

図20 各種抗体断片 参考文献 21

ばれる自己抗体はもちろん、これまで血清抗体中やハイブリドーマ作製では見出すことのできなかつた特異性を示す抗体が取得できる可能性がある。抗体は scFv あるいは Fab の形態で得られることから (図 20)、医薬への応用を考えた場合、後述するように完全抗体分子型への変換が必要となる場合がある。しかし、scFv の完全抗体への転換は、ADCC などの抗体の Fc エフェクター機能を期待する場合には必須であるが、単にアンタゴニストとしての抗体の機能には、異なる 2 種の scFv において V_H および V_L ドメインを相互に連結した二量体である Diabody や scFv でも十分である。さらにこれらの分子種は、分子量が小さいため組織浸潤性が高く、特に Diabody は体内での安定性が比較的高いといったメリットもある。

得られた抗体はファージ上で g3p や g10p との融合タンパク質として発現していることから (図 4)、単独の場合可溶性でかつ機能を有して発現できるとは限らない。特に scFv の場合には、不溶性粒子 (封入体) を形成したり、分泌発現しても scFv 単独で安定な構造を取らず、重合体を形成するなど、また Fab の場合には発現量が極めて少ない場合がある。医薬への応用に際しては、ADCC などの抗体の Fc エフェクターを期待するなど、より機能を高める必要がある場合完

全抗体分子型への変換が必要となる。scFv から Fab あるいは完全分子型の変換では 70%以上の確率で同様の特異性をもつ抗体分子が得られ Kd 値は数倍~数十倍向上することが報告されているが報告例は少ない。その原因として宿主発現系も大腸菌から CHO などの動物細胞へと大きく変化することも考えられる。フェーズ III 臨床段階にあるファージディスプレイ抗体として D2E7 (TNF 抗体) がある。2001 年に 12 月に行われた IBC 国際抗体会議で、リウマチ患者へ臨床試験結果が発表されたが、そのなかで免疫抑制剤のメトトレキサートとの併用でも、三人の患者に HAMA の出現が報告された。これは CDR3 の部分に人工の配列を入れていることに加えて、PCR による変異が CDR 以外の部分にも入ることが原因かもしれない (図 19)。いくつかの抗体によっては、Fab 化することによって、活性が消失するものもある。これらの scFv 抗体は、Diabody によって抗体活性が保持されており、単量体では活性が保持できず、Fab 化あるいは完全抗体への変換は困難である。

2.3 トランスジェニックヒト抗体

ヒト抗体産生マウスを用いたヒトモノクローナル抗体の利点として、完全なヒト抗体分子が細胞融合法という比較的簡便な方法で得られることが一番の特徴である。目

的の抗原で自由自在に強力な免疫をすることも高く、親和性についても十分に高い抗体を選別できることが推定される。細胞融合後に、通常は抗原に結合する抗体を選択するが、適当なアッセイ系があれば、多数のハイブリドマクローンから目的とするクローンを直接選り出すことができる。また、ヒト抗体の特徴として強い結合性が得られやすいということも特徴である。例えば、細胞膜上に存在するレセプターやウイルスなどに存在する、繰り返し構造をもつ抗原に対して強い結合性を得るには抗体が2価で結合することが望ましい。抗体の2つの部位が同じ抗原分子と反応できると、最初の部位が抗原と結合した場合、抗原分子が非常に近くにきているため、2番目の部位は最初の部位よりはるかに速く反応し、見かけの親和力はFabに比べて、2価のIgG分子では 10^4 倍になると試算されている。また、ヒトに対して抗原性がより低い可能性もある。トランスジェニックヒト抗体はヒト由来のナイーブ抗体IgMのV領域と比べて同様なV遺伝子の使われ方、同様なCDR3領域のヌクレオチドの欠失、挿入の入り方が見られる。また、トランスジェニックヒト抗体IgGの体細胞変異は、主にCDRあるいはその境界にみられ(図19)、アミノ酸レベルでは0~7ヶ所程度(重鎖V領域)

とができ、目的のクローンに当たる確立はである。従って、トランスジェニックヒト抗体はマウス-ヒトキメラ抗体、ヒト化抗体、ファージディスプレイヒト抗体に比べてよりヒト由来抗体に似ており、理論上はヒトに対して抗原性がより低いと考えられる。トランスジェニックヒト抗体の幾つかは、現在臨床試験段階(フェーズI、II)にある。未だ臨床例数が少ないこともあるが、現在のところHAHAは報告されていない。

本法については次々と技術的改良が加えられ、多様性の高いヒト抗体をより高い作成効率で得られるようになった。

まだ基礎的な段階であるが、今後注目されるのは、ポリクローナルなヒト抗体を産生できるλHAC牛である。特に、細菌ウイルス感染症などの治療においてはモノクローナル抗体では限界があるため、ポリクローナル抗体医薬の必要性は高まる可能性がある(図21)。1種類のモノクローナル抗体に比べて、ポリクローナル抗体には多種の抗体が含まれるため、1つの抗原に結合できる抗体の数が多く、効果が大きくなる。抗原が特定できない場合に多種の抗体を投与すれば、何らかの抗体が抗原に結合する可能性もある。実際多くの病院では、感染症にかかった患者がすぐに何の感染症にかかったかわからない場合が多い。感染源の

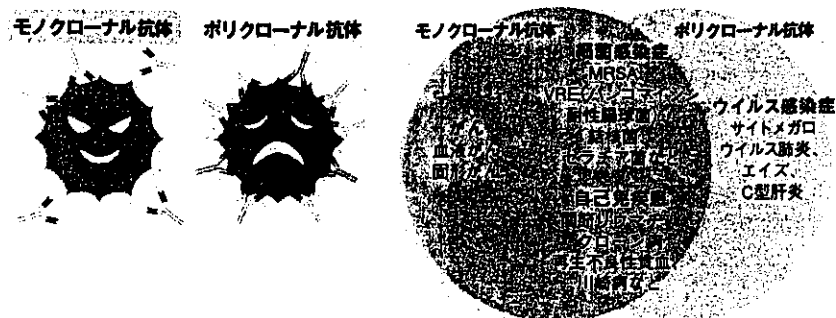


図21 モノクローナル抗体とポリクローナル抗体における効力の比較 参考文献14

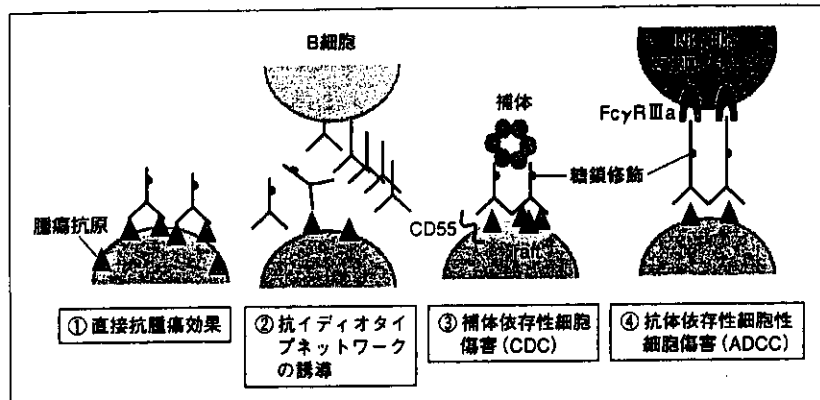


図22 抗体による抗腫瘍効果の発現機序 参考文献 12

細菌やウイルスが特定できない場合、多種の抗体を含むポリクローナル抗体のほうが医師には使いやすい。現在は、ヒト血液から分離したγグロブリン製剤が感染症の治療に使われている。この製剤は過去の病歴も様々な不特定多数の献血者に由来するため、抗原に結合する力にもばらつきが大きく、総じて効果は低い。従って、特定の有害な病原菌に対する力価の高いポリクローナル抗体は有用と考えられる。もう一点はウシの場合乳に IgG が分泌されることから、製造に必要なコストを低くできる可能性があることである。現在の HAC 導入ウシでは内在性のウシ抗体遺伝子が圧倒的優位に発現しており、ヒト抗体量はいまだわずかである。商業化のためにはウシ抗体遺伝子を不活化するなどのさらなる技術開発が必要となるであろう。また、昨今の状況からウシ海綿状脳症 (BSE) の問題を回避するため、プリオンをノックアウトしたウシの製造も検討されている。

