

Fig. 1 器官分類別にみた初回投与量/NOAEL比 (a), 初回投与量/ED₅₀比 (b), 初回投与量/推定臨床用量比 (c) 先行試験のないわが国ではじめてヒトに投与された治験薬のうち、初回投与量の設定根拠としてNOAEL, ED₅₀, 推定臨床用量の記載があったものについて各々初回投与量との比を算出した。単位は、a, bについては体重kg当りの投与量, cについては個体への投与量として表した。

系, 筋・骨格系, その他に分けた。初回投与量/NOAEL比が1/100未満であったものが19件(61%), 1/100以上1/60未満が5件(16%), 1/60以上が7件(23%)であった。最小値は循環器系静脈内投与薬の1/6000, 最大値は消化器系経口投与薬の1/6, 中央値は1/180であった。投与経路別にみると経口薬(25件)では最小値が1/3600, 最大値が1/6, 中央値が1/180, 注射薬(8件)では最小値1/6000, 最大値1/36, 中央値1/120であった。

4. 初回投与量/ED₅₀比

同様に, ED₅₀値の記載があった9件について初回投与量との比を求めた。この結果, 比が1/100未満のものが4件(44%), 1/100以上1/60未満のものが3件(33%), 1/60以上のものは2件(22%)であった(Fig. 1 (b))。

5. 初回投与量/推定臨床用量比

同様に, 推定臨床用量値の記載があった8件について初回投与量との比を求めた。この結果, 比が1/20

未満のものが5件(63%), 1/20以上1/10未満のものが1件(13%), 1/10以上のものが2件(25%)であった(Fig.1(c)). なお, Fig.1(c)には含まれていないが, 厚生労働省または旧厚生省に認可された臨床用量が明確な4件(経口薬3件, 注射薬1件)について初回投与量との比を求めたところいずれも1/10以上であった。

6. 用量漸増ごとの有害事象発現頻度

プラセボを併用した治験は20件あり, 初回投与からの漸増用量数の最大は9であった。用量漸増ごとの実薬投与群およびプラセボ投与群の治験薬件数および被験者総数をTable 2に示した。用量ごとの1人当りの有害事象発現数はFig. 2に示すように, 4用量目

Table 2 用量漸増段階別の実薬あるいはプラセボ投与を行った試験件数および被験者数

ステップ数	実薬投与群		プラセボ投与群	
	試験件数	被験者数	試験件数	被験者数
1	46	203	17	31
2	46	214	18	32
3	45	229	18	31
4	43	236	18	33
5	40	204	19	32
6	31	134	13	20
7	20	75	7	9
8	9	33	2	2
9	1	6	1	2

までは実薬投与群がプラセボ投与群を上回らなかったが, 5用量目以降で実薬投与群がプラセボ投与群を上回ることが示された。対応のないt検定を行ったところ6および7用量目において実薬投与群とプラセボ投与群との間で有害事象発現頻度に有意差を認めた($p < 0.05$)。また, 有害事象の程度が確認できた治験薬数は, 実薬群30件, プラセボ群13件であった。このうち中等度以上の有害事象は各群で6件, 3件あり, いずれも精神・神経系治験薬の治験においてであった。なお, 重篤なものはなかった。

7. 体表面積補正で求めた初回投与量と実際に使用された初回投与量との比較

非臨床試験でのNOAELおよび被験動物種が確認できた治験薬29件について, 体表面積に基づくNOAELのヒト相当量から推定された初回投与量, 実際に使用された初回投与量およびそれらの比をTable 3に示した。その結果, 23件の治験薬では, 体表面積に基づく方法で求めた初回投与量のほうが実際に使用された初回投与量よりも高値であった。比の中央値は2.4であった。さらに, 上記23件の治験薬について体表面積補正により推定された初回投与量が実際に行われた用量漸増のどの段階に相当するかを調べた。なお今回調査を行った治験薬において, 用量漸増はすべて等比でなされていた。その結果, 1~2用量目間が7件, 2~3用量目間が6件, 3用量目に一致するものが1件, 3~4用量目間が3件, 4用量目に一致するものが1件, 4~5用量目間が2件, 5用量目に一致するものが1件, 最大投与量を上回るものが2件であった。最大投与量を上回ったものの内訳は精神・

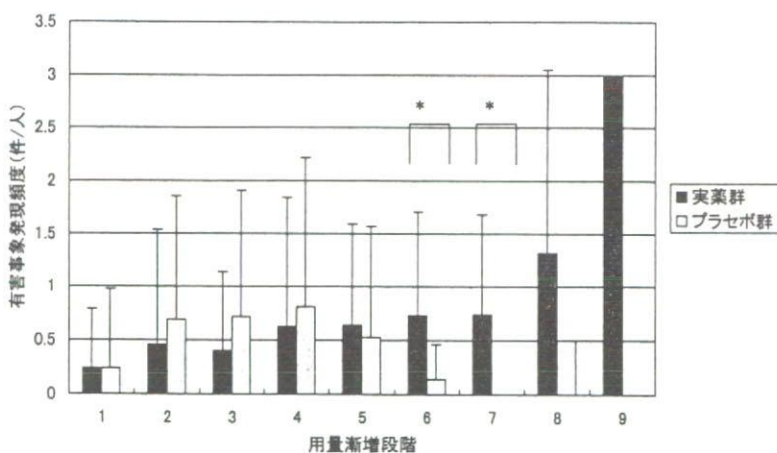


Fig. 2 各ステップにおける有害事象発現頻度

全治験薬について用量漸増段階ごとに実薬群とプラセボ群に分けて有害事象発現頻度を算出し, 両群で比較した。* $p < 0.05$

Table 3 体表面積補正による初回投与量と実際の初回投与量の比

治験薬種類	体表面積補正による初回投与量 mg(A)	実際の初回投与量 mg(B)	A/B
精神・神経系	0.24	0.04	6.0
	6	0.3	20.0
	0.6	0.5	1.2
	18	10	1.8
	6	1	6.0
	7.2	5	1.4
	12	1	12.0
	3.6	3	1.2
	1.2	0.25	4.8
	54	0.5	108.0
	0.18	0.1	1.8
	20	2.5	8.0
	6	2.5	2.4
	0.6	1	0.6
	0.018	0.05	0.4
2	0.6	3.3	
2	0.5	4.0	
血液系	0.08	0.01	8.0
循環器系	0.5	0.01	50.0
	6	12	0.5
消化管系	6	10	0.6
	6	5	1.2
	90	150	0.6
腎・尿路系	6.4	3	2.1
筋・骨格系	60	10	6.0
	10	0.3	33.3
	3	2.5	1.2
内分泌系	18	5	3.6
消炎鎮痛剤	6	6.25	1.0

