
「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」 概要と留意点について

浅野 邦仁

**(独)医薬品医療機器総合機構 新薬審査第一部
国際共同治験プロジェクトチーム**

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
(PMDA)

本日の内容

■ 国際共同治験の現状と

これまでに発出された国際共同治験に関する通知について

「国際共同治験に関する基本的考え方について」(薬食審査第0928010号 平成19年9月28日)

「国際共同治験に関する基本的考え方(参考事例)について」 (事務連絡 平成24年9月5日)

■ 新たに発出された通知の内容と留意点

「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」
(事務連絡 平成26年10月27日)

* 本発表では、上記の通知について紹介しますが、個人の見解も一部含むことに留意してください。

本日の内容

■ 国際共同治験の現状と

これまでに発出された国際共同治験に関する通知について

「国際共同治験に関する基本的考え方について」(薬食審査第0928010号 平成19年9月28日)

「国際共同治験に関する基本的考え方(参考事例)について」 (事務連絡 平成24年9月5日)

■ 新たに発出された通知の内容と留意点

「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」
(事務連絡 平成26年10月27日)

国際共同治験に関する基本的考え方について

Japanese version

薬食審査発第0928010号
平成19年9月28日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

国際共同治験に関する基本的考え方について

従来、我が国においては、ICH-E5ガイドラインに基づく「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について（平成10年8月11日医薬審第762号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知）」により、いわゆる「ブリッジング」による海外臨床試験成績を承認申請資料として活用することを認めており、また、欧米諸国における市販後調査等の結果についても必要に応じ承認審査に際して活用しているところである。

English version

September 28, 2007
Notification No.0928010

Attention to:
Commissioner of Prefectural Health Supervising Department

From Director of Evaluation and Licensing Division,
Pharmaceutical and Food Safety Bureau
Ministry of Health, Labour and Welfare

Basic principles on Global Clinical Trials*

Up to the present according to “Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data” based on ICH-E5 guideline (Notification No. 762, Director of Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health and Welfare, dated August 11, 1998), utilizing foreign clinical trial data in a new drug application what is called “Bridging” has been accepted in Japan, and post-marketing data in USA and EU have been taken into consideration in a review for regulatory approval where necessary.

（薬食審査第0928010号 平成19年9月28日）

日本語版：<http://www.pmda.go.jp/operations/notice/2007/file/0928010.pdf>

英語版：<http://www.pmda.go.jp/operations/notice/2007/file/0928010-e.pdf>

国際共同治験に関する基本的考え方について

(薬食審査第0928010号 平成19年9月28日)

