

個別化医療時代のレギュラトリーサイエンス確立に向けた 国家の取り組み

—厚生労働省の政策を中心に—

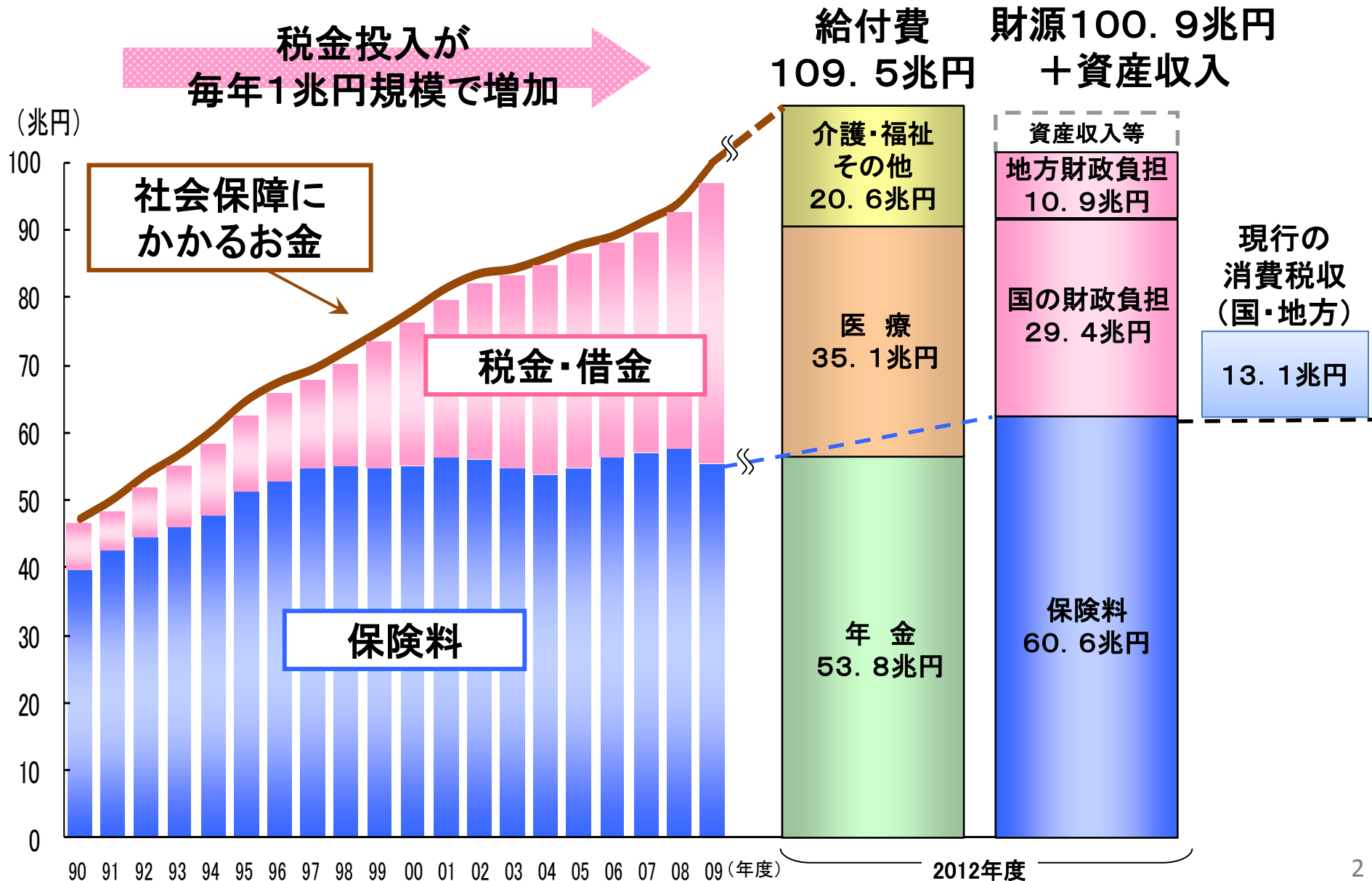
厚生労働省医薬食品局 審査管理課

宮田俊男



ひと、暮らし、
みらいのために

社会保障給付費と財政の関係



「肩車型」社会へ

1965年
「胴上げ型」

2012年
「騎馬戦型」

2050年
「肩車型」

高齢者が
長く働ける
環境づくり

子ども
子育て
支援等

65歳以上1人に対して、
20～64歳は
9.1人

65歳以上1人に対して、
20～64歳は
2.4人

65歳以上1人に対して、
20～64歳は
1.2人(推計)

社会保障改革により、**支え手を
少しでも増やす
努力が必要**

医療イノベーション

- 医療・介護分野は、大きな潜在需要に对应していくことで雇用を生み、経済成長につながる成長産業です。
- 日本発の革新的な医薬品・医療機器等の創出により、健康長寿社会を実現するとともに、国競争力強化による経済成長に貢献することを目指す「医療イノベーション」を推進します。

- 国際水準での臨床研究を実施する拠点の創設
- 薬事承認審査等の迅速化・高度化等の促進
- 保険償還価格におけるイノベーションの評価等

日本発の革新的な医薬品・医療機器等の創出により、健康長寿社会を実現し、国際競争力強化と経済成長に貢献

※ 「医療イノベーション」とは、医薬品・医療機器や再生医療をはじめとする最先端の医療技術等の実用化等を意味。

主な改革検討項目

- 国際水準の臨床研究実施により、日本発の革新的な医薬品・医療機器の創出等の拠点となる、臨床研究中核病院等の創設
- 独立行政法人医薬品医療機器総合機構の体制強化や、審査等の迅速化・高度化等の促進
- 保険償還価格の設定における医療経済的な観点を踏まえたイノベーションの評価等のさらなる検討



