

[http://www.nihs.go.jp/dbcb/approved\\_biologicals.html](http://www.nihs.go.jp/dbcb/approved_biologicals.html)

- 2) 石井明子, 多田稔, 川崎ナナ, バイオ医薬品の製造工程管理 Pharm Tech Japan, 28 (8), 59-70 (2012)
- 3) 川崎ナナ, 石井明子, 奥田晴宏, バイオ医薬品のクオリティーバイデザイン Pharm Tech Japan, 28 (12) : 107-17 (2012)
- 4) 石井明子, 多田稔, 川崎ナナ, バイオ医薬品の生産用基材 Pharm Tech Japan, 28 (7), 67-76 (2012)
- 5) Li F, Vijayasankaran N, Shen AY, Kiss R, Amanullah A. Cell culture processes for monoclonal antibody production, MAbs, 2 (5), 466-79 (2010)
- 6) 遊佐敬介, 新見伸吾, 橋井則貴, バイオ医薬品の外来性感染性物質について Pharm Tech Japan, 28 (5), 65-70 (2012)

---

## **第12章 DDS の規制・薬事と対応の留意点**

### **第1節 国内外のDDS製剤の開発に関する規制の動向**

国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 室長 博士(薬学) 加藤くみ子

(株)技術情報協会

2013年3月発刊 「DDS製剤の開発・評価と実用化手法」抜刷

531-535頁

## 第1節 国内外のDDS製剤の開発に関する規制の動向

はじめに

薬物送達技術 (Drug Delivery System: DDS) は、薬物の薬効と安全性とを最大化するために、適切な投与形態 (投与経路や投与剤形) を選び、治療の最適化を図る製剤学的手法である。DDS の概念が導入されたのは、1960-70 年代にさかのぼるが、創薬の成功確率を高めるための手段として製剤技術の重要性が増していること、また、製品ライフサイクルマネージメントの有力な手段として、昨今 DDS 技術へ更なる大きな期待が寄せられている。また、新薬の開発段階から、積極的に DDS 技術を活用する動きがみられる。これは、タンパク質や核酸医薬など新しいタイプの薬物では、生体内における安定性や膜透過性に関して課題を有している場合が多いため、その解決の手段として DDS 技術の開発が試みられているためである。

医薬品の投与方法最適化のための DDS 技術の主要な要素は以下の3つに大別されるであろう。

1. 放出制御 (コントロールドリリース): 体内動態における放出速度を制御し、作用部位における薬物濃度の時間プロファイルを最適化する技術
2. 標的化技術 (ターゲティング): 薬物を特定の部位に送達する技術
3. 吸収改善技術: 生体膜を透過するのが難しい薬物について、投与経路の工夫や、生体膜透過性の改善のための技術

近年、上記いずれの要素技術においても、ナノテクノロジーが活用されつつある。そこで、本稿では、まずナノテクノロジーを応用した医薬品 (本稿では「ナノ医薬品」と称する) の開発や規制に関する動向について概説する。後半は、様々な素材を用いた DDS 製剤の開発が進行する中で重要視されつつある、免疫学的な生体反応の評価について紹介する。

### 1. ナノテクノロジーの医薬品開発への適応と評価について

ナノテクノロジーを医薬品へ応用する目的としては、以下のように、意図された新たな特性の付与が挙げられる。

- 1) 体内動態の向上: バイオアベイラビリティの向上や生体内安定性の向上、標的性付与等
- 2) 徐放性の付与
- 3) 難溶性薬物の溶解性の向上
- 4) 多機能性付与: アクティブターゲティング、診断+治療 (セラノスティック Theranostics) 等

などである。世界的にナノ医薬品の開発が先行している米国では、2012年現在でリポソーム、ミセル、ナノ結晶製剤など約130品目が臨床試験中であり、また約30品目が申請中であることが報告されている<sup>1)</sup>。このように様々なナノ医薬品が開発中であり、国際的な規制当局間の議論も行われている<sup>2)</sup>。以下に、ナノ医薬品の評価に関わる規制文書を紹介する。

#### 1.1 第一世代のナノ医薬品の評価に関する規制文書

##### ①リポソーム製剤

第一世代のナノ医薬品としては、リポソーム製剤が挙げられるだろう。既に、世界で約10製品のリポソーム製剤が臨床応用されている。リポソーム製剤に関しては、米国食品医薬品局 (FDA) より2002年にリポソーム製剤に関するドラフトガイドライン “Guidance for industry; Liposome Drug Products-Chemistry, Manufacturing, and Controls; Human Pharmacokinetics and Bioavailability; and Labeling Documentation, Draft”<sup>3)</sup> が発出されている<sup>4)</sup>。

第一世代のナノ医薬品については先発医薬品を参照とした製剤開発に関する規制文書も発出されている。米国からは、ドキシソルビシン塩酸塩含有 PEG 修飾リポソーム製剤の生物学的同等性評価のドラフトガイダンス “Draft Guidance on Doxorubicin Hydrochloride”<sup>5)</sup> が2010年に発出されている。本ドラフトガイダンスは、参照 PEG 修飾リポソーム製剤と製剤組成、有効成分であるドキシソルビシンのリポソームへの内封方法、さらに物理的・化学的特性が同等であるこ

とを前提とした、非常に限定された製剤についての生物学的同等性評価に関する文書となっている。

さらに欧州医薬品庁 (EMA) からは広く一般の静脈注射リポソーム製剤を適応範囲とし、先発医薬品を参照して開発されたりポソーム製剤に関するリフレクション・ペーパー (以下、“リポソーム RP” と略称する) “Reflection paper on data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal product”<sup>6)</sup> が発出されている。本リポソーム RP では、通常の後発医薬品における生物学的同等性評価 (bioequivalency) という表現は用いられていない。また、“generic” という言葉も用いられておらず、“先発医薬品を参照して開発されたりポソーム製剤” としており、先発医薬品との間の “comparability” (同等性/同質性) の評価が重要視されている。“comparability” は、先行医薬品とバイオ後続品との同等性/同質性評価、において使われる概念である。我が国のバイオ後続品に関する指針<sup>7)</sup> の中では、“同等性/同質性” は「先行バイオ医薬品に対して、バイオ後続品の品質特性がまったく同一であるということの意味するのではなく、品質特性において類似性が高く、かつ、品質特性に何らかの差異があったとしても、最終製品の安全性や有効性に有害な影響を及ぼさないと科学的に判断できること」を意味する。多くの静脈注射リポソーム製剤においても、製品の薬物動態学的特性 (特に、標的組織等への分布 biodistribution) から、また製剤学的に複雑であり参照先発医薬品との同等性を示すことが困難であるという理由から、ヒトでの血中濃度推移の比較に基づく生物学的同等性評価の前に、動物を用いた血中濃度推移の比較評価、さらに組織分布、薬理学的作用や毒性の同等性/同質性評価が必要とされると考えられ、リポソーム RP ドラフトにも記載されている。ただし、製品の特異性に応じてケースバイケースの対応により非臨床試験の同等性/同質性試験を低減でき、また適切であればある試験を免除できる可能性にも言及されている。さらに臨床試験についても、薬物動態試験のほかにも有効性・安全性試験が必要とされるかどうかは、ケースバイケースであり、非臨床試験のモデルや臨床薬物動態に関するデータでどの程度参照先発医薬品との差が検出可能であるか、また製剤処方の特異性の程度により判断されうべきである、としている<sup>8)</sup>。

