

動物用モノクローナル抗体医薬品の対象動物安全性評価

目次

1. 緒言

- 1.1 目的
- 1.2 背景
- 1.3 適用範囲
- 1.4 VMAP の TAS 評価の一般原則

2 試験設計

- 2.1 試験目的及び評価項目
- 2.2 供試動物の選定
- 2.3 投与経路及び投与量
- 2.4 供試製剤

3. 安全性の評価

- 3.1 生物学的活性（薬力学）
 - 3.1.1 意図しない効果
 - 3.1.1.1 意図しないオンターゲット効果
 - 3.1.1.2 オフターゲット効果
 - 3.1.2 意図しない免疫系への影響
- 3.2 薬物動態
- 3.3 免疫原性
- 3.4 繁殖学的及び発生学的安全性
- 3.5 乳腺安全性
- 3.6 局所忍容性
- 3.7 臨床安全性
- 3.8 その他の考慮事項

4. 用語集

1. 緒言

対象動物安全性（以下「TAS」という。）試験のデータの提出は、「動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力」（以下「VICH」という。）に参加している国及び地域における、動物用医薬品の承認、登録、又は認可に関する規制要件である。

本 VICH ガイドラインは、モノクローナル抗体（以下「mAb」という。）又は mAb 断片を含む生物学的治療用製剤の一種である動物用モノクローナル抗体医薬品（Veterinary Monoclonal Antibody Product；以下「VMAP」と総称する。）の TAS 評価に推奨される。

本ガイドラインは、VMAP の TAS 評価に使用される方法の国際的な調和に貢献し、実験室内及び臨床条件下での VMAP TAS 試験の準備及び実施を支援するものである。調和された基準は、相互に受け入れ可能な VMAP TAS プログラムの開発を支援することを目的としている。調和されたガイダンスにより、新規 VMAP の開発及び商業化が加速され、獣医学におけるそのような製品の革新と利用の拡大につながることが期待される。

本ガイドラインは VMAP の安全性評価に関する一般的な科学的原則を概説するものであり、必要な TAS 試験と併せて使用されることを意図している。本ガイドラインに記載された推奨事項の全てが全ての VMAP に適切又は必要とは限らず、必要に応じて関連当局から科学的助言を求めるべきである。一部の VMAP については、TAS を完全に評価するために本ガイドラインで規定されていない追加情報が必要となる場合がある。

申請者は、本ガイドラインの原則を自社の特定 VMAP にどのように適用したかを説明し、本ガイドラインの推奨事項との相違点については科学的根拠を示す必要がある。本ガイドラインの適用可否は、関連規制当局の裁量に委ねられる。

1.1 目的

本ガイドラインの目的は、対象動物における VMAP の安全性を判断するための指針を提供することである。TAS 評価は標的の作用機序を反映すべきであり、VMAP の特性は特定の VMAP に適用される範囲で考慮されるべきである。

本ガイドラインの目的は、VMAP の生物学的活性及び標的（薬力学）、薬物動態、免疫原性、生殖・発生安全性、乳腺安全性、局所忍容性、臨床安全性、その他の考慮事項（例：一般毒性、発がん性）に関連する VMAP の TAS 評価において特に重要な領域を特定することである。

1.2 背景

現在、VICH 参加地域において VMAP の製造販売承認申請を具体的に支援する VICH ガイドラインは存在しない。VMAP の TAS に利用可能な VICH GL（一般薬向けの VICH GL 43 及びワクチン向けの VICH GL 44）は、VMAP の TAS 評価を完全に網羅していない。さらに、バイオテクノロジー由来医薬品の前臨床安全性評価に関する国際調和会議（ICH）GL S6（R1）も、VMAP には完全には適用できない。したがって、VMAP の TAS 評価に関する具体的なガイダンスが必要である。

