

# 国際共同治験の現状と課題

前 独立行政法人医薬品医療機器総合機構  
審議役(国際・新薬審査等担当)  
佐藤岳幸

メディカル・プラットフォーム・エイシア勉強会  
平成25年7月11日 東京都千代田区

# 本日の講義のアウトライン

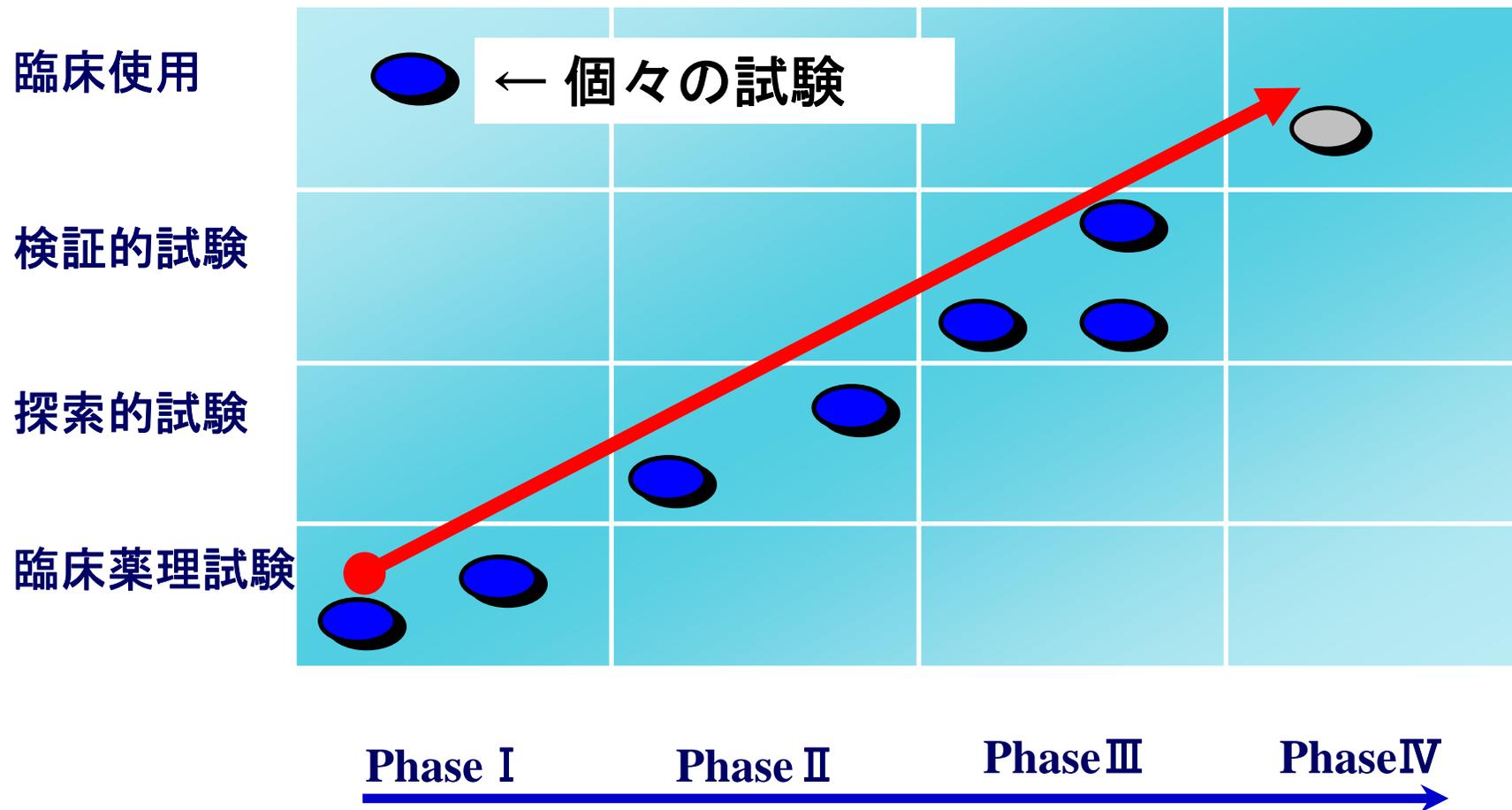
- 背景について
- 現状について
- 将来展望と留意点について

# 本日の講義のアウトライン

- 背景について
- 現状について
- 将来展望と留意点について

# グローバル臨床開発への対応 (日本がこれまで辿った道)

# 1985年以前の国内開発



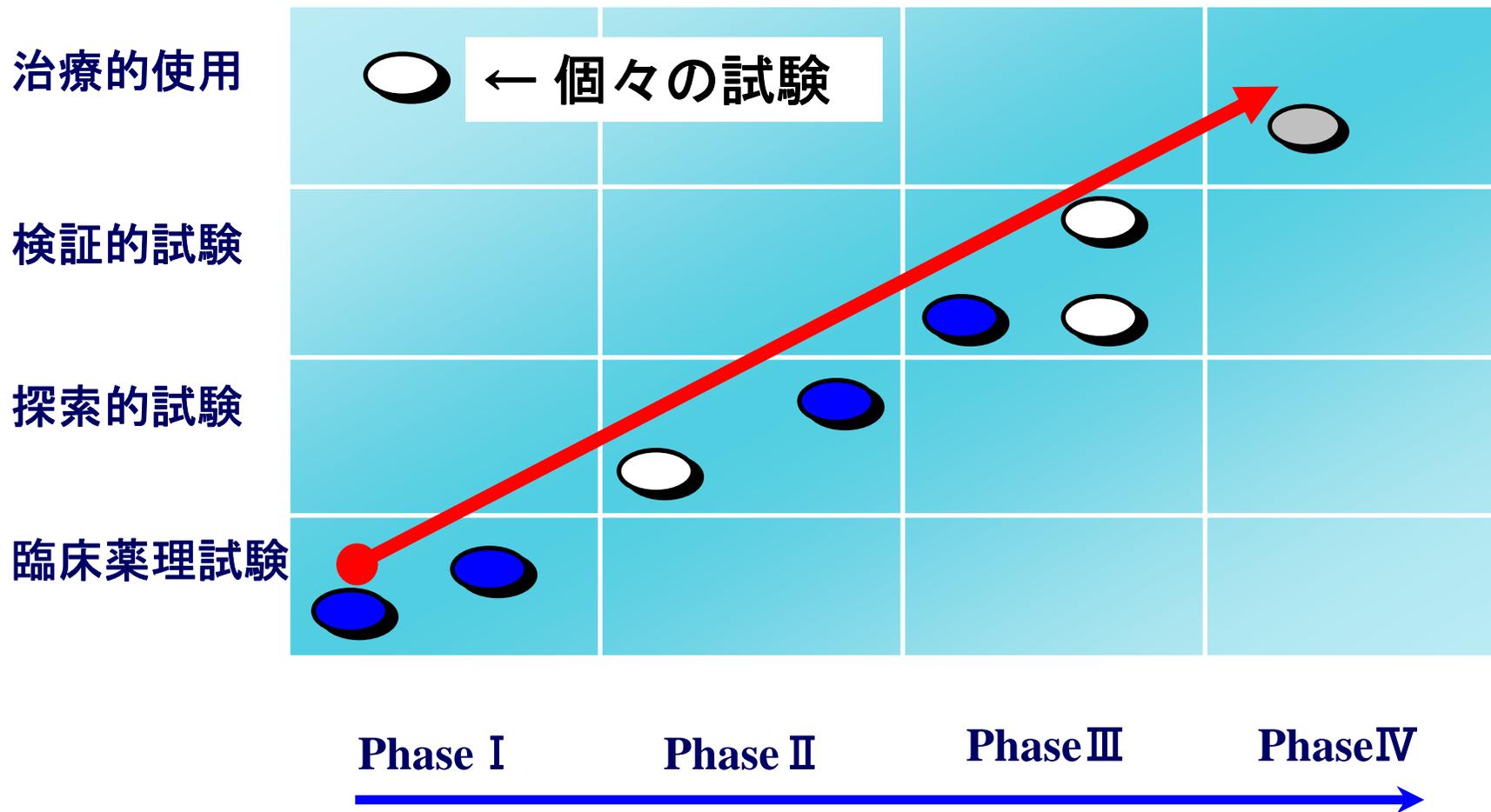
1985年以前はすべて臨床試験データは日本で実施されたものであった。

外国で実施された臨床試験データについては、昭和60年6月29日薬発第660号厚生省薬務局長通知「外国で実施された医薬品等の臨床試験データの取扱いについて」に基づき、一定の要件を満たすものについては承認審査資料として受け入れることとした。

(一定の要件)

GCP準拠等の条件を満たすものを新薬承認審査資料として受け入れる一方で、日本人と外国人の人種的な差並びに日本と外国の環境因子及び医療実態の差等(「民族的要因」)が医薬品の有効性及び安全性に与える影響を考慮し、受け入れる外国臨床試験データの内容に関わらず、これに加え、①吸収・分布・代謝・排泄に関する試験、②投与量設定に関する試験及び③比較臨床試験に係る国内臨床試験データの提出を求めてきた。

