

「基本的考え方」²⁾⁻¹および「指針」²⁾⁻²の内容の概略を、それぞれ表2および表3に、また、要約として模式図を示す。

「基本的考え方」²⁾⁻¹は、ヒト・動物由来細胞・組織からの感染性物質伝播、不適切な不良品の製造、および不適切な製品の取扱いや使用による有害事象の発生をいかに防止するかとの問題意識に基づき、細胞・組織利用医薬品等の品質・安全性を確保し、かつその取扱いに関して科学的および倫理的妥当性を確保するため、細胞・組織の採取から製造に至るまでの一貫した方策として作成されたものである。その中では、原材料である細胞・組織に関して、①採取を行う医療機関においてドナーから文書によるインフォームドコンセントを取得すること、②ドナーからの提供は原則無対価であること、③ドナーまたはドナー動物の選択や採取作業を適切に行うこと、④これらの点を全て含めた上での記録の作成が必要であること等が述べられている。

一方、「指針」²⁾⁻²はヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質および安全性確保の基本的な要件を定めたものであり、また、本邦で当該医薬品等の治験を開始する前に必要とされる確認申請資料の内容を具体的に明らかにしたものである。本文書の適用対象はヒト由来の細胞・組織加工医薬品等に限定されているものの、動物由来の細胞・組織加工医薬品等やそれ以外の細胞・組織利用医薬品等の場合でも、その内容は十分活用できるであろう。

細胞・組織利用医薬品等に特徴的な最重要課題として、1つはウイルス等の感染性物質の伝播を可能な限り防止すべきであること、もう1つは個々の製品ごとに当該製品の安全性を個別に考慮した品質確保のための適切な方策を、

ケースバイケースで採用すべきであることがあげられる。本項で紹介した「基本的考え方」²⁾⁻¹や「指針」²⁾⁻²は、あくまで作成時までの限られた知識・情報の範囲内で作成されたものに過ぎず、これらを固定化した規制と捉えてはならない。治験/臨床研究も含めて、個々の製品について実施される試験の内容やその成績の評価に関しては、医薬品等の品質および安全性の確保という最終目的を踏まえながら、最新の科学の進歩を反映した合理的根拠に基づき柔軟に対応していくことが重要である。そのようなアプローチや種々の事例の蓄積の中から、さらに目的にかなったコンセプトや方法論あるいは新たな評価技術やデータが生まれ、再生医療の益々の進展が図られるものと期待される。

文 献

- 1) 厚生省医薬安全局長通知(医薬発第906号)。細胞・組織を利用した医療用具又は医薬品の品質及び安全性の確保について。1999*。
- 2) 厚生省医薬安全局長通知(医薬発第1314号)。ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について。2000*。
- 2)-1 同通知別添1「細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関する基本的考え方」。2000*。
- 2)-2 同通知別添2「ヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」。2000*。
- 3) 早川勉夫、石井明子。先端的バイオロジクス開発の現状と新たなバイオ創薬に向けての課題。医薬品研究2002;33:693-729。
- 4) 早川勉夫、山崎修道、延原正弘、編。バイオ医薬品の品質・安全性評価。エル・アイ・シー;2001。
- 5) 文部科学省・厚生労働省告示(第1号)。遺伝子治療臨床研究に関する指針。2002*。
- 6) 厚生省薬務局長通知(薬発第1062号)。遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針について。1995*。一部改正:厚生労働省医薬局長通知(医薬発第0329004号)。遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針の改正について。2002*。
- 7) 厚生労働省医政局研究開発振興課長通知(医政研発第0709001号)。異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針について。2002*。
- 8) 厚生労働省医薬局審査管理課長通知(医薬審発第0213001号)。医療用具の製造(輸入)承認申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について。2003*。

*: インターネット(厚生労働省HP等)上で全文公開されているもの。

IX

バイオテクノロジー応用医薬品

国立医薬品食品衛生研究所副所長 早川 堯夫

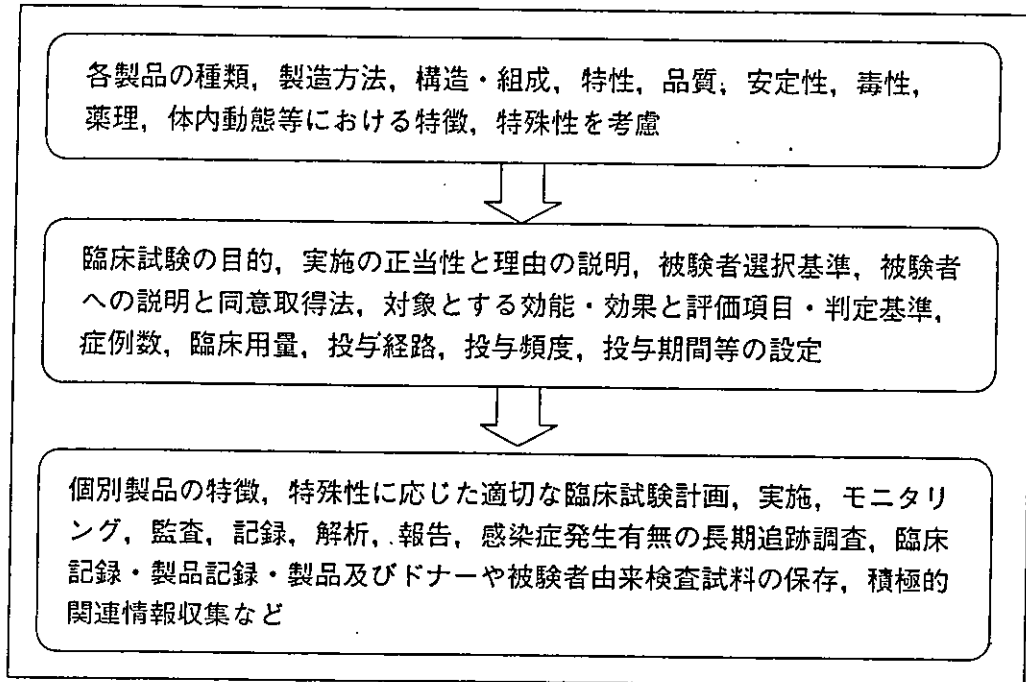
1 はじめに

バイオテクノロジー応用医薬品の臨床試験のあり方に関連する事項を、現存する公的通知等からピックアップしてみると、その草創期の頃、当時の厚生省から出されたタンパク質性の組換え医薬品や細胞培養医薬品の通知の中で「臨床試験の実施にあたっては第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相と段階的に慎重に行い、有効性及び安全性について、精密かつ客観的な考察を行う。これに加えて、組換え医薬品や細胞培養医薬品の特殊性を勘案して、特に、タンパク質性の有効成分あるいは宿主等に由来する抗原に対する抗体産生やアレルギーの発現など患者における免疫応答状況、産生した抗体との相互作用による薬物動態の変化及び有効性に対する影響、投与部位の局所反応、あるいは発熱性などについての詳細な検討が必要である」との趣旨が述べられている^{1, 2)}。遺伝子治療用医薬品については、臨床試験（一般には臨床研究）が医療上の有用性及び倫理性を確保し、社会的に開かれた形で適正に実施されるよう、臨床研究実施に際して遵守すべき事項、実施手続等が示されている³⁾。また、製造業者または輸入業者が医薬品の実用化を目指して計画・実施しようとするケースに関する通知では、品質、安全性確保上どのようなデータが必要であるかの留意事項とともに、臨床研究の開始にあたっては「製造方法から体内動態までのデータを総括し、現在の知見で遺伝子治療用医薬品の安全性が適切に確保されており、品質、安全性及び予想される有効性の面から臨床試験を行うことの正当性を記載し、臨床試験の開始が十分な基礎データに裏付けられたものであることを示す必要がある」旨の記載があり、参考事項として、予定されている遺伝子治療臨床試験の概要に関し、情報提供が必要な項目が挙げられている。さらに追跡調査や関連情報収集と報告義務が課せられている⁴⁾。細胞・組織利用医薬品等については、細胞・組織採取段階での倫理的、科学的妥当性の確保、製造工程の恒常性、製品の品質・安全性確保、臨床試験段階での倫理的、科学的妥当性の確保、未知の病原体及び感染性物質による感染の危険性に対処するための追跡調査やドナー・製品・患者に関する記録や試料の保存等の重要性が強調されている^{5, 6)}。

