

はなりませんでしたが、日本でこの薬を使用することに対して、審査側としては問題なしと結論しました。

4.5 今後の課題 (Table 5)

ロサルタンやトルテロジンでの経験を通じて国際共同治験は受け入れ可能と考えられました。ただし、用量については本当にこれで良かったか、今後の課題が残っています。しかし、このような長期間で大量の症例数を必要とするような領域において、用量を検討する試験を日本人だけで行うのは、現実的にはほとんど困難です。

したがって、この部分については検討が不十分だといわざるをえません。手段がないため、今後実際に設定された用量で使用していく中で、どのような問題が発生するかをよく見ながらフォローするといった現実的な対応をせざるをえないと思います。

しかし、このような領域でこのようなエンドポイントであったため難しいという例であって、一般的に実施しなくて良いと考えるのは少し行き過ぎですので、誤解のないようお願いします。可能であれば日本人での用量反応性、あるいは日本人での用量を推定できるデータを、早いうちに日本がグローバル開発に参加することで集められるチャンスを増やして欲しいといった考え方になっています。

また、試験結果の地域間での一貫性を担保できるように計画すべきとしています。これは一貫性がなければだめとっていると誤解しないで下さい。最終的に日本で販売するのですから、一貫性があるものもないものもそれと分かる程度には日本人での症例数を入れ、そこで起きる問題を早いうちに得るための手がかりを得て欲しいと希望しています。

Table 5 今後の課題

- ロサルタンやトルテロジンで、実施された国際共同治験は、結果として受け入れ可能であった
- しかしながら、用量に関する民族的要因、日本人での用量反応性等が十分に検討されているとは言えない



- 国際開発の過程で、日本人での用量反応性についても、十分に検討できるようにすべき
- 結果の地域一貫性を担保できるように計画すべき

5. 国際共同治験に関する基本的考え方

5.1 国際共同治験に関する基本的考え方

(Table 6)

国際共同治験に関する基本的考え方については、2007年3月にPMDAでドラフトをまとめ、4月にパブリックコメントを募集し⁵⁾、9月28日に課長通知⁶⁾を発出致しました。予定では夏頃でしたが、作業が遅れてしまい、最終的に9月末の発出となりました。パブコメでいただいた多くの意見を取り込み、Q&Aも用意して準備するのは大変だったと思いますが、それらを取りそろえて9月28日に何とか公表にたどりつきました。

試験計画の立案の際の12の課題についてはTable 7に示しますが、具体的な質問のやり取りを通じ、国際共同試験を実施する際にどういったことが問題かをできるだけ広く、多くの方が知ることができるようにとの目的で通知を作成しています。ただし、過去の事例、過去の経験に基づいて作成していますので、作成した時点で既に古くなっているものもありますし、例外的なケースが出てきています。このように現場では常に先を行っていることを忘れて欲しいと思います。相談の場においても、一般則として説明したことについて、それでは対応できないと相談を受けますが、常に一定の余裕を持って理解、解釈をしていただくようお願いしたいと思います。

また、Table 8に示すように、国際共同治験を計画するには民族的要因についても考慮すべきと述べています。ただし、民族的要因とは日本人に限った話ではなく、その試験の中にどういったポピュレーションが入ってくるかよく考える必要があるということです。つまり、本当に科学的に確かかどうか

Table 6 国際共同治験に関する基本的考え方(1)

- 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る
- 企業における検討を促進し、日本の積極的な国際共同治験への参加を推進
- 今後の知見の集積等に応じて適宜改訂
- パブリックコメント⁵⁾
 - 平成19年4月2日～平成19年5月2日まで
- 最終版
 - 平成19年9月28日公表 (厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知⁶⁾)

Table 7 国際共同治験に関する基本的考え方(2)

試験計画の立案に際して遭遇する 12 の課題について、Q&A 形式で解説

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

Table 8 基本的考え方

- 国際共同治験を計画する際には民族的要因についても考慮して計画すべき
- ICH E5 のブリッジングの考え方は国際共同治験においても有用であり、Q&A の問 11 は国際共同治験を計画・実施し、評価する際に考慮すべき点を述べている。
- 個々のケースについては、この文書で述べている事項を原則として予め検討し、詳細については PMDA における対面助言で相談していただきたい

