第 24 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

希少疾患に対する核酸創薬のケーススタディ

要旨集

【日 時】 2027年2月16日（火）
13:00～17:00, 開場 12:30～

【場 所】 一橋講堂
東京都千代田区一ツ橋 2-1-2 学術総合センター内

【主 催】 日本核酸医薬学会レギュラトリーサイエンス部会

第24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

希少疾患に対する核酸創薬のケーススタディ

日 時 2027年 2月 16日（火）13:00 ～ 17:00，開場：12:30～

場 所 一橋講堂
東京都千代田区一ツ橋 2-1-2　学術総合センター内
https://www.hit-u.ac.jp/hall/accessjp.html

主 催 日本核酸医薬学会レギュラトリーサイエンス部会

プログラム

13:00 ～ 14:50　講演

座長：井上 貴雄（国立医薬品食品衛生研究所）

1	既承認核酸医薬の分子設計 －化学修飾の種類･配置とDDS－	井上 貴雄 （国立医薬品食品衛生研究所）
2	核酸医薬の臨床開発を加速するために －グローバルプログラムと日本開発の接点－	松島 総一郎 （Alnylam Japan）
3	ICH S13ドラフト文書の概説 － Well-characterized oligonucleotide-based therapeutics の考え方 －	高井 有一 （日本製薬工業協会／武田薬品工業）
4	核酸医薬の非臨床安全性評価において考慮すべき留意点	後藤 浩一 （日本製薬工業協会／第一三共）
5	核酸医薬の非臨床薬物動態評価	三好 美佳 （日本製薬工業協会／三和化学研究所）

14:50 ～ 15:10　休憩

15:10 ～ 17:00　パネルディスカッション

モデレーター　井上 貴雄

パネリスト
- 伊藤 浩介（医薬品医療機器総合機構 品質担当）
- 鵜飼 裕紀（医薬品医療機器総合機構 薬物動態担当）
- 江頭 真宏（医薬品医療機器総合機構 毒性担当）
- 太田 哲也（日本製薬工業協会／田辺ファーマ）
- 小比賀 聡（大阪大学大学院薬学研究科）
- 下元 貴澄（医薬品医療機器総合機構 毒性担当）
- 関口 光明（日本製薬工業協会／塩野義製薬）
- 平林 容子（国立医薬品食品衛生研究所）
- 松島 総一郎（Alnylam Japan）
- 三好 美佳（日本製薬工業協会／三和化学研究所）

申込方法等

以下のURLよりお申し込み下さい。
https://forms.cloud.microsoft/r/eGXM29nn0x
定　員：250 名
参加費：無料

問い合わせ先

国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部内
kakusan-rs-sympo@nihs.go.jp
（担当：河原 永悟，吉田 徳幸）

講演要旨

既承認核酸医薬の分子設計 －化学修飾の種類･配置とDDS－
井上 貴雄　国立医薬品食品衛生研究所
・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・1

核酸医薬の臨床開発を加速するために
－グローバルプログラムと日本開発の接点－
松島 総一郎　Alnylam Japan
・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・3

ICH S13ドラフト文書の概説
－Well-characterized oligonucleotide-based therapeuticsの考え方－
高井 有一　日本製薬工業協会/武田薬品工業
・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・4

核酸医薬の非臨床安全性評価において考慮すべき留意点
後藤 浩一　日本製薬工業協会/第一三共
・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・5

核酸医薬の非臨床薬物動態評価
三好 美佳　日本製薬工業協会/三和化学研究所
・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・6

