医薬品開発の現状と今後の課題

特集 日本のトランスレーショナルリサーチをどう進めるか

齋藤宏暢・藤枝 徹・長沼英夫*

Current status and issues of drug development strategy in Japan

Serious stagnation and low productivity in new drug discovery and development have been raised an alarm how the pharmaceutical industry can explore appropriate drug candidates and conduct efficient development as well as preventing drop-out at the later clinical stage. For this purpose, we must reconsider several empirical and stereotypical programs so far used in clinical development. Instead, the human based exploratory clinical study such as single micro dosing PK study campaigned by both US and European regulatory agencies might be one of powerful tools to ascertain the possibility “to go” or “not to go” at the earlier stage of drug development.

In order to improve traditionally insufficient subject enrollments only in domestic clinical trials, participation in multinational clinical trials will make possible an adequate evaluation of drug safety and efficacy through systematic comparison with foreign data. Further efforts should be paid to establish an infrastructure and circumstance to achieve this kind of clinical trials in Japan soon. We should also learn about how to manage the provisions of Japan own by referring not only clinically forward US and European countries but also Asian.

The ICH E2E-guided proactive post-marketing surveillances and clinical trials after approval might be important for understanding the details without consuming too much time as well as money at the R&D stages.

新規医薬品の開発が全世界的に停滞している現状を鑑みると、適切な候補化合物をいかに効率よく創製し、臨床 stage での中止リスクを軽減しつつ迅速に開発を進めるためにはどのような検証が必要なのか、長年にわたり拠り所としてきた半ば定型的な臨床開発プログラムについて真剣に見直す時期にきている。たとえば、海外の規制当局で許容しているマイクロドージングのような探索的な臨床試験は、創薬の初期段階で薬物動態特性を見極めるための有用なツールである。

また、これまで国内の臨床試験だけでは安全性と有効性を検証するうえで例数的に不十分な場合が多かったが、国際共同治験への参加は海外データを相互に利用することを可能とし、医薬品としての特性を系統的に評価するうえできわめて重要であり、日本でもグローバル基準の臨床試験が出来るインフラの早急な整備が必要である。この際、症例がとりやすい欧米ばかりでなく、アジア各国の実施動向を睨みながら日本にあった参画条件を模索すべきである。

さらに、承認申請までの限られた評価に過度な時間と経費をかけるのではなく、ICH-E2E ガイドラインを考慮した製造販売後の調査や、臨床試験を通して幅広い患者に適用したときの安全性と有効性を、計画的に追加検証する施策が重要である。

*Hironobu Saito · Toru Fujieda · Hideo Naganuma**

key words : drug development, CRC, micro-dosing, ICH, infrastructure

日本において ICH-GCP に基づく新しい GCP が施行されてから 8 年が経つ。この新 GCP 施行によって ICH のコンセプトである“より早く効率よく世界の患者へ薬剤を届ける”という条件が制度上は整うこととなった。しかしながら、旧 GCP からの大きな変更を余儀なくされたため、現在においても国内では患者を使った治験の進行は他の ICH 参

加諸国とくらべてパフォーマンスがわるく、反面、過剰なまでに試験の品質を追求するあまり臨床試験自体のコスト高を助長し、ICH のコンセプトをいまだに達成できない状況である。

しかしながら、最近になって治験を効率的に進めるためのいくつかの具体的な施策が行政当局、依頼者側ならびに実施施設側で施行されてきている。CRO や SMO (site management organization : 実施施設のサポートビジネス) という新しいビジネ