## ②鉄ナノ粒子製剤

ナノサイズの鉄コロイド粒子製剤 (鉄ナノ粒子製剤) は、1930 年代に初めてヒトに用いられ、現在までに欧米を中心に鉄欠乏性貧血治療薬として用いられている、第一世代のナノ医薬品と呼べるであろう。近年では造影剤としても開発されている。鉄ナノ粒子製剤の構造は複雑であり、鉄から成る内核をデキストランのような糖鎖ポリマーで覆っているが、急性又は慢性の毒性をもたらし得る遊離の鉄の存在が問題視されている。従って、投与時の不安定な鉄の存在や、血中での安定性という観点から、鉄ナノ粒子製剤の特性解析が重要視されている。2010 年には EMA より “Reflection paper on non-clinical studies for generic nanoparticle iron medicinal product applications”<sup>9)</sup> が発出されている。先発品を対照として開発する鉄ナノ粒子製剤の非臨床試験では、少なくとも以下の 3 つのコンパートメント、つまり 1) 血漿、2) 細網内皮系 (RES)、3) 標的組織: 薬効に関わる標的組織 (例えば骨髄) と毒性に関わる標的組織 (例えば、腎臓、肝実質、肺、心臓)、に分類し、それぞれにおける鉄ナノ粒子の濃度の比較試験が重要であることが記されている。EMA ではさらに、臨床試験の要件についても議論が進んでいる<sup>10)</sup>。

## 1.2 開発中の新規ナノ医薬品に関わる規制文書

開発中の新規のナノ医薬品としては、我が国で開発が先行しているブロック共重合体ミセル製剤が挙げられるだろう。ブロック共重合体ミセルは、ポリエチレングリコールなどの親水性ポリマーと難溶性ポリマーが連結されたブロック共重合体の自己会合により形成されるナノ粒子ミセルで、従来の溶解改善を目的とした低分子ミセルと比べ、ミセルを構成する高分子鎖のミセルからの解離速度が小さく、高い構造安定性の実現が可能であることが知られている<sup>11)</sup>。すでに抗癌剤を有効成分とするブロック共重合体ミセル製剤のいくつかが臨床試験中である<sup>12)</sup>。これらの先端技術を用いた医薬品が安全に臨床応用されるために、我が国で初めてのナノ医薬品に関わる規制文書案が出された<sup>13)</sup>。ここでは、ブロック共重合体ミセル医薬品の品質特性、製造工程管理、薬物動態、作用メカニズム、非臨床安全性の評価にあたっての留意点及び評価項目、並びにヒト初回投与試験に先立って確認しておくべき事項について記載されている。

## 2. DDS 製剤の免疫学的生体反応に関わる評価

DDS 製剤の開発においては、最先端のバイオテクノロジーやナノテクノロジーを用い、様々な素材を利用した複雑な構造を有する医薬品の開発が進められている。また、医療デバイスとの融合製品の開発も活発である。これらの新素材が生体に投与された際に、血液成分や細胞など生体を構成する要素に直接接触して利用されるため、生体反応、特に免疫学的反応に関わる評価が安全性の観点からも重要となってくるであろう。本稿では、IgE 抗体が関与しない偽アレルギー反応を中心に、その評価について紹介したい。

### 2.1 薬剤過敏症

薬剤過敏症反応は、古典的なゲルークームス分類 (Gell and Coombs classification) によると、I: アナフィラキシー反応, II: 細胞障害反応, III: 免疫複合反応, IV: 細胞性免疫反応および遅延型過敏症反応, の 4 つに分類される<sup>14)</sup>。タイプ I は IgE 介在型の急性反応であり、残りは、亜急性か慢性の反応で、IgG 抗体、免疫複合体又はリンパ球により誘起または介在される。

近年、急性アレルギー反応のかなりの割合のものが、症状はゲルークームス分類のタイプ 1 型に該当するのだが、実際には IgE 抗体により誘起または介在していないケースであることが報告されている。Demoly らの報告によると、これらの IgE を介さないアナフィラキシー様、あるいは偽アレルギー様の反応は免疫介在性の即時型過敏症の 77% を占めるとの推定もある<sup>15)</sup>。これらの偽アレルギー様反応の例としては、X 線造影剤、非ステロイド (性) 抗炎症薬、鎮痛剤、モルヒネ、リポソーム、タキソールの中に使用されているクレモホール EL のようなミセルを形成する溶媒、などが知られている<sup>16)</sup>。

FDA は 2002 年に新薬開発における免疫毒性評価に関するガイドライン “Guidance for Industry: Immunotoxicology Evaluation of Investigational New Drugs”<sup>17)</sup> を発出しており (ただし、バイオ医薬品はスコープから除外されている。)、免疫毒性として 5 つの事象、①免疫抑制、②免疫原性、③過敏症 (薬物アレルギー (Type I-IV, 偽アレルギー (アナフィラキシー様) 反応)), ④自己免疫、及び⑤有害な免疫刺激、について取り挙げ、偽アレルギー (アナフィラキシー様) 反応についても言及されている。偽アレルギー反応の要因としては複数あるが、その一つに補体活性が挙げられている。動物試験においてアナフィラキシー様反応が見られた場合は、非臨床毒性試験においてアナフィラキシー様反応に関わる生化学的マーカー (例えば、血清中補体分解産物) を調べる等の追加試験を考慮すべきとしている。

### 2.2 リポソーム製剤に由来する偽アレルギー反応

上述の薬剤に起因する偽アレルギー反応のすべてに共通した要因は知られていないが、リポソーム製剤、クレモホール EL により引き起こされる偽アレルギー反応については、補体活性化が共通の誘因因子又はキーとなる因子であると示唆されている。補体活性化により生成した補体分解産物による肥満細胞や好塩基球の脱顆粒や血管透過性の亢進、平滑筋収縮などがアレルギー様症状を引き起こし、補体活性化の程度が大きいほど偽アレルギー反応のリスクが高まると考えられている。Szebeni らは、これを、C-activation-related pseudoallergy (CARPA) と呼ばれる反応であるとしている<sup>16)</sup>。リポソーム製剤のような静脈注射製剤に見られる偽アレルギー反応は、インヒュージョンリアクションとも呼ばれる。(一般にインヒュージョンリアクションとは、薬剤投与中または投与開始後 24 時間以内に発現する症状の総称である。24 時間以降、または 2 回目の投与以降に発現することもある。) リポソーム製剤で見られる偽アレルギー反応による症状は IgE 抗体が引き起こす “真のアレルギー反応” と近似しているが、大きな違いは、真のアレルギー反応が繰り返し投与により現れ、繰り返し投与により症状が悪化するのに対し、偽アレルギー反応は初回投与で現れ、繰り返し投与によりその症状が軽くなる点である。偽アレルギー反応の発生率は製品により異なるが、リポソーム製剤の補体活性化のリスクを高める要因としては、表 1 に示す要素が報告されている<sup>18)</sup>。

表1 リポソーム製剤の補体活性化のリスクを高める要因

<ul style="list-style-type: none"> <li>・正あるいは負の表面電荷</li> <li>・サイズの増加</li> <li>・不均質性</li> <li>・エンドトキシンの混入</li> <li>・凝集体の存在</li> <li>・リポソーム外に有効成分が存在すること（特にドキシソルピシンや類似薬）</li> <li>・高い割合（&gt; 50%）で膜中にコレステロールが存在すること</li> <li>・不電荷のリン脂質（例えば DSPE）に PEG が結合したリポソーム</li> <li>・リポソーム表層のポリアミノ基修飾</li> </ul>
--

