として、細胞透過性ペプチドであるオクタアルギニンでナノ粒子を表面修飾することにより、マクロピノサイトーシス経路を誘起し、効率的に細胞質へ到達できる R8-MEND が紹介された。この R8-MEND は抗原を細胞質へ送達可能であり、モデル抗原として OVA を搭載した R8-MEND は、MHC class-I 選択的に抗原提示を行い、かつ、抗腫瘍効果を誘導できることが示された。また、膀胱がんワクチンとして用いられている BCG 生ワクチンについて、BCG の細胞骨格成分である BCG-CWS を搭載した R8-MEND を構築し、BCG 生菌と同程度の抗腫瘍効果を誘起すること、さらに、自然発症膀胱がんモデルラットにおいて顕著な抗腫瘍効果を示し、実用化が進んでいることが紹介された。加えて、薬物送達システムの究極的なゴールの一つである pDNA を核まで送達して治療を行う遺伝子治療への試みが示され、樹状細胞(DC)など免疫担当細胞への遺伝子導入には困難を極めたものの、DC へ siRNA/pDNA を効率的に送達することに成功し、核酸によるワクチンの可能性を見出した。静脈内投与型システムのために、無菌リポソームの連続製造法を開発し、予想以上に良い方法であることが紹介された。

質疑応答では、経口投与に関する質問が出たが、現在のところ、静脈内投与による方法に限られること。また、ターゲット以外に作用した場合(オフターゲットを含む)の問題をどのように考えるのかあるいはどのように対処するのかとの質問に対しては、少なくとも全身投与の場合、現在のデリバリー技術レベルでは、ターゲット臓器として肝臓あるいは小腸のみであり、他の臓器、特にバリアーがあるような脳では、核酸薬は移行しない。言い換えると、肝臓あるいは小腸以外の臓器への核酸薬の移行は現状では難しい、との回答があった。

## 荒戸照世（北大医）：核酸医薬品の規制の方向性について

核酸医薬品に特徴的な課題（化学修飾やデリバリーの必要性、インターフェロン応答、補体の活性化、血液凝固時間の延長、off-target 効果など）を踏まえ、品質管理、薬物動態試験、非臨床試験に用いる動物種や試験項目、安全性評価の留意点などについてご紹介された。規制面については、現時点では核酸医薬品に特化したガイドラインはなく、ケースバイケースで対応しており、品質に関しては、類縁物質の ICHQ3A 及び Q3B ガイドライ

ン並びに規格及び試験法の Q6A 及び Q6B ガイドラインでは、オリゴヌクレオチドを対象としていない。毒性分野では S6 ガイドラインでは対象となっているが、現状には即していない。PMDA での審査においても、核酸医薬品の専門分野はなく、申請された段階で薬効分野の専門家が評価しているが、内部では勉強会を開催するなど情報を収集し、それらの知識を集めて総合的に判断しているとのことである。

質疑応答では、PMDAにおける核酸薬の審査体制及びガイドラインの開発状況については、核酸薬に特化したチームはないが他の部署と情報を共有してやっていると回答された。さらに、革新的医薬品実用化促進事業の中でガイドライン作成については、現在、検討中であるとのこと。また、非臨床安全性試験に用いる動物の種差を（げっ歯類は感受性が高い）どう考えるかとの質問に対しては、核酸薬については、開発経験が少なく、どのような動物がヒトとの外挿性が高いか不明である。したがって、げっ歯類および非げっ歯類を用いて当面可能な限りの検討を行うべきであるとの見解を示された。

## 総合討論

全講演終了後直ちに全講演者、フォーラム委員長・副委員長が壇上に上がった。まず各講演に対する追加質疑の後、研究・開発における課題を整理した。核酸医薬品では難吸収性と速やかな代謝、安全性・有効性との関連が一般的問題である。本来核酸医薬はその特異性が売りのはずであるが、いわゆる on-target, off-target の両面で安全性の評価が必要である。その意味では中澤先生の講演にあったように、局所投与・局所作用を狙うのが現時点で現実的といえる。またその高価な開発コストを鑑みるに、疾患領域によっては、特に希少疾患を対象にした場合、薬価を勘案した開発戦略が必要になる。ターゲット組織の選択、naked か DDS かの選択、DDS を選択する場合にはその GMP 化には長い道のりと投資が必要になる。現時点では充分ではないものの開発事例は累積しつつあり、国立医薬品食品衛生研究所を中心としたガイドラインの策定が望まれる。