

厚生労働科学研究費補助金

(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業) 総合研究報告書

医薬品の名称、化学名及び構造式の改正に関する研究

分担研究者 宮田直樹

名古屋市立大学 大学院薬学研究科 教授

研究要旨

本研究は、JP（日本薬局方）収載医薬品を中心に我が国で承認されている医薬品の名称（日本名、英名、別名）、構造式、分子式、分子量、化学名、CAS 番号、および、基原の項に含まれる構造情報など医薬品の本質を規定する項目（以上を、名称関連事項と略す）について、医薬品を巡る環境の変化に対応するために必要な検討事項を抽出し、今後の JP の改正作業に資することを目的とする。

近年、多くの生物由来の医薬品（以下、生物薬品と略す）が開発され上市されており、今後は、JP への収載品目も増加すると予測される。このような状況下、JP 収載の生物薬品、および、JAN（日本医薬品一般名称）品目のうち今後 JP に収載されることが予想される生物薬品について、INN（国際医薬品一般名）の命名法の定義に基づいて名称（日本名、英名）を調査し、名称で示される生物薬品の本質（構造）情報について、問題点を抽出した。さらに、生物薬品の本質（構造）を規定する事項が、構造式、分子式、分子量、化学名、CAS 番号、基原の項などに適切に記載されているかを調査した。その結果、JP に収載されている生物薬品の本質（構造）情報の記載内容について、国際調和および科学的正確さの観点から改善すべき点が明らかになった。化学薬品類については、多価酸塩や多価塩基塩に見られる構造式と化学名の不整合について各調査し、修正の必要点を明らかにした。医薬品の名称関連事項は医薬品の本質を規定するものであり、その記載内容は、科学的に正しく、また、国際的にも調和したものになるよう今後も継続的な対応が必要と考える。

研究協力者

生物薬品類の調査研究は、以下の方々の協力を得て行った。

国立医薬品食品衛生研究所

川崎ナナ 内田恵理子 蜂須賀暁子

A. 研究目的

JP（日本薬局方）には我が国で使用されている主要な医薬品が収載され、法律すなわち規格書としての役割を果たしている。

加えて JP は、我が国の医薬品の規範書としての役割も負っている。JP 収載医薬品の医薬品各条の記載は、医薬品の情報記載の規範を示しており、波及効果は大きい。このような観点から、JP の記載内容は、

- 1) 科学的に正しいこと、
 - 2) 整合性があること、
 - 3) 国際的に調和していること、
 - 4) 情報の電子化に対応していること、
- などが必要要件となる。

本研究では、JP に収載されている医薬品、

および、近々JPに収載されることが予想されるJAN品目の医薬品について、名称（日本名、英名、別名）、構造式、分子式、分子量、化学名、CAS番号、および、基原の項に含まれる構造情報など、医薬品の本質を規定する項目（以上を、名称関連事項と略す）について、先に示した観点から記載内容を精査し、医薬品を巡る環境の変化に対応した日本薬局方の改正に資するための調査研究を行った。

B. 研究方法

B-I) 生物薬品についての調査方法

JP既収載、あるいは、近々JPに収載される可能性のある生物薬品について、本質（構造）に関する情報がどのように記載されているかを調査した。

B-II) 化学薬品についての調査方法

JP既収載の化学薬品のうち、本体がアミン誘導体でありその多価酸塩がJP収載品目になっている医薬品、および、本体が有機酸誘導体などでありその多価塩基塩がJP収載品目になっている医薬品について、構造式、化学名、組成式、分子式の不整合について調査した。

C. 研究結果

B-I) 生物薬品類についての調査結果

1) JP15に収載されている生物薬品について

JP15に収載されている生物薬品をINNのシステムに従って分類した。

・酵素類を示すステム「-ase」を持つ医薬品

「ウロキナーゼ」など8品目

・性腺刺激ホルモン類を示すステム「(-)gonadotropin」を持つ医薬品

「血清性性腺刺激ホルモン」など5品目

・インスリン類を示すステム「Insulin」を持つ医薬品

「ヒトインスリン（遺伝子組換え）」など7品目

・インターロイキン類を示すステム「-kin」

を持つ医薬品

「セルモロイキン（遺伝子組換え）」など3品目

・ヘパリン及び低分子量ヘパリン類を示すステム「-parin」を持つ医薬品

「ヘパリンナトリウム」など4品目

・血管収縮薬及びバソプレシン誘導体を示すステム「-pressin」を持つ医薬品

「バソプレシン注射液」

・下垂体ホルモン放出促進ペプチド類を示す「-relin」を持つ医薬品

「ゴナドレリン酢酸塩」など3品目

・オキシトシン誘導体を示すステム「-tocin」を持つ医薬品

「オキシトシン」など2品目

なお、生物薬品には、INNのシステムにない方法で命名されている生物薬品もあり、JP15には、「インフルエンザHAワクチン」等のワクチン類など8品目が該当するが、今回の調査研究の対象外とした。

2) 生物薬品類の本質（構造）を規定するための記載事項

前にも述べたように、医薬品の本質は、構造式、分子式、分子量、化学名、CAS番号などで定義される。生物薬品においても基本的な考え方は同じであり、本質は構造で規定することが望ましい。

ペプチドあるいはタンパク質構造のみで構成される生物薬品では、構造式が単一で明確になっている場合もあり、その場合には化学薬品と同じように構造式、分子式、分子量、CAS番号で構造を明記する必要がある。

一方、タンパク質構造のみで構成される生物薬品でも高分子の場合あるいは糖タンパク質構造をもつ場合などでは、構造が複雑であったり多様であったりするために化学薬品と同じように表記することができない場合が多い。このような場合には、生物薬品の本質（構造）を規定するための特別のルールが必要になる。

以下、このような生物薬品の本質（構造）を規定するために必要な記載事項につい

て調査した結果を整理する。

・ペプチド鎖に関する本質（構造）情報の記載

ペプチド構造を持つ生物薬品では、ペプチド鎖の鎖数（一本鎖か二本鎖など）やサブユニット数が重要な構造情報であり、この記載が必要である。

分子式や分子量が均一な場合には、ペプチド鎖のアミノ酸残基数を記載し、ペプチド鎖ごとの分子式および分子量も記載する。

ジスルフィド結合を持つ場合には、その結合位置を記載する。

ペプチド鎖にアミノ酸の欠失や置換、あるいは、ペプチド鎖の断片化などが起きていればその情報についても記載する必要がある。

・ペプチド鎖の修飾に関する本質（構造）情報の記載

糖タンパク質である場合には、糖タンパク質であることを記載する。

糖鎖修飾や化学修飾（PEG 化など）などについて、修飾体の化学構造、修飾の数、主な修飾位置などを記載する。

糖鎖修飾については主要な糖鎖構造（2～3個）を記載する。

糖鎖を改変した場合にはその内容を記載する。

分子式や分子量が均一の場合にはその分子式と分子量を、不均一な場合には分子量を適切な方法（質量分析法、SDS-PAGE法、ゲルろ過法、超遠心法など）で測定し概数を記載する。