神経系経口薬 1 件、循環器系静注薬 1 件であった。これら 2 件の最大投与量での有害事象発生件数は、前者は不明であり、後者は 6 例中 1 件であった。また、初回投与量設定根拠補正後最小値は前者は最小有効量、後者は臨床期待用量であり、後者の最大投与量設定根拠は病態モデル有効量であった。

考 察

今回調査した海外先行のない first-in-human 試験において初回投与量の設定根拠として最も多く採用されていたのは、NOAEL の 1/60 であった。設定根拠が単独の場合は 9 割近くが NOAEL の 1/60 を利用しており、初回投与量の設定には NOAEL が重要視されていることが示された。前述のとおり現在 LD₅₀ は求められることはないが、今回調査を行った治験では LD₅₀ が初回投与量の最終決定要因であったものが存在せず、1993 年の前後で初回投与量設定に大きな変化はなかったと考えられる。複数の設定根拠があった治験薬 23 件において、最小値を示した設定根拠は NOAEL の 1/60 が約 35%、次いで ED₅₀ の 1/60 が 26% であり、これらの結果は約 6 割の治験薬で NOAEL あるいは ED₅₀ を初回投与量設定の指標とした場合に初回投与量が低くなること、すなわち、安全性が高くなることを意味している。

実際に使用された初回投与量/NOAEL 比および初回投与量/ED₅₀ 比を求めると 1/100 未満のものが前者で 61%、後者で約半数を占めた。また初回投与量/推定臨床用量比では 1/20 未満のものが 63% であり、半数以上の治験薬において、初回投与量の設定として、設定根拠の指標よりもさらに低い値を採用していた。すなわち、今回調査した first-in-human 試験においては、初回投与量の設定に関して非常に慎重な姿勢をとっていることを示している。

このようにより低い初回投与量の設定を行っていた治験薬が多く認められた理由の 1 つとして、今回調査した治験薬において精神・神経系薬物の割合が高いことが考えられた。実際、初回投与量/NOAEL 比、初回投与量/ED₅₀ 比で 1/100 未満、初回投与量/推定臨床用量比で 1/20 未満を示した治験薬のなかで精神・神経系薬物が占める割合は各々 58%、100%、80% であった。一般に、動物実験で得られた毒性所見からヒトへの有害作用を予測する場合、神経系に及ぼす影響は予測しにくいことが報告されている⁷⁾。また、抗精神病薬を健常者および統合失調症患者に投与した場合、健常者において振戦、不穏、鎮静などの副作用や副作用に対する抗コリン薬処方の頻度が患者に比べ 2~4 倍高いことが報告されている⁸⁾。村崎によれば、抗精神病薬の第 I 相試験において健常者では患者と比べ薬物に対する感受性が異なることから、ごく低用量から中枢神経抑制作用としての副作用が出現する傾向があることが述べられている⁹⁾。このような背景を踏

まえ、精神・神経系薬物では初回投与量がより慎重に設定されたことが推察された。

有害事象発現頻度を見てみると (Fig. 2), 初回投与時は実薬, プラセボ群ともに他の用量に比べ低い傾向が示された。実薬群では用量漸増に伴い増加する傾向が認められたが, プラセボ群では一定の傾向を示さなかった。第5用量段階まで実薬, プラセボ群間で有害事象の発生頻度に明らかな違いは認められなかった。第6, 7用量段階においては実薬群のほうがプラセボ投与群に比べ, 有害事象発現頻度が高いことが示された。既報の第I相試験142件に参加し, 実薬あるいはプラセボ投与を受けた1,559人の健常成人における有害事象を検討した研究によると, 全体としての有害事象発現頻度は被験者当たり1.7であった¹⁰⁾。同様に, 第I相試験54件に参加した1,015人における発現頻度は1.5であった¹¹⁾。以上の結果は, 参加人数が実薬, プラセボ投与群ともに少なかった第8, 9用量段階を除き, 有害事象発現頻度はほぼ同程度であったことを示している。なお, 中等度以上の有害事象が実薬, プラセボ投与群で各々6件, 3件の精神・神経系の治験薬に認められたが, これは上述したような健常者での薬物に対する高い感受性によることが考えられた。プラセボにおいても中等度以上の有害事象が認められたことについては, 北里大学東病院治験管理センターで行った第I相試験, 主として精神系治験薬のものを対象に行った調査によれば, 精神系治験薬のプラセボ投与を受けた被験者の有害事象の出現頻度が精神系以外の治験薬のプラセボ投与を受けた被験者に比して約3倍高かったことを報告しており, その理由として, 精神系薬物のインフォームドコンセント取得時の予想される副作用に関する説明による先入観や同一グループの実薬投与を受けた他の被験者に生じた有害事象による心理的影響の関連の可能性を挙げている¹²⁾。

今回調査した治験薬のうち, NOAELが得られたものについてFDAの推奨している体表面積に基づく方法で求めた初回投与量と実際に使用された初回投与量とを比較したところ, 約80%の治験薬において前者が高いことが示された。体表面積に基づく初回投与量の推定は, 体表面積が体重の2/3乗に比例することを踏まえてNOAELからヒト相当量を算出する。したがって, 体表面積当りで算出した薬物投与量のほうが体重当りで算出した投与量より低い値が得られることになる。しかしながら, 今回の調査において示されたように, 体重に基づいてNOAELからヒトへ変換され初回投与量が設定された治験薬において約60%

は100倍以上の安全係数を適用していた。したがって, 上述の体表面積に基づく方法で算出した値のほうが, 実際に使用された初回投与量より大きいという結果が得られたものと思われる。それらの治験薬の中で約半数は, 算出された用量が実際に施行された試験の1~2あるいは2~3用量段階に相当していた。一般に第I相試験の初回投与量においては薬理作用が出現しない量を選ぶことが望ましいとされているが, 今回調査したfirst-in-human試験において, 第5用量段階までプラセボと同程度の有害事象発現頻度であった。以上の結果から, これまで行われたfirst-in-human試験においては, 毒性への過剰な危惧の傾向があったことが推察された。また, 動物毒性量を体表面積に基づいてヒト相当量に変換し初回投与量を算出する方法が安全, かつ, 従来体重に基づく算定方法に比べより合理的な初回投与量の設定をもたらすことを示唆している。

しかしながら, 体表面積に基づく初回投与量の算出値が既実施治験の最大投与量を上回っているものもあることから, 個々の治験薬に従い, 初回投与量の設定が必要である。

結 論

今回我々が調査したfirst-in-human試験における初回投与量の設定は, 非臨床試験でのNOAELを設定根拠とするものが多く, また, 初回投与量/NOAEL比, 初回投与量/推定臨床用量比の分布から非常に慎重に行われてきたことがうかがえた。

FDAより公表された初回投与量推定方法のガイダンスは健常成人を対象としたfirst-in-human試験における初回投与量をより適正な量から開始し効率化を図るための一助となるが, 実際の運用にあたっては各治験薬の特色を考慮したうえで慎重に行うことが望まれる。

