

新薬開発過程

我々は抗生剤をはじめとする多くの薬剤の恩恵にあずかってきました。その反面、血友病製剤、ソリブジンの問題等薬害も経験してきました。薬は厳格な基準のもとに審査され市販されるべきであるという点に関しては誰も異論がないところであろうと思われます。日本の薬効評価に関してもアメリカ等世界基準に合わせようとする努力が為されはじめました。本章ではアメリカの薬剤開発を世界基準として紹介していきたいと思えます。

アメリカでの新薬承認過程

現在医師が処方する薬の開発には非常に長い期間を必要とします。5-10年かけて開発した薬を製薬会社は New Drug Application (NDA)としてまとめ、U.S. Food and Drug Administration (FDA)に提出します。ここで1-3年を要する厳正な審査を経た後市場で販売することを許可されます。1997年NDAとしてFDAに認可された件数は年間121件であり1994年の62件と比較して格段の違いを見せています。さらにNDA提出から認可まで平均2年を要していましたが、最近では1年に短縮されました。これだけ見てみ薬剤市場は加熱傾向にあることが理解できます。今後遺伝子解析からの創薬が盛んになると、薬物はケタ違いに市場に溢れ出すかもしれません。

前臨床開発(preclinical development)

薬物開発は人に投与される前に多くのステップを経る必要があります。ある化学物質が発見されると、科学者により *in vivo*, *in vitro* の系を用いて薬剤の可能性が検証されます。その結果が最終的薬剤開発につながると判断した製薬会社は次のステップに進みます。すなわち、製薬会社はいくつかのチームを編成し、動物を用いた毒性試験、人体における薬物動態と類似する動物モデルを使用して人体応用の可能性を模索します。前臨床試験に費やす期間は平均18ヶ月といわれています。そしてその結果を Investigational New Drug Exemption (IND)としてFDAに提出します。INDはその薬物開発の際得られた全ての情報を含んでいなくてはなりません。薬物名(化学式)と含有量だけでなく、その製造過程、実験による人体投与安全性の根拠、アメリカ以外でのその薬剤に関する情報があれば臨床、基礎を問わず報告しなくてはなりません。またその薬剤が合剤であったり放射性物質である場合には更なる情報が求められます。その際最も重要なのは動物を用いた毒性試験であり、特に諸々の投与期間と投与量により検討することが必須です。少なくとも2種類の動物を用いて、2週間以上毒性を検討することが求められます。また通常その薬剤の吸収、分布、代謝、排泄に関しては重点的に審査されます。そしてこれを用いる医師のために薬剤情報を解り易くまとめ、さらに臨床試験プロトコールの原案を書類にして提出します。このプロトコールは臨床試験を行なうに十分な経験と知識を持つ医師の履歴書とサイン、そして施設的能力に関する資料と institutional review board (IRB)による施設証明、実際臨床試験を行なうことになった際の説明と同意(informed consent)の文書を添付していないと有効ではありません。十分な経験と知識を持つ医師とは、Phase I では中毒学、薬理学の知識があること、phase II では新薬使用に関する臨床経験が豊富でありその効果判断ができること、phase III に関しては広い範囲の臨床に関する経験と知識を持つ医師であることが必要です。また薬剤開発に関与した研究者の科学者としての履歴も添付します。30日の検討期間を経て、FDAはその薬剤が臨床試験に移行しても十分安全であると判断したら許可をだし

ます。その間製薬会社はFDAより呼び出されて質問を受けることもあります。また許可を受けたあとも毎年進行状況、結果をFDAに報告しなくてはなりません。もちろん臨床試験中プロトコールを変更する際、FDAに修正箇所を申請し許可を得る必要があります。

臨床試験

実験動物において安全性と有効性が示されたからと言って、人でもそれらの薬剤が安全で有効であるとは限りません。ですから薬を市場で販売する前に人で検査しなくてはなりません。かつてLouis Pasteurが狂犬病ワクチンを試し全員が生存し、その有効性が確認されました。なぜ有効であるといえるかということ、狂犬病は100%致死性であったからです。しかしこのように白黒がはっきりすることは極めて希です。通常は死亡率が減少した、再発時期が遅くなった、痛みが和らいだ、血中コレステロール値が低下したといった程度のことが多いのです。その程度であると自然に症状が改善したのか薬剤が効いたのかわかりません。また薬を服用しただけで薬自体に効果がなくても安心して症状が和らぐことさえあります。このように微妙な違いと検出するためには、入念にデザインされた臨床試験が必要になってきます。そして入念な臨床試験には時間がかかります。平均で5年を要するといわれています。

