

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

令和 6 年〇月〇日

1. はじめに

近年、医薬品産業を取り巻く環境の変化に伴い、ドラッグ・ロスの発生や安定供給の懸念など、様々な問題が生じていることが指摘されている。特に、海外で承認されている医薬品が日本では開発に着手すらされない、「ドラッグ・ロス」が拡大しているとの指摘がある。この原因としては、日本の医薬品市場の魅力低下や創薬環境・薬事制度等があると考えられ、複数の要因が複合的に関わっている。こうした問題意識の下、日本の医療水準の維持及び向上のために必要な「革新的な医薬品や医療ニーズの高い医薬品の日本への早期上市」、「医薬品の安定供給」を確保する観点から、現状の課題を踏まえ、流通や薬価制度、産業構造の検証などの幅広い議論を行うため、厚生労働省において「医薬品の迅速・安定供給実現に向けた総合対策に関する有識者検討会」が開催され、令和5年6月9日に報告書がとりまとめられた。

当該報告書においては、医薬品の安定供給、創薬力の強化、ドラッグ・ラグ／ドラッグ・ロスの解消、適切な医薬品流通に向けた取組といった観点から幅広く検討課題が整理された。このうち、主に薬事規制に関係する事項を中心に、具体的な対応策についての検討を進めることを目的として、「創薬力の強化・安定供給の確保等のための薬事規制のあり方に関する検討会」を開催することとした（検討会構成員は別紙参照）。

令和5年7月から令和6年3月までの間、計9回開催された本検討会の議論の結果を以下のとおり報告する。

2. 希少疾病用医薬品の指定のあり方

(1) 背景

製薬業界からは、日本の希少疾病用医薬品（オーファンドラッグ）の指定範囲は欧米と比べて狭く、これが日本における開発促進を妨げる要因のひとつとなっていると指摘されている。希少疾病用医薬品の指定は、開発のインセンティブとなるものであるが、指定を拡充することのみをもってドラッグ・ロスの問題が全て解決できるものではない。

その一方、日本製薬工業協会のアンケート結果¹によると、希少疾病用医薬品に指定されなかったことにより開発計画に影響を与えた品目は、86品目中13品目あり、実際の開発に一定の影響を与えていると考えられる。また、特にベンチャー企業においては、投資の呼び込みに当たって希少疾病用医薬品の指定は大きな要素であると言われている。このため、日本の創薬環境を改善し、多くの革新的な医薬品がより早期に医療現場に届けられるよう、希少疾病用医薬品の指定要件について、「輪切り」の要件の明確化、医療上の必要性の要件の明確化、指定の早期化と取り消し要件の明確化の3つの観点から、必要な見直しを検討した。

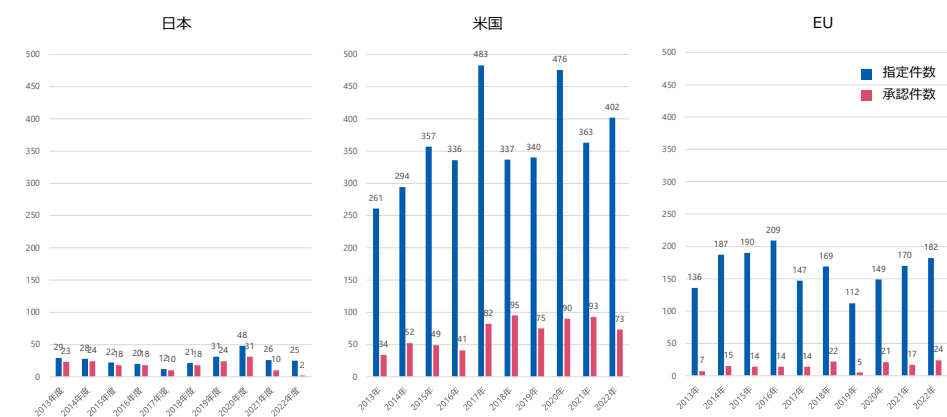
¹ 柏谷祐司ら、「国内における希少疾病用医薬品の開発促進に対する課題—希少疾病用医薬品開発企業アンケート結果より—」レギュラトリーサイエンス学会誌 11 (3), 213-221, 2021

(2) 検討会における議論

検討会では、オーファンドラッグの指定・承認件数の日米欧の比較（図1）が示され、欧米と比較して日本の指定件数が少ないこと、指定の割合に対する承認の割合が高いことなどが確認された。また、オーファン制度の日米欧比較（図2）が示され、日米欧いずれにおいてもオーファンドラッグの指定を受けることで優遇措置が受けられるが、現状では日本においてのみ優先審査の優遇措置があることが確認された。このほか資料²に基づいて議論が行われた。

オーファンドラッグの指定・承認件数（日米欧）

日本は、欧米と比較してオーファンドラッグの指定数が少ない。



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

出典：FDA Website (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/opd/index.cfm>)

出典：EMA Website (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview>)

図1 オーファンドラッグの指定・承認件数（日米欧）

² <https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/001118955.pdf>

オーファン制度の日米欧比較

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

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

図2 オーファン制度の日米欧比較

(3) 対応の方向性

① 「輪切り」の要件の明確化

いわゆる「輪切り申請」は、特定の疾患の患者数に関して、医学薬学上の明確な理由なしに、「重篤な」等の接頭語あるいは、ただし書きを追加することによって、患者数を5万人未満として計算することとされており、希少疾病用医薬品制度においては認められていない。この解釈が厳格に運用され、本来、開発支援の対象となるべき疾患領域であるにも関わらず、指定対象から外れている場合があるとの指摘がある。例えば、作用の強い生物学的製剤であり、軽症の患者には使用されることが想定されないため、重症の患者に限定して開発を進める場合や、対象疾患の患者数は5万人以上であるものの、医薬品による治療が必要となる患者数は5万人未満であると推定される場合であっても、「輪切り」に該当するとされる場合があった。

このような開発の進め方は、創薬開発においては必ずしも不適切なものではないと考えられる。また、仮に将来的にさらなる適応拡大が想定される場合であっても、まず直近の開発対象への開発が行われなければ将来的な拡大もされないことから、希少疾病用医薬品としての該当性は、企業が開発対象とする最小単位に対して検討する必要があると考えられる。このため、例えば、年齢層(小児を含む)、治療ライン、リスク分類、投薬の必要性等を含め、医学薬学上の検討に基づき、高いアンメットニーズがありつつも開発が進んでいない範囲に限定した対象疾患に対して製造販売をしようとするのであれば、当該疾患については「輪切り」には該当しないことを明確化すべきとした。ただし、疾患全体の患者数が5万人を大幅に超える場

合などは、推計は複数の根拠に基づき慎重に確認し、最大数を採用するなど保守的に行うべきものとした。

② 医療上の必要性の要件の明確化

指定要件の一つである「代替する適切な医薬品等又は治療方法がないこと」の範囲が不明瞭であるため、既承認薬があれば、その効果の程度によらず代替する適切な医薬品があると判断される場合がある。例えば、生命予後に重大な影響のある疾患であって、承認されている医薬品では必ずしも十分に奏功が認められない場合であって、当該疾患に対する新規作用機序の医薬品の開発を行おうとする場合などにおいても、代替する医薬品がある場合に該当すると考えられてきた。

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

また、指定要件のうち「既存の医薬品等と比較して、著しく高い有効性又は安全性」の範囲が不明瞭であるため、既承認薬と直接比較した臨床試験の結果が求められる場合があった。例えば、海外のガイドラインにおいては国内既承認薬は第二選択、候補薬は第一選択である場合も、それらを直接比較した臨床試験の結果が必要とされる場合があった。また、既承認薬はある特定の副作用に係る警告がなされており、候補薬の既承認の効能ではそのような警告がない場合に、候補薬について適応追加しようとする場合も、著しく高い安全性があるとは認められない場合があった。

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

③ 指定の早期化と取り消し要件の明確化

指定要件のうち、開発の可能性に係る要件として「その開発に係る計画が妥当であると認められること」の範囲が不明瞭であるため、第Ⅱ相試験が完了し、第Ⅲ相

試験の計画がPMDAと合意している、第Ⅲ相試験の結果が得られている、といった開発段階であることを求められる場合があった。しかしながら、特にベンチャー企業では、希少疾病用医薬品に指定されていることをもって、投資を呼び込み、日本の臨床開発に着手可能となる場合があるため、臨床開発の後期にならなければ指定を受けられない場合、日本への開発を断念する場合がある。