* New Drug Development Division, Sankyo Co., Ltd. 三共株式会社
医薬開発本部

表 1 Summary of Critical Path Opportunities List

<p>TOPIC 1: BETTER EVALUATION TOOLS</p> <p>Developing New Biomarkers and Disease Models to Improve Clinical Trials and Medical Therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> Biomarker Qualification Qualifying Disease- and Disorder-Specific Biomarkers Safety Biomarkers Advancing the Use of New Imaging Techniques Improving Predictions of Human Response from Disease Models <p>TOPIC 2: STREAMLINING CLINICAL TRIALS</p> <p>Creating Innovative and Efficient Clinical Trials and Improved Clinical Endpoints</p> <ul style="list-style-type: none"> Advancing Innovative Trial Designs Improving Measurement of Patient Responses Streamlining the Clinical Trial Process <p>TOPIC 3: HARNESSING BIOINFORMATICS</p> <p>Data Pooling and Simulation Models</p> <ul style="list-style-type: none"> Identification and Qualification of Safety Biomarkers Virtual Control Groups in Clinical Trials Adverse Event Data Mining Multiple Complex Therapies Modeling Device Performance Clinical Trial Simulation Failure Analysis Natural History Databases for Rare Diseases <p>TOPIC 4: MOVING MANUFACTURING INTO THE 21ST CENTURY</p> <p>Manufacturing, Scale-up, and Quality Management</p> <ul style="list-style-type: none"> Manufacturing Biologics Manufacturing Devices Nanotechnology <p>TOPIC 5: DEVELOPING PRODUCTS TO ADDRESS URGENT PUBLIC HEALTH NEEDS</p> <ul style="list-style-type: none"> Rapid Pathogen Identification Better Predictive Disease Models <p>TOPIC 6: SPECIFIC AT-RISK POPULATIONS PEDIATRICS</p> <p>Unlocking Innovation in Pediatric Products</p> <ul style="list-style-type: none"> Better Extrapolation Methods and Best Practices in Pediatric Trial Design Drug Metabolism and Therapeutic Response Diagnosing Depression Subtypes Animal Models for Maternal Vaccines New Therapies for Juvenile Diabetes
--

スがこれを後押しし、特に CRC (clinical research coordinator) の育成と治験における貢献は、早く質の高い治験が実施できる状況を生んできた。

また、当局から 2004 年 8 月 30 日に発表された“医薬品産業ビジョン”でも“創薬環境整備”が重要な課題として示されたことは、今後の臨床試験環境を改革するうえで非常に重要なサポートになると期待される¹⁾。

本稿では、製薬企業の立場から主に国内での医薬品開発の促進に向けた複数の施策について紹介し

たい。

研究開発段階での双方向トランスレーショナルリサーチの活用

2003 年にヒトゲノムの全配列の解読が完了し、世はまさに“ポストゲノム”“ポストシーケンス”の時代にある。疾患原因となる遺伝子のゲノムワイドでの検索にはじまり、その産物である受容体や酵素などのターゲット蛋白ならびに代謝物の構造と機

能を分子レベルで特定することが可能となった。これと独立して、遺伝子自体や蛋白質に高い活性で、かつ、選択的に作用する生理活性分子の検索、いわゆる“hit of seeds”のための創薬システムは、いずれの製薬企業においても複数のライブラリによるコンビナトリアル合成とハイスループットスクリーニングを効率的にリンクさせた創薬プラットフォームとして確立してきている。

しかしながら、FDAのwhite paper²⁾によれば、上述のようなライフサイエンスの革新的マイルストーンが達成され基盤技術として導入されているにもかかわらず、かねてからゲノム情報の最も有効なアプリケーションとして期待されていた創薬について目を向けると、あいかわらず数多くの医薬品候補が第Ⅱ相試験の段階で有効性を検証することが出来ない、あるいは、副作用との乖離が出来ないなどの理由によって開発の中断を強いられる事態に直面している。

このような状況分析を踏まえて、FDAは2006年に医薬品開発の停滞を脱却するための具体的なライフサイエンス技術を六つのトピックス領域に区分し、計76の事例(未完成の技術も含む)を列挙したCritical Path Opportunities Listを発行し、産・官・学が協力してこれらの技術を積極的に駆使することにより、医薬品ならびに医療機器開発の成功確率の向上を図るよう提案している(表1)³⁾。なかでも、最終エンドポイントの代償となる適切なバイオマーカーの開発(トピックス1)と臨床試験の合理化(トピックス2)の二つは、医薬品開発のうえで特に優先すべき課題として強調されている。

