

図1 日米における細胞・組織製品の開発・承認の流れ

米国においてはIND制度のなかとFDAにて一元的に管理、審査、承認を受ける。日本においては、治験と臨床研究の2つのトラックがあり、複雑なくみとなっている〔IND: investigational new drug (治験薬), NDA: new drug application (新薬承認申請), PMDA: pharmaceuticals and medical devices agency (医薬品医療機器総合機構)〕

に発出され、再生医療、細胞治療に関連する各種ガイドラインが整備されている状況である。

先進治療製剤は、遺伝子医薬、細胞製剤、組織工学製品の3つと定義されているが、遺伝子治療薬と細胞治療薬については、従来から通常の医薬品規制の範囲内に分類されてきたが、組織工学製品に関しては、最近明確化された。その他の関連する規制としては、細胞・組織製品の品質及び安全性基準を定めたDirective 2004/23/EC⁴⁾がある。これらのガイドラインをもとに、EMAに先端治療品委員会 (CAT) が新設され、審査にあたっている。

4) 日米欧の規制の比較

表1に示すように、日米欧の再生医療の安全性評価や製造にかかるCMC関連ガイドラインに含まれる項目を比較すると、種類や様式は異なっているもののカバーするフレームワークはほぼ同様であることがわかる⁵⁾。

また、実際に実用化の阻害となっている要因を調査

するために、国内の再生医療関連企業を対象とした質問票調査を行ったところ、最も多くの回答者が安全性の指針、審査・承認体制の整備を再生医療の早期実用化に対する最も重要な課題点とあげた⁶⁾。

さらに日本における法規制に関する問題点として、治験と臨床研究の並存する制度が指摘され、審査に関しては、審査時間の長さや確認申請のハードルの高さを問題とする企業が多いことが判明した。

3 細胞製剤の癌化可能性についての評価

再生医療に用いられる細胞製剤の癌化は、臨床応用にかかる安全性の最も重要な関心事である。細胞株の培養工程における癌化の危険性の評価、特に免疫不全マウスなどの試験系を用いて細胞が移植された際の腫瘍形成の有無や程度などを検討する、いわゆる造腫瘍性 (tumorigenicity) 試験については、細胞製品の品質管理上の特性解析の1つの指標として、その実施が求められている。日米欧により構成される日米EU医

表1 日本, 米国, 欧州における再生医療に関連するガイドラインの記載項目

項目	日本			米国	欧州
	医薬発第 1314号	医薬発第 906号	ヒト幹細胞臨床研究の指針*	Guidance for CMC reviewers ⁺	Regulation on advanced therapy [§]
基本原則 (適用範囲など)	○	○	○	○	○
原材料に関する項目					
細胞・組織の起源・特性・適格性など	○	○	○	○	
細胞・組織の採取機関・方法・安全対策など	○	○	○ [※]	○	○ [†]
細胞・組織の保存・出荷・運搬など	○	○	○ [※]		
ドナースクリーニング	○		○	○	○ [†]
ドナーへのインフォームドコンセント	○		○		
対価について	○		○		○
ドナー・原材料などの記録	○		○		
製造・調整に関する項目					○ [†]
製造・調整方法/工程 (ロット構成の有無・妥当性・記録など)	○	○	○ [※]		
培養条件・安定性・血清成分など	○		○ [※]	○	
セルバンク	○	○		○	
分離・加工方法など	○			○	
細胞・組織などの同一性・均一性の評価	○				
遺伝子工学的改変	○	○			
細胞・組織以外の原材料の特性・試験項目など	○	○	○	○	
SOP	○				
品質管理・安全対策に関する項目			○ [※]		○ [†]
システム構築・試験方法など	○	○		○	
試験項目 (微生物学的検査・同一性・純度・活性・ウイルス検査・力価など)	○			○	
安定性試験の実施・限界・運搬方法など	○	○		○	
最終製品の出荷規格試験	○			○	
原材料・試薬の受け入れ試験	○			○	
検疫・出荷・配送などの要件	○			○	
製品・調整物および使用段階の安全対策に関する項目					
効果効能の裏付け試験	○	○	○		
体内動態	○	○			
複合製品				○	○
最終製品の回収方法・組成・剤型など				○	○ [†]
患者へのインフォームドコンセント	○		○		
製品の追跡				○	○
容器・表示	○			○	○
前臨床・非臨床について					○ [†]
試験項目 (安全性試験など)	○	○			
前臨床 or 非臨床の総括	○	○	○	○	
その他					
組織・管理体制 (職員の教育など)	○			○	
製造施設・設備		○		○	

* : ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針に準ずる

+ : Guidance for reviewers: instructions and template for chemistry, manufacturing, and control (CMC) reviewers of human somatic cell therapy investigational new drug applications (INDs) に準ずる

§ : Regulation of the European parliament and of the council: on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004 に準ずる

※ : 医薬発第 1314 号に準ずる

‡ : ヒト組織・細胞の寄付・採取・試験に関しては “Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004: on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissue.” に準ずる

† : “Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001: on the Community code relating to medicinal products for human use” に準ずる

4章 移植における腫瘍化、臨床応用適合性などの検討

薬品規制調和国際会議 (ICH) による文書の関連項目を以下に述べる。

1) 米国FDAにおける考え方

米国FDA-CBERの考え方を示すものとして、'93年に生物製剤全般を対象としたPTC “Points to consider in the characterization of cell lines used to produce biologicals⁷⁾” (以下1993 draft PTC) がドラフト版として発行されている。その後、'06年には感染症の予防と治療に用いられるウイルスワクチンを対象としたドラフトガイダンスとして、“Guidance for industry: characterization and qualification of cell substrates and other biological starting materials used in the production of viral vaccines for the prevention and treatment of infectious diseases” が公布されている。1993 draft PTCによれば、米国FDAでは、適当な動物試験系として、ヌードマウスを含む3種の試験系を、また、*in vitro* 試験としてアガロースにおけるコロニー形成と培養増殖をあげている。特に、体細胞治療については、「特別な場合において造腫瘍性試験が必要であるかもしれない」との記述があり、すべての細胞製剤について造腫瘍性試験の実施を求めているわけではない。

2) 欧州EMAにおける考え方

欧州EMAにおいては、'07年1月に新たに発行された細胞医薬品に関するドラフトガイドライン “draft guideline on human cell-based medicinal products⁸⁾” (EMA/CHMP/410869/2006) (以下、2007 CBMP draft guideline) が存在する。本ガイドラインにおいて、細胞培養やセルバンクシステムからの細胞医薬品については、造腫瘍性試験が必要であるかもしれないと述べられている。本文書中では具体的な方法については述べられていないが、ICH Q5Dガイドラインが参照されている。

3) ICHにおける考え方

ICHにおける関連ガイドラインとして、生物製剤の製造に用いられる細胞基材の調製、ならびにセルバンクの調整、特性解析に関する勧告を示した、Q5Dガイドライン “Derivation and characterisation of cell substrates used for production of biotechnological/biological products” ('97年) がある。ここでは、精製操作をほとんど行わない医薬品の製造に用いられ

る新規細胞基材について、造腫瘍性試験の有用性はケースバイケースで評価すべきであると述べられている。

造腫瘍性試験の方法については、生物製剤の製造用として動物細胞の利用に関して述べたWHO文書 “WHO requirements for the use of animal cells as *in vitro* substrates for the production of biologicals” (in WHO Expert Committee on Biological standardization 47th Report, WHO technical Report Series No. 878, 1998) が参考とされている。