上記の5つの講演が終了した後に、パネルディスカッションを行います。シンポジウム当日は会場にて、パネルディスカッションの資料（抜粋）を配付する予定です。

既承認核酸医薬の分子設計 －化学修飾の種類･配置とDDS－

井上貴雄

国立医薬品食品衛生研究所

アンチセンス医薬や siRNA 医薬に代表される核酸医薬は、RNA のレベルで生体機能を制御できる点が特色であり、急速に実用化が進んでいる。核酸医薬は、核酸モノマーが連結したオリゴヌクレオチドを基本構造とし、標的遺伝子の配列情報を基に有効性の高い化合物を比較的短期間で選定できることなどから、プラットフォーム技術を活用した効率的な創薬が可能である。実際に、共通の化学修飾や分子構造、製造技術などを基盤として開発された核酸医薬が複数承認されており、プラットフォームとしての有用性が実証されている。こうした核酸医薬の特徴は、ゲノム創薬や個別化医療の推進において大きな利点となり、今後さらに幅広い医療領域への応用が期待される。

一方、核酸医薬の分子設計は多様化しており、作用機序、塩基長、化学修飾の種類や配置、鎖構造、薬物送達技術（DDS）などに違いがみられる。これらの特徴は、核酸医薬の薬理作用のみならず、安全性、薬物動態あるいは品質の特性にも影響を及ぼす。既承認核酸医薬では、ホスホロチオエート修飾や糖部修飾、モルフォリノ骨格などの化学修飾に加え、GalNAc コンジュゲートや脂質ナノ粒子などの DDS が利用されており、それぞれの分子設計に応じた知見が蓄積されつつある。本講演では、既承認核酸医薬を対象に、化学修飾や DDS 等の特徴を整理し、分子設計における共通点と相違点を概説する。

現在、ICH S13 ガイドラインの策定において、既存の知見を後続の核酸医薬の非臨床安全性評価に活用する well-characterized oligonucleotide-based therapeutics（well-characterized ONTs）の考え方が議論されている。本シンポジウムでは、この考え方を踏まえ、既存の開発経験やプラットフォーム情報を活用することで、非臨床安全性評価のみならず、薬物動態評価や品質評価をどこまで合理化できるかについて議論する。

具体的には、先行品のデータの活用可能性、DDS の種特異性、ツール核酸による評価の代替、開発期間を通じた品質の一貫性の担保などを論点として取り上げる。パネルディスカッションでは、これらの課題について模擬薬事相談形式で具体的な事例を設定し、well-characterized ONTs の考え方や Weight of Evidence（WoE）アプローチ[注1] をどのように活用できるかについて、規制当局、製薬企業及びアカデミアの立場から議論する。当日議論する主な相談事例を次ページに示す。

[注1]非臨床試験データ、既存の開発経験、文献情報などの複数の情報や科学的根拠を、それぞれの信頼性、関連性及び限界を考慮しながら統合し、総合的に安全性等を評価・判断する考え方.

パネルディスカッションの論点

キーワード

- Well-characterized oligonucleotide-based therapeutics（well-characterized ONTs）
- Weight of Evidence（WoE）アプローチ
- 非臨床安全性評価・薬物動態評価・品質評価の合理化
- 品質の一貫性の担保

具体的な相談事例（模擬薬事相談形式：予定）

- 自社の未承認先行品のデータを、well-characterized ONTs の考え方に基づく非臨床安全性評価に活用できるか。
  - 髄腔内投与する C16 コンジュゲート siRNA を開発するケース
- 上市実績の多い核酸医薬モダリティでは、自社の先行データが限定的であっても、well-characterized ONTs の考え方に基づく非臨床安全性評価が可能か。
  - 緊急性の高い致死性疾患に適用するケース
- 先行品の知見から薬物動態特性が十分に明らかになっている核酸候補化合物では、新たな開発品の非臨床安全性評価にツール核酸の PK・PD データを活用できるか。
  - ツール核酸を用いて開発品の評価の一部を代替するケース
- 核酸成分に加えて DDS 成分について種特異性がある場合、well-characterized ONTs の知見や WoE アプローチを非臨床安全性評価にどのように活用できるか。
  - 抗体結合型核酸医薬に着目したケース
- well-characterized ONTs の知見を活用して、非臨床薬物動態試験（タンパク結合や生体内分布等）の実施時期や評価項目を合理化できるか。
  - 上市品が多いモダリティで、自社の先行データがあるケース
  - 上市品が多いモダリティで、緊急性の高い致死性疾患に適用するケース
- 既存の製造経験やプラットフォーム情報を活用することで、どのように品質評価項目を合理化しつつ、開発期間を通じた品質の一貫性を担保するか。
  - プラットフォームアプローチの考え方を適用できるケース
  - 緊急性の高い致死性疾患に適用するケース

