

既承認核酸医薬品の審査報告書を読み解く

演者 北海道大学病院 荒戸 照世
演者 日本製薬工業協会 木下 潔
演者 アンジェス（株） 中澤 隆弘
演者 第一三共（株） 三井田 宏明
パネリスト 医薬品医療機器総合機構 真木 一茂

核酸医薬品は「オンターゲット毒性」、「標的以外の配列にハイブリダイズすることによるオフターゲット毒性」あるいは「ハイブリダーゼーションに起因せず核酸分子特有の構造や物理化学的特性による毒性（クラスエフェクトなど）」を生じる可能性がある。このような特徴ゆえ、低分子医薬品やバイオ医薬品のための既存の非臨床試験ガイドラインをそのまま適用することは難しい。そこで産官学の様々なグループから、核酸医薬品の非臨床安全性評価に関する考え方が white paper、point-to-consider や recommendation などとして示されているが、意見が一致していない点もある。理由の一つとして、核酸医薬品には様々な作用メカニズムや物性のものがあり、製品の特性を踏まえ、ケース・バイ・ケースで試験がデザインされていることが挙げられる。従って、非臨床安全性試験に求められる要件は必ずしも同一とならず、一律のゴールドスタンダードを作るのが困難であるとも言える。

このような状況下では、既承認核酸医薬品の承認申請資料や審査報告書は、新たな核酸医薬品の非臨床安全性評価を行う上で、重要なヒントをもたらすものとする。即ち、上記の限界がある状況下での核酸医薬品製造販売承認のために、申請側の企業と日米欧の規制当局がどのような非臨床安全性試験データからどのような判断を行ったかが窺われるからである。

そこで、今回は「既承認核酸医薬品の審査報告書を読み解く」と題して、日米欧で既承認された核酸医薬品の公開されている審査報告書を基に、実施された非臨床安全性試験内容を整理し、規制当局がどのような判断をしたかを読み解くと共に、個々の製品ごとに判断されたと思われる点、共通して適用できる考え方や問題点・課題点等を取り上げ議論する。

講演では

1. 既存核酸医薬品の非臨床安全性試験内容を横並びで比較し、その中で問題点・課題点を提示する（荒戸）
2. ハイブリダイゼーション依存的オフターゲット毒性の評価について、既承認核酸医薬品での評価事例を説明する。またクラスエフェクトも含めて、「どこまで」検討が必要か、議論になると考えられるポイントを取り上げる（木下）

3. オンターゲット毒性やクラスエフェクトを評価する上での動物種の選択の考え方、サロゲート核酸が設計できない場合の対応、オンターゲット毒性の評価における既存情報利用の可能性等について解説する（中澤）
4. 各毒性試験のデザイン、最高投与量の設定、投与期間、安全性薬理試験（hERG 試験など）等の実施にあたっての考え方を、事例を踏まえつつ説明する（三井田）

その上で、パネルディスカッションにおいて、フロアからの質問・コメントを交えながら、

- ・ハイブリダイゼーション依存的オフターゲット毒性
- ・試験デザイン

に関する議論を深めると共に、

- ・サロゲート利用を巡る問題
- ・安全性薬理試験
- ・がん原性試験

等についても、議論を行いたい。