

を構築するアプローチと表現できる。このアプローチのメリットは、最終製品の規格試験による品質保証を、製剤設計や工程の設計、検証及び工程管理による品質保証に置き換えることにより、リアルタイムの出荷を可能とすること、さらには、製造管理においてその変動範囲では製品の品質特性の一定性が保証される「デザインスペース」を取り入れることにより、規制上の製法変更の手続きの弾力的な運用を可能とすることにある。

その際、製品の品質特性を近赤外やラマン分光あるいはイメージングによってリアルタイムにモニタリングする分析手法（Process Analytical Technology (PAT)）は、品質を保証する上で重要な製造段階をモニターするための分析手法となり、これらの手法を活用すれば、最終製品のロット試験なしにリアルタイムの出荷を実現させる強力なツールとなりうる。したがって、PATはQbDアプローチを実現させるために極めて有力な技術と位置づけられる（注：PATについては、製造分析技術というより広い意味をもつ用語として用いられる場合もある）。

#### 4.4.2 Q8 製剤開発ガイドライン付属書

Q8ガイドラインは、QbDアプローチという新しい製剤開発・品質管理手法を提案する先進的／先導的ガイドラインであるが、文書の中で用いているQbDアプローチ、デザインスペースなどの新しい用語／概念について、定義や具体例について誰しもが同じ理解に至っていないと思われた。そのため、次のステップとして経口固形製剤、注射剤、経口液剤について、「最小限アプローチ」および「体系的アプローチ（QbDアプローチ）」について具体例を検討して新しいアプローチを実現してゆくという方向で、まずは経口固形製剤に関するQ8の補足的ガイドライン作成が開始された。しかし付属書の方向は、QbDアプローチの中でも、規制上の弾力性を持たせるうえで要となる概念であるデザインスペースの定義、設定方法に議論の焦点が移り、ステップ2ガイドラインはデザインスペースについての概念の明確化、設定の考え方、CTD中の記載方法に記述の相当部分が割かれている。

#### 4.4.3 Q9 品質リスクマネジメントに関するガイドライン

Q8-Q10品質ガイドラインは、リスクマネジメントを利用した新しい医薬品開発・品質管理システムの採用を提唱するガイドライン群であるが、中でもQ9は製薬業界および規制当局がツールとして適用できる品質リスクマネジメントに関するガイドラインである。リスクマネジメントは、リスクアセスメント、リスクコントロール、リスクコミュニケーション、リスクレビューの4つの要素からなるが、製剤・工程開発から製造、製造・品質管理に至る様々な段階で適用する機会があることが示されている。Q9ガイドラインは既にステップ4ガイドラインとして合意が得られているが、説明用資料日本語版も公開されており（<http://www.pmda.go.jp/ich/quality%20risk%20management.htm>）、総合機構ホームページからガイドラインと同様にダウンロードが可能である。

#### 4.4.4 Q10 医薬品品質管理システムに関するガイドライン

Q10 は国際標準化機構 (ISO) を基にした品質システムについて記したものであるが、内容的には GMP を包含し、ICH Q8 および Q9 を補完するもので、医薬品の製品研究開発から製造・品質管理全般を包括的に管理し、さらに医薬品の継続的改善を推進するための取り組みを示した製薬企業に向けたガイドラインである。GMP に包含されていない経営者・管理者の責任、製品開発と生産工場間の技術・知識の共有などに係わる指針をも含んでいる。ただし、現行の GMP 要件以外の付加的な要件の遵守は必須とされているわけではない。適用範囲としては、研究開発企業、後発品企業、原薬製造メーカー、バイオテク応用医薬品メーカー、小企業から大企業まで幅広く適用され、製品ライフサイクルに関しては、新規製品のみならず既存製品にも適用される。

#### 4.4.5 新しい品質ガイドライン群のインパクト

Q8-Q10 に象徴される新しい品質システムガイドラインは、従来の ICH 品質ガイドラインと異なり、多くの部分は承認申請の必須要件として提案されたものではなく、医薬品品質確保の新しいアプローチとして提示されたものである。しかしながら、製薬メーカーが今後欧米に承認申請する医薬品の場合は、この新しい医薬品開発・品質管理のアプローチをとることが強く推奨される方向にあると予想される。また欧米の規制下で製造された原薬を調達し、製剤化してわが国で販売する製薬企業にとっても、すぐに影響が現れると考えられる。

これら新しい品質ガイドラインによって推進される新しい医薬品開発・品質管理システムは、数多くの患者を対象とし、生産量も多く、息の長い医薬品においてはその品質確保、品質の向上に資する所甚大であり、患者にとっても好ましい医薬品開発・品質管理の方向と考えられる。しかし一方では、稀少疾病薬のように生産量が少なく、生産規模の小さい医薬品にまでこの開発手法を採用することは、開発コストの増大、引いてはこの種の医薬品開発を困難なものとし、患者の不利益を招くことになりかねない。またこのような開発・品質管理手法をとることは規模の小さい企業にとっては困難であり、多様な医薬品開発の目を摘む恐れがあるとも考えられる。したがって、QbD 的アプローチということばで表現されている新しい医薬品開発・品質管理システムは、対象とされる医薬品の特性に応じて選択されるべきものとする。

ただし、Q8 ガイドラインで対照的な概念として示されている、「経験に基づく (旧来の) アプローチ」と「より体系的な (新しい) アプローチ」は、医薬品の開発・品質管理のアプローチとしては二者択一のものではない。また Q9、Q10 ガイドラインの内容は、Q8 の議論でいう、「旧来のアプローチ」においても有用な内容のものであり、現実的には、個々の医薬品の特性に応じて、総体として中間的なアプローチがとられるものと思われる。

#### 4.5 ICHにおける品質ガイドラインの今後

Q8-Q10については、インプリメンテーションを円滑にすすめるために作業グループを立ち上げ、事例の集約およびQ&A作成を1-2年の内に行い、ガイドラインの実際の運用の準備が進められている。ICH品質関連でQ8-Q10に引き続く新しいテーマとしては、Q8の原薬バージョンにあたる原薬製法ガイドラインであるQ11ドラフト作成が開始された。このガイドラインは化学合成医薬品に加え、バイオテク応用医薬品を適用対象とするものであるが、Q8と同じくQbD的アプローチを推奨する方向でドラフト作成作業が行われている。

このように現在国際調和対象となっているICH品質ガイドラインのテーマは、品質試験に関する技術的ガイドラインから、品質管理システム全体を対象としたものになっている。これら新しい品質ガイドラインは、医薬品の品質管理を大きく変革させる契機となるかもしれない。とはいえ、デザインスペースなど共通理解が得られていないと思われる内容もあり、適用にあたっては、事例研究も行いながら、共通理解を深めることが必要であろう。

## 第 3 項 バイオ医薬品における規格設定・試験法の考え方

### 1 バイオ医薬品の品質確保における「規格及び試験方法」の位置づけ<sup>1)</sup>

医薬品の「規格及び試験方法」は、試験項目、用いる分析方法、及びその方法で試験したときの規格値 / 適否の判定基準(数値で表した限度値又は範囲、あるいはその他の基準)を示したものであり、原薬、製剤又はこれらの製造工程における中間体が、それぞれの使用目的にかなっていると判定するために必要な要素をセットにして定めたものである。即ち、「規格及び試験方法」は、原薬及び製剤の品質特性の網羅的な解析というより、むしろ医薬品の安全性及び有効性確保を目的とした品質の一定性確保のために選択した試験項目、試験方法及び規格値 / 適否の判定基準のセットと考えるべきである。

