

はじめに

アンチセンス医薬や siRNA (small interfering RNA) 医薬に代表される核酸医薬は、タンパク質を標的とする従来の低分子医薬や抗体医薬とは異なり、RNA のレベルで生体を制御できる点が大なる特色であり、この数年で急速に実用化が進んでいる。対象疾患としては、治療法に乏しい難治性疾患や遺伝性疾患に対する核酸医薬の開発が中心であるが、近年では高コレステロール血症などの脂質代謝異常やがんなど、対象患者の多い病態に対する核酸医薬の臨床開発も進んでいる。核酸医薬が標的とする RNA は、タンパク質をコードする mRNA 前駆体 (pre-mRNA) や mRNA に留まらず、近年、生理機能の解明が進んでいるマイクロ RNA (miRNA) などの非コード RNA (non-coding RNA : ncRNA) も対象となることから、RNA 研究の進展と共に核酸医薬の創薬標的は今後拡大していくと考えられる。また、タンパク質を標的とする核酸医薬であるアプタマーや CpG オリゴ (CpG オリゴデオキシヌクレオチド) などの臨床開発も進んでおり、標的、作用機序、構造特性などの観点から核酸医薬モダリティが多様化している。

これまで核酸医薬は生体内における易分解性などの問題が指摘されていたが、修飾核酸技術や薬物送達技術が進化したことから、安定で有効性の高い核酸医薬が次々と開発されている。核酸医薬は抗体医薬と同様に高い特異性と有効性が期待される一方で、低分子医薬と同じく化学合成により製造することができる。また、核酸モノマーが連結したオリゴ核酸で構成される共通の特徴をもつこと、有効性の高い配列のスクリーニングが低分子医薬と比較して容易であることなどから、1つのプラットフォームが完成すれば短期間のうちに新薬を開発することが可能である。実際に、同一プラットフォームで開発された核酸医薬を含む 16 品目が 2022 年 6 月までに承認・実用化されている (表 1)。本稿では、核酸医薬の定義、分類、基本的性質、作用機序などを解説すると共に、その開発例を紹介する。なお、化学修飾核酸などの化学構造については、第 2 章を御参照頂きたい。

表1 日米欧のいずれかで承認された核酸医薬品(2022年6月時点)

商品名	一般名	分類	化学修飾など	DDSなど	承認国/年	標的	適応	投与
Vitravene	fomivirsen	アンチセンス	PS-oligo	Naked	米国1998 欧州1999	CMV IE2 mRNA	CMV性網膜炎 (エイズ患者)	硝子体内
Macugen	pegaptanib	アプタマー	2'-OMe, 2'-F	Naked (PEG-conjugate)	米国2004 欧州2006 日本2008	VEGF165 (タンパク質)	滲出型 加齢黄斑変性症	硝子体内
Kynamro	mipomersen	アンチセンス	PS-oligo 2'-MOE	Naked	米国2013	ApoB-100 mRNA	ホモ接合型家族性 高コレステロール血症	皮下
Exondys 51	eteplirsen	アンチセンス	モルフォリノ核酸	Naked	米国2016	Dystrophin pre-mRNA	デュシェンヌ型 筋ジストロフィー	静脈内
Spinraza	nusinersen	アンチセンス	PS-oligo 2'-MOE	Naked	米国2016 欧州2017 日本2017	SMN2 pre-mRNA	脊髄性筋萎縮症	髄腔内
HEPLISAV-B	— (CpG1018)	CpGオリゴ	PS-oligo	Naked	米国2017 欧州2019	TLR9 (タンパク質)	B型肝炎 (予防)	筋肉内
Tegsedi	inotersen	アンチセンス	PS-oligo 2'-MOE	Naked	米国2018 欧州2018	TTR mRNA	遺伝性ATTR アミロイドーシス	皮下
Onpattro	patisiran	siRNA	2'-OMe	脂質ナノ粒子	米国2018 欧州2018 日本2019	TTR mRNA	遺伝性ATTR アミロイドーシス	静脈内
Waylivra	volanesorsen	アンチセンス	PS-oligo 2'-MOE	Naked	欧州2019	ApoCIII mRNA	家族性 高カイロミクロン血症	皮下
Givlaari	givosiran	siRNA	PS (partial) 2'-OMe, 2'-F	Naked (GalNAc-conjugate)	米国2019 欧州2020 日本2021	ALAS1 mRNA	急性肝性 ポルフィリン症	皮下
Vyondys 53	golodirsen	アンチセンス	モルフォリノ核酸	Naked	米国2019	Dystrophin pre-mRNA	デュシェンヌ型 筋ジストロフィー	静脈内
Viltepso	viltolarsen	アンチセンス	モルフォリノ核酸	Naked	日本2020 米国2020	Dystrophin pre-mRNA	デュシェンヌ型 筋ジストロフィー	静脈内
Oxlumo	lumasiran	siRNA	PS (partial) 2'-OMe, 2'-F	Naked (GalNAc-conjugate)	米国2020 欧州2020	HAO1 mRNA	原発性 高シュウ酸尿症I型	皮下
Leqvio	inclisiran	siRNA	PS (partial) 2'-OMe, 2'-F	Naked (GalNAc-conjugate)	欧州2020 米国2021	PCSK9 mRNA	高コレステロール血症 混合型脂質異常症	皮下
Amondys 45	casimersen	アンチセンス	モルフォリノ核酸	Naked	米国2021	Dystrophin pre-mRNA	デュシェンヌ型 筋ジストロフィー	静脈内
Amvuttra	vutrisiran	siRNA	PS (partial) 2'-OMe, 2'-F	Naked (GalNAc-conjugate)	米国2022	TTR mRNA	遺伝性ATTR アミロイドーシス	皮下

