

医薬品の承認申請に必要な毒性試験

- 変異原性試験(遺伝毒性試験)*
- 単回/反復投与毒性試験*
- 生殖毒性試験*
- がん原性試験
- 安全性薬理試験*
- 抗原性試験
- * ヒト初回投与前に実施しなければならない試験
 - (生殖毒性試験は被験者/患者の妊娠可能性に依存)
 - これらの試験はGLPに準拠して実施されなければならない

開発期間: 4~5年

開発費用: 10億円



医薬品の承認申請資料としては、上記のような毒性試験データが必要ですが、医薬品開発費用全体の500~1500億円に比べると微々たる金額です。

とはいえ、毒性試験は、医薬品開発において重要な役目があるといえます。それは、治験の段階まで進んでから毒性があることがわかったために開発中止ということになると、製薬企業のダメージが非常に大きくなるためであり、ヒトに対して用いても大丈夫なのかどうかを、この10億円で適切に予測することが重要です。

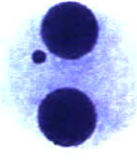
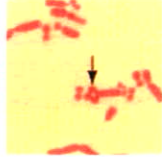
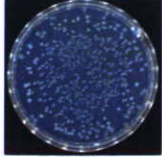
なお、このリストの*印が付いている試験が、ヒトに初めて薬物を投与する前までに必ず、試験成績を出し終えておかなければならないものです。

また、承認申請資料として結果を用いるこのような試験の実施にあたっては、GLP (Good Laboratory Practice) と呼ばれる「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」を遵守しなければなりません。

次より、個々の試験について説明していきます。

変異原性試験(遺伝毒性試験)

- 細菌を用いる遺伝子突然変異試験
 - 細菌のアミノ酸(ヒスチジン)要求性を利用
 - 突然変異→ヒスチジン非要求性→コロニー形成
- 哺乳類細胞による染色体異常試験
 - 染色体の構造異常、数的異常(倍数体)
 - チャイニーズハムスターの線維芽細胞など
- 末梢血/骨髄細胞を用いた小核試験
 - マウス/ラットの幼弱赤血球における小核出現



まずは、変異原性試験について説明します。
変異原性試験とは、その薬物が突然変異を誘発するかどうかについて評価する試験です。

そのうち、最も一般的なものが、細菌を用いる遺伝子突然変異試験、いわゆるAmes試験です。これは、ある細菌が増殖に際して特定のアミノ酸を要求するかどうかということを利用したものです。この場合、ヒスチジンがなければ増殖・自己複製できない細菌が、薬物に曝露されて突然変異を起こし、ヒスチジンが無くてもコロニーを作れるようになり、このコロニーの数を数えることにより、曝露した薬物や、突然変異を誘発する作用について評価できる、という仕組みになっています。

染色体異常試験は、CHO細胞というチャイニーズハムスターの細胞がよく使われます。バリア細胞を薬物に曝露して写真にあるような標本を作り、染色体の構造的な異常、あるいは数的な異常を評価します。

小核試験は、幼弱赤血球がその薬物に曝露された時に、写真のような核の構造異常が出てくるので、これをもって変異原性の誘発の有無を評価します。

単回・反復投与毒性試験

- ラット、マウス、ビーグル犬などの実験動物を用いて、単回投与(急性毒性)および反復投与(亜急性・慢性毒性)を評価。投与期間が臨床(治験)投与期間に依存する。

- 毒性の質、程度、発現状況、回復性を明らかにする
- 毒性発現用量、無毒性量→初回治験用量の参考
- 体重、摂餌量、臨床症状、血液学的/血液生化学的検査、剖検(肉眼検査)、病理組織学的検査など



© 2010, 2011 by Eisai Co., Ltd. All Rights Reserved.

8

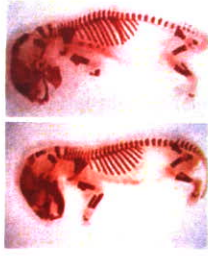
単回・反復投与毒性試験は、一般毒性試験とも呼ばれます。

その薬物が臨床導入された場合と同じ投与経路で実験動物に投与し、どれ位の用量からどんな毒性が出るのか、その強さほどの位か、投薬を止めれば回復するのかなどを調べると共に、血液・尿・組織などに薬物が移行した濃度を調べ、薬物の生体内での吸収・分布・代謝・排泄(ADME)に関して評価します。

将来、ヒトにこの薬物を初めて投与する際に、どれ位の用量から始めるのが適切かを決定する上で、これらの情報は大変重要なものとなります。

生殖発生毒性試験

- 生殖能、次世代への影響を評価する(ラット、ウサギなどを使用)
- 受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験
 - 性周期、交尾率、受胎率、精子検査、など
- 胚・胎児発生への影響に関する試験
 - 胎児の外表・内臓・骨格・性比など
- 出生前および出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験(周産期試験)
 - 分娩・哺育状態、生存児数、離乳率など



© 2010, 2011 by Eisai Co., Ltd. All Rights Reserved.

9

生殖発生毒性試験は、その薬物の生殖能、次世代への影響を評価するものです。ほとんどの場合、ラットとウサギが使われます。

生殖毒性について非常に検出感度が高い動物は、ラットとマウスです。ただし、フォールスネガティブ(ヒトに対して本当は影響があるのに、間違って影響なしという結果を出してしまうこと)のリスクが高いという欠点もあります。一方、フォールスネガティブが少くないという点で優れているのがウサギです。

催奇形性が問題となった有名なサリドマイドという薬は、開発段階の生殖発生毒性試験ではラットとマウスを用いて“生殖毒性陰性”という結果が出ており、その結果をもって申請したのですが、問題化したのにウサギで調べたところ、“生殖毒性陽性”という結果が出ました。

このように、生殖発生毒性試験については動物種の選択も大変重要となります。

なお、生殖発生毒性試験は、主なものとしては以下の3つのカテゴリに分けられます。

- ・妊娠する能力(受胎能)や、着床までの初期胚発生に対する作用を評価する試験
- ・胎児の内臓や骨格などが形作られる時期に薬物を投与をして、奇形を誘発するかどうか(催奇形性)を調べる試験
- ・薬物が分娩・哺育状態の母体にどんな作用を及ぼすかをみる周産期試験

がん原性試験

- ラットおよびマウスを用いる
- 最大耐量またはヒトAUCの25倍を最高用量として、生涯(2年間)被験薬に曝露し、全身の主要臓器を病理組織学的に検査
- 毒性試験における“がん原性陽性”とは
 - 自然発生腫瘍の発生頻度増加、発生の早期化、悪性化
 - 自然発生性には認められない腫瘍の誘発



がん原性試験は、非常に長い期間を要する試験であり、使用する動物の体重が重いとその分、薬物(被験薬)が大量に必要なになってしまいます。そのため、なるべく小さく、かつ実験動物としての歴史が長くバックグラウンドデータが非常に豊富で評価しやすい動物ということで、ラットとマウスの2種が使われます。

方法としては、最大耐量またはヒトAUC(area under the curve、血中濃度-時間曲線下面積)の25倍量を最高用量として、2年の生涯にわたって被験薬を曝露します。最大耐量は、この2年の試験を続けられるギリギリまで高い用量と理解していただければよいと思います。最大耐量まで毒性が生じなかった場合は、ヒトAUCの25倍量を用いた試験を行います。

がん原性試験を始める頃には既に第I相試験は終了している場合がほとんどです。その第I相試験のデータをもとに、ヒトがその被験薬に曝露される25倍の用量くらいまでを調べることになります。

マウスもラットも老齢になると色々ながんが自然発生的に生じますが、そのようながんの頻度が増すか通常よりも早く出る、あるいは悪性のものが高くなるといった場合に、“がん原性陽性”ということになります。普通に飼育しているだけでは生じないような腫瘍ができた場合も、“がん原性陽性”とします。

安全性薬理試験

- 主要な生理機能に対する作用を評価する
- 主としてラット、マウス、ビーグル犬、カニクイザルなどを用いる
- 心・血管系に対する作用
 - 血圧、心拍数、心電図など
- 呼吸器系に対する作用
 - 呼吸数、一回換気量、ヘモグロビン酸素飽和度など
- 中枢神経系に対する作用
 - 運動量、行動変化、感覚・運動反射能、体温など



安全性薬理試験は、心肺機能や中枢神経機能などの生死に関わる機能に対して、その薬物が作用を持っているかどうかを調べる試験です。

中でも、心・血管系に対する作用を調べるための心拍数の測定や心電図検査によるQT波延長の確認は、ほとんどの製薬企業において毒性スクリーニングの評価項目になっています。

