

## 報告書(案)関連資料一覧

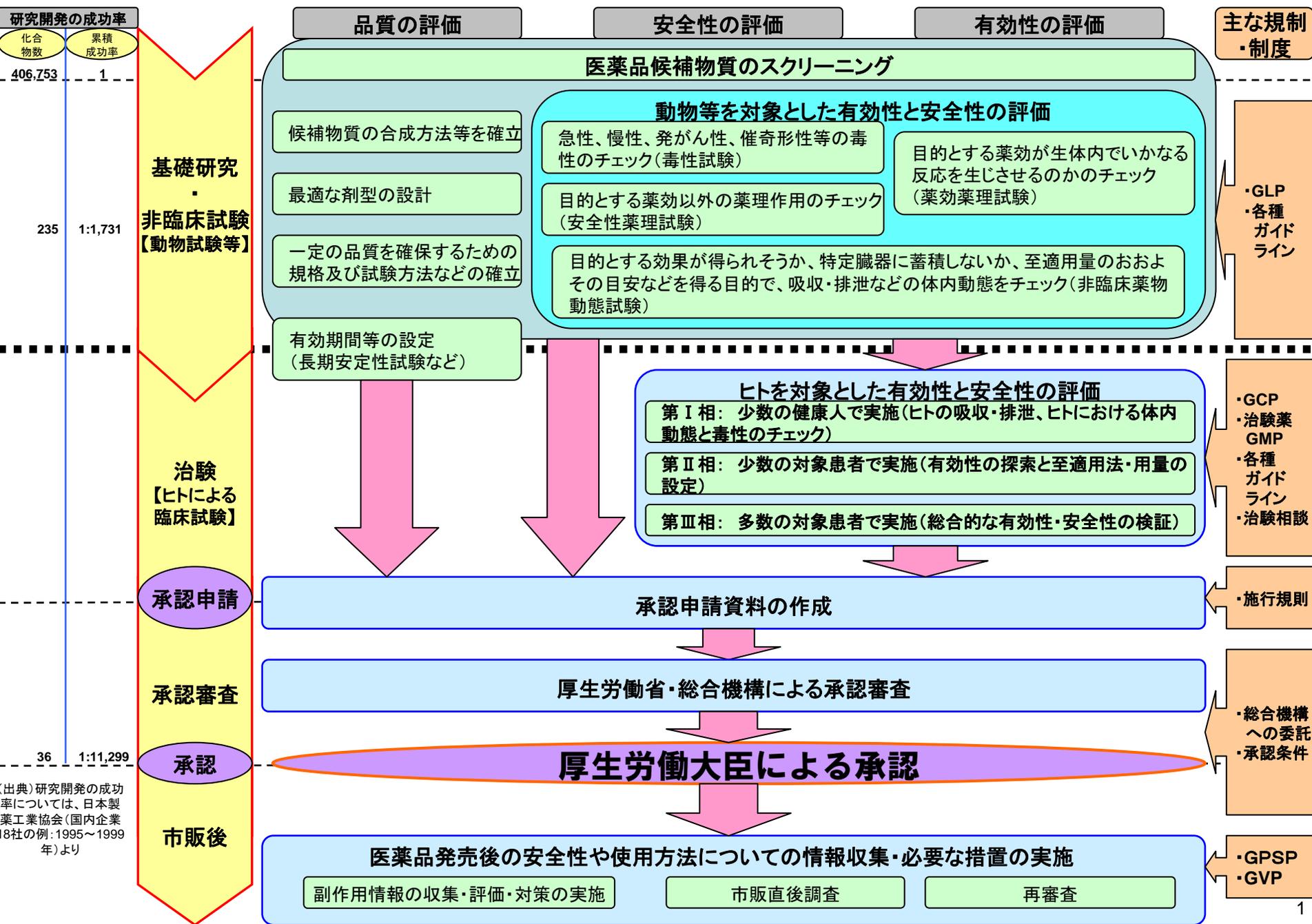
ページ	資料番号	表題	概要
1	1	医薬品の基礎研究から承認審査、市販後までの主なプロセス	医薬品は、その品質、有効性、安全性について、基礎研究、非臨床試験、治験と段階をおって検討され、その結果に基づき承認申請がされ、承認審査を経て厚生労働大臣の承認を受けて市販される。また、市販後にも安全対策が講じられている。これらのプロセスの各段階ごとに、必要な規制等が設けられている。
2~3	2	医薬品の承認審査の流れ	申請者(製薬企業等)は、申請書に必要な書類を添えて総合機構に承認申請する。総合機構は外部専門家が参画しながら品質・安全性・有効性の観点から調査や評価(審査)を行い、厚生労働省に審査報告書を提出する。厚生労働省は、薬事・食品衛生審議会の意見を聴き、厚生労働大臣が医薬品としての承認を与える。
4	3	医薬品の承認について	医薬品の承認審査に際しては、その時点における医学的・薬学的知見に基づく、当該医薬品の治療上の効能・効果と副作用とを比較考量して、承認の可否を判断している。
5	4	ドラッグ・ラグの現状	2004年世界売上上位100製品から同一成分の重複等を除いた88製品について、世界初上市から各国上市までの平均期間を比較すると、日本は約4年遅れて上市されており、最も遅れの少ない米国と比較すると約2.5年のドラッグ・ラグが生じている。
6	5	新薬の審査期間(中央値)の日米比較	2003年から2005年までに日本と米国において承認された新薬の総審査期間の中央値を比較すると、日本は米国より約1年遅れている。
7	6	欧米諸国におけるより有効で安全な医薬品の開発に関する主な取組	欧米諸国においては、より有効で安全な医薬品の開発に関し、次のような取組みがなされている。 ○ 米国食品医薬品局(FDA): 新医薬品開発のためのクリティカル・パス ○ 米国科学アカデミー医学研究所(IOM): フューチャー・オブ・ドラッグ・セーフティー ○ 欧州連合(EU): 革新的医薬品計画
8	7	欧米で初めて承認されてから我が国で申請されるまでの期間	平成15~17年度に我が国で承認し、かつ海外でも承認されているもの42品目(過去3年間の新有効成分にかかるもの)のうち、39品目(約93%)については、海外で承認された時点で我が国では申請すらなされていなかった。
9~10	8	マイクロドーズ試験の概要と国内外の状況	マイクロドーズ試験とは、およそヒトで薬理作用が発現しないと考えられる用量によるヒトへの単回投与臨床試験である。 我が国では、マイクロドーズ試験の実施に関するガイドライン等は作成されておらず、また、医薬品の承認申請を目的とした試験実施に関する報告はないが、欧米ではマイクロドーズ試験やこれを含めた探索的臨床試験の実施に関するガイダンス文書等が作成されており、ICH(日米欧医薬品規制調和国際会議)においてもマイクロドーズ試験に関する議論が開始されている。
11	9	バイオマーカーの概要と米国の状況	バイオマーカーとは、生体内の生物学的変化を主に定量的に把握するための指標(マーカー)である。 米国のクリティカルパスにおいても、疾患に関するバイオマーカー、安全性に関するバイオマーカーなど、様々なバイオマーカーの例が指摘されている。

