

- ①当該医薬品をヒトに適用する際の投与量および投与スケジュールを設定するための安全性情報を可能な限り得ること
- ②医薬品として期待される薬効以外の毒性が発現するおそれのある臓器・組織を可能な限り特定し、かつその毒性の種類、程度、可逆性や発現機序を検討しておくこと

である。また、

- ③臨床試験を含めた臨床使用時においてモニタリングすべき具体的な安全性評価項目を見出すこと
- ④承認・上市前にヒトでの知見を十分に得ることが事実上困難なケースが多い安全性（例えば、がん原性、生殖・発生毒性、遺伝毒性）に関する情報を得ること

も重要な目的である。したがって新医薬品の開発研究上、非臨床安全性試験の実施は、安全性薬理試験も含めて一般的に必要な不可欠なものであり、それはバイオロジクスにおいても例外ではない。

また、開発途中や承認・上市後に製造方法を変更した場合や最終製品に重大な変更（例えば添加物に関する大きな変更）を加えた際にも、最終製品の comparability（同等性/同質性）を確認するため、品質面での評価のみならず、場合によっては追加の安全性試験、薬物動態試験、薬力学試験や臨床試験が必要となることもある。

目的タンパク質の構造の多様性や不均一性、作用発現の動物種特異性、免疫原性、予期しない部位での作用発現の可能性など、バイオロジクスの物性面や作用面での特徴・特殊性からみて、従来の医薬品（特に化学合成医薬品）における非臨床安全性試験の種類・項目および試験方法をバイオロジクスにそのまま機械的に適用することは必ずしも妥当ではなく、従来とは異なる観点や方法で試験を実施すべき場合が多い。このため、細菌、酵母、昆虫、植物および哺乳動物細胞を含む種々の発現系を用い、特性解析がなされた細胞から製造される医薬品（動物工場/植物工場由来医薬品も含む。遺伝子治療用医薬品および細胞・組織利用医薬品は除く）について、別途検討すべき非臨床安全性試験の内容や考え方がICHガイドライン「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」として厚生労働省から公表されている（章末参考文献3、表3-4脚注7）。これは、化学合成医薬品を主な適用対象とした他の非臨床安全性ICHガイドラインを補完する位置付けにある。

上記ガイドラインの基本的考え方によれば、あらゆる遺伝子組換え技術応用医薬品や細胞培養技術応用医薬品に対して適切とされる画一的な非臨床安全性試験のプロトコールなるものは存在し得ず、対象とする医薬品の特性や臨床上

の適用法などを考慮して医薬品毎にケース・バイ・ケースで合理的かつ柔軟に対応することが適切であるとされている。「ケース・バイ・ケース」といっても、あくまで当該医薬品の臨床上の安全性や有効性の適正な評価に役立つ知見を得ることを最終的な目標として、その時点で最も科学的に適切な試験を実施すべきであることは当然である。その上で、実施すべき試験の種類・項目および具体的な試験方法に関しては個々の医薬品毎に合理的な選択を行えばよい。逆に実施しないとされた試験については、実施しなくてよいと判断した合理的な理由が必要である。

化学合成医薬品と同様、バイオロジクスの非臨床安全性試験においても、

- ①適切な動物種を選択
- ②用いる動物の例数、性別および週齢
- ③用いる動物の生理的状态
- ④投与量、投与経路、投与方法など動物への投与計画
- ⑤試験使用条件下での試料の安定性

などについて十分考慮しなければならない。

ガイドラインで適用対象としているバイオロジクスの多くには動物種特異性があるため、非臨床安全性試験において適切な動物種を選択することが特に重要である。*in vivo*での活性についてある特定の性質を予測したり、ヒトを含む複数の動物種の相対的な感受性を評価するためには、種々の動物由来の培養細胞系を利用することが適切なケースもある。①における「適切な動物種」とは、その動物種に目的産物の受容体が発現しており、用いる試料が薬理学的活性を示すような動物種のことである。例えば、モノクローナル抗体医薬品の場合における「適切な動物種」は、意図するエピトープ（抗原決定基）を発現し、かつヒトと類似した組織交差反応性を示すような動物種に相当する。ヒト疾患と類似していると考えられる実験動物モデル、例えば誘発性および自然発症性病態モデル動物、遺伝子ノックアウトモデル動物、トランスジェニック動物などを非臨床安全性試験に用いることにより有益な知見を得られる場合もあるが、その際にはこのような動物モデルを用いて安全性評価を行う科学的妥当性を事前に明確にしておく必要がある。それぞれの安全性評価では通常2種類の「適切な動物種」を使用した試験を計画すべきであるが、十分な周辺データおよび考察に基づいた正当かつ合理的な理由があれば1種類の「適切な動物種」を用いた試験のみでも許容され得る。

上記の動物種を選択とも関係するが、②の例数について、使用される動物の例数が少ない場合（ヒト以外の霊長類を用いた試験においてしばしばみられる）、背景データなどの当該試験以外のデータの収集や総合的な考察をより綿

密に行う必要がある。観察の頻度を増やしたり観察期間を延長することによっても、例数が少ないことに起因する限界を部分的には補うことが可能である。

④の投与量、投与経路および投与回数は、臨床適用で予定される投与方法に可能な限り近い形とすべきである。投与量についてガイドラインでは「使用される動物種における医薬品の体内動態及び生物学的利用率並びに実験動物に安全かつ人道的に投与しうる投与量について考慮すべき」かつ「毒性用量及び無毒性用量（NOAEL）を含み、用量－反応関係に関する情報が得られるよう設定しなければならない」とされている。

ヒトに適用されるバイオロジクスの多くは動物で免疫原性を示すことから、動物における抗体産生がヒトでの抗体産生を直接意味するものではないものの、反復投与試験において当該医薬品の投与により産生する抗体を測定して（目的タンパク質に対する抗体の測定のみではなく、必要に応じて不純物などに対する抗体産生や添加剤共存による影響も含めた検討も行う）、観察された抗体反応の特性（例えば、抗体力価、応答した動物数、中和抗体であるか否か）を明らかにし、その上で抗体発現が本薬の薬理作用および毒性所見に及ぼす影響について検討する必要がある。このため、用いた動物のほとんどで、新たに産生した抗体により当該医薬品の薬理作用または毒性作用が中和されるケースを除いては、抗体が検出されたことだけを理由として安易に本来必要である他の非臨床安全性試験を省略したり試験期間を短縮したりすることは不適切である。なお、反復投与毒性試験における投与期間について、ガイドラインでは一般的に1～3ヵ月、臨床で短期使用（例えば7日以内）および急性の致死性疾患に対する適応が検討されている薬剤では2週間、慢性疾患に対する適応が検討されている薬剤では6ヵ月前後が推奨されている。

