



独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

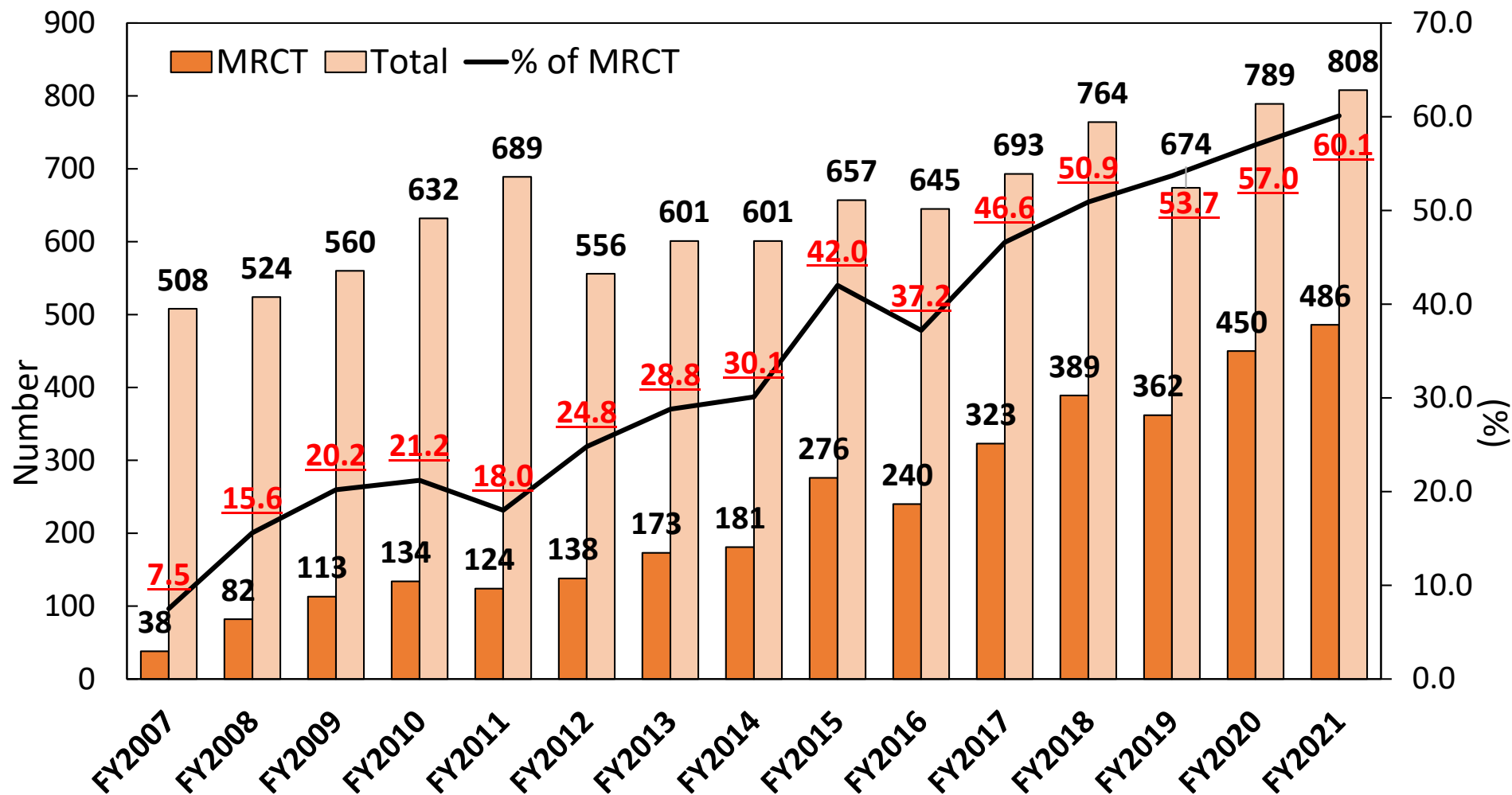
ICH E17ガイドラインの最近の動向 ワークショップの背景・目的

医薬品医療機器総合機構

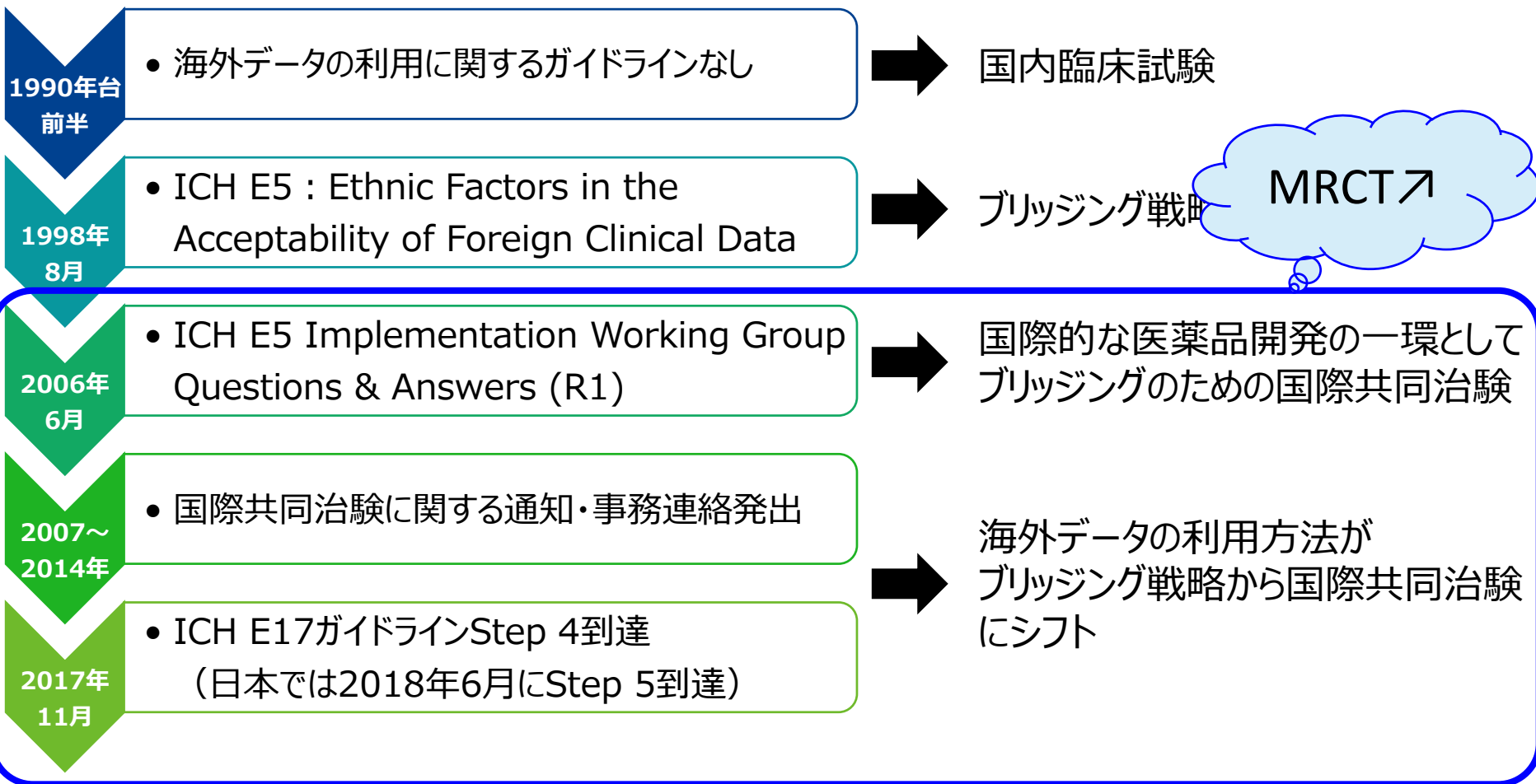
新薬審査第五部

青井 陽子

国際共同治験の治験届件数・割合は年々増加傾向

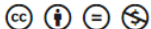


日本における海外データを利用した医薬品審査の歩み



E17の適切な運用に向けた日本の課題とは？

Clinical Pharmacology & Therapeutics

Article |  Open Access | 

Points to Consider for Implementation of the ICH E17 Guideline: Learning from Past Multiregional Clinical Trials in Japan