12～14	10	再生医療について	再生医療とは、患者自身の細胞・組織又は他者の細胞・組織を培養等加工したものをを用いて、失われた組織や臓器を修復・再生する医療のことである。 自家細胞・組織利用製品と他家細胞・組織利用製品でリスクの程度が異なることや、その使用、流通が限定的で製造設備等が比較的小規模であるという特徴を有する。厚生労働省では、これらの特徴を踏まえた基準の見直しを図っている。
15	11	治験について	治験は、ヒトを対象として、第Ⅰ相では健康人での体内動態と認容性、第Ⅱ相では至適用法・用量の設定、第Ⅲ相では有効性・安全性の検証と段階をおって行われる。 それぞれの試験の規模や期間のイメージは、それぞれ、第Ⅰ相：約20人、約0.5～1年、第Ⅱ相前期：約50人、約1年、第Ⅱ相後期：100人以上、約1年、第Ⅲ相：約200人以上、約2～3年、となっており、これらの実施に当たっては、GCP、治験薬GMP、各種ガイドラインなどの規制が定められている。
16	12	国内における治験結果が必要な理由	○ 医薬品の効果に民族的要因が影響を与えること ○ 日米欧で承認されている医薬品の約3割は、用法・用量が異なること ○ 副作用発現の違いが見られるとの報告があること などの理由から、我が国において医薬品を承認するに当たり、海外の治験結果のみでなく、日本における治験結果を必要としている。
17	13	新たな治験活性化5カ年計画の策定について	国内治験の空洞化等の問題に対処するため、平成15年度より「全国治験活性化3カ年計画」を作成し、活性化事業を行ってきた。これにより治験実施体制の整備はされつつあるものの、国際的なレベルからみると未だ解決すべき課題があるため、本年3月に「新たな治験活性化5カ年計画」を策定し、本年4月より実施することとした。 新たな5カ年計画においては、①治験等の中核病院・拠点医療機関の体制整備、②治験等を実施する人材の育成と確保、③国民への普及啓発、参加促進、④治験実施の効率化、企業負担の軽減、⑤規制の適正化、被験者保護の向上、について重点的取組事項(アクションプラン)として位置づけ、今後5年間で達成していくこととする。
18	14	国際共同治験とは	国際共同治験とは、新薬の世界規模での開発・承認を目指して企画される治験であって、一つの治験に複数の国又は地域の医療機関が参加し、共通の治験実施計画書に基づき、同時並行的に進行する臨床試験のことである。主に第Ⅲ相試験が対象とされている。
19	15	GCPについて	GCPとは、医薬品臨床試験の実施に関する基準であり、被験者の人権の保護及び安全確保を図るとともに、治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る。
20～21	16	治験薬GMPの概要とその課題について	治験薬GMPとは、GCP省令に基づく通知を根拠とした「治験薬の製造管理及び品質管理基準及び製造施設の構造設備基準」のことであり、 ○ 治験薬の品質を保証し不良な治験薬から被験薬を保護する ○ 均一な品質の治験薬を用いることで治験の信頼性を確保する などを目的としている。 我が国の現行の治験薬GMPについては、治験の各相ごとに、治験薬そのものの安全性の程度や影響の度合いと、GMPIにより排除できるリスクの程度を考慮し、治験実施全体のリスクの程度によりGMPの規制のあり方を見直す必要がある。

