

○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

(平成一〇年八月一日)

(医薬審第六七二号)

(各都道府県衛生主管部(局)長あて厚生省医薬安全局審査管理課長通知)

外国で実施された臨床試験データの医薬品の製造(輸入)承認申請に当たっての取扱いについては、平成一〇年八月一日医薬発第七三九号厚生省医薬安全局長通知「外国で実施された医薬品の臨床試験データの取扱いについて」により通知されたところである。これにより、一定の条件に適合する外国臨床データについては医薬品の製造(輸入)承認申請書に添付される資料として受け入れること、この際に、当該資料を申請医薬品の日本人における有効性及び安全性の評価を行うための資料として用いることが可能か否かを判断するために、原則として、国内で実施された臨床試験成績に関する資料を併せて提出すべきこととされた。

別添の指針は、日本EU医薬品規制調和国際会議(ICH)における合意に基づき作成されたもので、外国臨床データを利用して医薬品の製造(輸入)承認申請を行おうとする際に、医薬品の有効性及び安全性に与える民族的要因の影響を科学的に適正に評価するための基本的な考え方並びに当該外国臨床データの日本人への外挿可能性を評価するために国内で実施すべき臨床試験の内容を記述するものである。

なお、希少疾病用医薬品については、患者数が少なく、国内で必要とされる臨床試験が実施できない場合があることに鑑み、本指針を一律に適用することとはしない。

以上の点を御了知の上、貴管下関係者に対し周知徹底方御配慮願いたい。

本指針の理解を深めるために添付した質疑応答集については、今後得られる外国臨床データの受入れに関する知見に基づき、修正及び拡充する予定である。

別添

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

目次

一 はじめに

一・一 目的

一・二 背景

一・三 適用範囲

二 外国臨床データを含む臨床データパッケージの新地域の規制要件への適合性に関する評価

二・一 新地域の規制要件を満たすための追加臨床試験

三 外国臨床データの新地域への外挿可能性の評価

三・一 医薬品の民族的要因による影響の受けやすさ

三・二 ブリッジングデータパッケージ

三・二・一 ブリッジングデータパッケージとブリッジング試験の定義

三・二・二 ブリッジング試験の性質と範囲

三・二・三 有効性に関するブリッジング試験

三・二・四 安全性に関するブリッジング試験

四 世界的規模での開発戦略

五 要約

用語集

補遺A：内因性及び外因性民族的要因の分類

補遺B：臨床データパッケージの受入れ可能性の評価

補遺C：薬物動態、薬力学及び用量反応に関する考察

補遺D：医薬品の民族的要因による影響の受けやすさ

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

一 はじめに

本指針の目的は、医薬品の効果(特定の用法・用量における有効性及び安全性)に与える民族的要因の影響を評価するための基本的な考え方を示すことにより、ICH地域における医薬品の承認を促進することである。そして、民族的要因の影響を適正に評価し得る規制及び開発上の方策を提供し、臨床試験の国際的な重複を最小限にして、患者へ有益な医薬品を迅速に提供することを意図している。本指針は、ICHの他のガイドラインと相互に補完し合って活用されるべきである。なお、本指針においては、民族的要因を集団の遺伝的・生理学的(内因性)特徴と文化的・環境的(外因性)特徴の双方に関連した要因と定義する(補遺A参照)。

一・一 目的

本指針の目的は、以下の四点である。

・異なる住民集団への外挿が容易であり、新地域における医薬品承認の根拠として受け入れることが可能な外国臨床データの特性を示すこと。

・臨床データの国際的な重複を最小限にし、新地域における外国臨床データの受け入れを促進するための規制上の方策を示すこと。

・外国臨床データの新天地域への外挿を可能にするためのブリッジング試験(必要な場合)の利用について示すこと。

・安全性、有効性及び用法・用量に与える民族的要因の影響を特徴づけることが可能な医薬品開発上の方策を示すこと。

一・二 背景

全ての地域は、承認申請を行おうとする地域で受け入れ得る規制要件及び臨床試験の実施基準を満たす外国臨床データが利用されることが望ましいと考えている。

しかしながら、民族的要因が新天地域における医薬品の安全性、有効性及び用法・用量に影響を与え得るとの懸念から、これまで外国臨床データに頼ることが躊躇されてきた。このため、過去において、このことが新天地域の規制当局が承認のために外国臨床データの全部又は多くを国内で重複して収集することをしばしば求めてきた理由の一つとなっていた。確かに、住民集団間の民族的な差が医薬品の安全性、有効性及び用法・用量に影響を与える場合があるものの、多くの医薬品は、どの地域でも類似した特性や効果を示している。全ての医薬品について臨床評価を広範囲に重複して行わせることは、新しい治療法の導入を遅らせ、また、医薬品開発における資源の浪費となる。