'12 }

Accelerating Anticancer Agent Development and Validation Workshop

A Postgraduate Workshop for Clinical and Translational Cancer Investigators Focused on Strategic Planning to Develop and Validate New Anticancer and Cancer Prevention Agents and Pathways

**May 16-18, 2012
Bethesda, MD**

REGISTRATION CLOSED

Notify if there is a **VACANCY**

▪ **Xalkori (crizotinib) – Pfizer Pharmaceuticals**

Dr. Mano, Identification of the transforming EML4-ALK fusions gene in non-small-cell lung cancer, Nature (2007)

Xalkori and Companion Diagnostics

Co-approval in US: Aug/2011

Co-approval in Japan: Mar/2012

▪ **Poteligeo (mogamurizumab) – Kyowa Hakko Kirin Pharma**

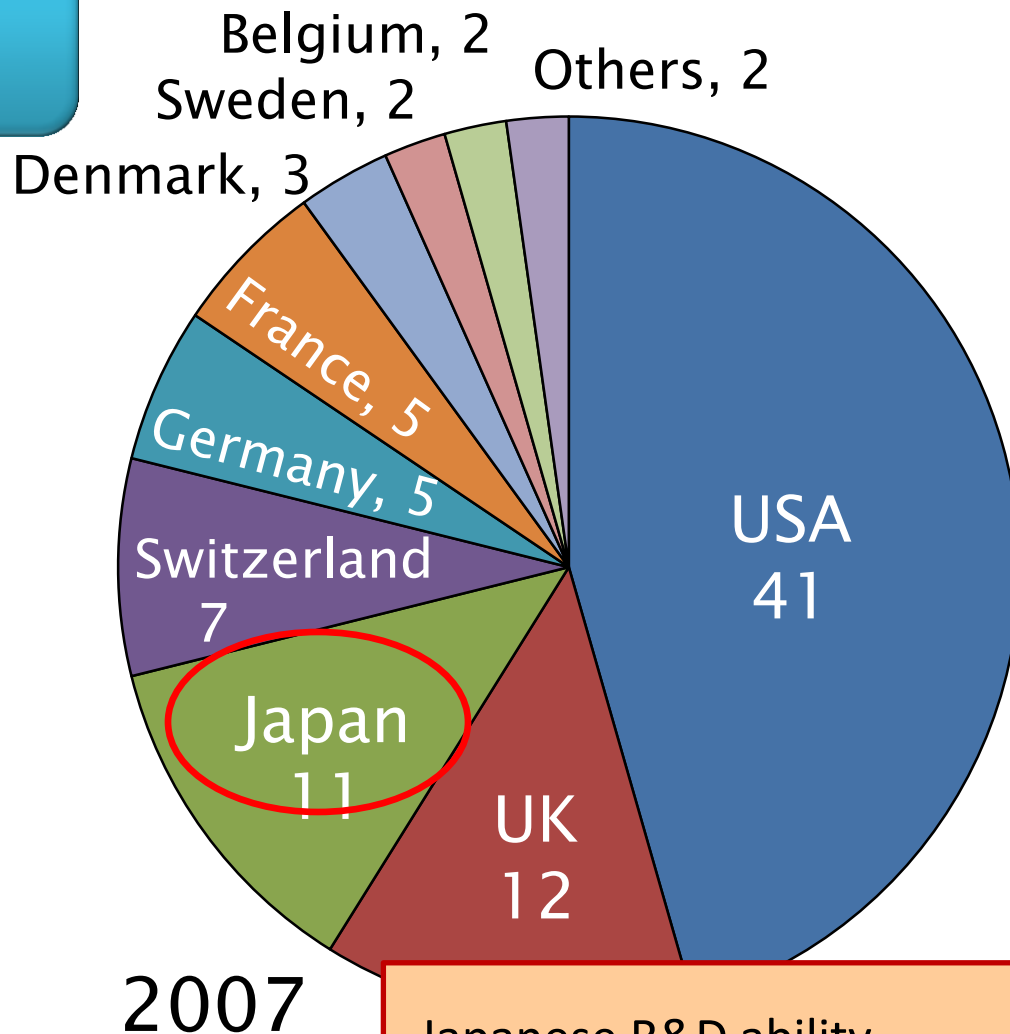
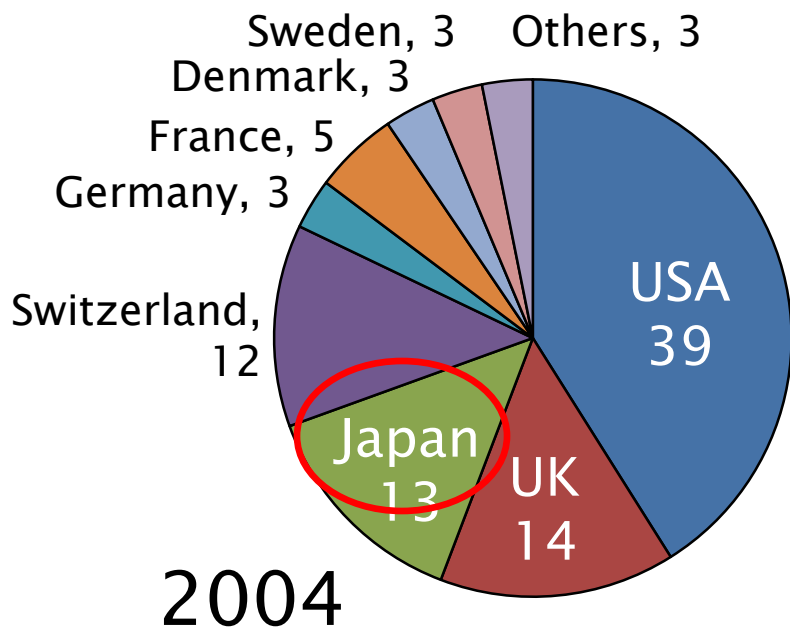
Indication: Relapsed or refractory CCR4-positive adult T-cell leukemia-lymphoma

Companion Diagnostic Assay (CCR4) was approved by MHLW/PMDA simultaneously for the first time in the world.

