

います。医薬品だと効能効果を表示する。食品のほうは原則自由であるけれども機能表示はできないというところに、こういう許可制のものを持ち込んで機能を表示するという制度を作っています。

国が許可する、あるいは承認するという限りは、根拠を示せというのとは通常のやり方です。平成3年にトクホの制度が制定され、平成13年に栄養機能食品も加わって保健機能食品制度を作っています。そして平成17年に制度の改正があり、条件付き特定保健用食品ということで、承認条件を少し緩和したような制度を作っています。規格基準型というのは、ある程度のエビデンスが積み上がったので、有効性は調べなくてもいいというものです。さらに疾病リスク低減表示ということで、医薬品のほうにさらに一步近づいた制度ができあがっています (Fig. 3)。

いままでに認められた効能に、これ以外のものはなかなか参入しにくいという状態です。主に整腸関係、あるいは血糖値、血圧、コレステロール、骨、中性脂肪、あるいはミネラルと、マーカーがはっきりしているものについて、トクホが与えられているという状態です (Table 1)。

先ほど言った疾病リスク低減表示については、疾病リスクの低減表示をするハードルは非常に高くなっています。結局、カルシウムと葉酸という栄養学的には当たり前のものについて、まずは指

定されています。葉酸については、最近取ると非常にいいことがあると言われていますが、ここでは妊婦には葉酸が絶対に必要であるという表示に限られています (Table 2)。

2. 食品の臨床試験の実施体制について

実際にトクホの臨床試験はどのように実施されているのか。3年前にトクホの体制が大きく変わっていますが、その時点で臨床試験についての実施体制やデザインに関してある改定通知が出されています (Table 3)。

医薬品はGCPがありますが、特定保健用食品は「疫学研究に関する倫理指針」のなかに特定保健用食品の部分が入られています。そのために

Fig. 3 特定保健用食品制度の歴史




- 平成3年 特定保健用食品制度創設 
- 平成13年4月 保健機能食品制度創設 
- 平成17年2月 制度の改正
 - ・条件付き特定保健用食品制度の創設 
 - ・特定保健用食品 (規格基準型) の創設
 - ・特定保健用食品 (疾病リスク低減表示の容認)

Table 1 現在認められている保健の用途の表示の例と主な関与成分

保健の用途の表示内容	代表的な関与成分
お腹の調子を整える, 便秘改善等	各種オリゴ糖, ラクチュロース, ビフィズス菌, 各種乳酸菌, 食物繊維 (難消化性デキストリン, ポリデキストロース, グアーガム, サイリウム種皮等)
血糖値関係	難消化性デキストリン, 小麦アルブミン, グアバ葉ポリフェノール, L-アラビノース等
血圧関係	ラクトリペプチド, カゼインドデカペプチド, 杜仲葉配糖体 (ゲニポシド酸), サーデンペプチド等
コレステロール関係	キトサン, 大豆たんぱく質, 低分子化アルギン酸ナトリウム
歯関係	パラチノース, マルチトース, エリスリトール等
コレステロール+お腹の調子, 中性脂肪+コレステロール等	低分子化アルギン酸ナトリウム, サイリウム種皮の食物繊維等
骨関係	大豆イソフラボン, MBP (乳塩基性タンパク質) 等
中性脂肪関係	ジアシルグリセロール, グロビン蛋白分解物等
ミネラルの吸収関係	クエン酸リンゴ酸カルシウム, カゼインホスホペプチド, ヘム鉄, フラクトオリゴ糖等

http://www.fukushihoken.metro.tokyo.jp/anzen/hoei/hoei_014/hoei_14c.html

「疫学研究に関する倫理指針」を守るということになっていますが、GCP というのは製薬メーカーも含めて、医療機関も包含したものです。疫学研究は、研究をする部分での倫理面での指針ですので、GCP とは趣が少し違っています。
一番大きい点は、依頼者に関する規定はまった

くない。医療機関のなかの項目についてはおおよそ同じですが、データの信頼性に関係するようところは規定なしですから、そこまでは言及していません。食品のほうは規制体制がほとんどないので、医療機関のモラルに依存しています (Table 4)。

Table 2 疾病リスク低減表示

関与成分	特定の保健の用途に係る表示	摂取をする上の注意事項	一日摂取目安量の下限値	一日摂取目安量の上限値
カルシウム	この食品はカルシウムを豊富に含みます。日頃の運動と、適切な量のカルシウムを含む健康的な食事は若い女性が健全な骨の健康を維持し、歳をとってからの骨粗しょう症になるリスクを低減するかもしれません。	一般に疾病は様々な要因に起因するものであり、カルシウムを過剰に摂取しても骨粗しょう症になるリスクはなくなるわけではありません。	300mg	700mg
葉酸	この食品は葉酸を豊富に含みます。適切な量の葉酸を含む健康的な食事は、女性にとって、二分脊椎などの神経管閉鎖障害を持つ子どもが生まれるリスクを低減するかもしれません。	一般に疾病は様々な要因に起因するものであり、葉酸を過剰に摂取しても神経管閉鎖障害を持つ子どもが生まれるリスクはなくなるわけではありません。	400µg	1,000µg

Table 3 臨床試験に関する規制の比較

GCP・倫理指針の比較

項目	医薬品	特定保健用食品
根拠法令	薬事法	食品衛生法 健康増進法
規制レベル	法令 (法第 14 条第 3 項)	医薬食品局長通知 (平成 17 年 2 月 1 日食安新発第 0201002 号)「特定保健用食品の審査申請における添付資料作成上の留意事項について」
規制内容	省令 (平成 9 年厚生省令第 28 号)「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」に規定	「疫学研究に関する倫理指針」(平成 16 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号)を適用 (注) その他の食品試験にも適用

Table 4 GCP・倫理指針の内容比較

項目	医薬品	食品
依頼者 (企業) モニター 監査	規定あり	規定なし
医療機関 病院長 責任医師	規定あり 病院長 治験責任医師	規定あり 研究機関の長 (病院長) 研究責任者
手順書	規定あり	規定なし
審査委員会	治験審査委員会	倫理審査委員会
試験実施計画	依頼者が作成	研究者が作成
インフォームド・コンセント	文書説明文書同意	文書説明文書同意
資料の保存	規定あり	規定あり
研究結果の公表	規定なし	公表規定あり
規制当局の調査体制	総合機構が実施	体制はない

そして、研究結果は公表しないといけない、特に有効性に関するところは全部公表しないといけない。倫理面での原則はヘルシンキ宣言に従ったような内容になっていますが、品質の確保については書いていない。改善点としては、医療機関としては当然、実施に関する手順書を整備するのは当たり前だろうと考えています。メーカーのほうは、臨床試験の経験がないような食品メーカーがタッチすることも多いので、やるからにはモニターや監査を持っていたほうがいいのではないかと考えています。また、医療機関のほうもきちんとそれを受け入れるという体制を組んでいく必要があります (Table 5)。

3. 通知に書かれている臨床試験のデザイン

トクホは、明らかに医薬品と誤認されるものであってはならない。これが非常に大きな原則ですが、このあたりは食品と医薬品を厳密に分けるといふいまの規制体系を表しています (Table 6)。

