

ンゲノムプロジェクトの完了によって、ヒトの臓器や体内の調節に関連した遺伝子が明らかになった。そこで、疾患に対応した遺伝子検索が可能となり、特定の遺伝子やタンパクを標的とした医薬品、すなわち分子標的医薬や抗体医薬（新世代の生物製剤）といった新世代の医薬品が創出されるようになった。この10年間で癌治療の分野においては、抗体医薬は実に全世界の抗癌剤の売り上げの半分を占めるようにまでに成長している。ただし、抗体医薬はコストが高価なため、世界的な医療費抑制の要請と代替法の探索から、今後は市場が減少していくことが予想されている。そこで、いわゆる「ポスト抗体医薬」をどのような剤形の医薬品（あるいは生物製剤）が引き継いで、医療現場で標準的に使用されるようになるかが今後の医薬品開発の鍵となっていくであろう。

その一方で、1990年代末から新規有効成分が臨床試験を経て承認される確率は1/10000ぐらまで下がっていると言われる。1980年代半ばにはアメリカでフェーズ1に入ったもののうちフェーズ3を終了して承認申請に入るものは20～30%であったが、現在は年間1000本FDAに申請される臨床試験の中で、フェーズ3を終了する画期的な新規有効成分は1桁である。このように、医薬品開発のチャンスは非常に低くなっているのである。

では、なぜ医薬品開発が困難になってきたのだろうか。治療に資する低分子化合物はもう出尽くしたという意見もあるが、上述のようなバイオテクノロジー技術の革新にもなって、新しい製剤の安全性と有効性の評価（レギュラトリーサイエンス）はまだ発展途上であるという側面があることも否めない。すなわち、タンパク製剤、核酸医薬、抗体医薬、遺伝子治療、細胞治療、組織工学利用製品といった多様な剤形について、前臨床研究段階、動物を対象として行われる安全性薬理試験などの非臨床試験、そしてヒトを対象とした臨床試験、承認後の市販後臨床試験や市販後安全性監視と、各段階で新しい評価方法を考案し、妥当性の確認をしていく必要があり、そのハードルの高さや方法論が確立していないという点も、現在

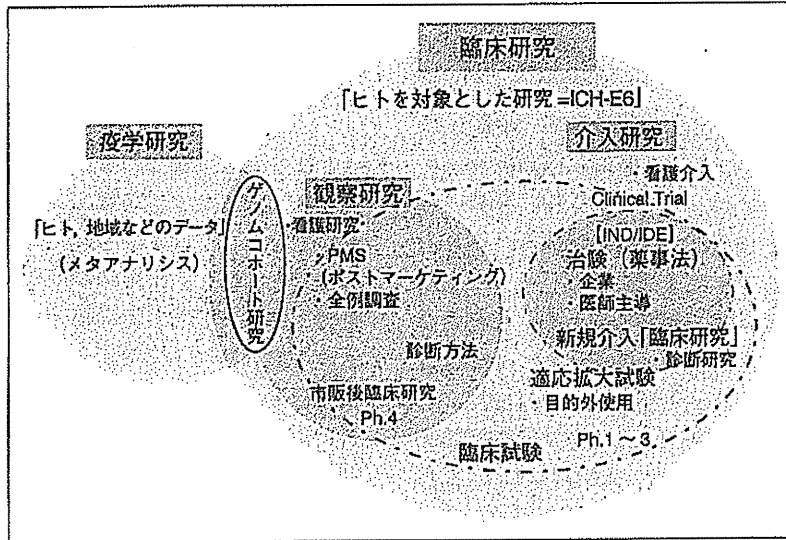
の医薬品開発を困難にしている一因であると考えられることができる。

#### IV. 本邦における臨床試験の制度の問題点と今後

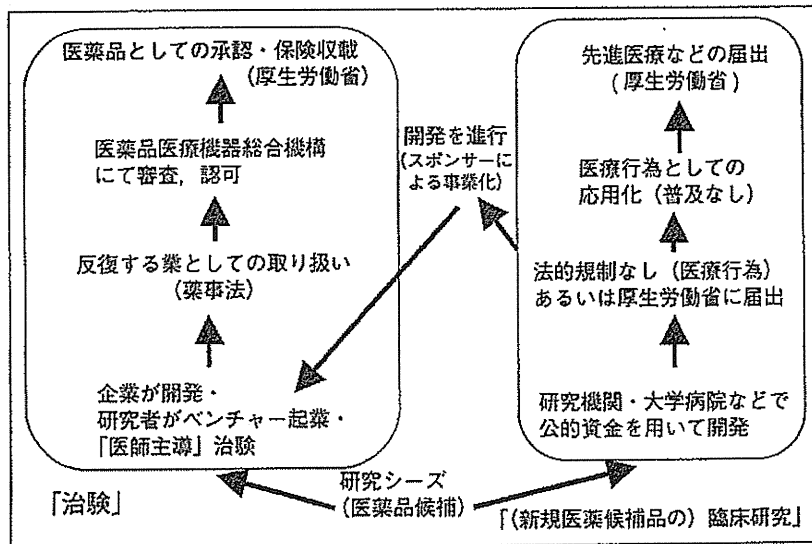
そもそも臨床研究とは、人体あるいは人体から得られた検体などを対象として実施される研究の総称である。ヘルシンキ宣言に則って実施されるものであるが、主に医薬品や医療機器による介入を伴う介入研究と、あるがままの医療行為を対象とする観察研究とに分けられる。このうち、未承認の医薬品や医療機器を用いてその安全性や有効性の評価を行う場合、被験者の安全の保護という観点から、米国においては、FDAが医薬品行政の拠り所とする Investigational New Drug (IND) 制度、医療機器許認可にかかる Investigational Device Exemptions (IDE) 制度で、未承認の医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、日本では、原則として薬事法の規定内での「治験」（基本的に企業が主体）という枠組みでヒトを対象とした臨床試験を行う場合には、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、医薬品機構）での審査・認可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型治験として医薬品機構に届出と審査を求めることもできるようになった。しかしながら日本では、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（図②、③）。すなわち、臨床研究とい

図② 臨床研究の位置づけ



図③ わが国における臨床試験制度の現状



う言葉が、前出のようなそもそもの意味で臨床疫学研究に近いニュアンスで用いられる場合と、薬事法上の治験によらないが未承認の医薬品などの介入行為を行う「臨床研究」とで、ダブルミーニング的に使用されているのである。

