

核酸医薬品の実用化促進に向けた取り組み

井上貴雄[#], 吉田徳幸

Study toward practical use of oligonucleotide therapeutics

Takao Inoue[#], Tokuyuki Yoshida

Over the past decade, oligonucleotide-based therapeutics such as antisense oligonucleotides and small interfering RNAs (siRNAs) have been developed extensively. For example, mipomersen (KynamroTM; ISIS Pharmaceuticals), which is a second-generation antisense oligonucleotide administered by subcutaneous injection, has recently been approved by the FDA for the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. On the other hands, methods for the evaluation of quality, efficacy and safety of oligonucleotide therapeutics have not been fully discussed. Furthermore, the regulatory guidance specific for oligonucleotide therapeutics has not been established yet. Under these circumstances, we started to collaborate with Osaka University and PMDA to discuss regulatory science focused on oligonucleotide therapeutics. Through the collaboration, we would like to propose the possible design of quality evaluation and preclinical safety evaluation of oligonucleotide therapeutics.

Keywords: Oligonucleotide Therapeutics, antisense, regulatory science

1. はじめに

アンチセンス, siRNA, アプタマーに代表される核酸医薬品は, これまで“Undruggable”とされてきた分子を標的にすることが可能であることから, 抗体医薬品に続く次世代医薬品として注目を集めている. 本邦でも第4期科学技術基本計画(平成23年8月19日閣議決定)において革新的治療方法の確立を目指した研究開発推進が謳われる中, 核酸医薬品が明記されるなど, その期待は高まっている. また, ごく最近, 厚生労働省から発表された「先駆けパッケージ戦略」においても, 実用化促進すべき革新的医薬品として核酸医薬品が挙げられている. 核酸医薬品は抗体医薬品と同様に高い特異性と有効性が期待される一方で, 低分子医薬品と同じく化学合成により製造することができる. また, その物質的性質, 機能的性質から, ひとつのプラットフォームが完成すれば短期間のうちに新規の核酸医薬品が誕生すると考えられており, 開発期間の面からも注目される.

核酸医薬に関する最近のトピックスとしては, 2013年に全身投与が可能な核酸医薬品としてKynamro[®](一般名:Mipomersen)が世界で初めて上市されたことが挙げられる. Kynamro[®]はApoB-100のmRNAをターゲットとする家族性高コレステロール血症治療薬であり, キャリア無しで皮下投与された後, 肝臓で有効性を発揮する. これまで核酸医薬品は体内における易分解性の問題から局所投与しかできなかったが, 修飾核酸技術の進歩等によりこの問題が打破され, 適用範囲が大きく広がっている.

以上のように, 核酸医薬は有効性の観点からは上市可能な状況となっているが, 一方で, 先端医薬品であるが故に品質・安全性の評価手法が確立されていないという問題がある. また, 核酸医薬品に特化したガイダンスも整備されていない. 核酸医薬品に関するレギュラトリーサイエンス研究の推進とガイダンスの策定が喫緊の課題である.

2. 研究目標

日本の核酸化学技術は世界でもトップレベルにあり, 特に大阪大学薬学研究科の小比賀聡教授らが世界に先駆けて開発した「架橋型人工核酸」は核酸医薬の分野において特筆すべき成果である. 小比賀教授のグループでは,

[#] To whom correspondence should be addressed:

Takao Inoue; Division of Cellular and Gene Therapy Products, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel/Fax: +81-3-3700-9217; E-mail: takao@nihs.go.jp

