



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

2025 年度 博士学位論文

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

松下 俊介

大阪大学大学院 薬学研究科
医薬品・医療機器規制科学分野

目次

第1章 緒論.....	2
第2章 本論.....	3
1. 革新的医薬品等への早期アクセスに向けた規制科学の枠組み.....	3
1-1 背景.....	3
1-2 米国における早期アクセス制度.....	3
1-3 EU における早期アクセス制度.....	4
1-4 日本における早期アクセス制度.....	5
1-5 まとめ.....	8
2. 再生医療等製品及び医薬品における通常承認と条件付き承認の比較.....	11
2-1 背景.....	11
2-2 再生医療等製品.....	12
2-3 医薬品.....	14
2-4 まとめ.....	17
3. クリニカル・イノベーション・ネットワーク(CIN)によるレジストリ活用型臨床研究の推進.....	35
3-1 背景.....	35
3-2 CIN の概要.....	35
3-3 レジストリ.....	37
3-4 まとめ.....	39
第3章 考察.....	42
第4章 結論.....	43
第5章 謝辞.....	45
第6章 参考文献.....	45

第1章 緒論

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の急となっている。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の計画立案が難しく、迅速な承認のみならず、臨床開発着手すら困難であり、ドラッグ・ラグに加えてドラッグ・ロスの発生というのが指摘されてきた。

このような状況を踏まえ、申請者は多層的観点から臨床開発環境の整備にかかる薬事行政施策の調査を行うとともに、行政施策立案に携わってきた。

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。

本博士論文では、条件付き承認制度、再生医療等製品に係る条件及び期限付承認制度、革新的医療製品へのアクセス促進に関する諸制度、そして CIN の 4 つの視点から、日本における多層的薬事承認制度改革の全体像およびその社会的効果について考察する。さらに、少子高齢化が著しい日本のレギュラトリーサイエンスが、今後目指すべき方向性と課題について考究し、製品特性に応じた柔軟な薬事承認制度の導入におけるレジストリの活用の重要性及びレジストリの精緻化の進展による、将来の革新的な医薬品等の臨床開発への発展について提言したい。

第2章 本論

1. 革新的医薬品等への早期アクセスに向けた規制科学の枠組み

1-1 背景

検証的試験は、医薬品が臨床的に意味のある治療効果をもたらすかどうかを検証するために実施される。これらの試験は、対象疾患や医薬品の推定される有効性及び安全性プロファイルを考慮し、統計学的に適切な数の被験者を組み入れるよう設計される。しかし、対象となる疾患が希少疾患である場合、必要な患者数の組み入れに長い時間を要し、検証的試験の完了に時間がかかることになる。さらに、既存の治療選択肢が少ない重篤な疾患を対象とする場合、患者生命に重大な影響を及ぼす。品質、有効性及び安全性の担保と革新的な治療法への早期アクセスという相反する課題に対応するため、承認前と承認後の開発の負担の在り方を再調整する新たな規制枠組みが各国の規制当局によって整備されている。本項では、米国と欧州の早期アクセス制度を概説したうえで、日本の早期アクセス制度の規制科学的意義について考察する。

1-2 米国における早期アクセス制度

医薬品の承認は、医薬品が有する治療効果が有害作用を上回る、すなわち臨床的ベネフィットとリスクのバランスが良好かどうかによって判断される。一般に、真の臨床エンドポイントを示すデータを取得するには長年を要する。特に、アンメットメディカルニーズを充足するための医薬品では、既存治療が存在する疾患に比べ、真のエンドポイントに至るまでにさらに長期間を要する可能性が高い。アンメットメディカルニーズを有する患者へのアクセスを円滑化するため、米国では、食品医薬品局(FDA)が「迅速承認制度(Accelerated Approval Program)」を運用している¹。迅速承認制度では、臨床的有用性を予測し得ると合理的に判断される代替エンドポイント(surrogate endpoint)または中間的臨床エンドポイント(intermediate clinical endpoint)が評価され、これらを基に臨床的有用性が推定される。製品が承認されると、申請者には市販後に

臨床的有用性を検証するための検証的試験の実施が義務付けられる。市販後試験において予測より小さな効果しか示されない、あるいは臨床的有用性を示せなかった場合、効能、効果の変更もしくは市場から撤退する。

さらに、米国では以下の制度を整備している²。

- Fast Track: 重篤な疾患を対象とし、アンメットメディカルニーズを満たす医薬品の開発・審査を迅速化する制度。
- Breakthrough Therapy: 重篤疾患を対象とし、初期臨床試験の結果、臨床的に意義のあるエンドポイントで既存治療に比べて顕著な改善が期待される医薬品を迅速に開発・審査する制度(表2)。
- Priority Review: FDA が申請に対し 6 か月以内に審査を完了することを目標とする制度。

1-3 EU における早期アクセス制度

欧州では、アンメットメディカルニーズを対象とした医薬品の開発を支援するため、欧州医薬品庁(EMA)が「条件付き販売承認制度(Conditional Marketing Authorization)」を運用している³。包括的なデータ収集よりも迅速な医薬品アクセスの重要性が上回る場合、条件付き販売承認の申請が可能である。この制度の下では、以下の4条件を満たした場合に承認が付与される: (i) 製品のベネフィット・リスクバランスが良好であること、(ii) 申請者が市販後に包括的なデータを提供できること、(iii) アンメットメディカルニーズを満たすことが可能であること、(iv) 追加データの収集の必要を上回って、医薬品の迅速な市場アクセスが公衆衛生に利益をもたらすこと。条件付き販売承認は1年間有効で、毎年更新が必要である。条件付き承認が付与されると、申請者には市販後臨床試験の実施が義務付けられ、ベネフィット・リスクバランスが良好であることを示す包括的データを提出する必要がある。ベネフィット・リスクバランスが良好であると確認されれば、条件付き販売承認制度に関連する義務は解除されるが、確認できない場合には製品は市場から撤退することになる。

さらに、欧州では以下の制度を整備している⁴。

- PRIME:既存治療に比べて画期的な治療上の利点を提供しうる、あるいは治療選択肢が存在しない患者にとって有益となり得る医薬品を対象とした制度(表2)。
- Accelerated assessment(加速審査):公衆衛生や治療革新に特に重要な製品を迅速に評価する制度。
- Advanced therapy(先端治療医薬品制度):遺伝子、細胞、組織工学を基盤とした製品(日本の再生医療等製品に相当)に適用され、単一の評価および承認手続きが採用される。これらの製品は承認後も継続的に安全性・有効性が監視される。

1-4 日本における早期アクセス制度

1-4-1 先駆的医薬品等指定制度(先駆け審査指定制度)⁵

厚生労働省は「先駆け審査指定制度」を2015年に試行的に開始し、2019年12月に「先駆的医薬品等指定制度」として法制化した。この制度は、患者に世界で最先端の治療薬を最も早く提供することを目指し、一定の要件を満たす画期的な新薬について、開発の比較的早期の段階から「先駆的医薬品」に指定し、薬事承認に係る相談・審査における優先的な取扱いの対象とするとともに、承認審査のスケジュールに沿って申請者における製造体制の整備や承認後円滑に医療現場に提供するための対応が十分になされることで、更なる迅速な実用化を図るものである⁶。本制度の下で承認される医薬品は、以下の4つの条件をすべて有する必要がある:(i)治療薬の画期性、(ii)対象疾患の重篤性、(iii)対象疾患に係る極めて高い有効性、(iv)世界に先駆けで日本で早期開発・申請する意思・体制(表1、2)⁶。指定後は、優先的な相談体制、市販前審査の迅速化が図られ、通常12か月の審査期間が最短6か月に短縮され得る。

(表1) 条件付き早期承認制度と先駆け審査指定制度の比較

Regulatory framework	Requirements
Conditional Early Approval System	All of the following 4 conditions
	1. The drug must be indicated for the treatment of a serious disease, such as a disease with high mortality or an irreversible progressive disease
	2. The drug must have proven clinical utility in line with the following points: There must be few therapeutic, preventive, or diagnostic options currently available for the drug's indication The clinical utility of the drug is superior to that of current therapeutic, preventive, or diagnostic options with respect to efficacy, safety, and tolerability
	3. Conducting confirmatory clinical trials for the drug must be difficult or take a considerable amount of time
	4. There must be a reasonable prospect of a certain degree of efficacy and safety, as evidenced through clinical trials other than confirmatory clinical trials
SAKIGAKE Designation System	All of the following 4 conditions
	1. The drug must be innovative. In principle, the drug include a new mode of action
	2. The drug must address a serious indication, such as a disease with high mortality or a disease with few therapeutic option and continuous severe symptoms.
	3. The drug must have prominent effectiveness
	4. Application for approval must have been submitted in Japan before anywhere else in the world

(表2) 日本の先駆け審査指定制度と諸外国の制度の比較

	SAKIGAKE designation system in Japan		Breakthrough Therapy in the United States		Priority Medicines (PRIME) in the European Union	
Year	2015		2012		2016	
Criteria	1)	Prominent effectiveness	1)	Serious conditions and unmet medical need	1)	Unmet medical need
	2)	A large medical need			2)	Potential benefit to patients with unmet medical needs
	3)	Technological innovativeness	2)	Substantial improvement on a clinically significant endpoint		
	4)	First developed and planned an application for approvals in Japan				
Prioritized review	Applicable		Not applicable		Applicable	

1-4-2 医薬品の条件付き承認制度(条件付き早期承認制度)⁷

日本では、厚生労働省が「条件付き早期承認制度」を 2017 年から通知で運用を開始し^{8,9}、2019 年に法制化され、2020 年9月から「条件付き承認制度」として施行されている^{10,11}。本制度の下で条件付き承認を受ける医薬品は、以下の 4 条件を満たす必要がある: (i) 重篤な疾病を対象とすること、(ii) 医療上の有用性が高いと認められること、(iii) 検証的臨床試験の実施が困難であるか、実施可能であっても患者数が少ないこと等により実施に相当の期間を要すると判断されること、(iv) 検証的臨床試験以外の臨床試験等の成績により、一定の有効性、安全性が示されると判断されること(表 1)^{8,9,12}。厚生労働省および PMDA は、申請時点で一定の有効性及び安全性を確認し、承認条件として市販後に必要な研究や適正使用のための施設要件などを定めている(図 1a)。

1-4-3 医療機器の条件付き承認制度(条件付き早期承認制度)⁷

医薬品と同様に、革新的医療機器に対する条件付き早期承認制度も 2017 年に開始され、2020 年9月から法律上の「条件付き承認制度」として施行されている。対象となる医療機器は以下を満たす必要がある: (i) 致命的または不可逆的で日常生活に重大な影響を及ぼす疾患を対象、(ii) 既存の治療・予防・診断法が存在しない、またはそれらと比較して著しい有効性・安全性が期待される、(iii) 臨床データにより有効性・安全性が適切に示されている、(iv) 適正使用指針とリスク管理計画が学会等と協力して構築されている、(v) 追加の臨床試験の実施が困難。承認後は、学会等と連携した市販後リスク管理により、有効性・安全性および長期性能が検証される(図 1b)。

