医薬品開発を見据えた薬理学と レギュラトリーサイエンス

塚本 桂

要約：社会は、最新の科学知見と技術を取り入れ、有効かつ安全な、未だ満たされない医療ニーズにも対応した革新的な医薬品の開発を求めているが、このような医薬品開発は開発期間の長期化とコストの増大に逼迫しており、効率化と成功確率の向上が喫緊の課題である。医薬品開発におけるレギュラトリーサイエンスは、医薬品のベネフィットとリスクを、関係するあらゆるステークホルダーが適切に判断、検証、予測するための学問である。医薬品開発過程で行われる判断の基準は、様々な要因によって変化するため、変化に逐次対応し、また、変化を予測して対応せねば、効率化と成功確率の向上は望めない。医薬品開発に関わる者が、レギュラトリーサイエンスという同じ土俵を共有することにより、異分野間の翻訳が可能となり科学的合意が形成され则认为。薬理学は、薬物治療に関連する様々な学問分野・研究領域を総合的に研究し、多角的な視野に基づいて、応用のための基盤を確立する科学である。現在の薬理学は、研究領域が細分化され高度に専門化されているが、研究成果を社会に医薬品という形で適応させるためには、総合的に有効性と安全性を評価する観点も求められる。すなわち、医薬品開発には全体を俯瞰する戦略が重要であり、そのためには薬理学者も、より実践的なレギュラトリーサイエンスを理解しておくことが有益である。この理解が深まれば、多領域を総合的に研究する共通性を有する薬理学とレギュラトリーサイエンスのシナジー効果と協働により、医薬品開発の各過程が円滑に橋渡しされ、効率のかつ確度の高い医薬品の創出が可能となるであろう。両学術分野の連携は、革新的医薬品の研究・開発を通じて、社会に大きく貢献することが期待される。

1. 薬理学とレギュラトリーサイエンス

科学技術情報発信・流通総合システム (J-Stage) における本誌全収録記事数 5,756 件のうち、レギュラトリーサイエンスの記事が掲載された件数は、「レギュラトリーサイエンス」を検索ワードとした場合、2002 年に 1 件、2010 年に 1 件、2011 年に 1 件、2012 年に 4 件、2013 年に 1 件、2014 年に 1 件、2015 年に 6 件の計 15 件であり、全収録記事数の 0.3% 未満に過ぎない (2016 年 2 月現在)。一方、例えば「受容体」を検索ワードとすると、全体の 1/5 以上に当たる約 1,200 件が見つかる。この結果は、薬理学にとってレギュラトリーサイエンスが馴染みの薄い、未知の領域であることを暗示しているのかも知れない。しかし、当然のことであるが、収録件数とその領域の薬理学における意義は、必ずしも比例関係にある訳ではない。2015 年には本誌において特集「薬理学者に必要なレギュラトリーサイエンス」が組まれたことから (1)、薬理学におけるレギュラトリーサイエンス領域の重要性が高まっていると言えよう。この流れは、学術研究領域における生産性向上を求める機運とは切り離すことができない。薬理学にも出口を見据えた研究が求められるようになってきていることは、薬理学者自身が肌で感じていることであろう。薬理学の出口に相当するのは、やはり創薬であり、新たな薬物治療の提供である。なぜなら、薬理学は「生体内外の化学物質と生体の相互作用を、種々の研究方法により個体、臓器、組織、細胞、分子のレベルを貫いて総合的に研究し、さらに創薬・育薬などの薬物の疾病治療への応用を視野に入れ、薬物治療の基盤を確立する科学」と定義されているからである (2)。

この薬理学の定義に対して、レギュラトリーサイエ

キーワード：レギュラトリーサイエンス、医薬品開発、判断基準
岐阜薬科大学 グローバル・レギュラトリー・サイエンス寄附講座 (〒501-1196 岐阜県岐阜市大学西 1-25-4)

E-mail: tsukamoto@gifu-pu.ac.jp 原稿受領日：2016 年 3 月 14 日、依頼原稿

Title: Pharmacology and regulatory science foresee drug development Author: Katsura Tsukamoto

