

3) 一般/安全性薬理試験ガイドラインのハーモナイゼーション推進のための研究 (S7; 藤森): 平成10年度には国内一般薬理試験ガイドライン改正案を作成し、国際的に働きかけ、一般/安全性薬理試験に関する国際的ガイドラインの作成の検討を、ICHでの正式議題 (S7: Safety Pharmacology Studies) にさせた。平成11年度にはガイドライン案を作成し、Step 0からICH-S7安全性薬理試験ガイドラインとしてStep 2に格上げした。平成12年度には本ガイドライン案を国内外コメント対応を経て、ICH-5においてStep 4として完成させた。さらに本ガイドライン案中の新機能の測定に関し、新議題S7B「Nonclinical Studies for Assessing Risk of Repolarization-Associated Ventricular Tachyarrhythmia」として、ICHで検討を続けることが決定した。

4) 2週間の反復投与毒性試験による雄性生殖器官への影響評価の可否に関する研究 (M3; 大野): 医薬品候補物質の雄性生殖臓器への毒性影響の有無を検討するための反復投与毒性試験の投与期間が2週間で十分か否か評価するためのバリデーションを実施した。その結果、4週間試験で認められた毒性と同様の結果が4週間試験と同じ用量或いはより高用量を用いた2週間試験においても認められ、2週間試験においても精巣毒性物質の雄性生殖器官への影響の検出が可能であると結論された。この結果を論文としてまとめるとともに、ICH-S5BおよびICH-M3ガイドラインの変更案を作成した。これらを三極のICH関係者に送付し、コメントを求めた。得られたコメントをもとに最終案を作成し、ICHのSteering Committeeに提出し、了承された。これらのガイドラインの変更を受け、わが国のガイドラインが改定された。

5) 反復投与毒性試験の適用とその評価法の確立 (広瀬) (平成10年度のみ): げっ歯類 (主としてイヌ) での反復投与毒性試験の期間について検討した。この問題は、ICH-1では12か月の投与期間が必要であるのか、6ヵ月で十分であるのか意見の一致をみなかったため、その後、6ヵ月以内および12ヵ月間投与後の毒性発現の差を比較するための評価会議が行われた。評価可能であった16例について検討された結果、6ヵ月以降に新たな毒性発現を示した症例が確かにあることが認識されたが、少なくとも9ヵ月間の試験期間があれば、

長期毒性所見を検出する根拠があることが確認された。そこでげっ歯類の試験期間として9ヵ月間が提唱され、Step 2文書として三極の合意が得られた。その後FDAより、場合によっては6ヵ月でもよい、あるいは12ヵ月の投与期間が適している場合もあるとする新しい案が提出された。最終的には、Step 2文書はそのまま合意して、Step 4とし新提案を付記することとなった。

6) 考察

上記の如く、これまで実施した52研究課題のうち、特に協同実験の実施を伴ったものは、4週間投与による雄性授精能評価 (S5B) を皮切りに、癌原性試験における2種動物 (S1B)、マウスリンフォーマ試験の有用性 (S2B) があり、今期の研究においては、小核試験の評価 (S2A) 及び2週間投与による雄性授精能評価 (M3) において行った。この事実は、産・学・官三者による協同研究・調査が極めて円滑に行われて来たことを明らかに物語るとともに、産・学・官の安全性評価・トキシコロジー関係者のより緊密な関係を作り上げることになったのは、ICHのいわば素晴らしい副産物と言え、今後も様々な分野においてより一層の協力体制を維持できることと思われる。

91年に開始されたICHも既に丸10年を経過し、すでに多くのガイドラインが三極で運用されている現状である。なお、今後これらのガイドラインの改訂は、班研究の研究・調査成果として、ICH maintenance coordinatorを通じて、当該ガイドラインへの改訂となって反映されることになる。

