

# 規制動向調査

-日米欧のCGT領域に関する規制の基礎的理解-  
(2024年度：公開版)

最終報告書

2024.12.25

京都大学医学部附属病院

先端医療研究開発機構(IACT) 御中

ARTHUR  LITTLE

ご注意: 本資料にはADL社の独自コンセプト、分析フレームや手法が含まれており、本資料開示範囲は、貴社内およびグループ企業内に限定させていただいております。  
上記以外の第三者開示は、事前にADL社の文書による確認をお願い申し上げます。

## CONTENTS

規制動向調査の概要

国内と海外で対応が異なる規制

近年議論が活発化している規制

その他CGT領域の開発加速に繋がる施策

## 近年国内外で話題に挙がっており、改正や解釈見直し、新たな通知の発出等があったorありうる規制について、議論の論点と国内プレイヤーへの影響を整理した

調査対象		調査論点	調査内容
2.1 国内と海外で 対応が異なる規制	(日)生物由来 原料基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 生原基で従来から指摘されている課題への行政の対応はどの程度進んでいるのか</li> <li>■ 行政からの対応以外で、課題の解消に向けた取り組みはあるか</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 日本の生原基の要求事項のうち、欧米との差異が大きい箇所</li> <li>■ 生原基に関する国内CGT関連プレイヤーからの要望</li> <li>■ 国内での現状議論、今後の見通し</li> <li>■ 日本のカルタヘナ法の要求事項のうち、欧米との差異が大きい箇所</li> <li>■ カルタヘナ法に関する国内CGT関連プレイヤーからの要望</li> <li>■ 国内での現状議論、今後の見通し</li> </ul>
	(日)カルタヘナ法	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ CGT製品の開発プロセスの中で欧米(特に欧州)と比較して開発者の負担が大きい部分はどこで、どのような対応が必要となるか</li> <li>■ 負担軽減に向けた規制当局側の動きはあるか</li> </ul>	
2.2 近年議論 が活発化 している 規制	薬事承認 関連	(米)Accelerated Approval等	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ (米)Accelerated Approval制度において規制厳格化の動きがある等、米国実施されている規制議論はCGT製品の開発、また、国内CGT関連規制にどの程度影響のあるものか</li> <li>■ 経済安保関連で議論されているバイオ関連の規制としてどのようなものがあるか</li> <li>■ 同法の成立時に想定される日本の創薬プレイヤーへの影響、各プレイヤーが留意すべき点は何か</li> </ul>
	経済安保 関連	(米)draft of the BIOSECURE Act等	
2.3 その他 CGT領域の開発 加速に繋がる施策	(米)Rare Diseases: Considerations for the Development of Drugs and Biological Products等	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 欧米の新たな施策がCGT領域の創薬プレイヤーに与える影響、また、新たに国内において議論が起こりそうな内容としてどのようなものがあるか</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 欧米のCGT領域開発加速に資する近年の主な施策</li> </ul>

## 生物由来原料基準

- 生物由来原料基準はウインドウ期を勘案した再検査、二次原料に対するリスクの考え方が日本と欧米で異なっており、以前より改善要望が業界から出ている
- CROや原料メーカー側で提出書類の整備等のノウハウが蓄積されてきており、対応しやすくなってきた。また、行政側でも要望への対応を検討中

## カルタヘナ法

- 2021～2022年にかけて、日本では規制運用の大幅な見直しにより、申請者の負担は軽減されてきているが、第二種申請に関して、海外で非臨床試験を実施した製薬企業や、臨床試験から製造受託を行うCDMOにとっては、依然として臨床試験前に膨大な書類整備が必要
- 第一種申請に関して、米国と比較して日欧では治験開始時に環境影響評価の提出が必要であり、製品開発スケジュールに影響を与える。更に日本では、同種ウイルス使用時にも申請必要で、フォーマットが厳格に定められている点が欧米と比較して負担となる
- 医療機関のカルタヘナ法対応負担は、依然として課題となっている

## 薬事申請に関する特別措置

- 日米欧における薬事申請に関する特別措置は、希少疾病向け、条件付き承認、承認審査までの開発支援に係る措置について、それぞれ類似の特別措置が存在している
- 米国の条件付き承認制度であるAccelerated Approvalは、2022年以降適用基準の厳格化が進んでいるが、その他の特別措置に関して規制見直しの動きは見られない。CGT関連製品の特別措置適用基準は緩和傾向
- 日本では条件及び期限付き承認制度で要求される有効性の「推定」の基準が不明確という課題に対して、昨年厚労省WGでの検討結果を受け2024年3月に2つのガイダンスが発出され、開発者が基準に対するイメージを持ちやすくしている
- 現時点では条件及び期限付き承認制度そのものは維持される見通しであるものの、条件及び期限付き承認された製品に対する保険適用の是非や市販後評価の考え方等について議論が続く可能性

## 経済安保関連

- 世界における経済安保関連の規制は、米国政府が企図している一部中国バイオ企業との契約解除に関するバイオセキュア法のみ
- バイオセキュア法案は、米国行政機関から融資や助成金を受けている組織に対し、指定の中国バイオ企業5社との契約解除を義務付けており、法成立後に指定企業を追加していく方針
- 法案を受け、指定5社の内Wuxiグループは、米国CDMO事業の売却先を探索中、あるいは拡大投資を停止しており、米国CGT製薬会社は中国バイオ企業との契約回避を指向している
- バイオセキュア法案に対する米中の動向より、日本のCDMO/CROは、米国CGT開発企業の新規契約先としての事業機会を活用することで、あるいは中国CDMO/CROの事業買収を通じて、米国市場での事業拡大を期待できる。一方、日本のCGT開発企業及び学術機関は、米中の動向から影響を殆ど受けない見込み

## その他CGT領域の開発加速に繋がる施策

- 希少疾病向けの開発について、米国は、希少疾病向けの最終ガイダンスにより、開発加速化に向けた動きが見られる。日本は、2023年7月の創薬力の強化・安定供給の確保等のための薬事規定のあり方に関する検討会を通じて、厚労省課長通知が複数発出され、国際共同治験参加時における日本人データ不要化をはじめとして、開発加速化に向けて取組中。一方、欧州は希少疾病向けの開発に対して厳格化路線の模様
- CGT領域における開発加速に繋がる施策として、米国ではCAR-T、そしてゲノム編集技術を用いた治療向けの最終ガイダンスが発出された。CAR-T細胞療法向けの最終ガイダンスでは、開発加速化に資する言及が複数ある一方、ゲノム編集技術を用いた治療向けの最終ガイダンスは規制の明文化に留まる

## CONTENTS

規制動向調査の概要

国内と海外で対応が異なる規制

近年議論が活発化している規制

その他CGT領域の開発加速に繋がる施策

# 生物由来原料基準はウインドウ期を勘案した再検査、二次原料に対するリスクの考え方が日本と欧米で異なっており、以前より改善要望が業界から出ている

## 生物由来原料基準の概要

## 指摘されている課題

### 概要

- 牛海綿状脳症(BSE)が深刻な社会問題となっていた2003年に厚生労働省告示として制定された
- 医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品に使用されるヒト/動物由来原料等(添加剤、培地等として製造工程において使用されるものを含む)について、製造に使用される際に講ずべき必要な措置に関する基準。医薬品等の品質、有効性及び安全性を確保することを目的としている

### 規制対象

- ヒト又は動物から採取された組織、体液若しくは組織等から抽出又はプールして、出発原材料として医薬品、医療機器、再生医療等製品等の製造に用いる原料又は材料

### 1

#### ヒト細胞組織原料のウイルス否定試験におけるウインドウピリオド\*1に関する海外規制との不整合

- ウイルス否定試験においてはウインドウピリオド\*1を勘案し、ドナーのウイルス試験は時間を空けての2回実施が必要
- 海外ではドナー検査は1回のみで、それ以降の製造管理・品質管理における試験で安全性を保証
- 海外運用ではウインドウピリオドにおける感染リスク見逃しを排除できないものの、20年近く大きな問題にはなっていない

### 2

#### ヒト/動物由来原料等の製造プロセス開示やデータ提出の要否に関する海外規制との不整合

- 動物由来の原料については出荷時の試験のみではなく、原材料の製造プロセスや製造工程中のデータ提出も要求
- 2次原料の動物の農場での飼育履歴を求められるが海外では要求がされないため、トレースが困難で使用を断念する場面がある
- 過酷な精製工程を経ていると考えられるものは、動物由来原料基準の適用とならないため、薬食審査発1002第1号、薬食機参発1002第5号別添2の該当原料リストを拡大する方向性で議論中

\*1 ウインドウピリオド：感染初期であって細菌、真菌、ウイルス等又はこれらの抗原、抗体、遺伝子等を検出できない期間

出所：薬食審査発1002第1号、薬食機参発1002第5号「生物由来原料基準の運用について」(2014/10/2)、AMED「公募情報 | 令和4年度 医薬品等規制調和・評価研究事業(1次公募)の採択課題について」(2024/10/24時点)、PMDA 理事長 藤原康弘「PMDAにおける再生医療等製品の承認審査とレギュラトリー・サイエンス推進の取組みについて」(2023/6/2)

よりアーサー・ディ・リトル作成

## 生物由来原料基準が制定されてから20年が経過しており、行政側は要望への対応を検討中

### 現在の国内での検討状況

AMED医薬品等規制調和・評価研究事業  
「新規モダリティ医薬品等の開発のための生物由来原料基準の更新に資する研究」  
(令和4-6年度)

委員（研究開発代表者）： 佐藤陽治（国立医薬品食品衛生研究所）  
委員（研究開発分担者）： 遊佐敬介（神戸大学）  
委員（研究開発協力者）： 石井明子（国立医薬品食品衛生研究所）  
菅井雅夫（大阪大学）  
飛梅 実（国立感染症研究所）  
前田洋助（熊本大学）  
水上拓郎（国立感染症研究所）  
水谷哲也（東京農工大学）  
AMEDプログラムオフィサー： 松山晃文（大阪はびきの医療センター）  
オブザーバー： 井上隆昌（日本血液製剤機構）  
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  
PMDA 再生医療製品等審査部、AMED 規制科学推進課

