

第4章

治療開発のための研究3：治験



Introduction to Clinical Research



本講義の内容

- 医薬品の開発段階と治験の相
- 医薬品の承認申請
 - 独立行政法人医薬品医療機器総合機構について
 - 申請資料
 - 審査報告書
- 薬価収載



1997年にいわゆる新GCP (Good Clinical Practice) と呼ばれる「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」が施行されてから、治験を取り巻く環境は大きく変化してきました。最近では、製薬企業は臨床開発の拠点を日本からより早く治験が進む外国に移すという傾向があり、治験の空洞化と呼ばれる現象が起こっています。質の高い治験が実施できる日本国内における体制が早く整備されないと、日本はライフサイエンスの発展途上国になってしまうでしょう。

本講義では、このような現状を踏まえつつ、治療開発のための研究の1つ、医薬品の治験について解説し、新薬が世に出るまでの様々なステップを説明していきます。

臨床研究とそれを支えるもの

治験とは薬機法上の承認を目的として
治験届を提出して実施する臨床試験の一部



臨床研究のうち、医療技術の開発を目的として行う介入研究が臨床試験です。その中でも薬機法:「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」の規制を受けるものが治験であり、図中のオレンジ色の部分が該当します。

なお、薬機法第2条第17項によると、治験は下記のように定義されています。

「この法律で「治験」とは、第十四条第三項（同条第十五項及び第十九条の二第五項において準用する場合を含む。）、第二十三条の二の五第三項（同条第十五項及び第二十三条の二の十七第五項において準用する場合を含む。）又は第二十三条の二十五第三項（同条第十一項及び第二十三条の三十七第五項において準用する場合を含む。）の規定により提出すべき資料のうち臨床試験の試験成績に関する資料の収集を目的とする試験の実施をいう。」

簡単にいうと、治験とは医薬品や医療機器等の承認申請を目的として、法律や省令に従って実施する臨床試験のことです。

薬機法の対象となる臨床研究には、治験のほかに製造販売後臨床試験や使用成績調査などがあります。

	開発段階	適応省令
創製化合物数 =約 500,000	基礎研究 2~3年	新規物質の探索・創薬 物理化学的研究 薬効薬理試験
↓		
前臨床試験開始 =約 170	非(前)臨床試験 3~5年	一般薬理試験 一般毒性・特殊毒性研究 薬物動態研究
↓		
臨床試験開始 =約 50	臨床試験(治験) 3~7年	第Ⅰ相試験 (臨床薬理試験) 第Ⅱ相試験 (探索的試験) 第Ⅲ相試験 (検証的試験)
↓		
承認取得数 =約 20	承認審査 1~2年	承認申請 承認審査 医薬品製造 (輸入) 承認・許可



Introduction to Clinical Research

出所：厚生労働省「薬事工業生産動態統計年報」,
出典：日本製薬工業協会 DATA BOOK 2022
https://www.jpma.or.jp/news_room/issue/databook/ja/

新規化合物が医薬品になって臨床で使えるようになるまでにどのくらいかかるのでしょうか。基礎研究を行っている人は、自分の作った候補物質が比較的すぐに使えるようになるかと考えているかもしれません。

ここでは、医薬品の開発について、日本製薬工業協会(製薬協)がまとめた資料を参考に書いた図を示しています。

将来薬となる可能性のある化合物(シーズ)が医薬品市場まで到達する確率は、50万分の20程度であることがわかります。

お金をいくらつぎ込んでもなかなか成功確率は上がらず、また、非常に長いプロセスと年月を経なければ診療に使われるまでには至りません。

新規物質の探索、薬の形にする創薬、物理化学的な性質を調べる基礎研究には2~3年かかります。

次のステップとしては、非臨床試験というステップがあり、薬剤を人に投与する前にその安全性を調べます。安全性をしっかりと調べるために、GLP(Good Laboratory Practice)と呼ばれる省令(医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令)に基づいて試験を行います。

この段階を経て、ようやく治験というステップに進み、3~7年かけて治験を行い、よい結果が出れば承認申請することになります。

承認審査から市販まではおよそ1~2年かかります。このように、臨床開発には長い期間と手間がかかり、そのうちの大きな部分を治験が占めることが、この図でよくわかります。

