

医薬品の臨床開発に関する 規制要件・ガイドライン等 ～抗悪性腫瘍薬を中心に～

令和2年12月13日 臨床研究・治験従事者研修

医薬品医療機器総合機構

新薬審査第五部 審査専門員(臨床医学担当)

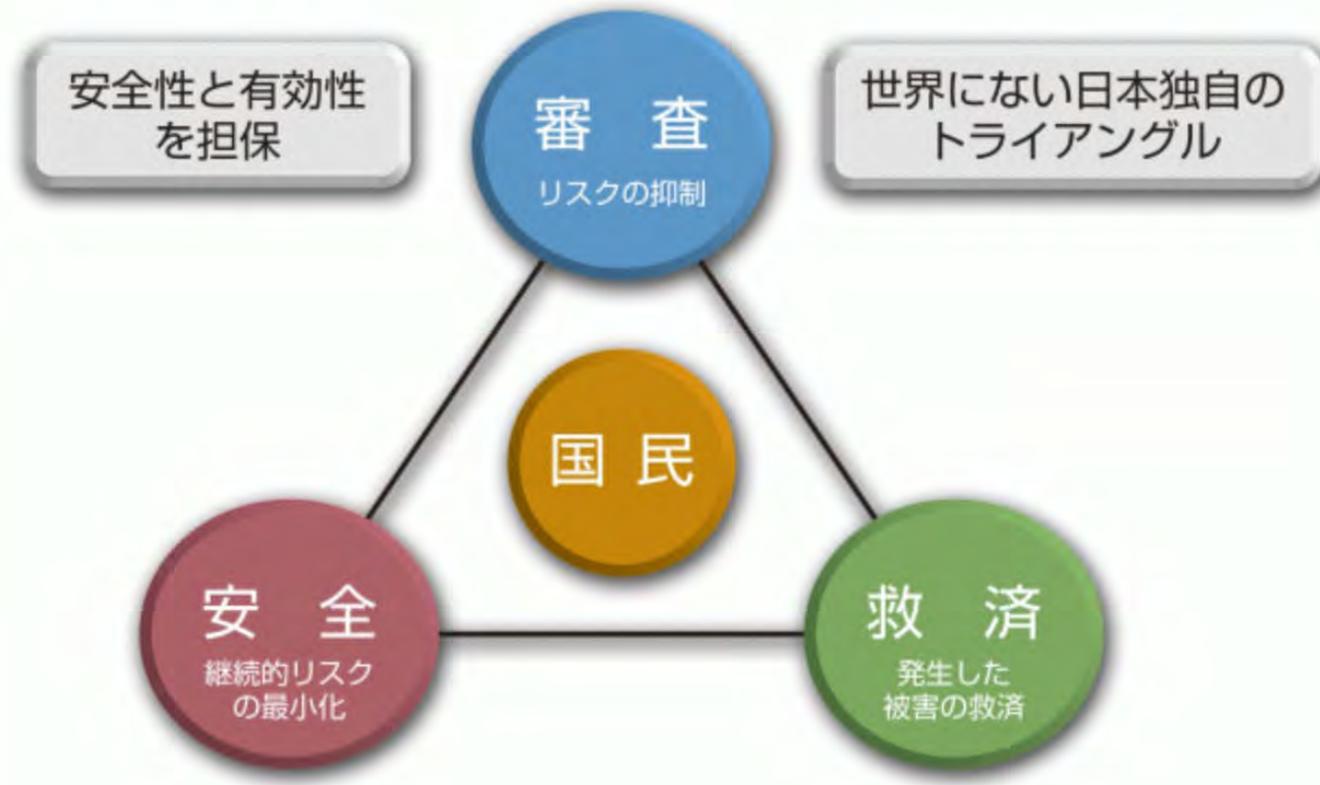
高橋秀明

はじめに

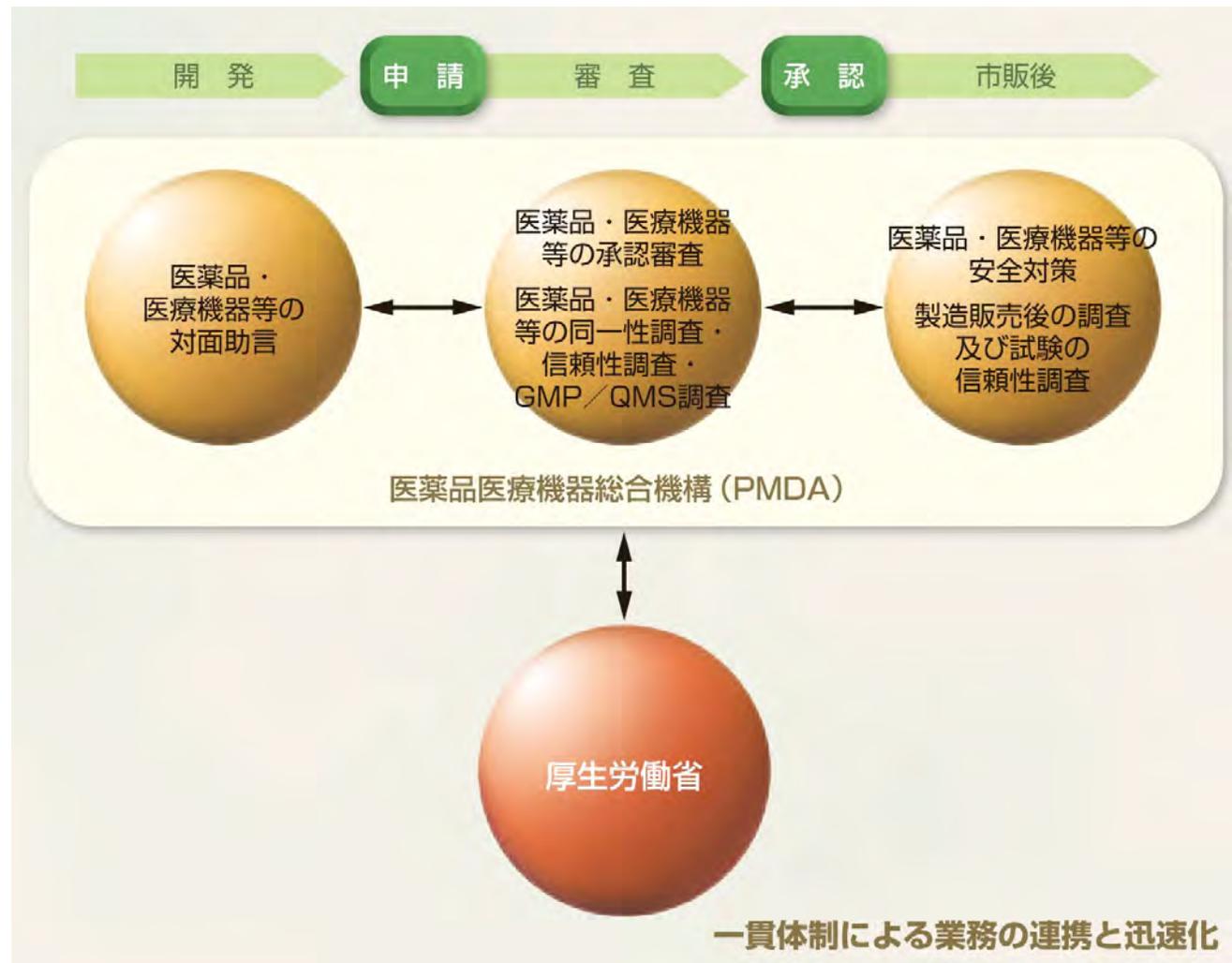
- 本発表は演者の個人的見解を示すものであり、所属する組織の公式な見解ではないことをご留意ください。
- 開示すべき利益相反はありません。

PMDAとは

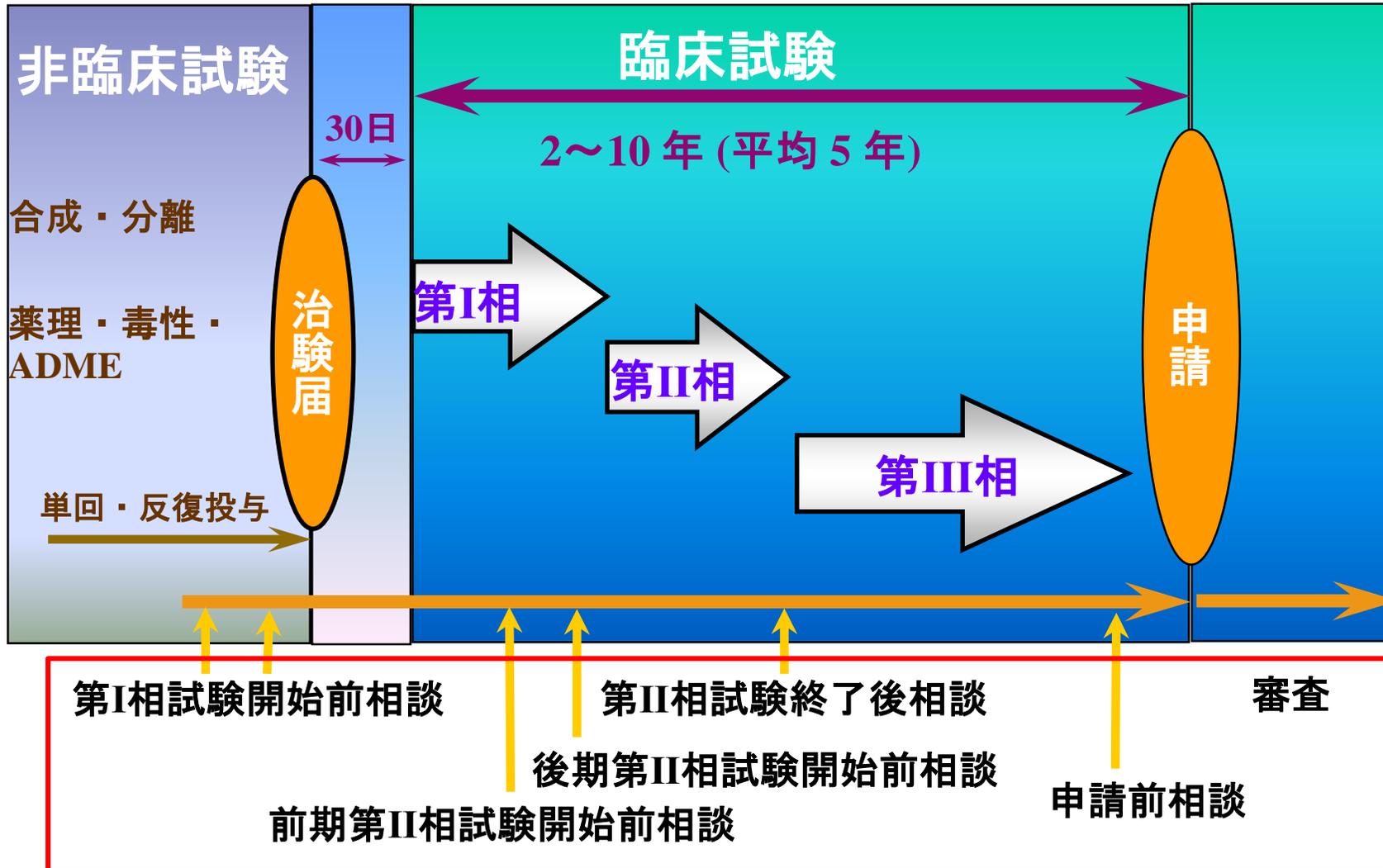
PMDAは、医薬品などの健康被害救済、承認審査、安全対策の3つの役割を一体として行う世界で唯一の公的機関として、レギュラトリーサイエンスに基づき、より安全でより品質のよい製品をより早く医療現場に届け、医療水準の向上に貢献しています。