はまだ議論の余地がありますが、アジア地域を含めてグローバルなある抗がん剤の治験を行ったところ、全体としては余り良い結果ではありませんでした。これをアジア人の集団のみに絞るとかなり良く効いていましたが、それ以外の集団では効きが良くありませんでした。

そこで、全体の中に占めるアジア人の割合を更によくすれば結果はどうかと考えますと、明らかにアジア人の割合を高くしておけば、全体の試験が成功となる可能性があります。このように、よく効くと思われるポピュレーションをうまく選択して割合を高くした試験を行えば、全体として良い結果になることは考えられます。ただし、余り作為的に行うと、試験の結果はどうにでもなるとなってしまいますので、余り極端な話をするわけにはいきません。しかし、個人差も含め、余りにも反応のなさそうな人を多く入れてしまいますと、試験全体が失敗してしま

うことは当然です。

試験の際にどのような患者集団を入れておくのと良好な結果が得られるかについては、例えば、性別や年齢、あるいは特定の合併症を持つ可能性などいろいろなサブグループによって薬効の高い低い、あるいは副作用の多い少ないが違って来ますので、どのような差がどのサブグループ間で生じるかよく考え、バランスよく設計することが大事なポイントとなります。これは、恐らく細かな試験デザインの設計を行う際には必ず悩むことだと思います。

そこで、その要素の一つとして民族差を考慮しておけば良いとしています。このことを基本的な考え方で色濃く出しているのは、特に日本人を強調しているからです。中でも ICH E5 のブリッジングの付属である Q&A の Q11⁷⁾ については、国際共同治験で考慮すべき点について述べていますので、基本的にこれを参考にして下さい。

個々のケースはそれだけでは十分に処理できませんので、PMDA での個別具体的に前向きな相談をすることを基本的なスタンスとしています。

5.2 Q&A section

5.2.1 試験実施上の基本的要件 (Table 9)

国際共同治験を実施するに当たって基本的に押さえておくところを説明します。これは非常に当たり前な、まともな臨床試験を実施する場合には当然実施することを述べているだけで、特別なことではありません。

なぜならば、グローバルな開発を行っている中では国際共同治験が当たり前となってきているからです。アメリカの FDA で申請をするためにメガファーマが行う主要な試験のデザイン設計は、ほとんど例外なく国際共同治験の形式となっています。この

Table 9 試験実施上の基本的要件

Question 1: 国際共同治験を実施する上での基本的な要件は何か?

- ICH-GCP に準拠した臨床試験が実施可能
- 日本からの GCP 実地調査を受入れ可能
- 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、部分集団解析が実施可能であり、適切な考察が可能
- 試験の管理、運営等に関する各国等における状況を適切に把握でき、それらの試験結果に与える影響が適切に考察可能

基本的要件に従って、きちんとGCPで臨床試験が管理され、統計学的にも医学的にもきちんと解析ができるよう設計され、データが集積されて整理されています。

試験の結果を解釈するには、どのようなバックグラウンドがあるか、現場をよく知っておくことはとても重要です。予想しないようなことが起きた場合、現場で何が起きていたかモニターをしていないと、それが起きた理由は良く分からずに終わってしまいがちになります。それでは試験が無駄になってしまいます。

5.2.2 グローバル開発に参加すべき時期

(Table 10)

日本がいつからグローバル開発に参加するかについては、できるだけ早いうちから参加して下さいと呼びかけています。本当は最初からすべて世界に肩を並べて欲しいと思っています。しかし、日本が最初からすべて実施することは現実問題難しく、世界中の様々な地域で様々な人が様々なアイデアで薬の種を見つけて臨床開発に持ち込んでくるわけですから、その段階において日本がすべて参加するということはあり得ません。

しかしある程度手ごたえがあり、開発を進められるものについて、日本に参加が呼びかけられることは可能性としてあります。したがって、参加する時期は、遅くとも用量を検討していく段階で、できるだけそれよりも早いうちに参加しておきたいと願っています。

