

抗悪性腫瘍薬の承認審査における近年のトピックス

～医師主導治験、リアルワールドデータの利用を含めて～

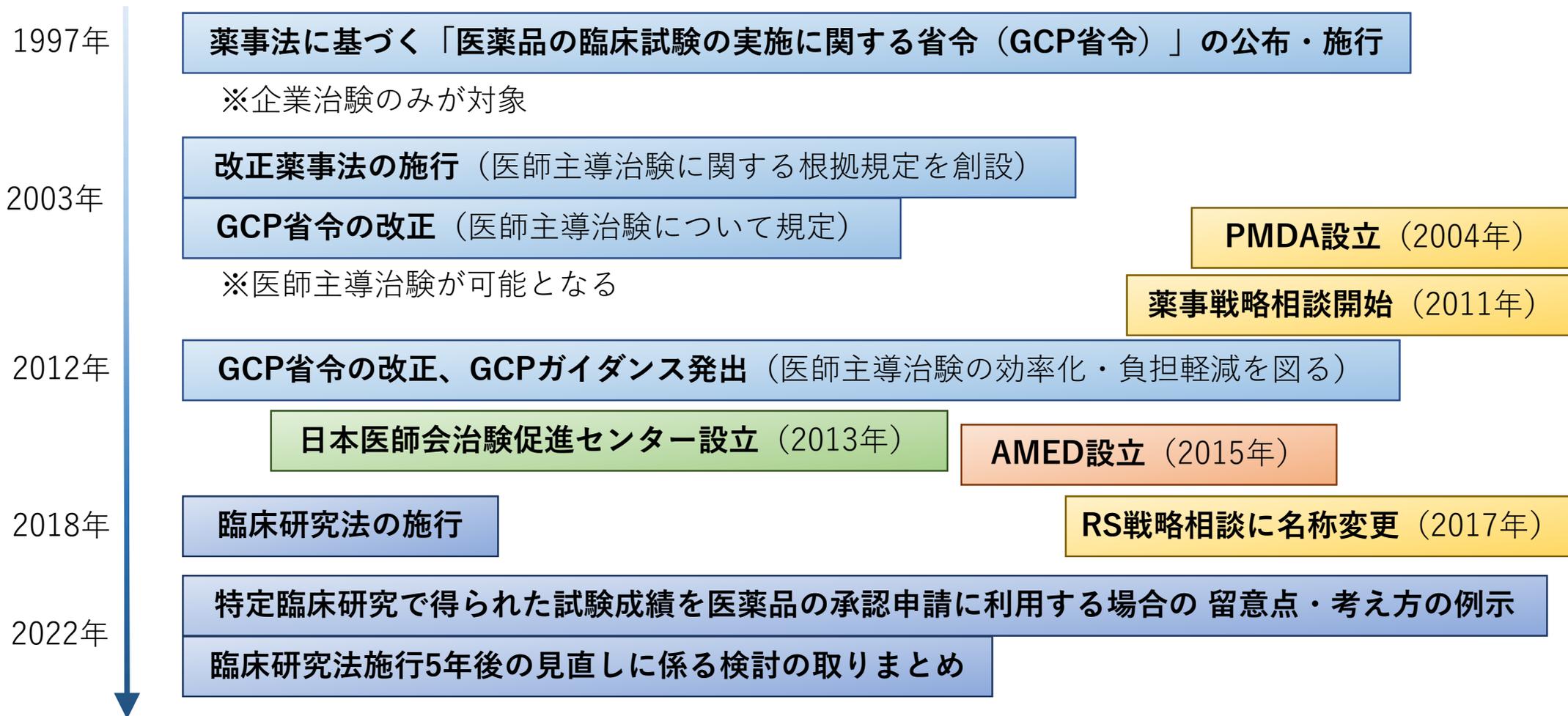
医薬品医療機器総合機構
新薬審査第五部 審査専門員 高橋秀明

はじめに

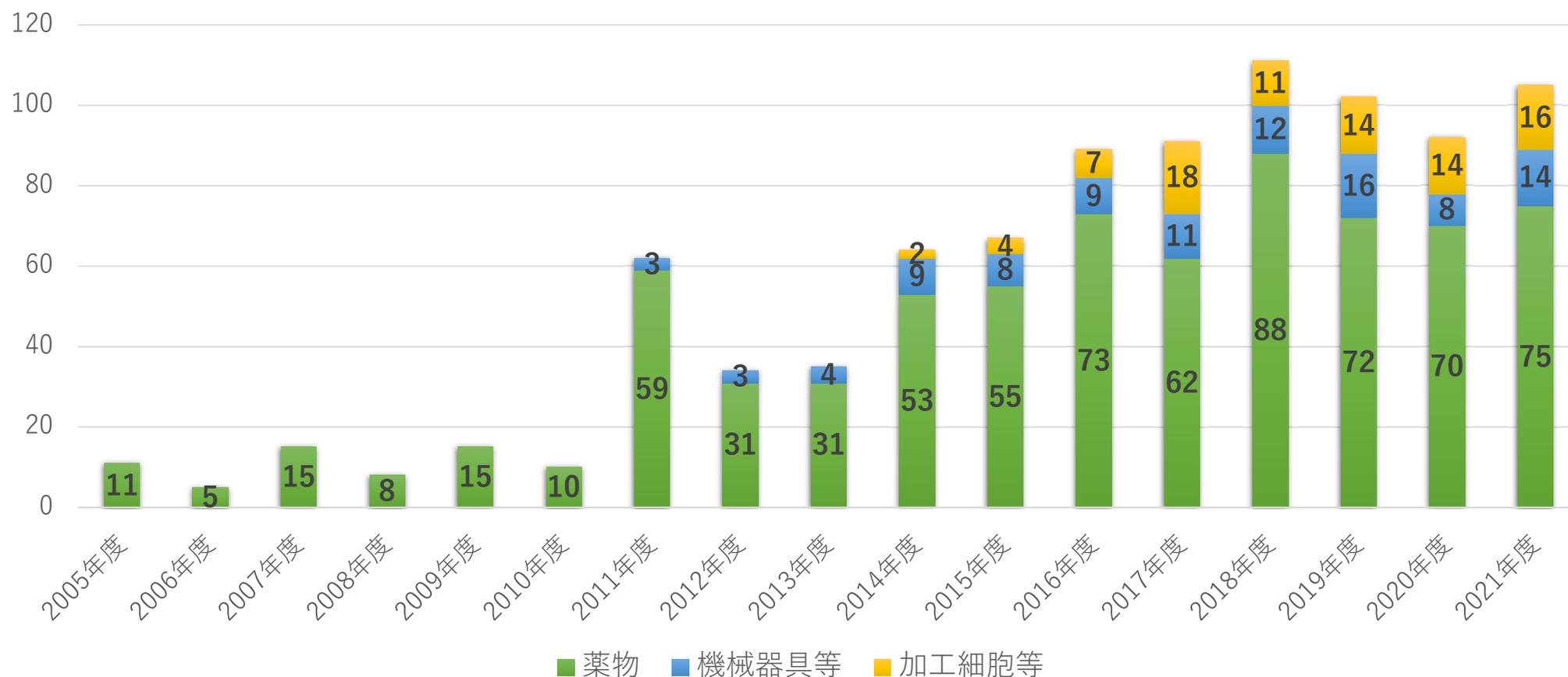
- 本発表については、演者の個人的見解や検討中の内容が含まれており、必ずしも医薬品医療機器総合機構(PMDA)の公式見解ではないことにご留意ください。
- 今回の発表に関して、開示すべきCOI関係にある企業はありません。

