革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業（厚生労働省）
アルツハイマー病治療薬の非臨床評価基準策定のためのレギュラトリーサイエンス研究

アルツハイマー病に対する創薬の非臨床評価及び薬剤疫学を踏まえた実臨床における留意点及び課題

国立大学法人　京都大学大学院医学研究科

平成 27 年 2 月

目次

略語一覧

AD	Alzheimer's Disease（アルツハイマー病）
AD dementia	Alzheimer's Disease dementia（認知症）
ADAS-cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive component
ADNI	The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative
APOEε4	Apolipoprotein E ε4 allele
APP	Amyloid Precursor Protein（アミロイド前駆体タンパク質）
ARO	Academic Research Organization
ASPD	Amylospheroids
AUC	Area Under the blood concentration time Curve（濃度曲線下面積）
Aβ	Amyloid β protein（アミロイドベータータンパク質）
BPSD	Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia（認知症の行動・心理症状）
Cmax	Maximum Plasma Concentration（最高血漿中濃度）
CBER	The Center for Biologics Evaluation and Research（生物学的製剤評価研究センター）
CCR4	C-C Chemokine Receptor type 4
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV（精神障害の診断と統計の手引き）
DSCR	Down Syndrome Chromosome Region（ダウン症必須領域）
DSUR	Development Safety Update Report（治験安全性最新報告）
DYRK1A	Dual-specificity tyrosine-(Y)-phosphorylation-Regulated Kinase 1A
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
ES	Embryonic Stem cells（胚性幹細胞）
FDA	Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
FDG-PET	18F-Fluorodeoxy Glucose- Positron Emission Tomography
GCP	Good Clinical Practice（医薬品の臨床試験の実施の基準）
GLP	Good Laboratory Practice（医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準）
GPMSP	Good Post-Marketing Surveillance Practice（医薬品の市販後調査の基準）
GPSP	Good Post-marketing Study Practice（医薬品製造販売後調査・試験の実施の基準）
GVP	Good Vigilance Practice（製造 販売後安全管理の基準）

ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）
ADMET	Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion and Toxicity/pharmacokinetic
iPS	induced Pluripotent Stem cell
Kd	Kinetic parameters (dissociation rate)
MCI due to AD	Mild Cognitive Impairment due to Alzheimer's Disease（軽度認知障害）
MFD	Maximum Feasible Dose（投与可能な最大用量）
MRI	Magnetic Resonance Imaging（磁気共鳴影像法）
MTD	Maximum Tolerated Dose（最大耐量）
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
NMDA	N-Methyl-D-Aspartate
NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug
OCTGT	Office of Cellular, Tissue and Gene Therapies
PiB-PET	Pittsburgh compound-B- Positron Emission Tomography
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency（医薬品医療機器総合機構）
POC	Proof Of Concept（概念実証）
PMS	Post Marketing Surveillance（製造販売後調査）
RMP	Risk Management Plan（医薬品リスク管理計画）
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography（単一光子放射断層撮影）
TiRC	Tissue Research Center
5xFAD	five Familial Alzheimer's Disease

1.　緒言

基礎医学研究や薬学研究などの貴重な成果を臨床応用するためには、純粋な基礎研究だけでなく、目的物質の決定、安全性、毒性の確認や用量・用法の設定のための非臨床試験、そして臨床試験を実施する必要がある。目的物質の準備のためには、その規格、安全性、安定性などのデータを取得し、GMP に準じた製造方法の確立が必要である。また、非臨床試験は通常専門の受託機関で実施することが多いが、目的物質の剤型や臨床における適応疾患をよく考えて、動物実験を実施する適切なデザインを考える必要がある。非臨床試験のデータの信頼性保証のためには、GLP に準拠した試験の実施が推奨されている。これらの試験結果をもとに、臨床試験を実施することになる。臨床試験は初めて人体へ投与するために、十分に安全性を重視し科学的、倫理的に妥当でなければならない。臨床現場における専門家と適切な設備を整えた質の高い医療実施体制は、被験者保護の観点からも重要である。その試験実施に関する内容は GCP が定められており、臨床現場を客観的に評価するための各種規程の整備や、適切なモニタリングが必要となっている。また、得られた臨床試験データは、適切なデータマネージメントを経て、統計解析がなされる。

このような基本的な医薬品開発においては、企業と異なりアカデミアではとくに GMP、GLP、データサイエンスに関する専門家は極めて少なく、外部の有識者との連携が重要となるが、とくに基礎データを基に医薬品の製造販売を目的とした承認申請を行う企業を早期に選定し、動物愛護の観点からも必要な各種データ取得に重複や欠損がないように注意することが肝要である。GMP および GLP に適応する、製造、非臨床試験は膨大な時間と経費がかかるので、知識や経験が未熟なアカデミア単独で開発計画や試験の実施はリスクを伴う。よって開発早期からの企業等の経験者および医薬品医療機器総合機構(PMDA)との連携は不可欠で効率の良い開発が望める。

1.1 目的

本資料の目的は、アルツハイマー病（以下 AD）治療薬開発における非臨床試験プログラム用の情報及び市販現場における薬剤疫学的情報を適切に提供することにある。本資料はオープンイノベーションに基づいたアカデミア創薬（アカデミアが主体となってヒット化合物の発見、最適化、最適化合物での有効性の検証（in vivo POC））を前提として安全性と有効性の評価系に関する science technology をデリバーするとともに諸問題への対処法・留意すべき事項をとりまとめたものである。特に、迅速な実用化を念頭に置き、薬剤疫学より得られる知見を総合的に評価して取り入れるが、アカデミア単独の場合、GLP や GMP に必ずしも準拠するものではない。

本資料は、3R（注釈 1）の原則に従い動物及びその他の資源の効率化を図り、代替法に

ついても言及する。

本資料は原則として ICH ガイドラインに準拠して試験を実施するものとするが、AD は他の医薬品の非臨床試験で必要な要素とは異なる場合がある。

1.2 背景

認知症は徐々に認知機能の低下や人格の変化等の症状を呈し、その数は世界的に急増している。日本においては 2010 年では 200 万人程度と推計されるが、今後高齢者人口の急増とともに認知症患者数も増加し、2020 年には 325 万人まで増加するといわれている [1)]。患者数の増加は、社会全体の経済活動の低下に繋がり、介護費用の負担と合わせて、我が国の経済及び産業に大きな負担となる。このような背景をうけ、的確な実態把握、診断技術の向上と治療方法の開発が最重要課題として位置づけられている [2)]。日本における認知症の原因疾患は AD が最も多いとされているが、現時点での AD の薬物治療はコリンエステラーゼ阻害剤や NMDA 受容体阻害剤など AD の臨床症状を緩和する症状改善薬（注釈 2）にとどまり、AD を根治することが可能な薬物療法は存在しない。臨床現場では、AD を始めとする認知症患者における精神症状や行動障害といった周辺症状（BPSD）の治療には、抗精神病薬が適応外使用でしばしば用いられてきた。一方で、2005 年から高齢患者における抗精神病薬使用に伴う死亡リスクの増大に関する警告が各国の規制当局から繰り返し発出され、その安全性についての懸念が示されている [3-6)]。日本における高齢患者での使用実態については、ドネペジル処方外来患者における抗精神病薬の使用実態を、保険薬局の調剤データベースを用いて調査し、Segmented regression model を用いて [7)]日本における AD 患者における抗精神病薬処方の使用実態を明らかにした。その結果、各国規制当局によって死亡リスクの増大が繰り返し警告されてきたにも関わらず [3-6)]、いずれの薬剤クラスの処方動向にも有意な変化は認められなかった。また、米国精神医学会ガイドライン [8)]で推奨される用量より高用量の処方を受けている患者や 3 ヶ月を超えて抗精神病薬が漫然と継続使用される患者が多いなど、適正使用に関わる問題を明らかにした [9-11)]。これらの現状より、AD 型認知症に対して有効な治療薬・予防薬の開発が急務となっている。AD の原因や病態に関する様々な仮説に基づき、様々な創薬標的が想定されてきた。AD 治療薬の標的として想定されているメカニズムから大別すると、①シナプス伝達促進、②神経細胞死抑制、③Aβ蓄積抑制、④タウ蛋白蓄積抑制、⑤抗炎症、などが挙げられる。AD 型認知症の進行を抑制する薬剤として現在上市されているのは、コリンエステラーゼ阻害薬と NMDA 阻害薬の 2 種類で、前者は①を、後者は②を想定して開発されたが、その効果は限定的である。現在は、③、④、⑤のメカニズムで作用する新薬が開発途上であり、その効果が期待されている。また、酸化ストレス/小胞体ストレス誘導アポトーシスを防ぐ薬剤が、AD を含む認知症や神経変性疾患の根本的治療法・予防法になる可能性も検討されている。しかしながら、ひと口に AD 型認知症と言っても、様々な病態の患者が含まれ、有効な治療薬がそれぞれ

の病態で異なる可能性がある。病態に即したバイオマーカーを見出して、効果が期待できる患者群に対して選択的に臨床試験を行うことが、今後の AD 治療薬開発の成否の鍵となると予測される。こうした観点から、典型的な若年性 AD の臨床・病理像を示すが、通常より 20 年以上発症が早く頻度も 5 倍以上高いダウン症患者の若年性 AD において、タウリン酸化酵素の一つである DYRK1A の活性が、通常より 50%高いことは注目に値する。ダウン症患者以外の AD 患者死後脳でも、DYRK1A が高活性であることが報告されており、脳内の DYRK1A の活性レベルを何らかの方法で測定できれば、有用なバイオマーカーとなる可能性が高い。

AD 創薬が抱える課題は、その動物モデル構築の難しさである。AD 発症は段階的であり、疾患初期のシナプス変性の段階と、神経細胞死により認知症が顕在化する段階がある。シナプス変性については、既知の Aβ 凝集体がグルタミン酸受容体に作用した結果とされているが、これら既知の凝集体では試験管内でも動物個体でも神経細胞死は起こらない [12)]。また、Aβ を過剰発現させた既知の AD モデルはその何れもが、ヒトの AD の病態を反映していないとの報告もあり [13)]、これら既存の病態モデルマウスを用いて開発された薬剤が、何れも治験で成果が上がらず治療戦略の見直しが求められている [14)]。

1.3 適用範囲

本資料は AD に由来する軽度認知障害(MCI due to AD)及び認知症(AD dementia)を有する患者の治療を目的として開発される創薬に関する情報を提供する。また、その内容はアカデミア創薬に立脚した非臨床試験プログラムに関する情報であり、ヒトに投与する前に最低限考慮すべき事項及び市販現場における薬剤疫学的情報である。

2. アルツハイマー病治療薬の開発における非臨床試験の試験項目について

2.1 アルツハイマー病治療薬開発における非臨床試験の実施に関するガイダンス

本資料は、これまでに（2014 年 8 月現在）非臨床試験実施のための関連ガイドライン・ガイダンスとして提示されてきた資料を統合的に解釈し、アルツハイマー病治療薬の研究開発・承認申請に関わる事項としてまとめたガイダンスである。即ち、本資料の記載事項

は、公的に正式なガイダンス・ガイドラインと示されたものでなく、参考的にケース・バイ・ケースに利用される資料として作成している。また、本資料で示す事項は、今後発行される諸関連ガイドライン・ガイダンスの状況により加筆・訂正されていくものと解している。

アルツハイマー病治療薬としては，合成低分子医薬品，バイオ医薬品に加え，核酸医薬品や治療ワクチンが主となるものと考えられるが，可能性のある天然高分子医薬品およびペプチドミミックについても含め，表 1 に列挙した。
また，各非臨床試験の実施時期について， ICH S6 （R1）に基づいて図 1 にまとめた。
なお，非臨床試験の実施に関わるガイドライン／ガイダンスについて表 2 にまとめた。基本的には ICH で合意されたものであるが，一部我が国独自のガイドラインも含まれる。特に，一般毒性試験に関しては，ICH ガイドラインを補完する形で毒性試験全般に関して記された“医薬品の製造(輸入)承認申請に必要な毒性試験のガイドライン”が有用である。

表 1．アルツハイマー病治療薬に関する非臨床試験の実施のためのガイダンス

GL/GD ＼ 医薬品[a]	毒性試験全般[b] (薬審1第24号)	一般毒性試験[c] (ICH S4)	遺伝毒性試験 (ICH S2)	がん原性試験 (ICH S1)	生殖発生毒性試験 (ICH S5)	免疫毒性試験 (ICH S8)	光安全性評価 (ICH S10)	安全性薬理試験[d] (ICH S7)	不純物の毒性評価 (ICH Q3)	TK と薬物動態試験 (ICH S3)
合成低分子医薬品	○	○	○	△[g]	○	△[j]	○	○	△[m]	○
バイオ医薬品 (ICH S6)	○	○	f	×[h]	△[i]	△[k]	×[l]	○	×	○
核酸医薬品[e]	○	○	○	×[h]	○	△[j]	×[l]	○	△[m]	○
治療ワクチン[e]	○	○	×[f]	×[h]	△[i]	△[k]	×[l]	○	×	○
天然高分子医薬品[e]	○	○	×	△[g]	△[i]	△[k]	×[l]	○	×	○
ペプチドミミック[e]	○	○	○	×[h]	△[i]	△[k]	×[l]	○	×	○

