

以上のことから考えると、TGN1412の開発過程では、過去の知見に基づいてサイトカイン放出症候群への配慮はなされたものと思われる。ただ、治験薬概要書にある「5 mg/kgのTGN1412を投与されたカニクイザルでのサイトカイン上昇がわずかであったため、第I相臨床試験において、0.1～5.0 mg/kgの用量でサイトカイン放出症候群が起こるとは想定されない。」との記載からは、サルとヒトでTGN1412への応答性に違いがある可能性に関する配慮が感じられず、リスクに対する認識が十分ではなかった可能性が伺われる。また、TGN1412の作用にFc部分が必要であることや、TGN1412を投与された被験者で血中TNF $\alpha$ 濃度が非常に急激な増加を示したことから、サイトカイン放出にはT細胞以外の細胞(エフェクター細胞)も関与していた可能性が考えられる<sup>27)</sup>。

蛇足ながら、Muromonab-CD3、Rituximab、あるいはAlemtuzumabではサイトカイン放出症候群を回避することができるかどうかであるが、Muromonab-CD3の場合は構造改変による回避が可能、Rituximab、Alemtuzumabに関しては回避が難しいと考えられる。Muromonab-CD3の作用においては、CD3およびFc $\gamma$ 受容体との結合を介したT細胞の活性化やFc $\gamma$ 受容体との結合を介したエフェクター細胞の活性化は不要であるため、Fc $\gamma$ 受容体との結合活性を減じた改変体が開発されており、臨床試験でサイトカイン放出症候群の発生頻度を低下させることができたと報告されている<sup>18)</sup>。一方、RituximabやAlemtuzumabでは、標的細胞を障害することが薬効発現において重要であるため、サイトカイン放出を伴うエフェクター細胞の活性化は薬理作用の一部である。したがって、これらの場合は、抗炎症薬や解熱薬の前投与などにより、放出されたサイトカインの全身への影響を少なくする等の工夫をすることで、対処せざるを得ない。RituximabやAlemtuzumabに限らず、開発中のものを含めて、腫瘍細胞等を標的とする抗体医薬品ではエフェクター細胞の

活性化が重要であることが多いため、そのような抗体医薬品では常にサイトカイン放出症候群に対する注意が必要であると思われる。

#### 1.2.6. TGN1412により生じたサイトカイン放出症候群の特徴

TGN1412で生じたサイトカイン放出症候群で特に際立った特徴は、早期の肺障害と著明なリンパ球減少であるとされている。すべての患者でみられた早い段階からの肺の障害は異常で、肺に特異的な免疫反応が起こった可能性もあり、TGN1412の肺への直接作用とサイトカインの作用があいまって、このような早期の肺障害が起こった可能性も考えられている。また、リンパ球減少は他の抗体医薬品で生じたサイトカイン放出症候群でも見られているが、TGN1412の場合は特に顕著であるとされている。TNF $\alpha$ などのサイトカイン放出がおこる敗血症では、数日にわたってリンパ球が減少する場面があるが、B細胞とCD4<sup>+</sup>T細胞に特異的であるのに対して、TGN1412投与後は、8時間以内という早い段階でリンパ球減少がおこっていること、CD4<sup>+</sup>T細胞、CD8<sup>+</sup>T細胞、単球のいずれもが減っていることから、サイトカインの影響のみでなく、TGN1412そのものの作用によって、リンパ球の死滅あるいは他の組織への移行などのために、リンパ球減少が生じた可能性も考えられている<sup>11)</sup>。

TGN1412投与後の症状と、他の抗体医薬品の投与で生じた症状を比較すると、急激なTNF $\alpha$ 濃度の上昇、続くIFN $\gamma$ 、IL-6の上昇、その後の心血管系の症状と播種性血管内凝固は、他の抗体医薬品で生じたサイトカイン放出症候群と共通である一方で、早期の肺障害の他、広汎性の紅斑と後の表皮落屑、神経系の後遺症、回復後の筋肉痛は、TGN1412に特有であるとされている<sup>11)</sup>。

通常、抗体は血液脳関門を透過しないため、神経系の後遺症との関連は不明であるが、治験薬概要書には、TGN1412の交差反応性を調べ

た結果、ヒトとカニクイザルの脳、脊髄、および下垂体のアストロサイトが染色されたと記されている。この交差反応性の TGN1412 の安全性への影響については、カニクイザルへの反復投与試験で中枢神経系に関する所見が認められなかったことを根拠に、問題はないとされていた。また、この他に、カニクイザルの子宮頸部（上皮細胞）、ヒトの胎盤（栄養膜細胞層）が TGN1412 によって免疫染色されたと記されているが、これらはいずれも結合部位は細胞内であるとされ、*in vivo* では標的とならず、安全性上の懸念事項にはならないとされていた。これまでに得られた情報からは、これらの判断が適切であったか否かは明らかではないが、ヒトの組織・細胞パネルを用いた抗体医薬品の交差反応性の検証は、安全性に関する重要な情報を与え得るため、非臨床試験の一つとして推奨されるものであると考えられる。

#### 1.2.7. 臨床試験後に実施されたヒト細胞を用いた TGN1412 の生物活性評価

初回臨床試験での有害事象発生後、TGN1412 の生物活性について、ヒトおよびカニクイザルのリンパ球を用いた *in vitro* 実験による検証が National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC) により行われ、その途中経過が TGN1412 の事故原因の検証にあたった専門家グループ (Expert Scientific Group) の報告書に記載されると共に<sup>4)</sup>、最近、最終結果が論文としても報告された<sup>28)</sup>。NIBSC の検討で明らかになった主な点は、(1) TGN1412 の作用を *in vitro* で検出するには、TeGenero 社で実施されていた方法とは異なり TGN1412 を固定化することが必要で、TGN1412 を固定化した条件下ではヒトリンパ球からのサイトカイン放出とリンパ球の増殖を検出できる、(2) TGN1412 の用量反応曲線はベルシェイプであり、有害事象が生じた臨床試験における血中濃度は、TGN1412 のリンパ球への作用の至適濃度領域であった、(3) カニクイザルのリンパ球では

TGN1412 による細胞増殖やサイトカイン産生が起こらない、ことである。

##### (1) TGN1412 の固定化

NIBSC の検討では、ヒト末梢血単核球 (Peripheral Blood Mononuclear Cells: PBMC) 懸濁液あるいは希釈したヒト全血に液相の状態では TGN1412 を添加してもサイトカイン放出が認められないものの、①ドライコーティングにより TGN1412 をプレートに固定化、あるいは、②ドライコーティングにより抗 Fc 抗体を固定化したプレートに TGN1412 を添加、または、③血管内皮細胞を播種したプレートに TGN1412 を添加することにより TGN1412 を固定化した条件下では、ヒト PBMC の増殖およびサイトカイン放出が検出され、*in vivo* での反応性を反映した結果が得られている。TeGenero 社では液相の状態では TGN1412 を添加してヒトリンパ球の反応性を調べる試験が行われていたため、その試験法では TGN1412 の生物活性を検出できていなかったと指摘された。リンパ球活性化のために抗体を固定化して使用することが有効であることは、抗 CD3 抗体でも知られている<sup>29,30)</sup>。

ただし、治験薬概要書には soluble TGN1412 により T 細胞の増殖と活性化がおけると記載されており、両者の記載には相違がみられる。TGN1412 の生物活性については、実験施設間で一定した結果が得られ難く、評価が難しいものである可能性も考えられる。専門家グループの報告書には、ドライコーティングによりクロスリンクの効率がよくなることで反応が検出されやすくなることや、血管内皮細胞等に結合した TGN1412 のみが活性型として作用し、非結合型の TGN1412 が阻害的に働くことが高濃度の TGN1412 で効果が小さいことの原因であるとする仮説が述べられており、NIBSC の検討結果は TGN1412 の性質を理解する上で無理がないものと思われる<sup>4)</sup>。

##### (2) TGN1412 の用量反応曲線

ヒトリンパ球の増殖と IL-2 産生に関する

TGN1412の用量依存性は、至適濃度が2～10 µg/ml (0.4～2 µg/well) で、用量反応曲線はベルシェイプとなっている。2 µg/ml (0.4 µg/well) という濃度は、臨床試験での血中濃度に対応することから、実施された臨床試験では、TGN1412の反応が最も起こりやすい用量が投与されたと考えられる。また、血管内皮細胞とリンパ球の共培養系では、TNFα、IL-8など炎症性サイトカインの放出が0.1～10 µg/wellの濃度のTGN1412で検出されており、TGN1412の薬理作用であるリンパ球増殖やIL-2産生と、有害作用である炎症性サイトカインの放出がほぼ同じ濃度領域で生じている。つまり、TGN1412の治療用量域と毒性用量域は重なっていると解釈できる。

