

与や静脈内投与など全身投与が可能な核酸医薬品が多く開発されるようになってきている。この変化を象徴するのが、2013年に全身投与型の核酸医薬品として初めて上市されたアンチセンス医薬品 Kynamro である。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、リボソーム等のキャリア無しで皮下投与される。全身投与されたオリゴ核酸は肝臓や腎臓等に集積する性質があるが、Kynamro は肝臓に発現する ApoB-100 mRNA を分解することで有効性を発揮する。今後は、従来から開発されている局所投与型の核酸医薬品に加えて、静注/皮下注が可能な全身投与型の核酸医薬品が上市されてくると予想される。

3 開発段階にある核酸医薬品

現在、非臨床/臨床の段階に入っている核酸医薬の候補品数は、「シード・プランニング社 2012年版世界の核酸医薬品開発の現状と将来展望」²⁾ならびに「HS 財団平成 25 年度規制動向調査報告書 核酸医薬品の開発と規制の動向」³⁾において詳しく調べられている。最も開発候補品が多いのはアンチセンスであり、非臨床/臨床を合わせて 100 近くの候補品がある。次いで、siRNA が 50 品目程度、アプタマーは 10 品目程度が非臨床/臨床の開発段階にある。承認申請に近い phase 3 に限定すると、アンチセンス、siRNA、アプタマーがそれぞれ 8、1、2 品目あり、今後を着実に核酸医薬品が上市されていくものと期待される。核酸医薬品開発の全体像を俯瞰すると、RNA を標的とする核酸医薬品（アンチセンス、siRNA）の開発が特に進展しており、抗体医薬品と競合するアプタマーは伸び悩んでいる印象を受ける。対象疾患としては、核酸医薬品でしか治療できないアンメット・メディカルニーズに対する開発が中心であり、まず遺伝性疾患や難治性疾患を対象とした核酸医薬品の実用化が先行すると思われる。

4 おわりに

以上のように、核酸医薬品開発は「DDS (Drug delivery system) なしに全身投与が可能な核酸医薬品」が誕生するという、従来の核酸医薬品から大きく飛躍を遂げたステージに突入している。今後は核酸医薬品開発を進めると同時に、規制面を整備することが重要である。現状ではケーススタディが少ないが、国内においても核酸医薬品のレギュラトリーサイエンスを議論する動きが生まれている。産官学が一体となり、核酸化学に強い日本の優位性を生かした独自の核酸医薬品が創出されることを期待したい。

参考文献

- 1) 井上貴雄：核酸医薬品開発の動向、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス、45 (4)、288-298、東京 (2014)
- 2) シード・プランニング社「2012年版世界の核酸医薬品開発の現状と将来展望」
- 3) HS 財団平成 25 年度規制動向調査報告書「核酸医薬品の開発と規制の動向」(2014 年 3 月)
著者名：HS 財団規制動向調査ワーキンググループ

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：堤康史、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に出向し、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(附属創薬センター 創薬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

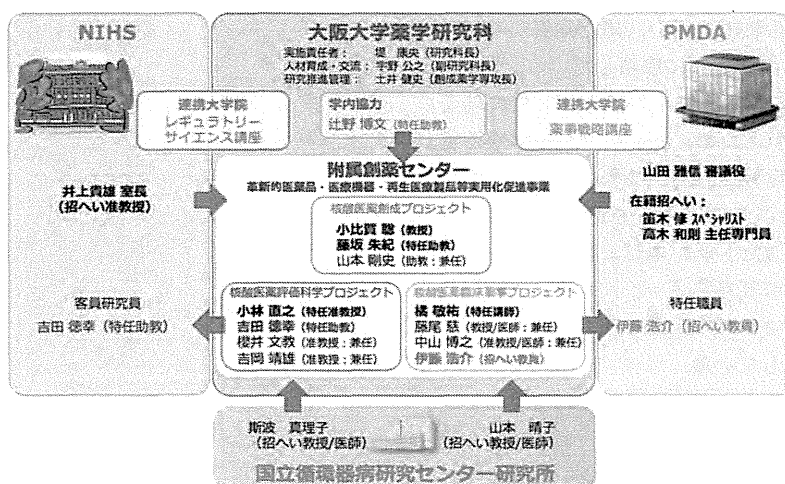


図1 人材交流の体制

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に意向している。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、笹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、ヌクレアーゼ耐性等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。

