

質疑応答

(質問) 外国臨床試験データの受入れにおける、日・米・EU間のICH（日米EU医薬品規制整合化国際会議）の合意事項について分かりやすく解説をお願いします（東京都：M・S）

(回答) 徳間洋二*

はじめに

医薬品の有効性や安全性に与える民族的要因の影響を無視することが出来ないことはよく知られている。例えば、多くの薬物の代謝に関与するチトクロム P450 の分子種 CYP2D6 は遺伝多型により酵素活性が欠損した人が存在し、欠損者の割合が欧米人では高く（約7%）、日本人では低く（1%）、逆に CYP2C19 の欠損者は欧米では低く（約3%）、日本人では高く（20%）、これらの P450 が関与する薬物の代謝に人種間で差が見られている¹⁾。また、医薬品の使用方法の違い、疾患の診断基準の差なども医薬品の効能・効果、用法・用量に影響を与え、外国との差になって現れることがあるし、食生活や食事の内容が医薬品の効果に影響する場合もある。このような懸念から、従来は、外国で実施された臨床試験データが日本での承認申請時に利用可能な場合でも、臨床試験の大部分について、原則として日本人を対象とした試験の実施が求められてきた。しかしながら、日本において外国で既に実施された臨床試験を繰り返し実施することは、日本における医薬品の承認申請に少なからず遅延をもたらすとともに、医薬品開発における資源浪費となることが指摘されていた。この問題は ICH においても日米 EU の共通の解決すべきトピックとして選定され、検討の上 1998年2月に最終的な指針の合意がなされ、同年8月に厚生省より関連の通知が出された^{2,3)}。これらの通知により、合意した指針に基づいて科学的に必要とされる国内臨床データを加えることに

より、外国臨床試験データを日本での承認申請時に利用可能になった。まず最初に ICH 全般について述べ、ついで合意した指針について解説する。

ICH

ICH は International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use の略で、厚生省の ICH 関連インターネットホームページ (<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/ichindex.htm>) では日米 EU 医薬品規制整合化国際会議と訳されている。この会議は「日米 EU 三極の新医薬品の承認審査資料関連規制の整合を図ることにより、データの国際的な相互受入れを実現し、有効性や安全性の確保に妥協すること無く、臨床試験や動物実験等の不必要な繰り返しを防ぎ、承認申請を迅速化するとともに、新医薬品の研究開発を促進して、もって、優れた新医薬品をより早く患者の手に届けること」を意義・目的としている。主催者は各地域の薬事行政当局と製薬業界代表団体、すなわち日米 EU の産官6団体で、例えば日本では厚生省と日本製薬工業協会が主催者として参加している。オブザーバーとして世界保健機構 (WHO)、スイス厚生省薬務局、カナダ厚生省薬務局の3団体が参加している。1991年にブリュッセルで第一回の ICH が開催され、引き続き第二回が1993年にオランダで、第三回が1995年に横浜で、第四回が1997年にブリュッセルでそれぞれ開催された。現在まで手がけられた51トピックのうち、1999年10月現在41のトピックにおいて最終合意(ステップ4)に達し、我が国を含め各地域の規制当局で合意内容がガイドライン等として公表されている。ICH

*藤沢薬品工業株式会社学術部 SAS 担当

のプロセスは表の脚注に示すように進捗状況に応じてステップ1から5の5段階に分けられている。日米EUの共通の解決すべき話題はトピックとして選定され、トピックは大きく品質、有効性、安全性及び複合領域に分類されている。今回のテーマの「外国臨床試験データの受入れ」は有効性に分類され、トピック名は「外国臨床データ受入れの際に考慮すべき人種・民族的要因についての指針 (E5)」である。参考までに有効性に関連したトピックの進行状況を表に示す。

表 ICH 有効性領域トピックの進行状況(文献⁴⁾より引用)

ステップ5	E 1	慢性疾患に対して長期間の投与が想定される新医薬品の臨床試験段階において必要な症例数と投与期間について
	E 2 A	臨床試験段階における安全性データの取扱いについて：定義と緊急報告の基準
	E 2 C	臨床安全性データの取扱いについて：定期報告
	E 3	臨床試験データの取りまとめ方法と様式
	E 4	新医薬品の承認に必要な用量反応の検討に際しての考え方
	E 5	外国臨床データ受入れの際に考慮すべき人種・民族的要因についての指針
	E 6	医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (GCP)
	E 7	高齢者に使用する医薬品の臨床評価ガイドライン
	E 8	臨床試験の一般指針
E 9	臨床試験の統計ガイドライン	
ステップ4	E 2 B	臨床安全性データの取扱いについて：報告様式
ステップ2	E 10	臨床試験における対照群選定のガイドライン
	E 11	小児の臨床試験ガイドライン
ステップ1	E 12 A	降圧薬の薬効評価ガイドライン