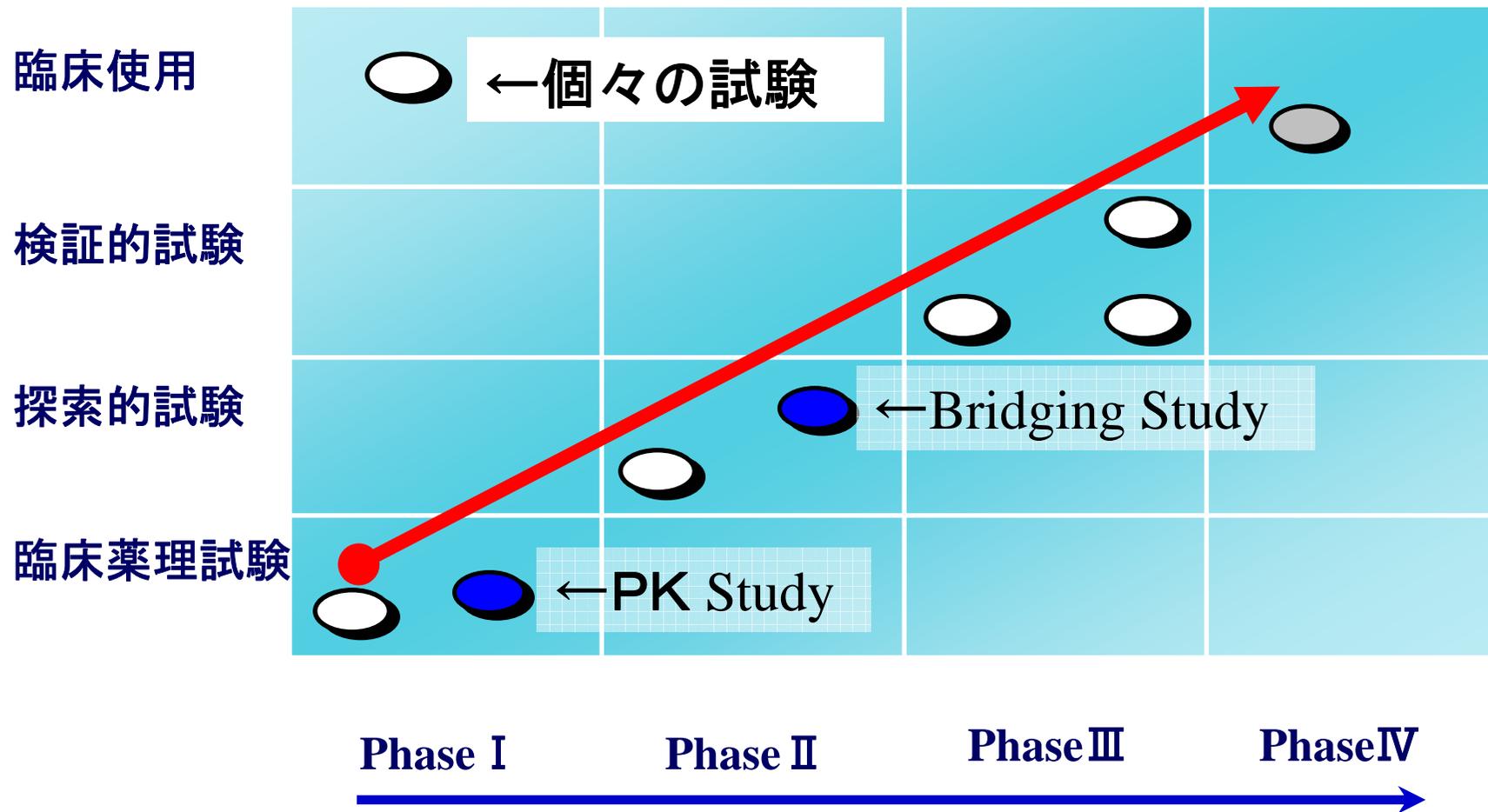
# 1985～1998年の取り扱い



平成4年以来、日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH)において、医薬品の作用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てきたところ、平成10年に、本件についての合意がICH指針(ICH-E5 Guideline)としてまとめられた。

これを踏まえ、「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号厚生省医薬安全局長通知)が発出され、外国臨床試験データの受入れに際しては、ICH指針に基づき、科学的に必要と考えられる国内臨床試験データを求め、できるだけ外国臨床試験データを活用することとすることとされた。ICH指針は「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」(平成10年8月11日医薬審第672号)により通知されている。

# 1998年以降:ブリッジング戦略



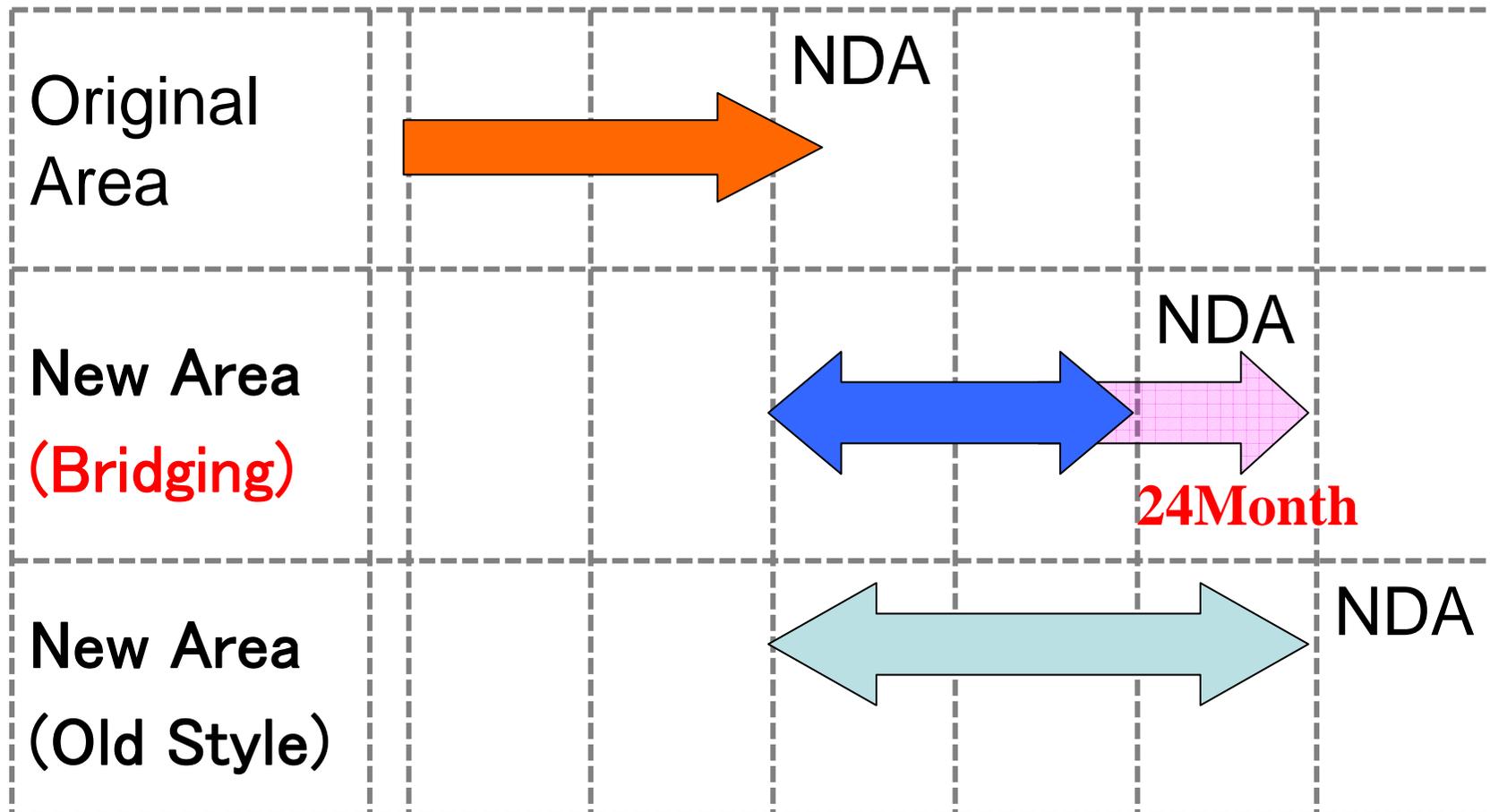
平成10年(1998年)以降、「外国で実施された医薬品の臨床試験データの取扱いについて」(平成10年8月11日医薬発第739号厚生省医薬安全局長通知)により、一定の条件に適合する外国臨床データについては、承認審査資料として受け入れること、この際、当該資料を申請医薬品の日本人における有効性及び安全性の評価を行うための資料として用いることが可能か否かを判断するために、原則として国内で実施された臨床試験成績に関する資料を併せて提出すべきこととされた。

(一定の条件)