Kunihito Asano, Yoko Aoi, Shuji Kamada, Yoshiaki Uyama, Masahiro Tohkin 

First published: 27 November 2020 | <https://doi.org/10.1002/cpt.2121>

目的

- 日本でのE17ガイドラインの適切な運用に向けた課題を明らかにする

方法

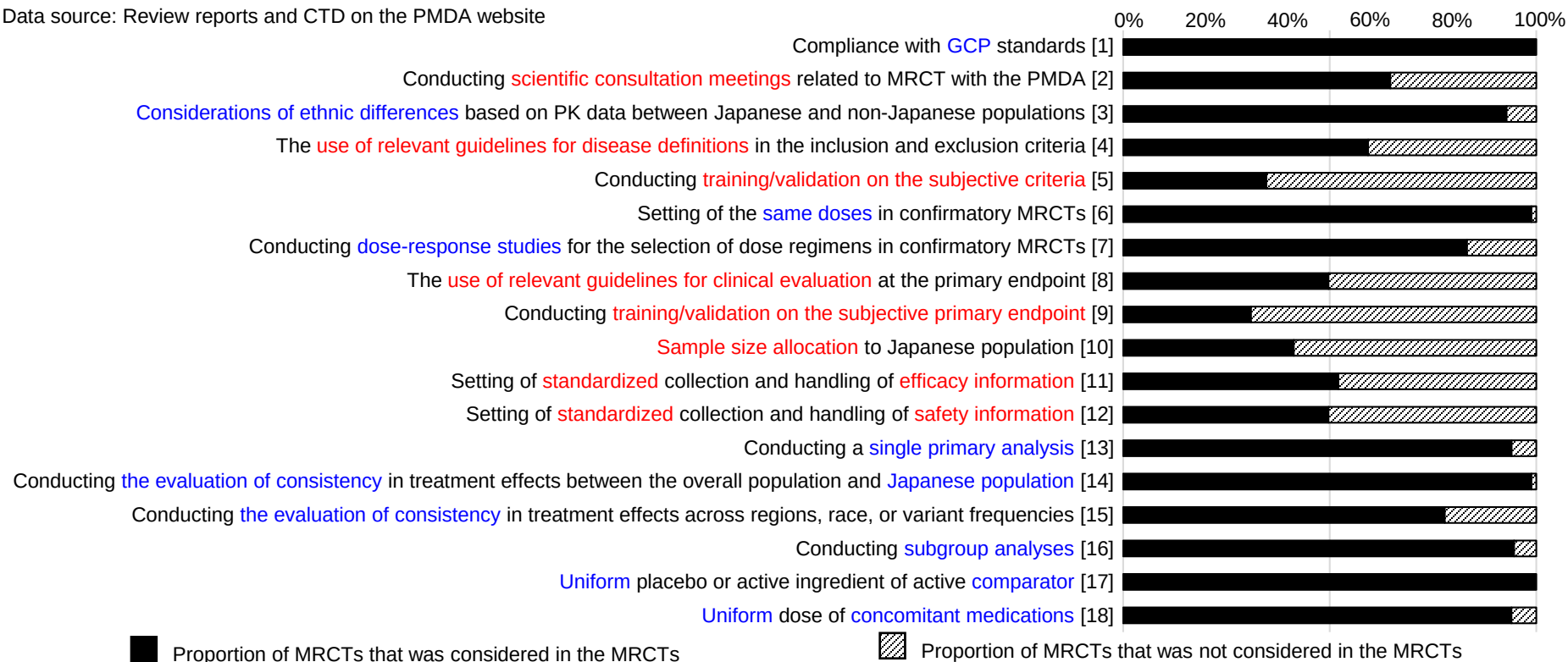
- 日本での承認申請に用いられた過去のMRCTにおいてE17の基本原則が考慮されていたかどうかを検討した

対象品目・対象試験

- 130品目／167 MRCT
- 2007年4月～2017年3月の間にMRCT成績に基づき日本で承認された医薬品

E17の各基本原則が既に考慮されていたMRCTの割合

Data source: Review reports and CTD on the PMDA website



E17が取り扱うトピックは多岐にわたり、日本でのStep 5到達（実装）前に既に考慮されていた基本原則もあれば、今後の課題と考えられる基本原則もある。

2021年12月11日 臨床薬理学会

シンポジウム42

ICH E17の国際共同治験への実装

趣旨 ▲

12月11日（土） 10：35～12：35 第3会場

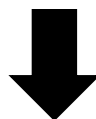
「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドライン」(ICH E17ガイドライン)が本邦においても2018年に発出され、効率的な国際共同治験に基づく新薬開発が期待されている。特に有効性や安全性での地域差（民族差）の評価に関する一般原則がより明確化され、早期の探索研究の段階で地域差の原因となる内因性・外因性民族的要因を明らかにすることが推奨されている。そこで、本シンポジウムでは、ICH E17ガイドラインで示されたこのようなコンセプトをどのように国際共同治験に実装させていけばよいのかについて議論したい。