では、どういうものを目標に開発するか。先ほどの血糖値、血圧、コレステロールなどの容易に測定可能な指標を使うもの。あるいは整腸系など、生理機能や組織機能の良好な維持、改善に役立つもの。そして一時的な体調の変化を改善するもの。ただ、体調変化の分野でトクホが成立したものはいまのところありません。原則的にはプラセボ対照の無作為化比較試験を実施します。同時割付、逐次割付のどちらでも可となっていますが、同時割付でやられることが多い。また、並行群間、ク

Table 5 評価実施体制の改善点

<p>● 臨床試験の実施体制</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 倫理面での原則は整備されている ● 試験の品質 (信頼性) の確保が必要 <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療機関は、実施に関する手順書の整備を ・ 企業は、モニターや監査の実施体制を ・ 医療機関はモニターや監査の受け入れ態勢を
--

ロスオーバーのどちらでもいい。非無作為化比較試験はあまり実施されていません。

摂取時期は、医薬品だと食後、食前、食間を明確に出さないといけません。食品は普通いつでも取ります。したがって、機能性から見て、食事と一緒に食べるのがいいのか、あるいは1日1回程度とか、その程度までの摂取時期を指定するというようになっています。

摂取期間は、一般的に食品ですから長く摂取する可能性があるのでは、一応3カ月とされています。リバウンドがあるようなケースでは、3カ月プラス観察期間を取ることになっています。

被験者の特徴としては、先ほど言ったように、薬の領域には入らないということで、健常人から境界域までの人になっています。当然、主な摂取者層を網羅することが前提になっています。

被験者数は、有意差検定ができる数をちゃんと揃える。あるいは層別をやるのなら、それなりの数が必要である。また原則、申請食品となっていますので、中身の有効成分が同じであっても、食品のかたちが変わると別の試験をやらないといけないということになっています (Table 7)。

安全性のほうは、過剰摂取時と長期摂取時の二つのデータが必要である。長期摂取は、先ほどの有効性で3カ月のデータがありますので、そのときに一緒に取るのが通常の方法です。主に過剰

Table 6 特定保健用食品の保健の用途の表示範囲

<ul style="list-style-type: none"> ● 健康の維持、増進に役立つ、又は適する旨を表現するものであって、明らかに医薬品と誤認されるおそれのあるものであってはならない ● 例えば <ul style="list-style-type: none"> ・ 容易に測定可能な体調の指標の維持に適する又は改善に役立つ旨 ・ 身体の生理機能、組織機能の良好な維持に適する又は改善に役立つ旨 ・ 身体の状態を本人が自覚でき、一時的であって継続的、慢性的でない体調の変化の改善に役立つ旨 ・ 疾病リスクの低減に資する旨 (医学的、栄養学的に広く確立されているものに限る。)
--

摂取がよく実施されています。過剰摂取のときは、普通の食品形態だったら3倍量が目安で、また、錠剤やカプセルのように、より多く取る可能性のあるものについては5倍量です。統計的な処理をして有意差検定をきちんとやるということと同時に、安全性のデータですので、有意差が出るほどの安全性が出てくることはないのです、1例ずつきちんと見なさいということも出ています (Table 8)。

被験者数については、通知上は「統計学的手法

により有意差検定が可能な数」となっています。善意に解釈すれば、出そうところはきちんと有意差検定ができるぐらいの数を揃えるということではないかという解釈をしています。

4. 骨と血糖値についての実際の臨床試験と改善点

新しい物質であれば、医薬品の開発の順番で実施するのが一番妥当ですし、用量設定試験も含め

Table 7 ヒト試験の概要 有効性

<p>○ 保健の用途及び1日当たりの摂取目安量に関する試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 試験のデザイン <ul style="list-style-type: none"> ● プラセボ対照無作為化比較試験 <ul style="list-style-type: none"> ・ 同時割付, 逐次割付どちらも可能 ・ 並行群間, クロスオーバーどちらも可能 ● 非無作為化比較試験 (条件付きトクホの場合のみ可能) <ul style="list-style-type: none"> ・ 両群間で被験者の属性を類似に ● 摂取時期: 表示に影響するので注意 ● 摂取期間 <ul style="list-style-type: none"> ● 一般的には3ヶ月程度以上 ● 変動しやすい評価項目の場合, 戻りの可能性のある場合 (体脂肪の蓄積) にはより長期 ● 短期の場合もある (カルシウム吸収促進, おなかの調子) ● 被験者の特徴 <ul style="list-style-type: none"> ● 健常人から疾病の境界域の者, 社外ボランティア ● 主な摂取者層を網羅する ● 被験者数 <ul style="list-style-type: none"> ● 統計学的手法により有意差検定が可能な数 ● 層別解析の場合は, 各層それなりの人数を ● 試験食 <ul style="list-style-type: none"> ● 原則, 申請食品

Table 8 安全性

<p>○ 過剰摂取時及び長期摂取時の安全性に関する試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 被験者の特徴 <ul style="list-style-type: none"> ● 健常人から疾病の境界域の者, 社外ボランティア ● 被験者数 <ul style="list-style-type: none"> ● 有効性について, 統計学的手法により有意差検定が可能な数 ● 通常, 男女をそれぞれ一定の評価できる人数 ● 試験食 <ul style="list-style-type: none"> ● 原則, 申請食品 ● 安全性の確認方法 <ul style="list-style-type: none"> ● 過剰摂取は通常3倍量 (錠剤・カプセル剤は5倍量) ● 統計学的処理による有意差検定 ● 医師により副作用の発生の有無/生化学的指標の異常変動事例の有無等を確認 <p>○ アレルギーの発生等の情報を文献検索</p>
--

で行っているものが多くあります (Table 9)。

二つほど例を示します。一番極端なものですが、骨については、ご存じのように、一番簡単なのは骨代謝マーカーを測るという方法です。さらに骨密度の変化を追うということもあります。一番難しいのは骨折まで見る。こういう方法を臨床試験上取ることができます (Table 10)。

医薬品のほうはビタミンKの化合物があります。一方トクホのほうでもビタミンKを強化したものが 있습니다。それぞれの開発の有効性に関する主な試験の内容を比較しています (Table 11)。

薬理作用からいくと同じです。試験のデザインは、医薬品では実薬対照の二重盲検比較試験が実施されています。トクホのほうは並行群で3摂取量試験が行われていますが、大きく違うのは摂取期間です。医薬品は48週です。医薬品から見ても少しデータが少ないのですが、トクホは長いもので2週間です。

被験者については、医薬品は当然患者が中心ですが、トクホのほうでは男性と女性、それも健康な男女です。年齢からいっても、この女性は閉経前の女性を使っています。参加人員は医薬品が500人以上、一方トクホは48人、うち女性が3名となっています。

何を調べたかということ、トクホは、ビタミンKを強化しているので、血中に入っていることを示すということ、骨代謝マーカーを使っています。医薬品のほうは、骨量を調べて、骨折も一部評価に取り入れています。群間比較で骨量増加というところを評価しています。トクホのほうは、ビタミンKについては当然増えるというデータがあって、2週間のデータでオステオカルシンについて有意差があることを示しています。

ただ、ご存じのように、男性は非常にきれいに動きます。女性のほうは女性ホルモンが非常に強く支配していますので、少しぐらい来ても動きにくい面があります。この試験が成功した理由は、48名中3名しか女性がいなかったことではないかという気がします。