単回・反復投与毒性試験とは異なり、臨床的に使われるであろう用量あたりでの作用をみます。

毒性試験パッケージの一例

変異原性試験	ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験 チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株を用いた染色体異常試験 フラットを用いた小核試験
単回投与毒性試験	フラットを用いた単回投与試験 ビーグル犬を用いた単回投与試験
反復投与毒性試験	フラットを用いた14日間反復投与毒性試験 ビーグル犬を用いた14日間反復投与毒性試験 フラットを用いた13週間反復投与毒性試験 ビーグル犬を用いた13週間反復投与毒性試験 フラットを用いた26週間反復投与毒性試験 ビーグル犬を用いた52週間反復投与毒性試験
生殖毒性試験	フラットを用いた受胎能および初期胚発生に関する試験 フラットを用いた胚・胎児発生への影響に関する試験 ウサギを用いた胚・胎児発生への影響に関する試験
がん原性試験	マウスを用いたがん原性試験 フラットを用いたがん原性試験
安全性薬理試験	フラットを用いた安全性薬理試験(中枢神経系に及ぼす作用) イスを用いた安全性薬理試験(心・循環器系に及ぼす作用) イスを用いた安全性薬理試験(呼吸系に及ぼす作用)
局所刺激性試験	ウサギを用いた局所刺激性試験



上記の表は、毒性試験パッケージの一例です。これらをすべて、GLPに従い行うことは、非常に大変なことです。次に、GLPについて説明していきます。

GLP (Good Laboratory Practice)

- 非臨床試験の信頼性を確保するために設けられた規則
- 1970年代のFDA調査で、医薬品の承認申請資料に多くの問題が指摘された
 - 組織標本、生データの消失、データの転記ミス、動物識別の混乱
 - 試験計画書の不備、データの恣意的選択
 - 担当職員のトレーニング不足
- 米国 FDA (1979年)、OECD GLP (1981年)の制定
- 日本国内のGLP
 - 「医薬品の安全性試験の実施に関する基準」(1983、厚生省ガイドライン)
 - 「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準」(1997年、法制化)



GLPは、非臨床試験の信頼性を確保するために設けられた規則です。

1970年代にFDA(米国食品医薬品局)が医薬品の承認申請データの信頼性の調査をしたところ様々な問題が見つかり、その対策として制定されたのがGLPです。

日本では1983年にまずガイドラインという形で示され、1997年に省令として法制化されました。

GLP組織・施設・機器

• GLP組織

- 運営管理者: 試験責任者、信頼性保証責任者の指名、SOP遵守確認
- 試験責任者: SOP/ワ/ドコールの遵守、試験の管理、報告書作成
- 信頼性保証部門: 試験報告書の調査、改善勧告、信頼性保証

• GLP施設

- 被験物質管理施設: 汚染、品質低下を避ける
- 動物施設: 検疫、飼育・管理、用品補給、空調
- 資料保存施設: 生データ、標本の保管

• GLP機器

- 適切な配置と、十分な処理能力、SOP完備
- 機器の保守、点検、修理



GLP組織における三役といえるのが、運営管理者、試験責任者、信頼性保証部門 (QAU)です。QAUは、運営管理者と試験責任者から独立した第三者の立場で、実施されている試験、でき上がった報告書の信頼性をチェックし、改善すべき点があればそれを報告します。

会社組織の場合、この運営管理者が所長、試験責任者が課長、QAUのトップが信頼性保証課の課長ということもありますが、注意しなければいけないのは、会社の組織とはあくまでも独立した組織を作らなければいけないということです。これは、書面で当局に届け出なければなりません。また、「運営管理者」兼「試験責任者」兼「QAU」などの兼任は認められません。

GLP毒性試験報告書の記載内容

• 試験概要

- 表題、試験目的、試験設備(所在地)、試験開始日・終了日、試験責任者、試験従事者とその分担業務

• 被験物質

- 名称、ロット番号、含量、純度、組成、投与条件下における安定性
- 試験系

- 動物種、系統、数、入手経路、入手年月日、飼育条件、群分け記録
- 投与経路、用量、調剤方法、投与回数、投与期間
- 観察、測定、検査の種類とその頻度、実施方法

• 試験成績、試験成績に影響を及ぼす可能性のある事象、計画書逸脱事項

• 生データ及び標本の保管場所

• 信頼性保証記録、試験責任者による陳述書



GLP毒性試験報告書には、試験責任者、その従事者とその分担業務、つまり誰が、どの仕事を、どう分担してやったかをはっきりと記載しなければなりません。学術論文のように、最初に名前の出てくる人が一生懸命やった人、一番後ろは教授、その間は何をやったかわからない人というのはいけません。

被験物質については、どんな試薬を使ったかだけでなく、この条件下では安定しており活性を失っていない、ということも保証しなければなりません。動物系については、いつ、どこで、何の動物を購入したとか、動物の体重にバラツキがないように行ったという記録も必要です。

また、試験成績に影響を及ぼすような事象があった場合はそれも記録します。例えば、台風がきて停電があり、一時的に動物室の室温が27度になったが、27度になつていた時間は1時間位で、この毒性試験の成績に大きな影響を及ぼす事象はないと考えられる、といったことを記録として残します。それから、生データおよび標本の保管場所もデータとして残します。

さらに、この試験は確かに試験計画書に則って行われたものであり、データと報告書、データとグラフ、データとテーブルの整合性が取れている、という信頼性保証部門の陳述書が必要になります。陳述書にはサインと日付も必要です。

科学論文とGLP毒性試験報告書の違い

	科学論文	毒性試験報告書
読者	同分野の専門家、研究者	非専門家(審査官、治験担当者)
スタイル	スタイルはJournalが規定 内容は研究者の自由	決まったスタイル無し 記載項目は厳密に規定される
正しさの確認	他の研究者による追試、応用	証拠書類、第三者のチェック
虚偽報告の代償	研究者としての信用を失う	経済的損失 承認申請取り下げ 承認申請不許可



これは、科学論文とGLP毒性試験報告書の違いをまとめたものです。

科学論文は、同分野の研究者が読むこともあり、読者の心を掴むような記述を目指すわけですが、毒性試験報告書は、読む対象が厚生労働省の方や審査官、治験担当者なので、心を掴む必要はありません。さらさらと読み進む事ができ、納得できるのがよい報告書なのです。

論文のスタイルは各雑誌にもよりますが、内容は研究者の自由です。毒性試験報告書も書式は決まっていますが、何を書かなければいけないのかはGLP省令で非常に細かく指定されています。

論文では他の研究者の追試で正確性が試されますが、毒性試験の場合は他の企業が同じ試験を追試するというのはあり得ないので、自分で保証するしかありません。毒性試験は基本的に証拠主義です。何かを行った際、必ず証拠書類を残しておきます。それをもとにQAUや医薬品医療機器総合機構、規制当局の査察官が、本当に正しいのかどうかをチェックします。

虚偽の報告は、それが科学論文の場合は研究者としての信用を失うことになりませんが、毒性試験報告書の場合は医薬品の開発を行った企業が経済的な損害を被ることになります。

GLP試験への対応 国内製薬企業の動向

- 大半の大手製薬会社は自社内にGLP組織・施設を保有
- アウトソーシングが徐々に増加、今後も増える傾向
 - 日米欧の3極で医薬品承認規制の調和が進んだ
 - 海外開発・申請の機会増加
 - 円高(海外CROの活用)
 - GLP組織・施設の管理コスト
 - ・ 社内リソースの有効活用



ほとんどの大手の製薬企業は、自社でGLP組織・施設を持っていますが、できれば自前でやりたくない、外注(アウトソーシング)したいというのが本音です。アウトソーシングは今後増える傾向にあります。

その背景には、ICH(日米EU医薬品規制調和国際会議)の場で規制調和が進み、日本での申請データとして海外データが使えるようになってきたことがあります。それからGLP組織・施設の管理・維持コストの負担軽減ということもあります。自社で高いコストを払ってGLP組織・施設を維持するよりも、必要な時だけアウトソースした方が効率がいいということで、アウトソーシングの動きが強まっています。

日米欧の毒性試験ガイドラインの相違点

現在も日米欧で共通化されていない事項

単回毒性試験	日本	US	EU
動物種	げっ歯類一種 非げっ歯類一種	二種の哺乳類	二種の哺乳類
動物数	げっ歯類：5匹/性 非げっ歯類：2匹/性	-	可能な限り少数
観察期間	14日間	14日間	7日以上

