



# 医薬品の開発: プロセスと基本原則

本スライドは  
*EUPATI Toolbox*の日本語翻訳版作成時(2019年)に  
翻訳し、その後、日本の実態に即すよう  
*PPI JAPAN*が一部加筆、編集したものです。

# 概要



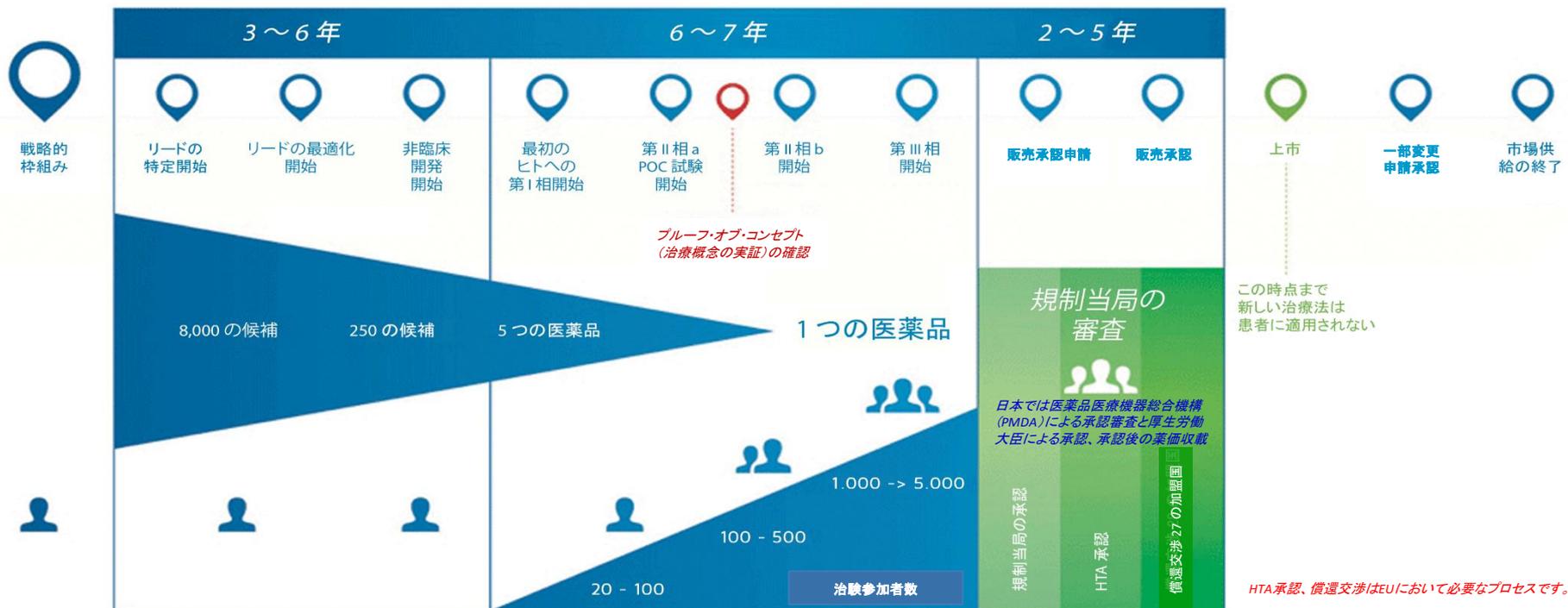
- 新薬の開発に着手してから患者さんの手元に届くまでには 12 年以上かかり、すべての研究開発にかかるコストは 10 億ユーロ(約1,300億円)を超えます。
- 医薬品の開発は、リスクの高い投機的事業です。
  - 現在開発中の医薬品の約 98% は、新薬として市販されることはありません。
  - その理由の多くは、開発のベネフィットとリスク(効果と副作用のバランス)が、既に市販されている医薬品と比較して優位性のあるものではないと判断されるからです。

