

## 第19回 核酸・遺伝子医薬レギュラトリーサイエンスシンポジウム

### 核酸医薬の規制整備における日本製薬工業協会の貢献

#### ～活動の軌跡～

【日時】 2024年7月17日(水) 13時45分～15時45分

【場所】 仙台国際センター

【主催】 日本核酸医薬学会レギュラトリーサイエンス部会

【共催】 日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会

- ・ 日本核酸医薬学会第9回年会「シンポジウム4 (レギュラトリーサイエンス)」にて開催。
- ・ 本シンポジウムを聴講するには、日本核酸医薬学会第9回年会への参加登録が必要です。  
<https://www.natsj.jp/2024/natsj9/registration>

#### 【プログラム】

座長： 井上 貴雄 (国立医薬品食品衛生研究所)

笛木 修 (医薬品医療機器総合機構)

「核酸医薬の規制整備における日本製薬工業協会の貢献」

井上 貴雄 (国立医薬品食品衛生研究所)

「核酸医薬品の非臨床安全性評価 | ICHでの議論に向けて(1)」

木下 潔 (日本製薬工業協会 基礎研究部会)

革新的医薬品・医療技術 課題対応チーム

/MSD株式会社)

「核酸医薬品の非臨床安全性評価 | ICHでの議論に向けて(2)」

太田 哲也 (日本製薬工業協会 基礎研究部会)

革新的医薬品・医療技術 課題対応チーム

/田辺三菱製薬株式会社)

「核酸医薬品の品質評価に関する規制整備」

小林 祐子 (日本製薬工業協会 核酸医薬品質評価タスクフォース)

/サノフィ株式会社)

「核酸医薬品の組織分布評価手法の分類と特徴」

小平 浩史 (日本製薬工業協会 核酸医薬動態評価タスクフォース)

/協和キリン株式会社)

「mRNA 品質評価タスクフォースの取り組み」

佐藤 智美 (日本製薬工業協会 mRNA品質評価タスクフォース)

/武田薬品工業株式会社)

# 核酸医薬の規制整備における日本製薬工業協会の貢献

井上 貴雄

国立医薬品食品衛生研究所

## 【背景】

近年、核酸医薬ならびに mRNA 医薬の臨床開発及び実用化が急速に進んでおり、遺伝子性疾患や難治性疾患等の治療、あるいは感染症等の予防において、高い有効性を示す新規モダリティとして注目を集めている。このような先端的技術に基づく医薬品を迅速に医療現場に届けるためには、有効性を高める技術開発とともに、品質・安全性・薬物動態等の評価の考え方やその判断基準の在り方を産官学で整理し、共有していくことが重要である。

## 【発表内容】

本邦では 2012 年以降、厚生労働省ならびに日本医療研究開発機構の研究事業における複数の研究班で、核酸医薬の品質・安全性・薬物動態等の評価に関する考慮事項が整理され、文書として発表されてきた。これらの文書には、日本製薬工業協会（製薬協）に設置された核酸医薬関連の製薬企業グループ（革新的医薬品・医療技術課題対応チーム、核酸医薬品質評価タスクフォース、核酸医薬動態評価タスクフォース）と共同で実施された調査研究等に基づく成果が数多く含まれており、製薬協の貢献は極めて大きい。また、2023 年 10 月には、mRNA 医薬品質評価タスクフォースが新たに発足し、活動を開始している。本講演では、以降の講演の前座として、核酸医薬の規制整備に資する活動の経緯と、製薬協の各グループの位置づけを整理する。

## 核酸医薬品の非臨床安全性評価 | ICH での議論に向けて (1)

木下 潔

日本製薬工業協会 基礎研究部会 革新的医薬品・医療技術 課題対応チーム  
MSD 株式会社

### 【背景】

本邦では 2020 年 3 月、核酸医薬品の非臨床安全性評価のアプローチを示した「核酸医薬品の非臨床安全性評価に関するガイドライン」(以下、安全性ガイドライン) が、世界に先駆け発出された。その後、核酸医薬品の非臨床安全性評価に関する国際調和の必要性が認められ、2024 年 6 月の福岡会議では、ICH ガイドライン策定に向けた非公式作業部会 (Informal Working Group) が設置される予定である。

### 【発表内容】

核酸医薬品の有効性や安全性を評価するための課題を抽出・整理し、効率的な研究開発環境を整えることは、開発企業にとって極めて重要である。製薬協課題対応チーム\*では、2007 年より核酸医薬品の非臨床安全性評価に取り組み、2008 年の日本トキシコロジー学会でのワークショップを皮切りに、核酸医薬品の特性に配慮した非臨床安全性評価が必要であると訴えてきた。