生殖毒性試験	被験者		
	妊娠可能性 が無い女性	妊娠の可能性 がある女性	妊娠女性
雌の受胎能	必要なし	日本 Ph1*	EU Ph3
	必要なし	Ph1*	Ph1
胚・胎児毒性	必要なし	申請	申請
	必要なし	申請	申請
周産試験	必要なし	申請	申請

* 避妊の有無に関わらず必要

** 適切な避妊が行われていなければ申請までに実施すれば良い



ICHによる調和が進んだ今でも、毒性試験に関して擦り合わせが行われていない代表的な相違点を2つ挙げてみました。

単回毒性試験は、日本では、げっ歯類と非げっ歯類のイス、サルなど、異なる動物をそれぞれを用いて行わなければならない。これが、アメリカとヨーロッパでは哺乳類2種ならどんな動物でもよいということになっています。また、日本はオスメスそれぞれ最低何匹という縛りがあるのに対して、EUでは可能な限り少数で、観察期間も短くなっています。これは、やはり動物愛護に対する考え方が日本と全く違っからです。

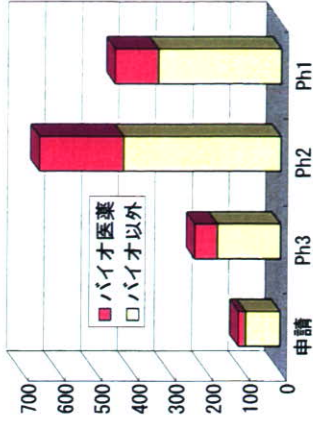
生殖毒性試験は、妊娠の可能性がない女性が対象となる場合の開発においては、行わなくてよいという点は日米EU共通ですが、問題は、妊娠の可能性がある女性が対象となる場合です。EUは受胎能に関する試験は第III相試験まで、日本とアメリカは第I相試験まで実施することを必須としています。胚・胎児毒性試験については三極すべて第I相試験までに実施が必要ですが、アメリカの場合は適切な避妊が行われていれば申請までに実施すればよいとされています。日本の場合は避妊していない方がいいが、第I相試験前に胎児毒性のデータを得なければいけません。海外の企業から導入して開発する場合には、こうした点に注意が必要で

バイオ医薬

- バイオ医薬＝遺伝子工学、細胞工学などのバイオ技術により各種の細胞を用いて作られたペプチドまたはタンパクを成分とする医薬品
- 抗体、サイトカイン、増殖因子、ホルモン、これらの改変タンパクなど
- バイオ医薬の市場規模：

- 約4兆円(2005年)
- 抗体医薬の市場規模：
- 約1500億円(2005)
- 5兆円(2010年予測)

米国で開発中の医薬品(品目数)

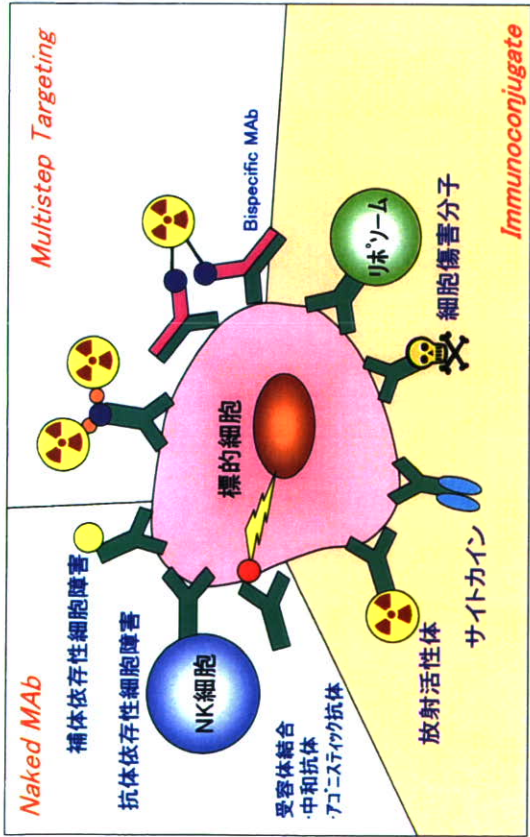


ここからは、バイオ医薬についてのお話に移ります。

バイオ医薬は、抗体、サイトカイン、増殖因子、ホルモン、これらの改変タンパク、活性部だけを切り出して理想タンパクと繋げたものなど様々なものが作られています。バイオ医薬は医薬品開発において今、最も注目されており、今後も主流になっていくだろうと考えられています。

グラフは、今アメリカで臨床試験が行われているすべての医薬品の品目数を示したものです。第I相試験や第II相試験という開発の早期にあるような品目については3分の1から4分の1をバイオ医薬が占めています。バイオ医薬は、失敗して次のステージへ進めない割合が低分子化合物に比べて低いので、市場に出る頃にはもう少しバイオ医薬の割合が高くなっている可能性があります。

抗体医薬品

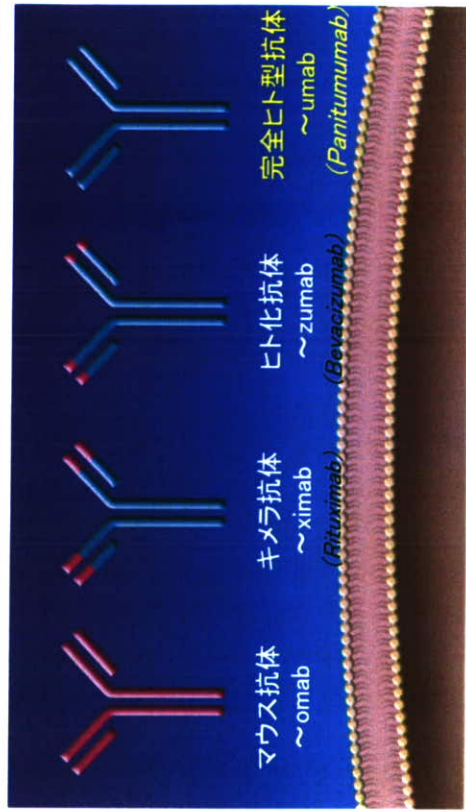


抗体医薬品について説明します。

抗体医薬品といえば、旧来は図の左上(Naked MAb)にあるようなそのまの免疫、そのままの抗体を使ったものが多かったのですが、最近では、図下側(Immunoconjugate)のように抗体に色々な分子をつけて薬効を発現させようとするものが増えてきています。図右上(Multistep Targeting)は、細胞に届けたい分子とその抗体の間に別の分子を介在させて、より高濃度に薬物を届けようしたり、抗体アームだけを作り変えて色々な病気に同じ薬物を使えるようにしたりすることを目指している手法です。

完全ヒト型モノクローナル抗体

細胞工学の進歩→完全ヒト型抗体の作成が可能。今後の主流に



これまでは動物由来の抗体を薬物として利用してきましたが、この場合、その薬物自身が人間にとって抗原となつてしまい、投与してもすぐ代謝・排出されてしまう、あるいは、アナフラキシー様反応があるということ、なかなか良い薬になりませんでした。

ところが、ここに来て、ほぼヒト化(一部マウスの分子)、さらには完全にヒト型(100%ヒトの分子から成る)の抗体が人為的に作れるようになり、抗体医薬は再度脚光を浴びています。

図の「zumab」とついているのがヒト化抗体です。一例として抗がん剤の「ベバシツマブ(商品名:アバステン)があります。

それから、接尾後に「umab」とつく完全ヒト型があります。例として、同じく抗がん剤の「パニツムマブ」があります。完全ヒト型抗体は今後の主流になるだろうと考えられます。

そのほか、peptibodyと呼んでいる抗体のFc部分の先に何か薬理活性があるアイランドを付加して抗体様の分子を作るものがあります。利点としては、血中濃度を長く維持できるとか、競合相手の特許を回避できるというようなことがあります。広い意味で抗体医薬の一種といえるでしょう。

低分子とバイオ医薬の毒性試験の比較

	低分子化合物	バイオ医薬
単回投与毒性試験	○	○
安全性薬理試験	○	○
反復投与毒性試験	○	○
生殖毒性試験	○	○
変異原性試験	○	
がん原性試験	○	
毒性スクリーニング	○	
総費用	8-10億円	3-4億円
期間	4.5-5年	2-2.5年

- バイオ医薬では一般に変異原性試験、がん原性試験は非実施
- 急性毒性試験は、げっ歯類で薬効が認められないことを理由に非実施の場合あり



バイオ医薬では、一般的に変異性試験やがん原性試験は行われません。もともとヒト型の分子がほとんどである抗体やペプチドが、ヒト以外の動物に直接のように作用するからという事は考え難いため、やっても無駄だという考えに基づきます。

