

厚生労働科学研究費補助金

医薬品等医療技術リスク評価研究事業

国際的動向を踏まえた医薬品等の新たな  
有効性および安全性の評価に関する研究

平成15年度総括研究報告書

平成13年度～平成15年度総合研究報告書

主任研究者 上 田 慶 二

平成16(2004)年3月

本報告書は平成15年度厚生労働科学研究費補助金による医薬品等医療技術リスク評価研究事業「国際的動向を踏まえた医薬品等の新たな有効性および安全性の評価に関する研究」の研究成果を収録したものである。

無断転載複製禁

# 目 次

## I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金(医薬品等医療技術リスク評価研究事業) 国際的動向を踏まえた医薬品等の新たな有効性及び安全性の評価 に関する研究 平成15年度総括研究報告書	上田 慶二	p. 1
附1. 平成15年度班会議総会プログラム		p. 8
附2. 厚生労働科学研究費補助金総括研究報告書概要版		p. 10
平成15年度のICHの進展	岸田 修一 林 憲一	p. 12

## II. 分担研究報告（非臨床安全性部門）

非臨床安全性毒性問題一般に関する研究	井上 達	p. 19
遺伝子改変マウスを用いた短期発癌性試験についての情報収集	三森 国敏	p. 27
<i>In vitro</i> 小核試験の確立と結果の評価に関する研究	林 真	p. 34
免疫毒性試験法の標準化に関する調査研究	澤田 純一	p. 45
安全性薬理試験（ICH-S7B：ヒト医薬品の再分極過程に関連した頻 脈性心室不整脈評価に関する非臨床試験ガイドライン）の国際的ハ ーモナイゼーションに関する研究	藤森観之助 中澤 憲一	p. 48
(1) インビボ電気生理学的測定法による心臓不整脈の評価法に関す る研究。		
(2) インビトロ電気生理学的測定法による心臓不整脈の評価法に関 する研究。		

## III. 分担研究報告（非臨床有効性部門）

国際的審査協力のための医薬品の評価方法の確立	豊島 聰	p. 65
非臨床的薬剤応答性評価に基づく医薬品有効性評価法の検討 ー緑膿菌の感受性推移についてー	高中 正	p. 72
医薬品等有効性評価法の生物統計学的検討	奥田晴宏	p. 75
バイオテクノロジー医薬品の効力比較法の基礎的検討	豊島 聰	p. 82

#### IV. 分担研究報告（臨床有効性部門）

臨床有効性部門総括報告	開原 成允	p. 89
心毒性（QT間隔延長）の臨床評価に関する研究	笠貫 宏	p. 97
薬剤誘発性QT延長症候群におけるイオンチャネル遺伝子多形の検討	大江 透	p. 101
薬剤によるQT延長の高分解能心電図を用いた分析に関する研究	加藤 貴雄	p. 104
ブリッジング試験の立場から見たグローバルな同時開発第Ⅲ相臨床試験について	内藤 周幸	p. 105
小児治験ガイドラインについての研究	中村 秀文	p. 109
医薬品承認申請書類の電子化に関わる諸問題に関する研究	開原 成允 岡田美保子	p. 113

#### V. 分担研究報告（臨床安全性部門）

医薬品の市販後安全対策に関する国際強調	谷川原祐介	p. 117
抗悪性腫瘍薬の治験および市販後調査で得られた情報の意義	佐々木康綱	p. 126
非臨床データから臨床における副作用相互作用リスクの予測可能性	長谷川隆一	p. 130
医薬品の安全性評価における欧米の最近の動向とデータベース構築の試み	藤田 利治	p. 137

#### ◎総合研究報告書

医薬安全総合研究事業ならびに医薬品等医療技術リスク評価研究事業 国際的動向を踏まえた医薬品等の有効性および安全性の評価に関する研究 平成13年度～平成15年度総合研究報告書	上田 慶二	p. 147
--	-------	--------

## **I. 平成15年度總括研究報告**

# 厚生労働科学研究費補助金(医薬品等医療技術リスク評価研究事業)

## 国際的動向を踏まえた医薬品等の新たな有効性 および安全性の評価に関する研究

### 平成15年度総括研究報告書

主任研究者：上田 慶二（東京都多摩老人医療センター 名誉病院長）  
分担研究者：井上 達（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長）  
三森 国敏（東京農工大学農学部 教授）  
林 真（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 変異遺伝部長）  
澤田 純一（国立医薬品食品衛生研究所 機能生化学部長）  
藤森観之助（医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構 治験指導部 顧問）  
中澤 憲一（国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験センター 薬理部室長）  
豊島 聡（国立医薬品食品衛生研究所 医薬品医療機器審査センター センター長）  
奥田 晴宏（国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部長）  
高仲 正（昭和大学薬学部 客員教授）  
開原 成允（医療情報システム開発センター 理事長）  
笠貫 宏（東京女子医科大学付属日本心臓血圧研究所循環器内科 所長 教授）  
大江 透（岡山大学大学院医歯学総合研究科機能制御学講座 教授）  
加藤 貴雄（日本医科大学内科学 第1教授）  
中村 秀文（国立成育医療センター 治験管理室 室長）  
内藤 周幸（東京通信病院 参与）  
谷川原祐介（慶応義塾大学医学部 教授 薬剤部長）  
佐々木康綱（埼玉医科大学臨床腫瘍科腫瘍薬理学 教授）  
長谷川隆一（国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部長）  
藤田 利治（国立保健医療科学院 疫学部疫学情報室 室長）  
楠 博文（国立医薬品食品衛生研究所 医薬品医療機器審査センター 主任審査官）  
苗木 修（国立医薬品食品衛生研究所 医薬品医療機器審査センター 審査官）  
協力研究者：岡田美保子（川崎医療福祉大学医療技術学部医療情報学科 教授）  
大塚 邦明（東京女子医科大学付属第2病院内科 教授）

#### 研究要旨

医薬品のグローバル規模での開発が進められ、日、米、EUの3極における同時承認などが実施されるような時代となり、医薬品の有効性、安全性の評価法の国際的ハーモナイゼーションが求められている。このような時代の要請に応えるため、医薬品の非臨床的、臨床的リスク評価法につき多岐にわたる問題点につき研究を実施した。これらの問題点はいずれもICHの運営委員会にて取り上げられたテーマであり、それらが広範囲にわたるため多くの分担研究者の協力を得て本年度は下記の研究を実施した。