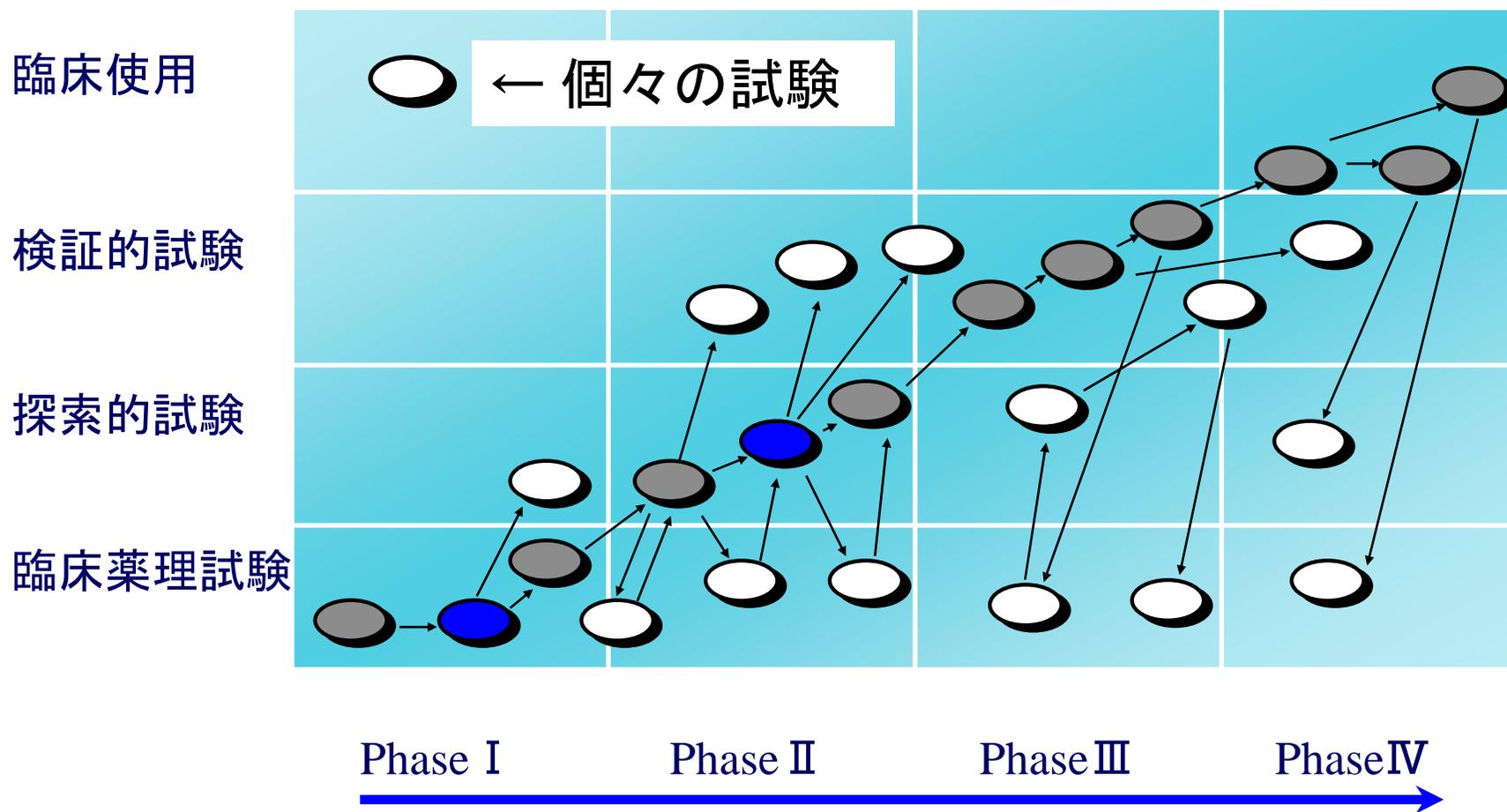
- (1) 当該資料が、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令に示された基準及び薬事法施行規則第18条の4の3(現行規則では第43条)の規定(申請資料の信頼性の基準)に従って収集され、かつ、作成されたものであること、
- (2) 当該資料が(1)に掲げた基準に適合することが薬事法第14条第4項(現行法では第14条第5項)の規定に基づく書面による又は実地の調査により確認できること。

「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」(平成10年8月11日医薬審第672号)において、外国臨床データを利用して医薬品の承認申請を行おうとする際に、医薬品の有効性及び安全性に与える民族的要因の影響を科学的に適正に評価するために国内で実施すべき臨床試験の内容を記述されている。

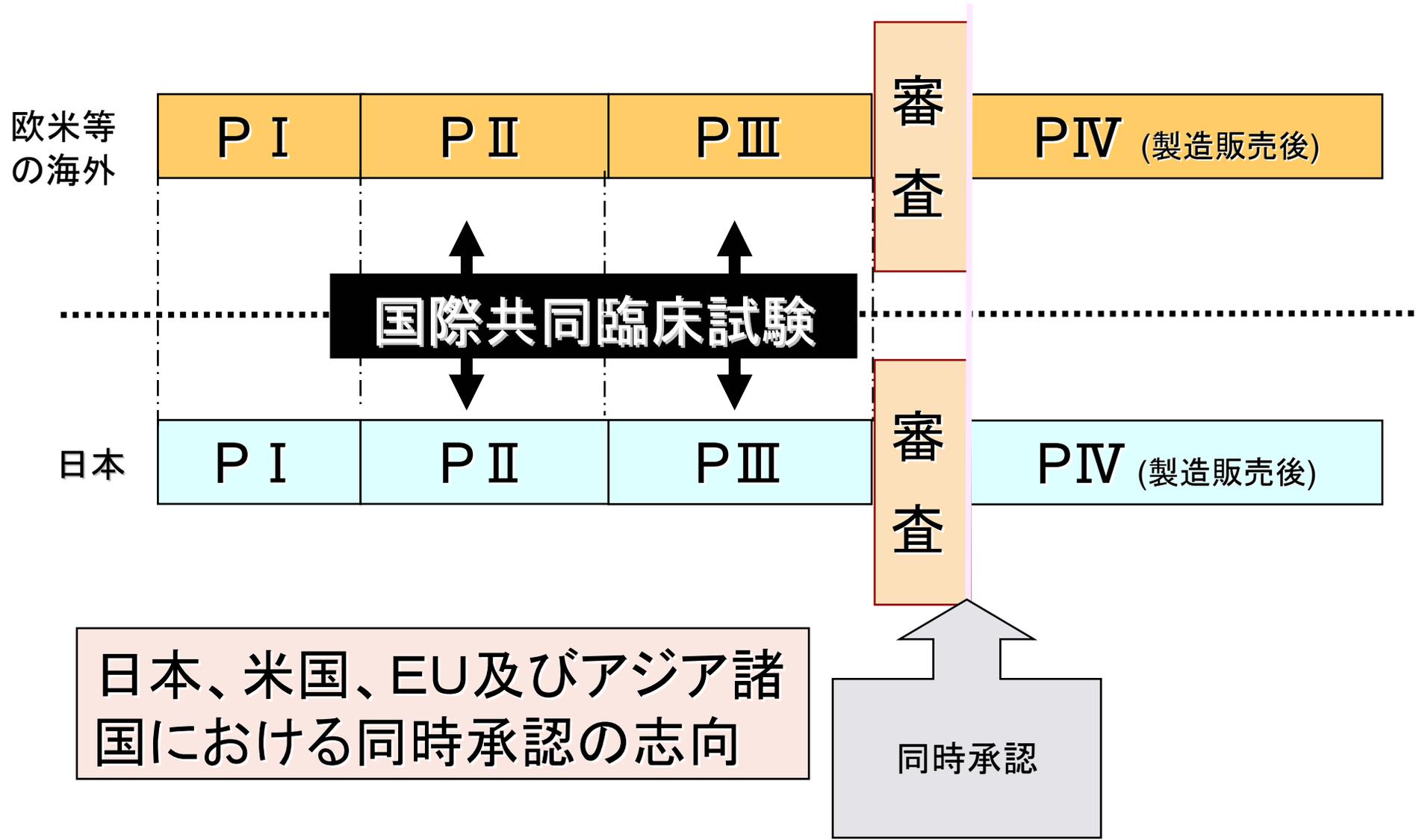
# Accelerated Clinical Development



# グローバル開発戦略の全体像



# 医薬品の世界同時開発



# 国際共同治験とは

新薬の世界規模での開発・承認を目指して企画される治験であって、一つの治験に複数の国又は地域の医療機関が参加し、共通の治験実施計画書に基づき、同時並行的に進行する臨床試験。主に第Ⅲ相試験が対象とされている。

「統一的な治験実施計画」の策定が重要なポイント。

複数国での同時開発、同時申請  
同時承認を目指した取組

治験の実施を依頼

欧州

アジア

日本

米国

準備

- ・ 日本人による第Ⅰ相試験を原則として実施
- ・ 国際共同治験で実施される用量試験に日本人患者を組み入れる等、民族間での用量・反応性の差異を同定

これによって外国人のデータも  
申請資料として評価可能

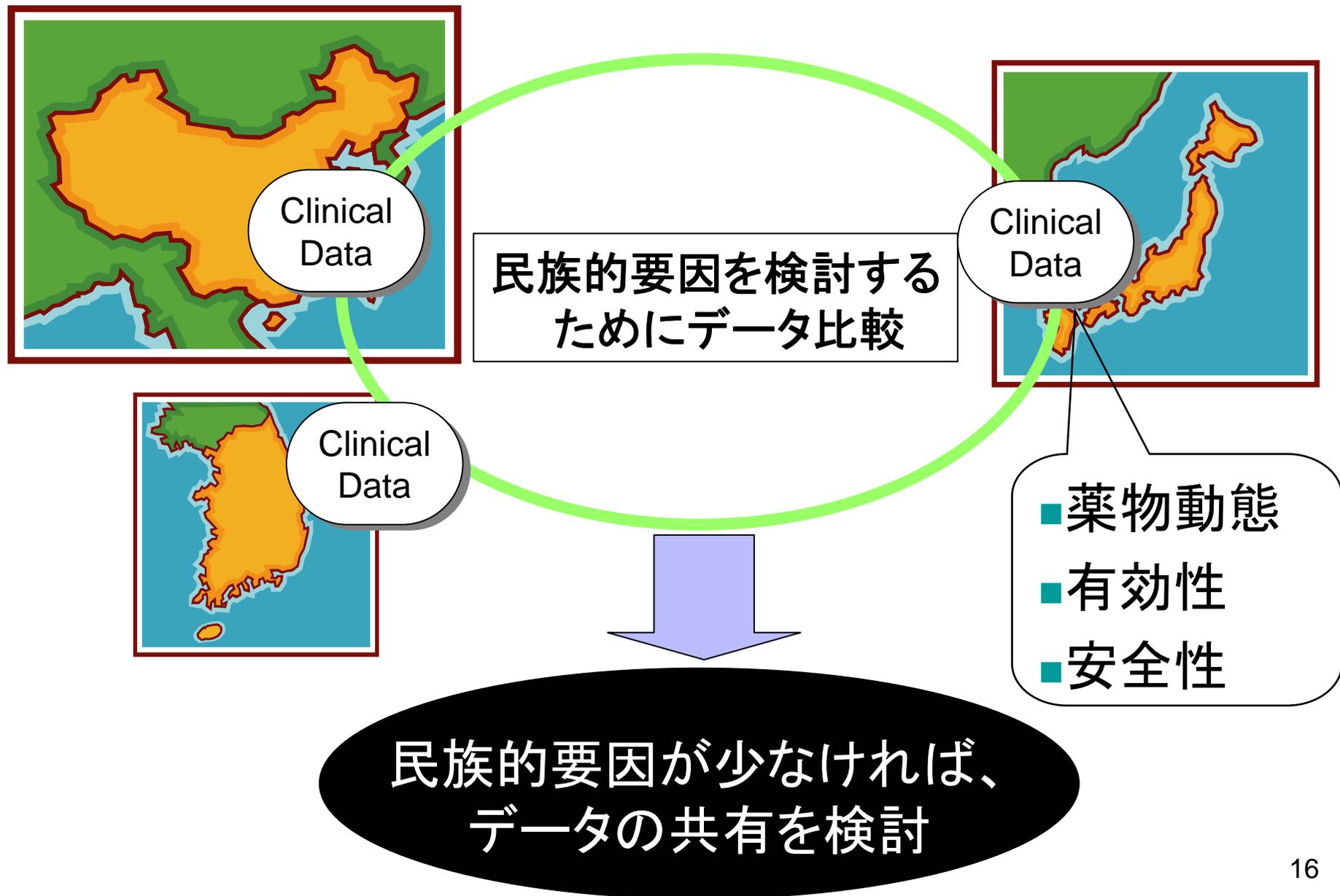
特徴

- ・ 共通の治験実施計画に基づく試験の実施
- ・ 同時並行的に進行する試験の実施

## 国際共同治験の必要性

- **新医薬品の海外との時間差のない提供**
  - ・ ラグの解消、安全性情報の世界的共有
- **最先端の創薬技術の開発・理解**
  - ・ ゲノム創薬、バイオ技術、ナノテクノロジーなどの新技術の応用
- **開発方法や承認審査の世界標準の共有化**
  - ・ 開発や承認審査の効率化・迅速化
- **新しい画期的な治療法に対する国際社会への貢献**
  - ・ 公平なリスク負担、地域情報の提供