前章で紹介した EMA のリポソーム RP においても、必要な場合には、動物モデルを用いた試験によりインヒュージョンリアクションの可能性の程度について評価することを推奨している<sup>6)</sup>。

### 2.3 バイオ医薬品の免疫原性

バイオ医薬品においても有効性・安全性の観点から免疫原性が注視されている。ほとんどの場合はバイオ医薬品により産生された抗体による有効性の低下や有害事象の発症は起こらないが、製品によっては中和抗体の産生による治療効果の低下、過敏症（I型アレルギー、III型アレルギー、インヒュージョンリアクション）、及びバイオ医薬品に対応する（構造が同一、または類似している）内在性タンパク質の中和による重篤な自己免疫疾患等の有害事象がある。詳細については文献 19) を参照されたい。バイオ医薬品の免疫原性に関わる規制文書として、米国からは“Guidance for Industry, Assay Development for Immunogenicity Testing of Therapeutic Proteins”<sup>20)</sup>；欧州からは、“Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins”<sup>21)</sup>，“Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use”<sup>22)</sup>が発出されている。さらに、ICH ガイドライン「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（ICH S6 (R1)）」<sup>23)</sup>において、バイオ医薬品の免疫原性に関わる評価について記載されている。

### 2.4 医療機器の血液適合性試験

近年、薬物の送達のために医療デバイスを併用した DDS 製剤の開発も行われているため、参考までに医療機器の血液適合性試験について記す。医療機器の血液適合性（Hemocompatibility）試験は、製品に生体に接触する部分が存在する場合、血中の細胞やタンパク質にさらされることにより生じる有害作用についての非臨床試験の一つで、詳細は「医療機器の生物学的安全性試験法ガイダンス」を参照されたい<sup>24)</sup>。血液適合性試験は、血栓形成、血液凝固、血小板、血液学的項目、補体系の 5 つの試験項目に分類される。血液学的項目では主に赤血球や白血球との相互作用を評価し、代表的な標準評価項目として全血算と溶血が挙げられている。また、補体系に関する標準的な試験項目としては、可溶性の補体分解産物（C3a, C5a, SC5b-9 など）の一つ又は複数を用いた補体活性の評価が記載されている<sup>24)</sup>。

おわりに

本節では、ナノ医薬品など最先端の技術を駆使した DDS 製剤を中心に、その評価の動向について記した。本稿で紹介した通知等は随時改訂されるものであるため、最新の情報を参照して頂きたい。

## 文 献

- 1) Advisory Committee for Pharmaceutical Science and Clinical Pharmacology Meeting, US Food and Drug Administration, 2012
- 2) 1<sup>st</sup> International Workshop on Nanomedicines 2010 Summary Report, European Medicines Agency

- 3) Guidance for Industry, Liposome Drug Products-Chemistry, Manufacturing, and Controls; Human Pharmacokinetics and Bioavailability; and Labeling Documentation, US Food and Drug Administration, Draft 2002
- 4) 加藤くみ子, 医薬品添加物の細胞内動態とトランスポーター Drug Delivery System 27 (5) , 389-398 (2012)
- 5) Draft Guidance on Doxorubicin Hydrochloride, US Food and Drug Administration, 2010
- 6) Reflection paper on data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal product, Draft, European Medicines Agency, 2011
- 7) バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針 薬食審査発第 0304007 号平成 21 年 3 月 4 日
- 8) 加藤くみ子, ナノ医薬品開発に関する動向 薬学雑誌, 133(1), 43-51 (2013)
- 9) Reflection paper on non-clinical studies for generic nanoparticle iron medicinal product applications, European Medicines Agency, 2010
- 10) Snodin, D.  
EMA reflection paper on generic nanoparticle iron products : a case of bias by omission?, Scrip Regulatory Affairs 21 July(2011)
- 11) Nishiyama N, Kataoka K: Current state, achievements, and future prospects of polymeric micelles as nanocarriers for drug and gene delivery. Pharmacol. Ther. 112, 630-648 (2006)
- 12) 松村保広: ナノ DDS の臨床開発, Drug Delivery System 26 (1), 20-28 (2011)
- 13) ブロック共重合体ミセル医薬品の開発について厚生労働省/欧州医薬品庁の共同リフレクション・ペーパー (案), 厚生労働省, (2013)
- 14) Coombs, R.R.A., Gell, P.G.H., Classification of allergic reactions responsible for drug hypersensitivity reactions. In: Coombs, R.R.A., Gell, P.G.H. (Eds.), Clinical Aspects of Immunology, second ed. Davis, Philadelphia, PA, 575-596, (1968)
- 15) Demoly, P., Lebel, B., Messaad, D., Sahla, H., Rongier, M., Daures, J.P., Godard, P., Bousquet, J., Predictive capacity of histamine release for the diagnosis of drug allergy. Allergy 54, 500-506 (1999)
- 16) Szebeni, J. Complement activation-related pseudoallergy: A new class of drug-induced acute immune toxicity, Toxicology 216, 106-121(2005)
- 17) Guidance for Industry, Immunotoxicology Evaluation of Investigational New Drugs, US Food and Drug Administration, 2002
- 18) Szebeni, J. Hemocompatibility testing for nanomedicines and biological: predictive assays for complement mediated infusion reactions, Eur. J. Nanomed. 4(1), 33-53(2012)
- 19) 新見伸吾, 日向昌司, 石井明子: バイオ医薬品の免疫原性について, Pharm. Tech. Jpn. 28(10), 117-126(2012)
- 20) Guidance for Industry, Assay Development for Immunogenicity Testing of Therapeutic Proteins, Draft US Food and Drug Administration, 2009
- 21) Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins, European Medicines Agency, 2007
- 22) Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use. European Medicines Agency, 2012
- 23) バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価について (ICH S6 (R1) ガイドライン) 平成 24 年 3 月 23 日薬食審査発 0323 第 1 号
- 24) 医療機器の製造販売承認申請等に必要となる生物学的安全性評価の基本的考え方について 平成 24 年 3 月 1 日薬食機発 0301 第 20 号

## 第2節 バイオ医薬品

国立医薬品食品衛生研究所 多田 稔 石井 明子 川崎 ナナ

### はじめに

1970年代に遺伝子組換え技術が実用化されて以降、組換えタンパク質の医薬品への応用が著しく進展し、現在までに数多くの組換えタンパク質医薬品(以下バイオ医薬品)が世界各国で承認されている。インスリンやエリスロポエチンに代表されるホルモン類、遺伝性疾患への酵素補充療法に用いられるリソソーム酵素類、免疫調整薬や抗腫瘍薬として有効な抗体医薬品等のこれらバイオ医薬品は、従来の化学薬品では治療困難であった疾患の治療に大きく貢献している。市場規模で見ても、2011年の世界の医薬品売上高上位25品目のうち7品目がバイオ医薬品であり、総売上額に占める割合も年々増加傾向にある<sup>1)</sup>。また開発段階にあるバイオ医薬品の品目数も年々増加しており、抗体医薬品に限っても2009年の段階で140品目以上が臨床開発段階にあるとされ<sup>2)</sup>、今後もさらなる革新的技術を応用したバイオ医薬品の開発が進展するものと思われる。

