

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。

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

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全ての情

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作用量 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るべきである。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 を適用しうる。

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全ての *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。

癌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別な状況では、他の方法を取ることも考えられる。

2.2 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、全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、全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、EMA ガイドラインのドラフトでは、“is strongly recommended” とされた。確定した EMA 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も考えることもできるが、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。

EMA 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、EMA 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品を作成することが有効であると思われる。

2.3 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、0.1mg/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、0.001mg/kg 程度となる⁴⁾。

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ぬが、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)⁴⁾。

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

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。

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 0.1µg/ml であった³⁶⁾。これは、ヒトの血漿の総量を 2.5L、体重を 70kg とすると、約 0.0036mg/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<0.3mg/kg、薬理活性を示す至適濃度が 1~5mg/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、0.3~1mg/kg であると考えられる⁴⁾。

これらの結果から、TGN1412 の MABEL は 0.001mg/kg 程度と考えられる。従って、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 0.1mg/kg と比較して低い方の用量である 0.001mg/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 50mg/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。

3. 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 EMEA 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。

- 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、グライコミクスなどの Omics 解析も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。

（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の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。

4. 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 α 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³⁷⁾。その他に、ヒト抗 TNF α 抗体、抗 IL6 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と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)、現在も多くは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 α 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 α 抗体)、Adalimumab (抗 TNF α 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 1 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)³⁸⁾。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、低分子化あるいはブイク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と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、非臨床試験で全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。

D. 結論

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、非臨床試験で全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と考えられる。

E. 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 2003:155-79.
- 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. [cited; Available from: http://www.pmda.go.jp/ich/s/s6_00_2_22.pdf]
- 3) Early stage clinical trial taskforce; Joint ABPI/BIA report. [cited; Available from: http://www.abpi.org.uk/information/pdfs/BIAABPI_taskforce2.pdf]
- 4) Expert group on phase one clinical trials: Final report. [cited; Available from: 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 RS. Phase I antibody risks, trial safety examined. *Journal of the National Cancer Institute*. 98(14), 956-8, 2006
- 7) Sharpe AH, Abbas AK. 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, Hunig T. 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 DH. 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. [cited; Available from: http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&ssDocName=CON2023515&ssTargetNodeId=389]
- 11) Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, Brett SJ, Castello-Cortes A, Brunner MD, Panoskaltsis N. 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 MJ, 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 KA, Schroff RW, Bunn PA, Mayer D, Abrams PG, Fer M, Ochs J, Bottino GC, Sherwin SA, Carlo DJ. Effects of monoclonal antibody therapy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 64(5), 1085-93, 1984
- 15) Ferran C, Bach JF, Chatenoud L. In vivo T cell activation properties of anti-T cell monoclonal antibodies. *Experimental nephrology*. 1(2), 83-9, 1993
- 16) Norman DJ, Vincenti F, de Mattos AM, Barry JM, Levitt DJ, Wedel NI, Maia M, Light SE. 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 MI, Goa KL. 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 ML, Varga SS, Rothermel AL, Collins AM, Pulito VL, Hanna LS, Dolan KP, Parren PW, Bluestone JA, Jolliffe LK, Zivin RA. In vitro characterization of five humanized OKT3 effector function variant antibodies. *Cellular immunology*. 200(1), 16-26, 2000
- 19) Orthclone OKT3 prescribing information. [cited; Available from: 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, Bach JF. In vivo cell activation following OKT3 administration. Systemic cytokine release and modulation by corticosteroids. *Transplantation*. 49(4), 697-702, 1990
- 21) Wing MG, Moreau T, Greenwood J, Smith RM, Hale G, Isaacs J, Waldmann H, Lachmann PJ, Compston A. 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, Engert A. 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. [cited; Available from: http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291407A1027_2_07/]
- 24) Label for Alemtuzumab. [cited; Available from: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/103948s50651bl.pdf>]
- 25) Hsu DH, Shi JD, Homola M, Rowell TJ, Moran J, Levitt D, Druilhet B, Chinn J, Bullock C, Klingbeil C. 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. [cited; Available from:
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). [cited; Available from:
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, Liefoghe E, Cludts I, Fox B, Tarrant G, Robinson J, Meager T, Dolman C, Thorpe SJ, Bristow A, Wadhwa M, Thorpe R, Poole S. "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, Stobo JD. 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, Akiyama K. p38 mitogen-activated protein kinase regulates human T cell IL-5 synthesis. *J Immunol.* 163(9), 4763-71, 1999
- 31) Nguyen DH, Hurtado-Ziola N, Gagneux P, Varki A. 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, Blueston JA. 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. [cited; 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. [cited; Available from:
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/swp/2836707enfin.pdf>
- 36) Luhder F, Huang Y, Dennehy KM, Guntermann C, Muller I, Winkler E, Kerkau T, Ikemizu S, Davis SJ, Hanke T, Hunig T. Topological requirements and signaling properties of T cell-activating, anti-CD28 antibody superagonists. *The Journal of experimental medicine.* 197(8), 955-66, 2003
- 37) Tanaka Y. [Biologics: current therapeutic strategies for rheumatoid arthritis]. *Nippon rinsho.* 65(7), 1179-84, 2007
- 38) Chapman K, Pullen N, Graham M, Ragan I. Preclinical safety testing of