・製造方法に基づく本質（構造）情報の記載

糖タンパク質などでは、製造方法が本質（構造）を規定するための重要な要件になる場合が多い。天然あるいは培養細胞由来の場合には由来する動物種名や細胞名を記載する。

また、遺伝子組換え体の場合には、遺伝子組換えであることを記載する。

これらの提案は、平成 21 年 3 月 13 日付

の薬食審査発第 0313001 号「医薬品の一般的な名称の取扱いに関する事務手続等について」において、バイオテクノロジー応用医薬品類の本質記載等の変更として通知された。

C-II) 化学薬品類についての調査結果

1) 本体がアミン誘導体でありその多価酸塩が JP15 収載品である事例の調査

活性本体がアミン誘導体でありその多価酸塩が JP15 に収載されている例を調査した結果、JP 収載医薬品では、

「アトロピン硫酸塩水和物」

「イフェンプロジル酒石酸塩」

「キニーネ硫酸塩水和物」

「エルゴタミン酒石酸塩」

「オルシプレナリン硫酸塩」

「キニジン硫酸塩水和物」

「サルブタモール硫酸塩」

「テルブタリン硫酸塩」

「バメタン硫酸塩」

「ペンブトロール硫酸塩」

「ホルモテロールフマル酸塩水和物」

「メトプロロール酒石酸塩」

などが該当した。

これらの構造式、分子式、分子量および化学名の活性本体部分（塩基部分）の記載は、構造式、分子式および分子量は多価塩基に対応する倍数体で記載されているのに対し、化学名の記載は活性本体部分（塩基部分）が一倍体として記載されていることがわかった。

2) 本体が有機酸誘導体でありその多価塩基塩が JP15 収載品である事例の調査

活性本体が有機酸誘導体などでありその多価塩基塩が JP15 に収載されている例として

「ベンジルペニシリンベンザチン水和物」

「アミノフィリン水和物」

が該当した。

これらの構造式、分子式、分子量および化学名の活性本体部分（有機酸部分）の記

載は、構造式、分子式および分子量は多価有機酸に対応する倍数体で記載されているのに対し、化学名の記載は活性本体部分（有機酸部分）が1倍体として記載されていることがわかった。

3) 諸外国の公定書 (USP、EP) に見られる記載の調査

1)、2) でとりあげたような多価塩が医薬品として使用されている場合に、USP や EP にどのように記載しているかを調査した。

・ USP の記載

USP の記載は、JP の記載と同じで、構造式、分子式および分子量が、活性本体部分を倍数体で記載している。これに加えて化学名も活性本体部分に対する倍数体で記載されている。

・ EP の記載

EP の記載は、JP や USP の記載と同じで、構造式、分子式および分子量が、活性本体部分を倍数体で記載している。これに加えて化学名も USP の記載と同様に活性本体部分に対する倍数体で記載されている。

この他の収載医薬品についても、同様の記載がなされていることを確認した。

4) 多価有機酸あるいは多価塩基との塩が医薬品として収載されている場合の記載様式の比較

JP、USP、EP について調べた結果を、表にまとめた。表中で「多倍体」とは活性本体化合物多分子を基準にした記載を、「1倍体」とは活性本体化合物1分子を基準にした記載を示す。

表 JP、USP、EP における医薬品が多価有機酸あるいは多価塩基との塩である場合の表記

	JP	USP	EP
構造式	多倍体	多倍体	多倍体
分子式	多倍体	多倍体	多倍体
分子量	多倍体	多倍体	多倍体
化学名	1倍体	多倍体	多倍体

表からわかるように、多価塩化合物の表記は、JP、USP、EP ともに、活性本体部分を多倍体とする記載方法が用いられ、国際的に調和している。唯一違うのが、JP であり、JP の化学名のみが活性本体部分を1倍体として記載している。結果として、JP は、構造式と化学名が不一致になっており、国際調和の観点からは、USP や EP のように、化学名も構造式に合わせた多倍体表記にすることが好ましいように思われる。

5) 多価塩化合物を倍体表記することによって生じる問題点

前項で、国際調和の観点からは、多価塩化合物を倍体表記に統一することが望ましいと述べた。しかし、“なぜ医薬品の本体部分を敢えて倍体表記するのか” という疑問が残る。たとえば、JP には「キニーネ硫酸塩水和物」と「キニーネ塩酸塩水和物」が収載されている。「キニーネ塩酸塩水和物」は一価の酸である塩酸の塩であり、「キニーネ硫酸塩水和物」は二価の酸である硫酸の塩である。そのため、「キニーネ塩酸塩水和物」の分子量は 396.91、「キニーネ硫酸塩水和物」の分子量 782.94 となり、両者の分子量に2倍に近い差ができています。

JP に限らず局方では記載された分子量が基準となって、定量法の記載がなされる。すなわち、分子量の値は医薬品の定量計算式の中に組み込まれている。従って、医薬品の分子量の値は、国際的に整合している必要があり、簡単に我が国だけが“活性本体部分を基準1とする表記法”を採用することは難しい。しかし、JP、USP、EP で、なぜ“活性本体部分を基準1とする表記法”がとられなかったのか不明である。

D. 結論と考察

生物薬品類については、JP15 に収載されている生物薬品および JP 収載予定の生物薬品について本質（構造）情報の記載状況を調査し、改正すべき点を明らかにした。この調査結果の一部は、平成 21 年 3 月 13

日付の薬食審査発第 0313001 号「医薬品の一般的名称の取扱いに関する事務手続等について」において、バイオテクノロジー応用医薬品類の本質記載等の変更として通知された。JAN に登録されている生物薬品の数は毎年増加しており、遠からずこれらが順次 JP に収載されていくと考えられる。今後は、これら生物薬品の名称関連事項（日本名、英名、別名、化学名、構造式、基原の項に含まれる構造情報など）について、JAN の記載事項との整合性をとりつつ整備していく必要があると考える。

化学薬品類については、JP15 に収載されている化学薬品のうち多価酸あるいは多価塩基との塩が医薬品として収載されている各条品目について、構造式、分子式、分子量、化学名などの記載を調査し、USP や EP の記載方法と比較検討した。その結果、これらの医薬品では、国際的に活性本体部分を倍体表記する方法が採用されているが、化学名の記載が JP のみ活性本体部分を基準とする 1 倍体表記を採用していることが明らかになった。すなわち、JP では、構造式、分子式、分子量と化学名が整合していない。局方が、医薬品の規格書であることを考えると、活性本体部分を基準とする 1 倍体方式を採用して、構造式から化学名まですべての項目を整合させるのが望ましいように思われる。しかし、分子量の変更は、定量規格値の変更を伴うこと、JP のみの変更では、国際的な整合性から逸脱することなどを考えると、変更には慎重な対応が必要である。

E. 研究成果の公表

1) 宮田直樹、川崎ナナ、内田恵理子、蜂須賀暁子、薬の名前：ステムを知られば薬がわかる、*Pharm. Tech. Japan*, 23, 283-289, 659-667, 1603-1611, 2187-2193 (2007), 24, 101-105, 651-656, 1605-1611, 2515-2523 (2008).

2) 宮田直樹、川崎ナナ、内田恵理子、蜂

須賀暁子、日本薬局方の名称関連事項の科学的整備に関する研究、*医薬品研究*、Vol. 40(9), 587-598 (2009) .