### (3) カニクイザルとヒトの反応性の相違

カニクイザルのリンパ球では、ヒトリンパ球の反応性がみられる条件、すなわちTGN1412を固定化した条件下においても、細胞増殖やIL-2産生が検出されず、カニクイザルのリンパ球に対してTGN1412は十分な作用を持たないことが示された。つまり、カニクイザルはTGN1412の安全性を評価する上で、適切な動物種ではなかったと言えよう。ただし、カニクイザルのリンパ球でもTGN1412によるIL-2受容体の発現増加がみられているため、カニクイザルにおいてもCD28へのTGN1412の結合とCD28からの情報伝達系の活性化は起こっていると考えられている。ヒトとサルでの反応性の差の原因としては、Siglecなどの抑制性分子の有無<sup>30)</sup>が関与している可能性等が考えられている。

以上のように、NIBSCで確立されたヒト細胞を用いたTGN1412の*in vitro*評価系では、TGN1412の薬理作用のみならず有害作用も検出することが可能であった。臨床試験が実施される前にこのような試験が行われていれば、ヒトでの有害反応を予測できた可能性も考えられる。今後に向けた考え方として、TGN1412と類似した作用機構を持つ抗体医薬品では、このような抗体のドライコーティングや血管内皮細

胞との共培養系を用いてヒトリンパ球の反応を解析することにより、ヒトでの反応の予測に有用な知見が得られる可能性が考えられる。また、TGN1412とは異なる作用機構を持つ医薬品においても、ヒト細胞/組織を用いた評価系は、ヒトにおける安全性を考える上で、極めて有用な情報を提供し得ると考えられる。

### 1.2.8. 抗CD28アゴニスト抗体を治療に用いることの妥当性：Abataceptとの比較

生体におけるCD28の役割は複雑である。B7/CD28経路は、病原体に対する免疫応答や自己免疫疾患、移植片の拒絶などにおいて中心的な役割を果たす一方で、免疫応答の制御や末梢でのトレランスの維持にも関わっており、免疫応答において逆の結果につながる補助シグナルと制御性シグナルの両方に関与していることが知られている<sup>32)</sup>。

TGN1412の適応疾患の一つは関節リウマチであったが、TGN1412とは対照的にCD28経路の阻害作用を持つタンパク質性医薬品Abataceptが2005年に米国で関節リウマチを適用疾患として承認されている。AbataceptはCTLA4-Igとも呼ばれ、T細胞表面に発現するタンパク質CTLA4 (Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen) の細胞外ドメインと抗体のFc部分を融合させた人工タンパク質(改変型タンパク質)である<sup>33)</sup>。CTLA4は活性化T細胞表面に発現し、CD28より高い親和性でそのリガンドであるB7に結合することにより、B7/CD28を介したシグナルをとめ、T細胞の活性化を抑制する働きを持つ(図6)。CTLA4とFcの融合タンパク質であるAbataceptは、CTLA4と同様にB7に結合することによりB7/CD28を介したシグナルを阻害し、T細胞の活性化を抑制する。これにより、抗原に対してT細胞が不応答となるため、自己免疫疾患の治療に有効と考えられている。CD28を介したシグナルをONにするのがTGN1412、OFFにするのがAbataceptと考えると両者の働きは逆

TGN1412とAbataceptの比較

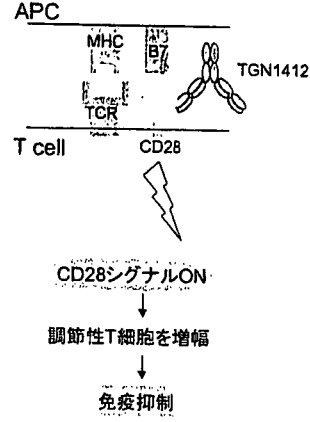
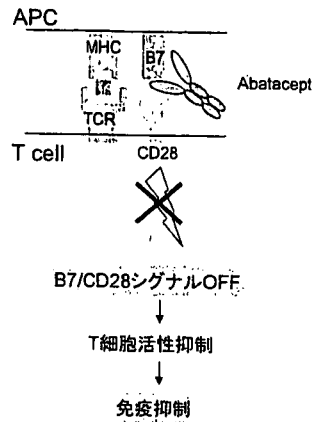
	TGN1412	Abatacept
適応疾患	関節リウマチ	関節リウマチ (2005年FDAより承認)
構造	抗CD28アゴニスト抗体	CTLA4の細胞外領域とFcの融合タンパク質
作用		

図6

であるが、いずれも関節リウマチを適応疾患としている。

関節リウマチの治療のために、AbataceptによってCD28のシグナルを阻害してT細胞にアナジーを誘導して自己免疫反応を抑制することも、TGN1412によってCD28を活性化し制御性T細胞を誘導して自己免疫反応を抑制することも、理論的には可能であろう。しかし、健康な状態ではバランスが保たれているCD28経路を、医薬品により活性化あるいは抑制の一方のみに調節する際には、どちらの方向に調節をするべきであるか、疾患の状態に応じて、用量と投与時期を慎重に見極める必要がある。このように複雑な作用を持つ分子を標的とするには、病態の理解を深め、個々の患者がどの状態にあるかを見極める診断方法の開発も必要となると思われる。

### 1.3. TGN1412事故が薬の開発（臨床・非臨床）に与えたインパクト

TGN1412の臨床試験後、英国保健大臣から

任命された専門家グループ（Expert Scientific Group）によって事故原因の検証が行われると共に、製薬企業団体や規制当局においても、非臨床試験から臨床試験への移行にあたって安全性面で特に注意が必要となるのはどのような医薬品か、また、そのようなリスク要因のある医薬品の開発過程では、安全性確保のためにどのような配慮をすべきであるかについて検討が行われ、その結果が表3のような報告書やガイドラインとして公表された。その他にも、多くの意見が科学雑誌に掲載されている。すなわち、TGN1412事故は、免疫系に作用するアゴニスト抗体のような特殊な医薬品では、これまでの方法では安全性確保が難しいことを明確にし、今後それらをどのように評価・開発していくかを議論する契機になったとも言える。

“Early stage clinical taskforce – Joint ABPI/BIA Report”は、英国製薬産業協会と英国バイオインダストリー協会のタスクフォースにより取りまとめられたものであり、ヒト初回臨床投与量を考える際の新たな指標として

表 3

## TGN1412の臨床試験後に作成された報告書およびガイドライン

タイトル	作成者	発行年月日
Early stage clinical taskforce -Joint ABPI/BIA Report	Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI) / Bioindustry Association (BIA) Taskforce	2006.7.4
Expert scientific group on phase one clinical trials -Interim Report	Expert Scientific Group	2006.7.20
Expert scientific group on phase one clinical trials -Final Report	Expert Scientific Group	2006.11.30
Guideline on requirements for first-in-man clinical trials for potential high-risk medicinal products (DRAFT)	Committee for Medical Products for Human Use (CHMP), EMEA	2007.3.22
Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in- human clinical trials with investigational medicinal products	Committee for Medical Products for Human Use (CHMP), EMEA	2007.7.19

MABEL (Minimal Anticipated Biological Effect Level : 最小予測生物学的影響量) が提唱されている<sup>3)</sup>。TGN1412 臨床試験の検証にあたった専門家グループにより作成された“Expert scientific group on phase one clinical trials - Final Report”では、事故原因の調査結果が報告されると共に、リスクの高い医薬品あるいは評価の難しい医薬品の臨床試験において、被験者の安全を確保するための推奨事項がまとめられている<sup>4)</sup>。

規制側からの対応として欧州医薬品庁 European Medicines Agency (EMA) からは、TGN1412 の臨床試験で生じた深刻な有害事象を解析、議論した結果をふまえ、2007年3月に、ハイリスク薬のヒト初回投与試験において考慮すべき要件を示したガイドライン案“Guideline on requirements for first-in-man clinical trials for potential high-risk medicinal products” (DRAFT) が公表された<sup>34)</sup>。このガイドライン案に対して、2ヶ月間パブリックコメントが募られ、さらに、2007年6月にはワークショップが開催された。その後、2007年7月に、“Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products”