monoclonal antibodies: the significance of species relevance. *Nature reviews*. 6(2), 120-6, 2007

F. 業績

1. 論文発表

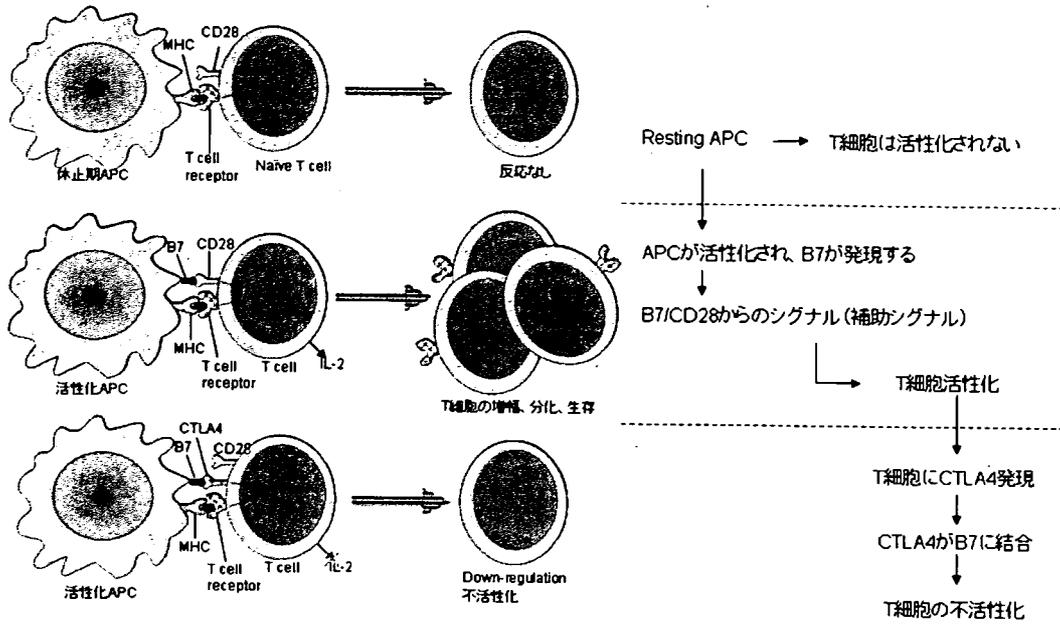
- 1) 山口照英：ヒト細胞治療薬の品質と安全性確保について. *Bio Clinica*, 27, 67-74 (2007)
- 2) N. Kawasaki, S. Itoh, T. Yamaguchi: LC/MSn for glycoproteome analysis: Glycosylation analysis and peptide sequencing of glycopeptides, *Methods in Molecular Biology*, (in press)
- 3) S. Itoh, D. Takakura, N. Kawasaki, T. Yamaguchi: Glycopeptide analysis using LC/MS and LC/MS/MS, in *The Protein Protocols Handbook* (John Walker, ed.) Humana, Totowa, NJ. (in press)
- 4) N. Kawasaki, S. Itoh, T. Yamaguchi: LC/MS of oligosaccharides. *Glycoscience Lab. Manual.*, Ed. Naoyuki Taniguchi, (in press)
- 5) N. Mukai, T. Akahori, M. Komaki, T. Kanayasu-Toyoda, A. Ishii-Watabe, A. Kobayashi, T. Yamaguchi, M. Abe, T. Amagasa, I. Morita: A comparison of the tube forming potentials of early and late endothelial progenitor cells. *Exp. Cell Res.* (in press)
- 6) 石井明子、鈴木琢雄、川西 徹、山口照英、早川堯夫：植物を用いた医薬品の現状と品質・安全性の確保. *バイオ医薬品の品質・安全性評価 (増補改訂版)* 印刷中
- 7) 山口照英、内田恵理子：日米 EU 医薬品規制調和国際会議遺伝子治療専門家会議の活動と遺伝子治療薬の規制に於ける国際動向. *Drug Delivery System* 22, 651-659 (2007)
- 8) Uchida E, Kogi M, Oshizawa T, Furuta B, Satoh K, Iwata A, Murata M, Hikata M, Yamaguchi T. Optimization of the virus concentration method using polyethyleneimine-conjugated magnetic beads and its application to the detection of human hepatitis A, B and C viruses. *J Virol Methods*. Jul;143(1):95-103. (2007)
- 9) Kanayasu-Toyoda, T, Suzuki, T., Oshizawa, T., Uchida, E., Hayakawa, T., Yamaguchi T : Granulocyte Colony-Stimulating Factor Promotes The Translocation of Protein Kinase C α in Neutrophilic Differentiation Cells, *Journal of Cellular Physiology*. 211, 189-196 (2007)
- 10) N. Hashii, N. Kawasaki, Y. Matsuishi, M. Toyoda, Y. Katagiri, S. Itoh, A. Harazono, A. Umezawa, T. Yamaguchi: Study on the quality control of cell therapy product: Determination of N-glycolylneuraminic acid incorporated into human cells by nano-flow liquid chromatography/Fourier transformation ion cyclotron mass spectrometry. *J. Chromatogr. A*, 1160, 263-269 (2007)
- 11) Yamaguchi, T. Uchida, E. : Regulatory Aspects of Oncolytic Virus Products. *CCDT Journal*, 7, 203-208 (2007)
- 12) Mizuguchi H., Funakoshi N., Hosono T., Sakurai F., Kawabata K., Yamaguchi T., Hayakawa T. Rapid construction of small interfering RNA-expressing adenovirus vectors on the basis of direct cloning of short hairpin RNA-coding DNAs. *Hum. Gene Ther.*, 18, 74-80 (2007)