国立医薬品食品衛生研究所発信 | その 1 |

医薬品の発がん性不純物の 評価と管理に関するガイダンス

阿曾 幸男

あそ ゆきお 国立医薬品食品衛生研究所 連絡先：〒158-8501 東京都世田谷区上用賀 1-18-1

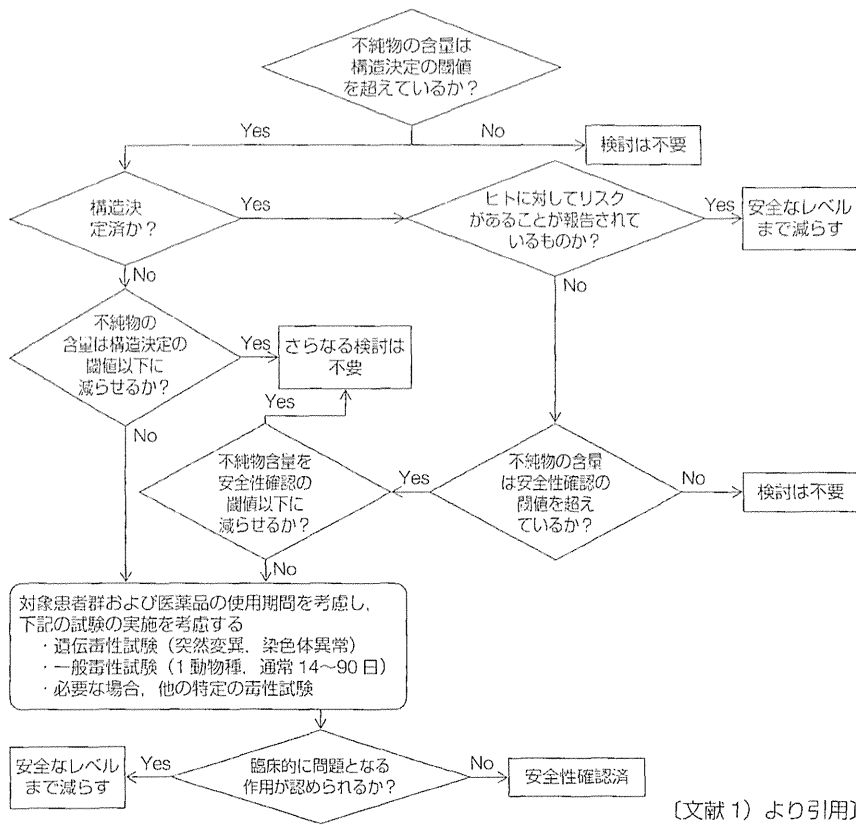
はじめに

化学的に合成された医薬品にはその合成に用いられる出発物質や試薬、反応中間体、反応副生成物、出発物質や試薬に含まれる不純物、保存中に生成する分解物などが不純物として混在しうる。化学合成医薬品の不純物に関するガイダンスとして、日・米・EUの三極で国際調和された日米EU医薬品規制調和国際会議(International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; ICH) Q3A/Q3B/Q3C¹⁻³⁾がある。

ほとんどの不純物の安全性確認および管理については、ICH Q3A(R2)：「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン」、およびQ3B(R2)：「新有効成分含有医薬品のうち、製剤の不純物に関するガイドライン」によって指針が与えられている。また、原薬または医薬品添加物の製造工程あるいは製剤の製造工程で使用されるか生成する揮発性有機化学物質に関してはICH Q3C：「医薬品の残留溶媒ガイドライン」に安全性データに基づきその許容量が勧告されている。