# 医薬品開発プロセス



PDI JAPAN

## 医薬品の研究と創薬における判断ポイントと開発ステップの概要



研究と創薬

非臨床開発

臨床開発第I相、第II相および第III相

承認後のライフサイクルマネジメントと医薬品安全監視



患者の関与



判断ポイント

# ステップ 1: 発見 (1)



- 発見段階前と「満たされていない医療ニーズ」の特定。
  - 発見前の段階では、学術研究機関（大学）と業界（製薬会社）の科学者が協力して疾病の原因を究明します。
- 「満たされていない医療ニーズ」とは、次の疾病を指します。
  - 適切な医薬品が市販されていない、または
  - 医薬品が市販されているものの、一部の患者さんにおいては容認できない副作用が生じるために服用できない。

## ステップ 1:発見 (2)



- 研究開発プロセスには多くの資源、資金が必要です。
- 満たされていない医療ニーズの中には、新薬の開発が進められていないものが多数あります。
- 政府機関(日本では厚生労働省)への承認申請と承認審査のプロセスを経て承認されない限り医薬品は市販(発売)できません。

## ステップ 1: 発見 (3)



- 開発のあらゆる段階で資金および人員の投資の判断が必要となります。これを 投資決定 と呼びます。
- 投資決定がなされると、次の研究段階の活動が着手されます。このような「投資決定－活動－結果－投資決定」というサイクルは、開発プロセス全体を通じて継続されます。

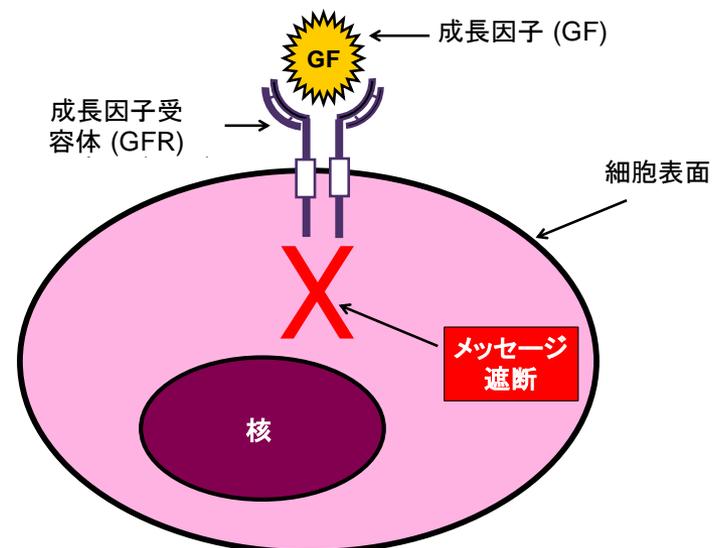
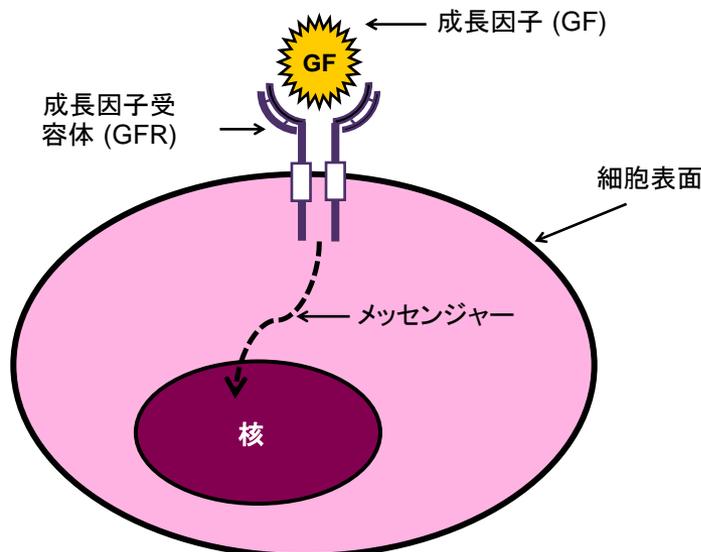
## ステップ 2: 標的の選択 (1)