- 13) Koizumi N., Yamaguchi T., Kawabata K., Sakurai F., Sasaki T., Watanabe Y., Hayakawa T., Mizuguchi H. Fiber-modified adenovirus vectors decrease liver toxicity through reduced interleukin 6 production, *J. Immunol.*, 178, 1767-1773 (2007)
- 14) Ishii-Watabe, A., Kobayashi, T., Suzuki, T., Yamaguchi, T., Kawanishi, T.: Influences of the recombinant artificial cell adhesive proteins on the behavior of human umbilical vein endothelial cells in serum-free culture. *Biologicals*, 35, 247-257 (2007)
- 15) Kanayasu-Toyoda T, Ishii-Watabe A, Suzuki T, Oshizawa T, and Yamaguchi T. A new role of thrombopoietin enhancing ex vivo expansion of endothelial precursor cells derived from AC133 positive cells. *J Biol Chem.*, 282, 33507-33514 (2007)
- 16) Niimi, S., Harashima, Y., Yamaguchi, T.: Study of hepatocytes using RNA interference. *Journal of Organ Dysfunction*, 3, 164-182 (2007)
- 17) 川崎ナナ, 伊藤さつき, 原園 景, 橋井則貴, 山口照英: 液体クロマトグラフィー/質量分析法を用いた糖タンパク質構造解析. *実験医学増刊号*, 25, 1127-1136 (2007)
- 18) 川崎ナナ, 橋井則貴, 伊藤さつき, 山口照英: 細胞治療薬の品質・安全性評価における糖鎖解析の重要性と LC/MS の応用可能性. *News Letter 糖鎖フラッシュ号, Functional Glycomics*, 9, 35-41 (2007)
- 19) 川崎ナナ, 伊藤さつき, 山口照英: 抗体医薬品の LC/MS. 「抗体医薬品の最前線」植田充美監修, シーエムシー出版, 東京, (2007)
- 20) 山口照英: Gene Therapy Discussion Group の動向について. *医薬品研究*, 38, 50-59, (2007)
- 21) 内田恵理子, 石井 (渡部) 明子, 山口照英: 遺伝子治療薬及び細胞治療薬のウイルス安全性確保. *臨床ウイルス学会誌*, 35, 278-290 (2007)
- 22) 山口照英, 石井明子: 次世代バイオ医薬品の開発にあたっての非臨床・臨床試験について - TGN1412 事故が医薬品開発に与えたインパクト. 「谷本学校毒性質問箱」, サイエンティスト社, 東京, 10, 1-34, (2007)
2. 学会発表
- 1) 山口照英: 2006 シカゴ会議報告. *ICH 遺伝子治療専門家会議* (2006.12.21) 東京
- 2) 古田美玲, 内田恵理子, 押澤正, 山口照英: 放射照射による Op9 細胞の造血支持能の誘導. *第 6 回日本再生医療学会総会* (2007.3.13-14) 横浜
- 3) 山口照英: 遺伝子治療薬や細胞治療薬(再生医療)の品質・安全性・有効性確保. *東京大学, 特別講演*, (2007.3.23) 東京
- 4) 豊田淑江, 押澤正, 石井明子, 鈴木孝昌, 山口照英: Thrombopoietin(TPO)による AC133 陽性細胞より分化する血管内皮前駆細胞(EPC)の分化促進作用. *日本薬学会第 127 年会* (2007.3.28.) 富山
- 5) 橋井則貴, 川崎ナナ, 豊田雅士, 片桐洋子, 伊藤さつき, 中島 紫, 原園 景, 梅澤明弘, 山口照英: 細胞治療薬の品質評価に関する研究: nanoLC/FTMS による細胞膜の N-グリコシルノイラミン酸の定量. *日本薬学会 第 127 年会* (2007, 3, 28-30) 富山
- 6) 山口照英: 先端技術応用医薬品のウイルス等の安全性確保. *第 47 回日本臨床ウイルス学会, 特別講演* (2007.6.3.) 東京

