

第21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

核酸医薬の評価に関する最近のトピックス

【日時】 2025年7月1日(火) 13時20分～15時20分

【場所】 神戸国際展示場2号館

【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10回年会「シンポジウム2 (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ためには、日本核酸医薬学会第10回年会への参加登録が必要です。→ <https://www.natsj.jp/2025/natsj10/registration>

【プログラム】

座長：井上 貴雄 (国立医薬品食品衛生研究所)

下元 貴澄 (医薬品医療機器総合機構)

核酸医薬品の非臨床安全性試験ガイドライン(ICH S13)作成のための専門家作業部会 (EWG)設置について

医薬品医療機器総合機構

下元 貴澄

既承認核酸医薬品の非臨床安全性評価に関する調査研究

日本製薬工業協会 革新的医薬品・医療技術 課題対応チーム/田辺三菱製薬

太田 哲也

AMED核酸CMCプロジェクトにおける取り組み

日本製薬工業協会 核酸医薬品質評価タスクフォース/塩野義製薬

関口 光明

核酸医薬のハイブリ依存オプターゲット評価に関する考察

—「狙い撃ち」の遺伝子発現変動解析で十分な毒性予測ができるか—

国立医薬品食品衛生研究所

井上 貴雄

mRNA原薬の規格試験とその手法に関する包括的調査

日本製薬工業協会 mRNA医薬品質評価タスクフォース/第一三共

亀川 凜平

核酸医薬品の非臨床安全性試験ガイドライン（ICH S13）作成のための
専門家作業部会（EWG）設置について

下元 貴澄

医薬品医療機器総合機構

【背景】

核酸医薬品の非臨床安全性評価に関しては、日本が先陣を切る形で指針案をとりまとめ、パブリックコメントの募集を経て、「核酸医薬品の非臨床安全性評価に関するガイドライン」が2020年3月に発出された。その後、世界での核酸医薬品開発は進展し、日本以外の規制地域でもガイダンス発出やホワイトペーパー作成が行われている。そうした状況を背景に、2023年医薬品規制調和国際会議（ICH）会合においてICH S13の新規トピック化が採択され、ICH S13作成のための専門家作業部会（EWG）活動が2024年から開始となった。

【発表内容】

本シンポジウムでは、ICHについての紹介、現在の日米欧3極でのそれぞれの核酸医薬品の非臨床安全性評価に関する規制状況、ICH S13EWGとしての活動進捗等についてお話ししたい。

既承認核酸医薬品の非臨床安全性評価に関する調査研究

太田 哲也

日本製薬工業協会 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】

日本では核酸医薬品の非臨床評価に関するガイドラインが 2021 年に発出されているが、その後、日米欧の 3 極ではコンジュゲート化を含む多数の様々なタイプの核酸医薬品が承認され、2025 年 1 月現在、その数は合計 21 品目となっている。また、2024 年には米国からドラフトガイダンスが発出され、現在、ICH S13 から検討方針を定めた Concept paper が発出され、Step 1 技術文書の作成が検討されている。こうした中、核酸医薬品の非臨床評価に関する課題を整理するため、既承認薬の評価パッケージを多方面から調査した。本発表ではそのうち、非臨床安全性試験パッケージの内容を中心に紹介する。

【発表内容】

今回、我々はこれまで承認された 21 品目の核酸医薬品について承認申請資料又は審査資料等の公開情報をもとに調査研究を行い、各品目間の非臨床評価パッケージの内容の共通点や違いについて整理した。その結果、調査対象の各品目は概ね同様の評価パッケージで実施されていたが、hERG assay やハイブリダイゼーション依存的なオフターゲット評価などの一部の試験項目では差異が認められた。核酸医薬品に薬理作用を示す動物種がない場合やサルのみの場合などではサロゲートを用いた毒性試験が実施されている事例があったが、この対応にも品目ごとに差異が認められた。がん原性試験に関しても 1 動物種のみで実施しているケースや post approval で実施している事例、サロゲートを用いた試験を実施している事例などが認められ、品目ごとに差異が認められた。その他、特殊な試験項目や検査項目などにも品目間で差異が認められた。また、核酸医薬品は効果が長期間持続するものも多く、限られた試験期間における投与頻度や用量設定なども非臨床評価上大きな課題となる。そのため、本発表では、これらの評価内容や評価方法の共通点や違いについて、品目ごとの特性と現時点におけるガイドライン及びドラフトガイダンスなどの要求内容を踏まえながら考察する。

AMED 核酸 CMC プロジェクトにおける取り組み

関口 光明

日本製薬工業協会 核酸医薬品質評価タスクフォース
塩野義製薬株式会社

【背景】

近年、核酸医薬の研究開発が活発になってきており、2025年3月現在、日米欧のいずれかで21品目が承認に至っている。欧米では核酸医薬の開発経験が蓄積されていく中、ワーキンググループを中心に核酸医薬の品質管理および分析法等の規制に関する議論が並行して進んでおり、2024年にEMAから開発と製造に関するドラフトガイドラインが発出された。国内では、厚労省あるいはAMED研究事業の枠組みにて品質に関する議論が続けられており、2018年の厚労省通知「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」に続き、2022年に質疑応答集が発出され、国内の核酸医薬における品質評価の考え方が整理されてきている。