Japanese pharmaceutical R&D ability

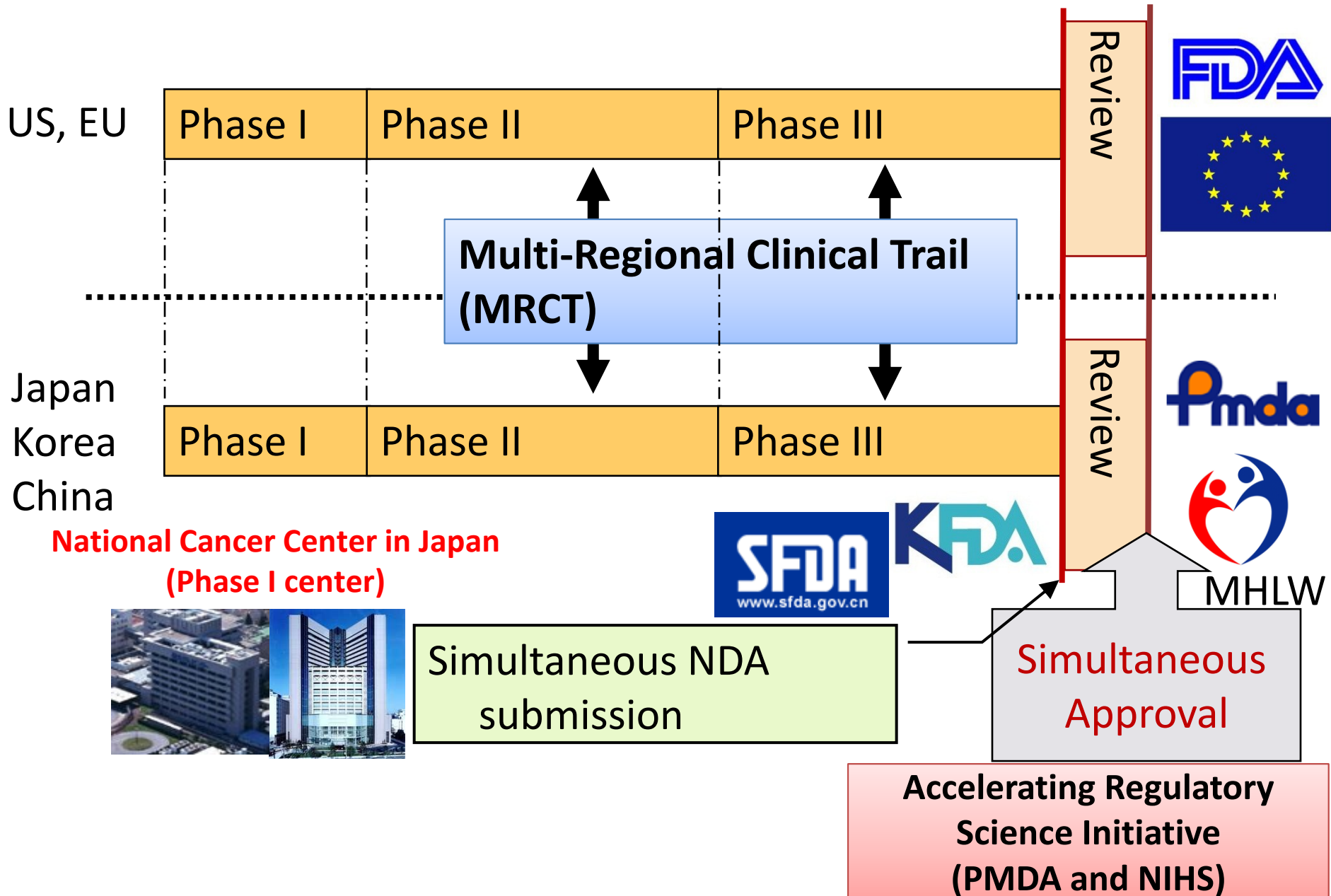
Origins of the medicine that ranked within world top 100

Ranking by sales. Excludes what first marketed before 1981, overlap of ingredients and diagnostics.



Japanese R&D ability is the 3rd in the world!!

Simultaneous Global Drug Development





医療イノベーション5か年戦略の着実な推進

7. 個別化医療(個々人に適応した医療)の推進

32億円

個別化医療とは

患者一人ひとりの体質や病態にあった有効かつ副作用の少ない治療法(オーダーメイド医療)や予防法(個別化予防)のこと

<期待される成果>

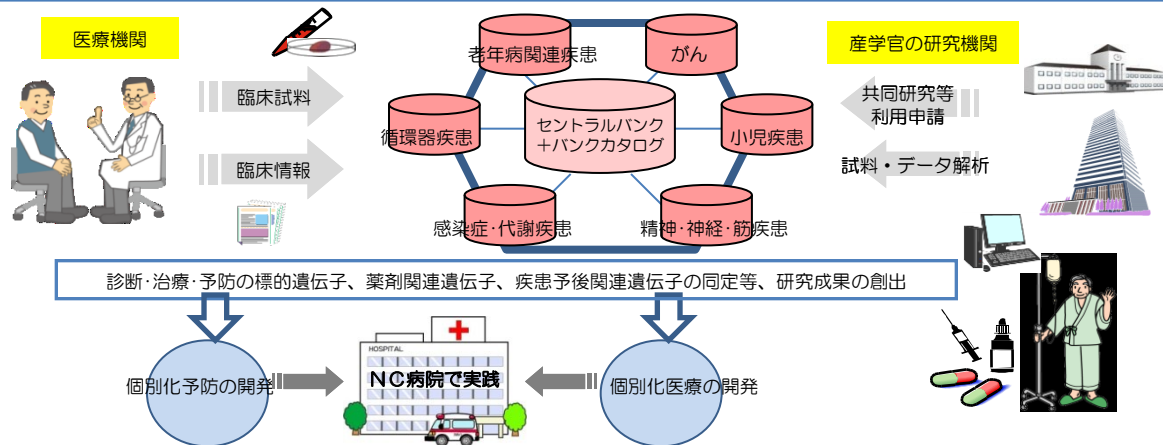
- 先端技術をより安全かつ有効に患者へ提供することができる。
- 医療の質の向上や無駄の削減につながる。
- 医療の国際化が進むことで海外からの需要も期待できる。

