

岡山大学病院  
上級者臨床研究コーディネーター養成研修

# 各種モダリティの規制及び倫理的側面 に配慮した臨床試験の体制整備

和歌山県立医科大学薬学部  
医療情報薬学講座  
伊藤 達也

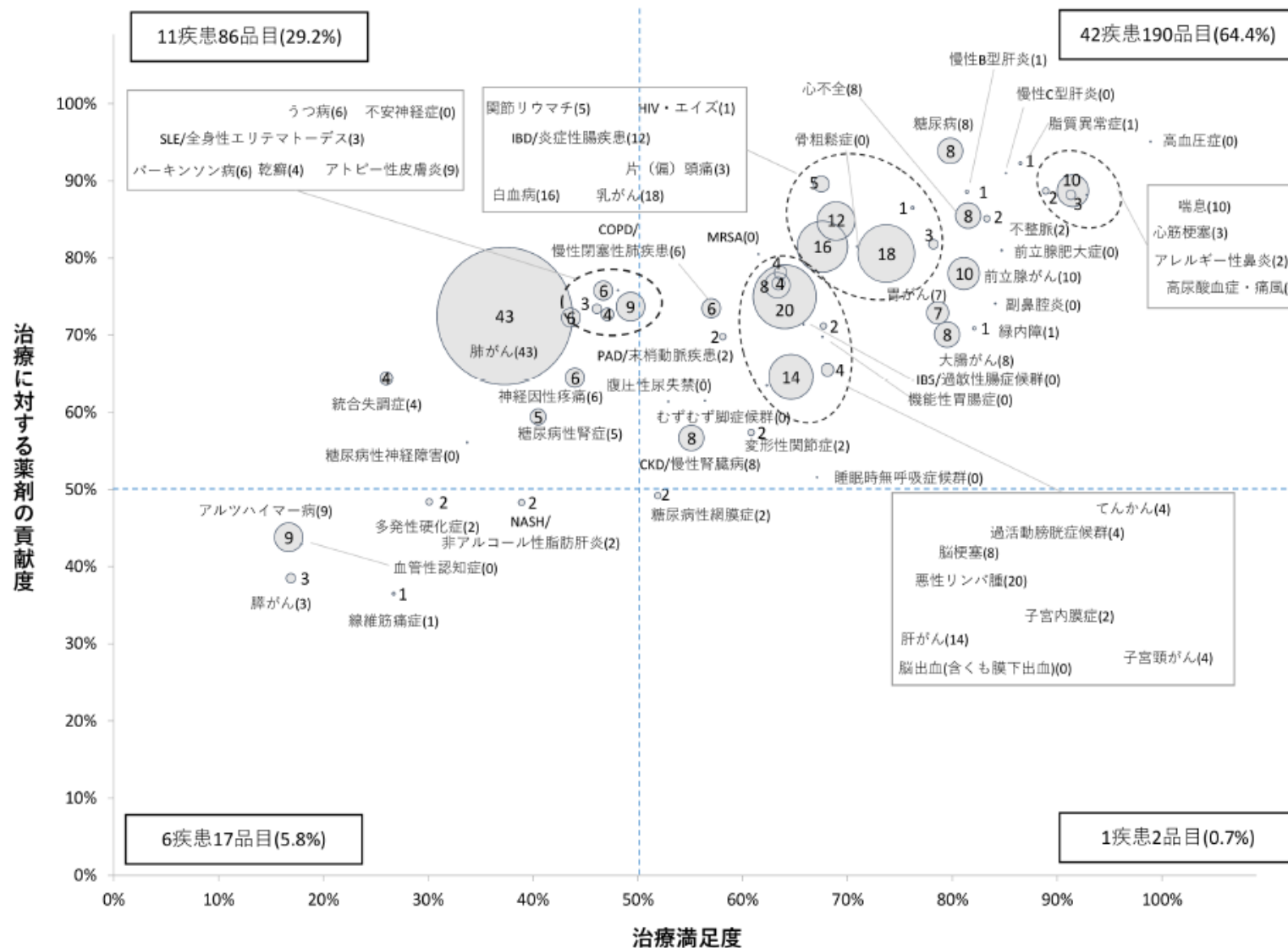
# 本日の内容

- 医薬品開発の変遷
- 日本の臨床開発に関する規制
- 臨床開発のための制度
- アカデミアにおける臨床開発
- まとめ

# 本日の内容

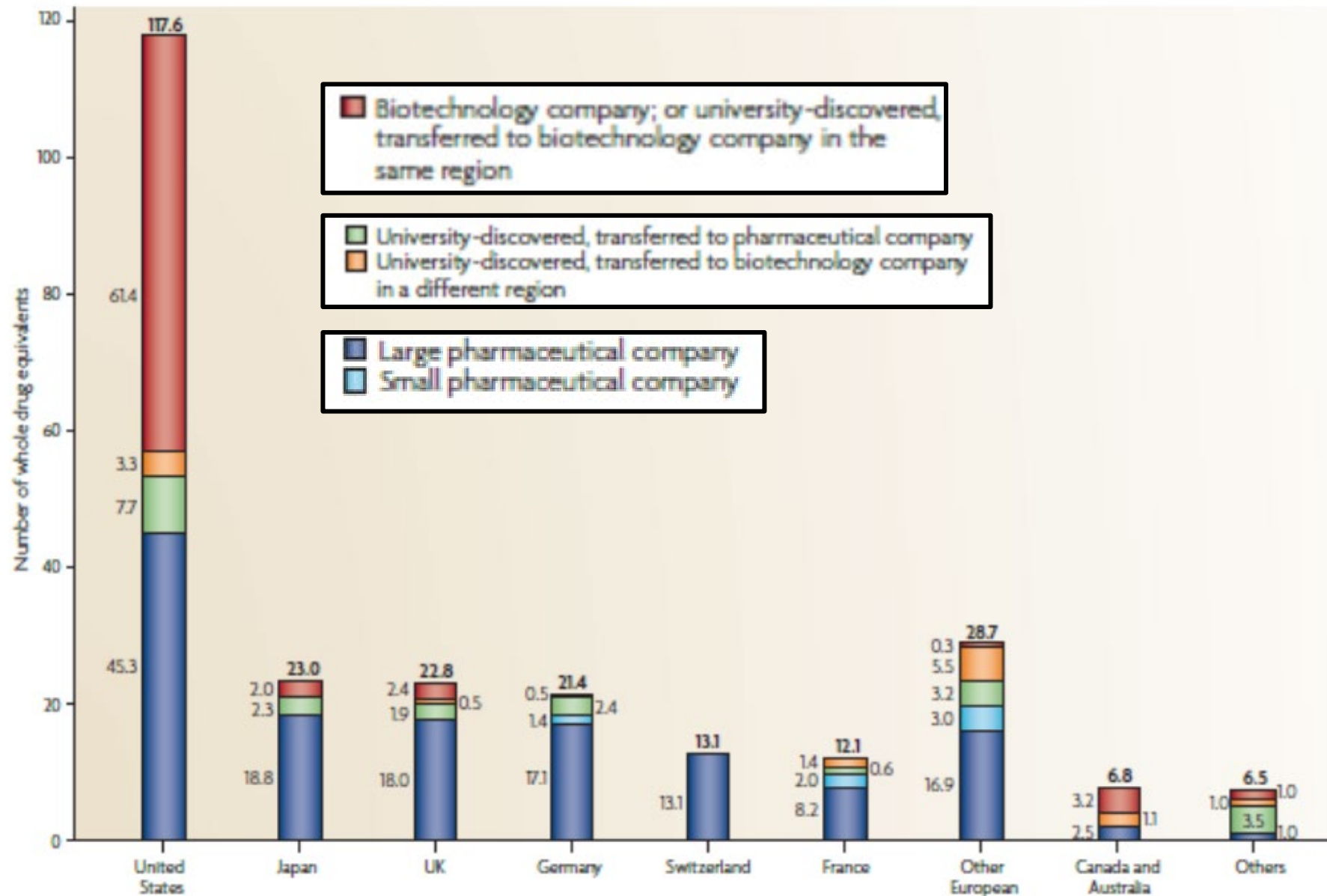
- 医薬品開発の変遷
- 日本の臨床開発に関する規制
- 臨床開発のための制度
- アカデミアにおける臨床開発
- まとめ

## 治療満足度・薬剤貢献度から見た開発件数



出典：政策研ニュース No.59 2020年3月「アンメット・メディカル・ニーズに対する医薬品の開発・承認状況－2019年の動向－」<https://www.jpma.or.jp/opir/news/059/pdf/pdf-05-01.pdf>

# 世界の承認医薬品におけるアカデミア発シーズ



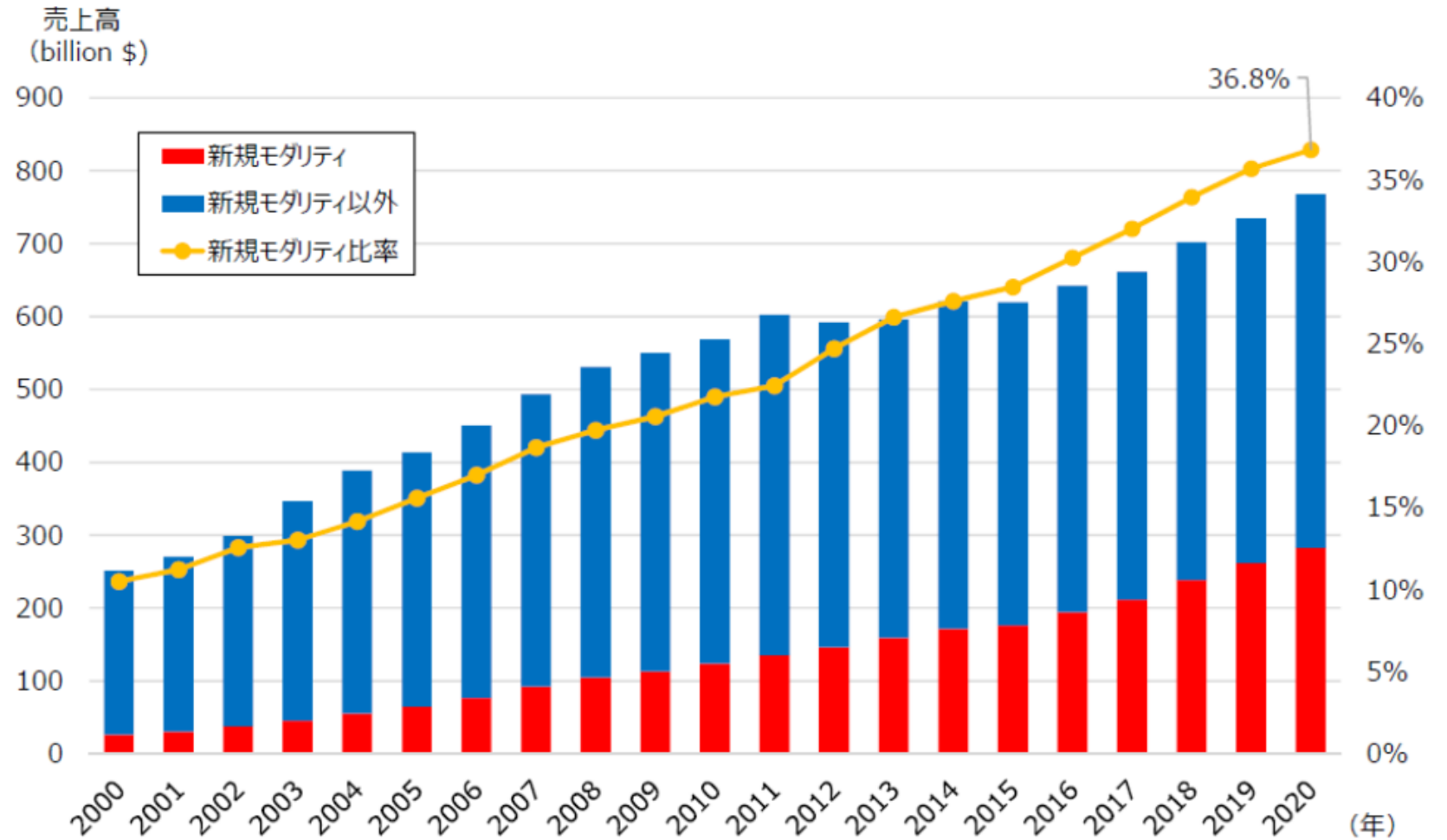
出典 : Nature Review Drug Dis 9:867-882, 2010