Phase I 臨床試験

この相は人体投与における安全性の確認が目的であり、代謝、吸収、排泄、他の薬理作用、投与方法、安全域などの情報も収集します。通常phase Iはボランティアにより健康成人に投与されます。患者さんへの投与では薬物動態や生態反応が異なる可能性があるからです。しかし抗癌剤やエイズ治療薬等、健康成人への投与が倫理的に許されないような場合にはその旨をIND提出の際添付しなくてはなりません。このphase Iでは4-20人が対象となります。そして「人体投与が安全である」と製薬会社が判断し、安全域が決定されたら次の相に移行します。

Phase II 臨床試験

この相では患者さんに薬を投与しその有効性を検討します。更に詳細な用量や薬物動態の検討がなされます。数百人を超えないという規定になっていますが、一般的には100人以下の患者さんが対象となります。Phase IIで有効性が確立されたらphase IIIへ移行します。Phase IIIに移行する前にFDAと製薬会社は会合を持ち臨床試験のプロトコールも含めて検討しなおします。特にデータの統計処理方法が適切であるかどうか入念に討論されます。FDAはphase III終了後、すなわち患者さんを危険にさらした後、研究デザインが悪いといって差し戻すことのないように努力しています。臨床試験はあくまで患者さん全体の利益が優先されなくてはならないのです。また以下のように2つに分けて考えることもあります。

Phase IIA: 用量反応曲線と最低有効量を含む効果的用量の範囲を評価する臨床薬理的評価。

Phase IIB: 初期臨床試験。このphase IIBはしばしばphase IIIと区別が付きません。

Phase III 臨床試験

多くの患者さんを対象にコントロールを用いた生物統計学に則り、薬剤の安全性と効果を検討する方法です。コントロールと比較する理由は先に述べた通り自然の経過による改善と鑑別する必要があるからです。特に患者さんがある疾患、高血圧、喘息、糖尿

病などに罹患していることを知っている場合、生活習慣を変えることにより治療を受けなくても自然に良くなることもしばしばあるからです。通常 randomization、すなわちコンピュータや御神籤と同様の方法により投薬群とコントロール群に振り分けます。このことにより振り分けられた 2 群の間ではその薬を投与されるという点以外同じ条件になるはずですが、投薬群にマッチしたコントロールを選ぶ方法もありますが、未知の条件までマッチさせることはできません。

臨床試験において新しい治療を受けていることを患者さんが知っている、担当医の期待に応えようとしたり、自分が特別選ばれたという意識が生ずる為、良い結果の方向にバイアスを生じることがあります。特に患者としてでなくボランティアとして参加した場合にその傾向は強くなります。逆に臨床試験に対して不安があると無意識のうちに訴えが増え悪い方向にバイアスを生じることもあるのです。死亡など誰の目にも明らかでない結果ではバイアスを生じにくい傾向にありますが、頭痛、めまいなどの主観的症状や薬の副作用においてバイアスを生じ易い傾向にあります。また担当医が症状の変化等を判定するのですが、ここでも新しい治療に対する期待感などからバイアスが入りこむ可能性があります。そこで、被験者および判定者には被験者に新薬を投与されているのか偽薬なのかを知らせないようにすることによりバイアスを生じないようにします (blind)。

患者さんにコントロールになってもらう場合には、本当の新薬と色も形も全て同じものを与えます。これを placebo と呼びます。また既に使用されている薬剤と比較する場合もありますが、2つの治療が患者さんにわからないような工夫をする必要があります。患者さん同志情報交換することもあるかもしれません。

老人、腎不全、肝不全、妊婦、小児などの特殊な人口はより大きな臨床研究に含まれていることが多く、小さい規模のものでは含まれない傾向にあります。この相では数百人から数千人が対象となります。

