

はじめに

2007年に「国際共同治験に関する基本的な考え方」¹⁾が通知されてから、本邦における国際共同治験の経験は着実に増加している。近年では、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での国際共同治験も増加しており、我が国と海外との連携方法も多様化しつつある。さらに、日中韓3カ国の規制当局間の連携が強化されつつある中で、東アジア地域における国際共同治験を円滑かつ適切に実施することも重要な課題となっている。

このような状況の中で、日本がより早期の段階から国際的な医薬品開発に円滑に参加するとともに、東アジア地域における国際共同治験等についても円滑かつ適切に実施できるよう考えていく必要がある。

本稿では日本における国際共同治験の現状、特に東アジア地域における国際共同治験の現状に関し、これまでに国際共同治験のデータを主な臨床試験成績として承認された医薬品の事例等を紹介し、国際共同治験を実施する上での課題等について説明する。なお、本稿は筆者らの個人的見解に基づくものであり、(独)医薬品医療機器総合機構(以下、「PMDA」)の公式見解ではない。

1. 国際共同治験の現状

ドラッグ・ラグ解消のために、近年、日本の国際共同治験への参加が推進されてきたが、その目的は日本における医薬品の開発時期を諸外国と同調させ、その医薬品の開発戦略から日本が取り残されないようにすることである。厚生労働省は、「革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略」の中で国際共同治験推進の必要性を取り上げ、2007年には「国際共同治験に関する基本的な考え方」¹⁾を通知し、承認審査の観点から国際共同治験を実施する上での留意事項を示した。

この通知が発出されて以降、日本での国際共同治験の数及び全治験数に占める割合は徐々に増加しており、2009～2011年では、全治験の約20～25%が国際共同治験として実施されている(図1)。

2.1 酒石酸トルテロジン³⁾

2.1.1 背景

酒石酸トルテロジンは、「過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁」を効能・効果として承認された徐放性カプセル製剤(以下、「PRカプセル」)である。この品目では、日本及び韓国を対象とした第III相国際共同治験がICH E5ガイドライン⁴⁾に基づくブリッジングを目的として実施された。承認審査ではこの国際共同治験の他、日本、韓国及び欧米での薬物動態試験、長期投与試験等の成績が評価された。

2.1.2 国内外での薬物動態比較

酒石酸トルテロジンの薬物動態については、国内外の比較について、日本、韓国及び欧米(各36例)の健康成人男女にPRカプセルを単回及び1日1回5日間反復経口投与したときの薬物動態試験の結果に基づき比較考察されている。

反復経口投与時の非結合形活性体のAUC₀₋₂₄の平均値において、白人に対する日本人の比の平均値は0.90(90%信頼区間:0.78~1.03)、韓国人に対する比は0.72(90%信頼区間:0.62~0.83)という結果であった。

審査においては、当該試験結果に関し、日本人と比較して韓国人における曝露量が高い理由及び民族間の薬物動態の違いに及ぼすCYP2D6遺伝子型の影響等について検討された。申請者は、薬物動態試験におけるCYP2D6のIM(*10/*10あるいは*5/*10)の頻度は、日本人で33%、韓国人で47%、白人で1%(PMは白人においてのみ6%で認められた。)で、EMとIMで薬物動態に区別できるほどの差異はなく、安全性上も臨床上の有意な相違はないと考える旨を説明している。これに対して、審査当局(本品目については、PMDAの前身である国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター(以下、「審査センター」)で審査が行われた。)は、他の臨床試験の結果等も踏まえた上で、薬物動態の差が臨床的に影響しないとの申請者の説明は了承できるが、日本と韓国での薬物動態の差異は、本薬の代謝酵素の遺伝子多型等が影響している可能性は完全に否定できないと述べている。

なお、近年になって、酒石酸トルテロジンの薬物動態における日本と韓国での差異は、CYP2D6 IMの頻度の差異で説明可能である旨が報告されている⁵⁾。

2.1.3 日本及び韓国を対象とした国際共同治験

過活動膀胱の症状(頻尿、尿意切迫感、切迫性尿失禁)を有する20歳以上の日本及び韓国の患者(計608例:日本293例、韓国315例)を対象に、PRカプセルの有効性及び安全性をプラセボ及びオキシブチニンと比較するため、無作為化二重盲検比較試験が実施された。用法・用量