このように「規格及び試験方法」設定の目的は医薬品の品質及びその恒常性の確保にあるが、特にバイオ医薬品の場合は、例えば不純物や混入物質の管理など、製品で測定するよりむしろ原材料の試験あるいは製造工程での管理による方が合理的と考えられる場合が少なくない。したがって、製品の恒常性の確保は、「規格及び試験方法」のみならず、原材料の試験<sup>24)</sup>、製造工程の評価 / 検証に裏付けされた工程内管理、さらには GMP の遵守<sup>5)</sup>等の各要素が相補って達成されると考えるべきである。

### 2 バイオ医薬品の規格及び試験方法の設定に関連する事項

#### 2-1 特性解析

バイオ医薬品において適切な「規格及び試験方法」の設定に先立ち、まず開発段階で原薬や製剤あるいは中間体について広範かつ詳細な特性解析(物理的・化学的性質、生物活性、免疫化学的性質、純度及び不純物に関する解析など)を実施して、バイオ医薬品の品質プロファイルを明かにしておく必要がある。このような詳細な特性解析は、品質に影響を及ぼす可能性のある製法変更があった場合にも必要に応じて実施される。

##### 2-1-1 バイオ医薬品の構成成分の分類と特徴(図 1)

タンパク質性バイオ医薬品は、生体による生合成過程を生産に利用していることから、有効成分においても本質的に分子構造上不均一なものが産生される可能性がある。例えば翻訳後修飾が想定されるケースでは、医薬品有効成分は糖タンパク質におけるグリコフォームのように翻訳後

修飾を受けた多様な分子種の混合物となり、おのおのの分子種は、同等の生物活性を示す場合がある。このような物質的な特徴を考慮して、バイオ医薬品では、有効成分を「**目的物質**」と称し、以下のようにそれぞれの物質群に応じた定義を与えている。

- 1) 抗体等：予期した構造を有するタンパク質
- 2) 単純タンパク質：DNA塩基配列から期待される構造を有するタンパク質
- 3) 糖タンパク質等：しかるべき翻訳後修飾から期待されるタンパク質
- 4) 修飾/改変タンパク質等：生物活性分子を生産するのに必要な意図的な加工・修飾操作から期待されるタンパク質

さらに製造中や保存中に生成する目的物質の分子変化体で、目的物質に匹敵する生物活性(目的物質の70%程度以上の生物活性が目安)等の特性を備え、製品の安全性及び有効性に悪影響を及ぼさない物質は、不純物とせず「**目的物質関連物質**」と称し、有効成分に含む。

一方、目的物質、目的物質関連物質、及び添加剤以外の原薬及び製剤中に存在する成分を「不純物」とするが、不純物は目的物質の分子変化体で生物活性、有効性及び安全性の点で目的物質に匹敵する特性をもたない「**目的物質由来不純物**」と、製造工程に由来する不純物である「**製造工程由来不純物**」(製造用細胞に由来する宿主細胞由来タンパク質や宿主細胞由来DNA、あるいは細胞培養液に由来する抗生物質や培地成分、目的物質の抽出、分離、精製に由来する試薬・試液類やクロマトグラフ担体からの漏出物)に分類される。

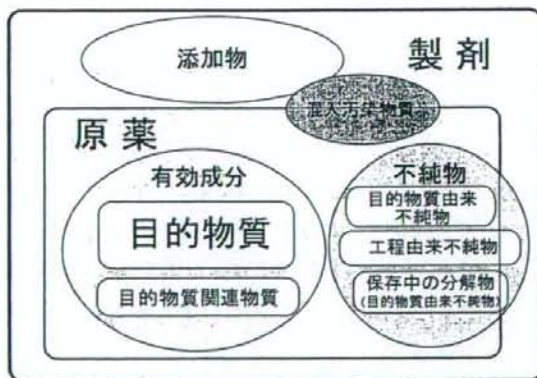


図1 バイオ医薬品の構成成分

## 2-1-2 物理的・化学的性質

バイオ医薬品の物理的・化学的性質の解析には、通常、構造解析・構造確認、物理的・化学的性質の測定が含まれる。前者としては、目的物質に関するアミノ酸配列、アミノ酸組成、末端アミノ

酸配列、ペプチドマップ、スルフヒドリル基及びジスルフィド結合の分析、糖組成・糖鎖構造の分析等が含まれる。目的の高次構造を形成していることは、通常、その生物活性の測定によって間接的に確認されるが、X線構造解析、NMR等による高次構造情報が望まれる場合もある。一方後者としては、分子量・分子量サイズ、アイソフォームパターン、比吸光度、電気泳動パターン、液体クロマトグラフィーパターン、分光学的性質等の分析が含まれる。

2-1-1で触れたように、タンパク質性医薬品では、目的物質においても分子構造上不均一である製品が少なくない。しかし個々の分子種を分離し、生物活性や有効性及び安全性を評価することは困難なことが多く、また医薬品としての利用を考えると個々の生物学的特性データまでも求めることは必ずしも必要ない。そこで、品質確保上で必須な解析として、目的物質がどのような不均一性のパターンを示すかを調べ、不均一性の程度およびプロファイルを明らかにする。次に、これが非臨床試験及び臨床試験で有効性及び安全性を確認する際に用いたロットにおけるパターンと一致すること、さらに製造ロット毎にも不均一性のパターンに恒常性があることを確認することとする。

次いで、目的物質関連物質についても物理的・化学的特性を明らかにするとともに、製品において不均一性があり、そのパターンが非臨床試験及び臨床試験に用いた製品でみられていたパターンと異なる場合には、その変化がどのような意味を持つかについて評価する。

### 2-1-3 生物活性

タンパク質性バイオ医薬品においては、有効成分における不均一性がある製品、あるいは高次構造が物理的・化学的分析手法のみでは確定できない製品が多い。このような場合、特性解析プロファイルを確立する上で、生物学的性質の評価は必要不可欠といえる。生物活性は、特定の生物学的効果を発揮するための特異的な機能やその程度を表す生物学的性質である。

生物活性を測定するための生物学的試験(バイオアッセイ)例としては、

- ・ 動物を用いるバイオアッセイ(製品に対する生体の生物学的応答を測定)
- ・ 培養細胞を用いるバイオアッセイ(細胞レベルでの生化学的又は生理学的応答を測定)
- ・ 生化学的試験(酵素反応速度の解析による生物活性の測定や、免疫学的相互作用により引き起こされる生物学的応答を測定)
- ・ その他(リガンド-レセプター結合試験等)

が挙げられる。

当該医薬品の生物活性を定量的に表す尺度として通常力価(単位は「単位」)が用いられる(一方、タンパク質量は物質質量(単位は「質量」)で表される)。力価測定に用いられる生物活性は臨床上期待される作用と同様あるいは類似のものである必要は必ずしもないが、臨床上期待する作用と生

物学的試験における活性との相関は、薬力学試験又は臨床試験において確認しておく必要がある。生物学的試験の結果は、「国際標準品」又は「国内標準品」が入手可能で、かつ当該試験に適切である場合には、標準品を基に検定した活性単位で表す。公的標準品が存在しない場合は、特性解析した「自家標準物質」を確立しておき、製造ロットの試験結果は自家単位で報告する。

