

令和3年度新技術を活用した動物用医薬品等基準等作成推進事業

事業報告書

令和4年3月

動物用ワクチン-バイオ医薬品研究会

令和3年度新技術を活用した動物用医薬品等基準等作成推進事業 事業報告書

動物用ワクチン-バイオ医薬品研究会
会長 濱岡 隆文

1. 事業目的

生体が持つ免疫システムの主役である抗体を主成分とした抗体医薬品は、副作用の少ない効果的な治療薬として注目を浴びており、人体用の抗体医薬品は、日米欧ですでに70品目ほどが承認されている。一方我が国の動物分野では、抗体医薬品の範疇に入る製剤は生物学的製剤の血清類として承認された製剤である破傷風抗毒素、ジステンパー血清や炭疽血清を始めとする8種類があり、その他には最近、バイオテクノロジー技術を用いて開発されたイヌ化抗イヌインターロイキン31モノクローナル抗体製剤が、犬のアトピー性皮膚炎治療薬として承認された。また、牛伝染性リンパ腫や犬のがん治療のための免疫チェックポイント阻害薬（キメラ抗体）など、抗体医薬品に関する基礎研究も進められており、また伴侶動物における高度医療の需要が高まっていることから、動物用抗体医薬品の実用化への環境が整いつつある。人体用抗体医薬品の承認申請のための安全性評価については、「抗体医薬品の品質評価のためのガイダンス」（平成24年12月14日付、薬食審査発1214第1号）が厚生労働省医薬食品局審査管理課長から発出されている。一方、動物用抗体医薬品については、製品化の参考となる指針は整備されていない。従って、これらの製品の開発・普及を図るためには、動物用抗体医薬品の特性を踏まえた、品質及び安全性確保のための新たな基準作りが不可欠である。さらに、「動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力(VICH)」において、日本からの提案により新動物用医薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）のうちモノクローナル抗体製剤の安全性評価の国際ガイドラインを作成することとなり、その案の作成を我が国が担当することとなった。

そこで、国内外における動物用抗体医薬品の安全性等基準の作成に寄与するため、本研究会が実施主体となって、「動物用モノクローナル抗体医薬品の品質評価に関する指針（案）及び解説書（案）」並びに「動物用モノクローナル抗体医薬品の安全性評価に関する指針（案）及び解説書（案）」を作成する。これにより、日米EUの三極における承認申請のための試験実施方法や審査基準を明確にすることが可能となり、当該製品の申請者の負担軽減及び審査の迅速化が図られる。

2. 事業内容

動物用抗体医薬品に係る学識経験者や専門家から成る検討委員会を組織し、「動物用モノクローナル抗体医薬品の品質評価に関する指針（案）及び解説書（案）」並びに「動物用モノクローナル抗体医薬品の安全性評価に関する指針（案）及び解説書（案）」を作成する。また、動物医薬品等の承認申請及び審査業務に精通した専門家をアドバイザーとして迎え、助言を受ける。

（1）検討委員会及びワーキンググループの開催

「動物用モノクローナル抗体医薬品の品質評価に関する指針（案）及び解説書（案）」並びに「動物用モノクローナル抗体医薬品の安全性評価に関する指針（案）及び解説書（案）」を作成するため、動物用抗体医薬品に係る専門家からなるワーキンググループを設置し、具体的検討を行う。ワーキンググループにおいて検討された内容について動物用抗体医薬品に係る学識経験者や専門家によって構成される検討委員会で検討する。

（2）「動物用モノクローナル抗体医薬品の品質評価に関する指針（案）及び解説書（案）」並びに「動物用モノクローナル抗体医薬品の安全性評価に関する指針（案）及び解説書（案）」作成のための意見及び情報収集

上記目的を達成するため、「動物用モノクローナル抗体医薬品の品質評価に関する指針（案）及び解説書（案）」並びに「動物用モノクローナル抗体医薬品の安全性評価に関する指針（案）及び解説書（案）」について、関連企業等を対象にアンケート調査を実施し、必要に応じて関連学会において有識者や専門家等から情報を収集する。

3. 事業成果

「動物用モノクローナル抗体の品質及び安全性確保に関する指針（案）及び解説書（案）」を効率よく作成するため、検討委員会委員 4 名によって構成されたワーキンググループを組織して素案を作成した。ワーキンググループで作成した案について、検討委員会で検討を行い、「動物用モノクローナル抗体医薬品の品質評価に関する指針（案）及び解説書（案）」並びに「動物用モノクローナル抗体医薬品の安全性評価に関する指針（案）及び解説書（案）」について、それぞれ別添 1、別添 2 のとおり取りまとめた。

1) 検討委員会及びワーキンググループの開催

動物用抗体医薬品に係る学識経験者や専門家 8 名を検討委員会委員として選任し、令和 2 年度本事業で作成した「動物用モノクローナル抗体医薬品の品質評価に関する指針（素案）及び解説書（素案）」並びに「動物用モノクローナル抗体医薬品の安全性評価に関する指針（素案）及び解説書（素案）」をそれぞれの「案」としてとりまとめるため、検討委員会を 3 回（第 1 回：2021 年 6 月 24 日、第 2 回：2021 年 11 月 25 日、第 3 回：2022 年 2 月 24 日）開催した。また、検討委員会に提出する資料を作成する

ためのワーキンググループを5回（第1回：2021年6月24日、第2回：2021年7月30日、第3回：2021年9月10日、第4回：2021年10月5日、第5回：2022年1月17日）開催し、当該指針（案）及び解説書（案）の検討を行った。また、検討の際には動物医薬品等の承認申請及び審査業務に精通した専門家をアドバイザーとして迎え、助言を受けた。検討委員会並びにワーキンググループの検討事項及び委員については以下のとおりである。

[検討委員会における検討事項]

第1回：事業方針等の検討

第2回：「動物用モノクローナル抗体医薬品の品質評価に関する指針（素案）及び解説書（素案）」並びに「動物用モノクローナル抗体医薬品の安全性評価に関する指針（素案）及び解説書（素案）」に対するパブコメへの対応についての検討

第3回：「動物用モノクローナル抗体医薬品の品質評価に関する指針（案）、解説書（案）及び用語集（案）」並びに「動物用モノクローナル抗体医薬品の安全性評価に関する指針（案）及び解説書（案）」についての検討に関する検討

[ワーキンググループにおける検討事項]

第1回：「動物用モノクローナル抗体医薬品の品質評価に関する指針（素案）及び解説書（素案）」並びに「動物用モノクローナル抗体医薬品の安全性評価に関する指針（素案）及び解説書（素案）」に関する検討

第2回：「動物用モノクローナル抗体医薬品の品質評価に関する指針（素案）及び解説書（素案）」並びに「動物用モノクローナル抗体医薬品の安全性評価に関する指針（素案）及び解説書（素案）」に関する検討

第3回：「動物用モノクローナル抗体医薬品の品質評価に関する指針（素案）及び解説書（素案）」並びに「動物用モノクローナル抗体医薬品の安全性評価に関する指針（素案）及び解説書（素案）」に対するパブコメへの対応についての検討

第4回：「動物用モノクローナル抗体医薬品の品質評価に関する指針（素案）及び解説書（素案）」並びに「動物用モノクローナル抗体医薬品の安全性評価に関する指針（素案）及び解説書（素案）」に対するパブコメへの対応についての検討

第5回：「動物用モノクローナル抗体医薬品の品質評価に関する指針（案）及び解説書（案）」並びに「動物用モノクローナル抗体医薬品の安全性評価に関する指針（案）及び解説書（案）」に関する検討

[検討委員]

石井 明子	国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 部長
大石 弘司	公益社団法人日本動物用医薬品協会 専務理事
杉山 美樹	ゾエティス・ジャパン株式会社 製品開発・薬事統括部 生物学的製剤部 部長補佐/製品開発マネジャー
関崎 勉	東京大学 名誉教授
チー フェイシャイ	日本全薬工業株式会社 研究開発本部 開発部 部長
平山 紀夫	岡山理科大学 獣医学部 非常勤講師
増田 健一	動物アレルギー検査株式会社 代表取締役社長
水野 拓也	山口大学 共同獣医学部 獣医学科 臨床獣医学講座 教授

[ワーキンググループ]

杉山 美樹	ゾエティス・ジャパン株式会社 製品開発・薬事統括部 生物学的製剤部 部長補佐/製品開発マネジャー
チー フェイシャイ	日本全薬工業株式会社 研究開発本部 開発部 部長
平山 紀夫	岡山理科大学 獣医学部 非常勤講師
増田 健一	動物アレルギー検査株式会社 代表取締役社長

[アドバイザー]

能田 健	農林水産省動物医薬品検査所 再生医療・バイオ医薬品チーム長
佐藤 耕太	農林水産省動物医薬品検査所 再生・バイオ医薬品チーム 上席主任研究官 (VICH Biologicals EWG Chair, Bio-products safety subgroup Expert)
藤井 武	ゾエティス・ジャパン株式会社 取締役 製品開発・薬事統括部長 (VICH Biologicals EWG, Bio-products safety subgroup Expert) (敬称略・五十音順)

2) (2) 「動物用モノクローナル抗体医薬品の品質評価に関する指針(案)及び解説書(案)」並びに「動物用モノクローナル抗体医薬品の安全性評価に関する指針(案)及び解説書(案)」作成のための意見及び情報収集

上記目的を達成するため、「動物用モノクローナル抗体医薬品の品質評価に関する指針(案)及び解説書(案)」並びに「動物用モノクローナル抗体医薬品の安全性評価に関する指針(案)及び解説書(案)」について、公益社団法人日本動物用医薬品協会、公益社団法人日本獣医学会を対象にアンケート調査を実施し、さらに北海道大学大学院獣医学研究院 病原制御学分野感染症学教室/先端創薬分野の今内覚准教授及び前川直也特任助教、東北大学大学院医学系研究科 抗体創薬研究分野の加藤幸成教授から情報を収集した。

関連学会等におけるアンケート等による情報収集も計画していたが、新型コロナウイルス感染症拡大の影響を受けてオンライン開催となったことから、関連学会における情報収集は実施していない。

別 添 1

動物用モノクローナル抗体医薬品の品質評価に関する指針（案）及び解説書（案）

1	動物用モノクローナル抗体医薬品の品質評価に関する指針（案）
2	
3	目次
4	第1章 緒言
5	第1 目的
6	第2 背景
7	第3 適用対象
8	第2章 製造方法及び製剤の開発、規格及び検査方法の設定について考慮す
9	べき基本的事項
10	第1 製造方法の確立
11	第2 特性解析
12	1 構造
13	2 物理的・化学的性質
14	3 生物活性/免疫化学的性質
15	4 純度及び不純物
16	第3 製剤開発
17	第3章 規格及び検査方法
18	第1 原薬の規格及び検査方法
19	1 外観・性状
20	2 確認試験
21	3 純度と不純物
22	(1) 目的物質
23	(2) 目的物質由来不純物
24	(3) 製造工程由来不純物
25	4 力価
26	5 物質質量
27	第2 製剤の規格及び検査方法
28	1 外観・性状
29	2 確認試験
30	3 純度と不純物
31	4 力価
32	5 物質質量
33	第3 薬局方等の一般試験法
34	第4 特殊な剤型のための追加試験項目
35	

36 第1章 緒言

37

38 第1 目的

39 本指針（案）は、動物用モノクローナル抗体医薬品の開発及びその製造販
40 売承認を申請するために必要な品質評価に関する一般的な原則を明らかに
41 したものである。

42 なお、本指針で示された解析方法や評価法は例示であり、それぞれの製品
43 の特徴等を踏まえ、科学的に妥当な理由がある場合には、本指針以外の適切
44 な実施方法を用いてもよい。