1. 医薬品の安全性に関する非臨床的研究；(1) In Vitro小核試験の確立の研究 (2) 遺伝

子改変マウスを用いた短期発がん性試験の研究 (3) 免疫毒性試験の標準化の研究  
 (4) 心毒性を評価するための安全性薬理の研究

2. 医薬品の有効性に関する非臨床的研究；(1) 国際的審査協力のための医薬品の評価法の確立の研究 (2) 医薬品等有効性評価法の生物統計学的研究
3. 医薬品の有効性に関する臨床的研究；(1) 医薬品承認申請書類の電子化に関わる諸問題の研究 (2) 心毒性の臨床的評価法の研究 (3) 薬剤誘発性QT延長症候群のイオンチャンネル遺伝子多形の研究 (4) QT延長の高分解能心電図を用いた分析の研究 (5) 小児治験ガイドラインの研究 (6) ブリッジ試験の研究
4. 医薬品の安全性に関する臨床的研究；(1) 医薬品の市販後安全対策に関する国際協調に関する研究 (2) 抗悪性腫瘍薬の治験および市販後調査で得られた情報の意義 (3) 非臨床データから臨床における副作用、相互作用リスクの予想に関する研究 (4) 医薬品の安全性評価における欧米の最近の動向とデータベースの構築の試み

本研究の研究成果はICHなどの国際会議における討議に大きく貢献し、国際協調ガイドラインなどの作成、維持ならびにそれらの改善に重要な役割を果たし得た。

#### A. 研究目的

近年医薬品が世界的規模で開発され、日、米、EUの3極における同時承認などが実施される時代となり、医薬品の有効性、安全性評価法にも世界的に使用する普遍的な基準が求められている。かかる時代の要請に応えるためICHなどを中心に国際的な協調化が図られているが、我が国においても産、官、学が協力して行い、種々の医薬品の有効性、安全性に関する評価法のガイドラインの作成に向けての研究を実施した。

部会	区分	研究者名	分担研究課題	所属
非臨床部会	班長 (主任研究者)	上田慶二	研究総括	東京都多摩老人医療センター
	幹事 (分担研究者)	井上 達	総括 (非臨床安全性)	国立医薬品食品衛生研究所
	分担研究者	三森国敏	がん原性試験	同上
	同上	林 真	In vitro小核試験法	同上
	同上	澤田純一	免疫毒性試験	同上
	同上	藤森親之助	心室性不整脈評価法	医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構
	同上	中澤憲一	心室性不整脈評価法	国立医薬品食品衛生研究所
	幹事 (分担研究者)	豊島 聡	非臨床有効性評価一般	国立医薬品食品衛生研究所

非臨床部会	分担研究者	奥田晴宏	生物統計学的検討	同上
	同上	高仲 正	非臨床的薬剤応答性評価	昭和大学薬学部
	同上	楠 博文	免疫毒性実験手法	国立医薬品食品衛生研究所
	同上	苗木 修	免疫毒性実験手法	同上
臨床部会	幹事 (分担研究者)	開原成允	総括 (臨床有効性)	医療情報システム開発センター
	協力研究者	岡田美保子	電子申請	川崎医療福祉大学
	分担研究者	笠貫 宏	心毒性	東京女子医科大学付属日本心臓血圧研究所
	協力研究者	大塚邦明	心電情報	東京女子医科大学付属第2病院
	分担研究者	大江 透	QT間隔延長症候群	岡山大学大学院
	同上	加藤貴雄	QT延長高分解能心電図	日本医科大学
	同上	中村秀文	小児治験ガイドライン	国立成育医療センター
	同上	内藤周幸	ブリッジング	東京通信病院
	幹事 (分担研究者)	谷川原祐介	総括 (臨床安全性)	慶應義塾大学
	分担研究者	佐々木康綱	情報提供	埼玉医科大学
	同上	長谷川隆一	相互作用	国立医薬品食品衛生研究所
	同上	藤田利治	安全性評価	国立保健医療科学院

## B. 研究方法

本研究班においては上表に示す研究組織を構築した。分担研究者は各部会に所属して、それぞれの研究課題を分担し、各部会幹事の指導監督下にて自主的に研究を展開した。その際本表記載以外の多くの研究者の協力を得た。

研究は分担研究者ごとに国内研究を実施するとともに、国際研究としてICH専門家会議を平成15年7月14日より7月18日の期間ベルギー ブラッセル市にて、またICH総会ならびに専門家会議を平成15年11月9日より14日の期間大阪にて開催して研究成果の交流を図った。また平成15年12月18日に研究班総会を開催して、研究成果の発表と討議を行った。

## C. 研究結果

### 1) 非臨床安全性部門

本年度は以下の5項目についての研究を実施した。

#### ①In Vitro 小核試験に関する研究；

ヒトリンパ芽球由来のWTK-1細胞を用い、染色体の数的異常を検出するための細胞遺伝学的技術のパリデーションに関する共同研究を行った。モデル化合物としてマウス精子における異数性誘発物質 (trichlorfon) と倍数性誘発物質 (carbendazim) の2化合物を用い、24時間処理後の小核誘発率、分裂細胞の数、染色体数の分布、ヒト染色体プローブを用いたFISH法による間期核および小核のシグナル数および突然変異誘発率の分析結果を比較検討した。その結果、両物質とも小核も誘発するとともに、分裂細胞の数も増加させたが、それらの結果から異数性と倍数性を区別することはできなかった。FISH法でシグナル陽性となった小核の頻度は、小核含有細胞を指標にすると濃度依存的に増加したが、小核自身を指標にした場合には明確な濃度依存性は認められず、どちらの指標でも異数性と倍数性を区別できなかった。また、直接染色体数を計数した結果は、労力を要するうえにバラツキが大きいことから、数的異常の検出系としては推奨できないことが示唆された。一方、FISH法で間期核の特定染色体の数を計数する方法は、染色体数の分析が比較的簡便であり、しかも染色体の消失と付加を区別して解析することにより、異数性誘発物質と倍数性誘発物質を区別できる

