

事務連絡
平成18年10月5日

各都道府県衛生主管部（局）御中

厚生労働省医薬食品局審査管理課

「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」に関するQ&Aについて（その2）

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については、平成10年8月11日付け医薬審第672号医薬安全局審査管理課長通知「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」（以下「課長通知」という。）により各都道府県衛生主管部（局）長あてに通知したところである。

平成16年2月25日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡「「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」に関するQ&Aについて」において課長通知に対するQ&Aを事務連絡したところであるが、今般、日米EU医薬品規制調和国際会議において別添のとおり新たなQ&Aが合意されたので、ご了知の上、業務の参考として貴官下関係業者にご周知いただくようお願いする。

なお、本事務連絡の写しを日本製薬団体連合会他関連団体あてに発出していることを申し添える。

(別添)

質問 11

E5 指針で述べられているブリッジング試験は常に、元の地域のデータが完備した後に実施されるものという印象があるが、この解釈は正しいか。

ある状況下では、複数地域の1つ1つにおいて十分な数の患者を試験に組み入れ、共通のプロトコルを用いて、地域全体での試験薬の効果について結論を得るための多地域試験を実施し、それによってブリッジングという目的を果たすことが望ましい場合がある。このような多地域試験のデザイン、解析及び評価における留意点を示していただきたい。

回答 11

ブリッジング用のデータは、ある地域のデータを他の地域へ外挿することを可能にするものであるべきである。E5 指針は全般に、データを新地域へ外挿することについて述べているが、ブリッジング試験の実施は1つの地域での開発の後でなければならないと示唆する意図はない。質問1に対する回答では、ブリッジングのデータをより早い段階で使用可能とするために、幾つかの地域における早期の試験を世界規模の開発計画に組み込むことも可能であると明確に示されている。それにより、世界規模の臨床開発計画の完了を早め、全ての地域において承認を得やすくすることが可能となる。したがって、ブリッジング試験は世界規模の開発計画の開始時、実施期間中、終了時のいずれにおいても実施することができる。ある多地域試験が、ある特定の地域においてブリッジング試験の役割を果たす場合には、その地域内で説得力のある結果を得ることが必要となろう。なぜなら、これらの結果こそが、その薬剤に効果があることを当該地域の規制当局に納得させ、承認申請において他地域の試験結果を使用可能にする（ブリッジする）からである。

ブリッジングを目的とした多地域試験が実施されるのは、世界でほぼ同時に承認を受けられるよう計画された世界的規模の開発計画においてであろう。そのような試験の目的は、1) その薬剤がその地域で有効であることを示すこと、2) その薬剤が民族的要因の影響を受けないことを明確にするため地域間で試験結果を比較することであろう。主要評価項目は、それぞれの地域にとって明確に定義され、かつ、受け入れ可能なものであるべきであり、共通のプロトコルの下で、全ての主要評価項目に関するデータを全ての地域において収集すべきである。用いられる主要評価項目が地域により異なる場合は、全ての地域において、全ての主要評価項目について比較を目的としたデータを収集すべきである。

ブリッジング試験としての役割を果たすよう計画される試験では、以下の点を考慮すべきである。

計画

多地域試験では、そのデザインと解析に関し、申請予定地域の規制要件を満たさなければならないであろう（質問1に対する回答を参照）。多地域試験では一般に、結果を得たい地域ごとに適度な可能性で有効性を示せるように、適切な検出力を得られるだけの十分な数の被験者を組み入れる計画とすべきである。デザインにおける小さな差異（例えば、組み入れ基準における年齢、併用薬など）は受け入れ可能と考えられ、規制当局に事前に相談することが薦められる。安全性の評価のためには、安全性情報の収集及び評価方法を可能な限り地域間で同じにすることが重要である。

解析

多地域ブリッジング試験の目的から考えると、通常解析（例えば、人口統計学的変数、ベースライン変数、患者の構成など）を考慮した上で、地域ごとに有効性と安全性の結果を示すことが非常に重要である。また、地域間で一貫した効果が得られたかどうかを検討することにも関心が持たれるであろう。用量反応試験では、有効性及び安全性について、地域内及び地域間の両方で用量反応関係を解析することが特に重要であろう。

評価

どのような試験結果が説得力を有すると判断されるかということは、明らかに各地域が決定することであり、一般化は困難である。しかし説得力を有する順序を述べることは可能である。

1. 地域ごとに独立した試験結果

最も説得力があるのは、試験全体において効果が示され、かつ、結果を得たい地域ごとにも統計的に有意な結果が得られていることであろう。また試験結果を地域間で比較することも重要であろう。

2. 地域別では有意ではないが地域間で類似している試験結果

試験全体において効果が示されたが、試験結果を地域ごとに解析しても結果を得たい地域では有意な効果が示されないという場合でも、その地域の規制当局にとってそのデータが説得力を有する可能性がある。地域間での比較を意図した評価項目において一貫した傾向が認められること、または用量反応試験に

において地域間で類似した用量反応関係が認められることは、その薬剤が内因性あるいは外因性の民族的要因に影響されないという主張を裏付ける可能性がある。他のデータ、例えば1つまたは複数の該当地域における同じクラスに属する既承認薬のデータは、そうしたブリッジングの結論を支えるものとなり得る。

その他の考察

この質問と回答では、多地域試験をブリッジング試験として用いることについて述べている。多地域試験は、その他の目的にも使用できる。例えば開発の早期に、探索的な状況下で種々の評価項目を地域間で比較することで、世界的規模の同時開発計画を方向づけることが可能となるであろう。