# 日中韓で臨床試験データを共有できないか検討



# 日中韓保健大臣会議

(平成19年より毎年開催)



- 鳥インフルエンザ問題
- 臨床試験データに関する民族的要因の検討

# 国際共同治験に関する基本的考え方

- 国際共同治験に関する現時点における基本的な考え方をまとめる。
- 企業における検討を促進し、日本の積極的な国際共同治験への参加を推進。
- 今後の知見の集積等に応じて適宜改訂。

## 最終版

平成19年9月28日通知(薬食審査発第0928010号  
厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

日本語版(正式) <http://www.pmda.go.jp/operations/notice/2007/file/0928010.pdf>

英語版 <http://www.pmda.go.jp/operations/notice/2007/file/0928010-e.pdf>

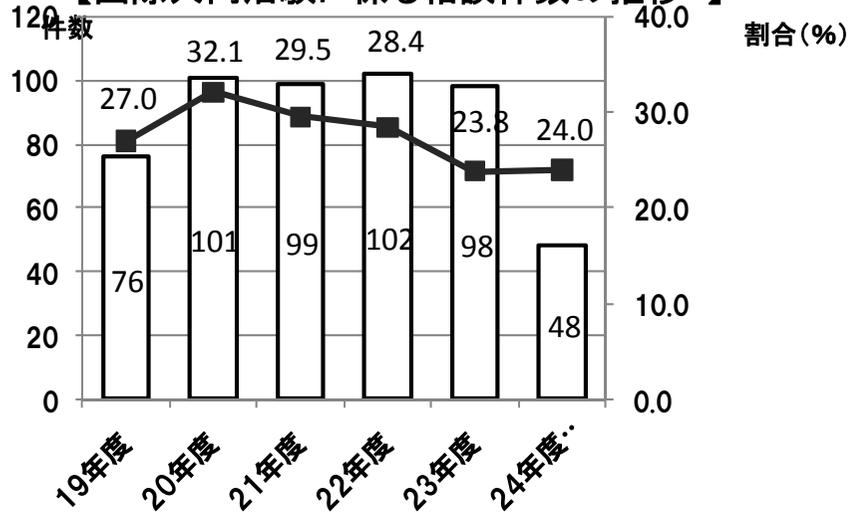
# 本日の講義のアウトライン

- 背景について
- 現状について
- 将来展望と留意点について

## ＜国際共同治験への対応＞

「国際共同治験に関する基本的考え方」(平成19年9月28日付薬食審査発第0928010号)及び  
 を活用し、「国際共同治験に関する基本的考え方(参考事例)」(平成24年9月5日付厚生労働省医薬食品局  
 審査管理課事務連絡)相談体制の充実化を進めている。

### 【国際共同治験に係る相談件数の推移※】



□ 国際共同治験に係る治験相談件数

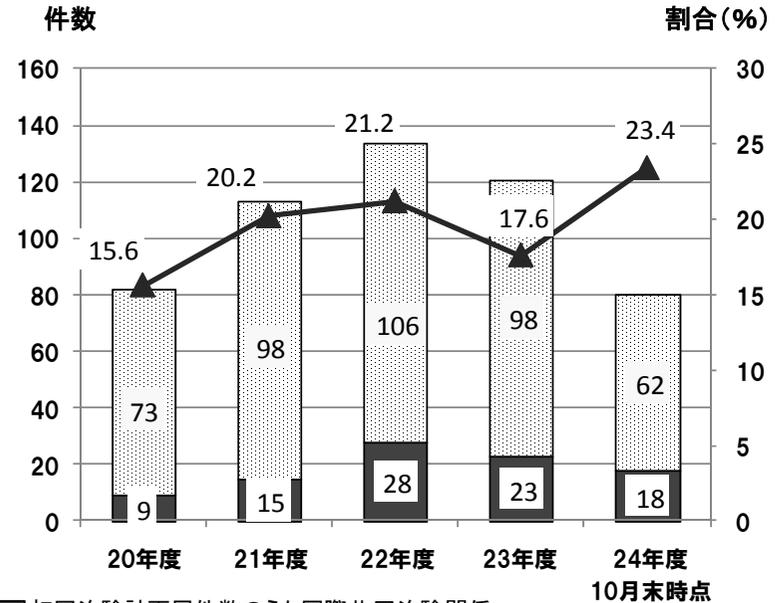
■ 治験相談全体数に占める国際共同治験に係る治験相談件数の割合(%)

※医薬品事前評価相談、ファーマコゲノミクス・バイオマーカー相談  
 及び優先審査品目該当性相談を除く。

※平成24年度10月末の国際共同治験に係る相談件数は、  
 集計時に相談記録が確定した件数。

※遺伝子治療用医薬品資料整備相談を含む。

### 【国際共同治験に係る治験計画届件数の推移】



■ 初回治験計画届件数のうち国際共同治験関係

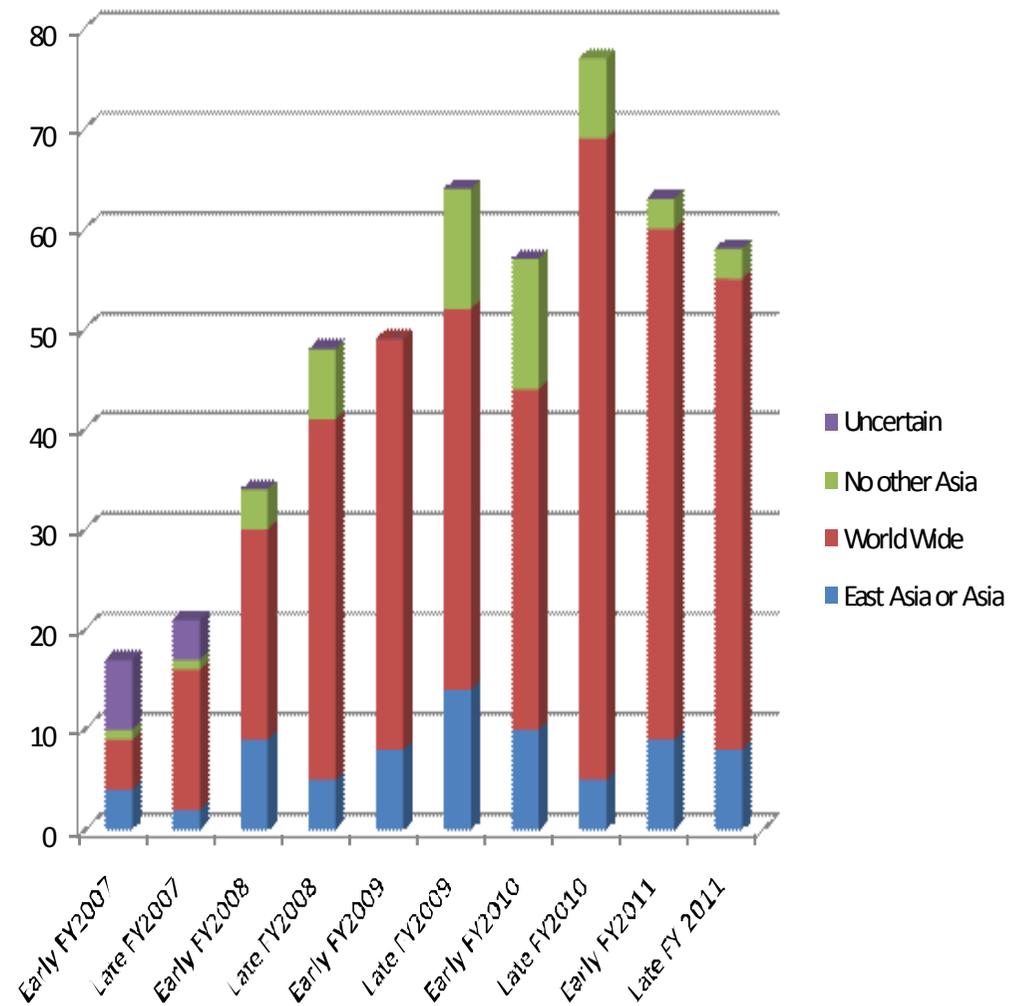
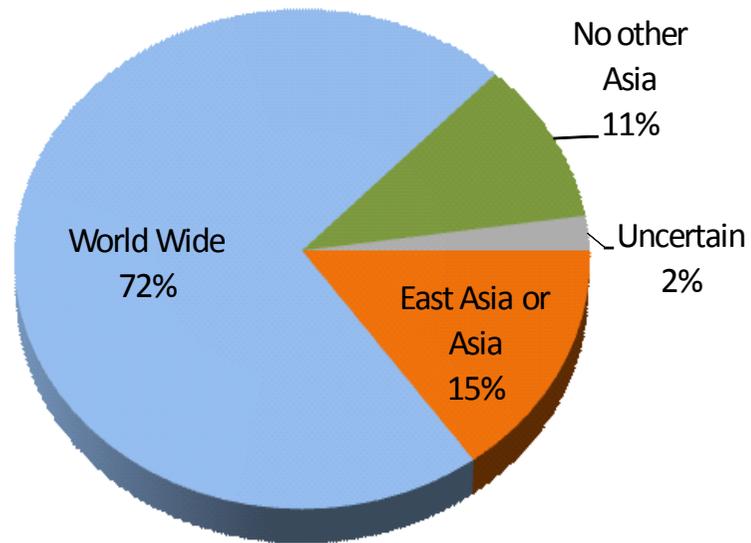
▨ n回治験計画届件数のうち国際共同治験関係