実際にデータを見た感じでは、欧米で治験を行っている患者さんたちは体格が良く、体重は約20 kg日本人より重く、年齢的には日本は高齢者の割合が

高くなっています。海外では65歳以上で治験に参加する人は非常に少ないですが、日本では75歳以上や80歳を超える人たちもたくさん参加しています。

しかし、そのような集団は海外のポピュレーションの中ではかなり少なく、そういったところで違いが出てくることもありますので、推奨用量をどうするかといった場合、その患者背景の違いをどのように見立てるかに非常に気を使わなければなりません。日本人集団は特にハイリスクグループとすばりいわれてしまった薬もあります。なぜそうなのかはまだ十分分かっていないところもあります。しかし、薬としての効果は確実に期待できるのに、用量の加減を間違えると十分な効き目が得られませんので、その部分を見極めないと、せっかく世界中の人の役に立っている良い薬なのに、日本では使えなくなり非常に不幸な結果になってしまいます。やはりそこが重要なポイントの一つと思います。

用量をどのように見極めるかが、海外で開発が先行している薬を日本に持ってこようとした時にいつも直面する永遠の問題かもしれません。したがって、用量を検討する早い段階で治験に参加し、日本人での用量の直接的な手がかりを得て欲しいといったことに非常に力点を置いています。

5.2.3 日本人での第I相試験等の必要性

(Table 11)

前述したように合理的な開発を進める開発戦略の中では、薬物動態を確認しながら臨床効果を見ていく賢明な開発をどこでも目指していますので、日本人患者の集団で第I相試験や薬物動態の情報を早い段階で検討し、データを持つことが非常に有益と考えています。

ただ、時として、国際共同治験を実施しようとした段階で、「その前に薬物動態のデータを取ってからでない」と始めてはいけない」と言う、「それを要求されるから国際共同治験が開始できない」といった話になる事態が起きています。このように原理原則に従いますと、かえって障害となる回答をってしまうケースが実際に起きています。

しかし、薬物動態のデータを本当は取った方が良いと思っている人たちに対し、「それは取らなくて良い」といいますと、見解の不一致となり、なかなかまとまりません。本当に心配しなければいけない

Table 10 グローバル開発に参加すべき時期

Question 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
- 遅くとも用量反応性を探索的に検討する段階の試験から参加

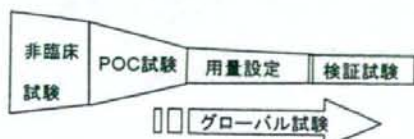


Table 11 日本人での第 I 相試験等の必要性

Question 3: 国際共同治験を実施前に、日本人における第 I 相試験や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
 - 国際共同治験を開始する前に、少なくとも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
 - 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と考えられる場合
 - 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
 - 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
 - なお、この場合にも、国際共同治験の実施と並行して適切な臨床薬理試験を実施したり、国際共同治験の中で薬物動態と臨床効果との関連を検討するなどして、その結果を承認申請資料に含めることが望まれる
- (理由)
- 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
 - 国際共同治験の結果の解釈に際しても重要な情報を提供し得ると考えられる

のは、日本人の患者さんに対し危険でない用量が担保できるといったところ、あるいは何かことが起きても早いうちに何とか対処できるところは保証して欲しいと思っています。

それができないまま進めることは、結局患者さんにリスクを負わせることとなりますので、それだけはして欲しくないと思います。何を心配しているかについて共通の認識を持ち、それに対する手当てをきちんとすることをぜひ忘れていただきたいと思います。

このようなデータを取ってあれば、様々な備えをして試験を行うことができ、患者さんにとっても不利益にならないことを述べているのであって、本末転倒してしまうと議論が正しくない方向にいつてしまうことがあります。我々PMDAが自らの主張に固執することによって、開発自体が阻害されるようなことになってしまったとすれば、これもまた本末転倒です。そうならないよう最大限知恵を絞りながら、患者さんに無用なリスクを負わせることとならないよう、議論しなければなりません。そのことをぜひご理解いただきたいと思います。