#### 2-1-4 免疫化学的性質

抗体が目的物質の場合には、精製抗原及び抗原の特定の領域と抗体との結合試験を行い、可能な限り、アフィニティ(1価の抗原結合部位と1価のエピトープ(抗原決定基)との間での結合の強さ)、アビディティ(多価抗体と多価抗原との結合の強さ)、免疫反応性(交差反応性を含む)を決定する。更に、関連するエピトープを有する標的分子を生化学的に明らかにし、可能ならばエピトープ自身も明確にする。

#### 2-1-5 純度、不純物、混入汚染物質

- ・ 純度

タンパク質性バイオ医薬品には、生体の合成系を利用した製造工程により生産されるという特徴と、独特な分子特性があり、原薬が数種類の分子種あるいは分子変化体を含んでいることがある。これらの分子種の中で、上述したように目的物質、あるいは目的物質関連物質に該当する物質について、可能な限り構造を明らかにするとともに、特性解析を行う。目的物質と目的物質関連物質は、有効成分とみなされる。

- ・ 不純物

不純物には目的物質由来不純物と製造工程由来不純物があるが、構造が明らかにできるもの、部分的に特性解析できるもの、同定できないものなどがある。不純物がそれなりの量、生成する場合には、可能な範囲でそれらの特性解析を行う。できれば、生物活性についても評価する必要がある。

- ・ 混入汚染物質

医薬品中の「混入汚染物質」とは、製造工程には本来存在しないはずのもので、外来性の化学物質や生化学的な物質(例えば、微生物由来プロテアーゼ)あるいは微生物類のようなものをすべてを指す。汚染物質の混入は厳に避けるべきであるが、混入が止むをえない場合は、適切な工程内管理試験の規格値/適否の判定基準や処置基準値あるいは原薬及び製剤の規格及び試験方法により適正に管理する必要がある<sup>6)</sup>。

### 2-1-6 物質量

物質量は、通常、タンパク質量として測定される生物薬品にとって重要な要素であるので、適切な試験法(通例、理化学的な原理を持つ方法)を用いて測定する。物質量に基づく定量値が、生物学的試験法を用いて得られた値と直接関連していることを証明できる場合もある。このような相関があれば、製造工程のうち充填のような工程では、生物活性よりも、むしろ物質量を尺度として用いる方が適切な場合もある。

### 2-2 標準品及び標準物質

新有効成分含有医薬品を承認申請する際においては、国際標準品又は国内標準品が利用できる場合はほとんどない。承認申請時までに、製造業者は、代表的な製造ロットでかつ臨床試験に用いた検体を代表するロットから調製し、適切に特性解析した「自家一次標準物質」を確立する。生産ロットの試験に用いる「自家用標準物質」は、この一次標準物質を基に検定する。国際標準品又は国内標準品が利用でき、かつ適切であれば、これを基に標準物質を検定する。生物学的試験及び理化学試験の両方に同一の標準物質を使用することが望ましいが、別々の標準物質が必要な場合もある。また、目的物質関連物質、目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物に対して、それぞれの標準物質を個別に確立する必要がある場合もある。標準物質については、調製方法、規格及び試験方法、保存条件についても定める。

### 2-3 工程内管理

#### 2-3-1 「規格および試験方法」と工程内管理との関係

製造工程の適切な設計及び工程が有する能力の把握は、品質の恒常性が確保され、規格及び試験方法に適合する原薬あるいは製剤を製造することができる製造工程を確立するために必要な方策の一部である。不純物のうち、あるものについては、効果的なプロセスコントロールにより許容できるレベル内に収まっているか、あるいは容認できるレベル以下まで効率的に除去できることを適切な検討によって実証していれば、原薬や製剤を対象とする試験は必ずしも必要ではなく、かつ規格及び試験方法に含めなくてもよい場合がある。

#### 2-3-2 工程内管理試験における規格値 / 適否の判定基準及び処置基準値

工程内管理試験は、重要品質特性に影響が及びやすい段階や、製造工程が一定に保たれていることを確認するに適した段階で実施する。工程内管理試験の結果は、「処置基準値」として社内記録の扱いにするか、「規格値 / 適否の判定基準」として公的な報告の対象とするか、いずれかになる。工程内管理試験を実施することにより、原薬や製剤の段階で「規格および試験方法」による試



験を実施する必要がなくなる可能性がある。

### 2-3-3 原材料及び添加剤の規格及び試験方法

原薬(又は製剤)の製造に使用する原材料の品質は、その使用目的にかなった基準を満たす必要がある。生物由来原材料又は試薬に関しては、慎重な評価を行って有害な内在性感染性物質あるいは外来性感染性物質の有無を確認しなければならない場合がある。

製剤化の際に(場合によっては、原薬に)使用する添加剤及び容器/施栓系の品質は、薬局方に規格及び試験方法があり、かつそれが適切である場合には、薬局方の基準を満たす必要がある。薬局方に記載されていない添加剤に関しては、適切な規格及び試験方法を設定する必要がある。

## 3 バイオ医薬品の「規格及び試験方法」の設定にあたって考慮すべきポイント

規格及び試験方法の項目は、医薬品の特性解析を目的として選択するというより、むしろ品質の確認を旨として選択する。したがって、規格及び試験方法として特定の品質特性についての試験を採択したり除外したりする根拠及びその妥当性を明確にする必要がある。規格及び試験方法を設定するにあたって考慮すべき主要なポイントは以下の通りである。

- (1) 製造工程：規格及び試験方法は、製造の一定性を立証するために使用したロットから得られたデータに基づいて設定される必要がある。規格及び試験方法を製造工程と関連付けて考えることは重要なことであり、特に、目的物質関連物質、目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物については重要である。製造工程の変更や保存中の分解物・変化物の生成により、不均一性パターンが非臨床試験及び臨床試験に用いた製品でのパターンと異なってしまうことがある。その場合には、その変化がどのような意味を持つかについて評価する必要がある<sup>7)</sup>。
- (2) 原薬及び製剤の安定性：原薬及び製剤の分解・変化は、保存中に生じる可能性があるが、規格及び試験方法を設定する際には、これらについても考慮する。バイオ医薬品は本質的に複雑な分子であるため、安定性面での特性をそれだけで明らかにすることができるような安定性評価試験法やパラメータはない。したがって、当該医薬品の同一性、純度及び力価の変化などを総合的に捉えることができる安定性評価指標を定め<sup>8)</sup>、この安定性評価指標に基づいて実施した試験の結果を考慮して、規格及び試験方法を設定する。
- (3) 非臨床試験及び臨床試験に使用したロット：規格及び試験方法で設定する適否の判定基準は、非臨床試験及び臨床試験に使用したロットから得られたデータに基づくべきである。また実生産で製造される医薬品の品質は、非臨床試験及び臨床試験に使用したロット

トの品質に相当するものである必要がある。

- (4) 規格及び試験方法に用いる分析方法：バイオ医薬品の品質特性は、様々な分析法により評価できるが、分析法が違えば結果も異なる。医薬品開発の過程においては、医薬品の開発状況と平行して分析法が発達していくことも希ではない。このため、開発中に得られたデータが、承認・許可の時点で提出したデータと関連していることを確認することが重要である。