# 日本発アカデミア開発品

| 販売名                              | 一般名称    | 開発者                                 | 承認年月   | 使用・用途                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------|---------|-------------------------------------|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ザーコリ</b><br>(ファイザー株式会社)       | クチリゾチニブ | 間野博行 先生<br>自治医科大学<br>(現 国立がん研究センター) | 2012/5 | ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌<br>ROS1融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌                                                                                                                                                             |
| <b>ボテリジオ</b><br>(協和発酵キリン株式会社)    | モガムリズマブ | 上田龍三 先生<br>名古屋市立大学<br>(現 名古屋大学)     | 2012/5 | CCR4(+)成人T細胞白血病リンパ腫<br>再発/難治性CCR4 (+)末梢性T細胞リンパ腫/皮膚T細胞性リンパ腫                                                                                                                                                                 |
| <b>メキニスト</b><br>(ノバルティスファーマ株式会社) | トラメチニブ  | 酒井敏行 先生<br>京都府立医科大学                 | 2016/3 | BRAF遺伝子変異を有する悪性黒色腫<br>BRAF遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌                                                                                                                                                                       |
| <b>オプチャーボ</b><br>(小野薬品工業株式会社)    | ニボルマブ   | 本庶佑 先生<br>京都大学                      | 2014/9 | 悪性黒色腫<br>切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌<br>根治切除不能又は転移性の腎細胞癌<br>再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫<br>再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌<br>化学療法後増悪治癒切除不能進行・再発胃癌<br>がん化学療法後に増悪切除不能進行・再発悪性胸膜中皮腫<br>がん化学療法後増悪治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性結腸・直腸癌<br>がん化学療法後増悪根治切除不能進行・再発食道癌 |

**いずれも米国で承認された日本発の医薬品！**

最近20年間の  
医薬品の傾向は  
変化している

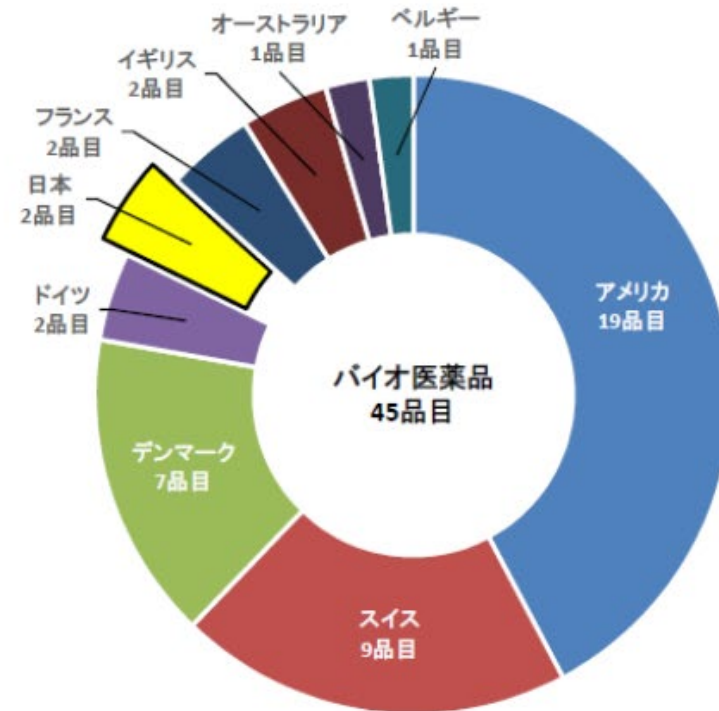


注) 新規モダリティとはEvaluatePharmaの“Technology”における“Biotechnology”に分類される品目  
抗体、組換えタンパク、遺伝子組み換えワクチン、核酸医薬、遺伝子細胞治療、遺伝子治療、細胞治療、腫瘍溶解ウイルス

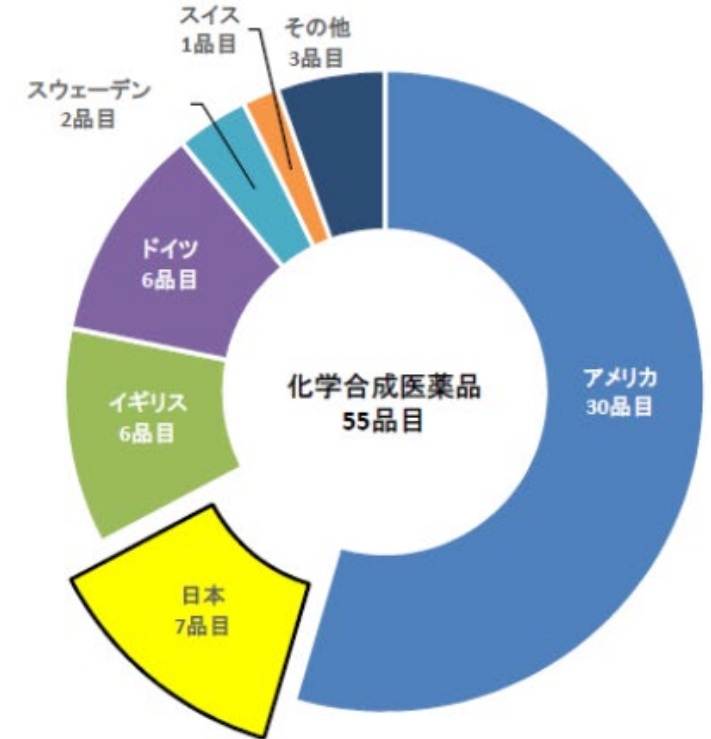
出所: EvaluatePharmaをもとに医薬産業政策研究所にて作成 (2021年2月時点)

日本はバイオ  
医薬品の開発  
に遅れをとっ  
ている？

バイオ医薬品



化学合成医薬品



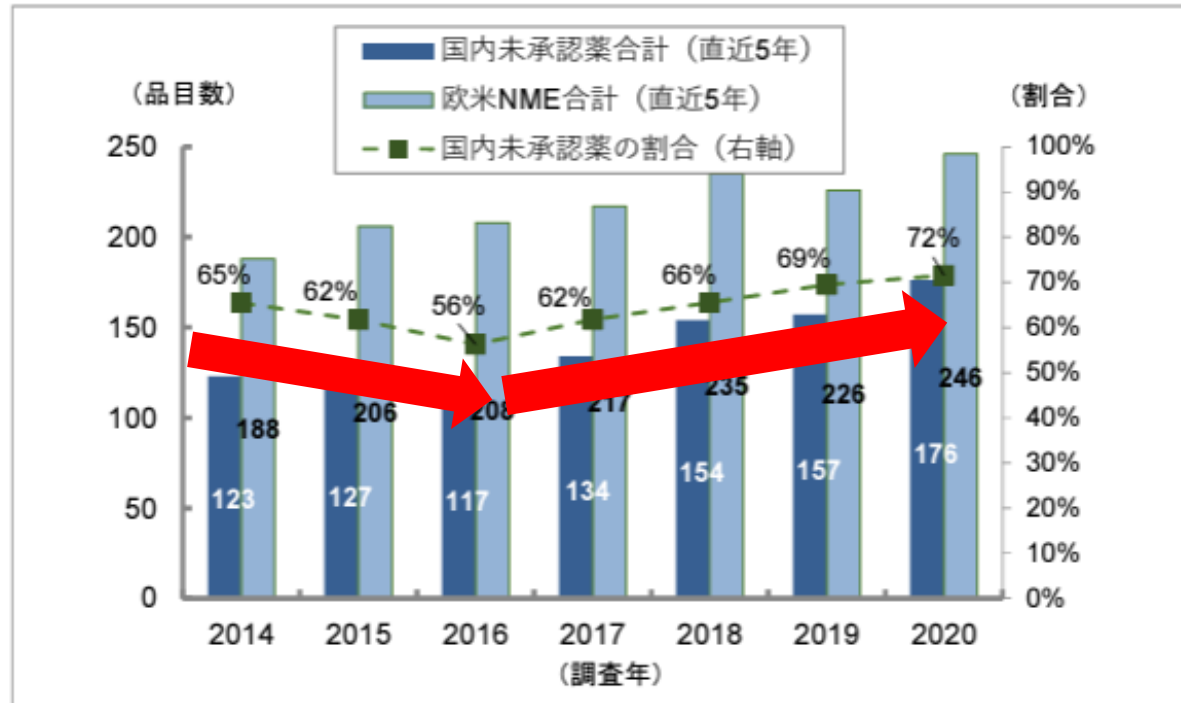
出所: Copyright©2021 IQVIA. IQVIA World Review Analyst 2019, IQVIA Pipeline & New Product Intelligence, EvaluatePharma, Clarivate Analytics Cortellis Competitive Intelligenceをもとに医薬産業政策研究所にて作成(無断転載禁止)

出典: 医薬産業政策研究所 政策研ニュースNo.61(2020年11月)



# ドラッグラグとドラッグロス

図2 国内未承認薬数とその割合の年次推移(直近5年合計値)



注：2010年から2020年に日米欧で承認されたNMEを対象とし、調査時点(各年12月末日)ごとに直近5年の国内未承認薬数および欧米NME数を調査し5年分の合計値を算出した。欧米両極で承認されているNMEの場合は、最初に承認された年にのみ1カウントした。

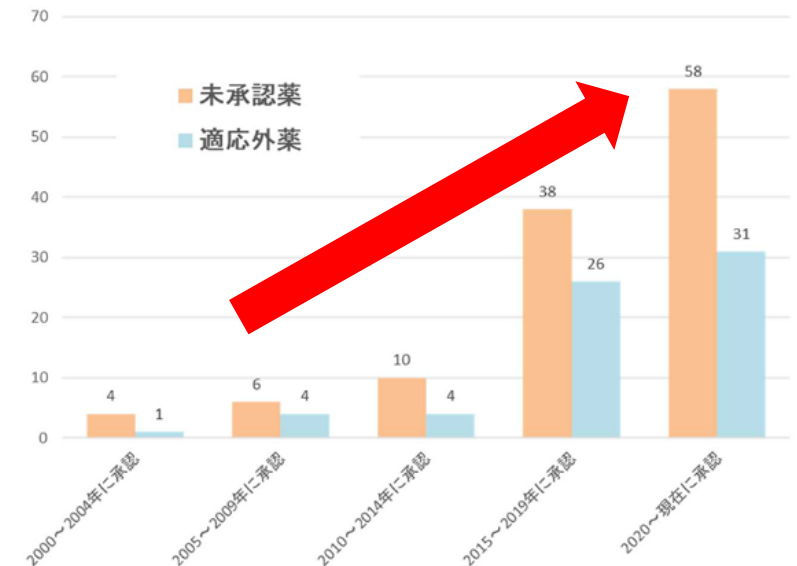
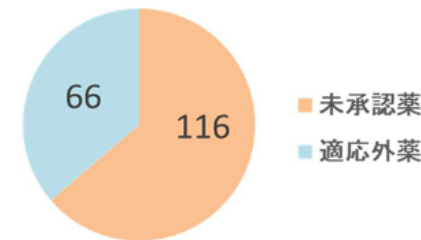
出所：PMDA、FDA、EMAの各公開情報をもとに政策研にて作成

出典：製薬協政策研ニュースより

[https://www.jpma.or.jp/news\\_room/newsletter/205/pdf/05pc.pdf](https://www.jpma.or.jp/news_room/newsletter/205/pdf/05pc.pdf)

米国か欧州で承認され、日本未承認または適応外であるがん領域の医薬品数とその推移

右のグラフのデータをまとめた総計



2023年3月31日時点での情報に基づく (のべ数)