(3) 有効性部会

1) 臨床データの相互受け入れに関する研究 (E5; 内藤) 本研究ではE5の我が国における実施状況について調査を行った。

1998年2月初旬にワシントンで行われた専門家会議で、E5「外国臨床試験データの受け入れにおける民族的要因」に関する3極間の議論は終了し、step 4の署名が行われ、わが国では同年8月に局長通知によってその施行が定められた。E5の骨子は、①Complete clinical data packageと②Bridging Studyから成り立っているが、ブリッジング試験の必要性およびその試験の

デザインなどについては、原則として規制当局と申請企業とが協議して決めることになっている。現在我が国では医薬品機構が治験相談に関与しているが、このブリッジング試験についても医薬品機構が必要な協議にあずかることになった。

1998年2月から10月までの間に医薬品機構治験指導部が関与した治験相談は約100件あったが、そのうち約半数がブリッジングに関連した相談であった。それらを分析し、我が国における外国臨床試験データ受け入れの現状について考察した。

ブリッジング試験についての相談の内容は5つの型に分けられたが、そのうちもっとも多いタイプは我が国へ外国の第Ⅲ相臨床試験を外挿するためのブリッジング試験についての相談で、全体の半数以上を占めた。この場合には、原則としてブリッジング試験としては第Ⅱ相後期の臨床試験、即ち用量反応試験が必要であった。いかなる場合でも、ブリッジング試験のデータをそれに対応する外国臨床試験データと比較することによって人種の・民族的の差異の有無を検討し判断するので、ブリッジング試験はそのカウンターパートとなる外国臨床試験と比較できるようなデザインで行われることが大切である。

第2のタイプは、同じく外国の第Ⅲ相試験をわが国に外挿したいという場合であったが、用量確認試験を兼ねた小規模第Ⅲ相臨床試験がブリッジング試験となることもあった。

第3のタイプは、ある種の抗悪性腫瘍剤のような場合で外国の後期第Ⅱ相試験を我が国に外挿しようとするときには、国内で薬理学的試験を行って、薬理学的指標と臨床効果指標の関連性を示すように指導されていた。

第4のタイプはあまり多くはなかったが、第Ⅲ相における長期安全性試験について外国臨床試験データを我が国に外挿したいという場合であった。この場合には、我が国及び外国での第Ⅱ相臨床試験及び第Ⅲ相無作為化対照比較試験の際に発生した有害事象の種類及び発生率を比較し、更に、外国での第Ⅲ相無作為化対照比較試験での有害事象と外国での長期安全性試験の際の有害事象とを比較して外挿の可能性を判断した。

第5のタイプは、外国で行われた特殊な患者集団に

対する臨床試験成績を我が国へ外挿しようとする場合で、我が国で行われた第Ⅱないし第Ⅲ相臨床試験がブリッジング試験となるが、比較可能なデザインで行われている必要性が指摘された。

以上の成績は我が国における新医薬品開発の現状即ちすぐれた新医薬品はいまだに外国で開発された薬物が多いのみならず、我が国で行われている新薬開発のための臨床試験の進行が非常に遅いという事実を反映しているものと思われた。

2) 小児の治験のためのガイドラインの作成 (E11 ; 辻本)

1998年2月のICHワシントン会議で初めてEUがSteering Committeeに小児の治験のための国際的治験ガイドラインの作成を提案し、9月の東京会議でConcept Paperが提案された。これを受けて、1999年1月にロンドンで第1回EWG会議が開催され、Draft 1a が作成され、更に3月ブリュッセルでDraft 2が作成された。これを各極で持ち帰り、学会、当局、製薬業界の意見聴取の後、1999年10月のワシントン会議でStep 2 のサインアップが行われた。2000年11月、ICH5においてこの文書は最終的に各極の合意を得るに至った。それに連動して、日本語訳、Q&Aの作成、実施体制の整備などが本研究班によって行われた。

このガイドライン名は、「Clinical investigation of medicinal product in pediatric population」である。内容は、まず Introduction の部分で「目的」と「一般的原則」を述べ、ついで本文の部分で、「臨床試験の開始時期」、「試験の種類」、「年齢区分」、「倫理」について述べている。