F. 参考文献

本調査研究を行うにあたって、JP15 および米国薬局方 (USP)、欧州薬局方 (EP) を資料として用いた。

1) 「医薬品の一般的名称の取扱いに関する事務手続等について」平成 21 年 3 月 13 日、薬食審査発第 0313001 号。

G. 知的所有権の取得状況

なし。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
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	サイエントリスト	東京	2007	1-34
川西 徹	バイオ医薬品における規格接点・試験法の考え方,		分析法バリデーション実例集	情報機構	東京	2008	pp409-418
川西 徹	ICH ガイドライン	浅越正	医薬品のグローバル化と GMP	シーエムシー出版	東京	2008	pp292-302
山口照英	開発戦略と研究の流れ、考え方	山口照英	先端バイオ医薬品の評価技術	シーエムシー出版	東京	2010	
山口照英	バイオ後続品の開発における品質・安全性・有効性評価の留意点と承認申請	山口照英	先端バイオ医薬品の評価技術	シーエムシー出版	東京	2010	

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kawai, H., Suzuki, T., Kobayashi, T., Ishii-Watabe, A., Sakurai, H., Ohata, H., Honda, K., Momose, K., Hayakawa, T., Kawanishi, T	Caspase cascade proceeds rapidly after cytochrome c release from mitochondria in tumor necrosis factor-alpha-induced cell death,	<i>J Pharmacol Sci.</i>	103	159-67	2007
Ishii-Watabe, A., Kanayasu-Toyoda, T., Suzuki, T., Kobayashi, 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,	<i>Biologicals</i>	35,	247-254	2007
Yoshioka, S., Miyazaki, T., Aso, Y., Kawanishi, T.	Significance of Local Mobility in Aggregation of β -Galactosidase Lyophilized with Trehalose, Sucrose or Stachyose	<i>Pharm Res.</i>	24,	1660-1667	2006

Miyazaki, T., Yoshioka, S., Aso, Y., Kawanishi, T	Crystallization rate of amorphous nifedipine analogues unrelated to the glass transition temperature,	<i>Int J Pharm,</i>	336	191-195	2007
Aso, Y., Yoshioka, S., Miyazaki, T., Kawanishi, T., Tanaka, K., Kitamura, S., Takakura, A., Hayashi, T., Muranushi, N.	Miscibility of nifedipine and hydrophilic polymers as measured by (1)H-NMR spin-lattice relaxation,	<i>Chem Pharm Bull</i>	55	1227-123 1	2007
川西徹	平成 17 年度「日本薬局方の試 験法に関する研究」研究報告一 バイオ医薬品の日局収載環境 の整備に関する研究一	医薬品研究,	38,	381-390	2007
早川堯夫	Biotechnology (品質) に関す るガイドラインの動向につい て.	医薬品研究、	38	14-23	2007
早川堯夫	品質に関するトピックの動向 (Quality Strategy Discussion)	医薬品研究、	14	1199-1207	2007
早川堯夫	バイオリジクス開発に関する 規制と今後の動向	<i>PHARMASTA GE</i>	7	1-4	2007
早川堯夫	バイオ医薬品等をめぐる最近 の動向と話題	ヒューマンサイ エンス	19	32-37	2007
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	<i>J. Chromatogr. A,</i>	1160	263-269	2007
Yamaguchi, T. Uchida, E.	Regulatory Aspects of Oncolytic Virus Products.	<i>CCDT Journal</i>	7	203-208	2007
山口照英	Gene Therapy Discussion Group の動向について	医薬品研究	38	50-59	2007
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
松田芳久	多形現象を示す医薬品の製剤 化における速度論的安定性評 価 温度・湿度及び光の影響を 中心として	ファルマシア	43	111-116	2007
Kojima, T., Onoue, S., Kato, F., eraoka, R., Matsuda, Y., Kitagawa, S., Tshako, M.	Effect of spectroscopic properties on photostability of tamoxifen citrate polymorphs	<i>Int, J. Pharm.</i>	336	346-351	2007
Kojima, T., Kato, F., Teraoka, R., Matsuda, Y., Kitagawa, S., and Tshako, M.	Physicochemical characterization of tamoxifen citrate pseudopolymorphs, methanolate and ethanolate,	<i>Chem. Pharm. Bull.,</i>	55	407-411	2007
小嶋隆史、松田芳久	医薬品開発における結晶形の 効率的選択 -塩・結晶多形スク リーニングへのラマン分光法 の応用-	<i>PHARM TECH JAPAN</i>	23	173-179	2007

松田芳久	固体医薬品の安定性評価 -光安定性を中心として-	粉体工学会誌	44	35-44	2007
C. Yomota, Y. Onishi, N.	Determination of biotin following derivatization with 2-nitrophenylhydrazine by high-performance liquid chromatography with on-line UV detection and electrospray-ionization mass spectrometry	<i>J. Chromatogr. A</i> ,	1142	231-235	2007
K. Izutsu, C. Yomota, N. Aoyagi.	Inhibition of mannitol crystallization in frozen solutions by sodium phosphates and citrates.	<i>Chem. Pharm. Bull</i>	55	565-570	2007
四方田千佳子、保立仁美、伊豆津健一、青柳伸男	皮膚適用製剤の溶出試験に関する研究、	医薬品研究	38	235-241	2007
四方田千佳子	ジェネリック医薬品とは	ファルマシア	43	757-762	2007
四方田千佳子	経口固形製剤の品質を巡る諸問題	医薬品研究	38	195-213	2007
宮田直樹 川崎ナナ 内田恵理子	薬の名前:ステムをすれば薬がわかる	<i>Pharm. Tech. Japan</i>	23(1) 23(2) 23(3) 23(4) 24(1) 24(2)	283-289 659-667 1603-1611 2187-2193 101-105 279-282	2007 2007 2007 2007 2008 2008
Yoshioka, S., Aso, Y., Osako, T., Kawanishi, T.	Wide-ranging molecular mobilities of water in active pharmaceutical ingredient (API) hydrates as determined by NMR relaxation times,	<i>J Pharm Sci</i>	97,	4258-4268	2008
Kadoya, S., Izutsu, K., Yonemochi, E., Terada, K., Yomota, C., Kawanishi, T.:	Glass-state amorphous salt solids formed by freeze-drying of amines and hydroxy carboxylic acids: effect of hydrogen-bonding and electrostatic interactions,	<i>Chem Pharm Bull.</i>	56,	821-826	2008
Itoh, S., Hachisuka, A., Kawasaki, N., Hashii, N., Teshima, R., Hayakawa, T., Kawanishi, T., Yamaguchi, T	Glycosylation analysis of IgLON family proteins in rat brain by liquid chromatography and multiple-stage mass spectrometry	<i>Biochemistry</i>	47,	10132-10154	2008
Hashii, N., Kawasaki, N., Itoh, S., Nakajima, Y., Kawanishi, T., Yamaguchi, T.	Alteration of N-glycosylation in the kidney in a mouse model of systemic lupus erythematosus: relative quantification of N-glycans using an isotope-tagging method	<i>Immunology</i>		In press	
Harazono, A., Kawasaki, N., Itoh, S., Hashii, N., Matsuishi-Nakajima, Y., Kawanishi, T., Yamaguchi, T.	Simultaneous glycosylation analysis of human serum glycoproteins by high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry	<i>J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.</i>	869	20-30	2008
川西徹	抗体医薬の現状と展望	日薬理誌	131	102-108	2008
川西徹	小児における抗サイトカイン薬の功罪	<i>Progress in Medicine</i>	28,	1709-1713	2008
早川堯夫	医薬品の品質管理について	医薬品協会会	712,	1-31	2008

