

有用である (Fig. 3).

ただしバイオ医薬品の品質・安全性確保に必要なこれらの要素のうち、臨床開発初期では、治験薬の製造に用いるセルバンクに関する解析データや使用する治験薬の特性解析データを取得しておくことが望ましいが、品質の恒常性に関するデータまでは必須ではないであろう。

バイオ医薬品の開発において、製造方法や関連する試験法などは、最終的に臨床効果を評価する試験を実施するまでに確定する必要があるが、開発過程では、品質の向上や生産効率改善といった様々な要因により製造工程の見直しが行われている。例えば、シアル酸の付加が体内動態に大きく影響することが知られている糖タンパク質製品では、血中半減期が想定される期間よりも短い場合に、より最適なシアル酸付加がされるようなシードセルの再選択やシアル酸付加率の高い画分のみを選択的に精製するような精製工程の変更が行われることも想定される。しかし培養工程や精製工程の変更は品質特性に大きな影響を及ぼすことがあり、例えば不純物の除去効率を改善するためのカラム工程の追加により、異なる不均一性プロファイルを持つ目的タンパク質が得られるようになる可能性もあるため注意が必要である。また、初期の臨床試験で被験者に治験薬に対する抗体の出現が見られるケースもあり、その大きな要因として宿主細胞由来タンパク質のアジュバント効果に関与していると考えられる例が知られている¹¹⁾。製法の見直し・変更により宿主細胞由来不純物を低減化することによって、抗体産生を引き起こさないようにしたとされる製品もある¹²⁾。こういったアジュバント効果を持つ不純物の混入はバイオ医薬品の安全性確保における大きな課題であり、古くから検討が行われている¹³⁾。開発途中に不純物の低減化を目的として製法を見直し、精製工程の追加や培養工程の変更などを行った場合、目的とする不純物の低減化のみを評価するだけではなく、品質特性そのものの評価が必要となる。

このようにバイオ医薬品開発の特徴として、開

発途中において製法変更等がしばしば行われることがあげられる。品質や生産効率の点で問題が生じない場合でも開発の進展に伴って製造スケールの拡大が行われるが、製造スケールの拡大により製品の品質特性が変化することもあることから、開発途中における製法変更とその影響評価はバイオ医薬品には避けられない課題である。製法変更を行った場合に、旧製法で得られた製品の品質評価や非臨床試験、臨床試験のデータを承認申請データとして用いるためには、ICH Q5Eガイドライン「生物製品 (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ともなう同等性/同質性評価」に従った新旧製品の同等性/同質性評価が必要となる (Fig. 4)。従って、製法変更や同等性/同質性評価のことも念頭に、開発ステージの進行に合わせて必要とされるデータを取得していくことが合理的と考えられる。FDAのフェーズI用治験薬のcGMPガイドラインでは、製法変更を行う場合を想定し、旧製品との同等性/同質性を評価するために治験初期の製品を安定した条件で保存しておくことが望ましいとされている。

上記の点を考慮すると、臨床開発初期に求められるデータが、臨床開発後期あるいは承認申請において必要となるデータパッケージとして求められるデータとは異なることは当然と考えられる。すなわち、臨床開発の初期では、治験中の被験者の安全性確保を最優先とすることは言うまでもないが、品質の恒常性や試験法のバリデーションについては必ずしも求められないと思われる。また、製造方法の頑健性や工程管理試験などは、開発候補品が確定した後、治験の進行にともなって確立していくことが現実的であろう。

2.2 バイオ医薬品の安全性—バイオ医薬品の有害作用事例からの考察

バイオ医薬品の投与により生じる有害作用には、有効成分に起因するものと、不純物に起因するものがある。ここでは、バイオ医薬品の有害作用の事例やバイオ医薬品に特徴的な安全性の懸念事項

についてまとめることにより、臨床開発初期における安全性確保において考慮すべき事項について考察する。

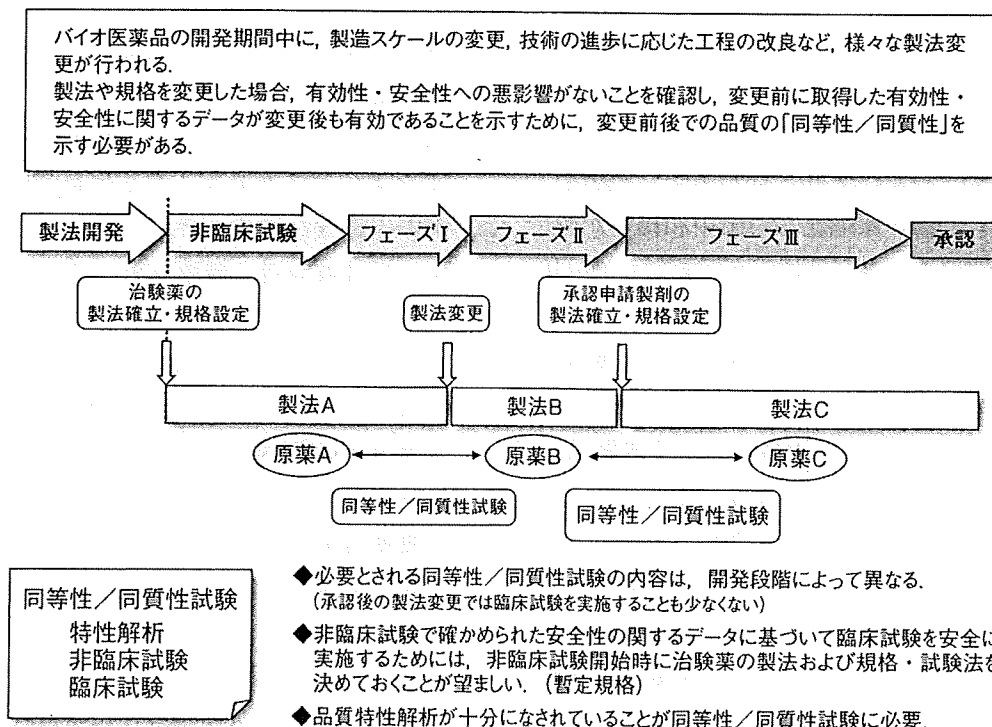
バイオ医薬品の有効成分に起因する有害作用として、1) インスリンによる低血糖やt-PAによる出血傾向、リツキシマブによるHBV再活性化に伴う劇症肝炎など、有効成分の過剰な薬理作用によるもの、2) インターフェロンによる発熱、ムロモナブ-CD3 (OKT3) によるサイトカイン放出反応のように有効成分が複数の薬理作用を持つことに起因するもの、あるいは3) TNF α 阻害薬による結核の再燃のように標的分子が複数の生理活性を持つことに起因するものなどがあげられる。このような有効成分そのものによる有害作用は、ある程度発生が避けられず、目的とする臨床効果と有害作用発生のリスクとベネフィットを勘案しながら開発を進めるか、あるいは臨床試験に当たって適切なモニタリングを行うことにより、有害作用がみられた場合にその重篤化を避けるようにするといった対応が求められている。ただし、これらの有害作用の多くはその製品開発の段階からある

