

臨床トピックス

新しい医薬品を世に出すために

橋 詰 淳*

内 容 紹 介

新しい医薬品を社会に届けるためには、基礎研究の成果を着実に臨床試験へと橋渡しし、さらに臨床研究を通じて、その医薬品が実臨床の場でどのように患者の利益に繋がるのかを明らかにする必要がある。しかし、我が国の創薬における国際競争力は近年低下傾向にあり、この現状を踏まえた対応策の検討が急務である。本総説では、創薬プロセスにおける課題を整理し、基礎から臨床への円滑な移行を実現するための視点と戦略について概説する。

はじめに

必要な医薬品や医療機器を速やかに世に送り出すことは、医療の発展に不可欠である。人類の歴史を振り返ると、臨床的観察と「介入」が、社会に直接的な健康改善をもたらした事例もある。コレラ流行の原因が下水に汚染された飲料水であることを確認し、“飲料水の供給を止める”という「介入」によりコレラの流行を食い止めた John Snow¹⁾や、日本の陸海軍で蔓延していた脚気に対し、“食事内容を改善する”という「介入」により脚気の発症を抑制するのに成功した高木兼寛(東京慈恵医科大学の創設者)が好例であろう²⁾。これらは「臨

床研究」の萌芽として位置づけられ、現在では基礎研究から得られた知見を医療に橋渡しする「トランスレーショナルリサーチ」として体系化されている。

しかし、現代においても基礎研究などの成果がそのまま医療現場に直結することは稀である。数多くのシーズが途中で失われ、実用化に至るのはごく一部に過ぎず、長い年月と莫大な費用をかけても成果を得られない場合も多いのが現実である。医薬品を用いて最新の医療を実践する臨床医にとって、基礎研究から臨床試験、実用化に至る流れを体系的に理解し、現在の課題や今後の展望について整理することは重要である。本稿では、医薬品開発の流れの概要を把握し、その中にある課題や課題解決のために試みられるアプローチなどを概説したい。

1. 医薬品開発の全体像と課題

新しい医薬品が誕生するまでには、複雑で長期的なステップを経る必要がある(図1)。

- ①標的分子の探索や病態メカニズムの解明に関連する基礎研究
- ②薬効薬理試験や薬物動態試験などの非臨床試験や、医薬品製剤設計や工業化検討などの CMC (Chemistry, Manufacturing and Control)
- ③ヒトを対象とした有効性と安全性の検討を目的とする第 I 相～第 III 相臨床試験(治験)
- ④承認申請と(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)による審査
- ⑤製造販売後調査