1) 個別化医療推進のためのインフラ整備及び研究の推進 <患者ゲノムコホート研究推進事業(バイオバンク事業)>

27億円

○ 6箇所の国立高度専門医療研究センター(NC)は、受診患者の血液や組織(病変部位等)などの臨床試料と電子カルテから抽出した精度の高い臨床情報を収集し、データベース(バイオバンク)として整備する。

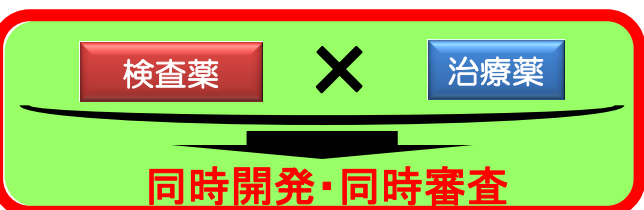
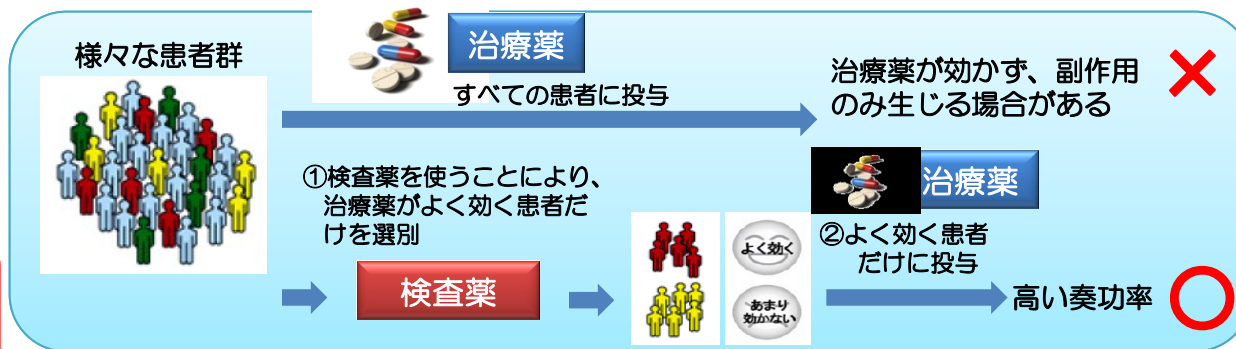
○ バイオバンクの試料・情報は各NCの専門家によって解析されるだけでなく、一定のルールの下で産学官の他施設の研究者にも共同研究等により提供し、医療イノベーションが目標とするナショナルレベルのバイオバンクに貢献する。



2) 個別化医療に資する医薬品開発の推進

研究費:5億円

○ 治療薬の効果や副作用を予測し、治療薬の投与が適切な患者の選定を目的とした検査薬の開発を推進する。特に新薬については、**当該検査薬との同時開発・同時審査を推進**する。



