

レギュラトリーサイエンス 活動報告書 (2023 年度)

(独)医薬品医療機器総合機構



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

目次

1. レギュラトリーサイエンス活動報告書について	3
2. はじめに	4
2.1 レギュラトリーサイエンスとは	4
2.2 RS センターについて	4
3. 活動実績	6
3.1 包括的連携及び連携大学院協定における活動:RS 人材育成に向けて	6
3.2 科学的検討の促進	10
科学委員会	10
分野横断的な課題検討	11
公的研究班への貢献	13
3.3 RS 情報の発信	14
PMDA RS 研究会	14
SNS 発信	15
3.4 2023 年の主な論文実績の紹介	16
4. 外部有識者からのメッセージ	26

1. レギュラトリーサイエンス活動報告書について

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: PMDA) は、主に医薬品、医療機器、再生医療等製品等の承認審査、安全対策及び副作用被害救済の3つを柱として業務を行っている行政機関(詳細は、PMDA の WEB ページ: <https://www.pmda.go.jp/> をご参照ください)ですが、これら業務の質を向上させるため、レギュラトリーサイエンス研究及び関連する活動を実施しています。

2024 年度から開始された PMDA の第5期中期計画では、レギュラトリーサイエンス研究及び関連する活動のより一層の推進を目標として掲げており、レギュラトリーサイエンス関連の情報についても、より積極的に発信していきたいと考えております。

本報告書は、そのような観点から、PMDA で実施しているレギュラトリーサイエンス関連の活動を取りまとめ、その活動内容等について記載しています。今回が第 1 号ですが、年度ごとに公表していく予定であり、PMDA では 2024 年度から新たな技術等のイノベーションの実用化と革新的な医薬品等の開発を促進するための参考情報となる Early Consideration の公表や PMDA 職員が公表した論文を職員自身が解説する YouTube 動画の配信などにも力を入れており、今後も本報告書の内容に関して、さらなる充実化を図ってまいりたいと考えております。

本報告書が、PMDA のレギュラトリーサイエンス関連活動を理解する上で、皆様にとって有益な情報源となることを期待しており、引き続き PMDA へのご理解とご支援をよろしくお願い申し上げます。

2024 年 12 月
(独)医薬品医療機器総合機構
RS センター長
近藤恵美子



2. はじめに

2.1 レギュラトリーサイエンスとは

2011 年第 4 期科学技術基本計画¹において、ライフイノベーションの推進と関連して、レギュラトリーサイエンス（以下、「RS」という。）は「科学技術の成果を人と社会に役立てることを目的に、根拠に基づいた確かな予測、評価、判断を行い、科学技術の成果を人と社会との調和の上で最も望ましい姿に調整するための科学」と定義されています。また、2011 年に PMDA から公表した学術論文²においては、RS を下記のように定義しており、科学技術に基づく成果（製品、新たな手法や技術、知識、情報など）を適切に社会に届けるための科学であると考えています。

Regulatory Science as the science aimed at the optimal introduction into society of new products of science, such as discovered substances and new scientific tools and technologies as well as knowledge and information.

PMDA が医薬品、医療機器、再生医療等製品等に関するレギュラトリーサイエンス研究を積極的に推進し、日本の規制当局としての考え方などを広く公表・発信していくことは、PMDA の 3 つの業務（審査、安全対策及び副作用被害救済）の的確な遂行に寄与し、PMDA 及び日本の薬事行政に対する国民の信頼を高めるためだけでなく、国際調和を推進し、積極的に世界に向かって期待される役割を果たしていくことにもつながると考えています。

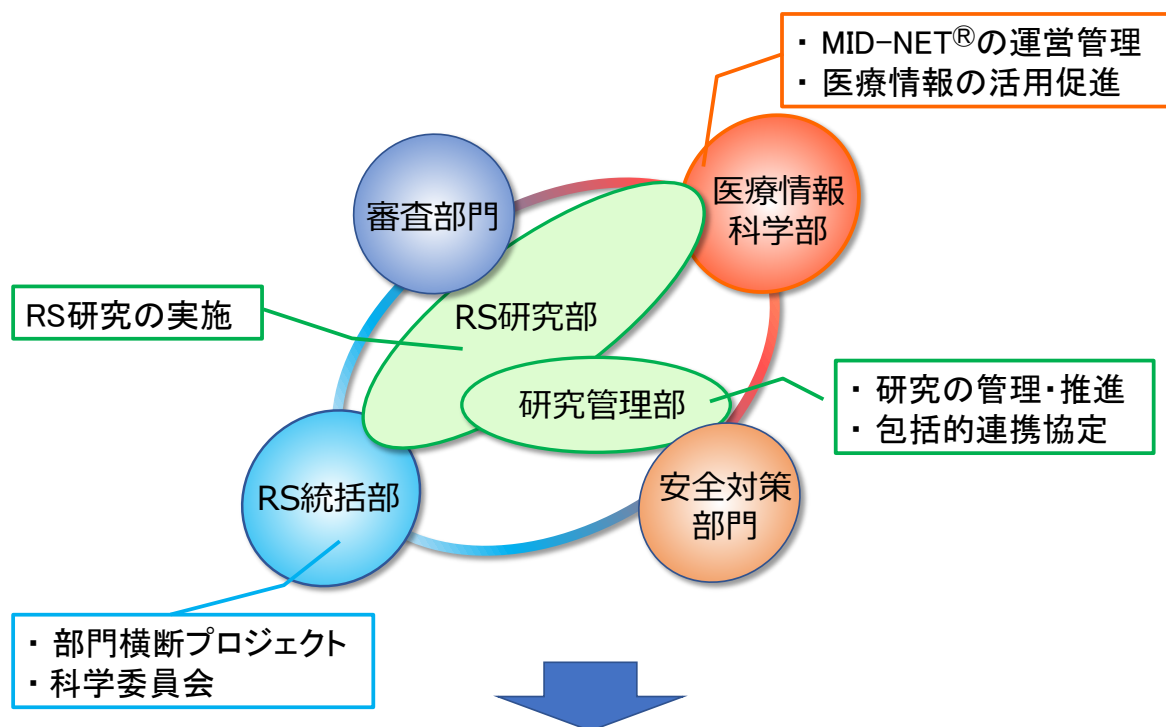
2.2 RS センターについて

PMDA では、より一層 RS を推進し、承認審査及び安全対策の質を向上させるとともに、科学的エビデンスを PMDA が積極的に発信し、ガイドライン等を発出することで、革新的医薬品、医療機器、再生医療等製品等の日本における開発時の相談から承認審査、安全対策まで一貫した予測、評価及び判断の科学的根拠に基づく支援に資するため、2018 年 4 月に RS センターを設定しました。また、PMDA 自らの RS 研究体制を強化するため 2023 年 7 月に組織再編を実施し、現在 RS センターは、RS 統括部、RS 研究部、研究管理部及び医療情報科学部の 4 部体制となっています（図 1）。

RS センターの各部分が、審査部門、安全部門等の PMDA 内の関係部門や外部機関と連携しながら対応することで、RS を推進し、その成果を各部門の業務に生かすことで、PMDA の業務の質の向上につながるよう活動しています。

