

4.3.2 新有効成分含有医薬品の品質データ作成に関する技術課題を扱ったガイドライン（生物薬品）

生物薬品（バイオテクノロジー応用製品／生物起源製品）では、遺伝子組換え製品の生産に用いる遺伝子発現構成体の分析（Q5B）、生物薬品の製造用細胞に関するガイドライン（Q5D）、生物薬品の安定性試験ガイドライン（Q5C）、生物薬品のウィルス安全性評価ガイドライン（Q5A）の各ガイドラインが作成され、これらに引き続いて、生物薬品の規格及び試験方法ガイドライン（Q6B）が作成された。

以上の生物薬品の開発過程における特定の課題を対象とした技術的ガイドラインに引き続き、製造工程の変更の際に実施すべき同等性／同質性評価に関するガイドライン（Q5E）が作成された。

4.3.3 医薬品の製造管理に関するガイドライン

上記の医薬品品質データ作成に関する技術ガイドラインとともに、化学合成医薬品および生物薬品を適用対象として、医薬品の製造施設、および製造管理を扱った医薬品原薬 GMP ガイドライン（Q7A）が作成された。

4.3.4 新医薬品の承認申請にあたって添付すべき国際共通化資料に関するガイドライン

医薬品の承認申請にあたっての技術的要件と同様に、承認申請にあたって添付すべき資料が国際間で異なっていることが、地域を超えた医薬品の迅速な普及の障害の一因であることが指摘されていたため、ICH では承認申請に添付すべき国際共通化資料（コモンテクニカルドキュメント：CTD）に関するガイドラインの作成が行われた。これは品質データのみならず、非臨床、臨床データについても同様に作成されたが、品質については「CTD-品質に関する文書の作成要領に関するガイドライン（M4Q）」が作成され、概要資料（モジュール2）、品質に関する文書（モジュール3）の作成にあたって、記載すべき項目とその配列順序が示された。

4.4 新しいICH 品質ガイドライン—医薬品のライフサイクル全般にわたる品質管理システム構築をめざして—

ICH 品質分野の国際調和活動では、上記のように医薬品開発あるいは新医薬品の承認申請に関する技術課題に関するガイドライン、および新医薬品の製造販売承認申請に際して添付資料として提出すべき CTD の国際調和が一段落した。そこで、その後続くべき新たな医薬品品質関連のテーマが検討され、2003年7月のブラッセル会議 GMP ワークショップにおいて、「製造科学とリスク管理手法を統合したアプローチによる、医薬品のライフサイクル（開発から市販後）全般に適用する新しい品質管理システムの構築」が提案され、品質の中心テーマとして取り上げることにより三極は合意した。その後この合意に従い、「製剤開発に関するガイドライン（Q8）」、「

医薬品のグローバル化と GMP

品質リスク管理に関するガイドライン (Q9)」および「医薬品品質システムに関するガイドライン (Q10)」が国際調和され、現在さらに「Q8-R 製剤開発ガイドライン付属書」の国際調和作業が行われている。続いてこの方向で「原薬の製造方法に関するガイドライン (Q11)」がテーマとして取り上げられた。

このような新しい品質システム構築が提唱された背景としては、米国 FDA の医薬品品質管理についての危機意識があるものと思われる。即ち医薬品は製造開発企業にとって工業製品であるが、通常ヒトの体内に投与され健康に直接的に係わるがゆえに、歴史的に極めて厳しい規制が行われてきた。そのため、医薬品の開発製造コストが高騰し、承認までの時間も延長し、医薬品開発は困難なものとなりつつある。また一度開発、承認されても、品質の向上あるいは製造コストの改善等を目指した製法変更にあたっては、規制当局による承認あるいは届出が科せられ、実施までに時間、経費がかかる。そのため製造方法の変更を避ける傾向にあり、工業製品の中でも製造管理は旧態依然のシステムで行われていることが少なくない。

一方規制側からみると、製法変更に関する承認審査、あるいは GMP 査察のために大きなリソースが必要とされるため、規制コストの増大を招いている。このような問題を解決するために、医薬品の開発・品質管理に製造科学と品質リスク管理の考えを導入し、品質管理システムを近代化させる必要がある。このような FDA の方向は、巨大化、グローバル化の方向にある先進的医薬品開発企業との利害とも一致し、ICH においても推進すべきテーマとしてクローズアップされたものと考えられる。

4.4.1 Q8 製剤開発に関するガイドライン

Q8 ガイドラインは、製品および製造工程の開発に際してとられたアプローチを説明するための国際共通化資料 (CTD) の第 3 部 3.2.P.2 項「製剤開発の経過」の項で推奨される記載内容に関するガイドラインとして作成されたものである。しかし本ガイドラインは上記の新しい開発手法の実践を推奨するものである。すなわち、承認申請者は、製剤開発において「経験に基づく (旧来の) アプローチ (「最小限のアプローチ approach at a minimum」、あるいは「基本的アプローチ basement approach」と表現されている)」、あるいは「より体系的な (新しい) アプローチ」のどちらでも選択できるということは三極間で合意された見解であり、後者のアプローチの選択は義務的なものではないが、本ガイドラインでは記述のほぼ 100% を後者のアプローチの説明に割いている。

この体系的アプローチは一般には Quality by Design (QbD) アプローチと呼ばれている。このガイドラインにおいて「より体系的なアプローチ」の意味するところは、環境要因、工程上の要因、原材料、品質特性といった工程上の重要な要素を確認し、これら要素が医薬品の性能や品質へ及ぼす影響をリスクアセスメント手法を用いて解析、その結果に基づいて品質管理システム

第16章 GMP 関連薬事制度とガイドライン

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、品質を保證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る。そのため、次のステップとして経口固形製剤、注射剤、経口服液剤について、「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1章 開発戦略と研究の流れ, 考え方

山口照英*

1 バイオ医薬品開発の現状

1985年にわが国初のバイオ医薬品として組換えヒトインスリンが承認され、ついで1988年に組換えヒト成長ホルモンが承認されたのに続き、1990年代に組織プラズミノーゲン活性化因子やエリスロポエチン等、数多くの生理活性タンパク質のバイオ医薬品が上市されるようになり、バイオ医薬品は医療上必須の医薬品として成長していった(図1)。初期のバイオ医薬品開発は、増殖因子やサイトカイン、さらには酵素製剤などヒト有用タンパク質のコピーを組換えDNA技術や細胞培養技術を用いて大量製造するという開発戦略がとられていた。これらの第1世代のバイオ医薬品は、生体には微量にしか存在しない生理活性タンパク質をバイオテクノロジー応用技

