



創薬力の強化・安定供給の確保等のための薬事規制のあり方に関する検討会（個別テーマ）

医薬品審査管理課

【個別テーマ】

- 希少疾病用医薬品の指定のあり方
- 小児用医薬品の開発促進に資する薬事審査等のあり方
- 国際共同治験に参加する場合の日本人第1相試験の必要性
- 医薬品の製造方法等に係る薬事審査等のあり方
- 有識者検討会の議論を踏まえた薬事監視の向上
- 我が国の薬事制度に関する海外への情報発信
- 検証的試験における日本人データの必要性の整理
- 迅速な承認制度のあり方
- 製造販売後に実施する使用成績調査等のあり方及びリアルワールドデータの活用のあり方
- 治験の更なる効率化（エコシステム）について

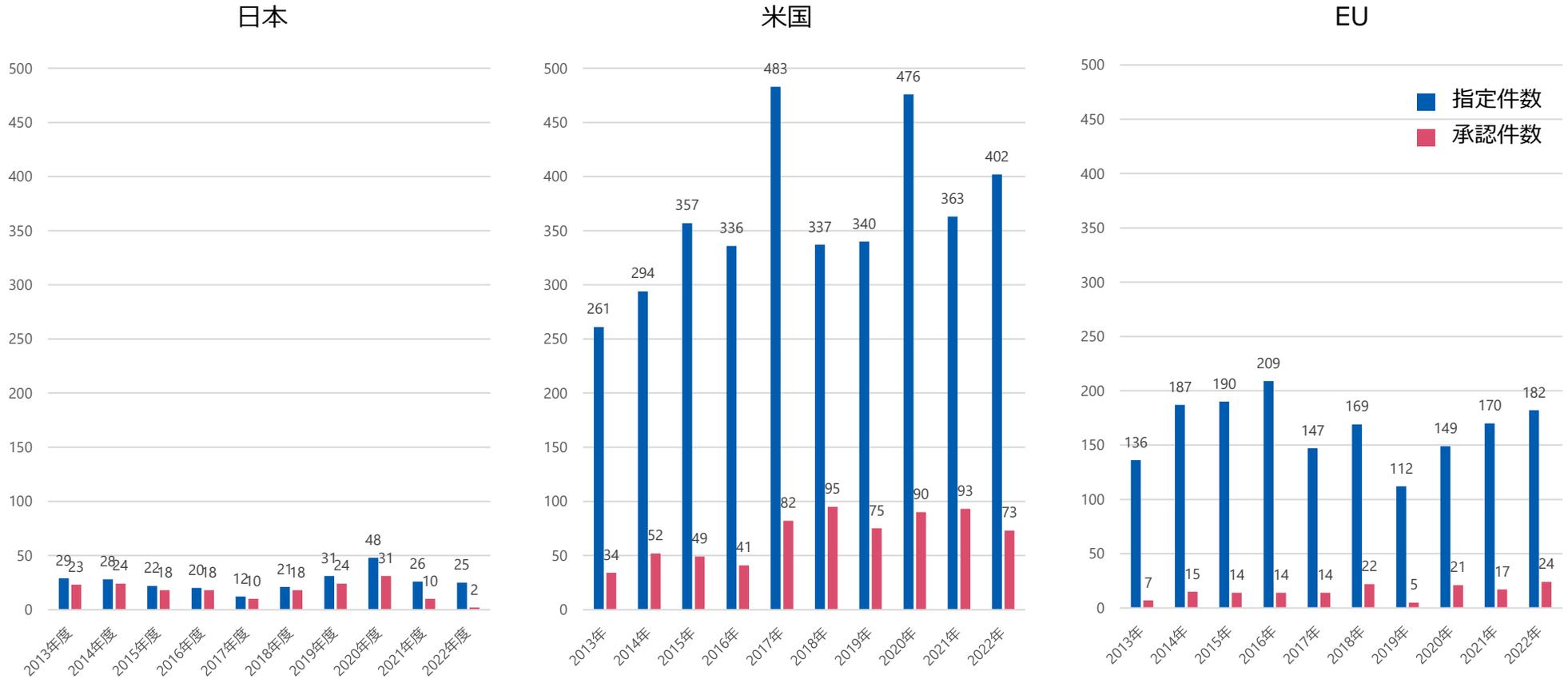
希少疾病用医薬品等指定制度の指定要件

対象疾患	<p>国内の対象患者数が5万人に達しない疾患※</p> <p>※ 平成27年4月1日から、用途が「指定難病」の場合、5万人以上の疾患であっても本要件を満たすものとする</p>
医療上の必要性	<p>代替する適切な医薬品又は治療方法がないこと、又は既存の医薬品等と比較して著しく高い有効性又は安全性が期待されること</p>
開発の可能性	<p>対象疾病に対して、当該医薬品等を使用する根拠があり、開発計画が妥当であること</p>

これらの条件を満たす医薬品等を指定
(医薬品医療機器法第77条の2)

オーファンドラッグの指定・承認件数（日米欧）

日本は、欧米と比較してオーファンドラッグの指定数が少ない。



※承認件数は、日本は、各年度において希少疾病用医薬品として指定された品目のうち、2023年4月時点で承認を受けている件数。
 欧米は、各年度において承認されたオーファンドラッグの件数

オーファン制度の日米欧比較

		日本	米国	EU
指定要件		<ul style="list-style-type: none"> 患者数50,000人未満又は指定難病 医療上の必要性 開発の可能性 	患者数200,000人未満又は米国において開発コストの回収が困難	<ul style="list-style-type: none"> 有病率10,000人に5人以下 重篤又は慢性的衰弱 医療上の必要性
優遇措置	優先審査	あり	—	—
	手数料減免	あり	あり	あり
	開発助成	医薬基盤・健康・栄養研究所による助成事業	FDAによるOrphan Product Grant Program	ECまたは他の団体による
	税制優遇	あり	あり	—
	データ保護	再審査期間として10年 (通常8年)	7年 (通常5年)	10年 (通常8年) ※

※通常の新薬が8年間のデータ保護+2年間の市場独占であるのに対し、オーファンは10年間のデータ保護であるため、その間は後発医薬品の承認申請ができない。また、その対象は同種同効薬にも及ぶ。

希少疾病用医薬品の指定要件の見直しについて

■ ドラッグ・ロスの指摘やその原因

- 近年、海外で承認されている医薬品が日本では開発に着手すらされない、「ドラッグ・ロス」が拡大しているとの指摘がある。
- この原因としては、日本の医薬品市場の魅力低下や創薬環境・薬事制度等があると考えられ、複数の要因が複合的に関わっている。
- 製薬業界からは、日本の希少疾病用医薬品の指定範囲は欧米と比べて狭く、これが日本における開発促進を妨げる要因のひとつとなっていると指摘されている。

■ オープン指定が創薬に与える影響

- 希少疾病用医薬品の指定は、開発のインセンティブとなるものであるが、上記のような背景から、この指定を拡充することのみをもってドラッグ・ロスの問題が全て解決できるものではない。
- 他方、製薬協のアンケート結果によると、希少疾病用医薬品に指定されなかったことにより開発計画に影響を与えた品目は、86品目中13品目あり、実際の開発に一定の影響を与えていると考えられる。
- また、特にベンチャー企業においては、投資の呼び込みに当たって希少疾病用医薬品の指定は大きな要素であると言われている。
- このため、日本の創薬環境を改善し、多くの革新的な医薬品がより早期に医療現場に届けられることに資するよう、希少疾病用医薬品の指定要件について、必要な見直しを3つの観点から検討したい。
- なお、これらの方針に基づく具体的な取扱いについては、今後、通知やQAにより示していくことを想定している。



「輪切り」の要件の明確化



医療上の必要性の要件の明確化



指定の早期化と取り消し要件の明確化

「輪切り」の要件の明確化

主な課題

■ 厳格な「輪切り」の判定

- いわゆる「輪切り申請」は、特定の疾患の患者数に関して、医学薬学上の明確な理由なしに、「重篤な」等の接頭語あるいは、ただし書きを追加することによって、患者数を5万人未満として計算することとされており、希少疾病用医薬品制度においては認められていない。
- この解釈が厳格に運用され、本来、開発支援の対象となるべき疾患領域であるにも関わらず、指定対象から外れている場合があるとの指摘がある。

(例)

- ✓ 作用の強い生物学的製剤であり、軽症の患者には使用されることが想定されないため、重症の患者に限定して開発を進める場合
- ✓ 対象疾患の患者数は5万人以上であるものの、医薬品による治療が必要となる患者数は5万人未満であると推定される場合

➡ 「輪切り」に該当するとされる場合がある

対応の方向性（案）

■ 医学薬学上の妥当性の基準を明確化

- 左記に例示したような開発の進め方は、創薬開発においては必ずしも不適切なものではないと考えられる。
- また、仮に将来的にさらなる適応拡大が想定される場合であっても、まず直近の開発対象への開発が行われなければ将来的な拡大もされないことから、希少疾病用医薬品としての該当性は、企業が開発対象とする最小単位に対して検討する必要があると考えられる。
- このため、例えば、年齢層（小児を含む）、治療ライン、リスク分類、投薬の必要性等を含め、医学薬学上の検討に基づき、高いアンメットニーズがありつつも開発が進んでいない範囲に限定した対象疾患に対して製造販売をしようとするのであれば、当該疾患については「輪切り」には該当しないことを明確化してはどうか。

※ ただし、疾患全体の患者数が5万人を大幅に超える場合などは、推計は複数の根拠に基づき慎重に確認し、最大数を採用するなど保守的に行うものとする。

医療上の必要性の要件の明確化

主な課題

「代替する適切な」の不明瞭さ

- 「代替する適切な医薬品等又は治療方法がないこと」の範囲が不明瞭であるため、既承認薬があれば、その効果の程度によらず代替する適切な医薬品があると判断される場合がある。

(例)

- ✓ 生命予後に重大な影響のある疾患であって、承認されている医薬品では必ずしも十分に奏功が認められない場合であって、当該疾患に対する新規作用機序の医薬品の開発を行おうとする場合

「著しく高い」の不明瞭さ

- 「既存の医薬品等と比較して、著しく高い有効性又は安全性」の範囲が不明瞭であるため、既承認薬と直接比較した臨床試験の結果が求められる場合がある。

(例)

- ✓ 海外のガイドラインにおいては国内既承認薬は第二選択、候補薬は第一選択である場合も、それらを直接比較した臨床試験の結果が必要。
- ✓ 既承認薬はある特定の副作用に係る警告がなされており、候補薬の既承認の効能ではそのような警告がない場合に、候補薬について適応追加しようとする場合も、著しく高い安全性があるとは認められない。

対応の方向性（案）

代替療法の考え方を例示・明確化

- 既承認薬が全くない場合のみではなく、既承認薬による治療法がいずれも予後不良の場合など、充足性に応じて複数の治療選択肢が必要とされている場合も要件に該当すると考えられるのではないか。
- 医療環境・投与環境から既承認薬の投与が困難である患者が一定数存在すると考えられる場合も、要件に該当する場合があるのではないか。
- また、既承認薬による治療法の充足性が低い場合には、当該疾患に対する新規作用機序であることや、非臨床データ等に基づき有用性が期待できることをもって、要件に該当する場合があるのではないか。また、必ずしも日本人のデータは必要ないのではないか。

既存療法との比較の考え方を例示・明確化

- 国際的に認められているガイドラインで治療選択肢の優先順位が高く位置づけられている場合には、要件に該当する場合があるのではないか。
- 対照薬と直接比較した臨床試験の結果のみではなく、論文等の異なる試験の結果から著しく高い有効性等が期待される場合には、要件に該当する場合があるのではないか。
- 添付文書上の注意喚起の程度が明らかに異なる（例えば、既承認の適応での警告欄における記載が異なる）場合や、安全性プロファイルが明らかに異なる場合など、安全性において優れている蓋然性が高い場合には、要件に該当する場合があるのではないか。

指定の早期化と取り消し要件の明確化

主な課題

■ 「計画が妥当であること」の不明瞭さ

- ▶ 「その開発に係る計画が妥当であると認められること」の範囲が不明瞭であるため、次のような開発段階であることを求められる場合がある。
 - ✓ 第Ⅱ相試験が完了し、第Ⅲ相試験の計画がPMDAと合意していなければならない
 - ✓ 第Ⅲ相試験の結果が得られなければならない
- ▶ しかしながら、特にベンチャー企業では、希少疾病用医薬品に指定されていることをもって、投資を呼び込み、日本の臨床開発に着手可能となる場合があるため、臨床開発の後期にならなければ指定を受けられない場合、日本への開発を断念する場合がある。

対応の方向性（案）

■ 指定の早期化

- ▶ 薬機法第77条の2の指定対象の要件においては、開発の可能性については必ずしも明示されていないことも踏まえ、開発の可能性については、国内での開発を行うことのできる体制及び計画を有しているかどうかを確認することとしてはどうか。
- ▶ 具体的には、承認申請に至るまでに実施する予定の臨床試験（プロトコールは不要であり、試験計画の概観が把握できればよい）を示すとともに、少なくとも第1相試験を実施するために必要な非臨床試験については概ね完了している程度の段階であれば、要件を満たす場合があるのではないかと。

■ 取り消し要件の明確化

- ▶ 指定の早期化に伴い、開発の進捗に伴い指定要件を満たさなくなった場合には、指定取り消しとなる取扱いを明確化してはどうか。
- ▶ 具体的には、次のような場合であって、指定要件を満たさなくなると考えられる場合に、取り消しを行うことが想定される。
 - ✓ 臨床的位置付けが同様に、代替薬となり得る医薬品が承認された場合
 - ✓ 臨床試験で達成基準を満たさなかった場合
 - ✓ 安全性を根拠に指定された場合であって、開発の進展に伴い指定の根拠とした安全性上の優位性を確保できなくなった場合

オーファン指定要件の見直しに伴う優遇措置等の取扱いに

優先審査の取扱い

主な課題

■ 審査リソースの限界

- PMDAの審査期間の目標値は、優先審査で9か月、通常審査で12か月であるところ、令和3年度の実績はそれぞれ8.5か月、11.7か月でありリソースに余裕はなく、優先審査品目の増加に対応するためにはさらなる体制強化が必須。



対応の方向性（案）

■ PMDAの体制強化

- PMDAの体制強化を並行して検討することとし、それが実現するまでの間は優先審査の対象品目については、従来の優先審査の要件を満たすものの範囲としてはどうか。

承認頻度の増加

主な課題

■ 年4回の承認

- 新医薬品の承認は、薬事・食品衛生審議会における審議後、事務手続を経て厚生労働大臣が承認することにより行われている。
- 新規医薬品については、年8回（1,2,4,5,7,8,10,11月）程度審議会を開催しているが、承認は年4回（3,6,9,12月）のみ行っているため、審議会から承認まで2か月程度の期間を要する場合がある。



