

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

宇山佳明

ICH E17 rapporteur

医療情報活用推進室長

(独)医薬品医療機器総合機構 (PMDA)

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サインオフ (ステップ1)
2016年6月	ICHリスボン会合でステップ2到達

7月15日にパブリックコメント開始

パブリックコメント:意見募集中案件詳細 | 電子政府の総合窓口e-Gov イーガブ - Internet Explorer

http://search.e-gov.go.jp/servlet/Public?CLASSNAME=PCMMSTDETAIL&id=495160129

電子政府の総合窓口
e-Gov (イーガブ)

e-Govヘルプ | お問い合わせ | サイトマップ | AA 文字サイズ | +大きく | 元に戻す | -小さく

法令検索 | 電子申請 | 行政手続案内検索 | **パブリックコメント** | FAQ よくあるご質問

ホーム > パブリックコメント(意見募集中案件) > 意見募集中案件詳細

パブリックコメント

- ✓ 意見募集中案件
- ▶ 意見募集終了案件
- ▶ 結果公示案件
- ▶ 全ての案件

- ? [パブリックコメント\(制度\)について](#)
- ? [このページの見方について](#)

パブリックコメント: 意見募集中案件詳細

厚生 / 薬事

■ 「ICH E17:国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則(案)」に関する御意見・情報の募集について

案件番号	495160129		
定めようとする命令等の題名	ICH E17:国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則(案)		
根拠法令項	-		
行政手続法に基づく手続であるか否か	任意の意見募集		
問合せ先 (所官府省・部局名等)	厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課 電話:03-5253-1111(内線4229)		

案の公示日	2016年07月15日	意見・情報受付開始日	2016年07月15日	意見・情報受付締切日	2016年09月14日
-------	-------------	------------	-------------	------------	-------------

意見提出が90日未済の場合その理由

関連情報

意見公募要領(提出先を含む)、命令等の案	<ul style="list-style-type: none"> ・ 意見公募要領 PDF ・ 別添(GL案) PDF
関連資料、その他	<ul style="list-style-type: none"> ・ GL案(英語版) PDF
資料の入手方法	-
備考	

意見提出には画像認証が必要です。

[意見提出フォームへ](#) >>

<http://search.e-gov.go.jp/servlet/Public?CLASSNAME=PCMMSTDETAIL&id=495160129&Mode=0>

1. 緒言	- 3 -
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 -
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	- 7 -
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.....	- 10 -
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.....	- 10 -
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.....	- 12 -
2.2.4 評価項目の選択.....	- 14 -
2.2.5 全体集団の症例数の見積もりと各地域への症例数の配分.....	- 16 -
2.2.6 有効性及び安全性情報の収集及び取り扱い.....	- 21 -
2.2.7 国際共同治験に特有な統計解析計画.....	- 22 -
2.2.8 対照薬の選択.....	- 25 -
2.2.9 併用薬の取り扱い.....	- 27 -
3. 用語集	- 28 -

