

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



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



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

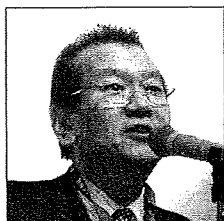
閉会挨拶 愛媛大学大学院医学系研究科病態治療内科 野元 正弘 470

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

Eiji 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。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ると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。

そういうことで、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。どうぞよろしくお願いいたします。

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

されていました。

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か、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いにな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、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

<ul style="list-style-type: none"> ● 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

<ul style="list-style-type: none"> ● 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るということです。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更さ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で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**

<ul style="list-style-type: none"> ● 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**

<ul style="list-style-type: none"> ● 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のあとにほとんどまとめられました。

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界から強く出された。
- 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	<u>Guideline for Good Clinical Practice</u>
1997.3.27	<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
--

ICH-1開催前のFDAの参画というのは、それほど積極性があるというものではありませんでした。CBER, CDER, CDRHという内部組織がありますが、最初はCBERの次長の方お一人だけが出てこられて、いろいろ取り回しをされていたことが記憶にあります。ICH-1の段階になると、CDER、つまり生物ではなく化学薬品のほうのヘッドが代表として出てお話をされていました。米国の会合の場合にはFDAの長官が来て話をされていますが、最初はなかなかそこまでいかないという雰囲気でした。

ヨーロッパについては、ドイツ、フランス、イギリス、オランダなどの国々が伝統というか、それぞれ蓄積のある医薬品群と、規制秩序を持っていました。しかし、それそのままでは、医薬品の域内流通、あるいは承認の域内の単一化はできない。これは何とか克服していかなければいけない。その際、例えば世界で三極が一緒になろうという動きがある。あるいはそこに参加しないと日・米だけがハーモナイズをして、われわれは取り残されてしまう。そういう内部の危機意識を高めて政策効果を上げるような、そういうアプローチがあったように思います。

そこでEUは、EUの努力を一挙に世界の努力の規模に広げるために、このICHを活用しない手はない、活用しようではないかということで、当初から産業界と規制当局が協力してICHの成功に向け、大きな貢献と努力をされていました。

わが国はどうかというと、医薬品のハーモナイゼーションについては、先ほどの日米MOSSトークにあるとおり、それまでは例えば他のハイテク製品、マイクロ・エレクトロニクス、あるいはコンピュータなどと同じように、国際貿易や経済的な議論の枠組みの中でとらえられることが多かったわけです。ところが、人種差などのデータ受け入れに伴う問題などについて深い議論がないまま、そういう貿易問題の一環として議論を進めることについては、サイエンスを背景に仕事をしている人たちからすると、非常に懸念のあることである。公衆衛生的な配慮、医学・薬学など科学的

に議論をする場がどうしても必要であり、ICHはその点でscientifically soundな立場が説得力を持ち、共通言語は科学である。そういう意味では、日本の医学・薬学関係者にとってもかけがえのない価値があったということになります。

成果の一端ですが、例えばEMAは95年に発足に至っています。EUの医薬品行政制度が今日うまく機能しているのも、ICHの適切な応用どころか、その場を利用したレバレッジ効果が大きいように思います。また、米国も医薬品規制の面で非常にオープンな国になり、ディスカッションにどんどん参加する。そして、米国の官報にバラバラに載っていたようなものがこれを機会に整備されるなど、相当メリットがあったようです。規制当局同士で見れば、課長レベル、課長補佐レベル、担当者レベルと、様々なレベルで複数の、それもお互いに顔がよくわかって、電話で連絡ができるチャンネルができてきたということであり、非常にメリットが大きかったということになります。もちろんわが国もそう考えることができると思いますが (Table 16)。

産業界から見てみると、欧米間では当時はまだイギリス、あるいはスウェーデンに本拠を置く企業、フランスに本拠を置く企業や、米国の企業など、それぞれ独立して申請資料作成などが行われていました。提携は存在し、その中でやっ

Table 16 欧州や米国の規制当局からみた成果を考える

- 欧州医薬品庁 (EMA) 1995年に発足
- EUの医薬品行政制度構築に少なからぬ追い風の効果
- ガイドラインの整備ならびに審査体制が最も充実していたFDAでは、公布後年月を経過しすぎたガイドラインの改定や、インターネットによる情報交換ならびにCANDAへの対応などがICHで促進
- 規制当局同士の情報交換チャンネルの複数レベルでの確立

したが、実際には相当な確率でリジェクトされていたと伝えられています (Table 17).

