



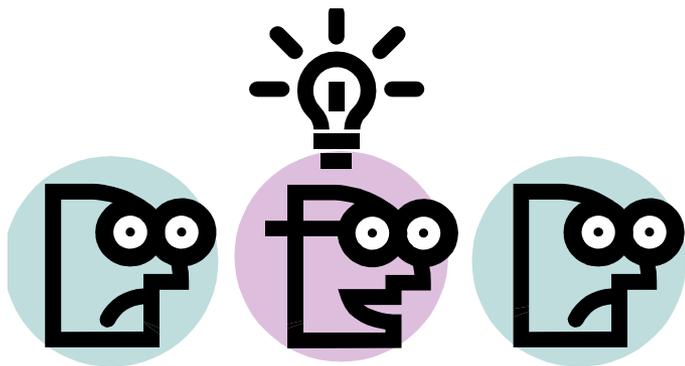
中分子医薬品（核酸医薬品及びペプチド医薬品）の非臨床安全性評価

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（PMDA）

毒性領域

真木 一茂

本発表には個人的見解が含まれ、必ずしもPMDAの公式見解を示すものではありませんのでご留意ください。



Outline

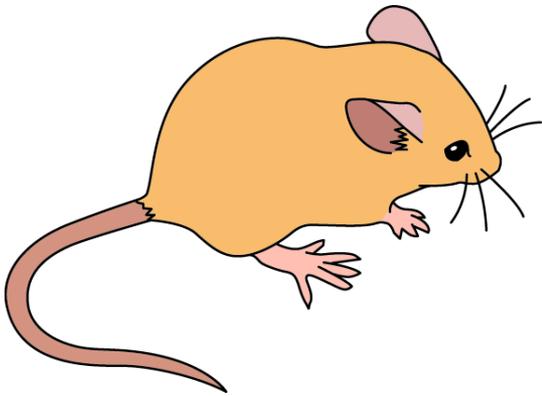
1. 非臨床安全性試験について
2. 中分子医薬品の非臨床安全性評価
 - 核酸医薬品
 - ペプチド医薬品
3. まとめ

非臨床安全性試験は

??????

のため

非臨床安全性試験の目的



- 副作用の予測
- 標的臓器の把握
- 回復性の確認
- 用量依存性の確認
- 初回投与量

非臨床安全性試験の目的

毒性試験成績



致死量、無毒性量
毒性プロファイル

臨床でのリスク予測



適切な臨床検査
十分な注意喚起

臨床でのリスク管理

重要

非臨床安全性試験は ヒトのリスク管理 のため



決して、チェックリストではありません！

医薬品開発の流れ



安全 + 第一

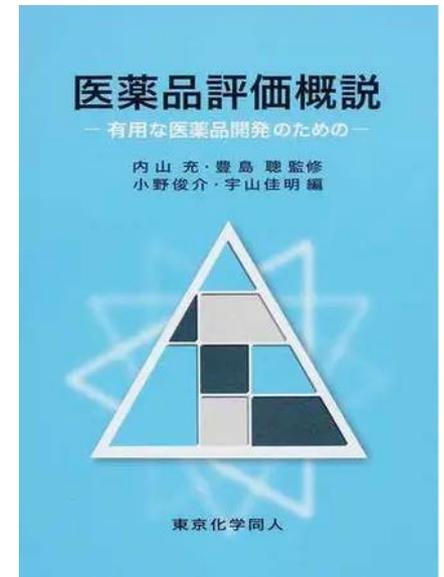


臨床試験の
有効性/安全性を担保⁸

非臨床安全性試験の種類



- 安全性薬理
- 単回投与毒性
- 反復投与毒性
- 遺伝毒性
- がん原性
- 生殖発生毒性
- 局所刺激性



Outline

1. 非臨床安全性試験について
2. 中分子医薬品の非臨床安全性評価
 - 核酸医薬品
 - ペプチド医薬品
3. まとめ

医薬品開発の変遷

1980

1990

2000

2010

2020

ゲノム創薬

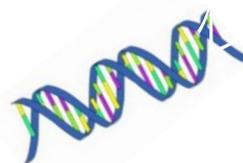
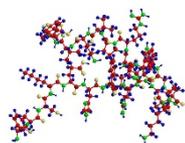
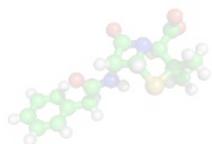
低分子医薬品

バイオ医薬品

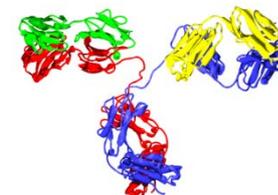
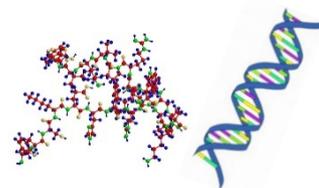
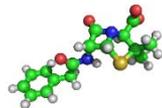
ペプチド医薬品

抗体医薬品

再生医療等
製品



中分子医薬品の特徴



	化学合成品	ペプチド 核酸	バイオ医薬品
分子量	< 1000		>100.000
標的特異性	低い	高い	高い
経口投与	可能	一部可能	ほぼ不可
副作用リスク	高い	低い	低い
化学合成	可能	可能	不可(細胞利用)
製造コスト	低い	低い	高い