医師主導治験に基づく医薬品開発

医師主導治験の歴史



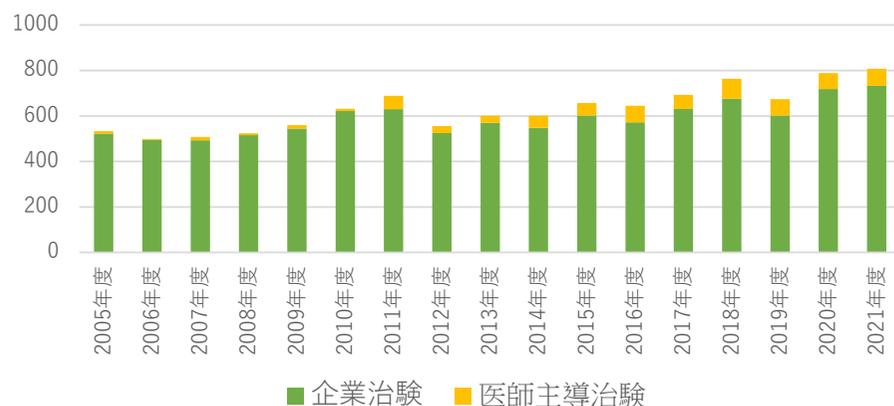
医師主導治験の届け出件数



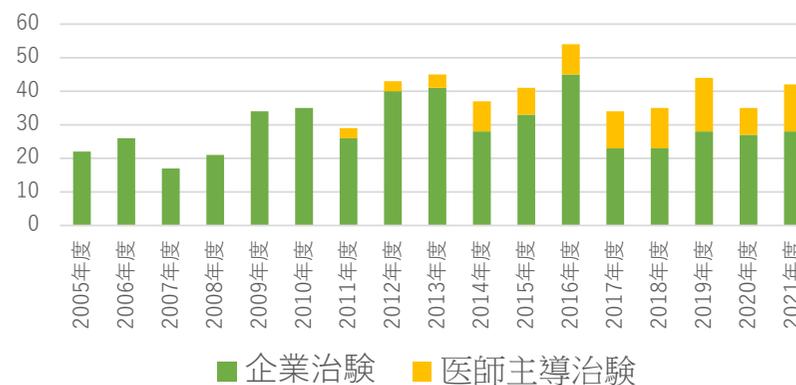
※PMDA運営評議会資料より作成、初回届とn回届の合計数

企業治験と医師主導治験の届け出数

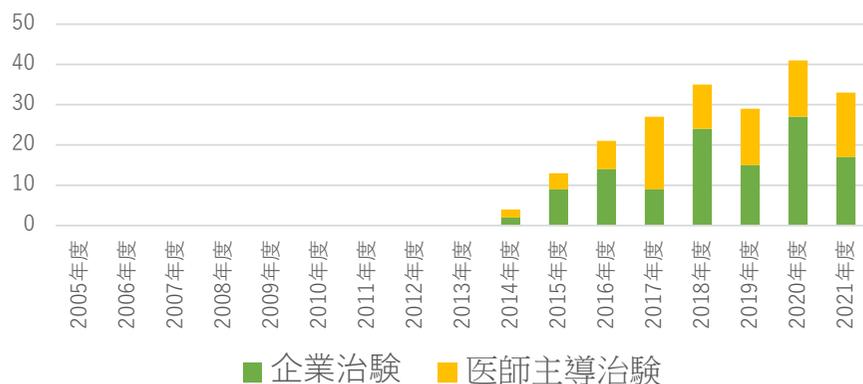
薬物



機械器具等



加工細胞等

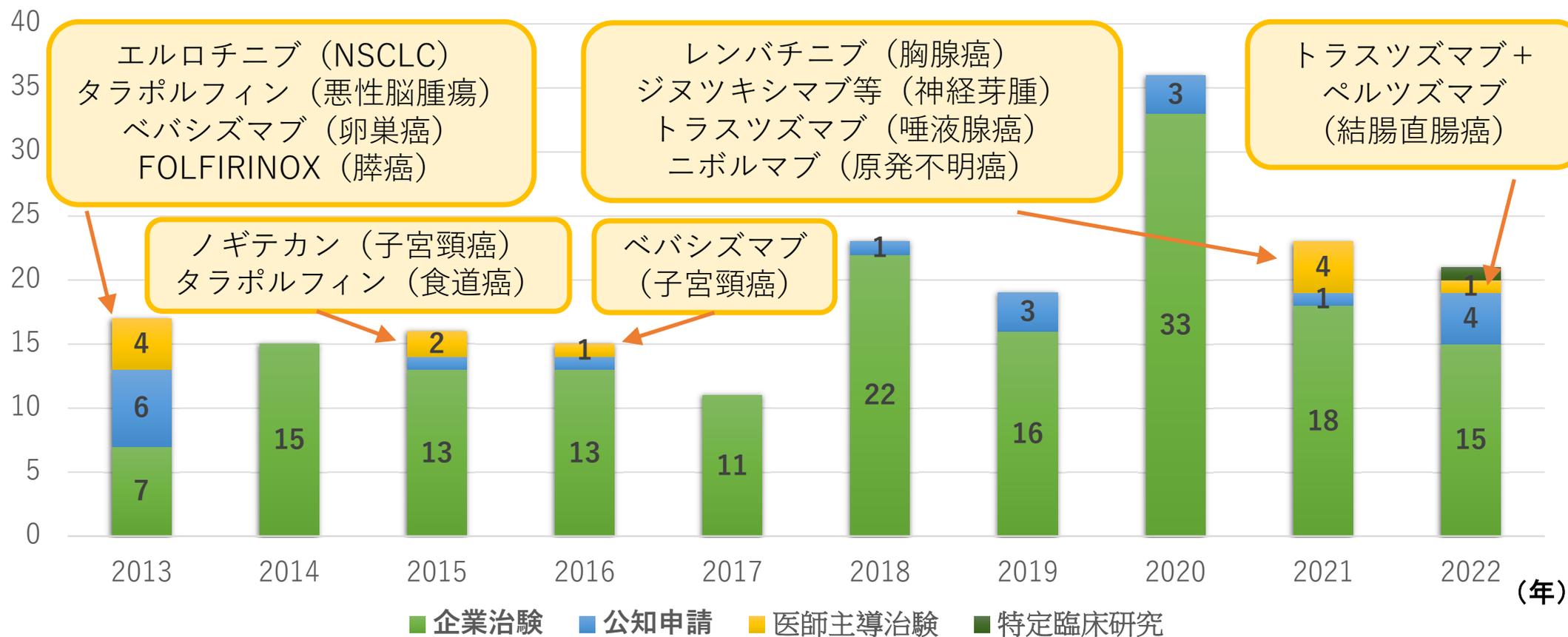


2014年度以降の合計で比較

	企業治験	医師主導治験
薬物	90.3%	9.7%
機械器具等	73.0%	27.0%
加工細胞等	57.6%	42.4%

※PMDA運営評議会資料より作成、初回届とn回届の合計数

固形腫瘍に対する抗悪性腫瘍剤の国内承認数*の推移



* 医薬品数ではなく、新有効成分、新効能、又は新用法の数。また、骨病変、悪性胸水などに対する医薬品は除く。

医師主導治験に基づく承認(固形腫瘍)

