

# COVID-19における日本の対応 ～国際協力の視点から～

藤原康弘

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 理事長

本発表内容は、PMDAの組織としての見解ではない。

# 本日のお話

1. 日本国内での取り組み
2. 規制当局の国際協調 – ICMRAの活用
3. Emerging Issuesへの対応
  - ① 市販後安全性監視
  - ② フレキシブルな規制
  - ③ リモート調査
  - ④ リアルワールドデータ
  - ⑤ デジタルヘルス技術と医薬品開発
  - ⑥ Pragmatic trials & Platform trials
4. さいごに

# 本日のお話

1. 日本国内での取り組み
2. 規制当局の国際協調 – ICMRAの活用
3. Emerging Issuesへの対応
  - ① 市販後安全性監視
  - ② フレキシブルな規制
  - ③ リモート調査
  - ④ リアルワールドデータ
  - ⑤ デジタルヘルス技術と医薬品開発
  - ⑥ Pragmatic trials & Platform trials
4. さいごに

# 日本国内でのCOVID-19製品の取扱い

## 令和2年5月12日付け通知

薬審発 0512 第4号  
薬生機審発 0512 第1号  
令和2年5月12日

各都道府県衛生主管部（局）長殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長  
（公 印 省 略）

厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長  
（公 印 省 略）

### 新型コロナウイルス感染症に対する医薬品等の 承認審査上の取扱いについて

先般「新型コロナウイルス感染症の発生に伴う当面の医薬品、医療機器、体外診断用医薬品及び再生医療等製品の承認審査に関する取扱いについて」（令和2年4月13日事務連絡）により、新型コロナウイルス感染症又は関連する症状を対象とする医薬品等については、他の医薬品等の審査又は調査に優先して行うことをお知らせしたところですが、「新型コロナウイルス感染症対策の基本的対処方針」（令和2年3月28日（令和2年5月4日変更）新型コロナウイルス感染症対策本部決定）では、有効な治療薬等の開発を加速することが求められていること、新型コロナウイルス感染症の治療に関する知見は現時点では限られており、我が国で実施された研究の成果について、速やかに実用化を進める必要があることから、今般、新型コロナウイルス感染症に対する医薬品、医療機器、体外診断用医薬品及び再生医療等製品（以下「医薬品等」という。）の承認審査上の取扱いについて、下記の通り取り扱うことに致しますので、お知らせいたします。

#### 記

1. 新型コロナウイルス感染症に対する医薬品等は、最優先で審査又は調査を行うものであること。
2. 厚生労働科学研究費補助金等

1. 新型コロナウイルス感染症に対する医薬品等は、最優先で審査又は調査を行うものであること。

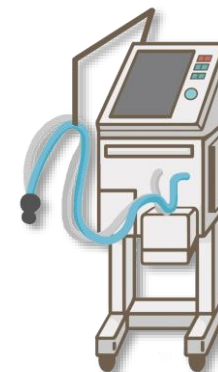
## ● 承認品目数（12月1日現在）

### 医薬品



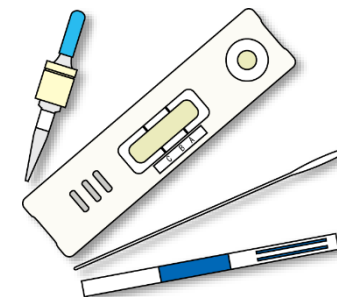
1 品目

### 医療機器



14 品目

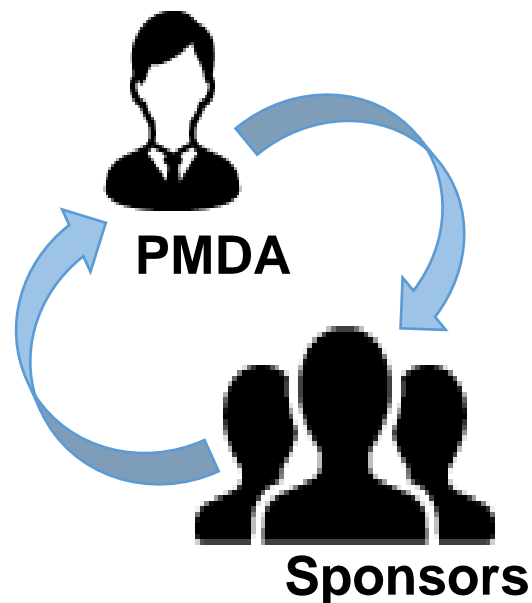
### IVD



24 品目

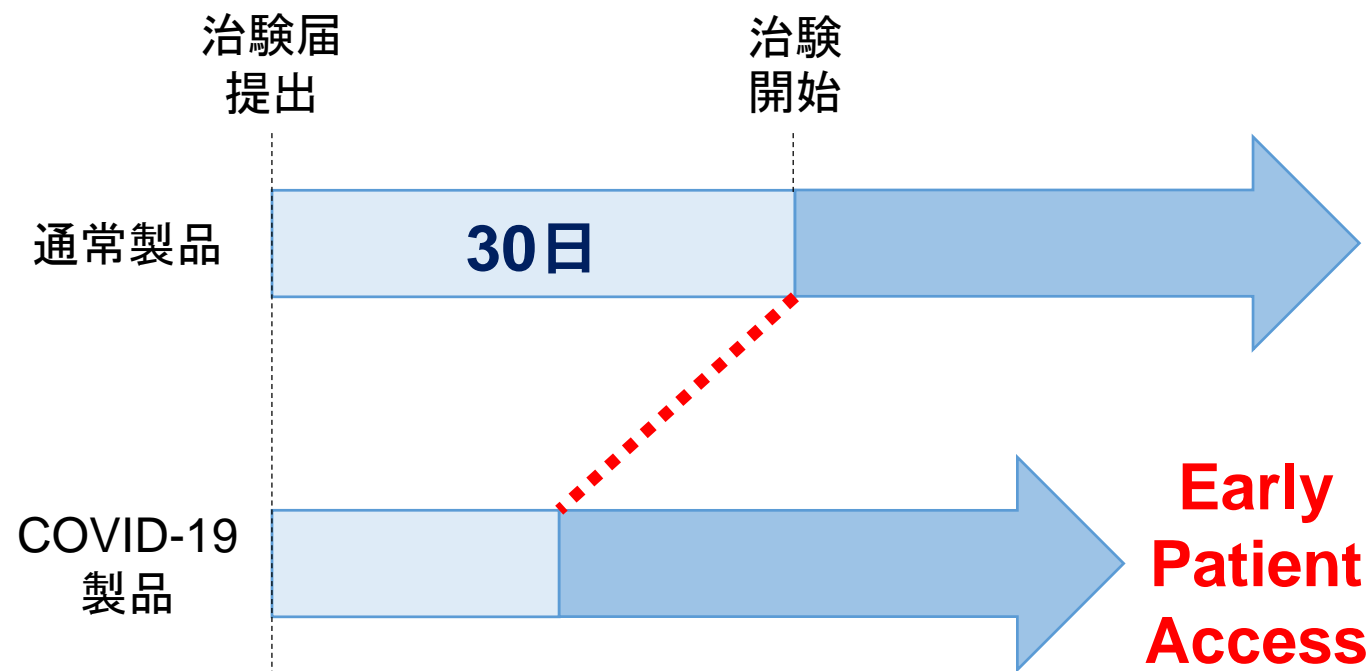
# COVID-19製品を早く世に送り出すために

## 頻回の面談実施



**効率的な開発**

## 初回治験届30日調査の緩和



(令和2年3月19日付け事務連絡)

# 日本の取り組みの発信

## 掲載内容

- 理事長ステイトメント
- ワクチンの評価に関する考え方
- 承認情報
- 国際的な活動情報

### PMDA's Efforts to Combat COVID-19

#### PMDA's Efforts to Combat COVID-19

##### Statement by the Chief Executive Dr. FUJIWARA

- [PMDA Reveals Principles on Evaluation of COVID-19 Vaccines](#)
- [PMDA to Offer Free Scientific Advice for COVID-19 Vaccines Development](#)
- [For Your Access to Japanese Clinical Trial/Clinical Research Information](#)
- [First Approval of Antigen Test for COVID-19](#)
- [Special Approval for Emergency on Remdesivir for COVID-19](#)
- [Four IVDs Approvals for COVID-19 and Response to the Increased Ventilator Demand](#)
- [PMDA Takes Further Steps to Speed up Clinical Development of COVID-19 Products](#)
- [PMDA pledge to tackle COVID-19 Pandemic](#)

##### Other Information

- [Principles for the Evaluation of Vaccines Against the Novel Coronavirus SARS-CoV-2](#)

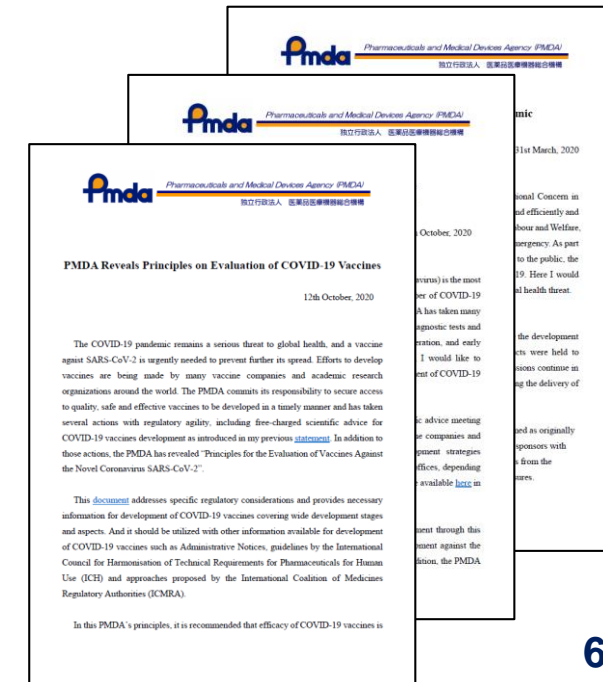
#### Approved Medical Products for COVID-19

The following products were approved for COVID-19 by the Ministry of Health, Labour and Welfare after March 2020 with prior scientific review by the PMDA.