必ず実施しなければいけないといってしまうと先へ進みませんので、そうではないケースもあることをQ&Aの回答で述べています。

回答では、実施する必要のない場合を挙げています。しかしこの通りでないといけないというつもりはありませんが、もっと他に代わるデータがあるなど、更にもう一步踏み込んで検討したい場合は、個別に治験相談において議論したいと思います。

このパターンでしか進められないと思ってしまうと、何とかそのパターンに押し込まないと「イエス」といつてももらえないので、無理な議論となったら、本末転倒です。手堅い線を進める話を挙げていますが、それ以外では受け入れられないといっているつもりはありません。考えて合意できる、納得できる、あるいは対外的に説明して皆に理解してもらえそうな合理的な理由によってスキップできるものについては、きちんと議論した末に結論を出していくようにしています。できるだけ合理的な裏づけのある臨床開発を行っていただきたいとの考えを強く持っていますので、後の開発段階でも実際に臨床効果と薬物動態の関係について情報を得るチャンスがあれば、できるだけ得て欲しいと記載しています。

また、薬物動態と臨床効果の関係の対比を蓄積しますと、将来は、本格的な臨床試験を行わなくても薬物動態で用量を推定したり、あるいは臨床効果を推定したりといった予測性を高めることができる可

能性が考えられます。そのために様々な事例で経験を蓄積し、データを得るチャンスがあるときに取っておき、更により進歩した合理的、効率的な臨床開発、薬効の見極めをするために、次に向けての布石になるデータをできるだけ取っておくことをお勧めすると記載しています。

試験の結果を解釈する上で、有効性、安全性に違いが現れた場合、その理由を考えますと、実際に体内に入った量が違っているのではないかと考えます。違いがなければ別の原因を考えます。このように、原因究明が進み、それによりどのような原因で個体差が生じているかに迫っていくことができます。薬の本当の適正使用に役立つ情報に的を絞っていくためのアプローチとして、こういったデータを開発の過程で得るチャンスがあるならできるだけそれを生かして下さいとお願いしています。

5.2.4 国内での用量設定試験の必要性

(Table 12)

海外で用量が決まっているので、それを採用しても良いかとの質問、相談に対し、筆者は「採用して良いではないか」と答えます。ところが実際に日本人での推奨用量が求まらなると、最終的に審査の段階で審査担当の気がかりとなります。

そこで、日本人での推奨用量についての情報をどこで得るかといった議論が起きます。すべて行わなければならないと知っている訳ではありませんが、気になる事例が同じ系統の薬剤で起きているのであれば、それを無視して同じと決め付けるのはむしろ適切ではないと述べています。

本来、開発の早期から日本人を含めて用量の検討を行っておけば何か違いがあった場合、早いうちに気がついて手当てをすることができる可能性があります。この部分はやはり明確にきちんとしておいた方が良いでしょう。

用量反応関係が比較的なだらかな薬の場合など、多少推奨用量がずれていても、それほど危険なことにはならないと思われる場合は、海外と同じ用量で第Ⅲ相試験の国際共同治験をとりあえず実施し、日本人での用量について検討する試験を並行して実施する、あるいはその後に続いて実施するといったオプションが選べる場合もあります。したがって、この部分については、少なくとも開発を進める上での足かせとなるようなこだわりとして、固執していることではありません。

実際の相談事例として日本人での用量を検討してからでないかと治験を実施しては困るといわれるため

Table 12 国内での用量設定試験の必要性

<p>Question 4: 海外臨床試験成績に基づき用量設定を行い、国内での用量反応試験を実施せずに、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?</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 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は多い 国際共同で実施される用量反応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 仮に日本人と外国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相国際共同治験（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 臨床効果を指標とした日本人での用量反応試験は必ずしも必要ない場合 <ul style="list-style-type: none"> PK (pharmacokinetics) に類似性がある PK と PD (pharmacodynamics) に相関性がある 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

Yes へ行ってしまいますので、できないことを要求していると誤解されてしまうと本意ではありませんので、誤解のないようにお願いします。

5.2.5 試験デザイン上の基本的留意事項 (Table 13)