対応の方向性（案）

■ 承認頻度の増加

- いずれの品目についても、審議会開催後、速やかに承認することとし、審議会から承認までの期間の短縮を図ることとしてはどうか。
- これにより、PMDAの実質的審査に充てられる時間を確保し、希少疾病用医薬品の優先審査にも対応しやすくなることが期待される。

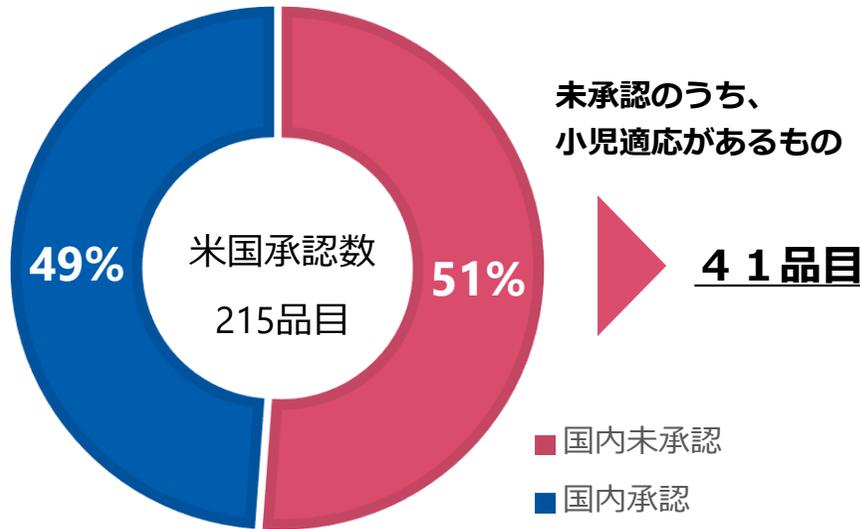
【個別テーマ】

- 希少疾病用医薬品の指定のあり方
- 小児用医薬品の開発促進に資する薬事審査等のあり方
- 国際共同治験に参加する場合の日本人第1相試験の必要性
- 医薬品の製造方法等に係る薬事審査等のあり方
- 有識者検討会の議論を踏まえた薬事監視の向上
- 我が国の薬事制度に関する海外への情報発信
- 検証的試験における日本人データの必要性の整理
- 迅速な承認制度のあり方
- 製造販売後に実施する使用成績調査等のあり方及びリアルワールドデータの活用のあり方
- 治験の更なる効率化（エコシステム）について

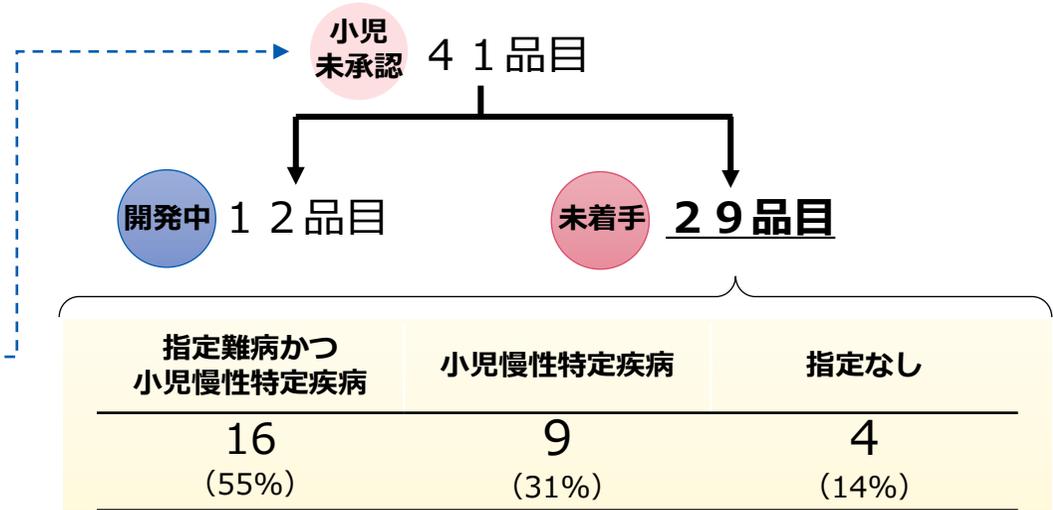
小児用医薬品の国内開発・承認状況の分析：（1）希少難治性疾患等

米国で希少疾病用医薬品に指定されている品目のうち国内開発未着手の小児用医薬品は、遺伝性疾患等の指定難病または小児慢性特定疾病を対象としたものが多く、医療上の必要性が高い。

米国で承認済みの希少疾病用医薬品の国内承認状況



未承認品目（小児適応あり）の国内開発状況



- 国内開発未着手の品目は、**遺伝性疾患（21品目）**、希少がん（3品目）、感染症/熱帯病（3品目）、その他（2品目）。
- 未着手品目のうち**52%がベンチャー企業による開発品**。

✓ 希少疾病用医薬品指定制度による開発促進に加え、**成人効能の開発と同時に小児用の開発計画策定を促進**

※開発の優先度を考慮

※インセンティブについても平行して検討

✓ 承認申請パッケージの柔軟化

✓ 海外のベンチャー企業等による日本での開発促進（別途検討） 12

※出典：PMDA、FDAの各公開情報、明日の新薬（株式会社テクノミック）をもとに医薬産業政策研究所にて作成、厚生労働省にて集計

※2010年から2021年に米国でオーファンドラッグ指定を受けて承認された品目を対象とし、2022年8月時点で開発状況が明確となっていないものを未着手とした。

※開発中止等が確認された9品目を含む。

※国内開発中品目について、国内開発における年齢の情報は公開されていない。

※米国でも小児開発がされていない品目は、感染症/熱帯病、がん、診断薬等であった。

小児用医薬品の国内開発・承認状況の分析：（2）抗悪性腫瘍薬

米国で小児適応をもつ抗悪性腫瘍薬について、6割が国内では小児適応未承認。ただし、そのうち三分の二は成人効能は承認済み。

米国で小児適応をもつ抗悪性腫瘍薬の国内開発の状況

	小児効能承認済	小児効能未承認	小児未承認の内訳	
			成人承認済 (小児適応外)	成人も含め 未承認
米国	40	-	-	-
日本	16	24	16	8

※ 必ずしも成人と小児において適応症が同一とは限らない。分子標的薬の場合、成人と小児でがんの種類が異なっても、その分子標的または作用機序に共通性があれば対象となり得る

国内開発企業の内訳

製薬大手	11品目
製薬大手以外	5品目

成人と小児の同時開発が必要

(国内開発中) 5品目

※成人・小児の区別は不明
※米国ではすべてオーファンかつ優先審査対象

国内開発企業の内訳

製薬大手	2品目
製薬大手以外	3品目

(開発未着手) 3品目

※米国ではすべてオーファン、うち1品目が優先審査対象

国内開発促進が必要

3品目全てが製薬大手以外による開発品

- ✓ 成人効能の開発をする品目については、同時に小児用の開発計画策定を促進
 - ※開発の優先度を考慮
 - ※インセンティブについても平行して検討
- ✓ 承認申請パッケージの柔軟化

- ✓ 海外のベンチャー企業等による日本での開発促進（別途検討）

※出典：PMDA、FDAの各公開情報、ClinicalTrials.govをもとに医薬産業政策研究所にて作成、厚生労働省にて集計
 ※2000年から2022年に米国で小児適応を受けて承認された品目を対象とし、2023年3月時点で開発状況が明確となっていないものを未着手とした。
 ※製薬大手とは小児適応取得時にグループ連結売上高が50億米ドル以上の企業を指す。
 ※国内開発企業と海外開発企業は必ずしも同一ではない

※米国の優先審査対象：Treat a serious condition and if approved, would provide a significant improvement in safety or effectiveness over available therapies

小児用医薬品の開発促進の必要性

注：ここでの小児は、新生児～15歳程度を想定（疾患によっては、低出生体重児等も含まれる場合が考えられる。）

■ 小児用医薬品開発の課題

- 小児用医薬品の開発は、日本だけでなく国際的にも、市場規模が小さいことや治験実施の困難さ（症例集積性、コスト）等の理由から、一般的に開発が進みにくいことが指摘されている。
- 近年拡大が懸念されている「ドラッグ・ロス」の問題においても、特に、希少疾病用とともに、小児用の医薬品でのロスが課題となっている。
- これまで、我が国では、特定用途医薬品指定制度の創設、再審査期間の運用見直し等（※1）の対応を進めてきたが、更なる取組による小児用医薬品の開発促進が求められている。

※1 小児に対応した治験環境の整備や薬価上の措置を含む。

■ 検討の方向性

- 欧米では、その対策の一つとして、成人の医薬品開発時に小児用医薬品の開発計画策定を義務づける等の取組を行っている。
- 欧米の制度を参考にしつつ、我が国の状況も踏まえながら（※2）、小児用医薬品開発を成人用と同時に進めるための仕組みや、その実効性を高めるための対応について、検討する必要があると考えられる。

※2 厚生労働科学特別研究「小児がん及び小児希少難治性疾患に係る医薬品開発の推進制度に資する調査研究」において、海外制度の調査や国内関係者へのアンケートを実施。

現状の取組について
特定用途医薬品指定制度
再審査期間の運用

新たな小児用医薬品開発促進策

小児用医薬品の開発を促進する仕組みについて

主な課題

■ 小児用医薬品の開発を促す方策

- 欧米同様に小児用の開発を義務付けるべきではないかという意見がある一方、義務化することで成人を含めて我が国での医薬品開発が滞る可能性も考えられる。
- もともと少ない小児患者に対して、義務づけにより、治験参加者の募集や上市後において、競合による非効率が生じるのではないか。
- 義務化されている欧米においても、実際には、免除や猶予の規定があり、その適用を求めて企業と審査当局との間で多くの折衝が行われており、また、小児剤形について同時開発は必ずしも達成できていない、という意見もある。

対応の方向性（案）

■ 成人と同時に小児用の開発計画策定を促す仕組みの導入

- 新有効成分、新効能の医薬品については、成人用の開発時に、企業判断で小児用の開発計画を策定し、PMDAが確認する仕組みを設けてはどうか。
- 確認された計画について、必要な準備を進めた上で、治験届を提出することとしてはどうか。
 - ※ 必ずしも成人と小児において適応症が同一とは限らない。例えば、がんを対象とした分子標的薬の場合、成人と小児でがんの種類が異なっているとしても、その分子標的または作用機序に共通性があれば対象となり得るのではないか。
 - ※ 企業による開発計画策定を促すインセンティブについても別途検討
- 既承認医薬品については、特定用途医薬品指定制度を引き続き活用しつつ、更なる活用に向けた制度のあり方を検討することとしてはどうか。

■ 開発優先度の明確化

- 小児用の開発の優先度については、企業の判断によるほか、専門学会等の要望や評価を踏まえ、優先度に関する検討を行い、結果を公表してはどうか。
- これにより、企業の開発計画に示唆を与えたり、優先度の高い品目の開発に関して産官学で協力がしやすくなるのではないか。

小児用医薬品の開発を促進する仕組みについて（続）

主な課題

■ 開発コストの低減

- 小児用医薬品の開発にはコストを要するものの、成人に比べて市場規模は小さく、コストの回収が困難。
- 開発コストの低減に資するため、国内で小児の治験を実施することなく承認申請可能なケースを整理し、明確化すべきではないか。

■ 小児剤形の利用促進

- 企業が小児に特化した剤形を開発した場合でも、対象患者が少ないため医療機関や薬局が必ずしも当該剤形を採用せず、実際の利用が進まない、という指摘がある。

対応の方向性（案）

■ 承認申請パッケージの柔軟性

- 以下のような取組により、小児の治験実施の要否に関する考え方を整理し、明確化してはどうか。
 - 国際的に用いられているモデル&シミュレーション（M&S）の活用や、海外データ、文献情報等により有効性・安全性が説明できる場合を整理し、明確化する。
 - 新有効成分や新効能医薬品については、少なくとも10-12歳以上の小児においては、一定の条件を満たせば、成人の承認申請時に併せて評価可能な場合があること（※）を周知する。

※令和2年6月30日事務連絡 成人と合わせて評価可能な小児（10歳又は12歳以上の小児）の臨床評価の留意点について

- 上記に関する相談への対応を含め、PMDAに小児用医薬品に特化した相談枠を新設してはどうか

■ 小児剤形の利用促進策

- 例えば、地域において中心的に小児剤形に対応する薬局を設置するなど、小児剤形を利用しやすくなる仕組みを検討してはどうか。

【個別テーマ】

- 希少疾病用医薬品の指定のあり方
- 小児用医薬品の開発促進に資する薬事審査等のあり方
- 国際共同治験に参加する場合の日本人第1相試験の必要性
- 医薬品の製造方法等に係る薬事審査等のあり方
- 有識者検討会の議論を踏まえた薬事監視の向上
- 我が国の薬事制度に関する海外への情報発信
- 検証的試験における日本人データの必要性の整理
- 迅速な承認制度のあり方
- 製造販売後に実施する使用成績調査等のあり方及びリアルワールドデータの活用のあり方
- 治験の更なる効率化（エコシステム）について

日本人第1相試験の必要性について（概要）

背景

- 本年6月にとりまとめられた医薬品の迅速・安定供給実現に向けた総合対策に関する有識者検討会報告書では、「国際共同治験に参加するための日本人データの要否など、薬事承認制度における日本人データの必要性を整理すべきである」とされている。
- 近年、海外で承認されている医薬品が日本では開発に着手すらされない「ドラッグ・ロス」が拡大しているとの指摘があり、その対策の一環として、本件について検討したい。

