

原著論文

関節リウマチを効能とする モノクローナル抗体医薬品の非臨床試験の推移

西村 (鈴木) 多美子
就実大学薬学部薬理学教室

Changes in nonclinical safety studies of anti-rheumatoid arthritis monoclonal antibodies for human use

Tamiko Suzuki-Nishimura

Laboratory of Pharmacology II, School of Pharmacy, Shujitsu University

(Received 4 December 2013; accepted 14 December 2013)

Abstract: There are four anti-tumour necrosis factor- α (TNF α) monoclonal antibodies for rheumatoid arthritis (RA) in Japan; infliximab (genetical recombination), adalimumab (genetical recombination), golimumab (genetical recombination), and certolizumab pegol (genetical recombination). The first monoclonal antibody for RA was infliximab (genetical recombination), approved in 2002, and the most recent was certolizumab pegol (genetical recombination), approved in 2012. According to the Review Reports of the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), safety evaluations of these antibodies were performed. The safety evaluation of biologics is very difficult because of their unique and diverse structural and biological properties, species specificity, immunogenicity, and unpredicted immune response. RA patients tend to be treated with these antibodies for a long duration, and some patients are women of childbearing potential. Routine genotoxicity studies and standard carcinogenicity bioassays are generally inappropriate for monoclonal antibodies because the safety information obtained from these studies is insufficient. The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) has been developing harmonized guidelines in four categories: Quality, Safety, Efficacy, and Multidisciplinary. The S6 and M3 guidelines were revised in 2011 and 2009, respectively. One of the purposes of the animal experiments is to avoid adverse effects in clinical trials. The PMDA reviewers understood the difficulties of these safety studies, and tried to minimize the risks of these monoclonal antibodies. The safety evaluations of tocilizumab (genetical recombination) and etanercept (genetical recombination) were compared with those of anti-TNF α monoclonal antibodies. The indication and usage, warning and conditions for approval were evaluated.

Keywords: nonclinical study, anti-TNF α antibody, antirheumatic drug, ICH guidelines.

緒言

1975年にモノクローナル抗体を作成する技術が確立されてから¹⁾, 疾患に関連するエピトープを特異的に認識する抗体を患者の治療に役立てる試みがなされている。1991年に承認されたマウスモノクローナル抗体ムロモナブ-CD23が、腎移植後の急性拒絶反応を防ぐ目的で使われ始めたが、人に対して異種タンパク質であるために、静脈内投与されるマウス型のモノクローナル抗体医薬品はその後、現れていない²⁾。2001年以降我が国で承認されている抗体医薬品は2013年11月現在26品目であり、キメラ型抗体、ヒト化抗体、またはヒト型抗体として、関節リウマチの治療からがんの治療まで、様々なターゲットを認識することで、疾患の治療薬として利用されるようになってきた²⁾。

新薬開発においては、はじめてヒトに投与する前に必要な動物実験が日米EU医薬品規制調和国際会議 (The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use : ICH) ガイドラインで定められている。バイオテクノロジー応用医薬品での非臨床における安全性評価の主な目的は、1) ヒトに適用する際の安全な初回投与量とその後の増量計画を設定すること、2) 毒性の標的となる恐れのある臓器を特定し、その毒性が可逆的なものであるかの検討を行うこと、及び3) 臨床でのモニタリングを実施する際の安全性の評価項目を見出すことである³⁾。しかし、キメラ型、ヒト化、ヒト型抗体は、実験動物にとっては異種タンパク質となり長期投与で中和抗体が産生されること、標的となる分子がヒトに特有であって実験動物で現れる変化をヒトに外挿することが難しいこと、などが想定され、従来のガイドラインどおりに非臨床試験を実施しても適切な安全性情報が得られにくくなってきている。抗悪性腫瘍薬の場合には、生命予後が悪く、画期的な有効性が期待される場合には、リスク・ベネフィット バランスを評価し、安全

性に問題があってもそれがコントロール可能であれば抗体医薬品は承認される。一方、抗体医薬品のうち関節リウマチ治療薬などの長期投与されるものは、患者の生命予後が比較的長く、妊娠の可能性もあることから、安全性評価の困難さが言われ続けている。すでに、抗体医薬品における非臨床試験のヒトへの外挿について、がんの増殖を抑える抗体、臓器移植後の拒絶反応を抑える抗体を含めていくつかの論文で発表した^{4,5,6)}。その中で、毒性、薬理、その他の非臨床試験担当者間での情報を共有化し、リスク発現を回避/抑制するための方策を承認前から製造販売後に至るまで一貫して考え、患者の安心を得ていくことが大切であると提言してきた。その後、多くの抗体医薬品が承認されて臨床応用され、ICHガイドラインの改訂も進められた。しかし、現在臨床応用されるほとんどの抗体医薬品は、ICHガイドラインの改訂前に非臨床安全性試験を開始し、長期投与による安全性や、生殖発生毒性や遺伝毒性をどのように評価するのか、それぞれの開発者が苦心してきたものと考えられる。また、医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency : PMDA) の審査専門員も品目ごとに抗体医薬品の非臨床での安全性を評価してきたと推察される。