国際共同治験に関する基本的考え方における一般的な原則について、以下の12の項目をQ&A形式で解説

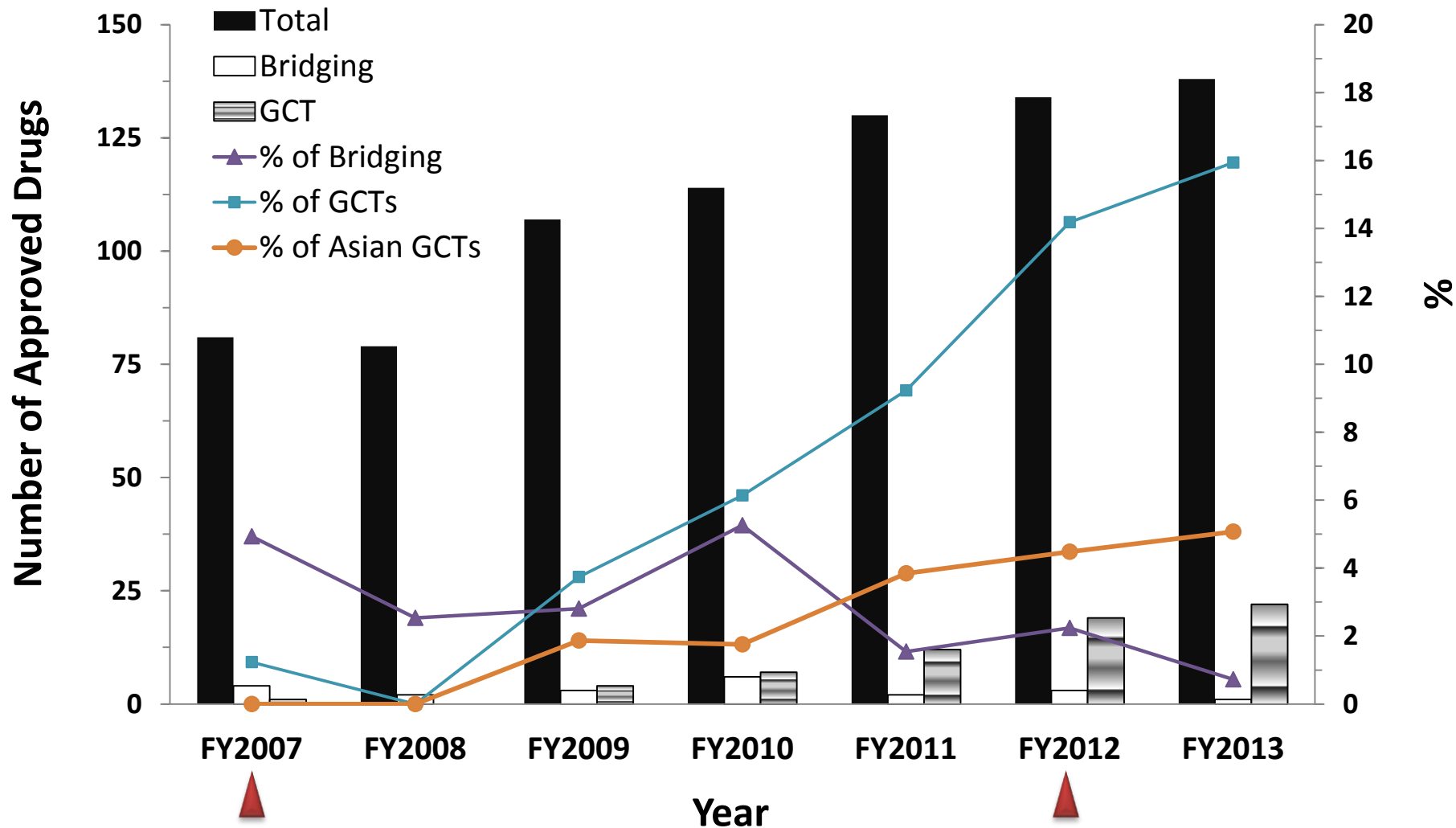
1. 試験を実施する上での**基本的な要件**
2. 日本のグローバル開発に**参加すべき時期**
3. **日本人における第 I 相試験及び薬物動態情報の必要性**
4. 国内での**用量設定試験の必要性**
5. 試験を**計画**する上での**基本的留意事項**
6. 試験の症例数の設定と**日本人における症例数の割合**の決定方法
7. 海外で確立されている**主要評価項目**の受け入れの可能性
8. 海外で実施された国際共同治験と**同一のプロトコルによる国内試験の実施**
9. **対照群**の設定
10. **併用薬及び併用療法**の設定
11. 国際共同治験を実施することが望ましい**領域**
12. 国際共同治験を実施することの**適否を判断する考え方**

患者を対象とした国際共同治験を実施する場合に、その試験開始前に日本人での第 I 相試験や日本人での薬物動態情報は必須か？

「国際共同治験に関する基本的考え方について」(薬食審査第0928010号 平成19年9月28日) 3.Q&A

- ◆ 国際共同治験で用いる用法・用量が日本人でも安全性上問題がないか
予め確認が必要
- ◆ ただし、以下のような場合は、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
 - ・海外第 I 相試験の結果から日本人の安全性が判断可能な場合
 - ・類薬の状況等から国内外の推奨用量が同様と判断できる場合
 - ・etc...
- ◆ 必要に応じて、国際共同治験の実施と並行し、適切な臨床薬理試験等を実施して、国際共同治験の中で薬物動態と臨床効果との関連を検討するなどして、その結果を承認申請資料に含めることが望まれる。

Trend of new drug application approvals in Japan



Guidance 2007

“Basic Principles on Global Clinical Trials”

Guidance 2012

“Basic Principles on Global Clinical Trials –Reference Cases”

FY2007~FY2012: Asano, K et al., *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2013; 94(2): 195–198.