医薬品の治験の相：一定程度確立した流れ

		相	一般的な対象者と試験の目的
早期	第 I 相		<ul style="list-style-type: none"> ・ 健常成人に投与する（たまに死亡例が・・・） ・ 抗がん剤は毒性が強いため最初から患者で実施
	↓	第 II 相	<ul style="list-style-type: none"> ・ 比較的少数の患者に投与 ・ 「探索的試験」・・・至適用法・用量を探索
	↓	第 III 相	<ul style="list-style-type: none"> ・ 比較的多数の患者に投与（失敗するとダメージ大） ・ 「検証的試験」・・・第II相で決定した至適用法・用量の妥当性を検証
		承認・販売	
後期	↓	第 IV 相	<ul style="list-style-type: none"> ・ 承認された用法・用量の範囲内で実施 ・ 企業が実施/自主臨床研究として実施



治験に限らず、臨床試験は段階を追って行われます。3つの段階に分けて行われることが多く、それぞれ第 I 相、第 II 相、第 III 相試験と呼ばれます。

通常、第 I 相試験では健康な人に薬剤を投与して、薬剤を増量しながら血液、尿、便の検査、心電図などの生理機能検査など様々な検査を行い、その薬剤が人に投与できるかどうかを安全性の観点から検討します。抗がん剤の場合は非常に毒性が強いため、健康な人を対象に行うことは倫理的ではありません。第 I 相試験からベネフィットを受ける可能性のある患者さんを対象にして慎重に行われます。

第 I 相試験の結果より、人に投与することの安全性がある程度確認できると、次は第 II 相試験として、薬剤の用法・用量を決める試験を行います。その薬剤をどう使うのがよいか、どのようなスケジュールで使うのがよいか、どの位の量を使ったらリスクとベネフィットのバランスが取れるのかということを探的に調べます。数十名規模の比較的少数の患者さんに投与して行うことが一般的です。例えば、プラセボ投与群（有効成分を含まない 0 mg 投与群）と 10 mg 投与群と 20 mg 投与群とで比較し、用量反応曲線を描き、もっとも有効性が高く、安全性プロファイルもよい用量を選択します。

第 II 相試験を経て用法・用量が決定したら、次は第 III 相試験に進み比較的多数の患者さんを対象にして、その用法・用量の妥当性を検証します。標準薬を対照にして、それと同等以上の効果があることをランダム化比較して調べることが原則です。抗がん剤の場合、第 III 相試験は 100～300 名で承認にいたることも多いですが、降圧剤や糖尿病の薬ではもっと大きな対象者数が必要となります。より真の有効性に近く、かつ、信頼性の高いエンドポイント（評価のための物差し）を用いて、第 II 相試験で選択した用量と標準治療を対照として大規模に比較します。倫理的に許されるような場合には、プラセボと比較する場合もあります。通常、有名な学術雑誌で目にする臨床試験の論文は第 III 相試験のものが一番多いですが、そこに至るまでにいろいろな試験が行われています。

これらの結果をふまえて、晴れて承認、さらに販売というプロセスになりますが、承認された薬が日常診療に実際どういう貢献をしているのかについては、上市後のさまざまな臨床試験によって明らかにされていきます。その他、承認を得るまでには、長期の安全性試験、高齢者の安全性試験、肝障害、腎障害、妊婦など特殊な患者群での試験などいくつか特殊な試験も行います。海外の雑誌にはこのような試験の論文がよく掲載されています。医薬品として世の中に出ていくためには長期の安全性は非常に重要です。

例えば、リウマチの治療薬として承認されていた消炎鎮痛剤「ロフェコキシブ」が、長期試験の結果、心毒性が出て、市場撤退を余儀なくされています。長期試験で示される蓄積毒性の結果が非常に重要な臨床試験データとなります。