目的の中で述べられていることは、小児で使用できる医薬品が限られている現状において、本ガイドラインのゴールは、小児の臨床試験の枠組みをハーモナイズすることによって、国際的な小児の医薬品開発を促進するということである。

しかし、米国では最近ではすべての医薬品について成人の申請時に小児の試験を求めるようになっているが、日本と欧州では、事情が異なるために、一般原則の中で詳細については、各極の当局や学会がさらなるガイダンスを作成するべきであるとしている。

但し、開始の時期について特に言及し、成人の適用

申請時に開始することが望ましいが、それができない場合には、流行度合い、疾患の重症度、他の治療の有無などによって開始の時期を決めるべきであるとして、その条件などに細かく言及している。

臨床試験のタイプは薬物の種類によって大きく三つに分けている。第一は、成人と比較して疾患が類似で同様の製剤である場合、成人における有効性データの外挿が可能としている。その場合は、小児PKデータと同時に行われる安全性の検討のみで申請可能としている。第二は、小児と成人で疾患の過程や治療の結果が異なる場合で、成人のPK/PDと小児PK/PDが比較できれば、第Ⅲ相の検証的試験は不要と考えている。第三に、成人と小児で疾患が異なるか小児特有の場合は、当然有効性の証明が必要になる。

小児は、年齢によって薬剤に対する反応が異なることが考えられるため、細かい配慮が必要であるが、年齢区分としては、このガイドラインでは、早産児、新生児、乳児、小児、思春期に分けている。

現在このガイドラインは日本語に翻訳され、Q&Aも作成され、今後日本での実施体制を整備していくべき段階にある。今後学会などとともに、日本でもPediatric Pharmacology Research Unitのような治験ネットワークを作っていく必要がある。

3) 医薬品の臨床評価に関する一般指針 (E6 ; 福原)

3-1) GCP改訂の影響

GCPの改訂が我が国の臨床試験に与えている影響や問題点に関して、現状調査を行うこと、次にこれらの問題点に対する解決策について調査を行うこと。更に、上記2点に関する医師と企業間、異なる医療施設間、企業間の意見相違を比較検討した。

その結果、GCP改訂後、医師・企業ともに大きな影響を受けたと回答した。GCP改訂の問題点として、医師側が書面にするインフォームド・コンセントの義務付けをもっとも困難な問題と指摘しているのに対して、企業側はデータモニタリングを大きな問題点として捉えていた。GCP改訂後の財政上の問題については、企業側の方が大きな問題があると捉えていた。

次にGCPを定着させるための対策に関しては、医師と企業の間で微妙な差がみられた。しかし、今後起こり得ると見られる治験の空洞化については、医師・企

業ともにこれを避けるべきであるとの意見が大勢を占めた。

3-2) 臨床試験に関する一般国民の態度について

医薬品の臨床評価に関する一般指針に関連して、平成11年度の研究では、わが国の住民がこれらの臨床試験についてどのような意見を持っているのかを明らかにすることを目的とした調査を行った。1997年11月に行われた「第3回日本人の健康と暮らしに関する調査(以下JNHS-Ⅲ)」のデータの一部を使用した。日本全国より二段層化無作為抽出法によって得られた一般住民総計4500名を対象に、郵送法による自己記入式アンケート調査が行われた。まず臨床試験について説明をした後、過去の臨床試験への参加経験を尋ね、引き続きこのような「臨床試験」というものを知っているかどうかを尋ねた。その後、臨床試験がもたらす利益について尋ね、さらに臨床試験に参加したいかどうかの希望を尋ねた。最後に、もし臨床試験に協力するとした場合どのようなことをして欲しいかを尋ねた。