したがって、日本と欧米間だけではなく、EUと米国の間でのデータ相互受け入れを大きく促進した面があると考えます。これはずっと拡大されて続いています。あるいは企業の合併などが進んだ現在、「もう既に一つの企業になってしまった」ということで、まさにこれがうまく機能するわけです。日本では、内田英二先生が大変活躍されたE5が97年に公布されたあとに、どんどん活発に動いたということが言えると思います。

当時の日本で活動していた企業、とくに外国企業の希望としては、いずれにせよ医薬品の承認申請に必要なデータは、その本質はほぼ変わらない。また品質、動物などを用いた安全性、臨床での位置づけを示す臨床データもあまり違いはな

い。変わらない、違いがないにもかかわらず、洋食、和食とお皿に合わせて別々に盛り付け、場合によっては料理までしなおすというのはたまらない。何とかしてほしい。

また、規制官庁と対話が自由にできるような場が欲しい。要するに scientifically soundな議論であれば、産官学の間にもまったく立ち位置の違いはないはずで、もちろん他の分野でもそうあるべきですが、そこは文化・社会的な背景があって、なかなかお話ししてくださらないとか、どうも話しくにくい。しかし、例えば科学を共通材料にして話を始めたとしたん、相当直裁的な話ができます。そういった場が欲しい。実際にそれが機能したということになります (Table 18).

日本は、当時世界第2位の経済規模を誇る日出ずる国・日本という時代でした。日本の中での経済活動で十分食べていけたわけですが、それだけではうまくいかないという実感が伴いはじめていた。その中で、国際化への対応、足がかりとして機能したということになります。

日本の事情についてももう少し詳しくお話しすると、わが国では抗ウイルス薬ソリブジンによる健康被害、残念な事件が起きて、1990年代の前半、医薬品開発のあり方はもう少し何かならないかという議論がなされています。要するに臨床試験の段階で因果関係不明といったものの中に重要な情報が入っていた。どうしてこれがわからなかったのかというと、臨床開発について体系化された方法論もないし、専門家もほとんど居ないという話になります。94年10月に設置された医薬品安全性確保対策検討会で、国際的に通用するレベルでわが国の制度もきちんとしていこうということになり、それが直接間接に反映されたのがICHのGCPです (Table 19).

治験の強化・充実としては、製薬企業責任下での実施が明らかにされ、GCP遵守、治験届のチェック導入、治験相談の充実などが示されています。今やっていることのかなりの部分がこのところに入ってきていますが、96年2月に改正方針が出され、法整備が進んできました。今から振

Table 17 欧米の医薬品産業に与えた影響

<p>◆欧米間では、ICH以前にも臨床試験データは、行われていたが、実際には相当の確率でリジェクトされていた (当時のインタビュー)</p> <p>◆ICHは、日本と欧米間のみならず、EUと米国のデータ相互受け入れを大きく促進した</p> <ul style="list-style-type: none"> ●日本と欧米とのデータ相互受け入れに関しては、E5：外国データ相互受け入れのための人種差ガイドラインが1997年に交付された後に活発となった
--

Table 18 産業側の希望と成果

<ul style="list-style-type: none"> ●新薬申請に必要なデータの本質は同じであるにも係わらず、各規制官庁・システム毎に資料をテラーモードする非生産的かつ不合理な状況からの脱却 ●規制官庁と対等に議論できる場と方法への渴望 ●国際化への対応、足がかり (とくにわが国の産と官) ●これらはその太宗が実現
--