\*1 ウィンドウピリオド：感染初期であって細菌、真菌、ウイルス等又はこれらの抗原、抗体、遺伝子等を検出できない期間

## カルタヘナ法は開放系プロセスに対する規制である第一種と閉鎖系プロセスに対する規制である第二種が存在し、特に大臣承認を必要とする第一種の対応が課題となりやすい

### カルタヘナ法の概要

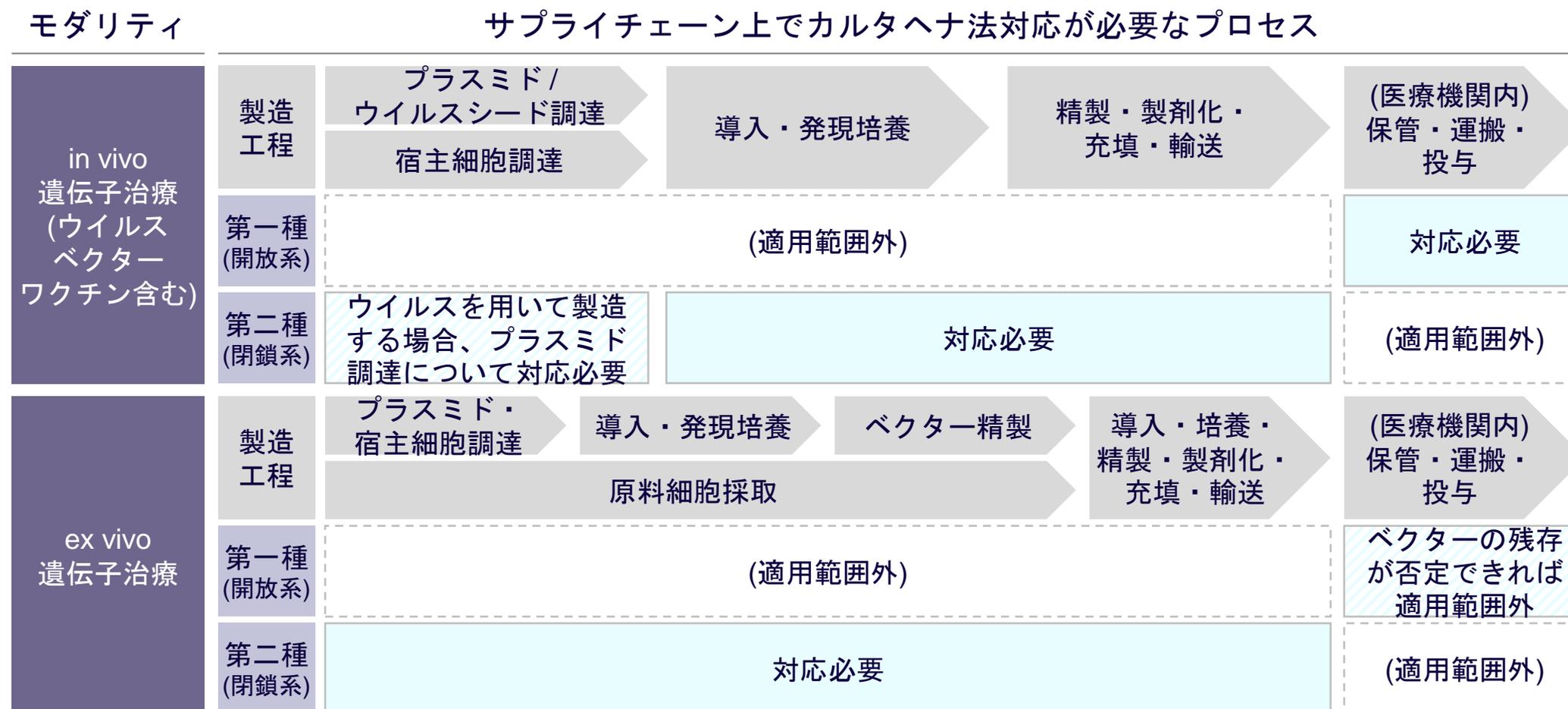
名 正 称 式	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律</li> </ul>
概 要	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ カルタヘナ法とは、カルタヘナ議定書の国内での対応のため、遺伝子組換え生物等の使用等をする際の規制措置を講じることで、生物多様性への悪影響の未然防止等を図る法律。カルタヘナ議定書を含む複数の指針を包含した国内法</li> <li>■ 遺伝子組換え生物等の栽培、育成、加工、輸入、販売、展示、保管、運搬、廃棄等のあらゆる行為を「使用等」とし、使用等をする者に対して、その形態に応じた措置を義務付けている</li> </ul>
規 制 対 象	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ カルタヘナ法上の遺伝子組換え生物                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- 遺伝子操作されたウイルス・細菌</li> <li>- 遺伝子操作された動植物</li> </ul> </li> <li>■ 遺伝子組換え生物には該当しない例                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- 遺伝子組換えに該当しない                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 自然発生または交配による作成</li> <li>- 遺伝子操作後が自然界のものと同等</li> </ul> </li> <li>- 「生物」に該当しない                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 自然条件で個体にならないもの(培養細胞等)</li> <li>- 人間</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

### 医薬品の臨床開発におけるカルタヘナ法の区分

	第一種(開放系)	第二種(閉鎖系)
区分概要	環境中への拡散防止措置を執らざ らるる使用等	環境中への拡散防止措置を執って るる使用等
適用範囲	国内全体	対象遺伝子組換え生物等を 申請した施設
承認者	環境省・厚労省	厚労省
大臣承認の 必要性有無	■ 必須	■ 不要
大臣確認の 必要性有無		<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 必須                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 告示指定なし(新規品目等)</li> </ul> </li> <li>■ 不要                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 告示指定あり</li> </ul> </li> </ul>
申請内容	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 第一種使用規定承認申請書</li> <li>■ 生物多様性影響評価書+別紙</li> <li>■ 添付資料</li> <li>■ 参考文献等</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 第二種使用等拡散防止措置確認 申請書+別紙</li> <li>■ 参考文献等</li> </ul>
審査に 係る期間*1	2.8ヶ月(2023年度の中央値)	1.4ヶ月(2023年度の中央値)

\*1 行政側の標準的な事務処理期間。申請者が申請書を修正する期間、追加的な情報、書類を申請者が提出するまでの期間は含まれない

## in vivo、ex vivo遺伝子治療ともにカルタヘナ法対応が必要になるが、in vivo遺伝子治療の医療機関内での投与プロセスで第一種の対応が必要となる



## 2021～2022年にかけて、PMDAが規制対応の運用を大幅に見直しており、申請者の負担は軽減されてきている

### 医薬品の臨床開発における近年の規制緩和・運用見直し・議論

時期	改善事項	申請者にとっての利点
2021年	■ 第一種使用規程に対して実質的な一変申請手続きを導入	■ 将来的に変更が生じないようあらゆる準備(委託先の調整等)をしてから申請する必要がなくなり、臨床試験を迅速に立ち上げることができるようになった
	■ 第一種承認期限を、治験開始後の第一被験者組入れ前までに変更	■ 第一種申請について、規制対応が律速になることなく、臨床試験を迅速に立ち上げることができるようになった
	■ 本申請前のドラフト確認を任意実施に変更(PMDA事前相談を任意に変更)	■ 時間がかかっていた本申請前のプロセスを省くことで、結果的に第一種、第二種使用等開始にかかる時間を減らすことができた
2022年	■ 電子申請が利用可能に	■ 紙媒体による煩雑な申請が不要になり、申請対応しやすくなった
	■ 第二種申請で文科大臣確認済みの場合、厚労省大臣確認の取得期限が商用製造前までに延長	■ 第二種申請について、国内で非臨床試験を実施した企業は、規制対応が律速になることなく、臨床試験を迅速に立ち上げることができるようになった

## 第二種に関しては、海外で非臨床試験を実施した製薬企業や、臨床試験から製造受託を行うCDMOにとっては、依然として臨床試験前に膨大な書類整備が必要

業種	開発・製造物	文部科学省 による大臣確認		厚生労働省による大臣承認/確認		
		非臨床試験	非臨床試験	臨床試験 開始前	第一被験者 組み入れ前	商用製造前
国内で非臨床試験を実施した 遺伝子治療開発者	ウイルスベクターを用いた in vivo遺伝子治療		大臣承認 (第一種)		大臣承認 (第一種)	第一種使用規程再申請の場合、大臣承認 (第一種)
	ウイルスベクターを用いた遺伝子治療全般 (自社製造の場合)	大臣確認 (第二種)				大臣確認 (第二種)
海外で非臨床試験を実施した 遺伝子治療開発者	ウイルスベクターを用いた in vivo遺伝子治療		大臣承認 (第一種)		大臣承認 (第一種)	第一種使用規程再申請の場合、大臣承認 (第一種)
	ウイルスベクターを用いた遺伝子治療全般 (自社製造の場合)	-		大臣確認 (第二種)	開始を急ぐ必要のある臨床試験前に法対応が求められる点が特に負担となる	
ウイルスベクター受託製造CDMO	ウイルスベクター (臨床試験から受託開始)	-		大臣確認 (第二種)		
	ウイルスベクター (非臨床試験から受託開始)	大臣確認 (第二種)				大臣確認 (第二種)

カルタヘナ議定書批准有無に関わらず環境影響評価の提出は各国で必要。日本と欧州は治験開始時に提出が必要で、製薬企業の製品開発スケジュールに影響を与える可能性がある

国名	カルタヘナ 議定書批准	環境影響評価 根拠法	環境影響評価提出時期		治験前の環境影響評価 の所要審査期間
			治験開始時	承認申請時	
日本	○	平成15年法律第17号 (カルタヘナ法)	必要	規程更新時のみ 必要	行政側実績：1.3~5.3ヶ月 中央値：3.1ヶ月 <sup>*1</sup>
欧州	イギリス	(治験開始前) DIRECTIVE 2001/18/EC (閉鎖) DIRECTIVE 2009/41/EC (解放) いずれかに準拠した 国内法			3~4ヶ月
	ドイツ	(承認申請時) EC/726/2004に基づき EMAが評価	必要	必要	4~9ヶ月
	フランス	※イギリスはEU離脱以降は国内法 で対応			6ヶ月以内
米国	×	The National-Environmental Policy Art of 1969	増殖性ウイルス のみ必要	必要	(不詳)

日本では承認申請時にウイルス排出  
データ提出が必須ではないが、欧米  
では必須

\*1：2022年度の実績

出所：PMDA「遺伝子治療用製品等を用いる場合のカルタヘナ法等の規制と最近の審査の考え方」(2023/5/22)

## 日本では同種ウイルス使用時でも申請が必要、申請書類フォーマットが厳格に定められており他地域の書類が転用できない点が欧米と比較して負担となる

規制項目	各国対応		
	日本	米国	欧州
同種のウイルスベクター使用時における追加申請の有無	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <u>同種のウイルスベクター使用時でも、導入遺伝子が少しでも変わると追加申請が必要</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 例えばプロモーターをCD19からCD20に変更した場合、追加申請が必要</li> </ul> </li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <u>施設として認可され安全性が確認済みのベクターであれば追加申請は不要</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- GMOがGPDで定義された特性に準拠している場合、施設登録のみで、製品個別での申請は必要ない</li> <li>- GPDは、AAVの安全性を保証</li> </ul> </li> </ul>
提出書類のフォーマット有無	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 提出書類のフォーマットが厳格に定められているため、他国で申請した書類を流用することが難しい</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 基本的に他国の書類をある程度転用可能</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 基本的に他国の書類をある程度転用可能</li> <li>■ 欧州内で各国で開放系・閉鎖系の定義や要求するデータ取得時期、言語が異なる点が課題(閉鎖系のほうが標準化が進んでいない)</li> </ul>

# 第一種申請における提出項目の日欧の差異はあるものの、それ自体が開発企業の負担とはなっていない

提出項目の カテゴリ	開放系規制対応時における提出項目の日欧差分比較(AAVを用いたin vivo遺伝子治療の場合)	
	日本限定で提出必要なデータ	EU諸国*1限定で提出必要なデータ
GMO管理者情報	(日本、EU諸国*1で共通)	
GMOの元となる ベクターの 関連情報	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 生理学的及び生態学的特性 (捕食性または寄生性、有害物質の産生)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 遺伝的性質</li> <li>■ 検出方法</li> </ul>
ドナーDNA関連情報	(日本限定の項目なし)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 一般特性</li> <li>■ 分類学</li> <li>■ 生理学的及び生態学的特徴(病原性)</li> </ul>
GMO関連情報	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 非臨床/臨床試験の安全性情報(あれば提出)</li> <li>■ GMOの構成物質 (アミノ酸配列、構成物質の由来、相同性/ORF比較研究)</li> <li>■ 製造情報(製造工程フロー)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 製造情報(細胞内の遺伝物質、野生型AAVまたはヘルパーウイルスの管理)</li> </ul>
臨床試験関連情報	(日本限定の項目なし)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 治験情報(現行/過去)</li> <li>■ 過去治験の医薬品情報</li> <li>■ 国固有の放出場所関連情報</li> <li>■ 環境放出に関する情報</li> <li>■ 環境放出防止への取組み(個人用防護具、放出場所の計画、その他監視の取組み、緊急対応計画)</li> </ul>
GMOの環境影響評価の 関連情報	(日本限定の項目なし)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 環境影響評価の参照</li> <li>■ GMOの侵襲性または生存性が高まる可能性へのコメント</li> <li>■ 環境への影響に関する研究結果</li> </ul>

\*1：EU加盟国の内、共通申請書(CAF)及び優良事例文書(GPD)承認済みの国(独蘭伊含む)。承認していない国は、キプロス、ギリシャ、マルタ、ポーランド、スロバキアと下記論文に記載あり。

## 医療機関のカルタヘナ法対応への負担を背景に、ゾルゲンスマ使用時のカルタヘナ法加算が学会から中医協に提案されたものの棄却、依然として負担軽減に至っていない

### カルタヘナ法対応時の主な負担

- ① 製剤の準備、投与時、入院時における**特定の作業スペースや個室を確保**するためのコスト
  - 製剤の準備においては区別された作業室や保管、運搬措置、安全キャビネット内での分注、投与時は個室対応、専用導線が必要
- ② **拡散防止措置**のための消耗品、専用部材の確保
  - 投与時や入院中の排泄物処理等に拡散防止措置のためのガウン、手袋等の相当数のPPEが必要、廃棄物の処理や検体取り扱いに厳密な手順が必要
- ③ **廃棄物処理等**に関する患者や家族への指導
  - 廃棄物処理等において患者やその家族に目的の説明と指導を行うことが必要
- ④ カルタヘナ法の規程を遵守可能な**院内SOPの設定**
  - 規程では各要求事項に対する細かい対応方法の定めがなく、各医療機関での解釈が必要

### 「ゾルゲンスマにおけるカルタヘナ法加算」提案

令和4年度社会保険診療報酬改定最終提案書

- 技術名：「ゾルゲンスマ(一般名・オナセムノゲンアベパルボベク)治療におけるカルタヘナ法加算」
- 提出学会名：小児神経学会
- 共同提案学会名：日本小児科学会
- 申請提案名：カルタヘナ法加算
- 技術の概要：ゾルゲンスマの点滴静注の際にカルタヘナ法を遵守した対応を行った医療技術に対し点数加算
- 対象疾患名：脊髄筋委縮症
- 提出提案のエビデンス：データはない
- 保険収載の論拠：カルタヘナ法対応に伴う手間と費用に対しては相応の対価が必要であり、保険収載が必要

