

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2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8月7日

厚生労働省医薬・生活衛生局

医薬品審査管理課

Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan

日本人第1相試験の必要性について（概要）

背景

- 本年6月にとりまとめられた医薬品の迅速・安定供給実現に向けた総合対策に関する有識者検討会報告書では、「国際共同治験に参加するための日本人データの要否など、薬事承認制度における日本人データの必要性を整理すべきである」とされている。
- 近年、海外で承認されている医薬品が日本では開発に着手すらされない「ドラッグ・ロス」が拡大しているとの指摘があり、その対策の一環として、本件について検討したい。

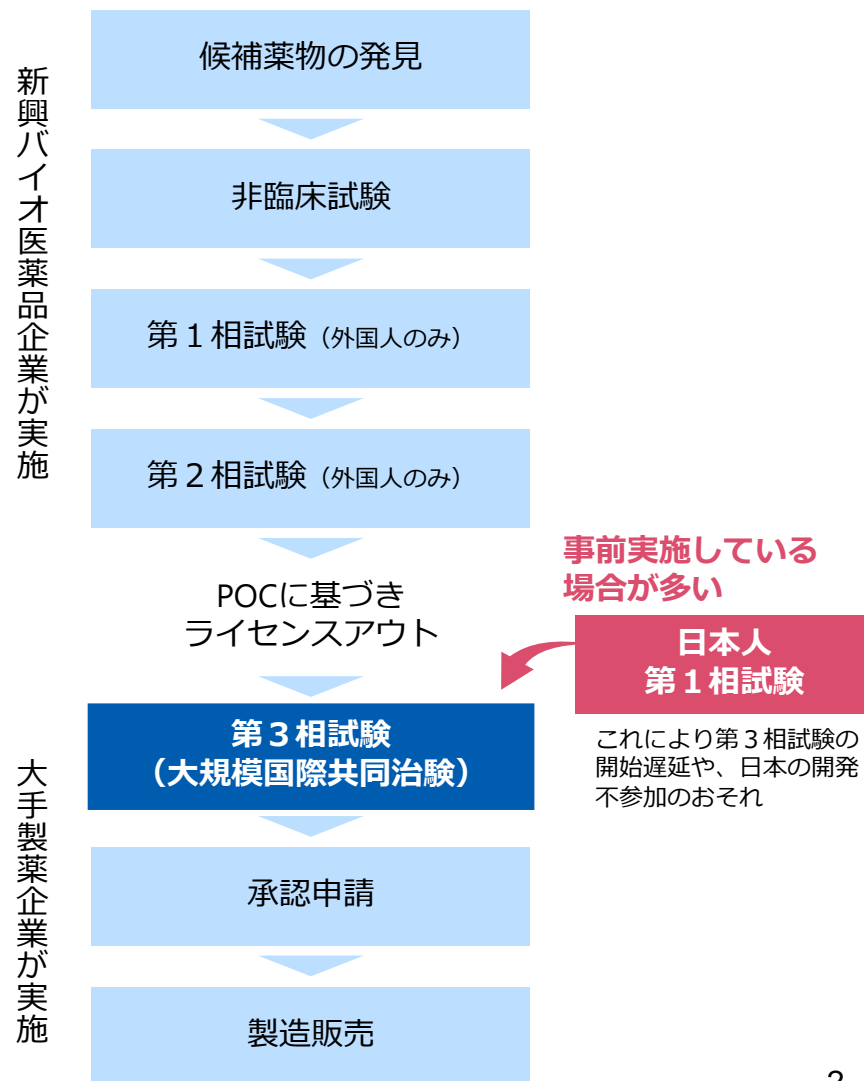
医薬品開発の環境変化と開発の流れ

- 近年、創薬環境の変化に伴い、大手製薬企業であっても創薬シーズをベンチャー等の新興バイオ医薬品企業に依存する傾向が強まっている。
- 欧米の新興バイオ医薬品企業は、経営上の事情等から、開発の早期段階では、日本での開発を欧米と同時に行うことは少ないため、大手製薬企業が導入した以降（主に第2相試験の終了後）に日本での開発を検討・着手するケースが増加している。

日本人第1相試験の必要性

- 現在、国際共同治験に日本が参加するにあたって、日本人での安全性に関する説明が十分になされない場合は、日本人での第1相試験を実施する必要があるとされている。
- 一方、日本人第1相試験を実施するためには、一定の時間と費用を要することから、それによって第3相試験の開始が遅延したり、それを回避するために日本での開発を諦めるケースがあるとの指摘がある。
- 治験における安全性の確保と、新薬の迅速な実用化を両立するため、国際共同治験実施前の日本人第1相試験の必要性に係る考え方を整理したい。