表 4

## Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products

治験薬のヒト初回投与試験におけるリスク要因の同定およびリスクの低減のための方策に関するガイドライン

## 概要

1. 緒言
2. 適用範囲
3. 法的な位置付け
4. ガイドライン
  - 4.1 リスク要因
  - 4.2 品質
  - 4.3 非臨床試験
    - 4.3.1 動物モデルの妥当性評価
    - 4.3.2 薬力学
    - 4.3.3 薬物動態
    - 4.3.4 安全性薬理
    - 4.3.5 毒性
    - 4.3.6 ヒト初回投与量の算出
  - 4.4 臨床試験
    - 4.4.1 一般の留意事項
    - 4.4.2 プロトコルデザイン
      - 4.4.2.1 ヒト初回投与試験における被験者の選択
      - 4.4.2.2 投与経路および投与速度
      - 4.4.2.3 ヒト初回投与量の算出
      - 4.4.2.4 用量群間を移行する際の注意
      - 4.4.2.5 対照群が変わる際の注意
      - 4.4.2.6 用量の漸増スキーム
      - 4.4.2.7 中止のルールと判断基準
      - 4.4.2.8 有害事象/反応のモニタリング
    - 4.4.3 臨床試験実施施設の設備および人員

として、治験薬のヒト初回投与試験で有害事象が生じるリスクの要因を明らかにし、リスクを低減するための方策を示したガイドラインが定められた (表4)<sup>35)</sup>。

## 1.3.1. EMAガイドラインの概略

EMAのガイドライン“Guideline on strate-

gies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products”では、化学薬品および生物薬品をガイドラインの適用対象として、ヒト初回投与試験で有害事象が生じるリスク要因に関する考え方が示されている。そして、品質評価、非臨床試験の実施、初回臨床試験のデザイン等において、リスクを低減あるいはリスクに対処する方法が提示されている。

EMAのガイドラインの中から、

1. リスク要因の同定
2. 品質
3. 非臨床試験：動物モデルの妥当性検証
4. 非臨床・臨床試験：ヒト初回投与量の算出に関する内容を以下に紹介する。

(尚、以下に示す内容は、ガイドラインの概略を読者の方々に伝えるための仮訳であるため、詳しくは全文を通して、原文を参照して頂きたい。)

## GUIDELINE ON STRATEGIES TO IDENTIFY AND MITIGATE RISKS FOR FIRST-IN-HUMAN CLINICAL TRIALS WITH INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS

### 1. リスクの要因

治験薬のヒトへの初めての使用で生じる得る重篤な有害反応を予測するための方策の一つは、リスク要因を明らかにすることである。(1) 作用機構、(2) 標的の性質、あるいは(3) 動物モデルの妥当性に関して、リスクが高いという知見がある場合、または、これらが不明確な場合には、リスクがあると懸念されるであろう。

開発者は、すべてのヒト初回投与試験に関して、治験申請書の中で下記の判断基準について考察すること。これらの判断基準は、ケースバイケースで考慮されるべきである。

#### ・作用機構

新規な作用機構を持つことで必ずしもリスクが増すわけではないが、考えられる作用機構について、新規性と明らかになっている知見の程度について考慮すること。特異的な標的および標的外分子に対して生じる医薬品の作用の性質と強さ(影響の及ぶ範囲、増幅性、持続性、可逆性)、さらにその下流の反応機構がこれに含まれる。実験により求められた用量反応曲線のタイプと傾き、すなわち、考えられる濃度の範囲で直線性が成り立つか、あるいは非直線性か(最大効果でプラトーとなる、濃度変化以上に反応の変化が大きい、U型、ベル型)、といった特徴が重要である。

例えば、以下のような作用機構には、特に注意が必要であると考えられる。

－複数の情報伝達系に関連する分子を標的として含む作用機構(多様な効果を持つ標的)。

例えば、免疫系にしばしばみられるように、様々な生体反応につながる場合、標的が普遍的に発現している場合など

－生理的なフィードバック機構(例えば、免疫系、血液凝固系)による制御を越えて効果が増幅されるカスケード反応やサイトカイン放出。CD3あるいはCD28アゴニストがその例である。

作用機構に関連したリスク分析を行う際には、次のことも考慮に入れるべきであろう。

－関連する作用機構を持つものがヒトに投与された過去の例

- 薬理作用を介した重篤な毒性発現のリスクに関する動物モデル（トランスジェニック動物、ノックインあるいはノックアウト動物などを含む）での実験結果
- 有効成分の分子構造の新規性。例えば、受容体との相互作用を向上させた新規な改変体

#### ・標的の性質

ヒトにおける標的分子については、詳細に記載すること。作用機構以上に、標的分子の性質自体もヒト初回投与試験におけるリスク要因となり得るため、解析結果に基づき、下記について考察すること。

- ヒトにおける標的分子の構造、組織分布（ヒトの免疫系細胞での発現を含む）、細胞特異性、疾患特異性、機能制御、発現量、下流の反応系への影響を含む生物学的な機能、さらに、それらの個人差や患者と健常人での差に関する知見の程度。
- 可能であれば、適切な動物種あるいはヒトにおける標的分子の遺伝子多型、および医薬品の薬理作用への遺伝子多型の影響。

#### ・動物種とモデルの妥当性

標的分子、標的分子の構造上のホモロジー、分布、情報伝達経路、薬理効果の性質を考慮して、利用可能な動物種とヒトとの比較を行うこと。

治験薬の薬理作用および毒性作用の評価を通じて、利用可能な動物種/モデルの妥当性が疑わしいと考えられた場合は、リスクが増すと考えること。

## 2. 品質

物理化学的性質および生物薬品の場合の生物学的性質の解析に関して求められる要件は、すべての治験薬に共通である。品質特性は、それ自体がヒト初回投与試験におけるリスクの原因とはなり得ないであろう。しかし、ヒト初回投与試験に先立つリスク評価においては、品質特性も考慮すべきである。

考慮すべき要点は、以下の通り。

#### ・活性と力価の決定

安全な初回投与量を求めるためには、製品の活性や力価を測定する方法が、妥当であり、信頼でき、適格である必要がある。例えば、生物活性を基準として任意の単位で用量が表示され、測定系が適格でない場合や、測定系の信頼性が十分検証されていない場合は、非臨床試験で用いられた用量が正確でなく、安全な用量に関して誤った解釈がなされてしまう可能性がある。したがって、生物活性の測定には、開発の早い段階から標準物質を整備することが重要である。生物薬品では、機能あるいは生物活性を測定するバイオアッセイがない場合は、その正当性を示すこと。

#### ・使用される製品の適格性

非臨床試験に用いられる製品は、ヒト初回投与試験で用いられる製品を体現したものでなければならない。開発の早い段階においても、適切な品質特性解析を行うことが重要である。製品の特性解析においては、不均一性、分解物プロファイル、および工程由来不純物などの評価

を行うこと。薬理活性あるいは毒性を持つ可能性のある不純物には特に注意すること。有効成分および製剤の特性解析を十分に行うために、試験法の妥当性と適格性に特に注意を払うこと。

非臨床試験からヒト初回投与試験に移行する際に、もし製品の品質に違いがあるならば、特に安全性に関して、臨床上、悪影響がないことを十分に保証すること。さらに、開発の初期段階では、製造方法が変更されることがしばしばある。複雑な分子の場合は特に、製法変更により、おそらく特性解析では検出されないものの生物学的性質や臨床効果に影響し得るような微細な変化が有効成分に生じる可能性があるため、注意が必要である。

臨床に関する主要な決定は非臨床データに基づくため、非臨床試験のデータが引き続き有効であることを示すことが重要である。

次のような場合には、ヒト初回投与試験に用いる予定の製品について、追加の非臨床試験が必要となるであろう。

- 非臨床試験用と臨床試験用の製品に品質特性上の相違があり、その違いが臨床効果に悪影響を及ぼす可能性が考えられる場合。
- 製造方法が変更された場合で、生物学的性質の評価を含む製品の特性解析が限られていて、非臨床試験で用いられた製品が臨床試験で用いられる製品を体現していると保証できない場合。

#### ・超低用量の信頼性

指定された処方で、設定された用量どおりの量が投与されることを示すこと。非常に低い用量を調製するために製品を希釈して用いる場合、あるいは、製品が非常に低い用量で供給される場合には、器壁や点滴システムへの吸着のために用量の正確性が低下するリスクがある。その場合、初回臨床投与量の安全性と非臨床の安全性データを過大評価してしまう可能性がある。したがって、適宜、最初に包装された製品と投与システム中の製品の互換性を調べるべきである。

### 3. 非臨床試験：動物モデルの妥当性の評価

ヒトと動物では、生物学的な反応において、質的および量的な違いが生じるであろう。例えば、標的分子との親和性、標的分子の組織分布、標的との結合に起因する細胞応答、細胞機能の調節機構、代謝経路、生理的バランスが崩れることに対する代償反応などにおける相違である。

ヒト由来細胞と試験に用いる動物種に由来する細胞を比較した *in vitro* 試験で作用に種特異性があることが示された場合は、ヒトの *in vivo* での反応を予測するという点で、その動物種を用いた *in vivo* 評価系の価値は下がるであろう。ただし、ヒト細胞と動物細胞で同様の反応が得られたとしても、*in vivo* で同等の結果が得られることが必ずしも保障されるわけではないことに注意が必要である。