一・三 適用範囲

本指針は、医薬品の臨床開発プログラムの全体を新天地域で繰り返す必要はないという前提に基づき、新天地域において新医薬品の承認の根拠をなすデータの全て又は一部として外国臨床データを受け入れるための方策を示すことを意図している。ただし、本指針は、新天地域における承認に必要な申請資料の内容を変更することを意図するものではなく、外国臨床データを用いてどのように申請資料に関する要件を満たし得るかを示すものである。外国臨床データを含む臨床データパッケージ中の全てのデータは、臨床試験の計画及び実施方法に関する新天地域の基準を満たすべきであり、承認申請に利用するデータは新天地域の規制要件を満たすものでなければならぬ。臨床データパッケージを完全なものとするために、新天地域が追加の臨床試験をいずれかの地域で実施することを求めることもあり得る。

臨床データパッケージが新天地域における規制要件を満たす場合、外国臨床データの受入れに関しては、当該臨床データパッケージが新天地域の住民集団に外挿可能かどうかのみが問題となる。規制当局又は新医薬品の承認申請者が、民族的要因の差が新天地域の住民集団における医薬品の有効性及び安全性を変化させる可能性を懸念する場合には、臨床データを外挿する(両地域間で「ブリッジング」する)ために、ある程度の臨床試験を新天地域で実施する必要があることもあり得る。

申請者が新天地域の規制要件を満たすために追加の臨床データを収集する必要がある場合には、これらの臨床試験をブリッジング試験としても利用可能なように計画することも可能である。

このように、申請者と新天地域の規制当局は、以下の二つの観点から、外国臨床データを含む申請資料を評価する。

① 新天地域の規制要件を満たすかどうか。

② 外国で実施された臨床試験に基づいて作成された申請資料(申請資料全体の大部分又は全てを構成することがあり得る)が新天地域に外挿可能かどうか(補遺B参照)。

二 外国臨床データを含む臨床データパッケージの新天地域の規制要件への適合性に関する評価
地域の規制当局は、外国臨床データを含む臨床データパッケージについて、それらのデータがどこの地域で得られたかに関わらず(全て外国で得られたデータであっても、外国及び承認申請がなされる新天地域の双方で得られたデータであっても)、データの特性と質に関して当該地域の規制要件を満たすか否かを評価する。地域の規制要件を満たす臨床データパッケージは、承認申請に際し提出される「完全な、臨床データパッケージ」と定義される。そして、完全な臨床データパッケージ中の外国臨床データの受入れが可能かどうかは、それが新天地域の住民集団に外挿可能かどうかにより決まる。

外挿を考慮する前提として、新天地域に提出される外国臨床データを含む完全な臨床データパッケージは、以下の内容を含んでいなければならない。

・外国の住民集団における薬物動態、薬力学、用量反応、有効性及び安全性の適切な特徴づけ。

・用量反応、有効性及び安全性を明確に示している臨床データ。これらの臨床試験は、以下の条件を満たしていること。

・対照群の選択等に関し新天地域の基準に従って計画・実施されており、かつGCPを遵守して実施されていること。

・適切な対照を置き、よく管理されていること。

・治療効果を適切に評価し得るエンドポイントが用いられていること。

・新天地域で受け入れ得る医学的・診断的基準を用いて疾患の評価が行われていること。

・新天地域を代表する住民集団における薬物動態の特性、並びに可能であれば薬力学的特性及び薬力学的エンドポイントを用いた用量反応特性。これらの特性を明らかにするための臨床試験は、外国において民族的に新天地域を代表する住民集団を対象として実施されるか、又は新地

域において実施される。

臨床試験の計画、実施、解析及び報告を取り扱っているICHガイドラインは、完全な臨床データパッケージの概念を実際に応用する際に役立つ。これには、次のものがある。GCP(E六)、用量反応の評価(E四)、安全性データの適切性(E一及びE二)、高齢者における臨床試験の実施(E七)、臨床試験結果の報告(E三)、臨床試験の一般指針(E八)及び統計的原則(E九)。臨床試験の計画における対象群の選定に関する指針(E一〇)が作成段階にある。