3. 抗体の生理活性機序

抗体は様々な作用機構を介して生理活性を発現する。そこで癌治療に応用されている抗体を例として代表的な作用機序をまとめた (図 22)。

3.1 腫瘍の生物活性に対する抗体の直接作用

アポトーシス誘導や成長因子に代表されるレセプター/リガンド機構に対する干渉作用などを指し、現在臨床に応用されている抗体の多くは何らかのアポトーシス効果が確認されている。

3.2 イデオタイプ反応を利用した腫瘍関連抗原に対する宿主免疫への感作

腫瘍の治療の立場からはすでに 1980 年の当初より、Miller や Levy らによる B 細胞リンパ腫においてリンパ腫表面の免疫グロブリンに対する抗イデオタイプ (Id) 抗体は最も腫瘍特異性の高い治療法として脚光を浴びた。抗体療法による最初の寛解例が、濾胞性リンパ腫に対するマウス抗 Id 抗体で 1981 年に報告されている。現在 B 細胞性腫瘍を産生する患者さん自身の抗 Id タンパク質をワクチンとして投与し、患者に Id 特異的な免疫反応を惹起させ寛解を維持する治療法の開発が進んでいる。

3.3 抗体依存性細胞傷害活性

(complement-dependent cytotoxicity ; CDC)

近年、腫瘍細胞表面における補体制御因子 (CD55、CD59) の発現状態や標的抗原の

raft への集族性が CDC 効果に重要な役割を担っていることが報告され、再び注目を集めている。

3.3 抗体依存性細胞性傷害活性 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity ; ADCC)

IgG、IgE、IgA クラスの抗体の Fc 領域はそれぞれに特異的な Fc 受容体に結合し、Fc 受容体を持つ細胞を活性化したり、抗体の細胞間トランスポートに働く。特に、IgG クラス抗体が T 細胞、NK 細胞、好中球、マクロファージ上の Fc 受容体を介して、これらエフェクター細胞を活性化し、抗体の可変領域が結合した細胞を殺すことを ADCC とよぶ。現在、ADCC は抗体の腫瘍細胞傷害性で最も重要視されている。

最近、抗体の Fc 部分における糖鎖（フコース）の状態により、1,000 倍も増強するという報告がなされた（図 18）。また、免疫グロブリン Fc に対するレセプターサブファミリー（Fc γ R IIa）遺伝子多型によりエフェクター細胞と抗体の結合親和性に大差がみられ臨床効果を左右することが明らかにされている。エフェクター機能の重要

性については、Fc レセプターのノックアウトマウスを用いた研究より、エフェクター機能の一つである ADCC が抗腫瘍効果のキーとなるメカニズムであることが明らかになった。また、患者の Fc γ レセプターのゲノムタイプ解析による結果からも、抗 CD20 キメラ抗体の治療効果と ADCC に密接な関係があることが報告された。

3.4 抗体と毒素あるいはアイソトープとの conjugate による細胞殺傷作用（ミサイル療法）

ガン治療の開発過程で考案された手法である。ガンに特異的な結合活性を有するモノクローナル抗体にガン細胞を殺す抗ガン剤、毒素およびアイソトープを結合させて投与し、抗体がミサイルのようにガン細胞を集中的に攻撃し、ガンに特異的かつ効果的に治療する。

抗体医薬が細胞膜上分子のうち抗体結合後インターナリゼーション（細胞内取り込み）されやすい抗体は毒素や抗癌剤を標識し immunotoxin 療法に用いることができる（図 23）。反対にインターナリゼーションされにくい抗体は強力な放射化合物を標識

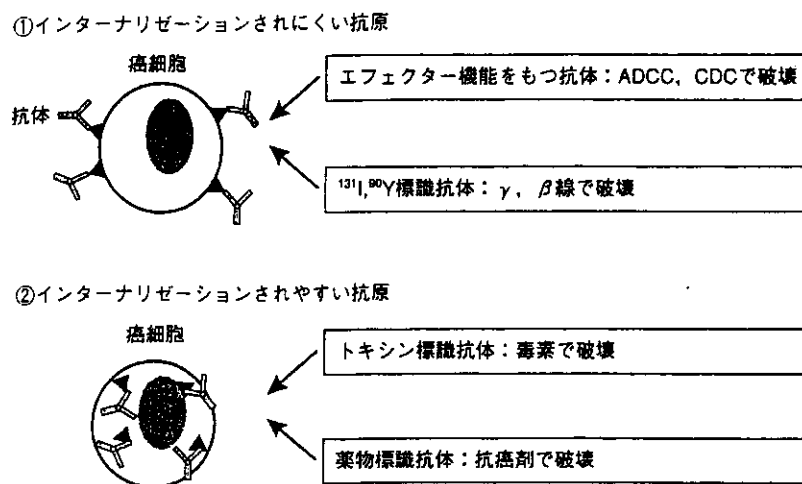


図 23 抗体を用いたミサイル療法 参考文献 35

し、radioimmunoconjugateとして用いることができる。

4 抗体療法の現状

現在欧米を中心として様々な腫瘍関連抗原に対するモノクローナル抗体やその改変体の臨床試験が進行中であり、その結果が期待される。このなかで欧米に続き日本でも認可され、その有用性が確立しつつある。以下に欧米で認可された代表的な抗体医薬を紹介する。

4.1 リツキシマブ

1991年米国 IDEC 社は B リンパ球表面の分化抗原 CD20 に対するマウス型モノクローナル抗体 (IDEC-2B8) を作製した。その後、IDEC-2B8 の可変部領域とヒト免疫グロブリン (IgG1 κ) の定常領域とをマウス-ヒトキメラ型 CD20 モノクローナル抗体として遺伝子組換えで合成したのがリツキシマブである。

1993年 B 型細胞性非ホジキンリンパ腫治療薬の治験を開始し、1997年米国 FDA の承認、1998年欧州医薬品審査庁の承認を得た。現在 57 カ国で承認されている。日本では

1998年希少疾病医薬品の指定を受け、2001年6月「CD20 陽性の低悪性度又は濾胞性 B 型細胞性非ホジキンリンパ腫」と「マントル細胞リンパ腫」の治療薬に承認され、発売となった。

4.1.1 作用機序：悪性リンパ腫は、リンパ節もしくは臓器に腫瘤を形成し、組織学的にはホジキン病とノンホジキンリンパ腫

(NHL) に分類される。頻度は、ホジキン病が 10%、NHL が 90% で、NHL は 50~60 歳代に多い。NHL の発症メカニズムとしては、抗原刺激によって増殖した B 細胞が、何らかの要因によって癌化して、B 細胞癌になると考えられている。癌化要因として、染色体の転座による Bcl-2 (細胞死誘導抑制) の活性化が挙げられる。

CD20 は Ca チャンネルとして B 細胞の活性化や分化、増殖にかかわっている。また、様々なチロシンキナーゼと結合しており、細胞内のタンパク質のリン酸化による細胞増殖を調整する経路への関与が考えられている。CD20 は正常 B 細胞および B 細胞腫瘍の細胞膜に発現している約 35kDa の親水性

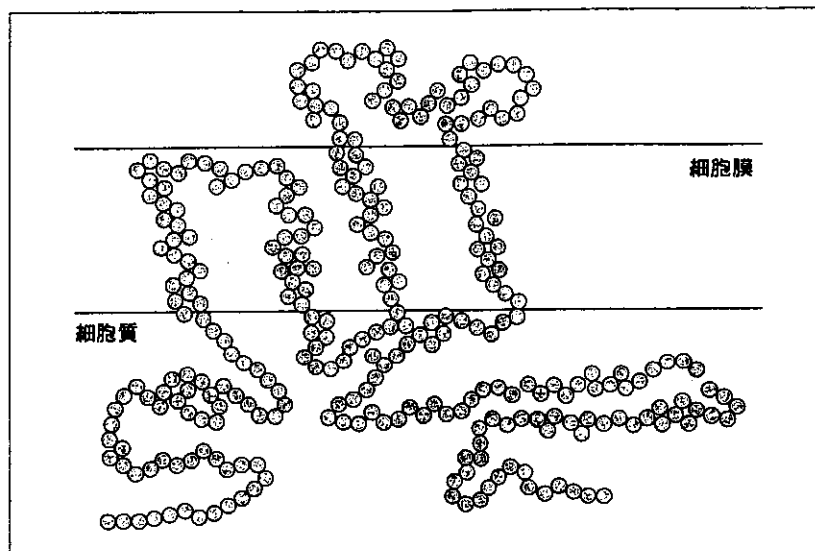


図 24 CD20 抗原の模式図 参考文献 13

リントパク質であり、多数の細胞膜貫通ドメインを有する (図 24)。静止期の B 細胞に比べ、活性化された B 細胞では発現量が約 4 倍に増加する。リツキシマブの作用機序として CD20 に結合し、シグナルを入れることにより、これらの経路の阻害作用による細胞周期の停止や Bcl-2 活性の抑制によるアポトーシスの誘導の他、補体依存性、抗体依存性細胞障害を介した経路が考えられている。

