

PMDA ワークショップ「国際共同治験～医薬品開発において日本ができること～」

パネルディスカッション

【開催概要】

日時：2014年12月15日（月）17:00～18:00

座長（敬称略）

：小林 真一（昭和大学）

：宇山 佳明（PMDA 安全第一部）

パネリスト（順不同、敬称略）

：青木 郁夫（MSD 株式会社）

：三好 聡（ファイザー株式会社）

：齋藤 宏暢（第一三共株式会社）

：梶川 麻里子（バイエル薬品株式会社）

：松永 潔（中外製薬株式会社）

：熊谷 雄治（北里大学）

：小室 美子（PMDA 新薬審査第二部）

：浅野 邦仁（PMDA 新薬審査第一部）

※おことわり

本概要は2014年12月15日に開催されたPMDAワークショップ「国際共同治験～医薬品開発において日本ができること～」において実施されたパネルディスカッションの内容をまとめたものです。本概要内で示された意見はいずれも座長及びパネリスト個人のものであり、所属する組織を代表するものではありません。

《Agenda:論点》

1. 事務連絡発出で何が変わり、何が変わらないのか？
2. 国際共同治験開始前の日本人第I相試験実施の意義とは？開始前に日本人I相を実施しない場合の開発戦略とは？
3. 日本が国際共同治験をリードしていくための方策とは？
4. その他

《議論》

論点1－事務連絡発出のインパクトについて

- （冒頭に宇山より、事務連絡の発出意図は初めから日本人第I相試験（以下、Phase1試験とする）を省略する開発計画の立案を推奨するものではないこと、また、第I相試験といっても、忍容性を確認する目的とPKを確認する目的の2つがあり、ディスカッション内で分けて考える必要があることについて説明。）
- 【青木】 これまでは海外でのPhase1試験実施ありきで、日本人を対象とした単回投与試験は必ず実施するという前提であったため、その結果が得られた後に初めて、日本の国際共同治験への参加是非に関する議論がなされていた。事務連絡発出により開発戦略の選択肢が増え、PMDAへの相談時期含めた全体の議論時期が早まる。申請パッケージに必要な日本人のPKに関する情報を申請までに収集する点は従来と変わらない。

- 【三好】 不要な試験の繰り返しではなく、より科学的に国際共同治験参画前の日本人試験のデザインや要否を検討できる。国際共同治験参画時にも有用なデータ提供が可能になると考える。
- 【齋藤】 事例経験を踏まえた考え方を手順化できたことが事務連絡発出の一番のメリット。内資の企業としてはどの国・施設で Phase1 試験を実施すべきか常に検討しており、本事務連絡の発出により変わることはない。
- 【梶川】 日本人 Phase1 試験を実施すべきかを早期に検討すべきもの、必ずしも早期検討が必要ではないと考えられるものを仕分けるために本事務連絡は有用である。英訳版（参考）もあるため、海外本社と共通の指針で議論することができる。PK データを国際共同治験開始後から取得するのは企業リスクとして責任を負う必要があることを再認識した。
- 【松永】 他演者同様、選択肢は増えた一方、申請までに必要なデータを取得することにより変わりはない。親会社とのコミュニケーションは本事務連絡により円滑に進む助けとなる。
- 【宇山】 業界アンケート調査によると、71 件は PMDA に相談せずに日本人 Phase1 試験を実施している。事務連絡により、本当に必要な試験なのかを考えて PMDA に相談することでベストなアプローチを導けるのではないか。アカデミアからみた事務連絡の発出による変化はあるか？
- 【熊谷】 業界パネリスト発言のとおり開発の早期段階から日本がグローバル戦略に乗って、PMDA とも相談できるメリットは大きく、グローバル本社の場合は開発プロトコールの検討にも参画できる期待が持てる。日本の First In Human 試験（FIH 試験）の質の高さをグローバルにも認識してもらうことにつながると考える。
- 【小林】 熊谷先生の考える「忍容性試験」とは？
- 【熊谷】 忍容性を判断するには臨床的な判断、具体的には治験薬の暴露に関する所見かを判断できるかが重要である。非臨床の毒性データから予測できることもあり、海外で見出されなかったシグナルを国内で検出できることもある。単回投与試験で急性反応を確認するとともに、反復投与試験の実施が理想的だが、ケースバイケースではある。
- 【フロア】 パネリストは選択肢が増えたと発言しているが、これまでも取り得る選択肢であり、増えたとはいえない。
- 【青木】 非日本人の Phase1 試験から始まり、その後日本人を対象とした単回投与試験に進むという流れを取ることが多く、本事務連絡により国際共同治験に入る前の試験実施の要否について、社内での選択肢は増えたといえる。