45

46 第2 背景

47 生体を持つ免疫システムの主役である抗体を主成分としたモノクローナ
48 ル抗体医薬品は、標的分子に対して高い特異性を有するよう設計されており、
49 非標的分子に結合する可能性は極めて低く、効果的な治療薬として注目を浴
50 びている。モノクローナル抗体医薬品はすでに人用の抗体医薬品が多く市販
51 されている。一方、日本の動物分野では、抗体医薬品の範疇に入る製剤は、
52 生物学的製剤の血清類として承認されたものが少数あるのみであった。最近、
53 バイオテクノロジーを用いて開発されたイヌ化抗犬インターロイキン31モノ
54 クローナル抗体製剤が犬のアトピー性皮膚炎治療薬として承認された。また、
55 牛伝染性リンパ腫や犬のがん治療のための免疫チェックポイント阻害薬
56 （キメラ抗体）など、抗体医薬品に関する研究開発が進められている。これ
57 らの製品の開発・普及を図るためには、動物用モノクローナル抗体医薬品の
58 特性を踏まえた、品質及び安全性確保等のための指針作りが不可欠である。
59 このような指針は、動物用モノクローナル抗体医薬品の開発や承認申請後の
60 審査にも有益であり、当該製剤の普及に繋がるものである。

61

62 第3 適用対象

63 本指針は、モノクローナル抗体又はその低分子抗体（scFv、Fab 等）を主
64 剤とする動物用医薬品を適用対象とする。抗体に低分子医薬品（ペイロード）
65 を結合させた抗体薬物複合体（Antibody-Drug Conjugates、ADC）については
66 本指針（案）の対象外とする。

67

68 第2章 製造方法及び製剤の開発、規格及び検査方法の設定について考慮す 69 べき基本的事項

70

71 第1 原薬の製造方法の確立

72 分子量が大きく複雑な構造を持つ動物用モノクローナル抗体医薬品は、翻
73 訳後修飾や高次構造を含めて目的物質の構造特性を確定することが容易で
74 ないため、製造方法の理解と管理が特に重要である。そのために特に以下の

75 項目について承認申請書には記載しなければならない。(解説書 Q1.「各項目の記載に関しての注意点は何か。」参照)

77 ・動物用モノクローナル抗体産生のための遺伝子発現構成体の構築

78 ・細胞基材の樹立

79 ・培養及び精製方法

80 ・ウイルス安全性

81 ・プロセスコントロール

82

83 第2 特性解析

84 適切な分析技術を用いた動物用モノクローナル抗体医薬品の特性解析は、
85 適切な規格及び検査方法を設定するために必要となるものである。特に、
86 下の特性を明らかにすべきである。

87

88 1 構造

89 モノクローナル抗体の基本骨格構造を念頭に抗体クラス/サブクラス分
90 類を行うとともに、H鎖及びL鎖について、アミノ酸配列、N末端及びC末
91 端アミノ酸配列、ペプチドマップ、スルフヒドリル基及びジスルフィド結合、
92 並びに糖鎖構造を明らかにする。(解説書 Q2.「目的物質の高次構造に関する
93 解析は必要か。」参照)

94

95 2 物理的・化学的性質

96 物理的・化学的性質の解析は、目的物質の不均一性を含む物性を明らかにし、
97 品質の恒常性を評価する上で重要である。この解析のために、分子量・分子
98 サイズ、アイソフォームパターン、比吸光度(又はモル吸光係数)、電気泳
99 動パターン、液体クロマトグラフィーパターン及び分光学的性質を必要に応
100 じ組み合わせ使用。(解説書 Q3.「抗体医薬品における不均一性には
101 どのようなものがあるか。」)

102

103 3 生物活性/免疫化学的性質

104 動物用モノクローナル抗体医薬品の特性を評価するためには、その生物学
105 的性質の解析も重要である。最も重要な生物学的性質は、医薬品が目的とす
106 る生物学的効果を現す能力である「生物活性」であり、これを測定するた
107 めの生物学的試験(バイオアッセイ)の方法は、製造業者が提示する必要があ
108 る。動物用モノクローナル抗体医薬品の生物活性は品目ごとに異なり、期待
109 される効能効果を反映した生物活性を測定するためにどのような生物学的
110 試験が有用であるかは、臨床効果やその分子機構を考慮して明らかにする必
111 要がある。一般に、動物用モノクローナル抗体医薬品の生物学的試験として、
112 抗原との結合特性及び機能的特性を明らかにする試験が使用される。抗原と
113 の結合性は免疫化学的性質でもあるが、生物活性の一つとして結合特性を明

114 らかにすることは有用である。当該医薬品の生物学的性質に関連する特性に
115 基づく生物活性を定量的に表す尺度を「力価」という。(解説書「Q4.「結合
116 特性、機能的特性にはどのようなものがあるか」、Q5.「生物活性の測定のため
117 の生物学的試験(バイオアッセイ)にはどのような方法があるのか。」、Q6.
118 「免疫化学的性質を検証する必要があるか。)、Q7.「標的分子のエピトープ
119 の検証は必要か。」参照)

120

121 4 純度及び不純物

122 動物用モノクローナル抗体医薬品の製造過程では、細胞内や培養液中で生
123 じる酵素反応や物理化学的相互作用等により、目的物質の分子変化体が生成
124 する。また、原薬中には宿主細胞や培養及び精製工程に由来する不純物が存在
125 する。これらの不純物に対する特性解析や含量の測定が必要となる。(解説書
126 Q8.「目的物質の分子変化体とはどのようなものが含まれるか、それら
127 が目的物質関連物質であるか不純物であるかの区別方法はあるか。」、Q9.「不
128 純物とはどのようなものが含まれるか。」参照)

129

130 第3 製剤開発

131 申請する用法や投与経路を考慮して、製剤処方中の添加剤の量や特性の範
132 囲について、妥当性を示す。製剤化の際に(場合によっては、原薬に)使用
133 する添加剤及び容器/施栓系の品質は、薬局方等公定規格に規格及び検査方
134 法があり、かつそれが適切である場合には、薬局方等公定規格の基準を満た
135 すべきである。薬局方等公定規格に記載されていない添加剤に関しては、適
136 切な規格及び検査方法を設定する必要がある。

137

138 第3章 規格及び検査方法

139

140 規格及び検査方法では、原薬及び製剤の特性を徹底的に解析することを目
141 的とするというより、むしろ品質を確認することを目的として、試験項目、
142 試験方法及び有効性を確保するために有用な分子特性および生物学的な特
143 性に焦点を当てる必要がある。規格及び検査方法の項目は、当該製剤の品質
144 を確認するために選択するものである。したがって、規格及び検査方法とし
145 て特定の品質特性についての試験を選択したり除外したりする根拠及びそ
146 の妥当性を明確にする必要がある。また、規格値や適否判定基準の適合範囲
147 の設定根拠を明らかにする必要がある。規格値や適否判定基準は、非臨床試
148 験や臨床試験に用いたロットから得られたデータ、製造の一定性を示すため
149 に用いたロットから得られたデータ、並びに製品の開発段階で得られた適切
150 なデータに基づいて設定し、その科学的根拠を示す必要がある。(解説書 Q10.
151 「科学的に妥当性のある規格及び検査方法を設定する際の考慮すべき点は
152 何か。」、Q11.「検査方法を設定するうえで留意しなければならない事項は何

153 か。」参照)

154

155 第1 原薬の規格及び検査方法

156

157 1 外観・性状

158 原薬の物理的状態（例えば、固体、液体）、色及び透明度を定性的に規定
159 する。

160

161 2 確認試験

162 確認試験は、その原薬に特異的である必要がある。また、分子構造上の
163 特徴やその他の特有の性質に基づいて設定する必要がある。確認試験とし
164 ては定性的なものでもよく、必要に応じて理化学試験、生物学的試験、免
165 疫化学的試験の中から複数の試験を組み合わせて行う。通常、ペプチドマ
166 ップ、クロマトグラフィーにおける保持時間、電気泳動パターン等を標準
167 物質と比較して、目的物質と構造及び物理的・化学的性質等が一致すること
168 を確認する試験が用いられる。(Q12.「確認試験における理化学試験、生物
169 学的試験、免疫化学的試験に技術的にどのようにアプローチしていけばよ
170 いか。」参照)

171

172 3 純度と不純物

173 原薬の純度試験は、目的物質の不均一性の恒常性確保、及び不純物含量の
174 規定のための試験である。検査方法を選択し、最適化する際には目的物質及
175 び目的物質関連物質と、目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物を相互
176 に分離することに重点を置くべきである。

177 (1) 目的物質及び目的物質関連物質

178 目的物質の不均一性評価のための純度試験の例としては、電荷不均一性
179 の評価を目的とした等電点電気泳動又はキャピラリー等電点電気泳動、糖鎖
180 構造の不均一性の評価を目的とした遊離糖鎖を用いるオリゴ糖マップ等が
181 ある。目的物質の不均一性を評価するために設定される試験では、ピーク面
182 積比や標準物質とのパターン的一致等が規格値として設定される。

183 (2) 目的物質由来不純物

184 目的物質由来不純物含量の規定のために設定される試験方法としては、
185 凝集体含量の評価のためのサイズ排除クロマトグラフィー、切断体含量の評
186 価のための **SDS-PAGE** やキャピラリーゲル電気泳動等がある。これらの試
187 験では、不純物含量の限度値が規格値として設定される。目的物質由来不純
188 物のうち、特に凝集体については、免疫原性を増強する懸念があるため、必
189 要に応じ、適切な規格を設定する。

190 (3) 製造工程由来不純物

191 原薬に含まれる可能性のある製造工程由来不純物は、宿主細胞由来タンパ

192 ク質及び DNA、プロテイン A、BSA 等の血清成分、培地成分、培地添加物
193 等がある。工程内管理試験により最終製品での残存量が十分に管理可能とす
194 るデータが得られていれば、原薬での規格設定は不要とすることは可能であ
195 る。また、恒常的かつ高いレベルでの除去が確認された不純物については、
196 試験を設定する必要はない。

197

198 4 力価

199 結合特性又は機能的特性を評価する適切な力価試験が必要である。結合特
200 性を指標とした力価試験では ELISA や表面プラズモン共鳴解析等が用いら
201 れる。標準物質との活性の比あるいは総タンパク質量に対する活性モノクロ
202 ーナル抗体タンパク質量の比として表される。機能的特性を指標とした力価
203 試験には細胞増殖、死滅、変性等を解析する試験法がある。標準品との比較
204 により、適切な許容域（80～120%等）を設定すること。（Q11.「検査方法を
205 設定するうえで留意しなければならない事項は何か。」、Q13「結合特性を指
206 標とする力価試験の標準品はどのように設定すべきか」、Q14.「機能的特性
207 を指標とした力価試験には、具体的にどのような試験法があるか。」、Q15.
208 「力価の評価方法についての考え方及び試験設計における留意点は。」参照）。

209 適切な力価試験を製剤について設定していれば、原薬の段階での定量的評
210 価には、代替試験法（物理化学的試験法や生物学的試験法）でも十分な場合
211 がある。

212

213 5 物質質量

214 物質質量は、通常タンパク質量で表される。紫外可視吸光度測定法等が用い
215 られる。

216

217 第2 製剤の規格及び検査方法

218

219 1 外観・性状

220 製剤の物理的状态（例えば、固体、液体）、色及び澄明度を定性的に規定
221 する。

222

223 2 確認試験

224 確認試験は、その製剤に特異的である必要がある。また、分子構造上の
225 特徴やその他の特有の性質に基づいて設定する必要がある。確認試験とし
226 ては定性的なものでもよく、製品によって1種類、または複数の試験を必要
227 に応じ設定する。試験方法については、第3章第1の2及びQ12.に記載されて
228 いるような試験方法を参考し、そのまま、或いは目的に沿うように改変し
229 て用いる。

