

医薬品承認審査から患者の安心へ

西村(鈴木)多美子

Scientific Drug Safety Information for Patients' Consent

Tamiko SUZUKI-NISHIMURA

*Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Shujitsu University,
1-6-1 Nishigawara, Naka-ku, Okayama 703-8516, Japan*

(Received September 22, 2010)

One of the important roles of pharmacists is to continue their contributions to new drug discovery and development. However, it seems to be very difficult to obtain patient satisfaction with new drugs. Because new medicines have both benefit and risk, there should be many systems to maximize the safety and efficacy of the drugs. In clinical trials, the rights, safety and welfare of human subjects under the investigator's care must be protected. Good Clinical Practice is a harmonized ICH-guideline, and the safety information of an investigational product is explained to patients who voluntarily enter the clinical trials. Since safety information about investigational products is still limited, subjects are informed about the results of animal experiments and those of finished clinical trials. The sponsor of clinical trials should be responsible for the on-going safety evaluation of the investigational products. When additional safety information is collected in the clinical trials, the written informed consent form should be appropriately revised. During the review process, quality, safety and efficacy of new drugs are evaluated and judged based on the scientific risk-benefit balance. The safety information collected in clinical trials is reflected in the decision-making process written in the review reports. All-case investigation should be also performed until data from a certain number of patients has been accumulated in order to collect early safety and efficacy data. Important messages written in review reports for drug safety and patient consent are explained. Risk communication will improve the application of patients' consent for new drugs.

Key words—investigational product; animal experiment; review report; risk communication; patient satisfaction

1. はじめに

医薬品にはベネフィットばかりではなくリスクもあり、ゼロリスクとはならない。薬事規制の目的の1つとして「医薬品等の安全性確保」が明示されているが、これは副作用のない医薬品が承認され流通することを意味していない。リスクがある医薬品であっても、健康になるために医薬品を使用せざるを得ないことは患者側も十分に理解し始めていると思われる。中谷内は、リスク心理学の立場から安心は安全性が高いことのみで与えられるのかは疑問であると述べている。¹⁾ 医薬品の安全性を考えた場合、安全性が一定レベル以下の医薬品が承認され販売されているとは言い切れないため、患者の安心のため

には、薬学の専門家が個々の医薬品の安全性について科学的に説明していくことが重要である。この説明は徹底的に科学的なものであって、恣意的に変化するものではないと考える。

薬事規制には、新しい医薬品の開発中から承認審査に至るまでの過程においても、患者の安全・安心を得られるよう、医薬品の安全性をより高めるために、有効性を最大化し、リスクを最小化するための多くのシステムが存在している。例えば、治験においては被験者の人権は、医薬品の臨床試験の実施の基準である Good Clinical Practice (GCP) で守られている。わが国の医薬品の GCP は、日米 EU 医薬品規制調和国際会議 [International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)] で調和されたガイドラインであり、治験に参加するかどうかは、被験者が十分に理解した上で、自主的に判断するとしている。そのために、非臨床データ

就実大学薬学部薬理学教室 (〒703-8516 岡山市中区西川原 1-6-1)

e-mail: tamiko@shujitsu.ac.jp

本総説は、日本薬学会第 130 年会シンポジウム MS03 で発表したものを中心に記述したものである。

や既に実施された治験があれば、それらの安全性データがインフォームドコンセントにおいて説明文書で説明されるし、治験実施中であっても、被験者の意思に影響を及ぼす新たな情報が得られた場合には、同意文書や説明文書の改訂やそれに伴い治験の参加の継続のために同意の再取得が必要となる場合もある。

