

【別添様式】

革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業
最終報告書（平成24年度～28年度）

研究機関名：大阪大学大学院薬学研究科

| | |
|---|---------------------|
| 研究事業名 | 核酸医薬の臨床有効性、安全性の評価方法 |
| 分類 | 医薬品主体・医療機器主体・再生医療主体 |
| <p>1. 研究の概要</p> <p>核酸医薬は先端医薬であるため、実用化に向けた品質、安全性或は有効性に関する評価方法が確立されておらず、またヒトへの応用に向けた基準の整備も十分ではない。本事業では、抗 PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) アンチセンスの実用化に向けた研究開発を例として、核酸医薬の品質担保や非臨床試験に係るガイドライン作成の基盤となる安全性及び有効性の評価方法の確立を図るべく、核酸医薬のレギュラトリーサイエンスに関する調査・研究を、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）、国立医薬品食品衛生研究所（NIHS）及び国立循環器病研究センター研究所（国循）等と共に人材交流を行いながら実施した。</p> <p>なお、本事業の全体計画について、3年目の終了時点において当初計画の見直しを実施し、高コレステロール血症に対する新しい治療薬としての抗 PCSK9 アンチセンスに係る研究開発は、国循が実施する厚生労働科研医療技術実用化総合研究事業に引き継ぎをおこなった。しかしながら、当初臨床研究の実施を予定していた候補の抗 PCSK9 アンチセンスに、非臨床試験実施中、有効性に問題が生じたため、計画していた臨床研究は延期（本事業期間での実施は断念）することとした。また、ガイダンス等作成の基礎となる調査研究についても、完成させるとしていた期間を延長し、本事業の最終年とすることに目標を変更して実施した。</p> <p>以上の本事業を遂行し、平成26年度には中間取り纏めである「核酸医薬の開発における留意点と課題について（中間報告）」を作成し、それを基に最終年度には「核酸医薬開発のための品質の担保と評価及び安全性評価における考慮事項」を作成した。</p> | |
| <p>2. 研究の概要及び成果について</p> <p>(1) ガイドライン等の策定に必要な試験・研究</p> <p>当初の計画では、事業開始3年目までに非臨床試験を終了、4年目からマイクロドーズ試験を含む臨床研究を開始するとしていた。しかし、開発の候補に選択した抗 PCSK9 アンチセンスをカニクイザルに投与したところ、有効性を確認することができず、候補のアンチセンスを再度選び直さなければならなくなった。このことにより、抗 PCSK9 アンチセンスの臨床研究を本事業の期間内に実施することは不可能となった。</p> <p>また、本事業の3年目には、非臨床試験を含む臨床開発に関わる内容を国循が実施する厚生労働科研医療技術実用化総合研究事業に引き継ぎ、別事業として実施することと</p> | |

した。

これらのことから、本事業3年目に計画の見直しをおこない、抗PCSK9アンチセンスの実用化に向けた研究開発に係る内容は本事業からは除外したが、国循が事業を遂行する中で行われる研究、非臨床試験及びPMDA薬事戦略相談について、密に連携をとりながら、そこから得られた知見等をガイダンス等作成の基盤に関する調査研究に生かすこととした。

(平成24年度)

・培養細胞を用いて標的とするmRNAに対する転写抑制効果を指標として、抗PCSK9アンチセンスの塩基配列の最適化を目的としたスクリーニングを実施した。次いで *in vitro* 並びに *in vivo* において、本遺伝子を標的とした際の有効性及び安全性を確認した。また、ELISA法による組織内の抗PCSK9アンチセンス濃度の測定法を開発するとともに、本法を利用して血中及び肝臓中のアンチセンス濃度を測定した。

・NIHSにおいて、mRNAを標的とする核酸医薬について、影響し得るmRNAの数の理論的(確率論的)計算、及びsiRNAにおけるオフターゲット効果についての調査研究を実施した。また実験では、*in vitro* 及び *in vivo* におけるアンチセンスによるオフターゲット効果の予測を行うための試験系の構築に着手した。

(平成25年度)

