

**Table 2-2 エベロリムスの薬物動態に対する食事の影響**

薬物動態パラメータ	空腹時	高脂肪食摂取後	低脂肪食摂取後
N	20	19	22
$t_{max}$ (h)	1.0 (0.5~3.0)	2.5 (0.5~8.0)	1.75 (0.5~4.0)
$C_{max}$ (ng/ml)	71.8 ± 27.4	33.2 ± 11.4	43.8 ± 20.2
$AUC_{0-24}$ (ng·h/ml)	651.4 ± 184.8	497.5 ± 129.6	437.2 ± 90.6
$AUC_{0-12}$ (ng·h/ml)	679.9 ± 189.1	529.0 ± 136.1	464.3 ± 94.7
$t_{1/2}$ (h)	35.6 ± 6.4	40.5 ± 6.2	39.6 ± 5.9
CLF (L/h)	13.8 ± 4.4	20.1 ± 5.2	22.4 ± 4.8
$C_{max}$ の空腹時に対する比	—	0.46 [0.39~0.56]	0.58 [0.49~0.69]
$AUC_{0-24}$ の空腹時に対する比	—	0.77 [0.71~0.83]	0.67 [0.62~0.72]
$AUC_{0-12}$ の空腹時に対する比	—	0.78 [0.73~0.85]	0.68 [0.63~0.73]
$t_{max}$ の空腹時に対する差	—	1.75 (+2~7.5)	1 (-1.5~2)

Source: 5.3.3.4.1.2(2) 試験-Table 11-4, Table 14.2.2.1, Table 14.2.2.2  
 $t_{max}$  及び  $t_{1/2}$  の空腹時に対する差は中央値 (最小値~最大値) を、 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-24}$  及び  $AUC_{0-12}$  の空腹時に対する比は幾何平均比 [95%信頼区間] を、その他の薬物動態パラメータに算術平均値 (標準偏差) を示す。—: 該当しない。

アフィニール5mg錠申請資料

**薬物代謝 (metabolism, Drug biotransformation)**

Phase-I: 酸化、還元、加水分解  
Phase-II: 抱合

pentobarbital → pentobarbital alcohol

**薬物代謝酵素**

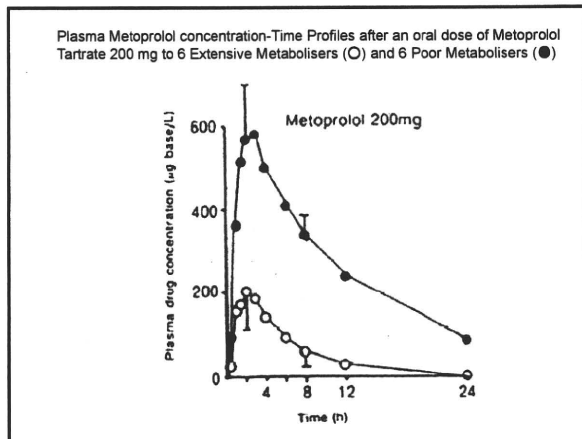
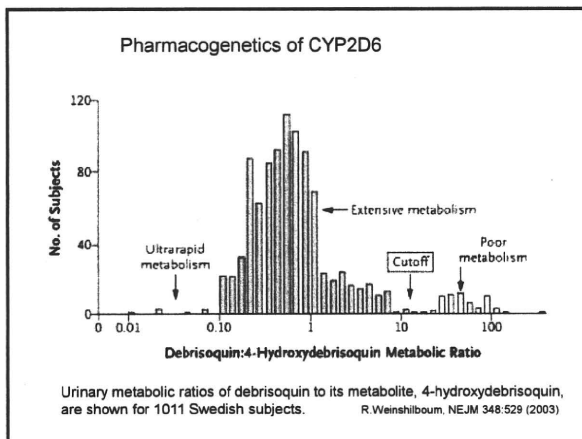
**チトクロムP450 (CYP)**

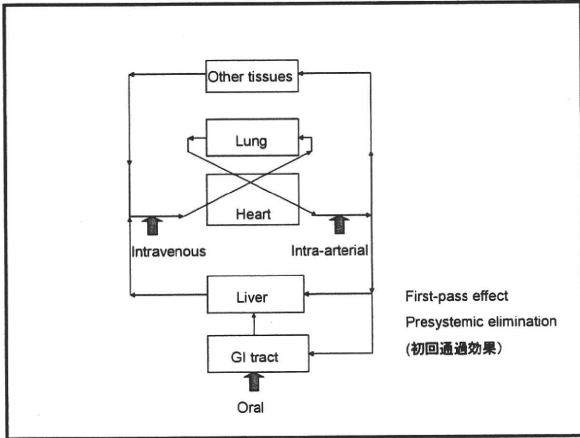
- ミクロゾームに局在
- 肝の活性が強く、他の臓器の活性は1/5~1/30
- 分子多様性で、多くの遺伝多型がある
- 脂溶性の薬物を代謝
- 基質特異性が低く、一つの分子種で多くの薬物を代謝し、同じ薬物の代謝に多くのCYPが関与
- 多くの化学物質により特定のCYPが誘導を受ける

**ヒトのチトクロムP450とそれにより代謝される主な薬物と阻害薬**

CYP分子種	主な薬物	主な阻害薬
CYP1A1	7-エトキシシマリン、ベンゾピレン	
CYP1A2	フェネセチン、カフェイン、テオフィリン	エノキサシン、シプロキサシン、フルボキサミン、イソニアジド、フラフィリン、メキシレチン
CYP2A6	クマリン、ニコチン	メトキサレン、ケトコナゾール
CYP2B6	シクロオキサファミド	
CYP2C8	アミオダロン、バクリタキセル	バクリタキセル
CYP2C9	フェニトイン、トルブタミド、ジクロフェナク、(S)-ワルファリン	スルホフェナゾール、スルフィンピラゾン、イソニアジド、ジスルフィラム、フルコナゾール、メトロニダゾール
CYP2C19	(S)-メフェニトイン、オメプラゾール、ジアゼパム	オメプラゾール、アミオダロン、フルボキサミン
CYP2D6	デブリンキオン、スバルテイン、コデイン、デキストロトルファン	キニジン、ハロペリドール、シメチジン、リトナビル、アミオダロン
CYP2E1	アセトアミノフェン、エタノール、エンフルラン	ジスルフィラム
CYP3A4	テストステロン、ニフェジピン、シクロスポリン、タクロリムス、ミダゾラム、クラリスロマイシン、アミオダロン、シルチアゼム、ベラパミル、ロブサルタン、ロバスタチン	エリスロマイシン、クラリスロマイシン、シメチジン、ケトコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、リトナビル、ベラパミル、グレープフルーツジュース成分

田中千賀子、加藤隆一編「NEW薬理学」(改定第4版)





経口投与時に初回通過効果を受けアベイラビリティの低い薬物

薬物名	代謝酵素	Bioavailability(%)
アミオダロン	CYP3A	46 ± 22
アミトリプチン	CYP2D6, CYP3A	48 ± 11
シクロスポリン	CYP2C8, CYP3A	28 ± 18
デシプラミン	CYP2D6	38 ± 13
ジルチアゼム	CYP3A	38 ± 11
エリスロマイシン	CYP3A	35 ± 25
フェロジピン	CYP3A	15 ± 8
ロサルタン	CYP2C8, CYP3A	36 ± 15
メプロロール	CYP2D6	38 ± 14
ミダゾラム	CYP3A	44 ± 17
モルヒネ	Glucuronosyltransferase	24 ± 12
オメプラゾール	CYP2C19, CYP3A	53 ± 29
プロプラノロール	CYP2D6, CYP1A2	26 ± 10
タクロリムス	CYP3A	25 ± 10
トリアゾラム	CYP3A	44
ベラパミル	CYP3A	22 ± 8