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

指定の早期化に伴い、開発の進捗に伴い指定要件を満たさなくなった場合には、指定取り消しとなる取扱を明確化することとされた。具体的には、次のような場合であって、指定要件を満たさなくなると考えられる場合に、取り消しを行うことが想定される。

- ・臨床的位置付けが同様で、代替薬となり得る医薬品が承認された場合
- ・臨床試験で達成基準を満たさなかった場合
- ・安全性を根拠に指定された場合であって、開発の進展に伴い指定の根拠とした安全性上の優位性を確保できなくなった場合

④ オーフアン指定要件の見直しに伴う優遇措置等の取扱いについて

PMDAの審査期間の目標値は、優先審査で9か月、通常審査で12か月であるところ、令和3年度の実績はそれぞれ8.5か月、11.7か月でありリソースに余裕はなく、優先審査品目の増加に対応するためにはさらなる体制強化が必須である。このため、PMDAの体制強化を並行して検討することとし、それが実現するまでの間は優先審査の対象品目については、従来の優先審査の要件を満たすものの範囲とすることとされた。

新医薬品の承認は、薬事・食品衛生審議会における審議後、事務手続を経て厚生労働大臣が承認することにより行われている。新規医薬品については、年8回（1,2,4,5,7,8,10,11月）程度審議会を開催しているが、承認は年4回（3,6,9,12月）のみ行っているため、審議会から承認まで2か月程度の期間を要する場合がある。この点について、いずれの品目についても、審議会開催後、速やかに承認することとし、審議会から承認までの期間の短縮を図ることとされた。これにより、PMDAの実質的審査に充てられる時間を確保し、希少疾病用医薬品の優先審査にも対応しやすくなることが期待される。

(4) 検討会後の対応状況

検討会の議論を踏まえ、次の通知を発出した。

- ・「希少疾病用医薬品等の指定に関する取扱いについて」の一部改正について（令和6年1月16日医薬薬審発0116第1号、医薬機審発0116第1号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長、厚生労働省医薬局医療機器審査管理課長連名通知）
- ・希少疾病用医薬品の指定に関する取扱いについての質疑応答集（Q&A）について（令和6年1月16日厚生労働省医薬局医薬品審査管理課事務連絡）
- ・「優先審査等の取扱いについて」の一部改正について（令和6年1月16日医薬薬審発0116第2号、医薬機審発0116第2号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長、厚生労働省医薬局医療機器審査管理課長連名通知）
- ・「再審査期間の取扱いについて」の一部改正について（令和6年1月16日医薬薬審発0116第3号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知）

3. 小児用医薬品の開発促進に資する薬事審査等のあり方

(1) 背景

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

欧米では、その対策の一つとして、成人の医薬品開発時に小児用医薬品の開発計画策定を義務づける等の取組を行っている。欧米の制度を参考にしつつ、我が国の状況も踏まえながら、小児用医薬品開発を成人用と同時に進めるための仕組みや、その実効性を高めるための対応を検討した。

(2) 検討会における議論

検討会では、従来行われていた小児用医薬品の開発を促進するための施策として、特定用途医薬品指定制度（図3、4）や、再審査期間の運用（図5）について紹介された。このほか資料³に基づいて議論が行われた。

また、参考人として出席した令和4年度厚生労働科学特別研究「小児がん及び小児希少難治性疾患に係る医薬品開発の推進制度に資する調査研究」の研究代表者（東京理科大学薬学部薬学科・鹿野真弓教授）から、小児がん及び小児希少難治性疾患に係る医薬品開発の推進に資する調査研究の結果（海外制度の調査や国内関係者へのアン

