OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	革新的な医薬品、医療機器、再生医療等製品の臨床開発薬事行政施策に関する研究
Author(s)	松下, 俊介
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/105595
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（　松　下　俊　介　）	
論文題名	革新的な医薬品、医療機器、再生医療等製品の臨床開発薬事行政施策に関する研究

論文内容の要旨

世界に先駆けて少子高齢化および人口減少が進んでいる我が国では、財政基盤の安定化と革新的医薬品、医療機器及び再生医療等製品の患者アクセスの両立が焦眉と急となっている。例えば、患者数の少ない希少疾患やアンメットメディカルニーズを対象とする医薬品等の開発において、従来の臨床開発環境では対象患者数の把握や臨床試験計画立案が難しく、迅速な承認のみならず、臨床開発着手すら難しく、ドラッグ・ラグに加えてドラッグ・ロスの発生というが指摘されてきた。ドラッグ・ラグ、ドラッグ・ロスの解決に資する薬事承認制度として、「条件付き承認制度」、「先駆的医薬品等指定制度（先駆け審査指定制度）」、「再生医療等製品に係る条件及び期限付承認制度」などが立案され、導入されている。さらに、クリニカル・イノベーション・ネットワーク（CIN）に代表されるレジストリ基盤型研究が推進され、リアルワールドデータ（RWD）を活用したレギュラトリーサイエンスの高度化を通じて、臨床開発環境の整備が進みつつある。

アンメットメディカルニーズには、治療選択肢が極めて少ない希少疾患や不可逆的に進行する重篤疾患などが含まれる。これらの医療ニーズを満たす医薬品においては、統計学的に合理的な実験デザインに基づく検証的試験の完了を待つことは、治療薬を待ち望む患者に対し、潜在的に生命を救いうる可能性のある医薬品への迅速なアクセスを阻害し、倫理的な課題が生じる。利用可能な治療選択肢が存在しない場合には、臨床的有用性の評価において、製品を早期に提供する利点が、承認に通常求められる包括的なデータが得られていないというリスクを上回るかどうかを適切に判断する必要がある。このコンセプトを薬事規制として実装するために、品目毎の特性に応じて多角的な薬事承認制度を整備している。

例えば、条件付き承認制度では、従来の承認前における臨床的有用性の確認が、市販後規制によって部分的に代替されている。例えば、市販後リスク管理計画（Risk Management Plan：RMP）の実施、使用成績調査の実施、市販後における検証的臨床試験による臨床的有用性の評価などである。実際、条件付き早期承認制度の下でこれまで承認された医薬品には、いずれもこのような条件が課されている。一方で、条件付き承認制度の下で承認された医薬品にとって、予見不可能なリスクが重要な懸念である。しかし、レジストリデータや医療情報データベースネットワーク（MID-NET）の活用によりリスク監視が可能となり、これらのリスクの一部は軽減され得る。例えば、日本では筋萎縮性側索硬化症（ALS）に対するレジストリベースの市販後監視システムがすでに開始されている。さらに、多くの学会では、市販後のサーベイランスを効率化するため、リアルワールドデータを収集してレジストリに蓄積するための枠組みが準備されている。この市販後サーベイランスに活用できるインフラは、条件付き承認制度の下で承認された製品について、ベネフィット・リスクバランスに基づく規制判断を行う上で大いに役立つと考えられる。

また、条件付き承認に関して、再生医療等製品及び医薬品ともに対象疾患に関して、条件付き承認制度固有の特徴は認められなかったが、試験デザインは条件付き承認品目では探索的傾向が認められた。一方、条件付き承認制度承認品目では、条件付き承認の期間に対照試験（再生医療等製品）や検証的試験（医薬品）の実施が義務付けられていること、医療機関等の限定も課されていることから、市販後の安全性確保や有効性評価の厳格性は高い傾向にあった。また、再生医療等製品では通常承認品に比して条件及び期限付承認品目では有効性に係る情報が限定的であり、医薬品では先駆け審査承認品目に比して条件付き承認品目では一部の閾値を下回る等、有効性について検証的な結果は得られていない状況であった。これらの解析結果を踏まえると、条件付きの承認制度は、市販前と市販後の有効性評価のバランスを最適化することにより、有効な治療法のない患者に新たな治療選択肢を提供するための制度として運用されていると捉えることができる。

日本ではレジストリが市場規模評価や患者登録、市販後調査に活用されてはいるが、レジストリ基盤型臨床試験と従来の無作為化二重盲検プラセボ対照試験との比較に基づく有効性の精密な評価は確立されていないことから、治験の外部対照群としてのレジストリの活用といった本格的な臨床試験への利用はまだ十分とは言えない。レジストリに

登録されたデータは、無作為化二重盲検試験で用いられる同時対照のデータではなく、データ登録時の当該疾患の標準療法や治療ガイドライン、併用薬といった医療環境の違いによりバイアスが生じる可能性がある。しかし、レジストリ基盤研究では、エンドポイントはレジストリに収録された症例に限られるが、複数のエンドポイントの検討や併存疾患を含む多様な患者の実臨床データ（RWD）の取得が可能である。したがって、もしレジストリから無作為化によりバイアスなく対照群データを抽出できれば、レジストリを活用した無作為化試験（randomized registry trial）は臨床試験の標準・手続き・コスト構造を変革する可能性がある。バイアスをなくす或いは低減する科学的な手法を確立することにより、課題を解決可能である。