現実的に、種特異性の高い医薬品の動物実験による評価では、以下のような可能性がある。

- ヒトで予想される薬理作用を検出することができない
- 薬物動態および薬力学の解析結果の誤った解釈につながる
- 毒性作用を見出すことができない

知見の重要性に基づいて方針を決定するプロセスでは、*in vivo*, *ex vivo*, *in vitro* のデータを統合して解釈すること。



種特異性の高い医薬品では、ヒトでのリスクを非臨床試験で評価することがより難しいが、種特異性が高いことで必ずしもヒト初回投与試験におけるリスクが増すわけではない。

動物モデルの妥当性を示すためには、下記のような点についてヒトとの比較を行うことが考えられる。

- 標的分子の発現、分布、一次構造。ただし、標的分子のホモロジーが高いことは、必ずしも同等の効果が得られることを意味しない。

- 薬力学

- ・ 結合と占有率、必要に応じて細胞のシグナル伝達を含めた機能発現の結果
- ・ 他の機能ドメインがある場合には、動物におけるそのドメインの機能に関するデータ  
(例：モノクローナル抗体のFc受容体システム)

- 代謝および他の薬物動態

- ヒトと動物の組織を用いた交差反応性試験 (例：モノクローナル抗体)

適切な動物モデルを探索した過程は詳細に記載し、その妥当性を示すこと。

適切な動物種が存在しない場合は、その動物にとっての相同タンパク質の利用またはヒト型の標的分子を発現させたトランスジェニック動物の利用が唯一の選択であろう。医薬品と標的分子の相互作用によりヒトで予想されるものと同様の生体反応が得られる場合、データはより有用である。ヒト細胞を用いた *in vitro* 評価系の利用により、適切な追加情報が得られる。

用いられたすべてのモデルの妥当性と限界については、注意深く考察し、添付する書類にすべて記載すること。

#### 4. 非臨床・臨床試験：ヒト初回投与量の設定

初回投与量の設定はヒト初回投与試験の被験者の安全確保において、重要な要素である。用量設定には利用可能なすべての情報を考慮し、ケースバイケースの原則に基づいて行わなければならない。原理の異なるいくつかの方法が利用可能である。

一般には、最も感受性の高い適切な動物種を用いて実施された非臨床安全性試験により求められた最大無毒性量 No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) を、allometric factor または薬物動態学的解析に基づいて補正したものが、最も重要な情報となる。適切な投与量は、分子の特性や臨床試験のデザインに応じて、適切な safety factor を用いてさらに補正することにより算出される。

上記1.に従いリスク要因があると考えられた治験薬では、用量設定のためにその他の方法を考慮すべきである。薬力学に関する解析が用量設定のための有用な情報となり得る。MABEL (Minimal Anticipated Biological Effect Level：最小予測生物学的影響量) を用いる方法が推奨される。MABELは、ヒトで最小限度の生物学的影響が得られると予測される用量である。この方法を用いる場合は、*in vitro* 試験などから明らかになるように、ヒトと動物の間で治験薬の作用機構に関して生じ得る感受性の違いを考慮する必要がある。下記のようにMABELからヒト初回投与量を算出する際には、safety factor を適用し得る。

MABELの算出には、以下のような薬物動態/薬力学 (PK/PD) データから利用可能なすべての *in vitro* および *in vivo* の情報を利用すること。

- i) ヒトおよび適切な動物種由来の標的細胞における *in vitro* での標的分子との結合および占有率

ii) ヒトおよび適切な動物種由来の標的細胞における *in vitro* での用量反応曲線と、適切な動物種における *in vivo* での用量反応

iii) 適切な動物種への薬理量の投与

可能な限り、MABEL 算出のために上記データを PK/PD モデルに統合して解析すること。

ヒトで有害反応が生じる可能性をさらに限定するため、MABEL からのヒト初回投与量算出には、safety factor が適用される場合もある。その際には、有効成分の新規性、生物活性、作用機構、種特異性の程度、用量反応曲線の形、MABEL 算出の不確かさなどのリスク要因を考慮する。用いた safety factor の妥当性を示すこと。

使用した方法（例：NOAEL、MABEL）により算出されたヒト初回投与量が異なる場合は、正当性が示されない限り、最も低い用量を用いること。

がん患者を対象に従来型の細胞毒性を持つ治験薬の試験を行うような特定の状況では、他の方法を取ることも考えられる。

### 1.3.2. EMEA ガイドラインの特徴

このガイドラインは、TGN1412 の事故を受けた今後の対策の一環として作成されている。TGN1412 事故の検証にあたった専門家グループからの報告書では、

- ・ 新規な作用機構を持つ生物薬品
- ・ 種特異性の高い新薬
- ・ 免疫系に直接作用する新薬

の3種類を、ヒト初回投与と試験で有害反応のおこるリスクが高い、あるいは非臨床試験でのリスク評価が難しい医薬品として挙げ、これらハイリスク薬の品質および非臨床・臨床試験に関する推奨事項が述べられていた。EMEA ガイドラインもドラフトの段階では、上記3種類に限定してはいないが、リスクの高い医薬品（化学薬品および生物薬品）を適用対象としていた。ドラフトをもとに、パブリックコメントやワークショップを含めた議論を経て策定されたガイドラインでは、すべての化学薬品および生物薬品を適用対象とし、リスク要因として考えるべきことを述べた形となっている。リスクの程度に関する判断基準は、個々の医薬品によって異なる、という意見が採用されたものと思われる。

遺伝子治療薬と細胞治療薬はドラフトの段階から一貫して適用対象外となっている。

EMEA ガイドラインでは、ヒト初回投与試験で有害事象の発生が懸念されるのは、作用機構、標的の性質、あるいは動物モデルの妥当性を考えたときに、リスクが高いという知見がある場合、または、それらが明確でない場合、の2通りであるとされた（図7）。このように、非

ヒト初回投与試験で重篤な有害事象が生じるリスクの予測に関するEMEAガイドラインの考え方

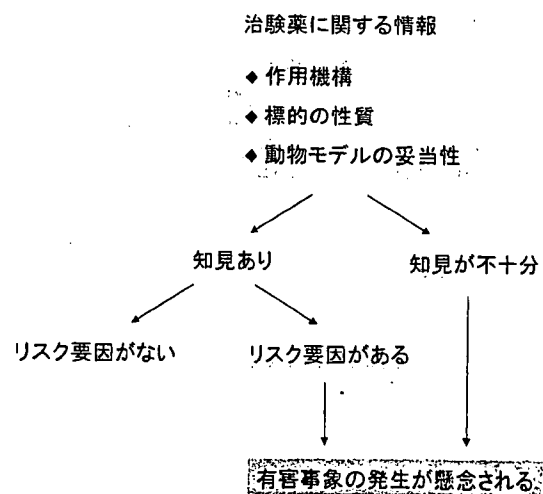


図7

臨床試験から臨床試験への移行に焦点を絞り、ヒト初回投与試験で有害事象が生じるリスク要因に関する考え方を明確に記載した点が EMEA ガイドラインの最も重要な特徴である。

TGN1412 の臨床試験で初回投与量の設定が適切でなかった可能性が高いことを受け、EMEA ガイドラインでは、リスク要因のある医薬品のヒト初回投与量の算出には MABEL を基準とした方法が推奨され、さらに MABEL の算出のための方法が示された。これまで、マイクロドーズ試験のような特殊な場合を除き、臨床投与量は毒性を指標に NOAEL を基準として考えられていたが、リスクの高い医薬品では、薬理作用を基準にヒト初回投与量を算出することを考えるべきであるということが明確に記載されている点も、本ガイドラインの特徴である。

ただし、ヒト初回投与量の設定に MABEL を基準とすることが推奨されるのは、ヒト初回投与試験で有害反応が生じるリスクが高いと考えられる場合であり、すべての治験薬について初回投与量を MABEL 以下とすることが求められているのではない。初回投与量を低く設定することは、臨床試験に必要な被験者数の増加と開発期間の延長につながることも考え、安全性を重視しつつ、個々の医薬品の特性に応じて、最も適切な初回投与量設定を考えるべきであろう。

適切な動物種がない場合の相同タンパク質やトランスジェニック動物の利用について、ICH S6 ガイドラインでは、“should be considered” とされているが、EMEA ガイドラインのドラフトでは、“is strongly recommended” とされた。確定した EMEA ガイドラインでは、“may be the only choice” と、やや表現が弱められている。相同タンパク質やトランスジェニック動物を用いた評価では、有用な情報が得られる場合があるものの、ヒトでの作用を完全に予測し得るものではない等の意見が採用されたものと思われる。TGN1412 の開発過程では、TGN1412 が作製される以前に、マウス抗ラット CD28 抗体 JJ316 (サブクラスは IgG1) を用

