

#### D. 考察

今回、NCCH の経験を通して、国際共同治験における規制要件に関して医療機関が遭遇している問題を調査し、ICG-GCP と省令 GCP の違いや、各治験依頼者の解釈の相違により、医療機関の負担と混乱を招いていることがわかった。

契約書や SAE 報告書などの書式は、異なる書式で両言語の作成が必要となることや、その内容が各治験依頼者により異なることで、煩雑さを増しているのではないかと考えられる。IRB 外部委員への考慮が必要なものは英文のオリジナル書式だけで統一することは難しいと考えるが、それ以外は可能であることから、英語の練度を高め対応する必要があると考える。また、これらの書式の内容は非常に重要なものであることから、可能な限り内容を統一されることが望ましいと考える。

不備が多く認められた Document やバリデーションに関する違いは、ICH-GCP に合わせることで省令 GCP が十分カバーされると考えられ、医療機関がそれを十分に把握し実施することが重要となる。日本が同時開発を狙っている以上、これら治験の品質保証における重要な部分において国内試験と国際共同治験で違いが生じていることは、早急に回避すべきことだと考えられる。また、各治験依頼者の齟齬は、実施する医療機関にとって負担となるため、可能な限り見解を統一されることが望まれる。

また、追跡調査は、がん領域の臨床試験において重要なものであり、社会全体の理解を得ることが必要と考える。

たとえ医療機関の体制が整備されたとし

ても、規制を熟知し確実に遵守できる知識とその運用がなければ国際共同治験の質は担保できないため、今後、医療機関においても、規制とその相違を理解し、遵守していくことが課題と考える。そして、規制当局を含む社会全体の改革が不可欠であると考えられる。

#### E. 結論

NCCH での経験を通して、医療機関における国際共同治験の規制要件に関する問題を調査したところ、ICG-GCP と省令 GCP の違い、各治験依頼者のそれらの解釈の相違が、医療機関の負担と混乱を招いていることがわかった。ICH-GCP に準拠することによる省令 GCP の遵守、書式の統一、各治験依頼の見解の統一、および規制当局を含む社会全体の意識改革が、今後の課題であると考えられた。

#### F. 健康危険情報

該当する情報はない。

#### G. 研究発表

該当なし。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当する事実・情報はない。

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	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
該当なし							

## 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
井上忠志、熊谷雄治、Shawn M. Heidel、木村和哉、若田明裕、久田茂、川上浩司、小野寺博志、篠田和年、黒川美佐男、中澤隆弘、佐神文郎、山崎恒義、井上達	バイオ医薬品の安全性評価についての考え方ーICHガイドラインの見直しに向けてー	医薬品研究	40(2)	80-89	2009
熊谷雄治	特集 薬物性 QT 延長症候群：不整脈の基本と新しい対応、6. Intensive Phase 1 試験、Bridging QT 試験～国際的開発の中での QT 評価～	医薬ジャーナル	45(4)	111-114	2009

バイオ医薬品の安全性評価についての考え方  
—ICH ガイドラインの見直しに向けて—

井上 忠志\*<sup>1</sup>, 熊谷 雄治\*<sup>2</sup>, Shawn M. Heidel\*<sup>3</sup>, 木村 和哉\*<sup>1</sup>,  
若田 明裕\*<sup>1</sup>, 久田 茂\*<sup>1</sup>, 川上 浩司\*<sup>4</sup>, 小野寺博志\*<sup>5,6</sup>, 篠田 和俊\*<sup>5</sup>,  
黒川美佐男\*<sup>1</sup>, 中澤 隆弘\*<sup>1</sup>, 佐神 文郎\*<sup>1</sup>, 山崎 恒義\*<sup>7</sup>, 井上 達\*<sup>6</sup>

バイオ医薬品の安全性評価についての考え方

—ICH ガイドラインの見直しに向けて—

井上 忠志\*<sup>1</sup>, 熊谷 雄治\*<sup>2</sup>, Shawn M. Heidel\*<sup>3</sup>, 木村 和哉\*<sup>1</sup>,  
若田 明裕\*<sup>1</sup>, 久田 茂\*<sup>1</sup>, 川上 浩司\*<sup>4</sup>, 小野寺博志\*<sup>5,6</sup>, 篠田 和俊\*<sup>5</sup>,  
黒川美佐男\*<sup>1</sup>, 中澤 隆弘\*<sup>1</sup>, 佐神 文郎\*<sup>1</sup>, 山崎 恒義\*<sup>7</sup>, 井上 達\*<sup>5</sup>

(受付：平成 20 年 2 月 13 日, 受理：平成 20 年 12 月 25 日)

Current Opinion; Safety Evaluation of Biopharmaceuticals

—In Preparation for Update of ICH Guideline—

Tadashi INOUE\*<sup>1</sup>, Yuji KUMAGAI\*<sup>2</sup>, Shawn M. Heidel\*<sup>3</sup>, Kazuya KIMURA\*<sup>1</sup>,  
Akihiro WAKATA\*<sup>1</sup>, Shigeru HISADA\*<sup>1</sup>, Koji KAWAKAMI\*<sup>4</sup>, Hiroshi ONODERA\*<sup>5,6</sup>,  
Kazutoshi SHINODA\*<sup>5</sup>, Misao KUROKAWA\*<sup>1</sup>, Takahiro NAKAZAWA\*<sup>1</sup>,  
Fumio SAGAMI\*<sup>1</sup>, Tsuneyoshi YAMAZAKI\*<sup>7</sup> and Tohru INOUE\*<sup>6</sup>

1. はじめに

バイオ医薬品の非臨床試験についての ICH S6 ガイドライン<sup>1)</sup>は 1997 年に日米欧で合意し、その後、10 年が経過し、数多くのバイオ医薬品が開発された。非臨床試験に関わる他の ICH ガイドラインの内、バイオ医薬品が適用範囲に入っているものは ICH S7A ガイドラインのみであり、それ以外では適用範囲外あるいは適用されるかどうか明確に示されていない。ICH S6 ガイドラインに加え、米国<sup>2-4)</sup>、欧州<sup>5-7)</sup>、及び日本<sup>8,9)</sup>ではそれぞれの地域独自のバイオ医薬品の安全性評価に関する考え方が出されている。

ICH S6 ガイドラインに関する国際動向として、2006 年の ICH 横浜及びシカゴ会議において、ガイドライン改訂に関する議論がなされた。その結果、① ICH S6 ガイドラインを改訂するかどうか、②改

訂する場合どの部分が対象となるかについて、日米欧でそれぞれ検討することが決まり、2008 年 6 月に各極の検討結果を持ち寄り、改訂の要否が判断される予定である(注 1)。我が国においても、バイオ医薬品の非臨床データの予測性はどうか、ICH S6 ガイドラインのどの部分が有効でどの部分が機能していないか、また、適用範囲はどこまでかという点を検討し、明らかにした上で、改訂の要否を判断する必要がある。

(注 1) ICH ポートランド会議(2008 年 5 月 31 日から 6 月 5 日)において、専門家による合同検討会議として開催され、改訂のあり方、見直すべき項目などが議論された。その結果、現行ガイドラインの基本的考えを堅持し、ケースバイケースでフレキシブルに対応するとの視点から、改訂版は補遺とし、項目として種の選択、試験デザイン、生殖毒性、が

\*<sup>1</sup> 日本製薬工業協会医薬品評価委員会基礎研究部会 東京都中央区日本橋本町 3-4-1 (〒103-0023)

\*<sup>2</sup> 北里大学東病院治験管理センター 神奈川県相模原市麻溝台 2-1-1 (〒228-8520)

\*<sup>3</sup> Eli Lilly, Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN 46285, U. S. A. Bio Safe

