

総説

mRNA 医薬品の品質・安全性評価の考え方

荒戸照世^{*1, #}, 位高啓史^{*2}, 秋永士朗^{*3}, 佐藤秀昭^{*4}, 山口照英^{*5},
真木一茂^{*6}, 内田恵理子^{*7}, 吉田徳幸^{*7}, 井上貴雄^{*7}

Quality and Non-clinical Safety Evaluation for mRNA Therapeutics

Teruyo ARATO^{*1, #}, Keiji ITAKA^{*2}, Shiro AKINAGA^{*3}, Hideaki SATO^{*4}, Teruhide YAMAGUCHI^{*5},
Kazushige MAKI^{*6}, Eriko UCHIDA^{*7}, Tokuyuki YOSHIDA^{*7} and Takao INOUE^{*7}

1. はじめに

mRNA 医薬品は、mRNA を体内に投与して目的とするタンパク質を発現させ、治療もしくは予防に用いるものである。タンパク質医薬品を投与する場合と異なり、導入した mRNA からタンパク質を発現させるという遺伝子治療用製品の側面と、核酸分子を投与するといった核酸医薬品の側面を有する (Table 1)。また、遺伝子治療用製品と異なり、染色体への組み込みのリスクはほとんどないが、タンパク質発現の持続が課題である。mRNA 医薬品はがん治療用ワクチン、感染症予防ワクチン等を中心に開発が進

んでいる¹⁾が、現時点で製造販売承認された品目はなく、mRNA の品質管理や非臨床安全性評価についてどのような検討が必要かは明かではない。

そこで、日本核酸医薬学会レギュラトリーサイエンス (RS) 部会では、「mRNA 医薬の開発動向と品質・安全性評価の考え方」と題するシンポジウム (第 10 回核酸医薬 RS シンポジウム^{註1)}) を開催し、この中で、mRNA 医薬品の品質管理や非臨床安全性評価のあり方について、パネルディスカッションで議論を行った。

本誌では、このシンポジウムの内容を 2 回に分け、その前稿として 2019 年 5 月号において「mRNA 医薬開発の世

^{*1} 北海道大学病院臨床開発研究センター 札幌市北区北 14 条西 5 丁目 (〒060-8648)
Hokkaido University Hospital, Clinical Research and Medical Innovation Center, Kita 14, Nishi 5, Kita-ku, Sapporo, Hokkaido 060-8648, Japan

^{*2} 東京医科歯科大学生体材料工学研究所 東京都千代田区神田駿河台 2-3-10 (〒101-0062)
Institute of Biomaterials and Bioengineering, Tokyo Medical and Dental University, 2-3-10, Kanda-Surugadai, Chiyoda-ku, Tokyo 101-0062, Japan

^{*3} アクセルナ株式会社 東京都文京区本郷 3-42-1 三友ビル 201 号 (〒113-0033)
AccuRna Inc., Sanyu Bldg. 201, 3-42-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan

^{*4} ルクサナバイオテック株式会社 大阪府吹田市山田丘 2-1 大阪大学 産学共創 D 棟 D131 (〒565-0871)
Luxna Biotech Co., Ltd., D131 Industry-University Co-Creation Osaka University, 2-1 Yamadaoka, Suita-City, Osaka 565-0871, Japan

^{*5} 金沢工業大学 石川県野々市市扇が丘 7-1 (〒921-8501)
Kanazawa Institute of Technology, 7-1, Ohgigaoka, Nonoichi, Ishikawa 921-8501, Japan

^{*6} 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 東京都千代田区霞が関 3-3-2 (〒100-0013)
Pharmaceuticals & Medical Devices Agency, 3-3-2, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-0013, Japan

^{*7} 国立医薬品食品衛生研究所 神奈川県川崎市川崎区殿町 3-25-26 (〒210-9501)
National Institute of Health Sciences, 3-25-26 Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki, Kanagawa 210-9501, Japan

