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）を発出したところです。

今般、これまで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Ⅰ相試験の実施に関する基本的考え方」を、別添のとおりとりまとめましたので、業務に活用頂くとともに、貴管下関係業者に対し、周知方ご協力お願いします。

（別添）

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

医薬品開発の国際化が進む中、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である。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、披験薬に関する日本人での忍容性を確保すべきであり、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である。一方で、現状では、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って、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。

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については、主に以下のような点について総合的に検討した上で判断すべきである。個々のケースについては、本文書で記載されている事項等をあらかじめ検討した上で、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）での対面助言において相談することが望ましい。

1　原則

第Ⅰ相試験を実施する主な目的は、被験薬のヒトでの忍容性及び薬物動態を評価することである。したがって、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Ⅰ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。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、日本人での第Ⅰ相試験の実施が必要か否かを総合的に判断することとなる。

一般的には、国際共同治験参加前に日本人での第Ⅰ相試験を実施するか否かに関わらず、日本が国際共同治験に参加する場合には、その試験に十分な日本人症例を組み入れ、適宜、薬物動態測定や安全性モニタリング等を実施することが有用である。

なお、国際共同治験参加前に日本人での第Ⅰ相試験の実施が必要と考えられる場合に、どのような第Ⅰ相試験を実施するかについては、「国際共同治験に関する基本的考え方」（平成 19 年 9 月 28 日付薬食審査発第 0928010 号、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）を参照し、個別に判断すべきである。また、国際共同治験参加前に日本人での第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である。

2　日本人での第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

第Ⅱ相又は第Ⅲ相の国際共同治験に日本が参加する前に、日本人での第Ⅰ相試験の実施が必要か否かを検討する際には、主に以下の点について留意すること。ただし、留意すべき点は、個々の開発医薬品ごとに異なるため、以下の全ての事項について検討が必要というものではく、また、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）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か

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

（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

なお、日本人での第Ⅰ相試験の実施が必要か否かを検討するに当たっては、参考情報として、対象疾患が致死的疾患か、希少疾病か、類似又は代替治療が存在しない疾患かなどについても考慮する必要がある。

３　日本人での第Ⅰ相試験の実施の必要性に関する参考例

１及び２を踏まえ、国際共同治験に日本が参加する前に、日本人での第Ⅰ相試験の実施が必要と考えられる場合と、実施しないことが許容されうると考えられる場合の一例を下記に示す。これらはあくまでも一例であるので、個別のケースについては、PMDA での対面助言において、科学的根拠に基づく合理的な根拠を提示した上で、積極的に相談することが望ましい。

（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、用量又は剤型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。