

Drive for drugs leads to baby clinical trials

新薬開発の促進策が生んだ第0相試験の是非

Nature Vol.440(406-407)/23 March 2006
Meredith Wadman

米国は、新薬開発の初期段階における規制を緩和する方向に動いている。だがそこには安全性に関する懸念がある。

アラバマ大学バーミンガム校の遺伝子治療センターでは、治療用遺伝子を患者の体内に送り込むための分子を製造する最先端施設を、4年の工期と総工費400万米ドル（約4億4000万円）をかけて完成させたところだった。

ところが、この施設はもはや無用の長物となるかもしれない。今年はじめ、米国食品医薬品局（FDA）は新しい規則を発表し、本格的な臨床試験を始める前に実験薬を人間にごく少量投与するという試験が行えることになった。同時にFDAは、初期薬剤候補の製造要件を緩和した。これによって治療用遺伝子を送達する分子は、より安価で、しかもより手軽な施設で自由に製造できるようになったのだ。

遺伝子治療センターのセンター長David Curielは「我々は宮殿を建ててしまいました。もし新しいガイドラインが5年前に制定されていたなら、時間と労力をずいぶん節約できたと思います」と話す。

それでもCurielは、ほかの医学研究者と同様に新ルールを喜んで歓迎している。新ルールの下では、わざわざバーミンガム校の敷地内を8ブロックも移動しなくても、廊下をひと歩きするだけで1バッチ分のベクター分子を取りにいくことができるようになる。また、同センターの運営費を獲得するために奔走する必要もなくなる。FDAからは、センター

の運営には5人の専従スタッフが必要だといわれていた。「そのための予算のめどはまったくたっていませんでした」とCurielはいう。

しかし、誰もがルールの変更に乗気というわけではない。3月13日、英国ロンドンで6人の健康な男性が生物学的製剤候補の第1相臨床試験に参加した後、多臓器不全を起こして病院に運ばれた（Nature2006年3月23日号 p.388参照）。この点をふまえて、なぜいま規制緩和にふみきのか疑問視する声もある。

バランスをとる

このロンドンでの事故には「本当にぞっとした」とヘースティングスセンター（米国ニューヨーク州ギャリソン）の所長で生命倫理学者のThomas Murrayはいう。そして、「事故の再発を防止し、FDAの政策転換がスピードとリスクを重視したものに偏らないようにすることが大切だ」と話す。

今回の新ルールの制定には、従来のボトルネックを解消し、新薬開発の合理化を図ろうとするFDAの動きがある。その背景として、先発医薬品を流通させるまでにかかるコストが1点あたり推定で10億ドル（約1100億円）を超えるという現状がある。

「問題は、新薬開発研究の最初期の段階でも、広範に流通させる製品を大量生産する企業と同じ製造手順をふまな

ければならなかった点にある」とFDAのオペレーション担当副コミッショナーJanet Woodcockは説明する。

今回のルール変更によって恩恵を受けるのは大学の研究者だろうとWoodcockは指摘する。実験薬を小ロット生産し、人間に投与する初期試験を行えるようになることで、めぼしい新薬開発研究の続行に向けて企業パートナーの提携を得やすくなると考えられる。

新しく制定された製造ガイドラインでは、開発初期段階の薬物製造に関する従来の厳しい要件が緩和されている。たとえば同じ施設内で2種類以上の薬物を製造することが許され、小規模オペレーションでは製造と品質管理の責任者を兼務できることが規定されている。今年1月までは、換気からスタッフ配置レベルに至るまで厳しい要件が課せられており、ほとんどの大学の研究者は新薬の製造に手を出せなかった。

ヒトの被験者を使う試験に関する新ルールではさらに、「第0相試験」（あるいは探索的治験）ができるようになるため、主として大手製薬会社が恩恵を受けることになる。第0相試験とは、標準的な*in vitro*試験と動物実験が完了する前に実施される短期（7日間以下）の治験で、非常に少量の実験薬が被験者に投与される。

第0相試験は安全性や有効性を調

べるものではない。その代わりに、実験薬の体内での標的選択性、作用、代謝に関するデータが集められる。それには2つの目的がある。第1の目的は、有効性の認められない新薬候補を早い段階で見つけ出して排除することで、第2の目的は、有望な化合物を対象とした第1相試験をできるだけうまく計画するために役立つデータを得ることである。

