

## 第12回 核酸医薬レギュラトリーサイエンスシンポジウム

【日時】2019年7月11日（木）16:45-18:55

【場所】ホテル阪急エキスポパーク B1階 オービットホール

\*日本核酸医薬学会第5回年会「シンポジウム4（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には、日本核酸医薬学会第5回年会に御参加頂く必要があります。

### 核酸医薬品の品質評価に関する考え方 -仮想核酸医薬品をモデルとして-

#### 16:45～16:55 趣旨説明

井上 貴雄（国立医薬品食品衛生研究所）

#### 16:55～17:15 講演1 核酸医薬品の品質評価における課題

伊藤 浩介（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）

#### 17:15～17:35 講演2 核酸医薬品原薬に含まれる不純物に対する考え方

関口 光明（日本製薬工業協会/塩野義製薬）

#### 17:35～18:55 パネルディスカッション（質疑応答/意見交換）

モデレーター：滝口 直美（日本製薬工業協会/大日本住友製薬）

井上 貴雄

パネリスト：伊藤 浩介

小比賀 聡（大阪大学大学院薬学研究科）

佐藤 秀昭（ルクサナバイオテック）

関口 光明

南海 浩一（ジーンデザイン）

廣瀬 賢治（日本ウォーターズ）

笛木 修（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）

吉田 徳幸（国立医薬品食品衛生研究所）

## 核酸医薬品の品質評価における課題

伊藤 浩介

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

### Challenges in quality control of oligonucleotide therapeutics

Kosuke Ito

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

Regardless of the synthetic methodology, oligonucleotide therapeutics are manufactured through a lot of synthetic steps. Compared to those of the small molecule drugs, identification of chemical structure and separation of the related substances are known to be difficult in oligonucleotide therapeutics. These features make the quality control of oligonucleotide therapeutics challenging. However, there was no guidance on quality control of oligonucleotide therapeutics, not only in Japan but also in else of the world. Last year, points to consider document on CMC of oligonucleotide therapeutics was released from the Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan.

As an introductory lecture for the panel discussion, this presentation will focus on the above-mentioned points to consider document and challenges in quality control of oligonucleotide therapeutics.

核酸医薬品は、固相合成法や液相合成法等の種々の製造方法が開発されているものの、いずれの製造方法においても、数多くの反応を経て製造されている。また、その分子量とポリアニオンの性質から、構造の決定及び類縁物質の分離がしばしば困難となる。このような背景から、不純物の管理等において、低分子化合物の医薬品の品質評価と比較して困難な点が存在することが知られている。核酸医薬品の開発が活発に行われている一方で、核酸医薬品の品質評価に特化したガイダンスが存在しない現状を踏まえ、昨年本邦において、世界に先駆けて核酸医薬品の品質評価に関する行政文書が発出された（「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ついて」（平成 30 年 9 月 27 日付け薬生薬審発 0927 第 3 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知））。

本発表においては、パネルディスカッションにおける論点及び背景に焦点を当てた上で、当該通知の内容を紹介するとともに、一般的な医薬品における品質評価と対比しながら、核酸医薬品における課題について説明する。

## 核酸医薬品原薬に含まれる不純物に対する考え方

○関口 光明

<sup>1</sup> 日本製薬工業協会 核酸医薬品質評価タスクフォース、<sup>2</sup> 塩野義製薬株式会社

## Consideration for Impurities Containing in Oligonucleotide Therapeutics

○Mitsuaki Sekiguchi

<sup>1</sup> Oligonucleotide Therapeutics Quality Task Force at JPMA, <sup>2</sup> Shionogi & Co., Ltd.

For a couple of decades, oligonucleotide therapeutics have been received much attention as novel type of therapeutics modality. However, there is no ICH or PMDA regulatory guidelines that specifically address the quality standards for oligonucleotide products. JPMA quality taskforce has started to discuss about the chemistry and safety considerations for impurities in oligonucleotide products with AMED study team including PMDA members. In this presentation, mainly four topics “types of oligonucleotide impurities”, “appropriate characterization method for oligonucleotide impurities”, “appropriate qualified approach for oligonucleotide impurities” and “appropriate reporting, identification, and qualification thresholds for oligonucleotide impurities” will be discussed.