さて、医薬品機構での審査・認可を受けて開発を進める場合は、臨床試験（治験）が終了し、厚生労働省からの承認が得られると、最終的には薬価収載となり、国内の医療機関での当該医薬品

の使用が可能となる。一方、「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になる（特定療養費制度）。動物やヒト由来の組織や細胞、遺伝子を用いて製造されるバイオテクノロジー由来製品（生物製剤）においては、通常の治験届による医薬品機構での審査に入る前に、製品そのものの準備過程や製造についての安全性に関する審査、すなわ

ち医薬品における物質としての理化学試験、規格や製造に関する部分での医薬品機構への申請と審査が安全性の「確認申請」として義務づけられている。

以上により、治験と「臨床研究」という2つの道筋の存在により、日本の臨床試験には5つの特徴があるといえよう<sup>5)</sup>。

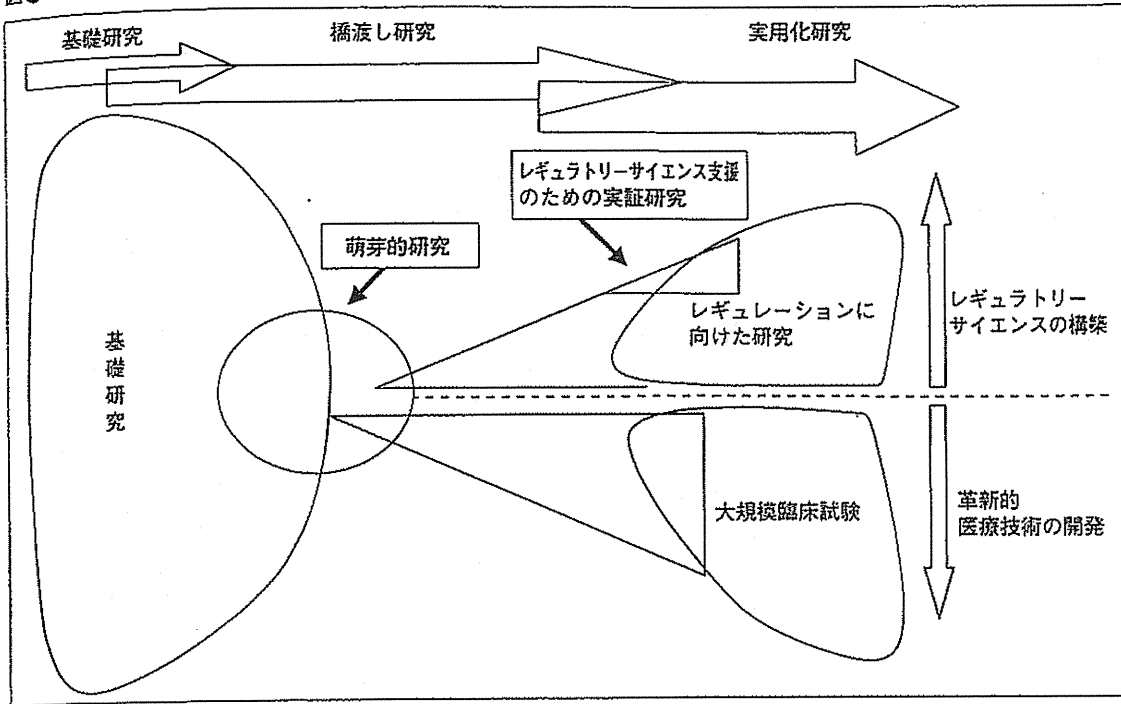
- ① 特に大学の研究者には、臨床試験の実施に際して手続きに混乱がみられる。つまり、大学の研究成果をどのように臨床応用化していけばよいのかという理解に乏しい。また、治験と臨床研究の差異についても、十分に理解していない研究者が多い。これは、医学部を含めた理系学部において、臨床試験や各種関連法規制などをあまり教育してこなかったことも原因と考えられる。
- ② 現在の法規制においては、新規有効成分を用いた臨床研究の実施にあたっては、治験と異なりGCPの遵守が義務づけられていない。患者の立場からは、治験であろうと臨床研究であろうと未承認の新規有効成分を投与されることには変わりないのに、GCP遵守による被験者の保護に差があるのは不自然である。さらに、新規有効成分を用いた臨床研究の実施にあたっては、保険診療と臨床研究とのいわゆる混合診療は認められていない。そのため、医療機関や患者の負担が増大している。
- ③ 現在の仕組みにおいては、医薬品機構の審査事例が蓄積しない。医薬品機構は企業から提出される治験のみを中心に審査する。まだ萌芽的な研究シーズの段階で実施される臨床試験は、大学などの研究機関が公的研究費を獲得することにより実施される。ところが、医薬品機構はこういった先端的な臨床研究の審査を行っていないため、開発の歴史や評価の過程を理解しにくく、審査事例が蓄積しない。そのために様々な新規のチャレンジの審査の経験を積むことができず、企業からの治験という開発段階となってから提出された審査が遅れてしまうこともあるようである。現状の医薬品機構の人的リソースは米FDAに

比べて1/10以下であり、更なる人員強化と、大学や企業からの医師を含む有識者人材の受け入れ、さらに法的執行力の強化、すなわち独立行政法人ではなく政府省庁（内局）としての対応も必要であると考えられる。

- ④ 医薬品機構は企業から提出される治験のみを中心に審査するが、大学など研究機関やその他の医療施設で行われている新規医薬候補品を用いた臨床研究と合わせて一元的に対応していないため、日本においては臨床試験の国内データベースが完備されていない。最近、国内でも臨床研究の登録センターが整備されつつあるが、そもそもデータベースがFDAのような中央行政機関による一括管理をされていないので、臨床試験の進捗状況や臨床研究の科学的レベルの掌握がなされていない。
- ⑤ 臨床研究で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。そのため、一元化された治験として臨床試験を行う場合と比較して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。大学などの研究機関で研究された成果の応用化を、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。

上述のように、臨床研究と治験の2つの臨床試験をめぐる行政対応と手続きは複雑であり、臨床応用という共通課題を促進するためには、今後わが国の認可行政において医薬品機構の抜本的なあり方の見直しと強化、あるいは医薬品医療機器庁（仮）の設立などを含んだ改革が必要であると思われる。すなわち、新規医薬候補品を用いた臨床研究と治験という区別をなくし、臨床試験を一本化し、医薬品機構にて全面的、シームレスな科学的審査と開発の支援を企業のみならず大学などアカデミアに対しても行うような人員や制度の強化が必要と思われる。

