

事務連絡

令和7年1月7日

(別記) 御中

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

新薬審査第二部

「肺動脈性肺高血圧症治療薬の開発にあたっての留意事項 (Early Consideration)」について

日頃より、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の審査等業務に対し、ご理解とご協力を賜り厚く御礼申し上げます。

これまでに、複数の肺動脈性肺高血圧症（以下、「PAH」）治療薬が本邦で承認されていますが、既存治療により十分な予後の改善が認められない患者、小児の患者等に対する医療ニーズを踏まえ、新規の PAH 治療薬の開発が進められているところです。

上記の状況を踏まえ、今般、PAH に対する治療薬開発を目的とした臨床試験を計画する際の留意事項を整理しましたので、別添のとおりお知らせいたします。

なお、Early consideration とは、科学的知見や情報等が必ずしも十分に集積されていない段階ではあるものの、新たな技術等のイノベーションの実用化と革新的な医薬品等の開発を促進するための参考情報として、その時点における考え方を示したものであり、今後、新たに得られる知見や科学の進歩等により、変わり得るものであることにご留意ください。

(別記)

日本製薬団体連合会

日本製薬工業協会

米国研究製薬工業連合会 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

肺動脈性肺高血圧症治療薬の開発にあたっての留意事項  
(Early Consideration)

令和7年1月7日  
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構  
新薬審査第二部

1. はじめに

肺動脈性肺高血圧症（以下、「PAH」）は、肺血管の収縮、リモデリング等に起因する肺動脈圧及び肺血管抵抗の上昇により、右心不全、さらには死亡に至る重篤な疾患である<sup>1) -3)</sup>。PAHは指定難病であり、本邦における特定医療費（指定難病）受給者証保持者数に基づく令和5年度のPAH患者数は4,682人と報告されている<sup>4)</sup>。これまでに、複数の作用機序、投与経路のPAH治療薬が本邦で承認されているが、これらの治療薬による十分な予後改善効果が認められない患者等に対する医療ニーズが存在し、新規のPAH治療薬の開発が進んでいる他、有効性の評価項目を含む臨床試験のデザインについても継続した議論がなされている<sup>5) -8)</sup>。

本文書の目的は、現時点での本邦におけるPAHに対する治療薬の臨床開発にあたっての留意事項を提示することである。なお、本文書に示す留意事項は、これまでに得られている知見に基づいて検討したものであり、今後得られる新たな知見等により変わり得ることに留意されたい。

2. 開発戦略（臨床データパッケージ）全体の留意点

PAHの治療目標は生命予後の改善であるが、PAHは希少疾患であり、本邦のみで生命予後に関連するイベントを主要評価項目とした検証的試験を実施することは困難と考えられることから、開発早期の段階から国際共同試験への参加を積極的に検討すべきである。

本邦での開発を検討する段階において、生命予後に関連するイベントに対する有効性が検証された海外臨床試験の成績が存在する場合、又は検証を目的とした海外臨床試験が実施中であるが当該試験に日本から参加することが困難な場合には、国内外における有効性及び安全性を比較し、試験成績の類似性を評価するための臨床試験（国内試験、又は上記海外臨床試験に参加していない国・地域との国際共同試験）を実施し、海外臨床試験の成績も参考に、日本人における有効性及び安全性を説明するといった開発方針も採り得る。そのような開発方針を採る場合、類似性の評価を目的とした臨床試験の試験デザインは、参考とする海外臨床試験と可能な限り同一とすべきであるが、仮に異なる試験デザインとする場合には、その理由及び試験デザインの違いがあっても試験成績の類似性が評価可能であることを説明する必要がある。なお、実施可能性等の理由により生命予後に関連するイベントを主要評価項目とすることが困難な場合には、海外臨床試験の成績との比較が可能となるその他の主要評価項目の設定も許容され得る（「3.2 主要評価項目」参照）。具体的な試験デザインについてはPMDAに相談することが強く推奨される。

PAHは小児患者も存在することから、小児のPAH患者を対象とした開発計画（小児の用法・用量を探索する臨床試験の実施、小児用製剤の確立等）を成人のPAH患者を対象とした開発と並行して策定することが強く推奨される。小児開発に関する具体的な留意点については「4. 小児のPAH患者を対象とした開発に関する留意点」を参照されたい。

