グローバル医薬品開発におけるレギュラトリーサイエンス：アカデミアの役割

塚本 桂,* 竹中 登一

Role of Academia in Regulatory Science for Global Drug Development

Katsura Tsukamoto* and Toichi Takenaka

Global Regulatory Science, Gifu Pharmaceutical University; 1-25-4 Daigakunishi, Gifu 501-1196, Japan.

(Received August 4, 2015)

As diseases know no national boundaries, drug development must be designed at a global level. Drugs are highly regulated to maximize the benefits to public health, which is assessed on a regional basis. The complexity and diversity of stakeholders increase dramatically once multiple international regions are involved. Each stakeholder in drug development depends on customized criteria to make decisions for its own benefit. Thus, a huge gap exists among drug discovery researchers, developers, clinicians, patients, and regulatory bodies. With reasonable scientific evidence gathered and analyzed, mutual agreement can be reached. We believe that this important role of regulatory science and academic involvement will create harmony. By practicing diverse, innovative regulatory scientific research, academia has the potential to become the core of communication among various stakeholder groups. Furthermore, another important responsibility of academia, *i.e.*, knowledge, provides additional aspects to the field of drug development. Those who understand regulatory science can contribute to the efficient achievement of innovative, effective, safe drugs. Thus, research and education are essential roles of academia to allow a better understanding of the balance between benefits and risks. Communication and knowledge will promote the prompt delivery of better medical products to patients in need.

Key words—global drug development; regulatory science; academia

1. はじめに

わが国においては、2013年6月に日本再興戦略が政府により策定され、2014年6月には、医療・介護分野の成長産業化を含む改訂が閣議決定された。¹⁾ 少子高齢化の社会構造にあって、この分野の重要性は経済の成長を牽引する以上に高く、2015年4月からは「医療分野の研究開発における基礎から実用化までの一貫した研究開発の推進・成果の円滑な実用化及び医療分野の研究開発のための環境の整備を総合的かつ効果的に行う」ことを目的とした、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (Japan Agency for Medical Research and Development; AMED) が設立され、オールジャパンによる日本発創薬が推進されている。一方、よい医薬品は世界中で使われること、世界最大の医薬品市場は米

国であることから、医薬品開発は欧米を中心としてグローバルに行われ、各地域の規制当局によってそれぞれに承認審査が行われる。日米 EU 医薬品規制調和国際会議によって、一定の統一がなされているものの、民族、文化、医療環境、医療経済などの違いから、各規制当局が独自に承認判断を行っている。すなわち医薬品開発を成功させるためにはこのようなグローバル環境に対応せねばならない。

目覚ましい科学と技術の進歩により、われわれは様々な恩恵を受けている。医薬品開発においても、抗体医薬品の台頭など、従来の低分子化合物を主体とした医薬品から高分子・タンパク医薬品へ、代謝・高血圧と言った患者数の多い慢性疾患領域から、がん・希少疾患など治療満足度の低いアンメット・メディカル・ニーズ領域へシフトしている。より安全かつ有効な医薬品、より複雑な分子、より開発困難な疾患領域への挑戦は、時に開発期間の長期化と高コスト化を招いている。しかし、このような特殊なビジネス環境下にあっても、人々の健康や幸せに直接関与する医薬品開発は継続していくべきで

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 岐阜市大学西 1-25-4)

*e-mail: tsukamoto@gifu-pu.ac.jp

本総説は、日本薬学会第135年会シンポジウム S38 で発表した内容を中心に記述したものである。

Fig. 1. Change of Evaluation Standards in Regulatory Bodies

Appropriate judgment could be reached by using regulatory science by analyzing information including the latest scientific knowledge and technology.