4) ウイルス否定試験について

ヒト個体にはさまざまな感染因子が潜伏または持続感染しているため、生体から採取した再生医療材料にもともと病原体が存在する可能性がある。さらに、再生医療において、細胞の調製には*in vitro*での培養工程を伴うことから、培養工程中に外来ウイルスが混入する危険性も十分に考慮しておく必要がある。したがって、製造に用いる細胞剤材料については、原材料のスクリーニングとともに、培養工程中の品質検査において病原性ウイルス試験の陽性結果が出た場合は、それが原材料に起因するものなのか、あるいは培養工程での外部からのウイルス混入によるものなのか、培養工程での感染因子の動態、原因を十分に把握し、それに応じた対策を立てることが必要となる。

海外において細胞医薬の培養工程で求められているウイルス否定試験の要求種および方法を以下に示す。

1) 米国FDAにおける考え方

米国FDAからは数種の関連ガイドラインが発出されているが、なかでも'03年8月、FDA担当官が体細胞医薬品のIND申請を審査する際の指針として作成された “draft guidance for Reviewer: Instructions and template for chemistry, manufacturing and control (CMC) reviewers of human somatic cell therapy investigational new drug application (IND)” が存在する。本文書は、生物製剤全般を対象とする1993 draft PTCを基盤として作成されている。ここでは、MCBの段階で外来性ウイルスの否定試験を行うこと、さらに他家の細胞を用いる場合には、ヒト由来ウイルス (CMV, HIV-1, HIV-2, HTLV-1, HTLV-2, EBV, HBV, HCVなど) の試験を行うことが求めら

れている。外来性ウイルス試験の詳細については、ICH-Q5Aと1993 draft PTCを参照することとされている。

2) 欧州 EMEA における考え方

欧州 EMEA においては、関連ガイドラインとして、生物製剤の臨床開発前あるいは臨床開発中に必要とされるウイルス安全性試験に関するドラフトガイドライン “Guideline on virus safety evaluation of biotechnological investigational medicinal products” (EMEA/CHMP/BWP/398498/2005-corr: '06年6月) と、'07年1月に発行された2007 CBMP draft guidelineがある。前者では、MCB, WCB, さらに製造条件で規定されている細胞齢の上限まで培養した細胞の各段階でのウイルス試験については、ICH-Q5Aガイドラインに従って実施するとのみ記載されている。一方、後者では、細胞の受入れ検査として、ヒト由来感染性ウイルスに適切な感度をもつ検出系を用いて、細胞種ごとに特有のウイルススクリーニング検査を行うこと、さらにその後の細胞培養工程の適切な段階で外来性ウイルスの否定試験を行うことが記載されている。試験すべき具体的ウイルス種についての記述はない。

3) 日米欧 ICH における考え方

ICH における関連ガイドラインとして、生物製剤の承認申請時に必要なウイルス安全性データに関して述べた Q5A (R1) ガイドライン “Viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin” ('99年) がある。ここでは、MCB では内在性および非内在性ウイルスについて、WCB では外来性ウイルスについて、さらに *in vitro* 細胞齢の上限の細胞では内在性ウイルスと外来性ウイルスに関する試験を行うことが推奨されている。試験すべき具体的ウイルス種はあげられていないが、ヒト由来の細胞を用いる場合には、免疫不全や肝炎などの疾患を引き起こす可能性のあるウイルスに関する試験を行うべきとの記述がある。

誌面の都合から記載は割愛するが、細胞医薬品におけるマイコプラズマ否定試験についても国際的に各種ガイドラインなどが発出されている。

5 日本における当該分野の最近の動向

'07年から実施されている新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO) による基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発・レギュラトリーサイエンス支援のための実証研究「再生医療材料の安全性の確立と規格化及び臨床研究への応用」では、京都大学、アルプラスト、三菱化学メディエンス、先端医療振興財団が中心となり、すでに臨床研究に使われている骨髄由来の間葉系細胞、臍帯由来の間葉系細胞を対象とした安全性に関する実証研究を行っている。

間葉系細胞を利用した再生医療は、神経、免疫、血管、筋肉、肝臓、膵臓、軟骨、骨などの広範囲の疾患領域での臨床応用が期待されている。この新規医療に用いられる細胞医薬の安全性の確認のために、ウイルス、マイコプラズマ試験の標準的な試験系を確立し、培養工程中の動態を解析すること、また、染色体及び遺伝子変異と細胞増殖の関係を明らかにすることで、より安全性の高い培養方法の確立を目指している。現在のところ、このような試験を多検体で大規模に実施し、統計学的に意味のある実データを蓄積している。近い将来には、これらのデータから安全性ガイドラインに使用できるような科学的エビデンスを発表することを目標としている。

文献

- 1) 川上浩司：ファルマシア，43：1195-1200，2007
- 2) Guidance for FDA Reviewers and Sponsors：Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Somatic Cell Therapy Investigational New Drug Applications (INDs) - 4 / 9 / 2008：http://www.fda.gov/cber/gdlns/cmcsomcell.htm
- 3) Kawakami, K. & Puri, R.K.：Dev. Biol., 116：53-59, 2004
- 4) The tissues and cells directive (2004/23/EC)：http://www.who.int/ethics/en/ETH_EU_Directive_2004_23_EC.pdf
- 5) Tsubouchi, M. et al.：Health Policy, 88：62-72, 2008
- 6) Tsubouchi, M. et al.：Regen. Med., 3：497-504, 2008
- 7) Points to Consider in the Characterization of Cell Lines Used to Produce Biologicals- 7 / 12 / 1993：http://www.fda.gov/cber/gdlns/ptccell.pdf
- 8) Guideline on human cell-based medicinal products (EMEA/CHMP)：http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/cpwp/41086906en.pdf

<著者プロフィール>

川上浩司：筑波大学医学専門学群卒，横浜市立大学大学院
医学研究科卒（医学博士，医師）。米国連邦政府食品医薬品
庁（FDA）生物製剤評価研究センター（CBER）にて細胞
遺伝子治療部臨床試験（IND）審査官，研究官を歴任し，臨
床試験の審査業務および行政指導に従事。東京大学客員助

教授を経て，2006年より現職（京都大学教授）。ほかに慶
應義塾大学医学部客員教授などを兼務。

堀部智久：立命館大学理工学部卒，同大学院卒（理学博
士）。同大学 総合理工学研究機構 博士研究員後，La Trobe
大学生化学部門・Australian Research Council 博士研究
員を経て現在に至る（京都大学医学研究科・特定助教）。

A Handbook of
Statistical Analyses
Using R

Second Edition

Brian S. Everitt
and
Torsten Hothorn

Rによる 統計解析 ハンドブック

第2版

訳者

大門 貴志

吉川 俊博

手良向 聡

株式会社 メディカル・パブリケーションズ

ナースのための 臨床試験入門

新美三由紀 青谷恵利子 小原 泉 齋藤裕子

京都大学がんプロフェッショナル養成プラン緩和医療医コース

緩和医療 レクチャー

がん患者の症状緩和のために

監修：平岡真寛・小川 修

編集：横出正之・岸本寛史

医学統計学 の事典

丹後俊郎

小西貞則

[編集]

朝倉書店

編集者

丹後俊郎 医学統計学研究センター

小西貞則 中央大学理工学部数学科

執筆者 (五十音順)