PMDAの医薬品審査業務と他の業務の関係



医薬品開発とPMDAの関わり



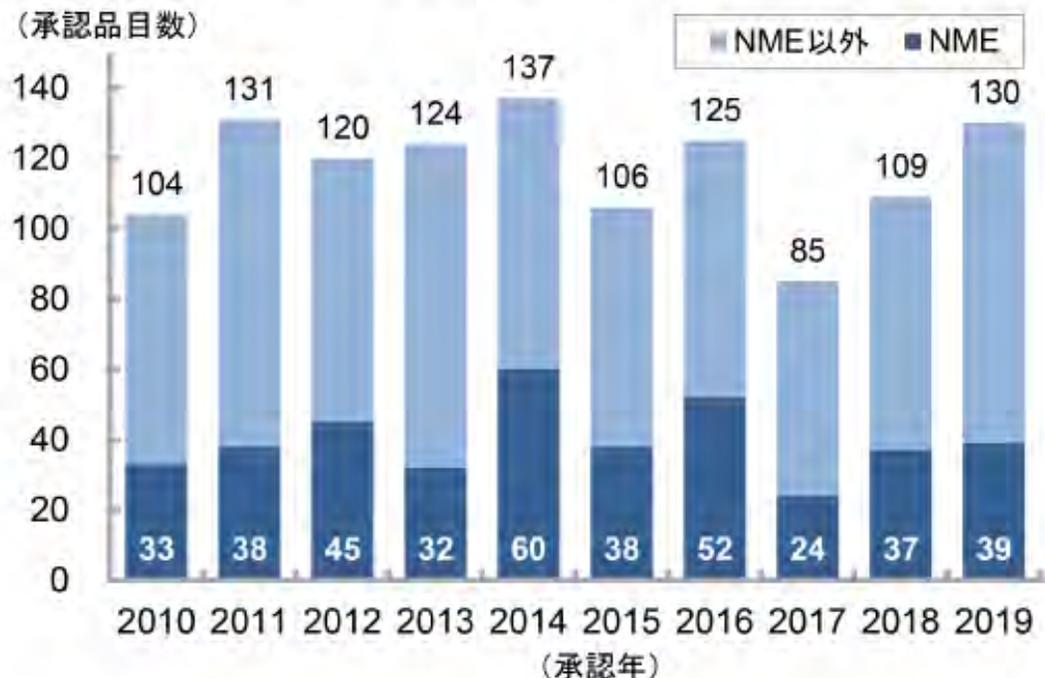
PMDA新薬審査部の審査チーム

新薬審査第一部	第1分野 第6分野の2	消化器官用薬、外皮用薬 ホルモン剤、代謝性疾患用薬（糖尿病、骨粗鬆症、痛風、先天性代謝異常等）
新薬審査第二部	第2分野 第5分野 放射性医薬品分野 体内診断分野	循環器官用剤、抗パーキンソン病薬、脳循環・代謝改善薬、アルツハイマー病薬 泌尿生殖器官・肛門用薬、医療用配合剤 放射性医薬品 造影剤
新薬審査第三部	第3分野の1 第3分野の2	中枢神経系用薬、末梢神経系用薬。ただし、麻酔用薬を除く 麻酔用薬、感覚器官用薬（炎症性疾患に係るものを除く）、麻薬
新薬審査第四部	第4分野 第6分野の1 エイズ医薬品分野	抗菌剤、寄生虫・抗ウイルス剤（エイズ医薬品分野を除く） 呼吸器官用薬、アレルギー用薬（内服のみ）、感覚器官用薬（炎症性疾患） HIV感染症治療薬
新薬審査第五部	抗悪性腫瘍用剤分野	抗悪性腫瘍用薬
再生医療製品等審査部	再生医療製品分野 バイオ品質分野 遺伝子治療分野	再生医療製品（細胞組織加工製品） バイオ品質、バイオ後発品、カルタヘナ 遺伝子治療薬
ワクチン等審査部	ワクチン分野 血液製剤分野	ワクチン、抗毒素類 血液製剤

新医薬品の承認数の推移(日本)

NME：新有効成分含有医薬品

図1 新医薬品の承認品目数の年次推移



出所：新医薬品の承認品目一覧(PMDA)をもとに医薬産業政策研究所にて作成

表1 新医薬品の承認品目の内訳(承認年毎：2010～2019年)

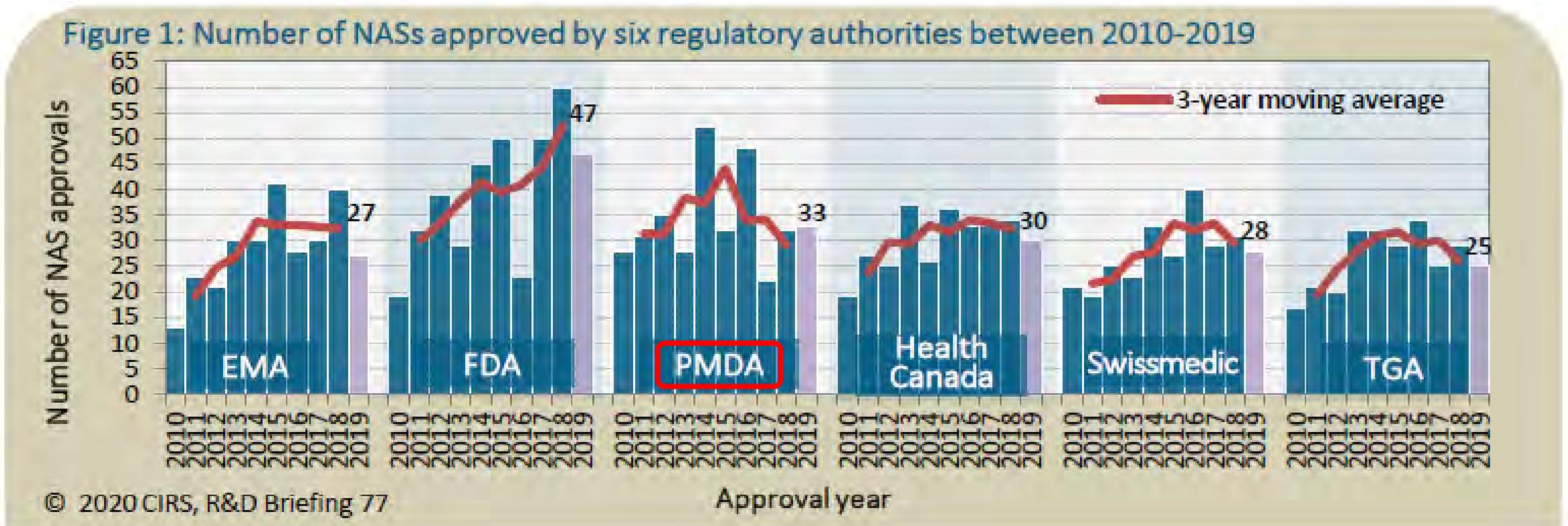
品目特性	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Total
承認品目数	104	131	120	124	137	106	125	85	109	130	1,171
部会											
部会審議品目	71	74	82	70	100	71	96	49	67	79	856
区分											
部会報告品目	33	57	38	54	37	35	29	36	42	51	297
申請											
新有効成分含有医薬品(NME)	33	38	45	32	60	38	52	24	37	39	398
区分											
(%)	(31.7)	(29.0)	(37.5)	(25.8)	(43.8)	(35.9)	(41.6)	(28.2)	(33.9)	(30.0)	(34.5)
新医療用配合剤	8	5	3	6	8	2	8	2	5	5	52
新投与経路医薬品	7	5	8	7	8	2	6	4	4	6	57
新効能医薬品	34	59	41	57	46	51	45	36	40	45	454
新剤型医薬品	3	2	1	3	0	3	1	2	1	3	19
新用量医薬品	16	22	20	16	8	9	11	14	15	18	149
バイオ後続品	1	0	1	1	3	0	1	2	6	8	23
類似処方医療用配合剤	2	0	1	2	3	0	1	1	1	1	12
その他の医薬品	0	0	0	0	1	1	0	0	0	5	7
審査											
通常審査品目	89	116	97	104	94	76	86	61	71	92	886
区分											
優先審査品目	13	15	23	20	43	30	39	24	38	38	283
うち、希少疾病用医薬品	10	9	18	14	33	24	33	19	32	35	227
うち、希少疾病以外の優先審査品目	3	6	5	6	10	6	6	5	6	3	56
うち、先駆け審査指定制度対象品目	-	-	-	-	-	-	-	-	3	2	5
迅速処理品目	12	41	25	24	13	9	5	11	9	13	162
うち、事前評価済公知申請品目	10	34	23	21	10	4	5	5	9	6	127

出所：審査報告書、新医薬品の承認品目一覧、添付文書(いずれもPMDA)、および業務公報をもとに医薬産業政策研究所にて作成
 注1：複数の申請区分に該当する品目は上位の区分に含めた。
 注2：希少疾病用医薬品(HIVを除く)、HIV感染症治療薬、希少疾病以外の優先審査品目を「優先審査品目」とした。
 注3：迅速審査品目および事前評価済公知申請品目を「迅速処理品目」とした。
 注4：希少疾病用医薬品かつ迅速審査品目は、希少疾病用医薬品の区分を優先し「優先審査品目」とした。
 注5：2010年の特例承認2品目(乳濁細胞培養A型インフルエンザHAワクチンH1N1「ノバルティス」筋注用、アレバンリックス(H1N1)筋注)は通常の審査プロセスと異なるため、優先、通常には分類せず承認品目数にのみ含めた。
 注6：2018年の承認品目数は再集計の結果109品目であったため、内訳を更新している。

政策研ニュースNo.59 2020年3月

新有効成分医薬品の承認数の推移(規制当局別)

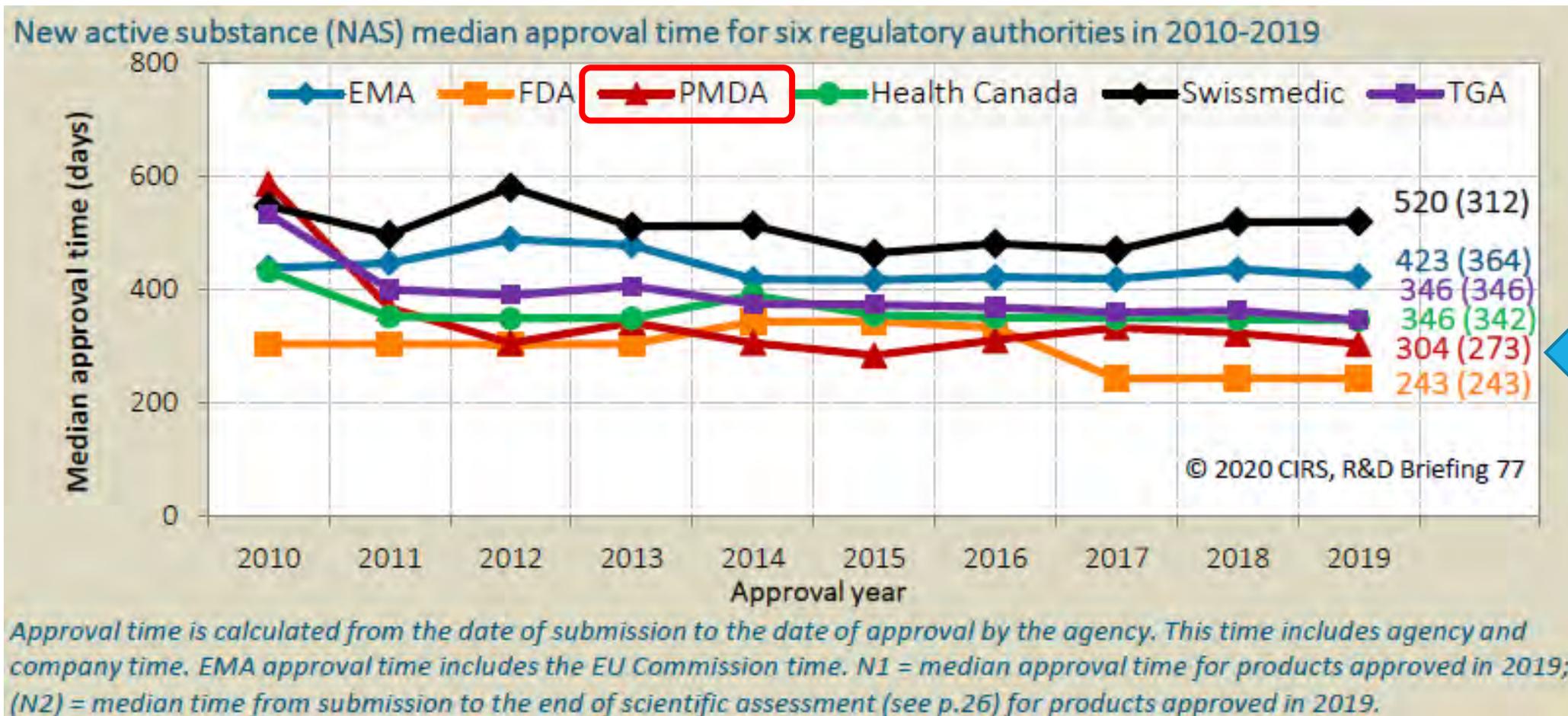
2010年～2019年



<https://www.cirsci.org/>

新規医薬品の承認審査の期間の推移(中央値)