したがって、本ガイドラインは VMAP の TAS 評価に関する科学的に妥当な一般原則をまとめたものであり、VICH GL 43 と併せて使用すべきである。

1.3 適用範囲

本ガイドラインは、伴侶動物及び家畜動物での使用を目的とした VMAP を対象とする。

VMAP の有効成分は mAb 又は mAb 断片であり、対象動物及び標的に特異的となるよう設計可能である。

必要に応じて、TAS 試験の設計に関する具体的なガイダンスを得るため、又は申請者が VMAP の TAS 評価に対する代替アプローチがより適切であると判断した場合、試験開始前に規制当局に助言を求めるべきである。

本ガイドラインは、低分子製品が抗体又は抗体断片と結合した抗体薬物複合体（ADC）の TAS 評価については完全には扱っていない。ただし、本ガイドラインの情報は、ADC の抗体部分の特定の安全性側面には適用可能である。

本ガイドラインは、ヒトの食品安全性に関する考慮事項についての推奨事項を含まない。さらに、本ガイドラインは、使用者の安全性評価、又は VMAP の取り扱い中の偶発的なヒトへの曝露に関する推奨事項を含まない。

本ガイドラインは、診断目的で開発された抗体には適用されない。

1.4 VMAP の TAS 評価の一般原則

安全性情報は、対象種において健康な動物を用いた適切に設計された実験室内試験及び対象集団における臨床試験を通じて収集すべきである。

申請者は包括的リスク評価を実施し、対象動物における VMAP の TAS 評価全体を支持するために必要なデータの範囲を決定するためにこれを利用すべきである。実験室内試験及び臨床試験は、包括的リスク評価で特定された安全性リスクに対処するよう設計されるべきである。包括的リスク評価は開発過程で改善することが期待され、申請要件に基づき規制当局に提供されるべきである。

包括的リスク評価には、以下の事項を含め、考慮すべきである：

- 予定される適応症
- 予定される治療期間
- 予定される投与量、投与経路、及び製剤処方
- VMAP の特性（例：mAb 免疫グロブリンクラス、特異化度、指向性又は機能的変異）
- VMAP の標的特異性（潜在的な交差反応、交差結合、又は非標的特異性を含む）
- VMAP の薬物動態（PK）
- VMAP の意図された効果及び生物学的活性（すなわち薬力学（PD））。効果のアゴニスト／アンタゴニスト特性及びそれがもたらす結果を含む
- VMAP の免疫原性（例：抗薬物抗体）、免疫毒性、免疫調節作用のリスク及び潜在的な結果
- VMAP の胎盤通過及び乳汁移行のリスクとそれらによる潜在的な結果
- 標的分子の特性及び既知の生物学的特性（作用機序、生理学的経路における役割を含む。意図された標的経路と意図しない経路の両方）
- 健康な動物及び疾患動物における標的の局在と発現、ならびに影響を受けうる潜在的な身体システム
- VMAP 又は類似モノクローナル抗体に関する現在の科学的知見（ヒト及び動物双方）
- 他の薬剤（例：低分子阻害剤）による意図された標的への干渉効果に関する科学的知見

包括的リスク評価には、科学文献への参照、VMAP の分子工学に関する説明、結合特性の *ex vivo* 又は *in vitro* 特性評価データ、標的分子に対する相合体

の *in silico* 探索、あるいは対象動物又は関連する代替種における *in vivo* 探索的研究が含まれる場合がある。安全性リスク評価の根拠として用いられる *in silico*、*in vitro*、又は *ex vivo* 手法は、対象集団における VMAP の *in vivo* 使用の安全性への推論を支持する観点から正当化されるべきである。

対象種における全ての実験室内試験及び臨床試験（薬物動態試験及び薬力学試験（以下、「PK/PD 試験」という。）を含む）から得られた情報は、VMAP の TAS 評価のために提示されるべきである。収集された情報の全体は、TAS 評価の詳細及び VMAP の全体的な安全性を正当化することを目的としている。