いて CD28 アゴニスト抗体の有効性や作用機構が検討されていた。JJ316 は TGN1412 の相同タンパク質であると考えられることもできるが、ラットでは問題となる有害反応が生じていなかったことを考えると、TGN1412 の安全性評価においては、相同タンパク質は有用でなかったと言える。

EMEA ガイドラインでは医薬品の品質に関する留意事項も具体的に記載されている。特に、バイオ医薬品では、医薬品の製造のために細胞を利用すること、有効成分が複雑な構造を持つことなどから、製品の品質が製造工程の影響を受けやすい。すなわち、生産用細胞株、培養条件、精製工程などにより、糖鎖などの修飾部分も含めた最終製品の構造、分解物、不純物プロフィールなどが変動する可能性があり、これらの変化が製品の薬理作用や毒性に影響することも考えられる。有効成分が糖タンパク質である場合は、得られる有効成分が複数の糖鎖構造を持つものの集団であり、構造上の不均一性を示すために、製造工程の変動により特に品質に差が生じやすい。抗体も糖タンパク質であり、糖鎖構造が生物活性に影響することが知られている。その一方で、バイオ医薬品の開発段階では、発現効率や精製効率の向上、混入汚染物質の不活化効率の向上、あるいはコスト削減などのために、製造工程に変更が加えられることが少なくない。基礎研究から非臨床試験、臨床試験と移行するに従い、必要な製品の量も増えるため、スケールアップは必至である。

このような事情を背景に、EMEA ガイドラインでは、非臨床試験で用いられた製品と臨床試験で用いる製品の品質特性に差がないことに注意すべきであること、製造工程に変更が加えられた場合や、製法変更の有無によらず品質特性に差が検出された場合に、臨床試験用の製品を用いた追加の非臨床試験が必要とされる場合があることが明記されている。開発の各段階で製品の品質の一定性を確保するためには、ガイドラインに示されているように、早い段階から

適切な標準物質を作成することが有効であると思われる。

### 1.3.3. TGN1412のMABEL算出

MABEL (Minimal Anticipated Biological Effect Level) は、ヒトで最小限の生物学的影響が生じると予想される用量、すなわち、ヒトでの用量反応曲線の下限のところに対応する用量であり、ヒト初回投与量をMABEL以下に設定することで、初回臨床試験における有害事象発生を極力避けることができると考えられる(図8)。以下に、専門家グループからの報告書を参考に、TGN1412のMABELについて述べる。

#### (1) 標的占有率

MABELの算出には、標的占有率が重要な指標の一つとなる。専門家グループからの報告書では、図9に示したとおり、CD28のターンオーバーがない、血液以外への抗体の分布や消失がない、投与後速やかに結合が平衡に達する、という前提のもと、0.1 mg/kgのTGN1412を投与されたヒトでは投与直後のCD28の占有率

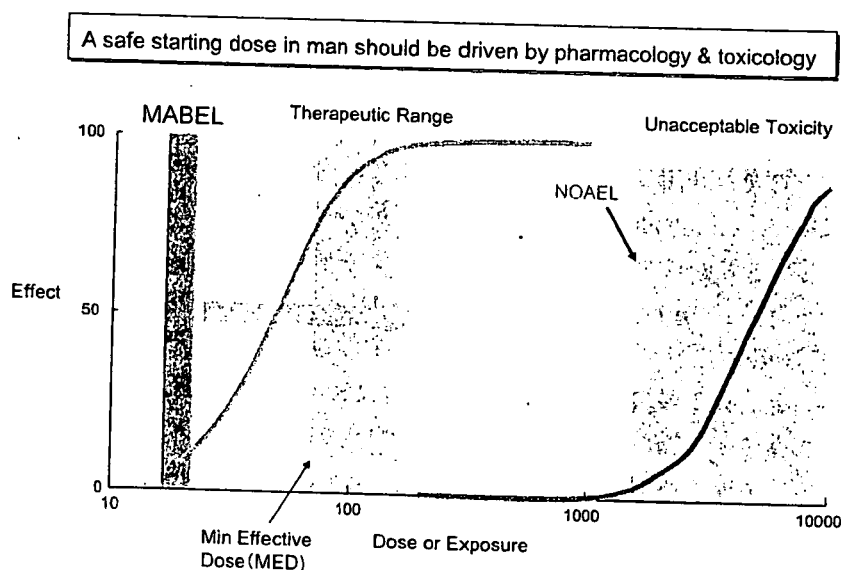
が90.6%になると算出されている。このように高い標的の占有率を示す状態では、薬理作用は最大限に生じていたものと考えられる。TGN1412のようなアゴニスト活性を持つ医薬品では、初期の標的占有率が低いレベルにとどまるよう、用量を設定すべきであろう(図10)。標的占有率が5~10%になるTGN1412の用量は、0.001 mg/kg程度となる<sup>4)</sup>。

#### (2) ヒト細胞を用いた試験の結果

TGN1412と同じ相補性決定領域を持つマウス抗ヒトCD28抗体5A.11を用いた実験では、ヒトT細胞の増殖が認められる最小濃度が0.1 µg/mlであった<sup>36)</sup>。これは、ヒトの血漿の総量を2.5 L、体重を70 kgとすると、約0.0036 mg/kgを投与した時の濃度に対応する。

#### (3) 動物を用いた試験の結果

マウス抗ラットCD28抗体JJ316を用いた実験では、NOEL (No Observed Effect Level) が< 0.3 mg/kg、薬理活性を示す至適濃度が1~5 mg/kgとされている。したがって、この試験系では、生物学的影響が認められる最小用量は、0.3~1 mg/kgであると考えられる<sup>4)</sup>。



EMA Workshop on the Guideline for first-in-man clinical trials for potential high-risk medicinal products. 12 June 2007  
Dr. J. Sims (Astra Zeneca)の発表スライドをもとに作成

図8

TGN1412によるCD28占有率の算出

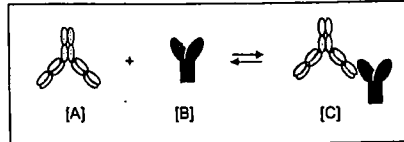
Data

Dose TGN1412 : 0.1 mg/kg  
 Body weight : 70 kg  
 Molecular weight TGN1412 : 150,000  
 Blood volume : 5L, Plasma volume : 2.5L  
 T lymphocyte count at baseline (before dosing) :  $1.3 \times 10^9$  cells per L blood  
 CD28 receptors per T cell : 150,000 (Bryl et al. J. Immunol. 167, 3231, 2001)  
 Kd : 1.88 nM (TeGenero, information in public domain)

Binding affinity (Kd) =  $[A][B]/[C]$

[A] = free mAb  
 [B] = free ligand  
 [C] = mAB-ligand complex

AB/C = 1.88



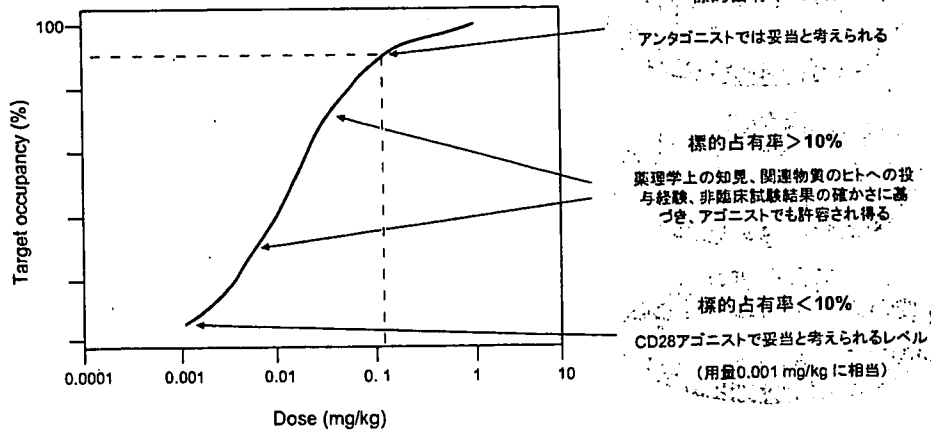
Calculation

Total TGN1412 concentration in plasma immediately post-dosing  
 =  $0.1 \times 70 / 150,000 / 2.5 \times 10^6 = 18.7 \text{ nM}$  (A + C)  
 Total ligand (CD28) concentration exposed to plasma at baseline  
 =  $1.3 \times 10^9 \times 150,000 \text{ (receptors/cell)} \times 5 / Na \times 1/2.5 \times 10^9 = 0.648 \text{ nM}$  (B + C)  
 ⇒ Drug-ligand concentration (C) immediately post-dosing = 0.587 nM  
 ⇒ Percentage CD28 receptors occupied by TGN1412 = 90.6%