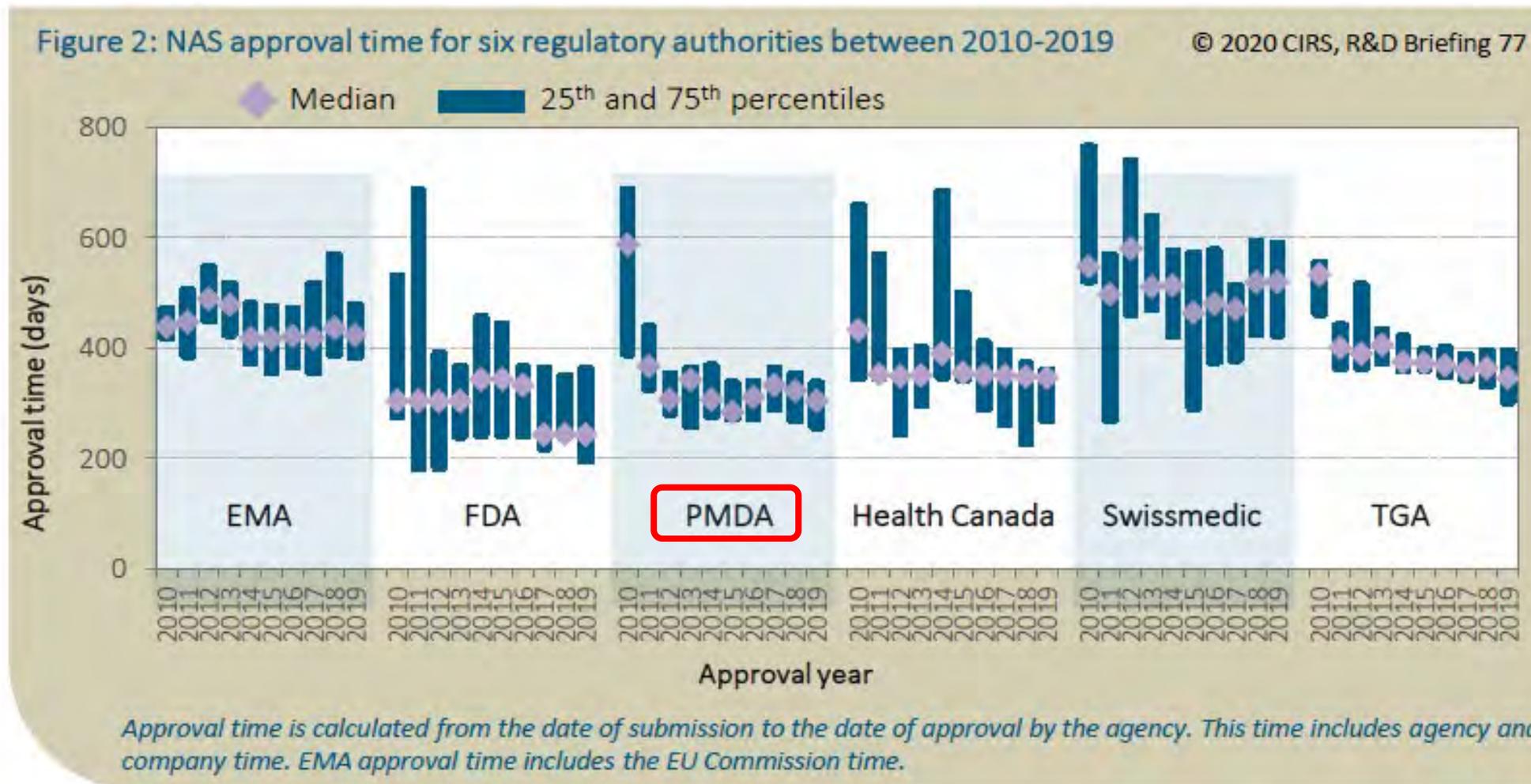
2010年～2019年



<https://www.cirsci.org/>

新規医薬品の承認審査の期間の推移(四分位範囲)

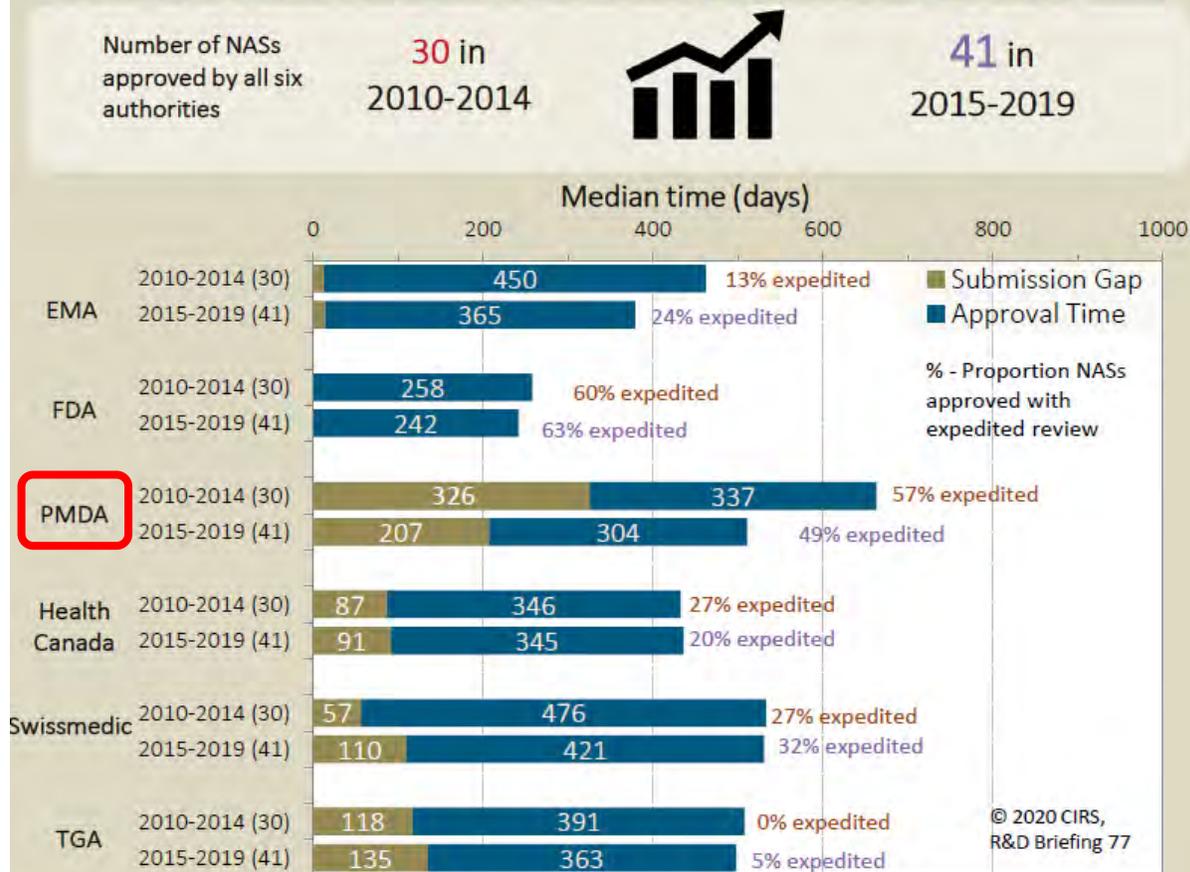
2010年～2019年



<https://www.cirsci.org/>

新規医薬品の申請ギャップ+承認審査の期間 (2010~2014年と2015~2019年)

Figure 11: Median submission gap and median approval time for NASs approved by all six authorities in 2010-2014 (30) compared with 2015-2019 (41), as well as the proportion of NASs approved as expedited



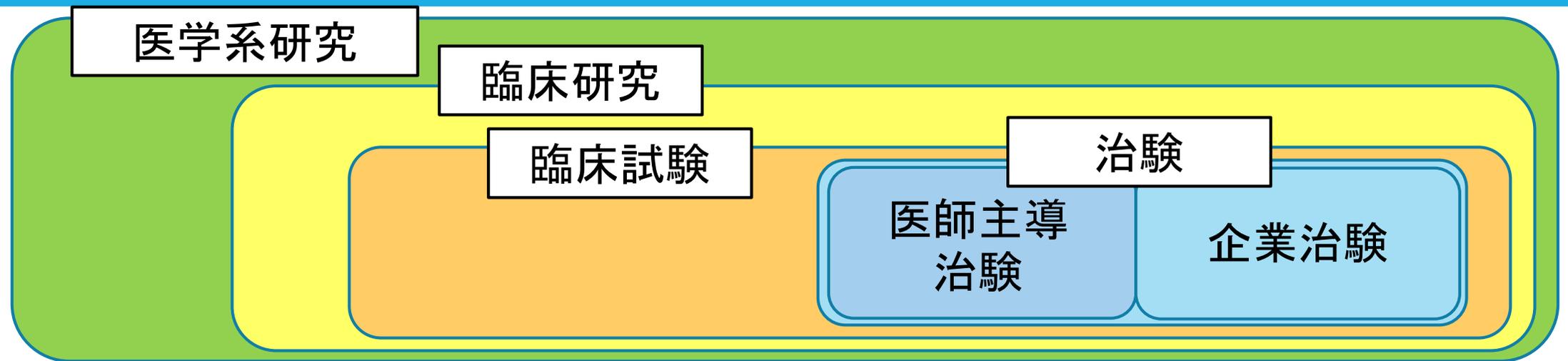
Submission gap is calculated as the time from date of submission at the first regulatory agency to the date of regulatory submission to the target agency. Expedited review refers to EMA 'Accelerated Assessment', Swissmedic 'Fast Track' and FDA/PMDA/Health Canada/TGA 'Priority Review'. TGA introduced an expedited (priority) review programme in 2017, therefore the numbers for 2015-2019 only relate to 2018-2019 approvals. 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.

<https://www.cirsci.org/>

36% OF THE NASs APPROVED IN 2019 BY PMDA WERE APPROVED BY PMDA FIRST OR WITHIN ONE MONTH OF THEIR FIRST APPROVAL BY EMA, FDA, HEALTH CANADA, SWISSMEDIC OR TGA

2019年にPMDAで承認された新規医薬品の36%は世界初（同時も含む）

治験、臨床試験等の概念図



それ以外を目的とする臨床試験

効能・効果、用法・用量の範囲内において、人を対象として実施される試験

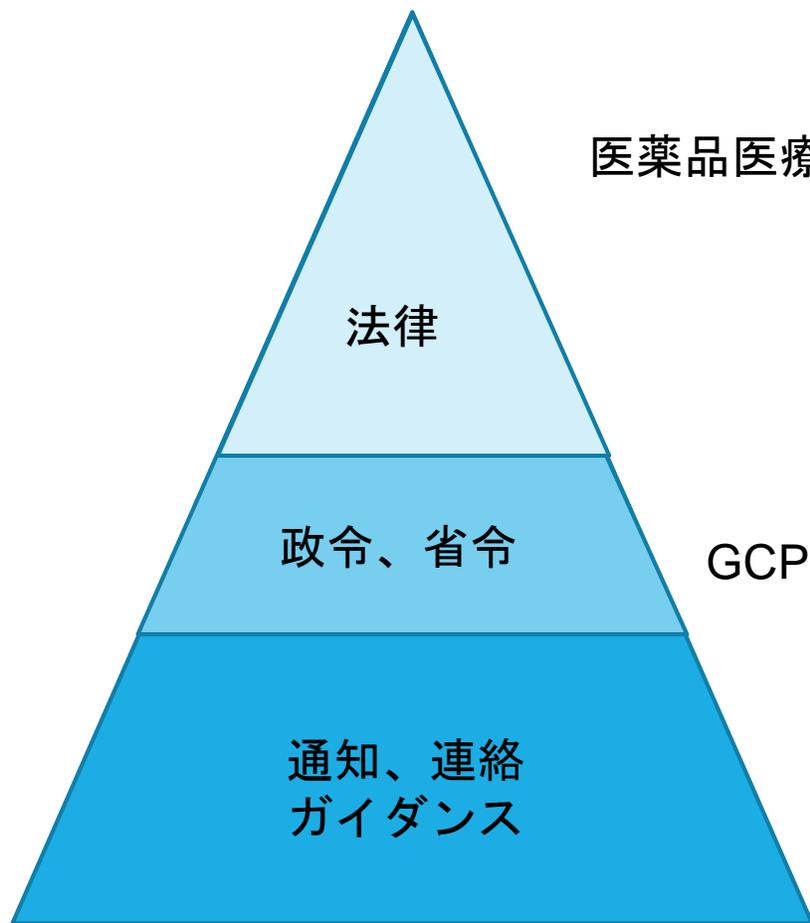
臨床研究法、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針

治験の目的⇒承認取得

治験とは、承認申請の際に提出すべき資料の収集を目的として実施される試験のうちヒトを対象とするもの。

医薬品医療機器等法、GCP省令

法令、通知等



第14条第1項：医薬品等を製造販売しようとする者は、厚生労働大臣の承認を受けなければならない。

第80条の2第2項：厚生労働省令で定める基準に従って、治験をしなければならない。

第1条：医薬品医療機器等法第80条の2第2項等に規定する厚生労働省令で定める基準を定めるものとする。

第44条：治験責任医師等は、治験の目的に応じ、健康状態等を十分に考慮して被験者となるべきものを選定しなければならない。

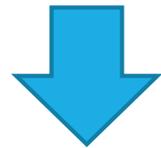
毒性の強い抗悪性腫瘍薬の第I相試験では、健康な人ではなく、がん患者を対象とすべきである。また、標準治療法の効果が期待できる患者は対象とすべきではない。

*各条文等は抜粋等しています

薬機法、、

- 薬事法（こちらは略称ではない）

- 昭和18年（1943年）～



- 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律

- 平成26年（2014年）施行：医療機器、体外診断薬、再生医療

- 令和元年（2019年）改正：条件付き承認、先駆的、、

- 医薬品医療機器等法**、**薬機法**と略される

等＝医薬部外品、化粧品、再生医療等製品

特例承認

- レムデシビル: SARS-CoV-2による感染症
- 医薬品医療機器等法 第十四条の三
 - 国民の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれがある**疾病のまん延その他の健康被害の拡大を防止するため緊急に使用されることが必要**な医薬品であり、かつ、当該医薬品の使用以外に適切な方法がないこと。
 - その用途に関し、外国において、販売し、授与し、又は販売若しくは授与の目的で貯蔵し、若しくは陳列することが認められている医薬品であること。
 - 上記のいずれにも該当する場合には、厚生労働大臣は、薬事・食品衛生審議会の意見を聞いて、その品目に係る承認を与えることができる。