程度予測されている場合が多く、予め対処が可能なケースも多い。

従って、有効成分そのものに由来する有害作用が想定されるバイオ医薬品の臨床開発に際しては特に、①有効成分について得られている様々な情報、さらには②ヒト細胞を用いた解析を含む非臨床試験などから推測されるヒトにおける標的、目的とする薬理作用、非特異的な作用などを考慮した試験デザインが求められるであろう。投与量を考える上では、臨床効果と密接に関連した生物活性を定量的に評価し得る適切な生物学的試験法が確立されていることが重要となる。

ただし、改変タンパク質医薬品や抗体医薬品では、文献等の情報が豊富にある場合は稀であり、特性解析や非臨床試験では検出できなかった作用がヒトで生じる可能性もある。特定の受容体に対する抗体医薬品を開発しようとする場合に、*in vitro*での阻害作用やノックアウト動物での文献情報等が安全性評価の参考になる場合もあると想定されるが、ヒトにおける*in vivo*での作用に関する予測性の限界や種による差異などがあることを十

Fig. 4 Process change and comparability studies during the development of biotechnological products



分に認識しておく必要がある。また、TGN1412による事故でも明らかになったように、霊長類を用いた非臨床試験のデータもヒトでの作用を予測するには不十分な場合がある。特にOKT3やTGN1412のようにアゴニスト作用を有する製品ではサイトカイン放出に起因するインフュージョン反応が起こる危険性について特に配慮が必要であろう。

さらに、有効成分のみならず不純物に起因する有害作用に注意を払う必要がある。次節(2.3)で詳しく述べるが、初期の臨床試験では投与量が限られているものの、ウイルス等の感染性因子の混入は、少量でも重大な影響を及ぼすことがあるため、安全性確保における最も重要な課題である。

また、生産基材として用いる大腸菌や酵母由来の不純物がアジュバント効果を持つことが知られており、不純物が製品の免疫原性増強に関わることがある。非天然型バイオ医薬品の場合は生体でない分子であるため免疫原性は目的物質の構造と関わる問題でもあるが、投与された医薬品に対する抗体が産生された場合、薬効の減弱という問題のみならず、生体内タンパク質との交差反応により生体内タンパク質の作用阻害が生じた場合は、重篤な有害作用につながる危険がある。既承認バイオ医薬品での経験から、組換えタンパク質の一次構造がヒトタンパク質と完全に一致していても、投与された患者にある頻度で抗体が生じることが知られている¹⁴⁾。例えばエリスロポエチン製剤では、製剤中の不純物が原因となって中和抗体が産生され、内在性のエリスロポエチンまでもが中和されて重篤な有害作用が生じた例が知られている¹⁵⁾。また、目的物質由来不純物である凝集体が存在すると抗体が生じやすいことが多くのタンパク質で報告されている¹⁶⁾。患者における医薬品に対する抗体の産生には、医薬品側の要因のみでなく、患者側の要因も関わるため複雑である。例えば、第Ⅷ因子を欠損している患者では医薬品として投与されるヒト第Ⅷ因子に対する免疫反応が生じ抗体が産生されやすい¹⁷⁾。バイオ医薬品の免疫原性評価については、2006年にEMEAからガイ

ドラインが出されており、臨床開発初期での安全性確保に関連して参考にできる点も多い¹⁸⁾。

・ 医薬品の投与に伴い生じる懸念があるインフュージョン反応にも不純物が関与している場合がある。例えば、酵母を用いて生産された製品では、患者が酵母由来タンパク質に対する抗体を持っている場合にインフュージョン反応が生じる可能性がある。目的タンパク質に非ヒト型糖鎖が結合している場合に、これに対するIgEを有する患者でインフュージョン反応が生じる例も知られている¹⁹⁾。

不純物が関与する安全性上の問題を解決するには、不純物含量を一定以下にする製法を確立することが有用である。宿主細胞由来タンパク質等の不純物については混入量に関する定められた基準がないが、同一の宿主細胞を用いた製品開発の経験が参考になると思われる。宿主細胞由来DNAの混入量については、WHOのガイドラインで10 ng/doseが上限とされている¹⁹⁾。

2.3 臨床開発初期におけるバイオ医薬品の品質・安全性確保の要点と欧米における規制の動向

前節(2.2)で述べたようにバイオ医薬品の臨床開発初期段階での最も重要なポイントはウイルス等の感染性因子に対する安全性確保である。血液製剤によるHIVやHCVの感染事例を持ち出すまでもなく、ウイルスによる汚染は被験者の安全性確保に重大な影響を与えてしまう。また、感染によっては被験者の健康被害のみならず公衆衛生の観点からも重大な事態を招きかねない²⁰⁾。