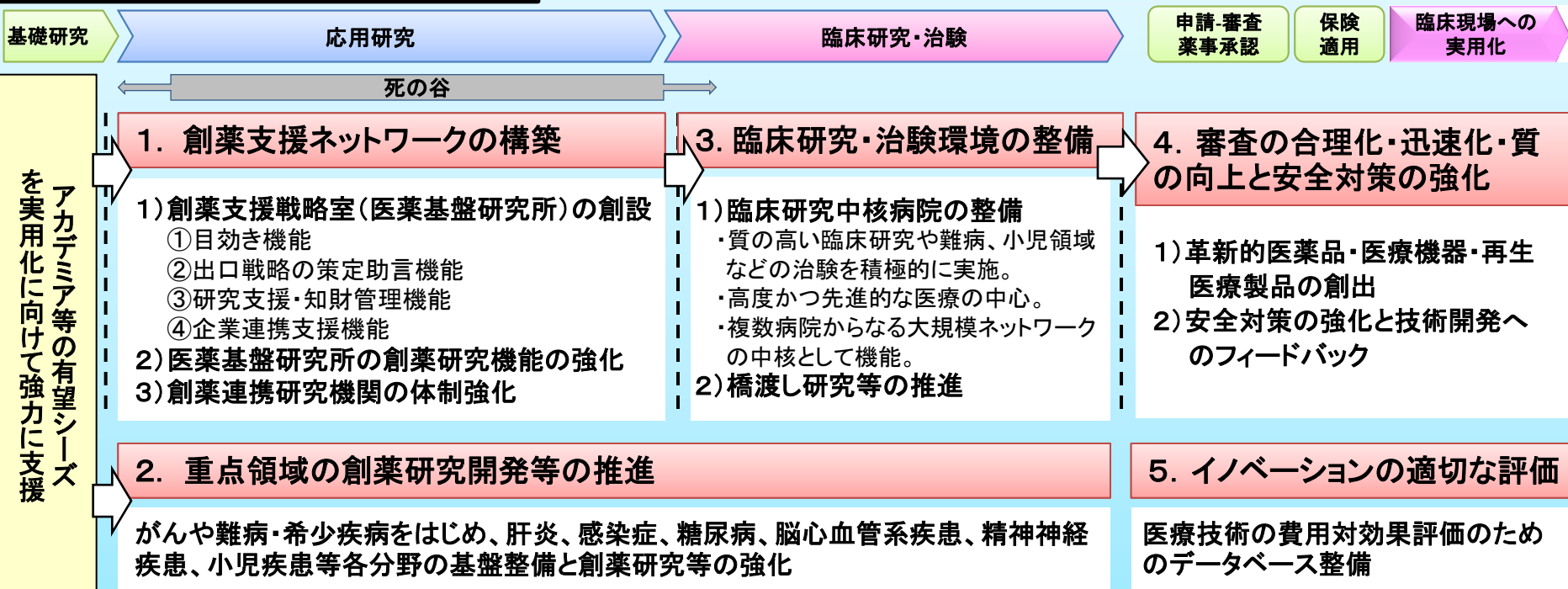
個別化医療の実現



医療イノベーション5か年戦略の着実な推進

日本再生戦略のライフ成長戦略において「医療イノベーション5か年戦略の着実な実施」が求められていることから、国民が安心して利用できる最新の医療環境を整備するとともに、日本のものづくり力をいかし、日本発の革新的医薬品・医療機器や再生医療製品などを世界に先駆けて開発し、医療関連市場の活性化と我が国の経済成長を実現し、積極的に海外市場へ展開することを目指す。

I 革新的医薬品・医療機器の創出



II 世界最先端の医療実現

6. 再生医療の推進

- 1) 臨床研究の基盤整備及び個別研究の支援
- 2) iPS細胞等を用いた創薬等研究の支援
- 3) 安全性等評価法開発支援及び患者の登録システム構築

7. 個別化医療の推進

※個別化医療：個々人に適応した医療

- 1) 個別化医療推進のためのインフラ整備及び研究の推進
- 2) 個別化医療に資する医薬品開発の推進



医療イノベーション5か年戦略の着実な推進

2. 重点領域の創薬研究開発等の推進

139億円

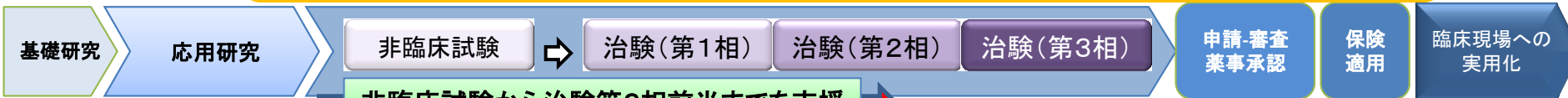
① がん

60.3億円

課題と目標: 「治療法がない」、「薬があるのに適応外で使えない」*ががん患者へ薬を早く届けるため、国内の非臨床試験・医師主導型臨床試験を強力に推進し、がん治療薬・診断薬を実用化する。

※患者さんの声

- ・がん治療薬が日本でも外国でも開発されていない。
- ・外国では使える薬なのに日本では使えない。(いわゆる「ドラッグ・ラグ」)
- ・隣の胃がんの患者さんは使えるのに、隣がんの自分には使えない。(いわゆる「適応外薬」)



非臨床試験から治験第2相前半までを支援

研究の事業内容(50億)

【 研究対象とするがん 】

企業が開発を進めにくい希少がんや難治性がん等を対象とする。

(例: 年間2000-2500人しか新規患者がない小児がん、6年間新しい薬が承認されていない胆道がん、がんの中でもっとも死亡者数の多い肺がん、5年生存率の改善が見られない膵がんなど)

【 研究内容 】

① 日本発のがん治療薬の非臨床試験・治験

- ・分子標的薬等を中心に効果が高く副作用の少ないがん治療薬を実用化する。
- ・治療薬の効果や副作用を予測するための検査薬の開発も同時に進める。



薬を投与する前に、あらかじめ薬の効く人を選別することで、薬の効かない人や副作用の強く出る人への投与を避けることが可能になる。

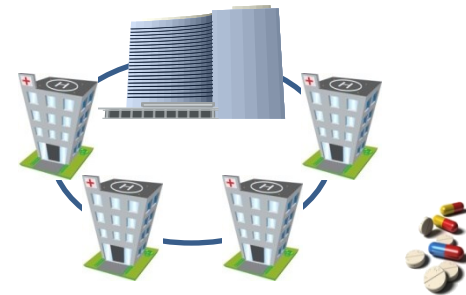
② がん治療薬の適応拡大のための治験

(例: 胃がんで承認されている薬を、膵がんにも承認するため効果を確認する)

③ 早期治療を可能とするがん診断薬等の非臨床試験・治験

研究事業の実施体制

日本における治験・臨床研究体制の整備を進めている早期・探索的臨床試験拠点整備事業、臨床研究中核病院整備事業等と連携し、非臨床試験や医師主導治験を実施する。



血液がん等に対する造血幹細胞移植の最適化の推進 (5.3億)

- 患者の疾病の種類やステージに最適化された早期治療の実践
- 血液がんを含む血液難病に対する有効な3つの治療法(骨髄、末梢血幹細胞、臍帯血)を実践する拠点病院を整備