2022年1月、中医協は「医学的な有用性が示されていないため、対応しない」と判断

## CONTENTS

規制動向調査の概要

国内と海外で対応が異なる規制

近年議論が活発化している規制

その他CGT領域の開発加速に繋がる施策

# 日米欧ともに類似の特別措置が存在しており、日本は特別措置の適用可能な臨床開発段階について、2024年10月の条件付き承認制度改正により、欧米との差が縮まりつつある

## 特別措置の適用可能な臨床開発段階

希少 : 希少疾患向け特別措置

条件承認 : 条件付き承認

承認支援 : 承認支援

	非臨床	P1a	P1b	P2a	P2b	P3
日本		希少 希少疾病用医薬品		承認支援 先駆け審査指定制度 条件承認 (新)条件付き承認制度 条件承認 条件及び期限付き承認制度 承認支援 優先審査	(旧)条件付き承認制度	承認支援 優先審査
	承認支援	特定用途医薬品(一般的に臨床後期段階での申請が多い)				
米国	希少 Orphan Drug	承認支援 RMAT		承認支援 Breakthrough Therapy	条件承認 Accelerated Approval	承認支援 Priority Review
	承認支援 Fast Track					
欧州	条件承認 Exceptional Circumstances			承認支援 Priority Medicine		
	希少 Orphan Drug			条件承認 Conditional Marketing Authorisation		
				承認支援 Accelerated Assessment		

## 日本には製品の特性に応じて6種類の特別措置が存在しており、CGT関連製品はそのうち5種類に申請可能性がある

特別措置の種類	適用対象製品	審査データ	受けられる特別措置	CGT関連製品の申請可否
希少疾病用医薬品	<ul style="list-style-type: none"> <li>日本の対象患者数が5万人未満(あるいは指定難病)</li> <li>医療上の必要性がある新薬</li> <li>国内での開発可能な体制・計画を有している</li> </ul>	非臨床試験データ	<ul style="list-style-type: none"> <li>優先審査の適用</li> <li>優先相談の適用</li> <li>助成金交付</li> <li>税額控除</li> <li>10年間データ保護による市場独占</li> <li>再審査期間延長(最長10年)</li> </ul>	可能
先駆け審査指定制度	<ul style="list-style-type: none"> <li>4つの要件(治療薬の画期性、対象疾患の重篤性、対象疾患に係る極めて高い有効性、世界に先駆けて日本で早期開発・申請する意思)を満たす新薬</li> </ul>	Ph1~予備的Ph2臨床試験データ	<ul style="list-style-type: none"> <li>優先審査の適用</li> <li>優先相談の適用</li> <li>事前評価の充実(先駆け総合評価相談)</li> <li>コンシェルジュ(審査パートナー)</li> </ul>	可能
条件付き承認制度	<ul style="list-style-type: none"> <li>重篤な疾患が対象</li> <li>Ph3実施困難</li> <li>早期承認するベネフィットが、有効性確認不十分のリスクを上回る新薬</li> </ul>	Ph1~予備的Ph2臨床試験データ	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ph3臨床試験を実施せず販売承認</li> <li>市販後調査実施が条件</li> <li>5~7年以内に本承認申請が必要</li> </ul>	不可
条件及び期限付き承認制度	<ul style="list-style-type: none"> <li>均質でない再生医療等製品</li> <li>少数例による安全性が確認された上で有効性が推定される新薬</li> </ul>	Ph1~予備的Ph2臨床試験データ	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ph3臨床試験を実施せず販売承認</li> <li>市販後調査実施が条件</li> <li>5~7年以内に本承認申請が必要</li> </ul>	可能
特定用途医薬品	<ul style="list-style-type: none"> <li>小児の疾病の診断、治療又は予防を用途とする</li> <li>薬剤耐性を有する病原体による疾病の診断、治療又は予防を用途とするもの</li> </ul>	医薬品や開発計画に関する資料	<ul style="list-style-type: none"> <li>優先審査の適用</li> <li>優先相談の適用</li> </ul>	可能
優先審査	<ul style="list-style-type: none"> <li>先駆け審査指定医薬品、特定用途医薬品、従来の希少疾病用医薬品<sup>*1</sup></li> <li>重篤な疾患が対象、あるいは既存治療と比較して、有効性/安全性が医療上明らかに優れている</li> </ul>	予備的Ph2~3の臨床試験データ	<ul style="list-style-type: none"> <li>審査期間目標が9ヶ月に短縮</li> <li>通常の審査期間：12ヶ月</li> </ul>	可能

\*1：2024年1月16日の医薬薬審発0116第1号/医薬機審発0116第1号発出以前の基準 出所：厚生労働省「特定用途医薬品の指定制度について」(2024/11/19時点)、医薬薬審発0116第1号/医薬機審発0116第1号「『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」(2024/1/16)、医薬薬審発1222第6号「『先駆的医薬品の指定に関する取扱いについて』の一部改正について」(2023/12/22)、薬生薬審発0831第2号「医薬品の条件付き承認の取扱いについて」(2020/8/31)、厚生労働省「再生医療等製品に係る条件及び期限付承認並びにその後の有効性評価計画策定に関するガイダンス」(2024/2/21)よりアーサー・ディ・リトル作成

## 米国ではPhaseごとに特別措置が存在しており、製品が条件を満たしていれば順次特別措置を獲得していくことで臨床開発を加速化できる仕組みとなっている

特別措置の種類	適用対象製品	審査データ	受けられる特別措置	CGT関連製品の申請可否
Orphan Drug	<ul style="list-style-type: none"> <li>米国で患者数が20万人未満の疾患が対象</li> <li>開発～販売承認までの費用を米国内売上で賄えないであろう新薬</li> </ul>	予備的な非臨床データ	<ul style="list-style-type: none"> <li>税制優遇、申請手数料免除</li> <li>承認後7年間のデータ保護による市場独占権</li> </ul>	可能
Fast Track	<ul style="list-style-type: none"> <li>重篤な疾患に対してアンメットニーズを満たす可能性がある、あるいは既存薬がない、または既存薬を上回る可能性がある新薬</li> </ul>	非臨床試験データ	<ul style="list-style-type: none"> <li>開発計画に関するFDAとの会議・書面やり取り</li> <li>Accelerated Approval、Priority Reviewの資格(臨床試験で有効性・安全性を示す必要あり)</li> <li>Rolling Review<sup>*1</sup></li> </ul>	可能
Regenerative Medicine Advanced Therapy (RMAT)	<ul style="list-style-type: none"> <li>再生医療製品</li> <li>重篤な疾患に対してアンメットニーズを満たす可能性がある新薬</li> </ul>	予備的Ph1の臨床試験データ	<ul style="list-style-type: none"> <li>全てのFast Track特別措置</li> <li>Ph1以降の効率的な開発計画の集中的指導</li> <li>FDAの上級管理職の組織的関与</li> </ul>	可能
Breakthrough Therapy	<ul style="list-style-type: none"> <li>臨床的に重要な評価項目において、既存治療法と比較して実質的な改善が示されている新薬</li> </ul>	Ph2臨床試験データ	<ul style="list-style-type: none"> <li>FDAの上級管理職の組織的関与</li> </ul>	可能
Accelerated Approval	<ul style="list-style-type: none"> <li>重篤な疾患が対象</li> <li>アンメットニーズを満たす可能性が、サロゲート/中間エンドポイントの結果から想定される新薬</li> </ul>	Ph2臨床試験データ	<ul style="list-style-type: none"> <li>臨床的有用性が十分証明されていない段階で審査・承認                             <ul style="list-style-type: none"> <li>確認試験実施が条件(Ph3同等)</li> <li>5年以内に本承認申請が必要</li> </ul> </li> </ul>	可能
Priority Review	<ul style="list-style-type: none"> <li>重篤な疾患が対象</li> <li>有効性あるいは安全性が大幅に改善される新薬</li> </ul>	予備的Ph2~3の臨床試験データ	<ul style="list-style-type: none"> <li>審査期間を6ヶ月以内に短縮                             <ul style="list-style-type: none"> <li>通常の審査期間：10カ月</li> </ul> </li> </ul>	可能

\*1：承認申請に必要なデータが全て揃うのを待たず、五月雨式に審査が行われる方式

## 欧州も米国に類似してPhaseごとに特別措置が存在している。条件付販売承認は毎年審査され更新される仕組みとなっている点が異なる

特別措置の種類	適用対象製品	審査データ	受けられる特別措置	CGT関連製品の申請可否
Exceptional Circumstances	<ul style="list-style-type: none"> <li>重篤な疾患に対してアンメットニーズを満たす可能性がある新薬</li> <li>包括的データ提供不可能                             <ul style="list-style-type: none"> <li>対象疾患患者が僅少</li> <li>現在の科学的知識では治験困難</li> </ul> </li> </ul>	非臨床～予備的な臨床試験データ	<ul style="list-style-type: none"> <li>5年間、当局の安全性監視の下で条件付き販売承認                             <ul style="list-style-type: none"> <li>安全性の問題がなければ無期限に更新</li> </ul> </li> </ul>	可能
Orphan Drug	<ul style="list-style-type: none"> <li>EU内患者が1万人中5人以下で、重篤・慢性的かつ許可された代替治療のない疾患が対象の新薬</li> </ul>	非臨床～予備的な臨床試験データ	<ul style="list-style-type: none"> <li>プロトコル支援</li> <li>各種手数料の減額や研究開発費補助</li> <li>承認後10年間のデータ保護による市場独占権</li> </ul>	可能
Priority Medicine (PRIME)	<ul style="list-style-type: none"> <li>既存治療より有用性が大きく上回る、または治療選択肢のない患者への効果の可能性が示されている</li> <li>アンメットニーズを満たす可能性がある新薬</li> </ul>	予備的Ph2臨床試験データ	<ul style="list-style-type: none"> <li>EMAや学術的専門家による開発計画・規制上戦略のガイダンス提供</li> <li>主な開発マイルストーンにおける、開発者への科学的アドバイス提供</li> <li>Accelerated Assessmentの可能性を確認</li> </ul>	可能
Conditional Marketing Authorisation	<ul style="list-style-type: none"> <li>重篤な疾患に対してアンメットニーズを満たす可能性がある新薬</li> <li>条件付き承認後に、包括的データを提供できる可能性が高い</li> </ul>	予備的Ph2臨床試験データ	<ul style="list-style-type: none"> <li>1年間の条件付き販売承認(毎年更新可能)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>進行中の治験(Ph2~3)完了が条件</li> <li>毎年の審査でベネフィットリスクバランスがプラスであることを示せなければ撤退</li> </ul> </li> </ul>	可能
Accelerated Assessment	<ul style="list-style-type: none"> <li>公衆衛生及び治療法の革新にとって重要と判断された新薬</li> </ul>	予備的Ph2~3の臨床試験データ	<ul style="list-style-type: none"> <li>審査期間を150日に短縮                             <ul style="list-style-type: none"> <li>通常の審査期間：210日</li> </ul> </li> </ul>	可能

## 2016年に21th Century Cures ActにてCGT関連製品がAccelerated Approvalの適用範囲に追加されて以降、CGT開発企業はいずれの特別措置も取得を目指す傾向にあると推察

### 米国の薬事承認特別措置

米国で上市済みのCGT製品名	開発企業名	上市年	米国の薬事承認特別措置					
			Orphan Drug	Fast Track	RMAT	Breakthrough Therapy	Accelerated Approval	Priority Review
AMTAGVI	Iovance Biotherapeutics	2024	○	○	○	×	○	○
BEQVEZ	Pfizer	2024	○	×	○	○	×	×
LENMELDY	Orchard Therapeutics	2024	○	×	○	×	×	○
TECELRA	Adaptimmune	2024	○	×	○	×	○	○
CASGEVY	Vertex Pharmaceuticals	2023	○	○	○	×	×	○
ELEVIDYS	Sarepta Therapeutics	2023	○	○	×	×	○	○
LANTIDRA	CellTrans	2023	○	×	×	×	×	×
LYFGENIA	bluebird bio	2023	○	○	○	×	×	○
OMISIRGE	Gamida Cell	2023	○	×	×	○	×	○
ROCTAVIAN	BioMarin Pharmaceutical	2023	○	○	○	○	×	○
VYJUVEK	Krystal Biotech	2023	○	○	○	×	×	○