また、各段階において、国際的な基準に沿って

— Key words —
医薬品開発, 治験, 臨床研究教育

* Atsushi Hashizume: 名古屋大学医学部附属病院 先端医療開発部 教授
名古屋大学大学院医学系研究科 臨床研究教育学 教授

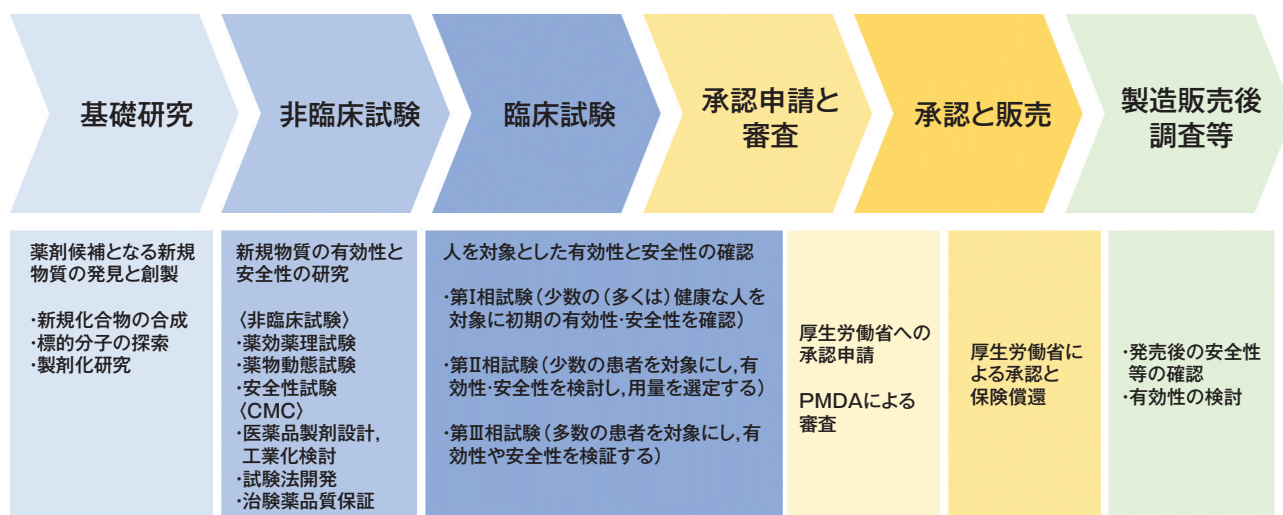


図1 医薬品開発の流れ

表1 Good x practice の種類とその概要一覧

GLP	医薬品の非臨床安全性試験(例：急性毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、発がん性試験、生殖発生毒性試験など)を適切に実施し、得られるデータの信頼性と品質を担保するための基準。試験計画、データ記録、報告、施設管理体制などを標準化することを目的とする。
GCP	臨床試験を実施する際に守るべき国際的基準。参加者の人権・安全・福祉を最優先に、科学的に信頼できるデータを得ることを目的とする。スポンサー（製薬企業等）と治験責任医師の責務、倫理審査委員会の役割、記録の保存・監査などが規定される。
GPSP	製造販売後調査(PMS)を適切に実施し、得られる情報の信頼性を確保するための基準。市販直後調査や使用成績調査などを対象とし、計画立案から実施、データ収集・解析・報告までの手順を規定。これにより市販後も有効性・安全性に関するデータを継続的に収集できる。
GVP	市販後に得られる副作用情報や感染症症例などの安全性情報を収集・評価し、必要な安全対策を講じるための基準。製造販売業者に対して安全管理責任者の設置を求め、副作用報告、リスク管理計画(RMP)の実施、緊急安全性情報(イエローレター等)の発出などが含まれる。
GQP	製造販売業者が市販後においても製品の品質を責任持って保証するための基準。製品出荷判定、変更管理、逸脱管理、回収手順、副作用との関連調査などを通じ、医薬品が承認時の品質を保って供給されることを担保する。製造販売業者の品質保証責任を明確にするもの。
GMP	医薬品の製造段階における品質を確保するための基準。製造所の構造設備、人員、製造工程、記録、検査、出荷管理などを厳格に規定し、「常に一定の品質の医薬品を製造すること」を保証する。GMPを満たさない場合、医薬品は安定供給も安全性も確保できない。

GLP：Good Laboratory Practice, GCP：Good Clinical Practice, GPSP：Good Post-marketing Surveillance Practice, PMS：Postmarketing Surveillance, GVP：Good Vigilance Practice, GQP：Good Quality Practice, GMP：Good Manufacturing Practice

開発を進めることが必要である。非臨床試験ではGLP (Good Laboratory Practice) が適用される。臨床試験ではICH-GCP (International Council for Harmonization-Good Clinical Practice) が国際的な基盤として位置づけられており、研究参加者の人権・安全・福祉の尊重を最優先としつつ、科学的に信頼できるデータを生み出すことが義務づけられる。日本では、「医薬品の臨床試験の実施

の基準に関する省令(GCP 省令)」を遵守する必要がある、国際基準との整合性を確保しながら、国内の治験を運用するための詳細な規定がある。また、医薬品製造の段階では、GMP (Good Manufacturing Practice) を遵守し、原薬の合成から製剤化、出荷検査に至るまで、厳格な品質保証システムの下で製造が行われなければならない(表1)。

しかし、多くの研究シーズは、基礎研究の成果が臨床応用にうまく結びつかない「トランスレーショナル・ギャップ」に直面する³⁾。基礎研究から非臨床試験への移行段階で、多くの候補化合物は様々な理由で開発継続が困難となり、さらに臨床試験に進んだものの一部のみが承認申請に至る。すなわち、研究者の熱意や期待とは裏腹に、成果が患者に届く形に“トランスレーション”されない例も数多く存在する。この「トランスレーショナル・ギャップ」の中には、研究費などの欠如によって、臨床試験への進展が途絶える「死の谷」も含まれるが、この「死の谷」を越えて臨床研究が始まったとしても、そこで新たな課題に直面することが少なくない。

II. 神経変性疾患領域の臨床開発における新しいアプローチ

この難局を克服するために、いくつかの戦略が模索されている。ここでは、進行性で根本的治療が乏しく、治療薬開発のハードルが極めて高い領域として知られている神経変性疾患領域における取り組みの一部を例に挙げたい。

1. 発症早期診断と先制医療

1990年代以降、神経疾患の病態研究が急速に進み、多くの遺伝性疾患の原因遺伝子が同定された。これにより、マウスモデルなどの動物モデルの開発が進み、病態の分子レベルでの理解が深まった。しかし、基礎研究で有効性が示唆された薬剤が、臨床試験では効果を示さないケースも少なくない。その理由としては、基礎研究側には動物モデルがヒト病態を完全に再現できない点などがあるが、臨床研究側でも、医薬品の効果を正確に評価するエンドポイントが十分に確立されていないこと、また神経変性疾患の多くでは臨床症状が現れる頃には病態が相当進行してしまっていることが挙げられる。このような背景から、対象患者を、発症後ではなくより早期にシフトすることが合理的と考えられる。実際にアルツハイマー病では、ADNIやDIANといった国際共同コホートを用いた、発症前段