令和元年の医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（薬機法）等の一部改正について

国民のニーズに応える優れた医薬品、医療機器等をより安全・迅速・効率的に提供するとともに、住み慣れた場所で安心して医薬品を使うことができる環境を整備するため、薬機法を改正し、制度の見直しを行いました。法改正とともに、必要な政令改正・通知の発出を行いましたので、お知らせいたします。

概要資料
● 概要資料
● 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律等の一部を改正する法律（令和元年法律第63号）
● 整備政令
● 整備省令
● 整備告示
● 関係通知

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律等の一部を改正する法律（令和元年法律第63号）

- 要綱 [PDF形式: 161KB]
- 条文・理由 [PDF形式: 742KB]
- 新旧対照表 [PDF形式: 2.2MB]

法律

医薬品医療機器等法の改正に伴う関連法令

整備政令

(令和2年4月施行分：医薬品として用いる覚醒剤原料に関する医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の整備及び経過措置に関する政令（令和2年政令第40号）

- 要綱 [PDF形式: 58KB]
- 条文・理由 [PDF形式: 66KB]
- 新旧対照表 [PDF形式: 180KB]
- 参考条文 [PDF形式: 168KB]

(令和2年9月施行分)
医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の整備に関する政令（令和2年政令第228号）

- 要綱 [PDF形式: 53KB]
- 条文・理由 [PDF形式: 215KB]
- 新旧対照表 [PDF形式: 520KB]
- 参考条文 [PDF形式: 649KB]

(医薬品等行政評価、監視委員会令)
医薬品等行政評価、監視委員会令（令和2年政令第56号）

- 要綱 [PDF形式: 32KB]
- 条文・理由 [PDF形式: 47KB]
- 新旧対照表 [PDF形式: 51KB]
- 参考条文 [PDF形式: 126KB]

(施行期日政令)
医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の一部を改正する法律（令和2年法律第63号）

- 要綱 [PDF形式: 22KB]
- 条文・理由 [PDF形式: 32KB]
- 参考条文 [PDF形式: 44KB]

整備省令

(令和2年3月公布分：オンライン薬業指導に関するもの)
医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の一部を改正する法律（令和元年法律第63号）

- 要綱 [PDF形式: 96KB]
- 条文・理由 [PDF形式: 96KB]

(令和2年8月公布分：他令和2年9月施行に関するもの)
医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の一部を改正する法律（令和2年法律第63号）

- 要綱 [PDF形式: 5.12MB]

整備告示

(令和2年8月31日付厚生労働省医薬・生活衛生局長通知)
医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の一部を改正する法律（令和2年法律第63号）

- 要綱 [PDF形式: 112KB]

(令和2年8月31日付厚生労働省医薬・生活衛生局長通知)
医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の一部を改正する法律（令和2年法律第63号）

- 要綱 [PDF形式: 112KB]

政令

告示

通知

整備告示

(令和2年8月31日付厚生労働省医薬・生活衛生局長通知)
医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律等の一部を改正する法律の施行に伴う厚生労働省関係告示の整理に関する告示（令和2年厚生労働省告示第13号）

- 要綱 [PDF形式: 318KB]

関係通知

(施行期日通知)
医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の一部を改正する法律（令和2年法律第63号）

- 要綱 [PDF形式: 192KB]

(審査に関するもの)
医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の一部を改正する法律（令和2年法律第63号）

- 要綱 [PDF形式: 546KB]

(試験に関するもの)
医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の一部を改正する法律（令和2年法律第63号）

- 要綱 [PDF形式: 129KB]

(国内未承認の医薬品等の輸入に係る確認制度に関するもの)
医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の一部を改正する法律（令和2年法律第63号）

- 要綱 [PDF形式: 112KB]

(加工細部等に係る治験の不具合等報告に関する報告上の留意点等について（令和2年8月31日付厚生労働省医薬・生活衛生局長通知） [PDF形式: 173KB]

(加工細部等に係る治験の不具合等報告に関する報告上の留意点等について（令和2年8月31日付厚生労働省医薬・生活衛生局長通知） [PDF形式: 199KB]

(加工細部等に係る治験の不具合等報告に関する報告上の留意点等について（令和2年8月31日付厚生労働省医薬・生活衛生局長通知） [PDF形式: 126KB]

(加工細部等に係る治験の不具合等報告に関する報告上の留意点等について（令和2年8月31日付厚生労働省医薬・生活衛生局長通知） [PDF形式: 112KB]

(加工細部等に係る治験の不具合等報告に関する報告上の留意点等について（令和2年8月31日付厚生労働省医薬・生活衛生局長通知） [PDF形式: 685KB]

(加工細部等に係る治験の不具合等報告に関する報告上の留意点等について（令和2年8月31日付厚生労働省医薬・生活衛生局長通知） [PDF形式: 724KB]

(加工細部等に係る治験の不具合等報告に関する報告上の留意点等について（令和2年8月31日付厚生労働省医薬・生活衛生局長通知） [PDF形式: 220KB]

(加工細部等に係る治験の不具合等報告に関する報告上の留意点等について（令和2年8月31日付厚生労働省医薬・生活衛生局長通知） [PDF形式: 154KB]

(加工細部等に係る治験の不具合等報告に関する報告上の留意点等について（令和2年8月31日付厚生労働省医薬・生活衛生局長通知） [PDF形式: 851KB]

(加工細部等に係る治験の不具合等報告に関する報告上の留意点等について（令和2年8月31日付厚生労働省医薬・生活衛生局長通知） [PDF形式: 97KB]

(加工細部等に係る治験の不具合等報告に関する報告上の留意点等について（令和2年8月31日付厚生労働省医薬・生活衛生局長通知） [PDF形式: 448KB]

(加工細部等に係る治験の不具合等報告に関する報告上の留意点等について（令和2年8月31日付厚生労働省医薬・生活衛生局長通知） [PDF形式: 173KB]

(加工細部等に係る治験の不具合等報告に関する報告上の留意点等について（令和2年8月31日付厚生労働省医薬・生活衛生局長通知） [PDF形式: 199KB]

(加工細部等に係る治験の不具合等報告に関する報告上の留意点等について（令和2年8月31日付厚生労働省医薬・生活衛生局長通知） [PDF形式: 126KB]

(加工細部等に係る治験の不具合等報告に関する報告上の留意点等について（令和2年8月31日付厚生労働省医薬・生活衛生局長通知） [PDF形式: 112KB]

(加工細部等に係る治験の不具合等報告に関する報告上の留意点等について（令和2年8月31日付厚生労働省医薬・生活衛生局長通知） [PDF形式: 685KB]

(加工細部等に係る治験の不具合等報告に関する報告上の留意点等について（令和2年8月31日付厚生労働省医薬・生活衛生局長通知） [PDF形式: 724KB]

(加工細部等に係る治験の不具合等報告に関する報告上の留意点等について（令和2年8月31日付厚生労働省医薬・生活衛生局長通知） [PDF形式: 220KB]

(加工細部等に係る治験の不具合等報告に関する報告上の留意点等について（令和2年8月31日付厚生労働省医薬・生活衛生局長通知） [PDF形式: 154KB]

(加工細部等に係る治験の不具合等報告に関する報告上の留意点等について（令和2年8月31日付厚生労働省医薬・生活衛生局長通知） [PDF形式: 851KB]

(加工細部等に係る治験の不具合等報告に関する報告上の留意点等について（令和2年8月31日付厚生労働省医薬・生活衛生局長通知） [PDF形式: 97KB]

(加工細部等に係る治験の不具合等報告に関する報告上の留意点等について（令和2年8月31日付厚生労働省医薬・生活衛生局長通知） [PDF形式: 448KB]

治験もjRCTに登録

- 治験の実施状況等を第三者に明らかにし、治験の透明性を確保し、もって被験者の保護、医療関係者及び国民の治験情報へのアクセスの確保、治験の活性化に資するため、**治験計画届書を届け出た場合には、国内の臨床試験情報登録センター(jRCT (Japan Registry of Clinical Trials))に当該治験に係る情報を登録すること。**



「治験の実施状況等の登録について」令和2年8月31日薬生薬審発0831第9号

研究の種別	特定臨床研究	<input type="checkbox"/> 特定臨床研究
	その他臨床研究	<input type="checkbox"/> 非特定 <input type="checkbox"/> 観察 <input type="checkbox"/> 手術手技 <input type="checkbox"/> その他
	治験	<input type="checkbox"/> 企業治験 <input type="checkbox"/> 医師主導治験 <input type="checkbox"/> 製造販売後試験 <input type="checkbox"/> 使用成績調査 <input type="checkbox"/> その他
	再生医療等研究	<input type="checkbox"/> 第一種再生 <input type="checkbox"/> 第二種再生 <input type="checkbox"/> 第三種再生

抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン

○「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の改訂について
(平成17年11月1日)
(薬食審査発第1101001号)

(各都道府県衛生主管部(局)長あて厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

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は、平成3年2月4日付薬新薬第9号厚生省薬務局新医薬品課長通知「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」(以下「現行ガイドライン」という。)として通知され、抗悪性腫瘍薬の承認申請の目的で実施される臨床試験の評価方法の標準的方法として適用されてきたところである。今般、現行ガイドラインが通知されてから10年以上の年月が経過し、この間に抗悪性腫瘍薬の開発・審査を巡る状況に大きな変化が認められたことから、別添のとおり現行ガイドラインを改め、下記により取り扱うこととしたので、貴管下関係業者に対し周知方よろしくご配慮願いたい。

記

1. 適用日等

- (1) 本ガイドラインは平成18年4月1日より適用する。従って、第Ⅲ相試験成績の承認申請時の提出に係る取扱いについても、平成18年4月1日以降に承認申請が行われるものに適用すること。
- (2) 本ガイドラインの施行に伴い、現行ガイドラインは平成18年3月31日をもって廃止すること。
- (3) 本通知日以降、可能な範囲で本ガイドラインに示された方法等を開発計画に取り入れることは差し支えないこと。

2. 留意事項

学問の進歩等を反映した合理的根拠に基づいたものであれば、必ずしもここに示した方法を固守するよう求めるものではないこと。

以上

<https://www.pmda.go.jp/files/000206740.pdf>

事務連絡

平成18年3月1日

各都道府県衛生主管部(局)薬務主管課 御中

厚生労働省医薬食品局審査管理課

抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドラインに関する
質疑応答集(Q&A)について

「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の改訂については、平成17年11月1日付薬食審査発第1101001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知にて通知したところですが、今般、抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドラインに関する質疑応答集(Q&A)を別添のとおりとりまとめましたので、貴管内関係業者に対し周知願います。

<https://www.pmda.go.jp/files/000206211.pdf>

抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン

平成17年改訂版

3) 承認申請時の第Ⅲ相試験成績の提出

- 患者数が多い癌腫を対象とした抗悪性腫瘍薬では、延命効果等の明確な臨床的有用性の**検証が必須**と考えられる。このため、今回のガイドライン改訂では、**非小細胞肺癌、胃癌、大腸癌、乳癌**等で、取得を目的とする**効能・効果の癌腫のうち、その患者数が多い癌腫**では、それぞれの癌腫について延命効果を中心に評価する**第Ⅲ相試験**の成績を承認申請時に提出することを**必須**とする。ただし、上記癌腫であっても、科学的根拠に基づき申請効能・効果の対象患者が著しく限定される場合はこの限りではない。
- また、**第Ⅱ相試験終了時において高い臨床的有用性を推測させる相当の理由が認められる場合には、第Ⅲ相試験の結果を得る前に、承認申請し承認を得ることができる。**その際は、承認後一定期間内に、第Ⅲ相試験の結果により速やかに、当該抗悪性腫瘍薬の臨床的有用性及び第Ⅱ相試験成績に基づく承認の妥当性を検証しなければならない。当該第Ⅲ相試験の実施場所に関しては国内外を問わない。また、海外に信頼できる第Ⅲ相試験成績が存在する抗悪性腫瘍薬は、承認申請前に国内で実施する臨床試験数を最小限とし、効率よく、かつ迅速に当該薬剤の導入が図れるように臨床開発計画を立案すべきである。

抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン

・ 第Ⅲ相試験

平成17年改訂版

・ [対象患者]

対象患者は、原則として、下記の条件を満たすものとする。

- ① 組織診又は細胞診により特定の悪性腫瘍であることが確認されていること。
- ② 薬物療法が適応となる症例を対象とする。既治療例を対象とする場合には、前治療に関する一定の規準を設けること。
- ③ 適切な生理機能(造血器、心臓、肺、肝、腎等)を有する症例であること。ただし、PS4の症例は除外する。
- ④ 治療の結果に影響を及ぼすと思われる治験実施計画書に定めた重要かつ測定が実施可能な因子をすべて記録することができるもの。
- ⑤ 治療効果が観察できるよう、十分な期間の生存が期待できること。
- ⑥ 重篤な合併症、重複がん、薬剤の薬物動態に影響する合併症等、効果の判定を困難にする要因を有するものを避ける。

抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン

平成17年改訂版

- 第Ⅲ相試験

- [対象疾患の選定と試験計画]

- 第Ⅱ相試験が行われた癌腫で有効性と安全性が確認された場合は、その癌腫について新規抗悪性腫瘍薬の臨床的有用性を生存率等のエンドポイントを用いて適切な対照群と比較検討する。
- 第Ⅲ相比較試験では、被験薬群に対応する対照群を設け、ランダムに割付け、薬剤の特性に応じて適切かつ可能ならば二重盲検法を採用する。対照群としては、対象癌腫に対する標準的併用療法の有無や患者の状態等によって、プラセボ投与群、対症療法群、標準的治療法群等がある。これらは医学的、科学的、倫理的に妥当なものでなければならない。
- また、群間の比較性を保つため、対象癌腫に関わる重要な予後因子や臨床的有用性評価に関連する因子等を考慮した層別ランダム化又は動的割付け法等、適切な方法で割付けを行う。科学的に治療効果を検証できる試験患者数を設定すべきである。

抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン

令和2年パブコメ版

● 評価指標

➤ II 相試験

◆ 腫瘍縮小効果

- 第II相試験における臨床的意義のある治療効果とは、通常、一定の規準で評価される腫瘍縮小効果を指す。

◆ 全生存期間、無増悪生存期間

- 生存期間等、時間に依存する指標を主要エンドポイントとして有効性を示そうとする場合は対照を置いたランダム化比較試験とする。

➤ III 相試験

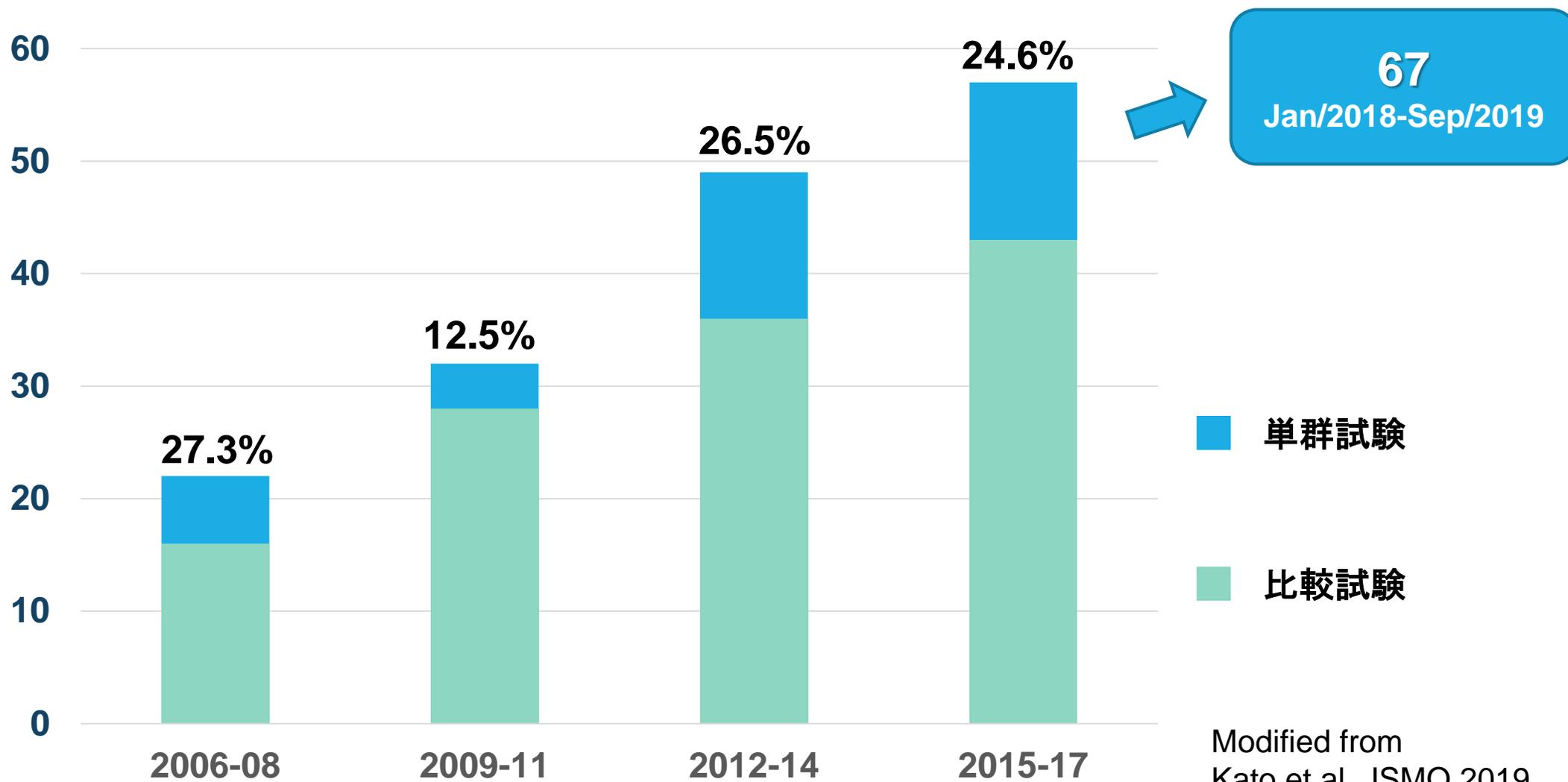
- ◆ 標準的なエンドポイントは生存に関する指標であり、**全生存期間**がその代表である。**非常に予後のよい集団**を対象とする場合、全生存期間を主要エンドポイントとすると多くの患者登録や長期の追跡が必要となること等から、**無増悪生存期間**や**無病生存期間**等を主要エンドポイントとする場合がある。

抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン

令和2年パブコメ版

- 希少がん、希少なサブタイプ
 - ▶ 患者数が少ない対象においては検証的位置付けの比較試験の実施は困難であり、**単群の第Ⅱ相試験**で評価する場合も考えられる。
 - ▶ がんは自然退縮がまれであることを考えると、腫瘍縮小は抗悪性腫瘍薬の薬理活性を反映していると考えられ、**腫瘍縮小(奏効割合)を主要エンドポイントとすることが原則**である。
 - ▶ 奏効割合は低くても全生存期間又は無増悪生存期間を延長する薬剤や、腫瘍縮小の評価が難しい腫瘍もある。患者数が少ない疾患を対象としてこのような薬剤開発をする場合の評価方法は**今後の課題**であり、エンドポイントは薬物の作用機序や疾患の病態等を考慮して適切に選択する必要がある。

抗悪性腫瘍剤の承認時に提出された主要な試験



ICHガイドライン

- ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (医薬品規制調和国際会議)
- 医薬品規制当局と製薬業界の代表者が協働して、医薬品規制に関するガイドラインを科学的・技術的な観点から作成する国際会議
- 限られた資源を有効に活用しつつ安全性・有効性及び品質の高い医薬品が確実に開発され上市されるよう、より広範な規制調和を世界的に目指す

<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0014.html?print>

- **Quality** : 品質 (品質に関するガイドライン)
- **Safety** : 安全性 (非臨床に関するガイドライン)
- **Efficacy** : 有効性 (臨床に関するガイドライン)
- **Multidisciplinary** : 複合領域 (品質・安全性・有効性の複数領域に関わるガイドライン)

Efficacy: 有効性 (臨床に関するガイドライン)

- E1: 慢性疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の臨床試験段階において必要な症例数と投与期間
- E2A: 治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて
- E2B: 個別症例安全性報告を電子的に伝送するためのメッセージ仕様
- E2C: 定期的ベネフィット・リスク評価報告 (PBRER)
- E2D: 承認後の安全性情報の取扱い: 緊急報告のための用語の定義と報告の基準
- E2E: 医薬品安全性監視の計画
- E2F: 治験安全性最新報告
- E3: 治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン
- E4: 新医薬品の承認に必要な用量-反応関係の検討のための指針
- E5: 外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針
- E6: 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (GCP)
- E7: 高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン
- E8: 臨床試験の一般指針
- E9: 臨床試験のための統計的原則
- E10: 臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題
- E11: 小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス
- E12A: 降圧薬の臨床評価に関する原則
- E14: 非抗不整脈薬におけるQT/QTc間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価
- E15: ゲノム薬理学における用語集について
- E16: 医薬品またはバイオテクノロジー応用医薬品の開発におけるバイオマーカー: 適格性確認のための資料における用法の記載要領、資料の構成及び様式
- E17: 国際共同治験(検討中)
- E18: ゲノム試料の収集及びゲノムデータの取扱い(ガイドライン案)

抗悪性腫瘍薬の非臨床試験に係わるガイドライン

■ ICH E8ガイドライン：「3.1.1 非臨床試験」

3.1.1 非臨床試験

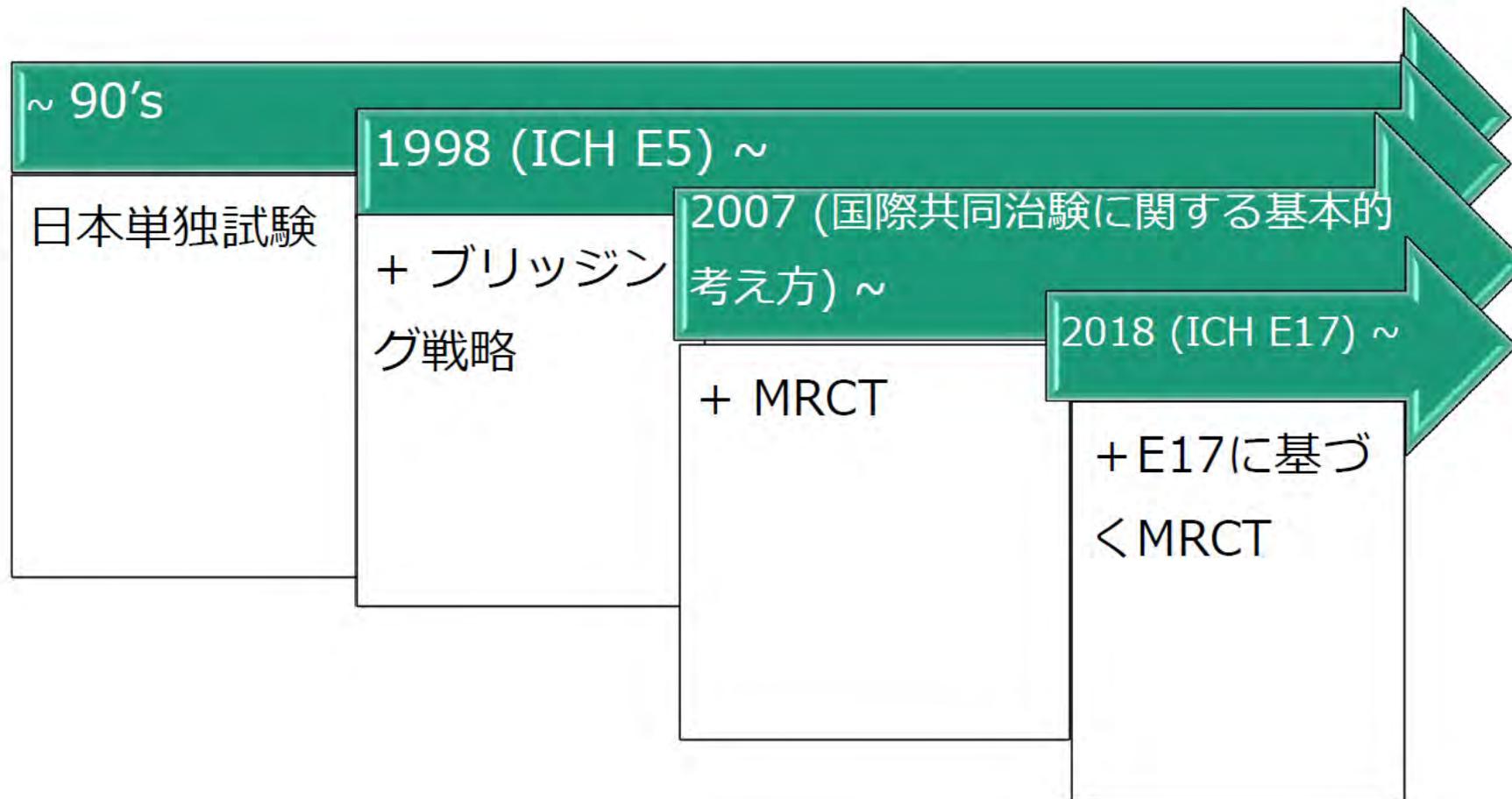
非臨床試験について、その内容及び臨床試験との関係からの実施時期を決定する際に考慮すべき点として次のようなものが挙げられる。

- a) 個々の患者に対する投与期間及び総投与量
- b) 医薬品の特徴（例：長い半減期、バイオテクノロジー応用医薬品）
- c) 治療対象とする疾患又は症状
- d) 特別な集団における使用（例：妊娠可能な女性）
- e) 投与経路

臨床試験の実施を支持するために毒性、薬理及び薬物動態を含めた非臨床試験からの情報が求められていることについては、**ICH M3 及び S6 ガイドライン**（別表）において言及されている。