がん原性試験については、行わなくてよいというよりも、行えません。ヒト由来、あるいはヒト分子をげっ歯類に投与し続けると、当然抗体が産生されますので、試験の後半になるに従い曝露が保証されなくなってくるからです。

毒性スクリーニングもバイオ医薬の場合あまり行えません。低分子化合物の場合は、ヒトに投与してみないと何が起きるかわからないということがあり、その毒性の強さで化合物を振り分けたりするわけですが、バイオ医薬の場合は、初めから標的分子と1対1対応がとれている場合がほとんどだからです。

バイオ医薬の毒性試験は費用も比較的安く、期間も短く済みますが、問題点もあります。次にまとめてみました。

バイオ医薬の安全性評価上の問題点

- **バイオ医薬の大半は実験動物にとって異種タンパク(ヒト分子)**
- ヒトにおける特異性を追求した結果、非臨床試験に制約
- **動物種の選択が重要**
 - 生物学的活性の有無、強度の確認(定量的評価は慎重に)
 - In vitro (受容体結合性/親和性、薬理活性)
 - In vivo (薬理効果、受容体発現)
 - **免疫原性(抗被験薬抗体の産生)**
- ADME (吸収・分布・代謝・排泄)、薬理活性への影響
- 抗被験薬抗体と内因性タンパクとの結合



バイオ医薬の安全性評価においては、ヒトでの特異性を追求した結果、マウスで薬効が出ない、ラットに投与しても何も起きないということになり、これまで毒性試験のデータをとるために活用してきた実験動物の大半が使えなくなってしまうました。

ですから、バイオ医薬の毒性試験を実施する場合には、動物種の選択が非常に重要になります。毒性試験に進む前に、薬物がその動物で確かに標的細胞に届いている、効果を出しているということを確認することが必要になります。

それから、免疫原性(抗体産生)の問題があります。ラット・マウス・イス・サルではそのバイオ医薬に対する抗体を産生しますので、ADME (吸収、分布、代謝、排泄)に影響が出ます。産生された抗体が、もともとその動物が持っているタンパクと結合することによって、予想していなかったような毒性が出るという例もあります。免疫原性を考慮した薬物動態や毒性所見の解析が重要です。

バイオ医薬の毒性試験 動物種の選択、相同抗体による評価

- **げっ歯類での薬効が低いまたは欠如(サル、チンパンジーのみ反応)**
 - チンパンジーを用いた毒性試験→毒性評価項目に大きな制約
 - 動物供給・施設不足、HIV感染、高価、他のバイオ医薬への曝露
 - 動物愛護(最終解剖無し、生殖毒性試験不可能)
 - **相同抗体の開発、遺伝子改変動物の使用**
 - ヒト/チンパンジー以外の動物に反応性が認められない場合
 - 例) 完全ヒト型抗 X 受容体モノクローナル抗体
 - 相同抗体: ラット抗 X 抗体を用いたラット毒性試験
 - 遺伝子改変動物: X-ノックアウトマウスの長期飼育、生殖能試験



© 2010, 2011 by J. D. Howe & N. Peterson

24

ラットやマウスといったげっ歯類には反応を示さなくても、サル、チンパンジーには薬理活性を示す場合が多いので、サル・チンパンジーを使えばいいと考えられますが、チンパンジーを使った毒性試験は、毒性の評価が非常に制約されます。

チンパンジーを用いた実験ができる施設はアメリカでも2施設しかありません。値段もラットやマウスの何十倍と非常に高いです。また、同じチンパンジーを使っているのに、既に他のバイオ医薬に曝露されているという可能性があつて、データの解釈がラットやマウスのようにはいきません。また、動物受護の観点から、解剖して病理標本を作ることは難しく、当然のごとく、生殖毒性試験も行うことができません。

では、次の策として何をするかというと、相同抗体の開発、遺伝子改変動物の使用です。最終的に薬にするのはヒト型抗体であっても、ヒトとチンパンジー以外に全く反応性が認められない場合には、あえて毒性試験の時にラット型抗体を作つてこれをラットに投与する、あるいは、サル型抗体を作つてサルに投与する、こういうものを相同抗体、相同タンパクといひます。

相同タンパク、遺伝子改変動物の問題点

- コスト、期間(プロジェクトの遅延)
- 相同抗体作成には相応の技術力が必要
- 生物活性の相違(相同タンパク vs 被験薬)
 - 安全域(無毒性量)の算出など、定量的評価は困難
- 被験薬と異なる生体反応→解釈が難しい
 - 作用機序からは予期されなかつた生体反応が生じた場合
 - 作用機序から予期される生体反応が生じない場合



© 2010, 2011 by J. D. Howe & N. Peterson

25

相同タンパクを使用する場面にも問題はあります。お金もかかり、期間も長くかかり、人件費もかかります。プロジェクトが遅れ、この間に競争相手が先に進み、プロジェクトが中止になるかもしれない。

相同抗体を作る技術力も必要です。

それから、生物活性の相違、これが一番重要で、ヒトに投与する時には毒性試験で得られた情報、すなわち、これ位の量だと毒性が出ますよという情報を参考にヒトへの用量を算出するわけですが、相同抗体はそもそも最終的に薬にするタンパクと全く別のタンパクです。つまり、例えば、相同抗体を使ったサルの毒性試験の無毒性用量が100mg、臨床用量が1mgで、100を1で割って安全用量100倍だと、こういう計算は全く成り立たないわけです。低分子化合物では非常に重要になる安全域の算出が、相同タンパクではできないのです。

また、相同タンパクでは被験薬と異なる生体反応が出た場合に解釈が難しいという面もあります。全く同じ分子サル型だからということで、予測可能な反応はあるわけですが、全く予想もしなかつた毒性が出てしまつた場合や、逆に、当然出てしかるべき毒性が出ない場合もあり、いずれも解釈が難しいといえます。1年間プロジェクトを遅らせて何億円もかけて、そして解釈ができないデータが出るくらいだったらやらなければよかつた、という事態にもなり得るわけです。

バイオ医薬の毒性試験で問題となる抗体

- Clearing Antibody → 被験薬の代謝、排泄の促進
- Sustaining Antibody → 被験薬の代謝、排泄の阻害
- Neutralizing Antibody → 被験薬の薬理作用の阻害
- Cross Reactive Antibody → 内因性タンパクと反応



Introduction to Clinical Research

26

バイオ医薬の毒性試験で問題となる抗体には、次のものがあります。

Clearing Antibodyでは、被験薬が非常に早く血中から消えてしまうため、この抗体を持つ動物にこれ以上投与を続けても曝露されないで、毒性試験は不成立ということになります。

Sustaining Antibodyでは、逆に被験薬が排出されにくくなるため、曝露時間が延長されるので、毒性が増強、その被験薬本来の毒性を高く見積もってしまう可能性があります。

Neutralizing Antibodyは、被験薬の排泄を阻害したり、被験薬の効果を阻害したりする中和抗体です。被験薬を投与して反応があっても、だんだん効かなくなると最後は全く薬理反応がなくなってしまうので、薬効がなくなつた以降は、いくら投与を続けても長期の毒性試験をやったことにはなりません。ある試験で、毒性らしき反応がみられたが、途中からなぜか回復してしまつたというような場合には注意が必要で、また、試験の途中になぜか薬理反応の悪い動物が2匹いて、調べてみると、この2匹だけが全く一致して中和抗体が生成されていたという例があります。明確になつている場合には、得られたデータからこの2匹のデータをただ削除して、もう一度解析しなおすことが必要かもしれません。

Cross-reactive Antibodyでは、被験薬に対して産生された抗体が、もともとその動物がもっていたある生理活性物質に結合してしまい、投与を終了した後、かえって病気が悪化してしまいうケースがあります。これは一番注意しなければいけない事態です。というのは、この抗体は、ヒトでも同じ事が生じるからです。こういう所見になつた時には注意が必要です。

事故の概要

(抗CD28モノクローナル抗体による治験事故)

- 2006年3月13日、TGN1412(抗CD28モノクローナル抗体)のPh1試験がイギリスの施設で行われた
- 実薬を投与された6人全員に重篤な副作用
 - 静脈内投与の約20分後から灼熱感、激しい頭痛、背部痛
 - 嘔吐、ショック症状の後、全員意識不明(2名が一時危篤状態)
 - ICUで治療をうけるも、12時間以内に心、肺、腎などの多臓器不全
- 4月17日、最も重症だった患者が一般病棟に。他の5名は退院



