創 薬

シリーズ(6)

臨床開発と育薬④

Asian 試験に向けて —2007 年 9 月 28 日の “ゴング” —

一木 龍彦

要約：がんに対する告知もなかった時代から、ICH-GCP, J-GCP の時代になり日本では治験の空洞化が見られるようになりました。そんな中で日本全体が1つの力となり、多くの試みがなされました。PMDAの発展、Bridging-study の考え方の指針、そして国際共同試験 (Global study), Asian 試験への道筋を造ってきたと思われます。アジアには3つの世界があり、日本語の日本、中国語の中国、その他英語の世界があります。日本では困難な問題が山積して逃げたいような国際共同試験であっても、実り多い試験結果がドラッグ・ラグを縮めています。スピードもコストも改善されつつあります。中国では中国市場を目的とした中国承認申請用の試験に興味注がれます。目的に合わせた試験を模索し続けることが重要だと思われれます。現在では日本も世界の一員として国際共同試験に参加しつつあります。

はじめに

1971年に第1回講談社ノンフィクション賞を柳田邦男氏が「ガン回廊の朝」で受賞しています。1962年に築地の国立がんセンターができた当時の話ですが、初代総長の田宮猛雄氏、時の総理大臣の池田勇人氏も国立がんセンターで亡くなっています。しかし、「告知」のない時代で、本人も奥様もがんとは知らされていませんでした。それから、50年しか経過していない中でアジア試験、国際共同試験に関して述べる時に頭の片隅で「ガン回廊の朝」の歴史を思い出してもらいたいと思っています。

1. 1990年代から2000年代の変遷 (図1)

1990年代、それは医薬品開発に係わる人間にとって大きな変換点を迎えた時期でもありました。GCP「医薬品の臨床治験の実施に関する基準」という大きな津波がICHの開始と共に押し寄せ、1990年10月に最初

のGCPが公表・運用開始された時に“予告のゴング”が鳴りました。そして、1997年3月に薬事法に基づく「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」省令GCP公布・施行時に最初の“ゴング”が鳴りました。1997年4月に医薬品機構誕生、1998年4月にGCP完全実施となりました。1997年GCP施行に伴い、日本におけるCROへの業務委託が公式に認知もされました。しかし、日本の治験環境は厳しくなり、治験届けの数も著しく減少した時代でもありました。

1990年以前、1998年まで各社の臨床開発は試行錯誤を繰り返してはいました。GCPによる厳しさは増しましたが、日本は日本独自での開発を行うスタイルは変わりませんでした。しかし、1998年8月にICH-E5ガイドラインを通知して、日本の申請データの中に海外データを活用できる、ブリッジング試験の時代となりました。海外との外的要因の差、内的要因の差を明らかにすることにより、海外データを日本の申請データとして活用できるようになりました。1998年8月11日に厚生労働省医薬食品局審査管理課課長通知としていわゆる“ブリッジング”による海外臨床試験成績を承認申請に活用することを認めるようになりました。しかし、ブリッジングはハードルが高く、なかなか有効手段として活用するのは難しいのが実情でした。そして2005年あたりから医薬品・医療機器審査センターからの話として、多くの機会に国際共同試験・グローバル試験という言葉が聞かれるようになりました。多くの学会、セミナーでも同様のテーマを掲げた内容が開催されました。2007年9月28日に厚生労働省医薬食品局審査管理課課長の課長通知の形で「国際共同治験に関する基本的考え方について」として国際共同試験に関する指針が示されました。2007年9月28日に国際共同試験の“ゴング”が鳴ったと言えるかもしれません。

従来、グローバル試験は主としてアメリカ、欧州規

キーワード：Asian 試験、国際共同試験、ICH-GCP

イーピーエス株式会社 (〒162-0822 東京都新宿区下宮比町 2-23 つるやビル 9F) 原稿受領日：2011年9月13日、依頼原稿 E-mail: ichiki232@eps.co.jp Author: Tatsuhiko Ichiki

Title: The Asian Study clinical trial: a step towards introducing global standards for clinical research in Japan

図1 「医薬品の臨床試験の実施の基準」GCP 制定の主な経緯

図2 共同試験の構造と軸足の位置

制当局 (FDA, EMEA) への申請を目的とした試験, また全くパラレル, または独自に時期を遅れて日本規制当局 (PMDA) への申請を目的とした試験が実施されました。従って, 日本での試験開始は海外に比べて遅く, ドラッグ・ラグという新薬上市からの遅れが数年ありました。