1. 核酸医薬の性質

1.1 核酸医薬の定義

核酸とはDNA(デオキシリボ核酸)およびRNA(リボ核酸)の総称であり、その分子実体は塩基、糖、リン酸からなるヌクレオチドを構成単位とする高分子ポリマーである。「核酸医薬」を規定する明確な定義は存在しないが、国内ではアンチセンス医薬やsiRNA医薬などの代表的な核酸医薬の物質的特性、作用機構、製造方法、規制上の分類などを考慮し、「核酸あるいは修飾核酸が十数～数十塩基連結したオリゴ核酸で構成され、タンパク質に翻訳されることなく直接生体に作用するもので、化学合成により製造される医薬品」が1つの基準として提唱されている(国立医薬品食品衛生研究所による)。

第3節 核酸医薬品の不純物と管理戦略

塩野義製薬(株) 関口 光明

はじめに

医薬品開発において、原薬品質の一貫性を担保することは有効性ならびに安全性を確保するための重要な側面の1つである。そのため、医薬品規制調和国際会議(ICH)で合意されたガイドラインを参照しながら、個々の開発品目に応じた適切な品質管理戦略を作る必要がある。核酸医薬品は、分子サイズや物性の面で低分子医薬品やバイオ医薬品と大きく異なるため、その品質管理において独自の考慮すべき事項が必要と考えられる。

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、欧米企業を中心に結成されたOligonucleotide Safety Working Group(以下、OSWG)から、品質確保のための規格試験項目の提案文書や不純物の管理戦略に関するホワイトペーパー(以下、不純物WP)が発表されている^{1,2)}。一方、国内では厚生労働省から「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」(以下、考慮事項通知)³⁾が発出されている。またAMED医薬品等規制調和・評価研究事業の一環として、AMED研究班と製薬工業協会・核酸医薬品質評価タスクフォースが協力して、核酸医薬品の不純物管理の考え方ならびに品質評価のケーススタディーについて議論を重ねており、その成果を総説として報告している^{4,5)}。

品質規制に関する文書の詳細な解説は他稿に譲ることとして、本稿では核酸医薬品の品質管理の中でも不純物に焦点を絞り、タスクフォースにおいて議論してきた内容を踏まえながら、不純物管理の考え方の最新動向について整理することにした。

1. オリゴヌクレオチド原薬の製造工程

核酸医薬品とは「化学合成により核酸あるいは修飾核酸が直鎖状に結合したオリゴヌクレオチドを有効成分とする医薬品」の総称である。オリゴヌクレオチド原薬は、一般的には固相合成装置を用いて、ホスホロアミダイト法と呼ばれる合成法により合成される。そこで本項では、核酸医薬品に含まれる不純物の管理戦略を考えるうえで重要となる製造工程の理解を助けるために、オリゴヌクレオチド原薬製造の全体像について簡単に説明する。