謝辞

今回の調査に際し, ご協力いただきました製薬会社各社に厚くお礼申し上げます。

文 献

- 1) 中島光好. 非臨床試験から臨床試験への移行. 日本臨床薬理学会 (編). 臨床薬理学第2版. 医学書院, 2003: 56-65.
- 2) 加藤隆一. 新薬の早期臨床試験についての問題点. 日本製薬工業協会安全性委員会臨床評価部会 (編). 医薬品の臨床評価—第I相から第IV相試験まで—. 清至書院, 1982: 129-33.
- 3) Guidance for industry. Estimating the maximum safe starting

- dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers. <http://www.fda.gov/cder/guidance/5541fnl.pdf>
- 4) Collins JM, Zaharko DS, Dedrick RL, Chabner BA. Potential roles for preclinical pharmacology in phase I clinical trials. *Cancer Treat Rep* 1986 ; 70 : 73-80.
 - 5) Eisenhauer EA, O'Dwyer PJ, Christian M, Humphrey JS. Phase I clinical trial design in cancer drug development. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 684-92.
 - 6) 藤田朋恵, 尾崎真智子, 横田慎一ほか. 第 I 相試験における初回投与量設定根拠としての NOAEL の体表面積補正の妥当性の検討. *臨床薬理* 2004 ; 35 : S122.
 - 7) Owens AH Jr. Predicting anticancer drug effects in man from laboratory animal studies. *J Chronic Dis* 1962 ; 15 : 223-8.
 - 8) Miller AL, Maas JW, Contreras S, Seleshi E, True JE, Bowden C, Castiglioni J. Acute effects of neuroleptics on unmedicated schizophrenic patients and controls. *Biol Psychiatry* 1993 ; 34 : 178-87.
 - 9) 抗精神病薬の開発と臨床試験の理論. 村崎光邦 (編). *精神分裂病—基礎と臨床—*. 朝倉書店, 1990 ; 577-95.
 - 10) Lutfullin A, Kuhlmann J, Wensing G. Adverse events in volunteers participating in phase I clinical trials : a single-center five-year survey in 1,559 subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2005 ; 43 : 217-26.
 - 11) Sibille M, Deigat N, Janin A, Kirkesseli S, Durand DV. Adverse events in phase-I studies : a report in 1015 healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1998 ; 54 : 13-20.
 - 12) 有田悦子, 熊谷雄治, 横田慎一. 臨床第 I 相試験におけるプラセボ投与時の自覚症状発現に関する検討. *精神科系薬剤を中心に. 臨床薬理* 2000 ; 31 : 165-6.

添付資料 7

ペプチド・タンパク質のマイクロドーズ臨床試験の意義・実施基盤^{*)}

矢野恒夫¹⁾、杉山雄一²⁾、加藤基浩³⁾、馬屋原宏⁴⁾、清原孝雄⁵⁾、
残華淳彦⁶⁾、川上浩司⁷⁾、池田敏彦⁸⁾、戸塚善三郎⁹⁾、渡辺恭良¹⁾

1) (独) 理化学研究所 (神戸) 分子イメージング研究プログラム

2) 東京大学大学院薬学系研究科分子薬物動態学教室

3) 中外製薬株式会社前臨床研究部 4) (株) 国際医薬品臨床開発研究所 (InCROM)

5) (独) 医薬品医療機器総合機構品質管理部 6) 武田薬品工業株式会社製薬本部製薬研究所

7) 京都大学大学院医学研究科薬剤疫学分野 8) 有限責任中間法人医薬品開発支援機構

9) JCL バイオアッセイ

ペプチド・タンパク質のマイクロドーズ臨床試験の意義・実施基盤*

矢野恒夫¹⁾、杉山雄一²⁾、加藤基浩³⁾、馬屋原宏⁴⁾、清原孝雄⁵⁾、残華淳彦⁶⁾、川上浩司⁷⁾、池田敏彦⁸⁾、戸塚善三郎⁹⁾、渡辺恭良¹⁾

1) (独) 理化学研究所 (神戸) 分子イメージング研究プログラム 2) 東京大学大学院薬学系研究科分子薬物動態学教室

3) 中外製薬株式会社前臨床研究部 4) (株) 国産医薬品臨床開発研究所 (InCROM) 5) (独) 医薬品医療機器総合機構品質管理部

6) 武田薬品工業株式会社製薬本部製薬研究所 7) 京都大学大学院医学研究科薬剤疫学分野 8) 有限責任中間法人医薬品開発支援機構

9) JCL バイオアッセイ

目次

I 序論

1. はじめに
2. ペプチド・タンパク質のマイクロドーズ臨床試験の対象
3. ペプチド・タンパク質のマイクロドーズ臨床試験の意義

II 投与量に関する論点

- 論点 2-1. 米国 FDA の投与量設定の根拠
- 論点 2-2. 投与量の設定
- 論点 2-3. 投与ルートおよび投与方法

III 薬物動態に関する論点

- 論点 3-1 線形と非線形のクリアランス機構
- 論点 3-2 内因性タンパク質

IV 安全性評価に関する論点

- 論点 4-1: 必要な安全性試験
- 論点 4-2: 動物種
- 論点 4-3: トランスジェニック動物
- 論点 4-4: 抗体産生
- 論点 4-5: 放射性標識したペプチド・タンパク質
- 論点 4-6: 安全性評価の被験物質

V 品質保証に関する論点

- 論点 5-1: 製剤化工程の考え方
- 論点 5-2: 組換え体の作成および解析

論点 5-3：細胞バンク

論点 5-4：ウイルス、マイコプラズマ、微生物等による汚染

論点 5-5：品質保証の考え方

論点 5-6：製造と試験

論点 5-7：安定性試験

論点 5-8：製造工程の変更に伴う同等性評価

VI ペプチド・タンパク質の早期探索的臨床試験（Ⅱ型・Ⅲ型）の意義

＊）本稿は、「早期探索臨床試験（マイクロドーズ試験を除く）実施に関する指針（草案）」をまとめる過程において、同草案に直接記載すべき内容ではないが、今後検討が必要な事項としてまとめた。さらに吟味の上、「臨床評価」誌近刊に刊行予定の準備稿である。

1 序論

1. はじめに

がん・精神神経疾患・難病等の重大疾病領域、希少疾病領域への根本治療を目指した医薬品を創生する上で、それら治療薬は低分子化合物であることは少なく、最近では、有用なタンパク質・抗体・遺伝子・細胞、そのものを治療薬として開発する必要性が高まっていることは論じるまでもない。しかし、タンパク質・抗体等の生物製剤の薬物動態は、細網内皮系による非特異的なエンドサイトーシス(食作用)や特異的受容体を介したエンドサイトーシスがクリアランスに関与していることが知られており、それぞれの分子について特徴的な消失機構を精細に検討する必要がある。またヒト型分子の場合には動物実験の結果を活用できないことが多く、ヒトで確認する必要があると考えられている。従って、現状ではほとんど判っておらず、ブラックボックスを残したまま、研究開発が進められていると言っても過言ではない。マイクロドージングによって、疾患の標的近傍における薬物の挙動を明確化した上で、生物製剤の開発が進められるようになれば、難治性疾患の治療に真に有効な治療薬を生み出す可能性が高まり、多大な貢献が期待できるものである。