このように、骨のケースは医薬品と食品では差があまりにも歴然としているという状態です。医薬品の世界の常識からいくと、オステオカルシンがどれぐらい動けば骨量に響いてきて、さらに骨量がどれぐらい動けば骨折に響いてくるかというあたりは、まだはっきりしていないので、常に骨折まで見る。それが医薬品の世界ですが、それに比べてあまりにも大きな差でトクホは承認されているというところがあります。

ただ、表示は正直に記載しています。ビタミンKを豊富に含むということと、骨タンパクを動かすということが書いてあるので、表示自体は間違いではありません (Table 12)。

次に血糖値です。最近、特にメタボ対策でいろいろ出ています。われわれの常識からいくと、血糖値だけではなくてHbA_{1c}ぐらひはきちんと有意差をもって示すということになっています (Table 13)。

同じような薬理作用のものがあって、医薬品のほうでは α グルコシダーゼの阻害薬、トクホでは、初期のころによく出てきたのが食物繊維の難消化性デキストリンです。これで2糖類の分解緩和をする。あるいはこれはトウチエキスですが、 α グルコシダーゼ阻害があるということで開発されています (Table 14)。

食品のほうは2種類の分野に分けていますが、トクホBは非常に簡単な試験(クロスオーバー)で食後の血糖値の上がりやが抑えられるということを示しています。参加者34人で、当然ですが、十数パーセント下がるという結果になっていて、有意差を示しています。

トクホCのほうは、HbA_{1c}についてまで評価をしています。それも、医薬品だったらだいたい3カ月のところを6カ月までやる。ただ、健康人では全然出てきませんので、境界型や軽症の患者を被験者にしています。特に軽症の患者をかなり入れ込んで評価をしています。

そのようにして開発されましたが、表示のほうはおおよそ同じような内容になっています。トウチエキスのほうはあまり差のないような表示に落

Table 9 特定保健用食品のヒト試験（新規成分の場合）

<ul style="list-style-type: none"> ○臨床薬理試験 <ul style="list-style-type: none"> ●単回投与の安全性確認 ●血中濃度測定 ○用量設定試験 <ul style="list-style-type: none"> ●複数用量（プラセボを含む）での試験 ●効能検証試験の事前検討 ○効能検証試験＋長期摂取時安全性試験 <ul style="list-style-type: none"> ●確定用量を用いた長期比較試験（3ヶ月以上） ●試験後のフォローも ○過剰摂取試験 <ul style="list-style-type: none"> ●過剰用量を用いた試験（効果が見られる期間）

（注）ゴシック部分は通知で示された試験

Table 10 骨の代謝の指標（予備知識）

<ul style="list-style-type: none"> ○骨吸収（破骨細胞）と骨形成（骨芽細胞）で骨の維持 ○骨代謝マーカー <ul style="list-style-type: none"> ●骨形成マーカー <ul style="list-style-type: none"> ・骨型 ALP, オステオカルシン ●骨吸収マーカー <ul style="list-style-type: none"> ・ピリジノリン・デオキシピリジノリン（コラーゲン架橋分子） ○骨密度 <ul style="list-style-type: none"> ●X線撮影による DXA 法など ○骨折 <ul style="list-style-type: none"> ●X線撮影による
--

Table 11 臨床試験・評価の比較

	医薬品 A	トクホ A
有効成分	メナテトレノン（ビタミン K ₂ ）	納豆菌（ビタミン K ₂ 含有）
薬理作用	オステオカルシン活性化	オステオカルシン活性化
試験デザイン	実薬対照二重盲検比較試験	試験 1：3 摂取量増量試験（単群） 試験 2：3 摂取量試験（並行群）
摂取期間	48 週間	試験 1：1 週間，試験 2：2 週間
被験者	閉経後・老人性骨粗しょう症	試験 1：健康男性，試験 2：健康男女
参加人数	562 名	試験 1：8 名，試験 2：48 名（うち女 3 名）
評価項目	腰背部痛，骨量，骨代謝パラメータ，骨折	血清ビタミン K ₂ 量，血清 γカルボキシオステオカルシン量
解析方法	群間比較（優越性）	摂取前後，群間の比較（優越性；K ₂ 量，オステオ，男女差あり）

Table 12 そしてトクホ A の表示は

<ul style="list-style-type: none"> ○本納豆は，納豆菌（<i>Bacillus subtilis</i> OUV23481）の働きにより，ビタミン K₂ を豊富に含み，カルシウムが骨になるのを助ける骨たんぱく質（オステオカルシン）の働きを高めるように工夫されています。

Table 13 血糖の指標（予備知識）

<ul style="list-style-type: none"> ○血糖値 → 瞬間風速 ○HbA_{1c}（糖化ヘモグロビン） → 1～2ヶ月前の平均血糖値を反映
--

Table 14 臨床試験・評価の比較（血糖）

	医薬品 A	トクホ B	トクホ C
有効成分	ミグリトール	難消化性デキストリン	トウチエキス
薬理作用	α グルコシダーゼ阻害	2 糖類分解緩和	α グルコシダーゼ阻害
試験デザイン	プラセボ・実薬対照二重盲検並行群間比較試験	二重盲検クロスオーバー比較試験	プラセボ対照二重盲検無作為化試験
摂取期間	12 週	1 回	6 ヶ月
被験者	2 型糖尿病患者	健康人	境界型，軽症患者
参加人数	438 名	34 名	47 名
評価項目	HbA _{1c} ，食後血糖値	食後血糖頂値	空腹時血糖値，HbA _{1c}
解析方法	群間比較（優越性，非劣性）	群間比較（優越性）	群別に投与前後の比較 群間比較（優越性）

ち着いてしまっています (Table 15).

このようなことで、デザイン上の改善点としては、主要・副次評価項目の設定が食品の世界ではまだ徹底されていません。現状では、使用前・使用后、あるいは経時的に何ポイントか取りまでするので、4週間後、8週間後、12週間後とか、そのあたりの統計処理をすべて実施しています。そのうちで有意差のあるところをみます (Table 16).

では、主要評価項目に臨床的な意義があるのかどうか。骨のほうでは臨床的な意義からはかなり遠いメーカーを使っているのではないかという気がします。臨床的に説明できるような専門家が重要な分野ではないかと考えます。

疾病リスクの低減効果は食品の役割としてかなり期待していいと思いますが、βカロチンだったら3万人近くの人を5年から8年追跡する。それもプラセボ対照の二重盲検をやる。こういう試験をやらないといけない (Table 17).

あるいは先ほどのグルコサミン、コンドロイチンだったら、1,500人でプラセボ対照の二重盲検をやらなければいけない。基本的には予防効果を見ようということになれば、非常に多くの被験者を集めて長期間やりとおすことが必要です (Table 18).

5. 今後の課題とまとめ

疾病リスクの低減効果を評価するためには、多

数の被験者と長期の試験、さらにはプラセボを使うということを理解してやってくれるかどうか。日本でこれを実施するということになると絶望的ではないか。日本では実施体制からしてない (Table 19).