図1 PubMedに収載されている「regulatory science」を含む文献数年次推移
このデータベース上での最も初期の文献は1982年であった。

ンスの定義を明瞭に表すことは難しい。米国国立医学図書館の国立生物科学情報センターが運営する医学・生物学分野の学術文献データベースであるPubMedを用いて、「regulatory science」をキーワードに2015年までの検索を実施すると、560文献が見つかり、最も古くは1982年のZendzianによる報告となる（図1）。このようにレギュラトリーサイエンスなる用語は1980年代に登場するが、当初は主に食品や環境分野に用いられていた。1980年代後半には医薬品分野へもその適応が拡大されるが、国内の関連学会設立は2000年以降であり、90年近くの歴史がある日本薬理学会と比較するまでもなく、発展途上の学問分野である。さらにレギュラトリーサイエンスは、その時々の研究を適応する領域や、時代の変遷とともに定義が変化し、様々な見解が出されてきた。しかし、レギュラトリーサイエンスによって達成すべき目的については一定の見解の一致が見られ、小野は「社会において新しい技術・製品が「調和的」受容されることを期待しつつ、その受容プロセスやそこに求められる判断の支援をすることである」と記している(3)。これを医薬品開発領域に当てはめれば、レギュラトリーサイエンスとは、開発する医薬品の有効性と安全性を、ベネフィットとリスクを、関係するあらゆるステークホルダーが適切に判断し、またその判断を検証することができるようにするための学問であり科学である、と筆者は理解している。したがって、関連するステークホルダーを網羅する医学、薬学、経済学、社会学、倫理学、法学、政治学、疫学、統計学、情報科学など、広範囲な学問分野を総合的に研究し、医薬品のベネフィットとリスクを多角的に調整し、健康な社会を創造する実践的な科学であると言えるのではないかと考える。

このように、一見異なる薬理学とレギュラトリーサ

イエンスは、医薬品開発においては薬物を中心に多様な領域の研究を介して、そのもののベネフィットとリスクを科学的に明らかにし評価していく点では、類似性があると考えられる。多くの学術分野で、研究領域が細分化され、高度に専門化しており、細分化された領域内で秀でた研究を行うことが是とされているが、その研究成果を社会に適応するには、その研究領域に留まらず、研究領域を包括する学術分野、さらに関連する学術分野にも、横断的に受容できる成果になっていなければならない。医薬品開発を見据えた場合、薬理学はレギュラトリーサイエンス同様に、多様な見地からその薬物の本質を明らかにすべきである。それは分子レベルから個体レベルまで貫いて総合的な研究を行う薬理学の原点に通じるものであり、より実践的なレギュラトリーサイエンスを理解しておくことは薬理学者にとっても有益なことであると考えられる。

2. 医薬品開発における判断基準

医薬品開発に際しては、各段階においてGo/No Go判断が求められ、その判断は、上述のように様々なステークホルダーによってなされている。多くのステークホルダーが関与すれば、様々な利害の衝突（Conflict of Interest）と偏り（Bias）が混入する恐れがある。営利企業が行う医薬品開発では、判断にある種の利害や偏りが入ることが必ずしも非難されるべきではない。しかし、多くの人々の生命に直接関わる医薬品の最終的な判断は、社会が受容できるものとなっていなければならない。これを排除する有効な手段の一つは、客観性を十分担保したエビデンスに基づく科学的な合意であろう。そして、この合意形成を支援することがレギュラトリーサイエンスであると考えられる。これまで当事者の勘や経験に頼っていた判断を、より科学的に、客観的に行うことが、これからの医薬品開発には求められている。

では、社会に受け入れられる判断とは何であろうか。医薬品産業は、開発、承認、製造、販売など各ステップに様々な規制が適応されており、他の産業に増して高度に規制されている。したがって、医薬品が市場に流通して社会に受容されるためには、これらの規制に合致することは必須であるが、その鍵は規制当局による承認判断であることに異論はないであろう。すなわち、各段階でのGo/No Go判断は規制当局の判断と合致することが望ましく、その判断基準を理解する必要がある。判断基準の根底には規制当局の理念が深く関わっていることから、世界の医薬品開発を主導してい