JPMA薬事委員会加盟会社67社を対象として、
2021年4～5月に実施されたアンケート結果

日本で実施された972件のMRCTのうち、
42件について企業が併合戦略の導入を検討したものの、
社内で当該戦略を採用したのが8件、
そのうちPMDAとの合意に至ったのは1件

E17ガイドラインのコンセプトとは？

MRCTの計画及びデザインの一般原則を示すもの



世界各地域での承認申請において、MRCTの受け入れ可能性を高める

より効率的な医薬品
開発を促進する

異なる地域での同時
申請の可能性を高める

世界中での医薬品アク
セスの早期化

- ✓ E17ガイドライン策定時に新たに定義された「併合された地域」等のインパクトが強く、「E17の適用＝併合戦略の適用」と誤解されることが多いが、E17自体はMRCTの試験デザインの多岐にわたる項目を扱っており、「E17の適用」とは「被験薬にとって重要な民族的要因を検討し、その要因に関する地域間の違いを踏まえてMRCTを適切にデザインすること」を指す。

E17ガイドラインの2.2.1項（有効性及び安全性の地域間のばらつきとその影響に関する事前検討事項）をしっかりと検討し、その検討結果を適宜2.2.2～2.2.9項（選択基準、症例数配分、対照薬等）に反映することが重要

- ✓ さらには、E17ガイドラインに準じてMRCTを実施することにより、地域間や集団間での治療効果の変動や、これらの変動の原因（内因性・外因性民族的要因でどの程度説明できるか？）に関する科学的な知見が集積・共有され、次相のMRCTや以降の医薬品開発に役立つことを期待。

E17ガイドラインに関するよくある“誤解”

併合戦略が適用できないと、E17を適用したことにはならない？

E17を踏まえると、2007年通知の方法1・2に準じた設定は適切ではないのか？

でも結局、PMDAは方法1・2に基づく症例数設定を求め るんじゃないの？

?

いずれも誤解です

- E17ガイドラインは「併合戦略に関するガイドライン」ではありません。「MRCTに関するガイドライン」です。E17ガイドラインの基本的な考え方は日本の通知・事務連絡と共通しているため、世界的に見ても日本の皆さんにとってE17の内容は特に馴染み深いものと言えます。したがって、日本を含めて実施されるほとんどのMRCTは既にE17を適用できていると考えられます（スライド4参照）。
- E17ガイドラインでは、「各地域への症例数配分は、科学的な留意点と実施上の留意点の双方を熟慮して行う」と述べており、方法1・2に基づく症例数設定を絶対ダメとしているわけではありません。また、2007年通知でも、方法1・2以外の症例数設定がダメとも述べていません。

本ワークショップの目的

- 「被験薬にとって重要な民族的要因を検討し、その要因に関する地域間の違いを踏まえてMRCTを適切にデザイン」したら、それで終わりというわけではない。そのような観点でデザインされたMRCTの結果に基づき、被験薬の有効性及び安全性、治療効果に影響を及ぼす重要な民族的要因、本邦の患者においても治療効果が期待できるかどうか等を評価する必要がある。
- MRCTの結果の評価・解釈についてはE17ガイドラインの適用範囲外だが、より良い結果解釈のために計画時に留意すべき点については、E17ガイドラインでも言及されており、MRCTの結果の多角的・体系的な評価はその医薬品の審査ではもちろん、それ以降の医薬品開発においても重要なものとなる。
- 第1回E17ワークショップにおいて事例を用いた解説を希望する声が多く寄せられたことを踏まえ、第2回となる本ワークショップでは、具体的な事例を挙げ、E17の考え方に基づく多角的・体系的な評価方法について理解を深めることを目的とする。

本日のプログラム

時間	内容	登壇者
13:25～13:55	ICH E17ガイドラインのおさらい	小宮山 靖 (JPMA)
13:55～14:25	事例紹介と解説①～PMDA～	大坪 泰斗 (PMDA)
休憩		
14:35～15:55	事例紹介と解説②～製薬企業～	座長：山本 英晴 (JPMA) 小宮山 靖 (JPMA) 浅川 誉 (中外製薬) 松岡 伸篤 (ファイザーR&D) 渡部 恵 (住友ファーマ) 金子 周平 (ノバルティスファーマ)
休憩		
16:05～17:25	パネルディスカッション 座長：柏谷 祐司 (JPMA)、安藤 友紀 (PMDA) パネリスト： 【JPMA】小宮山 靖、山本 英晴、松島 信子、村田 宰子 【PMDA】大坪 泰斗、青井 陽子、菅野 弘美、栗林 秀明	



