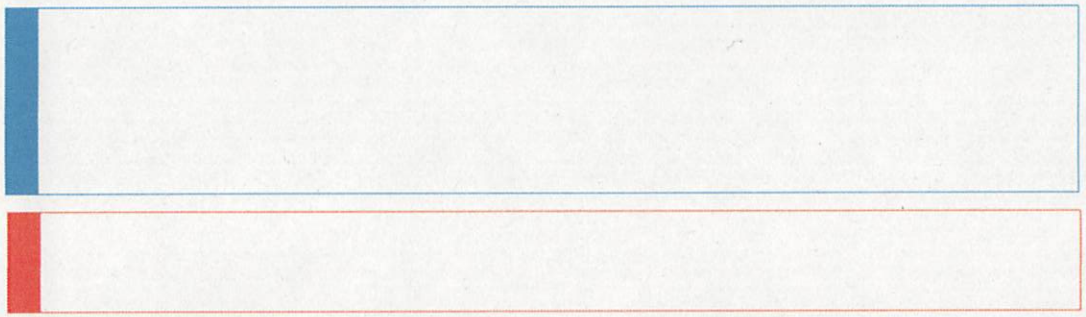
2. 医薬品・医療機器開発



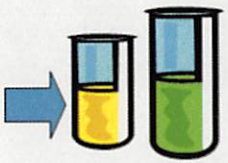
国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
臨床研究・治験推進研究事業
先端医療開発を担う人材養成のための 標準化教育プログラムの策定と実践研究班

2. 医薬品・医療機器開発

医薬品開発のステップ

化合物の探求に始まる開発

自然界に新たな材料を求める



新規化合物の発見

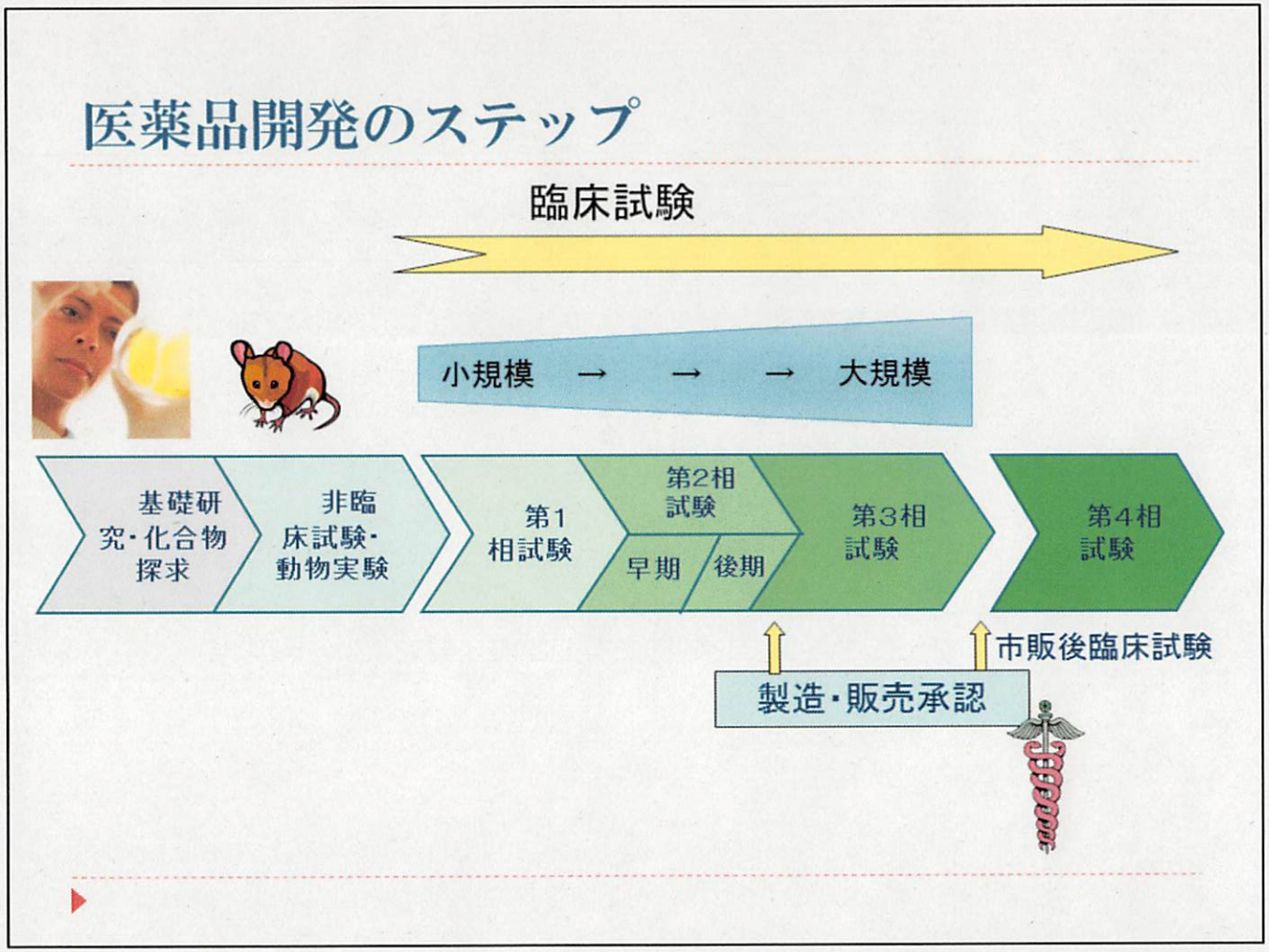
候補化合物のスクリーニング、検証

非臨床試験・動物実験

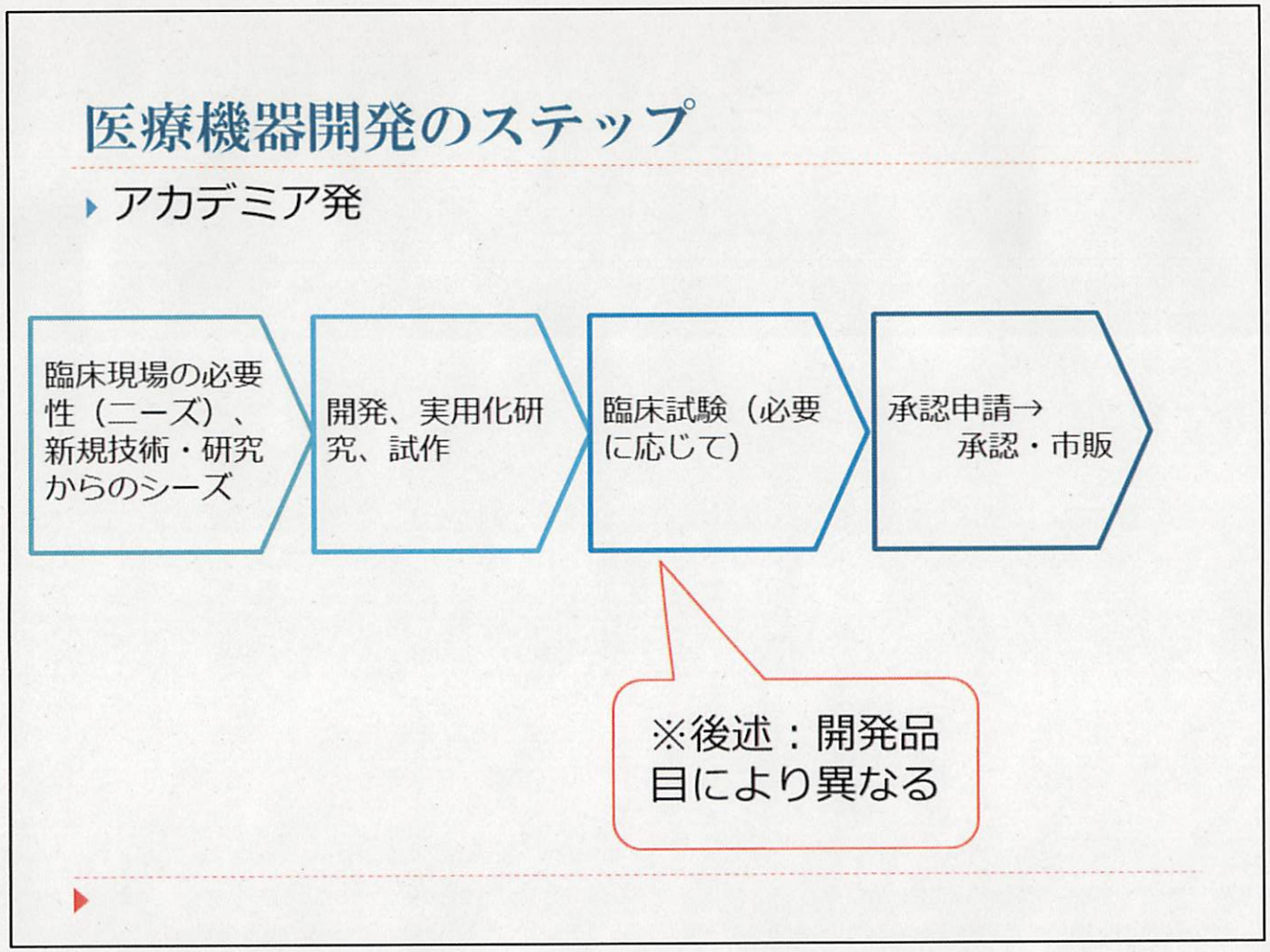
臨床試験

承認・市販

従来の化合物探求の開発を模式化。
天然物の収集から、承認に至る経路を簡潔に示している。



基礎研究、非臨床、臨床試験、承認、第四相試験（市販後臨床試験）の開発経路を簡潔に示している。
大まかな流れの理解目的。



アカデミア発シーズ開発の特徴の1つに臨床現場でニーズに基づく開発を挙げることができる。
特に医療機器において開発の大きな経路になっている。
この時点で、医療機器の開発、承認が、医薬品と大きく異なることを「後述」として示している。