核酸医薬品は、低分子医薬品や抗体医薬品がアクセスできない細胞内遺伝子やその転写産物も創薬ターゲットにできる特徴を有しており、新しいモダリティの医薬品として、近年大きな注目を集めている。現在のところ核酸医薬品を対象としたガイドラインは存在していないが、核酸医薬品開発に関わる品質、非臨床安全性についての考慮事項、ガイドライン案および総説が発表されており、国内において議論が活発化してきている。2018年度から国立医薬品食品衛生研究所を中心とする研究班により、「アンチセンス医薬品の品質と安全性評価に関する研究」が開始されたことを受け、核酸医薬品に関心を持つ日本製薬工業協会に加盟する20社が「核酸医薬品質評価タスクフォース」を結成して共に議論を進めている。現在は、核酸医薬品の研究開発を進めている海外製薬企業と欧米規制当局が中心となり結成された Oligonucleotide Safety Working Group (OSWG)が発表したホワイトペーパーを基に、不純物に関する考え方について議論している。そこで、本発表では以下に列挙する4つの点 1) 核酸医薬品には一般にどのような型の不純物が含まれるのか？ それら不純物が生成する過程はどこなのか？ 2) 核酸医薬品の不純物を適切に分析及び管理する方法論にはどのようなものがあるのか？ 3) 不純物の安全性評価をどのように実施すべきなのか？ 4) 核酸医薬品を適切に管理するにあたり、不純物の「報告の閾値」、「構造決定の閾値」、「安全性確認の閾値」はどのように設定すればよいのか？について議論してきた内容を紹介する。また、先行論文にて提案されている不純物に関する各種「閾値」の数値については、医薬品医療機器総合機構(PMDA)の品質担当者を交えて意見交換を行っており、併せて紹介したい。

## パネルディスカッション

核酸医薬品の品質評価に関する考え方 – 仮想核酸医薬品をモデルとして –

【モデレーター】 滝口 直美<sup>1,2</sup>、井上 貴雄<sup>3</sup>

【パネリスト】 伊藤 浩介<sup>4</sup>、小比賀 聡<sup>5</sup>、佐藤 秀昭<sup>6</sup>、関口 光明<sup>1,7</sup>、  
南海 浩一<sup>8</sup>、廣瀬 賢治<sup>9</sup>、笛木 修<sup>4</sup>、吉田 徳幸<sup>3</sup>

<sup>1</sup> 日本製薬工業協会、<sup>2</sup> 大日本住友製薬、<sup>3</sup> 国立医薬品食品衛生研究所、  
<sup>4</sup> 医薬品医療機器総合機構、<sup>5</sup> 大阪大学大学院薬学研究科、  
<sup>6</sup> ルクサナバイオテック、<sup>7</sup> 塩野義製薬、<sup>8</sup> ジーンデザイン、<sup>9</sup> 日本ウォーターズ

### Quality Control of oligonucleotide therapeutics: case studies

○Naomi Takiguchi<sup>1,2</sup>, Takao Inoue<sup>3</sup>, Kosuke Ito<sup>4</sup>, Satoshi Obika<sup>5</sup>, Hideaki Sato<sup>6</sup>,  
Mitsuaki Sekiguchi<sup>1,7</sup>, Hirokazu Nankai<sup>8</sup>, Kenji Hirose<sup>9</sup>, Tokuyuki Yoshida<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Japan Pharmaceutical Manufacturers Association, <sup>2</sup> Sumitomo Dainippon Pharma<sup>3</sup> National  
Institute of Health Sciences, <sup>4</sup> Pharmaceutical and Medical Devices Agency, <sup>5</sup> Graduate  
School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, <sup>6</sup> Luxna Biotech, <sup>7</sup> Shionogi, <sup>8</sup> Gene  
Design, <sup>9</sup> Nihon Waters

The regulatory guidelines specialized in the quality control of oligonucleotide therapeutics is not yet developed, so the quality of them need to be controlled on a case-by-case basis. In this session, we would like to discuss the strategies of quality control of model oligonucleotide therapeutics concretely as case studies. Following four topics are included; 1) quality control of impurities and analytical methods of active substance content in single-stranded oligonucleotide therapeutics, 2) analytical methods of impurities and active substance content in double-stranded oligonucleotide therapeutics, 3) comparability of oligonucleotides subject to changes in their manufacturing process, and 4) process control of phosphorothioate chirality.

核酸医薬品の品質評価に特化したガイドラインは現状ない。したがって、核酸医薬品開発においては、公開されている核酸医薬品の品質に関する考慮事項や総説等を参考に、各社が各品目に対し、ケースバイケースの対応を行っている状況である。しかし、これまでに承認された核酸医薬品は数が少なく、また、特に品質に関しては各社のノウハウであるため開示内容も限られており、ケースバイケースを考えるために参照可能な情報は十分でない。

そこで、日本製薬工業協会核酸医薬品質評価タスクフォースならびに AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業「アンチセンス医薬品の品質及び安全性評価に関する研究」班では、仮想核酸医薬品を設定し、モデルケースとしてその具体的な品質評価方法について議論を進めてきた。本パネルディスカッションでは、3種類の仮想核酸医薬品に対し、「①一本鎖核酸の不純物量と品質担保並びに含量の算出方法」、「②二重鎖核酸の不純物管理と含量の算出方法」、「③製法変更時の同等性/同質性の考え方」、「④ホスホロチオエート修飾における立体異性体の管理方法」、の4つの議題を取り上げ、現時点での考え方をパネリストの先生方およびフロアの皆様と議論したい。