2013年11月現在、関節リウマチの治療に用いられる抗 anti-tumour necrosis factor- α (TNF α)抗体4品目が承認されている。それらは、インフリキシマブ (遺伝子組換え)、アダリムマブ (遺伝子組換え)、ゴリムマブ (遺伝子組換え) 及びセルトリズマブ ペゴル (遺伝子組換え) であり、最初のインフリキシマブ (遺伝子組換え) の承認の2002年から、最近のセルトリズマブ ペゴル (遺伝子組換え) の承認の2012年までの10年間に、ICHガイドラインの改訂が進んでいる。また、新たに合意に達したガイドラインもある。そこで、承認された抗 TNF α 抗体の審査報告書⁷⁾から、毒性試験の審査を比較した。また比較のために TNF α を捕捉する人工融合タンパク質であるエタ

ネルセプト (遺伝子組換え) と我が国で開発された IL-6 受容体抗体トシリズマブ (遺伝子組換え) の毒性試験の審査を調査した。その上で、ICH ガイドラインの改訂との関連性をレトロスペクティブに考察した。

方法

2013年11月までに薬事・食品衛生審議会医薬品第一及び第二部会で審議され承認された新医薬品の審査報告書⁷⁾から、インフリキシマブ (遺伝子組換え)、アダリムマブ (遺伝子組換え)、ゴリムマブ (遺伝子組換え)、セルトリズマブ ペゴル (遺伝子組換え)、エタネルセプト (遺伝子組換え) 及びトシリズマブ (遺伝子組換え) の毒性試験データパッケージ、各データのヒトへの外挿、PMDA の審査で求められた主な考察及び承認条件の有無や妊婦や小児に対する注意事項を比較検討した。また、開発当時の ICH 毒性ガイドラインで求められていた要件との比較を行った。

結果

調査した6品目の効能及び効果や承認日を表1に示した。いずれも関節リウマチの構造的損傷の防止効果が認められた。毒性試験データパッケージ (表2) で、いずれの品目でもがん原性試験は実施されなかった、一方で、カニクイザルやチンパンジーでの試験や、相同タンパク質であるマウス抗体をマウスに投与した試験が実施された品目も認められた。ペグヒト化抗ヒト TNF α モノクローナル抗体 Fab断片であるセルトリズマブ ペゴル (遺伝子組換え) では、ポリエチレングリコール含有物質の蓄積性評価も行われていた。トシリズマブ (遺伝子組換え) は小児適用拡大時に、キャッスルマン病申請時の幼若サル (3~4歳及び2~4歳) のデータから小児への安全性は評価されたと考え、幼若動物を用いた新たな

試験は実施されなかった。しかし、2013年に新投与経路である皮下注射製剤の開発時には、原薬や製剤の不純物に関するガイドラインの改訂^{8,9)}を踏まえて、二量体や不純物の毒性評価が行われていた。このように、実施されていない動物試験が認められる中での安全性の評価を PMDA の審査報告書から抜粋 (一部改編) して表3にまとめたところ、審査の時期により PMDA の判断の推移が認められた。2002年に承認されたインフリキシマブ (遺伝子組換え) の審査で「がん原性試験の実施の必要性はある」としていたが、その後の2003年の関節リウマチの効能追加の審査では、マウス抗体をマウスに投与した反復投与試験が評価され、「本薬のようなヒト化モノクローナル抗体の発がん性を、動物を用いて検討することに限界があることは理解する」としていた。また、「本剤のような遺伝子組換えヒト融合タンパク質の毒性を、動物を用いた通常の毒性試験結果から適切に評価することには限界があることについては、理解するものであり、提出された資料から現時点では問題ないと判断する」(エタネルセプト (遺伝子組換え)) や、「本薬の薬理作用を踏まえれば、がん原性及び免疫抑制による感染症の発症の懸念は否定できず、臨床試験成績及び製造販売後データ等から臨床使用時の安全性について慎重に検討する必要があると考える。」(ゴリムマブ (遺伝子組換え))、「本薬の薬理作用を踏まえれば、がん原性及び免疫抑制による感染症の発症の懸念は否定できず、また、免疫抑制作用を有する類薬の生物製剤及び免疫抑制剤については、臨床においてリンパ腫等の悪性腫瘍発現の可能性を否定できていないことから、臨床試験成績及び製造販売後データ等から臨床使用時の安全性について慎重に検討する必要があると考える。」(セルトリズマブ ペゴル (遺伝子組換え)) のように、潜在的な薬理作用や臨床試験成績や製造販売後データ等から臨床使用時の安全について、

