

《資 料》

医学研究施設内で作られた RI 標識モノクローナル 抗体の臨床利用に関する指針*

A Guideline for Clinical Application of Radiolabeled Monoclonal Antibodies Produced in Individual Medical Research Laboratories

(社)日本アイソトープ協会
医学・薬学部会
標識抗体医学利用専門委員会**

*Subcommittee on Medical Application of Radiolabeled Monoclonal Antibodies
Medical and Pharmaceutical Committee
Japan Radioisotope Association*

I. ま え が き

生物工学的手法により作り出されるモノクローナル抗体は、臨床医学への応用を目指して、今や世界的規模で研究されている。その中にあって、放射性核種 (RI) を標識したモノクローナル抗体を投与しての、がん、心筋梗塞、炎症、血栓などに関する画像診断は、諸外国ではすでに数多くの症例について行われており、幾多の有望な成果も報告されている。また、この種の手法はさらに一歩進んで、がんの治療への応用の可能性をも秘めており、RI 標識抗体についての臨床研究の持つ

意義はきわめて大きいといえよう。

しかるに、かかる現状を踏まえてわが国のこの分野を省みる時、研究者たちの盛んな熱意にもかかわらず、検討症例は諸外国に比べて格段に少ないために遅れること久しく、甚だ残念なところである。その理由としては、現在のわが国にはこのような抗体を人体に投与する場合の独自の使用指針がないためであり、いきおい外国からの輸入製品に頼らざるを得なくなってしまう点が挙げられる。

しかしながら、その一方で、わが国におけるいろいろな研究室での成果をみると、動物実験レベルでは大変優れた抗体を作り出しているところも多く、このことは学会発表などを通じてよく知られている事実である。結局、わが国においては研究室レベルと臨床レベルの間に大きな落差があるということであり、研究者たちが等しく熱望している人体への応用を、一日も早く可能にする必要があるといえよう。

当委員会は、わが国のそのような現状にかんがみ、ここに以下のごとく標識抗体の人体への応用に関する指針を作成した。これによって、わが国

* この資料は RADIOISOTOPES 39巻12号 (平成2年12月) に掲載されたものですが、日本アイソトープ協会医学・薬学部会からの要望により、掲載いたします。

** 委員長 飯尾 正 宏 (前東京大学医学部)
副委員長 小山田日吉丸 (癌研究会附属病院)
委 員 石 井 勝 己 (北里大学医学部)
遠 藤 啓 吾 (京都大学医学部)
久 保 敦 司 (慶応義塾大学医学部)
久保寺 昭子 (東京理科大学薬学部)
佐々木 康人 (東京大学医学部)
館 野 之 男 (放射線医学総合研究所)
長 瀧 重 信 (長崎大学医学部)
久 田 欣 一 (金沢大学医学部)
特別参加 横 山 邦 彦 (金沢大学医学部)

Key words: guideline, clinical application, radiolabeled mouse monoclonal antibody, home-made.

においても諸外国と同様にこの種の研究が発展していくことを心から願うものである。

II. 目的等

この基準は、研究室レベルにおいて生物工学的手法により作り出されるマウスモノクローナル抗体について、その臨床的有用性を検討するために、限られた範囲内で人体に投与するさいの、前もってのモノクローナル抗体に固有の安全性のチェックを目的としている。したがって、これは製薬業者らが広く流通、販売を行うためのものではない。当然のことながら、投与に当たっては被検者あるいはその家族の了解を得、実施にさいしては当該医療機関内に設置されている薬剤使用に関する安全委員会等の議を経ることが不可欠である。また、人体への投与にさいしては、当該医療行為に責任を持つ医師の最終的な判断を必要とし、すべての責任はその医師に帰せられるものとする。

III. 前臨床段階における安全性の評価の基準

RI 標識抗体の特殊性を考慮すると、前臨床段階における安全性に関して最低限つぎに述べる項目につき評価資料を作成する必要がある。ただし、以下の項目のうちすでに他の施設で実施されているものに関するデータ(動物実験を含む)については、その報告を参考資料として用いることができる。

(1) ハイブリドーマの作製およびその性状に関する以下の資料

- ① 分泌する抗体の名称とクラス
- ② ハイブリドーマの作製方法
 - ②-1 免疫原、免疫方法
 - ②-2 使用した骨髄腫細胞の名称、起源、性状
 - ②-3 当該ハイブリドーマの選択とクローニング
- ③ 抗体の免疫活性。とくに同定される抗原の特異性、正常ヒト細胞、正常ヒト組織との交叉反応性など
- ④ ハイブリドーマの保存方法

