

検証的試験等における日本人データの必要性の整理及び迅速な承認制度のあり方について

第 6 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 12 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

- 検証的試験における日本人データの
必要性の整理について

検証的試験等における日本人データの必要性の整理について（背景）

- 新薬の開発はグローバル化が進み、国際共同治験の実施により世界同時開発することが主流となっている。また、日本が国際共同治験に参加できなかった場合には、日本人での有効性・安全性を確認するために、国内での臨床試験を実施した上で承認申請されることが通常である。
- このため、国際共同治験への日本の参加を含めた国内での臨床試験が円滑に実施されるよう、治験を実施しやすい環境作りなど我が国の創薬力向上を図ることが重要である。
- 一方、例えば、患者数の極めて少ない、いわゆる超希少疾患においては、国際共同試験や国内試験において組み入れられる日本人の症例数が極めて少なく、国際共同治験や海外試験との一貫性・類似性を評価するには情報量が乏しい場合もある。これまでは、日本人のデータが集団としての評価が難しい程度に少なくても、個々の被験者の詳細な医学的情報をみて日本人に外国人のデータを当てはめることができるか精査してきた。
- このような場合における日本人の臨床試験データの必要性について、少数例であっても医療現場への情報提供を求める意見や、創薬力向上の観点を踏まえ、検討したい。

超希少疾患に対する臨床開発のイメージ（例）

国際共同試験に参加できず、別途国内試験を実施する場合

海外第2相試験

海外第3相試験
(RCT、数十例)

国内試験
(単群、数例)