また、薬事法第1章第1条（法律第百四十五号昭和三十五年八月十日）では、国民の保健衛生の向上を図るために、医薬品及び医療機器の品質、有効性及び安全性の確保のために必要な規制を行い、医薬品及び医療機器の審査を行って適切なもののみを承認することで国内流通を許可すると定めている。医薬品及び医療機器の承認を受けようとする者は、申請書に臨床試験の成績に関する資料その他の資料を添付して申請し、医薬品医療機器総合機構(PMDA)は申請資料に基づき、品質、有効性及び安全性を科学的に審査し、有効性・安全性のリスク・ベネフィットバランスを評価し、効能・効果、用法・用量、使用上の注意の妥当性を審査する。また、同時に、申請の根拠となる試験や治験が倫理的かつ科学的に実施されたかどうか提出された申請資料の内容から再構築して調査される。承認審査における、医薬品の承認の可否の判断には、リスク・ベネフィットバランスの概念が取り入れられており、画期的な有効性が示される場合には、仮に安全性に注意が必要であったとしても、新しい医薬品は世に出てくる(Fig. 1)。

もちろん、医薬品のリスク・ベネフィットバランスの評価は、承認申請に至るまでの開発の段階でも開発者により行われており、治験薬から承認された医薬品に至るまで、それぞれの段階で集積されている非臨床及び臨床のデータで裏付けられている。非臨床データは動物での安全性を評価するとともにヒトへ外挿することによりヒトの安全性を予測するデータとして重要である。審査の過程でどのような議論が尽くされたのかは、開発メーカーと審査担当者とのやりとりを含めて「審査報告書」²⁾にまとめられている。そのため、規制当局がどのように考えるかを明らかにするために、ICHで調和された非臨床試験ガイドラインと最近承認された抗体医薬品の審査報告書を調査した。審査担当者は、患者の立場を考え、医薬品の安全性を評価したり、副作用回

避の方策を考える努力を新しい医薬品の開発中から承認審査の過程に至るまで行っている。審査報告書を理解することが、患者の安心を高め、メーカー、患者、規制当局間でのコミュニケーションを円滑に進める助けとなることに期待している。

2. 承認審査で考える患者の安心

PMDAは「新医薬品承認審査実務に関わる審査員のための留意事項」³⁾において、承認審査でのリスク評価として、認められたリスクがコントロール可能か、またベネフィットと比較して許容可能かを審査担当者の立場で評価することを示している。その際、明確な有効性が示されているか、認められたリスクに対して関連する要因が明らかとなっているか、認められたリスクの発現を回避/抑制するための有効な対策が明らかとなっているか、ベネフィットと比較して認められたリスクが重大であっても、許容できるかの判断がなされている。

また、非臨床試験の試験成績から、ヒトにおける医薬品の有効性及び安全性を評価する上で、適切かつ十分な検討が行われているか、非臨床試験における結果と臨床試験における結果において大きく矛盾するような事項が存在していないか（薬理学的な作用機序、薬物動態的なプロファイルなど）、臨床試験においては認められていないが、ヒトにおける新医薬品の安全性を評価する上で懸念するような結果が示されていないかなどの判断がなされている。

ここで注意が必要と思われることは、受け入れられるリスクと受け入れられないリスクは、医学薬学の専門家である審査担当者の視点から判断されており、患者に受け入れられるかどうか不明な点である。

3. 非臨床安全性評価の主な目的

開発中に治験薬をヒトに投与する前、及び承認申請までに必要な非臨床試験データは、医薬品では「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」



西村(鈴木)多美子

東大薬卒、東大院修士修了、'80年1月～'97年6月明薬大助手～専任講師、'85年薬博(東大)、'91年1年間米国留学、'97年7月～2008年3月審査センター、機構、PMDAで医薬品の審査・調査を担当。2008年4月より現職。非臨床試験からの患者の安全性確保やアレルギー発症機序の研究に従事。

