

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 議事次第

平成19年3月29日(木)

14:00~16:00

厚生労働省専用第15会議室(省内7階)

1 開会

2 議事

- (1) 報告事項
- (2) 第5回検討会の検討課題
- (3) その他

3 閉会

【配布資料】

資料1 「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」開催要綱

資料2 「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」構成員

資料3 医薬品医療機器総合機構の体制整備に関する前回(第4回)検討会における主な議論と参考情報

(参考資料1) 科学技術の振興及び成果の社会への還元に向けた制度改革について(総合科学技術会議)―抜粋―

(参考資料2) 医薬品医療機器総合機構の今後の体制整備について

資料4 「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」論点整理

資料5 第5回検討会の検討課題に関する参考資料

(参考資料3) 国際共同治験について

(参考資料4) 国際共同治験に関する基本的考え方(案)について

資料6-① 国際共同治験の現状と課題

資料6-② 国際共同開発に向けての治験相談について

「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」開催要綱

1. 目的

本検討会は、有効で安全な医薬品を迅速に提供するため、承認審査のあり方や実施体制、安全対策等に係る事項等について幅広く検討することを目的とする。

2. 主な検討事項

- (1) 承認審査の方針や基準の明確化と市販後安全対策への取組みに関する検討
- (2) 治験相談・承認審査の体制の充実に関する検討
- (3) その他医薬品の安全かつ迅速な提供に資する事項

3. 検討会の構成等

- (1) 検討会は、医学、薬学等の有識者のほか、患者団体、医薬品業界の関係者等により構成する。
- (2) 検討会の座長は、必要に応じ、検討に必要な有識者等の参加を求めることができる。
- (3) 検討会は、必要に応じ、個別の検討事項に応じたワーキンググループを設けることができる。ワーキンググループの構成員は座長が指名する。

4. 運営等

- (1) 検討会は、知的財産・個人情報等に係る事項を除き、原則公開するとともに、議事録を作成し、公表する。
- (2) 検討会の庶務は、医薬食品局が(独)医薬品医療機器総合機構の協力を得てつかさどることとし、必要に応じ医政局の協力を得ることとする。

「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」

構 成 員

No.	氏名	役職
1	アオキ ハツオ 青木 初夫	日本製薬工業協会会長
2	イヌマ マサオ 飯沼 雅朗	日本医師会常任理事
3	イケダ ヤスオ 池田 康夫	慶應義塾大学医学部長
4	イムラ ノブマサ 井村 伸正	日本薬剤師研修センター理事長
5	オオサワ マキコ 大澤 真木子	東京女子医科大学教授
6	クラタ マサコ 倉田 雅子	納得して医療を選ぶ会
7	サトウ ツグミチ 佐藤 嗣道	東京大学医学部助手
8	シバサキ マサカツ 柴崎 正勝	東京大学大学院薬学系研究科長
9	タカク フミマロ 高久 史麿	自治医科大学学長
10	テラワキ ヤスフミ 寺脇 康文	日本薬剤師会副会長
11	マツモト カズノリ 松本 和則	国際医療福祉大学教授
12	マツモト ツネオ 松本 恒雄	一橋大学法学部教授
13	ミナミ マサゴ 南 砂	読売新聞東京本社編集局解説部次長
14	モチヅキ マユミ 望月 真弓	北里大学薬学部臨床薬学研究センター 医薬品情報部門教授
15	モリタ キヨシ 森田 清	日本製薬団体連合会会長

座長
代理
座長

医薬品医療機器総合機構の体制整備に関する 前回(第4回)検討会における主な議論と参考情報

- 1 質の高い審査専門員養成のための研修方策(医療現場の視点、大学や学会との連携)
 - 平成19年度より、FDAを参考にした研修プログラムの作成・導入
 - 現在も、審査員に対し、大学研究室等への派遣、学会への参加推奨等を実施

- 2 大学における臨床薬理学、薬剤疫学、生物統計学等に関する教育(講座・部門)
 - ※ 各大学のホームページ上で、講座・部門の存在が確認できたものは、次のとおり。
 - 全国80の大学医学部・医科大学のうち、臨床薬理学は9、薬剤疫学は2、生物統計学は1、その他(医療薬学、臨床薬剤学等)は7の大学で確認できた。
 - 全国67の大学薬学部・薬科大学のうち、臨床薬理学は15、薬剤疫学は3の大学で確認できた。

- 3 機構の就業規則の緩和について(企業経験者を審査員として活用)
 - 役職員の採用及び配置については、就業規則等において、役職員に守秘義務を課すとともに、製薬企業等での職歴を有する者(以下「企業出身者」という。)についての採用後原則2年間の従事業務の制限等を規定している。
 - なお、企業出身者については、人員確保の困難な生物統計及びGMP調査の業務に関しては、特例措置として、運営評議会に出身企業名等を報告した上で、採用後2年以内であっても従事させることを可能としている。(就業規則等については、別紙)

(別紙) 就業規則等の関係条文について

独立行政法人医薬品医療機器総合機構職員就業規則(抜粋)

(業務の従事制限)

第8条 理事長は、採用前に営利企業に在職していた職員について、採用後2年間の期間を通じ、営利企業の地位で、その採用前5年間に在職していた業務と密接な関係にある機構における職務に当該職員を就け

ないものとする。

2 前項に定めるもののほか、理事長は、機構における業務の公正を確保するため必要と認める場合には、職員が従事する業務を制限するものとする。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構職員の業務の従事制限に関する実施細則(抜粋)

(業務の従事制限)

第2条 職員就業規則第8条第1項に規定する採用前5年間に在職していた業務と密接な関係にある機構における職務は、次の各号に掲げる業務については、それぞれ当該各号に掲げる職務とする。

- (1) 研究・開発部門の業務 独立行政法人医薬品医療機器総合機構組織規程(平成16年規程第1号。以下「組織規程」という。)第2条第3項に規定する審査管理部、新薬審査第一部、新薬審査第二部、新薬審査第三部、生物系審査部、一般薬等審査部、医療機器審査部又は信頼性保証部(以下「審査関係部」という。)が所掌する職務
 - (2) 市販後調査・安全対策部門の業務 組織規程第2条第3項に規定する安全部が所掌する職務
 - (3) 製造・品質管理部門の業務 組織規程第2条第3項に規定する品質管理部(組織規程第9条に規定する基準課を除く。)が所掌する職務
- 第3条 理事長は、職員就業規則第8条第2項の規定に基づき、職員について、次に掲げる措置その他機構における業務の公正を確保するために必要な業務の従事制限を行うものとする。

- (1) 採用前5年間に営利企業(以下「企業」という。)に在職していた職員の機構における職務が、企業の地位で、採用前5年間に在職していた業務と密接な関係にない場合であっても、採用後2年間の期間を通じ、当該企業が治験、製造、輸入、販売等を行う医薬品等(医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器、治験の対象とされる薬物又は治験の対象とされる機械器具等をいう。以下同じ。)に係る審査、調査、指導、助言又は相談を行う業務(以下「出身企業の医薬品等に係る審査等の業務」という。)には当該職員を従事させないものとする。
- (2) 前号に掲げる職員の機構における職務が、企業の地位で、採用前5年間に在職していた業務と密接な関係にあるか否かにかかわらず、採用後2年経過後においても、その後の3年間の期間を通じ、出身企

業の医薬品等に係る審査等の業務には当該職員を従事させないものとする。

(3) (略)

附則

(経過措置)

- 2 平成21年3月までに採用する次の各号に掲げる職員については、第2条及び第3条第1号の規定にかかわらず、採用後2年に満たない場合であっても、当該各号に掲げる機構の職務に就くことができるものとする。
 - (1) 採用前5年間に在職した企業の研究・開発に係る生物統計の業務に従事した者 審査関係部が所掌する職務であって生物統計に関するもの(当該企業に直接関連する業務及び管理的職務(組織規程第14条第1項から第8項までに規定する職にある者、及び医薬品又は医療機器の審査をチームで行う場合における当該チームの主任となる者が行う職務をいう。以下同じ。)を除くほか、1つの申請品目を他の職員とともに担当する場合に限る。)
 - (2) 採用前5年間に在職した企業の製造・品質管理の業務に従事した者 GMPの適合性調査の職務(当該企業に直接関連する業務及び管理的職務を除くほか、各施設の調査を他の職員とともに担当する場合に限る。)
- 3 機構は、前項各号に掲げる職員を同項各号に掲げる機構の職務に従事させたときは、その後に開催される運営評議会(独立行政法人医薬品医療機器総合機構運営評議会設置規程(平成16年規程第22号)第1条第2項に規定する運営評議会をいう。)において、当該職員が所属する部門、採用前5年間に在職していた企業の名称、所属部署その他特例措置の透明性、業務の公正性の確保を図るために必要な事項を報告するものとする。

(参考)

就業規則第8条の「業務の従事制限」の対象となる職員の配置状況

平成19年2月1日現在

採用前 企業従事業務	機構配置部門	審査部門	安全部門	品質管理部門	その他の部門	合計
研究・開発部門	(注1)	3	2	0	2	7
市販後調査・安全対策部門		0	0	0	0	0
製造・品質管理部門		0	0	(注1) 4 (1)	2	6 (1)
その他の部門		0	0	0	1	1
合計		3	2	4 (1)	5	14 (1)
職員総数		192	30	15	79	316

※ 網掛けの部分は、就業規則実施細則第2条の「業務の従事制限」において対象となる部門である。

(注1) 従事制限の特例措置として運営評議会へ報告した職員（生物統計担当3名、GMP担当6名）である。

なお、現在、GMP担当6名のうち、1名は国に出向中であり、1名は「その他の部門」に異動している。

(注2) 表中の（ ）は採用後2年を経過した職員数の再掲である。

(注3) 「審査部門」とは審査管理部、新薬審査第一部、新薬審査第二部、新薬審査第三部、生物系審査部、一般薬等審査部、医療機器審査部及び信頼性保証部、

「安全部門」とは安全部、

「品質管理部門」とは品質管理部（基準課を除く。）である。

平成18年12月25日

科学技術の振興及び成果の社会への還元に向けた 制度改革について（総合科学技術会議）－抜粋－

② 独立行政法人医薬品医療機器総合機構の承認審査の迅速化・効率化

独立行政法人医薬品医療機器総合機構審査官の慢性的な人手不足は繰り返し指摘されている。特に、審査の効率性に資する人材強化や特に不足している臨床経験のある医師人材及び生物統計人材の増強が求められる。平成17年度における医薬品承認審査等の審査部門の人員の国際比較では日本では197人、米国2,200人、英国693人、フランス942人であった。これは承認審査の遅延、ひいては新しい医薬品と医療機器の国民へのアクセスに遅れを招いていると考えられる。近年機構の取り組みにより審査期間は短縮傾向にあるが、総審査期間としては米国並に十分な短縮には至っていない。また治験開始前や承認申請前に行われる治験相談の実施状況も一時のように予約が8ヶ月以上先という異常事態は改善されたものの、欧米並みに希望通りに行われず状況にあり、また相談内容についても現状では企業に満足されておらず、企業活動上必要とされる適時的確な治験相談体制とは乖離した状況にある。

