

第2回 橋渡し研究戦略的推進プログラム中間評価委員会

橋渡し研究と レギュラトリーサイエンス

2019年4月16日

東京理科大学 薬学部薬学科

鹿野 真弓

医薬品等の開発・評価の基本的考え方

- 医薬品のリスクとベネフィットを**適切に評価**する。
- リスクをなるべく小さく、ベネフィットがなるべく大きくなるような**使い方を模索**する。
- リスクの大きい医薬品でも、それを上回るベネフィットがあれば受け入れ可能。

例えば…

他に良い治療法が無く、致死性が高い、
あるいは重い障害が残るような疾病の治療薬



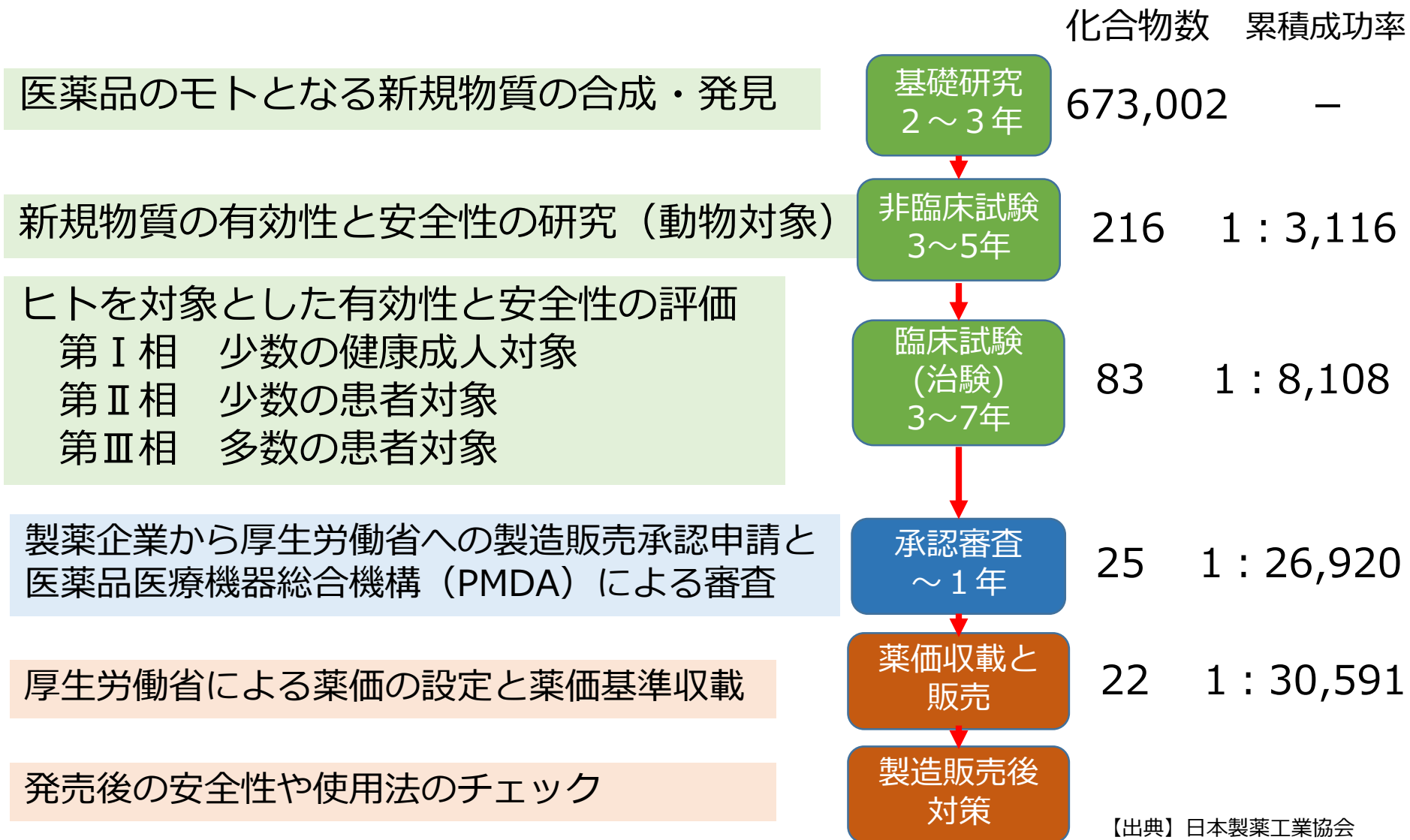
このような考え方を科学的に体系化

「科学技術を人間との調和のうえで最も望ましい形にレギュレート（調整）する科学」