また、お金がどこからも出てこない。医薬品だったらメーカーが出すという話もありますが、食品の世界は特許がほとんどありません。あるメーカーがある食品を出すと、すぐに次のメーカーが似たようなものを開発して出してくるのが食品の世界ですので、1品目当たりの稼ぎはあまりない。100億円を稼ぐ食品はほとんどありません。数十億円で非常に成功した。年間の売り上げが数億円ぐらゐの食品がほとんどです。そういうところから、このような大規模な試験ができるぐらゐの資金を調達するというのは無理だろう。

基本的には海外です。アメリカなどは代替医療 (オルタナティブ・メディスン) ということで大々的に評価を始めていますので、海外からの情報がかかりの間続くでしょう。そのときに、総論部分はマスコミ等で流れますが、さらにもう少し正確な分析をして、的確に指導に使うことが重要になってくると考えています。これから日本でもやるということになれば、国レベルの関与をしていく必要があるだろうというのが私の結論です。

まとめとしては、実施体制や試験のデザインなど、改良すべき点がありますが、対応は可能である。さらに、試験結果を評価して解説するような

Table 15 そして表示は

<p>○トクホB</p> <ul style="list-style-type: none"> ●本品は食物繊維 (難消化性デキストリン) の働きにより、糖の吸収をおだやかにするので、血糖値が気になる方の食生活の改善に役立ちます。 <p>○トクホC</p> <ul style="list-style-type: none"> ●本品は、豆鼓エキスを含んでおり、糖の吸収をおだやかにするので、血糖値が気になる方になり始めた方に適した食品です。

Table 16 評価デザインの改善点

<p>○臨床評価は検証試験の形で</p> <ul style="list-style-type: none"> ●主要・副次評価項目を設定し、主要は1つが原則 ●目標症例数を統計学的に予め設定 <ul style="list-style-type: none"> ・設定根拠が少ない場合は、予備試験の実施 <p>○主要評価項目の臨床的意義を考える</p> <ul style="list-style-type: none"> ●出来る限り臨床的意義の明らかな評価項目を設定 ●評価項目、評価結果を臨床的に説明できる専門家が重要

Table 17 ベータカロチンの例

- フィンランドの研究 1994年に論文発表
- 喫煙男性の肺がん発生予防効果を検討
- 参加人数：29,133人 追跡期間：5～8年
- プラセボ対照二重盲検試験
- 試験群
 - アルファトコフェロール 50mg/日
 - ベータカロチン 20mg/日（日本の栄養機能食品では3.6mg以下/日）
 - アルファトコフェロール+ベータカロチン
 - プラセボ
- 結果
 - アルファトコフェロールは予防効果がない
 - ベータカロチン投与で肺がんになりやすい（18（3-36）%増）
 - アルファトコフェロールは総死亡率に影響しない
 - ベータカロチンは死亡率が上昇する（8（1-16）%増）

Table 18 グルコサミン、コンドロイチン硫酸の例

- 膝関節炎に対する鎮痛効果を試験（米国）
- 1,583名の患者対象
- プラセボ対照二重盲検試験
- 投与群 5群 24週投与
 - グルコサミン 1,500mg/日
 - コンドロイチン硫酸 1,200mg/日
 - グルコサミン+コンドロイチン硫酸
 - セレコキシブ（消炎鎮痛薬）200mg/日
 - プラセボ
- 評価項目：開始から24週目の痛みスコアが20%以上減少
- 結果
 - プラセボに対するグルコサミン、コンドロイチン硫酸の鎮痛効果：有意差なし
 - ただし、中等～重度の患者層では有意差あり
 - プラセボに対するセレコキシブの鎮痛効果：有意差あり

(NEJM 354:795-808 (2006))

Table 19 今後の大きな課題

- 疾患リスク低減効能を評価するためには
 - 多数の被験者（数千から万人の規模）
 - 長期の試験期間（数年の期間）
 - プラセボ対照試験の理解
- 日本では実施体制、資源（ヒト、モノ、カネ）がほとんどない状況
 - 海外からの情報を受ける状況が当分続く
 - 海外情報の把握、正確な分析が重要に
 - 今後国レベルの関与を期待

専門家を養成していく必要がある。また、予防的な効果をねらうのならば、国による支援が絶対になければ前に進まないということになります (Table 20)。

<質疑応答>

大橋 サプリメントの評価について教えてください。

平山 国が許可するかたちというのは日本が一番最初です。アメリカでは、開発メーカーが勝手にやって、FDA は評価していませんという表示

になっています。

大橋 すると、日本独自のかたちになっているのですか。

平山 そうです。アメリカは、最初サプリメント法というのが出て、かなり爆発的にビタミン関係のメガビタミン療法などが広がりましたが、それを正確に評価しようということで、大規模臨床試験がいま組まれています。代替医療の一環ではないかという気がしますが、大量に取ってもいいことがない、逆に悪いことが起こるといってデータが順次出てきている状態です。

Table 20 まとめ

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">○ 現状の特定保健用食品の臨床試験については、試験の実施体制、試験のデザインなど改良すべき点があるが、対応は可能<ul style="list-style-type: none">● 試験の内容及び結果を評価し、解説する専門家が必要○ 食品の機能性で期待するのが、作用緩和で予防的な効果であるならば、本来、大規模な長期の試験が必要だが、企業に開発を依存している限り、市場規模からみて、このような試験を期待できない<ul style="list-style-type: none">● 国による支援が必要 |
|--|

* . * *

閉会の挨拶

閉会の挨拶

Closing remarks

野元 正弘

Masahiro Nomoto

愛媛大学大学院医学系研究科病態治療内科

Department of Therapeutic Medicine, Ehime University Graduate School of Medicine

樋口 駿

Shun Higuchi

九州大学大学院薬学研究院薬物動態学

Kyushu University, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Department of Clinical Pharmacokinetics

野元 大分大学大橋京一教授のお世話により今回の阿蘇九重カンファレンス「より良い治療のエビデンス創出にむけてーグローバル化を迎えてー」を行われましたが、非常に興味ある内容で、また活発なディスカッションで、たいへんよい勉強会が出来たと思います。

三年前からこの阿蘇九重カンファレンスを、大分、愛媛、福岡の順番で開催しておりますが、順番としては2009年愛媛で私がお世話をし、その後福岡で樋口駿先生に担当して頂くことになりました。しかし、樋口先生は2010年3月には定年を迎えられるためにこのままでは間に合わなくなってしまいます。是非その前に樋口先生に開催していただきたいと考え、昨夜世話人会を開催し順番を入れ替えさせて頂きました。愛媛と福岡を入れ替えまして、2009年は福岡で樋口先生に担当していただくことにいたしました。樋口先生、一言お願いいたします。

樋口 ご紹介をいただきました樋口です。私は

2010年卒業予定なのですが、2009年にこのカンファレンスを開催してくださいということで、企画してみたいと思います。昨日、大橋京一先生と相談し、来年もこの同じ時期に三連休がございますので、それを利用してやろうと思います。開催場所をどこにするか、まだ定まっておりません。私は、このカンファレンスの発祥の地が阿蘇九重ですのでぜひ由布院で開催したいと考えているのですが、場合によっては、福岡、長崎あたりも候補に加えて、いずれにしましても、早いうちに皆さんにご連絡を差し上げます。今回のように、非常に興味深い話題を盛り込んで、夜の部ももう少し長く時間をとれるようにして、皆さんのご期待に沿えるような臨床薬理阿蘇九重カンファレンスを催したいと考えております。2009年も皆さんとお会いしたいと思っておりますので、是非準備をしておいてください。以上で、私からの挨拶といたします。

* * *

シンポジウム

国際共同治験推進会議 in Tokyo

見直そう国際共同治験のあり方と方向性

主催：昭和大学病院臨床試験支援センター

(2009年2月7日(土) 於：昭和大学上條講堂)

実行委員長：内田 英二*

(昭和大学医学部第二薬理学・昭和大学病院臨床試験支援センター)

The international meeting for promotion of global clinical development in Tokyo

What is the true endpoint of global clinical trials and how do we manage ?