独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

「国際共同治験に関する基本的考え方 (参考事例)」の一部改正について

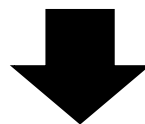
平成24年9月5日付け事務連絡

国際共同治験において、日本人と外国人の**一貫性が示された場合**で、致死的でない疾患に対して、長期にわたり繰り返し投与が想定される医薬品に関して、**長期における安全性を評価するためには、どの程度の日本人症例数が必要か**

医薬品開発の国際化が進んでいる状況において、より効率的な臨床開発を進めるためには、国際共同治験に日本が積極的に参加することが有用と考えられるが、**国際共同治験を中心として開発を進めた場合には、承認申請までに収集できる日本人症例数は、国内単独開発に比べ減少し、特に安全性を評価する上で問題となる可能性がある**。したがって、致死的でない疾患に対して長期投与が想定される医薬品については、十分に長期投与時の安全性を確認する必要があり、**基本的には日本人で1年間投与された症例として100例程度以上の安全性データが収集できるよう計画すべきである**。ただし、症例集積が困難な場合等で、例えば、開発早期の探索的な段階から日本が継続的に国際開発に参加しており、複数の試験結果から、日本人と他の外国人との間で安全性に大きな差異がないことが確認できている場合、あるいは他の類似する効能・効果で既に承認されており、外国人と大きな差異がないことが、製造販売後での日本人における十分な安全性データから明らかとなっている場合等には、**上記の症例数を満たさなくとも評価が可能な場合もあると考えられる**ので、個々のケースについては、PMDAの対面助言で相談することが推奨される。

改正の背景 (Clin Transl Sci 2021 Nov;14(6):2339-2347)

- 2016年から2020年の日本人100例1年投与の長期安全性データがある38品目を調査した結果、日本人長期安全性結果のみで国内外差ありと結論付けたものはなかった。一方、他の試験との併合解析で国内外差ありとしたものは6品目、PMDAの見解がないものが3品目あった。
- 国内外差あり又は見解がない上記9品目について、添付文書の禁忌、慎重投与、重要な基本的注意の内容を米国添付文書と比較したところ、長期安全性試験が根拠となる記載の差はなかった
- 副作用のシグナル検出という観点からは、外国人も含めた全体集団で解析すれば、シグナルは検出可能（特定の副作用について日本人の発現率が3%（100例で検出可能な発現率）をわずかに超え、外国人の発現率が3%を大きく下回るような、稀なケースを除く）



日本人の長期安全性について特段の懸念がある場合を除き、RMPの実施など市販後安全対策が充実してきた現段階では、一律に日本人100例1年投与を求める意義は以前より小さくなり、その取扱いを原則にしないことを提案

令和3年12月10日付け事務連絡

国際共同治験において、日本人と全集団で有効性について一貫性が示され、安全性に明確な差異が認められない場合で、致死的でない疾患に対して、長期にわたり繰り返し投与が想定される医薬品に関して、長期における安全性を評価するためには、どの程度の日本人症例数が必要か。

長期投与試験を計画する時点で得られている治験薬の臨床試験成績や類薬の情報などから日本人の長期安全性に関し特段の懸念事項がないと判断できる場合は、検証的な国際共同治験の成績で日本人集団と全集団の有効性に一貫性が示され、安全性に明確な差異が認められないことを前提に、ICH-E1ガイドラインに則った症例数での長期安全性は、例えば、日本人を含む国際共同長期投与試験の全集団で評価する等、日本人のみではなく、日本人を含めた集団で評価することとしてもよい。その場合に必要な日本人の症例数は、各薬剤により異なることから具体的に示すことは困難であるが、考え方の例として、検証的な国際共同治験と同程度の日本人症例数の割合で設定することや、検証的な国際共同治験を完了した症例が概ね移行する長期継続国際共同治験を実施すること等があり得る。

一方で、治験薬の臨床試験成績や類薬の情報など既存の情報から日本人の長期安全性に関する特段の懸念事項が示されている場合は、当該事項の評価や精査に適したデザイン（日本人症例数を含む）で長期安全性試験を実施することを検討する必要がある。なお、類薬において当該懸念事項に対応するリスク最小化策が既に確立しており、治験薬にも同様の対応を設定することが妥当と判断される場合など、別途日本人の長期安全性に関する懸念事項を臨床試験で評価するための特別な対応をとらなくてもよい状況もあり得る。

具体的な症例数を含む長期安全性の評価方針は、薬剤毎にPMDAの対面助言で相談することが推奨される。