1: 科学技術基本計画（平成23年8月19日付閣議決定）<https://www8.cao.go.jp/cstp/kihonkeikaku/4honbun.pdf>

2: Regulatory science as a bridge between science and society. *Clin Pharmacol Ther* 90, 29 (2011).10.1038/clpt.2011.89



PMDA内外での連携促進によるRS推進

図 1 PMDA RS センターの役割



3. 活動実績

PMDA は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構中期計画を達成するために、年度ごとに年度計画を定めています。

2023 年度(令和5年度)の計画³では、RS の推進による業務の質の向上のために、「包括的連携協定の推進」、「最先端科学技術の積極的な情報収集及び評価についてのガイドラインの作成」、「研究環境の充実と研究成果の積極的発信」などを目標として定めておりました。本ページ以降では、2023 年度の主な活動について記載しています。

3.1 包括的連携及び連携大学院協定における活動:RS 人材育成に向けて

PMDA は、業務上明らかとなった課題及び最先端技術の実用化のための課題について、PMDA 自らが主体性を持って解決するため、大学、研究機関等の外部機関と協力・連携して取り組む体制を構築しています。具体的には、包括的連携協定においては、人材交流、共同研究、教員派遣、学位取得支援等に関し活動しており、包括的連携協定とは異なり教員派遣、学位取得支援等に焦点をおいた連携大学院協定として締結している場合もあります(図2)。

これらの活動は、PMDA 及び連携機関の双方にとって、下記のような観点で意義があり、RS 領域での議論をリードできる人材の育成に寄与すると考えています。

- RS に関する知見の習得
- 医療あるいは研究の実情への理解向上
- 最新の科学的技術や知見の習得

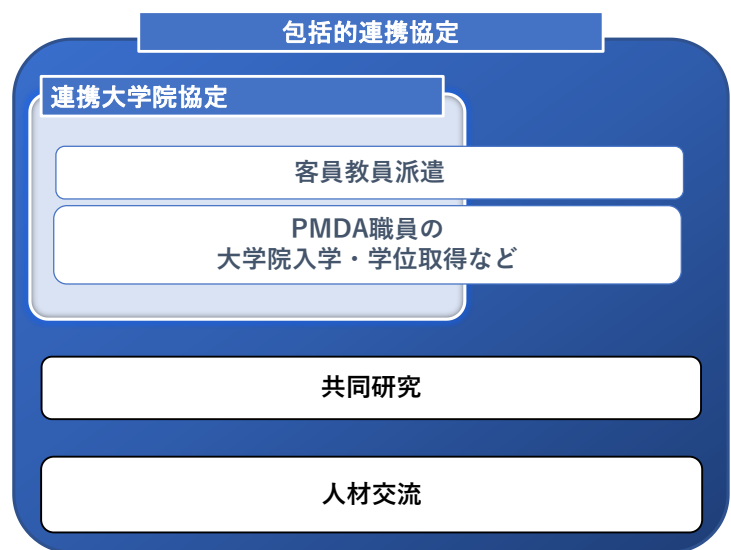
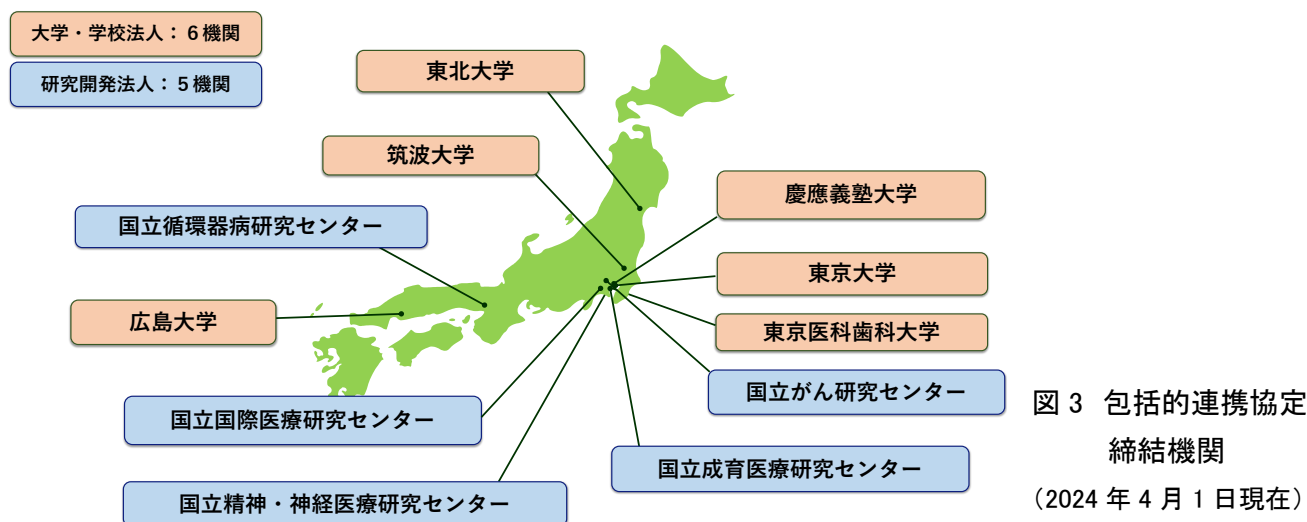


図2 包括的連携協定と連携大学院協定

3: 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 令和5年度計画 <https://www.pmda.go.jp/files/000251942.pdf>

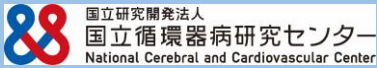
包括的連携協定を締結している機関は、2024 年 4 月現在で図 3 に示す 11 機関(大学・学校法人6機関及び研究開発法人5機関)です。



また包括的連携協定の各機関における 2023 年度の主な活動内容は、下表 1 のとおりです。

表 1 包括的連携協定機関における主な活動内容

締結機関(締結順)	2023 年度の主な活動
1. 国立研究開発法人 国立がん研究センター (HP は こちら) 	・ PMDA 職員を対象とした医療現場長期研修(薬剤部／治験管理部門)の実施 ・ がん治療に関する Master Key Project 連絡会(意見交換会)の実施
2. 国立大学法人広島大学 (HP は こちら) 	・ PMDA 職員によるセミナー及び大学院医系科学研究科での RS に関する講演又は講義
3. 学校法人慶應義塾(HP は こちら) 	・ PMDA 職員による薬学部、大学院医学研究科での RS 関連講義 ・ PMDA 職員を対象としたファーマコメトリクス専門研修の実施
4. 国立大学法人筑波大学(HP は こちら) 	・ PMDA 職員による大学院人間総合科学学術院での RS 関連講義 ・ PMDA 職員を対象に含む医薬品・医療機器の開発マネジメント関連講義
5. 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター(HP は こちら) 	・ PMDA 職員を対象とした委員会見学研修(臨床試験審査委員会等)の実施
6. 国立大学法人東北大学 (HP は こちら) 	・ 共同研究(歯科インプラントの荷重要件に関する非臨床評価法の確立、医療機器の適正使用指針作成及び見直しの最適化に関する研究)の実施 ・ PMDA 職員による薬学部での講義