・PCSK9遺伝子を標的とした人工核酸を有するアンチセンスの臨床開発候補化合物の合成・製造を目的として、原料となる架橋型人工核酸AmNAの合成経路の検討、修飾置換基の検討を行った。さらには、コンジュゲート型アンチセンスによる戦略の検討や立体異性体の生成比に及ぼす影響の検討も実施した。また、薬効・安全性評価の面では、トランスジェニック動物を用いた試験系を確立するために、ヒトPCSK9を肝臓特異的に発現するマウスの作成と試験系の構築を目標として研究を実施した。

(平成26年度)

・臨床開発候補化合物の合成・製造を目的として、原料となるAmNAの大量合成、抗PCSK9アンチセンスの製造検討及び大量合成の検討を行った。また、非臨床安全性試験については試験実施戦略の作成、及びカニクイザルを用いた薬効確認試験、並びにPMDA薬事戦略相談(事前相談2回、対面助言1回)を実施した。なお、これらアンチセンスの製造、並びに薬効及び安全性試験は、関連事業である大阪大学橋渡し研究支援推進プログラムや厚生労働科研医療技術実用化総合研究事業によって実施した。

(平成27年度)

・高コレステロール血症に対する新しい治療薬の開発を目指して、架橋型人工核酸を有

する抗 PCSK9 アンチセンスの臨床応用に向けた研究及び PMDA 薬事戦略相談（事前相談 1 回）を、本事業の関連事業と位置づけ、国循等と共同で実施した。なお、これらアンチセンスの製造、薬効及び安全性試験は、厚生労働科研医療技術実用化総合研究事業において実施した。

NIHS で実施したアンチセンスのオフターゲット効果の評価法検討では、Gapmer 型アンチセンスとどの程度の相補性を有する mRNA が影響を受けるかを検証すると共に、臨床用量を想定した検討も必要であると考えられた。

（平成 28 年度）

・高コレステロール血症に対する新しい治療薬の開発を目指して、架橋型人工核酸 LNA を有する抗 PCSK9 アンチセンスの臨床応用に向けた研究を、本事業の関連事業と位置づけ、国循で厚生労働科研医療技術実用化総合研究事業において実施した。具体的には、アンチセンスの製造及び品質の評価・管理に関する検討、薬効確認及び安全性試験、並びに PMDA 薬事戦略相談（対面助言 1 回）などを実施した。

（今後の展開予定）

・高コレステロール血症に対する新しい治療薬の開発を目指した架橋型人工核酸 LNA を有する抗 PCSK9 アンチセンスの臨床応用に向けた研究は、適切な課題の競争的資金が獲得でき次第国循において引き続き実施していく予定である。

（2）ガイドライン等の策定

当初の計画では、3 年目にガイダンスの作成を目標としていたが、作業をしていく中で、作成方針の度重なる変更等により、目標を達成することが不可能と判断し、3 年目の途中で、それまでに抽出されてきた核酸医薬の実用化に向けた開発を行う上での課題や留意点をまとめることに止め、3 年目終了時点で目標の見直しをすることとした。その結果、本事業の 5 年目の終了時にガイダンス等作成の基礎となるものを作成することを目標に掲げ[4 年目に「考慮事項 (point to consider)」としてまとめることに決定]、調査研究を継続することとした。従って、当初計画との対比では予定通りに進行していないが、修正後の計画に従って進捗した。

なお、本調査研究に関しては、上述した通り、3 年目以降は国循との連携を密にすることで、国循が開発研究を行っていく中で実施した PMDA 薬事戦略相談の内容についても生かすことが出来たと考えている。

（平成 24 年度）

・核酸医薬が人工的に化学合成される分子であることに焦点をあて、核酸医薬と低分子の合成医薬品（化成品）との対比や化成品に適用されるガイドライン等に準じて承認申

請に必要な試験を実施した場合に生じる課題や留意点等について、PMDA や NIHS と協議を行った。

全体的な特徴からは核酸医薬には種々のタイプがあり画一的には考えられないこと、品質担保に関しては不純物や類縁物質が煩雑であること、物理学的分析法のみでは限界があること、非臨床評価においてはヒトへの特異性が高いことなどが課題として抽出された。