このような機構の治験相談や承認審査の遅延を解消するためには、審査手続きの透明性・効率性の向上とともに質の高い人員を増やす必要があると考えられる。そのために、機構は人員の拡大（審査人員をおおむね3年間で倍増）、治験着手から新薬承認までの期間短縮や、人材の育成を図るための工程表を示すべきである。その際には、製薬企業からの審査費用の増額により民間活力の活用を含む審査体制の拡充を図るべきである。【平成19年度より実施】

また、先端科学を応用した新薬や医療機器の治験相談や承認申請に対して、速やか且つ的確に対応できるように審査官のレベルアップが急務である。【平成18年度より検討・平成19年夏結論】

注) 米国では1992年に成立したPrescription Drug User Fee Act (PDUFA)によりFDA (Food and Drug Administration) が医療産業界から審査費用が徴収できるようになり、これが審査官を増やす原資となった。但し、この制度について規制当局の中立性への疑問などの批判もある。

注) 但し、独立行政法人の人件費削減の仕組みとして、簡素で効率的な政府を実現するための行政改革の推進に関する法律(平成18年6月2日法律第47号)第53条には「独立行政法人等(独立行政法人(政令で定める法人を除く。))及び国立大学法人等をいう。次項において同じ。))は、その役員及び職員に係る人件費の総額について、平成18年度以降の5年間で、平成17年度における額からその100分の5に相当する額以上を減少させることを基本として、人件費の削減

に取り組まなければならない。」の規定があり、審査官の大幅増員には同条による人件費面の制約がある。

人材源として審査のプロセスを効率的に進めるためには臨床や医薬品開発の現場経験者の採用が有効であり、その拡大が求められるが、キャリア中途の働き盛りの医師・薬剤師等の目には審査官は魅力的な職業に写っていないとの指摘がある。

そのため、審査官の待遇を見直し、例えば医師・薬剤師等の現場経験者を優遇する制度などの整備を通じて、キャリア・パスを確立すべきである。【平成18年度より検討・平成19年度夏結論】

また、製薬会社・医療機器会社など民間での経験は承認審査を実施する上で役立つと考えられるため、民間との人事交流を活発化させる新たなルール作りも検討する必要がある。しかし、民間経験者が機構に就業するには、機構の就業規則が厳しいものになっている。このため、特に機構と規制対象の会社の関係に注意しつつ、機構の就業規則を緩和すべきである。【平成18年度より検討・平成19年夏結論】

注) 機構の就業規則5条「退職後2年間の期間は、営利企業の地位で、その退職前5年間に在職していた職務と密接な関係にあるものに、理事長の承認を得た場合を除き、就くことを承諾し、又は就かないこと。」、また8条には「理事長は採用前に営利企業に在職していた職員について、採用後2年間の期間を通じ、営利企業の地位で、その採用前5年間に在職していた業務と密接な関係にある機構における職務に当該職員を就けないものとする。」とある。

医薬品の承認審査基準が曖昧であり、そのため承認審査に時間がかかっているケースがあるとの指摘がある。審査の透明化を図り、効率化を促進するために、厚生労働省は産業界の意見も聞いて承認審査ガイドラインを早急に策定するなど、承認審査基準を明確化すべきである。【平成18年度より検討・平成19年夏結論】

医療機器審査は、従来の薬の審査の延長線上に承認審査基準が設定されてきたため、実情にそぐわない審査項目を残してきた。海外と比較しても審査期間が長期化しており、例えばPET/CTは申請準備から審査の終了まで、2年10ヶ月かかっている。厚生労働省は、平成17年度より経済産業省と合同で「次世代医療機器評価指標検討会」を設置、医療機器の開発及び審査の迅速化に向けた評価指標の検討を始めたところである。医療機器の審査にあたる医薬品医療機器総合機構では工学系の審査官が不足している等、審査体制の脆弱さが指摘されている。

従来の医療機器の審査基準を現状の医療開発水準に即したものに改正するよう検討すべきである。【平成18年度以降逐次実施】その1つとして、日々改良を重ねる医療機器については、研究開発のスピードをいわずらに遅延させないように、安全性と有効性を考慮しつつ、軽微な改良の場合は、申請を不要とするなど判定基準の明確化するとともに、その申請不要の範囲の拡大を検討すべきである。【平成18年度より検討・平成19年夏結論】

また、これまで規制当局は海外治験データを国内で活用できるようにし、また既に海外で承認を受けた医療機器については審査の簡素化を図ってきたところである

が、日本の患者に最新の医療機器を届けるためにも、継続して承認審査の合理化に取り組んでいく必要がある。【平成18年度より検討・平成19年夏結論】

更に、機構においては医療機器専門の審査官の充実・育成を図るべきである。【平成19年度より実施】

細胞・組織を利用した医療機器や医薬品の場合は新規性が高いためリスク予測が難しい事から、治験でヒトに使用する前に製品の安全と品質を確認する確認申請制度（医薬発906号、平成11年7月30日厚生省通知）が必要とされる。細胞・組織を利用した製品のみ課せられた確認申請は時間がかかり、治験計画届と重複する項目が多いとの指摘もあり、細胞・組織を利用した医療機器や医薬品の開発期間の長期化の主な原因のひとつとされる。また、再生医療などの細胞・組織利用医療機器等については安全評価基準が明確になっておらず、例えば自家製品（患者の細胞を用いた製品）と同種・異種製品の審査時の取扱いの違いがはっきりしていない。

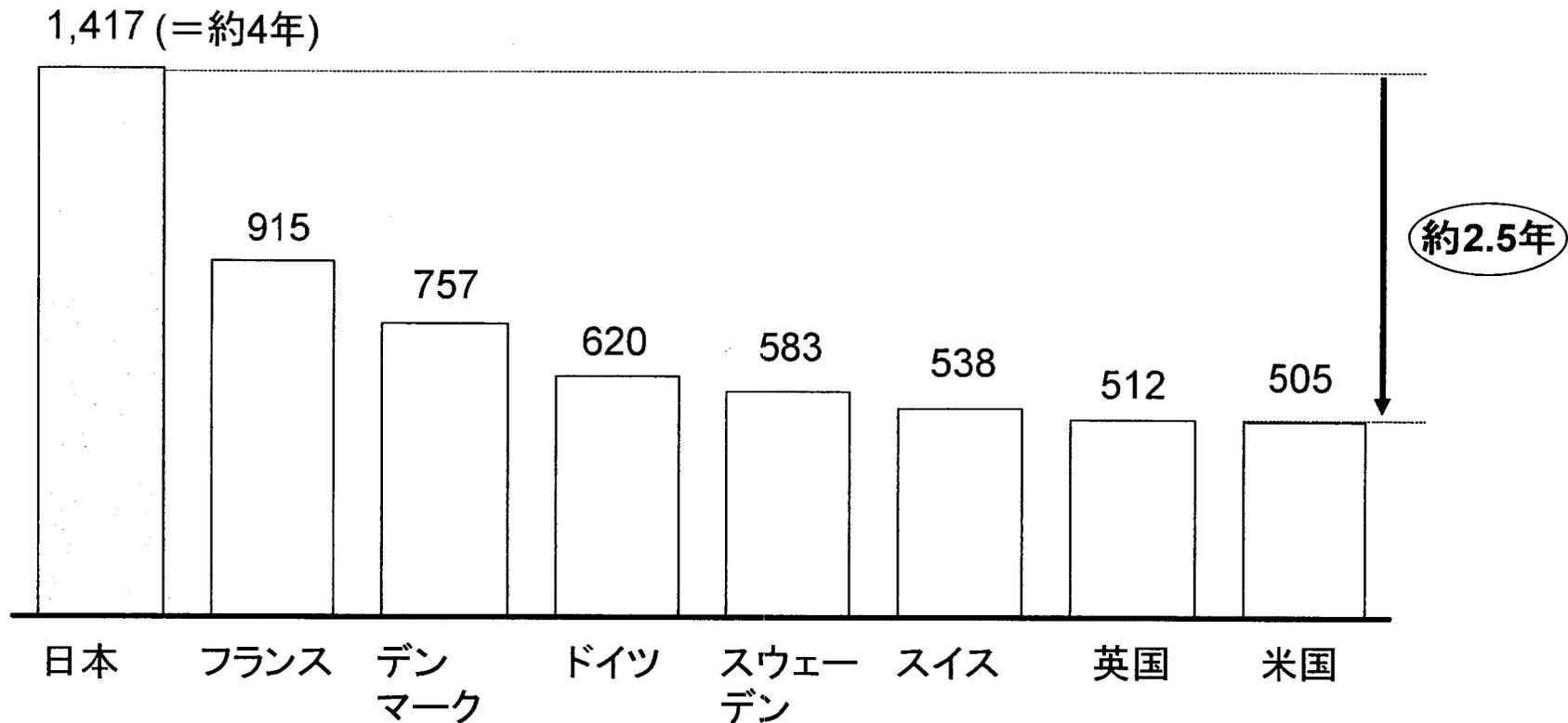
新規技術を利用したこうした分野の製品は従来の化学合成で製造された製品に比べて知見が乏しいため、ヒトへの使用に先立ち安全性等については十分配慮されなければならないが、細胞・組織を利用した医療機器や医薬品の審査の迅速化、効率化するためには、安全評価基準を明確化するとともに、確認申請もしくは治験計画届に係る調査において重複する部分の簡素化を図るべきである。【平成18年度より検討・平成19年夏結論】

(参考資料2)