基本的な留意事項については、特に変更された部分はありません。ICH-E5ガイドラインのQ&A⁷⁾のQ11を参照して下さい。

5.2.6 症例設計と日本人症例の割合の決定方法 (Table 14)

この回答は基本的に方法論として実際に二つの方法が示されています。

Fig. 11は全体の成績に対し、日本人での成績がある程度似ているならば、きちんと見分けられるとの発想で設定する方法です。

もう一つの方法は (Fig. 12)、治験薬がプラセボに対して優っていることを地域で保証される、つまり効いているという事実だけで、強さについては触れないといったスタンスで設定する考え方となっています。

どちらが得かはケースによって異なります。数字だけ見ると、方法1はおおよそ20%の症例、方法2であればおおよそ15%以上の症例といっています。しかしこの数字を超さなければ絶対にいけないわけではなく、そもそもどのくらいの地域を含めて行うかといったセッティングによっても、方法1を使うのが良い場合、あるいは方法2で行った方がもっと

Table 13 試験デザイン上の基本的留意事項

Question 5: 国際共同治験を計画する場合の基本的な留意事項は何か?

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

- 国際共同治験を実施する場合には、それぞれの地域における民族的要因が治験薬の有効性及び安全性に及ぼす影響を評価し、日本人における治験薬の有効性及び安全性について評価可能な計画とすべき
- 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あるべき
- 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
- 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及び評価方法をできる限り統一すべきである

楽な場合も出てきます。

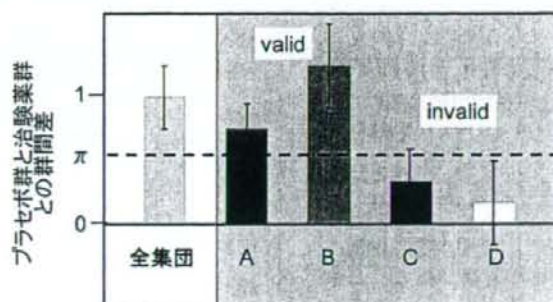
具体的に二つの例を挙げましたが、これは統計学的な設計上、日本人の割合の目安をどのように立てておくかについての提案ですので、この方法に固執することはなく、統計学的に考えても国際共同治験を実施した結果に一定の評価ができるような設計上の工夫を盛り込んでおくことが最も重要です。

この回答は、実際に試験の設計を行っている企業の臨床開発の統計家の方々にアイデアを出していただき、それを大幅に取り入れて作成したもので、実際に開発を行っている方々が、自分たちでプラン

Table 14 症例設計と日本人症例の割合の決定方法

Question 6: 国際共同治験として実施する場合に、症例数の設定及び日本人の症例の割合の決定はどのようにすることが適切であるか?

- 国際共同治験では、全集団での結果を前提とした症例数の設定も可能
- 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
- 国際共同治験は、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
- 症例数算定については、一般的に推奨できる方法は現時点で確立されていない
- 数百例程度を対象に、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、
 - ・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としようとする場合、おおよそ20%の症例を確保することが必要
 - ・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およそ15%以上を確保することが必要
- 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と相談していただきたい



下記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

$$"D_{Japan}/D_{all} > \pi = 0.5"$$

Fig. 11 計算の方法1



Fig. 12 計算の方法2

を立てていく場合は、むしろこのような考え方を使っているといったところから生まれました。

したがって、規制側が決めて、このようにしないといけないというものではありません。このような試験全体の中で、内側がどうなっているかをきちんとした精度で見ると、どのような仕掛けにしておいたら良いか統計学の立場からも開発の余地があり、そのきっかけとして二つの方法を編み出したものです。

このような科学的な根拠に基づき全体の15%、20%の症例が日本人患者で確保できていれば評価する上でかなり安心できます。現実問題として試験全体の規模が数百例ぐらいの治験の場合には、このような議論が意味を持てきます。一方で、トータルの症例数が何千例といった非常に大きな規模の試験、例えば前述したRENAAL試験でも千何百例で、最近ではその2倍、3倍の規模になる治験も珍しくありません。そのような治験の場合は、一つの国でこのような割合で患者を集めることは困難です。

