

(別紙)

「はじめに」、「適用範囲」及び「基本的考え方」について

(1) 今般公表される文書の位置づけについて明確にしてほしい。

- 今般公表される文書は、これまでの独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下「総合機構」といいます。)における国際共同治験に関する対面助言等の知見を踏まえた「現時点における基本的考え方」を取りまとめたものであり、その旨について、通知本文に明記します。

(2) 本文書で述べられていることが全てのケースにあてはまるとは限らないのではないか。

- 個々のケースについては総合機構における対面助言を活用すべきであり、ご指摘を踏まえガイダンスの「基本的考え方」の記載を以下のとおりとします。
「個別のケースにおいては、開発戦略、試験デザイン等、本文書に掲げられた事項を予め検討すべきであり、可能な限り早期に総合機構との対面助言を活用すべきである。」

(3) 今後、アジアで実施された治験の取扱いについて検討していくべきではないか。

- ご指摘のとおりであり、今後、韓国、中国など東アジア諸国における治験データの活用について検討していくこととしています。

「1. 国際共同治験を実施する上での基本的な要件は何か？」について

(1) 「参加するすべての国、医療機関で ICH-GCP に準拠すること」を求めているが、我が国の GCP は ICH-GCP と異なる部分があり、また、要求される文書の数も異なるが、どのように取り扱うべきか。

- 我が国の GCP と ICH-GCP との相違点の取扱い及び要求文書の見直しについては、「治験のあり方に関する検討会」において検討し、その結果を踏まえて基準や運用等、必要な改正を行うこととしており、今後、ご指摘の点については、国際共同治験の実施に大きな影響を与えないものと考えます。

(2) 部分集団解析の必要性について言及しているが、どのような部分集団解析が必要か。我が国であまりにも多岐にわたる要求があると、国際共同治験として成立するか心配である。

- 部分集団解析は、人種、地域、患者背景等、治験薬の有効性及び安全性に影響を及ぼしうる要因について必要に応じ実施すべきと考えます。
- 重要なことは、治験薬の有効性及び安全性に影響を及ぼしうる要因を予め検討し、必要な部分解析が可能となるよう国際共同治験のデザインを考えることであり、このことを明確にすべく、ガイダンスの記載を以下のとおりとします。
「治験薬の有効性及び安全性に影響を及ぼしうる要因(人種、地域、患者背景等)を予め検討するとともに、当該要因に関する部分集団解析が実施可能であり、適切な考察が可能であること。」

(3) 試験の管理・運営等に関する各国又は各施設の差異及びその評価に与える影響について言及しているが、ICH-GCP に準拠して試験を行うことで、既に対応済みなのではないか。

- 治験実施にあたっては、GCP を遵守するほか、慣習などの社会的相違や、各施設間のばらつきの有無を適切に把握し、それが試験結果に影響を及ぼしうるものであるかどうか、適切に考察可能な状況とすべきと考えます。
- このことを明確にすべく、ガイダンスの記載を以下のとおりとします。
「慣習などの社会的相違や試験の管理・運営等各施設における治験実施状況を適切に把握でき、認められた差異が試験結果に影響を及ぼしうるものであるかどうかについて、適切に考察可能な状況であること。」

「2. 日本はいつからグローバル開発に参加すべきか」について

(1) 「Proof of Concept 試験終了後の用量反応試験」との表現よりも、「用量反応試験」と記載した方がよいのではないか。

- ご指摘を踏まえ、ガイダンスの記載を以下のとおりとします。
「このため、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できるよう予め検討しておくことが重要である。」

「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 I 相試験や日本人での薬物動態情報は必須か？」について

(1) 単回投与のシミュレーション等を利用し、日本人における反復投与時のリスクが外国人に比べ遜色ないことを示すことにより、日本人における反復投与試験を実施することなく、用量反応試験に移行しても差し支えないと考えて良いか。