4.1.2 腫瘍抑制効果：低悪性度又は濾胞性 B 型細胞性リンパ腫とマンツル細胞リンパ腫への単独投与の結果は、奏効率は各々 60.7% と 46.2% と良好な結果である。本剤を再投与した症例の有効性 (奏効率) は初回より低い 40% 弱で、TTP も少し短縮した。CHOP 療法との併用では、低悪性度および濾胞性 B 細胞リンパ腫を対象とした第 II 相試験で奏効率 95% (完全寛解 55%)、進行期中悪性度 B 細胞リンパ腫でも、奏効率 94% (完全寛解 61%) と高い有効性を示した。現在、CHOP 単独 vs CHOP+リツキシマブ併用の複数の第 III 相試験が進行中である。

2001 年の ASCO での GELA グループの中間報告では、奏効率、event-free survival、overall survival いずれも優位に併用群が良好であった。この最終結果によっては近い将来非ホジキンリンパ腫の標準的治療が現在の CHOP 療法から CHOP+リツキシマブ併用療法に変更される可能性もある。また、リツキシマブは悪性リンパ腫のみならず、慢性間接リウマチ (rheumatoid arthritis : RA)、全身性エリテマトーデス (SLE) などの疾患に対しても臨床試験が行われている。

4.1.3 副作用：初回投与時を中心に点滴中の発熱・悪寒・気管支攣縮などのアナフィラキシー様症状がみられることが多いが、一般に軽微である。

4.1.4 その他：抗 CD20 抗体にアイソトープ (それぞれ ^{90}Y 、 ^{131}I) を結合させた薬剤である ibritumomab, tositumomab (国内未発売) も開発されている。抗 CD20 抗体により、これらのアイソトープが腫瘍細胞に集中的に運ばれ、近傍に β 線による抗腫瘍効果をもたらす (図 25)。

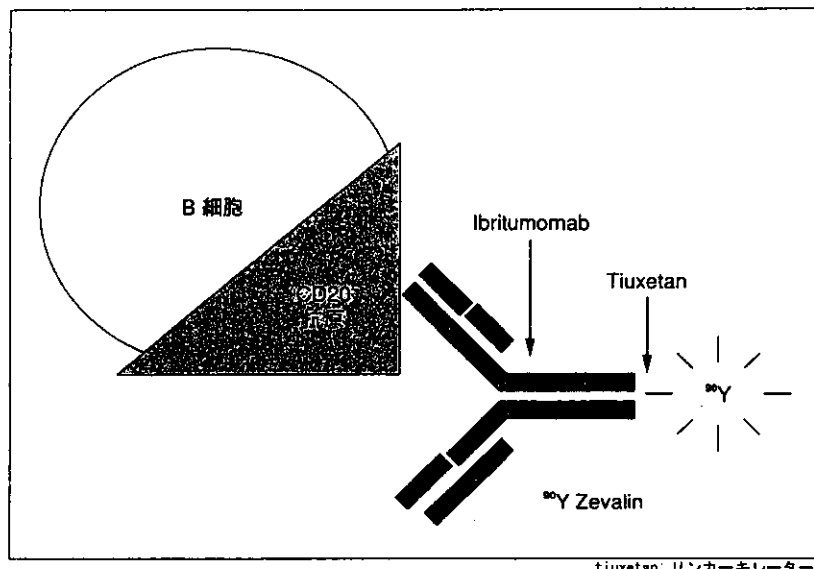


図 25 ^{90}Y を抱合した抗 CD20 放射性同位元素標識抗体である ibritumomab の模式図
参考文献 2

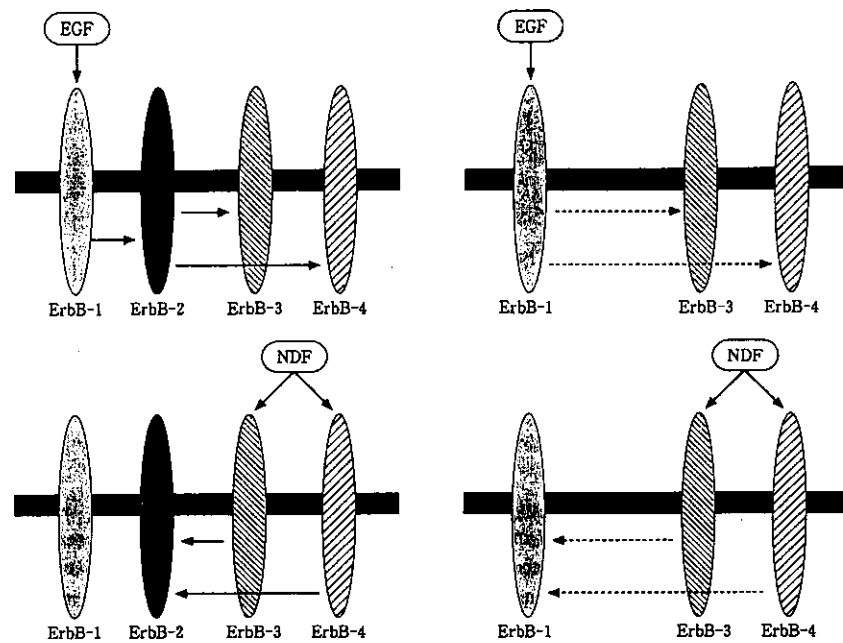


図 26 ErbB-2 を含む EGF-R ファミリーを介したシグナル伝達 参考文献 28

4.2 トラスツズマブ

この抗体の開発は1990年にHER2 (human epidermal growth factor receptor type 2) 受容体の細胞外領域に親和性を持つマウスモノクローナル抗体 (4D5) 作成が発端となっている。その後、4D5の抗原結合部位 (約5%) のアミノ酸配列を、ヒトIgG1骨格の抗原結合部位に遺伝子組換えで置き換えたヒト化モノクローナル抗体がトラスツズマブであり、アメリカのGenetech社により開発された。従って、約95%はヒトIgG1が残っているため、抗原特異性を保ちながら抗体自体の抗原性を低下させ半減期の延長を意図しているのが本剤の特徴である。

1992年より臨床治験を開始して、1998年に米国FDAで乳癌治療薬として認可された。日本では、オーファンドラッグ (希少疾病医薬品) 指定を1999年に取り、2001年発売され、抗癌剤との併用で抗癌剤単独の成績と比べて優れた成績をあげており、従来の抗癌剤との併用投与がなされている。

4.2.1 作用機序: Her2遺伝子は細胞質側に

チロシンキナーゼ活性領域を有する膜貫通型タンパク質 (MW:180kDa) であり、EGFR (epidermal growth factor)、ErbB-3、ErbB-4とともにEGFRファミリーを形成する。New-activating factor (NAF)、TGF- α 、AR (amphiregulin)などのリガンド結合によりEGFRファミリーはヘテロ二量体化、あるいはホモ二量体化され細胞内シグナル伝達される (図26)。乳癌、卵巣癌、子宮癌など様々な癌において約30%にHer2遺伝子の増幅、あるいはmRNAおよびタンパクの発現を認め (図27)、乳癌患者ではHer2/neu遺伝子の増幅あるいはタンパクの過剰発現を認める患者の予後は不良であると報告されている。これは癌細胞が作り出す増殖因子がHer2受容体に結合して、Her2からのリン酸化シグナルが過剰に伝わり、細胞分裂が促進されることによる。トラスツズマブはレセプター/リガンドの結合を阻害するため、抗体自体の抗腫瘍効果が期待できる他、ADCC、CDC活性により癌細胞を殺す活性をもつ。これにより、効率的に癌細胞