核酸医薬の臨床開発を加速するために
－グローバルプログラムと日本開発の接点－

松島 総一郎

Alnylam Japan

Alnylam は、RNA interference（RNAi）技術を基盤とした医薬品の創製に取り組み、複数の RNAi 治療薬を実用化してきた。これらの経験を通じて、標的遺伝子の選定、送達技術、非臨床評価および臨床開発に関する知見を蓄積し、RNAi を創薬プラットフォームとして発展させてきた。

現在 Alnylam は、希少疾患領域への継続的なコミットメントに加え、循環器・代謝疾患領域および神経疾患領域を戦略的重点領域として位置付け、より多くの疾患領域で RNAi 治療が可能となることを目指している。また、従来の疾患領域の枠組みにとらわれない新たな治療機会の創出や、より多様な組織・臓器への送達を可能とする extra-hepatic delivery 技術の研究開発にも取り組んでいる。これらは RNAi 創薬の可能性をさらに広げる挑戦と位置付けられる。

こうした開発戦略を支える上で、非臨床科学は重要な役割を果たしている。Alnylam はこれまで、薬物動態、組織分布、標的遺伝子ノックダウンおよび安全性に関する知見を体系的に蓄積し、RNAi を再現性のある創薬プラットフォームへと発展させてきた。これらの知見は、開発候補品の選択や臨床開発戦略の最適化に加え、新規送達技術や新たな適応領域への展開を支える基盤となっている。

本講演では、Alnylam の研究開発戦略の変遷と今後の方向性について概観するとともに、RNAi プラットフォームの進化を支えてきた非臨床科学の役割、ならびに次世代 RNAi 医薬の実現に向けた課題と展望について紹介したい。

ICH S13ドラフト文書の概説
－Well-characterized oligonucleotide-based therapeutics の考え方－

高井　有一

日本製薬工業協会／武田薬品工業

アンチセンス医薬や siRNA 医薬に代表される核酸医薬品（oligonucleotide-based therapeutics: ONTs）は、RNA を制御することによって疾患の根本原因に働きかける創薬モダリティとして急速に発展している。一方で、薬物動態、生体内分布、ハイブリダイゼーション依存性オフターゲット作用、試験動物種の選択などにおいて低分子医薬品やバイオ医薬品とは異なる特徴を有することから、開発や規制判断の一貫性を確保するため、国際的に調和した非臨床安全性評価の考え方が求められてきた。このような背景のもと、ICH では S13「Non-clinical Safety Evaluation of Oligonucleotide-based Therapeutics」の策定が進められている。

ICH S13 では、十分な非臨床データが蓄積された ONTs について、作用機序、化学修飾、鎖構造及び薬物送達技術等の特性を踏まえ、既存の知見を後続の類似 ONTs の安全性評価に活用する考え方が導入されており、当該概念は本ガイドラインを特徴づける重要な考え方として、“well-characterized oligonucleotide-based therapeutics（well-characterized ONTs）”と呼称されている。これにより、科学的妥当性を維持しながら非臨床試験の合理化、開発の効率化や 3Rs（Replacement, Reduction, Refinement）の推進が期待される。本講演では、ICH S13 Expert Working Group（EWG）に参画しガイドライン策定に携わる立場から、S13 EWG が作成した現状のガイドライン案について、その概要と主要な考え方を解説する。さらに、一般毒性、遺伝毒性、発がん性及び生殖発生毒性をはじめとする各評価領域において、well-characterized ONTs の概念がどのように適用されるのかを概説する。