一方で、バイオ医薬品は一般に化学薬品に比べて作用の種特異性が高いことから動物モデルでの有効性・安全性の評価が困難な場合があり、非臨床試験の結果から臨床応用に用いる投与量の設定を行うことが難しいケースが存在する等の課題も存在する。2006年に英国で実施された抗CD28抗体TGN1412の初回臨床試験において重篤な有害作用が生じて以降、欧州を中心に医薬品のヒト初回投与試験の実施に関する議論が進み、2007年7月には欧州医薬品庁(EMA)から「ヒト初回投与試験におけるリスクの特定及び低減の戦略に関するガイドライン」が発出された<sup>3)</sup>。このガイドラインでは被験薬のヒト初回投与量の設定に関して、リスク要因に応じて、これまで用いられてきた無毒性量 No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) を根拠とした方法に加え、推定最小薬理作用量 Minimal Anticipated Biological Effect Level (MABEL) を考慮した方法を用いることが推奨されている。我が国においても2012年4月に「医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンス」が発出され、非臨床試験結果から予期できない有害作用が発現し得るリスクを考慮し、ヒト初回投与量の設定においてMABELを考慮することがあると述べられている<sup>4)</sup>。作用の種特異性の高い抗体医薬品はもとより、今後より開発が進展するであろう非天然型の改変タンパク質医薬品等においては、作用機序や標的の性質、動物モデルの妥当性に関して不確かさが高くリスクの増大が懸念されることから、これらバイオ医薬品のヒト初回投与試験においてはMABELを考慮に入れ



た、より慎重な投与量の設定が重要であると考えられる。

本稿ではバイオ医薬品のヒト初回投与試験に先立ち非臨床試験において考慮すべきリスク要因と MABEL を中心としたバイオ医薬品の初回投与量設定について概説する。

## 1. バイオ医薬品のヒト初回投与試験におけるリスク要因

我が国で発出された「医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイドランス」においては、EMA から発出されたガイドラインと同様に、『被験薬の重篤な有害作用発現の可能性を予測するには、リスク要因を特定する必要がある。1)作用機序、2)標的分子(作用部位)の特性、3)モデル動物の妥当性について十分な情報が欠如している場合、あるいはヒトへの安全性予測が困難な場合には、ヒト初回投与時におけるリスクが増大する。』との記載がある。次項よりバイオ医薬品のヒト初回投与試験におけるリスク要因をこれらの観点から考察する。

### 1.1 作用機序

医薬品のヒト初回投与にあたっては、被験薬の作用機序に関する十分な理解が必要である。特にバイオ医薬品の場合、被験薬自体やその代謝物による非特異的な毒性が問題となる化学薬品とは異なり、ヒトへの投与によって生じる有害作用は薬理作用の延長上にあることが多い。このため被験薬により発揮されうる薬理作用に関する知見の蓄積は重要である。インスリン、成長ホルモン、及びエリスロポエチン製剤のように生体内分子と同じアミノ酸配列を持つ組換えタンパク質が投与される場合には、生体内分子の生理的な濃度範囲とその作用をもとに、医薬品の用量反応を予測することができる場合が多く、ヒトへ投与する際の安全性予測は比較的容易であると考えられる。これに対し、生体内に相当する分子がないタンパク質を投与する場合は注意が必要である。例えば、抗体医薬品はそのタンパク質構造自体は生体内に存在する IgG 骨格を有する一方で、生体内のタンパク質を標的とする自己抗体、すなわち本来は生体内に多量に存在し得ない分子であると考えられる。抗体医薬品の主な薬理作用の一つである抗原の中和作用に関しては、1.2項で述べる標的分子(抗原)の特性について十分に理解し、それらの抑制によって生じうる薬理作用について非臨床試験を通じて可能な限り明らかにする必要があるといえよう。またアゴニスト活性を有する抗体医薬品については TGN1412 のようにヒト生体内の対応能を超えた過剰な薬理作用が発揮される可能性もあり、ヒトへの投与にあたってはより一層の注意が必要である。抗体依存性細胞傷害活性(ADCC 活性)を有する抗体医薬品の場合、抗原との結合に加え、抗体の Fc 領域を介した Fc $\gamma$  受容体との結合及びそれに伴う免

疫エフェクター細胞の活性化が薬理作用として生じる点も考慮すべきである。抗体医薬品の有害作用として知られるインフュージョン反応の発生機序の一つとしてFc $\gamma$ 受容体を介した免疫エフェクター細胞の活性化の関与が示唆されているが、13項で述べるように、非臨床試験で用いる動物モデルではこのような薬理作用を適切に評価できないことがある。このような場合は、非臨床試験で実施された薬理試験の結果に基づいたヒトへの安全性予測が困難であると考えられるので、ヒト初回投与時におけるリスクが増大するケースとして注意が必要であろう。

我が国のガイダンスにおいては『非臨床試験結果から予測できない有害作用が発現し得るリスクを考慮して、初回投与量の設定において推定最小薬理作用量(MABEL: Minimal Anticipated Biological Effect Level)を用いることがある。』とされ、『有害反応が予測できない場合』として、『同定された標的分子に作用する既存薬の情報がない場合や、標的分子が複数のシグナル伝達経路を活性化/遮断する場合(例えば、標的分子が多様な生物学的活性を惹起する場合)、もしくは免疫系のように生体内で広範に発現している場合、または生体の対応能を超えた薬理作用が発現する可能性がある場合(例えば、CD3またはCD28に対するスーパーアゴニストによるサイトカイン放出)等を指す。』との記載がある。今後さらに開発が進展するであろうバイオ医薬品の中には、新規標的分子をターゲットとした抗体医薬品やFc融合タンパク質に代表される改変型タンパク質、複数の標的分子をターゲットとするバイスペシフィック(二重特異性)抗体、免疫系の亢進や抑制を目的とした免疫調節薬等が存在する。これらの多くは上記ガイダンスの『有害反応が予測できない場合』に該当すると考えられ、ヒト初回投与試験においてはMABELを用いた投与量設定を考慮することが望ましいといえよう。

## 1.2 標的分子(作用部位)の特性

一般に化学薬品に比べて標的分子の特異性が高いバイオ医薬品では、リスク低減を考慮する上で、標的分子の特性の理解は特に重要である。抗EGFR抗体による皮膚障害の発生や抗TNF $\alpha$ 抗体による結核等の感染症の罹患率の増大等、既承認の抗体医薬品において報告のある有害作用は、目的外組織に発現する標的分子への作用(例: 正常皮膚細胞に発現するEGFRへの作用)や、本来目的としない薬理作用の発現(例: 病原体の感染・増殖の抑制に働くTNF $\alpha$ の阻害)によるものであることが多い。このため既存薬とは異なる生体分子をターゲットとするバイオ医薬品の開発にあたっては特に、標的分子の発現組織分布、発現細胞及び疾患特異性等に関する解析を行い、それらの個人差や患者と健康人での差についての知見を得ることが重要である。これらの情報はヒト初回投与試験において、被験者に生じうる有害作用の予測や、有害作用を生じない投与量の設定において有用である。

### 1.3 モデル動物の妥当性

ヒトタンパク質を標的とする抗体医薬品のように作用の種特異性の高いバイオ医薬品の非臨床試験においては適切な動物モデルの選択が特に重要である。ヒトと動物モデルとでは生物学的反応に質的または量的な差異が生じる場合があり、動物モデルを用いた試験ではヒトでの安全性及び有効性を十分に予測できない可能性があることを考慮すべきである。我が国のガイドンスにおいては動物モデルの妥当性を示す際に検討すべき事項として、『①標的分子の発現、組織分布及び一次構造、②ヒト及び動物試料を用いた交差反応性、③薬力学的側面、④代謝及びその他の薬物動態学(PK)的側面』が挙げられている。