\*<sup>4</sup> 京都大学大学院医学研究科薬剤疫学分野 京都府京都市左京区吉田近衛町 (〒606-8501)

\*<sup>5</sup> 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 東京都千代田区霞ヶ関 3-3-2 (〒103-0013)

\*<sup>6</sup> 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 東京都世田谷区上用賀 1-18-1 (〒158-8501)

\*<sup>7</sup> 慶応義塾大学薬学部(旧共立薬科大学) 東京都港区芝公園 1-5-30 (〒105-8512)

ん原性、免疫毒性について見直すことが合意された。

なお、本報告は、2007年8月10日に開催された第1回医薬品評価フォーラム（東京、薬学会館長井記念ホール）における以下のテーマに関する proceeding である。

- ・ First-In-Human に必要な非臨床試験—臨床の立場から
- ・ 遺伝子改変動物及び相同タンパク質の活用—米国における安全性評価の実例—
- ・ ICH S6 ガイドラインの安全性試験における留意点
- ・ 新しいバイオリジクスの安全性評価—CMC を踏まえて—
- ・ ICH S6 ガイドラインの各項目における有用性と限界

## 2. First-In-Human に必要な非臨床試験

### —臨床の立場から

一般的に、first-in-human (FIH) 試験の初回投与量は、LD<sub>50</sub> 値、無毒性量 (NOAEL)、ED<sub>50</sub> 値、最小有効量、あるいは海外治験での投与量などを参考に決定される事が多い。本邦における FIH の初回投与量を調査した結果では、NOAEL の 1/100 未満の量を初回投与量としたケースが最も多く<sup>10)</sup>、第 I 相 (Phase I) 臨床試験での有害事象の発生頻度が低い事との関連性が示唆される<sup>11)</sup>。

現在、臨床試験開始にあたり、必要とされる非臨床試験の組み合わせとその実施時期に関しては、ICH M3 ガイドライン「医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドライン」で規定されている。動物実験では検出が困難なヒトの副作用症状があるものの、治験を実施する臨床医としては、複数の動物で認められた症状、用量依存的に発現した症状、また、非可逆的に発現する症状などについては、十分な注意を払う必要がある。

さて、2005年に英国で実施された抗 CD28 アゴニスト抗体 TGN1412 の FIH 試験では、健康ボランティア 6 名全員に、悲劇的な有害反応が発生した<sup>12)</sup>。この事例では、交差反応する動物種が限定されることから、カニクイザルの反復投与毒性試験における NOAEL の 1/500 量が FIH 試験の開始用量として選択されたが、結果として、バイオ医薬品の臨床治験のあり方、すなわち、ある種のバイオ医薬

品には従来と異なったアプローチで治験に臨むことが必要なケースのあることを提示することになった。この様な事を考える上で、英国医薬品庁の科学専門家 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), the independent Expert Scientific Group (ESG)) の提言<sup>13)</sup> は参考とすべき報告書であると考えられる。彼らの提言では、FIH 試験の初回投与量の設定根拠として、NOAEL に代わるものとして MABEL (Minimum Anticipated Biological Effect Level) を用いる考え方や、治験責任医師に関する資格認定の必要性、Phase I 試験実施施設の要件、更には治験に関わるスタッフや医師、規制者側の教育、研修システムの重要性に関しても言及している。この提案を受け、欧州医薬品庁 (EMA) から FIH 試験のリスク予測と予防のためのガイドラインが施行された<sup>7)</sup>。FIH 試験は、スタッフや設備の整った施設において、適切な投与間隔で、治験の専門医師による注意深い観察の下に実施されるべきであり、このための体制整備が必要である。

## 3. 遺伝子改変動物及び相同タンパク質の活用 —米国における安全性評価の実例—

現在のバイオ医薬品の非臨床安全性評価に関する ICH S6 ガイドラインでは、薬理作用を示す動物を用いることが必要であり、適した動物種がない場合には相同タンパク質 (抗体医薬品では相同抗体) 使用の可能性が示されている。しかしながら、相同タンパク質 (あるいは相同抗体) では、製造工程、不純物あるいは混入物、PK プロファイル、作用メカニズムが実際の医薬品とは異なる可能性があり、実際の医薬品の代替となり得るか、得られた試験結果がヒトへ外挿できるか、といった科学的問題が残っている。米国では Infliximab や Efalizumab の様に、適切な動物種がチンパンジー以外にない場合に相同抗体を用いて毒性試験が実施され、既に承認された例も見られる。また、バイオ医薬品のがん原性については、遺伝毒性の懸念はないものの、細胞増殖を促進する作用を有する可能性、免疫抑制作用や過剰な薬理作用の発現の結果としてがん原性を有する可能性があり、基本的には不要と考えられているがん原性評価が必要な場合もある。これらの状況を踏まえ、ここでは米国 BioSafe で収集された相同タン

パク質（あるいは相同抗体）を用いた安全性評価の事例、インスリン改変体や成長ホルモン等の細胞増殖作用を有するバイオ医薬品、あるいは免疫抑制作用を有するバイオ医薬品のがん原性評価の事例を基に、バイオ医薬品の非臨床安全性評価に関わる問題を要約した（注2）。

（注2）3.1項の事例では、開発中のものも含まれるため、詳細な内容及び参考資料を示すことができない。

### 3.1 相同タンパク質（相同抗体）の応用事例

以下に3つの事例を挙げたが、結論として言えることは、ケースバイケースにより、相同タンパク質（あるいは相同抗体）の使用を検討すべきであるが、それらの試験で得られた所見から臨床製剤の毒性を推定する際には、十分に注意して考察すべきということである。

ある種のヒト成長因子に対するモノクローナル抗体の事例では、薬理試験（*in vitro* 及び *in vivo*）で臨床製剤とマウスに対してデザインされた相同抗体で同様の活性を示し、臨床製剤はラットに対して強い抗原性を有することから、げっ歯類での薬効及び毒性評価にはマウス相同抗体が用いられた。相同抗体をマウスに反復投与した時に病理組織学的な変化が発現したが、臨床製剤をサルに反復投与した時には発現しないという異なる結果が得られた。なお、マウスで影響がみられた組織はその生理機能において、サルがヒトと同様であり、マウスとは異なるものであった。

また、別の事例（ある組織中のシグナル経路を阻害することを意図した抗体）でも、サルに臨床製剤を投与した場合と、げっ歯類に相同抗体を投与した場合とで異なる毒性影響がみられた。薬理活性比較では、*in vitro* では臨床製剤が相同抗体よりも約10倍強いが、*in vivo* の標的組織に対する作用は両者で同等という結果が得られていた。さらに、当該抗体と同じ標的に対して薬理作用を有する低分子化合物を用いた毒性試験において、毒性の標的器官が心臓であることが事前に分かっていた。そのため、当該抗体の心毒性の有無を検討した。相同抗体を投与したげっ歯類では何らの変化も発現しなかったのに対して、臨床製剤を投与したサルでは心臓及びその他の標的器官に毒性影響が発現した。

更に別の事例として、サルが適切な動物種でなか

った TGN1412 が挙げられる。臨床製剤を投与したサルでは TGN1412 のスーパー作動抗体としての主薬理作用に関連した影響は軽微あるいは全くみられないものであったが、ラットに対しデザインされた相同抗体（JJ316）を投与したラットでは TGN1412 で意図された主薬理作用による影響が発現した。結果的に、相同抗体を用いた正常ラットでの試験結果と臨床試験（健康ボランティア）における副作用発現との関連性が指摘された。しかしながら、この事例をもって、非臨床試験に相同タンパク質（あるいは相同抗体）を使用することを標準とすることはできないであろう。