出典：国立がん研究センターより

<https://www.ncc.go.jp/jp/senshiniryo/iyaku hin/index.html>

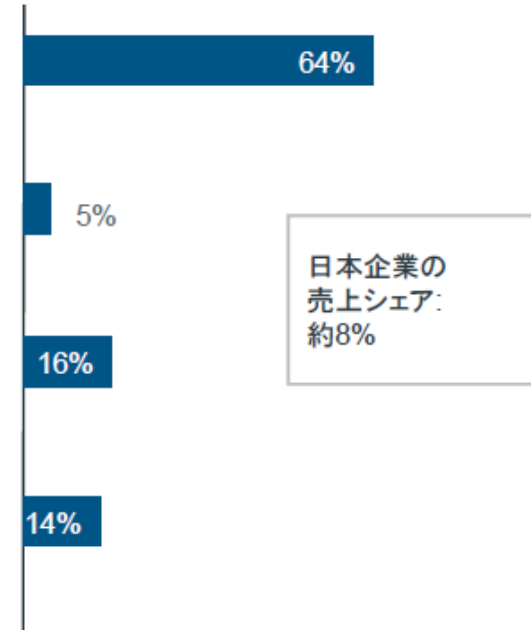
世界の開発は  
「新興バイオファーマ」  
がカギ！



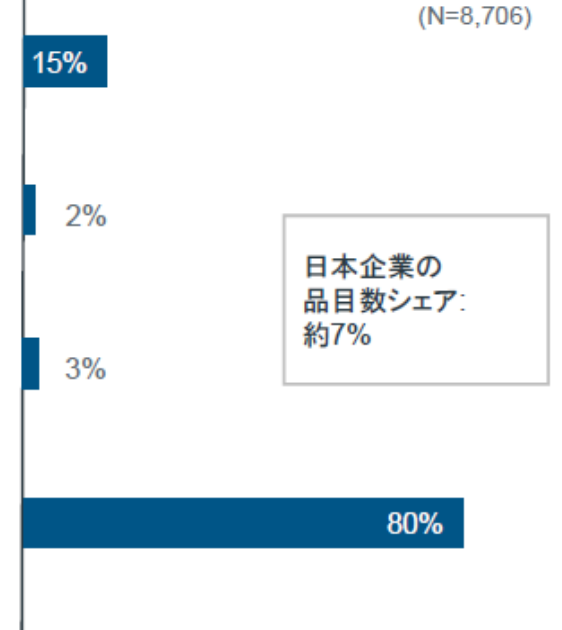
世界全体の製薬会社の分類と定義

|                       |                       |
|-----------------------|-----------------------|
| ラージファーマ<br>(25社)      | 売上高:<br>10Bnドル以上      |
| ミッドサイズファーマ<br>(9社)    | 売上高:<br>5Bnドル~10Bnドル  |
| スモールファーマ<br>(74社)     | 売上高:<br>500Mnドル~5Bnドル |
| 新興バイオファーマ<br>(3,212社) | 売上高:<br>~500Mnドル      |

世界の医薬品売上高に占めるシェア



世界の開発品目数に占めるシェア



- ・ 日本では新興バイオファーマの存在感が低い (アメリカでは新薬承認数の半分以上を新興バイオファーマの創製品が占める)
- ・ 日本企業は低分子領域の開発品では10%近いシェアをもつが、新モダリティ領域の開発品では3%程度のシェアにとどまる

(出所) IQVIAデータをもとにIQVIA分析

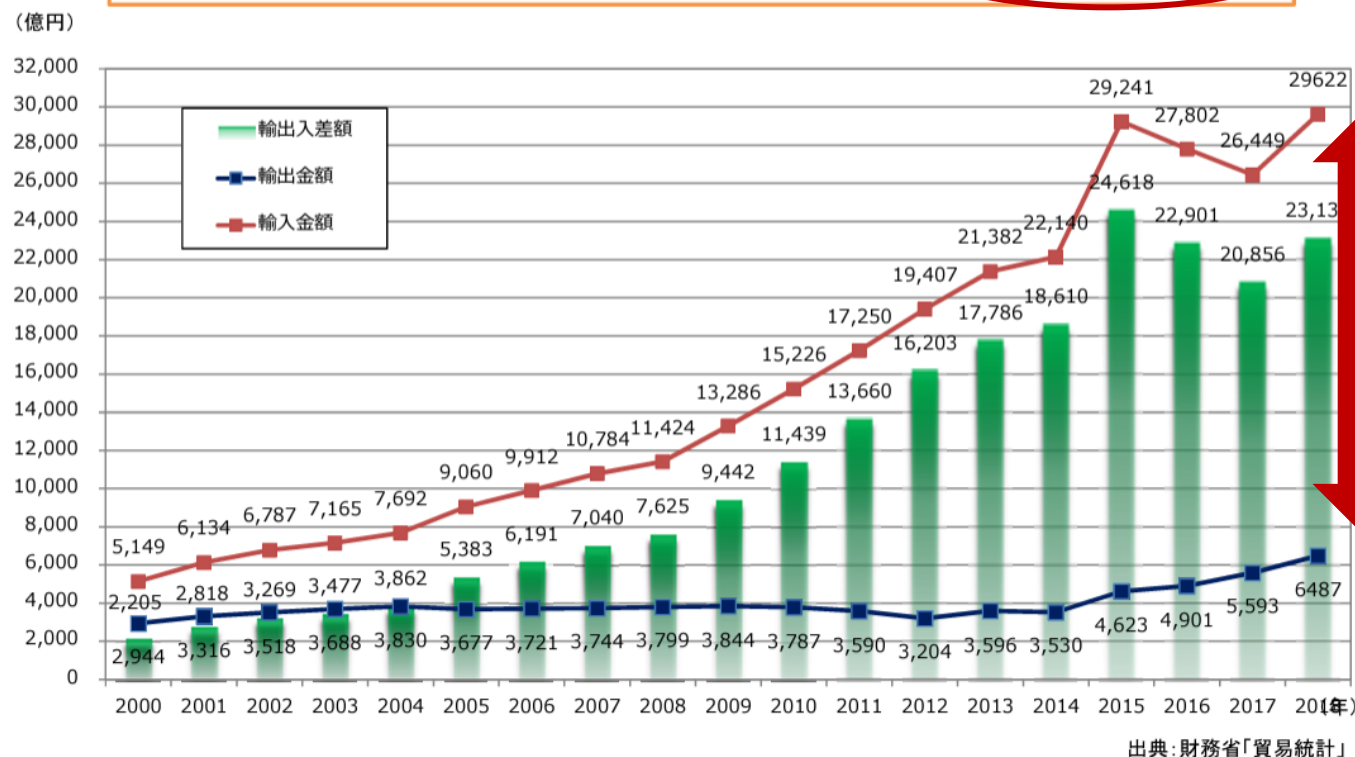
All Rights Reserved. Confidential and Proprietary.

出所: Copyright©2021 IQVIA. (無断転載禁止)

# 開発できる国にもかかわらず、輸入超過？

## 医薬品の貿易収支の推移

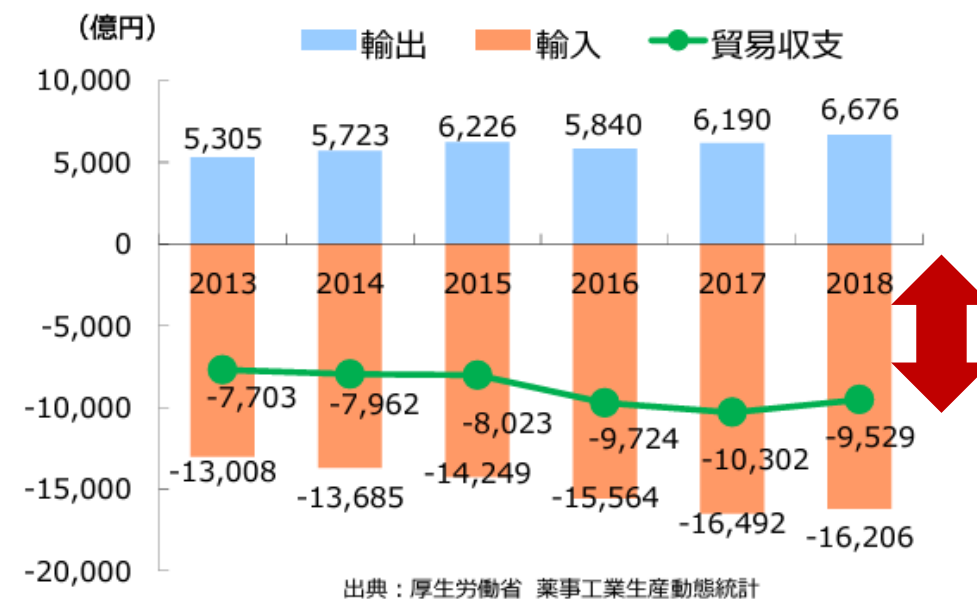
○ 2018年の医薬品における輸出入差額（＝貿易収支）は約2兆3135億円の赤字



出典：厚労省 医薬品産業ビジョン2021より  
<https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/000831974.pdf>

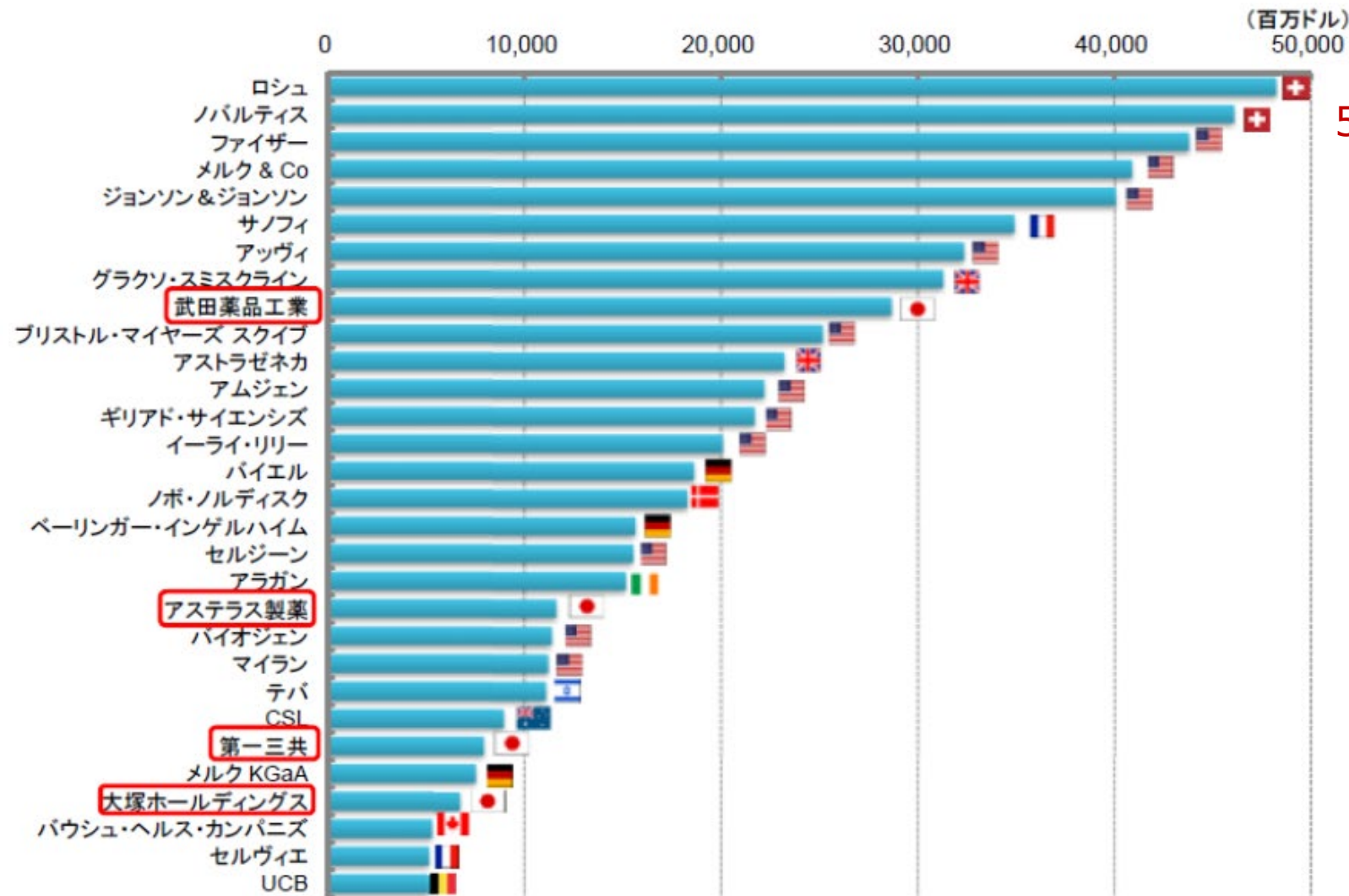
## 医療機器の輸出入の推移

○ 輸出入額は、2018年時点で約9,529億円の輸入超過。  
 (輸出額:6,676億円－輸入額:16,206億円)



出典：経産省 経済産業省における医療機器・ヘルスケア産業政策について  
<https://www.med-device.jp/pdf/repository/meti-seisaku-202002.pdf>