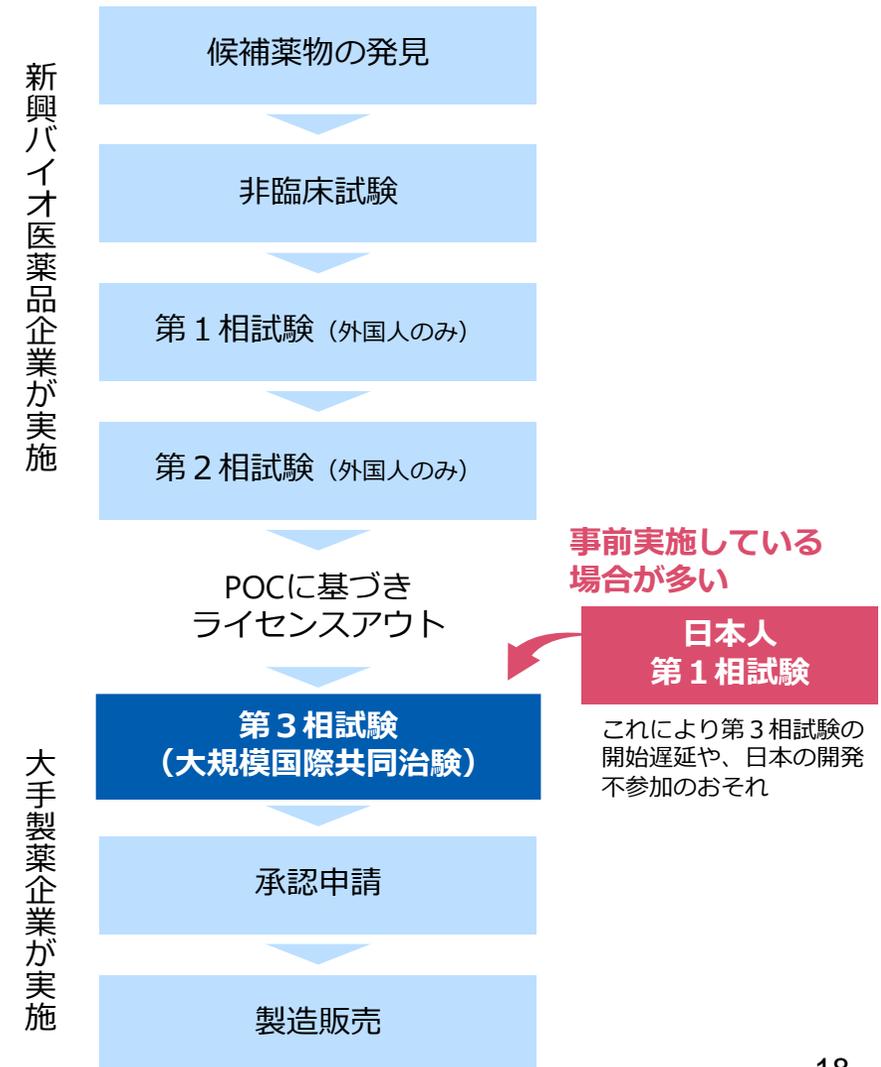
医薬品開発の環境変化と開発の流れ

- 近年、創薬環境の変化に伴い、大手製薬企業であっても創薬シーズをベンチャー等の新興バイオ医薬品企業に依存する傾向が強まっている。
- 欧米の新興バイオ医薬品企業は、経営上の事情等から、開発の早期段階では、日本での開発を欧米と同時に行うことは少ないため、大手製薬企業が導入した以降（主に第2相試験の終了後）に日本での開発を検討・着手するケースが増加している。

日本人第1相試験の必要性

- 現在、国際共同治験に日本が参加するにあたって、日本人での安全性に関する説明が十分になされない場合は、日本人での第1相試験を実施する必要があるとされている。
- 一方、日本人第1相試験を実施するためには、一定の時間と費用を要することから、それによって第3相試験の開始が遅延したり、それを回避するために日本での開発を諦めるケースがあるとの指摘がある。
- 治験における安全性の確保と、新薬の迅速な実用化を両立するため、国際共同治験実施前の日本人第1相試験の必要性に係る考え方を整理したい。

新興バイオ医薬品企業が創製した医薬品の開発の流れ（例）



海外の規制状況（業界アンケート結果）

国際共同試験に参加するために自国・地域でのP1試験を実施した件数（FIH試験が健康成人対象のもの）

	国際共同試験の件数 (自国・地域でFIH試験不参加)	MRCT前に自国・地域で 追加実施したP1試験数	国・地域を限定した Safety run in設定数
US	30	2	0
EU	42	1	0
日本	60	62 (1)	2
中国	30	24 (4)	0
その他アジア	36	3	0

※括弧内の数字は規制当局から求められて実施した件数

(このうち、アジア地域でFIHが実施されたもの)

	国際共同試験の件数 (自国・地域でFIH試験不参加)	MRCT前に自国・地域で 追加実施したP1試験数	国・地域を限定した Safety run in設定数
US	7	1	0
EU	8	0	0
日本	5	7	0
中国	3	3	0
その他アジア	0	0	0

対応の方向性（案）

- 国際共同治験開始前の日本人での第1相試験の実施に関する考え方については、平成19年通知のQA3を削除し、平成26年事務連絡を廃止するなど過去の通知等を適宜整備した上で、現時点の考え方を改めて通知してはどうか。
- 新たな通知においては、国際共同治験に参加する日本人被験者の安全性を確保するとともに、新たな医薬品の開発に日本が参加できなくなることによる不利益を最小化する観点から、4～6ページに記載の事項を盛り込むこととしてはどうか。
- なお、これらは海外での臨床開発が先行した場合を想定したものであり、我が国の創薬力向上の観点からは、第1相試験の段階から日本も開発計画の議論及び臨床試験に参画することが望ましいというスタンスに変わりはない。
- 海外ベンチャー等に対する情報発信やコミュニケーションのあり方については、本検討会における「我が国の薬事制度に関する海外への情報発信」に係る議論の際に、別途検討することとしてはどうか。

参考：「国際共同治験に関する基本的な考え方」（平成19年9月28日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）（抄）

3. 患者を対象とした国際共同治験を実施する場合に、その試験開始前に日本人での第I相試験や日本人での薬物動態情報は必須か？

国際共同治験で用いる用法・用量が日本人においても安全性上特段の問題がないかについて、予め確認しておく必要がある。そのためには、国際共同治験を開始する前に、少なくとも日本人の健康な志願者又は患者を対象とした治験薬の単回投与試験による安全性や薬物動態等を検討し、外国人における結果と比較して、日本人におけるリスクが外国人におけるリスクと遜色ないことを確認しておくことが求められる。

ただし、海外で実施された第I相試験の結果から日本人に対する安全性を判断することが可能な場合や類薬での状況等から日本人と外国人における推奨用量が同様と判断できる場合等においては、必ずしも国際共同治験開始前に第I相試験を実施する必要はない。なお、この場合においても薬物動態と臨床効果との関連等を日本人と外国人で比較検討しておくことが日本人に適切な用量を設定する上で有用であると考えられること、また、国際共同治験の結果の解釈に際しても重要な情報となりうると思われることなどから、必要に応じ、国際共同治験の実施と並行して適切な臨床薬理試験を実施したり、国際共同治験の中で薬物動態と臨床効果との関連を検討するなどして、その結果を承認申請資料に含めることが望まれる。

新通知に記載する事項（案） 1. 基本的考え方

1. 基本的考え方

- 一般に、国際共同治験開始前の第1相試験については、人種・民族や国・地域ごとに実施することが必須となるものではない。日本が国際共同治験に参加する前に利用可能なデータから日本人被験者の安全性・忍容性のリスクが説明でき許容・管理可能かを検討した上で必要と認められる場合を除き、原則として、日本人での第1相試験を追加実施する必要はない。
- 一方、国際共同治験を実施する医療機関に対してより詳細な情報提供を行う観点及び薬物動態等の有効性に影響を及ぼす内因性民族的要因の地域間差を考慮して次相以降の国際共同治験を適切に計画立案する観点からは、例えば第1相試験を国際共同治験として実施する場合には、日本がその第1相試験から参画するなど、可能な限り日本人における薬物動態等に関する情報を収集することが望ましい。
- このため、個別品目ごとに、医薬品のリスクの大きさ、民族的要因の影響の受けやすさ、医薬品の医療上の必要性、国際共同治験に参加しない場合の不利益等を踏まえたリスクベースの検討に基づき判断する必要がある。

新通知に記載する事項（案） 2. 個別品目における判断の考え方の例

2. 個別品目における判断の考え方の例

- オーフアンドラッグに該当するような開発品目や小児用医薬品（成人開発の有無を問わない。）など、アンメットメディカルニーズが高く、日本での開発に、実施予定又は実施中の国際共同治験への参加が望ましいと考えられるものは、適切なインフォームドコンセントを得た上で、日本人第1相試験を実施せずとも国際共同治験に参加できる。
- その他の品目においても、非臨床データや海外で先行する臨床試験における複数の人種での結果、類薬の情報を含めた既存の知見、モデリング&シミュレーションに基づき、薬物動態や反応（安全性）が人種などの民族的要因の影響を受けやすいことが認められていない場合など、少なくとも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できる場合には、日本人第1相試験を実施せずとも国際共同治験に参加できる。
- 一方、日本における患者数が多く、かつ、国際共同治験の実施まで日本人第1相試験を実施する時間的余裕が十分にある場合など、日本人第1相試験の実施可能性があるとして治験依頼者が判断した場合には、日本人第1相試験の実施を検討することが望ましい。ただし、既存の情報から日本人におけるリスクが外国人と同程度と認められる場合やヒトでの安全域が広い場合は、この限りではない。
- 例えば抗がん剤などでみられるような、重篤な有害事象が高頻度に生じることが想定され、安全域の狭い医薬品であって、年齢層や適応によらず日本人での投与経験がない場合など安全性情報が限られている医薬品においては、日本人第1相試験の要否についてより慎重に判断する必要がある。

※上記のほか、治験依頼者によるリスクベースでの検討に資するため、日本人の安全性について考慮すべき要素について、これまでのPMDAの相談実績等に基づきリストアップすることとする。

新通知に記載する事項（案） 3. その他

3. その他

- 日本人第1相試験の実施の有無にかかわらず、国際共同治験において日本人のPK/PDデータを収集するなどして、承認申請までの間に、PK/PDの国内外差の検討を行うことが重要である。
- 日本人第1相試験を実施しない場合には、治験依頼者は、国際共同治験において、必要に応じて日本人に対する安全確保策を別途設定する。
- 日本人第1相試験の必要性及び国際共同治験における安全確保策の適切性は、最終的には個別品目ごとに検討される必要があり、被験者の安全性を確保する観点からPMDAが必要と判断した場合には、治験計画届に対する調査又はそれに先立つ相談等において、PMDAが日本人第1相試験の必要性及び国際共同治験における安全確保策の変更等に係る指示又は助言を行う場合がある。

【個別テーマ】

- 希少疾病用医薬品の指定のあり方
- 小児用医薬品の開発促進に資する薬事審査等のあり方
- 国際共同治験に参加する場合の日本人第1相試験の必要性
- 医薬品の製造方法等に係る薬事審査等のあり方
- 有識者検討会の議論を踏まえた薬事監視の向上
- 我が国の薬事制度に関する海外への情報発信
- 検証的試験における日本人データの必要性の整理
- 迅速な承認制度のあり方
- 製造販売後に実施する使用成績調査等のあり方及びリアルワールドデータの活用のあり方
- 治験の更なる効率化（エコシステム）について

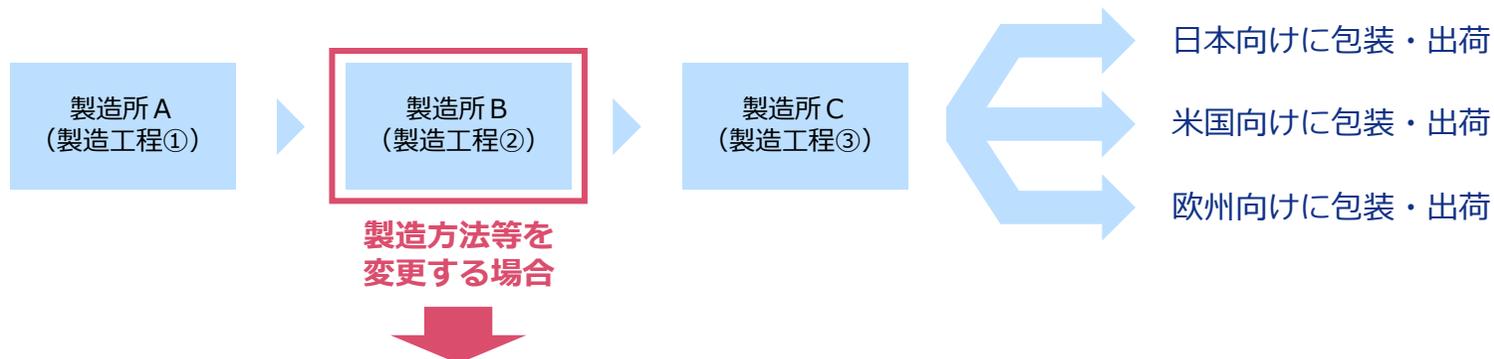
医薬品の変更管理の手続のあり方について（概要）

背景

- 医薬品の製造についてグローバル化が進み、特定の製造所において製造された製品が、世界各国に向けて出荷されることが通常となってきた。
- 医薬品の製造方法等は、堅牢で効率的な品質確保、安定供給等の観点から承認後も製造販売業者、製造業者により随時見直しが行われるが、その変更内容に応じて、国・地域ごとの規制当局の審査等を受ける必要がある。
- このため、製造方法等の変更をしようとする場合は、全ての出荷先の規制当局に対する手続を完了する必要があるが、欧米と比較して日本の変更手続は長期間を要することから、変更の承認が得るまでの間、日本向け製品の安定供給のための在庫確保等の負担となっているとの指摘を受けており、我が国における変更管理の手続のあり方について検討したい。

※ なお、GMP調査は、企業・規制当局双方の負担が大きく、また、審査期間の短縮を妨げる要因になっているとの指摘があり、どのような場合に必要かなど別途検討を進めていく。

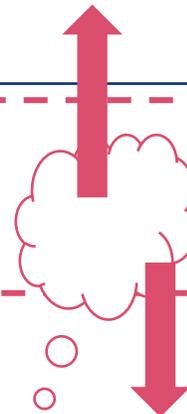
医薬品のグローバルでの製造の流れと変更管理のイメージ



- 全ての規制当局の手続完了待ち、
- 手続の遅い国向けに旧製品の出荷継続 が必要

日米欧の変更管理の手続の概要

- ICH Q12（医薬品のライフサイクルマネジメント）において、製造方法等の変更管理における薬事手続は3つにわけて例示されているが、日本では薬事手続は2つのみ。また、年次報告の仕組みもない。
- なお、以下の表は、ICH Q12の分類に従って3極の分類を当てはめたものであり、実際の変更事項の分類が3極で一致するものではない。