- 7) 川崎ナナ, 高倉大輔, 中島 紫, 橋井則貴, 伊藤さつき, 原園 景, 山口照英: LC/MSⁿ を用いた糖鎖抗原付加タンパク質の同定. **日本ヒトプロテオーム学会第5回大会**(2007, 7, 30-31)東京
- 8) 橋井則貴, 川崎ナナ, 伊藤さつき, 中島 紫, 原園 景, 山口照英: LC/MSⁿ による目的部分糖鎖構造を持つ糖タンパク質の特異的同定. **第27回日本糖質学会年会**(2007, 8, 1-3)福岡
- 9) 豊田淑江, 石井明子, 鈴木孝昌, 押澤正, 山口照英: トロンボポエチン(TPO)による, in vitro での血管内皮前駆細胞(EPC)の増幅作用. **第28回日本炎症・再生医学会**(2007.8.3.)東京
- 10) 山口照英: バイオ医薬品の新しい潮流. **第1回医薬品評価フォーラム**(2007.8.10.)東京
- 11) 山口照英: 核酸増幅法(NAT)によるウイルス検出とそのバリデーション—HEV 検出への NAT 法開発にあたっての留意点—. **酪農学園大学ハイテクリサーチセンタープロジェクト公開シンポジウム**(2007.9.3.)江別
- 12) 豊田淑江, 石井明子, 鈴木孝昌, 押澤正, 山口照英: トロンボポエチン(TPO)による, in vitro での血管内皮前駆細胞(EPC)の増幅作用. **第80回日本生化学大会**(2007.12.)横浜
- 13) 内田恵理子, 山口照英: バイオ医薬品/生物医薬品のウイルス安全性に関する国際動向. **第6回医薬品等ウイルス安全性シンポジウム**(2007.12.1.)東京
- 14) 山口照英: 細胞の品質管理の立場から. **第30回日本造血細胞移植学会総会**(2008.2.29-3.1)大阪
- 15) 豊田淑江, 石井明子, 山口照英: トロンボポエチン(TPO)の血管内皮前駆細胞(EPC)増幅作用における新しい役割. **第7回日本再生医療学会総会**(2008.3.13-14)名古屋
- 16) 内田恵理子, 小木美恵子, 村田充弘, 日方幹雄, 佐藤功栄, 岩田明子, 鈴木和博, 山口照英: 医薬品のウイルス安全性確保のためのヒト肝炎ウイルスの濃縮・高感度検出法の開発. **日本薬学会第128年会**(2008.3.26-28)横浜