り返ってみると、現在の承認審査システムが出来上がる前の大きなターニングポイントになっています。

臨床試験あるいは臨床試験データを語るに、どうしてもGCPが話題になりますが、このGCPの議論は83年か84年ぐらいから始まっています。その直前に臨床試験申請データの症例をまるきり造ってしまったという事件があって、これは何とかならないか。しかし、治験そのものがある種、医局運営のプロペラントというか、そうい

う形で使われることが多いし、そもそも治験の理解に乏しい。また、いわゆる医療の場に存在する急峻な権威の傾斜、あるいはパターナリスティックな中で、何を今さら文書・紙で被験者の同意を取るのか。今までは患者と私の信頼関係の中で、あうんの呼吸で同意を得ていたのに、そんな面倒なことはいやだ。80年代はそういう空気でしたが、これを90年代には大変な苦勞をして変えていったわけです (Table 20)。

最初のGCPは、例外として文書ではないもの

Table 19 日本にスポットを当てると？

<ul style="list-style-type: none"> ● 日本ではその頃抗ウイルス薬ソリブジンによる薬剤併用相互作用を背景とする副作用・健康被害事件が発生し、製薬企業における医薬品開発のあり方ならびに行政での審査のあり方の改革の必要に迫られていた ● 1994年10月に設置された医薬品安全性確保対策検討会で、公的関与充実策、なかでも制度改正を中心とする審議が行われ、ICH・GCP等のガイドラインに盛り込まれている考え、ならびに欧米審査システムの優れた点を取り入れ： <ol style="list-style-type: none"> 1) 治験の充実強化としては、製薬企業責任下での実施（企業の役割強化、社内体制充実）、GCP遵守、治験届のチェック導入、治験相談の充実、治験実施中の重篤な副作用等の情報収集と対応の強化 2) 承認審査の充実強化としては、GCPに沿った試験実施による承認申請資料の信頼性に対する製薬企業の責任強化、医薬品機構の活用によるデータ照会等調査業務の強化、各領域の専門職員による事務局審査（チーム審査）の強化、ならびに中央薬事審議会における審査の質の高度化、迅速化、透明化 3) 市販後対策の充実強化等 ● 以上から成る改訂方針が1996年2月に出される。その後、同提案のほとんどが実施され、法整備などが進んだ。現在の審査システムに至る一つのターニングポイントとなった
--

Table 20 ICH・GCP

<ul style="list-style-type: none"> ● ICH・GCPは我が国においては、単なるガイドラインの施行に留まらず、基本的な部分が薬事法に組み込まれることによって、その効力が強められることになった。 ● 医師・医療機関に対しては、患者（被験者）の人権擁護のための文書によるインフォームド・コンセントの取得、IRBの機能強化さらには記録の保管等の充実が求められた。 ● その結果、治験関連業務はかなりの負担増となり、体制強化が求められることになった。また製薬企業に対しては、治験推進上の責任強化が各方面で図られた。 ● 多くの国内医療機関では、1997年に薬事法が改正されたものの、対応する治験実施体制が整わず、いわゆるローカル・ドラッグを中心に治験数が激減するとともに、グローバル事業展開を考える製薬企業による海外治験先行実施がもたらされることとなった。数年後には、海外治験データを元に国内申請する日本企業も出現した。

も認められました。口頭でもしかたがないときもあります，ということでしたが，それでは国際的に通用しない。そこで，薬事法が改正されるに際して，法律的にも文書でいただくという話になりました。他の部分についても同様な改正がどんどん行われています。

また，治験のデザインも，日本ではパラメトリックに処理できるようなデータの集め方をして，わざわざそれをノンパラの方法に変える。例えば全般改善度などに丸めなおしてもう一回やってみるとか，そういうことがかなりありましたが，それではかえって国際的に通用しなくなる。

これを何とか通用する形にしたい (Table 21)。評価項目も患者のメリットを反映するものにしていかなければいけない。統計も，多重性無視などが珍しくありませんでした。それらを何とかする必要がありましたが，求めるだけではなかなかうまくいかない。潜在的に私どもの心の中に存在する舶来上等というか黒船的な議論，「欧米ではこうだよ」「そうかな」というインフュリア・コンプレックスをうまく活用しながら，何とか全体を向上させていこうということだったと思います。