ICH Q12の分類	米国	EU	日本
事前承認	PAS (Prior Approval Supplement) 変更前に事前申請	Type II Variation 変更前に事前申請	一部変更承認申請 変更前に事前申請
届出・中リスク	CBE30 変更計画を提出し、受領連絡（提出から14日以内）から30日以内に連絡がなければ変更可	Type IB Variation 変更計画を提出し、受領連絡（提出から7日程度）から30日以内に連絡がなければ変更可	<div style="border: 2px dashed red; padding: 5px;"> <p>中リスクに対応するカテゴリがない</p>  </div>
届出・低リスク	CBE0 変更計画を提出し、受領連絡後に変更可	Type IA_{IN} Variation 変更後、速やかに変更内容を提出。有効or無効のフィードバックが30日以内にある。	<p>軽微変更届出 変更後30日以内に届出</p> <p>※実際には欧米では届出相当の手続も日本では軽微変更ではなく一部変更申請が求められる場合がある（次ページ以降参照）</p> <div style="border: 2px dashed red; padding: 5px;"> <p>Annual Report、Type IA Variation のような、年次報告の仕組みがない</p> </div>
報告不要		Type IA Variation 変更後12か月以内に変更内容を提出。他の変更と併せて、年次報告とすることも可能。	

変更カテゴリの日本と欧米の違い（日本で一変とされた変更事項）

- 製薬協が実施したアンケート調査によると、化成品では、日本で一変承認が必要とされた変更事項のうち、海外でも事前承認が必要とされた事項は、米国では38%、EUでは28%であり、多くはなかった。
- バイオ医薬品では、50%以上は海外でも事前承認が必要とされたが、欧州では40%が、米国では25%が30日以内の審査又は薬事手続きなしとされていた。

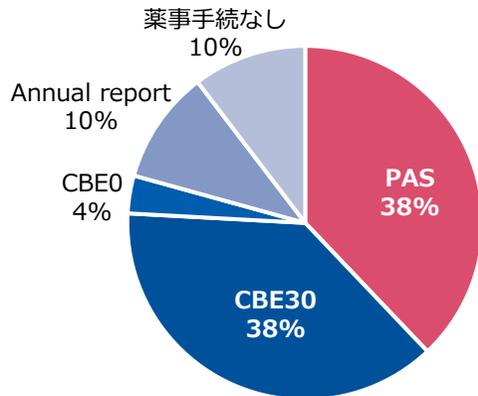
日本で一変とされた変更事項の欧米での変更カテゴリ（化成品）

米国			EU		
PAS	11件	38%	Type II	8件	28%
CBE30	11件	38%	Type IB	16件	55%
CBE0	1件	4%	Type IA _{IN}	0件	0%
Annual report	3件	10%	Type IA	2件	7%
薬事手続きなし	3件	10%	薬事手続きなし	3件	10%
合計	29件	100%	合計	29件	100%

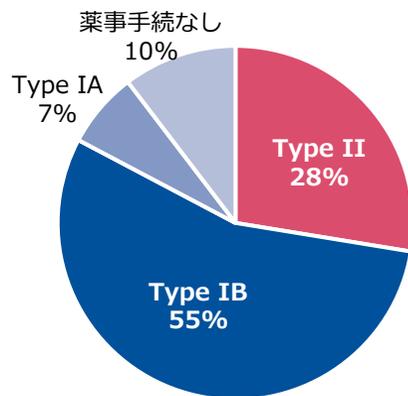
日本で一変とされた変更事項の欧米での変更カテゴリ（バイオ）

米国			EU		
PAS	21件	75%	Type II	18件	60%
CBE30	3件	11%	Type IB	8件	27%
CBE0	0件	0%	Type IA _{IN}	0件	0%
Annual report	2件	7%	Type IA	1件	3%
薬事手続きなし	2件	7%	薬事手続きなし	3件	10%
合計	28件	100%	合計	30件	100%

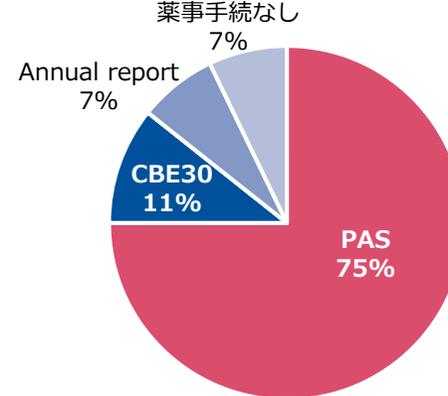
日本一変、米国（化成品）



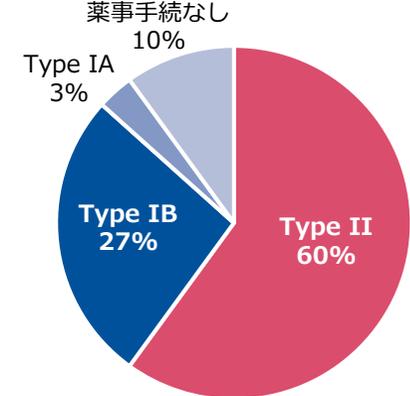
日本一変、EU（化成品）



日本一変、米国（バイオ）



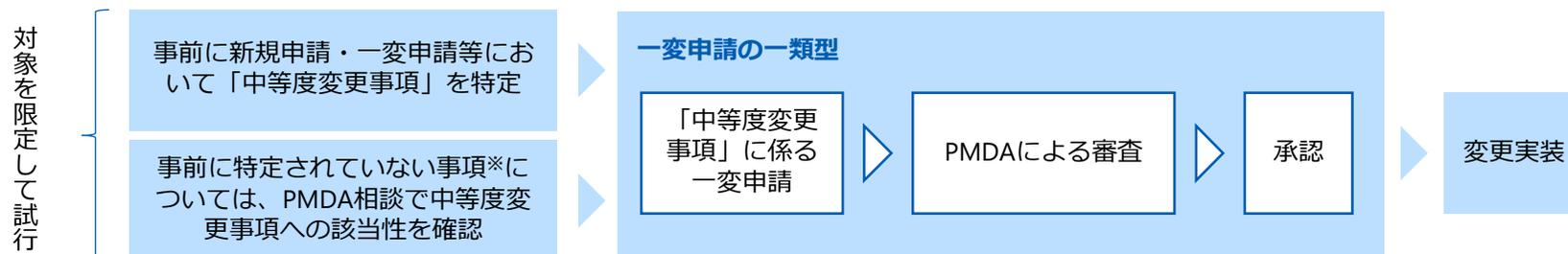
日本一変、EU（バイオ）



対応の方向性（中等度変更事項の導入）（案）

- 医薬品の製造方法等の変更管理については、欧米と同様に、変更案を提出し、短期間の確認期間を経て変更を行うことができる新たな変更カテゴリとして「中等度変更事項」を導入することとしてはどうか。
- 制度の詳細やフィージビリティを検討するため、まずは対象を限定して試行的に導入してはどうか。
- 試行における「中等度変更事項」の対象については、変更内容のリスクの程度に基づき、①初回承認申請又は一変申請の審査においてあらかじめ「中等度変更事項」として特定された事項、及び②変更が生じた都度のPMDA相談で中等度変更事項への該当性を確認された事項としてはどうか。
- また、試行における「中等度変更事項」に係る薬事手続は、現行の一変申請の一類型とした上で、その審査を短期間で実施することとしてはどうか。
- 試行的実施の方法、その結果を踏まえたその後の制度のあり方を含め、具体的な制度設計については、今後、国際整合性を踏まえながら、製薬業界・行政間で引き続き議論していくこととしてはどうか。

中等度変更事項の審査制度の試行イメージ



※試行においては、主に、欧米でCBE 30又はType IB申請が予定されている対象を想定

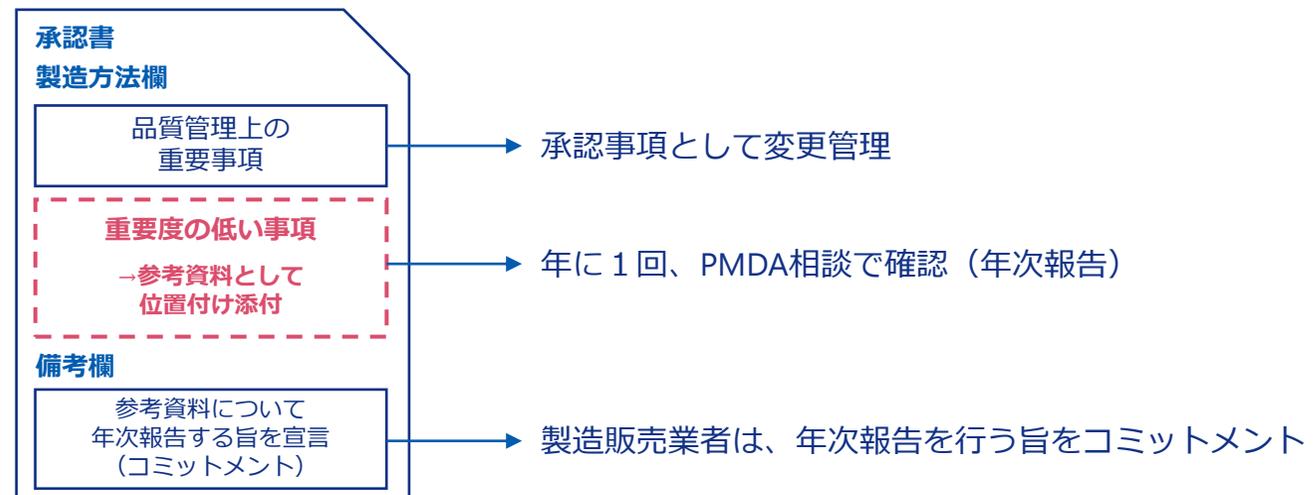
審査期間は短期間を目標とする。

欧米と同様に「受理までの期間+30営業日」程度の方向で検討。ただし、確認中に照会事項が発生した場合は、この限りではない。

対応の方向性（年次報告の導入）（案）

- 承認書上の製造方法等のうち、重要度の低い事項（現状、軽微変更届の対象となっている事項を含む。）の記載については、例えば参考資料として位置付けるなどにより、年次報告とすることができる制度を導入してはどうか。
- 年次報告は、製造販売業者が希望により選択して利用できる位置付けとしてはどうか。（例えば、希望する場合は、あらかじめ承認書上で年次報告する旨をコミットメントするなどを想定）
- また、年次報告の内容の確認は、例えばPMDAの相談の枠組みを活用し、過去に提出された軽微変更届の内容も含め確認し、その確認を記録とすることも視野に、検討を進めることとしてはどうか。
- 具体的な制度設計については、今後、製薬業界・行政間で議論していくこととしてはどうか。

年次報告制度のイメージ（一例）



【個別テーマ】

- 希少疾病用医薬品の指定のあり方
- 小児用医薬品の開発促進に資する薬事審査等のあり方
- 国際共同治験に参加する場合の日本人第1相試験の必要性
- 医薬品の製造方法等に係る薬事審査等のあり方
- 有識者検討会の議論を踏まえた薬事監視の向上
- 我が国の薬事制度に関する海外への情報発信
- 検証的試験における日本人データの必要性の整理
- 迅速な承認制度のあり方
- 製造販売後に実施する使用成績調査等のあり方及びリアルワールドデータの活用のあり方
- 治験の更なる効率化（エコシステム）について