図1

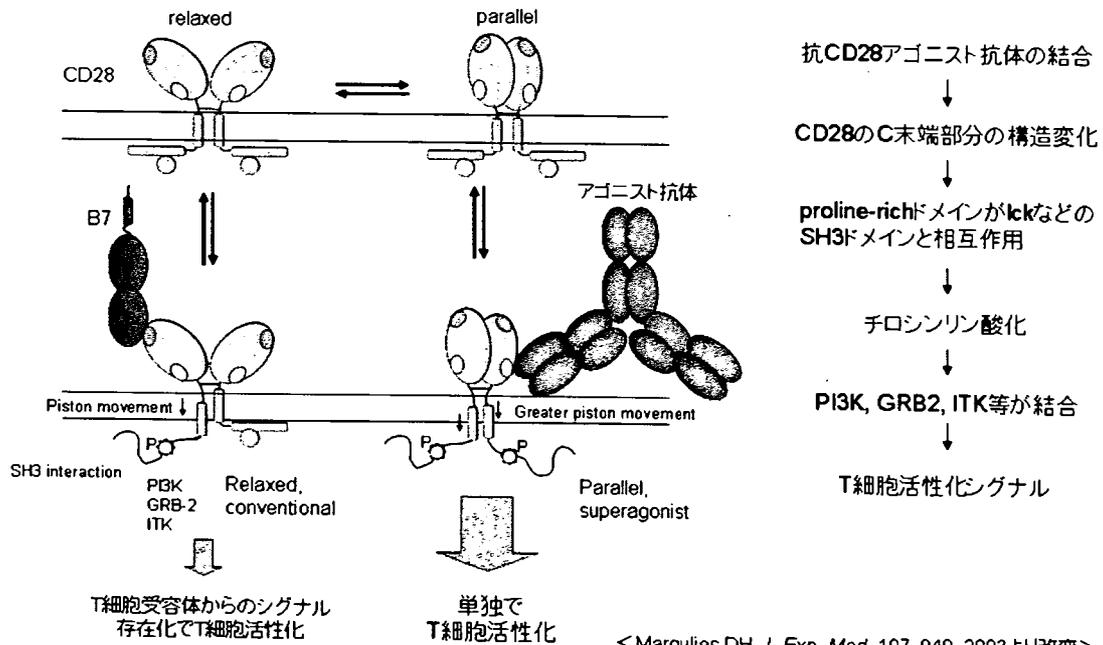
CD28: T細胞活性化に必要な補助シグナルを送る分子



< Arlene H et al. *New Eng. J. Med.* 355, 973, 2006より改変 >

図2

TGN1412によるCD28活性化機構



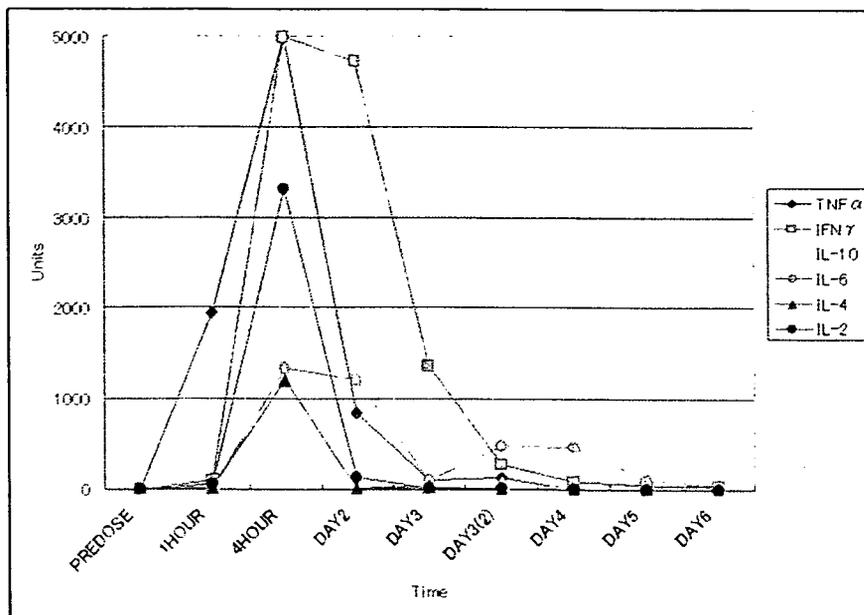
< Margulies DH *J. Exp. Med.* 197, 949, 2003より改変 >

図2の説明

CD28を介したT細胞内のシグナルとしては、生理的リガンドであるB7の結合によりCD28の細胞内ドメインの構造が変化してプロリンリッチドメインが露出し、SH3ドメインを持つLckなどのkinaseによってCD28のチロシン残基のリン酸化が起こること、これによりPI3K、Grb-2、ItkなどがCD28に結合可能となり、続いて、それぞれの基質のリン酸化やアダプタータンパクとの結合によりシグナルが伝達され、NF- κ B、NFAT、AP-1などの転写因子の活性化が起こることが知られている(Sharpe AH and Freeman GJ, *Nat. Rev. Immunol.* 2, 116, 2002)。TGN1412は、B7と異なり、CD28の細胞膜貫通部位近傍のC-Dループに結合し、CD28をクロスリンクすることによりCD28を活性化することができる(Sharpe AH and Freeman GJ, *Nat. Rev. Immunol.* 2, 116, 2002)。このときにおこるCD28の細胞内ドメインの構造変化がB7が結合したときよりも大きく、Lck以外のkinaseが働くなど、より多くの情報伝達関連タンパク質のアクセスが可能となることにより、TCRからのシグナルがなくてもT細胞を活性化できると考えられている(Margulies DH, *J. Exp. Med.* 197, 949, 2003)。