³ <https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/001118959.pdf>

ケート調査の結果) について報告された⁴。

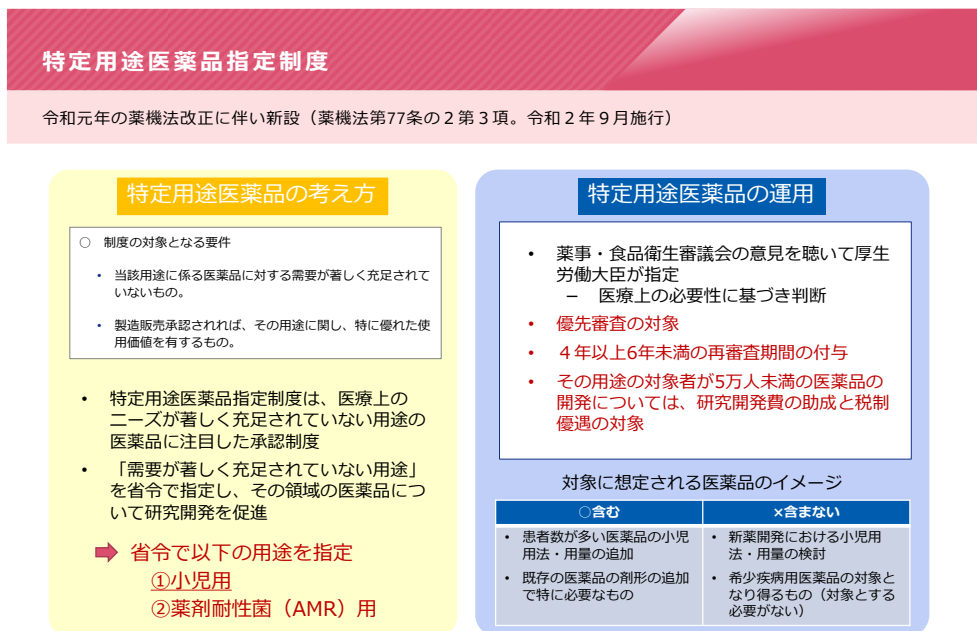


図3 特定用途医薬品指定制度

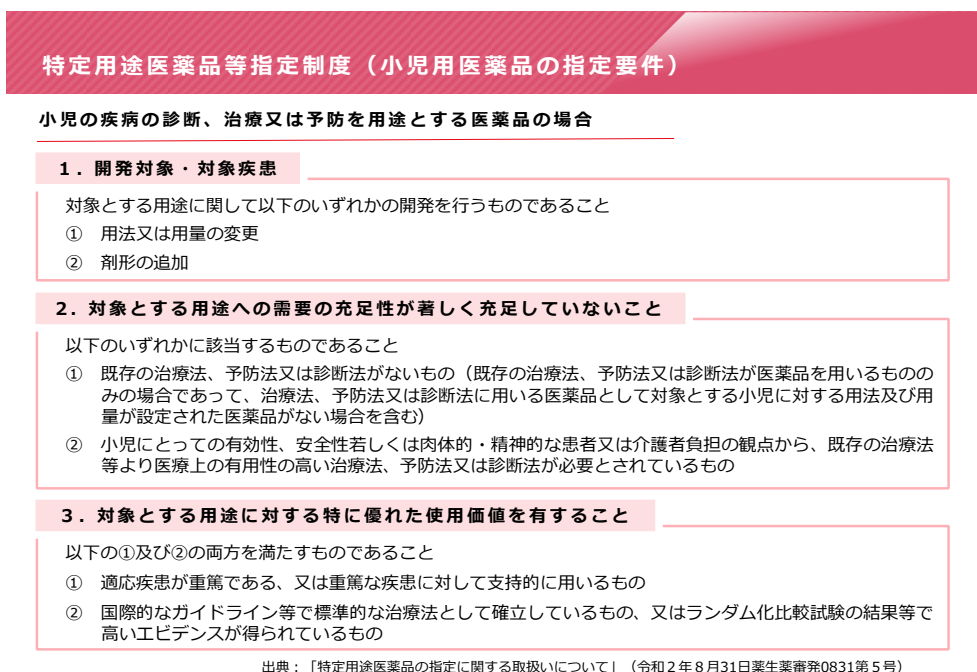


図4 特定用途医薬品等指定制度（小児用医薬品の指定要件）

⁴ <https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/001118957.pdf>

小児用医薬品にかかる再審査期間の運用

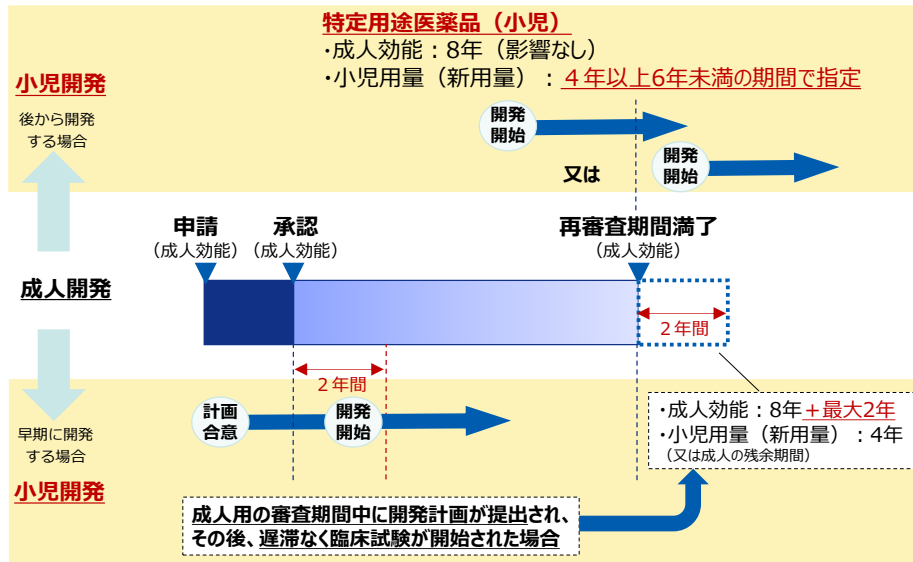


図5 小児用医薬品にかかる再審査期間の運用

（3）対応の方向性

欧米同様に小児用の開発を義務付けるべきではないかという意見がある一方、義務化することで成人を含めて我が国での医薬品開発が滞る可能性も考えられる。義務化されている欧米においても、実際には、免除や猶予の規定があり、その適用を求めて企業と審査当局との間で多くの折衝が行われており、また、小児剤形について同時開発は必ずしも達成できていない、という意見もある。

このため、新有効成分、新効能の医薬品については、成人用の開発時に、企業判断で小児用の開発計画を策定し、PMDAが確認する仕組みを設けるべきこととした。この際、必ずしも成人と小児において適応症が同一とは限らず、例えば、がんを対象とした分子標的薬の場合、成人と小児でがんの種類が異なっても、その分子標的または作用機序に共通性があれば、確認の対象となり得るとした。また、企業による開発計画策定を促すインセンティブについても別途検討が必要とした。既承認医薬品については、特定用途医薬品指定制度を引き続き活用しつつ、更なる活用に向けた制度のあり方を検討すべきこととした。

さらに、小児用の開発の優先度については、企業の判断によるほか、専門学会等の要望や評価を踏まえ、優先度に関する検討を行い、結果を公表することにより、企業の開発計画に示唆を与え、優先度の高い品目の開発に関して産官学で協力がしやすくなることが期待される。

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

このため、以下のような取組により、小児の治験実施の要否に関する考え方を整理し、明確化すべきとした。

- ・ 国際的に用いられているモデリング&シミュレーション (M&S) の活用や、海外データ、文献情報等により有効性・安全性が説明できる場合を整理し、明確化する。
- ・ 新有効成分や新効能医薬品については、少なくとも 10-12 歳以上の小児においては、一定の条件を満たせば、成人の承認申請時に併せて評価可能な場合があること（「成人と合わせて評価可能な小児（10 歳又は 12 歳以上の小児）の臨床評価の留意点について」（令和 2 年 6 月 30 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））を周知する。

上記に関する相談への対応を含め、PMDA に小児用医薬品に特化した相談枠を新設すべきとされた。

加えて、例えば、地域において中心的に小児剤形に対応する薬局を設置するなど、小児剤形を利用しやすくなる仕組みを検討すべきこととした。

（4）検討会後の対応状況

検討会の議論を踏まえ、次の通知を発出した。

- ・「成人を対象とした医薬品の開発期間中に行う小児用医薬品の開発計画の策定について」（令和 6 年 1 月 12 日医薬薬審発 0112 第 3 号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知）

4. 我が国の承認審査における日本人データの必要性の整理（国際共同治験に参加する場合の日本人第 1 相試験の必要性）

（1）背景

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

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

の迅速な実用化を両立するため、国際共同治験実施前の日本人第1相試験の必要性に係る考え方を整理することとした。

(2) 検討会における議論

検討会での議論は、2回に分けて行われた。

1回目の議論は、事務局作成の資料⁵に基づいて行われた。また、日本製薬工業協会・柏谷構成員から資料⁶が提出された。

製薬業界の意見としては、次のような内容が示された。

国際共同治験の参加前に日本人第1相試験を実施すると、国際共同治験への日本の参加の遅れ、日本の不参加、さらには日本での開発断念に繋がる場合がある状況を踏まえ、日本人第1相試験の実施に関して、製薬業界からは次のような意見を受けている。

- 国際共同治験に参加する前に、日本人第1相試験の実施が原則として必要であるとの現在の考え方を変更し、利用可能なデータから安全性・忍容性のリスクが説明でき許容・管理可能な場合には、日本人第1相試験を実施せずとも、国際共同治験に参加できる考え方を原則としてはどうか。
- 日本人第1相試験の要否についてPMDAと企業の判断の基準にはギャップがある。安全性・忍容性のリスク評価についての観点や考え方を可能な限り具体的に文書化することで、PMDAや治験実施施設、企業（ベンチャーを含む）を含めた関係者の共通理解を高めたい。

また、現時点のPMDAの考え方としては、次のような内容が示された。

国際共同治験に日本が遅滞なく参加し、迅速な薬事承認に結びつける観点から、日本人第1相試験*の実施に関して、下記のとおり柔軟に対応している。

- 国際共同治験に参加する前に一律に日本人第1相試験の実施を求めてはならず、その時点で利用可能な情報を基に、疾患と被験薬の特徴も踏まえて、その実施の要否を品目ごとに検討している（実際には、さらに患者数や国際共同治験のスケジュールも考慮）。
- 具体的に懸念される民族差がないことが明らかな場合には、日本人第1相試験を実施せずとも、国際共同治験に参加することに問題はない。
- 先行する海外試験の情報、類薬の情報、疾患の特性等から具体的に懸念される民族差とその差の程度が推定できる場合には、日本人第1相試験の実施が不要と判断できる可能性があるため、差の程度に応じて国際共同治験に参加することの是非を検討し、「是」の場合は、日本人被験者の安全が

⁵ <https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/001131631.pdf>

⁶ <https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/001131632.pdf>

確保される試験デザインなのか、さらに精査する。

- 具体的に懸念される民族差が明らかではない場合（検討していない場合、検討した範囲では差があるかないか判断できない場合も含む）には、日本人第1相試験を実施する意義の有無（必要性）について検討する。
- 以上の検討のもと、国際共同治験に参加する日本人被験者が他の地域の被験者に比べてより大きなリスクを負わされている可能性が否定できない場合は、Safety run in コホートを設ける等の安全対策を求めている。
- なお、これらの考え方を可能な限り具体的に文書化することに一定の意義はあるが、開発中の被験薬ごとにその特性や対象疾患、類薬の開発状況、開発ステージなど様々な要因が異なるため、日本人第1相試験の要否について個別の判断が必要となることに留意が必要。

*：参加予定の国際共同治験とは別に実施される日本人対象の第1相試験であり、日本人における被験薬の忍容性、PK の評価を主な目的とし、併せて実施済みの外国人対象の第1相試験の成績との比較（国内外の類似性検討）も目的とする。

加えて、実際の審査品目における日本人第1相試験の実施状況や、日本人及び外国人における薬物動態の差異に係る PMDA の評価の例、日本人第1相試験において日本人特有の安全性の懸念が見られた例などが示された。また、製薬業界のアンケート結果に基づく、国際共同試験に参加するために自国・地域での P1 試験を実施した件数（図6）が示された。

海外の規制状況（業界アンケート結果）

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

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

※括弧内の数字は規制当局から求められて実施した件数

（このうち、アジア地域でFIHが実施されたもの）

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

出典：製薬協・PhRMA・EFPIAが製薬企業38社に対して2023年6月8日～30日に行ったアンケート（対象：2021年以降に、初回申請のためにMRCTを実施した品目）結果より抜粋

18

図6 国際共同試験に参加するために自国・地域での P1 試験を実施した件数

(FIH 試験が健康成人対象のもの)