2. 医薬品・医療機器開発

試験の相（医薬品）

臨床試験の相は、一般的な臨床試験の講習内容と際はない。
ここでは、復習的に作成している。

試験の相

ICH E8 臨床試験の一般指針

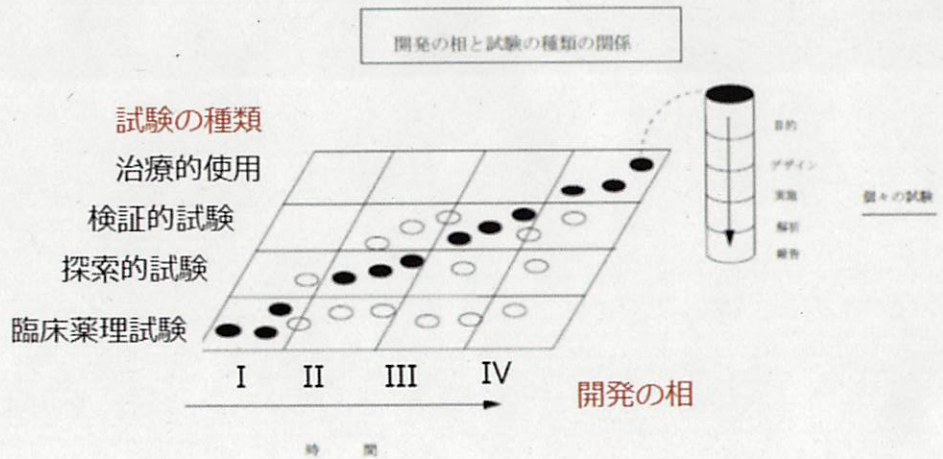


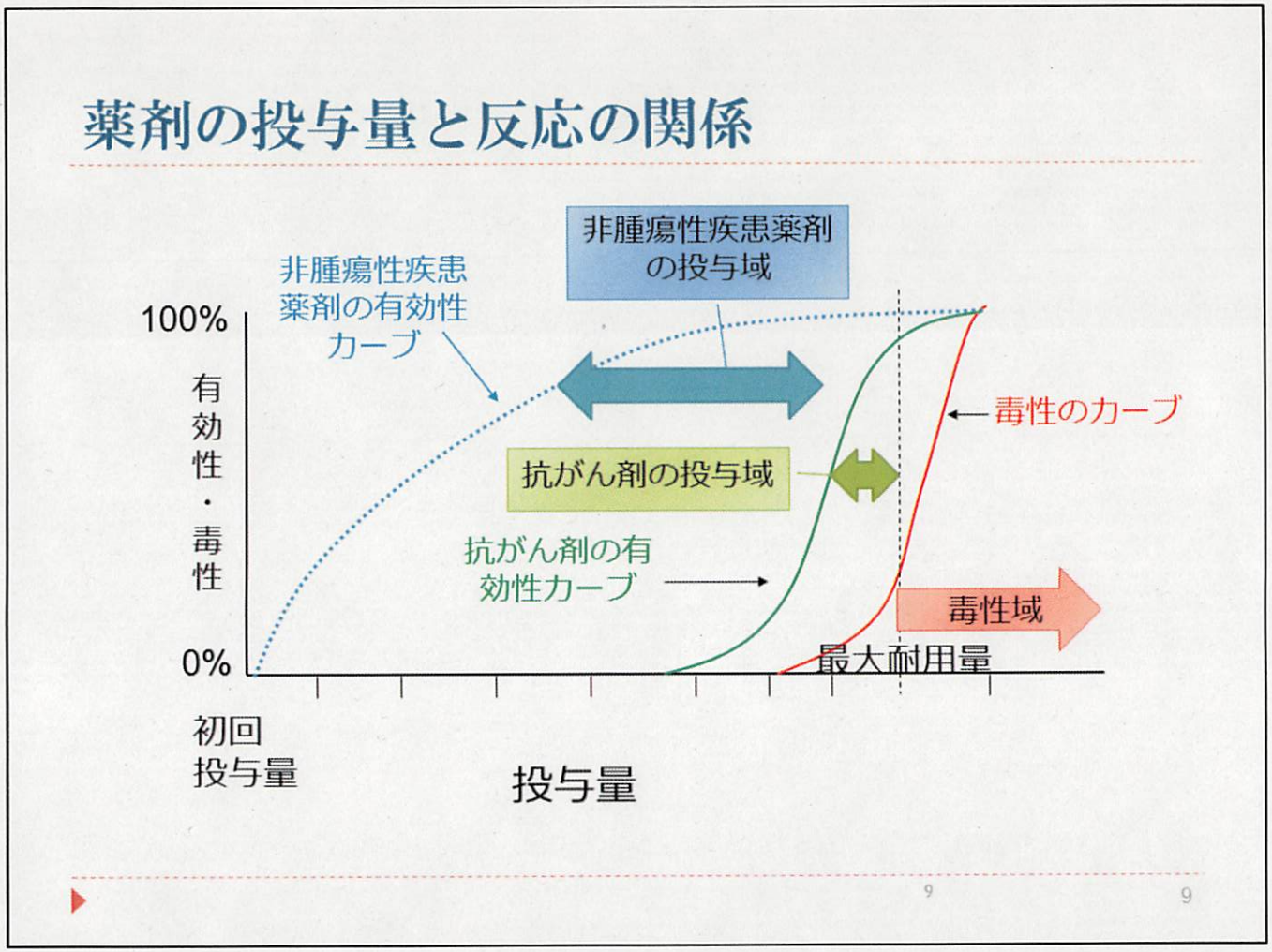
図1　この図は、開発の相と、ある医薬品の臨床開発に際し実施される目的別試験の種類との関係を表す。黒丸はある開発の相で最も一般的に実施される試験を示し、白丸はその相で実施されることが比較的まれな試験を示す。それぞれの丸は個々の試験を表し、右側のカラムはそれぞれの試験の構成要素とその順序を表す。

ICHを基に、試験の相の考え方を示している。

第一相試験（Phase I）

- 非腫瘍性疾患では薬物代謝・薬物動態の解析（臨床薬理試験）が主目的。正常臓器能を必要とする。そのため対象は健常成人が多いが場合によっては軽症患者も。採血は頻回
- 安全性を検証しながら、第二相試験を行うことができそうか、第二相試験での投与量・スケジュールについて判断をしていく
- 抗がん剤の場合、主目的は安全性（第二相試験以降の投与量の決定）
- ICH E8より：治験薬を初めて人に投与することから開始される。通常、治療効果をみることを目的としない試験であり、健康な志願者又は特定のタイプの患者、例えば、軽度の高血圧症の患者で実施される。強い毒性を持った医薬品、例えば抗悪性腫瘍薬では、通常、患者を対象として試験が行われる