この点は製薬会社の喝采を受けた。製薬会社では従来、新薬候補リストから第1相試験を行う新薬候補を選ぶのに動物実験データのみ依存せざるを得ない事態が頻繁に起こっている。

「我々はこの治験の実施に非常に関心をもっています」。こう語るのは、スイスの製薬会社 Novartis 社の探索臨床開発部副部長 Tim Wright だ。限られた実験室実験や動物実験と組み合わせることで「複数の化合物を短期間で探索できる大きなチャンス」だととらえる同社では、今後1年以内にいくつかの初期治験を始めたいと考えていると Wright はいう。

Pfizer 社は既に2つの第0相試験を実施しており、このほかに計画中のものがある、と同社の臨床研究開発部門のグローバルチーフ Liam Ratcliffe は語る。そのうち昨年9月に実施された8人のボランティアを被験者とした第0相試験では、抗凝血薬の開発期間が5か月短縮されたと推定している。「このようなルール変更は歓迎です」と Ratcliffe は話す。

時間か金か

ただし第0相試験を行えば第1相試験の開始は後ろにずれこみ、その分だけ時間がかかる。それが理由で、小規模なバイオテクノロジー企業は第0相試験から離れてしまいかねない。抗がん剤の開発会社 Infinity Pharmaceuticals 社(米国マサチュー

セッツ州)の最高科学責任者で有機化学者の Julian Adams は、これまでに第0相試験を行うチャンスが2回あったと語る。しかし、いずれの試験も行われなかった。「会社にとって実施するだけの価値がなかった。当面のある程度の資金の節約にはなるかもしれないが、時間の節約にはならない」と Adams はいう。

これに対して米国の国立がん研究所では、今回の2つのルール変更を両方とも利用する計画だ、とがん治療部副部長の Joe Tomaszewski はいう。Tomaszewski によると、典型的な抗がん剤の場合、現在の製造コストと前臨床毒性試験のコストは100～150万ドル(約1億1000～1億6500万円)である。「第0相試験を実施すれば、このコストが半減する可能性がある。そうなれば本格的な臨床試験を実施できる化合物を倍増できる」。

一部のがん専門医は、第0相試験で投与されるようなごく少量の薬物では、試験参加者にとってのメリットはまったくないだろう指摘する。健康なボランティアの場合には、これは必ずしも問題とはならない。しかしがんの場合、「相手は死を目にした患者」なのだと、アルバート・アインシュタイン医科大学(米国ニューヨーク州)の腫瘍学者 Cy Stein はいう。「第1相試験ならば、少なくとも患者に対して『これは効くかもしれないと本当に思っています』といえる」。だが第0相試験では「提供できるメリットが何もない。そんなものには同意できない。大手製薬会社にとって時間の節約なるなど、まったく同意できる話ではない」と Stein は語る。

このほかにも、米国ワシントン DC を本拠地とする Public Citizen という権利擁護団体の保健研究部門ディレクターである Sidney Wolfe たちは、第0相試験には倫理的な問題があると主



張する。実験薬が人間に投与される前に実施される前臨床試験の要件を緩和することで FDA は、「被験者に対するリスクを高めている」と Wolfe はいう。

Chuck Grassley 上院議員(アイオワ州選出、共和党)は、今回の新規則が公布された際、よりストレートな声明を発表した。「FDA は、製薬会社に対する手綱を緩めている。私は、実験薬を投与される人々の身を案じます」。

これに対して Woodcock は、今回のルール変更は患者を守るものだという。「新薬開発過程の初期段階で人間を対象とした試験を行えば、最終的には新薬開発の断念に追い込まれるような化合物が人間に投与される機会が減ることになる。現在のところ、そういった化合物が大多数を占めている」と Woodcock は話す。

Curiel は規則改正による製造要件の変更をフルに利用したいと考えており、施設内で無用の長物となった一級品の機械設備や機器を取り外し、現在の研究室の片隅へと移動させているところだ。昔のルールに従うのは「複雑でむずかしく、時間のかかることだった。新しいガイドラインによって、こうしたすべてが劇的にやりやすいものに変化すると思います」と Curiel は話している。■