あり、よりよい新薬の開発が望まれている。

レギュラトリーサイエンスは、開発過程に存在する様々なピットフォールを橋渡しし、革新的医薬品の創出に係わる総合的な学問領域である。本稿ではグローバル医薬品開発におけるレギュラトリーサイエンスに関して、特にアカデミアの役割を、私見を交えながら論じる。

2. レギュラトリーサイエンスの重要性

筆者らは、医薬品開発におけるレギュラトリーサイエンスとは、開発に関連する多岐にわたる要因を収集、分析し、その時点で最良と判断される戦略を提供していく役割を担っていると理解している。医薬品開発には、開発行為者や規制当局のみならず、医薬品を待ち望む患者、開発資金提供者、行政など様々なステークホルダーが係わっている。したがって開発 Go/No go の判断や承認許可の判断には、これらのステークホルダーが同意できる、最大公約数的な判断が求められる。その判断の根拠となる科学的なアプローチが、レギュラトリーサイエンスではなかろうか。探索・創薬研究から開発・臨床研究に至るギャップ、これらの結果を踏まえて行われる承認申請における規制当局と開発行為者とのギャップは、医薬品開発のピットフォールとなり成功確率を押し下げている。他の製品と異なり、医薬品はその特性から高度に規制を受けており、規制当局の判断基準は、公衆衛生の最大化を目標として様々な要因によって変化し得る (Fig. 1)。レギュラトリーサイエンスはピットフォールを橋渡しすると同時に、判断の根拠を提供する役割を担っており、開発を効率化させ、無駄な臨床試験を排除することで、

倫理的にも経済的にも社会に重要なインパクトを与える学問領域である。

3. 医薬品開発環境への対応

前述の通り医薬品開発環境は、科学の進歩、技術の革新に伴って刻々と変化しており、アンメット・メディカル・ニーズに対応した高分子・タンパク医薬品が主流となってきている。米国においては Vioxx 事件などを契機に、医薬品にこれまで以上の安全性を求める社会の声を反映して、米国食品医薬品局 (U.S. Food and Drug Administration; FDA) の医薬品承認審査が厳格化された。²⁾ その結果、より長期かつ大規模な臨床試験によって有効性と安全性を証明する必要が生じ、研究開発コストの増加につながっている。米国研究製薬工業協会の報告によると、加盟企業の年間研究開発費用は 2000 年から 2010 年の 10 年間に 26 億ドルから 50.7 億ドルに増加し、2014 年には 51.2 億ドルに達している。³⁾ 例えば糖尿病治療薬であるロシグリタゾンに心血管系リスクの可能性がメタ解析によって示された結果、FDA はこのリスク評価を血糖降下薬の承認要件に加えたガイダンスを発表した。⁴⁾ 開発を行う製薬企業は、このガイダンスに対応して 1 万例以上の大規

塚本 桂

1989 年岐阜薬科大学薬学部卒業後、製薬企業にて基礎薬理研究に従事。その間ベルギー・ルーヴェン大学医学部 (F. Schuit 教授、膵 β 細胞研究) に留学。2013 年 12 月より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に転身 (特任教授)。企業目線も取り入れたレギュラトリーサイエンスを模索中。

模長期臨床試験によるリスク評価も必要となり、臨床試験計画は複雑化し、多額のコストが発生するようになった。⁵⁾ 一方、日本においては、米国との民族間差を理由に上記のような大規模長期臨床試験によるリスク評価を必要とせず、従来通りの有効性と安全性を評価して、有益性が高い場合に承認されている。⁶⁾ その結果現在では、日本の方が米国より経口血糖降下薬の承認数が多い。このような規制上の違いにも対応せねばグローバルにおける医薬品開発は成功できない。また、induced pluripotent stem cell の発見により、再生医療が現実のものとして捉えられるようになってきている。このような医薬品開発環境に応じて、規制当局側も変化し、2014 年 11 月には、薬事法が再生医療領域にも対応した医薬品、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に改正され、条件及び期限付き承認制度が導入された。⁷⁾ これらの変化に対応することができなければ、より有効かつ安全な革新的医薬品の創出は不可能である。レギュラトリーサイエンスを十分理解し活用することにより、多様な変化に対応することが可能となる。