1-4-4 再生医療等製品の条件及び期限付承認制度⁷

再生医療等製品は、ヒト由来細胞を基盤とするため品質の変動性が高く、有効性及び安全性を証明するには長期間の臨床データが必要となる。これに対応するため、2014 年 11 月に条件及び期限付承認制度が施行された。この制度では、① 有効性予測と安全性確認のための臨床データを提出、② 一定期間(最長 7 年)の条件付き承認、③ 市販後に有効性・安全性を追加で検証、④ 再申請が必要で、基準を満たさなければ承認取消、というステップ型の承認が行われる(図 1c)。

1-5 まとめ

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等においては、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等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。具体的には、キイトルーダの申請者には、市販後の使用成績調査に加えて、実施中の2つの第II相試験により局所進行性又は転移性の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)癌の臨床的有益性のデータを提出することが求められている。ローブレナの申請者には、本剤のリスク等について十分に管理・説明できる医療機関及び薬局において取り扱われるよう必要な措置を講じ、中枢神経系障害のリスクを最小化することが求められ

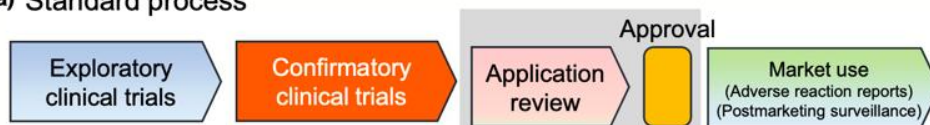
ている。ビルテプソの申請者には、市販後に検証的臨床試験を実施する義務が課されている。

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(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¹³。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¹⁴。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。

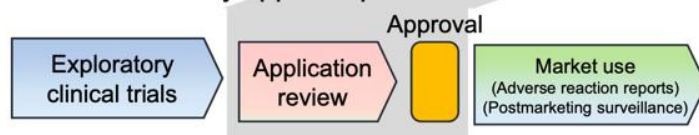
日本の条件付き承認制度と比較し、特に米国の迅速承認制度(Accelerated Approval Program)は容易に適応されている。これは、臨床的有用性を予測し得ると合理的に判断される代替エンドポイント等により評価され、これらを基に臨床的有用性が推定されるからである。一方、日本においては検証的臨床試験以外の臨床試験等の成績により、一定の有効性、安全性が示されると判断されることを要求し、より確度が高いものとなっている。近年、アルツハイマー病治療薬の承認においては特に顕著な差が生じたが、我が国は妥当な水準で審査及び承認が行われた¹⁵。

条件付き承認制度は科学的合理性を担保しつつ、革新的新薬を待ち望む患者に新たな治療法への早期アクセスを実現する薬事規制の最適化戦略である。品目の特性に応じた市販前・市販後を通じたレギュレーションがより一層浸透することにより、レギュレーションとイノベーションのハーモナイゼーションが一層進み、健康寿命の延伸、健康長寿産業の育成が加速すると考えられる。

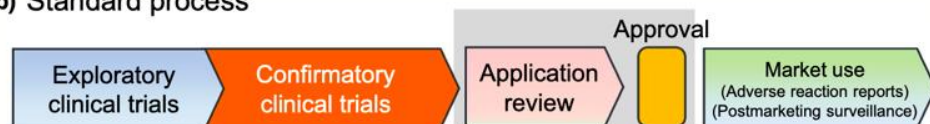
(a) Standard process



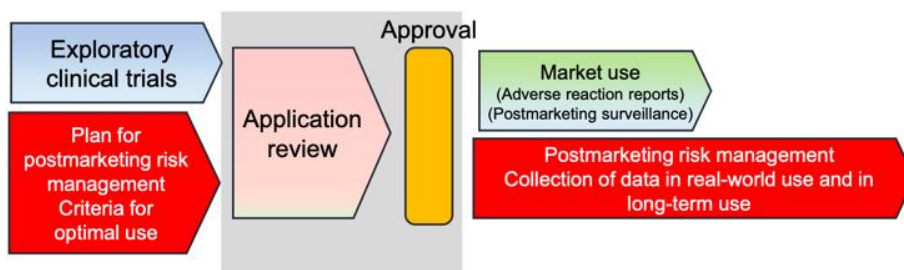
Conditional early approval process



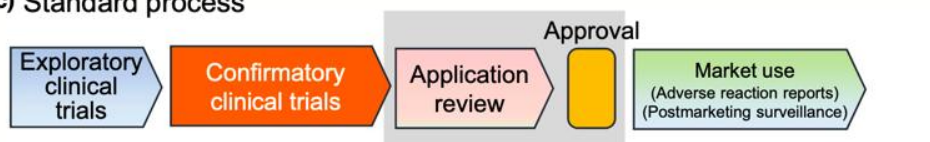
(b) Standard process



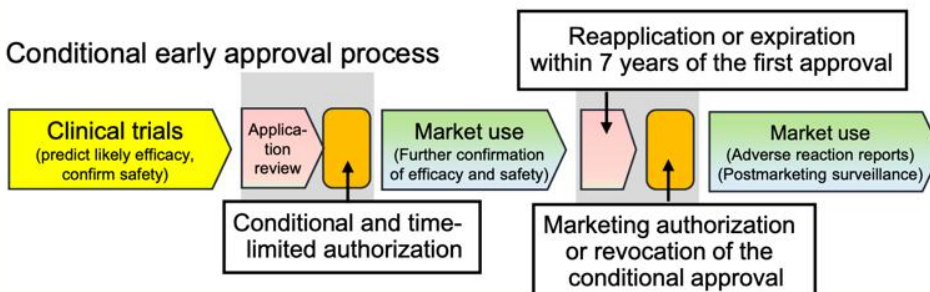
Conditional early approval process



(c) Standard process



Conditional early approval process



(図1) (a)医薬品、(b)医療機器、(c)再生医療等製品 の承認スキーム

2. 再生医療等製品及び医薬品における通常承認と条件付き承認の比較

2-1 背景

一般的に、医薬品等の開発では、市販前に、疾患の特性に応じて必要な規模の臨床試験（通常、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験）により、有効性及び安全性を評価する^{16,17}。しかしながら、適応患者数が著しく少ない疾患、病気の進行が著しく遅い疾患、生命に重大な影響がある重篤な疾患等に対する臨床試験では、合理的な時間枠の中で統計学的に適切な規模で臨床試験を実施することは困難となる。このような疾患に対して統計学的に適切な規模での臨床試験を課すことになれば、医薬品等の患者アクセススピードが遅れることにより、結果的に多くの患者の治療機会を奪うリスクが高まることになりかねない。

さて、2006年のヒトiPS細胞の開発に端を発した再生医療技術の発展に伴い、iPS細胞等を用いた再生医療等製品の創出が期待されている。再生医療等製品は、人の細胞等を用いることから個人差などを反映して品質が不均一となる。また、患者への適用では移植等の手術を伴うものもあり、その場合はプラセボ対照試験の実施が倫理的に難しい。さらに、再生医療等製品は既存治療が充実していない希少な疾患領域で開発されているため、患者数の確保が困難な場合が多い。これらの再生医療等製品の特性を踏まえ、均質でない再生医療等製品については、有効性が推定され、安全性が確認されれば、有効性等の検証的臨床試験の結果を待たずに条件及び期限付きで承認する仕組み、「条件及び期限付承認制度」が導入された¹⁸。

さらに、医薬品、医療機器についても、厚生労働省と製薬業界団体による薬事に関するハイレベル官民政策対話及び薬事・食品衛生審議会薬事分科会における議論を経て、2017年に厚生労働省発出の通知に基づき「条件付き早期承認制度」が導入された^{19,20}。本制度の導入により、患者数が少ない等の理由で検証的臨床試験の実施が困難な場合や、その実施に長期間を要する等の医薬品に

ついて、製造販売後の有効性・安全性の再確認等を承認条件として付すことによる承認事例が生じている。今般の医薬品、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（医薬品医療機器等法）の改正に伴い、これらの条件付き承認制度が医薬品医療機器等法上に位置付けられた²¹。

本項では、「条件及び期限付承認制度（再生医療等製品）」及び「条件付き早期承認制度（医薬品、医療機器）」によって承認された品目を解析することにより、条件付きの承認制度特有の市販前及び市販後を通じた有効性評価等の考え方の抽出を試みる。

2-2 再生医療等製品

再生医療等製品は、通常承認されたのべ6品目（ネピック、ゾルゲンスマ点滴静注、キムリア点滴静注、ジェイス（2つの適応追加）、テムセルHS注）、条件及び期限付承認品3品目（コラテジェン筋注用、ステミラック注、ハートシート）を調査対象とし（表3,4）、「通常承認品目」と「条件及び期限付承認品目」を比較し、条件付き承認制度における有効性評価等の考え方を抽出した²²。

2-2-1 承認前に実施された臨床試験

2-2-1-1 適応疾患等の比較

「通常承認品目」は、角膜上皮幹細胞疲弊症、脊髄性筋萎縮症、白血病・リンパ腫、水疱症、色素性母斑及び急性移植片対宿主病を適応疾患、条件及び期限付承認品目は、慢性動脈閉塞症、脊髄損傷、及び重症心不全を適応疾患としていた（表3,4）²³⁻³⁹。「通常承認品目」（6品目）は全品目が希少疾病用再生医療等製品の指定を受けていたが、「条件及び期限付承認品目」（3品目）では指定された品目はなかった（表3,4）²³⁻³⁹。これら9品目とも、標準的な治療で効果が不十分な疾患を適応対象としている点で共通であり、この点においては「通常承認品目」と「条件及び期限付承認品目」で適応疾患に大きな相違は認められていない。

2-2-1-2 試験デザイン・主要評価項目等の比較

「通常承認」では、国内第Ⅲ相、海外第Ⅰ相、国際共同試験第Ⅱ相、国内第Ⅱ相試験及び医師主導国内第Ⅲ相試験、医師主導試験、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験等が実施されており、いずれも非盲検非対照試験であった（表3）²⁸⁻³³。また、主要評価項目等は、品目毎の適応疾患、臨床的位置づけに応じて、文献情報や診療ガイドライン等に基づいて設定されていた。「条件及び期限付承認」では、国内第Ⅲ相試験・国内一般臨床試験・先進医療B、海外第Ⅱ相試験、国内第Ⅱ相試験等により評価がなされていた（表4）³⁷⁻³⁹。1品目はプラセボ対照無作為化二重盲検試験が含まれており、2品目は非盲検非対照試験のみで評価されていた（表4）。また、コラテジェン筋注用及びステミラック注では診療ガイドライン等に基づいて主要評価項目等が設定されていたが、ハートシートの主要評価項目は確立された基準ではなかった³⁷⁻³⁹。このように、「通常承認品目」と「条件及び期限付承認品目」を比較すると、試験デザインに大きな相違は認められていない。