責任著者 Corresponding author

Table 1 mRNA 医薬品と核酸医薬品、遺伝子治療用製品との相違

	核酸医薬品 (アンチセンス)	mRNA 医薬品	遺伝子治療用製品 (プラスミド)	
投与形態	単独 DDS (コンジュゲートなど)	単独 DDS (脂質ナノ粒子など) <i>ex vivo</i> (細胞)	<i>in vivo</i> <i>ex vivo</i> (細胞)	
化学構造	オリゴヌクレオチド (十～数十塩基程度)	mRNA (数百～数千塩基程度)	目的遺伝子を搭載したベクター (数千塩基以上)	
作用機序	RNA上の標的配列に結合したタンパク質の発現を制御 (一時的)	投与したmRNAからタンパク質を発現 (一時的)	ベクターによって導入された遺伝子からタンパク質を発現	
製造方法	化学合成	<i>in vitro</i> 転写システム	遺伝子組換え技術を用いて細胞内で産生	
特徴・懸念点など	品質特性	非天然型	天然型	
	不純物	•オリゴヌクレオチド類縁物質 (n-1など)	•非Cap付加体など •製造工程由来不純物 (反応酵素, テンプレートDNAなど)	•プラスミド不均一性 •製造工程由来不純物 (宿主細胞由来タンパク質, DNAなど)
	PK	ADMEを評価	生体内分布により評価 (発現の持続性)	生体内分布により評価
	安全性	•オンターゲット毒性 •オフターゲット毒性 (狭義, クラスエフェクト)		遺伝子組込み評価
	免疫原性	TLRを介した免疫刺激	TLRを介した免疫刺激	ベクターや発現タンパク質に対する免疫反応
適応疾患 (開発事例)	•先天性疾患 •がん など	•先天性疾患 •がん治療用ワクチン •感染症予防ワクチン など	•先天性疾患 •がん など	

界的動向」を紹介した²⁾。今回は、mRNA 医薬品開発における品質・非臨床評価の考え方を核酸医薬品 (アンチセンス) や遺伝子治療用製品 (プラスミド) と比較しながら議論した内容を紹介する。

2. 講演の要約

2.1 mRNA 医薬品の製造方法と品質管理

mRNA 医薬品は、キャップ構造、5' 非翻訳領域、翻訳領域、3' 非翻訳領域及びポリ A よりなる (Fig. 1)。これらの構造は翻訳効率や安定性に寄与しており、例えば、塩基部分の修飾により翻訳効率が大きく変化することが報告されている。こうした特徴を総合的に理解して mRNA 医薬品を設計することが重要である。

mRNA 医薬品は直鎖プラスミドや目的断片の PCR 増幅産物をテンプレートとして、*in vitro* 転写システムにより製造される。製造方法は、①プラスミドを直鎖化して、転写反応、キャップ付加、DNase でテンプレート (鋳型) DNA の除去を行った後、ポリ A を付加する方法と、②目

的断片の PCR 増幅とポリ T の付加を行った後、転写反応、DNase でテンプレート DNA の除去を行い、キャップを付加する方法の二つが代表的である (Fig. 2)。①は長いポリ A を付加できるがサイズにばらつきが生じ、②は一定長のポリ A を確実に付加できるが、付加できるサイズが短いといった特徴を有する。現在のところ GMP 製造は、mRNA 医薬品を開発している Moderna 社、BioNTech 社、CureVac 社などが内製で進めているケースが多く、受託製造できる先は米国及びドイツに数社存在するのみであり、日本には GMP 基準で製造できる製造所はまだ存在しない。

特性解析項目として、一般的に実施される項目 (pH, エンドトキシン, バイオバーデン/無菌試験等) に加えて、mRNA に特有の物質特性として、確認試験、純度試験、キャップ効率/メチル化、dsRNA、ポリ A 長、UV260/280、mRNA 濃度、力価試験 (欧州では求められている) が挙げられる (Table 2)。また、製造工程由来不純物として、反応酵素 (ポリメラーゼ, DNase 等) 由来の残留タンパク質及びテンプレート DNA の混入を確認することが必要であ