		報、			
小嶋茂雄	医薬品の品質試験結果の信頼性確保のために Part 1 日局 15 第2 追補に収載予定の参考情報「システム適合性」に記載された試験結果の信頼性確保に関する考え方	ファームテクジヤパン	24,	1051-1059	2008
小嶋茂雄	医薬品の品質試験結果の信頼性確保のために Part 2 日局 15 第1 追補で HPLC/GC 法に追加された「システム適合性」の規定について	ファームテクジヤパン	24,	1209-1219	2008
小嶋茂雄	医薬品の品質試験結果の信頼性確保のために Part 3 USP および EP に規定された試験結果の信頼性確保に関する考え方	ファームテクジヤパン	24,	1547-1556	2008
小嶋茂雄	液体クロマトグラフィー並びにガスクロマトグラフィーの改正 - システム適合性に関する規定の整備 -	医薬品研究	39,	522-537	2008
川崎ナナ, 橋井則貴, 杉本直樹, 高倉大輔, 秦 艶, 細山沙織, 戸井田敏彦, 山口照英	ヘパリン純度試験に関する研究(4) 過硫酸化コンドロイチン硫酸標準品の品質評価	医薬品研究		印刷中	
掛樋一晃, 木下充弘, 橋井則貴, 川崎ナナ, 寺尾敏光, 河合健蔵, 余田 光, 山口照英	ヘパリンナトリウム純度試験に関する研究(第3報) キャピラリー電気泳動法によるヘパリンナトリウム不純物の分析	医薬品研究		印刷中	
原園 景, 川崎ナナ, 伊藤さつき, 小林 哲, 石川リカ, 高井俊紀, 古賀明子, 岡本寿美子, 山口秀人, 濱詰康樹, 佐藤貴之, 窪田雅之, 掛樋一晃, 木下充弘, 島 圭介, 山田真希, 山口照英	質量分析法を用いたペプチド及びタンパク質性医薬品の確認試験法に関する研究	医薬品研究	39	627-646	2008
橋井則貴, 川崎ナナ, 高倉大輔, 伊藤さつき, 川原信夫, 正田卓司, 杉本直樹, 齋島由二, 品川麻衣, 榛葉信久, 宮田一義, 塚本秀樹, 千秋和久, 長谷川泰介, 河合健蔵, 余田 光, 木下充弘, 掛樋一晃, 合田幸広, 奥田晴宏, 棚元憲一, 山口照英	ヘパリン純度試験に関する研究(第1報) ¹ H-NMR によるヘパリンナトリウム純度試験に関する研究.	医薬品研究	39,	651-659	2008
橋井則貴, 川崎ナナ, 高倉大輔, 伊藤さつき, 福原 潔, 品川麻衣, 榛葉信久, 有村雅敏, 辰巳昌史, 奥田晴宏, 山口照英	ヘパリン純度試験に関する研究(第2報) ¹ H-NMR によるヘパリンカルシウム純度試験に関する研究	医薬品研究	39,	660-664	2008
寺林進, 酒井英二, 山路弘樹, 近藤健児, 川原信夫, 合田幸広	ハトムギの“日本薬局方”収載のための基原と生薬の性状の規格	植物研究雑誌	84	77-84	2009

四方田千佳子、保立仁美、伊豆津健一、川西徹	皮膚適用製剤の溶出試験に関する研究(2)	医薬品研究	39、	436-441	2008
柘植秀哉、大内 正、中島辰巳、青木光夫、大久保恒夫、四方田千佳子	浸透圧測定法による機種間差による研究(第一報)	医薬品研究	39、	251-264	2008
伊豆津健一、四方田千佳子、川西徹、角谷沙織、米持悦生、寺田勝英	カルボン酸塩の凍結乾燥によるガラス固体化と水素結合の寄与	低温生物工学会誌	54	33-37	2008
Kojima, T., Katoh, F., Matsuda, Y., Teraoka, R., Kitagawa, S	Physicochemical Properties of tamoxifen hemicitrate sesquihydrate,	<i>Int. J., Pharmaceu.</i>	352,	146-151	2008
芦澤一英、小野 誠、石原比呂之、柘植英哉、勅使河原正文、山本恵司、松田芳久	平成 18 年度「日本薬局方の試験法に関する研究」研究報告水分吸脱着装置を用いた水分吸脱着量の機種間差などに関する研究	医薬品研究	39	242-250	2008
松田芳久、木下健、森康維、芦澤一英、柘植英哉、寺岡麗子	レーザー回折・散乱法を用いた粒子径測定に関する基礎的検討 -湿式分散法における測定条件及び粒子特性が粒子径分布に及ぼす影響-	医薬品研究	39	475-487	2008
松田芳久	物性試験法に関わる薬局方国際調和における最近の動向	ファーマテック ジャパン	25	45-51	2009
Izutsu, K., Kadoya, S., Yomota, C., Kawanishi, T., Yonemochi, E., Terada, K	Freeze-drying of proteins in glass solids formed by basic amino acids and dicarboxylic acids	<i>Chem Pharm Bull,</i>	57,	43-48	2009
Aso, Y., Yoshioka, S., Miyazaki, T., Kawanishi, T..	Feasibility of ¹⁹ F-NMR for Assessing the Molecular Mobility of Flufenamic Acid in Solid Dispersions,	<i>Chem Pharm Bull,</i>	57,	61-64	2009
Hikaru Tanaka, Iyuki Namekata, Hideaki Nouchi, Koki Shigenobu, Toru Kawanishi, and Akira Takahara:	New Aspects for the Treatment of Cardiac Diseases Based on the Diversity of Functional Controls on Cardiac Muscles: Diversity in the Excitation-Contraction Mechanisms of the Heart	<i>J. Pharmacol. Sci..</i>	109,	327-333	2009
Sakamoto, T., Matsubara, T., Sasakura, D., Takada, Y., Fujimaki, Y., Aida, K., Miura, T., Terahara, T., Higo, N., Kawanishi, T., Hiyama, Y.	Chemical mapping of tulobuterol in transdermal tapes using microscopic laser Raman spectroscopy	<i>Pharmazie,</i>	64	166-171	2009
Izutsu, K., Hiyama, Y., Yomota, C., Kawanishi, T.	Near-infrared analysis of hydrogen-bonding in glass- and rubber-state amorphous saccharide solids,	<i>AAPS PharmSciTech,</i> 10, 524-529 (2009)	10	524-529	2009
Shibata, H., Saito, H., Yomota, C., Kawanishi, T.	Pharmaceutical quality evaluation of lipid emulsions containing PGE1: alteration in the number of large	<i>Int J Pharm,</i>	378	167-176	2009