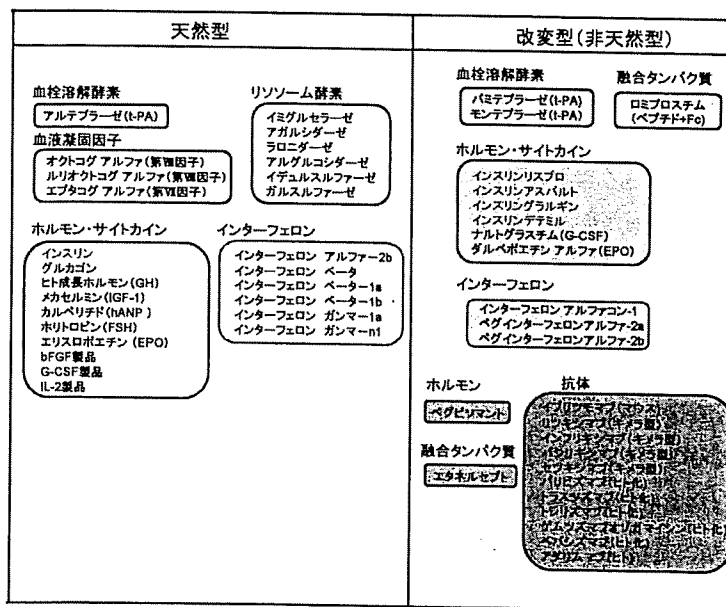


図1 バイオ医薬品 (天然型及び改変型)

* Teruhide Yamaguchi 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 部長

先端バイオ医薬品の評価技術

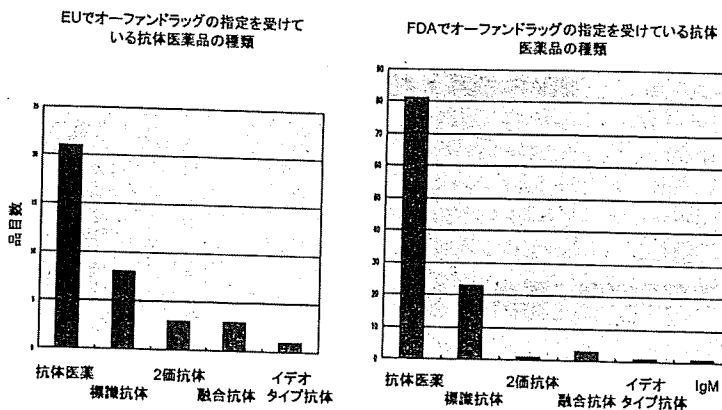


図2 欧米でオーファンドラッグの指定を受けている抗体医薬品

術を用いることにより大量に製造し、ヒトへの適用を可能にしたことが大きな特徴であった。

1990年代後半から、バイオ医薬品の開発はモノクローナル抗体医薬品（抗体医薬品と略）の開発が大きなウエイトを占めるようになり、それまでの有用な生理活性タンパク質を見出し、それを組換えDNA応用技術や細胞培養技術を用いて大量に生産するという戦略から、生体には無い高分子タンパク質を製造するという新たな戦略が生まれてきた（図1）。欧米やわが国で承認されているバイオ医薬品の抗体医薬品は、共通するイムノグロブリン構造をもつが、これまで開発されてきている殆どの抗体医薬品は自己であるヒト分子に対する抗体医薬品である。本来ヒトは自己タンパク質等に対して抗体を持たないことを考えれば、ヒト抗体医薬品の殆どは非自己タンパク質医薬品といえる。また、抗体医薬品のみならず、抗体のFc部分との融合タンパク質など様々な改変タンパク質医薬品が開発されつつある。一方で、抗体医薬品に抗腫瘍活性を付与するために、放射線標識抗体医薬品等の開発も活発化している。FDA及びヨーロッパ医薬品庁でオーファンドラッグの指定を受けている抗体医薬品のリストを図2に示すが、相当数の標識（修飾）抗体や改変抗体医薬品の開発が行われようとしていることが分かる。

その他、バイオ医薬品の新たな動向として上げられるのはムコ多糖症の酵素欠損症に対する酵素補充療法などの開発であろう。これらのバイオ医薬品は、これまでのバイオ医薬品に比べ数十倍から数百倍もの投与量が必要であり、市場規模、あるいは不純物や製造コストの面から開発が困難とされてきた。これは、投与量の増加に応じて不純物も多く投与されることになるために、これまで以上に高い不純物の除去が求められるわけであるが、高性能カラムの開発や無血清培養技術の進展により高純度の製品開発が可能になってきているといえる。また無血清培養のみならず培養方法の最適化等によって動物細胞を用いた生産性が著しく向上したことも大きな要因となっている。市場規模に関しては、グローバル化が克服の一つの鍵になっているといえる。すな

第1章 開発戦略と研究の流れ、考え方

わち、ムコ多糖症治療用のオーファンドラッグバイオ医薬品に対する行政からの推進策が取られるのは当然ではあるが、さらに先進国のみならず発展著しい途上国を含めて世界市場となり、患者数の少ない対象疾患のバイオ医薬品であっても世界規模から見れば一定の患者数が想定されることも大きな要因であろう。

抗体医薬品や改変タンパク質医薬品の開発が大きく進展し、このような先端バイオ医薬品開発における新たな課題も浮かび上がってきている。例えば、抗体医薬品開発においてターゲット分子が明確であったとしても、作成した抗体候補分子群から目的製品を選択する際にも、単に抗原への親和性等だけの評価だけでは必ずしも目的とする臨床効果が得られないということもある。エピトープとの反応性や体内動態など様々な要因が、有効性に関与しているために、むしろヒトでの臨床試験結果をもって候補品を選定する方が効率的とも言われている。