基礎研究の成果を社会にとって望ましい内容と方向に生かすことを目的とした科学

レギュラトリーサイエンス！

医薬品開発の基本的な流れ



【出典】日本製薬工業協会
 （製薬協研究開発委員会
 国内企業抜粋：2006～2010年）

非臨床試験

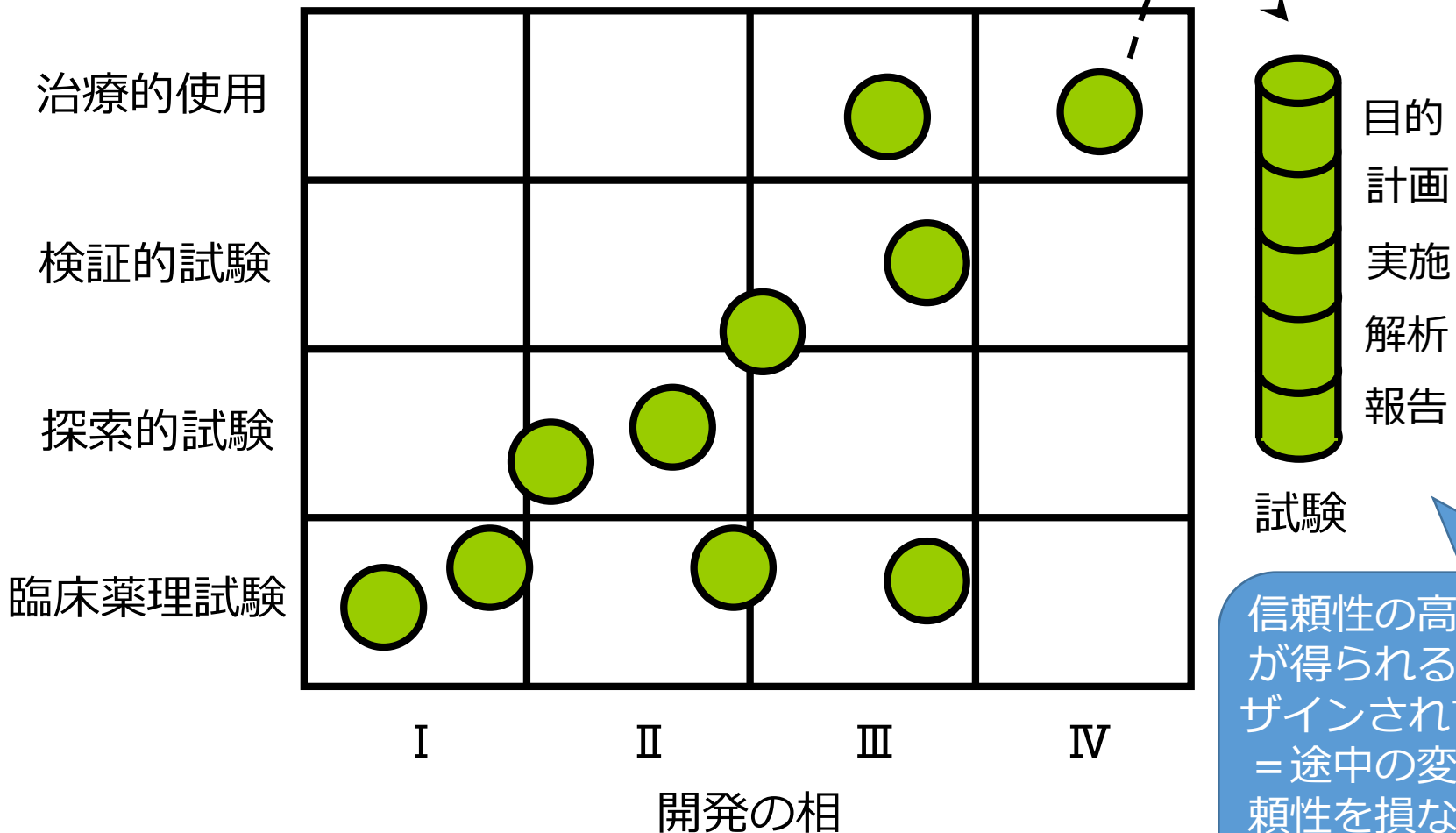
- 薬理試験
薬効評価。非臨床POC（Proof of Concept）の確認。
- 毒性試験
ヒトでは倫理的に実施できない高用量投与や過酷な曝露条件下での試験。
→ 薬の安全性プロファイルを幅広く探索 例えば…
 - ヒトでは検出困難な発がん性や催奇形性の検出
 - 剖検及び病理組織学的検査を行い、臨床検査値等では捉えにくい毒性変化を検出