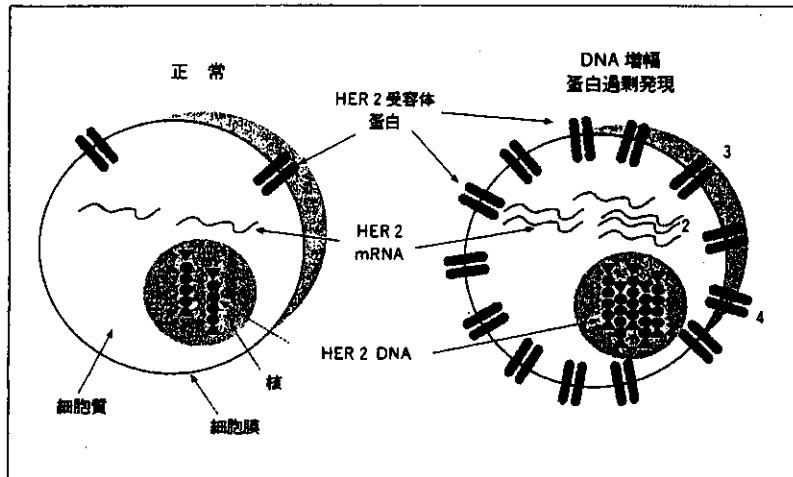


図 27 正常細胞と HER2 過剰発現ガン細胞
 1 : 1 gene copy number 2 : 1 mRNA transcription 3 : 1 cell surface receptor
 4 : 1 release of receptor extracellular domain 参考文献 45

を除去できる。最近、Her2 ヒト化抗体が癌の周囲にできる血管新生も阻害することが明らかにされている。また、in vitro の検討ではトラスツズマブ処理により CDKI である p27^{KIP1} と Rb 関連タンパクである p130 の発現を誘導し、S 期細胞を減少させるとの報告がある。

4.2.2 腫瘍抑制効果: 治験第Ⅱ相では、単独使用で 11.6%の腫瘍抑制効果を示し、シスプラチン併用では 24.3%に上昇した。第Ⅲ相で、パクリタキセルの併用で 41.3%、アントラサイクロン/シクロホスファミド併用で 55.9%とそれぞれ抗腫瘍効果が上昇した。3 種類の効果判定方法で比較したところ、病勢進行までの期間は、パクリタキセルの単独やトラスツズマブとの併用と比較するとアントラサイクリンとシクロホスファミドに本抗体の併用により 3 倍以上延長した。奏効期間では、同様の期間延長効果が 3 倍以上であった。生存期間と生存率では、1 年生存率は 1.3 倍程であるが、生存期間は 1.5 倍延長した。

なお、トラスツズマブは ErbB-2 の過剰発現がみられる症例においてのみ有効であり、

抗体投与前に責任癌遺伝子である、ErbB-2 のプロファイリングを行い、治療適応を決定している。

4.2.3 副作用: ①うっ血性心不全で発症し、その多くは一般的な心不全に対する治療に反応しているが、死亡例も報告されている。②投与中や投与開始後 24 時間に infusion reaction (発熱、悪寒、嘔気、嘔吐、疼痛、頭痛、咳、めまい、発疹、無気力などの反応) が約 40%に起きるが、程度は軽度～中等度のものが多い。また、制癌剤との併用による白血球の減少、貧血、下痢、感染などの発現頻度が増加する傾向にあった抗癌剤、特に AC との併用で発現頻度が高いが、単独投与でも認められている。さらに最近、トラスツズマブ投与に伴う有害事象として呼吸困難、低血圧、喘鳴、気管支攣縮、頻脈、酸素飽和度の低下、呼吸窮迫が報告された。まれではあるが、死亡例もでており、とくに肺転移による安静時呼吸困難を認める患者では注意が必要である。

4.3 インフリキシマブ

インフリキシマブは米国セントコア社により開発された遺伝子組換え型抗 TNF- α マ

ウスーヒトキメラ抗体 (cA2) であり、マウス由来 25% (抗原認識領域) とヒト由来 75% (定常部領域) から構成されている。近年、RA やクローン病などの慢性炎症疾患の炎症病変形成において、TNF- α が中心的な役割を演じていることがわかってきた。そこで、TNF- α の作用を阻害する治療戦略が考えられるようになった (抗 TNF- α 療法)。1998 年インフリキシマブは米国でクローン病と RA 治療薬として FDA により承認され、現在欧米など 50 カ国以上で承認されている。わが国においては 2002 年クローン病治療薬として承認され、2003 年 RA についても効能・効果が追加承認された。

4.3.1 作用機序：クローン病は、小腸、大腸を中心に原因不明の炎症が持続し、腸管の潰瘍から始まり、狭窄・膿瘍、瘻孔をきたす疾患である。炎症に関与する物質に

は TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 など十数種類が知られている。

また、RA は関節組織での滑膜細胞の異常増殖や滑液の貯留を伴い、最終的には関節における骨破壊を引き起こす関節炎である。その病態形成には、単球・マクロファージや滑膜組織から分泌された IL-1、TNF- α 、IL-6 などの炎症性サイトカインや IL-8、MIP-1 α 、RANTES のようなケモカイン、プロテアーゼなどが関与している (図 28)。

近年、炎症組織でマクロファージなどから産生される TNF- α が IL-1 β 、IL-6、IL-8 などの炎症性サイトカインを産生して「急性期免疫カスケード」を惹起することから、TNF- α を抑えることで下流のサイトカインを抑制できることが明らかになった。一方、臨床的にはクローン患者の