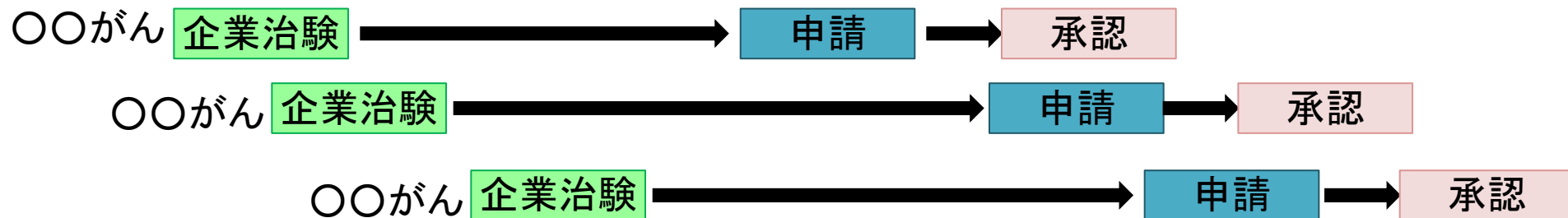


- 治療成績の向上
- 造血幹細胞移植に関する研究促進基盤の整備

開発・審査体制の充実(5億)

- がん治療薬について審査員と研究員が一体となった実用化推進及びガイドラインを整備する。

がん領域における開発の流れと課題



- ・科学的根拠(基礎研究、非臨床試験)に基づいた癌種の選定。
 - ・優先順位の決め方には、患者数の多い癌種、競合品の開発状況や、各癌種での治療ライン、既存の標準的治療の有無等が影響。
- (複数の癌種で同時併行で臨床試験を動かすことは、メガカンパニーにとっても困難)

多数の癌腫を同時に開発するためには、

- ・企業が他の癌腫の治療を実施しており、すぐには取組むことができないような癌種については、公的研究費により、アカデミアのグループが企業から製剤の提供を受けつつ、医師主導治験、先進医療(臨床研究)等を実施する必要がある。

根本的解消のためには、一番最初の開発の早期着手、早期適応拡大を早めるしかない。

最近の承認関連の通知について

自ら治験を実施しようとする者による薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて(平成24年2月21日付薬食審査発0221第1号)

「自ら治験を実施しようとする者による薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて」(平成20年8月15日付け薬食審査発第0815001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)等を改正



多施設共同の医師主導治験の手続きを効率化

原則として、1名の治験調整医師(届出代表者)が代表して、共同で実施する治験責任医師と連名で治験計画届書を届け出ることとし、この場合、

- 届出代表者が、当局への変更届、有害事象報告等を代表して届け出ればよく
- 届出代表者以外の者の記名押印等を不要とした。
- 治験実施医療機関(治験責任医師)を追加する場合も変更届でよいこととした。

*「届出者の氏名」欄は、共同で実施する治験責任医師すべての氏名を記載すること。
なお、届出代表者の氏名を初めに記載し、隣に(届出代表者)と記載すること。

薬食発0731第2号
保発0731第7号
平成24年7月31日

各都道府県知事 殿

地方厚生（支）局長 殿

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

日本製薬工業協会会長 殿

日本医療機器産業連合会会長 殿

独立行政法人国立高度専門医療研究センター理事長 殿

独立行政法人国立病院機構理事長 殿

文部科学省高等教育局医学教育課長 殿

厚生労働省医政局長

厚生労働省医薬食品局長

厚生労働省保険局長

厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて

(1) 審査及び実施後の再評価までの流れ

ポイント	具体的な内容	通知文書の関連部分
先進医療 A 及び先進医療 B の分類について	<p>第 2 項先進医療と第 3 項先進医療の分類から、先進医療 A と先進医療 B の分類とする。</p> <p>なお、先進医療 B については、技術的妥当性等の評価については、外部機関における評価を実施可能とする。</p>	<p>(先進医療 A)</p> <p>1 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴わない医療技術（4 に掲げるものを除く。）</p> <p>2 以下のような医療技術であって、当該検査薬等の使用による人体への影響が極めて小さいもの</p> <p>(1) 未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術</p> <p>(2) 未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術</p> <p>(先進医療 B)</p> <p>3 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴う医療技術（2 に掲げるものを除く。）</p> <p>4 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの。</p>

第 32 回高度医療評価会議	資料5
平成 24 年6月 27 日	

(2) これまでも審査の要件としていたが、本通知にて改めて明記したもの

ポイント	具体的な内容	通知文書の関連部分
先進医療Bに求められる水準について	試験計画のデータの信頼性については、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(平成9年厚生省令第28号。以下「GCP省令」という。)等を参考にする。	<p>○ 試験計画(試験期間、症例数、評価基準等に関する記載を含む。)については、過去の使用実績等における有効性及び安全性に関する知見に応じて、予定試験期間、予定症例数、モニタリング体制、実施方法、文書の保存期間等を設定すること。</p> <p>○ 試験計画のデータの信頼性については、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(平成9年厚生省令第28号。以下「GCP省令」という。)等を参考にすること。</p>
医薬品・医療機器を用いる医療技術の取扱いについて	数例以上の当該施設での臨床使用実績が必要とされているが、早期・探索的臨床試験拠点、臨床研究中核病院等の高度な臨床研究が実施できる医療機関で、当該医療技術を有効かつ安全に実施できることが判明した場合には、数例以上の当該医療機関での臨床使用実績の要件を効率化する。	<p>関係する法令又は指針の遵守の下で行われた当該施設において数例以上の臨床使用実績があること及びその1症例ごとに十分な検討がなされていることが必要である。</p> <p>ただし、これを満たさない場合であっても、申請された個々の医療技術の特性に応じて、早期・探索的臨床試験拠点、臨床研究中核病院等の高度で質の高い臨床研究を実施することができる医療機関において、当該医療技術を有効かつ安全に実施できることが明らかである場合には、この限りではない。</p>
医薬品又は医療機器の入手等について	未承認等若しくは適応外の医薬品又は医療機器の入手は、「臨床研究において用いられる未承認医療機器の提供等に係る薬事法の適用について」(平成22年3月31日付薬食発0331第7号)及びそのQAの考え方に基づいて行うこと。	未承認等若しくは適応外の医薬品又は医療機器の入手については、「臨床研究において用いられる未承認医療機器の提供等に係る薬事法の適用について」(平成22年3月31日付薬食発0331第7号)及び「臨床研究において用いられる未承認医療機器の提供等に係る薬事法の適用について」に関する質疑応答集(Q&A)について」(平成23年3月31日付薬食監麻発0331第7号)の考え方に基づき、適切に行うこと。

