

# 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 8 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 6 年 2 月 8 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

# 12/13 検討会における主なご意見（日本人データ関係）

## ■ 日本人データの必要性について

- 小児癌などの超希少疾患であっても全て日本人治験を行う必要がないとは思わない。これから行われる国際共同治験であれば参加すべき。
- 医療現場としては日本人症例は必要という感覚。超希少疾患で、海外で検証的試験が実施済みであれば、日本人の治験がなくとも仕方ない感覚はあるが、治験の空洞化という意味での心配もある。
- 少数例であっても国際共同治験に参加した経験を通じて、医療機関での経験・ノウハウの蓄積に繋がった。一方で、経験・ノウハウの蓄積は別の方法で培うべきであり、必ずしも規制によって促すべきではない。
- 薬剤の特性、構造から民族差が想定されるかといった要素も考慮要素として重要。日本人での用量を検討することは必要。PKデータが必要になることはあるのではないか。
- 統計的な解釈ができなくとも、日本人のデータがあることで医療現場・患者の安心感に繋がる。基本的には必要なものであるという考え方は維持すべき。
- これまでは日本人のデータを求めてきたが、多くの医薬品部会上程品の場合、外国人と同様の傾向である印象。
- 既に海外で臨床試験が行われ、ラグになってしまっている医薬品については、さらに国内治験を行うことでラグが長期化してしまうことを避けるため、国内データは承認と並行して収集してもいいのではないか。

## ■ 議論の対象について

- 専門医のみが使用するような医薬品と、クリニックで幅広く使われる医薬品では、考え方を分ける必要がある。
- まずは超希少疾患という切り口で始めてもよいと思うが、将来的な方向性も併せて議論すべき。ドラッグラグの解決が目的であれば、患者数ではなく、臨床試験のフィージビリティの観点で定義すべき。
- 抗がん剤の領域では、患者数が1000人いれば臨床試験が一定程度は実施可能。500人を下回るあたりから、試験の実施が困難になってくる印象。
- 比較的ゆっくり状態を保てる疾患と、急激に状態が悪くなる疾患では取扱いが異なるのでは。
- 超希少疾患の定義をすることは難しいと思うが、総合判断をする場合であっても、どのような切り口で判断をするのか、考え方を示すことが重要。

## ■ その他

- 治験が終了してから承認まで間、使えなくて困る患者がいる。single patient INDのようなアクセスの制度も必要。
- 米国のコンパッショネートユースと異なり、日本では拡大治験がなかなか行われたい。これを使いやすくする必要がある。

# 12/13 検討会における主なご意見（条件付き承認制度関係）

## ■ 条件付き承認制度関係

- 現在でも多剤耐性菌の抗菌薬など、国内承認がなく、個人輸入せざるを得ないものがある。そういったものに条件付き承認制度を活用して国内への導入を図ることは重要。
- 米国でAccelerated Approvalを受けた品目のうち、4割程度がアメリカ本承認前に日本でも通常承認を受けていることをもって、日本の承認制度が機能していると解釈するべきではない。その4割の品目であっても、米国の承認から日本の承認までの期間は平均800日程度、中央値500日程度※であり、短くない。
- 日本では2相段階で通常承認をしており、その後積極的に評価を行う機会を失ってしまっている。
- 法改正後の運用実績はゼロであり、運用の見直しを検討してもよいのではないか。
- 研究機関の期待感としては、法改正後の実績がないことは、残念。
- 製造販売後の計画は、期間を含めて具体化する必要がある。
- 必ずしも条件付き承認制度を活用しなくとも、通常的安全性監視活動により対応できる場合もあるのではないか。

※研究班からの補足データ

■ 米国AAから日本の承認までの期間  
（日本の方が承認が早い品目は除く）

【全体】

平均：1157日

中央値：809日

【Convert前に承認された品目】

平均：782日

中央値：517日

# 少数の日本人症例の成績が求められた事例（製薬企業ヒアリング結果）

## アトガム点滴静注液（ファイザー）

- 中等症以上の再生不良性貧血に対する抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン。
- 海外では1985年に承認されて以降、広く用いられており、日本では関連学会からの開発要望に基づき、2018年10月の未承認薬等検討会議において医療上の必要性が高いとされ、企業に対して開発要請がなされた。
- その時点で、日本人データとしては、国内で56例に投与された臨床研究の結果が報告されていたが、論文情報以上の情報は得られていなかった。
- ファイザー社としては、公知申請を希望したが、PMDAからは、日本人症例が必要との見解が示されたため、追加で3例を目標症例数とした非盲検非対照試験を2020年7月～2021年4月の期間実施し、2022年6月29日に承認申請された。