Introduction to Clinical Research

27

ここからは、2006年春にイギリスで起きたバイオ医薬の治験事故をご紹介します。

治験薬TGN1412は、レギュラートリー-TSを活性化させるという目的で作られた完全ヒト型の抗CD28モノクローナル抗体で、試験の相は第1相、対象は健康な人でした。

写真は副作用が一番ひどかった被験者のもので、指先の部分が重度の凍傷のような循環不全に陥り壊死しています。後の8月5日に報道されたニュースでは、被験者のうち1人にリンパ性白血病の疑いがあり、刺激を受けるリンパ球の増殖が今も続いているかもしれないと報じています。もし、これが本当なら、これほど短期間に効率良く発がんした例のない試験だといえます。この事故は、現在のようなGCP体制になつてから行われた治験の事故としては恐らく、過去最悪といえます。抗体医薬を扱っている関係者にとっては非常にショッキングな事件でした。

なお、事故の原因としては、当初、製造工程でのエンドキシジンの混入や治験施設での誤投与による大量曝露等々が疑われましたが、いずれも違うようだったので、今一番疑われているのは、TGN1412そのものの薬効としてのサイトカインリリースシンドローム(キラー-T細胞の活性化や炎症性サイトカインの過度の放出)です。これは、企業が開発に際し全く予想していなかったものでした。

TGN1412の非臨床試験成績

試験	結果	備考
薬効薬理試験 (マウス抗CD28抗体)	0.2-5mg/body ip, 正常ラットに投与、脾臓、リンパ節の腫大、T細胞増殖	
反応の種特異性	陽性: ヒト、カニクイザル、アカゲザル、陰性: ラット、マウス	
組織交差反応性 (カニクイザル)	陽性: リンパ球、重状腺細胞、子宮頸部角化上皮細胞	
安全性薬理 (心・血管)	非実施	心臓の心筋に交差反応性無い
安全性薬理 (呼吸器)	非実施	肺の肺組織に交差反応性無い (マウス、ラットは陽性)
安全性薬理 (中枢)	非実施	中枢神経細胞に交差反応性無い
単回投与毒性試験	非実施	げっ歯類に反応しないため
3回投与 4週間反復投与試験 (GLP)	No Toxic Change	5, 50 mg/kg/wk for 4W 1h infusion* T細胞の増殖、下顎/舌下リンパ節の一過性腫大
変異性試験	非実施	ICH-S6に沿い、非実施
がん原性試験	非実施	ICH-S6に沿い、非実施
生殖毒性試験	未実施	NDAまでに実施

*50 mg/kg, 1h infusion→サルの体重を5kgと仮定すると、投与速度は約4mg/min
問題の治験における投与速度は 2mg/min



TGN1412の非臨床試験についてまとめたものが上記の表です。

表中の水色の部分の試験が実施されていないことがわかっています。つまり、安全性薬理試験が全く行われていません。TGN1412は完全ヒト型抗体であり、サルの呼吸器や中枢神経には全く作用しないため、この試験を行っても情報は得られないという理由から全く行っていないかもしれません。げっ歯類も全く反応しないので、毒性試験も行っていないかもしれません。しかし、評価できないから行わなくてよいということにはならないはずです。これがイギリスの規制当局には通ってしまっただけです。

一方、カニクイザルを対象とした反復投与試験は実施していません。T細胞の増殖、舌下リンパ節の腫大が一過性で認められたといえます。しかし、リンパ節が腫れることはこの治療薬のそもそもの薬効であるとして、毒性として取り扱っていませんでした。また、一過性というのはいくらでも抗体産生による薬効の消失を疑わなければいけないケースかもしれないかもしれません。この治療薬はリウマチや関節炎を対象に開発してしまっただけで、長期投与することになりますから、反応が一過性では困るはずで、ここでも少し立ち止まって考えればよかつたのかもれません。

TGN1412の臨床試験の方法

- 18-40才の健康な男子ボランティア
 - 実薬6名、プラセボ2名
- 用量: 0.1 mg/kg BW、IV
 - 用量設定根拠
 - ・ カニクイザル毒性試験の無毒性量 50 mg/kg の1/500
 - ヒト抗ヒトCD28抗体→カニクイザルに投与
 - ・ ラット、カニクイザルにおける薬効量: 0.3-5 mg/kg
 - マウス抗ラットCD28抗体→ラット、ヒト抗ヒトCD28抗体→カニクイザル
- 2 mg/minの速度で静脈内投与(体重60kgの場合、3分で終了)
 - 投与の20分後に1人目の被験者が発症した
 - 1人目の発症時、すでに全員の投与が終了していた



次に、TGN1412の臨床試験がどのように行われたかを説明します。

この試験における用量0.1mgの算定根拠は、カニクイザルに50mgまで投与してもリンパ節腫大以外何もなかったため、これを無毒性量とし、ここから通常よりセーフティマージンを多くとった500分の1量を初回投与量として設定した、ということとです。また、ラットやカニクイザルで、T細胞の増殖が現れる薬効量が0.3~5mg/kgであったことより、この治療薬の薬効量はおよそ0.1mgくらいではないか、と説明されています。

ここで注意しなければならないのは、実験動物と治療薬の種が一致していないという点です。ヒトCD28抗体をカニクイザルに投与しているわけですから、カニクイザルが人間と全く同じ反応性を示した場合に限りこの500分の1という計算が成り立つわけですが、しかし、マウス抗ラットCD28抗体でラットに投与し、あるいは同様にヒト型抗体をカニクイザルに投与しています。この種がマッチしていれば、もっと低い用量で薬効が認められていたかもしれないという説明は少しおかしいと思います。

もう1つの問題点、これが大きいのですが、この治療では1分あたり2mgの速度で静脈内投与が行われました。仮に被験者の体重が60kgだった場合、3分で全ての治療薬を投与することになります。これに対して、カニクイザルの毒性試験は1時間の点滴で行われています。つまり、ヒトに対してはその数十倍の速度でタンパクが投与されたこととなります。この点からも、毒性試験結果から500分の1の安全値をとったという説明は成り立ちません。

さらには、投与20分後に1人目の被験者が発症した時には、6人全員の投与が既に終了していたというところが問題です。1人目の投与が終わったところで、慎重に観察をしていけば、1人目の方には気の毒ですが、あと5人の被害は防げたのではないかと、いわれています。

TGN1412事件 問題点の要約

- **動物種、試験項目の選択**
 - 用量設定根拠となった非臨床試験はいずれも抗体と動物の種が不一致
 - 治験用量は真に無毒性量の1/500か？
 - 薬理反応: ヒト>>サル？ (PK/PDデータ非開示)
 - カニクイザルで認められた薬理効果は散発的かつ一過性
 - サル毒性試験は1h infusion (4 mg/分)、
治験は急速持続静注 (2mg/分)
 - げっ歯類で毒性を評価できない。「だからやらない」で良いか？
- **毒性所見の解釈**
 - 「薬理作用の過剰発現であり毒性ではない」という考察に対する警鐘
- **ヒト型分子の毒性評価の難しさがあらためて浮き彫りに！**



Introduction to Clinical Research

30

この治験事故の問題点を要約すると、上記のようになります。

ヒトCD28抗体に関して、薬物動態 (PK) 薬力学 (PD) の情報が非開示となっておりますが、PK/PDによりヒトへの投与方法についてどのよう検討されていたのでしょうか。TGN1412の治験事故によって、ヒト型の分子の毒性評価がいかに難しいかという結果が浮き彫りになりました。

今後、これまでの低分子化合物の毒性試験ガイドラインなどでは評価しきれないバイオ医薬がどんどん出てくると思います。

ではどうしたらいいのでしょうか。新しいタイプの医薬品が出るごとに研究者が考えていくしかない例がたくさん出てくるのが予測されます。バイオ医薬品の開発は、毒性あるいは免疫毒性など、様々な分野の研究者の腕の見せ所になるといえるでしょう。



医薬品の毒性試験 総括

- 医薬品の治験・承認申請に先立ち、医薬品の毒性プロファイルを解明する必要がある
 - 毒性の質 (標的臓器、病態)
 - 強さ (発現用量)
 - 持続性、回復性
- ヒトへの初回投与に際し、適切な用量を推定
- 完全ヒト抗体など、新しいタイプのバイオ医薬品の出現により、毒性評価の難しさが増している。新しい動物モデルの開発など、毒性研究者の一層の努力が必要

治験、治療の
安全性確保



Introduction to Clinical Research

31

最後に、本講義についてまとめます。

毒性試験は医薬品の開発において、毒性プロファイルを調べる必要性や、ヒトに初めて投与する場合の適切な投与量の参考とするために実施します。そしてこれらにより、治験あるいは治療の安全性確保を目指しています。