## 4 バイオ医薬品の「規格及び試験方法」の内容

規格及び試験方法に採用する項目及び試験法の選択は、製品により異なるが、設定した規格値/適否の判定基準の適合範囲の設定根拠を明らかにする必要がある。

原薬又は製剤の段階で試験を実施するより、むしろ製造段階で試験を実施する方が適切で、かつ受け入れられる場合もある。その場合、試験結果は、工程内管理試験の規格値/適否の判定基準の対象と考えるべきである。

### 4-1 原薬の規格及び試験方法

後述の試験及び規格値/適否の判定基準に係わる項目は、通例、すべての原薬において設定されるべきものである。原薬では、適宜、薬局方の試験(例えば、エンドトキシン試験)を行う。これらに加えて、原薬ごとに必要とされる規格値/適否の判定基準を設定する。

#### 4-1-1 外観・性状

原薬の物理的状態(例えば、固体、液体)及び色を定性的に規定する。

#### 4-1-2 確認試験

確認試験は、その原薬に極めて特異的である必要がある。また、分子構造上の特徴やその他の特有の性質に基づいて設定する必要がある。定性的なものでよいが、同一性を確認するためには、2種類以上の試験(理化学試験、生物学的試験、免疫化学的試験)を設定することが望ましい。

#### 4-1-3 純度と不純物

生物製品の絶対的な純度を決定するのは困難であり、また、得られた結果は用いた試験方法に依存する。このため、原薬の純度は、通例、複数の分析方法を組合せて評価する。分析方法を選択し、最適化する際には、目的物質、目的物質関連物質及び不純物を相互に分離することに重点

を置く。

目的物質関連物質については、それぞれ個別の若しくは総量での規格値を設定する必要がある。不純物(製造工程由来不純物及び目的物質由来不純物)に関する規格値も同様に、それぞれ個別に若しくは総量で設定する必要がある。不純物によっては、適切な工程管理を行うことにより、規格値の設定の必要がなくなるものもある。

目的物質あるいは目的物質関連物質において不均一性がみられる製品では、不均一性のパターンの類似性を評価する試験として設定する場合もある。

#### 4-1-4 力価

バイオ医薬品の原薬の規格及び試験方法には、通常定量法として、適切なバリデートされた力価試験が必要である。しかし、適切な力価試験を製剤について設定していれば、原薬の段階での定量的な評価には、代替試験法(理化学的試験法や生物学的試験法)でも十分な場合がある。また、比活性の測定により、更に有用な情報が得られる場合もある。

一方、以下のような条件が整った場合は、定量法に関して、生物活性試験を理化学的試験に置き換えてもよいと考えられている。

- ・ 理化学的方法により、高次構造に関する情報を含めて、当該医薬品に関する十分な物理的・化学的情報があますところなく得られ、かつ生物活性との適切な相関が証明されていること。
- ・ 十分に確立された製造実績があること。

定量法に理化学的試験が採用されているバイオ医薬品の例としては、日局ヒトインスリン(遺伝子組換え)がある。

#### 4-1-5 物質質量

通例タンパク質量(質量)で表される原薬の物質質量は、適切な定量法を用いて測定する。物質質量(タンパク質量)の測定には標準品・標準物質を必要としない場合もある。製品の製造が力価に基づいて行われる場合には、別途あえて物質質量(タンパク質量)の測定をする必要はない。

#### 4-2 製剤の規格及び試験方法

後述の試験及び規格値/適否の判定基準に係わる項目は、通例、すべての製剤において設定される。剤形について薬局方に関連する規定がある場合、それらの規定が適用される。薬局方に記載されている代表的な試験法には、無菌試験、エンドトキシン試験、微生物限度試験、実容量試験、不溶性微粒子試験及び不溶性異物検査、製剤均一性試験、並びに凍結乾燥製剤に対する含湿度試

験がある。製剤均一性試験は工程内管理試験として実施し、管理規格値を設定することでもよい。

#### 4-2-1 外観・性状

製剤の物理的状態(例えば、固体、液体)、色及び澄明度を定性的に規定する。

#### 4-2-2 確認試験

確認試験は、その製剤に極めて特異的である必要があり、分子構造上の特徴やその他の特有の性質に基づいて設定する必要がある。確認試験は定性的なものでもよい。ほとんどの場合、1種類の試験で十分であると考えられるが、製品によっては同一性を確認するために2種類以上の試験(理化学試験、生物学的試験、免疫化学的試験)が必要となる場合もある。

#### 4-2-3 純度と不純物

不純物は、原薬に元々存在する目的物質由来不純物や製造工程由来不純物と同じものか、製剤化中あるいは製剤の保存中に特異的に生成する分解物・変化物のいずれかである。もし不純物が質的にも量的にも原薬中のものと同じである場合は、試験項目として設定する必要はない。新たに不純物が製剤の製造中あるいは保存中に生じる場合には、これらの不純物のレベルを測定し、規格値を設定する必要がある。

#### 4-2-4 力価

バイオ医薬品製剤の規格及び試験方法には、適切な、バリデートされた力価試験が必要である。しかし、適切な力価試験を原薬について設定していれば、製剤の段階での定量的な評価には、代替試験法(理化学的試験法や生物学的試験法)でも十分な場合がある。ただし、そのような設定を行う場合には、その妥当性を示すこと。

#### 4-2-5 物質量

製剤中の原薬の量は、通例、タンパク質量(質量)で表し、適切な定量法を用いて測定する。製品の製造が力価に基づいて行われる場合には、別途あえて物質量(タンパク質量)の測定をする必要はない。

#### 4-2-6 その他の一般的試験項目

製剤の機能を評価する上で、物理的性質及び他の品質特性の測定が重要となる場合が多い。このような試験の例としては、pH、浸透圧がある。

#### 4-2-7 特殊な剤形のための追加試験項目

剤形によっては、その特殊性に鑑み、前述の試験項目の他に、試験項目の追加が必要となる場合もあることを考えておく必要がある。

#### 参考文献

- 1) 生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)の規格及び試験方法の設定(医薬審発第571号 平成13年5月1日)
- 2) 生物由来原料基準(厚生労働省告示第210号 平成15年5月20日)
- 3) 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(医薬審第3号 平成10年1月6日)
- 4) 生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析(医薬審発第873号 平成12年7月14日)
- 5) 原薬GMPのガイドライン(医薬発第1200号 平成13年11月2日)
- 6) ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価(医薬審発第329号 平成12年2月22日)
- 7) 生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)の製造工程の変更にもなう同等性/同質性評価(医薬審発第0426001号 平成17年4月26日)
- 8) 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(医薬審第6号 平成10年1月6日)