表1 承認された抗 TNF α 抗体医薬品など

	インフリキシマブ (遺伝子組換え)	アダリムマブ (遺伝子組換え)	ゴリムマブ (遺伝子組換え)	セルトリスマブ ペゴル (遺伝子組換え)	エタネルセプト (遺伝子組換え)	トシリスマブ (遺伝子組換え)
販売名	レミケード点滴静注用 100	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL / ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL	シンボニー皮下注 50mg シリンジ	シムジア皮下注 200mg シリンジ	エンブレル皮下注 25mg シリンジ 0.5mL / エンブレル皮下注 50mg シリンジ 1.0mL エンブレル皮下注 50mg ペン 1.0mL エンブレル皮下注用 10mg / エンブレル 皮下注用 25mg	アクテムラ点滴静注用 80mg, 同 200mg, 同 400mg アクテムラ皮下注用 162mg シリンジ, 同 162mg オートインジェク ター
特徴	抗ヒトTNF α モノクローナル抗体	ヒト型抗ヒトTNF α モノクローナル抗体	ヒト型抗ヒトTNF α モノクローナル抗体	ペグヒト化抗ヒトTNF α モノクローナル抗体 Fab断片	完全ヒト型可溶性TNF α /LT α レセプター製剤	ヒト化抗ヒトIL-6レセプターモノクローナル抗体
効能又は効果	既存治療で効果不十分な下記疾患 関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む) ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎 尋常性乾癬, 関節症性乾癬, 膿疱性乾癬, 乾癬性紅皮症 強直性脊椎炎 次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限る) 中等度から重度の活動期にある患者 外瘻を有する患者 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療(既存治療で効果不十分な場合に限る)	20mg シリンジ 0.4mL 既存治療で効果不十分な下記疾患 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 40mg シリンジ 0.8mL 関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む) 既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬, 関節症性乾癬 強直性脊椎炎 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 腸管型ベーチェット病 中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限る) 中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療(既存治療で効果不十分な場合に限る)	既存治療で効果不十分な関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)	既存治療で効果不十分な関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)	25mg, 50mg 製剤 既存治療で効果不十分な関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む) 10mg, 25mg 製剤 既存治療で効果不十分な下記疾患 関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む) 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎	点滴静注用 ○既存治療で効果不十分な下記疾患関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む), 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎, 全身型若年性特発性関節炎 ○キャッスルマン病に伴う諸症状及び検査所見(C反応性タンパク高値, フィブリノーゲン高値, 赤血球沈降速度亢進, ヘモグロビン低値, アルブミン低値, 全身けん怠感)の改善。ただし, リンパ節の摘除が適応とならない患者に限る。 皮下注用 ○既存治療で効果不十分な関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)
国内承認	2002年1月 2003年5月 2007年1月, 10月 2009年7月 2010年1月, 4月, 5月 2011年7月 2011年12月(再審査)	2008年4月 2010年1月, 10月 2011年7月 2012年7月 2013年5月	2011年7月	2012年12月	2005年1月 2009年7月 2010年1月 2012年2月	2005年4月 2013年3月

表2 毒性試験データパッケージの比較

	インフリキシマブ (遺伝子組換え)	アダリムマブ (遺伝子組換え)	ゴリムマブ (遺伝子組換え)	セルトリスマブ ペゴル (遺伝子組換え)	エタネルセプト (遺伝子組換え)	トシリスマブ (遺伝子組換え)
未実施	がん原性試験 抗原性試験 依存性試験 長期反復投与毒性試験	がん原性試験	単回投与毒性試験 遺伝毒性試験 がん原性試験	がん原性試験 生殖発生毒性試験	ゲッ菌類反復投与毒性試験 がん原性試験 抗原性試験	がん原性試験
実施	クローン病の申請時 ラット単回投与毒性試験 ラット反復投与毒性試験 チンパンジー反復投与毒性試験 生殖発生毒性(抗マウスTNF α 抗体をマウスに投与) 遺伝毒性試験 局所刺激性 関節リウマチの効能追加時 抗マウスTNF α キメラ型モノクローナル抗体による反復投与毒性試験	マウス及びラット単回投与毒性試験 マウス反復投与毒性試験 サル反復投与毒性試験 遺伝毒性試験 サル生殖発生毒性試験 ウサギ局所刺激性試験 マウス, サル免疫毒性試験	カニクイザル反復投与毒性試験 カニクイザル生殖発生毒性試験 本薬の類似抗体である抗マウスTNF α モノクローナル抗体cV1qを用いて, マウスにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された。 カニクイザル局所刺激性試験	カニクイザル単回投与毒性試験 カニクイザル反復投与毒性試験 遺伝毒性試験 局所刺激性試験 毒性発現の機序に関する試験 その他 相同分子CTN3PF(PEG化抗マウスTNF α Fab)を用いた生殖発生毒性試験 本薬の安全性薬理及び免疫毒性は毒性試験に組み込んで評価されている。 ラット, サル局所刺激性試験	マウス/ラット単回投与毒性試験 カニクイザル3日間連続投与毒性試験 カニクイザル連続投与試験 生殖発生毒性試験 局所刺激性試験	キャッスルマン病の申請時 ラット, カニクイザルでの単回投与毒性試験 ラット, カニクイザルでの反復投与毒性試験 ラット, ウサギ, カニクイザルでの生殖発生毒性試験 遺伝毒性試験 局所刺激性試験 抗原性試験 皮下投与製剤の剤型追加時 カニクイザルを用いた反復皮下投与試験 局所刺激性試験