VMAP は、対象集団（関連性があれば潜在的に感受性の高い亜集団を含む）に対して十分に安全であるべきである。VMAP の安全性情報を補完するために代替種又は非対象種を使用する場合、申請者は代替種又は非対象種から得られた結果が対象種に関連性があることを正当化すべきである。非対象種における研究は対象種における TAS 研究に代わるものではないため、実施前に非対象種における研究の関連性を考慮すべきである。

VMAP の試験は可能な限り最終製剤を用いて実施し、VMAP は予定される投与経路で投与すべきである。非最終製剤で試験（例：PK/PD 試験、パイロット試験、*ex vivo* 解析）する場合、申請者は得られた結果が対象種における最終製剤に関連性があることを正当化すべきである。

安全性評価の結果に基づき、適切な情報を製品表示に含めるべきである。

2. 試験設計

VMAP の TAS 試験は、VICH GL43 の原則に基づいて設計すべきである。本節では、対象動物における VMAP の安全性を評価するための TAS 試験（例：安全域試験、その他の実験室内安全性試験、及び臨床試験）を実施する際に考慮すべき、VMAP 固有の追加事項について取り上げ説明する。

安全域試験で測定すべき変数が VICH GL43 に記載されている。VICH GL43 で安全域試験向けに概説されている 4 種類の変数は、身体検査及び観察、臨床病理学的検査、剖検（肉眼的病理）、病理組織学的検査である。VICH GL43 に記載された安全域試験デザインは、各 VMAP 固有の潜在的に重大な安全性リスクを評価するために適応又は拡張されることがある。上記からの逸脱又は適応は、

科学的に正当化され、かつ対象種における安全性プロファイルに関する結論を導き得る完全なデータセットが得られる場合に限り、許容され得る。場合によっては、規制当局の裁量により、他の試験（臨床試験を含む）から十分な TAS 評価が得られる場合、VICH GL43 安全域試験は不要となる可能性がある。他の場合には、全ての重要な TAS リスクを適切に評価するために、安全域試験以上の試験を実施する必要がある場合もある。

2.1 試験目的及び評価項目

VMAP TAS 評価の全体的な目的、方法、及びエンドポイントは、包括的リスク評価（第 1.4 項参照）の結論に基づいて確立されるべきである。

TAS 試験（例：安全域試験、その他の実験室内試験、臨床試験）には、包括的リスク評価で特定された重大な意図しない薬理学的影響を評価するための評価を組み込むべきである。VMAP のこれらの意図しない薬理学的影響の潜在的な影響を理解するため、申請者は TAS 試験に堅牢な PK 評価を組み込むことを検討すべきである。

TAS 試験では、免疫毒性又は免疫調節作用（すなわち、免疫系への意図しない影響）の発生率と因果関係、免疫原性の発生率と因果関係、及び特異的反応（例：アナフィラキシー反応）の発生率と詳細な記述を評価すべきである。

頻度の低い有害反応、特異体質反応、免疫系への影響、及び免疫原性は、動物数が少なく使用期間が限定されているため、*in vivo* 実験室内試験から直接特定できない可能性がある。したがって、実験室での TAS 試験に加え、対象集団からより多くの動物を用いた臨床試験においても、包括的リスク評価の結論に基づく TAS 評価を組み込むべきである。

一般的な原則として、データは、試験に適切な最小限の動物数を用いて、安全域及び影響が予想される標的臓器又は身体システムを確認できるものでなければならない。

2.2 供試動物の選定

VMAP の TAS 試験は対象種で実施すべきである。安全域試験における試験動物の選定及び性別ごとの動物数は VICH GL43 に従うこと。

一般に、実験室内試験では健康な動物が使用され、臨床試験では対象集団（併存疾患、併用治療、個体差のある遺伝的背景などを有する）の動物が使用される。

2.3 投与経路及び投与量

TAS 試験は、VMAP の意図された用途に基づき、予定された投与経路及び投与量（反復投与及び治療期間を含む）を用いて設計すべきである。TAS 試験で使用する特定の用量、頻度、期間の組み合わせは、VMAP の薬理学及び毒性学に基づいて選択し、その根拠を示すべきである。さらなる指針が必要な場合は、VICH GL43 を参照のこと。

