

# 我が国の承認審査における日本人データの必要性の整理について (国際共同治験に参加する場合の日本人第1相試験の必要性について)

第3回 創薬力の強化・安定供給の確保等のための薬事規制のあり方に関する検討会

令和5年9月13日

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課

Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan

# 8月7日検討会における主な意見

- 日本市場の魅力は外国と比較して低下しており、ドラッグロスを解決するためには本件のみならず様々な課題に取り組む必要がある。
- 日本で小規模な第1相試験を実施することが、国際共同試験の被験者のリスク軽減にどの程度つながるのか、仮に日本人での第1相試験を原則不要とした場合、日本への新薬の導入が加速される、あるいは、日本で開発未着手の新薬が減るのかは、両方とも不確かである点を認識した上で検討すべき課題である。
- 第1相試験をスキップすることによる国際共同試験の被験者への安全性の懸念と、第1相試験を実施することでドラッグロスが生じるという患者に対する不利益とのバランスを考慮する必要がある。
- 安全性の確認は重要であるものの、数名の日本人のデータがないことでどれだけ安全性を損ねるのか。PK/PDをとっても人種差よりも日本人での個人差の方が大きい場合もあるので、少人数の試験の意義をよく考える必要がある。
- 第1相試験をスキップするとしても、国際共同試験に参加した日本人からPK/PDデータを収集することもできるのではないかな。
- ブロックバスターになるような医薬品ではなく、オーファンドラッグなど患者数が少なく開発されにくいものなど、疾患自体や治療薬がないことのリスクの方がより高いと考えられるものについては、不要としてもいいのではないかな。
- ブロックバスターになるような医薬品では日本からもなるべく多くの被験者の方に後期の臨床試験に参加していただき、日本の医療実態の中でのその薬の有効性・安全性を確認するのが良いのではないかな。
- PMDAが、相談対応において、直接的な表現を避け、婉曲的な表現により見解を示すことで、そうした表現に不慣れで、かつ通訳を介してコミュニケーションを行う海外ベンチャーに対して、PMDAの真意が適切に伝わらず、第1相試験をしなければ国際共同試験に日本から参加できないといった誤解が生じている場合がある。
- ケースバイケースの検討が必要であるため、要否の判断にあたって考慮する要素を単に文章化するだけでは解決しない。例えば、先行する海外試験で複数の人種、様々な体格で検討がなされた結果大きな違いがなければ、日本人での第1相試験については、企業の判断で実施しないことを認めてもよいのではないかな。
- 科学的な議論をPMDAがした場合に、安全性の観点から保守的な判断となるのはやむを得ない。医薬品を待っている患者さんへの配慮と開発においてどの程度の不確実性までなら許容できるかのバランスの問題であり、科学のみの話ではないことから、厚生労働省として例えば原則不要とするなどの政策判断をするべき。
- 必要な場合、又は不要な場合の事例を可能な限り明示することとしてはどうか。特に、アンメットメディカルニーズなど、日本での開発が進みにくい品目をその事例としてあげることは重要である。その場合も、日本人のPKに関する情報は重要であり、後からでも解析を行うことが必要。
- PMDAのこれまでの経験を整理し、ディシジョンツリーを作成して文書化し、ベンチャー企業と共有するべき。リスクベースドアプローチの考え方に基づき議論ができるよう、考慮すべき要素を開発者と審査側で共有すべき。
- First-in-class（新しい作用機序）の薬剤の治験を行う際には、医療現場としてはできれば日本人第1相試験の成績が欲しいとは思う。一方で、そのために日本人の試験を求めるとそもそも医薬品が入ってこなくなる要素もあり、悩ましい。
- PMDAの体制強化が重要。そのために国が予算化するべき。

# 対応の方向性（案）

- 国際共同治験開始前の日本人での第1相試験の実施に関する考え方については、平成19年通知のQA3を削除し、平成26年事務連絡を廃止するなど過去の通知等を適宜整備した上で、現時点の考え方を改めて通知してはどうか。
- 新たな通知においては、国際共同治験に参加する日本人被験者の安全性を確保するとともに、新たな医薬品の開発に日本が参加できなくなることによる不利益を最小化する観点から、4～6ページに記載の事項を盛り込むこととしてはどうか。
- なお、これらは海外での臨床開発が先行した場合を想定したものであり、我が国の創薬力向上の観点からは、第1相試験の段階から日本も開発計画の議論及び臨床試験に参画することが望ましいというスタンスに変わりはない。
- 海外ベンチャー等に対する情報発信やコミュニケーションのあり方については、本検討会における「我が国の薬事制度に関する海外への情報発信」に係る議論の際に、別途検討することとしてはどうか。