慎重に検討するとの方向性が示されている。承認申請までに治験薬を投与される患者には限界があるため、「適切な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について検討すること。」(ゴリムマブ(遺伝子組換え)、セルトリズマブ ペゴル(遺伝子組換え))や「大規模な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、感染症等の発現について検討すること。」などの承認条件が承認時に付されている(アダリムマブ(遺伝子組換え)、トシリズマブ(遺伝子組換え))(表4)。しかし、インフリキシマブ(遺伝子組換え)は2011年12月に

再審査が終了し⁷⁾、現在、承認条件は付されておらず、エタネルセプト(遺伝子組換え)の承認条件は、関節リウマチについては、一部削除され、効能追加に伴い新たな承認条件が付されていた(表5)。今後、再審査の終了に伴い、承認条件を満たす品目が増える可能性が考えられる。妊婦や小児に対しては、添付文書での注意喚起がなされていることが示された(表6)。また、抗体分子は血液脳関門を通過するため、授乳婦に対する注意も付されていた(表6)。実施されていない毒性試験があるものの、より安全にヒトに使用するために添付文書への反映がなされていることが明らかになった。

表3 毒性審査から臨床使用等への提言

	インフリキシマブ (遺伝子組換え)	アダリムマブ (遺伝子組換え)	ゴリムマブ (遺伝子組換え)	セルトリズマブ ペゴル (遺伝子組換え)	エタネルセプト (遺伝子組換え)	トシリズマブ (遺伝子組換え)
毒性審査から臨床使用等への提言	<p>2002年クローン病の審査時</p> <ul style="list-style-type: none"> 審査センターは、開発の経緯からみ生殖発生毒性試験が遅れて実施された経緯について説明を求めた。 抗マウス TNFα ラット/マウスキメラ抗体の創出を行い、これを受けて政局発生毒性試験を実施したとの回答を了承した。 審査センターは、ヒトでの臨床用量と比較してラットの概略の致死量が18倍、反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験の無毒性量が約6~8倍と近接していることから、類薬を含めヒトでの安全性について考察を求めた。 審査センターは生殖発生毒性試験の投与方法が間歇投与である妥当性について説明を求めた。 審査センターは、本薬の希少疾病用医薬品指定時に、未検討の生殖発生毒性試験や腫瘍発生後の可能性について留意して開発することの意見が調査会より出されていること、及びベーチェット病、悪性関節リウマチ等の適用拡大が予想されることから、がん原性試験実施の必要性はあるものとする。 <p>2003年 関節リウマチの審査時</p> <ul style="list-style-type: none"> 抗マウス TNFα キメラ(ラット/マウス)型モノクローナル抗体が作製され CD-1 系マウスに投与する毒性試験が実施された。 本薬のようなヒトモノクローナル抗体の発がん性を、動物を用いて検討することに限界があることは理解し、申請者から提出された資料から、本薬のがん原性を示唆する結果が得られておらず、現時点では問題ないと判断するが、本薬を長期間投与した場合の安全性については、臨床試験や市販後調査等で十分に検討する必要があると考える。 	<ul style="list-style-type: none"> 機構は、本薬の薬理作用が関与するものと説明されている脾臓における B 細胞の減少、IgG 及び IgM の発現低下等の所見、胸腺における胸腺重量減少、退縮、嚢胞形成等の所見について、そのメカニズムを説明するよう申請者に求めた。 機構は、申請者の回答を了承するが、本薬の薬理作用に基づく免疫系への影響が想定されることから、臨床使用時においても易感性には十分な注意が必要であると考える。 また、がん原性試験が実施されなかったことについては現時点ではやむをえないものとするが、製造販売後調査等において本剤による悪性腫瘍発症リスクを慎重に検討していく必要があると考える。 	<ul style="list-style-type: none"> がん原性について、免疫抑制のリスクについて、受胎能、胎児発生及び出生後の発生への影響について、 機構は、毒性学的観点からは申請者の回答をおおむね了承するものの、本薬の薬理作用を踏まえれば、がん原性及び免疫抑制による感染症の発症の懸念は否定できず、臨床試験成績及び製造販売後データ等から臨床使用時の安全性について慎重に検討する必要があると考える。 	<ul style="list-style-type: none"> 機構は、本薬投与による発がん及び悪性腫瘍増悪のリスクについて説明するよう求めた。 機構は、本薬投与による免疫抑制に起因する感染症発現のリスクについて説明するよう求めた。 