一方、医薬品の有機不純物の中にはDNAと反応してDNAにダメージを与え、発がんリスクを高める可能性のある不純物がある。これらの不純物には発がん性のデータがないものが少なくなく、その発がん性を評価するためには時間を要する。また、DNAと反応してがんを引き起こす不純物の毒性発現には閾値がないと考えられていることから、不純物のレベルをどこまで下げるべきかについての明確な指針が必要となる。そこで、不純物の構造をもとにDNA反応性(変異原性)の評価を行い、変異原性があるとわかった不純物に対して発がん性不純物として管理するという戦略のもと、現在、発がんリスクを有する可能性のあるDNA反応性(変異原性)不純物の評価と管理に関するガイダンス(ICH M7ガイドライン)の制定に向けた作業が進められている。

本稿においては、ICH M7 step2 文書⁴⁾に基づきガイドラインの要となる、毒性学的懸念の閾値(Thresholds of Toxicological Concern; TTC)に基づく安全とみなしうるレベルの設定、不純物の変異原性を有するかの評価、不純物の管理を中心に概説する。なお、本稿で述べた内容は今後のガイドライン制定作業において変更される可能性のあることを申し添える。



〔文献1〕より引用

図1 構造決定、安全性の確認のためのフローチャート〔ICH Q3A(R)〕

表1 原薬中の有機不純物に関する報告、構造決定、安全性確認の閾値(Q3A(R))

最大1日投与量	報告の閾値	構造決定の閾値	安全性確認の閾値
≤2 g	0.05%	0.10%と1.0 mg/dayの低いほうの値	0.15%と1.0 mg/dayの低いほうの値
>2 g	0.03%	0.05%	0.05%

〔文献1〕より引用

DNA 反応性(変異原性)不純物に対する安全とみなしうるレベル

ICH Q3A/Q3Bにおいては1日最大投与量に応じ、報告の必要な閾値、構造決定(identification)の必要な閾値、安全性の確認(qualification)の必要な閾値について具体的な数値が定められている(表1¹⁾、原薬の例)。また、構造決定、安全性確認のためのフローチャートが定

められている(図1)¹⁾。フローチャートに従えば、構造決定の閾値を超える不純物の構造決定を行い、既知の安全性データあるいは化学構造からみてヒトへの安全性が懸念される場合は安全なレベルまで不純物の量を減らす必要がある。ICH M7 ガイドラインにおいては、不純物が毒性の発現に閾値がないと考えられるDNA反応性(変異原性)を有するとわかったとき、その不純物のげっ歯類に対する発がん性試験データがある場合は発がんデータ(例えば試験動物の50%にがんが発生する投与量など)に基づき安全とみなされるレベルを算出することが推奨される。

一方、発がん性データがない場合にはそのようなアプローチは使えないので、ICH M7 ガイドラインにおいては、毒性学的懸念の閾値

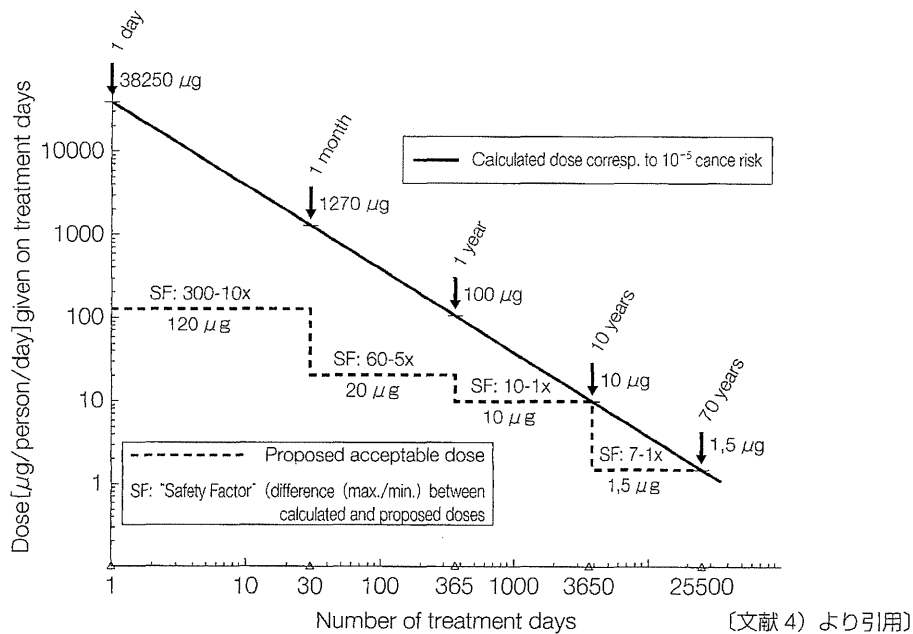


図2 投与期間の関数として表した理論上の10万分の1の発がんリスクに相当する量として算出された変異原性不純物の1日摂取量とM7ガイドラインで推奨する許容摂取量の比較