このような試験を承認前に実施する意義についてどのように考えるか

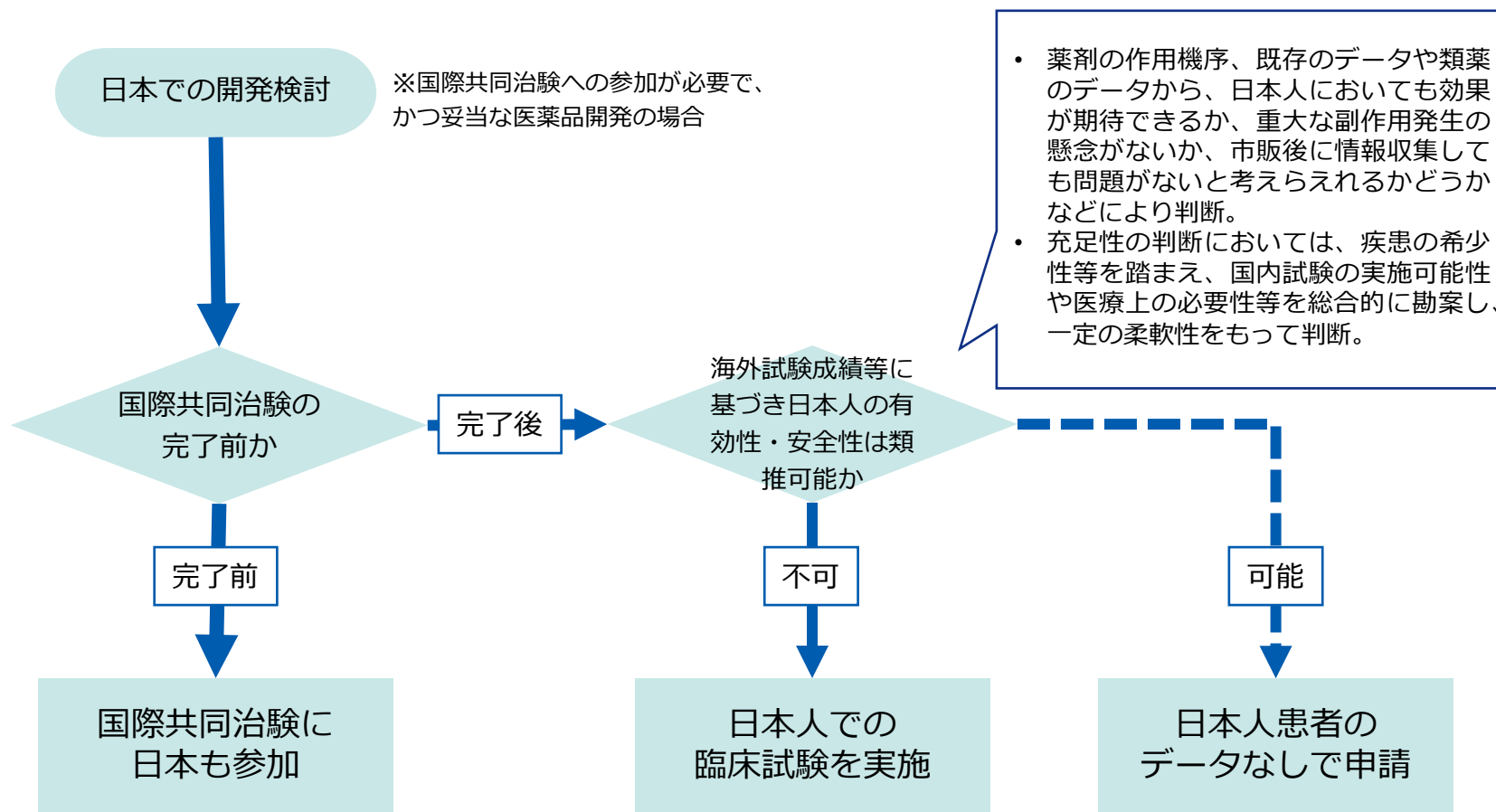
国際共同試験に参加するものの、症例数は極めて少ない場合

海外第2相試験

国際共同第3相試験
(数十例、うち日本人数例)

極めて少数の症例を組み入れることの意義についてどのように考えるか

医薬品開発における日本人試験の実施の考え方（現状）



- 有効性では点推定値を設定した単群試験など実施可能性を考慮。
- 安全性を中心に確認する場合、かつ実施中の試験で重大な懸念が認められていない場合は、申請中の試験結果提出や中間結果での提出も認める。

国際共同治験における症例数の設定に係るこれまでの考え方①

■ 国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則（ICH E17）（2018.6.12）

- 国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則（ICH E17）では、国際共同治験における各地域への症例数配分については、「国際共同治験は、**地域間の治療効果の一貫性を評価できるように計画されるべき**である。ここで言う一貫性は、臨床的に重要な差異がないことと定義される。」「地域への症例数配分は（恣意的に定められた目標値ではなく）科学的根拠に基づいて行われるべきであり、一貫性評価を支持し、規制当局の意思決定に役立つ情報を提供できるように計画されるべきである。」とされている。
- 国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則（ICH E17）では、医薬品開発における国際共同治験の意義として、「国際共同治験は**希少疾病（例えば、酵素欠損症）**、特殊な集団（例えば、高齢者、小児）あるいは極めて多数の被験者が必要な場合（例えば、心血管系のアウトカム試験、ワクチン効果に関する試験）に、**妥当な開発期間内で予定被験者数を組み入れるという観点で効率的な方法**と考えられてきた。」とされ、症例数設定における留意点として、「上述の症例数配分の枠組みに当てはまらず、より柔軟な対応が求められる場合もある。例えば、**希少疾病を対象とした試験**や、感染症の急激な流行に対処するための試験では、有病率が地域間で大きく異なり、**治験を実施可能とするため、一つあるいは複数の地域が治験の症例組み入れの大半を占めることを許容せざるを得ない場合もある**。そのような場合には、計画段階で規制当局とその被験者の組み入れ計画について**協議すべき**である。」とされている。

国際共同治験における症例数の設定に係るこれまでの考え方②

国際共同治験に関する基本的考え方について（平成19年通知）

- 「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）では、日本人の症例数の決定についての具体例として、次のような記載がある。

したがって、症例数については、一般的に推奨できる方法は現時点で確立されておらず、実施地域の数、試験規模、対象疾患、全体での症例数と日本人症例数との割合等を考慮して決定することが必要である。例えば、国際共同治験を計画する際に全集団と日本人集団において一貫した結果が得られる可能性を考慮する方法として、定量的な評価変数を用いたプラセボ対照試験を例にとると以下のような方法があると考えられる。