新しいタイプの医薬品の出現により毒性の評価はますます難しくなってきましたので、今後、毒性研究者の一層の努力が必要になってくるといえます。

第4章 治療開発のための研究3：治験



本講義の内容



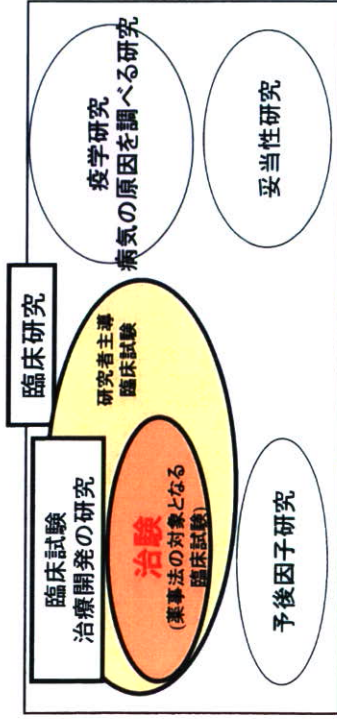
- 医薬品の開発段階と治験の相
- 医薬品の承認申請
 - 独立行政法人医薬品医療機器総合機構について
 - 申請資料
 - 審査報告書
- 薬価収載



1997年いわゆる新GCP (Good Clinical Practice) と呼ばれる「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」が施行されてから、治験を取り巻く環境は大きく変化してきました。最近では、製薬企業は臨床開発の拠点を日本からより早く治験が進む外国に移すという傾向があり、治験の空洞化と呼ばれる現象が起こっています。質の高い治験が実施できる日本国内における体制が早く整備されないと、日本はファイブサイエンスの発展途上国になってしまいうでしょう。

本講義では、このような現状を踏まえつつ、治療開発のための研究の1つ、医薬品の治験について解説し、新薬が世に出るまでの様々なステップを説明していきます。

臨床研究とそれを支えるもの



**治験とは薬事法上の承認を目的として
治験届を提出して実施する臨床試験の一部**



Introduction to Clinical Research

臨床研究のうち、医療技術の開発を目的として行う介入研究が臨床試験です。その中でも薬事法の規制を受けるものが治験であり、図中の赤字部分が該当します。

なお、薬事法第2条第16項によると、治験は下記のように定義されています。

「治験とは、医薬品、医薬部外品の承認を受けようとする際に提出すべき資料のうち、臨床試験の試験成績に関する資料の収集を目的とする試験の実施をいう」

簡単にいうと、治験とは医薬品等の承認申請を目的として、法律や省令に従って実施する臨床試験のことです。

薬事法の対象となる臨床研究には、治験のほか製造販売後臨床試験や使用成績調査などがあります。

開発段階		適応省令
創製化合物数 =約30万	基礎研究 2～3年	新規物質の探索・創薬 物理化学的研究
	非(前)臨床試験 3～5年	薬物薬理試験 一般薬理試験 一般毒性・特殊毒性研究 薬物動態研究
承認取得数 =50	臨床試験(治験) 3～7年	第Ⅰ相試験 (臨床薬理試験)
		第Ⅱ相試験 (探索的試験)
		第Ⅲ相試験 (検証的試験)
	承認審査 1～2年	承認申請 承認審査 医薬品製造(輸入)承認・許可



Introduction to Clinical Research

新規化合物が医薬品になって臨床で使えるようになるまでどのくらいかかるのでしょうか。基礎研究を行っている人は、自分の作った候補物質が比較的すぐに使えるように考えているかもしれません。

ここでは、医薬品の開発について、日本製薬工業協会(製薬協)がまとめた資料を参考に書いた図を示しています。

将来薬となる可能性のある化合物(シーズ)が医薬品市場まで到達する確率は、30万分の50程度であることがわかります。

お金をいくらつぎ込んだりもなかなか成功確率は上がらず、非常に長いプロセスと年月を経なければ診療に使われるまでには至りません。

新規物質の探索、薬の形にする創薬、物理化学的な性質を調べる基礎研究には2～3年かかります。

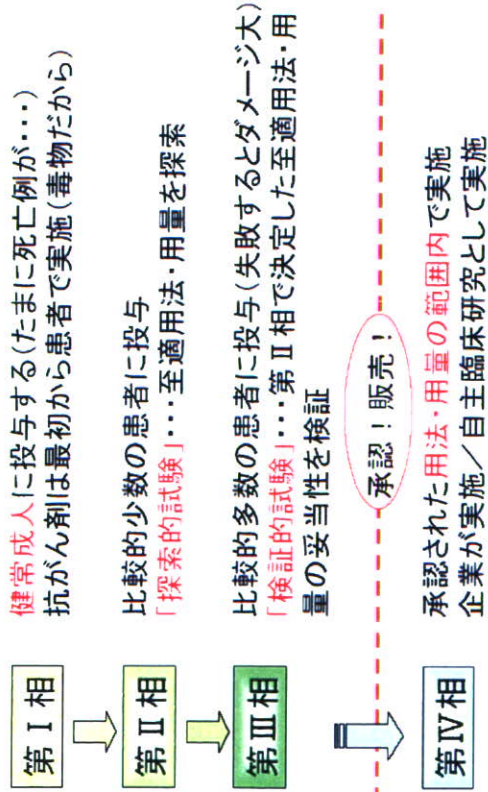
次のステップとしては、非臨床試験というステップがあり、薬剤を人に投与する前にその安全性を調べます。安全性をしっかりと調べるために、GLP(Good Laboratory Practice)と呼ばれる省令(医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令)に基づいて試験を行います。

この段階を経て、ようやく治験というステップに進み、3～7年かけて治験を行い、よい結果が出れば承認申請することになります。

承認審査から市販まではおおよそ1～2年かかります。

このように、臨床開発には長い期間と手間がかかり、そのうちの大きな部分を治験が占めることが、この図でよくわかります。

治験の相



Introduction to Clinical Research

治験に限らず、臨床試験は段階を追って行われます。3つの段階に分けて行われることが多く、それぞれ第I相、第II相、第III相試験と呼ばれます。

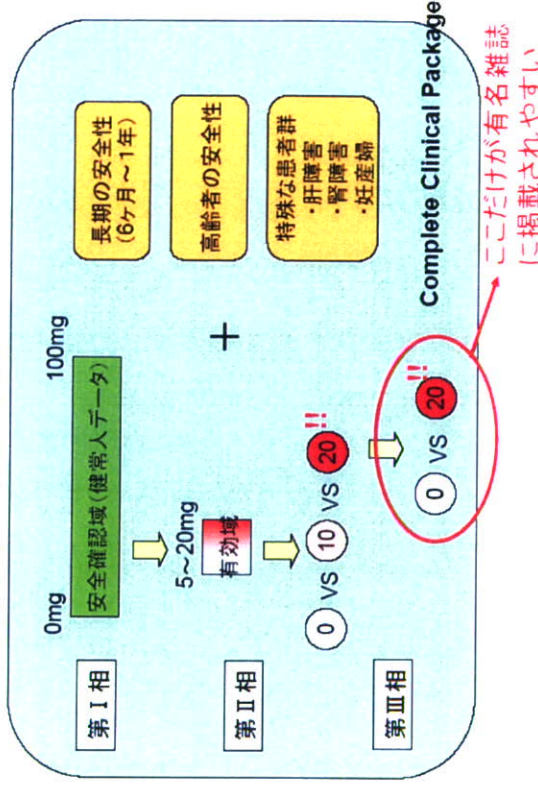
通常、第I相試験では健康な人に薬剤を投与して、血液、尿、便の検査、心電図などの生理機能検査など様々な検査を行い、その薬剤が人に投与できるかどうかを検討します。抗がん剤の場合は非常に毒性が強いため、健康な人を対象に行うことは倫理的ではありません。第I相試験からベネフィットを受ける可能性のある患者さんを対象にして慎重に行われます。

第I相試験の結果より、人に投与することの安全性がある程度確認できると、次は第II相試験として、薬剤の用法・用量を決める試験を行います。その薬剤をどう使うのがよいか、どのようなスケジュールで使うのがよいか、どの位の量を使ったらリスクとベネフィットのバランスが取れるのかということを探るために調べます。数十名規模の比較的小数の患者さんに投与して行うことが一般的です。

