

長期投与試験業界アンケート 集計結果



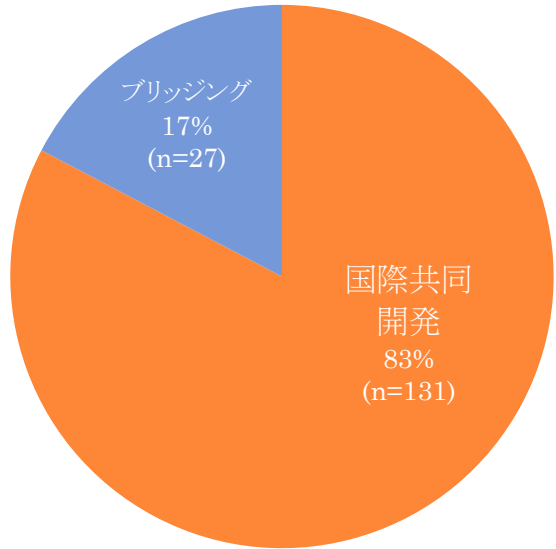
ファイザー株式会社
砂村 一美

アンケート概要

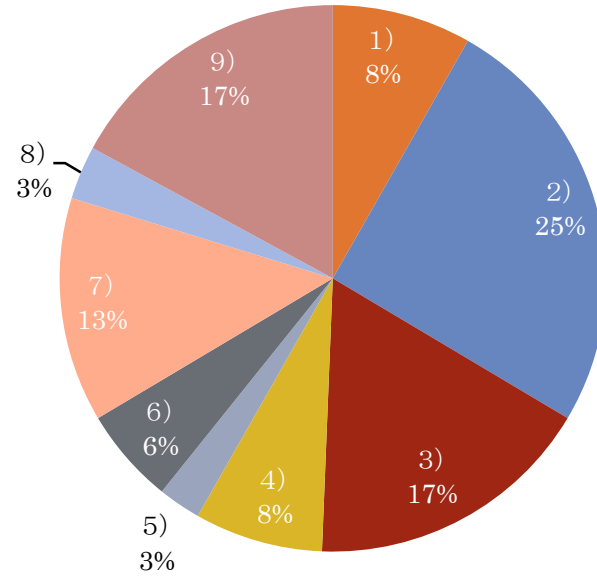
- 実施時期:2014年12月26日～2015年1月21日
- 回答会社総数:78社
- 対象品目:
 - ・ 致命的でない疾患に対して長期間の投与が想定される新医薬品に該当するもの
 - ・ **2005年1月1日以降**の既承認又は開発中(審査中も含む)プロジェクト
(**2014年10月末時点**で後期第Ⅱ相試験あるいは第Ⅲ相試験の**治験計画届を提出済**)
 - ・ **ブリッジング又は国際共同治験(MRCT)**を計画あるいは実施中／実施済みのプロジェクト
- 該当する品目のある会社数:34社、158プロジェクト