Approved new drugs based on GCT in Japan

Guidance 2007

Guidance 2012

Guidance 2014

2006~2009

2010

2011

2012

2013

2014

Tolterodine
Losartan
Trastuzumab
Insulin -Glulisine
Tadalafil

Peramivir
Everolimus
Panitumumab
Travoprost/
Timolol
Temsirolimus
Laninamivir
Nilotinib

Dabigatran
Trastuzumab
Pramipexole
Edoxaban
Dasatinib
Indacaterol
Linagliptin
Gefitinib
Everolimus

Denosumab
Aripiprazole
Olanzapine
Exenatide
Crizotinib
Budesonide/
Formoterol
Esomeprazole
Formoterol
Axitinib
Budesonide/
Formoterol
Atomoxetine
Aflibercept

Insulin -
Degludec
Glycopyrronium
Pazopanib
Everolimus
Fesoterodine
Apixaban
Insulin-
Degludec+Aspart

Paclitaxel
Pregabalin
Tofacitinib
Regorafenib
Ofatumumab
Bevacizumab
Pertuzumab
Lixisenatide
Ranibizumab
Regorafenib
Indacaterol/
Glycopyrronium
Paliperidone
Vilanterol/
Fluticasone
Bevacizumab
Aflibercept

Riociguat
Tadalafil
Afatinib
Turoctocog alfa
Ranibizumab
Pazopanib
Goserelin
Everolimus
Tolvaptan
Favipiravir
Tapentadol
Tofogliflozin

Red: Asian Clinical Trial

Guidance 2007: "Basic Principles on Global Clinical Trials"

Guidance 2012 : "Basic Principles on Global Clinical Trials –Reference Cases"

Guidance 2014 : "Basic Principles for Conducting Phase I Trials in the Japanese Population
Prior to Global Clinical Trials"

- 67 applications were approved as of April 1, 2014

国際共同治験に関する基本的考え方 (参考事例)

Japanese version

English version

事務連絡
平成 24 年 9 月 5 日

Administrative Notice
September 5, 2012

To: Division of Pharmaceutical Affairs,
Prefectural Health Department (Bureau)

各都道府県衛生主管部（局）薬務主管課 御中

厚生労働省医薬食品局審査管理課

From: Evaluation and Licensing Division,
Pharmaceutical and Food Safety Bureau
Ministry of Health, Labour and Welfare

「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」について

Basic Principles on Global Clinical Trials (Reference Cases)

新しい医薬品をより早く患者のもとに届けるための対策の1つとして、国際共同治験の推進は重要であるところです。

この観点から、独立行政法人医薬品医療機器総合機構において実施してきた対面助言等の中で国際共同治験に関する知見をもとに、「国際共同治験に関する基本的な考え方」（平成19年9月28日薬食審査発第0928010号）を発出したところです。

Promotion of global clinical trials is one of the key factors toward timely access of patients to new drugs.

In this regard, “Basic Principles on Global Clinical Trials” (PFSB/ELD Notification No. 0928010, Director of the Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare, dated September 28, 2007) had been issued based on the knowledge accumulated through the clinical trial consultations of Pharmaceuticals and Medical Devices Agency.

(事務連絡 平成24年9月5日)

日本語版：http://www.pmda.go.jp/kijunsakusei/file/guideline/new_drug/GCT_jirei.pdf

英語版：http://www.pmda.go.jp/kijunsakusei/file/guideline/new_drug/GCT_jirei-en.pdf

国際共同治験に関する基本的考え方(参考事例)

東アジア地域での国際共同治験に関する留意事項

1. 東アジア地域での国際共同治験において特に留意する事項
2. 東アジア地域での国際共同治験が推奨される疾患領域
3. 民族間における薬物動態プロファイルの比較に基づく国際共同開発戦略の構築
- 4.ブリッジング試験を東アジア国際共同治験として実施して、欧米の試験結果を外挿することについて

国際共同治験に関する一般的な留意事項

5. 日本における臨床開発戦略及び臨床試験計画立案の留意点
6. 国際共同治験の結果を評価する際の留意点
7. 海外在住日本人を対象とした海外試験結果を評価する際の留意点
8. 民族間における薬物動態を比較する上での一般的な留意点
9. 第I相試験を国際共同治験として実施する際の留意点
10. 国内臨床試験では単独投与試験での検討のみ実施している場合、併用投与の国際共同治験に参加することについて
11. 探索的な用量反応試験を国際共同治験として実施することについて
12. 実薬対照が日本で未承認薬の場合、日本人集団を実薬対照群に割り付けないという方法の可能性
13. 実薬対照が国内外で用法・用量又は製剤が異なる場合
14. 治験薬と併用する既存薬の効能・効果、用法・用量が国内外で異なる場合
15. 日本人目標症例数に到達する前に全体の登録が終了した場合における国内追加試験の実施の必要性
16. 生存期間等の真の臨床的評価指標を用いた大規模な国際共同治験に参加する場合の留意点
17. 長期における安全評価のための日本人症例数について