### 3.2 がん原性試験

バイオ医薬品のがん原性評価は科学的な懸念の程度に応じてなされるべきであり、①薬理作用、反復毒性や患者集団特性等を十分考慮すること、②代替試験が有用な場合が多いこと、③げっ歯類を用いた2年間のがん原性試験はバイオ医薬品の場合は必ずしも有用ではないこと、④免疫抑制作用を有するバイオ医薬品においてはその作用強度が考慮すべき重要な因子であること、に留意する必要がある。以下に、いくつかの事例を取り上げた。

分裂促進作用（発がんプロモーター）の事例として、インスリン改変体及び成長ホルモンが挙げられる。EMA はインスリン改変体の細胞分裂促進作用（mitogenicity）を *in vitro* で、がん原性を *in vivo* で評価することを推奨している<sup>14)</sup>。すなわち、薬剤の薬理作用を *in vitro* 及び *in vivo* で明確にするとともに、毒性評価においても陰性対照のヒトインスリンや陽性対照の類縁体（AspB10）を含めることがインスリン改変体の発がんリスクの評価に有用な手段であるとしている。

バイオ医薬品のがん原性評価のための長期反復投与試験は6箇月間の投与期間を標準とし、必ずしも2年間のげっ歯類を用いたがん原性試験が必要となるわけではない。しかしながら、*in vitro* 試験や反復投与毒性試験において細胞分裂促進の増加が認められる、あるいはその懸念がある場合には、催腫瘍作用の評価のために何らかの *in vivo* がん原性試験の実施を考慮する必要があるかもしれない。

成長ホルモンに関しては、相同タンパク質を用いたラット及びマウスにおける2年間のがん原性試験が実施され、陰性の結果が報告された<sup>15)</sup>。この報告

は相同たんぱく質を用いたがん原性試験の事例として興味深いものであるが、成長ホルモンは臨床では補充療法的に使用され、既にヒトでの背景データがあるにも関わらずこの試験が必要であったのかという疑問は残る。薬理メカニズムが文献報告等によく特徴づけられ、発がんの懸念がないならば、追加試験は必要ないと考えられる。

その他のアプローチとして、①ヒト腫瘍細胞株を用いた細胞増殖促進作用や受容体複合体形成に関する *in vitro* 評価、あるいは②ヒト腫瘍細胞をヌードマウスに移植したモデルにおける腫瘍の成長（増殖促進や転移）に対する影響の *in vivo* 評価は、ヒト腫瘍細胞の増殖を促進することが知られている様な因子の腫瘍成長に対する影響を評価するための代替法となり得る可能性がある。

免疫抑制剤では、免疫機能の低下を懸念することが必要であるが、がん原性の評価に際しては適切な試験方法のないのが現状である。リウマチを適応とする IL-1 レセプターアンタゴニスト Anakinra では、遺伝毒性がなく、ラット 6 箇月反復投与毒性試験で腫瘍や細胞増殖性変化のないこと、IL-1ra 過剰産生の遺伝子改変マウスで腫瘍の発生がないこと、また、毒性試験において免疫抑制を示す影響がなかったこと等から、発がんの懸念はなく 2 年間のがん原性試験は実施されていない。しかしながら、添付文書には、悪性腫瘍に対する影響は不明であると記載されている。

また、乾癬を適応とする T リンパ球活性阻害剤 Alefacept は、薬理作用を示さないという理由でげっ歯類の 2 年間のがん原性試験が実施されていない。一方、サル慢性毒性試験で B 細胞リンパ腫や B 細胞過形成の発生、並びに免疫能低下条件下でリンパ腫を引き起こすことが知られている lymphocryptovirus の陽性所見が報告されている。添付文書にはこのサル慢性毒性試験の情報とともに、ヒトでも免疫不全（免疫抑制剤治療に基づくものを含む）の状況では B 細胞リンパ腫などのリンパ球異常が発現することが示されている。これらは、発がんに関するリスクが指摘されているにも関わらず、げっ歯類のがん原性試験が実施されていない事例である。

#### 4. ICH S6 ガイドラインの安全性試験における留意点

##### 4.1 生殖発生毒性試験

バイオ医薬品では、薬理活性が認められ、かつ毒性を正当に評価できる動物種がサルのみという場合がある。このような場合を中心に、バイオ医薬品における生殖発生毒性試験の留意点について、①サル生殖発生毒性試験の成績を審査当局（PMDA）は認めてくれるか、②現時点で分かっているサル生殖発生毒性試験の問題点は何か、③サルに代わる試験系として遺伝子改変動物や相同タンパク質を使ったげっ歯類での評価の可能性はどうか、といった観点で日本製薬工業協会（JPMA）の調査結果を交え、考察した。バイオ医薬品における問題点として、通常の生殖発生毒性試験の供試動物であるげっ歯類（ラット、マウス）やウサギにおいて、生物学的作用による種差、あるいは種差による中和抗体の産生のために、試験系として不適切な場合がある。このような場合、その他の動物種としてサル（カニクイザル、アカゲザル）やハムスター等を用いた試験を考慮することになる<sup>16)</sup>。サルを用いた生殖発生毒性試験が実施できる施設は世界的に見ても限られる。それら施設において背景データは蓄積されつつあるものの、げっ歯類やウサギに比して少ない。また、その他にもサル生殖発生毒性試験における問題点として、①妊娠率が低い、②試験期間が長い、③1 個体当たりの胎児数が少ない（通常、1 母動物 1 胎児）、④流産率が高い、⑤アカゲザルは季節繁殖動物である、などが挙げられる。しかしながら、以上の問題点はあるものの、2001 年以降、Trastuzumab を始めとして、いくつかのバイオ医薬品の本邦承認事例においてサル生殖発生毒性試験の実施が認められる<sup>17,18)</sup>。

一方、バイオ医薬品における生殖発生毒性試験においては、遺伝子改変動物の利用や相同タンパク質利用の可能性もある。前者においては本邦での承認事例はないものの近い将来考えられ、後者では既に Infliximab において相同タンパク質を用いたマウス生殖発生毒性試験の事例がある<sup>17,19)</sup>。

バイオ医薬品の生殖発生毒性評価においては、それぞれに適した試験系の選択や科学的考察に基づくケースバイケースの考え方が重要である。更に、新規の試験系を用いる場合には、背景データの蓄積が極めて重要である。



#### 4.2 *In vitro* 心筋電気生理学的試験

hERG アッセイによるバイオ医薬品の安全性評価に関して、ICH ガイドラインでは S6, S7A 及び S7B が参照される。すなわち、S6 ガイドラインではバイオ医薬品に対して安全性試験が一般に適用されること、S7A ガイドラインでは特異的受容体に対して高度に標的化されたバイオ医薬品では安全性薬理コアバッテリー試験の削減または省略が可能であるが、高度な受容体特異性が得られていない場合には安全性薬理試験で詳細な評価が考慮されるべきであると記載されている。しかし、S7B ガイドラインではバイオ医薬品への適用の有無は明確にされていない。

一般に、hERG 電流を阻害する低分子化合物は、細胞外から細胞内に取り込まれ、hERG チャネル内のポア内腔に結合する事により K<sup>+</sup> 電流を抑制することが報告されており<sup>20)</sup>、近年の hERG チャネルの構造解析から、分子量 400 程度の低分子化合物がチャネルに結合しやすいとされている<sup>21-23)</sup>。したがって、一般的に分子量の大きなバイオ医薬品が細胞内に入ること、更に、hERG チャネルに結合することは考えにくい。一方で、バイオ医薬品及び hERG チャネルに関する最近の知見から、次の様な可能性を考慮することが必要と考えられる。すなわち、①バイオコンジュゲートから外れたリンカーが hERG チャネルに作用する、②hERG チャネルの Toxin binding site に結合する<sup>24,25)</sup>、③シグナル伝達経路などを介し、hERG チャネルに対して二次的に影響を及ぼす<sup>26,27)</sup>。