Organized by :

Clinical Trial Support Center, Showa University Hospital

The Head of the Executive Committee : Eiji Uchida
Second Department of Pharmacology, Showa University School of Medicine
Clinical Trial Support Center, Showa University Hospital

Abstract

To ensure a more timely introduction of new medicinal products, and their availability to patients for their benefit is the one of the main objectives of ICH (The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use). In the ICH-E5 guideline of Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data, it is noted that "Any candidate medicine for global development should be characterized as ethnically sensitive or insensitive during the early clinical phases of drug development," .

Recently, the number of global trials has been increasing in Japan and most people involved have faced the differences in the conduct of the studies. We are sometimes confused due to the differences in the extrinsic factors such as language, medical practice, concomitant medicines (therapies), unique devices, interpretation of GCP, related laws, and so on. Interactive communications among professionals for making the protocol and acknowledgement of the differences in the extrinsic factors in each region are lacking.

In order to reconfirm the original intention and the goal of the global development of new medicines, I have invited 7 speakers and 7 other panelists. This meeting consists of 3 parts: a Special lecture, Part I (points to consider, to clarify and to improve), Part II (panel discussions to become a real partner for global clinical trials). Dr. Tatsuo Kurokawa was a key person in the ICH steering committee as the Japanese regulatory representative. I hope the present meeting will give the audience good opportunities for considering the process of decision making for global clinical trials.

Key words

ICH, global clinical trials, extrinsic factor, interactive communication, decision making process

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation) 2010 ; 37 : 381-471.

* 「グローバル早期臨床試験推進のための大学病院ネットワーク (J-CLIPNET)」メンバー

国際共同治験推進会議 in Tokyo プログラム*

開会挨拶 昭和大学病院臨床試験支援センター 内田 英二 383

特別講演

13:10~

座長：小林 真一（聖マリアンナ医科大学薬理学）

ICHが目指したことと国際共同治験 千葉大学大学院薬学研究院GP講座 黒川 達夫 384

第1部 考慮すべき点, 明確にすべき点, 改善しなければならない点

14:30~

座長：熊谷 雄治（北里大学東病院治験管理センター）
渡邊 裕司（浜松医科大学医学部臨床薬理学）

中国人と海外PKデータの比較 Institute for Drug Clinical Trial, Peking University First Hospital Cui Yi-min 400

国内外の医薬品の用法・用量について 独立行政法人医薬品医療機器総合機構新薬審査第一部 中西 民二, 佐藤 淳子 408

三極における医薬品承認用量の多様性の分析 東京大学大学院薬学系研究科医薬品評価科学教室
Frank Arnold, 草間 真紀子, 小野 俊介, 杉山 雄一 416

海外主導プロトコルに関して — 医師の立場から 昭和大学内科学講座循環器内科学部門
小林 洋一, 渡辺 則和, 河村 光晴, 浅野 拓, 丹野 郁
昭和大学病院臨床試験支援センター
久保 由美子, 俵積田 ゆかり, 日比野 文代, 川村 芳江, 内田 英二 424

国際共同治験推進に資する医師への教育 琉球大学大学院医学研究科臨床薬理学分野 植田 真一郎 435

国際共同開発 — 企業の立場から ノバルティスファーマ株式会社臨床開発統括部 稲津 水穂, 田中 則之 446

第2部 パネルディスカッション：国際共同治験の真のパートナーになるために

17:00~

座長：岩崎 甫（グラクソ・スミスクライン株式会社）
大橋 京一（大分大学医学部臨床薬理学）

GCRCの改革の現状 大分大学医学部創薬育薬医学講座 上村 尚人 455

パネルディスカッション 457
〔パネリスト〕 黒川達夫, Cui Yi-min, 中西民二, 佐藤淳子, Frank Arnold, 植田真一郎, 稲津水穂, 一木龍彦 (EPS International), 上村尚人, 小林真一, 渡邊裕司, 熊谷雄治, 内田英二, 野元正弘

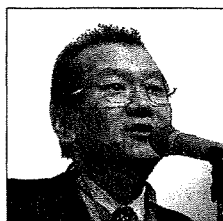
閉会挨拶 愛媛大学大学院医学系研究科病態治療内科 野元 正弘 470

協賛企業・団体一覧 471

* 所属名・著者名・パネリスト名は、本誌掲載に伴って変更を加えた後のものである。また、筆頭著者は発表者である。

開会挨拶

Opening remarks



内田 英二

Biji Uchida

昭和大学病院臨床試験支援センター

Clinical Trial Support Center, Showa University Hospital

今日はお天気にも恵まれて、今回、第3回目になりますが、国際共同治験推進会議 in Tokyoにご参加いただきまして、まことにありがとうございます。私事になりますが、私が臨床試験にかかわってから約25年が経過しております。その間に、いろいろな出来事がありましたが、91年から始まったICHの動き、92年にICH-E5のワーキンググループのメンバーとして参加させていただいて、ICHの関係のガイドライン等々の作成にかかわってきました。一番大きな動きは、97年にICH-E6、今でいう新GCPがハーモナイズされて、98年に全面実施ということになりました。

それから約10年経過しましたが、その10年の間に、いわゆる治験も含めて、臨床試験に関する環境が非常なスピードで変わってきました。はじめの段階ではブリッジング戦略、そして国際共同開発、今後は国際同時開発というかたちで、臨床開発が進んでいって、よりよい薬をより早く地球上のそれを必要とする人たちに届けようという流れになっています。

現在、国際共同治験が日本の中でも進んできましたが、様々な問題に各分野の方々が遭遇していると思います。ただ、それも歴史的な流れから見て今現在の状況であって、今後どういう方向に行くか、どういう方向に持っていくかというのは、われわれ自身で考えて決めていくしかないと思います。

→ ということ、開会挨拶の最後に、「為せば

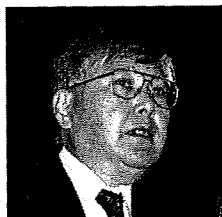
成る 為せねば成らぬ何事も 成らぬは人の為さぬなりけり」という上杉鷹山の言葉を記載させていただきましたが、われわれは受身的に与えられたプロトコル、与えられたSOPだけに従って治験を実施していくということではなく、世界各国の研究者や開発者と共同して、これからもっと新しい薬をより早く世の中に出していく。そういう人間を育てるような方向に持っていけたらと思っています。

そこで、特別講演として、日本のICHの運営委員としてずっと引っ張ってこられた黒川達夫先生に総括をお願いしております。また、第1部として、現在の状況で問題になっていること、考えなければいけない点等々を、6名の方にご発表いただきます。第2部としては、それを引き継いで、今後どういう方向に行こうかというパネルディスカッションを予定していますので、皆さんで少しでも共有していければと思います。もちろん時間の関係もありますし、すべての問題をここで語ることはできませんが、今回の会議がこれからの方向性に少しでも役立つことができればと思っています。

