

日本人Phase I 通知の考え方（規制当局の立場）

2024年2月17日

第35回抗悪性腫瘍薬開発フォーラム

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課

松倉 裕二

Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan

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4年9月から開始された「医薬品の迅速・安定供給実現に向けた総合対策に関する有識者検討会」においては、医薬品の早期上市や安定供給を図る観点から、幅広い観点で議論がなされ、令和5年6月9日にとりまとめられており、薬事規制のあり方等関係についても課題が指摘されている。
- 具体的には、いわゆるドラッグロス問題の解消や、安定供給の確保、小児医薬品開発の促進等を図るため、薬事規制のあり方を検討する必要がある。
- このため、本検討会を立ち上げ、これらの論点について検討を進めていく。

検討事項

開発促進	希少疾病用医薬品の指定のあり方について 小児用医薬品の開発促進に資する薬事審査等のあり方について
臨床試験	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 治験の更なる効率化（エコシステム）について
市販後安全対策	製造販売後に実施する使用成績調査等のあり方について リアルワールドデータの活用のあり方について
品質	医薬品の製造方法等に係る薬事審査等のあり方について
情報発信	我が国の薬事制度に関する海外への情報発信について
その他	

スケジュール（予定）

令和5年7月10日	希少疾病用医薬品、小児医薬品
8月7日	日本人第I相試験
9月13日	日本人第I相試験
10月13日	製造方法等
11月15日	GMP、海外情報発信
12月13日	日本人データ、迅速承認
令和6年1月12日	使用成績調査、RWD
2月8日	日本人データ、迅速承認
年度内（予定）	とりまとめ

運用を開始できるものは、とりまとめを待たず実施

検討事項の概要

開発促進

■ 希少疾病用医薬品の指定のあり方

- 日本の希少疾病用医薬品の指定時期が欧米よりも遅く、指定数が少ない現状を踏まえ、開発の早期段階で広範に指定できるよう、運用の見直しを検討

■ 小児用医薬品の開発促進に資する薬事審査等のあり方

- 製薬企業に小児用医薬品の開発を促すため、成人用を開発する段階で、製薬企業に小児用医薬品の開発計画の策定を促すための方策を検討

臨床試験

■ 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

- 海外で早期の臨床試験が実施された薬剤について、第3相試験等の国際共同治験の段階から日本が参加する場合における日本人の安全性の確認の考え方を整理（第1相試験の要否を含む。）
 - 希少疾患等に用いる薬剤であって、外国においてのみ検証的な臨床試験が実施されている場合における薬事承認の考え方を整理
- ### ■ 治験の更なる効率化（エコシステム）
- 日本での治験実施が高コストである現状を踏まえ、GCPの観点から更なる効率化に寄与する運用の見直しを検討

市販後安全対策

■ 製造販売後に実施する使用成績調査等のあり方

- 新薬の製造販売後に行われる安全性監視活動として、多くの場合、使用成績調査（全例調査を含む。）が行われているが、製薬企業の実施負担が大きいとの指摘も踏まえ、製造販売後の情報収集のあり方について検討

■ リアルワールドデータの活用のあり方

- リアルワールドデータの利活用に向けた環境整備が進みつつある現状を踏まえ、その薬事制度における活用のあり方について検討

品質

■ 医薬品の製造方法等に係る薬事審査等のあり方

- 医薬品の承認書における製造方法等の記載や変更管理のあり方について、国際整合性も考慮しつつ検討

情報発信

■ 我が国の薬事制度に関する海外への情報発信

- 海外ベンチャー企業が日本での開発を行わない背景の一つとして、日本の薬事制度に関する理解不足や誤解がある背景を踏まえ、海外への情報発信のあり方について検討

見直しの背景

課題

- 海外で先行して早期の臨床開発が進められた医薬品では、国際共同治験への日本人の参加可否がその後の日本での導入に大きく影響。
- 国際共同治験前に日本人第1相試験を実施するには、一定の時間と費用を要するため、**日本での開発を諦めるケース**があるとの指摘。

ドラッグラグ・ロス
のおそれ

新興バイオ医薬品企業が創製した医薬品の開発の流れ(例)

新興バイオ医薬品企業が実施

候補薬物の発見

非臨床試験

第1相試験 (外国人のみ)

第2相試験 (外国人のみ)

POCに基づき
ライセンスアウト

第3相試験
(大規模国際共同治験)