	particles in infusion solutions				
Sakamoto, T., Portieri, A., Taday, P. F., Takada, Y., Sasakura, D., Aida, K., Matsubara, T., Miura, T., Terahara, T., Arnone, D. D., Kawanishi, T., Hiyama, Y.	Detection of tulobuterol crystal in transdermal patches using terahertz pulsed spectroscopy and imaging,	<i>Pharmazie,</i>	64,	361-365	2009
Izutsu, K., Kadoya, S., Yomota, C., Kawanishi, T., Yonemochi, E., Terada, K.	Stabilization of protein structure in freeze-dried amorphous organic acid buffer salts,	<i>Chem Pharm Bull,</i>	57,	1231-123 6	2009
川西徹	バイオ後続品とは -開発状 況と規制について-	医薬ジャーナル	45,	75-79	2009
川西徹	バイオ後続品の評価	ファルマシア	45	553-558	2009
川西徹	バイオ後続品 -国内指針発 出と今後の課題	PHARMASTA GE, 9, 1-3 (2009)	9	1-3	2009
早川堯夫	最近の日局における生物薬品 各条及び生物薬品関連試験法 の改正について.	医薬品医療機器 レギュラトリー サイエンス	41,	印刷中	2010
川西 徹、柘植英哉、 早川堯夫、寺尾允男	医薬品の品質確保における日 本薬局方の役割と将来展望	医薬品医療機器 レギュラトリー サイエンス	41,	印刷中	2010
Kinoshita M, Ohta H, Higaki K, Kojima Y, Urashima T, Nakajima K, Suzuki M, Kovacs KM, Lydersen C, Hayakawa T, Kakehi K	Structural characterization of multi-branched oligosaccharides from seal milk by combination of off-line HPLC-MALDI-TOF MS and sequential exoglycosidase digestion.	<i>Anal Biochem.,</i>	388,	242-253	2009
Kakoi N, Kinoshita M, Kawasaki N, Yamaguchi T, Hayakawa T, Kakehi K.	Capillary electrophoresis analysis of contaminants in heparin sodium for the Japanese pharmacopoeia purity test	<i>Yakugaku Zasshi.,</i>	129,	255-264	2009
山口照英, 川崎ナナ	抗体医薬品の品質・安全性確保.	ファルマシア、 45(7) 677 - 682, (2009)	45	677-682	2009
山口照英	バイオ後続品の品質・安全性・ 有効性確保の観点	Pharm Tech Japan	25		2009
Kawasaki N, Itoh S, Yamaguchi T.	LC/MSn for glycoprotein analysis: N-linked glycosylation analysis and peptide sequencing of glycopeptides	<i>Methods Mol Biol.</i>	534	239-248	2009
Noritaka Hashii, Nana Kawasaki, Satsuki Itoh, Yukari Nakajima, Akira Harazono, Toru Kawanishi, Teruhide Yamaguchi:	Identification of glycoproteins carrying a target glycan motif by liquid chromatography/multiple-sta ge mass spectrometry: Identification of Lewis x-conjugated glycopeptides in mouse kidney.	J. Proteome Res.	8	3415-342 9	2009
Takuo Suzuki, Akiko	Importance of FcRn in	J Immunology,	184	1968-197	2010

Ishii-Watabe, Minoru Tada, Tetsu Kobayashi, Toshie Kanayasu-Toyoda, Toru Kawanishi, Teruhide Yamaguchi	regulating the serum half-life of therapeutic proteins containing the Fc domain of human IgG1: A comparative study of the affinity of monoclonal antibodies and Fc-fusion proteins to human FcRn			6	
Akiko Ohno, Nana Kawasaki, Kiyoshi Fukuhara, Haruhiro Okuda, Teruhide Yamaguchi	Time-dependent changes of oxytocin using ¹ H NMR coupled with multivariate analysis: a new approach for quality evaluation of protein/peptide biologic drugs.	Chem. Pharm. Bull.,	57	1396-1399	2009
Nana Kawasaki, Satsuki Itoh, Noritaka Hashii, Daisuke Takakura, Yuan Qin, Huang Xiaoyu, Teruhide Yamaguchi	The significance of glycosylation analysis in development of biopharmaceuticals,	<i>Biol. Pharm. Bull.</i> ,	32	796-800	2009
瀧野裕之, 川原信夫, 木内文之	生薬ソヨウの成分含量測定法とペリルアルデヒドの安定性の検討について	<i>J生薬学雑誌</i>	64	7-14,	2009
C. K. Brown, L. Buhse, H. Friedel, S. Keitel, J. Kraemer, M. Morris, M. Stickelmeyer, C. Yomota and V. P. Shah,	FIP Position Paper on Qualification of Paddle and Basket Dissolution Apparatus,	<i>AAPS Pharm Sci Tech.</i>	10,	924-927	2009
四方田千佳子	溶出試験－医薬品製剤の品質保証ツール－	ファルマシア	45,	1201-1209	2009
宮田直樹、川崎ナナ、 内田恵理子、蜂須賀暁子	日本薬局方の名称関連事項の科学的整備に関する研究	医薬品研究、 Vol. 40(9), 587-598(2009)	40	587-598	2009

〈特集1〉次世代バイオ医薬品の開発ノウハウ～TGN1412、その後

1. 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 —

山口 照英 石井 明子

国立医薬品食品衛生研究所

要旨

作用の種特異性が高く、動物モデルでの評価が困難なバイオ医薬品では、非臨床試験の結果をもとに臨床適用における有効性・安全性について十分な評価を行うことが困難な場合も多い。ヒト CD28 に対するアゴニスト抗体 TGN1412 の臨床試験では、非臨床試験結果に基づいて行われた用量設定が適切でなかった可能性が指摘されている。従来のバイオ医薬品では不足あるいは欠損している生体内成分の補充療法に用いられるものが主流であったが、最近では、疾患との関連が解明された生体機能分子を標的とする新たなコンセプトに基づいて、生体には存在しない構造を持つ非天然型のタンパク質を医薬品とする研究開発が精力的に進められている。天然型のバイオ医薬品が臨床上、生理的な濃度範囲となるような用量で投与される場合には、いくつかの非臨床試験については必ずしも要求されるわけではないが、非天然型のタンパク質性医薬品では有効性・安全性のプロファイルは未知であるため、非臨床・臨床試験でそれらを明らかにしていかなければならず、開発過程での課題は多い。TGN1412 のように生理的ナリガンド以上に強力に T 細胞を活性化し得るような抗体医薬品は特殊な例ではあるものの、今後、疾患関連遺伝子・タンパク質のさらなる解明に伴い、これまでにないコンセプトに基づく分子標的医薬品として、新規な標的を持つ抗体医薬

品や改変型の抗体を含め各種の改変型タンパク質性医薬品など、ヒトに特異的に作用する医薬品が益々多く開発されてくると予想されることから、その安全性や有効性の評価には新たな視点も必要になるであろう。

臨床試験の実施においては被験者の安全性確保が最優先であることは言うまでもないが、患者のもとに可能な限り速やかに医薬品を届けるためには、科学的に妥当と考えられる非臨床試験を実施し、安全性を十分に検証した上で、適切なタイミングで臨床試験に移行することが重要であると考えられる。非臨床試験の有用性と限界を見極めつつ、安全性に最大限の配慮をしながら有用な医薬品の開発を推進するため、我が国においても、医薬品の開発側、規制側、さらには、アカデミアを交えた議論がより一層深められることが望まれる。