倫理的問題

動物実験で有効性と安全性が確認されても人においては大きな未知数を含みます。よって新薬を人に投与する場合、倫理的問題を避けて通るわけにはいきません。そこで臨床試験を行なう際、分っている全ての情報を被験者に解り易く説明し、被験者が十分理解し納得した上で同意してもらうことが必要となります。このように臨床試験は多くの人々の善意に基いて行なわれている事を理解すれば、臨床試験で治療の優劣が統計学的に証明された時点で治療を中止しなくてはなりませんし、また重篤な副作用が出現した際も試験中止の決断を下さなくてはなりません。

FDAの歴史的背景

19 世紀後半、アメリカでは食品がアメリカ全土に流通するようになり、一定の管理基準が必要になり 1906 年の pure food and drug act 法が制定されます。この法律は偽った広告や粗悪品を避ける目的でつくられたため、現在のように開発の段階から介入したり国による視察までは認めていませんでした。しかし時が経つにつれこの法律の不備が指摘されるようになりました。

1937 年 diethylene glycol を含む "sulfa drug" のシロップが人で検証されることなく市場で販売され 100 人以上が薬害により死亡するという悲劇が起こりました。その後、市場に薬および化粧品が出る前に安全性試験を義務付ける法律が制定されました。さらに医師の処方が必要な強い薬を分離したのです。また薬の宣伝に関しても FDA が関与するようになりました。

逆に 1938 年の法律はかえって製薬会社の独占化を促しました。そんな中、1961 年 サリドマイド（鎮静剤）事件が起こったのです。サリドマイドを妊娠中に服用すると児の奇形を起し、ドイツでは 3500 5000 人の奇形児が生まれるという悲劇につながりました。1962 年より薬剤開発の曖昧さが指摘され、現在行なわれている原型ともなるべきシステムが構築されました。そして大規模 randomized clinical trial (RCT) の必要性が採用されるに至ったのです。また疾患の自然経過の除外、適切なコントロールの選択、バイアスを無くす工夫など研究デザインも重要視され治験開始前のプロトコール作成が義務付けられたのでした。また少なくとも 2 つの適切な研究が必要であり (substantial evidence and adequate and well-controlled investigations)、症例数が多くても 1 つの多施設共同研究のデータでは不十分であるとしてきました。しかし予防的治療の場合は数千人の対象を必要とするため 1 つの多施設共同研究でも可能ですが、FDA に事前にその旨を提出しなくてはなりません。

1. 明確な調査目的
2. 妥当な研究結果を得るための適切なコントロールの選択
 - a. Placebo control - randomization と患者 and/or 医師の blinding を含む。
 - b. 用量比較 - randomization と患者 and/or 医師の blinding を含む。
 - c. 無治療群 - 疾患の性格上 placebo 効果がかえって不都合な場合
 - d. 他の治療群 - 既に効果的治療が知られており、薬剤無投与が倫理的に問題な場合(従来の治療薬との比較)、randomization と患者 and/or 医師の blinding を含む。
 - e. 他の研究との比較
3. 対象の選択が適当である。
4. 対象を振り分ける方法が適当でバイアスを生じないことを確認する。通常は randomization によって行なわれるが、年齢、性等により層化することはかまわない。
5. バイアスを減らすような評価法が採られているか確認する。通常は blinding を使用する。
6. 薬剤に対する反応性の評価系が確実に定義され信頼できるものである。
7. 研究の報告には適切な統計学的結果解析が含まれていなくてはならない。この領域において経験豊富な統計学者の参加を必要とする。

新薬申請(New Drug Application: NDA)

NDA とは製薬会社がアメリカ国内で新薬市場販売許可を得るために FDA に提出する最終書類のことで、その薬剤開発過程で得た情報の集大成です。書類は通常 100 ページを超え、前臨床、臨床データを含むことはもちろん、薬物自体の化学的、薬理学的性格、安定性から副作用まで全ての情報を含みます。さらに製薬会社は無関係の科学者がその新薬の有効性と安全性についての記載(例：この抗狭心症薬は狭心症を予防するのに有効あるいは少なくとも有意に狭心症発作回数を減らし、心筋梗塞の危険性を増やすことは無い)について再確認した後、FDA に最終提出します。かつては全ての症例に関するデータを提出する必要がありましたが、スピードアップを図るために研究から除外された症例および死亡例に関してのみ症例報告が求められるようになりました。しかし FDA は必要に応じて追加症例報告を求めることができます。