医療機器の臨床試験：確立した評価法なし

	相	一般的な対象者と試験の目的		
早期	探索的試験 (フィジビリティ試験)	<ul style="list-style-type: none"> ・人で使えるかどうかを試みる ・医師などの意見などから、頻繁に改良を繰り返す ・最初から患者を対象とする機器も多い 	行わないこともあり	
	↓	パイロット試験	<ul style="list-style-type: none"> ・少数の患者を対象とする ・ピボタル試験のための適応症例、使用方法等の知見を得る 	行わないこともあり
後期	↓	ピボタル試験	<ul style="list-style-type: none"> ・適応となる患者に対して安全性・有効性の検証 	

医療機器のクラス分類：人体に影響を与えるリスクに応じて分類

クラスI	クラスII	クラスIII	クラスIV
例：ピンセット、体外診断用機器	例：MRI、消化器用カテーテル	例：透析器、人工呼吸器	例：ペースメーカー、ステント
届出/自己認証	PMDAや第三者による承認	PMDAによる承認	

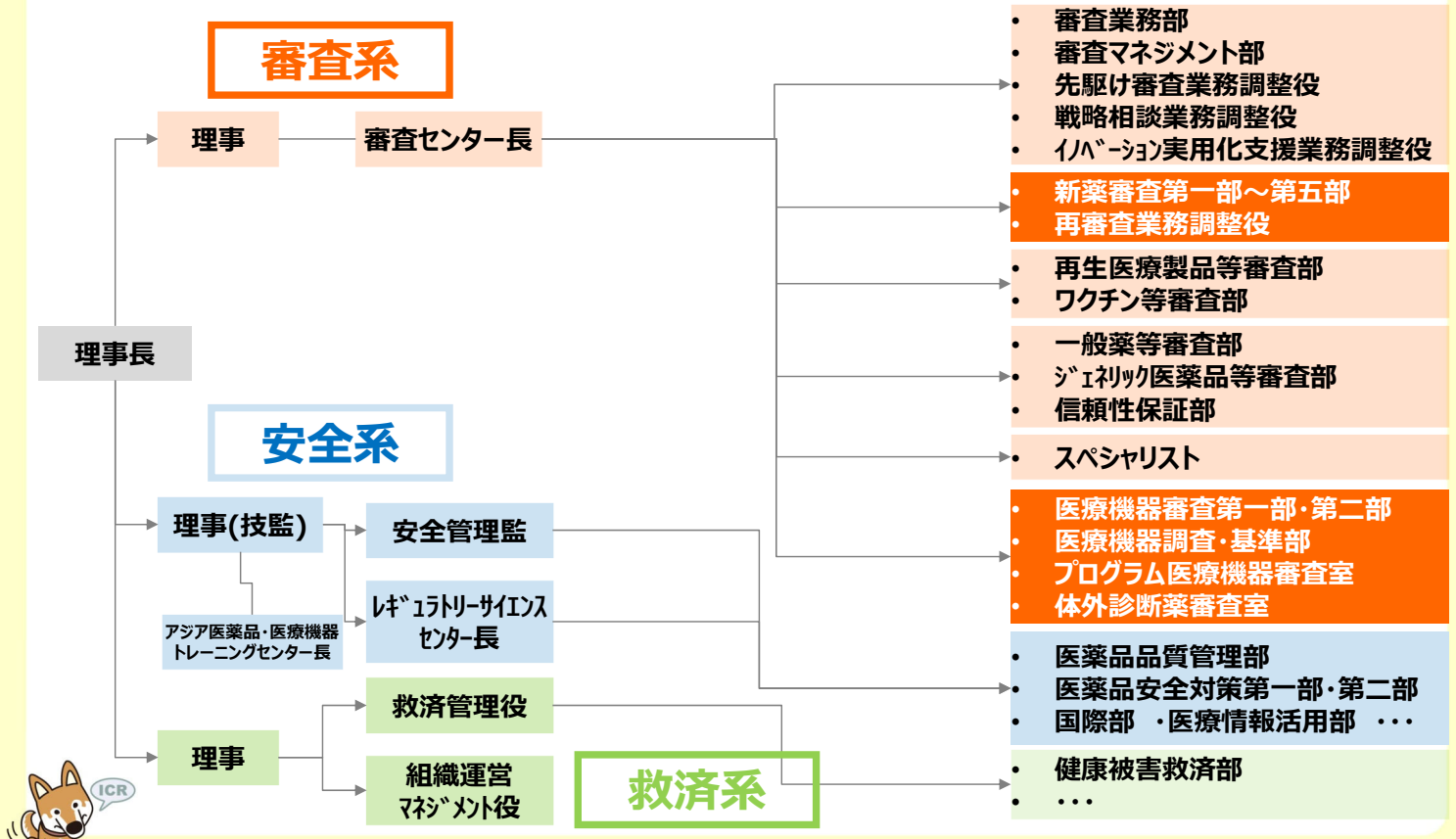


また、医療機器の場合は医薬品と異なり確立された評価法ありませんせんが、おおよそ探索的試験、パイロット試験、ピボタル試験の順に行われます。

医療機器は医療機器のリスクに応じて4つのクラス分類があり、不具合が生じたとしても人体へのリスクが極めて低いと考えられる体外診断用機器やピンセット、X線フィルムなどはクラスIと定義される一般医療機器で届出のみで使用できます。クラスIIは不具合が生じた場合でも、人体へのリスクが比較的低いと考えられるものでMRI装置や消化器用カテーテル、電子顕微鏡などで、クラスIIと定義される管理医療機器と呼ばれ、厚生労働大臣が規準を定めたものについては大臣の承認が不要で、予め厚生労働大臣の登録を受けた民間の第三者認証機関の認証が必要です。