機構は、本薬の薬理作用を踏まえれば、がん原性及び免疫抑制による感染症の発症の懸念は否定できず、また、免疫抑制作用を有する類薬の生物製剤及び免疫抑制剤については、臨床においてリンパ腫等の悪性腫瘍発現の可能性を否定できていないことから、臨床試験成績及び製造販売後データ等から臨床使用時の安全性について慎重に検討する必要があると考える。 機構は、カニクイザルにおける反復投与毒性試験(提出された資料の概略)で認められた組織球等の細胞空胞化について、各試験における所見を整理し毒性学的意義について詳細に説明するとともに、臨床における本所見に関連する有害事象の発現リスクについて考察するよう求めた。 脳脈絡叢上皮細胞の空胞化に関する臨床上のリスクは低いとの申請者の見解は受け入れ可能と考える。ただし、本事象については添付文書等で適切に情報提供すべきと考える。 (添付文書、その他の注意に、マクロファージの空胞形成の記載が認められた) 	<ul style="list-style-type: none"> サル 26 週間間欠皮下投与毒性試験において投与部位の変化が認められていることから、本剤の局所刺激性の評価及び臨床使用時の安全性について説明を求めた。 サルで認められた投与部位の変化には用量依存性が認められている。 機構は、提出された毒性に関する資料からは、異種タンパク質による投与部位の変化以外の毒性は見いだせておらず、また背景データが少なく理由にサルを用いた生殖発生毒性試験の実施を検討しない等、毒性試験における動物種の選択、試験等が必ずしも十分に検討されていたとは言いがたいと考える。しかしながら、本剤のような遺伝子組換えヒト融合タンパク質の毒性を、動物を用いた通常の毒性試験結果から適切に評価することには限界があることについては、理解するものであり、提出された資料から現時点では問題ないと判断するが、今後臨床試験や製造販売後調査等において、長期投与時の安全性を十分に検討する必要があると考える。 	<p>キャッスルマン病の審査時</p> <ul style="list-style-type: none"> 正常動物での結果を IL-6 が過剰発現しているキャッスルマン病患者に外挿できる可能性について説明を求めた。 MRA(本薬)投与量と血中濃度の関連、さらに血漿中 MRA 濃度と抗 MRA 抗体産生の関連について解明されておらず、さらなる解析が必要と考える。 <p>皮下投与製剤の審査時</p> <ul style="list-style-type: none"> 二量体及び局所刺激性ともに問題ないと考える。不純物の安全性について問題ないと考えるとの申請者の説明を了承した。

表4 承認条件の比較

アダリムマブ (遺伝子組換え)	ゴリムマブ (遺伝子組換え)	セルトリズマブ ペゴル (遺伝子組み換え)	トシリズマブ (遺伝子組換え)
<p>関節リウマチ 大規模な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、感染症等の発現について検討すること。</p> <p>強直性脊椎炎 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。</p> <p>多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。</p> <p>腸管型ペーチェット病 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。</p>	<p>適切な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について検討すること。</p>	<p>適切な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について検討すること。</p>	<p>キャッスルマン病 再審査期間中、本薬投与症例全例を登録して、腫脹リンパ節の変化及び合併症の進行への影響も含め、有効性及び安全性について市販後調査を実施すること。その際、本薬長期投与による有効性及び安全性についても情報を収集すること。</p> <p>関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 大規模な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、感染症等の発現について検討すること。</p> <p>全身型若年性特発性関節炎 1. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。 2. 大規模な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、感染症等の発現について検討すること。</p>