- (1) 方法1: プラセボ群と治験薬群での群間差を D 、その場合の全集団での群間差を D_{all} 、日本人集団における群間差を D_{Japan} とすると、 $D_{Japan}/D_{all} > \pi$ が成立するような確率が80%以上となるように日本人症例数を設定する。 π については、適切な値を設定する必要があるが、一般的には0.5以上の値をとることが推奨される。この方法では、日本人症例数を最小にしようとすると、全体での症例数が増加し、全体での症例数を最小にしようとすると日本人症例数が増加するという関係が認められる。
- (2) 方法2: 全集団におけるプラセボ群と治験薬群での群間差を D_{all} 、例えば3地域が試験に参加し、各地域でのプラセボ群と治験薬群での群間差をそれぞれ $D1$ 、 $D2$ 、 $D3$ とすると、 $D1$ 、 $D2$ 、 $D3$ が全て同様の傾向にあることを示す。例えば D_{all} が正の値をとるとすると、 $D1$ 、 $D2$ 、 $D3$ のいずれの値も0を上回る確率が80%以上となるように症例数を設定する。この方法では、各地域から均等に症例数を集積した場合に、確率が高くなるという傾向があり、全体の症例数を変更することなく日本人症例数を検討することが可能であるが、日本人の構成比率が小さく、症例数が少ない場合に、地域間比較が十分に行えない場合があることに留意すべきである。

※海外第3相試験が実施された品目について、国内試験を実施する場合の症例数設定については、こうした具体的方法として例示されているものはなく、個々の試験において検討されている。

- こうした方法により目標症例数を検討しつつ、超希少疾患については、フィージビリティを踏まえ、より少ない症例数が想定される場合でも、許容される場合がある。

どのような領域であっても国際共同治験を実施することは可能であるが、**希少疾病等の国内で大規模な検証試験を実施することが困難と考えられる疾患であれば、より積極的に国際共同治験の実施を検討すべきである**。これまでは国内で少数例の使用経験的な試験が実施されている場合もあったが、このような開発戦略よりも、国際共同治験の中に可能な限り多くの日本人の症例を組み入れ、より適切な臨床試験デザインに基づくエビデンスを構築することが望ましい。

超希少疾患であって少ない日本人症例数で承認された事例

■ カブリビ注射用（カプラシズマブ（遺伝子組換え））

- 後天性血栓性血小板減少性紫斑病を効能・効果とする新有効成分含有医薬品
- 海外第3相試験が二重盲検比較試験として実施され、主要評価項目とされた血小板数が正常化するまでの期間の中央値はプラセボ群（73例）で2.88日、本剤群（72例）で2.69日であり、本剤群で有意に短かった（ $p=0.0099$ ）。
- 国内第2/3相試験が非盲検非対照試験として実施され、主要評価項目とされた全治療期間におけるTTP再発割合は6.7%（1/15例）であり、事前に規定された成功基準（20%以下）を達成した。

■ オファコルカプセル（コール酸）

- 先天性胆汁酸代謝異常症を効能・効果とする新有効成分含有医薬品
- 未承認薬等検討会議において医療上の必要性が高いと判断され、開発企業が公募されたもの。
- 欧米においては、過去の研究報告データの網羅的収集及びその評価結果等に基づき、コール酸製剤が先天性胆汁酸代謝異常症に関する適応で承認を取得しており、先天性胆汁酸代謝異常症に対する標準的治療法とされている。
- 国内第3相試験が非盲検非対照試験として実施され、4例が組み入れられた。各症例における尿中異常代謝産物の推移等が評価された。

■ エジャイモ点滴静注（スチムリマブ（遺伝子組換え））

- 寒冷凝集素症を効能・効果とする新有効成分含有医薬品
- 国際共同第3相試験が非盲検非対照試験として実施され、24例（日本人3例）が組み入れられた。主要評価項目であるレスポンドー割合は54.2%[95%CI;32.8, 74.4]（13/24例）であり、信頼区間の下限値が事前に設定された30%を上回った。