ただし、これまで細胞培養技術や組換えDNA技術を用いたバイオ医薬品でウイルス感染による有害事象の報告はない。この大きな要因として、血液製剤での事故を他山の石としてバイオ医薬品の開発当初からウイルス安全性確保のために様々な取り組みが行われてきたことがあげられる。その取り組みの一つが、ICHのバイオワーキンググループにより取りまとめられたウイルス安全性ガイドライン(Q5A)に基づいた原材料や製造工程、

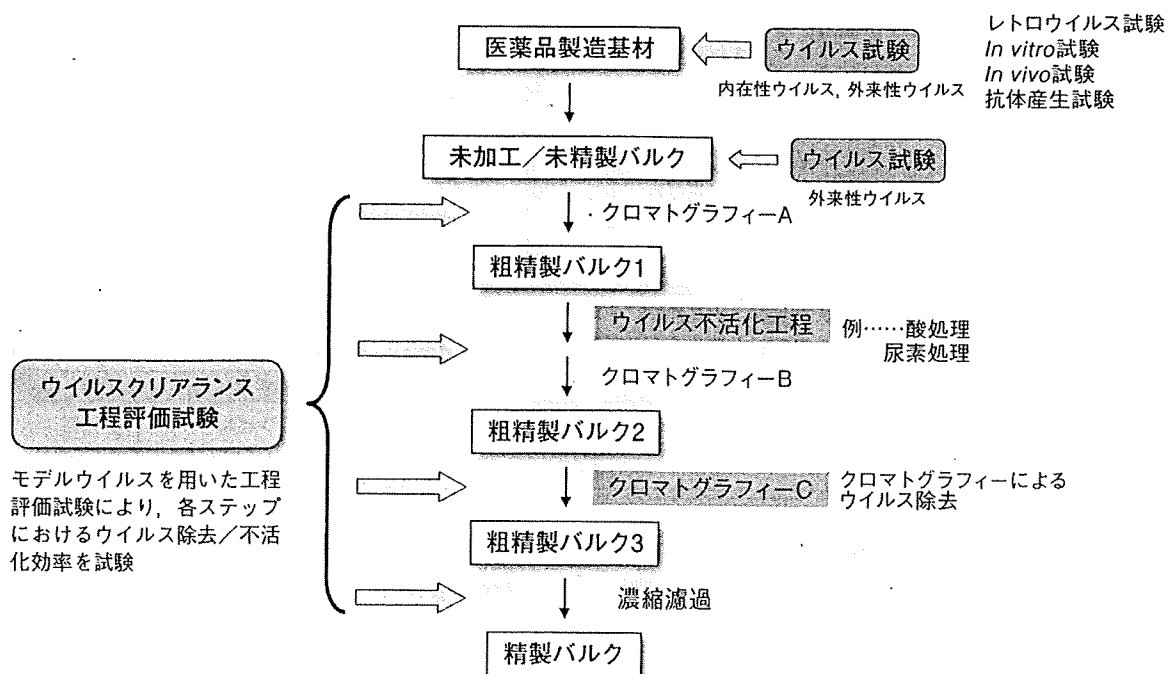
製品での試験である (Fig. 5)。また我が国では、原材料のウイルス安全性確保として生物由来原料基準により上乘せ規制がかけられている。その他、日本薬局方参考情報「日局生物薬品のウイルス安全性確保の基本要件」や関連通知等に基づく様々な取り組みにより安全性確保が図られている²¹⁾。しかしながら、求めている対策やデータが承認申請時を基準に書かれているために、臨床開発初期ステージでの要件として求めると過剰な要求になってしまう。そのため例えば、被験者の安全性確保の観点から十分と考えられる安全性確保対策を講じた上で、承認申請時に求められる複数ロットの試験や、工程評価試験法のバリデーションなど、開発ステージの進展に応じて整備していく事項に関しては、開発初期では必ずしも必要とはされないと考えて差支えないであろう。

このような観点から、開発初期において求められるウイルス安全性や他の感染性物質に対する安全性確保をまとめたのが Fig. 6 である。開発初期においても基本的な考え方は ICH Q5A ガイドラインの記載と変わりはなく、治験に用いる製品の原材料および治験薬の製造工程の解析による安全

性評価を柱とするべきである。マスターセルバンク (MCB) や治験薬の未加工/未精製バルクのウイルス試験は必須となるであろう。ウイルスクリアランス工程評価試験に関しては、治験薬の製造工程のウイルスクリアランス能に関する評価は必要と考えられるが、臨床開発初期ではウイルスクリアランス工程評価試験法のバリデーションまでは必須とされないであろう。また、ウイルスクリアランス試験やセルバンクのウイルス試験の多くが専門の委託試験として実施されているが、適切に評価された社内データの活用も可能であろう。また未加工/未精製バルクのウイルス試験の3ロットの試験は最終的な臨床試験の開始までに行えばよいと考えられる。

その他の要素として、ウイルス試験に関して開発企業の経験等を参考にすることも有用と思われる。例えば、既承認製品と同様の工程を用いる場合には、その経験を参考にすることも可能であろう。あるいは、同一の宿主細胞を用いて生産された製品が既に承認申請されている様なケースでは、承認を受けた製品と同一宿主細胞を用いて新たな製造を行う場合に、既承認製品で実施されたウイ