さらに、最終製品（科学的妥当性があればそれと類似の剤型でも可）を用いての局所刺激性試験を実施する必要がある。ただし、単回または反復投与毒性試験に局所刺激性の評価を組み込むことにより、局所刺激性試験を独立して実施しなくてよい場合もある。同様に、安全性薬理試験のうち、摘出臓器を用いる試験や*in vitro*での試験以外の一部は、毒性試験に組み込んで実施することも可能である。また、反復投与毒性試験には可能な限りトキシコキネティクスを組み込むことが望ましい。

特に免疫毒性試験、生殖・発生毒性試験、遺伝毒性試験およびがん原性試験では、従前の化学合成医薬品で確立された試験方法をそのままバイオロジクスに適用して試験を実施しても無意味な結果しか得られない場合が多い。これらの試験の実施にあたっては、そもそもの試験目的を十分に考えた上で、品質面や薬理学的作用の面あるいは予定される適応症や投与期間等の臨床的側面など

個々の医薬品の特性に合わせた試験計画を個別に立案して試験を実施する必要がある。なお、科学的にみて合理的な理由があれば試験内容を簡略化したり、場合によっては試験を実施しなくても問題はない。

C 遺伝子治療用医薬品の品質・安全性確保

遺伝子治療用医薬品においては、

- ① ウイルスベクターの場合の複製（増殖）性ウイルスの検出方法、存在許容量と管理方法
- ② 抗原性、特にウイルスベクターの場合に、目的遺伝子以外で発現するウイルスタンパク質による抗原性に対する留意と軽減方策
- ③ 標的細胞指向性の付与などによる目的外の細胞・組織への遺伝子導入の回避と投与量の軽減のための方策
- ④ レトロウイルスベクターなどの染色体への遺伝子組み込みに伴う遺伝毒性、がん原性発現への慎重な対処などが重要課題である（表3-5）。

D 細胞・組織利用医薬品の品質・安全性確保

細胞・組織利用医薬品・医療機器においては、

表3-5 バイオロジクスの品質・安全性確保の方策に関するガイドライン類 (ICHガイドライン以外)

- 生物学的製剤基準（1993年10月）¹
- 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（1995年7月、一部改正2002年3月）^{2,3}
- 血漿分画製剤のウイルスに対する安全性確保に関するガイドライン（1999年8月）⁴
- 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年12月）⁵
- 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年12月）⁶
- 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（2002年7月）⁷
- 日局生物製品のウイルス安全性確保の基本要件（第14改正日本薬局方第1追補・参考情報）（2002年12月）⁸
- 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（2003年2月）⁹
- 生物由来原料基準（輸血用血液製剤総則、血漿分画製剤総則、人細胞組織製品原料基準、人尿由来原料基準、人由来原料基準、反芻動物由来原料基準、動物細胞組織製品原料基準、動物由来原料基準）（2003年5月）¹⁰
- BSEリスク評価の基本的な考え方（2003年8月）¹¹

1 1993年10月1日付け厚生省告示第217号（その後、適宜一部改正）

2 http://www.whoel.mhlw.go.jp/hourei/cgi-bin/t_docframe.cgi?MODE=tsuchi&DMODE=CONTENTS&SMODE=NORMAL&KEYWORD=&EFSNO=3109

3 http://www.whoel.mhlw.go.jp/hourei/cgi-bin/t_docframe.cgi?MODE=tsuchi&DMODE=CONTENTS&SMODE=NORMAL&KEYWORD=&EFSNO=3638

4 <http://www.whoel.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/150702-a.pdf>

5 <http://www.nihs.go.jp/mhlw/jouhou/cell/cell-a.pdf>

6 <http://www.nihs.go.jp/mhlw/jouhou/cell/cell-b.pdf>

7 <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/l-kenkyu/index.html#isyoku>

8 <http://jpcb.nihs.go.jp/jp14supp1/daituiho.pdf>

9 http://www.whoel.mhlw.go.jp/hourei/cgi-bin/t_docframe.cgi?MODE=tsuchi&DMODE=CONTENTS&SMODE=NORMAL&KEYWORD=&EFSNO=3732

10 2003年5月20日付け厚生労働省告示第210号

11 <http://www.whoel.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/150806-c.pdf>

- ①原材料となる細胞・組織から由来する感染症発生のリスク防止
- ②非自己細胞・組織の移植による望ましくない免疫反応や細胞分泌タンパク質による免疫原性
- ③移植細胞・組織のがん化の可能性
- ④移植細胞・組織が産生する目的外の生理活性物質が生体に及ぼす影響
- ⑤細胞の遺伝子改変、分化、増殖などに用いる試薬や培地成分による有害作用の回避

などに対する検討と対処が、製品特異的な安全性確保の方策として必要である(表3-5)。

E 動物工場/植物工場由来医薬品の品質・安全性確保

動物工場/植物工場由来医薬品においては、

- ①動物由来の異種間感染性物質の混入の可能性の排除
- ②製品(タンパク質や細胞・組織)による望ましくない免疫反応の回避に関する対策

が特に重要である(表3-5)。

F 感染性物質

バイオロジクスの安全性問題を物質面から考える際、大別して3つの観点がある。1つめは有効成分そのものに関わる安全性の問題、2つめは不純物などに関わる安全性の問題であり、これらについてはすでに論述した。3つめは汚染物質、特に感染性物質に関わる安全性の問題である。3者いずれも製品の安全性確保を図る上でゆるがせにできないポイントであるが、前2者が製品毎の個別対応の色彩が濃いのにに対し、感染性物質に関わる問題はバイオロジクス全体に共通するものが多く、また、重篤な感染症の発生などの深刻な健康被害を招く可能性もあるのできわめて慎重な対応が必要である。

一般にヒトや動物を起源とする医薬品や添加剤を製造しようとする場合、あるいはその他製造過程において使用される細胞や組織、培地成分、クロマトグラフ用カラムの担体の成分、試薬などがヒトや動物などに由来する場合において留意すべき安全性上のきわめて重要な課題に、ウイルス、その他の微生物(細菌・真菌、マイコプラズマ)あるいはプリオンによる汚染の可能性がある。