(1999年10月14日現在)

ICH プロセス

- ステップ1：トピックの選定、問題点の分析
EWG (Expert Working Group) の設置及び ICH 調和ガイドライン案の起草
- ステップ2：ICH 調和ガイドライン案の決定、承認
各国におけるガイドライン案の内示、意見聴取
- ステップ3：寄せられた意見に基づくガイドライン案の修正
- ステップ4：ICH 調和ガイドライン最終合意
- ステップ5：各国が合意内容を国内規制に取り入れる。

外国臨床試験データの受入れについての指針 (ICH E5トピック)

臨床試験に関する外国データ受入れに関する指針は1992年以来、ICHにおいて医薬品の有効性や安全性に与える民族的要因の影響を科学的に評価し、外国臨床試験データの利用を促進するための方策が検討され、1998年2月にワシントンで開催されたICHの運営委員会で合意された。これを受け、日本では、「外国で実施された医薬品の臨床データの取扱いについて (1998年8月11日、医薬発第739号)」²⁾及び「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 (1998年8月11日、医薬審第672号)」³⁾として厚生省から通知された。この指針によると、外国で実施された臨床データを利用する場合には、図に示すように、まず日本の規制要件を満たすかを評価する。その上で、外国臨床データパッケージで日本における外挿が可能かを評価する。さらに、必要な場合には、ブリッジング試験を実施して、国内と外国との間で民族差が認められないとの結論が得られた場合には、外国臨床データを受け入れることが可能となるとされている。実際に受け入れが可能か否かは各規制当局の判断に任されており、通知からの日も浅く事例も余り多くないため外国臨床データの受け入れが具体的にどのようになるかは不明なところもある。しかし、本指針に関する質疑応答集及び医薬品機構が実施しているこの指針に関する治験相談の分析⁵⁾よりおよその姿を推測することが出来る。

医薬品の開発には一般的に10年以上の年月と150億円以上のコストがかかるといわれており、製薬メーカにとって最大の関心事は良質の候補品を数多く創出することと、開発に要する時間・コストをいかに短縮するかである。後者の律速段階は臨床試験であり、そのなかでも第Ⅲ相試験に最も多くの時間・コストを費やしている。さらに日本においては表に示す ICH E6 トピック「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」の合意に基づいた新 GLP が1998年4月から施行されており、新 GLP の導入により、被験者への文書による説明と同意の取得、より適正な治療の実施のための治験審査委員会等が義務付けられ、臨床治験の進捗が大幅に遅れている。図に示したように外国臨床