次世代の医薬品として注目

非臨床試験ガイドライン

低分子医薬品

バイオ医薬品



中分子医薬品



M3

核酸

ペプチド

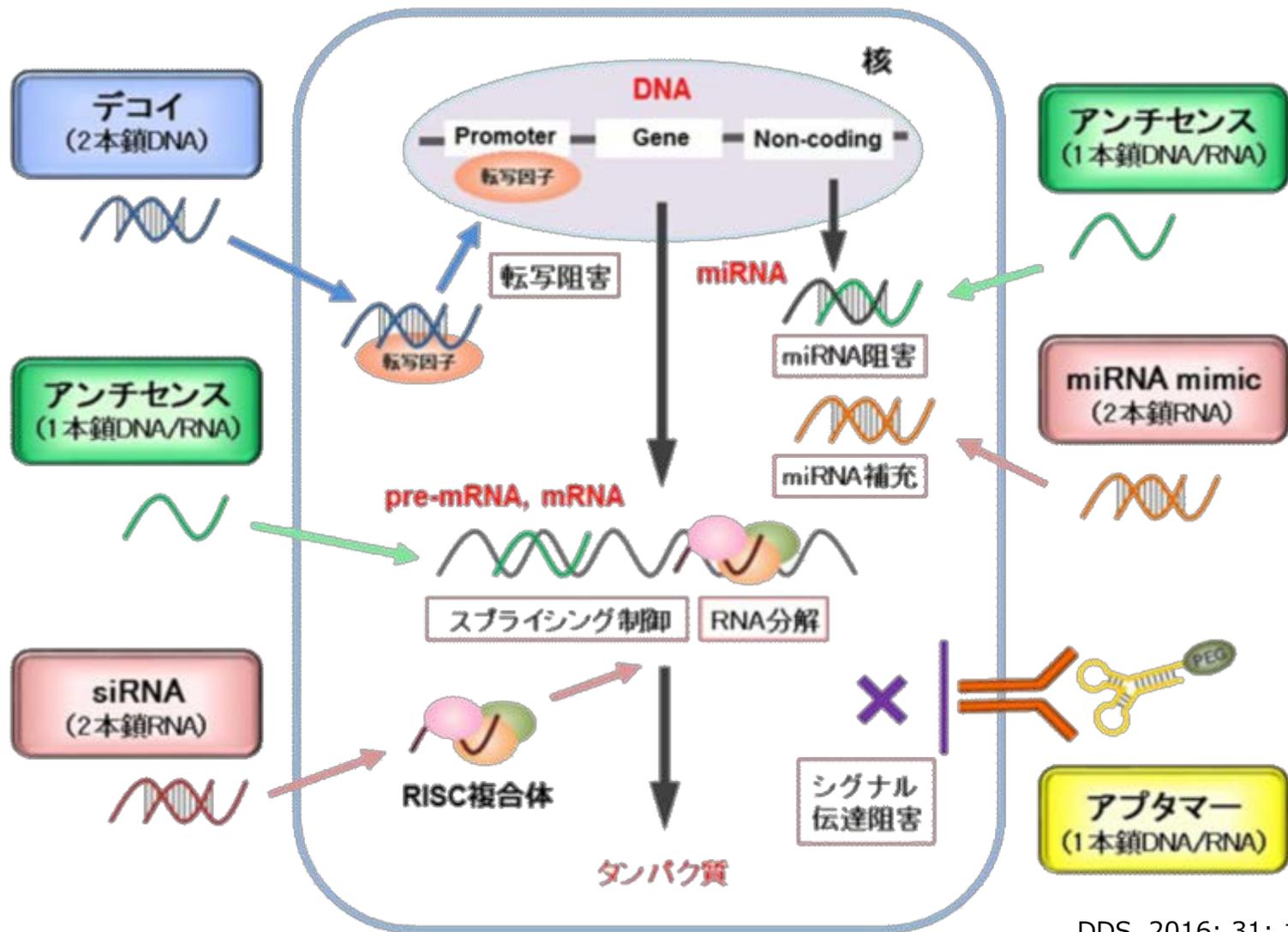
S6

13

Outline

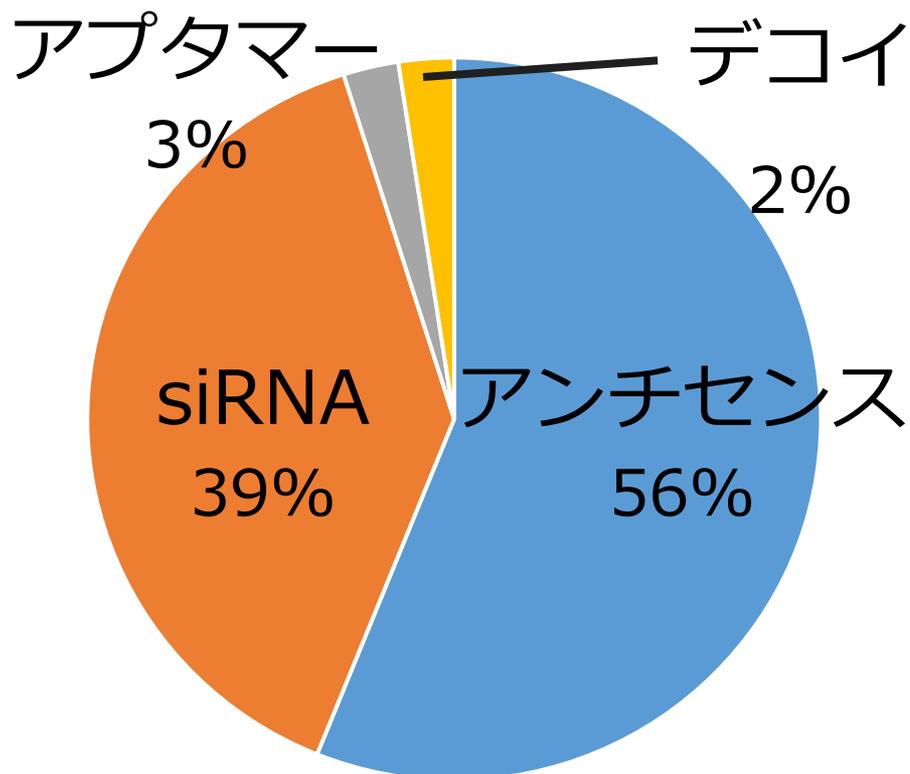
1. 非臨床安全性試験について
2. 中分子医薬品の非臨床安全性評価
 - 核酸医薬品
 - ペプチド医薬品
3. まとめ