▲ 治験計画届出件数全数(初回+n回)に占める国際共同治験に係る届出の割合(%)

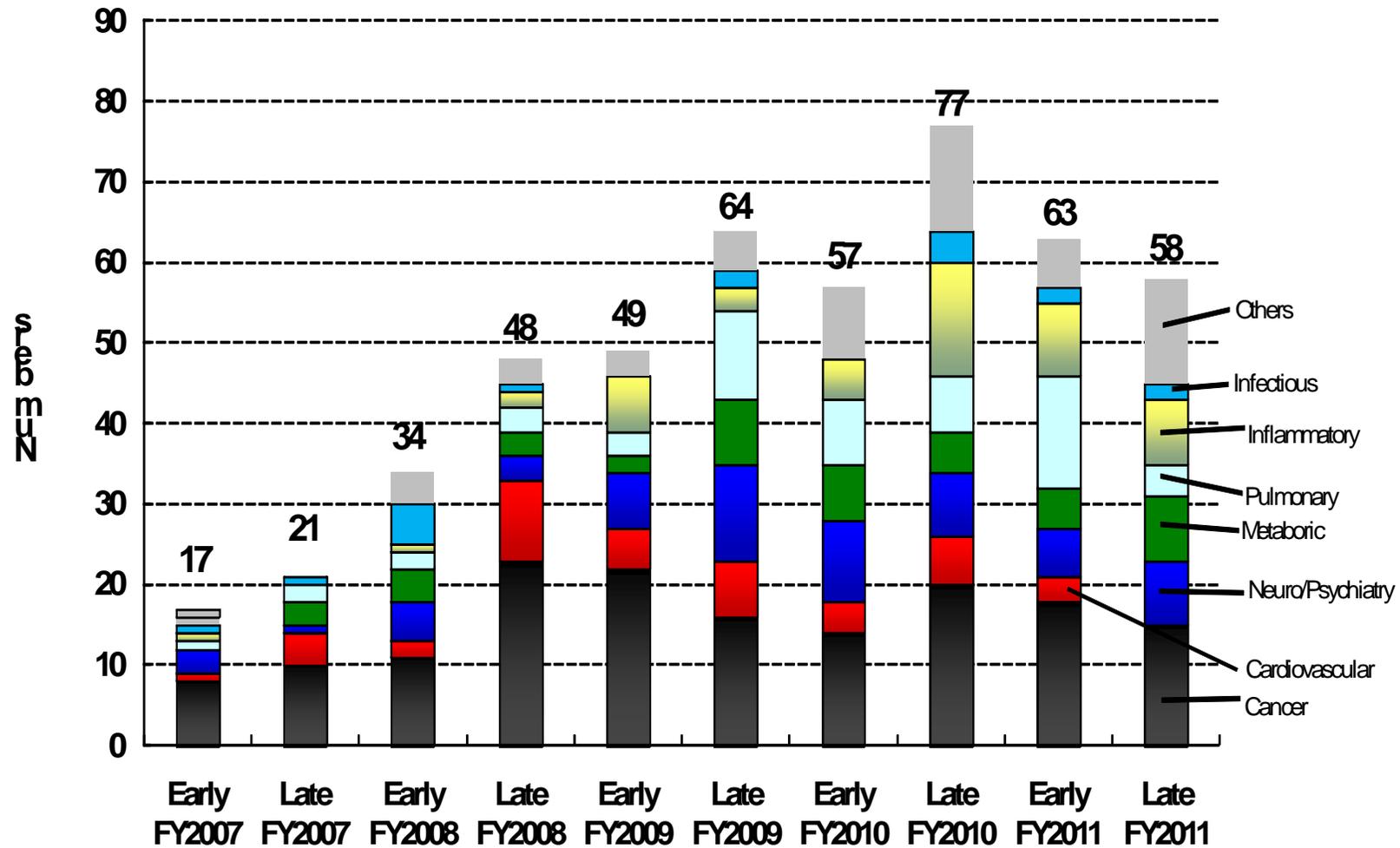
### 【治験計画届件数】

平成	20年度	21年度	22年度	23年度	24年度 10月末時点
初回治験計画届	128	129	159	165	81
n回治験計画届	396	431	473	524	261
計	524	560	632	689	342

