

事 務 連 絡
令和 5 年 12 月 25 日

各都道府県衛生主管部（局）薬務主管課 御中

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課

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

「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 日医薬薬審発 1225 第 2 号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知）の発出に伴い、別添のとおり質疑応答集をとりまとめましたので、御了知の上、貴管内関係事業者に対し周知方御協力お願いいたします。

なお、本通知の写しについて、別記の団体等に宛てて連絡するので、念のため申し添えます。

(別記)

日本製薬団体連合会

日本製薬工業協会

米国研究製薬工業協会在日執行委員会

一般社団法人欧州製薬団体連合会

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

問 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

(答)

主に以下の 1) 及び 2) の点を総合的に検討し、国際共同治験における日本人治験参加者のリスクが外国人治験参加者よりも大きくなる可能性がないかを考察した上で、検討される用法・用量における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べきである。ただし、考慮する点は、個々の被験薬の特性に応じて選択すべきであり、また、被験薬の特性によっては、以下の点以外についても検討が必要となる場合がある。

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
- 国際共同治験で使用される最大用量においても十分な安全域が確保され、先行する海外臨床試験でも国際共同治験で想定される日本人治験参加者の臨床曝露量を十分カバーする範囲で安全性が評価され、臨床上重要なリスクが認められていないか
- 想定されるリスク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、また、それらを試験で規定することにより、リスクが管理可能か
- 先行する海外臨床試験において、用量（血中濃度）依存的に発現率や重症度が高くなる臨床上重要なリスクが認められていないか
- 安全性評価において参照可能な類薬がある場合（例：活性本体が同一、作用機序が同じ、バイオ後続品等）、当該類薬に関連する情報から臨床上重要なリスクが想定されないか

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
 - 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
- 安全性や薬物動態が民族的要因の影響を受けにくいことが推測できる特性を有するか（例：抗体、ペプチド、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剤等）
- 先行する海外臨床試験において複数の人種・地域、幅広い体重の治験参加者への投与経験がある等、試験成績に基づきこれらの民族的要因が安全性や薬物動態に大きな影響を与えないことが説明できるか
- 安全性が参照可能な類薬がある場合（例：活性本体が同一、作用機序が同じ、バイオ後続品等）、当該類薬の安全性に臨床上重要な民族差が認められており、同様の民族差が被験薬でも認められる可能性はないか

問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

(答)

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。なお、実施すべき方策は、個々の被験薬の特性に応じて異なるため、被験薬の特性に関する事前情報、国際共同治験のデザイン、追加の安全確保策が試験の安全性評価に及ぼす影響等を考慮し、適切なものを選択する必要がある。また、以下の方策以外の安全確保策が適切と判断される場合もある。

- 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、第三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。

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 regimen.

However, the points to consider should be selected according to the characteristics of each study drug, and other aspects may need to be considered depending on the study drug.

1) Safety of study drug

- The results of non-clinical studies suggest no significant risk (findings leading to death or not-recovered) with an unclear mechanism of onset at the dose used in the MRCT.
- The maximum dose used in the MRCT has a sufficient safety margin, and no clinically significant risks have been identified in the preceding foreign clinical trial(s) in which the safety has been assessed which sufficiently covers the clinical exposure expected in Japanese participants in the MRCT.
- There are clear approaches and monitoring methods for mitigating potential risks and the potential risks are manageable by defining appropriate measures/monitoring in the MRCT.
- No clinically significant risks that increased in incidence or severity dose-dependently have been identified in the preceding foreign clinical trial(s)
- When there are similar drugs (e.g., the same active substance, the same mechanism of action, biosimilar drugs, etc.) which can be used as a reference in the safety evaluation, no clinically significant risk of the study drug is anticipated from the safety data of those drugs.

2) Effect of ethnic factors on study drug

- Ethnic differences in pharmacokinetics are unlikely based on comprehensive considerations of the following points:
 - The pharmacokinetics of the study drug is linear.
 - The drug is poorly metabolized or multiple metabolic pathways are involved.
 - It has not been reported that there are ethnic differences in the genetic polymorphisms of metabolic enzymes or transporters involved, or that the prevalence of polymorphisms with increased blood concentration of the study drug is higher in Japanese than in non-Japanese.
 - The pharmacokinetics of the drug is not significantly affected by BMI and body weight.
 - No significant impact of ethnic factors on the pharmacokinetics of the study drug is estimated based on an appropriate population pharmacokinetic analysis, etc.
- The drug has characteristics that make the safety and PK unlikely to be affected by ethnic factors (e.g., antibodies, peptides, endogenous substances, drugs that are poorly absorbed into systemic circulation and that act locally, etc.)
- There is no significant impact of ethnic factors such as race, region, body weight on the safety or pharmacokinetics based on previous clinical trial(s) in which the drug has been administered in multiple races/regions, or participants covering a wide range of body weight.
- When there are similar drugs (e.g., the same active substance, the same mechanism of action, biosimilar drugs, etc.) which can be used as a reference in a safety evaluation, no clinically significant ethnic differences in the safety are observed with those drugs, and the same is anticipated for the study drug.

Q2: What additional measures can be taken to ensure the safety of Japanese participants in the MRCT?

(Answer)

Safety measures differ depending on the characteristics of each study drug. The appropriate measures should be selected based on prior information about the drug, the design of the study, and how additional safety measures could affect the safety evaluation. For example, the following measures can be taken, and other safety measures may be more appropriate in certain cases.

- Set up a cohort to evaluate the safety (including pharmacokinetics, if necessary) of a small number of Japanese participants prior to the main part of the study.
- Until the safety evaluation is completed for a certain number of Japanese participants, administer the drug to a small number of Japanese participants (e.g., one participant at a time) with appropriate intervals between each administration.
- Increase the frequency of visits and monitoring during the early stage of administration.
- During the initial stage of administration, Japanese participants will either be hospitalized or observed at the study site for a certain period of time.
- Until the safety evaluation is completed for a certain number of Japanese participants, execute safety monitoring with special attention to Japanese participants in an organization composed of third parties, such as an independent data monitoring committee.