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）



国際共同治験の参加前に日本人第1相試験を実施すると、国際共同治験への日本の参加の遅れ、日本の不参加、さらには日本での開発断念に繋がる場合がある状況を踏まえ、日本人第1相試験の実施に関して、製薬業界からは次のような意見を受けている。

- 国際共同治験に参加する前に、日本人第1相試験の実施が原則として必要であるとの現在の考え方を変更し、利用可能なデータから安全性・忍容性のリスクが説明でき許容・管理可能な場合には、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考え方を原則としてはどうか。
- 日本人第1相試験の要否についてPMDAと企業の判断の基準にはギャップがある。安全性・忍容性のリスク評価についての観点や考え方を可能な限り具体的に文書化することで、PMDAや治験実施施設、企業（ベンチャーを含む）を含めた関係者の共通理解を高めたい。

※国際共同治験WGにおいて製薬協・PhRMA・EFPIAから聴取した内容

製薬業界の意見（意見の背景等）

製薬業界の意見に関する理由や背景としては、以下のようなことを聞いている

- 国際共同治験の実施前に日本人第1相試験の実施が必要となると、国際共同治験の開始が遅れ、場合によっては日本が参加できないこととなる。更には日本で開発することを断念する場合もある。欧米に本社を置くグローバル企業では、日本人での第1相試験が必要という独自の要求への対応は難しく、欧米中心に臨床開発を進めた上で、日本での開発については国際共同治験を開始するタイミングで検討が行われる場合も多い。
- 日本人第1相試験の実施の必要性が、日本独自の要求事項であり、その必要性についても日本人での投与経験がないこと以外の十分な理由が示されないため、本社に理解されない。欧米でも自国の国民での第1相試験の実施は求められず、例えばアジア人の第1相試験が実施されていればその後の欧米での臨床試験の実施は可能な場合がある。
- グローバルな医薬品開発環境の中で、第1相試験を実施せずに国際共同治験に日本が参加する際、日本人のみSafety run inコホート*を求めないでほしい。Safety run inコホートの設定のようなプロトコールの変更については、日本独自の要求のためにFDA等と合意したプロトコールを変更することは難しく、本社から認められないことが多い。
- 薬物動態の解析であれば、国際共同治験における日本人集団についてPPK解析を行う方が、症例数の少ない（数例程度）第1相試験の結果よりも多くの情報が得られる。第1相試験の結果では日本人と外国人で薬物動態に違いが見られたとしても、例数が少ないことによる偶然の違いである可能性もあり、その後の第3相試験のPPK解析では同様の傾向であったといった経験もある。
- 過去には民族差についての知見が少なく、日本人第1相試験の実施が必要である時代もあったが、近年では民族差について薬剤の特性から予想ができる場合もあり、必要があると予想される薬剤に対してのみ日本人第1相試験を実施する対応によっても日本人の安全性を確保することは可能。
- PMDAとの事前相談が必要となると、そのために数ヶ月単位の時間を要するため、結果として国際共同治験の開始に間に合わない場合がある。また、海外ベンチャー企業にとっては、日本の制度の理解が十分浸透していないところ、事前相談しなければ計画が立てられないことがわかると、その時点で日本を開発対象に含めない判断がなされる場合があると聞いている。

*Safety run in コホート：複数のより低用量から、あるいは国際共同治験と同用量で症例の組み入れを制限し（限られた施設、次の症例の組み入れに一定の期間を設けるなど）、本コホート以外の被験者よりも頻回に安全性をモニタリングしたうえで、そのコホートのみでの一定期間の安全性を第三者機関を入れて評価するもの

日本人第1相試験の要否に関するこれまでの取り扱い

■ 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1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1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1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1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1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これまでの取り扱い（続き）

■ 平成26年事務連絡での例示抜粋

「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）（抄）

（1）日本人での第I相試験が必要と考えられる場合の例

- ア 海外での早期臨床試験で重大な安全性の懸念が認められており、その機序等も明確になっておらず、日本人における当該リスクが外国人と同等あるいはそれ以下であることを示す信頼性のあるデータが得られていない場合
- イ 類薬のない新規の有効成分で、海外においても第I相反復投与試験の結果が得られていないなど、海外での使用経験は極めて限られており、日本が参加しようとしている国際共同治験での用法・用量が外国人においても十分な安全性が確保されているとは判断できない場合
- ウ 被験薬の薬物動態特性、海外臨床試験結果、類薬での試験結果等から、日本人における血中濃度又は安全性に係るリスクが外国人よりも顕著に高いと推測される場合で、国際共同治験で用いる用量を日本人患者に投与した場合の安全性が、外国人での臨床試験結果から担保されていない場合