プロジェクト総数:158

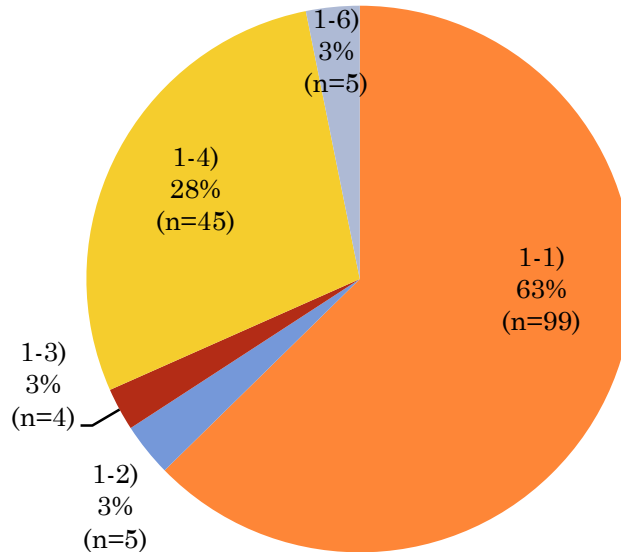
申請戦略



領域別



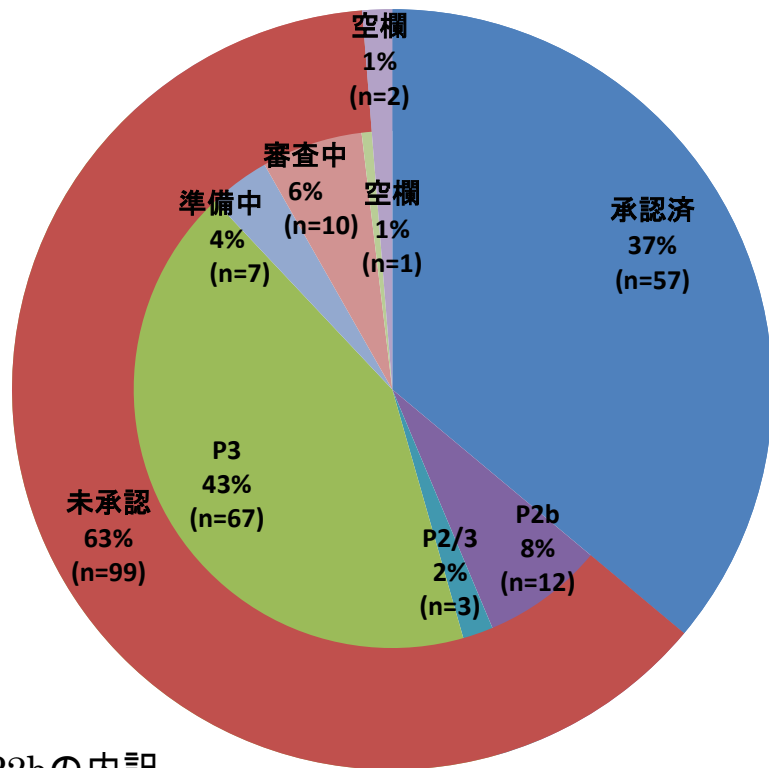
申請区分



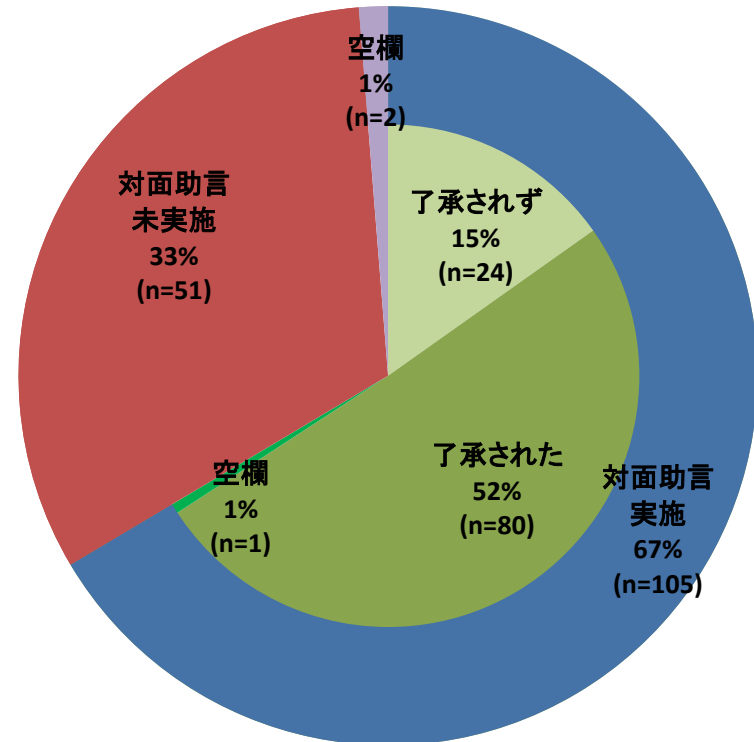
1)循環器官用薬	13
2)神経精神病薬	40
3)代謝性疾患用薬	27
4)抗炎症薬	12
5)泌尿器用薬	4
6)血液製剤	9
7)呼吸器用薬	21
8)消化器官用薬	5
9)その他	27