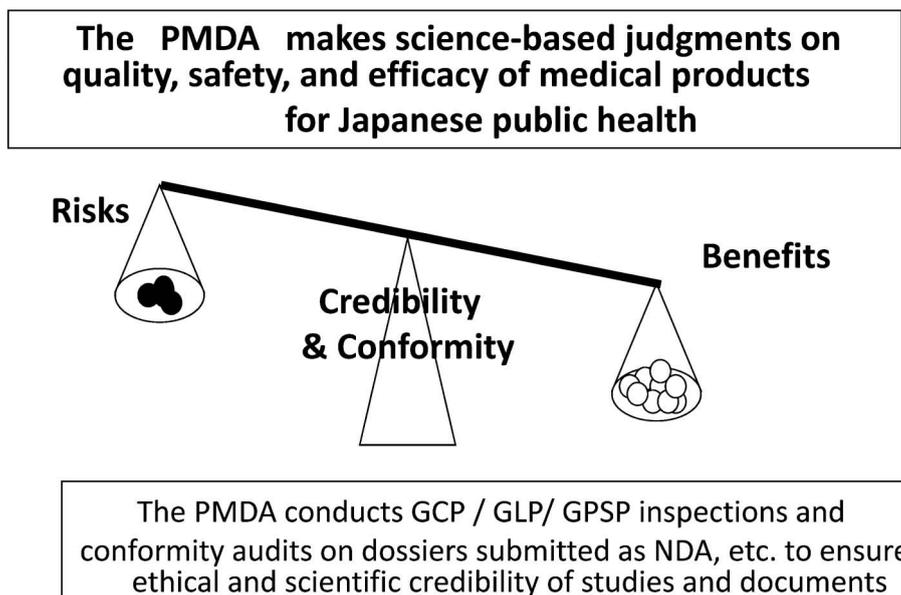


Fig. 1. Risk-Benefit Balance

[ICH M3 (R2)]⁴⁾にまとめられている。このガイドラインにおいて、非臨床安全性評価の主たる目的は、標的臓器、用量依存性、暴露との関係、及び適切な場合には回復性についての毒性の特徴を明らかにすることとされている。これらの情報は、初めてヒトを対象とした治験を行う際の安全な初回投与量と用量範囲を推定する上で、また臨床で有害作用をモニターするためのパラメータを明らかにするために用いられ、被験者の安全性の裏付けとして利用される。

なお、医薬品の非臨床試験については、平成 21 年から 22 年にかけて、ICH で調和された「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」、⁵⁾「ヒト用医薬品の心室再分極遅延 (QT 間隔延長) の潜在的可能性に関する非臨床的評価」⁶⁾が、また、感染症予防のワクチンの非臨床試験は「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」⁷⁾が通知として発出され、最新の科学レベルでの非臨床試験が提案されている。

さらに、科学の進歩に合わせてバイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価や、医薬品の遺伝毒性試験のガイドラインの改定が進められており、通知の発出が待たれている。

4. 抗体医薬品の薬効薬理試験、毒性試験結果のヒトへの外挿

IgG1 ヒト/マウスキメラ型抗ヒト上皮細胞増殖因

子受容体 (EGFR) 抗体セツキシマブ (遺伝子組換え) の薬効薬理試験の評価⁸⁾は、「現時点で得られている試験成績より EGFR 発現量と本薬の腫瘍増殖抑制作用の関係について明確な結論を導くことはできない。しかしながら、〇〇試験では、EGFR 高発現の腫瘍では低発現の腫瘍と比較して低濃度から腫瘍増殖抑制作用が認められており、EGFR 発現量は本薬の薬効発現における重要な因子の可能性があると考える」である。PMDA は、本薬の申請適応疾患である結腸・直腸癌では EGFR キナーゼ領域の変異は極めて稀である可能性はあるが、検討される人種等十分な検索はできていないために、さらなる検討を行うことが望ましいと考えていた。また、カニクイザルを用いた本薬の組織分布の評価の可否が判断されるべきであったとしている。臨床評価においても、「EGFR 陽性」を含めた効能・効果を設定するかどうかの検討がなされている。承認された効能・効果は、「EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」である。また、「KRAS 遺伝子変異の有無を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと」とされた。これは、KRAS 遺伝子に変異のない (野生型) 患者に効果が高いが、変異型患者への効果は低いとのデータが明らかなためである。セツキシマブ (遺伝子組換え) では、リスクよりもベネフィットが期待できる患者集団とベネフィットが低い患者集団を区別していくことで患者の安