国際共同治験に関する基本的考え方の通知

「国際共同治験に関する基本的考え方について」

(薬食審査第0928010号 平成19年9月28日)

- 対面助言における国際共同治験に関する相談内容を一般化
- ただし、当該通知が発出されるまでに、実際に結果を評価された国際共同治験は少数
 - 平成18年4月に2品目(ロサルタンカリウム、トルテロジン)が承認されたが、その後の承認事例は平成20年2月以降となる

「国際共同治験に関する基本的考え方(参考事例)」について

(事務連絡 平成24年9月5日)

- 平成19年の通知の発出後、国際共同治験は増加
 - 欧米との国際共同治験だけでなく、日中韓等の東アジア地域における国際共同治験も増加傾向
 - 国際共同治験に関する海外との連携が多様化
- 平成19年の通知の理解を深めるため、近年の事例を一般化

本日の内容

■ 国際共同治験の現状と

これまでに発出された国際共同治験に関する通知について

「国際共同治験に関する基本的考え方について」(薬食審査第0928010号 平成19年9月28日)

「国際共同治験に関する基本的考え方(参考事例)について」 (事務連絡 平成24年9月5日)

■ 新たに発出された通知の概要と留意点

「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」
(事務連絡 平成26年10月27日)

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

～通知策定の背景～

- ・新薬定期意見交換会の下部組織「国際共同治験SWG」を構成し、PMDA、JPMA、EFPIA、PhRMAと共に国際共同治験を適切かつ円滑に進めるための留意事項等について定期的に意見交換
- ・今般、下記の状況を鑑み、これまでの事例を踏まえて、基本的な考え方を策定

国際共同治験を実施するにあって…

- ・国際共同治験の実施時期を考慮し、国際共同治験への参加前に、被験薬に関する日本人での忍容性を確保すべき

しかし、現状は…

- ・医薬品開発が海外で先行し、国際共同治験へ日本が参加するか否かを検討するに当たり、ヒトにおける一定のデータが外国人で得られている場合も多い
- ・これまでに集積された知見等を踏まえれば、外国人でのデータ等を活用することで、国際共同試験に組入れられる日本人の安全性が確保される場合には、国際共同治験に日本が参加する前に、必ずしも日本人での第 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

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

Japanese version

事務連絡
平成 26 年 10 月 27 日

各都道府県衛生主管部（局） 御中

厚生労働省医薬食品局審査管理課

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

新しい医薬品をより早く患者のもとに届けるための対策の 1 つとして、国際共同治験への日本の積極的な参加を推進する観点から、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）及び「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）を发出したところです。

English version

Provisional Translation (as of October 2014)*

Administrative Notice
October 27, 2014

To: Prefectural Health Department (Bureau)

Evaluation and Licensing Division,
Pharmaceutical and Food Safety Bureau,
Ministry of Health, Labour and Welfare

Basic Principles for Conducting Phase I Trials in the Japanese Population
Prior to Global Clinical Trials

As one of the key factors toward timely patient access to new drugs, the “Basic principles on Global Clinical Trials” (PFSB/ELD Notification No. 0928010, Director of Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare, dated September 28, 2007) and the “Basic Principles on Global Clinical Trials (Reference Cases)” (Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare, dated September 5, 2012) have been issued from the perspective of promoting Japan’s active participation in global clinical trials.

（事務連絡 平成26年10月27日）

日本語版：<http://www.pmda.go.jp/kijunsakusei/file/tsuchi/20141027-jimu.pdf>

英語版：http://www.pmda.go.jp/kijunsakusei/file/tsuchi/20141027-jimu_en.pdf

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

1. 原則

- **国際共同治験に日本が参加する前に、日本人第I相試験の実施が必要**
 - ・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場合
 - ・日本人での安全性に係るリスクが高い可能性がある場合
- **国際共同治験に日本が参加する前に、日本人第I相試験を実施しないことが許容できる場合**
 - ・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
- **大規模比較試験における日本人の十分なエビデンス集積の可能性や、被験薬の特性を考慮した場合の日本人での安全性等についても検討した上で、日本人第 I 相試験の実施が必要か否かを総合的に判断**

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

2.日本人第 I 相試験の実施が必要か否かを検討する際の主な留意点

(1) 製剤の特徴

- ア: 徐放化、ナノ化等の製剤特性(物理的・化学的性質、生物活性等)がある場合、その特性は既承認の製剤と類似しているか
- イ: 投与方法の侵襲性は高くないか

(2) 薬物動態特性

- ア: 線形性を示すか
- イ: 複数の代謝経路が関与するか
- ウ: 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的差異はないか
- エ: 曝露量に民族的差異が生じる可能性は低い
- オ: 血中濃度と有効性及び安全性は相関すると考えられるか