医薬品医療機構総合機構の 今後の体制整備について

ドラッグラグの現状

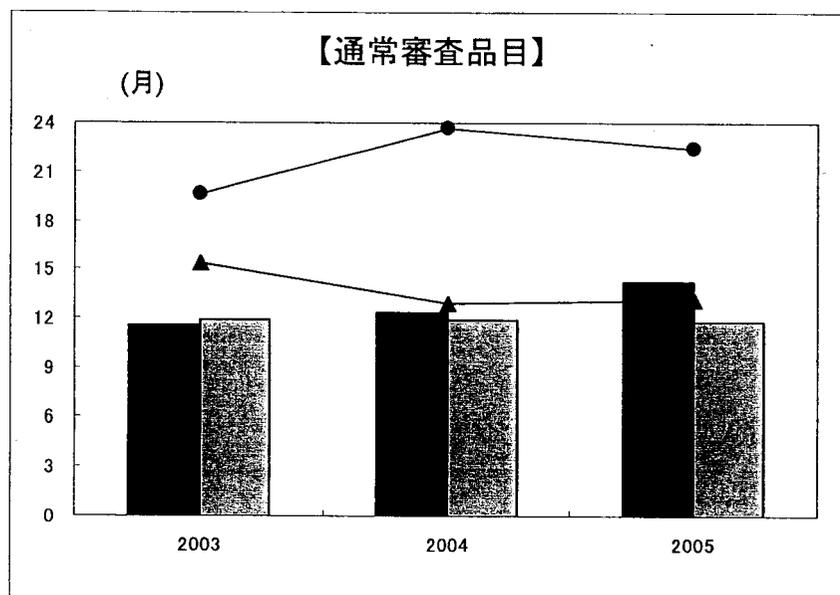
日本においては平均して世界初上市から約4年遅れて上市されており、最も遅れの少ない米国と比較しておよそ2.5年の開きがある*



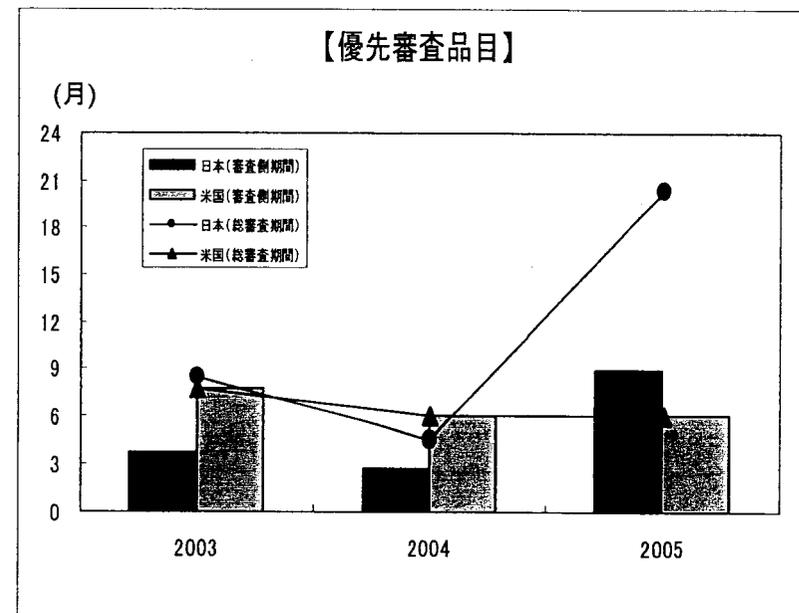
* 世界売上トップ100の製品が初めて上市されてから何日で各国で上市されたかを平均したもの。各国によってトップ100のうち上市されている製品数が違うため、その国での上市されている製品数のみで上市の遅れを算出。例えば、すべての医薬品が上市されているアメリカでは売上げ上位100薬品から成分の重複および1981年以前上市分を除いた88製品で算出

資料: 医薬産業政策研究所リサーチペーパーNo.31

新薬の審査期間(中央値)の日米比較



承認件数	2003	2004	2005
日本	41	27	42
米国	58	90	58



承認件数	2003	2004	2005
日本	10	22	18
米国	14	29	22

注1)「審査側期間」とは、申請から承認までの全期間(「総審査期間」)のうち、承認審査を担当する側が審査に要した期間であり、指示に基づき申請企業側が行う追加資料の作成期間は含まない。

注2)「優先審査品目」とは、薬事法第14条第7項に基づき、希少疾病医薬品等医療上特にその必要性が高いと認められる医薬品について優先して審査等を行うことができる制度の対象とした品目

注3)日本は年度単位、米国は暦年単位で計上。

注4)【優先審査品目】における2003年、2004年のデータには、抗がん剤併用療法に関する緊急的な対応が含まれていることに留意が必要。

ドラッグラグの短縮に向けた対策

2011年度までに、開発期間と承認期間をそれぞれ1.5年、1.0年短縮することで、「ドラッグラグ」を合計2.5年短縮し、先行市場に対する上市の遅れを米国並みの500日まで削減を目指す



対策

- 相談業務の質と量の向上
 - 開発期間・コスト改善を促す開発戦略全体への助言
 - 抽選漏れ、再申し込みに伴う治験開始の遅れ回避
 - 試験結果の解釈に対する積極的な助言による相談者の社内意思決定プロセスの迅速化
 - 申請前相談の強化による申請準備期間の短縮
- 治験相談段階から市販後の安全監視計画に対する助言・指導の実施
- 審査基準の明確化
- 国際共同治験のさらなる促進
 - 日本人症例数比率や試験デザインなどに関するガイドダンの整備
 - 対面助言における国際共同治験参加への積極的な助言
- マイクロドーズ試験の導入のためのガイドダンの公表
- ファーマコゲノミクスや再生医療等の最先端技術への対応強化

- 開発期間の相談業務の一部として、毒性、薬理などの審査業務の実質的な前倒し実施(事前評価の導入)による、申請後審査業務の効率化と申請者業務負担の軽減
- 承認審査段階から市販後の安全監視計画に対する助言・指導の実施
- 審査業務プロセスの標準化・効率化、進行管理の強化、ITの更なる活用、審査員のスキル向上などによる審査員の生産性改善
 - 審査チームのおおむね倍増(2トラック制の導入も検討)
 - プロジェクトマネージャー(各チームごとの進行管理)の導入
 - 更なる業務改善、効率化
 - トレーニングの拡充によるスキル向上
- FDA等海外規制当局との交流の拡大

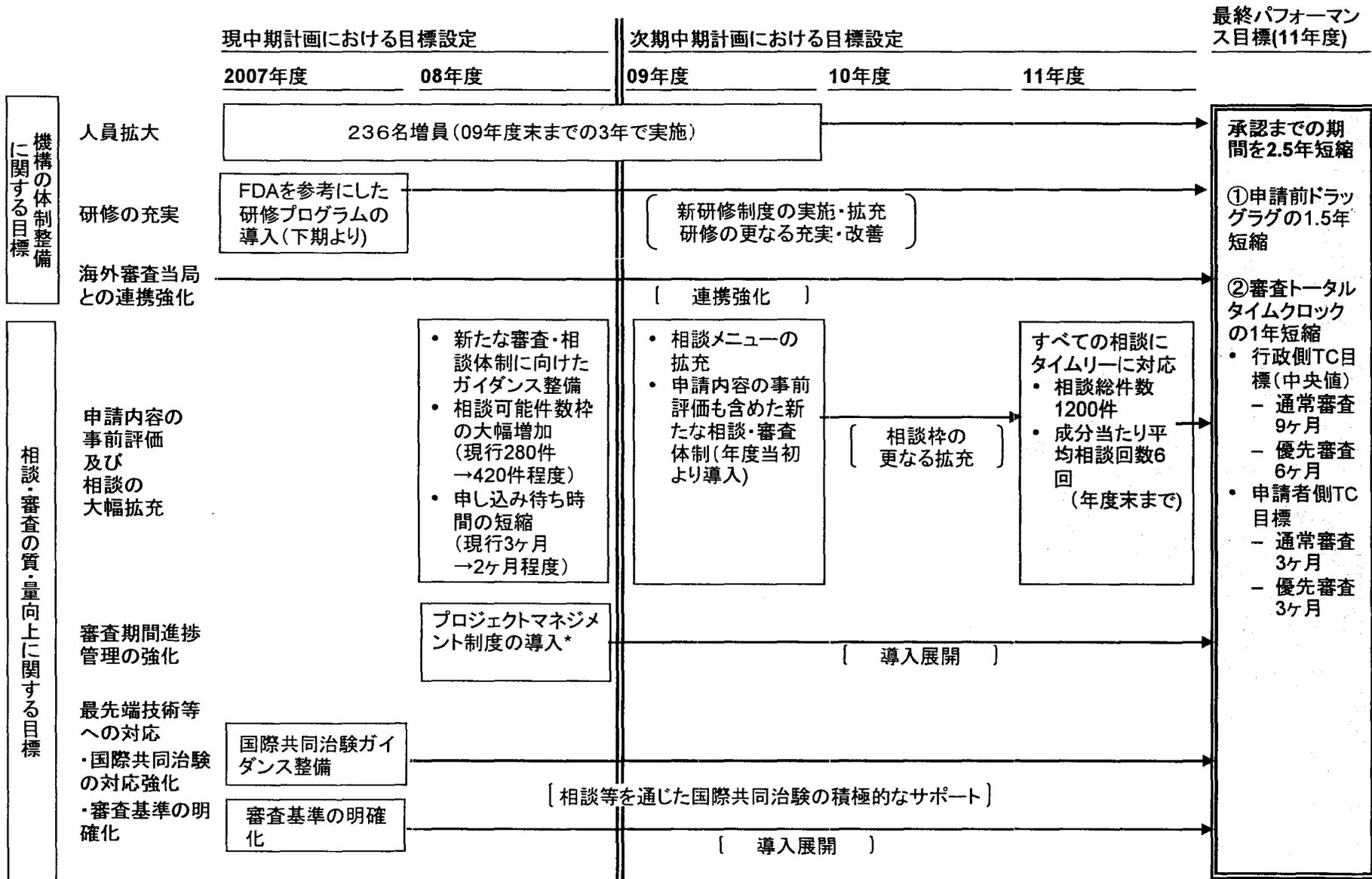
目標 (2011年度達成)

- 申請前ドラッグラグ*の1.5年短縮
- * 国内で申請された新有効成分の申請日と欧米の申請日の差の中央値

- 国内での通常品目の総審査期間を1年間短縮
- * 16年度以降申請分については、下記の目標
- 【通常品目】中央値
総審査期間12か月(行政9か月+申請者3か月)
- 【優先品目】中央値
総審査期間9か月(行政6か月+申請者3か月)

年度別の目標設定

機構と申請者双方の改善努力が必要な目標項目



* 審査の各ステップごとの進捗目標の設定及び申請者との目標の共有

「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」論点整理

1. 総論（承認審査の基本的考え方）

- (1) 安全性を確保しつつ医薬品を迅速に提供する観点から求められることは何か。
- (2) 治験（第Ⅰ相～第Ⅲ相）や承認審査、市販後までの各開発段階に応じた適切な規制のあり方についてどのように考えることができるか。
- (3) 最新の科学技術を応用した医薬品をどのように評価できるか。