クラスIIIは不具合が生じた場合、人体へのリスクが比較的高いと考えられるもので、透析器や人工呼吸器などが該当します。これは高度管理医療機器と呼ばれ、大臣承認(PMDAで審査)が必要です。最後にクラスIVは患者への侵襲性が高く、不具合が生じた重傷、生命の危険に直結する恐れがあるもので、ペースメーカーや人工心臓弁などが該当し、こちら大臣承認(PMDAで審査)が必要です。

このように医療機器は人体へのリスクに応じて行うべき試験やその評価法が様々です。特に2023年2月現在、禁煙治療アプリなどようにプログラム医療機器(SaMD: Software as a Medical Device)の開発が盛んになっており、これらの開発・評価法についても検討が進んでいくと思われます。

医薬品医療機器総合機構の組織（概要）



治験終了後はいよいよ、医薬品としての承認取得へと進みます。

日本では、承認のための審査実務は「独立行政法人医薬品医療機器総合機構」(以下「機構」)という組織(上図)が行っています。機構では医薬品以外に診断機器などの医療機器や化粧品などについても承認審査も行っています。

機構の組織内で審査を行っているのは「審査系」の部署です。消化器官用薬、外皮用薬、ホルモン剤、代謝性疾患用薬(糖尿病、骨粗鬆症、痛風など)は新薬審査第一部、循環器官用剤、抗パーキンソン病薬、アルツハイマー病薬は新薬審査第二部、中枢神経系用薬や麻酔用薬は新薬審査第三部、抗菌剤、アレルギー用薬、HIV感染症治療薬は新薬審査第四部、抗悪性腫瘍剤分野は新薬審査第五部が担当しています。また、医療機器(内視鏡下ロボット手術装置、植え込み型人工心臓、頸動脈ステント、重粒子線治療装置、禁煙治療アプリなど)は医療機器審査第一部・第二部、プログラム医療機器審査室などで審査されます。各審査部には審査チームが組織され、このチームで実質的な審査を行います。