革新的な医薬品・医療機器・再生医療等製品に対する早期アクセス制度と、CIN を中心としたレジストリ基盤型研究の概念は、いずれも「迅速性」と「科学的妥当性」のバランスをいかに最適化するかという共通の課題を軸として発展してきた。これまでの日本の薬事規制は、承認前に包括的な有効性及び安全性データを揃えることを基本原則としてきた。しかし、希少疾患やアンメットメディカルニーズへの対応や遺伝子治療・細胞治療といった新たな革新的技術の登場により、従来の一律な臨床試験デザインを要求することは実質的に不可能となりつつある。そのため、日本の規制当局は、承認前のデータ要求を柔軟化し、承認後に高度で継続的なRMP（Risk Management Plan）や市販後評価を課すという方針に転換し、この10年で多くの制度改正を行なってきた。迅速性と科学的妥当性を両立させる薬事規制の最適化を通じて、革新的な医薬品等を、必要とする患者により早く、より安全に届ける社会の実現が期待される。

様式７

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（松下　俊介）		
	（職）	氏　名
論文審査担当者	主査　教授	近藤　昌夫
	副査　教授	堤　康央
	副査　教授	岡田　欣晃

論文審査の結果の要旨

「革新的な医薬品、医療機器、再生医療等製品の臨床開発薬事行政施策に関する研究」と題する論文において学位申請者は、少子高齢化および人口減少が進行する我が国において、革新的医薬品、医療機器及び再生医療等製品の患者アクセスの向上と医療財政の持続可能性を両立するための薬事行政施策について体系的に解析した。その結果、条件付き承認制度、先駆け審査指定制度、並びに再生医療等製品に係る条件及び期限付承認制度等の早期アクセス制度の運用実態を明らかにするとともに、クリニカル・イノベーション・ネットワーク（CIN）を中心としたレジストリ基盤型研究及びリアルワールドデータ（RWD）活用が、迅速かつ科学的妥当性を担保した臨床開発及び市販後評価に寄与する可能性を示した。これらの成果は、革新的医療製品の開発促進及び患者アクセス改善に資する薬事規制の最適化に貢献するものである。

以下、本学位論文で発表された研究成果とその評価を示す。

我が国では、希少疾患やアンメットメディカルニーズを対象とした医薬品等の開発において、対象患者数の限界や臨床試験デザインの困難性に起因するドラッグ・ラグ及びドラッグ・ロスが長年の課題となっている。従来の臨床開発環境では、統計学的に十分な検証的試験の実施が困難であり、迅速な承認のみならず臨床開発自体が停滞する可能性が指摘されてきた。本学位論文において学位申請者は、これらの課題に対する制度的対応として導入された早期アクセス制度及びレジストリ基盤型研究に着目し、臨床開発および市販後評価における制度設計の有効性を多角的に解析し、以下のことを明らかにした。

1. 条件付き承認制度及び関連制度の解析を通じて、これらの制度が承認前に必要とされる臨床的有用性の評価の一部を、市販後リスク管理計画（Risk Management Plan：RMP）、使用成績調査、並びに市販後検証的試験により補完する構造を有することを明らかにした。また、条件付き承認品目では探索的試験デザインが採用される傾向がある一方で、市販後評価や医療機関の限定等により安全性及び有効性の担保が図られていることを示した。
2. 医療情報データベースネットワーク（MID-NET）や疾患レジストリを活用した市販後監視体制について検討し、レジストリデータを用いた安全性監視及びベネフィット・リスク評価が、条件付き承認制度の運用における重要な基盤となる可能性を示した。特に、筋萎縮性側索硬化症（ALS）を対象としたレジストリを活用した市販後監視の事例を通じ、RWDの活用が予見困難なリスクの早期検出に寄与し得ることを明らかにした。
3. レジストリ基盤型臨床試験の可能性について検討し、従来の無作為化二重盲検プラセボ対照試験との比較において、レジストリを外部対照群として利用する際のバイアスの問題を整理するとともに、無作為化レジストリ試験（randomized registry trial）が臨床試験の効率性、実装可能性及びコスト構造を大きく変革し得る可能性を示した。また、複数エンドポイント評価や併存疾患を含む実臨床データの取得といったRWDの利点を明確化した。

本研究により示された早期アクセス制度とレジストリ基盤型研究は、いずれも「迅速性」と「科学的妥当性」の両立という共通課題に対する制度的解決策として位置づけられる。従来の薬事規制が承認前の包括的データ取得を原

則としていたのに対し、本研究は承認前後のデータ取得の役割分担を最適化する新たな規制パラダイムを整理した点に独創性が認められる。さらに、遺伝子治療や細胞治療などの革新的技術に対応する柔軟な臨床評価体系の必要性を示した点は、将来の薬事規制政策の方向性に重要な示唆を与えるものである。

以上、本研究の成果は、革新的医療製品の早期患者アクセスと安全性確保を両立させるための薬事行政施策の科学的基盤を提示し、レギュラトリーサイエンスの発展及び医療イノベーションの社会実装に寄与するものと評価される。したがって、本論文は博士（薬学）の学位論文に値するものと認める。