# 世界大手製薬企業の医薬品売上高（2019年）



500億ドル÷7兆5000億円？

出所: EvaluatePharmaをもとに医薬産業政策研究所にて作成

# 本日の内容

- 医薬品開発の変遷
- 日本<sup>①</sup>の臨床開発に関する規制
- 臨床開発のための制度
- アカデミアにおける臨床開発
- まとめ

# なぜ規制が必要か？

- 品質

- どれくらいクリーンで均一なのか？
- どれくらい保存・使用できるのか？

- 安全性

- どれくらい体に悪いものなのか？
- 子供や高齢者には大丈夫なのか？

- 有効性

- どれくらい効くのか？
- 人によって効き方は違うのか？



規制当局が判断

医薬品や医療機器はヒトに使用するもの



# 厚生労働省の役割

基本政策の企画・立案、法律に基づく承認や行政命令などの行政措置などの実施

薬事関連の行政に関しては、

- 薬機法等の制度設計
- 審議会への付議
- 救済判定 など

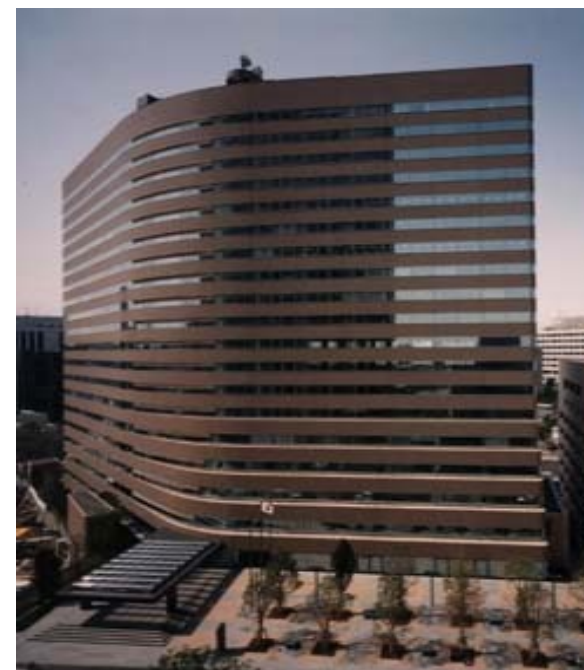
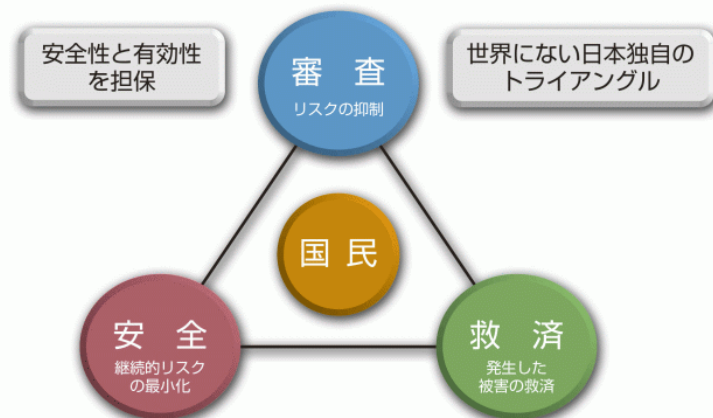


テレビでこのシーン  
を見ますね。

# PMDAの役割

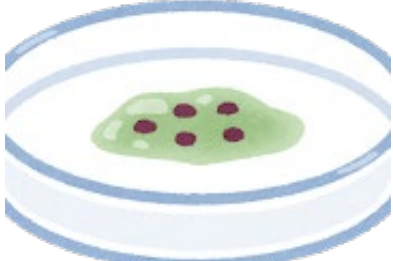
厚生労働省の行政判断の前段階における審査・調査、データ処理などの業務を実施

- 医薬品の審査、調査、治験相談
- 副作用報告の受理などの安全対策
- 救済給付金の支給 など





# レギュレーション

|                | 医薬品<br> | 医療機器<br> | 体外診断用<br>医薬品<br> | 再生医療等製品<br> |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 臨床研究           | 臨床研究法                                                                                    |                                                                                             | —                                                                                                   | 再生医療等安全<br>確保法                                                                                 |
|                | 先進医療                                                                                     |                                                                                             |                                                                                                     |                                                                                                |
| 治験             | 医薬品医療機器等法、GCP等                                                                           |                                                                                             |                                                                                                     |                                                                                                |
| 種々開発に<br>関する制度 | 希少疾病用医薬品等指定制度、先駆的審査指定制度、<br>条件付き承認制度、先進医療など                                              |                                                                                             |                                                                                                     |                                                                                                |

# 医薬品関連のレギュレーションの法体系

## 法律

- 薬機法、臨床研究法、医師法、健康保険法、個人情報保護法 など

## 政令

- 薬機法施行令、など

## 省令

- GCP省令、GLP省令、GMP省令、臨床研究法施行規則 など省令

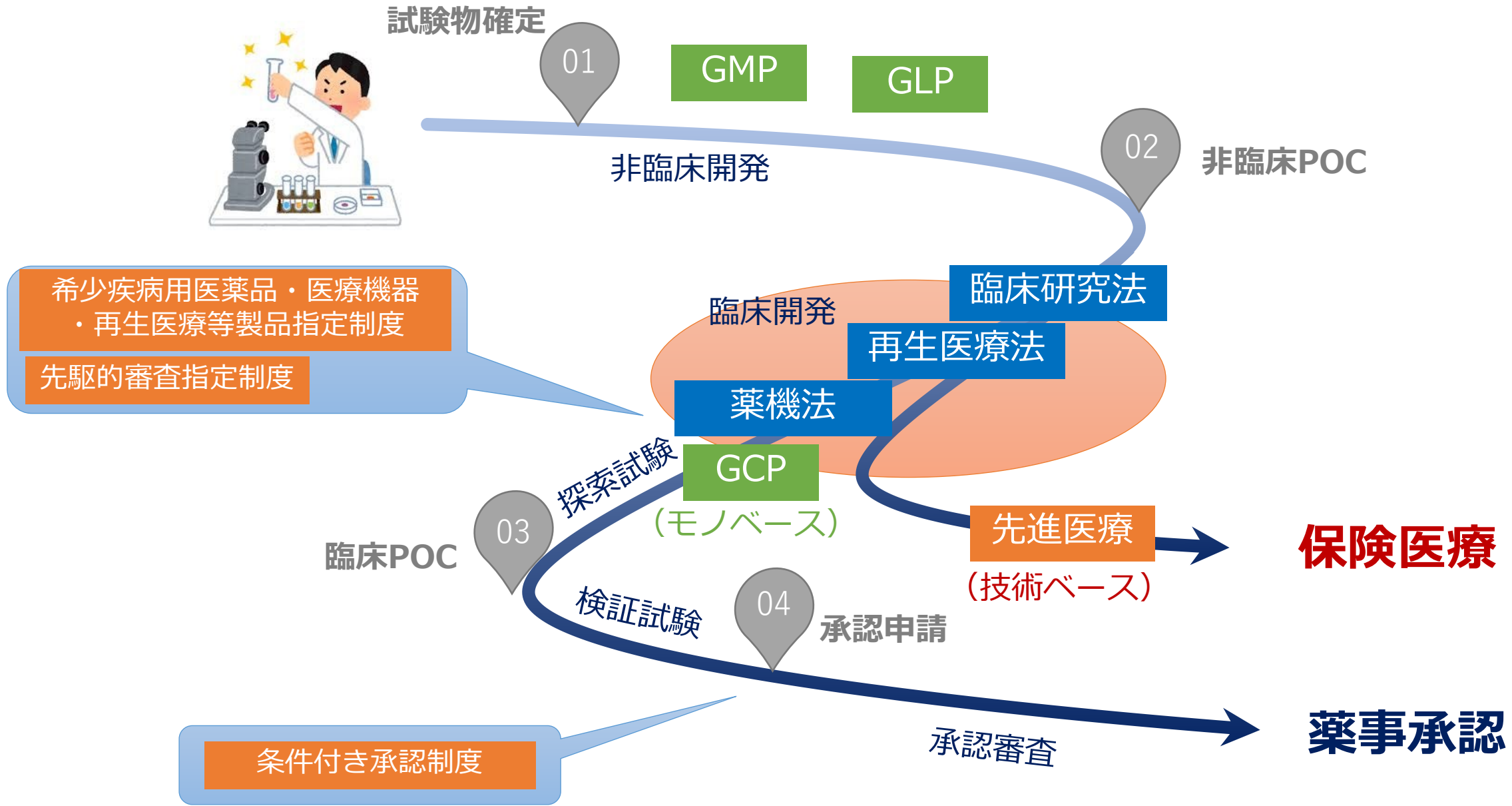
## 告示

- 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 など

## 通知、事務 連絡、Q&A

- 事務連絡、Q&Aなど

# 臨床研究の制度とその活用の道標



# レギュレーション

## 【臨床研究】（研究者による研究、企業は実施不可）

### 臨床研究法による研究

- あくまでも『研究』の範囲の位置づけ
- 倫理委員会の承認があれば、実施可能
- 特定臨床研究の場合には、「認定倫理委員会」の承認が必要。



ルール厳守

### 再生医療等安全確保法による研究

- 再生医療の提供に関する法律で、再生医療を安全に行う
- 加工物は第1～3種に区分け
- 施設の「認定倫理委員会」、あるいは厚労省再生医療等評価部会など承認が必要

## 【治験】（企業主導あるいは医師主導による治験）

- 医薬品医療機器等法による実施
- ゴールは製造販売承認で、医薬品や医療機器等の上市、実用化
- PMDAへ治験計画の届出が必要

# 医療製品の分類

開発するモノが決まらないと、何も始まらない

- 医薬品
- 医療機器
- 体外診断薬
- 再生医療等製品

# 薬効試験や性能試験のデータは十分？

- 薬効や性能を示す作用機序やメカニズムは必要（受容体、抗体、遺伝子などのターゲット）
- 理論を証明するための性能を示すデータの存在
- モデル動物などを用いて実証
- 医薬品や医療機器などの**モノ**の製造準備
- 追試データによる補強も特許出願では必要

# GMPとは

- 「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理に関する基準に関する省令」のことで、**Good Manufacturing Practice (GMP)** と呼ばれている。
- GMPの基本要件は、①製造段階における人為的な誤りを最小限にする、②汚染および品質低下を防止する、③より高度な品質を保証するシステムの設計、である。
- 研究室レベルでの医薬品の製造・品質管理ではないため、基準を満たすためには大掛かりな設備と費用が伴う。
- 治験薬に関しては、**治験薬GMP**が該当する。



# GLPとは

- 「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」のことで、**Good Laboratory Practice (GLP)** と呼ばれている。
- 毒性試験、安全性薬理試験（コアバッテリー）を実施し、非臨床データとする。
- ヒトに初めて治験薬が投与される際に、このデータの結果が重要となる。
- 申請に際しては証拠確認（GLP適合性調査）が行われる。

# 安全性薬理試験や毒性試験（GLP試験）は地味

## ＜毒性試験＞

- 単回、反復毒性
- 遺伝毒性
- がん原性      等

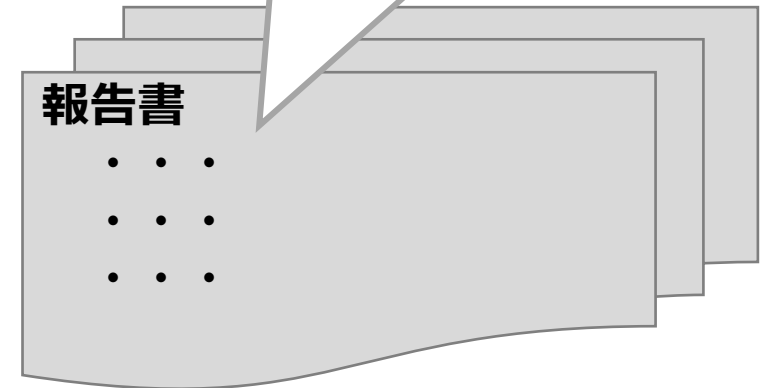
- ✓ 毒性試験は研究とは異なる
- ✓ 毒性評価はGLP請負業者での実施
- ✓ 目的により期間と金額が変化
- ✓ 最終的には報告書としてのまとめ

## ＜安全性薬理試験（コアバッテリー）＞

- 中枢系に及ぼす影響
- 呼吸器系に及ぼす影響
- 循環器系に及ぼす影響

## ＜薬物動態＞

- 吸収・分布・代謝・排泄（ADME）



# GCPとは

- 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のことで、**Good Clinical Practice (GCP)** と呼ばれている。

## 目的（GCP省令第1章第1条より）

被験者の人権の保護、安全の保持及び福祉の向上を図り、治験の科学的な質及び成績の信頼性を確保すること

- 製造承認のための臨床試験（ヒト）の実施に関する基準
- 治験の準備、管理、実施に関しての詳細な取り決め  
（記録を残すことが重要で、ドキュメント作成が煩雑である）
- 開始前には治験届出が必要
- 平成14年薬事法改正より、医師主導治験が可能
- 日米欧共通の基準（ICHやGHTF）にも準拠しており、国内治験をすれば、海外でも承認申請可能

出典：医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（H9.3.27 厚生省令第28号）  
医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令（H17.3.23 厚生労働省令第36号）