また、主要評価項目の結果を比較すると、再生医療等製品の「通常承認品」では主要評価項目で設定した閾値等を上回る有効性が認められていた²⁸⁻³³。一方、「期限及び条件付承認品目」では、一定の有効性は期待できるものの現時点では得られた有効性に関する情報が限られていることから、引き続き有効性について検討する必要があるとされていた³⁷⁻³⁹。

2-2-1-3 通常承認と条件及び期限付承認終了後の違い

再生医療等製品9品目中7品目（通常承認4品目、条件及び期限付承認3品目）には医師及び医療施設の要件が付されている（表5）^{13-25, 27, 34-36}。「通常承認品目」は全て全症例を対象とした使用成績調査が、「条件及び期限付承認品目」は全て全症例を対象とした製造販売後承認条件評価が、それぞれ義務付けられていた。使用成績調査は、通常診療において、再生医療等製品を使用する患者の条件を定めることなく、副作用による疾病等の種類別の発現状況並びに品質、有効性及び安全性に関する情報の検出又は確認を目的としている⁴⁰。一方、製造販売後承認条件評価として実施する製造販売後臨床試験は、治験若しくは使用成績調査の成績に関する検討を行った結果得られた推定等を検証し、

又は診療においては得られない品質、有効性及び安全性に関する情報を収集することを目的としている⁴⁰。このように、両承認品目間で市販後対応の目的は異なっていた。

これまでに承認された「条件及び期限付承認品目」では、市販後に対照群比較試験の実施が課されており、コラテジェン筋注用について本品群 120 例及び対照群 80 例、ステミラック注について本品群 90 例及び対照群 179 例、ハートシートについて本品群 60 例及び対照群 120 例が目標症例数等として設定されている（表 6）³⁷⁻³⁹。このように、「条件及び期限付承認品目」では期限付承認の間に比較対照試験による評価が義務付けられており、この比較対照試験の結果が審査されたうえで「条件及び期限付」が外れ通常承認されることになる。このため、「条件及び期限付承認品目」は、「通常承認品目」（非比較対照試験のみで評価）に比して厳しい試験デザインで通常承認されることになる。

2-3 医薬品

「先駆け審査指定制度」による承認品 10 品目（テプミトコ錠、ロズリートレクカプセル、ビンダケルカプセル、ゾスパタ錠、ゾフルーザ錠、ラパリムスゲル、ビルテプソ点滴静注、ステボロニン点滴静注バッグ、エンハーツ点滴静注（胃癌効能追加）、アキシャルックス点滴静注）、「条件付き早期承認制度」による承認品 5 品目（キイトルーダ点滴静注（効能追加）、ローブレナ錠、エンハーツ点滴静注用（乳癌初回承認）、ビルテプソ点滴静注、アキシャルックス点滴静注）を調査対象とした（表 7,8）。なお、ビルテプソ点滴静注およびアキシャルックス点滴静注は両制度が適用されていた。エンハーツ点滴静注は、乳癌適用の初回承認時は条件付き早期承認制度、胃癌の効能追加は先駆け審査指定制度が適用されていた。

2-3-1 適応疾患等の比較

先駆け審査指定品目は癌（6 品目）、心アミロイドーシス、インフルエンザウイルス感染症、結節性硬化症、デュシェンヌ型筋ジストロフィー（各 1 品目）、条件付き早期承認品目は癌（4 品目）、デュシェンヌ型筋ジストロフィ

一（1品目）が適応疾患であった（表7,8）。このうち、「先駆け審査指定」は10品目中6品目が、「条件付き早期承認」では5品目中2品目が、それぞれ希少疾病用医薬品に指定されていた⁴¹⁻⁵²。条件付き早期承認品目はいずれも既存治療の効果が乏しい患者を対象としていることを考慮すると、両承認制度承認品目間で適応疾患について、顕著な相違は認められない。

2-3-2 試験デザイン、主要評価項目等の比較

先駆け審査指定品目では、3品目で国際共同第III相試験、2品目で国内第III相試験が実施されており、抗癌剤のうち3品目は国際共同第II相試験のデータが主な評価資料として使用されていた。この第II相試験は、いずれも非盲検非対照試験（ロズリートレクカプセル：51例、日本人1名を含む；テプミトコ錠：130例、日本人17例を含む；エンハーツ点滴静注（胃癌効能追加）：188例、日本人149例を含む）で実施されていた（表7）⁵³⁻⁶²。「条件付き早期承認品目」では、国際共同第II相試験や海外第I/IIa相試験の非盲検非対照試験のデータが評価資料として使用されていたが、第III相での検証的臨床試験は実施されていない。登録症例数は、キイトルーダ点滴静注は61例（日本人7例を含む）及び94例（日本人7例を含む）、ローブレナ錠は197例（日本人31例を含む）、エンハーツ点滴静注（乳癌初回承認）は184例（日本人30例を含む）であった（表8）⁴⁷⁻⁵⁰。なお、ビルテプソ点滴静注は国内第I/II相試験（16例）及び海外第II相試験（16例）、アキシャルクス点滴静注は国内第I相試験（5例）及び海外第I/IIa相試験（第I相パート9例、第IIa相パート31例）が実施されていた。

このように、「条件付き早期承認品目」の臨床試験のデザインは「先駆け承認品目」に比して探索的傾向が認められた。また、主要評価項目等は、品目毎の適応疾患、臨床的位置づけに応じて、文献情報や診療ガイドライン等に基づいて設定されており、両品目間で相違は認められていない。また、「先駆け承認品目」では主要評価項目において閾値を上回る等の有効性が示されていたが、「条件付き早期承認品目」では一部の閾値を下回っていること等により検証的評価は難しい状況にあった⁵³⁻⁶⁵。

2-3-3 承認条件の比較

承認条件を確認したところ、13 品目とも「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること」が付されていた（表 9）⁴¹⁻⁵²。また、使用成績調査の実施は、ゾフルーザ錠を除く 12 品目で義務付けられている。使用成績調査の範囲を比較すると、11 品目（ローブレナ、エンハーツ点滴静注用（乳癌、胃癌）、ロズリートレクカプセル、ビンダケルカプセル、ゾスパタ錠、ラパリムスゲル、テプミトコ錠、ビルテプソ点滴静注、ステゴロニン点滴静注バッグ、アキシャルックス点滴静注）は、全症例が対象とされていたが、キイトルーダ点滴静注では臨床試験に係る情報が限定されている癌腫について使用成績調査を実施することとされていた（表 9）⁵³⁻⁶⁵。また、ローブレナ錠、エンハーツ点滴静注用（乳癌）、ビルテプソ点滴静注、アキシャルックス点滴静注でも、処方可能な医師・医療機関等の限定、試験等終了後の成績等の提出等、品目の特性や試験成績等に応じた承認条件が付されていた（表 9）^{59, 62, 64, 65}。

例えば、キイトルーダ点滴静注の国際共同第 II 相臨床試験（164 試験）では、化学療法歴のある治療切除不能な進行・再発の MSI-High 等を有する結腸・直腸癌患者 61 例に本薬が投与され、中間判定による奏効率解析で臨床的に意義のある奏効率等が認められていた。一方、結腸・直腸癌以外の患者を対象とした国際共同第 II 相臨床試験（158 試験）では 94 例に本薬が投与され中間判定による奏効率解析が実施されたが、組み入れなかった癌腫があるため臨床的評価は限定的であった^{50, 63}。これらを踏まえ、キイトルーダ点滴静注では、MSI-High を有する固形癌のうち結腸・直腸癌を除く固形癌患者について製造販売後に調査する必要があるとの議論が部会審議の過程においてなされ、本剤使用患者の患者背景を十分把握することが義務付けられている^{63, 66}。

また、ローブレナ錠では、評価資料として国際共同第 I/II 相試験が提出されており、第 II 相パートにおいて ALK チロシンキナーゼ阻害剤の治療歴を有する非小細胞肺癌患者 197 例に本薬が投与され、全体集団及び日本人集団（31 例）においてそれぞれ 47.2%及び 51.6%の奏効が認められた⁶⁴。一方、既存の ALK チロシンキナーゼ阻害剤では認められず本薬との因果関係が否定できない

中枢神経障害が生じていたことから、リスク最小化活動として、処方医師による患者又は家族への説明、薬局への協力依頼等が設定されていた^{36, 49}。

さらに、エンハーツ点滴静注用では、臨床試験に係る情報が限定されていたため、製造販売後臨床試験（第Ⅲ相試験）により本薬の有効性及び安全性について検討することが承認条件として課されていた^{61, 65}。ビルテプソ点滴静注でも、臨床試験に係る情報が限定されていたため、製造販売後臨床試験（国際共同第Ⅲ相試験）により本薬の有効性、安全性及び忍容性を検討すること、国内レジストリを用いた有効性、安全性調査を実施することが承認条件として付されている⁵⁹。また、アキシャルックス点滴静注では、実施中の第Ⅲ相試験の結果を医療現場に提供することや本剤を用いた治療法について講習を受けることなどが課されている⁶²。

このように、先駆け審査指定品目と条件付き早期承認品目間の承認条件を比較すると、条件付き早期承認品目の方が品目毎の特異性が高い傾向にあった。

2-4 まとめ

本研究では、再生医療等製品では通常承認品 6 品目と条件及び期限付承認品 3 品目の比較、医薬品では先駆け審査指定品 10 品目と条件付き早期承認品 5 品目の比較しか行っておらず、これらの結果をもって条件付きの承認制度特有の有効性評価等の考え方を抽出することには限界がある。しかしながら、医薬品、医療機器の早期承認制度が法制化されたタイミングでこれまでの概要を整理することには一定の意義があると考え、調査を実施した。

今回の比較調査では、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。例えば、細胞加工製品で主な評価資料を比較すると、再生医療等製品の通常承認品では 1～27 施設、3～165 症例で臨床試験が実施されていたが、条件及び期限付承認品では 1～3 施設、7～17 症例であった（表 3、4）。また、医薬品の先駆け審査指定品目では 9 品目中 4 品目で第Ⅲ相試験が評価資料として提出されていたが、条件付き承認 5 品目につ

いては第Ⅲ相試験による評価は実施されていなかった。このように、条件付き承認の段階では、市販前の有効性評価のエビデンスは低い傾向にある。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及び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、再生医療等製品において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、医薬品において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。対象疾患の希少性等により統計学的に合理性のある検証的試験の実施に長期間要すること等が想定される場合に、限定された症例数の臨床試験結果により評価しなければ、医薬品等の提供が遅れ治療選択肢のない患者に重篤な事態を引き起こしてしまうことになる。このようなケースでは、安全性が確認され、有効性が推定されれば、適正使用に十分配慮した環境を確保したうえで、市販前と市販後を通して有効性を評価することで患者へのアクセスを早める「条件付き承認制度」は合理的なレギュレーションであると言える。

当然のことながら、これは審査基準を下げることや、有効性が確認されていない医薬品等を患者に投与・適用することを意味してはいない。市販後の管理を徹底することを前提に、有効な治療法がない重篤な患者に治療選択肢を提供し、治療法のない患者のリスクを低減する社会受容に適うレギュレーションであり、必要な医薬品等を迅速に提供する観点から、審査の迅速化や研究開発の支援を通じて、イノベーションの創出を促進するという医薬品医療機器等法の趣旨にも沿うものであるといえる。