## 総説

## 抗体医薬の現状と展望

川西 徹

要約：抗体医薬は今現在最も活発に開発が行われている医薬品群の一つである。その背景としては、(1)異種タンパク質としての抗原性の壁を乗り越えるキメラ抗体あるいはヒト化抗体、ヒト抗体製造技術の完成、(2)ゲノム創薬による医薬品開発の標的となる数多くの疾患関連遺伝子および疾患関連タンパク質の解明、の2点があげられる。現在上市されている抗体医薬のほとんどは構造的にはIgGサブクラスであり、薬効からは主に抗腫瘍薬と免疫調節薬に分類されるが、今後は機能的に必要なコンポーネントに小型化した抗体や、細胞表面の受容体等と結合し細胞内情報伝達を引き起こすアゴニスト抗体、あるいは分子標的薬のコンポーネントとしての利用等、抗体医薬の利用は拡大してゆくことが予想される。しかしながら、これら次世代抗体医薬の開発にあたっては、薬理作用の解析、あるいは安全性予測という面で種差の壁があり、化学合成医薬品で通常用いられる齧齧類動物を主体とした非臨床試験による評価には限界がある。したがって、ヒト初回投与前の安全性予測においては、適切なインビトロ試験系の構築、適切な動物を用いたインビボ試験、さらにはトランスジェニック動物や相同タンパク質等を利用した試験等を組み合わせた試験による解析が必要であり、薬理学者の智恵と経験が必要とされる。

## 1. はじめに

現在大学学部用の薬理学教科書を眺めてみると、タンパク質性高分子医薬品に関する記述は極めて限られたものであり、1000ページ弱の標準的教科書でみれば、占める割合は10ページにも満たないものがほとんどである。さらにその対象を抗体医薬に絞ると、抗腫瘍薬あるいは免疫調節薬の項の末尾に小さく扱われているだけで、多いものでも、あわせて2ページにも満た

ない。しかし眼を新薬開発の世界に転じると、今現在最も注目されている医薬品群の一つは抗体医薬であり、さらには従来の化学合成医薬品では治療が困難であった疾病治療の標準的治療薬の地位を確立しつつある抗体医薬も出現しており、近い将来、薬物治療の教科書の書き換えは必至の状況である。そこで、本稿では、このような抗体医薬開発ブームがおこった背景、代表的な抗体医薬を概説するとともに、今後現れることが予想される抗体医薬、さらには抗体医薬開発の今後の課題、および課題解決において薬理学の果たすべき役割について概説したい。

## 2. 今なぜ抗体医薬か？

21世紀初頭の現在、最も活発に開発が行われ、欧米を中心として新薬申請が活発な医薬品群の一つは抗体医薬である。振り返れば、抗体医薬開発ブームは1980年代に一度おこっている。その契機はKohler and Milsteinによるハイブリドーマを利用したモノクローナル抗体作製技術の確立にあった(1)。この技術によって、抗原に選択的に結合する抗体の効率的な生産が可能となり、癌治療への応用等が試みられた。しかしハイブリドーマモノクローナル抗体は、通常マウス由来の免疫グロブリンでありヒトに対しては異種タンパク質であるため抗原性が強く、ヒト体内で作られる中和抗体による作用の減弱、あるいはアナフィラキシーショックのため、医薬品としての利用は限定されたものとなった。

一方、現在の抗体医薬開発ブームは以下の2つを理由として生じたといえる。第一に組換えタンパク質作製技術、あるいはトランスジェニック動物作製技術等のバイオテクノロジーの飛躍的進歩により、キメラ抗体、ヒト化抗体等の遺伝子工学利用抗体の作製が可能

となったことである(2,3)。これらの技術によって、従来のモノクローナル抗体が異種タンパク質であるゆえに生じた問題を回避できるようになった。

抗体医薬開発ブームが起こった第二の理由は、ゲノム創薬の本格化があげられる。ゲノム創薬は、生体の遺伝子あるいはタンパク質の構造、機能情報をもとに、医薬品シーズを発見、設計する医薬品開発手法であるが、今現在は疾病関連遺伝子あるいは疾病関連タンパク質の発見/特定、さらには疾病に至るメカニズムの解明は相次いでいるものの、これらの情報をもとに疾病治療用医薬品を効率的にデザインする手法の完成にまでは至っていない。その点で、疾病関連タンパク質に選択的に結合する抗体を生体の免疫系を利用して作製し、選別することにより最適の医薬品シーズを発見する手法は、様々な疾患関連タンパク質に対して共通に応用できる技術である。また、現在抗体医薬の開発に多くの企業が注力している理由としては、このような抗体医薬の開発の成功率の高さがあげられ、実際米国において第I相臨床試験が実施されたもののうち上市に至った割合は低分子化合物では約5%であるのに対し、抗体医薬では約20%という報告もある(4)。

### 3. 遺伝子工学利用抗体の作製法

キメラ抗体とは遺伝子組換え技術を用いてマウスモノクローナル抗体の定常 constant (C) 領域をヒト抗体の C 領域に置き換えた抗体である。一方ヒト化抗体は抗体タンパク質の三次元構造をもとに、抗原に結合する相補性決定領域 complementarity determining region (CDR) の1から3を残して、それ以外の部分である抗体のフレーム領域 frame region (FR) を全てヒト抗体に置き換えたものである(図1)。以下に、マウスハイブリドーマ細胞から遺伝子組換え法によるキメラ抗体、ヒト化抗体の作製法を紹介する。

キメラ抗体作成の第一ステップは、マウス抗体産生ハイブリドーマからのマウス抗体をコードする遺伝子のクローニングである。通常ハイブリドーマ細胞より RNA を抽出し、cDNA を作製後、プラークハイブリダイゼーション法あるいは PCR 法により抗体遺伝子をクローニングする方法、あるいは RNA より直接 PCR 法により抗体遺伝子をクローニングする方法が用いられている。次にクローニングしたマウス抗体の可変 (V) 領域遺伝子にヒトの C 領域遺伝子を連結し、適当な発現ベクターに挿入して培養細胞で生産する。また、抗体産生ハイブリドーマのマウス抗体 C 領域をヒト抗体 C 領域に組み換える相同組換え法やトランスジェニックマウスによっても作成される。

ヒト化抗体遺伝子の作製はさらに複雑なステップである。第一ステップではクローニングしたマウス抗体 V 領域における抗原との結合に寄与する CDR 配列とヒト抗体 V 領域におけるアイソタイプ固有のアミノ酸配列をもつフレームワーク領域 (FR) から成る V 領域をコードする遺伝子を構築する。これにヒトの C 領域遺伝子を連結し、構築された抗体 heavy (H) 鎖および light (L) 鎖遺伝子が挿入された発現ベクターを製造用動物細胞に導入し、遺伝子組換え抗体を発現する。製造細胞としては、チャイニーズハムスター卵巣由来の CHO 細胞、マウスミエローマ由来の NS0 細胞および SP2/0 細胞等が用いられることが多い(5)。

このようにヒト化抗体は高度な遺伝子組換え技術を利用して製造されるが、CDR 配列部分はマウス由来である。そこですべてヒト由来の完全ヒト抗体の作成法が開発された。主な方法としては2種類あり、一つはファージディスプレイ法、一つはヒト抗体作製用トランスジェニックマウス法である。前者のファージディスプレイ法は大腸菌ウイルスの一つである M13 や T7 などの繊維状ファージのコートタンパク質 (gp3p