G.R.Wilkinson, N Eng J Med. 352:2211 (2005)

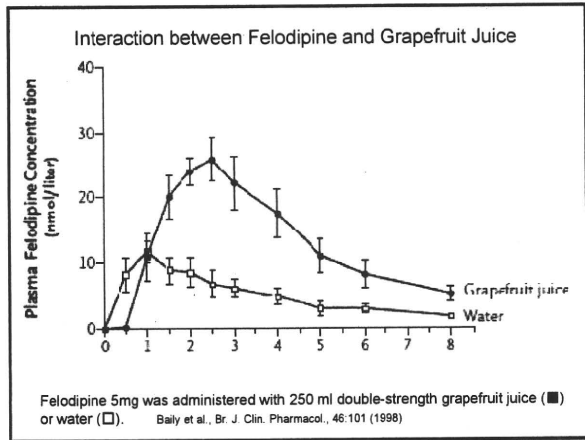


Table 3-2 併用薬がエベロロリスの薬物動態に及ぼす影響

併用薬	エベロロリスの用量	エベロロリスの AUC (ng·h/ml) <sup>a</sup> 単剤投与時	エベロロリスの AUC (ng·h/ml) <sup>b</sup> 併用投与時	AUC の変化率 <sup>c</sup>
CYP3A4 及び P 糖体の阻害薬				
キリノスタール	2 mg 単剤投与 + 211 mg (併用投与 + 併用投与)	90 ± 23	324 ± 132	36.0
CYP3A4 及び P 糖体の阻害薬				
キリノスタール	2 mg 単剤投与	116 ± 37	424 ± 225	44
シロスタール	2 mg 併用投与	115 ± 46	492 ± 142	3.5
CYP3A4 の阻害薬では P 糖体は阻害されない	2 mg 単剤投与	31 ± 26	164 ± 47	2.7
CYP3A4 及び P 糖体の阻害薬				
シロスタール	15 mg week 1 投与時	50 ± 36	52 ± 44	106
シロスタール	Some weeks 投与時	143 ± 120	168 ± 106	0.67
CYP3A4 の阻害薬				
キリノスタール	2 mg 単剤投与	170 ± 37	318 ± 46	106
シロスタール	10 mg day 投与時	560 ± 283	511 ± 211	— <sup>d</sup>
CYP3A4 による阻害を受けない薬物				
シロスタール	2 mg 単剤投与	109 ± 33	98 ± 28	0.94
シロスタール	20 mg week 1 投与時	21 ± 7	81 ± 29	1.8
シロスタール	10 mg day 併用投与	136 ± 38 <sup>e</sup>	17 ± 18 <sup>f</sup>	0.12 <sup>g</sup>
CYP3A4 及び P 糖体の阻害薬				
シロスタール	4 mg 単剤投与	219 ± 69	83 ± 37	0.37

Source: 12-2 Table 3-1  
<sup>a</sup> 単剤投与時の AUC<sub>0-24</sub>。併用投与時の AUC<sub>0-24</sub> は併用投与時の AUC。  
<sup>b</sup> 併用投与時の AUC。  
<sup>c</sup> 異なる阻害薬では 100 に 100%、210% である。その他の場合は 100% である。  
<sup>d</sup> 比較不能。  
<sup>e</sup> 10 mg day 併用投与。  
<sup>f</sup> 10 mg day 併用投与。  
<sup>g</sup> 10 mg day 併用投与。

(1) 国内第 I 相試験 (試験番号 1101, 実施期間: 2005 年 11 月 ~ 2006 年 12 月)  
 進行性固形癌患者 9 例を対象に、本剤 2.5、5 または 10mg が 1 日 1 回経口投与され、本剤の PK が検討された (下表)。投与初日における C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24</sub> は用量に比例して上昇した。

日本人固形癌患者に本剤を 1 日 1 回経口投与したときの PK パラメータ

PK パラメータ	投与量			
	2.5mg	5mg	10mg	
投与初日	t <sub>max</sub> (h) *	1.98 (0.983~2.00)	1.00 (1.00~1.95)	2.00 (1.92~2.00)
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	15.1±2.48	31.5±3.40	49.4±14.8
	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	85.2±18.7	211±50.0	401±51.6
	t <sub>1/2</sub> (h)	12.2±2.15	18.1±1.11	14.8±3.54
	CLF (L/h)	24.2±5.16	16.3±3.47	17.9±3.36
	Vz/F (L)	421±96.3	427±110	375±73.6
	t <sub>max</sub> <sup>95</sup> (h) *	1.92 (1.00~1.98)	1.98 (1.93~1.98)	2.02 (2.00~2.20)
15 日目	C <sub>max</sub> <sup>95</sup> (ng/mL)	16.8±1.33	57.6±17.6	65.9±1.40
	AUC <sub>0-24</sub> <sup>95</sup> (ng·h/mL)	134±24.1	543±189	711±113
	t <sub>1/2</sub> (h)	22.2±2.92	20.9±1.66	21.1±1.38
	Vz/F (L)	603±30.2	304±120	435±71.7
	3 例、平均値±標準偏差。*: 中央値 (最小値~最大値)			

アフィニール5mg審査報告書

(6) 国際共同第 III 相試験 (試験番号 2240, 実施期間: 2006 年 12 月 ~ 2008 年 2 月)  
 転移性腎細胞癌患者 411 例 (PK 解析対象 13 例) を対象に、本剤 10mg 又はプラセボが 1 日 1 回経口投与された。本剤の PK パラメータは下表のとおりであった。

腎細胞癌患者に本剤を 1 日 1 回経口投与したときの PK パラメータ

	t <sub>max</sub> (h) *	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	CLF (L/h)	
1 日目 <sup>#1</sup>	1 (1~2)	68.1±29.8	7.9±3.4	455.0±168.5	NC
15 日目 <sup>#2</sup>	1 (1~5)	76.7±30.3	19.8±12.3	729.1±262.7	15.4±5.3

平均値±標準偏差。NC: 算出せず。\*1: 13 例、\*2: 12 例、\*3: 中央値 (最小値~最大値)

4) 日本人と外国人の PK について  
 本剤の代謝に主に関与する CYP3A4 には遺伝子多型が存在するが、民族差を示唆する明確な活性の差は報告されていない。  
 国内 1101 試験、海外 2101/02 試験及び国際共同 2240 試験で得られた CLF は、それぞれ 14.4±4.7、24.6±15.9 及び 15.4±5.3 L/h であった。2101/02 試験の外国人患者の CLF は日本人患者に比べて約 1.7 倍高かったものの、2240 試験の外国人患者と日本人患者の CLF に明確な差は認められなかった。また、血中本剤濃度の個体間変動が非常に大きいため、明確な結論を得ることはできないものの、2240 試験における各サイクルの C<sub>min</sub> を比較した結果、PK の民族差を示唆するような明確な違いは認められなかった。  
 以上の検討から、日本人と外国人で本剤の PK に差異はない、と申請者は考察している。

### 腎機能障害患者におけるバンコマイシンの体内動態

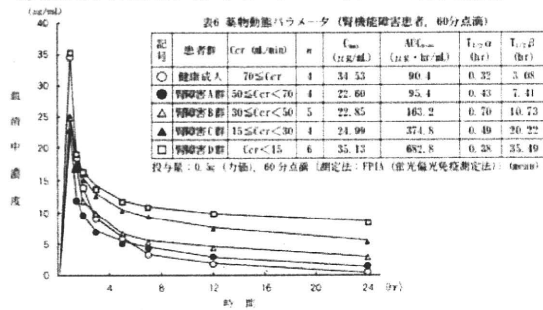
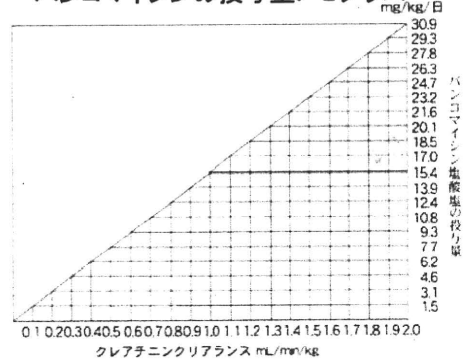