1.1. はじめに

抗体医薬品は、標的分子と特異的に、高い親和性をもって結合する。このことが薬効を発揮する上では重要であるが、ヒトタンパク質を標的とする抗体医薬品の場合、非臨床試験で用いられる動物に存在する相同分子との構造上の違い等から標的分子との結合が弱い、あるいは検出されない場合があり、安全性を評価するための非臨床試験系の有用性がしばしば問題となる。標的分子に対する高い特異性は、タンパク質性医薬品（バイオ医薬品：注1）に共通した

特徴であるが、インスリンや成長ホルモンのように補充療法に用いられる古典的なバイオ医薬品は、生体内タンパク質と同一あるいは同等の構造を持つタンパク質として製造されたものであるため、その有効性・安全性のプロファイルは天然のタンパク質の特性をもとに、ほぼ明らかであると考えることができた。しかし、近年開発がさかんなキメラ型抗体、ヒト化抗体、各種の融合タンパク質や改変タンパク質などの天然に存在しない構造を持つタンパク質性医薬品では、有効性・安全性プロファイルが未知であるため、非臨床試験さらには臨床試験を通じて明らかにしていくことが求められる。

バイオ医薬品の非臨床試験における安全性評価では、目的タンパク質の構造の多様性や不均一性、作用発現の動物種特異性、免疫原性など、バイオ医薬品の物性面や作用面での特徴・特殊性からみて、従来の医薬品（特に化学合成医薬品）において実施される定型的な非臨床安全性試験の種類・項目および試験方法をそのまま機械的に適用することは妥当ではなく、従来とは異なる観点や方法で試験を実施すべき場合が多い¹⁾。バイオ医薬品の非臨床試験をどのように行い、ヒトへの投与にあたって安全性を担保していくかについては、これまでも議論が重ねられ、一般原則を記載した国際調和ガイドラインも作成されている²⁾。しかし、過去に例のない惨事となったTGN1412の事故は、作用の種特異性が高いアゴニスト抗体医薬品の評価の難しさを、世界中に強烈に印象づけることとなった。

一般に、化学薬品では、濃度によっては標的分子以外へ作用を示すものも多いことから、有害反応の主な原因が off-target 効果であることが少なくないのに対して、抗体医薬品などのバイオ医薬品では、標的分子との結合特異性が非常に高いため、有害反応の主な原因は on-target 効果であるとされている³⁾。すなわち、バイオ医薬品の安全性を考える際には、その生物学的性質や薬理作用に関する十分な理解が必須である。TGN1412の例においても、有害反応の原因

はTGN1412の生物学的な作用にあるとされ、標的分子を介した反応がサイトカイン放出症候群につながったと考えられている⁴⁾。しかし、重篤な例は稀であるが、サイトカイン放出症候群はこれまでに他の抗体医薬品でも生じている^{5,6)}。TGN1412の開発にあたって、過去の知見に基づいてサイトカイン放出症候群の危険はどのように考えられていたであろうか。また、他の抗体医薬品で報告されているサイトカイン放出症候群とはどのような違いがあったのか。

TGN1412の臨床試験に関しては、すでに多くの専門家から解説がなされているが、本稿では、バイオ医薬品の特性と品質・安全性確保に関心を寄せている立場から、TGN1412の特性と他の抗体医薬品との比較に基づき、改めてTGN1412の事故を振り返ると共に、TGN1412による有害事象発生の原因検証とその後の議論をもとに欧州医薬品庁から公表された“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低減のための方策に関するガイドライン”を紹介し、この事故を教訓にした今後の非臨床・臨床試験のあり方を考察する。

1.2. 抗体医薬品とサイトカイン放出症候群

TGN1412に関する各種の資料から、TGN1412の臨床試験で生じたサイトカイン放出症候群は、次のようなものであったと考えられる。

- (1) TGN1412の開発では、過去の知見に基づき、サイトカイン放出症候群発生のリスクに関する配慮はなされていたものの、動物とヒトでの標的分子との親和性の差や反応性の相違が十分考慮されず、CD28の占有率が90%にもなる用量が投与された結果、生理的に制御が可能な範囲を超えてT細胞やエフェクター細胞が活性化され、重度のサイトカイン放出症候群が生じたと推察される。(後述 1.2.1.~ 1.2.6.参照)
- (2) 臨床試験後に、TGN1412をプレートへ固定化することにより *in vitro* でTGN1412の生物活性を検出できる試験系が確立された。確立された試験法を用いた検討により、ヒトとカニク

イザルのリンパ球ではTGN1412への反応性に相違があり、カニクイザルのリンパ球ではTGN1412単独の刺激では細胞増殖やサイトカイン産生が起らないことが示された。また、ヒトリンパ球では、TGN1412の薬理作用である細胞増殖と、有害作用である炎症性サイトカイン放出がほぼ同じ濃度領域で検出された。これらのことから、非臨床試験の段階でTGN1412の生物活性について、ヒトやサルを細胞を用いた適切な試験系による解析が行われていれば、臨床試験での有害事象発生を予測できた可能性もあると考えられる。(後述 1.2.7.参照)

これらの考察に基づき、T細胞を活性化させる作用を持つ抗体医薬品、あるいは、Fc γ 受容体を介してエフェクター細胞を活性化させる作用を持つ抗体医薬品では、今後もサイトカイン放出症候群に対する慎重な対応が必要であると考えられる。また、バイオ医薬品の安全性を考える上では、医薬品の生物活性や薬理作用に対する理解を深めることが重要であり、臨床での薬効や毒性を予測するためには、ヒト細胞や組織を用いた試験系の利用・開発が有効であると考えられる。

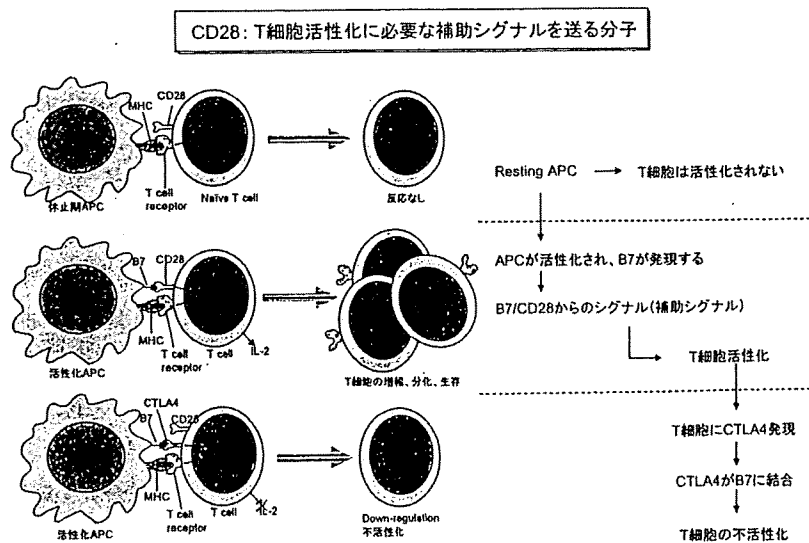
以下に、これらの考察の根拠となる知見を紹介する。

介する。

1.2.1. TGN1412の特性

TGN1412は、ヒト化抗ヒトCD28抗体(注2)で、T細胞表面分子CD28に結合する。サブクラスはIgG4(注3)。T細胞が抗原提示細胞(APC)から抗原提示を受けて活性化されるには、T細胞受容体(TCR)が抗原を認識すると共に、抗原提示細胞上のB7(CD80, CD86)とT細胞上のCD28が結合し、CD28を介した補助シグナルが惹起されることが必要である(図1, 2)⁷⁾。TGN1412は、アゴニスト活性を持つことが大きな特徴であり、生理的なT細胞活性化経路とは異なり、単独でCD28を介してT細胞を活性化することができるとされている^{8,9)}。