締結機関(締結順)	2023 年度の主な活動
7. 国立研究開発法人 国立国際医療研究センター(HP はこちら) 	・ PMDA 職員を対象とした医療現場長期研修(薬剤部／治験管理部門)の実施 ・ PMDA 職員を対象とした治験管理業務見学研修の実施
8. 国立研究開発法人 国立循環器病研究センター(HP はこちら)  国立研究開発法人 国立循環器病研究センター National Cerebral and Cardiovascular Center 国立循環器病研究センターより出典	・ (コロナ禍による活動中断)
9. 国立研究開発法人 国立成育医療研究センター(HP はこちら)  国立研究開発法人 国立成育医療研究センター National Center for Child Health and Development	・ PMDA 職員を対象とした医療現場長期研修(薬剤部)の実施
10. 国立大学法人 東京医科歯科大学(HP はこちら)  国立大学法人 東京医科歯科大学 TOKYO MEDICAL AND DENTAL UNIVERSITY	・ PMDA 職員による産学連携協議会における RS 関連の講演
11. 国立大学法人東京大学(HP はこちら) 	・ PMDA 職員による大学院学際情報学府における RS 関連講義

一方、2024 年 4 月 1 日現在で連携大学院協定を締結している機関は、図 4 のとおりです。

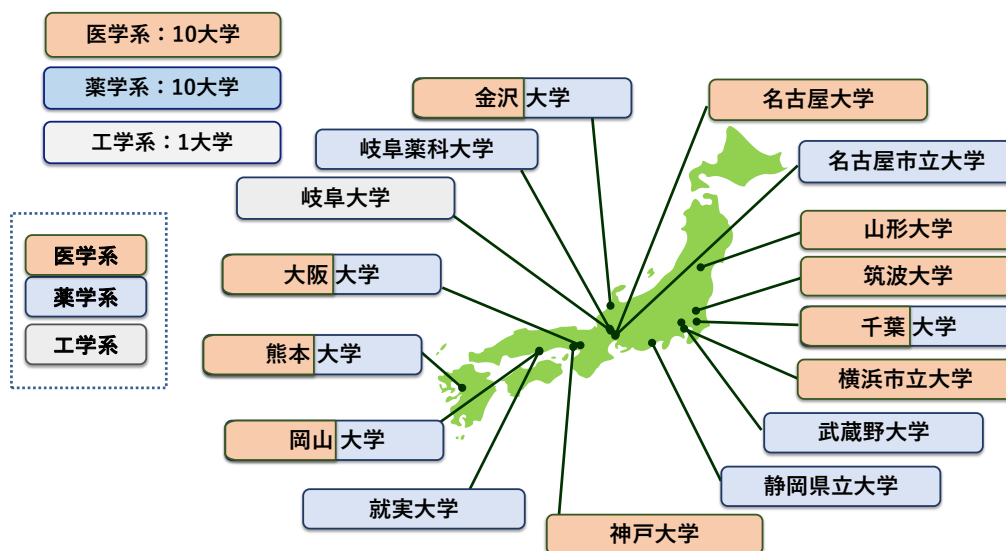


図4 連携大学院協定締結機関(2024 年 4 月 1 日現在)

この他、PMDA は、RS 領域の人材育成に貢献するため、2023 年度は、110 名以上の職員が、48 大学において、150 件以上の RS 関連の講義を行いました。うち、連携大学院協定を締結している機関において、PMDA 職員 17 名、包括的連携協定では PMDA 職員 10 名が客員教授等の招聘教員として RS 関連の講義等を担当しました。



3.2 科学的検討の促進

科学委員会

PMDA は、医薬品・医療機器・再生医療等製品審査等業務の科学的側面に関する事項を審議する機関として、様々な専門性を有する外部有識者から構成される科学委員会を設置しています⁴。科学委員会により、適切な評価や実用化を促進させ、審査、安全対策業務等の質の向上を図ることを目的としています。

2023 年度には、下記のテーマに関して報告書が公表されています。



AI を活用したプログラム医療機器に関する専門部会

【背景・目的】

AI(人工知能)の技術的進歩に伴い、機械学習によって市販後性能が変化する性質を有するプログラム医療機器(SaMD: Software as a Medical Device)の実用化に大きな期待が寄せられています。このような機械学習を応用したSaMDを開発し、医療機器ソフトウェアとして社会実装する上での課題について、整理しています。

※このテーマに関する検討の詳細は、科学委員会の該当ページ⁵をご参照ください。

【検討内容等】

- 国内外の医療機器規制・医療機器安全規格制定活動の動向分析
- 機械学習におけるバイアス、市販後学習における評価データの再利用、臨床情報データベース等における諸問題

【成果】

「AI を活用したプログラム医療機器に関する報告書」(2023 年 8 月 28 日)が作成され、日本語及び英語で公表されました⁶。

本報告書で示された留意点を参考にしながら、適切な開発プロセスの設計と、科学的かつ合理的な性能評価を行うことが期待されます。

4: PMDA の紹介～科学委員会について～<https://www.pmda.go.jp/files/000270546.pdf>

5: AI を活用したプログラム医療機器に関する専門部会 <https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/subcommittees/0024.html>

6: AI を活用したプログラム医療機器に関する報告書(令和5年8月28日):

日本語(<https://www.pmda.go.jp/files/000263891.pdf>)

英語(<https://www.pmda.go.jp/files/000266099.pdf>)

分野横断的な課題検討

PMDA は、審査等業務、安全対策業務等における分野横断的な課題に対応するため、課題ごとに複数の部門から構成されるワーキンググループ(WG)を設置し、その解決に向け、考え方の公表、ガイドライン等の策定について、国際的整合化も踏まえながら検討を進めています(<https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/cross-sectional-project/0001.html>)。各 WG において、2023 年度に発出した主なガイドライン等は、下表2の通りです。

表2 部門横断的な検討を通じて発出した主なガイドライン等(2023 年度)

関連する WG	関与したガイドライン等	概要
小児医薬品 WG	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 日付医薬薬審発 0112 第 3 号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知 https://www.pmda.go.jp/files/000268519.pdf	成人を対象とした医薬品の開発期間中に行われることが望ましい小児用医薬品の開発計画の策定に係る取扱いについて、基本的な考え方を整理
	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」の一部改正について、令和 6 年 3 月 29 日付医薬薬審発 0329 第 1 号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知 https://www.pmda.go.jp/files/000268516.pdf	小児用医薬品の開発計画の策定における具体的な取扱いを整理
	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の質疑応答集(Q&A)について、令和 6 年 3 月 29 日付厚生労働省医薬局医薬品審査管理課事務連絡 https://www.pmda.go.jp/files/000268518.pdf	成人を対象とした医薬品の開発期間中に行われることが望ましい小児用医薬品の開発計画の策定に関する質疑応答集
オーファン医薬品 WG	「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 日付医薬薬審発 0116 第 1 号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長及び医療機器審査管理課長通知 https://www.pmda.go.jp/files/000268405.pdf	希少疾病用医薬品等の指定に関し対象者数、医療上の必要性、開発の可能性等に関する指定基準の見直し
国際共同治験 WG	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 日付医薬薬審発 1225 第 2 号、厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知 https://www.pmda.go.jp/files/000266148.pdf	海外で臨床開発が先行した状況等において適応されることを想定し、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考え方を整理
革新的製造技術 WG	原薬及び製剤の連続生産に関するガイドラインについて、令和 5 年 5 月 31 日付薬生薬審発 0531 第 1 号、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知 https://www.pmda.go.jp/files/000252834.pdf	連続生産の開発、実施、運用及びライフサイクルマネジメントに関する留意点を明確化(ICH Q13 としての活動へ協力)