さらに、開発を効率的に進めるためのプログラムとして、従来よりも簡略化した非臨床の安全性情報があれば適切な医薬品候補を絞り込む、あるいは開発の可能性について見極める目的で、副作用の懸念がない低用量でのヒトを使った臨床試験(exploratory IND試験、以後eIND試験)が提供されている⁴⁾。

FDAのeIND試験ガイダンスは、目的が異なる2通りの概念から構成されており、開発する医薬品候補の特性に応じて柔軟性を持たせている。すなわち、開発上懸念される薬物動態特性をいち

早く確認するための極低用量(予想される臨床有効用量の1/100あるいは100 μg のうちの低値)での単回投与でのマイクロドージング試験、および期待する臨床用量にまで至らない低用量(sub-pharmacologic dose)において、高感度なバイオマーカーを追跡することで期待するべき薬剤反応性(pharmacodynamics)が得られるか否か確認する最大7日間までの反復投与を許容した探索的な薬効確認試験である。これらの臨床試験を実施するときに求められる化合物の品質や非臨床毒性試験の基準は目的によって異なり、また、個々の候補化合物ごとにデータを揃える必要はあるものの、ガイダンスは最大で5化合物までの一連の候補化合物を一つのeIND試験のなかで検討することを許容しており、開発を進めるべき医薬品候補の選択にも利用することが出来る。

ヨーロッパでもアメリカと類似した考え方と規制のもと、探索的な臨床試験を後押しする環境が整備⁵⁾されているが、こと日本においては規制当局側の対応がいまだなされていない。一方で、薬剤反応性の民族差をいち早く理解しグローバル開発を促進させるため、日本人あるいはアジア人でのマイクロドージング試験の必要性の議論、ならびに、既承認薬を使った具体的な実施可能性についての検討がはじまっている^{6,7)}。

このような新たな技術や評価系を開発に積極的に取り入れ、よりよい医薬品を効率的に開発するうえで肝心な視点としては、たんにeIND試験のような“探索→臨床”方向の検討にとどまらず、“臨床→探索”方向、すなわち双方向からのトランスレーショナルリサーチが必要となる。

たとえば、新薬として世に出され、何百万人、何千万人もの患者に広く適用されて、はじめて治験段階でみられなかった重篤な副作用がみられることがある。もしこの副作用が安全性上看過することが出来ない頻度で発生する場合は、薬剤のリスク・ベネフィットを考慮し余儀なく市場からの撤退を決定しなくてはならないケースがある。典型的な事例として、数万例に1例程度ではあるものの重篤な肝障害を発症するために、2000年に販売が中止された糖尿病治療剤トログリダゾンがあげられる。当

時は DNA 検体のバンキングの概念もなく、副作用の原因を解明する環境が未成熟であったため患者の事後追跡や血液検体の取得に苦慮したが、25 例の患者で行った事後的な遺伝子解析によってグルタチオ S 転移酵素(GST)の遺伝子多型が副作用の一因となる可能性が示された⁸⁾。以後、同系の医薬品候補を新たに探索する際は、この仮説に基づき代謝過程に GST が関与しないような分子設計をすることを基本方針として研究を進めるための足掛かりにもなった。

今後、first-in-class の薬剤や患者の特異体質(idiosyncrasy)による副作用が想定される薬剤については、製造販売後の使用追跡調査や臨床試験など継続的な育薬プログラムのなかで、DNA 検体のバンキングを含めて有害事象発生時に詳細な事後解析を実施できる体制を産・官が協力しつつ確立していくとともに、国民に対してはゲノム創薬と遺伝薬理学が 21 世紀の医療の根幹としてきわめて重要であることを適宜啓蒙していく必要がある。

医薬品産業ビジョンと各国の施策

“医薬品産業ビジョン”では、① グローバルな競争力をつけること、② 不十分な創薬環境を改善すること、③ 悪化する医療保険財政を改善することが課題として示されている。特に②では、治験の状況が大きく取り上げられており、わが国の治験は遅い、質が良くない、費用が高いことが課題であり、その理由として患者、実施研究者のインセンティブが低いこと、治験の実施体制が弱いことが示されている。