この様に、バイオ医薬品は、一般的には hERG チャネルを直接阻害するとは考えにくいものの、*in vivo* で QTc 延長作用を引き起こすことを完全に否定することはできない。したがって、バイオ医薬品の QTc 延長リスクは、*in vitro* 試験よりも *in vivo* 試験での評価がより適切であると考えられる。しかし、QTc 延長作用が *in vivo* 試験で認められた場合には、その作用機序を説明することは重要であり、hERG 試験あるいはその他の *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験の実施を考慮する必要があるかもしれない。

#### 4.3 遺伝毒性試験

ICH S6 ガイドラインでは、従来の医薬品について通常実施されてきた遺伝毒性試験の範囲と種類は、バイオ医薬品に対しては適切でなく、必要ではない

とされている。一般に、バイオ医薬品は分子量が大きく、DNA や他の染色体成分に直接相互作用するとは考えにくい。細胞増殖の促進、あるいはがん原性が懸念されるバイオ医薬品では、これらの作用が検出できる試験の実施を考慮する必要があるかもしれないが、十分にバリデートされた遺伝毒性試験はないと考えられている<sup>28)</sup>。しかしながら、バイオ医薬品の中でも、オーガニックリンカーを含むバイオコンジュゲートについては、オーガニックリンカーの遺伝毒性を評価するために、何らかの遺伝毒性試験を実施すべきであろう。ただし、PEG 化タンパク質の様に安全性が十分に評価されており、新規のオーガニックリンカーを含まないものについては必要ないと考えられる。

#### 4.4 がん原性試験

遺伝毒性の考え方と同様に、一般的には、タンパク質やペプチドは細胞膜を通過せず、アミノ酸に分解されるため、DNA に作用せず、直接的な発がん作用（イニシエーター）を考慮する必要はない。ただし、バイオコンジュゲートの場合には、オーガニックリンカーの評価を考慮する必要がある。一方で、いくつかのバイオ医薬品では非遺伝子毒性発がん作用（プロモーター）を示すことが知られており、その多くは過剰な薬理作用による細胞増殖促進に関連した腫瘍の誘発と考えられる。その他に、免疫抑制作用を介した発がん促進の懸念を考慮する必要もある。

ホルモンの長期投与による腫瘍発生の事例として、上皮小体ホルモン（過剰な薬理作用としての骨芽細胞増殖促進）によるげっ歯類での骨肉腫の発生<sup>29)</sup>、また、メカニズムは明らかになっていないが、臨床との関連性がみられないカルシトニンによるげっ歯類での下垂体腫瘍の発生<sup>30,31)</sup>がある。一方、成長ホルモンに関しては、前述のごとくラット及びマウスの2年間がん原性試験において、陰性の結果が報告されており<sup>15)</sup>、これまでの臨床データで結論されていることに一致して、ヒト成長ホルモンはヒトに対して発がんの懸念がないことを示している。しかしながら、一般に、類似作用を有する物質に関する臨床データが十分に存在する場合においては、動物でのがん原性試験結果が当該バイオ医薬品の発がんリスク評価に有用な情報とは考えられない。

バイオ医薬品における発がん性の評価に際しては、

薬理的に適切な動物種を選択する必要があり、げっ歯類を用いることができる場合には、2年間の長期試験が実施可能なケースもあると思われるが、中和抗体の産生により適切に評価できないことが多い。一方、サルのみで薬理作用を示す場合やチンパンジーを除いて薬理作用を示す適切な動物種が存在しない場合には、これらの動物を用いた生涯投与試験は現実的でなく、また、動物福祉の観点からも試験の実施は不可能である。このような観点を踏まえ、まず、基本的な対応として、適切な動物種が存在する場合には、慢性毒性試験において増殖性病変の有無を確認することが重要である。しかしながら、増殖性病変が見られなかったからといって、発がん（プロモーター作用）の懸念がないとは結論できず、科学的な説明のために何らかの追加検討を考慮する必要がある。

例えば、標的細胞の増殖刺激に関するアプローチとして、proliferative cell nucleic antigen(PCNA)あるいはreplicative DNA synthesis (RDS)を用いた慢性毒性試験における細胞増殖性の検討、あるいはヒトの培養細胞あるいは標的分子を発現した細胞を用いた増殖能の検討を挙げることができる。また、げっ歯類が適切な動物種の場合には、代替試験法としての2段階発がん試験が可能な場合もある。一方、適切な動物種が存在しない場合、通常の毒性試験に意義はなく、相同タンパク質を用いた反復投与毒性試験、あるいはヒト型受容体を発現させたトランスジェニック動物を用いる反復投与毒性試験の実施を考慮する。この他に、標的分子を欠損させたノックアウトマウスを用い、自然発生腫瘍の発現を野生型マウスと比較することによって、間接的ではあるが当該バイオ医薬品の作用（標的分子に対する抑制作用）に基づく影響を考察するための情報が得られることもある。また、いずれの場合であっても薬理作用に基づいて毒性（発がん性を含む）を予測し、ヒトへのリスク評価を行うことも考慮すべきと考えられる。

以上の点を踏まえ、バイオ医薬品のがん原性試験に関して直接的発がん性（イニシエーター作用）の評価は不要である。しかしながら、薬理作用及び毒性試験結果（細胞増殖性や免疫抑制）を基に、がん原性評価を考慮する必要がある。この際には、げっ歯類の2年間がん原性試験は一般的に意味がなく、

実施できるケースであっても本当にそのがん原性試験が適切であるかどうかを検討するべきである。重要なことは、当該バイオ医薬品の性質及び適切な動物種に基づいたケースバイケースのアプローチを検討し選択することが必要であり、それらの検討結果に臨床データがあれば組み合わせて、重要性に基づいて（Weight-of-Evidence）総合的にがん原性を評価することである。

## 5. 新しいバイオリジクスの安全性評価

### —CMCを踏まえて—

バイオ医薬品の範囲には、組換えDNA技術や細胞培養技術を用いて生産される医薬品の他、先端技術を応用して創製される遺伝子治療用医薬品、細胞治療用医薬品、遺伝子組み換え動物により生産される医薬品、更に、最近注目されている核酸医薬や再生医療用医薬品なども含まれる。これらバイオ医薬品は、原材料に生物起源のものを使用していることを特徴とし、化学合成医薬品と異なり規格の設定が難しい複雑な混合物である。そのため、バイオ医薬品における製造や品質管理（CMC）に関する課題は、その医薬品としての特性（遺伝子治療薬、細胞治療薬、オリゴヌクレオチド、がんワクチン、組換えタンパク質など）により多種多様であり、ガイドラインはあるものの個々の事例によりレギュレーション対応が大きく異なる。ここでは、これらのCMCを中心に、米国食品医薬品局（FDA）における審査の観点から踏まえた留意事項を概説する。

まず、各種製剤での共通の事項として、①バイオセーフティー（Product Biosafety）に関して、細菌、エンドトキシン、マイコプラズマ及びウイルスの混入がないかどうか、②特性解析（Product Characterization）に関して、アイデンティティ、力価・活性、純度などの解析、③製造管理（Control of the Manufacturing Process）に関して、製造工程、製造設備、記録の保持、標準操作手順書（SOP）、QA/QCの状況などの確認が必要である。また、④再現性・ロット間均一性（Reproducibility/Consistency of Product Lots）に関しては、バイオ医薬品では完全に同一なものを製造することが困難であるため、どの様にロットを管理するのが問題となり、規格を設定し、製品の一定性が認められれば良いと考えられている。