このうち、細菌・真菌およびマイコプラズマによる汚染については、起源動物や原材料、あるいは医薬品製造基材(原薬の品質・安全性を確保する上で決定的に重要な位置付けにあると定めた原薬製造のための出発素材、表3-5にあげた生物由来原料基準で「原料又は材料」とされるもの)の段階をはじめ、製造工程の

適切な段階における適切な微生物学的検査や管理あるいは製品段階での無菌試験やマイコプラズマ否定試験などで対処することが一般的方策となっている。

反芻動物由来原料で問題となるプリオンについては、表3-5にあげた「BSEリスク評価の基本的な考え方」など、1996年の「牛海綿状脳症（BSE）に関する医薬品等の当面の安全性確保策について」（<http://www1.mhlw.go.jp/houdou/0804/98.html>）以降の一連のBSE対策により原産国、使用部位、製造工程および製品の使用方法に基づく規制が行われており、これに従って対応することで安全性確保を図ることになる。

ウイルス安全性の確保については、バイオロジクス全般で基本的考え方は共通しているが、細部における問題とその対策や具体的アプローチは各製品の種類や製造方法毎に異なるところも多い。代表的バイオロジクスについては、すでにウイルス安全性に関するガイドライン類が各種整備されている（表3-4、表3-5）。これらのガイドラインをとおして、医薬品等のウイルスに対する総合的な安全性確保を図るために必要な基本的方策の共通認識とされることを要約すると、表3-6に示したとおりになる。これら表3-6 ①～⑨の方策を、段階的にかつ複数以上、相互補完的に活用していくことによって、医薬品等のウイルス面での安全性を確保、向上させることが重要である。

さらに、事前に予測あるいは検知できないウイルスなどによる健康被害の発生とその対応に備えて、原材料記録の保管管理、医薬品製造基材（血液、細胞・組織）の一部の貯留保管、ドナー記録・販売記録の保管管理、当該製品投

表3-6 ウイルスに対するバイオロジクスの総合的な安全性確保を図るために必要な基本的方策

- ①ウイルス汚染の可能性（汚染源）について熟知しておくこと
- ②原材料およびその起源たるヒトや動物の適格性に関して慎重に検討し、評価すること
- ③医薬品の製造基材と定めた段階のもの、すなわち原料または材料（例えば、原血漿、加工した細胞、セルバンク、プールした尿、細胞培養液、構造遺伝子、発現ベクターなど）において徹底的なウイルス試験とその結果の解析、評価を行い、ウイルス存在の有無および存在するウイルスの種類や性質について検討すること（なお、③は原材料やその起源たるヒトや動物における検討、評価と相互補完的に実施することが合理的な場合もある）
- ④ウイルスやウイルス様粒子が存在した場合、ヒトへの有害性がどの程度あるかを検討、確認すること
- ⑤ヒトに感染性や病原性を示すウイルスが存在しないような製造関連物質（培地成分、試薬、抗体を使用したアフィニティークロマトグラフ用担体など）を選択すること
- ⑥必要に応じて、製造工程の適当な段階において製品（例えば、細胞培養液を集めた未加工/未精製バルク、最終製品）の（外来性）ウイルス否定試験を実施するための適切な試験計画を策定すること
- ⑦製造工程による十分なウイルスクリアランスを達成するために、ウイルスの除去/不活化に効果的な方法を各種組み合わせることで採用すること
- ⑧周到なウイルスクリアランス試験計画を立てること
- ⑨製造工程のもつウイルス不活化/除去能を評価する試験を⑧に基づいて実施し、評価すること

与に起因する可能性のある感染症発生の有無などの追跡調査、感染症の定期報告、当該製品が投与された患者の臨床記録・製品記録・製品およびドナーや患者由来の検査試料をしかるべき期間保存する措置、その他関連情報の積極的収集と情報提供なども、製品の種類や特殊性に応じて実施する必要がある。ただしこれらの多くは、血液製剤や細胞・組織利用医薬品など感染性物質混入のリスクが比較的高く保健衛生上の危害の発生または拡大を防止するための措置を講ずることが必要な製品（後述の厚生労働大臣により指定される「特定生物由来製品」）に対して求められるもので、細胞基材由来ペプチド・タンパク質性医薬品の多くにはあてはまらない。

ところで、製品のウイルス汚染ひいては健康被害発生を最も効果的に回避できるか否かの大きなポイントは、表3-6の②および③の段階、すなわち医薬品製造の上流の段階でウイルス汚染に関するチェックをいかに適切かつ厳密に行うかにかかっている。その具体的方策は、製品が (i) 血液製剤、(ii) ヒト細胞・組織利用製品、(iii) ヒト尿由来製品、(iv) その他のヒト原料由来製品、(v) 動物細胞・組織利用製品、(vi) その他の動物原料由来製品、(vii) 反芻動物原料由来製品のいずれのカテゴリーに該当するかなどによってそれぞれ異なる。

生物由来原料基準で定められているとおり、例えばヒト細胞・組織利用製品については、細胞・組織採取から製品に至るまでの過程においてウイルス不活化/除去などの処理が一般的には困難なことから、ドナースクリーニングの段階で、製品の利用の目的に応じた適切な問診などの診断および検査を行い、ドナーとしての適格性を慎重に判断することとされている（表3-7）。

一方、ヒト尿由来製品では、原材料/医薬品製造基材にあたる一定処理後のプール尿においてB型肝炎ウイルス（HBV）抗原検査および核酸増幅検査

表3-7 ヒト細胞・組織利用医薬品におけるドナーの適格性

<p>○B型肝炎ウイルス（HBV）、C型肝炎ウイルス（HCV）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、ヒトTリンパ球向性ウイルス（HTLV）およびヒトパルボウイルスB19感染症については、問診および検査（血清学的試験や核酸増幅検査（NAT）—例えばPCR法による—など）により否定する必要がある</p> <p>○ヒトサイトメガロウイルス（CMV）およびEpstein Barrウイルス（EBV）感染については必要に応じて検査により否定することが求められる</p> <p>○(i) 梅毒トレポネーマ、クラミジア、淋菌・結核菌の細菌による感染症、(ii) 敗血症およびその疑い、(iii) 悪性腫瘍、(iv) 重篤な代謝・内分泌疾患、(v) 膠原病、血液疾患、(vi) 肝疾患、(vii) 痴呆症（伝達性海綿状脳症およびその疑いのある者）については既往歴、問診などによる診断を行うとともに、輸血や移植医療を受けた経験の有無などから適格性を判断する</p> <p>○免疫適合性などを考慮する</p> <p>○ウインドウピリオド（病原体またはそれに対する抗体が検出できない感染初期の時期）の存在を考慮して可能な限り再検査を実施する</p> <p>○なお、患者自己由来の細胞・組織を用いる場合は必ずしもドナースクリーニングを必要としない</p>
--