二・一 新地域の規制要件を満たすための追加臨床試験

外国臨床データが地域の規制要件を満たさない場合には、当該地域の規制当局は、例えば以下のような追加の臨床試験の実施を求めることがある。

- ・腎不全や肝機能障害の患者など特定の部分集団における臨床試験
- ・新地域で承認されている医薬品(承認された用法・用量)を対象とした新たな比較臨床試験
- ・薬物間相互作用に関する試験

三 外国臨床データの新地域への外挿可能性の評価

三・一 医薬品の民族的要因による影響の受けやすさ

医薬品の民族的要因による影響の受けやすさを評価する際には、当該医薬品の薬物動態や薬力学的性質を知り、さらに、それらが臨床上の有効性及び安全性とどのように関係するかを知ることが重要である(補遺C参照)。化学構造、代謝経路、作用機序や薬理学的分類上の特徴により民族的要因による影響の受けやすさが異なる(補遺D参照)。民族的要因による影響を受けにくい(異なる住民集団においても同様の作用を示す)医薬品については、通常、ある地域から別の地域へのデータの外挿がより容易であろうし、そのために必要なブリッジングデータはより少なく済むであろう。

医薬品の民族的要因による影響の受けやすさを左右する要因は、異なる地域での医薬品の効果を比較することによって、将来、よりよく理解され、記述されていくであろう。しかしながら、現時点での知見によると、例えば、遺伝多型を有する酵素によるクリアランスを受ける、又は急峻な用量反応曲線を示す等の特性を有する薬物は、その作用に民族的な差を生じることが多いことは明らかである。逆に、代謝や能動的な排泄を受けない、広い治療量域を有する、又は平坦な用量反応曲線を示す等の特性を有する薬物は、その作用に民族的な差を生じることが少ないであろう。新地域における類似薬の臨床経験も、新医薬品の民族的要因による影響を評価する際の参考となる。例えば、新地域において類似薬が既に元の地域と同様の用法・用量で臨床試験に供され、承認されていれば、当該新医薬品の薬力学的・臨床的特性が外国及び新地域で大きく異ならないと推定できよう。

三・二 ブリッジングデータパッケージ

三・二・一 ブリッジングデータパッケージとブリッジング試験の定義

ブリッジングデータパッケージは、以下のものから成る。

- ① 薬物動態データ、並びに(可能であれば)予備的な薬力学データ及び用量反応データを含む、新地域を代表する住民集団に関する情報であり、完全な臨床データパッケージから選択されたもの。
- ② 必要な場合には、新地域に外国臨床データ(有効性・安全性)を外挿するためのブリッジング試験データ。

ブリッジング試験とは、外国臨床データを新地域の住民集団に外挿するために新地域で実施される臨床試験であり、新地域における有効性、安全性及び用法・用量に関する臨床データ又は薬力学的データを得ることを目的として行われる。有効性に関するブリッジング試験が新地域の住民集団における薬物動態に関する追加の情報を与える場合がある。有効性に関する臨床データを提供するためのブリッジング試験を必要としない場合には、新地域における薬物動態試験がブリッジング試験とみなされる場合もある。

三・二・二 ブリッジング試験の性質と範囲

本指針は、新地域の規制当局が規制要件を満たす臨床データパッケージを提示された場合、当該規制当局は、完全な臨床データパッケージ中の外国臨床データを新地域に外挿できるかどうかを評価するために必要な追加データのみを求めるべきであることを提案する。追加データの量は、薬物の民族的要因による影響の受けやすさにより異なる。ほとんどの場合、一つの試験によって新地域における追加データが得られ、かつそれにより元の地域のデータが新地域に外挿可能であることが立証されれば、その試験で十分であり、それ以上の繰り返しは必要ない。ただし、有効性に関するデータについて「ブリッジング」するためには一つの試験で十分であっても、申請者が複数の試験を行うことで必要な情報を得ることが適切と考える場合もあり得ることに留意すべきである。例えば、ブリッジング試験として、臨床的エンドポイントを用いて固定用量での用量反応試験が必要と考えられる場合に、その試験で用いる用量を選定するために、事前に薬理学的エンドポイントを用いた短期間でより小規模の試験を実施することが考えられる。