最小（基準）投与量及び投与間隔は、通常、有効性データに基づいて設定される。実験室内における TAS 試験で使用される最小投与レベル（1X）は、VMAP の予定された投与量（特に正当化されない限り体重あたりの投与量）からの最高投与量曝露に基づくべきである。

一般薬と同様に、VMAP の同一投与量でも、健康な若齢実験動物と予定された対象集団では、曝露レベルや安全性リスクが異なる可能性がある。VMAP の安全域試験で使用される用量倍数（1X に加え適切な複数倍の 2 段階）は、適応症の理解、用量-反応関係、薬理学（意図しないオンターゲット又はオフターゲット効果）、mAb の一般的特性、及び VMAP の特異的特性に基づくべきである。VMAP の薬理学的効果の発現に標的飽和が必要であり、増量によって意図された薬理学に関する追加情報がほとんど得られないと予想される場合でも、過剰投与試験を実施し、組織浸透性の増加、予期せぬ相同エピトープへの結合可能性、及び安全性プロファイル評価に関連するその他の目的を評価すべきである。

2.4 供試製剤

原則として、安全性及び薬物動態に関する重要なデータを提供する試験（局所忍容性評価及び臨床試験を含む）では、最終製剤（原薬、添加剤）を使用すべきである。この方針からの逸脱については適切な根拠を示す必要があり、関連する規制当局と協議することがある。

TAS 試験に非最終製剤を使用する場合、VMAP の最終製剤との関連性をあらゆる関連側面で正当化し、データが最終製剤へ確実に外挿可能であることを裏付ける必要がある。

VMAP は適切な対照との比較により評価すべきである。

3. 安全性の評価

3.1 生物学的活性（薬力学）

VMAP は、動物種、抗体特性、標的、作用機序、標的の生物学（意図的・非意図的影響を含む）によって、生物学的活性と薬理作用が多様である。したがって、VMAP の TAS 評価は、VMAP の直接的影響と、意図しないオンターゲット効果、オフターゲット効果、免疫系への影響の可能性を考慮した包括的リスク評価に基づくべきである。

主要な対象動物種における試験を実施する前に、VMAP の生物学的活性に関連する潜在的なリスクを特定し、その VMAP の生物学的活性に対する理解を確立すべきである。VMAP の生物学的活性は、*in vitro* アッセイ及び *in silico* アプローチを用いて評価できる。VMAP の生物学的活性の薬理学的特性の評価には、標的分子又はエピトープへの特異的結合性、非標的結合の可能性、補体結合の可能性、細胞毒性誘導の可能性を含めるべきである。その他の要因も関連し得るため、個々の VMAP に応じて適切に対処すべきである。VMAP の生物学的活性は、対象動物における PK/PD 試験を用いた *in vivo* 試験によってさらに検討することも可能である。

3.1.1 意図しない効果

潜在的な意図しない影響は、考慮すべき重要な安全性の側面であり、標的部位における標的との相互作用、非標的部位における標的との相互作用、又は非標的との相互作用によって生じる可能性がある。

第 1.4 項に記述されているように、潜在的な意図しない影響を特定することを含む包括的リスク評価を実施すべきである。一般的に、それらの意図しない影響は、意図しないオンターゲット効果又はオフターゲット効果のいずれかに分類できる。

3.1.1.1 意図しないオンターゲット効果

意図しないオンターゲット効果は、VMAP が標的分子に結合した際に、意図しない作用を誘発するか、又は薬理学的に意図する作用を過剰に誘導する場合に生じ得る。

包括的リスク評価（第1項参照）及び標的分子の既知の生物学的特性に基づき、VMAPによる潜在的な意図しないオンターゲット効果の臨床的影響を評価するために、実験室内試験及び臨床試験において追加の研究変数が必要かどうかを判断すべきである。

意図しないオンターゲット効果を評価するには、標的分子の部位（臓器、組織、細胞など）を特定し、各標的部位における VMAP の潜在的な生物学的活性を評価すべきである。