第II相試験を経て用法・用量が決定したら、次は第III相試験に進み比較的多数の患者さんを対象にして、その用法・用量の妥当性を検証します。標準薬を対照にして、それと同等以上の効果があることをランダム化比較して調べることが原則です。抗がん剤の場合、第III相試験は100～300名で承認にいたることも多いですが、降圧剤や糖尿病の薬ではもっと大きな対象者数が必要となります。

これらの結果をふまえて、晴れて承認、さらに販売というプロセスになりますが、承認された薬が日常診療に実際どういう貢献をしているのかについては、上市後のさまざまな臨床試験によって明らかにされていきます。

治験の進め方



Introduction to Clinical Research

この図では、医薬品が承認されるまでどういうデータが必要かということをより具体的に示しています。

第I相試験では、薬剤を増量しながら健康な人に投与し、安全性を確認します。

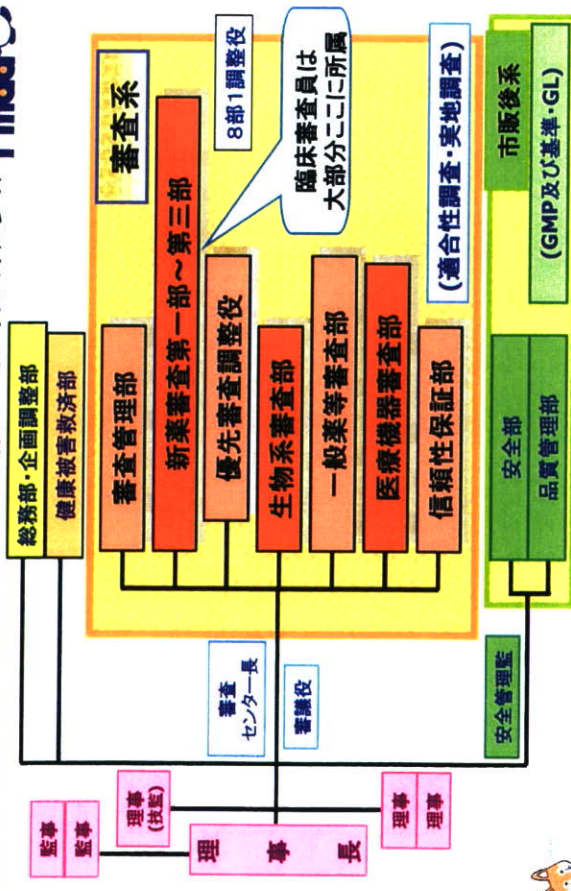
第II相試験では、有効域をもう少し絞り、用法・用量を調べます。例えば、プラセボ投与群(有効成分を含まない0 mg投与群)と10 mg投与群と20 mg投与群とで比較し、用量反応曲線を描き、もとも有効性が高く、安全性プロファイルもよい用量を選択します。

第III相試験では、より真の有効性に近く、かつ、信頼性の高いエンドポイント(評価のための物差し)を用いて、第II相試験で選択した用量と標準治療を対照として大規模に比較します。倫理的に許されるような場合には、プラセボと比較する場合があります。通常、有名な学術雑誌で目にする臨床試験の論文は第III相試験のものが一番多いですが、そこに至るまでいろいろな試験が行われています。

その他、承認を得るまでには、長期の安全性試験、高齢者の安全性試験、肝障害、腎障害、妊婦など特殊な患者群での試験などいくつか特殊な試験も行います。海外の雑誌にはこのような試験の論文がよく掲載されています。医薬品として世の中に出していくためには長期の安全性は非常に大事です。

最近では、リウマチの治療薬として承認されていた消炎鎮痛剤「ロフェコキシブ」が、長期試験の結果、心毒性が出て、市場撤退を余儀なくされています。抗がん剤の場合、術後の補助療法以外ではあまり長期の安全性には目を向けられません。抗がん剤以外の医薬品では、長期試験で示される蓄積毒性の結果が非常に重要な臨床試験データとなります。

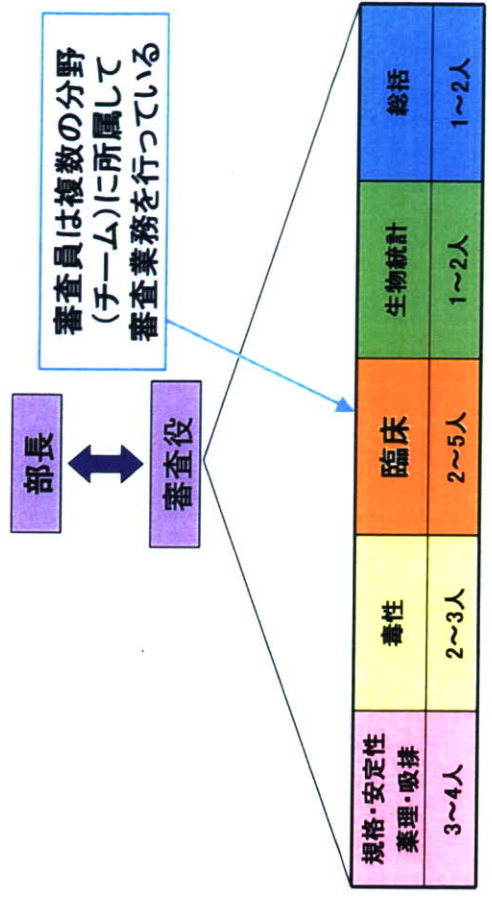
医薬品医療機器総合機構の組織(概要)



治験終了後はよいよ、医薬品としての承認取得へと進みます。日本では、承認のための審査実務は「独立行政法人医薬品医療機器総合機構」(以下「機構」)という組織(上図)が行っています。機構では医薬品以外に診断機器などの医療機器や化粧品などについても承認審査も行っています。

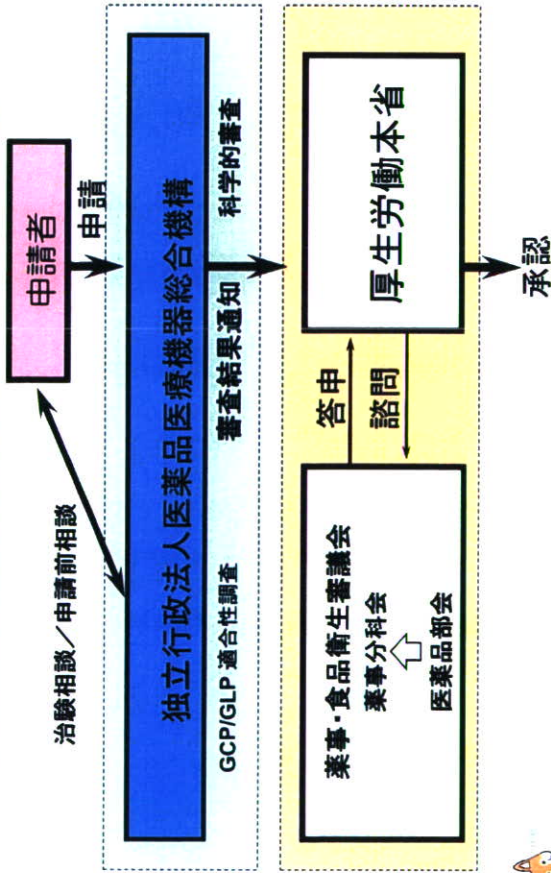
機構の組織内で審査を行っているのは「審査系」の部署です。抗がん剤や抗菌薬、抗ウイルス薬などは新薬審査第一部が担当しています。第二部は循環器官用剤や放射性医薬品など、第三部は消化器官用剤や外用剤、ホルモン剤など、生物系審査部はワクチンなどを審査します。各審査部には審査チームが組織され、このチームで実質的な審査を行います。

各分野における審査チームの構成



機構の審査部には、臨床現場や企業からの転職者、研究所からの出向者、最近ではプロパーと呼ばれる最初から機構に就職する人たちなど、多様な人材が配属され、申請資料の毒性試験や臨床試験などについて審査しています。1チーム10人程度の人たちで構成されており、毒性は獣医師が担当し、臨床は主に医師が担当しますが、薬剤師が担当する場合があります。この1チームが1つの品目に取り掛かり、医薬品を承認してもいいかどうかを具体的に検討しています。

新薬の承認審査フロー（2004年4月以降）



承認のプロセスは、まず製薬企業が承認申請者として機構に厚生労働大臣宛の申請書を提出します。提出された書類を機構で審査し、その上で厚生労働省の中にある薬事・食品衛生審議会の諮問・答申を経て、厚生労働大臣の承認が得られるということになります。

機構は日本版FDA（米国の食品医薬品局、Food and Drug Administration）ともいわれっていますが、規模は全く異なり、FDAは数千人の職員がいるのに対し、機構は千人もいません。