Table 21 ICHに対する戦略 1990年初頭

◆日本の治験環境の国際的なレベルへの対応促進：とくにGCPと治験デザイン，評価項目の設定，統計手法など
◆医師・医療機関の医薬品開発に関する理解と協力の促進
◆国際的に通用する医薬品の研究開発促進
◆当初から参画することによる利益 ●言語・ビューロー・議題選択・メンバーシップ選択など
◆集中化による少ないリソースという絶対的な弱点の克服
◆わが国に潜在的に継続存在する，「舶来上等，黒船的な議論」を視野に入れた進行
◆医療の場における治験の地位向上

また，医師・医療機関の医薬品開発に関する理解と協力を促進していかなければいけない。これも日本だけではなく，世界を市場にする医薬品の研究開発を促進する重要な前提条件で，そのための方法論が重要です。

さらにこれがある意味最も大きいことかもしれませんが，ICHは非常に数少ない，わが国が起源段階から制度設計に参加できた大型国際会議でした。したがって，創業者利益がある。言語や議長団，今度は何を議題に取り上げようかという選択，記録の書き方，メンバーシップの選択などに，一つひとつははじめから対等な立場で参画できる。これはなかなか例のないことであり，ICHの運びに非常に大きな影響があったと思います。ぜひ皆様がんばっていただいて，今後もこういった場を継続，あるいは増やして行っていただきたいと思っています。

今医薬品の審査や安全対策について絶対的に人が少ないということが言われていますが，平成に変わったばかりのころですから，員数はもっと少ない。国際関係はこの人とこの人がやっていると片手で勘定できるぐらいでした。それまでにも，バイラテラルでいくつもあったという話をしましたが，そうすると例えばAさんがヨーロッパのスイス，イギリス，フランスとやり，残りは全てBさんという式で，非常に大変なことになりますが，ICHで集中化することによって1回ですむ。

少ないリソースをカバーするために，マルチのしっかりした場を一つ設けて，そこに全力投球することによって，日本の人が少ないという弱点を克服する。そういった戦略が当時は機能していたように思います。

治験届出数の推移を見ると，97年に法律に入ってから，手続きがとても大変だということでどんどん減ってきました。ようやく治験活性化3カ年計画や引き続き5カ年計画その他で，最近に至って治験の件数が上向いてきているという形になっています (Table 21)。

4. 現在の状況と国際共同治験の必要性

さて、ICHをめぐる山を登ってくるような感じでだんだん現代に近づいてきていますが、成果は非常に大きいものがあったと思います。しかし、良いことばかりではなくて、相対的に難しい問題が残っています。また、わりと短期間に成果を求める方々の理解、サポートを得るためにも、解きやすい問題を俎上に上げてどんどん処理していこうという戦略でしたが、後で考えてみると、これは良いことばかりでは無かったと思われま (Table 22)。これは役に立つかもしれないと一度認識されると、そこに問題の大半が持ち込まれる。そうすると、そもそもリソースが少なかったわが国にしてみれば、あつという間に手が回りにくくなって、体系的な取り組みが難しくなる。次第に全体としてのガバナンスが希薄になり、個人従属的な活動が増え、またそのように見なされやすくなってしまふ。他の人に説明をするひまがないと、「あの人、何かやっているな。また運営委員会の時期が来た」ということでワーッと集まり、終わったら次の会合まで別の仕事に掛かりきりにならざるを得ない。そういう形になりやすくなり、なかなか体系的に取り組んでいくだけの体力がない。要すればこういうことになりやすい。

また、最も大きな違いかもしれませんが、90年代当時、新薬・臨床開発では姿が見えなかった韓国、台湾、シンガポールなどのアジア諸国や、後にインドが力量を蓄えて、ふさわしい位置づけを求めてきている。これはまったく自然の姿ですが、それが医薬品開発の相対的なわが国の地位低下にタイミングが一致してしまった。これも巡り合わせの面がありますが、大変なときにはさらに大変なことが重なるものと思います。