(NAT) によるHBV, C型肝炎ウイルス (HCV), ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 検査が必要であるとされている。

細胞基材由来のペプチド・タンパク質性医薬品の場合は、細胞基材の由来となるヒト・動物レベルでの安全性にはあまり拘泥しない代わりに、セルバンクを医薬品製造基材と位置付け、この段階で徹底的なウイルス試験を行うことにより安全性を担保する。さらに、大量培養後の細胞でもしかるべきウイルス試験を念のため行うことにより、安全性の確保を徹底するという方策をとっている。

動物細胞・組織利用製品の場合は、

- ①細胞・組織採取の過程での病原微生物汚染の防止
- ②動物種毎の微生物学的特性を考慮したドナー動物の選択
- ③動物種に応じた適切な感染症に関する試験項目の設定
- ④適切な封じ込め設備などが整った施設におけるドナー動物の飼育管理
- ⑤生きた細胞または組織を用いる場合にあってはウイルス感染リスクの検証を行うこと

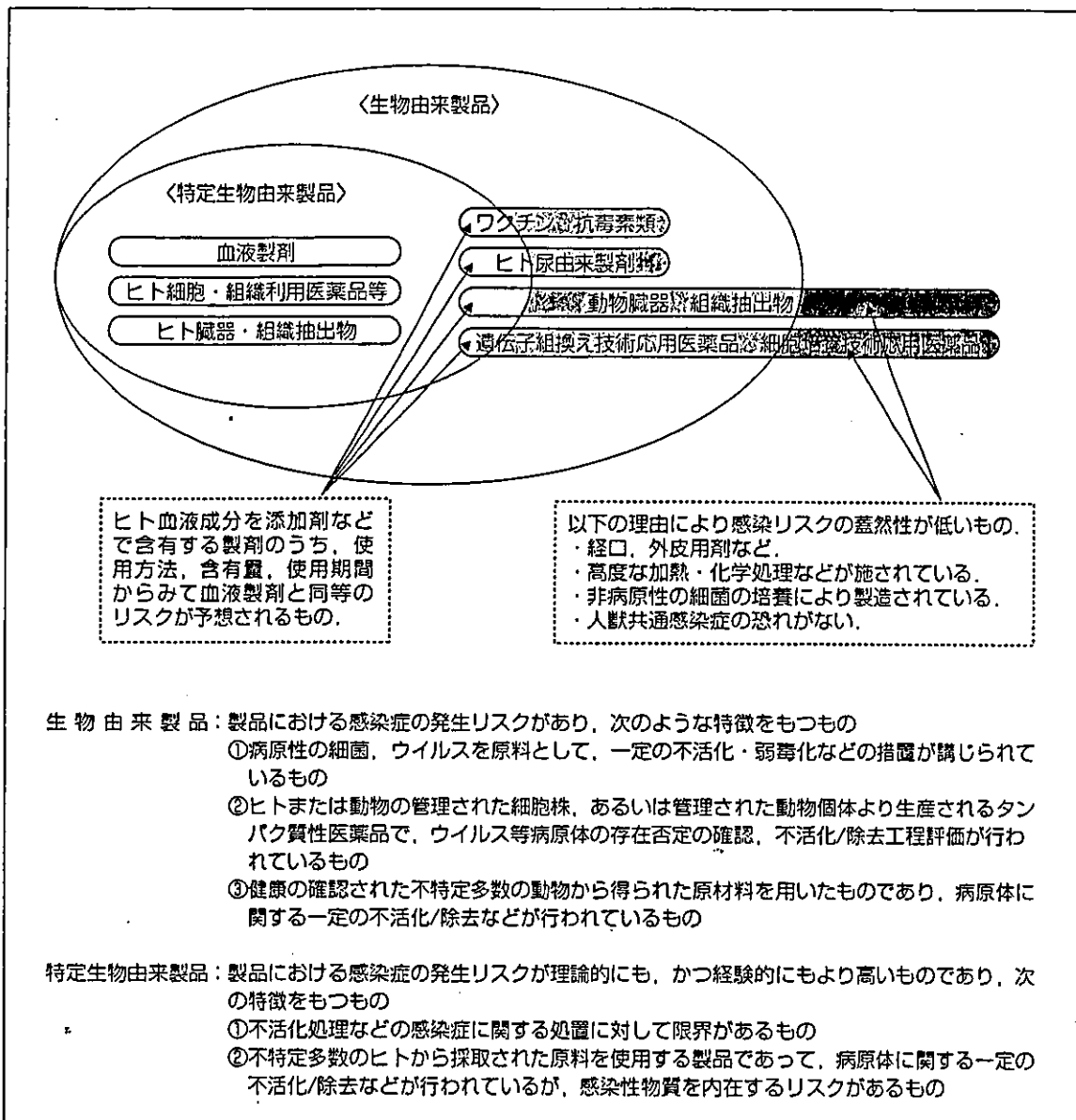
などが必要とされている。

動物原料由来製品の場合は、動物個体レベルで健康な動物あるいは食肉基準に適合した動物またはSpecific Pathogen-Free (SPF) 動物を選択すること、さらに、動物レベルまたは原材料・医薬品製造基材レベルで動物種毎のウイルス学的特性（特にヒトへの感染性をもつウイルスの存在の可能性）に留意した検討を行うことが必要とされている。このウイルス試験の種類や程度は、製品の種類や以降の製造工程（不活化/除去工程など）での検討を勘案してケース・バイ・ケースで考えるのが合理的である。

医薬品・医療機器における感染リスクの評価に際して最も重要なことは、製造に用いられるヒト・動物由来原材料に感染性物質が混入するリスクの程度について合理的・客観的かつ可能な限り定量的な評価を行った上で、製品の臨床的有用性も勘案しながら、個々の製品の製造工程がもつ感染性物質のクリアランス能および投与経路に応じた患者の感染リスク（さらには発病リスク）を踏まえての現実的な議論を行うことである。

2002年の薬事法改正に伴い、新たに「生物由来製品」および「特定生物由来製品」という規制区分が設けられ、2003年7月から施行された (http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/cgi-bin/t_docframe.cgi?MODE=hourei&DMODE=CONTENTS&SMODE=NORMAL&KEYWORD=&EFSNO=427) (図3-2)。「生物由来製品」とは、ヒト・その他の生物（植物以外）に由来する原材料を用いて製造される医薬品等のうち、製品による感染症伝播に関するリスク評価などの科学的見地に基づき「保健衛生上特別の注

