

国際共同治験に関する 製薬企業アンケート結果の概要

ヤンセンファーマ 池田晶子



製薬協

国際共同試験アンケート概略

➤ アンケートの内容:

「国際共同治験の基本的な考え方」のうち国際共同治験に参画する前の日本人Phase1試験の必要性について具体的な事例の追記を行うためのPMDAとの議論を進めるため、製薬協、PhRMA、EFPIA加盟会社の事例収集のため実施

➤ 実施期間:2013年8月7日～8月26日

➤ 回答企業:69社 (製薬協、PhRMA、EFPIA)

➤ 調査対象プロダクト*

2013年7月31日時点で、承認済み開発中・申請中のすべてのプロジェクトでMRCTを実施した、実施中又は予定しているもの

➤ 回答

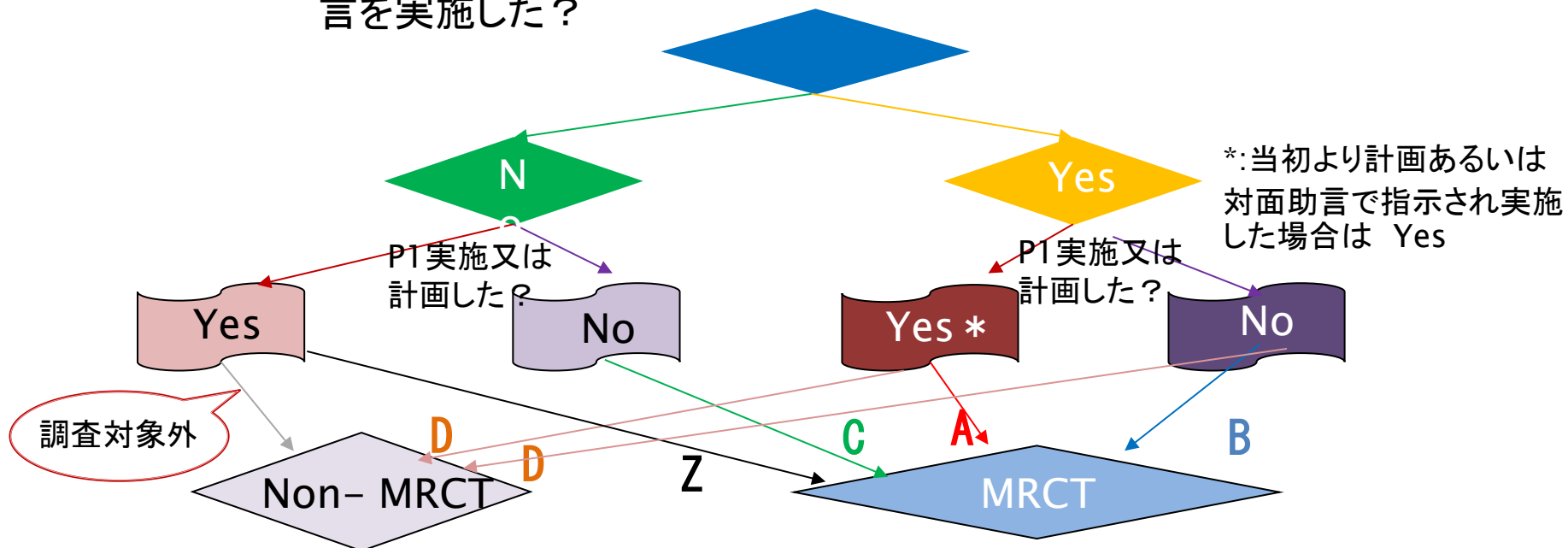
◆ 該当品目あり 25社
(117プロジェクト)

◆ 該当品目なし 44社

- 臨床データパッケージとしてPhase1(P1)試験の実施を必要としているもののうち、MRCTを実施して開発を行ったあるいは行う予定のプロジェクト
 - ✓ 新有効成分含有医薬品(1-1)
 - ✓ 新医療用配合剤(1-2)
 - ✓ 新投与経路医薬品(1-3)
- 開発中のプロジェクトとは2013年7月31日までにP1試験の治験計画届を提出したものであるいは海外において日本人を含むP1試験を開始したものの全てを対象