各分野における審査チームの構成

部長



審査役

審査員は複数の分野（チーム）に所属して審査業務を行っている

規格・安定性
薬理・吸排
3~4人

毒性
2~3人

臨床
2~5人

生物統計
1~2人

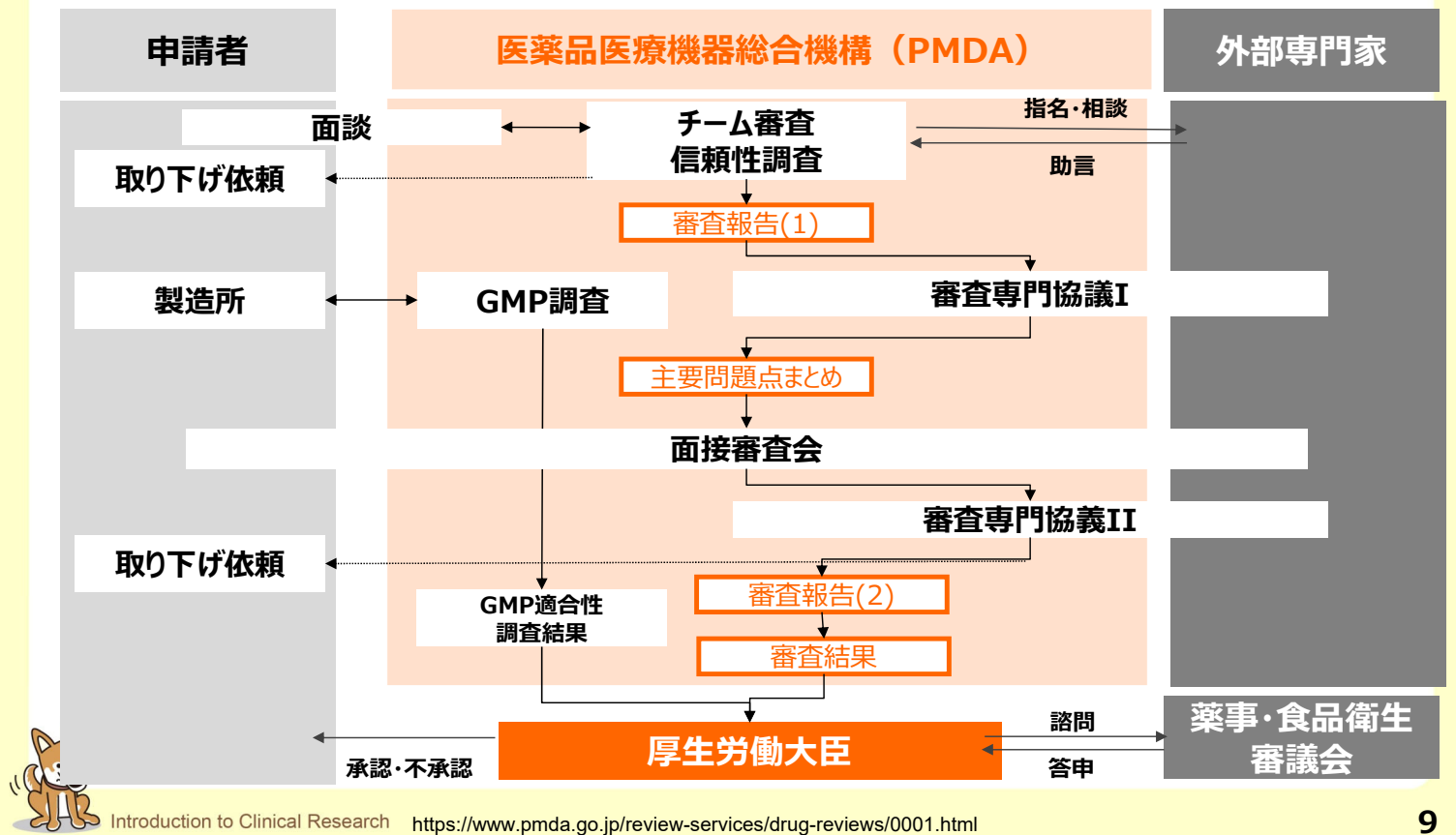
総括
1~2人



機構の審査部には、臨床現場や企業からの転職者、研究所からの出向者、最初から機構に就職する新卒の人たちなど、多様な人材が配属され、申請資料の毒性試験や臨床試験などについて審査しています。1チーム10人程度の人たちで構成されており、毒性は獣医師が担当し、臨床は主に医師が担当しますが、薬剤師が担当する場合があります。

この1チームが1つの品目に取り掛かり、医薬品を承認してもいいかどうかを具体的に検討しています。

新薬の承認審査フロー



承認のプロセスは、まず製薬企業が承認申請者として機構に厚生労働大臣宛の申請書を提出します。提出された書類を機構で審査し、その上で厚生労働省の中にある薬事・食品衛生審議会の諮問・答申を経て、厚生労働大臣の承認が得られるということになります。