# 医療機器

医療機器は、医薬品医療機器等法第2条第4号で以下のように定義づけられている。

この法律で「医療機器」とは、**人若しくは動物の疾病の診断、治療若しくは予防に使用されること、又は人若しくは動物の身体の構造若しくは機能に影響を及ぼすことが目的とされている機械器具等**（再生医療等製品を除く。）であって、政令で定めるものをいう。

小 ← リ ス ク → 大

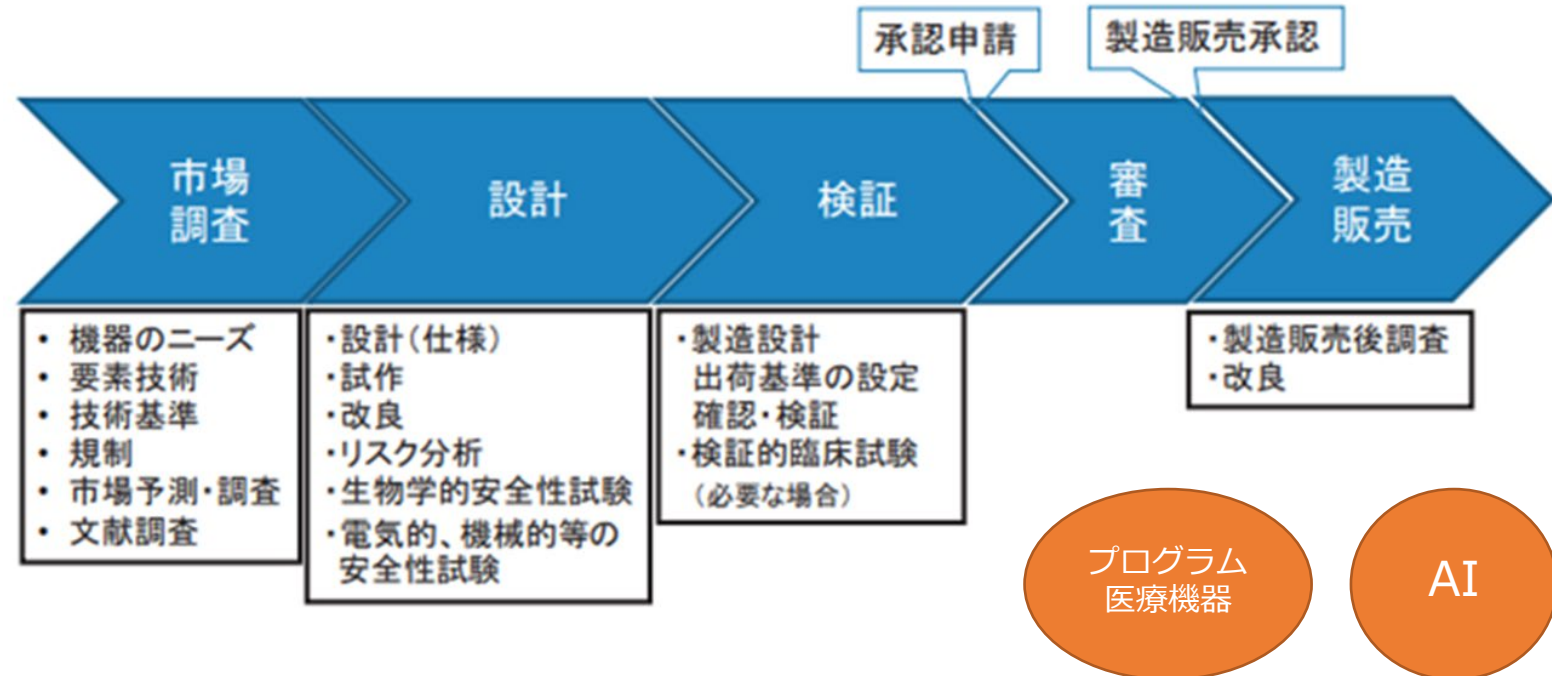
| 医薬品医療機器等法の分類 | 一般医療機器                                                                                                                                                                            | 管理医療機器                                                                                                                                                                            | 高度管理医療機器                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                           |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 国際分類(注1)     | クラスⅠ                                                                                                                                                                              | クラスⅡ                                                                                                                                                                              | クラスⅢ                                                                                                                                                      | クラスⅣ                                                                                                                                                                      |
| 具体例          | 不具合が生じた場合でも、 <u>人体へのリスクが極めて低い</u> と考えられるもの<br><br>(例) 体外診断用機器、鋼製小物(双七、セサ等) X線フィルム、歯科技工用用品<br> | 不具合が生じた場合でも、 <u>人体へのリスクが比較的低い</u> と考えられるもの<br><br>(例) MRI装置、電子内視鏡、消化器用カテーテル、超音波診断装置、歯科用合金<br> | 不具合が生じた場合、 <u>人体へのリスクが比較的高い</u> と考えられるもの<br><br>(例) 透析器、人工関節、人工内耳<br> | 患者への侵襲性が高く、不具合が生じた場合、 <u>生命の危険に直結する恐れ</u> があるもの<br><br>(例) ペースメーカー、人工心臓弁、ステントグラフト<br> |
| 規制           | 届出                                                                                                                                                                                | 第三者認証(注2)                                                                                                                                                                         | 大臣承認(PMDAで審査)                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                           |

(注1) 日本が参加する「医療機器規制国際調和化委員会(GHTF)」において平成15年12月に合意された医療機器のリスクに応じた4つのクラス分類の考え方を医薬品医療機器等法に取り入れている。

(注2) 厚生労働大臣が基準を定めたものについて大臣の承認を要とし、あらかじめ厚生労働大臣の登録を受けた民間の第三者認証機関が基準への適合性を認証する制度。

# 医療機器

- 医療機器の開発プロセスは基礎研究から始まり、非臨床試験、臨床試験（治験）、承認申請、製造販売となる。
- 医薬品と異なる点は、世に出たものが最終のものではなく、性能、効果、安全性、使いやすさ、価格などの観点で改良・改善を繰り返しながら製品化を目指す。
- 開発には、画一的なガイドラインが存在する訳ではなく、製品の特性に照らして必要とされる試験項目等の要求事項の抽出、試験の実施、リスク分析を丁寧に行うことが肝要である



# 医療機器プログラム

## 医療機器プログラム

汎用PC等にインストールすることで、医療機器としての性能を発揮するプログラム※

### プログラムを使用している医療機器

#### 画像診断装置ワークステーション



X線CT装置、MRI、PET-CT装置  
等で撮影された画像データの  
処理、保存、表示等を行う

#### <使用例>



CT検査のデータ

当該製品のプログラム  
による3次元画像処理



骨の3D画像

#### 旧薬事法



ソフト部分  
(プログラム)



ハード部分

ソフト部分のみでは薬事法の規制対象とならず、  
ハード部分に組み込んだ形で規制していた

#### 法改正

#### 単体プログラム



ソフト部分  
(プログラム)

**プログラム単体で  
薬機法の規制対象とした**

※ 欧米では、従前から医療機器  
として位置付けられている。



# 医療機器プログラム

## 「プログラム医療機器実用化促進パッケージ戦略」 (DASH for SaMD\*) (2020年11月24日)

|                                                                                                                                                                               |                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1. 萌芽的シーズの早期把握と審査の考え方の公表</b>                                                                                                                                               | <b>2. 相談窓口の一元化</b>                                                                                                  |
| (1) 萌芽的シーズの早期把握<br>プログラム医療機器に関する国内外の状況調査を実施。PMDAとも連携。<br>(2) 特性を踏まえた審査の考え方の整理・公表<br>国立衛研で具体的評価指標作成。PMDAとも連携。                                                                  | (1) 相談の一元化的対応<br>プログラム医療機器の実用化に関し、相談を一元的に受け付ける窓口を置き、下記の各種相談の連携強化を図る。<br>①該当性相談、②開発相談、③医療保険相談<br>(2) 相談事例を可能な限り整理・公表 |
| <b>3. プログラム医療機器の特性を踏まえた審査制度</b>                                                                                                                                               | <b>4. 早期実用化のための体制強化等</b>                                                                                            |
| (1) 特性を踏まえた効率的審査の実施<br>海外データ・先進医療データの活用、品質管理体制の事前確認制度創設 等<br>(2) 変更計画確認手続制度 (IDATEN) の活用<br>承認後のバージョンアップ等に対応<br>(3) 革新的プログラム医療機器指定制度の検討<br>優先相談・審査、事前評価の充実、審査パートナー制度による審査期間短縮 | (1) PMDAの専門的な審査部門の新設と厚労省内の体制強化<br>(2) 薬食審の専門調査会新設<br>(3) 産学官連携フォーラムの設置<br>(4) 承認事例公開DBの充実化 等                        |

|                                          |
|------------------------------------------|
| プログラムの医療機器該当性に関する<br>ガイドライン              |
| 令和3年3月31日<br>(令和5年3月31日 一部改正)            |
| 厚生労働省医薬・生活衛生局<br>監視指導・麻薬対策課<br>医療機器審査管理課 |

\*DX(Digital Transformation) Action Strategies in Healthcare for SaMD  
(Software as a Medical Device)

出典：厚労省のホームページ、「プログラム医療機器の実用化促進のための体制強化を行います」より  
[https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/newpage\\_17760.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/newpage_17760.html)

# 医療機器プログラム

## 「プログラム医療機器実用化促進パッケージ戦略」 (DASH for SaMD\*) (2020年11月24日)

| 1. 萌芽的シーズの早期把握と審査の考え方の公表                                      | 2. 相談窓口の一元化                                                                                          |                             |
|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| (1) 萌芽的シーズの早期把握<br>プログラム医療機器に関する国内外の状況調査を実施。<br>PMDAとも連携。     | (1) 相談の一元的対応<br>プログラム医療機器の実用化に関し、<br>相談を一元的に受け付ける窓口を置き                                               | プログラムの医療機器該当性に関する<br>ガイドライン |
| (2) 特性を<br>国立衛研                                               | <div>「プログラム医療機器」とは、医療機器のうち「プログラム単体として流通する製品（医療機器プログラム）に加えて、<u>プログラムを記録した媒体も含むもの</u>」と定義されています。</div> |                             |
| 3. プログラム医療機器の審査制度                                             |                                                                                                      |                             |
| (1) 特性を<br>海外データ<br>品質管理                                      |                                                                                                      |                             |
| (2) 変更計画<br>承認後のパ                                             |                                                                                                      |                             |
| (3) 革新的プログラム医療機器指定制度の検討<br>優先相談・審査、事前評価の充実、審査パートナー制度による審査期間短縮 | (3) 産学官連携フォーラムの設置<br>(4) 承認事例公開DBの充実化 等                                                              |                             |

\* DX(Digital Transformation) Action Strategies in Healthcare for SaMD  
(Software as a Medical Device)

出典：厚労省のホームページ、「プログラム医療機器の実用化促進のための体制強化を行います」より  
[https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/newpage\\_17760.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/newpage_17760.html)



# 体外診断用医薬品

- 「**臨床性能試験**の試験成績に関する資料」は、体外診断用医薬品のうち人の身体に直接使用されないものに関しての臨床試験の試験成績に関する資料であること。
- 施設及び検体数は、**原則として2施設以上150検体（正常範囲の検体も含む。）以上とする**。なお、検体数については、統計学的に解析が可能で臨床的に充分評価できるものであれば、この限りではない。
- 外国で実施された臨床性能試験成績を活用することは原則可能であるが、日本人と外国人の人種的な差並びに日本と外国の環境因子及び医療実態の差等が当該体外診断用医薬品の性能、臨床的意義に与える影響を考慮し判断すること。

# 体外診断用医薬品

- コンパニオン診断薬は、特定の医薬品の有効性や安全性を一層高めるために、**その使用対象患者に該当するかどうかなどをあらかじめ検査する目的**で使用される診断薬をいう
- コンパニオン診断薬等とは、特定の医薬品の有効性又は安全性の向上等の目的で使用する以下の①～③のいずれかに該当するものであって、当該医薬品の使用に不可欠な体外診断用医薬品又は医療機器（単に疾病の診断等を目的とする体外診断用医薬品又は医療機器を除く。）であること。
  - ① 特定の医薬品の効果がより期待される患者を特定するための体外診断用医薬品又は医療機器
  - ② 特定の医薬品による特定の副作用について、それが発現するおそれの高い患者を特定するための体外診断用医薬品又は医療機器
  - ③ 特定の医薬品の用法・用量の最適化又は投与中止の判断を適切に実施するために必要な体外診断用医薬品又は医療機器