薬事監視の観点からの上流問題（製造管理上の根本原因）への対応案

GE薬事業モデルの問題（取扱品目数の急増等）

行政のGMP/GQP課題

企業のGMP/GQP課題

問題が重篤化する前に早期検知できるよう、後発新規GMP調査を強化

GMP調査（特に承認取得後初回）の強化、OOS（規格外試験結果）の監視強化

販売スケジュール・リソースが逼迫

新規品目の技術検討の時間がない、発売優先
・おざなりな工業化検討
・技術移転の形骸化等

堅牢性に乏しい工程・手法で拙速に実生産開始

製造上の不具合が頻発

供給面での葛藤

人員体制の実態及び改善状況をウォッチ

製剤開発、工業化検討、技術移転等の実態調査

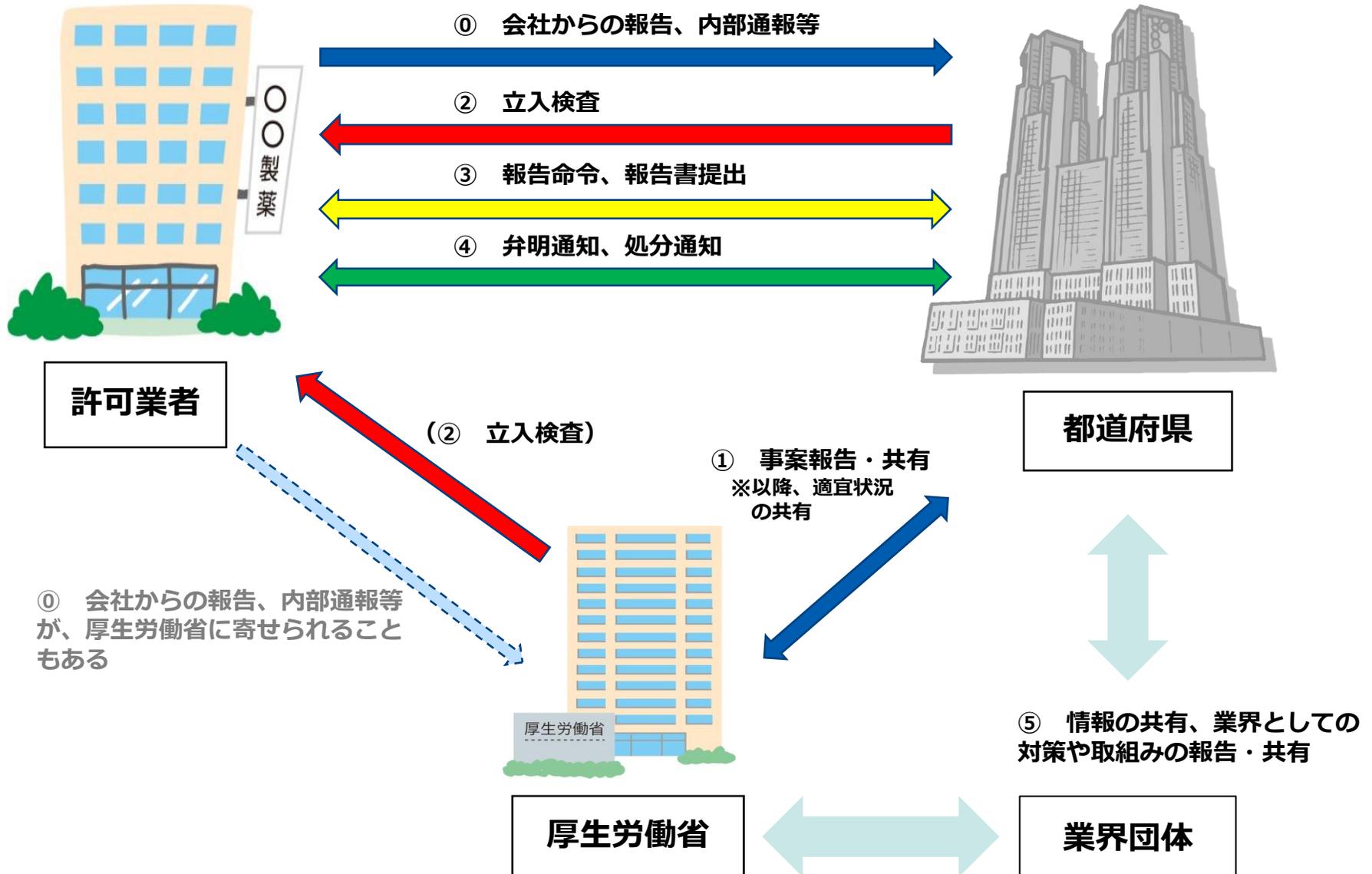
問題解決力の向上のための研修等

・法令遵守の啓発
・内部通報制度の設置

法令違反※・隠蔽

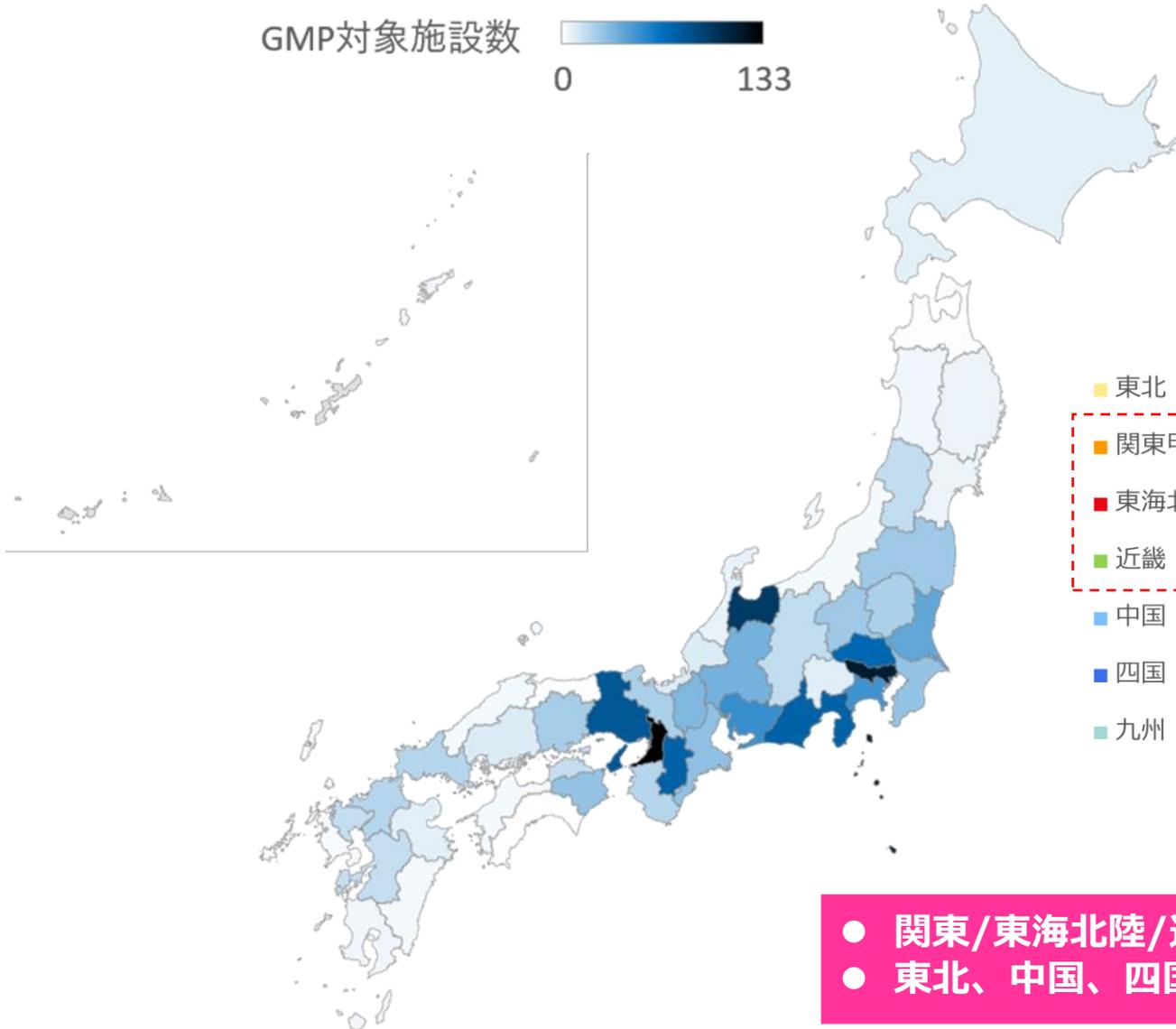
※承認書・手順等の不遵守

現行の後発医薬品製造所に対する行政処分事案対応人キーム

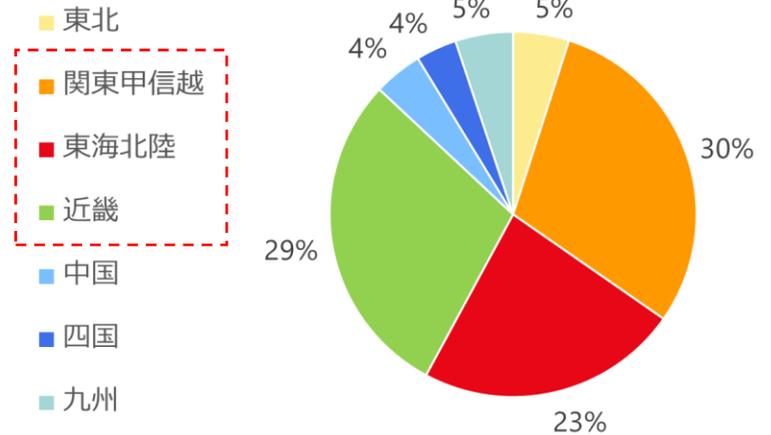


都道府県別のGMP対象施設数（令和5年7月時点、監麻課調べ）

GMP対象施設数



地域別のGMP対象製造所数



- 関東/東海北陸/近畿の3ブロックに集中している。
- 東北、中国、四国、九州は、ブロック単位で少ない。

GMP調査のあり方について

背景

- 近年後発医薬品の製造業者等を中心とした、医薬品製造に係る不正事案が続いていることを受け、「医薬品の迅速・安定供給実現に向けた総合対策に関する有識者検討会」においては、都道府県による薬事監視体制の強化の必要性について指摘がなされた。
- 現行の国内のGMP調査体制として、高リスク（生物学的製剤等）の品目をPMDAが、その他の品目を都道府県が担っている（下表）。後発医薬品等に係る国内のGMP調査は都道府県により実施されているが、都道府県間で調査対象施設数やGMP調査員数に大きな差があり、調査経験や調査員数に乏しい都道府県の調査能力の維持・向上が課題となっている。

現在のGMP調査権者の分類

製造所の所在国	調査対象品目の種別	GMP調査権者
外国	すべての医薬品	PMDA
国内	①生物学的製剤等、②放射性医薬品、③新医薬品、④国家検定医薬品（①～③に掲げる医薬品を除く）	PMDA
国内	上記①～④以外の医薬品（ 後発医薬品 、一般用医薬品等）	都道府県

対応の方向性（案）

- 現状都道府県が調査主体となっている品目であっても、都道府県の事情に応じてPMDAが調査を実施できるような制度を含む支援体制の創設が必要ではないか。

【個別テーマ】

- 希少疾病用医薬品の指定のあり方
- 小児用医薬品の開発促進に資する薬事審査等のあり方
- 国際共同治験に参加する場合の日本人第1相試験の必要性
- 医薬品の製造方法等に係る薬事審査等のあり方
- 有識者検討会の議論を踏まえた薬事監視の向上
- 我が国の薬事制度に関する海外への情報発信
- 検証的試験における日本人データの必要性の整理
- 迅速な承認制度のあり方
- 製造販売後に実施する使用成績調査等のあり方及びリアルワールドデータの活用のあり方
- 治験の更なる効率化（エコシステム）について

これまでのドラッグ・ラグ/ドラッグ・ロス対策

- ドラッグ・ラグ対策として、国内開発における相談事業を充実させるとともに、世界最速規模の審査期間を目指し、PMDAの体制整備、業務見直し等により、**世界最速クラスの審査期間を達成**。
- また、医療上必要性の高い新医薬品の迅速な承認に向け、国民の要望を受けた医薬品について、「**医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議**」を経て企業に対して**開発要請又は開発公募**。これに合わせ、欧米における承認状況をタイムリーに把握するため、未承認薬データベースを作成・公表。
- 他方、海外ベンチャー等が国内開発未着手の医薬品について自発的な活動を促す対策は積極的には行っていなかった。

ドラッグ・ラグの試算

【新有効成分含有医薬品】

	平成29年度	平成30年度	令和元年度	令和2年度	令和3年度
開発ラグ	0.2年	0.7年	0.5年	0.5年	0.3年
審査ラグ	0.2年	0.2年	0.1年	0.2年	0.1年
ドラッグ・ラグ	0.4年	0.9年	0.6年	0.7年	0.4年

(注)

開発ラグ : 当該年度に国内で新規承認申請された新薬について、米国における申請時期との差の中央値

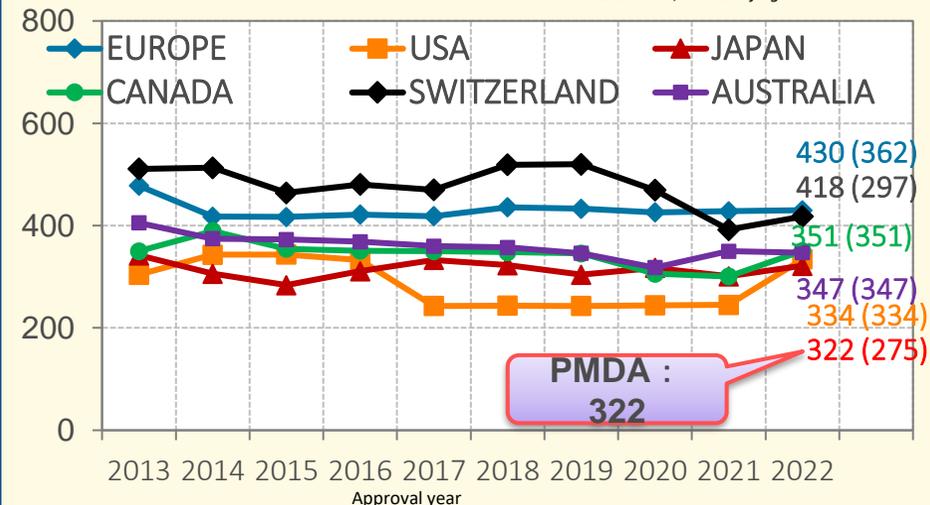
審査ラグ : 当該年度（米国は暦年）における日米間の新薬の新規承認された総審査期間（中央値）の差

FDAのNew Molecular Entity (NME) Drug and New Biologic Approvalsに掲載されている品目から総審査期間（中央値）を算出した値を使用

ドラッグ・ラグ : 開発ラグと審査ラグの和

New active substance (NAS) median approval time for six regulatory authorities in 2013-2022

© 2023 CIRS, R&D Briefing 88



Approval time is calculated from the date of submission to the date of approval by the agency. This time includes agency and company time. EMA approval time includes the EU Commission time. N1 = median approval time for products approved in 2022; (N2) = median time from submission to the end of scientific assessment for products approved in 2022.

※審査担当組織の審査期間を括弧内に記す。

これまでの海外への情報発信について

- 厚生労働省及びPMDAは、ホームページを通じ、英語で、業務の概要、主要な行政通知、審査報告書、市販後安全性情報等の情報発信を行っているほか、ICH等の主要な国際会議でとりまとめられたガイドライン等の情報については体系的に英語で発信を行っている。
- 他方、海外ベンチャー等による日本での薬事開発・申請を促す観点から薬事手続き等に関して系統立てた継続的な情報発信は行われておらず、部分的に英語の資料が作成・公表されているにとどまる。
- 近時、ドラッグ・ロス等の課題に対応する観点から、海外ベンチャー等に対する情報発信の重要性が指摘され、今年度、新たに以下の資料を作成して情報発信を行っている。

厚労省：医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望募集について（HP）

PMDA：海外ベンチャー向けの国内開発紹介資料（HP）

You can get various supports from Japanese government if you have the willingness to develop drugs in Japan.

We, Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (MHLW) are looking for the companies to develop unapproved drugs in Japan.

Unapproved drugs are the ones which are approved in some European countries or US, etc. but not in Japan. In February 2010, we began accepting requests from patients including patient groups and academic societies etc. and since then has held the committee to evaluate the medical needs of such drugs. We are looking for the companies which can develop those unapproved drugs that were evaluated as "high medical need" in this committee but no companies in Japan which can develop them have been found. We would appreciate your cooperation so that these unapproved drugs can be developed in Japan as soon as possible and used in the medical field in wide.

What kinds of support can we provide?

We will provide various supports such as subsidy, management supports, etc. when certain requirements are met for each support.

R & D	Application for approval	Drug price
<ul style="list-style-type: none"> Subsidy: Maximum up to 50% of R&D cost with budget. Tax-deduction: 20% (R&D cost - subsidy amount). R&D support: Support meeting and communication between companies to guide development and coordination with regulatory authorities. Priority consultations and priority review. 	<ul style="list-style-type: none"> Subsidy: Maximum 30 million JPY given amount for each application. Management support: Provide comprehensive support for each drug from R&D to practical sale, and the other supports in the whole process for startup companies. 	<ul style="list-style-type: none"> Incentives for drug prices.