230

231 3 純度と不純物

232 製剤化の際或いは保存中に、不純物が生成したり増加したりする可能性が
233 ある。製剤中の不純物が定性的にも定量的にも原薬中のものと同じである
234 ということが証明できる場合、試験項目として設定する必要はない。新たに不
235 純物が製剤の製造中あるいは保存中に生じることが判明している場合には、
236 これからの不純物のレベルを測定し、許容域を設定する必要がある。(解説
237 書 Q16.「製剤の不純物の試験方法と許容域はどう設定すればよいか。」、Q17.
238 「製剤の純度試験の試験方法の選択及び最適化の際の重点は何か。」参照)

239

240 4 力価

241 製剤における力価の設定は極めて重要で、適切な力価試験が必要であ
242 る。抗体医薬品として、標的分子との結合能や標的分子の生理的機能への
243 影響を定量的に評価できる試験等を推奨する。詳細については、原薬の力
244 価の項目を参照。

245

246 5 物質質量

247 製剤中の原薬の量は、通例、タンパク質量で表す。紫外可視吸光度測定法、
248 Bradford 法、Lawry 法、BCA 法等が用いられる。

249

250 第 3 薬局方等の一般試験法

251 薬局方あるいは動物用生物学的製剤基準には、原薬あるいは製剤の品質評
252 価方法として利用できる試験方法及び規格値／適否の判定基準に関する重
253 要な事項が収載されている。動物用モノクローナル抗体医薬品に適用できる
254 試験項目としては、一般に、pH 測定試験法、真空度試験法、含湿度試験法、
255 無菌試験、マイコプラズマ否定試験、迷入ウイルス否定試験、エンドトキシ
256 ン試験、不溶性微粒子試験法、不溶性異物検査法等が挙げられるが、各製剤
257 の特性に応じて試験法を選択し評価する。

258

259 第 4 特殊な剤型のための追加試験項目

260 剤型によっては、その特殊性を考慮して試験項目の追加が必要となる場合
261 もある。

262

263 第 4 章 用語集

264

265 (1) 工程管理 (工程内管理)

266 最終製品となるまでの製造工程を管理すること。開発初期から実製造ま
267 でに得られた知見や情報に基づき、得られる製品が目標品質を達成するた
268 めに管理基準を設定、製造工程をモニタリングし適切に調整すること、または
269 工程試験 (工程内試験) で目標値に到達しているか確認し品質を保証するこ

270 と。なお、工程内試験は、最終製品を対象とした規格試験ではなく、原薬や
271 製剤の製造工程中で実施される試験である。

272 (2) 生物活性

273 特定の生物学的効果を発揮するための製品の特異的な機能やその程度。

274 「力価」は、生物活性を定量的に表す尺度である。

275 (3) 品質

276 原薬または製剤、及びその原材料がその用途に適合している程度のこと。

277 すなわち医薬品の有効性・安全性を担保するために、開発段階・製造段階か

278 ら得られた知見より、規格化することで適切に管理されることにより保証さ

279 れるもの。

280 (4) 品質特性

281 製品または製品となるまでの中間物質及び原薬における物理学的、化学
282 的、生物学的、微生物学的等特性または性質。

283 (5) 免疫原性

284 抗原が抗体の産生や細胞性免疫を誘導する性質。

285 (6) 目的物質

286 当該医薬品の主剤（主成分）であるモノクローナル抗体（及び低分子抗体
287 （scFv、Fab 等））を指す。

288 (7) 目的物質関連物質

289 製造中や保存中に生成する目的物質の分子変化体で、生物活性があり、製

290 品の安全性及び有効性に悪影響を及ぼさないもの。これらの分子変化体は、

291 目的物質に匹敵する特性を備えており、不純物（目的物質由来不純物及び製

292 造工程由来不純物）とは異なる。

293 (8) 力価

294 当該医薬品の特性に基づいて、適切で定量的な生物学的試験（力価試験又

295 はバイオアッセイともいう。）により測定され、生物活性を定量的に表す尺

296 度。

1 動物用モノクローナル抗体医薬品の品質評価に関する指針 解説書（案）

2
3 Q1. 各項目の記載に関しての注意点は何か。

4 A. 各項目の記載に関しての注意点は以下が挙げられる。

5 ・動物用モノクローナル抗体産生のための遺伝子発現構成体の構築

6 目的の動物用モノクローナル抗体をコードする遺伝子の由来が明確になるよう、遺伝子発現構成体作製について、遺伝子の入手方法、作成の経緯、
7 構造等を記載する。

8 ・細胞基材の樹立

9 マスター・セル・バンク（MCB）及びワーキング・セル・バンク（WCB）
10 作製の経緯を記載するとともに、それらの管理方法として、①特性解析試験
11 及び純度試験の試験項目、分析方法、管理基準、②保存方法及び保存中の安
12 定性に関する情報、③更新方法等を記載する。ヒトや動物用医薬品生産への
13 応用実績がない新規の細胞株を用いる場合には、細胞選択の経緯、樹立方法
14 等について情報を示し、その妥当性を示す必要がある。

15 ・培養及び精製方法

16 原材料、品質に影響を及ぼす可能性のある試薬類、重要工程、重要中間体、
17 主要な装置、重要工程パラメータ（温度、pH、時間等）等を適切に記載する。
18 特別な機能を有する装置のうち、生産培養用のバイオリクターやカラム等
19 品質に影響及ぼす機器に関してはその性能、容量等情報を記載する。工程内
20 管理試験を設定した重要工程については、その分析方法、適否の判定基準を
21 記載する。また、単離・保存される重要中間体が設定されている場合は、保
22 存条件及び保存期間を記載する。さらに、重要中間体について工程内管理試
23 験が設定されている場合は、その試験項目、分析方法、適否の判定基準を記
24 載する。

25 ・ウイルス安全性

26 必要に応じて実施する細胞株における内在性ウイルス及び外来性ウイル
27 ス試験、未加工・未精製バルクにおける外来性ウイルス試験、精製工程に関
28 するウイルスクリアランス評価に関する情報を記載する。

29 ・プロセスコントロール

30 操作パラメータの管理や工程内管理試験やプロセス・パラメータのモニタ
31 リング等を適切に記載する。また、製造工程には本来存在しないはずの外来
32 性の微生物、化学物質や生化学的な物質等の混入に対する防止策を講ずると
33 ともに、必要に応じて、適切な段階で混入汚染物質に対する工程内管理試験
34 又はモニタリングを設定し、記載する。

- 38 Q2. 目的物質の高次構造に関する解析は必要か。
- 39 A. 目的物質の高次構造に関する解析は製剤の品質の恒常性を確保する上で有
40 用であるが、一次構造と生物学的試験（バイオアッセイ）を組み合わせること
41 により品質の恒常性を立証することができれば、目的物質の高次構造の検
42 証は必ずしも必要としない。ただし、高次構造解析が可能であれば、特性解
43 析の一環として実施することは有用であり、製法変更前後での比較にも活用
44 できる。
- 45
- 46 Q3. 抗体医薬品における不均一性にはどのようなものがあるか。
- 47 A. 凝集、断片化、N末端グルタミン又はグルタミン酸残基のピログルタミン酸
48 形成、H鎖C末端リシン残基の欠失、アスパラギン酸残基の異性化、アスパ
49 ラギンの脱アミド化、メチオニン残基の酸化、ジスルフィド結合異性体等の
50 ポリペプチド鎖上に生じた分子変化（分子異性体の存在）、糖鎖の不均一性
51 等が知られている。
- 52
- 53 Q4. 結合特性、機能的特性にはどのようなものがあるか。
- 54 A. 結合特性とは、標的抗原に対する結合親和性、抗体が認識するエピトープ、
55 抗原と類似したタンパク質に対する交差反応性などである。また、機能的特
56 性とは、抗原に関わる生体反応に対する抗体の作用のことである。それぞ
57 れの具体的試験法は、Q5以降を参照のこと。
- 58
- 59 Q5. 生物活性測定のための生物学的試験（バイオアッセイ）にはどのような方法
60 があるのか。
- 61 A. バイオアッセイの例としては、以下のようなものが挙げられる。
- 62 ・ 動物を用いるバイオアッセイ - 製品に対する生体の生物学的応答を測
63 定する。
- 64 ・ 培養細胞を用いるバイオアッセイ - 細胞レベルでの生化学的又は生理
65 学的応答を測定する。また、Q14についても参照のこと。
- 66
- 67 Q6. 免疫化学的性質を検証する必要はあるか。
- 68 A. 動物用モノクローナル抗体医薬品の特性評価において、抗原との結合性など
69 の抗体としての性質が免疫化学的性質であり、生物活性の評価が免疫化学的
70 性質の評価に該当するため、さらに検討する必要はない。
- 71
- 72 Q7. 標的分子のエピトープの検証は必要か。
- 73 A. 標的分子のエピトープの検証は目的物質の作用機序の解明に有用で、開発段
74 階で実施されることはあるが、特性解析においては必ずしも実施しなければ

75 ならない項目ではない。ただし、標的分子における抗体の結合部位が意図し
76 た薬理作用に関わる部位であることについては、抗体の結合によって生じる
77 応答（リガンドと受容体の結合阻害等）を評価することで、明らかにする必
78 要がある。

79
80 **Q8.** 目的物質の分子変化体とはどのようなものが含まれるか、それらが目的物
81 質関連物質であるか不純物であるかの区別方法はあるか。

82 **A.** 目的物質の分子変化体としては、凝集体、切断体、糖鎖非修飾体、グリケー
83 ション体、ジスルフィド結合形成不全体、シグナルペプチド残存体、H鎖C
84 末端リシン欠失体、メチオニン残基の酸化体、アスパラギン残基の脱アミド
85 体、アスパラギン酸残基の異性化体等が知られている。構造及び物理化学的
86 性質の解析において検出されたこれらの分子変化体について、クロマトグラ
87 フィー等による分取と活性測定が可能であれば、それぞれの分子変化体の割
88 合とその活性を明らかにすることができる。その品質特性を持つ「目的物質
89 関連物質」であるか、目的物質に匹敵する品質特性を持たない「目的物質由
90 来不純物」であるかの区別は、生物活性の他に体内動態や安全性等も考慮し
91 たリスクアセスメントにより判断することが望ましい。

92
93 **Q9.** 不純物とはどのようなものが含まれるか。

94 **A.** 不純物として想定されるものには、製造工程に由来するものもあれば目的物
95 質に由来するものもある。

96 - 製造工程由来不純物 (**Process-Related Impurities**) : 製造工程に由来する
97 不純物には、細胞基材に由来するもの（例えば、宿主細胞由来タンパク質、
98 宿主細胞由来 DNA）、細胞培養液に由来するもの（例えば、インデューサー、
99 抗生物質、培地成分）、または細胞培養以降の工程である目的物質の抽出、
100 分離、加工、精製工程に由来するもの（例えば、細胞培養以降の工程に用い
101 られる試薬・試液類、クロマトグラフィー用担体からの漏出物）がある。

102 - 目的物質由来不純物 (**Product-Related Impurities**) : 目的物質の分子変化
103 体（例えば、前駆体、製造中や保存中に生成される分解物・変化物）で、生
104 物活性、有効性及び安全性の点で目的物質に匹敵する特性を持たないもので
105 ある。これら不純物には、構造が明らかにできるもの、部分的に特性解析で
106 きるもの、同定できないものなどがある。

107 - 混入汚染物質 (**Contaminants**) : 製造工程には本来存在しないはずのもの
108 で、外来性の化学物質や生化学的な物質（例えば、微生物由来プロテアーゼ）
109 又は微生物類のようなもの全てを指す。