現在のところ、バイオ医薬品の臨床試験そのものを正面から捉え、その内容を直接論ずる観点から試験を行う際の共通かつ特有の試験計画や実施要領を網羅的、一般的なものとして記述したというガイドラインはない。上記の各ジャンルのバイオ医薬品における臨床試験のあり方に関する指摘は、一般論として共通するところも多いが、むしろ「個別製品の特徴・特殊性」という切り口による臨床試験のあり方論である。すなわち、多岐にわたる各種のバイオ医薬品の製造方法、種類・特性・品質、安定性、毒性、薬理、体内動態等における特徴や特殊性を熟知し、これらをふまえたうえで倫理的、科学的に妥当な臨床試験を行う必要があるとするものである。そして、必要に応じて感染症発生有無などの長期追跡調査、臨床記録・製品記録・製品及びドナーや被験者由来検査試料の保存などの措置が必要であるとしている(図)。言い換えれば、バイオ医薬品全般に共通する試験計画や実施要領を網羅的、一般的に示す指針を策定することは合理的ではなく「個別製品の特

「特徴・特殊性」という切り口による臨床試験のあり方を考えることのほうに妥当性、現実性があるということである。

図 各種バイオ医薬品の臨床試験のあり方



そこで本稿では、バイオ医薬品とは何か、どのような製造方法、どのような成分の種類・特性のものがあ、どのような品質、安定性、毒性、薬理、体内動態上の特徴や特殊性があるか、さらにどのような臨床試験実施上の留意点があるかを紹介することにより、個々のバイオ医薬品の臨床試験を実施する際の参考に資することとしたい。

2 バイオ医薬品とは

バイオ医薬品とは文字どおりバイオテクノロジーを応用して生産される医薬品を指す。表1に各種バイオ医薬品を示す。代表的バイオ医薬品としてまず挙げられるのは、1980年代初めより臨床にも広く用いられているインスリン、ヒト成長ホルモン（hGH）等のペプチド・タンパク質性ホルモン、組織プラスミノゲン活性化因子（t-PA）などの酵素類、インターフェロン（IFN）類、エリスロポエチン（EPO）、インターロイキン（IL）類、顆粒球コロニー形成刺激因子（G-CSF）、血液凝固因子類、肝炎ワクチン類、モノクローナル抗体（MoAb）類、成長因子類などである。これらは従来、わが国では、“組換え医薬品”あるいは“細胞培養医薬品”と呼ばれてきたものであるが、製法と生産物の物質的観点からいえば「細胞基材より生産されるタンパク質性医薬品」ということになる。

最近になって、新たなタイプのバイオ医薬品が登場してきている。すなわち、その有効成分本体が遺伝子である「遺伝子治療用医薬品」、その有効成分本体が細胞である「細

表1 各種バイオ医薬品

- ・細胞基材より生産されるタンパク質性医薬品
(組換え医薬品, 細胞培養医薬品)
ホルモン, 酵素類, インターフェロン類, エリスロポエチン, インターロイキン類, 顆粒球コロニー形成刺激因子, 血液凝固因子類, 肝炎ワクチン類, モノクローナル抗体類, 成長因子類
- ・遺伝子治療用医薬品
- ・細胞・組織利用医薬品・医療用具
- ・トランスジェニック動物由来タンパク質性医薬品
- ・トランスジェニック動物由来細胞・組織利用医薬品等
- ・組換え植物由来タンパク質性医薬品
- ・核酸医薬品 (アンチセンス, リボザイム, siRNA, デコイ, DNAワクチン)

胞・組織利用医薬品・医療用具」, 動物の遺伝子改変技術を基本としたいわゆる「トランスジェニック (Tg) 動物 (動物工場) 由来タンパク質性医薬品」や「Tg動物由来細胞・組織利用医薬品」, 「組換え植物由来タンパク質性医薬品」, さらには, ゲノム医学を背景にした各種の核酸医薬品としての「アンチセンス」, 「リボザイム」, 「siRNA (small interfering RNA)」, 「デコイ」, 「DNAワクチン」など, 多種多様なバイオ医薬品が開発されている⁷⁾.

3 各種バイオ医薬品の特徴と特殊性

バイオ医薬品の特徴は, まずその製造方法にある。そして, 細胞由来タンパク質性医薬品, 遺伝子治療用医薬品, 細胞・組織利用医薬品などのように, その製造方法が根本的に異なるいくつかのカテゴリーに分類される。また, 同じカテゴリーに属するバイオ医薬品でも製造のためのシナリオや主な要素は一様ではなく, 最終的には製品ごとの製造方法はすべて異なるということになる。さらに, バイオ医薬品は, 有効成分 (製品) の構造・組成・特性・品質・安定性・毒性・薬理・体内動態面においても化学合成医薬品とは異なる際だった特徴を示す⁸⁾。

こうしたバイオ医薬品における製造方法の特徴とその結果としての各製品の物性, 品質や体内動態面でのプロフィールの特徴や特殊性は, 良くも悪くも臨床的効果や副作用の発現となって現れる。したがって, 各種バイオ医薬品の製造方法や特性・品質その他の特徴・特殊性が, 臨床面での有効性や安全性にどのような影響を及ぼす可能性があるかについて留意しておくことは, 適切に臨床試験をデザインし, 試験に際しての着目点を定めていくうえできわめて重要である。以下に製造方法及び有効成分本体の面から各種バイオ医薬品の特徴や特殊性を述べる。

3-1 細胞基材より生産されるタンパク質性医薬品の特徴と特殊性

3-1-1 製造方法の特徴と特殊性

「細胞基材より生産されるタンパク質性医薬品」の製造方法の特徴は、組換えDNA技術を応用して樹立した組換え体細胞、有用タンパク質生産株として選別・樹立された培養細胞や細胞融合等により作製された抗体産生細胞等の細胞基材を大量培養し、産生した目的タンパク質を精製、必要に応じて加工して製造することにある。本医薬品の場合、製造工程は数100工程に及ぶとされるが、その基幹中の基幹ともいべき細胞基材の調製、細胞培養、精製工程、製剤化工程においてすら多種多様な製造シナリオが考えられる。