22～ 24	17	科学技術の振興及び成果の社会への還元に向けた制度改革について(総合科学技術会議)－抜粋－	<p>昨年12月25日に総合科学技術会議から総理大臣に報告がなされ、関係各大臣に意見具申がなされた。医薬分野については、次のような内容となっている。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ マイクロドージングを含む探索的早期臨床試験の導入</li> <li>○ (独)医薬品医療機器総合機構の承認審査の迅速化・効率化 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 総合機構の人員の拡大(おおむね3年間で倍増)</li> <li>・ 審査員のレベルアップ、キャリアパス、民間との人事交流</li> <li>・ 承認審査基準の明確化</li> <li>・ 細胞・組織利用製品の安全評価基準の明確化</li> </ul> </li> <li>○ 国際共同治験の推進</li> </ul>
25～ 26	18	ドラッグラグの短縮に向けた対策と年度別の目標設定(工程表)	<p>2011年度までに、開発期間と承認期間をそれぞれ1.5年、1.0年短縮することで、「ドラッグラグ」を合計2.5年短縮し、先行市場に対する上市の遅れを米国並みの500日まで削減を目指す。そのため、総合機構では諸対策を講じることとした。</p> <p>また、年度別の目標を工程表のとおり設定した。</p>
27	19	就業規則等の関係条文について	<p>総合機構における現行の就業規則等においては、製薬企業で研究開発等に従事していた者は、</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 出身企業の申請品目の承認審査等に5年間従事できない</li> <li>○ 承認審査等業務に2年間従事できない</li> </ul> <p>こととなっている。</p>
28	20	医薬品の市販後安全対策の概要	<p>医薬品の市販後安全対策は、市販後に安全性に関する情報を収集し、それらを分析・評価し、その結果を情報提供する仕組みとなっている。</p> <p>特に、情報の収集については、副作用や感染症に関する報告制度、新医薬品の市販直後6ヶ月間で重点的に情報収集を行う市販直後調査制度、再審査・再評価制度などがある。</p>
29	21	「有効性の検証」と「副作用の検証」に必要な症例数の違い	<p>一般に、有効性の観点からは300人程度の症例によってその効果を検証できるが、一方、0.01%程度の頻度で発現する未知の副作用を95%以上の信頼度で1例検出するためには30,000人程度の症例を必要とする。</p>
30～ 31	22	医薬品の添付文書の位置づけ	<p>医薬品の添付文書については、薬事法第52条第1号の規定に基づき、「用法、用量その他使用及び取扱い上の必要な注意」について記載することとなっている。この使用上の注意については、警告、禁忌、慎重投与、重要な基本的注意などの10項目について、重要な事項を前の方に配列することとされている。</p> <p>また、平成8年の最高裁判決において、「添付文書の記載事項は、投与を受ける患者の安全を確保するため、これを使用する医師に対して必要な情報を提供する目的で記載されている」、「その使用上の注意に従わず、それによって医療事故が発生した場合には、特段の合理的理由がない限り、当該医師の過失が推定される」といった判断がなされている。</p>
32	23	医薬品の適正使用に関する国・製薬企業・医療現場の関係	<p>医薬品の適正使用に関し、</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 製薬企業は、その製造物である医薬品の安全性に対して、添付文書等により必要な情報を提供することを通じて、一義的な責任を負っている</li> <li>○ 医療現場では、医師は患者の安全を確保するため、添付文書等を含め可能な限りの最新情報を収集し、治療を行うことが求められている</li> </ul>
33	24	医療用医薬品の添付文書における警告について	<p>医療用医薬品2,048成分のうち、その添付文書に警告欄が設けられているものは、243成分であった。</p> <p>これらの警告欄に記載されている事項を精査したところ、以下のとおりであった(重複あり)。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>① 使用可能な医療機関や医師の資質を限定するもの 97成分</li> <li>② 患者選択の厳格化を求めるもの 93成分</li> <li>③ 医療関係者の行為を限定・規定するもの 185成分</li> </ol>

34	25	実際の患者向医薬品ガイドの例	患者や家族の医療用医薬品への正しい理解と、重大な副作用の早期発見などに役立ててもらうために、使用時に特に知ってもらいたいことを、医療関係者向けに作成されている添付文書を基にわかりやすく記載し、医薬品医療機器総合機構のホームページにて広く提供するもの。 平成18年1月から19年3月までに、添付文書に「警告欄」が設けられている医薬品など約1,100種類の添付文書を作成し、掲載している。
35	26	未承認薬使用の現状1(「治験外提供」と「継続提供」)	未承認薬については、薬事法の規制の対象となり、原則として製薬企業は提供できないが、国内で治験中又は承認申請中の未承認薬については、それぞれ治験外提供又は継続提供として、極めて特例的に使用するケースがある。
36	27	未承認薬使用の現状2(個人輸入)	他者への販売・授与を目的とせず、一定数以下であれば、基本的に未承認薬を輸入することは禁止されておらず、海外で承認されている国内未承認薬について、患者又はその主治医が、治療目的で、その責任の下に輸入して使用するケースがある。
37	28	米国における制度(「コンパッションエート・ユース」)について	米国においては、薬事法規に基づく届出をしていない未承認薬は、原則として、流通が禁止されているが、重篤な疾患で代替治療法がない等の要件を満たす患者集団の治療の目的で治験薬を使用する必要がある場合など、一定の条件を満たした場合には、特例的な手続きによって、未承認薬の流通を認める制度を設けている。
38	29	欧州における制度(「コンパッションエート・ユース」)について	EU加盟国においては、生命に関わるような患者救済を目的として、「他に適切な代替治療法や医薬品がなく、重篤、生命に関わるまたは、身体障害を引き起こすおそれのある疾患を有する患者」を対象とした制度がある。
39	30	医薬品の個人輸入について	輸入者自身の個人的な使用に供することを目的に医薬品を輸入する場合又は医師が自己の患者の診断若しくは治療に供することを目的に医薬品を輸入する場合については、業としての輸入に該当しないことから、薬事法に基づく輸入届は不要であるが、通関上、輸入届の不要な物(個人輸入)であることの証明(「薬監証明」の取得)を要するケースがある。

# 医薬品の基礎研究から承認審査、市販後までの主なプロセス



(出典) 研究開発の成功率については、日本製薬工業協会 (国内企業18社の例: 1995~1999年) より

# 医薬品の承認審査の流れ

承認申請者

承認申請

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

- 内部専門職員によるチーム審査＋外部専門家の参画
- 申請データと原資料との照合等の適合性調査

(注) チーム審査: 各専門課程(薬学、医学、獣医学等)を修了した専門員が原則10名でチームを形成し審査を行う

審査報告書

薬事・食品衛生審議会

○医薬品第一部会／第二部会



○薬事分科会

諮問

答申

厚生労働省

承認

# 総合機構における承認審査業務の概要

## 機構における品質・安全性・有効性の評価

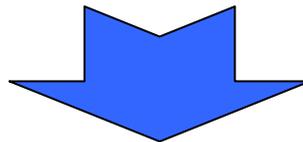
申請書類に基づき、関連情報を収集し比較しながら、開発側が実施したそれぞれの実験・試験の結果の評価が正当なものであるかを検証することにより、承認拒否に該当しないか、申請内容は妥当か、使用上の注意は妥当か等を確認し、品質・安全性・有効性について評価。 ※ 一申請について、申請資料は6万～10万ページ

### 基準適合性調査

- 非臨床試験や治験が行われた施設に出向く(実地調査)などにより、関係者からの聞き取り及び保管されている資料から、非臨床試験や治験がGLP又はGCPに適合して行われていたかを確認
- 申請資料について、開発側が有する資料と照合(書面調査)して、又は治験実施施設に出向き保管されている資料と照合(実地調査)することにより、申請内容が正確に試験結果等を反映したものであることを確認

