

# 第36回 ICH即時報告会

## ICH E17ガイドライン 国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則

独立行政法人医薬品医療機器総合機構  
新薬審査第五部 鎌田修二

# これまでの検討経緯

医薬品規制課国際会議

1  
2  
3 国際共同治験の計画及びデザインに関する  
4 一般原則  
5  
6 E17  
7 (案)  
8  
9  
10  
11  
12

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL  
REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

GENERAL PRINCIPLES FOR PLANNING AND DESIGN  
OF MULTI-REGIONAL CLINICAL TRIALS

E17

Current Step 2 version  
dated 6 May 2016

At Step 2 of the ICH Process, a consensus draft text or guideline, agreed by the appropriate ICH Expert Working Group, is transmitted by the ICH Assembly to the regulatory authorities of the ICH regions (the European Union, Japan, the USA, Health Canada and Switzerland) for internal and external consultation, according to national or regional procedures.

2014年6月	E17 EWG設立
2014年11月	第1回対面会合(リスボン)
2015年6月	第2回対面会合(福岡)
2015年12月	第3回対面会合(ジャクソンビル)
2016年 5月-6月	エキスパートによるStep1サイン オフ
2016年6月	Step2到達(リスボン)
2016年11月	第4回対面会合(大阪)

<b>1. 緒言</b> .....	<b>- 3 -</b>
1.1 ガイドラインの目的 .....	- 3 -
1.2 背景 .....	- 3 -
1.3 ガイドラインの適用範囲 .....	- 4 -
1.4 基本的原則 .....	- 4 -
<b>2. 国際共同治験の計画及びデザインにおける一般的な推奨事項</b> .....	<b>- 7 -</b>
2.1 開発計画に関連する課題 .....	- 7 -
2.1.1 医薬品開発における国際共同治験の意義 .....	- 7 -
2.1.2 基本的要件及び主な留意事項 .....	- 9 -
2.1.3 規制当局との相談 .....	- 10 -
2.2 臨床試験のデザイン及び治験実施計画に関連する問題 .....	- 11 -
2.2.1 有効性及び安全性の地域間差とその影響に関する事前検討事項 .....	- 11 -
2.2.2 被験者の選択 .....	- 12 -
2.2.3 検証的国際共同治験で使用する投与量の選択 .....	- 13 -
2.2.4 評価項目の選択 .....	- 14 -
2.2.5 症例数の検討 .....	- 17 -
2.2.6 有効性及び安全性情報の収集及び取り扱い .....	- 22 -
2.2.7 国際共同治験に特有な統計解析計画 .....	- 23 -
2.2.8 対照薬の選択 .....	- 26 -
2.2.9 併用薬の取り扱い .....	- 27 -
<b>3. 用語集</b> .....	<b>- 28 -</b>

- 医薬品開発のグローバル化の進展と共に、国際共同治験で得られたデータが、医薬品の製造販売承認を得る主たる根拠として、世界各地域の規制当局に受け入れられることが重要となってきた。
- 本ガイドラインの目的は、世界各地域での承認申請において国際共同治験の受け入れ可能性を高めるため、国際共同治験の計画及びデザインの一般原則を示すことである。
- 本ガイドラインでは、戦略上の課題に加えて、検証的国際共同治験の計画及びデザイン上の課題を取り上げるが、E1、E2、E3、E4、E5、E6、E8、E9、E10、E11、E18など他のICHガイドラインも併せて活用すべきである。

- 本ガイドラインでは、国際共同治験を、単一の治験実施計画書の下、複数の地域で行われる臨床試験と定義する。
- ここでいう地域とは、地理的な地域、国又は医薬品の承認に共通の規制要件が適用される規制上の地域を指す（「3. 用語集」の項参照）。
- 本ガイドラインでは、医薬品の承認申請（効能・効果追加、新剤型及び新用法・用量などの承認申請を含む）又は製造販売後の要件の充足を目的として、複数の規制当局に提出予定の国際共同治験に主たる焦点をあてる。
- 本ガイドラインで取り上げたいいくつかの課題は、臨床開発の初期段階、又は後期段階で行われる試験においても重要な場合がある。
- また、本ガイドラインは、主に医薬品やその他の生物学的製剤を対象とするが、例えば、ワクチンや診断薬等の他の介入試験にも適用可能な場合がある。