#### 1.3.1 標的分子の発現、組織分布及び一次構造

モデル動物の妥当性を示す上では、まず、ヒトにおける標的分子、及び、動物における相同タンパク質(オルソログ)の発現、組織分布及び一次構造に関する情報が必要である。標的分子は、ホルモンやサイトカイン類を医薬品とする場合はその受容体、抗体医薬品の場合は抗原である。一次構造については、アミノ酸配列データベースの情報により、ヒト標的分子とモデル動物における相同タンパク質の類似性を示すことができる。標的分子の発現、組織分布については、文献情報の他、ヒト及びモデル動物由来の試料を用い、ウエスタンブローディングや免疫組織染色、あるいはRT-PCR等により、ヒトとモデル動物での類似性を示すことができる。ヒトと動物で発現、組織分布あるいは一次構造が大きく異なる場合は、モデル動物としての妥当性が低いと考えられる。

#### 1.3.2 ヒト及び動物試料を用いた交差反応性

交差反応性については、標的分子の動物相同タンパク質と被験薬の反応性、ならびに、ヒト及び動物における標的以外の分子と被験薬の反応性を考える必要がある。交差反応性は、組織、細胞、あるいはタンパク質レベルで評価することができる。抗体医薬品の非臨床試験では、動物及びヒト組織パネルを用いた免疫組織化学染色法による結合性試験(TCR試験)がしばしば行われる。TCR試験では、標的分子に対する結合に加えて、標的分子以外への非特異的結合を含めた結合が検出される。動物組織とヒト組織で結合性に相違が認められる場合、特に、ヒトで結合が検出されるものの動物では検出されない組織がある場合、当該組織への結合が関与する薬理作用・有害作用の発現に関して、動物モデルの妥当性は低いと考えられる。抗原の組織分布に関する知見からは予期されなかった結合がヒト組織に対して認められた場合、動物でも同様の結合が認められるのであれば、当該組織への結合と有害作用の関連に関して、非臨床試験結果に基づく考察が可能な場合もあると考えられる。

抗体医薬品のように非常に種特異性が高く、モデル動物の相同タンパク質との交差性を示さない場合には、ヒトの標的タンパク質を発現する遺伝子改変動物の利用が有用な場合がある。また抗体医薬品では、動物モデルの相同タンパク質に対して作製した抗体(例えばマウス相同タンパク質に対するマウスモノクローナル抗体)を用いて非臨床試験を実施するケースもある。この場合、作用機序や薬理作用及びその延長上にある有害作用に関しては有用な知見が得られるが、被験薬そのもののヒトに対する作用を十分に反映しているとはいえない点もあり、ヒトへの安全性を確保する上でのリスク要因として考慮すべきであろう。いずれの場合においても、ヒトと当該モデル動物における標的分子の発現や組織分布については十分な比較を行う必要があるが、標的分子との交差反応性が高い場合にも必ずしも個体レベルで同等の薬理作用を示すとは限らないことを考慮すべきである。

### 1.3.3 薬力学的側面

我が国のガイダンスにおいては薬力学的側面で検討すべき事項として、『受容体/標的への結合親和性及び占有率、さまざま薬理学的活性』及び『必要かつ可能ならば、付加的機能ドメインの活性に関する動物データ』が例示されている。タンパク質医薬品の場合には標的タンパク質のアミノ酸配列や翻訳後修飾等の差異により、ヒトとモデル動物間で結合親和性にしばしば差異が認められる。動物モデルに発現する標的タンパク質との結合親和性について十分な解析を実施し、ヒト標的タンパク質と高い類似性が認められる場合には、その動物モデルを用いて実施された非臨床薬理試験結果はヒトに対する薬理作用の予測に有用であり、後述するMABELの算出においても有用な知見となりうる。付加的機能ドメインの代表的な例としては抗体医薬品のFc領域が挙げられる。抗体(IgG)のFc領域はFc $\gamma$ 受容体と相互作用することで免疫エフェクター細胞の活性化を担っており、ADCC活性等の細胞傷害活性を目的とする抗腫瘍性の抗体医薬品においては、その薬理作用の発揮において主要な役割を果たしている。また近年ではアゴニスト活性を有する抗体医薬品の作用発現においても足場としてのFc $\gamma$ 受容体の重要性が報告されており<sup>5-7)</sup>、このような抗体医薬品の非臨床薬理試験においてはFc $\gamma$ 受容体との相互作用に関する解析も必須であるといえよう。抗腫瘍活性を目的とした抗体医薬品の非臨床評価ではヒト癌細胞を移植した担癌マウスモデルがしばしば利用されるが、ヒトと齧歯類ではFc $\gamma$ 受容体のサブクラスやその発現細胞に差異があり、ヒトにおける薬理作用の推測が困難な場合もある。例えば、Fc $\gamma$ RIIIaとの親和性を増強しナチュラルキラー細胞を介したADCC活性を主要な作用機序とする抗CCR4抗体をマウスモデルに投与した際には、マクロファージによる抗体依存性の貪食作用が優位に観察され、ヒトリンパ球を移植したマウスモデルとは異なった機序で抗腫瘍活性を発揮することが報告されている<sup>8)</sup>。また、前

述したように抗体医薬品の有害作用の一つとして知られるインフュージョン反応の発現には、Fc $\gamma$ 受容体による免疫エフェクター細胞の活性化が関与することが示唆されているが、同様の理由により齧歯類を用いた実験系ではこのような有害作用の予測は不十分であると考えられる。一方、抗体医薬品の非臨床試験に汎用されるカニクイザル等の非ヒト霊長類は、ヒトと同様のFc $\gamma$ 受容体を有しておりヒトに類似した免疫応答を示すことが期待されるが、癌移植モデルや遺伝子組換えによる病態モデル動物の作製が困難なこともあり、薬理作用の評価への適応は困難なことが多い。このように、抗体医薬品やFc融合タンパク質等の免疫系に介在する複数の機能ドメインを有するバイオ医薬品の非臨床試験においては、動物モデルではヒトでの安全性・有効性を充分予測できない側面があることを理解し、ヒト細胞を用いた*in vitro*試験等の実施を考慮すること、また、ヒト初回投与試験においては*in vivo*及び*in vitro*試験結果の両方を考慮した投与量設定を行うこと等が重要であろう。

#### 1.3.4 代謝及びその他の薬物動態学(PK)的側面

医薬品の代謝産物が薬理活性や毒性を発揮する可能性がある化学薬品とは異なり、アミノ酸が主な代謝物であるバイオ医薬品については、ヒトと動物モデル間の薬物代謝酵素の種差がヒトでの安全性及び有効性の予測に及ぼす影響はそれほど大きくないと考えられる。一方、抗体薬物複合体のように有効成分に低分子化合物を含む医薬品については、該当する化合物の代謝について化学薬品と同様の評価が必要であろう。

ヒト初回投与量の設定において非臨床試験から得られる被験薬の薬物動態に関する知見は極めて重要である。バイオ医薬品の投与経路は静脈内あるいは皮下投与が一般的であり、経口投与される化学薬品のように吸収における種差が非臨床薬物動態試験結果からヒトでの薬物動態を予測する際に問題となることは少ない。一方で非臨床薬物動態試験において考慮すべきバイオ医薬品に特有の問題として、動物モデルにおける抗薬物抗体の出現がある。ヒトに投与することを前提に開発されるバイオ医薬品の多くは、非臨床試験に用いられる動物にとっては異種タンパク質であり、しばしば抗薬物抗体が産生されることがある。抗薬物抗体は中和抗体として薬理作用を減弱する可能性に加え、排泄を促進あるいは遅延させることで薬物動態に影響を与える可能性も考慮しなければならない。このほか抗体医薬品及びFc融合タンパク質ではFc領域に結合する neonatal Fc Receptor (FcRn) が体内動態制御に関与しており、FcRn親和性に関してヒトと動物の間での種差についても考慮する必要がある。またバイオ医薬品では標的タンパク質との結合が分布や排泄に影響することも知られており、非臨床薬物動態試験結果のヒトへの外挿の際には、個々のバイオ医薬品の特性に応じて対応する必要があるといえよう。