可能性も示唆されたことから、染色体の数的異常の検出系としては最も有力であることが明らかとなった。

今回用いた様々な指標のなかで、染色体異数性検出のための細胞遺伝学的手法としては、FISH法を用いる間期核の染色体数計数が有力であったが、FISH法は高価なプローブや専用の装置が必要であり、その技術導入はやや困難を伴う。一方、FISH法以外の検出系は技術導入が容易であるが、異数性検出系としてはいずれも不十分であった。しかしながら、それらを組み合わせることにより、異数性誘発物質を検出できる可能性のあることが示唆された。すなわち、数的異常 (異数性および倍数性) 誘発物質は分裂阻害作用 (分裂細胞の増加) と小核誘発作用の両方を有するが、細胞毒性作用が弱い濃度域におけるTK遺伝子を指標とした突然変異試験を実施した場合、異数性誘発物質は突然変異コロニーを明らかに誘発できるが、倍数性誘発物質は突然変異コロニーを誘発できない可能性が示唆された。

以上のように、ヒト細胞を用いる異数性誘発物質検出系確立のための基礎データを得ることが出来たことから、今後これらの基礎データをもとに、今回の試験条件の妥当性を検証することや化合物の種類を増やし今回のデータの信頼性を高めるとともに、数的異常誘発物質検出のための試験法ないしは試験の最適な組み合わせについてさらに検討を加える必要があると考えられる。

#### ②遺伝子改変マウスを用いた短期発がん性試験に関する研究；

rasH2、P53+/-、Tg.AC、Xpa及びXpa/p53+/-マウスの発がん物質に対する高感受性について文献調査を実施した。rasH2マウスの高い発癌感受性には、導入遺伝子の突然変異や発現過剰が重要な要因になっていることが確認された。p53+/-マウスの発癌感受性は、遺伝子背景の影響を受け、試験開始前に遺伝子レベルのチェックも考慮する必要がある。Tg.ACマウスでは、偽陽性を生じる可能性が無いことが示唆されたが、光発癌物質の検出には使用可能かどうか更なる検討が必要である。Xpaマウス及びXpa/p53+/-マウスでは、一般毒性発現の増悪がみられるXpaマウスに比して、GGR欠損のみのXpcマウスがより有用である可能性が示された。



### ③免疫毒性の標準化に関する研究

免疫毒性試験法に関する国内外の動向調査を行うと同時に、ICHにおける日米欧の免疫毒性試験ガイダンスの調和を目的に、医薬品開発において得られた免疫毒性試験データ収集のための調査票の作成を行った。この調査票を日米欧の製薬企業に配布し、免疫毒性関連の試験データを収集し、解析を行った。解析結果より、この調査で得られたデータが三極におけるガイダンスの国際調和に非常に有用であることが示された。免疫毒性試験ガイダンスの調和がICHのトピックS8として正式に登録され、引き続きICHにおける専門家ワーキンググループ (EWG) として調査票の改訂を行い、追加調査を行うこととなった。

### ④心毒性を評価するための安全薬理に関する研究

S7B統合的リスク評価において主たる非臨床QT評価アッセイ系として採用されたインビボQTアッセイ、イオンチャンネルアッセイおよびAPDに代表される再分極アッセイ系の感度、予測性および一貫性について信頼性を検証するために必要とされたデータ解析および検討をQTPRODUCTプロジェクト並びにILSI/HESIプロジェクトにより作成されたProspectiveなデータおよび収集されたRetrospectiveなデータについて本年度はブリュッセル会議と大阪会議で行った。その結果として、S7B-EWGはIn vivo QTアッセイおよびIn vitro ion channelアッセイ (hERG/I<sub>Kr</sub>またはAPD30-90) の組み合わせにより陽性物質に関しては、ほぼ100%近くQT/TdPリスクを予測しうるとし、非臨床QTリスク評価法を用いれば、必ずしも全ての被験物質に対して臨床Thorough QT/QTc試験が必要でない薬物候補があるとの結論を得た。

### ⑤安全性薬理；ヒト医薬品の再分極過程に関連した頻脈性不整脈評価法に関する研究

突然死に至る可能性のあるQT延長を伴う心室性不整脈の誘発作用についての非臨床安全性薬理試験の評価法について、国際的なハーモナイゼーションを目的として検討を加えた。in vitroの電気生理学的測定法については、活動電位再分極相で流れるカリウム電流 (I<sub>Kr</sub>) の測定および活動電位幅 (APD) の測定が候補として挙げられていたが、QT延長をヒトで起こすことが知られている医薬品を用いて実際に測定を行なった

結果、I<sub>Kr</sub>測定では確実に判定が可能であるが、APD測定では判定できないことがあることが判明した。

### 2) 非臨床有効性部門

#### ①国際的協力のための医薬品の評価方法の確立

本研究では、国際的審査協力のための医薬品の評価方法を確立するため、非臨床的薬剤応答性評価に基づく医薬品有効性評価法の検討、医薬品等有効性評価法の生物統計学的検討、バイオテクノロジー-医薬品の効力比較法の基礎的検討はそれぞれモデル系を構築して遂行した。

非臨床的薬剤応答性評価に基づく医薬品有効性評価法の検討 (緑膿菌の感受性推移について)：抗菌薬の審査において、感受性評価は有効性評価の重要な指標の一つであることから、他の菌種に比較すると耐性を獲得しやすい緑膿菌をモデルとして選択し、新鮮臨床分離株である緑膿菌520株の感受性について検討を行うとともに、その緑膿菌が分離された患者の抗菌薬使用歴について検討を行った。その結果、抗菌薬の感受性を評価する際には、被験薬投与以前の抗菌薬投与歴についても考慮した上での検討が重要であることが示唆された。

バイオテクノロジー-医薬品の効力比較法の基礎的検討：本研究の目的は、ICHガイドラインの策定に先立つ複数のモデルデータの収集、それらデータの類型化及びcomparabilityに関する科学的評価方法の確立である。今年度は、種々の株化細胞及び培養条件から得られたヒトCOX-2糖鎖構造の解析を目的としたヒトCOX-2を大量発現可能な細胞種及び培養条件の検討と、昨年度に引き続き、さまざまな培養条件や精製方法により得られたCOX-2の特性を評価する新たな手段の開発を目的として、COX-2を選択的に阻害する新規化合物の探索を行った。

医薬品等有効性評価法の生物統計学的検討：本研究においては、薬剤のいくつかの用量を投与し、その反応を経時的に観察する試験から得られたデータの解析方法を検討した。このような試験は薬効薬理試験で広く行われているが、そこで用いられている統計的方法はその情報を十分に利用しているとはいえない。本研究では、Holzhütterら (1995) の提案する曲線モデルに