規制当局がブリッジング試験の実施を求める、又は申請者がその実施が必要と判断する場合には、可能であれば、規制当局と申請者が必要なブリッジング試験の内容について協議することが薦められる。ブリッジング試験の必要性及びその性質は、薬物の民族的要因

による影響の受けやすさによって異なる。外国臨床データに基づく承認経験が乏しい地域においては、民族的要因による影響を受けにくいと考えられる薬物についても、規制当局がブリッジング試験を求めることがあり得る。地域間の相互受入れ経験の蓄積に伴い、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るであろう。経験の蓄積に伴い、ブリッジングデータの必要性が少なくなっていくことが期待される。

ブリッジング試験により得られたデータの外挿可能性に関する一般的な指針を以下に示す。

・ブリッジング試験により、新地域での用量反応、安全性及び有効性が元の地域におけるそれと類似していることが示されれば、その試験によりその外国臨床データについて「ブリッジング」できると解釈できる。

・適切に実施されたブリッジング試験により、新地域で異なる用量を用いた場合でも、当該医薬品の安全性及び有効性の特性が元の地域における特性と大きく異なることが示され、さらに、薬物動態試験や薬力学試験等によってその正当性が証明できる場合には、適切に用量を調節することにより、当該外国臨床データを新地域に外挿できる可能性が高い。

・外国臨床データを外挿するために計画されたブリッジング試験の規模が十分でないために、有害事象に関する特性が新地域の住民集団に外挿できるかどうか明確でない場合には、安全性に関するデータを追加することが必要となる場合がある(三・二・四参照)。

・ブリッジング試験により、安全性と有効性を立証できない場合には、例えば検証的臨床試験のような臨床試験のデータが必要となる。

三・二・三 有効性に関するブリッジング試験

一般に、民族的要因による影響を受けにくいと考えられる薬物について必要となるブリッジング試験の種類は、類似薬に関する経験並びに当該薬物の安全性、有効性及び用量反応に与える外因性民族的要因(臨床試験の計画及び実施方法を含む)の影響の可能性により異なる。民族的要因による影響を受けやすい薬物については、両地域の住民集団が異なる場合は、多くの場合ブリッジング試験が必要である。以下に、種々の状況に応じて考慮すべきブリッジング試験の例を示す。

・ブリッジング試験が不要な場合

次のような場合には、ブリッジング試験なしで臨床データの外挿が可能であろう。

薬物が民族的要因による影響を受けにくく、かつ両地域における外因性民族的要因(医療習慣や臨床試験の実施方法等)が類似している場合。

薬物が民族的要因の影響を受けやすいものであっても、両地域が民族的に類似しており、薬理学的に類似した薬物における十分な臨床経験から、当該薬物の類似薬について有効性、安全性及び用法・用量に関して両地域で大きな差がないことを保証できる場合。両地域で(全く同じではないにしても)類似の用法・用量が採用されており、十分に評価が確立されている薬効群に属す薬物について当てはまり得る。

・薬理学的エンドポイントを用いたブリッジング試験

両地域が民族的に類似しておらず、薬物が民族的要因による影響を受けやすいものの、外因性民族的要因(医療習慣や臨床試験の計画及び実施方法等)が類似しており、類似薬が新地域で既に用いられている場合には、薬物の作用を反映すると考えられる薬理学的エンドポイント(確立された代用エンドポイントでもよい)を用いた薬力学的比較試験を新地域で実施することにより、元の地域で得られた有効性、安全性及び用法・用量に関するデータを新地域に適用することが可能な場合がある。同時に血中濃度等の薬物動態データが得られれば、当該試験結果の解釈の際に参考となる。

・比較臨床試験

以下の場合には、通常、新地域において比較臨床試験(多くの場合、固定用量による無作為化用量反応試験)を実施することが必要である。

① 用法・用量の設定のための十分な根拠がない場合。

② 当該外国で実施された比較臨床データの受入れについて十分な経験の蓄積がない場合。

③ 併用薬の使用等の医療習慣や、臨床試験の計画及び実施方法等が異なる場合。

④ 新地域では当該薬物の類似薬に関する経験が乏しい場合。

状況に応じて、外国で実施した臨床試験をそのまま新地域において繰り返す、標準的な臨床的エンドポイントを用いたより短期の臨床試験を実施する、又は血圧やコレステロール値のような既に確立された代用エンドポイントを用いた臨床試験を実施する(外国の第三相試験において、より長期の試験や他のエンドポイントを用いた試験が行われている場合もあろう)こと等がブリッジング試験として想定され得る。