核酸医薬品の種類

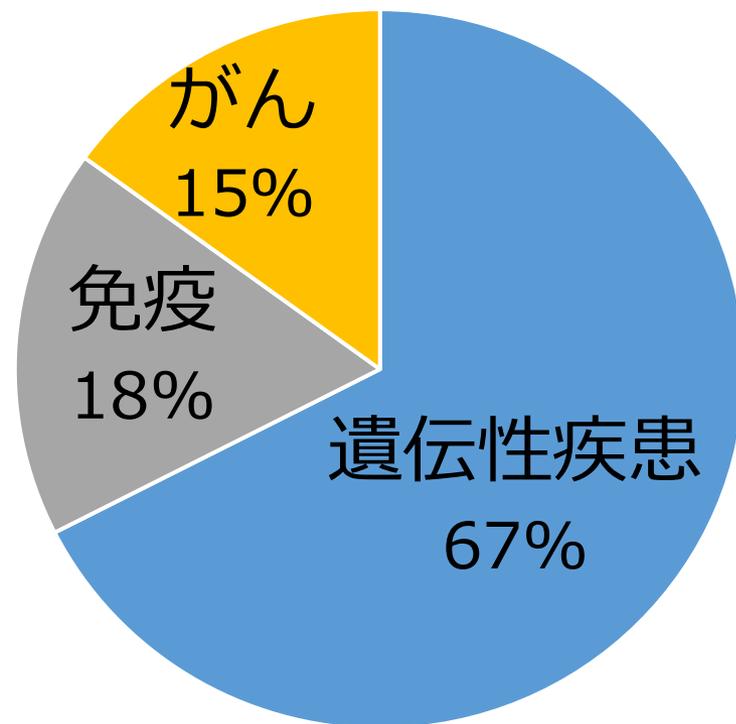


核酸医薬品に関する治験相談

核酸の種類



適応症

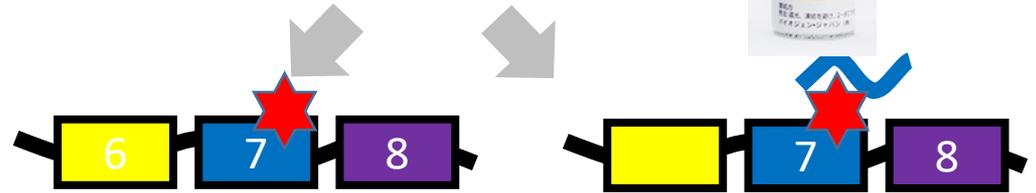


スピンラザ®髄注12mg



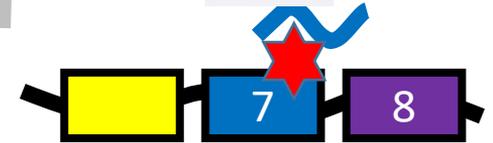
Biogen Japan Ltd社 HPより

- 塩基長：18
- リン酸部：全てPS修飾（PS：phosphorothioate）
- 糖部：全て2' -MOE



非機能性
SMNタンパク

分解



エクソン
インクルージョン



機能性
SMNタンパク¹⁷

SMA: 脊髄性筋萎縮症

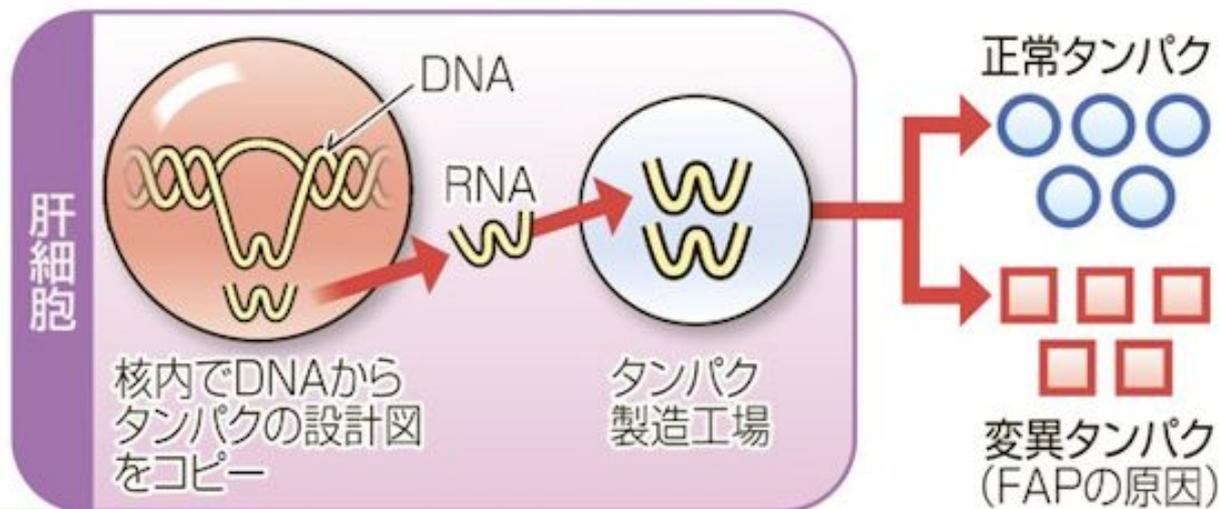


オンパットロ®

トランスサイレチン型
家族性アミロイド
ポリニューロパチー



<https://thasso.com>



onpattro
(patisiran) lipid complex injection



核酸医薬品と既存医薬品の相違

	化学合成医薬品	核酸医薬品	バイオ医薬品
製造法	化学合成	化学合成・時に化学修飾	バイオテクノロジー
標的	細胞内/細胞外	細胞内/細胞外	細胞外
特異性	非特異的	種特異的 時に非特異的	種特異的
代謝/ 分解	代謝物へ	分解：ヌクレオチドへ 代謝：活性化/不活化	アミノ酸へ
毒性機序	主に オフターゲット	オンターゲット オフターゲット	主に オンターゲット
毒性予測	予測困難	予測可能 予測困難	予測可能
ガイド ライン	ICHM3 M3		ICH S6 S6

核酸医薬品の非臨床安全性評価

製品の特性を考慮して、



オンターゲット

及び

オフターゲット



の観点で評価

核酸医薬品の非臨床安全性評価

核酸医薬品

核酸成分に由来

核酸成分以外に由来
(化学物質など)

ハイブリダイゼーションに起因

ハイブリダイゼーションに起因しない

標的配列への
ハイブリダイゼーション

標的以外の配列への
ハイブリダイゼーション

オンターゲット
毒性

狭義の
オフターゲット毒性

オフターゲット毒性

核酸医薬品の非臨床安全性評価

核酸医薬品

核酸成分に由来

核酸成分以外に由来
(化学物質など)