- 副作用の予測
- 標的臓器の把握
- 用量依存性の確認
- 回復性の確認
- 臨床初回投与量の推定

臨床試験 (治験)

医薬品が有効性を示し、安全性が許容されるような用法・用量を決めるための十分な情報を得る。



信頼性の高い結果が得られるようデザインされている。
= 途中の変更は信頼性を損なう危険がある。

医薬品開発に必要な試験の実施基準

- **GLP (Good Laboratory Practice)**
医薬品の安全性に関する**非臨床試験**の実施基準 (昭和58年通知、平成9年厚生省令)
 - ✓ 設備構造や機器の管理等の**ハード面**
 - ✓ 組織体制や職員トレーニング、記録保管等の**ソフト面**
- **GCP (Good Clinical Practice)**
医薬品の**臨床試験**の実施の基準 (平成9年厚生省令)
 - ✓ 臨床試験 (治験) に関する計画・実施・モニタリング・記録・監査・解析及び報告に関する遵守事項
 - ✓ 被験者の保護に関する事項



試験の**科学的な質**とデータの**信頼性確保**

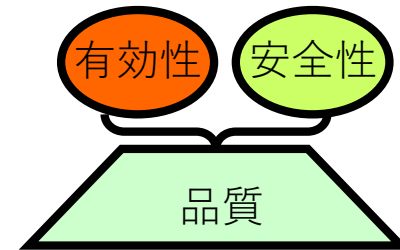
医薬品の品質確保

- すべての市販製品（ロット）で非臨床試験や臨床試験を実施して有効性・安全性を確認するのは非現実的



非臨床試験・臨床試験に使用されたものと**同等の品質**を確保

- 品質試験法バリデーションガイドライン：**データ信頼性**
- 品質規格、製法管理等に関するガイドライン
- 不純物や安定性に関するガイドライン
- GMP (**Good Manufacturing Practice**)
医薬品製造管理及び品質管理の基準：**品質恒常性**
 - ✓ 組織体制や職員トレーニング、記録保管等の**ソフト面**
 - ✓ 設備構造や機器の管理等の**ハード面**



- 医薬品の開発段階でも、**同等の品質**の被験物質を用いる。

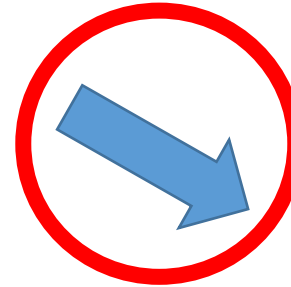
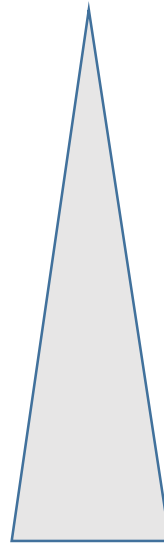
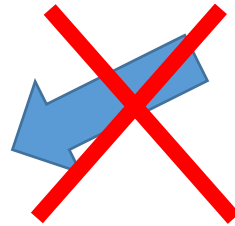
= 同等の有効性・安全性