承認申請

製造販売

日本人が
含まれていない

日本人
第1相試験

事前実施している
場合が多い

これにより第3相試験の開始遅延や、日本の開発不参加のおそれ

大手製薬企業が実施

見直しの経緯

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8月7日検討会（論点提示）

9月13日検討会（方向性を了承）

令和5年12月25日に通知・QAを発出

- 「海外で臨床開発が先行した医薬品の国際共同治験開始前の日本人での第I相試験の実施に関する基本的考え方について」（令和5年12月25日付け医薬薬審発1225第2号医薬品審査管理課長通知）
- 「海外で臨床開発が先行した医薬品の国際共同治験開始前の日本人での第I相試験の実施に関する基本的考え方についての質疑応答集について」（令和5年12月25日付け医薬品審査管理課事務連絡）

医薬薬審発 1225 第 2 号
令和 5 年 12 月 25 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

海外で臨床開発が先行した医薬品の国際共同治験開始前の
日本人での第I相試験の実施に関する基本的考え方について

国際共同治験開始前の日本人での第I相試験の実施に関する考え方については、これまで、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成19年9月28日付け薬食審査発第0928010号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）、
「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」について」（平成24年9月5日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）及び「国際共同治験開始前の日本人での第I相試験の実施に関する基本的考え方について」（平成26年10月27日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡。以下「旧事務連絡」という。）により示してきたところです。

日本人第1相試験の要否に関する従来の取り扱い

■ 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）において、「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」として、**原則として日本人の第1相試験が必要**との考え方が示されている。
- あわせて、「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」として、**日本人第1相試験は求められない場合がある**ことも示されている。

■ 平成24年事務連絡

- 「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」について」（平成24年9月5日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）において、「多くの場合、海外在住日本人を対象として海外の治験施設で実施された結果から日本人の薬物動態を評価することは可能」として、日本人第1相試験は海外で実施することも可能であることが示されている。

■ 平成26年事務連絡

- 平成19年通知以降に集積された知見を踏まえ、「国際共同治験開始前の日本人での第I相試験の実施に関する基本的考え方について」（平成26年10月27日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）において、「国際共同治験を開始する時点で、ヒトでの忍容性について十分に確認できていない、又は日本人での安全性に係るリスクが高い可能性があると考えられる場合には、国際共同治験に日本が参加する前に、日本人での第I相試験を実施することが必要と考えられる。一方で、被験薬のヒトでの忍容性は確認されており、民族的要因が被験薬の安全性に大きな影響を及ぼさないと考えられる場合等には、国際共同治験に日本が参加する前に日本人での第I相試験を実施しないことが許容される場合もあると考えられる。」とされ、日本人第1相試験の要否については、**製剤の特徴、薬物動態特性、薬力学的特性、安全性に関するデータについて総合的に検討した上で判断すべき**とされている。
- また、日本人での第1相試験が必要になる場合、要しない場合の例示がなされている。

日本人第1相試験の要否に関するPMDAの調査結果

- 近年の治験相談や治験届において日本人第1相試験の要否が検討された主な事例を確認し、一般化可能な内容を整理した（調査対象期間：2018～2022年度）。
- 本調査期間においては、日本人第1相試験の実施を一律に求めているはず、日本人第1相試験の要否は、品目の特性、参照可能な類薬の情報、参加予定の国際共同治験のデザイン等、品目に由来する複数の要因を考慮し、総合的に判断されていた。（要因の詳細は次ページ以降に提示）
- 国際共同治験への日本の参加を検討する際には、日本人の被験薬に対する忍容性やPKを含めた民族的要因の地域間差の有無や程度を探索的に検討することが重要となり、日本人第1相試験の実施はそのための有用な選択肢の一つである。
- 一方で、日本人第1相試験の成績がなくてもそれらの国内外差を判断できる場合は、日本人第1相試験を実施しない選択肢も取り得る。また、実施予定の国際共同治験のデザインを工夫することで日本人被験者の安全が確保できる場合等は、日本人の被験薬に対する忍容性やPK等を国際共同治験前に確認する必要性が低い場合もある。

①日本人第1相試験が不要と判断された例

- 被験薬由来の要因（既存情報の利用可能性、民族的要因がないことの予見可能性の大きさ）と併せて、参加予定の国際共同治験において、仮に日本人患者での安全性が他の参加地域での患者と異なった場合でも適切に対応できるよう、日本人被験者で追加の安全確保策を講じることを組み合わせることで日本人第1相試験を実施せずに国際共同治験に参加した品目が多くを占めていた。
- 他に、被験薬由来の要因や国際共同治験全体のデザイン（規定された安全対策で日本人を含む被験者の安全確保が可能と判断された等）を踏まえ、国際共同治験における日本人被験者での特別な対応も不要と判断された品目があった。