実は2008年に、大学院生と一緒に教育の一環として米国に行きましたが、医薬品安全性に関してSNPsのレベルからコンソーシアムを作って、データを集めて問題を共通のプールで解決していこうという動きを学びました。それが機能してい

ますが、Table 23にあるような会社が入っています。もちろんFDAやEMAも入ってやっていますが、残念ながら厚生労働省や総合機構、日本起源の企業というのは入っていません。何か離されてしまっている、ということになります。

少しテクニカルな話に触れると、今まで様々な歴史的な背景と基本的なデータの横顔をお示しましたが、国際共同試験ではシステムが同じでなければならぬ。あるいは言語の問題、制度管理、セントラルラボとのやりとりなどの問題がただちに入ってきます。つまり今ある問題の克服も大変なところに、加えてこういったところまで戦線を広げなければいけない (Table 24)。

しかしながら、それについては、今日本の政府も、単に厚生労働省にとどまらず文部科学省や経

Table 22 ICHに関する戦略と、その変遷

- ◆成果は上がった しかしその結果は ➡ ?
 - 相対的に難しい問題が残る
 - 置かれる問題の数がどんどん増え、範囲が広がる
 - 90年当時、新薬・臨床開発では姿が見えなかったアジア諸国やインドが力量を貯え、相応しい位置づけを求めるようになった
- ◆ ← 人的・組織的なリソースの制限からすべてに手が回りにくくなり、体系的な取り組みが難しくなる
- ◆全体として統合されたガバナンスが難しくなる、個人従属的な活動が増え、またそのように見なされやすくなる傾向
- ◆その後、アジア諸国の台頭や、わが国の医薬品開発の相対的地位低下にタイミングが一致

Table 23 米国・EU コンソーシアム参加企業

Abbott, Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, ClinXus, GlaxoSmithKline, Entelos, Johnson & Johnson Pharmaceutical R&D, Eli Lilly, Merck & Co., Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Schering-Plough, Wyeth

済産業省、内閣府なども含めて、治験活性化5カ年計画を立ててがんばっています。皆様も参加を求められるとか、すでに参加されている方が多いと思います (Table 25)。

5. 当面する課題の克服に向けて

当面する課題の克服に向けては、ICHのからみからいうと、日本は発射台としてはいい位置にい

て、それに参画して、そういったハーモナイゼーションの事業を通じて方法論の近代化を目指してやってきたということが言えます。産官学は非常にスケアスなマンパワー、リソースで進めていく中で、本格的にICHが動くにつれてだんだん戦線が延びていった。残った問題がそもそも難しいということで、現在担当している方々は大変ご苦心されていると思います。そういう状況がありません (Table 26)。

Table 24 国際共同治験では

<p>◆共通システム導入が原則</p> <ul style="list-style-type: none"> ● EDC：医療機関のLAN設備等のIT整備が必要 ● 被験者登録管理システム：Internet based randomization system <p>◆使用言語</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆治験実施医療機関と海外セントラルラボとの直接のやり取りが原則 ● 集中検査用資材の供給、検体の送付など <p>◆使用（測定）機器の登録、使用方法のトレーニング等</p> <p>◆外国規制当局の査察・調査の受け入れ</p> <p>◆治験実施医療機関が実施すべき治験に関する責務の遂行</p> <p>◆治験コスト</p>
--

Table 25 新たな治験活性化5カ年計画

<p>◆目的；</p> <p>国民に質の高い最先端の医療が提供され、国際競争力強化の基礎となる医薬品・医療機器の治験・臨床研究実施体制を確保し、日本発のイノベーションの創出を目指す。</p> <p>◆5年後に期待される治験・臨床研究の姿；</p> <ol style="list-style-type: none"> ①治験・臨床研究のコスト、スピード、質が米国等外国並に改善されている。 ②国際共同治験の実施数がアジア周辺国と同等以上の水準まで向上している。 ③国民が安心して治験・臨床研究に参加することが出来る体制が確保されている。