その他には抗悪性腫瘍剤等が含まれる

開発ステージ



対面助言の有無と対面助言での受け入れ



P2bの内訳

国際共同試験: 7
国内試験: 2
なし: 2
空欄: 1

申請準備中の内訳

国際共同試験: 4
国内試験: 1
なし: 1

P2/3の内訳

国際共同試験: 1
なし: 2

審査中の内訳

国際共同試験: 6
国内試験: 4

P3の内訳

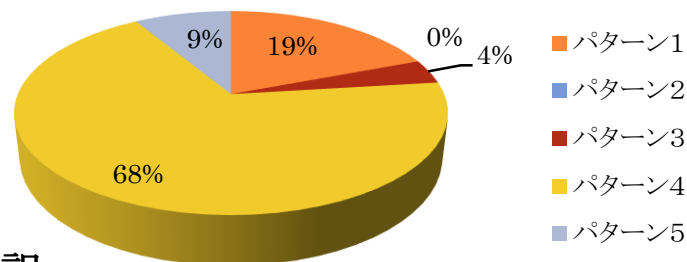
国際共同試験: 42
国内試験: 17
なし: 8

空欄の内訳

国際共同試験: 1

対面助言実施した事例の主なパターン分類

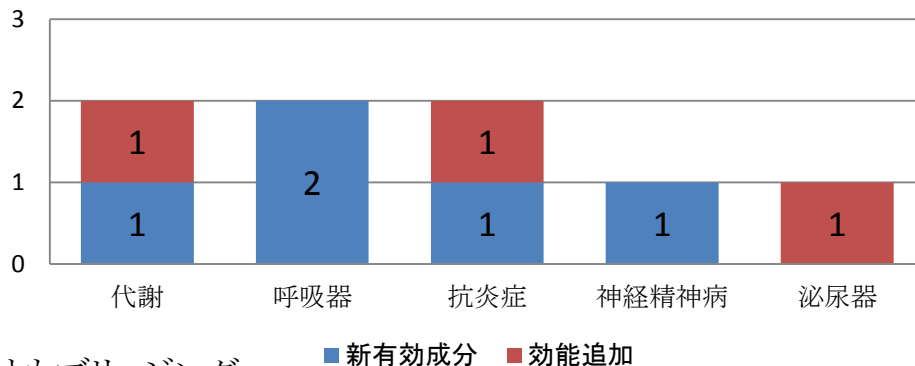
1. 日本人例数1年100例or半年300例より少ない期間・例数の長期投与試験が提案され、機構が了承しなかった (n=20)
 - a. 国内試験 (n=8)
 - b. 国際共同試験 (n=12)
2. 日本人例数1年100例or半年300例を満たす長期投与試験が提案されたが、機構が了承しなかった (n=0)
3. 日本人を含む長期投与試験が提示されなかったため、機構が試験実施を求めた (n=4)
4. 日本人例数1年100例or半年300例を満たす長期投与試験が提案され、機構が了承した(もしくは議論にならなかった) (n=71)
5. 日本人例数1年100例or半年300例より少ない期間・例数の長期投与試験が提案され、機構が了承した(もしくは議論にならなかった) (n=9)



パターン別内訳

【1a. 日本人例数1年100例or半年300例より少ない期間・例数の長期投与試験を提案、機構は了承せず】
 当初計画した試験：国内試験の場合 (n=8)