For information of products under review by the PMDA or development by sponsors, please contact sponsors or developers of the product.

##### Drugs

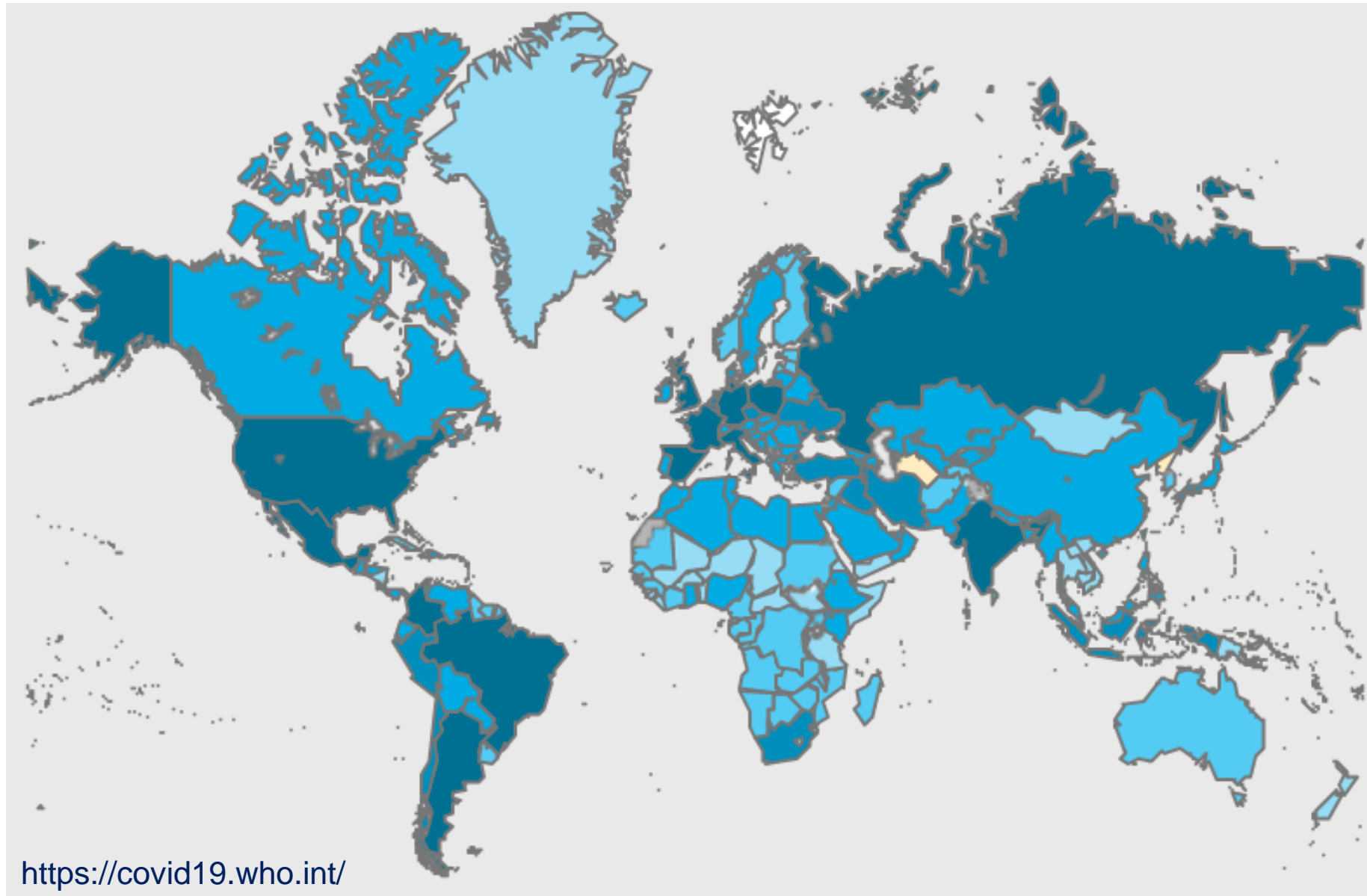
Active Ingredient	Brand Name	Applicant Company	Approval Date
Remdesivir	VEKLURY for Intravenous Injection	Gilead Sciences K.K.	May 7, 2020 (approved based on article 14-3 of the PMDA Act)



# 本日のお話

1. 日本国内での取り組み
2. 規制当局の国際協調 – ICMRAの活用
3. Emerging Issuesへの対応
  - ① 市販後安全性監視
  - ② フレキシブルな規制
  - ③ リモート調査
  - ④ リアルワールドデータ
  - ⑤ デジタルヘルス技術と医薬品開発
  - ⑥ Pragmatic trials & Platform trials
4. さいごに

# 新型コロナウイルスの世界的感染拡大





# 二国・地域間シンポジウムでの議論







第8回日台医薬交流会議(10月15日開催)

## Contents

- 1) Situation of COVID-19 in Japan
- 2) Regulatory Flexibilities/Agilities during COVID-19
- 3) Approved Medical Products for COVID-19
- 4) International Cooperation under ICMRA
- 5) Challenges for COVID-19 Vaccines

日本側のスライド

## Content

-  Current Status of COVID-19 Pandemic
-  Actions Against COVID-19 in Taiwan
-  Strategies for Accelerating COVID-19 Vaccine Development
-  Challenges for Clinical Trials of COVID-19 Vaccines in Taiwan

台湾側のスライド



# 多国・地域間での議論



International Coalition of Medicines  
Regulatory Authorities  
薬事規制当局国際連携組織



- 規制当局トップが集まる会議体、国際協力の方向性を決めるもの
- 29か国・地域の規制当局とWHOが参加

# COVID-19ステイトメント(2020.4.28)

## ICMRA statement on COVID-19

28 April 2020

**The International Coalition of Medicines Regulatory Authorities (ICMRA) has pledged its collective support in countering the global COVID-19 pandemic:**

It is together, in the face of this unprecedented crisis of global proportion, that we can find solutions. We, ICMRA members have an important role to play in supporting the worldwide effort. We have stepped up our global collaboration to facilitate and expedite the development and evaluation of diagnostics and therapeutics, including possible vaccines, against SARS-CoV2.

### ICMRA actions

In the last weeks, ICMRA held 3 virtual meetings with more than 100 participants each from our 29 members, with our scientific experts, and observers to progress together:

1. the regulatory considerations for anticipated COVID-19 vaccine candidates to advance regulatory understanding and convergence, and facilitate first-in-human studies (data requirements for Phase 1

- 各国、COVID-19製品の早期開発に向けた取り組みを行っていることを確認
- 推奨事項として以下を確認
  - COVID-19治療法の有効性・安全性が確認できる大規模で適切な臨床試験実施の呼びかけ
  - 低中所得国への製品のアクセス向上
  - 医薬品不足と製造能力低下への対応



# 現在進行中のICMRAでの活動

- Biweekly Policy Meeting

COVID-19パンデミックに関連する政策アプローチ・産業界向けガイダンスについて、ハイレベルでの相互認識・調整を目指すことを目的として実施。2週間に1度開催

- COVID WG

Biweekly Policy Meetingで提起された事項について、意見調整・対応方向性を見出す場。さらに個別の項目について小グループを作成して作業を実施。2週に1度開催

- Workshop

ワクチン、治療薬、リアルワールドエビデンス(RWE)について、技術的な情報交換及び議論を実施。数か月に1度開催

# 臨床試験に関するステートメント(2020.6.24)

## ICMRA statement on clinical trials

24 June 2020

**The International Coalition of Medicines Regulatory Authorities (ICMRA) has pledged its collective support in countering the global COVID-19 pandemic:**

ICMRA members have an important role to play in supporting the worldwide effort to fight COVID-19 pandemic. The members have stepped up their global collaboration to facilitate and expedite the development and evaluation of diagnostics and therapeutics, including possible vaccines, against SARS-CoV2. This statement is intended for all stakeholders, patients, investigators, researchers, academia, regulators, and the pharmaceutical industry.

→ The COVID-19 pandemic requires treatments whose quality, efficacy and safety are based on robust evidence. The main way to obtain reliable evidence is through well-designed randomised controlled trials. Observational studies and Real-World evidence may supplement this evidence, especially if employed to support the use of repurposed medicines, or for hypothesis generation, and can provide key safety information.

[http://www.icmra.info/drupal/news/statement\\_on\\_clinical\\_trials](http://www.icmra.info/drupal/news/statement_on_clinical_trials)

## ポイント

- 頑強なエビデンスにはRCTが重要。観察研究やRWEはこれを補完
- 下記を優先
  1. 開発段階が進んでいるもの
  2. リポジショニング薬
  3. 投与経路が簡易
  4. 治療期間がより短いもの
- マスタープロトコルの活用を推奨
- 被験者への確実な情報提供
- 臨床試験結果の国際的な共有

# ワクチンに関するステートメント

## Statement on continuation of vaccine trials

We, (ICMRA members, a global coalition of medicine regulators) have an important role in supporting the worldwide effort to ensure the quality, safety and efficacy of licensed vaccines and to make them available to the public. We have stepped up our global collaboration to facilitate and expedite the development and evaluation of vaccines against SARS-CoV2 (causing COVID-19 disease).