2. ペプチド・タンパク質のマイクロドーズ臨床試験の対象

「マイクロドーズ臨床試験（以下、MD試験）の実施に関するガイダンス」では、主として低分子化合物を適用範囲としている。生物由来製品または体内で如何なる受容体に関与するか十分な知見が得られていないものなど従来の医薬品とは全く異なる作用機序による薬理作用を期待した低分子化合物を投与する場合については、個別にその安全性等についての考察が必要であり、MD試験ガイダンスをそのまま適用することはできないとしている。

現在開発中の生物製剤は全医薬品候補中4割にもなるとのことであり、今後開発の主流

となると考えられることから、生物製剤のMD試験について検討することとした。一方、生物製剤は、低分子化合物と比べ多様性に富むことから、biological response と dose の関係など、議論の收拾が難しいことが予想される。それゆえ、まずペプチド・タンパク質に限定して議論を始め、その次には、抗体、そして遺伝子へと一つずつ議論を進めることとする。ペプチド・タンパク質と抗体を切りはなした主たる理由は製造方法が異なるからであり、放射性標識体を得る標識化方法と絡めて、製造法と品質保証のプロセス面でペプチド・タンパク質と抗体は大きく異なることから、ペプチド・タンパク質のMD試験を分けて検討することとする。

議論の論点を下記のⅡ章からⅤ章に取り纏めた。特に、放射性同位元素を用いて放射性標識体を調整する場合に、ペプチド・タンパク質特有の問題があるかどうか焦点になると考える。治験薬は有効成分としてペプチド・タンパク質、それらの誘導体及びこれらを構成成分とする製品であり、化学合成ペプチドも含めて検討の対象とする（図1参照）。

なお、生物製剤については、主として製造販売承認申請時の品質保証を前提としたICH諸通知はあるものの^{文献1)}、早期開発を前提とした法規制は、低分子化合物の場合以上に不適切な状況であることを付記しておく。

3. ペプチド・タンパク質のMD臨床試験の意義

最近、ペプチド・タンパク質の標識技術は急速に進歩している^{文献2)}。従来はペプチド・タンパク質のチロシン残基のフェニル基に放射性ヨウ素で標識する方法が主に用いられたが、複数のチロシン残基が存在するペプチド・タンパク質の場合、特定の一つのチロシン残基に標識する選択性がなかったり、チロシン残基のフェニル基とヨウ素の結合が容易に体内の酵素で切断されるなど欠点が多かった。これを大きく改善した、ペプチド・タンパク質のリジン残基のε-アミノ基にDOTAと呼ばれる包接化合物を結合し、放射性⁶⁴Cu、⁶⁸Gaを導入する新しい標識技術の研究が進められている^{文献3)4)}。ペプチド・タンパク質をDOTA-⁶⁴Cu、または⁶⁸Gaで標識化しても生物学的活性や薬物動態面でも非標識体と定性的には実用可能な程度に同じであることが*in vitro*や動物実験において証明されている。それゆえ、この標識化法はMD試験への適用によって画期的な手法となることが期待されており、ペプチド・タンパク質のMD試験は直近の課題となっているのである。

活性が強く微量で薬理作用が発現するペプチド・タンパク質についてMD試験を行う有用性はどの程度あるのか、との問いに対して、薬効作用点が血液循環系にある疾患を対象とするEPO、G-CSFやtPAなどは成功しているものの、その他の疾患では臨床開発が中止されるケースが散見されており¹⁾、ここに本格的臨床開発の前の段階で実施するMD試験の意義があると言える。

さらに、LHRH、インターフェロン、EPO、G-CSFといった生理活性ペプチド・タンパク質が臨床応用されてから、既に10年以上経過しており、最近ではオリジナルの生理活性ペプチド・タンパク質ではなく、これら生理活性ペプチド・タンパク質の欠点を改良した改変ペプチ

ド・タンパク質が承認されている。例えば、PEG 化タンパク質の PEG インターフェロンやヒト・イムノグロブリンの Fc 部分を TNF 受容体に結合させた融合タンパク質 (fusion protein)、アミノ酸改変により糖鎖を更に付加した EPO などが承認されている。これらは薬物動態制御を目的としたものである。今後は、生体における消失機構解明や新たな薬物動態の機構の発見により、血中滞留性や標的臓器への移行性・滞留性を向上させる技術が発展し、これまで、短半減期や組織移行性が低いため臨床適用されなかった生理活性ペプチド・タンパク質が、それらの技術により新たな改変ペプチド・タンパク質として開発されてくる可能性がある。複数の候補改変ペプチド・タンパク質をヒトで選択する場合、MD 試験は有用なツールとなる。また、改変ペプチド・タンパク質の測定に際しても改変ペプチド・タンパク質が内因性のものと区別できる可能性があり、改変ペプチド・タンパク質の非標識体での測定も可能性がある。

1) 作用点が薬物の臓器・組織分布に大きく依存する疾患、例えば、脳疾患を対象とする神経成長因子など、多くのペプチド・タンパク質は臨床試験の途上で開発が中止されている。

II 投与量に関する論点

論点 2-1. 米国 FDA の投与量設定の根拠

米国 FDA の探索的 IND ガイダンス^{文献 5)}では「タンパク質のマイクロドーズ臨床試験における最大用量を 30 ナノモル以下」と規定している。その科学的根拠は、FDA・CDER の David Jacobson-Kram 博士によれば、タンパク質のマイクロドーズ臨床試験における最大用量を 30 ナノモル以下と設定した理由は、受容体親和性の一般的な概念に基づき 100 マイクログラムの分子量換算したモル数にて求めたとのことである (原文: The dosage was calculated based on the molar equivalent of the 100 μg (micro grams) for drugs. So it was based on a very general concept of receptor interaction using a stoichiometric approach, ^{文献 6)})。この場合、低分子薬物の分子量をおよそ 300 と仮定し、その 100 マイクログラムに相当するモル数が計算されている。薬物が受容体に特異的親和性をもって結合し、その結果として生物活性を示す場合、生物活性は薬物のモル濃度に応じて変動する²⁾。低分子薬物 (当然、いろいろな分子量を有する) のマイクロドーズ臨床試験で採用されている投与量の上限、100 マイクログラム/ヒトが、通常は薬効も毒性も示さないモル濃度を与える投与量であるとするならば、これに相当する投与モル数では高分子量の薬物でも薬効・毒性を示さないと仮定する考え方である。

