

医薬品の 安全性

国立医薬品食品衛生研究所所長 長尾 拓 編

南山堂

バイオリジクスの品質 と 安全性評価

I. バイオリジクス概論

バイオリジクスとは、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」となる。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」といえる。物質面からみれば、「ペプチド・タンパク質、核酸、糖質、細胞・組織、あるいは臓器抽出物など」ということになる。古典的なバイオリジクスとしては、組織・臓器や体液等由来のホルモン、酵素、血液凝固因子類のようなペプチド・タンパク質性の医薬品およびそれを利用した医療機器のほかに、ワクチン・抗毒素類、全血製剤や赤血球・血小板製剤があり、また広い意味ではヘパリンやコンドロイチン硫酸のような糖質なども含まれ得る。微生物の生産する抗生物質や抗腫瘍薬なども生物由来の医薬品ととらえることが可能であるが、本章の対象としては取り扱わない。

1980年代以後、生命科学の進歩および遺伝子組換え技術、細胞工学技術、あるいは細胞分離・培養技術、動物育種・繁殖技術、核酸分析・合成技術などのバイオテクノロジーを中心とする先端技術の飛躍的な発展を背景に、遺伝子組換え技術を用いて改変された大腸菌や動物細胞など、および有用物質生産細胞株として選抜あるいは加工された培養細胞によるヒトタンパク質などの恒常的な大量生産が可能となった。その結果、ヒトインスリンやヒト成長ホルモンなど、従来の方法では生体から高純度の医薬品として安定供給できる量を得ることが困難であったホルモン・酵素類が大量に供給されるようになり、さらに、血液を原材料とする限りにおいてはウイルスなどの感染性病原因子の混入が理論上完全には否定し得なかったヒト血液凝固因子類などがバイオテクノロジーを応用して生産できるようになった。また、インターフェロンをはじめとするサイトカイン類、エリスロポエチン、コロニー形成刺激因子などの分化・増

殖・成長因子が臨床の場に提供され、さらに最近では細胞膜上のタンパク質などを標的とした抗体類なども新たに医薬品として開発・実用化されている。また、バイオテクノロジーの応用により元の構造の一部を改変し、例えば生体内での血中半減期の延長や作用特異性の向上など、新たな機能を人為的に付加した改変型ペプチド・タンパク質性医薬品も開発されている。

上記のような細胞基材から生産されるタンパク質性医薬品以外にも、新しいタイプのバイオテクノロジー応用医薬品として、「遺伝子治療用医薬品」、アンチセンスやリボザイムなどの「核酸医薬品」、細胞や組織そのものを医薬品として応用した「細胞・組織利用医薬品」、トランスジェニック動物（人為的に外来遺伝子を導入した動物）やクローン動物（遺伝子レベルでみてまったく同一の動物個体群）またはトランスジェニック植物に生産させたタンパク質や細胞などを有効成分とした「動物工場/植物工場由来医薬品」が注目を浴びている。このうち遺伝子治療用医薬品は、一般にベクター（目的遺伝子の担い手、本来の病原性を消失させてヒト細胞への感染性のみを保持したウイルス由来のものやプラスミドなど）に目的とするタンパク質の遺伝子を組み込み、これをヒトに投与することにより生体内での目的タンパク質の発現を期待するものである。アンチセンス医薬品は、標的とするタンパク質の遺伝子またはmRNAに相補的な配列をもつ核酸を有効成分とし、これをヒトに投与することにより標的タンパク質の発現抑制を期待するものである。またリボザイム医薬品は、特定の配列のRNA鎖を認識して切断するなどの酵素活性をもつRNA分子を有効成分とする医薬品で、アンチセンス医薬品と同様に標的タンパク質の発現抑制を期待するものである。バイオロジクスの分類を表3-1に示す。