図5 血清中濃度 (腎機能障害患者, 60分点滴)

(塩酸バンコマイシン点滴静注用0.5g添付文書、塩野義製薬)

### バンコマイシンの投与量ノモグラム



(塩酸バンコマイシン点滴静注用0.5g添付文書、塩野義製薬)

## 治験薬概要書と治験実施計画書の読み方

ファイザー株式会社  
高橋 祐美子

2010JUN16

国立病院機構 治験・臨床研究コーディネーター初任者研修

1

## 治験薬概要書 (Investigator's Brochure)

2010JUN16

国立病院機構 治験・臨床研究コーディネーター初任者研修

2

### 治験薬概要書とは

#### 答申GCP 2-37

治験の実施に必要な、治験薬（主に被験薬）に関する非臨床試験及び臨床試験の成績を編集したもの。

#### 答申GCP 11-1-1

治験依頼者は、治験責任医師及びその他治験に関与する者が、治験実施計画書の主要項目（投与量、投与回数・間隔、投与方法及び被験者の安全性を監視するための手順等）の合理的根拠を理解し、かつそれを遵守するための情報を提供するために、治験薬概要書を作成しなければならない。また、治験薬概要書は治験実施期間中の被験者の臨床上の管理に必要な知識も提供するものでなければならない。

2010JUN16

国立病院機構 治験・臨床研究コーディネーター初任者研修

3

### 治験薬概要書とは

#### 省令GCP

第8条 治験の依頼をしようとする者は、第5条に規定する試験により得られた資料並びに被験薬の品質、有効性及び安全性に関する情報に基づいて、次に掲げる事項を記載した治験薬概要書を作成しなければならない。

- 1) 被験薬の化学名又は識別番号
  - 2) 品質、毒性、薬理作用その他の被験薬に関する事項
  - 3) 臨床試験が実施されている場合にあっては、その試験成績に関する事項
- 2 治験の依頼をしようとする者は、被験薬の品質、有効性および安全性に関する事項その他の治験を適切に行なうために重要な情報を知ったときは、必要に応じ、当該治験薬概要書を改訂しなければならない。

2010JUN16

国立病院機構 治験・臨床研究コーディネーター初任者研修

4

### 治験薬概要書の内容

#### 答申GCP 11-3

- 目次
- 要約
- 序文
- 物理的・化学的及び薬剤学的性質並びに製剤組成
- 薬理、毒性、薬物動態及び薬物代謝
- 臨床試験成績
- データの要約及び治験責任医師に対するガイダンス

2010JUN16

国立病院機構 治験・臨床研究コーディネーター初任者研修

5

### 治験薬概要書の内容

全部読む時間なんてない！というときは...

- 要約
- 序文
- データの要約及び治験責任医師に対するガイダンス
- (ある場合) 各項の要約

- ✓ “この治験”に必要なことは、治験実施計画書(背景情報)にも要約されている。
- ✓ 治験実施計画書を読んで「なぜこうなっているんだろう?」「なぜこの手順が必要なんだろう?」と思ったら、治験薬概要書を確認してみる。

2010JUN16

国立病院機構 治験・臨床研究コーディネーター初任者研修

6

### 治験薬概要書の内容：答申GCP 11-3

#### • 要約

- 被験薬の臨床開発のステージに応じて、その時点で得られている物理、化学、薬剤、薬理、毒性、薬物動態、代謝及び臨床に関する重要な情報について簡潔な要約を記載するものとする。

2010JUN16

国立病院機構 治験・臨床研究コーディネーター初任者研修

7

### 治験薬概要書の内容：答申GCP 11-3

#### • 序文

- 被験薬の化学名  
(及び承認されている場合は一般名と販売名)
- 全ての活性成分
- 被験薬の薬理学的な分類と分類内での期待される位置付け(例えば、優れた点)
- 治験実施の根拠
- 予期される予防的、治療的又は診断的適応
- 被験薬を評価する上で留意すべき全般的事項

2010JUN16

国立病院機構 治験・臨床研究コーディネーター初任者研修

8

### 治験薬概要書の内容：答申GCP 11-3

#### • 物理的・化学的及び薬剤学的性質並びに製剤組成

- 被験薬の原薬の化学式及び構造式
- 物理的・化学的性質及びその薬剤学的性質
- 臨床的に意味があると考えられる場合には、賦形剤を含む製剤組成とその組成の妥当性
- 他の既知化合物との構造的類似性
- 保存条件及び保存期間等の取扱方法

- ✓ 原薬に関する情報と、製剤に関する情報がある。
- ✓ 製剤組成 → 添加剤の使用理由は？ アレルギーは？
- ✓ 治験薬の取扱い上の注意事項が記載されている(保存条件、保存期間、調製方法等)。
- ✓ 注射剤の場合、配合変化に関する情報も含まれる。

2010JUN16

国立病院機構 治験・臨床研究コーディネーター初任者研修

9

### 治験薬概要書の内容：答申GCP 11-3

#### • 非臨床試験成績

- 薬理作用
  - 被験薬及び適切な場合にはその重要な代謝物の薬理学的性質を要約する
  - 治療効果の評価に関連した試験  
(例：有効性をみるモデルでの試験、受容体結合及び特異性に関する試験)
  - 安全性の評価に関連する試験  
(例：意図した治療効果以外の薬理作用に関する特別な試験)

- ✓ 薬効薬理試験：期待する効果の裏づけとなる作用を検討
- ✓ 安全性薬理(一般薬理)試験：期待する効果以外に、治験薬が有する薬理作用を幅広く検討

2010JUN16

国立病院機構 治験・臨床研究コーディネーター初任者研修

10

### 治験薬概要書の内容：答申GCP 11-3

#### • 非臨床試験成績

##### - 毒性

- 各種の動物について研究された毒性の要約
- 単回投与試験
- 反復投与試験
- がん原性試験
- 特殊毒性試験(例：刺激性試験や感作性試験)
- 生殖毒性試験
- 遺伝毒性(変異原性)試験

2010JUN16

国立病院機構 治験・臨床研究コーディネーター初任者研修

11

### 治験薬概要書の内容：答申GCP 11-3

#### • 非臨床試験成績

##### - 薬物動態及び薬物代謝

- 試験した全ての動物種における治験薬の薬物動態、生体内変換並びに代謝・排泄
- 被験薬とその代謝物の吸収、及び局所的・全身的生物学的利用性、並びにこれらと治験薬の薬理作用、毒性との関連性についての考察

- ✓ 薬理作用を有するのは、未変化体？ 代謝物？
- ✓ 移行部位は？ 排泄経路は？
- ✓ 薬物動態と薬効や毒性との関係は？
- ✓ 薬物相互作用

2010JUN16

国立病院機構 治験・臨床研究コーディネーター初任者研修

12

### 治験薬概要書の内容：答申GCP 11-3

#### 臨床試験成績

- 薬物動態及び薬物代謝
  - ・薬物動態 (適切な場合には代謝、並びに吸収、血漿蛋白結合、分布及び排泄を含む)
  - ・被験薬の基準剤型を用いての生物学的利用性 (可能な場合には絶対的及び (又は) 相対的利用性)
  - ・被験者のサブグループ (例：性、年齢、臓器機能障害) での検討
  - ・相互作用 (例：医薬品間相互作用及び食事の影響)
  - ・その他の薬物動態学的データ (例：治験対象集団におけるポピュレーションファーマコキネティクスの成績)