## 2. バイオ医薬品のヒト初回投与量の設定

我が国のガイドンスではヒト初回投与量の設定について、『ヒト初回投与量を慎重に設定することは、被験者の安全性を確保するために重要である。入手可能な全ての情報を考慮して、初回投与量を設定すべきであるが、どのような情報をどのように利用するかは、ケース・バイ・ケースで判断すべきである。』と述べられている。一般に医薬品のヒト初回投与量は、非臨床毒性試験における無毒性量(NOEL)をもとに体表面積換算指数等を用いてヒト等価用量(HED: Human Equivalent Dose)を算出し、さらに安全係数で除して設定される。一方、『特定のリスク要因に影響される被験薬については、さらに付加的手法を用いて用量を設定すべきであり、薬力学(PD)に関する情報が有用な場合がある。』との記載もあり、被験薬のリスク要因に応じてMABELを用いた算出方法を考慮することが推奨されている。先に述べたように、バイオ医薬品は作用機序や作用の種特異性の点で、ガイドンスにおける『特定のリスク要因に影響される被験薬』に該当するケースが多々あり、この場合は非臨床毒性試験に基づくNOELを根拠とした設定方法に加え、非臨床薬理試験の結果を反映したMABELを根拠とした設定方法を考慮することが必要であろう。図1にNOEL及びMABELと用量-反応(薬理作用もしくは毒性)曲線の関係を示す。なおガイドンスにおいては『ヒトへの初回投与量を設定する上で、NOEL、MABEL等の設定根拠の違いにより異なる値が得られた場合は、科学的根拠に基づいて初回投与量を決定する。』とされ、被験薬の特性に応じた初回投与量の設定の必要性が述べられている。以下では、NOEL及びMABELを根拠としたバイオ医薬品のヒト初回投与量の設定方法について概説する。

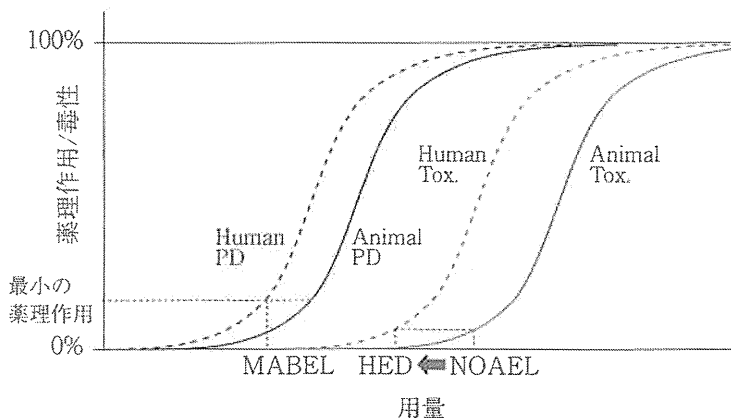


図1 用量-反応(薬理作用/毒性)曲線におけるNOELとMABEL

## 2.1 NOAELを根拠としたヒト初回投与量設定

### 2.1.1 毒性試験の実施

バイオ医薬品の非臨床における安全性試験については、日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH)での合意に基づいて定められた「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」(ICH S6(R1))<sup>9)</sup>が参考になる。ヒトに適応する際の安全な初回投与量の設定、毒性の標的となり得る臓器の特定、臨床試験における安全性の評価項目の特定といった目的ならびに基本原則は化学薬品と共通であるが、バイオ医薬品の薬理作用を反映した試験設定を行うことが必要である。作用の種特異性の高いバイオ医薬品に対して、化学薬品の毒性試験に汎用されるラットやイヌ等の動物種は反応性を示さないことがあり、そのような動物モデルを用いた試験は意味をなさないことがある。動物モデルの選択にあたっては1.3項で述べた点に注意し、被験薬が薬理的活性を発揮する動物種を選択する必要がある。また試験を実施する動物において抗薬物抗体が発現する可能性についても考慮し、薬物動態や毒性発現への影響についても明らかにすることが求められる。

### 2.1.2 NOAEL及びHEDの算出

ヒト初回投与試験に先立って実施すべき非臨床試験の項目については「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」(ICH M3(R2))<sup>10)</sup>が参考になる。一般に被験薬のNOAELは非臨床毒性試験のうち最も感受性の高い動物種を用いて実施された反復毒性試験から導かれる。米国食品医薬品局(FDA)の推奨方式<sup>11)</sup>では、最も低いNOAELをHED換算係数(マウス：12.3, ラット：6.2, イヌ：1.8, サル：3.1)で除して体表面積換算し、さらに安全係数で除した値をヒト初回投与量として設定する。

表1に我が国で承認されたバイオ医薬品の反復投与毒性試験及びそこから算出されたNOAELの例を記載した(医薬品医療機器総合機構より公開されている審査報告書を元に作成)。比較的作用の種特異性の低いホルモン類の毒性試験は化学薬品と同様にラット及びイヌを用いて実施されることが多いのに対し、種特異性の高い抗体医薬品類では非ヒト霊長類が用いられることが多い。また抗体医薬品及びFc融合タンパク質では、反復投与毒性試験に用いた用量では毒性の発現が認められず試験に用いた最高投与量をNOAELとするケースも多々見受けられる。先にも述べたように、バイオ医薬品の毒性は薬理作用の延長として発現することが多く、被験薬の投与によって生じた動物の応答を毒性あるいは薬理作用とみなすかの見極めは重要である。既承認のバイオ医薬品の審査報告書を見ても、毒性試験で認められた所見を毒性とみなす場合と、薬理作用によるもので毒性ではないとする場合があることがわかる。これらの解釈の妥当性は、ヒト初回投与臨床試験の安全性確保に極めて重要であるため、十分な科

学的な根拠に基づいた判断が必要である。カニクイザルを用いたTGN1412の反復投与毒性試験においては、被験動物において炎症性サイトカインの放出等が観察されていたものの、それらは薬理作用であると判断され、毒性試験に用いた最高投与量をNOAELとしてヒト初回投与量が決定されており<sup>12)</sup>、その解釈に問題があった可能性も指摘されている。免疫系のアゴニストとして作用するTGN1412のように、1項で述べた『ヒト初回投与時におけるリスクが増大する』医薬品に該当する場合には、ヒト初回投与量の設定においてNOAELのみを根拠とすることは不適切である可能性を考慮すべきであろう。

