

国際共同治験に関する基本的考え方（案）について

平成19年3月

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

1. 趣旨

従来よりICH-E5ガイドラインに基づくブリッジング開発戦略により海外臨床試験成績の利用が行われている。しかしながら、ドラッグラグを解消するためには、我が国における医薬品の開発時期を海外と同調させる必要があり、その有力な手段の一つとして国際共同治験に参加することが考えられる。

総合機構が実施する治験相談においても、平成18年4月より、予約受付に際して国際共同治験に関する相談を優遇する措置を講じているところである。

国際共同治験の計画に関する相談においては、様々な試験設計上の課題が議論されているが、全体に共通する事項や、疾患領域や薬剤ごとによって異なる課題等が存在することが明らかとなってきている。

このため、総合機構の新薬審査部門において、外部専門家の協力も得ながら国際共同治験に関する現時点における基本的考え方（案）をとりまとめた。

2. 基本的考え方（案）の概要

基本的考え方（案）は、これまでに総合機構が経験した国際共同治験に関する相談事例を踏まえ、次の12の課題ごとにQ&A方式で記述している。

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

3. 今後の予定

厚生労働省に速やかに報告する。厚生労働省において、パブリックコメントの上、考え方がとりまとめられる予定。

はじめに

我が国では、ICH-E5 ガイドライン（「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」平成 10 年 8 月 11 日医薬審第 762 号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知）が公表されて以来、ブリッジング開発戦略を通じて、医薬品の種類、対象疾患領域、臨床開発の国際的進展状況に応じ、国内外の治験データを活用する知識及び経験が着実に蓄積しつつある。このような知識及び経験を生かして、近年では、開発初期の段階から国際共同治験の実施を含めた開発戦略を採用するケースが増加しつつあり、日本における医薬品の開発戦略は、今後さらに多様化するものと考えられる。

我が国では、現在、国内での新薬承認時期が海外よりも数年遅いという問題（ドラッグラグ）が深刻化しており、この問題を本質的に解消するためには、我が国における医薬品の開発時期を海外と同調させる必要がある。このための有効な手段の一つとして、日本が国際共同治験に早期から参加することが考えられる。これにより日本での医薬品開発が促進され、ドラッグラグが解消できれば、日本の患者が有効で安全な医薬品を世界に遅れることなく使用できるようになると考えられ、日本における薬剤治療レベルの向上及び公衆衛生の向上に大きく寄与するものと考えられる。

日本を含む国際共同治験を推進するため、（独）医薬品医療機器総合機構（以下、「PMDA」という。）は、平成18年度より国際共同治験に関する治験相談の予約申し込みに際して優遇措置をとっている。治験相談を通じて、国際共同治験の実施を前提とした治験デザイン、治験データ等の取扱いについて、PMDAと企業との間で、個々のケースに応じた検討を行うことは重要であり、それを可能にするための措置が講じられてきたところであるが、国際共同治験を計画・実施する際の基本的な考え方を文書化しておくことも重要であると考えられる。

本文書は、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たものであり、企業側での検討を促進し、日本の積極的な国際共同治験への参加を推進することにも資するものと考えられる。

なお、ここにあげた各事項は、現時点における科学的知見に基づいて検討されたものであり、今後の状況の変化、科学技術の進歩等に応じて随時見直され、改訂されるべきであることに留意する必要がある。

適用範囲

本文書は、主に、新規の医薬品を今後開発する場合を想定しているが、既に海外で第相あるいは第 相臨床試験が終了し、外国人である程度のデータが得られている場合にも適用可能な事項も含まれている。

基本的考え方

国際共同治験では、国内臨床試験とは異なり、様々な地域及び民族にまたがって臨床試験が実施されるため、臨床試験を計画する場合には、民族的要因を考慮して計画することが必要である。したがって、ICH-E5ガイドラインで述べられている事項を検討することは、国際共同治験を計画する場合にも有用である。ブリッジングの考え方は、海外での開発が先行している場合のみならず、国際共同治験のように同時期に実施する場合にも適用可能である。この考え方は、ICH-E5ガイドラインのQ&A（「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）平成18年10月5日 厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）の質問11において明確に示されているので参照されたい。