1.1 ガイドラインの目的

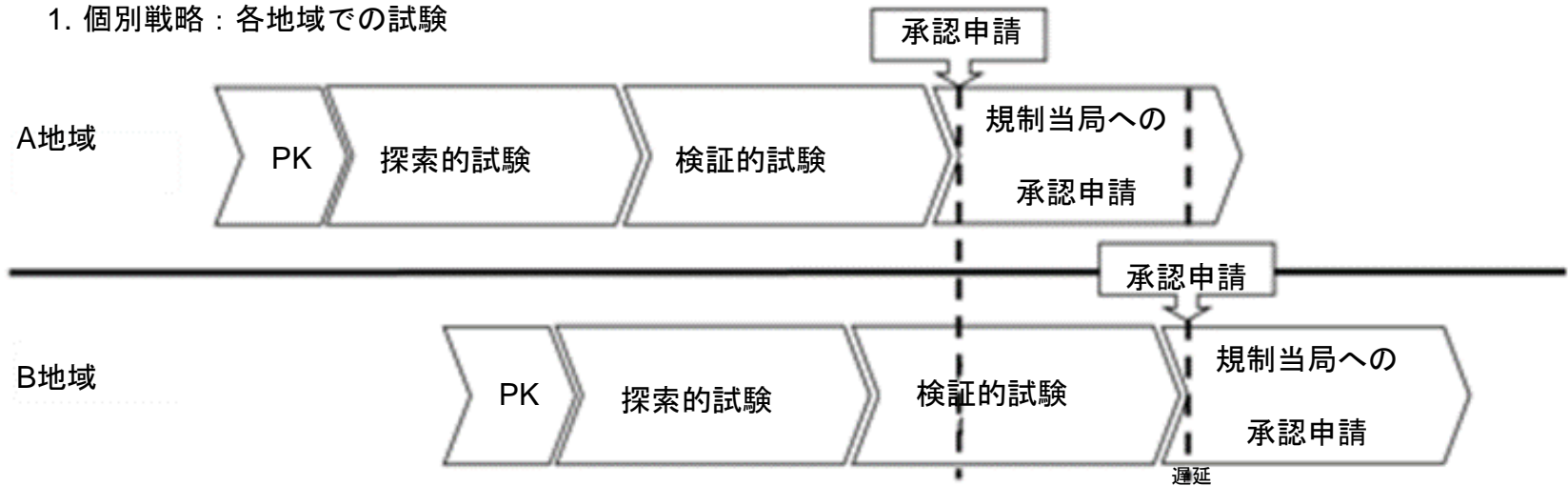
- 医薬品開発のグローバル化の進展と共に、国際共同治験で得られたデータが、医薬品の製造販売承認を得る主たる根拠として、各地域及び各国の規制当局に受け入れられることが重要となってきた。
- 本ガイドラインの目的は、世界各地域での承認申請において国際共同治験の受け入れ可能性を高めるため、国際共同治験の計画及びデザインの一般原則を示すことである。
- 本ガイドラインでは、戦略上の課題に加えて、検証的国際共同治験の計画及びデザイン上の課題を取り上げるが、E2、E3、E4、E5、E6、E8、E9、E10及びE18など他のICHガイドラインも併せて活用するべきである。

1.3 ガイドラインの適用範囲

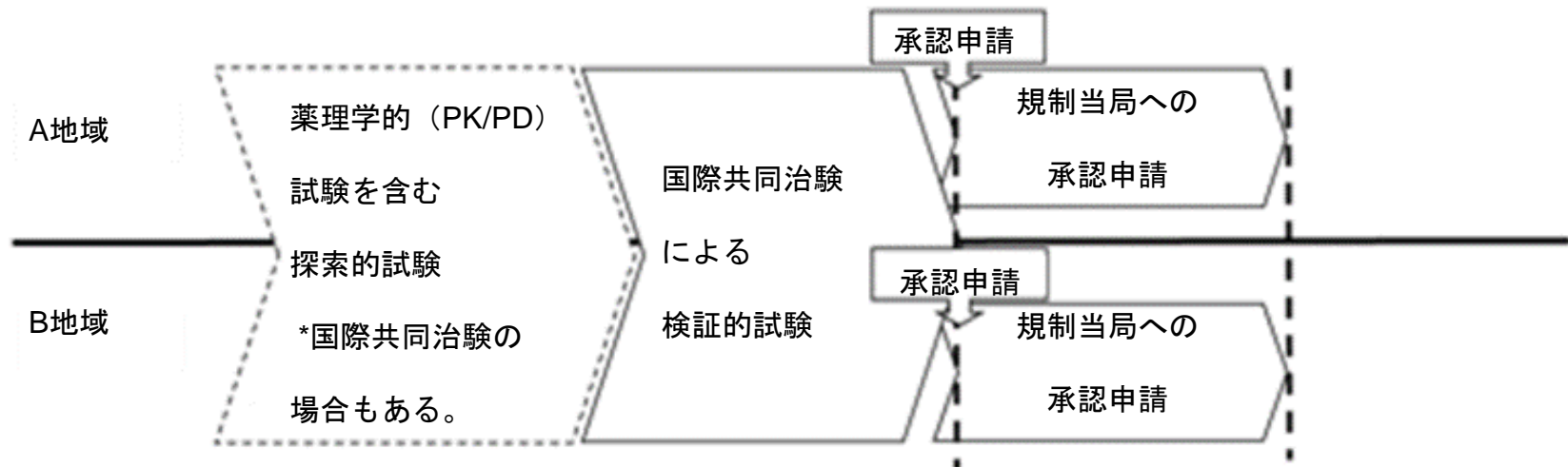
- 本ガイドラインでは、国際共同治験を、単一の治験実施計画書の下、複数の地域で行われる臨床試験と定義する。
- ここでいう地域とは、地理的な地域、国又は規制上の地域を指す(「3. 用語集」の項参照)。
- 本ガイドラインでは、医薬品の承認申請(効能・効果追加、新剤型及び新用法・用量の承認申請を含む)又は製造販売後の要件の充足を目的として、複数の規制当局に提出予定の国際共同治験に主たる焦点をあてる。
- 本ガイドラインで取り上げたいいくつかの課題は、臨床開発の初期段階、又は後期段階で行われる試験においても重要な場合がある。
- また、本ガイドラインは、主に生物学的製剤を含む医薬品を対象とするが、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