TAS 試験は、意図しないオンターゲット効果の発生率と因果関係を評価し、理想的には用量反応関係と意図しないオンターゲット効果が発生する可能性のある用量レベルを特定するよう設計すべきである。

意図した標的の発現レベルは、意図しないオンターゲット効果の潜在的影響を決定する上で重要な要素であるが、意図した標的の発現パターンは動物間で、また動物種間で大きく異なる可能性があり、入手可能な情報は限られている場合がある。さらに、意図した標的の発現パターンは、健康な実験用対象動物と意図した対象動物集団の間で大きく異なる可能性がある。したがって、標的発現データの使用又は外挿（実験動物や他の種からの外挿）は、意図した対象集団における意図しない標的効果のリスク評価には適切でないか、不十分である可能性がある。

3.1.1.2 オフターゲット効果

VMAP が意図しない標的分子に結合し、意図しない効果を誘導する場合、オフターゲット効果が生じる可能性がある。

意図しないオフターゲット効果を評価するため、VMAP の潜在的な交差反応性を初期段階で特定する手段として、標的分子と非標的分子間の類似結合エピトープを同定する *in silico* ツールが用いられる。*in silico* 解析は、*in vitro* 結合アッセイや機能性細胞ベースアッセイと組み合わせて実施することで、VMAP の潜在的なオフターゲット効果をさらに詳細に記述することが可能である。

TAS 試験は、包括的リスク評価で特定されたオフターゲット効果の発生率と影響を評価し、理想的にはオフターゲット効果が発生する可能性のある用量レベルを決定するよう設計すべきである。

3.1.2 意図しない免疫系への影響

VMAP の投与は、免疫調節（免疫応答又は免疫系の機能の修飾）、免疫抑制（免疫応答又は免疫系の機能の減弱）、又は免疫毒性（免疫系の機能不全につながる有害作用）を通じて、意図せず免疫系に影響を与える可能性がある。VMAP においてこれらの作用が意図しない影響として疑われる場合、潜在的なリスクに関する証拠の重み付けに関する議論については、ICH GL S8「ヒト用医薬品の免疫毒性試験」を参照できる。

免疫系に対する意図しない影響が疑われる、又は既知の VMAP については、その影響の潜在的な臨床的影響を実験室内試験及び臨床試験で評価すべきである。免疫系への影響を評価する試験の変数は、VMAP の関連側面（予定された用途、作用機序、抗体クラス、投与経路、誘導される免疫系への影響の種類（例：調節メカニズム）など）に基づいて設定すべきである。

さらに、免疫抑制作用により投与動物が日和見感染や二次感染、あるいは（免疫監視機能の低下による）新生物の発症・悪化に対してより感受性が高まる可能性があるため、実験室内試験及び臨床試験では、これらの有害反応の発生率と詳細を評価し、免疫系への影響に関連する試験変数との相関関係を明らかにすべきである。

実験室内試験及び臨床試験から得られた安全性データに加え、一部の VMAP については、免疫系への意図しない影響の潜在的リスクを専門的な評価又は追加試験を通じて評価することがある。免疫系への潜在的なリスクに応じて、追加評価には、免疫表現型解析、T 細胞依存性抗体応答、病原体攻撃試験、又は対象動物がワクチン接種に対して適切な免疫応答を誘導する能力への潜在的影響の評価（ワクチン応答安全性試験）などが含まれる場合がある。

免疫グロブリンのクラス又はサブクラス、ならびに VMAP の設計に応じて、VMAP の Fc 領域のエフェクター活性が意図せず免疫系に影響を与え、VMAP の安全性評価に影響を及ぼす可能性がある（例：抗体依存性細胞傷害性、補体依存性細胞傷害性、抗体依存性細胞性貪食作用）。したがって、VMAP の Fc 領域のエフェクター活性を決定し、Fc エフェクター活性の潜在的な臨床的影響を適切に