- | | | | |
|-------|---------------------|-------|--------------------|
| 赤澤宏平 | 新潟大学医歯学総合病院 | 陳征 | 中国南方医科大学生物統計学科 |
| 石田紀子 | 長崎大学生産科学研究科 | 土谷隆 | 政策研究大学院大学政策研究科 |
| 伊庭幸人 | 統計数理研究所モデリング研究系 | 土屋隆裕 | 統計数理研究所データ科学研究系 |
| 井元清哉 | 東京大学医科学研究所 | 富澤貞男 | 東京理科大学理工学部 |
| 岩崎学 | 成蹊大学理工学部 | 内藤貫太 | 島根大学総合理工学部 |
| 上坂浩之 | 大阪大学臨床医工学融合研究教育センター | 中村剛 | 長崎大学環境科学部 |
| 上原秀昭 | (株)ツムラ医薬営業本部 | 西川正子 | 国立保健医療科学院技術評価部 |
| 江口真透 | 統計数理研究所数理・推論研究系 | 長谷川貴大 | 塩野義製薬(株)解析センター |
| 岡太彬訓 | 多摩大学大学院経営情報学研究科 | 飛田英祐 | 国立保健医療科学院技術評価部 |
| 越智義道 | 大分大学工学部 | 藤澤洋徳 | 統計数理研究所数理・推論研究系 |
| 狩野裕 | 大阪大学大学院基礎工学研究科 | 藤田利治 | 統計数理研究所データ科学研究系 |
| 北村信隆 | 新潟大学医歯学総合病院 | 前園宜彦 | 九州大学大学院数理学研究院 |
| 久保川達也 | 東京大学大学院経済学研究科 | 松井茂之 | 統計数理研究所データ科学研究系 |
| 久保木久孝 | 電気通信大学大学院情報理工学研究科 | 松山裕 | 東京大学大学院医学系研究科生物統計学 |
| 栗木哲 | 統計数理研究所数理・推論研究系 | 丸山修 | 九州大学大学院数理学研究院 |
| 黒木学 | 大阪大学大学院基礎工学研究科 | 三角宗近 | (財)放射線影響研究所統計部 |
| 小西貞則 | 中央大学理工学部 | 南美穂子 | 慶應義塾大学理工学部 |
| 小林国彦 | 埼玉医科大学国際医療センター | 宮岡悦良 | 東京理科大学理学部 |
| 佐藤俊哉 | 京都大学大学院医学研究科 | 三輪哲久 | 農業環境技術研究所生態系計測研究領域 |
| 佐藤義治 | 前 北海道大学大学院情報科学研究科 | 森川敏彦 | 前 久留米大学バイオ統計センター |
| 繁榊算男 | 帝京大学文学部 | 矢島美寛 | 東京大学大学院経済学研究科 |
| 柴田義貞 | 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 | 柳井晴夫 | 聖路加看護大学看護学部 |
| 白岩健 | 東京大学大学院薬学系研究科 | 矢船明史 | クリニック千駄ヶ谷 |
| 高橋邦彦 | 国立保健医療科学院技術評価部 | 山岡和枝 | 国立保健医療科学院技術評価部 |
| 田中豊 | 前 岡山大学環境理工学部 | 山口類 | 東京大学医科学研究所 |
| 丹後俊郎 | 医学統計学研究センター | 横山徹爾 | 国立保健医療科学院人材育成部 |

1. アカデミアにおける医薬品開発の戦略

川上 浩司

医薬品の開発にあたっては、製造にかかる GMP、非臨床試験にかかる GLP、そして GCP 上での臨床試験の実施を理解し、また開発の主体をどのようにするかという戦略も必要となる。

Key words

good manufacturing practice (GMP), good laboratory practice (GLP), good clinical practice (GCP), 医薬品規制調和国際会議 (ICH), chemistry, manufacturing, and control (CMC), Investigational New Drug (IND) 制度, 医薬品医療機器総合機構 (PMDA)

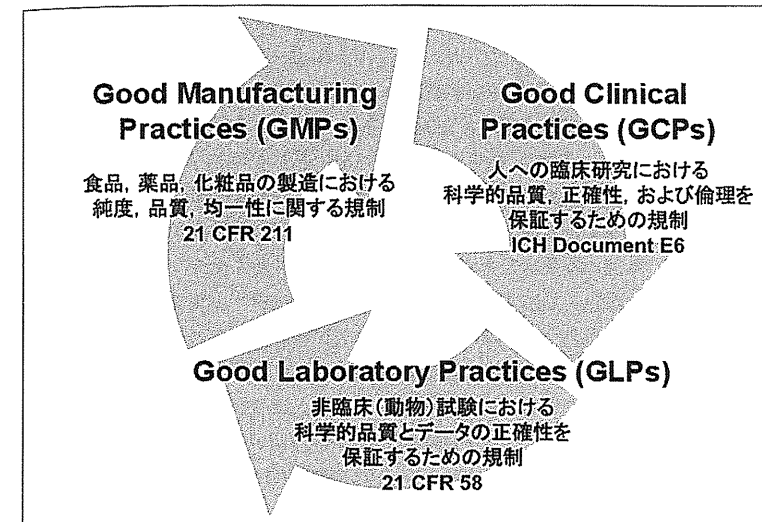
I. 医薬品開発の仕組み

医薬品開発にかかる安全性や有効性の確立と評価は、前臨床研究、非臨床試験、臨床試験といった研究開発段階、さらに承認、市販（製造販売承認）後の臨床試験や安全性監視を通じて行われている。

市販前の医薬品の開発のためには、製造や物理化学的性状（規格）の設定にかかる good manufacturing practice (GMP)、主として動物における安全性や有効性の評価（非臨床試験という）にかかる good laboratory practice (GLP)、そして人体を対象とした臨床研究を実施するうえでの科学的・倫理的妥当性を担保するための good clinical practice (GCP) といった国際標準の規制が存在している（図④）。イメージとしては、医薬品開発においては、GMP に則って試験物を準備し、GLP に則って非臨床試験を実施し、それらのデータをもとに臨床試験の計画（プロトコル）を作成し、行政当局の判断（臨床試験の認可）の後 GCP に則って臨床試験を実施する、という流れである。GMP はその認定を受けた製造機関のみで可能であり、また GLP もその認定を受けた動物実験施設などでのみ実施が可能である。現状では、国内の大学など研究機関（アカデミア）において GMP や GLP の認定を受けている施設はない。

臨床試験は古典的には、試験物の安全性と認容性、動態を評価するためのフェーズ I 試験、安全性と有効性のプロファイルを評価するためのフェーズ II 試験、複数の施

図④ 医薬品の開発にかかる規制



設で同一のプロトコルに基づいて既存医薬品（あるいは偽薬）との比較を行うフェーズ III 臨床試験によって構成される。なお、GCP はヘルシンキ宣言に則って臨床研究を実施するための規範だが、日本と諸外国とでは医薬品開発上の行政的位置づけは異なっている。

医薬品は開発された国々で独自に用いられるものではなく、各国で国際的に使用されるため、特に先進国（米国、欧州連合、日本）においては、各規制当局における医薬品の承認審査のためのデータ受け入れの考え方・枠組みを決める組織として、医薬品規制調和国際会議（International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: ICH）が機能している。ICH が作成するガイダンスは大きく分けて、品質（quality: Q 項）、安全性（safety: S 項）、および有効性（efficacy: E 項）からなる。日本では ICH ガイドラインは厚生労働省の省令として発出されている。

