

- バイオ医薬品の新しい課題に関する研究 -

研究分担者：平林 容子（国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター毒性部）

研究協力者：真木 一茂（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）

松本 峰男（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）

渡部 一人（中外製薬株式会社）

中澤 隆弘（アンジェスMG株式会社）

三分一所 厚司（第一三共株式会社）

中村 和市（塩野義製薬株式会社）

研究要旨

本研究は、日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）におけるバイオ医薬品の非臨床安全性試験方法に関するS6ガイドラインのカテゴリーベースでの明確化と拡充の必要性に対応した補遺の策定を支援する為の関連情報の収集や解析にかかる先行研究に引き続き、国内の関係組織（独立行政法人医薬品医療機器総合機構〔PMDA〕及び日本製薬工業協会〔JPMA〕）などから研究協力者の参加を得て、関連事項のフォローアップ並びに新たな問題点の洗い出しとその調査研究を進めるものである。本年度は、昨年度に引き続きS6(R1)ガイドラインに関するフォローアップと共に関連する諸課題に対する調査研究を進めた。即ち、フォローアップとしては、JPMAの協力の下でS6(R1)ガイドライン発出後の実態調査を行い、収集した意見への対応を検討した。また調査研究としては、バイオ医薬品に対する継続した情報の収集に務めると同時に、タンパク質製剤に限定しない生物製剤にも対象を広げ、特に低分子化学合成医薬品とバイオ医薬品との中間に位置する特性を持つ核酸医薬に着目して、本邦での指針作成に資する情報の収集を進めた。今後も、バイオ医薬品および関連生物製剤に関する継続した調査研究を粛々と進めるとともに、国内外の関連分野の研究者を招聘した研究交流なども適宜進める予定である。

キーワード：バイオ医薬品、非臨床安全性試験、試験法ガイドライン、S6(R1)

A. 研究目的

本研究は、日米EU医薬品規制調和国際会議（以下、「ICH」）におけるバイオ医薬品の非臨床安全性試験方法に関するS6ガイドラインのカテゴリーベースでの明確化と拡充の必要性に対応した補遺の策定を支援する為の関連情報の収集や解析にかかる先行研究に引き続き、国内の関係組織（独立行政法人医薬品医療機器総合機構、以下「PMDA」）及び日本製薬

工業協会、以下「JPMA」）などから研究協力者の参加を得て、関連事項のフォローアップ並びに新たな問題点の洗い出しとその調査研究を進めるものである。

本年度は、昨年度に引き続きS6(R1)ガイドライン発出後の実態調査と共に関連する諸課題に対する調査研究を行い、一定の成果を得た。

B. 研究方法

本研究は、S6(R1)ガイドライン策定を支援するための先行研究に引き続き、関連事項のフォローアップ並びに新たな問題点の洗い出しとその調査研究を進めるものである。昨年度は、関連事項に関するフォローアップを中心に活動を進め、パブコメ対応やガイドライン解説をとりまとめた。本年度は、関連事項の調査研究を進めるにあたり、まず今後取り上げるべき課題など活動方針を検討した(予備会議[電話会議]平成25年7月17日、第一回分班会議[於PMDA]平成25年10月22日)。その結果、本年度は以下2項目に関する調査研究を進めることとした。

尚、研究協力者として、先行研究から引き続き、真木 一茂・松本 峰男各氏(PMDA)及び、渡部 一人・中澤 隆弘・三分一 厚司・中村 和司各氏(JPMA、他)に参加いただくことで進めた。尚、PMDAの井上 達・小野寺 博志各氏には、オブザーバーとして、適宜参加していただいた。

1. S6(R1)ガイドラインの発出後の事態調査

S6(R1)ガイドラインに基づく国内通知「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」(平成24年3月23日 薬食審査発0323第1号)の発出後の実態調査として、JPMAの協力の下、「実例ないしは現実的な想定事例からみたS6(R1)ガイドラインの妥当性ないしは問題点」として収集したコメントについて、その対応をとりまとめることとした。