（論点 1）

分子生物学など、近年、基礎研究が著しく進歩しているのに対し、その成果が創薬に迅速に結びつかず、国民がその利益を享受できていないのではないか。その要因として、①医薬品開発に必要な最新の評価方法・試験方法導入に対する薬事規制の対応、②新しい医薬品の特性に合わせた治験や承認審査の対応、が不十分であり、今後は、新しい科学技術に応じた、柔軟な対応の可能性について検討するべきではないか。

（論点 2）

近年の科学技術の進展により、鋭い効き目を示す一方で重い副作用が生じるおそれがある医薬品も見られる。治験等を通じて承認前に得られる医薬品の安全性等に関する情報は適正に検証を行ったとしても限界があり、市販後における医薬品の安全性確保の重要性はますます高まっている。このようなことから、承認前と市販後のそれぞれの段階に応じた、より適切な安全対策の可能性について検討するべきではないか。

2. 各論

（1）制度的な検討課題

（論点 3）最適な治験を実施するための方策

最適な治験を実施するための方策としてはどのようなものがあるか。

- ① 個々の医薬品の特性に応じた治験を実施するために、薬事規制の観点からどのような方策が考えられるか。
- ② 国内外で開発された医薬品を可能な限り早急に我が国の臨床の場に提供するために、国際共同治験を承認審査に際してどのように活用するか、その考え方などについて整理・公表すべきではないか。
- ③ 「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）」運用上の課題にどのようなものがあり、どのように解決すべきか。

(論点4) 科学的合理性に基づく柔軟かつ効率的な承認審査方法

現在行われている承認審査は、ガイドラインの適用や審査の手順などが一律な対応となる傾向が見られるが、柔軟かつ効率的に承認審査を進めるための方策としてどのようなものがあるか。

(論点5) 市販後の安全性及び有効性の検証のあり方

医薬品の市販後安全対策をより一層充実させるための方策としてどのようなものがあるか。

(2) 体制的な検討課題

(論点6) 治験相談体制の充実方策

- ① 適時適切に治験相談を可能とする体制とすべきではないか。
- ② 新たな技術への対応など治験相談の質の向上を図るべきではないか。

(論点7) 承認審査体制の充実方策

- ① 承認審査の質の向上及び承認審査の効率化を図るべきではないか。
- ② 迅速かつ適切な承認審査を可能とする体制のあり方。

(3) その他

(論点8) 国の承認を経ない未承認薬の使用に関する考え方

承認審査の迅速化を図られても、医薬品の開発は日進月歩であることから、緊急の対応が必要な場合には、国の承認を経ない開発途上の医薬品や外国の承認薬を使用したいとする医療現場のニーズは存在すると考えられる。承認審査の迅速化を検討する際に、これら未承認薬の使用に関する問題点を整理し、実際の対応が可能であるかを検討することが必要ではないか。

(論点9) 再生医療等に関する取扱い

細胞・組織利用製品を活用したいいわゆる「再生医療」に関する医薬品について、品目の特性に応じた薬事法上の規制はどうあるべきか。

(了)

資料 5 第 5 回検討会の検討課題に関する参考資料

1 第 5 回検討会の検討課題

P.2 ~ P.3

2 国際共同治験 (論点 3-②に関する参考資料)

P.4 ~ P.9

1 第5回検討会の検討課題

第5回検討会の検討課題

総論(論点1、論点2)

- (1) 安全性を確保しつつ医薬品を迅速に提供する観点から求められることは何か。
- (2) 治験(第I相～第III相)や承認審査、市販後までの各開発段階に応じた適切な規制の在り方についてどのように考えることができるか。
- (3) 最新の科学技術を応用した医薬品をどのように評価できるか。

(論点1)

分子生物学など、近年、基礎研究が著しく進歩しているのに対し、その成果が創薬に迅速に結びつかず、国民がその利益を享受できていないのではないかと懸念されている。その要因として、①医薬品開発に必要な最新の評価方法・試験方法導入に対する薬事規制の対応、②新しい医薬品の特性に合わせた治験や承認審査の対応、が不十分であり、今後は、新しい科学技術に応じた、柔軟な対応の可能性について検討するべきではないか。

(論点2)

近年の科学技術の進展により、鋭い効き目を示す一方で重い副作用が生じるおそれがある医薬品も見られる。治験等を通じて承認前に得られる医薬品の安全性等に関する情報は適正に検証を行ったとしても限界があり、市販後における医薬品の安全性確保の重要性はますます高まっている。このようなことから、承認前と市販後のそれぞれの段階に応じた、より適切な安全対策の可能性について検討するべきではないか。

制度的な検討課題

(論点3) 医薬品ごとに最適な治験を実施するための方策

- ① 医薬品の特性に応じた治験実施方法(新たな評価指標導入等)
- ② 国際共同治験の推進のための環境整備の方策
- ③ ICH-GCPとの対比における我が国のGCP運用上の課題と改善策

(論点4) 科学的合理性に基づく柔軟かつ効率的な承認審査方法

(論点5) 市販後の安全性及び有効性の検証のあり方

体制的な検討課題

(論点6) 治験相談体制の充実方策

- ① 適時適切に治験相談を可能とする体制の在り方
- ② 新たな技術への対応など、治験相談の質の確保のための方策

(論点7) 承認審査体制の充実方策

- ① 承認審査の質の向上及び効率化を図るための方策
- ② 迅速かつ適切な承認審査を可能とする体制の在り方

その他

(論点8) 国の承認を経ない未承認薬の使用に関する考え方

(論点9) 再生医療等に関する取扱い

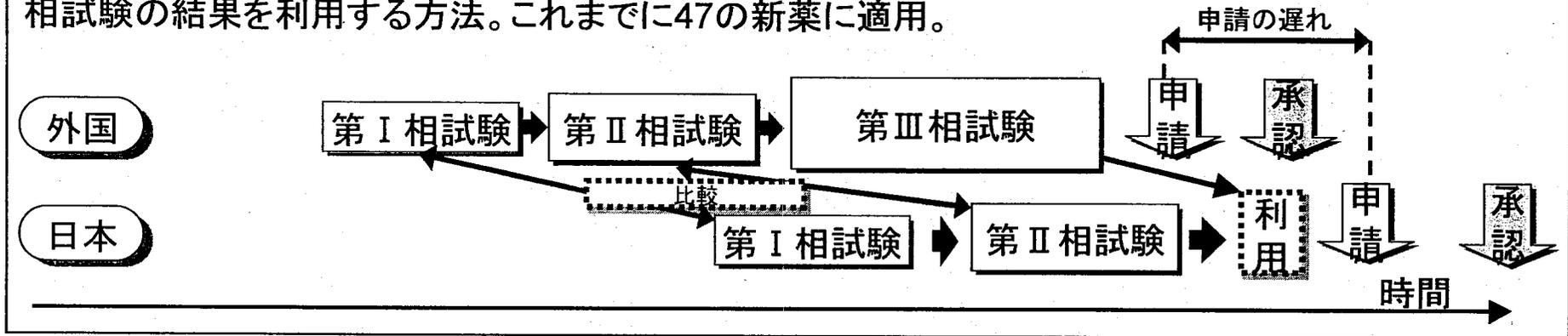
2 国際共同治験

海外の治験結果のみをもって承認することはできないか？

- ICH(日米EU医薬品規制調和国際会議)で合意されたガイドラインは、医薬品の効果に民族的要因が影響を与えることを考慮しつつ、その影響を評価する必要性を指摘。
- 日米欧で承認されている医薬品の約1/3は、日本人と欧米人との用法・用量が異なる。
平成15年度から17年度までに日本で承認された「新有効成分医薬品」のうち、欧米との比較が可能であった41品目について調査したところ、13品目(31.2%)に、用法・用量の違いがあった。
(例) ① カペシタビン(抗がん剤) : 日本人;1657mg/m²/日、 欧米人;2500mg/m²/日
② テリスロマイシン(抗生物質) : 日本人;1日あたり600mg、 欧米人;1日あたり800mg
- 日本人と欧米人とは、副作用発現の違いが見られるとの報告がある。
(例) ① 欧米人に比べ日本人で間質性肺炎が高頻度に発生するとの報告 : レフルノミド(抗リウマチ剤)
② 欧米人に比べ日本人で下痢が高頻度に発生するとの報告 : イリノテカン(抗がん剤)
- 日本人と欧米人では民族的な要因の影響が考えられるにしても、東アジアの人々との間ではその影響は小さいのではないか。
- 国内での治験の実施は、我が国の医療技術の維持・向上とも密接に関係しているのではないか。

海外の治験結果を一部利用することによって、承認の時期を早めることはできないか？

これまで欧米で治験が先行している場合には、国内の治験結果が欧米の治験結果と異なることを検証(ブリッジング・スタディによる薬物反応性等の相違の検証)することによって、欧米の第Ⅲ相試験の結果を利用する方法。これまでに47の新薬に適用。



国内外で開発された新薬を世界で最も早く、少なくとも欧米に遅れずに国内に提供するための方法は？

- 現在の科学技術の水準では、民族的な要因の影響を国内の治験によって検討することが必要？
- ブリッジング・スタディを利用する方法は、第Ⅲ相試験を日本で実施するよりは申請までの期間を短縮できるが、外国データを後追いで利用するに過ぎないため、「申請・承認の遅れ」を解消することはできない？

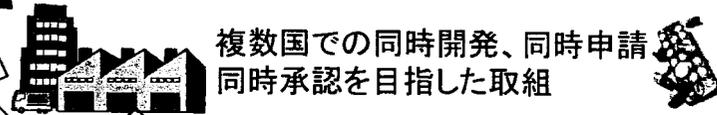


- 国内で外国に先行して又は同時に治験を行う？
- 外国と一緒に共同して治験(国際共同治験)を行う？
- 東アジアの国々のデータの利用可能性を研究する？
- その他

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。



治験の実施を依頼

欧州

アジア

日本

米国

- ・ これまでに10の医薬品について、日本の医療機関も参加する国際共同治験が実施。(平成18年10月時点)
- ・ 医薬品医療機器総合機構の設立(平成16年4月)以来、平成19年1月末までに、国際共同治験に関する52件の治験相談を実施。
- ・ 国際共同治験成績を受け入れて承認した医薬品は、これまでに3つ。
- ・ 2005年には韓国94件、台湾86件の国際共同治験を実施。

