

事 務 連 絡
平成16年2月25日

各都道府県衛生主管部（局）御中

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

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ついては、平成10年8月11日付医薬審第672号医薬安全局審査管理課長通知「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」（以下「課長通知」という。）により各都道府県衛生主管部（局）長あてに通知したところである。

今般、課長通知における質疑応答集に加えて、日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）における共通の解釈を明瞭にするため、「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が別添のとおり合意されたので、ご了知の上、業務の参考として貴官下関係業者にご周知いただくようお願いする。

なお、本事務連絡の写しを日本製薬団体連合会他関連団体あてに発出していることを申し添える。

(別添)

E5Q&A

質問 1

世界的規模での新薬開発を計画しているが、E 5 指針ではこのような開発の進め方に対する指針が示されているか。

回答 1

E 5 指針ではこのような状況における幾ばくかの手引きを示している。E 5 指針では主として、1 地域又は 2 地域における開発プログラムを、どのように別の地域（新地域）における承認の根拠とすることができるかについて記述している。E 5 指針では一般に、ある地域において得られたデータが新地域における規制要件を満たすが、両地域における内因性又は外因性の民族的要因の差に関して懸念がある場合、単一のブリッジング試験によって、そのデータを新地域に外挿することが可能になるかもしれないとしている。ブリッジング試験は薬力学試験でも完全な臨床試験でもよく、場合によっては、用量反応試験であってもよい。

ブリッジング試験によって、適切な外国臨床データの新地域への外挿が可能になると思われる。世界的規模での開発の一環として、順次開発を進めるのではなく複数の地域で必要な臨床試験データの収集を同時に進めることにより、地域間にあり得る差を評価することが可能であり、かつ有効であると思われる。例えば、複数の地域で実施される臨床試験に、新地域から十分な数の被験者が組み入れられていれば、被験者における民族差の影響を分析し、当該外国臨床データが新地域にも当てはまるかどうかを判断することができるだろう。

ある地域がこれらの臨床データを利用しようとする場合、世界的規模の試験デザインにおいて考慮すべき基本的事項として、a) 病態及び患者集団の定義と診断、b) 比較対照群の選択、c) 地域における治療目標又は目的とそれに伴う有効性指標の選択、d) 安全性の評価方法、e) 医療習慣、f) 試験の実施期間、g) 地域における併用薬の使用、h) 適格な被験者の重症度の分布、i) 用量及び投与法の類似性がある。

申請者が考える世界的規模の開発計画が特定の地域の要件に対応しているかどうかを判断するために、早い段階から当該地域の規制当局と相談の機会を持ち、協議することが勧められる。

質問 2

ある地域において安全性、有効性、投与方法などのほか、腎/肝障害患者、高齢者、小児、妊婦・授乳婦などの特殊集団における使用についても検討して医薬品を開発した。一般集団における安全性、有効性、投与方法についての本試験の情報が新地域にも該当することを（例

えば、ブリッジング試験によって)立証することができた場合、特殊集団のデータも外挿可能であることをさらに示すことは必要か。

回答 2

一般に、特殊集団における試験が、デザインにおいて新地域の規制要件に対応するのに十分である(例えば、適切な範囲の障害の重症度を含んでいる)が、それが外国において実施されている場合、一般集団についてのデータを新地域へ外挿できる根拠があれば、新地域において特殊集団に関する問題を再度検討する必要はおそらくないだろう。ただし、地域によっては、特殊集団における新規適応(例えば、小児におけるうつ病)について別個にブリッジング試験が要求される場合があることに留意されたい。

質問 3

本剤は民族的要因の影響を受けやすく、かつ使用される医療現場の状況が地域間で異なると思われるが、このことから、ある地域で本剤について実施した有効性試験は、他地域における承認申請の根拠とする価値がないということになるか。