表3-1 バイオロジクス（医薬品）の分類

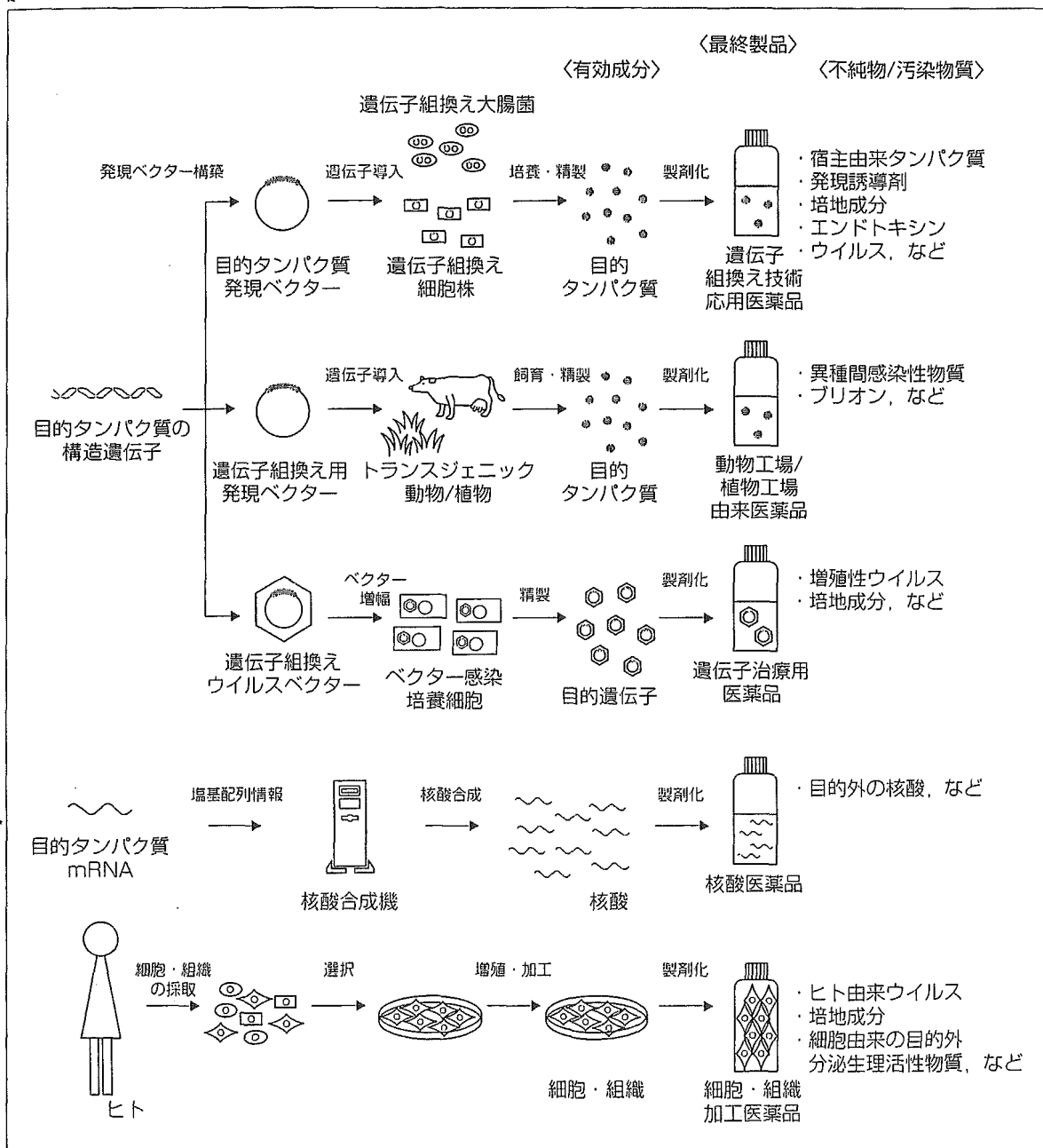
<p><古典的バイオロジクス></p> <ul style="list-style-type: none"> ○組織・臓器や尿などから抽出したペプチド・タンパク質性医薬品 ○血液製剤（全血製剤、赤血球・血小板製剤、血漿分画製剤） ○ワクチン・抗毒素類 <p><バイオテクノロジーなどを用いて生産される先端的バイオロジクス></p> <ul style="list-style-type: none"> ○細胞基材より生産されるペプチド・タンパク質性医薬品（遺伝子組換え技術応用医薬品、細胞培養技術応用医薬品） ○遺伝子治療用医薬品 ○細胞・組織利用医薬品（細胞・組織加工医薬品も含む） ○動物工場/植物工場由来医薬品（ペプチド・タンパク質性医薬品や細胞・組織利用医薬品） ○核酸医薬品（アンチセンス、リボザイムなど）
--