また、この探索的 IND ガイダンスのパブリックコメントの中で、UCLA の分子イメージング Crump 研究所の Anna M. Wu 博士により次の議論が公開されている^{文献 7)}。生物学的製剤の治療薬、例えば、trastuzumab や rituximab の投与量の 1/100 が 2mg-6.75 mg になり、これにより投与量の絶対的の上限を 5mg としてはどうかというコメントである。タンパク質製剤の標準分子量を例えば IgG では 150,000 Da とした場合、約 30 ナノモルという数字が計

算上出てくる。

2) 通常、モル濃度が上昇するにつれて生物活性はシグモイド状に上昇し、ある閾値で頭打ちとなる。

論点 2-2. 投与量の設定

マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンスでは、マイクロドーズ臨床試験における一回あたりの最高投与量としては、薬効発現量の 1/100 を超えない用量又は 100 マイクログラム/ヒトのいずれか小さい方としている。ペプチド・タンパク質や抗体においても薬効発現量の 1/100 を超えない用量を投与量設定の根拠とする考えである。しかし、投与量の絶対的上限に関しては、論点 2-1 に記述したように、高分子量のタンパク質や抗体場合には、100 マイクログラム/ヒトとすることには無理があるので検討してみたい。

ペプチド・タンパク質、抗体では、各々、投与量を規定する指標があると考ええる。ペプチド・タンパク質は代謝されアミノ酸への解裂も速いことから、通常的手法ではあるが、血中濃度と代謝の両面から有効量を算定し、その有効量の 1/100 量とするのがよいと考える。

まず、低分子量のペプチドの投与量の上限は、MD 試験ガイダンスの 100 マイクログラム/ヒトとする考えである。

一方、高分子量のタンパク質の投与量の絶対的上限は論点 2-1 に記述した 5 ミリグラム/ヒトとするのがよいと考える。すなわち、高分子量のタンパク質の一回あたりの最高投与量としては、薬効発現量の 1/100 を超えない用量又は 5 ミリグラム/ヒトのいずれか小さい方としたいと考える。同様に、抗体でも、薬効用量の 1/100 量、かつ、投与量の絶対的上限を 5 ミリグラム/ヒトとするのがよいと考えるが、さらに低用量の、ただし検出可能な量までの範囲としてはどうかと考える。

論点 2-3. 投与ルートおよび投与方法

CD28 スーパーアゴニスト・ヒト化モノクローナル抗体 TGN1412 事件の教訓として、動物実験は長時間かけて点滴で静脈注射しているのに対し、臨床試験では 3~6 分の短時間で静注し、あるいは bolus 投与した可能性さえ疑われている^{文献⁸⁾}。TGN1412 の第 I 相試験で発生した重篤な有害事象の原因である Cytokine Release Syndrome (CRS) の発現は、投与速度に依存して症状が発現する可能性が示唆されており、第 I 相試験の初回投与時の被験者に対して、点滴静注により CRS 発現を厳重にモニターする必要があると考えられる。

それゆえ、投与ルートや投与方法は、動物実験において安全性が確認されたものと同一のルート、同一の方法とすることが必要である。

III 薬物動態に関する論点

色々なサイトカイン・ホルモン類（例えば、エリスロポエチン、G-CSF、インスリン、グ

ルカゴン、HGF、EGF など) のタンパク製剤は、ほとんど薬効発現受容体とファーマコキネティクスに最も大きな影響を与える受容体分子が同一である^{文献 9)}。そのため、マイクロドージングの結果から、臨床投与量での血中濃度推移がどうなるかという予測、言い換えれば、線型性が担保されるかどうかは簡単ではないので、クリアランス機構の詳細な検討が必要である。

論点 3-1. 線形と非線形のクリアランス機構

MD 試験では、薬効投与量より非常に低い量しか投与しないので、受容体結合の飽和が生じていない。一方、薬効に関わる分子標的(受容体や表面抗原など)がクリアランスにも関わる場合の多いことを考えると、薬効の発現する臨床投与量では、ある程度のクリアランス飽和が生じており非線形性が生じると考えられる。タンパク質は線形と非線形のクリアランス機構により消失することが知られており、線形のクリアランスはアロメトリー^{文献 10)}でヒト予測が可能な例もあり、動物の結果から推測できると考えられる^{文献 11)}。一方、非線形のクリアランス機構は受容体介在性エンドサイトーシスと考えられる。このように、MD 試験においては、受容体結合の飽和が生じておらず、臨床投与量では、ある程度の飽和が生じているため、臨床投与量では、非線形領域になるケースが多いと考えられる。この場合、MD 試験の結果から臨床用量での体内動態を直接に補外して予測することは困難であり、*in vitro* の受容体との相互作用試験などを基にした数理モデルによる予測が必要となる^{文献 12)}。

このように、ペプチド・タンパク質の MD 試験は、低分子での MD 試験から推測するより、はるかに難しい研究対象であると共に、体内動態が非線形の際の実用的な手法の開発も重要な研究課題と考えられる。さらに、TGN1412 などの、抗サイトカイン受容体抗体のような抗体医薬においては、投与量および投与速度と biological response の課題はタンパク製剤以上に重大である。言い換えれば、抗体医薬にマイクロドージング法を用いれば、体内動態、分子標的への移行性など、種々の有用な情報が得られることは間違いない。

論点 3-2. 内因性タンパク質

内因性のタンパク質が存在する場合には、そのタンパク質製剤を薬効の発現しないマイクロドーズ用量を投与しても内因性のタンパク質と区別がつかないという課題がある。それゆえ、放射性標識体を使えば課題は解決するが、放射性標識体のヒト投与には慎重な配慮が求められる。

IV 安全性評価に関する論点

論点 4-1. 必要な安全性試験

ペプチド・タンパク質と限定しても、どのように分類しようと、薬効も毒性も千差万別であるがゆえに²⁾、それら全てに共通な一般的毒性試験法として適切なものはないと考えられる。

低分子化合物の MD 試験に必要な安全性試験としては、MD 試験ガイダンスでは、哺乳類 1 種による拡張型単回投与毒性試験と、その中での投与 1 日後と 14 日後の病理組織学的検査³⁾を推奨している。ペプチド・タンパク質の MD 試験においても、minimum requirement として低分子化合物の場合と同じく、哺乳類 1 種による単回投与試験を実施することで良いと考えると共に、むしろ呼吸・循環・中枢の機能検査を重視するよう推奨したい^{文献 13)}。

反復投与毒性試験の必要性については、「論点 4-4：抗体産生」の項を参照されたい。

免疫毒性試験については、現行の「免疫毒性試験ガイドライン」^{文献 14)}では、第Ⅲ相臨床試験までに行うこととなっているので、承認申請用の免疫毒性試験は不要であるが、毒性試験に用いた動物における抗体産生の有無を把握しておくことは、その毒性試験の評価に必要であると考えられる。