# 2022年以降Accelerated Approvalの適用基準を厳格化しており、承認前のPhase3開始や臨床的有用性が得られない場合の撤退要求が徹底されたことで、取得数も減少している

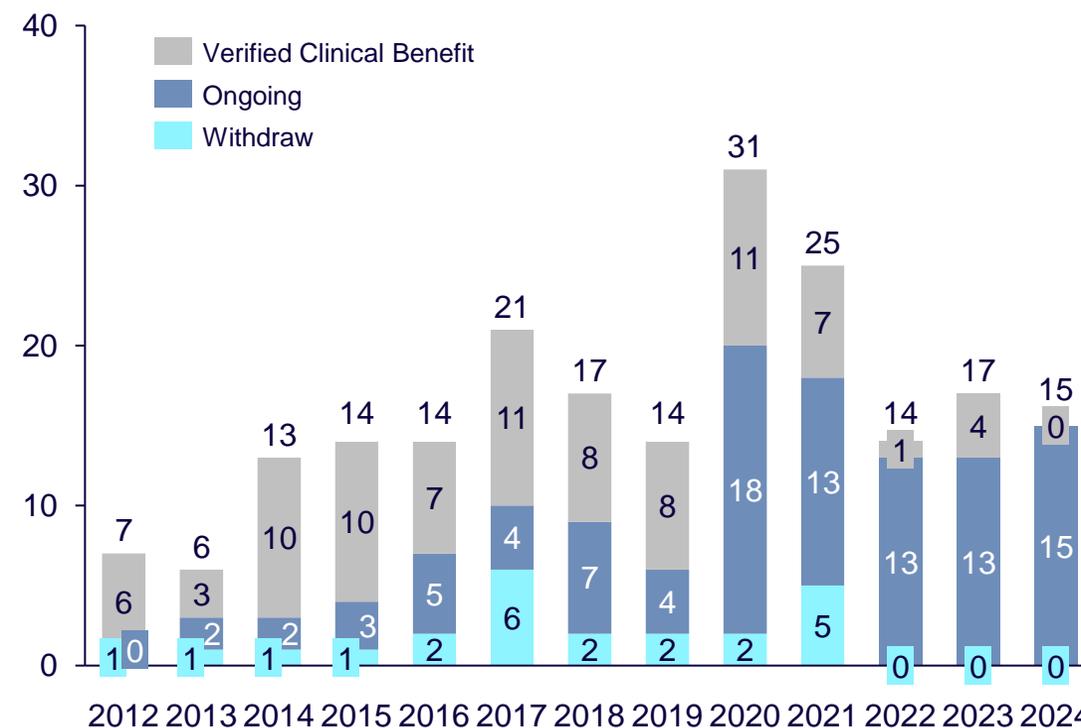
Accelerated Approvalの見直し

時期	出来事
2022年 12月	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ The Food and Drug Omnibus Reform Act of 2022(FDORA)が可決された                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- FDAが、条件付き承認を与える前に確認試験の開始を要求することが可能になった</li> </ul> </li> </ul>
2024年 5月	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ FDORAが改定                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- 合理化された手続きによる医薬品の撤退や、条件付き承認前に確認試験(Ph3相当)実施を要求する成文化された権限がFDAに与えられた</li> </ul> </li> </ul>

**2023年5月18日の記事：**

- DMD治療薬として「エクソンディス51」が迅速承認された時、それが実際に疾患の進行を遅らせるという証拠はなかった。それから7年後の現在も、製造元の米サレプタ・セラピューティクスは決定的なデータを提示していない
- 迅速承認されたものの本承認に向けた検証的試験が「遅延」となお記載されている医薬品は2023年4月時点で19品目
- また、企業が何らかのデータをFDAに提出したため、試験が予定より遅れていても遅延に分類されない迅速承認の医薬品も7品目見つかった
  - Bloomberg記事「効果の確証ない新薬、迅速承認で製薬会社に多額の収入—米FDAに批判も」

Accelerated Approval取得数と取得後の審査状況

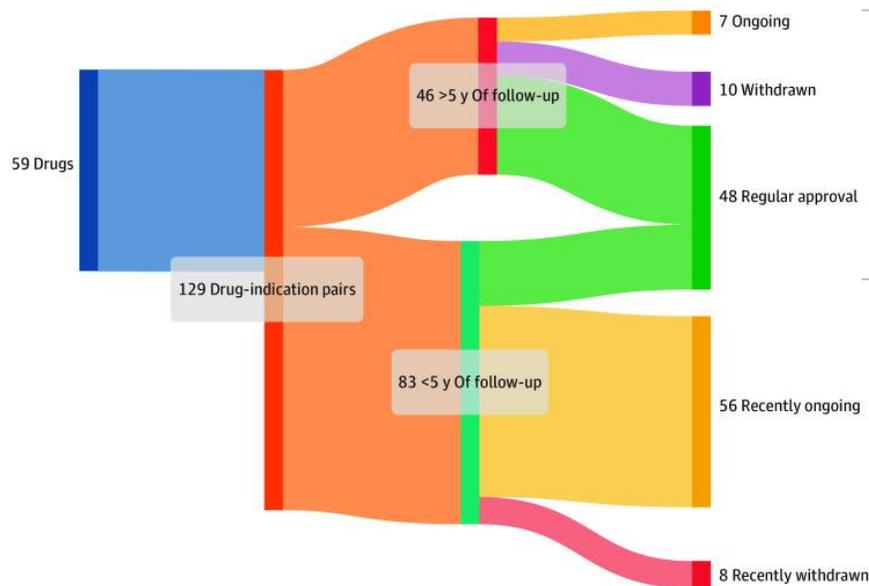


(6月時点)

## 2024年7月 Accelerated Approvalでの承認を受けた製品の過半数が5年以内に本承認を受けられていないことが示され話題になっているが、データ解釈には疑義もある

### JAMAの論文内容

- Results:迅速承認が付与されてから5年以上の追跡がされた46製品の内、その後の確認試験で臨床的有用性が示されたのは半分未満(46製品中20製品 : 43%)
- Conclusions:迅速承認を受けたほとんどのがん治療薬は、迅速承認後5年以内に全生存率やQOLにメリットを示さなかった
  - Clinical Benefit and Regulatory Outcomes of Cancer Drugs Receiving Accelerated Approval



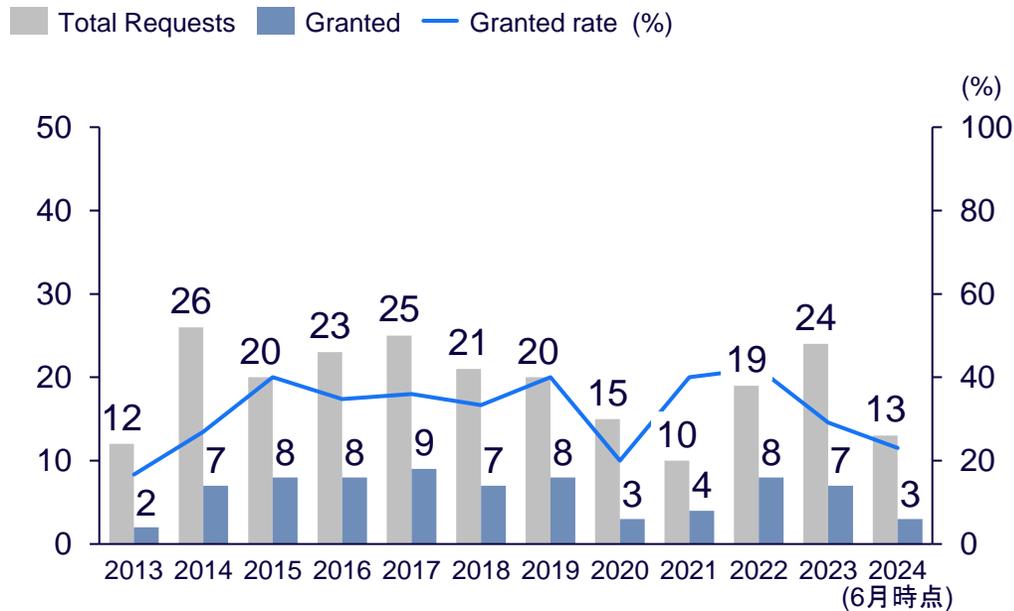
迅速承認された46製品中、29製品は本承認されているが、46製品中全生存率(OS : Overall Survival)またはQOLで有意差がでた製品は20製品であったという主張

### Accelerated Approvalに対する業界の意見

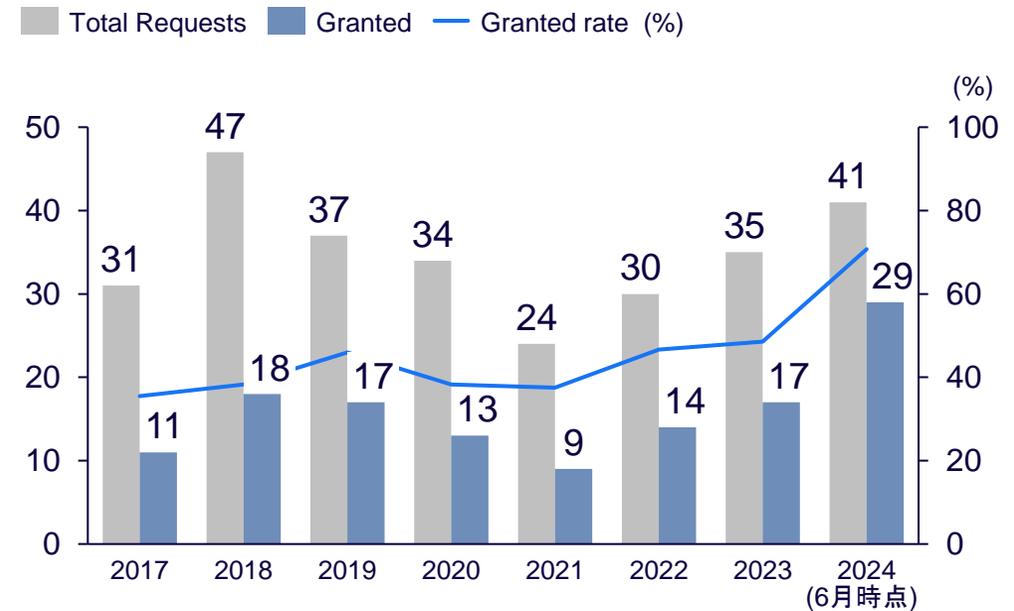
- Accelerated Approvalに反対する学者らは、誤解を招く新たな論文を発表し、条件付き承認された抗がん剤の約半分が薬に立たないという誤った印象を与えている
- 確認試験で全生存率向上が実証されなかったことと、治療薬が臨床的利益をもたらさないという結論との間には大きな違いがある
- Accelerated Approvalの目的は、完璧さではなく、重篤な疾患患者にとって治療法が有益である可能性が高い場合に、リスクを取ることを許可することである
  - Biocentury “Drive-by analysis of accelerated approval is intellectual malpractice”

## その他の規制見直しの動きはないものの、CGT関連製品の特別措置適用基準は緩和傾向にあり、その他バイオ医薬品の適用基準は厳格化傾向にある様子

CBERによるBreakthrough Therapy適用率の推移\*1



CBERによるRMAT適用率の推移\*1



\*1 : CBER : 生物製品評価研究センター

出所 : FDA “Cumulative CBER Breakthrough Therapy Designation Requests Received by Fiscal Year” (2023/12/31), FDA “CBER Breakthrough Therapy Designation Requests Received by Fiscal Year” (2024/6/30), FDA “Cumulative CBER Regenerative Medicine Advanced Therapy (RMAT) Designation Requests Received by Fiscal Year” (2024/6/30)、GreenbergTraurig 「FDA 希少疾患治療のための遺伝子治療薬の国際規制に向けて第一歩を踏み出す」(2024/1)よりアーサー・ディ・リトル作成

## コラテジェンが日本で条件及び期限付き承認取得後に正式承認取得を断念して2024年に撤退している一方、米国では同年にBreakthrough Therapyを獲得したという事例もある

### コラテジェンの臨床試験データ及び適用された特別措置の日米比較

	日本 	米国 	
臨床試験データ	適応症	<p>血行再建術の施行が困難な<b>重度</b>の閉塞性動脈硬化症</p> <p>下肢潰瘍を有する<b>軽度から中等度</b>の閉塞性動脈硬化症</p>	
	被験群	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ コラテジェン 4mg 2回投与</li> <li>■ コラテジェン 4mg 3回投与</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ コラテジェン 4mg 4回投与</li> <li>■ コラテジェン 8mg 4回投与</li> </ul>
	臨床試験結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 第3相臨床試験結果                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 安静時疼痛改善率：50%(プラセボ25%)</li> <li>- 虚血性潰瘍の大きさ改善率：100%(プラセボ40%)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ (第2相臨床試験結果未発表)</li> </ul>
適用された特別措置	条件及び期限付き承認	Breakthrough Therapy	
適用時期	2019年3月	2024年9月	
ステータス	<p>正式承認の取得を断念し、承認申請を取り下げ (2024年6月)</p> <p>※市販後データは非公開であるものの有意差は でなかったとコメントあり</p>	第2相臨床試験完了 (2024年6月)	