注1) 核酸医薬 RS シンポジウム：核酸医薬品の品質評価、安全性評価等のレギュラトリーサイエンス (RS) に関連するテーマを題材に定期的に開催されているシンポジウム。産官学が一堂に会し、パネルディスカッションを通してオープンに議論を行う。国立医薬品食品衛生研究所が 2014 年に立ち上げ、現在は日本核酸医薬学会 RS 部会が企画・運営している。本シンポジウムの案内は、日本核酸医薬学会会員にメールにて通知されるほか、日本核酸医薬学会のホームページ (<http://nats.kenkyukai.jp/event/index.asp?>) に掲載される。なお、本稿で取り上げた第 10 回核酸医薬 RS シンポジウムは、2018 年 7 月に日本核酸医薬学会第 4 回年会において開催された。

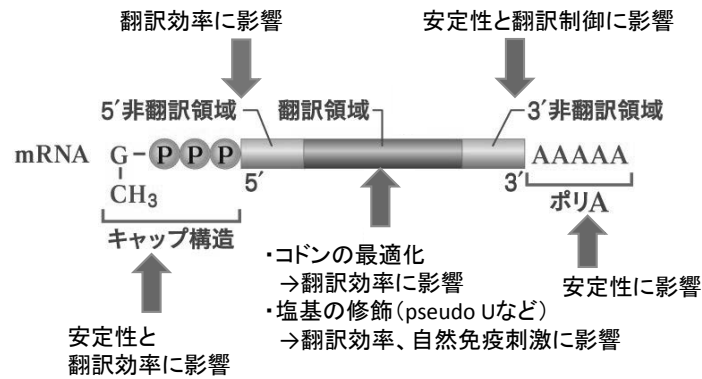


Fig. 1 mRNA 医薬品の構造

生命科学教育用画像集 遺伝子発現の調節/コラム原核生物と真核生物の mRNA の構造の比較 (http://csls-db.c.u-tokyo.ac.jp/search/detail?image_repository_id=67) の一部を引用し、加筆した

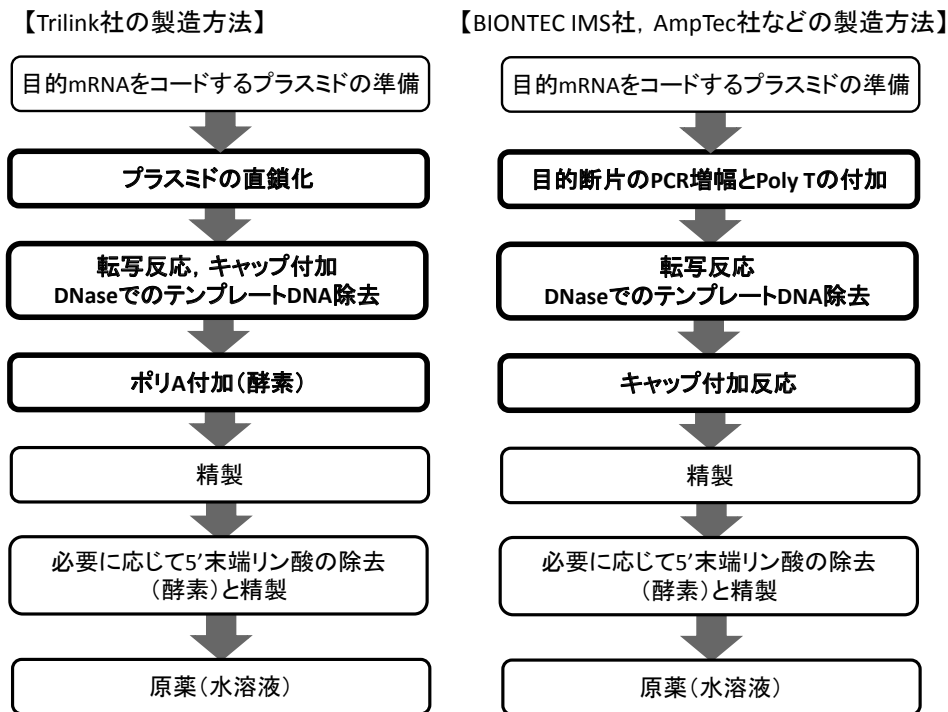


Fig. 2 *in vitro* 転写システムによる mRNA 医薬品の製造方法

る。一方、mRNA のフォールディングの違いは品質上問題にならないため、高次構造を評価する必要はないと考えられる。上記の特性解析から必要に応じて品質管理項目を選ぶことになる。