○：基本的に GL/GD への対応が必要，△：必要に応じて GL/GD への対応が必要，×：一般的に GL/GD への対応は不要（必要となる場合もあることに留意）

a. 原則として新有効成分含有医薬品を対象とする（H 17. 3. 31 薬食発 0331015 別表 2―(1)参照）

b. 我が国における非臨床毒性試験に関する各種ガイドラインを集約し,「医薬品毒性試験法ガイドライン」として刷新されたもの

c. 局所刺激性評価を含む

d. 中枢神経系への影響については，依存性試験や FOB（機能観察総合評価法）等による検討も考えられる

e. 組換え DNA 由来のタンパク質ワクチン，化学合成ペプチド，血漿由来製剤，ヒト組織から抽出した内在性のタンパク質及びオリゴヌクレオチド製剤にも，バイオ医薬品ガイドラインの原則を適用し得る（ICH S6（R1））

f. 遺伝毒性に懸念がある医薬品（例えば，複合タンパク製剤内に有機性の結合分子が存在する場合）については，実施可能かつ適切な試験系での試験実施が必要（ICH S6（R1））

g. 臨床における最長の投薬期間（6 ヵ月間以上），がん原性に関する懸念の有無，適用患者集団，がん原性に関する事前調査結果，患者における全身曝露の程度，内因性物質との類似（相異）点，試験計画の妥当性，臨床試験との関連における実施時期などを考慮して必要性を判断（ICH S1A）

h. 臨床での投与期間，適用患者集団，その生物学的活性（例えば、増殖因子、免疫抑制剤等）によってはがん原性の評価を行う必要があり得る（S6(R1)）

i. 適切な動物種がヒトを除く霊長類のみで，生殖発生毒性作用に関する多くの公表情報が存在する場合には，通常の生殖発生毒性試験の必要性はない（ICH S6(R1)）

j. (1)標準的毒性試験から得られた所見，(2)薬剤の薬理学的性質，(3)適応患者集団，(4)既知の免疫調節剤との構造の類似性，(5)薬物の分布，(6)臨床情報等を考慮し，免疫毒性試験の必要性を判断する（ICH S8）

k. バイオ医薬品，その他の生物学的製剤等には ICH S8 は適用されない（ICH S8）

l. 一般的に，ペプチド，蛋白質，抗体薬物複合体あるいはオリゴヌクレオチドには適用されない（ICH S10）

m. 新製剤中の不純物のうち原薬の分解生成物又は原薬と医薬品添加物若しくは直接容器／施栓系との反応による生成物のみを対象としており，安全性確認の要／不要の判定基準が例示されている（ICH Q3A（R2））

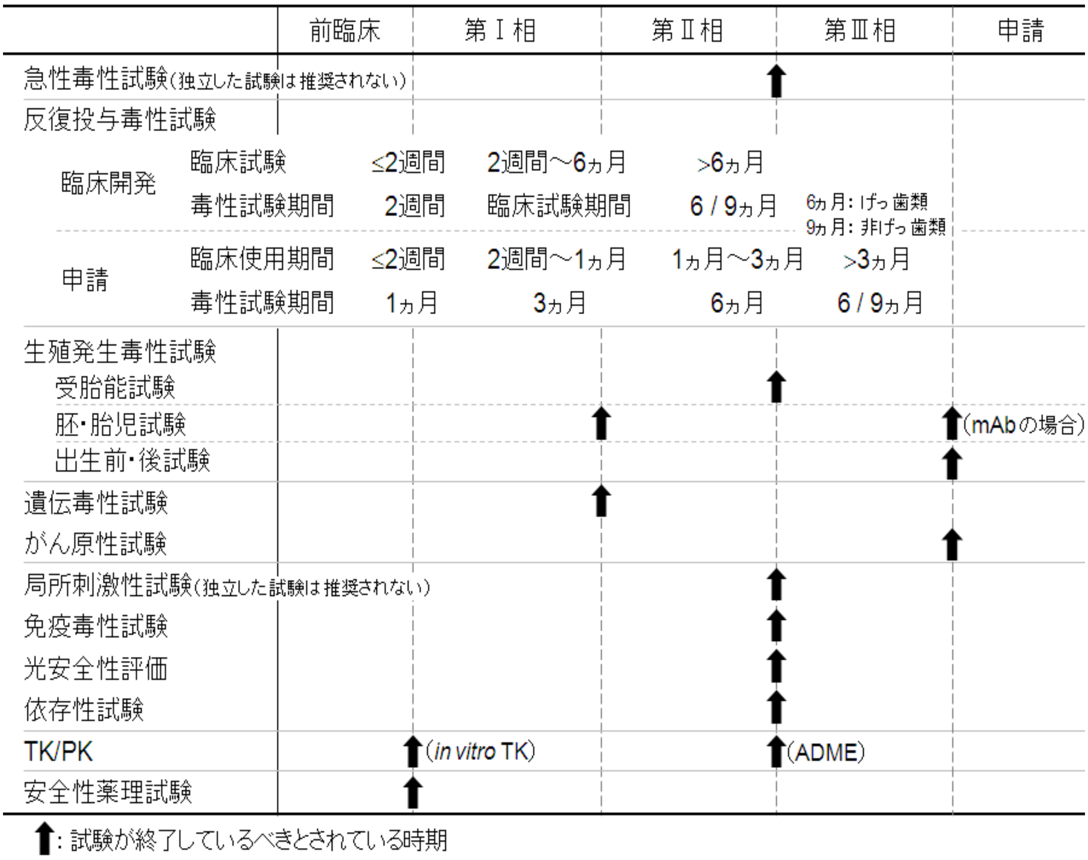

図 1. 臨床試験のための非臨床試験の実施時期（ICH M3 (R2)より）

表 2. 非臨床試験の実施に関わるガイドライン／ガイダンス

項　目	通達/コード	表　　　　題	通知日
毒性試験全般	薬審 1 第 24 号	医薬品の製造(輸入)承認申請に必要な毒性試験のガイドラインについて http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/saisei-iryou/pdf/H010911_0001024.pdf	1989.9.11
がん原性試験	S1A	医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイダンス http://www.pmda.go.jp/ich/s/s1a_97_4_14.pdf (原文) Guideline on the Need for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S1A/Step4/S1A_Guideline.pdf	1997.4.14

	S1B	医薬品のがん原性を検出するための試験に関するガイダンス http://www.pmda.go.jp/ich/s/s1b_98_7_9.pdf （原文）Testing for Carcinogenicity of Pharmaceuticals http://www.pmda.go.jp/ich/s/s1b_98_7_9e.pdf	1998.7.9
	S1C（R2）	（原文）Dose Selection for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S1C_R2/Step4/S1C_R2__Guideline.pdf S1C（R2）に基づき改訂されたがん原性試験ガイドライン http://www.pmda.go.jp/ich/s/Carcinogenicity_08_11_27.pdf	2008.11.27
遺伝毒性試験	S2（R1）	医薬品の遺伝毒性試験及び解釈に関するガイダンスについて http://www.pmda.go.jp/ich/s/step5_s2r1_12_9_20.pdf （原文）Guidance on Genotoxicity Testing and Data Interpretation for Pharmaceuticals Intended for Human Use http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S2_R1/Step4/S2R1_Step4.pdf	2012.9.20
トキシコキネティクスと薬物動態	S3A	トキシコキネティクス（毒性試験における全身的暴露の評価）に関するガイダンス http://www.pmda.go.jp/ich/s/s3a_96_7_2.pdf （原文）Note for Guidance on Toxicokinetics: The Assessment of Systemic Exposure in Toxicity Studies http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S3A/Step4/S3A_Guideline.pdf	1996.7.2
	S3B	反復投与組織分布試験ガイダンス	1996.7.2

		http://www.pmda.go.jp/ich/s/s3b_96_7_2.pdf （原文）Pharmacokinetics: Guidance for Repeated Dose Tissue Distribution Studies http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S3B/Step4/S3B_Guideline.pdf	
一般毒性試験	S4	医薬品毒性試験法ガイドラインの改正（[1]単回投与毒性試験、[2]反復投与毒性試験） http://www.pmda.go.jp/ich/s/s4_93_8_10.pdf	1993.8.10
	S4A	医薬品毒性試験法ガイドラインの改正（[2]反復投与毒性試験）／動物を用いた慢性毒性試験の期間についてのガイドライン http://www.pmda.go.jp/ich/s/s4a_99_4_5.pdf （原文）Duration of Chronic Toxicity Testing in Animals （Rodent and Non Rodent Toxicity Testing） http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S4/Step4/S4_Guideline.pdf	1999.4.5
生殖発生毒性試験	S5A，S5B	S5B 医薬品毒性試験法ガイドラインの改定（[3]生殖発生毒性試験） http://www.pmda.go.jp/ich/s/s5a_s5b_97_4_14.pdf	1997.4.14
	S5B（M）	医薬品の生殖発生毒性試験についてのガイドラインの改正 http://www.pmda.go.jp/ich/s/s5bm_00_12_27.pdf （原文）Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products & Toxicity to Male Fertility http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S5_R2/Step4/S5_R2__Guideline.pdf	2000.12.27
バイオテクノロジー応用医薬品	S6（R1）	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 http://www.pmda.go.jp/ich/s/s6r1_12_3_23.pdf （原文）Preclinical Safety Evaluation of	2012.3.23

		Biotechnology-Derived Pharmaceuticals http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S6_R1/Step4/S6_R1_Guideline.pdf	
安全性薬理試験	S7A	安全性薬理試験ガイドライン http://www.pmda.go.jp/ich/s/s7a_01_6_21.pdf （原文）Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S7A/Step4/S7A_Guideline.pdf	2001.6.21
	S7B	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 http://www.pmda.go.jp/ich/s/s7b_09_10_23.pdf （原文）The Non-Clinical Evaluation of the Potential for Delayed Ventricular Repolarization（QT Interval Prolongation）by Human Pharmaceuticals http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S7B/Step4/S7B_Guideline.pdf	2009.10.23
免疫毒性試験	S8	医薬品の免疫毒性試験に関するガイドライン http://www.pmda.go.jp/ich/s/s8_06_4_18.pdf （原文）Immunotoxicology Studies for Human Pharmaceuticals http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S8/Step4/S8_Guideline.pdf	2006.4.18
光安全性評価	S10	医薬品の光安全性評価ガイドラインについて http://www.pmda.go.jp/ich/s/s10_14_5_21.pdf （原文）PHOTOSAFETY EVALUATION OF PHARMACEUTICALS http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S10/S10_Step_4.pdf	2014.5.21
臨床試験のた	M3（R2）	医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための	2010.02.19

めの非臨床試験の実施時期		非臨床安全性試験実施についてのガイダンス http://www.pmda.go.jp/ich/m/step5_m3r2_10_02_19.pdf （原文）Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M3_R2/Step4/M3_R2__Guideline.pdf 「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」に関する質疑応答集（Q&A） http://www.pmda.go.jp/ich/m/M3(R2)q&a_12_8_16.pdf （原文）Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals Questions & Answers（R2） http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M3_R2/Q_As/M3_R2_Q_A_R2_Step4.pdf	2012.08.16
不純物の安全性評価	Q3A（R2）	新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン http://www.pmda.go.jp/ich/q/q3ar_02_12_16.pdf 新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの一部改定 http://www.pmda.go.jp/ich/q/q3ar2_06_12_4.pdf （原文）Impurities in New Drug Substances http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3A_R2/Step4/Q3A_R2__Guideline.pdf	2002.12.16 2006.12.4

2.2 各国のガイドラインあるいはガイダンス（総称として以下、ガイドライン）の要約

現在 AD に特化した非臨床試験（有効性および安全性）のガイドラインは海外においても制定されていない。以下に現在制定されているガイドラインの中から、AD 治療薬の開発において考慮が必要と考えられる非臨床試験のガイドラインについて記載する。各ガイドラインにはその適用範囲（例えば、低分子医薬品のみ）が明記されているものもあるため参照にあたっては留意されたい。

なお、AD 治療薬を対象としたため、小児を対象とした医薬品のための非臨床試験、悪性腫瘍等特定の疾患を対象とした試験、皮膚／皮膚光感作性試験、マイクロドーズ試験等のガイドラインは割愛している。また、品質に関するガイドラインも記載対象としていないが、特にバイオ医薬品に関しては品質（生物学的同等性、適合性等）に関する多くのガイドラインが発出されていることを付記する。

① 日本のガイドライン

ICH ガイドラインの他に下記のようなガイドラインが定められている。

薬物動態試験では、開発製品の体内動態（吸収、分布、代謝および排泄）を明らかにするための試験法を示したガイドライン [15)]および薬物相互作用の検討方法について説明した文書が発出されている [16)]。

毒性試験では、医薬品の承認申請に必要な非臨床安全性試験を定めたガイドライン（医薬品毒性試験ガイドライン）が制定されており [17)]、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験等について標準的な実施方法が示されている。このガイドラインは、上述した ICH の各ガイドラインの発出に合わせてその都度改訂され、該当部分について ICH ガイドラインの内容に置き換えられているが、単回投与毒性試験の具体的な方法等 ICH ガイドラインでカバーされていない内容も含まれている。また、遺伝毒性試験方法およびがん原性試験方法について、各々ガイドライン [18,19)]が定められており、これらは ICH ガイドラインとの整合性を図りながら、より具体的な試験方法について記載したものである。これら日本の非臨床試験ガイドラインについては、「医薬品　非臨床試験ガイドライン　解説 2013」[20)]に詳しいので、必要に応じて参照されたい。

なお、日本の医薬品に関するガイドラインの主なものは医薬品医療機器総合機構のホームページ（http://www.pmda.go.jp/kijunsakusei/guideline.html および http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html）から、厚生労働省が発出した法令は厚生労働省ホームページの法令検索データベース（http://wwwhourei.mhlw.go.jp/hourei/html/tsuchi/contents.html）から入手可能である。

② 日米 EU 医薬品規制調和国際会議　（ICH）

薬理試験では安全性の観点から、コアバッテリー試験と呼ばれる中枢神経系、循環器系

及び呼吸器系に対する影響を評価するための安全性薬理試験のガイドラインが定められている[21)]。特に循環器系に対しては、心室再分極を遅延させる可能性を評価するためのガイドラインも定められている[22)]。

薬物動態試験では、トキシコキネティクス試験とファーマコキネティクス試験のガイドラインが各々定められている[23,24)]。トキシコキネティクス試験は全身暴露データの評価を目的としており、通常、毒性試験の一部として実施される。トキシコキネティクスデータの裏付けが必要とされているのは、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験及び生殖毒性試験である。一方、ファーマコキネティクス試験は開発製品の吸収、分布、代謝ならびに排泄に関するデータを評価するものであるが、このガイドラインでは反復投与でのファーマコキネティクス試験を考慮すべき状況と試験実施の指針が述べられている。