Fig. 5 Virus safety evaluation for biotechnological products



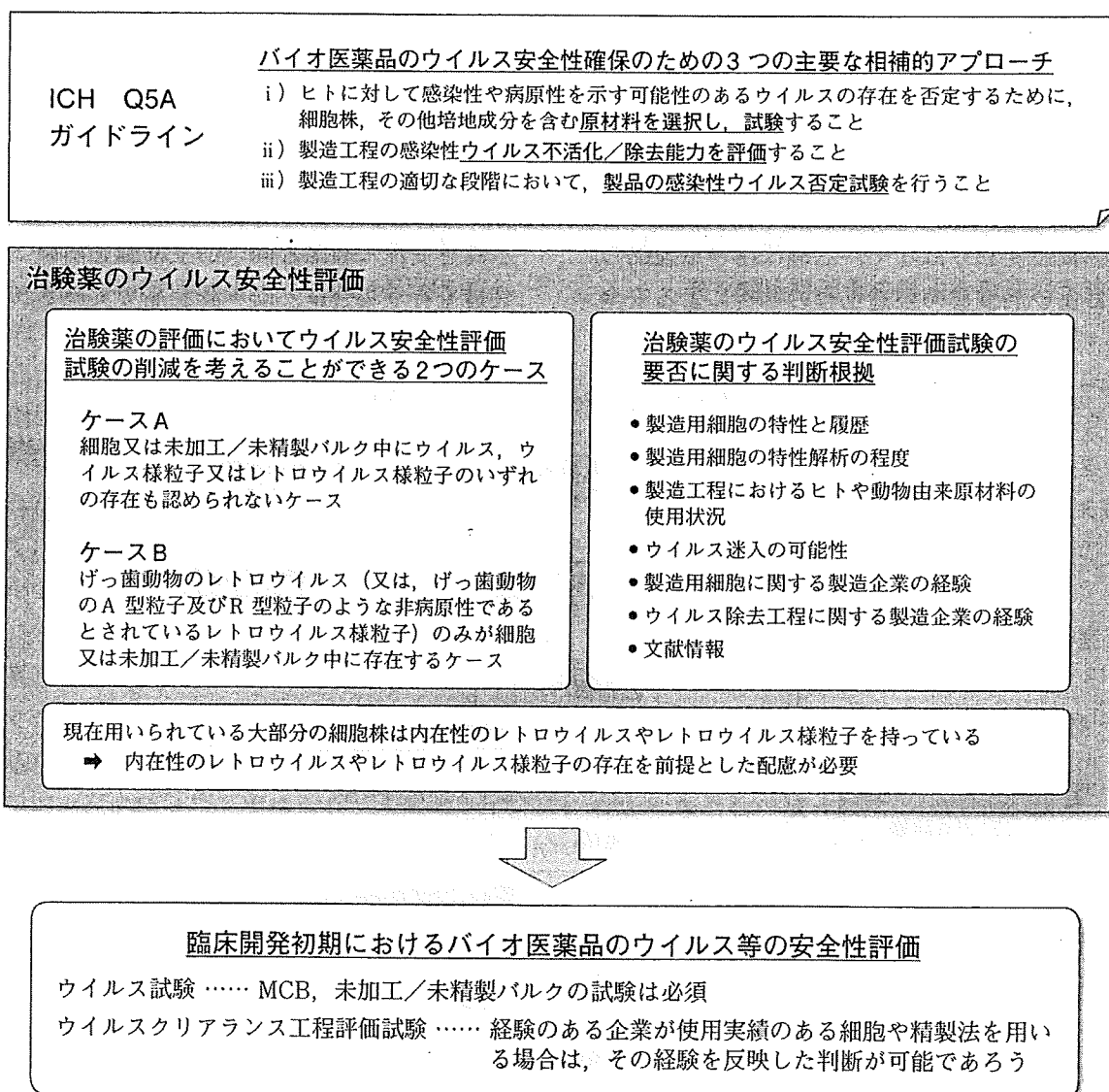
ルス安全性試験を参考とすることができるであろう。非常に頑健性のある精製工程（ウイルス除去ナノフィルトレーション等）での経験値は、他の製品の製造においても参考とすることができると考えられる。すなわち、一定の要件を満たす治験薬においては、ウイルスクリアランス工程評価試験の削減が可能なケースも想定される。

ウイルス安全性に関する要件を含め、製法関連のデータとして治験開始時に求められるデータについての試案を Table 1 に示す。セルバンクに関しては、感染性因子の他、遺伝子コピー数などの遺伝子構成体に関する試験、あるいは細胞純度や

細胞特性解析試験を実施しておくことが望ましい。ただ、細胞バンクの評価としての目的タンパク質発現の安定性試験や核型分析については、同じ細胞基材の使用経験などを参考に、臨床初期までにデータを明らかにしておくことは必ずしも必要ではないであろう。

製品の特性解析試験に関しては、目的タンパク質の構造解析、物理的・化学的性質、生物学的性質、免疫化学的性質（抗体が目的物質の場合は抗原等との結合特性）の解析、純度、製造工程由来不純物、目的物質由来不純物、混入汚染物質、物質質量等の解析を実施すると共に、治験開始時には暫定

Fig. 6 Virus safety evaluation for biotechnological products used in early clinical studies



値でも規格・試験法を設定しておく必要がある。マイコプラズマ、無菌、ウイルス否定試験などは必須項目と考えられる。不純物に関しては、同一の宿主細胞や類似の精製工程により製造される製品の開発を既に行っている場合、有用な参考情報とすることができる場合がある。一方、規格試験法の分析法のバリデーション、目的物質関連物質

と目的物質由来不純物の単離および特性解析、貯法および有効期間の設定などは治験開始時までには明らかにしておくことは必ずしも求められないであろう。

治験薬に関する海外のガイドラインをTable 2に示す。FDAは、1995年にフェーズI試験に用いられる治験薬に関するガイダンスを公表している。

Table 1 Process evaluation and product characterization of biotechnological products used in early clinical studies (DRAFT)