図3-2 生物由来製品と特定生物由来製品



意を要するもの」として厚生労働大臣により個別に指定されるものであり、その中にはワクチン・抗毒素類、ヒトや動物の培養細胞由来の遺伝子組換え技術応用医薬品、動物成分抽出製剤などが含まれる。生物由来製品の中でも科学的見地もしくは行政的にみて感染症伝播に関するリスクについてさらに厳重な注意が必要、すなわち「保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するための措置を講ずることが必要なもの」は「特定生物由来製品」として指定される。2003年5月現在、既承認の医薬品等の中から、血液製剤、ヒト胎盤（プラセンタ）抽出物を含有する製剤、およびヒト血清アルブミンを添加剤として含み一個人（患者）に長期間適用されることが想定される製剤が特定生物由来製品として指定されている。この薬事法改正に伴って、特定生物由来製品を用いる際には

表3-8 バイオロジクス全体に共通する安全性確保上の要点（まとめ）

<p>○原材料の採取段階も含めた製造工程の厳密な管理</p> <p>○各バイオロジクスに特徴的な有効成分および目的物質由来不純物や製造工程由来不純物・汚染物質などの特性・品質解析や品質管理</p> <p>○有効成分および不純物などに関わる安全性の確認 ・予期せぬ作用、抗原性・免疫原性・局所刺激性、新たに産生する抗体の影響などの確認</p> <p>○感染性物質に関わる安全性の確保 ・細菌・真菌、マイコプラズマ、プリオン、ウイルス</p>

第3章
品質と安全性評価
の
バイオロジクスの

医療機関において患者に十分な情報提供を行い患者の理解を得ることも義務付けられた。

本章で述べてきたバイオロジクス全体に共通する安全性確保上の要点を、表3-8にまとめる。

■参考文献■

- 1) 早川堯夫：平成10年度「日本薬局方の試験法に関する研究」研究報告 日局生物薬品の品質・安全性確保に関する研究—ウイルス安全性確保の基本要件（中間報告）一、医薬品研究, 30, pp.602-617, 1999.
- 2) 早川堯夫：バイオテクノロジーを応用した医薬品の特性解析、品質及び安全性確保の評価科学—組換え医薬品、細胞培養医薬品、遺伝子治療用医薬品、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治療用医薬品—、国立医薬品食品衛生研究所報告, 117, pp.1-38, 1999.
- 3) 厚生省医薬安全局審査管理課長通知：「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について、医薬審第326号、2000.
- 4) 早川堯夫、内田恵理子ら：トランスジェニック動物由来の品質・安全性確保に関する基礎的研究、医薬品研究, 31, pp.791-817, 2000.
- 5) 早川堯夫、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.
- 6) 早川堯夫、豊島聰ら：トランスジェニック動物/クローン動物を利用して製造した医薬品の品質・安全性評価、国立医薬品食品衛生研究所報告, 119, pp.1-26, 2001.
- 7) 早川堯夫、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, 33, pp.693-729, 2002.
- 8) 早川堯夫：バイオテクノロジー応用医薬品、内藤周幸編、臨床試験2003, pp.157-179, 薬事日報社、2003.
- 9) 早川堯夫、永田龍二：細胞・組織加工医薬品・医療機器の品質管理、Clinical Neuroscience, 21, pp.1195-1197, 2003.

ポリマーフロンティア21シリーズ (23)

バイオロジクス

生体由来物質を用いた製品開発



(社)高分子学会編

THE SOCIETY OF POLYMER SCIENCE, JAPAN



NTS

第1講

バイオロジクスの将来展望と課題

1 先端的バイオロジクス開発の現状

1.1 バイオロジクスとは何か

本講では、バイオテクノロジーなどの先端技術を応用したバイオロジクス開発の現状を紹介するとともに、先端的バイオロジクスに関する研究や開発の成果を効率的にかつ合理的に医療上の応用に結びつけていくために不可欠な品質・安全性・有効性評価のあり方、新たなバイオ創薬に向けての将来展望や課題などについて述べていきます。

まず、バイオロジクスとは何かということですが、さまざまな考え方、切り口があると思います。たとえば、起源・製造方法面からみれば、生物由来の医薬品・医療機器または生物機能を利用して製造した医薬品・医療機器になります。機能面からみれば、生体内機能分子としての作用を発現させようとするもの、生体内機能分子の作用を促進または制御するもの、生体細胞・組織などの再生・修復または代替に資するものになると思います。

また物質面からみれば、ペプチド・タンパク質、核酸、糖質、細胞あるいは組織抽出物などとなるかも知れません。

1.2 バイオロジクス開発の契機

次にバイオロジクス開発の契機について述べます。一つには、その時点で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に、その成分自体が医薬品の候補となることです。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ます。

このようにして生体内成分や関連成分自体が医薬品となった典型的な例が、ホルモン、酵素、インターフェロン、エリスロポエチン、コロニー形成刺激因子、血液凝固因子などですが、これからは天然のタンパク質の部分構造を利用した機能性人工タンパク質性医薬品なども考えられます。さらに、遺伝子治療薬や細胞組織利用医薬品などもこの範疇に入るものとして挙げられるかもしれません。

もう一つの開発の契機として、生命現象の理解と疾病の機構に関する知見に基づき、疾病原因や疾病機構を制御し、あるいは破綻の修復に寄与できると期待されるものを開発目標とする場合があります。その典型として、ワクチン、抗体類が挙げられますが、これから可能性があるものとしては、遺伝子治療薬や細胞・組織利用医薬品・医療機器、それからアンチセンス、リボザイム、siRNAなどの核酸医薬品などもあります。

また化学薬品では、分子標的薬、テーラメード型医薬品などが典型的な例であると思っています。

1.3 バイオロジクスの開発・評価・管理を支える技術

生命科学分野では学問的解明と技術開発とが相互に影響し、相乗的に寄与・触発・刺激し合う関係で進歩、加速してきていますが、これらは医薬品の探索・製造・評価・管理技術への応用にも連動しており、いかに活用するかが重要な課題になります。

図1に、具体的な技術開発を示します。遺伝子組換え技術などのBT、核酸/タンパク質/糖鎖など構造解析技術、IT、光学技術、ロボット技術、ナノテクノロジーなどが挙げられます。

また、これらをベースにして開発された各種技術を図2に示していますが、これらを医薬品の探索・製造・評価・管理技術としてさらにどう進化させ、あるいは活用していくかということが医薬品関連技術開発と活用という面でのポイントになると思います。