同時開発の推進

1. 個別戦略：各地域での試験



2. 世界的戦略：国際共同治験の代表例



国際共同治験の一般的推奨(1.4, 2.1)

- 国際共同治験は、複数地域での承認申請が予定されている新医薬品を評価する際に、一般的に推奨される選択肢の一つである。
- 国際共同治験は、その治療効果が、国際共同治験を行うすべての地域にとって臨床的に意味があり、関連性のあるものであるという前提に基づき実施される。
 - この前提は、適用疾患に関する知見、当該医薬品の作用機序や、民族的要因及び各地域においてそれらの要因が医薬品に対する反応に及ぼす潜在的な影響の大きさに関して事前に得られている知見や、当該医薬品を用いた初期の探索的臨床試験で得られた利用可能なデータに基づいているものでなければならない。
 - 国際共同治験は、この治療効果を説明し評価するために実施するものであるが、医薬品の効果は異なる複数の地域で内因性・外因性民族的要因により、ある程度影響を受けるかもしれないということを認識しておく必要がある。
 - しかし、このことは国際共同治験の検討を排除するものではない。

- **民族的要因**は、国際共同治験を計画する際に考慮すべき重要な事項である。
- 計画立案段階で民族的要因を特定した上で、国際共同治験において、それらの要因に関する情報も収集し、評価するべきである。
- ICH E5ガイドライン及び本ガイドラインでは、民族的要因を、集団の特性に関連した内因性(例、遺伝的、生理的)及び外因性(例、医療習慣、文化的及び環境的)要因と定義する。
- これらの内因性・外因性民族的要因に関する蓄積された知見に基づき、**国際共同治験は、全体集団での治療効果が各参加地域の被験者集団にも適用可能か否かを評価するために必要な情報が得られるように、デザインされるべきである。**