- 【宇山】 これまでも存在した開発戦略といえばその通りであるが、どうせ必要と指示されるとして PMDA に相談せずに日本人 Phase1 試験を実施していたものが、相談・検討を経て実施しないという選択を取り得るという意味では増えたと言えるのではないか。
- 【フロア】 忍容性に国内外で差があり、国際共同治験実施時に設定される用量に相違が認められた、治験に参画できなかった、等の事例は経験しているか。
- 【浅野】 承認された品目の中には、結果的には対策を講じて国際共同治験には参画したものの特定の事象の発現率に相違が生じた品目はあるかと思う。
- 【宇山】 国内外で忍容性に大きな差がある場合には、国際共同治験として開発を進めることが困難になるものも多いかと思う。開発の早期段階に得られた情報から、モニタリングすべき事象を確実に収集できる方策を確立し、開発の後期では適切に評価することが重要である。国内外で差があるのに、それに気づかずに開発を進めてしまっているケースはあるかもしれない。

論点 2—国際共同治験開始前の日本人 Phase1 試験実施の意義について

- 【小室】 用法・用量の適切な設定のために、本来は国際共同実施前に PK、場合によっては PD 情報を入手すべき。忍容性の確認だけ試験開始前に行い、PK 情報を国際共同治験開始後に取得するという事は、果たして企業リスクのみなのか。仮に並行して実施した PK 試験のデータにより、国際共同治験の用法・用量に問題がある（国内外で違う用量を用いるべきだった）と分かった際には、試験に参加した患者にとってもデメリットが生じるのではないか。
- 【熊谷】 企業がリスクを負えばよいものではなく、参加してもおそらく問題ないという推測ができる状況でも、実際にデータが存在することは大きい。PK 情報を後から入手することで、国際共同治験のローカルプロトコルを作成する状況となると問題である。
- 【梶川】 企業には責任があるといった意味で発言した。本来は順を追った開発が必要であるが、国際共同治験に参加しないことで薬剤の患者への使用開始が遅くなることとのトレードオフになると考える。対象疾患の性質、必要となる試験の規模、患者数等を考慮しながら、開発全体を考えてこのトレードオフへ対応することになる。
- 【齋藤】 国際共同 Phase3 試験の用量が日本人で問題ないか、説明できる情報が必要。用量を複数設定できない場合は体重が大きい日本人を組み入れて、海外と比較できるようにする必要があるのか、またそれは Phase1 試験として実施すべきかなど、様々な場合を検討する必要がある。
- 【三好】 間に合わないから日本人 Phase1 試験を実施せずに国際共同試験に参加することがあってはならない。エビデンスに基づき、早期段階から開発計画を考えるべき。日本人 Phase1 試験を実施する意義は、日本のデータが東アジア開発にもエビデンスを与える点にもある。

- 【青木】日本人の忍容性が不明なままで国際共同開発に進むことは不適切。例えば代謝酵素の民族差で血中濃度が高くなった場合に薬物動態の差異がどの程度忍容性に反映されるのかなど、ケースごとに早期に議論することが重要。
- 【宇山】早い段階から、忍容性やPKのデータをどのように取るのかをグローバルも含めて検討してほしい。これまではFIH試験からProof Of Concept試験（POC試験）まで海外で実施したところで日本が参加するか相談されることが多かったが、それでは遅いのではないか。忍容性に問題がない場合に、PMDAとしては患者でのPhase2試験からの国際共同治験への参加は歓迎できるか？
- 【浅野】それもオプションの一つと考える。ただ、忍容性確認やPKデータの収集をPhase2で行うなどの工夫を行えばと思う。
- 【小林】患者に投与する前に必ず健常人で忍容性確認のためのPhase1試験を実施しないといけないのか。
- 【浅野】本事務連絡で挙げた点に留意しつつ患者対象で実施することの妥当性を説明できるのであれば必ずしもその限りではないと考える。
- 【小林】不明点の多い初期の開発でそれら妥当性を説明するのは実際には難しいように思われる。健常人ではなく患者対象のPhase1試験を実施した方が適切な場合や、実施を検討したほうが効率的な場合はどのような例が考えられるか。
- 【小室】本日の紹介事例にもあったが、例えば標的分子が患者でしか発現していない場合等、健常人で評価できないときは、患者を対象として忍容性の確認やPKデータの収集を行っていくことになると思われる。健常人でもある程度評価可能であっても、効率性を考えて患者を対象としたPhase1試験の実施を検討する場合もあると思うが、その場合は患者への投与で重大な転帰に至る事象が発生しないか等の検討を予め行うことが重要ではないか。
- 【小林】サイエンスの議論として、説明できるならあり得ると理解した。
- 【フロア】健常人での試験実施が主なのは、組み入れが早くできるから。最近になって患者で実施することの要否が議論になるのは、バイオマーカーの評価等も行いたいからではないか。低用量から実施するなら患者でも問題はないと思うし、そもそも海外ではそのような議論は出てこない。
- 【宇山】海外では健康成人での試験の他、患者を対象とした複数の臨床薬理試験が実施されるので、問題になっていないだけなのではないか。
- 【フロア】国内でPhase1試験を実施しないことの開発戦略が議論になっているが、最初からPhase1試験を海外で日本人を含めて実施した方が早く日本人のデータが収集できるのではないかと考える。その際の留意点等はあるか。