This statement in support of continuing COVID-19 vaccine trials to collect critical data to support regulatory actions and deployment, for as long as is feasible, is intended for all stakeholders, vaccinees, researchers and investigators, academia, regulators and the pharmaceutical industry.

The pandemic represents a new level of control as we see peaks and troughs. Effective vaccines are anticipated to lead to a return to normality.

Regulators have set up frameworks for these analyses will support the public, of, or early access to, safe and effective vaccines.

To determine that the benefits outweigh the risks, safety and efficacy that is required. A vaccine's safety and efficacy must be proven when a pre-defined number of people are vaccinated. It is of utmost importance to continue the final analysis is complete.

Specifically, continued for additional and more precise infection, including efficacy enhanced disease and waning immunity.

Thus, continued evaluation of COVID-19 groups in clinical trials.

For these reasons, investment and control groups for a vaccine are still ongoing and

## ICMRA statement about confidence in vaccine safety and effectiveness (for healthcare professionals)

The benefits of vaccination can be hard to explain to the lay public. People who are not sick might not recognize the role of vaccines in disease prevention and in reducing disease spread as vaccines are preventative for infectious diseases rather than curative or symptom controlling in nature and thus do not have a visible effect on those already ill.

Younger adults also have had little personal experience with family members or friends affected by serious vaccine-preventable diseases, or may feel invincible. There is also a significant amount of incorrect, and potentially deadly, misinformation about the safety and effectiveness of vaccines perpetuated widely through social media. This may lead some

to be hesitant or express themselves euphemistically and dangerous for public health.

The World Health Organisation's (WHO) Vaccination currently prevents more deaths than any other intervention.

### Purpose

This International Coalition with important messages for evaluation by regulators to ensure the safety and effectiveness of vaccines.

### Messages that may be useful

- Emphasise that vaccines save lives
- Vaccines prevent illness
- Remind that if people do not get vaccinated, diseases will continue to occur or spread
- Vaccines that are available to unvaccinated, disease

## (2020.11.27) 臨床試験継続について

[http://www.icmra.info/drupal/covid-19/statement\\_on\\_continuation\\_of\\_vaccine\\_trials](http://www.icmra.info/drupal/covid-19/statement_on_continuation_of_vaccine_trials)

## (2020.6.17) 安全性・有効性について (医療従事者向け)

[http://www.icmra.info/drupal/strategicinitiatives/vaccines/statement\\_hcp](http://www.icmra.info/drupal/strategicinitiatives/vaccines/statement_hcp)

## ICMRA statement about confidence in vaccines (for the general public)

Globally, vaccination prevents 2-3 million deaths per year, according to the World Health Organisation's (WHO) calculations. As the world anxiously awaits a vaccine to combat the COVID-19 pandemic, there is perhaps no more appropriate time for the International Coalition of Medicines Regulatory Authorities (ICMRA) to highlight the importance of vaccines.

ICMRA presents this statement on vaccines to:

- highlight the benefits and safety of vaccines for you and your family
- call attention to the fact that it is everyone's responsibility to get vaccinated. We vaccinate not only to protect our family, friends and community but also to protect future generations
- explain that global regulators have robust, scientific, independent processes in place to determine the safety, quality and effectiveness of vaccines, and vaccines continue to be monitored once administered to the public.

**Vaccines save lives.** Vaccines protect you and the people around you from serious and life-threatening infectious diseases that used to kill millions of people every year. Diseases like the measles, whooping cough, polio, tetanus and influenza (the seasonal flu), are still killing many thousands of people in vulnerable populations every year and causing long lasting health problems in many more, where vaccines are not available. Although we do not yet have a vaccine to prevent COVID-19, the development of such a vaccine is one of the highest public health priorities today, because it can help protect everyone

## (2020.6.17) 信頼性について (一般向け)

[http://www.icmra.info/drupal/strategicinitiatives/vaccines/statement\\_general\\_public](http://www.icmra.info/drupal/strategicinitiatives/vaccines/statement_general_public)

# Workshopでの合意事項

## ワクチン

FIH試験を開始するために求められる非臨床試験データ、FIH試験開始前での理論的リスクの推定、P3試験移行に必要なデータ、P3試験デザインの留意事項について  
(3/18, 6/22の2回開催)

## 治療薬

開発状況の共有、compassionate useについて、治療薬供給状況の監視、RCTの主要評価項目について  
(4/2, 7/20の2回開催)

## RWE

各国の研究状況の共有、観察研究への具体的な提案(妊婦、国際コホートの構築、ワクチンモニタリング)  
(4/6, 5/19, 7/22, 10/13の4回開催)

# ウェブでの情報提供

## ICMRA (International Coalition of Medicines Regulatory Authorities)



### ICMRAとは

ICMRAは、規制あり、協働して以下

- ・ ヒト用医薬品
- ・ グローバル化
- ・ 多くの規制当
- ・ 相乗効果を生
- ・ 可能な限り、

### ICMRAメンバー

オーストラリア (TGA)、フランス (ANSM)、ドイツ (BfArM)、イタリア (AIFA)、オランダ (VWA)、ニュージーランド (MCC)、スイス (Swissmedic)

[ICMRA公式サイト](#)

### COVID-19

- ・ [COVID-19に関するICMRA共同声明](#)
- ・ [臨床試験に関するICMRA共同声明](#)
- ・ [COVID-19医薬品及びワクチンに関する国際規制協力の必要性に関するWHO-ICMRA共同ステートメント](#)

#### COVID-19ワクチン開発に関する世界規制当局ワークショップ

日付	結果	ICMRAウェブサイトリンク
2020年 6月22日	<a href="#">第二回</a>	<a href="#">Summary report #2</a>
2020年 3月18日	<a href="#">第一回</a>	<a href="#">Summary report #1</a>

#### COVID-19治療薬開発に関する世界規制当局ワークショップ

日付	結果	ICMRAウェブサイトリンク
2020年 7月20日	<a href="#">第二回</a>	<a href="#">Summary report #2</a>
2020年 4月 2日	<a href="#">第一回</a>	<a href="#">Summary report #1</a>

#### COVID-19リアルワールドエビデンス及び観察研究に関する世界規制当局ワークショップ

日付	結果	ICMRAウェブサイトリンク
2020年 10月13日	<a href="#">第四回</a>	<a href="#">Summary report #4</a>
2020年 7月22日	<a href="#">第三回</a>	<a href="#">Summary report #3</a>
2020年 5月19日	<a href="#">第二回</a>	<a href="#">Summary report #2</a>
2020年 4月 6日	<a href="#">第一回</a>	<a href="#">Summary report #1</a>

<http://icmra.info/drupal/en>

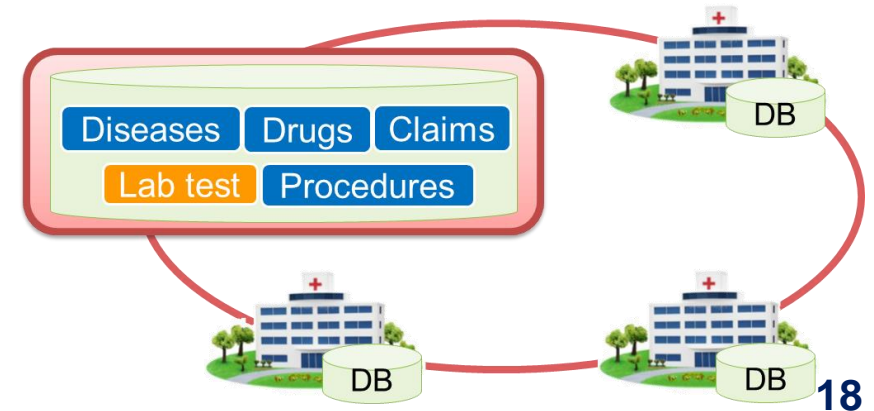
<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/icmra/0001.html>



# 本日のお話

1. 日本国内での取り組み
2. 規制当局の国際協調 – ICMRAの活用
3. **Emerging Issuesへの対応**
  - ① 市販後安全性監視
  - ② フレキシブルな規制
  - ③ リモート調査
  - ④ リアルワールドデータ
  - ⑤ デジタルヘルス技術と医薬品開発
  - ⑥ **Pragmatic trials & Platform trials**
4. さいごに

# Emerging Issuesへの対応



# 本日のお話

1. 日本国内での取り組み
2. 規制当局の国際協調 – ICMRAの活用
3. **Emerging Issuesへの対応**
  - ① 市販後安全性監視
  - ② フレキシブルな規制
  - ③ リモート調査
  - ④ リアルワールドデータ
  - ⑤ デジタルヘルス技術と医薬品開発
  - ⑥ Pragmatic trials & Platform trials
4. さいごに

# 緊急開発製品の市販後安全性監視

Benefit / Risk バランスをpositiveに  
維持することは必須



リスクマネジメント

緊急事態下、急いで開発された製品について  
どのように安全性を担保するか？



# 安全性情報の収集と速やかな共有



独立行政法人 医薬品医療機器総合機構  
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

本文へジャンプ 文字サイズ 標準 拡大 > 日本語 > English

サイトマップ

サイト内検索  検索

PMDAについて

 安全性情報  
回収情報 等

添付  
文書等  
検索

医療用医薬品

医療機器

一般用・要指導医薬品

体外診断用医薬品

よく  
見る  
各種  
資料

訪問者別メニュー

おすすめのコンテンツをご案内します

製品種類別メニューに切替

 一般の方向け

 医療従事者向け

 アカデミ

**PMDA における新型コロナウイルス  
感染症対策に係る活動について**

関連製品の承認情報や安全性情報等についてはこちらをご覧ください

承認審査関連業務

安全対策業務

 健康被害救済  
業務

レギュラトリー  
基準作成調査・

医薬品

一般名	販売名	製造販売業者	添付文書等	承認日
レムデシビル	ベクルリー点滴静注液100mg 同点滴静注用100mg	ギリアド・サイエンシズ株式会社	<a href="#">添付文書</a> <a href="#">留意事項通知</a> <a href="#">特例承認に係る報告書</a> <a href="#">正誤表</a> <a href="#">製造販売後の副作用の発現状況※</a>	2020年5月7日 (医薬品医療機器法第14条の3に基づく特例承認)