米国では、臨床試験のフェーズ 1、フェーズ 2、フェーズ 3 という各段階の中で、開発候補剤の製造にかかる部分（米国では cGMP と呼称する）に関しても臨床開発におけるステップに応じて向上していくことを認めるようになりつつある。すなわち、開発候補剤の規格や製造に関する審査である chemistry, manufacturing, and

control (CMC) 審査も、フェーズ1に対するcGMPは被験者の安全性を担保するために最低限の科学的妥当性をどのように評価するのかということに力点を置くというFDA審査当局の考え方が、いわゆるフェーズ1cGMPガイダンスとして発表された。新規のバイオテクノロジー製剤のようにまだ完全に規格化や製造工程が確立できないような開発候補製剤の場合、当初は完全なGMPで製造するというは無理であっても、フェーズ3、承認申請に向けて完全なGMPを準備する、また規格も最終的にはしっかりしたものを求めていくということになる。このように、例えば臨床試験の入り口の部分に際して、米国では医薬品開発の時代の変革に柔軟に対応していこうという努力がなされているわけである。

さて、試験物が投与された時に生体内でどのような分布・機序で効果を発揮するのか、かつ障害を引き起こすことなく安全に投与しうるか、またどのような副作用が生じるかを明らかにする必要がある。これらについて、人体に投与して調べる臨床試験に対し、細胞系や動物を用いて調べる試験は非臨床試験と呼ばれる。非臨床試験の詳細については本書の別稿を参照されたい。なお、バイオテクノロジー応用医薬品(生物製剤)では、その多様な構造や種特異性、多面的な生物活性を発現する可能性から、従来の毒性試験が適切でない場合がある。そのため、別途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関するガイドラインが定められている。

II. 医薬品開発戦略と本邦における臨床試験の制度

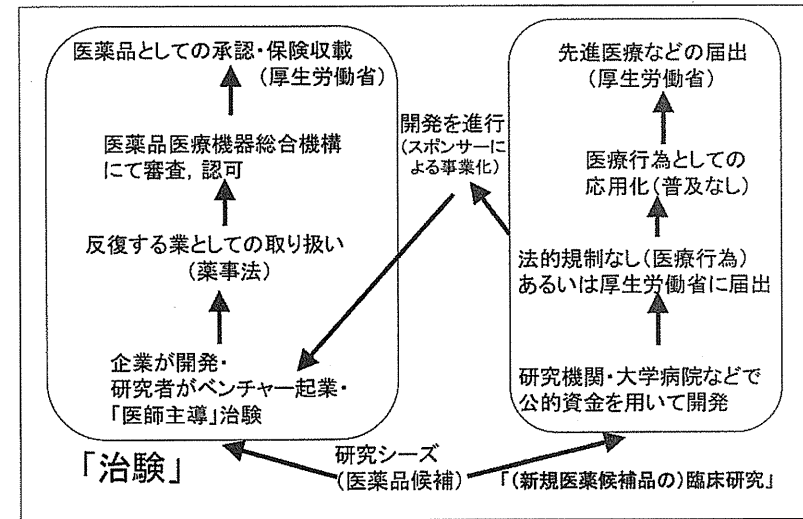
そもそも臨床研究とは、人体あるいは人体から得られた検体などを対象として実施される研究の総称である。ヘルシンキ宣言に則って実施されるものであるが、主に医薬品や医療機器による介入を伴う介入研究と、あるがままの医療行為を対象とする観察研究とに分けられる。このうち、未承認の医薬品や医療機器を用いてその安全性や有効性の評価を行う場合、被験者の安全の保護という観点から、米国においてはFDAが医薬品行政の拠り所とするInvestigational New Drug (IND) 制度、医療機器許認可にかかるInvestigational Device Exemptions (IDE) 制度で、未承認の医薬品あるいは生物製剤を用いた臨床試験を行う際には、その申請元(スポンサー)が大学、研究機関、バイオベンチャー、製薬企業といった形態にかかわらず、FDAに全例申請をし、科学的審査と臨床試験開始の認可を受ける必要がある。臨床試験の開始が許可されてフェーズ1, 2, 3と進行し、最終的に承認申請が行われる段階にいたるまで、行政側はスポンサー側に対して行政側の科学者として積極的にアドバイスを行い、両者が二人三脚で医薬品などの開発を行っているという特徴があるといえよう。

一方、現在の日本の薬事法は、医薬品などを繰り返して製造し、国内において販売・

流通させるといった製造販売業を規制している。それゆえ、規制の対象は大学など研究機関ではなく、営利企業(製薬企業)となっている。薬事法の規定内で、国(厚生労働大臣)からの承認を受けることを目的とした臨床試験は治験と呼ばれており、承認後は薬価収載されて国内の医療機関での当該医薬品の使用が可能となる(図②)。この場合、臨床試験(治験)の実施、および治験終了後には医薬品医療機器総合機構(PMDA)での審査を経ることになっている。数年前の薬事法改正で、企業のみならず大学病院などの医療機関が医師主導治験としてPMDAに届出と審査を求めることもできるようになった。

しかしながら、未承認の新規有効成分であっても、薬事法外の医療行為として大学などが「臨床研究」として実施する場合には、遺伝子・細胞治療品目以外は行政への届出や審査は受けない。「臨床研究」として、治験ではなく開発を行った場合のゴールは、先進医療のように特定療養費制度のもとで当該医療施設だけで国からの医療費が受けられるというものが考えられる。この「臨床研究」を実施するためには、臨床研究の倫理指針を遵守する必要はあるが、実施要件にGCPは課せられていないために、実施ハードルは低い。そのかわり、得られた臨床データは科学的品質が担保されているとはみなされず、日本あるいは諸外国の行政当局における医薬品としての承認審査に使用することはできない。

図② わが国における臨床試験制度の現状



治験と（未承認薬を用いた）「臨床研究」というダブルトラックの存在は、研究機関における混乱や近年の臨床研究倫理指針の改正によって改善されたものの、被験者保護の観点、臨床試験の国内統一データベースの不備といった問題を抱えている。しかし最大の問題は、「臨床研究」として新規医薬候補品の臨床試験を実施しても、通常その臨床データは国内外の行政当局からはGCPに則る科学的データとはみなされず、以後開発の進行のためにはその後で治験を実施し直さなければならないということである。

電子産業やIT産業などとは異なり、医薬品産業の特徴とは強力な物質特許があれば市場を形成することができるということである。極言すれば特許1対市場1対応型産業であり、特許出願してから25年という期間の間に少しでも早く臨床試験を実施し、承認取得をしないと市場において臨床試験などがかかった開発投資費用を回収することができない。特許が切れるとジェネリック医薬品が市場に参入し、当該医薬品の売り上げが2～3割となってしまう。しかしながら、「臨床研究」としての開発をスタートしてしまうと、「臨床研究」として良好なデータを取得することができたととしても、治験として臨床試験を行う場合と比較して、治験への乗り換えなどの必要により臨床試験のスタートから終了までに時間がかかり、特許の取得から実用化後の商業年数が必然的に減少してしまう。「臨床研究」を実施していると、特許年数が減少してしまうために、大学などの研究機関で研究された素晴らしい成果の応用化を、「臨床研究」ののちに製薬企業が開発を継承するインセンティブも失われてしまうのである。