⑤ 可能な場合には抗体あるいは同定される抗原に関する文献

(2) 抗体の製造方法に関する以下の資料

- ① インビトロ大量細胞培養により製造される場合には、大量細胞培養の手技
- ② 動物を用いて腹水より製造される場合には、動物の種類、供給源、遺伝子系、飼育方法など
- ③ 抗体の修飾の有無とその方法
intact, F(ab')₂, Fab, その他
- ④ 抗体の精製方法
塩析、分子ふるい、アフィニティクロマトグラフィ、イオン交換法など

(3) 抗体の安全性試験に関する以下の資料

- ① 無菌試験¹⁾に適合すること
- ② 発熱試験¹⁾に適合すること
- ③ 毒性試験²⁾に適合すること*
- ④ マイコプラズマの混入否定試験
- ⑤ ウィルスの混入否定試験
Hantavirus, Lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV), Reovirus type 3, Sendai virus (HJV) などのマウスウィルス検出のためのマウス抗体産生試験(MAPテスト)。

⑥ DNA の迷入否定試験

抗体の精製過程で DNA や RNA が除去されることに関する資料。

⑦ 抗体の保存

将来の比較検討のために、標準用抗体を長期間保存することが望ましい。

(4) 抗体の RI 標識方法, RI 標識抗体の安全性および有効性試験に関する以下の資料

RI 標識抗体を臨床使用するには、抗体の安全性のみならず放射性薬剤としての安全性に関する資料を作成する必要がある。

¹⁾「放射性医薬品基準」、「日本薬局方」の一般試験法を準用する。

²⁾「医薬品毒性試験法ガイドライン」(「医薬品毒性試験法ガイドライン 1990 解説」, 薬事日報社)による。

* 原則として単回投与毒性試験を行う。ただし、使用者が必要と認めた場合には、反復投与毒性試験等必要な試験を行うものとする。

① 放射性核種，入手先

② 抗体の RI 標識方法

RI 標識抗体は無菌の工程を経て製造すること。作製された標識抗体は，凝集物を除くとともに，滅菌をより確かにするため，ろ過滅菌後投与することが望ましい。

③ 純度試験

この場合の純度試験は放射性薬剤としての純度試験を指す。

④ 安定性

保存期間，保存条件に関する資料。

⑤ RI 標識抗体の免疫活性

RI 標識後の抗体の免疫活性の確認。

⑥ 無菌試験¹⁾に適合すること

⑦ 発熱試験¹⁾に適合すること

インジウム (¹¹¹In) 標識抗体調製時のようにキット化されているものを使用する場合には，キレート剤を介して無菌的に抗体の RI 標識を行うことができる。キレート剤結合抗体が (3) ①，(3) ② を満たしていれば標識後は⑥，⑦を省略してもよい。

⑧ RI 標識抗体による画像診断の基礎的検討結果

モデル動物における RI 標識抗体のインビボでの体内分布および病巣集積性。

⑨ 放射線吸収線量

動物実験あるいは臨床研究に基づいた放射線吸収線量の算出を行う。被曝線量の算出に関しては，原則として MIRD 法により算出し，全身，性腺および当該放射性薬剤の動態からみて，被曝が重要であると考えられる関心臓器について求めることとする。

IV. 臨床使用の基準

使用開始に当たっては，以下の事項を明確にしておくこと。

(1) 臨床使用の目的

(2) 対象疾患，予定症例数，除外規定

(3) 患者（または親権者）の「説明と同意 (informed consent)」

(4) RI 標識抗体の組成と投与方法，投与する RI 量，抗体量

(5) 予想される副作用およびその処置

(6) 生化学，血液，尿など検査項目

(7) 画像診断の方法およびその評価方法

(8) 抗マウス抗体 (Human anti-murine antibody) の測定方法

RI 標識抗体の投与により血液中に抗マウス抗体を生じる可能性があるため，投与前および投与 3～5 週後に血液中の抗マウス抗体価を測定することが望ましい。

V. まとめ

前臨床段階における安全性の評価および臨床使用については，第三者の性格を有する委員会などで判断することが必要である。

また，臨床使用において何らかの異常を認めた場合は，ただちに臨床使用を中断し，前臨床段階での再評価を行うべきである。

文 献

- 1 Points to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody Products for Human Use (1987) (FDA, 米国)
- 2 Working Party on Clinical Use of Antibodies; Operation Manual for Control of Production, Preclinical Toxicology and Phase I Trials of Antitumor Antibodies and Drug Antibody Conjugates (Joint Committee of the Cancer Research Campaign, National Institute for Biological Standards and Control, 英国)
- 3 細胞培養技術を応用して製造される医薬品の承認申請に必要な添付資料の作成について (薬審 1 第 10 号，昭和 63 年 6 月 6 日，厚生省薬務局審査第一課長，審査第二課長，生物製剤課長通知)
- 4 院内サイクロトロン放射性薬剤の臨床利用に関する指針集 (日本アイソトープ協会医学・薬学部会サイクロトロン核医学利用専門委員会)

¹⁾「放射性医薬品基準」，「日本薬局方」の一般試験法を準用する。