改変タンパク質などの投与では有効成分に対する抗体産生である免疫原性も大きな課題となっている。これまで、初期のヒト成長ホルモンでの抗体産生¹⁻⁴⁾や血液凝固第8因子に対するインヒビター（中和抗体）の産生^{5, 6)}などが問題となってきたおり、特にエリスロポエチンの製法変更に伴う抗体産生⁷⁾など、抗体産生は患者にきわめて重篤な有害事象の発症がありえることから、タンパク質医薬品のヒトでの免疫原性の予測に関する技術開発や免疫原性の低減化に向けた議論が進められてきている。しかし、これまで様々な手法が提案されているが、現時点でヒトでの免疫原性を予測する技術はないとされている⁸⁾。もちろん将来的には、完璧ではなくても免疫原性あるいは抗体産生リスクを一定の精度で予測可能な技術が開発されてくる可能性はあるであろう。

またモノクローナル抗体医薬品をはじめとしてムコ多糖症治療用酵素医薬品などでは、これまでのバイオ医薬品に比較し大量の投与を行うという特徴がある。バイオ医薬品の大量投与においてはいくつかの課題が指摘されている。

一つには、大量投与ではより有害事象が出現しやすくなるという懸念がある。例えば、糖タンパク質医薬品ではヒトに対する異種糖鎖抗原を持つ場合があるが、低い投与量では血中濃度の上昇もそれほど大きくなく有害事象が起きない場合でも、その数十倍や数百倍の量を投与するようなケースでは、アナフィラキシーなどの望ましくない免疫反応のリスクが高くなる可能性がある。また、大量投与により目的タンパク質医薬品に含まれる工程由来不純物の絶対量も多くなることから、不純物に対する安全性についてより注意深い配慮が必要となる。

一方で、タンパク質医薬品は従来の化学薬品と異なり製造コストが高く、このために大量投与を行うバイオ医薬品の開発は医療費のますますの増大を招く可能性が高い。すでに、イギリスではヨーロッパ医薬品庁（ヨーロッパ医薬品庁）が承認した複数の抗体医薬品の使用が認められていないケースも出てきており、有効性や安全性以外の要素が臨床使用を妨げることもありえる状

況となっている。特にムコ多糖症の酵素補充療法の製品はその臨床使用での医療費がきわめて高額になることから、今後の大きな課題となっている。

2 バイオ医薬品開発の広がり

タンパク質医薬品以外のバイオ医薬品開発の新たな動向の一つとして、アンチセンスヌクレオチドやRNAi、あるいは特異的な結合能を持つアプタマー^{9, 10)}などの核酸医薬品の開発が挙げられる。核酸医薬品としては、VitraveneがAIDS患者におけるサイトメガロウイルス性網膜炎の局所投与を行うアンチセンスヌクレオチド薬として核酸医薬品の初の承認を受けたが、現在は市販されていない。一方、ファイザー社が加齢黄斑変性症を適用としてVEGF結合能を持つアプタマー製品として承認を受けており、現在わが国を含む先進国で市販されている唯一の核酸医薬品である。アプタマーは特定の抗原に結合能を持つ核酸医薬品であり、一般に特定抗原に結合する核酸配列をファージディスプレイ等の手法を用いて選択してくる。多くの核酸医薬品が細胞内の遺伝子発現を制御することを目指して開発するために細胞内へのドラッグデリバリーシステム(DDS)が必要であり、目的とする細胞へ効率よく核酸を送ることの出来るDDS系の開発が鍵を握っており、このDDS開発に関してまだ実用化のレベルには至っていない。一方、アプタマーは特定の抗原に結合することを目的としており、細胞内への送達は不要のケースが多く、抗体医薬品と平行して今後開発が急速に進む可能性がある。

その他のバイオ医薬品の新たな開発動向としては細胞治療薬や遺伝子治療薬の進展が挙げられる。特に、細胞治療薬(細胞組織加工医薬品)の開発は、発生学や幹細胞学など世界レベルでみて日本の技術的優位性があるとされ、我が国が世界をリードできる創薬分野として注目を集めている。すでに重度熱傷を効能とする培養表皮製品が承認されており、また複数の製品が承認申請中や治験実施中である。さらに、ES細胞やiPS細胞作製技術の確立により、これまでと全く異なる細胞治療薬の開発も視野に入ってきている。このような新しい技術による細胞治療薬製品が実用化されるまでには、相当の時間が必要と考えられるが、細胞治療薬の開発では大学等で実施されている臨床研究が大きな推進役になる可能性がある。「ヒト幹細胞臨床研究」として審査が行われており、20以上の幹細胞臨床研究プロトコルの実施が承認されている(表1)。特にわが国では、多くの細胞治療薬の開発が大学等のアカデミアで実施されてきた臨床研究を基盤として開発が進められてきており、今後も同様のスキームでの開発が続くと予想される。従って、アカデミアにおける細胞治療の臨床研究の進展を効率よく医薬品開発へとつなげていくことが大きな課題となっている。