この架橋型人工核酸を用いたアンチセンス医薬品の開発を精力的に進めており、上述のKynamro®よりも低用量で、かつ有効性が高いアンチセンス候補品の創製に成功している。現在、高コレステロール血症の原因遺伝子の一つであるPCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) 等を標的としたアンチセンスについて候補物質を得ており、今後、非臨床安全性試験ならびに臨床開発に進む予定である。以上の背景のもと、大阪大学薬学研究科が「革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業」に採択され、核酸医薬品に関するレギュラトリーサイエンス研究を推進しているところである。本事業の研究目標は、①高コレステロール血症を標的とした核酸医薬候補品 (抗PCSK9アンチセンス) の臨床開発、②核酸医薬品のガイダンスの基盤となるコンセプトペーパーの作成、③核酸医薬品の品質や安全性を適正に予測／評価／判断するためのレギュラトリーサイエンス研究の推進、④核酸医薬品ならびにレギュラトリーサイエンスに精通した優秀な人材の育成、である。

3. 連携体制

本事業を推進している研究機関、メンバー、研究内容を以下に記載する (敬称略／順不同)。なお、ガイダンス策定の土台となるコンセプトペーパーの作成については、以下に示す全メンバーが議論に参加しており、大阪大学薬学研究科が中心となり、草案を執筆している。

①大阪大学薬学研究科 (以下、阪大薬)

メンバー：堤康央、小比賀聡、小林直之、橘敬祐、藤坂朱紀、辻野博之、吉田徳幸、伊藤浩介、山本剛史、藤尾慈、櫻井文教、吉岡靖雄、中山博之、宇野公之、土井健史 (上記15名のうち5名は、本研究事業を中心的に進め

るメンバーとして本予算枠で事業に参画)

研究内容：研究の統括、抗PCSK9アンチセンスの開発、コンセプトペーパーの作成、核酸医薬品の品質確保に関する基盤研究

②国立循環器病研究センター研究所 (以下、国循)

メンバー：斯波真理子、山本晴子

研究内容：抗PCSK9アンチセンスの安全性と有効性に関する研究

③国立医薬品食品衛生研究所 (以下、NIHS)

メンバー：井上貴雄

研究内容：核酸医薬品の安全性評価に関する調査および基盤研究

④医薬品医療機器総合機構 (以下、PMDA)

メンバー：山田雅信、笛木修、高木和則

研究内容：ガイダンス作成に向けた基盤構築に関する調査研究、コンセプトペーパーの内容に関する議論

⑤ジーンデザイン、塩野義製薬

メンバー：非公開

研究内容：核酸医薬品の原料製造や原薬製造法に関連する情報提供および非臨床安全性評価に関する検討 (ジーンデザインは国内で唯一GMPに準拠した核酸医薬製造施設を持つ企業)

人材交流の体制に関しては概略を図1にまとめた。阪大薬の吉田徳幸特任助教が協力研究員としてNIHSに向向し、核酸医薬品のオフターゲット効果に関する研究を実施している。一方、井上貴雄は阪大薬の招聘准教授 (附属創業センター 創業臨床研究推進ユニット 核酸医薬評価科学プロジェクト) に着任しており、月1回阪大薬を訪問し、本事業に関する会議および個別研究のディスカッションに参画している。阪大薬とPMDAの人材交流に