承認年	対象(略記)	医薬品	地域	相	デザイン	患者数	治験実施者
2013	EGFR変異NSCLC	エルロチニブ	海外	III	無作為化比較	154	Spanish Lung Cancer Group
2013	悪性脳腫瘍	タラポルフィン	国内	II	単群	27	東京女子医科大学病院
2013	卵巣癌	ベバシズマブ	国際共同	III	無作為化比較	1,873	Gynecologic Oncology Group GOG Japan
2013	膵癌	オキサリプラチン等(FOLFIRINOX)	海外	III	無作為化比較	342	The PRODIGE Intergroup (France)
2015	食道癌	タラポルフィン	国内	II	単群	26	京都大学医学部附属病院
2015	子宮頸癌	ノギテカン	海外	III	無作為化比較	364	Gynecologic Oncology Group
2016	子宮頸癌	ベバシズマブ	海外	III	無作為化比較	452	Gynecologic Oncology Group
2021	胸腺癌	レンバチニブ	国内	II	単群	42	国立がん研究センター中央病院
2021	神経芽腫	ジヌツキシマブ等	国内	II	無作為化比較	35	大阪市立総合医療センター
2021	HER2陽性唾液腺癌	トラスツズマブ	国内	II	単群	16	北海道大学病院
2021	原発不明癌	ニボルマブ	国内	II	単群	45	近畿大学病院
2022	HER2陽性結腸直腸癌	トラスツズマブ+ ペルツズマブ	国内	II	単群	30	国立がん研究センター東病院

※2013～2022年、主たる試験が医師主導治験であった例のみ

国内で実施された医師主導治験に基づく承認が近年増加

承認年	対象（略記）	医薬品	地域	相	デザイン	患者数	治験実施者
2013	EGFR変異NSCLC	エルロチニブ	海外	III	無作為化比較	154	Spanish Lung Cancer Group
2013	悪性脳腫瘍	タラポルフィン	国内	II	単群	27	東京女子医科大学病院
2013	卵巣癌	ベバシズマブ	国際共同	III	無作為化比較	1,873	Gynecologic Oncology Group GOG Japan
2013	膵癌	オキサリプラチン等(FOLFIRINOX)	海外	III	無作為化比較	342	The PRODIGE Intergroup (France)
2015	食道癌	タラポルフィン	国内	II	単群	26	京都大学医学部附属病院
2015	子宮頸癌	ノギテカン	海外	III	無作為化比較	364	Gynecologic Oncology Group
2016	子宮頸癌	ベバシズマブ	海外	III	無作為化比較	452	Gynecologic Oncology Group
2021	胸腺癌	レンバチニブ	国内	II	単群	42	国立がん研究センター中央病院
2021	神経芽腫	ジヌツキシマブ等	国内	II	無作為化比較	35	大阪市立総合医療センター
2021	HER2陽性唾液腺癌	トラスツズマブ	国内	II	単群	16	北海道大学病院
2021	原発不明癌	ニボルマブ	国内	II	単群	45	近畿大学病院
2022	HER2陽性結腸直腸癌	トラスツズマブ+ ペルツズマブ	国内	II	単群	30	国立がん研究センター東病院

※2013～2022年、主たる試験が医師主導治験であった例のみ

固形腫瘍に対する承認における主要な試験の相

2013～2022年の承認事例



※国内で計画された医師主導治験はいずれもⅡ相

Ⅱ 相試験の結果に基づく承認における考え方

「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について
(令和3年3月31日付け薬生薬審発0331第1号)

“頻度がある程度あるがん種については第Ⅲ相試験を実施し、比較試験で延命効果等を評価することが原則”

検証的試験の実施が困難であることを前提として

以下の点等を考慮し総合的に判断

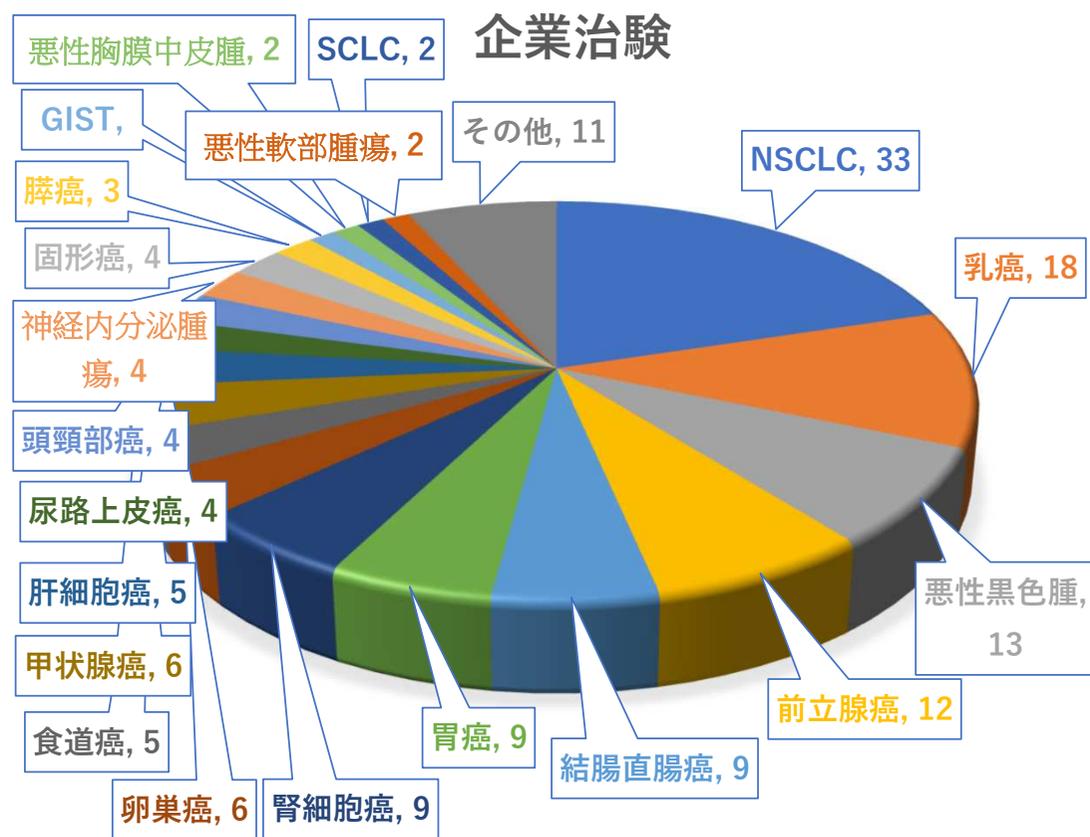
(以下の点のみに基づき判断されるわけではないことに留意)

- 既存治療と比較して、高い臨床的有用性を推測させる結果が得られていること
得られた効果の大きさ、治療効果の持続期間、安全性
→ 良好なベネフィット・リスクバランスが期待されるか
- その他考慮されること (例)
 - バイオマーカーが有する生物学的意義
 - 標準的治療が確立していない

固形腫瘍に対する承認のがん種の内訳

医師主導治験

承認年	対象（略記）	医薬品
2013	EGFR変異NSCLC	エルロチニブ
2013	悪性脳腫瘍	タラポルフィン
2013	卵巣癌	ベバシズマブ
2013	膵癌	オキサリプラチン等(FOLFIRINOX)
2015	食道癌	タラポルフィン
2015	子宮頸癌	ノギテカン
2016	子宮頸癌	ベバシズマブ
2021	胸腺癌	レンバチニブ
2021	神経芽腫	ジヌツキシマブ等
2021	HER2陽性唾液腺癌	トラスツズマブ
2021	原発不明癌	ニボルマブ
2022	HER2陽性結腸直腸癌	トラスツズマブ+ペルツズマブ