表1 バイオ医薬品の非臨床反復投与毒性試験とNOAELの例

医薬品	試験動物 (期間)	投与量	NOAEL
ホルモンA	ラット (6ヶ月)	0, 5, 20, 80単位/kg/日	5 単位/kg
	イヌ (6ヶ月)	0, 0.5, 1, 2単位/kg/日	1 単位/kg
ホルモンB	ラット (52週)	0, 20, 65-40, 100-60 nmol/kg/日	60 nmol/kg
	イヌ (26週)	0, 4, 8, 12-8 nmol/kg/日	8 nmol/kg
ホルモンC	ラット (26週)	0, 0.3, 1, 3 $\mu$ g/kg 週1回	0.3 $\mu$ g/kg
	イヌ (13週)	0, 1, 3, 10, 30 $\mu$ g/kg 週1回	<1 $\mu$ g/kg
抗体A	カニクイザル (13週)	0, 2.5, 10, 40 mg/kg 週1回	40 mg/kg
抗体B	カニクイザル (4週)	0, 0.1, 1, 10 mg/kg 週1回	10 mg/kg
	カニクイザル (12ヶ月)	0, 1, 10, 50 mg/kg 月1回	50 mg/kg
抗体C	マーモセット (13週)	0, 15, 50, 150 mg/kg 週2回	150 mg/kg
	マーモセット (26週)	0, 10, 30, 100 mg/kg 週2回	100 mg/kg
Fc融合タンパク質A	マウス (6ヶ月)	0, 20, 65, 200 mg/kg 週1回	200 mg/kg
	カニクイザル (12ヶ月)	0, 10, 22, 50 mg/kg 週1回	50 mg/kg
Fc融合タンパク質B	アカゲザル (4週)	0, 500, 1000, 5000 $\mu$ g/kg 週3回	5000 $\mu$ g/kg
	カニクイザル (4週)	0, 100, 300, 500, 5000 $\mu$ g/kg 週3回	500 $\mu$ g/kg
抗体薬物複合体	ラット (6週)	0, 0.7, 2.8, 8.4 mg/m <sup>2</sup> 週1回	0.7 mg/m <sup>2</sup>
	サル (6週)	0, 2.46, 7.38, 22.14 mg/m <sup>2</sup> 週1回	2.46 mg/m <sup>2</sup>



## 2.2 MABELを根拠としたヒト初回投与量設定

### 2.2.1 MABELの概念

2006年のTGN1412事故以降に提唱されたMABELの概念は比較的新しいものであり、上述のNOAELとは異なりMABELを根拠としたヒト初回投与量設定法に関しては画一的な手法は定められていない。非臨床薬理試験の結果に基づいたヒト初回投与量設定方法については2005年にFDAから発出されたガイダンス<sup>11)</sup>においても、薬理学的作用量Pharmacologically Active Dose(PAD)を考慮することが述べられているが、薬理作用は個々の医薬品の作用機序や臨床での適応により異なるため、PADの算出方法についてはガイダンスの対象外となっている。

EMAから発出されたガイドラインにおいて、MABELは「ヒトで最小限度の生物学的影響が得られると予測される用量である」と定義され、この方法を用いる場合は、ヒトと動物の間で作用機構に関して生じ得る感受性の違いを考慮すること、必要に応じて安全係数を適用しうるということが述べられている。またMABELの算出の際には、「薬物動態/薬力学データから利用可能な全ての*in vitro*及び*in vivo*の情報を利用する」とされ、例として、i) ヒト及び適切なモデル動物種由来の標的細胞における*in vitro*での標的分子との結合及び占有率、ii) ヒト及び適切な動物種由来の標的細胞における*in vitro*での用量反応曲線と、適切な動物種における*in vivo*での用量反応、iii) 適切な動物種への薬理学的用量における曝露が挙げられている。薬理学的作用があると推定される最小の濃度あるいは用量は被験薬の作用機序を反映した*in vitro*あるいは*in vivo*の非臨床薬理試験の結果をもとに推定されるため、個々の医薬品の特性に応じた試験の設定が重要であると考えられ、それを根拠としたヒト初回投与量の設定方法についてはケース・バイ・ケースで判断する必要があるといえよう。EMAからガイドラインが発出されて以降、欧米を中心に、抗体医薬品をはじめとするバイオ医薬品のMABELに基づいたヒト初回投与量設定方法に関する議論が活発となっている。これに関連するさまざまな総説が発表されているのでそちらも参照されたい<sup>13-15)</sup>。以下ではMABELを根拠としたヒト初回投与量設定の代表的な例について概説する。

### 2.2.2 MABELを根拠としたヒト初回投与量設定方法の例

#### 2.2.2.1 受容体占有率RO(Receptor Occupancy)を用いる方法

血球系細胞等に発現する受容体や膜タンパク質を標的としたアゴニスト活性を発揮するバイオ医薬品においては、受容体占有率を指標とした投与量設定が有用な場合がある。標的タンパク質発現細胞を用いた*in vitro*試験により、受容体占有率と細胞応答に良好な相関関係が認められる場合、*in vivo*における薬理作用を当該医薬品の血中濃度における受容体占有率をもとに推測することが可能である。図2に受容体占有率の算出方法の一例を示す。医薬品Aが標的

医薬品Aが標的タンパク質Bと1:1で結合し複合体ABを形成する場合

$$A_{free} + B_{free} \rightleftharpoons AB \quad (1) \quad K_D = \frac{[A_{free}][B_{free}]}{[AB]} \quad (2)$$

$$[A_{total}] = [A_{free}] + [AB] \quad (3)$$

$$[B_{total}] = [B_{free}] + [AB] \quad (4) \quad RO = \frac{[AB]}{[B_{total}]} \quad (5)$$

式(3)(4)(5)より

$$RO = \frac{[AB]}{[B_{free}] + [AB]} = \frac{1}{\frac{[B_{free}]}{[AB]} + 1} = \frac{1}{\frac{K_D}{[A_{free}]} + 1} = \frac{[A_{free}]}{K_D + [A_{free}]} \quad (6)$$

医薬品Aが標的タンパク質Bに比べて大過剰である場合、式(3)より

$$[A_{free}] \gg [AB] \rightarrow [A_{total}] \cong [A_{free}] \quad (7) \quad \text{式(6)(7)より} \quad RO = \frac{[A_{total}]}{K_D + [A_{total}]} \quad (8)$$

例：分子量150,000の抗体医薬品を投与量D (mg/kg) で体重70 kgのヒトに静脈内投与  
バイオアベイラビリティ100%で速やかに血漿全体(2.5 L)に分布する場合

$$[A_{total}] = \frac{D \text{ (mg/kg)} \times 70 \text{ (kg)}}{150,000 \text{ (g/mol)} \times 2.5 \text{ (L)}} = 187 \times D \text{ (nM)} \quad (9)$$

図2 受容体占有率(RO)の算出方法の例

タンパク質Bと1対1で結合し複合体ABを形成する場合、式(1)に示す平衡反応が成り立ち、結合の解離定数 $K_D$ は式(2)で表される。この際、受容体占有率ROは式(5)に示すように標的タンパク質の総濃度 $[B_{total}]$ のうち複合体を形成した $[AB]$ の割合となり、式(2)(4)を用いることで式(6)のように変形される。これにより受容体占有率は医薬品Aと標的タンパク質Bの結合の解離定数 $K_D$ 及び複合体を形成していない医薬品Aの濃度 $[A_{free}]$ から算出可能である。血中における $[A_{free}]$ を算出することが困難な場合もあるが、医薬品Aが標的タンパク質Bに対して大過剰である際には、式(7)に示すように $[A_{free}]$ は $[A_{total}]$ すなわち医薬品Aの総濃度とみなすことができ、受容体占有率は式(8)から換算することが可能である。例えば分子量150,000の抗体医薬品を体重70 kgのヒトに静脈内投与し、バイオアベイラビリティ100%で投与直後に血漿全体(2.5 L)に分布すると仮定した場合の $[A_{total}]$ は式(9)で示すことができる。これと*in vitro*試験から得られた医薬品Aと標的タンパク質Bの結合解離定数の値から、ヒトに投与した際の受容体占有率を推測することが可能である。この式を用いて、例えば受容体占有率が10%となり最小限度の薬理作用が期待される投与量をMABELとしてヒト初回投与量を設定する。なお投与経路が皮下注射でバイオアベイラビリティが問題になる際や、標的タンパク質の発現する組織への移行性を考慮すべき際等には、非臨床薬物動態試験の結果に基づいてヒト