117プロジェクト事例分類

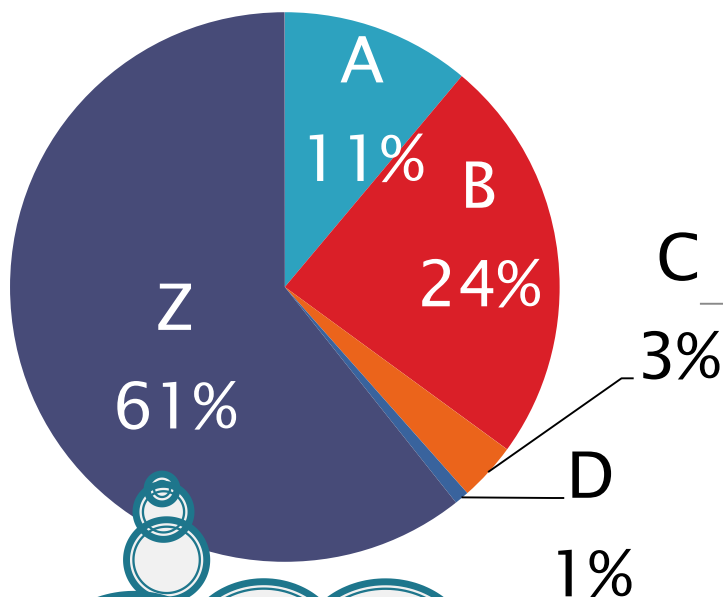
国際共同治験(MRCT)開始前又は計画時に対面助言を実施した？



- A** 13 日本人P1試験を当初から計画した/日本人のP1試験は実施せずMRCT参加を提案し、PMDAからMRCT開始前にP1試験の実施(追加実施を含む)を指示されたプロジェクト
- B** 28 日本人のP1試験を実施せず、MRCT参加を否定されなかったプロジェクト
- C** 4 PMDA相談なしで日本人のP1試験を実施せずにMRCT参加したまたは予定しているプロジェクト
- D** 1 日本人P1試験結果またはPMDAより日本人P1試験(追加試験を含む)の実施指示のため、MRCTに参加するのを断念したプロジェクト
- Z** 71 日本人P1試験(例えば単回のみ等何らかのP1試験)を計画しており、MRCT開始前(CTN提出時)にPMDAから追加のP1試験が必要等の指示を受けなかったプロジェクト