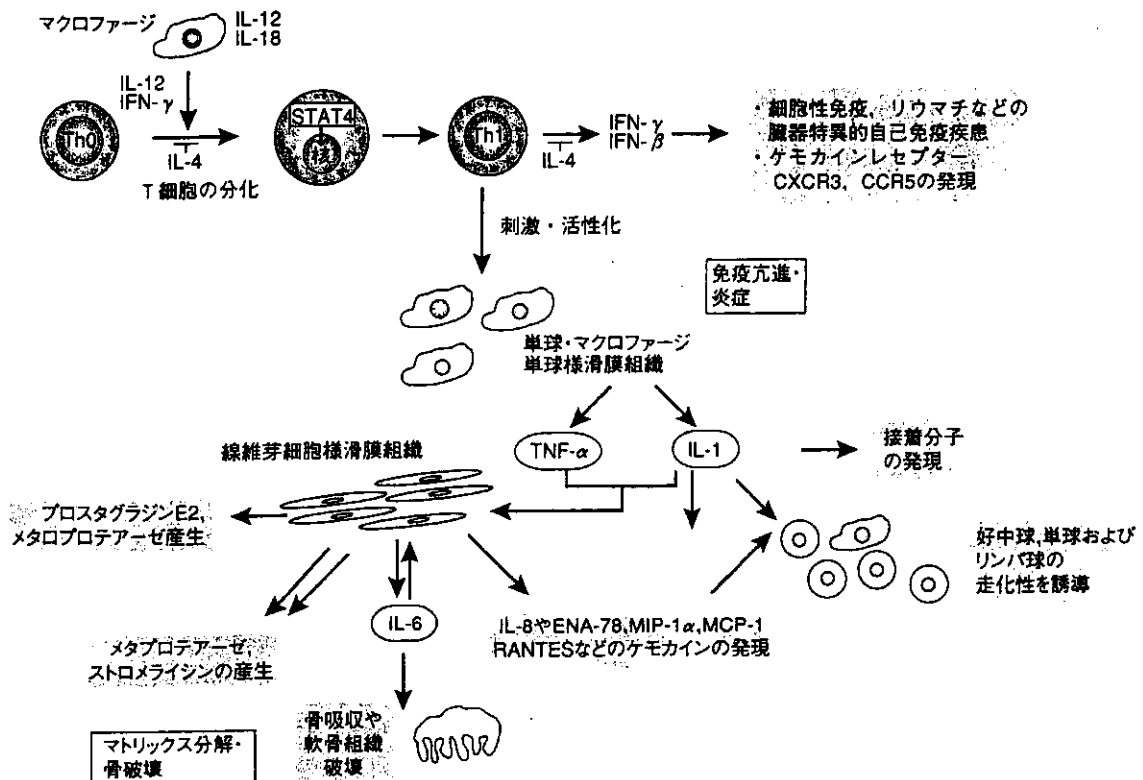


図 28 慢性関節リウマチ発生の機序 参考文献 39

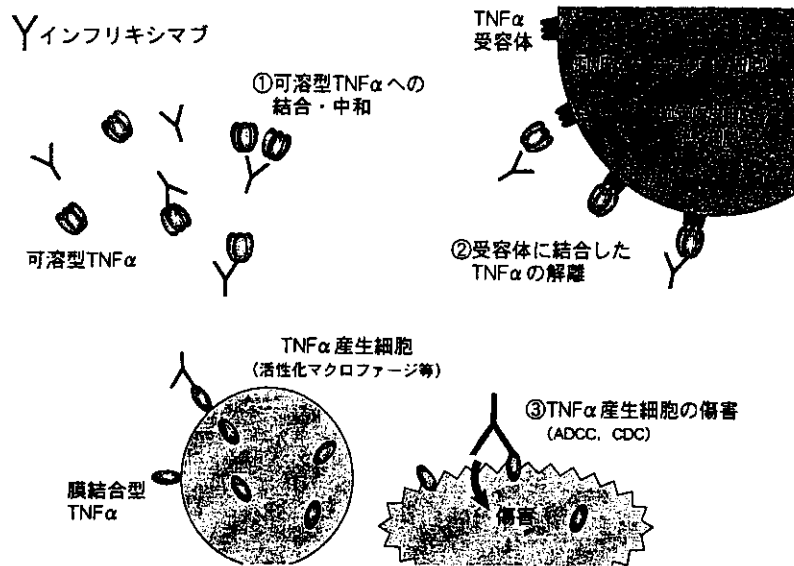


図29 インフリキシマブの作用機序 参考文献 17

便中 TNF- α の量と疾患活動性が相関しているという報告や腸管局所において TNF- α を含めた炎症性サイトカインの産生が亢進している等の報告から、クローン病と TNF- α の関連性が示唆された。また、TNF- α は RA を引き起こす炎症性サイトカインのなかで上流に位置すると考えられている。

インフリキシマブは可溶性の TNF- α 、膜結合型細胞表面 TNF- α のいずれにも結合能を有し、TNF- α 受容体に結合した TNF- α にも結合することが確認されている(図 29)。従って可溶性 TNF- α の中和による血管内皮細胞の接着分子 (E-selectin、VCAM-1、ICAM-1) 発現の down-regulate による、炎症病変形成抑制が考えられる。また、TNF- α 産生細胞の細胞膜上に存在する膜型 TNF- α 分子への作用による炎症性サイトカイン産生を抑制する機序も考えられている。またこれら以外に ADCC 活性および CDC 活性などにより、TNF- α 産生細胞を傷害し、TNF- α の産生自体の低下作用も考えられる。

4.3.2 クローン病への治療効果：クローン

病の三つの評価項目 (CDAI、IBDQ、CRP) で、5mg/kg と 10mg/kg にプラセボを比較した。①クローン病活性指数 (CDAI) では、2週後で 5mg/kg も 10mg/kg も有意の差でプラセボを凌駕したが、量の増加や投与期間による大きな差はあまりない。②炎症の指数 (IBDQ) でも、4週で比較して 5mg/kg は有意の差で効果を示した。③C-反応性タンパク (CRP) でも、5mg/kg で充分の効果を 2週間後で示すが、4週後では少し「戻り現象」が見られた。クローン病の瘻孔数と瘻孔の閉鎖数で比較しても、5mg/kg で充分の効果が得られた。

4.3.3 RA への治療効果：インフリキシマブ投与の 102 週 (約 2 年) 後の時点で、評価項目を ACR20% の比率 (改善度) で比較した結果で良好な改善が得られた。他の評価項目でも、①X 線スコア (増加抑制度)、②HAQ スコア (障害指標)、③SF-36 スコア (QOL 評価) で併用群 (特に、インフリキシマブ 10mg/kg を 4 週毎に投与) で優れていた。

4.3.4 メトトレキサート併用療法：インフリキシマブ単独による単回投与、複数回投

与の結果で明らかになった問題点として①中止後の再燃、②中和抗体の産生が指摘された。インフリキシマブに対する中和抗体の出現頻度は約20~40%と報告されているが、反復によりその頻度は増加する。しかし、インフリキシマブをメトトレキサートに追加して投与すると、中和抗体の検出率は低下し、効果が強力かつ長く維持できることがわかった。

4.3.5 副作用：投与後1~2時間で起こる急性反応には掻痒感、蕁麻疹などの皮膚症状、胸痛、呼吸困難などの心肺症状があり、それぞれ1%程度ほど報告されている。2~4年後の再投与反応は、より重篤で、10%ほどに発熱、筋肉痛、関節痛などが出現したと報告されている。これ以外に、重篤な感染症、自己抗体の誘導やSLE様症状の出現、悪性腫瘍/リンパ増殖性疾患などが報告されている。これ以外にカリニ肺炎、真菌症などの細胞内寄生感染症が報告されている。特に結核は肺外結核などの重症型も多く、一般人口の6倍程度の発生頻度とされる。これは新たな結核の感染ではなく、既感染、不顕性感染の再活性化と考えられる。

4.4 バシリキシマブ

1986年英国ロイヤルフリーホスピタルにおいて活性化T細胞に発現するIL-2レセプター α 鎖(CD25)に対するモノクローナル抗体(RFT-5)分泌細胞株が樹立された。その後、ノバルティスファーマ社は遺伝子組換え技術を応用して抗体の可変部位のみにマウス由来の抗体を使用しそれ以外の抗体の基本部分はヒト由来としたマウスーヒトキメラ型CD25モノクローナル抗体を作成した。1998年米国および欧州にて急性免疫拒絶剤として承認された。日本において

は2002年承認された。

4.4.1 作用機序：IL-2はT細胞およびB細胞の細胞傷害性を増強し、LAK細胞を誘導する。腎移植時における免疫拒絶にはIL-2によるこれら細胞の活性化が関与している。バシリキシマブはIL-2レセプター α 鎖に特異的に結合し、IL-2のIL-2レセプターの結合を阻止し、シグナル伝達をブロックする。その結果免疫細胞の活性化が抑制され、急性拒絶反応の発現率が低下する。

4.4.2 急性拒絶反応抑制効果：シムレクトは、2回投与(Day 0、4)のみでIL-2レセプターを1ヵ月以上ブロックする。シムレクトは、シクロスポリン、ステロイドと併用することにより、急性拒絶反応の発現をプラセボ群に比べ30%以上減少させる。また、その効果は12ヶ月においても持続する。

4.4.3 副作用：国内臨床試験(31例)における副作用の報告は25例(80.6%)であった。主なものは発熱9例(29.0%)、サイトメガロウイルス感染7例(22.6%)、鼻咽頭炎4例(12.9%)であった。外国における第Ⅲ相臨床試験(シクロスポリン及び副腎皮質ホルモン剤に加え本剤又はプラセボを投与した二重盲検試験)において認められた、主な副作用は尿路感染37例(10.2%)、ウイルス感染23例(6.3%)、単純疱疹14例(3.9%)、肺炎8例(2.2%)、高カリウム、便秘、発熱各7例(1.9%)であった。

4.5 パリビズマブ

米国メディミュン社で開発された抗RSウイルスポリクローナル抗体RSV-IGIV(本邦未承認)は、RSウイルス感染による重篤な下気道疾患の予防効果が認められ、1996年に米国FDAより承認を取得した。なお、RSウイルス(Respiratory Syncytial

Virus:以下 RSV) とはパラミクソウイルス科に属する RNA ウイルスで、主に1歳未満の乳児における肺炎や細気管支炎等の下気道疾患の主要な原因ウイルスである。しかしながら、血液製剤であるため感染病原体による汚染の可能性があること、また原料供給不安定による製品不足の可能性があること、点滴静注のため輸液量が多くなること等の問題点があり、使用においては種々の制限があることが指摘されていた。そこでメディミュン社では RSV-IGIV のこれらの問題点を解決するため、新しい抗体の開発に着手し、その結果開発されたのが、RS ウイルスに対して特異的なヒト化モノクローナル抗体シナジス (一般名: パリビズマブ) である。米国において「RS ウイルス感染がハイリスクとなる患児における RS ウイルスによる重症な下気道疾患の予防」を適応症として 1998 年に承認された。これまでに、米国および欧州を含む 46 ヶ国で承認を取得し、日本においては 2002 年承認された。