2010JUN16

国立病院機構 治験・臨床研究コーディネーター初任者研修

13

### 治験薬概要書の内容：答申GCP 11-3

#### 臨床試験成績

- 安全性及び有効性
  - ・被験薬とその代謝物について、先行する治験 (健康志願者及び (又は) 患者における試験) にて得られた安全性、薬力学、有効性及び用量反応性に関する情報の要約を記載し、その意義について考察する。
  - ・複数の治験が完了している場合には、適応疾患ごとに安全性と有効性について総括した要約を作成することにより、明確にデータを説明することができる場合がある。
  - ・全ての治験 (検討した全ての適応を含む) における副作用の表形式の要約を作成すると有用な場合がある。
    - 適応疾患やサブグループによって副作用のパターンや発現率に差異がある場合には、考察を加える必要がある。
    - 被験薬及び関連薬剤の以前の使用経歴に基づいて、可能性のある危険性や予期される副作用について記載する必要があり、また被験薬の使用に際しての注意事項や特別に監視すべき事項についても記載すべきである。

2010JUN16

国立病院機構 治験・臨床研究コーディネーター初任者研修

14

### 治験薬概要書の内容：答申GCP 11-3

#### 臨床試験成績

- 市販後の使用経歴
  - ・被験薬がすでに市販又は承認されている主要な国名を明記しなければならない。
  - ・市販後に得られた重要な全ての情報 (例：製剤組成、投与量、投与経路及び副作用) について要約を記載する。
  - ・承認が得られなかったか、あるいは市販中止又は承認取消がなされた全ての国名を明記する。

2010JUN16

国立病院機構 治験・臨床研究コーディネーター初任者研修

15

### 治験薬概要書の内容：答申GCP 11-3

#### データの要約及び治験責任医師に対するガイダンス

- 非臨床及び臨床データを総合的に考察した結果を記述し、治験薬について多角的に検討して得られた種々の情報を要約して示す。
- 治験責任医師は、得られているデータについて最も効果的に理解することができ、かつ今後行われる治験に対するそのデータの意義を評価することができる。
- 被験薬と関連のある薬剤の公表成績についても考察する必要がある。このような考察は治験責任医師が治験における副作用やその他の問題を予測するのに役立てることができる。
- 治験責任医師が、治験薬によって起こる可能性のある危険性や副作用、並びに治験に必要とされる特別な検査、観察項目及び注意事項を明確に理解できるようにする。

✓ 全体的なデータの要約と、治験責任医師 (及びその他の医療関係者) に対するガイダンス

2010JUN16

国立病院機構 治験・臨床研究コーディネーター初任者研修

16

### 治験実施計画書 (Protocol)

2010JUN16

国立病院機構 治験・臨床研究コーディネーター初任者研修

17

### 治験実施計画書とは

#### 答申GCP 2-24

治験の目的、デザイン、方法、統計学的な考察及び組織について記述した文書 (正式な手続きを踏んで改訂されたものを含む)。

2010JUN16

国立病院機構 治験・臨床研究コーディネーター初任者研修

18

## 治験実施計画書とは

- 省令GCP第7条 治験の依頼をしようとする者は、次に掲げる事項を記載した治験実施計画書を作成しなければならない。
- 1) 治験の依頼をしようとする者の氏名及び住所
  - 2) 治験に係る業務の一部を委託する場合には、当該業務を受託した者の氏名、住所及び当該委託に係る業務の範囲
  - 3) 実施医療機関の名称及び所在地
  - 4) 治験責任医師となるべき者の氏名及び職名
  - 5) 治験の目的
  - 6) 被験薬の概要
  - 7) 治験の方法
  - 8) 被験者の選定に関する事項
  - 9) 原資料の閲覧に関する事項
  - 10) 記録(データを含む。)の保存に関する事項
  - 11) 治験調整医師を委嘱した場合にあっては、その氏名及び職名
  - 12) 治験調整委員会に委嘱した場合にあっては、これを構成する医師の氏名及び職名
  - 13) 効果安全性検討委員会を設置したときは、その旨

2010JUN16

国立病院機構 治験・臨床研究コーディネーター初任者研修

19

## 治験実施計画書とは

- 省令GCP第7条
- 2 治験の依頼をしようとする者は、当該治験が被験者に対して治験薬の効果を有しないこと及び第50条第1項の同意を得ることが困難な者を対象にすることが予測される場合には、その旨及び次に掲げる事項を治験実施計画書に記載しなければならない。
    - 1) 当該治験が同意を得ることが困難と予測される者を対象にしなければならないことの説明
    - 2) 当該治験において、予測される被験者への不利益が必要な最小限度のものであることの説明

2010JUN16

国立病院機構 治験・臨床研究コーディネーター初任者研修

20

## 治験実施計画書とは

- 省令GCP第7条
- 3 治験の依頼をしようとする者は、当該治験が第50条第1項及び第2項の同意を得ることが困難と予測される者を対象にしている場合には、その旨及び次に掲げる事項を治験実施計画書に記載しなければならない。
    - 1) 当該被験薬が、生命が危険な状態にある被験者に対して、その生命の危険を回避するために緊急に使用される医薬品として、製造販売の承認を申請することを予定しているものであることの説明
    - 2) 現在における治療方法では被験者となるべき者に対して十分な効果が期待できないことの説明
    - 3) 被験薬の使用により被験者となるべき者の生命の危険が回避できる可能性が十分にあることの説明
    - 4) 効果安全性評価委員会が設置されている旨
  - 4 第1項の規定により治験実施計画書を作成するときは、当該治験実施計画書の内容及びこれに従って治験を行うことについて、治験責任医師となるべき者の同意を得なければならない。
  - 5 治験の依頼をしようとする者は、被験薬の品質、有効性及び安全性に関する事項その他の治験を適正に行うために重要な情報を知ったときは、必要に応じ、当該治験実施計画書を改訂しなければならない。この場合においては、前項の規定を準用する。

2010JUN16

国立病院機構 治験・臨床研究コーディネーター初任者研修

21

## 治験実施計画書の内容：答申GCP 10

- ・ 治験実施体制
- ・ 背景情報
- ・ 治験の目的
- ・ 治験のデザイン
- ・ 被験者の選択、除外、中止基準
- ・ 被験者に対する治療
- ・ 有効性の評価
- ・ 安全性の評価
- ・ 統計解析
- ・ 原資料等の直接閲覧
- ・ 治験の品質管理及び品質保証
- ・ 倫理
- ・ データの取扱い及び記録の保存
- ・ 金銭の支払い及び保険
- ・ 公表に関する取り決め
- ・ 治験期間
- ・ 参考資料

- ✓ 冒頭に、要約(治験デザインの図示を含む)とスケジュール表が提示されている形式が一般的
- ✓ 項目によっては、治験実施計画書以外の文書に記載されていることもある。

2010JUN16

国立病院機構 治験・臨床研究コーディネーター初任者研修

22

## 治験実施計画書 = 治験実施体制 =

- 答申GCP 10-1
- ・ 治験実施計画書の課題、それを特定する番号及び日付、改訂が行われた場合には、改訂番号及び日付。
  - ・ 治験依頼者の氏名及び所在地。
  - ・ 治験依頼者を代表して治験実施計画書に署名する権限のある者の氏名及び職名。
  - ・ 当該治験に関する治験依頼者側の医学専門家の氏名、職名、住所及び電話番号等。
  - ・ モニター及び監査担当者の氏名、職名及び電話番号等。
  - ・ 治験責任医師の氏名及び職名、並びに医療機関の所在地及び電話番号等。
  - ・ 治験に関連する臨床検査施設及びその他の医学的及び技術的部門・機関の名称及び所在地。
  - ・ 開発業務受託機関の名称及び所在地並びに委託する業務の内容
  - ・ 独立データモニタリング委員会、治験調整医師、治験調整委員会が選定又は設置されている場合には、当該委員又は該当する者の氏名及び職名等