まず、細胞基材としては、①組換え体細胞と非組換え体細胞がある、②非組換え体細胞には連続継代性細胞株と正常2倍体細胞がある、③連続継代性細胞株には既存の細胞株から選別・樹立したもの、遺伝子組換え技術により作製したもの、細胞融合技術により作製したもの、等がある。組換え体細胞でもその宿主は、汎用されているものだけをとっても、①大腸菌、②酵母、③CHO細胞、④C127細胞、⑤BHK細胞、などさまざまである。同一タンパク質を生産するのでも、インスリンには大腸菌及び酵母、hGHやG-CSFには大腸菌及びCHO細胞、EPOには、CHO細胞、C127細胞及びBHK細胞、血液凝固第Ⅷ因子にはCHO細胞及びBHK細胞、B型肝炎ワクチンには、酵母及びCHO細胞が用いられており、また、t-PAでは、組換えCHO細胞のほか、正常2倍体繊維芽細胞が用いられている。さらに、組換え体細胞作製のためには、①目的の構造遺伝子の入手方法と構造、②発現調節塩基配列や周辺の塩基配列の選択、③複製や選択系（薬剤耐性）を含む遺伝子発現構成体（発現ベクター）のデザインや調製法、④組換え体細胞作製法とクローン選択及びバンク化、⑤目的遺伝子発現誘導法、⑥発現タンパク質の構造（目的タンパク質そのものか、前駆体としてか、融合タンパク質としてか、単純タンパク質としてか、あるいは翻訳後修飾を受けた複合タンパク質としてか）などに関して、多様な人工的シナリオが存在する。複数の製品が存在するヒトインスリンやhGHの場合、最終目的産物は構造的に全く同一であるが、目的構造遺伝子の入手方法・構造から発現タンパク質の構造に至る（上記①から⑥に至る）それぞれの内容は全く異なる。

次に、細胞基材由来タンパク質性医薬品における製造方法中の下流の基幹段階である細胞培養工程や精製工程は、当然、製品ごとに異なるバラエティに富んだものである（仮に同一タンパク質の製造であっても、製造業者が異なれば、その内容は全く異なる）。

どのような製造方法を選択したかにより、各製品の構造、物性、品質や体内動態面でのプロフィールは多かれ少なかれ影響を受け、これが個別製品の特徴や特殊性につながり、臨床面での有効性や安全性評価上の重要なポイントになる場合があることに留意する必要がある。その典型的な例は、①各製造工程の内容に依存して生ずる有効タンパク質成分の構造の相違、②糖鎖の有無を含む付加状況や不均一性に代表される物性の相違、③品質や体内動態プロフィールの特徴や特殊性であり、④不純物やウイルス等の有害因子の問題である。異なる目的遺伝子よりスタートした際に有効タンパク質成分の構造が異なるのは当

然であるが、同一目的遺伝子が存在する細胞より製造された製品でも、インスリンなど一部の単純タンパク質を除いて有効タンパク質成分の構造や物性は異なる。単純タンパク質でもIL-2やhGHにはN-末端メチオニル化体と非メチオニル化体がある。天然型INF- α では十数種類のサブタイプの含有比が製品ごとに異なる。EPO, t-PA, 血液凝固第Ⅷ因子など糖タンパク質では、糖鎖部分は製品ごとに異なり、またタンパク質部分が異なるプロセッシングを受けている場合が多い。B型肝炎ワクチンは、本体の構造はもとより、糖質や脂質の含有状況も異なる。一方、G-CSFには、宿主の違いを反映して、単純タンパク質と糖タンパク質の製品がある。

3-1-2 感染性物質

感染性物質の問題は、製造方法と臨床試験との関係で特に注目すべき事項の1つである。ヒトや動物由来の細胞基材を医薬品製造の出発素材とし、また、工程中で、ヒトや動物由来の培地成分や各種試薬を使用する場合もあるので、製品に感染性物質が混入して感染症をひき起こす可能性を常に考慮しておかなければならない。その対策の基本は、各原材料段階をはじめ、それぞれの製造工程における微生物学的管理、適切な検査やウイルス試験などによる厳重なチェック、さらに精製工程がウイルスクリアランス（不活化/除去）に関してどの程度の能力を有するかに関する評価試験など、工程全体を通した安全性確保策を講じることにある⁹⁾。

臨床試験実施上、いかに感染性物質問題に着目するべきかは、製造工程でいかに当該問題に関する安全性確保策が講じられたかに依存する。しかし、一般に、治験に入る前にウイルス安全性確保に関するすべての対策を講じておくということは困難である。治験薬のウイルス安全性確保上の観点から、最小限必要な細胞基材レベルでのウイルス試験や培養終了後の製品のウイルス否定試験は行われている必要はあるが、精製工程のウイルスクリアランス（不活化/除去）能に関する評価試験は必ずしも完了していないことが多いので、そうした点もふまえた慎重な臨床試験の開始と試験実施中の注意深い観察が必要である。

3-1-3 構造・組成・特性・品質・安定性上の特徴と特殊性

タンパク質性医薬品は、分子量が数千から6～7万、カテゴリー的には、化学構造面や機能面での特徴から分類されるホルモン、酵素、サイトカイン類（IFN, EPO, IL, G-CSFその他分化・増殖因子等）、血液凝固因子類、ワクチン類、MoAbなどがある⁷⁾。

しかし、例えば一概にホルモンといっても、個々のホルモンはそれぞれ特有の構造や特性を持つ高分子機能タンパク質であり、この特性や機能が医薬品としての期待される有効性を示すもとなる。酵素やサイトカインその他も然りである。

いずれにしてもこれらが特徴ある生物学的機能を発現するには、適正なアミノ酸配列（一次構造）はもとより活性高次構造が形成・維持されている必要がある。これはタンパク質性医薬品を物質面で見るときに強調すべき特徴の1つである。

この一次構造や活性高次構造の形成及び維持には多くの要素が影響する。最終目的物質の構造に一義的に影響するのは製造方法のシナリオである。これを利用して天然型のみな

らず遺伝子配列を人工的に変え、より臨床目的にかなう誘導体を作成する試みも多くなされている。インスリンやG-CSFの誘導体、コンセンサスIFNなどはその例である。しかし一方で、細胞内での生合成過程における翻訳後修飾、タンパク質プロセッシングなどの人為的コントロールが不可能な要素や、高分子タンパク質が持つ生化学的、化学的、物理的不安定さが、最終目的物質のタンパク質一次構造をはじめ、高次構造形成や維持に対する二次的影響因子になる。例えば、糖タンパク質を有効成分とする製品は製造方法の違いの影響や翻訳後修飾（糖鎖付加）などの人為的コントロールが厳密な意味では不可能な要素の影響を顕著に受けるものとして知られている。同一目的遺伝子から組換え体細胞を作製しても、宿主細胞が異なれば、発現タンパク質部分は同一だが、糖鎖の有無や付加した糖鎖は異なる¹⁰⁻¹⁴。同一目的遺伝子と同一の宿主細胞を用いても、同一のクローンは得られず、したがって同一の糖鎖を付加する細胞基材は得られない。わが国で汎用されている2種類のEPOは、いずれもCHO細胞を宿主とするものであるが、それぞれの糖鎖形（グリコフォーム）や分布には明らかな違いが認められる¹⁵。さらに同一の細胞基材を用いても、培養条件が異なれば糖鎖付加状況は異なってくる可能性がある。糖タンパク質製剤は何万種類のグリコフォームの分子集合体であるが、精製方法や製剤化方法いかんで、製品におけるグリコフォーム分子集合体の内容は変わってくる。糖タンパク質の糖鎖は、理化学的性質や安定性はもとより、生物学的機能や代謝・分布・排泄等に影響することが知られている^{10-13, 16}。EPOにおける糖鎖末端におけるシアル酸の付加状況の変化（低下）や分岐鎖型の変化が体内動態の激変を伴い、*in vivo*活性の急激な変化（低下）を招くことはその典型である。最近、ヒトと類似した糖鎖構造を有する糖タンパク質の生産を目指して、動物工場が利用されようとしているのもそのような事情による。

一般的にタンパク質が安定性に乏しく、高次構造はもとより一部のアミノ酸残基のレベルでの変化も起こりやすいことや、凝集体を作りやすいことも強調すべき特徴・特殊性の1つである。構造変化したタンパク質は、生物活性面での低下はもとより、新たな抗原となる可能性があるので臨床試験実施に際しても関心が払われる必要がある。