一方、遺伝子治療薬の開発は1990年代の後半から本格化し、ミレニアム研究として再生医療

第1章 開発戦略と研究の流れ、考え方

表1 承認されたヒト幹細胞臨床研究

虚血性心疾患に対する自己骨髄由来 CD133 陽性細胞移植に関する臨床研究	骨髄由来 CD133 陽性細胞	大阪大学医学部
自家骨髄間葉系幹細胞により活性化された椎間板髄核細胞を用いた椎間板再生研究	骨髄間葉系幹細胞および椎間板由来細胞	東海大学医学部
急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与の臨床応用に関する第 I-II 相臨床試験	自己骨髄単核球細胞	国立循環器病センター
大腿骨頭無腐性壊死患者に対する骨髄間葉系幹細胞を用いた骨再生治療の検討	骨髄間質間葉系幹細胞	京都大学医学部附属病院
月状骨無腐性壊死患者に対する骨髄間葉系幹細胞を用いた骨再生治療の検討	骨髄間質由来間葉系幹細胞	京都大学医学部附属病院
タイプ I 型コラーゲンを担体とする培養自己骨髄間葉系細胞移植による軟骨欠損修復	自己骨髄間葉系幹細胞	信州大学医学部附属病院
ハイドロキシアパタイトあるいは β -リン酸三カルシウムを担体とする培養自己骨髄間葉系細胞移植による骨欠損修復	自己骨髄間葉系幹細胞	信州大学医学部附属病院
角膜上皮幹細胞不全症に対する培養上皮細胞シート移植	角膜上皮幹細胞	慶應義塾大学医学部
急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与の臨床応用に関する臨床研究	自己骨髄単核球細胞	国立国際医療センター
末梢動脈疾患患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験	自家末梢血単核球細胞	北野病院 他 7 施設
重症心筋症に対する自己由来細胞シート移植による新たな治療法の開発	骨格筋筋芽細胞	大阪大学医学部附属病院
重症慢性虚血性心不全に対するヒト心臓幹細胞と幹細胞増幅因子 bFGF のハイブリッド自家移植療法の検討	自家 (心臓組織由来) 心臓幹細胞	京都府立医科大学
難治性骨折 (偽関節) 患者を対象とした自家末梢血 CD34 陽性細胞移植による骨・血管再生療法に関する第 I・II 相試験	自家末梢血 CD34 陽性細胞	先端医療振興財団 先端医療センター病院
ヒト培養自己骨髄間葉系細胞移植による顎骨増生法の確立	自己骨髄間葉系幹細胞	松本歯科大学

(細胞治療) 開発とともに国家プロジェクトとして取り上げられた。しかしその後、細胞治療が大きく発展したことに比較し、少なくともわが国での開発は細胞治療薬に比べ大きく遅れをとっているのが現状である。これは、がん遺伝子治療で当初の期待に比べ目覚ましい有効性のデータが得られていないことや遺伝子治療による X 連鎖重度免疫不全症 (X-SCID) での白血病の発症などの有害事象が大きく影響しているように考えられる。特に X-SCID の遺伝子治療では多くの患児が無菌室から出て普通の環境で生活できるようになるなど目覚ましい効果が得られているにも

関わらず、より安全性の高いベクターを開発するところから再挑戦せざるを得ない状況となっており、開発の遅れとなっている。

一方、これまで遺伝子治療で著しい有効性が得られているいくつかの疾患があるが、殆どが先天性遺伝子疾患であり、医薬品産業として大きな市場の開発ができるかがこれからの課題となっている。しかし、従来の遺伝子治療薬の開発では増殖能の無いベクターを用いる抗腫瘍薬の開発で必ずしも十分な治療効果が得られていなかったが、これを克服する新たな技術開発として、腫瘍細胞でのみ増殖性を持つ腫瘍溶解性ウイルス/ウイルスベクターの開発が進められている。有用性の評価には今しばらく時間がかかると思われるが、多くの臨床研究や治験が行われており、治験第Ⅲ相に入っている製品もあり、今後の開発の進展が注目されている。また、抗腫瘍遺伝子治療として特異腫瘍抗原をリンパ球上に発現させて患者に投与するといった新たな療法の開発も行われている。先端医薬品としての遺伝子治療薬のメリットは、画期的なベクターが開発されれば製品としてはグローバルに流通していくことが可能であり、この点は細胞治療薬とは異なるメリットであろう。

わが国の状況と異なり、ヨーロッパ医薬品庁では遺伝子治療薬の開発に積極的に対応するために細胞治療・遺伝子治療などの先端医薬品の審査体制の整備を進めている。また、DNA ワクチンなどの開発に対応する規制上の整備も進められている。

今後バイオ医薬品の新たな開発動向や将来像をどのように捉えるかによって、今後のバイオ医薬品開発の規制のあり方も大きく変わってくると思える。また、開発動向に対応した規制的な整備が求められている。

3 規制動向の変化

3.1 バイオタンパク質医薬品の新たな動向に対して

抗体薬品などのタンパク質バイオ医薬品は、日米欧医薬品承認申請調和会議（ICH）で作成されたバイオテクノロジー応用医薬品に関する品質・安全性に関するガイドラインに基づいて開発を行い得られたデータの提出が求められている。ICH ガイドラインについては他章で詳しく解説されているのでここでは述べないが、現在バイオ医薬品と化学薬品の原薬開発をどのように記載するかについてのガイドライン作成が行われており、細胞基材から原薬、製剤を通じてのガイドラインがそろえることになる。

一方、ICH ガイドラインは承認申請に必要なデータの各国の調和を図り、規制当局ごとの異なる承認申請データを作成することによる重複を避け、より合理的に規制を行うための調和を目指しているが、承認申請より前の治験申請時についての規制要件については取り上げられていな

い。一
象が発
(ファ
ルス安
バイ
抗体医
品が中
での配
ラット
開発の
性が引
より、
ことは
医薬品
におい
体医
基本的
おいて
や品
一
り人
る懸
免役
の対
評価
さ
のバ
が作
全性
バ医
トに
いる。

い。一方で、イギリスにおいて抗CD28抗体を最初の治験で複数の被験者が非常に重篤な有害事象が発症した経験から、被験者保護の観点に立って最初にヒトへ投与する製品に求められる要件（ファースト・イン・ヒューマン；FIH）や治験薬の製造管理（cGMP）、あるいは治験薬のウイルス安全性などについてガイドラインやコンセプトペーパーなどの整備が進められている^{11, 12)}。

バイオ医薬品の新たな潮流への対応としては、バイオ医薬品の中でも最も開発が進展している抗体医薬品に関するガイドライン作成も進められている。特にヨーロッパ医薬品庁は、抗体医薬品が共通の基本骨格構造を持ち、製造方法や品質特性解析技術、さらには非臨床試験や臨床試験での配慮事項など多くの点で共通する基盤技術（プラットフォーム技術）が存在することから、プラットフォーム技術に基づいた抗体医薬品の評価のあり方を提示している（後述）。抗体医薬品の開発においてプラットフォーム技術を利用することにより、より迅速、合理的に開発を進める可能性が指摘されている。すなわち後述する開発戦略の中でも、プラットフォーム技術を用いることにより、複数の抗体医薬品候補の中からヒトでの臨床研究を通じて目的とする臨床効果を確認することにより、最終開発製品を選択するという新たな戦略にもつながろうとしている。但し、抗体医薬品開発のプラットフォーム技術の有用性を考える上で注意しなければならないのは、承認申請においてオールマイティーのカードとして使用できるわけではないという点であろう。複数の抗体医薬品の開発経験があるとしても、A製品のデータをB製品のデータとして使用することは基本的にできない。それぞれ申請データとしては独自に取得する必要がある。しかし開発段階においては、必要な試験法の多くは共通して使用可能であろうし、治験の実施に当たっての安全性や品質データの参考として他の抗体医薬品のデータは有効に利用できると考えられる。