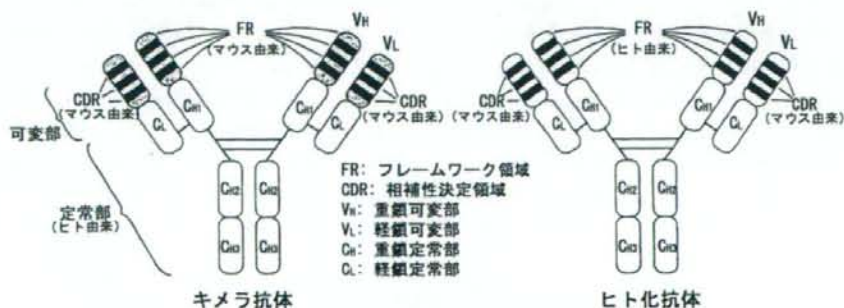


図1 キメラ抗体およびヒト化抗体の構造

表1 日米欧における既承認抗体医薬一覧<sup>1)</sup>

名称	商品名	種類	標的	主な適応疾患	承認をうけた年度			抗体生成頻度 <sup>2)</sup>
					米国	欧州	日本	
<b>抗腫瘍薬</b>								
Rituximab	Rituxan, MabThera	キメラ抗 IgG1κ	CD20	B細胞性非ホジキンリンパ腫	1997	1998	2001	<1%
Trastuzumab	Herceptin	ヒト化抗体 IgG1κ	HER2	転移性乳がん	1998	2000	2001	0.1%
Denileukin Difitox	Ontak	融合タンパク質 IL2 + Diphtheria toxin	IL2R	皮膚T細胞リンパ腫	1999	NA <sup>3)</sup>	NA	8%
Gemtuzumab ozogamicin	Mylojar	ヒト化抗体 IgG4κ (カリケアマインシン結合)	CD33	急性骨髄性白血病	2000	NA	2005	<2%
Alemtuzumab	Campath, MabCampath	ヒト化抗体 IgGακ	CD52	B細胞性慢性リンパ性白血病	2001	2001	NA	
Ibrutinomab tiuxetan	Zevalin	マウス抗体 IgG1κ (90Y 標識)	CD20	B細胞性非ホジキンリンパ腫	2002	2004	NANA	
Iodine 131 Tositumomab	Bexxar	マウス抗体 IgG2aλ (131I 標識)	CD20	非ホジキンリンパ腫	2003	NA	NA	
Cetuximab	Ertibux	キメラ抗体 IgG1κ	EGFR	頭頸部癌, 結腸・直腸癌	2004	2004	NA	5%
Bevacizumab	Avastin	ヒト化抗体 IgG1	VEGF	結腸・直腸癌	2004	2005	2007	ND
Panitumumab	Vectibix	ヒト化抗体 IgG2κ	EGFR	結腸・直腸癌	2006	NA	NA	
<b>免疫調節薬</b>								
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	-80%
Daclizumab	Zenapax	ヒト化抗体 IgG1κ	CD25	腎移植後の急性拒絶反応	1997	1999	NA	
Basiliximab	Simulect	キメラ抗体 IgG1κ	CD25	腎移植後の急性拒絶反応	1998	1998	2002	<2%
Infliximab	Remicade	キメラ抗体 IgG1κ	TNFα	関節リウマチ	1998	1999	2002	10.57%
Etanercept	Enbrel	融合タンパク質 TNFαR + Fc	TNFα	関節リウマチ	1998	2000	2005	NA
Adalimumab	Humira	ヒト抗体 IgG1κ	TNFα	関節リウマチ	1998	2002	2003	NA
Etanercept	Raptiva	ヒト化抗体 IgG1κ	CD11	尋常性乾癬	2003	2004	NA	NA
Omalizumab	Xolair	ヒト化抗体 IgG1κ	IgE	喘息	2003	2003	2005	NA
Alefacept	Amevive	融合タンパク質 LFA3 + Fc	CD2	多発性乾癬	2003	NA	NA	
Natalizumab	Tysabri	ヒト化抗体 IgG4κ	α4integrin	多発性硬化症	2004	2006	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
Tocilizumab	Actemra	ヒト化抗体 IgG1κ	IL6R	キヌワスルマン病	NA	NA	2005	NA
Eculizumab	Soliris	ヒト化抗体 IgG2/4κ	C5a	発作性夜間血色素尿症	2007	2007	NA	NA
<b>その他</b>								
Abeciximab	ReoPro	キメラ抗体 IgG1 (Fab)	GP1b/IIIa	心筋虚血	1994	NA	NA	7.19%
Palivizumab	Synagis	ヒト化抗体 IgG1κ	RSVFPprotein	RSウイルス感染	1998	1999	2002	<1%
Ranibizumab	Lucentis	ヒト化抗体 IgG1κ (48K フラグメント)	VEGF-A	加齢黄斑変性	2006	2007	NA	

1) 文献9より改変, 2) 文献10中の値, 3) NA: 未承認



や g10p など) の N 末端側にファージの感染性を失わないよう外来遺伝子を融合タンパク質として発現させるシステムである。一度に  $10^8$  種類以上ともいわれる多種類の分子種を呈示したライブラリーを構築でき、また粒子ごとに目的の機能や性質をもった分子種を選択できる。この技術を用いて外来遺伝子として抗体の結合部位である 2 つのポリペプチド鎖  $V_H$  と  $V_L$  を短いリンカーで直列につないだ単鎖 Fv single-chain Fv (scFv) をファージにディスプレイさせたものが抗体ファージライブラリーである。そしてファージライブラリーから特異的抗体ファージをスクリーニングする。これを最終的にファージから切り離したものがファージディスプレイ抗体である(6, 7)。

完全ヒトモノクローナル抗体取得のもう一つの方法は、ヒト抗体を産生するトランスジェニック動物の利用である。内因性 Ig をノックアウトしたマウスに機能的なヒトの Ig 遺伝子を導入すれば、マウス抗体の代わりに多様な抗原結合能を持つヒト抗体が産生されると考えられる。さらにこのマウスを免疫すればヒトモノクローナル抗体を従来のハイブリドーマ法で得ることが可能である。既に KM マウス, KW マウス, HAC マウス等のヒト抗体産生用マウスが開発され、完全ヒト抗体の製造に利用されている(8)。

#### 4. 遺伝子工学利用抗体医薬の利点

2. においてキメラ抗体, ヒト化抗体, ヒト抗体の利点として、異種タンパク質ゆえの抗原性の克服について言及したが、表 1 に日米欧で認可をうけている抗体医薬に対するヒトでの抗体の検出頻度を記した。この数字から明らかなように、ハイブリドーマ抗体医薬では、極めて高い頻度の抗体医薬に対する抗体の出現が報告されている。一方、キメラ抗体においてはフレームワークを含む可変領域が抗原性を残しているため、抗体によって高い抗体生成が報告されている製品はあるものの、ハイブリドーマ抗体に比べれば全般的に抗体生成頻度は低い。ヒト化抗体は、理論的には抗原性を示す部位はマウス由来の CDR 配列のみであり、比較的低い数字が報告されている(10)。

このような中和抗体の生成とも関連することであるが、ハイブリドーマ抗体については、ヒト抗体と比較してヒト血中半減期が極めて短いことが指摘されてきた(ヒト抗体: 23 日, ハイブリドーマ抗体: 1-3 日)。また、組換えキメラ抗体, ヒト化抗体においては、ハイブリドーマ抗体に比べると、一般に血中半減期が長いことが報告されている。このメカニズムが最近になって明らかになってきた。即ち、母親から胎児に液性

免疫を伝える機構を担う IgG 胎児性 Fc 受容体 (FcRn) は、成長後も免疫グロブリンの体内循環を担うことにより血中半減期の延長に役だっていること、さらには疾病治療用抗体医薬の血中半減期の改善に、IgG の Fc 領域と FcRn との相互作用が利用できることが明らかにされている(11, 12)。