（2）日本人での第I相試験を実施しないことが許容されうると考えられる場合の例

- ア 日本人患者数を考慮すると、大規模比較検証試験や希少疾病を対象とする比較検証試験への速やかな参加を特に考慮すべき場合で、被験薬について、海外臨床試験で十分な投与経験に基づく安全性が確認されており、得られている知見において民族的要因に民族間での顕著な差異は認められないと判断できる場合
- イ 併用投与の場合で、被験薬及び併用薬で一定の毒性が認められるものの、単独投与における開発医薬品の安全性が日本人で確認されており、民族的要因に関する既存の知見から、安全性に民族間での顕著な差異は認められないと判断できる場合
- ウ 既に日本で承認済みの医薬品の新投与経路、新用量又は新剤形の開発で、既承認医薬品での臨床効果に民族的差異は認められておらず、開発対象の投与経路、用量又は剤形での安全性に係るリスクは、既承認医薬品でのリスクと同等以下と考えられる場合
- エ バイオ後続品の開発の場合で、適切に実施された品質及び非臨床試験で先行バイオ医薬品との高い類似性が示されており、かつ先行バイオ医薬品の薬物動態が国内外で類似している場合。なお、バイオ後続品の開発では、日本人を対象とした臨床薬理試験（先行バイオ医薬品との薬物動態の同等性試験を含む。）が不要な場合もある

現時点におけるPMDAの考え方及び運用について

国際共同治験に日本が遅滞なく参加し、迅速な薬事承認に結びつける観点から、日本人第1相試験*の実施に関して、下記のとおり柔軟に対応している。

- 国際共同治験に参加する前に一律に日本人第1相試験の実施を求めてはならず、その時点で利用可能な情報を基に、疾患と被験薬の特徴も踏まえて、その実施の可否を品目ごとに検討している（実際には、さらに患者数や国際共同治験のスケジュールも考慮）。
- 具体的に懸念される民族差がないことが明らかな場合には、日本人第1相試験を実施せずとも、国際共同治験に参加することに問題はない。
- 先行する海外試験の情報、類薬の情報、疾患の特性等から具体的に懸念される民族差とその差の程度が推定できる場合には、日本人第1相試験の実施が不要と判断できる可能性があるため、差の程度に応じて国際共同治験に参加することの是非を検討し、「是」の場合は、日本人被験者の安全が確保される試験デザインなのか、さらに精査する。
- 具体的に懸念される民族差が明らかではない場合（検討していない場合、検討した範囲では差があるかないか判断できない場合も含む）には、日本人第1相試験を実施する意義の有無（必要性）について検討する。
- 以上の検討のもと、国際共同治験に参加する日本人被験者が他の地域の被験者に比べてより大きなリスクを負わされている可能性が否定できない場合は、Safety run inコホートを設ける等の安全対策を求めている。
- なお、これらの考え方を可能な限り具体的に文書化することに一定の意義はあるが、開発中の被験薬ごとにその特性や対象疾患、類薬の開発状況、開発ステージなど様々な要因が異なるため、日本人第1相試験の可否について個別の判断が必要となることに留意が必要。

*：参加予定の国際共同治験とは別に実施される日本人対象の第1相試験であり、日本人における被験薬の忍容性、PKの評価を主な目的とし、併せて実施済みの外国人対象の第1相試験の成績との比較（国内外の類似性検討）も目的とする。

日本人第1相試験の要否に関するPMDAの調査結果（総評）

- 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。

日本人第1相試験の要否に関するPMDAの調査結果（詳細）①

①日本人第1相試験が不要と判断された例における考慮された要因

【被験薬由来の要因】

- 品目の特性から、安全性やPKが民族的要因の影響を受けにくいことが推測できる（例：抗体薬、核酸医薬品、ペプチド薬、内因性物質、全身循環への移行がほとんどなく、作用が局所的な薬等）。
- 十分な安全域を以て治験の検討用法・用量が設定できる。
- 想定している薬効用量での安全域が十分とまでは言えなくても、参加予定の国際共同治験において、安全性に関する懸念が十分に低い低用量からの漸増が行われる等、第1相試験に類似した安全対策が設定されている。
- 想定されるリスクがある程度特定されており、当該リスクについて選択・除外基準、モニタリング等により管理可能。
- 先行して実施された海外の臨床試験において、想定される臨床曝露量を十分カバーする範囲で安全性上の大きな問題が認められていない。
- 健康成人対象の第1相試験では、検討できる用量に制限があり、今後の試験計画の検討に必要な忍容性やPKの評価ができない、又は有用な情報が得られないことが想定され、開発早期から患者を対象とした探索的試験の実施が合理的であると判断される。
- 参照可能な類薬の情報から、被験薬の安全性プロファイルやPKが十分に予測可能であり、民族的要因の影響を受けにくいことが想定される。
- 被験薬のPK・有効性・安全性に影響する民族的要因が既存情報から明確（特定済み）で、且つその要因に民族差がないことが判明している。