したがって、その場合はまた知恵を出していかな

ければいけません。実際に日本のフィールドで、リーズナブルな期間内にどれぐらいの症例が集められるものか、その集めた症例でどのぐらいの議論が科学的な精度でできるかを突き詰めていく必要が必ず出てきますので、そういったバラエティのある議論をする必要があります。

そのような意味で、この例数を求める考え方が一人走りして混乱させることがないように、我々相談を受ける側もよく心がける必要があると思います。

5.2.7 海外で確立されている評価指標の受け入れ可能性 (Table 15)

日本で開発が遅れているために国際共同治験に参加しようとする発生してくる諸問題についていくつか説明します。

例えば、日本でまだ行っていないエンドポイントをどのようにして受け入れるかといいますと、実は既にブリッジング戦略を行った時に多く経験しています。すなわち海外の試験と同じような試験を日本でやろうとした際、そのエンドポイントが日本で使われてなく、困ってしまったという話は既に経験済みです。すなわち、日本で治験を行っている病院、あるいは医師の方々にもっと経験を積んでもらうことを積極的に行っていないかという問題がいつまでも残ってしまいます。そのことが現実的に治験を実施しようとした際に、計画はできたけれども実施する人がいないことになってしまいます。これでは意味がありません。ですからそこにも焦点を当てなければいけないことがここに表れています。

合理的な理由を説明することなく規制的にできな

Table 15 海外で確立されている評価指標の受け入れ可能性

Question 7: 国際共同治験においては、諸外国では確立されているが、我が国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、この様な場合でもその指標は受け入れ可能か？

- 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どうか確認しておく必要がある
- 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
- 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

といったことはできるだけいわないようにしようとの考え方に基づいてすべて作っています。

5.2.8 海外の国際共同治験と同一プロトコルの国内試験実施 (Table 16)

海外で既に実施した治験と中身が同じプロトコル

で国内治験を行った場合はむしろブリッジングという評価にした方が適切であると回答しています。

5.2.9 国際共同治験での対照群 (Table 17)

一つ目のプラセボのみが対照群と設定されている場合、プラセボ対照の試験ばかりでなく、実薬対照の試験も必要かとの質問は良くある質問です。これに関しては原則として必要ないと回答しています。したがって、もし原則から外れて実薬を対照とした試験が必要な場合は、必ず担当者にその理由を具体

Table 16 海外の国際共同治験と同一プロトコルの国内試験実施

Question 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づけることは妥当か？

- 一般的に別試験として考えるべき
- 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ブリッジング試験をプロスペクティブに試験・実施し、ICH-E5ガイドラインに基づき、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

Table 17 国際共同治験での対照群

Question 9-1: 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？

- 原則として必要無い
- 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
- 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、臨床的位置づ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

Question 9-2: 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
- しかしながら、未承認の対照薬が日本人においてどのような効果を示すかは明らかでないことから、少なくとも安全性について予め検討しておく必要がある。
- 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べき
- 未承認の対照薬について国内での承認申請時までには明らかとなっているデータ、日本で既承認である医薬品との相違等について情報を収集し、得られる結果の日本人の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

的に明確に説明してもらい、その説明に納得いかなかったらプラセボ対照の試験の結果で良いのではないかという主張を十分に、建設的な議論をしたいと思います。この通知は治験相談を担当するすべての担当者に周知されることとなりますので、あえて実薬対照をその試験の中に置くことを提案する場合は、なぜなのか、そうすることがなぜ必要なのか、あるいはそうすることによってどんなメリットがあるのか、あるいはしない場合はどんなデメリットがあるか必ず説明を求めて下さい。

二つ目は対照群で用いる実薬が国内で未承認だった場合、基本的には、治験という枠組みの中で被験者の安全を確保して試験を行うとしている以上、可能であると回答しています。

そのための様々な手続き等の不明確な部分について、例えば治験届出はどうか、書類はどのように取りそろえたら良いかといったことに関しては、過剰な要求にならないよう合理的に整理することを考えています。

