

## Ⅱ. 分担研究報告書 (成川 衛)

令和5年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

「臨床試験が実施困難な希少疾患等に対する医薬品の迅速な国内導入を  
図るための薬事承認審査制度の構築に向けた調査研究」

## 分担研究報告書

日米欧における医薬品の条件付き承認制度に関する研究

研究分担者 成川 衛（北里大学薬学部教授）

### 研究要旨

本分担研究では、欧州の条件付き承認制度に係る実態の調査、米国で迅速承認制度に基づいて上市された医薬品に係る医療現場での運用や医療保険の取扱い等に関する調査、日米欧における条件付き承認（迅速承認）制度の比較等を行い、今後、日本において条件付き承認制度をより適切に運用していく上での課題の検討を行った。現在、我が国では、十分な臨床試験の実施が困難な希少疾患等に対する医薬品の迅速な国内導入を図るための薬事制度の構築という視点から、条件付き承認制度のあり方について検討が行われている。本研究で得られた欧米での類似制度の運用状況やその改善に向けた議論等も参考にしながら、我が国における条件付き承認制度をより積極的に運用していくための検討を行っていく必要がある。

### A. 研究目的

我が国では、2019年の医薬品医療機器等法の改正により条件付き承認制度が法制化されたが、これまでの同制度に基づく承認事例は、法制化前の行政通知での運用に基づく5品目に限られ、今後、より積極的な適用が期待されている。一方、米国では、検証的試験が実施される前に代替（サロゲート）エンドポイントの結果に基づいて画期的な新薬を承認する Accelerated Approval（迅速承認）制度の活用が進んでおり、1992年の制度化以降、約300品目（適応）に対して適用されている。欧州においても、2006年に Conditional Marketing Authorisation（条件付き承認制度）が導入され、これまでに約70件の適用事例がある。

こうした背景のもと、本研究では、(1) 欧州の条件付き承認制度に係る実態の調査（承認時の根拠資料、付される条件及び条件への

対応状況、取り消しとなる場合の要件など）、(2) 米国で迅速承認制度に基づいて上市された医薬品に係る医療現場での運用や医療保険の取扱い、同制度に対する製薬企業等の評価に係る調査、(3) 日米欧における条件付き承認（迅速承認）制度に係る法的枠組みの比較を行い、今後、日本において条件付き承認制度をより適切に運用していく上での課題の検討を行うことを目的とした。

### B. 研究方法

(1) 欧州における条件付き承認制度に関する調査（別添1）

欧州において条件付き承認制度に基づき承認された医薬品に関する情報を、欧州医薬品庁（EMA）ウェブサイト、公表論文等に基づいて調査し、その概要を整理した。

(2) 米国の迅速承認制度及び同制度に基づき承認された医薬品に係る運用状況の調査  
大手グローバル製薬企業3社の米国薬事部門担当者に米国迅速承認制度に関する質問票(別添2)を送付し、聴取した情報をまとめた。

(3) 日米欧における条件付き承認制度に係る法的枠組みの比較

条件付き承認制度に関する医薬品医療機器等法及び関連する通知、米国食品医薬品法及び関連する連邦規則やガイドライン、欧州規則等を調査し、その法的枠組みについて日米欧で比較した。(別添3)

## C. 研究結果

(1) 欧州における条件付き承認制度に関する調査(別添1)

条件付き承認制度が開始された2006年以降2022年末までに同制度に基づいて承認された品目(適応)は82件あった。近年になるほど承認件数は増加傾向にあり、pandemic等の特別な状況下で承認された10件を除いた集計では、ATC分類のL(抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬)に分類される品目が49件(68%)と最も多く、次いでJ(全身用抗感染薬)が9件(12.5%)であった。条件付き承認から正式承認に移行した品目が計27件(37.5%)あった一方、承認が取り下げられたものが4件(5.5%)あった。

(2) 米国の迅速承認制度及び同制度に基づき承認された医薬品に係る運用状況の調査  
米国迅速承認制度に係る運用状況等について、大手グローバル製薬企業3社の米国薬事部門担当者から聴取した情報を以下にまとめた。

1. 迅速承認制度に基づく承認取得を希望する場合、企業側から食品医薬品局(FDA)