- ICH M3ガイドライン（臨床試験のための非臨床試験の実施時期）
- ICH S6ガイドライン（バイオテクノロジー応用医薬品）
- ICH S9ガイドライン（抗悪性腫瘍薬の非臨床評価）

医薬品開発環境の歴史



ICH E5ガイドライン「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」

- 本指針の目的は、医薬品の効果（特定の用法・用量における有効性及び安全性）に与える民族的要因の影響を評価するための基本的な考え方を示すことにより、ICH地域における医薬品の承認を促進することである。そして、民族的要因の影響を適正に評価し得る規制及び開発上の方策を提供し、臨床試験の国際的な重複を最小限にして、患者へ有益な医薬品を迅速に提供することを意図している。本指針は、ICHの他のガイドラインと相互に補完し合って活用されるべきである。なお、本指針においては、民族的要因を集団の遺伝的・生理学的（内因性）特徴と文化的・環境的（外因性）特徴の双方に関連した要因と定義する（補遺A参照）。

内因性及び外因性民族的要因の分類

内因性民族的要因		外因性民族的要因	
遺伝的要因	生理的及び病理的的要因	環境要因	
性	年齢（小児・高齢者）	気候	
		日光	
		環境汚染	
身体	身長	文化	
	体重	社会経済的要因	
		教育水準	
	肝臓	言語	
	腎臓		
	心血管機能		
	AD ME	医療習慣	
レセプターの	感受性	疾病の定義と診断	
		治療法	
人種		医薬品服薬遵守の程度	
		喫煙	煙酒
		飲酒	
薬物代謝の遺伝多型		食事	習慣
		ストレス	レス
遺伝病	疾患		
		規制方法/GCP	
		臨床試験の実施方法/エンドポイント	

安全性の民族差:アロプリノールによる重症皮疹

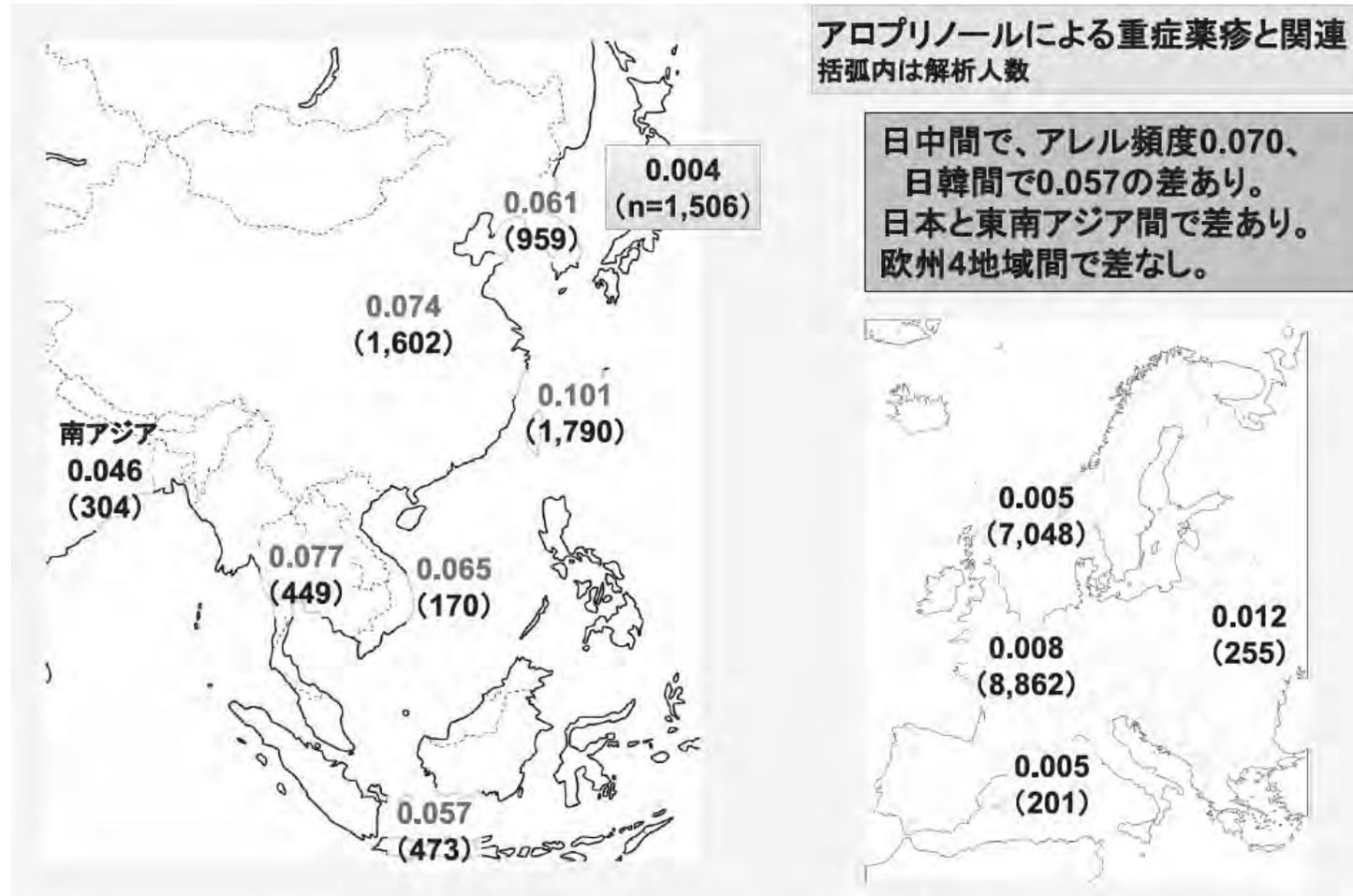
表6 アロプリノールによる重症薬疹と *HLA-B*5801* との相関解析に関する報告

民族	疾病名	陽性者数 / 全症例数		オッズ比	文献
		発症群	コントロール群		
漢民族 (台湾)	重症薬疹	51/51	20/135	580	10
白人 (欧州)	SJS/TEN	アレル頻度 (27.8%)	アレル頻度 (0.8%)	80	11
日本人	SJS/TEN	2/2	—	—	12

- アロプリノールによる重症皮疹を認めた**台湾**の研究で51例全例がHLA-B*58:01を有していた。
- オッズ比580。

Bull Natl Inst Health Sci 2009; 127: 1-14

安全性の民族差: アロプリノールによる重症皮疹



**HLA-B*58:01
の頻度
日本0.4%
台湾10.1%**

図3 HLA-B*58:01のアレル頻度の民族差

RSMP 2017; 7: 61-69

ICH E5ガイドライン「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」

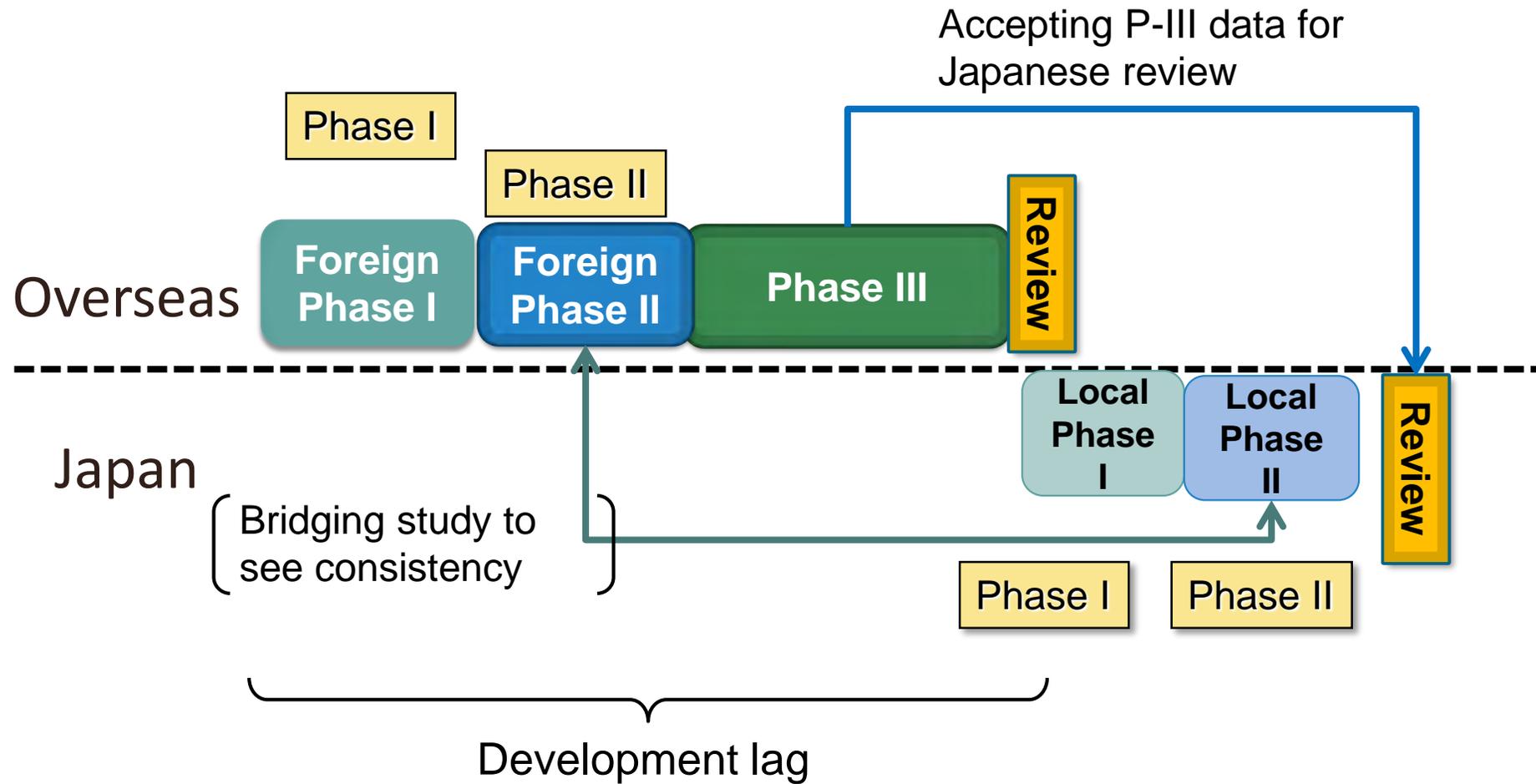
新地域の規制要件への適合性の評価

- 臨床データパッケージは、以下の内容を含んでいなければならない。
- 外国の住民集団における薬物動態、薬力学、用量反応、有効性及び安全性の適切な特徴づけ。
- 用量反応、有効性及び安全性を明確に示している臨床データ。
- 新地域を代表する住民集団における薬物動態の特性、並びに可能であれば薬力学的特性及び薬力学的エンドポイントを用いた用量反応特性。

外国臨床データの新地域への外挿可能性の評価

- 医薬品の民族的要因による影響の受けやすさ: 化学構造、代謝経路、作用機序や薬理学的分類上の特徴により民族的要因による影響の受けやすさが異なる(補遺D参照)
- ブリッジング試験: 外国臨床データを新地域の住民集団に外挿するために新地域で実施される臨床試験であり、新地域における有効性、安全性及び用法・用量に関する臨床データ又は薬力学的データを得ることを目的として行われる。

海外第Ⅲ相試験を利用した国内開発



海外第Ⅲ相試験を利用した国内開発(例)

- オプジーボ(切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)