第2章 IND/NDA 申請書の具体的記載方法

広州アリソン薬品研究有限公司 狩野 徹

はじめに

申請者は、申請者の所在する省、自治区、直轄師の地方SFDAにIND申請を行う。国外申請者が輸入医薬品の登録申請を行う際は、次の要領に従って医薬品登録申請書の作成を行うことになる。

1. 申請資料の記載方法

以降に、SFDAの「薬品登録申請－国外申請者用文書」を使って記載の要領をそれぞれの項目ごとに解説をする。

1.1 声明

国家食品藥品監督管理局
原始通番号:
受理番号:

薬品登録申請－国外申請者用文書

声明
<p>我々は以下を保証する:</p> <p>①本申請は《中華人民共和國藥品管理法》、《中華人民共和國藥品管理法實施條例》および《薬品登録管理弁法》等の法律、法規と規則の規定を遵守する。</p> <p>②申請表の内容および提出する資料、サンプルについては、全てが真実であり、その入手元は合法で、かつ他人の利益は侵害していない。またその中の試験研究の方法とデータは、全て本薬品の採用した方法と本薬品から獲得した試験データである。</p> <p>③一対として提出する電子ファイルと印刷文書の内容は完全に一致したものである。</p> <p>以上について審査によってもし真実ではないことが判明した場合は、我々はこれによって引起された一切の法律的な責任を負う。</p> <p>その他の特別な表明事項:</p> <div data-bbox="523 1825 1305 1881" style="border: 1px solid black; height: 25px; width: 100%;"></div>

第6部

我々は以下を保証する：

- 1) この部分の記述の意味は、IND申請者が、医薬品登録申請表に記載する申請事項、内容並びに申請に当たって提出する資料その他について、中国薬事法、登録管理弁法、その他関連法規等に合致していることを、自ら宣誓させることにある。
これによって申請表は記載に間違いが無い事を約束させるものである。
またこれによって、申請者は申請後に申請書類の差し替えを自らの理由のみで行うことはできないということである。

その他の特別な表明こと項：

- 2) 別途に説明の必要がある場合に記入する。

1.2 申請事項

申請事項
1 本申請の属性 : 輸入登録
2 申請事項 : <input type="radio"/> 臨床試験 <input type="radio"/> 上市
3 薬品登録分類 : <input type="radio"/> 中薬 <input type="radio"/> 天然薬物薬 <input type="radio"/> 化学薬物薬 <input type="radio"/> 治療用生物学的製剤 <input type="radio"/> 予防用の生物学的製剤 <input type="radio"/> 薬用添加物 <input type="radio"/> 薬品として管理される体外診断薬
4 付加申請事項 : <input type="checkbox"/> 非処方薬 <input type="checkbox"/> 臨床試験を軽減除 <input type="checkbox"/> 特殊審査評価手順 <input type="checkbox"/> その他 : _____

記載項目1. 本申請の属性：

- 1) 輸入医薬品は全て輸入登録となる。

記載項目2. 申請事項：

- 1) INDは、臨床試験を選択しチェックする。
- 2) NDAの際は、上市を選択してチェックする。
- 3) 本項は必須記入事項である。

記載項目3. 薬品登録分類：

- 1) 「中薬」、「天然薬物」、「化学薬物」、「治療薬生物学的製剤」、「予防用生物学的製剤」、「薬物添加物」、「薬品管理による体外診断薬」のうち、該当するものを選択してチェックする。
- 2) 本項は必須記入事項である。