新薬の承認過程

NDA が FDA に提出されると以下のメンバーによる審査が始まります。

医学審査官 臨床研究に関する評価
薬理審査官 動物実験に関する評価
生物薬理学審査官 薬物体内動態に関する評価、
化学審査官 製造過程に関する評価
統計学審査官 研究デザイン、統計処理に関する評価

多くの場合これらの審査官は製薬会社に審査の過程で追加資料を請求したり質問したりします。生物薬理学、統計学審査を除いて、個々の審査官はその所属する部署のトップに意見を上げ、各部署としてその新薬を受理するか拒絶するか決定します。またFDAはしばしば新薬承認に関連した重要な問題に関する審査のために統計学者や臨床薬理、臨床研究に關与する研究者を大学等より追加編成し諮問委員会とします。この委員会による意見は直接的ではありませんが、しばしばFDAに大きな影響力を持ちます。

NDAの中に含まれる重要な項目として効能書きがあります。下記の点を含んでいなくてはなりません。

1. 製剤に関する記述
2. 臨床薬理
3. 作用機序
4. 薬物動態および代謝
5. 適応および用量
6. 警告
7. 注意
8. 発癌性、催奇形性、妊娠率低下
9. 妊娠中の使用
10. 副作用
11. 用量および投与方法
12. 販売先

NDAが受理されると製薬会社は直ちに市場販売に向けて動きだします。一方ここで拒絶されるとそれまでかけてきた大金と時間は無と化します。製薬会社としては運命の日となるわけです。最近のNDA採択率は約半分(50%)です。

販売後市場調査 (phase IV)

販売後の薬剤に関してもFDAに厳しく監視されます。特に広告と副作用に関してが主な取締り対象です。副作用は国内、国外を問わず全て3週間以内に報告しなくてはなりません。また製薬会社は定期的に市場動向をまとめてFDAに提出することを求められます。

新薬としての条件

“新薬は販売前に安全で有効である必要があることが証明されなくてはならない”ことは先に述べました。しかし絶対安全な薬はありません。服用は常に副作用の危険を伴うのです。FDAはリスクよりも利益が優ると判断した場合に新薬を認可します。エイズの治療薬であるAZTは僅か107日で認可されました。他によい治療法がなくエイズは致命的病気だからです。1990年代前半まではNDA申請から承認までに2年近くかかっていましたが、最近は平均で1年までに短縮され、承認件数も倍(1997年121件)に増えました。要するに人々の為になる確証があればFDAは新薬承認を躊躇しないの

です。

日本の現状

日本においても下記のような流れで薬剤の開発がなされています。

Good Laboratory Practice: GLP

医薬品の安全性試験の実施に関する基準：前臨床

医薬品の人に対する有効性、安全性について検討するため実験動物を用いて試験します。アメリカの preclinical development – Investigational New Drug Exemption(IND) に相当します。特に安全性についてのデータの信頼性を高める為に定められた基準です。

治療届

Good Clinical Practice: GCP

医薬品の臨床試験の実施に関する基準：臨床

人を対象とした臨床試験について薬事法上の規制だけでなく、被験者の人権、安全性および福祉の保護のもとに科学的に適正でかつ倫理的な試験を実施し、データの信頼性を高める為に定められた基準です。すなわち、医薬品の製造（輸入）承認申請の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及び市販後臨床試験に関する計画、実施、モニタリング、監査、記録、解析及び報告等に関する遵守事項を定め、被験者の人権、安全及び福祉の保護のもとに、臨床試験の科学的な質と成績の信頼性を確保することを目的としています。特に患者への説明と同意を重視しており、臨床試験への参加は患者の自由意思であること、個々の被験者及び社会にとって期待される利益と予想される危険及び不便とを比較考慮するものとしています。