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

国際共同治験の特徴と留意点

国際共同治験の特徴

- 海外と同時に第Ⅲ相試験等をスタートすることができる。
- 広範囲の地域から、大量かつ迅速な治験データの収集が可能であり、地域差の比較が容易となる。
- 共通の治験実施計画に基づく治験を実施することにより、データの重複の排除などの効率化や有効活用が可能となる。

国際共同治験の留意点

- 日本人症例の必要数、国内未承認の併用薬の取扱い等の実施方法が不明確。
- 治験実施計画の立案に当たり、各国規制当局との調整が必要。
- 海外と同等以上のスピード、質で、治験を実施することが必要。
- 長期投与等における安全性については、別途、日本人によるデータが必要な場合がある。

国際共同治験を活性化するためには何が必要か？

1 現在取り組んでいるもの

- (1) 「国際共同治験に関する基本的考え方(案)」を策定、意見募集、公表。
- (2) 医薬品医療機器総合機構の治験相談において、国際共同治験に関する相談の優先的な受付を実施中。

2 今後取り組むべきものとして、どのようなことがあるか？

- (1) 国際共同治験の治験計画等に関する海外の規制当局間との連携をとることによって、計画策定、治験実施等が促進できるか？
- (2) 東アジアの国々との民族的要因の影響の程度に関する研究を行うことによって、東アジアのデータ利用可能性を検討することは、ドラッグラグの解消に有効か？
- (3) その他

(参考資料3)

国際共同治験について

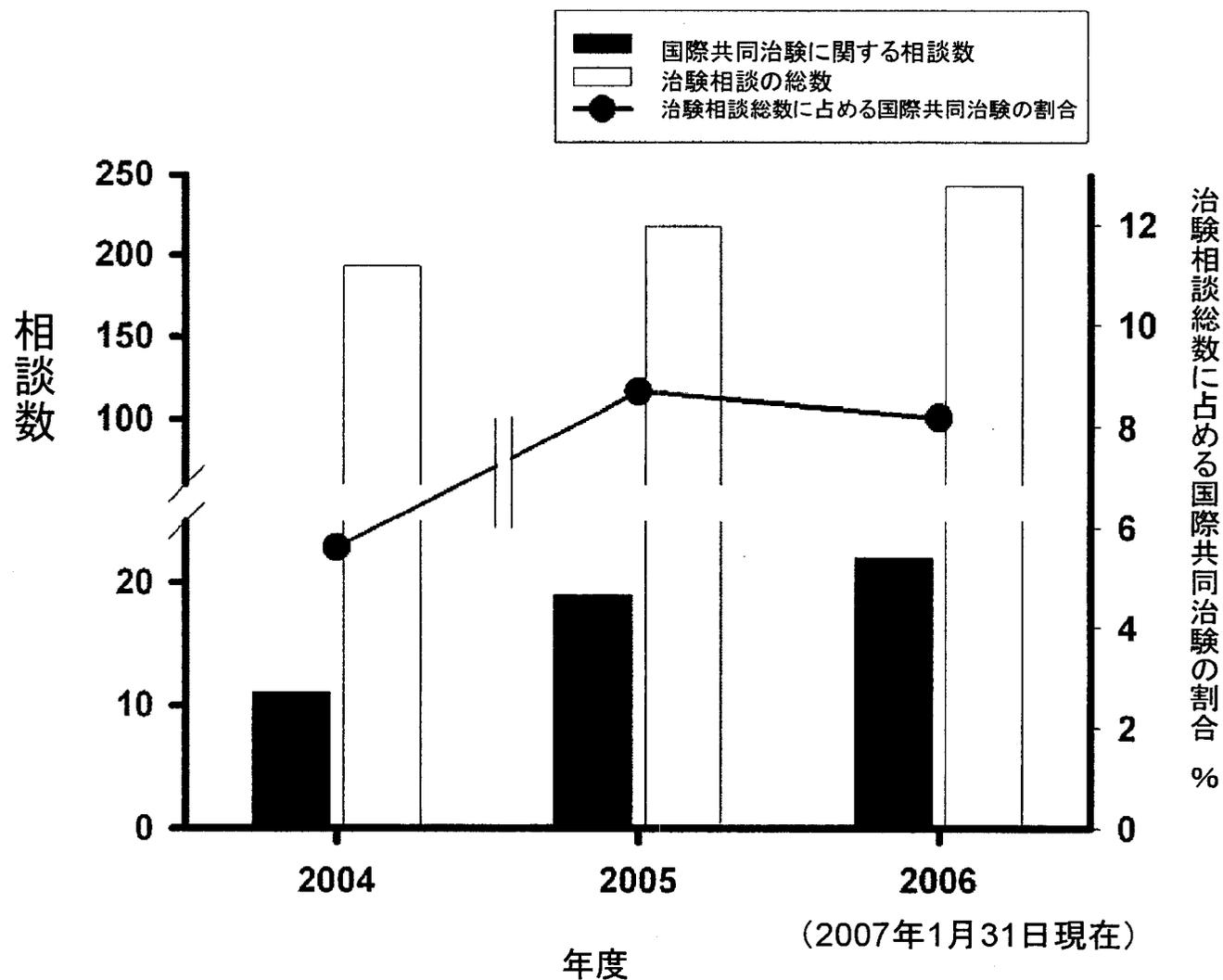
平成19年3月29日

医薬品医療機器総合機構

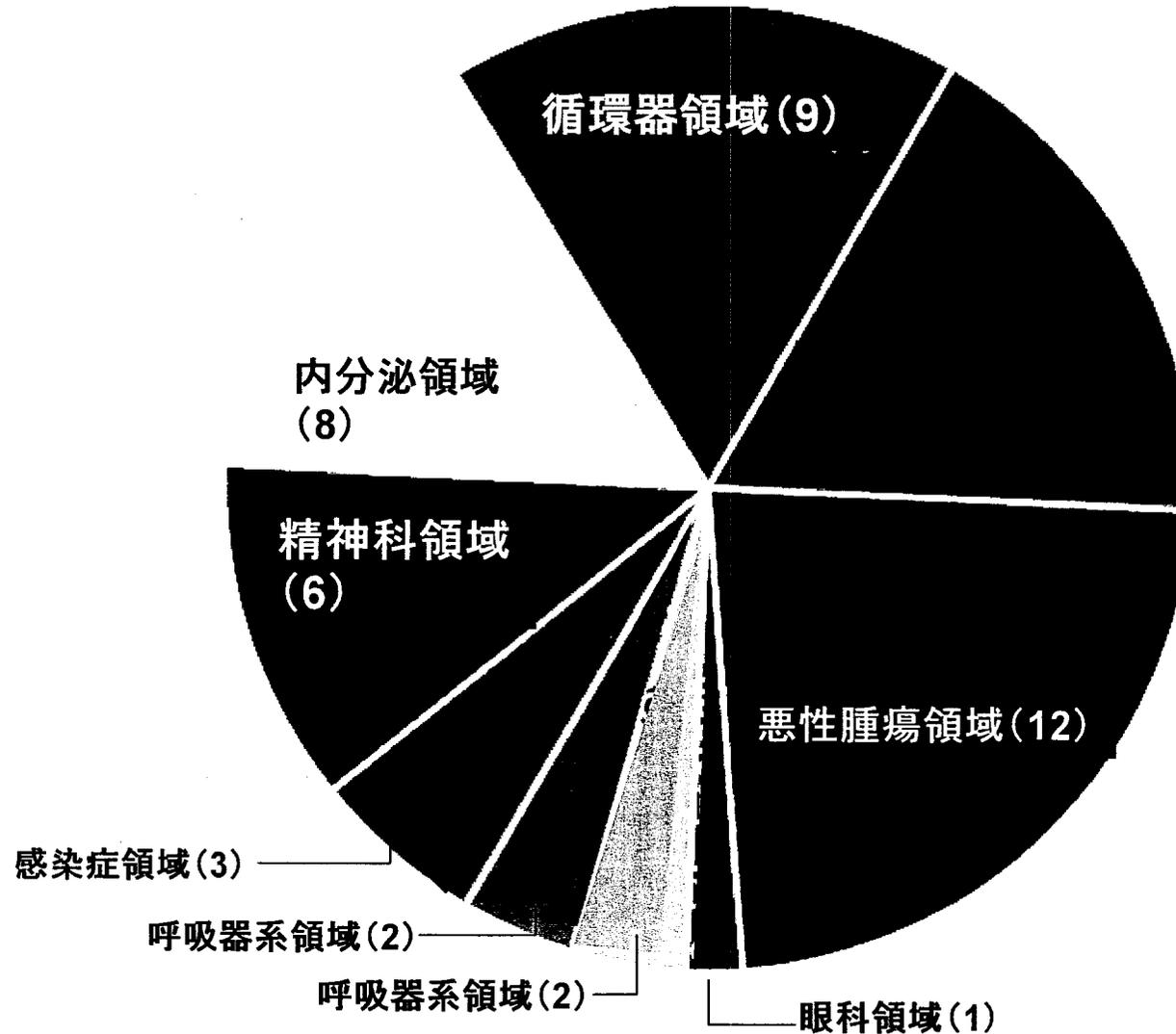
我が国における国際共同治験

- 国際共同治験に関する治験相談
 - 2004年4月の機構設立以来、2007年1月末までに52件を実施
 - 実施件数は急速に増加中（特にアジア地域を含む国際共同治験の相談が多い）
 - 広範な疾患領域で実施が検討されている
- 国際共同治験に基づきこれまで3品目を承認

