

外国臨床試験データの 受け入れ

外国臨床試験データの新薬承認申請資料としての受け入れについては、1985年6月の薬務局長通知により、原則受け入れの方向を示していた。しかし、国内産業を保護するため、実態としてはほとんどの臨床試験を国内でやり直す必要があり、外国に門戸を閉ざしていたのが実態であった。

■ ICH で外国データ受け入れの路を開く

その後、1990年に日・米・EC（現在のEU）間でICH立ち上げのための話し合いが始まった。この時に、厚生省が3極間で話し合うべき重要課題の一つとして、GCPとともに外国臨床試験データ受け入れのための条件、すなわち、人種差や民族差をデータの評価にあたってどのように考慮すべきかを国際的にハーモナイズすることを提案した。

厚生省の提案に対しては、多人種、多民族国家である中で医薬品の承認審査を行っている米国や、多民族の集合体である域内での統一的な医薬品の承認審査制度の導入を目指していたECからは、すぐには賛同が得られなかった。そこで、厚生省は日本が中心となってそのための研究班を組み、ICHでの検討を支援することを提案して、ようやくICHでの検討課題として採用された。

通常ICH-E5ガイドラインと呼ばれている「外国臨床試験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」は、1998年2月によく合意に達した。厚生省は3極間の合意を受けて、同年8月には同指針に対するQ&Aを付加して、局長通知の形で実施に移した。

同指針では、外国臨床試験データを日本の審査データに外挿するために実施されるブリッジング試験の内容などに

ついて、可能であれば、あらかじめ申請者が厚生省（医薬品機構（現在のPMDA））と協議することが薦められていた。

これに基づき、医薬品機構では治験相談業務の一部として、わが国における吸収・分布・代謝・排泄試験のほかに、ブリッジング試験としてどのような設計の試験を実施すべきか、試験の結果から判断して、どの程度まで外国臨床試験データを利用できるかなどについて、製薬企業の相談に応じていた。その後、厚生労働省はそれまでに得られた経験等を基にして、2001年に外国臨床試験データ取扱い指針を出し、E5ガイドラインの運用を明確化している。

■ ブリッジング試験データの外挿に対する考え方

ブリッジング試験により得られたデータの外挿の可能性に関する一般的な考え方としては、①ブリッジング試験により、わが国での用量反応、安全性及び有効性が元の地域におけるそれらと類似していることが示されれば、当該外国臨床試験データについてブリッジングできる、②ブリッジング試験により、わが国で異なる用量を用いた場合でも、当該医薬品の安全性及び有効性の特性が、元の地域における特性と大きく異ならないことが示され、更に、薬物動態や薬力学試験などによってその正当性が証明できる場合には、適切に用量を調節することにより、当該外国臨床試験データをわが国に外挿できる可能性が高い、③ブリッジング試験の規模が十分でないため、有害事象に関する特性がわが国に外挿できるか明確でない場合には、安全性に関するデータの追加が必要となる場合がある、④ブリッジング試験により、安全性と有効性を立証できない場合は、検証的臨床試験データが必要、とされていた。

更に、有効性を評価するうえでのブリッジング試験の範囲としては、①薬物が民族的な要因による影響を受けにくく、かつ、わが国と元の地域における医療習慣や臨床試験の方法などの外因性民族要因が類似している場合にはブリッジング試験は不要、②わが国と元の地域が民族的に類似しておらず、薬物が民族的要因による影響を受けやすいもの、外因性民族的要因が類似しており、類似薬がわが国ですでに用いられている場合には、薬物の作用を反映すると考えられる薬理学的エンドポイントを用いたブリッジング試験が必要、③用法・用量の設定のための十分な根拠がない場合、併用薬の使用などの医療習慣や臨床試験の計画及び実施方法などが異なる場合、わが国では当該薬物の類似薬に関する経験が乏しい場合などには、わが国における臨床試験を実施することが必要であるとしていた。

指針の中には、どのような場合にブリッジング試験や追加の臨床試験が必要となるかが示されているが、運用によっては、E5 ガイドラインが外国臨床試験データを拒否するための手段として利用されるのではないかと懸念が制定当初からあがっていた。

■ E5 ガイドライン運用にも問題点

医薬品機構における治験相談業務は、エイズ事件を契機とした審査・安全体制の抜本的な見直し・強化策の目玉の一つとして、1997年4月から開始されたものであった。外国臨床データの受け入れに関するブリッジング試験についての相談、国内で臨床試験を行うに際しての試験計画などについての相談、承認申請前における申請資料についての相談などが行われており、欧米の製薬企業のみならず、国内の製薬企業からも期待をもって受け止められていた。

しかしながら、E5 ガイドラインの運用方法が必ずしも明確ではない部分があるため、外国臨床データを承認申請

資料として用いるために必要とされているブリッジング試験の内容が、どうしても厳しく運用される傾向にあり、医薬品機構における治験相談が厳しすぎるとの批判が、欧米の製薬企業からあがっていた。運用の仕方によっては厳しくも緩くもなることは、その後の承認審査との連続性の観点からも大きな問題であった。

また、わが国がICH 運営委員会で外国臨床試験データの相互利用の促進の観点からガイドラインの作成を提案した当時は、GCP はハーモナイズされておらず、わが国を含めた国際共同治験もほとんど行われていなかった。その後、E5 ガイドラインが作成され、ICH-GCP がまとめられ、国際共同治験が世界の趨勢となるまでに医薬品開発を取り巻く環境は大きく変化してきている。

更に、近年は、従来の生活習慣病等が中心の集団的な医療から、抗がん剤を中心とした分子標的薬等の個別化医療へと医薬品開発の方向は大きく変化してきている。また、1990年代終わりから、わが国がICH 運営委員会場で強力に主張していた開発から審査、市販後に至るまでのライフサイクルリスクマネジメントの考え方がE2E ガイドラインの形でまとめられた。その後、欧米は開発段階から市販後段階までの一貫した安全性監視や、リスク最小化策の実施を強力に進めている。

また、従来は製薬企業、医薬品規制当局、医療関係者で完結していた物(医薬品)中心の薬事規制が、欧米を中心として最終使用者である患者中心のシステムに大きく転換しつつある。すなわち、90年代においては有用であった人種差や民族差という患者を集団でとらえる概念から、今後は、わが国も患者個人という個人差に考慮する薬事規制の対応の大胆な転換が求められている。

(土井 脩 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団理事長)