4.5.1 作用機序: シナジスは RSV の F タンパクの抗原部位 A 領域に特異的に結合するヒト化モノクローナル抗体である。本剤は RSV が宿主細胞に侵入する際に重要な役割を果たす F タンパクに結合してウイルスの感染力を中和し、ウイルスの複製および増殖を抑制する。

4.5.2 RSV 感染予防効果: シナジスは海外で実施された第Ⅲ相二重盲検比較試験において、ハイリスク患児 (早産児、BPD を有する児) の RSV 感染による入院率をプラセボ群に比べて約 55% 低下させることが認められた。

4.5.3 副作用: 海外の第Ⅱ相および第Ⅲ相

臨床試験 (総症例数 1,222 例) では、主な副作用として注射部位反応、発熱、神経過敏等が認められたが、多くは軽度であり、本剤投与群とプラセボ群との副作用発現率はほぼ同等であった。国内における早産または気管支異形成症 (BPD) の新生児、乳児および幼児 31 例を対象にした第Ⅰ/Ⅱ相試験においては、副作用は認められなかった。

4.6 アダリムマブ

アダリムマブは、アボット社により開発されたファージディスプレイライブラリー法を用いて作られた完全ヒト型 TNF- α モノクローナル抗体である。抗体クラスは IgG1 である。具体的には、ヒト型抗 TNF- α モノクローナル抗体の H 鎖 (重鎖) および L 鎖 (軽鎖) の遺伝子を組み込んだ発現ベクターをチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞に遺伝子導入し、無血清培地で培養することにより本抗体を得ている。RA に対して 2002 年 12 月に米国で認可された。現在、わが国では臨床第Ⅱ相試験が行われている。作用機序、効能、副作用については抗ヒト TNF- α ヒト化抗体であるインフリキシマブと同様である。しかし、本抗体が完全ヒト型であり、しかも皮下注射であることから、インフリキシマブと比較すると、アナフィラキシーをはじめとする投与時反応 (infusion reaction) が起こる頻度はきわめて低い。

4.7 マイロターゲット

マイロターゲットはセロテック社により開発されたヒト化抗 CD33 抗体に N-acetyl-gamma calicheamicin demethyl hydrazide (Nac- γ calicheamicin DMH) をリンカーを介して結合させた抗体療法剤である。2000 年に米国において急性骨髄性リ

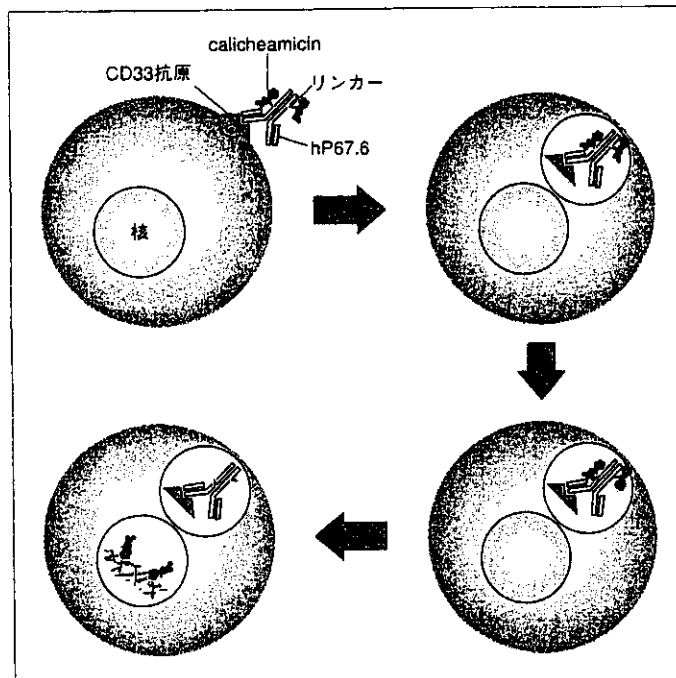


図 30 マイロターゲットの細胞傷害活性発現機序 参考文献 7

ンパ性白血病を適応症として認可された。現在日本では承認申請中である。

4.7.1 作用機序：CD33 抗原は 67kDa の糖タンパク質である。シアル酸依存性の接着タンパク質としての機能を有していると考えられるが、詳細な機能は解明されていない。顆粒球系、単球系と巨核球前駆細胞に発現を認めるが、正常な多機能性幹細胞、リンパ系細胞および非造血組織には発現が認められない。AML 症例の 90% 以上に発現しており、発現量は 10,000~20,000 コピー/細胞である。また、CD33 には、抗体が結合すると速やかに細胞内にインターナライズされるという特徴がある。ヒト化抗 CD33 抗体に結合させる calicheamicin は米国 Lederle 社により土壌菌である *Micromonospora echinospora* ssp. *calichensis* から単離された抗腫瘍性抗生物質である。従って、マイロターゲットの抗体部分が白血病細胞の CD33 と結合すると、細胞内に取り込まれ、白血病細胞のラ

イソゾームの消化酵素によって抗癌効果を持った calicheamicin 部分が遊離される (図 30)。その際 calicheamicin は活性なラジカル体となって DNA と結合し、これを切断し、細胞傷害性を発揮する。

4.7.2 急性白血病治療効果：CD33 陽性急性骨髄性白血病の初回再燃症例の 142 例について、マイロターゲットは 9mg/m²、14 日間隔で 2 回投与され、2 回目投与の後 28 日間経過観察が行われた。なお、投与前に副作用を軽減する目的でアセトアミノフェン 650~1000mg とジフェンヒドラミン 50mg を内服した。末梢血から白血病細胞 (プラスト) が消失する完全寛解したのは約 30%

(42/142) で、再燃までの平均期間は 60 日であった。142 例の平均生存期間は 5.9 ヶ月で、142 例中 56 例は臨床試験の期間中生存した。

4.7.3 副作用：急性の副作用として悪寒 (62%)、発熱 (61%)、吐気 (38%)、頭痛 (12%)、血圧低下 (11%)、血圧上昇 (6%)、低酸素血

症 (6%)、呼吸困難 (4%)、血糖上昇 (2%) が発症した。骨髄抑制として Grade3-4 の好中球減少 (98%)、Grade3-4 の血小板減少 (98%)、Grade3-4 の貧血 (47%) が発症した。日和見感染を含めて Grade3-4 の感染症 (28%) が発症した。Grade3-4 の出血 (15%) が発症した。口内炎や胃炎 (35%) が発症した。Grade3-4 の高ビリルビン血症 (23%) が発症した。

5. 抗体医薬の展望

当面はヒト化抗体、キメラ抗体が主流となると思われるが、抗原性の観点から、将来的にはファージディスプレイ技術、トランスジェニック技術を用いた完全ヒト抗体がそれに取って代わるかもしれない。

ヒトゲノム配列がすべて明らかになり、新規な遺伝子の機能が続々と解明される時代になり、抗体のターゲットとなる遺伝子も急速に増加しつつある。また、抗体医薬の標的として既知の抗原も含めより有効性の高い治療のターゲットとなりうるものを見つけ出す手法として、マイクロアレイなどを用いた遺伝子発現プロファイルの解析やプロテオーム解析などを用いて、従来に比べより大規模に網羅することが可能となっている。今後さらに進化するであろう免疫学、分子生物学、遺伝子工学的手法を用いた創薬研究により、標的細胞に対する高い生物学的活性と特異性を持つ治療薬としての抗体が得られることが期待される。

6. 抗体医薬の今後の課題

以上述べてきたように、抗体療法は大きな発展をとげ、幾つかについては承認され、開発中のものは多数存在する。しかしながら、今後克服すべき点として組織移行、細胞内移行、コスト、トランスレーショナル