関連する WG	関与したガイドライン等	概要
コンパニオン診断薬 WG	「希少がんを対象として自ら治験を実施する者による医薬品の治験によって開発された特定のバイオマーカーに基づき投与される医薬品の承認申請に係る取扱いに関する留意事項」の改正について、令和 6 年 3 月 19 日付医薬薬審発 0319 第 1 号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長及び厚生労働省医薬局医療機器審査管理課長通知 https://www.pmda.go.jp/files/000267507.pdf	希少がん対象の医師主導治験における被験者の組入れ検査において、他の使用目的で承認された体外診断用医薬品又は医療機器が用いられた場合の取り扱いを整理
医療機器国際業務対応 WG	医療機器の基本要件基準第 12 条第 3 項の適合性の確認について、令和 5 年 5 月 23 日付薬生機審発 0523 第 1 号、厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知 https://www.pmda.go.jp/files/000252724.pdf	高度管理医療機器若しくは管理医療機器の承認申請又は認証申請を行う際の適合性の確認について整理
	医療機器の基本要件基準第 12 条第 3 項の適用に関する質疑応答集(Q&A)について、令和 5 年 7 月 20 日付厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課事務連絡 https://www.pmda.go.jp/files/000263421.pdf	医療機器の基本要件基準第 12 条第 3 項の適合性の確認に関する質疑応答集
	医療機器サイバーセキュリティに関する不具合等報告の基本的考え方について、令和 6 年 1 月 15 日付医薬安発 0115 第 2 号、厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知 https://www.pmda.go.jp/files/000269642.pdf	製造販売業者等が行う医療機器に対するサイバーセキュリティに関する不具合等の報告について整理
	医療機器のサイバーセキュリティに関する質疑応答集(Q&A)について、令和 6 年 1 月 31 日付厚生労働省医政局特定医薬品開発支援・医療情報担当参事官室・厚生労働省医薬局医療機器審査管理課・厚生労働省医薬局医薬品安全対策課・厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課事務連絡 https://www.pmda.go.jp/files/000269643.pdf	医療機器の基本要件基準第 12 条第 3 項の適用等を含めた医療機器のサイバーセキュリティに関する質疑応答集
	医療機器のサイバーセキュリティを確保するための脆弱性の管理等について、令和 6 年 3 月 28 日付医薬機審発 0328 第 1 号・医薬安発 0328 第 3 号、厚生労働省医薬局医療機器審査管理課長・厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知 https://www.pmda.go.jp/files/000269644.pdf	医療機器のサイバーセキュリティを確保に向けた医療機器製造販売業者等の体制確保を円滑に行えるよう、脆弱性の管理等に関する留意事項を整理

公的研究班への貢献

PMDA は、医療関連の公的研究にも貢献しています。PMDA 職員は、公的研究班において、RS の専門家として研究の推進に寄与し、外部研究者と共に課題の解決に努めています。

2023 年度に PMDA 職員は、計 13 件の公的研究班に研究分担者として関与しており、その研究課題等は下表3のとおりです。研究成果報告書等の研究の詳細については、下記の該当ページをご参照ください。

※厚生労働科学研究：<https://mhlw-grants.niph.go.jp/>

※国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)：<https://www.amed.go.jp/seika/>

表3 公的研究班への貢献(2023 年度)

厚生労働科学研究	
研究分野	課題名
医薬品分野	適切な医薬品安全性評価のための国際整合化を考慮した医療情報データベースの品質管理・標準化に関する研究
医療機器分野	医療機器の適正使用指針作成及び見直しの最適化に関する研究
再生医療・遺伝子治療分野	遺伝子改変を行った異種臓器の移植に関する再生医療等安全確保法の適用と運用および公衆衛生上の安全性の確保に向けた調査研究
複合分野 (医薬品分野・医療機器分野)	医薬品・医療機器の費用対効果評価における分析ガイドラインの改定に資する研究
複合分野 (医薬品分野・再生医療・遺伝子治療分野)	アジア地域における国際共同治験の推進に向けた環境整備に関する研究
AMED 事業	
研究分野	課題名
医薬品分野	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
	国際競争力のある次世代抗体医薬品製造技術開発／次世代抗体医薬品の実用化に向けた物性・品質評価及び管理手法に関する技術的研究／次世代抗体医薬品の実用化に向けた品質評価及び管理手法に関する技術的研究
	医薬品の品質及び安全性確保のための評価手法等に係る国内基盤整備と国際調和の推進に資する研究
	医薬品安全性評価の迅速化・高精度化に資する非臨床試験毒性用語の標準化とデータベース構築
	向精神薬が自動車運転技能に与える影響の判定基準の開発
医療機器分野	歯科インプラントの荷重要件に関わる臨床評価に代替する非臨床評価法の確立
	医療機器不具合用語集のシグナルディテクションへの適用とそれを支援するツール群の研究開発
再生医療・遺伝子治療分野	in vivo 遺伝子治療における患者検体を用いた AAV ベクター由来遺伝子治療用製品の品質・有効性・安全性評価系の開発

3.3 RS 情報の発信

PMDA は、PMDA で実施している RS 研究への理解促進と RS 関連情報の発信や科学的議論の促進等を目的として、様々な手法に基づく情報発信を行っています。

PMDA RS 研究会

PMDA で取り組んでいる RS 研究に関して、外部の方々とのディスカッション等を通じて理解を深める場として、PMDA RS 研究会を定期的に開催しています。

2023 年度は、第 7 回となる RS 研究会を開始しました。主にご紹介した内容は下記の表 4 のとおりです。518 名の参加（登録者として）の下、質疑応答やディスカッションを通じて、国際的整合化を踏まえた検討やアジア諸国との連携の重要性、有効性の推定など科学的にもさらに検討が必要な事項等について、活発な討議が行われ、PMDA における RS 研究の内容やその意義について理解を深めていただくことができました。