薬力学データにより薬物反応に地域間で差があることが示されている場合には、原則として、臨床的エンドポイントを用いた比較臨床試験を新地域において実施することが必要である。薬物動態が地域間で異なる場合でも、新たな臨床試験を実施することなく用量調整を行うことができれば、臨床的エンドポイントを用いた比較臨床試験は必ずしも必要とされない場合もある。ただし、代謝パターンに大きな相違がある場合には、多

くの場合比較臨床試験が必要となろう。

併用薬の使用に関する医療習慣が大きく異なる場合や、補助療法が薬物の有効性や安全性に影響を与える懸念がある場合には、ブリッジング試験は比較臨床試験とすべきである。

三・二・四 安全性に関するブリッジング試験

外国臨床データが、外国地域において有効性と安全性を立証していても、新地域における安全性については懸念が残る場合がある。比較的発生頻度の高い有害事象の新地域における発生率の正確な決定や、重篤な有害事象発生の有無の確認を要する場合がその例である(一般的に発生率1%の有害事象の検出には300症例の臨床試験が必要である)。安全性についての懸念の性質に応じて、安全性に関するデータは以下のような状況において得ることができる。

・用量反応試験のような有効性を評価するために実施するブリッジング試験において、その規模を拡大することにより、発生頻度の高い有害事象の発生率の評価を行うことができ、また、新地域においてより高い発生率を示す重篤な有害事象を検出することもできる。そのような試験を注意深くモニターすることにより、新地域で、不必要に多くの患者に薬物が投与される前に、重篤な有害事象を知り得る。あるいは、重篤な有害事象が高い頻度で発生しないことを確認するための小規模の安全性試験をブリッジング試験に先立って実施することも可能であろう。

・有効性に関するブリッジング試験が必要とされていないか、あるいは有効性に関するブリッジング試験が規模や期間の点で不十分なために安全性について適切な情報をもたらさない場合には、別個の安全性に関する試験が必要となり得る。以下がこのような場合の例である。

- ・外国臨床データの中に重篤な有害事象の最初の症例がある場合。
- ・外国地域における有害事象の報告方法が異なることが懸念される場合。
- ・有効性に関するブリッジング試験からは、新地域における安全性について限定的なデータしか得られず、発生頻度の高い有害事象やより重篤な有害事象の発生率等の安全性に関する重要な性質を外挿するには不適切な場合。

四 世界的規模での開発戦略

薬物動態のみならず、薬力学及び用量反応をも開発過程の早期に明らかにすれば、ブリッジングデータの必要性及びその内容を決めやすい。世界的規模で開発される医薬品の候補については、民族的要因による影響を受けやすいか否かにつき特徴づけられるべきである(補遺D)。理想的には、その特徴づけは臨床薬理試験、探索的臨床試験のような医薬品臨床開発の早期段階においてなされるべきである。場合によっては、臨床データパッケージを完成させる前に、ブリッジング試験のデザインについて規制当局と協議することが有益であろう。ただし、ブリッジング試験の必要性とその種類は、完全な臨床データパッケージ中のデータの分析に基づいて決められる。世界的規模での開発においては、医薬品の承認申請先の地域を代表する住民集団を対象として含み、かつICHガイドラインを遵守した試験を実施すべきである。

申請者は、新地域を代表する住民集団における薬物動態、薬力学及び用法・用量の評価を医薬品開発プログラムの後期まで残しておきたいと考えるかもしれない。薬物動態の評価は、標準的な薬物動態試験を実施するか、又はポピュレーションファーマコキネティクス法を新地域を代表する住民集団又は新地域で実施される臨床試験に適用することによってなし得る。

五 要約

本指針は、新地域での承認のための医薬品開発を行う申請者が、異なる住民集団において、民族的要因が医薬品の効果(安全性と有効性)及びリスク/ベネフィットの評価に影響を与える可能性にどのように対処し得るかを示したものである。新地域の規制要件に従って実施されれば、外国臨床試験の結果が、新地域で承認申請に用いられる臨床データパッケージの大部分、場合によっては全てを構成することがあり得る。このような外国臨床試験データの新地域における受入れは、安全性及び有効性に関するデータを外国地域の住民集団から新地域の住民集団に外挿するために、“ブリッジング”データを作成することによって達成できるであろう。

用語集 略