# 再生医療等製品

再生医療等製品は、医薬品医療機器等法第2条に以下のように定義づけられている

1) 次に掲げる医療又は獣医療に使用されることが目的とされている物のうち、人又は動物の細胞に培養その他の加工を施したもの

① 人又は動物の身体の構造・機能の再建・修復又は形成

② 人又は動物の疾病の治療又は予防

2) 人又は動物の疾病の治療に使用されることを目的とされている物のうち、人又は動物の細胞に導入され、これらの体内で発現する遺伝子を含むもの

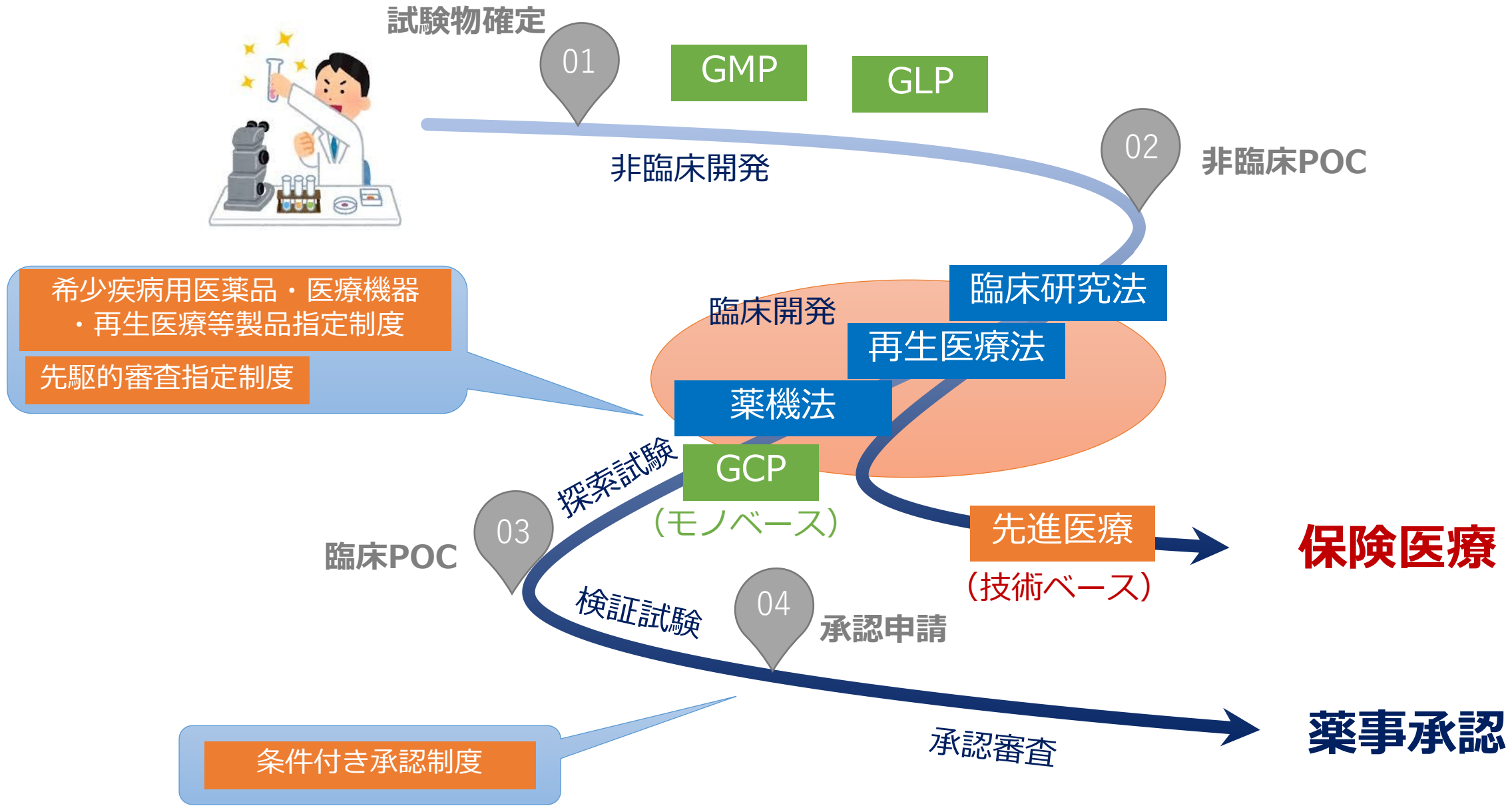
# 再生医療等製品

- 原材料（感染伝播の防止対策）
  - ① 使用させるすべての生物由来成分の列挙
  - ② 各成分が生物由来原料基準への適合性の確認
- 中間・最終製品の品質
  - ① 品質管理方法
  - ② 最終製品の安定性
- 非臨床安全性
  - ① 製造工程由来の不純物の評価
  - ② 造腫瘍性の評価
  - ③ 製品特性、適用方法などを踏まえた一般毒性評価
- 臨床評価
  - ① 希少疾患や難病での少数例の安全性と有効性評価

# 本日の内容

- 医薬品開発の変遷
- 日本の臨床開発に関する規制
- **臨床開発のための制度**
- アカデミアにおける臨床開発
- まとめ

# 臨床研究の制度とその活用の道標



# 希少疾病用医薬品などの指定制度

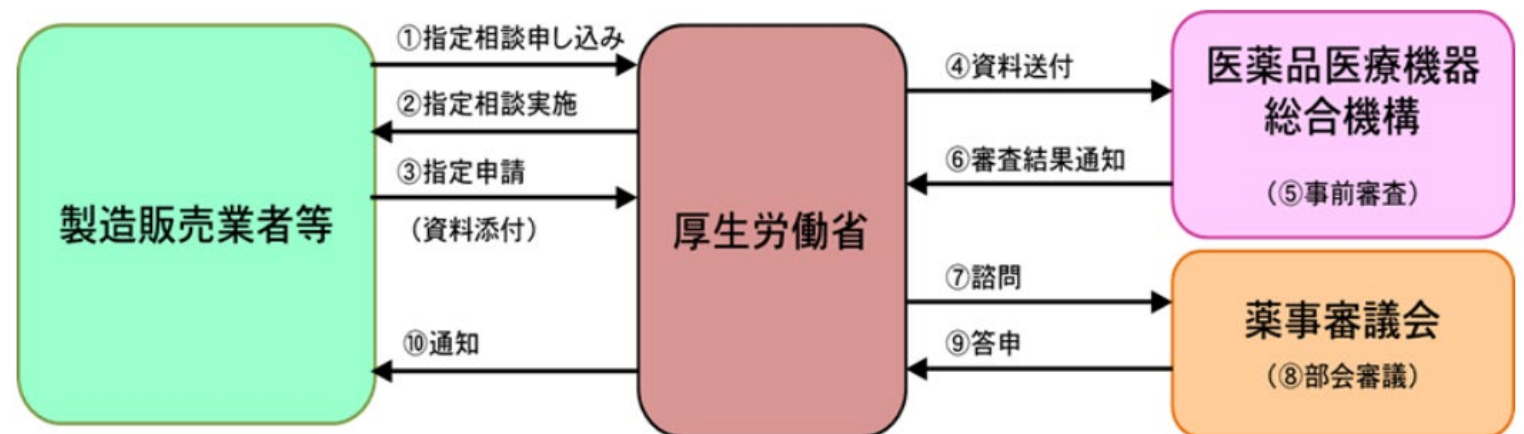
- 指定を受けるための基準

- 日本において対象患者数5万人未満の疾患に用いる医薬品
- 医療上、特にその必要性が高い医薬品（代替医薬品や治療方法がない、既存の医薬品と比べ、著しく有効性・安全性が高い）
- 開発の可能性が高い医薬品（使用する理論的根拠および開発計画の妥当性がある）



# 希少疾病用医薬品や医療機器の支援措置

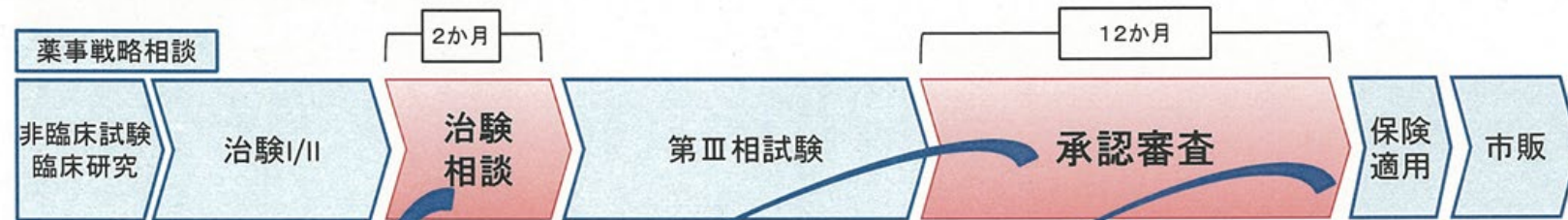
- 助成金の交付
- 医薬品医療機器総合機構による指導・助言
- 税制措置
- 優先審査
- 承認審査に係る手数料の減額
- 再審査期間の延長



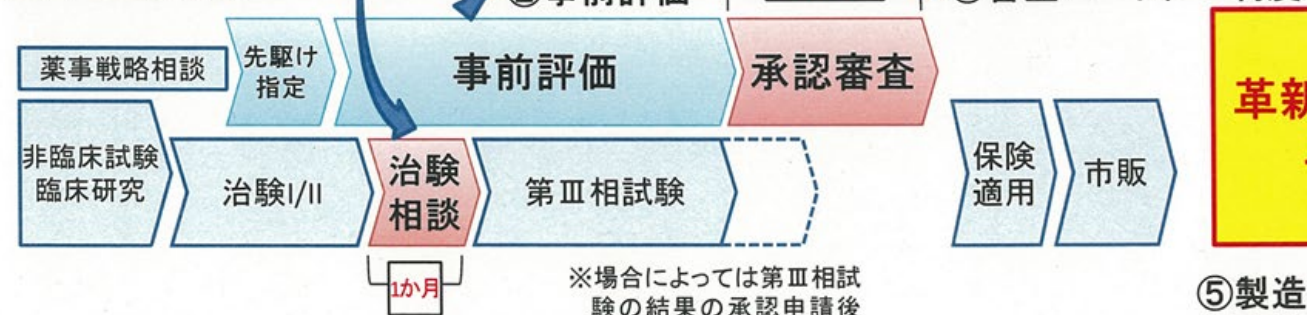
# 先駆的医薬品・医療機器・体外診断用医薬品・再生医療等製品審査指定制度

この審査指定制度は、患者に世界で最先端の医薬品、医療機器・体外診断用医薬品・再生医療等製品を最も早く提供することを目指した制度である。

## 【通常の承認審査の場合】



## 【先駆け指定を受ける場合】



※場合によっては第Ⅲ相試験の結果の承認申請後の提出を認める

革新的医薬品等の  
早期実用化

⑤製造販売後の安全対策充実(再審査期間等)

# 先駆的医薬品・医療機器・体外診断用医薬品・再生医療等製品審査指定制度

指定を受けるには表に示した（１）～（４）のすべての指定要件に該当することが必要である。

| 要件                           | 項目                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (1) 治療薬、治療法／<br>診断法の画期性      | <p>【医薬品】<br/>原則として、<b>既承認薬と異なる新作用機序</b>であること、既承認薬と同じ作用 機序であっても開発対象とする疾患への適応は初めてであること、又は、革新的な薬物送達システムを用いていること。</p> <p>【医療機器・体外診断用医薬品・再生医療等製品】<br/>原則として、医療機器にあつては<b>新規原理（新医療機器等）</b>、体外診断用医薬品にあつては<b>新規原理／新規測定項目</b>、再生医療等製品にあつては<b>新規作用機序</b>を有すること。</p>                                                                                                                                                  |
| (2) 対象疾患の重篤性                 | <p>以下のいずれかの疾患に該当するものであること。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 生命に重大な影響がある重篤な疾患</li><li>・ 根治療法がなく症状（社会生活が困難な状態）が継続している疾患</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                |
| (3) 対象疾患に係る極めて高い有効性          | <p>既承認薬若しくは既存の治療法／診断法が存在しない又は既存の治療薬若しくは治療法／診断法に比べて有効性の大幅な改善が見込まれること、又は、著しい安全性の向上が見込まれること。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| (4) 世界に先駆けて日本で早期開発・申請する意思・体制 | <p><b>日本における早期開発</b>を重視し、<b>世界に先駆けて日本で承認申請</b>される（同時申請も含む）予定のものであり、承認申請できる体制を有していること。</p> <p>【医薬品】<br/>国内での開発が着実に進んでいることが確認できる以下の両方に該当する治療薬であることが望ましい。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ First In Human（FIH）試験が日本で行われたもの</li><li>・ Proof Of Concept（POC）試験が日本で行われたもの</li></ul> <p>【医療機器・体外診断用医薬品・再生医療等製品】<br/>非臨床試験の結果等により、有効性等が一定程度期待できる医療機器、体外診断用医薬品又は再生医療等製品であつて、日本を含めた形で治験を実施するものが望ましい。</p> |