記述し、必要に応じてその潜在的な臨床的影響の評価を TAS 評価に組み込むべきである。

3.2 薬物動態

投与後の VMAP の PK データ（例：曝露レベル）は、安全性プロファイルの確立を裏付けるものであるべきである。

動物における VMAP の免疫原性の臨床的影響を評価するため、可能な場合には、PK データを TAS 試験の一部として含め、免疫原性の知見と相関させるべきである（3.3 項参照）。

3.3 免疫原性

VMAP は免疫系によって異物タンパク質として認識され、免疫応答の発現（免疫原性）を誘発する可能性がある。したがって、全ての VMAP 適用には、適切な場合に免疫原性リスク評価を含めるべきである。

各 VMAP の免疫原性リスクは個別に評価すべきである。適切な免疫原性リスク評価を包括的リスク評価に含める必要がある。免疫原性リスク評価には、対象集団と使用目的、VMAP の特性、投与期間などの考慮事項を含めるべきである（ただし、これらに限定されない）。免疫原性リスク評価の結論は、関連する免疫原性パラメータを評価するための適切な試験法の特定、ならびに実験室内試験及び臨床試験における追加の安全性評価の必要性を判断することに活用されるべきである。免疫原性のリスクが特定された場合、VMAP による治療は免疫応答を引き起こす可能性があり、それにより有効性の欠如・減弱・喪失、有害反応リスクの増加、あるいは明らかな臨床的インパクトの欠如が生じる可能性がある。

実験室内試験及び臨床試験における免疫原性評価には、必要に応じて VMAP 投与前後の細胞性応答（例：T 細胞応答アッセイ）及び液性応答（例：抗薬物抗体の検出）のパラメータ調査が含まれる。免疫原性に関連する VMAP の安全性は、有効性の喪失、有害反応の誘発、又は明らかな臨床的インパクトがないことなど、臨床的影響又は結果に基づいて評価される。

免疫原性を評価するために使用される試験法は、意図された目的に適合するよう適切に設計・開発されるべきである。試験法が意図された目的に適合しな

い場合、生成された免疫原性データは臨床的影響を正確に評価できず、収集された免疫原性データの臨床的意義が判断できない可能性がある。

免疫原性を評価するための検体は、PK、TAS、用量決定又は確認、臨床などの試験において VMAP を投与された動物から、正当化された間隔で採取し、免疫原性の総合評価を可能とするべきである。

免疫応答が検出された場合、その応答の臨床的影響（例：有効性の喪失、有害反応の誘発、明らかな臨床的影響なし）は、免疫原性データを、PD データと組み合わせて検討すること（例：生物学的活性、有害反応）、及び PK データと組み合わせて検討すること（例：曝露量、血漿中濃度）により評価すべきである。

3.4 繁殖学的及び発生学的安全性

対象集団に繁殖期、妊娠中、又は授乳期の動物が含まれる場合、リスクが存在しないことを示す科学的根拠を提示できない限り、生殖安全性及び発生安全性試験を実施すべきである。そのような根拠が提供できず、かつ潜在的なリスク評価を可能とする関連データが利用できない場合、製品の表示に、繁殖期、妊娠中、又は授乳期の動物、あるいはその子孫における安全性が確認されていない旨を加えるべきである。

対象動物における特定の生殖安全性又は発生安全性試験の実施必要性は、包括的リスク評価（第 1.4 項参照）で検討すべきである。

VMAP が胎盤を通過するか、又は乳汁中に排泄される場合、繁殖期に繁殖動物への投与が予定される場合には、対象動物種における生殖及び発生安全性試験が必要となる可能性がある。胚、胎児、及び新生子に対するリスクと潜在的な影響について検討すべきである。