(結果) 有効回答数は2187名、有効回答率は48.6%であった。これまで、新薬の臨床試験に参加したことがあると答えたものは36名、(1.7%)に過ぎなかった。また、「臨床試験」というものを知っているかどうか、の問いに対して、71.2%の回答者が「聞いたことはあるが良く知らない」と答えていた。73.2%の回答者が「新しく有効な薬が開発されることは、社会全体の利益」と答えた。臨床試験へ参加したいかどうかについて「参加したい」あるいは「どちらかというに参加したい」と答えた回答者は癌や難病などの重い病気の場合で18.7%、高血圧や高脂血症などの一般的な病気の場合では13.8%にすぎなかった。「どちらともいえない」と答えたものがどちらの場合でも約4割存在した。もし臨床試験に協力するとした場合として欲しいこととして、ほとんどすべての回答者が「医師が現在のあなたの病状について詳しく説明してくれること」および「使われる薬についてその効能や副作用を詳しく説明してくれること」の両項目については「して欲しい」あるいは「どちらかというとして欲しい」と望んでいた。「人間ドックを無料で受けられること」に関しては67.9%の回答者が希望した。「VIPルームで待つなど特別な患者として大切に扱ってくれること」には35.2%、

「謝礼をくれること」には17.2%の回答者のみが希望したにすぎなかった。多くの回答者が臨床試験について知識不足を訴え、臨床試験への参加への態度を保留していることから、今後臨床試験を推進するには一般住民への啓発が重要であると考えた。また、金銭的なインセンティブよりも被験者の医療サービスでの拡充が臨床試験を社会に定着させるためには重要であると考えた。

3-3) 臨床試験におけるQOL指標使用の動向について

臨床試験におけるQOL測定は世界的な趨勢として受け入れられているが、その使用状況を日本と欧米の文献について平成12年度に文献計量学的に調査した。

方法は、MEDLINEを用いQOL測定法としては、SF-36, Nottingham Health Profile(NSP), Karnofsky Performance Status, Sickness Impact Profile, European Organization for Research on the Treatment of Cancer, Quality adjusted life years, Visual Analog Scale, EuroQOLの7つについて調査した。

結果は、1970年から2000年の間に報告された臨床試験論文は全体で281,232件あったが、この中のランダム化比較臨床試験に限ると、135,383件であり、この中で日本からの論文は3,145件であった。

この中で、QOLに言及しているものは、全体では1.32%、日本では0.73%であった。

経年的には、QOLに言及した論文は年々増加しているが日本ではまだ言及が少なかった。

方法論的には、SF-36がもっとも多く、ついでNSPであった。

日本では、信頼性、妥当性が検証されているこれらのQOL測定法がほとんど用いられずに、単なる症状スケールや独自に構成された方法などが用いられる場合が多く、今後は国際的な動向をよく見極めて研究を行うことが必要と考えられた。

4) 臨床試験データの統計解析ガイドラインの検討 (E9; 吉村)

ICH-E9で検討していた Statistical Principles for Clinical Trials は1998年2月に step 4に達し、以後は国内措置を図ることになっていた。即ち、日本語でのガイドライン「臨床試験のための統計的原則」を完成し、関連する補足説明書(Q&A)を作成し、経過措

置を定め、通知を出すことが必要であった。これらの作業は、厚生省医薬品食品衛生研究所医薬品審査センターで行われたが、その過程で、出された疑問を解決するのが本研究の主題であった。

本研究で提出した回答は施設あたりの被験者数を大きくして施設を少なくすることが施設間差の吟味に有効であること、最初に交互作用を入れないモデルで試験治療の主効果を検定することが合理的であること、非劣性試験の優位水準を2.5%にするのが日本の臨床試験データを海外で通用するようにするのに必要であることなどであった。これらは1998年11月30日に出された通知のQ&Aに取り入れられている。

5) 対照群選定のガイドラインが我が国の臨床試験に与える影響 (E10; 長沢)

「比較・検証試験における対照群選定」の三極ハーモナイゼーション(ICH-E10)に関するガイドラインは4年間の討議を経て、2000年7月のICH EWGで三極が合意してstep 4に到達した。このガイドラインは日本語版の完成を待つ間もなくわが国の臨床試験において活用されるようになる。