ハイブリダイゼーションに起因

ハイブリダイゼーションに起因しない

標的配列への
ハイブリダイゼーション

標的以外の配列への
ハイブリダイゼーション

オンターゲット
毒性

狭義の
オフターゲット毒性

オフターゲット毒性

オンターゲット毒性の評価



過剰な薬理作用（薬効の延長線上）による毒性



バイオ医薬品を参考に
薬理作用を示す動物での検討が必要

オンターゲット毒性の評価の基本

• 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

(薬食審査発0323第1号) → ICH S6(R1)



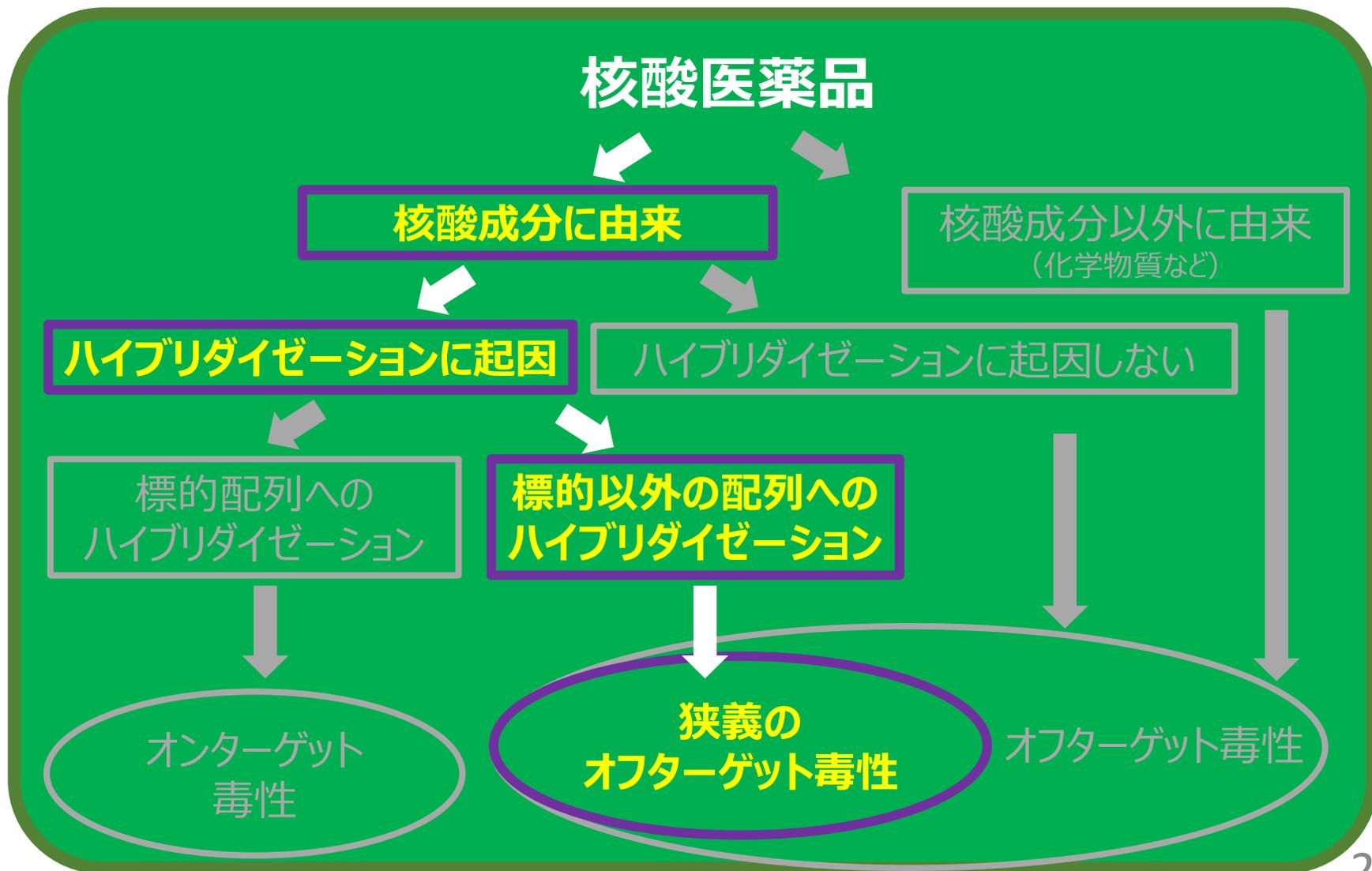
過剰な
薬理作用

S6

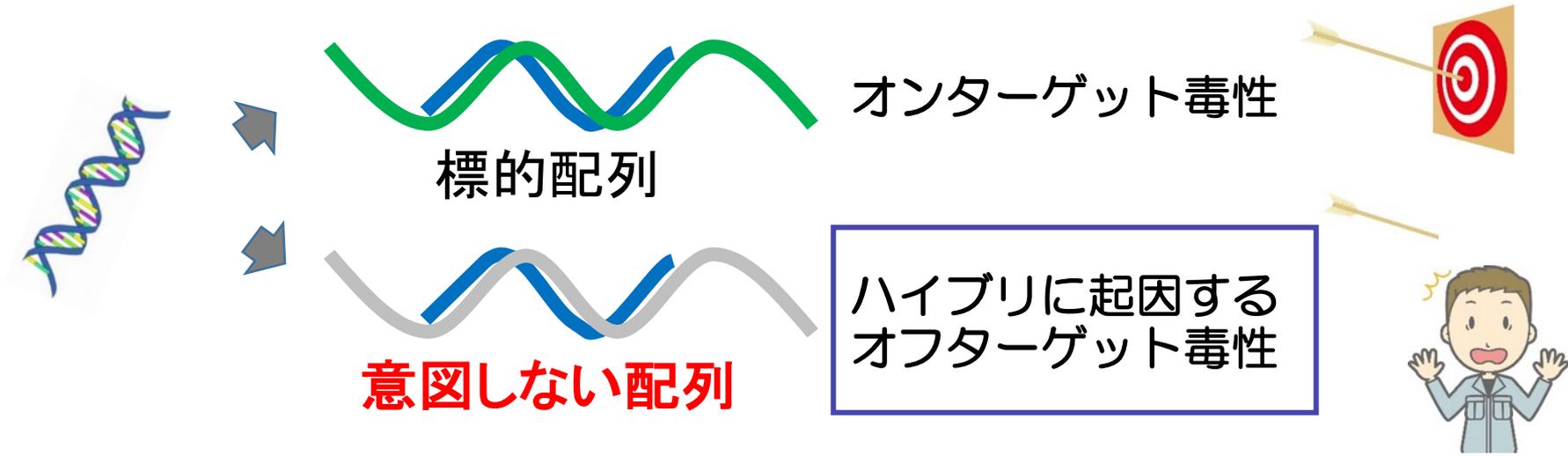
の観点で評価



核酸医薬品の非臨床安全性評価



ハイブリに起因するオフターゲット毒性 (1/4)