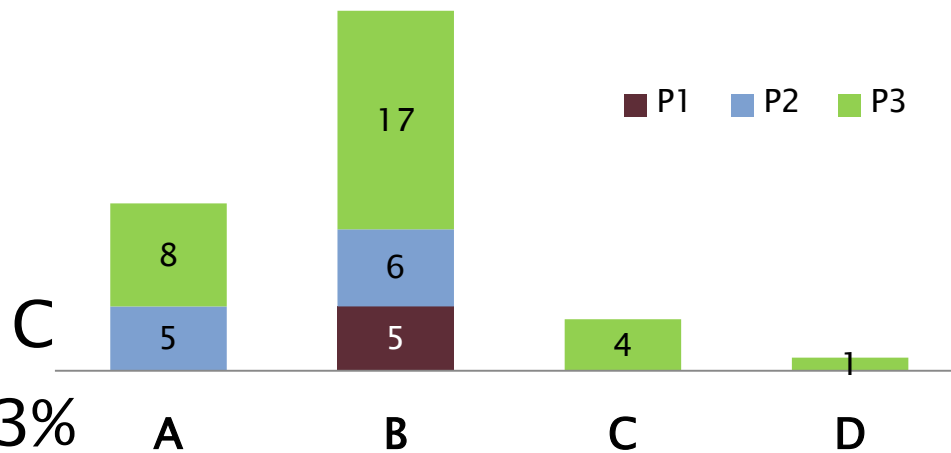
結果内訳

カテゴリー別内訳

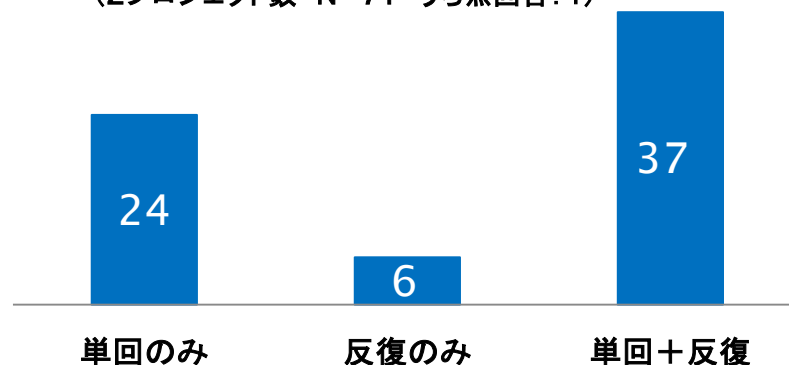


MRCT実施前にPIを実施していたプロジェクトは全体の61%であり、そのうち、単回・反復ともに実施しているプロジェクト、単回のみを実施しているプロジェクトが多く見られた。

カテゴリー別 MRCT Phase内訳
(プロジェクト数)

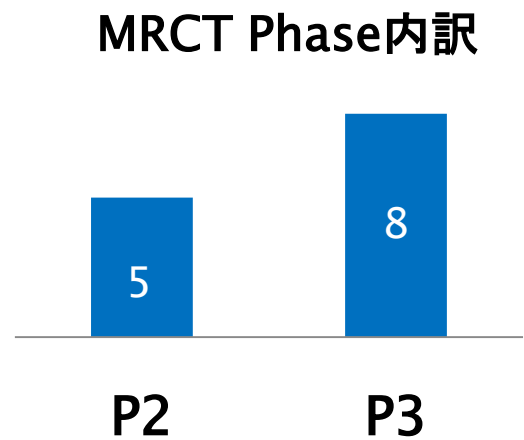
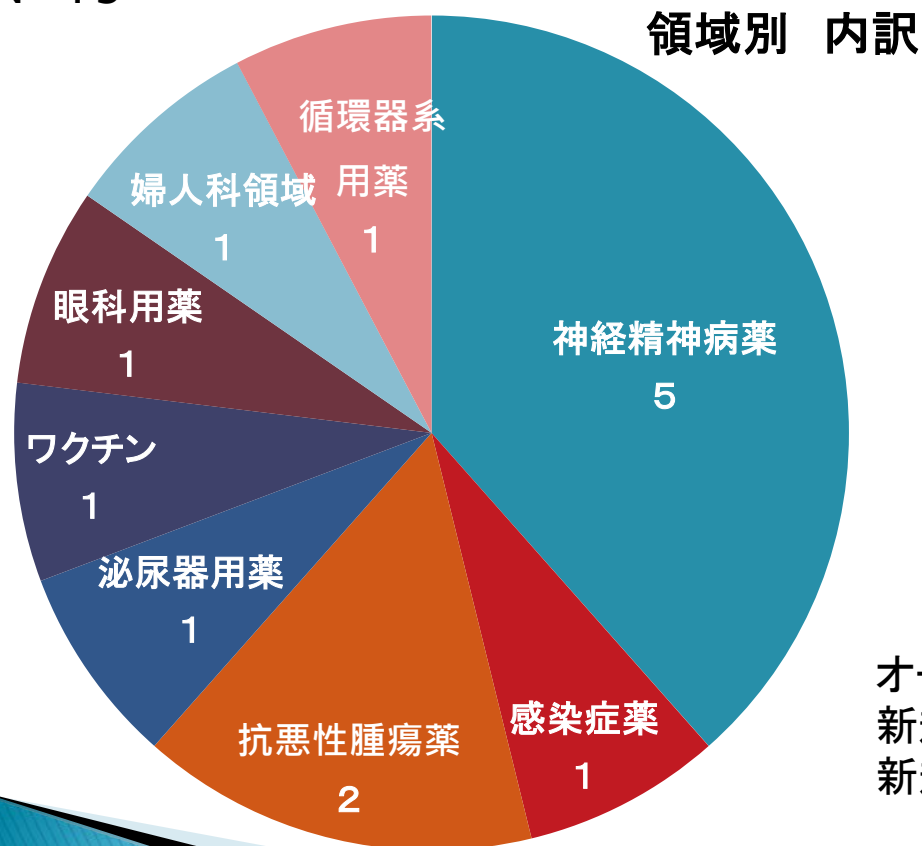


