

または非中和)を明らかにし、またその発現の薬理的あるいは毒性学的変化との関連性について検討しなければならない。特にデータを解釈する際には、抗体の産生が薬物動態/薬力学的特性、副作用の発現率・重症度、補体の活性化、新しい毒性作用の発現にどう影響するかについても考慮すべきである。また、免疫複合体の形成や沈着に関連して起こりうる病理学的変化についても注意を払うことが必要である。

抗体が検出された場合であっても、実験動物の大部分で免疫応答によってトランスジェニック動物由来医薬品の薬理作用あるいは毒性作用が中和されない限り、非臨床安全性試験を中止したり、試験期間を変更したりすべきではない。多くの場合、トランスジェニック動物由来医薬品に対する免疫応答は、ヒトの場合と同様変動しやすい。このような問題のため、安全性試験のデータを正当に解釈することができない場合、特に重要な所見については抗体反応に起因するものと結論してはならない。

動物で抗体が産生されたからといって、ヒトにおいても同様に抗体産生の可能性があるとは予測できない。ヒトではヒト型タンパク質に対しても血清抗体が産生されることがあるが、抗体が存在しても治療効果が持続することはよくある。ヒトでは遺伝子組換えタンパク質に対して重篤なアナフィラキシー反応が起こることは稀である。したがって、タンパク質製剤は、通常モルモットのアナフィラキシー試験では陽性の結果が得られるが、ヒトでも同様の反応が起こると予測することはできない。従って、このようなタンパク質製剤をモルモットのアナフィラキシー試験で画一的に評価することはほとんど意味がないと考えられる。

3. 個別別留意事項

3.1 安全性薬理試験

適切な動物モデルを用いて有害な薬理活性が

認められるかどうかを検討することは重要であり、また、必要な場合は毒性試験ないし臨床試験に有害な薬理活性のモニタリング試験を組み込むことは有意義である。安全性薬理試験はヒトにおいて生じる可能性がある毒性についての指標を提供する。これらの指標は、独立した試験、もしくは毒性試験に組み込まれた形で検討してもよい。安全性薬理試験の目的は、主要な生理的機能（例えば、循環器系、呼吸器系、中枢神経・自律神経系、腎臓系）に及ぼす影響を検討することにある。この検討には、通常の動物を使用する代わりに、単離臓器やその他の実験系による *in vitro* 試験が含まれてもよい。このような試験によって、特異的臓器毒性について作用機序に基づいた説明が可能になる可能性があり、ヒトでの臨床使用および適用法を考えるうえでも、十分に検討がなされるべきである。

3.2 薬物動態試験

3.2.1 吸収・分布・排泄

トランスジェニック動物由来医薬品の場合、薬物動態試験について一律のガイドラインを作成することは困難である。適切な動物種における単回および反復投与時の薬物動態試験、トキシコキネティクスおよび組織分布試験は有用である。しかし、マスバランス（物質収支）を評価する定型的な試験は有用とはいえない。動物の種差に起因する薬物動態の差は動物試験による予測や毒性試験における用量-反応関係の評価に大きく影響することがある。免疫系が関与したクリアランスメカニズムにより薬物反応速度論的特性が変化すると、薬物動態および毒性データの解釈に影響を及ぼすことがある。医薬品の中(例えば、サイトカイン)には、薬物動態に相関して薬力学的作用発現が著明に遅れたり、または血漿中濃度に比例して薬力学的作用を持続させる性質のものがあるかもしれない。

薬物動態試験ではできる限り毒性試験および

臨床上使用される製品を用い、臨床適用経路で実施すべきである。吸収は投与剤形、濃度、投与部位あるいは投与容量により影響を受けることがある。毒性試験期間中、可能な限り全身暴露について測定しておくべきである。

放射性標識タンパク質を使用する場合は、その放射性標識物と元の非標識化合物の活性および生物学的性質が同等に保持されていることを証明しておくことが重要である。標識タンパク質を使って得られた放射能濃度およびオートラジオグラフィのデータの解釈は、*in vivo*での代謝が速いことや放射標識結合が不安定なことから困難なこともある。また、特定のアミノ酸骨格を放射性同位元素で置換したトレーサーを用いた試験結果を解釈する際には、この放射性標識アミノ酸が薬物以外のタンパク質やペプチドに取り込まれることがあることに、特に留意する必要がある。

臨床試験での薬物投与に基づく安全域を予測するために、臨床試験に先だって適切な動物モデルを用いた試験を実施し、吸収、血中濃度およびクリアランスに関する情報がある程度得られていることが必要である。

一種類または複数の分析方法を採用するかどうかはケースバイケースで対応すべきであり、通常確立された分析方法であれば一種類で十分である。例えば、放射性同位元素標識タンパク質を投与した場合、TCA 沈殿物の放射能を測定することによってある程度の情報が得られるが、被験物質を特異的に分析できる方法を用いることがより望ましい。理想としては、動物とヒトで同一の分析方法を用いることが望ましい。また、血漿/血清中の薬物結合タンパク質あるいは抗体が分析結果に影響を及ぼすかどうかを明らかにしておくことも重要である。