毒性試験では、反復投与毒性試験、がん原性試験、遺伝毒性試験、生殖毒性試験および免疫毒性試験のガイドラインが定められている。これらのガイドラインでは、それぞれの試験における、目的、試験法（in vivo or in vitro)、投与方法（投与経路、投与期間、投与濃度)、観察および検査等について標準的な試験実施要項と考え方が示されている。

反復投与毒性試験のガイドライン[25)]では、慢性毒性試験における投与期間に関する考え方が示されている。がん原性試験のガイドラインとして、がん原性試験の必要性に関するガイドライン[26)]、がん原性を検出するための試験方法に関するガイドライン[27)]及びがん原性試験の投与量選択に関するガイドライン[28)]が定められている。遺伝毒性試験ではガイダンス[29)]として、細菌を用いる復帰突然変異試験、染色体異常試験および小核試験等の各種試験の基本的な組み合わせや結果の解釈が示されている。生殖発生毒性試験のガイドライン[30)]では、生殖機能および胚･児の発生に対する影響を評価する標準的な試験方法として、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、出生前及び出生後の発生および母体の機能に関する試験、胚・胎児発生に関する試験の方法と評価の考え方が示されている。免疫毒性試験のガイドライン[31)]では免疫毒性を検出するための基本的な試験方法と評価の考え方が示されている。

さらに、バイオテクノロジー応用医薬品（バイオ医薬品）の非臨床試験についてのガイドライン[3 2)]が定められている。このガイドラインが適応されるバイオ医薬品はタンパク質、ペプチド、抗体製剤であり、核酸医薬品は参考とすることができる。遺伝子治療薬や感染症予防ワクチンは本ガイドラインに適用されない。バイオ医薬品では、従来の低分子化合物で一般的に実施される非臨床試験ではその安全性を適切に評価できない場合が考えられるため、その製品の特性に合わせた柔軟な対応が必要とされている。このため、このガイドラインでは上述した種々の非臨床試験におけるバイオ医薬品での留意点が述べられ、バイオ医薬品の非臨床安全性評価において推奨される基本的な枠組みが示めされている。

また、医薬品開発における各非臨床試験の内容と実施のタイミングは、対象疾患（患者背景等）および臨床試験の実施計画（被験者、投与期間等）によって異なり、臨床試験の

進行に合わせて実施時期を定める必要がある。ヒトへの投与に先だって必要とされる試験種および各試験の実施時期についての考え方は M3(R2)ガイダンス[33]で定められている。

上述したガイドラインにはコンセントペーパーや Q&A が併せて発出されているものもあり、これらは ICH のホームページ（http://www.ich.org/）から入手可能である。

③　米国のガイドライン

ICH ガイドラインの他に下記のようなガイドラインが定められている。

薬物動態試験では、開発製品の代謝物の同定と安全性評価に関する基本的な考え方および代謝物の安全性を評価することが推奨される各種毒性試験が示されたガイダンス[34]が定められている。

毒性試験では、単回投与毒性試験法について定めたガイダンス[35]や免疫毒性に関して、通常行われる試験の他に追加試験が必要な場合の考え方を示したガイダンス[36]、内分泌系への影響を評価するためのドラフトガイダンス[37]がある。さらに、各種毒性試験で得られた結果の評価に関するものとして、がん原性試験結果の統計学的解釈についてのドラフトガイダンス[38]、生殖発生毒性試験や遺伝毒性試験のように細分化された複数の試験で構成される試験の場合に、個々の試験から得られた結果の統合評価に関するガイダンス[39,40]がある。

また、治療用ワクチン等、米国食品医薬品局（FDA）の The Center for Biologics Evaluation and Research(CBER)/Office of Cellular, Tissue and Gene Therapies(OCTGT)が管轄する開発製品にのみ適用されるガイダンス[41]があり、対象とする開発製品の非臨床試験に対する考え方が示されている。

なお、米国の医薬品に関するガイドラインは FDA のホームページ（http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm）から入手可能である。

④　欧州のガイドライン

ICH ガイドラインの他に下記のようなガイドラインが定められている。

薬物動態試験では、開発製品およびその代謝物のファーマコキネティクスと安全性評価に関するガイドライン[42]がある。

毒性試験では、単回投与毒性試験ガイドライン廃止に関する考え方を示した Q&A[43]、反復投与毒性試験の標準的な方法を示したガイドライン[44]、がん原性評価におけるモデル動物使用に関するガイドライン[45]やがん原性ポテンシャル評価に必要な試験デザインを示したガイダンス[46]、非臨床生殖発生毒性試験で認められた所見の人への影響に対するリスクアセスメントに関するガイドライン[47]、さらに特定の器官に対する影響を評価する試験での留意点を示したガイダンス[48]および肝毒性評価に関する文書[49]が定められている。

さらに、バイオ医薬品に関するガイドラインとして、バイオ医薬品の開発において注意すべき一般的事項を記載したガイドライン[50]がある。ワクチンについては、薬理および毒性評価方法を示したガイダンス[51]および使用されるアジュバントの毒性評価に関するガイ

ドライン[52]が定められている。

なお、欧州の医薬品に関するガイドラインは欧州医薬品庁（European Medicines Agency）のホームページ（http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000043.jsp&mid=WC0b01ac05800240cb）から入手可能である。

2.3 合成低分子化合物の開発における非臨床試験の実施に際しての留意点

① 非臨床評価のために必要な試験

AD の治療薬として臨床使用されている症状改善薬あるいは疾患修飾薬（注釈 3）いずれの開発方針かにより、試験内容は異なる。疾患修飾薬の場合は、特に病態生理変化を反映するバイオマーカーに関する情報が重要となるが、薬剤の介入によるバイオマーカーの変化と臨床効果の関係は未だ明確とされていない。また、いずれの薬剤も病態ステージに適した臨床評価を見据えた薬理試験が重要であり、一般に最適化合物おける薬効薬理において適切な動物モデルを用いて薬効を確認するが、AD の動物モデルは存在しないのでヒト細胞系での検討あるいは比較的類似した動物モデルを活用することも考慮すべきである。代謝や毒性面で臨床予測性の高い動物試験の検討も必要である。非臨床試験のデザインは、初めてヒトに投与される可能性がある様々な投与スケジュールに対応できるよう、適切に設定すべきである。非臨床安全性試験は、通常医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）や ICH ガイドライン(M3(R2)[33], S7A[21])に則って行わるが、本資料では個々の試験に関する留意点を記載する。

② 薬理試験

AD のモデル動物は現在のところ存在しないが、比較的類似した動物モデルとして急性ストレスモデル[53,54]、Aβ 注入モデル[55]やダウン症モデルマウス[56,57]が利用可能である。薬理試験で明らかにすべきことは、作用機序、投与スケジュールの指針、バイオマーカーの選択に関する情報、動物種の選択に関する情報、併用投与の妥当性に関する情報等であり、安全性の面から一般状態の注意深い観察は必須である。また、行動解析による評価は有益なデータを与える。ヒトに投与する前に作用機序、投与スケジュール及び疾患修飾薬ではバイオマーカーの指針のデータは必須である。

③ 安全性薬理試験

安全性薬理試験のコアバッテリーには、中枢神経系、循環器系及び呼吸器系に対する作用の評価が含まれており、生命維持に重要な器官への影響に関する情報は重要である。通常は、一般毒性試験における詳細な症状観察や非げっ歯類での適切な心電図測定で十分である。AD についても同様で、AD 特有の試験は必要ない。ヒトに投与する前にコアバッテ

リーの評価は必須である。

④　**薬物動態**

最適化合物に至る研究には 3R の観点から in vitro ADMET 等を考慮する。In vitro ADMET にて化合物の水溶性、膜透過性、代謝安定性及び肝クリアランスの予備的評価が可能となる。動物における吸収・分布・代謝・排泄に関するデータは臨床開発と並行して入手すべきであるが、特に脳への分布に関する情報は重要である。ヒトに投与する前に非臨床試験で使用する動物種での最高血中濃度(Cmax)、濃度曲線下面積(AUC)及び半減期(t1/2)等の一般的な薬物動態学的パラメーターの評価は重要である。

⑤　**一般毒性試験**

急性毒性試験は通常、げっ歯類及び非げっ歯類における臨床適用経路及び非経口的な投与経路での単回投与毒性試験とされているが、反復投与毒性試験から急性毒性に関する情報が得られる場合は独立した急性毒性試験を必要としない。

反復投与毒性試験は通常、げっ歯類及び非げっ歯類における臨床適用経路にて行われ、AD では一般に長期間投与されることから最短期間はげっ歯類で 6 ケ月、非げっ歯類で 9 ケ月を必要とする。

一般的に、毒性試験においては最大耐量（MTD）までの用量を用いるが、遺伝毒性の指標が一般毒性試験に組み込まれる場合には、適切な最高用量は最大用量（MFD）、MTD あるいは 1000mg/kg/日の限界量に基づいて設定される。

なお、ヒトに投与する前に ICH M3(R2)ガイドライン [33]では早期探索的臨床試験の実施のために推奨される非臨床試験を定めているので、参照する。

⑥　**生殖発生毒性試験**

AD では妊娠中又は妊娠する可能性のある患者が対象となることは考えられないが、本試験の進め方等に関しては、医薬品医療機器総合機構（PMDA）薬事戦略相談を活用することを推奨する。ヒトに投与する前に必要な試験ではない。ICH S5(R2)ガイドライン [30]参照。

⑦　**遺伝毒性試験**

ヒトに投与する前に in vitro 変異原生及び染色体異常試験を行う。また、ヒトに投与する前には必要でないが、標準的な組み合わせの遺伝毒性試験は必須である。ICH S2(R1)ガイドライン [29]参照。

⑧　**がん原生試験**

ヒトに投与する前には必要でないが、AD では長期間投与されることから、本試験自体は必須である。ICH S1A ガイドライン [26]参照。

⑨　**その他の毒性試験**

ヒトに投与する前には必要でないが、開発する医薬品の性質から、依存性試験、眼毒性試験、神経細胞毒性試験、代謝物の毒性試験及び類縁物の毒性試験等のその他の毒性試験が必要となる場合がある。試験項目等に関しては、PMDA 薬事戦略相談を活用することを推奨する。

2.4 アミロイドβタンパク質に対する免疫療法の非臨床試験における留意事項と課題について

AD の発症は、認知機能の低下により明らかとなり、認知機能が低下する他の可能性を排除した上で AD との推定がなされるが、確定は、死後の剖検による神経病理学的検査において、記憶並びに高次認知機能に関わる領域における層状の神経細胞脱落に加え、アミロイド斑と神経原線維変化と呼ばれる異常タンパク質凝集体の沈着を確認することでなされる。

アミロイド斑は Aβを主成分とし、過去の試験管内・動物モデル・ヒトにおける複数種類の研究結果から、Aβが AD の発症に至るカスケードの上流であることが示されている[58)]。さらに、げっ歯類疾患モデルでは、脳内 Aβの沈着を軽減することで記憶障害や病理学的変性の改善が認められ[59)]、この方法が病態改善に有効であることが示唆されており、Aβを脳内から除去または無毒化するアミロイドワクチンの開発が試みられたが、今のところ成功には至っていない。本稿では、先行例において生じた問題への洞察と京都大学で現在進めている開発過程で浮かび上がってきた課題を踏まえた上で、Aβに対する免疫療法の非臨床開発における評価基準を策定する上で検討すべき課題並びに留意事項を纏めることとする。

① 治療標的としての Aβの妥当性

AD の治療法開発を困難にしている 1 つの要因は、ヒトの病態を再現する代表的な動物モデルが現時点では存在しないために、発症機序、特に症状が顕在化する以前の初期段階についての発症機序が殆ど解らないことである。その点を打破すべく、現在世界規模でバイオマーカー探索 The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)が進められている。図 2 はヒトにおいて発症に至るバイオマーカーの推移を理論的に示したモデルだが[60)]、ADNI においても基本的にはこのモデルが正しいことが示されており[61)]、脳内に Aβが蓄積することが最終的に AD に繋がる最も初期の現象であることは間違いがなく、Aβを治療標的とすること自体は妥当であると考えられる。

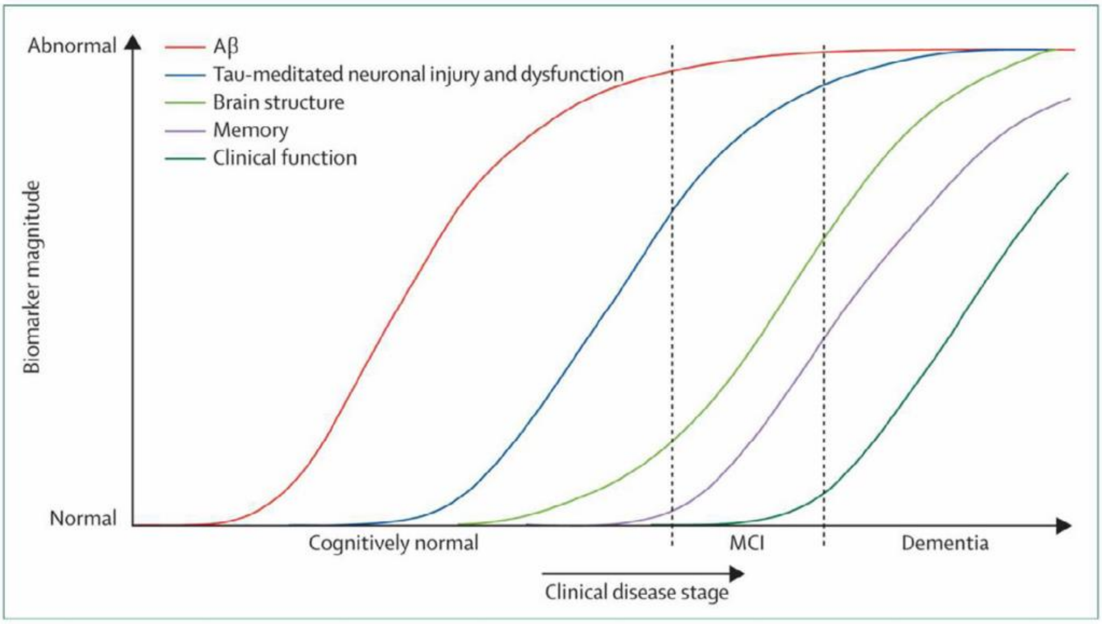

図2：AD の発症に至るバイオマーカーの推移（Jack et al. Lancet Neurol 2010 より引用）[60]