研究と医薬品開発の比較

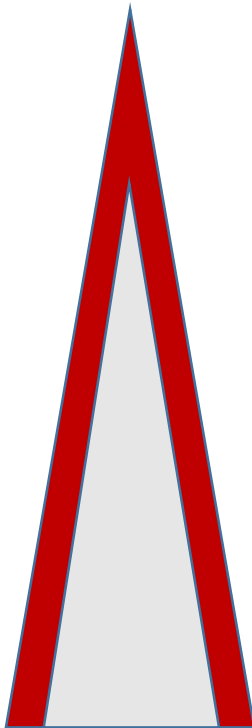
要求項目		研究	開発
目的		真理の発見・探索、他との差別化（より有効等）、論文化	医療現場に新たな治療法を提供する
有効性	効力	◎	◎
	作用機序	◎	○
	薬物動態	○/△	◎
	対象疾患・患者	○/△	◎
	用法・用量	○/△	◎
安全性	非臨床安全性（毒性）	△	◎
	臨床安全性	○/△	◎
品質	同じものが供給できる	×	◎
試験データの信頼性	GCP、GLP等基準に従った試験	×	◎

研究と開発の違い：イメージ

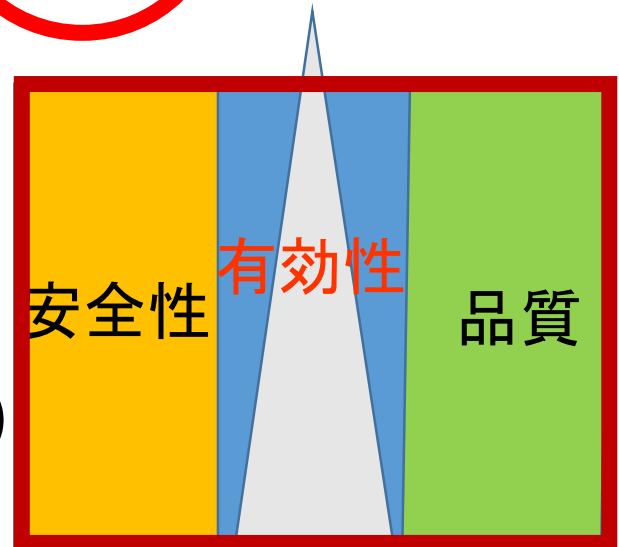
成果
(論文)



成果
(承認)



成果
(承認)



有効性・安全性・品質について、信頼性が担保されたデータを網羅的に収集

アカデミア研究者が開発を目指す際に陥りやすい問題例（1）

➤ 知財

特許取得前の学会発表・論文公表

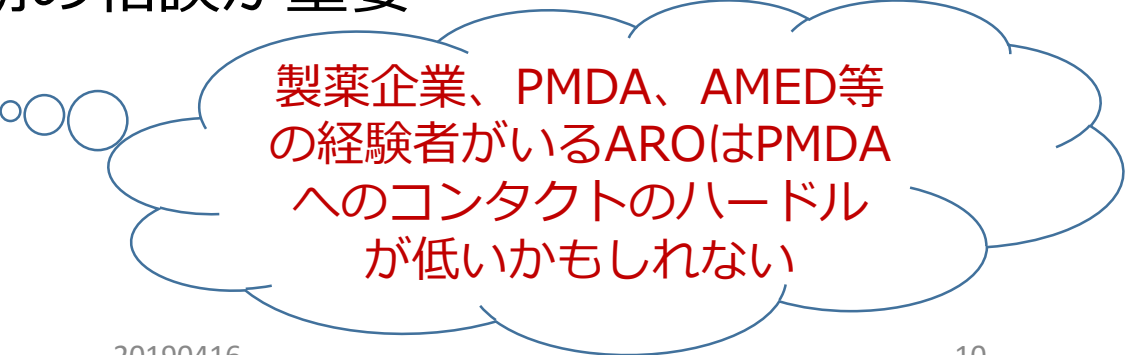
➤ プロジェクト運営

- 複数分野の研究者から成る研究チームの構築
合成・製造、薬理、薬物動態、非臨床安全性評価 *etc.*

• PMDA相談

革新的技術ほど早期の相談が重要

薬事用語？の理解



製薬企業、PMDA、AMED等の
経験者がいるAROはPMDA
へのコンタクトのハードル
が低いかもしれない

アカデミア研究者が開発を目指す際に陥りやすい問題例（2）

➤ 品質の問題

- 有効成分の構造や製剤組成の変更
原則として同じ成分で評価
- 製法変更の有効性・安全性への影響
不純物や糖タンパクの糖鎖の影響 *etc.*
- 生物由来製品規制
- いわゆる“GMP Grade”