112 Q10. 科学的に妥当性のある規格及び検査方法を設定する際に考慮すべき点は
113 何か。

114 A. 考慮すべき点は以下に挙げられる。

- 115 ・ 製造工程を勘案すること
- 116 ・ 原薬及び製剤の安定性を勘案すること
- 117 ・ 非臨床試験及び臨床試験のデータを勘案すること。
- 118 ・ 分析法を勘案すること。

119 以上挙げられた点の詳細については、「新動物用生物薬品（バイオテクノロジー
120 応用医薬品／生物起源由来医薬品）の規格及び検査方法の設定（VICH40）」を参
121 照する。

122

123 Q11. 検査方法を設定するうえで留意しなければならない事項は何か。

124 A. 留意すべき事項は、以下のようなものが挙げられる。

125 ① 標準品及び標準物質

126 新たに開発される動物用モノクローナル抗体医薬品では公的な標準品
127 が存在しないことが多く、その場合は有効性が確認された段階で、代表的
128 なロットについて特性解析を行い、「自家一次標準物質」を確立する。生
129 産ロットの試験には、自家一次標準物質を基準として検定した「自家用
130 標準物質」を用いることができる。自家一次標準物質は承認申請時まで
131 に確立することが望ましい。

132 自家一次標準物質及び自家用標準物質の生物活性については、当該
133 モノクローナル抗体に対する抗原について適切な公的標準品が利用できる
134 場合は、これを用いて評価する。適切な抗原の公的標準品が利用できな
135 い場合は、当該抗体が標的とする自家調製又は市販の抗原（以後「自家調
136 製抗原等」とする）を用いて評価する。その際、当該抗原が適切であるこ
137 とを示す必要がある。自家調製標的抗原等を用いる場合は当該抗原と相
138 同な公的標準品（異種由来を含む）との比較解析が望ましい。それが難し
139 い場合は、当該抗原の生物活性を示すことが可能なバイオアッセイや文
140 献情報等によりその妥当性を示すこと。

141

142 標準物質は必要に応じ、かつ十分な解析を行ったうえで更新してもよ
143 い。特に相対力価の解析方法には主に以下の2通りが想定されるが、この
144 限りではない。

145 (1) 基準となる標準物質に対する相対力価の許容域（例えば90～110%）
146 を予め決めておき、その範囲内であれば、新しい標準物質を適として、
147 相対力価を100%とする方法

148 (2) 基準となる標準物質に対する相対力価を算出し、得られた相対力

149 価（例えば 105%）を新しい標準物質の相対力価とする方法

150
151 (1)(2)いずれの場合も、十分な回数の測定を繰り返し、相対力価を求め
152 る点が、通常の試験と異なることに留意すべきである。繰り返し測定を
153 行うことでより真の値に近い力価が得られるため、製造ロット毎の通常
154 の規格より正確な許容域を設定することができる。

155 いずれの場合も、現行自家一次標準物質設定時の活性を指標に力価を
156 設定することを基本とする（保存により自家一次標準物質の活性低下の
157 可能性が否定できないため。ただし、自家一次標準物質の安定性が担保
158 されている場合はこの限りではない）。

159
160 標準物質については、調製法、規格、保存条件、更新方法等を定め、申
161 請書に記載する必要がある。生物学的試験及び物理化学試験の両方に同
162 一の標準物質を使用することが望ましいが、別々の標準物質が必要な場
163 合もある。

164 165 ② 分析法バリデーション

166 製剤の規格及び検査方法に採用した分析方法について、VICH ガイドラ
167 イン 1「分析法バリデーション：定義と用語に関するガイドライン」及び
168 VICH ガイドライン 2「分析法バリデーション：方法論に関するガイドラ
169 イン」に従ったバリデーションを完了すること。ただし、動物用モノクロー
170 ナル抗体医薬品の分析に用いられる試験の特殊性によって前述の 2 つ
171 のガイドラインが適さない場合は、この限りではない。

172
173 Q12. 確認試験における理化学試験、生物学的試験、免疫化学的試験に技術的に
174 どのようにアプローチしていけばよいか。

175 A. 確認試験の技術的アプローチの一例を以下に示す。目的物質、原薬、製剤の
176 特性に応じて以下の例やその他の適切な分析法を必要に応じて検討する。

177 ① 理化学試験

178 i. ペプチドマップ

179 目的物質を適当な酵素等を用いて個々のペプチドに選択的に断片化
180 し、得られたペプチド断片を高速液体クロマトグラフィー（HPLC）や他
181 の適切な方法により分析する。これらのペプチド断片は、N 末端アミノ
182 酸配列分析又は質量分析などの方法により、可能な範囲で同定すること
183 が望ましい。

184 ii. スルフィドリル基及びジスルフィド結合

185 目的物質をコードする遺伝子配列からシステイン残基があるとされる

186 場合、ペプチドマッピング（還元条件下及び非還元条件下）等適切な分
187 析法を用いて遊離スルフィドリル基あるいはジスルフィド結合の評価を
188 行う。

189 iii. 糖組成・糖鎖構造

190 糖タンパク質の場合には、糖組成や糖鎖構造、糖鎖結合部位等をでき
191 る限り解析し、HPLC法や他の適切な方法によって糖鎖プロファイル分析
192 を行う。

193 iv. 電気泳動パターン

194 分子量・分子サイズやアイソフォームパターンを、ポリアクリルアミ
195 ドゲル電気泳動、等電点電気泳動、SDS-PAGE、ウエスタンブロット、
196 キャピラリー電気泳動などの適切な方法により測定する。

197 v. 液体クロマトグラフィーパターン

198 分子量・分子サイズやアイソフォームパターンを、サイズ排除クロマ
199 トグラフィー、逆相液体クロマトグラフィー、イオン交換液体クロマト
200 グラフィー、アフィニティクロマトグラフィー、その他の適切な方法に
201 より測定する。

202 ② 生物学的試験、免疫化学的試験

203 生物活性を評価する上で検討された以下の例のような分析法により、目
204 的物質の特異的な反応を検出する。

205 i. 動物を用いるバイオアッセイ

206 製品に対する、生体における生物学的特異的な応答の有無を測定する。

207 ii. 培養細胞を用いるバイオアッセイ

208 製品に対し、特異的に反応する細胞を用いて生化学的又は生理学的応答の
209 有無を測定する。

210 iii. 生化学的試験

211 免疫学的相互作用により引き起こされる生物学的応答の有無を測定する。

212 iv. 免疫化学的試験

213 ELISA、ウエスタンブロット、フローサイトメトリー、表面プラズモン
214 共鳴解析、その他適切な方法により抗体医薬品の標的物質に対する特異
215 的な結合反応の有無を検出する。

216

217 Q13. 結合特性を指標とする力価試験の標準品はどのように設定すべきか

218 A. 力価とは、当該医薬品の生物学的性質に関連する特性に基づく生物活性を定
219 量的に表す尺度であり、力価測定に用いられる生物活性が臨床上期待される
220 作用と同様あるいは類似のものであることが望ましい。臨床上期待する作用
221 と生物学的試験における活性との相関は、薬力学的試験又は臨床試験におい
222 て確認しておく必要がある。公的標準品が利用可能な場合には、標準品を基

223 準に検定した活性を評価できるが、公的標準品がない場合には特性解析した
224 「自家標準物質」を確立しておく（Q11のA①を参照）。

225

226 Q14. 機能的特性を指標とした力価試験には、具体的にどのような試験法がある
227 か。

228 A. (1) 細胞増殖を促進するサイトカインまたはその受容体を抗原とする抗体医
229 薬品の場合は、細胞増殖の抑制能を評価する試験

230 (2) ウイルス表面タンパク質に結合する抗体の場合、ウイルスによる CPE の抑
231 制をみる試験

232 (3) エフェクター分子を介した細胞傷害活性を期待する抗体医薬品の場合、抗
233 体依存性細胞傷害活性、補体依存性細胞傷害活性を評価する試験

234

235 Q15. 力価の評価方法についての考え方及び試験設計における留意点は。

236 A. 医薬品における力価とは、当該医薬品の生物学的性質に関連する特性に基づ
237 く作用を定量的に表す尺度である。抗体医薬品の力価はその作用機序から大
238 きく二つに分けられる。一つは、抗体とその標的分子である抗原との結合自
239 体が当該医薬品の作用機序の本態となっており、結合活性と有効性が相関す
240 る場合である。もう一方は、抗体の結合活性の高さよりもむしろ、抗体の機
241 能的特性により結合後に引き起こされる生物学的なカスケード反応によって
242 効果を発揮する場合である。このように、抗体医薬品の作用機序によっては、
243 抗体の結合活性の高さ以外の評価方法（アゴニスト活性、エフェクター活性
244 など）を検討する。抗体医薬品の作用機序に応じてその力価測定法は異なる
245 ため、抗体医薬品それぞれに適した方法で収集されたデータを示すべきであ
246 る。力価の評価に結合活性よりもバイオアッセイを用いる場合は、その妥当
247 性を示す必要がある。なお、力価測定に用いられる生物活性が臨床上期待さ
248 れる作用と同様あるいは類似のものであることが望ましい。同様あるいは類
249 似しない場合は、臨床上期待する作用とバイオアッセイにおける測定結果の
250 関係性を、薬力学的試験において示し、臨床試験において検証する必要があ
251 る。

252 ① 結合特性を指標とする力価試験での留意事項

253 標的分子との結合特性解析には、ELISA や表面プラズモン共鳴解析等が
254 使用される。サイトカイン等で公的標準品が利用可能な場合には、標準品
255 を基準に検定した活性を評価できるが、公的標準品がない場合には特性解
256 析した「自家標準物質」を確立しておく（Q11のA①を参照）。

257 ② 抗体の機能的特性による力価試験での留意事項

258 抗体医薬品の機能的特性による評価で用いる試薬、細胞株については、
259 当該試験における公的標準品や標準的試験法がすでに存在する場合には

260 それらを応用すべきである。既存の標準的試験法を直接使用することが
261 できなければ、当該抗体医薬品と公的標準品との競合的アッセイのような
262 様式で応用、工夫してもよい。

263 試験に用いる公的標準品や標準的試験法が存在しない場合やそれらで
264 は十分に検討できない場合、入手可能な市販の、あるいは分与された試薬
265 などを調整して独自に試験を構築してもよい。ただし、開発期間中はその
266 ような入手可能な試薬や細胞株を用いても良いが、これら試薬や細胞株の
267 製造ロットが切り替えられる際の同等性が担保できない場合、あるいは、
268 それら市販試薬の販売寿命や細胞株の入手許認可に不安が残る場合には、
269 承認申請までに自前の試薬や細胞株を用いた試験を準備することが望ま
270 しい。

271 力価試験に用いる細胞株を申請者が独自に樹立した場合、その細胞株は
272 バンク化することが望ましい。また、承認審査の段階でその細胞株が安定
273 的に使用できる状況になっていなければならない。よって、その細胞株は
274 しかるべき機関に寄託されたもの／されるものであることが望ましい。寄
275 託できない場合には、承認審査時の必要に応じて使用できる状態にしてお
276 かななくてはならない。