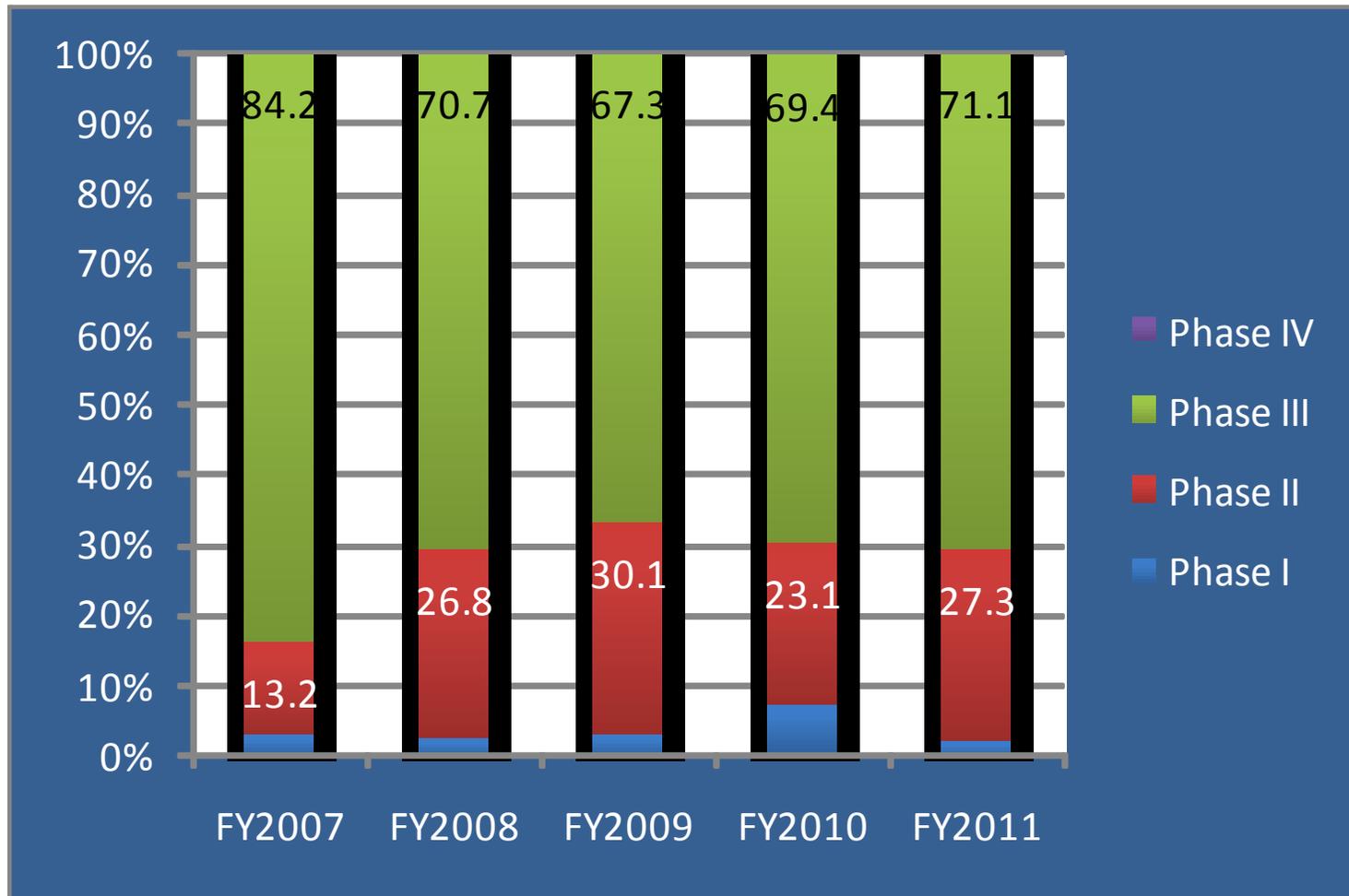
# Regions for conducting MRCTs



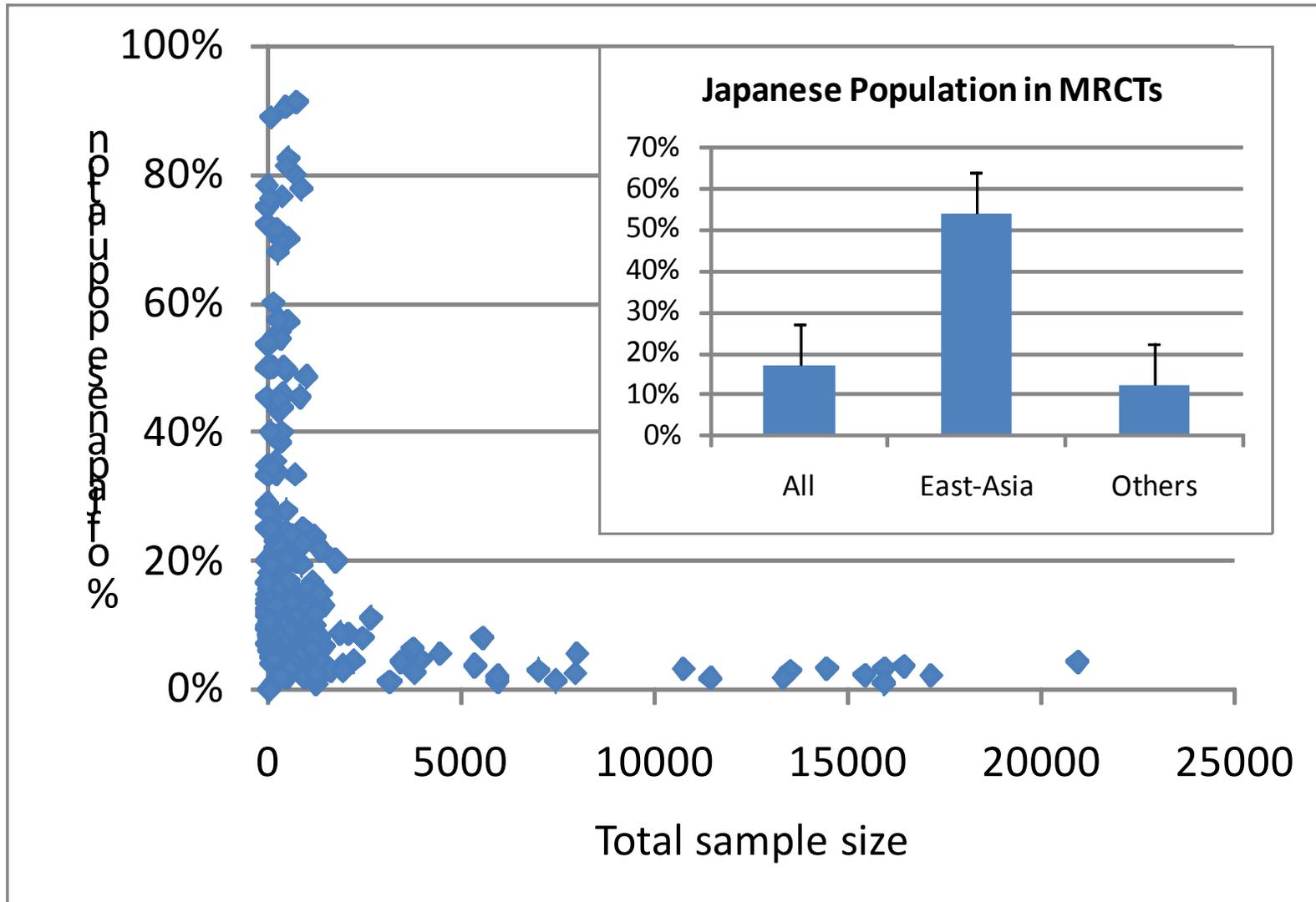
# Target Diseases of MRCTs



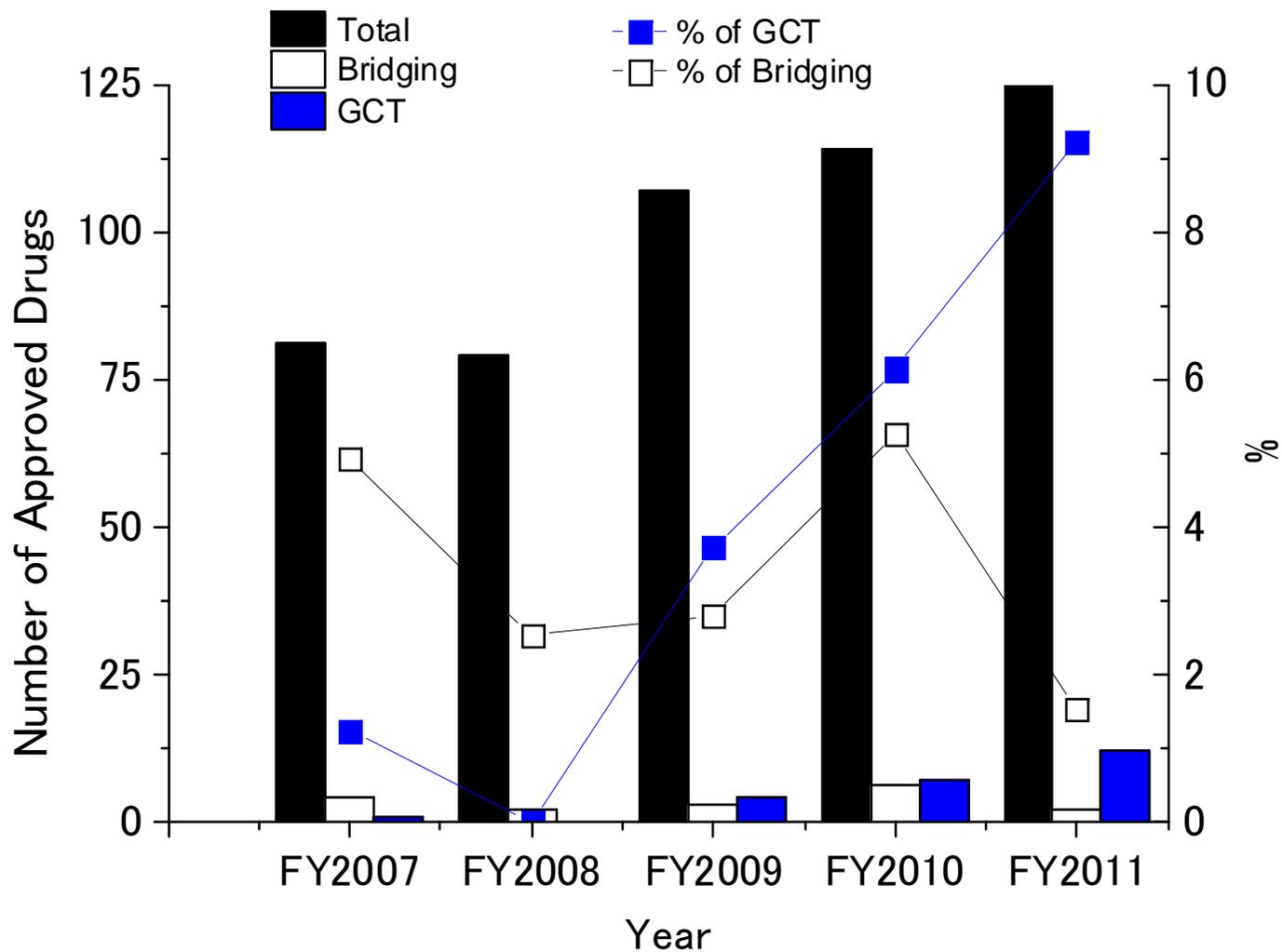
# Development Stage of MRCTs



# Japanese Population in MRCTs



# 国際共同治験又はブリッジング試験により承認 を取得した医薬品の割合



# 国際共同治験により開発された医薬品(1)

有効成分	効能・効果	承認
酒石酸トルテロジン	過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁	2006年4月
ロサルタンカリウム	高血圧及び蛋白尿を伴う2型糖尿病における糖尿病性腎症	2006年4月
トラスツズマブ(遺伝子組換え)	HER2過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法	2008年2月
インスリン グルリジン(遺伝子組換え)	インスリン療法が適応となる糖尿病	2009年4月
タダラフィル	肺動脈性肺高血圧症	2009年10月
ペラミビル水和物*	A型又はB型インフルエンザウイルス感染症	2010年1月
エベロリムス	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌	2010年1月
パニツムマブ(遺伝子組換え)	KRAS遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌	2010年4月
トラボプロスト/チモロールマレイン酸塩*	緑内障、高眼圧症	2010年4月
テムシロリムス	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌	2010年7月

赤字: アジアンスタディー

\*: 世界初承認

## 国際共同治験により開発された医薬品 (2)

有効成分	効能・効果	承認
ラニナミビルオクタン酸エステル水和物*	A型又はB型インフルエンザウイルス感染	2010年9月
ニロチニブ塩酸塩水和物	慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病	2010年11月
ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩	非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性閉塞症の発症抑制	2011年1月
トラスツズマブ(遺伝子組換え)	HER-2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌	2011年3月
プラミペキソール塩酸塩水和物	パーキンソン病	2011年4月
エドキサバントシル酸塩水和物*	下記の下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制: 膝関節全置換術、股関節全置換術、股関節骨折手術	2011年4月
ダサチニブ水和物	慢性骨髄性白血病 (CML)	2011年6月