※リンク先はギリアド・サイエンシズ株式会社の提供する情報サイト(「副作用・安全性情報・RMP」をご参照ください)になります。なお、当該情報サイトの掲載内容に関するお問い合わせ等については、製造販売業者へお願いします。

医療機器

一般名	販売名	製造販売業者	添付文書等※1	承認日
汎用人工呼吸器	NKV-550シリーズ人工呼吸器	日本光電工業株式会社	<a href="#">添付文書</a>	2020年4月24日
二相式気道陽圧		株式会社フイルップ		

# 本日のお話

1. 日本国内での取り組み
2. 国際会議での議論
3. **Emerging Issuesへの対応**
  - ① 市販後安全性監視
  - ② **フレキシブルな規制**
  - ③ リモート調査
  - ④ リアルワールドデータ
  - ⑤ Decentralized Clinical Trials
  - ⑥ Pragmatic trials & Platform trials
4. さいごに



# フレキシブルな規制

- 緊急事態下、通常時と同じように医薬品開発を行うのは困難
- COVID-19の影響で、治験実施計画書の規定及び通常の手順と異なる対応を取らざるを得ない場合の対応
- ICMRAでもRegulatory Agilityについて情報交換

## 新型コロナウイルス感染症の影響下での医薬品、医療機器及び再生医療等製品の治験実施に係るQ&Aについて

現在実施中の医薬品、医療機器及び再生医療等製品の治験において、新型コロナウイルス感染症の影響により治験実施計画書の規定及び通常の手順と異なる対応を取らざるを得ない場合は、被験者の安全確保を最優先とした上で、経緯及び対応の記録を残し、その妥当性について説明できるようにしてください。また、実施医療機関において疑義が生じる場合の対応については、まずは治験依頼者と協議・相談してください。

これまでにいただいたお問い合わせに対する回答を、以下にご紹介しますので参考としてください。なお、内容については、今後のお問い合わせに応じて更新いたします。

2020年3月27日作成  
2020年4月2日更新  
2020年4月21日更新  
2020年5月26日更新

- Q 1 実施医療機関に来院できない等により、被験者が治験薬、治験機器又は治験製品（以下「治験薬等」という。）を直接受け取れない場合、実施医療機関から被験者宅に配送してよいのか。（実施医療機関・治験依頼者）
- A 1 治験責任医師又は治験分担医師が治験薬等の投与又は使用継続は可と判断している前提で、実施医療機関と医薬品GCP省令第39条の2、医療機器GCP省令第59条又は再生医療等製品GCP省令第59条に基づく委託契約を締結した配送業者、または、実施医療機関の治験協力者により、実施医療機関から被験者宅に治験薬等を配送することは可能である。その際、試験デザイン、治験薬等の性質、被験者の状態等を考慮の上、同意を得た被験者において実施医療機関の責任のもと実施すること。なお、運搬中の治験薬等の品質管理に加え、被験者への交付を確実にするための手順を予め定めておくこと。また、経緯及び対応の記録を作成し保存すること。
- Q 1-2 実施中の治験において、治験薬等を被験者宅に速やかに配送する必要があるため、事前にすべての実施医療機関と配送業者の間で、上記A1に示される医薬品GCP省令第39条の2等の委託契約を締結することが難しい場合、治験依頼者が選定・契約する配送業者により配送してもよいのか。（実施医療機関・治験依頼者）
- A 1-2 実施医療機関と治験依頼者で協議し、至急の対応を要する場合においては可能である。ただし、治験薬等の品質管理や被験者の個人情報等の取扱いを含めた業務内容を適切に取り決め、被験者宅への治験薬等の配送業務に係る責任の所在は実施医療機関にあることを両方で合意している旨の記録を残した上で実施すること。その場合においても、事後的

新型コロナウイルス感染症の影響下での  
医薬品、医療機器及び再生医療等製品の  
治験実施に係るQ&Aについて

# 本日のお話

1. 日本国内での取り組み
2. 規制当局の国際協調 – ICMRAの活用
3. Emerging Issuesへの対応
  - ① 市販後安全性監視
  - ② フレキシブルな規制
  - ③ **リモート調査**
  - ④ リアルワールドデータ
  - ⑤ デジタルヘルス技術と医薬品開発
  - ⑥ Pragmatic trials & Platform trials
4. さいごに



# リモート調査



- 昨今の状況により実地調査が困難
- 製品の安全性・有効性・品質を担保するために調査は必要
- 緊急事態終息後に全て延期すると製品の承認等に遅延が発生



**リモートでの調査継続が必要**

- ICMRAでも議論

# PMDAにおけるリモートGCP調査の実施

- リモートでの新医薬品等のGCP適合性調査及び再審査／再評価のGCP適合性調査を実施(2020.5～)

「新型コロナウイルス感染症の発生に伴う当面の適合性書面調査及びGCP実地調査の実施要領に関する取扱いについて」

(令和2年5月12日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課／医療機器審査管理課事務連絡)

## ※抜粋

- (2) 治験依頼者等に対する適合性書面調査及びGCP実地調査については、治験依頼者等より事前に提出された根拠資料を確認しクラウド等のシステムやWeb会議システム等を活用して遠隔的に根拠資料を確認する方法(リモート調査)により実施する場合があること。

# リモート調査の実施方法に関するガイダンス

薬機審長発第 1116002 号

令和 2 年 11 月 16 日

(別記) 殿

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

審査センター長

(公印省略)

医薬品及び再生医療等製品の適合性調査におけるリモート調査の実施方法について

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）が、厚生労働大臣の委託を受けて実施する調査のうち、医薬品及び再生医療等製品の承認申請資料の適合性書面調査及びGCP実地調査、医薬品の中間評価、再審査及び再評価申請資料の適合性書面調査及びGPPS実地調査並びに再生医療等製品の条件及び期限付承認後の承認審査、再審査及び再評価申請資料の適合性書面調査及びGPPS実地調査（以下「適合性調査」と総称する。）の実施手続きについては、「医薬品の承認申請資料に係る適合性書面調査及びGCP実地調査の実施手続き並びに医薬品の中間評価、再審査及び再評価申請資料の適合性書面調査及びGPPS実地調査の実施手続きについて」（令和2年8月31日付け薬機発第0831001号独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長通知）及び「再生医療等製品の承認申請資料に係る適合性書面調査及びGCP実地調査の実施手続き並びに再生医療等製品の条件及び期限付承認後の承認審査、再審査及び再評価申請資料の適合性書面調査及びGPPS実地調査の実施手続きについて」（令和2年9月14日付け薬機発第0914001号独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長通知）（以下「適合性調査手続き通知」と総称する。）においてお示ししているところです。

今般、適合性調査手続き通知において、機構の調査担当者がクラウド等システムやweb会議システム等を通じて遠隔的に根拠資料を確認する調査（リモート調査）を実施する場合が規定されたことから、その具体的な実施方法等を別添のとおり取りまとめました。本日より本通知を適用しますので、貴会会員に対し周知いただきますよう御配慮願います。

## ● リモートGCP調査の実施方法に関する通知を発出(2020.11.16)

- 実施方針
- 実施手順
- 根拠資料を準備する際の留意事項
- Web会議システムに関する留意事項

## ● 実施方法等について国際的な調和が必要

<https://www.pmda.go.jp/files/000237602.pdf>

# 本日のお話

1. 日本国内での取り組み
2. 規制当局の国際協調 – ICMRAの活用
3. **Emerging Issuesへの対応**
  - ① 市販後安全性監視
  - ② フレキシブルな規制
  - ③ リモート調査
  - ④ **リアルワールドデータ**
  - ⑤ デジタルヘルス技術と医薬品開発
  - ⑥ Pragmatic trials & Platform trials
4. さいごに

## 医薬品製造販売承認

販売名:一般名	承認年月	効能又は効果	レジストリ(RWD)
マイオザイム点滴静注用: アルグルコシダーゼ アルファ (遺伝子組換え)	2007.4	糖原病Ⅱ型	米国におけるレトロスペクティブなコホート研究の自然歴データ(生存率)を外部比較対象として利用
ノバスタンHI注、スロンノンHI注: アルガトロバン水和物	2011.5	ヘパリン起因性 血小板減少症2型	治験実施施設において、抗ロロンビン薬を使用しなかったHIT2型患者のデータをレトロスペクティブに収集し、外部比較対象として利用
プログラフカプセル: タクロリムス水和物	2013.6	多発性筋炎・皮膚 筋炎に合併する間 質性肺炎	本邦におけるレトロスペクティブなコホート研究の自然歴データ(生存率)を外部比較対象として利用
ストレンジック皮下注: アスホターゼ アルファ	2015.8	低ホスファターゼ症	米国におけるレトロスペクティブなコホート研究の自然歴データ(生存率)を外部比較対象として利用

平成27年度厚生労働科学研究費補助金(厚生労働科学特別研究事業)「国立高度専門医療研究センター(ナショナルセンター)等において構築する疾患登録システム(患者レジストリ)を基盤とした、新たな治験・臨床研究の推進方策に関する研究」分担研究報告書「治験対照群としての疾患登録情報の活用について」より引用、一部改変

# RWDを用いたPMDAでの承認事例(タクロリムス)

## 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎 平成25年(2013年)6月14日 承認

RHEUMATOLOGY

Original article

doi:10.1093/rheumatology/kez394

### Impact of adding tacrolimus to initial treatment of interstitial pneumonitis in polymyositis/ dermatomyositis: a single-arm clinical trial

Kazuki Takada<sup>1</sup>, Yoshinori Katada<sup>2</sup>, Satoshi Ito<sup>3</sup>, Taichi Hayashi<sup>4</sup>, Jun Kishi<sup>5</sup>, Kenji Itoh<sup>6</sup>, Hiroyuki Yamashita<sup>7</sup>, Michito Hirakata<sup>8</sup>, Kimito Kawahata<sup>9</sup>, Atsushi Kawakami<sup>10</sup>, Norihiko Watanabe<sup>11</sup>, Tatsuya Atsumi<sup>12</sup>, Yoshinari Takasaki<sup>13</sup> and Nobuyuki Miyasaka<sup>14</sup>

#### Abstract

**Objective.** Interstitial pneumonia is common and has high short-term mortality in patients with PM and DM despite glucocorticoid (GC) treatment. Retrospective studies suggested that the early use of immunosuppressive drugs with GCs might improve its short-term mortality.