2. 関連する諸問題の検討

引き続きバイオ医薬品に対する継続した情報の収集に務めると同時に、タンパク質製剤に限定しない生物製剤に対するS6(R1)ガイドラインの考え方の適用の可否についても、実例が増えつつある現状を踏まえて、情報収集やケーススタディなどの調査研究を進めることとした。本年度は、特に以下3項目を取り上げることとした。

- バイオベター
- 化学合成ペプチド
- 核酸医薬

C. 研究結果

1. S6(R1)ガイドラインの発出後の事態調査

予備会議に基づきS6(R1)ガイドラインの発出後の当該ガイドラインの適用にかかる実態調査を行うにあたり、「実例ないしは現実的な想定事例からみたS6(R1)の妥当性ないしは問題点/網羅できない点」として、JPMAの協力の下、意見を収集した。寄せられた意見の数は17件にのぼり、これをS6(R1)ガイドラインの項目毎に分類すると、以下の表の通りであった。

S6(R1)の項目毎に分類したコメントの数

非臨床安全性試験	1
動物種の選択	6*
試験デザイン	3*
免疫原性	2
生殖発生毒性	3*
がん原性	1*
その他	1

(* 報告書に掲載するには不適切と判断したコメントを含む)

これらの意見に対する対応を、対面会議(第一回分班会議、第二回分班会議[於PMDA]平成26年1月21日)及びメールベースでの発信によって討議し、これをとりまとめた。(別添資料1: S6(R1)ガイドラインの発出後1年の実態調査「実例ないしは現実的な想定事例からみたS6(R1)の妥当性ないしは問題点/網羅できない点」に関する意見とその回答)

例えば、NHPを用いた生殖発生毒性の評価が必要になった際に、その方法のひとつとしてS6(R1)ガイドラインで新たに例示されたePPND(enhanced pre- and post-natal development)試験は動物福祉3Rの観点からも有用な評価法ではあるものの、この試験法で評価しなければならない、あるいは、一律にePPND試験で評価しておけば良い等の誤解が広がりつつあるとの指摘があった。また、別添一覧表には掲載しなかったが、いまだに行政から要求されるリスクを勘案して、薬理作用を示さないげっ歯類を用いて2年間投与のがん原性試験を定型的に実施しているケースも挙げられた。バイオ医薬品の非臨床安

全性評価にあたっては、それぞれの候補物質の特性に応じた評価法を考慮する必要があることから、開発初期の段階からPMDAでの対面助言（例えば、安全性相談等）等を活用するとともに、状況の改善の為に、引き続きS6(R1)ガイドラインの周知を進める必要があるものと考えられる。

尚、これらの対応を協議する過程で抗体-薬物/毒素複合体(ADC)に含まれるリンカー部分にかかる非臨床安全性試験の考え方には整理が必要であることが再認識されたので、今後の検討課題とすることにした。

2. 関連する諸問題の検討

● バイオベター

バイオベターは、バイオ後続(日本での呼び方:別名として、フォローオンバイオロジクス[米国での呼び方]やバイオシミラー[EUでの呼び方]がある)とは異なり、先発品より改良されたものをさす。即ち、同じエピトープを標的としている抗体医薬品の中でも、例えば、糖鎖やFc部分の改変などによって、生物活性の向上や血清中の半減期の延長といった薬理効果の改善が図られているものをさす。

当該の改変(改良)によって、新規のバイオ医薬品として扱われるため、原則として、新薬に準じた非臨床安全性の評価が求められるが、この際、同一エピトープを標的としている先行医薬品に関する情報等の活用の可否については検討の余地があるものと考えられる。

引き続き情報収集に努める。

● 化学合成ペプチド

ペプチド製剤は、その合成効率や品質管理の面から、バイオによる生成よりも化学合成が主体となりつつあり、低分子化学合成医薬品として扱われる危険性が考慮された。但し、少なくとも日本(PMDA)では、化学合成ペプチドにもS6(R1)ガイドラインに示される原則が適応されると判断していることから、現時点で取り上げるべき論点は乏しいものと考えられる。