リサーチの確立などの問題が残されている。

5.1 組織移行：抗体は静脈内投与後の血中半減期が通常 1～2 週間と長く、持続性薬剤として使える利点がある。しかし、抗体は分子量 10 万を超える巨大タンパク質であるため、血中から組織への移行性が非常に悪い。これが患者に大量投与しなければいけない原因となっている。その解決策としてファージディスプレイなどの方法を用いて分子のサイズを小さくし、移行性を増大することが考えられ現在盛んに試みがなされている。しかしながら、低分子化により、エフェクター機能は失われ、抗体本来の長所である長い血中半減期やシンプルな代謝・排出の機構は失われる可能性がある。両者の特徴をどのように両立させていくか、ケースバイケースの対応も含め今後検討していく必要がある。

5.2 細胞内移行：現状の抗体医薬の標的分子は、血清中の可溶性タンパク質もしくは細胞表面のタンパク質である。しかし、ゲノム解析によって明らかになっている疾患関連標的遺伝子産物には、むしろシグナル伝達タンパク質や転写因子など、細胞内タンパク質が多く含まれる。その意味では細胞内抗体も、新しい抗体医薬品の開発領域として今後重要になってくると考えられる。遺伝子治療に使われるウイルスベクターやリポソームを用いれば、細胞内タンパク質に対する抗体遺伝子あるいは抗体そのものを細胞内に送り込み、関連する遺伝子を機能的にノックアウトすることでガンやエイズなどの感染症の治療にも応用できる。例えば、ガン治療を目標に、EGFR、RAS、CDK を、HIV では CCR5、TAT など を標的にした研究がなされている。

5.3 コスト：経済面の観点では抗体の生産をより安価にすることも重要な課題である。一般に抗体医薬品の投与量は数 mg～数百 mg にまで及んでいる。細胞株の改変など工夫がなされているが、現在の細胞培養系で大幅なコストダウンを図ることは限界にきているといっても過言ではない。前述したキリンビールの HAC 牛、Genzyme 社のヤギなど哺乳動物の乳汁に抗体を分泌される技術、TranXenoGen 社などはニワトリ卵白中に抗体を産生させる技術を開発している。そのほか、様々な企業が大腸菌、酵母、タバコやトウモロコシなど植物を利用した抗体産生技術を開発している。今後適応すべき抗体の種類を見極めて応用を図ることが重要である。また、植物や動物を生産系として用いる場合は安全性、信頼性の観点に留意して可否を判断することはいうまでもない。

5.4 トランスレーショナルリサーチ：現在臨床応用がなされている抗体医薬の成功には抗体改良、in vitro あるいは動物実験と

いう莫大な基礎研究の取り組みが不可欠であった。一方では基礎研究で興味深い研究であっても、ヒトへの応用を通じて治療に活用できなければ、あくまで基礎研究で終わってしまう。臨床応用につながるシーズを基礎研究から得て、それを臨床応用につなげるトランスレーショナルリサーチが特に抗体治療薬の開発には不可欠であり、今後そのあり方を模索していく必要がある。

D. 結論

ハイブリドーマによるモノクローナル抗体作成技術が開発された後四半世紀を経た現在、遺伝子工学的手法の発展により、ようやくモノクローナル抗体を用いた抗体療法の有用性は確立しつつある。特にガンにおいては抗体療法がきわめて有用な治療法の一つとして確立されることは間違いないと考えられる。今後さらなる学問の進歩および技術革新により、さらに有用で安価な治療用抗体が開発されると考えられる。今後の抗体医薬のさらなる発展に期待したい。

E. 参考文献

1. 冨塚一磨、黒岩義巳 ヒト人工染色体ベクターの開発とその利用 細胞 34 : 554-557 (2002)
2. 飛内賢正 モノクローナル抗体を用いたがんの治療 最新医学 56 : 609-618 (2001)
3. 石田 功 ヒト抗体作成の最新技術 実験医学 20 : 846-851 (2002)
4. 黒岩義巳、冨塚一磨、石田 功 ヒトポリクローナル抗体産生ウシ バイオサイエンスとインダストリー 61 : 39-40 (2003)
5. 柴田徹一 22. 抗体医薬品の位置付けとその現状 あいみつく 22 : 27-34 (2001)
6. 飛内賢正 抗 CD20 抗体 (リツキシマブ) Molecular Medicine 40:1176-1181 (2003)
7. 竹下明裕 造血器腫瘍に対する抗体療法 Molecular Medicine 40:1206-1213

- (2003)
8. 杉村和久、橋口周平、伊東祐二 フェージディスプレイ法 *Molecular Medicine* 40:1150-1158 (2003)
 9. 富岡佳久、後藤順一 超抗体としての抗体医薬品 医薬品相互作用研究 26 : 57-62 (2002)
 10. 片山政彦 ヒト型モノクローナル抗体：抗体治療への戦略 *血液・腫瘍科* 35 : 474-482 (1997)
 11. 伊東祐二、田中孝一、橋口周平、杉村和久 *BIO INDUSTRY* 20:34-42 (2003)
 12. 上田龍三 21世紀の抗体療法 *Molecular Medicine* 40:1140-1143 (2003)
 13. 飛内賢正 造血器腫瘍の抗体療法 *医学のあゆみ* 194 : 1243-1247 (2000)
 14. 小崎丈太郎、久保田 文 抗体医薬バージョンアップ大作戦 *日経ビジネス* 05 : 36-53 (2003)
 15. 阿知和宏行、佐藤滋樹、上田龍三 モノクローナル抗体を利用した癌治療 癌と化学療法 29 : 495-501 (2002)
 16. 黒井克昌、戸井雅和 Herceptin *医学の歩み* 194 : 989-990 (2000)
 17. 湊健二郎 インフリマキシブ *医薬ジャーナル* 40 : 295-301 (2004)
 18. 冨塚一磨、黒岩義巳、石田 功 ヒト染色体導入マウス (TC マウス) を利用したヒト抗体医薬開発 *BIO INDUSTRY* 20:43-51 (2003)
 19. 吉田 均、冨塚一磨、石田 功 ヒト抗体産生マウス (KM マウスと HAC マウス) *Molecular Medicine* 40:1160-1165 (2003)
 20. 石田 功 ヒト型抗体医薬 バイオサイエンスとインダストリー 60:296-301 (2002)
 21. 浅野竜太郎、津本浩平、熊谷 泉 組換え型抗体の現状と展望 *BIO INDUSTRY* 20:6-14 (2003)
 22. 設楽研也 遺伝子組換え抗体 *Molecular Medicine* 40:1144-1148 (2003)
 23. 佐藤光男、内田和久、設楽研也 抗体の糖鎖構造とエフェクター活性 *Molecular Medicine* 40:1024-1032 (2003)
 24. 石田 功 ①わかりやすい抗体医薬の基礎知識 *日病薬誌* 38:963-966 (2002)
 25. 石田 功 ②抗体医薬の変遷 *日病薬誌* 38:1121-1124 (2002)
 26. 石田 功 ③抗体医薬の臨床応用 *日病薬誌* 38 : 1235-1237 (2002)
 27. 石田 功 ④抗体医薬の HAMA, HACA, HAHA 反応 *日病薬誌* 38:1385-1388 (2002)
 28. 佐々木 茂、今井浩三 モノクローナル抗体による癌細胞のアポトーシス誘導 60 : 451-456 (2002)
 29. 中山一郎、佐々木茂、今井浩三 固形癌に対する抗体療法 *Molecular Medicine* 40:1200-1205 (2003)
 30. 高田正泰、戸井雅和、坂東裕子、堀口慎一郎、佐治重衡 抗 HER2 モノクローナル