に提案するのか、FDAからの打診を待つのか。そのような対応はいつ頃開始されるか。

→ 企業側から提案する。承認申請用試験(代替エンドポイント使用)の開始前に、試験デザインについてFDAの合意を得るのが通常である。(End of phase I meeting時など)

2. 迅速承認の条件とされた検証的試験のFDAへの定期的な進捗報告は、どの程度厳密に運用されているか。それがスケジュールから遅れている場合、FDAから指導等は行われるか。

→ 検証試験の進捗報告の手続きは厳密に運用されている。FDAからガイダンス文書が示されており、企業はスケジュール変更等のためにFDAと相談できる。

3. 迅速承認の条件とされた検証的試験について、当該薬剤が医療保険で使用可能であるため被験者の確保が難しくなるなど、実施にあたっての課題はあるか。

→ 被験者確保の面での課題は多い。このため、迅速承認の適応よりも広い適応(例:抗がん剤について、より早期の治療ライン)で検証的試験を行う、迅速承認後も同じ試験を継続してより長期間の臨床エンドポイントを評価するなどの工夫をしている。

4. 迅速承認が取り消された場合、企業から医療従事者や患者に対して何らかの対応が求められるか。

→ 製品自体の承認取消/一部効能の取消、有効性/安全性上の理由による取消など様々なパターンがある。規制上、企業にそのような対応は求められていないが、当該製品によるベネフィットを享受している患者に対しては、何らかの対応がなされるこ

とが多い。(例：迅速承認が取り消された抗がん剤について、一定の条件を満たす患者にはコンパッションエートユースプログラムにより継続使用の機会を確保するなど)

5. 迅速承認された医薬品と通常承認された医薬品とで、医療保険における取扱いに違いはあるか。  
→ 違いはない。例外的に、アルツハイマー型認知症に対する薬剤において、検証的試験への参加者のみが Medicare でカバーされたとの事例があった。
6. 迅速承認された医薬品については、医療現場での取扱い状況（患者への説明など）に何らかの違いはあるか。  
→ Labeling に、この適応は代替エンドポイントの結果に基づき迅速承認されたものであること、検証的試験の結果に基づいて承認が見直されることが記述される。
7. 迅速承認制度に対する医療関係者、患者の評価はどうか。  
→ 一般的な評判はよい。迅速承認後の検証的試験の早期終了を含む、本制度の強化に向けた動きは、患者・医療従事者も歓迎している。

### (3) 日米欧における条件付き承認制度に係る法的枠組みの比較（別添 3）

日本の条件付き承認制度は、2017年に従来の運用が行政通知<sup>1)</sup>として文書化されたことに始まる。その後、2019年（令和元年）医薬品医療機器等法改正により「条件付き承認制度」として法制化され、現在に至っている。対象とされるのは希少疾病用医薬品など「医療上特にその必要性が高いと認められる医薬品」であり、それに対する「検証的臨床試験の実施が困難であるとき又はその実施に相当の時間を要すると判断されるとき」

と規定されているのが特徴である。これまでの本制度に基づく承認事例は5件（抗悪性腫瘍薬4件、遺伝性筋疾患治療薬1件）にとどまり、いずれも上述の法制化以前の承認である。

- 1) 「医薬品の条件付き早期承認制度の実施について」（平成29年10月20日 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）

米国の迅速承認（Accelerated Approval）制度は、AIDSの流行を背景に、重篤又は生命を脅かす疾患に対する有望な治療を迅速に承認することを目的に1992年に導入されたものである。臨床上の有益性を合理的に確からしく（reasonably likely）予測できる代替エンドポイントの結果に基づいて承認するとされているのが特徴である。迅速承認を取得した企業は、当該薬剤の臨床上の有益性を検証するための市販後臨床試験の実施が求められ、それが確認されると通常承認に移行する。一方、それが達成されない場合に適用される迅速な承認取下げの手続きも定められている。迅速承認された製品のlabelingにはその旨が記載されるとともに、市販後臨床試験の実施状況は定期的にFDAに報告され、公表される。

欧州の条件付き承認（Conditional Marketing Approval）制度は、重篤又は生命を脅かす疾患に対する薬剤又はパンデミック等の緊急な状況に使用される薬剤について、データが不完全ではあるもののベネフィットがリスクを上回る（当該医薬品を迅速に提供することによる国民の健康への利益が大きい）と判断された場合に、条件を付して承認する制度であり、2006年に導入された。承認取得企業は、市販後に、ベネフィットがリスクを上回ることを確認する試験の実施が求められ、それが確認されると通常承認に移行する。欧州では、通常承認された新薬につ