図3

TGN1412を投与された被験者の血中サイトカイン濃度



<Expert Scientific Group Final Report (P.36)をもとに作成>

表1

臨床試験後に実施されたTGN1412の品質評価

開発企業により定められた規格試験

- 紫外吸光度測定
- エンドキシン試験(LALゲル化法)
- SDS-ポリアクリルアミド電気泳動
- 等電点電気泳動
- サイズ排除高速液体クロマトグラフィー
- 細胞結合性試験(BIAcore)
- 生菌数試験
- 無菌試験

規格試験以外の試験

- ウサギ発熱性物質試験
- 異常毒性試験(英国薬局方)
- Toxicity Screen (FDA's Forensic Chemistry Centre)

<Expert Scientific Group Final Report (P.40)をもとに作成>

表2

TGN1412を投与されたカニクイザルの血中サイトカイン濃度

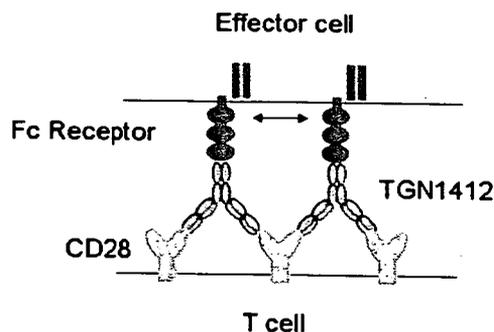
Cytokine	Inflammatory type	Mean peak cytokine concentration (range) in pg/ml		
		Control	Low dose (5mg/kg)	High dose (50mg/kg)
IL-2	Pro-inflammatory	37 (20-60)	25 (0-84)	100 (25-211)
IL-4	Anti-inflammatory	12 (0-16)	13 (8-18)	17 (0-40)
IL-5	Anti-inflammatory	6 (3-7)	49 (6-139)	107 (11-458)
IL-6	Pro-inflammatory	7 (0-22)	68 (32-101)	128 (24-330)
TNF α	Pro-inflammatory	20 (11-26)	20 (15-27)	22 (19-26)
IFN γ	Pro-inflammatory	18 (0-35)	23 (19-32)	33 (17-63)

<治験薬概要書(P.46) , Kenter MJH and Conen AF *Lancet* 368, 1387, 2006をもとに作成>

図4

TGN1412の生物活性発現におけるFc領域の必要性

Since F(ab)₂ fragments of agonistic anti-CD28 antibodies were not capable to induce a proliferative T cell response, an intact Fc-region appears to be required for TGN1412 biological activity. Experiments with highly purified T cells and Fc-receptor binding studies underlined the notion that cross-linking via Fc-receptor(s) is required for efficient TGN1412-mediated triggering of T cells.



<Investigational Medicinal Product Dossier(P.111)をもとに作成>

図5

TGN1412(IgG4)とTGN1112(IgG1)の活性比較

	標的	サブクラス	CDC hPBMC	ADCC Jurkat CD28+, CD52+	ADCC Jurkat CD28+, CD52-
Alemutuzumab	CD52	IgG1	+	+	-
TGN1112	CD28	IgG1	-	+	+
TGN1412	CD28	IgG4	-	-	-

CDC: 補体依存性細胞障害

ADCC: 抗体依存性細胞障害

アカゲザル リンパ球の活性化(ex vivo): TGN1112>TGN1412

<治験薬概要書(P.30, 36)をもとに作成>

図5

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-Ig
作用	<p>APC</p> <p>MHC B7 TGN1412</p> <p>TCR CD28</p> <p>T cell</p> <p>CD28シグナルON</p> <p>調節性T細胞を増幅</p> <p>免疫抑制</p>	<p>APC</p> <p>MHC B7 Abatacept</p> <p>TCR CD28</p> <p>T cell</p> <p>B7/CD28シグナルOFF</p> <p>T細胞活性抑制</p> <p>免疫抑制</p>