構成員からは、次のような意見があった。

- 日本市場の魅力は外国と比較して低下しており、ドラッグロスを解決するためには本件のみならず様々な課題に取り組む必要がある。
- 日本で小規模な第 1 相試験を実施することが、国際共同治験の被験者のリスク軽減にどの程度つながるのか、仮に日本人での第 1 相試験を原則不要とした場合、日本への新薬の導入が加速される、あるいは、日本で開発未着手の新薬が減るのかは、両方とも不確かである点を認識した上で検討すべき課題である。
- 第 1 相試験をスキップすることによる国際共同治験の被験者への安全性の懸念と、第 1 相試験を実施することでドラッグロスが生じるという患者に対する不利益とのバランスを考慮する必要がある。
- 安全性の確認は重要であるものの、数名の日本人のデータがないことでどれだけの安全性を損ねるのか。PK/PD をとって人種差よりも日本人での個人差の方が大きい場合もあるので、少人数の試験の意義をよく考える必要がある。
- 第 1 相試験をスキップするとしても、国際共同治験に参加した日本人から PK/PD データを収集することもできるのではないか。
- ブロックバスターになるような医薬品ではなく、オーファンドラッグなど患者数が少なくて開発されにくいものなど、疾患自体や治療薬がないことの方がより高いと考えられるものについては、不要としてもいいのではないか。
- ブロックバスターになるような医薬品では日本からもなるべく多くの被験者の方に後期の臨床試験に参加していただき、日本の医療実態の中でのその薬の有効性・安全性を確認するのが良いのではないか。
- PMDA が、相談対応において、直接的な表現を避け、婉曲的な表現により見解を示すことで、そうした表現に不慣れで、かつ通訳を介してコミュニケーションを行う海外ベンチャーに対して、PMDA の真意が適切に伝わらず、第 1 相試験をしなければ国際共同試験に日本から参加できないといった誤解が生じている場合がある。
- ケースバイケースの検討が必要であるため、要否の判断にあたって考慮する要素を単に文章化するだけでは解決しない。例えば、先行する海外試験で複数の人種、様々な体格で検討がなされた結果大きな違いがなければ、日本人での第 1 相試験については、企業の判断で実施しないことを認めてもよいのではないか。
- 科学的な議論を PMDA がした場合に、安全性の観点から保守的な判断とな

るのはやむを得ない。医薬品を待っている患者さんへの配慮と開発においてどの程度の不確実性までなら許容できるかのバランスの問題であり、科学の話ではないことから、厚生労働省として例えば原則不要とするなどの政策判断をするべき。

- 必要な場合、又は不要な場合の事例を可能な限り明示することとしてはどうか。特に、アンメットメディカルニーズなど、日本での開発が進みにくい品目をその事例としてあげることは重要である。その場合も、日本人のPKに関する情報は重要であり、後からでも解析を行うことが必要。
- PMDA のこれまでの経験を整理し、ディシジョンツリーを作成して文書化し、ベンチャー企業と共有するべき。リスクベースドアプローチの考え方にに基づき議論ができるよう、考慮すべき要素を開発者と審査側で共有すべき。
- First-in-class（新しい作用機序）の薬剤の治験を行う際には、医療現場としてはできれば日本人第1相試験の成績が欲しいと思う。一方で、そのために日本人の試験を求めるとそもそも医薬品が入ってこなくなる要素もあり、悩ましい。
- PMDA の体制強化が重要。そのために国が予算化するべき。

（3）対応の方向性

国際共同治験開始前の日本人での第1相試験の実施に関する考え方については、平成19年通知⁷のQA3を削除し、平成26年事務連絡⁸を廃止するなど過去の通知等を適宜整備した上で、現時点の考え方を改めて通知すべきこととした。

新たな通知においては、国際共同治験に参加する日本人被験者の安全性を確保するとともに、新たな医薬品の開発に日本が参加できなくなることによる不利益を最小化する観点から、下記アからウの事項を盛り込むべきこととした。

なお、これらは海外での臨床開発が先行した場合を想定したものであり、我が国の創薬力向上の観点からは、第1相試験の段階から日本も開発計画の議論及び臨床試験に参画することが望ましいというスタンスに変わりはない。

ア．基本的考え方

一般に、国際共同治験開始前の第1相試験については、人種・民族や国・地域

⁷ 「国際共同治験に関する基本的な考え方」（平成19年9月28日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）

⁸ 「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」（平成26年10月27日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）

ごとに実施することが必須となるものではない。日本が国際共同治験に参加する前に利用可能なデータから日本人被験者の安全性・忍容性のリスクが説明でき許容・管理可能かを検討した上で必要と認められる場合を除き、原則として、日本人での第1相試験を追加実施する必要はない。

一方、国際共同治験を実施する医療機関に対してより詳細な情報提供を行う観点及び薬物動態等の有効性に影響を及ぼす内因性民族的要因の地域間差を考慮して次相以降の国際共同治験を適切に計画立案する観点からは、例えば第1相試験を国際共同治験として実施する場合には、日本がその第1相試験から参画するなど、可能な限り日本人における薬物動態等に関する情報を収集することが望ましい。

このため、個別品目ごとに、医薬品のリスクの大きさ、民族的要因の影響の受けやすさ、医薬品の医療上の必要性、国際共同治験に参加しない場合の不利益等を踏まえたリスクベースの検討に基づき判断する必要がある。

イ. 個別品目における判断の考え方の例

オーファンドラッグに該当するような開発品目や小児用医薬品（成人開発の有無を問わない。）など、アンメットメディカルニーズが高く、日本での開発に、実施予定又は実施中の国際共同治験への参加が望ましいと考えられるものは、適切なインフォームドコンセントを得た上で、日本人第1相試験を実施せずとも国際共同治験に参加できる。

その他の品目においても、非臨床データや海外で先行する臨床試験における複数の人種での結果、類薬の情報を含めた既存の知見、モデリング&シミュレーションに基づき、薬物動態や反応（安全性）が人種などの民族的要因の影響を受けやすいことが認められていない場合など、少なくとも日本人治験参加者の安全性が臨床的に許容・管理可能であると判断できる場合には、日本人第1相試験を実施せずとも国際共同治験に参加できる。

一方、日本における患者数が多く、かつ、国際共同治験の実施まで日本人第1相試験を実施する時間的余裕が十分にある場合など、日本人第1相試験の実施可能性があると治験依頼者が判断した場合には、日本人第1相試験の実施を検討することが望ましい。ただし、既存の情報から日本人におけるリスクが外国人と同程度と認められる場合やヒトでの安全域が広い場合は、この限りではない。

例えば抗がん剤などでみられるような、重篤な有害事象が高頻度に生じることが想定され、安全域の狭い医薬品であって、年齢層や適応によらず日本人での投与経験がない場合など安全性情報が限られている医薬品においては、日本人第1相試験の要否についてより慎重に判断する必要がある。

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

きリストアップすることとする。

ウ. その他

日本人第1相試験の実施の有無にかかわらず、国際共同治験において日本人のPK/PDデータを収集するなどして、承認申請までの間に、PK/PDの国内外差の検討を行うことが重要である。

日本人第1相試験を実施しない場合には、治験依頼者は、国際共同治験において、必要に応じて日本人に対する安全確保策を別途設定する。

日本人第1相試験の必要性及び国際共同治験における安全確保策の適切性は、最終的には個別品目ごとに検討される必要があり、被験者の安全性を確保する観点からPMDAが必要と判断した場合には、治験計画届に対する調査又はそれに先立つ相談等において、PMDAが日本人第1相試験の必要性及び国際共同治験における安全確保策の変更等に係る指示又は助言を行う場合がある。

(4) 検討会後の対応状況

検討会の議論を踏まえ、次の通知を発出した。

- ・「海外で臨床開発が先行した医薬品の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」(令和5年12月25日医薬薬審発1225第2号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知)
- ・「海外で臨床開発が先行した医薬品の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の質疑応答集について」(令和5年12月25日厚生労働省医薬局医薬品審査管理課事務連絡)

5. 検証的試験等における日本人データの必要性の整理及び迅速な承認制度のあり方について

(1) 背景

<検証的試験における日本人データの必要性の整理について>

新薬の開発はグローバル化が進み、国際共同治験の実施により世界同時開発することが主流となっている。また、日本が国際共同治験に参加できなかった場合には、日本人での有効性・安全性を確認するために、国内での臨床試験を実施した上で承認申請されることが通常である。