2010JUN16

国立病院機構 治験・臨床研究コーディネーター初任者研修

23

## 治験実施計画書 = 背景情報 =

- 答申GCP 10-2
- ・ 治験薬の名称及びその他の説明
  - ・ 非臨床試験及び臨床試験から得られた臨床的に重要な所見の要約
  - ・ 被験者に対する既知及び可能性のある危険と利益の要約
  - ・ 投与経路、用法・用量及び投与期間に関する説明と根拠
  - ・ 当該治験が治験実施計画書、薬事法第14条第3項及び第80条の2に規定する基準並びに本基準を遵守して実施される旨の陳述
  - ・ 治験対象集団の説明
  - ・ 治験に関連し、その背景を明らかにする参考文献及びデータ

2010JUN16

国立病院機構 治験・臨床研究コーディネーター初任者研修

24

### 背景情報

当該治験を実施する根拠が記載されている。

- 対象疾患の疫学、標準治療や開発中の治療
- 被験薬の概要 (当該治験に関係する重要な情報)  
→ 詳細な情報は治験薬概要書に記載されている。
- 対象集団の選択の根拠
- 対照薬 (対照群) の選択の根拠

2010JUN16

国立病院機構 治験・臨床研究コーディネーター初任者研修

25

### 治験実施計画書 = 治験の目的 =

答申GCP 10-3

治験の目的についての詳細な記述

2010JUN16

国立病院機構 治験・臨床研究コーディネーター初任者研修

26

### 治験の目的

- 目的
  - 探索的試験 or 検証的試験
  - 対象集団、評価する治療 (被験薬、対照薬)、評価する特性 (有効性、安全性)
  - 目的が複数ある場合は、主要目的と副次的目的に分けて記載
- 評価項目 (Endpoint)
  - 主要評価項目 (Primary Endpoint)  
主要目的を評価する変数
  - 副次的評価項目 (Secondary Endpoint)  
副次的目的を評価する変数

2010JUN16

国立病院機構 治験・臨床研究コーディネーター初任者研修

27

### 治験実施計画書 = 治験のデザイン =

答申GCP 10-4

- 主要エンドポイント及び副次的エンドポイントに関する説明
- 治験の種類及びデザインの説明、並びに治験のデザイン及び段階等を図式化した表示
- バイアスを最小限にする又は避けるために取られる無作為化及び盲検化等の方法の説明
- 治験薬の用法・用量の説明、治験薬の剤型、包装及び表示に関する記載
- 被験者の参加予定期間、及びフォローアップを含む全ての治験の順序と期間の説明
- 個々の被験者並びに治験の一部及び全体の中止規定又は中止基準の説明
- プラセボ及び対照薬を含む治験薬の管理の手順
- 無作為化のコードの保管及びコードの開封手続き
- 症例報告書に直接記入され、かつ原データと解すべきデータの特定

2010JUN16

国立病院機構 治験・臨床研究コーディネーター初任者研修

28

### 治験のデザイン

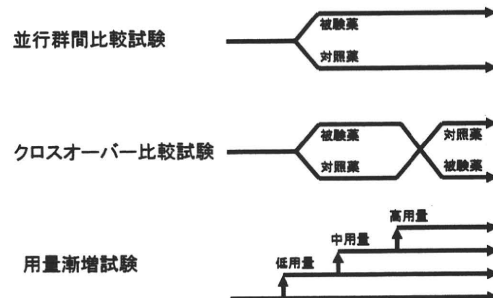
- デザインの特徴：並行群間比較、クロスオーバー、用量漸増、...
- 対照の種類：プラセボ対照、実薬対照、無治療対照、用量反応対照、...
- 無作為化の有無、無作為化の方法
- 盲検化のレベル：非盲検、単盲検、二重盲検
- 開発の相：第1相～第4相

2010JUN16

国立病院機構 治験・臨床研究コーディネーター初任者研修

29

### 治験のデザイン



2010JUN16

国立病院機構 治験・臨床研究コーディネーター初任者研修

30



## 治験実施計画書 =選択、除外、中止基準=

### 答申GCP 10-5

- 選択基準
- 除外基準
- 中止基準と手順
  - いつ、どのようにして被験者の治験を中止するか
  - 中止した被験者に関して、どのようなデータをどのような時期に集めるか
  - 被験者の交代があるか、どのようにして行うか
  - 治験を中止した被験者に対するフォローアップ

2010JUN16

国立病院機構 治験・臨床研究コーディネーター初任者研修

31

## 選択基準

- 被験治療の有用性が示された場合にその治療を適用することが妥当とみなせる対象集団を規定する
- すべて満たす患者を選択する
  - 疾患名及び診断方法
  - 病期・病型・病態
  - 関連する主要臓器機能
  - 文書による患者の同意 ...
- 各項目の設定根拠

2010JUN16

国立病院機構 治験・臨床研究コーディネーター初任者研修

32

## 除外基準

- 治験対象とすることが倫理的でないか、治験に必要な有効性・安全性の評価に影響を及ぼすと考えられる対象を除外する
  - 安全性上のリスクが高いと想定される患者
  - 評価項目の評価に支障を来す可能性のある患者
- いずれかに該当する患者は除外
  - 前治療
  - 既往歴・合併症・アレルギー歴
  - 併用薬・併用療法
  - 妊娠及び授乳に関する事項 ...
- 各項目の設定根拠

2010JUN16

国立病院機構 治験・臨床研究コーディネーター初任者研修

33

## 治験実施計画書 =被験者に対する治療=

### 答申GCP 10-6

- 用いられる全ての薬物の名称、用法・用量、投与経路、投与期間等の内容
- 治験実施前及び(又は)治験実施中に許容される治療法(緊急時の治療を含む)並びに禁止される治療法
- 被験者の服薬、その他の取り決め事項の遵守状況を確認する手順

2010JUN16

国立病院機構 治験・臨床研究コーディネーター初任者研修

34

## 試験治療 (被験薬・対照薬)

- 剤型、包装、表示
- 薬剤の管理手順
  - 詳細は治験薬管理手順書
- 用法・用量、投与経路、投与方法、およびそれらの設定根拠
- 用量・投与スケジュール変更規定
- 服薬状況の確認方法
- (必須の併用療法)

2010JUN16

国立病院機構 治験・臨床研究コーディネーター初任者研修

35

## 併用薬・併用療法

- 併用禁止
  - 有効性・安全性の評価に影響を及ぼす
  - 被験者の安全性を確保する
- 併用制限
  - 用法・用量等の変更が評価に影響を及ぼす
- 併用注意
  - ある条件を満たせば併用可能
- 支持療法、有害事象に対する治療
- 後治療

2010JUN16

国立病院機構 治験・臨床研究コーディネーター初任者研修

36

### 治験実施計画書 =有効性の評価=

#### 答申GCP 10-7

- 有効性指標の特定
- 有効性評価指標に関する評価、記録及び解析の方法並びにそれらの実施時期

2010JUN16

国立病院機構 治験・臨床研究コーディネーター初任者研修

37

### 治験実施計画書 =安全性の評価=

#### 答申GCP 10-8

- 安全性評価指標の特定
- 安全性評価指標に関する評価、記録及び解析の方法並びにそれらの実施時期
- 有害事象及び併発症を収集し、記録し、報告する手順
- 有害事象発現後の被験者のフォローアップのタイプ及び期間