277

278 Q16. 製剤の不純物の試験方法と許容域はどう設定すればよいか。

279 A. 製剤の不純物の分析方法と許容域は、製剤についてのそれまでの経験に基
280 づき、製剤の製造中あるいは保存中の変化を測定できるよう設定し、かつ
281 その設定根拠及び妥当性を示す必要がある。

282

283 Q17. 製剤の純度試験の試験方法の選択及び最適化の際の重点は何か。

284 A. 製剤の純度試験の選択及び最適化に際しては、目的物質及び目的物質関連物
285 質を、分解物・変化物を含めた不純物及び添加剤から分離することに重点を
286 置くべきである。

別 添 2

動物用モノクローナル抗体医薬品の安全性評価に関する指針（案）及び解説書（案）

1	動物用モノクローナル抗体医薬品の対象動物に対する安全性評価に関する
2	指針（案）
3	
4	目次
5	第1章 緒言
6	第1 目的
7	第2 背景
8	第3 適用対象
9	第4 一般原則
10	第2章 動物用モノクローナル抗体医薬品の安全性試験に関する指針
11	第1 生物学的活性/薬力学
12	第2 動物種/モデルの選択、動物数/性別
13	第3 投与経路/投与量
14	第4 免疫原性
15	第5 曝露評価
16	第6 単回投与毒性
17	第7 反復投与毒性試験
18	第8 免疫毒性試験
19	第9 繁殖成績と発生毒性試験
20	第10 遺伝毒性試験
21	第11 がん原性試験
22	第12 局所刺激性試験

23 第1章 緒言

24

25 第1 目的

26 本指針（案）は、動物用モノクローナル抗体医薬品の開発及びその製造販
27 売承認を申請するために必要な対象動物に対する安全性評価に関する一般
28 的な原則を明らかにしたものである。なお、食用動物における畜産物を介し
29 た人への安全性評価に関しては本指針（案）の適用対象としない。

30

31 第2 背景

32 生体が持つ免疫システムの主役である抗体を主成分とした動物用モノ
33 クローナル抗体医薬品は、標的分子に対して高い特異性を有するよう設計
34 されており、非標的分子に結合する可能性は極めて低く、効果的な治療薬
35 として注目を浴びている。人用のモノクローナル抗体医薬品はすでに多く
36 市販されている一方、日本の動物薬分野では、従来免疫血清等、生物学
37 的製剤の血清類として承認されたものが少数あるのみであった。最近、バ
38 イオテクノロジー応用医薬品（以下「バイオ医薬品」という。）として、イ
39 ヌ化抗イヌインターロイキン 31 モノクローナル抗体製剤が犬のアトピー
40 性皮膚炎治療薬として承認された。また、牛伝染性リンパ腫や犬のがん治
41 療のための免疫チェックポイント阻害薬など、モノクローナル抗体医薬品
42 に関する研究開発が進められている。一方、動物用バイオ医薬品の製造販
43 売承認申請に求められる安全性評価の指針がないため、人用医薬品の指針
44 である ICH GL がガイドとして参照されているが、人用医薬品と動物用医
45 薬品では状況が異なるためその適用が困難である。このような指針は、申
46 請者にとって製品開発に有用であり、規制当局にとっても承認申請の審査
47 に有用である。ここではバイオ医薬品の内、動物用モノクローナル抗体医
48 薬品について、その開発及び普及に繋がるよう、当該医薬品の特性を踏ま
49 えた対象動物に対する安全性確保等のための指針を示す。

50 動物用モノクローナル抗体医薬品は、その標的分子への作用機序及び抗
51 体の性質によって医薬品ごとに評価すべきであり、本指針（案）は、作成
52 時点において科学的に受け入れ可能な一般的原則を明らかにすることを
53 目的としているが、その評価については、最新の科学的知見に基づいた当
54 該動物用モノクローナル抗体医薬品の特性に応じた評価が必要である。ま
55 た、標的分子の機能、抗体の効果、ならびに対象とするり患動物における
56 効力を反映し検討すべきである。

57

58 第3 適用対象

59 本指針はモノクローナル抗体又はその低分子抗体（scFv、Fab 等）を主剤
60 とする動物用医薬品を適用対象とする。（解説書 Q1「本指針の適用対象とな
61 る動物用モノクローナル抗体医薬品にはどのようなものがあるか。」参照）

62 抗体に低分子医薬品（ペイロード）を結合させた抗体薬物複合体
63 （Antibody-Drug Conjugates、ADC）については本指針（案）の対象外とす
64 る。

65

66 第4 一般原則

67 動物用医薬品の製造販売承認申請における安全性試験は「動物用医薬品
68 の安全性試験の実施に関する基準（以下「GLP」という。）」に適合して実施
69 されることが求められる。そのような開発試験実施前に、標的分子と当該動
70 物用モノクローナル抗体に関して、文献情報、分子工学、結合特性に関する
71 *in vitro* 解析、*in silico* による標的分子に対するホモログ検索、*in vivo* 探索試
72 験等により潜在的なリスクについて事前に十分に検討する必要がある。

73 安全性評価においては、対象動物を用いた吸収・分布・代謝・排泄（以下
74 「ADME」という。）試験、薬物動態・薬力学（以下「PK/PD」という。）、及
75 び臨床試験から得られる情報についても十分に活用すべきである。これらの
76 情報は、試験設計及び結果の解釈を含め、申請する動物用モノクローナル抗
77 体医薬品の安全性評価の詳細及び全体を説明するために包括的に活用する
78 ことができる。

79 動物用モノクローナル抗体医薬品は適用対象動物種に種特異化している
80 ことが一般的である。人用医薬品で通常実施される非臨床の毒性試験は、そ
81 の結果を人に外挿するにはケースごとに個別に検討する必要があるが、動物
82 用医薬品においては直接、対象動物を用いて非臨床の研究を行うことができ
83 る。これにより人での第I相試験に相当する安全性評価に対応することができる。
84 動物用医薬品においても代替動物を用いるとの考え方もありうるが、
85 低分子化合物で行われる通常のげっ歯類等を用いた毒性試験では、種の違い
86 から被験薬が代替動物の標的分子に結合せず（薬理学的作用なし）、対象動
87 物を用いた試験で得られる以上の情報を得ることはできないと考えられる。
88 いずれの方針にせよ、実施に際してはその意義について十分検討する必要が
89 ある。なお、本指針は畜産物の安全性評価を対象外としているため、残留評
90 価を目的とする毒性試験に関しては必要に応じて別途検討すべきである。

91

92 第2章 動物用モノクローナル抗体医薬品の安全性試験に関する指針

93

94 第1 生物学的活性/薬力学

95 動物用モノクローナル抗体医薬品は、その標的分子、動物種、抗体クラス、
96 作用機序等によって、その生物学的活性や薬理学的作用が多岐にわたるため、
97 その安全性評価は、免疫機能への影響や、意図しない間接的な効果も含め、
98 その抗体に応じた潜在的なリスク評価を行うべきである。安全性評価に当た
99 っては、文献情報、*in silico*、*in vitro*、実験室内 *in vivo* 試験等からの科学的
100 知見を考慮した上で、対象動物安全性（以下「TAS」という。）試験の評価指

101 標に反映する。(解説書 Q2「安全性評価指標の設定に当たって考慮すべき事
102 項は？」参照)

103 その製品のどの作用が臨床活性と関連しているか明らかにするための *in*
104 *vitro* 定量法により、生物学的活性を評価することができる。抗原特異性、補
105 体結合性及び標的組織以外の組織に対する意図しない反応性(オフターゲット
106 効果)及び細胞毒性などを含めて、その抗体の免疫学的特性について詳細
107 に検討されなければならない。また、*in vivo* では対象動物を用いた PK/PD
108 試験や ADME 試験により検討可能である。

109 試験に用いる被験薬 (IVP) は通常、試験の目的に応じ、原薬 (すなわち、
110 動物用モノクローナル抗体) あるいは製剤 (市販剤型) を用いる。

111

112 第2 動物種/モデルの選択、動物数/性別

113 動物用モノクローナル抗体医薬品は通常、適用対象となる動物種に適合
114 するよう種特異化されているため、対象動物を用いた試験が評価に最も適し
115 ていると考えられる。動物用医薬品の場合、直接対象動物において評価可能
116 であり、TAS 試験を実施することによって安全性評価のための一定の情報
117 が得られる。TAS 試験の実施に当たって、供試動物、動物数/性別の選択は、
118 「動物用生物学的製剤を除く動物用医薬品の対象動物安全性試験 (VICH
119 GL43)」に準拠すべきである。(解説書 Q3「TAS 試験を実施する際の一般的
120 な動物数/性別は？」参照) なお、TAS 試験は原則として健常動物を用いた
121 評価であり、り患動物における安全性に関しては臨床試験において評価する。

122

123 第3 投与経路/投与量

124 TAS 試験を実施する際の投与経路、投与量及び投与期間は原則して VICH
125 GL43 に準拠して設定する。通常、予定される臨床適用経路及び用量に基づ
126 いた試験設計が行われるが、用量/薬力学反応関係の特性を考慮して、用量
127 設定の理論的根拠を示した上で、投与量を設定する必要がある。(解説書 Q4
128 「TAS 試験を実施する際の具体的な投与経路/投与量、投与期間は？」参照)

129

130 第4 免疫原性

131 動物用モノクローナル抗体医薬品は対象動物において免疫原性が生じな
132 いように設計されているが、免疫反応が誘導される(抗薬物抗体(「ADA」)
133 の産生)可能性は否定できない。ADA は安全性だけでなく有効性に関して
134 も重要な懸念事項の一つである。そのため、動物用モノクローナル抗体医薬
135 品において ADA 評価は必須であるが、TAS 試験実施時に適切な検体を採取
136 しておくことができれば、ADA 評価のためだけに別の動物試験を実施する
137 必要はない。ただし、対象動物における ADA 陽性率は一般に低率であるこ
138 とが予想されるため、できるだけ多数の検体を用いた評価が有用であること
139 から、PK 試験、有効性試験や臨床試験等、TAS 試験以外の試験に関しても

140 対象動物を用いた試験を行う際には ADA の測定が可能になるよう適切な検
141 体を採取しておくべきである。

142 検出された ADA に関して、その反応特性（例えば、力価、中和活性、ADA
143 陽性率）を明らかにし、また、有効性及び安全性との関連性について検討し
144 なければならない。ADA が検出された場合には、試験結果の解釈や有効性・
145 安全性に与える影響を評価する必要がある。（解説書 Q5「免疫原性の評価に
146 はどのようなデータが必要か。」、Q6「ADA 評価にあたっての留意事項は？」
147 参照）

148

149 第 5 曝露評価

150 各動物用モノクローナル抗体医薬品で一律のガイドラインを設定するこ
151 とは困難であるため、下記の点に留意した上で個々の動物用モノクローナル
152 抗体医薬品で独自に設定してよい。ただし、薬物動態試験や薬効薬理試験で
153 代用できるため、曝露試験を独立して実施する必要はない。

154 薬物動態試験には可能な限り最終製剤を用いて予定臨床投与経路で実施
155 する。特に、静脈内経路以外の場合、生物学的利用率を示す試験の実施が推
156 奨される。

157 り患動物における臨床試験に先立って、暴露量及び投与用量に基づく安
158 全域を予測するため、適切な動物モデルを用いた試験を実施し、吸収、血中
159 濃度及びクリアランスに関する情報がある程度得られていなければならない
160 い。

161 動物用モノクローナル抗体医薬品の体内挙動及び結合タンパク質が及ぼ
162 する影響について示さなければならないが、動物用モノクローナル抗体に
163 は内因性タンパク質のクリアランス機構が当てはまることから、通常の一般
164 薬で求められるような生体内分解の機構について検討する必要はない。

165

166 第 6 単回投与毒性

167 単回投与毒性は、用量と全身又は局所毒性/安全性との関連性を明らかに
168 する有益なデータが得られる場合があるので、対象動物による TAS 試験を
169 実施する前にげっ歯類を用いてまず実施することが必要であるが、生体に対
170 して毒性が明確なものが残留していないことを別途確認している場合には、
171 それを実施する必要はない。また、対象動物を用いて実施しても良いが、そ
172 の場合、検討する項目は、り患動物の選択、管理、そして臨床上適切な決断
173 を下すために必要な情報でなければならない。TAS 試験で同様のパラメー
174 ターを設定していれば、そのデータを用いても良い。方法と評価項目は、得
175 られた知見の本質を考え、妥当性のある提案になるよう系統立てて選択され
176 なければならない。