(平成 25 年度)

・核酸医薬の原薬や製剤の品質担保や非臨床安全性評価に関して、前年度抽出した核酸医薬に特徴的な課題や留意点が影響を及ぼす項目の整理とそれらの対処法について、PMDA, NIHS 等と共同で協議し、核酸医薬のガイドライン作成の基盤となるコンセプトを二次案としてまとめた。

なお、品質担保に関する調査研究では、製造上の特徴として精製の機会が限定されること、また、合成法及び構造上の特徴から不純物としての類縁体が複雑になり個々の分析が非常に困難であることなどについて検討した。また、非臨床安全性試験に関する調査研究では、核酸医薬で懸念された遺伝毒性や次世代の発生に係る内容などについて検討を行った。

(平成 26 年度)

・前年度までに抽出してきた核酸医薬に特徴的な課題や留意点が影響を及ぼす項目の整理や内容の再検討を PMDA 及び NIHS とともに実施しつつ、核酸医薬レギュラトリーサイエンス勉強会において産官のからの意見を徵募することで、品質及び非臨床安全性評価に係る課題点及び留意点をとりまとめて「核酸医薬の開発における留意点と課題について（中間報告）」を作成した。

臨床試験における核酸医薬開発に特有の留意点や課題についての調査研究では、その潜在的可能性として、スプライシングへの影響や健常成人への投与において課題があるだろうと想定された。

(平成 27 年度)

・品質の評価と担保及び非臨床安全性評価に係る調査研究では、前年度に作成した中間報告に基づき、NIHS での研究、PMDA との連携、さらには関連事業を実施していく中で得られた経験を踏まえて、ガイドライン策定の際の基盤とするべく「核酸医薬の品質の担保と評価における考慮事項」及び「核酸医薬の非臨床安全性評価における考慮事項」の第一次草案を作成した。これと同時並行して、核酸医薬の開発に携わる機関に対して、訪問、或は学会・シンポジウム等種々行い、中間報告に対しての意見徴収も実施した。

臨床試験に関する内容では、スプライシングへの影響や健常成人への投与の可能性に

において課題が潜在すると考えられたが、対象疾患にもよるものではないかと考えられ、特筆すべき核酸医薬に特有な懸念事項は見当たらなかった。

(平成 28 年度)

・品質の評価と担保及び非臨床安全性評価に係る調査研究では、前年度に作成した「核酸医薬の品質の担保と評価における考慮事項」及び「核酸医薬の非臨床安全性評価における考慮事項」の第一次草案の内容、並びに中間報告に対する核酸医薬の開発に携わる機関からのコメントに関して、PMDA と意見交換を行った。また、NIHS、PMDA との連携、関連事業を実施していく中で得られた経験を踏まえて第二次草案を経て、考慮事項を作成した。

臨床試験に関する内容では、腎障害や血小板減少症等の有害事象による臨床試験の中止例は報告されているものの、核酸医薬にのみ認められる特有の課題ではなく、特筆すべき核酸医薬に特有な懸念事項はなかった。

以上の「核酸医薬の開発における留意点と課題について（中間報告）」及び「核酸医薬開発のための品質の担保と評価及び安全性評価における考慮事項」、並びに、臨床試験に関する調査研究から抽出された課題や留意点、考慮事項作成中に懸念された課題や留意点を一纏めにして、本事業の成果物としての「核酸医薬の臨床有効性、安全性の評価方法 報告書」を PMDA との連携のもとに作成し、当該報告書を PMDA の本事業に関するウェブサイトに掲載する成果公表資料とする（添付資料 1）。

(今後の展開予定)

・医薬品規制調和国際会議（ICH）の動向を見据えつつ、ガイダンス作成に向けた別組織や関連学会等に引き継ぐことも含め模索中であり、非臨床安全性評価に関する内容については、今後「S6：バイオ／核酸医薬品の安全性に関する研究」研究班（ICH S6 対応研究班）にて検討される予定である。