なお、mRNA 医薬品では化学修飾が施されている場合があるが、本稿では、「非天然型 mRNA」は生体内に存在しない修飾が施されている場合(例えば、新規化合物をキャップアナログ等として用いる場合)を指すこととする。一方、「天然型 mRNA」は生体内で用いられている塩基の修飾が施されている場合(例えば、tRNA 修飾における pseudo U など)を含み、必ずしも天然の mRNA と同

一の構造であることを意味するものではない。

2.2 非臨床試験

2.2.1 生体内分布

mRNA 医薬品では、遺伝子治療用製品と同様に生体内分布の検討を行い、投与した mRNA の目的とする生体内組織への分布だけでなく、目的としない生体内組織への分布とタンパク質発現の持続性を解析する必要がある。目的とする生体内組織におけるタンパク質の発現量とその持続性から薬理学的効果を評価することができ、目的としない生体内組織への分布は安全性データの解釈に利用できる。

Table 2 mRNA 医薬品の品質管理項目

	核酸医薬品(アンチセンス)	mRNA医薬品	遺伝子治療用製品(プラスミド)
天然型/非天然型	非天然型	非天然型/天然型	天然型
参考となる指針・事例など	ヌシネルセン審査報告書 ³⁾ (原薬の管理)		遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保に関する指針(改正案) ⁴⁾
性状	○	○	○
確認試験	質量分析法, 液体クロマトグラフィー, 液体クロマトグラフ/質量分析法	液体クロマトグラフィー, キャピラリーゲル電気泳動, RT-PCR	制限酵素マップ, 塩基配列, サイズ等
純度試験	<ul style="list-style-type: none"> オリゴヌクレオチド類縁物質 残留溶媒 元素不純物 	<ul style="list-style-type: none"> 目的物質由来不純物(キャップ効率/メチル化等) 工程由来不純物(反応酵素, テンプレートDNA, UV260/280等) 	<ul style="list-style-type: none"> プラスミド均一性試験 工程由来不純物(宿主細胞由来タンパク質, DNA, 培地等)
カウンターイオン	○		
エンドトキシン	○	○	○
感染性因子	○	○	○
定量法(含量)	LC-MS	mRNA含量(濃度)	DNA含量(260nm吸光度)等
生物学的活性試験	—	<i>in vitro</i> 発現試験	遺伝子発現, タンパク質機能等
その他		ポリA長の違い	

また, タンパク質発現が持続しない場合には, 毒性試験の省略や簡略化を検討することも可能となる。

mRNA の主な検出方法として, qRT-PCR (quantitative reverse transcription polymerase chain reaction), TMA (transcription-mediated amplification), DNA-branch 法などの核酸増幅法が挙げられ, 発現タンパク質の検出法として免疫組織染色 (immunohistochemistry; IHC) などがある。

2.2.2 非臨床安全性試験

mRNA 医薬品は, 細胞・組織内でタンパク質を発現することにより薬理作用を示す。天然型 mRNA, 非天然型 mRNA のいずれにおいても, 発現したタンパク質の薬理作用に起因する毒性 (オンターゲット毒性) を ICH S6 ガイ

ドライン (「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」) を参考に評価する必要がある。また, mRNA 成分の毒性に関しては, 天然型 mRNA は ICH S6 ガイドラインに準じて評価することができるが, 非天然型 mRNA に新規性の高い化学修飾が施されている場合には, ICH M3 ガイドライン (「医薬品の臨床試験及び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」) に準じて新規化学合成医薬品の観点からも安全性を評価する必要がある (Table 3)。