- 疾病は、通常の身体の機能が変化した場合、または適切に機能しなくなった場合に発症します。
- 医薬品を開発する場合は、何が悪くなったのかを詳細に（細胞レベルで）原因究明することが重要です。これにより、異常な機能やプロセスを「標的」とすることができます。
- 「標的」とするのは、以下のようなものです。
  - 過剰に産生されたために正常な身体機能を妨げる分子
  - 正常な量で産生されていない分子
  - 異常な構造を持つ分子

## ステップ 2: 標的の選択 (2)

### 細胞、受容体およびメッセンジャー



- 細胞中の核には遺伝物質が含まれており、細胞のコントロールセンターとして機能します。
- 化学伝達物質 (ここでは成長因子) は細胞活動を刺激し、受容体を通じて細胞核に情報を伝達します。

## ステップ 2: 標的の選択 (3)

- 例:がん
  - 化学伝達物質が細胞の表面にある成長因子受容体と結合すると、細胞内部でメッセージが生成されます。
  - シグナル伝達が制御されていないと、細胞の成長が癌の発生につながります。
  - 癌細胞の受容体を遮断するとメッセージが伝達されなくなるため、制御されていない細胞増殖が防止されます。
- 受容体を遮断できれば、次のような作用が生まれます。
  - メッセージの伝達が止められる
  - 制御されていない細胞の増殖が防止される

## ステップ 2: 標的の選択 (4)



- 疾病の原因となっている異常、すなわち「標的」を科学者が正確に特定できない場合があります。
- そのような場合、開発プロジェクトで誤った標的を追求していることになるため、その誤った標的を修正しても疾病の治療にはつながらず、最終的には失敗に終わることになります。
- プロジェクトの対象とする最適な標的の選択こそが重要な意味を持ちます。