実際にそのような必要性が生じるケースがある程度多くなってきましたと、それに伴い一般的にどうするかを更に明らかにしていくことができると思いますので、今後その辺りの事例を積み重ねて実施方法を広く紹介できると思います。

5.2.10 併用薬剤や併用療法の設定 (Table 18)

併用薬剤、併用療法は今までと同様の考えで設定することが必要です。

5.2.11 国際共同治験の実施が望ましい領域 (Table 19)

どのような領域が国際共同治験に向いているかといいますと、Fig. 5 で示したように、様々な領域の薬剤で治験相談を行っていますので、どのような病気や薬の領域でも可能です。

5.2.12 国際共同治験の実施の適否を判断する考え方 (Table 20)

Fig. 13 にフローチャートを示しますが、このような流れの型に当てはまる開発はそれほどたくさんあるわけではありません。どのような論点で、どの方向に開発を向けるのか、どのような試験を更に付加的に必要と考えるかについて、少なくとも審査側がどのように考えているかを示しています。この考え方に今後もっと変化を加えるべきとか、この部分の判断は道理が通らないなどの意見を述べて欲しい

Table 18 併用薬剤や併用療法の設定

Question 10: 国際共同治験で設定される併用薬、併用療法等をどのように設定することが適切であるか?

- 事例 1: 併用療法 (具体例 抗がん剤: 高い毒性を有し、治療域が非常に狭い)
 - 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
- 事例 2: 併用薬剤 (具体例 当該疾患の基礎治療薬)
 - 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る
 - 必要最小限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。

Table 19 国際共同治験の実施が望ましい領域

Question 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
- 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
- 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べき

Table 20 国際共同治験実施の適否を判断する考え方

Question 12: 国際共同治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
- 現時点で一般的な考え方としては、Fig.13 のようなフローチャートが参考になると思われる

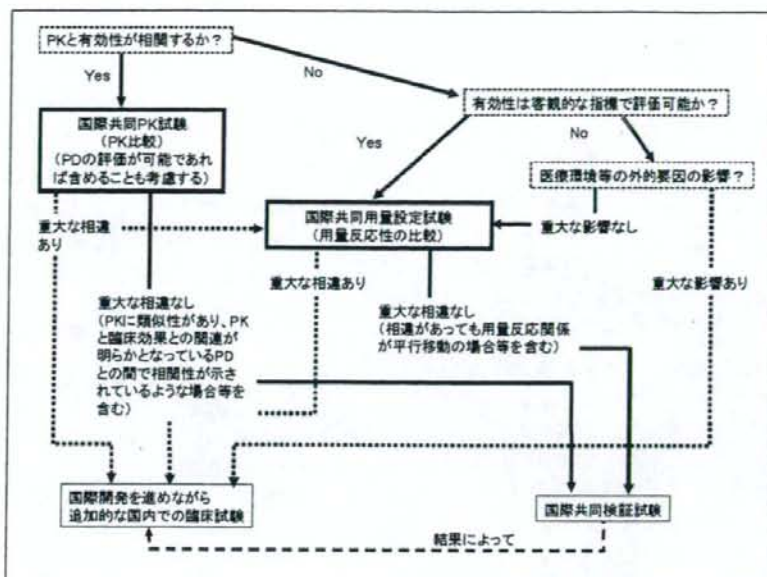


Fig. 13

と思います。また、事例が蓄積されれば、この分岐点以外にも増えることもあると思います。いずれにしても一つの薬の開発が、この図によって決まるものではないことを繰り返し申し上げておきます。

どんな論点があるのか。その場合にどのような方向の考え方に近寄っていくかを明示し、理解しやすくする、すなわち少なくともどのような立場で考えているかを審査側が明らかにするものです。開発する側としては、その考え方に對しむしろ逆の方向に考えるといったものがあれば、そのようにして下さい。議論を明確にする上ではこういったものが存在したほうが役に立つと思っています。

6. その他の関連する取り組み

6.1 審査基準の明確化 (Table 21)