For more detailed information on the unapproved drugs we are recruiting to develop, please use this link. <http://www.pmda.go.jp/about/information/medicine/index.html>

Pharmaceutical Development Support Center (PDSC) <http://www.pdsc.or.jp>

For inquiries, please contact Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (MHLW), Clinical Trial Promotion Office, Research and Development Policy Division, Health Policy Bureau. Mail: Unapproved-Med@mhlf.go.jp

https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_12946.html

PMDA's support to Venture companies

Pmda
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

Review
Safety
Japanese citizens
Relief

<https://www.pmda.go.jp/english/index.html>
July, 2023

<https://www.pmda.go.jp/files/000252851.pdf>

令和6年度概算要求額 66百万円（9百万円）※（）内は前年度当初予算額

1 事業の目的

- 近年、欧米では承認されている医薬品が日本で開発が行われない、いわゆる「**ドラッグ・ロス**」の**拡大**が指摘されている。この背景には、日本の創薬力や市場性の低下のほか、**革新的新薬のシーズを海外ベンチャーに依存するビジネスモデルへの転換**等の創薬環境の構造変化がある。
- このため、国内での中小企業への支援に留まらず、新たに、**海外の中小バイオ企業による日本での開発・薬事申請を促すため、米国等において、英語で、日本の薬事制度の情報発信、薬事の相談対応を無料**で行う。特に、「**未承認薬・適応外薬検討会議**」で開発公募された品目を重点的に対象とし、**日本での治験実施を含めた薬事相談**に応じる
- また、相談・支援の窓口となる拠点として**PMDA米国事務所を設置**する（国際共同治験等で米国FDAとも連携）。

日本国内未着手の86品目内訳（2023年3月）

ベンチャー発	オーファン	小児
56% (48品目)	47% (40品目)	37% (32品目)

※86品目のうち、ベンチャー、オーファン、小児のいずれでもない品目は14品目（16%）

2 事業の概要・スキーム

「未承認薬・適応外薬検討会議」で開発公募された品目等

現地（商談会、学会等）にて
 ✓ **日本の薬事制度の発信**
 ✓ **日本での開発について無料相談**

英語資料のまま相談可能
 （日本語への翻訳不要）



日本で開発・薬事申請

日本で開発・承認
 を目指したい

3 実施主体等

実施主体：PMDA

費用内訳：

（運営費交付金）

- ・ 人件費（伴走支援・広報）：補助率100/100
- ・ 旅費・滞在費（米国、欧州）
- ・ 翻訳・通訳費、相談ブース借料、広報費等（補助金）
- ・ PMDA米国事務所経費（家賃、人件費（現地採用職員）等）：補助率50/100

【個別テーマ】

- 希少疾病用医薬品の指定のあり方
- 小児用医薬品の開発促進に資する薬事審査等のあり方
- 国際共同治験に参加する場合の日本人第1相試験の必要性
- 医薬品の製造方法等に係る薬事審査等のあり方
- 有識者検討会の議論を踏まえた薬事監視の向上
- 我が国の薬事制度に関する海外への情報発信
- 検証的試験における日本人データの必要性の整理
- 迅速な承認制度のあり方
- 製造販売後に実施する使用成績調査等のあり方及びリアルワールドデータの活用のあり方
- 治験の更なる効率化（エコシステム）について

検証的試験等における日本人データの必要性の整理について（背景）

- 新薬の開発はグローバル化が進み、国際共同治験の実施により世界同時開発することが主流となっている。また、日本が国際共同治験に参加できなかった場合には、日本人での有効性・安全性を確認するために、国内での臨床試験を実施した上で承認申請されることが通常である。
- このため、国際共同治験への日本の参加を含めた国内での臨床試験が円滑に実施されるよう、治験を実施しやすい環境作りなど我が国の創薬力向上を図ることが重要である。
- 一方、例えば、患者数の極めて少ない、いわゆる超希少疾患においては、国際共同試験や国内試験において組み入れられる日本人の症例数が極めて少なく、国際共同治験や海外試験との一貫性・類似性を評価するには情報量が乏しい場合もある。これまでは、日本人のデータが集団としての評価が難しい程度に少なくても、個々の被験者の詳細な医学的情報をみて日本人に外国人のデータを当てはめることができるか精査してきた。
- このような場合における日本人の臨床試験データの必要性について、少数例であっても医療現場への情報提供を求める意見や、創薬力向上の観点を踏まえ、検討したい。

超希少疾患に対する臨床開発のイメージ（例）



超希少疾患であって少ない日本人症例数で承認された事例

■ カブリビ注射用（カプラシズマブ（遺伝子組換え））

- 後天性血栓性血小板減少性紫斑病を効能・効果とする新有効成分含有医薬品
- 海外第3相試験が二重盲検比較試験として実施され、主要評価項目とされた血小板数が正常化するまでの期間の中央値はプラセボ群（73例）で2.88日、本剤群（72例）で2.69日であり、本剤群で有意に短かった（ $p=0.0099$ ）。
- 国内第2/3相試験が非盲検非対照試験として実施され、主要評価項目とされた全治療期間におけるTTP再発割合は6.7%（1/15例）であり、事前に規定された成功基準（20%以下）を達成した。

■ オファコルカプセル（コール酸）

- 先天性胆汁酸代謝異常症を効能・効果とする新有効成分含有医薬品
- 未承認薬等検討会議において医療上の必要性が高いと判断され、開発企業が公募されたもの。
- 欧米においては、過去の研究報告データの網羅的収集及びその評価結果等に基づき、コール酸製剤が先天性胆汁酸代謝異常症に関する適応で承認を取得しており、先天性胆汁酸代謝異常症に対する標準的治療法とされている。
- 国内第3相試験が非盲検非対照試験として実施され、4例が組み入れられた。各症例における尿中異常代謝産物の推移等が評価された。

■ エジャイモ点滴静注（スチムリマブ（遺伝子組換え））

- 寒冷凝集素症を効能・効果とする新有効成分含有医薬品
- 国際共同第3相試験が非盲検非対照試験として実施され、24例（日本人3例）が組み入れられた。主要評価項目であるレスポンス割合は54.2%[95%CI;32.8, 74.4]（13/24例）であり、信頼区間の下限值が事前に設定された30%を上回った。

■ スベビゴ点滴静注（スペソリマブ（遺伝子組換え））

- 膿疱性乾癬における急性症状の改善を効能・効果とする新有効成分含有医薬品
- 国際共同第2相試験が二重盲検比較試験として実施され、35例（日本人2例）が組み入れられた。主要評価項目とされたGPPGA膿疱サブスコア達成率は、本剤群54.3%（19/35例）、プラセボ群5.6%（1/18例）であり、優越性が検証された（ $p=0.0004$ ）。
- 日本人部分集団では、本剤群100%（1/1例）、プラセボ群0%（0/1例）であった。

対応の方向性（日本人データ関係）①（案）

■ 基本的考え方

- 我が国での医薬品の承認審査においては、日本が参加した国際共同治験又は国内試験の結果に基づいて、日本の医療環境下の日本人での有効性及び安全性を評価することが基本であるとする考え方に変更はない。
- ただし、海外で臨床開発が先行している医薬品については、日本で新たに治験を実施することにより、さらに日本人患者の医薬品へのアクセスに時間を要する場合がある。また、追加で日本人試験が求められることにより、日本での開発を断念しているケースもある。
- このため、日本人での有効性・安全性を確保するとともに、治験の追加的な実施によって日本人患者の医薬品へのアクセスが遅れる不利益を最小化する観点から、日本人患者における臨床試験成績がなくとも薬事承認を行うことが適切であると考えられる場合を整理する必要がある（次スライド参照）。
- ただし、日本人患者における臨床試験成績がなく承認申請を行う場合であっても、承認申請と並行して治験（拡大治験を含む）を開始し、日本人患者の投与実績に関する情報を可能な限り収集し、審査において確認するとともに、医療現場へ情報提供することが重要である。また、製造販売後調査等の実施等で日本人患者の投与実績に関する情報が得られると判断される場合もある。
- なお、国際共同治験については、日本人の組み入れ例数が極めて少数であっても、臨床的観点も踏まえた総合的かつ多角的評価により、全体集団の成績とのある程度の比較検討は可能であり、また、医療現場への情報提供等の観点からも、日本が参加する意義はあると考えられる。少数例の国内試験についても同様に一定程度の意義はあると考えられる。

対応の方向性（日本人データ関係）②（案）

■ 日本人データなしに薬事申請を行う場合に考慮すべき要素

- 日本人患者における臨床試験成績がなくとも薬事申請を行うことが適切であると考えられる場合として、具体的には、次の①～③のいずれにも該当する場合が考えられる。ただし、必ずしもこれらに限られるものではない。
 - ① 海外で既に主たる評価の対象となる臨床試験が完了している
 - ・ 中間解析において主たる評価が可能な場合は、当該中間解析が完了している場合を含む。
 - ・ ただし、海外で臨床試験ではなく症例報告等に基づいて既に承認されている医薬品の場合は、海外で臨床試験が完了している必要はない。
 - ② 極めて患者数が少ないなどにより、日本の承認申請までに国内で追加の臨床試験を実施することが困難
 - ・ 臨床試験の実施の困難性は、必ずしも患者数のみによって判断されるものではなく、疾患等に基づいて総合的に判断すべきものである。
 - ・ なお、抗がん剤においては、国内の患者数が1000人程度であれば一定程度は実施可能だが、500人を下回ると困難になるとの意見があった。
 - ・ 致死的な疾患や、急速かつ不可逆的な進行性の疾患などでは、追加の臨床試験を実施することにより承認までに時間を要する場合の患者の不利益が大きいことから、必ずしも患者数によらず国内での臨床試験の実施が困難と判断される場合がある。
 - ③ 得られている有効性・安全性に係る情報等から、総合的に、日本人におけるベネフィットがリスクを上回ると見込まれること
- なお、医薬品の構造、特性、類薬の状況等から、日本人における民族差があることが具体的に示唆され、安全性や用量の適切性について追加の情報が必要と判断される場合には、日本人における臨床試験（臨床薬理試験を含む）が必要と判断される場合がある。

【個別テーマ】

- 希少疾病用医薬品の指定のあり方
- 小児用医薬品の開発促進に資する薬事審査等のあり方
- 国際共同治験に参加する場合の日本人第1相試験の必要性
- 医薬品の製造方法等に係る薬事審査等のあり方
- 有識者検討会の議論を踏まえた薬事監視の向上
- 我が国の薬事制度に関する海外への情報発信
- 検証的試験における日本人データの必要性の整理
- 迅速な承認制度のあり方
- 製造販売後に実施する使用成績調査等のあり方及びリアルワールドデータの活用のあり方
- 治験の更なる効率化（エコシステム）について

迅速な承認制度のあり方について（背景）

- 医療上の必要性の高い希少・重篤な疾患に対する医薬品については、検証的試験※の結果を待たず、探索的な試験結果に基づいて薬事承認を行う制度が、日米欧において設けられている（下表）。

※ 医薬品の有効性及び安全性を検証するための試験であり、そのデザインは医薬品ごとに異なる。

- しかしながら、日本の条件付き承認制度は、米国のAccelerated Approval（迅速承認）やEUのConditional Approvalと比べて、適用件数が少ないことから、製薬業界やベンチャー企業、患者団体等から、その運用の拡大を求める声がある。
- 今般、欧米の運用状況を調査研究した令和5年度厚生労働科学特別研究事業（研究代表者：北里大学成川衛教授）※の中間報告も踏まえ、我が国における迅速な承認制度のあり方について検討したい。

	日本 条件付き承認制度	米国 Accelerated Approval	EU Conditional Marketing Authorization
適用条件	<ul style="list-style-type: none"> ● 希少疾病用医薬品、先駆的医薬品など医療上特にその必要性が高く*、検証的臨床試験の実施が困難又は相当の時間を要する <p>* 重篤な疾患を対象とし、既存の治療法がない又はそれと比較して有効性又は安全性が優れる</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 重篤又は生命を脅かす疾患を対象とする ● 適切な代替エンドポイントにおいて、既存治療を上回る有益な治療効果が示される 	<ul style="list-style-type: none"> ● 重篤又は生命を脅かす疾患を対象とする（パンデミック等の緊急な状況も含む） ● データが不完全ではあるもののベネフィットがリスクを上回る（当該医薬品を迅速に提供することによる国民の健康への利益が大きい）
市販後	<ul style="list-style-type: none"> ● 使用成績に関する調査、適正使用確保のために必要な措置等の実施 ● 承認時に指定された期間内に調査成績等を提出し、中間評価を実施 	<ul style="list-style-type: none"> ● 臨床効果を証明する試験の実施 ● 市販後臨床試験の実施状況を定期的にFDAに報告 ● Labelingに迅速承認された医薬品である旨を記載 ● 迅速な承認取り下げ手続きの規定あり 	<ul style="list-style-type: none"> ● ベネフィットがリスクを上回ることを確認する試験の実施 ● 条件付き承認の有効期間は1年（更新は可能） ● 添付文書に条件付き承認である旨を記載

条件付き早期承認制度の対象品目一覧

品目	企業	承認時の効能・効果	申請・指定・承認	主な申請データ	市販後の条件	対応状況
ローブレナ錠	ファイザー	ALKチロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性又は不耐容の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	2018.1.30申請 2018.6.8指定 2018.9.21承認 (8か月)	・国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験(276例)(奏効率)ほか	実施中の第Ⅲ相試験の成績の、医療現場への情報提供	対応済み
キイトルーダ点滴静注	MSD	がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る)	2018.3.30申請 2018.6.22指定 2018.12.21承認 (9か月)	・国際共同第Ⅱ相試験2試験(61例、94例)(奏効率)	実施中の2つの第Ⅱ相試験の成績の、医療現場への情報提供	対応中
エンハーツ点滴静注用	第一三共	化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌(標準的な治療が困難な場合に限る)	2019.9.9申請 2019.12.2指定 2020.3.25承認 (6か月半)	・国際共同第Ⅱ相試験(253例)(奏効率)ほか	実施中の第Ⅲ相試験の成績の、医療現場への情報提供	対応済み
ビルテプソ点滴静注 [希少疾病用医薬品]	日本新薬	エクソン53スキッピングにより治療可能なジストロフィン遺伝子の欠失が確認されているデュシェンヌ型筋ジストロフィー	2019.9.26申請 2019.10.29指定 2020.3.25承認 (6か月)	・国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(16例)(ジストロフィンタンパク発現等) ・海外第Ⅱ相試験(16例)(ジストロフィンタンパク発現、歩行時間等)	有効性・安全性の確認を目的とした臨床試験及び国内レジストリを用いた調査の実施、並びに試験成績及び解析結果の提出	対応中
アキシャルックス注射液	楽天メディカル	切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌	2020.3.6申請 2020.5.29指定 2020.9.25承認 (6か月半)	・国内第Ⅰ相試験(5例)(奏効率) ・海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(40例)(奏効率)	実施中の第Ⅲ相試験の成績の、医療現場への情報提供	対応中