3. 研究の組織体制及び人材交流実績等について

(1) 組織体制

(平成 24 年度)

- ・国循：抗 PCSK9 アンチセンスの安全性と有効性に関する研究の推進
- ・NIHS：核酸医薬のオフターゲット効果に関する安全性評価と研究
- ・PMDA：ガイドライン等の策定基盤に関する調査研究
- ・核酸合成受託会社：核酸医薬の GMP における原薬製造に関する検討

(平成 25 年度)

- ・国循：抗 PCSK9 アンチセンスの安全性と有効性に関する研究の推進

- ・ NIHS : 核酸医薬のオフターゲット効果と非臨床安全性評価に関する調査・研究
- ・ PMDA : ガイドライン等作成に向けた基盤構築に関する調査研究
- ・ 核酸合成受託会社及び製薬企業 : 核酸医薬の原薬製造及び非臨床安全性評価に関する検討

(平成 26 年度)

- ・ 国循 : 抗 PCSK9 アンチセンスの安全性と有効性に関する研究の推進
- ・ NIHS : 核酸医薬のオフターゲット効果と非臨床安全性評価に関する調査・研究
- ・ PMDA : ガイドライン等作成に向けた基盤構築に関する調査研究
- ・ 核酸合成受託会社及び製薬企業 : 核酸医薬の原薬製造及び非臨床安全性評価に関する検討

(平成 27 年度)

- ・ 国循 : 抗 PCSK9 アンチセンスの安全性と有効性に関する研究の推進 (関連事業)
- ・ NIHS : 核酸医薬のオフターゲット効果と非臨床安全性評価に関する調査・研究
- ・ PMDA : ガイドライン等作成に向けた基盤構築に関する調査研究
- ・ 核酸合成受託会社 : 核酸医薬の原薬製造に関する検討

(平成 28 年度)

- ・ 国循 : 抗 PCSK9 アンチセンスの安全性と有効性に関する研究の推進 (関連事業)
- ・ NIHS : 核酸医薬のオフターゲット効果と非臨床安全性評価に関する調査・研究
- ・ PMDA : ガイドライン等作成に向けた基盤構築に関する調査研究
- ・ 核酸合成受託会社 : 核酸医薬の原薬製造に関する検討

(2) 人材交流の状況・効果

本事業の期間中, PMDA, NIHS 及び国循と継続的な人的交流を通して, 薬事審査やレギュラトリーサイエンス及び臨床といったさまざまな面から創薬に関する知識を有する人材を育成することを目標としてきた。

PMDA との人材交流について, 開始から 3 年目までは, 長期 (2.5 年間) の 1 名に加え短期 (3 ヶ月間) 1 名を派遣した。4 年目以降は, 長期の 1 名の交代として 2 年間の予定で 1 名を派遣する計画であったが, 他機関への転出により, 4 年目の 1 年間にて終了し, 5 年目の 1 年間はこの人材に代わって派遣することは出来なかった。

NIHS との間では, 開始から 3 年目までは PMDA と同様に人材を 1 名派遣した。この派遣により, 4 年目からは NIHS の職員となり, レギュラトリーサイエンスの知識を有する人材を育成するという一つの目標を達することが出来たと考えている。なお, 事業の 5 年目には本事業にて新たに雇用した人材 1 名を NIHS に派遣した。

国循との間では、3年目からは別事業としてではあるが、PMDA 薬事戦略相談をおこなうなど、常に密な連携をとりながら抗 PCSK9 アンチセンスの臨床に向けた創薬研究を実地に行うことで、創薬に必要な知識を得ることができ、創薬研究の人材育成として、貴重な経験をすることが出来た。

以上から、人材育成に関しては、概ね計画通りに進んだと言えよう。

(平成 24 年度)

