



## 国際共同治験の現状と課題

日本製薬工業協会  
医薬品評価委員会

07. 3. 29

1



## 本日の内容

1. 日本における実施状況
2. 実施上の課題

2

## わが国の国際共同治験の現状

製薬協・医薬品評価委員会アンケート調査結果  
(2006年9～10月; 回答61社; 速報版)

## 国際共同治験の実施状況

		内資系企業	外資系企業	計
国際共同治験	あり	2	10	12
	なし	38	11	49

### 国際共同治験を実施した治験薬数

治験薬数	1	2	3	4	5≦	計
企業数	2	3	4	3	0	12

### 国際共同治験プロトコール数

PC数	1	2	3	4	5≦	計
企業数	2	2	1	4	3	12

(・過去より2006年10月まで。・プロトコール数は実施中のものを含む。)



## 国際共同治験における目標症例数

プロトコルNo. 症例数	1	2	3	4	5
Global	200	3200	4500	400	20000
Japanese (日本人%)	100 (50.0)	200< (6.3)	150 (3.3)	25 (6.3)	200 (1.0)

プロトコルNo. 症例数	6	7	8	9	10	11
Global	700	230	480	7500	120	660
Japanese (日本人%)	150 (21.4)	6 (2.6)	320 (66.6)	330 (4.4)	60 (50.0)	60 (9.1)

(試験が終了した14プロトコルのうち回答のあったものについて集計。)

5



## 国際共同治験の目的・理由

目的	プロトコル数
薬物動態/薬力学的検討 (PK/PD)	1
目標効能に対する探索的使用	2
用法/用量の推測 (DFS)	4
有効性の証明/確認	9

(複数回答)

理由	プロトコル数
多数の被験者を短期間に確保することが国内だけでは困難なため	9
より低い開発費用で治験を実施するため	2
地域特有の疾患を対象としているため国内だけでは集積が困難なため	9
地域に偏りなく患者様があり、各国へ円滑に上市したいため	5

(複数回答) 6

## モニタリング(期間)



期間:日

プロトコル承認からFPIまでの期間											
日本	121				50	60	70	300	75		
米国	—	—	30	60	—	180	—	—	—	120	140
欧州	175	139	30	—	—	60	—	—	—	180	208
アジア	—	179	—	—	—	—	—	—	142	210	—

FPIからLPIまでの期間											
日本				270	—		165	250	125	19	143
米国	—	—	180	—	—	90	—	—	—	420	377
欧州	58	212	180	—	—	210	—	—	—	300	—
アジア	—	165	—	—	—	—	—	—	147	270	—

FPI:First Patient In LPI:Last Patient In

7

## 国際共同治験が実施できない理由



法/規制等 制度上に問題	企業数 (内資系・外資系)
あり	13 (7・6)
なし	34 (29・5)

国際共同治験の経験がない企業49社対象。不明2社を除く。

法/規制等 制度上の課題	
未整備	<ul style="list-style-type: none"> <li>・海外データ、特にアジア地域でのデータ採用基準が不明確</li> <li>・日本人症例数の設定基準が不明確</li> </ul>
他極との乖離	<ul style="list-style-type: none"> <li>・必須文書数</li> <li>・治験中の安全性情報の取り扱い、規制当局等への報告・伝達</li> <li>・プロトコルへの記載を要求される項目</li> <li>・日本独自の要求(適合性調査等における)</li> </ul>

8

## 国際共同治験の今後3年以内の実施予定

国際共同治験の予定	企業数 (内資系・外資系)
あり	13 (7・6)
なし	34 (29・5)

国際共同治験の経験がない企業49社対象。不明2社を除く。

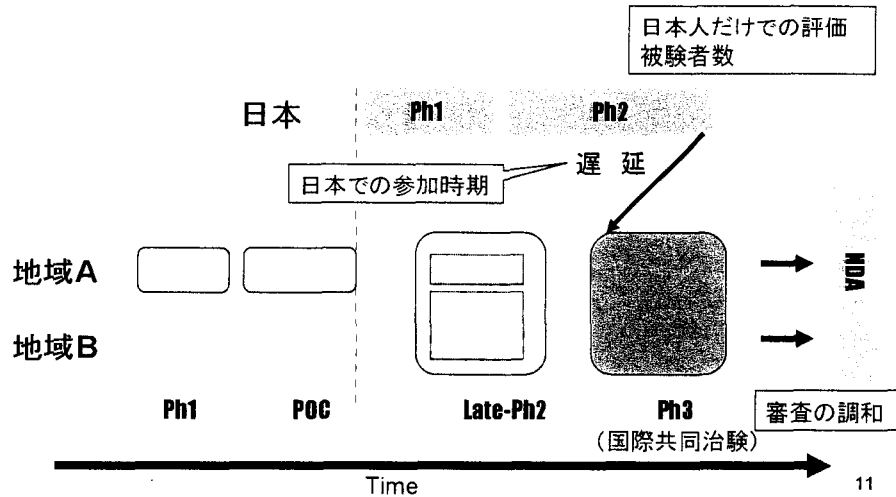
国際共同治験の内訳	企業数 (内資系・外資系)
Global Study	6 (3・3)
Asian Study	2 (1・1)
Global 及び Asian Study	5 (3・2)