注) この分類はあくまで便宜的なものである。また、上記の区分は必ずしも各々独立しておらず、製品によっては複数の区分にまたがる場合もある。

II. バイオロジクスの品質・安全性確保

バイオロジクスは有効成分および最終製品の構造、組成、特性、品質、安定性、毒性、薬理および体内動態のあらゆる面において化学合成医薬品とは異なる際立った特徴をもつ。すなわちバイオロジクスは、細胞基材由来ペプチド・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医薬品製造用基材や製造方法、そして有効成分の本質や不純物、外来性有害因子の種類や混在の可能性の有無などが異なるいくつかのカテゴリーに分類さ

図3-1 代表的な先端的生物ロジクス（医薬品）の製造方法の概略



れる（図3-1）。また同じカテゴリーに属する製品であっても、製造方法は製品間で本質的にすべて異なっている。しかも、採用された製造方法如何で品質、安全性および有効性に重大な影響が及ぶ可能性があることもバイオロジクスの特徴である。このため、各々のバイオロジクスの製造方法や特性、品質その他の特徴・特殊性が、医薬品としての臨床上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十分に検討しておくことがきわめて重要である。

本項では、先端技術を用いて生産されるバイオロジクスを採り上げ、その特徴・特殊性や安全性確保の面で留意すべきと考えられる事項について概説する。なお、バイオロジクスの品質・安全性確保上のポイントは、

- ①原材料の採取段階も含めた製造工程の厳密な管理
- ②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
- ③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・汚染物質などに関わる安全性の確認
- ④感染性物質に関わる安全性の確保

である。より詳細な情報については、表の脚注に示したホームページ（ガイドライン類）や章末参考文献を参照されたい。

A 細胞基材より生産されるペプチド・タンパク質性医薬品の品質・安全性確保

現在までのところ、医療現場で広く用いられている先端的バイオロジクスの大半は、遺伝子組換え微生物細胞あるいはヒトまたは動物由来の組換え（または非組換え）培養細胞を医薬品製造用基材として、細胞大量培養技術を用いて製造されるペプチド・タンパク質性の医薬品である。わが国では1983年以後このカテゴリーに属する種々の医薬品が承認されている（表3-2）。

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は、遺伝子組換え操作を施した大腸菌、酵母、動物細胞や、動物またはヒト由来の非組換え培養細胞などから生産される。その際、どのような細胞基材や培養条件あるいは目的タンパク質の発現誘導条件を選択するかについては医薬品製造業者の任意なシナリオに委ねられており、実際に各社各様である。さらに、細胞基材を培養して目的とする発現タンパク質を産生させた後の製造工程に関しても、精製/処理のスキームや製剤化の方法を採用するにあたって幅広い選択肢が存在する（表3-3）。つまり、これらの医薬品の製造方法全般にわたって、多様なシナリオが存在するということである。

さらに、細胞という生き物を用いて医薬品を生産するという不確定要素を秘めた製造方法であることも留意しておく必要がある。例えば、細胞株（種細胞

表3-2 わが国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の分類
(ワクチン・抗毒素類は除く。2003年8月現在)

分類	製造過程での遺伝子組換え技術応用の有無	製造用細胞基材
<酵素> ウロキナーゼ (組織培養) ウロキナーゼ前駆体 グリコセレブロシダーゼ 組織プラスミノゲン活性化因子 (t-PA)	× × ○ ○/×	ヒト培養細胞 ヒト培養細胞 動物培養細胞 動物培養細胞/ ヒト培養細胞
<ホルモン> インスリン グルカゴン 成長ホルモン 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	○ ○ ○ ○ ○	大腸菌/酵母 大腸菌 大腸菌/ 動物培養細胞 大腸菌 大腸菌
<サイトカイン> インターフェロン- α , β , γ インターロイキン-2 エリスロポエチン 顆粒球コロニー形成刺激因子 (G-CSF) G-CSF誘導体 塩基性線維芽細胞成長因子 (bFGF)	○/× ○ ○ ○ ○ ○	大腸菌/ ヒト培養細胞 大腸菌 動物培養細胞 大腸菌/ 動物培養細胞 大腸菌 大腸菌
<血液凝固因子> 血液凝固第VII因子 (活性型) 血液凝固第VIII因子	○ ○	動物培養細胞 動物培養細胞
<抗体> 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	○ ○ ○ ○ ○ ×	動物培養細胞 動物培養細胞 動物培養細胞 動物培養細胞 動物培養細胞 動物培養細胞