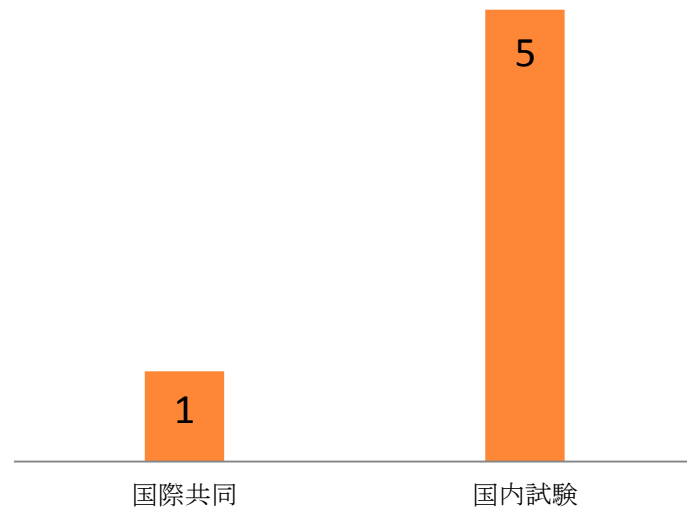
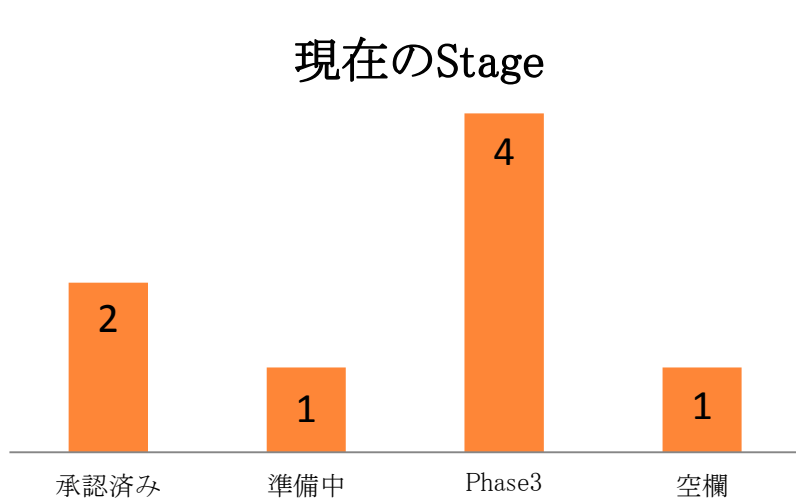
領域



うち、抗炎症剤は2件ともブリッジング。
 その他は国際共同開発。

追加実施した試験

現在のStage



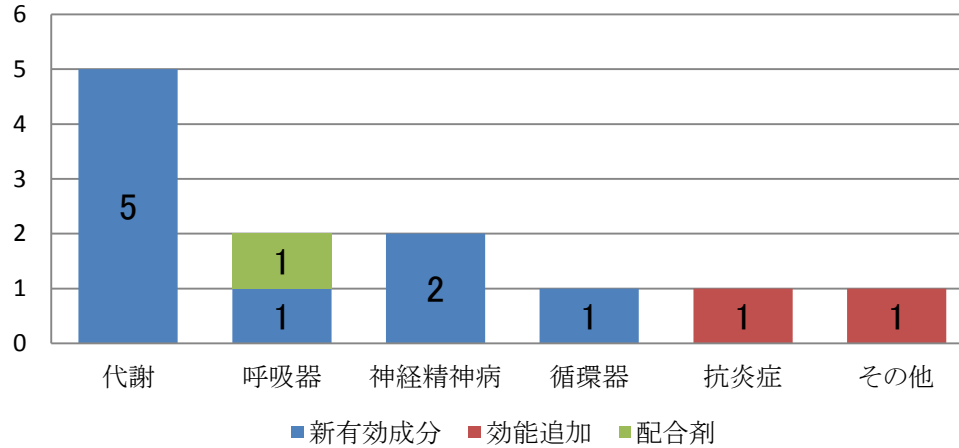
6

会社側からの説明と機構の見解例

- 先行承認された**海外データ**及び、**他の効能・効果**で承認された際のデータ並びに**市販後**のデータを用いて説明予定。⇒国内長期100例を求められた。
- **他の効能・効果**で承認された際のデータと**先行類薬**での長期投与時の**安全性・有効性**データを用いて**小児**における評価する予定であった。⇒少数例でも良いので長期投与試験が必要との見解であった。

【1b.日本人例数1年100例or半年300例より少ない期間・例数の長期投与試験が提案され、機構は了承せず】 当初計画した試験：国際共同試験の場合 (n=12)