遺伝子治療においては、製造に関わるベクター (virus/non-virus) 及びマスターセルバンクに関してはその安全性を担保し、規格の設定を行う。具体的には、①ベクターについてはエンコーディング領域のシーケンス確認、②マスターセルバンクについてはマイコプラズマ及びウイルスの感染がないこと、並びに③製品への細胞由来DNA、RNA 及びタンパク質の混入がないことを確認することが必要となる。

細胞治療 (細胞・組織製剤) においては、その特徴から、①使用した細胞の由来、動員方法 (Mobilization protocol)、採取方法、ドナースクリーニング及び病原体検査に関する情報、②セルバンクシステムについて、安全性、アイデンティティ、純度及び安定性の情報、③試薬について、牛血清、トリプシン、成長因子、サイトカイン、抗生物質などの含有に関する情報が必要と考えられる。米国ではヒト由来の細胞を用いた製剤に関して、current Good Tissue Practice (cGTP)<sup>32)</sup> が設けられている。また、医薬品の製造に関しては 21 Code of Federal Regulations Parts 210 and 211 において current Good Manufacturing Practice (cGMP) が制定されている<sup>33,34)</sup>。cGTP では、試薬、製品が公衆衛生サービス法 (the PHS Act) に基づいているかどうかの適合性を要求し、また、ヒトの細胞、組織、また細胞・組織をベースとする製品 (HCT/Ps) の使用後についても追跡が可能となる様に個別化、追跡記録について明記していること、そして、これらの cGTP 規則について FDA の査察及び相談ができることが定められている。cGMP では、品質部門を製造部門とは別に設けること、検体の採取及び所定の試験検査を実施し、製品の安全性、同一性などの性状に関して品質管理を行うことを規定している。なお、コンビネーションプロダクト (例、バイオ医薬品と医療機器) に対しては、FDA の Office of Combination Products が SOPP ガイドライン<sup>\*1</sup> を交付し、審査担当部署 (CDER<sup>\*2</sup>, CBER<sup>\*3</sup>, CDRH<sup>\*4</sup>) をコーディネートしている。細胞製剤に

\*1 Standard Operating Procedures and Policies for Drug Evaluation and Research, \*2 Center for Drug Evaluation and Research, \*3 Center for Biologics Evaluation and Research, \*4 Center for Devices and Radiological Health.

よる腫瘍原性については、FDA では原則として、athymic ヌードマウスの皮下に細胞を移植し腫瘍発生の有無を観察することが求められている<sup>35)</sup>。

がんワクチンは、特有の剤型を示すものではなく、その用途 (治療ワクチン) から呼称されるものであり、細胞製剤、がん組織をすり潰した製剤、タンパク質をコンジュゲートした製剤、ペプチド、サイトカインなど多種多様な剤型がある。そのため、がんワクチンという枠組みでの対応ではなく、その剤型に応じた対応が必要となる。例えば、樹状細胞など細胞を用いたがんワクチンに共通して考慮すべき点として、①放射線照射条件、②アイデンティティ・純度、③力価・活性、④患者情報 (Patient segregation and tracking)、⑤ラベリングなどが挙げられる。なお、数種のペプチドの混剤については、個々のペプチドではなく、混剤の条件で臨床試験を実施することで問題ない。

最後に、未承認治験用の組換え型及び非組換え型製剤、ワクチン、アレルゲン、体内診断用製剤、血漿由来製剤、血液・血液成分、遺伝子治療、並びに体性細胞治療 (異種移植を含む) を適用に含めた、研究室レベル及び探索的臨床試験に対応した Phase 1 用治験薬の cGMP ドラフトガイドライン<sup>36)</sup> が作成された。このガイドラインがファイナル化されると、以前に (1991 年) 発効されたガイドライン<sup>37)</sup> の運用がより柔軟になるかもしれない。なお、Phase 2 及び Phase 3 試験に使用される治験薬には、引き続き cGMP 通達が適用される。

## 6. ICH S6 ガイドラインの各項目における有用性と限界

バイオ医薬品の非臨床データの前測性を含めて、現在の ICH S6 ガイドラインの有用性と限界について、今回のフォーラムで検討、確認された内容を以下に総括した。これらの観点は、ICH S6 ガイドラインのアップデートに際して考慮すべき対象になるものと考えられた<sup>38)</sup>。

### 6.1 基本原則及び適用範囲

ICH S6 ガイドラインの内容の解釈の基本原則として最も大切なことは、ケースバイケースアプローチとして書かれていることであり、今後も遵守されるべきである。本ガイドラインは、培養細胞から抽出される、あるいは組換え DNA 技術を応用して製

造される医薬品（有効成分としてタンパク質及びペプチド、それらの誘導体及びこれらを構成成分とする製品）に適用され、また、組換えDNA由来のタンパク質ワクチン、化学合成ペプチド、血漿由来製剤、ヒト組織から抽出した内在性のタンパク質及びオリゴヌクレオチド製剤にも適用される。一方で、バイオコンジュゲートなど新しいタイプのバイオ医薬品、アンチセンスDNAやsiRNAなどの核酸医薬品の開発により、非臨床試験に供されるバイオ医薬品の範囲が拡大されるようになってきた。

### 6.2 動物種を選択

薬理活性に基づいて適切な動物種を選ぶことが原則であり、このことにより不必要な動物実験の削減と適切な安全性評価が可能となった。一方、適切な動物種が全く存在しない場合、ICH S6ガイドラインでは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が推奨されている。トランスジェニック動物より相同タンパク質のほうが妥当な結果が得られやすく、より使い道があるとの意見がある一方で、使い方によっては異なった結果が得られることがあり、総合的判断が必要と思われる。これらの相同タンパク質やトランスジェニック動物の具体的な使用方法について、明確なガイダンスはない。

### 6.3 試験用量の選択

薬理活性や推定臨床用量に基づいて適切な試験用量を選ぶことが原則であるが、TGN1412などごく一部の事例においては、非臨床試験データからFIHの開始用量を推定することは困難であった。また最高用量で毒性所見が認められる必要があるか否かについて、日米欧3極間の考え方には相違がある。

FIH試験の用量設定についてはNOAELだけでなく、MABELも今後一つのオプションとして加えていくという考えもある。しかし、MABELを導入すると臨床開発期間の延長も懸念され、また、従来のNOAELを用いたFIHの初期用量設定でトラブルがほとんど発生していないというこれまでの事実を勘案した上で、すべての試験にMABELを導入する必要があるといえるものではない。

### 6.4 単回投与毒性試験

不要である。

### 6.5 反復投与毒性試験

非げっ歯類の反復投与毒性試験の期間について日米欧3極間での規制に不調和がある。

### 6.6 生殖発生毒性試験

生物活性が見られない、または中和抗体が産生されるといった理由により、通常の生殖発生毒性試験で用いる動物種が不適切な場合も多い。その様な場合、サルを用いた生殖発生毒性試験をすることになるが、技術的問題も多い。

### 6.7 hERG試験

ICH S6ガイドライン中にはこの試験について何も述べられていない。またバイオ医薬品についてhERG試験が必要かどうか、科学的論拠は確立していない。

バイオ医薬品の多くは高分子量のため、細胞膜を通過してhERGチャネルを阻害することはないと考えられる。この理由を基にhERG試験を実施しなくてもよいという結論に至るとも限らないが、*in vivo*でQT延長が見られる場合、または*in vitro*でメカニズムを明らかにする場合はhERG試験も一つのオプションとして考えるべきであろう。