Ⅲ. 日本のアカデミアにおける医薬品・医療機器開発の戦略

さて、臨床応用研究として医薬品開発を実施していくためには、上述のような原則と日本の制度環境を最初に理解すべきである。本書の別稿に記載があるように、特に新規医療方法の開発にあたっては、治験としての道程以外に、高度医療、先進医療という制度の利用も考えられる。しかし、基礎医学、薬学研究の真の応用化のためには、GCPに則った臨床試験（本邦においては治験）を行わないかぎり、速やかに日本を含む各国の規制当局から承認を得て医療現場にその成果が届くということとはあり得ない。

そのために、アカデミアにおいて医薬品候補物質を開発していくためには、非GCPの「臨床研究」を実施するというよりも、特許出願後速やかにGMPやGLPにノウハウのある製薬企業や、製造（GMP）あるいは非臨床試験（GLP）の受託機関と提携し、早期の臨床試験に向けて開発戦略を模索する必要がある。しかしながら、まだ当該試験物が本当に安全で有効かがわからないうちは、企業も提携を快諾することは考えにくい。公的研究費によってこれらの部分が手当てできればよいが、費用の

問題のほかに、外部機関と折衝してマネジメントを行うような専門人材がアカデミアに乏しいという事情もある。そこで、対策としては、以下の3つが考えられる。

- ①背に腹は変えられず、非GCPで「臨床研究」を行う。その得られるデータは薬事承認には使用できないが、その後の製薬企業との提携などには有用である。ただし、逆説的ではあるが、「臨床研究」を実施した期間の分、GCP試験を行うための特許データ保護期間の残り時間が短くなってしまいうため、製薬企業が開発を引き継いで実施していくインセンティブも損なわれる可能性がある。必然的に、出願からの開発期間は長いものとなりがちである。また、倫理的観点にもやや懸念が残るという考え方もあるかもしれない。
 - ②欧米のアカデミアを中心施設としての国際共同臨床試験を実施する。フェーズ1は欧米の施設において当該国における規制当局に申請して実施し、フェーズ2以降で日本の施設での実施も考慮してゆく。ただし、その場合においても公的機関（米国には公的なGMP施設が存在する）あるいは企業、受託機関と提携してGMPやGLPを準備する必要がある。以上により、この選択肢はやはりハードルが高く現実性は低い。なお、中国やインドでフェーズ1臨床試験を実施するという考え方もあるが、現時点で、これらの国々は日本を含む他国で発見された医薬品候補物質を用いたフェーズ1試験を自国で実施することを認めていない。
 - ③アカデミアでは、全体の開発戦略を考案する人材はおらず、また治験を実施するためにはGMPやGLPの準備にかかる費用がまずハードルとなる。そこで、ベンチャー企業を設立し、特許の実施権をアカデミアからベンチャー企業に移し、ベンチャーキャピタル（VC）や事業会社から投資費用を募り、その費用をもってGMP、GLP部分の実施および初期臨床試験の準備を行う。公的研究費だけを用いてハイリスク投資ともいえる医薬品開発を行うよりも、よく医薬品開発の道程のわかった投資家から募ったリスクマネーによって開発を実施する、ベンチャー企業による臨床応用が最も適切であるという考え方もある。この場合、フェーズ1、フェーズ2（の最初の1つのプロトコル）をベンチャー企業によって国内あるいは海外で実施し、候補物質の安全性と有効性の感触を得たところで（いわゆる proof of concept: POC という）、そのデータをもって製薬企業に開発を引き継いでいただくということになる。ただし、昨今、特に国内においては医薬品開発を行うベンチャー企業に対するVCからの投資環境は冷え込んでおり、よく概況を理解することも必要であろう。
- 以上のように、臨床応用研究の戦略に王道はないといってもよいのかもしれない。さらに、アカデミアはあくまでも研究教育機関であり、医薬品開発を主たるミッションとするものではない。よって、アカデミア以外の機関・企業との効果的な連携を模索しつつ、基礎研究の成果を医療現場に速やかに届ける必要がある。

川上 浩司 1997年 筑波大学医学専門学群卒業（医師免許）
 1999年 米国連邦政府食品医薬品庁（FDA）生物製剤評価研究センター（CBER）細胞遺伝子治療部博士研究員のち臨床試験（IND）審査官、研究官
 米国内で大学、研究施設、企業からFDAに提出された遺伝子・細胞治療、癌ワクチン等に関する臨床試験の審査業務および行政指導に従事。
 2001年 横浜市立大学大学院医学研究科頭頸部外科学卒業（医学博士）
 2004年 東京大学大学院医学系研究科客員助教授
 2006年 京都大学大学院医学研究科・医学部薬剤疫学分野教授
 2007年 独立行政法人科学技術振興機構・研究開発戦略センター臨床医学副統括
 慶應義塾大学医学部客員教授（クリニカルリサーチセンター）

2. 知っておきたい臨床応用への制度： 薬事法上での開発と治験

廣居 伸蔵

日本の薬事法は、日本国における医薬品等に関する運用などを定めた法律である。治験とは医薬品（または医療機器）の製造販売の承認申請をするために行われる臨床試験のことを指す。日本の治験は薬事法の規制のもとで行われる。

GCPは、臨床試験が「倫理的」な配慮のもとに「科学的」に実施されることを目的として定められた法律である。

2003年6月の薬事法改正により、これまでの企業が行う治験に加えて、医師主導治験が制度化された。医師主導治験とは、医師あるいは医療機関主導で企画され実施される治験である。

Key words

薬事法、治験、臨床試験、GCP、第I相試験、第II相試験、第III相試験、第IV相試験、医師主導治験

I. 薬事法とは

治験の法的根拠は、薬事法で定められている。それでは、薬事法とはどのような法律であろうか。日本の薬事法(1960年8月10日法律145号)は、日本国における医薬品、医薬部外品、化粧品および医療機器に関する運用などを定めた法律である。

第1条にその目的が規定されている。

「この法律は、医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質、有効性及び安全性の確保のために必要な規制を行うとともに、医療上特にその必要性が高い医療品及び医療機器の研究開発の促進のために必要な措置を講ずることにより、保健衛生の向上を図ることを目的とする。この制度趣旨に基づき、行政の承認や確認、許可、監督等のもとでなければ、医薬品や医薬部外品、化粧品、医療機器の製造や輸入、調剤で営業してはならないよう定めている。」

薬事法は、保健衛生の向上を図ることを目的として2つの柱をすえている。1つの柱は、医薬品等の品質、有効性及び安全性の確保である。もう1つの柱は、必要性が高い医療品の研究開発の促進のために必要な措置を講ずることである。薬事法は、

5. もしもアメリカで臨床開発を行うならば： IND 制度の利用

川上 浩司

日本のアカデミア発の医薬品候補物質（シーズ）であっても、米国において IND 申請を行って臨床試験を実施するという方法も考えられる。本稿では、IND 申請と、それに先立つ Pre-IND 制度の利用について解説する。

Key words

IND (Investigational New Drug) application 制度,
chemistry, manufacturing, and control (CMC)

はじめに

日本で発見された医薬品候補物質（シーズ）であっても、日本の薬事制度環境や審査時間などを勘案して、米国において臨床開発を進めていくという戦略も十分に考えられる。当然であるが、米国での実施では、臨床試験のデータが将来の米国での承認申請に使用できるというメリットがある。また、現時点での規制環境においては、規制当局の経験値が高く、新規性の高い候補物質の開発に対しても的確にアドバイスをできる可能性も高い。