図④ 研究開発とレギュラトリーサイエンス



おわりに：これからの医薬品開発におけるレギュラトリーサイエンスの重要性

本稿では、転換期を迎えている医薬品開発、臨床試験制度の現状を解説した。安全性や有効性の評価にかかるレギュラトリーサイエンスとは、医薬品、食品、環境物質など、人体などに影響がある物質の適正かつ安全な使用のために、その基準値、安全性・有効性の評価・対応、上位では行政施策やシステムのあり方について、実験室での研究（ウェット研究）や社会学的研究・疫学研究（ドライ研究）、臨床研究を通じて検討していく分野である。臨床の現場で用いられる治療用品は、古典的な医薬品、低分子化合物に限らず生物製剤（バイオテクノロジー製剤）、医療機器と多様であり、それぞれの特徴を考えた開発手法、前臨床研究、臨床試験、市販後調査の方法が存在する。したがって、医薬品や周辺分野のレギュラトリーサイエンスに関しては、今後は研究開発から承認後の実際の臨床の現場での使用にいたるまでの各段階において手当てがなされていくべきである（図④）。

ゆえに、行政施策や社会に対してきちんと正確な知見を情報発信していくことも重要である。

さて、レギュラトリーサイエンスというと、和訳直訳すると「規制科学」と訳されることから、規制をしてイノベーションの確度を落としてしまうような印象を与えることもあるが、これは全くの誤りである。例えば、再生医療などに用いられる新規性の高い細胞を医療応用化する場合、その細胞が本当に目的臓器を形成するのか、癌化しないのか、感染症のリスクはどうなっていくのかといった懸念事項をクリアしないかぎり、規制当局からの承認を受けることはできない。そのため、研究開発の各段階において、同じ時間軸でその評価系も構築し、動物実験や臨床試験データから安全性の情報を取得していく、またその科学的結果を行政・規制のガイドラインへと反映し、承認を迅速化していくという考え方は、国際的にも推進されているところである<sup>2)</sup>。

わが国においても、レギュラトリーサイエンスの真の重要性を理解し、この領域を産官学ともに推進していかないかぎりは、せっかく日本発の優

れた研究があっても、応用化の出口部分で時間をとられてしまって国際競争に敗北してしまうことになる。特に日本の場合、ライフサイエンス分野

では、INDのシステムの導入、体制の改革も含めて早急に推進する必要があるだろう。

- 1) Food and Drug Administration : Guidance for industry: INDs – approaches to complying with cGMP during Phase I (draft), January 2006.
- 2) 新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について、2001年6月21日医薬審発第899号。
- 3) バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安

- 全性評価について：ICH-S6, 2000年2月22日付医薬審第326号。
- 4) 川上浩司：ファルマシア 43, 1195-1200, 2007.
- 5) Kawakami K, Yamane H : RCEIIS 1, 57-61, 2007.
- 6) Kawakami K, Puri RK : Dev Biol 116, 53-59, 2004.
- 7) 川上浩司 監修：臨床評価 34, 435-537, 2007.
- 8) 川上浩司：国際医薬品情報 898, 7-10, 2009.

川上浩司

- 1997年 筑波大学医学専門学群卒業
- 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) 細胞遺伝子治療部臨床試験 (IND) 博士研究員のちきさ官、研究官
- 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・医学部薬剤療学分野教授
- 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)

## 4. 非臨床試験を概括する

漆原尚巳・樋之津史郎・川上浩司

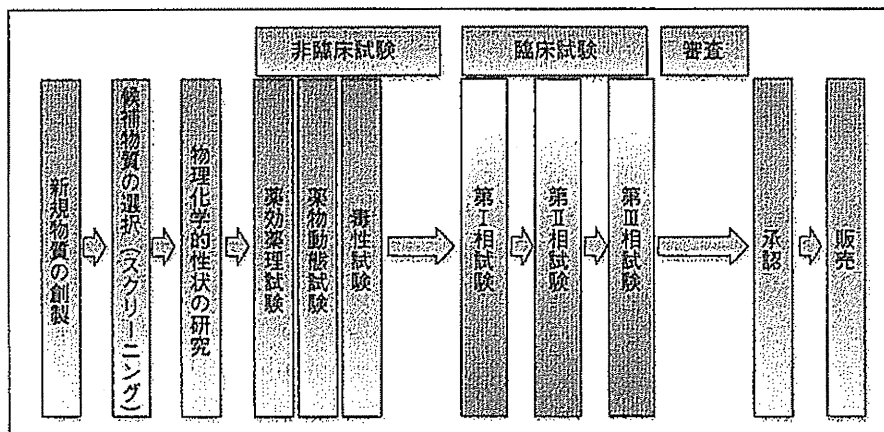
ヒトを対象とした臨床試験を実施する際には、被験者の安全の確保が重要である。そのため、医薬品の候補物質に対して期待される薬効・薬理作用を明らかにするだけでなく、人体において薬効を得るために重大な危険がなく投与できる用量範囲を推定するための情報を、臨床試験を開始する以前に集めておく必要がある。非臨床試験では、各種細胞系やモデル動物に医薬品の候補物質を作用させ、得られたデータから、①人体において目的とする効果を得るために適した生体内での分布をとるかどうかの確認、②他の非臨床試験で用いる用量や、臨床試験における初回投与量の決定、③人体において目的としない作用や有害な作用の現れる可能性を推定するために必要な情報を得ることが目的となる。

### はじめに

医薬品の候補物質が、薬事法に則り医薬品として承認されるためには、その物質の物理化学的性状のみならず、投与された時に生体内でどのような動態をとり、どのような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 (*in vitro*) や動物 (*in vivo*) を用いて調べる試験は非臨床試験と呼ばれる(図①)」。本稿においては、医薬品の承認申請に用いられる非臨床試験について概括する。また、近年提唱された早期探索的臨

図① 新薬開発の流れ (文献1より改変)



### key words

非臨床試験, 医薬品開発, 薬効薬理試験, 薬物動態試験, 毒性試験, 無毒性量, トキシコキネティクス, GLP, ICH ガイドライン, 早期探索的臨床試験, マイクロドーズ