最後になりますが、この会を開催するにあたりまして、協賛していただいた各企業の方々、団体の方、そしてあらためて今回参加していただいた皆様方に御礼申し上げます。どうぞよろしく願います。

ICHが目指したことと国際共同治験

Original idea of ICH and international simultaneous clinical trials



黒川 達夫

Tatsuo Kurokawa

千葉大学大学院薬学研究院 GP 講座

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University

はじめに

本日はICHが本来目指したことは何だったのか。そしてそれをレファレンスとして、現在わが国全体が産官学を挙げて取り組んでいる国際共同治験への積極的な関わりを目標におき、歴史の流れの中からどういうものが問われ、将来どういう展開になっていくのかということをご一緒にご検討していきたい、そう思っております。これから第一線で活躍されておられる先生方のお話がありますが、そのための露払いとして精一杯努めますので、よろしくお願いたします。

1. ICH以前の世界の状況

まずICH以前の医薬承認申請資料の国際的な活用の状況から始めたいと思います (Table 1)。

ICHは90年ぐらいからのスタートになります。もちろんその前にも海外で行われた臨床試験データを医薬品の承認申請のピボタルなデータとして受け入れていただきたいという動きはありました。そのような動き、あるいは働きかけは、いわゆるバイラテラルといいますが、日本とアメリカの関係、あるいは日本と欧州のそれぞれの国々との関係として、それぞれ個別に用意された、そういう中での議論でした。さらに、産業界は産業界同志、規制官庁は規制官庁同志ということで、そのパイプも非常に多岐にわたっていました。それでも、Table 1に書いてあるとおり、日米の間で、当時新聞などで「ロン・ヤス」と呼ばれていた日米トップ間のイニシアティブで、MOSSトーク (Market Oriented Sector Specified) ということで、他のハイテク製品と同じ並びで医薬品が取り上げられ、貿易障壁改善の議論の中でデータの受け入れ問題を取り上げるなど、様々な努力がな

Table 1 ICH以前 (≒昭和時代) の新薬承認申請資料の国際的な活用状況

- ◆1989年にICHが誕生する以前の国際的データ利用
 - 進んでいた品質分野
 - 次いで安全性 (非臨床試験) データ
 - 遅れていた有効性 (臨床試験) データ
- ◆MOSSトーク、インターフェロン製剤のC型 (非A非B) 肝炎適応拡大、旧GCG通知・施行、一般指針、統計解析指針
- ◆医療用医薬品生産額：
 - 85年3兆3,800億円、91年4兆8,100億円

されてきました。

ある程度幹だけを申し上げますと、その中でも品質分野については進んでいたかと思えます。昔の申請資料の表現でいえば「ロ」「ハ」にあたります。また、次に議論の積み重ねがあったのは「ニ」「ホ」「ヘ」です。安全性データ、非臨床試験データです。それら二つの分野に比べ、必要だと思われていながら進み方がゆっくりしていたのが、臨床試験だったということになります。

ここにおられる大部分の方は、第一線で活躍されているお若い方だと思いますので、89年というとちょっとイメージがわからないと思います。どういう時代だったかという、当時ようやく、non A non B型肝炎のウイルスが発見されてC型肝炎ウイルスとなり、カイロン社のキットが出て、それとともにインターフェロン製剤の適応拡大がようやくなされる時期という、そういうころでした。また、平成元年には一番最初の日本のGCPが、今でいえばパブリックコメントだと思いますが、5年弱の周知期間を経て、ようやく通知になり、施行が平成2年に行われる。そういう時期です。昔の一般指針や統計解析指針、抗癌剤のガイドラインなどもこの時期に出てきています。医薬品の産業規模でいうと、85年で約3兆4,000億円、91年で約4兆8,000億円ですから、だいたい今の日本の医薬品生産規模の半分前後という時期になります。

品質関連データ、安全性データ、臨床データについて若干述べますと、80年には、すでに安定性データなどは受け入れていました。これは首を縦に振るだけで簡単だろうと思えるかもしれませんが、品質を保持し、最終的には体内のレセプターまで化合物を運ぶ能力の保証になりますので、熱帯地域を持つ国々や逆に寒いところなどでは事情が相当違い、なかなか大変です。しかしながら、82年、83年には、おおよそ「ロ」「ハ」については合意ができています (Table 2)。

安全性データについては、生殖発生毒性などを含む毒性試験の分野と、一般の安全性試験の分野があります。OECDの指導の下にGLPがその重

要性を確立し、GLPレベルで出されたデータを使っていこうということで国際ハーモナイゼーションが進んでおりました。また、これと並行して早くも1976年には、毒性、薬理作用、ADMEのそれぞれについて一部を受け入れ、82年には毒性、薬理、ADMEに関するデータの原則相互受け入れを通知しています (Table 3)。

品質と同等程度に進んでいたのではないかと、というご印象をお持ちだと思いますが、これがまた簡単でない。例えば長期の毒性試験や発癌性ではドーズが問題になります。少なければ何も出てこないし、多すぎれば毒性で寿命に至らず死亡してしまう。こういうところでドーズなどに学問的な議論がありました。生殖発生毒性試験も時期を分けて見るか、通して見るかなどの議論がありました。そういう事情があります。

臨床試験データについては、85年の日米MOSSトークの結果、比較臨床試験、投与量設

Table 2 品質関連データ

- 1980年4月以降、その医薬品が外国ですでに承認されていることなどを条件に、一部の受け入れ (安定性データ) 実施
- 1982年3月以降、データの原則的な受け入れが通知され、さらに1983年10月には規格および試験方法についても受け入れ

Table 3 安全性データ

- 生殖発生毒性を含む各種毒性試験：試験管理手続きに関してはGLPがOECDの指導の下に国際的に確立され、国際間のデータ相互活用に大きな貢献
- 安全性試験：1976年10月、外国で実施された動物試験データの受け入れについて毒性、薬理作用、ADMEのそれぞれ一部を受け入れ、また1982年3月に毒性、薬理作用、ADMEに関するデータの原則相互受け入れを通知

定試験および日本人によるADMEの試験を日本で実施することを条件に受け入れるということで、通知が出ています。ご案内のとおり、肝心なものはきちんと日本でやってくださいということであり、これだけで相手を説得するのは難しい。逆の立場に立てば、最初からすべての臨床試験をやったほうが早いではないかということにもなります (Table 4)。

Table 4 臨床試験データ

- 1985年の日米MOSS協議の結果、比較臨床試験、投与量設定試験およびADMEに関する試験を日本で実施していることを条件に臨床データなどを受け入れることとされた (薬初第660号1985年)。日本人と外国人の間での免疫あるいは人種上の相違が想定されたことによる。
- 我が国で実施された臨床試験データの欧米での受け入れは、審査対象資料あるいは添付資料として扱われた例が数件存在したが、極めてまれなことであった。

Table 5 欧米でもハーモナイゼーションが必要：米国がEUデータを受け入れなかった理由

- 臨床試験方法、記録の正確性とアクセス方法、プロトコル遵守、患者の同意、薬剤の収支量等が米国基準を満たしていないと判断
- (Eiji Uchida, History of the Discussion on Ethnic Difference at ICH, YAKUGAKU ZASSHI 129(2) 213-221: 2009)