Table 26 当面する課題の克服に向けて (1)

<ul style="list-style-type: none"> ● 国際共同治験に対する積極的な参加，それもプロトコル作成段階からの参画 ● 日本独自の申請資料要請項目やレギュレーション（もし、あれば）について、持続的かつ科学的な見直し・検討・協議とタイムリーな対応 ● 臨床試験，医薬品臨床開発に関する教育システムの一層の強化充実，それも基礎的な考え方から最新の医学・薬学の発展に対応できる知識までを含むもの ● 医学・医療の領域における治験・臨床試験の位置づけの向上と，薬学領域の頑張り，学際的な踏みだしと努力 ● 医薬品の開発や審査に係る者相互の対話，考え方の交換や議論の場の確立・充実と活用

そもそも国際共同治験に追いつく努力の最中というところですが、このまま行ってしまうと、プロトコルは諸外国できちんと作って、そのプロトコルを墨守する。知恵を使うプロトコル造りの部分に参加しない、あるいはできないということになる。そうすると、あとは被験者をリクルートして、データをいただくのみという臨床的な力仕事になる。これは私の表現ではなくて、ある米国のCROの方の表現でしたが、rent-a-bodyといわれるのです。非常に悲しい言葉だと思いました。

もともと日本は、知恵をどううまく使って貢献し、世界の中で地位を得て、経済的に生きていくかという状況にあります。例えば北里研究所の大村智先生とか、遠藤章先生とか、シーズの面では大変すばらしいものを世界に送っています。ポテンシャルはありますが、それを具体化し医薬品の姿にするための環境がどんどん貧しくなってはいないか。もちろんそれは気がついていて、政府も努力をしているわけですが、外から見ると、さらに具体化のための精緻な議論や努力が必要なように思います。

もし日本独自の、それも歴史的な意義に立脚するような資料項目やレギュレーションがあれば、「ああ、日本ではこれが要るのか。それでは世界をもう一周してきたら、また声をかけてみよう」ということになって、その間に数カ国で承認が下りてしまう。また来てみると、まだ言っている。じゃあもう一周してみようといっている間に、ドラッグラグがどんどん増えてしまう。ですから、そういった観点からもしっかり見ないといけない。

また、いわゆる医科学の進歩というのは言うまでもなく日進月歩であり、レギュラトリーサイエンスがそれに追いついているのかどうか。EMAの長官が同趣旨のお話をされていましたが、昔のセレンディピティに基づいた医薬品、低分子中心お薬の承認審査の方法やリクワイヤメントが、現在の再生科学とか、トランスポーターとか、ジーンとか、抗体薬とか、そういうものの審査に最適な形になっているのかどうか。これは医薬品医療

機器総合機構が正に大きなテーマとして努力しているところだと思いますが、常に見直しが必要です。

それをきちんと体系立てて考えたり、教育したり、研究の中心に置いたりする部分がまだあまりない。では米国にあるのかということ、そうでもないとのことですが、いまや何か纏まった中心が必要だと思います。

あとは、繰り返しになってしまっていますが、治験や臨床試験の位置づけの向上、薬学領域のがんばりとか、学際的な踏み出しなども重要だと思います。現在、幸いなことに医薬品総合機構が産業界、国民のご理解を得ながら、人員の強化を目指して進んでいると承知しています。最初から出来合いの審査官がおられるわけではなくて、日々の相互のディスカッションや、お互いに胸を借りたり、知恵を出したりする中から育てられるわけで、そのための学や産、患者などを含めた相互の対話、考え方の交換や議論の場の確立・充実と活用が、今こそ求められているのだと思います。

他に、全体の生産性を向上する努力としては (Table 27)、あったほうが良いという資料は意識して求めない、作らない。医薬品の安全性の問題がこの数年どんどんクローズアップされてきて、なかなか申請は難しくなってきたという話がありますが、安全性問題は現在のコンベンショナルな方法を強化するだけでは解決しないかもしれませ