(3) 薬力学的特性

- ア: 有効成分の作用機序の新規性は高くないか
- イ: 線形性を示すか
- ウ: 標的分子の遺伝子多型等に民族的差異はないか
- エ: 作用機序から薬力学と有効性及び安全性は相関すると考えられるか

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

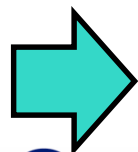
2.日本人第 I 相試験の実施が必要か否かを検討する際の主な留意点

(4) 安全性

- ア: 海外で臨床試験が先行している場合に、その結果から日本人の安全性が評価可能か
- イ: 既存データ(類薬の情報を含む。)から具体的な安全性上のリスクが認められていないか
- ウ: 具体的なリスクが認められている場合に、そのリスクの科学的機序が明確か
- エ: 有害事象の発現や重症度が用量依存的か
- オ: 作用が局所的か
- カ: 想定される有害事象に対する明確な対処法やモニタリング方法が存在するか
- キ: 他の用法・用量等での安全性が確認されているか
- ク: 日本が参加予定の国際共同治験で、すべての被験者の安全性を確保するために十分な対策が取られているか。また、安全性上のリスクが民族差等により異なると考えられ、特定の地域に特有な対策が必要な場合、その対策は妥当であるか

その他

対象疾患が**致死性疾患**か、**希少疾病**か、**類似又は代替治療が存在しない疾患**かなども考慮



上記の**すべての事項**について検討が必要というのではなく、
また、**それ以外についても検討が必要となる場合もある**

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

日本人第 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

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

日本人第 I 相試験を実施しないことが許容されうる場合の例

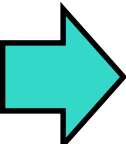
- ア: 日本人患者数を考慮すると、大規模比較検証試験や希少疾病を対象とする比較検証試験への速やかな参加を特に考慮すべき場合で、被験薬について、海外臨床試験で十分な投与経験に基づく安全性が確認されており、得られている知見において民族的要因に民族間での顕著な差異は認められないと判断できる場合
- イ: 併用投与の場合で、被験薬及び併用薬で一定の毒性が認められるものの、単独投与における開発医薬品の安全性が日本人で確認されており、民族的要因に関する既存の知見から、安全性に民族間での顕著な差異は認められないと判断できる場合
- ウ: 既に日本で承認済みの医薬品の新投与経路、新用量又は新剤形の開発で、既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。

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

留意点

国際共同治験に日本が積極的に参加することは、海外から遅れることなく日本における臨床開発を進めるとともに、日本人における適切なエビデンスを集積する上で貴重な機会となるため、可能な限りその機会を逸することがないように開発計画を構築することが重要

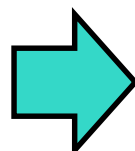
そのためには、国際共同治験の実施時期を考慮し、国際共同治験への参加前に、被験薬に関する日本人での忍容性を確保すべきで、第 I 相試験の実施も含めて、関連する情報やデータの収集に関して十分に検討しておくべき

- 
- ・医薬品開発の早期の段階から、日本人を組み入れ、**海外に遅れることなく、日本人データの収集を十分に検討すべき**であるということは、これまでとかわらない
 - ・本通知は、日本人での第I相試験成績が得られていない場合に、第II相又は第III相の国際共同治験に日本が参加することを許容できるか否かの検討材料の1つであり、**初めから日本人の第I相試験を省略する開発計画の立案は不適切**

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

留意点

国際共同治験参加前に日本人第 I 相試験を実施しない場合であっても、日本人を対象とした臨床薬理試験は、日本人における薬物動態プロファイルの評価、薬物動態の民族間比較、適切な用量検討等に用いるため、原則として国際共同の実施と並行して実施することが必要

 本通知は、忍容性の観点から、日本人が国際共同治験に参加するにあたり、日本人の第I相試験の必要性の有無を検討する材料の1つであり、**国内外のPK/PDの比較の観点からの日本人第I相試験の必要性の有無を明記したものではない**

個々のケースについては、**本通知で記載されている事項等をあらかじめ検討した上で、PMDAでの対面助言で相談**

ご清聴ありがとうございました。

国際共同治験 プロジェクト

http://www.pmda.go.jp/kijunsakusei/inter_joint.html