安全性薬理試験は、低分子化合物の MD 試験のガイダンスによれば、拡張型単回投与毒性試験を実施すれば不要としている。通常型単回投与毒性試験においても評価が可能と思われるが、呼吸・循環・中枢機能への影響が特に懸念される場合は、安全性薬理試験を実施したほうが良いと考える。

遺伝毒性試験は低分子化合物の MD 試験の場合にも不要とされており、高分子化合物の場合は、遺伝物質への直接作用性がより限定されることから、なおさら不要との考え方があ

る。局所刺激性試験は、ペプチド・タンパク製剤の場合、静脈注射剤が多いと考えられるが、低分子化合物の MD 試験の場合と同様に、通常の毒性試験の投与局所において評価可能と考える。

その他の安全性試験も必要に応じ考慮する必要があるが、動物による安全性試験をいたづらに増やすよりも、むしろ、「論点 2-3. 投与ルートおよび投与方法」で述べた、投与方法に関する注意事項や、V 章で述べる品質保証に重点を置いた安全性保証を重視してはどうかと考える。この際、製造承認申請の要件^{文献 15)}や ICH における議論^{文献 16)}から、どこまで軽減するか検討する必要がある。

2) キノコ毒、植物毒、魚貝毒、蛇毒、昆虫毒等の正体のトキシン類あるいはバクテリアトキシンの多くはタンパク質やペプチドである。これらトキシン類は医薬品になる可能性があり、現に開発中のものもある(例:ボツリヌストキシン)。これらの多くはマイクロドーズでも有毒なものもある。幸いにもこれらのトキシンの多くが種特異性が低いので、適切な毒性試験でヒトの危険は防げると考える。

3) 病理組織学検査に関しては、もともと拡張型単回投与毒性試験を提案した Monro and Mehta^(文献 13)は、単回投与毒性試験における病理組織検査は、通常、役に立たないため、必要に応じ実施すればよいとして、むしろ呼吸・循環・

中枢の機能検査を重視することを強調している。

論点 4-2. 動物種

バイオ医薬品の開発で最も問題となるのが、種特異性があるために動物試験だけではヒトに対するリスクの正確な評価ができないということである。動物での薬効や毒性を調べるときに、開発候補化合物はヒト型のサイトカインやヒト型の抗体であり、それらを動物に投与しても、交差性はあるとしても、それ程の薬効や毒性が見られない可能性が大である。従って、動物での薬効や毒性を評価する試験では、ヒト型のサイトカインや抗体だけでなく、当該動物のサイトカインや抗体を用いることがある。わが国の「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」ガイドライン^{文献15)}によると、「適切でない動物種を用いた毒性試験では誤った結論が導かれることがあるため、推奨できない。適切な動物種が存在しない場合、ヒト型受容体を発現させたトランスジェニック動物あるいはその動物にとっての相同タンパク質等を用いることも検討すべきである」と記述されている。活性の発現だけでなく、連鎖的な作用や代謝に関しては動物種で異なっており、また異種間の投与では抗体の出現もありうる。霊長類での試験でも種によって異なる部分があり、動物愛護の点からも、動物による非臨床試験を軽減、省略して早期にヒトでの試験を実施できるようにすることが望まれる。このような観点からもMD試験に生物製剤を取り入れる意義は大いにありと考えられる。

ペプチド・タンパク質や抗体においては通常毒性試験法が適切では無い場合が多くあり、薬剤毎に反応性のある動物種の選択が大切である。動物種の選択に際して、例えば、免疫系や神経系のヒトとの類似性も考慮する必要があるが、霊長類が必ずしも適切とは言いきれない。

論点 4-3. トランスジェニック動物

適切な動物種が存在しない場合、ヒト型受容体を発現させたトランスジェニック動物、あるいは、その動物にとっての相同タンパク質などを用いる手法があり、例えば、がんワクチンの非臨床試験にヒト型造血系を発現させたトランスジェニックげっ歯類を用いることもある。しかし、MD試験用の非臨床試験としては、結局、in vitroのデータで良いのではないかと考える。また、トランスジェニック動物モデルを使用して得られる情報は薬理試験の有効性の判断や安全性を評価する上で有益なものとは考えるものの、ヒトにおける体内動態を反映しているとは言えない面があり、安全性評価の目的にトランスジェニック動物の使用を義務づける必要は無い⁴⁾。

4) ヒト型抗体、ヒトのサイトカインあるいは、他の生理活性ヒト内因性タンパクを開発時に、動物実験での効果・毒性を見るときに、ヒト型のみではなく、当該動物におけるその動物種の抗体、サイトカインを用いた解析が必要になる場合もある。

論点 4-4. 抗体産生

バイオ医薬品の多くは動物で免疫原性を示すので、反復投与毒性試験を行う際には、産生される抗体を測定し、抗体反応の特性（例えば、力価、中和または非中和）を明らかにして、薬理的または毒性学的な変化との関連性（データの解釈）を検討しなければならない。さらに、放射性標識体の投与では1回投与でもラットにおいて抗体が産生されることがあり、一方、非標識体では抗体の産生が認められないことから、標識化によって異物性が増したと考えられる。

生物製剤での抗体産生は通常、投与後ある程度期間が経過した後（場合によっては何年か経過してから）発生する。また、抗体の産生は目的物の構造のわずかな違いにより生じることが認められている。そのため、臨床試験の初期の段階で抗体産生の有無を確認することは困難であり、意味がないと考える。なお、生産物の特性解析の結果から、抗体産生を生じやすい構造であるかどうか考察することは重要である。

MD試験は1回限りの試験であり、反復投与毒性試験は不要と考える。ただし、アナフィラキシー・ショックなどの予測の上で、抗体産生を見ることになると思うので、パッチ・テストや白血球幼若化などの試験は必要と考える。

論点 4-5. 放射性標識したペプチド・タンパク質

ペプチド・タンパク質の DOTA-⁶⁴Cu あるいは ⁶⁸Ga による標識化においては、放射性標識体が非標識体（当該ペプチド・タンパク質）と、活性および生物学的性質が定性的に保持されていることを確認することが重要である。放射性標識体を用いて局在を示す目的の場合には、標識体の生物活性が定量的に 100%保持されてなくても、定性的に同じ（例えば結合部位が同一）であればよい。

生物学的試験法として、受容体を使って力価測定する手法は適切である。曝露量および投与量に基づく安全域を予測するために、論点 4-1、論点 4-2 に記載した、適切な動物モデルを用いた試験を実施し、吸収、血中濃度およびクリアランスに関する情報がある程度得られるようにしなければならない。