# 先駆的審査指定制度

先駆的審査指定による優先的な取り扱いをうけることが可能

- **優先相談**

- **事前評価の充実**

PMDAにおいて実施されている「先駆け総合評価相談」を受けることができる

- **優先審査**

- **コンシェルジュ（審査パートナー制度）**

PMDAにおいて指名される審査パートナーが、指定品目の開発に関して進捗管理の相談、承認申請者及び承認審査関係部署との調整

- **再審査期間（医薬品のみ）**

個別に審査の過程で判断する（最長10年）

# 条件付き承認制度

重篤な疾患であって有効な治療法が乏しく患者数が少ない疾患等を対象とする医薬品や医療機器は、日本での治験実施が困難、あるいは実施可能であっても治験の実施にかなりの長時間を要する場合に、状況に応じて個別に検討し、検証的試験の成績を求めることなく、市販後に必要な調査等を実施することを承認条件として当該医薬品の製造販売承認が行われる。これを条件付き承認制度という。

## 条件付き承認制度（医薬品）

※平成29年10月20日に通知での運用開始、令和2年9月1日に法制化

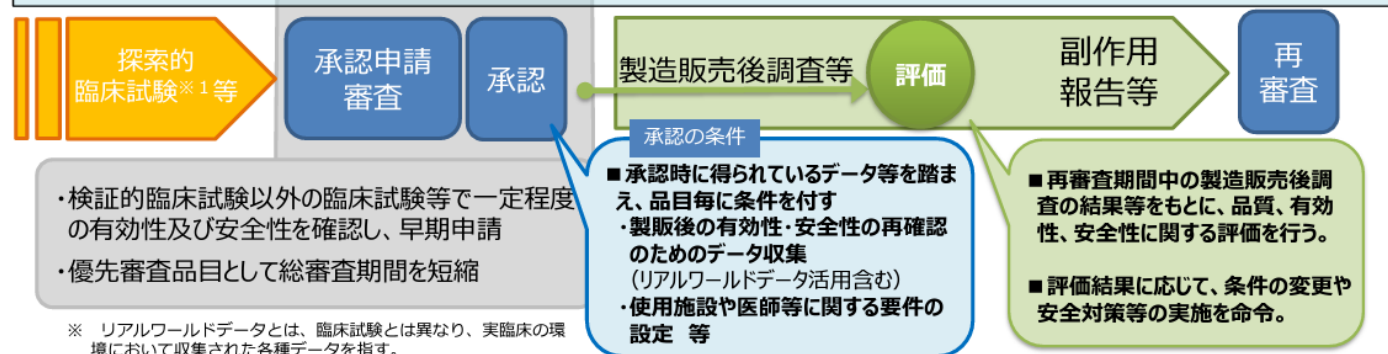
- 重篤で有効な治療方法に乏しい疾患の医薬品で、患者数が少ない等の理由で検証的臨床試験の実施が困難なものや、長期間を要するものについて、検証的臨床試験以外の臨床試験等で一定程度の有効性及び安全性を確認した上で、製販後に有効性・安全性の再確認等のために必要な調査等を実施すること等を承認時に条件として付すことにより、医療上特に必要性が高い医薬品への速やかな患者アクセスの確保を図る。
- あわせて、条件を付した製造販売後調査等の結果が得られた時点で速やかに評価し、安全対策等に反映させる仕組みを導入。

### 通常の承認審査



- ※1 少数の患者に医薬品を投与・使用し、医薬品の有効性、安全性を検討し、用法・用量等を設定するための試験
- ※2 多数の患者に医薬品を投与・使用し、設定した用法・用量等での医薬品の有効性・安全性を検証する試験

### 条件付き承認制度





# 条件付き承認制度

1. 以下に分類して総合的に評価した結果、適応疾患が重篤であると認められること
  - ① 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）であること
  - ② 病気の進行が不可逆で、日常生活に著しく影響を及ぼす疾患であること
  - ③ その他
2. 以下に分類して総合的に評価した結果、医療上の有用性が高いと認められること
  - ① 既存の治療法、予防法又は診断法がないこと
  - ② 有効性、安全性、肉体的・精神的な患者負担の観点から、医療上の有用性が既存の治療法、予防法又は診断法より優れていること
3. 検証的臨床試験の実施が困難であるか、実施可能であっても患者数が少ないこと等かにより実施に相当の期間を要すると判断されること
4. 検証的臨床試験以外の臨床試験等に成績により、一定の有効性、安全性が示される判断されること

## 「コラテジェン」の開発方針変更

### アンジェス/田辺三菱が国内販売中止、再申請へ

アンジェスは、HGF遺伝子治療用製品「コラテジェン」の開発販売戦略を変更する。「下肢潰瘍を有する軽度から中等度の閉塞性動脈硬化症」を対象とした米国での後期臨床第2相（P2）試験で良好な結果が得られたため、これまで重度患者のみを対象としていた国内での条件・期限付き製造販売承認をいったん取り下げる。今後は重症度を問わない閉塞性動脈硬化症患者の潰瘍の治療薬として、新たに承認申請する方針。同社は「対象患者層の拡大が見込める」と説明している。

24日にアンジェスが発表した。同社はコラテジェンについて、2019年に「慢性動脈閉塞症の下肢潰瘍の改善」の効能・効果で条件・期限付き製造販売承認を取得。23年5月には、その条件解除に向けた申請を行っていた。一方で、非盲検の市販後調査では、二重盲検で行った国内P3の成績を再現できなかったと説明。このため条件解除に向けた申請をいったん取り下げ、二重盲検で実施した国内P3試験と米国の後期P2試験の結果を中心に申請データパッケージを再構築することにした。今後は24年末までに新たな製造販売承認を申請できるよう準備する考えだ。

条件・期限付きとはいえ、一度は承認された製品の承認を整理し、その後、申請し直すことになる。こうしたケースでは、次回の申請が条件・期限付きの承認申請になるのか、それとも本承認の申請になるのか。同社は日刊薬業に対し、申請の詳細については「今後、当局と相談して決めていく」と回答した。

同剤の販売は田辺三菱製薬が担当している。田辺三菱は同日、アンジェスが承認申請を取り下げることに伴い、コラテジェンの国内販売を終了すると発表した。現在、市場に流通している製品については、回収（クラスⅡ）するとしている。

アンジェスは業績への影響について「同製品の売上高（前年度実績は2300万円）の減少と、製品回収、新規申請に関する費用の支出」を見込む。詳細は精査中としており、「費用等のめどが立てば、速やかに開示する」としている。

### 「開発販売戦略の変更」

条件・期限付き製造販売承認をいったん取り下げる。

（⇒本製品は使用できなくなる）

二重盲検試験で実施した国内P3試験と米国の後期P2試験の結果を中心に申請データパッケージを再構築することになった。

## 総合

## 「ハートシート」有効性示せず

## 薬事審議会で最終判断、「速やかに日程調整」

厚生労働省の薬事審議会再生医療等製品・生物由来技術部会は19日、テルモの再生医療等製品「ハートシート」について、条件・期限付きの承認条件を解除し、本承認するかどうかを審議した。審議の結果、提出されたデータでは有効性を示せていないとして、本承認は適切ではないとの結論に至った。

ただし本承認を認めない場合には、現状の条件・期限付き承認の取り消し処分と同等の判断を下すことになる。そのため慎重に議論する必要があるとして、親会議に当たる薬事審議会において、同様の議題で承認の可否を審議することになった。

ハートシートは2015年9月に条件・期限付き承認制度として初めて承認された再生医療等製品。本承認に向けて、5年間で同製品60例と比較対照群120例で使用成績を比較評価し、有効性を示すことが課せられていた。18年には同製品投与群の症例数が十数例にとどまっていたことから、承認期限を計8年間に延長し、症例を集積。今回の本承認の審議に臨んだ。

ハートシート投与群49例と、ハートシートを投与しない102例を比較したところ、主要評価項目の心臓疾患関連死までの期間で、ハートシート群は対照群に対して優越性を示せなかった。副次評価項目は▽いずれかの重大な心血管イベントによる入院の発生までの期間▽同製品移植後6カ月においてLVEF（心機能の指標）が移植時より5%以上改善した症例の割合が設定されていた。だが、副次評価項目でもLVEFなどで対照群より優れた結果は認められなかった。

今後の薬事審議会の開催時期について、厚労省は「速やかに開くべく調整する」としている。

「ハートシート」は条件付・期限付の承認の条件を解除し、本承認は適切ではない、という判断。理由は「**対照群に対する優越性を示せなかった**」

## テルモ、「ハートシート」の販売終了

## 再生医療部会の「承認不適」踏まえ

テルモは20日、再生医療等製品「ハートシート」の販売を終了すると発表した。厚生労働省の薬事審議会再生医療等製品・生物由来技術部会が19日、ハートシートを本承認するのは適切ではないと判断したのを踏まえ、企業としての対応方針を明らかにした。

ハートシートは2015年9月に条件・期限付き承認を取得。テルモは使用成績調査のデータに基づき本承認を申請したが、有効性を示せず、19日の部会で本承認は適切ではないとの結論が出ていた。厚労省は重要な判断を下す審議のため、親会議の薬事審議会で改めて承認の可否を審議する方針を明らかにしていたが、その審議を待たずに同社は販売終了を発表した。

同社は今後、医療機関と連携しながらハートシートを移植済みの患者の使用成績調査を継続する。本承認の申請に用いた使用成績調査や臨床研究の結果については、医学雑誌などを通じて情報を公開する予定。

製造販売元は「ハートシート」の**販売を終了**することになった。



# 先進医療

ゴールは保険医療

- 『評価療養』の一つであり、保険収載に向けた臨床研究法に則って行われる**臨床研究**
- 保険医療との併用**が可能
- 厚労大臣が定める施設基準に適合する医療機関**で実施

|       | 先進医療A                                                                                                                                                                       | 先進医療B                                                                                                                                                                                                      |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 技術内容  | <b>1. 未承認又は適応外</b> の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の <b>使用を伴わない</b> 医療技術<br>2. 以下の医療技術であって、当該検査薬等の使用により人体への影響が極めて小さいもの<br>(1) 未承認又は適応外の体外診断用医薬品の使用を伴う医療技術<br>(2) 未承認又は適応外の検査薬の使用を伴う医療技術 | <b>1. 未承認又は適応外</b> の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の <b>使用を伴う</b> 医療技術<br><b>2. 未承認又は適応外</b> の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の <b>使用を伴わない医療技術であって</b> 、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、 <b>実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの</b> |
| 実施体制  | 施設基準に適合する体制で実施                                                                                                                                                              | 具体的な内容は先進医療会議において医療技術ごとに要件設定                                                                                                                                                                               |
| 届出と審議 | 届出により施設可能                                                                                                                                                                   | 試験計画を <b>先進医療技術審査部会</b> が評価                                                                                                                                                                                |
| 具体例   | 遺伝子診断、遺伝子解析、陽子線治療 等                                                                                                                                                         | がんワクチン療法、臍島移植 等                                                                                                                                                                                            |

# 本日の内容

- 医薬品開発の変遷
- 日本の臨床開発に関する規制
- 臨床開発ための制度
- アカデミアにおける臨床開発
- まとめ

# 日本の臨床研究と治験との関係

- 治験＝臨床開発であれば、臨床研究≠臨床開発
- アカデミアは医薬品や医療機器の承認申請はできない
- 薬機法により、医師主導治験は可能であるが、薬機法そのものが企業治験を想定している。
- アカデミアは大規模な治験や多施設治験はほぼ不可能
- 治験は大きな事業

臨床研究＝研究

治験＝臨床開発＝事業

# なぜ臨床研究がデータとなりえないのか？

## 品質保証の問題！

- ◆ エンドポイントなどが客観性に乏しい。
- ◆ 症例数の根拠が乏しい。
- ◆ デザインを決めずにデータの結果を解析する。

アカデミアの臨床研究の先は  
いったい何？



アカデミアの臨床開発における使命は？

# アカデミアでの開発が必要な理由

- アカデミアでの高い評価の研究を早期に臨床に役立てる。
- 希少疾病などは、企業の臨床開発の対象になりにくい。
- 細胞治療などの再生医療はアカデミアが特異な分野である。
- 新しいがモダリティを用いた研究も積極的に実施可能である。