# 日本の条件及び期限付き承認制度で要求される有効性の「推定」の基準が不明確という課題に対して、今年の厚労省WGでの検討結果を受け2024年3月にガイダンスが発出された

## 指摘されている課題

条件及び期限付き承認：「有効性の推定」のエビデンスレベル(=制度適用の判断基準)が不明確

- 再生医療等製品の条件及び期限付き承認の条件として「効能、効果又は性能を有すると”推定”されるものであること」と規定されているが、“推定”の基準が不明確

※本承認では「効能、効果又は性能を有すると”認められる”ものであること」が規定されており、統計的有意差(p<0.05)等の基準がある

## 現在の国内での検討状況

### 時期

### 検討内容

2023年7月  
～  
2024年3月

- 厚生労働省 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業 再生医療審査WGで評価指標案を作成

上村鋼平 東京大学大学院医学系研究科 生物統計情報学講座  
情報学環・学際情報学府 特任講師  
小野寺雅史 国立研究開発法人 国立成育医療研究センター遺伝子細胞治療推進センター センター長  
鹿野真弓 東京理科大学薬学部 薬学科 教授  
森尾友宏 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科  
発生発達病態学分野 教授  
森豊隆志 東京大学臨床研究推進センター長 教授  
◎ 佐藤陽治 国立医薬品食品衛生研究所 再生細胞医療製品部 部長  
◎事務局

オブザーバー 厚生労働省 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課  
PMDA 再生医療製品等審査部

2024年3月

- 2種類の課長通知でガイダンスが公開
  - 医薬機審発0329第3号「再生医療等製品に係る条件及び期限付承認並びにその後の有効性評価計画策定に関するガイダンスについて」
  - 医薬機審発0329第4号「次世代再生医療等製品評価指標の公表について」

## 2024年3月発出のガイダンス医薬機審発0329第3号では条件及び期限付き承認制度内で規定されている内容の解釈や例示を説明しており、開発者がイメージを持ちやすくしている

項目	記載された内容
本制度の適用対象	<p>申請に係る再生医療等製品が均質でないこと：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ ヒトから採取した細胞を用いた細胞加工製品、体内で発現する遺伝子を含有している製品は均質でない判断される場合があると例示</li> </ul> <hr/> <p>申請に係る効能、効果又は性能を有すると推定されるものであること：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 臨床的に意義のある評価項目の設定、バイアスを最小化するための方策、臨床試験の信頼性を確保するための適切な運用等が必要</li> <li>■ 有効性評価指標が確立していない場合は、臨床的意義の期待できる評価項目であることを説明することが必要</li> <li>■ 全体集団で有効性の傾向を確認する試験の計画のため、有効性の推定の達成基準を統計学的に設定することが重要</li> <li>■ 有効性の推定について当局と議論余地がある「臨床的意義の説明」例： <ul style="list-style-type: none"> <li>- 自然歴(RWD等)との比較による説明、病状進行が早く致死性の高い疾患での生存期間の延長、確率した有効性評価指標と関連のあるバイオマーカー等の指標による説明、外科的手術の手法確立に時間を要するもの、一定以上病態が進行すると既存薬の投与による有効性が期待しづらくなる疾患への投与</li> </ul> </li> </ul> <hr/> <p>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再生医療等製品として使用価値がないと推定されるものでないこと：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 適切な臨床試験データから安全性を評価することが可能であり、その結果、上記に該当しないと判断されたもの</li> </ul>
開発における留意事項	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ ヒト由来の間葉系幹細胞若しくは間葉系間質細胞を原料とするヒト細胞加工製品の条件及び期限付承認並びにその後の有効性評価計画に関する評価指標(医薬機審発0329第4号)を参照すること</li> </ul>
承認後の使用成績調査/臨床試験のデザイン	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 製造販売後承認条件評価で考慮すべき点：(1)症例数、(2)評価実施施設数、(3)評価項目の客観性、(4)症例のランダム化、(5)評価の盲検化、(6)対照群の設定と方向(前向き or 後ろ向き)</li> </ul>
承認後の活動計画	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 条件及び期限付承認後の再申請の際には、本製品の有効性検証を行うことを念頭に入れ、試験の成功確率を高めるため、治験で得た経験をもとに十分な検討を行う必要がある。当該試験は製造販売後に実施されることを踏まえ、期待すべき結果が期限内に得られるために明確な計画を立てる必要がある</li> </ul>

## 2024年3月発出のガイダンス医薬機審発0329第4号では、特にヒトMSC加工製品に対して、その性質に基づく承認条件評価における詳細な指標や承認後の活動計画が定められている

項目	記載された内容
<p>本制度の適用対象</p>	<p>以下のいずれにも該当するヒトMSC加工製品をはじめとする再生医療等製品：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 申請に係る再生医療等製品が均質でないこと</li> <li>■ 申請に係る効能、効果又は性能を有すると推定されるものであること</li> <li>■ 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再生医療等製品として使用価値がないと推定されるものでないこと</li> </ul>
<p>承認後の使用成績調査/臨床試験のデザイン</p>	<p>製造販売後承認条件評価で考慮すべき点：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ (1)症例数：各有効性指標で統計的に評価可能な症例数を設定</li> <li>■ (2)評価実施施設数：原則、複数であることが望ましい</li> <li>■ (3)評価項目の客観性：可能な限り、客観的かつ定量的な評価項目を採用。評価方法は評価者・施設間で標準化</li> <li>■ (4)症例のランダム化：可能であれば実施すべき(再生医療等製品ではRCT困難と想定)</li> <li>■ (5)評価の盲検化：患者の診療情報を主治医と共有していない者による盲検化を検討すべき</li> <li>■ (6)対照群の設定と方向(前向き or 後ろ向き)：前向きコホート研究を実施すべき</li> </ul> <p>条件及び期限付き承認の該当性を説明する場合、追加で考慮すべき点：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ (7)使用成績調査等の選択の妥当性：以下3項目について留意、あるいは規制当局と合意すべき                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- 対象疾患の重篤度、対象疾患患者数、患者のQOL、代替治療法の有無</li> <li>- 製造販売後の有効性の機序及び関連する重要品質特性の検証の体制</li> <li>- 製造販売後承認条件評価による有効性エビデンス収集の実現可能性</li> </ul> </li> </ul> <p>(1)~(6)が妥当と判断されなければ製造販売承認の検討に堪え得るデータとしない</p>
<p>承認後の活動計画</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 条件及び期限付き承認の後に改めて実施される製造販売承認審査までに、以下内容をどこまで明らかにする計画であるかを明らかにする必要がある                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1) ヒトMSC加工製品の主成分となるヒト細胞集団の不均一性の理解</li> <li>- 2) 主たる作用機序の理解及び臨床有効性と関連する重要品質特性の理解</li> <li>- 3) 原料細胞ドナーの差による最終製品の品質のばらつきに関する理解</li> </ul> </li> </ul>

→ ヒトMSC加工製品以外の再生医療等製品についても参考となる可能性がある

## 現時点で5製品が条件及び期限付き承認を取得、うち、2製品が本承認を得られずに市場から撤退している

製品名	販売企業	適応症	条件及び期限 付承認付与日	承認期限	正式承認の有無
ハートシート	テルモ	NYHA心機能分類がIIIまたはIV度で、安静時の左心駆出率が35%以下の、薬物治療や侵襲的治療を含む標準治療で効果不十分な虚血性心疾患による重症心不全	2015年9月19日	5年 (+3年延長)	正式承認得られず (2024年7月24日)
ステミラック	ニプロ	脊髄損傷に伴う神経症状及び機能障害の改善 (外傷性脊髄損傷で、ASIA機能障害尺度がA、BまたはCの患者に限る)	2019年12月28日	7年	(臨床試験継続中)
コラテジェン	アンジェス	標準的な薬物治療の効果が不十分で血行再建術の施行が困難な慢性動脈閉塞症における潰瘍の改善	2019年3月26日	5年	正式承認への承認申請 取り下げ (2024年6月24日)
デリタクト	第一三共	悪性神経膠腫	2021年6月11日	7年	(臨床試験継続中)
アクーゴ	サンバイオ	外傷性脳損傷に伴う慢性期の運動麻痺の改善	2024年7月31日	7年	(臨床試験継続中)

## CGT関連製品は対象外となる類似の制度、条件付承認制度においても、取り消し規定がないことによる要求水準の高さ等が課題となっており、2024年10月に一部改正された

指摘されている課題	現在の国内での検討状況	
	時期	検討内容
<p>日本では承認の取り消し規定がないため海外と比較して必要とされる臨床試験結果の水準が高く、制度創設後の承認件数が少ない</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ (米)Accelerated Approval、(EU)Conditional Approvalには条件付き承認後、提出されたデータが一定の基準に満たない場合承認の取り消し規定があるが、(日)条件付き承認制度には取り消し規定がない</li> <li>■ そのため、欧米ではP2でも有効性が期待できると合理的に判断されれば承認される仕組みである一方、日本では明らかな効果が確認できたP2試験結果や、P3の実施途中である場合の適用を想定</li> </ul>	2023年7月 ～ 2024年3月	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 厚労省「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」で議論</li> </ul>
	2024年5月	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 2024年10月3日、厚生科学審議会医薬品医療機器制度部会にて上記内容を議論</li> </ul>
	2024年10月	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 一部について、医薬薬審発1023第2号「医薬品の条件付き承認の取扱いについて」の一部改正について」にて改正内容が公開</li> </ul>

2024年10月3日令和6年度第7回厚生科学審議会医薬品医療機器制度部会では厚生労働省から①取り消し規定の追加、②有効性の基準の変更が提案されたが現在も継続議論中

	条件付き承認制度		条件及び期限付き承認制度
	旧	改定案(2024年10月3日)	現行
対象	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 医療上の必要性の高い医薬品</li> </ul> <p style="border: 1px dashed gray; padding: 5px; display: inline-block;">現状5製品のみ承認</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 医療上の必要性の高い医薬品等                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品を含む</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 均質でない再生医療等製品</li> </ul>
制度趣旨	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 医療上特にその必要性が高い医薬品等だが、有効性・安全性を検証するための十分な人数を対象とする臨床試験の実施が困難であるものに承認を与えるもの</li> <li>■ (承認の取り消し規定なし)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 医薬品等を早期に使用するベネフィットが、有効性が確認されていないリスクを上回るものに承認を与えるもの</li> <li>■ 追加データの内容によっては承認を取り消すことができるもの</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 再生医療等製品の特性に鑑み、少数例による安全性が確認された上で有効性が推定されるものに承認を与えるもの</li> <li>■ 7年以内に本承認が受けられない場合条件及び期限付き承認失効</li> </ul>
有効性・安全性	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 有効性 確認</li> <li>■ 安全性 確認</li> </ul> <p>※実態としては明らかな効果が確認できたP2試験結果や、P3の実施途中のもののみ対象となっている</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 臨床的有用性が合理的に予測可能</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 有効性 推定</li> <li>■ 安全性 確認</li> </ul> <div style="border: 1px solid gray; padding: 10px; margin-top: 10px;"> <p>厚労省の改定案にあるポイントはいずれもCGT向けの条件及び期限付き承認制度で規定されているので本規制の議論はCGT領域に大きな影響を与えない可能性</p> </div>

出所：医薬審発1023第2号「「医薬品の条件付き承認の取扱いについて」の一部改正について」(2024/10/23)、厚生科学審議会医薬品医療機器制度部会「テーマ①(ドラッグロスや供給不足などの医薬品等へのアクセスの課題に対応した安全かつ迅速な承認制度の確立)について」(2024/10/3)、厚生労働省「2024年10月3日令和6年度第7回厚生科学審議会医薬品医療機器制度部会議事録」よりアーサー・ディ・リトル作成

## 2024年10月23日の条件付き承認制度の改正により、対象品目や確認試験実施方法に関する規制は緩和された一方、確認試験の成績評価は、中間成績の公表が義務化された

条件付き承認制度に関する重要な変更点(適用基準及び確認試験に関する変更)