タンパク質性のバイオ医薬品では、一般的に不可避免的な不均一性が存在することも強調すべき特徴・特殊性の1つである。その典型的な例は数万個以上の分子種の集合体からなる糖タンパク質であり、十数種類のサブタイプからなる天然型INF- α である。タンパク質の不安定さから派生するさまざまな変化物の存在も不均一性を助長する。本来目的としたタンパク質以外に存在する物質のうちで薬効や安全性において「目的物質」に匹敵するものは「目的物質関連物質」と称し、有効成分の範疇に入れる。匹敵しないものは「目的物質由来不純物」となる。関連物質及び不純物は品質管理上量的規制がなされる。分子種の集合体からなる糖タンパク質や十数種類のサブタイプからなる天然型INF- α では、得られた産物全体をとりあえず「目的物質」の集合体として取扱う。臨床試験では一定量の関連物質及び不純物を含むある不均一性のプロフィールを持つ製品まるごとの有効性・安全性を評価することになる。そして、当該不均一性プロフィールに対して有効性・安全性の面

で一義的に保証を与えるのは、臨床試験の結果である。臨床試験で有効性・安全性が確認されたロットと同等・同質の構造・組成・特性・品質の製品、すなわち同等・同質の不均一性プロフィールの製品を継続生産していくことが、医薬品としての最も基本的な条件になる。

3-1-4 機能面での特徴

タンパク質性バイオ医薬品の機能面での大きな特徴は、多くのホルモンやサイトカインに代表されるように多様で多彩な生物学的作用を有することである。生体内において、これらの機能分子は、例えば、必要なときに必要な場所で必要な濃度存在し、さらには他の生体内機能分子との協同作業あるいは相互調節制御的作業を営みながら、本来の生理作用を発揮している。オートクリン、パラクリン、エンドクリンといった特異的な分泌形態や作用様式、ホルモン・サイトカインネットワーク、受容体のアップ/ダウンレギュレーション、血漿中因子との会合や解離による血中滞留性や毛細血管透過性の微妙なバランス調節、活性阻害因子や活性化因子との相互作用による活性調節などはよく知られた例である。こうした機能分子が医薬品として投与され、本来の生理的濃度をはるかに超えた状態、あるいは本来存在しないような組織に存在する状態が人為的に作られたとき、目的外の作用の発揮や生体のホメオスタシスの乱れを招き、生体に対して望ましくない作用を発揮する可能性もある。したがって、めざす薬効やその効果発現の作用機序はもとより、目的外の作用についての十分な理解をふまえて臨床試験を計画、実施することが重要であると思われる。

多様な生理作用と関連して、ある特定の生物活性と測定法による活性測定結果（力価）は、必ずしも临床上の効能・効果とは直接相関しないこともあるので注意が必要である。例えば、IFN類は共通して抗ウイルス活性で力価が定められているが、異なるIFN分子では力価は同一でも抗悪性腫瘍剤としての効果は必ずしも同じではない。一般に酵素活性、ELISA、レセプターアッセイ、細胞を用いたアッセイなど*in vitro*で測定される活性には体内動態が反映されないので*in vivo*活性とは必ずしも相関しない。糖タンパク質である酵素やEPOでは、糖鎖の構造いかんでは、基質や細胞を用いた*in vitro*での活性と*in vivo*活性が逆相関になることもある¹⁶⁾。このような場合、力価は機能タンパク質のある活性をある測定系で捉えた際のあるくまで限定された量的単位にすぎないと捉えておくべきである。力価は各製品個別に定められることも多いが、複数の同種同効製品を临床上比較しようとする際には、個別製品ごとに任意に定められた力価では単位の尺度（量的尺度）が異なり不都合であるので、共通の定義による力価が必要になる。

3-1-5 抗原性

タンパク質性医薬品にとって、抗原性はきわめて注目すべき問題である¹⁷⁾。製品のヒトへの抗原性については、最終的には臨床試験においてしか評価できない。この点についての臨床評価を行う際、有効成分に対する抗体の出現とその薬効への影響に関する試験観察が重要であることはいうまでもないが、製造工程に依存して製品に混入する可能性がある

物質に対する抗体出現の可能性についても十分な検討と注意深い観察が必要である。

有効成分の抗原性は、①そのタンパク構造、②糖鎖部分の違い、③アジュバントとしての不純物の存在、④ヒト血清アルブミンや糖類など賦形剤との相互作用による反応付加体などの形成、⑤剤形、⑥投与経路や投与量及び投与期間、⑦製剤化工程を含む製造工程や保存中の成分変化（例：酸化、脱アミド化、多量体形成）、さらには⑧患者の状態、個人差（遺伝的素因）などにより異なる。

タンパク構造については、ヒト型タンパク質でも抗原性を示す例も多い。組換えヒトインスリンやIFN類などがその例である。タンパク構造がヒト型とかなり離れたものは一般に抗原性を発揮しやすい傾向があるが、一定の法則はない。インスリンでは1～3個のアミノ酸残基の変換や製造・保存中の変化物が抗原性に重大な影響を及ぼすことが知られている。組換えIFN（ $\alpha 2B$, 2A）はいずれもヒト型IFNのサブタイプで1アミノ酸残基が異なるものであるが抗原性に大きな差が見られる。タンパク構造以外の要因でも抗原性が異なる例としてhGHは、大腸菌由来タンパク質の存在により抗原性が賦与される。糖鎖が失われると抗原性が増加することもある（例：IFN- β ）。

製造工程由来不純物が製品の抗原性につながる例も多い。細胞基材由来タンパク質、リポ多糖体などは抗原となる可能性があるため、どのような細胞基材が用いられ、精製等の過程でどの程度除去されたかは、重要な留意事項になる。細胞培養に際して、どのような培地成分が使用されたか、精製過程でどのような抗体カラムが用いられ、その漏出程度はどうか、その他の過程で抗原となりうるどのような試薬が用いられたかなども重要な関心事となる。

投与経路としては静注や局所投与よりも筋注、皮下注のほうがより高い抗原性を示す傾向にある。投与量が多いほど、また、投与期間が長いほど抗原性がより増大する傾向が報告されている。がん患者で免疫機能が低下している場合には抗体は生成しにくい。先天性遺伝子欠損症の患者では、当該遺伝子産物に対して免疫寛容がないので、当該製品の投与に際して抗体を生じやすい。HLA抗原が抗原性に関係しているという報告もある。なお、抗原性は発現したが、その原因はいまだ不明というケースもある。製造場所や製造方法の変更にもとない抗原性の発現に差異がでたケースがそれである。生成した抗体による臨床上的影響で最も顕著なのは、製品の有効性が低下することである。また、中和抗体は重要な生理作用を営んでいる生体内タンパク質の機能を抑制することで重大な副作用をひき起こす可能性がある。

3-1-6 臨床試験

タンパク質性医薬品の臨床試験の計画、実施、観察、結果解析などにあたっては、個々の医薬品の製造方法、有効成分の種類・特性、製品の品質、安定性、毒性、薬理、体内動態などを考慮することがまず必要である。また、組換え医薬品や細胞培養医薬品に関する通知^{1, 2)}に述べられているように、第I相、第II相及び第III相と段階的に慎重に行い、有効性及び安全性について、精密かつ客観的な考察を行う。これに加えて、組換え医薬品や

細胞培養医薬品の特殊性を勘案して、特に、タンパク質性の有効成分あるいは宿主等に由来する抗原に対する抗体産生やアレルギーの発現などの患者における免疫応答状況、産生した抗体との相互作用による薬物動態の変化及び有効性に対する影響、投与部位の局所反応、あるいは発熱性などについての詳細な検討が必要である。