このガイドラインの目的は、対象群選定の一般原則を記述し、各地域での規制上の要求事項ではなく、各デザインを用いた試験で何を証明できるかを議論するものとされている。

しかし、今後はこれが日本の臨床試験に影響を与えることは明白であり、この研究はそれを考察することが目的である。

このガイドラインには、「1 総論」がまずあり、その中で、「一般的枠組みとガイドラインの目的」、「対照群の目的と種類」、「非劣性/同等性を証明するための薬剤効果に対する感度と分析感度」を示す。ついで「2 各種の対照の詳細な説明」を行い、「3 対照群の選定」を述べ、付録として「強化試験」について述べている。

この中では、非劣性/同等性を示すことを目的とした試験の分析感度の問題が特に議論され、非劣性試験を成功させるために必要な4つのステップが提案された。

すなわち、

a. 薬剤効果に対する感度の過去の証拠の決定。

- b. 試験のデザイン：薬剤効果に対する感度を示したデザインと酷似していること。
- c. マージン（いわゆるデルタ Δ ）の決定：過去のデータとの臨床的・統計学的観点を考慮。
- d. 試験の実施：試験実施が過去の試験と同様かつ高品質に行われること。

我が国で今までに新薬の有効性の証明にもっとも多く利用されてきた対照試験は、既知の有効な薬に対して同等か、あるいは劣らないことを示す同等/非劣性試験であった。その理由は我が国では、プラセボ対照試験が倫理的観点から実施が難しいこと、医療保険制度のもとに臨床治験が行われていることの二つである。ところが、E10ガイドラインは、優越性の証明は既有効性証拠になるが、同等性/非劣性の証明は、必ずしも有効性の証拠にはならず、非劣性によって有効性を証明したい場合には、①実薬対照が当該試験の条件下で確かに有効であることを確認し、②その実薬対照に対して劣る薬が誤って劣らないと結論されることがないように、分析感度の確保が重要であることを示した。

従って、今後我が国で非劣性試験を実施する上で重要な過程は、①対照とする実薬の感度を調査確認すること、②試験のデザインを過去の試験と類似させること、③適切な非劣性マージンを統計的裏付けと臨床的判断から決定すること、④治験の質が高いことが要求されることになる。

一方プラセボ対照試験の倫理問題については、十分なインフォームド・コンセントをとることを条件に、対照疾患が生命の危険がさしさまっていない慢性疾患などでは、プラセボ対照は必ずしも非倫理的でないとしている。このために具体的にとるべき方法も述べてあり、今後我が国においても、これらのデザインを用いたプラセボ対照試験を行うようになることが予想される。

6) 降圧薬の国際的臨床評価のガイドライン作成の研究 (E12A ; 石井)

現在、新しい降圧薬の開発を国際的な規模で効率的に進めるために共通のガイドラインの作成が進行中である。

1999年3月のBrussels会議では3極の降圧薬開発のガイドラインが詳細に比較検討され、3極間には基本

的事項にいくつかの違いがあることが明確にされた。さらに、この違いを完全に解消することは困難であろうとの認識から、EWG E12Aでは降圧薬開発に関する必要事項をdocumentとしてまとめることで一致し、Draft Core Document Version 1が作成された。その改訂が進み現在はVersion 3.2となっている。このガイドライン案は“Principles for Clinical Evaluation of New Antihypertensive Drugs (新しい降圧薬の臨床評価の原則)”としてSteering Committeeに提出され、Consensus Draft Step 2として承認された。

今後、このガイドライン案に対する各極の高血圧専門家の意見を収集し、推敲を重ね、EWG E12Aの作業がStep 4として承認されることを目指す予定である。

7) 電子媒体による情報交換基準—個別症例安全性報告仕様とeCTDアーキテクチャ (M2 ; 岡田、開原)