イギリスやシンガポールなどの資源の乏しい他国では治験をビジネスとして考え、海外から臨床試験の実施を誘致する施策を行っている。イギリスでは、スコットランド地方の造船不況を克服するため、治験における第 I 相試験に入るハードル(特に毒性試験)を下げ、第 I 相試験を中心とした治験ビジネスを推進した。グローバル企業や日本の企業も第 I 相試験をイギリスで行うことがトレンドにもなった。シンガポールでは、5、6 年前のアジア危機以降ライフサイエンス事業を推進することとし、

当局(Health Sciences Authority)が学会で宣伝活動を行っている。また、Clinical Research Centre を企業と合併での設立やマレーシア中心で行われる Asian-CTD(統一の申請資料)に積極的に貢献している。シンガポールへアジアの head office を移すグローバル製薬企業も出てきている。臨床試験も“global clinical trial except Japan”という考え方も議論されるようになり、日本のインフラ整備はたいへん critical な問題となっている。

臨床試験を実施するインセンティブは、新薬開発を実施するうえで新しい治療方法を体験できることや、学会発表や論文投稿がその結果を報告することで容易であることなどがあげられる。プラバスタチンは日本にて開発が進行した薬剤の一例であるが、phase I 試験結果は JAMA に掲載されている。

しかし、いまのままでは、国内企業もインフラ整備が出来ている海外で開発をはじめる可能性が高い。国内を拠点とする企業としては日本のビジネスも重要であり、ビジネスの観点以外からも日本国内の医療福祉に積極的に貢献することを強く望んでいる。そのためにも日本人のデータをグローバル基準で評価する日本の治験施設のインフラ整備は非常に重要である。

インフラ整備の現状と大規模治験ネットワーク

“全国治験活性化 3 カ年計画”における、日本の施設インフラ整備のなかで“大規模治験ネットワーク”が一番に位置されている。大規模治験ネットワークの意義として① クリニックの参加、② IRB(治験審査委員会)の共同開催の二つがあげられる。

1. クリニックの参加

現在、病院とクリニックとの連携を強化し、個々の患者に則した治療を行おうという試みがなされている。これはコア病院を中心にクリニックや小病院とのネットワークを構築するものであり、専門的な治療が可能な病院と患者に則した治療提供が出来るクリニックの利点をうまく利用することを目的とする。この相補的システムを治験に利用するという試みである。

クリニックや小病院では対応できない IRB や重篤な有害事象対応をコア病院に相当してもらい、また、担当医師の教育や治験の進捗管理を行ってもらう。その代わりに、糖尿病、高血圧、高脂血症などの生活習慣病や、インフルエンザ、ヘルペスなどの急性疾患など、相対的に軽症の患者へ治験参加を広く呼びかけることが可能となる。一般に、上記生活習慣病などの治験に適当な患者はクリニックに多く来院されており、より早く患者を集めることが可能となる。この場合のコア病院における CRC の重要性はより増すこととなる。

2. IRB の共同化

現在の日本で施行されている GCP はもちろん ICH-GCP に基づいて作成されている。しかし、そのなかで異なっている点は、契約者が ICH-GCP では治験責任医師であるのに対し、日本では施設の長である点である。このように変更した理由としては、日本においては個別の医師との契約だけでは、重篤な有害事象など、なにか起こった場合の対応や責任が十分に果たせないとの懸念により、施設の長としたと想像される。

一方、このように施設の長としたことで、各施設に IRB が容易に設置できる状況ができ、これを基本とする治験体制の構築に寄与したと思われる。依頼者側としても、施設の長からの指示により IRB が容易に設置されたためにスムーズな対応を受けることが出来た。

しかしながら、このことは、逆に IRB を共同で行うという考え方の定着には不向きであったように思われる。施設の治験体制が整った現在の状況を考えると、効率やコスト削減を考慮した IRB の共同化が重要な時期と考えられる。アメリカにおいては、15 年前の研究会においても 44 施設中の 42 施設で共同 IRB が開催されていた。その研究会は 2 日間行われ、1 日目は治験責任医師と study nurse が参加し薬剤の説明を行い、2 日目は study nurse のみが残る症例記録の記載方法や試験方法の時系列の手順の確認を行っていた。このような研究会は日本で現在行われている進め方であり、10 年ぐらいの遅れが日本にあるように推察される。