教科書的な内容



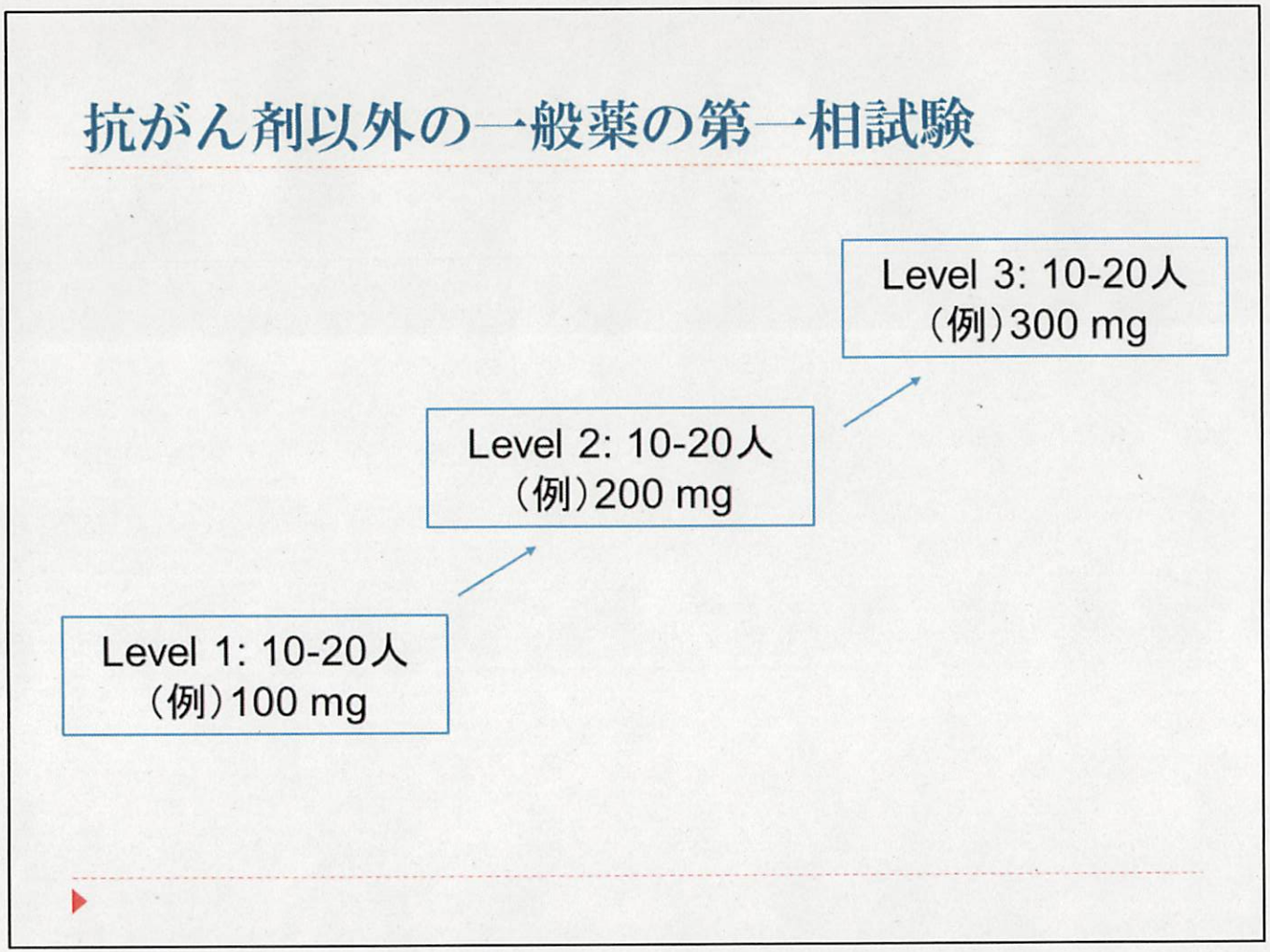
第Ⅰ相試験としてのdose findingの理解のための資料
投与量と、有効性・安全性の関係を示す。
特に抗がん剤では一般的に有効域と毒性域の幅が狭く、至適投与量の検討が難しいことを示している。
分子標的薬の台頭により、殺細胞性の抗がん剤開発が主流であった時代ほど重要性は無くなってきているが、MTD, DLT, 3+3(three patient cohorts)を理解するうえで重要。

腫瘍性疾患・非腫瘍性疾患第一相試験の違い

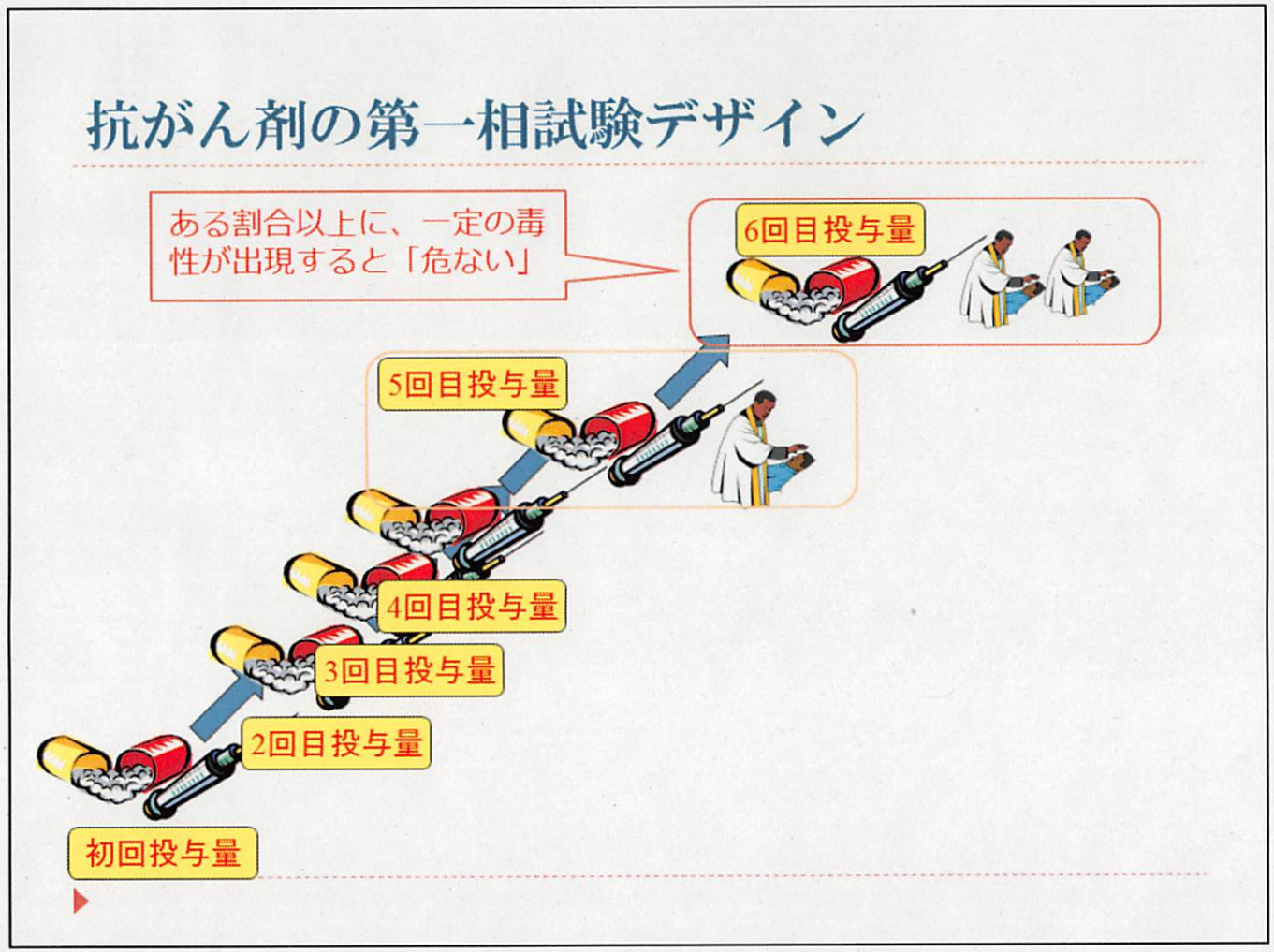
	抗がん剤以外	抗がん剤
被験者	健常成人・軽症患者	標準療法の無い段階の患者
試験する用量	少 (3-6段階)	多 (0-20段階)
１用量の被験者数	多 (10-20人)	少 (1-6人)
総被験者数	20-80人	2-40人
試験の主目的	薬物代謝・薬物動態データ, 安全性・有効性	安全性（最大耐用量の決定、第二相試験以降投与量の決定）

•抗腫瘍薬は遺伝子に障害を与え、発ガン性や催奇性を有することが多い→健常人には投与できない
•抗腫瘍薬は治療域が狭く、毒性を示す投与量付近で急に有効性を示す→至適投与量、人体での最大投与量、第二相試験推奨量等多くの指標が存在する