3-2 遺伝子治療用医薬品の特徴と特殊性

「遺伝子治療用医薬品」の有効成分は、言うまでもなく目的タンパク質をコードする構造遺伝子である。目的遺伝子を体内に導入して効率よく発現させるためには、体内の遺伝子発現調節塩基配列その他から構成される遺伝子導入構成体の構築が必要である。

導入手段（運搬法）としては、大別してウイルスベクターや非ウイルスベクターを介するもの及びベクターを介さない裸のDNAがあり、投与方法としては *in vivo* もしくは *ex vivo* がある。これらの要素を組合せ構築したものが遺伝子治療用医薬品ということになる。どのような基本的要素の組合せで構成するかにより製造方法の基本シナリオは異なり、結果として、製品の構造・組成・特性・品質・毒性・薬理・体内動態面での一般的プロフィールが定まってくる。

さらに細部に至ると、非ウイルスベクターには、リポソームや陽イオン脂質などがあり、ウイルスベクターには、アデノウイルス、レトロウイルス、アデノ随伴ウイルス、レンチウイルス、センダイウイルスなどがあり、それぞれ製品の特徴的プロフィールや試験評価上の留意点が異なる。

例えば、非ウイルスベクターには感染性などの懸念はないが、遺伝子導入効率や発現効率、特に核への遺伝子導入効率と核内での遺伝子発現効率が低いという欠点がある。ウイルスベクターと比較すると安全面での問題が少ないため、早期の臨床応用を期待して選択される場合もある。また、筋肉などにプラスミドを投与すると、かなりの効率で遺伝子導入及び発現が起こることから、ベクターは用いずに naked DNA として投与することも選択肢の1つとなっている（後述するDNAワクチンはこの一種ともいえる）。

アデノウイルスベクターは、遺伝子導入効率において汎用されているベクター類の中で最も優れているが、現行のものでは発現の持続時間が短いので“がん”の治療を目的に用いられることが多い。また、増殖性ウイルス（RCA）の存在、ウイルスタンパク質による抗原性の出現、非特異的な細胞・組織指向性、体内分布などが臨床試験における安全性確保上の留意点になる。

1999年9月に、ペンシルバニア大学において、臨床研究として遺伝子治療を受けた患者1名が死亡するという重大な事故があった。事故原因は、標的組織である肝臓に許容量を超える大量のベクターが投与されたために、肝臓にあるウイルス受容体が飽和してしまい、ベクターが循環血中に漏れ出して骨髄を含む他の組織にも分布した結果、全身性の炎症反応が起こったためであろうと報告された¹⁸⁾。ベクターの表示量と実際の投与量に大幅な差があり、毒性反応の用量依存性が急に増加する閾値を投与量が超えてしまい、この

threshold effectのために予想を上回る毒性が出てしまった可能性が指摘されている。事故調査委員会により、アデノウイルスベクターを用いた遺伝子臨床研究は、今後はベクターの粒子数及び感染力価のスタンダードとして標準品を用いることにより、統一した基準で投与量と毒性の関係の検討を行い、データの蓄積によるより一層の安全性を確保しつつ、継続すべきであるとされた。また、この事故により臨床研究を行う際、安全性、公開性、倫理性等を十分ふまえる必要があることが改めてクローズアップされた。アデノウイルスベクターが遺伝子治療用ベクターとして重要であることに変わりはないが、非特異的な細胞・組織指向性などの欠点を克服した新世代ベクターの開発が肝要である^{7, 19)}。

導入遺伝子が染色体に組み込まれるレトロウイルスベクターやアデノ随伴ウイルスベクター (AAV) では、持続的なタンパク質供給を目的とした治療に用いられることが多い。最近、フランスでX連鎖重症複合免疫不全症 (SCID-X1) に対して造血幹細胞を標的とした遺伝子治療が実施され²⁰⁾、また、アメリカでは、血友病Bに対して凝固第IX因子遺伝子を搭載したAAVを筋注する臨床研究が行われ²¹⁾、いずれも、遺伝子治療の有効性を示す結果が得られた例として注目されている。一方で、レトロウイルスでは、増殖性ウイルス (RCA) の存在、宿主の染色体に組み込まれることによる遺伝毒性の可能性が留意点とされており、明確な関連性は不明だが、2002年秋から2003年にかけてSCID-X1治療患者の一部に白血病様症状の発生事例が2例報告されている。これに対してFDA (Food and Drug Administration: アメリカ食品医薬品庁) は、1例目の発生時点では発がんのリスクを説明したうえでの同意の取得や、被験者の観察をより綿密に行うことを条件に臨床研究は継続させる方向であった。しかし2例目の発生を受けて、レトロウイルスベクターを用いた造血幹細胞への遺伝子治療の一時中止を決定した。わが国では、同様の治療は保留されている。なお、レトロウイルスベクターを用いた他の遺伝子治療で、すでに実施したものについては、慎重に経過観察を続けること、今後実施するものは、有用性と有害事象との関係において慎重に取り扱う必要があるとされている。

Naked DNAを用いた例としてアメリカでは、治療的血管新生を目的として血管内皮増殖因子 (VEGF) 発現プラスミドを筋肉内に注射、あるいはハイドロゲルと混合したプラスミドをカテーテルを用いて血管壁に塗布するという方法により、閉塞性動脈硬化症の遺伝子治療臨床研究が行われ、70～80%の救肢率が得られたという良好な結果も報告されている²²⁾。

遺伝子治療用医薬品の臨床試験はアメリカでも5,000例あまり、わが国では10数例にすぎないので、いまだ特性・品質等と臨床試験のあり方を具体例のデータに基づき系統的に述べられる状態には至っていない。実施された臨床研究での対象疾患は、ほとんどが“がん”であるが、慢性閉塞性動脈硬化症のように致死性でない疾患にも遺伝子治療が試みられるようになってきている。

現在わが国では、臨床研究という位置づけで遺伝子治療が行われており、実施にあたっては、厚生労働省で品質、安全性、有効性、倫理性等に関して一定の審査を受ける必要が

ある。これに関連して2つの指針が公表されている。「遺伝子治療臨床研究に関する指針」(平成14年3月27日文科科学省・厚生労働省告示第1号)は、遺伝子治療の確立を目的とする臨床研究が、医療上の有用性及び倫理性を確保し、社会的に開かれた形で適正に実施されるよう、臨床研究実施に際して遵守すべき事項、実施手続等を示している。その内容概要を表2に示した。手続き面では、すべての研究計画の審査は厚生労働省が担当するが、計画のすべてを厚生科学審議会に諮問するのではなく、ベクター、遺伝子投与方法、対象疾病が国内ですでに実施されている臨床研究と同様で新規性がない場合は、審議会を経ずに30日以内にすみやかに規制当局から意見が示されることとなっている。

表2 「遺伝子治療臨床研究に関する指針」の概要

<p>1. 総則</p> <ul style="list-style-type: none"> ・対象疾患：重篤な遺伝性疾患 がん、後天性免疫不全症候群その他の生命を脅かす疾患 身体機能を著しく損なう疾患 ・人に投与される物質の品質、有効性、安全性の確認 ・生殖細胞等の遺伝的改変の禁止 ・適切な説明に基づく被験者の同意の保護 ・公衆衛生上の安全の確保 <p>2. 被験者の人権確保</p> <ul style="list-style-type: none"> ・被験者の選定、同意、説明事項 <p>3. 研究及び審査の体制</p> <ul style="list-style-type: none"> ・研究者・総括責任者・実施施設の長の役割 ・実施施設の要件 ・審査委員会の設置 <p>4. 研究実施の手続</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施計画書の作成、実施施設の長の了承 <p>5. 厚生労働大臣の意見等</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新規性のある場合のみ医療上の有用性、倫理性を厚生科学審議会で審議 <p>6. 雑則</p> <ul style="list-style-type: none"> ・記録の保存、秘密の保護、情報の公開、啓発普及 ・薬事法の治験に相当する臨床研究は適用除外