■ スベビゴ点滴静注（スペソリマブ（遺伝子組換え））

- 膿疱性乾癬における急性症状の改善を効能・効果とする新有効成分含有医薬品
- 国際共同第2相試験が二重盲検比較試験として実施され、35例（日本人2例）が組み入れられた。主要評価項目とされたGPPGA膿疱サブスコア達成率は、本剤群54.3%（19/35例）、プラセボ群5.6%（1/18例）であり、優越性が検証された（ $p=0.0004$ ）。
- 日本人部分集団では、本剤群100%（1/1例）、プラセボ群0%（0/1例）であった。

日本製薬工業協会、PhRMA、EFPIA提出資料

【現在に至るまで】

希少疾患等に用いる医薬品について外国で検証的な臨床試験結果が得られている場合などには、承認申請にあたりPMDAとの対面助言を活用するなどした上で、日本人患者の投与経験の蓄積の観点から少数例の忍容性を確認する試験や少数の日本人患者で安全性・有効性を評価する試験を可能な限り実施してきた。

【提案】

適切にデザインされた海外臨床試験の結果や類薬の情報を含めた既存の知見、モデリング&シミュレーション等に基づき日本人での用法・用量並びに有効性・安全性が説明可能な場合、改めて日本人での少数例の試験を行わずに、海外で実施された臨床試験等で臨床データパッケージを構成できると考える。

【提案の背景】

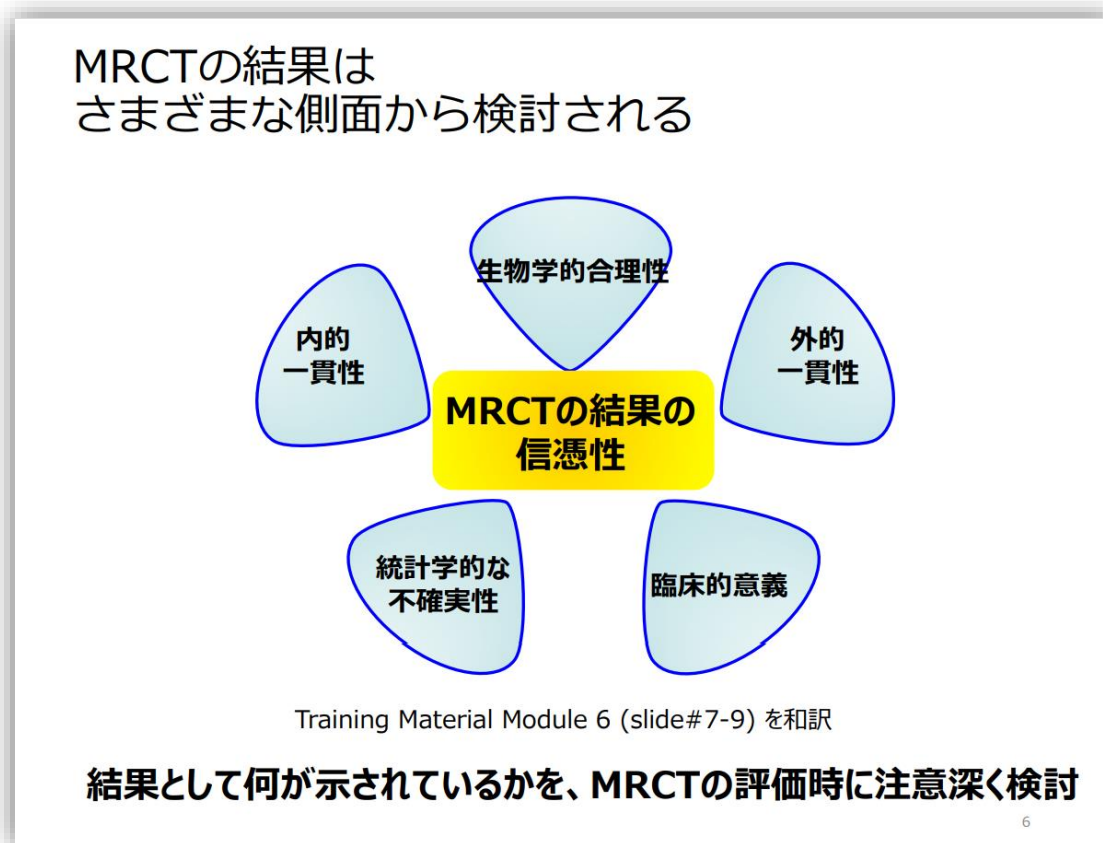
- 少数例の日本人の試験では、安全性や有効性を評価することは難しく、また推定精度も低いことから、外国の臨床試験成績と比較して明確な結論を導くことは困難である。
- 試験の立ち上げに際しては、プロトコール、治験薬概要書、同意文書、EDC、検査資材、治験薬などの準備にかかる労力・コストは、ごく小規模な試験であっても大きな相違はない。
- なお、製販後については、今後の検討会のテーマである「製造販売後に実施する使用成績調査等のあり方」において、これまでの一律的な全例調査、使用成績調査等とするよりも、海外の安全性監視活動からのデータも活用し、安全対策に寄与する効果的な安全性監視活動にすることが重要である旨について議論したい。