包接分子グループの DOTA を結合させ、⁶⁴Cu や ⁶⁸Ga（予備実験的にはコールドの Cu や Ga）を導入することにより、品質特性が変化するかは対象物質であるペプチド・タンパク質によって違ってくると思うので、標識して品質特性が変わる場合には、活性の変化率を求めておくことが重要になる。対象が高分子であり、標識部位が複数ある場合、どの部位が標識されるかにより、体内動態への影響も考えられるので、体内動態が変化することはないか、確認することは重要である。

論点 4-6. 安全性評価の被験物質

ペプチド・タンパク質（非標識体）と包接部位結合体が生物学的に定性的に同じである

こと、さらに ^{64}Cu や ^{68}Ga 結合体（予備実験的にはコールドの Cu や Ga）が非標識体と生物学的に定性的に同じであるという前提であり、生物学的活性の変化率を定量的に確認できれば、安全性評価の被験物質は非標識体のみでよい。

V 品質保証に関する論点

ペプチドとタンパク質では品質特性においてかなり違いがあり、タンパク質でも糖鎖の有無で更に考慮すべき品質管理面の事項に違いがある。

合成ペプチドの場合、純化できるので、その取り扱いにおいてある程度、低分子化合物の考え方や対応も取り入れ考えるべきである。

タンパク質の場合、特に高次構造が問題となり、糖鎖の種類や数の違いが活性や薬物動態に大きな影響を与える可能性がある。培養品の場合には、純化出来ないことから、目的物質の構造や組成について定性的な確認をしておく必要がある。タンパク質では組成が重要であり、ある一定の幅でもって品質を保持すると共に、関連不純物はどのようなものが、どの程度あるかを定性的に確認しておくことが大切である。

試験項目は、ICH の製造承認の要件^{文献 17)} および米国の基準^{文献 18)}をどの程度、軽減できるか、ペプチド・タンパク質毎に検討する必要がある。

論点 5-1. 製剤化工程の考え方

放射性標識化によって生物学的性質（活性）が変化しないことを定量的に確認するとの前提のもとに、放射性標識化プロセスは広義の製剤化工程と見なし、非標識体を原薬とし、放射性標識体を治験薬と考える（図 1 参照）。

論点 5-2. 組換え体の作成および解析

組換え体を作成する場合、どのような（期待する活性、作用を持つ）目的物質を産生させるか、そして、その目的物質を的確かつ効率的に産生させるように意図し作製している。そして意図した通りのベクターが作製されているか確認することは必要である。そしてオンコジェン等の危険なシーケンスが無いことを確認することも重要である。宿主細胞についても、安全性が担保されたものを使用する必要がある、内在性ウイルスの有無、外来性ウイルスやマイコプラズマ、微生物等による汚染のないことについての確認、作製された組換え体については、挿入された遺伝子が安定的に維持されることを確認しておく必要がある。

ベクターの解析については、発現ベクターのしかるべき部分を核酸分析技術を用いて解析し、組換え遺伝子の encoding region および flanking region のシーケンスに関して評価しておく必要があるが、MD 試験のような早期探索臨床試験の段階では、ベクター全体のシーケンスの解析は不要である。

論点 5-3. 細胞バンク

作製した組換え体細胞は、クローニングした後、増殖し細胞バンク Master Cell Bank (MCB) を作製する。バンク細胞は、製造に供する均一な組換え体細胞を確保するため調整するものであり、MCB の他、必要により Working Cell Bank (WCB) を作製する。

作製した MCB について、組換え細胞に関する特性解析を行う。組み込んだ遺伝子および目的物質の産生について確認し、またそれらの安定性についても確認する。WCB を作製した場合、それが問題なく作製されているかを確認するため必要な項目について実施する必要がある。

産生細胞（セルバンク）の調整と特性解析について、Master Cell Bank の特性解析は必要であるが、Working Cell Bank の解析は不要である¹⁹⁾。

論点 5-4. ウイルス、マイコプラズマ、微生物等による汚染

培養段階では、使用する組換え細胞だけでなく、被験物質にウイルス、マイコプラズマ、微生物等による汚染が無いことも確認しておくことが必要である。特に培養段階でのウイルス等の混入は産生物に関し重大な影響を与える可能性があるため留意する必要がある。

最終品（原薬）のウイルスに関する試験は、PCR では特定のウイルスしか検出できないので、*in vitro* 試験、*in vivo* 試験を適切に選択することが必要である。製造工程にウイルスの不活化・除去が認められている工程（例えば、酸による不活化）を組込むことが望ましい。その場合、ウイルスバリデーションによる確認は必要ないが、公式に認められた無菌試験（寒天培地は不可）による確認は必要である。

ウイルス安全性評価には、原材料の選択、製造工程の spike 試験、製品のウイルス否定試験の 3 通りがあるが、開発の進展に合わせて順次取り入れていくべきであり、MD 試験のためには必要ない。

論点 5-5. 品質保証の考え方

特にタンパク質の場合、どのようなものが出来ているのかについては目的物質だけでなく、目的物質由来物質や目的物質由来不純物、工程由来不純物について、定性的に確認しておくことが必要になる。

試験方法は、特性解析（物理化学的性質、生物活性、免疫化学的性質、純度）のみでよいと考えられ、タンパク質に糖鎖の有無によっても違いが出てくる。MD 試験のような早期探索臨床試験の段階では、規格を設定することなく、一定の幅を持たせたパターンで品質を見ることで良いと考える。

論点 5-6. 製造と試験

治験の後期段階では、同等なものを製造するためには、目的物を産生するための細胞だけでなく、培養方法ならびに精製方法も重要な要素となるが、開発の進展に伴いこれらの

方法は変更されることが想定され、特にMD試験など早期探索的臨床試験の段階で厳密に規定することは必要ない^{文献 20)}。ただし、目的物質の確保や不純物の除去をどのような原理や方法で実施しているのか、実際にどのようなものが得られているのかを確認しておくベリフィケーションの実施は重要である。

試験・分析方法も開発の進展に伴い、改良、変更（追加）されることが考えられるので、その時点で適格な方法により実施し、変更がなされた場合、比較検討ができるようデータを保管しておくことが必要である。

MD 試験用には後期臨床試験のマスプロダクションとの連続性は必ずしも必要では無く、標準品・分析法バリデーション、プロセスコントロールは不要である。

論点 5-7. 安定性試験

ペプチド・タンパク質の高次構造や生物学的活性の維持には共有結合や非共有結合が重要な役割を担っているため、それらの安定性は温度・湿度・光など保存条件に依存している。安定性に関する厳格なデータは要求しないが、タンパク質は変性することに留意し、被験者に投与する段階で品質に問題が無いことは確認しておく必要がある。すなわち、MD 試験は短期の一回限りの試験ゆえに、論点 5-5 に示した特性解析で十分である。