ICHでは、安全性報告に関して、E2B個別症例安全性報告データ要素ガイドラインと、M2個別症例安全性報告電子的伝送仕様書が作成されているが、2000年11月に開催されたICH5においてこれが改訂された。また、医薬品承認申請資料作成のための共通様式であるCTDを電子的に支援するeCTDの仕様開発が進められている。欧米諸国においては申請の電子化が進みつつある現在国内においても国際的に整合性のある電子的仕様を整備し、電子申請の推進を図る必要がある。このため、この研究と並行して、研究推進によって、米国及びヨーロッパから電子申請に携わっている規制当局の担当者を招いてシンポジウムを開催した。

以下にこれらについて述べる。

ICH-M2 EWGは、医薬品規制情報の伝送に関する電子的標準 (Electronic Standard for the Transfer of Regulatory Information) をトピックとして活動を行っている。これまでの中心課題の一つにE2Bガイドラインに基づいた症例安全性報告の電子的伝送がある。M2では交換書式としてSGMLを採用し、ICSR DTD (Individual Case Safety Report Document Type Definition) Version 1.0を開発した。1998年度は、DTD Version 1.0の改定を図り、日米欧の各極における実用に耐えるICSR DTD Version 2.0を開発した。

E2Bが各地域でパイロット的に実施された結果いくつかの問題点が明らかになり、E2Bのメンテナンス

グループが組織され、E2B及びM2が改訂された。この改訂版は、最新情報をICHのホームページからダウンロードできる。

今回の改正点は、MedDRAとの関係、重篤度の記述、ユニークIDの導入などである。現在、この様式の国内における導入に向けた実験が行われつつある。

もうひとつのテーマとして、CTD (Common Technical Document) に対する電子的支援についてM2 EWGにおいて、その作成、伝達、審査、管理支援に必要な機能的要件を整理し、これに基づいてeCTDの概念が定められた。これは、Module 1-5の5つのモジュールで構成される。また、これを実現する技術基盤としては、XMLを採用することとし、XMLDTDの開発が進められた。

これによれば、申請者が提出する個々のeCTDについては、SMLインスタンスとして、その論理構造を表現し、そこからリーフへのナビゲンを可能とする。また、機能的要件として、薬剤のライフサイクル管理ができることが必要とされている。

現在、この案はまだ最終案となっていないために、今後詳細な点は変更されることはあるが、大きな流れは確定しており、これに基づいた電子申請が次第に普及していくものと思われる。

8) 研究推進事業によるシンポジウム

これは、本来別の報告書で報告されるべきものであるが、この研究班と密接な連携の下に、3年の間に二つのシンポジウムが開催されたので、簡単に触れておきたい。

8-1) 医薬品の臨床試験に関するシンポジウム

1999年11月に、E7BのラポータであるSpilberg氏を招いて、国内研究者と共にシンポジウムを開催した。米国においては、FDAが現在この問題に大きな関心を寄せて、小児用医薬品の認可の促進を図る施策を行っているが、日本における小児医薬品の取り扱いについて参考になった。

8-2) 新薬の電子申請に関するシンポジウム

5で述べたことの進展に伴って、日本においても新薬の電子申請を準備しておく必要があると考えられたことから、FDAから2名、オランダの規制当局から1名の担当官を招いて、2000年12月11日に東京において

シンポジウムを開催した。多くの関心を集め、遅くまで熱心に討議が続いたが、日本で電子申請を普及させるためには、審査センターなどの体制を整えることの必要性も明らかになった。産業界は、個々の企業によって準備状況が大きく異なっており、最初は一律ではなく、紙と電子媒体による両者の申請を認めつつ、電子化を次第に普及させていくことが必要であると思われる。

9) 考察

ICHの効果に関連した問題については、既にSTEP 5に達したのも多くあり、今後の活動は、より具体的な個別的な問題に移行しつつある。この3年の間にも、「外国臨床データ受け入れにおける人種的要因 (E5)」、「臨床試験のための統計的原則 (E9)」は日本語訳も完成して実施段階にある。