①-1 先行例から明らかになった課題と Aβワクチン開発戦略

ワクチン開発において重要なことはT細胞性反応を回避することであり、そのためには（１）古典的アジュバントを含まないワクチン製剤を開発する（**②品質**でさらに論ずる)、（２）ワクチン製剤そのものがT細胞エピトープを含まないことが必要である。Aβに対する最初のワクチンとして AN-1792（Aβ1-42 を抗原とし、QS21 をアジュバントとする）の臨床試験が実施されたが､第 II 相試験で被験者の 6%が重篤な有害事象である髄膜脳炎を発現したことで中止となった[62]。髄膜脳炎の発現が T 細胞の応答性と強く相関したこと、さらに後に実験的に Aβ7−42（Aβ16−33近傍）にT細胞エピトープ候補が見いだされたことから[63,64]、Aβによる T 細胞介在性自己免疫応答の関与が強く示唆されている。有効性については、症例数は極めて少ないが、抗体価の上昇とアミロイド斑の除去には相関が認められたが、アミロイド斑の除去により必ずしも認知症の進行は抑制されていなかった。但し、抗体価が充分に上昇した被験者において高度認知症への進行抑制は認められていたため、ワクチン投与により産生された抗アミロイド抗体には AD の進行抑制効果があると考えられている。

上記を踏まえると、Aβワクチンの開発においては、T細胞エピトープを含まない Aβ由来特異的抗原部位によりT細胞非存在下で抗体を誘導するワクチン製剤が、ヒトにおいて安全で有効であると考えられる。

①-2 Aβによる神経毒性のメカニズム

Aβ自体は、正常人においてもアミロイド前駆体タンパク質（APP）から切り出される生

理的ペプチドであるが、その役割については確定していない。AD 発症においては、Aβが凝集することで生理的には存在しない構造体を作り神経の機能を阻害し最終的に神経細胞死を引き起こすと考えられている。孤発例では Aβの産生が増えるという報告はないため、Aβがなぜ凝集するようになるかは不明だが、脳内には2量体から数百量体までの様々な凝集体が存在することが解っている。研究の進展により、その中で、従来発症原因と見なされてきた線維状凝集体よりも、オリゴマーと呼ばれるより小さい凝集体により強い神経毒性があると考えられるようになった。さらに、Aβオリゴマーには複数の構造体があり、比較的サイズが小さい Aβオリゴマー（2 量体・12 量体）はグルタミン酸受容体を最終的に経由して神経のシナプスを障害するが直接神経細胞死を起こさないこと [65]、一方、比較的大きいサイズの Aβオリゴマー（～30 量体の Amylospheroids (ASPD) [66,67] など)はグルタミン酸受容体を経由することなく直接神経細胞死を起こすこと [68] が解っており、構造が異なる Aβオリゴマーはバイオ活性も異なることが明らかになりつつある。従って、Aβワクチン開発において、シナプス毒性を持つ Aβオリゴマーを開発ターゲットにする場合と、神経細胞死を起こす Aβオリゴマーを開発ターゲットにする場合では、疾患モデル動物の選択、将来的には臨床試験における患者の選択が異なる可能性があり、注意が必要である。例えば、AN-1792 を初めとする多くの Aβに対する免疫療法の開発においては、ヒト APP に家族性 AD の原因となる遺伝子変異を組み込み過剰発現させたマウスを疾患モデルとして用いているが、これらのマウスはヒトにおける疾患の初期病態に近く、シナプス変性などの機能障害は認められるが、神経細胞死は殆どの場合は認められず、シナプス変性に関わる Aβオリゴマーが主に蓄積している。従って、これらはシナプス毒性を持つ Aβオリゴマーを開発ターゲットにする場合には適したモデルと言えるが、神経細胞死をターゲットにする場合には適さない。図2に示したように、Aβの病態は認知機能低下以前から認めらており、シナプス変性については神経細胞死に先行することから、将来の臨床試験の設計において、シナプス毒性を持つ Aβオリゴマーを開発ターゲットにする場合は、疾患のターゲットゾーンをより初期に設定する必要があると考えられる。そのためには、現時点ではまだ探索中ではあるが、認知機能低下以前に AD の発症を予測し薬効評価を行えるバイオマーカーが必要となる。神経細胞死を起こすオリゴマーを開発ターゲットにする場合は、図 2 のとおり認知機能の低下と最も良く相関するのは神経細胞死のマーカー、特に MRI で検出される海馬の萎縮であり、この神経細胞死のマーカーの改善を指標に神経細胞死が起きるリスクを減らす、あるいは阻止する療法の開発が望ましいと考えられる。これについては、現状では神経細胞死を伴うげっ歯類疾患モデルが殆どいないことから動物モデルの選択に注意が必要である。

②品質

②-1 原薬の基本情報

最も重要なことは、（1）T 細胞エピトープを含まないこと、（2）基本的に Aβオリゴマーは単一の分子ではなく、ある一定のサイズ分布を持つ近縁の構造体の集団であるため、

品質を保証するためには、平均値と標準偏差を用いてその範囲を規定する必要があり、さらに、特異的抗体などを用いてものとしての同一性を担保する必要がある。（３）抗原性を担保する必要がある。具体的には、T 細胞エピトープを含むかどうかは NMR などの構造解析、あるいは Aβオリゴマーの表面を特異的に認識する抗体のエピトープマップにより検証可能である。品質保証としては、大きさと形状は電子顕微鏡や溶液原子間力顕微鏡が活用出来る。分子サイズについては、Aβが糖鎖と相互作用することからゲル濾過やゲル電気泳動は適切ではなく、溶液中でそのまま測定出来るレーザー散乱法あるいは蛍光相関法が好ましく、グリセロール密度勾配遠心なども適用可能である。ものとしての同定のためには、その Aβオリゴマーに特異的な構造を認識する立体構造認識抗体による同定などが必要である。抗原性については、適切な動物を用いて抗体が誘導されることを確認する必要があり、その際に合わせてアジュバントが必要であるかどうかの検討を行うことが望ましい。

②-2 原薬の製造工程と規格

GMP に従った製造工程により原薬を製造する。その際に最も留意すべきことは、原材料として Aβ1–42を用いる場合は、ワクチン製剤から T 細胞を活性化する原因となりうる Aβ1–42を除去することである。予めT細胞エピトープを除去した Aβの部分配列を用いたワクチン製剤の場合、上記の配慮は不要となるが、その場合は抗原性が十分高い一定の立体構造を持つワクチン製剤を作ることが出来るかどうかが課題となる。上記以外は基本的には低分子の製剤と同じであり、製剤化方法を定め、試験期間に応じた安定性を確認する。

規格については主な検査項目（試験方法と判断基準）としては、以下の様なものが挙げられ、品質保証に研究開発時から適応できる。

(1) 性状・物理化学的性質

形状（物理的な状態）および色についての定性的に規定する。pH、濁度等の設定も物性の確認となる。

(2) 確認試験

確認試験は目的物質を特異的に確認できる方法とすべきである。分子構造上の特徴その他の特有の性質に基づいて設定する必要がある。同一性を確認するためには、2種類以上の方法（理化学試験、生物学的試験、免疫化学的試験）の組み合わせにより、特異性を保証する必要がある場合もある。

Ex.アミノ酸分析、(Aβ)抗体を利用したKd値の設定等

(3) 力価・定量法（含量）

適切なバリデーションされた力価試験が必要である。

質量で表される物質量は、保存中に出現する分解生成物などの不純物によって妨害されることのない特異的な分析方法を設定する必要がある。 Ex.　HPLC法等

(4) 純度試験（純度と不純物）

生物薬品の場合、絶対的な純度を規定するのは困難な場合があり、純度は複数の分析方法の組み合わせにより評価される。目的物質、関連物質及び不純物（目的物質由来、製造

工程由来）を相互に分離する事に重点を置き設定を行う。

(5) 安定性、その他

臨床試験期間に応じ、必要な期間の設定が必要となる他、注射剤の場合は、最終の臨床試験薬剤での無菌性評価・判定基準、その他、水分含量等の設定が必要となる。

また、使用時に混合するアジュバントが必要な場合には、アジュバントの規格は独立して設定されるべきである。

③　非臨床安全性試験

免疫療法の非臨床安全性評価に関する明確な規制指針は存在しないため、バイオテクノロジーを用いて製造される医薬品及びワクチン開発に関する欧州指針(CPMP/ICH/302/95, CPMP/SWP/465/95)に従って試験をデザインすることが現時点では適切と考えられる。安全性について最も重要な課題は、髄膜脳炎の原因となる T 細胞関連の自己免疫反応であるため、作用機序に関連する安全性試験を追加する必要がある。

③-1 薬効薬理試験

ワクチンの評価として、（1）動物における免疫原性の確認、（2）開発ターゲットである Aβオリゴマーの機能に応じた試験が必要である。（1）については、ヒトと同じ Aβ配列を持つウサギで検証し、併せてアジュバントの必要性を検証することが望ましい。次に、サルを用いて抗体価が上がることを確認することが必要である。（2）については、アミロイド斑の減少を目的とする場合には家族性突然変異を持つ APP 過剰発現マウスを用いた試験が可能であり、神経細胞死をターゲットにする場合には、5 x FAD マウスなどのように家族性の遺伝子変異を 5 通り同時発現させたマウスを用いた試験が必要となる。Aβオリゴマーの毒性をワクチンが誘導する抗体が阻止するかどうかについては、培養神経細胞を用いた評価が可能であり、その際に iPS などから分化誘導したヒト神経細胞を用いることは有効である（2.4参照)。投与量と投与頻度は、予定している臨床試験の投与量と同程度、投与頻度はそれを越える条件で検討することが必要である。

③-2 安全性薬理

安全性薬理試験は、必要不可欠な生理機能（例えば循環器系や呼吸器系など）に対する好ましくない作用の可能性を検討する目的で計画される。ワクチンが誘導する抗体が、治療ターゲット以外の自身の組織に交差することで、必要不可欠な生理機能が障害を受ける引き金になる可能性がある。従って、動物から得たワクチン誘導血清を用いて（この場合、ヒト Aβと同一の配列を持つウサギがモデル動物となりうる)、ヒト組織切片に対する組織交差反応性試験を実施し、治療標的以外の構造体への抗体の特異的結合の有無を検証する必要がある。特異的結合が認められた場合は、動物モデルにおいて特にその臓器への影響を解析する必要がある。さらに、標準的な毒性試験を実施し、生命維持機能を有する器官系に対する急性あるいは慢性の有害作用の有無を検証する必要がある。これらを踏まえて安全性薬理試験を実施する。

③-3 作用機序に関連する安全性試験

動物モデルを用いて、Aβに特異的な炎症性 T 細胞応答（T 細胞の浸潤や活性化を免疫組織染色で検証)、ミクログリアの活性化など脳の炎症の有無、脳微小出血の有無などの検証が必要である。可能であれば血中サイトカインの上昇の有無についても確認する。

③-4 毒性

バイオテクノロジー応用医薬品及びワクチンの開発に関する欧州における指針(CPMP/ICH/302/95，CPMP/SWP/465/95)に従って非臨床安全性試験を計画する必要がある。これについては最初の臨床試験を実施するに当たり、局所忍容性、発熱性、急性投与、反復投与、抗体の交差反応性の評価が必要である。局所忍容性の評価については、上記のとおりヒトと同じ Aβを持つヒトと相同な動物モデルと考えられるウサギを用いた反復投与毒性試験を実施することが望ましい。ワクチンそのものの副作用を検討する急性毒性試験はラットを用いることが可能である。発熱性物質試験は品質管理の一環として実施することが可能である。疾患の特性を考慮すると、生殖発生毒性試験は最初の臨床試験を実施するに当たり必要ではないと考えられ、原薬の化学的特性によっては遺伝毒性試験及びがん原性試験は省略可能である。

③-5 アジュバント

上記のとおりT細胞性反応を回避するためには、アジュバントを使わないことが最も望ましい。しかしながら、加齢により免疫応答性が落ちている可能性が十分考えられることから、必要性に応じて安全性の高いアジュバントを使う場合も考えられる。これについては用いるアジュバントに応じて別途ガイドラインを設け慎重に対応する必要がある。

2.5 ヒト細胞を用いた薬効試験について

2.3 で記載したとおり、AD の治療法開発を困難にしている 1 つの要因は、ヒトの病態を再現する代表的な動物モデルが現時点では存在しないことである。ヒトでは 95%以上が遺伝的な突然変異を伴わない孤発例である一方で、げっ歯類疾患モデルにおいてヒト AD の診断基準を満たす病理学的特徴（神経細胞死・アミロイド病変・神経原線維変化）の全てが発現するようにするためには、３～５種類の遺伝子を同時に変異させる必要がある。そもそも野生型のげっ歯類ではアミロイド斑の蓄積が報告されていないことからも、げっ歯類とヒトでは Aβの代謝を始めとする AD の背景をなす生物学的機構が異なる可能性があり、げっ歯類の結果をヒトに外挿するに当たってはことさらに注意が必要と考えられる。さらに、Aβオリゴマーはシナプス変性であれ神経細胞死であれ、神経細胞の表面にある何らかの分子に結合して毒性を発揮していると考えられているが、その分子の構造及び機能がモデル動物とヒトの間で保存されているかどうかの確認が必要である。もし保存されていない場合、ワクチンが誘導する抗体の効果を調べる上で、ヒト由来神経を用いる必要がある。成熟したヒト神経細胞を得るためには、（１）ヒト iPS 細胞から分化誘導、（２）ヒト ES