- 【青木】海外で日本人を組み入れた Phase1 試験を実施することについて検討している開発品目は実際にあるが、どのような品目でも実施できるかは不明。
- 【三好】評価者が変わることによるバイアスが生じにくいことが 1 施設で実施することのメリット。ただ、得られた結果に対する人種の影響を正しく評価するために、ランダムに日本人を組み入れるか、単一のコホートでデザインを考えるべきか等、薬剤の性質ごとに留意して計画する必要がある。
- 【齋藤】FIH 試験は非常に重要であり、ethnic different study と同時に行うべきではない。均一な患者集団になりがちな日本で実施する意義はあるのではないか。
- 【熊谷】日本で日本人を対象に実施することは均一性の面からも重要だが、日本で実施する場合に Caucasian を組み入れることや、逆に海外在住日本人の組み入れる海外で実施する試験も考慮することも必要ではないか。ただし、リクルートの困難さから通常は組み入れられないような被験者が組み入れられ、結果にバイアスを与える可能性もあるので留意が必要。海外で実施する際には得られた日本人データが国内の日本人に外挿できるかを慎重に考える必要があり、考えるべきことは多数存在する。
- 【小林】海外で日本人データを収集することは可能ではあるだろうが、日本でも外国人を組み入れられる複数の施設が存在する。何より日本でデータを収集することは我が国のグローバル化に適合した人材育成にもつながる。

論点 3ー日本が国際開発をリードするための方策について

- 【熊谷】日本はバイオマーカー試験など特に上手に実施でき、臨床薬理学者の質も少ないながら高い。日本で国際共同治験につながるエビデンスを作ることにはできる。
- 【宇山】企業の立場として日本が国際開発をリードするために実施している方策や期待する点は？
- 【松永】親会社も弊社のデータは信頼している。弊社から提示したデータを基に、グローバルにも開発戦略を交渉している。
- 【梶川】日本支社も早期からグローバル本社と関わるようにしており、アカデミアの先生にも国際共同治験のプロトコール作成のアドバイザーボードメンバーになっていただいている。リードするための策としてアジアで特に求められる疾患領域に着目して、シーズ段階から開発候補を検討し、優先順位も高くするように今後ヘッドクォーターと議論できる場の設定を試行していきたいと考えている。
- 【齋藤】グローバルで日本が選択される状況を作るために日本のアピールポイント・デメリットの認識が重要。POC を得るまでの段階が日本は早いと評価されるようなスキームを構築すべき。また、3 極の施設・当局対応がバラバラなので一致してくれば効率的になる。さらに、英語でグローバルに交渉できる国内の臨床薬理専門家を育成することも必要。

- 【三好】 早期に臨床開発ストラテジーに乗ることを意識しており、梶川さんのコメントと同様の取り組みも行い、その結果 Phase2b や Phase3 試験だけでなく、より早期の POC 等への参加レベルから交渉できるチャンネルができつつある。日本人から用量設定の根拠データ等を早期に収集することで、国際共同治験デザインの立案に関与することにもつながる。その結果、得られた結果の評価にも関与することが可能となる。
- 【青木】 本社に対しイニシアチブをとることはハードルが高いが、プロトコール作成に関与できるように、サイエンスを基にした説得力を持つことが必要。
- 【小室】 日本がグローバルのメンバーの一員であることを早い段階から印象付けられるようにしてほしい。日本の患者のために、積極的に国際開発にも関わってほしい。
- 【浅野】 PMDA と業界との間で共通認識を持って事務連絡発出等の活動を行ってきたことは意義がある。ICH E17 でも国内の事例を踏まえて日本がリードすることが重要。

その他

- 【フロア】 国際共同試験と並行して実施する国内の臨床薬理試験で評価しておくべき内容について確認したい。例えば日本人における線形性が確認できるように 3 用量以上検討するようとか、臨床用量における PK が重要であるため当該用量での相互作用試験を実施するのか、Phase2 試験、Phase3 試験の患者データを含めた PPK 解析を行うことでよいか。
- 【熊谷】 ケースバイケースかと思うが、何が目的かが重要。ただ、PPK だと海外患者のデータも含まれることになり評価が困難になるため、full-PK を取る必要があるのでは。薬剤を投与したときの PK や相互作用を評価するのに十分なデータを取るということに尽きる。相互作用の検討も含め、3 用量以上のデータ取得がよいのではないかと。

以上