本稿においては、米国 FDA への初回 IND の申請パッケージを紹介し、審査の実際、指摘事項への対応について概説する。

I. IND 申請パッケージの準備

米国においては、医薬品、生物製剤の臨床試験を計画するすべての申請者（sponsor）は、全例 FDA による審査、認可を受ける。申請者は所定の様式で IND (Investigational New Drug application) を準備し、臨床試験の計画の概観、製剤の製造過程とデータ一式、薬理・薬物動態と毒性試験（非臨床試験データ）、臨床試験のプロトコル、治験実施施設における倫理委員会の承諾などを記載することが要求されている。

IND 申請には、薬事承認を目標とした商業用の治験に匹敵する臨床試験（commercial）、また日本においては未承認薬などを使用した「臨床研究」に相当する

ものとして、研究者用（Investigator IND）、緊急用（Emergency Use IND; 212 CFR 312.36）、治療用（Treatment IND; 212 CFR 312.34）という枠もある。しかし、研究者用のものも商業目的の臨床試験と同様に審査される。緊急用のものは、代替治療のない特殊な緊急の感染症などに対応している。治療用は、通常の IND 適用外や IND の試験後の追加治療などにおいて適用される特殊なものである。

米国連邦政府の行政当局としての FDA が運用する法の解釈である医薬品関連規制の中で、21CFR312 では IND 申請資料の記載項目として以下のように規定している。

1. 臨床試験申請書 (From FDA 1571) 21CFR312.238(a)(1)
 - 1) 申請者の名称・住所・連絡先
 - 2) 予定される効能
 - 3) 開発段階
 - 4) 今までの IND, DMF 申請番号
 - 5) シリアル番号
 - 6) 申請区分
 - 7) 添付資料のチェックリスト
 - 8) 署名欄
2. 目次 (Table of contents) 21CFR312.238(a)(2)
3. 序文 (introductory statement) 21CFR312.238(a)(3)
 - 1) IND 薬の概要
 - 2) 予定される効能・効果
 - 3) 用法・用量
 - 4) 臨床試験目的、試験期間
 - 5) 以前の臨床使用経験
 - 6) 米国外の使用状況
4. 臨床開発計画 (General investigation plan) 21CFR312.238(a)(3)
 - 1) 開発品の開発根拠
 - 2) 対象とする適応症
 - 3) 評価方法
 - 4) 試験デザイン
 - 5) 臨床成績
 - 6) 開発リスク
5. IND 薬概要書 (Investigator's brochure) 21CFR312.238(a)(5)
 - 1) 今までの試験結果の概要
 - 2) 薬剤に関する情報
 - 3) 原薬、製剤に関する情報
 - 4) 非臨床試験：薬理・毒性、薬力学的、薬物動態
 - 5) 臨床成績
 - 6) 臨床試験実施上の注意点

6. 臨床試験実施計画書 (Study protocols) 21CFR312.238(a)(6)

臨床試験実施計画書 (Form FDA1572)

- | | |
|------------------|----------------------|
| 1) 臨床試験目的 | 1) 臨床試験責任医師 |
| 2) 選択基準・除外基準 | 2) 履歴書 |
| 3) 臨床試験デザイン | 3) 実施医療機関 |
| 4) 薬物濃度測定法, 投与期間 | 4) 検査測定機関 |
| 5) 評価項目・基準 | 5) 臨床試験審査委員会 |
| 6) 血液・生化学検査 | 6) 臨床試験分担医師 |
| 7) 症例報告書 | 7) 参加する他の臨床試験名・コード番号 |
| 8) 副作用・緊急処置 | |
| 9) 倫理・同意文書 | |
| 10) 臨床試験管理 | |

7. 化学, 製造および品質管理に関する情報 (Chemistry, manufacturing, and control data)

- | | |
|---------------------|----------------------------------------|
| 1) 原薬：成分, 製造者, 製造方法 | 4) 包装・表示 |
| 2) 製造規格と試験方法, 安定性 | 5) 環境アセスメント (Environmental assessment) |
| 3) プラセボ | |

8. 薬理・毒性 (Pharmacology and toxicology data) 21CFR312.238(a)(8)

- 1) 薬理, トキシコキネティクス
- 2) 毒性：単回投与, 反復投与, 遺伝毒性, 生殖毒性
- 3) 吸収, 分布, 代謝および排泄
- 4) 微生物学

9. 臨床使用経験 (Previous human experience) 21CFR312.238(a)(9)

- 1) 米国内外の使用経験
- 2) 今までの試験成績
- 3) 発表資料および関連文献

10. 追加情報 (Additional information) 21CFR312.238(a)(10)

- 1) 向精神薬
- 2) 放射性医薬品
- 3) 小児臨床試験

IND パッケージの準備においては, 以上の点に沿って記載していくことになる。特に, IND 薬概要書 (Investigator's brochure) は臨床試験の実施医師がどのように当該臨床試験の試験物, 科学的データ, 臨床試験プロトコルについて理解しているかの書類ともなり, FDA の審査官も全体像を把握するために注意深く読むものである。的確かつ簡潔に準備されたい。

臨床使用経験 (Previous human experience) については, 適宜発表文献を添付することなどで対応する。また, 化学, 製造および品質管理に関する情報 (Chemistry, manufacturing, and control: CMC), 薬理・毒性 (Pharmacology and toxicology data), 臨床試験実施計画書 (Study protocols) については, それぞれ担当の専門審査官が審査にあたる。

II. IND 申請の実際と審査

上記のように準備されたパッケージを FDA に対して提出することから IND 申請はスタートする。まず, FDA の担当事務局は, それぞれの申請の受理後 IND 番号を決定し, 申請者に通知する。以降, 申請者と FDA とのやり取りはこの IND 番号によって行われる。

IND 申請は, 30 日以内に FDA 担当部局によって審査される。30 日 (以内) 後に, 申請者に対して, 当該臨床試験の実施が可能か, あるいは不可かについて通知される。特に不可の場合は, 電話会議での通達の後, 公文書によって詳細な指摘事項, 指導内容が申請者に対して送付される。

原則として, 行政当局は IND 申請を科学的観点から評価, 審査する。申請者からのすべての提案, すなわち試験物の安全性と特徴, 製造と品質管理, 科学的論拠 (scientific rationale), また製造方法の確立, 非臨床試験, 臨床プロトコルは, 仮説や憶測によるものではなく, 科学的根拠をもって論理的に説明される必要がある。

FDA 当局では, 当該審査部署に事務局から IND 申請が送付され, 担当審査官が割り当てられる。バイオテクノロジー医薬品 (生物製剤) については, Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) での初回 IND (original IND) の担当審査官は, 化学, 製造および品質管理に関する情報 (CMC データ), 薬理・毒性, 臨床試験実施計画書それぞれの担当の 3 人と, その上長とからなり, 通常は CMC 審査官が全体を統括して合議される。IND 申請の FDA での受理から 30 日間は FDA の持ち時間であるが, 通常はその数日前を目処に審査の方針が取りまとめられ, 当 IND 臨床試験の実施が可能 (allowed to proceed) か, あるいは不可 (clinical hold)

かを決定する (decision date)。clinical hold の場合には通常は申請者に対して電話にて結果が通達され、後日公式文書によってその詳細内容が送付される。

生物製剤の IND 審査は化学、製造及び品質管理に関する情報、薬理・毒性、臨床試験実施計画書の 3 人の担当が基本であるが、Phase 3 審査などでは必要に応じて統計担当の審査官が参加する。