心を高めている。

IgG2 サブクラスのヒト型抗ヒト EGFR 抗体パニツムマブ（遺伝子組換え）の審査報告書⁹⁾では、「KRAS 遺伝子変異及び BRAF 遺伝子変異等、EGFR の下流シグナル伝達分子が構成的に活性化されている場合には、本薬の効果は理論的には小さくなると考えられ、臨床試験成績からもこのことが示唆されていると考える。提出された非臨床試験においては、KRAS 遺伝子変異と本薬の腫瘍増殖抑制効果の間に一貫した傾向は認められていないが、本薬のベネフィットを最大化するための非臨床からの検討は重要であると考え、EGFR シグナル伝達分子と本薬の有効性との関連についての検討は、本薬の投与対象を選択する上で有益な情報となり得ると考えられ、今後も申請者自らが積極的に検討し、新たな情報を得ていく必要があると考える」と記載されている。

パニツムマブ（遺伝子組換え）の効果が、EGFR の下流シグナル伝達分子が構成的に活性化されている場合には、理論的には小さくなることは、臨床試験成績からも示唆されたため、効能・効果は、「KRAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」とされている。

また、毒性試験結果もヒトに外挿された評価がなされている。「気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）」を効能・効果とするヒト化マウス抗ヒト IgE 抗体オマリズマブ（遺伝子組換え）では、PMDA は、本薬投与による血小板減少に係る検討結果に基づき、考えられる発症機序について、また、海外市販後での血小板減少、出血にかかる有害事象の最新の発現状況から、添付文書において、血小板の少ない患者への使用、本剤投与後の血小板数の測定等について、注意喚起を行う必要はないか説明するよう求めていた。¹⁰⁾ これは、わが国での申請時点では血小板減少に関する海外市販後報告は 1 例であったのに対し、最新情報では、増加傾向が認められることから、添付文書には、少なくとも非臨床において血小板減少が発現している旨の注意喚起が必要と考えたためとしている。また、製造販売後調査において、本剤投与後の出血傾向に留意し、出血傾向が認められた場合には血小板数を測定するなどにより、本剤投与の血小板減少との関係をさらに検討する必要がある

あり、本薬投与による血小板減少に係る検討結果に基づき、考えられる発症機序について説明するよう審査で求めている。その結果、添付文書のその他の注意として、「動物を用いた反復皮下投与毒性試験において、カニクイザルでは 15 mg/kg/週以上（幼若動物）及び 30 mg/kg/週以上（成熟動物）の群で、チンパンジーでは 250 mg/kg/週の群で血小板数の減少が報告されている」と記載されている。

また、硝子体内に投与されるヒト化マウス抗ヒト血管内皮増殖因子（VEGF）抗体の Fab 断片ラニビズマブ（遺伝子組換え）の審査報告書¹¹⁾によると、PMDA は、類薬では VEGF の阻害が胚・胎児発生に影響を及ぼすことを示されているが、本薬の臨床投与経路が硝子体内投与であり、全身暴露量が低いことを理由に生殖発生毒性試験が実施されていないことについて申請者の考えを説明するよう求めていた。その結果、PMDA は、本薬の高暴露条件下で生殖発生毒性試験を実施しなかったことはやむを得ないと考えており、本薬の薬物動態や臨床試験における VEGF 阻害に起因すると考えられる全身性の有害事象の発現は対照群と差異が認められていないこと等も勘案すると、臨床投与経路である硝子体内投与で投与する場合には、胚・胎児への影響は大きくないと考えると判断していた。しかし、製造販売後に妊娠の可能性のある女性、妊婦又は妊娠している可能性のある女性における安全性を検討することが必要と考え、添付文書の妊婦、産婦、授乳婦等への投与に「1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。〔妊婦に対する使用経験がない。また、動物での生殖発生毒性試験は行われていない。抗 VEGF 作用を有する類薬（ベバシズマブ）で、ウサギの胚・胎児試験（10-100 mg/kg を器官形成期静脈内投与）において、胎児体重の減少、吸収胚の増加、外形・骨格異常を有する胎児の増加が認められたとの報告がある〕」と記載された。

審査報告書の調査から、実施されなかった非臨床試験については、その理由が審査において開発メーカーに質問されていた。また、非臨床試験データは「新医薬品承認審査実務に関わる審査員のための留意事項³⁾を踏まえた審査が行われており、非臨床の審査でのヒトへの外挿の結果も含めて、審査側か