引き続き情報収集に努める。

● 核酸医薬

S6(R1)ガイドラインの適用の項には本ガイドラインに示される原則が核酸医薬にも適応できる可能性がある旨が記載されているものの、バイオ医薬品と低分子化学合成医薬品との中間の特性を持つことから、on targetの検討に加え、off targetの検討が欠かせないことや、分子骨格等によって性質が多岐にわたり、ひとくくりにとめることには困難があるなど、特有の問題点ははらんでいる。以下の取り組みによって情報収集を進め、今後S6(R1)ガイドラインの考え方に基づくwhite paperのとりまとめをめざす。

- 1) Kynamuro (Mipomersen、2013年1月FDAの承認済み、一方EMAでは承認見送り)についてのケーススタディ(DIAでの情報収集)
- 2) Oligonucleotides Safety Working Group (OSWG) が作成したwhite paperの内容の把握(JPMAでの邦訳作業中)
- 3) 核酸医薬にかかる研究を推進中の研究者との研究交流による情報収集

特に1)及び3)を目的として、核酸医薬にかかる研究を推進中の研究者との研究交流を通じて核酸医薬開発に関する情報収集を目的とした班会議を開催した(第三回分班会議[於国際文化会館]平成26年2月24日)。尚、本分班会議は、大阪大学・国立医薬品食品衛生研究所・PMDAによる革新的医薬品・医療機器・再生医療用品実用化促進事業「核酸医薬の臨床有効性安全性の評価方法」研究班(以下、革新班)との合同会議として開催した。この班会議の中で、AsiaTIDES 2014*に出席するために来日した核酸医薬に関する第一人者として、Scott P. Henry (ISIS Pharmaceuticals: Kynamuroの非臨床試験の責任者)、Bob D. Brown (Dicerna)、James D. Thompson (Moderna Therapeutics)、Pamela A. Pavco (RXi Pharma)を招聘してclosed seminarを行った。演者の豊富な実例を交えた発表を通じて、安全性評価にかかる問題点(核酸医薬としてひとくくりにはできない多様性と構造などに基づくサブグループ内でのclass effects、試験動物種の選択、試験デザイン[用量と期間]、生殖発生

毒性、遺伝毒性及びがん原性)に関する討議を行い、認識を共有した。更に、引き続き上記革新班の班員との情報交換を行い、特に、セミナーでは取り上げられなかった品質に関する問題は、非臨床安全性評価の前提となる重要な論点であることが認識された。尚、革新班の小比賀 聡氏には、次年度の本分班の研究協力者としての参加の内諾を得た。

* AsiaTIDES2014: Oligonucleotide and Peptide Research, Technology and Product Development

D．考 察

以上、本研究はS6(R1)ガイドラインの策定を支援するための先行研究に引き続き、関連事項のフォローアップ並びに新たな問題点の洗い出しとその調査研究を進めた。特に、S6(R1)ガイドライン発出後の実態調査として収集した意見への対応作業にあたっては、規制側(PMDA)と開発側の意志疎通の重要性が改めて確認された。また、タンパク質製剤に限定しない生物製剤として、特に核酸医薬に注目し、次年度に向けて、S6(R1)ガイドラインの考え方に基づく核酸医薬の非臨床安全性評価に関するwhite paperのとりまとめを目指して、関連する情報収集やケーススタディなどの調査研究を進めるためにclosed seminarなども企画した。

E．結 論

S6(R1)ガイドラインの策定を支援するための先

行研究に引き続き、国内の関係組織(PMDA、JPMA)などから研究協力者の参加を得て、S6(R1)ガイドライン発出後の実態調査への対応や、核酸医薬などのタンパク製剤に限定しない生物製剤の非臨床安全性評価に関する調査研究を行い、一定の成果を得た。

F．健康危険情報

該当しない

G．研究発表

1．論文発表

該当しない

2．学会発表

Hirabayashi Y: Apoptosis-related gene-expression-profiling of hematopoietic stem/progenitor cells after radiation exposure. The Bone Marrow Niche, Stem Cells, and Leukemia: Impact of Drugs, Chemicals, and the Environment (2013.5.29) [New York]

H．知的所有権の取得状況

1．特許取得

該当しない

2．実用新案登録

該当しない

3．その他

該当しない