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

表4

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

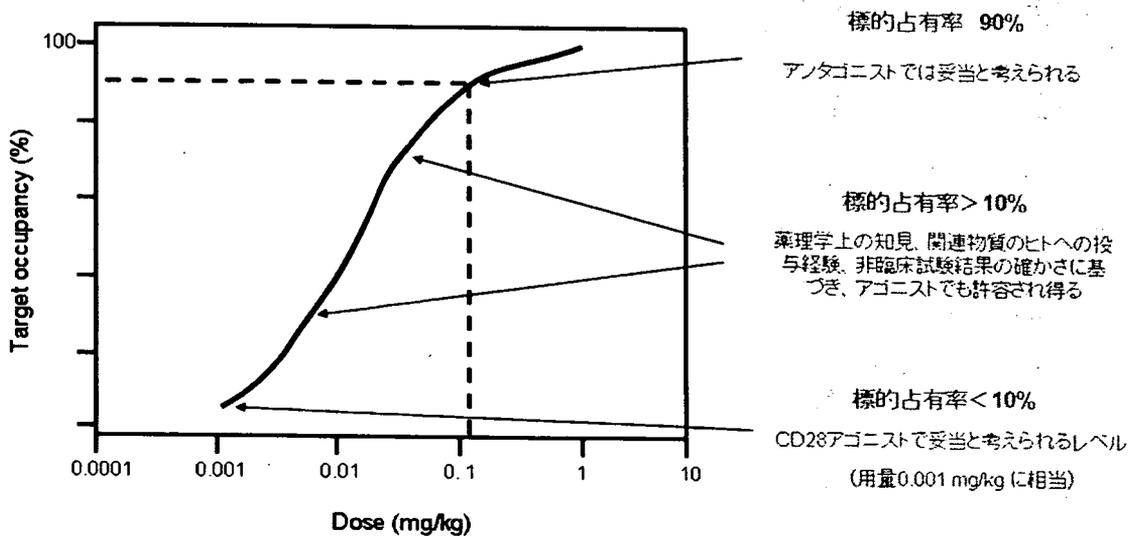
治験薬のヒト初回投与試験におけるリスク要因の同定およびリスクの低減のための方策に関するガイドライン

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 一般的留意事項
 - 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

図10

許容される標的占有率



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

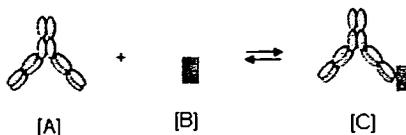
図11

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。

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

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



$$AB/C = Kd$$

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

$$= 187 [\text{nM/mg/kg}] \times \text{Dose [mg/kg]}$$

$$\text{Ro} = C / (C+B)$$

$$= 1 / (1+B/C)$$

$$= 1 / (1+Kd/A)$$

$$\approx 1 / (1+Kd/(A+C))$$

$$= 1 / (1+Kd/(187 \times \text{Dose}))$$

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12

TGN1412: MABEL dose calculation

Toxicology

NOAEL 50.0mg/kg
 HED 16.0mg/kg

- Adjust for anticipated exposure in man (not done)
- adjust for inter-species differences in affinity / potency (not done)

Apply > 10-fold safety factor: 1.6mg/kg
 Increased to 160-fold: 0.1mg/kg

Pharmacology

MABEL

- justify based on pharmacology
- adjust for anticipated exposure in man
- include anticipated duration of effect
- adjust for inter-species differences in affinity / potency

In vitro T cell proliferation (0.1µg/ml) murine parent to TGN1412 (5.11A1) = ~0.003mg/kg in man
 Initial 10% receptor occupancy ~0.001mg/kg in man

“Maximum Recommended Starting Dose”

- define anticipated safety window based on NOAEL and MABEL
 - appropriate safety factor based on potential risk
- 0.001 mg/kg