回答 3

そのようなことはない。新地域が最初の地域における試験を適切であると認めたと仮定すると、新地域の規制当局は、有効性を確立する(あるいは他の問題を検討する)ために、新地域における比較対照試験をおそらく要求するだろう。ただし外国データであるということ以外は新地域におけるすべての要件を満たしている場合、新地域では、おそらくそのような試験が一つあれば十分であると考えられるであろうとE 5 指針は述べている。新たに実施した試験から元の地域における試験(または複数の試験)と同じ結論が支持される場合、元の地域で得られたデータは、多分新地域での所見を裏付けるものであると考えられるので、更なる確認試験は必要ない。この場合、最初の地域での所見を確認するために、新地域で行われる試験の用量及び治療効果の大きさが最初の地域と同一である必要は必ずしもない。ただし、新地域でさらに安全性データが必要とされる状況もある。例えば、新地域でより高用量、あるいはより頻回の投与が必要であると考えられ、その所見が薬物動態の影響によるものでない場合、追加の安全性データが必要になる場合があるだろう。

質問 4

本剤は民族的要因の影響を受けにくく、地域間の医療習慣の差を含めて、外因性民族的要因に明らかな重要な差がないと考えられる。本剤の薬物動態は、内因性及び外因性要因の影響を受けにくい。適応症に関する病態の診断及び治療にも地域間で大きな差はない。にもかかわらず、新地域の規制当局は、ブリッジングのために安全性及び有効性に関する追加の試験を要求してくる。この要求はE 5 指針と矛盾しないか。

回答 4

そのようなことはない。申請者は新地域の規制当局と問題点について協議することを望むであろうが、E 5 指針では、ブリッジング試験が必要か否かは常に判断の問題であり、新地域が1つのブリッジング試験の実施を要求することを妨げていないことは明らかである。E 5 指針では、他地域を良く知っていることが、新地域が追加のブリッジング試験を要求するかどうかを決定する際の重要な判断根拠におそくなるだろうということを、特記している。E 5 指針では、新地域の規制当局は、外国データの新地域への外挿可能性を評価するのに必要な追加データのみを要求するであろうとは述べているが、要求される追加データの量は規制当局側で適宜判断する事項であるとしている。

質問 5

本剤は2つの ICH 地域で承認を受けており、第3番目の地域の規制当局と販売承認申請について協議する段階にある。申請者は、新地域の規制当局は既存データを受入れるべきであり、追加のデータをほとんど又は全く要求すべきでないと考えている。追加データを必要とされないためには、どのような情報を提出する必要があるか。

回答 5

考慮すべき明確な問題点が2つある。1) データベースの適切性と 2) ブリッジング試験の必要性である。申請者は、利用可能なデータが新地域の規制要件を十分満たしており、かつそのデータが新地域の住民集団に適用可能であることについて規制当局を納得させる必要がある。このため、提出するデータが新地域の規制要件全部にいかに対応しているかを示す必要がある。対照群の選択、主要評価項目、あるいは他の主要な試験デザインの特徴が新地域で受入れ可能であるとみなされているものと異なる場合、それらがどのように、また、なぜ新地域の規制要件を満たしているかを見なしうるのかを説明する必要がある。

また、臨床データ及び結論が新地域の住民集団に適切であると考えられる理由を示す必要がある。この場合、両地域間で異なる内因性要因（例えば、人種の分布）を特定し、そのような要因が当該医薬品の効果に実質的に影響を及ぼさないことを明らかにする（すなわち、当該医薬品が民族的要因のどのような差にも影響を受けないことを立証する）必要がある。薬理学的に類似した化合物が両地域において同様の効果を有することを示すデータがあれば、きわめて有用といえる。

また、考えられる外因性要因（例えば、試験対象となっている患者集団の診断や管理）についても新地域において用いられる予定の患者集団の外因性要因と概略類似していることを明らかにし、どんなに大きな差であっても当該医薬品の効果について導かれる結論を変えることがないと考えられる理由を説明する必要がある。

用量反応関係が、内因性または外因性要因の影響を受けやすいかどうか、また、至適用量が個体間または民族間で明らかに異なる可能性があるかどうかを判断するために評価されるべきである。