機構は日本版FDA(米国の食品医薬品局、Food and Drug Administration)ともいわれていますが、規模は全く異なり、FDAは数千人の職員がいるのに対し、機構は千人もいません(2021年4月現在989名)。

申請資料について (その量)



- 薬剤の有効性及び安全性を評価/検討するために必要な資料が申請資料として提出される
- 臨床試験関連の資料は半分以上 (2/3を占めることもある)



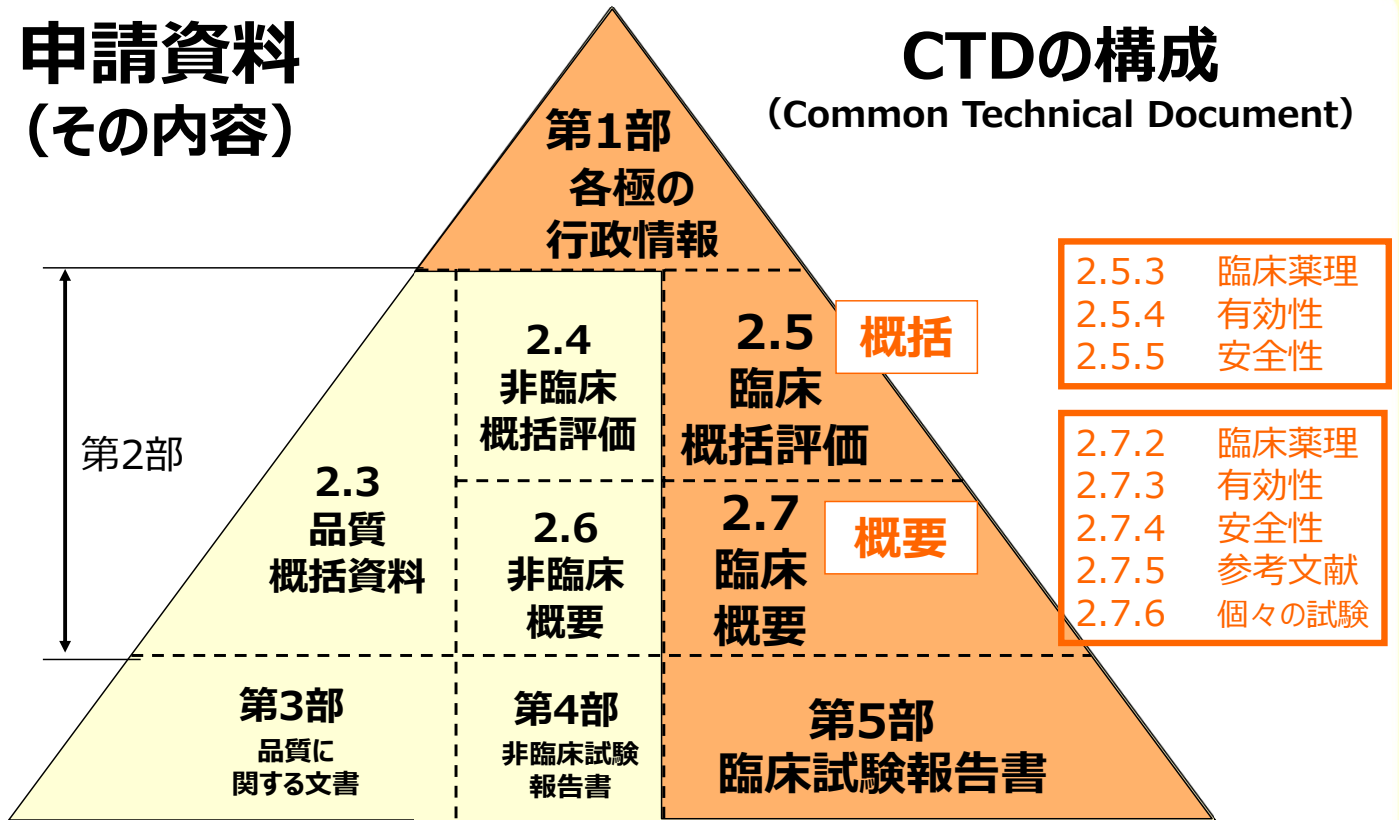
写真は実際の医薬品の承認審査資料の一部(紙媒体で提出するとこのくらいの量になることを実感していただくために示しています)です。機構の審査員は、この資料を読み込んで本当に承認してよいかどうかを検討します。