177 単一の試験で複数の目的を達成しようとする場合、それぞれの要因と結
178 果が交絡することがないように注意しなければならない。交絡する可能性が

179 ある場合には別々に試験を実施しなければならない。(解説書 Q7「対象動物
180 が食用に供する動物の場合は、どのガイドラインの試験を準用するのか。」
181 参照)

182

183 第7 反復投与毒性試験

184 TAS 試験でカバーできる場合には新たな試験は必要ない。

185

186 第8 免疫毒性試験

187 免疫毒性学的評価には、免疫原性の可能性に関する評価も含まれる。その
188 基本的な考え方は ICH-S8 に準拠する。評価の際には、免疫系が標的器官で
189 治療効果を示す「免疫薬理 (immunopharmacology)」、自己免疫または免疫抑
190 制などの非標的免疫作用を指す「免疫毒性 (immunotoxicity)」、そして薬剤
191 に対する免疫反応を指す「免疫原性 (immunogenicity)」を区別することが重
192 要である。本項では免疫毒性について検証する。

193 多くの抗体医薬品はその作用として免疫系の調節(亢進又は抑制)を目的
194 としているため、スクリーニングレベルの形態学的病理評価と機能的応答を
195 示すことによりその調節作用を実証することが適切な場合もある。

196 免疫毒性試験は、安全性評価に適切な情報で、かつり患動物を管理する臨床
197 獣医師にとって意味のある情報を提供できるように設計して実施されなけ
198 ればならない。その際、体液性免疫のみならず細胞性免疫の反応を検討して
199 おかなければならない。

200 通常の投与方法以外の方法を用いる製剤の場合(静脈注射や噴霧など)、免
201 疫毒性学的試験の計画には、その作用機序にあわせた適切な試験を実施しな
202 なければならない。(解説書 Q8「免疫毒性学的評価はどのように行えばよい
203 か。」、Q9「自己免疫疾患を誘発する可能性はないが、それでも検証は必要
204 か。」、Q10「動物用モノクローナル抗体医薬品と標的抗原の結合による直接
205 的作用、および動物用モノクローナル抗体医薬品と標的抗原の結合物(抗原
206 抗体結合物)による二次的な作用(例えば、抗原抗体複合物の組織沈着など)
207 についてはどのように評価すべきか。」参照)

208

209 第9 繁殖成績と発生毒性試験

210 動物用モノクローナル抗体医薬品の薬理作用上、生殖発生毒性がその既知
211 の薬理作用から理論上想定される場合、対象動物を用いた生殖発生毒性試験
212 を実施しなければならない。ただし、それは繁殖目的とする動物に使用する
213 場合にのみ必要とする。

214 生殖発生毒性に影響を及ぼす可能性の評価について、科学的根拠を明らか
215 にしなければならない。(解説書 Q11「投与する動物用モノクローナル抗体
216 医薬品が母体ではなく、新生子に影響を与える可能性がある場合、どのよう
217 に評価すればよいか。」、Q12「どのような試験を具体的に実施すべきか。」参

218 照)

219 動物用モノクローナル抗体医薬品にも VICH GL43 における規定を適用す
220 る。繁殖や発生に関して潜在したリスクがあるにも関わらず、それを示すデ
221 ータが無い場合あるいは理論上取得できない場合には、その使用が推奨され
222 ないことをその製品情報に記載しなければならない。

223 生殖発生毒性がその薬理作用から理論上想定されない場合、あるいは、ヒ
224 トやマウスを含めた既知のデータからそれが起こり得ない場合にはその正
225 当な根拠を示すことで本試験を検討する必要はない。

226 細菌及びウイルスなどの外来異物を標的にした感染症医療を目的とする
227 抗体医薬の場合、発生毒性が特別に懸念されない限り、一般的には発生毒性
228 試験は実施しなくてよい。

229

230 第 10 遺伝毒性試験

231 従来 of 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
232 (ICH-S2(R1)参照) は、動物用モノクローナル抗体医薬品に対しては適切な
233 ものでなく必要ではない。

234 遺伝毒性について懸念のある動物用モノクローナル抗体医薬品では、実
235 施可能かつ適切な試験系を開発して行う必要がある。理論上、DNA や染色
236 体成分に作用を及ぼさないのであれば、実施する必要はない。(解説書 Q13
237 「通常の遺伝毒性試験がなぜ動物用モノクローナル抗体医薬品に対して不
238 適なのか。」参照)

239

240 第 11 がん原性試験

241 動物用モノクローナル抗体医薬品においては、標準的ながん原性試験は
242 一般的に不適當であるが、臨床での投与期間、り患動物群、その生物学的活
243 性(例えば、増殖因子、免疫抑制剤等)によっては個別にがん原性の評価を
244 行う必要がある。

245 *in vitro* 試験の結果から、あるいは理論上がん原性に対する懸念がある場
246 合は、リスク評価のために対象動物への投与を含めた種々の試験方法を検討
247 しなければならない。(解説書 Q14 「動物用モノクローナル抗体医薬品にお
248 けるがん原性試験はどのように実施すればよいか。」、Q15 「動物用モノク
249 ローナル抗体医薬品に腫瘍性増殖効果があることが懸念される場合、どのよ
250 うな検討を実施すればよいか。」、Q16 「対象動物以外にげっ歯類に対しても有
251 効性が認められるモノクローナル抗体医薬品については、げっ歯類のデー
252 タが揃っている場合、がん原性評価もげっ歯類で行ってよいか。」参照)

253 対象動物への投与試験においては用量設定の理論的根拠を示さなければ
254 ならない。

255 理論上、がん原性が想定できない場合、実施する必要はない。

256 作用機序に基づいてがん原性が懸念される場合(例えば免疫抑制作用)、

257 がん原性の懸念が裏付けられる場合、評価系の実施が困難な場合には添付文
258 書などへの反映や臨床でリスク管理を行うことで現状での対処法としても
259 よい。

260 臨床候補品のがん原性評価において、げっ歯類用モノクローナル抗体医薬
261 品を用いてげっ歯類におけるがん原性試験（又は短期がん原性試験）を実施
262 する意義は概して限定的であり、とくに必要性がない限り実施しなくてもよ
263 い。

264

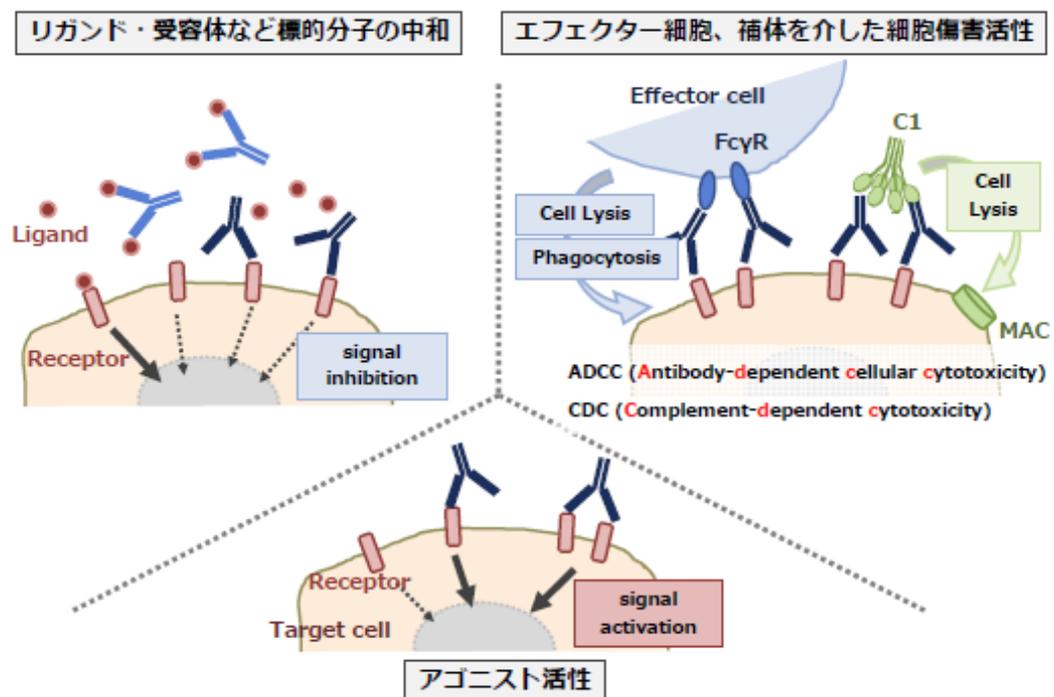
265 第 12 局所刺激性試験

266 TAS 試験で確認できる場合には新たな試験は必要ない。

1 動物用モノクローナル抗体医薬品の安全性評価に関する指針 解説書 (案)

2
3 Q1. 本指針の適用対象となる動物用モノクローナル抗体医薬品にはどのような
4 ものがあるか。

5 A. 現在までに日本で承認されている動物用モノクローナル抗体医薬品は、
6 2019年5月に承認されたインターロイキン (IL) 31 をターゲット (標的分子)
7 とする犬アトピー性皮膚炎の治療薬であるイヌ化抗イヌ IL-31 モノクロー
8 ナル抗体 (国際一般名称 : Lokivetmab、ロキベトマブ) を主剤とする製品
9 のみである。現時点で動物用に開発が進められているものとして、牛伝染性
10 リンパ腫や犬のがん治療のための免疫チェックポイント阻害薬 (キメラ抗体)
11 も適用対象である。この他、CD20 等を標的とする腫瘍排除、IL-4 等受容体
12 を標的とする免疫抑制、TNF- α 等を標的とする液性因子排除、IgE 産生細胞
13 B 細胞を標的とする細胞排除の作用を持つモノクローナル抗体が考えられ
14 る。参考に、モノクローナル抗体医薬品の主な作用機序と、これまでに日米
15 欧で承認された人用モノクローナル抗体医薬品を図 1 及び表 1 に示す。な
16 お、モノクローナル抗体の国際一般名称の命名法では、抗体の標的分子によ
17 ってサブシステムが決められている (例えば、インターロイキンであれば、"-
18 k(i)-")。この命名法に従うと動物用モノクローナル抗体のプレシステム/システム
19 は常に"-vet/-mab"になる。



21 図 1. モノクローナル抗体医薬品の主な作用機序
22 (出典 : 抗体医薬品・Fc 融合タンパク質, 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部編)