【国際共同治験の実施時期に関連する要因】

- 対象疾患が希少、重篤、治療薬に限られる等医療ニーズが高く、直近の国際共同治験に参加することで開発効率が大きく向上することが見込まれる。

【国際共同治験に参加する日本人被験者で追加した安全確保策】

- 先行して日本人被験者の安全性（必要に応じてPKも含む）を評価するコホート（いわゆるSafety run in、Safety lead-inコホート）の設定。
- センチネル投与（安全性が確認できる最初の●例までは一例ずつ投与）。
- 投与初期の来院頻度を増やす。
- 投与初期は入院管理又は数時間施設内に留めて観察する。
- 独立データモニタリング委員会等、第三者から構成される組織において日本人被験者に特に注意を払ったモニタリングを実施する。

日本人第1相試験の要否に関するPMDAの調査結果（詳細）②

②日本人第1相試験が必要と判断された例における考慮された要因

【被験薬由来の要因】

- 新規作用機序で安全性プロファイルが十分に検討されておらず、日本人被験者の安全性の懸念の有無が判断できない。
- 既存品からの変更（修飾）によるPKプロファイル等への影響が大きく、既存品の情報を参照することに限界がある。
- 遺伝子多型の割合に民族差があると知られている代謝酵素により主に代謝される薬剤であり、PKや安全性に民族差が生じる可能性がある。
- 想定されるリスクに比較的高頻度に発現する重篤な事象が含まれ、かつ、そのリスクと民族的要因との関連が不明である。
- 特定された重要なリスクが曝露量依存的であり、十分な安全域がとれない等、PKの民族差が安全性に大きく影響する可能性がある。

【試験デザインの要因】

- 事前情報が少なく、日本人では低用量から漸増しての安全確認が必要と考えられたが、参加予定のMRCTは用量漸増が行われない固定用量の並行群間比較試験であるため、国際共同治験内での安全確保が困難と判断された。

実際の審査品目における日本人第1相試験の実施状況

- 令和4年度に承認された新有効成分含有医薬品（ワクチンを除く）は32品目であった。
- このうち、国際共同治験を評価資料として承認されている品目は21品目あり、日本人第1相試験を実施していない品目は、ボソリチド（軟骨無形成症）、カボテグラビル／リルピビルン（HIV-1感染症）の2品目であった。
- また、国内試験等を主要な臨床成績として承認されている品目であって、日本人第1相試験を実施しなかったものは、ペグバリアーゼ（フェニルケトン尿症）、コール酸（先天性胆汁酸代謝異常症）、抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン（再生不良性貧血）の3品目であった。
- 日本人第1相試験を実施しなくともその後の臨床試験に日本人が参加することが認められた理由としては、患者数が限られている等の医療ニーズが高い疾患であることや、第3相試験において日本人の安全性に十分配慮する計画（※）であったことなどが挙げられる。なお、これらの5品目はいずれも希少疾病用医薬品の指定を受けている。

（※）一般に、第3相試験において、日本人については同時ではなく段階的に組み入れることや、投与初期は（例えばPKデータ取得のため）入院、頻回の来院、投与後の一定時間の観察を行うこと、日本人のみ低用量から開始するなどのいわゆるSafety run inコホートを設定、といった対応が想定される。
- なお、これら32品目については、日本人第1相試験を実施していない品目を含め、臨床データパッケージに含まれる第3相国際共同治験等に基づく解析により薬物動態について日本人と外国人の間で臨床的に問題となる違いは認められていない（具体的な評価の内容の例は参考参照）。ただし、あくまで結果論であり、それだけをもって日本人第1相試験の要否について安易に判断するべきものではないと考えられる。

日本人及び外国人における薬物動態の差異に係るPMDAの評価の例

■ ペグセタコプラン（審査報告書の抜粋）

6.R.1 日本人及び外国人における本薬の薬物動態及び薬力学作用の差異について

申請者は、日本人及び外国人における本薬の薬物動態及び薬力学作用の差異について、以下のように説明している。薬物動態について、国内第Ⅰ相試験（APL2-102 試験）及び海外第Ⅰ相試験（APL-CP0713-1 試験）の本薬の血清中薬物動態パラメータを比較したところ、本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、本薬 180 mg 群を除いて、日本人健康成人と海外健康成人との間で類似していた（表 15 及び表 16）。