第Ｉ相試験のデザインは、抗がん剤以外の薬剤と抗がん剤で大きく異なることを示す教科書的なまとめ。



抗がん剤以外の薬剤のdose escalationの大まかなデザインを示す。

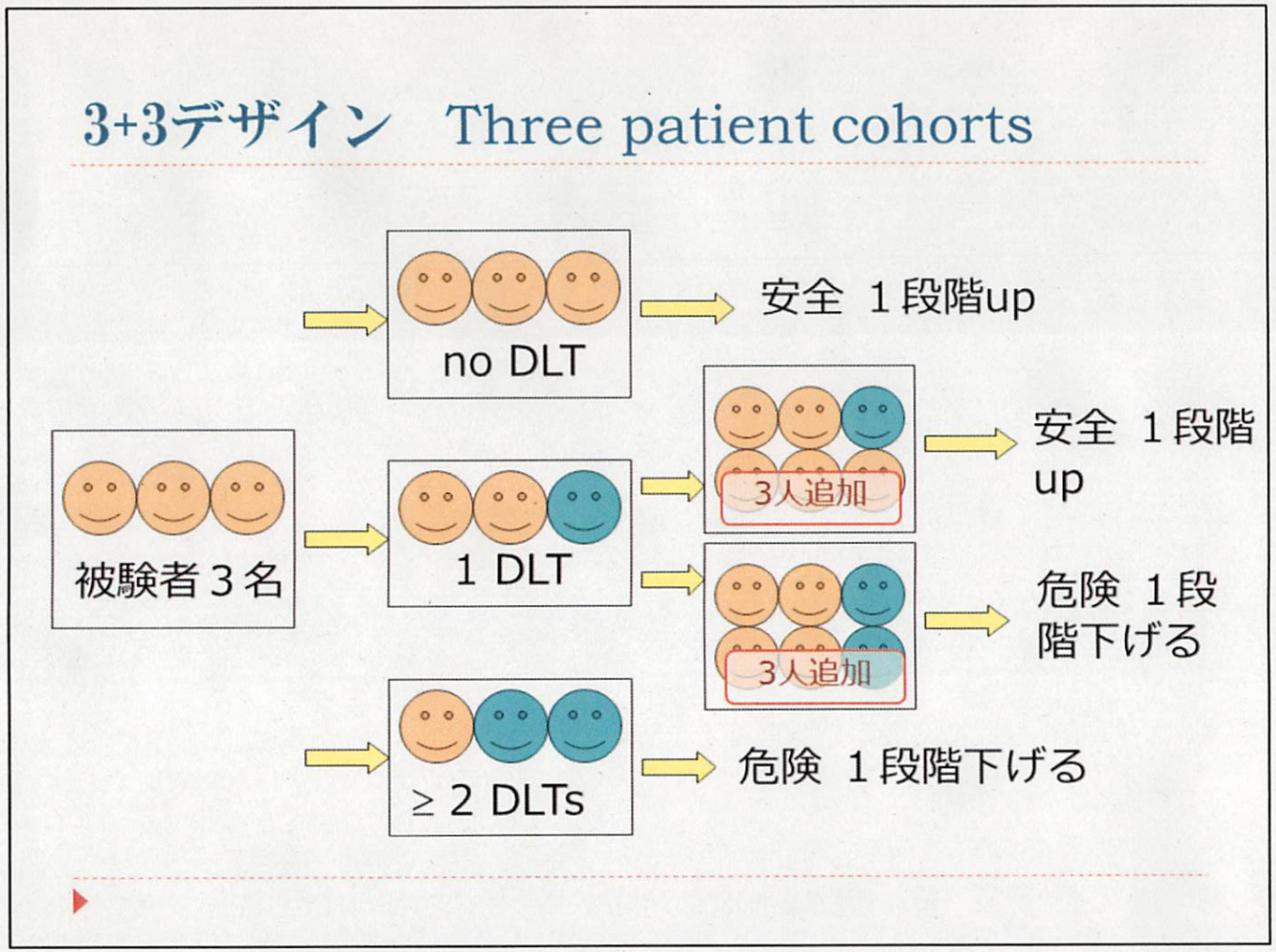


抗がん剤等における　初
初回投与量、dose escalation, toxic dose (最大投与量), MTDの関係を示す。
実際には定義は統一されておらず、実施計画書で定義する必要があること、MTDは一般的に,toxic dose (最大投与量)の1 dose belowであることにも触れたい。

用量制限毒性
(DLT: Dose Limiting Toxicity)

- DLTで規定される毒性が一定割合以上出現する投与量は毒性が強すぎ、人で投与すべきでない
- 毒性を評価する指標（例、NCIのCTCAE: common toxicity criteria for adverse event）で非血液毒性がgrade 3以上、血液毒性がgrade 4以上をDLTとすることが多い
- 血液毒性は、G-CSFや抗生剤あるいは輸血療法の進歩により、5日以上続くgrade 4血小板減少、5日以上続くgrade 4好中球減少等よりシビアに設定することも

DLTの一般的な定義
実際には、多くのバリエーションがあり、また、支持療法等の医学の進歩、非臨床試験の結果によって変更がなさることについても触れたい。



一般的な3+3デザイン(three patient cohorts)の説明
アニメーションを用いて、段階的に説明すると理解しやすい。

最大耐用量(MTD: Maximum Tolerated Dose)
最大投与量

- 投与量を上げていき、毒性域となったため、用量増加を中止し、第一相試験において投与された最大量が「最大投与量」
- 毒性域となった投与量の１用量段階下で第二相試験以降でも投与可能と考えられる投与量がMTD（3+3デザインでは、DLTが3人中0、もしくは6人中1人の最大量）

MTDの一般的な定義

第二相試験　ICH E8

通常、患者における治療効果の探索を主要な目的とする試験を開始する段階。

特定の適応に対するその治験薬の有効性と安全性を評価するために、通常、無作為化同時対照比較試験が実施される。第Ⅱ相における試験は、比較的均質な集団になるように比較的狭い基準に従って選択された患者を対象として注意深く観察しながら行われるのが普通である。

第Ⅱ相の重要な目的は、第Ⅲ相で行われる試験の用法・用量を決定することである。第Ⅱ相の初期的試験では、用量反応の初期的推測のために、用量の漸増デザインがしばしば用いられる。それに続く試験では、並行用量反応デザイン（第Ⅲ相で実施されることもある。）を用いて目的とする適応に対する用量－反応関係が確認されることになる。検証的な用量反応試験は、第Ⅱ相で実施されることもあれば第Ⅲ相で実施されることもある。第Ⅱ相での用量は、通常、第Ⅰ相の最高用量より低用量であるが、常にそうであるとは限らない。

第Ⅱ相で実施される試験のその他の目的としては、その後に実施する第Ⅱ相や第Ⅲ相試験において用いられる見込みのあるエンドポイント 、治療方法（併用療法を含む。）、対象となる患者群（例：軽症例か重症例か）を評価することが挙げられる。これらの目的はデータを部分的に吟味する探索的解析や、試験に複数のエンドポイントを設定すること等により達成される。

ICH E8の定義。
第二相試験の定義が説明しにくいので、次のスライドと合わせ、概念が伝わるようにしたい。

第二相試験

- 比較的少数の患者に対して、第一相試験で安全性が確認された用量の範囲で薬剤を投与
- 第三相試験で行なう投与方法、投与スケジュール、用量を探索し、有効性・安全性に関して探索的に検討する
- このため、複数の投与量やスケジュールを比較・検討することもある
- 標準薬と比較して有効性・安全性を探ることもある
- 早期第二相試験で有効性を有していそうか否かを調べ、後期第二相試験で被験者数を増やしてどの程度の有効性を有していそうか調べることもある

教科書的な概略の説明

第三相試験　ICH E8

第Ⅲ相は、通常、治療上の利益を証明又は確認することを主要な目的とする。

第Ⅲ相に実施される試験は、意図した適応及び対象患者群においてその治験薬が安全で有効であるという第Ⅱ相で蓄積された予備的な証拠を検証するためにデザインされる。このような試験は、承認のための適切な根拠となるデータを得ることを意図している。第Ⅲ相では、用量―反応関係をさらに探索する試験、より広い対象患者や病態の異なるステージでの医薬品の使用又は他剤との併用を検討する試験を実施することもある。長期投与を意図した医薬品については、投与期間を延長した試験は、第Ⅱ相から開始することもあるが、通常は第Ⅲ相で実施される。第Ⅲ相で実施される試験において、医薬品の適切な使用法を支持するのに必要な情報（正式な製品情報）を得ることになる。

本教材はTR向けであるが、試験の相の理解として、第三相、第四相試験にも触れている。

第三相試験

- 多数の患者に対して薬剤を投与し、詳細な情報を集め、実際の投与に近い状態での効果と安全性を確認する
- 標準療法と比較試験を行い、有効性・安全性を確認することが多い
- 比較的短期間の第二相試験と異なり、長期投与を行ない、長期間投与でのデータを収集することが多い
- 市販後に近い条件で、効果・安全性を実証する試験

第四相試験　ICH E8

第四相に実施される試験は、医薬品の承認後である。医薬品の安全性、有効性が示され、用量が設定されてはいるが、さらにそれ以上の知見を得るためのものである。

第四相での試験は、医薬品承認後に行われるすべての試験（ルーチンの市販後調査を除く。）であり、承認された適応に関連したものである。これらの試験は、必ずしも承認には必要でないと考えられるが、その医薬品の最適な使用法を明らかにする上で重要である。第四相での試験は、様々な形態をとるかもしれないが、適切な科学的な目的を有していなければならない。一般的に行われる試験には、追加的な薬物相互作用試験、用量―反応試験、又は安全性試験、そして承認された適応疾患における使用を支持するための試験（例：死亡率／罹病率に係る試験、疫学試験）が含まれる。

第四相試験

- 市販後臨床試験として、効果や副作用を長期的に観察する必要がある場合や、新薬が条件付きで承認された場合にその条件に従って行なわれる
- 承認薬の比較や、多剤との比較によって標準療法を決定したり、治療法を比較する