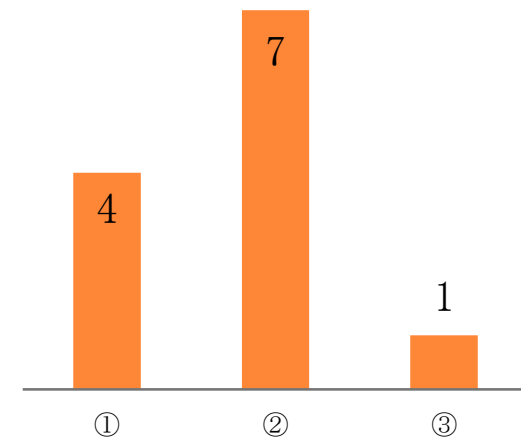
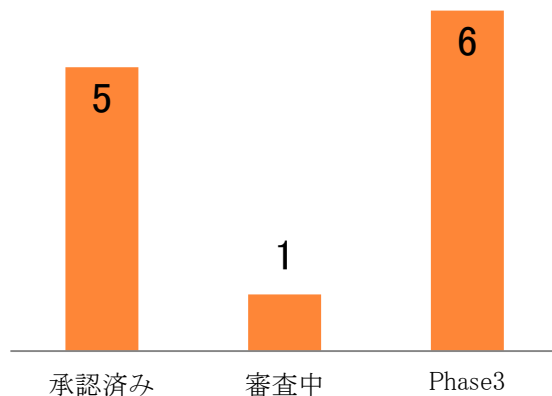
領域



追加実施した試験

開発戦略はいずれも国際共同試験

現在のStage



- ①: 国内試験により日本人1年 完了例100例
- ②*: 国際共同試験により日本人1年 100例(完了例又は予定)
- ③: 空欄

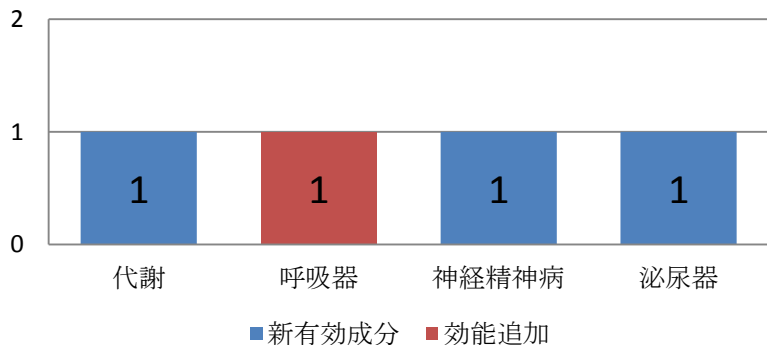
*: ②のうち、更に日本人 半年300例の試験も追加実施していたもの1件を含む

会社側からの説明と機構の見解例

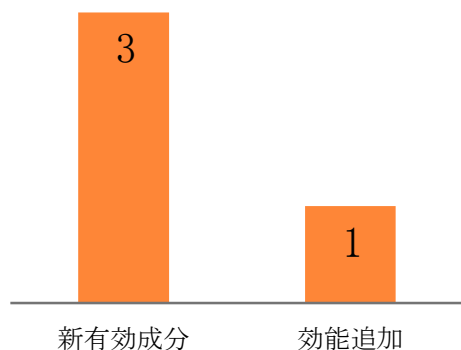
- 日本人/外国人の民族的差異が無いと考えられたことから、日本人/外国人を合わせてE1GLで示されている症例数の安全性データを収集する旨を説明⇒日本人のみで一定数の安全性データが必要とのことで受け入れられなかった。
- 複数の国際共同治験における1年投与症例数は、日本人では100例に満たないが全体では1000例以上あることから、外国人症例も含めて100例を計画。⇒経験が蓄積され、民族間差の有無・程度、それらの評価への影響について知見が集積された場合は考え方が変化する可能性はあるが、現時点では原則通りとの説明で、日本人症例で100例が必要とされた。