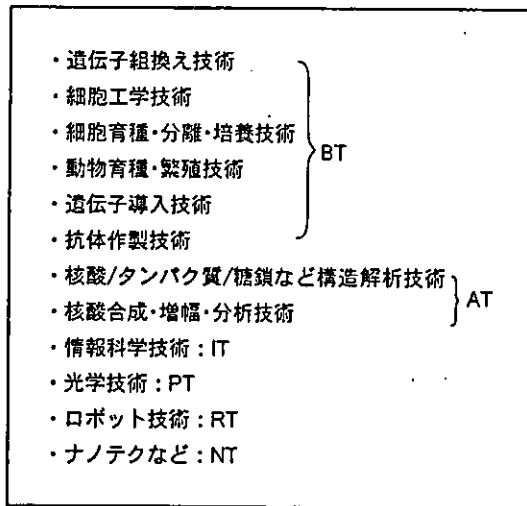


図1 技術開発

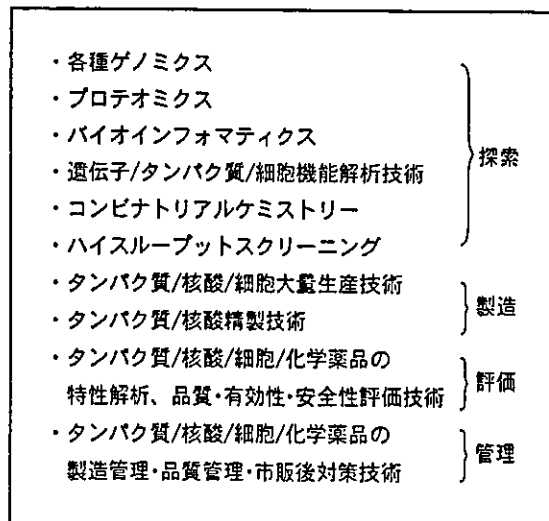


図2 医薬品の探索・製造・評価・管理技術

1.4 開発されたペプチド・タンパク質性医薬品

1980年代以降、バイオテクノロジーのいち早い応用により、大腸菌や動物細胞を用い、従来の手法では入手することが困難であったさまざまなタンパク質性の医薬品が開発されてきました。

図3に、日本で承認された細胞基材より生産されるタンパク質性の医薬品を示しています。インスリンや成長ホルモンなどのホルモン類、組織プラスミノゲン活性化因子などの酵素類、各種インターフェロン、エリスロポエチン、顆粒球コロニー形成刺激因子類、インターロイキン、成長因子、それから血液凝固因子類、沈降B型肝炎ワクチンを中心とするワクチン類、さらに各種モノクローナル抗体類が開発され、それぞれが他に代え難い、極めて特徴ある医薬品として医療に役立っています¹⁾。

<p><ホルモン></p> <ul style="list-style-type: none"> ・インスリン：4種 ・インスリン誘導体：2種 ・グルカゴン ・成長ホルモン：6種 ・ソマトメジンC (インスリン様成長因子；IGF) ・ナトリウム利尿ペプチド 	<p><インターロイキン></p> <ul style="list-style-type: none"> ・インターロイキン-2：2種
<p><酵素></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ウロキナーゼ ・プロウロキナーゼ ・組織プラスミノゲン活性化因子(t-PA)：7種 ・グリコセレブロンダーゼ 	<p><成長因子></p> <ul style="list-style-type: none"> ・塩基性線維芽細胞成長因子(bFGF)
<p><インターフェロン></p> <ul style="list-style-type: none"> ・インターフェロン-α & 誘導体：6種 ・インターフェロン-β & 誘導体：3種 ・インターフェロン-γ & 誘導体：3種 	<p><血液凝固因子></p> <ul style="list-style-type: none"> ・血液凝固第VII因子(活性型) ・血液凝固第VIII因子：2種
<p><エリスロポエチン></p> <ul style="list-style-type: none"> ・エポエチンα ・エポエチンβ 	<p><ワクチン></p> <ul style="list-style-type: none"> ・沈降B型肝炎ワクチン：8種 ・沈降pre-S2抗原・HBs抗原含有肝炎ワクチン ・不活化A型肝炎ワクチン
<p><顆粒球コロニー形成刺激因子(G-CSF)></p> <ul style="list-style-type: none"> ・G-CSF：2種 ・G-CSF誘導体 	<p><モノクローナル抗体>：MoAb</p> <ul style="list-style-type: none"> ・キメラ抗CD20モノクローナル抗体 ・キメラ抗CD25(インターロイキン-2受容体α)モノクローナル抗体 ・キメラ抗腫瘍壊死因子(TNF)αモノクローナル抗体 ・ヒト化抗RS(Respiratory Syncytial)ウイルス抗体 ・ヒト化抗上皮成長因子(EGF)受容体(HER2)モノクローナル抗体 ・マウス抗CD3モノクローナル抗体 ・抗ヒトミオシンモノクローナル抗体

図3 日本で承認された細胞基材より生産されるペプチド・タンパク質性医薬品

1.5 医薬品生産への応用

一方、最近、バイオテクノロジーの医薬品生産への応用はさらに大きな広がりを見せています。すなわちバイオテクノロジーにより、

- 1) 生命現象や疾病の仕組みの解明が飛躍的に進み、それをもとにした新しい医薬品の設計が可能になってきています。また、
 - 2) 遺伝子治療用医薬品、核酸医薬品の創製、
 - 3) 細胞治療用医薬品の創製、
 - 4) 動物あるいは植物工場によるタンパク質性医薬品や細胞治療用医薬品の開発、
 - 5) 分子標的医薬品、テーラーメイド型医薬品の開発、
- などが推進されてきているのです。

1.5.1 開発中のタンパク質性バイオ医薬品

図4は、現在日本において開発中と推定されるタンパク質性バイオ医薬品をリストアップしたものです。厚生労働省に申請中のものが8品目くらい、臨床試験中のものが各種ホルモン、インターフェロン類、インターロイキン類、それから特に目立つのがヒト抗体類ですが、30数品目、臨床準備中のものが10品目くらいあるということです。