動物とヒトではゲノム配列が違うので、
毒性試験で評価困難



核酸特有の予測手法の活用

ハイブリリに起因するオフターゲット毒性(2/4)

核酸特有の予測手法の活用

①

In silico 解析

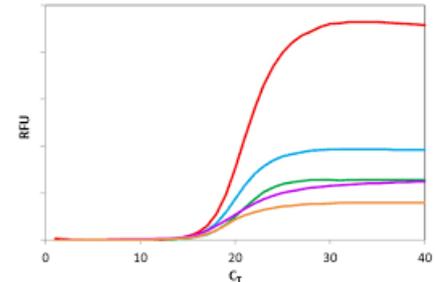
塩基配列データベースの選定
適切なアルゴリズムの選定、検索条件を最適化



②

In vitro 解析

*In silico*解析でヒットした遺伝子群の絞り込み



③

生物学的特性に関する情報

生物活性、遺伝子改変動物、
ヒトでの発現パターンや遺伝性疾患に関する情報



臨床でのリスク管理

ハイブリに起因するオフターゲット毒性(3/4)

①

In silico 解析

塩基配列データベースの選定

適切なアルゴリズムの選定、検索条件の最適化

データベース(塩基配列)の例



- データベースの適切性
- 可能な限り最新データの利用

検索アルゴリズムの例



- アルゴリズムの適切性
- 検索条件
(例：ミスマッチ数、Tm値、パラメータの重みづけ)
- 公開されているアルゴリズムの利用
(特に、申請者独自のアルゴリズムを使用する場合)
- 場合により、複数アルゴリズムの利用

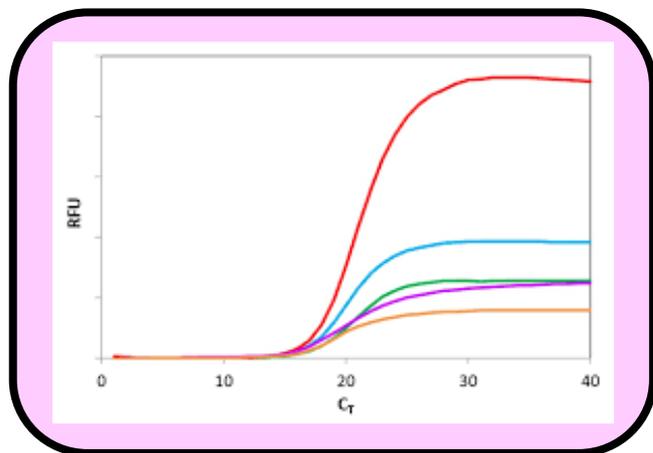
ハイブリに起因するオフターゲット毒性(4/4)