2. 2つの国際共同試験 (図2)

2007年9月28日のゴング以降, 多くの会社が国際

共同試験を活用して, より早く, 短期間に臨床試験を実施・完了したいと考えるようになりました。国際共同試験を考えるに当たり, 2つの大きな流れが出てまいります。それは製薬会社の置かれている立場の違いから自ずと生じるものでもあります。日本国内の製薬会社は日本の規制当局 (PMDA) 申請がfirst priorityであり, PMDAの指導に従って, 日本+アジア各国で実施するAsian試験であります。軸足は日本のPMDAに置いていますので日本の業務としては本質的にこれま

での臨床試験と大きく変わるものではありません。ただ、韓国、台湾等のアジアでのマネジメントが加わります。もう1つの大きな流れは欧米の外資系製薬会社での Global 試験になると思います。本当の意味での Global 試験、国際共同試験であり、軸足を FDA や EMEA に置いた試験になります。この意味での国際共同試験となりますと、日本は世界の中の1つであり、全てのスタンダードは FDA、EMA となります。

3. Asian 試験

アジアはある意味で3つの領域に区分けされると思われます。日本は独自の J-GCP の世界を持ち、中国も独自の C-GCP の世界になります。その他の韓国、台湾、シンガポール等はある意味で ICH-GCP の世界になります。また、規制当局への書面に使用する言語に関しても、日本は日本語、中国は中国語への翻訳が必要になりますが、韓国、台湾、シンガポールでは英語がそのまま使用できます。しかし、近い国でもあり、同じ Mongolian であって人種的には近い民族でありますので、E5 で言われている内的要因での大きな差はありません。また、PMDA も査察等をすでに行っており、Asian 試験結果の受け入れには大きな障害はなくなっています。

また、CRO の立場からすると、日本の製薬会社からの依頼を受けて実施しますので同じ文化の中での話しになりますから相互理解も容易ですし、要求事項も受け入れやすくなります。また、アジアの他国での実施もすでに日本の製薬会社の状況を各国の実施施設が認識していますので容易なマネジメントとなります。コミュニケーションも階層が少ないので容易となります。

中国の試験に関しては若干様相が異なっておりまして、中国試験の多くは中国だけで実施する試験が多くありました。IND 申請から許可までの審議期間が長く（平均約9ヵ月）必要であり、アジア各国と同時に開始

できない問題がありました。近年、解決されつつあるとともに、各社も工夫して中国の多くの患者さんに試験に参加してもらおうと考えております。他の Asian 試験は日本での試験では満たされないスピード、コスト、症例数を満たすために日本と共同で実施する試験が大半です。しかし、中国での試験は中国での承認を目指したものが多くなります。すなわち、中国市場を目指した試験が中心であり、軸足を S-FDA（中国国家食品医薬品监督管理局）に置いたものとなります。中国での申請を主目的に置いていますので、中国薬事の実情、中国の法規制、中国での施設情報等が非常に重要な要素になります。比較対照薬の選択でも中国での承認状況を熟知していなくてはなりません。知的財産が大きな比重となります。

4. 国際共同試験 – Global 試験（図3）

外資系の大手製薬会社は“世界は1つ”の概念で Global 試験を組みます。かつては、面倒で遅く、何ら貢献しない日本は日本特有の日本人での前相結果の要求があり、様々な点で異なるので日本は別に日本申請用を考えるので日本は Global 試験に参加させないのが普通でした。しかし、最近、すなわち2007年9月28日のゴング以降は日本が受け入れるのであれば1つの試験で FDA、EMA に PMDA の承認も目指した国際共同試験を施行するようになりました。概念的には日本も Global 試験を受け入れる準備ができていますが、実際に実施となると多くの差異が生じてきます。医療環境の違いから、海外では当然でできることが日本では業務を行う上での大きな足かせになります。日本では Global 試験を企画している外資系製薬会社の日本法人が日本における治験届けの主体（IND holder）になりますので、行政当局への対応等も日本法人の子会社経由となります。そうしますと、Global 側との契約、または Global CRO との契約であ

図3 グローバル製薬会社→グローバルCRO→日本のCRO コミュニケーションの障害

っても別途に日本法人との覚書等が必要となります。施設によっては3者契約の際に日本法人 (IND holder) との関係を示せるものが必要になります。また、日本では3者契約ですので変更が生じた都度に IND holder としての日本法人の捺印が必要になります。