イギリスや香港では、IRB は地域(クラスター)ごとに存在し、一つの地域で承認を受けると他の地域での審査の軽減に繋がり、その国の全域にわたる病院の審議が簡素化される方法をとっている。特に IRB 間が相互認証(MRP)制であるため、責任分担が明確である。

日本での臨床試験ではペーパーワークが大変多く、また、コンタクトパーソンも治験責任医師、CRC、薬剤部、事務と多いため、院内書類まで多くなっている。そのため、モニターは実施開始から書類のやりとりとに奔走することとなり、症例記録の記載確認がややもすると試験終了時になってしまう。このため、book タイプ(試験開始から終了までの情報を一つの症例記録に記載するタイプ)の症例記録が採用されることになっている。

一方、アメリカ、東ヨーロッパ、シンガポール、香港では、1 カ月 1 回のモニタリングを行い、CRC に丸 1 日にわたって対応してもらえるため、1 カ月間のデータを必ず source document verification (SDV: 原資料と症例記録のチェック)するような手順が可能となっている。このため、visit タイプ(1 回の検査ごとに回収するタイプ)の症例記録が適当となる。どちらの進め方が精度が高いかを比較すると、より最新情報の確認が出来ることやデータ固定をより早く出来ることから後者であることは間違いない。したがって、ペーパーワークを削減することは非常に重要となる。

IRB の共同化は、試験全体の IRB 対応を削減できる点でモニター業務削減に重要である。各 IRB では 20 近い資料作成が依頼者側で作成されるため、その作業も大きな業務となっている。また、治験責任医師の書類作成も、現在はモニターがアポイントをとって入手していることから、特に個々の医師の履歴や印鑑など施設側の資料作成を CRC に担当してもらえば、モニター業務の削減となる。このような業務量が減れば、重篤な有害事象対応やデータ信頼性確認などの本来の重要な業務に集中できることとなる。

以上より、IRB の共同化を可能とするために、大規模治験ネットワークの構築は重要と考えられる。

3. 今後の治験体制

シンガポールや香港では、電子カルテの各病院への設置が完了している。特に香港では、hospital authority clinical management system という当局が中心となった統一したシステムが構築されており、各病院のカルテを別の病院でも検索することが可能となっている。このため、治験に参加した患者が他院に来院した場合でもこのシステムにてカルテをみるため、アラームが出るシステムとなっている。このシステムは初診料チェックなど医療費抑制が元来の目的であるが、治験でも充分活用可能なシステムである。日本においては、セキュリティの問題が大きく、また文化の違いによりこのようなシステムの導入が容易ではないのが実態である。

このような状況を考慮すると、日本では電子カルテでの統一には時間がかかるため、保険証や診察券の統一やIT化が一つの突破口になるかもしれない。

4. 各国のインフラ整備

南アメリカや東ヨーロッパ・アジア各国では、施設のインフラを強化している病院が多く存在する。グローバル医薬品メーカーやCROが各地域病院とタイアップしてインフラ整備を行っている。特に対応が進んでいるのはIRB設置と治験責任医師やCRCの教育である。彼らは施設インフラを行ったあとに治験を行い、FDAの査察を積極的に受け入れ、“適”評価をもらうことでインフラ整備を完結している。FDAの査察では、特にグローバルメーカーやCROに頼って進めていないかどうかを治験責任医師やCRCにインタビューすることが重要であり、すなわち関与している関係者のGCPの知識の確認が重要のようである。

治験施設のインフラ整備は、治験責任医師、CRCの教育を中心に行う必要があり、コア病院での教育システムが今後ますます重要になると思われる。

今後の開発戦略

1. 国際共同治験への積極的な参加

欧米巨大製薬企業の臨床試験においては、一層

のスピードアップを目的とした南アメリカや東ヨーロッパ、さらには中国、韓国、台湾、シンガポールといったアジアの施設も追加した国際共同治験が主流となってきている。中国、韓国では年間50～100に近いグローバル試験が行われており、アジア各国が国際共同治験のノウハウおよび経験を積んでいるのが現状である。