いては承認から5年後に承認の更新が必要となるが、条件付き承認については1年ごとに承認の更新が必要となることが特徴である。条件付き承認された製品の添付文書にはその旨が記載される。

米国の迅速承認制度を巡っては、最近、代替エンドポイント及びその臨床効果との関係、検証的試験の終了までの時間、それがうまく行かなかった場合の取下げ手続きなどに監視の目が向けられており、より適切な運用に向けた種々の議論が展開されている。医学雑誌に掲載された見解論文の概要を以下に示す。<sup>2,3)</sup>

- 迅速承認制度は、最近10年では約85%が抗がん剤に適用されてきた。抗がん剤の場合は、単群試験での奏効率及び奏効期間のデータに基づいて迅速承認を受けるものが多い。
- PD-1/PD-L1抗体製剤は、従来の薬剤とは異なり奏効率自体は高くなく、奏効率と臨床効果との関連も明確ではない。これらの中には、迅速承認後の検証的試験で臨床効果の検証ができなかったにも関わらず、承認が継続されているものもある。
- 検証的試験の早期終了のためには、迅速承認時に検証的試験が開始されていることが望ましい。

また、2023年3月には、FDAから、抗悪性腫瘍薬の迅速承認における課題に対応するためのガイドライン案が示された。概要を以下に示す。<sup>4)</sup>

- 悪性腫瘍領域における迅速承認には、単群試験のデザイン及び奏効率のエンドポイントがよく用いられてきたが、これには様々な限界が存在する。
- このため、迅速承認の取得のためには無作為化比較試験を実施することを推奨する。これには以下の2つの手法がある。

① 2本の無作為化比較試験を行い、1本で奏効率のような短期間のエンドポイントを評価し、もう1本で無増悪生存期間又は全生存期間など長期のエンドポイントを検証する。この場合、検証的試験は迅速承認時まで十分に進行しているべきである。検証的試験は、同じ癌でもより早期の治療ラインの患者を対象にすることも許容される。

② 1本の無作為化比較試験の中で短期のエンドポイントを評価し、引き続き長期のエンドポイントを検証する。この場合、試験の完全性を維持することが重要である。

- 無作為化比較試験の実施可能性に大きな懸念がある場合など、単群試験が適切な状況もある。

2) “Dangling” Accelerated Approvals in Oncology. N Engl J Med 2021;384:18

3) The On- and Off-Ramps of Oncology Accelerated Approval. N Engl J Med 2022;387:16

4) Guidance for Industry (draft): Clinical Trial Considerations to Support Accelerated Approval of Oncology Therapeutics. US FDA, March 2023

## D. 考察

本分担研究では、欧州の条件付き承認制度に係る実態の調査、米国で迅速承認制度に基づいて上市された医薬品に係る医療現場での運用や医療保険の取扱い等に関する調査、日米欧における条件付き承認（迅速承認）制度の比較等を行い、今後、日本において条件付き承認制度をより適切に運用していく上での課題の検討を行った。

欧州では、条件付き承認制度に基づいて承認される新薬は増加傾向にあり、抗悪性腫瘍薬が多くを占めた。現在のアンメットニーズと革新的な新規治療開発の状況を反映したも

のと考えられる。条件付き承認の後、正式承認に移した品目が4割程度あった一方、承認取消しとなったものもいくつか存在し、同制度が適切に運用されている一つの指標として解釈できる。

米国迅速承認制度に係る運用状況等について、迅速承認医薬品と通常承認医薬品との間で医療保険における取扱いに違いはなく、また、同制度に対する医療従事者及び患者の一般的な評判はよいことが把握できた。迅速承認された医薬品において実施される市販後の検証的試験は、被験者確保の面で課題があり、また、迅速承認が取り消された場合に、企業から医療従事者や患者に対して何らかの対応が規制上求められているわけではないが、例えば一定の条件を満たす患者にはコンパッションエッセンスプログラムにより継続使用の機会を確保するなどの対応事例があり、我が国でも参考にすべきと考える。