第一/二相試験、第二/三相試験

- 第一/二相試験
  - ある程度臨床データが揃っている薬剤の併用療法として用量設定を第一相試験として実施し、第二相試験部分で有効性を探索的に検証する
  - 遺伝子治療、再生医療等大規模試験が実施しにくい場合、第一相試験で用量を設定もしくは安全性の検証を行い、被験者を追加して第二相試験を実施し、併せて有効性と安全性の探索的試験とする場合
- 第二/三相試験
  - ある程度臨床データが揃っている薬剤の併用療法として有効性を第二相試験として探索的に実施し、有効性が期待できる場合に第三相試験部分で有効性を実証的に検証する

再生医療等製品の臨床試験では特に第I/II相試験のデザインがよく用いられている。
Phase I portionとPhase II portionの違い、両portionのデータの組み合わせについて、試験により際があるので、概念が伝わるようにしたい。

FIH (First in Human)試験

- 対象の医薬品、再生医療等製品が初めて人に投与される試験
- 非臨床試験データ（特に安全性）が十分か
- 非臨床試験データから考えられる人での毒性は？
- 実施施設が緊急事態に対応可能か：
  設備（モニター設備、救命救急）
  体制（夜間休日対応、専門家）
  運営（連絡体制、訓練、危機管理）
- 実施体制として、探索的な検査が可能か
- 臨床薬理（薬物動態、薬物力学）として解析可能か

FIH試験の概念と、必要な対応について。
自施設の対応、治験あるいは臨床研究法上の解釈等についても触れたい。

TGN1412事件

- 抗CD28アゴニスト交代
- 第一相試験では朝8時から10分間隔で投与開始
- 実薬投与患者で、投与後50-90分後から頭痛が出現し、ショックあるいは多臓器不全に増悪

→FIH試験では最大限の注意が必要、海外試験成績等も最新版を確認

→実施施設の設備・体制

→同時または短時間間隔での複数被験者への投与は避ける

FIH試験における教訓的事例として。
引用に注意し、論文あるいは新聞記事等を例示も考慮したい。
超急性の有害事象出現に備えた対応、被験者への投与の時間の考慮等、本事件前後の対応にもPIを対象とする場合には触れたい。

抗腫瘍薬での初回投与量設定　ICH-S9

- 初回投与量選択の目的：薬理作用が期待され、合理的に安全な投与量を明らかにすること
- 初回投与量は、入手可能なすべての非臨床試験成績（薬物動態、薬力学、毒性など）によって科学的に裏付けられるべき。
- 全身投与される低分子医薬品の多くでは、通常、体表面積を指標とした換算法を用いて、動物の投与量からヒトでの投与量への外挿を行う。
- 低分子及びバイオ医薬品のいずれにおいても、体重、AUC、その他の曝露量パラメータに基づいて投与量を外挿することが適切な場合もある。
- 免疫系に対しアゴニスト作用を有するバイオ医薬品では、推定最小薬理作用量（MABEL）を用いた初回投与量の選択を考慮すべき。
- 多くの低分子医薬品では、げっ歯類で供試動物の10%に重篤な毒性が発現する投与量（STD10）の1/10量を初回投与用量として設定するのが一般的。非げっ歯類が最も適切な動物種である場合には、重篤な毒性が発現しない最大投与量（HNSTD）の1/6量が、通常初回投与量として適切と考えられる。HNSTDとは、死亡、致死性の毒性又は非可逆的な毒性を生じさせない最高投与量と定義される。

TR、FIH試験の立案に必要な初回投与量決定のICHでの記載。
他章の非臨床試験での用語・定義と関連させる必要がある。
場合によっては、初回投与量はICHで決定スキームが定められている程度の内容とし、本スライドを非臨床試験の章に移行することも考慮する。

2. 医薬品・医療機器開発

開発品による特徴

- 医療機器
- 再生医療等製品

3つのGCP

- 医薬品GCP、医療機器GCP、再生医療等製品GCPが存在する

差異

医薬品GCP	医療機器GCP	再生医療等製品GCP
薬	機器	製品
副作用	不具合	不具合
毒性	安全性	安全性
薬理作用	性能	効能、効果および性能
化学名	原材料名	構成細胞、導入遺伝子
溶解方法	使用方法	使用方法
用法又は用量	操作方法又は使用方法	用法、用量又は使用方法
治験薬の副作用によると疑われる死亡その他の重篤な有害事象の発生を認めたときは	治験機器の不具合等による死亡その他の重篤な有害事象の発生を認めたとき又はその発生のおそれがあると認めたときは	治験製品の不具合等によると疑われる死亡その他の重篤な有害事象の発生を認めたとき又はその発生のおそれがあると認めたときは

現在、GCPが3つ存在し、用語を中心に差異が存在することを示す。
実際には、通知により運用が大きく異なっており、それを考慮して治験を準備する必要があることにも触れたい。

医療機器の定義

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律

第２条

　この法律で「医療機器」とは、人若しくは動物の疾病の診断、治療若しくは予防に使用されること、又は人若しくは動物の身体の構造若しくは機能に影響を及ぼすことが目的とされている機械器具等（再生医療等製品を除く。）であって、政令で定めるものをいう。

広い概念である医療機器を包括する治験上の定義について。

医療機器の分類

- 診断系：CT/MRI、内視鏡、超音波診断装置、血圧計、体温計等
- 治療系：人工関節、カテーテル、心臓ペースメーカー、注射器等
- 予防・検査：（重複）血圧計
  血液検査装置、心電計
- リハビリ：自動牽引装置、マッサージ器
- その他：手術用手袋、コンタクトレンズ

一般的名称として4,000種類以上、品目数は30万品目以上

使用目的からみた医療機器の分類を示す。
この使用目的別から見ても、それぞれにおいて実際に使用する際には人へのリスクが大きく異なることを示す。
また、種類、品目が多く、差別化しないと規制上も対応が難しいことを理解したい。

医療機器の分類　リスク分類

	一般医療機器	管理医療機器	高度管理医療機器	
クラス	I	II	III	IV
リスクによる分類	人の生命及び健康に影響を与える恐れがほとんどない	人の生命及び健康に影響を与える恐れがある	人の生命及び健康に重大な影響を与える恐れがある	
不具合が生じた場合	人体へのリスクが極めて低い	人体へのリスクが比較的低い	人体へのリスクが比較的高い	生命の危機に直結する恐れがある
規制	届出	認証基準がある場合民間の登録認証機関による「認証」、その他は「承認」	品目毎に品質、有効性、安全性をPMDAが審査し大臣「承認」	
例	聴診器、メス、血圧計、医療ガーゼ、体外診断機器	X線診断装置、MRI、内視鏡、歯科用金属	透析器、人工骨、人工呼吸器、コンタクトレンズ	植込み型人工心臓、ペースメーカー、冠動脈ステント

医薬品と異なるリスク分類を示す。
民間の登録認証機関が分かり難いので、実例の引用等も考慮したい。

医療機器の申請区分による分類

申請区分	定義
新医療機器	「新医療機器」とは、既に製造販売の承認を与えられている医療機器（当該新医療機器の承認の際法第23条の２の９第１項の規定により使用成績評価の対象として指定された医療機器であって、調査期間を経過していないものを除く。以下「既承認医療機器」という。）と構造、使用方法、効果又は性能が明らかに異なる医療機器をいう。
改良医療機器	「新医療機器」又は「後発医療機器」のいずれにも該当しないものをいう。
後発医療機器	既承認医療機器と構造、使用方法、効能、効果及び性能が同一性を有すると認められる医療機器であり、すなわち、既承認医療機器と構造、使用方法、効能及び性能が実質的に同等であるものをいう。

平成２６年１１月２０日付医薬食品局長通知（薬食発第１１２０発第５号）

医薬品の先発品、後発品を例示しても分かりやすいかもしれない。

医療機器の有効性及び安全性の評価

- 機器の安全性を裏付ける試験
  - 物理的、化学的特性
  - 電気的安全性及び電磁両立性
  - 生物学的安全性
  - 放射線に関する安全性
  - 機械的安全性
  - 安定性及び耐久性
- 機器の性能を裏付ける試験
- 機器の効能を裏付ける試験
- 機器の使用方法を裏付ける試験

} 品目ごとに必要な試験を検討

臨床試験：品目ごとに必要性を判断

医薬品とは安全性・有効性の評価項目が異なること、また、具体的に設定されていることを理解したい。
時間に余裕があれば、実際にどのように試験が行われているかを例示すると理解しやすい。

医療機器の臨床評価

- 全ての医療機器において、クラス分類・申請区分に関係なく、臨床評価は必須
- 臨床評価：その機器が意図する性能を発揮できることを、臨床的に評価すること

医薬品
- 動物と人で吸収・代謝・排泄が異なる
- 人種により代謝活性が異なるかもしれない

→　日本人データが欲しい

医療機器
- 動物と人で臓器の形状が似ている場合が
- 人種による人体構造の差はあまりない

→人でのデータは不要？
→日本人データは不要？

「臨床評価」≠治験・臨床試験

医薬品・医療機器を対比させ、臨床評価の概念を示す。
人、あるいは日本人データの必要性を医療機器という観点から、どのような場合が該当するのかを例示したい。
その際、他のデータを積極的に流用する必要性も触れたい。