#### 5. 既に上市されている主な抗体医薬

現在までに日米欧で認可された抗体医薬を表 1 にまとめた。対象疾患は様々であるが、大別すると主に抗腫瘍薬、および免疫調節薬に分類される。抗腫瘍薬としてはリツキシマブ, トラスツズマブ, ゲムツズマブ, オゾガマイシン, ベバシズマブ等は、現在標準的治療に使用される医薬品としての評価を得るまでになっている。また免疫調節薬のなかで、インフリキシマブはメトトレキサートの併用薬として関節リウマチの治療に使用されることが多い。さらにヒト型遺伝子組換え可溶性 TNF  $\alpha$  受容体-Fc 融合タンパク質のエタネルセプトは、IgG ではなく抗体の Fc 領域を利用した人工タンパク質であるが、メトトレキサートとの併用の必要のない関節リウマチ治療薬である。加えて日本発であるヒト化抗 IL-6 受容体抗体トシリズマブ(中外製薬と大阪大学の共同開発)は、キャッスルマン病治療薬として認可されたが、関節リウマチへの適用拡大を目指した試験で好成績を得たとされている。

このように、多くの抗体医薬が疾病治療に有効であることが示され、新薬として脚光をあびている。

#### 6. 今後開発が予想される次世代抗体医薬

以上のように、抗体医薬は欧米を中心に既に数多くの製品が承認されているが、既承認抗体医薬は融合タンパク質型以外の製品では、いずれも構造的には IgG のサブクラスに属し、機能的にも構造的にも分離可能な 2 つのモジュール: 1) 抗体認識部位である V 領域: 2) 抗体が抗原に結合した後の CDC (Complement Dependent Cytotoxicity 補体依存性細胞障害: 抗体が細胞膜表面上の抗原決定基に特異的に結合して、補体の介助のもとで、その細胞に傷害を与えること) 活性あるいは ADCC (Antibody Dependent Cell-mediated Cytotoxicity 抗体依存性細胞傷害: IgG クラス抗体の Fc 領域が T 細胞, NK 細胞, 好中球, マクロファージ上の Fc 受容体を介して、これらエフェクター細胞を活性化し、抗体の可変領域が結合した細胞を殺すこと) 活性等の反応を惹起するエフェクター機能を担う Fc 領域から構成されている。しかしこのような IgG 抗体医薬の分子量は 10 万をこえる巨大分子であるた

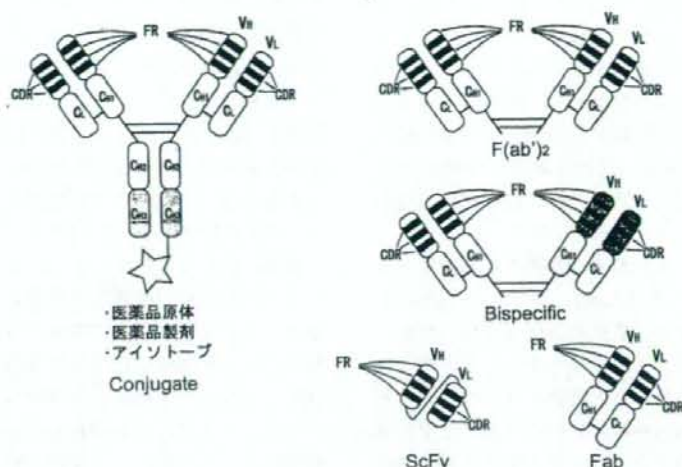


図2 今後出現と思われる次世代抗体医薬  
(文献13より改変)

め、血中から組織への移行はきわめて遅い。その解決策としてファージディスプレイなどの方法を用いた ScFv タイプ、あるいは Fab タイプ、 $F(ab')_2$  タイプ等、サイズを小さくし、生体内移行性を増大する抗体医薬の検討が行われている(図2)。さらには、異なる抗原特異性を有する抗体由来する Fab フラグメントをつなぎ、2つの特異性 bispecific を有する  $F(ab')_2$  タイプの医薬品としての利用も試みられている。一方このような低分子抗体は、既存の化学合成医薬品原体、あるいは医薬品製剤に結合させることにより、これら医薬品に標的性を付与させることが可能となるので、今後分子標的薬開発のコンポーネントとしての利用も活発化することが予想される。

以上のような抗体のアミノ酸配列部分の改変以外に、糖鎖改変抗体の作製も試みられている。既承認の抗体医薬のほとんどは IgG 型であり、Fc 部分の CH<sub>2</sub> 領域にアスパラギン結合型の複合型糖鎖を持つ糖タンパク質である。抗体の糖鎖は共通のコア部分に、修飾が異なる 30 種類以上のオリゴ糖の末端がついた混合物であるが、この糖鎖の付け根に付いているフコースがなくなると ADCC 活性が動物レベルで 100 倍上昇する。したがって、抗体の Fc 領域に結合している糖鎖からフコース残基を除去すると、高い ADCC 活性が誘導される(14, 15)。

以上のような、構造的に新しいタイプの抗体医薬とともに、作用機構の上でも新しいタイプの抗体医薬の創製が活発化するものと考えられる。即ち、従来の抗

体医薬の多くは疾病関連タンパク質への親和性を利用し、(1)これらタンパク質を中和、(2)酵素や受容体等の反応をブロック、(3)細胞膜の標的タンパク質に結合し Fc 領域のエフェクター機能による細胞傷害等によって薬理作用を発現する。しかし次世代の抗体医薬としては、細胞表面受容体等(例えばトロンビン受容体、エリスロポエチン受容体、成長ホルモン受容体、FAS、CD20、CD28)に結合し、アゴニストとして細胞内情報伝達を引き起こすことを目指したアゴニスト抗体の開発も精力的に行われている。

## 7. 次世代抗体医薬の薬理作用の解析および安全性評価

以上のように、抗体医薬開発は広汎かつ活発に行われているが、昨年3月このような抗体医薬の安全性評価法の信頼を揺るがす臨床試験事故が起こった。問題となった医薬品候補化合物は T リンパ球表面の CD28 に結合するヒト化モノクローナル抗体 TGN1412 で、ドイツの TeGenero 社によって開発されていた抗 CD28 アゴニスト抗体(スーパーアゴニスト)であった。従来のモノクローナル抗体では、単独で T 細胞を活性化できないが、このスーパーアゴニストは結合部位の違いから単独で T 細胞を活性化させ、T 細胞の増殖およびサイトカイン産生を誘導することができるとされ、B 細胞慢性リンパ球白血病等の血液系の悪性腫瘍や関節リウマチ等の慢性炎症性疾患の治療薬として開発が進められていた(16, 17)。初回臨床試験は 0.1

mg/kg の静脈投与で実施されたが、被験者6名全員に重度のサイトカイン放出症候群が生じ、多臓器不全に陥った。症状は極めて重篤であったものの、救命処置により幸い死亡には至らなかった(18)。この事故が臨床試験の専門家を混乱に陥れたのは、この薬は欧州規制当局 EMEA によりオーファン薬として指定をうけ、治験申請についても当然のことながら規制当局からの承認をうけていたことである。