キイトルーダ点滴静注の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会での議論において、有効性に関する情報が限られている固形癌にかかる市販後データの評価法が論点となった⁶⁶。「条件付き早期承認制度」は「条件及び期限付承認」と

異なり、承認後に再び承認審査を受けることはないため、結腸・直腸癌以外の固形癌に関するデータを再評価する仕組みが議論されている⁶⁶。ローブレン錠では、リスク因子等が不明な中枢神経障害に対するリスク最小化対応が議論され、医師要件及び施設要件の設定並びに薬局への協力依頼等による市販後リスク管理が承認条件とされた⁶⁸。ビルテプソ点滴静注では、症例が限定的であったため、有効性及び安全性の確認を目的とした市販後臨床試験（国際共同第 III 相試験）及び国内レジストリを用いた調査が課されている⁴⁷。エンハーツ点滴静注用（乳癌）では実施中の第 III 相試験の結果を報告すること、アキシャルクス点滴静注では実施中の第 III 相試験の結果を報告することに加えて医師要件が設定されている^{49, 52}。

このように、「条件付き早期承認制度」では、品目毎に品目特性や市販前の評価等を考慮した適切な承認条件が課されている。承認条件の解除については、PMDA での評価及び協議を経て、薬事・食品衛生審議会の下承のうえ、厚生労働省が承認条件解除の可否を決定するため、市販前の試験結果に応じて適切な承認条件を設定することで市販前・市販後を通じたレギュレーションが可能となり、このことが条件付きの承認制度の根幹を担っていると考えられる^{19, 67}。

(表3) 臨床的有効性等に関する主な評価資料(通常承認 再生医療等製品)

販売名 *申請時の海外での承認状況	申請区分	特記事項	効能、効果又は性能	臨床試験実施地域、実施施設数	相	試験デザイン	登録例数（試験名） 主要評価項目等
ネピック *本品と同様の技術を利用して開発した「Holoclar」は欧州で承認（2014 年）	(1-1) 新再生医療等製品	希少疾病用再生医療等製品	角膜上皮幹細胞症。ただし、以下の患者を除く。 ・スティーヴンス・ジョンソン症候群の患者 ・眼類天疱瘡の患者 ・移植片対宿主病の患者 ・無虹彩症等の先天的に角膜上皮幹細胞に形成異常を来す疾患の患者 ・再発翼状片の患者 ・特発性の角膜上皮幹細胞症患者	国内 5 施設	III	非遮蔽非対照試験	12 例 (EYE-01M 試験) 主要評価項目：本品移植後 52 週目における角膜上皮再建成功率（%）
				国内 4 施設	III	非遮蔽非対照試験	10 例 (EYE-01M-FU 試験) 主要評価項目：本品移植後 104 週目における角膜上皮幹細胞症の重症度
ゾルゲンスマ点滴静注 *CL-101 試験を主要な試験成績として米国承認（2019 年 5 月）	(1-1) 新再生医療等製品	希少疾病用再生医療等製品 先駆け審査指定	脊髄性筋萎縮症（臨床所見は発現していないが、遺伝子検査により脊髄性筋萎縮症の発症が予測されるものも含む）ただし、抗AAV9抗体が陰性の患者に限る	海外 1 施設	I	非盲検非対照試験	15 例 (CL-101 試験) 主な有効性評価項目：出生から永続的な呼吸補助が必要となる又は死亡までの期間
キムリア点滴静注 *B2202 試験を主要な試験成績として米国承認（2017 年 8 月）、欧州承認（2018 年 8 月）	(1-1) 新再生医療等製品	希少疾病用再生医療等製品	1. 再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病 2. 再発又は難治性の CD19 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫	国際共同 11 カ国、22 施設	II	非盲検非対照試験	92例（B2202試験） 主要評価項目：寛解率
				国際共同 10 カ国、27 施設	II	非盲検非対照試験	165例（C2201試験） 主要評価項目：奏効率
				海外 1 カ国、9 施設	II	非盲検非対照試験	35例（B2205J試験） 主要評価項目：寛解率
ジェイス	(3) 新		栄養障害型表皮水疱症及び接合部表皮水疱症	国内 4 施設	II	非盲検非対照試験	4 例 (J-TEC-EB 試験)

*表皮水疱症に対する適応を承認した国又は地域はない	効能再生医療等製品	希少疾病用再生医療等製品					主要評価項目：移植対象とした潰瘍別の最終移植後4週目における表皮形成率
				国内 1施設	III (医師主導)	非盲検非対照試験	3例 (J-TEC-01-01試験) 主要評価項目：被験者別の最終移植後4週目における表皮形成率
ジェイス *母斑切除後の創の閉鎖を目的とした適応を承認した国又は地域はない	(3) 新効能再生医療等製品	希少疾病用再生医療等製品	先天性巨大色素性母斑	国内 4施設	— (医師主導)	非盲検非対照試験	11例 (3SI-GCMN001試験) 主要評価項目：本品初回移植後12週まで又は中止日までに本品移植部位において95%以上の上皮化が認められた症例を「有効症例」と定義
					— (上記フォローアップ試験)		8例 (J-TEC-GCMN002試験) 主要評価項目：上皮化完了後の本品移植部位の状態、有害事象及び不具合の発現等
テムセルHS注 *同様の製造方法により開発した「Prochymal」がカナダ(2012年5月)、ニュージーランドにおいて承認(2012年6月)	(1-1) 新再生医療等製品	希少疾病用再生医療等製品	造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病	国内 12施設	I/II	非盲検非対照試験	14例 (JR-031-201試験) 評価項目：初回投与時から4週後又は12週後までの全反応、28日間以上継続する完全反応、又は初回投与時から観察期間終了時点である24週後までの生存
				国内 18施設	II/III		25例 (JR-031-301試験) 主要評価項目：28日間以上継続する完全反応

(表4) 臨床的有効性等に関する主な評価資料(条件及び期限付承認 再生医療等製品)

販売名 *申請時の海外での承認状況	申請区分	特記事項	効能、効果又は性能	臨床試験実施地域、実施施設数	相	試験デザイン	登録例数(試験名) 主要評価項目等
コラテジェン筋注用4mg *承認されている国又は地域はない	(1-1) 新再生医療等製品	—	標準的な薬物治療の効果が不十分で血行再建術の施行が困難な慢性動脈閉塞症(閉塞性動脈硬化症及びバージャー病)における潰瘍の改善	国内 57 施設	III	プラセボ対照無作為化二重盲検試験	54例(プラセボ15例、本品39例)(閉塞性動脈硬化症患者)(ASO第III相試験) 主要評価項目:本品又はプラセボの初回投与から12週後(又は中止時)の安静時疼痛又は潰瘍の大きさの改善率
				国内 8 施設	一般臨床試験	非盲検非対照試験	11例(バージャー病患者)(TA0一般臨床試験) 主要評価項目:初回投与12週後(又は中止時)の潰瘍の大きさの改善率
				国内 5 施設	先進医療B	非盲検非対照試験	6例(閉塞性動脈硬化症患者2例、バージャー病患者4例)(先進医療B臨床研究) 主要評価項目:初回投与から12週後又は投与中止時の安静時疼痛又は潰瘍の大きさの改善率
				国際共同 地域等 不明	III	プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験	46例(プラセボ23例、本品23例)(閉塞性動脈硬化症患者)(登録された症例数が目標症例数を大幅に下回ったことから、探索的な評価)(国際共同第III相試験) 主要評価項目:対象肢の大切断又は死亡までの時間
				米国 施設数 不明	II	プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験	104例(プラセボ26例、本品78例)(閉塞性動脈硬化症患者)(米国第II相試験) 主要評価項目:試験開始時には初回投与3カ月後のTcP02変化量とされていたが、試験途中で全ての有効性評価項目(TcP02、潰瘍、足関節収縮期血圧、足趾収縮期血圧、ABP1、TBP1、血行再建術、下肢切断、VAS、安静時疼痛等)の初回投与直前、初回投与14、28、49日後、3、6ヶ月後の各時点での評価に変更
					II	プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験	27例(プラセボ6例、本品21例)(閉塞性動脈硬化症患者)(米国追加第II相試験)

							中間解析により本品の有効性評価に適さない症例が多数組み入れられていることが明らかとなり、治験中止
					IIb	非盲検非対照試験	10例（閉塞性動脈硬化症患者）（米国第IIb相パイロット試験） 評価項目：潰瘍、安静時疼痛、下肢切断の有無、血行再建術の有無等の3、6、9、12及び18ヶ月後の各時点での評価
ステミラック注 *承認されている国又は地域はない	（1-1）新再生医療等製品	先駆け審査指定	脊髄損傷に伴う神経症候及び機能障害の改善。ただし、外傷性脊髄損傷で、ASIA機能障害尺度がA、B又はCの患者に限る。	国内 1施設	II	非盲検非対照試験	17例（STR01-03試験） 主要評価項目：脊髄損傷受傷後220（±14）日目における投与日（受傷後40±11日）直前（投与前7日以内）からAISが1段階以上改善した症例の割合
ハートシート *承認されている国又は地域はない	（1-1）新再生医療等製品	—	下記の基準のすべてを満たす、薬物治療や侵襲的治療を含む標準治療で効果不十分な虚血性心疾患による重症心不全の治療 ＜対象とする心不全の状態＞ ・NYHA心機能分類がIII又はIV度 ・安静時における左室駆出率が35%以下	国内 3施設	II	非盲検非対照試験	7例（M-51073-21試験） 主要評価項目：移植後26週目の左室駆出率変化量

(表5) 通常承認品目と条件及び期限付承認品目(再生医療等製品)における承認条件の比較

承認制度	販売名	承認条件
通常承認	ネビック	1) 角膜上皮幹細胞疲弊症に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の使用方法に関する技能や手技に伴う合併症等の知識を十分に習得した上で、角膜上皮幹細胞疲弊症の治療に係る体制が整った医療機関において「効能、効果又は性能」並びに「用法及び用量又は使用方法」を遵守して本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、必要な措置を講ずること。 2) 治験症例が極めて限られていることから、原則として再審査期間が終了するまでの間、全症例を対象に使用の成績に関する調査を実施することにより、本品使用患者の背景情報を把握するとともに、本品の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本品の適正使用に必要な措置を講ずること。 3) 本品の製造過程にフィーダー細胞として用いられているマウス胎児由来3T3-J2細胞にかかる異種移植に伴うリスクを踏まえ、最終製品のサンプル及び使用に関する記録を30年間保存するなど適切な取扱いが行われるよう必要な措置を講ずること。
	ゾルゲンスマ点滴静注	1) 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用の成績に関する調査を実施することにより、本品使用患者の背景情報を把握するとともに、本品の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本品の適正使用に必要な措置を講ずること。また、製造販売後調査等における対象患者の長期成績について、解析結果を厚生労働省及び医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。 2) 脊髄性筋萎縮症に関する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の臨床試験成績及び有害事象等の知識を十分に習得した上で、脊髄性筋萎縮症の治療に係る体制が整った医療機関において、「効能、効果又は性能」並びに「用法及び用量又は使用方法」を遵守して本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知等、必要な措置を講ずること。 3) 「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成15年法律第97号）」に基づき承認された第一種使用規程を遵守して本品を用いるよう、その使用規程の周知等、必要な措置を講ずること。
	キムリア点滴静注	1) 緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍及び造血幹細胞移植に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、サイトカイン放出症候群の管理等の適切な対応がなされる体制下で本品を使用すること。 2) 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用の成績に関する調査を実施することにより、本品使用患者の背景情報を把握するとともに、本品の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本品の適正使用に必要な措置を講ずること。
	ジェイス (先天性巨大色素性母斑)	1) 治験症例が極めて限られていることから、原則として再審査期間が終了するまでの間、全症例を対象とした使用成績調査を実施し、本品の有効性及び安全性に関する情報については使用する医師、医療機関に対し適切に情報提供し、患者に対する情報提供資料にも適切に反映すること。 2) 本品の製造過程にフィーダー細胞として用いられているマウス胎児由来 3T3-J2 細胞にかかる異種移植に伴うリスクを踏まえ、最終製品のサンプル及び使用に関する記録を 30 年間保存するなど適切な取扱いが行われるよう必要な措置を講ずること。