着目し、この関数のあてはめによる薬効の評価方法を構築することを目的としているが、このモデルを用いるためには状態数を示すパラメータの数を選択する必要がある。そこで、本年度はAICを用いて選択基準を行うことを試み、この基準により選択されたモデルのあてはまりについて調べた。事例に結果は良好であり、AICは一つの基準となりうると思われる。また、このような曲線あてはめのアプローチを用いた場合の薬効評価の指標について考察し、初期状態があるところまで減少するまでの時間が薬効の指標となりうることを示した。さらに、検討したモデルのさらなる可能性について考察を加えた。

### 3) 臨床有効性部門

本年度は以下の4項目についての研究を実施した。

#### ①医薬品承認申請書類の電子化に関わる諸問題に関する研究

新薬の承認申請資料の調和をはかる「コモン・テクニカル・ドキュメント (Common Technical Document: CTD)」がICHで合意され、さらに、CTDの作成、審査、利用を支援する「電子化コモン・テクニカル・ドキュメント (Electronic Common Technical Document: eCTD)」の仕様が策定された。eCTDは、XMLを応用してCTDの構造を表現し、CTD目次の末端に配置される資料の格納場所や、各種の属性を記述することにより、資料全体を体系的に把握できるようにしている。XMLは、近年の基本情報処理技術であり、標準的な機能を備えたパソコンがあれば、eCTDを利用することができる。今後、国の内外で、紙による申請は、次第に電子申請に置き換わることが予想される。しかし、「一つの資料」の概念が、物理ファイルの単位に一致しないことや、初回申請後の追加、変更、削除などのファイルライフサイクル管理の仕様が必ずしも明確でないなど、解決すべき問題も多い。そこで大量の資料を電子化し、長期的に管理・利用していく上で生じ得る問題点について検討した。

#### ②心毒性の臨床的評価に関する研究

##### a. 「心毒性 (QT間隔延長) の臨床評価に関する研究

QT間隔計測における陽性対照薬に代わる「非薬物対照」として体位変換の応用を試み、その有用性を評価

した。その結果、5 msec付近の変化を示したのは臥位—半座位、臥位—座位、座位—立位であった。体位変換により陽性対照薬と同等の安定したデータが得られ、非薬物対照になり得ると期待される。またQT間隔自動計測プログラムのソフトの有用性を評価したが、今後なお検討を要すると論された。

##### b. 薬剤誘発性QT延長症候群におけるイオンチャンネル遺伝子多形の検討

薬剤誘発性QT延長症候群は、著明なQT延長を来す素因 (薬剤に対する再分極過程の過剰反応) およびQT延長をさらに増幅させる増悪因子の両者が関与してtorsades de pointesが発生すると考えられている。今回薬剤誘発性QT延長症候群における素因の検討として、イオンチャンネル蛋白の責任遺伝子 (KCNQ1、KCNH2、SCN5A、KCNE1、KCNE2) の解析を11名の薬剤誘発性QT延長症候群を対象に行った。遺伝子変異は1例も認めなかったが、KCNQ1、KCNH2、SCN5A、KCNE1の遺伝子多形は全例に認めた。現在、各々の遺伝子多形の薬剤に対する機能解析を継続している。

##### c. 薬剤によるQT延長の高分解能心電図を用いた分析に関する研究

本研究ではデジタル化した心電図信号についてウェーブレット変換する際の周波数特性を解析することによりT波終末点を正確に特定してQT延長を正確に計測することが可能であることを示した。

#### ③小児治験ガイドラインについての研究

本研究ではICH E-11の国内への啓蒙を行い、またインフォームドアセントの説明文書の試案を作成し、治験審査委員会や、学会などで発表を行った。また、欧米における治験推進の法体系の現状調査を行い、今後本邦で必要と考えられる法体系整備について検討した。インフォームドアセントについては、その説明内容、治験審査の際の位置付けなどについて今後の検討が必要であると考えられる。また法体系については、本邦でも米国やEUと同様の小児治験推進のための整備が早急に必要であると考えられた。

#### ④ブリッジング試験の立場からみたグローバルな同時開発第Ⅲ相試験について

3極間でハーモナイズした「外国臨床データの受け入れに関するE5のガイドライン」の、各極におけるそ

の実施状況を調査し、その活用の促進を図る為に、3極間に新たに「外国臨床データ受け入れに関する」専門家委員会（EWG）が作られた。専門家委員会では、最近製薬企業において特に関心が高まってきた「グローバルな同時開発第III相臨床試験」及びそれに関連して「ICH外地域における臨床試験の受け入れの問題」などが中心となって議論され、新ガイドライン作成の必要性などが提案されたが、結局現行のガイドラインにQ&Aを作成して対応することとなった。10問の質問が作成され、それに対して3極の規制当局で回答を作成し、3極・6グループ間で、e-mailやtelephone conferenceなどの手段を用いて検討し、最終的な合意に達し、2003年11月にE5 Q&Aガイドラインとして公表された。

#### 4) 臨床安全性部門

##### ①医薬品の市販後安全対策に関する国際協調の研究

新薬が承認される時点で得られている安全性データは限られているため市販後早期に未知の安全性リスクを監視するpharmacovigilanceの適正な実施に向けての方法論を研究した。その結果E2E: Pharmacovigilance Planningという新しいICHガイドライン素案について合意することが出来た。今後市販後安全対策の合理的かつ科学的思考とその具体的方法論をガイドラインへ盛り込むための研究を実施する予定である。

##### ②抗悪性腫瘍薬の治験および市販後調査で得られた情報の意義

新機構の抗悪性腫瘍薬の治験、市販後調査を通じて臨床効果や薬物有害反応をよりの確に評価する方法を検討した。本年度はハーセプチンの解析を実施した。解析対象とした1142例において1131件の薬物有害反応が552に出現した。今回の調査においては治験では明らかにされなかった様々な薬物有害反応が判明した。大規模な第III相試験の実施が必要と考えられる。

##### ③非臨床データから臨床における副作用相互作用リスクの予想

6種のスタチン系薬剤（atorvastatin、simvastatin、lovastatin、fluvastatin、pravastatin cerivastatin [すでに市場撤退]）とitraconazole、erythromycin、HIV protease inhibitors、digoxin、cyclosporineなどの他剤、及びグレ

ープフルーツジュースのような食品との薬物動態学的相互作用に関する利用できる情報を文献から収集し、要約・整理した。その結果、非臨床データのうち、P450による代謝、MDR1及びOATP2などの薬剤トランスポーターにおける相互作用の情報から、臨床での相互作用をかなり予測できると推定され、非臨床データの必要性が確認された。しかし、相互作用の程度についての予測は難しいと考えられた。なお、スタチン系薬剤の薬物動態相互作用には血中蛋白結合率、初回通過効果、疎水性/親水性、acidとlactoneの変換などの複雑な要素が含まれることから、最終的には非臨床データからの予測結果を臨床研究で確認する必要があると考えられた。