23 表 1. これまでに日米欧で承認された人用モノクローナル抗体医薬品

分類	名称	商品名	構造	標的	主な適応疾患	承認年			産生細胞
						US	EU	Japan	
マウス抗体									
	nuromonab-CD3	Orthoclone OKT3	IgG2a	CD3	腎移植後の急性拒絶反応	1986	NA	1994	mouse hybridoma
	ibritumomab tiuxetan	Zevalin yttrium	IgG1κ (MX-DTPA: ⁹⁰ Y標識)	CD20	B細胞性非ホジキンリンパ腫	2002	2004	2008	CHO
		Zevalin indium	IgG1κ (MX-DTPA: ¹¹¹ In標識)		イブリツモマブ チウキセタンの集積部位の確認			2008	CHO
	iodine 131 Tositumomab	Bexxar	IgG2aλ (¹³¹ I標識)	CD20	非ホジキンリンパ腫	2003	NA	NA	mammalian cell
	catumaxomab	Removab	mlgG2κ (EpCAM), rlgG2bλ (CD3)	EpCAM, CD3	急性腹水	NA	2009	NA	rat/mouse hybridoma
	blinatumomab	Blinicyto	scFv-scFv	CD19, CD3	急性リンパ性白血病	2014	2015	2018	CHO
	moxetumomab pasudotox	LUMOXITI	Fv+Pseudomonas exotoxin	CD22	有毛細胞白血病	2018	NA	NA	E. Coli
キメラ抗体									
	abciximab	ReoPro	IgG1 (Fab)	GP1b/IIla	心筋虚血	1994	(各国)	NA	mammalian cell
	rituximab	Rituxan/MabThera	IgG1κ	CD20	B細胞性非ホジキンリンパ腫	1997	1998	2001	CHO
	basiliximab	Simulect	IgG1κ	CD25	腎移植後の急性拒絶反応	1998	1998	2002	Sp 2/0
	infliximab	Remicade	IgG1κ	TNFα	関節リウマチ	1998	1999	2002	Sp 2/0
	cetuximab	Erbix	IgG1κ	EGFR	頭頸部癌、結腸・直腸癌	2004	2004	2008	Sp 2/0
	brentuximab vedotin	Adcetris	IgG1 (MMAE修飾)	CD30	ホジキンリンパ腫	2011	2012	2014	CHO
	siltuximab	Sylvant	IgG1κ	IL-6	キャッスルマン病	2014	2014	NA	CHO
	dinutuximab	Unituxin	IgG1κ	GD2	神経芽細胞腫(小児)	2015	2015	NA	Sp 2/0
	obiltoxaximab	Anthim	IgG1κ	B. anthracis toxin	吸入炭疽	2016	NA	NA	
ヒト化抗体									
	dacizumab	Zenapax	IgG1κ	CD25	腎移植後の急性拒絶反応、多発性硬化症	1997	1999	NA	NS0
	palivizumab	Synagis	IgG1κ	RSV F protein	RSウイルス感染	1998	1999	2002	NS0
	trastuzumab	Herceptin	IgG1κ	HER2	転移性乳癌	1998	2000	2001	CHO
	gemtuzumab ozogamicin	Mylotarg	IgG4κ (カリケアマイシン修飾)	CD33	急性骨髄性白血病	2017	refusec	2005	NS0
	alemtuzumab	Campath	IgG1κ	CD52	B細胞性慢性リンパ性白血病	2001	2001	2014	CHO
	omalizumab	Xolair	IgG1κ	IgE	喘息	2003	2005	2009	CHO
	efalizumab	Raptiva	IgG1κ	CD11	尋常性乾癬	2003	2004	NA	CHO
	bevacizumab	Avastin	IgG1κ	VEGF	結腸・直腸癌	2004	2005	2007	CHO
	natalizumab	Tysabri	IgG4κ	α4integrin	多発性硬化症	2004	2006	2014	NS0
	tocilizumab	Actemra	IgG1κ	IL-6R	キャッスルマン病、関節リウマチ	2010	2009	2005	CHO
	ranibizumab	Lucentis	IgG1κFab	VEGF-A	加齢黄斑変性	2006	2007	2009	E. Coli
	eculizumab	Soliris	IgG2/4κ	C5	発作性夜間ヘモグロビン尿症	2007	2007	2010	NS0
	certolizumab pegol	Cimzia	Fab'+PEG	TNFα	関節リウマチ、重症クローン病	2008	2009	2012	E. Coli
	mogamulizumab	Poteligeo	IgG1κ (糖鎖改変)	CCR4	CCR4陽性成人T細胞白血病リンパ腫	2018	2018	2012	CHO
	pertuzumab	Perjeta	IgG1κ	HER2	HER2陽性手術不能または再発乳癌	2012	2013	2013	CHO
	trastuzumab emtansine	Kadcyla	IgG1κ (メイタンシン修飾)	HER2	HER2陽性転移・再発乳癌	2013	2013	2013	CHO
	obinutuzumab	Gazyva	IgG1κ (糖鎖改変)	CD20	慢性リンパ性白血病	2013	2014	2018	CHO
	vedolizumab	Entyvio	IgG1κ	α4β7 integrin	クローン病	2014	2014	2018	CHO
	pembrolizumab	Keytruda	IgG4κ	PD-1	黒色腫	2014	2015	2016	CHO
	idarubicin	Praxbind	IgG1 Fab	dabigatran	dabigatran (Pradaxa®)中和	2015	2015	2016	CHO
	mepolizumab	Nucala	IgG1κ	IL-5	喘息	2015	2015	2016	CHO
	elotuzumab	Empliciti	IgG1κ	SLAMF7	多発性骨髄腫	2015	2016	2016	NS0
	ixekizumab	Taltz	IgG4κ	IL-17A	尋常性乾癬	2016	2016	2016	CHO
	reslizumab	Cinqair	IgG4κ	IL-5	喘息	2016	2016	NA	NS0
	atezolizumab	Tecentriq	IgG1κ (N298A)	PD-L1	尿路上皮癌	2016	2017	2018	CHO
	ocrelizumab	Ocrevus	IgG1	CD20	多発性硬化症	2017	2018	NA	CHO
	inotuzumab ozogamicin	BESPONSA	IgG4κ (オゾガマイシン修飾)	CD22	急性リンパ性白血病	2017	2017	2018	CHO
	emicizumab	HEMLIBRA	IgG4κ (二重特異性)	FIXa, FX	血友病A	2017	2018	2018	CHO
	benralizumab	Fasenra	IgG1κ (糖鎖改変)	IL-5R α subunit	気管支喘息	2017	2018	2018	CHO
	galcanezumab	EMGALITY	IgG4	CGRP	偏頭痛	2018	2018	NA	CHO
	fremanezumab	AJOVY	IgG2κ	CGRP	片頭痛の予防	2018	2019	NA	CHO
	tildrakizumab	ILUMYA	IgG1κ	IL-23α (p19) subunit	乾癬	2018	2018	NA	CHO
	caplacizumab	CABLIVI	VH-linker-VH	von Willebrand factor	血栓性血小板減少性紫斑病	2019	2018	NA	E. Coli
	ibalizumab	TROGARZO	IgG4	CD4 domain 2	HIV-1感染	2018	NA	NA	NS0
	ravulizumab	ULTOMIRIS	IgG2/4	C5	発作性夜間ヘモグロビン尿症	2018	NA	NA	CHO
	romosozumab	Evenity	IgG2κ	sclerostin	骨粗鬆症	2019	NA	2019	CHO
	rsankizumab	Skyzni	IgG1κ (Fc改変: 237Ala, 238Ala)	IL-23α (p19) subunit	乾癬	2019	NA	2019	CHO
ヒト抗体									
	adalimumab	Humira	IgG1κ	TNFα	関節リウマチ	2002	2003	2008	CHO
	panitumumab	Vectibix	IgG2κ	EGFR	結腸・直腸癌	2006	2007	2010	CHO
	golimumab	Simponi	IgG1κ	TNFα	関節リウマチ	2009	2009	2011	Sp 2/0-Ag14
	ustekinumab	Stelara	IgG1κ	IL12, IL23-p40	乾癬	2009	2009	2011	Sp 2/0
	canakinumab	Ilaris	IgG1κ	IL-1β	クリオピリン関連周期性症候群	2009	2009	2011	Sp 2/0-Ag14
	ofatumumab	Arzerra	IgG1κ	CD20	慢性リンパ性白血病	2009	2010	2013	NS0
	denosumab	Prolia/Xgeva Runmark	IgG2	RANKL	骨病変、骨粗鬆症	2010	2010	2012	CHO
	ipilimumab	Yervoy	IgG1κ	CTLA4	黒色腫	2011	2011	2015	CHO
	belimumab	Benlysta	IgG1λ	BlyS	全身性エリテマトーデス	2011	2011	2017	NS0
	raxibacumab	Raxibacumab	IgG1λ	B. anthracis toxin	吸入炭疽、肺炎炭疽	2012	NA	NA	murine cell
	ramucicromab	Cyranza	IgG1	VEGFR2	胃癌	2014	2014	2015	NS0
	nivolumab	Opdivo	IgG4	PD-1	悪性黒色腫	2015	2015	2014	CHO
	secukinumab	Cosentyx	IgG1κ	IL17-A	尋常性乾癬、関節症性乾癬	2015	2015	2014	CHO
	evolocumab	Repatha	IgG2	PCSK9	高コレステロール血症	2015	2015	2015	CHO
	alirocumab	Praluent	IgG1κ	PCSK9	高コレステロール血症	2015	2015	2016	CHO
	nectinumab	Portrazza	IgG1κ	EGFR	非小細胞性肺癌	2015	2016	NA	NS0
	daratumumab	Darzalex	IgG1κ	CD38	多発性骨髄腫	2015	2016	2017	CHO
	brodalumab	Lumicef, Siliq, Kyntheum	IgG2κ	IL17R	尋常性乾癬	2017	2017	2016	CHO
	olaratumab	Lartuvo	IgG1	PDGFR	軟部肉腫	2016	2016	NA	NS0
	bezlotoxumab	Zinplava	IgG1	C. difficile toxin B	クロストリジウム・ディフィシル感染症	2017	2017	NA	CHO
	avelumab	Bavencio	IgG1λ	PD-L1	メルケル細胞癌	2017	2017	2017	CHO
	durvalumab	Imfinzi	IgG1κ	PD-L1	尿路上皮癌	2017	2018	2018	CHO
	dupilumab	Dupixent	IgG4	IL-4Rα	アトピー性皮膚炎	2017	2017	2017	CHO
	bezlotoxumab	ZINPLAVA	IgG1κ	Clostridium difficile toxin B	クロストリジウム・ディフィシル感染症の再発抑制	2016	2017	2017	CHO
	guselkumab	TREMFA	IgG1λ	IL-23	尋常性乾癬	2017	2017	2018	CHO
	sanlumab	KEYZARA	IgG1κ	IL-6R α subunit	関節リウマチ	2017	2017	2017	CHO
	burossumab	CRYSVITA	IgG1κ	FGF23	X染色体遺伝性低リン血症	2018	2018	NA	CHO
	erenumab	AIMOVIG	IgG2	CGRP receptor	偏頭痛	2018	2018	NA	CHO
	lanadelumab	TAKHZYRO	IgG1κ	kallikrein	遺伝性血管性浮腫	2018	2018	NA	CHO
	emapalumab	GAMIFANT	IgG1	IFNγ	血球貪食症候群	2018	NA	NA	CHO
由来を示すサブシステムを持たない抗体									
	cemiplimab	LIBTAYO	IgG4	PD-1	皮膚扁平上皮癌	2018	NA	NA	CHO

NA: Not approved (未承認)

抗体医薬品の命名ルールの変更について
 Revised monoclonal antibody (mAb) nomenclature scheme
https://www.who.int/medicines/services/inn/Revised_mAb_nomenclature_scheme.pdf

25 Q2. 安全性評価指標の設定に当たって考慮すべき事項は？

26 A. まず、その動物用モノクローナル抗体医薬品が対象とする疾患における標的
27 分子の役割、対象動物種における標的分子の生理活性を十分に理解する必要
28 がある。潜在的なリスクの同定には *in silico* によるホモログエピトープの検
29 索が有用である。その上で、その動物用モノクローナル抗体医薬品を使用す
30 ることによって生じる可能性のあるリスクを科学的知見に基づいて想定し、
31 それらを動物試験においてどのように評価可能か検討して評価法を確立し、
32 当該動物用モノクローナル抗体医薬品の特性に応じた試験計画・評価指標を
33 設計する。Fc エフェクター機能、糖鎖特性及び製剤に含まれる不純物の影響
34 等についても検討する必要がある。

35

36 Q3. TAS 試験を実施する際の一般的な動物数/性別は？

37 A. 獣医学的、動物福祉及び統計学的観点から、潜在的な安全性リスクを評価す
38 るための動物数を決定する。一般的には VICH GL43 に準拠して 1 群当たり 8
39 頭を用い、雌雄同率（各 4 頭/群）とすることが推奨されるが、各極の基準に
40 応じて安全性評価が可能となる頭数を設定してもよい。試験期間の中間時点で
41 剖検等により動物数が減少することが想定される場合には、それに応じた
42 頭数に調整する。試験設計の制約から、統計解析のみでは潜在的な有害作用
43 を検出して安全性の保証を行うことはできないため、獣医学的、毒性学的、
44 及び統計学的原則を組み合わせた評価を行い、解釈すべきである。