4. アカデミアの創薬シーズの活用

Figure 2 に日本における新医薬品承認推移を示した。承認総数は、2004 年の 56 件から 2013 年には 142 件と 2.5 倍に増加し、回帰直線の傾きは 8.9 であった。そのうち新有効成分含有医薬品承認区分に該当する承認数は、承認総数の約 3 割前後であり、回帰直線の傾きは 2.3 であった。一方、新医療用配合剤、新投与経路医薬品、新効能医薬品、新剤型医薬品、新用量医薬品を含むその他の承認区分に該当する承認数推移は、回帰直線の傾きが 6.6 であった。したがって承認総数の増加は、既存薬のライフ・サイクル・マネジメントが大きく反映している結果と言える。また、バイオ医薬品の承認数は、2004 年の 2 件から 2013 年では 23 件と大幅に増加していた。なお、新有効成分含有医薬品には、既存の医薬品と同一の薬効、適応症であり、化学構造が異なっている改良型医薬品を含み、バイオ医薬品の承認数には、バイオシミラーの承認品目も含まれている。すなわち、真に革新的な新規医薬品の創出は極めて限られている。その理由の 1 つに考えられるのは、創薬シーズの乏しさである。世界最大の医薬品市場を有する米国において、FDA が 1998 年から

Fig. 2. The Number of Annually Approved New Drugs in Japan

Data was adapted and modified from approved new drugs list of Pharmaceuticals and Medical Devices Agency and approved biopharmaceuticals list of National Institute of Health Sciences. The open bar, closed circle, diamond and triangle represent total, approved classification 1, other approved classification 2-10 and biopharmaceuticals, respectively. The dotted lines indicate regression lines.

2007 年の 10 年間に承認された新医薬品の国別起源は、アメリカが約半数の 46.7% を占める一方、日本は 9.1% であることが報告されている。⁸⁾ さらに、アメリカでは新医薬品の 61.5% が大学又はバイオベンチャー起源であるのに対し、日本ではわずか 18.4% と、8 割以上の新医薬品が製薬企業で創製されていることが報告されている。⁸⁾ この報告は、アカデミアの創薬シーズを活用することによって、新たな医薬品の創出につながっていることを物語っている。先述の AMED 設立に代表されるように、日本においても、アカデミアの創薬シーズを活用しようとするオープンイノベーションやトランスレーショナルリサーチの動きは加速している。その際に問題にされるのが、アカデミア（創薬研究）と製薬企業（開発研究）のギャップである。アカデミアにおいては、レギュラトリーサイエンスを理解することで、より出口を見据えた創薬研究がなされるものとする。

5. アカデミアの研究と教育

このように医薬品開発において重要な役割を担っているレギュラトリーサイエンスは、その研究と教育を推進し、発展していかなければならない。アカデミアは、様々なステークホルダーに対して中立な立場であるからこそ、中核となるべきである。医薬品開発は基礎研究から数えれば成功までに十年以上の年月が必要な長期戦である。今後、革新的な医薬品を継続的に生み出していくためには、若手を中心とし

Fig. 3. Initiatives of FDA and MHLW/PMDA for Promoting Regulatory Science

Abbreviations; FDA: US Food and Drug Administration, MHLW: Ministry of Health, Labour and Welfare, PMDA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, CPI: Critical Path Initiative, CERSI: Centers of Excellence in Regulatory Science and Innovation, NIH: National Institute of Health, UCSF: University of California, San Francisco, CPIM: Critical Path Innovation Meeting, PSJ-RS: Pharmaceutical Society of Japan-Regulatory Science, RSMP: Society for Regulatory Science of Medical Products, PMRJ: Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science Society of Japan.

たレギュラトリーサイエンスを理解し活用できる人材の育成が極めて重要である。

5-1. 日本の取り組み 日本においては、厚生労働省（Ministry of Health, Labour and Welfare; MHLW）並びに医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; PMDA）がレギュラトリーサイエンス関連の研究や教育を主導していると言える（Fig. 3）。われわれの調査では MHLW は 2002 年より医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業として 2013 年までに 717 プロジェクトに 70.4 億円を、2014 年には 57 プロジェクトに 11.6 億円を拠出し、研究を推進している。さらに 2012 年からは革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業として 24 プロジェクトに 11.9 億円が追加されている。また、2009 年以降、19 大学と連携大学院を設立し、教育並びに研究を推進している。PMDA とアカデミアの連携は、2015 年には包括的連携協定に発展し、連携先をこれまでの大学に加えて、質の高い臨床研究を進める医療機関や研究機関にも拡大された。

5-2. 米国の取り組み アメリカにおいても、日本と同様に規制当局である FDA が主導している（Fig. 3）。2004 年の Critical Path Initiative に始ま