このため、国際共同治験への日本の参加を含めた国内での臨床試験が円滑に実施されるよう、治験を実施しやすい環境作りなど我が国の創薬力向上を図ることが重要である。

一方、例えば、患者数の極めて少ない、いわゆる超希少疾患においては、国際共同試験や国内試験において組み入れられる日本人の症例数が極めて少なく、国際共同試験や海外試験との一貫性・類似性を評価するには情報量が乏しい場合もある。これま

では、日本人のデータが集団としての評価が難しい程度に少なくても、個々の被験者の詳細な医学的情報をみて日本人に外国人のデータを当てはめることができるか精査してきた。

このような場合における日本人の臨床試験データの必要性について、少数例であっても医療現場への情報提供を求める意見や、創薬力向上の観点を踏まえ、検討した。

<迅速な承認制度のあり方について>

医療上の必要性の高い希少・重篤な疾患に対する医薬品については、検証的試験結果を待たず、探索的な試験結果に基づいて薬事承認を行う制度が、日米欧において設けられている（表1）。

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

表1 日米欧の迅速な承認制度

しかしながら、日本の条件付き承認制度は、米国の Accelerated Approval（迅速承認）や EU の Conditional Approval と比べて、適用件数が少ないことから、製薬業界やベンチャー企業、患者団体等から、その運用の拡大を求める声がある。

欧米の運用状況を調査研究した令和 5 年度厚生労働科学特別研究事業（研究代表者：北里大学成川衛教授）の中間報告も踏まえ、我が国における迅速な承認制度のあ

り方について検討した。

(2) 検討会における議論

<検証的試験における日本人データの必要性の整理について>

検討会での議論は、2回に分けて行われた。

1回目の議論は、事務局作成の資料⁹に基づいて行われた。また、日本製薬工業協会・柏谷構成員から資料¹⁰が提出された。

製薬業界からは、次のような意見が示された。

【現在に至るまで】

希少疾患等に用いる医薬品について外国で検証的な臨床試験結果が得られている場合などには、承認申請にあたり PMDA との対面助言を活用するなどした上で、日本人患者の投与経験の蓄積の観点から少数例の忍容性を確認する試験や少数の日本人患者で安全性・有効性を評価する試験を可能な限り実施してきた。

【提案】

適切にデザインされた海外臨床試験の結果や類薬の情報を含めた既存の知見、モデリング&シミュレーション等に基づき日本人での用法・用量並びに有効性・安全性が説明可能な場合、改めて日本人での少数例の試験を行わずに、海外で実施された臨床試験等で臨床データパッケージを構成できると考える。

【提案の背景】

- 少数例の日本人の試験では、安全性や有効性を評価することは難しく、また推定精度も低いことから、外国の臨床試験成績と比較して明確な結論を導くことは困難である。
- 試験の立ち上げに際しては、プロトコル、治験薬概要書、同意文書、EDC、検査資材、治験薬などの準備にかかる労力・コストは、ごく小規模な試験であっても大きな相違はない。
- なお、製販後については、今後の検討会のテーマである「製造販売後に実施する使用成績調査等のあり方」において、これまでの一律的な全例調査、使用成績調査等とするよりも、海外の安全性監視活動からのデータも活用し、安全対策に寄与する効果的な安全性監視活動にすることが重要である旨について議論したい。

このほか、超希少疾患であって少ない日本人症例数で承認された事例や、これまで

⁹ <https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/001177937.pdf>

¹⁰ <https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/001177938.pdf>

の国際共同治験に係る考え方等が示された。

構成員からは、次のような意見が出た。

■ 日本人データの必要性について

- 小児癌などの超希少疾患であっても全て日本人治験を行う必要がないとは思わない。これから行われる国際共同治験であれば参加すべき。
- 医療現場としては日本人症例は必要という感覚。超希少疾患で、海外で検証的試験が実施済みであれば、日本人の治験がなくとも仕方ない感覚はあるが、治験の空洞化という意味での心配もある。
- 少数例であっても国際共同治験に参加した経験を通じて、医療機関での経験・ノウハウの蓄積に繋がった。一方で、経験・ノウハウの蓄積は別の方法で培うべきであり、必ずしも規制によって促すべきではない。
- 薬剤の特性、構造から民族差が想定されるかといった要素も考慮要素として重要。日本人での用量を検討することは必要。PK データが必要になることはあるのではないか。
- 統計的な解釈ができなくとも、日本人のデータがあることで医療現場・患者の安心感に繋がる。基本的には必要なものであるという考え方は維持すべき。
- これまでは日本人のデータを求めてきたが、多くの医薬品部会上程品の場合、外国人と同様の傾向である印象。
- 既に海外で臨床試験が行われ、ラグになってしまっている医薬品については、さらに国内治験を行うことでラグが長期化してしまうことを避けるため、国内データは承認と並行して収集してもいいのではないか。

■ 議論の対象について

- 専門医のみが使用するような医薬品と、クリニックで幅広く使われる医薬品では、考え方を分ける必要がある。
- まずは超希少疾患という切り口で始めてもよいと思うが、将来的な方向性も併せて議論すべき。ドラッグラグの解決が目的であれば、患者数ではなく、臨床試験のフィージビリティの観点で定義すべき。
- 抗がん剤の領域では、患者数が 1000 人いれば臨床試験が一定程度は実施可能。500 人を下回るあたりから、試験の実施が困難になってくる印象。
- 比較的ゆっくり状態を保てる疾患と、急激に状態が悪くなる疾患では取扱いが異なるのでは。
- 超希少疾患の定義をすることは難しいと思うが、総合判断をする場合であっても、どのような切り口で判断をするのか、考え方を示すことが重要。

■ その他

- 治験が終了してから承認まで間、使えなくて困る患者がいる。single patient IND のようなアクセスの制度も必要。
- 米国のコンパッショネートユースと異なり、日本では拡大治験がなかなか行われたい。これを使いやすくする必要がある。

第2回目の議論では、少数の日本人症例の成績が求められた事例（製薬企業ヒアリング結果）、米国の迅速承認の取消品目のうち日本で製造販売中の品目などが追加で示された¹¹。

<迅速な承認制度のあり方について>

北里大学・成川構成員及び国際医療福祉大学・間宮弘晃参考人から、令和5年度厚生労働科学特別研究事業「臨床試験が実施困難な希少疾患等に対する医薬品の迅速な国内導入を図るための薬事承認審査制度の構築に向けた調査研究」の中間報告¹²が発表された。米国の Accelerated Approval (AA) 及び欧州の Conditional Marketing Authorization の運用状況について調査結果が説明された。

特に、米国の AA 承認と日本の承認の関係としては、米国 AA 承認を受けた 295 品目のうち、日本で承認を受けている品目は 170 件あり、そのうち米国の Convert（本承認）以前に承認を受けているものは 120 件あるなど、実態としては日本でも多くの例で迅速承認相当の段階で通常の承認が行われていることが明らかとされた。

構成員からは、次のような意見が出た。

- 現在でも多剤耐性菌の抗菌薬など、国内承認がなく、個人輸入せざるを得ないものがある。そういったものに条件付き承認制度を活用して国内への導入を図ることは重要。
- 米国で Accelerated Approval を受けた品目のうち、4割程度がアメリカ本承認前に日本でも通常承認を受けていることをもって、日本の承認制度が機能していると解釈すべきではない。その4割の品目であっても、米国の承認から日本の承認までの期間は平均800日程度、中央値500日程度*であり、短くない。
- 日本では2相段階で通常承認をしており、その後積極的に評価を行う機会を失ってしまっている。
- 法改正後の運用実績はゼロであり、運用の見直しを検討してもよいのではないか。

¹¹ <https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/001206148.pdf>

¹² <https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/001177939.pdf>

- 研究機関の期待感としては、法改正後の実績がないことは、残念。
- 製造販売後の計画は、期間を含めて具体化する必要がある。
- 必ずしも条件付き承認制度を活用しなくとも、通常的安全性監視活動により対応できる場合もあるのではないか。

また、第2回目の議論において、米国の迅速承認の取消品目のうち日本で製造販売中の品目などが追加で示された¹³。

(3) 対応の方向性

<検証的試験における日本人データの必要性の整理について>

ア. 基本的考え方¹⁴

我が国での医薬品の承認審査においては、日本が参加した国際共同治験又は国内試験の結果に基づいて、日本の医療環境下の日本人での有効性及び安全性を評価することが基本であるとする考え方に変更はない。