・ 本学から NIHS へ特任助教 1 名を派遣し、オプターゲット効果に関する共同研究を実施した。また、PMDA に人材 1 名を派遣し (PMDA 特任職員)、PMDA における業務を実際に経験する中で、薬事に関する知識の習得に努めた。一方、国循からは医師 2 名を招へい教授として招聘し、抗 PCSK9 アンチセンスの共同研究を行った。また、大学では乏しかった医薬品開発におけるレギュラトリーサイエンスに関する知識の習得を図るべく、PMDA から 7 名の講師を招いて、本学薬学研究科にて講演会を実施した。

(平成 25 年度)

・ 前年度に引き続き、本学から NIHS へ特任助教 1 名を派遣し、核酸医薬のオプターゲット効果に関する共同研究を実施した。PMDA に対しても同様、審査等の業務を行う人材 1 名 (PMDA 特任職員) を派遣するとともに、PMDA から 3 名を在籍招聘として招き、コンセプト作成のための会議を実施し、意見の交換を行った。国循からは医師 2 名を招へい教授として招聘し、抗 PCSK9 アンチセンスの共同研究を行った。

(平成 26 年度)

・ NIHS に対しては、前年度から引き続き本学から特任助教 1 名を派遣し、オプターゲット効果に関する共同研究を実施した。なお、派遣していた 1 名は、年度末に NIHS の正式職員として採用されるに至った。PMDA に対しては、前年度から引き続き審査等の業務を行う人材 1 名 (PMDA 特任職員) を派遣するとともに、新たに特任講師 1 名を短期派遣し薬事行政の実務に携わった。また、PMDA から引き続き在籍招聘として人材を 3 名招き、中間とりまとめのための意見交換を実施した。国循からは医師 2 名を招へい教授として招聘し、抗 PCSK9 アンチセンスの臨床応用に向けた非臨床安全性試験の実施戦略を作成した。

(平成 27 年度)

・ NIHS とは意見交換を行いつつ、共同で考慮事項の一次草案の草稿にあたった。PMDA に対しては、本事業開始の当初から派遣していた人員 1 名と交代して、審査等の業務を行う人材 1 名 (PMDA 特任職員) を派遣するとともに、2 名の職員を在籍招聘として迎え、第一次草案作成にあたってアドバイスを頂いた。国循からは引き続き医師 1 名を招聘教

授として招聘するとともに、本年度から3名の人員を国循の客員研究員とすることで連携を強化、抗PCSK9アンチセンスの臨床応用に向けた非臨床安全性試験の実施に向けた研究を関連事業として実施した。

(平成28年度)

・NIHSに対しては、本年度新たに採用した1名を派遣し、人材交流を行った。本年度はPMDAへの人材の派遣を行わなかった。なお、本事業の開始から前年度までの間、計3名をPMDAの特任職員として派遣したが、そのうちの2名は他機関へ転出した。また、PMDAからは、2名の職員を在籍招聘として迎え、考慮事項及び報告書作成にあたってアドバイスを頂いた。国循からは引き続き医師1名を招聘教授として招聘するとともに、2名の人員を国循の客員研究員として連携を行い、抗PCSK9アンチセンスの臨床応用に向けた非臨床安全性試験の実施に向けた研究を関連事業として実施した。

(今後の展開予定)

・育成された人材については、本事業で得た知識や経験を生かせるような活動の場を模索中である。

4. その他(論文等を含む)

本事業による核酸医薬開発のための基盤構築の他に、国循において厚生労働科研医療技術実用化総合研究事業により、抗PCSK9アンチセンスを核酸医薬として創出するための開発研究を実施し、この研究における核酸医薬のレギュラトリーサイエンスへの取り組みにも、本事業で培った知見や連携体制が生かされた。

また、ヒューマンサイエンス振興財団の規制基準委員会による規制動向調査ワーキンググループ勉強会によるヒアリング(2013年7月10日 於:大阪大学薬学研究科)や核酸医薬RS勉強会等において、本事業の取り組みを紹介するとともに、核酸医薬の品質管理や非臨床安全性試験についての産業界からの意見徴募をおこなった。

なお、本事業にて実施した人材育成及びレギュラトリーサイエンスに関する研究で得られた成果の発表は以下のとおりである。

(論文)