条件及び期限 付承認	ジェイス (栄養障害型表皮水 疱症及び接合部型表 皮水疱症)	1) 治験症例が極めて限られていることから、原則として再審査期間が終了するまでの間、全症例を対象とした使用成績調査を実施し、本品の有効性及び安全性に関する情報については使用する医師、医療機関に対し適切に情報提供し、患者に対する情報提供資料にも適切に反映すること。 2) 本品の製造過程にフィーダー細胞として用いられているマウス胎児由来 3T3-J2 細胞にかかる異種移植に伴うリスクを踏まえ、最終製品のサンプル及び使用に関する記録を 30 年間保存するなど適切な取り扱いが行われるよう必要な措置を講じること。
	テムセル HS 注	1) 緊急時に十分対応できる医療施設において、造血幹細胞移植に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、臨床検査による管理等の適切な対応がなされる体制下で本品を使用すること。 2) 再審査期間中は、本品を使用する症例全例を対象として使用成績調査を実施し、必要に応じ適切な措置を講ずること。
	コラテジェン筋注用 4mg	<承認条件> 1) 重症化した慢性動脈閉塞症に関する十分な知識・治療経験を持つ医師のもとで、創傷管理を複数診療科で連携して実施している施設で本品を使用すること。 2) 条件及び期限付承認後に改めて行う本品の製造販売承認申請までの期間中は、本品を使用する症例全例を対象として製造販売後承認条件評価を行うこと。 <期限>5年
	ステミラック注	<承認条件> 1) 緊急時に十分対応できる医療施設において、脊髄損傷の診断・治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本品の使用が適切と判断される患者に対して、バイタルサインの確認、臨床検査によるモニタリングや管理等の適切な対応がなされる体制下で本品を使用すること。 2) 条件及び期限付承認後に改めて行う本品の製造販売承認申請までの期間中は、本品を使用する症例全例を対象として製造販売後承認条件評価を行うこと。 <期限>7年
	ハートシート	<承認条件> 1) 緊急時に十分対応できる医療施設において、重症心不全及び開胸手術に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、臨床検査による管理等の適切な対応がなされる体制下で本品を使用すること。 2) 条件及び期限付承認後に改めて行う本品の製造販売承認申請までの期間中は、本品を使用する症例全例を対象として製造販売後承認条件評価を行うこと。 <期限>8年 (2019年2月に5年から8年に改訂)

(表6) 製造販売後の対策(製造販売後承認条件評価計画:条件及び期限付承認 再生医療等製品)

販売名	製造販売後承認条件評価計画(抜粋)
コラテジェン筋注用 4mg	<対象患者> FontaineⅣ度の患者で以下に該当する患者 本品群:標準的な薬物治療の効果が不十分で血行再建術の施行が困難な慢性動脈閉塞症(閉塞性動脈硬化症及びパージャー病)で、本品が投与された全患者 対照群:標準的な薬物治療の効果が不十分で血行再建術の施行が困難な慢性動脈閉塞症(閉塞性動脈硬化症及びパージャー病)で、本品が投与されない患者 <主要調査項目> 本品群では本品投与12週後、対照群では登録12週後における評価対象潰瘍(本品投与時又は登録時の壊死を伴わない最大潰瘍)の完全閉鎖率 <目標症例数> 本品群120例、対照群80例
ステミラック注	<対象患者> 急性期～亜急性期の登録時点でAIS A-Cの外傷性脊髄損傷 本品群:本調査に組み入れられ、末梢血及び骨髄液の採取を行い、本品を投与された患者 対照群:本調査に組み入れられた患者で本品を使用しなかった患者 <主要評価項目> コホート1:受傷後6~8週(49±7日)から180±30日においてAISグレードが2段階以上改善した症例の割合 コホート2:受傷後6~8週(49±7日)から180±30日においてAISグレードが1段階以上改善したAISB及びCの合計症例の割合 <目標症例数> コホート1:脊髄損傷受傷後6~8週時点のAISがA、頸髄損傷で20~70歳の患者として、本品群27例、対照群54例。 コホート2:脊髄損傷受傷後6~8週時点のAISがB又はC、頸髄損傷で20~70歳の患者として、本品群63例、対照群125例。
ハートシート	<対象患者> 本品群:本品の適用を目的として骨格筋採取が行われたすべての症例 対照群:本品の適応対象となる患者で本品を使用しなかった症例 <主要評価項目> 心臓疾患関連死までの期間 <目標症例数> 本品群:本品製造のため骨格筋採取が行われたすべての症例を対象とすることから、目標とする調査症例数は定めない。 なお、本調査症例のうち最初に登録された60例について、移植後2年以上経過した症例を対象に、生命予後を主要評価項目として対照群と比較し、本品の有効性を確認する。 対照群:120例(登録後観察期間が2年を経過した症例)

(表 7) 臨床的有効性等に関する主な評価資料(先駆け審査指定医薬品)*

販売名 *申請時の海外での承認状況	申請区分	特記事項	効能又は効果	臨床試験実施地域、実施施設数	相	試験デザイン	登録例数(試験名) 主要評価項目等
テブミトコ錠 250mg *承認されている国又は地域はない	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品	希少疾病用医薬品	MET遺伝子エクソン14スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	国際共同 11 の国と地域、 123 施設	II	非盲検非対照試験	本剤群：130例(うち日本人17例) (VISION試験) 主要評価項目：奏効率
ロズリートレクカプセル 100mg、同カプセル 200mg *承認されている国又は地域はない	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品	希少疾病用医薬品	NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌	国際共同 15 の国と地域、 84 施設	II	非盲検非対照試験	本剤群：207例(うち日本人16例) (STARTRK-2試験) 主要評価項目：奏効率
ビンダケルカプセル 20mg *承認されている国又は地域はない	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、 (6) 新用量医薬品	希少疾病用医薬品	トランスサイレチン型心アミロイドーシス(野生型及び変異型)	国際共同 54 施設、国又は地域数不明	III	プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験	プラセボ群：177 例(うち日本人 5 例) 本剤群：264 例(うち日本人 12 例) (B3461028 試験) 主要評価項目：死因を伴わない死亡及び心血管事象に関連する入院頻度
ゾスパタ錠 40mg *承認されている国又は地域はない	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品	希少疾病用医薬品	再発又は難治性の <i>FLT3</i> 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病	国際共同 14 カ国、83 施設	III	非盲検無作為化比較試験	対照群：86 例 本剤群：169 例(0301 試験) 主要評価項目：全生存期間、完全寛解と部分的血液学的回復を伴う完全寛解の割合

ゾフルーザ錠 10mg, 同錠 20mg *承認されている国又は地域はない	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品	—	A型又はB型インフルエンザウイルス感染症	国際共同 3 カ国、297 施設	III	無作為化二重盲検 並行群間比較試験	プラセボ群：231 例* 対照薬群：377 群* 本剤群：456 例* (T0831 試験) *登録後、インフルエンザ陽性と判定された例数 主要評価項目：インフルエンザ罹病期間
				国内 41 施設	III	非対照非盲検試験	本剤群：104 例* (T0822 試験) *登録後、インフルエンザ陽性と判定された例数 主要評価項目：インフルエンザ罹病期間
ラパリムス ゲル 0.2% *承認されている国又は 地域はない	医療用医薬品 (3) 新 投与経路医薬品	希少疾 病用医 薬品	結節性硬化症に伴う皮 膚病変	国内 9 施設	III	二重盲検並行群間 比較試験	プラセボ群：32例 本剤群：30例 (NPC-12G-1試験) 主要評価項目：投与開始12週後における中 央写真判定による血管線維腫の改善度
				国内 10 施設	III	非盲検非対照試験	本剤群：94例 (NPC-12G-2試験) 評価項目：投与開始52週後における中央写 真判定による血管線維腫の改善度
ビルテプソ 点滴静注 250 mg *承認されて いる国又は 地域はない	医療用医薬 品 (1) 新 有効成分含 有医薬品	希少疾 病用医 薬品 条件付 き早期 承認	エクソン53スキップ 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	国内 施設数不明	I/II	非盲検用量設定試 験	本剤群：16例 (P1/2試験)、5-17 歳 主要評価項目：筋生検によるジストロフィ ンタンパク発現及びエクソン53スキップ ング効率
				海外 2 カ国、施設数不 明	II	プラセボ対照無作 為化二重盲検並行 群間比較試験	本剤群：16例 (201試験)、4-9 歳 主要評価項目：筋生検によるジストロフィ ンタンパク発現 (ウエスタンブロット法) のベースラインからの変化
ステボロニ ン点滴静注 バッグ 9000 mg/300 mL *承認されて いる国又は 地域はない	医療用医薬 品 (1) 新 有効成分含 有医薬品		切除不能な局所進行又 は局所再発の頭頸部癌	国内 2 施設	I	非盲検非対照試験	本剤群：9例 (001試験) 評価項目：安全性及び忍容性
				国内 2 施設	II	非盲検非対照試験	本剤群：21例 (002試験) 主要評価項目：奏効率

エンハーツ 点滴静注 100 mg *承認されて いる国又は 地域はない	医療用医薬 品 (4) 新効 能医薬品、 (6) 新用量 医薬品、 (10) その 他の医薬品 (再 審査期間中 のもの)		がん化学療法後に増悪 した HER2 陽性の治癒 切除不能な進行・再発 の胃癌	国際共同 2 カ国、66 施設	II	非盲検無作為化比 較非対照試験	本剤群： 126例 (うち日本人99例) 対照薬群： 62例 (うち日本人50例) (J202試験) 主要評価項目：奏効率
アキシャルツ クス点滴静 注 250 mg *承認されて いる国又は 地域はない	医療用医薬 品 (1) 新 有効成分含 有医薬品	条件付 き早期 承認	切除不能な局所進行又 は局所再発の頭頸部癌	国内 1 施設	I	非盲検非対照試験	本剤群： 5例 (102試験) 評価項目：奏効率
				海外 7 施設、国又は地 域数不明	I/IIa	非盲検非対照試験	第 I 相パート 本剤群： 9例 第 IIa 相パート 本剤群： 31例* *1例の第 I 相パート患者を含む (101試験) 評価項目：奏効率