9

## 2. 国際共同治験実施上の課題

10

## 国際共同開発の課題



## 欧米の国際共同開発の最近の動向



EMA : 2007年1月24日

Concept Paper on the Development of a CHMP Guideline on  
Extrapolation Results in Clinical Studies to the EU-Population

FDA

Merit-HF study

メトプロロールの心不全に対する有効性 (3991症例)

評価指標: 死亡率 統計的有意

Post hoc評価: US以外の地域では 50% 低下  
US では 5% 増加

(Statistical Methods in Medical Research 2005;14:303)

多施設共同治験 ⇒ グローバル多施設共同試験  
欧米も地域間の評価に注目

12

## EU / US divergent opinions



(Jan 1995 – Jun 2006)

Reason for non-approval	In Europe (approved in US)	In US (approved in EU)
Efficacy	6	3
Safety	4	2
CT study design	2	1
More data requested	2	3
Differences in comparators	2	1
Total	12	9

(EU調査団報告書; In print)

13

## Complete Data Package ( Ph3 を2本実施 )



A: 海外の多施設共同試験  
に日本人を組み入れる

海外	日本
----	----

海外
----

B: 試験すべてに日本人を組  
み入れる(各試験における日  
本人での評価は困難)

海外	日本
----	----

海外	日本
----	----

C: 1つの試験で、地域間差を  
評価できる日本人を組み入れ  
る

海外	日本
----	----

海外
----

D: 日本(アジア)で検証試  
験を主に実施

アジア (日本人も十分)
-----------------

アジア(日本)
---------

E: 1つの大規模試験を多地  
域共同試験として実施

--

F: 1つの試験で統計的に日本人  
(アジア人)の評価を実施

海外
----

日本(アジア)
---------

14

## P-III Pivotal Study



### • FDA

- ・規定は“1本以上”だが、現実には2本以上(再現性)  
条件により1本でもよいが例外的  
“稀少病で症例確保困難、類薬等で明確なエビデンス+新薬にも該当”
- ・プラセボとの比較が必須

### • EMEA

- ・本数の規定はないが、現実には2本以上  
1本で申請する場合の“前提条件”の記載はあるが、一般的な内容  
内容次第で1本でもよいが、現実には例外的  
(医療上の必要性+作用機序の明確性+有効性でクリアな結果)
- ・陽性対照、プラセボとの3群比較  
承認条件: プラセボとの優越性が必須  
陽性対照との非劣性までは求めない  
①臨床専門家のため: 医療現場での新薬の位置付け  
②NICEへのリスティングのため(英国)

15

## 国際共同治験の課題



### 開発戦略に関する調和

1. 治験相談の内容とタイミング
2. Complete Data Package
3. 同時申請・同時承認を目指した他地域のデータの受け入れ  
⇒ 各極行政当局間での調和(Parallel Scientific Advice)

### 品質に関する調和

#### Over-Qualityからの脱却

1. 多種にわたるGCP必須文書の適正化
  2. 適正なクォリティーの定義: 適合性調査基準の適正化、企業の努力
    - ・100%SDVからの脱却
    - ・CRF上のデータ(記述)に対する余分な query発生からの脱却
    - ・DB上のデータに対する100%読み合わせからの脱却 等
- ⇒ 受け入れ可能な品質水準、品質管理のあり方に関する検討と合意

### 開発スピードに関する調和

開発戦略、品質、臨床研究環境整備

16



## 国際共同開発に向けての治験相談について

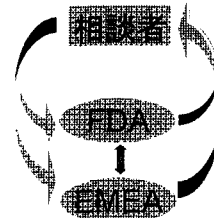
1. FDA/EMAでのJoint (Parallel) consultationの動き
2. 3極(US/EU/J)によるJoint (Parallel) consultationは実現可能か？