<Expert Scientific Group Final Report (P.29)をもとに作成>

図 9

許容される標的占有率



EMEA Workshop on the Guideline for first-in-man clinical trials for potential high-risk medicinal products. 12 June 2007  
 Dr. J. Sims (Astra Zeneca) の発表スライドをもとに作成

図 10

図9のように標的占有率を求めるためには、標的分子の濃度が既知でなければならないが、標的分子が組織や、容量が一定でない滑液などに存在する場合は、それは容易ではない。そこで一般的に、抗体の標的分子の濃度が投与された抗体の濃度より十分低いと仮定できる場合は、以下の式により標的占有率を概算できるとされている（図11：図中の解釈は本稿の著者によるもの<sup>4)</sup>。

$$Ro = 1 / (1 + Kd [nM] / (187 [nM/mg/kg] \times Dose [mg/kg]))$$

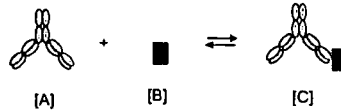
例えば、Kd[nM]の200分の1の値に対応する量[mg/kg]を投与された場合、初期の標的占有率は約50%となる。

### 標的占有率の概算

抗体の濃度が標的分子(受容体)の濃度より十分高いと考えられる場合は、用量と結合定数から、以下の式により標的占有率を概算することができる。

$$\text{Fractional ligand occupancy (Ro)} = 1 / (1 + \frac{Kd [nM]}{187 [nM/mg/kg] \times Dose [mg/kg]})$$

Body weight : 70 kg  
Molecular weight : 150,000  
Blood volume : 5L , Plasma volume : 2.5L



$$A/B/C = Kd$$

$$A + C = Dose [mg/kg] \times 70 [kg] / 150,000 / 2.5 \times 10^6 \\ = 187 [nM/mg/kg] \times Dose [mg/kg]$$

$$Ro = C / (A + C) \\ = 1 / (1 + B/C) \\ = 1 / (1 + Kd/A) \\ \approx 1 / (1 + Kd/(A + C)) \\ = 1 / (1 + Kd/(187 \times Dose))$$

A >> B のとき、A >> C と考えられるので、A ≈ A + C

<Expert Scientific Group Final Report (P.30)をもとに作成>

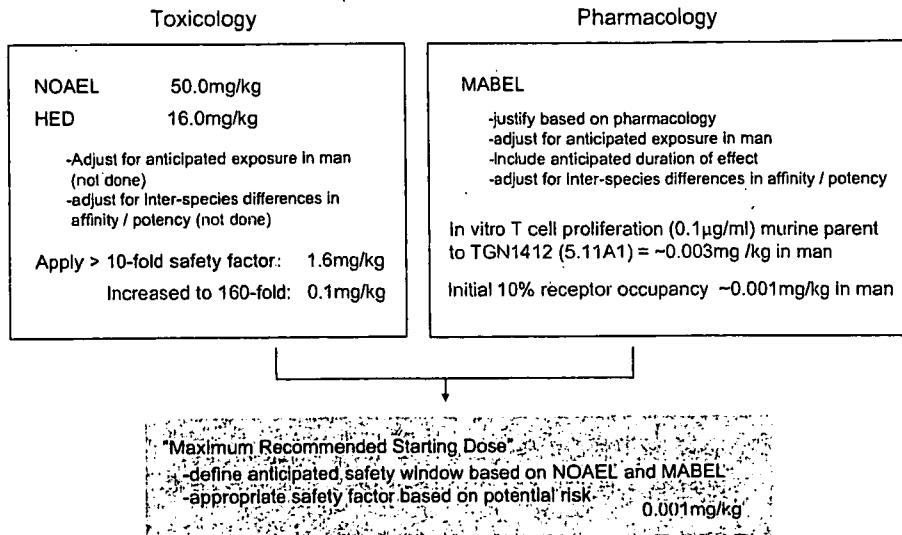
図11

これらの結果から、TGN1412のMABELは0.001 mg/kg程度と考えられる。したがって、ヒト初回投与量として許容される上限は、NOAELを基準に求められた0.1 mg/kgと比較して低い方の用量である0.001 mg/kgであったと考えられる（図12）。

TGN1412のヒト初回投与量は、カニクイザルに投与された最高用量である50 mg/kgをNOAELとして算出されたが、IL-6などのサイ

トカイン放出が薬理作用か有害作用かの見極め次第で、この判断の妥当性が異なってくる。MABELを指標とする場合は、検出された作用が薬理作用であるか有害作用であるかの区別は不要であるので、薬理作用と有害作用の区別が難しい場合は、MABELを基準にすることで、適切な用量設定を行うことができると考えられる。

TGN1412: MABEL dose calculation



EMA Workshop on the Guideline for first-in-man clinical trials for potential high-risk medicinal products. 12 June 2007  
 Dr. J. Sims (Astra Zeneca) の発表スライドをもとに作成

図 12

#### 1.4. TGN1412 事故が薬の開発（臨床・非臨床）に与えたインパクト：まとめ

TGN1412 の臨床試験は、リスクの高い医薬品の非臨床・臨床試験をどのように行うかを議論する契機となった。臨床における安全性確保のためには、ヒト初回投与試験で有害事象が生じるリスク要因の見極め、非臨床試験系の妥当性の検証、ヒト初回投与量の算出などに関して、個々の医薬品の開発段階での判断を適切に行うことが重要であると考えられる。TGN1412 の事故を受けて作成された EMA のガイドラインは、非臨床試験から臨床試験への移行にあたって特段の注意を要するのはどのような医薬品か、また、ヒトで有害事象が発生するリスク要因があると考えられる医薬品の非臨床試験をどのように実施し、臨床試験をどのようにデザインするかを考える上で、今後の参考になるものと思われる。

本稿で考察した事項に関連して、TGN1412 事故を教訓に今後考えるべきこととして、以下

のようなことが挙げられる。

(1) サイトカイン放出症候群に関して：

- リンパ球の活性化あるいはエフェクター細胞の活性化作用を持つ抗体医薬品では、常にサイトカイン放出症候群に対する十分な注意が必要である。

(2) 非臨床試験に関して：

- ヒトでの作用を予測し得るヒト細胞／組織を用いた試験系の開発を推進すべきである。
- ヒト由来細胞と動物由来細胞の反応性の比較を行うことは、非臨床試験系の妥当性を評価する上で有用であると思われる。
- TGN1412 と類似した作用機構を持つ抗体医薬品では、抗体のドライコーティングや血管内皮細胞との共培養系を用いてヒトリンパ球の反応を解析することにより、ヒトでの反応の予測に有用な知見が得られる可能性が考えられる。
- ヒトの組織・細胞パネルを用いた抗体医薬品の交差反応性の検証は、安全性に関する

重要な情報を与え得るため、非臨床試験の一つとして推奨されるものであると考えられる。

・目的外の作用も含めた医薬品の影響を評価するためには、トランスクリプトミクス、プロテオミクス、メタボロミクスなどのOmics解析も有用であると思われる。

(3) 新しいコンセプトに基づく医薬品の開発に関して：

・CD28のように複雑な作用を持つ分子を標的とするには、適切な用法用量の設定が必須であり、病態の理解を深め、個々の患者がどの状態にあるかを見極める診断方法の開発も必要であると思われる。

## 1.5. 今後の展望

TGN1412は、T細胞に発現するCD28を標的とするモノクローナル抗体であり、免疫調節作用により、関節リウマチやB細胞慢性白血病に用いることが考えられていた。その開発は前述のような結果に終わったが、抗体医薬品やその他のバイオ医薬品には、現在開発中のものも含めて、免疫制御を目的としたものが多い。これらの開発が進んだ結果、自己免疫疾患である関節リウマチのように、バイオ医薬品が治療に不可欠な存在となっている疾患もある。我が国においても、関節リウマチの治療に、キメラ型抗TNF $\alpha$ 抗体Infliximab、あるいは可溶性TNF受容体とFcの融合タンパク質Etanerceptが使用できるようになり、既存の薬物療法では難しかった寛解を導くことも可能になったとされている<sup>37)</sup>。その他に、ヒト抗TNF $\alpha$ 抗体、抗IL-6受容体抗体、抗CD20抗体、抗RANKL抗体などの抗体医薬品や、CTLA4とFcの融合タンパク質なども関節リウマチの治療に有効であることが期待されており、関連領域で有用なバイオ医薬品は今後も増えると予想される。