細胞から分化誘導、（３）ヒト間葉系細胞から分化誘導、（４）ヒト皮膚線維芽細胞からの直接誘導、などの分化誘導系が活用可能である。上記の内、（１）が現在最も幅広く活用が期待出来る手法であるが、分化誘導系の場合、一定の品質の神経細胞を再現的に得るためのプロトコルの確立、確立されたプロトコルに従った場合、その系の品質をどのように担保するか、という問題が現在の課題である。

一方、実際に（１）のヒト **iPS** 細胞から分化誘導したヒト神経細胞の解析によって、ヒト **iPS** 細胞由来神経細胞の薬剤応答性がこれまでマウス等の実験系で想定されていた薬剤濃度と異なっていること、γセクレターゼ阻害剤では予想とは逆にAβ量を増加させる濃度領域があること [69]、AD モデルマウスにおいて Aβ量や記憶障害の改善が認められている様々な NSAID 型γセクレターゼ調節剤を AD 患者 iPS 由来神経細胞に添加し、高濃度 NSAID 型γセクレターゼ調節剤は確かにAβ42 量を減少させる一方、薬剤のヒト生体内動態と同程度の低濃度 NSAID 型γセクレターゼ調節剤は全く効果を示さないこと [70] が判明している。以上の結果は、ヒト神経細胞はマウス神経細胞と比べ代謝プロセスを含めた薬剤に対する感受性が大きく異なることを示唆している。また、遺伝子変異が明らかでない孤発例 AD 患者の神経細胞へのアプローチは、患者自身から（１）〜（４）の方法で誘導する必要がある。ヒト iPS 細胞から神経細胞を分化誘導し、Aβを解析することによって、孤発性 AD 患者神経細胞で、遺伝性 AD 患者神経細胞と同様の Aβ代謝表現型が検出される場合がある [71,72]。以上の結果から、Aβ代謝の観点から、孤発性 AD の中には複数の病態があることが考えられ、将来的な AD 薬剤開発において、個別化医療につながるアプローチの重要性を示唆している。上記のとおり、ヒト **iPS** 細胞の活用により、ヒトに固有な、さらに拡張してそれぞれのヒトに固有な、安全性へのリスク、薬効薬理への洞察が期待出来る可能性がある。従って、これを活用する上でのガイドラインを別途準備する必要があると考えられる。

3.　非臨床試験から臨床試験の実施計画への展開

非臨床試験から臨床試験の実施計画への展開には安全性の確保や有用性の検討が必要であり、本章ではバイオマーカーの利用やダウン症の合併症などの勘案事項についてまとめた。加えて、新薬臨床試験の動向における提言を行う。

3.1 バイオマーカーの利用

①　アルツハイマー病の診断および治療薬の有効性とバイオマーカーについて

1990 年に FDA より AD 治療薬の有効性を評価するために、「認知症治療薬の臨床的評価のためのガイドライン(案)」[73] が出され、AD 患者における治療薬の臨床的評価においては認知機能や臨床症状を有効性の主要評価項目として報告している。その後 AD の診断は

DCM-IV や米国 National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA)などに準拠して行われていたが、DSM-IV での AD の診断に対して NINCDS-ADRDA の"probable" AD は感度 0.81 (0.49-1.00)、特異度 0.70 (0.47-1.00)であり、診断法の特異度に問題[74] があることなどが指摘されていた。その後、画像検査機器の進歩もあり MRI や SPECT などを利用した検査も行われていた[75]。近年の研究により AD の発症機序としてアミロイド仮説[76] が提唱され、アミロイドの大脳皮質への沈着から一連の病態が進展すると考えられた。このためこれらを客観的に評価するためのバイオマーカー(脳脊髄液中の Aβ(Aβ40・Aβ42)・総タウ蛋白・リン酸化タウ蛋白など)の研究が進み、そのバイオマーカーを組み込んだ形で無症候期からの病態進展に対応した新しい診断基準が 2011 年 3 月に NINCDS-ADRDA[77] より報告された。これは上述のバイオマーカー研究の進歩に伴い 27 年ぶりに改訂されたものである。

② アルツハイマー病におけるバイオマーカーの実際

現在 AD に関するバイオマーカーとしては脳脊髄液に含まれる Aβ やタウなどや、画像によるバイオマーカー(FDG-PET・アミロイド PET、MRI 等)が主に報告されている。

AD の発症・進展に係ると報告されている各種バイオマーカーは臨床試験及び非臨床試験において重要となるが、これらバイオマーカーの採取・保存・測定方法やカットオフ値が確立されていないなど、様々な問題点が指摘されている。また治療介入効果の評価として、従来の認知機能や行動機能検査とどの程度相関があるのかいまだ不明な所も多い。その他非臨床試験後に臨床試験への実施を考慮する際には、ヒトと非臨床試験で使用した動物においてはバイオマーカーなどの反応の種差が大きく現れる可能性もあり、充分に注意を要する。

＜脳脊髄液中のバイオマーカーについて＞

複数の研究から AD の発症・進展に係るバイオマーカー(Aβ・総タウ・リン酸化タウなど)が有用であると報告[78] されている。しかし脳脊髄液を採取することは侵襲を伴う検査であり、また AD の臨床試験の対象が高齢であることより若年者よりも検査時の合併症のリスクが高いことが想定されるため注意を要する。

＜画像バイオマーカーについて＞

FDG-PET[79,80] やアミロイドイメージングの一つである PiB-PET[81]、脳 SPECT 検査[82] などが AD の画像バイオマーカーとして有用なものと考えられている。しかし画像の読影のみならず、撮像機種やタイミングなどの条件の違いによりそもそも画像の質に関して測定施設間の違いが生じる可能性がある。現在 FDG-PET や PiB-PET などについては、PET 画像の画質や定量性を確保するため 2013 年 8 月日本核医学会にて認知症 PET 検査の標準化を推進するために脳 PET 撮像のプロトコル[83] の策定などの対策が行われている。

また PiB-PET などにおいては、^{11}C-PiB の半減期の短さから検査を実施できる施設は限られており、臨床試験を行う際には問題となることもある。

＜血清学的バイオマーカー＞

AD の発症・進展に関与している血清学的バイオマーカーは確立されておらず、いまだ不明であるが、血清 Aβ42 と Aβ40 の比などに関する報告 [84] がある。

＜分子生物学的バイオマーカー＞

APOEε4 アレルは 1990 年代より AD の発症のリスクと関連すると知られて [85] おり、近年の臨床試験 [86]においても利用されている。また SNP のタイピング技術の進歩などに伴い、AD の発症や治療反応性と関連する遺伝子などの報告 [87,88] も散見され、今後分子生物学的バイオマーカーの活用の場は広がる可能性がある。

3.2 ダウン症に合併するアルツハイマー病を対象とした開発の検討

ダウン症では DYRK1A (Dual-specificity tyrosine-(Y)-phosphorylation-regulated kinase 1A)の過剰な活性が中枢神経発生異常及び精神神経症状の原因となる。また、DYRK1A は AD 患者の脳内で遺伝子の過剰発現が報告されているリン酸化酵素である。従って DYRK1A の選択的阻害物質は AD 治療のための分子標的薬として新しいリード化合物となる可能性があり、アカデミアにおける新薬開発の糸口となる可能性がある。これらの経緯から、ダウン病に合併する AD を対象とした開発について検討を行った。

① ダウン症に合併するアルツハイマー病

ダウン症は、知的障害、先天性心疾患、低身長、筋力の弱さ、頸椎の不安定性、眼科的問題（先天性白内障、眼振、斜視、屈折異常）、難聴と様々な臨床症状を引き起こす疾患であり、近年の医療技術の進歩により、心疾患は外科的手術を含めた治療等で治癒可能となっているが、40 歳以降に高確率で発症する AD は現代の高齢化社会においては回避すべき喫緊の課題である。その発症率は、一般的な出生では 1/800、近年の高齢出産に伴い 35 歳以上の出産でおよそ 1/400 と高い確率で発症しており、染色体異常を原因とする疾病の中でも、最も頻度が高い疾病である。ダウン症患者のうち、約 95%が標準型 21 染色体のトリソミーが原因とされており、これまでの研究の結果、この 21 染色体のトリソミー領域中にダウン症発症の原因となる領域が絞られ、ダウン症クリティカル領域（DSCR）と提唱されている。DSCR には前述の DYRK1A 遺伝子が位置することが知られており、DSCR は AD 様の精神・神経疾患と密接な関係を持つリン酸化酵素であると考えられている。

② ダウン症に合併するアルツハイマー病治療薬の臨床開発

ダウン症における AD は新薬開発のターゲットとして有力であるが、これまで（白血病を除き）臨床試験がほとんど行われてこなかった疾患であるため、日本における臨床開発上の課題を検討しておくべきであろう。そこで、文献データベースを用いた電子検索と製薬企業の認知症治療薬開発担当者への問い合わせの二通りの方法を用いて、日本における

ダウン症候群に関する文献調査を行った。文献データベースは MEDLINE を用い、検索語は、“Alzheimer Disease”、“Down Syndrome”、“Japan”および関連する用語を用いた。

電子検索により確認された文献数は 46 件に過ぎず、日本におけるダウン症候群に関する文献は限られており、その正確な疫学は不明である。Takeuchi et al. (2008) は、鳥取県の主な病院のカルテ調査を行い、新生児におけるダウン症候群有病率は 1000 人あたり 1.74 と推定した[89]。Kajii (2008) はこの推定値に基づき、2006 年のダウン症候群出生数は日本全体で 1932 人であり、2011 年には高齢出産の影響で 3060 人に増加すると試算した[90]。40 歳以上の多くのダウン症候群患者で AD 様の神経病理学的所見を認めるといわれ[91]、60 歳以上のダウン症候群患者では 75%に至ると経験的に見積もられている[92]。しかしながら、日本におけるダウン症候群の疾患登録・コホート研究は、調査した範囲で実施されておらず、関連する患者団体（日本ダウン症協会、日本ダウン症ネットワーク）も疫学調査はおこなっていない。Kondoh et al. (2011) は、重度認知障害を有するダウン症候群の患者 21 人を対象に、塩酸ドネペジルを用いた二重盲検プラセボ対照ランダム化試験を行った[93,94]。エンドポイントは 24 週後の日常生活動作であり、実施施設は長崎大学医学部附属病院であった。

本疾患の特徴は、稀少疾患であり、認知症発症時期 (onset) が明確でなく、扱う診療科が一定でないことである。そのため、軽度認知障害を有するダウン症患者をリクルートすることは、過去に例がなく極めて困難であろう。一方で、重度認知障害を有するダウン症患者を対象に臨床試験を行うことは実施可能であるが、その場合二つの問題がある。一つはダウン症特異的な AD の診断基準は定まっていないこと、もう一つは Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive component (ADAS-cog) などの認知機能スケールへの適切な回答は期待できないこと（認知機能をエンドポイントとした POC 試験は成立しないこと）である。換言すると、画像・バイオマーカーといった、過去の認知症治療薬開発で用いられて来なかった新たなエンドポイントが必要となると考えられる。

3.3 最近のアルツハイマー病に対する新薬臨床試験の動向と、その問題点

① 最近のアルツハイマー病に対する疾患修飾薬の第 III 相試験について

2013-14 年にかけて疾患修飾薬の第 III 相試験が報告された。

＜Semagacestat (γセクレターゼ阻害薬)に対する第 III 相臨床試験[95]＞

軽度から中等度の認知症を有する AD 患者を対象とした。プラセボ、Semagacestat 100mg、140mg の 3 群にランダムに分け、認知機能及び行動機能、また副作用について比較したところ、治療薬群において、プラセボ群と比較して認知機能、行動機能ともに改善

を認めず、むしろ増悪した。

また副作用も治療薬群において、プラセボ群と比較して多く、死亡も多かった。

＜Bapineuzumab (ヒト型マウスモノクロール抗体)に対する第 III 相臨床試験[96)]＞

上述と同様に軽度から中等度の認知症を有する AD 患者を対象としており、APOEε4 ノンキャリアにおいてはプラセボ群、Bapineuzumab 0.5mg/kg 群、1.0mg/kg 群の 3 群での比較を行った。一方 APOEε4 キャリアにおいてはプラセボ群、Bapineuzumab 0.5mg/kg 群との比較を行ったところ、主要アウトカムである、認知知機能及び行動機能のスコアは投与群とプラセボ群において有意差を認めなかった。

＜Solanezumab (ヒト型マウスモノクロール抗体)に対する第 III 相臨床試験[97)]＞

Solanezumab も EXPEDITION-1 及び EXPEDITION-2 のいずれの試験においても軽度と中等度の認知症を有する AD の患者を対象として行われた。ランダムに割り付けられたプラセボ群と Solanezumab　400mg 投与群において、主要アウトカムである認知機能及び行動機能の改善は投与群とプラセボ群において、有意差を認めなかった。

②　臨床試験における適格基準の設定について

このように疾患修飾薬の臨床試験は、計画していた認知機能や行動機能の改善を認めず、また副作用も認めたため、薬剤の開発が困難を極めている。原因の一つとして臨床試験の適格基準の設定に問題があると考えられている。

AD は進行性変性疾患であるために、認知症を発症した患者の脳では、すでに不可逆な病理学的変化をきたしていると考えられ[98)]ており、軽度と中等度の認知症を有する AD の患者を対象とした臨床試験を行った際に、期待した認知機能及び行動機能の改善が認められなかった可能性があると考えられている。このため、病理学的変化に可逆性があると考えられている認知症発症前の軽度認知障害(Prodromal AD)（注釈 4）を対象とした臨床試験も検討されている。この流れを受けて、2013 年 2 月 FDA より AD の早期段階における薬剤開発に対するガイダンス(案)[99)]が出されているが、”臨床診断やバイオマーカーを用いて AD の早期段階の患者を臨床試験に組み込むという概念はサポートする”とするも、同時に”診断基準は現時点では FDA においては特定できない”と報告している。