また、国際共同治験については、日本人の組み入れ例数が極めて少数であっても、臨床的観点も踏まえた総合的かつ多角的評価により、全体集団の成績とのある程度の比較検討は可能であり、また、医療現場への情報提供等の観点からも、日本が参加する意義はあると考えられる。少数例の国内試験についても同様に一定程度の意義はあると考えられる。

ただし、海外で臨床開発が先行している医薬品については、日本で新たに治験を実施することにより、さらに日本人患者の医薬品へのアクセスに時間を要する場面がある。また、追加で日本人試験が求められることにより、日本での開発を断念しているケースもある。

このため、日本人での有効性・安全性を確保するとともに、治験の追加的な実施によって日本人患者の医薬品へのアクセスが遅れる不利益を最小化する観点から、日本人患者における臨床試験成績がなくとも薬事承認を行うことが適切であると考えられる場合を整理する必要がある。

ただし、日本人患者における臨床試験成績がなく承認申請を行う場合であっても、承認申請と並行して治験（拡大治験を含む）を開始し、日本人患者の投与実績に関する情報を可能な限り収集し、審査において確認するとともに、医療現場へ情報提供することが重要である。また、製造販売後調査等の実施等で日本人患者の投与実績に関する情報が得られると判断される場合もある。

イ. 日本人データなしに薬事申請を行う場合に考慮すべき要素

¹³ <https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/001206148.pdf>

¹⁴ 検討会での議論を踏まえ、検討会資料から記載の順序を変更している。

日本人患者における臨床試験成績がなくとも薬事申請を行うことが適切であると
考えられる場合として、具体的には、次の①～③のいずれにも該当する場合が考
えられる。ただし、必ずしもこれらに限られるものではない。

- ① 海外で既に主たる評価の対象となる臨床試験が完了している
 - ・ 中間解析において主たる評価が可能な場合は、当該中間解析が完了している場
合を含む。
 - ・ ただし、海外で臨床試験ではなく症例報告等に基づいて既に承認されている医
薬品の場合は、海外で臨床試験が完了している必要はない。
- ② 極めて患者数が少ないなどにより、日本の承認申請までに国内で追加の臨床試
験を実施することが困難¹⁵
 - ・ 臨床試験の実施の困難性は、必ずしも患者数のみによって判断されるものでは
なく、疾患等に基づいて総合的に判断すべきものである。
 - ・ 致死的な疾患や、急速かつ不可逆的な進行性の疾患などでは、追加の臨床試験
を実施することにより承認までに時間を要する場合の患者の不利益が大きいこ
とから、必ずしも患者数によらず国内での臨床試験の実施が困難と判断される
場合がある。
- ③ 得られている有効性・安全性に係る情報等から、総合的に、日本人におけるベ
ネフィットがリスクを上回ると見込まれること

なお、医薬品の構造、特性、類薬の状況等から、日本人における民族差があるこ
とが具体的に示唆され、安全性や用量の適切性について追加の情報が必要と判断される
場合には、日本人における臨床試験（臨床薬理試験を含む）が必要と判断される場合
がある。

<迅速な承認制度のあり方について>

日本人の臨床試験の結果の提出を承認後に求める場合には、原則として条件付き承
認制度を活用すべきこととする。

加えて、米国で迅速承認（Accelerated approval）の対象となり承認後の検証的臨床
試験の実施が求められている品目であって、日本では第2相試験の結果により通常承
認されているような品目について、今後は条件付き承認制度を活用することについて
どう考えるか、米国においても、多くの品目では、承認後の検証的臨床試験は、迅速
承認の際に根拠とされた臨床試験とは治療ライン等が異なる被験者を対象とするもの
であることにも鑑み、日本においてはこれまでと同様に通常承認により対応していく
ことが適切であると考えられるか、について議論がなされ、必ずしも一律に条件付き

¹⁵ 検討会資料中の「なお、抗がん剤においては、国内の患者数が1000人程度であれば一定程度は実施可能だが、500人を下回ると困難になるとの意見があった。」との記載については、検討会における議論の結果、削除することとされた。

承認を適用する必要はないが、品目に応じて適宜適用を検討することが重要とされた。

また、「検証的臨床試験の実施が困難又は相当の時間を要する」との要件については、日本人の追加データが必要となる場合も該当することとする。また、致命的な疾患や、急速かつ不可逆的に進行する疾患など、臨床試験の実施により医薬品の承認が遅れることの患者への不利益の程度が大きい場合には要件に該当することとするなど、幅広く解釈できるものとする。

条件付き承認において承認後に実施する検証的臨床試験の対象患者については、必ずしも条件付き承認を受けた範囲と完全に一致する必要はなく、臨床試験の実施可能性を踏まえつつ、異なる治療ラインや、異なる疾患の進行段階であっても認められる場合があるものとする。また、必ずしも日本人が含まれる必要はなく、海外で実施中又は計画されている検証的臨床試験が認められる場合があるものとする。

なお、「検証的臨床試験の実施が困難又は相当の時間を要する」との要件のあり方や、承認後の取消のあり方を含めた、条件付き承認の制度的枠組みのあり方については、引き続き、法改正の要否も含め、検討を進めるべきものとする。また、市販後の評価に係る PMDA の体制強化についても、併せて検討を進めるべきものとする。

加えて、条件付き承認の活用を図るため、試行的なパイロット事業として、一つの方策として、審査の過程でアカデミアや患者団体の意見を反映する仕組みについて研究を進めるべきこととされた。

(4) 検討会後の対応状況

検討会の議論を踏まえ、具体的な通知化に向けて、行政・業界間で議論が継続されている。

6. 治験の更なる効率化（エコシステム）について【P】

7. 製造販売後に実施する使用成績調査等のあり方及びリアルワールドデータの活用のあり方について【P】

8. 医薬品の製造方法等に係る薬事審査等のあり方について

(1) 背景

医薬品の製造についてグローバル化が進み、特定の製造所において製造された製品が、世界各国に向けて出荷されることが通常となってきた。

医薬品の製造方法等は、堅牢で効率的な品質確保、安定供給等の観点から承認後も製造販売業者、製造業者により随時見直しが行われるが、その変更内容に応じて、国・地域ごとの規制当局の審査等を受ける必要がある。

このため、製造方法等の変更をしようとする場合は、全ての出荷先の規制当局に対する手続を完了する必要があるが、欧米と比較して日本の変更手続は長期間を要する

ことから、変更の承認を得るまでの間、日本向け製品の安定供給のための在庫確保等の負担となっているとの指摘を受けており、我が国における変更管理の手続のあり方について検討した。

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

(2) 検討会における議論

事務局作成の資料¹⁶に基づいて議論が進められたが、その中では、日米欧の変更管理の手続の概要（図●）や、実際の変更カテゴリの日米間の違いに関する製薬協のアンケート結果などが示された。また、日本製薬工業協会・柏谷構成員からは、製薬業界の意見¹⁷が発表された。

| 日米欧の変更管理の手続の概要 | | | |
|---|---|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ICH Q12（医薬品のライフサイクルマネジメント）において、製造方法等の変更管理における薬事手続は3つにわけて例示されているが、日本では薬事手続は2つのみ。また、年次報告の仕組みもない。 なお、以下の表は、ICH Q12の分類に従って3極の分類を当てはめたものであり、実際の変更事項の分類が3極で一致するものではない。 | | | |
| ICH Q12の分類 | 米国 | EU | 日本 |
| 事前承認 | PAS (Prior Approval Supplement) 変更前に事前申請 | Type II Variation 変更前に事前申請 | 一部変更承認申請 変更前に事前申請 |
| 届出・中リスク | CBE30 変更計画を提出し、受領連絡（提出から14日以内）から30日以内に連絡がなければ変更可 | Type IB Variation 変更計画を提出し、受領連絡（提出から7日程度）から30日以内に連絡がなければ変更可 | 申リスクに対応するカテゴリがない |
| 届出・低リスク | CBE0 変更計画を提出し、受領連絡後に変更可 Annual Report 変更事項を1年に1回提出 | Type IA_{IN} Variation 変更後、速やかに変更内容を提出。有効or無効のフィードバックが30日以内にある。 Type IA Variation 変更後12か月以内に変更内容を提出。他の変更と併せて、年次報告とすることも可能。 | 軽微変更届出 変更後30日以内に届出 ※実際には欧米では届出相告の手続も日本では軽微変更ではなく一部変更申請が求められる場合がある（次ページ以降参照） Annual Report、Type IA Variationのような、年次報告の仕組みがない |
| 報告不要 | | | 3 |