(TTC)^{5,6)}の概念を取り入れ、安全とみなしうるレベルとする。

TTCとは、すべての化学物質について、その値以下では明らかな健康被害がないとするヒトでの包括的な実質安全性閾値(virtual safety dose; VSD)であり、発がん性が最も感受性の高い毒性エンドポイントであるという仮定に基づいて、発がん性データベース(carcinogenic potency database; CPDB)⁷⁾に登録された発がん物質のTD₅₀の値の分布解析から求められたものである。

10年を超えて長期間投与される医薬品中の不純物質に対するTTCは1.5 μg/dayである。この値は医薬品を毎日生涯にわたり摂取したときの発がんリスクが10⁻⁵増加する(10万人に1人にがんが生ずる)のに相当する量である。食品などでは発がんリスクの増加が10⁻⁶となるようにTTC(0.15 μg/day)が定められているが、医薬品では治療効果によるベネフィットが

あることを考慮し、10⁻⁵のリスクが用いられている。このリスクレベルは、あらゆる種類のがんを含めたとき、ヒトの一生涯において3人に1人を上回る割合で発がんすることに比べても、理論上のわずかなリスクの増加に相当すると考えられる。

また、TTCの算出はConservativeな仮定に基づいていることから、TTCを上回ったとしても必ずしも発がんリスクの増加にはつながらず、がんの発生率の増加は、実際には10万人に1人を大幅に下回る可能性が高いと考えられる⁶⁾。投与期間が短い医薬品については投与期間に応じて高い閾値を設定することが可能である⁸⁾(図2)¹⁾。これは、生涯累積用量が同じであれば高濃度の発がん性物質の短期間曝露と低濃度の発がん性物質の長期間曝露の発がんリスクは同等であるとの仮定に基づいている。

DNA 反応性(変異原性)不純物の評価

ICH M7 ガイドラインでは医薬品中の不純物が DNA と反応し、発がんリスクを高める可能性があるかの評価は以下のように行うことが推奨されている。まず、細菌に対する変異原性の予測ができる(定量的)構造活性相関((Q)SAR)プログラムによる *in silico* 解析を行う。不純物の構造がわかれば、変異原性の評価が可能であるという利点をもつ。

(Q)SAR による解析の結果、警告構造がないと判定された場合、DNA 反応性はないと見なされ、DNA 反応性に関するさらなる検討は必要ないことになる。警告構造がある場合、その構造が原薬と共通の警告構造(例えば、不純物と原薬の同じ位置および環境に同一の警告構造)である場合はその原薬の Ames 試験の結果が陰性であれば、非変異原性不純物と判断される。

原薬の警告構造と関連しない場合は TTC レベル以下に不純物を減らすか、Ames 試験により DNA 反応性(変異原性)についてさらに検討を行うことになる。Ames 試験が陰性であれば、(Q)SAR の結果のいかんにかかわらず DNA 反応性はないと見なされ、DNA 反応性に関するさらなる検討は必要ない。Ames 試験が陽性であれば TTC レベル以下に不純物を減らすことになる。Ames 試験が陽性のとき、*in vivo* における適切な gene mutation assay を行い、陰性であれば、不純物が許容限度値を超えて設定することの裏づけとなりうる。