表 15 日本人健康成人に本薬を単回皮下投与したときの血清中薬物動態パラメータ

本薬投与量 (mg)	例数	C_{max} (µg/mL)	$t_{max}^{a)}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (µg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/h)
180	4	40 (12)	144 (120, 168)	18,380 (8.9)	—	9.8 (9.5)
360	4	63 (27)	192 (120, 241)	31,980 (12)	—	11 (13)
720	4	146 (6.4)	132 (120, 168)	67,150 (11)	—	11 (11)
1440	4	242 (26)	156 (72, 168)	113,700 (21)	—	13 (23)

幾何平均値（幾何変動係数%）、—：算出せず
a) 中央値（最小値、最大値）

表 16 外国人健康成人に本薬を単回皮下投与したときの血清中薬物動態パラメータ

本薬投与量 (mg)	例数	C_{max} (µg/mL)	$t_{max}^{a)}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (µg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/h)
45	4	5.8 (34)	144 (72, 168)	2,611 (29)	194 (18)	17 (29)
90	4	24 (36)	108 (96, 168)	8,096 (18)	223 (18)	11 (18)
180	4	31 (9.3)	144 (96, 408)	13,520 (7.4)	211 (20)	13 (7.4)
360	4	72 (26)	108 (96, 144)	28,930 (18)	203 (10)	12 (18)
720	4	139 (12)	132 (96, 144)	59,040 (12)	235 (6.3)	12 (12)
1440	4	249 (20)	108 (72, 144)	97,320 (13)	209 (4.4)	15 (13)

幾何平均値（幾何変動係数%）
a) 中央値（最小値、最大値）

また、国際共同第Ⅲ相試験（APL2-302 試験）においてPNH患者に対して本薬 1080 mg を週 2 回皮下投与したときの本薬の薬物動態を外国人及び日本人で比較した結果は、表 26 のとおりであり、日本人と外国人の間で意味のある差は認められなかった。したがって、本薬 180 mg を超える用量を単回皮下投与したとき及び本薬 1080 mg を週 2 回皮下投与したときの本薬の薬物動態に日本人と外国人において意味のある差は認められていないと考える。

薬力学作用について、国際共同第Ⅲ相試験（APL2-302 試験）における外国人及び日本人の血清中 C3濃度推移は、表 27 のとおりであり、本薬の反復投与後の血清中 C3 濃度は外国人と日本人で類似していた。

機構は、申請者の説明を了承した。

表 26 PNH患者に本薬を反復皮下投与したときの血清中本薬トラフ濃度 (µg/mL)

本薬群		16週 (Day 112)	48週 (Day 336)
		外国人	714±114 (31例)
	日本人	717±83 (5例)	568±103 (3例)
エクリズマブ群	外国人	—	610±186 (15例)
	日本人	—	710±120 (3例)

平均値±標準偏差（例数）、—：該当せず

表 27 PNH患者に本薬を反復皮下投与したときの血清中 C3 濃度のベースラインからの変化量 (g/L)

本薬群		16週 (Day 112)	48週 (Day 336)
		外国人	2.97±0.56 (20例)
	日本人	2.23±0.40 (5例)	2.18±0.39 (3例)
エクリズマブ群	外国人	-0.01±0.15 (26例)	2.31±0.77 (13例)
	日本人	0.02±0.14 (5例)	2.29±0.46 (3例)

平均値±標準偏差（例数）

日本人及び外国人における薬物動態の差異に係るPMDAの評価の例（続き）

■ ステムリマブ（審査報告書の抜粋）

6.R.1 日本人及び外国人における本薬の薬物動態の差異について

申請者は、日本人及び外国人における本薬の薬物動態の差異について、以下のように説明している。

国際共同第 III 相試験のデータを含む母集団薬物動態解析において、日本人での定常状態における曝露量は、外国人と比較し C_{max}及び AUC はそれぞれ 1.33 倍及び 1.24 倍高かった。日本人と外国人の薬物動態の差の原因は明確ではないものの、本薬はヒト化 IgG4 モノクローナル抗体であり、他の IgG モノクローナル抗体と同様に、主な消失経路はペプチドやアミノ酸への分解等であることから、本薬の薬物動態は民族的要因の影響を受けにくいと考えられること、また、国際共同第 III 相試験における有効性及び安全性について、明らかな人種差はみられなかったことから、日本人と外国人における本薬の薬物動態の差異が臨床的に特段問題となるようなことはないと考ええる。