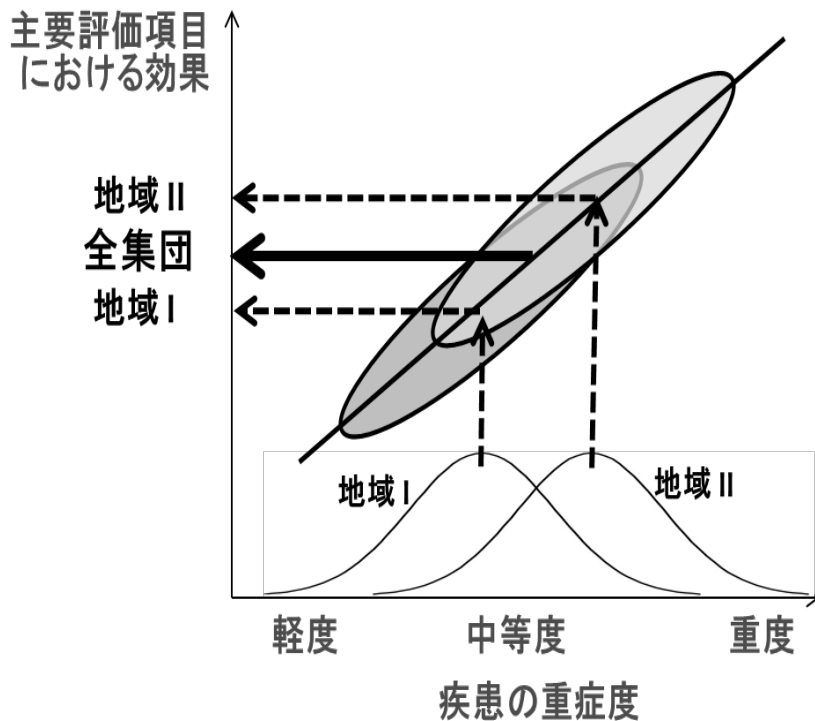
地域又は部分集団の併合(1.4, 2.2)

- 症例数の計画や地理的な地域間の治療効果に関する一貫性を評価するために、疾患領域や被験薬の評価にとって重要な内因性・外因性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もありうる。
- 治療効果の一貫性を評価するために、ある特定の地域の被験者の部分集団と同様に定義された他の地域の部分集団をまとめて、併合された部分集団を構成することが場合によっては可能かもしれない。
 - この併合された部分集団は、その医薬品の臨床開発プログラムにおいて重要な1つあるいは複数の内因性・外因性民族的要因を共有した被験者の集まりである。
- 併合された部分集団や併合された地域に関しては、試験計画の立案段階で特定し、治験実施計画書に記載するべきである

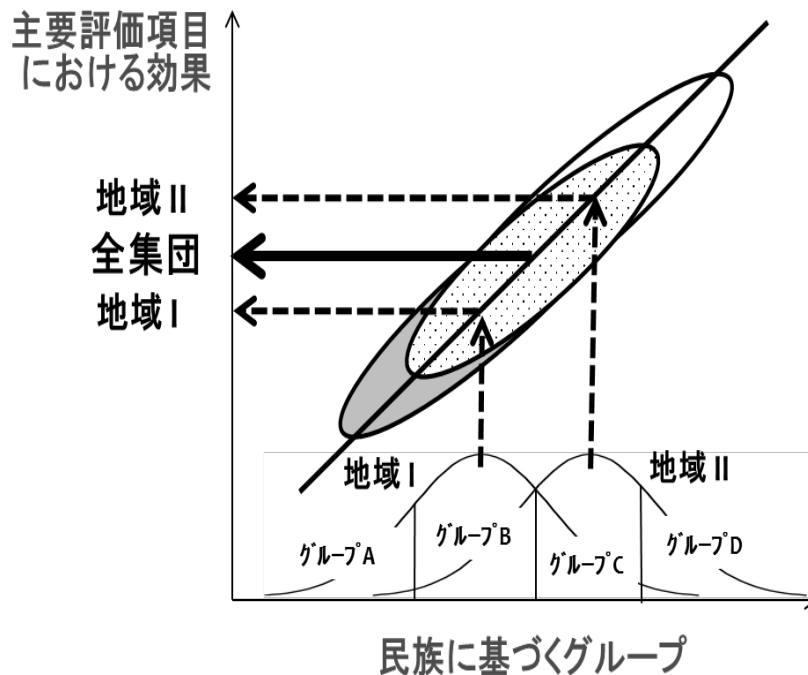
○

- 国際共同試験の全体集団の症例数を決定するための指針は、その試験のすべての地域から得られるデータ全体に基づき主要な仮説が評価できることである。
- 地域又は併合した地域への症例数の配分は、主要な仮説の検証に必要な総症例数を大幅に増加することなく、地域間で臨床的に意味ある治療効果の差を検討できるように決定すべきである。
 - 各地域への症例数配分について画一的に受け入れ可能な、あるいは標準的なアプローチは存在しない
 - 試験が実施可能で、各地域における医薬品の評価を行うために十分な情報が得られるように、さまざまな側面を考慮して検討することが必要
 - 症例数の配分は、地域の大きさ、内因性・外因性民族的要因に基づき組み入れられる被験者の共通性、罹患状況、さらには、合理的な期間内に組入れを完了できるようにする実施上の問題も考慮するべき

a)



b)