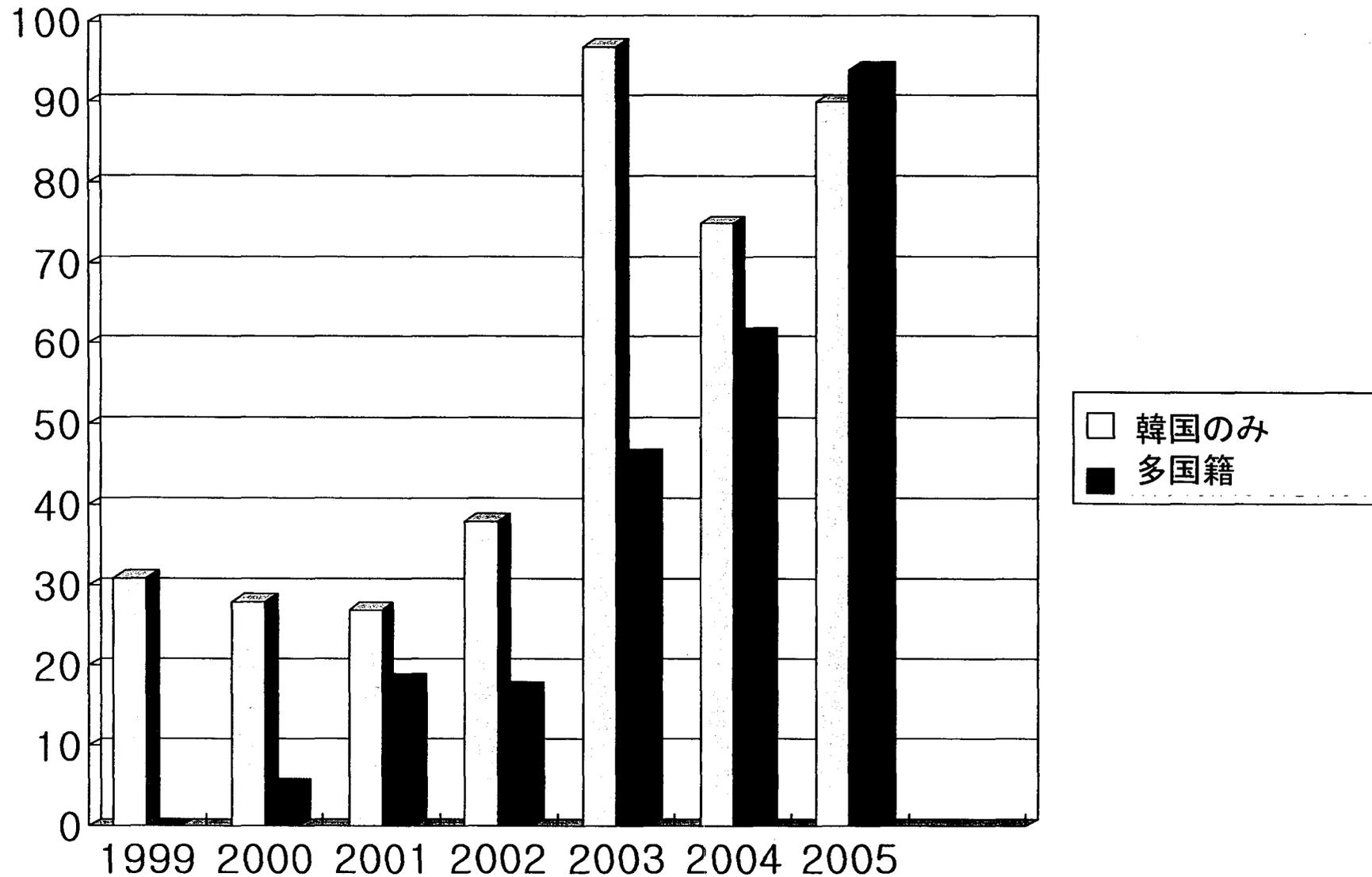
国際共同治験に関する治験相談



国際共同治験に関する治験相談の 疾患領域別内訳

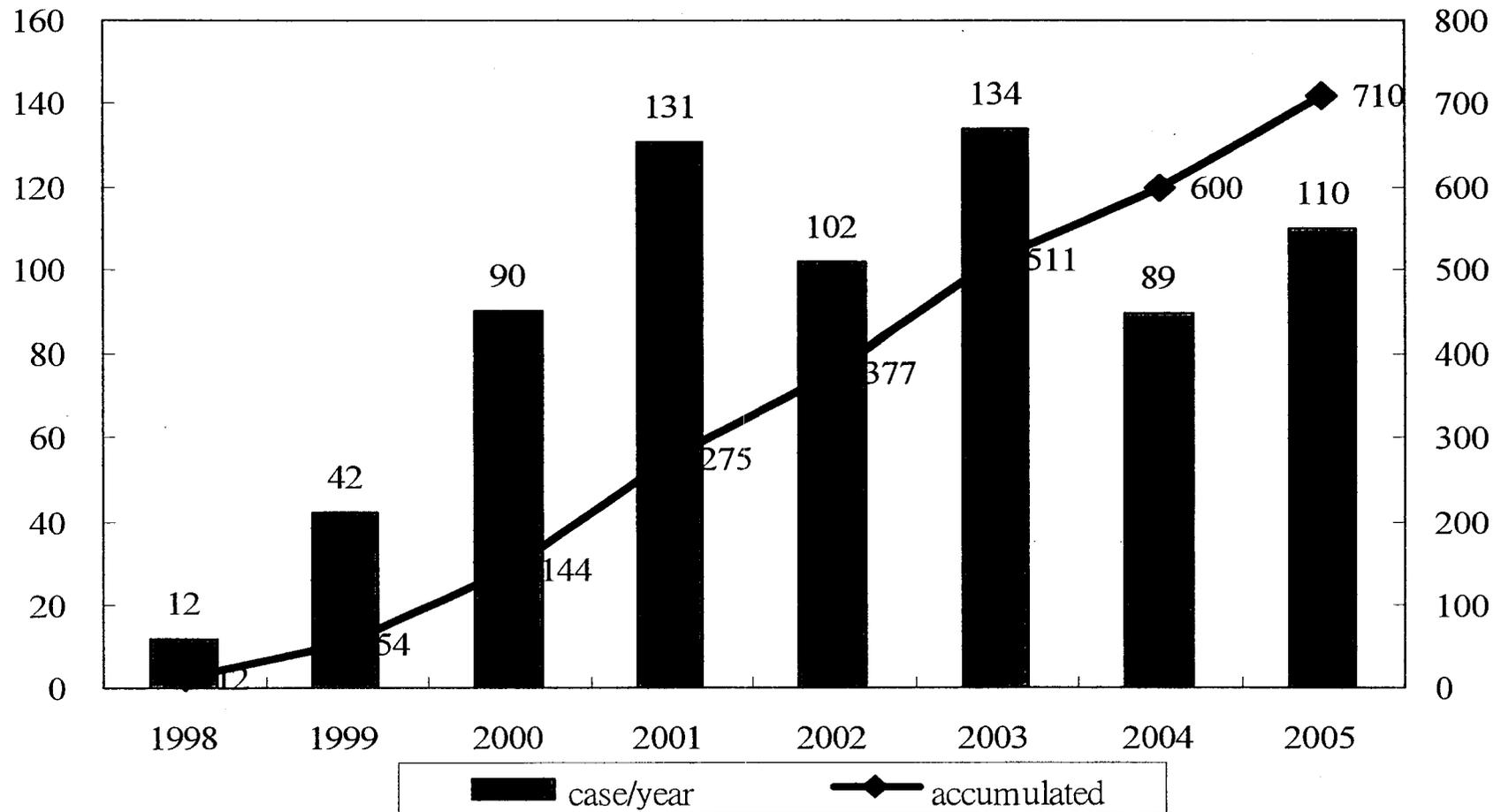


韓国における多国籍臨床試験実施数の増加



- Coordinating PI's in 3 multinational clinical trials in SNUH; CV (1), oncology (2) studies in 2005

CDE臨床試験計畫審査經驗



財團法人醫藥品查驗中心特聘研究員 朱夢麟醫師の発表から抜粋

臨床試験実施許可数(2003-2005)

多國多センターによる臨床試験件数の増加

	2003		2004		2005	
	P	S	P	S	P	S
台灣單一センター	26	26	32	32	24	24
台灣多センター	35	141	25	88	10	43
多國多センター	59	192	62	196	86	284
總計	120	359	119	316	120	351

P: 臨床試験計畫, S: 実施病院

財團法人醫藥品查驗中心特聘研究員 朱夢麟醫師の発表から抜粋

我が国における国際共同治験の促進

- 2006年4月

治験相談予約申し込みの際し、国際共同治験に係る相談を優先する取扱を開始

- 2007年3月

総合機構における国際共同治験成績の審査経験及び国際共同治験に関する治験相談の事例に基づき、「国際共同治験に関する基本的考え方(案)」をとりまとめ公表

国際共同治験に関する基本的考え方(案)

- 試験計画の立案に際して遭遇する12の課題を解説
 - 試験実施上の基本的要件について
 - グローバル開発に参加すべき時期について
 - 日本人での第 I 相試験等の必要性について
 - 国内での用量設定試験の必要性について
 - 試験デザイン上の基本的留意事項について
 - 症例設計と日本人症例の割合の決定方法について
 - 海外で確立されている評価指標の受け入れ可能性について
 - 海外の国際共同治験と同一プロトコルの国内試験実施について
 - 国際共同治験での対照群について
 - 併用薬剤や併用療法の設定について
 - 国際共同治験の実施が望ましい領域について
 - 国際共同治験の実施の適否を判断する考え方について

国際共同治験に関する基本的考え方（案）について

平成19年3月

1. 趣旨

現在、患者や医療現場から、欧米諸国で使用されている新医薬品が我が国では速やかに使用できないとの指摘がされている。承認審査にあたっては、従来よりICH-E5ガイドラインに基づくブリッジング開発戦略により海外臨床試験成績の利用が行われているが、海外で承認された医薬品の国内導入の遅れ（「ドラッグ・ラグ」）を本質的に解消するためには、医薬品の開発時期等を海外と同調させる必要がある。このため、我が国と海外において同時に医薬品を開発し、承認することができるよう、その一つ的手段として国際共同治験の実施を促進することが必要である。

現在、医薬品医療機器総合機構が実施している国際共同治験の計画に関する相談においては、様々な試験設計上の課題が議論されているが、全体に共通する事項や、疾患領域や薬剤ごとによって異なる課題等が存在することが明らかとなってきている。

このため、総合機構の新薬審査部門において、外部専門家の協力も得ながら国際共同治験に関する現時点における基本的考え方（案）をとりまとめた。

2. 基本的考え方（案）の概要

基本的考え方（案）は、これまでに総合機構において実施した国際共同治験に関する相談事例を踏まえ、次の12の課題ごとにQ&A方式で記述している。

- ・試験実施上の基本的要件について
- ・グローバル開発に参加すべき時期について
- ・日本人での第I相試験等の必要性について
- ・国内での用量設定試験の必要性について
- ・試験デザイン上の基本的留意事項について
- ・症例設計と日本人症例の割合の決定方法について
- ・海外で確立されている評価指標の受け入れ可能性について
- ・海外の国際共同治験と同一プロトコルの国内試験実施について
- ・国際共同治験での対照群について
- ・併用薬剤や併用療法の設定について
- ・国際共同治験の実施が望ましい領域について
- ・国際共同治験の実施の適否を判断する考え方について