45

46 Q4. TAS 試験を実施する際の具体的な投与経路/投与量、投与期間は？

47 A. VICH GL43 では、最高常用量群（1×）及びこの用量の複数倍の 2 段階群（3
48 倍及び 5 倍量群）を含めることが推奨されていることから、これを基準とし
49 て、動物用モノクローナル抗体医薬品の特性に応じて試験用量を設定する。
50 GL43 は低分子化合物である一般薬の安全性評価用 GL であるため、標的分子
51 の中和等の動物用モノクローナル抗体医薬品の薬理作用に関する安全性
52 を健常動物において評価するためには、より用量の幅を持たせる（10 倍量
53 等）必要があるかもしれない。プラセボ又は無投与の陰性対照群を設定し、
54 陰性対照群との比較によって評価する。投与は予定される使用条件で行うべ
55 きであり、複数の投与経路を申請する場合には、最も有害作用を生じやすい
56 経路を選択すべきである。投与期間は、予定される最長の投与期間を超える
57 期間とし、一般的には、予定される投与期間の 3 倍、最長 90 日までとする
58 （例えば、単回投与では 3 回連続投与、7 日間毎日投与では 21 日間連続投
59 与）。短期間の間欠投与の場合には、推奨する間隔で 3 回投与する（例えば、
60 週 1 回の場合、週 1 回を 3 週連続）。3 ヶ月以上連続投与（例えば、慢性疾
61 病に対して長期間の継続投与）を予定している場合は、最長 6 ヶ月までの長

62 期投与試験、あるいはそれ以上が必要かもしれない。

63

64 Q5 免疫原性の評価にはどのようなデータが必要か。

65 A. 免疫原性評価のためには、動物用モノクローナル抗体医薬品を投与した対象
66 動物の血清中において、動物用モノクローナル抗体医薬品に対する抗体
67 (Anti-Drug Antibody、ADA) の有無を示すデータが必要である。*In vivo* 試験
68 において ADA が検出され、かつ薬理作用の維持を実証する PD マーカーが
69 ない場合には、ADA の中和活性を解析する必要がある。ADA の中和活性は、
70 競合 ELISA 法などによって ADA を検出する直接評価、あるいは *ex vivo* で
71 の生物活性試験と薬物動態を適切に組み合わせた間接的評価などが可能で
72 ある。

73 (参考資料)

74 - Shankar et al.: Assessment and Reporting of the Clinical Immunogenicity of
75 Therapeutic Proteins and Peptides – Harmonized Terminology and Tactical
76 Recommendations. AAPS J, 16, 658-673 (2014)

77 - Guideline on immunogenicity assessment of therapeutic proteins –
78 EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006 Rev 1, December 2017

79 - Immunogenicity of Therapeutic Proteins - Developing and Validating Assays for
80 anti-drug antibody Detection – FDA Guidance for Industry January 2019

81

82 Q6. ADA 評価にあたっての留意事項は？

83 A. 対象動物における ADA データを解釈する際には、抗体の産生が PK/PD 指標、
84 副作用の発現率・重篤度、補体の活性化、又は新しい毒性作用の発現にどう
85 影響するかについても考慮すべきである。また、免疫複合体の形成や沈着に
86 関連して起こりうる病理学的変化の評価についても注意を払わなければな
87 らない。動物用モノクローナル抗体医薬品に対する免疫応答は変動しやすい
88 ため、ADA がデータの正当な解釈を妨げるものでない以上、重要な安全性
89 の所見を抗体反応に起因するものとしてはならない。

90

91 Q7. 対象動物が食用に供する動物の場合は、どのガイドラインの試験を準用す
92 るのか。

93 A. 食品中残留動物用医薬品の安全性を評価する試験には、単回投与毒性試験が
94 規定されていないため、食用に供する動物を対象としない動物用医薬品のた
95 めの毒性試験法ガイドラインの急性毒性試験を準用する。

96

97 Q8. 免疫毒性学的評価はどのように行えばよいか。

98 A. 標準的毒性試験の結果から免疫毒性の可能性について次の点に留意してま

99 ず評価を行う。1) 白血球、顆粒球、リンパ球の減少または増加などの血液学
100 的变化、2) 免疫系器官の重量または組織像の変化（例えば、胸腺、脾臓、リ
101 ンパ節、または骨髄の変化など）、3) 血清グロブリン濃度の変化（肝臓また
102 は腎臓への作用など）、4) 感染の発生率の増加、5) 腫瘍の発生率の増加。こ
103 れら評価上の留意点および具体的な方法については ICH S8 を参照すること
104 （げっ歯類を使用する試験は適宜、動物用モノクローナル抗体医薬品の適用
105 対象動物に変更してよい）。さらに、注射部位における局所の炎症反応をみな
106 なければならない。注射による物理的外傷、あるいは動物用モノクローナル抗
107 体医薬品の溶解液や添加物によって動物用モノクローナル抗体医薬品の作
108 用とは異なる毒性が注射部位で起こることに注意して評価しなければならない。
109

110
111 Q9. 自己免疫疾患を誘発する可能性はないが、それでも検証は必要か。

112 A. 動物用モノクローナル抗体医薬品がターゲット分子に結合することによっ
113 て、その分子の構造変化が起こることも推測される。その構造変化によって
114 ターゲット分子が異物として免疫系に認識され、自己免疫疾患を誘発する危
115 険性がある。この危険性の有無について各動物用モノクローナル抗体医薬品
116 の作用に基づいて適切な検証方法を考案しなければならない。あるいは、作
117 用機序からそのような危険性が想定できない場合、あるいは自己抗体によっ
118 てさらに効果発現が増強される場合には検証は必要ないが、その科学的妥当
119 性については十分に説明しなければならない。

120
121 Q10. 動物用モノクローナル抗体医薬品と標的抗原の結合による直接的作用、お
122 よび動物用モノクローナル抗体医薬品と標的抗原の結合物（抗原抗体結合物）
123 による二次的な作用（例えば、抗原抗体複合物の組織沈着など）については
124 どのように評価すべきか。

125 A. 治療対象動物の組織を用いた組織反応性試験で事前に検討することができ
126 る。また、TAS 試験及び／又は臨床試験から得られた安全性データからも評
127 価でき、それら意図しない二次作用が許容レベルであることを示すのに役立
128 つ。

129
130 Q11. 投与する動物用モノクローナル抗体医薬品が母体ではなく、新生子に影響
131 を与える可能性がある場合、どのように評価すればよいか。

132 A. 食用に供する動物を対象としない動物用医薬品のための毒性試験法ガイドラ
133 インでは、先ず催奇形性試験を実施し、生殖に悪影響が出ると疑われた場合
134 に一世代生殖毒性試験をすることになっている。

- 136 Q12 どのような試験を具体的に実施すべきか。
137 A. VICH GL43 で示されている繁殖安全性試験を準用することを推奨する。
138
- 139 Q13. 通常の遺伝毒性試験がなぜ動物用モノクローナル抗体医薬品に対して不
140 適なのか。
141 A. 標準的な遺伝毒性試験は「ICH-S2(R1)遺伝毒性試験」に定められているが、
142 新規の低分子医薬品の試験に関するものであり、生物学的製剤は適用外とさ
143 れている。これらの試験はあくまでも特定の物質に短期間暴露された際に起
144 こりうる、細菌や細胞の DNA 損傷及びその損傷が固定化された遺伝的障害
145 の検出を目的とした試験にすぎない。ある種のモノクローナル抗体医薬品で
146 は、自然発生の突然変異細胞が蓄積（例えば、選択的な増殖優位性が促進さ
147 れることを介して）し、その結果、がん原性が生じることが懸念される。し
148 かし、標準的な遺伝毒性試験はこのような条件を検出するにはデザイン
149 されていない。この問題に取り組むために既存のものに代わる *in vitro* 又は
150 *in vivo* モデルが開発され、検討される必要があるだろうが、現時点におい
151 ては開発されていない。また、核内の遺伝子をターゲットとした抗体医薬製
152 品は現時点においては想定できないため、本試験の必要性もないと考えられ
153 る。
154
- 155 Q14. 動物用モノクローナル抗体医薬品におけるがん原性試験はどのように実
156 施すればよいか。
157 A. 抗体医薬品においては、標準的ながん原性試験は一般的に不適當である。し
158 かし、動物用モノクローナル抗体医薬品の臨床での投与期間、その生物学的
159 活性（例えば、免疫抑制等）、り患動物群によっては個別にがん原性の評価
160 を行う必要がある。しかし、現時点では適切な試験法が開発されていな
161 い。直接的ながん原性は理論上ないが、長期使用においてその免疫抑制作用
162 によって悪性腫瘍のリスク増加の可能性がある場合、それについて6ヵ月以
163 上の TAS 試験、あるいは／および長期実地調査によって検討しなければな
164 らない。
165
- 166 Q15. 動物用モノクローナル抗体医薬品に腫瘍性増殖効果があることが懸念さ
167 れる場合、どのような検討を実施すればよいか。
168 A. 形質転換細胞の増殖や、増腫瘍性を誘導するクローン性増殖を保持又は誘発
169 することが懸念される動物用モノクローナル抗体医薬品については、対象と
170 なるり患動物群に対応した種々の悪性腫瘍細胞及び正常細胞での細胞表面
171 マーカー／受容体の発現に関して評価する必要がある。これらの動物用モノ
172 クローナル抗体医薬品については、細胞表面マーカー／受容体を発現する正

173 常細胞又は悪性腫瘍細胞の増殖を促進させる能力についても明らかにする
174 ことが望ましい。

175

176 Q16. 対象動物以外にげっ歯類に対しても有効性が認められるモノクローナル
177 抗体医薬品については、げっ歯類のデータが揃っている場合、がん原性評
178 価もげっ歯類で行ってよいか。

179 A. 動物用モノクローナル抗体医薬品がげっ歯類に対して生物学的活性を有し、
180 かつ免疫原性がなく、さらに他の試験においてがん原性評価を行うのに充分
181 な情報が得られなかった場合には、1 種類のげっ歯類でがん原性試験を行っ
182 ても良い。ただし、用量の選択は慎重に行なわなければならない。用量設定
183 の理論的根拠については明らかにしなければならない。

謝 辞

当研究会は、農林水産省の「新技術を活用した動物用医薬品等の基準等作成事業」において、動物用モノクローナル抗体医薬品の品質評価に関する指針（案）及び解説書（案）並びに動物用モノクローナル抗体医薬品の安全性評価に関する指針（案）及び解説書（案）を作成いたしました。これらの指針（案）及び解説書（案）の作成にあたりましては、多くの皆様にお力添えをいただきました。

指針（案）及び解説書（案）の作成にあたっては、2020年度から2021年度の2年間にわたって検討委員会委員の先生方に多大なご尽力をいただくとともに、農林水産省動物医薬品検査所担当官及びVICH Biologicals EWG, Bio-products safety subgroupのエキスパートの皆様から貴重なご助言をいただきました。

また、検討委員会が作成した指針（素案）及び解説書（素案）のブラッシュアップにあたっては、公益社団法人日本動物用医薬品協会会員社及びモノクローナル抗体医薬品分野の研究者の皆様から貴重なご意見をいただきました。

指針（案）及び解説書（案）の作成にあたってご尽力、ご指導いただきました皆様に深甚なる感謝の意を表すとともに、御礼を申し上げる次第です。

2022年3月

動物用ワクチン・バイオ医薬品研究会
会長 濱岡 隆文