図2 医薬品におけるベネフィット・リスクのバランス
多様な情報、要因を総合的に勘案して医薬品のベネフィット>リスクである状況を判断する。

る日米欧三極における各規制当局の理念を見ることにしよう。医薬品医療機器審査機構（PMDA）の理念は、「医薬品、医療機器等の審査及び安全対策、並びに健康被害救済の三業務を公正に遂行し、国民の健康・安全の向上に積極的に貢献します」であると述べられている(4)。一方、米国食品医薬品局（FDA）は「responsible for protecting the public health by assuring the safety, effectiveness, quality, and security of human and veterinary drugs, vaccines and other biological products, and medical devices」(5)、欧州医薬品局（EMA）は「main responsibility is protection and promotion of public and animal health, through the evaluation and supervision of medicines for human and veterinary use」(6)と、理念となる役割と責任を明示している。すなわち、三極の規制当局は何れも自国民、その領域内の人々の公衆衛生を保護し向上させることが理念であり、これに基づいて医薬品のベネフィット・リスクが判断され承認可否が判断されているのである(図2)。

しかし、各規制当局が「公衆衛生を最大化する」という共通の理念を持っていることは、三極での承認判断が一致することと同義ではないことに注意せねばならない。実際に、ある極でのみで承認されている医薬品の存在や、各極における適応症の違いなど、その例は枚挙に暇がない。もちろん、日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）をはじめ各極間の規制当局は連携しているが、異なる人種、文化、政治、制度などの中で、その地域の公衆衛生を最大化するためには、判断基準が異なることは至極当然である。現在の医薬品開発がグローバルで行われていることを考慮すると、このような判断基準の違いを十分認識して、医薬品開発を戦略的に実施せねばならないことは論を俟たない。そして、戦略的に実施するためには、創薬段階に深く関わりのある薬理研究においても、その対応を求められているのである。レギュラトリーサイエンスでは、この

ような開発戦略も研究領域としてカバーしている。したがって、薬理学者がレギュラトリーサイエンスの概念を理解することに加えて、両者の協働がより効率的でかつ確度の高い医薬品開発に結び付くものと考えている。

3. 変化する判断基準

上述のような地域差が存在する医薬品開発における判断基準は、様々な要因によってダイナミックに変化している。このことは、過去の事例からも明らかである。抗糖尿病薬であるメトホルミンは、1950年代後半のフランスを皮切りに欧州各国で承認され、日本においても同年代に承認された。一方、米国では、米国企業がメトホルミンと同じビグアナイド骨格を有しながら、より作用が強力なフェンホルミンを見出し(7)、これが申請・承認されたため、メトホルミンは申請されなかった。しかしフェンホルミンでは、承認後に致死的な乳酸アシドーシスを誘発することが明らかとなり、1977年に市場から撤退することとなった。これらの影響も相まって、米国ではメトホルミンが長く申請・承認されることはなかったが、大規模臨床試験結果が契機となってメトホルミンの有効性と安全性が評価され、1995年に承認された。日欧各国のメトホルミン承認から実に30年以上も、米国ではこの安価で有効かつ比較的安全な治療薬を活用することができなかったことは、大きな損失であろう。これは、蓄積されたエビデンスにより同一地域での判断基準が変化した事例である。また、悲劇的な催奇形性で知られるサリドマイドは、重篤な副作用により一度は市場から完全に撤退したが、その後治療薬の無い幾つかの特定の疾患において、承認され臨床使用されている。承認判断に至った理由は、このような疾患に対する有効性を示す基礎並びに臨床研究結果の集積と、薬剤の厳格な管理や妊娠可能性患者を排除するなどによって重篤な副作用を誘発させない使用上の仕組みであった。すなわち、

薬理研究を含む新たなエビデンスによるベネフィットの最大化に加えて、適切な管理によるリスクの最小化により、サリドマイドの相対的なベネフィットがリスクを上回る状況を生み出され、三極とも多発性骨髄腫治療剤などとして承認判断するに至ったのである。これは、エビデンスの蓄積とともに新たな仕組みにより同一薬剤での判断基準が変化した事例である。