一方、「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針」(平成14年3月29日医薬発第0329004号)⁴⁾には、遺伝子治療薬の品質、安全性の確保、治験における倫理性の確保のために必要な基本的事項が示されている。臨床研究が製造業者または輸入業者により、将来の実用化を目指して行われる場合は、本指針に基づいて治験に先立って評価を受け、遺伝子治療薬の品質、安全性の確保を確認するとともに、倫理的事項についても確認することが義務付けられている。本指針は製品の品質や安全性の確保を図るためのも

の^{8, 23)}であるが、その目的上、臨床の場との接点も多く、その際の必要な留意点にも言及している。例えば、開発された遺伝子治療用医薬品を使用するにあたっての基本的な治験実施計画書、基準をあらかじめ開発者に設定、評価させ、この標準化された使用法を守ることを通して、医薬品としての品質、安全性の確保をより一層確実なものとするために、*ex vivo*法及び*in vivo*法による投与を行う場合の留意事項について言及している。

まず、*ex vivo*法の場合、次の項目を中心に詳細な検討と評価が求められている。すなわち、①標的細胞の由来や特性、選択理由を明らかにすることによるその適格性、②感染性微生物汚染の可能性、免疫適合性、健康状態などの面での評価を含めた細胞供与者の選択基準と適格性、③細胞採取から始まり、遺伝子導入、導入遺伝子の安定性、培地、培養期間、微生物汚染対策も含めた細胞培養方法関連事項、④微生物汚染の否定、試薬等の残留量測定などを含む遺伝子導入細胞の適格性試験、⑤遺伝子導入細胞の患者への投与方法などである。*in vivo*法の場合には、①標的細胞の生物学的特徴、②当該細胞を標的細胞として選択した理由、③投与方法（遺伝子導入の方法、投与量、投与回数、間隔等）、④標的細胞以外（特に生殖細胞系列）への遺伝子導入の可能性に関する検討・考察などが重要なポイントとして示されている。さらに「製造方法から体内動態までの非臨床試験データを総括し、現在の知見で遺伝子治療用医薬品の安全性が適切に確保されており、品質、安全性及び予想される有効性の面から臨床試験を行うことの正当性を記載し、臨床試験の開始が十分な基礎データに裏付けられたものであることを示す必要がある」としている。

なお、参考事項として、予定されている遺伝子治療臨床試験の概要に関し、情報提供が必要な項目が挙げられている。これらの事項には、①適応症として選択した疾患に関して、現在得られている知見、②すべての検査、治療内容等の臨床試験計画、③どのような機序で治療効果が得られるのかを明らかにすること、また、既存の治療法と比較して遺伝子治療を行うべき理由及び妥当性、④遺伝子治療臨床試験実施施設・体制の適正性、⑤被験者の選択基準及び除外基準、⑥被験者の同意の取得方法、⑦必要とする症例数及び実施期間並びにその根拠、⑧遺伝子治療臨床試験の具体的な実施方法、⑨患者（被験者）のフォロー観察予定、⑩患者以外への遺伝子導入の可能性、⑪患者のQOL（quality of life）を含む効果判定基準などがある。その他、遺伝子治療用医薬品の製造業者または輸入業者には、遺伝子治療用医薬品の品質、安全性確保を図るうえでの報告義務も課せられている。すなわち、製造業者または輸入業者は遺伝子治療に関する情報を収集し、自らが取扱う遺伝子治療用医薬品の評価に影響を及ぼす知見を発見した場合には、すみやかに厚生労働大臣に報告することとされている。

3-3 細胞・組織利用医薬品・医療用具

「細胞・組織利用医薬品・医療用具」とは、医療に供する医薬品や医療用具がヒトまたは動物の細胞・組織から構成されたものをいう。一般には、薬剤処理、生物学的特性改変、遺伝子工学的改変などにより、細胞・組織を人為的に増殖したり、細胞・組織を活性化、

機能変化,あるいは分化させた後,疾患の治療や組織の修復または再建に用いようとするもので,薬事法の範囲で取り扱おうとするものである。わが国には現在,医薬品等として認可された細胞・組織利用製品はないが,製薬企業等が将来の実用化を目指して臨床試験を実施するために,厚生労働省に品質・安全性等の確認を求めてきたものに,培養皮膚,軟骨細胞,樹状細胞からなる製品がある⁷⁾。また,各大学の倫理委員会等の承認を得て自己由来の皮膚細胞,軟骨細胞,骨髄細胞,リンパ球等を用いた臨床研究が行われている。

今後,ES細胞をはじめ,種々の組織における幹細胞を利用した製品の医療への応用も飛躍的に増大すると考えられる。いずれにしても,臨床試験のあり方は,原料となる細胞・組織の起源(自己か同種か異種か),細胞の種類,製品調製過程,治療目的,対象患者,適用方法(経路),適用頻度,適用期間などによって千差万別となる。当面は,個別製品ごとの特徴・特殊性をふまえた試行的な臨床研究という色彩が濃いものが多く,また,患者個々の特殊性に応じたテーラーメイド型医療が主流であり,後述するトランスレーショナルリサーチと重ね合わせて考えるのが適切であるように思われる。

なお,細胞・組織利用医薬品のように,ウイルス試験や管理等にも一定の限界があり,十分なウイルスクリアランス試験も実施できないようなケースでは,臨床的観察や追跡調査がきわめて重要な意味をもつことになる。当然のことながら,ヒト以外の動物由来の細胞・組織利用製品にあつては,臨床試験の実施に際してきわめて注意深い配慮が必要とされる^{8, 24, 25)}。

細胞・組織利用医薬品等に関しては,2つのガイドラインがある。1つは,「細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関する基本的考え方」(平成13年3月28日医薬発第266号(以下,「基本的考え方」と略す))である⁵⁾。この「基本的考え方」を設定した背景は,①細胞・組織利用医薬品等については,細胞・組織に由来する感染症の伝播の危険性が懸念されるため,細菌,真菌,ウイルス等に汚染されていない原料の使用,製造工程中における汚染の防止等を図ることが不可欠である,②また,不適切な製造等による不良製品の製造,不適切な製品の取扱いや使用による問題の発生を防止する必要がある,③このような観点に立ち,細胞・組織の採取から,製造,使用まで一貫した方策が必要であることによる。目的は,細胞・組織を取扱う際の基本的要件を示すとともに,細胞・組織利用医薬品等の品質及び安全性,並びに細胞・組織の取扱いに関する科学的及び倫理的妥当性を確保することにある。そのため「基本的考え方」では,①製品の品質,安全性確保に関する技術的要件の他,②細胞・組織採取段階における医療機関が満たすべき要件,③倫理委員会での審査,④ドナーに対する説明と同意,⑤ドナーの選択基準や適格性に関する事項,⑥採取作業の適切性の確保,⑦採取に関する記録作成と保存,⑧採取した細胞・組織の一部等の適当な試料を適切な期間保存することの考慮,また,⑨使用段階における製品に関する適切な情報提供,⑩患者に対する説明と適用についての同意,⑪患者等の試料等の保存,⑫患者等に関する情報の把握に関する事項,さらに,⑬個人情報保護に関する事項,等が述べられている。