従って AD の薬剤、特に疾患修飾薬の開発においては 3-1 章で触れられているバイオマーカーに関する問題点はあるが、臨床試験自体の適格基準の設定についての問題もあり、今後薬剤の開発においてはさらなる検討を試みるべきである。

4.　アルツハイマー病薬剤の製造販売承認後の実臨床における注意点

本事業は非臨床試験と薬剤疫学をトピックとしてのプログラムであり、4 章では薬剤疫学から見た市販後安全性と医薬品リスク管理計画（RMP）を焦点として、事例を挙げて記載する。

4.1 アルツハイマー病薬剤の市販後安全性について

新医薬品が承認され上市される経過においては、非臨床試験及び臨床試験が行われ、薬剤の有効性や安全性の検討が行われる。しかしこれら試験においては、薬剤の有効性評価など試験の目的が明確であり、また対象者はリアルワールドの使用患者と違い、患者背景(年齢・合併症など)が限定されている。特にその他治療薬に関しての併用にも制限されることもあるため多様性も少なく、また製造販売後に実臨床で使用される期間と比較すると、治療期間やフォロー期間は長くないことが多い。さらに専門医などとともに、厳格なプロトコルのもとで行われている。

一方、薬剤が市販されたのちには、臨床試験と比べ多くの患者に対して使用されるため、患者やその疾患合併症への併用薬、他治療薬剤への切り替えなど患者を取り巻く医療状況は承認前の臨床試験と比較して格段多様化する。このため予期しない副作用や重篤な副作用などの出現も起こりうる。特に AD 薬剤の投与対象患者は高齢者が多く、アドヒアランスが低下している可能性があり、また認知症を有するために自己にて副作用の報告なども困難なことも多く、より注意深い観察が必要となる。

医薬品の開発から製造販売後まで一貫したリスク管理を行われるために医薬品リスク管理計画（RMP）が用いられているが、特に新規薬剤が承認後上市されたのちの安全性対策のために、製造販売後調査(PMS)が行われている。

①　製造販売後調査(PMS)[100)]について

1979年10月薬事法の改正に伴い新医薬品の再審査制度が導入され、1993年4月より「新医薬品等の再審査の申請のための市販後調査の実施に関する基準」(GPMSP省令)が適用された。その後、1996年1月にICHにおいて新医薬品等の安全性情報の定期的な報告に関する合意がなされるなど、以後数回の改正を重ねてきた。2005年4月の改正薬事法にて医薬品の製造販売承認が行われるようになり、これに伴いGPMSP省令は廃止され、PMSに関する法律は主に「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令」(GVP省令)と「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令」(GPSP省令)に分けられた。

PMS には市販直後調査(GVP 省令)・使用成績調査(GPSP 省令)・特定使用成績調査(GPSP 省令)・製造販売後臨床試験(GPSP 省令・GCP 省令)などの、副作用・感染症情報の収集・

報告制度、再審査制度・再評価制度が含まれている。

② AD 薬剤における市販後安全性の実際

AD 薬剤の投与対象者は一般的に高齢であるために全身の臓器に加齢の影響を受けている。このため他の薬剤より、副作用などの合併症の頻度が若年・中高年の患者と比較して高くなることが予想されており、通常の使用成績調査に加えて特定使用成績調査[101,102]などが実施されることもある。

現在 AD 薬剤として上市されている薬剤には、コリンエステラーゼ阻害薬と NMDA 阻害薬の 2 種類である。

＜コリンエステラーゼ阻害薬＞

コリンエステラーゼ阻害薬はコリンエステラーゼ活性の阻害により、神経末端のアセチルコリン濃度が上昇し、コリン作動性神経を賦活化させることで認知機能障害の進行を抑制する。他のコリンエステラーゼ阻害作用を有する同効薬との併用をしないよう添付文書では注意喚起されており、コリンエステラーゼ阻害薬を単独で使用するか、NMDA 阻害薬であるメマンチンとの併用が考えられる。現在上市されているコリンエステラーゼ阻害薬は下記 3 薬剤である。

ドネペジル（アリセプト®）[101]は 1999 年に日本で最初の抗認知症治療薬として承認された。2011 年にはガランタミン（レミニール®）[102]とリバスチグミン（リバスタッチパッチ® イクセロンパッチ®）が承認され、3 剤の使用が可能となった。コリンエステラーゼ阻害薬の主たる副作用は悪心･嘔吐などの消化器症状が挙げられる。また重篤な副作用として、まれに徐脈や心ブロック、心停止などが現れることが知られており、2013 年 11 月に添付文書の重要な基本的注意に関する記載の改訂を行い、注意喚起を行っている。これら薬剤の使用時だけではなく、薬剤を切り替える際にも副作用に関して充分な注意が必要である。

またリバスチグミンはパッチ製剤であり、内服薬と投与経路が異なるため皮膚症状などの副作用の発現に注意が必要である。

＜NMDA 阻害薬＞

メマンチン（メマリー®）は、グルタミン酸受容体である NMDA を阻害することにより AD 患者の脳内における過剰なグルタミンによる刺激から細胞死を抑制することを目的とした薬剤で、2011 年に承認された。コリンエステラーゼ阻害薬とは作用メカニズムが異なる薬剤であり、しばしばコリンエステラーゼ阻害剤との併用がなされることがある。副作用としては承認前の臨床試験より、投与初期の浮動性めまいが指摘されている。また腎排泄型の薬剤であるため腎機能障害患者に対する注意が必要であるため添付文書において慎重投与の注意喚起がなされている。

③ 将来承認される新医薬品における安全性について

AD 薬剤に限らず作用メカニズムが類似している薬剤においては、新薬承認後も他の同種同効薬同様の副作用も潜在する可能性が考えられ注意が必要である。一方リバスチグミンのように他のコリンエステラーゼ阻害薬と投与経路が異なる場合には、投与経路(内服・注

射・貼付など)に特異的な副作用(注射部位やパッチ製剤の貼布位置における反応)などにも注意が必要となる。

しかし現在研究が進められている疾患修飾薬のように、従来の治療薬と作用メカニズムが大きく異なるものが、今後承認される可能性がある。これらは臨床試験から得られた副作用などの情報（治験安全性最新報告(DSUR)など）をもとに、投与患者や併用薬の多様性を鑑み、予期しない重大な副作用の出現が起こりうる可能性があることに注意していく必要があろう。

4.2 アルツハイマー病薬剤の医薬品リスク管理計画（RMP）についての考察

非臨床試験で得られた皮膚や免疫毒性の知見などから、臨床応用化されたのちの実臨床で、臨床試験では確認されなかった副作用の発現などが懸念される場合がある。このような場合には、薬剤の承認前に、あらかじめそのようなリスクに対応をしていくべきという考え方がはじまり医薬品リスク管理計画（RMP）が立てられるようになった。また 2014年 7 月より臨床試験における治験薬の安全性に関して報告する、治験安全性最新報告(DSUR)の制度が導入され、これは RMP の安全性検討事項において特に重要な情報となる。

① RMP とは

医薬品リスク管理計画（RMP）: 医薬品の安全性を確保するために、医薬品の開発から市販後まで一貫したリスク管理を一つの文書にまとめ、調査・試験やリスクを低減するための取組の進捗にあわせて、または定期的に確実に評価を行うものである。RMP は、医薬品を上市する製薬企業が当該医薬品の特徴に合わせて安全性リスクを勘案し、市販後に実際に医薬品が医療現場で使用される際の副作用報告の集積や解析、安全性関連措置といった安全性監視活動の計画と、処方行動の低リスク化の促進、臨床での患者モニタリングといったリスク最小化活動の二つを策定することである。

これまでの医薬品の安全対策に加えて、日本では 2013 年 4 月より申請される新医薬品、バイオ後続品においては医薬品リスク管理計画の策定」が求められることになった。RMP の実施に当たっては、医薬品を製造販売する企業と、行政当局である PMDA とが共同でおこなうことになる。

② 医薬品のリスクと安全性監視計画、リスク最小化計画

医薬品の安全性検討事項は、承認前の臨床試験までに明らかになった医薬品の物性、動物での毒性、被験者での PK-PD、臨床試験での安全性データ、海外の臨床経験での安全性情報、疾患の疫学などから、既知の副作用（確定しているリスク)、未確定のリスク、承認前臨床試験での不足情報などといった重要なリスクを整理し特定することによって行われる。

市販後の医薬品の調査、実施計画を通常の医薬品安全性監視計画とよぶが、これに加え

て、特に新医薬品の市販後には「市販直後調査」、再審査に向けた「使用成績調査」、「特定使用成績調査」が行われる。医薬品によっては市販後臨床試験も実施される。これらは追加の医薬品安全性監視活動と位置付けられている。また、最近は大規模な医薬情報のデータベースを活用した薬剤疫学研究によって安全性情報の蓄積や発見も行われつつある。

リスク最小化計画は、医薬品の適正使用を図るための安全対策の実施計画である。通常のリスク最小化活動は、添付文書への記載や患者向けの医薬品の説明ガイドなどによるが、追加のリスク最小化活動として、市販直後調査による情報提供、適正使用のための資材の配布、研修プログラムの設定、使用医師の登録、施設制限、文書によるインフォームドコンセントの実施のような使用条件の設定も考えられる。

これらのRMPは、承認時に策定、実施して終わりというわけではなく、市販後の調査や試験の結果やリスク最小化計画の実施の実情を踏まえて定期的に、あるいは、未知の副作用が判明したときなど不定期に継続して見直しが行われるべきものである。

③　RMPの現状

2013年9月には、RMPの第一号としてレゴラフェニブ水和物（スチバーガ®錠）のRMP計画書が公開された。2014年5月6日現在、PMDAのホームページによると9つの医薬品についてRMPが公開されている。リオシグアト（アデムバス®錠0.5mg、1.0mgおよび2.5mg）、イグラモチド（ケアラム®錠25mg、コルベット®錠25mg）、レゴラフェニブ水和物（スチバーガ®錠 40mg）、モガムリズマブ（ポテリジオ®点滴静注 20mg）、シナカルセト塩酸塩（レグパラ®錠25mgおよび75mg）である[103)]。

④　アルツハイマー病治療薬におけるRMP

先行事例によれば、安全性監視活動と長期の使用特定使用成績調査、リスク最小化計画には患者向け資材の作成や配布といったRMPが考えられるが、いずれにしても、アカデミア発創薬であってもその基礎研究、臨床研究や臨床試験（治験）での慎重な安全性の検討と十分なリスクの特定が必要である。

抗体医薬のRMPでは、既にモガムリズマブ（ポテリジオ点滴静注20mg）の事例がある[104)]。本剤は再発又は難治性のCCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫を対象とした医薬品であるが、そのRMPでは、臨床試験において発現した重篤な皮膚障害などの複数の項目を重要な特定されたリスクとして、追加の安全性監視活動として特定使用成績調査、市販直後調査などが記載されている。また、リスク最小化計画としては、添付文書への記載のみならず追加の活動として医療関係者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供と市販直後調査による情報提供などがそれぞれのリスクについて挙げられている。

ADに対する抗体治療薬においても、とくに中枢神経系への影響、免疫機能の低下などに留意し、承認前の臨床試験において慎重に潜在するリスクを特定し、安全性監視活動およびリスク最小化計画を勘案する必要がある。

その他、米国での先行例を鑑みると、医薬品の潜在リスクによっては、医薬品の使用前後に副作用発現の確認のための画像診断の実施、医師への研修や連動した使用施設制限の

実施、使用にかかる患者へのインフォームドコンセントなども検討の必要があろう。

5. アカデミアにおける創薬について

アカデミアの強みは、大学病院を有する場合には臨床現場が隣接し、基礎研究での情報が適切に臨床現場に伝わることである。例えば京都大学では図 3 のようなオープン・イノベーション・システムを構築しており、企業創薬及びアカデミア創薬のいずれの場合にも対応可能である。現場でのニーズをとらえた適切な臨床試験の立案と実施について、基礎研究部門と臨床部門とが連携しやすい環境にあることは極めて大きなメリットである。しかしながら、前述のような GCP に基づいた適切な臨床試験の実施のためには、データマネージメント、モニタリング体制、監査などの支援部門（ARO）の存在は不可欠である。現在、厚生労働省の事業である臨床研究中核病院整備事業において、全国の 15 病院拠点で ARO が整備されつつある。これらの施設で、あるいはこれらの施設との連携によって創薬に挑戦することと、早期からの企業との提携がもっとも重要と考える。