### GMP適合性調査

- 製造所の製造管理・品質管理の状況について、GMP基準に照らして適正かどうかについて、実地又は書面の調査により確認
- ※GMP調査は、機構又は都道府県が実施



## 大臣への報告

上記の調査・審査の結果を踏まえ、最終的に審査報告書・調査報告書を作成し、大臣へ報告  
※ 審査報告書は40～100ページ

# 医薬品の承認について

## 【薬事法上の規定】

○ 国は、保健衛生上の観点から、薬事法(以下「法」という。)に基づき、品質、有効性及び安全性の確保された医薬品を安全に国民に提供することができるよう、必要な規制を設けている。

「承認」とは、医薬品を製造販売(※1)しようとする際に、厚生労働大臣が、その品目ごとに、品質、有効性及び安全性を確認して与えるものであり、承認を受けていないものは製造販売できない。

※1 「製造販売」とは、その製造等をした医薬品を、販売し、賃貸し、又は授与することをいう。(法第2条第12項)

○ 具体的には、次のいずれかに該当するときは、厚生労働大臣は承認を与えないこととしている。(法第14条第2項第3号)

イ 申請に係る医薬品等が、その申請に係る効能、効果又は性能を有すると認められないとき。

ロ 申請に係る医薬品等が、その効能、効果又は性能に比して著しく有害な作用を有することにより、医薬品として使用価値がないと認められるとき。

ハ イ又はロに掲げる場合のほか、医薬品等として不適当なものとして厚生労働省令で定める場合(※2)に該当するとき。

※2 具体的には、性状又は品質が著しく不適当な場合(例えば食品等と誤用や混同を招くおそれがある場合など)としている。

## 【「平成7年6月クロロキン最高裁判決」における承認審査への言及】

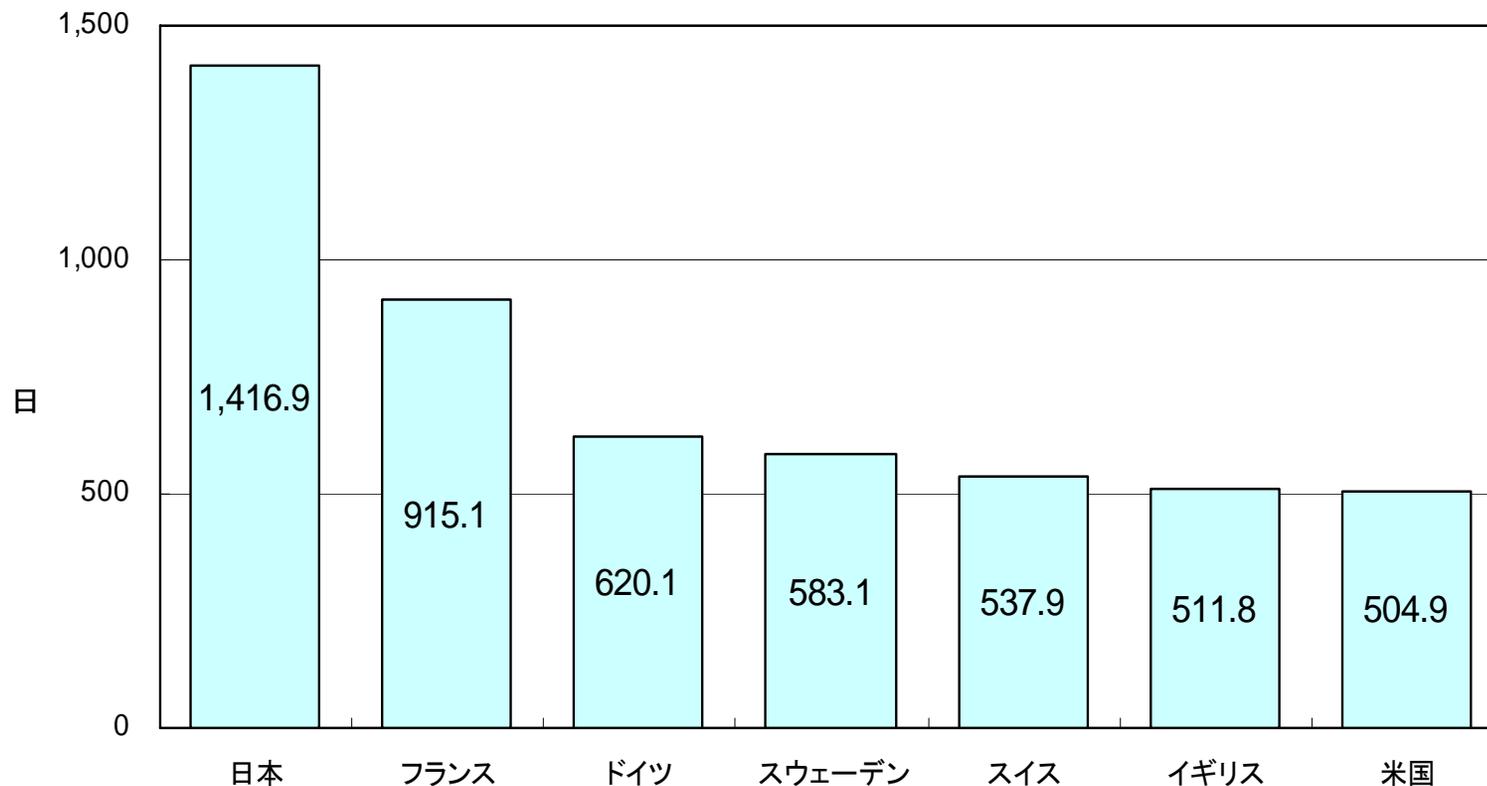
薬事法の目的に照らせば、厚生大臣は、医薬品の承認をするに当たって、当該医薬品の副作用を含めた安全性についても審査する権限を有するものであり、その時点における医学的、薬学的知見を前提として、当該医薬品の治療上の効能、効果と副作用とを比較考量し、それが医薬品としての有用性を有するか否かを評価して、承認の可否を判断すべきもの。

# ドラッグ・ラグの現状

世界で初めて上市された時点と、それぞれの国で上市された時点と比較し、その平均を見ると、我が国では1,416.9日、欧米の主な国では504.9～915.1日の遅れである。