なお, mRNA 医薬品を開発する上では, 製品の特性と臨床での適用を十分に考慮した上で, 「ケース・バイ・ケース」の原則に従って必要な非臨床安全性試験を検討する必要がある。

Table 3 mRNA 医薬品の非臨床安全性評価

	核酸医薬品(アンチセンス)	mRNA 医薬品		遺伝子治療用製品(プラスミド)
	非天然型	非天然型	天然型	天然型
参考となる指針など	核酸医薬品の非臨床安全性評価に関するガイドライン(案) ⁵⁾	ICH S6+M3	ICH S6	遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保に関する指針(改正案)
毒性評価の考え方	<ul style="list-style-type: none"> オンターゲット毒性 オフターゲット毒性(狭義, クラスエフェクト) 	<ul style="list-style-type: none"> 修飾核酸やその代謝産物の毒性 発現タンパク質の毒性 	<ul style="list-style-type: none"> 発現タンパク質の毒性 	<ul style="list-style-type: none"> ベクターの毒性 発現タンパク質の毒性
一般毒性試験(動物種)	2種	2種	適切であれば1種で可	1種で十分な場合がある
遺伝毒性試験	○	○	—	—
生殖発生毒性試験	○	△	△	生殖細胞の染色体への組み込みリスクの評価
がん原性試験	○	△		染色体への遺伝子組み込み評価
安全性薬理試験	○	○		
その他	サロゲートの利用	相同遺伝子の利用		相同遺伝子の利用

2.2.2.1 安全性薬理試験

臨床試験開始前までに、主要な生理的機能(循環器系、呼吸器系、中枢神経系)に及ぼす機能的な影響を明らかにする必要があり、天然型、非天然型のいずれにおいても、発現するタンパク質に注目してICH S6ガイドラインに沿って評価を行う。新規性の高い修飾が施されている非天然型の場合にはICH S7A(「安全性薬理試験ガイドライン」)及びS7Bガイドライン(「ヒト用医薬品の心室再分極遅延(QT間隔延長)の潜在的可能性に関する非臨床の評価」)に沿って、新規化学合成医薬品として安全性評価を検討する必要があるが、天然型 mRNA ではヒト急速活性化遅延整流カリウムチャンネル遺伝子(human ether-a-go-go related gene; hERG)試験は通常必須ではない。

2.2.2.2 反復投与毒性試験

天然型では、ICH S6ガイドラインに沿って試験を行う。一方、非天然型については、新規化学合成医薬品としてICH M3ガイドラインに沿って安全性評価を行う。

2.2.2.3 遺伝毒性試験

天然型では遺伝毒性試験は不要であるが、非天然型の場合にはICH S2ガイドライン(「医薬品の遺伝毒性試験及び解釈に関するガイダンス」)に沿って評価を行う。

2.2.2.4 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性は、臨床での適応症や対象患者集団に応じて評価する必要があり、ヒトで全身性の曝露リスクがある場合には試験の実施を検討する。天然型、非天然型のいずれもICH S5ガイドライン(「医薬品の生殖発生毒性試験についてのガイドライン」)に沿って評価する。

2.2.2.5 がん原性試験

ヒトで長期曝露リスクがある場合に試験の実施を検討する。天然型ではICH S6ガイドラインを踏まえ、原則として実施不要であるが、非天然型の場合にはICH S1ガイドライン(「がん原性試験ガイドライン」)に沿って評価する。

2.2.2.6 その他の試験

反復投与毒性試験等で意図しない免疫毒性が示唆された場合には、ICH S8ガイドライン(「医薬品の免疫毒性試験に関するガイドライン」)を参考に、免疫毒性試験の追加実施を検討する。なお、mRNA 医薬品により Toll-like receptor (TLR) が活性化される可能性があり、ワクチンではTLRが活性化される構造を、それ以外の場合には活性化されない構造を検討する必要がある。