開発段階に応じた検討が必要

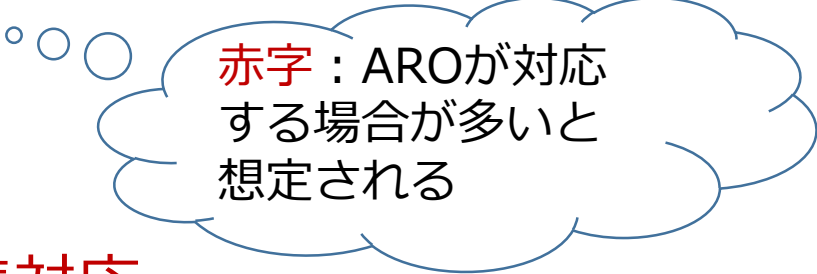
アカデミア研究者が開発を目指す際に陥りやすい問題例（3）

➤ 非臨床試験の問題

- 非臨床POC
ターゲットバリデーション、薬物動態との関連性
- 非臨床安全性
非臨床薬理試験（POC試験含む）での網羅的確認
GLP適用試験の範囲
臨床試験実施前の非臨床試験

➤ 臨床試験の問題

- 試験の目的と試験デザイン
- 試験の適切な実施
- 医師主導治験でのCDISC標準対応

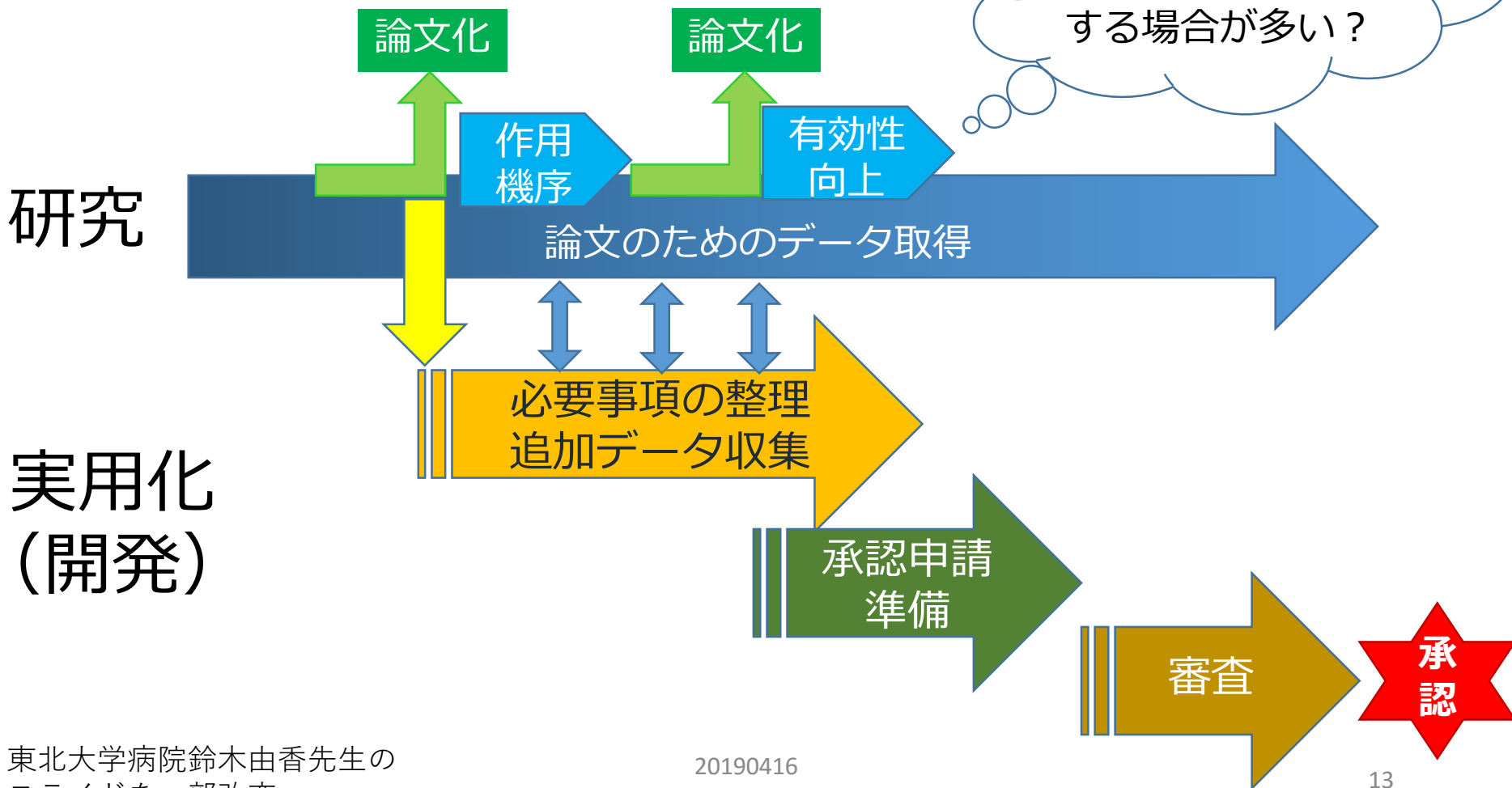


赤字：AROが対応する機会が多いと想定される

研究と開発の流れの例

知財には注意が必要

PMDA相談や産学連携の段取りは、URA、AROが担当することが多い？



PMDAの取組み：科学委員会

【目次】

アカデミアと企業との連携による
創薬を促進するための課題と提言
2017
—日進月歩の科学の中で—

平成30年2月1日

医薬品開発専門部会

部会長 井上 純一郎

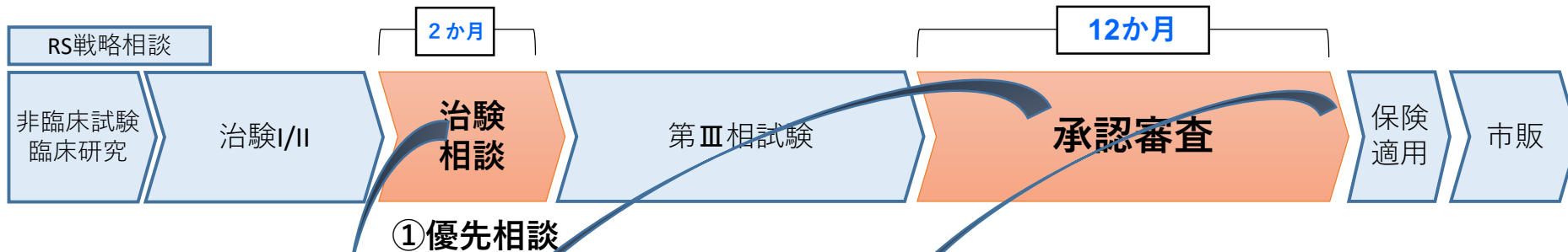
副部会長 今泉 祐治

はじめに	1