生殖及び発生試験は対象種において実施され、VICH GL43 の第 3.3 項「繁殖安全性試験」に基づいて適応されるべきである。

3.5 乳腺安全性

泌乳動物又は非泌乳動物における乳房内投与を目的とした VMAP の安全性を評価するため、乳腺安全性試験を実施すべきである。

乳腺に対する試験は対象動物種において、VICH GL43 の第 3.4 項「乳腺安全性試験」を参照し実施すべきである。

3.6 局所忍容性

製品の最終製剤を用いて局所忍容性、すなわち投与部位又は注射部位の安全性を評価すべきである。VMAP 投与後の投与部位評価（すなわち投与直後及び試験期間全体）は、VICH GL43 に記載されたエンドポイントに従い、実験室内試験及び臨床試験の両方において含めるべきである。

3.7 臨床安全性

臨床試験は、意図された使用条件下での有効性に加え、必須の TAS データも得られる。試験設計は VICH GL43 の第 4 節「臨床試験から収集される対象動物安全性データ」を参考に調整可能であり、包括的リスク評価が定めた関連する TAS 評価を含むものとする（第 1.4 項参照）。

3.8 その他の考慮事項

一般毒性及び遺伝毒性 †：

VMAP は通常、種特異的に設計されており、対象種における VMAP の安全性は、予定された対象動物種を用いた TAS 試験で直接評価できるため、非対象種を用いた一般毒性試験は予備データとして不要である。これは、医薬品登録時の対象動物安全性評価の一部として通常必要とされる地域や国においても同様である。

VMAP が DNA やその他の染色体物質と直接相互作用することは想定されない。ただし、包括的リスク評価において VMAP の遺伝毒性に関する懸念が特定された場合は、関連する試験を実施すべきである。

発がん性：

包括的リスク評価において VMAP の発がん性に関する懸念が特定された場合、TAS 試験では発がん性のリスクを評価し（例：リンパ節穿刺液、腫瘍生検、腫瘍穿刺液の細胞学的又は組織学的検討、あるいは臨床病理学的変化）、必要に応じて継続的な追跡評価を実施すべきである。

† 日本以外の地域では、対象動物の安全性評価において、一般毒性及び遺伝毒性試験は要求されない。本項では、対象動物における安全性評価の前にげっ歯類を用いた毒性試験が要求される日本特有の事情に考慮して記述するものである。

4. 用語集

抗体依存性細胞傷害性 (Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity (ADCC)) : 自然殺傷細胞やマクロファージなどの免疫細胞が、Fc 受容体を介して抗体結合細胞や病原体を認識した際に発揮する細胞傷害活性。

抗体依存性細胞性貪食作用 (Antibody-Dependent Cellular Phagocytosis (ADCP)) : 貪食細胞 (マクロファージや好中球など) が、Fc 受容体及び/又は補体受容体を介して抗体結合細胞や病原体を認識した際に示す貪食活性。

アゴニスト (Agonist) : 動物体内の受容体に結合し、その受容体を活性化して生物学的反応を引き起こす分子。

アンタゴニスト (Antagonist) : 動物体内においてアゴニストが受容体に結合するのを阻害し、受容体の活性化を妨げることで生物学的反応を抑制する分子。

細胞性免疫応答 (Cellular immune response) : マクロファージ、ナチュラルキラー細胞、細胞傷害性 T 細胞などの細胞の活性化と活動によって媒介される免疫応答。

キメラ抗体 (Chimeric monoclonal antibody) : 複数の動物種由来の抗体領域を組み合わせて開発された抗体。

補体依存性細胞傷害 (Complement-Dependent Cytotoxicity (CDC)) : 抗体が標的細胞や病原体に結合した際に、補体系によって発現される細胞傷害活性。

包括的リスク評価 (Comprehensive Risk Assessment (CRA)) : 包括的リスク評価とは、VMAP が対象動物に及ぼす潜在的なリスクを特定、分析、評価する体系的なプロセスであり、TAS 評価全体を支えるために必要な安全性データの範囲を決定することを目的とする。

エピトープ (Epitope) : 抗体に認識される抗原の特定の部位。

Fc 受容体 (Fc receptors) : 抗体の Fc 領域に対する受容体。

Fc 領域 (Fc region) : 抗体の Fc 可溶性断片 (Fc) 領域又は不変領域。細胞上の Fc 受容体に結合し、補体を固定化する。

mAb 断片 (mAb Fragment) : モノクローナル抗体の抗原結合断片であり、抗体の可変領域を含む。モノクローナル抗体断片の例としては、単鎖可変領域断片 (scFv) 及び抗原結合断片 (Fab、F(ab')₂) 抗体がある。