項目		旧	新(2024年10月23日)
条件付き承認制度の対象品目		<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 重篤な疾患が対象</li> <li>■ 既存治療法等と比較して有効性又は安全性が医療上明らかに優れていると認められる</li> <li>■ Ph3実施困難</li> <li>■ Ph3以外の試験成績で一定の有効性、安全性が示される</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ (追加)欧米において条件付き承認制度に準じる制度で承認を受けていれば積極的に本制度活用を検討</li> <li>■ (追加)日本人を対象とした追加データが必要な場合、あるいは早期承認するベネフィットが、有効性確認不十分のリスクを上回る場合も適用範囲に該当</li> </ul>
確認試験実施方法	対象患者	(明確な規定なし)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 必ずしも条件付き承認を受けた範囲と完全一致する必要はない(異なる治療ラインでも認められる場合あり)</li> <li>■ 必ずしも日本人が含まれる必要もない(海外で実施中または計画されているPh3試験が認められる場合がある)</li> </ul>
	試験形態	(明確な規定なし)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 必ずしも臨床試験を求めるのではなく、科学的な観点及び実施可能性の観点等を踏まえ検討する必要がある、情報収集の目的に見合えば製販後調査も活用できる</li> </ul>
確認試験の成績評価		<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 条件付き承認時に指定された期間内に、提出免除条件に基づき実施した調査等の成績を提出し、評価を受ける</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ (追加)承認状況の如何を問わず、中間評価の結果は公表する</li> </ul>

## 世界における経済安保関連の規制は、コロナ禍による一時的な措置を除くと、米国政府が企図している一部中国バイオ企業との契約解除に関するバイオセキュア法のみ

### 規制行為により発生した経済安全保障上の損害

	発生した事例	時期	損害を受けた主体	概要
コロナ禍の一時的措置	感染症有事発生時の輸出制限により、日本への医療物資供給が枯渇	2020年～	日本	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ コロナ禍において、自国内供給確保のために各国がワクチンを含めた医療関連物資に対する輸出制限措置を施行</li> <li>■ 海外からの輸入に依存する日本は大きな打撃を受けた</li> </ul>
	インド政府がコロナ薬の海外輸出を停止	2021年4月	Gilead Sciences(米) その他国際分業的な供給体制を敷く製薬各社	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ インド政府は国内の感染拡大を理由に、外国貿易法に基づいてCOVID-19治療薬輸出を禁止</li> <li>■ Gilead Sciencesとのライセンス契約でレムデシビルを生産する現地製薬が規制対象となった</li> <li>■ コスト競争力の高いアジアを含め国際分業的な供給体制を敷く製薬各社が影響を受けた</li> </ul>
調査対象	医薬品製造における知財保護を目的としたバイオセキュア法が米下院で可決	2024年9月9日	中国のバイオ企業	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 重要性の高い医薬品製造における中国依存や知財・ゲノムデータ流出リスク回避のため、米国政府は中国のバイオ企業(CRO、CDMO等)に対する制裁措置を検討</li> <li>■ 米上院でも法案可決されると、米行政機関(NIH等)から融資・助成金を受けている組織は、2032年以降、指定企業(WuXi、BGI等)との契約を解除する必要がある</li> </ul>

# バイオセキュア法案は、米国行政機関から融資や助成金を受けている組織に対し、指定の中国企業5社との契約解除を義務付けており、法成立後に指定企業を追加していく方針

## 各組織に対する対応要求事項

組織	法案の要求事項
行政機関	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 懸念されるバイオ企業や関連企業(指定企業)の機器やサービスの調達禁止</li> <li>■ 指定企業との契約締結・延長・更新の解除</li> <li>■ 指定企業への融資・助成金の支出禁止</li> </ul>
行政機関から融資・助成金を受けている組織	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 指定企業の機器やサービスの調達禁止</li> <li>■ <b>指定企業との契約締結・延長・更新の解除</b></li> </ul>
行政管理予算局長	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 指定企業の構成リスト作成</li> <li>■ 本条項の要件を実施に必要なガイダンス策定</li> <li>■ 最低年1回、リストの見直し・修正</li> <li>■ リスト入りした企業への通知</li> </ul>
国家情報長官	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 懸念されるバイオ企業が収集・保管する米国国民のヒトマルチオミクスデータがもたらす国家安全保障へのリスク評価の完了</li> <li>■ バイオ企業の不正行為関連情報の報告書提出</li> </ul>
連邦調達規制評議会	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 本条項の要件実施のために、必要に迫って連邦調達規則を改訂</li> </ul>

## 指定企業との契約解除の対応期限

対象企業詳細	対応期限
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ WuXi Apptec</li> <li>■ WuXi Biologics</li> <li>■ BGI Group</li> <li>■ MGI Tech</li> <li>■ Complete Genomics</li> </ul>	法成立後 60日以内 (2032年まで非適用)
既に指定済みの企業(指定5社)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 以下基準を満たすと判断される組織                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 外国の敵対国政府の行政統治構造、指示、統制の対象となっているか、またはその政府に代わって活動している</li> <li>- バイオテクノロジー機器またはサービスの製造、流通、提供、調達に何らかの形で関与している</li> <li>- 米国の国家安全保障に危険をもたらすと判断される</li> </ul> </li> </ul>	法成立後 180日以内 (指定後5年間は非適用)
今後法案で指定される企業	

\*1：敵対国には、中国、ロシア、イラン、北朝鮮が含まれる。\*2：行政機関には米国連邦政府の行政部門、政府法人、独立機関が含まれる。行政部門の例は、行政部門の例には、退役軍人省、保健福祉省、国防総省などがあり、保健福祉省には食品医薬品局、疾病予防管理センター、国立衛生研究所が含まれる。

出所：Congress.gov “H.R.8333 - BIOSECURE Act(2023-2024)”(2024/9/10)、Baker McKenzie “The BIOSECURE Act: Potential Implications for Biotechnology Collaborations with Chinese Companies”(2024/6/4) よりアーサー・ディ・リトル作成

指定5社の内、WuXiグループ2社は、バイオセキュア法案成立の可能性が高まっていることを受けて、米国CDMO事業の売却先を探索中、あるいは拡大投資を停止している

BIOSECURE Act法案に対する中国企業の動向

企業名	事業内容	BIOSECURE Act法案に対する動向	
		時期	内容
WuXi Apptec	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ CRO</li> <li>■ CDMO</li> </ul>	2024年10月3日	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ CGT製造部門のWuXi Advanced Therapiesを売りに出した</li> <li>■ 競合他社に全資産あるいは一部のM&amp;Aを打診中</li> </ul>
WuXi Biologics	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ CRO</li> <li>■ CDMO</li> </ul>	2024年10月8日	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ マサチューセッツ州ウースターで建設中の施設の内、<b>少なくとも1つは建設停止</b></li> <li>■ 拡張投資も減速している</li> </ul>
BGI Group	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ ゲノムシーケンス解析受託サービス</li> <li>■ マルチオミクス解析受託サービス</li> </ul>		(事業売却や縮小に関する動向なし)
MGI Tech (BGIの子会社)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ マルチオミクス解析受託サービス</li> <li>■ ゲノムシーケンス解析装置の販売</li> </ul>		
Complete Genomics (MGIの子会社)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ ゲノムシーケンス解析受託サービス</li> <li>■ ゲノムシーケンス解析装置の販売</li> </ul>		

日本のCDMO/CROは、米国CGT開発企業の新規契約先としての事業機会を活用することで、あるいは中国CDMO/CROの事業買収を通じて、米国市場での事業拡大を期待できる

バイオセキュア法による日本のCDMO/CROへの影響

今後想定される状況	日本のCDMO/CROへの影響	
	期待される成果	有識者コメント
<p><b>米国CGT開発企業の新規CDMO/CRO契約先探索</b></p> <p>■ バイオセキュア法施行に備え、米国CGT開発企業が中国CDMO/CROとの既存契約の解除及び新規契約の回避を行い、中国以外の新規契約先を探索するようになる</p>	事業拡大	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 米国CGT開発企業にとって、長い歴史を持つ、ハイレベルな大規模CDMOが望ましい契約先候補であり、その観点では<b>日本も新規契約先候補の内であり、事業拡大可能性はある</b></li> <li>■ 例え日本のCDMO/CROの契約先に中国企業(BGI等)がいても、日本企業のコンプライアンスへの意識は高いため、中国企業との契約関係が顕著でない限り、問題視されない</li> </ul>
<p><b>中国CDMO/CROの米国事業売却</b></p> <p>■ バイオセキュア法の指定企業に登録されたことで、米国市場のCDMO/CRO事業切り離しや縮小を進める</p>	事業拡大	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>中国のCDMO/CRO事業買収によって、事業拡大を図ることが可能</b></li> </ul>

## 日本のCGT開発企業及び学術機関は、大半が法適用範囲外であり、中国企業による情報漏洩リスクを米国CGT開発企業は懸念視していないため、法案成立による影響は僅少

### バイオセキュア法による日本のCGT開発者への影響

今後想定される状況	日本のCGT開発者への影響	
	影響	有識者コメント
<p>法施行により米国CGT開発企業が中国企業との契約を解除</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ バイオセキュア法施行により、<b>米国行政機関から融資・助成金を受けているCGT開発企業</b>は、中国の指定企業との契約解除を行う必要がある</li> <li>■ 遵守しない場合、米国行政機関からの融資・助成金が停止</li> </ul>	<p>ほぼなし</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 米国行政機関から融資・助成金を受けていることが法規制対象の要件であり、<b>大半の日本CGT開発者は法規制の対象外</b></li> <li>■ <b>米国CGT開発企業が契約移行を行う理由は、個人投資家からの投資縮小や情報漏洩リスクではなく、米国行政機関からの融資・助成金を受け続けるためであり、日本のCGT開発者が対策を行う理由にはならない</b></li> </ul>

## CONTENTS

規制動向調査の概要

国内と海外で対応が異なる規制

近年議論が活発化している規制

その他CGT領域の開発加速に繋がる施策

## 希少疾病向けの開発について、日本は国際共同治験の参加条件や結果利用に関する規制緩和、米国は最終ガイダンス策定等により加速化を進めている一方、欧州は厳格化路線か

	日本	米国	EU
2022年	<p>9月</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 厚労省は、「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」を設置</li> </ul>	<p>5、7月</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ CDERは、ARC、RDEAプログラムにて<b>開発者の臨床開発に関する支援を開始</b></li> </ul>	
2023年	<p>7月</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 厚労省は、「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」を設置</li> </ul> <p>12月</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 医薬薬審発1225第2号にて、<b>国際共同治験前の日本人第1相原則不要に</b>(併用投与の国際共同治験参加時も同様)</li> <li>■ また、日本人と他民族間で同一プロトコルによる薬物動態試験結果がない場合、<b>データ入手の期限が承認申請までに延長</b></li> </ul>	<p>12月</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ FDAは、Rare Diseases: Considerations for the Development of Drugs and Biological Productsにおいて<b>希少疾患の医薬品開発プログラムに関するガイダンスを最終決定</b></li> </ul>	<p>4月</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ EU薬事法規制が改正され、Revision of the EU legislation on medicines for children and rare diseasesにおいて、希少疾患向けの医薬品の<b>市場独占の最長期間が10年から13年に延長</b></li> </ul>
2024年	<p>1月</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 医薬薬審発0116第1号/医薬機審発0116第1号にて、<b>希少疾病用医薬品の指定基準が明確化</b></li> <li>■ 第2号にて<b>優先審査関連の要件が明確化</b></li> <li>■ 第3号にて<b>再審査期間10年の対象が拡大</b></li> </ul> <p>10月</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 医薬薬審発1023第3号にて、<b>場合によっては日本人データがなくとも国際共同治験の結果で承認申請が可能に</b></li> </ul>	<p>1月</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ CBERは、START Pilotを開始し、FDAのコンシェルジュサービスを通じて、<b>P3試験やプレBLA/NDAへの進行遅延を防止</b></li> </ul> <p>7月</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ FDAは、希少疾病イノベーションハブを設立し、希少疾病治療法開発に関する問題に対して、部署間連携によって<b>適切かつ一貫した学際的アプローチを推進</b></li> </ul>	<p>3月</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 新しいEU規制ガイドライン (Methodological Guideline for Quantitative Evidence Synthesis: Direct and Indirect Comparisons)において、<b>単群試験評価の方法が厳格化</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 単群試験の場合、感度分析と仮定検証を実施し、利用者に適切な勧告を提示する必要がある</li> </ul> </li> </ul>