##### ④医薬品の安全性評価における欧米の最近の動向とデータベースの構築の試み

米国 米国及び欧州の安全性確保にかかわる最近の動向について整理し、さらに欧米諸国においては医薬品の安全性評価に必須とされている薬剤疫学に利用可能なデータベースを試作することを目的とした。

結果と考察；欧米諸国では、対照群を設けて比較可能な基準を持つ健全な科学的デザインによる市販後研究実施が推進されつつあった。わが国の使用成績調査や特別調査のほとんどが対照群を持たない当該薬剤使用例のみの調査であるのとは、大きな乖離がみられた。米国でのリスク管理プログラムは、医薬品ごとの安全性リスクに応じた画一的ではない、個別のリスク管理を推進するものであった。この方針は、2003年11月に大阪で開催されたICH6においてトピックスとして取り上げることが正式に決定された。わが国におけるリスク管理プログラムの具体的事例を紹介し、その実施可能性について報告した。②降圧薬についてのデータベース構築に着手し、現在までに12万件を超える使用経験の情報を蓄積して、薬剤疫学の立場から探索的な検討を行った。

結論；医薬品の市販後研究においても、比較可能な対照群を設定した科学的に健全な研究デザインによる市販後調査の実施を推進することが必要であると考えられた。医薬品ごとの安全性リスクに応じた画一的ではない、個別のリスク管理の推進という国際的動向が明らかになり、わが国としての具体的検討が必要である

ことを示した。安全性評価を推進する薬剤疫学に使用可能な大規模データベースの実現可能性を示した。

#### D. 考 察

医薬品の開発がグローバルの規模で実施され、新医薬品の承認申請も国際的に同時に行われる傾向が加速されている今日においては、国際的に協調し得てまた科学的に妥当な医薬品評価ガイドラインの設定は必須の要件とみなされている。かかる現状において本研究班の広い分野におけるそれぞれの研究成果は世界規模での討議を重ねて、医薬品等の有効性評価ならびに安全性評価に関する国際協調ガイドラインに応用される状態になり、研究成果が高く評価されることが明らかとなった。

#### E. 結 論

非臨床安全性部門、非臨床有効性部門、臨床安全部門、臨床有効性部門において合計16件の各個研究を実施し、それぞれにおいて有意義な成果を上げるとも

に国際的協調ガイドラインの作成、維持、改善などのために有益な貢献をすることが出来た。

#### F. 研究危険情報

該当する事項はみられなかった。

#### G. 研究発表

各研究者の報告書を参照のこと。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

#### I. 参考資料

- 附1 医薬品等医療技術リスク評価研究事業（国際的動向を踏まえた医薬品等の新たな有効性及び安全性の評価に関する研究）平成15年度研究総会プログラム
- 附2 厚生労働科学研究費補充金総合研究報告書概要版

# 附1. 医薬品等医療技術リスク評価研究事業「国際的動向を踏まえた医薬品等の新たな有効性および安全性の評価に関する研究」

## 平成15年度班会議総会プログラム

開会挨拶及び班長報告	班長・主任研究者	上田 慶二
挨拶	厚生労働省医薬食品局 審査管理課長	岸田 修一
ICH6の成果と今後の展望(13:05～13:20)	厚生労働省医薬食品局 審査管理課国際化専門官	林 憲一
I. 非臨床安全性部会報告 (13:20～14:30)	座長 国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験センター	井上 達
1. In Vitro小核試験と染色体の数的異常 (15分)	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験センター 変異遺伝部	林 真
2. 免疫毒性試験法の標準化に関する調査研究 －免疫毒性試験のデータ収集とICH6－ (15分)	国立医薬品食品衛生研究所 機能生化学部	澤田 純一
3. ヒト医薬品の再分極過程に関連した頻脈性心室不 整脈評価に関する非臨床試験ガイドラインの国際的 ハーモナイゼーションに関する合同研究(1,2) (15 分)	医薬品副作用被害救済・研究 振興調査機構 国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験センター 薬理部	藤森観之助 中澤 憲一
4. 遺伝子改変マウスを用いた短期発癌性試験につい ての情報収集 (15分)	東京農工大学農学部 獣医学科	三森 国敏
総括・総合討論 (10分)		井上 達
II. 非臨床有効性部会報告 (14:30～15:25)	座長 国立医薬品食品衛生研究所 医薬品医療機器審査センター	豊島 聰
1. 医薬品等有効性評価法の生物統計学的検討 (15分)	京都大学大学院 国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部	大森 崇 奥田 晴宏
2. 非臨床的薬剤応答性評価に基づく医薬品有効性評 価法の検討－緑膿菌の感受性推移について (15分)	国立医薬品食品衛生研究所 医薬品医療機器審査センター 昭和大学薬学部	佐藤 淳子 高仲 正
3. バイオテクノロジー医薬品の効力比較法の基礎的 検討 (15分)	国立医薬品食品衛生研究所 医薬品医療機器審査センター	嶋沢るみ子 豊島 聰
総括・総合討論 (10分)		豊島 聰
事務連絡		
休憩 (15:25～15:40)		

<b>Ⅲ. 臨床安全性部会報告 (15:40~16:50)</b>	<b>座長</b> 慶応義塾大学医学部 薬剤部	谷川原祐介
1. 医薬品の市販後安全対策に関する国際協調 (15分)		谷川原祐介
2. Paclitaxelの薬物有害反応(治験と市販後調査) (15分)	埼玉医科大学 臨床腫瘍科	佐々木康綱
3. 非臨床データから臨床における副作用相互作用リスクの予測可能性 (15分)	国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部	長谷川隆一
4. 医薬品の安全性評価における欧米の最近の動向とデータベース構築の試み (15分)	国立保健医療科学院 疫学部	藤田 利治
総括・総合討論 (10分)		谷川原祐介
<b>Ⅳ. 臨床有効性部会報告 (16:50~18:30)</b>	<b>座長</b> (財)医療情報システム開発センター 国際医療福祉大学	開原 成允
1. 後天性QT延長症候群 ー遺伝子多形およびイオンチャンネルに対する抗体の意義ー (15分)	岡山大学大学院 医歯学総合研究科循環器内科	大江 透
2. ブリッジング試験の立場から見たグローバルな同時開発第Ⅲ相臨床試験について (15分)	東京通信病院	内藤 周幸
3. 心毒性の臨床評価に対する研究 (15分)	東京女子医科大学 日本心臓血圧研究所循環器内科	笠貫 宏
4. ウェーブレット変換を用いた心電図QT時間計測の試み (15分)	日本医科大学内科学第一	加藤 貴雄 淀川 顕司
5. ICH E-11後の小児治験：治験推進への取り組みと今後の課題 (15分)	国立成育医療センター	中村 秀文
6. 医薬品承認申請に関わる文書の電子化に関する問題点の検討 (15分)	川崎医療福祉大学 医療技術学部医療情報学科 国際医療福祉大学	岡田美保子 開原 成允
総括・総合討論 (10分)		開原 成允
<b>総括・閉会挨拶 (18:30~18:40)</b>	<b>班長・主任研究者</b>	上田 慶二