第3章
品質と安全性評価
の
バイオロジクスの
評価

表3-3 遺伝子組換え技術を応用して細胞基材より生産されるペプチド・タンパク質性医薬品の製造方法におけるシナリオの多様性

- 宿主細胞の選択
- 目的タンパク質 (第1次発現産物) の構造遺伝子 (アミノ酸を実際にコードする遺伝子配列) の由来や塩基配列の選択
例・アミノ酸配列のデザインを人為的に改変するかどうかの選択。
・前駆体や融合タンパク質として産生させるか、単純タンパク質とするか、あるいは、翻訳後修飾を受ける複合タンパク質とするかどうか、などの選択。
- 発現ベクター (目的タンパク質を発現させる目的で宿主細胞に導入されるベクター) の種類や構築方法の選択
- 構造遺伝子の発現を調節する塩基配列 (プロモーターなど) の選択
- 組換え体 (宿主細胞に発現ベクターが導入された細胞) の作製・選抜方法、および選抜された組換え体のバンク化 (単一の性質をもつ細胞を分注した複数のバイアル/アンブルからなるセルバンク-これが医薬品製造用基材にあたる-) の作製) の方法の選択
- 培養方法や目的タンパク質の発現条件の選択
- 培養後の精製/処理方法や製剤化の方法の選択

株（セルバンク）は、保存管理法が不適切な場合には変化する可能性がある。また、大量培養中における細胞の変異も考えられる。培養中に生きた細胞内で起こる事象に関しては、人為的な制御が不可能もしくは困難な点が少なからずある。医薬品生産に関連して培養細胞内で起こる事象とは、例えば、遺伝子発現（複製、転写）、遺伝子からのタンパク質の発現（翻訳）、発現タンパク質のプロセッシング、糖鎖付加その他の翻訳後修飾、高次構造形成などである。これらは、最終的に採用された遺伝子発現構成体（遺伝子組換え技術応用医薬品の製造に用いられる、目的タンパク質の構造遺伝子を含む発現ベクター）の種類、培養細胞の種類、細胞の培養条件、目的産物の発現誘導条件などにより大きな影響を受ける。人為的にコントロールできるところもあるが、発現タンパク質のプロセッシング、糖鎖付加その他の翻訳後修飾、高次構造形成などは、前述した発現ベクター、細胞の種類、培養条件などの諸条件に応じてその挙動が変動する可能性を秘めた細胞任せの部分が多いところである。それに加えて、目的産物は一般に物理的・化学的にも、また生物活性の面からみても不安定で変化しやすい高分子活性タンパク質であるという点や、変化のしやすさが製造方法、製剤化、保存方法とも密接に関連しているという点にも着目する必要がある。

ところで、ペプチド・タンパク質性医薬品の物性面での大きな特徴としてあげられるのは、最終製品中の目的成分が多様な分子種から構成される不均一なものとなる可能性が高いことである。どのような不均一性のものが得られるかは、用いられた遺伝子発現ベクター、細胞の種類、培養条件、精製方法などに影響されるが、中でも培養細胞内で起こる遺伝子発現、翻訳、プロセッシング、翻訳後修飾などや製造工程中でのタンパク質の不安定さに起因する一部の構造変化などの影響が大きい。

一方、目的成分とは別に、最終製品に混入する可能性のある不純物や汚染物質（例えば、目的物質由来/製造方法由来不純物、感染性物質やエンドトキシン）の種類や量も製造方法と密接に関係する。

このようにペプチド・タンパク質性医薬品の場合、多様な人工的シナリオにより、不確定要素を秘める生細胞を用いて不安定な高分子タンパク質を生産し、高度に精製して医薬品として利用するという背景を考えると、目的有効成分に制御不能で不可避的な不均一性が生じたり、それとは別に化学構造や生物活性が変化したり、望ましくない不純物などが生成・混入することによって、製品の品質・安全性・有効性確保上の問題を生じる可能性が常に存在することに留意しておく必要がある。