3.2.2 代謝

トランスジェニック動物由来医薬品の代謝は

小ペプチドとアミノ酸といった単純な物質への分解であり、その代謝経路もよくわかっている。従って、一般の医薬品で実施される従来の生体内変化を調べる試験は必要ない。

生物学的マトリックス(例えば、血漿、血清、脳脊髄液)中のトランスジェニック動物由来医薬品の動態および結合タンパク質の影響を検討することは、その薬力学的作用を考察する上で重要である。

3.3 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験からは、全身あるいは局所毒性と用量との相関性を明らかにする有益なデータが得られる可能性がある。これらのデータは反復投与毒性試験での投与量設定に利用できる。用量-反応関係の情報は、薬理試験または動物モデルでの薬効試験の一部と同様に、単回投与毒性試験を通して収集される。

これらに試験を計画するにあたっては、安全性薬理の試験項目をも組み入れることを考慮すべきである。

3.4 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験に使用する動物種を選択する際に考慮すべき点については、2.3 動物種/モデルの選択を参照すること。投与経路および投与方法(例えば、連日投与あるいは間欠投与)は、予定されている臨床での投与形態を反映したものであること。可能であれば、これらの試験にトキシコキネティクスを組み込むべきである。

薬理作用および毒性作用の可逆性や増悪作用の有無、更に遅延毒性の有無などを明らかにするため、通常、試験計画の中に回復期間を設けなければならない。長期間にわたって薬理/毒性作用を示すトランスジェニック動物由来医薬品の場合には、回復観察群動物の症状に回復が認められるまで観察しなければならない。反復

投与毒性試験の試験期間は、予定されている臨床での投与期間および適応症に基づいて設定されなければならない。一般に、動物への投与期間はほとんどのバイオ医薬品の場合、1~3ヶ月であった。短期使用（例えば、7日以内）あるいは急性の致死性疾患に対する適応が検討されているトランスジェニック動物由来医薬品の場合は、臨床試験の実施および製造承認を得るために、2週間の反復投与試験を実施すれば十分であると考えられる。これに対し、慢性疾患に対する適応が検討されているトランスジェニック動物由来医薬品の場合には、製造承認を得るために6ヶ月未満あるいはそれ以上の試験を実施すべき場合もあるが、一般には6ヶ月の試験期間が妥当である。臨床で長期使用を意図するトランスジェニック動物由来医薬品の場合は、長期毒性試験の期間の設定について科学的根拠を明確にしておく必要がある。

3.5 免疫毒性試験

免疫毒性評価には、免疫原性に関する検討も含まれる（3.6参照）。多くのバイオ医薬品は意図的に免疫系を亢進させたり、抑制させたりするため、体液性免疫だけでなく細胞性免疫にも影響を与えることがある。注射部位での炎症反応は、刺激反応が起こっていることを示唆するものである。しかし、単純な注射による外傷や賦形剤により誘発された特異的毒性作用が、注射部位での毒性変化とされる可能性のあることを認識しておく必要がある。更に、標的細胞上の表面抗原の発現が変化する場合、自己免疫反応が生じる可能性が示唆される。このような問題を明らかにするために、スクリーニング試験に続く機序究明のための免疫毒性試験を実施する必要があるかもしれない。しかし、通常の階層的試験方法あるいは標準的な検査方法はトランスジェニック動物由来医薬品の場合は推奨されない。

3.6 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験の必要性は、製品、臨床適応および予想される対象疾患患者の背景などにより左右される（注2）。個別の試験デザインならびに投与計画は、種特異性、免疫原性、生物学的活性ないし長期消失半減期などの観点から修正しても差し支えない。潜在的発生免疫毒性に関する事項は、新生児の免疫機能を評価するよう修正された試験デザインで取り扱うことができる。

3.7 遺伝毒性試験

従来の医薬品についてルーチンで実施されてきた遺伝毒性試験の範囲と種類は、トランスジェニック動物由来医薬品に対しては適用できないため不要である。また、大量のペプチドもしくはタンパク質を投与した場合、説明不能な結果が起こる可能性がある。もとより、ペプチド・タンパク質はDNAや他の染色体成分と直接相互に作用するとは考えられない（注3）。

遺伝毒性について懸念のあるトランスジェニック動物由来医薬品（例えば、複合タンパク製剤内に有機性の結合分子が存在する場合）では、新しく開発された方法なども含めて、実施可能かつ適切な試験系で試験を行なわなければならない。製造過程の混入物の遺伝毒性を検討する目的で標準的な遺伝毒性試験を採用することは適切でない。それでもこの目的で遺伝毒性試験を実施する場合にはその根拠を示すこと。

3.8 がん原性試験

標準的ながん原性バイオアッセイは一般にトランスジェニック動物由来医薬品には適切でない。しかし、臨床での投与期間、対象疾患の患者人口、その製品の生物学的活性（例えば、増殖因子、免疫抑制剤）などによっては、製品に特異的ながん原性の評価が必要なこともある。が