表 4 第 7 回 PMDA RS 研究会: <https://www.pmda.go.jp/files/000265423.pdf>

トピック	関連論文
医薬品開発におけるモデル&シミュレーションの実用化促進	Kijima, S., Yoshida, S. & Ochiai, Y. Activity and perspective on quantitative modeling and simulation in Japan: Update from the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. <i>CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol</i> 11, 1552-5 (2022). 10.1002/psp4.12868 PubMed は こちら
試験全体の第 I 種の過誤確率を制御した臨床試験デザイン	Asano J, Sato H, Hirakawa A. Practical basket design for binary outcomes with control of family-wise error rate. <i>BMC Med Res Methodol</i> 2023 Feb 27;23(1):52. 10.1186/s12874-023-01872-1. PubMed は こちら
バイオシミラー製品の承認と審査	Kuribayashi, R., Nakano, A., Hariu, A., Kishioka, Y. & Honda, F. Historical Overview of Regulatory Approvals and PMDA Assessments for Biosimilar Products in Japan During 2009-2022. <i>BioDrugs</i> 37, 443-51 (2023). 10.1007/s40259-023-00605-6 PubMed は こちら
ワクチン開発時に必要となる非臨床試験の基準	Okumoto, A., Nomura, Y., Maki, K., Ogawa, T., Onodera, H., Shikano, M. & Okabe, N. Addressing practical issues in the smooth implementation of revised guidelines for non-clinical studies of vaccines for infectious disease prevention. <i>Regul Toxicol Pharmacol</i> 142, 105413 (2023). 10.1016/j.yrtph.2023.105413 PubMed は こちら
先駆け品目として指定承認された再生医療等製品のレビュー	Maruyama, Y., Sakurai, A., Noda, S., Fujiwara, Y., Okura, N., Takagi, T., Asano, J. & Honda, F. Regulatory Issues: PMDA - Review of Sakigake Designation Products: Oncolytic Virus Therapy with Delytact Injection (Taserpaturev) for Malignant Glioma. <i>Oncologist</i> 28, 664-70 (2023). 10.1093/oncolo/oyad041 PubMed は こちら

SNS 発信

一般の方々にも RS 研究について知っていただくため、YouTube を活用した動画による説明も行っており、Facebook、X(旧 Twitter)等でも関連情報を発信しています。

2023 年度に YouTube にて公開した動画の内、多くの皆様にご視聴いただいた動画の一部は、下表 5 のとおりです。ここでは RS 関連の動画を抜粋して記載しております。

PMDA から発信している情報については、右記の PMDA 公式チャンネルにアクセスしてご確認ください。



PMDA 公式 SNS

[YouTube](#) / [X \(旧 Twitter\)](#) / [Facebook](#)

表 5 RS 関連の YouTube 動画一覧

コンテンツ(動画へのアクセスは <u>画像をクリック!</u>)		
審査関連		(Review) Bioequivalence Studies 【英語コンテンツ】
		機構による承認申請の受付業務等について
安全関連		医療機器に係る規格解説
		～90 秒で説明～オンラインで副作用等の報告を PMDA へ 報告受付サイト(医薬関係者向け)
救済関連		薬害展示について
国際関連		国際活動について: International Activities 【英語コンテンツ】

3.4 2023 年の主な論文実績の紹介

PMDA では、RS 研究等の成果を査読付き学術雑誌に積極的に公表しています。

※ これまでに PMDA から公表された学術論文については、年ごとに情報をリスト化して公表しておりますので、下記の該当ページをご参照ください。

英語論文：<https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/research/0015.html>

日本語論文：<https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/research/0006.html>

次ページ以降では、2023 年に公表された英語学術論文の中から主要な論文について、その概要や意義を筆頭著者又は責任著者が解説しています（著者の個人的見解が含まれており、必ずしも PMDA の公式見解を示すものではないことにご留意ください、なお本解説は学術論文を新たに解説したものであり、解説の中で学術論文の一部を引用・改変しております）。



日本の医薬品承認審査で評価された国際共同治験における アジア人の組み入れに関する特徴：アジアでのさらなる連携に向けて

＜該当論文＞PubMed は[こちら](#)

Aoi, Y., Kato, Y., Asano, K., Otsubo, Y. & Uyama, Y. Characteristics of Asian Participation in Multi-regional Clinical Trials Reviewed for Drug Approval in Japan: Opportunities for Collaboration Between South-East Asia, East Asia, and Japan. *Ther Innov Reg Sci* 57, 1298-303 (2023). 10.1007/s43441-023-00566-6

執行役員（研究部門担当） 宇山佳明

＜背景＞

医薬品の国際共同開発が進み、日本の承認申請資料に国際共同治験の成績が含まれる事例が増加しているが、アジアでのさらなる連携強化に向け、日本の医薬品承認審査で評価された国際共同治験におけるアジア人の参加状況等を検討しておくことは、今後の適切な開発を促進する上で有用と考えられた。

＜概要等＞

日本で承認された医薬品のうち、評価資料となっていた国際共同治験について、アジアの参加状況等を検討した。その結果、90%以上の国際共同治験は、日本以外に、アジア諸国や欧米が参加しており、様々な地域や国が参加する治験であった。アジア地域を東アジアと東南アジアに区別して検討したところ、日本が参加している国際共同治験の約70%には他の東アジア諸国も参加していたが、東南アジア諸国の参加は、30%未満であった。

また、国際共同治験における症例割合を検討したところ、東アジア又は東南アジア諸国の参加の有無は、国際共同治験における日本人症例の割合に影響を及ぼさなかったが、これら東アジア又は東南アジア諸国が日本と同時に国際共同治験に参加した場合には、アジア人としての症例割合が、日本単独では約12%程度であったものが、東アジア諸国の参加により約19%まで増加し、さらに東南アジアが参加している場合には約32%まで増加した。

したがって、国際共同治験において、日本と他のアジア諸国、特に東南アジア諸国との連携を強化することでアジア人としてのデータが増加し、ICH E17 ガイドラインで述べられている pooled concept の適切な運用等を考える上での科学的な基礎情報の集積につながることが期待された。

＜RS へのインパクト、期待されること＞

本研究は、日本とアジア諸国との連携を強化することで、民族的要因を考慮した医薬品開発及び有効性・安全性等の評価を適切に促進することが可能となることを示唆しており、今後のアジアにおける国際連携や規制の国際的整合化を検討する上で役立つものと考えている。

チアマゾール処方中の甲状腺機能亢進症患者に生じる 顆粒球減少の特徴：MID-NET[®]を活用した薬剤疫学調査

＜該当論文＞ PubMed は[こちら](#)

Kinoshita, Y., Kajiyama, K., Ishiguro, C., Nonaka, T., Kimura, R., Kikuchi, Y., Horiuchi, N., Iguchi, T. & Uyama, Y. Characterizing granulocytopenia associated with thiamazole in patients with hyperthyroidism based on real-world data from the MID-NET[®] in Japan. *Clin Pharmacol Ther* 113, 924-31 (2023). 10.1002/cpt.2850

医薬品安全対策第一部 木下裕貴

＜背景＞

甲状腺機能亢進症の治療薬として使用されているチアマゾール（以下、「本剤」）に関して、重大な副作用として、無顆粒球症を含む顆粒球減少が現れることが知られている。本剤による顆粒球減少の早期発見及び重篤化の予防を目的として、本剤の投与時には定期的な血液検査（投与開始後 2 か月間は 2 週に 1 回、それ以降も定期的に検査をすること。）を実施し、顆粒球数の減少傾向を確認するよう注意喚起されてきた。しかしながら、本剤投与後に重篤な顆粒球減少を発現した症例が一定数報告されていたため、注意喚起の内容の適切性を検討した。