②日本人第1相試験が必要と判断された例

- 調査対象期間にPMDAに相談又は治験届がなされた事例において、PMDAとの議論を踏まえ日本人第1相試験の実施が必要と判断された事例は多いとは言えない。
- 日本人第1相試験の実施が必要と判断された事例については、被験薬由来の要因、試験デザインの要因等が考慮されていた。
- 国際共同治験のデザインを適切に工夫する等の対応によって日本人第1相試験を実施しない選択も可能な品目であっても、相談者の判断で日本人第1相試験を実施することが選択された事例もあった。
- 日本人第1相試験の実施が必要と判断されても、日本人第1相試験の完了前に、適時的に必要な結果を確認することで、国際共同治験への日本の参加が可能とされた事例もあった。

国内外の比較（業界アンケート結果）①

国際共同試験に参加するために自国・地域でのP1試験を実施した件数（FIH試験が健康成人対象のもの）

	国際共同試験の件数 (自国・地域でFIH試験不参加)	MRCT前に自国・地域で 追加実施したP1試験数	国・地域を限定した Safety run in設定数
US	30	2	0
EU	42	1	0
日本	60	62 (1)	2
中国	30	24 (4)	0
その他アジア	36	3	0

※括弧内の数字は規制当局から求められて実施した件数

(このうち、アジア地域でFIHが実施されたもの)

	国際共同試験の件数 (自国・地域でFIH試験不参加)	MRCT前に自国・地域で 追加実施したP1試験数	国・地域を限定した Safety run in設定数
US	7	1	0
EU	8	0	0
日本	5	7	0
中国	3	3	0
その他アジア	0	0	0

国内外の比較（業界アンケート結果）②

国際共同試験に参加するために自国・地域でのP1試験を実施した件数（FIH試験が患者対象のもの）

	国際共同試験の件数 (自国・地域でFIH試験不参加)	MRCT前に自国・地域で 追加実施したP1試験数	国・地域を限定した Safety run in設定数
US	6	1	0
EU	16	1	0
日本	29	19 (2)	12
中国	28	7	2
その他アジア	21	0	0

※括弧内の数字は規制当局から求められて実施した件数

(このうち、アジア地域でFIHが実施されたもの)

	国際共同試験の件数 (自国・地域でFIH試験不参加)	MRCT前に自国・地域で 追加実施したP1試験数	国・地域を限定した Safety run in設定数
US	2	1	0
EU	1	1	0
日本	2	1	2
中国	1	0	1
その他アジア	1	0	0

検討会（令和5年8月7日）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、国際共同治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治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、国際共同治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て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。

見直し結果（新通知の考え方）①

「海外で臨床開発が先行した医薬品の国際共同治験開始前の日本人での第Ⅰ相試験の実施に関する基本的考え方について」（令和5年12月25日付け医薬薬審発1225第2号医薬品審査管理課長通知）

<https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/cross-sectional-project/0006.html>

基本的考え方

- 国際共同治験開始前の第Ⅰ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。利用可能なデータから日本人治験参加者の安全性等を検討し、必要な場合を除いて原則として不要。
- 一方、医療機関への情報提供等の観点から、第Ⅰ相試験を国際共同として実施する場合にはそれに日本が参加するなど、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。

見直し結果（新通知の考え方）②

個別品目における判断の考え方

- 希少疾患、難治性かつ重篤な疾患又は小児（成人開発の有無を問わない。）に用いる医薬品などの**アンメットメディカルニーズが高いものについては、適切なインフォームドコンセントを得た上で、日本人第Ⅰ相試験を実施せずとも国際共同試験に参加**できる。
- **それ以外の品目についても、非臨床データや複数の人種での海外試験の結果等から、日本人治験参加者の安全性が許容可能である場合には、実施不要。**一方、**患者数が多く、第Ⅰ相試験を実施する時間が十分にある場合は、実施を検討**すべき。ただし、日本人におけるリスクが外国人におけるリスクを大きく上回らないと判断できる場合などは、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発現する医薬品であり、かつ、日本人での投与経験が少ないなど**安全性情報が限られている医薬品については、日本人第Ⅰ相試験の要否についてより慎重に判断**する必要がある。

その他

- 日本人第 I 相試験の実施の有無にかかわらず、承認申請までの間に、薬物動態・薬力学の国内外差の検討を行うことが重要である。
- 治験依頼者が必要と判断した場合には、国際共同治験において、日本人に対する追加の安全確保策を設定する。
- 最終的には、PMDAは治験相談等において必要な指示又は助言を行う場合がある。