3. 今後の予定

パブリックコメントの上、考え方としてとりまとめる予定。

国際共同治験に関する基本的考え方（案）

平成19年3月

はじめに

我が国では、ICH-E5ガイドライン（「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）が公表されて以来、ブリッジング開発戦略を通じて、医薬品の種類、対象疾患領域、臨床開発の国際的進展状況に応じ、国内外の治験データを活用する知識及び経験が着実に蓄積しつつある。このような知識及び経験を生かして、近年では、開発初期の段階から国際共同治験の実施を含めた開発戦略を採用するケースが増加しつつあり、日本における医薬品の開発戦略は、今後さらに多様化するものと考えられる。

我が国では、現在、国内での新薬承認時期が海外よりも数年遅いという問題（ドラッグラグ）が深刻化しており、この問題を本質的に解消するためには、我が国における医薬品の開発時期を海外と同調させる必要がある。このための有効な手段の一つとして、日本が国際共同治験に早期から参加することが考えられる。これにより日本での医薬品開発が促進され、ドラッグラグが解消できれば、日本の患者が有効で安全な医薬品を世界に遅れることなく使用できるようになると考えられ、日本における薬剤治療レベルの向上及び公衆衛生の向上に大きく寄与するものと考えられる。

日本を含む国際共同治験を推進するため、（独）医薬品医療機器総合機構（以下、「PMDA」という。）は、平成18年度より国際共同治験に関する治験相談の予約申し込みに際して優遇措置をとっている。治験相談を通じて、国際共同治験の実施を前提とした治験デザイン、治験データ等の取扱いについて、PMDAと企業との間で、個々のケースに応じた検討を行うことは重要であり、それを可能にするための措置が講じられてきたところであるが、国際共同治験を計画・実施する際の基本的な考え方を文書化しておくことも重要であると考えられる。

本文書は、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たものであり、企業側での検討を促進し、日本の積極的な国際共同治験への参加を推進することにも資するものとする。

なお、ここにあげた各事項は、現時点における科学的知見に基づいて検討されたものであり、今後の状況の変化、科学技術の進歩等に応じて随時見直され、改訂されるべきであることに留意する必要がある。

適用範囲

本文書は、主に、新規の医薬品を今後開発する場合を想定しているが、既に海外で第Ⅱ相あるいは第Ⅲ相臨床試験が終了し、外国人である程度のデータが得られている場合にも適用可能な事項も含まれている。

基本的考え方

国際共同治験では、国内臨床試験とは異なり、様々な地域及び民族にまたがって臨床試験が実施されるため、臨床試験を計画する場合には、民族的要因を考慮して計画することが必要である。したがって、ICH-E5ガイドラインで述べられている事項を検討することは、国際共同治験を計画する場合にも有用である。ブリッジングの考え方は、海外での開発が先行している場合のみならず、国際共同治験のように同時期に実施する場合にも適用可能である。この考え方は、ICH-E5ガイドラインのQ&A（「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」に関するQ&Aについて（その2）平成18年10月5日 厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）の質問11において明確に示されているので参照されたい。

具体的な事項については、以下にQ&A形式で示すこととするが、これらは一般原則を示すものであり、最適な開発戦略は個々の医薬品で異なることも想定される。PMDAでは、個々のケースについて相談に応じることが可能であるが、その際には、開発戦略、試験デザイン等について、本文書で述べていることを予め検討されるよう要望する。

1. 国際共同治験を実施する上での基本的な要件は何か？

以下のすべての条件を満たすことが必要である。

- 参加する全ての国、医療機関等で ICH-GCP に準拠した臨床試験が実施可能であること。
- 参加する全ての国、医療機関等で日本からの GCP 実地調査を受入れ可能であること。
- 得られたデータに関して、人種、地域、患者背景等の情報に基づき、医薬品の有効性及び安全性に関して部分集団解析が実施可能であり、適切かつ詳細な考察が可能であること。
- 試験の管理・運営等に関する各国あるいは各施設における差異及びそれらの評価に与える影響を説明可能であること。

(注)「国際共同治験」とは、新薬の世界的規模での開発・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治験をいう。

2. 日本はいつからグローバル開発に参加すべきか？

臨床開発のできるだけ早期、遅くとも Proof of Concept (POC) 試験終了後の用量反応性試験から日本も参加できるよう予め検討しておくことが望まれる。

3. 患者を対象とした国際共同治験を実施する場合に、その試験開始前に日本人での第 I 相試験や日本人での薬物動態情報は必須か？

国際共同治験で用いる用法・用量が日本人においても安全性上特段の問題がないかについて、原則として、予め確認しておく必要がある。そのためには、国際共同治験を開始する前に、日本人健康志願者又は患者における治験薬の単回投与時の安全性、薬物動態等を検討し、外国人における結果と比較して、日本人でリスクが増大する特段の懸念がないことを確認しておくことが適切である。

ただし、海外で実施された第 I 相試験の結果から日本人に対する安全性を判断することが可能な場合や類薬での状況等から日本人と外国人における推奨用量が同様と判断できる場合などにおいては、必ずしも国際共同治験開始前に第 I 相試験を実施する必要はない。なお、この場合にも薬物動態と臨床効果との関連等を日本人と外国人で比較検討しておくことが日本人に適切な用量を設定する上で有用であると考えられることなどから、国際共同治験の実施と並行して、適切な臨床薬理試験等を実施して、その結果を承認申請資料に含めることが望まれる。

4. 海外臨床試験成績に基づき用量設定を行い、国内での用量設定試験を実施せずに、検証的な第 III 相試験から日本人を組み入れるという開発計画は受入れ可能か？

これまでの承認事例、ICH-E5 ガイドラインに基づく承認審査の経験等を踏まえると、日本人と外国人との間で薬物の体内動態等が異なることも多く、現在の科学技術水準においては、外国人での臨床試験結果に基づき設定された推奨用量が日本人での推奨用量であると結

論付けることは困難であり、有効かつ安全な医薬品を日本人患者の元へ届けるという本来の目的からして適切ではない。したがって、開発を円滑に進め、日本における承認時期を海外と同時期とするためには、国際共同で実施される用量設定試験に日本人患者を組み入れ、民族間での用量反応性の差異を臨床開発の早期に同定し、その後の検証的試験を計画することが望まれる。仮に日本人と白人で推奨用量が異なっている場合にも、各地域で設定した用量における有効性及び安全性が同等であることをエビデンスに基づき説明できるのであれば、その後の第Ⅲ相国際共同試験（検証的試験）は各地域での結果を統合し主要な解析集団として取り扱うことも可能である。

なお、PK（pharmacokinetics）に線形性があり、PKとPD（pharmacodynamics）に相関性があることが明らかとなっているような場合等には、臨床効果を指標とした日本人での用量設定試験は必ずしも必要ないと考えられる。

（注）希少疾病用医薬品、生命に関わるような疾患で他の治療法が確立していないような分野等については、そもそも国内での用量設定試験を行うことが困難な場合があり、このような場合には、医師の厳重な監督下で第Ⅲ相試験を行う等の工夫を検討すべきである。

5. 国際共同試験を計画する場合の基本的な留意事項は何か？

基本的には以下の事項について留意すべきである。なお、詳細については、ICH-E5ガイドラインのQ&Aの質問11を参照されたい。

- 国際共同試験を実施する目的は、それぞれの地域における民族的要因が試験薬の有効性及び安全性に及ぼす影響を評価し、また、我が国として考えると、一義的には、日本における試験薬の有効性及び安全性を示すことにある。
- 実施する国際共同試験は、そのデザイン及び解析方法が日本にとって受入れ可能なものでなければならない。
- 主要評価項目は、各地域に許容されているものであるべきであり、主要評価項目が地域により異なる場合には、すべての地域においてすべての主要評価項目に関するデータを収集し、地域間での差異を検討できるようにすべきである。
- 安全性評価を適切に実施するため、全地域で有害事象の収集方法、評価方法をできる限り統一すべきである。

6. 国際共同試験を実施する場合に、どのように症例数の設定を行い、どのように日本人症例の割合を決定することが適切であるか？

- 国際共同試験では、全集団での結果を前提とした症例数の設定も可能であり、日本人の部分集団において統計的な有意差を検出するだけの検出力を必ずしも確保する必要はない。検証的試験での主要な解析対象を全集団として規定する場合には、各地域での集団ではなく、全地域での集団を1つの集団としてみなせると考えた根拠を説明する必要がある。
- 仮に日本人の部分集団での結果が、全集団での結果と著しく乖離している場合には、その理由を検討すべきであり、場合によっては更なる臨床試験の実施も考慮する必要があるかもしれない。
- 国際共同試験は、全集団での結果と日本人集団での結果に一貫性が得られるよう計画すべきである。
- 症例数については、一般的に推奨できる方法は現時点で確立されておらず、実施地域の数、試験規模、対象疾患、全体での症例数と日本人症例数とのバランス等を考慮して決定することが必要である。例えば、国際共同試験を計画する際に全集団と日本人集団における結果の比較可能性を考慮する方法として、定量的な評価変数

を用いたプラセボ対照試験を例にとると以下のような方法があると考えられる。

- 1) 方法 1: プラセボ群と治験薬群での群間差を D 、その場合の全集団での群間差を D_{all} 、日本人集団における群間差を D_{Japan} とすると、 $D_{Japan}/D_{all} > \pi$ が成立するような確率が 80 %以上となるように日本人症例数を設定する。 π については、適切な値を設定する必要があるが、一般的には 0.5 以上の値をとることが推奨される。この方法では、日本人症例数を最小にしようとする、全体での症例数が増加し、全体での症例数を最小にしようとする、日本人症例数が増加するという関係が認められる。
- 2) 方法 2: 全集団におけるプラセボ群と治験薬群での群間差を D_{all} 、例えば 3 地域が試験に参加し、各地域でのプラセボ群と治験薬群での群間差をそれぞれ D_1 、 D_2 、 D_3 とすると、 D_1 、 D_2 、 D_3 が全て同様の傾向にあることを示す。例えば $D_{all} > 0$ であれば、 D_1 、 D_2 、 D_3 のいずれの値も 0 を上回る確率が 80 %以上となるように症例数を設定する。この方法では、各地域から均等に症例数を集積した場合に、確率が高くなるという傾向があり、全体の症例数を変更することなく日本人症例数を検討することが可能であるが、方法 1 に比べ各集団での比較可能性に限界があることに留意する必要がある。

(参考) 例えば、プラセボを対照とした 2 群での並行群間比較試験を実施する場合、各地域での有効性が同様であると仮定すると、試験結果に基づき科学的に適切な評価を行うためには、方法 1 においては、全体の症例数の増加を適度に抑制しながら日本人症例数を最小にしようとする場合、およそ 20 %の症例を確保することが必要になる。また、方法 2 の場合には、全集団での検出力を 90 %として 3 地域で実施するのであれば、日本人症例数としておよそ 15 %以上を確保することが必要になる。