機構は、申請者の説明を了承した。

■ ミリキズマブ（審査報告書の抜粋）

6.R.1 日本人及び外国人 UC 患者における本薬の薬物動態の差異について

申請者は、日本人及び外国人 UC 患者における本薬の薬物動態の差異について、以下のように説明している。

母集団薬物動態解析（6.2.4 参照）に基づく本薬の薬物動態パラメータの推定値は表 15 のとおりであり、UC 患者に本薬 200 mg を 4 週間ごとに皮下投与又は本薬 300 mg を 4 週間ごとに静脈内投与したとき、外国人 UC 患者と比較して、日本人 UC 患者で曝露量が僅かに高い傾向が認められた。当該結果が得られた理由について、日本人と外国人における体格の違い（平均体重：日本人 64.1 kg、外国人 73.6 kg）が影響していると考えられるものの、体重及び BMI に起因する曝露量の差は、曝露量の個体間変動（AUCの変動係数%：静脈内投与時 34%、皮下投与時 58%）と比較して小さいと考えられた。また、共変量解析の結果、民族差は薬物動態の共変量ではないことが確認されている（6.2.4 参照）。

以上より、日本人 UC 患者と外国人 UC 患者における曝露量の差異は、臨床的に大きな影響を及ぼさないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

表 15 本薬を皮下投与又は静脈内投与した時の薬物動態パラメータ（推定値）

人種	投与経路	本薬投与量	例数	C _{max, ss} (µg/mL)	t _{max} ^{a)} (day)	AUC _{0-∞, ss} (µg·day/mL)	C _{trough} (µg/mL)
日本人	皮下	200 mg	121	12.4 (36)	5.2 (4.1-5.9)	205 (43)	2.5 (70)
	静脈内	300 mg	121	110 (14)	—	664 (31)	4.2 (95)
外国人	皮下	200 mg	1,008	10.1 (42)	5.0 (3.3-6.4)	158 (49)	1.7 (81)
	静脈内	300 mg	1,008	98.9 (19)	—	529 (33)	2.6 (115)

幾何平均値（変動係数%）、—：該当せず

a) 中央値（最小値-最大値）

日本人及び外国人における薬物動態の差異に係るPMDAの評価の例（続き）

■ ボソリチド（審査報告書の抜粋）

6.R.1 国内外の薬物動態及び薬力学的作用の比較について

申請者は、日本人及び外国人の薬物動態及び薬力学的作用について、以下のように説明している。301試験及び302試験において、日本人及び外国人ACH患者に本剤15 μ g/kgを反復皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータは表36のとおりであり、日本人の薬物動態は外国人の薬物動態のばらつきの範囲内であり、日本人と外国人で薬物動態は同様であった。

また、薬力学的作用について、301試験及び302試験における日本人及び外国人ACH患者に本剤15 μ g/kgを反復皮下投与したときの尿中cGMP/Crの各評価時点における投与前からの最大変化量は表37、血清CXMのベースラインからの変化量の推移は表38のとおりであり、小児ACH患者での薬力学的作用に関するパラメータの個体間変動が大きいことから国内外での本剤の薬力学的作用の比較には限界があるものの、日本人と外国人で薬力学的作用に大きな違いはないと判断した。

以上より、日本人及び外国人における本剤の薬物動態及び薬力学的作用について大きな違いは認められていないと考える。

表 36 本剤 15 μ g/kg を反復投与したときの薬物動態パラメータ

試験	投与群	評価時点	例数	対象	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng \cdot min/mL)	t _{max} (min)	t _{1/2} (min)
301 試験	本剤群	1 日目	3	日本人	5.54 \pm 3.60	216 \pm 156	14 [5, 16]	22.3 \pm 6.65
			55	外国人	7.27 \pm 9.89	244 \pm 236	15 [5, 35]	21.0 \pm 4.61 ^{b)}
		26 週時	2	日本人	4.15, 16.9	199, 582	7, 12	21.5, 25.2
			53	外国人	6.36 \pm 7.90	250 \pm 210	15 [0, 35]	26.7 \pm 9.23 ^{c)}
		52 週時	2	日本人	2.21, 9.66	95, 279	6, 13	10.1, 17.2
			54	外国人	5.79 \pm 3.67	293 \pm 238	15 [5, 60]	28.5 \pm 9.62 ^{d)}
302 試験 ^{a)}	プラセボ/本剤群	1 日目	4	日本人	6.48 \pm 2.01	242 \pm 88.6	13.5 [5, 15]	27.3 \pm 5.15
			55	外国人	5.31 \pm 3.03	218 \pm 133	15 [5, 48]	23.6 \pm 6.20 ^{e)}
	本剤/本剤群	52 週時	2	日本人	4.94, 6.06	168, 227	14, 15	26.7, 29.8
			54	外国人	7.40 \pm 6.65	361 \pm 276	15 [4, 55]	30.7 \pm 7.53 ^{f)}