参考：「国際共同治験に関する基本的な考え方」（平成19年9月28日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）（抄）

### 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？

国際共同治験で用いる用法・用量が日本人においても安全性上特段の問題がないかについて、予め確認しておく必要がある。そのためには、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。

ただし、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等においては、必ずしも国際共同治験開始前に第I相試験を実施する必要はない。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思われることなどから、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。

# 新通知に記載する事項（案） 1. 基本的考え方

## 1. 基本的考え方

- 一般に、国際共同治験開始前の第1相試験については、人種・民族や国・地域ごとに実施することが必須となるものではない。日本が国際共同治験に参加する前に利用可能なデータから日本人被験者の安全性・忍容性のリスクが説明でき許容・管理可能かを検討した上で必要と認められる場合を除き、原則として、日本人での第1相試験を追加実施する必要はない。
- 一方、国際共同治験を実施する医療機関に対してより詳細な情報提供を行う観点及び薬物動態等の有効性に影響を及ぼす内因性民族的要因の地域間差を考慮して次相以降の国際共同治験を適切に計画立案する観点からは、例えば第1相試験を国際共同治験として実施する場合には、日本がその第1相試験から参画するなど、可能な限り日本人における薬物動態等に関する情報を収集することが望ましい。
- このため、個別品目ごとに、医薬品のリスクの大きさ、民族的要因の影響の受けやすさ、医薬品の医療上の必要性、国際共同治験に参加しない場合の不利益等を踏まえたリスクベースの検討に基づき判断する必要がある。

# 新通知に記載する事項（案） 2. 個別品目における判断の考え方の例

## 2. 個別品目における判断の考え方の例

- オーフアンドラッグに該当するような開発品目や小児用医薬品（成人開発の有無を問わない。）など、アンメットメディカルニーズが高く、日本での開発に、実施予定又は実施中の国際共同治験への参加が望ましいと考えられるものは、適切なインフォームドコンセントを得た上で、日本人第1相試験を実施せずとも国際共同治験に参加できる。
- その他の品目においても、非臨床データや海外で先行する臨床試験における複数の人種での結果、類薬の情報を含めた既存の知見、モデリング&シミュレーションに基づき、薬物動態や反応（安全性）が人種などの民族的要因の影響を受けやすいことが認められていない場合など、少なくとも日本人治験参加者の安全性が臨床的に許容・管理可能であると判断できる場合には、日本人第1相試験を実施せずとも国際共同治験に参加できる。
- 一方、日本における患者数が多く、かつ、国際共同治験の実施まで日本人第1相試験を実施する時間的余裕が十分にある場合など、日本人第1相試験の実施可能性があるとして治験依頼者が判断した場合には、日本人第1相試験の実施を検討することが望ましい。ただし、既存の情報から日本人におけるリスクが外国人と同程度と認められる場合やヒトでの安全域が広い場合は、この限りではない。
- 例えば抗がん剤などでみられるような、重篤な有害事象が高頻度に生じることが想定され、安全域の狭い医薬品であって、年齢層や適応によらず日本人での投与経験がない場合など安全性情報が限られている医薬品においては、日本人第1相試験の可否についてより慎重に判断する必要がある。

※上記のほか、治験依頼者によるリスクベースでの検討に資するため、日本人の安全性について考慮すべき要素について、これまでのPMDAの相談実績等に基づきリストアップすることとする。

# 新通知に記載する事項（案） 3. その他

## 3. その他

- 日本人第1相試験の実施の有無にかかわらず、国際共同治験において日本人のPK/PDデータを収集するなどして、承認申請までの間に、PK/PDの国内外差の検討を行うことが重要である。
- 日本人第1相試験を実施しない場合には、治験依頼者は、国際共同治験において、必要に応じて日本人に対する安全確保策を別途設定する。
- 日本人第1相試験の必要性及び国際共同治験における安全確保策の適切性は、最終的には個別品目ごとに検討される必要があり、被験者の安全性を確保する観点からPMDAが必要と判断した場合には、治験計画届に対する調査又はそれに先立つ相談等において、PMDAが日本人第1相試験の必要性及び国際共同治験における安全確保策の変更等に係る指示又は助言を行う場合がある。