TGN1412の適応疾患としては、B細胞性慢性リンパ性白血病(B-CLL)と関節リウマチが考えられていた¹⁰⁾。T細胞の数と機能が低下しているB-CLLにおいては、TGN1412によるT細胞の増殖と活性化の促進、および、CD40/CD40L経路を介して間接的にB7の発現を増強することにより、B細胞リンパ腫の抗原提示能を改善し、腫瘍特異的T細胞の誘導を促すことよって奏功するとされていた。一方、関節リウマチで



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

図 1

TGN1412によるCD28活性化機構

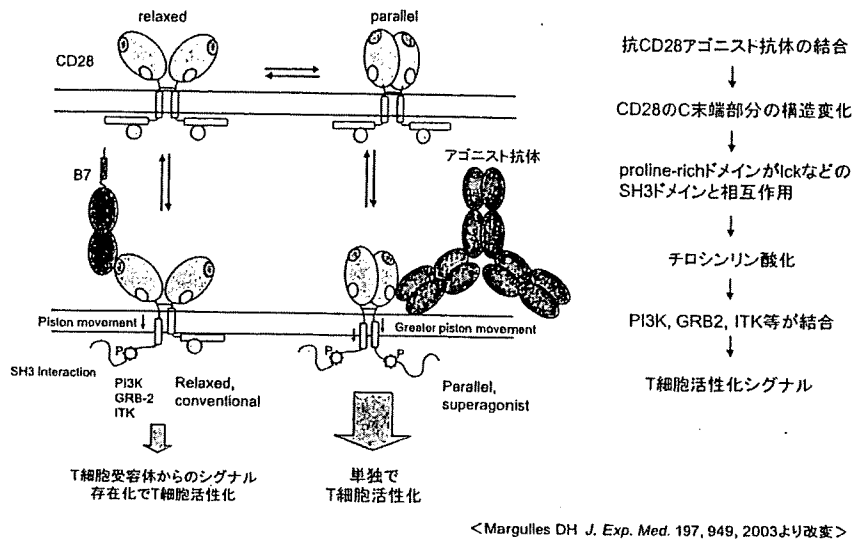


図2

CD28 を介したT細胞活性化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とされている(Beyersdorf N, et al. *Ann. Rheum. Dis.*, 64, iv91, 2005)。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細胞を活性化することができると考えられている(Margulies DH, *J. Exp. Med.* 197, 949, 2003)。

は、IL-4、IL-10などの抗炎症性サイトカインの誘導と、自己反応性T細胞をコントロールし得る調節性T細胞の増殖により奏功するとされていた。これら、CD28の活性化により疾患を治療するというコンセプトは新規なものであり、臨床試験を経て、その有用性が示されていくはずであった。

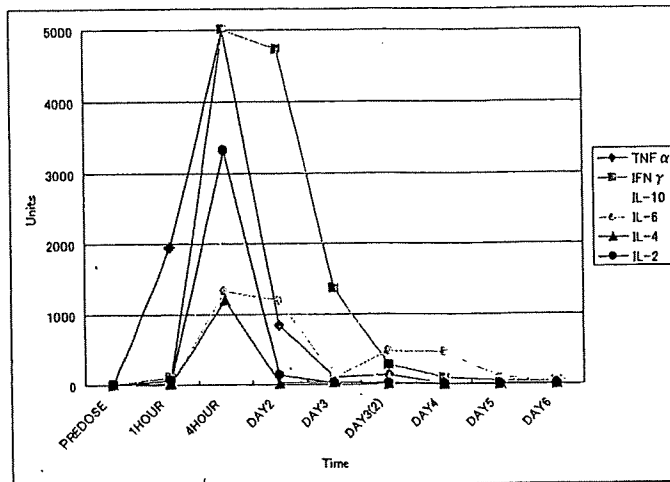
1.2.2. TGN1412の臨床試験

健康人を対象としたTGN1412の初回臨床試験は、2006年3月13日、ロンドンのNorthwick Park病院で行われた。0.1 mg/kgのTGN1412を静脈内投与された被験者6人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が、主とし

て免疫抑制を目的とした投薬(hydrocortisone、methylprednisolone、抗IL-2受容体抗体daclizumab等)と、血液透析、血漿交換などの処置により救命された¹⁾。

血液検査の結果では、すべての患者で投与4時間後までに、TNF α の急激な増加と、それに続くIL-2、IL-6、IL-10、IFN γ 等の増加が認められている(図3)⁴⁾。サイトカイン放出は、hydrocortisoneやmethylprednisolone等の投与により改善され、ほぼ3日以内に低値になっている。また、TGN1412投与直後から重度の血小板減少、リンパ球減少、単球減少が認められており、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T細胞は、投与24時間後まで測定限界以下となっている¹⁾。

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>

図3

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>

1.2.3. TGN1412 臨床試験の問題

TGN1412の臨床試験後、目的の構造や生物活性を持つタンパク質が作られていたか、汚染物質の混入はなかったか等について、あらためて治験薬の品質を確かめる試験が行われた(注4)(表1)。その結果、試験結果に問題はなく、エンドキシン、発熱性物質、微生物その他の混

入は認められなかったとされ、事故の原因は、品質特性解析や非臨床試験では予測されなかったTGN1412の生物学的な作用にあったとされた⁴⁾。

非臨床試験結果から予測されなかった有害事象がヒト初回投与試験で生じた原因としては、用量と投与方法が適切でなかった可能性が指摘されている^{12, 13)}。TGN1412の初回臨床投与量は、FDAガイダンス案“Estimating the safe starting dose in clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers”を参考に、最大無毒性量(No Observed Adverse Effect Level: NOAEL)を基準に決定された¹⁰⁾。すなわち、カニクイザルを用いた28日間反復投与実験の高用量群に投与された50 mg/kgをNOAELとし、allometric correction factorとして3.1を用いてhuman equivalent dose (HED)を16 mg/kg、safety factorとして160を用いて、0.1 mg/kgと算出されている。しかし、TGN1412を投与されたカニクイザルでは低用量群、高用量群ともに、炎症性サイトカインIL6の濃度上昇がみられているため(表2)、これが薬理作用でなく有害作用であると考え、NOAELを50 mg/kgとしたことが適切でなかった可能性も考えられ

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 (0-18)	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 (24-390)
TNF α	Pro-inflammatory	20 (11-26)	20 (15-27)	22 (19-26)
IFN γ	Pro-inflammatory	18 (0-35)	23 (19-32)	33 (17-93)

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

る¹²⁾。さらに、公開された治験薬概要書などにヒトとカニクイザルにおける TGN1412 と CD28 の親和性や反応性の差異に関する記載がないことから、用量設定のための試験系や結果の解釈が妥当でなかった可能性は否定できないであろう。