＜概要等＞

PMDA が管理・運営している医療情報データベースである MID-NET[®]を用いて、本剤処方患者を対象に定期的な検査の実施状況と顆粒球減少の発現状況の関連を評価した。MID-NET[®]には好中球数を含む様々な臨床検査の結果値が含まれており、各種調査に利用することが可能である。そこで好中球数 1,500 / μ L 以下を顆粒球減少の発現と定義し、本剤処方患者のうち定期的な検査を実施している患者とそうでない患者における発現状況を比較し、定期的な検査を実施することで顆粒球減少の発現傾向が減少しているかを評価した。その結果、定期的に検査が実施されていた集団であっても、顆粒球減少は一定程度発現しており、その割合は検査を実施していない集団と比較して必ずしも低い傾向は認められず、定期的な血液検査の実施が必ずしも顆粒球減少の早期発見や重篤化の防止に寄与しているという知見は得られなかった（次ページの表：性・年齢調整オッズ比等参照）。この背景として、定期的に検査を実施している患者は、そうでない患者と比較して、顆粒球減少の危険因子を有している等により、検査実施の必要性が高かった集団である可能性が考えられた。

一方、本剤の処方開始後 43～56 日目の期間（Period 4）に顆粒球減少が発現した集団では、本剤の新規処方開始日から顆粒球減少の発現日にかけて、好中球数が徐々に減少する傾向が認められた。したがって、一部の患者においては、定期的な検査の実施により顆粒球減少の発現傾向を早期に把握できる可能性が示唆された。

本調査結果から、定期的な検査が顆粒球減少の早期発見や重篤化の防止に寄与しているという明確な知見は得られなかったものの、一部の患者においては顆粒球減少の早期発見及び重篤化の予防につながる可能性が示唆された。このため、注意喚起として一定の意義はあると考えられた。

チアマゾールによる顆粒球減少の発現と、その発現以前の検査実施状況との関連

	患者数 (%)	顆粒球減少			性・年齢調整オッズ比 (95%信頼区間)		
		発現数	発現割合				
Period 1 (処方開始日 (t ₀) ~ t ₀ の 2 週後)							
対象患者数	4,371 (100%)	141	3.2	%			
Period 2 (t ₀ の 3 ~ 4 週後)							
対象患者数	4,070 (100%)	62	1.5	%			
検査なし+	1,758 (43.2%)	20	1.1	%	1.00	Reference	
定期的な検査あり+	2,312 (56.8%)	42	1.8	%	1.63	(0.95 - 2.78)	
Period 3 (t ₀ の 5 ~ 6 週後)							
対象患者数	3,887 (100%)	38	1.0	%			
検査なし+	1,092 (28.1%)	<18*	<2.0*	%	1.00	Reference	
一部の検査あり+	1,607 (41.3%)	<18*	<2.0*	%	2.36	(0.77 - 7.19)	
定期的な検査あり+	1,188 (30.6%)	20	1.7	%	4.64	(1.58 - 13.63)	
Period 4 (t ₀ の 7 ~ 8 週後)							
対象患者数	3,426 (100%)	30	0.9	%			
検査なし+	727 (21.2%)	<10*	<2.0*	%	1.00	Reference	
一部の検査あり+	1,962 (57.3%)	20	1.0	%	7.40	(0.99 - 55.22)	
定期的な検査あり+	737 (21.5%)	<10*	<2.0*	%	8.97	(1.13 - 71.00)	

* MID-NET®の公表基準に基づき 10 未満の集計値が特定できないようマスクしている。

† 検査なし: 対象 Period の前の期間において、血液検査が 1 回も実施されていない患者、
一部の検査あり: 対象 Period の前の期間において、一部の Period で血液検査が実施された患者、
定期的な検査あり: 対象 Period の前の期間において、全ての Period で血液検査が実施された患者。

(Clin Pharmacol Ther. 2023; 113: 924-931. の Table2 を日本語に翻訳の上で改編

Creative Common License <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

<RS へのインパクト、期待されること>

MID-NET®のような医療情報データベースを活用することで、実臨床(リアルワールド)の状況を反映した検討が可能となり、本調査のような薬剤疫学的な調査を実施することは、市販後の医薬品の適正使用の推進に貢献し、医薬品安全対策の質の向上に役立つものと考えている。

日本における 2009～2022 年度の バイオ後続品に関する承認品目と PMDA 評価の概要

<該当論文> PubMed は[こちら](#)

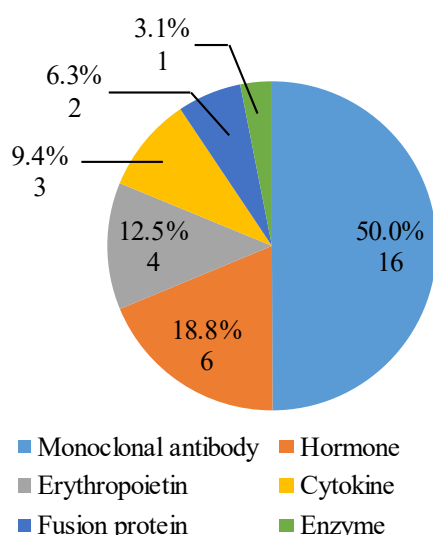
Kuribayashi, R., Nakano, A., Hariu, A., Kishioka, Y. & Honda, F. Historical Overview of Regulatory Approvals and PMDA Assessments for Biosimilar Products in Japan During 2009-2022. *Bio Drugs* 37, 443-51 (2023). 10.1007/s40259-023-00605-6

再生医療製品等審査部 栗林亮佑

<背景>

日本のレギュレーションを世界に向けて発信したいと考えており、バイオ後続品の規制に関して、これまで紹介された論文等がなかったことから、まずはバイオ後続品の規制に関する基本的な事項を国際的な学術雑誌で公表することとした。

<概要等>



本論文では、日本におけるバイオ後続品に必要な品質、非臨床及び臨床試験のデータパッケージについて、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」(令和 2 年 2 月 4 日)及び各種 Q&A に基づき、作成の背景や当時の問題意識を提示しつつ解説した。また、2022 年 12 月までの日本におけるバイオ後続品の承認数、抗体やホルモン等のバイオ医薬品の種類別の率を提示することで、バイオ後続品の承認のトレンドを紹介した。2022 年の時点で、バイオ後続品 32 品目のうち、抗体医薬品が 16 品目(50.0%)を占めており、承認されたバイオ後続品の多くが抗体医薬品であった(左図参照)。

(BioDrugs. 2023 Jul;37(4):443-451 の Figure4 より、一部数字の位置を改変)

<RS へのインパクト、期待されること>

本論文により、日本におけるバイオ後続品の承認申請に必要なデータの深い理解につながり、日本におけるバイオ後続品の更なる開発促進につながればと考えている。また、自国及び他国の規制をより深く理解することで、日本の規制における課題を整理できるとともに、今後の規制の国際的整合化を進める上で、より具体的な議論ができることが期待される。そして、最終的には、患者さんにより安価で先行バイオ医薬品と同等／同質なバイオ後続品をより早く届けることに貢献できればと考えている。