審査基準の明確化については、国際共同治験に関する議論と並行して行っていたもので、審査する上で何をどのように割り切って判断をしていくかといった基本的なチェックポイントをチームの中でまとめています。実際に承認に至った品目について、部会ごとに審査事例に照らし、どのような論点で薬の承認可否の判断をしているかについて、審査における基本的な検討項目を細かく区分しています。

今後はこの審査における基本的考え方の具体的な

Table 21 審査基準の明確化

- PMDA 審査員の意識や基準を統一
- 申請品目に最終的に必要なデータパッケージについて、医薬品開発早期からの考慮を可能とすることで、より効率的な医薬品開発を促進
- より科学的で適切な審査のためのデータ収集を奨励

↓
今後より詳細を検討

中身を更に検討して公表できるようにしたいと考えています。そのためにもう少し時間はかかるとは思いますが、近くお目にかけられるように作業しています。公表の際には課長通知の形式になるかまだ特定できていないわけではありませんが、文書にして、薬の開発をしていく過程で参考にしていただき、少なくとも審査担当はどんなことを問題として見ているのかがはっきり分かるようにしたいと考えています。

6.2 日中韓の臨床データの共有

最近の話題として、アジア近隣の国々とも手を結んで協力する方向に進んできています。これもアジア地域のデータをどのように役立てていくかといった切り口になります。ただし、違いの有無について何も分からないうちから手を組むことは少し無謀ですので、一方では少し慎重にデータを集めること

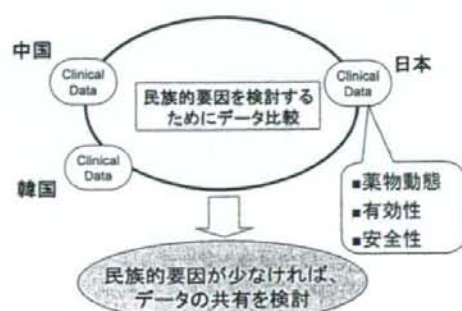


Fig. 14 日中韓で臨床試験データを共有できないかを検討

をしながら進めています。このような慎重さもある程度必要などころではないかと思っています。

このデータ共有を進める裏付けとして良く引用されているのが、「Nature」に発表されている論文⁸⁾で、特に中国人と日本人はデータがとても良く似ているといったことが科学的にいわれています。したがって、日中韓で臨床試験のデータを共有できないかとの方向で活動が更に高まっています。Fig. 14に示すように韓国や台湾などで実施したデータを日本でも使えないかといった相談については大歓迎です。少しでも早くまとまった、見応えのあるデータを作成して評価を進められるようにしたいと考えています。

アジアから世界へとといった展望を持ち、グローバルな開発に日本が参加していけるよう、我々は応援するために国際共同治験に関する基本的考え方の通知を出しました。もっと現実的に役立つために個

別の具体的な相談を実施したいと思います。

そのために皆様からも意見をいって下さい。それによって我々が乗り越えなければならない問題をもっと詳しく具体的に知ることができ、それはとても大切で、そのことがグローバルな開発、国際共同治験の実現に近づけられています。そのような意味で今後も皆様と良い関係で話し合いを続けていきたいと考えていますのでよろしくお願いします。

文 献

- 1) Kola, I., et al.: *Nature Rev Drug Discov*, 3, 711-715 (2004).
- 2) Frank, R., et al.: *Nature Rev Drug Discov*, 2, 566-580 (2003).
- 3) 池田隆文：医薬産業政策研究所、政策研ニュース 22, 14 (2007).
- 4) 医薬産業政策研究所リサーチペーパー No. 31 (2006).
- 5) 厚生労働省医薬食品局審査管理課：「国際共同治験に関する基本的考え方(案)について」に対する意見の募集について、事務連絡、平成 19 年 4 月 2 日。
- 6) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長：国際共同治験に関する基本的考え方について、薬食審査発第 0928010 号、平成 19 年 9 月 28 日 (医薬品研究, 39(9), 613-618 (2008) に掲載)。
- 7) 厚生労働省医薬食品局審査管理課：「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)、事務連絡、平成 18 年 10 月 5 日。
- 8) The International HapMap Consortium: A haplotype map of the human genome, *Nature*, 437, 1299-320 (2005).