投与方法に関して、治験計画では、short-term infusion により TGN1412 を投与するとされており、2 mg/ml に希釈した製剤を 1~5 ml/min で投与することとされているため、0.1 mg/kg を体重 70 kg のヒトに投与する場合は、0.7~3.5 分で投与するプロトコルとなっていた¹⁰⁾。一方、カニクイザルを用いた実験では、1 時間以上をかけて点滴静注するプロトコルとなっている¹⁰⁾。非臨床試験と臨床試験で異なる投与方法が採用された理由は不明であるが、抗体医薬品によるサイトカイン放出症候群は、注入速度に依存して起こりやすいことが知られているため¹⁴⁾、投与速度が高すぎたことがサイトカイン放出症候群が起こった原因の一つである可能性も考えられる。

1.2.4. 抗体医薬品の有害反応としてのサイトカイン放出症候群

サイトカイン放出症候群は、抗体医薬品によ

る有害反応の一つとして認識されていたリスクであるが、通常は軽度~中程度であり、抗炎症薬や解熱薬の投与、あるいは、投与量の漸増、投与速度の制限などによりコントロールされている^{5,6)} (注5)。しかし、稀に重度のサイトカイン症候群が生じることがあり、抗 CD3 抗体 Muromonab-CD3、抗 CD20 抗体 Rituximab、抗 CD52 抗体 Alemtuzumab では、サイトカイン放出症候群による死亡例が報告されている^{5,6)}。

抗 CD3 抗体 Muromonab-CD3 により生じるサイトカイン放出症候群には、
- CD3 および Fc γ 受容体との結合を介した T 細胞の活性化
- Fc γ 受容体との結合を介したエフェクター細胞の活性化
の 2 つの機構が関与していると考えられている¹⁵⁻¹⁸⁾。

Muromonab-CD3 は、T 細胞受容体複合体の構成要素である CD3 に結合し、T 細胞受容体をインターナリゼーションさせることにより T 細胞の活性化を抑制するが、CD3 に結合した際、一時的に T 細胞を活性化し、サイトカイン放出を起こすことが知られている¹⁷⁾。すなわち、Muromonab-CD3 は目的外の作用としてアゴニスト活性を併せ持つ抗体であると言える。

Muromonab-CD3はFc部分を介してFc γ 受容体とも結合する。Fc γ 受容体との結合は、CD3のクロスリンクによるT細胞活性化に関与すると共に、Fc γ 受容体を発現しているエフェクター細胞の活性化も引き起こす。活性化されたエフェクター細胞からもサイトカインが放出されるため、T細胞とエフェクター細胞から放出されたサイトカインにより、サイトカイン放出症候群が生じると考えられている。Muromonab-CD3の初回～第3回の投与時には、ほとんど全ての患者でインフルエンザ様症状を示す軽度のサイトカイン放出症候群が起こるとされている。腎移植の急性拒絶反応の臨床試験においては、Muromonab-CD3投与後、サイトカイン放出が関与すると考えられる致命的な肺浮腫が生じた割合は、2%以下であった¹⁹⁾。Muromonab-CD3は臓器移植の際の免疫抑制に用いられるため、他の免疫抑制薬が併用される場合が多いが、methylprednisoloneの前投与を受けなかった患者で、TNF α の上昇がより顕著となる傾向がある²⁰⁾。

一方、抗CD20抗体Rituximabおよび抗CD52抗体Alemtuzumabにより生じるサイトカイン放出症候群には、

- Fc γ 受容体との結合を介したエフェクター細胞の活性化

が関与しているとされている^{21, 22)}。すなわち、活性化されたエフェクター細胞から放出されるサイトカインにより、サイトカイン放出症候群が生じると考えられている。注5に記載したように、これらの医薬品ではサイトカイン放出症候群はinfusion reactionの一因としての位置づけとなっており、infusion reactionが生じた例のうち、どの程度がサイトカイン放出が関与するものかは不明であるが、Rituximabでは発熱等のinfusion reactionが生じる頻度は約90%²³⁾となっている。重篤な例は一部に限られ、Rituximabが米国で上市された1年後の1998年12月に出されたDoctor Letterによると、Rituximabを投与された患者12,000～14,000人のうち、重篤

な(serious) infusion-related eventsが70例で生じ、死亡した8例中7例では初回投与時に重篤な症状が生じたと報告されている。Alemtuzumabでは発熱等のinfusion reactionが生じる頻度は83%²⁴⁾とされ、149人のB細胞慢性白血病患者を対象とした治験では、Grade3～4の有害事象が生じた割合は、発熱については19%、硬直については16%、低血圧については5%とされている。

1.2.5. TGN1412の開発過程で、サイトカイン放出症候群に対する配慮がなされていたか

上記の知見から考えると、

- T細胞を活性化しない
- Fc γ 受容体と結合しない(エフェクター細胞を活性化しない)

ことが、抗体医薬品投与に伴うサイトカイン放出症候群の回避につながると思われる。

TGN1412の薬効発現においてはT細胞を活性化することが重要であるため、T細胞の活性化作用をなくすことはできない。しかし、Muromonab-CD3を投与されたチンパンジーでTNF α とIFN γ を含めた炎症性サイトカインの放出が起こったことが報告されている²⁵⁾のに対して、TGN1412を投与されたカニクイザルではTNF α およびIFN γ の放出が検出されなかったことを根拠として、TGN1412の開発過程では、TGN1412のT細胞活性化作用はサイトカイン放出症候群につながらないと判断されていた¹⁰⁾。

TGN1412の薬効発現においてエフェクター細胞の活性化は不要であるので、Fc γ 受容体との結合はなくてもよいはずである。すなわち、血中半減期が短くなるという問題は生じるが、Fcドメインを持たないF(ab')₂として開発することも一案であったと思われる。しかし、Investigational Medicinal Product Dossierには、TGN1412の生物活性発現には、Fc/Fc受容体を介したCD28のクロスリンクが必要であり、Fc部分を除いたF(ab')₂ではT細胞の増殖が起

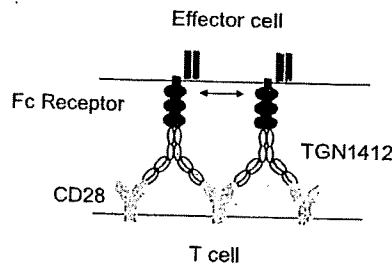
こらなかつたと記載されている (図4)²⁶⁾。

TGN1412の場合、Fcドメインが必須であるとしても、エフェクター細胞の活性化作用は極力ないことが望ましい。この点について、IgGのサブクラスとして、エフェクター活性の低いIgG4を選択している点では、配慮はされていたと考えられる。治験薬概要書には、TGN1412のIgG1バリエーションであるTGN1112とTGN1412について、エフェクター活性を比較した結果が記載されている (図5)。この試験では、サイ

トカイン放出症候群を起こすことが知られている Alemtuzumab をポジティブコントロールとして用いて両抗体のADCC活性とCDC活性が検討されており、TGN1412はADCC活性、CDC活性を示さず、TGN1112はADCC活性を示したと記載されている。一方、薬理活性はTGN1112の方が高かったと記載されている。したがって、目的外の作用であるADCC活性を持たないことを重視して、あえて薬理活性の低いTGN1412を選択したと考えることができる。

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4

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-
Alemtuzumab	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