角膜上皮幹細胞疲弊症に対して承認された細胞治療製品 3 品目の 比較を通じた再生医療等製品の臨床開発に関する洞察

＜該当論文＞PubMed は[こちら](#)

Aketa, N., Kasai, M., Noda, S., Asano, J., Kunieda, A., Kawanishi, S., Maruyama, Y. & Honda, F. Insights into the clinical development of regenerative medical products through a comparison of three cell-based products recently approved for limbal stem cell deficiency. *Ocul Surf* 29, 220-5 (2023). 10.1016/j.jtos.2023.05.008

再生医療製品等審査部 野田慎一

＜背景＞

2020 年から 2022 年の間に角膜上皮幹細胞疲弊症*に対する再生医療等製品 3 品目（ネピック、オキュラル及びサクラシー）が本邦で相次いで承認された。同一の眼科疾患に対し複数の細胞加工製品が承認されたのは世界初である。そこで、規制当局の立場から、各品目の審査時の論点を横断的に整理し、再生医療等製品の臨床開発の現状と展望を国際的に発信することとした。

* 角膜上皮幹細胞の障害が原因で角膜が結膜上皮や結合組織で覆われ、視力低下や眼表面の癒着を来す疾患。

既存療法である角膜輪部移植ではドナー角膜の不足、高い侵襲性等の課題が知られています。

＜概要等＞

3 品目はいずれも患者自身から採取した細胞を用いてシート状に培養した製品であるが、ネピックの原料は自己角膜輪部組織由来細胞、オキュラル及びサクラシーの原料は自己口腔粘膜組織由来細胞であり、サクラシーはヒト羊膜を基質として用いている。また、難治性の希少疾患である角膜上皮幹細胞疲弊症に対し、ネピック及びオキュラルは角膜組織の再建を目的に開発された製品である一方、サクラシーは角膜上皮幹細胞疲弊症に伴う癒着に対する治療を目的に開発された製品である。以上の品目特性や使用目的の差異を踏まえた上で審査した結果、品目により異なる適用対象が設定された（次ページの表参照）。

再生医療等製品の開発は、治療方法や適切な評価項目が確立されていない希少疾患等を対象として行われることが多く、参考になる事例が限られている。そのため、通常の医薬品開発とは異なり、開発段階から審査に至るまで、様々な未知の課題を手探りで解決しなければならず、適切な開発を促進するためには、開発早期から開発者と規制当局とで科学的な議論を継続的に実施していくことが重要と考えている。

角膜上皮幹細胞疲弊症に対する再生医療等製品 3 品目の比較

販売名	ネピック	オキュラル	サクラシー
一般的名称	ヒト(自己)角膜輪部由来 角膜上皮細胞シート	ヒト(自己)口腔粘膜由来 上皮細胞シート	ヒト羊膜基質使用ヒト(自 己)口腔粘膜由来上皮細胞 シート
承認日	2020 年 3 月 26 日	2021 年 6 月 11 日	2022 年 1 月 20 日
申請者	株式会社ジャパン・ティッシュエンジニアリング		ひろさき LI 株式会社
臨床試験デザイン	非遮蔽非対照試験		
主要評価項目	角膜上皮再建成功率		癒着スコア
承認時に設定され た適用対象	角膜上皮幹細胞疲弊症 (重症度:ステージⅡ及び Ⅲ)。ただし、原因疾患がス ティーヴンス・ジョンソン症 候群等の内因性要因であ る患者を除く。	角膜上皮幹細胞疲弊症 (重症度:ステージⅡ及び Ⅲ)。	角膜上皮幹細胞疲弊症 (重症度:全ステージ)にお ける眼表面の癒着軽減

(Ocul Surf 29, 220-5 (2023)の表 2 より、日本語に翻訳の上で一部改変)

＜RS へのインパクト、期待されること＞

本論文により、再生医療等製品の審査における規制当局の考え方を示すとともに、開発上の課題克服に向けて開発者と規制当局が開発の初期段階から密に議論を行う必要があることを広く発信することで、今後の再生医療製品の開発促進の一助となることが期待される。

日本人過活動膀胱患者を対象としたプラセボ対照臨床試験の 排尿回数に関するプラセボ効果のメタ解析

＜該当論文＞ PubMed は[こちら](#)

Hara, T. A meta-analysis on the characteristics of placebo effects on urinary function in placebo-controlled clinical trials among Japanese patients. *Int J Urol* 30, 447-54 (2023). 10.1111/iju.15152

研究管理部 原智彦

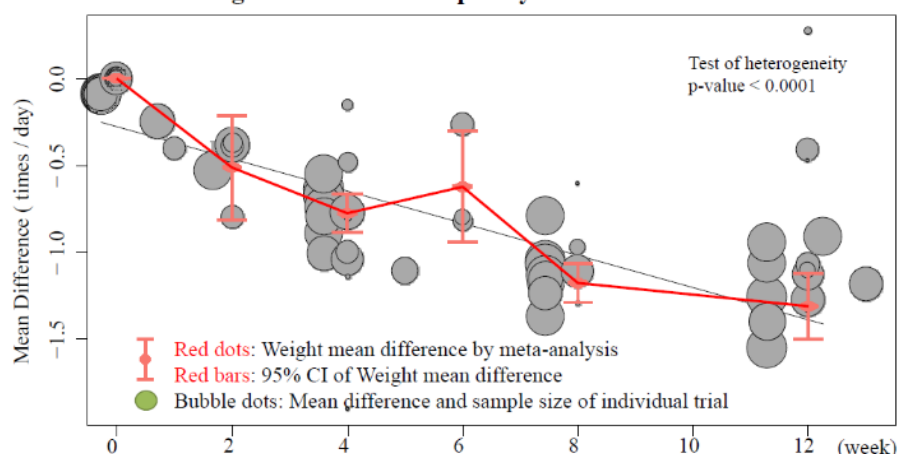
＜背景＞

排尿関連の医薬品・医療機器に関する相談・審査の過程で、排尿機能を主要評価項目とした臨床試験におけるプラセボ効果は、これまで欧米での報告はあったものの、日本人のプラセボ効果については報告がなかった。プラセボの国内外差の影響を考慮した試験計画、観察期間、エフェクトサイズを議論するうえで、日本人の臨床試験におけるプラセボ効果の自然史は、臨床試験計画に必要な基礎データとなり、また治験結果の評価においても有用と考え検討した。

＜概要等＞

公開されている審査報告書での結果をもとにメタアナリシスを実施した。その結果、日本人の排尿回数のプラセボ効果とその効果量、持続期間等を明らかにし、プラセボ効果を受けにくい一回排尿量などの測定項目が明らかになった。右図に示すように、排尿回数についてのプラセボ効果は、12週間程度まで漸増することがわかり、試験間差も限定的であった。民族差について、既存の報告と比較すると、欧米のデータとも類似していた。