MRCT前にPhase1試験を実施していたプロジェクト(Z)におけるPhase1試験の種類
(Zプロジェクト数 N=71 うち無回答:4)



カテゴリーA

当初より日本人P1試験を計画していた、又は日本人のP1試験は実施せずMRCTに参加することを提案したが、PMDAからMRCT開始前にP1追加の試験(単回試験のみ計画しており反復試験の追加指示された事例も含む)を指示された例：N=13



オーファン: 1(P3)
新規の抗体薬: 5(P2:3, P3:2)
新規性の高い薬剤(抗体薬以外): 5(P2:1, P3:4)

カテゴリーAのまとめ

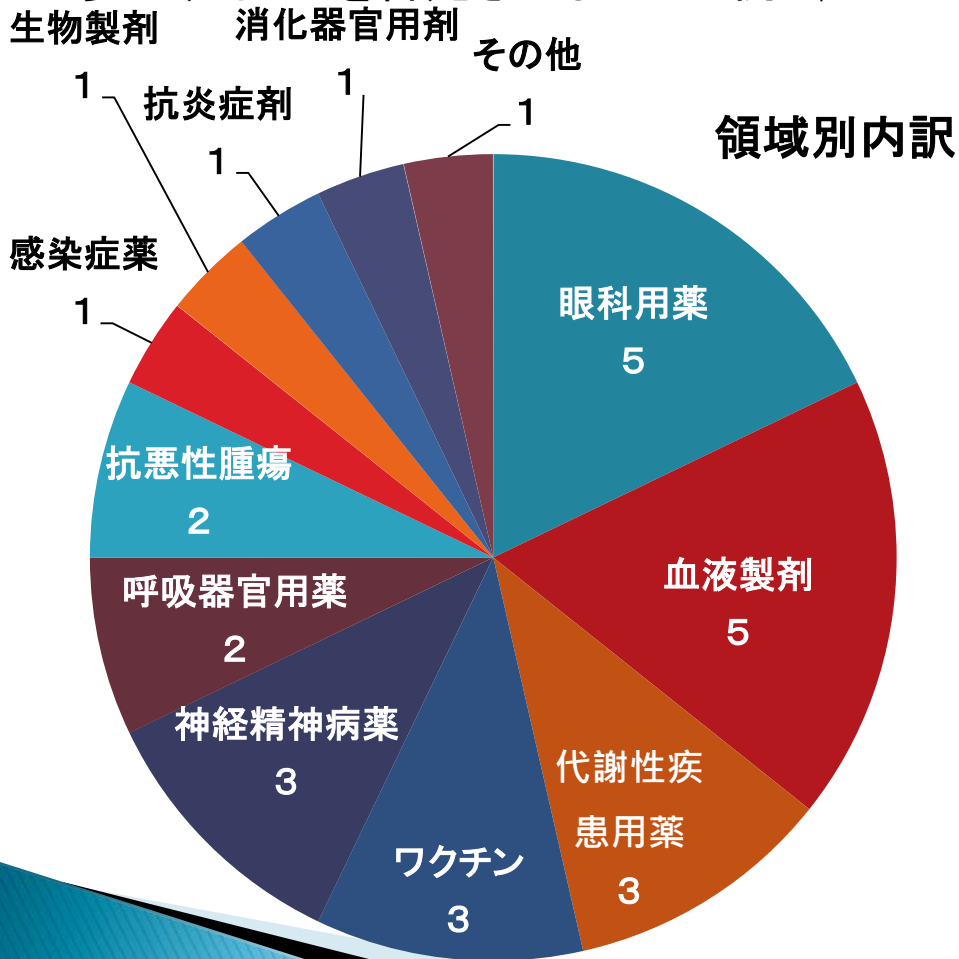
- ◆ 日本人におけるPhase1試験が必要と判断された主な理由は以下のとおり。
 - 日本人での使用実績がない、安全性が不明。(新規MOA、非新規MOA)
 - 新規作用機序なので種々の副作用が発現する可能性あり。
 - 日本人Phase1試験(単回)の方が非日本人Phase1試験(単回)より曝露量が高いと考えられる。また、非日本人Phase1試験(反復)で単回に比べAE発生数が増加している場合。
 - 日本人の投与経験ない場合、次相で想定される最高量で安全性上特段の問題がないことを確認する必要がある。
- ◆ Phase1試験の実施を必要とするPMDA側の根拠に疾患領域による違いはない。
- ◆ Phase1試験の追加実施を求められたオーファン品目は1品目のみであった。
- ◆ 新規性の高い薬剤に関しては、日本人において安全性、忍容性、薬物動態の外国人との類似性を確認してからMRCTに参加するのがPMDAの見解のベースとなっていると考えられる。