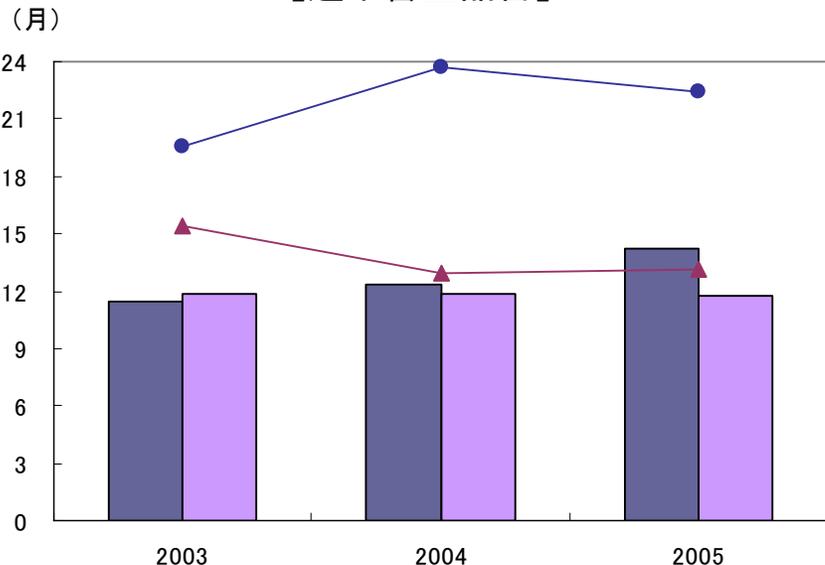
注) 2004年世界売上上位100製品から同一成分の重複等を除いた88製品のうち、それぞれの国で上市されているものを比較の対象とした。

世界初上市から各国上市までの平均期間(医薬品創出国) 88製品 2004年

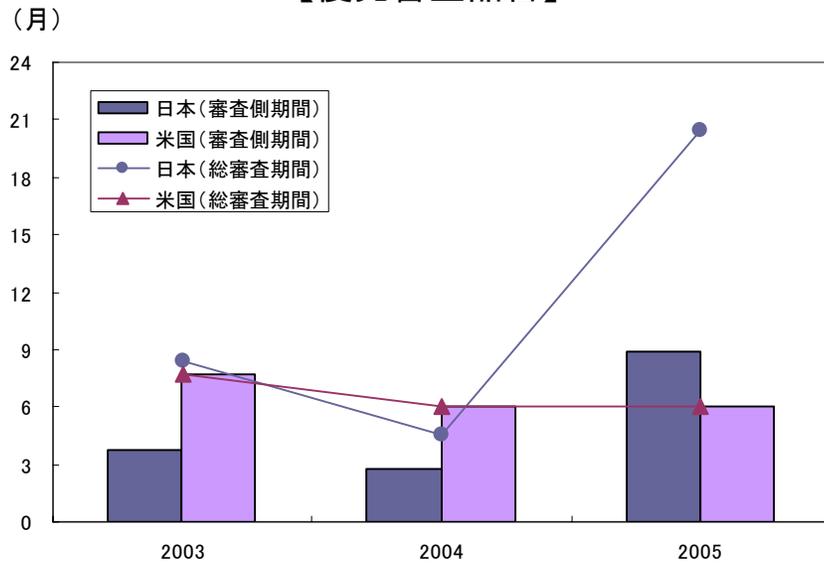


# 新薬の審査期間(中央値)の日米比較

## 【通常審査品目】



## 【優先審査品目】



承認件数	2003	2004	2005
日本	41	27	42
米国	58	90	58

承認件数	2003	2004	2005
日本	10	22	18
米国	14	29	22

注1)「審査側期間」とは、申請から承認までの全期間(「総審査期間」)のうち、承認審査を担当する側が審査に要した期間であり、指示に基づき申請企業側が行う追加資料の作成期間は含まない。

注2)「優先審査品目」とは、薬事法第14条第7項に基づき、希少疾病医薬品等医療上特にその必要性が高いと認められる医薬品について優先して審査等を行うことができる制度の対象とした品目

注3)日本は年度単位、米国は暦年単位で計上。

注4)【優先審査品目】における2003年、2004年のデータには、抗がん剤併用療法に関する緊急的な対応が含まれていることに留意が必要。

# 欧米諸国におけるより有効で安全な医薬品の開発に関する主な取組

## 1. 米国

### 米国食品医薬品局(FDA)

#### 新医薬品開発のためのクリティカル・パス(Critical Path)

近年の科学技術の進展に比較して、画期的な医薬品の開発が停滞していることから、最近の科学技術に対応すべく、新しいバイオマーカの開発、その臨床試験への導入による効率化などを提言している。