### 3. 検証的試験に関する留意点

#### 3.1 試験デザイン

検証的試験は、原則として、適切な対照群を設定した無作為化二重盲検比較試験とする必要がある。比較試験においては、適切な PAH の治療を維持した上で、プラセボを対照として設定することが基本であるが、既存薬を上回る有効性を示す場合や、既存薬に劣らない有効性を示す場合等には、既存の PAH 治療薬を対照として設定することも考えられる。

#### 3.2 主要評価項目

PAH の治療目標は生命予後の改善であり、近年は、検証的試験の主要評価項目として死亡と PAH の臨床的悪化を組み合わせた複合評価項目である morbidity/mortality イベント（以下、「M/M イベント」）の設定が最も推奨される。死亡以外の M/M イベントは、生命予後との関係や臨床的な重要性を踏まえて設定する必要がある、例として PAH の悪化による入院、肺移植、適切に定義された疾患進行等が挙げられる。

M/M イベントについては、治験実施計画書において可能な限り具体的なイベント定義を規定した上で、イベントへの該当性に係る治験実施施設間、参加国又は地域間の判断のばらつきを軽減し、判定の客観性を担保するために、原則として、独立したイベント判定委員会による盲検下での中央判定の結果に基づき評価を行うべきである。

実施可能性等の理由により M/M イベントを主要評価項目として設定することが困難な場合には、以下の評価項目の設定も考慮され得る。

##### ① 肺血管抵抗（PVR）

客観的な指標であり、PAH 患者の予後との相関も報告されている<sup>9)</sup>。試験の対象集団に体格差が想定される場合には、PVR を体表面積で補正した肺血管抵抗係数（PVRI）を主要評価項目とする必要性についても考慮すべきである。ベースラインからの変化量又は変化率のいずれかを主要評価項目として設定することが考えられるが、いずれの観点でも評価を行うことが重要である。なお、本邦では治療効果判定のための心臓カテーテル検査が一般的に実施されているが、日本以外の国・地域（施設）では、侵襲性のある当該検査の実施は倫理的に困難と判断される可能性があることに留意する必要がある。

##### ② 6 分間歩行距離（6MWD）

これまでに国内外で承認された PAH 治療薬の臨床試験の多くで主要評価項目として用いられてきたものの、年齢や身長、学習効果、患者のやる気等、薬剤介入以外の影響を大きく受ける指標であること、PAH 患者の生命予後との相関が明確であるとは言い難いこと等から、近年では検証的試験の主要評価項目として積極的には推奨されない。一方、PVR による評価が困難な場合や既存の臨床試験成績との比較可能性等を考慮して 6MWD を主要評価項目として設定することが適切と考えられる場合等には許容される可能性がある。

#### 3.3 主要評価項目以外で設定し得る有効性の評価項目

検証的試験の副次評価項目又は探索的評価項目として設定され得る指標として、肺血行動態パラメータ（PVR、平均肺動脈圧等）、運動耐容能（6MWD 等）、WHO 機能分類、心エコーパラメー

タ（推定右室圧、三尖弁輪収縮期移動距離（TAPSE）等）、心肺運動負荷試験（CPET）パラメータ（最高酸素摂取量（ $pVO_2$ ）等）等が挙げられる。

### 3.4 評価期間

主要評価項目を M/M イベントとする場合は event-driven 試験とすることが考えられる。一定の評価期間を設定する場合は、対象集団で薬剤の有効性が発揮されるまでに必要と考えられる期間等を考慮した上で、適切な期間を設定する必要がある。また、主要評価項目を PVR 又は 6MWD とする場合は 24 週間程度の評価期間とすることが考えられるが、PAH 治療薬は実臨床における長期の使用が想定されることから、原則として、52 週以上投与した際の安全性データが必要であることに留意する必要がある。