【3. 日本人を含む長期投与試験が提示されなかったので、機構が試験実施を求めた（n=4）】

領域

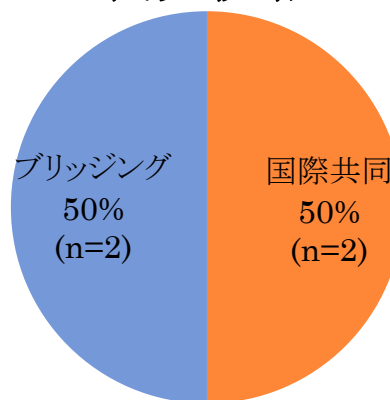


申請区分

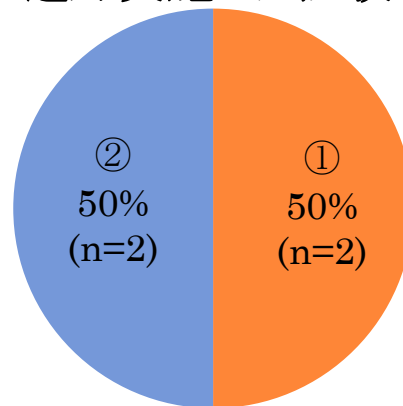


いずれも承認済み

開発戦略



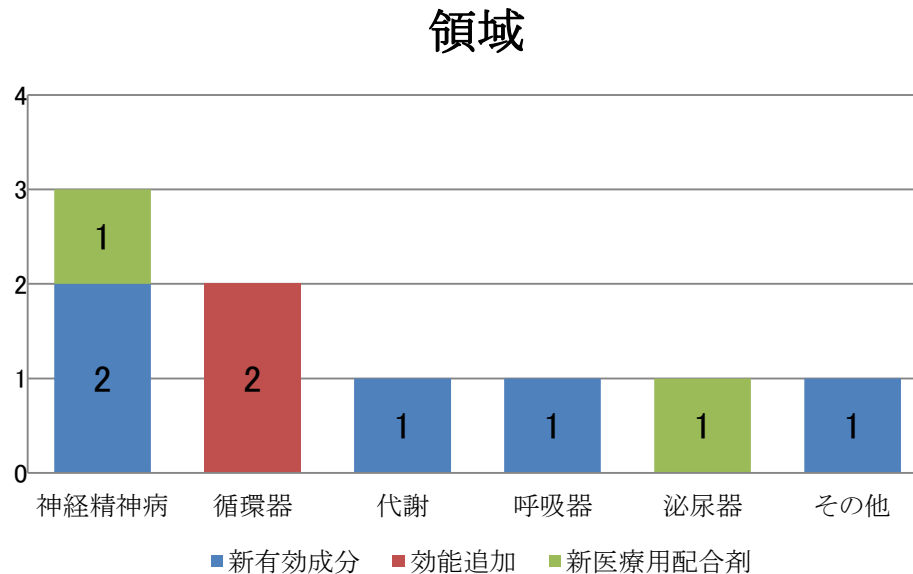
追加実施した試験



- ① 日本人1年間 完了例100例
- ② 前相からの継続試験で実施

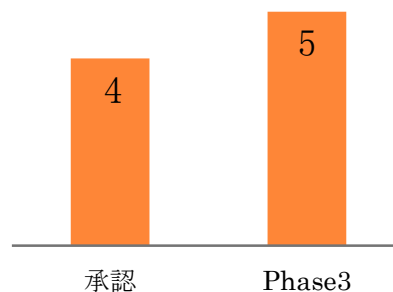
- **ブリッジング**により海外長期投与試験成績を**外挿**⇒ブリッジングにより海外長期投与試験成績を外挿できるとしても、本邦と海外における主要な副作用の発現頻度の推移がおおよそ類似していることを確認するために必要な症例数の長期投与試験を本邦においても実施する必要がある、との指示があった。

【5. 日本人例数1年100例OR半年300例より少ない期間・例数の長期投与試験が提案され、機構が了承した(もしくは議論にならなかった)】 (n=9)