条件付き承認制度の法的枠組みに関する日米欧の比較調査においては、日本では「検証的臨床試験の実施が困難又は相当の時間を要すること」が適用条件とされている一方、市販後における有効性の検証の必要性について明確な言及がないこと、米国では代替エンドポイントの結果に基づいて承認することが明示（強調）されていること、欧州では条件付き承認品目については1年ごとの承認更新が必要となることやパンデミック関連の緊急的な承認も制度の対象に含まれることなどが特徴として挙げられる。また、米国の迅速承認制度に関しては、より適切な運用に向けた議論が進んでおり、今後の動向をフォローしていくことが重要と考えられる。なお、米国及び欧州以外の国々、例えばカナダ、スイス、豪州も条件付き（又は暫定）承認制度を有しており、2022年の承認新薬に占める条件付き承認医薬品の割合は、各々11%、33%、30%であることを紹介しておきたい。

5)

現在、我が国では、十分な臨床試験の実施が困難な希少疾患等に対する医薬品の迅速な国内導入を図るための薬事制度の構築という視点から、条件付き承認制度のあり方について検討が行われている。本研究で得られた欧米での類似制度の運用状況やその改善に向けた議論等も参考にしながら、我が国における条件付き承認制度をより積極的に運用していくための検討を行っていく必要がある。

5) Centre for Innovation in Regulatory Science.  
R&D Briefing 88: New drug approvals in six major authorities 2013-2022. June 2023.

## E. 結論

現在、我が国では、十分な臨床試験の実施が困難な希少疾患等に対する医薬品の迅速な国内導入を図るための薬事制度の構築という視点から、条件付き承認制度のあり方について検討が行われている。本研究で得られた欧米での類似制度の運用状況やその改善に向けた議論等も参考にしながら、我が国における条件付き承認制度をより積極的に運用していくための検討を行っていく必要がある。

## F. 研究発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

別添 1. 欧州における条件付き承認制度に関する調査

別添 2. 米国迅速承認制度に関する質問事項

別添 3. 日米欧の条件付き承認制度の概



## 欧州における条件付き承認制度に係る実態調査

研究協力者	母利まゆみ
研究分担者	成川 衛

### 1. 目的

欧州（EU）における条件付き承認（Conditional Marketing Authorisation: CMA）制度の活用状況を分析し、日本の条件付き承認制度の利用促進の可能性を検討することを目的とした。

### 2. 方法

欧州医薬品庁（European Medicines Agency: EMA）の年次報告書から条件付き承認制度に基づく承認品目（適応）を特定し、各品目の審査報告書、製品情報概要等から以下の情報を抽出した：販売名、成分名、適応症、オーファンドラッグ指定の有無、条件付き承認日、通常承認への移行日、条件付き承認の根拠となる臨床試験のデザイン（無作為化、盲検化、主要評価項目、被験者数、試験群数、対照薬、開発相）。また、承認条件として課された臨床試験のデザインに関する情報を、ClinicalTrials.gov 及び公表論文等から収集した。

### 3. 結果

制度開始の 2006 年以降 2022 年末までに条件付き承認制度に基づいて承認された品目（適応）は 82 件あり、このうち pandemic 等の特別な状況下で承認されたものが 10 件あった。承認年代別では、2000 年代が 8 件、2010 年代が 39 件、2020 年代が 35 件と増加の傾向が続いていた。

Pandemic 関連品目を除いた集計では、ATC 分類の L（抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬）に分類される品目が 49 件（68%）と最も多く、次いで J（全身用抗感染薬）が 9 件（12.5%）であった。条件付き承認から正式承認に移行した品目が計 27 件（37.5%）あった一方、承認が取り下げられたものが 4 件（5.5%）あった。