**Methods.** A multicentre, single-arm, 52-week-long clinical trial was performed to test whether the initial combination treatment with tacrolimus (0.075 mg/kg/day, adjusted for the target whole-blood trough levels between 5 and 10 ng/ml) and GCs (0.6–1.0 mg/kg/day of prednisolone followed by a slow taper) improves short-term mortality of PM/DM-interstitial pneumonia patients. The primary outcome was overall survival. We originally intended to compare, by using propensity-score matching, the outcome data of clinical trial patients with that of historical control patients who were initially treated with GCs alone.

**Results.** The 52-week survival rate with the combination treatment (N=26) was 88.0% (95% CI, 67.3, 96.0). Safety profiles of the combination treatment were consistent with those known for tacrolimus and high-dose GCs individually.

日本医師会治験促進センター  
(AMED臨床研究・治験推進研究事業)

医師主導治験

2007年7月～2009年12月に登録

公表論文は雑誌 “Rheumatology” に  
Volume 59, Issue 5, May 2020, Pages 1084–1093

#### 審査報告書

平成 25 年 5 月 17 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

#### 記

[販 売 名]	プログラフカプセル 0.5 mg、同カプセル 1 mg
[一 般 名]	タクロリムス水和物
[申 請 者 名]	アステラス製薬株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 9 月 28 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にタクロリムス水和物 0.51 mg (タクロリムスとして 0.5 mg) 又は 1.02 mg (タクロリムスとして 1 mg) を含有する硬カプセル剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品及び (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	希少疾病用医薬品 (指定番号: (24 薬) 第 288 号<平成 24 年 9 月 13 日付 薬食審査発 0913 第 5 号、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知>)
[審査担当部]	新薬審査第四部

平成25年(2013年)5月17日付け 審査報告書



# RWDを用いたPMDAでの承認事例(タクロリムス)

医師主導治験の実施に当たっては、既存治療のステロイド剤単剤治療と比較する試験デザインは医学倫理的に適切ではないと判断され、初期治療より本剤とステロイド剤を併用したときの有効性及び安全性を非盲検非対照下で検討し、ステロイド単剤で初期治療が行われたデータを後ろ向きに収集したHistorical control 群と比較する計画とされた。  
(審査報告書 p.13)

機構は、希少疾病用医薬品の承認申請においても無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施し、被験薬の有効性及び安全性を検討することが原則であると考えるが、本剤の適用対象となるPM・DMに合併する間質性肺炎は予後不良で不可逆的に進行する難治性疾患であること、多くの患者が既存治療のステロイド剤単剤治療に抵抗性を示すこと、さらに既に本剤を含む免疫抑制剤とステロイド剤の併用が広く適応外使用されている実態があり、適切な対照を設定した臨床試験の実施が困難な状況にことを勘案した上で、提示された医師主導治験成績及び公表文献情報より、PM/DMに合併する間質性肺炎に対する本剤の一定の有効性は期待できると評価することは可能と判断した。ただし、製造販売後調査において、個々の症例の詳細な臨床経過を可能な限り長期にわたり追跡し、より長期的な予後評価等を踏まえて、本剤の有効性をさらに確認する必要があると考える。

(審査報告書 p23-24)

# リアルワールドデータ(RWD)の活用

治験空間のデータ = コントロールされた条件下での限られたデータ



実際の臨床現場でのデータ  
= **Real World Data (RWD)**

電子カルテ

レセプト

レジストリ

RWD活用のメリットとしては...

- 患者数の少ない希少疾病・難病・小児用製品の開発促進
- 製品開発企業・医療施設の負担軽減
- 報告されない副作用の検出



# 医薬品開発へのRWDの活用に向けて ー クリニカル イノベーション ネットワーク(CIN)ー

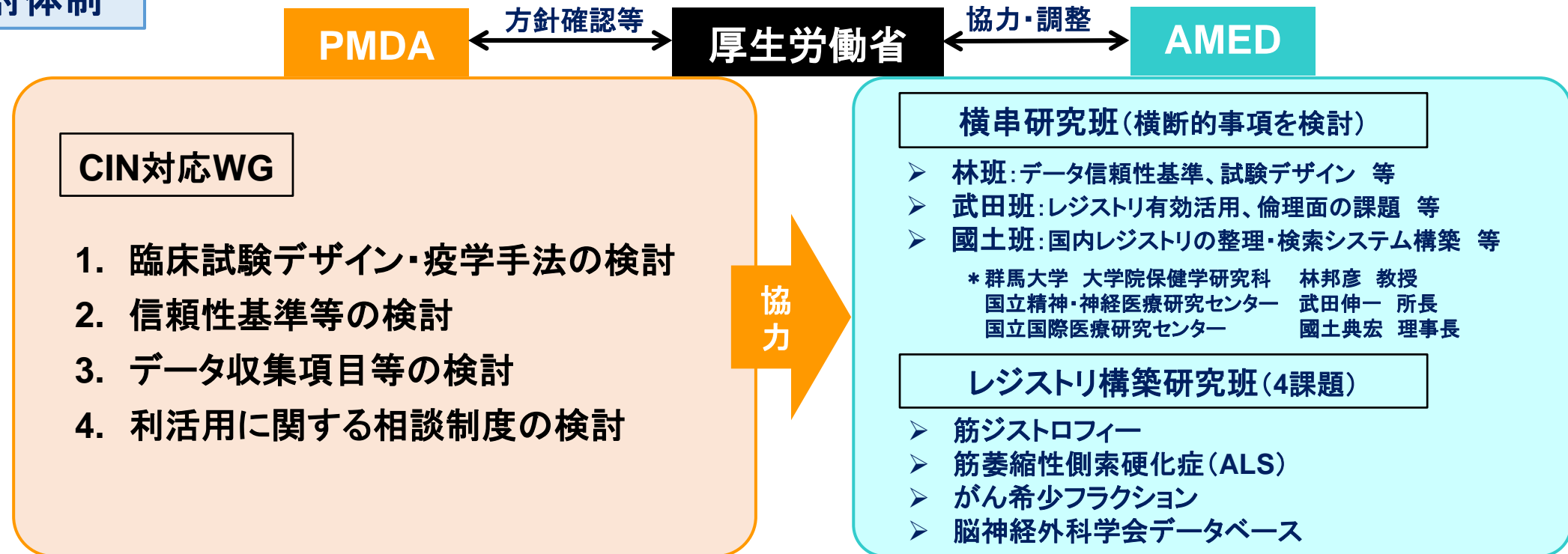
## 国際的な動向 ～規制判断へのRWD活用の方向性～

- 21st Century Cures Act(米国, 2016.12.13～)
- DARWIN EU(欧州, 2023年開始予定)
- GCP Renovation(ICH, 2017.1～)

## 患者レジストリ・データの活用(目指す将来像)

- 承認申請の評価資料(RCTが困難な場合の対照群データ等)
- 再審査申請の評価資料(製造販売後調査)

## 検討体制



# RWD活用に向けたこれまでの日本の取り組み

## 1. レジストリに関する相談枠の設置

- レジストリ保有者及び開発企業などを主な相談対象者と想定する、複数の相談枠の設置を検討
  - レジストリ保有者に対しては、個別品目の開発に係らない、承認申請などへのレジストリの利活用を前提とした計画の考え方やレジストリの信頼性確保のための一般的な考え方を助言
  - 開発企業等に対しては、レジストリを用いた、個別の開発品目の承認申請などに向けた助言

## 2. RWDを活用した医薬品・医療機器開発に資する製販後のガイドライン作成

- GPSP省令改正(2018.10.26)
- 製造販売後の医薬品安全性監視における医療情報データベースの利用に関する基本的な考え方について(2017.6.9)
- 製造販売後データベース調査における信頼性担保に関する留意点について(2018.2.21)
- 医療機器の製造販売後データベース調査における信頼性担保に関する留意点について(2018.12.19)
  - PMDAにおける今後の対面助言での経験や海外の調和も考慮しながら、レジストリデータを承認申請等に活用するための基本的な考え方、及び信頼性担保に関する留意点に関するガイドラインを作成