ノバルティス ファーマ株式会社  
 開発本部 薬事部 川音 聡  
 2007年3月29日

 NOVARTIS

## FDA/EMAでのJoint (Parallel) consultationの動き

- Joint (Parallel) consultationとは？
  - ・ 治験相談において、FDAとEMAから統一見解の助言が得られるような仕組みとして考案された。
  - ・ 企業からの働きかけで、2003年頃から試行的に開始された。
  - ・ これまでのところ確立した枠組み・プロセスはなく、実施した数も少ない。
- どのように運営されているのか？
  - ・ FDA/EMAとの個別の相談プロセスを進めながら、追加でFDAとEMA間で意見交換のための会議が持たれる。
  - ・ 2つの地域で異なるガイドラインや要求事項があることが予めわかっているような場合で、それらを一つの国際共同治験に組み込む時の方策などを対象としている。
  - ・ 相談者は、FDA/EMAからそれぞれ出される照会事項に対応し、その回答内容や進捗を連絡する形でFDA/EMAの橋渡しをする。



2 | 第5回 有効で安全な医薬品を迅速に提供するための模範案 | 2007年3月29日

 NOVARTIS

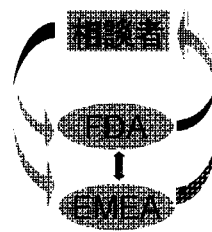
## FDA/EMAでのJoint (Parallel) consultationの動き

### ノバルティスが経験した事例

- ・ FDAとEMAが持っている独自の相談プロセスの中で、両者が意見交換を行う機会が持てる時期は非常に限られていた。
- ・ FDAとEMA間で意見交換の会議が持たれたものの最終的な回答は独自の判断が優先された。
- ・ ノバルティスはFDA/EMAの会議に同席を許されなかったため、相談者の考えをFDA/EMAの意見交換の中に入れることはできなかった。

### 事例から学んだこと

- ・ FDAとEMAは、相手方の相談プロセスについてほとんど理解できていない状況にあり、相談者がFDA/EMAの動きを頻りに報告・連絡する必要がある。
- ・ FDA/EMA間の会議は意見交換の場であって、両者の見解の違いを認識するだけの場合もある。
- ・ FDA/EMAからの助言が同じでない場合には、それらを一つの治験計画にどこまで取り入れるかの判断の難しさは結局残る。

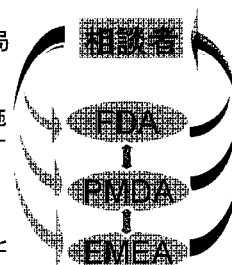


NOVARTIS

3 | 第5回 有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会 | 2007年3月29日

## 3極 (US/EU/J) によるJoint (Parallel) consultationは実現可能か？

- ・ 日本が国際共同治験に参加する場合の相談は、FDA/EMAのプロセスに加えて日本のプロセスを並行して実施することとなり、さらに煩雑さが増すことは容易に想定される。
- ・ PMDAは他の地域での相談結果を報告するように相談者に求めることで整合性に配慮しているが、最終的にはFDA/EMAと同様に独自の判断を行っているため、独立した異なる三つの見解となる可能性は否定できない。
- ・ 3極でのJoint consultationを実現するためには企業・規制当局ともにさらに多くの経験が必要と思われる。
  - ・ 海外では国をまたいだ多施設共同治験を国際共同治験として実施してきたが、日本では地域による違いを考察できるように予め設計することを求めている。
  - ・ 承認審査上の要求内容の違いが治験相談の助言にも現れてくるので、治験相談だけを分離して、統一見解を作成する枠組みを作るとは難しいかもしれない。

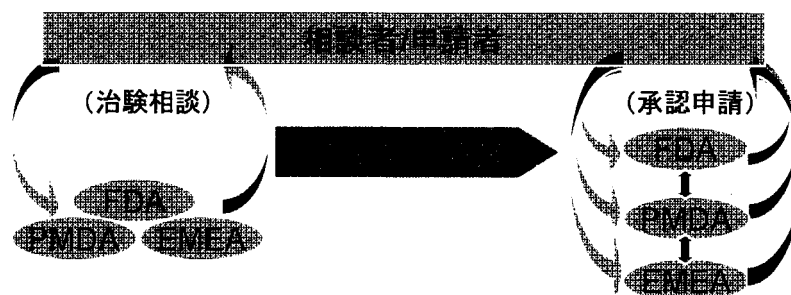


NOVARTIS

4 | 第5回 有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会 | 2007年3月29日

## 将来の姿として(多くの困難を乗り越えて...)

- ・ 国際共同治験のための治験相談では、単一の相談で3極合意の助言が得られる。
- ・ 国際共同治験による試験成績に基づき、各地域で同時申請がなされる。
- ・ 承認の可否は、各地域の規制当局によりリスク・ベネフィットを考慮して最終的に独自に判断される。



5 | 第5回 有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会 | 2007年3月29日

NOVARTIS