平均値 \pm 標準偏差、t_{max}は中央値〔範囲〕、2例以下の場合は個々の値

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC₀₋₂₄：濃度測定が可能な最終測定時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積

t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期

a) プラセボ/本剤群の1日目、及び本剤/本剤群の52週時の薬物動態は、301試験で規定された52週時の来院の翌日に評価された

b) 52例、c) 51例、d) 46例、e) 53例、f) 48例

表 37 尿中 cGMP/Cr の各評価時点^{a)}における投与前からの最大変化量

対象	1 日目 ^{a)}		26 週時		52 週時	
	投与前	投与後 最大変化量	投与前	投与後 最大変化量	投与前	投与後 最大変化量
日本人	1903 [1246, 6095] (5例)	9104 [2854, 12197] (5例)	2961, 3040 (2例)	4108, 32639 (2例)	2020, 2428 (2例)	4442, 5330 (2例)
外国人	1777 [805, 4643] (111例)	4941 [-204, 22225] (107例)	1779 [744, 6549] (68例)	4692 [1490, 24302] (67例)	1783 [925, 3889] (60例)	5893 [754, 17747] (59例)

中央値〔範囲〕（例数）、2例以下の場合は個々の値、単位：pmol cGMP/mg Cr

a) プラセボ/本剤群は本剤投与開始時から、本剤/本剤群は301試験の本剤投与開始時からの評価時点

表 38 血清 CXM^{a)}の各評価時点におけるベースラインからの変化量^{b)}

対象	ベースライン ^{b)}	13 週時 ^{a)}	26 週時 ^{a)}	39 週時 ^{a)}	52 週時 ^{a)}
日本人	11800 [8790, 20300] (6例)	-2600, 14100 (2例)	-7600, 10200 (2例)	-8200, 5100 (2例)	4300, 7700 (2例)
外国人	9580 [1820, 34500] (111例)	5515 [-17500, 25800] (90例)	4200 [-3300, 27700] (67例)	4600 [-2710, 21100] (55例)	4040 [-5050, 25100] (58例)

中央値〔範囲〕（例数）、2例以下の場合は個々の値、単位：pg/mL

a) 血清 CXM は本剤投与前の値を用いて検討された、

b) プラセボ/本剤群は本剤投与時からの結果、本剤/本剤群は301試験のベースライン時からの結果を示す

機構は、301試験及び302試験に組み入れられた日本人ACH患者数は限られていることから、国内外の薬物動態及び薬力学的作用の類似性を明確に結論付けることは困難と考えるが、提出された試験成績からは日本人と外国人ACH患者で大きく異なることを示す結果は認められていないことを確認した。

日本人第1相試験において日本人特有の安全性の懸念が見られた例

- 日本人第1相試験を実施したことにより、外国人と異なる、日本人において特有の安全性の懸念が見られた例は限られるものの、以下のようなものがある。
- 本剤については、類薬（他のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤）においても日本人では消化器系副作用の発現に注意する必要があることが経験的に知られており、このような類薬における安全性の民族差も日本人第1相試験実施の必要性を検討する上で考慮すべき要因になるものと考えられる。
- なお、本剤は別剤形での申請が行われたためPMDAの審査において把握することができたが、単に日本での開発が中止となった品目については、通常、詳細な理由やデータは把握することはできない。

■ リバスタチンカプセル

- 日本人アルツハイマー病患者を対象に実施された第1相試験において、本薬2mg/日から開始し、2週間ごとに2mg/日ずつ増量することとされた。4例が組み入れられ、3例において6mg/日以上投与時に有害事象が認められた。有害事象は嘔吐、食欲低下、下痢が各2例、便失禁、イレウス、食道裂孔ヘルニア、逆流性誤嚥性肺炎が各1例であった。3例中2例は減量で軽快したが、1例は嘔吐物の誤飲によって発現した肺炎により死亡した（治験薬との因果関係は否定された）。
- この結果を受けて、**本薬の日本でのカプセル剤の開発は中止**され、副作用の軽減が示された貼付剤の開発が進められた（2011年4月承認済）。
- 欧米では、カプセル剤が承認されている。米国での添付文書によると、カプセル剤に係る臨床試験での主要な有害事象の発現頻度は、1,189例中、吐き気47%、嘔吐31%、食欲不振17%、めまい21%とされている。