それらとともに小児用医薬品や降圧薬のように非常に具体的な疾患別のガイドラインの作成に活動が移りつつあり、今後は、このようなより具体的な問題が重要なテーマとなっていくことが予想される。

また、電子化に関する活動については、これまでの安全性報告の問題もSTEP4に達したために、その対象は、電子的な新薬申請の様式の問題 (eCTD) に移行しつつある。

このような問題は、これからの重要なテーマであり、その意味ではICHの対象となる問題はまだまだ多くのごされているといえよう。

また、STEP 4に達したものの国内における実施について考えてみると、まだ多くの問題が残されている。安全性報告の電子化の問題にしても、現在はほとんどが紙の形で報告されているものを、ICHで合意に達した様式に変更し、その様式に従って電子的に報告が行われるようになるまでには、まだ多くの問題が残っている。特に医療機関からの報告をこの様式で行わせるにはまだ多くの困難がある。今後、本研究班は、こうした問題についても研究を重ねていくことが必要である。

また、eCTDの問題も、これが新薬の電子申請に使われてこそ意味がある。しかし、そのためには、eCTDは決まっても、国内の実施体制が整備されなければ不可能である。従って、本研究班としても、ICHに協力

してその開発を進める一方で、その実施についても考えておく必要があり、本年度に開かれたシンポジウムは関係者の関心を高める上で大変有用であった。

10) 結論

新医薬品の効果判定などに関し研究を要する問題の中で、この3年間に、臨床データの相互受け入れ、小児医薬品、臨床試験データの統計解析ガイドライン、一般国民の臨床試験に対する態度、対象群選定の日本に与える影響、降圧薬、電子的安全性報告、eCTDなどについて、研究を行い、ICHでの活動の国内における支援を行った。

ICHの対象は、より具体的な問題へ移行しつつあり、その対応が今後重要になろう。また、合意に達したものの中でもその実施までにはまだ多くの問題があるガイドラインもある。特にM2の安全性報告やeCTDに関した問題については、今後実施体制の検討が必要である。

文献

開原成允他

ICH医薬品安全性情報電子的標準 一国内への導入に向けて一 (連載)

医学のあゆみ 193: 911-912, 1025-1034, 2000

(4) CTD部門

本研究の総括として、研究初年度以来の経緯及び現時点におけるコモン テクニカル ドキュメント (CTD) 部門の活動内容について以下に述べる。

1998年2月、タイソنزコーナーでは日・米・欧三極の新薬の申請から承認までの相違を認識するために、各極の承認申請の流れについて説明し、三極の承認申請の相互理解を図った。

1998年8月、東京では、品質については本会議より生物薬品のメンバーも参加した。この会議では範囲 (Scope)、タスクフォース、CTD-Qとその他のICHトピックスとの関連性が討議された。安全性については三極が分担し、具体的なたたき台を提示し、配列順、図表の重み付けを含め検討された。有効性については Executive Summaryのあり方、薬物動態試験等に関する情報のまとめ方及び有効性に関する情報のまとめ方

等が検討された。

1999年3月、ブリュッセルでは、品質についてCTDの全体としての方向性が問題となり、その結果、フォーマットにおいては簡単な説明を加えることの合意が得られ、Table of Contents (TOC) のStep 1 draftの合意に達した。安全性についてはTOC、Executive Summary及びWritten Summaryの追加、修正がなされた。有効性についてはTOC及びそのSummaryの作り方について検討がなされた。

1999年10月、ワシントンでは、品質について、TOCに関して検討が行われた結果、一部の追加説明文書を除いてTOCがstep 2として合意された。安全性に関しては、細部の修正を行い、TOC、Written Summary及びTabulated Summaryのすべての部分において合意に達し、Step 2となった。有効性に関しても、TOCについてStep 2の合意に至った。これらについては、1999年12月に意見聴取のために公表されている。