②

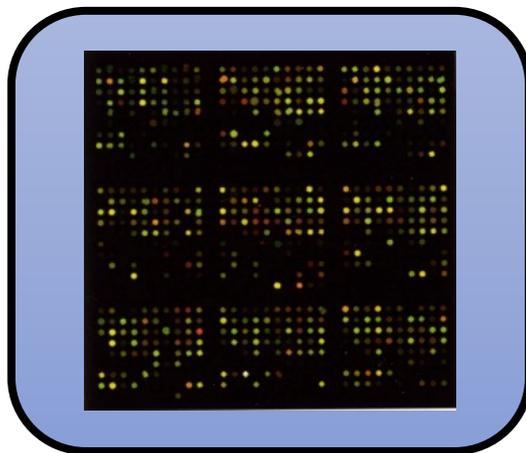
In vitro 解析

*In silico*解析でヒットした遺伝子群の絞り込み

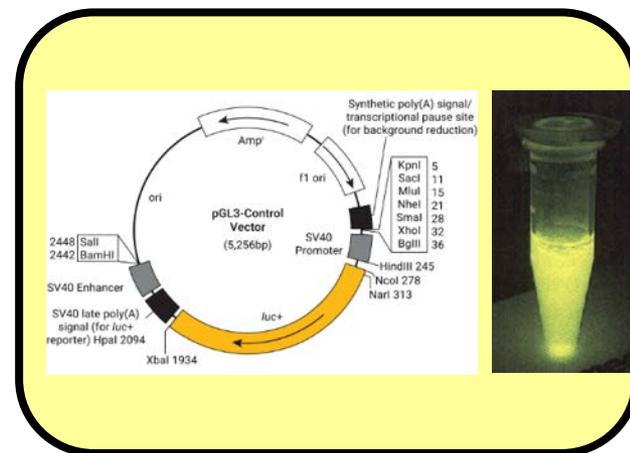
例 qRT-PCR



マイクロアレイ



レポーターアッセイ

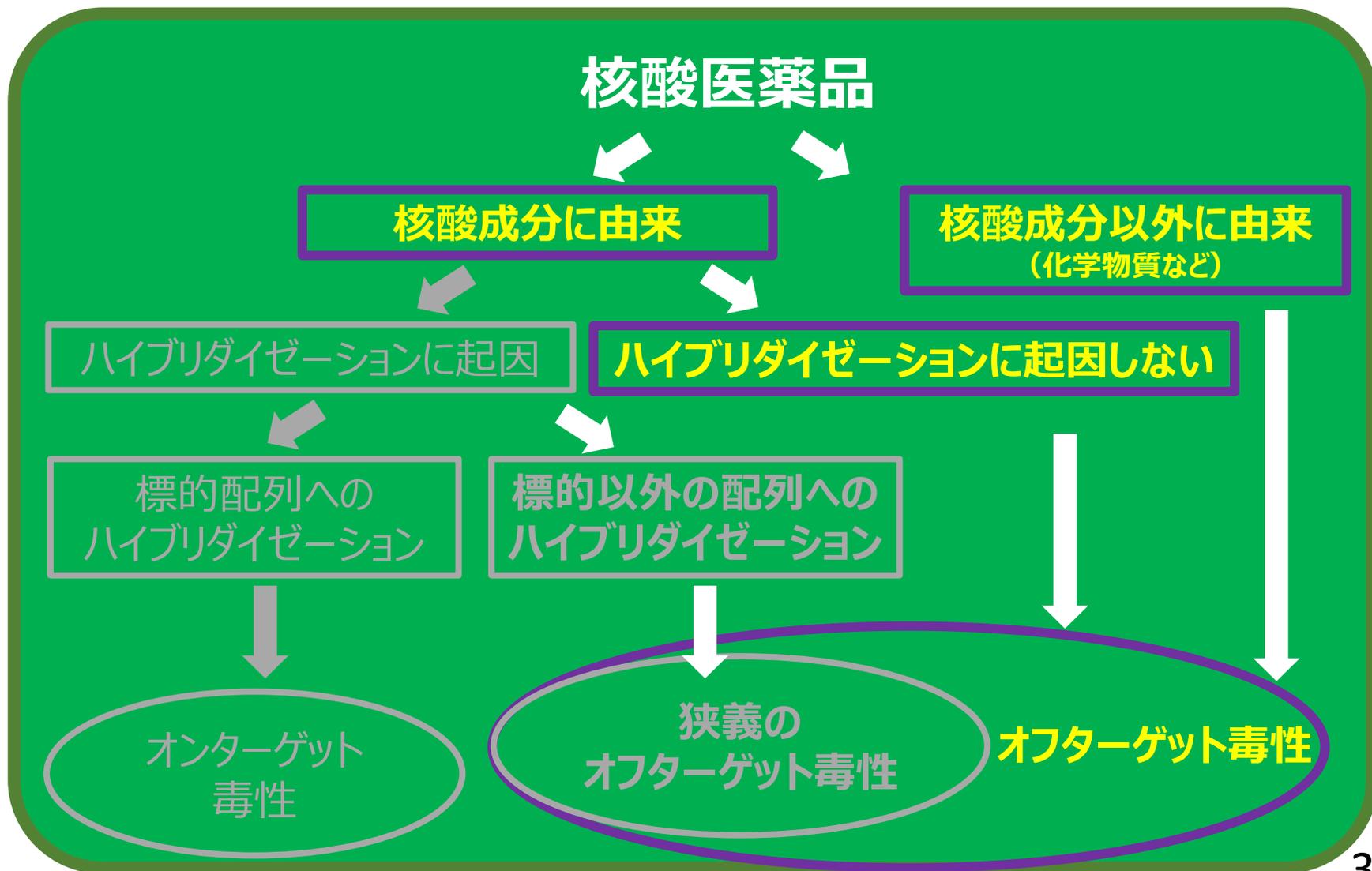


③

生物学的特性に関する情報

生物活性、遺伝子改変動物、
ヒトでの発現パターンや遺伝性疾患に関する情報

核酸医薬品の非臨床安全性評価

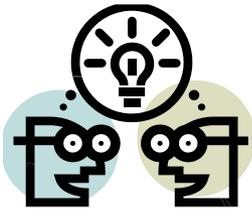


ハイブリッドに起因しないオフターゲット毒性

核酸医薬品

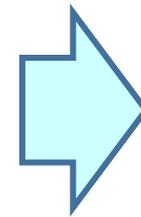
メリット

デメリット

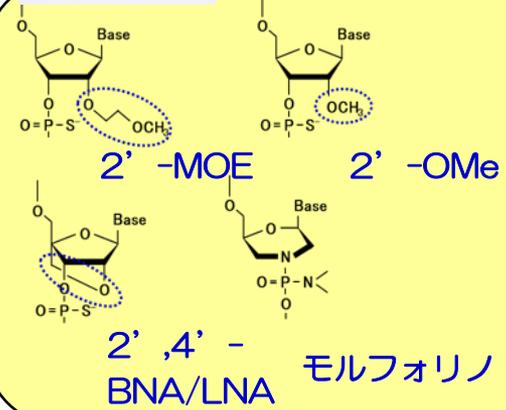


- 明瞭な作用機序
- 高い特異性

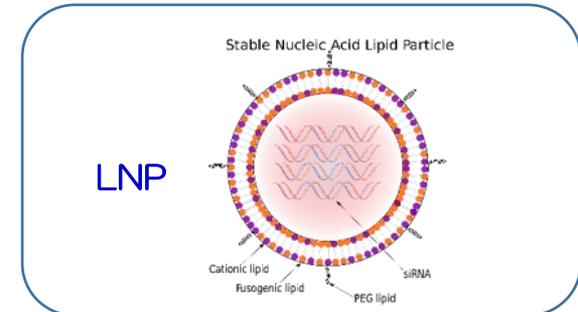
- 分解しやすい
- 標的に届かない



化学修飾



DDS



化学合成医薬品と同様に評価

ハイブリに起因しないオフターゲット毒性

- 医薬品の臨床試験及び製造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ダンス

(薬食審査発0219第4号) → ICH M3(R2)



思いがけない
リスク



の観点で評価

核酸医薬品に関する国内ガイドライン

薬生薬審発 0330 第 1 号
令和 2 年 3 月 30 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（公 印 省 略）