治験薬の輸入に関しては今後の改善が是非とも必要な事項でもあります。すなわち、海外において、Global 試験で治験薬保管・配送 vendor が個々の施設に直接配送可能であり、必要な時に必要な量を配送可能ですが、日本のみは日本法人の製薬会社が輸入して保管し、モニターが配送するか、または2008年の改正GCPで改正された範囲で配送業者が配送できることになります。多くの手間と、日本のみが固有の対処が必要となり、この背景をGlobal側に理解してもらうには非常に困難な作業となります。

また、最近では日本の試験でも多くなりましたが、臨床検査に関してはcentral laboratory方式が多くとられています。日本の試験であればすでにcentral laboratoryのシステムはかなりの病院網で確立されておりましてvendorの検査会社側が採取キットの配送、検体の回収、結果の電送を行ってもらえます。しかし、Global試験でGlobalのcentral laboratoryを使用となりますと多くの困難に直面します。検体回収に関しても完備されておりませんので個々に回収業者との打ち合わせを行いセットする必要が出てきます。また、施設の検査部門に一番嫌がられるのは前処理の方法が異なることにあります。遠心分離の仕方も異なります。日常臨床の中で治験を対処しなくてはならない日本の施設においては大きな重荷となります。また、個々の施設での検査結果を使用する場合には、CAP (College of American Pathologists: 米国臨床病理協会) のようなラボ査察の結果を踏まえたラボ認定書の写しを求められることもあります。諸外国では普通に対処できる認定書ですが、日本の大半の施設は有しておらず困ることも生じてきます。

また、中国では血液検体の輸出が非常に困難であり、国外のcentral laboratoryへの移送が困難であります。最近では大手のlaboratoryが中国でも測定可能なように設定を進めておりますが、莫大な費用と手間が必要です。そのため、初めてヒトに使用する場合には中国の規制もありますのでHong Kongを使用する場合もあります。

EDC, e-CRFが大半を占めるGlobal試験となり、様々な臨床データも電送を求められるようになっております。しかし、日本の医療機関では施設内のLANではfire wallが設けられているために使用できず、別途に試験毎にインターネット環境につなぐための回線を設置する必要がでてきます。「モニターはまず電話会

社にコンタクトして回線の申し込みをする」という笑い話が出てきますが、実際の話でもあります。また、データの電送に際して、日本のコンピューターのキーボードが英語仕様のキーボードと比べてキーの数が異なり上手くアクセスできないこともあったりします。ITサポートファクションのサポートがあれば良いのですが、なかなか病院内のITサポートを受けることは困難でモニターが苦勞することになります。全てが英語環境での対応になりますのでマニュアルの翻訳等も必要となります。何ら問題なく進んでいる時は良いのですが、ひとたび問題が生じるとサポートセンターとの英語での対応は難しいものがあります。

最後に“英語”というlanguage barrierが待っています。臨床治験ではコミュニケーションは最も重要なskillであり、日本では日本の常識としての法規制や医療環境を話さなくても基本的に共有していますので非常にスムーズに話すことが可能ではあると思います。しかし、海外のメンバーやGlobal製薬会社とのコミュニケーションとなりますと、第一段階として“英語”というlanguage barrierがあり、第二段階として常識が常識ではないという部分があります。医療はそれぞれの国の文化の中にありますし、法規制も異なりますので理解してもらう努力が必要になります。英語は道具であり、本質ではありませんから、自分にあった道具をより努力して磨くことだと思います。

5. 今後のアジア試験に向けて

2003年から「全国治験活性化3ヵ年計画」が進められ、多くの点が改善されてきました。病院も先生方も正面から治験に向かうようになったと思います。そして2007年から「新たな治験活性化5ヵ年計画」が進められまして、2009年は中間年として「新たな治験活性化5ヵ年計画」の見直しが現在行われています。そんな中、施設のCRCの方々も多くの経験を積まれて、知識も増えています。CROはその上を進めるように、自分たちの経験を活かして、自分たちの失敗を活かして新しい道を造らないといけない時ではないかと思います。国境は政治的に、民族的に存在しますが、医薬の進歩の世界ではアジアは1つとして進めるような仕組みができればと思います。初めに「ガン回廊の朝」という日本のがん治療の夜明けに触れましたが、次の時代に「アジアの朝」に繋がればと思います。

GCPの歴史は奇しくも平成の歴史でもあります。平成元年(1989年)の局長通知に始まり、平成9年(1997年)の薬事法に基づくGCPの時代に入り10年が経過して、2007年9月28日に新しい時代に入りました。