# レジストリに関する相談枠

相談の種類	内容
<p><b>レジストリ活用相談</b>            (医薬品・再生医療等製品・医療機器)            &lt;信頼性保証担当部署&gt;            【実施件数:6件】</p>	<p>医薬品等の承認申請又は使用成績評価申請への利活用を前提とした計画の考え方及びその際の<u>レジストリの質向上及び信頼性確保のための一般的な考え方の助言</u>を実施</p>
<p><b>レジストリ使用計画相談</b>            (医薬品・再生医療等製品※)            &lt;審査担当部署&gt;            【実施件数:0件】※※</p>	<p>医薬品・再生医療等製品の承認申請又は再審査申請において、個別品目の有効性及び安全性の評価にあたり、<u>レジストリを活用したい場合に、当該レジストリの使用計画について、活用目的に即した使用の妥当性及び評価項目の充足性等について指導及び助言</u>を実施</p>
<p><b>レジストリ信頼性調査相談</b>            (医薬品・再生医療等製品・医療機器)            &lt;信頼性保証担当部署&gt;            【実施件数:1件】</p>	<p>レジストリを用いた承認申請又は再審査・使用成績評価申請を予定している医薬品等の個別品目について、申請前又は製造販売後調査等開始前にその<u>レジストリの信頼性について確認及び助言</u>を実施</p>

※医療機器については「医療機器臨床試験要否相談」等の中で対応。(2020年9月末現在、6件実施)

※※医薬品については他の治験相談の中でも同内容について対応。(2020年9月末現在、11件実施) 以上、相談件数は2019年4月以降の集計

# RWDを用いたFDAでの承認事例（パルボシクリブ）

## 男性乳癌への適応拡大：2019年4月4日承認

### CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH

#### Approval Package for:

#### APPLICATION NUMBER:

207103Orig1s008

**Trade Name:** IBRANCE

**Generic or Proper Name:** palbociclib

**Sponsor:** Pfizer, Inc.

**Approval Date:** April 4, 2019

**Indication:** Ibrance is a kinase inhibitor indicated for the treatment of adult patients with hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative advanced or metastatic breast cancer in combination with:

- an aromatase inhibitor as initial endocrine-based therapy in postmenopausal women **or in men**; or
- fulvestrant in patients with disease progression following endocrine therapy.

**GCP準拠ではない、  
固執していない**

Table 3: Listing of Clinical Trials Relevant to this sNDA

Trial Identity	NCT no.	Trial Design	Regimen/schedule/route	Study Endpoints	Treatment Duration/Follow Up	No. of patients enrolled	Study Population	No. of Centers and Countries
<b>Trials to Support Efficacy and Safety</b>								
PALOMA-2,	NCT01740427	Prospective, randomized, double blind phase 3 study	Palbociclib 125mg daily for 3 weeks on 1 week off with letrozole vs. placebo plus letrozole	Investigator assessed PFS	Median days on treatment: palbociclib-603, letrozole-618 vs letrozole-413, placebo-420	666	Women with newly diagnosed ER+, HER2-negative advanced breast cancer	186 centers in 17 countries
<b>Studies to Support Efficacy</b>								
Real-World Analysis of Males Treated for Metastatic Breast Cancer in the US (Flatiron Health)	NA	Detailed retrospective male patient information from electronic health records (EHRs)	NA	Real world treatment response	NA	<b>25 with</b> palbociclib therapy and <b>34 with endocrine therapy alone</b>	Males with HR-positive, HER2-negative metastatic breast cancer	NA
<b>Trials to Support Safety</b>								
1001	Not provided	Open-label, dose-finding study	Palbociclib single agent on 3 weeks on/1 week off or 2 weeks	Not provided	Not provided	<b>36 male</b> patients (15 on 3weeks on/1	Patients with advanced cancer	Not provided

32

Multi-disciplinary Review and Evaluation  
sNDA 207103/008 IBRANCE® (Palbociclib)

			on/1 week off schedule			week off)		
1002	Not provided	Open label phase 1 study to evaluate and compare biomarkers of CDK4/6 inhibition in tumor biopsies with changes in positron emission tomography (PET)	Not provided	Not provided	Not provided	<b>14 male</b> patients	Patients with mantle cell lymphoma	Not provided
<b>Other Study</b>								
A5481097 (Study 1097, "IQVIA")	NA	Retrospective analysis of claims data	NA	NA	NA		Male patients with metastatic breast cancer	NA

NA=Not applicable

# RWDを用いたFDAでの承認事例（パルボシクリブ）

## Real World Tumor Response (rwTR)

The tumor response variable was extracted from the EHR as part of routine clinical care, and the information about each response event was retrospectively collected. Response to treatment in the real-world setting (Real World Tumor Response [rwTR]) included several factors in conjunction with radiologic assessments (e.g., physical exam, symptom improvement, and pathology reports), which were used to supplement radiologic findings in the overall clinician's assessment of response. rwTR was defined as the treating clinician's assessment of radiological evidence for change in burden of disease over the course of treatment with a given LOT.

49

*Version date: February 1, 2016 for initial rollout (NME/original BLA reviews)*

抗腫瘍効果も、RECISTなどによらないカルテ上の臨床的評価を利用

# 一般市民対象の成人向け一次救命処置 ガイドラインの変遷



		2000	2005	2010	2015
<b>呼吸確認のための 気道確保</b>		あり	あり	<b>なし</b>	<b>なし</b>
呼吸の確認		あり	あり	あり	あり
<b>口対口人工呼吸</b>		<b>※必須ではない</b>			
脈拍確認		なし	なし	なし	なし
胸骨 圧迫	順序	換気の後	換気の後	<b>換気の前</b>	<b>換気の前</b>
	回数/分	100	100	<b>100以上</b>	<b>100-120</b>
	換気との 回数比	15:2	<b>30:2</b>	<b>30:2</b>	<b>30:2</b>
	深さ	4-5cm	4-5cm	<b>少なくとも 5cm</b>	<b>5-6cm</b>

(松山、太田、京府医大誌2017より改変)

**2010年から実質的に一般市民は人工呼吸を不要にした**



# 2010GL改訂に先立つ Hands-Only CPR勧告 (2008)



## AHA Science Advisory

### **Hands-Only (Compression-Only) Cardiopulmonary Resuscitation: A Call to Action for Bystander Response to Adults Who Experience Out-of-Hospital Sudden Cardiac Arrest**

**A Science Advisory for the Public From the American Heart Association  
Emergency Cardiovascular Care Committee**

Michael R. Sayre, MD; Robert A. Berg, MD, FAHA; Diana M. Cave, RN, MSN;  
Richard L. Page, MD, FAHA; Jerald Potts, PhD, FAHA; Roger D. White, MD

*(Circulation. 2008;117:2162–2167.)*

一般市民にもっと心肺蘇生を積極的に行ってもらうために、  
極力「ハードル」を下げるため、手順をシンプルにした。  
あくまで**様々なエビデンスの蓄積**の上での勧告

# Hands-Only CPR勧告における エビデンスの蓄積



**Table. Clinical Bystander CPR Studies Comparing Chest Compression-Only CPR With Chest Compression Plus Rescue Breathing CPR**

Study	Population Studied (All Are Out-of-Hospital)	Outcome Measure	No Bystander CPR (%)	CC-Only CPR (%)	CC + RB CPR (%)
Survival after out-of-hospital cardiac arrests					
10. Bossaert et al, 1989 9. Van Hoeyweghen et al, 1993	All adult cardiac arrests, cardiac and noncardiac causes, with good quality CC-CPR or good quality CC + RB-CPR or no CPR	14-day survival	123/2055 (6)	17/116 (15)	71/443 (16)
21. Hallstrom et al, 2000	Prospective, RCT of dispatcher instructions for all adult cardiac arrests, excluding poisoning/overdoses	Discharged alive from hospital	—	32/240 (15)	29/278 (10)
22. Waalewijn et al, 2001	All bystander-witnessed adult cardiac arrests with EMS resuscitation	Discharged alive from hospital	26/429 (6)	6/41 (15)	61/437 (14)
23. <u>Nagao et al, 2007</u>	All witnessed adult cardiac arrests—cardiac and noncardiac causes	Neurologically favorable 1-month survival	63/2917 (2)	27/439 (6)*	30/712 (4)*
24. <u>Iwami et al, 2007</u>	All witnessed adult cardiac arrests of presumed cardiac origin	Neurologically favorable 1-year survival	70/2817 (3)	19/441 (4)	25/617 (4)
25. Bohm et al, 2007	All cardiac arrests with bystander CPR including cardiac and noncardiac causes	1-month survival	—	591/8209 (7)	77/1145 (7)

(*Circulation*. 2008;117:2162–2167.)

日本からも3000名弱の観察研究が2本出されている





# 関東と関西：2つの大規模レジストリ

Cardiopulmonary resuscitation by bystanders with chest compression only (SOS-KANTO): an observational study

SOS-KANTO study group

**Lancet 2007**

## Summary

Lancet 2007; 369: 920-26

See [Comment](#) page 882

\*Members listed at end of paper

Correspondence to:  
Dr Ken Nagao, The SOS-KANTO  
Committee, Department of  
Emergency and Critical Care  
Medicine, Surugadai Nihon  
University Hospital, 1-8-13  
Kanda Surugadai, Chiyoda-Ku,  
Tokyo, 101-8309, Japan  
kennagao@med.nihon-u.ac.jp

**Background** Mouth-to-mouth ventilation is a barrier to bystanders doing cardiopulmonary resuscitation (CPR), but few clinical studies have investigated the efficacy of bystander resuscitation by chest compressions without mouth-to-mouth ventilation (cardiac-only resuscitation).