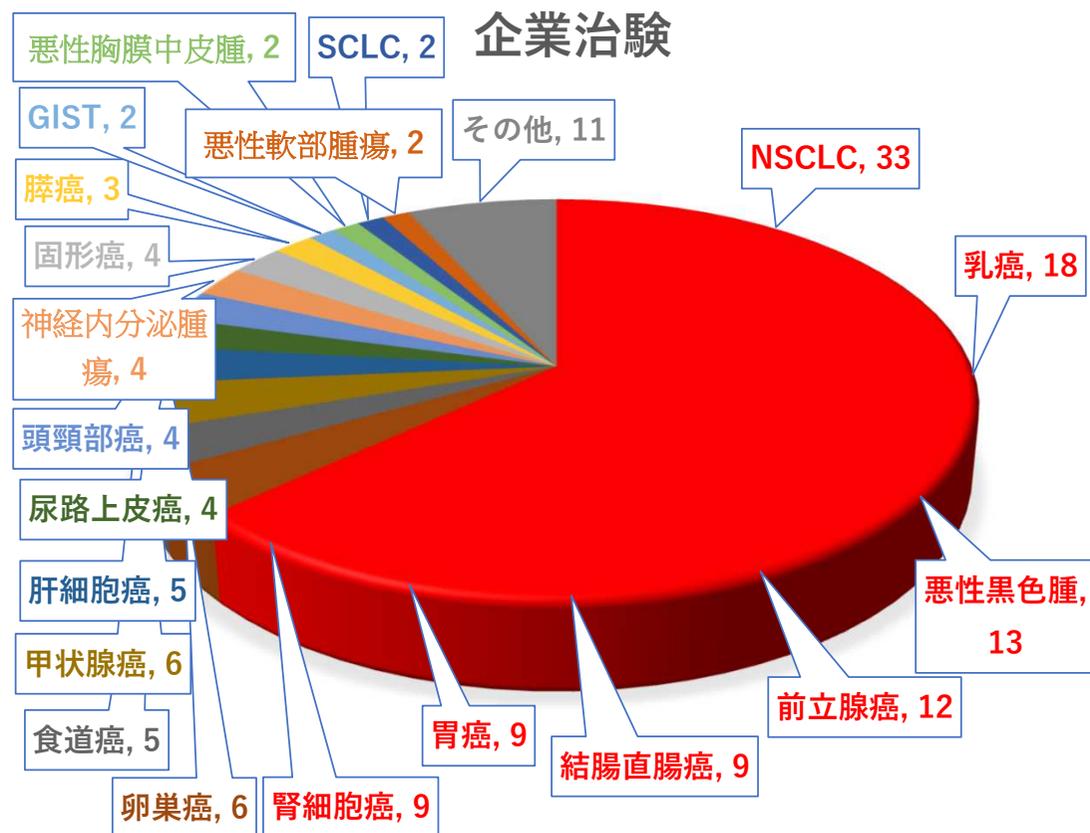
※2013～2022年

固形腫瘍に対する承認のがん種の内訳

医師主導治験

承認年	対象（略記）	医薬品
2013	EGFR変異NSCLC	エルロチニブ
2013	悪性脳腫瘍	タラポルフィン
2013	卵巣癌	ベバシズマブ
2013	膵癌	オキサリプラチン等(FOLFIRINOX)
2015	食道癌	タラポルフィン
2015	子宮頸癌	ノギテカン
2016	子宮頸癌	ベバシズマブ
2021	胸腺癌	レンバチニブ
2021	神経芽腫	ジヌツキシマブ等
2021	HER2陽性唾液腺癌	トラスツズマブ
2021	原発不明癌	ニボルマブ
2022	HER2陽性結腸直腸癌	トラスツズマブ+ペルツズマブ

医師主導治験では承認が少ないorないがん種での承認が多い



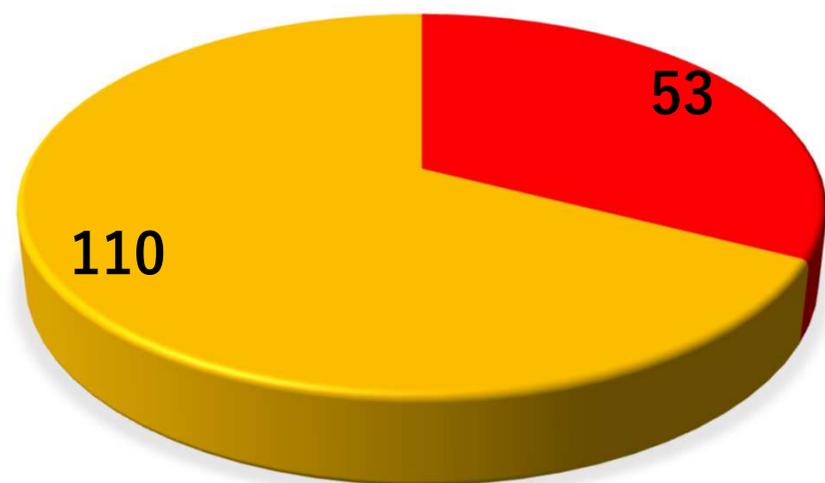
企業治験では7がん種で
およそ3分の2を占める

※2013～2022年

固形腫瘍に対する承認のうち新有効成分

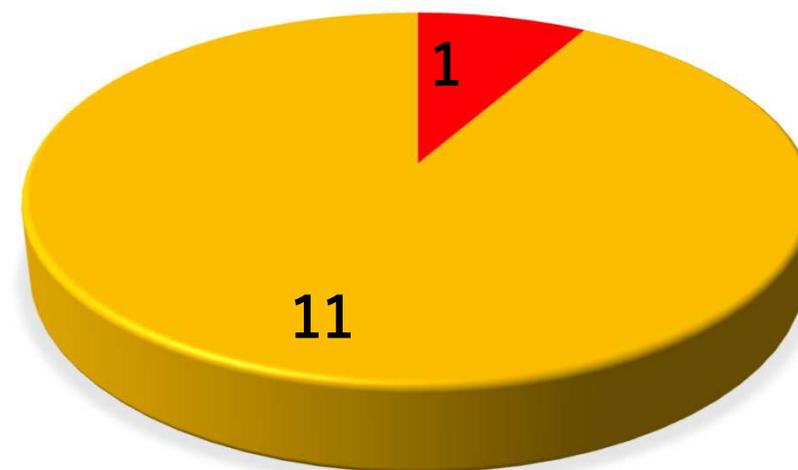
2013～2022年の承認事例

企業治験



■ 新有効成分 ■ 新効能・新用量

医師主導治験



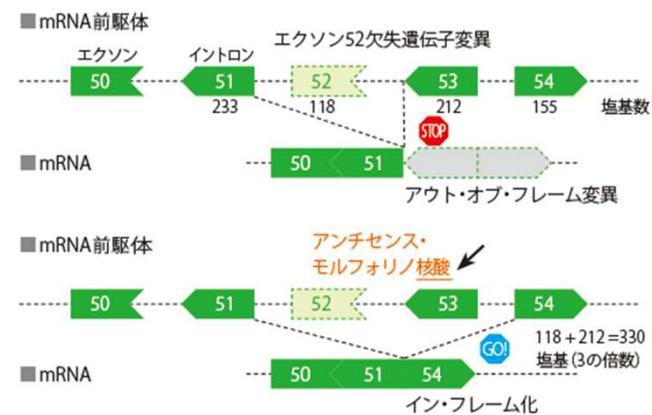
■ 新有効成分 ■ 新効能・新用量

※新有効成分の承認となった1例は、併用薬の異なる海外Ⅲ相の結果が参考資料として提出された。

新有効成分医薬品の初期開発に医師主導治験が重要な役割を果たした一例

ビルトラルセン（ビルテプソ）

- デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する核酸医薬品
- 国立精神・神経医療研究センター（NCNP）の研究グループと製薬企業との共同研究にて創薬
- NCNPによる第Ⅰ相医師主導治験（10例）後に企業治験として国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（16例）及び海外第Ⅱ相試験（16例）が実施され、これらの試験成績に基づいて承認されている（2020年）。