における投与量あたりの薬物濃度を推測することが必要であろう。

TGN1412の治験時の条件(投与量0.1 mg/kg, TGN1412とCD28の結合解離定数1.88 nM)を式(8)(9)に当てはめると、この際の実受容体占有率はおよそ90%となり(図3)、類似薬のない新規な標的分子に対するアゴニスト抗体の初回投与量として、極めて過剰な投与量であったことが推測される。逆に受容体占有率10%を想定した投与量は0.001 mg/kgとなり(図3)、NOAEL(50 mg/kg)から体表面積換算指数(カニクイザル3.1)及び安全係数(160)を考慮して算出された初回投与量0.1 mg/kgと比べて100倍の差があったことがわかる。

生体内における医薬品と標的タンパク質との結合は、標的タンパク質の分布、発現組織への医薬品の移行、生体内タンパク質の影響等さまざまな要因の影響を受ける可能性があり、ここで提示した受容体占有率の算出モデルが必ずしも適応できるとは限らない。しかしながら医薬品の特性を踏まえた適切なモデルの構築を行うことが可能であれば、細胞表面のタンパク質を標的とするバイオ医薬品のヒト初回投与量の設定根拠となるMABELを算出する上で有用な手法であるといえよう。

TGN1412治験時の条件：投与量0.1 (mg/kg), TGN1412とCD28の結合解離定数1.88 nM

$$RO = \frac{[A_{total}]}{K_p + [A_{total}]} = \frac{1.88 \times 0.1}{1.88 + 1.88 \times 0.1} \cong 0.908$$

受容体占有率10%となる投与量Dは

$$0.1 = \frac{1.88 \times D}{1.88 + 1.88 \times D} \quad \text{より} \quad D \cong 0.001 \quad (\text{mg/kg})$$

図3 TGN1412による受容体占有率

#### 2.2.2.2 *in vivo*のバイオマーカーを指標としたPK/PD解析結果を用いる方法

動物モデルにおいて臨床における有効性及び安全性と関連が高い有効なバイオマーカーが存在し測定可能であれば、それらを指標とした*in vivo*試験から得られた結果とPK試験から予測されるヒトでの薬物動態を考慮して、MABELを算出することが可能な場合がある。例えばエリスロポエチンアナログにおける血中ヘモグロビン値や、インスリンアナログにおける血糖値等は被験薬の有効性及び安全性と関連性が高く、有効なPDマーカーであるといえるだろう。PK/PD解析は、投与量と薬理作用の関係には個体差が大きい一方で、血中濃度と薬理作用の関係には比較的個体差が小さいという考え方に基づいている。基本概念は非臨床薬物動態試験から導かれたヒトにおける血中の薬物濃度の推移(PK)と作用部位における薬物濃度と薬理作

用の関係(PD)をもとに、薬効の時間推移を推測するというものである(図4)。PK及びPDモデルの構築とそれらの統合の詳細については成書を参考にされたい<sup>16)</sup>。構築されたPK/PDモデルをもとに最小の薬理作用を発揮する投与量を決定し、これを考慮してヒト初回投与量を決定する。

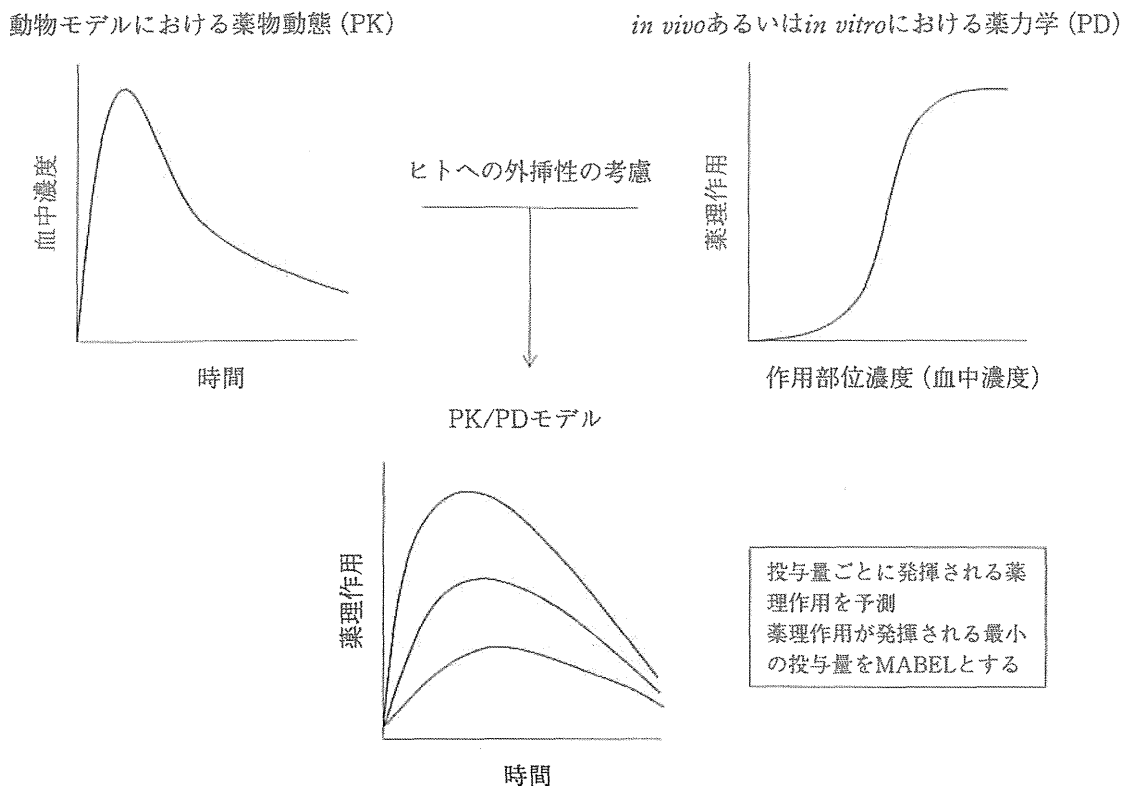


図4 PK/PDモデル

### 2.2.2.3 *in vitro*の薬理試験結果を指標としたPK/PD解析結果を用いる方法

*in vivo*の有用なPDマーカーが存在しない場合には、標的タンパク質を発現するヒト細胞等を用いた*in vitro*の薬理試験に基づいた方法の適用が考えられる。例えば種特異性が高く適切なモデル動物が存在しない抗体医薬品等では*in vitro*試験結果の利用が有用であろう。またADCC活性を目的とする抗体医薬品では、1.3.2項で述べたように薬理作用の発揮に介在するFcγ受容体の種差の影響によりモデル動物を用いた*in vivo*試験の結果がヒトにおける薬理作用を反映しない可能性があり、エフェクター細胞としてヒトの免疫細胞等を用いた*in vitro*試験結果の利用が適切であると考えられる。PK/PD解析の基本的な考え方は上で述べた*in vivo*のPDマーカーを利用する方法と同様であるが、*in vitro*の薬理試験の実施にあたっては、可能な限り生体内の環境に近いアッセイ系を構築することが重要である。*in vitro*試験の条件によっ