り、2010 年には NIH と共同で 675 万ドルの科学研究補助金を、アカデミアを中心に拠出し、レギュラトリーサイエンスの牽引を開始した。翌 2011 年には FDA が 200 万ドルの補助金を拠出して、メリーランド大学及びジョージタウン大学に中核的研究拠点（Center of Excellence in Regulatory Science and Innovation; CERSI）を設立し、革新的医薬品の創出に向けた取り組みがなされている。また、両大学にはレギュラトリーサイエンスの大学院修士課程が設立され、医薬品開発のすべての領域を網羅するようなカリキュラムが組まれており、より実践的な教育がなされている。両大学の受講生の多くは、製薬企業社会人、FDA 職員、医師、薬剤師、看護師など医薬品開発現場で働く人々であり、そのスキルアップに貢献している。⁹⁾ この取り組みは拡大されており、2014 年にはカルフォルニア大学サンフランシスコ校とスタンフォード大学が共同で研究と教育に取り組む、西海岸初の CERSI が設立された。さらに Critical Path Innovation Meeting のドラフトガイダンスが FDA から出され、産官学に加えて患者団体なども一体となった議論の場が設けられる動きがある。¹⁰⁾ すなわち、次世代の革新的医薬品創製に向けて、レギュラトリーサイエンスに様々なス

テークホルダーを巻き込んで、議論、研究、教育が行われつつある。

6. おわりに

冒頭に述べたように、レギュラトリーサイエンスは開発過程に存在する様々なピットフォールを橋渡しし、革新的医薬品の創出に係わる総合的な学問領域である。特にグローバル医薬品開発では、多種多様なステークホルダーが関与するため、レギュラトリーサイエンスを理解し活用することで、公衆衛生の最大化と開発の効率化が達せられると考える。医薬品開発に係わるステークホルダーに対して中立的なアカデミアこそ、広く社会のニーズを捉え、多様性があり革新的なレギュラトリーサイエンス研究を進めていくことにより、産官学民の人材交流の核となり、今後のよりよい医薬品をすべての患者に届ける役目を担う人材を育成していかなければならない。

謝辞 本稿をまとめるにあたって協力頂いた当寄附講座・松丸直樹特任助教に深謝いたします。

利益相反 塚本 桂 (大塚製薬株式会社からの寄附金で設置した寄附講座特任教授)、竹中登一 (大塚製薬株式会社からの寄附金で設置した寄附講座客員教授)。

REFERENCES

- 1) Prime Minister of Japan and His Cabinet. “Nippon Saikou Senryaku no Kaitei 2014.”: <http://www.kantei.go.jp/jp/singi/keizaisaisei/pdf/honbun2JP.pdf>, cited 22 May, 2015.
- 2) U.S. Government Publishing Office. “PUBLIC LAW 110-85-SEPT. 27, 2007.”: <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-110publ85/pdf/PLAW-110publ85.pdf>, cited 25 May, 2015.

- 3) Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. “Industry profile 2015.”: http://www.phrma.org/sites/default/files/pdf/2015_phrma_profile.pdf, cited 13 May, 2015.
- 4) U.S. Food and Drug Administration, “Guidance for Industry. Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention.”: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071624.pdf>, cited 22 May, 2015.
- 5) Hirshberg B., Katz A., *Diabetes Care*, **36** (Suppl. 2), S253-S258 (2013).
- 6) Ministry of Health, Labour and Welfare. “On Release of the Guideline for Clinical Evaluation of Oral Hypoglycemic Agents.”: <http://www.pmda.go.jp/files/000157484.pdf>, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency Web, cited 22 May, 2015.
- 7) Ministry of Health, Labour and Welfare. “Kaiseihou no Gaiyou.”: <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000066816.pdf>, cited 22 May, 2015.
- 8) Kneller R., *Nat. Rev. Drug Discov.*, **9**, 867-882 (2010).
- 9) Tsukamoto K., Takenaka T., *Regulatory Science of Medical Products*, **5**, 103-110 (2015).
- 10) U.S. Food and Drug Administration. “Critical Path Innovation Meetings.”: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugInnovation/ucm395888.htm>, cited 20 May, 2015.