ろ」以降を、製造工程と捉えることが考えられる。ただし、それ以前のプラスミドの作製方法についても、原材料の管理の観点から十分な説明が必要である。

非天然型 mRNA の製造、管理方法は？

天然型のうち塩基部分を修飾した場合、例えば pseudo Uも、Uも、Aの対に入りうる。100% pseudo Uを用いて、pseudo Uを組み込みやすい転写酵素を使うことでほぼ100% pseudo Uが入ると考えられる。一方、pseudo UとUの割合を変えたときには、pseudo UとUがランダムに入って mixture (混合物)になる可能性が考えられ、発現効率や安定性に影響することが想定されるが、今のところ品質管理はあまり話題になっていない。

品質管理項目：確認試験の考え方は？

確認試験とは、目的とする物質(今回であれば mRNA)が正しく製造されているかを確認する試験である。つまり、目的とした化学構造であるかを、物性が理論値と一致するか等により確認することをいう。天然にない修飾をした場合には、意図する修飾がされているかを確認する必要がある。

遺伝子治療用製品の場合は、制限酵素マップによってデザインしたとおりのプラスミドが作製されているかを確認することができ、核酸医薬品では質量分析法等が用いられている。mRNA 医薬品では液体クロマトグラフィー、キャピラリーゲル電気泳動や RT-PCR により確認することが考えられる。mRNA の場合、塩基配列が同じでも非天然型の塩基が含まれると質量が変わるため、質量分析法によって確認することも考えられるが、分子量が大きいため技術的限界が存在する。

品質管理項目：純度試験(不純物)の考え方は？

不純物は大きく2種類に分けられる。一つは製造工程由来の不純物で、テンプレートとして用いたプラスミドや PCR 増幅産物、反応に用いた酵素等が該当する。もう一つは目的物質由来不純物で、例えば、キャップが付加されていないもの、5'末端にリン酸基が付いたものなどがある。

ポリ A 長には不均一性があるが、目的物質関連物質と捉えるか、目的物質由来不純物と捉えるかを考える必要がある。なお、ヒト生体内の mRNA ではポリ A 長は 200~300 塩基であるが、mRNA 医薬品を製造した場合は、ポリ A 長を揃えることを志向すると 120 塩基程度に留まり、300 塩基まで伸ばそうとするとポリ A 長の不均一性が拡大する。この点は、mRNA の翻訳効率や安定性と密接に関係し、現状では mRNA 医薬品としての最適条件の一つに絞ることはできない。

外来性の mRNA の半減期は？

mRNA の半減期は、mRNA の構造(キャップ構造、ポリ A 長や UTR の構造等)に依存する。なお、DDS やナ

3. パネルディスカッション

製造際の出発物質の考え方は？

「プラスミドをテンプレートとして転写反応を行うとこ

ノキャリア内に mRNA が内包され細胞内で徐放される場合には、タンパク質の持続発現(数日から数週間)が認められることもある。

mRNA 医薬品(非臨床安全性)の規制状況は?

mRNA 医薬品に特化したガイドラインは存在しない。最も参考になるのはバイオ医薬品を対象とした ICH S6 ガイドラインであるが、核酸医薬品の考え方も参考になる。また、天然型なのか非天然型なのかに関しては、非天然型の場合には化学合成医薬品の考え方を参考にすることが必要があるが、これは「物」による分け方といえる。「使われ方」としては、例えば、がん治療用ワクチンであれば、MHC の異なる動物でヒトでの安全性を評価することが困難であることから、ICH S6 ガイドラインを参考に、試験を簡略化する場合が考えられる。また、感染症予防ワクチンであれば「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」を参照するなど、臨床での適用や作用機序を踏まえて各ガイドラインを使い分けて、非臨床安全性を評価する必要がある。

非臨床安全性評価の考え方^{注2)}は?