[ビルトラルセンによるデュシェンヌ型筋ジストロフィー治療の実用化 | 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 \(amed.go.jp\)](http://amed.go.jp)

医師主導治験における支援など

承認年	対象（略記）	医薬品	地域	世界	指定	支援	治験実施者
2013	悪性脳腫瘍	タラポルフィン	国内	初	希少	日本医師会	東京女子医科大学病院
2013	卵巣癌	ベバシズマブ	国際共同	—	—	厚労科研費	Gynecologic Oncology Group GOG Japan
2015	食道癌	タラポルフィン	国内	初	希少	厚労科研費	京都大学医学部附属病院
2021	胸腺癌	レンバチニブ	国内	初	希少	AMED	国立がん研究センター中央病院
2021	神経芽腫	ジヌツキシマブ等	国内	—	希少	AMED	大阪市立総合医療センター
2021	HER2陽性唾液腺癌	トラスツズマブ	国内	初	希少	AMED	北海道大学病院
2021	原発不明癌	ニボルマブ	国内	初	希少	—	近畿大学病院
2022	HER2陽性CRC	トラスツズマブ+ ペルツズマブ	国内	初	—	AMED	国立がん研究センター東病院

初：審査時点で海外承認のない品目、希少：希少疾病用医薬品、日本医師会：日本医師会治験促進センター、厚労科研費：厚生労働科学研究費補助金、AMED：国立研究開発法人日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業等

※2013～2022年、主たる試験が医師主導治験であった例のみ

医師主導治験で利用されることの多いPMDA相談

RS戦略相談

対象

- 大学、研究機関、ベンチャー企業等を対象

内容

- Proof of Concept に至るまでの試験についての相談
- 承認申請を目的とした相談はできない*

相談の流れ

- **RS総合相談 <無料>**
 - ✓ 慣れていない方を対象（必須ではない）
 - ✓ 相談の適否確認、相談の内容・手続きについての説明
- **事前面談（RS戦略相談）**
 - ✓ 相談内容の整理
 - ✓ 基本的な助言を行う場合もある
 - ✓ 複数回繰り返すことも多い
- **対面助言（RS戦略相談）**

* 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」又は「医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」の検討又は選定品目については検証的試験も相談可能。

後期Ⅱ相試験開始前相談

対象

- 主に企業
- 大学、研究機関、ベンチャー企業でも可能

内容

- 第Ⅱ相試験デザインについての相談（前期Ⅱ相試験開始前相談は用量探索が目的）
- 承認の可否について相談することも可能（基本的に、第Ⅲ相試験が困難な対象）

相談の流れ

- **事前面談**
 - ✓ 相談内容の整理
 - ✓ 助言を行うことを意図していない
- **対面助言**

相談での頻出の論点① 主要評価項目



単群試験で主要評価項目を**1年生存率**にします

患者さんによっては治療効果に関わらず比較的長期に生存する場合があります、1年生存率は背景因子に影響されやすいため単群試験の主要評価項目としては適切ではありません。

過去の報告で1年生存率は一貫しており、それを上回することは試験治療の有効性を示すものと考えます。

過去の成績と本試験の患者背景の差異等を踏まえた上でも、試験結果が優れていることを示す必要があります。
比較試験の実施を強くお勧めします。

病勢制御率（DCR）についても同様に適切ではありません。



固形腫瘍を対象とした単群試験における主要評価項目

「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について」 (令和3年3月31日付け薬生薬審発0331第1号)

- “がんは奏効の定義を満たすほどの自然退縮はまれであるため、**単群の臨床試験**における腫瘍縮小効果を評価するためのエンドポイントとしては**奏効割合**が最も適切と考えられる”



奏効割合に基づく評価が難しい対象の場合は？

医師主導治験(Ⅱ相試験)の主要評価項目

承認年	対象 (略記)	医薬品	相	デザイン	主要評価項目	治験実施者
2013	悪性脳腫瘍	タラポルフィン	Ⅱ	単群	1年生存率	東京女子医科大学病院
2015	食道癌	タラポルフィン	Ⅱ	単群	局所完全奏効率	京都大学医学部附属病院
2020	ALK融合未分化大細胞リンパ腫	アレクチニブ	Ⅱ	単群	奏効率	名古屋医療センター
2021	胸腺癌	レンバチニブ	Ⅱ	単群	奏効率	国立がん研究センター中央病院
2021	神経芽腫	ジヌツキシマブ等	Ⅱ	無作為化比較	EFS	大阪市立総合医療センター
2021	HER2陽性唾液腺癌	トラスツズマブ	Ⅱ	単群	奏効率	北海道大学病院
2021	原発不明癌	ニボルマブ	Ⅱ	単群	奏効率	近畿大学病院
2022	HER2陽性CRC	トラスツズマブ+ペルツズマブ	Ⅱ	単群	奏効率	国立がん研究センター東病院

※主たる試験が医師主導治験であった例のみ

タラポルフィン（悪性脳腫瘍）の例

非盲検非対照試験の結果に基づく評価には限界があるものの、以下の点などを考慮し、一定の有効性が認められたと判断

臨床試験の結果の臨床的意義

- 初発膠芽腫患者の12カ月生存率、6カ月無増悪生存率及びレーザ光照射部位における6カ月増悪抑制率はいずれも100%であったこと

臨床試験の結果を補完する情報・エビデンス

- 初回承認申請時に提出された資料において、種々の悪性腫瘍細胞に対して本薬を用いたPDTの腫瘍増殖抑制作用が示されたこと
- 悪性脳腫瘍患者を対象とした国内臨床研究の結果から、本薬はPDTのレーザ光照射部位である悪性脳腫瘍の組織内に分布することが示唆されたこと

➤ 上記のような結果が必ずしも計画時点で想定されるわけではない

まずは比較試験の実施可能性を検討

Time-to-eventに係る評価項目については、患者背景による影響を受けやすいことから、比較試験において評価すべき。

「承認申請等におけるレジストリの活用に関する基本的考え方」について
(令和3年3月 23日付け薬生薬審発 0323 第1号 ・ 薬生機審発 0323 第1号)

- ❑ ランダム化は群間の比較可能性を担保し、それによって試験治療の割付けにおけるバイアスの可能性を最小限に抑えるために重要な方法
- ❑ 承認申請のための有効性及び安全性の主要な根拠となる試験としては、エビデンスの質を考慮すると、ランダム化比較試験を実施すべき

ICH E9ガイドライン 「臨床試験のための統計的原則」に関する質疑応答

Q2 片側検定又は両側検定のどちらを用いるか、またそこでの有意水準をいくらにすべきかを、優越性試験と非劣性試験のそれぞれで説明願いたい。

(答) 今後は、検証的試験においては、仮説の検定においてどちらの方法を用いる 場合であっても、効果の推定には95%信頼係数の両側信頼区間を用い、検定の際の有意水準は、これによる判断との整合性を図るため、優越性試験、非劣性試験のいずれにおいても、片側2.5%又は両側5%とすることを原則とする。・・稀少疾病用医薬品にみられる例のように十分な被験者を集めることが困難な場合は有意水準を緩くする、などの措置をとってもよい。

比較試験がどうしても困難な場合

極めて希少な対象においては、比較試験の実施は困難
→外部対照としてのレジストリデータの活用??