論点

- 例えば、超希少疾患に用いる医薬品について、海外で検証的試験が実施済の場合、追加で実施する国内試験のフィージビリティを考慮し、海外試験との類似性を十分に評価することが難しいと考えられる場合に、日本人患者に対する国内試験を実施する意味について、どう考えるか。
 - 治験の実施は、患者の医薬品への早期アクセスを確保する観点や、医療現場への情報提供の観点から、症例数が限定的であっても実施することが重要と考えられるか（評価指標によっては、数例でも一定精度の評価は可能）。その場合、治験（拡大治験を含む。）は実施するものの、必ずしもその完了を待たずに、中間的な結果に基づいて承認審査を行っていくことについて、どう考えるか。
 - その際、条件付き承認制度を活用することについて、どう考えるか。
- 例えば、超希少疾患に用いる医薬品について、国際共同治験に日本が参加する場合のフィージビリティを考慮し、日本が国際共同治験に参加する意味について、どう考えるか（なお、少数しか日本人が参加できない場合であっても、全体集団との一貫性を科学的に評価することはできるとする考え方もある（次ページ参照））。
 - 上記と同様に、患者アクセスや医療現場への情報提供、個別患者の評価の観点から、症例数が限定的であっても日本が国際共同治験に参加することが重要と考えられるか。
- これらの論点について、超希少疾患以外の場合にも同様と考えられるかどうかについて、どう考えるか。
- 製造販売後に行うべき検討について、全例調査とする必要性を含め、どう考えるか（日本人症例に対する情報が相当限定される可能性について）。
- これらの論点について、日本における治験の空洞化を防ぎ、創薬力向上を図る観点からは、どう考えるか。

参考 国際共同治験における有効性の一貫性評価の考え方

- 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に関するガイドライン）では、治療効果の一貫性評価は、「統計学的な不確実性」だけでなく、臨床的意義など他も考慮して判断すべきとされている。
- このため、日本人症例が統計学的観点では十分と言えない症例数であっても、多角的に評価している。



- 迅速な承認制度のあり方について



迅速な承認制度のあり方について（背景）

- 医療上の必要性の高い希少・重篤な疾患に対する医薬品については、検証的試験※の結果を待たず、探索的な試験結果に基づいて薬事承認を行う制度が、日米欧において設けられている（下表）。

※ 医薬品の有効性及び安全性を検証するための試験であり、そのデザインは医薬品ごとに異なる。

- しかしながら、日本の条件付き承認制度は、米国のAccelerated Approval（迅速承認）やEUのConditional Approvalと比べて、適用件数が少ないことから、製薬業界やベンチャー企業、患者団体等から、その運用の拡大を求める声がある。
- 今般、欧米の運用状況を調査研究した令和5年度厚生労働科学特別研究事業（研究代表者：北里大学成川衛教授）※の中間報告も踏まえ、我が国における迅速な承認制度のあり方について検討したい。