	製法関連	製品関連
治験開始までに実施すべき試験	<ul style="list-style-type: none"> ◆セルバンク <ul style="list-style-type: none"> ・導入遺伝子を含むプラスミド全長の塩基配列 ・純度…内在性及び外来性ウイルスに関する試験 マイコプラズマ否定試験 他の細胞株の混入に関する試験 (MCB, WCB, CALについて検討) ・遺伝子発現構成体のコピー数、挿入と欠失、組込み部位の数 ・プラスミドの保持率 (染色体外発現の場合) ・特性解析 (アイソザイム解析等による由来する種の確認等) ◆未加工/未精製バルク：外来性ウイルス試験 ◆精製工程：ウイルスクリアランス工程評価試験 (バリデーションは含まず) 	<ul style="list-style-type: none"> ◆治験薬の特性解析 <ul style="list-style-type: none"> ・構造 ・物理的・化学的性質 ・生物学的性質 ・免疫化学的性質 (抗体が目的物質の場合は抗原等との結合特性) ・純度 ・製造工程由来不純物 ・目的物質由来不純物 ・混入汚染物質 ・物質量等 ◆規格・試験法を設定 (暫定値でも可)
治験開始までに必須とされない試験	<ul style="list-style-type: none"> ◇細胞バンクの評価としての目的タンパク質発現の安定性試験や核型分析 ◇未加工/未精製バルクの3ロットの外来性ウイルス試験 ◇プロセスコントロール：重要工程の選定、工程内管理試験の設定等 	<ul style="list-style-type: none"> ◇規格試験法としての分析法のバリデーション ◇目的物質関連物質と目的物質由来不純物の単離および特性解析 ◇安定性：貯法および有効期間の設定

Table 2 Guidelines on quality and safety of biotechnological products used in clinical studies

	公表年	ガイドライン
FDA	1995年	フェーズI臨床試験に用いられる治験薬の申請に関するガイダンス Guidance for Industry Content and Format of Investigational New Drug Applications (INDs) for Phase I Studies of Drugs, Including Well-Characterized, Therapeutic, Biotechnology-derived Products
	2006年	早期探索的臨床試験に関するガイダンス Guidance for Industry, Investigators, and Reviewers Exploratory IND Studies
	2008年	フェーズI治験薬のcGMPに関するガイダンス Guidance for Industry cGMP for Phase I Investigational Drugs
EMA	2007年	ヒト初回投与と臨床試験におけるリスクの同定と低減のための方策に関するガイドライン Guideline on Strategies to Identify and Mitigate Risks for First-in-Human Clinical Trials with Investigational Medicinal Products EMEA/CHMP/SWP/28367/07
	2008年	バイオ治験薬の品質に関するコンセプトペーパー Concept Paper on a Guideline on the Chemical and Pharmaceutical Quality Documentation Concerning Biological Investigational Medicinal Products in Clinical Trials EMEA/CHMP/BWP/466097/2007
	2008年	バイオ治験薬のウイルス安全性に関するガイドライン Guideline on Virus Safety Evaluation of Biotechnological Investigational Medicinal Products EMEA/CHMP/BWP/398498/2005

また臨床試験の早期実施に関する最近の動向を反映して、2006年には早期探索的臨床試験に関するガイダンスを公表している。これらのガイダンスでは適用範囲にバイオ医薬品が含まれているが、具体的な要件については述べられていない。また、2008年には治験薬製造のためのcGMPガイダンスも公表しているが、その中では、バイオ医薬品については特性解析のみによってバイオ医薬品の品質を規定することが困難であり、品質の担保においては製法の恒常性、頑健性が重要であることが述べられている。さらに最も重要な要件として、治験薬のウイルス安全性等の感染因子の伝播を防止する対策があげられている。

EMAでは英国で起こったTGN1412の事故を受け、ヒト初回投与臨床試験におけるリスクの同定と低減のための方策に関するガイドラインを2007年に公表した。また、2008年に治験段階でのバイオ医薬品の品質全般に関するコンセプトペーパーを公表した。治験薬に求められるウイルス安全性に関してはガイドラインの検討が先行して行われ、2006年にはガイドライン案が公表され、2008年にはその最終版が公表された。EMAのウイルス安全性に関するガイドラインは、臨床開発段階の製品についてウイルス安全性確保の要件を明らかにしようとしたものであり、開発ステージの進行とそれに伴うウイルス安全性のデータの取り扱いや、核酸増幅検査(NAT)などの新たなウイルス安全性試験の活用などについて述べられており、治験開始時までに必要とされるウイルス安全性試験データについて参考となる。

以上のように、欧米の規制当局においても、治験早期におけるバイオ医薬品の要件としては、ウイルス等の安全性確保が最も重要とされている。

3. バイオ医薬品の早期探索的臨床試験に関する一考察

化学薬品では早期探索的臨床試験の実施による臨床開発の迅速化を目指した動きが活発化しており、マイクロドーズ臨床試験に関してはガイダン

スも出されている。しかし、このような早期探索的臨床試験がバイオ医薬品に適用可能かも含めて、今後の検討が必要と考えられる。ここでは、バイオ医薬品の早期探索的臨床試験の適用により得られると考えられる情報と限界について考察すると共に、TGN1412事故の教訓も含め安全性確保について考察してみたい。

本稿の最初に述べたように、バイオ医薬品は生体成分をできる限り忠実に人工的にコピーした製品と抗体や改変タンパク質の様な非天然型の製品に分類できる(抗体医薬も自己成分に対する抗体は自己抗体産生細胞を除去する免疫制御機構により排除されることから非天然型と考えることが可能である)。天然型タンパク質製品に関しては、生体での存在量(血中濃度)や作用機構が十分に明らかにされている場合には、安全域の推定や初期投与量の設定は比較的容易であろう。