臨床評価の方法

既存の医療機器と同等な医療機器

後発医療機器

既存の医療機器が問題なければ、問題なく使用できる
同等性評価を実施

既存の医療機器とは異なるが違いはそれほど大きくない

改良医療機器

違いの大きさにより、評価レベル（必要事項）が異なる
動物での検証でも可

既存の医療機器と大きく異なる、あるいは全く異なる医療機器

改良医療機器、あるいは新医療機器

人での検証が必要
臨床試験の実施

臨床評価の判断基準を示す。

人での検証

- 既存資料でも、科学的妥当性を説明できれば使用可能
  →人種差（体格）、医療環境、生活環境に差がない場合
  - 臨床評価報告書（文献等のまとめ）：当該の医療機器の海外臨床試験成績を添付資料として申請
  - 海外臨床試験成績：海外での臨床試験成績を添付資料として申請
- 流用できる日本人データが存在しない and 日本人データが必要
  → 国内臨床試験を実施

臨床性能試験を行う必要がある場合の条件を示す。

臨床試験開始前に

- 医薬品では、非臨床試験の実施が求められる
- 医療機器では：
  - 原材料の毒性：生物学的安全性試験
  - 電気安全
  - 物理的・機械的特性
  - 動物を用いた検証

人で仕様できる科学的に妥当な説明として上記が求められる

医薬品の非臨床試験と、医療機器での臨床試験前に確認しておく事項の対比。

再生医療等製品

- 定義：以下に掲げる製品であって、政令で定めるもの。

（1）人又は動物の細胞に培養等の加工を施したものであって、

イ　身体の構造・機能の再建・修復・形成するもの
ロ　疾病の治療・予防を目的として使用するもの

※上記は「ヒト細胞加工製品」に分類される

（2）遺伝子治療を目的として、人の細胞に導入して使用するもの
（腫瘍溶解性ウイルスは含まれる）

- 国内の開発トラック、
  - 「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」に基づく治験でのトラック
  - 「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」に基づく治験ではない臨床研究の開発トラック
  - 「遺伝子治療等の臨床研究に関する指針」に基づく治験ではない臨床研究の開発トラック

再生医療等製品の概要を示している。

遺伝子治療

① 体内(in vivo)遺伝子治療
   a. 遺伝子ベクターを直接投与
   b. 腫瘍内で増殖する（遺伝子組み換え）ウイルスを直接投与
② 対外(ex vivo)遺伝子治療：細胞に遺伝子を導入し治療効果を持たせて移植

- 治験では制度上区別なし
- 非治験では：①は遺伝子治療臨床研究に関する指針
  ②は再生医療等の安全性の確保等に関する法律

遺伝子治療の分類と、それに基づくGCPと指針・再生医療新法での取扱いの差を示す。

再生医療等製品の分類

細胞の種類
- 体細胞由来
- 体制幹細胞由来
- ES細胞由来
- iPS細胞由来

✖

細胞の由来
- 自己由来
- 同種由来
- 他種由来

✖

遺伝子改変
- 無し
- 遺伝子導入
- 遺伝子操作

✖

細胞の使用
- 細胞
- 遺伝子組み換えウイルス/ベクター

✖

細胞調製
- 生物由来原材料の使用
- 等々

それぞれに検討事項が存在

自家：自分の細胞なので感染性の懸念が少ない、細胞調製がうまくいかない可能性、投与まで時間がかかる可能性、産業化が困難
同種：健常人からの提供＝提供者のリスク（採取のリスク）、感染性のリスク、免疫反応のリスク（拒絶等）
他種：未知の感染症のリスク、拒絶

再生医療等における留意点を、分類を基に示している。
検討事項が大きく異なることの例示であり、法規に必ずしも沿ったものではない。

医薬品と再生医療等製品の違い

	医薬品	再生医療等製品
原料	化合物等	人間由来細胞の場合 →採取時の危険は？ →感染症は？
生産	大量生産可能	培養液、人件費、検査費から低価格化は現段階では困難
品質	均一可能	生きている細胞はなかなか均一にならない →　品質として安定しているか
製造	無菌化はほぼ容易	人から採取、細胞調製 →　無菌の維持 調製施設、調整方法（大量調製）が異なっても品質が均一であることの保証
保存・運搬	容易	超低温で保存・運搬する必要がある 解凍して投与することがある

再生医療等製品における留意事項を医薬品と対比させてしめしている。
これらが非臨床試験、製造、臨床試験での検討事項と直結することを示したい。

ヒト細胞加工製品における主な非臨床安全性評価項目

- 一般毒性試験
- 細胞・組織が産生する生理活性物質の影響
- 正常な細胞又は組織への影響
- 異所性組織を形成する可能性
- 目的外の形質転換
- 腫瘍形成及びがん化の可能性
- 生命維持に関わる重要な器官･組織への影響
- 製造工程由来不純物の安全性評価
- 望ましくない免疫反応が生じる可能性
- 遺伝子改変が行われている場合には、遺伝子治療用製品指針に定める安全性評価

非臨床試験における留意事項の代表的なものを示す。

動物モデルの限界

- ヒト細胞を動物へ投与した場合の異種免疫反応（回避には免疫不全動物の使用）
- 免疫不全動物のモデル（マウス等小型動物では存在）
- ヒト細胞から産生される生理活性物質（サイトカイン等）の種差
- 全身及び局所毒性に関するハザード評価
- 正常な細胞又は組織への影響
- 異所性組織を形成する可能性
- 投与経路の問題

医薬品でも非臨床試験の限界は存在するが、それとは異なる留意点が存在することを具体例を挙げて説明したい。

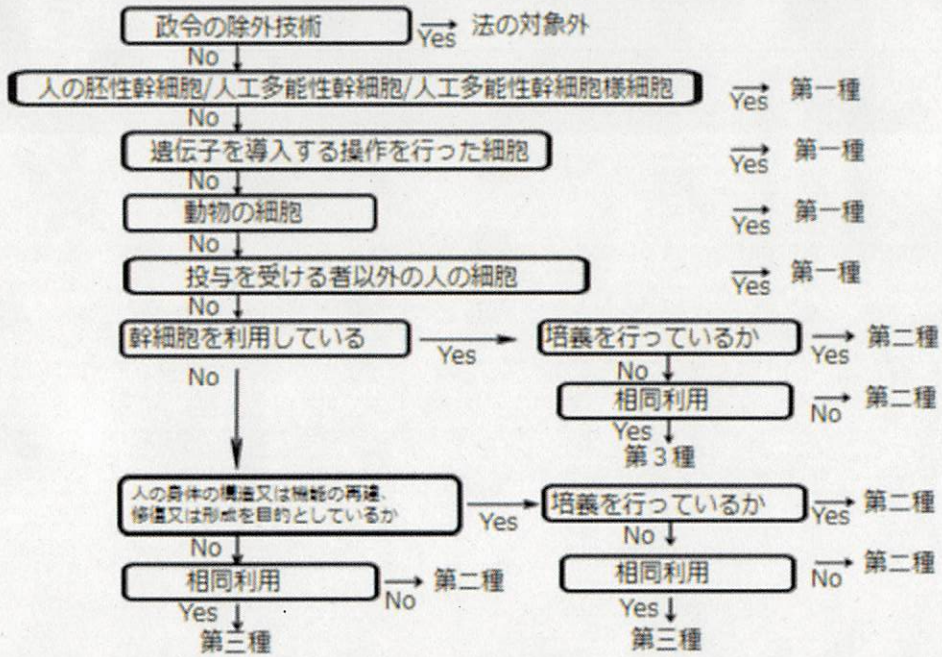
再生医療新法
（再生医療等の安全性の確保等に関する法律）

- 細胞加工物（輸血、造血幹細胞移植、生殖補助療法を除く、調製した細胞）を用いた：①治験以外の臨床試験、②自由診療、について定める
- 遺伝子導入された細胞(ex vivo)が含まれる
- リスクに応じて３段階の基準を定める
- 厚生労働省にて認定される特定認定再生医療等委員会・認定再生医療等委員会にて審査