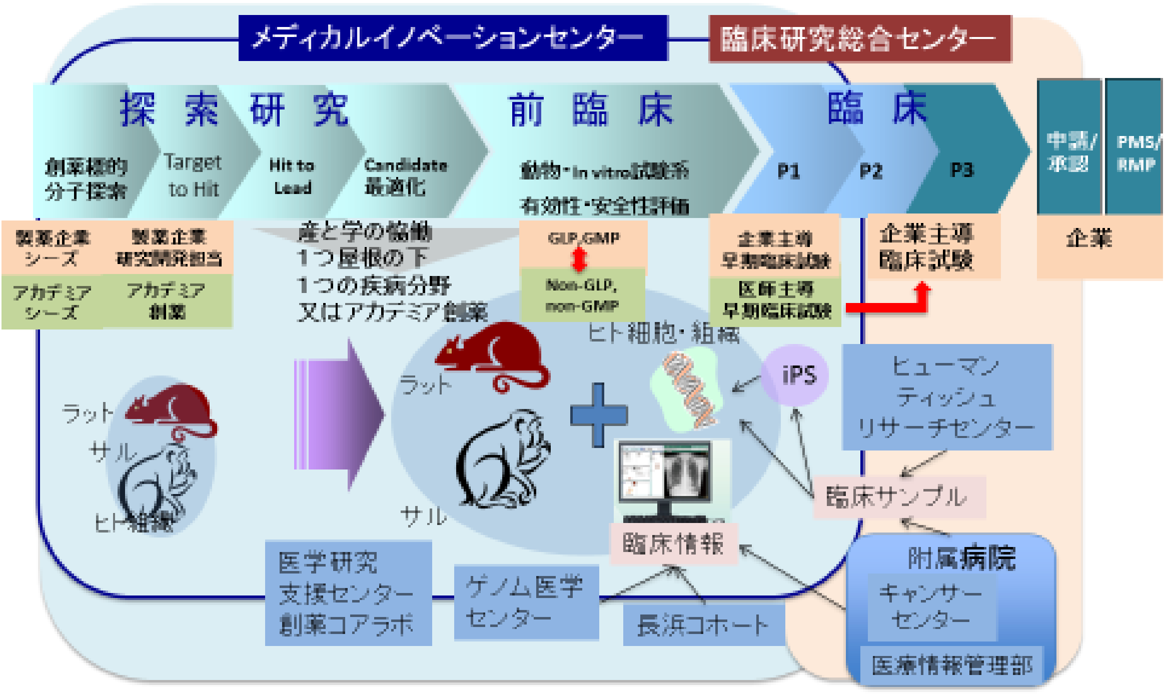

図3：京都大学医学研究科・附属病院の挑戦

～大学発創薬を目指したオープン・イノベーション・システムの構築～

アカデミア創薬の推進が喧伝されているが、アカデミア発の低分子化合物がアカデミア主体で開発されて、臨床薬として上市された例は、わが国ではまだない。その理由は本稿で詳述したように、企業と異なり、学術的研究や教育を主たる目的としたアカデミアでは、GMP、GLP、データサイエンスに関する専門家は極めて少なく、試験物の準備や非臨床試験、および臨床試験を実施する体制が整っていないためである。しかしながら、厚生労働省の臨床研究中核病院整備事業などによって大学病院等で ARO が整備されつつあり、また医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業によって、アカデミアと PMDA の交流や情報交換が進み、上記の弱点は克服されつつあるといえる。また、文部科学省創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業などにより、アカデミアの化合物ライブラリーやスクリーニング設備も充実しつつあり、アカデミア発の創薬シーズが増加するものと期待される。しかしながら、初期の開発段階で非臨床試験および臨床試験の資金を提供する創薬ベンチャー企業がわが国では未成熟であるため、アカデミア発の創薬シーズから臨床薬を開発する上でのボトルネックとなる可能性がある。

創薬コストの増大を抑制するためには、臨床試験の成功率を上げる必要があり、適切なバイオマーカーと見出して臨床試験の対象患者と絞込む必要がある。そのためには、ヒト生体試料バンクの整備が不可欠である。京都大学では、臨床情報を参照可能なヒト生体試料自動保管システムを開発し、Tissue Research Center (TiRC)の設立準備を進めている。この TiRC を活用した臨床試験を実施することにより、被験者から遡及的にバイオマーカーを探索し、薬効を有するだけ被験者を抽出し、副作用の可能性の高い被験者を除外する臨床試験の設計が可能となると期待される。

本資料は医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業（Initiative for Accelerating Regulatory Science in Innovative Drug, Medical Device, and Regenerative Medicine）の補助金による成果である。
なお、本資料はPMDAの公式見解ではない。

利益相反関係について、研究委員の萩原正敏は、自ら創業したキノファーマ社の未公開株式を約１０％保有するが、本研究に関しキノファーマ社の決定に参加しない。
研究委員の川上浩司は、株式会社新日本科学、オリンパス株式会社の科学技術顧問であり、大日本住友製薬株式会社、バイエル薬品株式会社、オリンパス株式会社、ステラファーマ株式会社、協和発酵キリン株式会社と京都大学との共同研究契約に基づいた研究費を獲得している。研究委員の星美奈子は、京都大学の利益相反審査委員会の審議を経て、TAO ヘルスライフファーマ株式会社の技術顧問を務めている。研究委員の中村祐は、ノバルティスファーマ株式会社、第一三共株式会社、武田薬品工業株式会社、ヤンセンファーマ株式会社、小野薬品工業株式会社、エーザイ株式会社、持田製薬株式会社、田辺三菱製薬株式会社、富山化学工業株式会社、大塚製薬株式会社からの講演料等を伴う会議への出席・発表

を行っており、武田薬品工業株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社、第一三共株式会社から奨学寄付金を獲得している。研究員の堀井郁夫は、堀井サイエンスアソーシエイト株式会社を介してファイザー株式会社、昭和大学、ケンブリッジ大学、大連医科大学の科学的なコンサルタントを務めているが、すべて委託契約のもとでの活動範囲内のものである。その他の研究者には利益相反関係はない。

6. 注釈

（注釈 1）3R　使用動物数の削減/苦痛の軽減/代替法の利用

（注釈 2）症状改善薬(Symptomatic drug)　AD の臨床症状を緩和する効果はあるが、病態の進行は抑制しない薬剤

（注釈 3）疾患修飾薬(Disease-modifying drug)　AD の病態機序に作用することで神経変性や神経細胞死を遅延させ、その結果として臨床症状の進行を抑制する薬剤

（注釈 4 ）Prodromal AD　MCI(Mild cognitive impairment)期の症候性前認知症期を特に Prodromal AD という。

7. 参考文献

1) 下方浩史　我が国の疫学統計　日本臨床増刊号　痴呆症学 3　62 増刊号 4, 121-125 (2004)

2) 認知症の医療と生活の質を高める緊急プロジェクト報告書：厚生労働省（平成 20 年 7 月）

3) The US Food and Drug Administration (2005) Public Health Advisory: deaths with Antipsychotics in elderly patients with behavioral disturbances. (cited 17 October 2011) Available from: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm053171.htm.

4) The Federation of Pharmaceutical Manufacturers' Associations of Japan (2005) Drug Safety Update No.141 [In Japanese]. Tokyo

5) The US Food and Drug Administration. FDA news: FDA Requests Boxed Warnings on Older Class of Antipsychotic Drugs. (cited 16 February 2010) Available from: http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2008/ucm116912.htm

6) The Federation of Pharmaceutical Manufacturers' Associations of Japan (2009)

Drug Safety Update No.176 [In Japanese].Tokyo
7) Wagner AK., Soumerai SB., Zhang F. et al. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics 27, 299-309 (2002)
8) American Psychiatric Association Work Group on Alzheimer's Disease and Other Dementias (2007) Practice Guideline for the Treatment of Patients with Alzheimer's Disease and Other Dementias (2nd-Eds.) American Psychiatric Association, Arlington
9) Urushihara H., Kobayashi S., Honjo Y. et al. Utilization of antipsychotic drugs in elderly patients with Alzheimer's disease seen in ambulatory practice in Japan. Science Postprint 1, e00014 (2014)
10) Department of Nursing Insurance, Health and Welfare Bureau for the Elderly, The Ministry of Health, Labour and Welfare. Outline of an insured long-term care project, a 2010 yearly status report. Tokyo (2010)
11) Schneider LS., Tariot PN., Dagerman KS. et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. The New England Journal of Medicine 355, 1525-1538 (2006)
12) Shankar GM., Li S., Mehta TH. et al. Amyloid-β protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory. Nature Medicine 14, 837-842 (2008)
13) Schwab C., Hosokawa M., McGeer PL. Transgenic mice overexpressing amyloid beta protein are an incomplete model of Alzheimer disease. Experimental Neurology, 188, 52-64 (2004)
14) Golde TE. The therapeutic importance of understanding mechanisms of neuronal cell death in neurodegenerative disease. Molecular Neurodegeneration 4:8 doi: 10.1186/1750-1326-4-8
15) 非臨床薬物動態試験ガイドラインについて（平成 10 年 6 月 26 日　医薬審 496 号）
http://wwwhourei.mhlw.go.jp/cgi-bin/t_docframe2.cgi?MODE=tsuchi&DMODE=SEARCH&SMODE=NORMAL&KEYWORD=%94%f1%97%d5%8f%b0%96%f2%95%a8%93%ae%91%d4&EFSNO=4108&FILE=FIRST&POS=0&HITSU=3
16) 薬物相互作用の検討方法について（平成 13 年 6 月 4 日　医薬審発第 813 号）
http://wwwhourei.mhlw.go.jp/cgi-bin/t_docframe2.cgi?MODE=tsuchi&DMODE=SEARCH&SMODE=NORMAL&KEYWORD=%96%f2%95%a8%91%8a%8c%dd%8d%ec%97%70&EFSNO=4402&FILE=FIRST&POS=0&HITSU=114
17) 医薬品の製造（輸入）承認申請に必要な毒性試験のガイドラインについて（平成元年 9

月 11 日　薬審 1 第 24 号）
http://wwwhourei.mhlw.go.jp/cgi-bin/t_docframe2.cgi?MODE=tsuchi&DMODE=SEARCH&SMODE=NORMAL&KEYWORD=%95%bd%90%ac%8c%b3%94%4e&EFSNO=3854&FILE=FIRST&POS=0&HITSU=2

18) 医薬品の遺伝毒性試験に関するガイドラインについて（平成 11 年 11 月 1 日　医薬審第 1604 号）
http://wwwhourei.mhlw.go.jp/cgi-bin/t_docframe2.cgi?MODE=tsuchi&DMODE=SEARCH&SMODE=NORMAL&KEYWORD=%88%e2%93%60%93%c5%90%ab%8e%8e%8c%b1&EFSNO=4263&FILE=FIRST&POS=0&HITSU=9

19) 医薬品のがん原性試験に関するガイドラインの改正について（平成 20 年 11 月 27 日　薬食審査発第 1127001 号） http://www.pmda.go.jp/ich/s/Carcinogenicity_08_11_27.pdf

20) 医薬品 非臨床試験ガイドライン解説 2013、医薬品非臨床ガイドライン研究会編、薬事日報社（2013 年 7 月 30 日）

21) SAFETY PHARMACOLOGY STUDIES FOR HUMAN PHARMACEUTICALS, S7A (Current *Step 4* version dated 8 November 2000)
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S7A/Step4/S7A_Guideline.pdf

22) THE NON-CLINICAL EVALUATION OF THE POTENTIAL FOR DELAYED VENTRICULAR REPOLARIZATION (QT INTERVAL PROLONGATION) BY HUMAN PHARMACEUTICALS, S7B (Current *Step 4* version dated 12 May 2005)
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S7B/Step4/S7B_Guideline.pdf

23) THE ASSESSMENT OF SYSTEMIC EXPOSURE IN TOXICITY STUDIES, S3A (Current *Step 4* version dated 27 October 1994)
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S3A/Step4/S3A_Guideline.pdf

24) GUIDANCE FOR REPEATED DOSE TISSUE DISTRIBUTION STUDIES, S3B (Current Step 4 version dated 27 October 1994)
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S3B/Step4/S3B_Guideline.pdf

25) DURATION OF CHRONIC TOXICITY TESTING IN ANIMALS (RODENT AND NON RODENT TOXICITY TESTING), S4 (Current Step 4 version dated 2 September 1998)
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S4/Step4/S4_Guideline.pdf

26) GUIDELINE ON THE NEED FOR CARCINOGENICITY STUDIES OF

PHARMACEUTICALS, S1A (Current Step 4 version dated 29 November 1995)
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S1A/Step4/S1A_Guideline.pdf

27) TESTING FOR CARCINOGENICITY OF PHARMACEUTICALS, S1B (Current Step 4 version dated 16 July 1997)
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S1B/Step4/S1B_Guideline.pdf

28) DOSE SELECTION FOR CARCINOGENICITY STUDIES OF PHARMACEUTICALS, S1C(R2) (Current Step 4 version Parent Guideline dated 27 October 1994, Addendum on a Limit Dose dated 17 July 1997 and incorporated in November 2005, Revised on 11 March 2008)
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S1C_R2/Step4/S1C_R2__Guideline.pdf

29) GUIDANCE ON GENOTOXICITY TESTING AND DATA INTERPRETATION FOR PHARMACEUTICALS INTENDED FOR HUMAN USE, S2(R1) (Current Step 4 version dated 9 November 2011)
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S2_R1/Step4/S2R1_Step4.pdf

30) DETECTION OF TOXICITY TO REPRODUCTION FOR MEDICINAL PRODUCTS & TOXICITY TO MALE FERTILITY, S5(R2) (Current Step 4 version Parent Guideline dated 24 June 1993, Addendum dated 9 November 2000 incorporated in November 2005)
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S5_R2/Step4/S5_R2__Guideline.pdf

31) IMMUNOTOXICITY STUDIES FOR HUMAN PHARMACEUTICALS, S8 (Current Step 4 version dated 15 September 2005)
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S8/Step4/S8_Guideline.pdf

32) PRECLINICAL SAFETY EVALUATION OF BIOTECHNOLOGY-DERIVED PHARMACEUTICALS, S6(R1) (Parent Guideline dated 16 July 1997, Current Step 4 version Addendum dated 12 June 2011 incorporated at the end of June 2011)
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S6_R1/Step4/S6_R1_Guideline.pdf

33) GUIDANCE ON NONCLINICAL SAFETY STUDIES FOR THE CONDUCT OF HUMAN CLINICAL TRIALS AND MARKETING AUTHORIZATION FOR PHARMACEUTICALS, M3(R2) (Current Step 4 version dated 11 June 2009)

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M3_R2/Step4/M3_R2__Guideline.pdf

34) Guidance for Industry, Safety Testing of Drug Metabolites (Final Guidance, 02/14/08)
http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM079266.pdf

35) Guidance for Industry, Single Dose Acute Toxicity Testing for Pharmaceuticals (Final Guidance, 08/01/96)
http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM079270.pdf