ブリッジング戦略は代謝性疾患1件

現在のStage

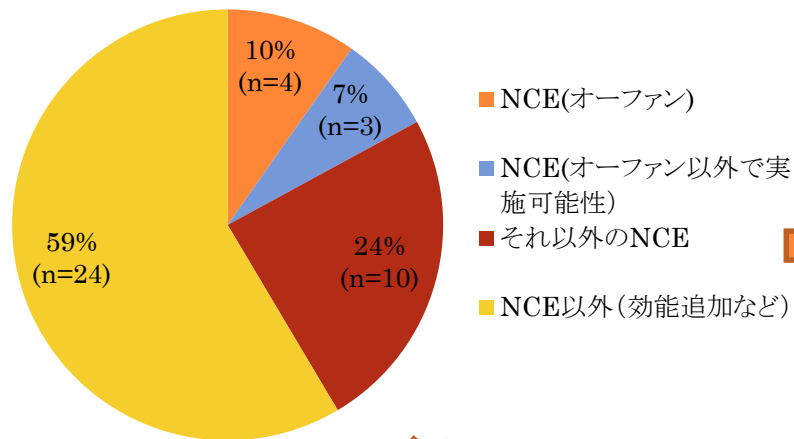


長期投与試験を新たに実施せず対面助言で了解された事例

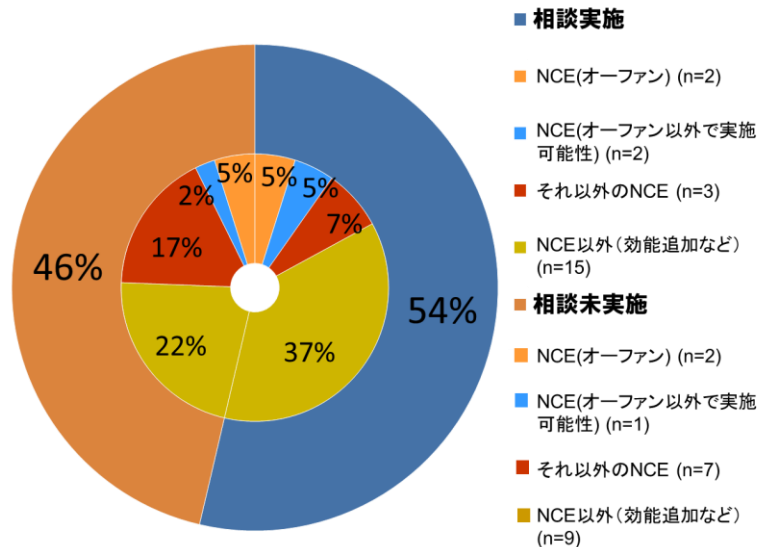
- ◆ 日本人/外国人のPK/PD比較データ及び国際共同試験P2bの比較で説明することが了解された。
- ◆ 日本人対象のP3試験成績と海外試験成績から外挿性を検討し、外挿性が認められたことから海外長期試験結果を利用した。
- ◆ その他の国際共同試験結果から合算して日本人の長期投与時の有効性及び安全性を評価することが受け入れられた。
- ◆ 至適用量を用いた日本人1年投与完了例100例を得るための長期投与試験を別途実施せず、至適用量以外の実薬投与群の日本人データを併せて評価してもよいこととなった。安全性プロファイルの差がないこと等を理由に至適用量以外の実薬投与群の日本人データを併せて評価することを説明。他の効能・効果で承認された際のデータの活用についても議論した。
- ◆ 国内P2試験の結果から長期投与時の有効性及び安全性を評価することが受け入れられた。

【新たに実施した長期投与試験の日本人症例数が100人未満の事例について】

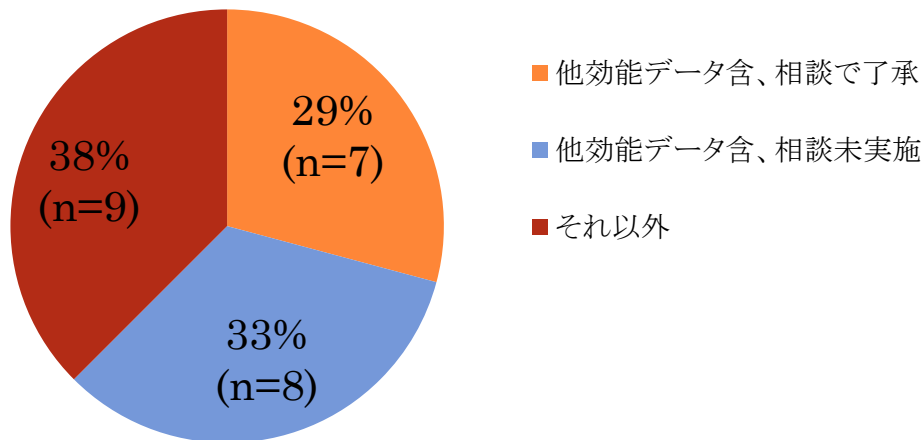
申請区分 (n=41)