	日本 条件付き承認制度	米国 Accelerated Approval	EU Conditional Marketing Authorization
適用条件	<ul style="list-style-type: none"> ● 希少疾病用医薬品、先駆的医薬品など医療上特にその必要性が高く*、検証的臨床試験の実施が困難又は相当の時間を要する <p>* 重篤な疾患を対象とし、既存の治療法がない又はそれと比較して有効性又は安全性が優れる</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 重篤又は生命を脅かす疾患を対象とする ● 適切な代替エンドポイントにおいて、既存治療を上回る有益な治療効果が示される 	<ul style="list-style-type: none"> ● 重篤又は生命を脅かす疾患を対象とする（パンデミック等の緊急な状況も含む） ● データが不完全ではあるもののベネフィットがリスクを上回る（当該医薬品を迅速に提供することによる国民の健康への利益が大きい）
市販後	<ul style="list-style-type: none"> ● 使用成績に関する調査、適正使用確保のために必要な措置等の実施 ● 承認時に指定された期間内に調査成績等を提出し、中間評価を実施 	<ul style="list-style-type: none"> ● 臨床効果を証明する試験の実施 ● 市販後臨床試験の実施状況を定期的にFDAに報告 ● Labelingに迅速承認された医薬品である旨を記載 ● 迅速な承認取り下げ手続きの規定あり 	<ul style="list-style-type: none"> ● ベネフィットがリスクを上回ることを確認する試験の実施 ● 条件付き承認の有効期間は1年（更新は可能） ● 添付文書に条件付き承認である旨を記載

日本の条件付き承認制度（医薬品）

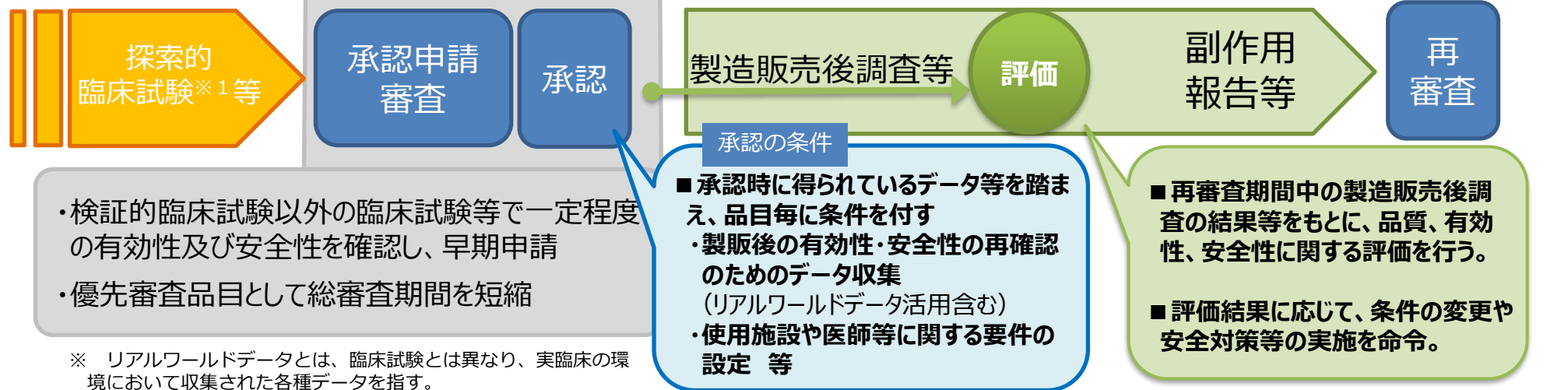
- 重篤で有効な治療方法に乏しい疾患の医薬品で、患者数が少ない等の理由で検証的臨床試験の実施が困難なものや、長期間を要するものについて、検証的臨床試験以外の臨床試験等で一定程度の有効性及び安全性を確認した上で、製販後に有効性・安全性の再確認等のために必要な調査等を実施すること等を承認時に条件として付すことにより、医療上特に必要性が高い医薬品への速やかな患者アクセスの確保を図る。
- あわせて、条件を付した製造販売後調査等の結果が得られた時点で速やかに評価し、安全対策等に反映させる。