もう1つのガイドラインは、「ヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」(平成12年12月26日医薬発第1314号)である⁶⁾。これには、ヒト由来の細胞・組織を加工した医薬品または医療用具(細胞・組織加工医薬品等)の品質及び安全性確保のために必要な基本的要件とともに、確認申請にあたって添付すべき資料の内容が示されている。例えば、「1)製造」に関しては、①利用目的、②原材料となる細胞・組織、③製造方法、④細胞を培養する場合、⑤細胞に遺伝子工学的改変を加える場合、⑥細胞・組織以外の原材料、⑦細胞・組織の同一性及び均一性、⑧品質管理など、特に資料提供が必要とされる事項が挙げられ、それぞれ情報提供やデータ作成上留意すべき点が述べられている。また、「2)製品の安定性」、「3)非臨床安全性試験」、「4)効力又は性能を裏付ける試験」、「5)体内動態に関する試験」、「6)非臨床試験等に関する留意事項」及び「これらの内容を総括し、現在の知見で細胞・組織加工医薬品等の安全性が確保されており、品質、安定性、安全性及び予想される有効性及び性能の面から臨床試験を行うことの妥当性を明らかにする必要性」などが示されている。

臨床試験の実施に際しては、外国における開発状況に関する情報提供のほか、国内の治験計画の概要として、次のような情報提供及び対応が求められている。①適応症として選択した疾患に関して、対象疾患の病因、疫学、病態、臨床経過、予後等、現在得られている知見、②臨床試験計画に関して、細胞・組織加工医薬品等の適用を含め、被験者に対して行われる全ての治療内容、③臨床試験実施の正当性に関して、細胞・組織加工医薬品等により、どのような機序で治療効果が得られるのかの説明、また、既存の治療法と比べて優れていると考えられる点及び劣っていると考えられる点を踏まえた細胞・組織加工医薬品等による治療を行うべき理由、④臨床試験実施施設に関して、施設名及び当該施設が本臨床試験を行うのに十分な施設及び体制をもつことの明示、⑤被験者の選択基準及び除外基準、⑥被験者への説明及び同意の取得の実施方法、⑦必要とする症例数及び実施期間並びにその根拠、⑧臨床試験の具体的な実施方法、⑨細胞・組織加工医薬品等の機能発現期間や適用による随伴症状等の観察予定期間及び項目、免疫学的事項についても観察予定期間及び項目、⑩効果判定基準の明確化、⑪感染症調査のため、製品の特性に応じて必要な期間、細菌、真菌、ウイルス等による感染の発生の有無を追跡すること、感染が生じた場合は、その原因を追及し明らかにすること、⑫治験で使用する製品の記録及び被験者への使用記録の保管の方策。

さらに、製造業者または輸入業者(治験の依頼をした者を含む)は、細胞・組織加工医薬品等の安全性及び品質の確保を期するため、当該医薬品等が本指針に適合していることの確認を厚生労働大臣に求めなければならないこと、また、細胞・組織加工医薬品の製造業者または輸入業者は、細胞・組織加工医薬品等に関する情報を収集し、自らが取扱う細胞・組織加工医薬品等の評価に影響を及ぼす知見を発見した場合には、すみやかに厚生労働大臣に報告することとされている。

細胞・組織利用医薬品等の臨床試験が他のバイオ医薬品のそれと特に異なっているとこ

ろは、最終製品の原材料である細胞・組織の採取段階からすでに臨床試験の一部を構成していると考えられるケースも多いということである。また、第Ⅰ相、第Ⅱ相、第Ⅲ相、第Ⅳ相という明瞭なステージ分けや比較対照試験、盲検法といったオーソドックスなアプローチよりも、特定の患者を直接の被験対象とした探索的臨床研究から第Ⅳ相的な試験に直結していくケースも少なからずあり、個人個人に対するテーラーメイド医療としての色彩が濃いという点において、ユニークな臨床研究・試験となる。

3-4 トランスジェニック (Tg) 動物由来タンパク質性医薬品及び細胞・組織利用医薬品

トランスジェニック (Tg) 動物とは、人為的に組換えDNAを導入され、形質が変化した動物と仮に定義される。Tg動物を作出し、繁殖、飼育した後、これより目的タンパク質を採取し、必要な精製・加工を行って製造した医薬品が「Tg動物 (動物工場) 由来タンパク質性医薬品」である。一方、Tg動物起源の異種細胞・組織から製造したものが「Tg動物由来細胞・組織利用医薬品」である。欧米では、これらの製品の実用化に向けた開発が進展しつつある。例えば、現在までにTg動物による生産が試みられたタンパク質は20品目以上にのぼる²⁶⁾。すでに臨床試験が行われているものもあり、アンチトロンビンⅢが冠動脈バイパス手術血液凝固抑制を対象にphaseⅢ、 α 1-アンチトリプシンが肺嚢胞性線維症を対象にphaseⅡ、 α -グルコシダーゼがポンペ病を対象にphaseⅡの段階にある。細胞・組織としてはTgブタ由来のものが開発段階にある。

Tg動物を利用して医薬品を製造する場合に、製造に利用される動物を作出、育成、維持するうえでの留意事項及び製品の品質や安全性確保に必要な評価技術に関しては、いくつかの総説が参考になる^{8, 25-28)}。製造面で留意すべき主な事項として、①遺伝子導入構成体の構築と特性解析、②初代Tg動物の作出と特性解析、③Tg動物系の保存、継続的維持・供給体制の確立、④生産用Tg動物の作出と選別、⑤Tg動物の飼育管理施設、日常的維持・管理及び微生物統御、⑥Tg動物からの目的物質の採取、精製、製品化、などが挙げられている。また、製品の試験、評価などで留意すべき主な事項としては、①製品の特性・品質解析、②プロセス評価/検証、工程内管理試験、③規格の設定、④製品の安定性評価、非臨床安全性等試験及び臨床試験などの留意事項にもふれている。

Tg動物由来製品の最も大きな特徴は、医薬品生産素材が動物という点である。目的とする動物をいかに作出し、維持・管理するか、動物に由来する人獣共通感染症伝搬をいかに制御するかなどが固有の課題となる^{8, 25-29)}。また、異種動物由来の細胞・組織製品にあつては、望ましくない免疫反応の回避も大きな課題である^{8, 25, 28)}。製品の特徴や特殊性及び臨床試験にあつての留意点は、有効成分がタンパク質性医薬品にあつては、本章の3-1項で述べた細胞基材由来タンパク質性医薬品の場合と基本的に同じである。また、細胞・組織利用製品にあつては、本章の3-3項で述べたことが参考になる。ただし、動物由来の細胞・組織を取扱うということで、臨床試験においても既知の感染性物質に関しては安全性上の問題が発生しないよう事前に万全の措置を講ずるとともに、未知の感染性物質

による不測の事態が生じる可能性や生じた際の対策も考えておく必要がある^{25, 29)}。

3-5 核酸医薬品

「核酸医薬品」としては「アンチセンス」, 「リボザイム」, 「デコイ」, 「siRNA (small interfering RNA)」などが挙げられる⁷⁾。

「アンチセンスオリゴヌクレオチド」は、標的遺伝子のmRNAに結合してその翻訳を阻害またはRNAの分解を促進することにより、特定の遺伝子発現を低下させる。海外ではアンチセンス医薬品として、サイトメガロウイルス (CMV) 性網膜炎を対象にしたものがすでに医薬品となっている。さらに、少なくとも18品目以上のアンチセンス医薬品について臨床試験が行われている。アンチセンス医薬品では、投与方法が静脈内、皮下、経口、経肺、局所などさまざまであり、それぞれに工夫がこらされている。

「リボザイム」は標的遺伝子のmRNAを切断することにより、特定の遺伝子発現を低下させる。現在、VEGF受容体、EGF受容体、あるいはHCVをターゲットにしたものなどが臨床試験の段階にある。