- 抗体 (トラスツズマブ) *Molecular Medicine* 40:1166-1174 (2003)
- 3 1. 小林幸夫 CD20 を標的とした抗体治療 *Biotherapy* 13 : 1047-1053 (1999)
- 3 2. 竹内 勤 自己免疫疾患のモノクローナル抗体治療 *Medical Science Digest* 28:330-333 (2002)
- 3 3. 珠玖 洋 抗体療法の実際と可能性 *実験医学* 20:841-845 (2002)
- 3 4. 杉村和久 ヒト抗体エンジニアリング *BIO ベンチャー* 2 : 31-36 (2002)
- 3 5. 花井陳夫 抗体医薬改良の戦略 *BIO ベンチャー* 2 : 37-43 (2002)
- 3 6. 石田 功、冨塚一磨、吉田 均 ヒト抗体遺伝子トランスジジェニックマウス *BIO ベンチャー* 2 : 44-50 (2002)
- 3 7. 伊東祐二 フェージディスプレイライブラリー法 *BIO ベンチャー* 2 : 51-58 (2002)
- 3 8. 中島敏博 ヒト抗体フェージライブラリー作成の実際 *BIO ベンチャー* 2 : 59-66 (2002)
- 3 9. 吉崎和幸、奥畑聡子、中原英子、荻原圭佑、西本憲弘 慢性関節リウマチに対する抗体療法 *BIO ベンチャー* 2 : 67-74 (2002)
- 4 0. 井原征治 抗体医薬によるウイルス感染症の予防と治療 *BIO ベンチャー* 2 : 75-80 (2002)
- 4 1. 土屋政幸 抗体ビジネスの現状と展望 *BIO ベンチャー* 2 : 81-88 (2002)
- 4 2. インフリキシマブ (遺伝子組換え) 最近の新薬 2003 *薬事日報社* p. 37-44 (2003)
- 4 3. バリビズマブ (遺伝子組換え) 最近の新薬 2003 *薬事日報社* p. 120-124 (2003)
- 4 4. バシリキシマブ (遺伝子組換え) 最近の新薬 2003 *薬事日報社* p. 125-130 (2003)
- 4 5. 渡辺 亨、勝俣範之、藤原康弘、他 抗体治療の現況 *癌治療と宿主* 14 : 2002-2007 (2002)

F. 研究発表

- [1] Gotoh Y, Niimi S, Hayakawa T, Miyashita T, Preparation of lactose-silk fibroin conjugates and their application as a scaffold for hepatocytes attachment. *Biomaterilas* 2004:25 1131-1140
- [2] Niimi S, Oshizawa T, Yamaguchi T, Harashima M, Seki T, Ariga T, Kawanishi T, Hayakawa T, Specific expression of annexin III in rat small hepatocytes. 第 76 回 日本生化学会大会 (2003 年 10 月)
- [3] Harashima M, Nagaoka Y, Niimi S, Seki T, Ariga T, Kawanishi T, Hayakawa T, The mechanism of inhibition of dexamethasone-dependent induction of tyrosine aminotransferase activity by lactacystin, a proteasome specific inhibitor. 第 76 回 日本生化学会大会 (2003 年 10 月)
- [4] 新見伸吾、押澤 正、山口照英、原島 瑞、関泰一郎、有賀豊彦、川西 徹、早川

堯夫、ラット肝細胞におけるアネキシンⅢの特異的な発現 第10回 肝細胞研究会
(2003年7月)

- [5] 原島 瑞、新見伸吾、長岡陽子、関泰一郎、有賀豊彦、川西 徹、早川堯夫、初代
培養ラット肝細胞においてプロテアソーム特異的阻害剤であるラクタシスチンはグ
ルココルチコイド依存的なチロシンアミノトランスフェラーゼの誘導を阻害する第
10回 肝細胞研究会 (2003年7月)

厚生科学研究費補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）
分担研究報告書

細胞・組織加工医薬品の品質や安全性確保のための試験法や基準についての
国際動向の研究－ 細胞治療薬の新薬治験申請の審査における考慮事項について

分担研究者 山口照英 国立医薬品食品衛生研究所

FDA の細胞治療新薬治験申請（IND）に関するガイドライン案を調査・研究した。本ガイドライン案は細胞治療薬（細胞組織加工医薬品）の新薬治験申請に当たって、どのようなデータを申請者に求め、さらに審査報告書に記載すべき事項や治験開始前までに確立しておくべき事項や他の審査官との協議すべき事項など、細胞治療薬 IND を審査する審査官への手引き書の形をとっている。しかし、審査報告書への記載すべき事項としてまとめられている事項は、治験開始までに、あるいは治験最終段階までに整備されているべきデータや規格試験法の設定などが含まれており、IND 申請しよとする開発にとっても有用な情報が盛り込まれている。安全性面からは、BSE を含む感染因子の混入を防ぐ方策がどのようにとられているかを明らかにすることを求め、かつ製造に用いられる各種原材料からの混入防止策等について明らかにされている。また、用いる抗生物質や製造に用いた原材料の製品への混入や生細胞率の最低基準を示すことも行われている。製品の品質や安定性面から、特性解析をどのように行うべきか、安定性試験のプロコールについても明らかにされている。治験によって明らかにすべき有効性をどのように立証していくかに関連して、製品の生物活性や力価を設定についても詳細に書かれている。これらについては IND のどの段階までに最終的な答えを出すべきかについてもふれられており、本ガイドライン案は日本における細胞治療薬（細胞組織加工医薬品）の IND 審査あり方に非常に参考になると考えられる。

A. 目的

近年、バイオテクノロジー応用技術の進歩や幹細胞研究・再生医学の技術的進歩により、ヒトまたは動物の細胞や組織を培養、加工し、様々な疾患の治療に直接投与する医療（細胞治療）の開発が急速に進展している。このような細胞や組織から構成される医薬品や医療用具（細胞・組織加工医薬品等と呼ぶ）を医療に用いることができれば、ガン、筋ジストロフィー、再生不良性

貧血、心筋梗塞などの致死的な疾患、あるいは糖尿病、リウマチ、骨粗しょう症、重篤な肝疾患、神経疾患、熱傷、創傷等に対してきわめて有効な治療法になる可能性が高い。我が国においても、様々な形での細胞・組織加工医薬品等の開発が進められているところであるが、本格的な実用化に至るためには検討すべき課題は多い。

細胞治療薬の開発が世界的な広がりを見せているが、承認にまで至っている製品は

それほど多くない。また、わが国においてもいくつかの製品が治験前の確認申請の手続きが出され、審査の結果食品薬事審議会の確認を受けて、治験に入っているところである。また、承認にまで至った製品は一つだけである。一方で、大学や病院等で多岐にわたる細胞治療の臨床研究が行われているが、このような臨床研究の成果はなかなか細胞治療薬の開発に結びついてはいない。その一つの要因として、このような臨床研究が治療薬開発を視野に入れた研究となっていないことや、企業が臨床研究の成果を細胞治療薬開発につなげようとする際にどのようなデータが治験申請やさらには承認申請に必要なのかが十分に理解されていないといこともあげられる。

本研究では、FDA における細胞治療薬（細胞組織加工医薬品・医療用具）の新薬治験の「化学、製造及び品質管理」に基づいた審査における指針と審査報告書のフォーマットについて詳細な解析を行った。このような治験審査における必要とされる細胞治療薬の安全性や品質、また治験において明らかにすべき有効性評価プロトコルの妥当性等がどのようなものと捉えられているかを明らかにすることにより、わが国における細胞治療薬の治験申請までに求めるべきデータや規格試験等の設定について非常に参考にできるものと考えられる。このガイドライン（細胞治療 IND ガイドライン）は FDA の審査官向けのドラフト案であるが、治験申請者の側から見ても審査において提出すべき、あるいは整備しておくべきデータや規格試験法とについて有用な情報を提供するものと考えられる。

B. 方法

本年度は、特に昨年 FDA より審査官むけの細胞治療 IND ガイドライン案として発出された「細胞治療薬の新薬治験申請の審査方針及び審査報告書フォーマット」を中心に調査研究を行った。また、関連する各種基準やガイドラインについても調査研究を行い、我が国や EU との規制の違いや、共通する重要事項などを明らかにした。

C. 結果及び考察

FDA の細胞治療 IND ガイドライン案は、審査官が体細胞治療薬の新薬治験申請を審査する際に、「化学、製造及び品質管理」の観点からどのような点を審査すべきか、申請者にどのようなデータを提出させ、また審査のどのような結果を審査報告書に記載すべきか、さらには治験開始までに、あるいは治験のどの段階までにどのようなデータの提出が必要かについて書かれている。従って、審査官への指針書との書き方をしているが、体細胞治療薬の新薬治験審査を行う際に、必要なデータ、規格試験の設定など、その品質、安全性の確保に加えて、治験プロトコルデザインをどのように設定すべきかについても書かれており、申請者に必要な情報が盛り込まれている。このガイダンスの詳細を調査することは、FDA における体細胞治療薬の治験申請に当たっての、製造方法を含めた安全対策、品質確保のための施策を理解するのに非常に有用である。

以下に、FDA の細胞治療 IND ガイドライン案の調査結果を示す。

I. 審査報告書に記載すべき行政情報