記載項目4. 付加申請事項：

第1章 治験に関わるレギュレーション

第一三共(株) 恒成 利彦

はじめに

アメリカで新薬の治験を実施するには、治験の実施者が、行政機関であるFDA (Food and Drug Administration) に対して、IND (Investigational New Drug) と呼ばれる申請を行い、FDAの審査を受けなくてはならない。連邦法であるFD & C (Federal Food, Drug, and Cosmetic) Actにおいては、安全性と有効性が実証され、FDAが販売承認するまでは、いかなる薬も州を越えて移動することがあってはならないとある。INDの申請は、本法の適用を免除してもらうための申請であり、FDAから拒否されない限り、申請した治験内容・条件の下で治験薬をアメリカ国内の各治験施設へ供給することが可能となるのである。本章では、アメリカの治験に関わる法規制やガイドライン等について解説を加える。

1. 法体系について

アメリカにおける医薬品に関する基本的な法律(Law)は、1938年に連邦議会(Congress)によって制定されたFD & C Act(21 U.S.C. 301)であり、本法はその後も種々の改正を伴い、現在の形となっている。そのChapter Vは医薬品に関連した章であるが、中でもSection 505は新薬の承認申請に関するNDA(New Drug Application)を規定しており、重要なセクションの1つといえる(Section 505については第2章で触れる)。また、バイオ医薬品の場合は、FD & C Actだけでなく、PHS (Public Health Service) Actによっても規制を受け、販売を開始する前には、そのSection 351に基づき、BLA(Biologics License Application)を申請し、PHS Actの下でFDAの承認を受けなくてはならない。

FDAは、連邦議会によって定められたこれらの法令を執行する行政機関の1つであるが、自らも規則(Regulation)を発布する。その内容は、FR(Federal Register)に公示され、最終化した後はCFR (Code of Federal Regulations) に収められる。CFRのTitle 21が、医薬品に関する規則を収載している部分であるが、CFRにある内容は法的な効力を有し、Lawとともに遵守する必要がある。

さらに、FDAはガイドライン(Guidance)を発行し、その時点の法・規制事項に関するFDAの解釈や運用方針を示す。ガイドラインの多くは、製薬業界に向けたものであるが、治験に関

第2部

わる関係者やFDAスタッフへ向けたものもある。ガイドラインには法的な強制力はなく、それに従う必要性は必ずしもない。しかし、ガイドラインがある場合は、多くの場合、それに沿って開発を進めることで、FDAから異論が出ることは少なく、また、FDAとしてもリソースも限られることから、込み入った内容でなければ、出来るだけ、ガイドラインを利用することが推奨されている。一方で、適当なガイドラインがなかったり、ガイドラインに沿わずに進めた方が良いと考えられる場合や、開発の重要な節目においては、FDAと協議をしながら、開発を進めていくことが推奨される(FDAとの協議については第3項で詳述する)。

この他にMAPP(Manual of Policies and Procedure)と呼ばれる審査官向けの手順書もFDAのホームページ上に公開されており、審査に関する基準などが盛り込まれている文書もあることから、上記の法・規則やガイドラインと併せて目を通しておく方が良いであろう。

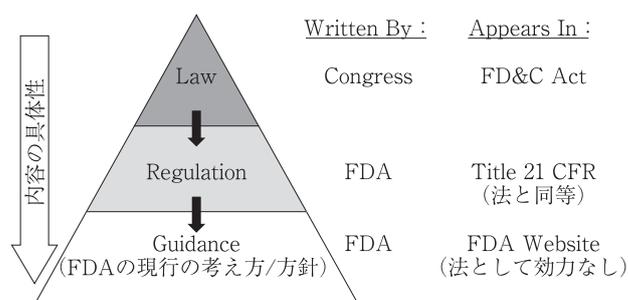


図1 アメリカの法体系

2. INDについて

IND申請は、販売承認の有無に係わらず、新有効成分を含有するいわゆる新薬(バイオ医薬品を含む)をヒトへ投与する場合に必要となる。目標とする適応症がいくつかあり、開発を並行して進める場合にその目的とする治験の違いから、FDA内で審査を実施する部門が異なり、INDを別々に分けて申請する方がよいこともある。なお、FDAから販売承認を受けた医薬品については、下記の項目をもれなく満たす場合は、IND申請は免除される。

- (1) 添付文書上の新規効能の取得が目的の治験でない場合
- (2) 製品の宣伝効果に寄与することが目的の治験でない場合
- (3) 添付文書上で承認された用法・用量あるいは対象患者集団の変更を目的とした、あるいは承認された内容の下で使用される場合であっても被験者のリスクが著しく冒されるような治験でない場合