人材交流の体制

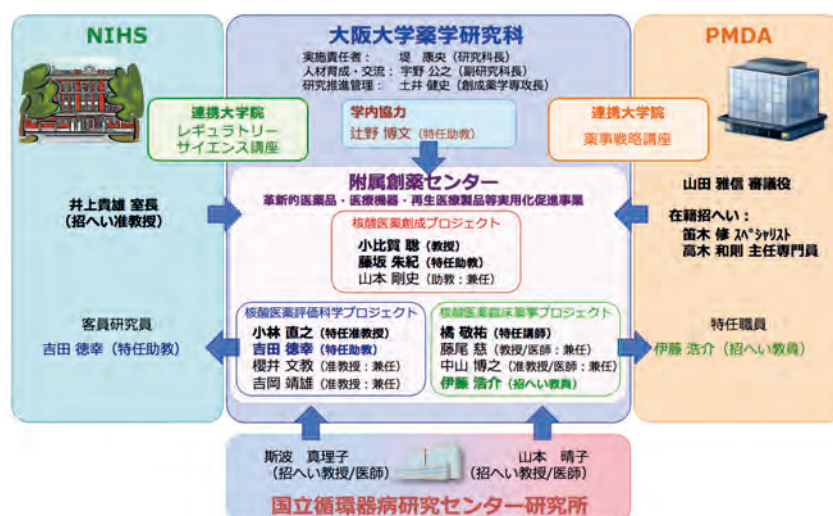


図1 人材交流の体制

関しては、薬事行政に習熟した人材を育成するため、阪大薬の伊藤浩介招聘教員が特任職員としてPMDAに出向している。PMDAでは薬事行政の実務に携わると共に、核酸医薬品の専門家としてPMDA内の核酸医薬に関連する議論に参画している。一方、阪大薬はPMDAの山田雅信審議役、笛木修スペシャリスト、高木和則主任専門員を在籍招聘として招き、本事業で作成している核酸医薬品に関するコンセプトペーパーの内容／方向性について、定期的に意見の交換を行っている。国循からは斯波真理子特任部長と山本晴子部長を阪大薬の招聘教授に迎え、核酸医薬品の塩基配列の最適化、薬効評価、毒性評価を実施している。

阪大薬の人材交流に関連する取り組みとして特筆すべきは、阪大薬がNIHS およびPMDAと大学院の連携協定を結んでいる点であり、それぞれ「レギュラトリーサイエンス講座」および「薬事戦略講座」が組織化されている。レギュラトリーサイエンス講座には、医薬品（機能性製剤学分野、バイオ医薬学分野、核酸医薬学分野、薬食衛生微生物学分野、医薬等安全性学分野）のみならず、再生医療等製品（遺伝子細胞医薬学分野）、食品（食品安全学分野）、医療機器（医療機器安全学分野）の各分野が設置されており、阪大薬がNIHSとの人材交流を通じ、幅広い分野でレギュラトリーサイエンスを強化する姿勢が伺える。

研究内容

公開可能な研究内容として、平成25年度報告書に記載した研究成果を一部改訂して記載する。

①抗PCSK9アンチセンスの評価に関する試験研究の成果

本研究事業で開発を行う抗PCSK9アンチセンスでは、小比賀教授が独自に創製した修飾型核酸「AmNA」が用いられる。AmNAの効率的な合成経路を確立するため、有機合成に関する種々の検討を行い、出発物質から12段階でAmNAを合成する技術開発に成功している。

アンチセンス医薬品は、ヒトのmRNAと相補的に結合するようにデザインされるため、mRNA配列の異なる実験動物では有効性や安全性の評価ができない。従って、個体においてアンチセンスの有効性を確認するためには、ヒト遺伝子を導入したトランスジェニックマウスを作成する必要がある。本事業では、ヒトPCSK9を発現するトランスジェニックマウスの作成を進めており、現在、F0ヘテロマウスを樹立している。

核酸医薬品を構成するオリゴ核酸は核酸同士がリン酸ジエステルで結合しているが、ヌクレアーゼ耐性を付与するためにリン酸部の酸素原子が硫黄原子に置換されている（S化）。これにより、リン原子に不斉点が発生す

るため、オリゴ核酸は立体異性体が混合したラセミ体となる。核酸医薬品の品質管理に関する研究として、立体異性体の生成比を変動させる要因を探索している。

②ガイダンス策定の基盤となるコンセプトペーパーの作成

ガイダンス策定の基盤となるコンセプトペーパーとして、「核酸医薬品の品質管理に関するコンセプト」と「核酸医薬品の非臨床安全性試験に関するコンセプト」を作成した。今後、PMDA、NIHS、製薬企業、製造企業等に意見聴取した上で、改訂を行う。非臨床安全性評価に関しては、抗PCSK9アンチセンスをモデルに試験の実施方針を立案した。今年度より、非臨床安全性試験を開始する。