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

表5

これまで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	承認年		
						US	EU	Japan
Muro monab	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)	3P IIb/IIIa	心筋虚血	1994	NA	NA
Rituxan	Rituxan, Mabthera	キメラ抗体	IgG1 κ	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 κ	CD25	腎移植後の急性拒絶反応	1997	1999	NA
Basiliximab	Simulect	キメラ抗体	IgG1 κ	CD25	腎移植後の急性拒絶反応	1998	1998	2002
Palivizumab	Synagis	ヒト化抗体	IgG1 κ	RSV F protein	RSウイルス感染	1998	1999	2002
Infliximab	Remicade	キメラ抗体	IgG1 κ	TNFα	関節リウマチ	1998	1999	2002
Trastuzumab	Herceptin	ヒト化抗体	IgG1 κ	HER2	転移性乳癌	1998	2000	2001
Gemtuzumab ozogamicin	Mylotarg	ヒト化抗体	IgG4 κ (カリクアマイシン結合)	CD33	急性骨髄性白血病	2000	NA	2005
Alemuzumab	Campath-1H, Mabcampath	ヒト化抗体	IgG1 κ	CD52	B細胞性慢性リンパ性白血病	2001	2001	NA
Adalimumab	Humira, Trudexa	ヒト抗体	IgG1 κ	TNFα	関節リウマチ	2002	2003	NA
Ibrimomab tiuzeten	Zevalin	マウス抗体	IgG1 κ (Y90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 κ	IgE	喘息	2003	2005	NA
Tositumomab-1131	Bexxar	マウス抗体	IgG2a λ (1131標識)	CD20	非ホジキンリンパ腫	2003	NA	NA
Efalizumab	Raptiva	ヒト化抗体	IgG1 κ	CD11	尋常性乾癬	2003	2004	NA
Cetuximab	Erbix	キメラ抗体	IgG1 κ	EGFR	頭頸部癌、結腸・直腸癌	2004	2004	NA
Bevacizumab	Avastin	ヒト化抗体	IgG1	VEGF	結腸・直腸癌	2004	2005	2007
Natalizumab	Tysab	ヒト化抗体	IgG4 κ	α4 integrin	多発性硬化症	2004	NA	NA
Tocilizumab	Actemra	ヒト化抗体	IgG1	IL6R	関節リウマチ	NA	NA	2005
Ranibizumab	Lucentis	ヒト化抗体	IgG1 κ (48Kフラグメント)	VEGF-A	加齢黄斑変性	2006	NA	NA
Penitumumab	Vectibix	ヒト抗体	IgG2 κ	EGFR	結腸・直腸癌	2006	NA	NA
Eculizumab	Soliris	ヒト化抗体	IgG2/4 κ	C5a	発作性夜間血色素尿症	2007	NA	NA
Denileukin Diftitox	Ontak	融合タンパク質	IL2 + Diphtheria toxin	IL2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	CD28/CD28	関節リウマチ	2005	NA	NA

NA: not approved

遺伝子治療用医薬品の品質・安全性評価に関する研究

ー遺伝子治療用ウイルスベクターの shedding (体外排出) のリスク評価についてー

分担研究者 内田 恵理子 国立医薬品食品衛生研究所遺伝子細胞医薬部第一室長

研究要旨

遺伝子治療用医薬品の品質・安全性確保に関する国際的動向を踏まえた評価に関する研究の一環として、遺伝子治療用ウイルスベクターを投与した患者からのウイルスやベクターの shedding(体外排出)試験の現状と、shedding のリスク評価において考慮すべき事項を検討した。遺伝子治療臨床試験に関する論文で shedding に関する記載があるのは半数以下であるが、長期間に渡り shedding が認められる例もあることが確認された。ウイルス/ベクターの体内分布や shedding は、ベクターの種類や投与経路(投与部位)、投与量、投与計画により大きく異なる。Shedding のアッセイ法には PCR 法が頻用されているが、リスク評価には感染性粒子の排出に関するデータが重要である。今後、ウイルス/ベクターの shedding に関する ICH 見解が作成される予定であるが、shedding に関する非臨床試験計画や、臨床試験で採取すべき試料、患者のモニタリングの時期・期間、アッセイ法などに関する基本的な考え方が示されることにより、shedding 試験の統一化が図られ、エビデンスに基づいたリスク評価が可能になることが期待される。

A. 研究目的

遺伝子治療は、現在、効果的な治療法のないガンや各種遺伝性疾患等に対する画期的な先端医療として、また、高齢化社会の到来に伴い増加の一途をたどると予測される糖尿病や動脈硬化等のいわゆる成人病に対しても、既存の方法より優れた治療法となる可能性がある新しい医療技術として期待されている。一方でアデノウイルスベクターを用いた臨床研究における死亡事故やレトロウイルスベクターを用いた X 連鎖重症複合免疫不全症(X-linked severe combined immunodeficiency; X-SCID)の遺伝子治療における T 細胞白血病の発症など、遺伝子治療により予想を超える重大な有害事象も生じている。このように遺伝子治療のような革新的医療技術には、未知、未経験の要素が多く、治療法として確立するためには解決すべき課題が数多

く存在する。今後、遺伝子治療が一般的に実用化されるための重要課題のひとつとなるのが安全性の確保である。遺伝子治療のように学問・技術が急速に進歩している分野においては、特にこれらの医薬品の開発、臨床研究の進展が著しい外国での学問・科学の進歩を踏まえ、国際的な水準からみた安全性確保方策の科学的妥当性について絶えず評価・検証する必要がある。本研究は、以上のような現状を踏まえ、遺伝子治療に関する国際的動向、安全性確保方策の進展を調査し、我が国の遺伝子治療用医薬品の品質、安全性の確保に寄与する基礎的研究を行うものである。

本年度は、遺伝子治療用ウイルスベクターを投与した患者からのウイルスやベクターの shedding(体外排出)のリスク評価法について検討した。