申請資料について（その量）



薬剤の有効性及び安全性を評価/検討するために必要な資料が申請資料として提出される。
臨床試験関連の資料は半分以上（2/3を占めることもある）。

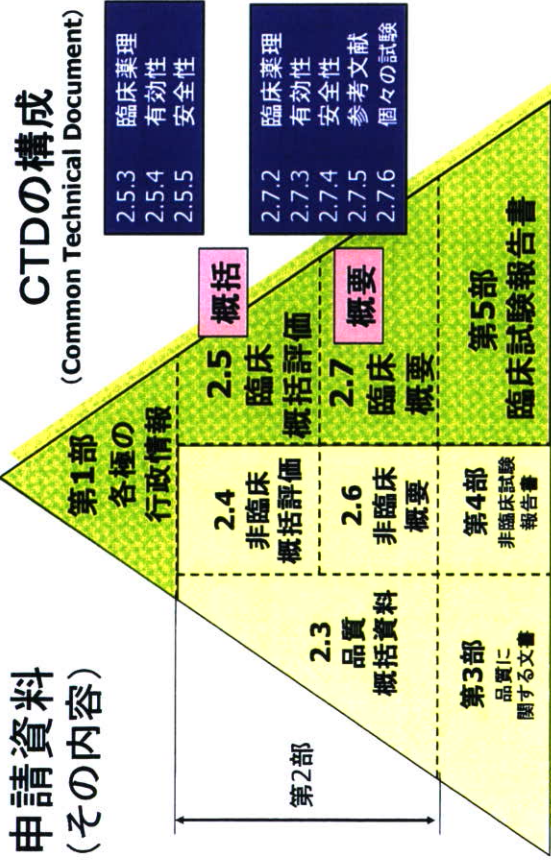


写真は実際の医薬品の承認審査資料の一部です。機構の審査員は、この資料を読み込んで本当に承認してよいかどうかを検討します。

さらに、例えば抗がん剤であればCTやX線のフィルムなどを取り寄せてチェックしたり、循環器系の薬であれば心電図を確認することがあります。

治験の場合、病院では検査結果などの資料は2部作成していますが、そのうちの1部は機構に提出され、審査員の目を通して再度チェックされています。ここまで細かく承認審査を行っている国は、日本以外にはあまりないでしょう。日本の承認審査は、世界の審査に比べて非常に細かく、ところどころでチェックされているといえます。

申請資料 (その内容)



2001年7月：CTDによる申請受付開始(日米EU3種で同時スタート)
2003年7月：日本とEUでCTD申請義務化



審査報告書(審査結果通知書)について

- 審査の過程、結果を記したものを
- 申請者の見解を示した上で、機構の見解を示し、審査の結論を記す
 - 結論ありきのつじつま合わせ用の文書ではないので、場合によっては、非科学的なこと、間違ったこと、機構の導く結論に沿わない事項が取りあげられることもある
 - 申請者の主張・説明に対して、機構の見解(反論)を提示するという構成
 - リスクとベネフィットについて、現時点で得られているデータから考量し、その内容を明確に示す
- インターネット上に公開されている。



先ほどの写真の資料の構成は、CTD(Common Technical Document)と呼ばれる日米EU共通の承認申請様式によって規定されています。
医薬品の開発に関する日米EUの各種共通規定は、ICH(日米EU医薬品規制調和国際会議)で定められています。例えばCTDに関してはICH-M4(Multidisciplinary 複合領域)に定められています。

申請資料の構成のうち、第一部は「各種の行政情報」とありますが、EU、アメリカ、日本三種の過去の承認がどうであったかという内容のセクションとなります。
2.3は「品質概括資料」と呼ばれ、薬が安定しているか、壊れないか、湿度に強いのか、などが記載されています。梅雨の季節に品質が変化しないか、高湿度の棚に薬を置いておくなどの位安定かをなどを調べることで、薬剤の有効期限が決まられます。
治療にかかわる2.5の「臨床概括評価」と2.7の「臨床概要」には、臨床薬理や有効性、安全性などにいろいろな資料が載せられています。

このように多種多様な試験の報告が載っているため、通常の臨床試験の論文よりもかなり分厚いものになります。論文には書けないような細かいことがきっちりたくさん書いてあるので、データの質をより正しく測ることができます。

新薬の評価をする際には、有名医学雑誌に書いてあることや、学会での講演や企業の人の説明をそのまま鵜呑みにすることなく、時にはこのような申請資料に基づいて審査した結果をまとめた審査報告書に戻って、批判的吟味をすることも重要です。

次に、審査報告書について説明します。

先に述べた承認審査の過程を経た上で、審査報告書というレポートが行政文書としてでき上がります。これは審査時に機構がどういう解釈をしたかをまとめたレポートです。永久保存されますので、審査などが起きた際には「審査報告書にはこう書いてある」と裁判の上で追求されることもあります。

1990年代前半以前は、医薬品がなぜ承認されたかという経緯が一般の人の目に留まる機会はほとんどありませんでした。それに対して最近では、審査報告書に「この薬はこういう欠点があったけれども承認しました」と事細かに書いてあり、臨床試験の質についても、実名は黒塗りでの公開となるものの、「こういう事情があったので審査がなかなかうまくいきませんでした」とか、「●●病院の●●先生はちょっとひどい試験をやっていました」といったこともきちんと書かれるようになっていきます。

審査報告書をご覧になりたい方は、公開版という形ではありますが、機構のホームページからアクセスすることができます。

薬事法による承認後 (医薬品審査管理課)

原則として60日以内、遅くとも90日以内に

薬価収載 (医政局経済課、保険局医療課)

そして販売されることになる。



introduction to clinical research

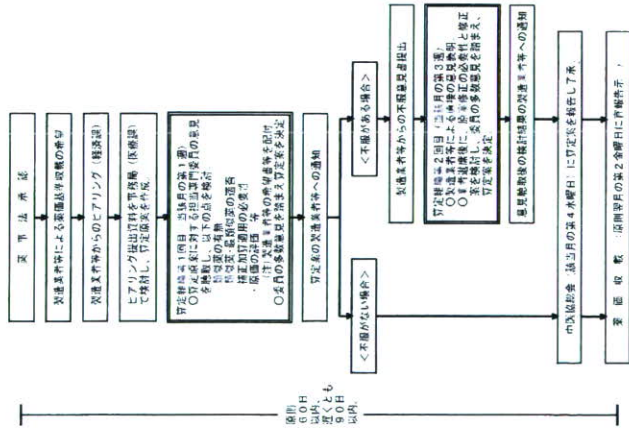
最後に、新薬が世に出る最後の部分をまとめると、上記のようになります。そして、この販売された薬を病院が購入して初めて、患者さんの治療に対して保険診療として用いることができるようになります。

1997年以前は我が国において、必ずしも申請資料の質の担保がなされていたわけではありませんでした。臨床試験のデータを見ていなかったわけではありませんが、効果の証明されていない薬がたくさん承認されてしまっていたという批判はあります。

1997年の新GCP施行以降は、診療録とCRF (Case Report Form、症例報告書) の記載内容の照合が厳密に行われるようになり、臨床試験の質、データが正しいかどうかの検証は製薬企業でも行っています。規制当局でも行っています。過度に厳密すぎるといえる声があるものの、このような手続きにより、データの質は飛躍的に向上しているといえます。

以上のように、1つの薬を育てて診療の中で生かしていくというプロセスは、膨大な経費と時間、手間がかかってくるものであることを理解してください。

新医薬品の薬価収載までの流れ



introduction to clinical research

この図では、薬事法による承認後、薬価収載に至るまでの国と製薬企業間の価格交渉の流れについて、詳しく説明しています。

ようやく承認審査を経て、厚生労働大臣により薬事法に基づく承認が得られたとしても、すぐにその医薬品が臨床現場で使用できるようになるわけではありません。承認審査後に「薬価」と呼ばれる値段がつかなければ、医薬品でも医療機器でも、日本の保険診療の中では使用できません。

具体的には、薬の場合には薬価基準に収載されなければ自費診療として使用することになってしまいます。病気の治療には使えないということになります。この薬価基準への収載(薬価収載)は、薬事法による承認後60日から90日の期間内に行われ、この間、国と製薬企業の価格交渉があり、薬価が付いて初めて販売されることとなります。

企業にとっては承認を得ることも非常に大事ですが、いくらの薬価がつくのかということも非常に大きな問題です。1円の違いでも100億人の人が使えば100億円違いますから、非常に大きな違いとなるわけです。