Table 27 全体の生産性を向上する努力

- 増加しやすい申請資料と、短時間で陳腐化・旧態化する資料作成・審査・評価方法
- 医薬品に求められる性質や情報の一層の体系化と科学としての領域の確立
- あったほうが良いという資料は作らない (資料の性質を理解した上で、意識して求めない)
- 医療の場で使われる医薬品として必要な情報のうち、どこの段階で何を明らかにするか、戦略の確立と共有
- 患者・医療従事者の当事者意識、一層の参画を求める

ん。そういったところでもっと知恵を出しながら、とにかくお互いに意識して、「nice to have」のようなものはもうやめる。

また、患者・医療従事者の当事者意識、一層の参画を求める。言うまでもなく、今私どもは大変困難な時期に直面しています。新薬を作るために被験者となっていただく患者さんにも、それなりの意識を持っていただく。そういう普及の努力をする必要があります。米国で地下鉄などに乗ると、難病などの財団の新聞広告が見られます。「こんなことが心配だったら、いつでもここへ電話をしてください」とありますが、日本は見たくてもない。そういったことで、いろいろな手段があるのではないかと思います。

次の問題としては、やはり新規化学物質がないと元気が出ません。薬学領域の先生方にぜひお願いしたいと思いますが、今外資系の研究所を中心

として、引越すわけではないけれども、中国で新設が進むのを横目で見ながら日本から消えてなくなるといった状況があります。それをとやかく言うのではなくて、がんばらなければいけない。

また、できるだけフラットに物事を見ていく。韓国の2,000床クラスの治験施設、シンガポールの国際医療立国としての政策の見事さ、台湾規制当局の国際性、中国の実力と豊かな将来などは、きちんと認識しないと日本の将来を見誤ってしまうと思います (Table 28)。

繰り返しになりますが、中国、韓国、シンガポールなど、近年臨床開発に参入してきた国々は、1例あたりの費用、エントリー終了までの期間の短さ、データの信頼性が向上していることなど、産業界から見れば「why not」ということになるのではないかと思います (Table 29)。

2007年、FDAが100周年を迎えて、世界の20

Table 28 当面する問題の克服に向けて (2)

<p>◆新規化学物質 (NCEs) の創出</p> <p>◆医薬品開発や臨床研究に関する各種の刷り込み、誤解、思い過ごし、偏見、言い訳などの意識的、科学的かつ継続的な努力による克服</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 南蛮渡来の〇〇、黒船・明治御維新以来の舶来コンプレックスや、謂われのない「アジアの長兄的なムード感覚」などを、事実を直視することにより変える ● 今日の韓国の治験施設のアトラクティブネス、シンガポールの国際医療立国政策・日本を上回るGNI/人、台湾規制当局の国際性、中国の実力と将来、他の国の高等教育を受けた方々の語学・交渉力など……

Table 29 臨床開発・治験は、ICHメンバー国などの競争力が低下し、相対的に近年臨床開発に参入してきた国々の寄与が大きくなってきている

<ul style="list-style-type: none"> ● 中国、韓国、台湾、シンガポール、香港、タイ、ブラジルなど ● 施設の規模・従事者の能力向上、語学の克服、国の支援などからなる環境の整備 ● 1例あたりの費用、エントリーと、エントリーから終了までの期間が短い、データの信頼性が向上、さらに「将来の市場可能性」 ● 製薬企業による研究開発面でのさらなる投資 ● cf: 医薬品規制官庁サミット アジアでは、シンガポールが一番乗りで開催 (日本ではない)

の医薬品規制官庁から代表を集めて、医薬品規制官庁サミットを開いて議論されたことがあります。2回目がヨーロッパということでアイルランドでした。3回目はアジア地域でどうだということになって、シンガポールが名乗りを上げました。もう会合自体は終わりましたが、シンガポールがアジアで最初に開催しています。たいしたものです。