体液性免疫応答 (Humoral immune response) : 抗体を産生する B 細胞が関与する免疫応答。

特異的反応 (Idiosyncratic response) : 薬物/VMAP 投与を受けたほとんどの動物には生じず、薬物の治療効果とは関係のない有害反応。

通常、正常な体質の動物が反応すべきでない薬物やその他の物質に対する先天的な素因に起因する過剰かつ異常な反応 (例: 過敏症性アナフィラキシー反応)。

免疫原性 (Immunogenicity) : 抗原などの物質が免疫応答を引き起こす能力。

免疫調節 (Immunomodulation) : 免疫反応又は免疫系の機能の修飾。

免疫毒性 (Immunotoxicity) : 免疫系の機能障害を引き起こす有害な影響。

ICH : 国際調和会議 (International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use)。この国際会議は、規制当局と製薬業界を結集し、医薬品の科学的・技術的側面について議論し、医薬品規制に関するガイドラインを策定することを目的としている。

安全域試験 (Margin of Safety Study) : 対象種に対する VMAP の安全性を示すために設計された厳密に管理された試験。通常、健康な対象動物に予定される用量の 2~3 倍の非ゼロ用量を投与した後、臨床評価、臨床病理検査、剖検、組織の組織病理学検査を実施し、有害作用を検出する。

モノクローナル抗体 (Monoclonal antibody (mAb)) : 単一のクローンから製造された構造及び結合特異性が均一な免疫グロブリン。

(モノクローナル抗体の) オフターゲット効果 (Off-target (for a monoclonal antibody) effects) : オフターゲット結合 (モノクローナル抗体が標的以外の部位に結合すること) によって引き起こされる意図しない薬理学的反応。これはモノクローナル抗体の薬物動態、組織分布、有効性、及び毒性に影響を及ぼす可能性がある。

(モノクローナル抗体の) オンターゲット効果 (On-target (for a monoclonal antibody) effects) : モノクローナル抗体が標的エピトープに結合することで生じるあらゆる結果を指す。オンターゲット効果には、標的への影響、関連するエフェクター機能 (存在する場合)、及び組織・臓器・システムレベルでの二次的影響が含まれる。

(モノクローナル抗体の) 種特異化 (Speciation (of a monoclonal antibody)) : 標的種由来の特異的抗体と一致するように、モノクローナル抗体のアミノ酸配列を改変する技術。種特異化は部分的なもの (キメラモノクローナル抗体) から完全なもの (ネイティブモノクローナル抗体) まで可能である。

対象動物 (Target animal) : VMAP の使用対象として特定された動物種、分類群及び品種。

対象動物安全試験 (TAS 試験) (Target animal safety (TAS) study) : 本ガイドラインにおいて、TAS 試験とは、対象動物種を用いた試験であり、対象集団における安全性の評価を支援するものを指す。これには安全域試験、その他の実験室内試験、臨床試験が含まれるが、これらに限定されない。

(モノクローナル抗体の) 標的 (Target (for a monoclonal antibody)) : モノクローナル抗体が結合することを意図されているもの。

対象動物群 (Target population) : 本品による治療を受ける対象となる患者動物群。

動物用モノクローナル抗体製品 (Veterinary Monoclonal Antibody Product (VMAP)) : 動物用医薬品の一種であり、有効成分としてモノクローナル抗又はその断片を含む。

参考文献

1. ICH, GL S6(R1): Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals, 2011
2. ICH, GL S8: Immunotoxicity studies for human pharmaceuticals, 2005
3. VICH, GL43: Target animal safety for veterinary pharmaceutical products, 2008
4. VICH, GL44: Target animal safety for veterinary live and inactivated vaccines, 2008