DNA 反応性(変異原性)不純物の管理

医薬品中の不純物が DNA 反応性(変異原性)であることがわかったら、最終製品中の不純物レベルが安全とみなしうるレベル以下であるこ

とを保証する管理戦略の構築が必要となる。ICH M7 ガイドラインにおいては製品および製造工程の理解ならびにリスクマネジメントの原則に基づく管理戦略の構築を推奨している。発がん性データがない変異原性不純物の場合は TTC(1.5 $\mu\text{g}/\text{day}$)レベル以下であることを保証する必要がある。例えば 1 日投与量が 30 mg の医薬品原薬中に許容される不純物の濃度は $1.5 \mu\text{g}/\text{day} \div 30,000 \mu\text{g}/\text{day} \times 100 = 0.005\%$ である。この値は ICH Q3A にある報告の必要な閾値より 1 オーダー低い値である。1 日投与量が増えれば、原薬中に許容される不純物濃度はさらに低くなる。最終製品について試験を行い不純物が許容限度以下であることを示すのは不純物の管理方法として最も単純、かつストレートな方法である。

しかし、高感度の分析をルーチン的に行うことになるため、このような方法での管理は困難な場合もある。リスクマネジメントに基づき、工程設計および管理と適切な分析試験を組み合わせることにより、最終製品に関して高感度な試験を行わなくとも、最終製品中の不純物レベルが安全とみなしうるレベル以下であることを保証することが可能になる場合もある。例えば次のような例が考えられる。

出発物質 Y は、5 つの合成工程の第 3 工程で導入され、標準的な分析法によって 0.1% 未満の不純物 B が日常的に検出される場合、出発物質中の 0.1%(不純物の)規格が許容できるか判断するため、10% までの異なる濃度で不純物 B を出発物質に添加したラボスケールでの除去試験を行う。最後の 3 工程を通して 500 倍を超えるパージファクターが確認された場合、このパージファクターを出発物質 Y 中の 0.1% の規格に適用すると、原薬中の不純物 B の量は 2 ppm 未満と予測される。

この結果は、TTC に基づいた原薬中の限度値 50 ppm より低く、出発物質 Y 中の不純物 B

を0.1%以下の規格で管理することにより最終製品中の不純物Bの量が許容基準以下であることを保証できることになる。具体的な管理戦略は医薬品によりケースバイケースであるが、ICH Q11:「原薬の開発と製造に関するガイドライン」⁹⁾などを参照して管理戦略を構築することになる。

おわりに

医薬品中の不純物に変異原性を有し発がん性が疑われる不純物であるとわかったら、今まではその医薬品の開発は断念されることが多かったものと思われる。それは発がん性データに基づいて不純物の許容限度値を決めることが時間と労力がかかるためと考えられる。リスク評価に基づくTTCの概念を導入することにより、発がん性に関する試験データがなく許容摂取量が不明な不純物に対して、医薬品中の許容限度値を設定することが可能と考えられる。このような医薬品の安全性を確保するためには不純物が許容限度値以下であることを保証する管理戦略の構築が不可欠である。そのためには分析技

術の高感度化もさることながら、製品や製造工程を十分に理解し、製造工程の管理を適切に行うことが今までにも増して重要になると思われる。

参考文献

- 1) International Conference on Harmonisation (2006). Q3A (R2): Impurities in New Drug Substances.
- 2) International Conference on Harmonisation (2006). Q3B (R2): Impurities in New Drug Products.
- 3) International Conference on Harmonisation (2011). Q3C (R5): Impurities: Guideline for Residual Solvents.
- 4) International Conference on Harmonization. M7 Draft Consensus Guideline (2013).
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M7/M7_Step_2.pdf
- 5) Munro IC, et al: A procedure for the safety evaluation of flavouring substances. *Food Chem Toxicol* **37**: 207-232, 1999
- 6) Kroes R, et al: Threshold of toxicological concern (TTC) in food safety assessment. *Toxicol Lett* **127**: 43-46, 2002
- 7) Carcinogenic Potency Database. <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?CPDB.htm>.
- 8) Felter SP, et al: A proposed framework for assessing risk from less-than-lifetime exposures to carcinogens. *Crit Rev Toxicol* **41**: 507-544, 2011
- 9) International Conference on Harmonisation (2012). Q11: Development and Manufacture of Drug Substances (chemical entities and biotechnological/biological entities).