これに対して、非天然型タンパク質製品に関しては生体での作用を予測することが困難である場合が多い。特にアゴニスト作用がある場合には、ヒトでの作用予測において慎重を期すべきである。TGN1412のみならず、OKT3等でも免疫系細胞が活性化され、サイトカイン放出反応が起こる例が知られている²²⁾。非天然型製品については、天然型製品に比べ製品の生体での作用の十分な予測が難しく、臨床試験で有害作用が生じるリスクが高いといえる(Fig. 7)。当然、こういった非天然型製品の開発において非臨床試験として動物を用いた毒性試験や薬理試験が実施されるであろうが、タンパク質医薬品では種差もあり、動物での毒性や薬理作用をヒトに外挿できない場合も少なくない。霊長類を用いた試験でもヒトとの作用に差異があることがTGN1412でも報告されている²³⁾。

また、化学薬品に比べバイオ医薬品は巨大で複雑な構造を持つことから、体内動態の解析においては、試験の設定や試験によって得られた情報の解釈を慎重に行うべきである。すなわち、バイオ医薬品の体内動態を解析する場合に、そのデータの解釈に際してはタンパク質という複雑な分子を解析するという限界に注意を払う必要がある。例

例えば、タンパク質の体内動態解析にELISAを用いる場合に、検出したシグナルが必ずしもインタクトなタンパク質分子の存在を表しているとは限らない (Fig. 8). さらに、タンパク質を標識する場合は、標識前後での品質特性の変化に注意が必要である。また、タンパク質医薬品は不均一な分子の集合体と考えることもでき、特に糖タンパク質医薬品などでは、特定の糖鎖を持つ分子のみが

クリアランスが速いこともあるばかりでなく、強い生物活性を持つ場合がある。従って、特定臓器への集積シグナルが見られた場合にも、そのシグナルが活性を持った分子の存在を示しているのかどうか注意が必要である。

早期探索的臨床試験の中でも体内動態解析を目的に低投与量で実施されるマイクロドーズ臨床試験は、非天然型タンパク質製品の臨床開発初期の

Fig. 7 Factors related to risks in early clinical studies of biotechnological products

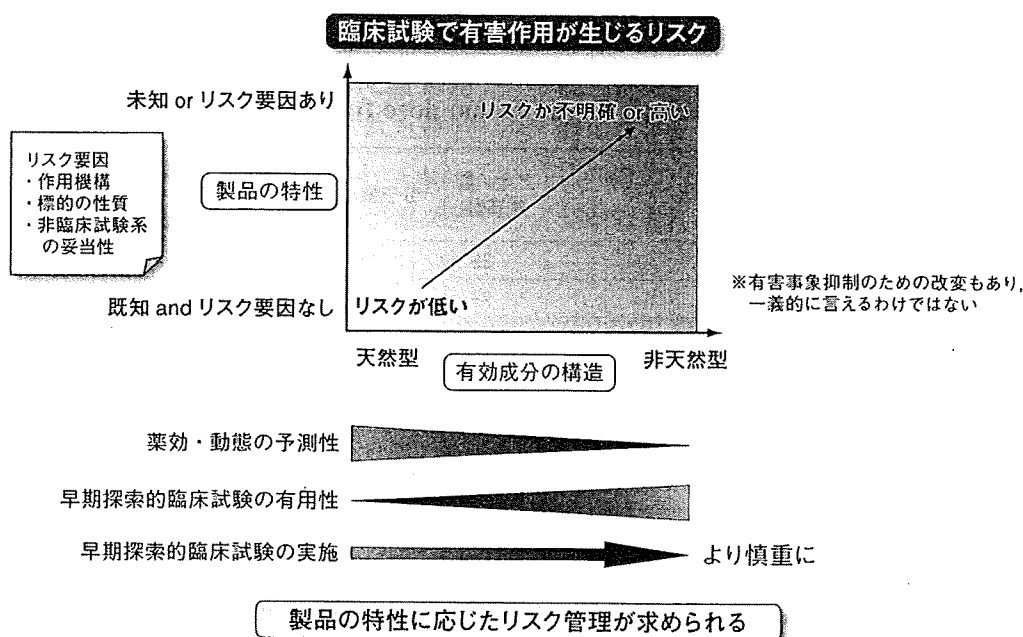
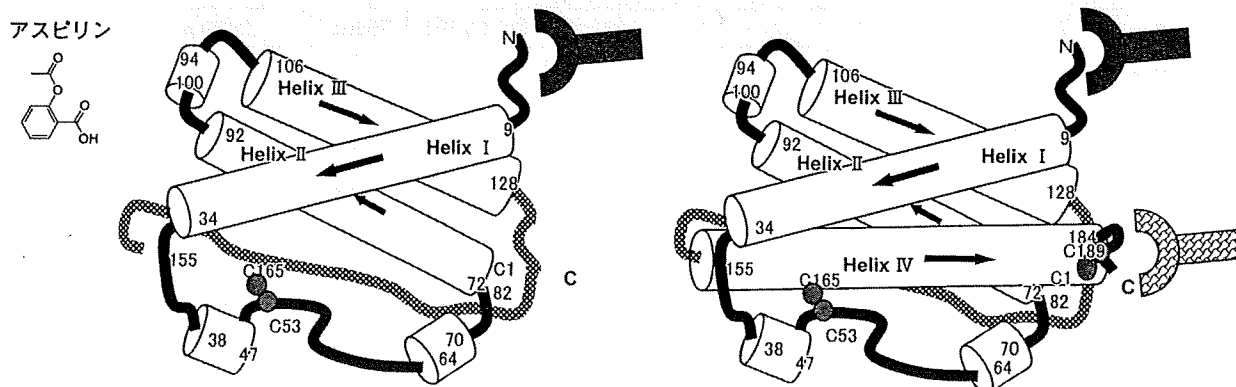


Fig. 8 Immunological detection of biotechnological proteins in *in vivo* distribution analysis