これを別の観点からみると、同一の目的産物を有効成分とした医薬品の生産

を目指したとしても、製造業者が異なれば製造方法は当然異なるので、最終製品に含まれる目的産物の構造、組成や不均一性、不純物などの種類や混在量が個々の製品間で異なるケースがあり、またそれが品質・安全性などの確保上、問題となる可能性があるケースが少なからずあるということである。また同一の製造業者でも、製造方法を何らかの理由で変更した場合には同様の事態が発生する可能性が考えられる。

そうした中で製品の品質・安全性を確保し、その恒常性を保証する前提としては、まず、その製造方法で得た製品の分子特性、品質、安全性などに関する必要な検討を行い、どのような製品が得られたかを明らかにして、意図する製品の範囲のものが得られたことを確認することが何よりも重要である。目的とする製品が得られたことが立証できれば、それはとりもなおさず、採用した製造方法がとりあえず妥当であることを意味する。こうした製品面からの評価に加えて、バリデーションなどさまざまな角度からの検討によって、採用した製造方法が細胞基材の段階から培養工程、精製工程、製剤化に至るまで目的にかなう妥当なものであり、かつ品質・安全性の保証された製品の安定した生産が続けられるものであることを確認しておく必要がある。また、いったん妥当性が立証された製造方法は、その詳細を明確にしておき、その一定性の維持・管理を行うための適切な方策を講じておく必要がある。例えば、細胞基材由来のタンパク質性医薬品（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）の製造用基材となるセルバンクについては、適切な調製法によるバンクの確立、徹底した特性解析、厳密な管理を行い、以後必要な際には定められた方法により再調製して一定の特性をもつセルバンクを用いるための方策を明らかにしておくことが重要である。もちろん、以降の培養工程や精製工程を含む製造工程全体も、使用する各種試薬やクロマトグラフ用カラムの担体、装置などの製造用資材の品質や管理法、手順などを含めて厳密に一定性を維持する必要がある。さらにII-F項で述べるように、細胞基材にもともと存在する可能性がある感染性物質のみならず、製造に用いられる培地や試薬など、生物由来の原料または材料からの感染性物質の混入についても特段の配慮が必要である。

製品レベルでその品質、有効性、安全性の恒常性を維持、保証するための方策も必要である。それには、ロット毎の品質規格、試験法を適正に定めることや、必要に応じて、工程内管理試験の設定を含む適切なプロセスコントロールを行うことが欠かせない重要事項となる。

生物学的な作用の面からみると、タンパク質性医薬品は一般的に化学合成医薬品に比べて微量で作用を示すものが多く、その作用も組織や部位、濃度に応じて多彩であることがしばしばである。また、作用に動物種特異性を示すケー

表3-4 バイオロジクスを適用対象としたICHガイドライン¹

- 組換えDNA技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析 (1998年1月)²
- 生物薬品 (バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品) 製造用細胞基材の由来, 調製及び特性解析 (2000年7月)³
- ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価 (2000年2月)⁴
- 生物薬品 (バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品) の規格及び試験方法の設定 (2001年5月)⁵
- 生物薬品 (バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品) の安定性試験 (1998年1月)⁶
- 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 (2000年2月)⁷

1 <http://www.nihs.go.jp/dig/ich/ichindex.htm>
 2 <http://www.nihs.go.jp/dig/ich/quality/q5d/iyakusin-873.pdf>
 3 <http://www.nihs.go.jp/dig/ich/quality/q5b/q5bstep4j.html>
 4 <http://www.nihs.go.jp/dig/ich/quality/q5a/iyakusin329.pdf>
 5 <http://www.nihs.go.jp/dig/ich/quality/q5c/q5cstep4j.html>
 6 http://www.who.int/collab/ehrt/ich/t_docframe.cgi?MODE=tsuchi&DMODE=CONTENTS&SMODE=NORMAL&KEYWORD=&EFSNO=3572
 7 <http://www.nihs.go.jp/dig/ich/safety/s6/iyakusin-326.pdf> (章末参考文献3)