ビルテプソ点滴静注 250mg、アキシャルツクス点滴静注 250mg は、先駆け審査指定制度及び条件付き承認制度の適用品目

(表8) 臨床的有効性等に関する主な評価資料(条件付き早期承認制度の適用対象医薬品)

販売名 *申請時の海外での承認状況	申請区分	特記事項	効能、効果又は性能	臨床試験実施地域、実施施設数	相	試験デザイン	登録例数(試験名) 主要評価項目等
キイトルーダ点滴静注 20mg, 同点滴静注 100mg *米国において 164 試験、158 試験等により承認(2017 年 5 月)、14 の国又は地域で承認	医療用医薬品(4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品	希少疾病用医薬品	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)	国際共同 本邦を含む 9 カ国、21 施設	II	非盲検非対照試験	本剤群: 61 例(うち日本人 7 例) (KEYNOTE-164 試験) 主要評価項目: 奏効率
				国際共同 本邦含む 15 カ国、43 施設	II		本剤群: 94 例(うち日本人 7 例) (KEYNOTE-158 試験) 主要評価項目: 奏効率
ローブレナ錠 25mg, 同錠 100mg *承認されている国又は地域はない	医療用医薬品(1) 新有効成分含有医薬品	—	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	国際共同 本邦を含む 13 の国又は地域、47 施設	I/II	非盲検非対照試験	本剤群: 第 II 相パート 276 例(うち日本人 39 例) (1001 試験) 主要評価項目: 奏効率、頭蓋内奏効率
エンハーツ点滴静注 100 mg *米国において U201 試験等により条件付きで承	医療用医薬品(1) 新有効成分含有医薬品	—	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)	国際共同 本邦を含む 8 カ国、72 施設	II	非盲検非対照試験	本剤群: 253 例(うち日本人 56 例) (U201 試験) 主要評価項目: 奏効率

認 (2019 年 12 月)							
ビルテプソ 点滴静注 250 mg *承認されて いる国又は 地域はない	医療用医 薬品 (1) 新有効成 分含有医 薬品	希少 疾病 用医 薬品 先駆 け審 査指 定	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	国内 施設数不明	I/II	非盲検用量設定 試験	本剤群：16例 (P1/2試験)、5-17歳 主要評価項目：筋生検によるジストロフィンタ ンパク発現及びエクソン53スキッピング効率
				海外 2 ヲ国、施設数不 明	II	プラセボ対照無 作為化二重盲検 並行群間比較試 験	本剤群：16例 (201試験)、4-9歳 主要評価項目：筋生検によるジストロフィンタ ンパク発現 (ウエスタンブロット法) のベース ラインからの変化
アキシャルツ クス点滴静 注 250mg *承認されて いる国又は 地域はない	医療用医 薬品 (1) 新有効成 分含有医 薬品	先駆 け審 査指 定	切除不能な局所進行又 は局所再発の頭頸部癌	国内 1 施設	I	非盲検非対照試 験	本剤群：5例 (102試験) 評価項目：奏効率
				海外 7 施設、国又は地 域数不明	I/IIa	非盲検非対照試 験	第 I 相パート 本剤群：9例 第IIa相パート 本剤群：31例* *1例の第 I 相パート患者を含む (101試験) 評価項目：奏効率

(表9) 条件付き早期承認制度適用医薬品と先駆け審査指定医薬品における承認条件の比較

	販売名	承認条件
先駆け審査指定	テブミトコ錠 250mg	1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2) 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
	ロズリートレカプセル 100mg、同カプセル 200mg	1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2) 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
	ビンダケルカプセル 20mg	1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2) 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
	ゾスパタ錠 40mg	1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2) 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
	ゾフルーザ錠 10mg, 同錠 20mg	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
	ラパリムスゲル 0.2%	1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2) 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

	ステボロニン点滴静注バッグ 9000mg/300 mL	1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2) 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
	エンハーツ点滴静注 100mg ^{注)} 注) 癌化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌	1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2) 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
条件付き早期承認制度	キイトルーダ点滴静注 20mg, 同点滴静注 100mg	1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2) がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌患者を対象に実施中の2つの第Ⅱ相試験について、終了後速やかにその結果を医療現場に提供すること。 3) MSI-Highを有する固形癌のうち結腸・直腸癌を除く固形癌の有効性に関する情報が限られていることから、製造販売後、使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を十分に把握するとともに、本剤の有効性及び安全性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
	ロープレナ錠 25mg, 同錠 100mg	1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2) 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。 3) 本剤が、肺癌の診断、化学療法に精通した医師によって処方されるとともに、本剤のリスク等について十分に管理・説明できる医療機関及び薬局においてのみ取扱われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。
	エンハーツ点滴静注 100mg ^{注)} 注) 化学療法歴のある HER2 陽性の治癒切除不能又は再発乳癌（標準的な治療が困難な場合に限る）	1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2) 化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象に実施中の第Ⅲ相試験における本剤の有効性及び安全性について、医療現場に適切に情報提供すること。 3) 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例

		に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
先駆け審査指定制度 条件付き早期承認制度	ビルテプソ点滴静注	1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2) 国内での治験症例が極めて限られていることから、再審査期間中は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。 3) 本剤の有効性及び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を実施し、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。
	アキラルックス点滴静注 250mg	1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2) 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。 3) 切除不能な局所再発の頭頸部癌患者を対象に実施中の第Ⅲ相試験における本剤を用いた治療法の有効性及び安全性について、医療現場に適切に情報提供すること。 4) 本剤を用いた治療法についての講習を受け、当該治療法に関する十分な知識・経験ある医師のみによって用いられるよう、必要な措置を講じること。

3. クリニカル・イノベーション・ネットワーク(CIN)によるレジストリ活用型臨床研究の推進

3-1 背景

「条件及び期限付承認制度」及び「条件付き早期承認制度」では、市販前の臨床成績が限られるため、市販後の安全対策が重要となる。我が国では、「日本再興戦略改訂 2015」（平成 27 年 6 月閣議決定）等において、クリニカル・イノベーション・ネットワーク（CIN）構想が提示され、効率的な治験を実施できる臨床開発環境の整備や、疾患登録情報の解析等を通じた安全対策の強化を図ることとされた^{69,70}。本項では、CIN 施策について概説したうえで、臨床開発環境へのインパクト等について考察する。

3-2 CIN の概要

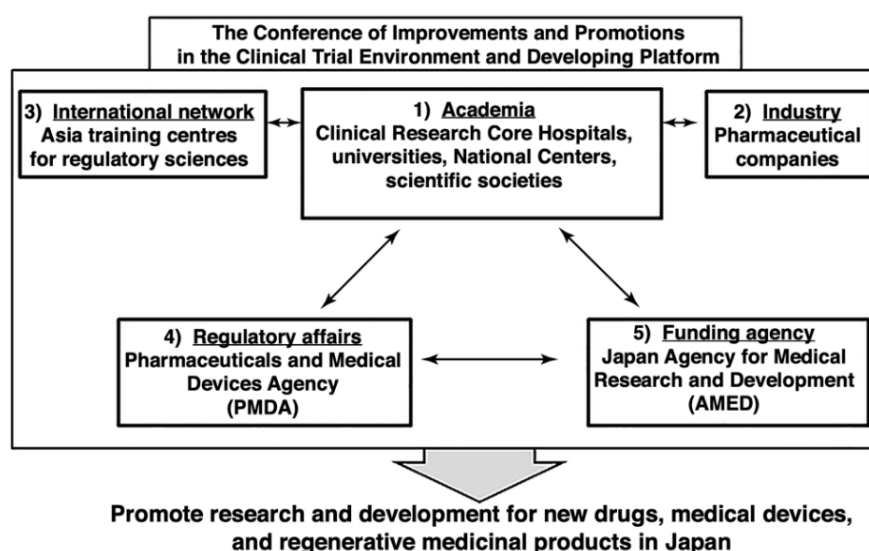
1 つの新薬が承認に至るまでの研究開発費は増加の一途をたどり、現在では 10 億ドルを超えている^{71, 72}。研究開発費の増大は新薬および医療機器開発の大きな障壁となり、患者への提供の遅れを引き起こす要因となっている。さらに、新薬開発の費用増加は薬価の上昇につながり、公的医療費の増大を招く。新薬開発のプロセスは、前臨床研究とヒトでの臨床試験に大別されるが、費用の大部分は臨床試験に関連しており、その費用は 1991 年から 2003 年の間に 10 倍に増加した⁷³。無作為化二重盲検プラセボ対照試験は、臨床試験における交絡因子を制御し、臨床的有効性を評価する唯一の信頼できる方法とされる。しかし、これらの試験は費用が高額で時間がかかり、特に被験者募集が困難であり、外的妥当性に乏しく、過度に複雑である⁷⁴。

そのため、代替として特定の疾患や患者集団に関する情報の収集を目的として構築されたデータベースであるレジストリを用いた観察研究が行われてきた。たとえば、International Cancer Benchmarking Partnership では、英国を含む 6 か国の大規模がんレジストリを利用した観察研究が進められている⁷⁵。また、スウェーデンでは冠動脈造影・血管形成術レジストリが観察研究に利用されている⁷⁶。レジストリは、国内の潜在

的患者数の把握、製薬産業への市場情報提供及び臨床試験における効率的な患者組入に有用である。また、臨床試験のヒストリカルコントロールとしても活用できる^{76, 77}。さらに、レジストリデータは実臨床データ (real-world data: RWD) の収集や、市場におけるコスト削減にも寄与し得る⁷³。

日本では、政府が 2015 年に臨床・イノベーション・ネットワーク (CIN) を通じたレジストリ基盤型臨床研究の推進を決定した。CIN は国立高度専門医療研究センター (NC) などの医療機関が連携し、症例の集積を促進して臨床研究・臨床試験の環境を改善することを目的としたネットワークである⁷⁸。2016 年以降、産学官の協働によってレジストリ基盤型臨床試験が進められている。CIN プロジェクトは 2016 年に開始され、政府は CIN 推進のために 2016 年に 31 億円、2017 年に 48 億円を計上した。CIN の目標は、2020 年までに 15 のレジストリ整備、20 のレジストリ基盤型臨床研究・臨床試験の実施、5 つのレジストリ関連ガイドラインの整備である⁷⁹。

CIN のステークホルダーには、医療機関 (臨床研究中核病院、学会、NC を含む)、産業界、医薬品医療機器総合機構 (PMDA)、日本医療研究開発機構 (AMED) が含まれ、司令塔は臨床開発環境整備推進会議であり、政府、学術機関、産業界、PMDA、AMED が参加し、CIN 推進における課題を議論する⁸⁰ (図 2)。