核酸医薬品の非臨床安全性評価に関するガイドラインについて

Outline

1. 非臨床安全性試験について
2. 中分子医薬品の非臨床安全性評価
 - 核酸医薬品
 - ペプチド医薬品
3. まとめ

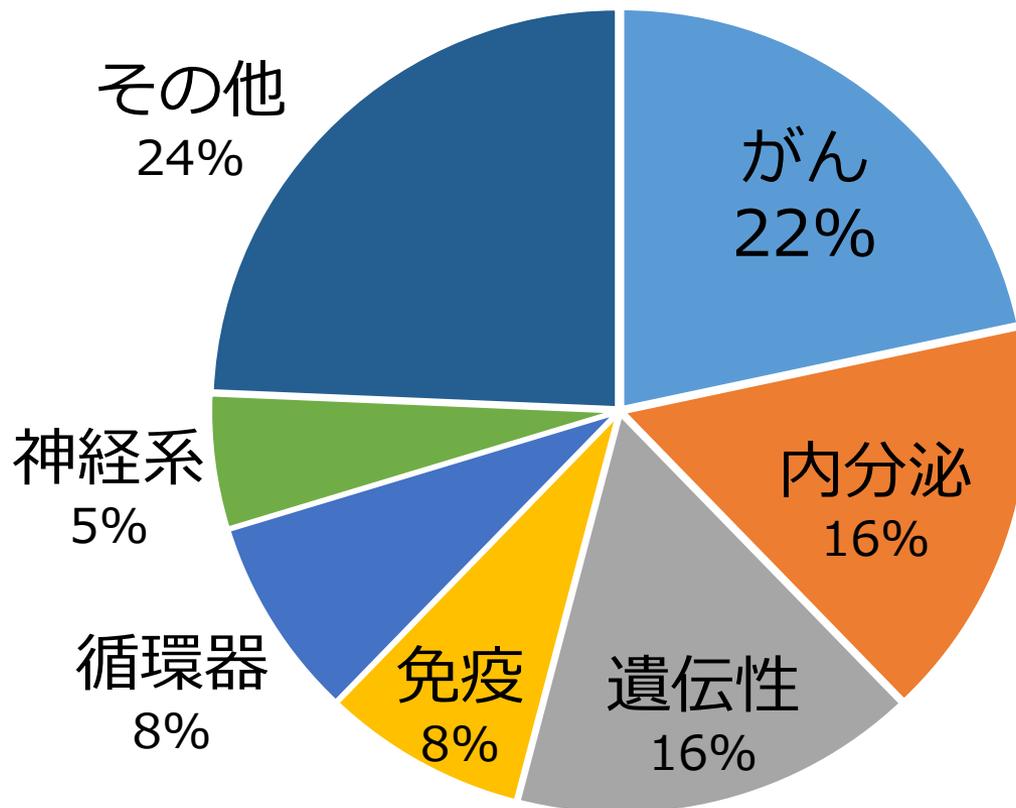
ペプチド医薬品の例

2つ以上のアミノ酸が脱水縮合によりアミド（ペプチド）結合した分子を有効成分とする医薬品

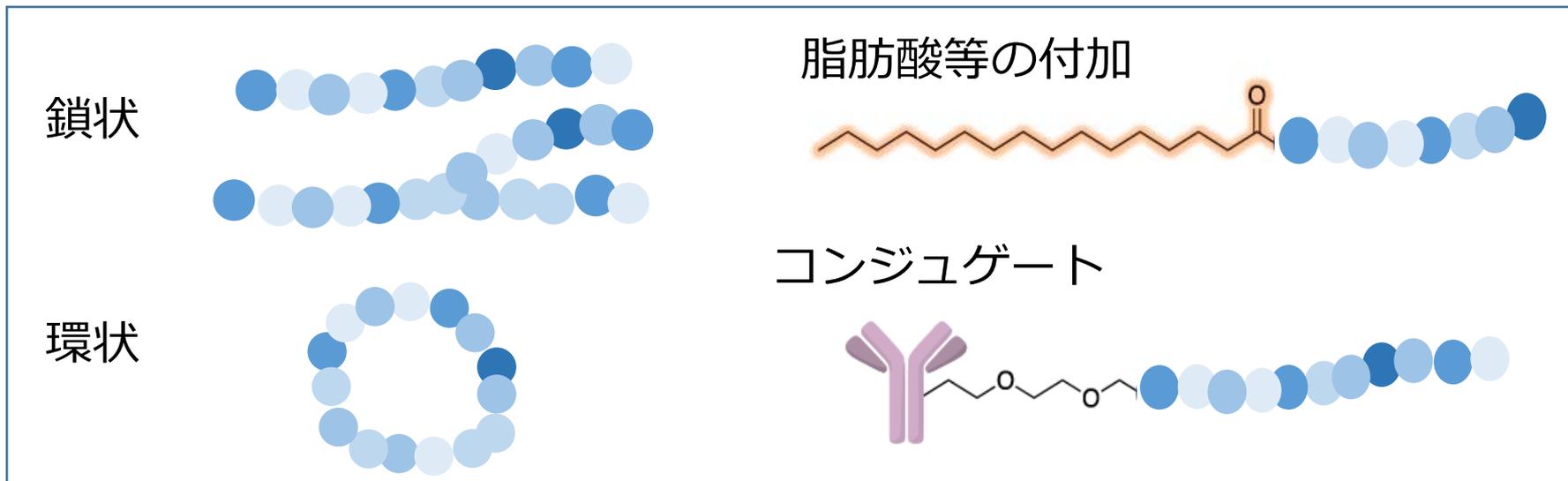
標的	例
受容体	インスリンアナログ、ソマトスタチンアナログなど
酵素	カプトプリル、アラセプリル、アンギオテンシンⅡなど
細菌	コリスチン、バシトラシン、硫酸ポリミキシンBなど
免疫細胞	シクロスポリン

ペプチド医薬品の治験相談

適応症



ペプチド医薬品の特徴



- 高い細胞膜透過性による細胞内標的への送達
- 標的タンパク質に対する高い親和性
- 酵素分解耐性の獲得



従来の医薬品では達成できなかった作用が期待 37

ペプチド医薬品の安全性評価



S6(R1): 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

「本ガイドラインに示される原則は、・・・**化学合成ペプチド**にも適用されうる」

アミノ酸残基数

40

100



バイオ品



FDA draft guidance, October 2017

“ANDAs for Certain Highly Purified Synthetic Peptide Drug Products That Refer to Listed Drugs of rDNA Origin”

40アミノ酸残基以下は低分子化学合成医薬品と同等の規制

アミノ酸残基数

40

100



化学合成品



バイオ品

ペプチド医薬品の非臨床安全性



天然型

S6

生体内に存在するアミノ酸のみから構成されるペプチド



非天然型

M3

生体内に存在しないアミノ酸や化学修飾されたアミノ酸から構成されるペプチド

ケースバイケースで評価

ペプチド医薬品の非臨床安全性試験

試験の種類	天然型	非天然型
	S6	M3
安全性薬理試験	In vitro	○
反復投与毒性試験	○	○
遺伝毒性試験	×	○
生殖発生毒性試験	○	○
がん原性試験	×	○