一方、抗体医薬品の修飾製品や改変タンパク質といったこれまでのバイオ医薬品の特性からより人工的な要素の強い製品の開発も進められているが、このような改変タンパク質医薬品に関する懸念としてヒトでの免疫原性（抗体産生）をどのように評価していくかがある。これに関して、免疫原性については現時点ではあらかじめ予測は不可能としながらも、臨床試験や市販後調査での対応について、抗体産生が見られたときの対応、産生された抗体の特性評価、安全性に関する評価などについて議論が続けられている¹³⁻²⁰⁾。

さらにこれまで承認申請資料や市販後での薬事規制についてのみならず、欧米では開発段階でのバイオテクノロジー応用医薬品の品質や安全性確保についてのガイドラインやガイドライン案が作成されつつある^{11, 12)}ことは既に述べたが、これはバイオ医薬品の開発における被験者の安全性確保の観点ばかりでなく、さらにより合理的な開発を推奨するためと考えられる。ヨーロッパ医薬品庁からは、バイオ治験薬のウイルス安全性に関するガイドラインが提示されており、ヒトに投与するまでに明らかにしておくべきウイルス安全性データについてガイダンスが行われている。

3.2 遺伝子治療薬や細胞治療薬の規制

一方、細胞治療薬や遺伝子治療薬に関する指針は各国とも既に1990年代に作成されており、基本的には日米欧で大きな差異はないとされていた。しかし、その後の急速な進歩に対応するために各国で改定ガイドラインの作成や個別事項に関するガイドラインの作成が行われてきている。

細胞治療薬（細胞組織加工医薬品等）に関する指針については、2008年にわが国でも改定が行われており、ヨーロッパ医薬品庁でも細胞治療薬の中央審査に伴い改定ガイドラインが策定されている^{21, 22)}。また、EUで最も急速に開発が進むがん細胞治療薬の生物活性の測定手法に関するガイドライン案が示されている²³⁾。一方FDAでは、細胞治療薬での安全性に関連して、ウイルスの核酸増幅検査に関するガイドラインや、無菌性やマイコプラズマなどの感染性因子の検出系の迅速法評価ガイドラインが発出されている²⁴⁾。

遺伝子治療薬のガイドラインに関してヨーロッパ医薬品庁では2001年に策定されたガイドラインの改訂作業が進められており、また長期ホローアップ、レンチウイルスベクター、ヒトに投与するまでに実施が求められる非臨床試験等に関するガイドラインが策定あるいは策定中であり、開発メーカーに対して様々な角度からガイダンスを行おうとしている。FDAでも長期ホローアップや臨床試験に用いられる遺伝子治療薬の品質特性や安全性の要件についてのガイドラインが出されている²⁵⁻³⁰⁾。わが国では遺伝子治療薬の開発が細胞治療薬に比較して臨床研究や医薬品開発のスピードで鈍いため、追加の指針や改定が遅れており、今後整備を進める必要がある。

一方で、遺伝子治療薬に関する国際的な調和や最新の安全性や有効性に関する情報の共有を目的としてICHの中に遺伝子治療薬専門家会議が設置されており、日米欧の専門家が遺伝子治療の規制についての情報の共有と見解案やガイドラインの策定作業を行っている。今後遺伝子治療薬をめぐる規制については、ICHの場から調和ガイドラインが策定されてくる可能性が高い。

また、遺伝子治療薬に関しては技術開発が急速に進展していることから、科学の進歩に即応してその時点での規制当局の考え方を明らかにするICH見解の作成も進められており、これまで3つのICH見解が発表されている³¹⁻³³⁾。

4 開発戦略

4.1 抗体医薬品等の先端バイオ医薬品の開発戦略

モノクローナル抗体医薬品の開発スピードは目覚しく、2018年には新薬の30%が抗体医薬品となるとの予想も出されている³⁴⁾。抗体医薬品は従来のバイオ医薬品とは異なり、開発に当たっ

第1章 開発戦略と研究の流れ, 考え方

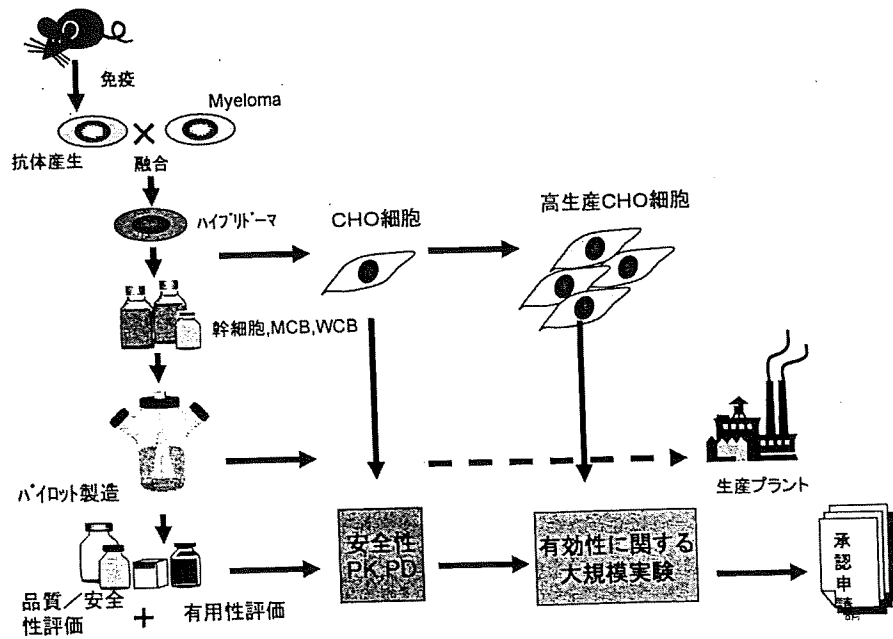


図3 抗体医薬品開発における製法の変更

て目的とするターゲット分子が明らかにされている場合であっても、目的抗体の構造は開発を進めながら探索あるいは最適化していく必要があるというこれまでの医薬品開発とは異なるストラテジーが必要となる。すなわち抗体という基本骨格構造は共通しているが、目的とする最終目的製品の構造は不明の場合が多いと想定される。時によっては臨床試験を通じて最終開発候補品が選定されることもありえる。場合によってはヒト抗体作製マウスを用いてハイブリドーマ細胞で製造した候補品を使用した早期の臨床試験を行い、臨床開発の中で他の生産基材に移行していくといった開発戦略もとられることもある。このために、抗体医薬品の開発では複数回の重要な製法変更が行われることもまれではない(図3)。欧米では、抗体医薬品の開発においては共通する配慮事項があることから抗体医薬品の品質や安全性、有効性確保に特化したガイドラインが発出されている³⁵⁻³⁸⁾。