赤字: アジアンスタディー  
\*: 世界初承認

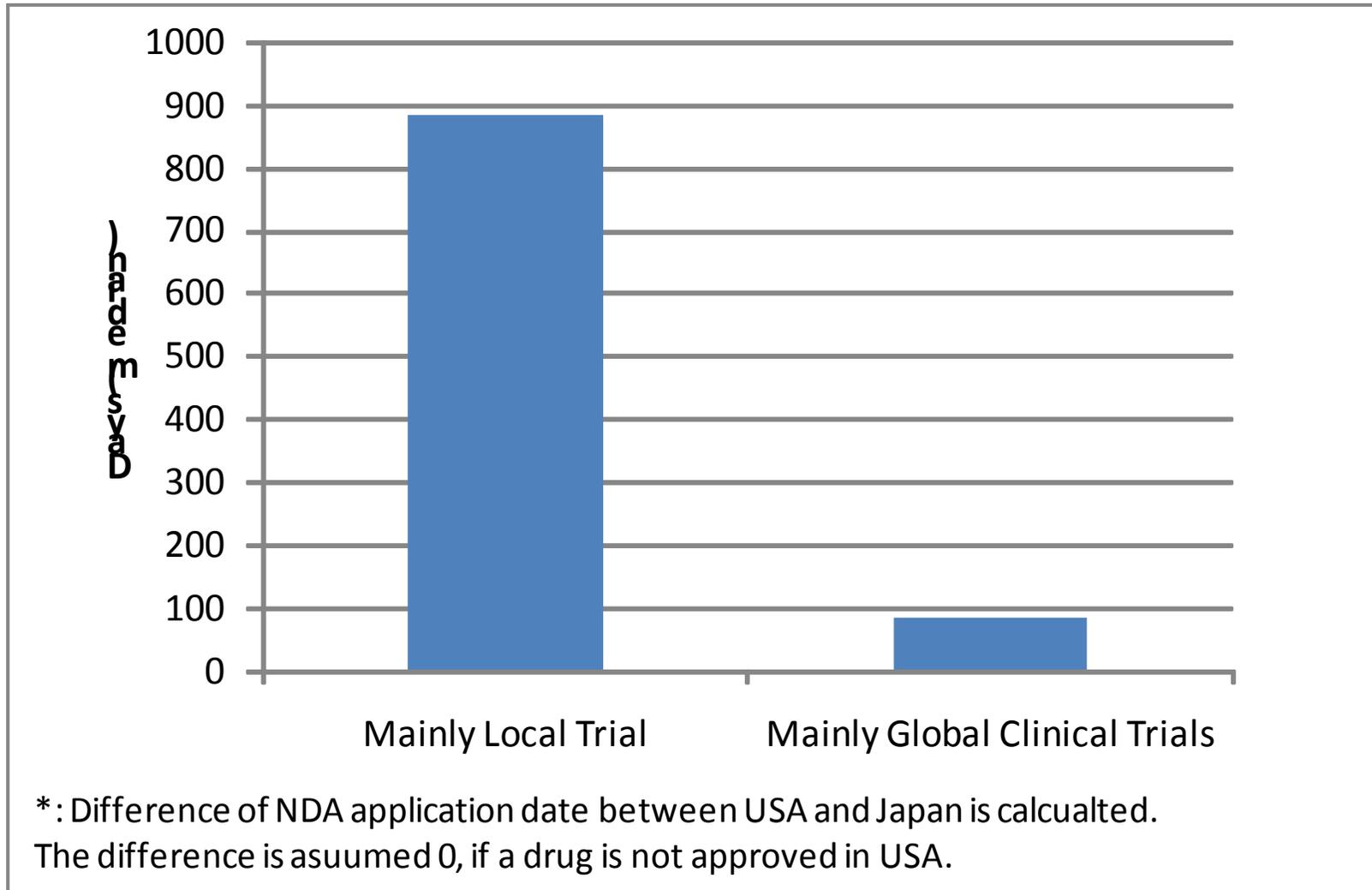
## 国際共同治験により開発された医薬品 (3)

有効成分	効能・効果	承認
インダカテロール マレイン酸塩	慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎、肺気腫)の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解	2011年7月
リナグリプチン	2型糖尿病(ただし、食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない場合に限る。)	2011年7月
ゲフィチニブ	EGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌	2011年11月
エベロリムス	膵神経内分泌腫瘍	2011年12月
デノスマブ(遺伝子組換え)	多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変	2012年1月
アリピプラゾール	双極性障害における躁症状の改善	2012年1月
オランザピン	双極性障害におけるうつ症状の改善	2012年2月
エキセナチド	2型糖尿病(ただし、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤、ビグアナイド系薬剤及びチアゾリジン系薬剤(各薬剤単独療法又は併用療法を含む)による治療で十分な効果が得られない場合に限る。)	2012年3月
クリゾチニブ	ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	2012年3月

赤字: アジアンスタディー  
\*: 世界初承認

# 国際共同治験の実施はドラッグ・ラグの解消に貢献している

Approved in FY2009-FY2011 (as of Sep. 30<sup>th</sup>)



## ここまでのまとめ

- 医薬品の有効性及び安全性に関する民族的要因の効果をよりよく評価するためには、より多くの科学的なデータの蓄積が行われるべきである。
- 同一プロトコルに基づく国際共同治験は、承認審査等における民族的に同じなのか異なるのかを検討するための価値のある情報を提供する。

# 本日の講義のアウトライン

- 背景について
- 現状について
- 将来展望と留意点について

# 実施医療機関の課題

## ■ 実施環境

- ITインフラの整備（インターネット環境、電子システム等）
- 治験薬等の管理（治験薬の温度管理、機器・検査機関の精度保証等）
- 治験薬の配送、交付
- 国際共同治験に特有の書類や手順等への対応
- 治験依頼者との役割・責任の明確化
- 英語による対応

# 5年前のあるCRCの不安

## 国際共同治験の印象

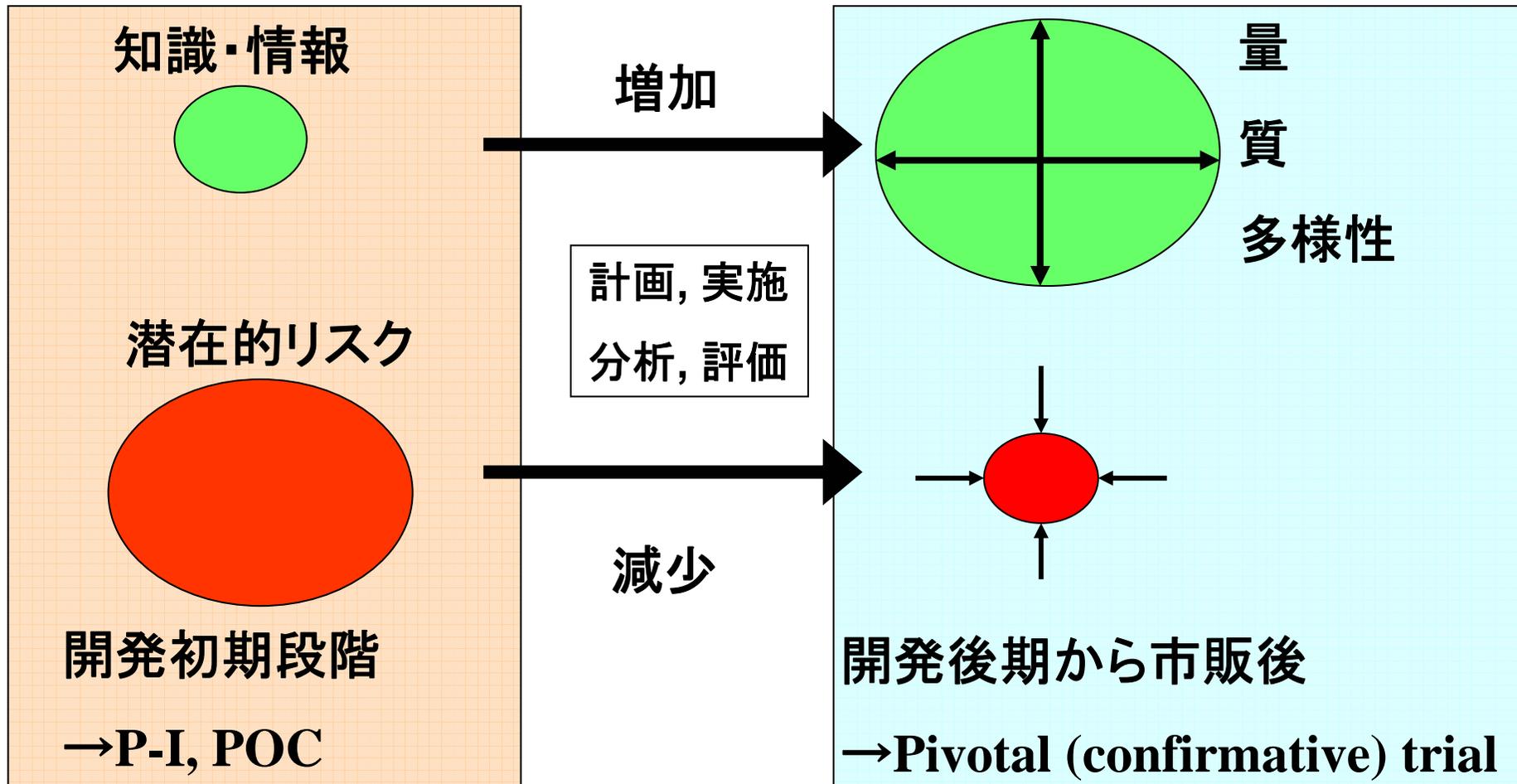
1. 他国及び日本における情報量も少ない
2. 原文プロトコル(読解力)、翻訳プロトコル(ニュアンス) → どちらも解釈が難しい
3. より一層の、役割(責務)遂行への要求
4. だからこそCRCへの期待(施設・チームの調整力)
5. 世界標準のTime up/突然の開発中断・中止