2006年8月時点で、日本をプロトコルに含む国際共同治験はわずか6件にとどまっており、経験が豊富なアジア各国から大幅な遅れをとっている⁹⁾。せっかくインフラが整っても他国での臨床試験の再試しか出来ない状況となっており、ICH3極の1極を担っている日本としては由々しき状況である。

問題は国際共同治験への参画条件である。日本における参画条件については、いままでICHなどの活動で大枠は議論されてきたが、具体的な対応については各社ごとの当局との折衝のみに依存しており、大局的見地からの議論は少なかったように思われる。

上記に示した南アメリカ、東ヨーロッパ、アジア各国では、欧米での前相までのデータがあればつぎの相への参加が可能である。また、中国、韓国、台湾ではその国での臨床試験実施が承認条件となっているが、参加した国際共同試験のデータの転用が可能である。このような制度はグローバル企業に対する国際共同試験の誘致策の意味合いが強くビジネス化しているとの批判もあるが、各国の臨床試験のレベルを上げることに寄与している。

日本において医薬品産業を活性化するためには、症例がとりやすい欧米ばかりでなく、アジア各国の実施動向を睨みながら日本にあった参画条件を模索すべきである。そのような状況のなかで患者におけるPK/PD確認試験の重要性が高まっている。

PK/PD試験は、EBMを主張するための定量的なデータを系統的に入手できるメリットがあり、薬物動態とバイオマーカーを駆使した代償的な薬効との相関性や患者背景の影響などを明らかに出来るばかりでなく、海外データ外挿のツールや非臨床データとの橋渡しとして検証的試験(phase III)とともに医薬品評価の中心的な位置づけとなってきている。

患者への倫理的配慮を克服できるのであれば、薬剤によっては国際共同試験への参画の条件として、患者における PK/PD 試験を中心に置いた開発戦略もけっして無理なものではない。

また、開発時から市販後の対応を計画するというコンセプトを持つ E2E ガイドラインは、いままでの経験から日本で特に検討すべき内容と思われる¹⁰⁾。イレッサやノスカルのような市販後直後に発生した安全性の問題を考えると、市販後の安全性データを計画的に集約する施策が重要である。そのようなコンセプトをベースにすることにより、E5 ガイドラインに基づく海外データ利用を模索すべきである。特に欧米人とアジア人との ethnic factor の違いが薬効毒性に寄与する場合、日本人と ethnic factor の近いアジア人との共同試験の重要性が高まる。

2. 臨床試験デザインの工夫と効率化

臨床試験のデザインは、実施に先立って十分な検討がなされる。これまでの臨床試験は、前相までに得られた情報または類薬の情報に基づいて、目標症例数、選択・除外基準、エンドポイント、アーム数など必要な条件を決定し、確固たるプロトコルとし記録したうえで試験が実施される。また、予期しなかった副作用が多発するなど、倫理的あるいは社会的に問題となる事態が発生しないかぎり、当初に計画した例数に到達するまで試験を終了することは原則として許されていない。これは医薬品の臨床評価では歴史的に Neyman-Pearson 流の統計学を基本にしており、事前に定めた計画に従って得られたデータに基づいて判断することを重要視していることによる。

一方で、最近 adaptive designs という考え方が注目されている¹¹⁾。Adaptive designs とは、試験実施の途中で試験デザイン(目標症例数、選択・除外基準、エンドポイント、アーム数など)を必要に応じて変更したり、試験の中止あるいは継続の判断をしたりするデザインの総称であり、基本的な考え方は事前に不確かであった情報を試験途中の観測データを用いて再推定することによって、より効率的に試験を実施しようという考えに基づくものである。

Adaptive designs は、これまでがんなど治療毒性の強い疾患領域を中心に用いられてきた。近年、海外、特にドイツにおいて、より多くの臨床試験で適用されはじめ、欧米では新たな臨床試験の手法として大いに注目されている。