質問 6

本剤は民族的要因の影響を受けにくく、また、同種の薬剤はすべての地域で類似の活性を示すと考えている。しかし、試験で検討した評価項目あるいは採用した対照群は試験を実施した地域においては受入れられたが、新地域では受入れられなかった。E 5 指針では、新地域はこのようなデータを有効性の根拠として受入れるべきであると述べているか。

回答 6

そのようには述べていない。E 5 指針は、異なる地域で得られた外国臨床データが、新地域のすべての規制要件を満たしている場合にのみ適用されることを明確に示している。E 5 指針では個々の地域の規制要件については述べていない。臨床評価項目又は対照群の選択が新地域に受入れられず、かつその地域の規制当局担当者を納得させることができない場合には、E 5 指針はこの状況には適用されない。評価項目、対照群、選択基準、又は診断基準が異なる地域では、その地域の規制要件を満たすため、臨床試験計画の一環として早い段階で規制当局担当者との協議を考慮すべきである。この状況では、新地域の規制当局が、合意した基準を用いた試験を新地域において実施するよう求めることがあろう。

質問 7

本剤は民族的要因の影響を受けにくいと考えている。しかし、目標とする治療領域において、医療習慣や特定の医薬品に関する使用法及び必要性の認識には明確な差がある。E 5 指針は、新地域がこのようなデータを有効性の根拠として受入れるべきであると述べているか。

回答 7

そのようには述べていない。E 5 指針に記述されているように、民族的な差についての懸念は別としても、新地域が関係があると考えられる疾患のデータが含まれていないために、外国臨床データが新地域に受入れられない場合があり得る。

質問 8

本剤はある臨床的事象の発生を防止するのに有効であることが示されている。しかし、病態生理は同一であるが、新地域におけるこれら事象の発現率には明確な差がある。E 5 指針は、新地域がこのようなデータを有効性の重要な証拠として受入れるべきであると述べているか。

回答 8

そのようには述べていない。確かに、他の地域において明確なアウトカム研究があれば、多くの場合、新地域においてその試験を繰り返すことはおそらく要求されないであろう。しかし例外も考えられる。例えば新地域において、事象の発現率が確かに低く、リスクの低下の程度に両地域で差がない場合、ベネフィットが得られる患者の実数は少なくなり、有害作用の重要性が増すことになって、医薬品のリスクとベネフィットの関係に影響を与えることになる。医薬品の価値を評価するために、新地域における臨床試験が必要となる場合もあると考えられる。

質問 9

本剤は 1 つの地域において種々の適応症について承認されており、主要な適応症についてのブリッジング試験ではそのデータが外挿可能であることが明らかにされている。このことから、新地域が追加のデータを求めることなくすべての適応症を承認すべきであると解してよいか。

回答 9

そうとはいえない。新地域における追加データの必要性の有無は、「ブリッジされた」適応症において、可能性のある民族的な差に関する懸念がすべて払拭されていると考えられるかどうかに基づいて、ケースバイケースで判断される。例えば、追加の適応症が主要な適応症からの適応拡大であると考えられるか（追加のブリッジング試験をおそらく必要としない）、全く新規の適応症であるか（ブリッジング試験をおそらく必要とする）によって異なる。新地域の規制当局と早い段階で相談の機会を持ち、協議することが推奨される。

質問 10

E 5 指針では、外国臨床データの地域間での相互受入れ経験が蓄積されるに伴い、ブリッジング試験が必要とされる状況に関する理解が深まり、このような経験によりブリッジングデータの必要性が減少することが期待されるという基本的な考え方が述べられている。この考え方は依然として有効であるか。

回答 10

有効であり、そうなることが期待されている。E 5 指針の施行により各地域の経験が蓄積され、新地域でブリッジング試験が必要と考えられる状況に関する理解が引き続き深められている。このような経験によってブリッジング試験の必要性が少なくなっていくことが期待される。