mRNA 医薬品と核酸医薬品や遺伝子治療用製品の非臨床安全性評価の違いであるが、オンターゲット毒性については、核酸医薬品では発現している RNA を制御することによりどのような影響がでるか評価することが目標であり、遺伝子治療用製品では発現したタンパク質の安全性に与える影響を評価することが目標となる。mRNA 医薬品については、遺伝子治療用製品の考え方に近い評価が考えられる。一方、オフターゲット毒性は、非天然型の核酸医薬品の場合(ここではハイブリダイゼーションに依存しないオフターゲット毒性を指す)、化学物質の毒性として捉える必要がある。遺伝子治療用製品は、基本的に生体内にある核酸からできているので考えなくて良いが、染色体への組み込みリスクの問題がある。mRNA 医薬品の場合には、核酸医薬品のオフターゲット毒性の考え方を参考にするのが良いと思われる。

医薬品の非臨床安全性評価を行うときには、生体内における医薬品の作用を追究するよりも、臨床試験を実施する上でどのような情報がほしいかを考えるべきである。mRNA 医薬品の核酸に起因する免疫毒性に関しては、核酸医薬品等での使用経験からある程度情報が得られるので、それを活用して臨床での安全性担保に活かすことが考えられる。一方で、既存の情報で足りないところは動物を

使った試験が必要であり、mRNA 医薬品の性質をよく考えてケース・バイ・ケースで、必要な試験を考えることが重要であろう。

天然型と非天然型 mRNA における安全性評価の違いは?

mRNA から発現したタンパク質は、バイオ医薬品の考え方に沿って評価すれば良い。mRNA 自体は天然型であれば分解されたとしても生体内のものと同様、安全性に及ぼす影響はほとんどないであろう。非天然型については、修飾された部分(分解物も含め)があることを踏まえ、化学物質の視点で ICH M3 に準じて評価する必要がある。非天然型であれば、全て化学合成医薬品の考え方を当てはめるというのではなく、経験的に十分な安全性評価がなされていればそれらの情報も活用可能であろう。ただし、新規性が高いもの、安全性評価の情報が蓄積されてきていないものについては慎重に対応する必要がある。

サロゲートの利用についての考え方は?

基本的にはヒトに投与するものが動物で反応しない場合に、サロゲート(試験動物で薬効を示す相同な代替医薬品)の利用を検討する。核酸医薬品では、標的配列が動物に存在しない場合、サロゲート核酸を用いるという考え方になる。遺伝子治療用製品では、発現するタンパク質が動物で生物活性を示さない場合、動物の相同タンパク質の遺伝子を用いるということになる。mRNA 医薬品の場合、遺伝子治療用製品と同様、発現するタンパク質の動物での生物活性を踏まえ、サロゲートを用いた試験の実施を検討する。例えば、mRNA がヒトでの作用が明確でない新規性の高いタンパク質を発現し、それが動物で生物活性を示さない場合にはサロゲートを用いた試験の必要性が高くなるが、ヒトの生体内に存在し安全上特段の懸念がないと判断できるタンパク質を発現する mRNA の場合にはサロゲートを用いる必要性は低い。

がん化のリスクの考え方は?

mRNA 医薬品のがん原性については、ICH S1 ガイドラインを踏まえて、評価する必要がある。天然型の mRNA 医薬品のがん原性については、発現タンパク質について評価をする必要はあるが、バイオ医薬品の考え方を適用し、がん原性試験自体の実施は不要である。一方、非天然型に関しては、発現タンパク質について評価することに加え、mRNA について化学合成医薬品と同様のがん原性試験の

注2) 非臨床安全性評価の考え方:毒性には、本来の標的分子に過剰に作用すること(過剰な薬理作用)に起因するオンターゲット毒性と、意図しない標的分子に作用することや意図しないメカニズムに起因するオフターゲット毒性がある。なお、核酸医薬品の場合には、標的とする配列にハイブリダイズすることに起因する毒性(オンターゲット毒性)と標的以外の配列にハイブリダイズすることに起因する毒性(ハイブリダイゼーション依存性オフターゲット毒性)、核酸分子そのものの物性に起因する毒性(ハイブリダイゼーションに依存しないオフターゲット毒性)に分けられる。