### 米国科学アカデミー医学研究所(Institute of Medicine of the National Academies)

#### フューチャー・オブ・ドラッグ・セーフティー(The Future of Drug Safety)

FDAの医薬品の安全性管理システム等を調査分析し、医薬品の安全確保におけるFDAの役割や組織のあり方等の改革を提言している。

## 2. 欧州

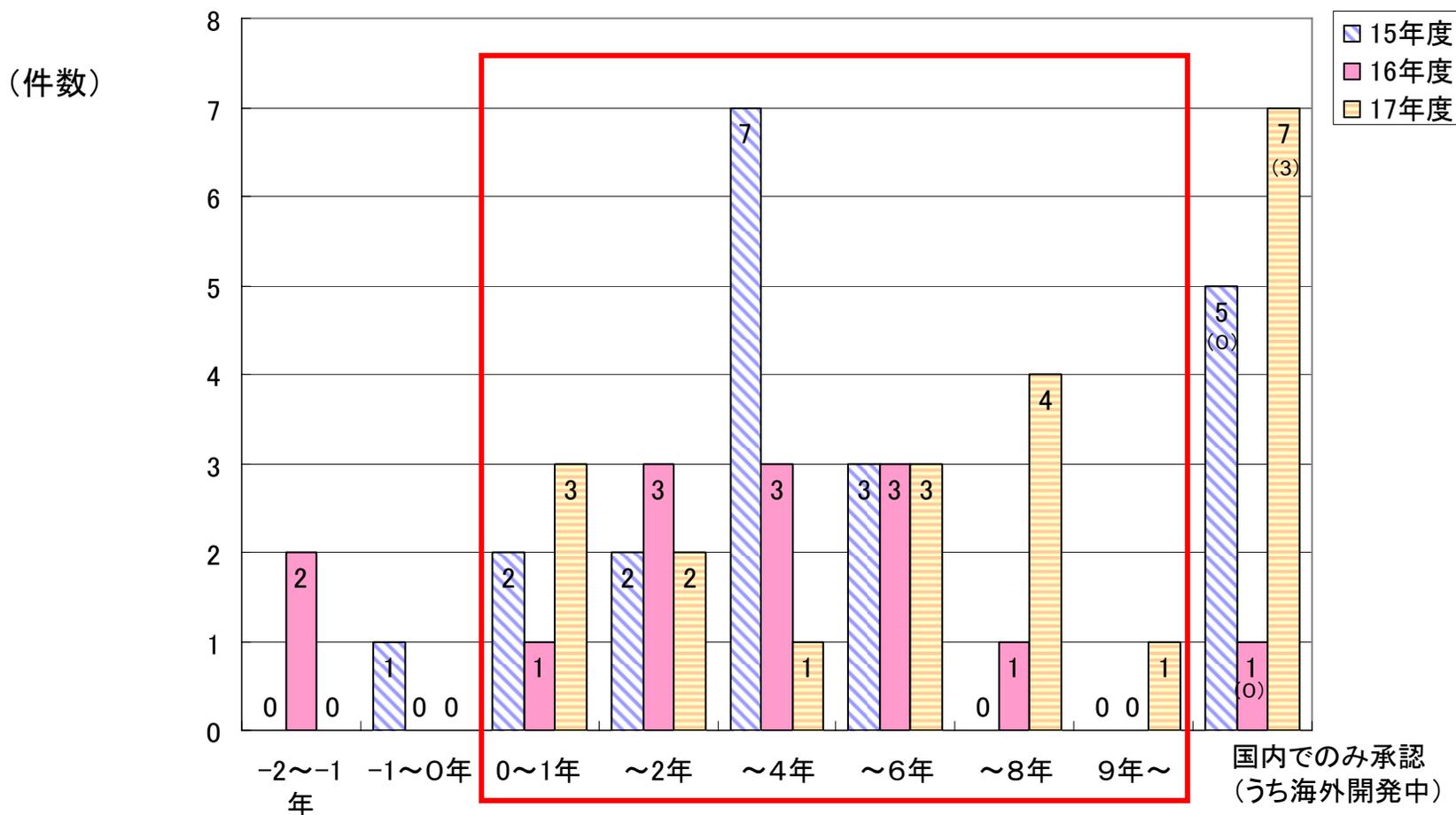
### 欧州連合(EU)

#### 革新的医薬品計画(Innovative Medicines Initiative)

EUの経済競争力を強化する目的で作成されている2007～2013年のプログラム案のひとつ。「より有効な医薬品の開発を促進する」ための具体的な計画をまとめる予定。

# 欧米で初めて承認されてから我が国で申請されるまでの期間

我が国で承認し、かつ海外でも承認されているもの42品目（過去3年間の新有効成分にかかるもの）のうち、39品目（約93%）については、海外で承認された時点で我が国では申請すらなされていない。



# (参考8) マイクロドーズ試験の概要と国内外の状況

## マイクロドーズ試験とは

被験物質が薬理作用を示すと考えられる投与量の1/100未満かつ100  $\mu$ g/ヒト以下の用量(=およそヒトで薬理作用が発現しないと考えられる用量)によるヒトへの単回投与臨床試験。(参考: 臨床評価33巻3号(2006))

### ※ 具体的な試験方法

- 被験物質を放射性元素( $^{14}\text{C}$ )で標識し、当該被験物質をヒトに投与。加速器質量分析法(AMS: Accelerator Mass Spectrometry)を用いて血漿中又は尿中の濃度を測定し、被験物質の未変化体や代謝物のヒトにおける薬物動態情報を得る。
- 放射性元素で標識しない被験物質をヒトに投与し、高感度のLC/MS/MS法(タンデムマス法; 液体クロマトグラフィーに質量分析計が2つ繋がった装置によりごく微量の被験物質の定量を行う方法)により、未変化体の体内動態を測定する。
- 被験物質を $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{18}\text{F}$ 等で標識し、当該被験物質をヒトに投与。陽電子放射断層撮影法(PET: Positron Emission Tomography)を用いて被験物質の臓器・組織内での分布状況を画像により経時的測定を行う。

※ マイクロドーズ試験を応用することにより、分子イメージング技術(例えば、アルツハイマー型認知症など神経変性疾患に関する検出薬等)の開発なども期待されている。

第 I 相の治験開始前に、ヒトの薬物動態の情報が判明することにより、その後の治験の迅速化・効率化が可能となる。

# マイクロドーズ試験に関する国内外の状況

## 1. 国内

我が国では、医薬品の承認申請を目的としたマイクロドーズ試験の実施に関するガイドライン等は作成されていない。また、国内で医薬品の承認申請を目的としたマイクロドーズ試験実施に関する報告はない。

### ※ 国内の状況

#### 1. 日本薬物動態学会(平成17年12月)

マイクロドーズ試験の有用性を学会として認め、その国内実施のための指針作成が必要である旨の意見書を取りまとめ、公表。

#### 2. 総合科学技術会議(平成18年12月)

総合科学技術会議最終報告書の中で、以下のとおり言及。

「我が国ではマイクロドージング等の治験の迅速化・効率化に繋がる新しい技術の位置づけは定まっていない。マイクロドージングを含む探索的早期臨床試験について、その導入に向けて欧米のような指針を早急に検討すべきである。【平成18年度より検討・平成19年夏結論】」

## 2. 諸外国

### (1) 欧州の状況

1997年から英国で実施。その後、欧州医薬品庁(EMA)が2003年1月に「医薬品の単回マイクロドーズ臨床試験実施のための非臨床安全性試験に関するポジションペーパー」を発出。

### (2) 米国の状況

2006年1月に米国FDAは「Guidance for Industry, Investigators, and Reviewers Exploratory IND Studies (探索的IND試験に関するガイダンス)」を発出。その中でマイクロドーズ試験についてのガイダンス公表。