1章 企業とアカデミアのすれ違い ～アカデミアの創薬研究提案が企業等に採択され難い理由～	4
1. 1 多くのアカデミアは創薬の素人	4
1. 2 ターゲットバリデーション及び臨床予見性の不足	5
1. 3 スクリーニング系の適格性不足	6
1. 4 企業が求める知的財産の取得と現状の相違	6
1. 5 アカデミアと企業の守備範囲の違い	10
1. 6 企業の専門化によって生じる包括連携対象にならない領域の存在	10
2章 アカデミアが企業へバトンを渡すタイミングと連携のあり方	13
2. 1 製薬企業がアカデミアに期待するポイント	13
2. 2 ベンチャー企業の重要性と企業アカデミア間の包括連携契約の重要性	20
2. 3 早い段階での産学連携の重要性	23
2. 4 製薬会社とアカデミア間の人材交流の流動化の重要性	24
2. 5 多因子疾患、先制医療と臨床開発における連携	25
2. 6 アカデミアにおいて特許出願する際の注意点	25
3章 アカデミア発創薬をサポートするシステムの現状と今後	30
3. 1 サポートシステムの現状	30
3. 2 サポートシステムの今後	33
3. 3 出口戦略としての臨床フェーズにおける支援と課題～PMDA	35
4章 結語と展望	38
5章 用語解説	40