- ▶ 海外Ⅲ相試験においてOSにおける優越性が示された。

- ▶ 国内Ⅱ相試験の奏効率において日本人における有効性が期待できると判断された。

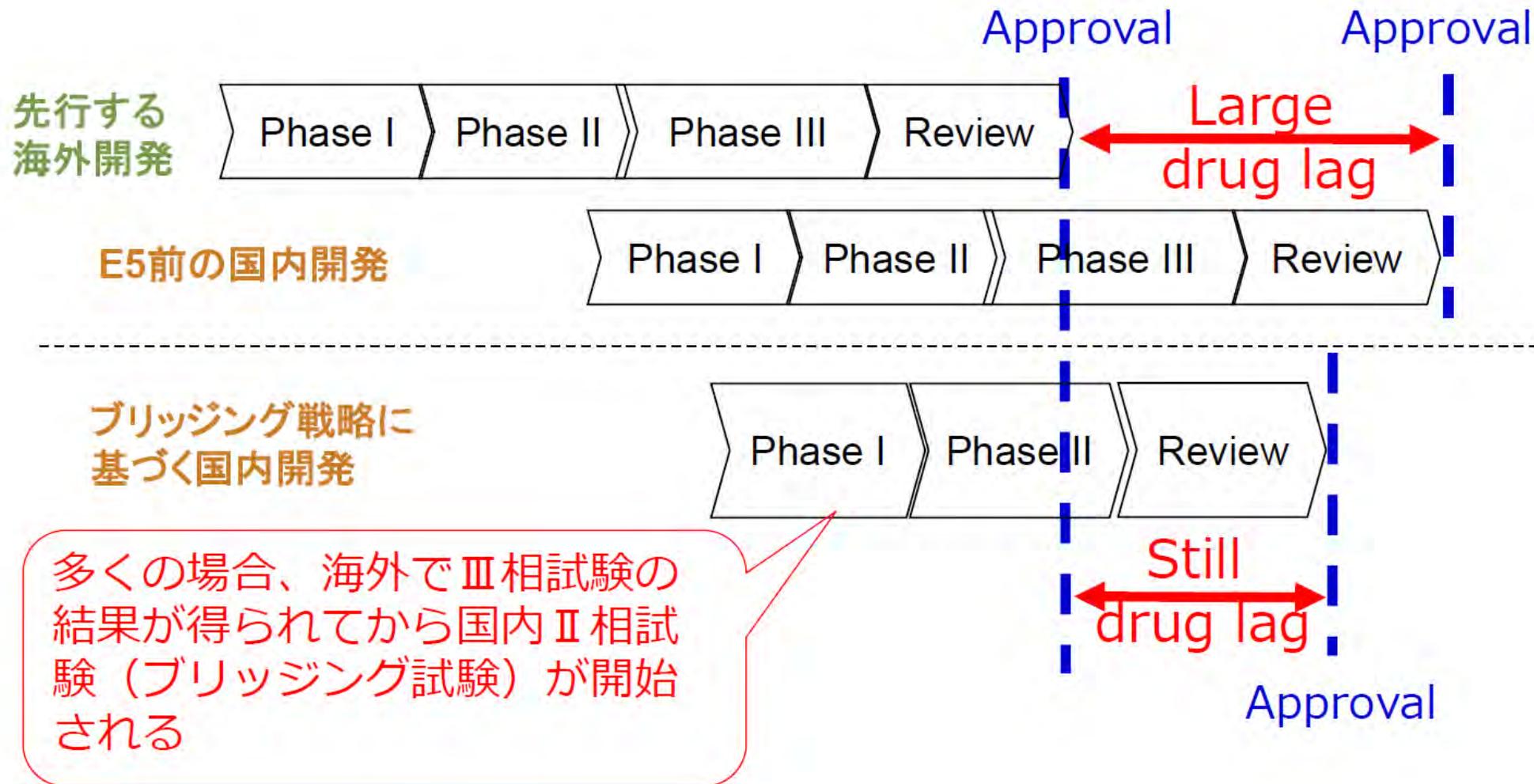
有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	ONO-4538-05	Ⅱ	白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する進行・再発のSQ-NSCLC	35	本薬 3mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与	有効性 安全性
		ONO-4538-06	Ⅱ	白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する進行・再発のNSQ-NSCLC	76	本薬 3mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与	有効性 安全性
	海外	CA209010	Ⅱ	血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する進行・再発の腎細胞癌	167	本薬 0.3、2 又は 10mg/kg を 3 週間間隔で静脈内投与	安全性
		CA209063	Ⅱ	白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する進行・再発のSQ-NSCLC	117	本薬 3mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与	有効性 安全性
		CA209017	Ⅲ	白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する進行・再発のSQ-NSCLC	272 ①135 ②137	①本薬 3mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与 ②DOC 75mg/m ² を 3 週間間隔で静脈内投与	有効性 安全性
		CA209057	Ⅲ	白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する進行・再発のNSQ-NSCLC	582 ①292 ②290	①本薬 3mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与 ②DOC 75mg/m ² を 3 週間間隔で静脈内投与	有効性 安全性

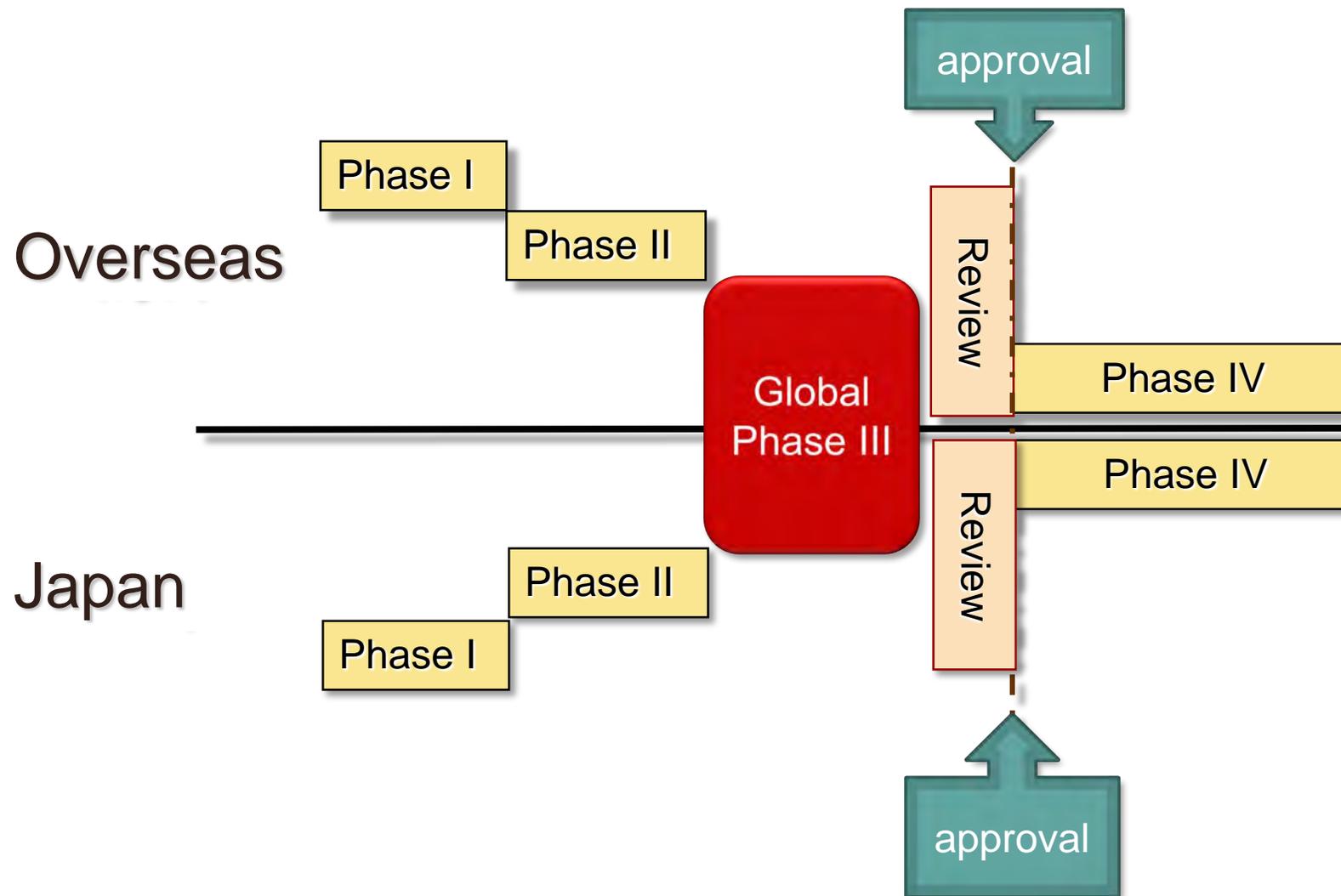
SQ：扁平上皮、NSQ：非扁平上皮、NSCLC：非小細胞肺癌、DOC：ドセタキセル水和物

http://www.pmda.go.jp/drugs/2015/P20151222005/180188000_22600AMX00768_A100_1.pdf

ブリッジング戦略の意義と限界



ドラッグラグ解消のための国際共同治験



国際共同試験に関する基本的考え方について

5. 国際共同治験を計画する場合の基本的な留意事項は何か？

基本的には以下の事項について留意すべきである。

- 国際共同治験を実施する場合には、それぞれの地域における**民族的要因**が治験薬の有効性及び安全性に及ぼす影響について評価し、また、**日本人における治験薬の有効性及び安全性**について評価できるよう計画することが必要である。
- 実施する国際共同治験の**デザイン及び解析方法**が我が国にとって受入れ可能なものであることが必要である。
- 主要評価項目は、各地域に許容されているものであるべきであり、主要評価項目が地域により異なる場合には、すべての地域においてすべての主要評価項目に関するデータを収集し、**地域間での差異を検討**できるようにすべきである。
- 安全性評価を適切に実施するため、全地域での**有害事象の収集方法及び評価方法をできる限り統一**すべきである。

国際共同試験に関する基本的考え方について

3. グローバル開発に参加すべき時期について

- 世界的に進行している臨床開発について、**できるだけ早期**に参加することが望ましい。

6. 症例設計と日本人症例の割合の決定方法について

- 日本人の部分集団において統計的な有意差を検出するだけの検出力を必ずしも確保する必要はない。
- 国際共同治験は、**全集団での結果と日本人集団での結果に一貫性**が得られるよう計画すべき
 - 全集団での結果を適切に各地域に外挿可能。
- 症例数については、一般的に推奨できる方法は現時点で確立されていない。
 - プラセボ対照試験を例にして2つの方法を提示

国際共同試験に関する基本的考え方について

9. 対照群である国際的な標準薬が国内未承認の場合

- 国際的に標準薬であることが諸外国等のガイドライン等の記載から客観的に説明できるのであれば、国内で未承認の医薬品であっても、治験における対照薬として試験を実施することは可能。
- 当該未承認薬の安全性について予め検討しておく必要。
- e.g.) 頭頸部癌に対するニボルマブの国際共同第Ⅲ相試験
 - 対照群はセツキシマブ、メソレキセート、ドセタキセル

10. 併用薬剤や併用療法の設定について

- 基本的には、諸外国と同一の併用薬、併用療法等を用いて国内での臨床試験を実施する方が理論的であり、かつ試験の成功率を高める。
- 抗がん剤の併用療法のように、治療域が狭く毒性の強い薬剤同士を併用するような場、国内外で厳密に同一の用法・用量を設定することが望ましい。

国際共同試験に関する基本的考え方についてに関連して

国際共同治験に関する基本的考え方 (参考事例)

事務連絡
平成24年9月5日

各都道府県衛生主管部(局)薬務主管課 御中

厚生労働省医薬食品局審査管理課

「国際共同治験に関する基本的考え方(参考事例)」について

新しい医薬品をより早く患者のもとに届けるための対策の1つとして、国際共同治験の推進は重要であるところです。

この観点から、独立行政法人医薬品医療機器総合機構において実施してきた対面助言等の中で国際共同治験に関する知見をもとに、「国際共同治験に関する基本的な考え方」(平成19年9月28日薬食審査発第0928010号)を发出したところです。

今般、日本・中国・韓国の規制当局の間で平成19年より始めた臨床試験に関する協力の現時点における成果、及び上記通知の发出後に集積された知見等をもとに、「国際共同治験に関する基本的考え方(参考事例)」を別添のとおりとりまとめましたので、業務に活用頂くとともに、貴管下関係業者に対し、周知方ご協力をお願いします。

<http://www.nihs.go.jp/mss/Kokusaikyodo-2.pdf>

国際共同治験開始前の日本人での第I相試験の実施に関する基本的考え方について

事務連絡
平成26年10月27日

各都道府県衛生主管部(局) 御中

厚生労働省医薬食品局審査管理課

国際共同治験開始前の日本人での第I相試験の実施に関する基本的考え方について

新しい医薬品をより早く患者のもとに届けるための対策の1つとして、国際共同治験への日本の積極的な参加を推進する観点から、これまで、「国際共同治験に関する基本的考え方について」(平成19年9月28日付け薬食審査発第0928010号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)及び「国際共同治験に関する基本的考え方(参考事例)」について」(平成24年9月5日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡)を发出したところです。

今般、これまでに集積された知見を踏まえ、「国際共同治験開始前の日本人での第I相試験の実施に関する基本的考え方」を、別添のとおりとりまとめましたので、業務に活用頂くとともに、貴管下関係業者に対し、周知方ご協力をお願いします。