対面相談の実施の有無 (n=41)



NCE以外の品目のデータパッケージに他効能のデータを含むか否か (n=24)



審査過程での長期投与試験に関する議論点 (海外データとの相違点が無い事例:n=23)

- 全く議論が無かった。(n=13)
- 既承認効能との安全性の比較(n=3)
- 長期投与に伴い増加する有害事象の有無
- 長期安全性についての海外データの外挿性(国際共同試験実施品目)
- 症例数の妥当性(n=2、共に日本人100例以上のデータあり)
- 安全性について(n=2)

審査過程での長期投与試験に関する議論点 (海外データとの相違点があった事例:n=4)

- 海外長期投与試験や競合品の国内長期投与試験との結果の違い(n=3)
- 日本人に特有の安全性の傾向が認められないか、及び個別症例の詳細について

まとめ

- 計画の段階から、国内外のいずれかで長期投与試験を組んでいる会社が大半であった。
- 科学的な議論ではなく、GLに基づき「日本人100例の長期投与データが必要」との一律の指示が出されていると思われる。
- 日本人症例数100例以下を受け入れている事例は、オーファンに準ずる品目かまたは効能追加品目がほとんどである。
- 長期投与試験を実施した結果、外国人と日本人で違いが見られた事例はほとんどなく、相違が見られた4事例についても考察可能な範囲の違いであったと思われる。
- ブリッジングにより海外の長期投与試験データを外挿できた例もあるが、認められず、日本人による1年間100例の試験を求められた例もある。この差はどこにあるのか？
- 安全性プロファイルの差がないこと等を理由に至適用量以外の実薬投与群の日本人データを併せて評価することは受け入れられるようである。他の効能・効果で承認された際のデータの活用が可能な例と受け入れない例の差はどこか？
- 国内外の民族差が無いことがデータから推察されれば、海外データの活用の検討は可能ではないか。

日本人の長期投与試験の必要性を議論するにあたり着目すべき点は何か？

- 新有効成分か効能追加か
- 作用機序の新規性
- 対象疾患の希少性、小児効能
- 民族差(PK、安全性)
- 日本人症例数
- 類薬のデータの有無
- 既承認効能と追加効能の対象患者の相違
- 市販後のデータの活用の可能性

議論頂きたい点(アンケート結果より)

1. 一律に日本人での長期投与試験を求められているように感じている。それまでに得られているデータから、特に長期投与での懸念が無い場合には、海外のデータ等で承認し、長期の安全性については、市販後調査で確認することとしてはどうか？
2. 平成24年9月5日事務連絡「国際共同治験に関する基本的考え方(参考事例)」について;No.17のただし書きでは「症例集積が困難な場合等」が対象と読めるが、その場合以外でも、国際共同治験の結果、全体を同一集団と評価できた場合、有効性・安全性だけでなく長期安全性も外国人例数を併せて評価できないか議論いただきたい。少なくとも既にその化合物の特性が他の類薬等により評価されているような品目では、認められるようにご検討いただきたい。
3. H22年6月9日付事務連絡「新医薬品の総審査期間短縮に向けた申請に係る留意事項について」において、申請時には「全症例」の6か月間以上の投与が完了、追加資料として「全症例」が1年間投与したデータを提出することとあり、一方で「長期投与ガイドライン」では例数を満たすことが原則として示されています。例数を満たすものの全症例の投与が完了しない場合の考え方について、確認したいと考えております。
4. 「半年投与完了300例／1年投与完了100例」の概念は、「人種／用量／効能効果」等の違うものを数に含めてよいかわかりやすい解説を頂きたい。当局のQ&Aにて、判断できる場合もあるが、ケースバイケースの要素が多く悩ましい。