## ステップ 3: リード分子の生成

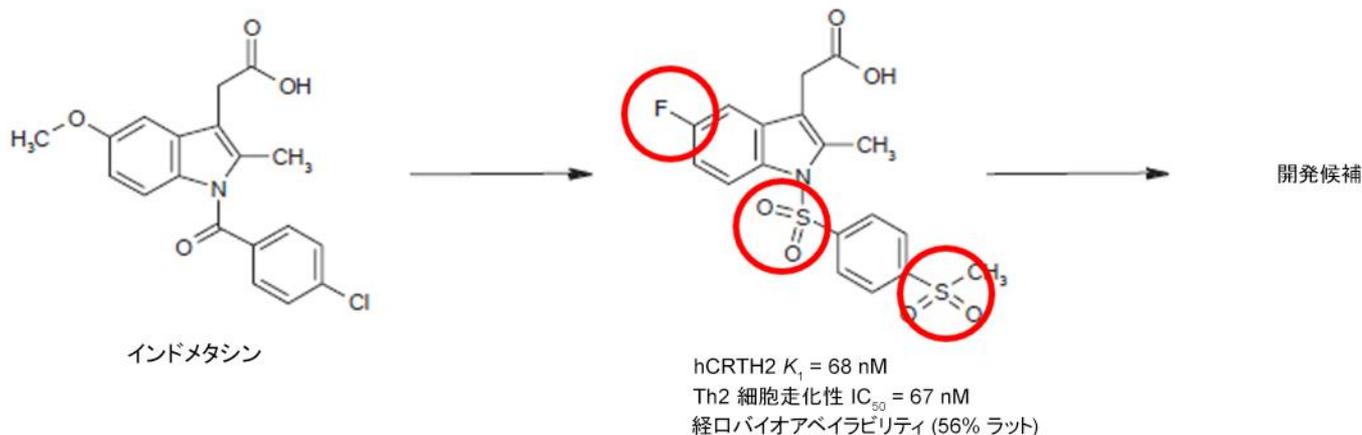


- このステップでは、標的と相互作用する分子を特定します。このような分子は「リード分子」と呼ばれます。
  - リードは自然に生成される分子の場合と化学的に製造された分子の場合があります。
  - 大分子すなわちタンパク質の場合もあります。このような分子は「生物学的製剤」と呼ばれます。
- リード分子の試験は「スクリーニング プロセス」と呼ばれます。
  - 「ハイ スループット スクリーニング」と呼ばれるロボット技術によって、数百万という数の分子でも迅速に試験を行うことができるようになっています。
- リード分子を生成または発見すると、次のステップに進むことができます。



## ステップ 4: リード分子の最適化 (1)

- 選定したリード分子が標的に対して期待よりも小さな効果しかないことがあり得ます。その場合は、選定したリード分子を修飾して標的に対する効果を高める必要があります。
  - その効果を高めるために元のリード分子に元素を追加または除去することで、わずかに異なるさまざまな分子が生成されます。



### 強力な CRTH2 拮抗薬のためのインドメタシンの最適化

CRTH2: Chemoattractant receptor-homologous molecule on Th2 cells

## ステップ 4: リード分子の最適化 (2)



- 変更を加えた分子に対して試験を実施し、どの構造が最も高い有効性を示し、最も高い忍容性 (安全性) が示されるのかを決定します。
- 優れた有効性と安全性を示す分子は、「候補医薬品」としてさらに試験が進められます。
- 候補化合物の科学的および技術的情報 (分子構造や効果など) は、知的財産権を保護するため、この段階の前後で特許出願し、特許権登録を目指すのが一般的です。

## ステップ 5: 非臨床安全性試験 (1)



- 開発プロセスの次の段階では、動物を使った安全性試験を実施します。この試験の実施方法は、医薬品の安全性試験の実施に関する基準 (GLP: Good Laboratory Practice) の具体的なルールと規制によって定められています。
- この規制では、合理的な情報を得るために実施する必要がある試験と、使用する動物の種類が規定されています。

## ステップ 5: 非臨床安全性試験 (2)



- GLP および規制要件として、医薬品の作用に関して以下のような情報収集が必要です。
  - 動物に対する全体的な作用
  - 動物のすべての組織と臓器に対する作用（全身を対象とした毒性試験）
  - 動物の正常な生殖能および発生能に対する作用（生殖発生毒性試験）
  - 皮膚または目に対する作用（局所を対象とした毒性試験）
  - 染色体および遺伝子に対する作用（遺伝毒性試験）
  - 発癌性に対する何らかの作用（発がん性試験）

# ステップ 5: 非臨床安全性試験 (3)

## 毒性試験のタイプ

- 全身毒性試験



- 生殖毒性試験



- 局所毒性試験

- 過敏症試験

- 遺伝毒性試験

- 発癌性試験

## ステップ 5: 非臨床安全性試験 (4)



- これらの試験では、動物における安全性プロファイルだけでなく、次のような重要な情報が明らかになります。
  - 物質がどのように体内に取り込まれるのか (**A**bsorption: 吸収)
  - 体内での物質の分布 (**D**istribution: 分布)
  - 身体による物質の分解 (**M**etabolism: 代謝)
  - 物質が身体からどのように排出されるのか (**E**xcretion: 排泄)。
- これは、頭文字を取って「ADME」と略される場合もあります。
- これらすべての情報を使用して、候補化合物を最初のヒトでの試験 (臨床試験) に進めるかどうかを判断し、進める場合はその用量を決定します。