表④ 人体への初回投与以前に必要な非臨床試験

薬理	薬物動態	毒性
薬効薬理試験	薬物動態試験	急性毒性試験
安全性薬理コアバッテリー試験	トキシコキネティクス	反復投与毒性試験
		遺伝毒性試験

斜字体は GLP 遵守試験を示す。

床試験は、非臨床試験の簡略化につながる注目に値するアプローチとして、本稿においても取り上げた。

## I. 非臨床試験の種類

医薬品の候補物質が医薬品として認可を受けるために必要な非臨床試験は、大別して薬理試験、薬物動態試験、または毒性試験に分類される<sup>2)</sup>。また、開発対象である医薬品の候補物質の物理化学的性状、予定される製剤、期待される効果や有害作用によって、実際に実施される試験の種類組み合わせは異なる。また非臨床試験には、臨床試験を開始するにあたって、人体への投与が行われる以前に実施される必要があるものと(表④)、臨床試験開始以降に開発段階に応じた臨床試験の規模拡大や投与期間の長期化などの理由により追加で実施されるものがある<sup>3)</sup>。

### 1. 薬理試験

薬理試験には、医薬品の候補物質の効力を裏づける薬理作用を調べる試験、安全性薬理試験、および副次的薬理試験などがある<sup>4)</sup>。

#### (1) 効力を裏づける試験(薬効薬理試験)

効力を裏づける試験では、臨床で予想される投与経路により、期待される薬効発現のための作用機序の検討、および臨床試験での用量決定の根拠となるデータを収集する。通常、人体への投与を行う前に実施され、臨床試験を初めて実施する科学的妥当性を担保するための根拠を与える。また、必要に応じて臨床試験が開始された後に追加実施される場合がある。

#### (2) 安全性薬理試験<sup>4)</sup>

安全性薬理試験では、人体における安全性に関連した生理機能に対する望ましくない薬力学的作用を検討することが目的である。特に、呼吸・循

環器および中枢神経系などの生命維持にとって重要な器官系に対する薬理作用の検討はコアバッテリー試験と呼ばれ、初めて臨床試験を行う前に実施する必要がある<sup>5)</sup>。また、これらの作用は、独立して実施される薬理試験のみならず、毒性試験(後述)における評価指標に含めて評価されることがある。投与方法は予想される臨床経路にて投与する必要があり、認められた有害作用の用量反応関係を明確にするために、投与量は効力を裏づける薬力学的用量あるいは人体で予想される治療用量範囲を含み、かつそれ以上とすべきとされる。

#### (3) 副次的薬理試験

副次的薬理試験は、試験対象の医薬品の候補物質による将来期待される治療効果と関係しない作用または効果の機序について調べる試験である。開発の途中で当初予定していた適応症から別領域の適応症への変更があった場合には、当初の適応症のために実施した試験成績は副次的薬理試験として位置づけるべきである。以前は安全性薬理試験と合わせて一般薬理試験と呼称されていた。

### 2. 薬物動態試験<sup>6)</sup>

動物および *in vitro* 試験系を用いて薬物の体内動態や代謝経路を調べることにより、動物における他の非臨床試験、薬理試験や毒性試験での用量設定の根拠を与えるデータが得られ、またこれら試験の結果の解釈に役立てることができる。また、人体での体内薬物動態を予測する参考データとして、臨床試験での有効性・安全性を考察する際にも有用な情報となる。吸収については血中濃度時間曲線から、分布については臓器内および組織内濃度、ならびに胎盤・胎児移行性や血漿中のタンパク結合などを評価する。代謝については血液・尿・胆汁および糞などの生体試料を用いて、代謝物・代謝経路とそれに関与する酵素を、排泄につ

いては代謝と同様な生体試料を用いて未変化体と主要な代謝物の排泄経路と速度を明らかにする。また、各種毒性試験の一部として、毒性発現との関連で薬物動態を評価するトキシコキネティクス(毒性試験における全身的曝露の評価)<sup>6)</sup>は、以上の吸収・分布・代謝・排泄のデータと同様に臨床試験を行う前に必要とされている<sup>3)</sup>。全身的曝露と毒性の関係は一般的に個体差や種差の影響が大きいとされ、投与量のみから毒性試験の結果を解釈することは適当でない。トキシコキネティクスでは、血中薬物濃度を測定し動物での全身的曝露状況を明らかにし、人体における臨床投与での血中濃度との関係から非臨床毒性試験結果を解釈することで、種差を考慮した人体における安全性評価時の参考とする。

### 3. 毒性試験

主な毒性試験には、急性毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験などがあり、それぞれ臨床試験を実施するにあたって必要とされる実施時期が定められている<sup>3)</sup>。その他、生殖毒性試験<sup>7)</sup>、免疫毒性試験<sup>8)</sup>などが、臨床使用時に想定される被験者集団や医薬品の候補物質の特性に応じて適切に実施される。

#### (1) 急性毒性試験<sup>9)</sup>

従来は、急性毒性を明らかにする目的で、単回投与毒性試験が行われてきた。単回投与試験では、医薬品の候補物質を2種類の哺乳動物に予定される臨床投与経路にて単回投与し、げっ歯類では最小致死量、非げっ歯類では毒性兆候を観察できるように段階的な用量設定がなされ、さらには用量反応関係を求めることが可能なように極端な高用量を用いることがある。しかし、毒性試験の本来の目的は、実験動物そのものに対する毒性を評価することではなく、臨床試験における用量設定の根拠を得ることにあり、実験動物の犠牲や中毒症状を引き起こすような高用量での毒性データを評価し、人体での臨床使用に外挿する意義は少ない<sup>10) 11)</sup>。このような理由により、急性毒性については、最大耐量を明らかにするための用量漸増試験や、短期間の反復投与試験など別の適切な試験の中で評価することが推奨され、致死性の検討を目的とし

た単回投与毒性試験のみを別途実施するべきではないとされている<sup>11)</sup>。しかし、向精神薬など臨床適用時に過量投与の評価が必要と考えられる患者集団を想定している場合は、中毒量などの急性毒性に関する情報は有用であり、そのような患者集団での臨床試験を実施する前までに得ておく必要がある。

#### (2) 反復投与毒性試験<sup>9)</sup>

医薬品の候補物質を哺乳動物に繰り返し投与した時に、明らかな毒性変化を引き起こす用量、および毒性変化の認められない無毒性量 (no-observed adverse effect dose level : NOAEL<sup>12) 13)</sup>) を求める。最も感受性が高く適切な動物種で実施された非臨床安全性試験にて得られた無毒性量は、人体に初めて投与する臨床試験の用量設定に非常に重要な情報である。人体への初回投与に際しよく用いられる安全域の一例としては、体重換算あたりで非げっ歯類の最大無毒性量の1/50を人間での最大投与量とするものである<sup>11)</sup>。