(図 2)臨床イノベーションネットワークの全体像

3-3 レジストリ

臨床開発環境整備推進会議は CIN の目標を設定し、毎年の重点項目リストを作成する(表 10)。2016 年には、アカデミア・PMDA・厚生労働省・産業界の連携によるレジストリ整備が重点とされた。また、6 つの国立高度専門医療研究センター(NC)および医薬基盤・健康・栄養研究所は、肺がん、胃がん、先天性心疾患、脳卒中、心不全、胎児不整脈、精神疾患、筋ジストロフィー、糖尿病、エイズ、肝炎、感染症、小児希少疾患、軽度認知障害、希少疾患に関するレジストリを整備している(表 11)。その中には、すでにパイロットスタディが動き出しているものもある。

- SCRUM-Japan: 全国規模のがんゲノムスクリーニングレジストリ。遺伝子変異情報を基に、適切な治療薬・治験薬を患者に届けることを目的とする⁸¹。化学療法歴や画像情報も収集され、外部対照群としての活用も見込まれる。
- REMUDY: 筋ジストロフィー患者を臨床試験に登録するためのレジストリで、臨床情報や疫学データ、遺伝子変異情報を含む⁸²。本疾患を対象とする新薬候補は「先駆け審査指定制度」の対象にも選ばれている^{83, 84}。
- J-MACS: 左心補助人工心臓(EVAHEART)の市販後調査レジストリ。生存率、有害事象、QOL データが収集され、市販後評価の効率化に貢献した⁸⁵。

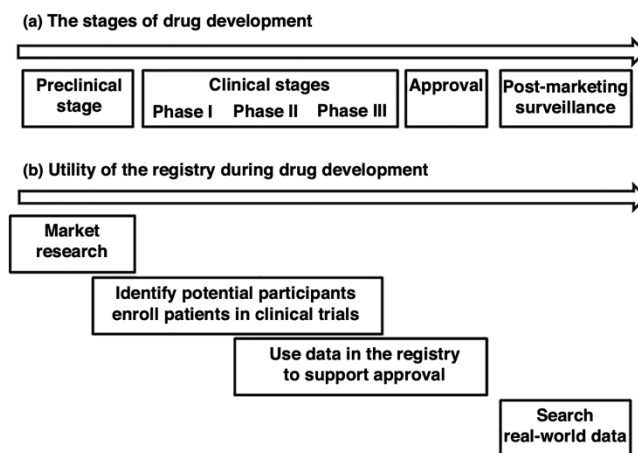
これらの例は、レジストリが市場規模の把握、臨床試験への患者登録、市販後調査などに有用であることを示している(図3)。

Clinical innovation network priorities from 2016 to 2020 in Japan	
Year	Priority
2016	Networking among stakeholders
2017	Development of registries tightly associated with regulatory sciences
2018	Acceleration of registry-based clinical research
2019	Preparation of a consortium for drug development
2020	Publication of guidelines and guidance for registry-based drug development

(表 10) クリニカルイノベーションネットワーク重点項目リスト

Examples of registries in Japan	
Affiliation	Disease
National Center of Cancer	Lung and gastric cancers
National Cerebral and Cardiovascular Center	Stroke, congenital heart disease, fetal arrhythmia, heart failure
National Center of Neurology and Psychiatry	Muscular dystrophy, mental conditions
National Center for Global Health and Medicine	Diabetes, AIDS, hepatitis, infectious diseases
National Center for Child Health and Development	Rare childhood diseases
National Center for Geriatrics and Gerontology	Mild cognitive impairment
National Institutes for Biomedical Innovation, Health, and Nutrition	Rare diseases

(表 11) 日本で整備されているレジストリの例



(図3) レジストリの活用例

一方で、レジストリの利活用にあたり、患者からのインフォームド Consent 取得方法やレジストリ保有者(アカデミア)と利用者(産業界・アカデミア)の間の契約形態、個人情報保護法の下での患者情報の適切な提供方法、レジストリ維持費の負担、さらに、PMDA によるレジストリデータを審査資料としてどのように評価するかといった課題も残されている。

3-4 まとめ

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⁸⁶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。

単群試験にレジストリを用いる際の鍵は、規制当局がレジストリ由来データを承認申請資料として認めるかどうかである。PMDA は厚生労働省、AMED とともにワーキンググループを設置し、臨床医学、統計学、疫学、試験デザイン、信頼性、規制科学の観点からレジストリの活用方法を議論している。PMDA はレジストリ開発の会議にも参加し、承認審査の立場から助言を行っている(表 12)。

Individual projects to promote the CIN		
Project	Purpose	Budget (million ¥) in 2017 (budget in 2016)
Preparation of registry	Registry for specified rare and intractable diseases	2020 (740)
	Registry for medical devices	
	Registry for historical control in approval	
	Registry for postmarketing studies	
Registry-based clinical research	Registry-based clinical research for drugs	
	Registry-based clinical research for medical devices	
User support program	Evaluation of registries in Japan, development of registry lists containing possible applications	34 (0)
	Provide one-stop service for users of registries	
Regulatory sciences for registry-based drug development	Development of guidelines and guidance for approval of drugs in registry-based clinical trials	20 (20)
Preparation of infrastructure for clinical research	Cultivation of human resources for statistics and coordination of clinical research	2760 (2300)
	Development of hard and soft infrastructure in the Clinical Research Core Hospital	
	Preparation of training centers for pharmaceuticals and medical devices regulatory affairs	
	Networking clinical research worldwide	

(表 12) クリニカル・イノベーション・ネットワーク推進のための事業

レジストリは「特定の目的に基づいて定義された集団における特定のアウトカムを評価するために、標準化されたデータを観察研究の方法で収集する組織的なシステム」である⁸⁷。レジストリを後ろ向き研究に用いる場合、研究開始時点で対象集団・曝露・アウトカム変数を明確に定義する必要がある。しかし、以下の課題は依然として残されている。

- レジストリのデータ品質と量をどう保証するのか。
- レジストリを用いた無作為化臨床試験をどのように設計するのか。
- レジストリの代表性をどのように担保し、バイアスを避けるのか。

これらは未解決であり、レジストリをヒストリカルコントロールとして活用する臨床試験におけるこれらの課題を解決するための規制科学の発展が求められる。デジタルプラットフォームの進展により、臨床試験以外のさまざまなソースから RWD を収集できるようになった。これらには、電子カルテやレセプトデータなどが含まれる⁸⁸。現時点ではレジストリは RWD のごく一部にすぎず、膨大な RWD をレジストリにどのように統合・活用する

かが課題であり、特に重要なことはデータ量だけではなく、データの質の担保である。医療分野では、世界有数の ICT とユニバーサルヘルスケア制度を活用し、医療情報を有効かつ安全に利用するプラットフォームの構築が期待されている。医療データを適切に活用することで、最先端の医薬品・治療法・医療機器の研究開発が促進される。

第3章 考察

革新的な医薬品、医療機器及び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ってきた。この潮流は米国の迅速承認制度 (Accelerated Approval Program) や EU の条件付き販売承認制度 (Conditional Marketing Authorization) と同じである。特に再生医療等製品の条件及び期限付承認制度は、最大 7 年の期限を設定し、市販後に有効性の再確認を義務付ける点で、世界的にもユニークかつ挑戦的な制度であり、日本が国際的に先駆的な制度設計を行った例といえる。

承認前データ取得の負担軽減を成立させるためには、市販後の有効性及び安全性評価の高度化が必須である。この背景において重要な役割を果たすのが、CIN を中心としたレジストリ基盤型研究である。これらは、医薬品、医療機器の条件付き承認制度や再生医療等製品の条件及び期限付承認制度が求める市販後のデータの質と量の担保に直接貢献することが可能である。既に ALS や筋ジストロフィーなど、多くの領域でレジストリが市販後評価に資する形で利用されており、日本が進めてきた RWD のインフラ整備の成果が反映されていることが確認できる。

制度の成熟と国際調和を進めるにあたり、日本が国際的に先導的な役割を果たす余地は大きい。制度運用の透明性と科学的厳密性を確保しつつ、革新的医薬品等の迅速な社会実装を可能にするレギュラトリーサイエンスの発展が期待される。

第4章 結論

本博士論文では、日本における革新的な医薬品、医療機器及び再生医療等製品への早期アクセスを実現するための薬事承認制度改革について、①条件付き承認制度、②再生医療等製品に係る条件及び期限付承認制度、③先駆的医薬品等指定制度を含む早期アクセス制度、④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、という四つの視点から総合的に検討した。

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、従来の無作為化比較試験を中心としたデータの取得を前提とする規制枠組みは、必ずしも現実的とは言い難い。さらに、これらの医薬品等の上市の遅れには倫理的な課題も内包している。この課題に対し、日本では承認前と承認後の規制に関する負担を再配分するという考え方にに基づき、条件付き承認制度を初めとする新たな制度が段階的に整備されてきた。これらの制度は、科学的合理性を確保しつつ、患者に対する迅速なアクセスを可能にする点で重要な意義を有している。

特に再生医療等製品における条件及び期限付承認制度は、最大7年という明確な期限を設定し、市販後に有効性の再確認を義務付ける二段階の承認制度を採用しており、国際的にも先進的な制度である。本論文で示した承認前臨床試験の比較分析からは、条件及び期限付承認が、通常承認に比べて承認前エビデンスの要求水準を一定程度軽減する一方、市販後により厳格な評価と管理を課す制度であることが明らかとなった。この二段階制は、革新的な医療技術の社会実装を加速させるだけでなく、医療現場における安全性確保という要請にも応える仕組みであると評価できる。

一方で、承認前データの柔軟性を正当化させるためには、市販後における有効性及び安全性評価の高度化が不可欠である。その基盤として重要な役割を果たすのが、CINを中心としたレジストリ基盤型研究である。CINの取り組みは、患者登録の効率化、市販後調査の合理化、さらにはレジストリを活用した新たな臨床試験デザインの可能性を示してきた。ALSや筋ジストロフィー、がん領域などでの実例は、日本におけるRWDの活用が着実に進展していることを示している。

しかしながら、レジストリ基盤型研究の本格的な活用に向けては、データ品質の保証、代表性の確保及びバイアスの制御など未解決の課題も多い。特に、レジストリ由

来データの承認審査資料としての利用可能な範囲については、規制当局とアカデミア、産業界が共通の理解の下で科学的議論を積み重ねる必要がある。

まず、日本の薬事規制は、製品特性を踏まえた柔軟な薬事承認制度のもとで、精緻な市販後評価による科学的根拠の継続的な確立を積極的に進めていくべきである。市販後評価の精緻化にあたり、レジストリをはじめとする RWD の活用を推進することにより、レジストリの質と量の両方の充実化が図られ、将来の革新的な医薬品等の臨床開発につながることが可能であると考えられる。さらに、RWD を対照群として利用した医薬品等の承認にあたり、それに加えて市販後評価の充実化をはかることにより、レジストリの質と量の充実化と RWD の活用促進の好循環を創出可能であると考ええる。