再生医療新法の概要。
適宜、法規等の追加説明を考慮する。

再生医療新法でのリスク分類

第一種・第二種・第三種再生医療等技術のリスク分類



相同利用
採取した細胞が、再生医療の対象となる部位の細胞と同様の機能である細胞として利用

相同利用
腹部の脂肪細胞
→　乳房再建

相同利用ではない
腹部の脂肪細胞
→　肝臓機能回復

末梢血→血流の乏しい関節腔内投与

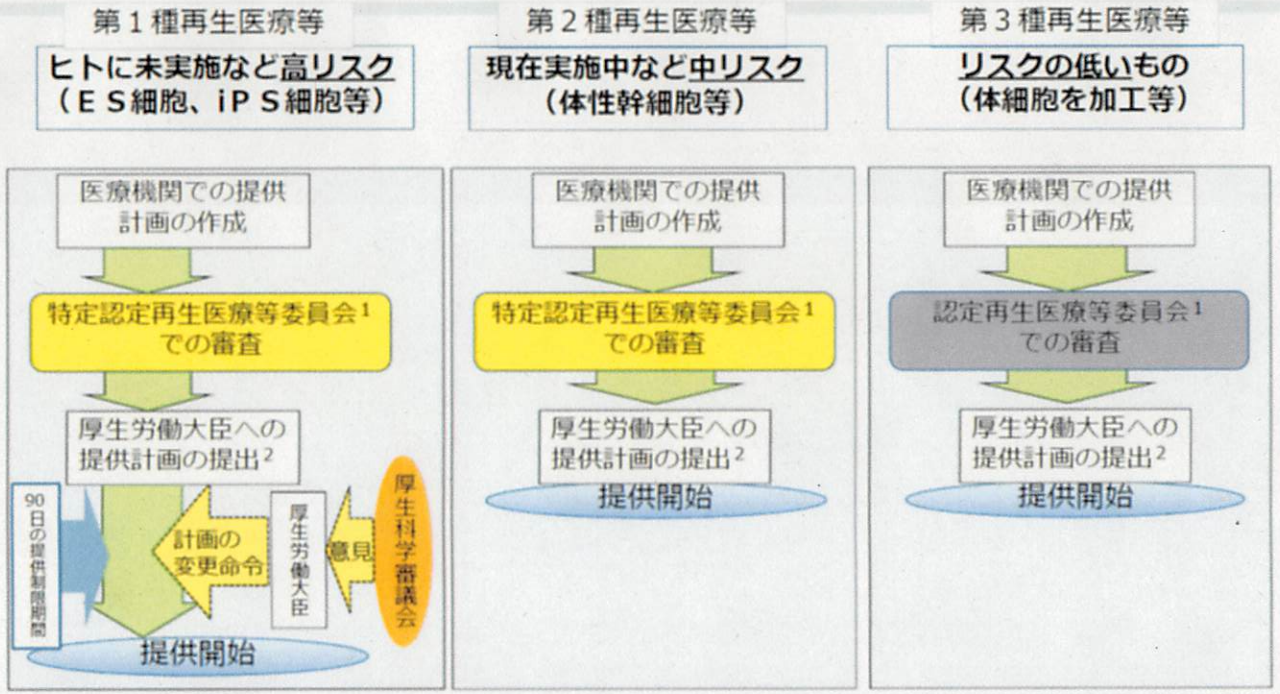
「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行令」及び「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則」の取扱いについて（平成26年10月31日医政研発1031第1号厚生労働省医政局研究開発振興課長通知）

相同利用が特に他に使用例がなく、理解と実際の判断が難しいところ。

特定認定再生医療等委員会、認定再生医療等委員会

	特定認定再生医療等委員会	認定再生医療等委員会
対象	第一種・第二種	第三種
委員	①分子生物学、細胞生物学、遺伝学、臨床薬理学又は病理学の専門家 ②再生医療等について十分な科学的知見及び医療上の識見を有する者 ③臨床医 ④細胞培養加工に関する識見を有する者 ⑤法律に関する専門家 ⑥生命倫理に関する識見を有する者 ⑦生物統計その他の臨床研究に関する識見を有する者 ⑧上記以外の一般の立場の者	①再生医療等について十分な科学的知見及び医療上の識見を有する者を含む二名以上の医学又は医療の専門家 ②法律に関する専門家又は生命倫理に関する識見を有する者その他の人文・社会科学の有識者 ③上記以外の一般の立場の者
構成基準	①８名以上 ②上記の委員要件の兼務不可 ③男性及び女性がそれぞれ二名以上 ④再生医療等委員会を設置する者と利害関係を有しない者が含まれている ⑤同一の医療機関（当該医療機関と密接な関係を有するものを含む。）に所属している者が半数未満	①委員が五名以上 ②男性及び女性がそれぞれ一名以上 ③再生医療等委員会を設置する者と利害関係を有しない者が含まれている

リスクに応じた手続き



（注１）「認定再生医療等委員会」とは、再生医療等技術や法律の専門家等の有識者からなる合議制の委員会で、一定の手続により厚生労働大臣の認定を受けたものをいい、「特定認定再生医療等委員会」は、認定再生医療等委員会のうち、特に高度な審査能力、第三者性を有するもの。

（注２） 厚生労働大臣への提供計画の提出の手続を義務付ける。提供計画を提出せずに再生医療等を提供した場合は、罰則が適用される。

http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10800000-Iseikyoku/0000079192.pdf

2. 医薬品・医療機器開発

海外展開

海外展開のための知財、海外共同試験の例

TRにおいても開発を念頭においた場合には、考慮する必要がある。
知財戦略、規制対応、臨床試験実施、ライセンスアウト等に関連してくる。

海外共同試験、国際共同治験、グローバルスタディ

- 大規模試験の場合、症例集積のために多国共同実施が有利
  第三相試験の規模は大型化している
  治験期間の短縮、新薬提供の早期化
- 一つの臨床試験に複数の国の医療機関が参加し、共通の実施計画書に基づき実施
- 評価項目、対象、目指す適応症を共通化する必要がある
- しかし、民族的要因がないか考慮する必要がある
  日本が参加すると比較情報が入手可能

グローバルスタディでの一般的な注意事項を時雌。

民族差

- 内因性（遺伝多型、年齢、性、身長、体重、除脂肪体重、身体の構成及び臓器機能不全）と外因性（地域の社会的及び文化的な側面に関係するものが含まれる。例えば医療習慣、食事、喫煙、飲酒、環境汚染や日光への暴露、社会経済的地位、処方された薬の服用遵守）要因の両者を考慮する必要がある

薬剤	用量	関連遺伝子
カペシタビン	日本人；1657mg/m^2/日 欧米人；2500mg/m^2/日	*DPYD*遺伝子変異
リバーロキサバン	日本人；1日15mg 欧米人；1日20mg	CYP3A4 及び CYP2J2

民族差の原因の概略と具体例を示す。
具体例としては保有する遺伝子多型に起因するものを挙げている。

ICH-E5
外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針

補遺A：内因性及び外因性民族的要因の分類

内因性民族的要因		外因性民族的要因
遺伝的要因	生理的及び病理的要因	環境要因
性	年齢（小児 高齢者）	気候 日光 環境汚染
身長 体重		文化
	肝臓 腎臓 心血管機能	社会経済的要因 教育水準 言語
AD	ME	医療習慣
レセプターの	感受性	疾病の定義と診断 治療法 医薬品服薬遵守の程度
人種	喫煙	
薬物代謝の遺伝多型	飲酒	
遺伝病	食事習慣 ストレス	
	疾患	規制方法/GCP 臨床試験の実施方法/エンドポイント

民族差の原因についてICHを引用して体系的に説明している。

海外共同治験
（プラザキサ、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩製剤）

非弁膜症性心房細動患者18,113例（うち、日本人326例）を対象として、ワルファリンに対する本剤１回110mg１日２回投与及び１回150mg１日２回投与の非劣性の検証を目的とした国際共同試験が実施され、以下の成績が得られた[20]。

試験全体における脳卒中/全身性塞栓症の
年間イベント発現率（投与期間1.84年（中央値））

イベント発現例数/投与例数（年間イベント発現率[a]）			ハザード比[b]（95%信頼区間）	
本剤110mg １日２回	本剤150mg １日２回	ワルファリン	本剤110mg １日２回vs ワルファリン	本剤150mg １日２回vs ワルファリン
182/6015 (1.53%)	133/6076 (1.10%)	198/6022 (1.68%)	0.91 (0.75,1.12)	0.66 (0.53,0.82)

a）年間イベント発現率＝（イベント発生患者の例数/患者・年）×100
b）非劣性の許容限界値はハザード比1.46とされた。

日本人集団における脳卒中/全身性塞栓症の
年間イベント発現率（投与期間1.33年（中央値））

イベント発現例数/投与例数（年間イベント発現率[a]）			ハザード比（95%信頼区間）	
本剤110mg １日２回	本剤150mg １日２回	ワルファリン	本剤110mg １日２回vs ワルファリン	本剤150mg １日２回vs ワルファリン
2/107 (1.38%)	1/111 (0.67%)	4/108 (2.65%)	0.52 (0.10,2.84)	0.25 (0.03,2.27)

a）年間イベント発現率＝（イベント発生患者の例数/患者・年）×100

【用法・用量】
通常、成人にはダビガトランエテキシラートとして１回150mg（75mgカプセルを２カプセル）を１日２回経口投与する。なお、必要に応じて、ダビガトランエテキシラートとして１回110mg（110mgカプセルを１カプセル）を１日２回投与へ減量すること。