欧米での審査の考え方

- 米国FDAは、2016年10月にガイダンス“Collection of Race and Ethnicity Data in Clinical Trials（臨床試験における人種および民族性データの収集）”、2022年4月にドラフトガイダンス“Diversity Plans to Improve Enrollment of Participants from Underrepresented Racial and Ethnic Populations in Clinical Trials; Draft Guidance for Industry（臨床試験における過小評価されている人種および民族集団からの参加者の登録を改善するためのダイバーシティ計画 業界向けガイダンス）”を発出するなど、臨床試験において人種差・民族差の評価を行うことの重要性を示している。
- ドラフトガイダンスにおいては、「歴史的に過小評価されてきた人種および民族集団から代表的な数の参加者を登録する計画をIND申請に提出することを推奨する」とされているが、この時期としては「遅くとも治験依頼者がピボタル試験に関するフィードバックを求めているときまでに行われるべきである（多くの場合、第2相終了（EOP2）ミーティング中に）」とされており、多くの場合、第2相試験終了後の段階での検討が求められている。
- なお、製薬業界からは、一般に米国では、第2・3相試験の開始に当たって、特定の地域の白人での第1相試験の実施は求めておらず、例えばアジア人での第1相試験の結果のみに基づいて第3相試験等を実施することも許容されている、と聞いている。実際にそのような例があることは厚労省としても確認しているが、多くの場合、欧米の企業が主導して開発を行っている経緯上、結果的に白人を含めた第1相試験が実施されていることが多い。
- 製薬業界からは、EUでの審査においても、米国と異なる臨床データパッケージを求められることは基本的にはなく、EU領域内において改めて第1相試験を実施する必要はない、と聞いている。

海外の規制状況（業界アンケート結果）

海外規制当局の判断の考え方に係る個々の製薬企業の経験

※あくまで個社の経験であり、一般論ではないことに留意が必要

米国

- MRCT（国際共同治験）参加前にUSにおけるP1試験をFDAから求められた事例は無かった。
- FDAはUSで実施されていないP1試験を受け入れたという具体事例はある。
- MRCTを実施するにあたって、FDAから民族間差に関して問われた経験はない。（例：抗がん剤領域で、JPでdose-escalation実施後、決定した推奨用量でのJP/USのexpansion実施した際に何ら支障なかった）
- 米国では、アジアP1試験がすでに実施されている場合、民族の違いを考慮して追加の白人のP1試験を必要とせずに、MRCTに参加することは可能である。但し、民族の違いが第II相推奨用量の選択に影響を与えると予想される場合は、小規模なPK/Safety-run-inが必要になることがある（抗がん剤領域）

中国

- 民族差のないことを説明するためにMRCT前に人種差が無いかどうかPK試験を実施するのが基本であるが、P3試験と並行実施が許容されるため、PK試験が律速にならない環境である。抗体医薬品に関しては、MRCT内でのPK取得（PPK解析）により民族差がないことを説明可能。
- 最近の傾向ではCDE当局はMRCTへの早期からの参加を促しており、特段の安全性の懸念が無い場合はINDが承認されている。一般に、MRCT参加にあたりアジア人データを提供する、あるいはsafety run-inを設定することでMRCTへの参加が承認されるケースが多い。
- 承認済みの自社先行薬剤が存在し、一部改変した薬剤の開発の際、（中国人を含む）アジア人の先行品の安全性情報では、合意できずに中国はP1を要求されたため、MRCTに参加できていない。

EU

- MRCT参加前に自国/自地域のP1試験を規制当局から求められた事例は無かった。
- 基本的にUSと同様の対応で懸案事項が生じたことがない。

韓国・台湾

- MRCT参加前に自国/自地域のP1試験あるいはSafety-run-inを規制当局から求められた事例は無かった。
- 承認申請時のデータパッケージにおいて民族差評価結果を示すことが規制要件となっており、民族差は開発過程の中で評価していくものという位置づけである。MRCT前には民族差がないことを説明していない。

海外の規制状況（業界アンケート結果）

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

海外の規制状況（業界アンケート結果）

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

今後の対応について（論点）

- 近年の創薬環境の変化等を踏まえ、国際共同治験に日本が参加する場合に、日本人の第1相試験の要否に関する現状の考え方や運用を見直すことについて、どう考えるか。
- 国際共同治験において、初めて日本人に被験薬を投与する状況で、当該被験薬に係る理論的背景、外国人における臨床試験の結果等に基づき、民族差がある可能性は低いと想定される場合において、治験において一定の安全性上の配慮を行うことによって、日本人の安全性を確保できると考えられるか。
- その際、いわゆるSafety run inコホートを設けることの必要性について、どう考えるか。その他の日本人被験者を対象とした追加の安全確保策を実施することについて、どう考えるか。また、国際共同治験において日本のみ異なる試験デザインとすることのデメリットについて、どう考えるか。
- これらの考え方について整理し、その内容を可能な限り文書化して通知等により示すこととしてはどうか。
- 国際共同治験で初めて日本人に投与することが許容される範囲を拡大することによって、これまで開発早期から日本を含めて臨床開発されてきたような薬剤・企業についても、今後は開発早期では日本を含めない判断がなされるケースが増加するおそれについて、どう考えるか。
- これらの論点については、疾患領域（例えば、がんとそれ以外など）によって状況が異なる可能性を考慮しつつ議論すべきではないか。