### 3.5 統計解析方法

M/M イベントの群間比較においては、基本的に、イベント発現までの時間に対する生存時間解析を実施することが適切である。その他の評価項目については項目の特性に合った解析手法が採用されることになる。また、欠測値や中間事象が発現した患者の解析上の取扱いを事前に明確に規定する必要がある点に留意すべきである。M/M イベントの構成要素の内容によっては、各構成要素の臨床的重要度を考慮した解析手法を検討することも一案である。

### 3.6 対象患者

検証的試験では、実臨床での投与が想定されるすべての重症度（WHO 機能分類）の患者を組入れ可能とすることが適切である。試験期間中に異なる作用機序の既存の PAH 治療薬の併用を可能とする場合、治験薬投与前に一定期間以上安定した用量の既存の PAH 治療薬が投与されている患者を対象とする、試験期間中の既存の PAH 治療薬の用量変更を禁止する等、治験薬の有効性評価に及ぼす影響を可能な限り低減する方策を検討する必要がある。

### 3.7 用法・用量

用量調節（漸増、減量、減量後の再増量等）を可能とする用法・用量を設定する場合には、判断の時期や基準等を可能な限り具体的に治験実施計画書に規定すべきである。

小児の PAH 患者を対象とした臨床試験においては、投与初期の患者の安全性に配慮し、低用量から漸増する必要性について検討することが適切である。

## 4. 小児の PAH 患者を対象とした開発に関する留意点

「2. 開発戦略（臨床データパッケージ）全体の留意点」で記載したとおり、小児の PAH 患者を対象とした開発計画を成人の PAH 患者を対象とした開発と並行して策定することが強く推奨される。開発計画及び PMDA との相談の実施時期については、関連通知<sup>10)</sup>も参照されたい。

小児の PAH 患者は極めて限られており、生命予後に関連するイベントを主要評価項目とした場合、小児の PAH 患者のみを対象とした検証的試験の実施は極めて困難であることが想定される。したがって、PAH の病態、診断基準、臨床分類、重症度分類及び治療アルゴリズムは小児と成人で同様である<sup>11)、12)</sup>ことを踏まえると、臨床用量投与時の血中濃度に小児と成人で明らかな違い

がない場合には、小児の PAH 患者における有効性の説明にあたって、成人の PAH 患者を対象とした検証的試験の成績を利用するといった開発方針も採り得る。その場合、小児の PAH 患者を対象とした臨床試験における主要評価項目は、成人の PAH 患者を対象とした臨床試験成績との比較可能性を考慮して設定することが適切である。また、各年齢区分又は体重区分の患者について一定の評価が可能となるよう、各年齢区分又は体重区分の患者を一定数組み入れることが望ましいが、年齢区分によっては成人と同様の評価項目の設定が困難な可能性があることに留意する必要がある。

小児の PAH 患者を対象とした開発計画、具体的な臨床試験の試験デザイン等については、PMDA に相談することが推奨される。

## 5. 参考文献

- 1) Marius M Hoepfer, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D42-50
- 2) Ralph T Schermuly, et al. Mechanisms of disease: pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8: 443-55
- 3) A A Roger Thompson, et al. Targeting Vascular Remodeling to Treat Pulmonary Arterial Hypertension. *Trends Mol Med* 2017; 23: 31-45
- 4) <https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/2024/11/koufu20241.pdf> (最終確認日：2025年1月6日)
- 5) Vallerie V McLaughlin, et al. End points and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S97-107
- 6) Mardi Gomberg-Maitland, et al. New trial designs and potential therapies for pulmonary artery hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D82-91
- 7) Olivier Sitbon, et al. Clinical trial design and new therapies for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801908
- 8) Jason Weatherald, et al. Clinical trial design, end-points, and emerging therapies in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2024: 2401205
- 9) Raymond L Benza, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010; 122: 164-72
- 10) 「成人を対象とした医薬品の開発期間中に行う小児用医薬品の開発計画の策定について」の一部改正について（令和6年3月29日付け医薬薬審発 0329 第1号）
- 11) R J Barst, et al. Pulmonary arterial hypertension: a comparison between children and adults. *Eur Respir J* 2011; 37: 665-77
- 12) 肺高血圧症治療ガイドライン（2017年改訂版）．日本循環器学会