これらの事例にとどまらず、人工多能性幹細胞（iPS細胞）の発見と経済成長を推し進める日本の国策が、現在の医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（薬機法）の制定をもたらした(8)、再生医療製品承認審査に条件及び期限付き承認など新しい判断基準が持ち込まれたことは記憶に新しい。iPS細胞は、これまで治療法の無かった幾つかの疾患において、新たな治療可能性をもたらしている。しかし、未分化状態における増殖性を有するiPS細胞は、がん化の有無が危惧されるところであり、この点を含めたリスク評価が必要である。がん原性については、ICH-S1ガイドラインの判断基準が適応されているが、果たして従来の医薬品と同一の判断基準で良いのであろうか。これまで経験したことの無い新しい科学や技術を、これまでの枠組みで判断するだけでは、想定外の事象に対応できないことは、異分野の事例からも明らかである。新しい科学や技術に対応した、新しい判断基準の確立が必要となっている。リスク評価のみならず、ベネフィット評価においても、新しい技術により臨床的意義の高い測定項目が見出されれば、これを判断基準に含めねばならないであろう。このように判断基準は、科学進歩、技術革新をはじめ、科学とは直接関連性が乏しい医療環境を取り巻く社会情勢などにより、様々なステークホルダーが目指す理想に向け変化を繰り返していることを、我々は経験的に知っている（図3）。

図3 判断基準変遷の概念図
様々な情報、社会背景などにより判断基準は変化する。

4. 医薬品開発を見据えて

医薬品開発は、ターゲットやシーズ探索などの創薬研究から始まって、非臨床試験や臨床試験などの開発研究を経て、申請、審査、承認のステップを踏む。より有効かつ安全な薬剤を望む社会の声を反映して、また過去の悲劇的な薬害などを教訓として、ガイドライン、ガイダンスなど規制の枠組みは変化し、それに伴って判断基準も刻々と変化している。この状況に対応すべく、質の高いランダム化比較臨床試験の実施が求められており、臨床試験規模の肥大化や試験期間の長期化が見られている。2005年と2015年の日本における承認新医薬品数を比較すると、80品目から106品目へ増加し、この10年間の年間承認新医薬品数に回帰直線を当てはめると、傾き6.15で右肩上がりに増加している。このとき新有効成分含有医薬品承認数は21品目から39品目へ、傾き2.39で正の増加を示すものの、承認新医薬品数の増加量より小さい（図4）。また、バイオ医薬品承認数も、回帰直線を当てはめた場合、正の増加が見られている（図4）。このように現在の医薬品開発は、新規化合物を生み出す創薬ターゲットが減少しつつあり、低分子医薬品のみならず複雑なバイオ・抗体医薬品の開発、また希少疾患をも開発対象領域とする開発トレンドの変化が見られている。この開発トレンドの変化によって現在の医薬品開発期間は、創薬ターゲットを見出す基礎研究を除外しても承認を得るまでに15年以上に及ぶことがあり、開発の長期化とコストの増大が新薬創出の大きな障壁となる。したがって、開発の効率化と成功確率の向上は常に大きな課題である。開発を効率化し、かつ、成功確率を向上させるには、全体を見通した開発戦略の立案、様々な要因で変化する判断基準に合わせた戦略の修正