<https://www.pmda.go.jp/files/000157480.pdf>

42

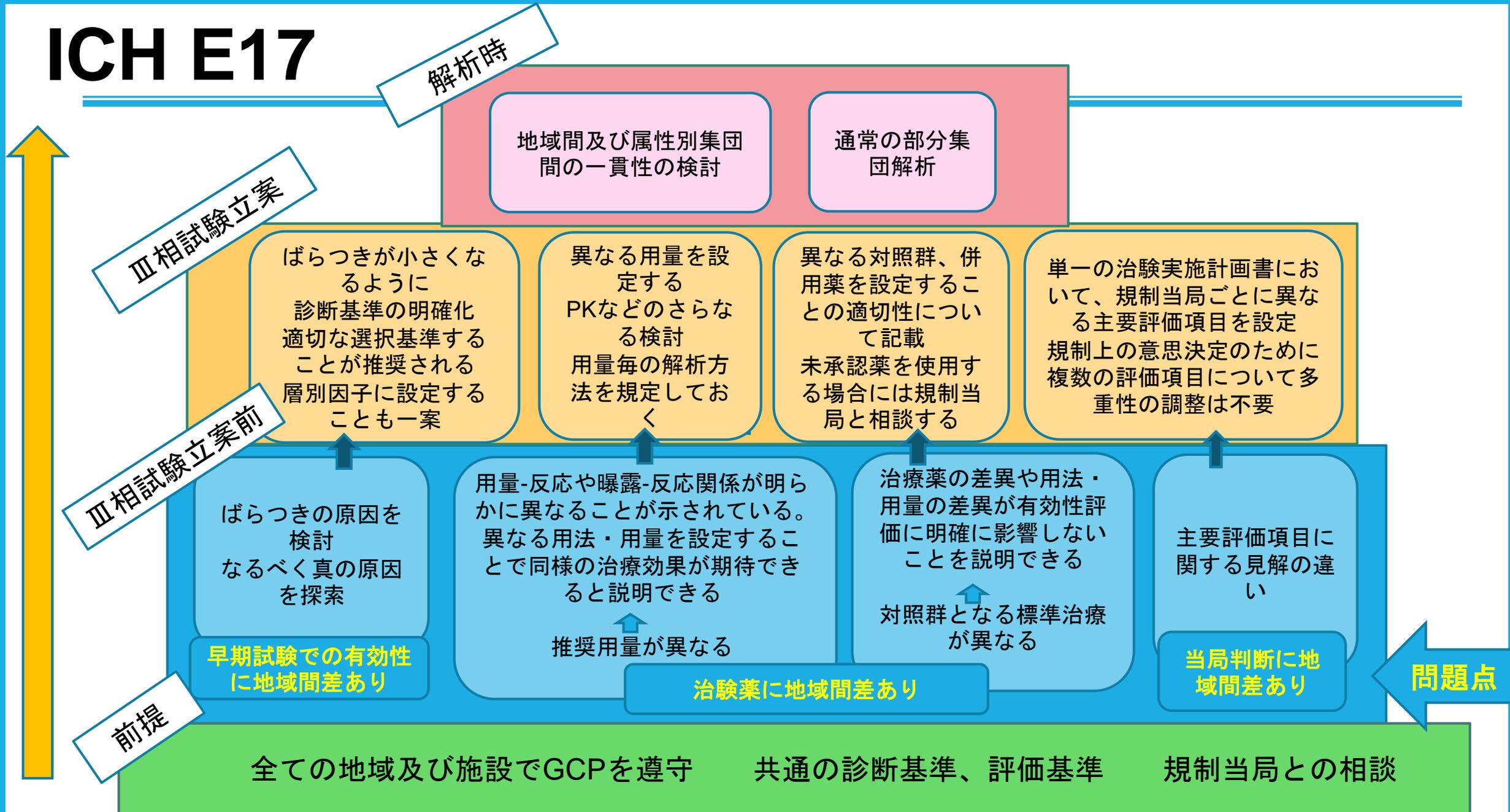
国際共同治験？

利点？	欠点？
<p>患者集積が速い</p> <p>各国で同時に申請できる</p> <p>一部地域のドラッグラグを避ける</p> <p>不必要な試験を重複させない</p>	<p>治療効果は同じ？民族間差はないの？そもそも何が影響するか分からない。</p> <p>承認されている薬が異なる？</p> <p>第 I 相試験で推奨される用量が異なる？</p> <p>一部の国の患者が多くなってしまったら？</p>

ICH E17

- 本ガイドラインの**目的**は、世界各地域での承認申請において国際共同治験の受け入れ可能性を高めるため、**国際共同治験**の計画及びデザインの**一般原則**を示すことである。
- 基本的原則：**国際共同治験**は、複数地域での承認申請が予定されている新医薬品の評価を行う際に、一般的に推奨される選択肢となりうるが、**地域間差が試験結果の解釈に影響を及ぼす可能性について注意深く検討すべき**である。

ICH E17



Alpelisibの国内外差

- *PIK3CA*遺伝子変異陽性乳癌に対してFDA承認
 - 国際共同第Ⅲ相試験で日本も参加していた
- PFS中央値
 - 全体集団では11.0ヵ月 vs 5.7ヵ月
 - 日本人集団では9.6ヵ月 vs. 9.2ヵ月
- alpelisibの曝露期間(中央値)
 - 全体集団で5.5ヵ月、日本人集団では1.4ヵ月
- 皮疹(全体集団:20.1%、日本人集団:43.8%)

➔ 投与量を変更して日本人の追加試験が予定されることに

<https://www.carenet.com/news/general/carenet/48396>

各審査指定制度

制度	主要要件	優遇措置
希少疾病用医薬品	本邦における対象患者が5万人未満又は指定難病に対する医薬品等 治療法がない又は既存の治療と比べて著しく高い有効性又は安全性が期待される	優先審査（12⇒9カ月） 助成金、税制上の措置、再審査期間延長
先駆的医薬品	国内外で承認されている製品と作用機序が明らかに異なる その用途に対して優れた使用価値を有する	優先審査（12⇒6カ月） 相談事業の優先、事前評価の実施・開発支援
条件付き承認	患者の集積が困難で有効性の評価に長期間を要するため、短期間での検証的臨床試験の実施が困難	製造販売後の有効性・安全性の再確認等のために必要な調査の実施等を条件とした承認が可能
特定用途医薬品等	小児用法・用量が設定されていない医薬品など特定の用途に属する 優れた使用価値を有する	優先審査（12⇒9カ月） 助成金、税制上の措置

希少疾病用医薬品(オーファンドラッグ)等の指定制度について

制度の目的

医療上の必要性が高いにもかかわらず、患者数が少なく、研究開発が進まない医薬品・医療機器の開発を支援する。

希少疾病用医薬品・医療機器の指定要件

対象者数

対象者数が国内において5万人に達しないこと

医療上の必要性

代替する適切な医薬品・医療機器又は治療方法がないこと、又は既存の医薬品・医療機器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

開発の可能性

対象疾病に対して、当該医薬品・医療機器を使用する根拠があり、開発計画が妥当であること

これらの条件を満たす医薬品・医療機器を指定
(薬事法第77条の2)

支援等の内容について

優先的な治験相談及び優先審査の実施

<医薬品医療機器総合機構>

総審査期間の中央値 (平成24年度PMDA目標) → 新医薬品(優先品目) 9ヵ月(通常品目は12ヵ月)
新医療機器(優先品目)は13ヵ月(通常品目は17ヵ月)

申請手数料の減額

試験研究費への助成金交付

<医薬基盤研究所>

指定から承認申請までに必要な試験研究に要する直接経費の2分の1に相当する額を上限。

税制措置上の優遇措置

<医薬基盤研究所による認定>

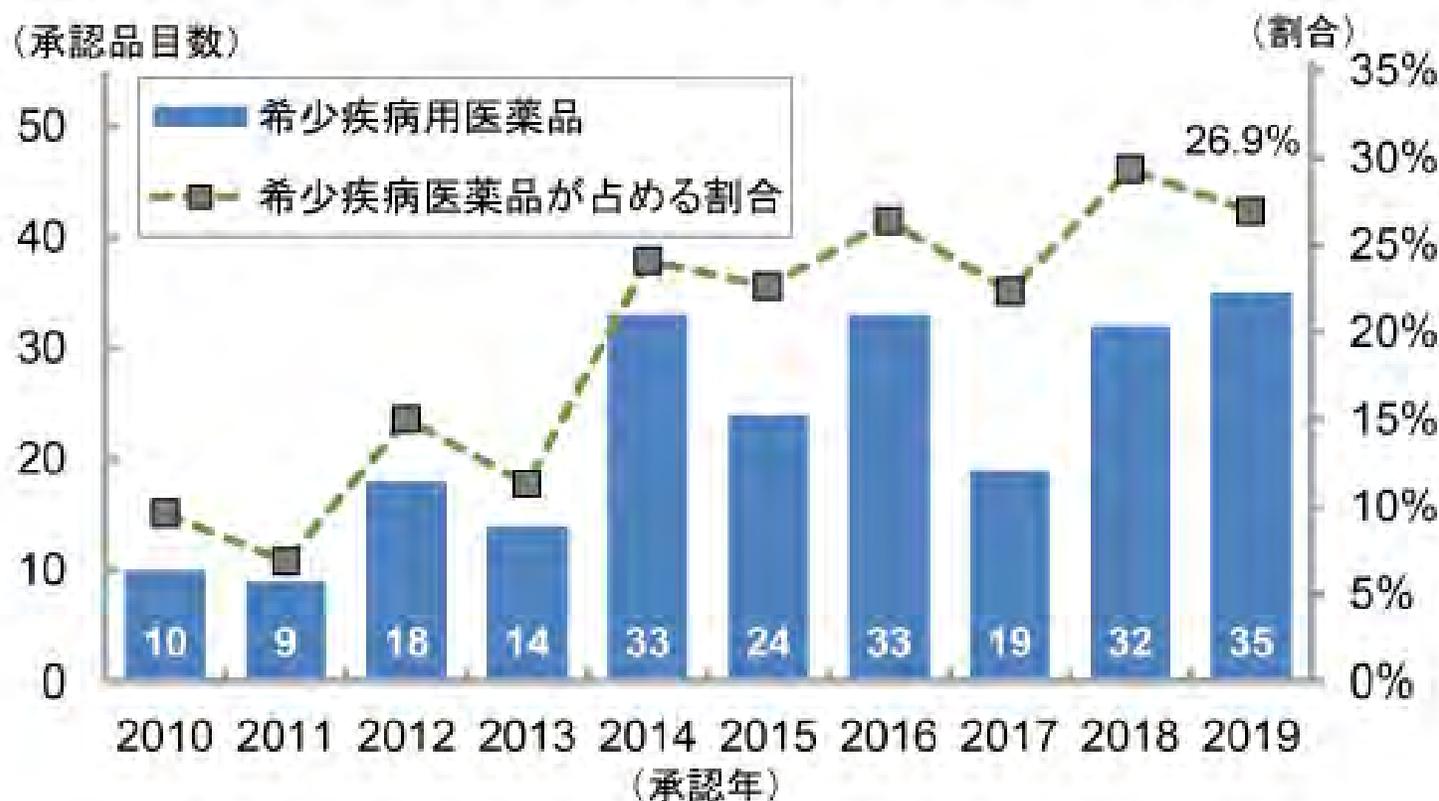
助成金を除く希少疾病用医薬品等の試験研究費総額の12%が税控除の対象。

研究開発に関する指導・助言

<医薬基盤研究所>

希少疾病医薬品の年次推移

図2 希少疾病用医薬品承認品目数の年次推移



抗悪性腫瘍領域（2019年）

- FLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病
- NTRK融合遺伝子陽性の固形癌BRCA遺伝子変異陽性の卵巣
- 小細胞肺癌
- 多発性骨髄腫
- CD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫
- ALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌
- 中枢神経原発リンパ腫
- MET遺伝子エクソン14スキッピング陽性の非小細胞肺癌

出所：新医薬品の承認品目一覧（PMDA）をもとに医薬産業政策研究所にて作成

政策研ニュースNo.59 2020年3月

条件付き承認

•再生医療等製品

- 平成26年11月施行の医薬品医療機器等法改正にて法制化
- 条件及び期限付き承認
- 効果を有すると推定されるもの
- 7年を期限、その間に調査を行った上で再申請が必要

•医薬品

- 令和2年9月施行の医薬品医療機器等法改正にて法制化
- 条件付き承認
- 既存の治療法がない又は既存の治療法より明らかに優れているもの
- 検証的臨床試験の実施が困難である等のとき
- 使用の成績に関する調査の実施等の条件を付す

条件付き早期承認制度で承認された医薬品

*いずれも法制化前に審査された品目です。

品目	対象疾患	承認年
ローブレナ（ロルラチニブ）	ALK陽性の非小細胞肺癌	平成30年
キイトルーダ（ペムブロリズマブ）	MSI-H陽性の固形癌	平成30年
ビルテプソ（ビルトラルセン）	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	令和2年
エンハーツ（トラスツズマブ デルクステカン）	HER2陽性の乳癌	令和2年
アキシャルックス（セツキシマブ サロタロカン）	局所進行又は局所再発の頭頸部癌	令和2年

先駆的医薬品

- 平成27年度(2015年度)から、先駆け審査指定制度を施行的に実施
- 令和2年(2020年)の医薬品医療機器等法の改正により法制化
- 先駆的医薬品と名称変更
- 新しい作用機序、極めて高い有用性、日本で最初に申請する意思
- 相談優先、審査は6カ月(他の優先制度よりもさらに短い)

先駆け審査指定制度で承認された品目

品目	対象疾患	承認年
ラパリムスゲル（シロリムス）	結節性硬化症に伴う血管繊維腫	平成30年
ゾフルーザ（バロキサビル）	A型又はB型インフルエンザ感染症	平成30年
ゾスパタ（ギルテリチニブ）	FLT3遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病	平成30年
ビンダケル（タファミジス）	トランスサイレチン型心アミロイドーシス	平成31年
ロズリートレク（エヌトレクチニブ）	NTRK融合遺伝子陽性の固形癌	令和元年
ステボロニン（ボロファラン）	局所進行又は局所再発の頭頸部癌	令和2年
ビルテプソ（ビルトラルセン）	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	令和2年
テプミトコ（テポチニブ）	METエクソン14スキッピング変異陽性の非小細胞肺癌	令和2年
エンハーツ（トラスツズマブ デルクステカン）	HER2陽性の胃癌	令和2年
アキシャルックス（セツキシマブ サロタロカン）	局所進行又は局所再発の頭頸部癌	令和2年

ありがとうございました