■:文書による規制改正  
■:規制当局による取組

# 米国は、希少疾病向けの最終ガイダンスにて、新たに非臨床の実施・評価、臨床試験のエビデンスレベル、安全性リスク、承認申請時に提出すべき製造情報へ寛容な姿勢を示した

## 希少疾患治療薬開発の最終ガイダンス (2019年ガイダンス草案からのアップデート) 凡例：規制の緩和/厳格化/明文化

### ガイダンスの主な特徴

項目		内容	
非臨床試験	反復投与毒性試験の結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>参加基準が約1年以内の急死予想されている患者の場合：1ヶ月間の一般毒性試験で十分</li> <li>死亡への進行速度が遅い、後遺症が特徴の患者の場合：3か月間の一般毒性試験を提出すべき</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>非臨床試験は、希少疾病向けの開発加速のため、試験結果提出時期や動物種への要求レベルが緩和されている</li> </ul>
	動物種の選択	<ul style="list-style-type: none"> <li>対象疾患に関連する動物種が1種のみで、オフターゲット毒性の可能性が低い場合、複数でなく1種のみ動物種による非臨床試験でも許容される</li> </ul>	
	生殖発生毒性評価	<ul style="list-style-type: none"> <li>毒性評価は通常承認申請時に通常提出されうるが、懸念すべき理由があり、更なる特性評価が必要な場合、その評価実施後の提出が適切である</li> </ul>	
	がん原性試験	<ul style="list-style-type: none"> <li>がん原性試験結果は承認申請時に通常提出すべきだが、特定の状況下において、試験データの提出は承認後に延期される場合がある</li> </ul>	
臨床試験	対照群	<ul style="list-style-type: none"> <li>外部対照群の使用は、死亡率が高く予測可能な疾患や薬効が大きいことが明白な開発品のみ許容</li> <li>使用適否は、ケースバイケースで判断されるため、審査部門との早期協議を推奨している</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>臨床試験は、患者リクルーティング困難なことを考慮して、エビデンスレベルが低くなる試験や、不確実性の高い安全性リスクが許容される</li> </ul>
	ランダム化	<ul style="list-style-type: none"> <li>ランダム化に対する被験者や家族の懸念に対処すべく、適切な場合には、用量反応、遅延開始、ランダム化中止、クロスオーバー、中間解析によるアダプティブデザイン、不均等ランダム化を実施可能</li> </ul>	
	安全性	<ul style="list-style-type: none"> <li>既存治療法が殆どない重篤な疾患を対象とする開発品の場合、安全性の実質的証拠の基準が満たされていれば、通常よりも不確実性の高いリスクが許容される(実質的証拠の基準は特に規定されていない)</li> </ul>	
医薬品製造	医薬品製造情報	<ul style="list-style-type: none"> <li>通常よりも製造責任移転が発生しやすいため、承認申請時に提出要求される特定の要素(安全性データの更新、プロセスバリデーション、検査計画、製造規模拡大等)情報の種類や範囲に対して、ある程度の柔軟性を認める</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>医薬品製造は、臨床開発途中で導出による技術移転が頻発することが考慮され、承認申請時に提出する製造情報に対する要求レベルが緩和されている</li> </ul>
その他考慮事項	臨床開発への患者の関与	<ul style="list-style-type: none"> <li>医薬品の開発プロセスに患者の視点・経験を組み込むために、開発者と患者との直接的関与を推奨している</li> </ul>	
	小児の試験参加	<ul style="list-style-type: none"> <li>希少疾病患者の約半数を占める小児に対して適切なラベル表示を行うため、臨床試験では、17歳未満の小児患者を対象に研究することを推奨している</li> </ul>	

## 2023年7月の創薬力の強化・安定供給の確保等のための薬事規定のあり方に関する検討会を通じて、特別措置要件の明確化や国際共同治験参加時の規制緩和関連の通知が発出された

### 希少疾病領域の開発加速に関する薬事検討会での議論テーマ

### 検討会を受けて発出した通知

テーマ	対応の方向性	
<p>希少疾病用医薬品の指定のあり方</p>	<p><b>「輪切り<sup>*1</sup>」の要件を明確化</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 高いニーズがありつつ開発が進んでいない範囲に限定した対象疾患であれば「輪切り」に該当しないなど、要件を明確化すべきとした</li> </ul> <hr/> <p><b>「医療上の必要性」の要件を明確化</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 「代替する適切な医薬品等または治療方法がないこと」などの指定要件を明確化する</li> </ul> <hr/> <p><b>指定の早期化と取消要件を明確化</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 指定取得要件について、開発後期から非臨床試験終了段階へ早期化すると同時に、指定取消要件も明確化する</li> </ul> <hr/> <p><b>オーファン指定要件の見直しに伴い優遇措置等の取扱いを当面維持</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 優先審査品目の増加に対応するためにはPMDAの体制強化が必須となるため、当面は優先審査対象品目は従来の要件を満たすものとする</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 医薬薬審発0116第1号/医薬機審発0116第1号</li> <li>■ 医薬薬審発0116第2号/医薬機審発0116第2号</li> <li>■ 医薬薬審発0116第3号</li> </ul>
<p>日本での承認審査における日本人データの必要性の整理</p>	<p><b>国際共同治験開始前の日本人での第1相試験を不要と規定</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 従来は、日本人での安全性に関する説明がなされない場合は、事前に日本人での第1相試験実施が必要だったが、原則不要となった</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 医薬薬審発1225第2号</li> </ul>
<p>検証的試験等における日本人データの必要性の整理および迅速な承認制度のあり方</p>	<p><b>条件付き承認制度の活用機会の具体例提示</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 海外で既に主たる評価の対象となる臨床試験が完了、患者数が極めて少なく追加臨床試験困難、既存試験結果からリスクベネフィットがプラスと判断される場合は、活用すべき</li> </ul>	<p>(通知なし)</p>

\*1：対象患者を「重篤な」とする、などで対象患者数を5万人未満とすること

出所：二次情報よりアーサー・ディ・リトル作成

# 日本は、特別措置要件の明確化だけでなく、国際共同治験への参加あるいは試験結果を利用した承認申請時において、日本人データを不要化する動きによって開発加速させている

## 近年の厚労省課長通知における開発加速に係る変更内容

凡例：規制の緩和/厳格化/明文化

通知文書	項目	変更前	変更後
国際共同治験関連 医薬薬審発1225第2号	国際共同治験前の日本人第1相	■ 原則として必要	■ 適切なインフォームド・コンセントを得たうえで、 <b>実施せずとも国際共同治験に参加可能</b>
	薬物動態試験結果	■ (異なった民族での薬物動態を比較する場合)遅くとも検証的な国際共同治験前までに提出	■ <b>承認申請までの間</b> に提出
	併用投与の国際共同治験参加条件	■ P2試験参加前に、日本人での併用経験を得ておくことが適切	■ <b>P2試験に限らず</b> 、安全上のリスクが増大する恐れがなければ、 <b>未経験でも参加可能</b>
医薬薬審発1023第3号	国際共同治験の利用規制	■ 日本が国際共同治験参加できなかった場合、国内臨床試験実施の上で承認申請を行う	■ 追加試験困難であり、日本人に対する有用性が示唆されている場合は、 <b>国内臨床試験不要</b>
希少疾病用医薬品(希)、優先審査(優)	(希)指定基準	対象者数	■ (次頁以降に詳細記載)
		医療上の必要性 開発の可能性	■ 当該医薬品を使用する理論的根拠があるとともに、その開発に係る計画が妥当
	(希)指定の取消	■ 指定基準の内、対象患者数に関する要件のいずれかを欠くと認められるとき	■ 国内での <b>開発可能な体制</b> 及び計画を有する ■ 初回ヒト投与実施に必要な <b>非臨床は概ね完了</b> ■ 指定基準に関する <b>あらゆる要件の内</b> 、いずれかを欠くと認められるとき
	優先審査及び優先相談の取扱い	(規定なし)	■ 対象は、当面、 <b>従来の希少疾病用医薬品の基準を満たすものに限る</b>
	医薬薬審発0116第2号/ 医薬機審発0116第2号	(優)対象項目	■ 希少疾病用医薬品、希少疾病用医療機器又は希少疾病用再生医療等製品
	優先相談の対象品目	■ 希少疾病用医薬品、先駆け審査指定医薬品等、先駆的医薬品等及び特定用途医薬品等	■ 希少疾病用医薬品 <b>等</b> 、(略)
医薬薬審発0116第3号	(希)再審査適用	■ 指定を受けた効能・効果に対する初回承認	■ (追加) <b>小児用量など明らかに異なる用量を追加しようとするもの</b>

## 希少疾病用医薬品の指定基準の一つである、対象者数については、患者数推定方法と実際の輪切り申請に対する見解が明文化された

### 近年の厚労省課長通知における開発加速に係る変更内容

凡例：規制の緩和/厳格化/明文化

通知文書	項目	変更前	変更後
医薬薬審発0116第1号/ 医薬機審発0116第1号	対象者数の基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 指定難病の場合、人口の概ね千分の一程度まで</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 指定難病の場合、<b>対象者数が人口の概ね千分の一未満</b></li> </ul>
	対象者数の推定方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 指定難病以外の場合、信頼すべき学会の調査結果等から患者数を推計する必要がある                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 調査不十分の場合、数種類の統計データを用いて推定患者数が5万人未満であると示す</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 関連学会の信頼できる調査結果等から患者数を推計する必要がある                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 調査不十分の場合、<b>複数の統計データに基づき、かつ複数の手法</b>により推計することが望ましい</li> <li>- 指定難病の場合、別途対象者数は推定不要</li> </ul> </li> </ul>
	指定対象となる疾患の範囲	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 医学薬学上の明確な理由なしに「重篤な」等の接頭語、但し書き等を追加して、患者数を5万人未満にする「輪切り」申請は原則認めない</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ (追加)一方、<b>年齢層、治療体系、治療ライン、リスク分類、投薬の必要性等</b>を含め、医薬薬学上の適切な根拠に基づく範囲限定であれば、「輪切り」には該当しない</li> </ul>
	感染症の疾病の予防の用途医薬品の要件	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ いずれかの要件に該当                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 国内では発生が希な、または海外のみで発生している疾病で、その発生が特定集団に限定されているものの予防用途のワクチン</li> <li>- 遺伝子突然変異による新規発生又は再興可能性を否定できず、一旦発生すると重大な影響を与えるおそれがあるが、発生時期・流行規模が不明で、申請時点では予防用途のワクチン</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ いずれかの要件に該当                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 国内での発生が希で、特定集団に限定して流行している感染症予防に用いるワクチン</li> <li>- (追加)感染症流行国への渡航者用</li> <li>- 新興・再興感染症に対して、当該感染症の流行に対処するため流行前に開発され、承認を与えられても直ちに使用されない</li> </ul> </li> <li>■ (追加)対象患者数は、承認後1年間で使用が見込まれる者の人数</li> </ul>

## 希少疾病用医薬品の指定基準の一つである、医療上の必要性については、「既存の医薬品よりも著しい有効性、安全性」に関する具体例が示された

近年の厚労省課長通知における開発加速に係る変更内容

凡例：規制の緩和/厳格化/明文化

通知文書	項目	変更前	変更後
医薬薬審発0116第1号/ 医薬機審発0116第1号	(希)指定基準 医療上の必要性	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 重篤な疾病を対象とすることに加え、</li> <li>■ 以下いずれかに該当する                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 既存の医薬品と比較して、著しい有効性、安全性が期待される</li> <li>- 代替治療法がない</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 重篤な疾病又は国民の生命、健康に重大な影響を与えうる感染症</li> <li>■ 以下いずれかに該当する                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 既承認薬等がない</li> <li>- 既承認薬等がある場合でも、それらは治療法として十分でなく、複数選択肢が臨床的に必要とされている</li> </ul> </li> </ul> <p>既承認薬等がある場合、臨床試験等から、より高い有効性、安全性が期待される</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- (追加)適切に設計された比較臨床試験にて直接比較した結果で優越性が示されている</li> <li>- (追加)上記以外の臨床試験の結果等から、既承認薬と比較して優越性が示されている</li> <li>- (追加)国内又は国際的な主要ガイドラインにおいて、既承認薬より高い優先度に位置している</li> <li>- (追加)添付文書上の注意喚起の程度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</li> </ul>