世界の中の1施設として責任を果たせるだろうか  
→ 不安・戸惑いを感じる要因ではないか

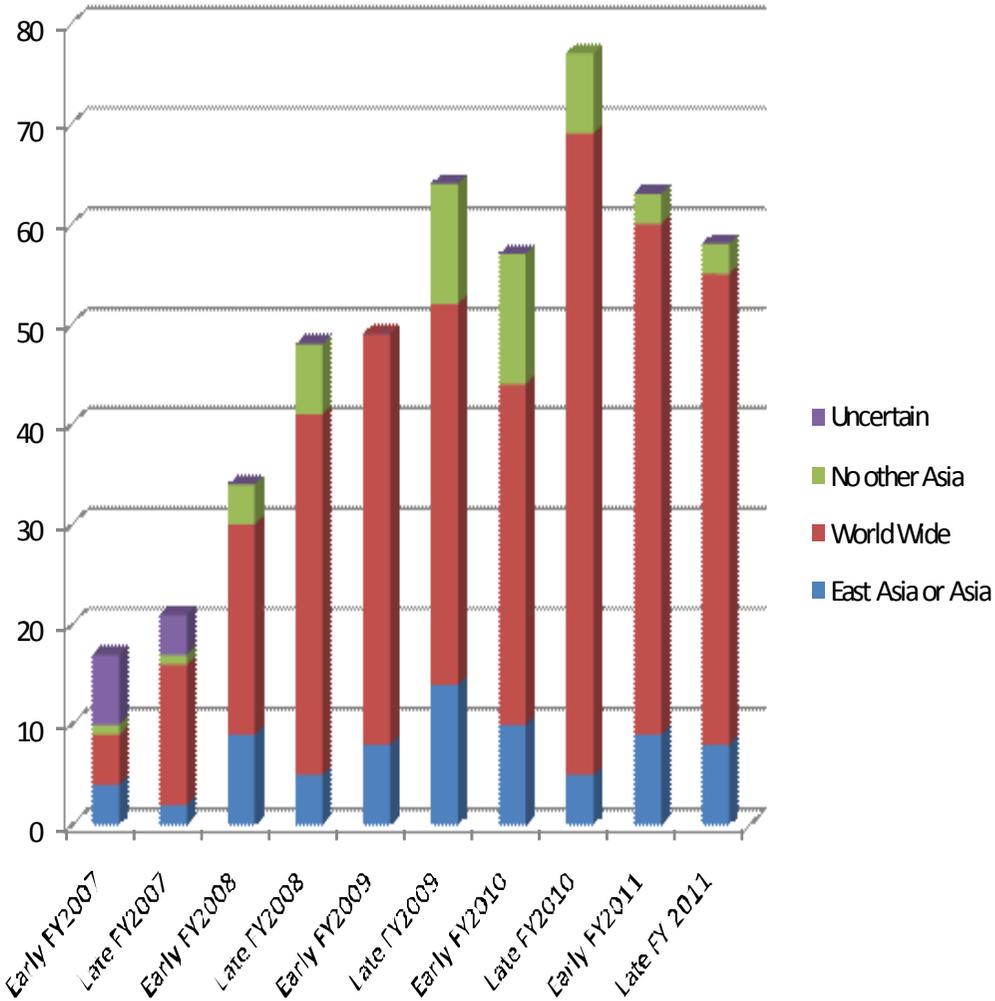
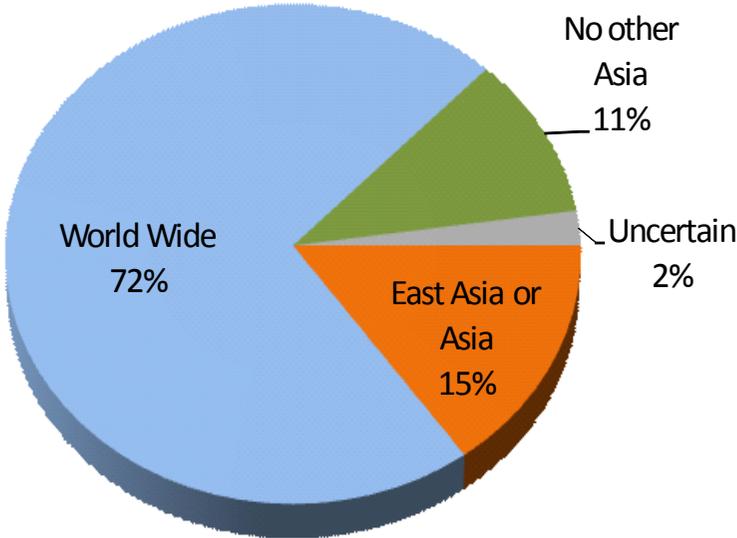
# 5年前の治験依頼者からのメッセージ

- **国際共同治験は、日本の実力を世界に知らしめる絶好のチャンス。**
  - 科学的データに裏打ちされた臨床開発の歴史がある。
  - 1例1例を大切に扱い、緻密かつ丁寧に分析してきた。
  - 規制当局のFull Supportがある。
- **国際共同治験は、依頼者にとっても、医療機関にとっても、かなりのプレッシャーがかかる。**
  - 「治験の質」と「症例登録のスピード」の両方が求められる。
  - 期待に応えられない場合は、次からは声がかからない。
- **国際共同治験を成功させるためには、医療機関側も、治験依頼者側も組む相手を慎重に選ぶ傾向にある。**
  - 旧態然とした委受託関係では Global Standardを満たせない。
  - 外資系製薬会社はその傾向が顕著
  - 両者がGlobal Standardを満たすための努力が必要

# 知識・情報量と潜在的リスクは反比例する



# Regions for conducting MRCTs



# 国際共同治験に関するガイダンス

## 日本語版

薬食審査発第0928010号  
平成19年9月28日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

### 国際共同治験に関する基本的考え方について

従来、我が国においては、ICH-E5ガイドラインに基づく「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（平成10年8月11日医薬審第762号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知）」により、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資料として活用することを認めており、また、欧米諸国における市販後調査等の結果についても必要に応じ承認審査に際して活用しているところである。

<http://www.pmda.go.jp/operations/notice/2007/file/0928010.pdf>

## 英語版

September 28, 2007  
Notification No.0928010

Attention to:  
Commissioner of Prefectural Health Supervising Department

From Director of Evaluation and Licensing Division,  
Pharmaceutical and Food Safety Bureau  
Ministry of Health, Labour and Welfare

### Basic principles on Global Clinical Trials\*

Up to the present according to “Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data” based on ICH-E5 guideline (Notification No. 762, Director of Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health and Welfare, dated August 11, 1998), utilizing foreign clinical trial data in a new drug application what is called “Bridging” has been accepted in Japan, and post-marketing data in USA and EU have been taken into consideration in a review for regulatory approval where necessary.

<http://www.pmda.go.jp/operations/notice/2007/file/0928010-e.pdf>

# 国際共同治験に関する基本的考え方

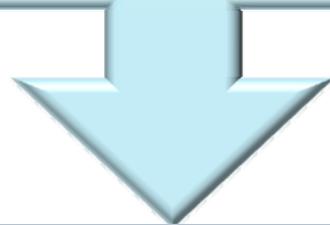
- 試験計画の立案に際して遭遇する12の課題についてQ&A形式で解説

- 試験実施上の**基本的要件**
- グローバル開発に参加すべき**時期**
- 日本人での**第I相試験**等の必要性
- 国内での**用量設定試験**の必要性
- **試験デザイン**上の基本的留意事項
- 症例設計と**日本人症例**の割合の決定方法
- 海外で確立されている**評価指標**の受け入れ可能性
- 海外の国際共同治験と**同一プロトコル**の**国内試験**実施
- 国際共同治験での**対照群**
- **併用薬剤**や**併用療法**の設定
- 国際共同治験の実施が望ましい**領域**
- 国際共同治験の実施の**適否**を判断する考え方

個々の事例については、  
対面助言で  
検討

## 「国際共同治験に関する基本的考え方」通知後の動き

- 「国際共同治験に関する基本的考え方(平成19年)」の通知以降、わが国における国際共同治験の経験は着実に増加している。
- 欧米との国際共同治験だけでなく、日中韓等の東アジア地域における国際共同治験が増加している。
- 国際共同治験に関する海外との連携が多様化(早期段階、大規模治験等への参加)している。
- 日中韓3カ国の規制当局間の連携が強化されている。
- 医薬品の民族差に関する国際共同臨床研究が実施された。



### <重要課題>

- 国際開発において、より早期から日本が参加できること
- 東アジア地域における国際共同治験等について、円滑かつ適切に実施できるようにすること
- 既存のガイダンスの理解をさらに深める必要があること

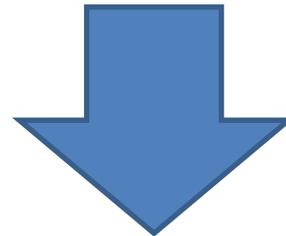
## 重要課題に対応するために・・・

- PMDAにおける検討

- ※) 横断的基準作成プロジェクト「国際共同治験プロジェクト」

- 産官学における議論

- ※) 東アジアでの国際共同治験を含めた国際共同治験に関する勉強会



既存のガイダンスのより深い理解に資するための事例集的なものを取りまとめた。

「国際共同治験に関する基本的考え方(参考事例)」について  
(平成24年9月5日厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡)

# 国際共同治験に関する考え方(参考事例)

## 1. 東アジア地域での国際共同治験に関する留意事項

- ・ 特に留意すること
- ・ 推奨される疾患領域について
- ・ 薬物動態プロファイルを踏まえた国際共同開発戦略について
- ・ 東アジア国際共同治験をブリッジング試験とした時の欧米臨床試験結果の外挿の可能性について

## 2. 国際共同治験に関する一般的な留意事項

- ・ 医薬品開発の国際化が進行する中で、わが国における臨床開発戦略等の留意点について
- ・ 国際共同治験の結果を評価する際の留意点について
- ・ 海外在住日本人を対象として海外で実施された試験結果を評価する際の留意点について
- ・ 異なる民族間での薬物動態の比較の際の留意点について
- ・ First-in-Human試験を国際共同治験で実施する際の留意点について
- ・ 国内では単独投与の検討のみで、他剤と併用の探索的な国際共同治験に参加することの可能性について
- ・ 国内外で曝露量が異なる場合、一定の条件の下で探索的な用量反応性試験を国際共同治験で実施し、当該試験に日本人を組入れることの可能性について
- ・ 一定の条件において、日本人集団を実薬対照群に割り付けない方法の可能性について
- ・ 国内外で承認の実薬を対照薬として使用する場合で、用法・用量等が国内外で異なるときの留意点について
- ・ 治験薬と併用する既存薬の効能・効果や用法・用量が国内外で異なる場合の国際共同治験の実施可能性について
- ・ 競合的な症例登録が適用される国際共同治験において、日本人の目標症例数が到達しなかった場合の国内追加治験等の必要性について
- ・ 真の臨床的評価指標を用いた大規模国際共同治験に参加する際の留意点について
- ・ 致死的でない疾患で長期投与が予想される医薬品に関して、長期安全性を評価するための日本人症例数の考え方について

# 最後に

日本のイノベーションを世界に発信する過程で、

- 日本発のシーズを日本が主導した国際共同臨床試験で実用化すること
- Global Study、Asian Studyが当たり前前に実施されていること
- 日本の患者さんだけでなく、世界の医療に日本が貢献できること

オールジャパンで進めていきましょう！

ご清聴ありがとうございました