- 個別のケースについては総合機構における対面助言を活用していただくべきと考えますが、一般的に、日本人を対象とした単回投与試験並びに海外で外国人を対象とした単回投与試験及び反復投与試験が実施され、日本人を対象とした単回投与試験の結果が外国人を対象とした単回投与試験結果と同様であって、日本人で反復投与した場合のシミュレーションの結果が外国人を対象とした反復投与試験結果と同様であると判断できるような場合、ご指摘のとおり用量反応試験に移行しても差し支えないと考えます。

(2) 海外で実施された試験に日本人を対象としたデータがあったとしても、承認申請資料として、国内における第 I 相試験の結果が必須であると理解して良いか。

- 例えば、海外在住の日本人を対象に第 I 相試験が実施され、必要な知見が得られている場合、改めて日本国内で日本人を対象とした第 I 相試験を実施する必要はないものと考えます。

(3) 国際共同治験で用いる対照薬が国内未承認薬である場合、被験薬のみならず対照薬についても、「国際共同治験で用いる用法用量について、日本人における安全性上の問題が特段ないことを予め確認しておく必要がある」と考えるがどうか。

- ご指摘のとおりであり、本件については質問の9(2)において明記しましたので、そちらも参照してください。

(4) 「国際共同治験を開始する前に、日本人の健康な志願者又は患者を対象とした治験薬の単回投与試験による安全性等の検討」について記載しているが、個別ケースによっては反復投与試験等による検討も必要となるのではないか。

- ご指摘のとおり、個別のケースごとに適切な方法を採用すべきと考えます。他方、ガイダンスの記載としては、必要最低限の要求事項について明示することを意図しており、その趣旨を明確にするため、ガイダンスの記載を以下のとおりとします。
「国際共同治験を開始する前に、少なくとも日本人の健康な志願者又は患者を対象とした治験薬の単回投与試験による安全性や薬物動態等を検討し、外国人における結果と比較して、日本人におけるリスクが外国人におけるリスクと遜色ないことを確認しておくことが求められる。」

(5) 「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」とあるが、どのようなことを想定しているのか。

- 外国人を対象とした第 I 相試験の結果、治験薬の十分な安全域が担保できると考えられ、日本人に対する使用もその安全域に含まれると考えられる場合が想定されます。

(6) 「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することが望ましい」旨、記載があるが、このような試験の結果は、国際共同治験の結果を評価する際に重要な情報となりうるので、その旨を明記してはどうか。

○ ご指摘を踏まえ、ガイダンスの記載を以下のとおりとします。

「なお、この場合において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、また、国際共同治験の結果の解釈に際しても重要な情報となりうると考えられることなどから、必要に応じ、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。」

「4. 海外臨床試験成績に基づき用量反応を行い、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？」について

(1) 国際共同治験において、推奨用量が異なる部分集団を組み入れて差し支えないと考えてよいか。

○ 各地域ごとに設定した用量について、有効性・安全性の検証が同等に扱えることを適切に説明可能であれば、ご指摘のとおり、国際共同治験において、推奨用量が異なる部分集団を組み入れても差し支えないと考えます。

(2) 「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」とあるが、両者が同一の推奨用量となることもあり、配慮した表現ぶりとするべきではないか。

○ ご指摘を踏まえ、ガイダンスの記載を以下のとおりとします。

「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る場合もみられることから、」

(3) PD (Pharmacodynamics) は、必ずしも臨床効果との関連が明らかでないものもあるので、適切な表現ぶりとするべきではないか。

- ご指摘を踏まえ、ガイダンスの記載を以下のとおりとします。
「PK と臨床効果との関連が明らかとなっている PD (pharmacodynamics) との間で相関性が示されているような場合等には」

(4) 海外で先行した臨床試験成績を元に、国内での用量反応試験を実施せず、検証的な第Ⅲ相試験において日本人を組み入れればよいのではないか。

- 日本人での用量反応試験が必要ない場合や、国際共同治験の実施前に、日本人を対象とした第Ⅰ相試験を実施しないでよい場合があることは否定しませんが、基本は日本人における用量を適切に設定することであり、そのためには用量反応の段階から日本人を組み入れた試験を実施すべきであると考えます。