その後、ICH S6 研究班が核酸医薬品の非臨床安全性評価に取り組むこととなり、製薬協チームもその活動に参画した。この活動成果が「SERIES 核酸医薬の非臨床安全性を考える」として医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス誌で連載された。これを機に製薬協チームは核酸医薬 RS シンポジウムを始めとする様々な講演に参画し、その内容を投稿する等の活動も行った。議論を深め、同研究班により策定された非臨床安全性ガイドラインが発出されたのは 2020 年 3 月である。

現在に至る製薬協チームの活動は、医薬品医療機器総合機構、国立医薬品食品衛生研究所、AMED 核酸医薬 RS 関連研究班など諸種ステークホルダーと協働し、非臨床安全性評価の考え方を、既存／新規の手法にかかわらず現実的に実施可能な評価系にいかにか落とし込むかの作業であった。

本発表では、上述した製薬協の活動の流れについて紹介したい。

\*日本製薬工業協会基礎研究部会 革新的医薬品・医療技術 課題対応チーム

## 核酸医薬品の非臨床安全性評価 | ICH での議論に向けて (2)

太田 哲也

日本製薬工業協会 基礎研究部会 革新的医薬品・医療技術 課題対応チーム

田辺三菱製薬株式会社

### 【背景】

製薬協課題対応チーム\*はこれまで産官学連携のもとに核酸医薬品の非臨床安全性評価に関して業界に共通する各種課題について継続的に検討してきた。この検討には課題に対する考え方の整理から検討に必要なツールの準備に至る内容までが含まれており、今後 ICH ガイドラインで議論する際に有用な内容も多く含まれる。本発表では当該チームの比較的最近の連携活動について具体的な検討事例を挙げ、その背景や得られた成果物とその利活用、或いは検討事項の今後の展望など含めて紹介する。

### 【発表内容】

核酸医薬品ではハイブリダイゼーション依存的なオフターゲット毒性の評価のため、*in silico* 解析が必要とされるが、2018年の第9回核酸医薬レギュラトリーサイエンスシンポジウム「核酸医薬創出に資する DNA/RNA データベース整備の現状と課題」で問題提起したように、当時はヒト及び各動物種のデータベースが充実していなかった。そのため、製薬協チームでは核酸医薬品創出のために必要な要件を取り纏め、これを基に理化学研究所を中心とする研究班で有用なデータベースが構築され、高速塩基配列検索ソフトウェア GGGenome を搭載した製品が市販されるに至った。核酸医薬品の非臨床安全性評価については2020年3月に国内ガイドラインが発出されたが、実際の創薬現場では未解決の課題が数多く見出された。このため、種々の疑問に対する考え方を ICHS6 対応研究班と協力して整理して公開した。更に、*in silico* 解析によって抽出された遺伝子のリスク評価を効率的に行うため、AMED の「核酸医薬品のオフターゲット効果のリスク評価に資するヒト遺伝子機能の抽出と分類に関する調査」に参画し、2020年に公開された1695のリスク遺伝子のリスト化に貢献した。本発表では、ロックダウン型医薬品の創出も考慮した更なる調査研究とその展望についても併せて紹介したい。

\*日本製薬工業協会基礎研究部会 革新的医薬品・医療技術 課題対応チーム

## 核酸医薬品の品質評価に関する規制整備

小林 祐子

日本製薬工業協会 核酸医薬品質評価タスクフォース

サノフィ株式会社

### 【背景】

近年、核酸医薬の承認品目数は急激に伸長し、2015年まではわずか3品目であった日米欧の承認品目は2023年12月時点で19品目まで増加した。品質の観点においては、海外では核酸医薬品の不純物の管理方法に関するホワイトペーパーが2017年に公表され、国内においては2018年に薬生薬審発0927第3号「核酸医薬品の品質の担保と評価において考慮すべき事項について」（以下、考慮事項通知）が発出された。このような状況から、日本製薬工業協会核酸医薬品質評価タスクフォース（以下、核酸品質TF）では、公知情報に基づき核酸医薬品の品質評価に関する考え方及び規制について整理する活動を行っている。

### 【発表内容】

日本製薬工業協会では、2018年にAMED研究事業の活動に応じる形で核酸品質TFを結成し、産官学の連携の下、核酸医薬品開発における品質評価の課題について議論を重ねてきた。核酸品質TFではこれまで、AMED研究班と協力して、上記の不純物の管理方法に関するホワイトペーパーに基づき核酸医薬品に含まれる不純物の管理に対する考え方を整理するとともに、核酸医薬品の品質評価に関する考え方について仮想核酸医薬品をモデルとした議論を行ってきた。

また、平成30年9月27日付け薬生薬審発0927第3号「考慮事項通知」の発出を踏まえ、その内容について検討し、令和4年6月9日付け事務連絡「考慮事項通知に関する質疑応答集（Q&A）について」の発出に貢献してきた。