スやタンパク質としての抗原性が問題となるケースが多いという特徴も持っているので、安全性確保上、次項で述べるような点に留意しておく必要がある。

バイオロジクスの品質・安全性などを確保するための一般的留意事項について、日米EU医薬品規制調和国際会議 (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: ICH) の場で三極の規制当局関係者および製薬業界の専門家を集めて議論が続けられており、合意に至った事項についてはガイドラインとして厚生労働省から各種公表されている (ICHガイドライン)。細胞基材由来のタンパク質性医薬品 (および一部の生物起源由来タンパク質性医薬品) に関してこれまでに公表されているICHガイドラインを表3-4に示す。また、医薬品開発途上や承認後に製造方法の変更を行う場合に、変更前後の製品の医薬品としてのcomparability (同等性/同質性) をいかに評価するかに関する議論が現在進行している。

B 細胞基材より生産されるペプチド・タンパク質性医薬品の非臨床安全性評価

1. 概 論

不純物や感染性物質に起因する安全性の問題とは別に、有効成分そのものに関連した安全性上の問題がある。多くのホルモンやサイトカインに代表されるようにペプチド・タンパク質性医薬品中の目的タンパク質は多種多様な生物学的作用を微量で示し、生体内で必要なときに必要な場所で必要な濃度存在し、他の生体内機能分子と協同作業あるいは相互調節制御的作業を営みながら生体

のホメオスタシスの維持に関与している。そのため、これらの機能分子が医薬品として人為的に投与された場合、目的タンパク質自体が生体内で本来の生理的濃度をはるかに超えた状態または本来存在しない組織にまで存在する状態が生じることにより目的外の作用が発現したり、生体のホメオスタシスの乱れを招いて生体に望ましくない作用を発揮する可能性がある。したがって、期待する薬効やその効果発現のための作用機序はもとより、目的外の作用についても医薬品開発段階（非臨床試験段階）で十分に理解を深めておく必要がある。

さらに、特にタンパク質性医薬品では抗原性についても注意が必要である。これらの抗原性は、アレルギーやアナフィラキシー（即時型 I 型アレルギー反応。具体的な症状としてはショックなど）、アナフィラキシー様症状（臨床所見からはアナフィラキシーと区別できないが、発現機序において IgE が関与しないもの）あるいは中和抗体（インヒビター）の産生など、临床上重篤もしくは致命的な問題につながるケースもある。種差の問題から、製品のヒトに対する抗原性は最終的には臨床試験でしか確実な評価はできないが、

- ①目的タンパク質自体およびそれと同等な生物学的作用を示す目的タンパク質関連物質の抗原性
- ②精製工程により除去できなかった、あるいは製品の保存中に凝集、変性などの構造変化を起こして生成する目的タンパク質由来不純物の抗原性
- ③製品中の（目的タンパク質由来ではない）夾雑タンパク質や夾雑リポ多糖類などの不純物の抗原性
- ④製品中のタンパク質と添加剤（ヒト血清アルブミンや糖類など）との相互作用により形成される反応付加体の抗原性

の4点については、臨床試験の実施前に、

- ①製品の製造工程（細胞基材、培養工程に用いる培地成分、精製スキーム等々）の選択の妥当性に関する十分な検討
- ②品質面に関する徹底的な試験、解析（問題となる不純物混在量の上限値を規定するなど、保存中の変化も考慮した適切な品質規格の設定）

を行った上で、

- ③適切な非臨床安全性試験の実施、およびそこでの抗原性に関する注意深い観察と十分な考察

を行っておくことが望ましい。なお、添加剤や不純物がアジュバント（免疫増強物質）として作用するケースもあるので、この点にも注意が必要である。

2. 非臨床安全性試験—ICHガイドライン—

動物などを用いた非臨床安全性試験の主な目的は、まず、特に臨床試験開始前の段階において、

- 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不可欠なものであり、それはバイ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態
- 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追加・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.who.gov.jp/hourei/cgi-bin/t_docframe.cgi?MODE=tsuchi&DMODE=CONTENTS&SMODE=NORMAL&KEYWORD=&EFSNO=3109

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

4 <http://www.who.gov.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/i-kenkyu/index.html#isyoku>

8 <http://jpd.nihs.go.jp/jp14supp1/dal1tuiho.pdf>

9 http://www.who.gov.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.who.gov.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