2007年までに22品目のモノクローナル抗体が治療用医薬品として上市され(表5)、現在も多くの抗体医薬品の開発が精力的に進められ

ている。その多くが免疫系に作用するものであるが、その他のバイオ医薬品にも、インターフェロン類、G-CSFやIL-2などのサイトカイン類のように、免疫系に作用するものが多い。これらは、高い標的特異性を持ち疾病治療に有用である一方で、その使用に伴い、TGN1412で生じたようなサイトカイン放出症候群のみならず、感染症や悪性腫瘍といった様々な有害事象が生じることも報告されている。免疫抑制作用を持つ医薬品では感染症が生じるリスクは避け得ないが、TNF $\alpha$ 阻害薬で報告されているB型肝炎の再燃や結核のように、臨床で使用されて初めて明らかになる重篤なものもあることから、安全性評価には市販後調査なども含めた対策が必要と考えられる。また、免疫抑制作用を持つバイオ医薬品であるEfalizumab(抗CD11抗体)、Infliximab(抗TNF $\alpha$ 抗体)、Adalimumab(抗TNF $\alpha$ 抗体)、Etanercept(TNF受容体とFcの融合タンパク質)、Alefacept(LFA3とFcの融合タンパク質)、Abatacept(CTLA4とFcの融合タンパク質)では、いずれも悪性腫瘍の発生が報告されており、免疫抑制作用を持つバイオ医薬品では、悪性腫瘍の発生に常に注意が必要であろう。

現在、抗体医薬品の開発に多くの企業が注力している理由としては、これまでに抗体の医薬品としての価値が実証されてきたこと、また、抗体医薬品の開発の成功率が高いという近年の医薬品開発の実績があると思われる(米国において、第I相臨床試験が行われたもののうち上市されたものの割合は、低分子化合物では約5%であるのに対して、抗体医薬品では約20%であると報告されている)<sup>38)</sup>。抗体作製の技術革新もこの動きを後押ししており、ファージディスプレイ法やヒト抗体遺伝子導入マウスを用いてヒト抗体を作成する技術が開発され、さらに、低分子化あるいはバイスペシフィック化した抗体など、改変型の抗体の開発も進められている。抗体以外にも、融合タンパク質や、アミノ酸配列改変型、修飾構造改変型などの各種の改変型



表 5

これまでに認可された抗体医薬品および融合タンパク質医薬品

名称	商品名	種類	構造	標的	主な適応疾患	US	EU	Japan
Muromonab-CD3	Orthoclone OKT3	マウス抗体	IgG2a	CD3	腎移植後の急性拒絶反応	1986	NA	1991
Abciximab	ReoPro	キメラ抗体	IgG1 (Fab)	GPIIb/IIIa	心筋虚血	1994	NA	NA
Rituximab	Rituxan, MabThera	キメラ抗体	IgG1 k	CD20	B細胞性非ホジキンリンパ腫	1997	1998	2001
Daclizumab	Zenapax	ヒト化抗体	IgG1 k	CD25	腎移植後の急性拒絶反応	1997	1999	NA
Basiliximab	Simulect	キメラ抗体	IgG1 k	CD25	腎移植後の急性拒絶反応	1998	1998	2002
Palivizumab	Synagis	ヒト化抗体	IgG1 k	RSV F protein	RSウイルス感染	1998	1999	2002
Infliximab	Remicade	キメラ抗体	IgG1 k	TNF α	関節リウマチ	1998	1999	2002
Trastuzumab	Herceptin	ヒト化抗体	IgG1 k	HER2	転移性乳癌	1998	2000	2001
Gemtuzumab ozogamicin	Mylotarg	ヒト化抗体	IgG4 k (カリケアマイン結合)	CD33	急性骨髄性白血病	2000	NA	2005
Alemtuzumab	Campath, MabCampath	ヒト化抗体	IgG1 k	CD52	B細胞性慢性リンパ性白血病	2001	2001	NA
Adalimumab	Humira	ヒト抗体	IgG1 k	TNF α	関節リウマチ	2002	2003	NA
Ibritumomab tiuxetan	Zevalin	マウス抗体	IgG1 k (Y-90標識)	CD20	B細胞性非ホジキンリンパ腫	2002	2004	NA
Omalizumab	Xolair	ヒト化抗体	IgG1 k	IgE	喘息	2003	2005	NA
Iodine 131 Tositumomab	Bexxar	マウス抗体	IgG2a λ (1-131標識)	CD20	非ホジキンリンパ腫	2003	NA	NA
Efalizumab	Raptiva	ヒト化抗体	IgG1 k	CD11	尋常性乾癬	2003	2004	NA
Cetuximab	Erbix	キメラ抗体	IgG1 k	EGFR	頭頸部癌、結腸・直腸癌	2004	2004	NA
Bevacizumab	Avastin	ヒト化抗体	IgG1 k	VEGF	結腸・直腸癌	2004	2005	2007
Natalizumab	Tysabri	ヒト化抗体	IgG1 k	α4integrin	多発性硬化症	2004	2006	NA
Tocilizumab	Actemra	ヒト化抗体	IgG1	IL-6R	キヤッスルマン病	NA	NA	2005
Ranibizumab	Lucentis	ヒト化抗体	IgG1 k (48Kフラグメント)	VEGF-A	加齢黄斑変性	2006	2007	NA
Panitumumab	Vectibix	ヒト抗体	IgG2 k	EGFR	結腸・直腸癌	2006	NA	NA
Eculizumab	Soliris	ヒト化抗体	IgG2/4 k	C5a	発作性夜間血色素尿症	2007	2007	NA
Denileukin Diftitox	Ontak	融合タンパク質	IL-2 + Diphtheria toxin	IL-2受容体	皮膚T細胞リンパ腫	1999	NA	NA
Etanercept	Enbrel	融合タンパク質	TNFR + Fc	TNF	関節リウマチ	1998	2000	2005
Alefacept	Amevive	融合タンパク質	LFA3 + Fc	CD2	尋常性乾癬	2003	NA	NA
Abatacept	Orencia	融合タンパク質	CTLA4 + Fc	CD80/CD86	関節リウマチ	2005	NA	NA

NA: not approved

Reichert JM et al. Nature Biotech. 23, 1073, 2005 をもとに作成

タンパク質性医薬品、さらにタンパク質性医薬品以外に視野を広げれば、siRNAなどの核酸医薬品、細胞組織利用医薬品、遺伝子治療薬の開発においても、実用化に向けた研究が進められており、構造の面でも作用の面でも新規性が高く、非臨床・臨床試験での評価が難しい医薬品は今後も増え続けると予想される。

臨床での安全性確保のため、新たな非臨床試験系の開発や、非臨床試験の妥当性検証を十分に行う努力が必要であることは言うまでもなく、本書で紹介されているような、毒性試験に追加されつつある新たな基礎技術などは、極めて有効な手段となるであろう。しかし、ヒトとモデル動物では生物学的にも生活環境の面でも違いがあることを考えると、非臨床試験ですべてを明らかにすることは困難である。バイオ医薬品の安全性確保の上で最も重要な懸念事項の一つであるヒトに対する免疫原性は、現状では臨床試験に加えて市販後の調査を経て評価されている。リスク低減のための対処法を考慮した上で、有用な医薬品開発にあたっての合理的な規制環境の整備が求められる。

## 1.6. おわりに

TGN1412の事故を教訓に、今後、主として医薬品の開発側には、臨床試験の安全性を担保するための新たな試験法の開発や、非臨床試験系の妥当性に関するより確実な検証が求められ、規制側には、被験者の安全を確保しつつ、新薬創出の妨げとならないよう、非臨床・臨床試験に求められる要件を整理していくことが望まれる。その際には、非臨床試験ですべてを明らかにすることは困難であること、医薬品のヒトにおける有効性・安全性は臨床試験を経て明らかにされるものであり、市販後調査なども含めた総合的な対応が必要であることを再確認しておきたい。

国立医薬品食品衛生研究所の生物薬品部／遺伝子細胞医薬部が事務局となっているバイオリジクスフォーラムでは、2003年以降、年1回

の学術集会を開催して、バイオリジクスの品質・安全性確保に関して産官学の関係者による議論の場を設けている。また、医薬品医療機器総合機構では、2006年度から国際バイオリジクスフォーラムが開催され、バイオリジクスについての国際的な情報交換、あるいはバイオリジクスに関する適正な規制の在り方をめぐる共通の認識を深めるための場が提供されている。さらに、2007年には日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会が主催する医薬品評価フォーラムが発足し、第1回の集会ではバイオ医薬品の開発と評価がテーマとして取り上げられた。このような議論を通じて医薬品開発の実情に則した規制環境が整備され、有用な新薬が安全かつ速やかに、社会に送り出されることが期待される。

## 参考文献

- 1) 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. 薬事日報社: 155-79, 2003.
- 2) 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. Available from: [http://www.pmda.go.jp/ich/s/s6\\_00\\_2\\_22.pdf](http://www.pmda.go.jp/ich/s/s6_00_2_22.pdf)
- 3) Early stage clinical trial taskforce; Joint ABPI/BIA report. Available from: [http://www.abpi.org.uk/information/pdfs/BIAABPI\\_taskforce2.pdf](http://www.abpi.org.uk/information/pdfs/BIAABPI_taskforce2.pdf)
- 4) Expert group on phase one clinical trials: Final report. Available from: [http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH\\_063117](http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_063117)
- 5) Breslin, S.: Cytokine-release syndrome: overview and nursing implications. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 11(1 Suppl): 37-42, 2007.
- 6) Tuma, R.S.: Phase I antibody risks, trial safety examined. *Journal of the National Cancer Institute*. 98(14): 956-8, 2006.