一方で抗体医薬品開発において複数の候補品から目的とする製品を選び出していくという戦略が、逆に従来のバイオ医薬品と異なり開発の成功率が高いといえる要因にもなっている。従来のバイオ医薬品の製法開発では、目的とするバイオ医薬品の一次構造やタンパク質をコードする遺伝子が基礎ステージの段階で明確になっており、遺伝子組換えにより作製した目的タンパク質発現細胞の様々なクローンから、最も生産性が高く、かつ製造期間を通じて安定した製造を行える生産細胞を選択することが行われてきた(図4)。すなわち従来の多くのバイオ医薬品は、有用

先端バイオ医薬品の評価技術

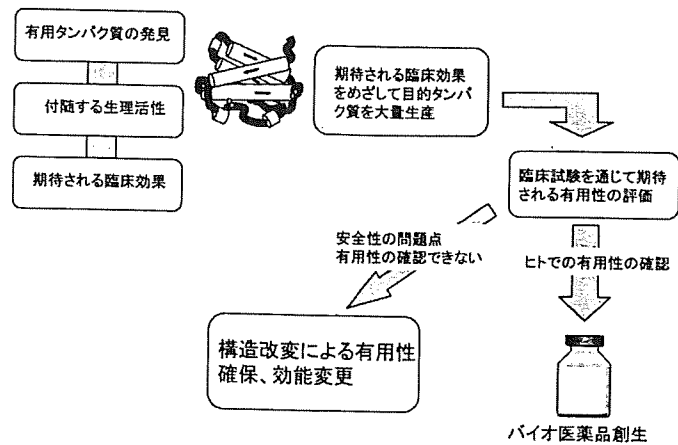


図4 従来のバイオ医薬品の開発戦略

な生物活性を持つ生体由来タンパク質を見出した時点でその生理作用が明らかになっており、また、その生理作用に基づいて期待される臨床効果もある程度明確になっている。このため基本的には天然のタンパク質と同一の一次構造をもつ製品を大量に製造することを目指してきた。目的とするタンパク質に関しては選択の幅があったわけではない。このような場合、より適切な翻訳後修飾やタンパク質の安定性などを考慮することがあっても、わずかな例外を除いて一次構造の異なる改変タンパク質製品を開発することはまれであった。従って製造した目的バイオ医薬品候補が臨床試験で期待した有効性が認められない場合や、あるいは安全性に問題があった場合に開発の断念につながりかねないというリスクがあった。一方で抗体医薬品は目的分子に結合する複数の抗体を作成し、最も安全性が高く最適な効果を持つ製品を選択していくという戦略がとりえる。特に抗体医薬品開発における課題は、目的抗体の選択がターゲット分子への親和性やインビトロでの活性だけでは必ずしも期待したとおりの臨床効果に必ずしもつながらないことであるといえる。むしろ TGN1412 のケースのように高い親和性が往々にして高い副作用につながる可能性もある³⁹⁾。

上記した従来のバイオ医薬品開発がこれからも同様の戦略で行われていくとは限らない。もし開発途中で十分な臨床効果が得られない場合において、体内動態を改善するための改変やより強い生理作用を発揮させるように改変を行うような開発も想定される。

抗体医薬品開発では、複数の候補品より目的とする臨床効果を持つ製品を選択していくために多様な候補品の治験薬製造を行い、少なくともヒトに投与することが可能であることを示す基礎データや最小限の非臨床データの取得をどのように効率的に行うかが課題となっている。また、複数の候補品を同時に製造するために開発により多くの期間が必要となる可能性もある。従って

抗体医薬品の開発において、複数の候補品を同時に効率よく製造し、品質特性解析や非臨床データの取得を、より迅速に同時平行して行うことが、開発期間の短縮と開発費の低減につながるとされている。

このように複数の抗体医薬品の候補品開発を同時に進める上でも、抗体医薬品製造や評価法に関するプラットフォーム技術が有用となるであろう。製法確立や特性解析では共通した培養・精製法、解析法が適用できると考えられる。また、非臨床試験においても共通した試験法の適用が可能と考えられる。用いられるプラットフォーム技術としては、①抗体作製において組換え体作製に用いられる遺伝子コンストラクトの構築や培養方法、精製方法などが共通して使えること、②品質特性解析においても可変領域以外は構造が共通しているために共通の分析手法を用いることが可能であること、③非臨床試験においても生物活性評価や体内動態など共通の手法が適用可能であるとされている。このようなプラットフォーム技術を用いること、特に開発段階では同等製品の基礎データを共通して使うことも可能とされている。

一方で抗体薬品は、投与量が非常に多いために治療費が高騰することの懸念も出されている。イギリス国立臨床研究所は、2006年、その価格の高さからアバスチンとエルピタックスの大腸がんへの使用を認めないと判断をした（その後一部の使用を認めるようになってはいる）。今後もこのような判断が出されるケースが多くなるのか不透明であるが、抗体医薬品の製造コストを出来る限り低減化するような試みも増えてくる可能性がある。このような背景から、抗体医薬品をトランスジェニック動物や植物を用いて製造する試みが積極的に進められており、製法の低コスト化が大きな研究開発課題となっている。また、抗体医薬品での有効性を他の製剤、例えばアプタマーによる治療なども選択肢に入ってくる可能性がある。