(注) 個々のケースにおける具体的な目標症例数の設定については、PMDA と相談することが可能である。

7. 国際共同治験においては、海外では確立されている評価指標であるが、国内ではまだ確立されていないような指標であっても、主要評価項目とせざるを得ない場合もあるが、このような場合でもその指標は受け入れ可能か？

そのような場合が想定されるのであれば、できる限り早期に国内でパイロット試験等を実施し、海外臨床試験結果と同様の反応が得られるか確認しておく必要があると考える。また、国際共同治験実施前には、予め統一的な評価方法に関する研修プログラムを作成して実施するなどして、評価者間、施設間、各国間での差を最小限にする工夫が必要である。質問のような状況において何ら国内での検討がない状況で国際共同治験に参加することは、日本での成績が適切に得られないばかりか、試験全体に悪影響を及ぼす可能性があることに留意すべきである。

8. 日本を含まない他の諸国で既に実施されている国際共同治験と同一のプロトコルによる小規模の臨床試験を別途国内で実施し、それらの結果をもって国内外での有効性及び安全性が同様と結論付けることは妥当か？

既に海外で実施されている臨床試験があつて、国内試験結果とは別途解析が実施されるような場合には、一般的に別試験として考えるべきである。このような場合には、設定されている主要評価項目が適切であると仮定すると、国内で統計的な検討も実施できるよう症例数を確保した上で試験を実施し、この試験を ICH-E5 ガイドラインに基づくブリッジング試験

と位置づけ、海外臨床試験成績との差異等について検討することが適切と考える。

9. 第三相の検証的な国際共同治験での対照群について

- 1) 国際共同治験でプラセボのみが対照群と設定されている場合があるが、そのような場合においても日本では別途実薬を対照群として設定することが必要であるか？

原則としてその必要はなく、治験薬のプラセボに対する優越性が検証され、全集団と日本人集団との間で一貫した結果が得られるよう臨床試験を計画することが適切である。なお、別途実薬を対照とした比較試験成績があれば、治験薬の臨床的位置づけが明確になる場合もあると考えられるが、臨床的位置付けについては他の方法によって説明可能な場合もあり、一律にそのような試験の実施を求めるものではない。

- 2) 対照群として用いられる実薬が国際的な標準薬であっても、国内では未承認の場合があるが、このような場合に国内での対照薬をどのように設定すべきか？

用いようとしている実薬が国際的に標準薬であることが海外のガイドライン等の記載から客観的に説明できるのであれば、国内で未承認の医薬品であっても、治験における対照薬として設定して試験を実施することは可能である。なお、非劣性検証を目的とした試験の場合における結果の解釈については慎重に判断する必要があるため、得られる結果の日本人患者への外挿可能性を予め検討しておくことが望ましい。

10. 国際共同治験で設定される併用薬、併用療法等を完全に国内外で同一に設定することは困難であるが、どのように設定することが適切であるか？

併用薬、併用療法といっても多種多様であり、一概に回答することは困難であるので、2つの例をあげることにする。

1つ目は、抗がん剤の併用療法のように、治療域が狭く毒性の強い薬剤同士を併用するような場合であり、この場合は、国内外で厳密に同一の用法・用量を設定することが望ましい。

2つ目は、その疾患に対して用いられる基礎薬等のように、各疾患において日常的に併用される可能性のある薬剤又は治療法である。これらの薬剤又は治療法については、各地域で異なっており厳密に用法・用量を同一に規定することは困難であることも想定され、ある程度の差異については許容可能であるが、これらの差異が治験薬の有効性及び安全性に及ぼす影響を最小限にするため、併用時の用法・用量等を前観察期も含めて治験期間中は変更せず、患者ごとに一定にするなどの配慮が必要である。

なお、いずれの場合にあっても、実施しようとする国際共同治験の計画の根拠が海外でのエビデンスに大きく依存しているような場合には、基本的には、海外と同一の併用薬、併用療法等を用いて国内での臨床試験を実施する方が理論的であり、かつ試験の成功率を高めるものと考えられる。

11. 国際共同治験を実施することが望ましい領域はあるか？

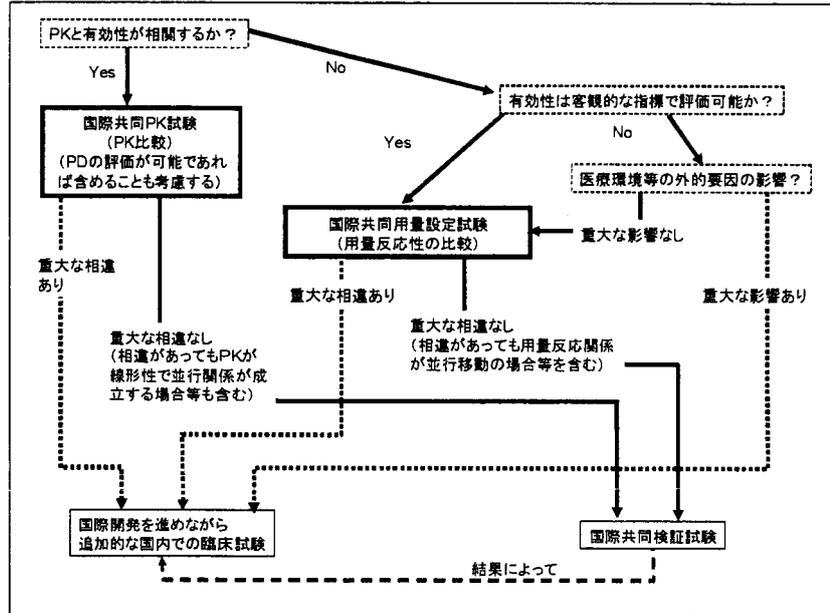
どのような領域であっても国際共同治験を実施することは可能であるが、希少疾病など、国内で大規模な検証試験を実施することが困難と考えられる疾患であれば、より積極的に国際共同治験の実施を検討すべきである。これまでは国内で少数例の使用経験的な試験が実施されている場合もあったが、このような開発戦略よりも、国際共同治験の中に可能な限り多くの日本人患者を組み入れ、より適切な臨床試験デザインに基づくエビデンスを構築することが望ましい。また、希少疾病でなくても、生存率等の真の臨床的エンドポイントを用いた

臨床試験で症例数が数千例規模に上る場合など、世界的にも症例の集積に時間を要すると予想される時には、日本も積極的に参加してエビデンスの構築に貢献するという方法も考えられる。

12. 国際共同試験を実施することの適否を判断する上で、参考となるフローチャートはあるか？

数多くの例外があると想定され、万能なアプローチは存在せず、個別に判断することが適切であると考えますが、現時点で一般的な考え方としては、下図のようなフローチャートが参考になると思われる。

なお、図中[]で示した事項は、同一疾患に対する先行試験の結果等からも確認可能な場合があると考えられる事項であり、また、重大な相違及び影響の有無については、実施された臨床試験のデザインや各集団での比較可能性等も踏まえて判断する必要があります。





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"> 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 日本人症例数の設定基準が不明確
他極との乖離	<ul style="list-style-type: none"> 必須文書数 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 プロトコルへの記載を要求される項目 日本独自の要求(適合性調査等における)

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。

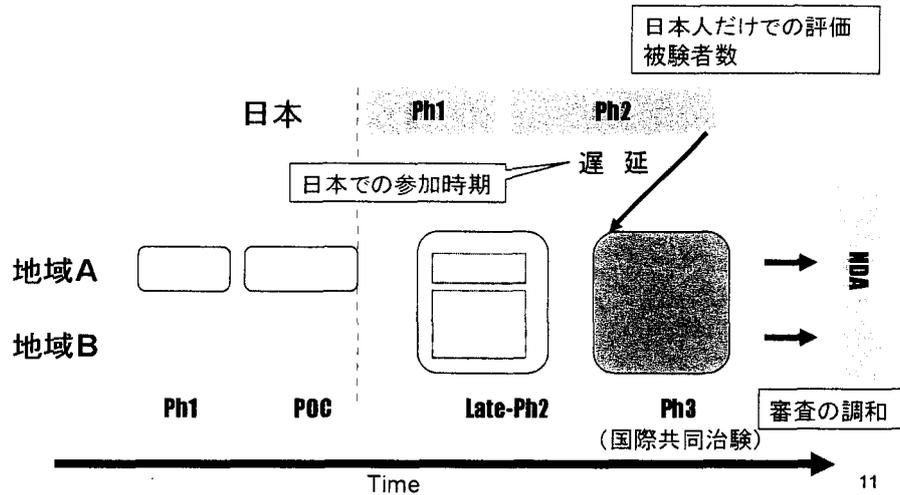
国際共同治験の内訳	企業数 (内資系・外資系)
Global Study	6 (3・3)
Asian Study	2 (1・1)
Global 及び Asian Study	5 (3・2)

9

2. 国際共同治験実施上の課題

10

国際共同開発の課題



11

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

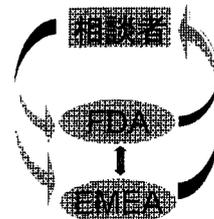
1. FDA/EMAでのJoint (Parallel) consultationの動き
2. 3極(US/EU/J)によるJoint (Parallel) consultationは実現可能か？

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 | 2007年3月29日

 NOVARTIS

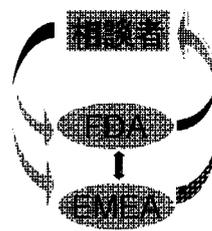
FDA/EMAでのJoint (Parallel) consultationの動き

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。

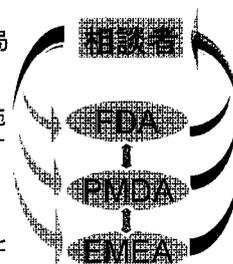


NOVARTIS

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。

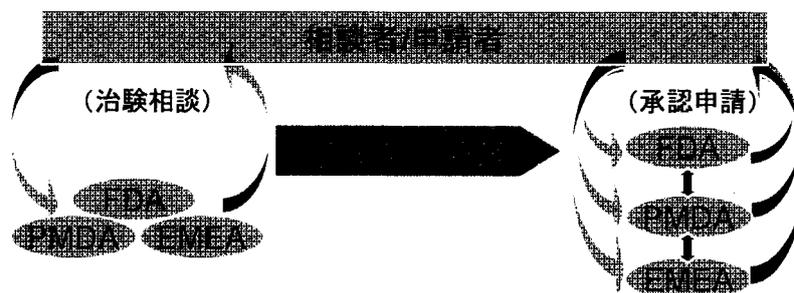


NOVARTIS

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