36) Guidance for Industry, Immunotoxicology Evaluation of Investigational New Drugs (Final Guidance, 10/01/02)
http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM079239.pdf

37) Guidance for Industry, Endocrine Disruption Potential of Drugs: Nonclinical Evaluation (Draft Guidance, 09/19/13)
http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM369043.pdf

38) Guidance for Industry, Statistical Aspects of the Design, Analysis, and Interpretation of Chronic Rodent Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals (Draft Guidance, 05/08/01)
http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM079272.pdf

39) Guidance for Industry, Reproductive and Developmental Toxicities — Integrating Study Results to Assess Concerns (Final Guidance, 09/22/11)
http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM079240.pdf

40) Guidance for Industry and Review Staff, Recommended Approaches to Integration of Genetic Toxicology Study Results (Final Guidance, 01/03/06)
http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM079257.pdf

41) Guidance for Industry, Preclinical Assessment of Investigational Cellular and Gene Therapy Products (Final Guidance, November 2013)
http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/UCM376521.pdf

42) Pharmacokinetics and Metabolic Studies in the Safety Evaluation of New Medicinal

Products in Animals (3BS11A) (Adopted Guideline, April 1994)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002886.pdf

43) Questions and answers on the withdrawal of the 'Note for guidance on single dose toxicity' (EMA/CHMP/SWP/81714/2010) (24 June 2010)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/07/WC500094590.pdf

44) Guideline on repeated dose toxicity (CPMP/SWP/1042/99 Rev. 1 Corr.) (Adopted Guideline, 1 September 2010)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/03/WC500079536.pdf

45) CHMP SWP Conclusions and recommendations on the use of genetically modified animal models for carcinogenicity assessment (CPMP/SWP/2592/02 Rev 1) (Adopted Guideline, June 2004)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003257.pdf

46) Note for guidance on carcinogenic potential (CPMP/SWP/2877/00) (Adopted Guideline, Jan 2003)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003258.pdf

47) Guideline on Risk Assessment of Medicinal Products on Human Reproduction and Lactation: From Data to Labelling (EMEA/CHMP/203927/05) (Adopted Guideline, Jan 2009)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003307.pdf

48) Note for guidance on non-clinical local tolerance testing of medicinal products (CPMP/SWP/2145/00) (Adopted Guideline, Feb 2001)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003315.pdf

49) Reflection paper on non-clinical evaluation of drug-induced liver injury (DILI) (CHMP/SWP/150115/06) (Adopted Guideline, 24 Jun 2010)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/07/WC500094591.pdf

50) Development Pharmaceutics for Biotechnological and Biological Products - Annex to Note for Guidance on Development Pharmaceutics (CPMP/BWP/328/99) (Adopted Guideline, Apr 2000)

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003603.pdf

51) Note for guidance on pre-clinical pharmacological and toxicological testing of vaccines (CPMP/SWP/465/95) (Adopted Guideline, June 1998) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004004.pdf

52) Guideline on adjuvants in vaccines for human use (CHMP/VEG/134716/04) (Adopted Guideline, July 2005) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003809.pdf

53) Okawa Y., Ishiguro K., Fujita SC. Stress-induced hyperphosphorylation of tau in the mouse brain. FEBS Letters 535, 183-189 (2003)

54) Feng Q., Cheng B., Yang R. et al. Dynamic changes of phosphorylated tau in mouse hippocampus after cold water stress. Neuroscience Letters 388, 13-16 (2005)

55) Meunier J., Ieni J., Maurice T. The anti-amnesic and neuroprotective effects of donepezil against amyloid b25-35 peptide-induced toxicity in mice involve an interaction with the σ1 receptor. British Journal of Pharmacology 149, 998-1012 (2006)

56) Holtzman DM., Santucci D., Kilbridge J et al. Developmental abnormalities and age-related neurodegeneration in a mouse model of Down syndrome. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93, 13333-13338 (1996)

57) Dowjat WK., Adayev T., Kuchna I. et al. Trisomy-driven overexpression of DYRK1A kinase in the brain of subjects with Down syndrome. Neuroscience Letters 413, 77-81 (2007)

58) Hardy J. & Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. Science 297, 353-356 (2002).

59) Schenk DB., Seubert P., Grundman M. et al. A beta immunotherapy: Lessons learned for potential treatment of Alzheimer's disease. Neurodegener. Dis. 2, 255-260 (2005).

60) Jack CR. Jr., Knopman DS., Jagust WJ. et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. Lancet Neurol 9, 119-128, doi:10.1016/S1474-4422(09)70299-6 (2010).

61) Weiner MW., Veitch DP., Aisen PS. et al. The Alzheimer's Disease Neuroimaging

Initiative: a review of papers published since its inception. Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association 8, S1-68, doi:10.1016/j.jalz.2011.09.172 (2012).

62) Orgogozo JM., Gilman S., Dartigues JF. et al. Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta42 immunization. Neurology 61, 46-54 (2003).

63) Cribbs DH., Ghochikyan A., Vasilevko V. et al. Adjuvant-dependent modulation of Th1 and Th2 responses to immunization with beta-amyloid. International immunology 15, 505-514 (2003).

64) Monsonego A., Zota V., Kami A. et al. Increased T cell reactivity to amyloid beta protein in older humans and patients with Alzheimer disease. J Clin Invest 112, 415-422, doi:10.1172/JCI18104 (2003).

65) Larson ME. & Lesné SE. Soluble Abeta oligomer production and toxicity. J Neurochem 120 Suppl 1, 125-139, doi:10.1111/j.1471-4159.2011.07478.x (2012).

66) Hoshi M., Sato M., Matsumoto S. et al. Spherical aggregates of β-amyloid (amylospheroid) show high neurotoxicity and activate tau protein kinase I/glycogen synthase kinase-3β. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 100, 6370-6375 (2003).

67) Matsumura S., Shinoda K., Yamada M. et al. Two distinct amyloid beta-protein (Abeta) assembly pathways leading to oligomers and fibrils identified by combined fluorescence correlation spectroscopy, morphology, and toxicity analyses. The Journal of biological chemistry 286, 11555-11562, doi:10.1074/jbc.M110.181313 (2011).

68) Noguchi A., Matsumura S., Dezawa M. et al. Isolation and characterization of patient-derived, toxic, high mass amyloid beta-protein (Abeta) assembly from Alzheimer disease brains. J Biol Chem 284, 32895-32905, doi:M109.000208 [pii]10.1074/jbc.M109.000208 (2009).

69) Yahata N., Asai M., Kitaoka S. et al. Anti-Aβ drug screening platform using human iPS cell-derived neurons for the treatment of Alzheimer's Disease. PLoS ONE 6, e25788 (2011)

70) Mertens J., Stuber K., Wunderlich P. et al. APP processing in human pluripotent stem cell-derived neurons is resistant to NSAID-based γ-secretase modulation. Stem Cell Reports 1, 491-498 (2013)

71) Israel MA., Yuan SH., Bardy C. et al. Probing sporadic and familial Alzheimer's disease using induced pluripotent stem cells. Nature 482, 216-220 (2013)

72) Kondo T., Asai M., Tsukita K. et al. Modeling Alzheimer's disease with iPSCs

reveals stress phenotypes associated with intracellular Aß and differential drug responsiveness. Cell Stem Cell 12, 487-496 (2013)

73) Leber P. Guidelines for the clinical evaluation of antidementia drugs. (1990)

74) Knopman DS., DeKosky ST., Cummings JL. et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 56, 1143-1153 (2001)

75) Wahlster P., Niederlander C., Kriza C. et al. Clinical Assessment of Amyloid Imaging in Alzheimer's Disease: A Systematic Review of the Literature. Dementia and geriatric cognitive disorders. 36, 263-278 (2013)

76) Sperling RA., Aisen PS., Beckett LA. et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association. 7, 280-292 (2011)

77) McKhann GM., Knopman DS., Chertkow H. et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association. 7, 263-269 (2011)

78) Bateman RJ., Xiong C., Benzinger TLS. et al. Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease. New Engl J Med. 367, 795-804 (2012).

79) Kawashima S., Ito K., Kato T.. Inclusion criteria provide heterogeneity in baseline profiles of patients with mild cognitive impairment: comparison of two prospective cohort studies. BMJ open. 2(2):e000773 (2012)

80) Ota K., Oishi N., Ito K. et al. A comparison of three brain atlases for MCI prediction. Journal of neuroscience methods. 221, 139-150 (2014)

81) Jack CR. Jr., Lowe VJ., Senjem ML. et al. 11C PiB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer's disease and amnestic mild cognitive impairment. Brain : a journal of neurology. 131(Pt 3), 665-680 (2008)

82) Ito K., Mori E., Fukuyama H. et al. Prediction of outcomes in MCI with

(123)I-IMP-CBF SPECT: a multicenter prospective cohort study. Annals of nuclear medicine. 27, 898-906 (2013)

83) 日本核医学会分子イメージング戦略会議: アミロイドイメージング剤を用いた脳 PET 撮像の標準的プロトコール. August 2013 (http://www.jsnm.org/guideline/molecule/13-09-03)

84) van Oijen M., Hofman A., Soares HD. et al. Plasma Abeta(1-40) and Abeta(1-42) and the risk of dementia: a prospective case-cohort study. Lancet neurology. 5, 655-660 (2006)

85) Schmechel DE, Saunders AM, Strittmatter WJ et al. Increased amyloid beta-peptide deposition in cerebral cortex as a consequence of apolipoprotein E genotype in late-onset Alzheimer disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 90(20):9649-9653 (1993)

86) Salloway S., Sperling R., Nick C. et al. Two Phase 3 Trials of Bapineuzumab in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *The New England journal of medicine* **370**, 322-333 (2014)

87) Guo X., Tang P., Liu P. at al. Meta-analysis of the association between two neprilysin gene polymorphisms and Alzheimer's disease J Neurol Sci. Aug 7. pii: S0022-510X(14)00510-3. doi: 10.1016/j.jns.2014.07.064. (2014)

88) Braga IL, Silva PN, Furuya TK. et al. Effect of APOE and CHRNA7 Genotypes on the Cognitive Response to Cholinesterase Inhibitor Treatment at Different Stages of Alzheimer's Disease Am J Alzheimers Dis Other Demen. Jun 20. pii: 1533317514539540. (2014)

89) Takeuchi A., Ehara H., Ohtani K. et al. Live birth prevalence of Down syndrome in Tottori, Japan, 1980-1999. Am J Med Genet A. 146A, 1381-1386 (2008)

90) Kajii T. Predicted prevalence of Down syndrome live births in Japan, 1970-2006. Am J Med Genet A. 146A, 1387-1388 (2008)

91) Karlinsky H. Alzheimer's disease in Down's syndrome. A review. J Am Geriatr Soc. 34,728-734 (1986)

92) Roizen NJ., Patterson D. Down's syndrome. Lancet. 361, 1281-1289 (2003)

93) Kondoh T., Kanno A., Itoh H. et al. Donepezil significantly improves abilities in daily lives of female Down syndrome patients with severe cognitive impairment: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Int J Psychiatry Med. 41, 71-89 (2011)

94) 近藤達郎. ダウン症候群患者における日常生活能力改善のための塩酸ドネペジル投与に関する研究. 日本小児臨床薬理学会雑誌 19, 123-127 (2006)

95) Doody RS., Raman R., Farlow M. et al. A phase 3 trial of semagacestat for treatment

of Alzheimer's disease. The New England journal of medicine. 369, 341-350 (2013)

96) Salloway S., Sperling R., Fox NC. et al. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. The New England journal of medicine. 370, 322-333 (2014)

97) Doody RS., Thomas RG., Farlow M. et al. Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. The New England journal of medicine. 370, 311-321 (2014)

98) Sperling RA., Aisen PS., Beckett LA. et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association. 7, 280-292 (2011)

99) Guidance for industry: Alzheimer's disease: developing drugs for the treatment of early stage disease. Washington, DC: Center for Drug Evaluation and Research, (February 2013) http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM338287.pdf

100) 日本製薬工業協会. 医薬品の製造販売後の調査等と安全管理. 日本の薬事行政. 2013(3), 107-130 (2013)

101) 本間 昭. 薬剤治験 高度のアルツハイマー型認知症に対するドネペジル塩酸塩10mg/日投与の安全性及び有効性(アリセプト特定使用成績調査). Geriatric Medicine. 51, 309-342 (2013)

102) 人見 真, 大西 隆, 谷村 相 他 アルツハイマー型認知症治療におけるガランタミンの特定使用成績調査の中間報告. Dementia Japan. 27, 514 (2013)

103) 医薬品医療機器総合機構ホームページ（2014 年 5 月 6 日時点）. http://www.info.pmda.go.jp/rmp/rmp_index.html

104) 協和発酵キリン株式会社. ポテリジオ点滴静注 20mg に係る医薬品リスク管理計画書. （2014 年 3 月 27 日）

レギュラトリーサイエンス研究委員会委員

委員名	所属
萩原　正敏	京都大学大学院医学研究科・形態形成機構学　教授
川上　浩司	京都大学大学院医学研究科・薬剤疫学　教授
星　美奈子	京都大学大学院医学研究科・形態形成機構学　准教授
井上　治久	京都大学 iPS 細胞研究所・増殖分化機構研究部門　教授
新沢　真紀	京都大学大学院医学研究科・薬剤疫学　助教
西山　尚志	京都大学大学院医学研究科・形態形成機構学　助教
小林　亜希子	京都大学大学院医学研究科・形態形成機構学　助教
澤田　照夫	京都大学大学院医学研究科・形態形成機構学　研究員

外部委員

委員名	所属
中村　祐	香川大学医学部・精神神経医学講座　教授
小野寺　博志	医薬品医療機器総合機構・毒性領域　スペシャリスト
堀井　郁夫	昭和大学薬学部　客員教授
近澤　和彦	先端医療振興財団　クラスター推進センター　統括監
菅野　純	国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター・毒性部部長