2010JUN16

国立病院機構 治験・臨床研究コーディネーター初任者研修

38

### 有効性・安全性の評価 (実施手順)

- 「スクリーニング」、「投与期間中」、「終了時」の時期別に記載されていることが一般的
- 有効性・安全性の評価に必要な項目が、必要な時期に検査される。
- 一般的でない検査項目に注意
- 測定法・評価法が複数ある検査に注意
- 治療群によって検査項目・時期が異なることもある。
- CRFで収集されない項目があることもある。

2010JUN16

国立病院機構 治験・臨床研究コーディネーター初任者研修

39

### 治験実施計画書 =統計解析=

#### 答申GCP 10-9

- 計画された中間解析の時期を含む、実施される統計解析手法の説明
- 計画された登録症例数、多施設共同治験においては、各治験実施施設の登録症例数が特定されるべきである。治験の検出力及び臨床上の考察を含む症例数設定の根拠。
- 用いられる有意水準
- 欠落、不採用及び異常データを説明する手順
- 当初の統計解析計画からの逸脱を報告する手順
- 解析の対象となる、被験者の選択

2010JUN16

国立病院機構 治験・臨床研究コーディネーター初任者研修

40

### 統計解析

- 治験の目的を統計学的な表現で説明し、統計解析によって検討する仮説と判断基準が記載されている。
- 目標症例数の設定根拠となった臨床的仮説が示されている。
- 中間解析の実施時期と手法、結果の報告について記載される。
- 詳細な統計解析計画書を別途作成することが一般的

2010JUN16

国立病院機構 治験・臨床研究コーディネーター初任者研修

41

### 治験実施計画書を読むときは...

- 治験の目的は何か？
- 治験の目的を達成するために、どんな項目をどんなタイミングで評価するのか？
- 被験者のリスクを最小化するために、どんな措置がとられているか？
  
- 根拠を理解する
  - プロトコル不遵守が減る
  - 被験者の安全性確保のために必要な措置がわかる

2010JUN16

国立病院機構 治験・臨床研究コーディネーター初任者研修

42

## 臨床研究コーディネーター 医療統計を学ぶ

佐藤俊哉 京都大学医療統計  
治験・臨床研究コーディネーター  
初任者研修  
2010年6月16日



## 今日のおはなし

- どこにでもある医療統計
  - ▶ ある日の読売新聞の記事
- ICHガイドライン
- CRCは医療統計を勉強しないとイケないの？
- ICH統計ガイドライン
  - ▶ 検証的試験と探索的試験
  - ▶ ランダム化と盲検化

2

## 生活習慣と認知症

## 2006年5月27日 読売新聞

- よく運動し、栄養に気をつけて、昼寝した方が認知症の発症率が下がる
- 厚生労働省の研究班の研究
- 生活習慣の改善による認知症予防の成果が確認されたのは初めて

4

## 研究の内容

- 茨城県利根町
- 65歳以上
- 2001年から2005年にかけて
- 希望者約400人
  - ▶ 運動や栄養、睡眠の改善を指導
- 指導しなかった1500人と比較

5

## 介入の内容と結果

- 週3~5回、1回20~60分
    - ▶ 音楽に合わせてステップを踏む簡単な有酸素運動
  - DHAやEPAを含む栄養補助剤を毎日取る
  - 30分以内の昼寝
  - 生活習慣を指導したグループ
- |           |      |
|-----------|------|
| 認知症の発症率   | 3.1% |
| しなかったグループ | 4.3% |

6

## おかしな記述

- 研究は2001年から2005年にかけて行われた
  - ▶ 4年間
  - ▶ 認知症の発症率はどのくらい?
  - ▶ 4年くらいで認知症に差がでるの?
- 希望者約400人に生活習慣を指導
  - ▶ 「希望者」って特別な人たちじゃないの?
  - ▶ もともと健康意識が高かったら?

7

## おかしな記述 続き

- 運動や栄養、睡眠の改善を指導し、指導しなかった1500人と比較
  - ▶ 指導しただけ?
  - ▶ どのくらい守ったの?
  - ▶ 指導しない人たちはなにもしなかったの? (昼寝もしなかったのかな?)

8

## おかしな記述 続きの続き

- 簡単な有酸素運動
- DHA、EPAを含む栄養補助剤
- 30分以内の昼寝
  - ▶ どれが効いたの?
  - ▶ どれが(も)効かなかったの?
- 生活習慣の改善による認知症予防の成果が確認されたのは初めて
  - ▶ 1.2%くらいでほんとに差があるの?

9

# ICHガイドライン

## ICH

- International Conference on Harmonisation
- 日米EU医薬品規制調和国際会議
  - ▶ 新薬承認審査の基準を国際的に統一
  - ▶ 臨床試験のルール、提出書類を標準化
  - ▶ 各種試験の不必要な繰り返しを防ぐ
  - ▶ 医薬品開発・承認申請の非効率を減らす
- よりよい医薬品をより早く患者のもとへ届ける
- 1991年から活動開始

11

## 愛・思惟・叡智ガイドライン

- 医薬品医療機器総合機構のホームページ  
[http://www.pmda.go.jp/ich/ich\\_index.html](http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html)
- Quality: 新医薬品の品質のガイドライン
- Safety: 非臨床試験のガイドライン
- Efficacy: 臨床試験のガイドライン
- Multidisciplinary: 複合領域のガイドライン
  - ▶ 用語集 (MedDRA)、CTD...

12

## ICH臨床ガイドライン

- E2A 治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて
- E2E 医薬品安全性監視の計画
- E5 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
- E6 医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)
- E8 臨床試験の一般指針
- E9 臨床試験のための統計的原則

13

## CRCと医療統計

### CRCと医療統計 1

- すべての統計的業務に対する責任
    - ▶ 適切な資格と経験のある統計家  
= 試験統計家
- ICH統計ガイドライン
- CRCが臨床試験の統計業務をする必要
    - ▶ ありませんので安心してください
  - では、なにをしらないといけないの？

15

### CRCと医療統計 2

- CRCの業務
  - ▶ 患者さんの試験内容の理解のサポート
  - ▶ 施設内データマネジメント
- そのためにはみなさんが
  - ▶ 臨床試験の内容を理解していないと
- 患者さん、担当医師からの疑問に答えられませんよね？

16

### 試験計画のポイント

- [GCP]において、臨床試験の計画と解析における統計学の役割は欠くことのできないものと認められている
- ICH統計ガイドライン 1.1 背景と目的
- 試験計画のポイントを理解するには
  - 臨床試験で用いる医療統計の考え方
    - ▶ この理解が必要なんです

17

### 患者さん、担当医師からの疑問

- どうして先生は治療を決めてくれないの？(ランダム化)
- なぜ先生もわたしの治療をしらないの？
- プラセボにあたってはいいやだわあ(盲検化)
- 治療を中止したのにまだデータをとるのか？(Intention-to-treat)
- こんな少ない患者さんでだいじょうぶなの？(必要な対象者数)
- 「劣らないことの証明」って？(試験のタイプ)

18

# ICH統計ガイドライン

## ICH統計ガイドライン

- 新しい医薬品を開発する過程全体を通しての目的は、临床上の利益との兼ね合いでリスクが許容できる限度において、医薬品が安全性と有効性を兼ね備えている用量範囲と使用スケジュールが存在するかどうかを知ることにある
- 医薬品から利益を受ける対象となる集団を明確にし、医薬品の適応症を定める必要がある