### (3) ICH(日米欧医薬品規制調和国際会議)の状況

2006年秋、「医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドライン(ICH-M3)」見直しのための専門家グループを立ち上げ、マイクロドージングに関する議論を開始。

2007年下半期にStep2(原案作成)、2008年秋にStep5(最終合意)到達を目標としている。

# バイオマーカーの概要と米国の状況

## バイオマーカーとは

(Critical Path Opportunities List, FDA, 2006.3より抜粋)

測定可能な特性であり、ヒトや動物における生理学的プロセス、薬理学的プロセスまたは疾患のプロセスを反映するもの。ある製剤の投与後にみられるバイオマーカーの変化は、その製剤の臨床的反応を表す。

※ 即ち、生体内の生物学的変化を主に定量的に把握するための指標(マーカー)のこと。ある特定の疾病や体の状態に  
関連したバイオマーカーを探し出し、その測定を行うことにより、疾病の診断や効率的な治療方法の確立が可能となる。

<既存のバイオマーカーの例> 肝機能障害 と GPT及びGOT、糖尿病 と 血糖値 など

## 米国のクリティカルパスで指摘されたバイオマーカーの例

(参考) Critical Path Opportunities List, FDA, 2006.3

### 疾患に関するバイオマーカー

(開発例) 前立腺から分泌される糖タンパクの一種であるPSA ※をバイオマーカーとして、悪性度の高い前立腺がんの進行度を予測。

※ PSA: Prostate Specific Antigen (前立腺特異抗原)

(今後、開発が期待されるバイオマーカーの例)

不妊治療に際しての妊娠成立を示すマーカー C型肝炎の進行度を示すマーカー

### 安全性に関するバイオマーカー

(開発例) トキシコゲノミクス(遺伝子レベルでの毒性予測)を活用し、医薬品候補物質の肝毒性や腎毒性を予測。この実用化により、従来の動物を用いた毒性試験に代わる  
新たな安全性指標の構築が期待される。

(今後、開発が期待されるバイオマーカーの例)

ワクチン投与により自己免疫疾患等の副作用が発現するかどうかなど、医薬品投与により副作用が発現するかどうかを予測するためのマーカー

### 新しい画像技術の利用

(開発例) 画像技術を利用した認知神経性疾患の診断

アルツハイマー病の脳内に産生するアミロイド(タンパク質の一種)をバイオマーカーとして、PET※等を用いて画像撮影し、認知神経系疾患の診断等に活用。

※ PET: Positron Emission Tomography (陽電子放射断層撮影法)

(今後、開発が期待される画像技術の例)

関節リウマチや変形性関節症に対する画像技術の応用 種々のがんに対する診断や治療効果の評価に対する画像技術の応用

### ファーマコゲノミクス※の利用

(開発例) 塩酸イリノテカンの副作用発現を予測するバイオマーカー

塩酸イリノテカン(抗がん剤)で副作用(好中球減少)発生のリスクに個人差があり、薬物代謝酵素の遺伝子多型(UGT1A1\*28) ※を有する者に副作用発現の可能性が高いため、  
UGT1A1\*28をバイオマーカーとすれば、塩酸イリノテカンのより慎重な投与が可能となるため、副作用発生のリスクが低減。

※ ファーマコゲノミクス(PGx)とは、個人ごとの遺伝子の差異に応じた医薬品の効果や副作用の発生状況の違いなどに関する研究。

※ 塩酸イリノテカンの活性代謝物は、グルクロン酸転移酵素(UGT)により解毒化される。このUGTの一種であるUGT1A1には遺伝子多型が認められ、そのうち、  
UGT1A1\*28については、通常のUGT1A1よりも活性が低い。従って、この遺伝子多型を有する患者の塩酸イリノテカンの活性代謝物の血中濃度は高くなり、  
重篤な副作用(特に好中球減少等)のリスクが増加する。

# 再生医療について

再生医療とは、患者自身の細胞・組織又は他者の細胞・組織を培養等加工したものをを用いて、失われた組織や臓器を修復・再生する医療

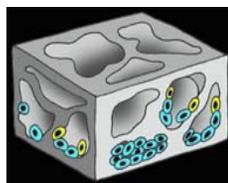
(例 ①培養皮膚による重傷熱傷患者の救命、②培養角膜による視力の回復など)

自家

患者自身の組織・細胞由来製品による再生医療(自家細胞・組織利用製品)



細胞の採取



細胞培養技術を用いた加工



再生した細胞や組織の移植



他家



骨髄細胞など

他者の組織・細胞由来製品による再生医療(他家細胞・組織利用製品)



# 自家細胞・組織利用製品の特徴

患者から細胞を採取し、加工処理した後に当人に戻すことから、他人の病気をもらい受ける心配(ドナー(細胞・組織提供者)由来の感染リスク)は考えられないが、その一方で、以下のような特徴を有する。

## 1. リスクの観点

### ① 処理を加えることで生じるリスク

培養等に際して培地に用いる原材料(血清等)による感染の可能性、細胞の性質の予期せぬ変化(癌化)などが否定できず、これら処理に関連するリスクが内在。

### ② 製品そのものの有効性・安全性に関するリスク

期待どおりの効果を発揮するか、有害反応は発現しないかなど、製品そのものの有効性と安全性に関するリスクが内在。

### ③ 品質の一定性のリスク

繰り返し製造した場合、中には使用に耐えられない製品が生じるおそれがある等、品質が一定した製品を製造できないリスクが内在。

## 2. 製造・流通・使用等の観点

### ④ 患者・医師・製造者が1対1対応

自家製品は細胞等を採取した患者以外への汎用性がないため、その使用、流通が限定的。

### ⑤ 製造設備が比較的小規模

自家製品の多くは、ベンチャー企業、大学などの研究室レベルの施設で試作されており、その製造設備は一般的に、通常の医薬品製造設備に比較して小規模。

# 自家細胞・組織利用製品の特徴を踏まえた制度の当面の見直し

自家細胞・組織利用製品の特徴を踏まえた公衆衛生上適切な規制となるよう、以下の取組を開始したところ。

## (1) 自家細胞・組織利用製品の安全性等評価基準の策定(直ちに検討着手、19年夏目途に策定)

自家細胞・組織利用製品等について安全性や有効性に関する評価基準を策定。全身を介する作用を期待しない一定のものについては、比較臨床試験が不要である場合があることを明記するなど、その考え方を明示する。