階での創薬研究が進んでいる^{4,5)}。

2. 新たな臨床試験デザインの検討

神経変性疾患における臨床試験は、進行が緩やかで被験者数も限られることから、効率的にエビデンスを創出する手法が求められている。その中、N-of-1試験とマスタープロトコル試験など、新しい臨床試験デザインが注目されている。N-of-1試験は、1人の患者を対象にクロスオーバーでランダム化比較を行うデザインで、個別化医療に適している。2017年には米国ボストン小児病院で神経セロイドリポフスチン病の女兒に固有の配列を標的とした核酸医薬が開発・投与され、世界的に注目された⁶⁾。この試験形態は稀少疾患における核酸医薬や遺伝子治療の開発に応用可能性が高い。マスタープロトコル試験は、共通のプロトコルの下で複数の治療法や疾患サブタイプを同時に検証するもので、バスケット試験、アンブレラ試験、プラットフォーム試験に大別される。筋萎縮性側索硬化症で実施されたHEALEY ALSプラットフォーム試験は、共通対照群を用いつつ複数治療薬を並行評価する仕組みを確立し、開発効率を大幅に改善した⁶⁾。

3. レジストリデータの活用

近年、規制当局も承認審査においても、レジストリデータが活用され始めており、外部対照群としての利用事例が増えている。特に神経変性疾患のように進行が緩徐で、治験期間内に有効性を統計的に検出するのが困難な疾患では、レジストリデータが重要な補完的役割を果たしうる。レジストリデータの利点は、対象者数が格段に多く、長期追跡が可能である点にある。一方で、データ品質にばらつきがある可能性があること、比較研究を行う際には選択バイアスや交絡因子への対応が不可欠となること、などに課題がある。

III. 今後の展望

今後、日本から新しい医薬品や医療技術を生み出し、患者に迅速に届けるための方策について、以下に例示したい。

1. 国際共同治験への積極参加

海外で承認された医薬品の日本における承認が遅れる「ドラッグ・ラグ」を解消するためには、日本が早期の段階から国際共同治験に参画し、日本人データを迅速に取得する体制を確立することが不可欠である。これまでのように海外での開発が先行し、日本はブリッジング戦略で遅れて追随するというパッケージでは、「ドラッグ・ラグ」を完全に解消することは難しい。国際共同治験に主体的に参加することは、単に承認時期を早めるだけでなく、日本の臨床研究水準を国際的に高め、世界の新薬開発における存在感を維持するためにも重要と考えられる。

2. リアルワールドデータとデジタル技術の活用

電子カルテ、患者レジストリ、ePRO（電磁的患者報告アウトカム）、ウェアラブル機器などを活用した臨床研究は、被験者負担を軽減しつつ、効率的にデータを収集する手段として注目されている。今後は、これらの技術を標準的手法として組み込むことで、より現実的かつ多様な患者集団を反映したエビデンス創出が可能になると期待される。

3. 人材育成と市民参画

医薬品開発を持続的に推進するためには、臨床研究支援の実務を行う専門人材の育成が不可欠である。名古屋大学大学院医学系研究科は、2021年に「臨床研究教育学」を開講し、次世代の臨床研究支援人材の育成を進めている。さらに、患者市民参画(PPI: Patient and Public Involvement)を通じて患者や市民が研究に参画することは、研究の妥当性と社会的受容性を高める上で欠かせない。

4. スタートアップ活性化と産学連携

革新的なシーズを社会実装へとつなげるには、大学発スタートアップの役割が大きい。AMEDなどによる包括的支援を活用し、資金・人材・規制対応を一体的に支援する仕組みの整備が求められ

る。産学官が連携し、スタートアップ事業を後押しすることで、従来の大企業中心の開発モデルでは対象としにくかった、新しいアイデアや技術が実用化される可能性が広がると考えられる。

おわりに

医薬品開発は、基礎研究から臨床応用、さらには社会実装に至るまで、多段階の試練を乗り越える必要がある極めて長く困難な営みである。その過程には、「トランスレーショナル・ギャップ」が横たわり、多くのシーズが失われてきた。しかし一方で、新たな臨床試験デザインの導入、国際共同治験への積極的参加、リアルワールドデータの活用、そして市民参画を含む人材育成といった取り組みは、こうした障壁を克服するための有効な手段となりうる。今後は、産学官が垣根を越えて連携し、有効で安全な医薬品を速やかに実用化する仕組みを構築することが必要である。

利益相反

本論文に関して、筆者に開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Vinten-Johansen P: John Snow and the Broad Street Pump: Revisited. J R Soc Med. 2003; 96(8): 401-404.
- 2) Carpenter KJ: Beriberi, white rice, and vitamin B: A disease, a cause, and a cure. University of California Press, Berkeley; 2000.
- 3) Fernandez-Moure JS: The translational gap: the need for a new translational research paradigm. J Transl Med. 2016; 14: 16.
- 4) Jack CR Jr, et al: The Alzheimer's disease neuroimaging initiative (ADNI): MRI methods. J Magn Reson Imaging. 2008; 27: 685-691.
- 5) Bateman RJ, et al: Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. N Engl J Med. 2012; 367: 795-804.
- 6) Kim J, et al: Patient customized oligonucleotide therapy for a rare genetic disease. N Engl J Med. 2019; 381: 1644-1652.
- 7) Paganoni S, et al: Trial of sodium phenylbutyrate-taurursodiol for amyotrophic lateral sclerosis. N Engl J Med. 2020; 383: 919-930.