20

## 統計ガイドラインのキーワード 1

### 試験のタイプ

- 検証的試験
- 探索的試験
- 優越性試験
- 非劣性試験
- 同等性試験

### 試験デザイン

- ランダム化と盲検化
- 主要変数  
(主要評価項目)
- 2グループ比較
- クロスオーバー
- 要因実験
- 用量反応試験

21

## 統計ガイドラインのキーワード 2

### 解析と運営

- 仮説検定
- 推定、信頼区間
- 中間解析
- 独立データモニタリング委員会

### 解析対象集団

- Intention-to-treat
- 最大の解析対象集団  
(Full Analysis Set)
- 計画書に適合した対象集団  
(Per-protocol Set)

22

## 検証的試験

- 事前に定められた仮説を評価する比較試験
- 承認に関わる主張の裏づける証拠の提示
  - ▶ 治験実施計画書、SOPに従うことは重要
  - ▶ やむをえない変更は理由を文書に残す
- 被験薬が临床上の利益を持つことの証明
  - ▶ 临床上の問題に確定的かつ明確な回答を

2.1.2 検証的試験

23

## 探索的試験

- 検証的試験の正当性の根拠
- 検証的試験の計画
  - ▶ その試験の前に実施された複数の探索的研究の結果から
- 試験の実施、解析に柔軟な方法が
- 有効性の証拠全体には貢献
  - ▶ 正式な根拠とはならない

2.1.3 探索的試験

24

## 検証と探索

- 検証的試験
  - ▶ 明確な仮説を検証することが目的
  - ▶ 確実に結論をだす
- 探索的試験、研究
  - ▶ 漠然とした仮説のスクリーニングが目的
  - ▶ 次の研究につなげるステップ
  - ▶ 結論はだせない

強い

佐藤, 2005a

25

## エビデンスとして重みがあるのは?

- 「ヨクナールのかぜに対する解熱効果」が統計的に有意になった
- 重要な仮説として検証することを目的に開始
  - ▶ 計画書にも明記されている
- のどの痛み、咳、悪寒、解熱、といろいろ調べたら、たまたま解熱だけが有意になった
  - ▶ ヨクナールにまったく効果がなくても
  - ▶ 100回も検定すれば5回は有意に...

26

## 検証的試験

- 強い結論をだすためには
- あとからいろいろやってみて
- 一番都合のいい結果をだしたのではない、ということの証明が必要
- 統計的に有意、だから検証されたのではなく
  - ▶ 「検証する」という宣言
  - ▶ 検証のための手続きの正当性が重要

佐藤, 2005a

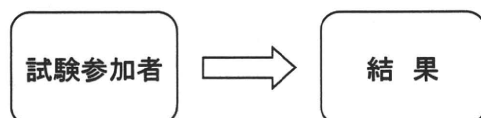
27

## ランダム化と盲検化

佐藤, 1999, 2005b

## 臨床試験でしりたいこと

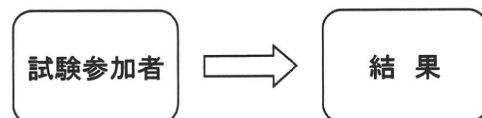
全員がヨクナールを飲む



29

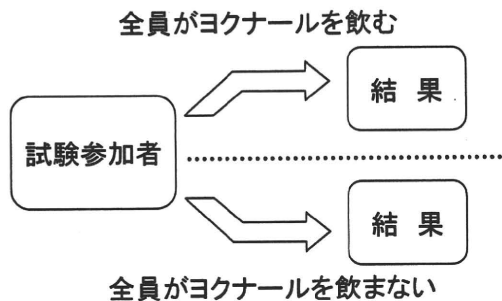
## 臨床試験でしりたいこと

全員がヨクナールを飲まない



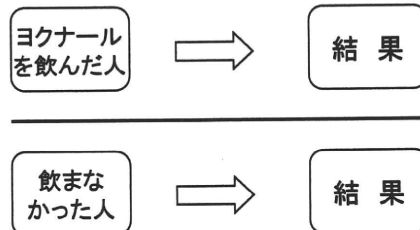
30

## 両方は調べられないので...



31

## どうするかというと...



32

## 理想と現実

- ほんとうに調べたいのは試験参加者全員が
  - ▶ヨクナールを飲んだ
  - ▶ヨクナールを飲まなかった場合の結果の比較
- 実際に調べられるのは
  - ▶ヨクナールを飲んだ人たち
  - ▶ヨクナールを飲まなかった人たち

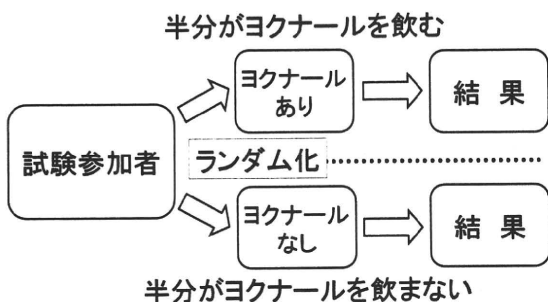
33

## これは比較できますか?

- ヨクナール群でかぜが治った人が多かった!
  - ▶ヨクナールが効いたの?
- ヨクナールを飲んだ人たち
- ヨクナールを飲まなかった人たち
  - ▶それぞれ理由があります
- グループ間のさまざまな特徴の違い
  - ▶かぜの治り方に影響したのでは?

34

## ランダム割り付け



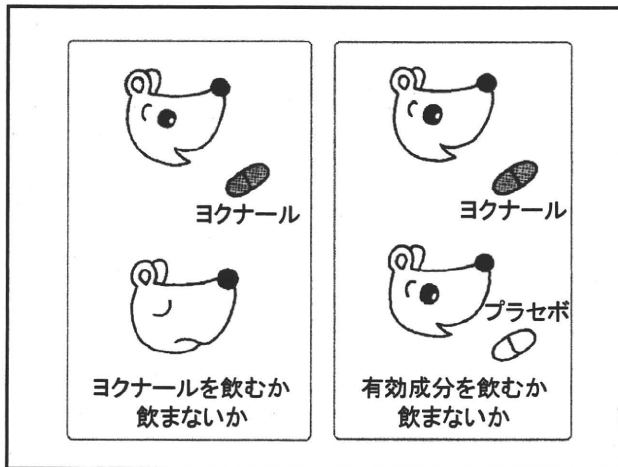
35

## 再びヨクナールの効果

- ヨクナールが全体として効くのか?
  - ▶「ヨクナールを飲むこと」の効果
  - ▶かぜ薬を飲むという心理的な効果も含む
  - ▶コントロールは「ヨクナールを飲まない」
- 有効成分「塩酸バロム1」が効くのか?
  - ▶心理的効果は無関係
  - ▶コントロールは「塩酸バロム1を摂らない」

36





## 盲検化

- プラセボ効果を取り除くには?
  - ▶ 参加者にプラセボを飲んでいることを知らせない
- 参加者だけが知らない
  - ▶ 単盲検
- 医師も参加者もしらない
  - ▶ 二重盲検

38

## 評価のバイアス

- この患者さん、よくなったのか微妙だなあ
- よし、ヨクナールを飲んでいるんだから
  - ▶ 「改善」としておこう
- うーん、プラセボだしなあ
  - ▶ やっぱり「変化なし」かなあ
- 評価する医師が割り付けをしらなければ
  - ▶ このバイアスは防げます

39

## まとめ

- 医療統計
  - ▶ 科学的な臨床試験実施のための考え方
- 立派なCRCになるには?
  - ▶ 臨床試験で用いる医療統計の考え方を理解しましょう
- ランダム化と盲検化
  - ▶ 臨床試験の偏りを最小にする
  - ▶ 検証のための手続き

40

## 文献

- 佐藤俊哉. Pコントロール. 椿・藤田・佐藤編, これからの臨床試験, pp.21-33. 朝倉書店, 1999.
- 佐藤俊哉. I-3 検証するということ. 津谷・内田編, くずりとエビデンス, pp.24-31. 中山書店, 2005a.
- 佐藤俊哉. 宇宙怪人しまりす 医療統計を学ぶ. 岩波科学ライブラリー 114, 2005b.