<p>先進医療による成果の活用について</p>	<p>薬事承認申請に資するものとして、先進医療による成果を活用する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ 治験に先立って実施される未承認医薬品や再生医療、個別化医療に係る先進医療の成果については、薬事戦略相談を活用することにより、薬事承認申請の効率化を可能とする。 ○ 適応外薬に係る先進医療の成果については、国際的な論文等として公表された場合、効能追加に係る薬事承認申請の効率化を可能とする。 ○ 未承認又は適応外医療機器に係る先進医療の成果については、国際的な論文等として公表された場合、薬事承認申請の効率化を可能とする。なお、薬事戦略相談を活用することも可能である。
-------------------------	--	---

3. 今後のスケジュール

- 平成 24 年 6 月 27 日 (水) 高度医療評価会議への報告
- 平成 24 年 7 月中 先進医療専門家会議への報告
- 〃 中医協への報告
- 〃 先進医療通知発出
- 平成 24 年 10 月 1 日 (月) 先進医療・高度医療の一本化の施行

③ 技術の進歩に対応する薬事承認審査・安全対策の向上

予算案：21億円

【背景】 社会保障・税一体改革成案で、医療イノベーション、ライフイノベーションの推進、ドラッグ・ラグ、デバイス・ラグの早期解消などの諸改革が求められている。また、第4期科学技術基本計画(平成23年8月19日閣議決定)においても、これらの諸改革の実現のために、レギュラトリーサイエンス※の充実・強化による審査指針・基準の策定や人材の養成・確保等が求められている。

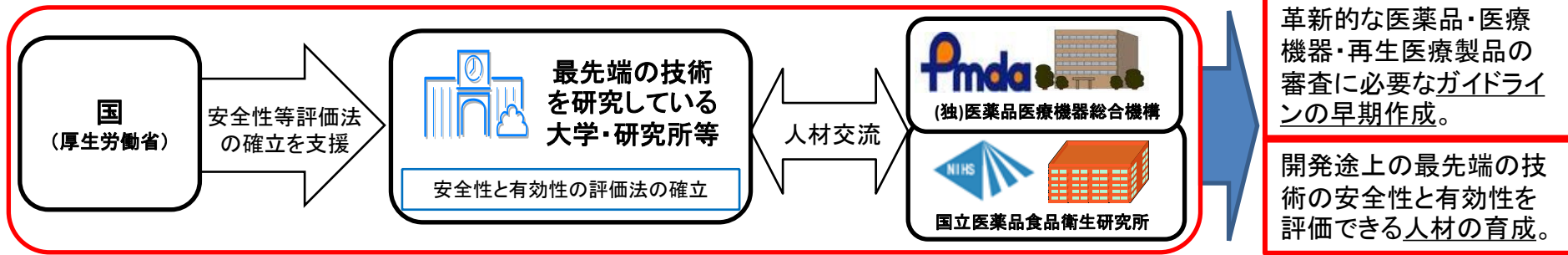
※ レギュラトリーサイエンス： 科学技術の成果を人と社会に役立てることを目的に、根拠に基づいた確かな予測、評価、判断を行い、科学技術の成果を人と社会との調和の上で最も望ましい姿に調整するための科学(平成23年8月19日閣議決定「科学技術基本計画」より)

(1) 革新的医薬品・医療機器の安全性と有効性の評価法の確立、人材の育成【11.9億円】

- 最先端の技術を研究している大学等におけるレギュラトリーサイエンスを基盤とした安全性と有効性の評価法の確立を支援。
- 併せて、大学等、国立医薬品食品衛生研究所(NIHS)、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)等の中で人材交流を行い、人材を育成。

(2) 革新的医薬品・医療機器の承認審査の迅速化に必要なガイドラインの作成に向けた研究の推進等【3.7億円】

最先端の技術を研究している大学等における成果も活用し、NIHS・PMDAにおいて審査に必要なガイドライン作成の基盤となるレギュラトリーサイエンス研究を推進等。



(3) 新技術の未知のリスクに対応する安全対策の強化【3.5億円】

- PMDAにおいて大規模医療情報データベースを安全対策に活用するための分析手法を開発。
- 独立行政法人国立成育医療研究センターに「小児と薬情報センター」を設置し、小児への医薬品使用情報を収集。

(4) 医薬品・医療機器の生産・流通のグローバル化への対応【1.8億円】

- PMDAにおいて海外主要国における医薬品・医療機器の承認情報を収集・整理し、データベースを構築。
- 個人輸入される偽造医薬品等による健康被害や医薬品等の不正輸入に関する情報を収集するホットラインの設置と、消費者に偽造医薬品等に関する注意啓発を実施。

選定結果

医薬品分野

- ・北海道大学大学院薬学研究院(がん、ナノテクノロジー)
- ・東北大学大学院薬学研究科(ゲノム薬理学)
- ・東京大学医学部附属病院(アルツハイマー病、臨床評価)
- ・**国立がん研究センター中央病院(がん、個別化医療、分子イメージング)**
- ・国立成育医療研究センター病院(小児疾患、遺伝子治療薬)
- ・京都大学大学院医学研究科(アルツハイマー病、非臨床評価、薬剤疫学)
- ・**名古屋市立大学大学院薬学研究科(がん、個別化医療)**
- ・大阪大学大学院薬学研究科(核酸医薬)