承認申請

Good Manufacturing Practice

医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準：製造

医薬品の製造の際、承認を受けた企画通りに安定した高い品質の製品をつくるため、原料の受け入れから製品の出荷にいたるまでの製造工程全ての管理と工場建物内の機械設備の配置などについて人為的なミスをなくすために定められた基準です。

Japanese Good Supplying Practice: JGSP

医薬品の供給及び品質管理に関する実践基準：販売

保管や流通時の品質の安定性を守るために日本医薬品卸業連合会で設けられた業界内の自主規範で、各段階で温度、湿度、日光の影響などにより品質が損なわれないよう定められています。

Good Post Marketing Surveillance Practice: GPMS

医薬品市販後調査実施基準：市販後調査

臨床試験は比較的短期的データに基いているため、長期使用による効果、副作用を把握する必要があります。本基準は GCP では把握されなかった情報を監視調査のための

基準で市販後臨床試験(GCP 準拠)も含まれます。

日本で繰り返される薬害

新 GCP 実施の背景には世界的流れに加え国内で臨床試験（治験）にまつわる死亡事故が相次いだことがあったと私は考えます。以下最近の新聞記事等の抜粋です。医療訴訟は医師の誤診によるものも多いのですが、薬物開発に起因するものも多く見受けられます。

イダマイシン（抗癌剤）－

1997年10月20日共同：白血病の薬で30人死亡 厚生省が全例調査指示

1998年11月21日毎日 臨床試験 急性白血病治療薬で死亡 15例明示せず

イリノテカン（抗癌剤）－

1997年7月28日朝日 抗癌剤「イリノテカン」副作用死42人に厚生省が緊急情報出す

オダイン錠（抗癌剤）－

1998年8月7日毎日 抗癌剤「オダイン錠」服用で肝機能障害8人死亡

ソリブジン－

1993年9月に発売が開始された抗ウイルス剤で皮膚病薬のソリブジンと抗癌剤5FU、テガフルなどとの併用により2ヶ月で15人の死者が出ました。

1994年11月19日朝日 ソリブジン薬害の遺族、投与の医師を提訴へ

1993年12月29日朝日 ソリブジン薬害日医「製薬会社に責任」各医師会へ通知の文書

臨床試験に関して－

1997年12月7日朝日 抗癌剤、術後の延命効果見直し臨床試験指針案

1994年8月11日朝日「妻は命の限り生きた」夫、無念 闘病克明に記録 抗癌剤逸脱治験

1994年8月10日朝日 抗癌剤、「要綱」に違反し治験 愛知県がんセンターで87、88年

1993年7月6日朝日 遺族が賠償求め提訴「患者側へ説明なし」治験薬投与

1998年2月23日読売 乳癌への抗癌剤臨床試験 専門家も疑問の声

1997年12月23日朝日 医療機関にも中止申し入れ 抗癌剤の比較臨床試験

1997年3月1日日経 井の中の薬 弱い開発力、世界遠く

以上新聞の見出しを眺めているだけでも日本の臨床試験システムの不備が浮き彫りにされます。もちろん薬害エイズをはじめ上記以外にも多くの事故がありました。また表面化したのは極一部かもしれませんが。また脳代謝改善薬など国内治験を経て認可された新薬が、海外の治験で有効性を認められないという状況もあり、日本の臨床試験（治験）の世界における評価は必ずしも高いものではありませんでした。

Medical Breakthrough について

もしも致死的な病気に特效薬が出たと聞けば患者さんや家族がその薬に飛びつくの

はあたりまえです。しかし薬の実力以上に誇大宣伝されることが多いのが現実です。医師は論文などを十分検討した上で患者さんに説明する必要があります。

補足用語解説

CRC : Clinical Research Coordinator

research nurse、clinical research associate と呼ばれます。

ただし、後者は日本では製薬会社から施設を訪問するモニターの意味で使われます。臨床試験において医師を支援する、というより中心となって臨床試験を遂行する人たちです。出身はナースが多いのですが、薬剤師、その他の職種の方もおられます。日本でもようやく重要性が認識され配置がはじまりました。

CRO:

Contract Research Organization 臨床試験の請け負いを行う会社です。

これとは異なり病院側のサポートを行う会社を **SMO:Site Management Organization** といいます。