図● 日米欧の変更管理の手続の概要

(3) 対応の方向性

① 中等度変更事項の導入

医薬品の製造方法等の変更管理については、欧米と同様に、変更案を提出し、短期間の確認期間を経て変更を行うことができる新たな変更カテゴリとして「中等度変更事項」を導入すべきこととした。

制度の詳細やフィージビリティを検討するため、まずは対象を限定して試行的に

¹⁶ <https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/001155992.pdf>

¹⁷ <https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/001155993.pdf>

導入すべきこととした。

試行における「中等度変更事項」の対象については、変更内容のリスクの程度に基づき、①初回承認申請又は一変申請の審査においてあらかじめ「中等度変更事項」として特定された事項、及び②変更が生じた都度のPMDA相談で中等度変更事項への該当性を確認された事項とした。

また、試行においての「中等度変更事項」に係る薬事手続は、現行の一変申請の一類型とした上で、その審査を短期間で実施することとした。

試行的実施の方法、その結果を踏まえたその後の制度のあり方、GMP調査の要否を含めて検討し、具体的な制度設計については、今後、国際整合性を踏まえながら、製薬業界・行政間で引き続き議論していくべきこととした。

② 年次報告の導入

承認書上の製造方法等のうち、重要度の低い事項（現状、軽微変更届の対象となっている事項を含む。）の記載については、例えば参考資料として位置付けるなどにより、年次報告とすることができる制度を導入すべきこととした。

年次報告は、製造販売業者が希望により選択して利用できる位置付けとする。（例えば、希望する場合は、あらかじめ承認書上で年次報告する旨をコミットメントするなど想定）

また、年次報告の内容の確認は、例えばPMDAの相談の枠組みを活用し、過去に提出された軽微変更届の内容も含め確認し、その確認を記録とすることも視野に、検討を進めるべきこととする。

具体的な制度設計については、今後、製薬業界・行政間で議論していくべきこととした。

③ 承認書の記載事項のあり方について

中等度変更事項や年次報告の導入に伴い、承認書の製造方法等の記載事項についても、欧米との制度の違いも含めて検討していく必要がある。

製造方法等の記載事項については、従来、「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について」（平成17年2月10日付け薬食審査発第0210001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）において例示されてきた。本通知は、平成17年当時は日本の実情に合った内容であったものの、近年では、欧米での記載方法とは必ずしも一致していないこともあり、例えば以下のような事項を含めて、様々な課題が発生している。

製造工程のパラメータについて、目標値／設定値として一点で記載を通常求めていること（海外では幅記載が通常）。

- ・ 製造工程のうち、重要工程を特定し、記載させること。
- ・ 軽微変更に該当する項目を、あらかじめ特定し、記載させること。

- ・ 製造所間の製造物の移動について製造所ごとに連番を付すことにより特定する必要があること（保管製造所との移動を柔軟に行いにくい）

こうした課題については、これまで、以下のような議論の場で、製薬業界と行政との間で議論を行ってきた。

- ・ 承認書記載内容に関する検討の統一化会議（厚労省、PMDA、製薬業界）
- ・ AMED 研究費医薬品等規制調和・評価研究事業「先進的製造・品質管理及び評価手法を反映した医薬品のライフサイクルマネジメントに関する研究」（厚労省・国衛研、PMDA、製薬業界）

このため、中等度変更事項や年次報告の導入に伴う、承認書の製造方法等の記載事項のあり方については、2月10日付け通知を全面改正することを含め、試行的な実施の方法にはとらわれず、国際的に整合したリスクベースの変更管理が実現できるよう、引き続き製薬業界・行政間で議論を進めるべきこととした。

（４）検討会後の対応状況

各検討事項について、行政・業界間で具体的な検討を進めている。

9. 有識者検討会の議論を踏まえた薬事監視の向上について

（１）背景

令和2年度の後発医薬品製造業者への行政処分以降、医薬品製造業者等によるGMPに係る不正事案に対しては、製造業者等に対する法令遵守体制整備の義務付けや法令遵守徹底の指導、行政による無通告立入検査の強化、行政処分基準の厳格化等の対応が行われてきた。一方で、令和5年度においても依然として医薬品製造業者等によるGMPに係る不正事案が発生しており、それを受け、「医薬品の迅速・安定供給実現に向けた総合対策に関する有識者検討会報告書」¹⁸においては、薬事監視について、「製造所における管理体制に係る評価項目の見直しを含め都道府県における薬事監視の体制を強化するとともに、国と都道府県の薬事監視の速やかな情報共有を含めた連携体制の整備を行い、薬事監視の質的な向上を図る必要がある」との指摘がなされたところである。本有識者検討会において対応策として提案された制度の詳細や関係者との合意形成については、関係する各会議体において検討・実施することとなっていることから、本薬事検討会において、薬事監視の向上の具体策等について議論を行った。

（２）検討会における議論

事務局作成の資料¹⁹に基づき、有識者検討会の指摘事項に対する薬事監視の向上の

¹⁸ <https://www.mhlw.go.jp/content/10807000/001106010.pdf>

¹⁹ <https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/001178958.pdf>

具体策や、更なる品質の確保に向けた、上流問題（製造開始時における製剤開発や工業化検討が不十分）への薬事監視の観点での対応等について検討が進められた。また、GMP 調査制度における中長期的な課題として、都道府県の GMP 調査の支援制度の創設の必要性についても議論が行われた。日本製薬工業協会・柏谷構成員からは、リスクに応じた GMP 調査制度の在り方等について製薬業界の意見²⁰が発表された。

（3）対応の方向性

有識者検討会における指摘事項については、以下の対応を行うべきこととされた。

①製造所における管理体制に係る評価項目の見直し

令和 3 年 7 月に、都道府県に対して、医療用後発医薬品の承認審査時に行われる GMP 適合性調査について、調査対象の製造所において、製造品目数、製造量等に見合った製造・品質管理体制が確保されていることを確認することを依頼済みであったが、今後さらに、後発医薬品の GMP 適合性調査において重点的に調査すべき事項を整理し都道府県へ周知を図る。

②都道府県における薬事監視の体制の強化

令和 5 年度から、都道府県及び厚生労働省が連携の上、全国の製造所から相対的に高リスク製造所を抽出し、PMDA と都道府県が合同で無通告立入検査を行う、「合同無通告立入検査」の取組を開始し、高リスク製造所を対象に、都道府県が PMDA と連携することで重点的かつより高度な立入検査を可能とするとともに、都道府県調査員に対して PMDA の実践的な調査能力を習得する機会を提供する。

③国と都道府県の薬事監視の速やかな情報共有を含めた連携体制の整備

令和 4 年度から、国内の GMP 査察能力を向上させるため、PMDA において、都道府県調査員の教育訓練や都道府県による査察への同行による知識共有等を行うとともに、PMDA の調査員及び外部専門人材の確保を行う、「GMP 管理体制強化等事業」を実施してきたが、令和 6 年度からは、本事業を拡充し、国と都道府県の薬事監視の速やかな情報共有を含めた連携体制の整備を行い、薬事監視の質的な向上を図るため、PMDA において、全国の GMP 調査において判明した不備事項を収集・蓄積・共有・分析等を行う体制の検討・構築を行う。

また、上流問題への薬事監視の観点での対応については、当面の対応策として、「合同無通告立入検査」の枠組も活用した、都道府県及び PMDA による無通告立入検査の強化・実施や、「GMP 管理体制強化等事業」の枠組みによる都道府県調査員の教

²⁰ <https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/001178957.pdf>

育・訓練による都道府県調査員の調査技術の向上、後発医薬品の GMP 調査において重点的に調査すべき事項を整理・周知することによる、都道府県 GMP 調査員の調査技術の向上を行うべきこととされた。また、上流問題への対応も含め、GMP 調査制度における中長期的な課題として、現状都道府県が調査主体となっている品目であっても、都道府県の事情に応じて PMDA が調査を実施できるような制度を含む、都道府県の支援体制の創設についても議論を行うべきこととされた。