<ul style="list-style-type: none"> ・厚生労働省に申請中 組換え血清アルブミン α-ガラクトシダーゼ(アガルシダーゼベータ) 組換えエボエチンイブシロン 組換えIL11誘導体(オプレルベギン) 組換え血液凝固第IX因子(ノナコグアルファ) 組換えヒトインスリンアナログ (インスリンラルギン) 組換えヒト卵胞刺激ホルモン(フォリトロピンβ) 抗ヒトがん細胞モノクローナル抗体: プリツマブ ・臨床試験中 インスリンアナログ(インスリンデテミル) ヒト卵胞刺激ホルモン(ホリトロピンα) ヒト副甲状腺ホルモンアナログ PEG-トロンボポエチン ケラチノサイト増殖因子 幹細胞因子 インターフェロンβ-1a PEG-インターフェロンα-2a PEG-インターフェロンα-2b インターロイキン-2 インターロイキン-10 インターロイキン-11 インターロイキン-12 可溶性TNE受容体 組換え骨形成タンパク(BMP2) 	<ul style="list-style-type: none"> ・臨床試験中(続き) 抗血小板モノクローナル抗体: アブキシマブ ヒト化抗RSV(多核体ウイルス)モノクローナル抗体 ヒト化抗CD40リガンドモノクローナル抗体 ヒト化抗血小板モノクローナル抗体 ヒト型抗インターロイキン6レセプター モノクローナル抗体 抗ヒト化TNFαモノクローナル抗体 ヒト化抗IgE抗体 抗CD33モノクローナル抗体-カリケアマイシン結合体 ヒト化抗腫瘍関連抗原モノクローナル抗体 ヒト化抗CD33モノクローナル抗体 ヒト化抗HIVモノクローナル抗体 キメラ抗ガングリオシドモノクローナル抗体 ・臨床準備中 インターロイキン-4 神経成長因子-β α-L-イズロニダーゼ α-ガラクトシダーゼA α-ガラクトシダーゼA 抗vWFモノクローナル抗体 ヒト成長ホルモン受容体アンタゴニスト レプチン: 肥満遺伝子産生タンパクOB ヒト化抗II型志賀様毒素モノクローナル抗体 がんワクチン(HER2p63) ヒト化抗IL-2受容体αモノクローナル抗体
---	---

図4 日本において開発中のタンパク質性バイオ医薬品

1.5.2 遺伝子治療用医薬品

表1は、日本における遺伝子治療臨床研究の実施状況です。

がん治療を中心に約17のプロトコールが実施または計画中であり、いまだ試行錯誤の状態です。しかし、一度ブレイクスルーすると、飛躍的に進展する可能性がある分野であると思います。

表1 遺伝子治療臨床研究の実施状況(国内)

実施年	ベクター	遺伝子	対象疾患	方法	実施施設	例数
1995	レトロ	ADA	ADA欠損症	ex vivo(リンパ球)	北海道大学	1
1998	レトロ	GM-CSF	腎がん	ex vivo(がん細胞)	東京大学	4
1998	アデノ	p53	肺がん	in vivo(組織内)	岡山大学	8
2000	アデノ	p53	食道がん	in vivo(組織内)	千葉大学	3
2000	レトロ	MDR-1	乳がん	ex vivo(造血幹細胞)	(財)癌研究会	1
2000	リポソーム	IFN-β	悪性グリオーマ	in vivo(組織内)	名古屋大学	2
2000	アデノ	p53	肺がん	in vivo(組織内)	東京慈恵会医科大学	1
2000	アデノ	p53	肺がん	in vivo(組織内)	東北大学	1
2000	アデノ	HSV-tK	前立腺がん	in vivo(組織内)	岡山大学	1
2000	アデノ	p53	肺がん	in vivo(組織内)	東京医科大学	2
2001	プラスミド	HGF	慢性閉塞性動脈硬化症・パージャー病	in vivo(組織内)	大阪大学	4
承認済	レトロ	HSV-tK	同種造血幹細胞移植後の再発白血病	ex vivo(末梢血T細胞)	筑波大学	
承認済	アデノ	IL-2, リンフォクチン	神経芽腫	in vivo(組織内)	東京大学	
承認済	リポソーム	β型インターフェロン	進行性悪性黒色腫	in vivo(組織内)	信州大学	
承認済	レトロ	ADA	ADA欠損症	ex vivo(造血幹細胞)	北海道大学	
承認済	レトロ	γC鎖	X連鎖重症複合免疫不全症(X-SCID)	ex vivo(造血幹細胞)	東北大学	
申請中	センダイウイルス	FGF-2	閉塞性動脈硬化症・パージャー病	in vivo(下肢部筋肉内)	九州大学	
承認済	アデノ	HSV-tK	前立腺がん	in vivo(組織内)	神戸大学	

1.5.3 核酸医薬品

核酸医薬品は、タンパク質をコードせず、核酸そのものが機能を持つものです。一般にゲノム医学を背景に、特定の遺伝子発現を制御するよう設計した塩基配列を有するものです。アンチセンス、リボザイム、デコイ、siRNA (small interfering RNA) などがこの範疇に含まれます。海外では、サイトメガロウイルス (CMV) 性網膜炎を対象にしたアンチセンスが医薬品となっています。さらに、海外では少なくとも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なわれているということです(表2参照)。

表3に示すように、リボザイムについては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ります。DNAワクチンについては海外で、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

表2 アンチセンス医薬品(海外)

名称	標的RNA	対象疾患	状況
Vitravene	CMV IE2	サイトメガロウイルス性網膜炎	上市済
Genasense	Bcl-2	慢性リンパ性白血病、多発性骨髄腫	フェーズIII
		急性骨髄性白血病	フェーズII
ISIS2302	ICAM-1	クローン病	フェーズIII
		乾癬、潰瘍性大腸炎	フェーズI
ISIS3521	PKC α	非小細胞肺がん	フェーズIII
ISIS104838	TNF α	乾癬(局所投与)	フェーズII
		慢性関節リウマチ(静脈または皮下投与)	フェーズII
		慢性関節リウマチ(経口投与)	フェーズI
EPI-2010	アデノシンA1受容体	喘息(経肺投与)	フェーズII
GEM231	PKA	がん	フェーズII
GEM92	HIV gag	HIV感染症	フェーズII
GTI2040	リボヌクレオチド還元酵素	腎臓がん	フェーズII
ISIS2503	H-ras	がん	フェーズII
ISIS5132	c-rafキナーゼ	がん	フェーズII
ISIS104803	HCV	HCV	フェーズII
MG98	DNAメチルトランスフェラーゼ	頭頸部がん	フェーズII
Oncomyc-NG	c-myc	がん	フェーズII
Resten-NG	c-myc	心再狭窄症	フェーズII
AP-12009		がん(脳腫瘍など)	フェーズI/II
LE-AON	c-Raf	がん	フェーズI/II
AVI-4557	P450		フェーズI
GTI2501	リボヌクレオチド還元酵素	がん	フェーズI