2000年2月、東京では、品質において本会議では追加説明文書、Executive Summary Reportの2点が主に取り扱われた。安全性に関しては、正式な会議は行わなかった。有効性に関しては、Written Summary作成のガイダンスの継続的な検討、Executive Summaryのガイダンス作成の継続的な検討を行った。

2000年7月、ブリュッセルでは、品質部分は総括サマリーに対する検討、並びにTOC、Appendixに対する再検討を行った。安全性については、合意されたstep 2文書に基づき、各極からの意見、要望等が寄せられ、それらを基に全体の構成、用語、表現についてEWGで検討された。有効性のEWGでは、全体の構成、用語、表現について検討作業を行い、step 2文書に合意した。全ての分野で合意されたことから、合意されたstep 2文書に基づいて、各地域において意見聴取が行われた。

2000年11月、米国・サンディエゴでは品質、安全性及び有効性について、step 2文書に対する各極から寄せられた意見を踏まえて、step 2文書の改訂作業が行われた。ガイドライン中の用語の使用法、表現・記載に関しては改善すべき点が数多く寄せられたため、これらに対して順に検討が加えられた。本会議の結果、各極は合意に達し、Step 4文書として公表された。

本研究であるコモン テクニカル ドキュメント (Common Technical Document : CTD) は承認申請の様式、添付データ等をハーモナイズし、申請資料の共通化を目的としており、将来的には、共通のデータベース、共通の申請資料で三極に同時申請するということが可能になることも考えられる。

本ガイドラインを作成することにより、企業側には申請資料作成のリソースを軽減することが出来るというメリットが考えられ、一方、規制当局側としては、審査がより効率的に迅速に行えること、また各極間で情報交換が促進されるというメリットが考えられる。以上の如く計7回の専門家会議を通して、品質・安全性・有効性いずれにおいても、すべての項目について Step 4に達した。今後は各規制当局が Step 5に向けて作業することになる。日本においては意見聴取時に寄せられた意見を参考にして翻訳作業等を行いつつ通知案を作成し、実施に向けての具体的な事案に対処していくことになると考えられる。

今回の議論を踏まえて、各極において実施に向けての具体的な準備が行われることになり、国内においても本ガイドラインの円滑な導入に向けた最終的な検討を行うこととなった。

F. 結論

本研究班の3年間にわたる研究活動状況は以上の通りである。厚生省（現厚生労働省）の指導と日本製薬工業協会のご支援のもと、分担研究者ならびに研究協力者等の努力により、研究目標とした多くの研究課題

に成果を挙げる事が出来た。これらの研究の多くは ICH関連の課題であり、本研究班の業績はICH活動の促進に大きな貢献をなしたと考えられる。ICHにおいて1991年の第1回ICH総会より2000年の第5回総会に至るまでの活動により数多くの課題について3極の合意に達していることは研究班の研究の成果の反映といえよう。すなわちICHにおいてstep 4（3極合意）に達し、国内規制に変換したstep 5の項目の合計は、「品質部門」については16項目、「安全性部門」については14項目、「有効性部門」については14項目、「多関連事項 (multidisciplinary)」では4項目に及んでいる。ことに今回の研究のうち特記すべき事項はコモン テクニカル ドキュメント (CTD) の研究により3極の合意が得られたことであり、今後これらの研究成果の活用によりわが国をはじめ3極の各国において優れた医薬品が迅速に承認されることが期待される。今後さらに研究成果が国内規制に活用され、円滑に運用されるよう協力を続けるべきである。

G. 研究発表

- 1) 厚生科学研究 医薬品規制ハーモナイゼーション推進国際共同研究 平成10年度研究業績報告書 平成11年3月
- 2) 厚生科学研究 医薬品規制ハーモナイゼーション推進国際共同研究 平成11年度研究業績報告書 平成12年3月
- 3) その他の論文発表及び学会発表については上記2冊の報告書を参照のこと