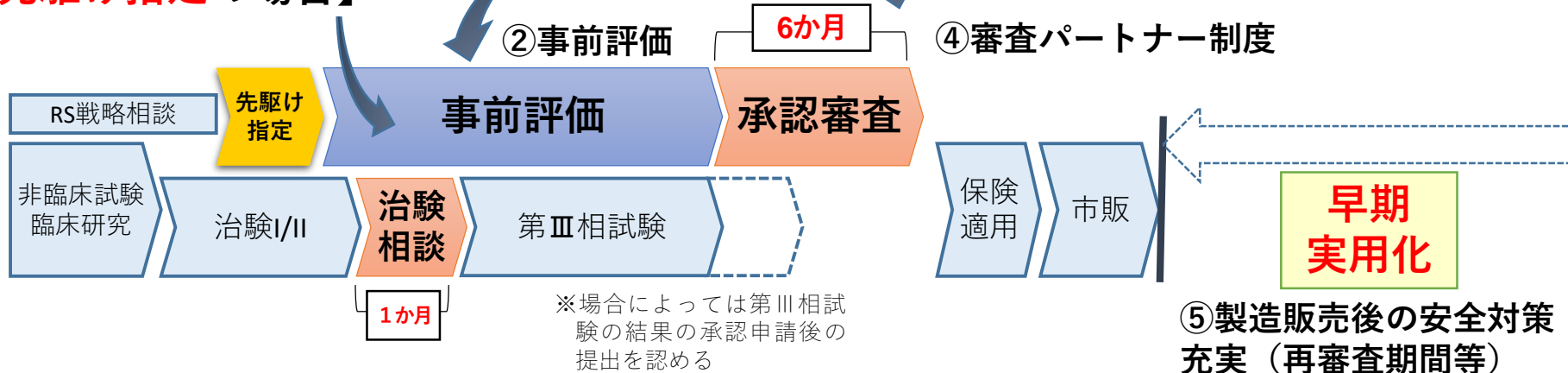
通常の審査と先駆け審査指定制度の違い

1. 画期的な治療方法／診断方法
2. 世界に先駆けて開発、日本に最初に承認申請（世界同時申請も可）予定
3. 既存の治療法に比した大幅な改善等、顕著な有効性が見込まれる

【通常の承認審査の場合】



【先駆け指定の場合】



医薬品の条件付き早期承認制度について

重篤で有効な治療方法が乏しい疾患の医薬品で、患者数が少ない等の理由で検証的臨床試験の実施が困難なものや、長期間を要するものについて、承認申請時に検証的臨床試験以外の臨床試験等で一定程度の有効性及び安全性を確認した上で、製販後に有効性・安全性の再確認等のために必要な調査等を実施すること等を承認条件により付与する取扱いを整理・明確化し、重篤な疾患に対して医療上の有用性が高い医薬品を早期に実用化する。

平成29年10月20日付け通知発出

通常の承認審査



※1 少数の患者に医薬品を投与し、医薬品の有効性、安全性を検討し、用法・用量等を設定するための試験

※2 多数の患者に医薬品を投与し、設定した用法・用量等での医薬品の有効性・安全性を検証する試験

条件付き早期承認制度



- ・検証的臨床試験以外の臨床試験等で一定程度の有効性及び安全性を確認し、早期申請
- ・優先審査品目として総審査期間を短縮

承認条件を付与

- (例)・製販後の有効性・安全性の再確認 (リアルワールドデータ活用を含む)
- ・適正使用に必要な場合は施設等要件の設定 等

Thank you for your attention.