Table 6 ICH国際会議

● 準備会合	1990年 4月	ブリュッセル
● 第1回	1991年11月	ブリュッセル
● 第2回	1993年10月	オーランド
● 第3回	1995年11月	横浜
● 第4回	1997年 7月	ブリュッセル
● 第5回	2000年11月	サンディエゴ
● 第6回	2003年11月	大阪

わが国で実施された臨床試験データの欧米での受け入れについて見ると、一部の医薬品、当時のお話ではセファゾリンなどで一部受け入れられたようですが、定かではありません。添付資料として扱われた例が数件あったけれども、きわめて稀なことであったと伝えられています。

今、日本と諸外国との間の関係を申し上げましたが、実は欧州と米国の間でもハーモナイゼーションの必要があったということが、徐々に明らかになってきています。これは、本日の主催者である昭和大学医学部の内田英二先生が最近のご報告にお書きになられています。そこからの引用ですが、臨床試験方法、記録の正確性とアクセス方法、プロトコル遵守、患者の同意、薬剤の収支量等が、米国基準を満たしていないと判断して、米国がEUデータを受け入れなかったということで、欧米の間でもうまくいっていないという状況がありました (Table 5)。

2. ICHの発足とそれ以降の動き

さて、ICHの発足です (Table 6)。まず1989年11月に、ICDRAというWHOが主催する世界の医薬品規制官庁の会合がありました。これはいわゆる先進工業国ばかりではなく、開発途上国なども入った40カ国以上が集まる会合ですが、そこでEUの方から最初のコンセプトというか、そういったものが出されたと伝えられています。その後日米とEUの申し合わせの下、90年4月に最初の小規模な準備会合が開催され、会議体としての骨格などが話し合われています。

第1回がブリュッセルで、翌年91年11月に開催されました。それまでの間、3回以上の準備会合がなされています。ブリュッセルは700人の見込みのところ1,000人以上の参加者があった記憶があります。そのあと、ICHにおける議論の進捗を知ってもらおう、あるいは皆様のご指摘を受けよう、ということで2年に1度しばらくの間大型会合の開催が続いています。第2回が米国のオーランドで93年10月、第3回は95年11月に横浜で

行われ、さらに第4回、第5回と続いています。最後の大型会合は第6回で、2003年11月となっています。

ICHの目的です (Table 7)。これも多くの先生方からすでにお話のとおりで、世界で開発されるすぐれた新薬を1日も早くその薬を待っている患者や医療の第一線の先生方にお届けしよう。これがそもそものICHの掲げた理想でした。また、これは準備会合で徐々に整えられていったわけですが、2番目以降に書いてある内容で議論していかうのではないかということが、ICH-1までの準備会合で固まりました。

日米欧三極での医薬品承認申請に必要な技術要件の相違を議論する。何が違うのか。その違いを検出した上で、解決可能性の高いものから取り組んでいくというのが一つの特徴です。また、ヒューマン・リソース、動物、資源の効率化をもたらす研究開発手法の相互受け入れや、技術・条件の改善の提示を行う。お互いに、こうやったらうまくいきますよということを出し合っていこうということです。ハーモナイゼーションを実現するために、それらをガイドラインなどの形にする。

解くべき問題ですが、実際に申請資料をリジェクトされたというか、問題に出くわした企業が、解決して欲しい問題群のリストを用意する。すなわち問題のリスト、キャンディデート造りは産業界側が負う。行政側は第一義的には公衆衛生上の観点から、できるだけ早く求められている良い薬を、という見方で、これは優先順位を高くしよう、これはそうでもない、ということで順位付けをやっていく。それも行政の担う公衆衛生上の責務に妥協することなく、また国内法規制の範囲の中でハーモナイゼーションを進めるということが確認されました。言い換えると、ここで合意したからといって法規制を凌駕するような、いわばスーパーというか、そういったものではないということがうたわれて、相互にそれで行きましょうという理解に達しています。これらは現在では必要に応じた正当な手続きの下に法の改正、制度への取り込みなどに発展しているのは、ご案内のとおりです。

戦略というか、当初はどういう思いがあったのかということを考えてみたいと思います (Table 8)。まず1990年当時としては、実質的に新薬を研究開発し、世界に提供できる国と地域はどこか。その地域の産官学が主体となって、いわば身近に問題に取り組んでいる立場から議論をすることが早いだろう。こういうことになります。生産性の高い議論の場を作ろうということであり、おのずからメンバーは絞られることになりました。

Table 7 ICH：世界の優れた新薬を1日も早く患者の下に

- ICHは次の4項を手段・方法ないし目的として活動開始
 - 1) 日米欧三極での医薬品承認申請に必要な技術要件の相違を議論する場の提供
 - 2) ヒト、動物、資源の効率化をもたらす研究開発手法の相互受け入れもしくは技術与件の改善提示
 - 3) 一層のハーモナイゼーションを実現するガイドラインならびに技術要件の採用
 - 4) 行政の担う公衆衛生上の責務に妥協せず、また国内法規制の範囲内でのハーモナイゼーションの推進
(後者は、科学的に優れた内容などにより、実際には国内法規制が変えられることが希でなかった)

Table 8 ICHの当初の戦略

- 1990年当時の「実質的に新薬を研究開発し、世界に提供できる国と地域」にメンバーを絞り、共通する利害の中でターゲットを明らかにして生産性の高い協議の場とする
- 求心力を持たせるために、解決のめどのある問題から取り組み、早期に纏まった成果を示し、リターンに敏感な産業界の理解と協力を得る
- 共通言語は Scientifically Sound Approach とし、規制側の公衆衛生上の義務にきちんと配慮する
- 公式言語は英語・日本語 (日本の地位の対等化)

また、ご案内のとおり、当時すでに米国などは成果主義というか、わりと早いリターンが求められる世の中になっていました。ICHという新参の事業が求心力を持つためには、解決のめどのある問題から順番に取り組んでいく。戦略として成果をできるだけ早く企業の経営者らに示し、この枠組みは役立つという形を残し、拡大再生産していく。こういう戦略も考えられました。

共通の価値観としては、科学的に正当な立場に立つという原則 (scientifically sound approach) が確認されました。「今までこれでやってこれたのだから問題ない」という議論ではなく、物事の本質から見てかくかくしかじかであるべきであるということ、これが説得力を持つ。例えば治験に用いられるサンプル医薬品の製造や品質管理の問題、安定性試験に用いる医薬品のロットの大きさなどについては、過去うまくいったからというよりは、将来の生産規模で拡大した場合に通じるかどうか。そういう見方で進めるべきである。例え

ばそういうことになります。

また、当時はわが国も、経済的にも医薬品の市場の上でも日米欧三極の一部ということであり、仮にわが国からいろいろな貢献を引き出したいのであれば、英語だけではなく、日本語も公式言語として採用していただきたい。対等の立場で参画できるような環境を用意すべきである。こういうことを主張して、現在でも総会では日本語が公式の言語になっています。

当時のいろいろな思いというか、工夫が込められており、歴史的にはいわゆるバイラテラル、1対1の関係で努力されてきた医薬品の承認申請資料の相互受け入れを、それこそ当事者が集まって一挙に、マルチの場で解決していこうという思想、姿勢があったと思います。