バイオ医薬品は複雑な構造を持つため、体内分布試験データの解釈には注意が必要

- インタクトな分子を検出しているとは限らない
- 糖鎖修飾などの不均一性がある製品では、特定の分子種の挙動が異なる可能性

試験として生体内の分布を明らかにするために有用かもしれない。特定の臓器に集積することを予め明らかにすることができれば、臨床試験における用量漸増計画や検査項目の設定にも有用な情報となるであろう。また、抗体医薬品では複数の候補品から最適な薬効をもち安全性の高い製品を開発することがよく行われており、このような候補品からの選択においてもマイクロドーズ臨床試験の結果が役に立つ可能性がある。したがって、上述したような点に留意した評価を行うことより、バイオ医薬品でもマイクロドーズ試験が有用な情

報をもたらす可能性が考えられる。

マイクロドーズ試験における投与量の設定に関しては、FDAから2006年に出された早期探索的臨床試験に関するガイダンスGuidance for Industry, Investigators, and Reviewers-Exploratory IND Studiesにおいて「タンパク質医薬品では薬効発現推定用量の1/100未満で、30 nmolを上限とする。」とされている、しかしこの設定では、試験が安全に実施できるとは必ずしも言えないと考えられる。Table 3にあげるように、これまで承認されているタンパク質医薬品の投与量と比較

Table 3 Molecular weight and clinical dose of biotechnological products
— Validity of 30 nmol as the maximum dose for microdose study —

分類	名称	アミノ酸残基数	分子量	30 nmolの質量	添付文書上の用量から換算した臨床投与量*	添付文書上の用量
ナトリウム利尿ペプチド	カルベリチド	28	3,080	92μg	7μg/kg/分	0.1μg/kg/分
グルカゴン	グルカゴン	29	3,482	104μg		0.5mg/human
インスリン	インスリン	51	5,807	174μg		2単位/human
ソマトメジンC	メカセルミン	70	7,648	229μg	3.5mg	0.05mg/kg
IL-2	セルモロイキン	133	15,415	462μg		40万IU/human
インターフェロン	インターフェロンガンマ-1a	146	17,145	514μg		200万IU/m ²
G-CSF	フィルグラスチム	175	18,798	563μg		50μg/m ²
インターフェロン	インターフェロンアルファ-2b	165	19,269	578μg		300万IU/human
インターフェロン	インターフェロンベータ-1b	165	19,877	596μg		800万IU/human
G-CSF	レノグラスチム	174	20,000	600μg	> 140μg	2μg/kg
成長ホルモン	ソマトロピン	191	22,125	663μg	1.47mg	0.021mg/kg
エリスロポエチン	エポエチンアルファ	165	30,000	900μg		3000IU/human
エリスロポエチン改変体	ダルベポエチンアルファ	165	36,000	1.1mg	> 15μg	15μg
PEG化インターフェロン	ベグインターフェロンアルファ-2b	165	32,000	960μg	> 105μg	1.5μg/kg
インターフェロン	インターフェロンベータ-1a	166	25,300	759μg	> 30μg	30μg
卵胞刺激ホルモン	ホリトロピンアルファ	203	31,000	930μg		150IU/human
第VII因子	エプタコグアルファ	406	45,513	1.4mg	4.2mg	60μg/kg
グルコセレブロシダーゼ	イミグルセラーゼ	497	60,000	1.8mg		60U/kg
トロンボモジュリン	トロンボモジュリンアルファ	498	64,000	1.9mg		380U/kg
t-PA	アルテプララーゼ	527	64,000	1.9mg	35mg	0.5mg/kg
GalNAcスルファターゼ	ガルスルファラーゼ	495	66,000	1.9mg	70mg	1mg/kg
抗体(キメラ型IgG1)	バシリキシマブ	1,316	147,000	4.4mg	40mg	40mg/human
抗体(ヒト化IgG1)	トラスツズマブ	1,326	148,000	4.4mg	140mg	2mg/kg
抗体(キメラ型IgG1)	リツキシマブ	1,328	144,510	4.3mg		375mg/m ²
抗体(キメラ型IgG1)	インフリキシマブ	1,328	149,000	4.5mg	210mg	3mg/kg
抗体(ヒト化IgG4)	TGN1412		(150,000)	4.5mg	7mg	0.1mg/kg
第VIII因子	オクトコグアルファ	2,332	300,000	9.0mg		10IU/kg

TGN1412: 0.1mg/kgは初回臨床試験での投与量。(70kgのヒトでは7mg=46 nmol)

* ヒトの体重を70kgとして計算

すると、30 nmolでは添付文書上の投与量を超えてしまう製品が複数ある。すなわち、医薬品候補分子の種類によっては、30 nmolが薬効用量以上になってしまう。また、TGN1412の臨床試験で投与された量は約46 nmolであり、30 nmolに近い値である。従って、30 nmolという量を投与量上限として設定することは試験の安全性確保の点から適切でなく、バイオ医薬品では投与量上限を一律に設定することは妥当ではないと考えられる。

マイクロドーズ試験を含め初期の臨床試験においては、アゴニスト作用を持つ製品であれば、標的分子との結合親和性、予想される血中濃度、*in vitro*における標的分子（受容体）占有率と細胞応答の定量的評価結果などをもとに求められた最小予測生物学的影響量（MABEL；Minimally anticipated biological effect level）や、既知の情報など

も考慮し、製品ごとに適切な投与量を設定していくことが必要となるであろう。

ヒトでの生体分布や作用を予測するその他のアプローチとして、開発をしようとするバイオ医薬品の特定組織への分布や結合性などの評価にヒトパネルを用いることも有用と考えられる。市販のヒト細胞パネルも利用できるようになっており、また、再生医療の進展に伴い様々な細胞を*in vitro*で誘導可能になってきている（Fig. 9）。さらに、正常細胞ばかりでなく、特定疾患患者からのiPS細胞樹立により様々な体細胞が誘導できれば、*in vitro*病態モデルでの結合性や作用を解明できる可能性があり、今後のバイオ医薬品の安全性評価に有用なツールとなるであろう。医薬品開発の効率化のため、最新の科学技術を応用した評価法の開発が望まれる。