Main Result : Changes in urination frequency : random-effect model



＜RS へのインパクト、期待されること＞

排尿疾患の自然史、平均値回帰、プラセボ効果を認識して、臨床試験を計画及び評価することは、相談・審査業務の質の向上につながるとともに、こういった研究を PMDA 自らが実施することで、PMDA における審査能力の向上にも寄与すると考えられた。臨床試験の被験者の自然史については、プラセボ効果、ノセボ効果とも重要な視点であり、日本人を対象とした当該研究は、RS 推進に貢献するものと考えている。

PMDA による先駆け指定品目デリタクト注（Tesperaturev）の

審査報告：悪性神経膠腫に対する腫瘍溶解性ウイルス治療

＜該当論文＞ PubMed は[こちら](#)

Maruyama, Y., Sakurai, A., Noda, S., Fujiwara, Y., Okura, N., Takagi, T., Asano, J. & Honda, F. Regulatory Issues: PMDA - Review of Sakigake Designation Products: Oncolytic Virus Therapy with Delytact Injection (Tesperaturev) for Malignant Glioma. *Oncologist* 28, 664-70 (2023). 10.1093/oncolo/oyad041

再生医療製品等審査部 丸山良亮

＜背景＞

2021 年 6 月、厚生労働省は腫瘍溶解性ウイルスからなる再生医療等製品のデリタクト注（一般的名称 テセルパツレブ）（以下、「本品」）を、悪性神経膠腫を効能効果として世界に先駆けて製造販売承認した。この審査経験を国際的に共有することが、再生医療等製品の適切な開発や評価に寄与すると考えた。

＜概要等＞

本品の主成分であるウイルスは、 $\alpha 47$ 遺伝子及び 2 つの $\gamma 34.5$ 遺伝子を欠失し、大腸菌由来 lacZ 遺伝子の挿入により ICP6 遺伝子を不活化した遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス 1 型（F 株由来）である。本品を悪性神経膠腫患者の腫瘍内に直接投与することにより、1) 腫瘍細胞内で選択的に複製され、複製の過程で感染細胞を破壊して殺細胞効果を示すこと、2) 腫瘍反応性 T 細胞の誘導により抗腫瘍免疫効果を示すことで、悪性神経膠腫患者の生命予後を改善することが期待されている。本品を用いて、放射線治療に不応の膠芽腫患者を対象とした国内第 I / II 相試験である臨床研究及び放射線治療及びテモゾロミドの併用後に腫瘍が残存又は再発した膠芽腫患者を対象とした国内第 II 相試験（GD01 試験）が実施された。腫瘍縮小効果は次ページの表のとおりであり、長期にわたる安定の持続が非常に稀である進行の速い膠芽腫に対し、GD01 試験において長期にわたり安定が持続している症例が一部存在したことを考慮し、本品の一定の有効性は期待できると判断した。ただし、現時点では情報が限られていることから、製造販売承認後も継続して本品の有効性を評価し確認することが適切と判断した。これらの審査を経て、期限内（7 年）に厳密な市販後評価を行うことを含む 3 つの承認条件を付し、条件及び期限付き承認がなされた。

表 腫瘍縮小効果の追加解析時の結果

(治験責任医師判定、最大の解析対象集団、2018 年 12 月 31 日データカットオフ)

最良総合効果	例数(%)
	19 例
完全奏効	0
部分奏効	1 (5.3)
安定	18 (94.7)
進行	0
奏効(完全奏効+部分奏効)	1
(奏効割合 [95%CI])	(5.3 [0.1, 26.0])

(審査報告書の図 7 より、一部改変)

https://www.pmda.go.jp/regenerative_medicines/2021/R20210629001/430574000_30300FZX00004_A100_1.pdf

<RS へのインパクト、期待されること>

本論文は、世界に以下の情報を発信することで、日本の薬事承認における規制の周知に貢献するものと考えている。

- 世界に先駆けて製造販売承認した国内発の製品の概要
- 本品に適用された各種制度・規制(①希少疾病用再生医療等製品指定、②先駆け審査指定、③カルタヘナ法、④条件及び期限付き承認)の紹介

4. 外部有識者からのメッセージ



PMDA レギュラトリーサイエンス研究支援委員会副委員長
筑波大学 特命教授
つくば臨床医学研究開発機構
荒川義弘

医薬品等の審査には、常に最新の技術動向の情報収集に努め、その可能性と潜在するリスクについての理解が求められる。特に、潜在するリスクに関しては、専門家への聴取だけでなく、自身の研究体験に基づくリスクの予見性も重要と思われる。PMDAの職員は、現状では日々の審査業務に追われ、研究や自己研鑽にあてられる時間が限られているが、審査業務の質の維持向上のためにも、是非、研究の推進が期待される。

以下に今後の研究対象の候補を挙げてみた。研究のヒントになれば幸いである。

【地域特性】PMDA は ICH の三極の一翼を担う規制当局であり、東アジアを代表して、当該地域における有効性・安全性を評価する組織として期待されている。特に、国際共同治験が標準となっている現在、東アジアの地域特性(遺伝的背景、生活習慣、医療の提供体制)が及ぼす影響については独自に解析し、東アジアにおけるリライアンスの中でも検討し、RS 相談に活かしていただきたい。

【疾病構造の変化が及ぼす影響】研究開発の対象が生活習慣病やがんから希少疾患・難病へシフトするなかで、求められる医薬品等のプロフィールが変化してきている。そこには以下のように研究対象とすべき多くの課題があり、医療の提供体制のあり方への議論すら必要となってきた: 神経疾患等多因子疾患における標的分子の同定方法、対症療法から疾患修飾薬への変化／発症前からの先制医療の導入、ゲノム情報を基にした予防医学へのシフト、緩徐進行性の疾患の臨床応用可能なバイオマーカー・臨床評価方法の開発等

【モダリティの変化】生物学的医薬品や細胞・遺伝子治療等、新しいモダリティの医薬品では、科学的根拠に基づくガイドラインの整備が求められている。in vitro と in vivo の乖離、動物からヒトへの外挿については依然大きなギャップがあると思われる。そこでは、審査を担当する者の知識を常に最新のものにしておく必要があり、国内だけでなく、海外の専門家にもインタビューを行って調査するとともに、FDA 等と交流し議論することが求められる。

<編集後記>

第1回となるRS活動報告書をようやく公表することができました。PMDAでのレギュトリーサイエンスに関する取り組みについて、読者の皆様の理解向上に役立つ内容となっていれば幸甚です。今後、内容等については、さらに充実させていく予定ですのでご期待ください。ご感想等については、rs-research-toiawase△pmda.go.jp(迷惑メール防止のため「△」としておりますが、「△」のところは「@」に変換してください)までお寄せください。

<おことわり>

本書の掲載内容(文章、画像など)について、事前の許諾なく二次利用を固く禁じます。

<写真・イラスト提供>

ピクスタ株式会社

<本報告書に関するお問い合わせ先>

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA)
研究管理部

〒100-0013

東京都千代田区霞が関 3-3-2 新霞が関ビル

rs-research-toiawase△pmda.go.jp

(迷惑メール防止のため「△」としておりますが、「△」のところは「@」に変換してください)