## 附2. 厚生労働科学研究費補助金総括研究報告書概要版

研究費の名称＝厚生労働科学研究費補助金

研究事業名＝医薬品等医療技術リスク評価研究事業

研究課題名＝国際的動向を踏まえた医薬品等の有効性及び安全性の評価に関する研究

国庫補助金精算所要額（円）＝120,000,000

研究期間（西暦）＝2001～2003

研究年度（西暦）＝2003

主任研究者名（所属機関）＝上田 慶二（東京都多摩老人医療センター）

分担研究者名（所属機関）＝井上 達（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）

三森 国敏（東京農工大学農学部）

林 真（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）

澤田 純一（国立医薬品食品衛生研究所）

藤森観之助（医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構 治験指導部）

中澤 憲一（国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験センター）

豊島 聰（国立医薬品食品衛生研究所 医薬品医療機器審査センター）

奥田 晴宏（国立医薬品食品衛生研究所）

高仲 正（昭和大学薬学部 客員教授）

開原 成允（医療情報システム開発センター）

笠貫 宏（東京女子医科大学付属日本心臓血圧研究所循環器内科）

大江 透（岡山大学大学院医歯学総合研究科機能制御学講座）

加藤 貴雄（日本医科大学第一内科）

中村 秀文（国立成育医療センター）

内藤 周幸（東京通信病院）

谷川原祐介（慶応義塾大学医学部）

佐々木康綱（埼玉医科大学臨床腫瘍科腫瘍薬理学）

長谷川隆一（国立医薬品食品衛生研究所）

藤田 利治（国立保健医療科学院 疫学部疫学情報室）

研究目的＝近年医薬品の開発ならびに承認が世界規模で実施されるようになり、医薬品の有効性ならびに安全性の評価方法が妥当であるとともに世界規模で共通であることが必要となった。そのため我が国においても産、官、学が協力して世界共通の評価法ガイドラインの作成に当たることとなり、本研究班において、ICHを中心とするガイドラインの作成、維持に当たるための研究を実施した。

研究方法＝研究班を大きく非臨床部門と臨床部門に分け、さらにそれぞれを有効性担当部門と安全性担当部門に分けて研究を実施した。研究題目はICHの運営委員会において取り上げられガイドラインの作成が予定される題目とし、それぞれ国内において研究を実施するとともにICHの作業部会における国際的協議を重ね、多くのICHガイドラインとして完成させた。

結果と考察＝非臨床安全性部門では、In Vitro小核試験法を確立し、短期発がん性試験法の手法を定めた。また免疫毒性についてはICHの専門家会議を立ち上げて検討を開始し、心毒性の評価についてはガイドラインの草案を完成し、残留溶媒についてはガイドラインの維持、管理文書が合意された。非臨床有効性部門では、国際的審査協力のための基礎的に研究が行われ、抗菌薬を例にした検討なども実施された。臨床有効性部門では、ICHにおいて開発されてきたコモン・テクニカル・ドキュメントの電子仕様の検討、心毒性の評価のための詳細な心電図検査法のガイドラインの作成作業が行われ、小児における治験のガイドラインなどが完成された。臨床安全性部門では市販後の安全性確保の方策が討議された。

結 論＝以上16の研究課題が取り上げられ、多くはICHの専門家会議において日、米、EU共通のガイドラインとして纏められるとともに、またガイドラインの維持にも有用な情報を提供することが出来、医薬品開発の協調化に大きく貢献することが出来た。



# 平成15年度のICHの進展

岸田 修一：(厚生労働省 医薬食品局審査管理課長)

林 憲一：(厚生労働省 医薬食品局審査管理課国際化専門官)

## ○ はじめに

本年度は、平成15年7月にブリュッセル（ベルギー）で運営委員会及び専門家作業部会が開催され、また、平成15年11月には大阪国際会議場で「創薬への新たな展望と未来への挑戦」をテーマにICH6が開催された。ICH6には、ICH地域及び非ICH地域の医薬品規制当局や製薬業界等から、当初の予想を超える1800名余りの方々が参加された。また、ICH6の直前には、ICH運営委員会及び専門家作業部会が開かれ、承認後に得られる安全性データの取扱いに関するガイドライン（E2D）等、多数のトピックスがステップ・アップし、ICH6の成果に結びついた。

ICH6では、コモン・テクニカル・ドキュメント（CTD）の運用の実際面に関するプレゼンテーションの他、医薬品をめぐる環境が急速に変化する中で、革新的な医薬品の開発を可能にするバイオテクノロジー応用医薬品や遺伝子治療用医薬品等の新技術、医薬品の品質システムや免疫毒性試験ガイドライン等の医薬品の規制調和における新たな課題、医薬品の開発時から承認後まで一貫した市販後安全対策等について討議が行われ、それぞれに大きな進展が見られた。また、ICHを参考に独自のハーモナイゼーション活動を行っている非ICH地域とのパートナーシップ等についても活発な意見交換が行われ、ICH6を機にICH活動が真にグローバルなものへと変化していくことが期待された。

ICH6ではまた、ICH地域の規制当局及び製薬業界を対象にICH活動のインパクトを調査したICH6サーベイの結果が報告されたが、規制当局、製薬業界ともCTD等のこれまでに合意されたICHガイドラインを含め、ICH活動の全体が非常に前向きに評価されていることが示された。ICHの将来的な活動についても、既存のガイドラインのアップデートだけでなく、新たな調和ガイドラインに引き続き取り組んでいくことが支持されているという結果が出た。