通常の承認審査



- ※ 1 少数の患者に医薬品を投与・使用し、医薬品の有効性、安全性を検討し、用法・用量等を設定するための試験
- ※ 2 多数の患者に医薬品を投与・使用し、設定した用法・用量等での医薬品の有効性・安全性を検証する試験

条件付き承認制度



※ リアルワールドデータとは、臨床試験とは異なり、実臨床の環境において収集された各種データを指す。

条件付き承認制度の対象

■ 「医薬品の条件付き承認の取扱いについて」（令和2年8月31日付け薬生薬審発0831第2号医薬品審査管理課長通知）（抄）

1. 対象品目

以下の①～④のいずれにも該当する医薬品とする。

なお、予防薬について本制度の対象としようとするときは、特に慎重な検討を要するものであること。

- ① 以下に分類して総合的に評価した結果、適応疾患が重篤であると認められること
 - 1) 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）であること
 - 2) 病気の進行が不可逆的等で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であること
- ② 以下に分類して総合的に評価した結果、既存の治療法、予防法又は診断法と比較して有効性又は安全性が医療上明らかに優れていると認められること
 - 1) 既存の治療法、予防法又は診断法がないこと
 - 2) 有効性、安全性、肉体的・精神的な患者負担の観点から、医療上の有用性が既存の治療法、予防法又は診断法より優れていること
- ③ 検証的臨床試験の実施が困難であるか、実施可能であっても患者数が少ないこと等により実施に相当の期間を要すると判断されること
- ④ 検証的臨床試験以外の臨床試験の試験成績その他の情報（以下「検証的臨床試験以外の臨床試験の試験成績等」という。）により、一定の有効性、安全性が示されると判断されること

条件付き早期承認制度の対象品目一覧

品目	企業	承認時の効能・効果	申請・指定・承認	主な申請データ	市販後の条件	対応状況
ローブレナ錠	ファイザー	ALKチロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性又は不耐容のALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	2018.1.30申請 2018.6.8指定 2018.9.21承認 (8か月)	・国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験(276例)(奏効率)ほか	実施中の第Ⅲ相試験の成績の、医療現場への情報提供	対応済み
キイトルーダ点滴静注	MSD	がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る)	2018.3.30申請 2018.6.22指定 2018.12.21承認 (9か月)	・国際共同第Ⅱ相試験2試験(61例、94例)(奏効率)	実施中の2つの第Ⅱ相試験の成績の、医療現場への情報提供	対応中
エンハーツ点滴静注用	第一三共	化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌(標準的な治療が困難な場合に限る)	2019.9.9申請 2019.12.2指定 2020.3.25承認 (6か月半)	・国際共同第Ⅱ相試験(253例)(奏効率)ほか	実施中の第Ⅲ相試験の成績の、医療現場への情報提供	対応済み
ビルテプソ点滴静注 [希少疾病用医薬品]	日本新薬	エクソン53スキッピングにより治療可能なジストロフィン遺伝子の欠失が確認されているデュシェンヌ型筋ジストロフィー	2019.9.26申請 2019.10.29指定 2020.3.25承認 (6か月)	・国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(16例)(ジストロフィンタンパク発現等) ・海外第Ⅱ相試験(16例)(ジストロフィンタンパク発現、歩行時間等)	有効性・安全性の確認を目的とした臨床試験及び国内レジストリを用いた調査の実施、並びに試験成績及び解析結果の提出	対応中
アキシャルックス注射液	楽天メディカル	切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌	2020.3.6申請 2020.5.29指定 2020.9.25承認 (6か月半)	・国内第Ⅰ相試験(5例)(奏効率) ・海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(40例)(奏効率)	実施中の第Ⅲ相試験の成績の、医療現場への情報提供	対応中