- 7) Sharpe, A.H., and A.K. Abbas: T-cell costimulation -biology, therapeutic potential, and challenges. *The New England Journal of Medicine*. 355(10): 973-5, 2006.
- 8) Beyersdorf, N., Hanke, T., Kerkau, T. and T. Hunig: Superagonistic anti-CD28 antibodies: potent activators of regulatory T cells for the therapy of autoimmune diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 64 Suppl 4: iv91-5, 2005.
- 9) Margulies, D.H.: CD28, costimulator or agonist receptor? *The Journal of Experimental Medicine*. 197(8): 949-53, 2003.
- 10) Investigator's Brochure; TGN1412; Humanized Agonistic Anti-CD28 Monoclonal Antibody. Available from: [http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS\\_GET\\_PAGE&ssDocName=CON2023515&ssTargetNodeId=389](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&ssDocName=CON2023515&ssTargetNodeId=389)
- 11) Suntharalingam, G., Perry, M.R., Ward, S. Brett, S.J., Castello-Cortes, A., Brunner, M.D. and N. Panoskaltsis: Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. *The New England Journal of Medicine*. 355(10): 1018-28, 2006.
- 12) Kenter, M.J.: Cohen AF. Establishing risk of human experimentation with drugs: lessons from TGN1412. *Lancet*. 368(9544): 1387-91, 2006.
- 13) Saio, T.: TGN1412 clinical trial -The truth is still shrouded in mystery-. *Clinical Evaluation*. 34, Suppl XIV: 13-22, 2006.
- 14) Foon, K.A., Schroff, R.W., Bunn, P.A., Mayer, D., Abrams, P.G., Fer, M., Ochs, J., Bottino, G.C., Sherwin, S.A., and D.J. Carlo: Effects of monoclonal antibody therapy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 64(5): 1085-93, 1984.
- 15) Ferran, C., Bach, J.F. and L. Chatenoud: In vivo T cell activation properties of anti-T cell monoclonal antibodies. *Experimental Nephrology*. 1(2): 83-9, 1993.
- 16) Norman, D.J., Vincenti, F., de Mattos, A.M., Barry, J.M., Levitt, D.J., Wedel, N.I., Maia, M. and S.E. Light: Phase I trial of HuM291, a humanized anti-CD3 antibody, in patients receiving renal allografts from living donors. *Transplantation*. 70(12): 1707-12, 2000.
- 17) Wilde, M.I. and K.L. Goa: Muromonab CD3: a reappraisal of its pharmacology and use as prophylaxis of solid organ transplant rejection. *Drugs*. 51(5): 865-94, 1996.
- 18) Xu, D., Alegre, M.L., Varga, S.S., Rothermel, A.L., Collins, A.M., Pulito, V.L., Hanna, L.S., Dolan, K.P., Parren, P.W., Bluestone, J.A., Jolliffe, L.K. and R.A. Zivin: In vitro characterization of five humanized OKT3 effector function variant antibodies. *Cellular Immunology*. 200(1): 16-26, 2000.
- 19) Orthclone OKT3 prescribing information. Available from: [http://www.orthobiotech.com/common/prescribing\\_information/OKT3/PDF/OKT3\\_PI.pdf](http://www.orthobiotech.com/common/prescribing_information/OKT3/PDF/OKT3_PI.pdf)
- 20) Chatenoud, L., Ferran, C., Legendre, C., Thouard, I., Merite, S., Reuter, A., Gevaert, Y., Kreis, H., Franchimont, P. and J.F. Bach: In vivo cell activation following OKT3 administration. Systemic cytokine release and modulation by corticosteroids. *Transplantation*. 49(4): 697-702, 1990.
- 21) Wing, M.G., Moreau, T., Greenwood, J., Smith, R.M., Hale, G., Isaacs, J., Waldmann, H., Lachmann, P.J. and A. Compston: Mechanism of first-dose cytokine-release syndrome by CAMPATH 1-H: involvement of CD16 (FcγRIII) and CD11a/CD18 (LFA-1) on NK cells. *The Journal of Clinical Investigation*. 98(12): 2819-26, 1996.
- 22) Winkler, U., Jensen, M., Manzke, O., Schulz, H., Diehl, V. and A. Engert: Cytokine-release

- syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab, IDEC-C2B8). *Blood*. **94**(7): 2217-24, 1999.
- 23) リツキシマブ (遺伝子組換え) 添付文書. Available from: [http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291407A1027\\_2\\_07/](http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291407A1027_2_07/)
- 24) Label for Alemtuzumab. Available from: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/103948s5065lbl.pdf>
- 25) Hsu, D.H., Shi, J.D., Homola, M., Rowell, T.J., Moran, J., Levitt, D., Druilhet, B., Chinn, J., Bullock, C. and C. Klingbeil: A humanized anti-CD3 antibody, HuM291, with low mitogenic activity, mediates complete and reversible T-cell depletion in chimpanzees. *Transplantation*. **68**(4): 545-54, 1999.
- 26) TGN1412; Investigational Medicinal Product Dossier. Available from: [http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS\\_GET\\_PAGE&ssDocName=CON2023515&ssTargetNodeId=389](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&ssDocName=CON2023515&ssTargetNodeId=389)
- 27) Suntharalingam G, Panoskaltsis N. TGN1412: What happened? (Presentation in EMEA workshop on the Guideline for the first-in-man clinical trials for potential high-risk medicinal products). Available from: [http://www.emea.europa.eu/pdfs/conference/flyers/first\\_in\\_man/01-G\\_Suntharalingam&N\\_Panoskaltsis.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/conference/flyers/first_in_man/01-G_Suntharalingam&N_Panoskaltsis.pdf)
- 28) Stebbings, R., Findlay, L., Edwards, C., Eastwood, D., Bird, C., North, D., Mistry, Y., Dilger, P., Liefooghe, E., Cludts, I., Fox, B., Tarrant, G., Robinson, J., Meager, T., Dolman, C., Thorpe, S.J., Bristow, A., Wadhwa, M., Thorpe, R. and S. Poole: "Cytokine Storm" in the Phase I Trial of Monoclonal Antibody TGN1412: Better Understanding the Causes to Improve PreClinical Testing of Immunotherapeutics. *J Immunol*. **179**(5): 3325-31, 2007.
- 29) Manger, B., Weiss, A., Imboden, J., Laing, T., and J.D. Stobo: The role of protein kinase C in transmembrane signaling by the T cell antigen receptor complex. Effects of stimulation with soluble or immobilized CD3 antibodies. *J Immunol*. **139**(8): 2755-60, 1987.
- 30) Mori, A., Kaminuma, O., Miyazawa, K., Ogawa, K., Okudaira, H. and K. Akiyama: p38 mitogen-activated protein kinase regulates human T cell IL-5 synthesis. *J Immunol*. **163**(9): 4763-71, 1999.
- 31) Nguyen, D.H., Hurtado-Ziola, N., Gagneux, P. and A. Varki: Loss of Siglec expression on T lymphocytes during human evolution. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. **103**(20): 7765-70, 2006.
- 32) Bour-Jordan, H., and J.A. Blueston: CD28 function: a balance of costimulatory and regulatory signals. *Journal of Clinical Immunology*. **22**(1): 1-7, 2002.
- 33) Garber, K.: Make or break for costimulatory blockers. *Nature Biotechnology*. **22**(2): 145-7, 2004.
- 34) Guideline on requirements for first-in-man clinical trials for potential high-risk medicinal products. Available from: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/swp/2836707en.pdf>
- 35) Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products. Available from: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/swp/2836707enfin.pdf>
- 36) Luhder, F., Huang, Y., Dennehy, K.M., Guntermann, C., Muller, I., Winkler, E.,