## レカルブリオ配合点滴静注用（MSD）

- カルバペネム耐性菌に対する抗菌薬。
- イミペネム耐性菌（中等度耐性菌を含む）による感染症患者（HABP/VABP、cIAI又はcUTI）50例を対象とする二重盲検比較試験として国際共同第3相試験が2015年10月～2017年9月に実施された。日本におけるイミペネム耐性菌の分離頻度の低さから日本人の組み入れは現実的でなく、企業としては日本人なしでの実施を主張したが、PMDAからは組み入れの努力はすべきとの方針が示され、日本も対象とされた。結果として日本での組み入れはなかった。
- 加えて、イミペネム非感受性菌に限らないHABP/VABP患者537例を対象とする二重盲検比較試験として国際共同第3相試験が2016年1月～2019年4月に実施された。日本人は43例組み入れられた。
- 両試験から得られる日本人患者における本剤に関する情報は限定的であると想定されたため、承認の対象とするためには日本人での特に安全性を確認する必要があるとして国内試験の実施を求められたが、PMDAにより臨床実施の困難さが勘案され、イミペネム非感受性菌に限らないcIAI又はcUTI患者83例を対象とした非盲検非対照試験として国内第3相試験が2017年10月～2018年9月に実施された。
- 米国では2019年7月に、EUでは2020年2月に承認され、日本では2021年6月に承認された。

# AAの取消品目のうち日本で製造販売中の品目

- AA承認が取り消された35品目のうち7品目が日本で製造販売を継続している。  
※残る28品目のうち、27品目は承認されておらず、1品目は承認されたものの薬価削除(販売中止)済み

対象疾患	AA取消の理由	AA試験の対象	検証的試験の対象	AA承認年 (AA取消年)
急性骨髄性白血病	検証的試験(併用療法)の失敗	急性骨髄性白血病患者への単剤療法	急性骨髄性白血病患者への化学療法に対する上乗せ併用療法	2000 (2011)
非小細胞肺がん	検証的試験の失敗	化学療法で再発又は忍容性不良の進行非小細胞肺がん患者	化学療法で再発又は忍容性不良の進行非小細胞肺がん患者	2003 (2012)
炭疽菌 (2剤あり)	試験実施断念	炭疽菌(薬物動態試験のみ)	なし(実施されず)	2004,2004 (2017,2021)
乳がん	検証的試験の失敗	化学療法未治療の患者に対するパクリタキセルとの併用療法	化学療法未治療の患者に対するドセタキセルとの併用療法	2008 (2011)
末梢性T細胞リンパ腫	検証的試験の失敗	少なくとも1回の前治療歴を有する末梢性T細胞リンパ腫患者への単剤療法	CHOP療法に対する上乗せ併用療法	2011 (2021)
乳がん	検証的試験の失敗	PD-L1陽性に対するアルブミン懸濁型パクリタキセル(nab-PAC)との併用療法	PD-L1陽性に対するパクリタキセル(PAC)との併用療法	2019 (2021)

# 対応の方向性（日本人データ関係）①（案）

## ■ 基本的考え方

- 我が国での医薬品の承認審査においては、日本が参加した国際共同治験又は国内試験の結果に基づいて、日本の医療環境下の日本人での有効性及び安全性を評価することが基本であるとする考え方に変更はない。
- ただし、海外で臨床開発が先行している医薬品については、日本で新たに治験を実施することにより、さらに日本人患者の医薬品へのアクセスに時間を要する場合がある。また、追加で日本人試験が求められることにより、日本での開発を断念しているケースもある。
- このため、日本人での有効性・安全性を確保するとともに、治験の追加的な実施によって日本人患者の医薬品へのアクセスが遅れる不利益を最小化する観点から、日本人患者における臨床試験成績がなくとも薬事承認を行うことが適切であると考えられる場合を整理する必要がある（次スライド参照）。
- ただし、日本人患者における臨床試験成績がなく承認申請を行う場合であっても、承認申請と並行して治験（拡大治験を含む）を開始し、日本人患者の投与実績に関する情報を可能な限り収集し、審査において確認するとともに、医療現場へ情報提供することが重要である。また、製造販売後調査等の実施等で日本人患者の投与実績に関する情報が得られると判断される場合もある。
- なお、国際共同治験については、日本人の組み入れ例数が極めて少数であっても、臨床的観点も踏まえた総合的かつ多角的評価により、全体集団の成績とのある程度の比較検討は可能であり、また、医療現場への情報提供等の観点からも、日本が参加する意義はあると考えられる。少数例の国内試験についても同様に一定程度の意義はあると考えられる。