反復投与毒性試験では、予定される臨床投与経路にて、想定される臨床での投与期間に応じ反復投与の期間が定められる。原則として、投与期間は計画している臨床試験の期間と同じか超えている必要があり、日本では初めて臨床試験を行う前に、げっ歯類および非げっ歯類で2週間以上の反復投与が必要とされている。投与期間の上限は、げっ歯類では6ヵ月、非げっ歯類では9ヵ月で、その場合、より長期の臨床試験の実施が認められる。なお、承認申請時までには、想定される臨床使用期間に応じてより長期の反復毒性試験が求められることがある<sup>11)</sup>。

#### (3) 遺伝毒性試験<sup>12)</sup>

医薬品としての承認申請を行うためには、遺伝毒性については総合的評価が必要であり、1種類の試験だけでは様々な遺伝毒性を明らかにすることはできないため、標準的には以下のような試験の組み合わせが必要とされている。

- ① 細菌を用いる遺伝子突然変異試験
- ② 哺乳類細胞を用いて染色体損傷を評価する *in vitro* 試験かそれに代わるもの
- ③ げっ歯類造血細胞を用いる染色体損傷のため



の *in vivo* 試験

また、初めて臨床試験を行う前には、*in vitro* 試験による変異原性および染色体異常誘発性の評価を終えている必要がある。

(4) がん原性試験<sup>13)</sup>

臨床での使用が少なくとも6ヵ月以上継続すると想定されるような場合についてはがん原性試験を実施すべきとされている。また、類薬にがん原性が知られている場合や、候補物質の構造からがん原性が予想されるもの、反復投与毒性試験にて前がん病変がみられた場合などは、がん原性試験の実施が推奨されている。このような場合、通常承認申請時までには1種類のげっ歯類(通常ラット)を用いた長期がん原性試験を実施し、短期間または中期間でのげっ歯類を用いた *in vivo* 試験系により補足することが基本的な考え方である。

(5) バイオテクノロジー応用医薬品の安全性評価<sup>14)</sup>

バイオテクノロジー応用医薬品(以下、バイオ医薬品)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ことがある。そのため、別途バイオ医薬品の非臨床安全性評価のための一般的な原則が示されたガイドラインが定められている。このガイドラインでは、有効成分としてタンパク質、ペプチド、それらの誘導体およびこれらを構成成分とする製品が対象とされており、細胞性血液成分、従来型の細菌もしくはウイルスワクチン、DNA ワクチン、または細胞治療および遺伝子治療などには適用されない。

多くのバイオ医薬品には種特異性があるため、適切な動物種の選択が非臨床安全性評価に重要である。適切な動物種が存在しない場合は、ヒト型受容体を発現させたトランスジェニック動物や、相同タンパク質などを利用した試験を考慮する。また、病態動物モデルを用いることが有用な場合もある。最終的な薬理試験および毒性試験に用いる被験物質は、臨床試験で最初に使用する予定のものと同等である必要があるが、バイオ医薬品の場合、開発段階の進展とともに製造工程の改良が行われることも多い。その場合は、変更後の被験物質の同等性を示す試験が必要になる。

II. 早期探索的臨床試験と非臨床試験<sup>15) 16)</sup>

臨床試験で望ましい薬効が得られなかったり予測不可能な副作用の発現により、医薬品の候補物質の開発が中止されることは少なくない。コストおよび時間の大きな損失を招く臨床試験段階での開発中止を避けるためには、できるだけ早急に人間を対象とした臨床試験で開発候補物質をスクリーニングすることが必要となる。これまでは一連の非臨床試験を経た後に臨床試験が実施されていたが、早期探索的臨床試験は第I相臨床試験に先立ち、薬理作用または毒性を発現しない程度の極めて微量の薬物を使用し、直接人体で体内動態を検討することにより、早期の開発候補物質選定をめざしたものである。早期探索的臨床試験の結果により候補物質の開発が中止される場合には、以後に必要とされる通常の非臨床試験が不要となり、実験動物の犠牲を含めた研究資源の削減につながるという利点もある。

早期探索的臨床試験の1つであるマイクロドーズ臨床試験は、1回投与量が100  $\mu\text{g}$  以下、かつ薬効発現量か最大無毒性量どちらか小さいほうの1/100を超えない用量を人体に投与し、体内動態および分布に関する情報を得て、スクリーニング段階にあるいくつかの開発候補物質から最適化された1つの候補物質に絞り込むための臨床試験である。マイクロドーズ臨床試験では以下に示す測定技術を用いて薬物動態が測定される。マイクロドーズ臨床試験を応用した開発プログラムの可否は、極めて低用量投与にて得られる体内動態から、臨床用量における薬物動態を十分に予測できるかどうかにかかっている。

- ① <sup>14</sup>Cなどでラベルした標識被験物質を投与し、加速器質量分析法(accelerator mass spectrometry)により、血液中や糞尿中の被験物質の未変化体や代謝物の薬物動態を評価する。
- ② 放射性同位元素で標識していない通常の被験物質(cold 体)を投与し、高感度液体クロマトグラフ質量分析計により薬物動態を評価する。

③  $^{11}\text{C}$ などのポジトロン放出核種により標識された被験物質を投与し、陽電子放射断層撮影法 (positron emission tomography) により、臓器・組織での分布を経時的に測定する。

単回投与マイクロドーズ臨床試験の実施には、*in vitro*での薬効薬理試験と、1種類の哺乳類の雌雄を用いて対照群を設けた拡張型単回投与試験が少なくとも必要とされている。この拡張型単回投与試験は、実験動物での最大無毒性量の確立、もしくはマイクロドーズ臨床試験で予定される投与量の安全域の確立を目的に実施され、マイクロドーズ臨床試験で予定される投与経路で、単回投与後に毒性徴候を2週間観察することとされている。反復投与を行うマイクロドーズ試験や、その他の種類の早期探索的臨床試験、およびこれらの実施に必要な非臨床試験については該当するガイドラインに詳述されている<sup>13)</sup>。