【発表内容】

核酸医薬の研究開発の進展と共に、原薬であるオリゴ核酸の製造や品質管理に関する議論が活発化してきている。その中ではオリゴ核酸の構造的な複雑さに由来する製造コスト高や不純物の分離分析の困難さに加えて、品質評価および安全性評価に関するガイドライン整備への要望が課題として見えてきている。これら課題に対する取り組みとして、2021年からAMED次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業「核酸医薬品の製造・精製・分析基盤技術の開発」(AMED核酸CMCプロジェクト)にて、30を超える産官学の機関が参画し、オリゴ核酸の製造技術、精製技術、分析技術、および不純物の構造確認や安全性評価に関する研究が進められている。そして、得られた知見を基に品質や安全性に関する規制科学文書に纏める活動を行っている。2024年から考慮事項通知が発出された以降に国内で研究および議論されている報告例を調査し、核酸医薬品の製造工程管理や品質管理における考え方を整理することで、考慮事項通知の補遺文書となる技術的ガイダンスの作成を進めている。

本講演では、AMED核酸CMCプロジェクトにおいて取得してきた品質評価に関する研究事例と合わせて、技術的ガイダンス作成に関する取り組み状況について紹介する。

核酸医薬のハイブリ依存オフターゲット評価に関する考察
—「狙い撃ち」の遺伝子発現変動解析で十分な毒性予測ができるか—

井上 貴雄

国立医薬品食品衛生研究所

【背景】

核酸医薬のオフターゲット毒性は、RNA との相補結合に起因する毒性と RNA 以外の生体分子との結合に起因する毒性に分類される。このうち、RNA との相補結合に起因する毒性については、動物を用いた通常の非臨床安全性試験では毒性予測が困難であるため、ヒト RNA データベースを用いた配列類似性の検索ならびにヒト細胞を用いた遺伝子発現変動解析によりオフターゲット遺伝子を特定し、その遺伝子機能から毒性発現を予測・評価することが求められる。この評価スキームにおいて、限定的な数のオフターゲット候補遺伝子について発現変動解析を行う事例があるが、「狙い撃ち」の評価で十分な毒性予測ができるであろうか。

【発表内容】

本発表では、ハイブリ依存オフターゲット毒性の予測・評価スキームにおける遺伝子発現変動解析が「狙い撃ち」では不十分と考える理由を科学的根拠を交えながら考察する。概要は以下のとおりである。

- 1) 網羅的な遺伝子発現変動解析を行わない場合、どの程度の相補性を有する RNA までオフターゲット作用の影響を受けるかが判断できない(=オフターゲット候補遺伝子を検索する際、どの程度の相補性を有する RNA までを抽出すればよいかの基準が設定できない)。
- 2) オリゴヌクレオチドとの相補結合による遺伝子発現変動は、RNA の高次構造の影響を受けるため、RNA との相補性だけでは発現変動が予測できない。
- 3) オフターゲット作用を予測するアルゴリズムは、種々の修飾核酸の導入や塩基長の違いなどの影響を十分に考慮できないため、予測精度が高いとはいえない。アルゴリズムで予測した限定的なオフターゲット候補遺伝子を狙い撃ちで解析するより、網羅的な遺伝子発現変動解析によりオフターゲット遺伝子を包括的に特定する手法の方が、信頼性の高い毒性予測が可能である。
- 4) 狙い撃ちの場合、目的物質由来不純物によるオフターゲット毒性の発現を予測できない。
- 5) 網羅的な遺伝子発現変動解析 (マイクロアレイ、RNA-seq) は、分子生物学の領域で汎用される一般的な解析手法であるため、毒性発現を予測する手法として積極的取り入れるべきと考える。

mRNA 原薬の規格試験とその手法に関する包括的調査

亀川 凜平

日本製薬工業協会 mRNA 医薬品質評価タスクフォース
第一三共株式会社

【背景】

2019年の新型コロナウイルス感染症の出現から1年を経たずして、mRNA ベースの技術に基づくワクチンが開発・承認された。mRNA をベースとした創薬技術は感染症ワクチンに留まらず、がん治療ワクチンや心血管疾患、自己免疫疾患、遺伝子疾患に至るまで、幅広い疾患領域における治療手段を提供する大きな可能性を秘める。このような mRNA 医薬品開発の急速な進展を受け、mRNA 医薬の品質に関する課題を議論するための製薬企業グループとして、日本製薬工業協会（製薬協）において mRNA 医薬品質評価タスクフォース（mRNA 品質 TF）」が設立された。

【発表内容】

mRNA 医薬の研究開発が国内外で急速に進展している。新型コロナウイルス感染症に対する複数の mRNA ワクチンに続き、2024年にはRS ウイルス感染症に対する mRNA ワクチンも承認された。その一方で、mRNA 医薬は、その複雑な物理的・化学的性質上、品質評価手法の確立や品質管理戦略の考案が難しいといった課題がある。近年、少しずつ品質評価に関する複数の文書が国際的に発表されているものの、依然として mRNA 医薬の品質評価に関する標準的な考え方は整備されていない状況にあり、製品開発に有用な、より具体的な品質管理に関する考え方の提示が望まれる。

本講演では、上記の現状を受けて製薬企業の有志により設立された mRNA 品質 TF の直近の取り組みを紹介する。mRNA 品質 TF では、mRNA 原薬に焦点を当て、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」班と連携して mRNA 医薬の品質評価に関する課題を共有し議論を進めてきた。また、種々の論文や最新の米国薬局方および欧州薬局方のドラフトガイドライン、承認済みの mRNA ワクチンに関する審査報告書といった公知文書を包括的に調査してきた。この調査研究を通じて整理された mRNA 原薬の規格試験項目を概観しつつ、調査研究の中で見出した今後議論すべきポイントについて紹介する。