## 対応の方向性（日本人データ関係）②（案）

### ■ 日本人データなしに薬事申請を行う場合に考慮すべき要素

- 日本人患者における臨床試験成績がなくとも薬事申請を行うことが適切であると考えられる場合として、具体的には、次の①～③のいずれにも該当する場合が考えられる。ただし、必ずしもこれらに限られるものではない。
  - ① 海外で既に主たる評価の対象となる臨床試験が完了している
    - ・ 中間解析において主たる評価が可能な場合は、当該中間解析が完了している場合を含む。
    - ・ ただし、海外で臨床試験ではなく症例報告等に基づいて既に承認されている医薬品の場合は、海外で臨床試験が完了している必要はない。
  - ② 極めて患者数が少ないなどにより、日本の承認申請までに国内で追加の臨床試験を実施することが困難
    - ・ 臨床試験の実施の困難性は、必ずしも患者数のみによって判断されるものではなく、疾患等に基づいて総合的に判断すべきものである。
    - ・ なお、抗がん剤においては、国内の患者数が1000人程度であれば一定程度は実施可能だが、500人を下回ると困難になるとの意見があった。
    - ・ 致命的な疾患や、急速かつ不可逆的な進行性の疾患などでは、追加の臨床試験を実施することにより承認までに時間を要する場合の患者の不利益が大きいことから、必ずしも患者数によらず国内での臨床試験の実施が困難と判断される場合がある。
  - ③ 得られている有効性・安全性に係る情報等から、総合的に、日本人におけるベネフィットがリスクを上回ると見込まれること
- なお、医薬品の構造、特性、類薬の状況等から、日本人における民族差があることが具体的に示唆され、安全性や用量の適切性について追加の情報が必要と判断される場合には、日本人における臨床試験（臨床薬理試験を含む）が必要と判断される場合がある。

## 対応の方向性（条件付き承認関係）（案）

- 日本人の臨床試験の結果の提出を承認後に求める場合には、原則として条件付き承認制度を活用することとする。
  - 加えて、米国で迅速承認（Accelerated approval）の対象となり承認後の検証的臨床試験の実施が求められている品目であって、日本では第2相試験の結果により通常承認されているような品目について、今後は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。米国においても、多くの品目では、承認後の検証的臨床試験は、迅速承認の際に根拠とされた臨床試験とは治療ライン等が異なる被験者を対象とするものであることにも鑑み、日本においてはこれまでと同様に通常承認により対応していくことが適切であると考えられるか。
- また、「検証的臨床試験の実施が困難又は相当の時間を要する」との要件については、日本人の追加データが必要となる場合も該当することとする。また、致命的な疾患や、急速かつ不可逆的に進行する疾患など、臨床試験の実施により医薬品の承認が遅れることの患者への不利益の程度が大きい場合には要件に該当することとするなど、幅広く解釈できるものとする。
- 条件付き承認において承認後に実施する検証的臨床試験の対象患者については、必ずしも条件付き承認を受けた範囲と完全に一致する必要はなく、臨床試験の実施可能性を踏まえつつ、異なる治療ラインや、異なる疾患の進行段階であっても認められる場合があるものとする。また、必ずしも日本人が含まれる必要はなく、海外で実施中又は計画されている検証的臨床試験が認められる場合があるものとする。
- なお、「検証的臨床試験の実施が困難又は相当の時間を要する」との要件のあり方や、承認後の取消のあり方を含めた、条件付き承認の制度的枠組みのあり方については、引き続き、法改正の要否も含め、検討を進めるものとする。また、市販後の評価に係るPMDAの体制強化についても、併せて検討を進めるものとする。
- 加えて、条件付き承認の活用を図るため、試行的なパイロット事業として、一つの方策として、審査の過程でアカデミアや患者団体の意見を反映する仕組みについて研究を進めてはどうか。

※ 米国FDAにおいても、新たな審査制度の検討に際して、パイロット事業として試行的に検討が行われる場合がある。