Adaptive design の大義名分は、薬効が不十分で開発意義が見いだせないような医薬品候補については早い段階で開発を中止でき、必要以上に被験者数を増さないため倫理面で大きなメリットがあること、不確実な情報に基づく試験計画の拙さを補うことができ、よい医薬品を効率的に早く開発できることなどである。被験者に対する倫理面の改善だけでなく、製薬企業側にとっても試験の成功確率の向上、開発期間の短縮、開発コストの削減などの大きなメリットがあることが、欧米での注目の高さの要因と考えられる。また、企業側にとっても有効性はあるものの、対照群に対する統計学的な優位性を言及するには、症例数が不足するといった場合に適宜症例を追加し、試験の成功確率を向上できること、また、開発期間の短縮や開発コストの削減できる点でも大きなメリットがある。

しかしながら、国内においては思惑や恣意を除外し客観的にデータを確認し、試験自体が所期の方向で進んでいるか否か検証するための独立データモニタリング委員会の経験が乏しく、なかなか普及しないのが現状である。

今後は、adaptive designs の適用も視野に入れた国際共同試験の実施が増えてくると予想されるが、試験デザインを途中で変更することでデータの信頼性が損われるとの懐疑的な意見もあり、実際に活用するためにはさらなる議論が必要であろう。

まとめ

医薬品産業を育成し、日本の患者に最先端の治療を速やかに提供するためには、探索的な臨床試験やなんらかの安全性が懸念される場合には、患者背景を考慮した事後的な遺伝子解析などを含めて、グローバルな基準での臨床試験を効率的に実施するインフラの整備(たとえば、ガイダンス、指針、治験実施施設、DNA 検体のバンキング)、ならびに治

験や付随したトランスレーショナルリサーチの必要性について国民の意識の高揚を図る必要がある。このうえで、アジア各国の試みを参考にしつつ、日本の風土にあった大規模治験ネットワークシステムの構築は重要である。特に IRB の共同化は今後重要なポイントと思われる。

日本でもインフラ整備が整いつつある昨今、“よりよい薬剤をより早く”という ICH の概念に則り、日本発で世界に先駆けて日本ではじめて承認された薬剤を病気で苦しむ日本の患者にいち早く届けるべく、治験依頼者、実施施設、受託会社、および審査側が、お互いの立場を真摯に理解し合い、さまざまな観点から critical path の克服を目的とした透明性の高い議論を行い、一丸となって改革に邁進すべきである。

文 献

- 1) 新木一弘, 中村直子: 日本の治験の現状と課題. 薬事 48: 1853-1856, 2006.
- 2) Innovation or Stagnation, Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products. FDA, March 2004.
- 3) Critical Path Opportunities Report and List. FDA, March 2006.
- 4) Guidance for Industry, Investigators, and Reviewers Exploratory IND Studies. FDA, January 2006.
- 5) Position paper on non-clinical safety studies to support clinical trials with a single microdose. European Medicines Agency, June 2004.
- 6) 杉山雄一, 大野泰雄・他: マイクロドーズ臨床試験の実施基盤. 臨床評価 33(3): 649-677, 2006.
- 7) 熊谷雄治, 杉山雄一・他: マイクロドーズの手法を用いた臨床薬理試験. 第 54 回質量分析総合討論会講演要旨集, 2006 年 5 月.
- 8) Watanabe I, Koga T et al.: A study to survey susceptible genetic factors responsible for troglitazone-associated hepatotoxicity in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. Clin Pharmacol Ther 73(5): 435-455, 2003.
- 9) 石橋慶太: 日本を含む国際共同治験実施状況—米国国立医学図書館治験登録簿を用いた調査—. 医薬品産業政策研究所 ニュース 21(10): 18-21, 2006.
- 10) 川原 章, 成川 衛: 新薬承認審査を取り巻く最近の情勢について. 医薬品研究 37: 268-277, 2006.
- 11) Bauer P, Einfalt J: Application of adaptive designs - A review. Biometrical Journal 48: 493-506, 2006.