## Arrhythmia/Electrophysiology

**Circulation 2007**

## Effectiveness of Bystander-Initiated Cardiac-Only Resuscitation for Patients With Out-of-Hospital Cardiac Arrest

Taku Iwami, MD, PhD; Takashi Kawamura, MD, PhD; Atsushi Hiraide, MD, PhD;  
Robert A. Berg, MD; Yasuyuki Hayashi, MD, PhD; Tatsuya Nishiuchi, MD; Kentaro Kajino, MD;  
Naohiro Yonemoto, MPH; Hidekazu Yukioka, MD, PhD; Hisashi Sugimoto, MD, PhD;  
Hiroyuki Kakuchi, MD, PhD; Kazuhiro Sase, MD, PhD;  
Hiroyuki Yokoyama, MD, PhD; Hiroshi Nonogi, MD, PhD

どちらも国際標準の「**ウツタインデータ様式**」を採用。  
レジストリの運用は、関東は1年限り、関西は継続中と、  
それぞれの諸事情により違いがある

# “ランダム化という魔法と リアルワールドエビデンスという神話”

Collins R, et al. NEJM Feb 13, 2020

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

## SOUNDING BOARD

### The Magic of Randomization versus the Myth of Real-World Evidence

Rory Collins, F.R.S., Louise Bowman, M.D., F.R.C.P., Martin Landray, Ph.D., F.R.C.P.,  
and Richard Peto, F.R.S.

Nonrandomized observational analyses of large safety and efficacy because the potential biases  
electronic patient databases are being promoted with respect to both can be appreciable. For ex-

In summary, the replacement of randomized trials with nonrandomized observational analyses is a false solution to the serious problem of ensuring that patients receive treatments that are both safe and effective. The Clinical Trials

# 本日のお話

1. 日本国内での取り組み
2. 規制当局の国際協調 – ICMRAの活用
3. **Emerging Issuesへの対応**
  - ① 市販後安全性監視
  - ② フレキシブルな規制
  - ③ リモート調査
  - ④ リアルワールドデータ
  - ⑤ **デジタルヘルス技術と医薬品開発**
  - ⑥ **Pragmatic trials & Platform trials**
4. さいごに

2020年3月24日 米国科学アカデミー主宰ワークショップ  
“医薬品開発におけるデジタルヘルス テクノロジーの役割”

医薬品開発のためのDHTsとは

① 臨床データの創出

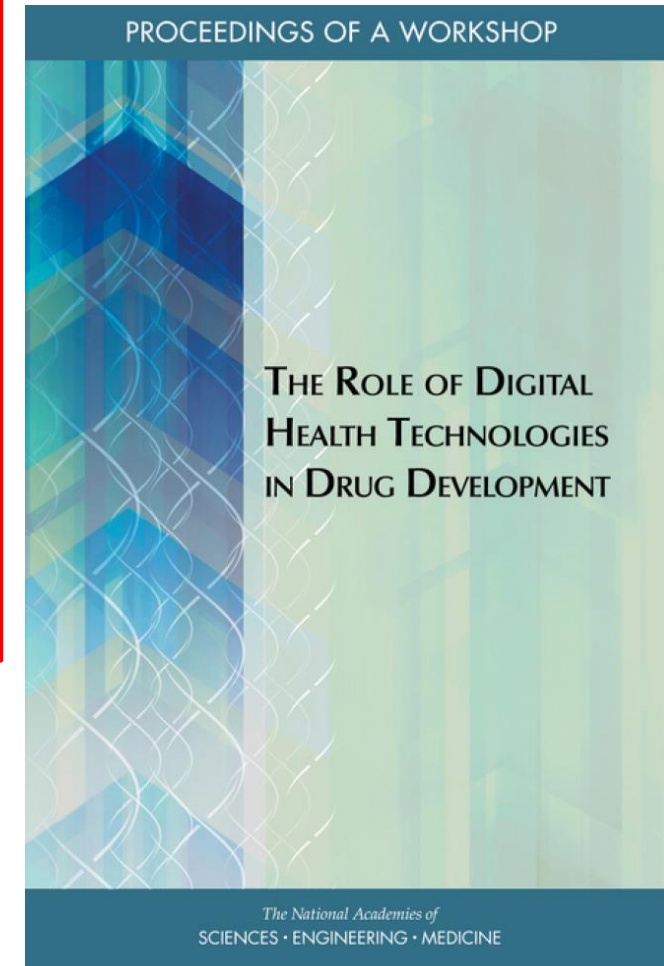
- バイオセンサーなどを使ってのデータ収集  
(ex 腕時計、家庭用glucometer)
- 患者目線・患者参画 “citizen scientists”  
(ex 持続的センサー)
- decentralized (分散型?) 臨床試験

② 基礎研究(ex. 探索、in silico 創薬)

BOX 7-1

Standards Needed for Evaluating Digital Health Technologies

- Verification
- Analytical validation
- Clinical validation
- Defining, describing, and understanding the data collected by these technologies
- Shared methodological approaches
- Data capture and interoperability



2018年11月  
米国科学アカデミー  
“バーチャル



TABLE. Comparison of Clinical Trial Approaches Before, During, and After the COVID-19 Pandemic

Characteristic	Before COVID-19	During and after COVID-19
Recruitment	Mainly from sites	Mainly online
Consent	In person	Electronic
Study visit location	Primarily in clinic	Primarily in home
Access to study drug	Via investigator	Via courier or visiting nurse
Method of assessing participants	In person	By telephone or video
End points	Often investigator-derived	Patient-reported or device-captured
Study oversight	On-site monitoring	Remote/central monitoring
Sponsor culture	Flexibility viewed as risk	Flexibility viewed as strength
Participant burden	High	Moderate
Participant involvement	Low and late	High and early

COVID-19 = coronavirus disease 2019.

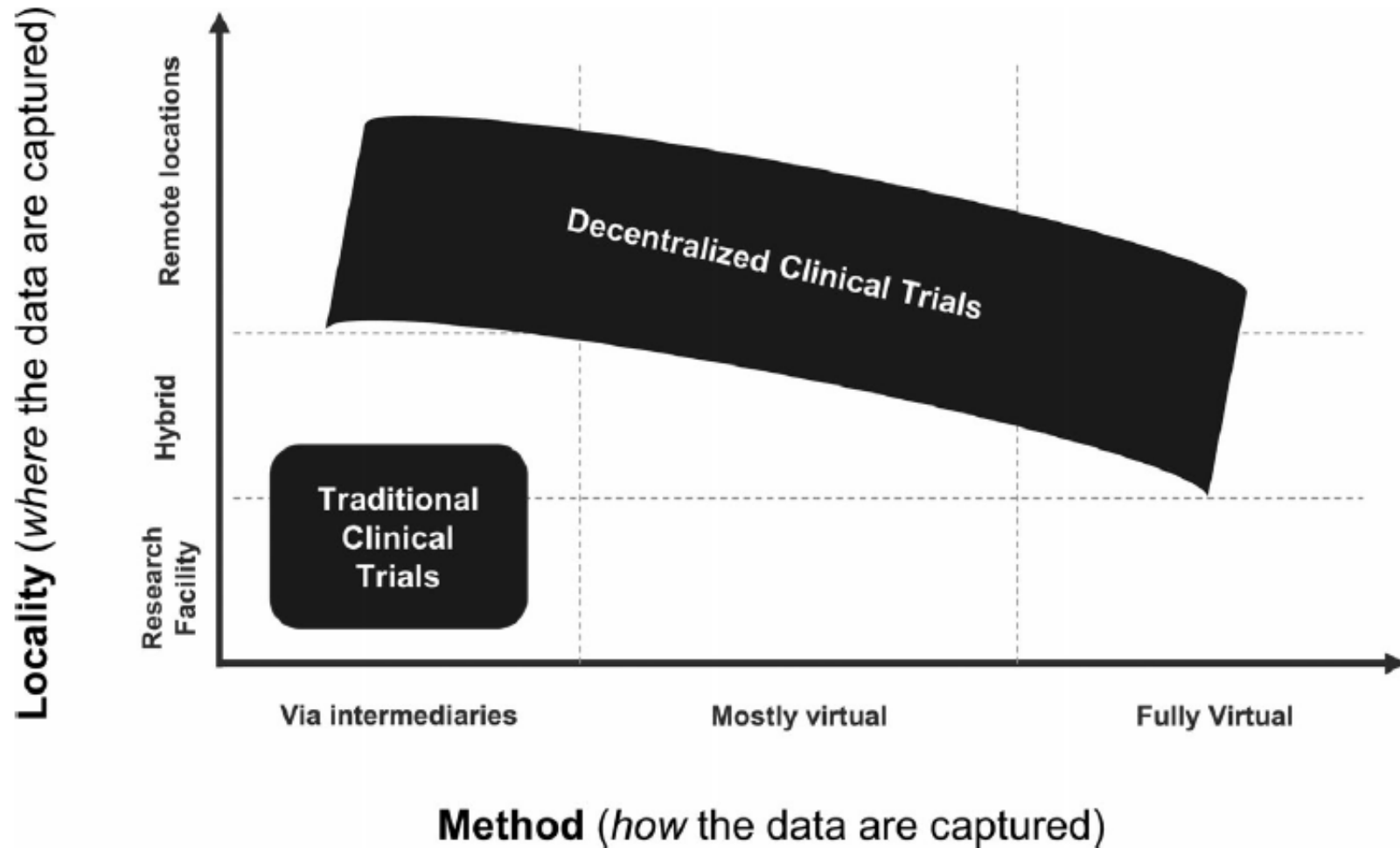




# Decentralized Clinical Trials といっても

様々な形があります

画一的に捉えないようにしましょう！



**Figure 1** Comparative characterization of traditional vs. decentralized clinical trials.



# 本日のお話

1. 日本国内での取り組み
2. 規制当局の国際協調 – ICMRAの活用
3. **Emerging Issuesへの対応**
  - ① 市販後安全性監視
  - ② フレキシブルな規制
  - ③ リモート調査
  - ④ リアルワールドデータ
  - ⑤ デジタルヘルス技術と医薬品開発
  - ⑥ **Pragmatic trials & Platform trials**
4. さいごに