1.1 固相合成～切り出し工程

本合成法では、核酸モノマーとして、5'-ジメトキトリチル-3'-βシアノエチルジイソプロピルアミノホスホロアミダイト体(図1にアミダイト体と表記)が用いられる。固相合成は、固相担体にあらかじめ担持されたヌクレオシドの5'位保護基を酸性条件によって脱保護することからスタートする。その後、アミダイト体と活性化剤を混合することで担体上で伸長反応を行い、未反応となった5'位水酸基はアセチル基により不活化させる。最後に、3価リン酸エステル結合を酸化(あるいは硫化)して5価リン酸エステル(あるいはチオリン酸エステル)結合として1サイクルが終了する。目的とする配列に沿ったアミダイト体を連続的に投入し、合成サイクルを回すことで、直鎖状のオリゴヌクレオチドを合成することができる。この時、各反応工程で使用する過剰な試薬類は、洗浄操作で除去されるが、一連の合成サイクル中に生じるオリゴヌクレオチド類縁物質は、合成サイクルが終了するまで固相担体上に蓄積していく。固相合成装置の性質上、合成サイクルの各工程の反応進捗をリアルタイムで分析することが困難であるため、各工程の反応効率および使用する原材料の純度が、得られるオリゴヌクレオチドの品質に大きく影響することになる。

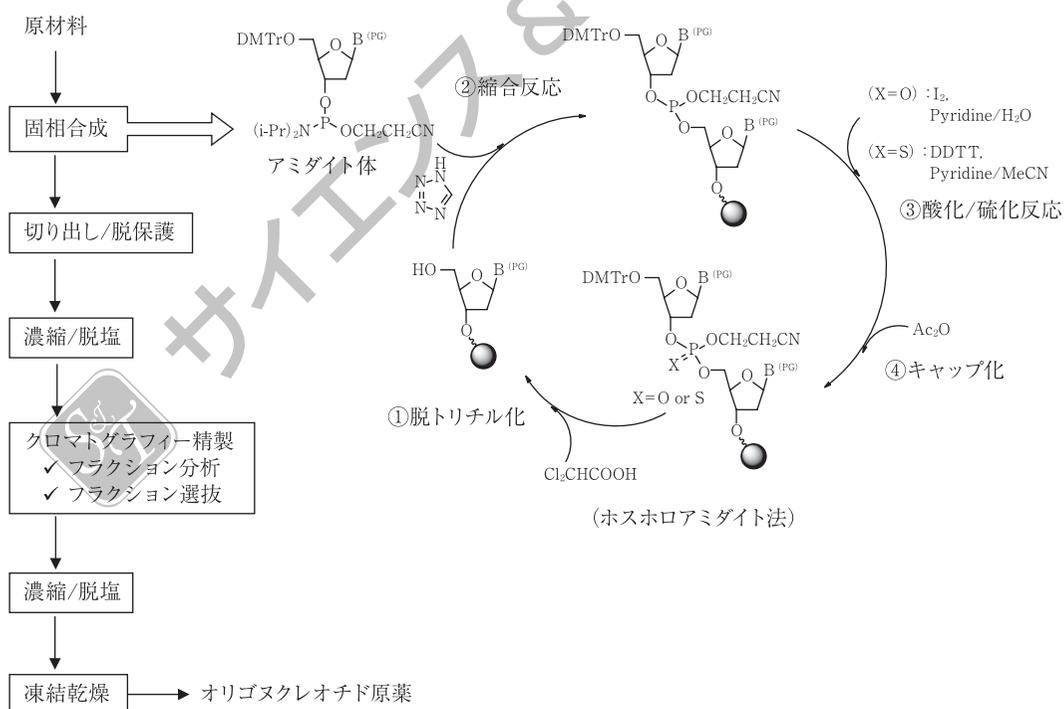


図1 オリゴヌクレオチド原薬の製造工程と固相合成サイクル