後半でお話しします



相談での頻出の論点② 閾値の設定



奏効率を主要評価項目とした単群試験を行います
既存の二次治療の奏効率の**95%信頼区間の下限**を
閾値に設定します。

既存治療の奏効率を閾値に設定して、試験治療の
有効性を評価することが適切と考えます。

既存治療と同程度の治療成績を示すことを目標とし
て考えています。

既存治療の奏効率の95%信頼区間の下限を閾値に
設定して、その値を試験治療が上回ることを示し
たとしても、既存治療と同等の治療であることを示
したことはありません。



相談での頻出の論点③ 対象患者の治療ライン



奏効率を主要評価項目とした単群試験を行います
二次治療**以降**の患者を対象とします。
既存の二次治療の奏効率30%と既存の三次治療の
奏効率15%の平均を閾値に設定します。

二次治療の患者に対する試験治療の有効性を示す
ためには、既存の二次治療の奏効率を閾値に設定
することが適切と考えます。

二次治療と三次治療の患者を50%ずつ登録する設定
とします。

それぞれの患者において既存治療の成績を上回る
ことを示したことはありません。
二次治療または三次治療のいずれかを対象とする
ことをお勧めします。



相談での頻出の論点④ 有効性の評価の対象



I相パートで忍容性の評価を行ったのちに、II相パートで推奨用量を用いて有効性を評価します。有効性の評価対象には **I相パートで推奨用量の投与を受けた患者を含めて検定**を行います。

忍容性評価を目的としたパートと有効性評価を目的としたパートの患者をまとめて有効性の検定対象とすることは適切ではありません。

I相パートとII相パートでは同一の適格基準を設定しており、一つの集団として評価可能と考えます。

I相パートにおいて推奨用量を受けた患者は、その用量が大きな問題なく投与可能であったことが確認されている集団であることから、バイアスが生じている可能性が否定できません。



医師主導治験等に基づく承認（固形腫瘍）

承認年	対象（略記）	医薬品	地域	相	デザイン	患者数	治験実施者
2013	EGFR変異NSCLC	タルセバ	海外	III	無作為化比較	154	Spanish Lung Cancer Group
2013	悪性脳腫瘍	レザフィリン	国内	II	単群	27	東京女子医科大学病院
2013	卵巣癌	アバスチン	国際共同	III	無作為化比較	1,873	Gynecologic Oncology Group
2013	膵癌	エルプラット等 (FOLFIRINOX)	海外	III	無作為化比較	342	The PRODIGE Intergroup (France)
2015	食道癌	レザフィリン	国内	II	単群	26	京都大学医学部附属病院
2015	子宮頸癌	ハイカムチン	海外	III	無作為化比較	364	Gynecologic Oncology Group
2016	子宮頸癌	アバスチン	海外	III	無作為化比較	452	Gynecologic Oncology Group
2021	胸腺癌	レンビマ	国内	II	単群	42	国立がん研究センター中央病院
2021	神経芽腫	ユニツキシ	国内	II	無作為化比較	35	大阪市立総合医療センター
2021	HER2陽性唾液腺癌	ハーセプチン	国内	II	単群	16	北海道大学病院
2021	原発不明癌	オプジーボ	国内	II	単群	45	近畿大学病院
2022	HER2陽性CRC	ハーセプチン+ パージェタ	国内	II	単群	30	国立がん研究センター東病院
2022	乳癌術後	ティーエスワン	国内	III	無作為化比較	1,959	京都大学医学部附属病院

特定臨床研究に基づく承認

臨床研究法（平成29年）の制定時における附帯決議

- 臨床研究で得られた情報を、医薬品、医療機器等の承認申請に係る資料として利活用できる仕組みについて速やかに検討すること。

特定臨床研究で得られた試験成績を医薬品の承認申請に利用する場合の留意点・考え方の例示について（令和4年3月31日付け事務連絡）

- 特定臨床研究で得られた試験成績を承認申請に利用する場合には、承認申請における当該臨床研究の位置付け等を総合的に考慮した上で求められる信頼性の水準が判断される。
- 国内において製造販売承認を取得している医薬品を使用している場合は、当該医薬品について研究責任医師が承認事項に基づく適切な保管等の管理を行うこと。有効性及び安全性評価、並びに対象者保護の観点から、適切な品質が保持された医薬品が用いられたことを研究責任医師が適切に説明できること（例えば、ロット番号や使用期限、保管条件の遵守状況など適切な記録）。
- 特定臨床研究で得られたデータを利用して承認申請を行う場合には、当該特定臨床研究の研究責任医師が、申請者による試験データの利用が可能となるような適切な患者同意を得ていること。

特定臨床研究に基づく承認

臨床研究法施行5年後の見直しに係る検討のとりまとめ（厚生科学審議会臨床研究部会、令和4年6月3日）

特定臨床研究で得られた情報の薬事申請における利活用について

- 再審査期間が終了した品目の適応外使用に係る効能追加等の状況や、企業の薬事申請の負担軽減等を踏まえて、特定臨床研究の結果を薬事申請に活用していくべきという点について異論はなかった。
- その上で、臨床研究の結果の薬事申請への活用に際しては、倫理性及び信頼性の確保等を含め利用に際して必要な要件を定めるべきとの意見があった。
- 厚生労働科学特別研究事業等において、特定臨床研究で得られたデータを薬事申請に活用する場合の一般的な要件、留意点等の取りまとめ・公表に向けた検討を進めるべきである。

RWDを活用した医薬品開発

RWDの薬事承認における活用の歴史

2007年

糖原病Ⅱ型に対するアルグルコシダーゼアルファの国内承認

※海外Ⅲ相試験（単群）と海外ヒストリカルコントロールを比較。

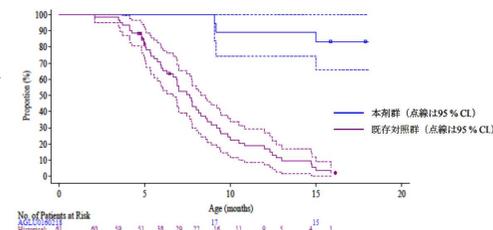


図 本剤群と既存対照群の人工呼吸補助（侵襲的）なしでの生存期間

2015年

日本再興戦略改訂2015

※クリニカル・イノベーション・ネットワークの構築（疾患登録情報を活用した臨床開発インフラの整備）

2016年

CIN班研究（ナショナルセンター等）

PMDAにCIN対応WG（2016年）

難病プラットフォーム始動（2017年）

2017年

メルケル細胞癌に対するアベルマブの国内承認

※海外レジストリによって閾値の適切性が確認された。

レジストリ関連相談設置（2019年）

2019年

男性乳癌に対するパルボシクリブのFDA承認

※海外データベースの成績に基づいて適応が拡大された

データベース関連相談設置（2020年）

2022年

HER2陽性結腸直腸癌に対するトラスツズマブ等の国内承認

※国内レジストリを用いた前方視研究によって既存治療の成績が確認された。

「基本的考え方」、「信頼性担保のための留意点」発出（2021年）

比較試験がどうしても困難な場合

極めて希少な対象においては、比較試験の実施は困難
→外部対照としてのレジストリデータの活用??