## (2) 医薬品医療機器総合機構におけるきめ細かい相談業務の実施(今年度中に実施)

これまでの事例によると、承認申請の際の添付資料の整備等に多大な時間を要していることから、細胞・組織利用製品に関する相談区分を増設するなど、相談業務の改善を図る。

## (3) 治験実施手続きの合理化(今年度中に実施)

治験実施にあたり、確認申請と治験計画届で求める添付資料等の重複を排除し、手続きの合理化、迅速化等を図る。

## (4) 製造・品質管理に関する規則の整備(直ちに検討着手、19年夏目途に策定)

自家細胞・組織利用製品等に係る製造・品質管理に関する規則(GMP(Good Manufacturing Practice))を当該製品の特徴を踏まえて策定する。あわせて、治験段階のGMPのあり方についても整理する。

# 治験について

(イメージ)

	被験者数	試験期間
第Ⅰ相	約20人	約0.5～1年
第Ⅱ相前期	約50人	約1年
第Ⅱ相後期	100人以上	約1年
第Ⅲ相	約200人以上	約2～3年

## 治験届出

- ・各試験(第Ⅰ相～第Ⅲ相)ごとに提出
- ・被験薬が新有効成分、新投与経路等の場合、被験者の倫理性や安全性に重大な懸念がないか、総合機構において調査(30日以内)

## 治験開始

### 第Ⅰ相

- ・薬物を初めてヒトに試みる段階
- ・通常は健常人を対象
- ・体内動態のチェック

### 第Ⅱ相前期

- ・薬物を初めて患者に試みる段階
- ・臨床用量の範囲、適応疾患の範囲を探索

### 第Ⅱ相後期

- ・適応となる患者(少数)を対象
- ・至適用法用量を設定

### 第Ⅲ相

- ・適応となる患者(多数)を対象
- ・至適用法用量の確認
- ・有効性・安全性の検証

## 承認申請

### <主な規制と制度(第Ⅰ相～第Ⅲ相)>

- ・ GCP省令(注1)
- ・ 治験薬GMP(注2)
- ・ 分野横断的な臨床評価ガイドライン(全16ガイドライン)  
例: 臨床試験の一般指針  
臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題 など
- ・ 薬効群別の臨床評価ガイドライン(全14ガイドライン)  
例: 抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン  
抗リウマチ薬の臨床評価方法に関するガイドライン など
- ・ 総合機構における治験相談

(注1)「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」

(注2)「治験薬の製造管理及び品質管理基準及び治験薬の製造施設の構造設備基準(治験薬GMP)について」(通知)

### <GCP適合性調査(承認申請後)>

承認申請後、申請書に添付された治験に関する資料が、GCP省令に従って収集され、作成されたものであるかどうか、総合機構が書面及び実地で調査を行う。

# 国内における治験結果が必要な理由

- ICH(日米EU医薬品規制調和国際会議)で合意されたガイドラインは、  
医薬品の効果に民族的要因が影響を与えることを考慮しつつ、その影響を  
評価する必要性を指摘。
  
- 日米欧で承認されている医薬品の約1/3は、日本人と欧米人との用法・用量  
が異なる。  

平成15年度から17年度までに日本で承認された「新有効成分医薬品」のうち、欧米との  
比較が可能であった41品目について調査したところ、13品目(31.2%)に、用法・用量の違い  
があった。

(例) ① カペシタビン(抗がん剤) : 日本人;1657mg/m<sup>2</sup>/日、欧米人;2500mg/m<sup>2</sup>/日  
② テリスロマイシン(抗生物質) : 日本人;1日あたり600mg、欧米人;1日あたり800mg
  
- 日本人と欧米人とでは、副作用発現の違いが見られるとの報告がある。  

(例) ① 欧米人に比べ日本人で間質性肺炎が高頻度に発生するとの報告 :  
レフルノミド(抗リウマチ剤)  
② 欧米人に比べ日本人で下痢が高頻度に発生するとの報告 :  
イリノテカン(抗がん剤)

## 全国治験活性化3カ年計画に基づく主な取組

(平成15年4月30日 文部科学省・厚生労働省策定)

### 1. 治験のネットワーク化の推進

- ・「大規模治験ネットワーク」の構築(1,314施設登録 H19.3.31現在)
- ・モデル事業: 医師主導治験  
(12件(13治験薬)採択、8件(9治験薬)治験届提出、3件承認申請 H19.3現在)

### 2. 医療機関の治験実施体制の充実

- ・治験コーディネーター(CRC)の養成確保(H18年度までに約5,000名の研修修了)

### 3. 患者の治験参加の支援

- ・国民に対する治験の意義等に関する普及啓発及び情報提供 等

### 4. 企業における治験負担の軽減

- ・治験契約に係る様式の統一化(国立病院機構等において統一済み)
- ・医薬品医療機器総合機構の相談体制の充実(審査部門の増員198名) 等

## 新たな治験活性化5カ年計画の策定 (平成19年度からの新計画)

アクションプラン: 次の事項を今後5年間で達成

### 1. 治験等の中核病院・拠点医療機関の体制整備

人材・技能の集約化を図り、「国際共同治験・臨床試験」「スタッフ教育」等が実施できる中核病院・拠点医療機関を中心とする治験等の推進体制を構築する。

### 2. 治験等を実施する人材の育成と確保

研修や業績評価等により、医師、CRC等スタッフの質的向上と、治験・臨床研究実施に係るインセンティブを確保する。

### 3. 国民への普及啓発、参加促進

情報公開や、医療機関に「患者向け相談窓口機能」の設置により、治験参加希望者が必要な情報を得られ、安心して治験等に参加できるようにする。

### 4. 治験実施の効率化、企業負担の軽減

治験関係書式の統一、医療機関と企業の役割分担の明確化、治験データのIT化により治験のスピードアップとコスト低減を図る。

### 5. 規制の適正化、被験者保護の向上

運用実態を踏まえ「GCP省令」や「臨床研究に関する倫理指針」を見直す。等