- 国際共同治験の計画及びデザインにあたり、該当する地域における様々な規制要件を理解することが重要である。
- 治験依頼者と複数の規制当局間が効率的なコミュニケーションを世界規模で実施することによって、今後の医薬品開発が促進される可能性があり、国際共同治験の計画立案段階で相談することが奨励される。
 - 国際共同治験の計画立案段階の早期にこのような議論を行うことにより、規制当局の意見を考慮することが可能となる。

- 国際共同治験においては**試験の品質を確保**することが極めて重要である。
- これによって単に試験結果の**科学的妥当性**が確保されるだけでなく、すべての地域で試験の実施に同じ品質基準を適用することにより、内因性・外因性民族的要因の影響を**適切に評価**できるようになる。
- さらに、医薬品開発の過程で質の高い国際共同治験の計画を立案し、実施することによって、各地域において試験の**基盤及び実施能力が整備**され、世界的規模の医薬品開発が効率的に行える強固な環境が徐々に醸成されることにつながるであろう。

探索的検討の推奨(1.4, 2.2)

- 国際共同治験は、医薬品開発の検証段階での貢献に留まらず、医薬品開発プログラムで重要な役割を果たすことができる。
- 例えば、探索的な国際共同治験では薬物動態／薬力学(PK/PD)及び他の薬物特性に対する内因性・外因性民族的要因の影響に関して科学的データを収集することが可能であり、検証的国際共同治験の計画を促進することにもなるであろう。
- また、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。

- 統計解析計画書には、**地域間の治療効果の一貫性を評価する計画**、また実際に観察された地域間差を内因性・外因性民族的要因によってどの程度説明可能かを評価する計画を記載すべき
 - 記述的要約、グラフ表示(フォレストプロット、ファンネルプロット)、共変量で調整した解析を含むモデルに基づく推定、治療と地域の交互作用の検定(ただし交互作用の検定は一般的に、検出力が低い)
 - 治療効果の潜在的な地域間差は偶然であると結論付ける前に、結果の妥当性を考慮した上で、**地域間の治療効果の一貫性について注意深く評価**

- 治療効果について部分集団間(例えば性別など)で違いが認められた場合、その部分集団による違いが地域もしくは併合された地域間でも一致した結果であるかどうか検討することが推奨される。
- 一般的に、各部分集団や各地域の結果の信頼性は、生物学的妥当性、結果の一貫性(試験内の他の情報との一貫性、試験の外部情報との一貫性)、証拠の強さだけでなく、統計的な不確実性も考慮の上、判断する必要がある。
- 治療効果に関する解析や評価は、部分集団間や地域間における定性的及び定量的なベネフィット・リスク評価を可能にするために計画すべきである。

- 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

- First face-to-face EWG Meeting in November 2014 in Lisbon
- Second F2F EWG Meeting in June 2015 in Fukuoka
- Third F2F EWG meeting in December 2015 in Jacksonville
- Step1 sign off by the experts in May-June 2016
- Reaching step2 a/b at the ICH Lisbon meeting in June 2016
- Public consultation: 2Q 2016 - 3Q 2016
- Fourth face-to-face EWG Meeting in 4Q 2016 (in Japan) to discuss comments received on the public consultation and prepare new version of the guideline.
- Fifth face-to-face EWG Meeting in 2Q 2017 to discuss remained issues and finalize guideline as *Step 4*

国際共同治験の推進に向けて、ICH E17における取組みに、ご理解とご協力をお願いいたします。

- **PMDA web site**

<http://www.pmda.go.jp/index.html>

- **E-mail:**

uyama-yoshiaki@pmda.go.jp

Thank you for your attention