「デコイ」は転写因子に結合し、その転写因子が本来結合すべきゲノム上の結合部位への結合を阻害する。この場合も目的遺伝子の発現が低下する。

RNA interference (RNAi) とは、2本鎖RNAの導入によってその配列特異的に標的となるmRNAの分解が促進され、転写後レベルで遺伝子発現が阻害されるというものである。当初、動物細胞で人為的にRNAiをひき起こすことは難しいとされていたが、21塩基という長さ、3'側に2塩基突出しているという末端の形からなる2本鎖RNA「siRNA」の利用が有効であることが報告され、新たな核酸医薬品となる期待が高まっている。

「DNAワクチン」は病原体などの抗原をコードするDNAで、細胞に導入された後に抗原を発現してこれによる特異的免疫反応（液性免疫及び細胞性免疫）を誘導するものである。海外では、エイズ、B型肝炎、インフルエンザなどの感染症や、“がん”を対象とした臨床試験が進められている。

「アンチセンス」, 「リボザイム」, 「デコイ」, 「siRNA」, などは核酸分析・合成技術を基本として製造されるいわば純然たる化学物質である。それぞれの特異的な作用機構に着目する必要は当然あるとしても、臨床試験は基本的に他の化学合成医薬品のそれと同様に実施されるべきであると思われる。一方「DNAワクチン」は、当面、遺伝子治療用医薬品に準じて取扱うのが妥当かもしれない。なお、DNAワクチンにより誘導される免疫系については、投与方法により異なることが知られている。一般にDNAワクチン効果は、DNAの投与量、投与部位、投与方法、投与部位での発現量、惹起される免疫系、投与対象の状態により大きく異なる可能性があるため、目的に応じて投与方法や投与経路等を選択する必要があると考えられる。

4 バイオ医薬品開発の展望

4-1 バイオ医薬品の開発の契機

バイオ医薬品の開発は、生命科学分野における学問的解明と技術開発の進展を基盤に進められてきた。まず、新たに明らかになった生命現象に直接関与する生体内成分や関連成分に医療上の有用性が期待される場合、その成分自体が医薬品の候補となってきた。そして、医薬品として大量にかつ高品質に生産できる製造方法、生産物の特性解析、品質評価、安定性、安全性評価、さらには薬効を十分に発揮させ、一方で副作用を極力避けるための適用法などについて研究開発が進められてきている。生体内成分や関連成分自体が医薬品の候補となった具体例としては、酵素、血液凝固因子類、ホルモン、IFN類、EPO、IL類、G-CSF、細胞増殖性因子などのペプチド・タンパク質性医薬品が挙げられ、また、遺伝子治療用医薬品、細胞・組織利用医薬品等の一部もこうした範疇に入る。

一方、生命現象の理解とその何らかの破綻である疾病の機構に関する知見に基づき、疾病原因や機構を制御し、あるいは破綻の修復に寄与できると期待されるバイオ製品ももう1つの代表的開発対象となってきた。その具体例として挙げられるものには、ワクチン、抗体などのタンパク質性医薬品をはじめ、遺伝子治療用医薬品の一部、アンチセンスやリボザイムなどの核酸医薬品、細胞・組織利用医薬品等の一部がある。

4-2 バイオ医薬品開発の技術基盤と展望

最近、ヒトゲノムを構成するDNA塩基配列が詳細に解析されたが、これをもとに、疾患に関連する遺伝子やタンパク質を新たに見出したり、いろいろな生命現象の中で機能している遺伝子やタンパク質の動きをより詳細に調べ、新たな機能遺伝子やタンパク質を見出すといった、いわゆる「生命の設計図」に隠されている「新たな遺伝子やタンパク質探索とその機能解明」が、それぞれの国や地域の将来をかけた国際競争の的となっている。そこでは、「ゲノミクス・トランスクリプトミクス」、「プロテオミクス」、「構造ゲノミクス」、「バイオインフォマティクス」など包括的・網羅的な学問・研究分野が構築され、それぞれの分野が独自の発展を遂げながら、同時に相互に関連し合うという形できわめて活発な研究展開が行われている。こうした「包括的・網羅的絞り込み型技術基盤」に加えて、「個別遺伝子の実証的解析技術基盤」の開発や「新規遺伝子・タンパク質機能解析、医薬品候補化合物探索、医薬品への実用化を効率的に実施するための特異的、効果的な細胞及び動物評価系作製技術基盤」の開発も進められ、画期的医薬品開発や革新的医療技術への応用に向けての活動は加速の度を加えている⁷⁾。

こうした背景、そして、バイオテクノロジーをはじめとする医薬品創製技術が高度に発達してきているという背景を考えると、今後「バイオ医薬品」が、従来にも増すピッチでさらに続々と誕生することが期待される。

4-3 バイオ創薬における2つのステージ：創薬ターゲットの探索と実用化への方策

ポストゲノム配列解読時代における創薬には、大きく分けて2つのステージがある。第1のステージは、「新たな遺伝子やタンパク質の探索とその機能解明」、第2のステージは、「明らかにした遺伝子やタンパク質の機能に基づく創薬」である。

第1のステージで機能が明らかにされた新規ホルモン、酵素、細胞分化・増殖因子、細胞接着因子、シグナル伝達因子などの中には、第2のステージにおいてかつてのインスリン、hGH、t-PA、EPO、G-CSFなどのように、それ自体やその一部修飾体が創薬ターゲット分子（医薬品候補）となり、タンパク質性医薬品として開発されるものも多いであろう。受容体類の機能解明は、新たな生体内リガンドの発見にもつながり、これらが創薬ターゲット分子となる可能性も多々あるであろう。また、受容体類を含む生体内タンパク質性機能分子やリガンド、あるいは異常となった標的分子の機能を制御する抗体医薬品の開発も従来以上に加速、増大すると考えられる。

一方、新機能遺伝子自体が遺伝子治療に利用されたり、細胞治療のための細胞改変に利用されることも考えられる。アンチセンス、デコイ、リボザイム、siRNAなどの開発も新規遺伝子が見出され、その機能と疾病等との関係が明らかになればなるほど、創薬目的が明確になり、開発が活発になることは自明の理である。

創薬ターゲット分子が医薬品として実用化されるためには、基本的には、従来と同様に、創薬ターゲット分子（医薬品候補）の最適化、特性解析、品質確保、非臨床、臨床における有効性・安全性評価などが必要となる。有効性、安全性等の評価にかかわる非臨床試験や臨床試験の過程では、従来用いられてきた手法に加え、構造ゲノミクス、バイオインフォマティクス、トキシコゲノミクス（トキシコプロテオミクス）、ファーマコゲノミクス（ファーマコプロテオミクス）などの手法が効果的に活用されることが予測される。

例えば、ゲノム科学を活用した医薬品候補化合物について、迅速、効率的に安全性（毒性、副作用）を予測するトキシコゲノミクスや有効性（薬効）を予測するファーマコゲノミクスが、動物等で現れる毒性作用や薬理効果などとの相関図として体系的にデータベース化され、予測システムが構築されていけば、医薬品開発、とりわけ非臨床段階における試験の効率化、迅速化に利用できる有力な武器になり、また、開発期間や開発費の縮減につながることを期待される。プロテオミクスも毒性や薬効に関する新たな評価指標を提供するほか、探索的臨床研究において有効性に関する新たな「代用評価項目」を提供する可能性、あるいは新たなバイオアッセイ手段を提供する可能性など、医薬品開発過程での活用が期待される。非臨床段階で薬効の裏付けや安全性評価のパラメータが明らかにされれば、これらを臨床試験において測定すべきパラメータとして活用することも考えられる。

5 バイオ創薬と探索的臨床研究（トランスレーショナルリサーチ：TR）

新たな遺伝子やタンパク質の探索と、その機能解明による多くの創薬ターゲット分子（医薬品候補）を得て、今後、バイオ医薬品の開発は、飛躍的に増大することが期待され