ら開発メーカー側へ、リスク発現を回避/抑制するための方策を求めることが明らかとなった。

5. 新たな期待

セツキシマブ（遺伝子組換え）などの新しい医薬品は、リスク・ベネフィットバランスの評価において、ベネフィットがリスクを上回る、また、リスク回避/抑制の方策が適切と判断され、承認されたことが理解できる。特に致死的な疾患や既存の治療法がない疾患に対する場合は、それ以外の医薬品よりもリスクが高くても臨床現場で使用される（例えば、「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、切除不能な肝細胞癌」の効能で承認されたソラフェニブで認められる陽性対照薬と同程度以上のQT/QTc延長）。¹²⁾ 審査担当者が医学薬学の専門家として許容されると考えたリスクを患者が理解し納得するためには、リスク回避/抑制策が実施されて初めて患者の安全につながると考える。

岸田は日本薬剤師研修センター巻頭言「社会の期待にこたえる薬剤師となるために～薬剤師研修への期待～」¹³⁾の中で、「チーム医療の推進に関する検討会報告書」¹⁴⁾から今後の薬剤師に期待される業務を列挙し、その目的は、患者のリスクとベネフィットのバランスの最適化を図ることとしている。例えば、副作用を起こす可能性が高い患者集団が科学的に明らかであれば「使用上の注意」で医療現場に注意喚起して、少しでも副作用に苦しむ患者を減らすことができるであろう。また、薬剤師が、どのような副作用が起こりそうであるのか患者に適切に情報提供し未然に防ぐとともに、その徴候を早めに発見し重症化を防止していくことができれば、さらに患者の納得や安心を高めることができると考えられる。

患者が安心を得るため、信頼される薬学専門家、薬剤師が6年制の薬学教育の成果として医療現場、製薬企業、行政などの現場で活躍していくことに期待している。

REFERENCES

- 1) Nakayachi K., “Anzen demo Anshin dekinai — Shinrai o meguru Shinrigaku,” Chikumashobo Ltd., Tokyo, 2008.
- 2) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency:

- 〈<http://www.info.pmda.go.jp/approvalSrch/PharmacySrchInit?>〉, cited 30 April, 2011.
- 3) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: 〈<http://www.pmda.go.jp/topics/h200417ko-hyo.html>〉, cited 17 April, 2008.
- 4) Ministry of Health, Labour and Welfare: 〈http://www.pmda.go.jp/ich/m/step5_m3r2_10_02_19.pdf〉, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency Web, cited 19 February, 2010.
- 5) Ministry of Health, Labour and Welfare: 〈http://www.pmda.go.jp/ich/s/S9_10_6_4.pdf〉, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency Web, cited 4 June, 2010.
- 6) Ministry of Health, Labour and Welfare: 〈http://www.pmda.go.jp/ich/s/s7b_09_10_23.pdf〉, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency Web, cited 23 October, 2009.
- 7) Ministry of Health, Labour and Welfare: 〈<http://www.pmda.go.jp/operations/notice/2010/file/20100527-04.pdf>〉, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency Web, cited 27 May, 2010.
- 8) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: 〈http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P200800039/78005500_22000AMX01771_A101_1.pdf〉, cited 30 April, 2011.
- 9) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: 〈http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201000024/400256000_22200AMX00307_A100_2.pdf〉, cited 30 April, 2011.
- 10) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: 〈http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P200900001/300242000_22100AMX00389000_A100_2.pdf〉, cited 30 April, 2011.
- 11) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: 〈http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P200900007/300242000_22100AMX00399000_A100_2.pdf〉, cited 30 April, 2011.
- 12) Suzuki-Nishimura T., *Clin. Eval.*, **38**, 13–21 (2010).
- 13) Kishida S., “Japan Pharmacists Education Center Web, Foreword, June 2010 Edition.”: 〈<http://www.jpec.or.jp>〉, cited 30 April, 2011.
- 14) Ministry of Health, Labour and Welfare: 〈<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/03/dl/s0319-9a.pdf>〉, cited 19 March, 2010.