では、どうしたらいいのか (Table 30)。ICHは何とんでもブランドが確立しています。繰り返しになりますが、その再評価と創業者利益を認識して、ぜひ組織体制、人員、予算などを工夫してがんばる価値があるのではないかと思います。新聞報道では、医薬品医療機器総合機構に国際対応のための新しい組織ができると書いてありましたが、ひょっとしてこういうことであればすごいな、という感じを持っています。

アジアがどんどん出てくるということですが、これは米国やEUと日本は、今や同じ利害に立つ

ということかもしれません。高度な教育を受けた方々の雇用の機会、あるいは新たな治療法の提案という意味で、同じような立場であれば新たな協力のしかたが出てくるかもしれません。

また、日本では、伝統的なマイノリティとして「平家・海軍・国際派」というのがあるそうです。この裏側が日本のマジョリティですが、国際派はもっと主張しなければならない。また医学、薬学の研究では基礎と臨床の間に何となく見えないラインが引かれていて、ここからお互いに前へ出てはいけないという意識があります。これを実績などで塗り替えていく必要があります。

昔は「男子一生の仕事」という言葉がありました。今は医薬品開発や国際ハーモナイゼーションを「1人の人間、一生の仕事」としなければならぬ。こういった問題を人生の一つの通過点としないでがんばるとのことだと思えます。ご静聴ありがとうございました。

Table 30 当面する問題の克服に向けて (3)

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ● 確立している「ICHブランド」の再評価と創業者利益の再認識……組織体制、人員と予算 ● 日本と同じ様な追われる立場にある (かもしれない) EUや米国との、協力の仕方の再検討 ● 国際的な活動に対する認識、すなわち日本に伝統的に伝わる「平家・海軍・国際派」意識や、「基礎と臨床の間にあるコーラスライン」というような意識を、提案、発言、働きかけ、実績などで変えていく ● 一生の仕事として腰を据えて取り組み、「人生の一つの通過点」としない……人材を育てる |
|---|

中国人と海外PKデータの比較

A comparison of pharmacokinetic data — Chinese and foreigners



Cui Yi-min
Institute for Drug Clinical Trial, Peking University First Hospital

1. 各人種のCYPs遺伝子多型の頻度

新薬開発がグローバル化するなか、各国の規制当局をはじめ、開発関係者の中で薬物に対する反応の人種差が注目されていることは、ご存じのとおりです。特に開発過程においてPKやPDの人種差について検討することは、薬剤の国際開発には欠かせません (Table 1)。

ご承知のとおり、2007年に日中韓3国の保健担当大臣が閣僚会談を行い、今後の各国間の協力に関して基本的合意が形成されました。日中韓での協力テーマの一つが、新医薬品の開発推進の相互協力であり、その中で3カ国の官の間で民族差に関する科学的データを蓄積し、近い将来、東アジ

ア地域における共同臨床試験の実施と、そのデータを利用した迅速な開発、承認審査が目指されています。

欧米との国際共同治験においては、投与量の差や安全性の問題などがあります。一方、国際共同治験におけるアジア地域の重要性として、世界人口の約60%がアジア地域の民族であり、東アジアの中における人種差をどこまで考慮すべきか考える必要があります。中国の現状では、外国が原産の化合物のファースト・イン・マンは規制上認められていませんが、他国でフェーズI終了後で開発中、もしくは外国で市販されている薬剤の開発は、さかんに行われています。

私のいる北京大学第一附属病院臨床薬理研究機構でも、欧米や日本で開発中、もしくは市販されている薬剤のPK試験を多数実施しています。本日は、われわれが実施した薬剤のPK試験結果を欧米や日本の結果と比較しながら紹介したいと思います。

Table 2は民族間の異なるCYP不全例を示したものです。CYPの遺伝子多型によりいくつかの

Table 1 背景

- 新薬開発のGlobal化
- 日中韓の相互協力
- 中国における新薬開発の現状

Table 2 CYPの人種間差

- CYP2D6不全 : 欧米 (7%) > 東アジア (1%)
- CYP2C19不全 : 欧米 (2%) < 東アジア (19%)
- CYP2A6不全 : 東アジア (2-4%)

東アジア (中国, 日本, 韓国) 間では大差認めず