図4 承認新医薬品数年次推移（PMDA承認品目一覧より作成）
承認新医薬品数に占める新有効成分含有医薬品数割合の低下がみられる。

が的確に行われることによる無駄の排除が不可欠であり、さらには、将来変化する判断基準にも柔軟に対応する必要があるだろう。

2008年にFDAは新規2型糖尿病治療薬の承認要件に、心血管系イベントリスク評価を求めるガイダンスを発出した(9)。これは、システマティック・レビューを行ったメタ解析において、既承認薬であるチアゾリジン誘導体の心血管系イベント発症リスクが増大する報告がなされたことに起因している(10)。このガイダンスにより、1万例規模かつ複数年評価という大規模臨床試験の実施も米国承認には必要となった。一方、日本では米国とは異なるスタンスを取っている(11)。その結果、2009年以降2015年までに承認されたジペプチジル・ペプチダーゼ-4阻害剤は、米国では4品目であるのに対して、日本では9品目を数え、中には世界に先駆けて日本で(のみ)承認を得ている品目もある。このように他国の規制の枠組みが、製薬企業の開発戦略を変更させ、当該国のみならず諸外国の開発にも影響を及ぼしている。先述のように医薬品開発はグローバルで行われ、開発実施国のみならず、他国の判断基準も考慮に入れなければならない時代になっている。

これまでに経験や勘に頼ってきた判断や判断基準は、レギュラトリーサイエンスを活用して科学的に事例検証し、様々な学問分野の情報を加えて分析することにより、根拠を持った判断、検証できる判断になるであろう。そして、判断基準の変化を予測することができれば、確度の高い医薬品開発が可能となる。予測に関するレギュラトリーサイエンス研究は既に始まっている。既存の医薬品副作用データベースに加えて、電子申請による申請データや電子カルテによる臨床データを集積し、統合データベースを構築し、膨大な情報からモデル・シミュレーションなど新しい手法による有効性や安全性の予測が、PMDAや製薬企業などで行われつつある。このような研究から新たなバイオマーカーが見つければ、そのバイオマーカーは次世代の評価項目となるであろうし、薬理学を含む様々な研究においても、評価項目にならなければならない。継続して行われている医薬品開発のある時点で発生するこのような判断基準の変化に、遅滞することなく対応せねばならない。また、膨大なデータから必要な情報を得るためのレギュラトリーサイエンス研究では、ファーマコ・ゲノミックス、ファーマコ・プロテオミックス

など、網羅的な解析手法や研究概念が、重要なアプローチとなりうると感じている。医薬品開発を見据えた場合、創薬段階の薬理研究から、このような情報を取り入れ、またレギュラトリーサイエンスと協働することが、重要であると思う。

5. 最後に

薬理学とレギュラトリーサイエンスは、こと医薬品開発に関してはシナジー効果を生みやすい学術分野である。両学術分野は、ますます細分化され専門化している研究領域や医薬品開発過程の多領域に跨る科学的情報を、様々なステークホルダーが受容できる、最大公約数的な判断に昇華するための鍵となる分野となることが期待されている。基礎研究を創薬研究に、創薬研究を開発研究に、開発研究を申請承認に橋渡し、医薬品開発の成功確率を向上させるとともに、新たな科学的知見、技術を活用した革新的な医薬品の創出を通して、社会に貢献することが、両学術分野に課せられた共通の課題である。したがって薬理学においては、細分化された研究領域でのこれまで以上の発展に加えて、その原点でもある生体内外の化学物質と生体の相互作用を総合的に研究して、薬物治療の基盤を確立していくことが、医薬品開発を見据えた場合に強く求められている。

著者の利益相反：塚本 桂（大塚製薬株式会社）。

文 献

- 1) 松木則夫, 他. 日薬理誌. 2015;146:179.
- 2) 平成19年研究推進委員会編. 医学と医療における日本の薬理学の貢献—日本薬理学会へのいざない. 日本薬理学会. 2008.
- 3) 小野俊介. 日薬理誌. 2015;146:236-238.
- 4) (独)医薬品医療機器総合機構. PMDAの理念. <http://www.pmda.go.jp/about-pmda/outline/0003.html>
- 5) US Food & Drug Administration. What We Do. <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/>
- 6) European Medicines Agency. What we do. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000091.jsp
- 7) Pernicova I, et al. Nat Rev Endocrinol. 2014;10:143-156.
- 8) 薬事法等の一部を改正する法律(平成25年法律第84号). 2013.
- 9) US Food & Drug Administration. Guidance for Industry Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. 2008.
- 10) Nissen SE, et al. N Engl J Med. 2007;356:2457-2471.
- 11) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長. 経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン. 薬食審査発0709第1号. 2010.