**先ずは、しっかりとした臨床研究を実施することが重要！**

# POC Studyや医師主導治験は簡単ではない！

## 試験デザイン

適格基準、客観的な指標、症例数

## 法令遵守

治験は薬機法やGCP、臨床研究は臨床研究法や再生  
安全確保法

## 被験者の保護

安全管理、補償 など

## 品質管理・品質保証

データマネジメント、モニタリング など

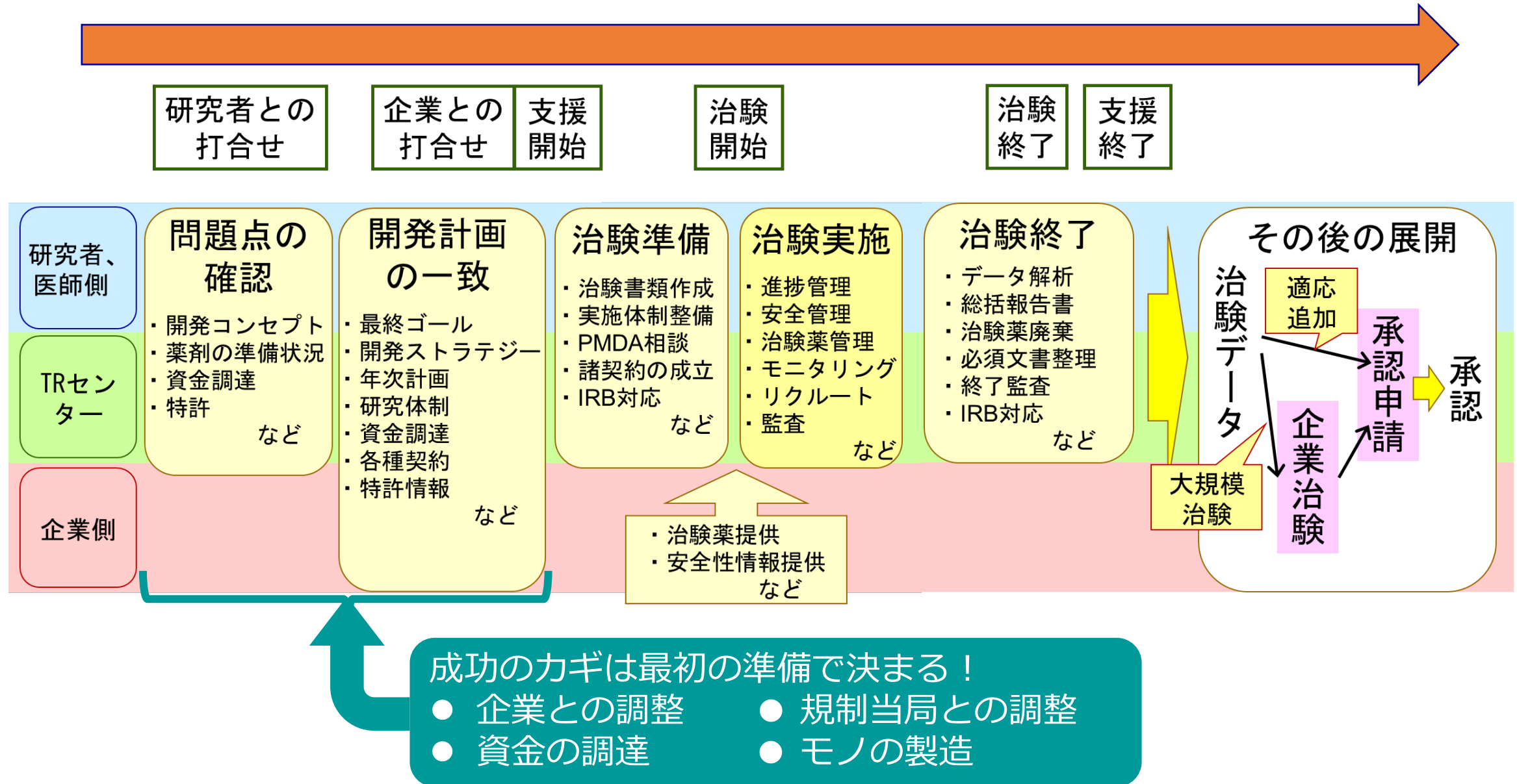
# 臨床研究の意義は革新的な医療の開発

- ◆ 企業ではできない医療にチャレンジする。
- ◆ 品質保証の担保された臨床試験を実施する。
- ◆ 少数例でのPOC studyをする。
- ◆ 医療技術などの先進医療や高度医療をすすめる。
- ◆ 臨床研究を突破口にし、一般医療化へ加速する。



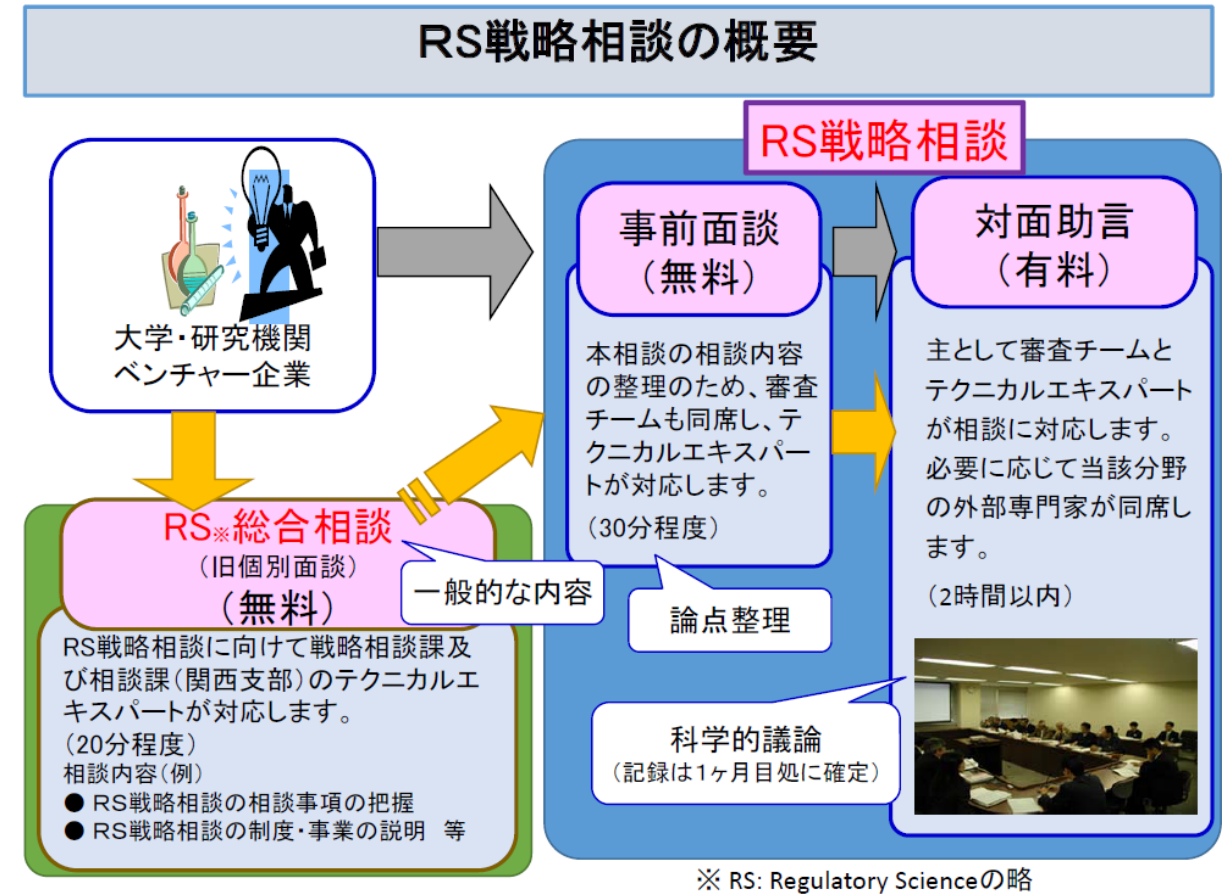


# アカデミアにおける臨床開発の流れ

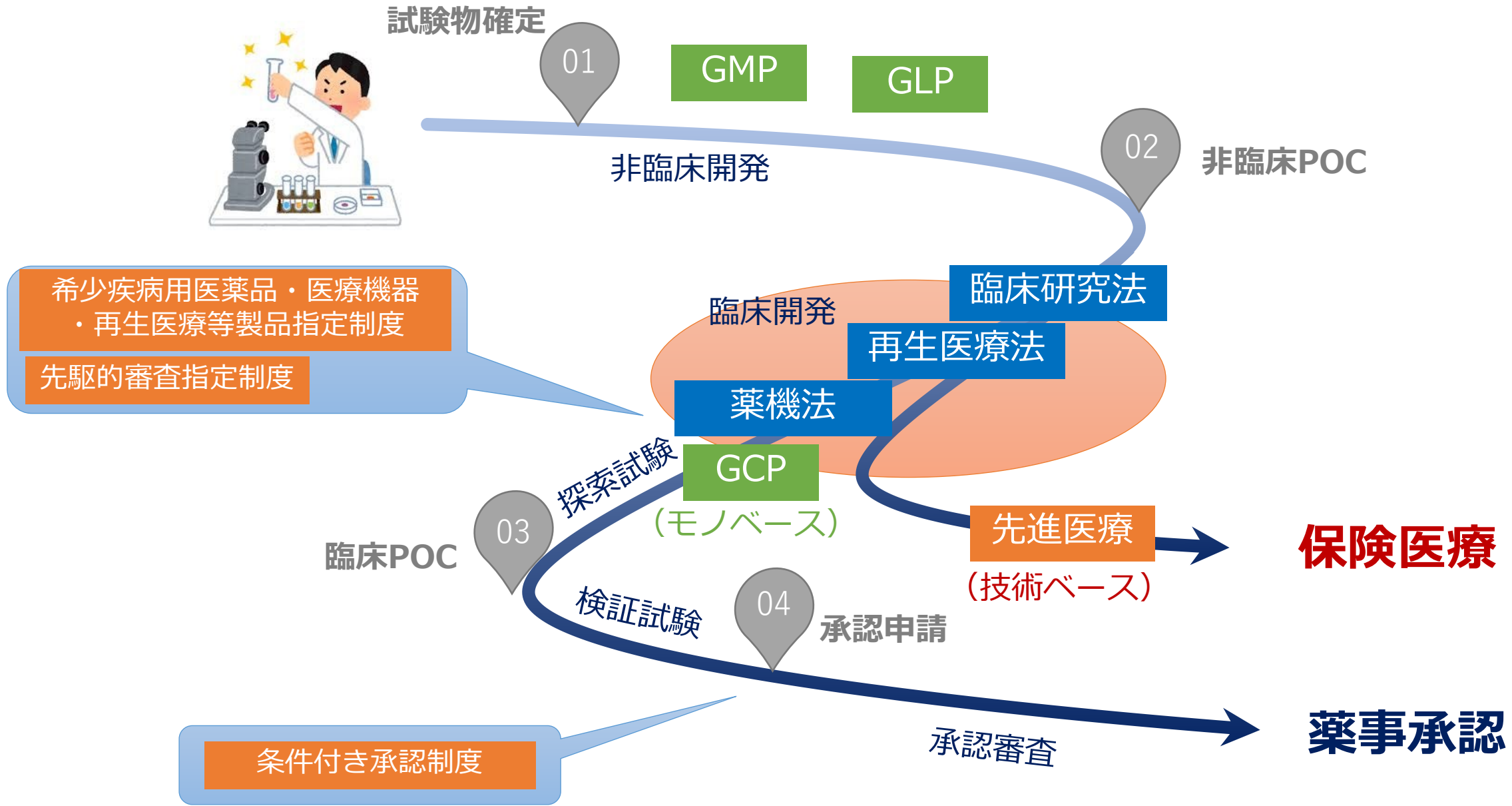


# PMDAへ開発相談

- PMDAでは、医薬品、医療機器、再生医療等製品の治験や申請資料に関する相談に対し、対面で指導・助言を行っている。
- 平成23年7月より、日本発の革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品の創出に向けて、シーズ発見後の大学・研究機関、ベンチャー企業を主な対象として、臨床開発初期（POC（Proof of Concept）試験までに必要な試験・治験計画策定などに指導・助言を行う「**レギュラトリーサイエンス戦略相談（RS戦略相談）**」を開始している



# 臨床研究の制度とその活用の道標



# 本日の内容

- 医薬品開発の変遷
- 日本の臨床開発に関する規制
- 臨床開発ための制度
- アカデミアにおける臨床開発
- まとめ

# まとめ

- 医薬品開発は世界ではバイオ医薬品が中心として、日本ではドラックラグやドラックロスになっている
- 治験は承認申請を目的とする臨床試験であり、国のルールに基づいて実施し、データは科学的に評価される。
- アカデミアでは、革新的医療製品開発をチャレンジできる環境にある

ご清聴ありがとうございました