「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？」について

(1) 「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すべき」旨、記載されているが、主要評価項目としては、原則的に一項目が望ましいということか。

- ご指摘のとおり、主要評価項目としては一項目が望ましいと考えられ、そのためには、可能な限り統一したエンドポイントを設定できるよう、必要な検討を行うべきと考えます。なお、適切な理由があれば、複数の指標を主要評価項目として設定することもあり得ると考えており、このような場合、予め、総合機構における対面助言を活用すべきと考えます。

「6. 用量反応試験等の探索的な試験あるいは検証的な試験を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？」について

(1) 国際共同治験の結果について、全集団の結果と部分集団の結果が大きく異なることを適切に検証すべきであり、その基本的考え方を明示すべきと考えるがどうか。

- ご指摘を踏まえ、ガイダンスの記載を以下のとおりとします。
「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であり、各地域での一貫性が担保されることで、全集団での結果を適切に各地域に外挿することが可能となると考えられる。」

(2) 日本人の部分集団の結果が全集団の結果と著しく乖離した場合、その要因としては様々なことが考え得るが、このような場合、追加的臨床試験の必要性を含め、総合機構に相談することとしてよいか。

- ご指摘のとおりであり、ガイダンスの記載を以下のとおりとします。
「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十分検討すべきであり、必要に応じさらなる臨床試験の実施も考慮すべきであることから、このような場合には、総合機構における対面助言を活用することが推奨される。」

(3) (参考)の記載について、数千例規模の国際共同治験に際しても、日本人の症例数を全体の20%程度確保する必要があるのか。試験規模を明確にした方がよいのではないか。

- ご指摘を踏まえ、ガイダンスの記載を以下のとおりとします。
「(参考)例えば、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、」

(4) 国際共同治験に組み入れるべき日本人の割合は、試験規模や対象疾患など、個々の事情により異なると考えられ、(参考)を記載するよりは、総合機構における対面助言の必要性を強調すべきではないか。

- ご指摘のとおり、個々のケースについては必要に応じ総合機構の対面助言を活用すべきと考えますが、例を示すことにより、全集団と日本人の部分集団に一貫した結果が得られるよう、試験をデザインする際の一助となると考えます。

(5) 「(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、総合機構と相談することが可能である。」とあるが、必要な目標症例数を具体的に示すことはできないか。

- 今般のガイダンスにおいては、試験デザインにあたっての基本的考え方を示すこととしており、必要な目標症例数は個々のケースに応じて検討すべきですが、今後、種々の知見の集積、科学技術の進展等に応じ、ガイダンスを適宜見直していきたいと考えております。

(6) 国際共同治験における実施地域の数としては、どの程度あれば適切か。

- 必要な実施地域の数については、試験規模、対象疾患、全体での症例数と日本人症例数の割合等とともに、国際共同治験における日本人症例数を決める要因となりうると考えます。したがって、妥当な実施地域の数についても、個々のケースごとに検討されるべきものと考えます。

(7) 今般示された考え方は、国際共同治験の成立条件とはいえないか。

- 今般示したガイダンスは、試験デザインを計画するに当たり、現時点で適切と考えられる基本的考え方をまとめたものであり、これをそのまま試験の成立条件とするとまではいえないと考えます。

「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、このような場合でもその指標は受け入れ可能か？」について

(特に意見等なし)

「8. 日本を含まない諸外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可能か？」について

(1) 日本を含まない既存の国際共同治験と同一のプロトコルにより小規模の国内臨床試験を別途実施する「ブリッジング試験」について記載されているが、既存の国際共同治験と既存の国内臨床試験同士のブリッジングを意図するものではないと考えるので、誤解のない表現ぶりとするべきではないか。