さらに、例えば抗がん剤であれば稀にですがCTやX線のフィルムなどを取り寄せてチェックしたり、循環器系の薬であれば心電図を確認することがあります。

ここまで細かく承認審査を行っている国は、日本以外にはあまりないでしょう。日本の承認審査は、世界の審査に比べて非常に細かいところまできちんと検討しているといえます。

申請資料 (その内容)

CTDの構成 (Common Technical Document)



2001年7月：CTDによる申請受付開始（日米EU 3極で同時スタート）
2003年7月：日本とEUでCTD申請義務化



先ほどの写真の資料の構成は、CTD (Common Technical Document)と呼ばれる日米EU共通の承認申請様式によって規定されています。

医薬品の開発に関する日米EUの各種共通規定は、ICH(日米EU医薬品規制調和国際会議)で定められています。例えばCTDに関してはICH-M4 (Multidisciplinary 複合領域)に定められています。

申請資料の構成のうち、第一部は「各極の行政情報」とありますが、EU、アメリカ、日本三極の過去の承認がどうであったかかというような内容のセクションとなります。

2.3は「品質概括資料」と呼ばれ、薬が安定しているか、壊れないか、湿度に強いかなどが記載されています。梅雨の季節に品質が変化しないか、高湿度の棚に薬を置いておくかどうかを調べることで、薬剤の有効期限が決められます。

治験にかかわる2.5の「臨床概括評価」と2.7の「臨床概要」には、臨床薬理や有効性、安全性などに関するいろいろな資料が載せられています。

このように多種多様な試験の報告が載っているため、通常の臨床試験の論文よりもかなり分厚いものになります。論文には書けないような細かいことがきっちりたくさん書いてあるので、データの質をより正しく測ることができます。

新薬の評価をする際には、有名医学雑誌に書いてあることや、学会での講演や企業の人々の説明をそのまま鵜呑みにすることなく、時にはこのような申請資料に基づいて審査した結果をまとめた審査報告書に戻って、批判的吟味をすることも重要です。

次に、審査報告書について説明します。

審査報告書（審査結果通知書）について

- 審査の過程、結果を記したもの
- 申請者の見解を示した上で、機構の見解を示し、審査の結論を記す
 - 結論ありきのつじつま合わせ用の文書ではないので、場合によっては、非科学的なこと、間違ったこと、機構の導く結論に沿わない事項が取りあげられることもある
 - 申請者の主張・説明に対して、機構の見解（反論）を提示するという構成
 - リスクとベネフィットについて、現時点で得られているデータから考量し、その内容を明確に示す
- インターネット上に公開されている