要否を検討する必要がある、ヒトにおいて少なくとも6か月以上継続投与されるような場合に実施する必要がある。

ネオアンチゲンをを用いる場合の開発の考え方は？

三重大学が「革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業」で、ネオアンチゲンを標的とした個別化がん免疫療法の考え方についての検討を行っていたが、リフレクションペーパー^{注3)}の発出には至っていない。個々の患者でネオアンチゲンが異なるという問題とネオアンチゲンの組み合わせをどうするかという問題があるが、いずれにおいても市場に出た場合、一人分ずつ個別に非臨床安全性評価を行うことは実際的ではない。したがって、ネオアンチゲンの特定方法や製造方法が安全性上、一応は大丈夫であるということを確認して、臨床に進まざるを得ないと考える。ただし、免疫誘導が個々に異なる可能性があるため、データを取得し、事後に検討できるようにしておく必要がある。

4. おわりに

第10回核酸医薬RSシンポジウムにおいて開催された「mRNA 医薬品の開発動向と品質・安全性評価の考え方」についてのパネルディスカッションを踏まえ、mRNA 医薬品の品質・非臨床安全性評価の考え方をまとめた。現時点では、mRNA 医薬品の開発経験は少ないが、以下の点を踏まえ、ケース・バイ・ケースで開発・評価を行うことが重要である。

- mRNA 医薬品に特化したガイドラインはないが、物質としての特性と適応疾患を踏まえて、適切なガイドラインを参照する必要がある。
- mRNA は *in vitro* 転写システムにより製造される。mRNA の構造(キャップ構造、塩基の修飾、ポリ A 長等)は翻訳効率や安定性に寄与しており、その特徴を理解して mRNA 医薬品を設計することが重要である。
- 規格試験として、mRNA の物性を踏まえた試験と製造

工程由来不純物に関する試験が必要である。

- 非臨床安全性評価については、天然型 mRNA、非天然型 mRNA のいずれにおいても、発現したタンパク質の安全性を ICH S6 ガイドラインに沿って評価し、mRNA に新規性の高い修飾が施されている場合には、化学合成医薬品を参考とした安全性評価も必要である。
- キャップ構造の構造変化が与える影響については、まだ十分に議論ができておらず、海外では規制上、天然・非天然の区別をしていないとの発表もあり⁶⁾、キャップアナログ(例えば anti-reverse cap analogues; RCAs)を新規性の高い「非天然型」として扱い、安全性評価を行う必要があるかについては、今後更なる議論が必要と考える。

文 献

- 1) Sahin, U; Karikó, K.; Türeci, Ö. mRNA-based therapeutics – developing a new class of drugs. *Nat Rev Drug Discov.* 2014, 13, p.759-780.
- 2) 位高啓史, 秋永士朗, 井上貴雄. mRNA 医薬開発の世界的動向. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 2019, 50 (5), p.242-249.
- 3) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課/医薬品医療機器総合機構. スピンドラザ髄柱 12mg 審議結果報告書/審査報告書. 平成 29 年 6 月 13 日/平成 29 年 5 月 31 日. http://www.pmda.go.jp/drugs/2017/P20170731001/630499000_22900AMX00587_A100_2.pdf, (accessed 2019-03-20).
- 4) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課. 遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保に関する指針(改正案). 平成 29 年 9 月. <http://searche-gov.go.jp/servlet/PcmFileDownload?seqNo=0000163929>, (accessed 2019-03-20).
- 5) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課. 核酸医薬品の非臨床安全性評価に関するガイドライン(案). 平成 31 年 2 月 21 日. <https://searche-gov.go.jp/servlet/PcmFileDownload?seqNo=0000183723>, (accessed 2019-03-20).
- 6) Kathleen Francissen. Advanced Therapeutics Keynote Session, ISPE Biopharmaceuticals Manufacturing Conference. San Francisco, 06 Dec. 2017.

^{注3)} リフレクションペーパー：特に新しい分野で経験が限られている領域やトピックスに関する技術の現状を整理し、規制当局と開発者との間で共有化を図る目的で作成される文書を指す。プロジェクト等の推進にあたって、目的や展望を示したコンセプトペーパーとは異なる。