# Pragmatic Trials (実用的臨床試験) の隆盛

## RECOVERY trial

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

### ORIGINAL ARTICLE

## Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report

The RECOVERY Collaborative Group\*

### ABSTRACT

#### BACKGROUND

Coronavirus disease 2019 (Covid-19) is associated with diffuse lung damage. Glucocorticoids may reduce lung injury and thereby reduce

NEJM July 17 2020 e-pub

### 【簡素な症例選択基準】

- ・年齢、臓器機能による除外基準は設定せず
- ・webでの適格基準確認では、ベースラインの臨床検査値の質問項目なし

### 【簡便な患者登録】

- ・患者登録やランダム化は、簡易なオンラインフォームへの入力により数分で完了

◎ Pre-specified subgroup analysis (a test for heterogeneity)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

### REVIEW ARTICLE

#### THE CHANGING FACE OF CLINICAL TRIALS

Jeffrey M. Drazen, M.D., David P. Harrington, Ph.D., John J.V. McMurray, M.D., James H. Ware, Ph.D., and Janet Woodcock, M.D., *Editors*

## Pragmatic Trials

Ian Ford, Ph.D., and John Norrie, M.Sc.

or Biostatistics  
Glasgow (I.F.),  
the Random-  
ized Research  
Network, Aberdeen  
University, Aberdeen  
United Kingdom.  
Dr. Ford at the  
Department of Statistics,  
University of  
Glasgow, Glasgow,  
United Kingdom, or

PRAGMATISM IN CLINICAL TRIALS AROSE FROM CONCERNS THAT MANY trials did not adequately inform practice because they were optimized to determine efficacy.<sup>1</sup> Because such trials were performed with relatively small samples at sites with experienced investigators and highly selected participants, they could be overestimating benefits and underestimating harm. This led to the belief that more pragmatic trials, designed to show the real-world effectiveness of the intervention in broad patient groups, were required. Medical researchers, both academic and commercial, must deliver health care innovations (drugs, devices, or other interventions) that are safe, beneficial, and cost-effective, and they must identify the subgroups for whom the innovation will provide the greatest benefit relative to risk. A broad view of an intervention, including approaches to improve outcomes that are meaningful, and it must be conducted and analyzed at a high

John Norrie J NEJM Aug 4, 2016

# Master Protocol (Umbrella, Basket and Platform trials)

日本でも希少癌領域で実例あります  
(進行中)

## ARTICLE

### MASTER KEY Project: Powering Clinical Development for Rare Cancers Through a Platform Trial

Hitomi S. Okuma<sup>1</sup>, Kan Yonemori<sup>2</sup>, Shoko N. Narita<sup>3</sup>, Tamie Sukigara<sup>3</sup>, Akihiro Hirakawa<sup>4</sup>, Toshio Shimizu<sup>5</sup>, Taro Shibata<sup>6</sup>, Akira Kawai<sup>7</sup>, Noboru Yamamoto<sup>8</sup>, Kenichi Nakamura<sup>3</sup>, Toshiro Nishida<sup>9</sup> and Yasuhiro Fujiwara<sup>10,11,\*</sup>

For rare cancers, challenges in establishing standard therapies are greater than those for major cancers, and effective methods are needed. MASTER KEY Project is a multicenter study based in Japan, with two main parts: prospective registry study and multiple clinical trials. Advanced rare cancers, cancers of unknown primary origin, and those with rare tissue subtypes of common cancers are targeted. The registry study accumulates highly reliable consecutive data that can be used for future drug development. The multiple trials are conducted simultaneously, targeting either a specific biomarker or a rare tumor type of interest. The first interim data set from the registry part presented here shows the prevalence of genetic abnormalities, response rates, survival rates, and clinical trial enrollment rates. From May 2017 to April 2019, 560 patients (mean age = 53) were enrolled in the project. Frequent cancer types included soft tissue sarcomas, neuroendocrine tumors, and central nervous system tumors. Among the 528 patients with assessable data, 69% (364/528) had next-generation sequencing tests, with 48% (176/364) harboring an "actionable" alteration. Seventy-one (13%) patients have been enrolled in one of the clinical trials, with an accrual rate of 3.94 patients/month. A descriptive analysis of biomarker-directed or non-biomarker-directed

Okuma HS, et al Clin Pharmacol Ther 108:596-605, 2020

R元年度薬機法改正に合わせ

R2年9月1日施行の薬機法施行規則で上記に対応

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

## REVIEW ARTICLE

### THE CHANGING FACE OF CLINICAL TRIALS

Jeffrey M. Drazen, M.D., David P. Harrington, Ph.D., John J.V. McMurray, M.D., James H. Ware, Ph.D., and Janet Woodcock, M.D., Editors

### Master Protocols to Study Multiple Therapies, Multiple Diseases, or Both

Janet Woodcock, M.D., and Lisa M. LaVange, Ph.D.

From the Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, Silver Spring, MD. Address reprint requests to Dr. LaVange at the Office of Biostatistics, Office of Translational Sciences, Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, 10903 New Hampshire Blvd., Silver Spring, MD 20993, or at [lisa.lavange@fda.hhs.gov](mailto:lisa.lavange@fda.hhs.gov).

HIGH-QUALITY EVIDENCE IS WHAT WE USE TO GUIDE MEDICAL PRACTICE. The standard approach to generating this evidence — a series of clinical trials, each investigating one or two interventions in a single disease — has become ever more expensive and challenging to execute. As a result, important clinical questions go unanswered. The conduct of "precision medicine" trials to evaluate targeted therapies creates challenges in recruiting patients with rare genetic subtypes of a disease. There is also increasing interest in performing mechanism-based trials in which eligibility is based on criteria other than traditional disease

Woodcock J and LaVange LM J NEJM July 6, 2017

Table 1. Types of Master Protocols.

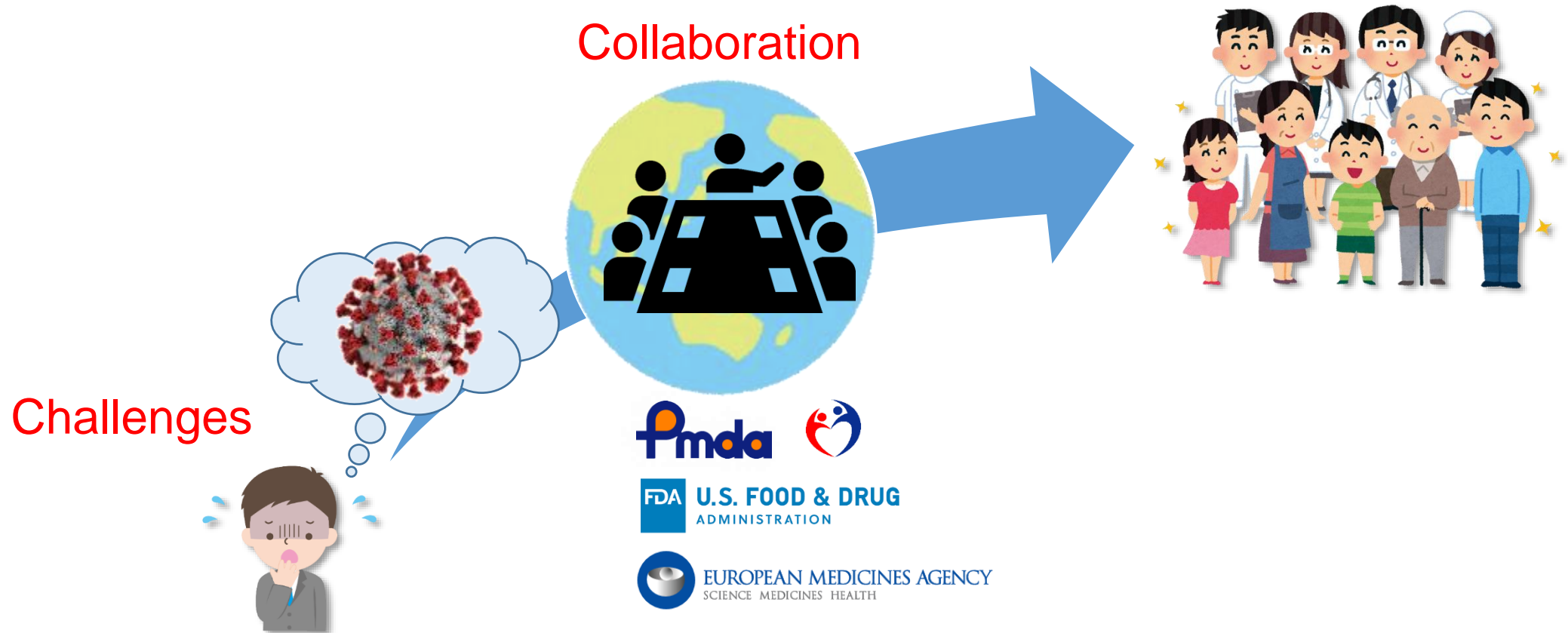
Type of Trial	Objective
Umbrella	To study multiple targeted therapies in the context of a single disease
Basket	To study a single targeted therapy in the context of multiple diseases or disease subtypes
Platform	To study multiple targeted therapies in the context of a single disease in a perpetual manner, with therapies allowed to enter or leave the platform on the basis of a decision algorithm

# 本日のお話

1. 日本国内での取り組み
2. 規制当局の国際協調 – ICMRAの活用
3. Emerging Issuesへの対応
  - ① 市販後安全性監視
  - ② フレキシブルな規制
  - ③ リモート調査
  - ④ リアルワールドデータ
  - ⑤ デジタルヘルス技術と医薬品開発
  - ⑥ Pragmatic trials & Platform trials
4. さいごに

# さいごに

- 安全性・有効性・品質が保証された医薬品へのアクセス確保
- 周囲の環境変化にフレキシブルかつ迅速に対応



ご清聴ありがとうございました。