2021年以降の活動としては、第17回核酸医薬レギュラトリーサイエンスシンポジウム発表の「ホスホロアミダイト体の品質管理に関する議論」のほかに、既承認の核酸医薬品の日米欧の審査報告書に基づき、品質管理の内容を整理しようと試みている。医薬品の品質管理に関する情報の多くは機密情報であり、限られた公開情報での整理にはなるが、現在、各国の規制当局の考え方や各核酸医薬品がどのように品質管理されているかについてまとめを行っている。

本講演では2018年の核酸品質TF設立以降行われてきたこれらの活動を振り返るとともに、現在の活動について概説する。

## 核酸医薬品の組織分布評価手法の分類と特徴

小平 浩史

日本製薬工業協会 核酸医薬動態評価タスクフォース

協和キリン株式会社

### 【背景】

核酸医薬品は、標的組織の細胞内に到達して機能する必要があるため、薬物動態の特性の理解とその適切な評価が、有効性及び安全性の確保の観点から重要である。近年、核酸医薬の修飾技術や薬物送達技術の進展に伴い、新たな修飾核酸の導入やリガンドの付加、送達キャリアへの搭載などが試みられており、特定の組織への指向性を持つ核酸医薬品の研究開発が活発化している。今後、核酸医薬品の薬物動態に関わるデザインが多様化していく可能性を踏まえると、組織における核酸医薬品の分布をより正確に把握することが重要と考えられ、その評価手法を体系的に理解しておくことが望まれる。

### 【発表内容】

日本製薬工業協会の核酸医薬動態評価タスクフォースでは、アンチセンス医薬品及び、近年承認品目が増えつつある small interfering RNA (siRNA) 医薬品にも焦点を当て、非臨床の組織分布試験に用いられている評価手法について包括的に調査した。本調査では、既に承認されている核酸医薬品だけでなく、探索研究から臨床開発の段階にある開発品も対象に含め、それら核酸医薬品における日本、米国、欧州の承認申請資料及び関連論文から組織分布の評価手法を抽出するとともに、各手法の特徴を整理し体系的にとりまとめた。本講演では、アンチセンス医薬品及び siRNA 医薬品における組織分布の特性について概説した後、組織分布試験に用いられている評価手法の分類と特徴について紹介する。さらに、既承認薬で使用されている評価手法や組織分布の試験目的に応じた評価手法の選択・活用事例についても紹介したい。

## mRNA 品質評価タスクフォースの取り組み

佐藤 智美

日本製薬工業協会 mRNA 品質評価タスクフォース  
武田薬品工業株式会社

### 【背景】

新型コロナウイルス感染症の出現から1年も経たないうちに、mRNA ベースの技術に基づく全く新しいクラスのワクチンが承認された。これに端を発する mRNA 創薬の急速な進展を受け、国立医薬品食品衛生研究所の提案により、mRNA 医薬の品質に関する課題を議論する製薬企業グループとして、「mRNA 品質評価タスクフォース (mRNA 品質 TF)」が2023年10月に日本製薬工業協会（製薬協）に設立された。製薬協では、mRNA 品質 TF とは別に、「脂質ナノ粒子プロジェクト」が2023年11月に発足しており、mRNA 医薬に関する種々の課題に対して、製薬企業が連携しながら解決を試みる動きが始まっている。

### 【発表内容】

mRNA ベースの医療技術は、承認が進んでいる感染症ワクチンを超えて、がん治療ワクチンや遺伝子治療、さらには心血管疾患や自己免疫疾患の治療に至るまで、あらゆる分野で大きな進歩をもたらす可能性を秘めている。mRNA 医薬の品質評価の考え方については、国際的に複数の関連文書が発表されているが、新規性の高い mRNA 医薬の規制整備はまだ初期段階にあり、製品開発に有用な、より具体的な考え方の提示が望まれる。

本講演では、規制の視点を交えながら mRNA 医薬の開発動向を概説するとともに、mRNA 医薬の現状を受けて組織された mRNA 品質 TF の取り組みを紹介する。mRNA 品質 TF は AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業「mRNA を用いた医療モダリティの品質評価及び管理に関する研究」班と連携し、mRNA 医薬の品質評価・管理に関する調査研究や論点整理等を開始している。産官学を交えた取り組みにより、mRNA 医薬の規制関連文書や文書間のギャップを把握・共有するとともに、品質評価・管理の標準化(共通理解)を図る。講演では、mRNA の重要な送達手法の1つである脂質ナノ粒子 (LNP) について議論する、「脂質ナノ粒子プロジェクト」における取り組みにも簡単に触れたい。