Table 9は、その準備開始から6年たつ直前時点でのレビューで、特徴としては、まず基本的なガイドラインの作成を完了することを目指したことが挙げられます。ICH-3で、そこまで達成したいとなっています。ICH-2以前からの検討トピックスや、ハーモナイゼーションが困難であるために後回しにされていたものについて、オランダと横浜の間に一気にがんばって進めよう。当時はこういうことでやっています。

Table 10はその戦略です。有効性ガイドラインを中心にいうと、当時は大きく二つに分けて考えていたようです。安全性の検証や報告に関するものと新医薬品の開発ならびに登録に必要なガイドライン群です。

安全性の検証や報告については非常に細かくなりますので、たくさんあるということをご紹介しますのにとどめます (Table 11)。

次に後者の新医薬品の開発ならびに登録ですが、日本では旧GCPの時代でした。それからICH版一般指針、臨床試験に入るタイミング、治験報告書の取りまとめ様式、またすでにCANDA申請への対応を考えた電子標準などが検討されています。インターネットが実用になったのが1995年ぐらいからで、その直後からそういう考え方が出てきています (Table 12)。

**Table 9 ICHの目的と成果等
ICH-3 (6年目) のレビューから**

- 基本的なガイドラインの作成を完了すること。
- そのためにICH-2以前からの継続検討トピックスや、ハーモナイゼーションが困難であるため取り組みが後回しにされるか、本格検討前に必要な周辺課題の検討に留まっていた有効性ガイドラインの整備を、ICH-2以降、一気に推進することとした。

**Table 10 有効性 (臨床データ) 分野の
ICH-6年目における調和戦略と成果**

- 有効性ガイドラインは、2群に大別し考えることができる
- 一群は臨床試験ならびに市販後調査における安全性の検証や報告に必要なガイドライン群であり、他の一群は新医薬品の開発ならびに登録に必要なガイドライン群

ICH-2から3の間に、以上のテーマからなるE5, E6, E8, M1について討論され、M1は多岐にわたる問題を取り扱っていたため長期化しましたが、他のトピックスはICH-3のあとにほどなくまとめられました。

ICH-3以降の活動戦略としては、ICH-3ぐらいまでに当初の戦略どおりというか、成果を上げられるものから取り組んでいくという形ではうまく

いったということになります。そのあとは、もちろん新たな問題も取り入れていきますが、医薬品関係の科学の進歩は日進月歩であり、既存ガイドラインのメンテナンスを中心とする活動、CTD (Core Technical Documents) を検討すべきであるという意見があり、その後、CTDの作成が相当推進力になったという背景があります (Table 13)。

Table 11 安全性の検証や報告

- E1：新医薬品開発時の安全性検討に必要な症例数と投与期間等の要件，E2ABC：医師・医療機関からの副作用報告の取り扱いに関する要件，M1：情報交換に必要な副作用用語などの用語集，M2：電子媒体による情報交換に必要なルール化
- E1, E2A (緊急副作用報告の定義と基準) では、ICH-2までにガイドライン案の合意以上の段階に進んでおり、ICH-2から3では市販後調査に必要なルール (E2BC：副作用報告書と定期報告)、普及し始めていたインターネットの利用を考慮した情報交換とデータのコンピュータ処理に必須となるM1, M2の検討が取り組まれた

Table 12 新医薬品の開発ならびに登録

- 治験の手続きならびに倫理面を規定したGCP
- 治験概要書ならびに必須資料、試験の進め方の規定
- 臨床試験の一般指針
- 非臨床試験の臨床試験から見たタイミング
- 治験報告書の内容、臨床試験の取りまとめ方式と様式
- 外国データ受け入れに関する人種差要因
- CANDA申請への対応を考えた情報交換のための電子的標準
- ICH-2から3の間に、以上のテーマからなるE5, E6, E8, M1の検討が精力的に進められ、M1は検討が長期化したが、他の3トピックスはICH-3後に3極合意された

Table 13 ICH-3以降の活動戦略

- 必要なガイドラインを全て三極合意させるには至らなかったものの、大半のトピックスをガイドライン案合意の段階まで推進した。
- ICH-3以降の活動に関する運営委員会での討議は、当初、既存ガイドラインのメンテナンスを中心とする活動範囲縮小の意見が大勢を占めていたが、ICH-3までの成果である医薬品申請に必要な主要技術要件の三極共通化の目処が立ったことから、CTDを検討すべきであるとの意見が産業側から強く出された。
- その後、CTDが活動の中心となり、ICH-5において概ね合意に至る。

このCTDの考え方の発想は、EUの医薬品庁、EUの医薬品の承認審査、登録制度が骨格になっていると思います。というのは、イギリス、フランス、ポルトガル、オランダなど、様々な国からの承認申請を1カ所に集めて議論をしようとするときに、どうしてもその中にコアやコモンになるデータセットがなくてはならない。あったほうが、作業がきわめてスムーズに進む。

そのEU域内の努力がそのまま三極に適用されれば、EU諸国にとっても非常にメリットが大きい。逆に他の二極にとっても、それを使うことによってEUの域内の十数カ国に同時に通用できるようなデータになってくる。実際にはEMAがその後1995年に設立されていますが、そういう形で認められ、がんばって議論され、ICH-5においておおむね合意に至っています。

そのICHの臨床に関する重要なガイドラインという見方で見ると (Table 14), E3, E4, E5, E6, 以下ありますが、だいたい90年代半ばから後半にかけてその骨格が出来てきています。

GCPについては、最初のGCPが通知の形で出たのが91年ですが、ICH-GCPが97年3月に省令として取り込まれています。

3. 米国, 欧州, 日本の事情

時間的経過を中心に述べてきたところで、個人の見方になりますが、その背景を再度振り返ってみたいと思います。まずFDAについてですが、FDAは当時から人数、リソースとも世界で群を抜いた存在で、FDAも、その審査方法、基準、あるいはガイドラインというのは、世界的にもお勧めできるものであるということで、ある種孤高を保っているという感じがあったと思います。これを内発的な国際化へのステップとして、あるいはトリガーとして、ICHを入れていく。そして、国際的な観点からでこぼこをならすというか、そういう使い道がある。FDAはそう考えて関わりを深めていったのではないかと思います (Table 15)。

Table 14 ICHの臨床に関する重要なガイドライン

E3: 1996.5.1	治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン
E4: 1994.7.25	新医薬品の承認に必要な用量-反応関係の検討のための指針
E5: 1998.8.11/2004.2.25/2006.10.5	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およびQ & As
E6 (R1) E6 1997.3.27	<u>Guideline for Good Clinical Practice</u> <u>医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令</u>
E8: 1998.4.21	臨床試験の一般指針
E9: 1998.11.30	臨床試験のための統計的原則
E10: 2001.2.27	臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題

Table 15 ICH: 地域ごとの戦略的な位置づけ

<p>◆3地域それぞれに「御家の事情」</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 孤高を保っていたFDAの内発的な国際化へのステップ (cf: メンバー構成の変遷), 米国医薬品産業の展開のサポート ● 域内の医薬品規制に向けて加盟国の理解協力や団結の必要性を訴える必要のあったEU, また欧州医薬品産業の世界展開へのサポート ● 医薬品ハーモナイゼーションに関し、貿易障壁や経済問題が前面に立つ議論ではなく、公衆衛生や医学・薬学など科学的な検討が機能する場も必要であった日本