41

42

JPMA

## 国際共同治験の現状

日本製薬工業協会  
医薬品評価委員会 臨床評価部会  
宮田 雅代

2010年6月16日 CRC

1

JPMA

## 本日の内容

- ・日本の医薬品開発における最近の動向
- ・国際共同治験の現状
  - 実施状況
  - Performance
- ・臨床評価部会の活動

2

JPMA

## 新薬創出国として世界に貢献する日本

主要国別オリジン新薬数  
(2005~2008年の世界売上上位100品目)

国	2005年	2006年	2007年	2008年
海外	36	42	49	43
イギリス	20	19	16	12
日本	12	11	11	12
スイス	7	7	6	8
ドイツ	5	5	5	5
フランス	5	5	5	5
スウェーデン	3	2	3	2
イタリア	2	2	2	2
ドイツ	2	2	2	2
イソラ	1	1	1	0
その他	1	1	2	2

新薬を創出できる国は限られており、その中で日本は世界第三位の新薬創出国である。

出典: IMS Health IMS World Review-IMS LifeCycle Pharmaceuticals にも対応 (医薬品開発) 出典: 医薬品開発研究所「研究開発新薬数と世界の国別新薬の売上上位100品目」シリーズNo.49 (2010年7月)

3

JPMA

## 日本企業の開発戦略

■ 海外先行・海外のみ ■ 日本および海外 ■ 日本先行・日本のみ

出典: 日本製薬工業協会「医薬品開発の動向」シリーズNo.48 (2010年7月)

4

JPMA

## 外国Ph2~3試験データの利用:NME

外国データの  
利用 85.2%

出典: 2000~2008年に承認された496品目のうち、国内試験に使用するデータが採られた342品目 出典: 医薬品開発研究所「シリーズNo.47 (2009)

5

JPMA

## 製薬企業が取り組むべき課題の重要度

出典: 医薬品開発研究所「シリーズNo.40

6

## グローバル臨床研究拠点の整備

国際共同治験やEvidence-based Medicineの確立を目指した  
質の高い臨床研究を実施するための基盤整備

< 国際協の提案 >  
 > 国際共同治験・臨床研究を実施するための中核施設として国立高度専門医療センター等に専門別のClinical Trial Centerを設置。

**Clinical Trial Center**

各Centerの運営のため、国家予算から年間10億円を継続して投入することを要望

||

予算の分散化をせず、限られた施設に集中投下すべき

出典：日本薬工業協会「会長記者会見、経産省との協議について(2009年5月29日)」

## グローバル臨床研究拠点事業

グローバル臨床研究拠点の整備  
平成21年度より整備事業を開始！

高度な国際共同研究の強力な推進

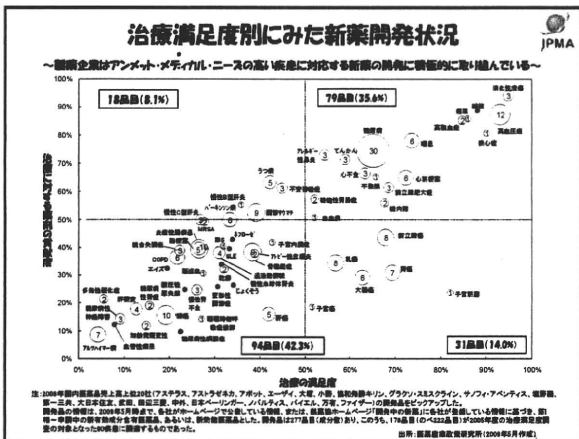
提供される機能

- ・英文契約書や国際基準の会計等に円滑な専任体制
- ・国内外の臨床研究機関との連絡・調整
- ・国際共同研究の計画・実施等に対する助言
- ・国際共同研究の症例情報収集、データ解析
- ・国際共同研究を実施又は支援するために必要な人材の育成・確保
- ・中央倫理審査機能 等

臨床研究・国際共同研究のための中核・拠点整備戦略ネットワーク

中核病院 (全国10ヶ所) | 拠点医療機関 (全国30ヶ所)

(第5版) 国際共同臨床研究・拠点医療機関等協議会資料



## 本日の内容

- ・ 日本での医薬品開発における最近の動向
- ・ 国際共同治験
  - 実施状況
  - Performance
- ・ 臨床評価部会の活動

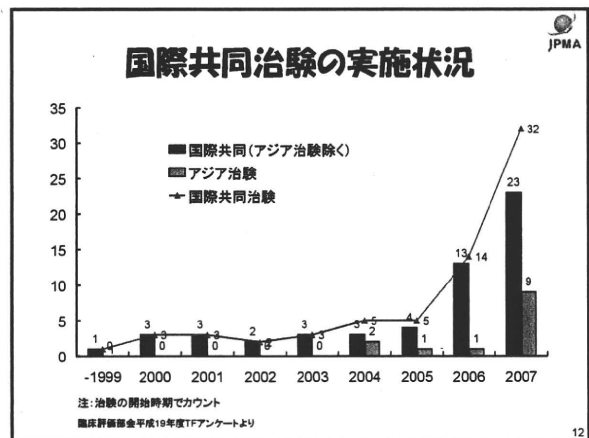
## 日本における開発戦略の変化

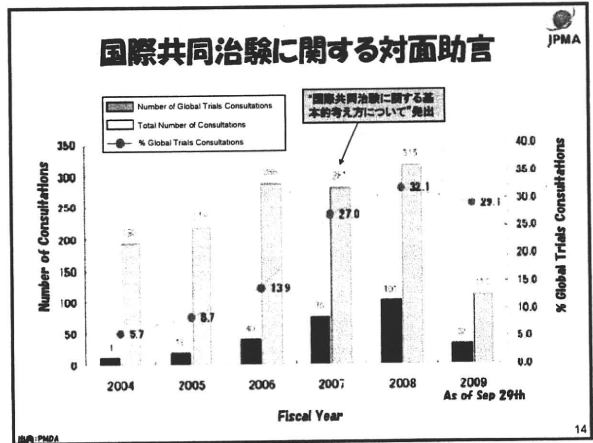
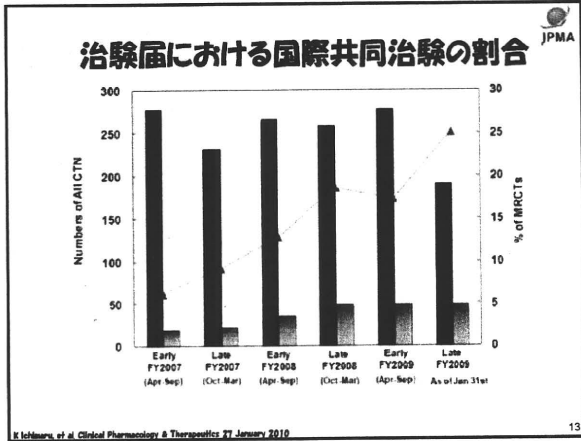
Full Development  
- Local Development

Global Development  
- Multinational study

Utilized foreign data: Bridging strategy  
Approved many products, since 1998

1998 ICH E5 start      2000      Present Future





### MRCTを利用した承認品目

一般名	承認年月	MRCT
酒石酸トルテロジン	2006年4月	韓国-日本
ロサルタンガリウム	2006年4月	国際共同治験 (東アジアデータ)
トラスツスマブ	2008年2月	国際共同治験 Oncology
インスリン グルイジン	2009年4月	韓国-日本
タダラフィル	2009年10月	国際共同治験
ペラミビル水和物	2010年1月	東アジア試験
エベロリムス	2010年1月	国際共同治験 Oncology

15