表5 インフリキシマブ(遺伝子組換え)とエタネルセプト(遺伝子組換え)の承認条件の変化

インフリキシマブ(遺伝子組換え) 2003年2月	エタネルセプト(遺伝子組換え) 2008年2月	2013年11月現在
<p>関節リウマチ 1. 市販後の一定期間については、投与症例について全例を登録して、本剤の安全性及び有効性を調査するとともに、集積された結果については、定期的に報告すること。 2. 大規模な市販後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、結核をはじめとする感染症等の発現については、より重点的に検討すること。</p> <p>ペーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎 国内での治験例数が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。</p>	<p>承認条件1は、2005年8月5日付で解除。 2011年12月に関節リウマチの再審査終了。承認条件を満たしたと判断された。 2013年11月現在、レミケード点滴静注用100には、承認条件は付されていない。</p> <p>関節リウマチ 1. 本剤10mg及び25mg投与時の関節破壊の進展防止効果、安全性等を確認するため、適切な対照群をおいた長期(1年以上)にわたる二重盲検比較臨床試験を実施して、その結果を速やかに報告し、用法・用量の適切性について検討すること。 2. 大規模な市販後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、結核をはじめとする感染症等の発現については、より重点的に検討すること。 3. 自己投与については、有効性が確認され、安全性上も問題がないと判断できる患者に対してのみ実施されるよう、適切な措置を講じること。</p>	<p>関節リウマチ 1. 大規模な市販後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、結核をはじめとする感染症等の発現については、より重点的に検討すること。 2. 自己投与については、有効性が確認され、安全性上も問題がないと判断できる患者に対してのみ実施されるよう、適切な措置を講じること。</p> <p>多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。</p>

考察

最近、ICHガイドラインの改訂が進められており、治験開始前に必要な非臨床試験と承認申請までに必要とされる非臨床試験が明らかになってきている。また、TNF α を認識する抗体医薬品や人工融合タンパク質が広く臨床応用されるようになったため、TNF α を抑制するとその下流でヒトにどのような影響を及ぼすのかのデータも集積されてきており、安全性評価に役立てられている。調査した抗体

医薬品は、2002年から2012年の承認で、対照としたトシリズマブ(遺伝子組換え)を除く品目は、海外で先に承認されている。実験動物に対して異種タンパク質であるキメラ型、ヒト化、ヒト型抗体を、ラットやマウスに長期投与しても、観察される変化は、中和抗体が産生されるため、適切な毒性学的影響を予測困難にする場合がある。承認された抗体医薬品で実施された非臨床試験は、それぞれの抗体医薬品が開発された時期により様々であ

表6 妊婦や小児等への注意喚起(添付文書上の記載) 平成25年11月現在

	インフリキシマブ (遺伝子組換え)	アダリムマブ (遺伝子組換え)	ゴリムマブ (遺伝子組換え)	セルトリスマブ ベゴル (遺伝子組換え)	エタネルセプト (遺伝子組換え)	トリスマブ (遺伝子組換え)
妊婦、産婦、授乳婦等への投与	1.妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[本剤投与による生殖発生毒性試験は実施されていない(本剤がヒト TNFα 特異的で動物実験が実施できないため)。また、マウス TNFα を中和する抗体投与により、マウスを用いて検討された結果では、催奇形性、母体毒性、胎児毒性は認められていない。] 2.本剤は胎盤通過性があるとの報告がある。従って、本剤の投与を受けた患者からの出生児においては、感染のリスクが高まる可能性があるため、生ワクチンを投与する際には注意が必要である。 3. 授乳中の投与に関する安全性は確立していない。授乳中の婦人には授乳のヒト乳汁への移行は不明である。他の抗 TNF 製剤では動物実験で乳汁への移行が報告されている。	1.妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない]。 2. 本剤は胎盤通過性があるとの報告がある。従って、本剤の投与を受けた患者からの出生児においては、感染のリスクが高まる可能性があるため、生ワクチンを投与する際には注意が必要である。 3. 授乳中の投与に関する安全性は確立していない。授乳中の婦人には授乳のヒト乳汁への移行は不明である。他の抗 TNF 製剤では動物実験で乳汁への移行が報告されている。	1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[本剤はIgG1モノクローナル抗体であり、IgG 抗体は胎盤通過性があることが知られている。従って、本剤の投与を受けた患者から産まれた乳児においては、感染のリスクが高まる可能性があるため、乳児に生ワクチンを投与する際には注意が必要である。] 2. 本剤投与中は授乳を避けさせること。[本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、動物実験(サル)で乳汁中へ移行することが報告されている。]	妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠中に本剤を投与したクローン病患者において、臍帯血及び出生児血中への移行が認められた。] 2. 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[本剤のヒト乳汁への移行は不明である。他の抗 TNF 製剤では動物実験で乳汁への移行が報告されている。]	1.妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。] 2.授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[ヒト母乳中へ移行することが報告されている。]	1.妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。また、カニクイザルにおいて本剤は胎盤関門を通過することが報告されている。] 2. 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]
小児等への投与	小児等に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。	1. 若年性特発性関節炎 4歳未満の幼児等に対する安全性は確立していない。(使用経験がない)。 2. 若年性特発性関節炎以外小児等に対する安全性は確立していない。(使用経験がない)。	小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。	小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。	低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない(「薬物動態」の項参照)。