リスクに応じた GMP 調査の推進については、これまでもリスクに応じた GMP 調査を推進しているが、さらに、今後は「合同無通告立入検査」の取組や「後発医薬品の GMP 調査において重点的に調査すべき事項」も活用し、一層の薬事監視の強化を図るべきこととした。産業界が要望するリスクベースでの GMP 調査の選定により、書面調査等を縮小・廃止することは、上述の取組により GMP 調査の効率・合理化を図った上で不正事案への監視を行っている現状を踏まえ、監視体制の低下に繋がり、製造業者のコンプライアンス意識の低下や不正事案の更なる発生を招くおそれがあるため、その実現は困難と考えられた。書面調査もそのための補完手段として活用している中で、現状の GMP 調査員のリソースにおいて、書面調査等を縮小・廃止しても高頻度での実地調査は見込めないためである。一方、リスクに応じた GMP 調査制度の在り方については、今後も引き続き検討を行い、事業者や行政の負担を考慮して必要な運用改善を行うべきこととされた。

(4) 検討会後の対応状況

検討会での議論を踏まえ、「合同無通告立入検査」の取組については令和 5 年度から運用を開始したとともに、「製造所における管理体制に係る評価項目の見直し」や「国と都道府県の薬事監視の速やかな情報共有を含めた連携体制の整備」については、制度の具体化に向け行政・業界間で検討が継続されている。また、GMP 調査制度の在り方（リスクに応じた GMP 調査の推進、都道府県の GMP 調査の支援制度の創設）については、今後も、行政・業界間で議論していくこととしている。

10. 我が国の薬事制度に関する海外への情報発信について

(1) 背景

海外のベンチャー企業等が日本での開発を行わない理由の一つとして、日本の薬事制度についての理解不足があるとも言われている。このため、「医薬品の迅速・安定供給実現に向けた総合対策に関する有識者検討会」の報告書においても、海外ベンチャー等に対して日本の制度を伝達することが必要であるとされている。

(2) 議論

検討会では、今後実施を予定している国際活動（令和 6 年度予算として要求中）に

ついて、2点紹介された。

一つ目は、医薬品国内開発伴走事業（バイオテック・コンシェルジュ事業の拡充）であり、この事業の中では、新たに、海外の中小バイオ企業による日本での開発・薬事申請を促すため、米国等において、英語で、日本の薬事制度の情報発信、薬事の相談対応を無料で行うことを予定している。また、相談・支援の窓口となる拠点としてPMDA 米国事務所を設置する（国際共同治験等で米国 FDA と連携）ことを予定している。

二つ目は、アジア医薬品・医療機器薬事トレーニングセンター事業である。『『アジア医薬品・医療機器規制調和グランドデザイン』実行戦略』（令和2年7月14日健康・医療戦略推進本部決定）等に基づき、アジア諸国との間で、薬事規制の調和、及びリライアンス（日本の審査結果を参照した相手国での簡略審査）の推進が求められている。これまで、PMDA アジア医薬品・医療機器トレーニングセンターにおいて、アジア規制当局担当者に対する薬事規制制度に関するセミナー・研修を積極的に実施してきた（2016～2022年度に合計85回のセミナーを開催、67の国/地域及びWHOからのべ2,570人（うちアジア諸国から2,210人）の規制当局担当者が参加）。これにより日本の薬事規制に対する理解・信頼が向上し、日本の審査結果を参照する制度（簡略審査制度）を導入するアジア諸国が年毎に拡大しており、引き続き当該活動を継続することを予定している。

（3）検討会での意見

検討会では、次のような意見があった。こうした意見を踏まえつつ、今後の事業を実施していくべきこととされた。

- アメリカの事務所に赴任される方々のマインドセットの切り替えをしてほしい。これまではPMDAは自らのことを売り込みに行くということはなかったと思うが、エマージングバイオフーマに日本の方を向いてもらうためには、受け身ではなく、プロアクティブに日本を売り込んでいただきたい。また、そういった方々に会って話をきいてほしい。
- ベンチャー企業の資金の出し手であるベンチャー・キャピタルや、実際に導入を代わりに担う製薬企業への働きかけも行ってほしい。
- 国内外での規制の違いについて、分析をするべき。現状のスキームでは何がうまくいって、何が駄目なのかについての分析が必要。
- 海外向けの情報発信にあたっては、誤解を解消するような説明も必要。業界側からの制度の見方に偏った情報が広まっており、誤解が生じている場合がある。

11. 新規モダリティにおけるドラッグラグ・ロスの現状

事務局から、「医薬品の迅速・安定供給実現に向けた総合対策に関する有識者検討会」に記載されている事項以外にも、「創薬力の強化」の点で薬事制度について検討が必要

な論点があると考えられることから、ボストン コンサルティング グループ ジャパン・柳本構成員にプレゼンテーションを依頼した。柳本構成員からは、資料²¹に従って説明がされた。

構成員からは、次のような意見があった。

- 新規モダリティの評価手法については、グローバル企業では日本と欧米でコミュニケーションをとりながら検討している。PMDA にも民間企業と連携して評価手法の検討を行ってほしい。
- 患者の参画については、患者や疾病ごとに患者団体の体力も違うので、患者が参画できる環境はしっかり作っていかないと進まない。
- 臨床研究も治験も患者からすれば同じだが、現在は制度的な仕組みが複雑になりすぎている。新規モダリティについても、新しいモダリティを一定程度包含した形での法の立て付けを検討した方がいい。
- 新しいモダリティについては、申請が来てから考えるのではなく、世の中に登場した段階で、情報収集して、品質評価や臨床評価のあり方について早めに議論すべき。

12. おわりに

本検討会では、令和5年6月9日にとりまとめられた「医薬品の迅速・安定供給実現に向けた総合対策に関する有識者検討会」の報告書において指摘された事項を中心に、薬事規制のあり方について9回にわたる検討を行い、提言を行った。このうちの一部については、すでに通知発出等、行政上の対応が行われており、適切に運用されることを期待するとともに、引き続き詳細な検討が必要な事項については、製薬業界、医療関係者を始めとする関係者の意見を聴きつつ、引き続き行政において適切に検討を継続することを求めたい。

一方、我が国における創薬力の向上、医薬品の安定供給の確保、ドラッグ・ロスの解消といった医薬品産業を取り巻く諸課題を解決するためには、本検討会では十分に議論できなかったものもある。PMDA が果たすべき役割やそのための体制強化のほか、医薬品の迅速な承認制度のあり方や小児用医薬品の実用化促進のあり方なども含め、薬事制度に関連する検討課題はまだ残されていると考えられる。この検討会の終了後も、国際的な創薬環境の変化に取り残されることなく、我が国の患者が迅速に、安全かつ有効な医薬品の提供を受けられるよう、薬事制度についても不断の見直しが検討されることを強く望むものである。

²¹ <https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/001207145.pdf>

(別紙)

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

| 氏名 | 所属 |
|---------------------|---|
| あしだ こういち 芦田 耕一 | 株式会社 INCJ 執行役員ベンチャー・グロース投資グループ共同 グループ長 |
| いしい あきこ 石井 明子 | 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 部長 |
| うえむら ゆかり 上村 夕香理 | 国立国際医療研究センター臨床研究センター生物統計研究室 室長 |
| おがわ ちとせ 小川 千登世 | 国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科長 |
| おくだ まさひろ 奥田 真弘 | 一般社団法人日本病院薬剤師会 副会長 |
| かしたに ゆうじ 柏谷 祐司 | 日本製薬工業協会 薬事委員会 委員長 |
| かわかみ じゅんいち 川上 純一 | 公益社団法人日本薬剤師会 副会長 |
| きよた ひろし 清田 浩 | 井口腎泌尿器科・内科 新小岩 副院長 |
| くちば あや 口羽 文 | 神奈川県立保健福祉大学ヘルスイノベーション研究科 准教授 |
| さとう のりひろ 佐藤 典宏 | 北海道大学臨床研究開発センター センター長 |
| さとう ようじ 佐藤 陽治 | 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 部長 |
| ながい なおみ 永井 尚美 | 武蔵野大学薬学部 教授 |
| なかむら ひでふみ 中村 秀文 | 国立成育医療研究センター 開発企画主幹 |
| なるかわ まもる 成川 衛 | 北里大学薬学部 教授 |
| なかしま なおき 中島 直樹 | 九州大学病院メディカル・インフォメーションセンター セン ター長 |
| はない じゅうご 花井 十伍 | 特定非営利活動法人ネットワーク医療と人権 理事 |
| まじま よしゆき 眞島 喜幸 | 一般社団法人日本希少がん患者会ネットワーク 理事長 |
| みやかわ まさあき 宮川 政昭 | 公益社団法人日本医師会 常任理事 |
| やなぎもと たけし 柳本 岳史 | ボストン コンサルティング グループ マネージング・ディレク |

ター&パートナー