<関連通知>

- 「承認申請等におけるレジストリの活用に関する基本的考え方」について
(令和3年3月23日付け薬生薬審発0323第1号、薬生機審発0323第1号)
<https://www.pmda.go.jp/files/000240810.pdf>
- 「レジストリデータを承認申請等に利用する場合の信頼性担保のための留意点」について
(令和3年3月23日付け薬生薬審発0323第2号、薬生機審発0323第2号)
<https://www.pmda.go.jp/files/000240811.pdf>

レジストリを活用した開発に係る対面助言

相談枠	相談者	目的
レジストリ活用相談	レジストリ保有者	承認申請又は再審査・使用成績評価申請への利活用を前提とした計画の考え方及びその際のレジストリの質向上及び信頼性確保のための一般的な考え方を助言するもの
レジストリ使用計画相談	レジストリ利用者	承認申請又は再審査申請において、個別品目の有効性及び安全性の評価にあたり、レジストリを活用したい場合に、当該レジストリの使用計画について、活用目的に即した使用の妥当性及び評価項目の充足性等を相談するもの (他の審査部の相談において合わせて相談することも可能)
レジストリ信頼性調査相談	レジストリ利用者	レジストリを用いた承認申請又は再審査申請を予定している個別品目について、申請前又は製造販売後調査開始前にそのレジストリ等の信頼性について確認及び助言を行うもの

個別に判断すべき事項が多いため、対面助言にて相談してください

レジストリデータを活用した開発における主な論点

- 臨床試験の結果との比較可能性
- 有効性の評価方法



対面助言資料で説明していただきたいこと（以下に限定されるものではありません）

- 疾患レジストリからのデータ抽出
 - 臨床試験の対象患者と同様の背景を有する患者の抽出方法：試験の対象患者の選択・除外基準との対比
 - 同様の背景を有する患者を特定する上でのプロセス：恣意的なデータ抽出でないこと
 - 有効性評価に関連する情報：臨床試験との異同（評価項目の定義、評価間隔等）
 - レジストリデータを利用可能な症例数の予測 など
- 対照群としての適切性
 - データの収集時期と試験の実施時期
 - ✓ 時期が大きく異なる場合：診断・治療体系が同様か
 - ✓ 同時期の場合：試験への組入れが困難であった患者の割合が高くなっていないか
- 試験治療群とレジストリデータの比較方法
 - 有効性を比較評価する際の判断基準とその根拠

承認申請等におけるレジストリ活用に関する基本的考え方

臨床試験においてレジストリデータを外部対照等として承認申請等における有効性及び／又は安全性の評価に活用する場合に考慮すべき内容について

	基本的考え方	SCRUM-Japan規制対応レジストリから抽出された外部対照
患者集団	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 重症度、罹患期間、前治療等の因子が、臨床試験と類似している必要がある ✓ 事前に抽出条件を明確にする必要がある ✓ 試験実施時期とレジストリの収集時期が大きく異なり治療体系が変化している場合には注意 ✓ 同時期の場合には試験に参加困難であった患者がレジストリに偏る可能性 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 治験に準じる適格基準 ✓ 抽出条件の事前規程 ✓ 同時期 ✓ 試験実施施設へのアクセスの観点、レジストリ登録患者への治療内容
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 評価項目が明確に定義されていない又は評価方法が統一されていない場合には比較が困難となる 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ RECIST、評価間隔を規定
前向き/後向き	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 前向きの場合には、必要なデータの収集可能性、手順書など事前に作成可能などの観点から、レジストリデータを活用できる可能性が高い 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 前向き

レジストリ等の適切な外部対照が必要な状況

- Time-to-eventを主要評価項目においた単群試験
 - ▶対象が希少な集団である等、無作為化比較試験が困難な場合に検討される
 - ▶ヒストリカルコントロールとの比較における課題
 - ✓背景因子の分布の差異が結果に影響する可能性が否定できないこと
 - ✓背景因子の情報が十分に得られず、背景因子の影響を考慮した比較が困難な場合があること。

上記の状況では、レジストリ等の外部対照が必要となる。
ただし、無作為化比較試験と同様の評価は困難であり、比較に限界があるため、無作為化比較試験を行った方が近道な場合も想定される。

レジストリの活用が望ましい状況

単群試験における閾値奏効率の設定において、公表論文等の情報の活用が必ずしも適切ではない場合もある

- **バイオマーカー選択された患者の成績が不明**

- ▶ 例：HER2陽性の結腸直腸癌における三次治療の奏効率は？

- **新規一次治療後の二次治療の成績が不明**

- ▶ 例：HCCの一次治療の標準治療がソラフェニブなどから、アテゾリズマブ＋ベバシズマブ（ATZ+BV）となった。二次治療は、レゴラフェニブなどだが、ATZ+BV後のレゴラフェニブの奏効率は？

- **新規一次治療後の二次治療の標準治療が不明**

- ▶ 例：悪性胸膜中皮腫の一次治療の標準治療がシスプラチン＋ペメトレキセドから、ニボルマブ＋イピリムマブに変わった。二次治療の標準治療は？シスプラチン＋ペメトレキセド？その成績は？

レジストリの想定される活用方法

- 臨床試験計画時における実施可能性の調査等にレジストリデータを活用
- 臨床試験においてレジストリデータを外部対照等として承認申請等における有効性及び／又は安全性の評価に活用
- レジストリを臨床試験の補完又は代わりとして承認申請等における有効性及び／又は安全性の評価に活用
 - ◆ 例えば、国内既承認医薬品及び再生医療等製品において、既承認時に提出された臨床試験の組入れが一部の患者層に限られていたため、用法・用量の記載が臨床試験に基づき設定される又は添付文書において投与対象が制限されたものの、臨床現場では有効性及び安全性に大きな影響がないと考えられ使用されている場合に、適応拡大に係る開発や添付文書の改訂等に際してレジストリデータを用いて有効性及び／又は安全性を評価する場合が考えられる。
- 条件付き承認を受けた医薬品及び医療機器並びに条件及び期限付承認を受けた再生医療等製品における評価にレジストリデータを活用
- 製造販売後における有効性及び／又は安全性の評価にレジストリデータを活用

「承認申請等におけるレジストリの活用に関する基本的考え方」について
(令和3年3月23日付け薬生薬審発0323第1号、
薬生機審発0323第1号)
<https://www.pmda.go.jp/files/000240810.pdf>

PMDAを正しく知っていただくために

PMDAや薬事承認に関する勘違い①～PMDAの判断～



PMDAでは独自の見解で判断しているんですね。

審査・相談を経て得られた経験に基づく判断はありますが、試験計画の適切性については、試験計画時点のガイドライン・教科書に基づいて判断しています。

審査中には外部専門委員の先生方の御意見を頂いて、適宜修正することもあります。また、部会・分科会・中医協の評価を経て承認・保険適用となります。

アカデミア等で作成されるものも含めて、ガイドラインの内容は重視しています。



PMDAや薬事承認に関する勘違い②～実施中の試験～



実施中の治験で、●●が□□でした。
PMDAはその設定を了承しているんですね。

すべての治験はPMDAに届けられていますが、基本的には届出制であって、許可制ではありませんので、治験が実施されているからといって、必ずしもPMDAが了承しているとは限りません。

保健衛生上の危害の防止を目的として、国内での最初の治験を中心に安全性について確認しています。

治験計画の相談はどの試験でも受けることができますが、相談についても必須ではありません。

このため、試験の結果が事前規定を満たしても、試験結果を含む総合評価の結果、試験デザインが適切でないために、承認に至らない場合もあります。



PMDAや薬事承認に関する勘違い③～承認に至った試験～

でも、さすがに、承認された事例の試験デザインは参考にしてよいのですよね。

試験デザインが最適とは言えないまでも、結果的に、著しく高い治療効果を認め、その他の情報も総合的に判断し、承認された事例もあります。

例えば、以下のように、必ずしも適切とは言えないデザインであったものの、得られた結果の効果の大きさ、その他のエビデンスを踏まえて承認されている例もあります。

- ✓ 一次治療の患者と二次治療の患者をまとめる
- ✓ 閾値を事前に設定していない

上記事例の試験デザインを真似たときに、試験の事前規定を満たしたとしても、同様に大きな有効性、背景情報がなければ、承認に至らない可能性があります。



PMDAや薬事承認に関する勘違い④～添付文書～

添付文書って、読みにくいんですよね、

そう、かも、しれません。

重要な情報がコンパクトにまとまっているとも言えます。
読み慣れていただくと、薬剤の投与時の安心感と自信が一段UPするはずです。

審査報告書って、なんですか？

添付文書よりも、読みにくいかもしれませんが、、、
論文等で公表されていない部分集団の結果が確認できたりします。
品質、毒性、薬理、ADME、臨床、統計、RMPまで幅広く学べます。