第2章 新薬承認申請に関わるレギュレーション

第一三共(株) 恒成 利彦

はじめに

アメリカでは1938年以降、すべての新薬はFD & C ActあるいはPHS Actに則り、販売を開始する前には、FDAの承認を取得する必要がある。承認申請の申請者について基本的に制限はないが、アメリカ国内に居住、もしくはビジネス拠点が無い場合、アメリカに居住もしくは継続的なビジネス拠点を有する代理人の名前、住所、及び署名が求められる。承認申請に関する規制は21 CFR Part 314に、また、バイオ医薬品に関する許可申請に関する規制は、21 CFR Part 601に収められている。本章では、アメリカの新薬承認申請に関連する法規制やガイドライン等について、解説を加える。

1. 新薬の承認申請について

1.1 NDA (New Drug Application)

新薬の安全性、有効性についてFDAの承認基準を満たす十分な証拠が得られたと判断できるとき、申請者はCDERにNDA申請を行う。CDERは以下の基準に基づいてNDA承認の可否について審査を行い、承認されると申請者はその製品をアメリカ国内で販売することができる。

- ・ 申請された用途・使用法での薬物の安全性と有効性、リスクを上回るベネフィットが認められる。
- ・ ラベリング(添付文書)が適切で、十分である。
- ・ 医薬品の製造方法や品質を維持するための管理が適切で医薬品の同一性、成分含量、品質、純度が保持できる。

NDAは、FD & C Actの Section 505により、提出される申請資料により、3つのタイプがある。

- ・ 505(b) (1)：すべての安全性、有効性に関する試験の報告書を含むフルパッケージによる申請
- ・ 505(b) (2)：すべての安全性、有効性に関する試験の報告書を含むが、その中には申請者の所有しないもしくは参照する権利を持たない情報も含まれる。具体的には、公表文献や既承認薬に関するFDAの安全性/有効性に関する見解を参照する。

第2部

- ・ 505(j)：既に承認されている製品と有効成分・含量，投与形態，投与ルート，ラベリング，品質，動態，適応症などが同一の製品(ジェネリック)。非臨床試験や臨床試験データは要求されないが，生物学的同等性と製造情報の提出が求められ，ANDA(簡易新薬申請，Abbreviated NDA)と呼ばれる。

1.2 BLA(Biological License Application)

バイオ医薬品の販売承認はPublic Health Service (PHS) Actに基づき与えられ，ワクチンやアレルギー，血液・組織製剤，細胞・遺伝子治療，体外診断薬を対象とする。申請者は申請資料をCBERへ提出するが，2003年10月1日からモノクローナル抗体やサイトカイン等はCDERで審査されることになった。

1.3 505(b) (2) 申請について

505(b) (2) 申請は医薬品開発における無駄な重複作業を避け，新薬の開発を促進することを意図している。データの参照にあたっては，当該医薬品の特許に抵触しないことを示す必要があり，その内容により以下のいずれかの証明書を添付する必要がある。

- ・ バラグラフI：特許情報がオレンジブックに掲載されていない。
- ・ バラグラフII：特許が満了している。
- ・ バラグラフIII：特許が満了する日付が示されている。
- ・ バラグラフIV：特許が無効，もしくは製造・使用・販売にあたって，特許を侵害しないことが示されている。

(1) 505(b) (2) 申請の種類

- ・ 新規有効成分NCE/NME：公表文献を参照して申請する。すべてのデータを参照する権利を有している場合は505(b) (1) 申請になる
- ・ 既承認薬の変更・改良：既承認薬についてはFDAの安全性，有効性に関する見解(審査結果)とその変更・改良をサポートする情報をもって申請することができる。追加情報は申請者による新たな試験結果でも，公表データでもよい。この505(b) (2) 申請の使用は505(j) 申請の原則と同様に無駄な重複作業を避け，innovationを促進することを意図している

(2) 505(b) (2) 申請の適用例(一部データの省略)

- ・ 剤型：含量増減