具体的な事項については、以下にQ&A形式で示すこととするが、これらは一般原則を示すものであり、最適な開発戦略は個々の医薬品で異なることも想定される。PMDAでは、個々のケースについて相談に応じることが可能であるが、その際には、開発戦略、試験デザイン等について、本文書で述べていることを予め検討されるよう要望する。

1. 国際共同治験を実施する上での基本的な要件は何か？

以下のすべての条件を満たすことが必要である。

- 参加する全ての国、医療機関等で ICH-GCP に準拠した臨床試験が実施可能であること。
- 参加する全ての国、医療機関等で日本からの GCP 実地調査を受入れ可能であること。
- 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、医薬品の有効性及び安全性に関して部分集団解析が実施可能であり、適切かつ詳細な考察が可能であること。
- 試験の管理・運営等に関する各国あるいは各施設における差異及びそれらの評価に与える影響を説明可能であること。

(注)「国際共同治験」とは、新薬の世界的規模での開発・承認を目指して企画される治験であって、一つの治験に複数の国の医療機関が参加し、共通の治験実施計画書に基づき、同時並行的に進行する治験をいう。

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 Proof of Concept (POC) 試験終了後の用量反応性試験から日本も参加できるよう予め検討しておくことが望まれる。

3. 患者を対象とした国際共同治験を実施する場合に、その試験開始前に日本人での第相試験や日本人での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。そのためには、国際共同治験を開始する前に、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しておくことが適切である。

ただし、海外で実施された第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や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どにおいては、必ずしも国際共同治験開始前に第相試験を実施する必要はない。なお、この場合にも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であると考えられることなどから、国際共同治験の実施と並行して、適切な臨床薬理試験等を実施して、その結果を承認申請資料に含めることが望まれる。

4. 海外臨床試験成績に基づき用量設定を行い、国内での用量設定試験を実施せずに、検証的な第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？

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も多く、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。したがって、開発を円滑に進め、日本における承認時期を海外と同時期とするためには、国際共同で実施される用量設定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。仮に日本人と白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 相国際共同試験(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である。

なお、PK (pharmacokinetics) に線形性があり、PK と PD (pharmacodynamics) に相関性があることが明らかとなっているような場合等には、臨床効果を指標とした日本人での用量設定試験は必ずしも必要ないと考えられる。

(注) 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については、そもそも国内での用量設定試験を行うことが困難な場合があり、このような場合には、医師の厳重な監督下で第 相試験を行う等の工夫を検討すべきである。

5. 国際共同試験を計画する場合の基本的な留意事項は何か？

基本的には以下の事項について留意すべきである。なお、詳細については、ICH-E5ガイドラインのQ&Aの質問11を参照されたい。

- 国際共同試験を実施する目的は、それぞれの地域における民族的要因が試験薬の有効性及び安全性に及ぼす影響を評価し、また、我が国として考えると、一義的には、日本における試験薬の有効性及び安全性を示すことにある。
- 実施する国際共同試験は、その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なければならない。
- 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であり、主要評価項目が地域により異なる場合には、すべての地域においてすべての主要評価項目に関するデータを収集し、地域間での差異を検討できるようにすべきである。
- 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、評価方法をできる限り統一すべきである。

6. 国際共同試験を実施する場合に、どのように症例数の設定を行い、どのように日本人症例の割合を決定することが適切であるか？

- 国際共同試験では、全集団での結果を前提とした症例数の設定も可能であり、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。検証的試験での主要な解析対象を全集団として規定する場合には、各地域での集団ではなく、全地域での集団を1つの集団としてみなせると考えた根拠を説明する必要がある。
- 仮に日本人の部分集団での結果が、全集団での結果と著しく乖離している場合には、その理由を検討すべきであり、場合によっては更なる臨床試験の実施も考慮する必要があるかもしれない。
- 国際共同試験は、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である。
- 症例数については、一般的に推奨できる方法は現時点で確立されておらず、実施地域の数、試験規模、対象疾患、全体での症例数と日本人症例数とのバランス等を考慮して決定することが必要である。例えば、国際共同試験を計画する際に全集団と日本人集団における結果の比較可能性を考慮する方法として、定量的な評価変数