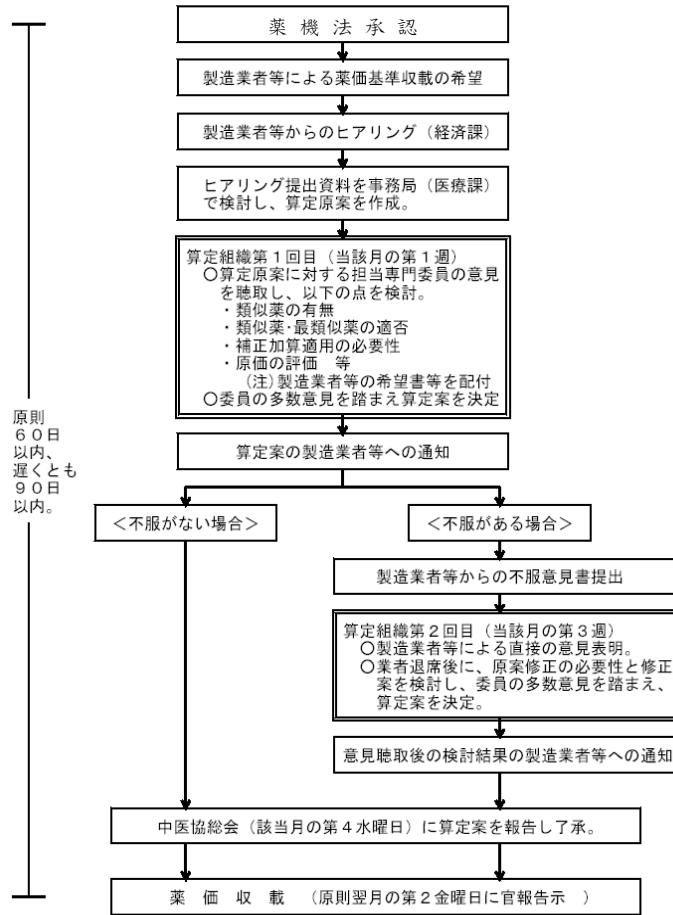


先に述べた承認審査の過程を経た上で、審査報告書というレポートが行政文書としてでき上がります。これは審査時に機構がどういう解釈をしたかをまとめたレポートです。永久保存されますので、薬害などが起きた際には「審査報告書にはこう書いてある」と裁判の上で追求されることもあります。

1990年代前半以前は、医薬品がなぜ承認されたかという経緯が一般の人の目に留まる機会はずっとありませんでした。それに対し最近では、審査報告書に「この薬はこういう欠点があったけれども承認しました」と事細かに書いてあり、臨床試験の質についても、実名は黒塗りでの公開となるものの、「こういう事情があったので審査がなかなかうまくいきませんでした」とか、「●●病院の●●先生はちょっとひどい試験をやっていました」といったこともきちんと書かれるようになってきました。

審査報告書をご覧になりたい方は、公開版という形ではありますが、機構のホームページからアクセスすることができます。

新医薬品の薬価収載までの流れ



この図では、薬機法による承認後、薬価収載に至るまでの国と製薬企業との価格交渉の流れについて、詳しく説明しています。

ようやく承認審査を経て、厚生労働大臣により薬機法に基づく承認が得られたとしても、すぐにその医薬品が臨床現場で使用できるようになるわけではありません。承認審査後に「薬価」と呼ばれる値段がつかなければ、医薬品でも医療機器でも、日本の保険診療の中では使用できません。

具体的には、薬の場合には薬価基準に収載されなければ自費診療として使用することになってしまい、病気の治療には使いにくいということになります。この薬価基準への収載(薬価収載)は、薬事法による承認後60日から90日の期間内に行われ、この間、国と製薬企業の価格交渉があり、薬価が付いて初めて販売されることとなります。

企業にとっては承認を得ることも非常に大事ですが、いくら薬価がつくのかということも非常に大きな問題です。1円の違いでも100億人の人が使えば100億円違いますから、非常に大きな違いとなるわけです。



薬機法による承認後

(医薬・生活衛生局 医薬品審査管理課、医療機器審査管理課)

原則として60日以内、
遅くとも90日以内に

薬価収載

(医政局経済課、保険局医療課)

そして **販売**されることになる。



最後に、新薬が世に出る最後の部分をまとめると、上記のようになります。

そして、この販売された薬を病院が購入して初めて、患者さんの治療に対して保険診療として用いることができるようになります。

1997年以前は我が国において、必ずしも申請資料の質の担保がなされていたわけではありませんでした。臨床試験のデータを見ていなかったわけではありませんが、効果の証明されていない薬がたくさん承認されてしまっていたという批判はあります。

1997年の新GCP施行以降は、診療録とCRF (Case Report Form、症例報告書) の記載内容の照合が厳密に行われるようになり、臨床試験の質、データが正しいかどうかの検証は製薬企業でも行っていますし、規制当局でも行っています。過度に厳密すぎるという声があるものの、このような手続きにより、データの質は飛躍的に向上しているといえます。

以上のように、1つの薬を育てて診療の中で生かしていくというプロセスは、膨大な経費と手間、時間がかかるものであることを理解してください。