### 6.8 遺伝毒性試験

ほとんどのバイオ医薬品について遺伝毒性試験は必要ないが、バイオコンジュゲートの一種でオガニックリンカーを持つものに関しては試験が必要と思われる（現在のICH S6ガイドラインにも明記されている）。ただし、全く分解しないバイオコンジュゲートや今までの使用例で安全性が証明されているリンカーについては、試験は必要ないと考えられる。

### 6.9 がん原性試験

バイオ医薬品では、発がんのイニシエーターとしてよりもプロモーターとしての懸念を考慮すべきであるという点は一般に受け入れられている。一方、薬理活性が見られない、中和抗体が産生されるといった理由により、通常のがん原性試験で用いる動物種が不適切な場合も多い。また、成長促進因子や免疫抑制作用を有するバイオ医薬品について、がん原性試験を必要とする科学的論拠は確立していない。バイオ医薬品のがん原性については、従来のげっ歯類を用いた長期の試験期間で議論するよりも、ケースバイケースに基づいた別のより説得力を持つ検出モデルを選択し、評価すべきである。

## 謝 辞

本報告の作成にご助言頂きました日本製薬工業協会医薬品評価委員会基礎研究部会タスクフォース5の委員各氏に感謝致します。

## 文 献

- 1) ICH S6 (1997) Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived products. <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>
- 2) FDA (1997) Points to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody Products for Human Use. [http://www.fda.gov/cber/gdlns/ptc\\_mab.pdf](http://www.fda.gov/cber/gdlns/ptc_mab.pdf)
- 3) FDA (2000) Draft guidance: Development of parathyroid hormone for the prevention and treatment of osteoporosis. <http://www.fda.gov/cder/guidance/3789dft.htm>
- 4) Hastings K. L.: Nonclinical safety assessment of biologic therapeutics: What we have learned since ICH S6. 第34回日本トキシコロジー学会学術年会(東京)(2007).
- 5) EMEA/CPMP/372/01 (2001): Points-to-consider on the non-clinical assessment of the carcinogenic potential of insulin analogues. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/swp/037201en.pdf>
- 6) EMEA/CPMP/SWP/2600/01 (2002): Points-to-consider on the need for assessment of reproduction toxicity of human insulin analogues. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/swp/260001en.pdf>
- 7) EMEA/CHMP/SWP/294648 (2007): Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/swp/2836707enfin.pdf>
- 8) Pharmaceutical Non-clinical Investigation Group.: "Points-to-consider" regarding safety assessment of biotechnology-derived pharmaceuticals in non-clinical studies. Handbook on non-clinical guidelines for pharmaceuticals 2002, Yakuinipposya, Tokyo, pp. 83-94 (2002) (in Japanese).
- 9) Nakazawa, T., Kai, S., Kawai, M., Maki, E., Sagami, F., Onodera, H., Kitajima, S., Inoue, T.: *The Journal of Toxicological Sciences*, 29, 497-504 (2004).
- 10) Ozaki, M., Fujita, T., Kumagai, Y., Otani, Y.: *Jpn. J. Clin.*, 37(3), 119-126 (2006).
- 11) Kumagai, Y., Fukazawa, I., Momma, T., Iijima, H., Takayanagi, H., Takemoto, N., Kikuchi, Y.: *Clin. Pharmacol. Therap.*, 79, 71 (2006).
- 12) Suntharalingam, G., Perry, M. R., Ward, S., Brett, S. J., Castello-Cortes, A., Brunner, M. D., Panoskaltsis, N.: *N. Eng. J. Med.* 355(10), 1018-28 (2006).
- 13) Expert Group on Phase One Clinical Trials (Chairman: Professor Gordon W. Duff): Expert scientific group on phase one clinical trials final report(2006). <http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH063117>
- 14) EMEA/CPMP/SWP/372/01 (2001): The European agency points to consider document on the non-clinical assessment of the carcinogenic potential of insulin analogues. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/swp/037201en.pdf>
- 15) Farris, G. M., Miller, G. K., Wollenberg, G. K., Molon-Noblot, S., Chan, C., Prahalada, S.: *Tox. Sci.*, 92, 548-561 (2007).
- 16) 毒性 Q&A, 医薬品研究, 34(9), 616-618(2003).
- 17) Nishimura, T.: 医薬品研究, 35(8), 407-415 (2004).
- 18) ハーセプチン注射用 150 (トラスツズマブ (遺伝子組換え)) に関する資料. <http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g010403/>
- 19) レミケード点滴静注用 100 (インフリキシマブ (遺伝子組換え)) に関する資料. <http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g020102/>
- 20) Tristani-Firouzi, M., Chen, J., Mitcheson, J. S., Sanguinetti, M. C.: *Am. J. Med.*, 110, 50-90 (2001).
- 21) Recanatini, M., Poluzzi, E., Masetti, M., Cavalli, A., De Ponti, F.: *Med. Res. Rev.*, 25 (2), 133-166 (2005).
- 22) Cavalli, A., Poluzzi, E., De Ponti, F., Recanatini, M.: *J. Med. Chem.*, 45(18), 3844-3853 (2002).
- 23) Tristani-Firouzi, M., Chen, J., Mitcheson, J. S., Sanguinetti, M. C.: *Am. J. Med.*, 110(1), 50-59 (2001).
- 24) Zhang, M., Korolkova, Y. V., Liu, J., Jiang, M., Grishin, E. V., Tseng, G. N.: *Biophys. J.*, 84 (5), 3022-3036 (2003).

- 25) Zhang, M., Liu, X. S., Diocot, S., Lazdunski, M., Tseng, G. N.: *Mol. Pharmacol.*, 72(2), 259-268 (2007).
- 26) Cui, J., Melman, Y., Palma, E., Fishman, G. I., McDonald, T. V.: *Curr. Biol.*, 10(11), 671-674 (2000).
- 27) Wang, J., Wang, H., Zhang, Y., Gao, H., Nattel, S., Wang, Z.: *J. Biol. Chem.*, 279(14), 13289-13292 (2004).
- 28) Gocke, E., Albertini, S., Brendler-Schwaab, S., Müller, L., Suter, W., Wrgler, F. F.: *Mutat. Res.*, 436, 137-156 (1999).
- 29) Vahle, J. L., Sato, M., Long, G. G., Young, J. K., Francis, P. C., Engelhardt, J. A., Westmore, M. S., Linda, Y., Nold, J. B.: *Toxicol. Pathol.*, 30, 312-321 (2002).
- 30) Ishii, J., Katayama, S., Itabashi, A., Takahama, M., Kawazu, S.: *Endocrinol. Jpn.*, 38, 705-709 (1991).
- 31) Brown, W. R., Fetter, A. D., Van Ryzin, R. J., Langloss, J. M.: *Toxicol. Pathol.*, 21, 81-86 (1993).
- 32) FDA, 21 CFR Parts 16, 1270, and 1271: Current Good Tissue Practice for Human Cell, Tissue, and Cellular and Tissue-Based Product Establishments; Inspection and Enforcement; Final Rule (2004). <http://www.fda.gov/cber/rules/gtp.pdf>
- 33) FDA, 21 CFR Part 210: Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Processing, Packing, or Holding of Drugs; General. <http://www.fda.gov/cder/dmpq/cgmpregs.htm>
- 34) FDA, 21 CFR, Part 211: Current Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals. <http://www.fda.gov/cder/dmpq/cgmpregs.htm>
- 35) FDA (1993): Points to consider in the characterization of cell lines used to produce biologicals. <http://www.fda.gov/cber/gdlns/ptccell.pdf>
- 36) FDA (2006): Guidance For Industry: INDs—Approaches to Complying with cGMP During Phase I (Draft guidance). <http://www.fda.gov/cder/guidance/6164dft.pdf>
- 37) FDA (1991): Guideline on the Preparation of Investigational New Drug Products (Human and Animal). <http://www.fda.gov/cder/guidance/old042fn.pdf>
- 38) Nakazawa, T., Kurokawa, M., Kimura, K., Wakata, A., Hisada, S., Inoue, T., Sagami, F., Heidel, S. M., Kawakami, K., Shinoda, K., Onodera, H., Kumagai, Y., Ohno, Y., Kawamura, N., Yamazaki, T., Inoue, T.: *The Journal of Toxicological Sciences*, 33(3), 277-282 (2008).