表3 リボザイムおよびDNAワクチン

臨床試験中のリボザイム(海外)

臨床試験中のDNAワクチン(海外)

名称	標的RNA	対象疾患	状況	対象疾患
ANGIOZYME	Flt-1(VEGF受容体)	転移性大腸がん、転移性乳がん	フェーズII	
HERZYME	HER-2(EGF受容体2型)	乳がん、卵巣がん	フェーズI	
HEPATAZYME	HCV	C型肝炎(皮下投与)	フェーズI	

が進められています。

1.5.4 細胞・組織利用医薬品など

表4に示す細胞・組織利用医薬品などとは、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います。現在までに海外では培養皮膚が

5種類以上、熱傷や潰瘍の治療に、自己由来培養軟骨細胞が関節丘損傷の治療に実用化されています。国内では非自己由来の培養皮膚が承認申請予定あるいは承認申請中であり、自己由来の培養皮膚の治療も計画されています。また、皮膚に続いて、樹状細胞や軟骨細胞も細胞・組織利用医薬品などとして開発が進められています。樹状細胞について国内では、前立腺がんや多発性骨髄腫を対象にした臨床試験の開始が厚生労働省に確認申請され了承されています。これは、企業ベースで開発が進められている細胞・組織利用医薬品、言い換えれば再生医療の例です。

医師主導型で細胞治療の臨床研究が行なわれていると推定される例を、表5に示します。

培養皮膚、軟骨細胞、骨髄細胞を軟骨、骨芽細胞、血管、皮膚などに分化させて再生医療に用いようとする試み、さらに歯茎や角膜の再生、あるいはリンパ球からCTL、細胞傷害性T細胞を誘導してがん治療を行なおうとするなどの試みがあります。

表4 開発中の細胞・組織利用医薬品など(国内)

細胞	名称	供給源	対象疾患	状況
培養皮膚(真皮)	Dermagraft	非自己	皮膚潰瘍	承認申請予定
培養皮膚(真皮)	TransCyte	非自己	真皮欠損創	承認申請中
培養皮膚(表皮)	J-TEC-01	自己	熱傷	確認申請済
樹状細胞	Provenge	自己	前立腺がん	確認申請済
樹状細胞	Mylovenge	自己	多発性骨髄腫	確認申請済
軟骨細胞	J-TECACC-01	自己	外傷性軟骨欠損症、変形性関節炎	承認申請中

表5 細胞治療臨床研究の実施状況(国内)

細胞	供給源	対象疾患	方法
培養皮膚	自己	熱傷、母斑など	患者の皮膚バイオプシーより培養表皮シートを作製して自家移植片として提供
軟骨細胞	自己	軟骨損傷	アテロコラーゲンゲルを用いた自家軟骨細胞培養移植術
骨髄細胞	自己	ひざ関節症	患者自身の骨軟骨前駆細胞を体外で培養し(軟骨に分化)関節軟骨欠損部位に移植
骨髄細胞	自己	リウマチ、変形性関節症	患者から採取した骨髄細胞をセラミック製の人工関節の表面で骨芽細胞に分化させて移植
骨髄細胞	自己	閉塞性動脈硬化症	血管のもとになる細胞を骨髄から分離して患部数十ヵ所に筋注し、新たに血管を作る
骨髄細胞	自己	やけど、褥創	患者の骨髄細胞を培養し、皮膚を再生
骨髄細胞	自己	心筋梗塞	患者の骨髄細胞を心臓に移植し、血管を再生
骨髄幹細胞	自己	歯周病	患者から採取した骨髄幹細胞と血小板成分を粉末セラミックスと共に歯茎に注射
角膜細胞	自己	角膜潰瘍	患者から採取した角膜を培養し、コンタクトレンズの内側に貼り付けて装着(移植)
リンパ球	自己	がん	患者から採取したがん細胞とリンパ球からCTLを誘導し患者に戻す(養子免疫療法)

2 先端的バイオロジクスの解析、評価、管理

先端的バイオロジクスの品質、安全性、有効性などを適切に評価した上で臨床応用し、また開発を一層適正に効率よく推進させるためには、製品に関する適切な解析、評価や管理、さらには製造方法の妥当性に関する検討などが重要です²⁾。

2.1 タンパク質バイオ医薬品の場合

2.1.1 ICHガイドラインの活用

細胞基材由来のタンパク質性のバイオ医薬品に関しては、新規製品開発に際して必要な技術的要件に関する国際調和 (ICH) ガイドラインがあります (図5参照)。具体的には、細胞基材、遺伝子安定性、ウイルス安全性、製品の安定性、特性解析/品質規格、非臨床安全性についての指針が示されています³⁻⁸⁾。最近、コンパラビリティ (製法の変更に伴う新旧製品の同等性/同質性評価) に関する ICH 国際ガイドラインが各極専門家間での合意に達しました。

これらのガイドラインは、細胞基材由来タンパク質性医薬品の品質・安全性とその恒常性の確保を図るために必要な要素のうち、

- 1) 目的物質の製造工程の明確化とその妥当性の評価・検証、特に、遺伝子発現構成体の構築や解析および細胞培養中の安定性、細胞基材の由来、調製およびバンク化とその特性解析および品質評価、細胞基材の安定性、
- 2) 製品の十分な特性解析や品質評価、製品の規格および試験方法や原材料の試験および工程内管理試験の設定と実施、ロット間の品質恒常性の立証、製法の変更に伴う製品の同等性/同質性評価、
- 3) 安定性試験と評価、
- 4) ウイルス安全性評価、
- 5) 非臨床における安全性評価などの要素について作成されたものです。

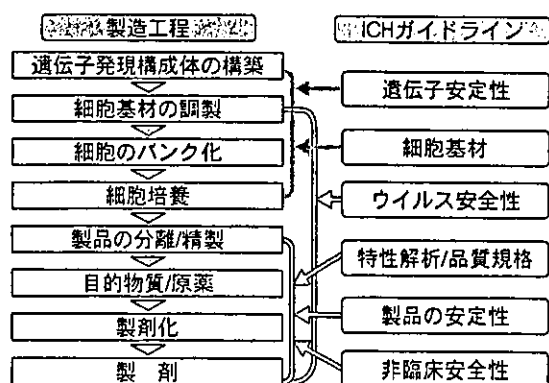


図5 細胞基材由来タンパク質性医薬品開発のためのICHガイドラインの活用