

# 核酸医薬品の オフターゲット効果の評価

核酸医薬品では、オフターゲット毒性の原因の一つとなるハイブリダイゼーションに起因するオフターゲット効果の評価が求められています<sup>1)</sup>。CERIでは核酸医薬品の中でもRNA分解やスプライシング制御型の作用機序を持つアンチセンスオリゴ、siRNA及び一部のmiRNAにおけるハイブリダイズに起因するオフターゲット毒性の評価に資する*in silico*解析及び*in vitro*解析を行います。

1) 核酸医薬品の非臨床安全性評価に関するガイドラインについて  
(令和2年3月30日薬生薬審発0330第1号)

## *in silico* 解析

検索対象塩基配列



高速塩基配列検索<sup>注1)</sup>

GGGenome<sup>注1)</sup>による解析

©DBCLS/ CC BY 4.0

オフターゲット  
候補遺伝子リスト

- ・オフライン環境下で秘匿性の高い解析が可能です。
- ・オフターゲット候補遺伝子の疾患情報付与も可能です。

注1) GGGenomeは大学共同利用機関法人情報・システム研究機構の登録商標です。

## *in vitro* 解析

細胞ばく露条件検討

細胞ばく露試験

Total RNA抽出

遺伝子発現量解析  
(マイクロアレイ又はqPCR)

データ解析

- ・オフターゲット候補遺伝子が発現している細胞の調査も可能です。
- ・分化誘導が必要な細胞にも対応します。
- ・マイクロアレイ解析はAgilent及びLife Technologiesのアレイに対応可能です。
- ・qPCRによる測定も可能です。
- ・評価すべき遺伝子を全て搭載させるなどカスタムアレイの作成もサポートします。





## オフターゲット効果の評価について<sup>2),3),4)</sup>

核酸医薬品のハイブリダイゼーションに起因するオフターゲット効果については、ヒトのゲノムDNAやRNA情報を用いた*in silico*解析、あるいはヒト細胞を用いた*in vitro*解析などを行って評価することが推奨されています。*in vitro*解析においてマイクロアレイ解析を実施することで、*in silico*解析で候補に挙がったオフターゲット候補遺伝子の中からヒトへのリスク評価すべき遺伝子の絞り込み、これらの情報をヒトへのリスク評価に活用することが期待されています。

CERIでは、上記のオフターゲット効果の評価として情報秘匿性の高いオフライン環境下でのGGGenomeを用いた*in silico*解析が可能です。また、使用するアレイや細胞の最適な選択などディスカッションを通じてご提案し、*in vitro*解析をトータルでサポートします。

- 2) 核酸医薬品の非臨床安全性評価に関するガイドラインについて(令和2年3月30日薬生薬審発0330第1号)
- 3) 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス、PMDRS 46(10), 681~686(2015)
- 4) 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス、PMDRS 50(2), 72~82 (2019)

## オフターゲット効果の評価スキーム<sup>5)</sup>

5) Yoshida T et al, Genes to Cells, 24, 827-835 (2019)

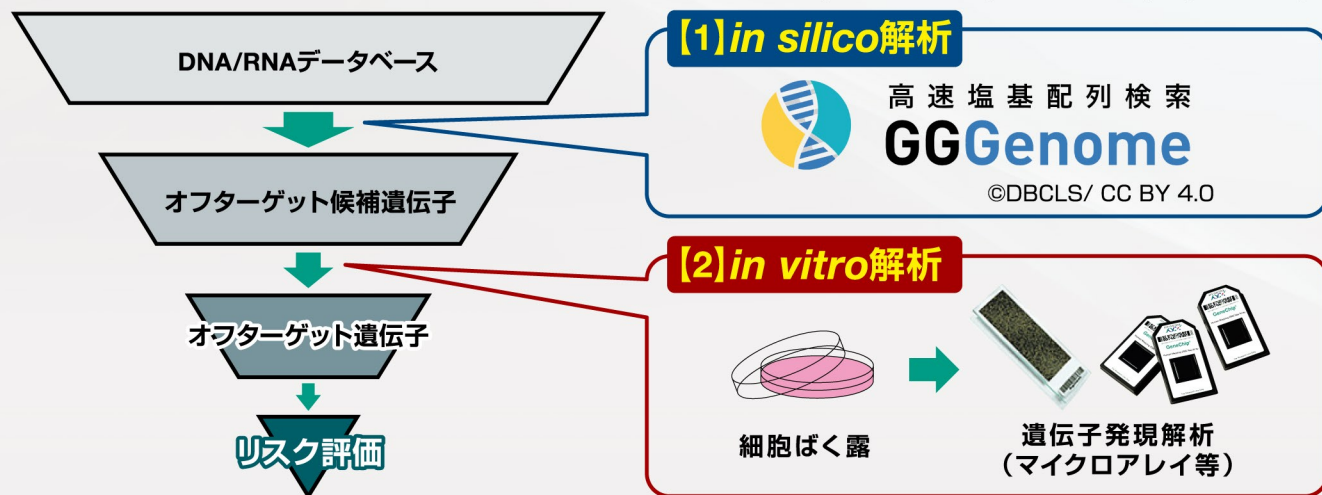


表 CERiでオフターゲット効果の評価対象としている核酸医薬品の種類<sup>注3)</sup>

注3) Drug Delivery System 31(1),11-23 2016 Table 1を一部改変

種類	アンチセンスオリゴ			siRNA	miRNA <sup>注4)</sup>
	Gapmer型	スプライシング制御型	miRNA阻害型		
標的	mRNA	pre-mRNA	miRNA	mRNA	mRNA
作用部位	核内	核内	細胞質	細胞質	細胞質
作用機序	mRNAの分解	スプライシング阻害	miRNAとmRNAの結合阻害	RNA分解	RNA分解 miRNA補充
測定アレイの種類	遺伝子発現アレイ	エクソンアレイ	遺伝子発現アレイ	遺伝子発現アレイ	遺伝子発現アレイ

注4) RNA分解を作用機序に持つ薬剤のみマイクロアレイで評価可能です