## 特集 薬物性 QT 延長症候群：不整脈の基本と新しい対応

# 6. Intensive Phase I 試験, Bridging QT 試験 ～国際的開発の中での QT 評価～

熊谷雄治\*

心電図 QT 延長の検討は新薬開発において必須であり，through QT/QTc (tQT) 試験と呼ばれる，詳細に QT を検討する試験が主に海外で行われている。海外における tQT 試験データが利用可能な場合には，日本で同じ試験を繰り返す必要はなく，何らかのデータを示すことで十分であると思われる。そのようなデータは，いわゆる phase I 試験に QT 評価を取り入れた intensive phase I 試験や，データのブリッジングを前提とした試験で得ることができる。本稿では，これらの試験を行うための基礎的な知識と，施行に際しての留意事項を述べる。

### 1. はじめに

心電図 QT 延長は，Torsade de Pointes (TdP) と呼ばれる致死的な心室頻拍の出現と関連したリスクファクターであることが広く知られている。新薬の開発において，薬物が本来有する作用機序として，あるいは潜在的に QT 延長可能性を有するか否かについての検討は必須のものとなっている。欧米では ICH-E14 ガイドライン「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価」<sup>1)</sup> が 2005 年から運用され，心電図 QT 間隔に関する検討が行われている。しかし，ICH ガイドラインから 3 年以上を経過した現在においても日本では未だにガイドラインが通知されておらず，国際的な新薬開発戦略の中で大きな障害となっている。このため，わが国では E14 ガイドラインの中心を占めている「綿密な QT/QTc 試験 (thorough QT/QTc 試験；tQT 試験)」はほとんど行われておらず，規模の小さな QT を検討する試験，開発の遅い段階に

おける心電図データの蓄積および海外データの利用などが主流となっている。日本で tQT 試験を行わないとすれば，国内における基礎的なデータをもとにして，海外データを使用するというブリッジングの考え方が有用であろう。本稿では，これらの基礎的なデータを得るために考えられる戦略として，intensive Phase I 試験 (IP I 試験)，ブリッジングを前提とした小規模な QT 間隔を検討する試験 (bQT 試験) と，その計画立案に必要な留意事項について考察する。

### 2. リスクファクターとしての QT 間隔とその評価のために 必要な基礎的事項

薬剤の一般的使用において問題となるのは，TdP の出現である。しかし，TdP 自体の発現頻度は極めて小さいため，通常行われる臨床試験でそのリスクを検討することは実際上不可能である。そこで，TdP の危険因子として知られている QT/QTc の延長の程度を surrogate marker (代替マーカー)

\*北里大学東病院治験管理センター・センター長 (くまがい・ゆうじ)

— 特集 薬物性 QT 延長症候群：不整脈の基本と新しい対応 —

表 1 Intensive Phase I (iP I) 試験における除外基準の例

除外基準として、しばしばあげられる項目を示した。被験者の安全確保のため、あらかじめリスクを有するものを除外する目的と、QT 測定の際のノイズとなり得るものを除外する目的がある。

- ・先天性 QT 延長症候群の現病歴あるいは家族歴を有するもの。
- ・突然死の家族歴を有するもの。
- ・心不全、虚血性心疾患等の心疾患を有するもの。
- ・血清電解質異常を有するもの。
- ・スクリーニング時の安静時心電図で QTc 間隔 (Fridericia の補正による) が 450ms を超えるもの。
- ・著しい呼吸性不整脈、頻回の期外収縮、脚ブロック等の心電図解析に影響をおよぼす所見を有するもの。
- ・2週間以内に医薬品 (全身的に吸収され作用を発揮するもの、局所使用は除く) を使用したもの。

(筆者作成)

として用い、そのことによって TdP のリスクを予想しようという発想で、QT 間隔を検討する臨床試験が行われるようになった。個人で発現するまれな事象を集団全体においてある測定値のわずかな平均値の変化で予測することとなるため、その予測精度には問題があるという意見もあるが、これまでの経験からある程度の信頼性はあるものとされている。個体において TdP のリスクが増大するのは、QT/QTc の変化が 60ms または絶対値で 500ms 以上を示す場合とされているが、全体の平均値で見ると、20ms 以上の変化がある場合にリスクの増大があり、10 ~ 20ms でリスク増大の影響、5 ~ 10ms で明らかになりリスクはないとされている<sup>1)</sup>。このため tQT 試験では QT 延長が 5 ~ 10ms を超えないことを検証する必要がある。10ms の変化は通常的心電図記録紙上ではわずか 0.25mm に相当する。また QT 間隔は RR 間隔に依存して変化すること、その変化にはヒステリシスという時間的なラグがあること、日内変動があり得ること<sup>2)</sup>などから、薬物の QT 間隔への影響を検討する場合に特別な配慮が必要となるのは当然である。

QT 間隔の測定に何よりも重要であることは、計測に適した心電図記録を行うことである。基線

のゆれ、ハム、ノイズは正確な QT 測定、特に T 波終末測定への妨げとなる。電極の位置、皮膚の処置等あらかじめ標準化のための手段を設定し、それを遵守することが必要である。通常 QT 間隔は洞調律である心拍の連続 3 ~ 5 拍について計測する。異所性の調律の場合には RR 間隔が大きく変動し、後で行う心拍数補正に影響を及ぼす可能性が高いためである。従って、洞調律の心拍が定められた数以上記録されていることが重要であり、心電図記録を行う担当者は漫然とスケジュール通りに測定を行えば良いというわけではなく、記録内容についても注意しなければならない。一方、得られた心電図記録の判読は中央測定を行うが、熟練した測定者であっても測定者間変動は無視できず、一人の被験者のデータについては同一の測定者が計測するべきである。中央測定を行うために生じる問題点に判定までのタイムラグがある。試験において被験者保護のための中止基準には個体における QT 延長が含まれるのが通常であるが、迅速な中止のためには中央判定の結果を待たず施設側で決定する必要がある、中止を決めた計測値に中央判定の値との乖離がある場合が想定される。

QT 間隔が心拍数に依存していることはよく知

TdP : Torsade de Pointes, tQT 試験 : thorough QT/QTc 試験 (綿密な QT/QTc 試験)

iP I 試験 : intensive Phase I 試験, bQT 試験 : ブリッジングを前提とした小規模な QT 間隔を検討する試験



6. Intensive Phase I 試験, Bridging QT 試験～国際的開発の中での QT 評価～

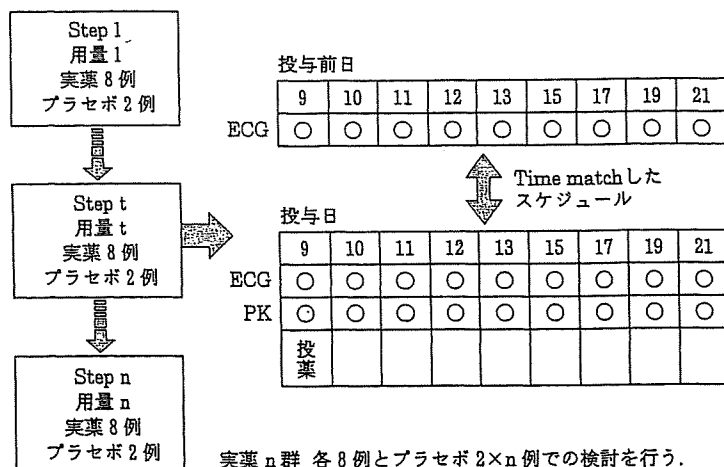


図1 Intensive Phase I (iPI) 試験の実際

n 個の用量を検討する iPI 試験の進行と内容を示す。それぞれのステップにおいて投与日の薬物動態測定ポイントで ECG 測定を行う。また前日にも時刻を一致させたスケジュールで ECG 測定を行うこともある。全ステップ終了後には各用量につき 8 例、プールされたプラセボ群については  $n \times 2$  例が得られる。