新 Q A ①

「海外で臨床開発が先行した医薬品の国際共同治験開始前の日本人での第 I 相試験の実施に関する基本的考え方についての質疑応答集について」（令和 5 年 12 月 25 日付け医薬品審査管理課事務連絡）

<https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/cross-sectional-project/0006.html>

Q 1. 日本が参加を検討する国際共同治験において、日本人治験参加者の安全性が臨床的に許容・管理可能であるかを判断するために、どのような点を考慮すべきか

以下を総合的に検討して判断。ただし、個々の被験薬の特性に応じて考慮すべき点は異なり得る。

1) 被験薬の安全性に関する事項

- 非臨床試験の結果から、発現機序が明確でなく、国際共同治験で使用される用量でも発現する可能性がある重大なリスク（死亡に至る、又は回復性の認められない所見等）が示唆されていないか **etc.**

2) 被験薬の民族的要因の影響に関する事項

- 薬物動態に民族差が生じる可能性は低いと、以下の観点から総合的に推定できる **etc.**
 - 線形性を示すか
 - 代謝をほとんど受けないか、または複数の代謝・消失経路が関与するか
 - 関与する代謝酵素やトランスポーターの遺伝子多型等に民族差はないか、また、民族差があったとしても、血中濃度が増加する遺伝子型の保有率が外国人と比較して日本人で高くないか
 - BMIや体重による影響は大きくないか
 - 得られている情報に基づく適切なモデルを用いた母集団薬物動態解析等において、民族的要因の影響が大きいことが推定できるか

新 Q A ②

「海外で臨床開発が先行した医薬品の国際共同治験開始前の日本人での第 I 相試験の実施に関する基本的考え方についての質疑応答集について」（令和 5 年 12 月 25 日付け医薬品審査管理課事務連絡）

<https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/cross-sectional-project/0006.html>

Q 2. 国際共同治験における日本人治験参加者に対する追加の安全確保策として、どのような方策がとり得るか

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するに足る事前情報がない場合は、例えば、以下のような方策がとり得る。ただし、実施すべき方策は、個々の被験薬の特性に応じて異なり得る。

- 先行して少数例の日本人治験参加者の安全性（必要に応じて薬物動態も含む）を評価するコホートを設定する。
- 一定数の日本人治験参加者での安全性評価が完了するまでは、適切な間隔をあけて少数例に分けて（例えば1例ずつ）投与する。
- 投与初期の来院・モニタリング頻度を増やす。
- 投与初期は入院管理する又は一定時間治験実施施設内に日本人治験参加者を留めて観察する。
- 一定数の日本人治験参加者での安全性評価が完了するまでは、独立データモニタリング委員会等、第3者から構成される組織において日本人治験参加者に特に注意を払った安全性のモニタリングを実施し、参加継続の可否等を検討する。

海外への情報発信

- 通知・Q Aは日本語と同時に**英訳を作成・公表済み**。
- 海外ベンチャー企業等に向けて情報発信していく。

Basic principles for conducting phase 1 studies in Japanese prior to initiating multi-regional clinical trials including Japan for drugs in which early clinical development is preceding outside Japan

1. Introduction

The possibility for Japanese to participate in MRCTs may significantly affect the success or failure of the study, where early clinical development is preceding outside Japan. When global development begins to be considered, it is necessary to provide basic principles for the necessities of conducting phase 1 studies prior to initiating MRCTs including Japan for drugs in which early clinical development is preceding outside Japan. The safety of Japanese participants in MRCTs is a concern caused by the delay of the introduction of the study drug.

Q&A for basic principles for conducting phase 1 studies in Japanese prior to initiating multi-regional clinical trials including Japan for drugs in which early clinical development is preceding outside Japan

Q1 What points should be considered to determine whether the safety of Japanese participants is clinically acceptable and manageable in the multi-regional clinical trial (MRCT) in which Japan will participate?

(Answer)

The risks of the study drug should be comprehensively examined, mainly taking into account the points described in the following 1) and 2), to confirm that there is a possibility that the risk for Japanese participants is greater than that for non-Japanese participants, and then determine whether the safety of Japanese participants in the MRCT is clinically acceptable and manageable in the proposed dosing

国内の創薬力強化、治験環境の整備とともに、海外先行開発品を導入しやすい環境作りにより、ドラッグラグ・ロスの解消に努めていきます。

ご清聴ありがとうございました