- ・井上貴雄, 吉田徳幸, 核酸医薬品の実用化促進に向けた取り組み, Bull. Natl. Inst. Health Sci., 132, 13-15, 2014.
- ・伊藤浩介, 小林直之, 橘敬祐, 辻野博文, 藤坂朱紀, 小比賀聡, オリゴヌクレオチドを有効成分とする医薬品の品質管理に関する考え方, 日本核酸医薬学会会誌, 2, 15-23, 2016.
- ・藤坂朱紀, 伊藤浩介, 小比賀聡, 核酸医薬品の現状と品質管理に係わるレギュラトリーサイエンス上の課題, レギュラトリーサイエンス学会誌, 7(2), 2017, in press.

(学会)

- ・小比賀聡, 大阪大学大学院薬学研究科における創薬分野での人材育成への取り組み, 創薬－再生医療－医療機器分野における新たな人材育成に関するシンポジウム, 2013年2月1日, 大阪
- ・小比賀聡, 堤康央, 核酸医薬の創出に向けたレギュラトリーサイエンスへの取り組み, 日本薬学会第133年会, 2013年3月29日, 横浜
- ・伊藤浩介, 辻野博文, 藤坂朱紀, 小林直之, 小比賀聡, 核酸医薬の品質管理における課題と基本原則, 第23回アンチセンスシンポジウム, 2013年11月29日, 徳島
- ・小比賀聡, 核酸医薬の品質及び有効性・安全性評価における課題, 第10回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム, 2013年12月12日, 東京
- ・小比賀聡, 革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業について, 大阪大学シンポジウム -大阪大学の創薬力・新薬開発力向上のための新たな取り組み-, 2013年9月9日, 大阪
- ・小林直之, 橘敬祐, 「非臨床安全性試験に関するコンセプト」に関する意見交換, 第1回核酸医薬RS勉強会, 2014年8月4日, 東京
- ・伊藤浩介, 藤坂朱紀, 「品質管理に関するコンセプト」に関する意見交換, 第2回核酸医薬RS勉強会, 2014年11月26日, 東京
- ・小比賀聡, 日本における核酸医薬品の開発・実用化のためのガイドライン策定, 第19回日本癌分子標的治療学会, 2015年6月11日, 松山
- ・Kosuke ITO, Discussion on Regulatory Consideration of Oligonucleotide-Based Drugs in Japan, DIA/FDA Oligonucleotide-Based Therapeutic Conference, 2015年9月9日, USA (国際)
- ・小林直之, 伊藤浩介, 橘敬祐, 小比賀聡, 核酸医薬の開発における留意点と課題について -革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業における大阪大学の取り組み-, 日本核酸医薬学会 第1回年会, 2015年12月1日, 京都
- ・伊藤浩介, 橘敬祐, 小林直之, 小比賀聡, 核酸医薬の開発における留意点と課題, 日本核酸医薬学会 第1回年会, 2015年12月1日, 京都
- ・小林直之, 橘敬祐, 伊藤浩介, 小比賀聡, 核酸医薬のガイドライン策定に向けた大阪大学の取り組み, 第36回日本臨床薬理学会, 2015年12月9日, 東京
- ・小比賀聡, 堤康央, 核酸医薬の研究開発とレギュラトリーサイエンスの最前線, 第6回レギュラトリーサイエンス学会学術大会, 2016年9月9日, 東京
- ・伊藤浩介, 核酸医薬のCMCにおける留意点と課題, 第37回日本臨床薬理学会学術総会, 2016年12月3日, 米子
- ・小比賀聡, 核酸医薬の毒性低減に向けた化学的取り組み, 第7回核酸医薬RSシンポジウム, 2017年3月15日, 東京

【注】

1. 報告書は、日本工業規格 A 4 の用紙を用いて、各項目の記載量に応じて、適宜、欄を引き伸ばして記載願います。
2. 報告書中 2. 及び 3. の項目については、これまでの経緯等を、原則、年度毎に記載願います。
3. 報告書は、要点を簡潔に記載し、参考情報等は、適宜、別添資料として添付願います。最終的に、厚生労働省 HP 等で公表を予定しています。