※いずれの品目も条件付き承認制度が法制化される前に対象となったものであり、法制化後は実績なし

米国迅速承認制度に対する批判記事（ブルームバーグ）

効果の確証ない新薬、迅速承認で製薬会社に多額の収入 – 米FDAに批判も

Robert Langreth、Fiona Rutherford、Immanuel John Milton、Madeline Campbell

2023年5月18日 9:01 JST

- 新薬をいち早く患者に届ける制度、効果の証明不十分との批判も
- 大きな収入もたらすビジネスモデルに、後で承認撤回のリスクも

幼少期に発症し10代の頃には自力歩行が困難になる難病、デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）の治療薬として「エクソンディス51」が承認されたとき、それが実際に疾患の進行を遅らせるという証拠はなかった。それから7年後の現在も、製造元の米サレプタ・セラピューティクスは決定的なデータを提示していない。

サレプタはこれまでにエクソンディス51（一般名エテプリルセン）と2つの関連薬剤から計25億ドル（約3400億円）余りを売り上げた。この3つの医薬品はいずれも迅速承認と呼ばれる米制度を通じて承認された。この制度が提供する近道により、患者に治療法の選択肢がほとんどか全くない場合、製薬会社は最終的な試験の完了前に医薬品を販売することができる。

エクソンディスのケースでは、サレプタの検証的試験が始まったのは承認から4年後で、完了は販売開始から8年後の2024年以降となる予定だ。

これは珍しいことではない。ブルームバーグ・ニュースが米食品医薬品局（FDA）のデータベースを分析したところでは、迅速承認されたものの本承認に向けた検証的試験が「遅延」となお記載されている医薬品は4月時点で19品目。これには試験が正式な期限を過ぎている場合と予定より遅れている場合が含まれる。またこの分析で、企業が何らかのデータをFDAに提出していたため、試験が予定より遅れていても遅延に分類されなかった迅速承認の医薬品も7品目見つかった。

（中略）

新薬をいち早く患者に届けるための迅速承認制度は、やや不明瞭な方法として始まったが、今ではこれをビジネスモデルとする企業もいる。この制度を通じて既に販売されている医薬品について、FDAが最終的なデータを企業に提出させるための十分な措置を講じていないとの批判もある。

（後略）

今後の対応について（論点）

- 日本の条件付き承認制度の適用件数が少ない現状に鑑み、条件付き承認制度の対象のあり方について、どう考えるか。
 - 米国迅速承認を受けた品目のうち、日本で承認を受けている品目は170件あり、そのうち米国のConvert（本承認）以前に承認を受けているものは120件あるなど、実態としては日本でも多くの例で迅速承認相当の段階で通常の承認が行われているところ、日本の制度の在り方についてどう考えるか。
 - 米国の制度に対しては、効果の証明が不十分であること、それにもかかわらず企業のビジネスに利用されていること、検証的試験の実施が遅延していることなどを批判する記事もある。FDAも抗がん剤への迅速承認の適用についてドラフトガイダンスを2023年3月に示し、シングルアーム試験よりランダム化比較試験の実施を推奨するなど、運用の見直し行われていることを踏まえ、日本の制度のあり方についてどう考えるか。
 - 日本においては、本資料の前半の論点にあるように、日本人のデータが必要であることによる承認時期の遅れが生じるケースがある。こうした場合にも条件付き承認を適用していくことについて、どう考えるか。また、市販後には必ずしも臨床試験ではなく、製造販売後調査によりデータを収集していくことについて、どう考えるか。
 - こうした点を踏まえ、「検証的臨床試験の実施が困難又は相当の時間を要する」との要件の運用のあり方について、どう考えるか。日本人の追加データの必要性のほか、不可逆的な進行性の疾患の進行抑制に寄与する可能性がある場合など、疾患や医薬品の特性に応じた取扱いについてどう考えるか。
- 承認後に検証試験を実施することのフィジビリティについて、どう考えるか。
 - 米国では、審査中に検証的試験を開始し、承認までに組み入れが一定程度進んでいる状況とすることや、治療ラインの異なる患者を対象として実施するといった方法により、対応しているときいている。こうした運用が日本でも実現可能かについて、どう考えるか。
- また、市販後に実施した検証的試験等の結果によっては、承認を取り消す可能性があることについて、その運用のあり方をどう考えるか。