った。ICH でのバイオテクノロジー応用医薬品の非臨床試験における安全性評価は、1997 年に制定されたが、その後、多くの抗体医薬品などが開発されてきたため、改訂が進められ 2011 年に S6(R1)が合意に達している³⁾。この中で、従来の医薬品にお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なものではなく必要とされないと明記された。これは、タンパク質やペプチドが細胞膜を通過して DNA や染色体に直接作用するとは考えにくいためである。調査した品目は、本ガイドラインの改訂前に遺伝毒性試験を実施していた。バイオ医薬品でのがん原性試験は一般的に不適當であると S6(R1)に明記されるまで、すべての品目でがん原性試験を実施しない理由を審査で質問されていた。局所刺激性試験は単独またはその他の試験に組み込んで評価されており、ガイドラインにも市販される剤型での試験が必要だが、かならずしも

独立した局所刺激性試験を実施する必要はないと記載されている。抗原性試験を実施した品目と実施しなかった品目が認められたが、バイオ医薬品では、一般的に行われている階層別試験方式または標準的な一連の検査方法による免疫毒性試験は推奨されていない。

また、2009 年に ICH で合意され、2010 年に厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知として発出された「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実施についてのガイダンス」(M3(R2))¹⁰⁾では、局所刺激性は、一般毒性試験の一部として予定臨床投与経路により評価することが望ましく、独立した試験での評価は推奨されない旨、一般毒性試験に用いられる動物種において最大耐量 (Maximum Tolerated Dose (MTD)) をあきらかにするために適切に実施された試験から急性毒性に関する情報が得られる場合には、別途に単回投与毒性試験を実施す

ることは推奨されない旨が明記された。ゴリムマブ（遺伝子組換え）で単回投与毒性試験が実施されなかったことは、このガイドラインに照らし合わせて妥当であった。また、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「「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」について」¹¹⁾では、非臨床試験ではヒトにおける重篤な有害作用を十分に予測できないことがあるため、非臨床試験を吟味しヒト初回投与試験のデザインを慎重に検討することが必要とされ、治験依頼者及び実施者は、リスク要因を考慮しリスク低減策を検討しなければならない旨が示されている。リスク評価の予測には、1)作用機序、2)標的分子の特性、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旨が示され、薬理作用や情報伝達系の下流の情報なども、ヒトへの安全性評価に役立つことが示唆された。適切なモデル動物が存在しない場合など、適切でない動物を用いた毒性試験からは誤った結論が導かれる可能性があり、相同タンパク質や遺伝子改変動物、試験管内でのヒト細胞などを用いた試験により被験薬の情報が得られる場合がある。また、相同タンパク質と標的の相互作用により、ヒトで予測される被験薬の生物学的活性が惹起される場合には、ヒトでのリスク評価に有益であったり、ヒト細胞などを用いた試験管内の試験からも追加情報が得られたりする場合がある、としている。マウス相同分子をマウスに投与する反復投与毒性試験や生殖発生毒性試験が3品目で実施されていた。本ガイダンスを踏まえれば、これらの試験から有益な追加情報が得られる可能性が高かったと推察される。2002年から2012年の承認年の違いが毒性試験データパッケージに及ぼす影響は、インフリキシマブ（遺伝子組換え）のクローン病の承認審査時に比べて、ゴリムマブ（遺伝子組換え）、セルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）やインフリキシマブ（遺伝子組換え）

（関節リウマチの効能追加時）では、カニクイザルや相同タンパク質が有効に利用されていた。エタネルセプト（遺伝子組換え）は、人工融合タンパク質であるため、丁寧な毒性試験が実施されていた。また、我が国で開発された初の抗体医薬品であるトシリズマブ（遺伝子組換え）は、キャスルマン病のオーファンドラッグとして、開発が開始されたため、医薬品副作用被害救済研究振興調査機構（当時）での対面助言を受け、毒性試験のデータパッケージも慎重に作成したと推測される。なお、トシリズマブ（遺伝子組換え）は、新投与経路の皮下投与製剤の審査時に、皮下投与製剤を用いたカニクイザル反復皮下投与試験と局所刺激性試験を追加で実施し特段の問題は認められないとしている。また、二量体や不純物の毒性評価が実施されたのは、2006年に原薬と製剤の不純物のガイドライン^{8,9)}が改訂されたためと推察される。ガイドライン改訂前の審査では、毒性パッケージの適切性が品目ごとに評価されていたものと推測される。一方、現在のガイドラインでは実施することを勧められない遺伝毒性試験や単回投与毒性試験が実施されていた。また、当時は実施する必要があったがん原性試験を実施しない理由を審査の過程で質問されていた。実施することが勧められない毒性試験は、実施しなくても安全性が裏付けられるからではなく、不適切な動物を用いた非臨床試験からは誤った結論しか導かれず、科学的にみても実施する意義が乏しいからであり、審査側も試験の限界を理解していた。現在のガイドラインのレベルに合わせても、いずれの品目でも適切な非臨床の審査、リスク・ベネフィット バランスの評価及びヒトへの外挿による注意喚起が行われていたことが明らかとなった。