事故の原因分析は、英国および欧州規制当局によって詳細に実施されている(19, 20)。まずこの治験に使われたロットについての品質面の詳細な分析の結果、不純物等の品質の問題による事故でないことが明らかにされた。そこで、検討はヒト初回投与試験における投与方法と用量の妥当性を中心に行われた。まず投与方法についてであるが、カニクイザルでの実験が1時間をかけた点滴注射で行われたのに対して、ヒト初回投与試験では短時間(1-5分)の静注を行った点は、サイトカイン放出症候群を招いた原因として充分考えられるポイントである。一方初回臨床試験の投与用量であるが、カニクイザルでの28日間反復投与試験結果で、5 mg/kg および 50 mg/kg 投与によりリンパ球の活性化、それを反映した IL-5、IL-6 の上昇がみられたものの、これらの作用は薬理作用と考え、それ以外には特段の有害作用はみられなかったと判断、無毒性量 NOAEL を 50 mg/kg とし、この数字をもとに安全率を 500 倍とって決定したものであり(21)、従来の評価法の基準からすると必ずしも間違いとはいえない。しかし、英国 National Institute of Biological Standards and Control (NIBSC) の報告では、TGN1412 の作用のインビトロ検出系を新たに構築、その解析結果によると、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は検出されないが、ヒトリンパ球ではどちらも検出できアゴニスト作用が確認できること、しかもその濃度作用曲線はベル型を示し、至適濃度は 2-10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であることを見だしている(22)。この結果は、カニクイザルの実験ではヒトの作用の予測が困難な場合があることを示している。

バイオテクノロジー応用タンパク質性医薬品の安全性評価については、(1)従来の医薬品のほとんどは物質的にも天然のヒトタンパク質に限りなく近いことを目標に設計されている、(2)したがって生理的条件と同様な暴露条件なら、作用は予測可能である、(3)齧歯類動物を中心とした非臨床試験は、種差の壁により薬理作用および毒性の解析は困難な場合が少なくない、(4)試験動物にとって被験物質は異種タンパク質であり、中和抗体の生成等によって正確な作用プロファイル

の解析は困難である。したがって、これら医薬品の非臨床安全性試験ガイドライン(23)では、動物を用いる非臨床試験の有用性は化学合成医薬品の場合に比べて限られるとされ、また、ヒト型標的タンパク質を発現させたトランスジェニック動物、あるいは相同タンパク質による検討を推奨している。このガイドラインが運用され、既に7年が経過しているが、トランスジェニック動物あるいは相同タンパク質は、未だ推奨の段階に終わっているのが実状である。一方、アゴニスト抗体は天然の生理活性物質とは異なる薬理作用を示すことが期待されて作製されるタンパク質であり、生物学的な実験なしに作用の予測は困難である。また低分子抗体はヒト抗体と同様の特異性を有しているとしても、ヒト抗体では分布しえない体内部位に分布し作用する。したがって、今後これらの新しいタイプの抗体医薬をヒトに投与するにあたっての作用の解析は、適切なインビトロ系の構築、適切な種の動物を用いたインビボ解析、さらに可能な場合は相同タンパク質あるいはトランスジェニック動物等の利用によって、作用機構の解析、濃度作用相関あるいは用量作用相関の解析を行うことが必要である。EU ではすでに、これらハイリスク薬のヒト初回臨床試験において考慮すべき要件をまとめたガイドラインを作成しており、投与量を決定する場合は、最小予測生物学的影響量 Minimal Anticipate Biological Effect Level (MABEL) に基づくこと等の推奨を盛り込んでいる(24)。

## 8. おわりに

抗体医薬の開発は活発に行われており、近い将来薬理学の教科書にも大幅に取り入れる必要が生じるであろう。さらに今後構造面からも作用機構からも新しいタイプの抗体医薬開発が活発化することが予想される。このような次世代抗体医薬の開発においては薬理作用の解析、および安全性予測のためには、インビボ、インビトロ実験系を駆使した薬理作用の解析が重要であり、その解析には薬理学者の智恵と経験が必要とされる。

謝辞：本総説に関わる研究の一部は、厚生労働省科学研究費補助金医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業に対する助成金によるものである。ここに謝意を表す。

## 文 献

- 1) Kohler G, et al. Nature. 1975;256:495-497.
- 2) Morrison SL, et al. Chimeric immunoglobulin genes: Immunoglobulin genes. Academic Press; 1989. p.260-278.
- 3) Roguska MA, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 1994;91:969-973.
- 4) Chapman K, et al. Nature Rev. 2007;6:120-126.
- 5) Chu L, et al. Curr Opin Biotechnol. 2001;12:180-187.
- 6) Winter G, et al. Ann Rev Immunol. 1994;12:433-455.
- 7) Burton DR, et al. Adv Immunol. 1994;57:191-280.
- 8) 石田 功. 実験医学. 2002;20:846-851.
- 9) 山口照英, 他. 谷本学校毒性質問箱. 2007;10:1-33.
- 10) Koren E, et al. Curr Pharm Biotechnol. 2002;3:349-360.
- 11) Lobo ED, et al. J Pharm Sci. 2004;93:2645-2668.
- 12) Roopenian DC, et al. Nature Rev. 2007;7:715-725.
- 13) VanDijk MA, et al. Monoclonal Antibody-Based Pharmaceuticals: Pharmaceutical Biotechnology 2nd Ed. Taylor & Francis; 2002. p.283-299.
- 14) Shinkawa T, et al. J Biol Chem. 2002;278:3466-3473.
- 15) Shields RL, et al. J Biol Chem. 2002;277:26733-26740.
- 16) Beyersdorf N, et al. Ann Rheum Dis. 2005;64 Suppl 4: iv91-95.
- 17) Margulies DH. J Exp Med. 2003;197:949-953.
- 18) Suntharalingam G, et al. N Engl J Med. 2006;355:1018-1028.
- 19) Early stage clinical trial taskforce: Joint ABPI/BIA report. [cited; Available from: [http://www.abpi.org.uk/information/pdfs/BIAABPI\\_taskforce2.pdf](http://www.abpi.org.uk/information/pdfs/BIAABPI_taskforce2.pdf)]
- 20) Expert group on phase one clinical trials: Final report. [cited; Available from: [http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH\\_063117](http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_063117)]
- 21) Kenter MJ, et al. Lancet. 2006;368:1387-1391.
- 22) Stebbings R, et al. J Immunol. 2007;179:3325-3331.
- 23) 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/fich/s/s6\\_00\\_2\\_22.pdf](http://www.pmda.go.jp/fich/s/s6_00_2_22.pdf)]
- 24) 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/swp2836707enfin.pdf>]

## 著者プロフィール

## 川西 徹 (かわにし とおる)

国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 部長, 博士 (薬学). ◇ 1977年東京大学大学院薬学系研究科修士課程修了, 同年国立衛生試験所 (現国立医薬品食品衛生研究所) 安全性生物試験研究センター薬理部研究員 (この間, カリフォルニア大学バークレー校, ノースカロライナ大学チャペルヒル校で博士研究員), 同安全性生物試験研究センター病理部室長, 同生物薬品部室長, 同生物薬品部長を経て2006年4月より現職. ◇ 専門領域: 医薬品評価科学 (一般薬理, 薬物代謝, 化学物質リスクアセスメント, 細胞毒性評価法開発, 顕微鏡画像解析法開発, 細胞内生化学現象の可視化技術開発, 生物薬品特性解析法開発, 製剤評価法開発)



X-H