論点 5-8. 製造工程の変更に伴う同等性評価

MD 試験など早期探索的臨床試験では短期の一回限りの製造であるため、製造工程の変更に伴う同等性評価は不要である^{文献 20)}。その際、薬理試験や毒性試験に用いられる被験物質と MD 試験に使用予定の治験原薬が同一ロットであることを求める。

VI ペプチド・タンパク質の早期探索的臨床試験（Ⅱ型・Ⅲ型）の意義

ペプチド・タンパク質の臨床試験を行う場合、どのようなバイオマーカーが変動するかを見るためには、薬効発現量を投与する必要があるため、このような場合には、MD 試験よりもむしろ、Ⅱ型あるいはⅢ型早期探索臨床試験の適用が求められることが多いと考える。開発候補化合物の薬物動態を LC/MS/MS によって測定することや、組織切片を MALDI・MS⁵⁾ で代謝物解析することが現実化すると考える^{文献 21)}。

ゲノミクス、トランスクリプトミクス、プロテオミクス、メタボロミクスの進展によって、がん、動脈硬化・脳梗塞、肺炎等の疾患関連バイオマーカーが数多く発見されている。例えば、がん関連標的シグナル伝達経路のアルファ 6 ベータ 4 インテグリン、アンドロゲン受容体、B 細胞受容体、EGFR1、IL-2、IL-4、IL-6、キット受容体、ノッチ、T 細胞受容体、TGF-ベータ受容体、TNF-アルファ、Wnt 等の他、癌は外科治療で摘出された各種癌組織を使ったプロテオーム解析でがん組織特異的バイオマーカーが多く発見されている²²⁾。その動態を追跡する PET および MRI、MS 等のイメージング技術の進歩とあいま

て、医療の分野で遺伝子治療、核酸医薬品 (RNA aptamer、RNA si、mRNA、デコイ、アンチセンス)、抗体医薬 (修飾抗体、低分子抗体等第二世代抗体)・ワクチン等の生物製剤、再生・移植が活発に進められている。さらに、細胞治療では、例えば、HIV、HCV、インフルエンザウイルスの表面ペプチドの抗体をキラーT-Cell に融合しウイルスを破壊するという、新しい治療法・診断法の開拓を目指して、臨床試験が現在進められている。各種のイメージング技術と協調して、イメージング MS の役割は PET および ARG で分布をみた組織切片で直接 MALDI-MS を測定することによって、分布する薬物とその代謝物を検出することができ、それらと相互作用するバイオマーカーを酵素処理して構造解析することができることである。

5) Matrix-assisted Laser Desorption Ionization Mass Spectrometry (MALDI MS) *in vitro* 脳切片イメージング法

参考文献

- 文献 1) 田中克平. バイオ医薬品の CMC 審査. 臨床評価. 34(3) 2007, 454-471.
- 文献 2) 矢野恒夫. マイクロドーズ/PET 試験の効果的な活用、開発戦略への一考察. In: 杉山雄一, 栗原千絵子編著. マイクロドーズ臨床試験: 理論と実践. じほう 2007; 261-273.
- 文献 3) Tanaka K, Masuyama T, Hasegawa K, Tahara T, Mizuma H, Wada Y, Watanabe Y, Fukuse K. A Submicrogram-Scale Protocol for Biomolecular-Based PET Imaging by Rapid 6π -Azelectroncyclization: Visualization of Sialic Acid Dependent Circulatory Residence of Glycoprotein. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 47 No.1. 102-105. 2008
- 文献 4) Tanaka K and Fukuse K. PET (positron emission tomography) imaging of biomolecules using metal-DOTA complexes: a new collaborative challenge by chemists, biologists, and physicians for future diagnostics and exploration of *in vivo* dynamics. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 1-14. 2008.
- 文献 5) U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry, Investigators and Reviewers, Exploratory IND Studies. 12 January 2006.
- 文献 6) Personal communication from Dr. David Jacobson-Kram, Associate Director for Pharmacology and Toxicology, Office of New Drugs, Center for Drug Evaluation and Research., FDA on 18 March, 2008.
- 文献 7) <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/05d0122/05D-0122-EC11.htm>
- 文献 8) 松本一彦、海野隆、栗原千絵子、齋尾武郎、小林潔. 臨床評価. 2007; 35(1): 145-154.
- 文献 9) Kato Y, Seita T, Kuwabara T and Sugiyama Y Kinetic analysis of receptor-mediated endocytosis (RME) of proteins and peptides: use of RME as a drug delivery system. *J Controlled Release* 39:191-200(1996).
- 文献 10) 加藤基浩、杉山雄一. ヒトにおける予想臨床薬効量の推定方法. In: 杉山雄一, 栗原千絵子, 編著. マイクロドーズ臨床試験 理論と実践. じほう; 2007: 69-81.

- 文献 11) 加藤基浩. 体内動態. In: 平澤由平, 平嶋邦猛, 監修. エリスロポエチンのすべて, メディカルビュー社; 2005: 79-86.
- 文献 12) 杉山雄一 (1991) 生理活性ペプチドの体内動態を支配する receptor-mediated endocytosis 過程の速度論: 肝および腎への取込み過程の解析. 薬学雑誌 111:709-736.
- 文献 13) Monro, A and Mehta, D: Are single-dose toxicology studies in animals adequate to support single doses of a new drug in humans? Clin. Pharmacol. Ther., 59(3), 258-264, 1996
- 文献 14) 「医薬品の免疫毒性試験に関するガイドライン」、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知、薬食審査発第 0418001 号、平成 18 年 4 月 18 日(2006)
- 文献 15) 医薬審 第 326 号 平成 12 年 2 月 22 日 厚生省医薬安全局審査管理課長「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」
- 文献 16) ICH S6: バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床試験における安全性評価
- 文献 17) ICH のバイオ医薬品関連ガイドライン
- Q5B: 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
- Q5D: 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、調整及び特性解析
- Q5A: ヒト又は動物細胞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
- Q6B: 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) の規格及び試験方法の設定
- Q5C: 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
- Q5E: 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) の製造工程の変更に伴う同等性/同質性評価について
- 文献 18) Guidance for Industry INDs-Approaches to Complying with cGMP During Phase1, FDA, CDER, CBER Jan. 2006.
- 文献 19) 川上浩司. 抗体医薬・生物製剤開発のための CMC 審査. Pharmstage, 7: 42-45, 2008.
- 文献 20) 改訂治験薬 GMP
- 文献 21) B. Långström, P. E. Andren, O. Lindhe, M. Svedberg, H. Hall, Mol. Imaging Biol., 9, 161-175 (2007)
- 文献 22) Koji Kawakami and Raj K. Puri. IL-4/13 and cancer. In: *Cytokines in the Genesis and Treatment of Cancer* Ed. by M. A. Caligiuri and M. T. Lotze, Humana Press, Totowa, NJ, pp135-153, 2007.