### III. ICH ガイドラインと GLP<sup>14)</sup>

医薬品の開発は、薬事法、GCPなど様々な規制に従って行われる必要があり、非臨床試験について遵守すべきガイドラインが示されている。その国際的な枠組みを決める組織としては日米EU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)がある。日本では、ICHガイドラインは厚生労働省より通知され、医薬品開発のための非臨床試験を実施する際の基準となる。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。安全性のS項では、非臨床安全性試験について、安全性薬理試験、薬物動態試験、および各種毒性試験 (含むトキシコキネティクス)のガイドラインが定められている。一方、効能効果を裏づける薬効薬理試験に関しては、医薬品の候補物質の性状や調べたい効果によってそれぞれ適したものを実施する必要があり、非常に多様なため特にガイドラ

インは定められていない。しかし、臨床試験を開始するにあたって、その実施の科学的妥当性を担保し、期待される治療効果を支持するデータを適切に示す必要があり、かつ承認申請のための資料 (申請概要書)において、申請する効能効果を支持するデータを示す必要があるため、それに十分な試験計画が実施される<sup>2)</sup>。

医薬品として認可されるために必要な非臨床試験のうち安全性薬理試験および毒性試験 (含むトキシコキネティクス)は、原則的に医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準 (GLP省令)<sup>15)</sup>に従って実施される必要がある。GLP基準は、得られた試験データの信頼性を確保するための基準として、試験実施施設の運営管理、構造設備、標準操作手順書やプロトコルと最終報告書、生データに関する規定などを含み、外国で実施された非臨床安全性試験のデータの受け入れの条件となっている。なお、バイオ医薬品に対する非臨床安全性試験の一部には、完全にはGLP基準に適合しない特殊な評価系が必要な場合があるが、安全性評価全体におけるそれらの重要性について適切に評価したうえで承認申請に用いることが可能とされている。

### おわりに

中世の毒性学の祖とされるパラケルスス (Paracelsus, 1493 ~ 1541)は「すべての物質は毒であり、毒でありえないものはないのであって、用量が毒と薬を区別するのである」と述べたが、この言葉は医薬品の有する有用性と健康被害の両側面について端的に表したものであった。非臨床試験は、医薬品の候補物質の開発プロセスにおいて、その物質が本当に「くすり」になりえるかという問いかけに備えるための、基礎的かつ重要な情報が得られる適切な機会となる。

### 謝辞

本稿作成にあたり、貴重なご教示を賜りましたシンバイオ製薬海野隆氏に感謝の意を表します。

## 用語解説

1. 無毒性量 (NOAEL) : 何らかの薬理的な作用は認め

られてもよいが、有害作用は認められない投与量。

## 参考文献

- 1) 日本製薬工業協会 website 「くすりについて 続・くすりの研究開発」.
- 2) 新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について、医薬審発第 899 号、平成 13 年 6 月 21 日.
- 3) 医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドラインについて、ICH-M3 (R1)、医薬審第 1019 号、平成 10 年 11 月 13 日、医薬審第 1831 号、平成 12 年 12 月 27 日.
- 4) 安全性薬理試験ガイドラインについて、ICH-S7A、医薬審発第 902 号、平成 13 年 6 月 21 日.
- 5) 非臨床薬物動態試験ガイドラインについて、医薬審第 496 号、平成 10 年 6 月 26 日.
- 6) トキシコキネティクス (毒性試験における全身の暴露の評価) に関するガイダンスについて、ICH-S3A、薬審第 443 号、平成 8 年 7 月 2 日.
- 7) 医薬品の生殖発生毒性試験のガイドラインについて、ICH-S5A/ICH-S5B、ICH-S5B (M)、現 S5 (R2)、薬審第 316 号、平成 9 年 4 月 14 日、医薬審第 1834 号、平成 12 年 12 月 27 日.
- 8) 医薬品の免疫毒性試験に関するガイドラインについて、ICH-S8、薬食審査発第 0418001 号、平成 18 年 4 月 18 日.
- 9) 単回及び反復投与毒性試験ガイドラインの改正について、ICH-S4、薬新薬第 88 号、平成 5 年 8 月 10 日.
- 10) 海野 隆 : PHARM STAGE 6, 29-37, 2006.
- 11) ICH Topic M3 (R2) Non-Clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals : International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (日米 EU 医薬品規制調和国際会議), 2009 年 6 月.
- 12) 遺伝毒性試験 : 医薬品の遺伝毒性試験の標準的組合せについて、ICH-S2B、医薬審第 554 号、平成 10 年 7 月 9 日.
- 13) 医薬品のがん原性試験に関するガイドラインの改正について、薬食審査発第 1127001 号、平成 20 年 11 月 27 日.
- 14) 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ついて、ICH-S6、医薬審第 326 号、平成 12 年 2 月 22 日.
- 15) 杉山雄一、馬屋原宏、他 : 臨床評価 34, 571-593, 2007.
- 16) マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス、薬食審査発第 0603001 号、平成 20 年 6 月 3 日.
- 17) 日本製薬工業協会 : 日本の薬事行政 2008 年 3 月 「第 3 章 医薬品の開発」, <http://www.jpma.or.jp/about/issue/gratis/> (2009 年 4 月 15 日最終アクセス).
- 18) 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 GLP 基準、厚生省令第 21 号、平成 9 年 3 月 26 日.

## 漆原尚巳

- 1992 年 北海道大学大学院薬学研究所薬効学修士号取得
- 1995 年 日本イーライリリー株式会社臨床開発部、安全性情報部勤務
- 2008 年 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻医療疫学分野博士号 (社会健康医学) 取得  
京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻薬剤疫学分野助教兼任

専門分野 : 医薬品安全性評価と規制科学、患者アウトカムに関する研究

## 第 1 章

臨床応用、医薬品やバイオ医薬品研究開発の総論

## 第2節 当局への申請書作成の留意点 (CMC part) ～生物薬品～

### 1. IND 審査の手続きの実際

#### 1.1 はじめに

米国においては、医薬品行政当局である連邦政府食品医薬品庁 (FDA: Food and Drug Administration) による承認を受けていない医薬品や生物製剤を用いての clinical trial (臨床試験) を実施する場合は、その主体 (sponsor) が大学等アカデミア研究者の実施する未承認薬を用いた臨床研究、製薬企業、創薬バイオベンチャーに関わらず、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、製剤の薬理・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る。そのため、行政 (FDA) による国内の未承認薬の臨床試験の一元管理、科学的データの整備、国民への情報提供、そして審査事例の蓄積と迅速化が維持されている。

20 世紀末からのバイオテクノロジー技術の臨床応用における急速な進展によって、各種の疾病に対する治療薬は、その剤型、動物試験の評価、臨床での評価といった様々な要件において古典的な低分子化合物とは異なる開発、評価系の設定が必要となっている。そこで、FDA 当局としても、バイオテクノロジー技術を利用した医薬品である生物製剤の開発者に対して、規制側からの支援を開始している。