核酸医薬の非臨床安全性評価において考慮すべき留意点

後藤　浩一

日本製薬工業協会／第一三共

核酸医薬の非臨床安全性評価においては、標的 RNA 配列の種差による薬理学的反応性の違いが重要な留意点となる。また、抗体結合型核酸医薬をはじめとして、薬物送達技術（DDS）が高い種特異性を示す製品では、核酸成分と DDS 成分双方の種特異性を考慮しながら、非臨床試験結果の妥当性やヒトへの外挿性を説明する必要がある。本講演では、ICH S13 で提唱されている well-characterized oligonucleotide-based therapeutics（well-characterized ONTs）の考え方に加え、DDS に関する既存知見やプラットフォーム情報を活用した評価戦略について、後段のパネルディスカッションに向けて概説する。特に、核酸成分及び DDS 成分に由来するリスクをどのように評価し、安全性評価の合理化と外挿性の確保を両立させるかについて検討する。

核酸医薬では、核酸成分が認識する標的 RNA 配列に種差が存在する場合、動物とヒトで薬理学的反応性が異なることがある。また、DDS 成分が認識する標的分子に種差が存在する場合には、ヒトで成立する薬物送達機構が試験動物では十分に機能せず、期待される組織分布や送達効率を再現できないことがある。このような場合、非臨床試験結果のヒトへの外挿性が限定的となる。一方で、核酸成分又は DDS 成分の化学構造や物性に起因する毒性については、標的分子への反応性や DDS による送達成立とは独立して評価できる可能性がある。以上のように、ヒトへの外挿性に不確実性が存在する場合には、臨床候補品、動物種特異的サロゲート、DDS サロゲート、又はそれらを組み合わせた試験系から得られる試験結果に加え、in vitro 試験、薬物動態・組織分布情報、遺伝子欠損動物等の表現型情報、及び既存プラットフォームから得られた知見を統合して、各試験系の有用性と限界を踏まえた Weight of Evidence アプローチに基づく総合的な判断が求められる。

また、重篤かつ生命を脅かす疾患を対象とする核酸医薬では、患者ベネフィットと非臨床評価に残る不確実性とのバランスも重要な論点となる。本講演では、FDA の重篤疾患を対象としたアンチセンス核酸医薬に関するガイダンスも踏まえながら、合理的な非臨床安全性評価戦略について考察し、後段のパネルディスカッションにおける well-characterized ONTs 及びリスク・ベネフィット評価の議論につなげる。

核酸医薬の非臨床薬物動態評価

三好　美佳

日本製薬工業協会／三和化学研究所

近年臨床開発が活発化している核酸医薬は、一般的な低分子医薬の十倍以上の分子量を持ち、多価の負電荷を有することから、特有の薬物動態特性を示す。しかし、核酸医薬の特性を考慮した薬物動態評価の在り方は文書化されておらず、現状では原則として、低分子医薬と同様の薬物動態評価が行われている。この状況において、ICH　S13「Non-clinical Safety Evaluation of Oligonucleotide-based Therapeutics」では、十分な非臨床データが蓄積された well-characterized oligonucleotide-based therapeutics（ONTs）について、非臨床安全性試験の合理化が検討されている。非臨床薬物動態についても、well-characterized ONTs については、当該 ONTs の化学修飾や構造に依存した薬物動態特性の情報が蓄積されることから、その知見を活かした開発戦略の策定が期待される。たとえば、既承認のモルフォリノ型アンチセンス核酸は血漿タンパク結合率が低く、代謝的に安定であることから、主に未変化体のまま尿中に排泄されることが知られている。また、2'-MOE 修飾の既承認アンチセンス核酸は血漿タンパク結合率が高く、ヌクレアーゼによる特徴的な代謝を受ける。これらの共通する特性については、同様の構造を有する後続品を開発する際の、非臨床試験パッケージの策定に活用できる可能性がある。

本講演では、well-characterized ONTs の薬物動態評価に関する議論の前提として、これまで日本製薬工業協会（製薬協）核酸医薬動態評価チームを中心に調査・発表してきた核酸医薬の薬物動態特性について概説する。具体的には、化学修飾や構造に起因する薬物動態特性を整理し、パネルディスカッションにおける議論の一助としたい。