

製薬業界の意見

検討会構成員 柏谷祐司

日本製薬工業協会 薬事委員会委員長

業界の課題認識（①一般的な課題）

- これまで、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。

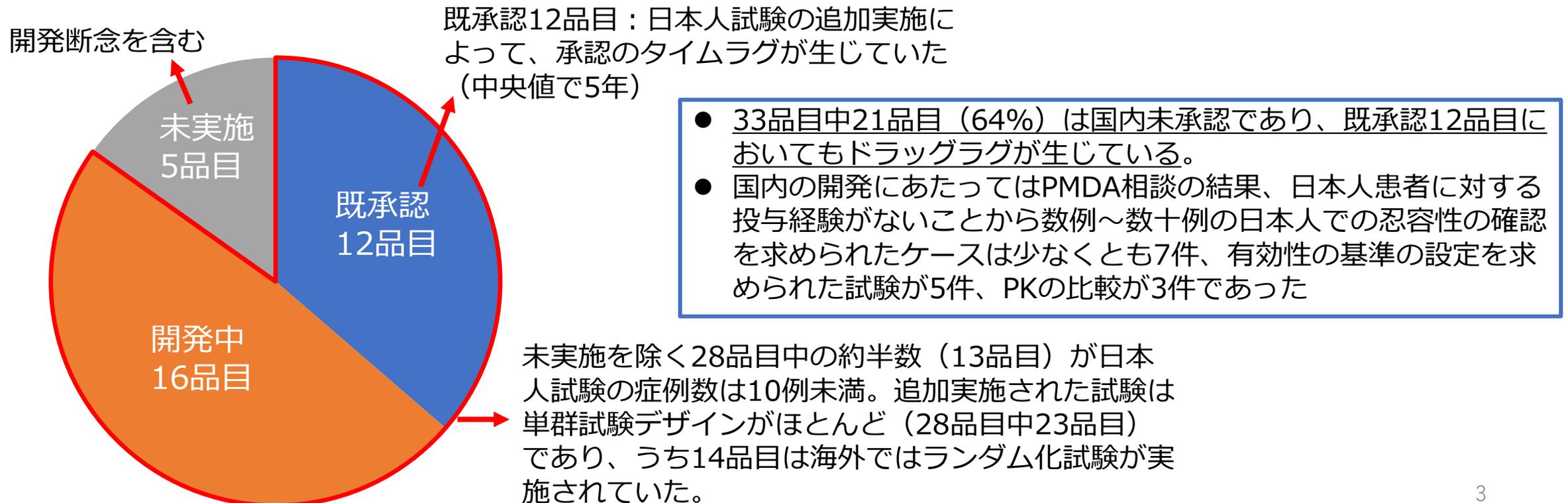
【少数例の日本人患者での臨床試験の実施に際し、一般的に問題点と考えられる事項】

- 少数例の日本人患者の試験では、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。
 - 対面助言では、フィージビリティも考慮された上で、日本人患者における安全性評価のため数例～数十例を要求されるのが現状である。また、閾値となる有効性を設定した数十例の単群試験等で評価する場合、少数例のため、患者背景の偏りによって結果は大きく影響を受ける。
 - 一方、試験の立ち上げにあたっては、ごく小規模の試験であっても相応の費用・時間を要する。また希少疾患であれば症例組み入れに時間を要することが多く、継続的に費用が発生する。
 - 治験実施に相応の時間を要し、ドラッグラグの大きな要因の一つとなっている。また、フィージビリティ等の観点から治験の実施は困難であり、企業判断により国内開発を断念せざるを得ないケースもある。
- 検証的試験（国際共同試験）に日本も参画する場合、希少疾患等に用いる医薬品については多数の日本人患者を組み入れることは難しく、日本人例数が少数例である場合には全体集団と日本人集団の成績を比較して日本人の有効性・安全性に関する結論を導くことは困難である。

業界の課題認識 (②アンケート調査結果及び小児医薬品パッケージ調査)

- Rare diseaseや小児の領域において欧米で承認された薬剤で、かつ日本においてはPMDAからの指導により小規模の試験を求められて（もしくは申請者自ら必要と判断して）実施・検討した事例（日本の試験の検討が2018年1月以降のもの）について企業アンケート調査を行い、12社から33品目の回答を得た（調査期間：2023年9月26日～10月10日）

33品目の国内開発・承認状況



業界の課題認識 (②アンケート調査結果及び小児医薬品パッケージ調査)

- 2018年4月から2023年3月までの間に日本で承認された小児医薬品89品目のパッケージ調査を行った。
 - 「日本人の小児患者を対象とした試験が評価資料として提出された」品目数は55品目であり、55品目中24品目の日本人小児患者試験は例数が20例以下の小規模なものであった。
 - 55品目中「日本人の小児患者を対象とした試験の登録例数が20人未満」であり、かつ「日本で試験を追加実施されたと考えられる」（=小規模追加試験と考えられるもの）品目数は12品目であり、うち11品目では単群試験が実施された。また承認ラグ（欧米での初の承認～日本の承認）は1年以内～数十年であった。日本で追加実施されたと考えられた試験は単群試験がほとんどであって、仮説を検証できる試験ではなかった。

(二つの調査のまとめ)

希少疾患や小児医薬品等について日本で実施された追加試験は小規模な試験がほとんどであった。症例数が限られるため、統計的意味のある試験を日本単独で実施することや、ごく少数例の試験で民族差の有無を議論することは困難である。
また、希少疾患等を対象とするため、少数例での治験であっても症例収集には時間を要し、ドラッグラグの要因となっている。

業界の提案

少数例の日本人患者での臨床試験の実施に際し、一般的に問題点と考えられる事項と業界内のアンケート調査結果で挙げられた問題点を解決すべく、業界としては以下を提案する。

- 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は、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・安全性が説明可能であれば、改めて日本人患者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。
- 国際共同治験に組み入れられる日本人患者の症例数が極めて少ない場合は、日本人集団としての評価ではなく、国際共同治験全体集団の結果から有効性や安全性に影響を及ぼす要因の有無や影響の大きさ、また類薬の情報を含めた既存の知見等、多角的に評価することが適切であると考えます。