アジア人で高い有効性を示唆

▶ 添付文書より

有効性の民族差の例を添付文書の引用で記載している。

海外展開と知財

- 医薬品は他の産業と異なり、ごく少数の特許で保護され、特許の価値が高い
- アカデミア発シーズを産業化し、国際競争で優位性を確保するためには海外での知財確保が必要
- しかし、アカデミアでは国際展開を見据えた知財戦略の経験が不足、特許の出願、維持の経費捻出の問題がある

知財の海外展開における一般的な留意事項

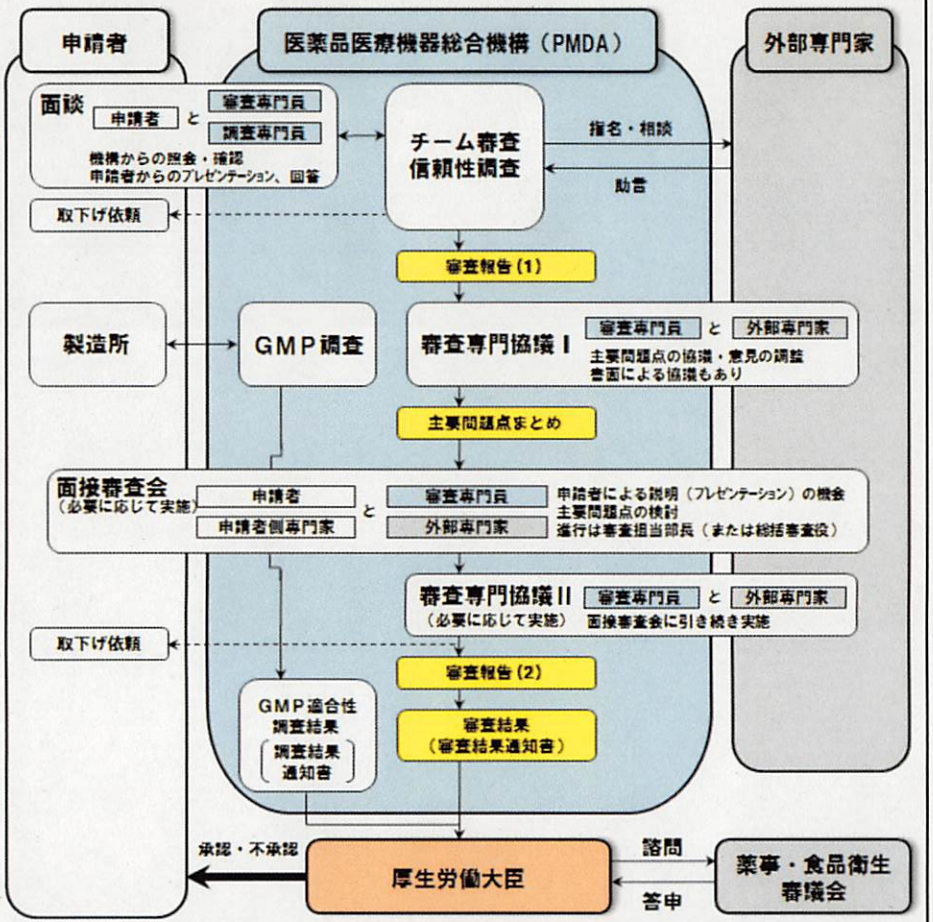
2. 医薬品・医療機器開発

承認システム

各種優先制度（優先審査、先駆け審査制度、再生医療等製品の早期承認）

ここから承認システムについて

承認審査



https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/0001.html

我が国にでの承認審査システムをPMDAのHPより引用
PMDA. 厚労省、薬事・食品衛生審議会のそれぞれの役割を経時的に説明したい。

医療機器の承認

- 承認拒否要件に合致しないものを承認する
- 承認拒否要件
  - ✓ 申請にかかる医療機器が、その申請に係る効能、効果又は性能を有すると認められないとき
  - ✓ 申請にかかる医療機器が、その申請に係る効能、効果又は性能に比して著しく有害な作用を有することにより、医療機器として使用価値がないと認められるとき

- 承認のための基本的考え方

  申請にかかる医療機器・体外診断薬が、その申請に係る“効能、効果又は性能”を有しており、その“効能、効果又は性能”に比して著しく有害な作用を有していないことを確認する

  リスク・ベネフィットのバランスを考慮するのは医薬品と同じ

医薬品よりも承認の考え方が分かり難い医療機器について、その概略を説明。

オーファンドラッグ制度
希少疾病用医薬品・希少疾病用医療機器指定制度

- 医療上の開発の必要性が高いが、患者数が少なく開発が進まない希少疾患の開発を促進

指定の条件

① 患者数が国内で5万人未満
② 代替する適切な治療法がない+既存より著しく高い有効性又は安全性が期待される
③ 開発計画が妥当である

- 優先的な治験相談+優先審査（目標9ヵ月、他は12ヵ月）
- 申請手数料減額
- 研究費の助成金交付
- 税制上の優遇措置
- 研究開発に対する指導・助言

本制度は日米でも条件が異なる。
制度の必要性から説明したい。

優先審査（希少疾患外優先審査）

- 希少疾患外
- 適応疾病の重篤性と医療上の有用性から総合的に評価

①適応疾病の重篤性

a. 生命に重大な影響がある疾患（致死的）

b. 病気の進行が不可逆的で日常生活に著しい影響を及ぼす

c. その他

②医療上の有用性

a. 既存の治療法、予防法、診断法がない

b. 医療上の有用性が既存の方法より優れている

優先制度の必要性を示したい。

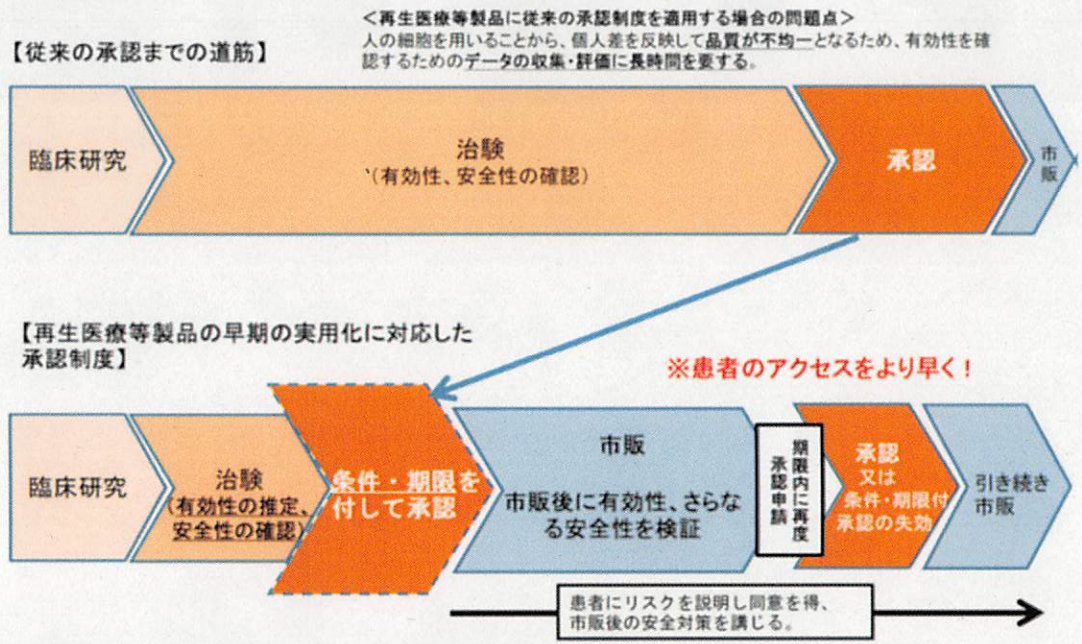
先駆け審査指定制度

- 患者に世界で最先端の治療薬を最も早く提供することを目指し、一定の要件を満たす画期的な新薬等について、開発の比較的早期の段階から指定し、薬事相談・審査において優先的に取り扱い、迅速な実用化を図る
- 指定の要件
  - ①治療薬の画期性
  - ②対象疾患の重篤性　生命に重大な影響がある重篤な疾患 or根治療法がなく症状（社会生活が困難な状態）が継続している疾患
  - ③対象疾患に係る極めて高い有効性
  - ④世界に先駆けて日本で早期開発・申請する意思
- 措置
  - ①優先相談
  - ②事前評価の充実
  - ③優先審査
  - ④コンシュルジュ
  - ⑤再審査期間の考慮

我が国独自の制度。
企業との連携が必須であるが、アカデミア発シーズの開発促進になっていることを例をあげて解説したい。

再生医療等製品の承認システム

再生医療等製品の実用化に対応した承認制度（条件・期限付承認）



・有効性については、一定数の限られた症例から、従来より短期間で有効性を推定。
・安全性については、急性期の副作用等は短期間で評価を行うことが可能。

12

本制度による再生医療等製品の本邦での開発（海外からの流入）についても触れたい。
余裕があれば米国のaccelerated approvalとの差異についても触れたい