日本は、国民皆保険制度と高度な医療情報基盤を有しており、これらを活かしたレジストリ・RWD 活用型の規制モデルを国際的に発信できる立場にある。本博士論文で検討した事項は、今後の制度改正のみならず、国際的なレギュラトリーサイエンスの発展にも資する知見を提供するものである。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。

第5章 謝辞

本稿を終えるにあたり、ご指導を賜った、大阪大学大学院薬学研究科 毒性学分野教授 堤康央 先生、心血管創薬学分野教授 岡田欣晃 先生、医薬品・医療機器規制科学分野教授 近藤昌夫 先生に深く謝意を表します。

第6章 参考文献

1. US Food and Drug Administration. Fast track, breakthrough therapy, accelerated approval, priority review.
<https://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Fast/default.htm>
2. <https://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Fast/default.htm>
3. European Medicines Agency. Conditional marketing authorization.
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>
4. <https://www.ema.europa.eu/en/human-medicines-regulatory-information>
5. <https://www.mhlw.go.jp/english/policy/health-medical/pharmaceuticals/140729-01.html>
6. Ministry of Health, Labour and Welfare, Strategy of SAKIGAKE
<https://www.mhlw.go.jp/english/policy/health-medical/pharmaceuticals/dl/140729-01-01.pdf>
7. <https://www.pmda.go.jp/files/000221880.pdf>
8. Notification No. 1020-1 of 2017 of the PSHEB/PED
<https://www.pmda.go.jp/files/000227089.pdf>
9. Notification No. 0731-1 of 2017 of the PSEHB
<https://www.pmda.go.jp/files/000227090.pdf>
10. The Pharmaceutical and Medical Devices Act. Article 23-26, Act No. 63 of 2019
<https://www.mhlw.go.jp/content/000489905.pdf>
11. Cabinet Order No. 39 of Reiwa 2.
<https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/hourei/H200311I0020.pdf>

12. Matsushita S, Tachibana K, Nakai K, Sanada S, and Kondoh M, A review of the regulatory framework for initiation and acceleration of patient access to innovative medical products in Japan. *Clin Pharmacol Ther*, 106, 508–511, 2019.
13. Matsuhita S, Tachibana K, Kondoh M, The clinical innovation network: a policy for promoting development of drugs and medical devices in Japan. *Drug Discov Today*, 24, 4–8, 2019.
14. A report of the conference of improvements and promotions in the clinical trial environment and developing platform, March 13 2019.
<https://www.mhlw.go.jp/content/10801000/000487614.pdf>
15. レケンビ点滴静注 審査報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(令和5年8月25日)
16. ICH E8 ガイドライン, 臨床試験の一般指針(1998)
17. 「臨床試験のための統計的原則」について、医薬審第1047号、平成10年11月30日
18. 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(昭和35年法律第145号)第23条の26
19. 医薬品の条件付き早期承認制度の実施について、平成29年10月20日薬生薬審発1020第1号
20. 革新的医療機器条件付き早期承認制度の実施について、平成29年7月31日薬生発0731第1号
21. 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公布について、令和元年12月4日薬生発1204第1号
22. 再生医療等製品:条件及び期限付承認、独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 2020-11-03.
<https://www.pmda.go.jp/files/000199506.pdf>
23. ネピック 添付文書(2020年3月第1版)
24. ゴルゲンスマ点滴静注 添付文書(2020年3月第1版)
25. キムリア点滴静注 添付文書(2019年4月第1版)
26. ジェイス 添付文書(2019年9月第11版)
27. テムセルHS注 添付文書(2017年1月第2版)
28. ネピック 審査報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(令和2年2月7日)

29. ゴルゲンスマ点滴静注 審査報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構
(令和2年2月7日)
30. キムリア点滴静注 審査報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(平成
31年2月4日)
31. ジェイス(先天性巨大色素性母斑) 審査報告書、独立行政法人医薬品医療機器
総合機構(平成28年9月1日)
32. ジェイス(栄養障害型表皮水疱症及び接合部型表皮水疱症) 審査報告書、独立
行政法人医薬品医療機器総合機構(平成30年11月5日)
33. テムセル HS 注 審査報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(平成27
年8月11日)
34. コラテジェン筋注用 添付文書(2019年3月第1版)
35. ステミラック注 添付文書(2018年12月第1版)
36. ハートシート 添付文書(2019年2月第5版)
37. コラテジェン筋注用 審査報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(平成
31年2月4日)
38. ステミラック注 審査報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(平成30年
11月12日)
39. ハートシート 審査報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(平成27年8
月7日)
40. 平成26年厚生労働省令第90号
41. テプミトコ錠 添付文書(2020年3月第1版)
42. ロズリートレクカプセル 添付文書(2020年2月第3版)
43. ビンダケルカプセル 添付文書(2019年11月第1版)
44. ゴスパタ錠 添付文書(2019年8月第3版)
45. ゴフルーザ錠 添付文書(2019年7月第7版)
46. ラパリムスゲル 添付文書(2019年6月第5版)
47. ビルテプソ点滴静注 添付文書(2020年4月第2版)
48. ステゴロニン点滴静注バッグ 添付文書(2020年5月第2版)
49. エンハーツ点滴静注用 添付文書(2020年9月第3版)
50. キイトルーダ点滴静注 添付文書(2019年12月第1版)
51. ローブレナ錠 添付文書(2018年9月第1版)

52. アキシャルックス点滴静注 添付文書(2020 年 9 月第 1 版)
53. テプミトコ錠 審査報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(令和 2 年 2 月 10 日)
54. ロズリートレクカプセル 審査報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(令和元年 5 月 21 日)
55. ビンダケルカプセル 審査報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(平成 31 年 2 月 12 日)
56. ゾスパタ錠 審査報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(平成 30 年 8 月 2 日)
57. ゾフルーザ錠 審査報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(平成 30 年 1 月 17 日)
58. ラパリムスゲル 審査報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(平成 30 年 2 月 16 日)
59. ビルテプソ点滴静注 審査報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(令和 2 年 2 月 19 日)
60. ステボロニン点滴静注バッグ 審査報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(令和 2 年 2 月 6 日)
61. エンハーツ点滴静注用(胃癌) 審査報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(令和 2 年 8 月 21 日)
62. アキシャルックス 審査報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(令和 2 年 8 月 19 日)
63. キイトルーダ点滴静注 審査報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(平成 30 年 11 月 19 日)
64. ローブレナ錠 審査報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(平成 30 年 8 月 17 日)
65. エンハーツ点滴静注用(乳癌) 審査報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(令和 2 年 2 月 17 日)
66. キイトルーダ点滴静注 平成 30 年 11 月 29 日 薬事・食品衛生審議会 医薬品第二部会 議事録
67. 医療用医薬品の全例調査方式による使用成績調査に関する Q&A について、令和元年 8 月 8 日 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課 事務連絡

68. ローブレンナ錠 平成 30 年 8 月 29 日 薬事・食品衛生審議会 医薬品第二部会議事録
69. 「日本再興戦略改訂 2015」(平成 27 年 6 月閣議決定)
70. 「日本再興戦略 2016」(平成 28 年 6 月閣議決定)
71. DiMasi JA, Grabowski HG, The cost of biopharmaceutical R&D: is biotech different? *Manage Decis Econ*, 28, 469–479, 2007
72. Paul SM, Mytelka DS, Dunwiddie CT, Persinger CC, Munos BH, LindborgSR, Schacht AL, How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nat Rev Drug Discov*, 9, 203–214, 2010
73. DiMasi JA, Hansen RW, Grabowski HG. The price of innovation: new estimates of drug development cost. *J Health Econ*, 22, 151–185, 2003
74. Lauer MS, D'Agostino RB, The randomized registry trial—the next disruptive technology in clinical research. *N Engl J Med*, 369, 1579–1581, 2013
75. Coleman MP, Forman D, Bryant H, Butler J, Rachet B, Maringe C, Nur U, Tracey E, Coory M, Hatcher J, McGahan CE, Turner D, Marrett L, Gjerstorff ML, Johannesen TB, Adolfsson J, Lambe M, Lawrence G, Meechan D, Morris EJ, Middleton R, Steward J, Richards MA; ICBP Module 1 Working Group. Cancer survival in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden, and the UK, 1995–2007 (the International Cancer Benchmarking Partnership): an analysis of population-based cancer registry data. *Lancet*, 377, 127–138, 2011
76. Fröbert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, Omerovic E, Gudnason T, Maeng M, Aasa M, Angerås O, Calais F, Danielewicz M, Erlinge D, Hellsten L, Jensen U, Johansson AC, Kåregren A, Nilsson J, Robertson L, Sandhall L, Sjögren I, Ostlund O, Harnek J, James SK; TASTE Trial., Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*, 369, 1587–1597, 2013
77. Jorde UP, Kushwaha SS, Tatrooles AJ, Naka Y, Bhat G, Long JW, Horstmanshof DA, Kormos RL, Teuteberg JJ, Slaughter MS, Birks EJ, Farrar DJ, Park SJ; HeartMate II Clinical Investigators., Results of the destination therapy post-food and drug administration approval study with a continuous flow left ventricular assist device: a prospective study using the INTERMACS registry (Interagency

- Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). *J Am Coll Cardiol*, 63, 1751–1757, 2014
78. “Healthcare Policy”; Approved by Cabinet July 22, 2014 Partially Revised February 17, 2017
79. http://jimin.ncss.nifty.com/pdf/news/policy/127993_01.pdf
80. <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-isei.html?tid=291058>
81. Bando H, The current status and problems confronted in delivering precision medicine in Japan and Europe. *Curr Probl Cancer*, in press
82. Nakamura H, Kimura E, Mori-Yoshimura M, Komaki H, Matsuda Y, Goto K, Hayashi YK, Nishino I, Takeda S, Kawai M. Characteristics of Japanese Duchenne and Becker muscular dystrophy patients in a novel Japanese national registry of muscular dystrophy (Remudy). *Orphanet J Rare Dis*, 8, 60, 2013
83. Semed, Muscular Dystrophy News Today, 2016
84. <http://www.mhlw.go.jp/english/policy/health-medical/pharmaceuticals/140729-01.html>
85. Saito S, Yamazaki K, Nishinaka T, Ichihara Y, Ono M, Kyo S, Nishimura T, Nakatani T, Toda K, Sawa Y, Tominaga R, Tanoue T, Saiki Y, Matsui Y, Takemura T, Niinami H, Matsumiya G; J-MACS Research Group., Post-approval study of a highly pulsed, low-shear-rate, continuous-flow, left ventricular assist device, EVAHEART: a Japanese multicenter study using J-MACS. *J Heart Lung Transplant*, 33, 599–608, 2014
86. Ording AG, Cronin-Fenton D, Ehrenstein V, Lash TL, Acquavella J, Rørth M, Sørensen HT, Challenges in translating endpoints from trials to observational cohort studies in oncology. *Clin Epidemiol*, 8, 195–200, 2016
87. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User’s Guide
88. Use of real-world evidence support regulatory decision