通常、FDA 内の審査官同士は、Eメール、電話、会議などで情報交換が図られるが、申請者と FDA 審査官との間は、申請者のセキュリティが万全かどうかかわからないという理由で、電話やファックスでのコミュニケーションが図られる。

Ⅲ. 指摘事項への対応

重要なことは、FDA に対して必要な情報、データをしっかりと開示し、またコミュニケーションをよく図ることによって、誤解や齟齬などのないよう努めることである。上述のように、FDA 側の審査持ち時間である 30 日のうち、通常はその数日前 (27 日程度) を目処に審査の方針が取りまとめられる。そこで、提出後 20～27 日前後には、審査官側から申請者側担当者に対して、データの解釈や説明文書についての照会、質問がなされることがしばしばある。そこで、申請者側担当者は、いつでもデータにアクセスできる体制にして対応できるように待機しておくことが望まれる。

Ⅳ. 各種 amendment について

初回 IND 申請が許可されて臨床試験が開始されてからも、各種の変更や追加などによって FDA 側に提出すべき申請書類が存在する。これらを包括して amendments と呼ぶ。amendment の種類は、新規プロトコル、一部変更、新規臨床試験担当医師の登録などの臨床プロトコルの変更 (protocol amendment)、会社体制の変更や連絡先変更などの新規情報 (information amendments)、安全性情報の報告 (safety reports)、年次報告 (annual report) となっている。

特に年次報告は、21 CFR 312.33 で規定される重要な amendment である。当該 IND が開始されてから 1 年ごと 60 日以内に、申請者は FDA 審査官に対して年次報告を提出することが義務づけられている。年次報告の内容は、研究 (臨床試験) の進捗関連や到達具合の情報、次年度の子定、IND 薬概要書の変更点、臨床プロトコルの変更点、当該試験物の海外における臨床開発の動向と進捗、その他重要な開発情報などとなっている。

V. Pre-IND 制度

1. Pre-IND 制度の利用

FDA が提供している開発者側と規制側とのコミュニケーションの 1 つに、Pre-IND という制度がある。IND 申請に先立って、申請者は申請内容を簡略化した形でプレゼンテーションパッケージを用意し、IND 本申請時におけるポイント、質問点、問題点などを FDA に相談することができるという制度である。現時点では無料で実施されている。Pre-IND 相談においては、使用する医薬品・生物製剤の候補品の安全性、規格、製造についての CMC、非臨床試験における安全性、毒性のデータ、さらに臨床プロトコルの設定について、公式の IND 申請の前から相談を受け付けることになっており、現在では薬事経験の乏しい小規模な企業やバイオベンチャーのみならず大企業や大学の研究者も積極的に利用している。

2. Pre-IND の実際

Pre-IND 申請は、通常、IND 申請をする数カ月前に、FDA の担当センター (生物製剤の場合は CBER) に対して、文書あるいはファックスにて Pre-IND 依頼を提出する。その時点では、申請する IND がどのような品目を用いての臨床試験なのか、臨床適応と投与方法は何か、また特に明らかにしたい質問のポイントは何か、ということについて記載する必要がある。そして、Pre-IND ミーティングの日時を調整する。Pre-IND ミーティングは、通常は電話による 1 時間のテレカンファランスとなるが、必要に応じて FDA での対面での会議を希望することもできる。

Pre-IND の申請パッケージは、ミーティング設定日の 4 週間前までに FDA に提出しなければならない。Pre-IND 審査は本 IND と同様に CMC 審査官、非臨床審査官、臨床審査官の 3 人と、必要に応じてその上長によって審査されるため、その 3 つのセクションに対して、必要なデータの掲載と説明を記載し、申請者が明らかにしたい個々の点について、質問を 3 つのセクションそれぞれについて明示する必要がある。申請パッケージには、IND 申請に準備している資料ほどの分量を提出する必要は全くないが、必要最低限にまとめ、特に審査官の判断を仰ぐべき点、すなわち質問の内容に関連した点についてはきちんと記載しておくことが望まれる。

FDA の担当部局では、Pre-IND ミーティングの申請パッケージが担当者によって審査され、申請者から提示された質問のそれぞれについて回答を作成する。さらに、その他の助言などについても指導内容をまとめる。CBER においては、Pre-IND ミーティングの直前に文書によって申請者に対して上記の回答を行うようになった (以前は Pre-IND ミーティング時での回答のみであった)。そこで、Pre-IND ミーティングの電話会議においては、上記の回答書について申請者が納得した点についてはそれ

以上時間を費やさず、特に懸案となっているような点やその他の指摘事項についての議論に集中することが可能となった。なお、Pre-IND 申請は現時点では行政の無料サービスとなっているが、上述のように、ミーティングの事前の回答文書作成を行うなど FDA 側の負担も大きいことから、今後は有料となることも考えられる。

おわりに

特に申請者にとって重要なことは、開発品目についての必要十分な情報を FDA 側に提供し、CMC、非臨床、臨床の3点のそれぞれについてしっかりと情報交換を行うことである。これによって、IND 申請を通じてより有意義な薬事的支援を受けることができる。

川上 浩司	1997 年	筑波大学医学専門学群卒業（医師免許）
	1999 年	米国連邦政府食品医薬品庁（FDA）生物製剤評価研究センター（CBER）細胞遺伝子治療部博士研究員のち臨床試験（IND）審査官、研究官 米国内で大学、研究施設、企業から FDA に提出された遺伝子・細胞治療、癌ワクチン等に関する臨床試験の審査業務および行政指導に従事。
	2001 年	横浜市立大学大学院医学研究科頭頸部外科学卒業（医学博士）
	2004 年	東京大学大学院医学系研究科客員助教授
	2006 年	京都大学大学院医学研究科・医学部薬剤疫学分野教授
	2007 年	独立行政法人科学技術振興機構・研究開発戦略センター臨床医学副統括 慶應義塾大学医学部客員教授（クリニカルリサーチセンター）

6. 臨床応用研究におけるプロジェクトマネジメント

伊藤 達也

医薬品や医療機器などを用いて行う臨床応用研究（以下、臨床研究）は、ヒトを対象にした研究であることから、守るべき指針や準備必要項目などが存在している。医師や研究者がすべてを理解し、少人数で行うことは至難の業である。現在、臨床研究は品質が問われており、1つのプロジェクトと捉え、多くのメンバーによるチーム編成にて進めるものになりつつある。そのプロジェクトには取りまとめ役が必要であり、それをプロジェクトマネジメントと呼ぶ。プロジェクトマネジメントとは、時間と資金とマンパワーのバランスをとって、プロジェクトが一番早くゴールに辿り着くためにあらゆるサポートをすることにある。

Key words

プロジェクトマネジメント、臨床研究、倫理指針、医薬品医療機器総合機構、医師主導治験、GCP

はじめに

医薬品や医療機器などを用いて行う臨床応用研究（以下、臨床研究）の実施には、守るべき指針や準備必要項目などが存在している。日常診療を抱えている医師や研究者がすべてを理解し、少人数で行うことは至難の業である。製薬企業においては、臨床開発にてプロジェクトを進めていくうえで、必ずプロジェクトマネジメント担当者（以下、プロジェクトマネジャー）が存在する。臨床研究においてプロジェクトマネジャーをサッカーに例えると、個性派の選手（それぞれの専門家）が1つのボール（シーズ）をゴール（出口）まで、いかに最短ルートでもってか作戦をたて、さらに実行に移すコーチ（マネジャー）のような存在である。本稿では臨床研究におけるプロジェクトマネジメントとは何かについて、わかりやすく説明する。