#### 1.2 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ひとつに、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バージョン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。

1980 年代後半に FDA が実施した調査によれば、医薬品の開発に際して、申請者が FDA に早期から密接に相談することにより、臨床試験の審査期間や承認申請 (NDA; New Drug Application) にかかる期間が大幅に短縮されることが明らかになった。このため、1997 年の FDA Modernization Act 1997 (FDA 近代化法) によって、FDA が申請前に専門的立場から指導や助言を行い、申請業務を効率的に支援するために Pre-IND 制度が設定された。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 Chemistry,

Manufacturing, and Control (CMC), 非臨床試験における安全性, 毒性のデータ (pharmacology and toxicology), 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。

### 1.3 Pre-IND の実際

Pre-IND 申請は, 通常, IND 申請をする数ヶ月前に, FDA の担当センター (生物製剤の場合は Center for Biologics Evaluation and Research ; 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出来る。

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 (product) 審査官, 非臨床 (pharmacology and toxicology) 審査官, 臨床 (clinical) 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まったくないが, 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 CMC (product), 非臨床 (pharmacology and toxicology), 臨床 (clinical) の 3 点の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。

2006 年頃から, 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, とく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。Pre-IND ミーティングの数日前に, 1 時間の電話会議の際の電話番号とパスワードは FDA 事務官から送られ, 申請者や審査担当者は同じ回線にログインすることになる。これによって, 申請者, 審査担当者双方ともいくつかのオフィスに

分散して業務を行っている場合にも同時に電話会議に参集することが可能になっている。

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。しかしながら、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。

Pre-IND 制度の利用は、生物製剤の必要十分な開発を実施するためには不可欠である。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 (product)、非臨床 (pharmacology and toxicology)、臨床 (clinical) の3点のそれぞれについて明確かつはっきりとした質問を行うことである。これによって、より有意義な Pre-IND ミーティングを実施することができよう。IND 申請の前段階に必要な試験項目、場合によっては不必要な試験項目を明らかにし、また、臨床試験の準備も的確に行っておくことは重要である。

#### 1.4 IND 申請

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等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 ; 21 CFR 312.36)、治療用 (Treatment IND ; 21 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、代替治療法のない特殊な緊急の感染症などに対応しているが、近年はパンデミック感染症やバイオテロリズム対策もあり、Emergency Use Authorization (EUA) のような制度も設置されている。治療用に関しては、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。

以下に、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、amendment 分類などについて概説する。

#### 1.5 IND 申請パッケージの準備

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なかで、21CFR 312 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) 21CFR 312.238 (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) 21CFR 312.238 (a) (2)

3. 序文 (introductory statement) 21CFR 312.238 (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) 21CFR 312.238 (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) 21CFR 312.238 (a) (5)
  - 1) 今までの試験結果の概要
  - 2) 薬剤に関する情報
  - 3) 減薬, 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) 21CFR 312.238 (a) (6)
 

臨床試験実施計画書 (Form FDA1572)

  - 1) 臨床試験目的
  - 2) 選択基準・除外基準
  - 3) 臨床試験デザイン
  - 4) 薬物濃度測定法, 投与期間
  - 5) 評価項目・基準
  - 6) 血液・生化学検査
  - 7) 症例報告書
  - 8) 副作用・緊急処置
  - 9) 倫理・同意文書
  - 10) 臨床試験管理
  - 1) 臨床試験責任医師
  - 2) 履歴書
  - 3) 実施医療機関
  - 4) 検査測定機関
  - 5) 臨床試験審査委員会
  - 6) 臨床試験分担医師
  - 7) 参加する他の臨床試験名・コード番号
7. 化学, 製造及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
  - 2) 製造規格と試験方法, 安定性
  - 3) プラセボ
  - 4) 包装・表示
  - 5) 環境アセスメント (Environmental assessment)
8. 薬理・毒性 (Pharmacology and toxicology data) 21CFR 312.238 (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, 代謝及び排泄

4) 微生物学

9. 臨床使用経験 (Previous human experience) 21CFR 312.238 (a) (9)

1) 米国内外の使用経験

2) 今までの試験成績

3) 発表資料及び関連文献

10. 追加情報 (Additional information) 21CFR 312.238 (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を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、製造及び品質管理に関する情報 (Chemistry, manufacturing, and control data)、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。

#### 1.6 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 (allowed to proceed) か、あるいは不可 (clinical hold) かについてが通知される。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。生物製剤については、CBERでの初回IND (original IND) の担当審査官は、化学、製造



及び品質管理に関する情報 (Chemistry, Manufacturing, and Control ; CMC data), 薬理・毒性 (Pharmacology and toxicology data), 臨床試験実施計画書 (Study protocols) それぞれの担当の3人と, その上長となり, 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 (receipt date) から 30 日間は FDA の持ち時間であるが, 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, 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 (Chemistry, Manufacturing, and Control ; CMC data), 薬理・毒性 (Pharmacology and toxicology data), 臨床試験実施計画書 (Study protocols) の 3 人の担当が基本であるが, Phase 3 審査など必要に応じて統計担当の審査官や, また combination product のように医薬品や医療機器との組み合わせでの臨床試験の申請の場合には, それぞれの担当部署 (医薬品の場合は Center for Drug Evaluation and Research ; CDER, 医療機器の場合には Center for Devices and Radiological Health ; CDRH) からのコンサルタントレビューと呼ばれる協力をえて実施される。

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分からないなどの理由から, 電話やファックスでのコミュニケーションが図られる。

#### 1.7 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, 当 IND 臨床試験の実施が可能 (allowed to proceed) か, あるいは不可 (clinical hold) が決定される (decision date)。そこで, 提出後 20 日 - 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が出来るように待機しておくことが望まれる。もし担当審査官の質問などに審査期間内に対応, 回答することが出来ない場合, せつかく初回審査で臨床試験実施が可能 (allowed to proceed) になるものであっても, 不可 (clinical hold) となる。申請期間はしっかりと対応することが推奨される。

## 1.8 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 (annual report) は、21CFR 312.33 で規定される重要な amendment である。当該 IND が開始されてから一年毎 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付けられている。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、次年度の予定、IND 薬概要書 (Investigator's brochure) 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。担当審査官としては、当該 IND 申請の情報にキャッチアップして記憶をリフレッシュするためにも年次報告は重要であり、比較的マイナーな変更情報の amendment に比して真剣に確認する傾向にある。申請者側としては、審査官によい印象を与え適切な助言、支援を得るためにもきちんとした年次報告を提出することが望まれる。