医療機器分野

- ・東北大学大学院医工学研究科(がん、電磁波・超音波治療装置)
- ・筑波大学医学医療系(整形・歯科領域、コンビネーションプロダクト)
- ・国立がん研究センター東病院(がん、次世代型内視鏡システム)
- ・東京大学大学院工学系研究科(低侵襲治療機器)
- ・早稲田大学先端生命医科学センター(TWIns)(定量的評価法、国産人工弁)
- ・国立循環器病研究センター(次世代型循環補助装置)
- ・九州大学大学院医学研究院(循環器疾患、次世代型治療機器)

再生医療分野

- ・北海道大学大学院医学研究科(脳梗塞の再生医療)
- ・国立成育医療研究センター(ES細胞)
- ・千葉大学大学院医学研究院(脊髄損傷の再生医療)
- ・京都大学iPS細胞研究所(iPS細胞、血小板等)
- ・大阪大学大学院医学系研究科(心筋シート、角膜シート、軟骨再生等)
- ・先端医療振興財団(加工細胞の品質評価法)

革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業

バイオマーカーを活用した 分子標的薬の有効性・安全性の効率的評価法の確立

ゲノムバイオマーカーを用いて分子標的
薬の開発で世界をリードする

名古屋市立大学
薬学研究科、医学研究科
市立大学病院

ヒアリング出席者

宮田直樹(総括代表者)、頭金正博(総括研究代表者)、飯田真介(副総括研究代表者)

目標とする体制

バイオマーカーを活用した分子標的薬の有効性、安全性の効率的評価法の確立

名古屋市立大学大学院薬学研究科
研究科長 宮田直樹 (申請者、総括代表者)

分子標的薬を対象とした有効性・安全性予測ゲノムバイオマーカーの同定と評価

安全性における民族差評価を効率的に行う方法の確立

名古屋市立大学 頭金正博 (総括研究代表者)

抗がん剤臨床
研究グループ
・モガムリズマブ
・ボルテゾミブ

医学研究科 腫瘍・免疫内科学分野
大学病院 血液・膠原病内科
部長 飯田真介 (副総括研究代表者)
・愛知医科大学教授 上田龍三
・薬剤部部長・教授 木村和哲
腫瘍治療のための分子標的薬 (抗体薬、プロ
テオソーム阻害薬等) の臨床研究でのバイオ
マーカーを活用した有効性と安全性の評価

薬学研究科 医薬品安全性評価学分野
教授 頭金正博 (総括研究代表者)
・金沢大学・薬・教授 横井毅
・京大・ゲノム医学センター教授 関根章博
1. 分子標的薬による免疫性副作用等の
バイオマーカーの同定
2. 国際共同研究による、各民族での関
連性と多型頻度の調査

副作用試料収
集グループ
・薬物性肝障害
・間質性肺炎

創薬基盤科学研究所

未定*

腫瘍・免疫内科
特任助教 伊藤旭

臨床試験管理センター
認定CRC 鈴木美世子

医薬安全科学部
室長 前川京子

臨床薬学分野
准教授 中村克徳

未定**

PMDA レギュラトリーサイエンス
推進部課長 宇山佳明
・分子標的薬の開発試験におけ
るゲノムバイオマーカー利用に
関するガイドライン案の策定
・国際共同治験におけるゲノムバ
イオマーカーの民族差に関する
ガイドライン案の策定

PMDA
(オミックスプロジェクトチーム)

国立衛研 医薬安全科学部
部長 齋藤嘉朗
・ゲノムバイオマーカーの適格性を
確保するために必要な試料品質要
件の検討
・ゲノムバイオマーカーの探索・検証
に関する方法論・基準等の検討
・ゲノムバイオマーカーに関する実
験科学的レギュラトリーサイエンス
に関する総合的検討

連携大学院 (名市大・薬)
医薬品質保証学分野客員教授 奥田晴宏
同 客員教授 佐藤陽治

将来的な発展

- ・レギュラトリーサイエンスを
基盤とするバイオマーカー
臨床研究部門の設置
- ・トランスレーショナルリサー
チへの貢献
- ・PMDA、NIHSとの恒久的な
人事交流

*抗がん剤の審査およびバイオマーカーの
評価に係わっているPMDAオミックスプロ
ジェクトチームメンバーの派遣を希望する。
**特任助教クラスを国立衛研に派遣する

精度管理について

(業務手順書等)

第4条 治験の依頼をしようとする者は、治験実施計画書の作成、実施医療機関及び治験責任医師の選定、治験薬の管理、副作用情報等の収集、記録の保存その他の治験の依頼及び管理に係る業務に関する手順書を作成しなければならない。

〈第1項〉

4 治験依頼者は、治験に係る検体等の検査機関(当該実施医療機関の検査室等を含む。)において、検査が適切に実施されて治験に係るデータが信頼できることを保証するため、当該検査機関における精度管理等を保証する記録等を確認すること。

* 医師主導治験も同様(第15条の2)

パブリックコメント回答

- ・なお精度管理等を保証する記録等の確認を求めたものであり、確認の方法は治験依頼者又は自ら治験を実施する者と実施医療機関が取り決めるものだと考えます。
- ・「検査機関」とは、実施医療機関の検査室も含まれます。

まとめ

- 治験環境の改善（GCPの運用についても対応）
- 規制当局側も審査体制の充実に対応中

今後の取組

- 国際競争力、国際協調力の同時強化、
（国際共同治験、同時申請等における協調）
- ドラッグラグの根本的解消と医療の質の向上
（医師主導治験、先進医療の一体的活用）
→ 早期の薬事戦略相談を推奨
- レギュラトリーサイエンスの人材育成・人材交流
（個別化医療に対応するための体制の強化）