※いずれの品目も条件付き承認制度が法制化される前に対象となったものであり、法制化後は実績なし

対応の方向性（条件付き承認関係）（案）

- 日本人の臨床試験の結果の提出を承認後に求める場合には、原則として条件付き承認制度を活用することとする。
 - 加えて、米国で迅速承認（Accelerated approval）の対象となり承認後の検証的臨床試験の実施が求められている品目であって、日本では第2相試験の結果により通常承認されているような品目について、今後は条件付き承認制度を活用することについてどう考えるか。米国においても、多くの品目では、承認後の検証的臨床試験は、迅速承認の際に根拠とされた臨床試験とは治療ライン等が異なる被験者を対象とするものであることにも鑑み、日本においてはこれまでと同様に通常承認により対応していくことが適切であると考えられるか。
- また、「検証的臨床試験の実施が困難又は相当の時間を要する」との要件については、日本人の追加データが必要となる場合も該当することとする。また、致命的な疾患や、急速かつ不可逆的に進行する疾患など、臨床試験の実施により医薬品の承認が遅れることの患者への不利益の程度が大きい場合には要件に該当することとするなど、幅広く解釈できるものとする。
- 条件付き承認において承認後に実施する検証的臨床試験の対象患者については、必ずしも条件付き承認を受けた範囲と完全に一致する必要はなく、臨床試験の実施可能性を踏まえつつ、異なる治療ラインや、異なる疾患の進行段階であっても認められる場合があるものとする。また、必ずしも日本人が含まれる必要はなく、海外で実施中又は計画されている検証的臨床試験が認められる場合があるものとする。
- なお、「検証的臨床試験の実施が困難又は相当の時間を要する」との要件のあり方や、承認後の取消のあり方を含めた、条件付き承認の制度的枠組みのあり方については、引き続き、法改正の要否も含め、検討を進めるものとする。また、市販後の評価に係るPMDAの体制強化についても、併せて検討を進めるものとする。
- 加えて、条件付き承認の活用を図るため、試行的なパイロット事業として、一つの方策として、審査の過程でアカデミアや患者団体の意見を反映する仕組みについて研究を進めてはどうか。

※ 米国FDAにおいても、新たな審査制度の検討に際して、パイロット事業として試行的に検討が行われる場合がある。

【個別テーマ】

- 希少疾病用医薬品の指定のあり方
- 小児用医薬品の開発促進に資する薬事審査等のあり方
- 国際共同治験に参加する場合の日本人第1相試験の必要性
- 医薬品の製造方法等に係る薬事審査等のあり方
- 有識者検討会の議論を踏まえた薬事監視の向上
- 我が国の薬事制度に関する海外への情報発信
- 検証的試験における日本人データの必要性の整理
- 迅速な承認制度のあり方
- 製造販売後に実施する使用成績調査等のあり方及びリアルワールドデータの活用のあり方
- 治験の更なる効率化（エコシステム）について

製造販売後に実施する使用成績調査等のあり方について及びリアルワールドデータの活用のあり方について（概要）

令和6年1月12日創薬力の強化・安定供給の確保等のための薬事規制のあり方に関する検討会 資料

背景

- 新薬の承認審査においては、承認申請時までには得られた治験等の情報には限りがあり、製造販売後の当該医薬品の使用患者層の広がり（高齢者等）や、類薬で知られている副作用の発現等、継続的な情報収集が必要な場合が多い。
- これらの情報収集については、承認条件として医薬品リスク管理計画の策定が義務づけられた上で、追加の安全性監視活動として調査が計画・実施され、再審査時に当該調査結果を含めた再審査申請資料の審査の結果、RMPの策定・実施に係る承認条件が解除される場合が多い。
- 追加の安全性監視の方法としては、市販直後調査（自発報告の収集強化）に加えて、使用成績調査（全例調査を含む）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験などがあるが、従来、我が国で承認される新薬においては、使用成績調査が中心に実施されてきた。
- これらの調査については、
 - ・ 再審査のために本来必要のない使用成績調査が課されているのではないか
 - ・ 使用成績調査について、海外では日本ほど多く活用されておらず、製薬企業や医療機関にとっての負担が大きいのではないか
 - ・ 全例調査について、医療機関にとっての負担が大きい一方で、有効性や安全性に係る迅速な情報の収集に資するものになっていないのではないか
 - ・ 製造販売後データベース調査の利用を促進すべきではないか等の課題を指摘されている。
- このため、使用成績調査を含めた製造販売後の追加の安全管理のあり方を検討し、それぞれの医薬品の特徴に根ざした合理的な調査計画の策定が可能となる方策について検討したい。

製造販売後に実施する安全性監視活動の例

- 副作用情報の自発報告
 - 使用成績調査（全例調査含む。）
 - データベース調査
 - 臨床試験
- ↓
- ・ 再審査のために本来必要のない使用成績調査が課されているのでは
 - ・ 海外では日本ほど多く活用されておらず、製薬企業や医療機関の負担大
 - ・ 全例調査は、医療機関の負担大。一方、迅速な情報収集にも資さないのでは
 - ・ DB調査の利用を促進すべき
- といった課題が指摘されている

製造販売後調査に係るこれまでの取扱い

- 製造販売後調査の計画策定については、「医薬品の製造販売後調査等の実施計画の策定に関する検討の進め方について」（（PMS通知）平成31年3月14日薬生薬審発0314第4号薬生安発0314第4号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長・医薬安全対策課長連名通知）により、考え方が示されている。
- PMS通知においては、**製造販売後調査等を実施する場合には、リサーチ・クエスチョンを明確にすることが重要であること**、また、**リサーチ・クエスチョンとは、具体的かつ明確な調査・試験の課題のこと**であり、対象集団、主たる検討対象の薬剤、比較対照、対象とする有効性・安全性検討事項及び対象期間の要素が含まれることなどが示されている。

- その上で、具体的には、右図のとおり、4つのステップにより計画を策定することとされている。

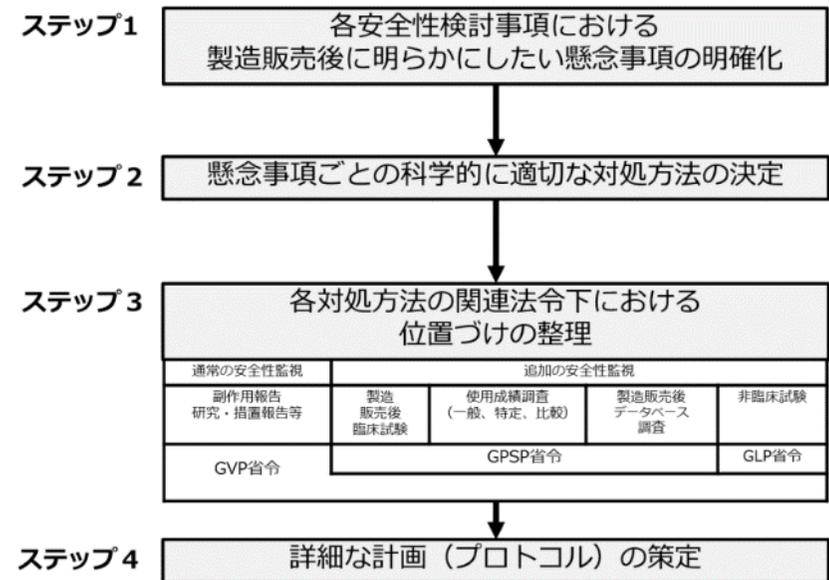


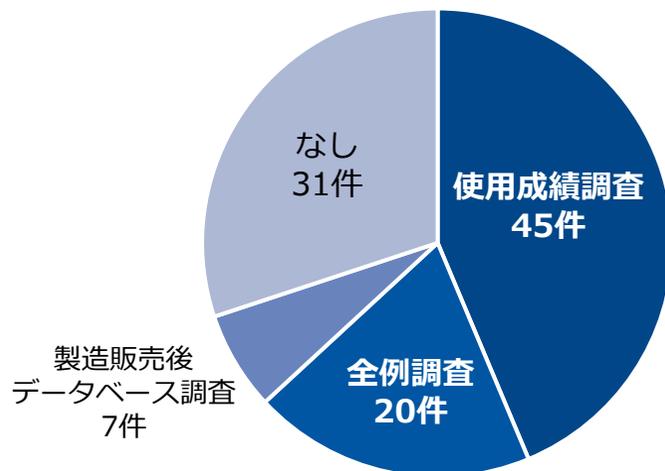
図. 安全性監視計画策定の検討の進め方

※このほか、「医薬品安全性監視の計画について」（（ICH E2Eガイドライン）平成17年9月16日薬食審査発第0916001号薬食安発第0916001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長・安全対策課長連名通知）において、医薬品安全性監視の方法が網羅的に示されている。

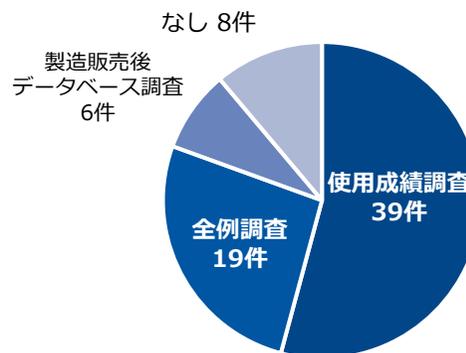
令和4年度の新薬における製販後調査の状況

- 令和4年度に承認された新薬（特例承認、緊急承認、公知申請のものを除く。）において、審査報告書において実施することとされた製造販売後調査の状況は、以下のグラフのとおりであった。
- 新薬全体としては、全体の7割程度で製造販売後調査が実施されており、その多くで使用成績調査や全例調査が行われていた。
- 新有効成分含有医薬品に限定すると、2件を除き何らかの調査が行われていた。なお、「なし」の2件は、メンクアッドフィ及びバクニュバンスであり、いずれも従来品において安全性に係る情報が得られているものであった。
 - ※ メンクアッドフィ：破傷風トキソイドに結合させた4価髄膜炎菌ワクチン。従来はジフテリアトキソイドに結合させた4価髄膜炎菌ワクチンであるメナクトラが流通していた。
 - ※ バクニュバンス：15価の肺炎球菌ワクチン。現在は13価の肺炎球菌ワクチンであるプレベナー13が流通している。
- 再審査期間が新たに付与された品目においても、8件を除き何らかの調査が行われていた。

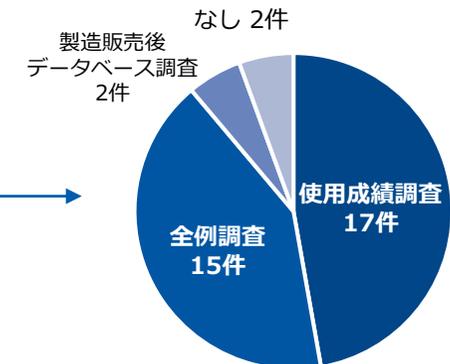
令和4年度新薬（103件）の製造販売後調査の状況



再審査期間の新規付与あり（72件）



新有効成分含有医薬品（36件）



製販後調査の実施理由

- 製造販売後調査を実施することとされた理由や考え方について、PMDAの審査報告書における評価の例は以下のとおり。
- リサーチクエスチョンの設定の仕方には幅があり、①具体的に収集する情報が明確化されている場合、②収集する情報は明確化されていないもののその対象は具体化されている場合、③治験における情報が限られていることから幅広い情報収集が目的とされた場合、といった例があった。

■ エパデールEMカプセル（高脂血症）

- 申請者は、使用実態下における出血関連事象の発現状況を既承認の本薬製剤（既存品及び本薬の後発医薬品、以下同様）と比較することを目的とした製造販売後データベース調査を実施すると説明。機構は、使用実態下における本剤の出血関連事象の発現状況を既承認の本薬製剤と比較するための製造販売後データベース調査を実施することは有用とした。

■ ネキソブリッド外用ゲル（深達性 II 度又は III 度熱傷における壊死組織の除去）

- 機構は、国内第 III 相試験の症例数は限られており、特に以下の集団は海外第 III 相試験においても症例数が少ないことから、製造販売後調査において確認する必要があると考える。
 - ・ 熱傷面積が広範囲（15% TBSA超）の症例
 - ・ 低年齢の小児

■ パリンジック皮下注（フェニルケトン尿症）

- 機構は、本剤の臨床試験で検討された日本人症例数は極めて限られること等から、本剤が投与された全症例を対象として、本剤の長期使用時の安全性及び有効性情報を収集することを目的とした製造販売後調査を実施することは適切とした。

製薬業界提出資料 欧米との本邦での追加の安全性監視計画の比較

EUでの2019年の新規承認品目（後発品を・バイオシミラー除く）で米国及び日本でも承認されている品目から、主な製造販売後調査・試験の内容を記載しカテゴリ毎に分類した。