5 先端バイオ医薬品開発の将来

最後に先端バイオ医薬品の開発について全般的な開発の将来像を考えてみたい。今後も、抗体医薬品の開発はタンパク質バイオ医薬品が中心となっていくと思われる。しかし、抗体医薬品のコストの高さは、医療経済に大きな影響を与える可能性が高い。そのために、①製造コストの低減化、②より少ない投与量での効果を示す抗体医薬品の開発、③抗体医薬品と同等の生物活性を持つより低コスト製品への転換、①と③については既に述べたが、②については、例えば抗腫瘍活性を高めるための放射線性や毒素等を結合させた製品の開発、Fc コンセンサス糖鎖のフコース除去による ADCC 活性の増強のように構造改変による生物活性の増強などの戦略が想定される。あるいは二価抗体のように複数の抗原との結合により生物活性を増強するような戦略も想定される。図2に示しているが、EU及びFDAで承認されているオーファンドラッグの情報から

も、修飾抗体や改変抗体の開発が積極的に進められていることが分かる。

一方、治療用ワクチンの開発も抗体医薬品の開発に影響を与える可能性が考えられる。例えば、目的とする抗原分子を投与して、患者で免疫反応を起こして腫瘍の治療に用いるということは、体内で抗体医薬品を誘導する療法と考えることも出来る。もちろん、細胞性免疫の誘導ということでは抗体医薬品とは治療戦略が全く異なることになる。

生体タンパク質製品の開発においても新たな戦略が生まれてきている。その一つが、高分子タンパク質と同等の活性を持つ低分子ペプチド（ペプチドミックス）の開発である。例えば現在血小板増殖因子（TPO）のペプチドミックスが開発中であり、そのほかにも多様なペプチドミキサーが開発中である^{40, 41)}。これらは、製造コストの削減も大きいですが、製品の品質管理や安全性（低分子ゆえに抗体産生が起きにくいとされている）などの観点も今後バイオ医薬品開発において注目される動向となっていくであろう。すなわち、医薬品の市場が非常にグローバル化しており、先進国のみならず BRICs4 国や他の開発途上国の市場を視野に入れた場合に、低コストで製造可能なペプチドミックスが開発できれば、より大きな市場参入の可能性がある。

一方でわが国では、iPS 細胞の創生もあり細胞治療薬開発の機運が非常に高まっている。現在開発されている細胞治療薬では、2つの動向がある。1つには、再生医療といわれるように皮膚や軟骨など失った組織等を投与した細胞自身で再生するというものである。一方で、投与した細胞そのものは比較的早期に消失するが、体内に存在している間に再生に必要な様々な生理活性物質を産生し、その生理活性物質が生体が反応し血管再生や心筋再生が起こるという場合もある。後者はいわば細胞を用いた DDS とも考えることが出来る。

細胞を用いた DDS が成立するのであれば、そのような細胞治療は製剤設計や医療材料を用いた除法製剤による治療戦略へと変わっていく可能性がある。すなわち、細胞治療で Proof-of-concept (POC) が確立されると、その POC に基づいた新たな治療法につなげていくという戦略も想定される。製造コストが非常に増大すると予測される細胞治療で有用な結果が得られた場合、特にその有効成分として生理活性タンパク質の介在が明らかにされた場合、より多くの患者に適用していくために十分想定される開発戦略と思われる。また、タンパク質医薬品でなくとも POC に基づいて遺伝子治療や核酸医薬による医薬品開発が進められる可能性も考えられる（図5）。

細胞治療からバイオ医薬品や遺伝子治療薬へ、さらにバイオ医薬品がペプチドミックスと変わっていくような開発スキームも考えられる。

今後の先端バイオ医薬品の開発では、市場のグローバル化、医療経済、低コスト化など、これまでとは異なる視点からの開発戦略も必要となってくるであろう。また、2009年にわが国でもバイオ後続品が承認され、今後ますます多くのバイオ後続品が開発されてくると予測されることから、新薬開発メーカーが従来製品よりもさらに有用性の高い製品を開発していくインセン

第1章 開発戦略と研究の流れ, 考え方

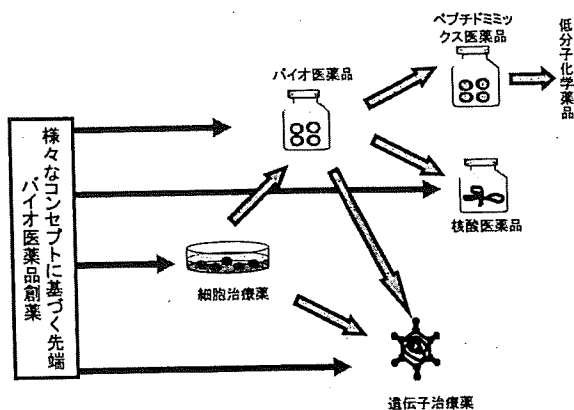


図5 将来の先端バイオ医薬品の開発の戦略の変化

タイプが働きやすくなると考えられる。一方で、イノベーティブな医薬品開発のみならず、先発メーカーが既存の製品を維持するばかりでなく、より低コストでの開発による優位性を目指していく可能性もある。

文 献

- 1) J. E. Wraith Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis type I : Progress and emerging difficulties., *J. Inherited Metabolic Disease*, 24, 245-250 (2001)
- 2) Vicens-Calvet E, Potau N, Carracosa A, Albusu M, Gusiñer M, Cuatrecasas JM, Strindberg B, Flodh H. : Clinical experience with somatrem in growth hormone deficiency. *Acta Paediatr Scand Suppl*, 325, 33-40 (1986)
- 3) Job JC, Rochiccioli P, Rappaport R, Raux-Demay MC, Ponte C, Juif J, Colle M, Lecornu M, Leheup B, Garandeau P, *et al.* : 1-year treatment with recombinant somatropin in prepubertal and pubertal growth hormone deficient patients : results from a French multicentre trial, *Acta Paediatr Scand Suppl*, 347, 187-190 (1988)
- 4) <http://www.EMEA.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/omnitrope/omnitrope.htm>
- 5) Krudysz-Amblo J, Parhami-Seren B, Butenas S, Brummel-Ziedins KE, Gomperts ED, Rivard GE, Mann KG. : Quantitation of anti-factor VIII antibodies in human plasma, *Blood*, 113, 2587-2594 (2009)
- 6) Berntorp E. : VWF/FVIII complex and the management of patient with inhibitors : from laboratory to clinical practice, *Haemophilia*, 5, 69-72 (2007)
- 7) Assuncao, J., Vinhas, J. : Antibody-mediated pure red cell aplasia (PRCA) on switch-