ペプチド医薬品の遺伝毒性試験

オン
ターゲット

標的特異性が高く、意図的にDNA/染色体に作用させない限り考えにくい

天然型



代謝物・分解物は天然アミノ酸



試験不要

非天然型



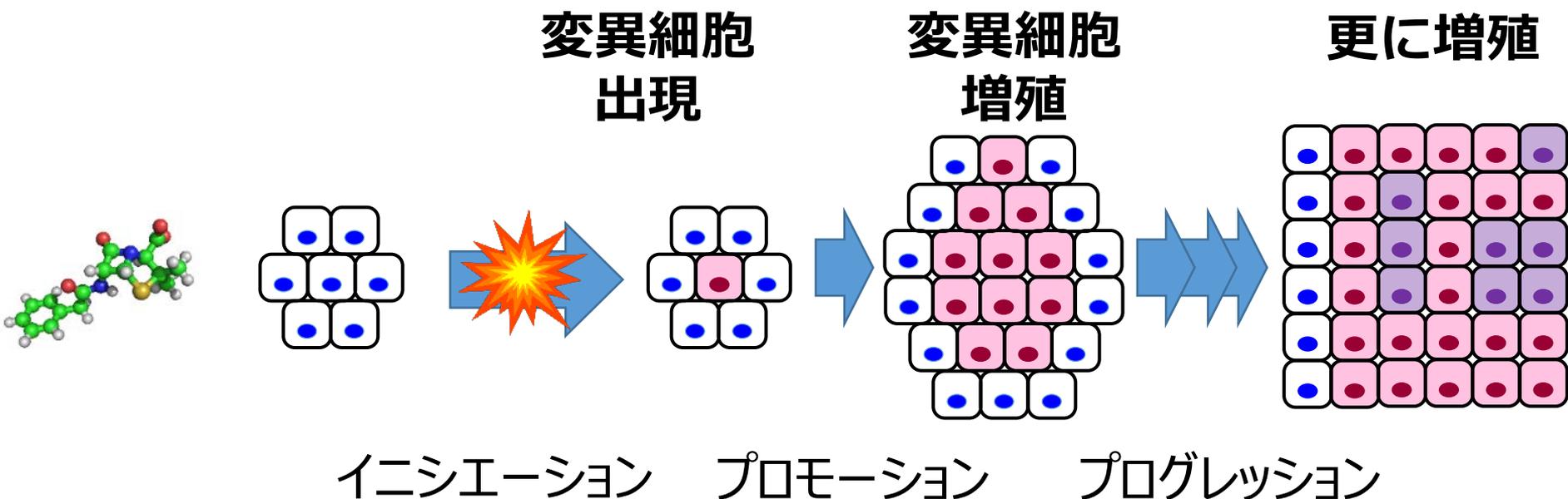
生体内に存在しない化学物質が含まれる



試験必要

オフ
ターゲット

ペプチド医薬品のがん原性試験

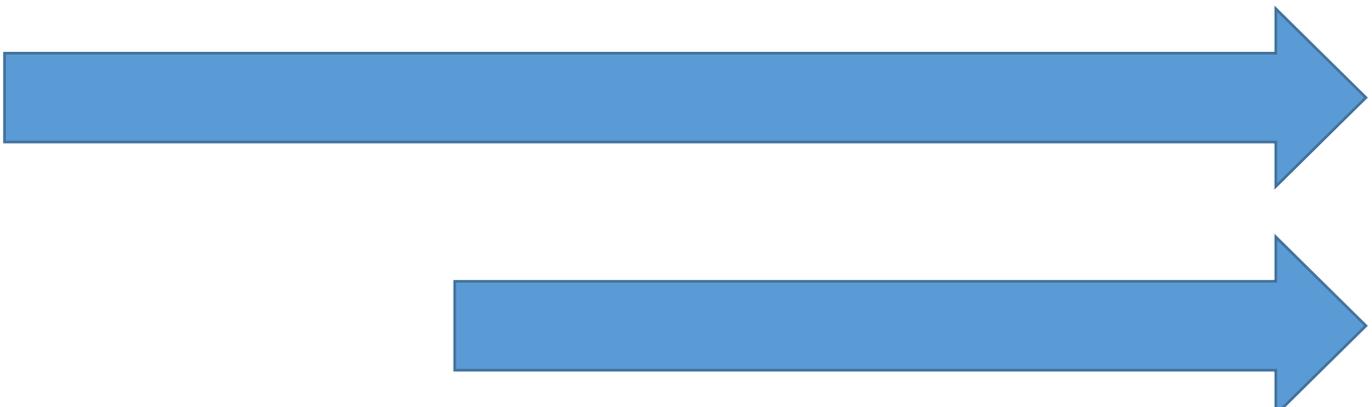


非天然型

A diagram showing a sequence of seven amino acids represented by colored circles (blue, light blue, white, light blue, blue, light blue, white). Two yellow stars are placed above the second and seventh amino acids, indicating modifications or specific features.

天然型

A diagram showing a sequence of seven amino acids represented by colored circles (blue, light blue, white, light blue, blue, light blue, white) in a red-bordered box.



長期の反復毒性試験で評価可能

ペプチド医薬品の非臨床安全性試験

天然型

S6

生物学的特性によるオンターゲットを踏まえた評価

非天然型

M3

化学修飾によるオフターゲット毒性も考慮した評価

ケースバイケース評価

Outline

1. 非臨床安全性試験について
2. 中分子医薬品の非臨床安全性評価
 - 核酸医薬品
 - ペプチド医薬品
3. まとめ

中分子医薬品の非臨床安全性試験

オフターゲット

オンターゲット

中分子医薬品



- 適切な試験は必要であるが、GLに示された例示を「必ず守る！」ではない
- 科学的に適正な評価であればOK

おわりに

中分子医薬品も、
ケースバイケースでの評価が必須



対面助言など
を有効にご活用ください

Stay Safe



ありがとう
ございました