# ステップ 6:作用機序及び薬理作用の検証 – 第 I 相試験 (1)



- 臨床試験を開始する前に、規制当局に臨床試験実施の申請を行い承認を得る必要があります(日本では「治験計画届」を医薬品医療機器総合機構に提出し、治験実施の了承を得ます)。EUでは倫理委員会からの意見を求めることがあります。
- 臨床試験に参加する被験者の安全性は最優先事項です。以下からの承認がない限り、ヒトでの試験を開始することはできません。
  - 試験実施予定施設等の倫理委員会
  - 規制当局による受理と了承

# ステップ 6:作用機序及び薬理作用の検証 – 第 I 相試験 (2)



- 健康人を対象とした試験 (第 I 相試験)によって、医薬品がヒトに対して安全かどうかを確認します。これらは「Proof of Mechanism」試験と呼ばれます。
  - 第 I 相試験では、その医薬品がヒトの体内でも動物の場合と同じように作用するかどうかも確認します。
- 試験で得られたすべての情報を症例報告書 (Case Report Form: CRF) という文書に記入します。
- 次の 2 つは非常に重要です。
  - インフォームド コンセント (試験で実施される内容について参加者が理解していることと、試験の一端を担うことに同意していることを確認する)
  - 倫理委員会の審査および意見

# ステップ 6:作用機序及び薬理作用の検証 – 第 I 相試験 (3)



- 安全性は最優先事項であるため、最初の臨床試験では非常に低用量の医薬品の単回投与から開始します。その後、用量を増やしていきます。
  - これらの試験は、単回投与用量漸増試験 (Single Ascending Dose : SAD) と呼ばれます。通常はこれらの試験の後で反復投与用量漸増試験を実施します。この試験では、各ボランティアに対して複数回の投与を行います。
- 試験実施後は試験結果を分析し、安全性に関するすべての測定項目を評価します。それは以下のような項目です。
  - 薬物動態: その医薬品の血中濃度を測定して、医薬品の体内での吸収・分布・代謝・排泄の過程 (ADME) を特定します。
  - 薬力学: その医薬品が身体にどのような作用、反応をもたらすか (「薬理作用」)。

# ステップ 7: プルーフ・オブ・コンセプト(治療概念の実証) – 第 II 相試験 (1)



- 第 I 相試験の結果から、試験を進めても安全であることが判明した場合は、次のステップに進みます。このステップでは疾病に罹患し、治療中である患者さんを対象に臨床試験を行います。
- 2つの治療群を設定するのが一般的です。
  - 活性を持つ薬剤(医薬品候補薬剤)を投与するグループ
  - 人体に対して何の作用も持たないダミーの医薬品(「偽薬/プラセボ」)を投与するグループ
- 通常、これらの試験は 100~500 名の患者を対象として実施します。実際の疾病に対する医薬品の効果に関する情報を収集することが目的です(「プルーフ・オブ・コンセプト(治療概念の実証)」)。

# ステップ 7: プルーフ・オブ・コンセプト (治療概念の実証) – 第 II 相試験 (2)



- 試験は、複数の病院で治験責任医師と呼ばれる各病院の医師が実施するのが一般的です。複数の施設で試験を実施するのは、単一の施設で実施する場合よりも複雑になります。
- 第 II 相試験の終了までの期間とコストは次のとおりです。
  - 平均 8.5 年
  - 平均 10 億ユーロ (約 1,300 億円)
- 第 I 相および第 II 相の試験を実施した治験薬のうち次の段階に進めるのは、およそ 10 件中 2 件です。

## ステップ 8: 検証的試験– 第 III 相試験 (1)



- 第 III 相試験（検証的試験）の目的は、大規模な患者集団で医薬品の有効性と安全性を確認することです。
- ここまでの段階で集めたすべての情報を使用して、医薬品の最終的な製剤処方および試験に使用する用量などの重要な決定を行います。
- 第 III 相試験には数千人規模の患者さんが参加することもあり、複数の国で実施され、効果的に実施するために膨大な量の専門知識が必要になり、資源や時間も大量に費やされます。