ECG：心電図，PK：pharmacokinetic sampling (筆者作成)

表2 Intensive Phase I (iPI) 試験と Bridging QT (bQT) 試験

それぞれの試験の特徴を示した。どの試験が有用であるかは、開発のステージ、利用できる海外データの種類と量、薬剤の性格等により異なる。

	iPI	用量反応試験	小規模な QT 試験
例数	少数	少数	中程度
デザイン	用量漸増	クロスオーバー	クロスオーバー
試験薬の用量	多くの用量 陽性対照は使用しない	3 用量以上 陽性対照は使用しない	臨床用量 supratherapeutic dose 陽性対照使用の可能性
プラセボの使用 薬物動態	アンバランスな使用 頻回の測定	プラセボ群あり 比較的まばら	プラセボ群あり 比較的まばら

(筆者作成)

られている。このため、先行 RR 間隔により補正が行われる。補正方法としては線型補正の Framingham 法、RR 間隔の 1/2 乗を用いる Bazett の方法、RR 間隔の 1/3 乗を用いる Fridericia の方法や、個体や対象群に特有な補正係数を用いる方法がある。一般に、Bazett によって補正された QTc (QTcB) は RR 間隔と有意の相関があり心拍数補正が十分でなく、Fridericia の方法で補正さ

れた QTc (QTcF) の方が補正効果は高い。しかし、心拍数を上昇させる薬剤の場合にはこれらの補正では十分でないケースも存在しており<sup>3)</sup>、留意が必要である。

3. iPI 試験と bQT 試験

iPI 試験は、通常行われている、いわゆる第 I 相試験 (PI 試験) に QT の評価を組み入れるもの

QTcB：Bazett によって補正された QTc, QTcF：Fridericia の方法で補正された QTc, PI 試験：第 I 相試験

——特集・薬物性 QT 延長症候群：不整脈の基本と新しい対応——

である。一般に薬剤性 QT 延長は薬物の用量、血中濃度に依存しており、薬理作用の発現と考えられることから、用量を漸増して薬物動態を検討する PI 試験に QT 評価を組み入れ用量反応性を検討するのは効率的であるし、別に tQT 試験を行う際にも、必要な情報を得ることができる。試験の対象は通常の試験と同様であり、原則的に健康成人とするものが大部分であろう。除外基準として考慮すべきものとして心電図所見（特に QT 間隔）、QT 延長のリスクとなる疾患の現病歴、家族歴、併用薬などがあげられる。（表 1）。しかし、あらかじめスクリーニング時心電図で QT 間隔が短い被験者のみを選べば、平均値の回帰現象により試験中の QT 間隔が延長傾向を示す可能性が高くなることには留意が必要である。

iPI 試験では、薬物動態採血と同じタイミングで心電図測定（同一時点で複数回が望ましい）を行い、各用量における血中濃度-反応関係を検討する。通常の PI 試験と同様に各ステップに少数例のプラセボ投与群を設定すれば、プールしたプラセボ群と各用量群における QT 間隔、RR 間隔の関連を探索的に解析することが可能であり、用量反応性の検討も行うことができる。あくまで PI 試験の中で行う探索的な検討であるため、tQT 試験で要求される陽性対照を用いる必要はない。投与前のコントロールとして、投与後の測定時点にマッチしたタイミングで投与前日に測定を行うのが良いか、投与直前の値のみをコントロールとすることで十分かについては議論があるが、少なくとも心拍数に変化が生じることが予想される場合には、個体および群における補正係数算出に必要な測定回数の確保のために前日の測定が望ましい。（図 1）。

E14 ガイドラインは、QT 延長には明らかな人種差がないという前提で記述されているが、最近では欧米人とアジア人の間における薬剤性 QT 延長の程度に差があることが報告されており<sup>4)</sup>、海外データを使用する際には留意が必要である。薬物の用量反応性が類似していることをもってブリッジングを行う戦略は、薬理作用により QT が延長する場合や心拍数が用量依存的に変化する場合には有効であるが、薬剤による明らかな変化がない場合にはむしろ小規模な QT を検討する試験を行う方が有用であろう。従って bQT 試験として考えられるものは、iPI 試験、QT あるいは心拍数を検討する用量反応性試験、小規模な QT 試験などが考えられる。（表 2）。これらの試験における対象は基本的に健康成人男女となるが、薬剤の特徴によっては、高齢者等の特殊な集団における検討が必要となる場合も予測される。

#### 文 献

- 1) ICH-E14 ガイドライン：「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床評価」。2005。
- 2) 佐橋邦彦ほか：心電図 QT 間隔測定の個体間・個体内変動および測定者間・測定者内変動。心電図 25 (5) : 402, 2005。
- 3) 熊谷雄治：QT 延長作用が明らかでない薬物をどのように評価するか：臨床試験における基本的戦略。日薬理誌 133 : 8-13, 2009。
- 4) Shin JG, et al : Possible interethnic differences in quinidine-induced QT prolongation between healthy Caucasian and Korean subjects. Br J Clin Pharmacol 63 (2) : 206-215, 2007。



## IV. 資 料

## 資 料

1. 付録. J-GCP/ICH-GCP 対比表  
作広卓哉 日本製薬工業協会臨床評価部会・部会長
2. GCP の今後の課題  
作広卓哉 日本製薬工業協会臨床評価部会・部会長
3. The Values and Challenges of Multi-Regional Clinical Trials  
小林利彦 米国研究製薬工業協会・日本技術代表
4. 国際共同治験と日本の現状Ⅲ  
森本剛史 欧州製薬団体連合会臨床部会
5. 実施医療機関への安全性情報伝達ガイダンス  
大石純子、丸井裕子、作広卓哉、大島裕之、吉田誠、西利道、竹内豊
6. 寄稿 事前ヒアリングおよび治験審査委員会の実態調査およびその検討  
[2009年6月]  
日本製薬工業協会医薬品評価委員会 臨床評価部会 TF-1
7. 治験のグローバル化を考えるための視点  
小野俊介 東京大学大学院薬学系研究科・准教授  
斉藤和幸 (独) 医薬品医療機器総合機構・審査役
8. Global trials from a CRC perspective at National Cancer Center Hospital  
藤原康弘 国立がんセンター中央病院臨床試験治療開発部・部長
9. 抗がん剤の国際共同治験の実態  
藤原康弘 国立がんセンター中央病院臨床試験治療開発部・部長
10. Globalization of Clinical Studies in Japan: Perspective from a Global Multinational  
Michael Ferris (株)ノバルティスファーマ・常務取締役 開発本部長
11. (Multinational) clinical trial operation in relation to GCP  
*From the view point of productivity*  
塚原喜久男 (株)ノバルティスファーマ開発本部・開発推進部長
12. 【未定稿】グローバル臨床開発を視野に入れた「日本のGCP」の改善提言  
日本製薬工業協会医薬品評価委員会 臨床評価部会