I. 臨床研究におけるプロジェクトマネジメント

プロジェクトマネジメントとは、全体のスケジュール管理をすることであるが、単



1. 臨床研究と医薬品開発

川上 浩司

I. 注目される医薬品開発と臨床研究

人類の健康の維持・向上と疾病の治療は、世界的に重要なテーマと認識されている。2009年4月27日に行われた米国立科学アカデミーでのオバマ大統領の演説では、政府研究開発投資を対GDP比3%以上にすること、理系・科学系人材の育成支援と並んで、米国立衛生研究所(NIH)の予算増加や癌研究への投資が発表された。米国のみならず、英国においても医薬品・医療機器の開発に対して政府や企業は多くの投資をしており、その成果が期待されているところである。また治療分野のみならず、健康の維持、ヘルスケアという価値もますます重要視されている。しかしながら、日本の医薬品・医療機器産業においては、日本の誇る優れた基盤技術が牽引産業として昇華できていないということが懸念されている。イノベーション・エコシステムの乖離とも呼ばれる現象である。これは、決して基礎医学研究や医療従事者の能力や努力が欠如しているためではない。規制や制度のあり方が旧態依然としており国際的なイノベーション戦略になじまないということ、また特に大学など研究機関におけるトランスレーショナルリサーチの推進に合わせて明らかになってきたことでもあるが、政策・行政研究、システム研究といった横断的な研究・提言が医療分野では不足してきたことが原因と考えられる。これらが産業の観点からだけでなく、人類の健康増進のためにも不利益となっていることは言うまでもない。

II. 医薬品開発の仕組みと現状

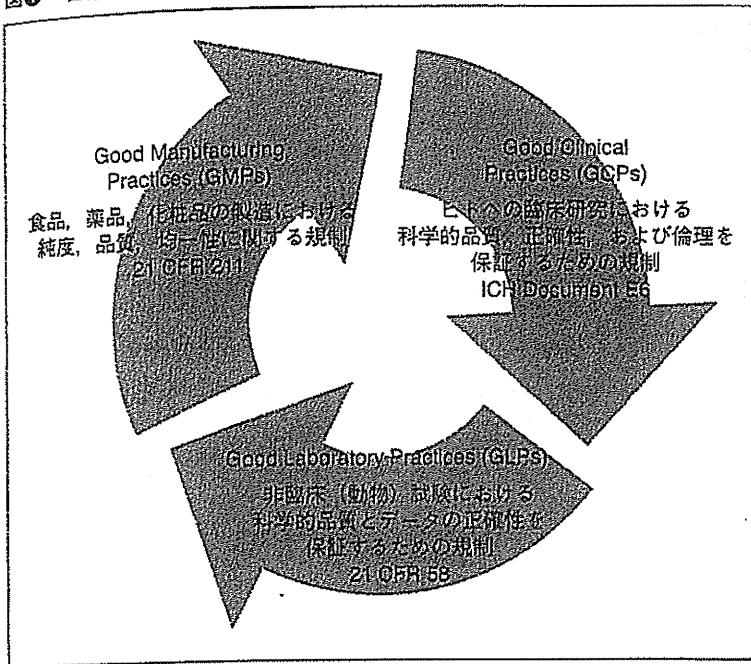
医薬品開発にかかる安全性や有効性の確立と評価は、前臨床研究、非臨床試験、臨床試験といった研究開発段階、さらに承認、市販(製造販売承認)後の臨床試験や安全性監視を通じて行われている。

市販前の医薬品の開発のためには、製造や物理化学的性状(規格)の設定にかかる good manufacturing practice (GMP)、主として動物における安全性や有効性の評価(非臨床試験という)にかかる good laboratory practice (GLP)、そして人体を対象とした臨床研究を実施するうえでの科学的・倫理的妥当性を担保するための good clinical practice (GCP) といった国際標準の規制が存在している(図1)。イメージとしては、医薬品開発においては、GMPに則って試験物を準備し、GLPに則って非臨床試験を実施し、それらのデータをもとに臨床試験の計画(プロトコル)を作成し、行政当局の判断(臨床試験の認可)の後GCPに則って臨床試験を実施するという流れである。臨床試験は、古典的には、試験物の安全性と認容性、動態を評価するためのフェーズ1試験、安全性と有効性のプロファイルを評価するためのフェーズ2試験、複数の施設で同一のプロトコルに基づいて既存医薬品(あるいは偽薬)との比較を行うフェーズ3臨床試験によって構成される。なお、GCPはヘルシンキ宣言に則って臨床研究を実施するための規範だが、日本と諸外国とでは医薬品開発上の行政的位置づけは異なっている。

key words

GCP, GMP, 臨床試験, IND, FDA, レギュラトリーサイエンス

図① 医薬品の開発にかかる規制



医薬品は開発された国々で独自に用いられるものではなく、国際的に使用されるため、特に先進国（米国、欧州連合、日本）においては、各規制当局における医薬品の承認審査のためのデータ受入れの考え方・枠組みを決める組織として、医薬品規制調和国際会議（International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: ICH）が機能している。ICH が作成するガイダンスは、大きく分けて、品質（quality: Q 項）、安全性（safety: S 項）、および有効性（efficacy: E 項）からなる。日本では ICH ガイドラインは厚生労働省の省令として発出されている。

米国では、臨床試験のフェーズ 1、フェーズ 2、フェーズ 3 という各段階の中で、開発候補剤の製造にかかる部分（米国では cGMP と呼称する）に関しても臨床開発におけるステップに応じて向上していくことを認めるようになりつつある。すなわち、開発候補剤の規格や製造に関する審査である chemistry, manufacturing, and control (CMC) 審査も、フェーズ 1 に対する cGMP は被験者の安全性を担保するために最低限の科学

的妥当性をどのように評価するのかということに焦点を置くという FDA 審査当局の考え方が、いわゆるフェーズ 1 cGMP ガイダンスとして発表されたり。新規のバイオテクノロジー製剤のようにまだ完全に規格化や製造工程が確立できないような開発候補剤の場合、当初は完全な GMP で製造するということは無理であっても、フェーズ 3、承認申請に向けて完全な GMP を準備する、また規格も最終的にはしっかりしたものを求めていくことになる。このように、例えば臨床試験の入り口の部分に際して、米国では医薬品開発の時

代の変革に柔軟に対応していこうという努力がなされているわけである。

さて、試験物が投与された時に生体内でどのような分布・機序で効果を発揮するのか、かつ障害を引き起こすことなく安全に投与しうるか、またどのような副作用が生じるかを明らかにする必要がある。これらについて、人体に投与して調べる臨床試験に対し、細胞系や動物を用いて調べる試験は非臨床試験と呼ばれる。非臨床試験の詳細については本書の別稿を参照されたい。なお、バイオテクノロジー応用医薬品（生物製剤）では、その多様な構造や種特異性、多面的な生物活性を発現する可能性から、従来の毒性試験が適切でない場合がある。そのため、別途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関するガイドラインが定められている。

Ⅲ. バイオテクノロジー技術の進歩と薬剤開発

20 世紀末になると、分子生物学の進歩により、遺伝子組換え、培養技術を駆使した遺伝子や人工タンパクの産生が可能となった。また、ヒューマ