## 日本人データ不要化の議論は、2023年6月の有識者検討会にて、日本の国際共同治験への対応力の課題である、日本人第1相試験の必要性を整理すべきと決められたことが発端

### 指摘されている課題と対応方針

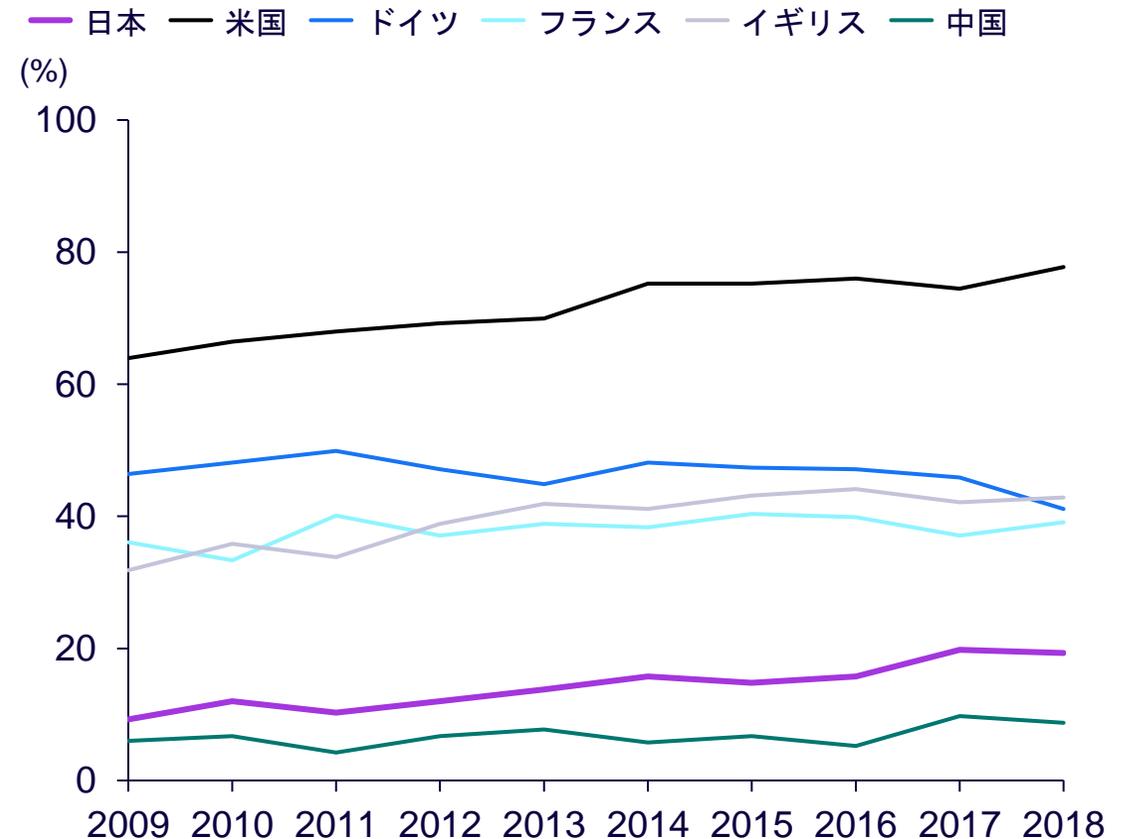
国際共同治験参加にあたって、日本で実施必要な第1相試験に時間・費用がかかることにより、治験参加が難しく、ドラッグラグの要因となっている

- 日本では、国際共同治験への参加にあたり、日本人での安全性説明が不十分な場合、**日本人第1相試験が必須だった**
- しかし、日本人第1相試験を実施するには一定の時間・費用を要するため、それにより国際共同治験開始が遅延、あるいはそれを回避すべく日本での開発を諦める場合がある



- 2022年9月：厚生労働省により「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」が開催された
- 2023年6月：有識者検討会にて報告書を作成
  - 国際共同治験の参加条件について、**日本人データの要否等の必要性を整理すべき**とまとめられている

### 国際共同治験への日本の参加実績



## CoGenT Globalは、各国の同時共同審査を通じて、希少疾病向け医薬品の対象患者数を国単位から世界規模に拡大させ、商業的実現性の課題克服を目指す国際的なプログラム

### FDAのCoGenT Globalによる国際共同審査に向けた取組み

プログラム名	Collaboration on Gene Therapies Global Pilot (CoGenT Global)	
活動発表日	2024年1月8日	
目的	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 遺伝子治療申請の同時共同審査の可能性を探り、遺伝子治療法への投資・開発を増加させ、遺伝子治療の開発とアクセシビリティを世界的に促進する</li> </ul>	
背景	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 超希少疾患 (年間1~数千人罹患)患者のリクルートは難しく、臨床開発の立ち上げコストが高いため、商業的実現性に乏しく、投資も集まらない</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 各国の非統一的な承認審査制度により、審査期間とコストが増大し、商業的実現性を更に阻害している</li> </ul>
活動内容	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 投資に見合う規模に達するために、臨床試験時に世界の患者集団を活用する</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 審査活動を調整し、リソースや専門知識を統合することによって、審査プロセスを合理化する             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 参画機関は、遺伝子治療承認申請の内部規制会議に参加できるだけでなく、機密保持契約を条件として、申請・補足情報・規制審査資料をFDAと共有することが可能になる</li> </ul> </li> </ul>
参画機関	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ FDA(プログラム主導)</li> <li>■ WHO</li> <li>■ EU、日本、カナダ、スイスを含む医薬品規制調和国際会議(ICH)             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 日本はPMDAがICHの一員として参画</li> </ul> </li> </ul>	

## 米国は、CAR-T細胞療法向けの最終ガイダンスにて、患者リクルーティング、第1相試験の用量漸増試験計画、安定性試験へ寛容な姿勢を示しており、開発を加速化させている

### CAR-T細胞療法開発の最終ガイダンス (2022年ガイダンス草案からのアップデート) 凡例：規制の緩和/厳格化/明文化

	項目	内容	ガイダンスの主な特徴
臨床試験	研究対象集団	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 成人の有効性、安全性データ取得前に小児で試験開始することは、正当な理由があれば適切</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 臨床試験は、CAR-Tの適応症の性質を踏まえ、適切な理由があれば、成人患者リクルーティングの必要性や、用量漸増試験を迅速化させるモデルの採用を許容している</li> </ul>
	試験計画	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 反復投与試験は、適切な理由があれば、一定用量でなく患者ごとの用量を投与しても良い</li> <li>■ 用量漸増試験は、適切な理由があれば、3+3デザイン<sup>*1</sup>ではなくCRM<sup>*2</sup>を行って良い</li> </ul>	
	長期フォローアップ	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 資金提供を含む、長期フォローアップ計画を提出する</li> </ul>	
	臨床モニタリング	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 被験者の安全を確保(特にCRS回避)するため、十分詳細な管理計画、リスク最小化のために被験者時差登録を考慮すべき</li> </ul>	
CMC	ベクター製造・検査	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 臨床試験では、ベクターの安全性と品質特性が十分に特徴づけられる必要がある</li> <li>■ 予期せぬ影響を防ぐため、ベクターやCARの特徴を検出、また追加分析のために白血球除去材料の保存サンプル採取を推奨する (CAR-T治療経験者の細胞を出発原料としたCAR-Tは、CAR-Tが原料として残っていた場合、製造、効力、生体内増殖、安全性、有効性に予期せぬ影響を与える可能性がある)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ CMCに関する規制緩和への動きは、承認申請前の早期安定性試験への要求レベル程度で、軽微</li> <li>■ ガイダンスの記述として明確さに欠けていた部分の修正が大半</li> </ul>
	細胞原料の収集、取扱、試験	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 自己白血球成分のドナー適格性の判定は必須でないが、製造業者及び施設の環境衛生・安全確保のために、スクリーニングまたはテストのためのリスクベースの対応が考慮される可能性がある</li> </ul>	
	CAR-Tの製造・検査	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 補助材料の適格性の確認方法は、リスク評価に従って決定する必要がある</li> <li>■ ライセンス取得時には、無菌プロセス下での製造の検証が必要</li> <li>■ 使用時の安定性試験は、非凍結の場合は最終的な製剤調製～患者投与までの保持時間を評価、凍結保存の場合は解凍～患者投与までの保持時間を評価する</li> <li>■ 早期段階(承認段階前)での安定性試験結果は、健常ドナー由来のCAR-Tで実施するので構わない(但し、承認申請時には患者細胞由来のCAR-Tで安定性試験を行っておく必要がある)</li> </ul>	
	複数導入遺伝子を含む場合の効力アッセイ	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 各導入遺伝子は製品の有効性、安全性に寄与する可能性があるため適切に管理される必要がある</li> <li>■ 場合によっては、意図された生物学的活性を測定する効力アッセイが必要かもしれない</li> </ul>	

\*1：最初の用量レベルに3例登録され、安全性が確認された場合に次の用量に進む用量漸増試験の方法。\*2：Continual Reassessment Method; 患者データを治験中に継続的に分析し、次に使用する最適な用量を計算する用量漸増試験の方法。出所：FDA “Considerations for the Development of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Products (2024/1)”, “cell&gene “FDA’s CBER Issues Final Guidance For CAR T Cell Products”(2024/2/15), Federal Register “Considerations for the Development of Chimeric Antigen Receptor T Cell Products; Guidance for Industry; Availability”(2024/1/30)よりアーサー・ディ・リトル作成

## 米国は、ゲノム編集技術を用いた治療向け最終ガイダンスにて、オフターゲット毒性への要求レベル、出荷試験や効力アッセイの要綱を明文化している

### ゲノム編集技術を用いた治療開発の最終ガイダンス

(2022年ガイダンス草案からのアップデート) 凡例：規制の緩和/厳格化/明確化

項目		内容	ガイダンスの主な特徴
非臨床	オフターゲット毒性	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 低頻度の事象を検証できる、十分な感度を有する方法を用いてオフターゲット部位の検証を行うべき               <ul style="list-style-type: none"> <li>- in vivoゲノム編集であれば、ゲノム編集が検出された主要な細胞種も含めて分析すべき</li> <li>- ex vivoゲノム編集であれば、複数ドナーから得た最終製品を評価すべき</li> </ul> </li> </ul>	■ 非臨床試験では、低頻度のオフターゲット毒性でも検出する検証実験を行うよう明示している
	一度だけ使用される遺伝子成分組換えに関する推奨事項	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ ゲノム編集成分に関する情報及び出荷試験の情報範囲は減らすことができるが、ゲノム編集成分の品質及び出発原料(MCB<sup>*1</sup>等)の安全性を裏付けるのに十分な情報であるべき</li> </ul>	■ CMCに関して、製品の出荷試験や効力アッセイにおける、提出すべき情報や評価対象・方法が明確化されている
CMC	効力アッセイ (in vivoゲノム編集)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 初期段階の試験では、ゲノム編集技術による編集能力の測定のみで十分かもしれないが、承認申請時には下流の生物学的変化(細胞機能の書き換え等)の評価を含むことを推奨する</li> <li>■ 可能な限り、標的となる細胞又は組織(もしくはその代表的な代替物)で活性測定を行うべき</li> <li>■ 安定性試験にも、このような効力アッセイを含めることを推奨する</li> </ul>	
	効力アッセイ (ex vivoゲノム編集)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 初期段階の試験では、遺伝子配列修正が正しく行われているかの確認のみで十分かもしれないが、承認申請時には下流の生物学的変化(細胞機能の書き換え等)の評価を含むことを推奨する</li> <li>■ 場合によっては、サロゲート効力アッセイ<sup>*2</sup>が許容される</li> <li>■ 安定性試験にも、このような効力アッセイを含めることを推奨する</li> </ul>	
特別措置	Accelerated Approval 適用	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Accelerated Approval適用のためには、代替あるいは中間エンドポイントを選択して臨床的有用性を予測する必要がある</li> <li>■ 承認後には、予測された効果を検証し、説明するための確認試験を実施要求される場合がある</li> </ul>	

\*1：マスターセルバンク。\*2：ELISAやSPRベース等の結合アッセイで、標的分子への薬物の結合を測定することで生物学的活性を間接的に測定する。

Arthur D. Little has been at the forefront of innovation since 1886. We are an acknowledged thought leader in linking strategy, innovation and transformation in technology-intensive and converging industries. We navigate our clients through changing business ecosystems to uncover new growth opportunities. We enable our clients to build innovation capabilities and transform their organizations.

Our consultants have strong practical industry experience combined with excellent knowledge of key trends and dynamics. ADL is present in the most important business centers around the world. We are proud to serve most of the Fortune 1000 companies, in addition to other leading firms and public sector organizations.

For further information please visit [www.adlittle.com](http://www.adlittle.com) or [www.adl.com](http://www.adl.com).

Copyright © Arthur D. Little Luxembourg S.A. 2024.  
All rights reserved.

Contact:

花村 遼 (Partner)  
[hanamura.ryo@adlittle.com](mailto:hanamura.ryo@adlittle.com)

小林 美保 (Manager)  
[Kobayashi.miho@adlittle.com](mailto:Kobayashi.miho@adlittle.com)

Arthur D. Little Japan – Tokyo

Shiodome City Center 36F  
1-5-2 Higashi Shimbashi, Minato-ku  
105-7136 Tokyo  
T: +81 3 4550-0201 (Reception)  
[www.adlittle.com](http://www.adlittle.com)

**ARTHUR  LITTLE**

**THE DIFFERENCE**