【議論したい事例】

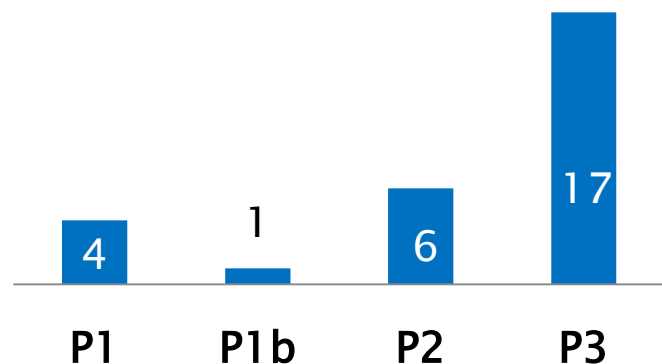
- 新規MOAの品目で、単回投与時の日本人安全性データが得られており、薬物動態に線形が見られたにもかかわらず、日本人での反復投与が求められている例があった。
 - ⇒ 判断のポイントは何か？
 - 海外データ等により日本人における安全性の懸念を否定しきれなかったのか？
 - 日本人の単回投与時に安全性上問題となりそうな副作用が発生したのか？

カテゴリーB

MRCTを計画し、対面助言を行った結果、日本人のP1試験を実施せずに、MRCTに参加することを否定されなかった例 ; N=28



MRCT Phase内訳 (件数)



オーファン: 6 (P2:1, P3:5)
 患者数少ない: 1 (P2)
 抗体薬(類薬・先行開発品あり): 5
 新規領域ワクチン: 1 (P3)
 高分子(類薬なし): 2 (P3, P1)

Phase1をMRCTで実施したプロジェクトは
 いずれも、患者を対象としてMRCTに参加
 (血液製剤3, 生物製剤1, 代謝性疾患1)