ん原性に対する懸念がある場合は、その危険性を調べるため、種々の研究方法を検討すべきである。

形質転換細胞の増殖や、新生物(形成)につながるクローン性増殖を誘発もしくは保持することが懸念されるトランスジェニック動物由来医薬品については、臨床試験の対象となる患者構成にできる限り対応した種々のヒト悪性細胞および正常細胞における受容体の発現について調べる必要がある。受容体を発現している正常細胞もしくは悪性腫瘍細胞の増殖を促進する能力について明らかにしなければならない。*In vitro* データにおいて発がん性の疑いが示された場合には、適切な動物モデルを用いた試験で、更に検討を進める必要がある。細胞増殖について感受性の高い指標を組み入れた長期反復投与毒性試験から有益な情報が得られよう。

げっ歯類に対して生物学的活性を有し、免疫原性がなく、かつ他の試験においてがん原性の評価を行うのに十分な情報が得られなかった場合には、一種類のげっ歯類の使用を検討すること。用量の設定は慎重に行なわなければならない。適切な用量を設定するには、薬物動態評価項目と薬力学的評価項目を組み合わせ、受容体特性の比較や予定されているヒトでの暴露量を勘案するのが最も科学的根拠に基づいた検討方法といえる。用量設定の理論的根拠について明らかにする必要がある。

3.9 局所刺激性試験

局所刺激性について検討しなければならない。予定される市販剤形で試験することが望ましい。しかし、正当な理由のある場合には、類似の剤形を使用した試験でも受け入れ可能となる。また、医薬品の有害作用の有無に関する試験を単回または反復投与毒性試験に組み込んで評価できる場合もあり、この場合は独立した局所刺激性試験を実施する必要はない。

注釈

(注1)

病態動物モデルの使用は、毒性評価項目の明確化、臨床適応症の選択および適正な剤形ならびに投与経路/投与方法の決定において有益である。しかしこれらの病態モデルに関しては、試験結果を評価する際の参考として利用できる既存データが不足していることが多いということに留意する必要がある。このため試験計画を最適化するために、同時対照データやベースラインデータを収集することが重要である。

(注2)

適切な動物種が霊長類に限定される場合、特定の分類の化合物(例えば、インターフェロン)では生殖発生毒性について多数の公開情報が入手可能であるかもしれない。このような場合、作用機序試験において新しいが関連のある分子によって同様の作用が惹起される可能性が高いことを示すことによって、通常の生殖発生毒性試験を省略できることがある。生殖発生毒性に対する影響を評価する手段については、それぞれの場合について、その科学的根拠を明らかにすること。

(注3)

ある種のトランスジェニック動物由来医薬品では自然発生の突然変異細胞が蓄積(例えば、選択的な増殖優位性が与えられることにより)し、その結果、がん原性が生じることが懸念される。標準的な一連の毒性試験はこのような条件を検出するにはデザインされていない。この問題に取り組むためには、既存のものに代わる *in vitro* あるいは *in vivo* モデルを開発し、検討する必要がある。

199800654A

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、下記の「研究成果の刊行に関する一覧」をご参照ください。

「研究成果の刊行に関する一覧」

Overview of the International Endeavor toward Harmonization of Technical Requirements for the Control of New Medicines from Biotechnology.

T. Hayakawa .

[掲載不明], pp.1-5,(1998)

Workshop II: New Medicines from Biotechnology workshop overview.

Takao Hayakawa.

[Proceedings]Fourth International Conference on Harmonisation.

pp.153-167,(1998)

**局方を介した生物薬品の品質確保の国際調和に関する基盤的研究. -
マイコプラズマ否定試験法について-**

早川堯夫, 内田恵理子

医薬品研究. 29 巻 12 号, Page895-903(1998.12)

バイオテクノロジー医薬品分野における ICH の進展

早川堯夫.

ファルマシア. 34 巻 10 号, Page992-994 (1998)

Tumor necrosis factor alpha-mediated tumor regression by the in vivo transfer of genes into the artery that leads to tumors.

Mizuguchi H, Nakagawa T, Toyosawa S, Nakanishi M, Imazu S, Nakanishi T, Tsutsumi Y, Nakagawa S, Hayakawa T, Ijuhin N, Mayumi T.

Cancer research. 1998 Dec 15;58(24):5725-30.

199800654A

グルコースセンサー機能を有する細胞性製剤の糖尿病治療への可能性.
吉岡竜伸, 岡田直貴, 宮本創, 橋本佳代子, 堤康央, 中川晋作, 宮崎純一, 真弓忠範.

Drug Delivery System, 13 巻 2 号, Page95-100(1998.3)

T7 RNA polymerase を利用した細胞質内遺伝子発現系の最適化.
鈴木亮, 中川哲彦, 水口裕之, 今津進, 中西剛, 中川晋作, 中西真人, 早川堯夫, 真弓忠範.

Drug Delivery System. 13 巻 2 号, Page87-93(1998.3)

ヒトの抗体を作るトランスジェニックマウス.
遺伝子ターゲティングと酵母人工染色体の技術により, ヒトの抗体をもつマウスが誕生した

西 義介

日経サイエンス. Page40-50(1998.6)