- 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
- 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
- (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
- 免疫適合性を考慮する
- 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
- 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

(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

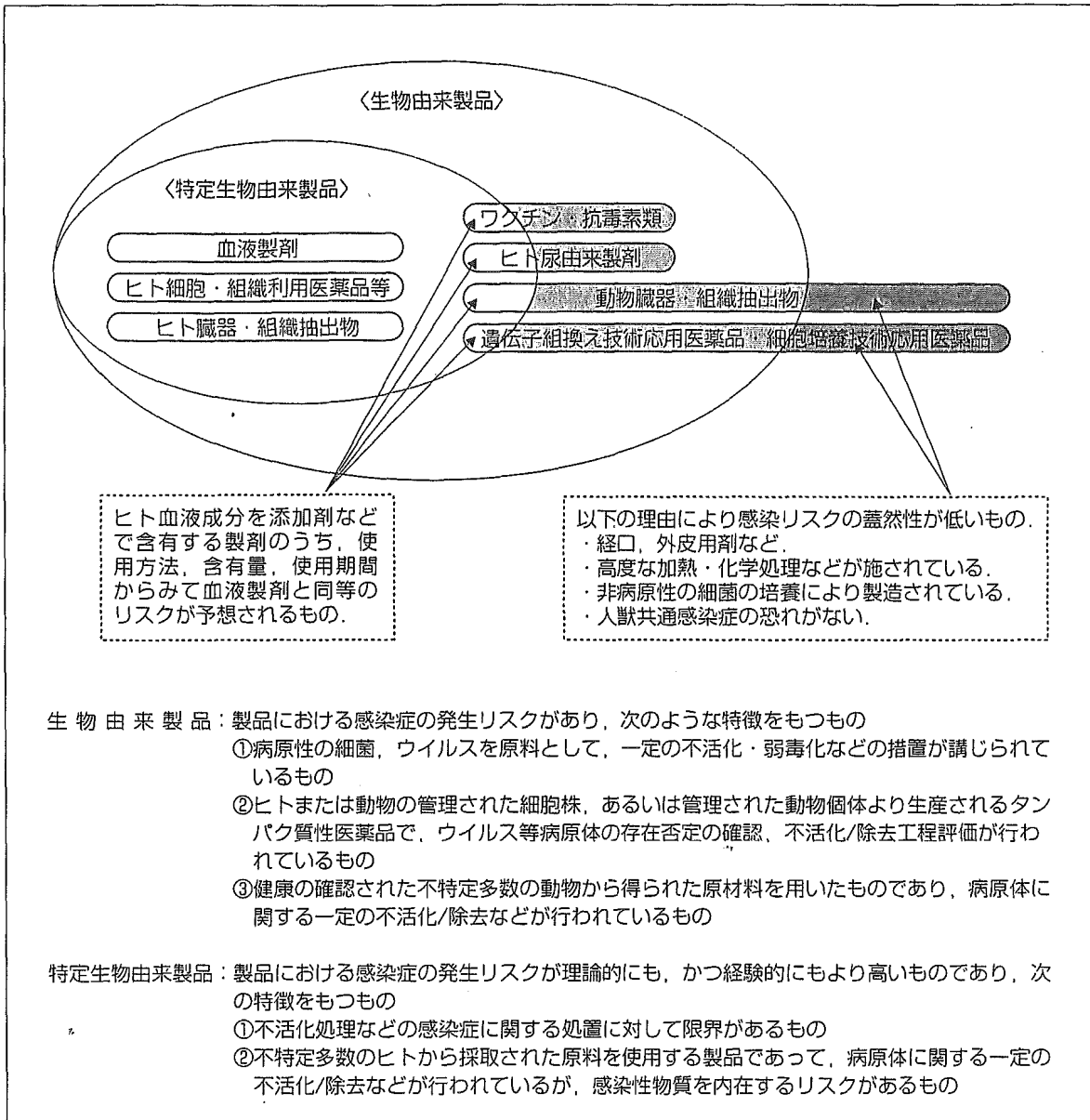
などが必要とされている。

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.ourei.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）

- 原材料の採取段階も含めた製造工程の厳密な管理
- 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
- 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
- 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

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）—, 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.