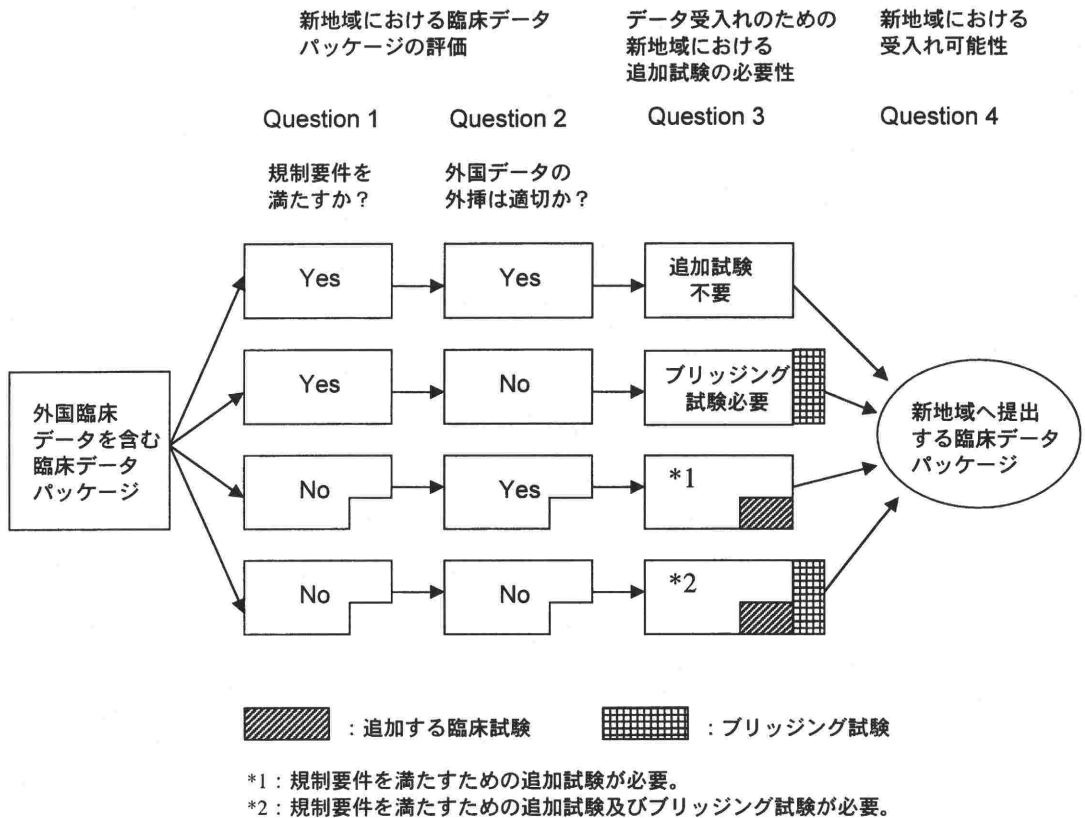


図 臨床データパッケージの受入れ可能性の評価 (文献³⁾より引用)

試験データの受け入れには様々な場合が考えられるが、第Ⅱ相後期に実施される臨床試験即ち用量反応試験をブリッジング試験として、外国の第Ⅲ相試験を我が国に外挿し、外国での第Ⅲ相試験データを日本の承認申請資料として利用するケースが多くなると推定される。上記の治験相談の分析結果においてもこのタイプが半数以上占めていた⁵⁾。マスコミを賑わした勃起不全治療薬バイアグラの承認申請においても、日本における後期第Ⅱ相試験までのデータと、米国FDAに評価資料として申請された欧米での第Ⅲ相試験データを基に厚生省に申請し、1999年1月に製造承認を受け、日本でも発売された(関連資料はインターネットで新医薬品情報公開資料サイト <http://www.nihs.go.jp/mhw/koukai/index.html> の平成11年1月25日承認分で入手することが出来る)。バイアグラのような優先審査対象医薬品でも今回のICH E5の合意がなければ、従来なら日本で今ごろ第Ⅲ相試

験を実施しており、この様に迅速に発売されることがなかったと思われる。

おわりに

このICH E5 トピック合意事項の日本での実施が日本の医療にどのような影響を与えるかは、今後注目していく必要があるが、少なくとも海外で発売あるいは海外で開発している医薬品が今までより容易に日本の医薬品市場に参入してくるの確かである。すでに外国で使用されているが、日本での開発の時間・コストを考慮して開発を見送っていた医薬品が日本での開発に着手したとの情報を最近よく耳にするようになった。E5 トピックをはじめとしてICHの一連の合意事項を実施することにより、ICHの最終目的である「優れた新医薬品をより早く患者の手元に届けること」が日本の患者さんにおいても実現されることを願っている。

最後に ICH についてもっと詳しく知りたい方は、インターネットで「ICH ガイドラインと関連情報 (<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/ichindex.htm>)」を訪問することを薦める。文献 2), 3), 5) はこのサイトから入手することが可能である。

文 献

- 1) 千葉 寛：岩波講座・現代医学の基礎13 ー薬物動態と薬効ー (加藤隆一・水島裕編) 岩波書店, 1999, pp. 97-112
- 2) 厚生省医薬安全局長通知：外国で実施された医薬品の臨床試験データの取扱いについて, 平成10年8月11日, 医薬発第739号
- 3) 厚生省医薬安全局管理課長通知：外国臨床データを受入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針, 平成10年8月11日, 医薬審第672号
- 4) 但野恭一：ICH ワシントン会議が開催される, JPMA News Letter, No.74, 14-16, 1999
- 5) 内藤周幸：ICH-E5 の我が国における implementation 状況について, 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 平成十年度研究業績報告書, 97-99, 1999