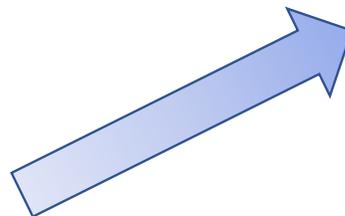
添付文書と審査報告書の検索方法は、次のスライドで。



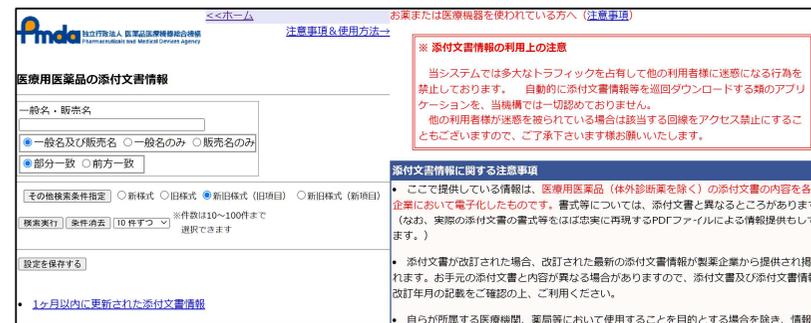
添付文書、審査報告書の検索方法




お勧め！
添付文書
最適使用推進GL
審査報告書
審査資料(一部)


添付文書のみ

PMDAや薬事承認に関する勘違い⑤～条件付き承認～

緊急承認の時にも「推定」という言葉が話題になりましたが、条件付き承認制度を活用する場合にも、効果は「推定」できれば承認されるんですよ。

再生医療等製品における条件及び期限付き承認制度においては、「効能、効果又は性能を有すると推定される」ものであれば承認される場合があります。^{*1}

医薬品における条件付き承認制度においては「既存の治療法、予防法又は診断法と比較して有効性又は安全性が医療上明らかに優れている」必要があります。^{*2}

医薬品と再生医療等製品で、適用される制度に違いがあります。

このため、同じ疾患に対する治療でも、再生医療等製品では、●●の結果に基づいて、条件及び期限付きで承認されたが、同じような成績を示した医薬品は承認されなかった。ということが起こり得ます。

*1：薬機法第23条の26 第1項、*2：医薬品の条件付き承認の取扱いについて（令和2年8月31日付け薬生薬審発0831第2号）



条件付き承認/条件及び期限付き承認について、薬機法上の規定

医薬品	再生医療等製品
<p>(医薬品、医薬部外品及び化粧品の製造販売の承認)</p> <p>第十四条 医薬品（厚生労働大臣が基準を定めて指定する医薬品を除く。）、医薬部外品（厚生労働大臣が基準を定めて指定する医薬部外品を除く。）又は厚生労働大臣の指定する成分を含有する化粧品の製造販売をしようとする者は、品目ごとにその製造販売についての厚生労働大臣の承認を受けなければならない。</p> <p>2 次の各号のいずれかに該当するときは、前項の承認は、与えない。</p> <p>一 申請者が、第十二条第一項の許可（申請をした品目の種類に応じた許可に限る。）を受けていないとき。</p> <p>二 申請に係る医薬品、医薬部外品又は化粧品を製造する製造所が、第十三条第一項の許可（申請をした品目について製造ができる区分に係るものに限る。）又は前条第一項の認定（申請をした品目について製造ができる区分に係るものに限る。）を受けていないとき。</p> <p>三 申請に係る医薬品、医薬部外品又は化粧品の名称、成分、分量、用法、用量、効能、効果、副作用その他の品質、有効性及び安全性に関する事項の審査の結果、その物が次のイからハまでのいずれかに該当するとき。</p> <p>イ 申請に係る医薬品又は医薬部外品が、その申請に係る効能又は効果を有すると認められないとき。</p> <p>ロ 申請に係る医薬品又は医薬部外品が、その効能又は効果に比して著しく有害な作用を有することにより、医薬品又は医薬部外品として使用価値がないと認められるとき。</p> <p>ハ イ又はロに掲げる場合のほか、医薬品、医薬部外品又は化粧品として不適当なものとして厚生労働省令で定める場合に該当するとき。</p> <p>四 申請に係る医薬品、医薬部外品又は化粧品が政令で定めるものであるときは、その物の製造所における製造管理又は品質管理の方法が、厚生労働省令で定める基準に適合していると認められないとき。</p>	<p>(再生医療等製品の製造販売の承認)</p> <p>第二十三条の二十五 再生医療等製品の製造販売をしようとする者は、品目ごとにその製造販売についての厚生労働大臣の承認を受けなければならない。</p> <p>2 次の各号のいずれかに該当するときは、前項の承認は、与えない。</p> <p>一 申請者が、第二十三条の二十第一項の許可を受けていないとき。</p> <p>二 申請に係る再生医療等製品を製造する製造所が、第二十三条の二十二第一項の許可（申請をした品目について製造ができる区分に係るものに限る。）又は前条第一項の認定（申請をした品目について製造ができる区分に係るものに限る。）を受けていないとき。</p> <p>三 申請に係る再生医療等製品の名称、構成細胞、導入遺伝子、構造、用法、用量、使用方法、効能、効果、性能、副作用その他の品質、有効性及び安全性に関する事項の審査の結果、その物が次のイからハまでのいずれかに該当するとき。</p> <p>イ 申請に係る効能、効果又は性能を有すると認められないとき。</p> <p>ロ 申請に係る効能、効果又は性能に比して著しく有害な作用を有することにより、再生医療等製品として使用価値がないと認められるとき。</p> <p>ハ イ又はロに掲げる場合のほか、再生医療等製品として不適当なものとして厚生労働省令で定める場合に該当するとき。</p> <p>四 申請に係る再生医療等製品の製造所における製造管理又は品質管理の方法が、厚生労働省令で定める基準に適合していると認められないとき。</p>
<p><効能又は効果を有すると推定される場合の規定なし></p>	<p>(条件及び期限付承認)</p> <p>第二十三条の二十六 前条第一項の承認の申請者が製造販売をしようとする物が、次の各号のいずれにも該当する再生医療等製品である場合には、厚生労働大臣は、同条第二項第三号イ及びロの規定にかかわらず、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、その適正な使用の確保のために必要な条件及び七年を超えない範囲内の期限を付してその品目に係る同条第一項の承認を与えることができる。</p> <p>一 申請に係る再生医療等製品が均質でないこと。</p> <p>二 申請に係る効能、効果又は性能を有すると推定されるものであること。</p> <p>三 申請に係る効能、効果又は性能に比して著しく有害な作用を有することにより再生医療等製品として使用価値がないと推定されるものでないこと。</p> <p>2 厚生労働大臣は、第五項の申請に係る前条第二項第三号の規定による審査を適正に行うため特に必要があると認めるときは、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、前項の期限を、三年を超えない範囲内において延長することができる。</p>

まとめ

- 医師主導治験は患者数の少ない疾患において特に重要
- PMDA相談の積極的な活用を
- 場面に応じてレジストリ等のRWDの活用を
- PMDAと薬事承認の正しい理解からより良い医療へ

ご清聴ありがとうございました

takahashi-hideaki@pmda.go.jp