- ご指摘を踏まえ、ガイダンスの記載を以下のとおりとします。
「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計画・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であると考えられる。」

「9. 第Ⅲ相の検証的な国際共同治験での対照群について、

(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？」について (注:(1)については特に意見等なし)

(1) 国内未承認の対照薬を用いる際には、当該未承認薬が日本人にどのような影響を及ぼすか、特に当該未承認の対照薬の安全性については予め検討しておくべきであり、その旨、明示的に記載してはどうか。

- ご指摘を踏まえ、ガイダンスの記載を以下のとおりとします。
「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試験を実施することは可能であるが、当該未承認薬が日本人にどのような影響を及ぼすか、特に当該未承認薬の安全性について予め検討しておく必要

がある。」

(2) 国内未承認の対照薬を用いて非劣性を検証しようとした場合の留意点について、もう少し具体的に記載してほしい。

- ご指摘を踏まえ、ガイダンスの記載を以下のとおりとします。
「非劣性検証を目的とした試験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ので、当該未承認の対照薬の有効性・安全性に関するデータ、特に日本で既承認である医薬品と当該未承認薬の相違等について、可能な限り情報を収集し、得られる結果の日本人患者への外挿性を予め検討しておくことが望ましい。」

「10. 国際共同治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？」について

(1) 国際共同治験に際して国内承認済みの併用薬を用いた場合、申請にかかる医薬品の承認と併せて併用薬の用法用量も変更されるのか。

- ご指摘の場合、個々のケースに応じて対応を検討したいと考えます。

(2) 併用薬の用法用量の妥当性についても個々のケースに応じて十分検討することが必要であり、その旨明記してほしい。

- ご指摘を踏まえ、ガイダンスの記載を以下のとおりとします。
「なお、いずれの場合についても、併用薬の用法用量の妥当性について、個々のケースに応じた十分な検討が必要である。その前提の上で、実施しようとする国際共同治験の計画の根拠が諸外国における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、諸外国と同一の併用薬、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. 国際共同治験を実施することが望ましい領域はあるか？」について

(1) 国際共同治験の実施は、「ドラッグ・ラグ」解消の有効な手段と考えられるので、その旨明記してはどうか。

- ご指摘を踏まえ、ガイダンスの記載を以下のとおりとします。
「このような方策をとることで、最終的には各地域での承認申請時期を同様とすることが可能になると考えられる。」

「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？」について

(1) フローチャート中の「PK と有効性が相関するか？」の問いに対し、Yes の場合には全て「国際共同用量反応試験」には進まないフローとなっているが、PK(PD)の比較で結論づけることが困難な場合、「国際共同用量反応試験」の中で日本人に対する用量反応を検討することも考えられ、そのような選択肢をフロー中に明示してはどうか。

(2) フローチャート中の「国際共同 PK 試験」の結果、重大な相違なしの括弧書きの記載について、質問4の「なお書き」と整合を図ってはどうか。

- ご指摘を踏まえ、ガイダンスの記載を改めます。

(3) PKと有効性が相関しない場合でも、国際共同PK試験を実施してから国際共同検証試験に参加することが可能な場合があるのではないか。

- PKと有効性が相関しない場合には、日本人における至適用量を把握する必要があり、基本的には用量反応試験の実施が必要と考えます。しかしながら、PKと臨床指標と関連性のあるPDに相関性があることが明らかの場合など、用量反応試験を要しない場合も考えられるので、個々のケースに応じて、総合機構における対面助言を活用願います。

(4) 「国際共同PK試験」とは、PKの比較に関しても同一試験の中で比較すべきことを意味するのか。別個に試験を行って比較することが可能な場合もあるのではないか。

- 各地域で個別に実施したPK試験であっても、統一された試験方法で実施された場合など、比較可能な場合があると考えます。なお、医薬品開発を国際的に同時に進めるためには、PK試験など開発の早期の段階から共同で試験を実施した方が科学的にも明確な評価が可能となると考えます。

(了)