Fig. 9 Analysis of binding specificity of biotechnological products using human cell panels



4. まとめ

本稿では、バイオ医薬品の臨床開発初期における品質・安全性確保の要点を議論してきたが、化学薬品で示されるような一律の基準を示すことは困難と考えられる。しかし、バイオ医薬品は天然型タンパク質製品と非天然型タンパク質製品に分類することが可能であり、前者については品質・安全性確保へのアプローチがより容易であると考えられる。すなわち、ウイルス等の感染因子に対する安全性確保を中心として、生体内分子の特性に関する情報を参考に合理的に治験薬そのものの品質・安全性を担保することができると考えられる。また、臨床初期においては、特性解析や非臨床試験のデータに加えて、ヒトでの生理作用や生体での血中濃度などの情報に基づき投与計画をデザインしていくことが可能であろう。一方、非天然型タンパク質製品の場合は、天然型製品で考慮すべき点に加え、未知の薬理作用を有する可能性があること、またアゴニスト作用のある製品では時として重篤な有害作用があることを念頭に、治験薬の品質・安全性を担保していく必要がある。

文 献

- 1) 「医薬品の臨床試験及び販売承認申請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(案)」ICHガイドラインM3(R2). Available from : [http://www.pmda.go.jp/ich/m/Step3_m3\(r2\)_08_07_14.pdf](http://www.pmda.go.jp/ich/m/Step3_m3(r2)_08_07_14.pdf)
- 2) 医薬審第3号「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について」(ICHガイドラインQ5B). Available from : http://www.pmda.go.jp/ich/q/q5b_98_1_6.pdf
- 3) 医薬審第6号「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)の安定性試験について」(ICHガイドラインQ5C). Available from : http://www.pmda.go.jp/ich/q/q5c_98_1_6.pdf
- 4) 医薬審第329号「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完全性評価」について(ICHガイドラインQ5A). Available from : http://www.pmda.go.jp/ich/q/q5a_00_2_22.pdf
- 5) 医薬審第873号「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」について(ICHガイドラインQ5D). Available from : http://www.pmda.go.jp/ich/q/q5d_00_7_14.pdf
- 6) 医薬審第571号「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について」(ICHガイドラインQ6B). Available from : http://www.pmda.go.jp/ich/q/q6b_01_5_1.pdf
- 7) 薬食審査発第0426001号「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/同質性評価について」(ICHガイドラインQ5E). Available from : http://www.pmda.go.jp/ich/q/q5e_05_4_26.pdf
- 8) 医薬審第326号「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」について(ICHガイドラインS6). Available from : http://www.pmda.go.jp/ich/s/s6_00_2_22.pdf
- 9) 薬審1第10号「細胞培養技術を応用して製造される医薬品の承認申請に必要な添付資料の作成について」. Available from : <http://www.nihs.go.jp/dbcb/Bio-Topic/yakusin.pdf>
- 10) 薬審第243号「組換えDNA技術を応用して製造される医薬品の承認申請に必要な添付資料の作成について」. Available from : <http://www.nihs.go.jp/dbcb/Bio-Topic/243.htm?MODE=tsuchi&DMODE=CONTENTS&SMODE=NORMAL&KEYWORD=&EFSNO=2831>
- 11) Schellekens H, Casadevall N. Immunogenicity of recombinant human proteins: causes and consequences. *J Neurol.* 2004; 251 Suppl 2: II4-9.
- 12) Schneider CK, Kalinke U. Toward biosimilar monoclonal antibodies. *Nature biotechnology.* 2008; 26(9): 985-90.
- 13) Sharma B. Immunogenicity of therapeutic proteins. Part 3: impact of manufacturing changes. *Biotechnol Adv.* 2007; 25(3): 325-31.
- 14) Porter S. Human immune response to recombinant human proteins. *J Pharm Sci.* 2001; 90(1): 1-11.
- 15) 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.* 2005 ; 67 (6) : 2346-53.
- 16) Rosenberg AS. Effects of protein aggregates : an immunologic perspective. *Aaps J.* 2006 ; 8 (3) : E501-7.
- 17) Gouw SC, van der Bom JG, Auerswald G, Ettinghausen CE, Tedgard U, van den Berg HM. Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A : the CANAL cohort study. *Blood.* 2007 ; 109 (11) : 4693-7.
- 18) Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-derived Therapeutic Proteins.
- 19) Chung CH, Mirakhur B, Chan E, Le QT, Berlin J, Morse M, Murphy BA, Satinover SM, Hosen J, Mauro D, Slebos RJ, Zhou Q, Gold D, Hatley T, Hicklin DJ, Platts-Mills TA. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *The New England journal of medicine.* 2008 ; 358 (11) : 1109-17.
- 20) Weinberg PD, Hounshell J, Sherman LA, Godwin J, Ali S, Tomori C, Bennett CL. Legal, financial, and public health consequences of HIV contamination of blood and blood products in the 1980s and 1990s. *Annals of internal medicine.* 2002 ; 136 (4) : 312-9.
- 21) 第15改正日本薬局方. Available from : http://www.std.pmda.go.jp/jpPUB/Data/jpdata/jp15_jpn.pdf
- 22) Tuma RS. Phase I antibody risks, trial safety examined. *Journal of the National Cancer Institute.* 2006 ; 98 (14) : 956-8.
- 23) Stebbings R, Findlay L, Edwards C, Eastwood D, Bird C, North D, Mistry Y, Dilger P, Liefoghe E, Cludts I, Fox B, Tarrant G, Robinson J, Meager T, Dolman C, Thorpe SJ, Bristow A, Wadhwa M, Thorpe R, Poole S. "Cytokine Storm" in the Phase I Trial of Monoclonal Antibody TGN1412 : Better Understanding the Causes to Improve PreClinical Testing of Immunotherapeutics. *J Immunol.* 2007 ; 179 (5) : 3325-31.

* * *