### IND 申請のまとめ

初回 IND 申請は、当該臨床試験を開始し順調な臨床開発をすすめていくために大変重要なプロセスである。的確かつ丁寧な申請と対応をされることが望まれる。

## 2. 生物製剤の規格設定と検査方法

### 2.1 生物製剤とフェーズ 1cGMP

生物製剤の開発にあたり、臨床試験の実施にあわせた試験物の性質や製造に関する Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) の整備にあたっては、特に米国ではフェーズ 1cGMP の精神が存在していることを理解することは重要である。

20 世紀末からのバイオテクノロジー技術の臨床応用における急速な進展によって、疾患にかかわる特異的標的をターゲットとした抗体医薬、遺伝子治療、治療的ワクチンなどの生物製剤 (バイオテクノロジー医薬) の研究開発が増加した。米国においては、FDA が臨床試験審査の拠りどころとする Investigational New Drug (IND) application 制度の中で、バイオテクノロジー技術を応用した創薬を行う大学等アカデミアの研究機関や小規模の製薬企業の施設、資金、経験、知識では、市販後製造を念頭においた 1978 年 9 月の医薬品・生物製剤に関する cGMP 連邦行政規則 (21CFR 210/211)、あるいは 1991 年の Guidance on the Preparation of Investigational

New Drug Products (Human and Animal) への対応が困難になってきていた。特に生物製剤はその剤型の新規性や安全性・有効性両面での大きなチャレンジもあることから、フェーズ1にはいっても必ずしもフェーズ3を終了して上市できない、そのため探索医療の範疇にあるフェーズ1においては、小規模の研究開発投資で医薬品候補物質を製造して、健常人（あるいは患者）における反応性を確認していくという必要性が生じてきた。そこで、CMC 審査も、フェーズ1に対する cGMP 基準は、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が置かれてきた。

このような審査の現場の考え方をまとめた形で、2006年1月、米国 Food and Drug Administration (FDA) の Center for Drug Evaluation and Research (CDER) および Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) から “Guidance for Industry: INDs-Approaches to Complying with CGMP During Phase 1” (フェーズ1cGMP) がドラフトガイダンスとして発表された。本ガイドラインは2008年7月に最終版となっている。CDER と CBER の連名となっていることからわかるように、低分子化合物などのみならず生物製剤をも対象として、フェーズ1臨床試験の試験物質（治験薬）製造の cGMP に関する当局の考え方を広く示したものである。フェーズ1cGMP ガイダンスでは、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が置かれている。特に新規性の高い治療方法の first in human 試験を考慮する場合には、この精神を理解することは重要である。

生物製剤の CMC は、タンパク製剤、遺伝子医薬、細胞医薬など多岐多様にわたることから、一元的に解説することは困難である。そこで、以下に、いくつかの例についての臨床試験の実施に必要な基本的な要点を記載する。ただし、承認申請 (Biological License Application ; BLA) にかかる CMC は、抗体医薬、タンパク製剤以外はまだ殆ど事例がないことから、行政当局と協議をして慎重に行っていく必要がある。

## 2.2 抗体医薬

抗体医薬はすでに複数の承認事例があり、必要とされる CMC 要件も整理されつつある。ICH の生物製剤関連ガイドラインにおける承認申請のための要件としては、

- Q5B : 組換え体の遺伝子発現構成体の分析と安定性
- Q5D : 製造用細胞基材 (生産細胞株の適格性と安定性)
- Q5A : ウイルス安全性評価
  - (1) 細胞株、培地成分などの原材料の選択
  - (2) 製造工程の感染性ウイルスの不活化、除去能力の評価
  - (3) 適切な製造段階での感染性ウイルス否定試験

- ・Q6B： タンパク質の規格及び試験方法（特性解析と品質規格）
- ・Q5C： タンパク製剤の安定性試験（分子の高次構造や生物学的活性の安定性）

が挙げられているが、それぞれのステップにおいて、臨床試験初期には暫定規格や手法の整備が望まれている。また、フェーズ3開始までには承認申請に必要な要件の整備が必要となる。

とくに規格および試験方法に関しては、

- ・構造（例： アミノ酸組成分析, アミノ酸配列分析, アミノ酸マッピング, 糖鎖組成分析, RP-HPLC, ゲル濾過クロマトグラフィ）
- ・高次構造（例： NMR, X線解析）
- ・規格確認（例： RP-HPLC, SDS-PAGE, ペプチドマッピング, 等電点電気泳動, 力価）
- ・純度試験（例： RP-HPLC, GPC, 重金属）
- ・定量方法（例： RP-HPLC, GPC, 重金属）
- ・その他（例： 含量, 性状, pH, 水分, エンドトキシン, 無菌, 微生物限度, 蛋白質量, 生物学的性質）
- ・安定性（例： 規格確認試験, 純度試験, その他）

といった項目の整備が必要となる。

### 2.3 遺伝子医薬・核酸医薬

遺伝子治療に用いられる遺伝子医薬のCMCに関しては、2004年11月にGuidance for FDA Review Staff and Sponsors: Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and Control Information for Human Gene Therapy Investigational New Drug Applications (Draft Guidance)が発表されている。とくにベクターおよびセルバンクの安全性と規格、その他製造に使用する試薬についての安全性が必要となる。製造と精製にあたっては、最終産物の構成、保存方法、安定性、そして安全性と品質を確認するための各段階での分析に十分に考慮することが肝要である。

安全性に関しては、清潔度、感染性の細菌やウイルスの否定、エンドトキシンレベルの測定やマイコプラズマの否定が必要である。規格に関しては、identityとしてシーケンスや構造、純度(細胞由来の核酸やタンパク、その他試薬の混入を測定)、安定性、またフェーズ2終了時までには、生物学的試験によって臨床での効果をin vitroで予測するためのpotency試験も整備することが望まれている。マスターセルバンクについても清潔度、感染性の細菌やウイルスの否定が必要であるが、とくに人由来細胞を使用している場合には、人の感染性病原体(EBV, HBV, HCV, CMV, HIV 1 & 2, HTLV 1 & 2, AAV, B19)、マウス由来細胞の場合にはMAPテストを実施する。ワーキングセルバンクにおいては、マスターセルバンクにおける測定項目のうち特に重要なものを選択して実施する。