このように、今回のICH6では、これまでの活動が正しい方向を向いていたことが確認されるとともに、ICHが今後進むべき方向性が示され、今後も活動を継続・発展させていこうという考えで一致できたことには、大きな意義がある。

## ○ ICHにおける各分野の取組みについて

ICHが1990年に活動を開始してから今年で13年になるが、これまでの活動を顧みると大きく2つの時期に分けられる。第一段階は、ICHの発足から1997年のICH4までである。この時期における目標は、新医薬品の臨床試験や動物実験の不要な重複を防いで、申請データの国際的相互受入れを実現し、承認審査の迅速化と研究開発の促進を可能とすることにあった。

一方、ICH4以降、ICHの活動はいわゆる第二段階に入り、規制上の課題により重点を置くようになった。その主なものとして、医薬品規制情報の交換のための国際医薬用語集（MedDRA）や医薬品の承認申請資料の国際的な共通化を図ったCTD、そしてバイオテクノロジー応用医薬品や遺伝子治療用医薬品に代表される、いわゆる新技術分野の課題に対する取組みが挙げられる。

CTDが合意されたICH5（2000年）前後からは、ICH運営委員会を中心に、CTDに続く活動の柱となるものは何か、ICHのメンバー構成はどうあるべきか等を含むICHの将来のあり方についてブレーン・ストーミングが行われた。その結果、CTDに続く活動の柱として取り上げられたのが、「開発から市販後までの一貫した安全対策」、「バ

イオテクノロジー応用医薬品や遺伝子治療用医薬品に代表される新技術」、そして「その他の新たなトピックス」であった。

その後、若干の追加・修正の議論を経て、現在は、(1)2003年7月に各極で全面施行されたCTDの円滑な運用の確保、(2)既存ガイドラインの有効利用と必要な見直し、(3)医薬品の規制調和における新たな課題への取組み、(4)ICHと非ICH地域との協力の4つを中心に活動を行っている。三番目の新たな課題として現在検討されているものとしては、開発から市販後までの一貫した安全対策、バイオテクノロジー応用医薬品等の新技術及びGMPを含む品質システムの3つが挙げられるが、「優れた新薬をより早く患者さんの手元に届ける」というICHの活動理念に照らして、いずれ劣らず重要な取組みであることは言うまでもない。

今回、ICH6の直前に開催されたICH運営委員会及び専門家作業部会では、ICH5以後にICHにおいて取り組むこととされたこれらのトピックスについて、熱心な討議が行われた。その主な内容は以下のとおりである。

- ① 承認後に得られる安全性データの取扱い (E2D)、外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針 (E5) のQ&A、CTD及びeCTD関連のQ&Aがステップ4に到達した。また、バイオテクノロジー応用医薬品の製法変更後の同等性比較 (バイオコンパラビリティ) ガイドラインの品質部分 (Q5E) 及びファルマコビジランス・プランニング・ガイドライン (E2E) がステップ2に到達し、各極においてパブリック・コメントの募集が行われることとなった。
- ② 品質分野では、前回ブリュッセル会議でトピック化が合意された「製剤開発」のトピック・コードをQ8とするとともに、「リスク管理 (Q9)」を新たに正式トピックとすることが合意された。
- ③ 薬局方の調和については、休眠状態にあったQ4専門家作業部会を再開し、薬局方の国際調和を検討している薬局方検討会議 (PDG) で合意された調和内容を日米EUの各規制当局が適切に受け入れるための方策 (インターチェンジアビリティ) について検討していくこととされた。
- ④ 医薬品辞書のためのデータ項目及び基準 (M5) 及び免疫毒性試験ガイドライン (S8) を正式トピックとすることが合意され、それぞれ専門家作業部会を設置して議論していくこととされた。
- ⑤ 個別症例の安全性データを伝送するためのデータ項目及びメッセージ仕様 (E2B (M)) に関して専門家作業部会を設置し、運用に関する問題点を議論していくことが合意された。
- ⑥ 遺伝子治療用医薬品については、ディスカッション・グループにおいて各極の最新情報の交換を今後も継続し、その成果を「コンセンサス・プリンシプルズ」と名付けた文書の形で公表していくこととされた。
- ⑦ QT延長及び重篤な不整脈発現を予測するための臨床評価ガイドライン (E14) は、今回の大阪会議でステップ2、来年6月のワシントン会議でステップ4を目指していたが、陽性対照の問題や評価基準の設定の問題などがあり、追加のデータ収集・解析が必要とされ、次回ワシントン会議で引き続き議論することとされた (重篤な不整脈発現を予測するための安全性薬理試験ガイドライン (S7B) もE14と連動しているため、今回サイン・オフできなかった)。

今回、合意されたガイドラインの多くは、各パーティ間に考え方の違いがあつて、これまでも激しい議論が戦わされてきたものであるが、結果的にはE14ガイドライン (及びS7Bガイドライン) を除いて全てステップ・アップしたことは、大きな成果であった。

この他、ICHの国際協力グループ (GCG) と独自に医薬品規制のハーモナイゼーション活動を行っている非ICH地域の代表 (APEC、ASEAN、PAHO/PANDRH、SADC) との合同会議が開かれ、両者の協力関係のあり方について意見交換が行われた。その結果、GCGのTerms of Reference (所掌事項) が改訂され、非ICH地域代表に対し、今後、GCGのPermanent Representative (恒常的なメンバーだが、決定権は持たない) として参加を認めることが

合意された。

運営委員会ではまた、ICHの将来に関連して、プロセスの合理化等についてブレーン・ストーミングが行われた。これについては、次回ワシントン会議までに各極の考え方をまとめ、それをもとに引き続き議論していくこととされている。

現時点におけるガイドライン等の調和の状況は別表のとおりである。

#### ○ 非ICH地域との今後の国際調和について

上述のGCGの決定をうけて、今回のICH 6では直前にサテライト・セッションが開かれ、独自にハーモナイゼーション活動を行っている非ICH地域（APEC、ASEAN、PAHO/PANDRH、SADC）とICHとのパートナーシップの可能性についての報告・討議があった。ICHではこれまでもGCGを通じて非ICH地域にガイドライン等の情報提供を行ってきたが、今回はそれを一歩押し進めて、非ICH地域の代表をGCGのPermanent Representativeとして迎え入れ、GCGを窓口として非ICH地域とより積極的に連携を図っていくこととされたわけである。