## ステップ 8: 検証的試験 – 第 III 相臨床試験 (1)



- 第III 相試験は、医薬品の有効性（効果の程度）とその安全性（良好な忍容性を示す場合）の間の明確な関係を得る唯一の方法です。
- 第 III 相試験に至る治験薬の 50% 以上は不成功に終わります。創薬段階から積算すると失敗する確率は97% を超えます。
- したがって、市販に至ったわずかな割合の医薬品による収益から、失敗に終わったものを含む、すべてのプロジェクトのコストを賄うこととなります。

## ステップ 9: 製造販売承認申請(1)



- 第 III 相試験の結果から、許容できるリスクとベネフィットの関係が示された場合は、医薬品販売承認申請を準備します。
- 医薬品に関して得られたすべての情報（非臨床、臨床、製造）を集め、あらかじめ定義された書式（「申請書類」）に従って申請書類を作成します。申請書類は規制当局に提出されます。
- 規制当局がその薬のベネフィットがリスクを上回ると判断した場合、その薬を販売するための承認が与えられます。

## ステップ 9: 製造販売承認申請(2)



- 審査プロセスには、EUでは通常 12～18 か月かかります(日本では通常約12ヵ月以内)。規制当局が申請された医薬品のベネフィットがリスクを上回ると判断しない限り、その医薬品に対する販売承認は与えられません。
- 多くの国では、新薬の費用対効果に関する研究も求められます。これらの文書は、医療技術評価 (Health Technology Assessment: HTA) グループを通じて、政府機関または保険会社が国の保険制度による医薬品の処方や支払いの許可を、決定および推奨できるように支援するものです。

*追記: 2019年4月、3年に及ぶパイロット導入を経て日本版の医療技術評価(HTA)制度が正式導入されました。日本では「費用対効果評価」と呼ばれ、現行の薬価算定システムを補完するツールとして考案されました。日本の医療システムに適合した患者アクセスとすることを最優先した取り組みであると同時に、エビデンスに基づいた意思決定を促すことも目指しています。日本では、今のところ費用対効果は保険適用の判断には用いられていません。*

## ステップ 10: 市販および市販後の安全性調査



- 販売プロセスでは、医師をはじめとする医療従事者に新薬の効果および安全性を理解してもらい、患者にベネフィットがあると思われる場合に処方してもらうために、新薬に関する情報を共有します。
- ただし、医薬品を「実生活」の中で使用した場合の安全性に関する情報は、引き続き収集して分析する必要があります。このプロセスを医薬品安全性監視と呼びます。
- 医薬品の実際のリスクとベネフィットの関係を完全に理解するには、臨床試験のデータと市販後に実生活の中で収集されたデータのどちらも必要です。

## ステップ 10: ライフサイクルマネジメント



- 医薬品に対する製造販売承認取得後も、継続的に以下のような開発プロセスが行われます。
  - 当該医薬品の他の用途の可能性（適応症）を調査します。たとえば、当初は喘息患者を対象としていた医薬品が他の肺疾患に罹患する患者にも適応となる可能性があります。
  - 医薬品の製造方法および使用方法の改善（新しい製剤）が考えられます。たとえば、小児用の特別な処方が挙げられます。
- このような活動はすべて「ライフサイクルマネジメント」と呼ばれます。

# ステップ 10: 医薬品のライフサイクルにおけるその他の変化



- 初めて市販される医薬品は特許権により保護されています。そのため、同等の医薬品を他社が販売することはできません。特許権またはデータ保護の期間が終了すると、他社も同様の製品を製造および販売するようになります。この場合、そのような製品は「後発医薬品／ジェネリック」と呼ばれます。
- 新薬は、処方箋医薬品として認可されるのが一般的です。これは、最初の数年間は医療専門家が新薬の使用を監督できることを意味します。その後、一般用医薬品 (Over-The-Counter: OTC) としてその医薬品を販売できるようになります。これには、その医薬品の規制要件の変更を伴います。