一般名	EMA RMP		FDA PMR/PMC		Japan RMP
ベオビュ	なし		なし		特定使用成績調査（眼内炎症、眼内炎、眼圧上昇、網膜色素上皮裂孔、網膜剥離及び網膜裂孔、網膜動脈塞栓事象、眼以外の動脈血栓塞栓事象、網膜血管炎及び網膜血管閉塞）
セミプリマブ	なし		なし		特定使用成績調査（Infusion reaction、大腸炎・重度の下痢、筋炎・横紋筋融解症・重症筋無力症、心筋炎・心膜炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、内分泌障害（甲状腺機能障害・副腎機能障害・下垂体機能障害）、1型糖尿病、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、脳炎・髄膜炎、肝不全・肝機能障害・肝炎、間質性肺疾患、臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用、静脈血栓塞栓症、発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少性紫斑病、肺炎、ぶどう膜炎）
ホスタマチニブ	なし		なし		特定使用成績調査（全例調査）（長期投与時の安全性（重度の下痢、高血圧、肝機能障害、好中球減少、感染症）及び有効性）
ボラズマブ ベドチン	Phase Ib/IIの2試験の完了データ提出		PIb/IIの2試験の完了データ提出		一般使用成績調査（全例調査）骨髄抑制、末梢性ニューロパチー、感染症、Infusion reaction、重要な潜在的リスク：進行性多巣性白質脳症、腫瘍崩壊症候群、肝機能障害
レレバクタム水和物/イミベネム水和物/シラスタチンナトリウム	なし		小児開発要請：単群試験とRCT	5年間のサーベイランス調査	一般使用成績調査（全例調査）中枢神経症状、ショック、アナフィラキシー、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、「重篤な肝障害」、「気管支痙攣、間質性肺炎、PIE 症候群」、「重篤な血液障害」、「重篤な腎障害」、「偽膜性大腸炎」及び「血栓性静脈炎」
ラブリズマブ	安全性評価（レジストリ活用）	PIIIの完了データの提出	PIIIの完了データの提出		特定使用成績調査（全例調査）（発作性夜間ヘモグロビン尿症、非典型型溶血性尿毒症症候群、視神経脊髄炎スペクトラム障害の安全性）
オシドロスタット	長期投与における安全性		PIIIの完了データの提出		特定使用成績調査（重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク、重要な不足情報に該当する事象） PIIIの完了データの提出
ギルテリチニブ	専門医師への調査	PK試験	統合解析の提出	Invitro試験	一般使用成績調査（全例調査）（PRES、QT 間隔延長、心不全、心膜炎及び
アバトロンボバグ	特定集団での安全性評価（2試験）		小児での安全性・有効性評価試験	非臨床試験	製造販売後データベース調査（血栓症/血栓塞栓症、重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）患者における安全性、再投与時の安全性）
ロモソズマブ	リスク最小化活動のアドヒアランス評価	2つの観察研究（重篤な心疾患リスク、重篤な感染症リスク）	CV評価の観察研究のためのフィジビリティ調査		製造販売後データベース調査2つ（低カルシウム血症、腎機能障害患者）（重篤な心血管系事象、腎機能障害患者）
リサンズマブ	妊産婦のアウトカム評価	長期前向きコホート研究	妊産婦評価	比較観察研究（アウトカム:悪性腫瘍）	製造販売後データベース調査（他の生物学的製剤との重篤な感染症発現率を比較）
フレマネズマブ	妊産婦のアウトカム評価	長期投与における安全性	妊産婦のアウトカム評価2試験	小児のRCT試験	特定使用成績調査（心血管系事象、長期投与における安全性）
シボニモド	妊産婦のアウトカム評価/リスク最小化活動評価	長期継続試験	重篤なリスク評価（肺毒性）+妊産婦への曝露評価	小児開発要請：単群試験とRCT	特定使用成績調査（全例調査）（リンパ球数減少、感染症、投与開始時の徐脈性不整脈（伝導障害含む）、QT 延長、黄斑浮腫、血栓塞栓症、悪性腫瘍、可逆性後白質脳症症候群重要、他の疾患修飾薬からの切替え後の安全性及び有効性） 製造販売後臨床試験（長期投与における有効性）
ダコミチニブ	観察研究（使用実態/アウトカム）		PK試験		特定使用成績調査（間質性肺疾患のリスク要因の検討）
ツロクトコグアルファベゴル	長期安全性（レジストリ活用）	長期投与における安全性	PIII：長期安全性		一般使用成績調査（インヒビターの発生、ショック、アナフィラキシー、不適切な試薬を用いた血液凝固第 VIII 因子活性測定に起因する過量投与）
ベグバリアーゼ	妊産婦の評価+安全性の観察研究	炎症関連の検査値についての研究	妊産婦評価+観察研究（長期安全性、免疫介在反応）	免疫寛容導入レジメンの試験	特定使用成績調査（アナフィラキシーを含む過敏症反応、低フェニルアラニン血症関節痛、注射部位反応、免疫複合体疾患等の免疫複合体介在性の終末器官障害、胚・胎児毒性、PEG を含有する注射剤と併用した際の過敏症反応の増加、重要な不足情報：長期投与時の安全）
ウバダシチニブ	長期投与における安全性	MACEの評価対照あり観察研究	長期投与における安全性	小児開発要請：単群試験とRCT	特定使用成績調査（長期安全性、小児） 製造販売後データベース調査（悪性腫瘍、CV、重篤感染症）
ラロトレクチニブ	安全性評価（レジストリ活用）		小児の臨床試験	PK 試験	特定使用成績調査（成人+小児） 小児の製造販売後臨床試験
アンデキサネット アルファ	小児患者のPK試験	PIIIb/IV相試験（血栓症および血栓塞栓症リスク）	P IV試験		特定使用成績調査（血栓性事象、Infusion reaction、再出血）
ロルラチニブ	有効性評価の臨床試験	肝障害患者の臨床試験+PIII完了データ提出	PK 試験	RCT試験の実施+PIII完了データ提出	特定使用成績調査（中枢神経系障害、CYP3A4 誘導剤との併用時の安全性） PIII完了データ提出

追加の安全性監視がない	治験の最終結果の提出等
非臨床、薬物動態、その他の観察研究(部分集団/特定のアウトカム)	
介入なし:観察研究を実施(単群)	
介入なし:観察研究を実施(対照群あり)	
介入あり:CT(単群)	
介入あり:CT(対照群あり)	

カテゴリ分類

対応の方向性（案）

■ リサーチクエスションの設定と適切な対処方法の検討について

- リサーチクエスションの設定の在り方及び製造販売後調査等の計画検討時期については、引き続き製薬業界・行政間での議論を継続することとしてはどうか。
- 少なくとも、単に治験の症例数が少ないことや一部の患者集団における情報が不足していることのみがリサーチクエスションである場合には、使用成績調査を実施する根拠となるものではないこと、これらを背景として単に特定された重大なリスクに相当する副作用の頻度調査のみを行うために使用成績調査を実施することが適切な対処方法とはならないことを明確化する。
- 少なくとも、製造販売後調査等を実施することが再審査期間の付与の前提となるものではないことを明確化する。
- 使用成績調査は、重要な特定されたリスクについて、その頻度調査を目的として行うことの意義は限られており、基本的には、重要な潜在的なリスク、重要な不足情報に関する調査を目的として行うことが想定されるものであることを明確化する。

■ 製造販売後調査等の計画検討時期について

- 製造販売後調査等の実施計画については、承認時に具体的なリサーチクエスションがある場合には、承認前に検討することとし、それ以外の場合には、承認前ではなく、市販後の適切な時期（例えば、市販直後調査のデータが得られた時点や、新たな安全性情報が得られた時点で新たなリサーチクエスションが見いだされた場合）に、その要否を含め、検討するものとする。

対応の方向性（案）

■ 全例調査の対象について

- 単に日本人の治験の症例数が少ないことのみを理由とした全例調査は、原則として行わないこととする。例えば、次のような場合には、一律には全例調査を実施しないことを考慮してよいのではないかと。
 - ① 日本人を対象とした治験の症例数は限られているものの、海外での治験を含め相応の安全性情報があり、安全性にかかる国内外の民族差の懸念がないもの。
 - ② 作用機序が同様の類薬での使用実績から一定の安全性情報があり、一定の評価を受けているもの。
 - ③ 適応追加に係る申請に基づく調査であり、製剤としての使用実績から一定の安全性に係る情報があり、既存の適応症との安全性プロファイルに差異について懸念がないもの。
- また、リスク最小化を目的とした全例調査は、行わないこととする。なお、リスク最小化には、従前どおり市販直後調査や医療機関や医師の要件の設定等を活用することとする。
- 具体的なリサーチクエスチョンがあり、全例調査が必要と認められる場合には、全例調査を行うことが否定されるものではない。

■ データベース等のRWDの活用について

- 製造販売後調査として使用成績調査による積極的な情報収集を行わない場合であっても、製造販売後の安全監視活動においてデータベース等のRWDを用いて幅広く情報を収集することは有用であり、（引き続き事例の紹介等を含め、）RWDの利活用を推進する。
- 併せて、製造販売後調査に資するデータベースの整備等の基盤構築に取り組む。

【個別テーマ】

- 希少疾病用医薬品の指定のあり方
- 小児用医薬品の開発促進に資する薬事審査等のあり方
- 国際共同治験に参加する場合の日本人第1相試験の必要性
- 医薬品の製造方法等に係る薬事審査等のあり方
- 有識者検討会の議論を踏まえた薬事監視の向上
- 我が国の薬事制度に関する海外への情報発信
- 検証的試験における日本人データの必要性の整理
- 迅速な承認制度のあり方
- 製造販売後に実施する使用成績調査等のあり方及びリアルワールドデータの活用のあり方
- 治験の更なる効率化（エコシステム）について

背景（治験エコシステム）

- 日本の治験環境については、これまで、「臨床研究・治験活性化5か年計画2012」（平成24年3月30日文科科学省・厚生労働省）、「臨床研究・治験の推進に関する今後の方向性について（2019年版）とりまとめ」（令和元年12月6日 厚生労働省）等に基づき、その改善に向けた取り組みが行われてきたが、現在でも海外と比べると実施しにくい側面があると言われている。
- また、近年、分散型治験やプラットフォーム型治験など、新たな形態の治験が行われるようになっており、被験者の保護及び治験の科学的な質の確保を前提としつつ、また、現在、改定作業中のICH-E6（R3）の動向にも留意しつつ環境変化に対応した規制のあり方を検討する必要がある。
- 令和4年度厚生労働科学特別研究事業「国内外の治験をとりまく環境に係る最新の動向調査研究」（研究代表者：国立がん研究センター東病院臨床研究支援部門長 佐藤暁洋）において、日本の治験環境については、海外と比較して、データ入力や逸脱等のクオリティや、被験者登録数のスピードにおいては海外と大きな違いはないが、コスト面での違いが大きいことが指摘されており、これを解決するために、
 - ① 中央IRBの普及
 - ② 治験実施の更なる合理化
 - ③ 治験費用の算定方法の合理化が必要である提言されている。
- また、厚労省が製薬企業やCRO等に対して行ったヒアリングにおいても、同様の点が指摘されており、これらの課題について対応策を検討したい。

治験エコシステム導入のイメージ

- ① 中央IRBの普及
- ② 治験実施の更なる合理化
- ③ 治験費用の算定方法の合理化 等



治験エコシステムの導入

治験エコシステムとは、国民にいち早く治療薬を届けるため、製薬企業、医療機関、規制当局、被験者等あらゆるステイクホルダーが協力して効率的に治験を行うシステムである。

臨床試験の倫理審査に係る日米欧の状況

- EUでは法令に基づいて中央IRBのみにより運用。
- 米国は、過去には施設IRBを基本としてきたが、実際の運用では、中央IRBが普及している。

	日本	米国	EU
倫理審査の形式	施設IRB又は中央IRB	施設IRB又は中央IRB	中央IRB等
ガイダンス等	<ul style="list-style-type: none"> ● 特になし（平成20年のGCP省令改正により医療機関毎のIRB設置原則が廃止） 	<ul style="list-style-type: none"> ● 中央IRBの利用を促進するため、2006年にFDAガイダンスが策定された（法的拘束力はなく、推奨事項をとりまとめたもの）。 ● NIHが資金提供する臨床試験については単一IRBによる審査を求めるNIHガイダンスが2016年に公表された。 	<ul style="list-style-type: none"> ● EU指令による規定（Directive 2001/20/EC）において加盟国毎に1つの意見となる手続きとするよう定められている。
運用実態	<ul style="list-style-type: none"> ● 国立病院機構やクリニックを中心に利用が進んでいるが、大病院等では十分に普及していない。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 2021年NDAに用いられた試験の48%はCommercial IRB ● その92%を2社（WCG, ADVARRA社）が占有 	<ul style="list-style-type: none"> ● EU加盟国ごとに一つの倫理委員会の承認と当局の許可があれば、試験開始可能 ● 少数の倫理委員会（例えば、フランスは39委員会、英国は87委員会） ● 申請者は倫理委員会を自由に選ぶことはできない（例えば、フランスは審査を受ける委員会はくじ引きで決まる）

治験実施の煩雑さ

欧米と比較して、日本の治験実施は以下のような点で煩雑であると指摘されている。

- **科学的・倫理的な影響がない軽微な変更についても審議が必要として運用している場合がある**：プロトコール等の変更のない、単なる実施医療機関の追加など、科学的・倫理的な影響がないものであっても、現状、IRB（治験審査委員会）での審議が必要と考えられている。
- **安全性情報に関する審議が膨大となる領域・製品がある**：治験依頼者が知り得た治験薬に係る未知の有害事象等（治験外で発生したものを含む）について、随時、実施医療機関に通知されることから、有害事象の発生件数の多い領域・製品（抗がん剤等）では、審議に要する手間が膨大となる。欧米では、責任医師が審議の要否を判断できる。また、日本では外国の同一有効成分の市販後の安全性情報も含まれるが、欧米では、治験依頼者が治験実施施設に通知する安全性情報は基本的に治験を情報源とするものであり、市販後の個別副作用情報については対象とならない。有害事象報告の審議を多くの委員に分担して行うことにより効率的に審議できる可能性があるが、IRBの成立要件が過半数の委員出席とされていることから、効率化に限りがある。
- **同意説明文書（ICF）の様式が医療機関ごと・依頼者ごとに異なる**：基本的にはICFは依頼者が原案を作成するため、依頼者によって様式が異なる。また、実際にICFを使用するのは医療機関であることから、医療機関様式での再作成、治験責任医師、CRC、IRB委員の指摘で医療機関が使用する上で必要な修正を求める場合がある。ICF完成までに時間を要し、また、ICFはIRBの審議対象であることから、修正のたびに審議が必要となる。
- **全体的にオーバークオリティとなっている**：逸脱を起こさないことへの意識が高く、モニタリングの頻度を含め、必要以上に慎重かつ丁寧に業務が行われる結果、CRAが担当できる医療機関の数が欧米と比べて少ない。リスクに基づく体系的なモニタリングの導入が部分的であり、出口管理中心のモニタリングとなる傾向がある。また、厳しくなりすぎないように運用しようとしても、どの程度の水準であれば規制上許容されるかについて、相談する機会がないことが原因の一端でもある（実施医療機関が治験依頼者に相談すると、最も高水準な対応を求められる場合が多い）。治験申請前の事務局ヒアリング、医局ヒアリング、その他院内各部門の個別訪問等のために発生するCRAの訪問頻度の改善と医療機関とのやり取りの効率化の検討が必要である。

対応の方向性（案）

■ 中央IRBの活用促進

- 原則として中央IRBによる審査が望ましい点を文書化する方向性を含め、中央IRBの活用の促進に向けた検討を進めてはどうか。具体的には、医療関係者の意見も聴きつつ、厚生労働省・PMDA・製薬業界において検討を進めることとしてはどうか。

■ 治験費用の算定方法の合理化

- 治験費用の算定方法について、業務量や市場価格に基づいた算定（欧米ではFair Market Valueと呼ばれ、広く浸透している概念）の国内への導入の実現性を含め、医療機関・治験依頼者双方が納得感を得られる方法について必要な検討を進めることとしてはどうか。

■ 治験運用の更なる合理化

- 例えば以下のような点について、医療機関を含む関係者の意見も聴きつつ、厚生労働省・PMDA・製薬業界において検討し、要すればGCP省令の改正を含め、更なる合理化に向けた取り組みを進めてはどうか。併せてPMDAの体制強化を進めるものとする。
 - IRB審議事項の整理（通知・審議が必要な安全性情報の範囲の特定、医療機関追加の際の審議の要否、審査区分（迅速、簡易、報告）の整理等）、IRB成立要件の検討
 - ICF様式の共通化とその普及
 - 治験管理（治験計画・変更届出）の効率化
 - 治験実施において厳格に実施する必要があること、非効率となっていることの具体的事例の洗い出しと周知（モニタリングの頻度、逸脱発生時の対応・管理の基本的な考え方の例示、電子化の推進等）
 - 分散型治験等の新たな形態の治験に対応したGCPのあり方についての検討