このような変化は、ICHガイドラインがICHの枠を超えて他の地域にも無視し得ない影響を及ぼしつつあることを反映していると考えられる。一方、非ICH地域の声を聞いてそれを自らの活動に活かしていくことは、ICHが真にグローバルな活動となるためにも重要なことである。また、非ICH地域がICHガイドラインをもとに進めるハーモナイゼーション活動にICHとして協力することは、それらの地域で得られた試験データの活用を可能にし、結果として承認審査の短縮につながる可能性もあろう。

しかしながら、今回のサテライト・セッションでも指摘されていたように、一口に非ICH地域といっても、そのニーズは各地域の実状に応じて様々である（安定性ガイドライン、E5、GCP、CTD、トレーニング等々）。また、ガイドラインの実施に必要とされるキャパシティが十分とは言えない地域があることも指摘されている。今後は、それぞれの地域の実状・特性を踏まえた上で、ICHと非ICH地域の相互のベネフィットが最大となるような連携のあり方を模索していくことが必要であろう。

#### ○ ICHの今後の課題について

ICHの今後の課題は、科学技術の進歩に対応した必要なガイドラインの作成、市販後安全対策の国際的な推進、そして、上述した、独自のハーモナイゼーション活動を進めている非ICH地域とのコミュニケーションの促進の3つだと考えられる。

そのうち最も重要と思われるのは、市販後安全対策の国際的な推進である。市販後に的を絞って適切な対策を講じることにより、副作用被害を最小限にとどめ得るのみならず、承認前と市販後とを一貫したものととらえることにより、市販後安全対策を新薬の開発の一部と捉えることができる。その結果、新薬の開発の一部を市販後に行う余地を生じさせるとともに、医療現場でその医薬品を慎重に扱うことにもつながり、有望な治療手段としての新薬の寿命を保つことにもなると考えられる。

わが国は2002年の薬事法改正により、国際的な整合性を踏まえた製造承認制度の見直しと企業の安全対策責任の明確化を図った。市販後安全対策はわが国がイニシアティブをとって国際的なハーモナイゼーションを推進していける分野でもある。

バイオテクノロジー応用医薬品や遺伝子治療用医薬品、再生医療等に代表される新技術分野については、各極が別々の規制を行う前に共通の規制の枠組みを作っていくことが、審査に要する時間を減らし、研究開発を促進することにつながるだろう。

また、ICH6のクロージングセッションで多数の演者が指摘していたように、医薬品開発の新しいアプローチとして、近年のゲノム検査技術の進展に伴い、ゲノム検査を利用して医薬品の有効性・安全性等の解析・評価を行

うファーマコジェノミクスの手法が広まりつつある。FDAにおいても、ファーマコジェノミクスによる医薬品の臨床試験に対応するため、指針作成の検討が開始され、平成15年11月には、ゲノム検査を利用した臨床試験に関する情報をFDAに提出するための指針案が公表されたところであり、ICHの場合でも、今後、ファーマコジェノミクスについて各極共通の枠組みを作っていこうという動きが出てくるものと予想される。

ICHはまた、審査水準の向上、新薬開発のグローバル化への対応等を通じてわが国の医薬品開発や薬事行政にも影響を与えている。厚生労働省では、医薬品開発のグローバル化に対応した、より信頼性の高い審査を実施できる体制を構築するため、2004年4月から新たに「独立行政法人医薬品医療機器総合機構」を設置することとしている。また、2002年7月には薬事法を改正して、生物由来製品の安全対策の充実、市販後安全対策の充実と国際整合性を踏まえた製造承認制度の見直しを行った。いずれの改革にもわが国がこれまでICHを通じて得た経験が生かされている。

わが国の治験はこれまで、諸外国と比べて質等の点で国際的な水準に達していないと言われていたが、ICH-GCP、外国臨床データの受入れに関するE5ガイドラインとそのQ&A、CTDの実施などによりレベルアップが図られ、わが国においても国際的に通用するデータが得られるようになると思われる。

現在、医薬品の研究開発は15～17年、260～360億円かかると言われている。この医薬品の研究開発プロセスをさらに合理化し、短期間に少ない費用で開発できるようになることが求められているが、ICHはこの要請に応えていくようなものでなければならぬだろう。厚生労働省では、2002年8月に医薬品産業ビジョンを公表し、今後5年間をイノベーション促進のための集中期間と位置付け、国の支援策をアクションプランとして示しているが、ICHは、このアクションプランを実施する際の技術的裏付けを与えるものと位置付けられる。

先に述べたが、ICH6の直前に開催された運営委員会では、ICHの将来はどうあるべきか、ということについても議論があった。我々の考えは、規制当局と産業界とが協力して課題に取り組むというICHの基本的な枠組みは今後も維持されなければならないということである。ただし、ICHは多大なリソースを必要とする活動であり、そのコスト・パフォーマンスは常時見直していくことが不可欠である。ICHが今後もこれまでのような求心力を保つためには、ICH6サーベイでも示されたように、既存ガイドラインのメンテナンスにとどまらず、常に新たな課題に取り組んでいくことが必要であると考えている。ただし、新規トピックを採用する際のクライテリアをより明確にする必要があり、また、プロセスの一層の合理化も必要であろう。

## ○ おわりに

我が国は、これまでICHに参加することにより、ICHの枠組みの下で我が国の経験を他のパーティと共有していく、あるいは逆に、ICHの議論から多くのことを学んで我が国の制度作りに生かしていくよう努め、その結果としてわが国が革新的な新薬を生み出すような環境を業界と協力しながら作り上げてきた。

1997年に通知されたE6ガイドライン（ICH-GCP）や1998年に通知されたE5ガイドラインは、新薬開発のあり方のみならず、わが国の医療慣習や臨床試験の質の向上に対しても大きな影響を与えてきた。また、国際的な整合性を図るというICHの取組みは、先に述べた「独立行政法人医薬品医療機器総合機構」の設置や薬事制度改正のように、わが国の医薬品制度を国際的慣行に合ったより良いものにしていくことにも役立ってきた。

ICH6でも指摘されていたが、今後、新技術を利用した切れ味の鋭い新医薬品の開発が増加していくことが予想される。その中で、新医薬品の承認をさらに迅速化し、市販後早期の安全対策を強化するためにICHが果たすべき役割はますます大きくなっていくものと考えられ、ICHが新たなステージに向けてさらに発展していくことが期待される。

ICH6では、今後も規制当局と製薬業界とが一堂に会して議論する場が継続されることが確認された。ICHが今後も着実に成果を上げていくためには、従来にも増してメンバーの粘り強い努力が求められる。我が国が、協調