PMDA「新医薬品承認審査実務に関わる審査員のための留意事項」¹²⁾では、非臨床試験成績で懸念すべき点がないかを確認する目的は、1) ヒトにおける医薬品の有効性及び安全性を評価する上で、適切かつ十分な検討が行われているか、2)

非臨床試験における結果と臨床試験における結果において大きく矛盾するような事項が存在していないか(薬理学的な作用機序, 薬物動態学的アプローチなど), 3) 臨床試験においては認められていないが, ヒトにおける新医薬品の安全性を評価する上で懸念するような結果が示されていないか, の3点であるとしている. 非臨床安全性試験結果は, 審査におけるリスク・ベネフィットバランスの評価のリスク評価の基のひとつになるが, 動物実験の結果から, いかにヒトでの安全性を予測するかが重要であることがわかる. 「薬事法」を「医薬品, 医療機器等の品質, 有効性及び安全性の確保等に関する法律」(医薬品医療機器法) とする法案¹³⁾が2013年11月20日に参議院で可決され, 成立した. 今後1年以内に施行され, 医薬品, 医療機器等の安全かつ迅速な提供の確保が, 今以上に推進されることが予測される. 動物実験科学者は, これからも, 臨床試験の実施前, また, 実施中に平行して実施する非臨床試験において, 従来のガイドラインによる毒性試験ばかりではなく, 新たな試験法を有効に活用し, 生化学や免疫学などの方法も駆使して, 治験中や製造販売後の患者へのリスクの最小化に寄与することに期待する.

引用文献

- 1) G. Köhler G., Milstein C.: Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*, 256 (5517) 495-497 (1975).
- 2) 国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部: 「我が国で承認されたバイオ医薬品」, 2013年11月現在, <http://www.nihs.go.jp/dbcb/approved_biologicals.html>
- 3) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長: 「「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(R1), 薬食審査発 0323 第 1 号, 2012 年 3 月 23 日, <http://www.pmda.go.jp/ich/s/s6r1_12_3_23.pdf>
- 4) 西村(鈴木)多美子: 新しいバイオ医薬品である抗体医薬品における品質と非臨床に裏付けられた治験の安全性: 特にヒト治療に用いられるキメラ型及びヒト化モノクローナル抗体を中心に, 医薬品研究, 35(8), 407-415 (2004).
- 5) 西村(鈴木)多美子: 抗体医薬品等の非臨床試験, 日薬理誌, 131(1), 62-63 (2008).
- 6) Suzuki-Nishimura T.: Scientific drug safety information for patients' consent. *YAKUGAKU ZASSHI*, 131(6), 871-875 (2011).
- 7) 医薬品医療機器総合機構: 「審査報告書」, 医療用医薬品の承認審査情報(検索ページ), 承認審査情報の一覧, <<http://www.info.pmda.go.jp/approvalSrch/PharmacySrchInit?>>
- 8) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長: 「「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」 ICH ガイドライン Q3A(R2), 薬食審査発第 1204001 号, 2006 年 12 月 4 日, <http://www.pmda.go.jp/ich/q/q3ar2_06_12_4.pdf>
- 9) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長: 「「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」 ICH ガイドライン Q3B(R2), 食審査発第 0624001 号, 2006 年 6 月 24 日, <http://www.pmda.go.jp/ich/q/q3br_03_6_24.pdf>
- 10) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長: 「「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実施についてのガイダンス」について」 ICH ガイドライン M3 (R2), 薬食審査発 0219 第 4 号, 2010 年 2 月 19 日, <http://www.pmda.go.jp/ich/m/step5_m3r2_10_02_19.pdf>
- 11) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長: 「「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」について」 薬食審査発 0402 第 1 号, 2012 年 4 月 2 日, <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chiken/dl/120412_3.pdf>
- 12) 医薬品医療機器総合機構: 「新医薬品承認審査実務に関わる審査員のための留意事項」, 2008 年 4 月 17 日, <<http://www.pmda.go.jp/topics/file/h200417kohyo.pdf>>
- 13) 厚生労働省: 「薬事法等の一部を改正する法律案の概要」, 2013 年, <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000033bvb-att/2r98520000033c1z_1.pdf>