- 重複の回避
  - 各地域・国での独立した臨床試験を必要最小限とする。
  
- 国際的整合化の推進
  - 国際標準に基づく同時開発の促進
  
- 各地域・国における科学的エビデンスの収集推奨
  - 最新の科学的知見と経験を踏まえて、より適切な試験計画とデザインによるデータ収集を促進

## パブリックコメントの数

日本	25 PMDA + 150 JPMA	175
米国	36 FDA + 245 PhRMA	281
EU	59 EMA + 232 EFPIA	291
台湾	2	2
カナダ	104	104
その他	165	165
	合計	1,018

## コメント:

- E17ガイドライン案に記載されている「治療効果に関する一貫性を検討」について、具体的に説明するべきである。

➤ 以下のような内容を追記する方針としています。  
国際共同試験は、試験全体で得られた治療効果が当該試験に参加したすべての地域にとって臨床的に意義があるという前提に基づき実施される。当該前提が成立していることを確認するために、臨床的に意義がある治療効果の差異が地域間で存在していないかを確認できるようにする必要がある。ただし、当該確認は、仮説検証というよりも、記述的あるいは定性的な評価に基づくものである。



## コメント:

- 「(民族的要因が)いくつかの地域の被験者間で十分類似していると考えられる場合には、試験計画段階で、それらの地域を併合すること(pooling strategy)が可能かもしれない。」と記載されている。どのような場合に「十分類似している」と考えられるのかを説明するべきである。

➤ 以下のような内容を追記する方針としています。

Pooling strategyは、治験薬の反応性に影響を及ぼすことが知られている、内因性及び外因性民族的要因や対象疾患に関する因子の分布が、具体的なデータに基づき、地域間で十分類似していると説明できる場合に可能となり得るものである。

## コメント:

- 「国際共同治験は、試験結果の外挿により、検証段階で試験を実施していない地域における承認の根拠となる場合もあるかもしれない。」と記載されている。当該内容に関する説明が不十分であることから、説明を追記するか記載を削除すべきである。

➤ 以下のような内容に変更する方針としています。  
早期の開発段階で国際共同治験を実施することにより、内因性及び外因性民族的要因に関するデータを収集することができる。検証試験に参加していない地域で、ICH E5の考え方を  
用いて検証試験を外挿して承認申請する際に、承認申請の根拠として当該データが利用できるかもしれない。

## コメント:

- 「内因性及び外因性民族的要因に対する感受性が極めて高い医薬品であったとしても、いくつかの地域又は集団を除外することで国際共同治験の実施が可能となる場合があるかもしれない。罹患率がある地域だけに特有であるようなごく稀な場合でのみ、単一地域での試験が正当化されるだろう。」と記載されている。当該内容に関する説明が不十分であることから、説明を追記するか記載を削除すべきである。

➤ 以下のような内容に変更する方針としています。

内因性及び外因性民族的要因に対する感受性が極めて高い医薬品であったとしても、いくつかの地域又は集団を除外することで国際共同治験の実施が可能となる場合があるかもしれない。ただし、十分な検討を行うことなく特定の地域を除外することは適切ではない。また、除外した地域における開発戦略を並行して検討するべきである。例えば、罹患率がある地域だけに特有であるようなごく稀な場合においては、単一地域での試験が必要とされるだろう。

- 1,018の全コメントについて、EWGメンバーで確認した。
- 1,018のうち、744のコメントについて対応方針を決定した。
- 治療効果の一貫性評価に関する内容等については、別添で詳細を説明する可能性があることを確認した。
- 各メンバーの今後の作業分担を確認した。
- 次回のICH会合までに2週間に1回程度の頻度でweb会議を行うことを確認した。

- 第1回対面会合(リスボン): 2014年11月
- 第2回対面会合(福岡): 2015年6月
- 第3回対面会合(ジャクソンビル): 2015年12月
- エキスパートによるStep1サインオフ: 2016年5 - 6月
- Step2到達(リスボン): 2016年6月
- パブコメ受付: 日本及び米国は2016年第2四半期 - 第3四半期頃、EUでは 2016年第2四半期 - 2017年第1四半期
- 第4回対面会合(大阪): 2016年11月
- 第5回対面会合(モントリオール): 2017年5月
- 第6回対面会合(ジュネーブ): 2017年11月 (Step4到達目標)