を用いたプラセボ対照試験を例にとると以下のような方法があると考えられる。

- 1) 方法 1: プラセボ群と治験薬群での群間差を D 、その場合の全集団での群間差を D_{all} 、日本人集団における群間差を D_{Japan} とすると、 $D_{Japan}/D_{all} >$ 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する。 については、適切な値を設定する必要があるが、一般的には 0.5 以上の値をとることが推奨される。この方法では、日本人症例数を最小にしようとする、全体での症例数が増加し、全体での症例数を最小にしようとする、日本人症例数が増加するという関係が認められる。
- 2) 方法 2: 全集団におけるプラセボ群と治験薬群での群間差を D_{all} 、例えば 3 地域が試験に参加し、各地域でのプラセボ群と治験薬群での群間差をそれぞれ D_1 、 D_2 、 D_3 とすると、 D_1 、 D_2 、 D_3 が全て同様の傾向にあることを示す。例えば $D_{all} > 0$ であれば、 D_1 、 D_2 、 D_3 のいずれの値も 0 を上回る確率が 80 % 以上となるように症例数を設定する。この方法では、各地域から均等に症例数を集積した場合に、確率が高くなるという傾向があり、全体の症例数を変更することなく日本人症例数を検討することが可能であるが、方法 1 に比べ各集団での比較可能性に限界があることに留意する必要がある。

(参考) 例えば、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、各地域での有効性が同様であると仮定すると、試験結果に基づき科学的に適切な評価を行うためには、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、およそ 20 % の症例を確保することが必要になる。また、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よそ 15 % 以上を確保することが必要になる。

(注) 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 と相談することが可能である。

7. 国際共同治験においては、海外では確立されている評価指標であるが、国内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、このような場合でもその指標は受け入れ可能か？

そのような場合が想定されるのであれば、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確認しておく必要があると考える。また、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である。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ことに留意すべきである。

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付けることは妥当か？

既に海外で実施されている臨床試験があつて、国内試験結果とは別途解析が実施されるような場合には、一般的に別試験として考えるべきである。このような場合には、設定されている主要評価項目が適切であると仮定すると、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上で試験を実施し、この試験を ICH-E5 ガイドラインに基づくブリッジング試験

と位置づけ、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と考える。

9. 第 相の検証的な国際共同試験での対照群について

- 1) 国際共同試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？

原則としてその必要はなく、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である。なお、別途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、臨床的位置付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。

- 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である。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る必要があるため、得られる結果の日本人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。

10. 国際共同試験で設定される併用薬、併用療法等を完全に国内外で同一に設定することは困難であるが、どのように設定することが適切であるか？

併用薬、併用療法といっても多種多様であり、一概に回答することは困難であるので、2つの例をあげることにする。

1つ目は、抗がん剤の併用療法のように、治療域が狭く毒性の強い薬剤同士を併用するような場合であり、この場合は、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。

2つ目は、その疾患に対して用いられる基礎薬等のように、各疾患において日常的に併用される可能性のある薬剤又は治療法である。これらの薬剤又は治療法については、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、ある程度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。

なお、いずれの場合にあっても、実施しようとする国際共同試験の計画の根拠が海外でのエビデンスに大きく依存しているような場合には、基本的には、海外と同一の併用薬、併用療法等を用いて国内での臨床試験を実施する方が理論的であり、かつ試験の成功率を高めるものと考えられる。

11. 国際共同試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試験を実施することは可能であるが、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試験の実施を検討すべきである。これまでは国内で少数例の使用経験的な試験が実施されている場合もあったが、このような開発戦略よりも、国際共同試験の中に可能な限り多くの日本人患者を組み入れ、より適切な臨床試験デザインに基づくエビデンスを構築することが望ましい。また、希少疾病でなくても、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るという方法も考えられる。

12. 国際共同試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であると考え、現時点で一般的な考え方としては、下図のようなフローチャートが参考になると思われる。

なお、図中[]で示した事項は、同一疾患に対する先行試験の結果等からも確認可能な場合があると考えられる事項であり、また、重大な相違及び影響の有無については、実施された臨床試験のデザインや各集団での比較可能性等も踏まえて判断する必要がある。