カテゴリーBのまとめ

- ◆ カテゴリーBにみられた多くのケースは、**安全性(忍容性)の予測**が可能であり、プロトコールに何等かの工夫を加える等、**安全性に配慮**したうえで治験を実施することを理由に、日本人Phase1試験なしにMRCTに参加することが認められているものが多いと考えられる。
- **メカニズムが明確**なものは、**類薬または先行薬、既存データ**(非臨床、海外Phase1試験)から**安全性の推察**が可能と考えられ、日本人P1試験なしにMRCTに参加することが認められていると考えられる。
- **物質的特性や海外試験等から安全域の高いと思われる薬剤や、非臨床データ、海外データ、類薬のデータを参考に安全性の類推**ができると考えられる場合にはPhase1試験を実施せず、MRCTに参加可能と考えられる。
- 多くの事例で、治験実施の際には、**安全性に考慮した対策**を行ったうえで臨床試験を実施することを求められている。
- 眼科用薬などの**局所製剤**で、全身循環への移行は少量で、消失および代謝経路の**人種差を受けにくいと考えられる場合**、または全身投与の安全性結果がすでにある場合には、日本人健康成人におけるPhase1試験結果がなくてもMRCTに参加可能と考えられる。同様に、投与経路違いについても既存のデータから安全性を推察可能と考えられる。
- ◆ Phase1試験の実施を必ずしも必要としないケースでPMDA側の根拠に疾患領域による違いはない。
- ◆ Phase1試験の実施を必ずしも必要としないケースで オーフアン、患者数が少ない、類似薬有等に該当するものが多く見られた。

Key Wordの比較

カテゴリーA MRCT前にPhase1の実施を求められた ケース

- 新規化合物
- 新規作用機序(新規MOA)
- 海外のデータもearlyのもののみ
- 日本人の使用経験がない
- 日本人の方が暴露量が高い

- オーフアン
- 抗体薬

カテゴリーB MRCT前にPhase1の実施を求められな かったケース

- オーフアン
- 抗体薬
- 人種差なし
- 欧米人の日本人の薬物動態
- 局所投与
- 類似性（類似薬の結果）
- 非臨床試験の結果
- 海外試験の結果
- プロトコールに安全性を配慮する工夫

考察

- ▶ 今回のアンケート結果から、「基本的考え方」のQ3をよりどころに、その大半は、当初より日本人単回投与試験の実施を選択するケースが多いが、一方で、Phase 1試験の必要性につき、対面相談(事前面談)にてPMDAの助言を仰いでいた事例も見受けられた。PMDAの助言の着眼点は、今回の通知と同様に、日本人の忍容性が推定できるかどうかという点であった。
- ▶ また日本人Phase 1試験(単回又は単回/反復)を実施せずにPhase 2/3 MRCTに進んだ場合には、参加したMRCTの中で日本人に対する安全性確保の何らかの方策を求められ、対応していた。
- ▶ 今回発出された事務連絡の「2.日本人でのPhase1の実施が必要か否かを検討する際の主な留意点」に記載されている検討項目は対面助言を成功させるための重要なKey wordであることがアンケート結果からも認められた。
- ▶ 今後、経験を積むことで、以下に上げた点について、より明確になっていくのではないかと。
 - 日本人の安全性が推察できる根拠となる情報は？
 - 新規性の高い作用機序、または効能効果の場合、どのようなデータがあれば、日本人の安全性を推察できると考えられるか？
 - Phase1という少数例の投与経験で得られる日本人健康成人安全性の情報が、既にデータのある薬剤特性及び外国人健康成人への投与経験の結果以上に有用と考えられるケースはどのような場合なのか？

アンケート結果に基づく議論ポイント

課題1: 日本人P1試験を実施せずにMRCTに参加できると判断できる情報は何か？

- 日本人の安全性が推察できる根拠となる情報は？
- Phase1という少数例の投与経験で得られる日本人健康成人安全性の情報が、既にデータのある薬剤特性及び外国人健康成人への投与経験の結果以上に有用と考えられるケースはどのような場合なのか？

課題2: 日本人でP1試験が必要なケースの条件とは何か？

- 新規性の高い作用機序、または効能効果の場合であっても、日本人の安全性を推察できると考えられるデータがあれば、さらに、オーファンであれば、カテゴリーBとなったのか？

課題3: 日本人P1試験を実施せずにMRCTに参加する場合、日本人の安全性確保のために必要な措置の考え方について

課題4: 日本人P1単回投与試験のみで評価ができる事例と単回・反復投与試験が必要な事例の違いについて