- ing from darbepoetin alfa to epoetin beta : what are the implications?, *NDT Plus.*, 4, 230-232 (2008) 23)
- 8) S6 (R1) Addendum to ICH S6 : Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals. http://www.pmda.go.jp/ich/q/step3_s6r1_10_01_08e.pdf (2009)
- 9) 宮川伸, 藤原将寿, 中村義一, アプタマー医薬 (RNA と生命)―(RNA テクノロジーと創薬). *淡白質核酸酵素* 51, 2521-2527 (2006) 24)
- 10) 山口照英, 内田恵理子, 核酸医薬品の開発動向とその品質・安全性確保. *Pharma Stage*, 9 (2), 1-5 (2009)
- 11) FDA : Guidance for Industry CGMP for Phase 1 Investigational Drugs (2008) 25)
- 12) EMEA/CHMP/BWP/398498/05 : Guideline on virus safety evaluation of biotechnological investigation medicinal products. Feb. (2009) 26)
- 13) Hermeling S, Schellekens H, Maas C, Gebbink MF, Crommelin DJ, Jiskoot W. : Antibody response to aggregated human interferon alpha2b in wild-type and transgenic immune tolerant mice depends on type and level of aggregation, *J Pharm Sci.*, 95, 1084-1096 (2006) 27)
- 14) Ottesen JL, Nilsson P, Jami J, Weilguny D, Dührkop M, Bucchini D, Havelund S, Fogh JM : The potential immunogenicity of human insulin and insulin analogues evaluated in a transgenic mouse model. *Diabetologia.*, 37, 1178-85 (1994) 29
- 15) Stewart TA, Hollingshead PG, Pitts SL, Chang R, Martin LE, Oakley H. : Transgenic mice as a model to test the immunogenicity of proteins altered by site-specific mutagenesis. *Mol Biol Med.*, 6, 275-281 (1989) 30
- 16) Bellomi F, Muto A, Palmieri G, Focaccetti C, Dianzani C, Mattei M, Jaber A, Antonelli G. : Immunogenicity comparison of interferon beta-1a preparations using the BALB/c mouse model : assessment of a new formulation for use in multiple sclerosis. *New Microbiol.*, 30, 241-246 (2007) 32
- 17) Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. EMEA/CHMP/BWP/14327/2006, EMEA 2008 35
- 18) Concept paper on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for *in vivo* clinical use. EMEA/CHMP/BWP/114720/2009, EMEA 2009 34
- 19) Schellekens H, Casadevall N. Immunogenicity of recombinant human proteins : causes and consequences. *J Neurol.* 251 Suppl 2, II4-9, 2004 38
- 20) Boven K, Stryker S, Knight J, Thomas A, van Regenmortel M, Kemeny DM, Power D, Rossert J, Casadevall N. The increased incidence of pure red cell aplasia with an Eprex formulation in uncoated rubber stopper syringes. *Kidney Int.*, 67 (6), 2346-53 (2005) 30
- 21) 「ヒト (自己) 由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」薬食発第 0208003 号 平成 20 年 2 月 8 日. <http://www.prefibaraki.jp/bukyoku/hoken/yakumu/yakujiinfo/tuutilist.htm> 3
- 22) 「ヒト (同種) 由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」薬食発第 0912006 号. 平成 20 年 9 月 12 日. <http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~ccmt/> 3

- files/20080208.pdf
- 23) Guideline on potency testing of cell based immunotherapy medicinal products for the treatment of cancer. EMEA/CHMP/BWP/271475/2006 <http://www.tga.gov.au/DOCS/pdf/euguide/bwp/27147506en.pdf>
 - 24) Draft Guidance for Industry Validation of Growth-Based Rapid Microbiological Methods for Sterility Testing of Cellular and Gene Therapy Products. FDA/CBER 2008 <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/ucm078696.pdf>
 - 25) CPMP/BWP/3088/99 ; Quality, Preclinical and Clinical Aspects of Gene Transfer Medicinal Products. 2001
 - 26) CHMP/GTWP/234523/09 ; Revision of the note for guidance on the quality, pre-clinical and clinical aspects of gene transfer medicinal products. 2010/01/23
 - 27) CHMP/GTWP/60436/07 ; Draft guideline : Follow-up of patients administered with gene therapy medicinal products
 - 28) CHMP/GTWP/125459/06 ; Non-clinical studies required before first clinical use of gene therapy medicinal products. 2008
 - 29) Guidance for FDA Reviewers and Sponsors : Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Gene Therapy Investigational New Drug Applications (INDs). 2008 April
 - 30) FDA ; Guidance for Industry : Gene Therapy Clinical Trials-Observing Subjects for Delayed Adverse Events. 2006
 - 31) ICH Considerations : General Principles to Address the Risk of Inadvertent Germline Integration of Gene Therapy Vectors. 25 October 2006, <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA3363.pdf>
 - 32) ICH Considerations : Oncolytic Viruses. September 17, 2009, <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA4929.pdf>
 - 33) ICH Considerations : General Principles to Address Virus and Vector Shedding. June 2009, <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA5521.pdf>
 - 34) Reichert, M. J. ; Monoclonal Antibodies as Innovative Therapeutics. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 9, 423-430 (2008)
 - 35) Guidance for Industry for the Submission of Chemistry, Manufacturing and Controls Information for a Therapeutic Recombinant DNA-derived Products or Monoclonal Antibody Products for In Vivo Use. CDER/CBER, FDA 1995
 - 36) Point to Consider in the Manufacturing and Testing of Monoclonal Antibody Products for Human Use. CBER, FDA 1997
 - 37) Guideline : Production and Quality Control of Monoclonal Antibodies (EMEA, 3AB4A, 1994)
 - 38) Draft guideline ; Guideline on Production and Quality Control of Monoclonal Antibodies and Related Substances. EMEA/CHMP/BWP/157653/2007, 2007
 - 39) 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