# 欧州Conditional Marketing Authorization の実態調査

## ■ 調査対象

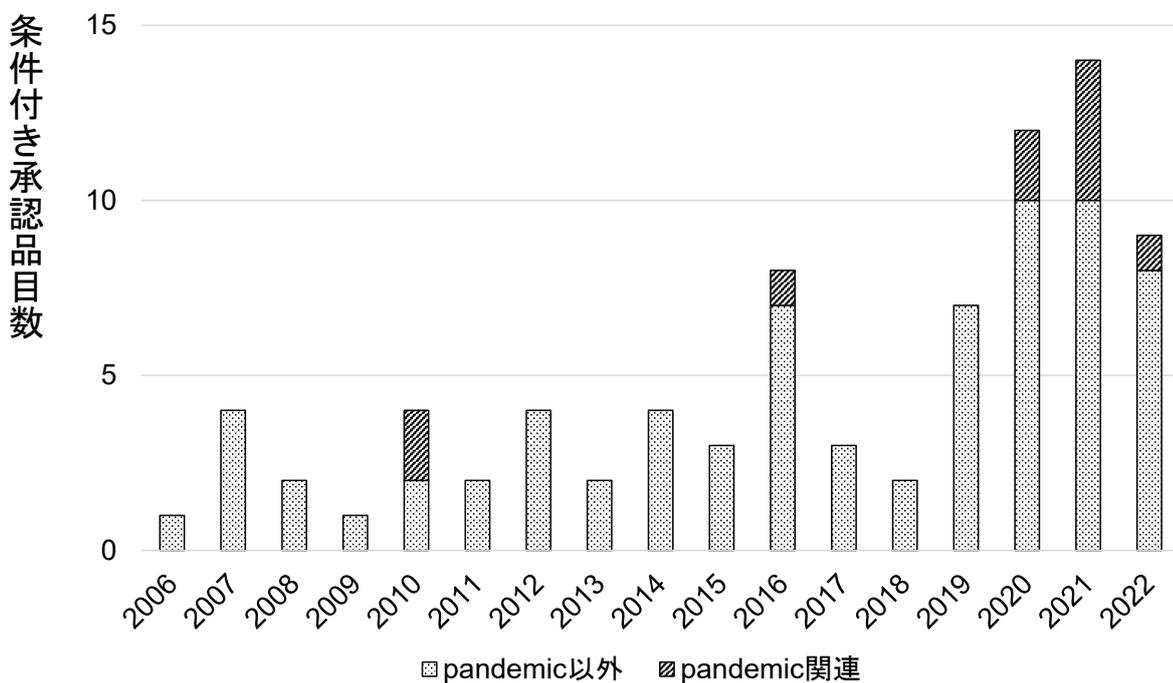
- 制度開始2006年～2022年までにEMA(欧州医薬品庁)において条件付き承認(Conditional Marketing Authorization)された82品目(適応)

## ■ 情報ソース(いずれも公表資料)

- EMAウェブサイト
  - 年次報告書
  - 審査報告書、製品情報概要
- その他、公表論文など

1

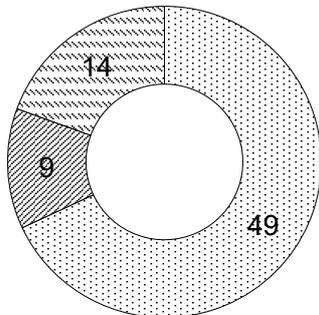
## EUの Conditional Marketing Authorization (1) 承認品目数の推移



2

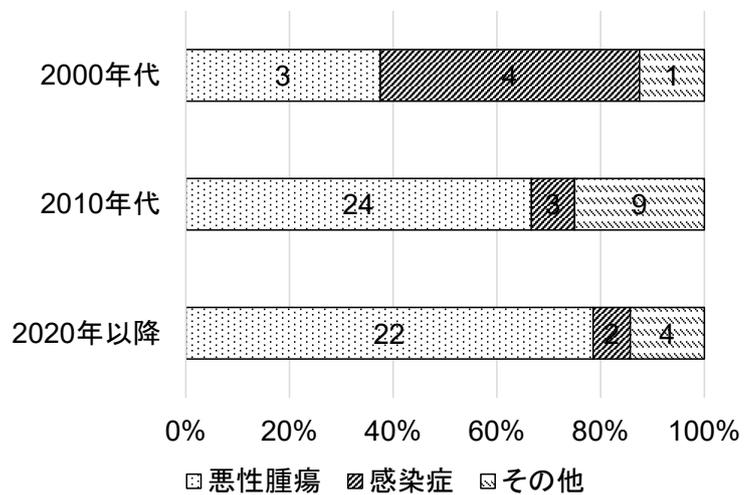
# EUの Conditional Marketing Authorization (2) 承認品目の薬効領域

全体



■ 悪性腫瘍 ■ 感染症 ■ その他

条件付き承認の年代別比較



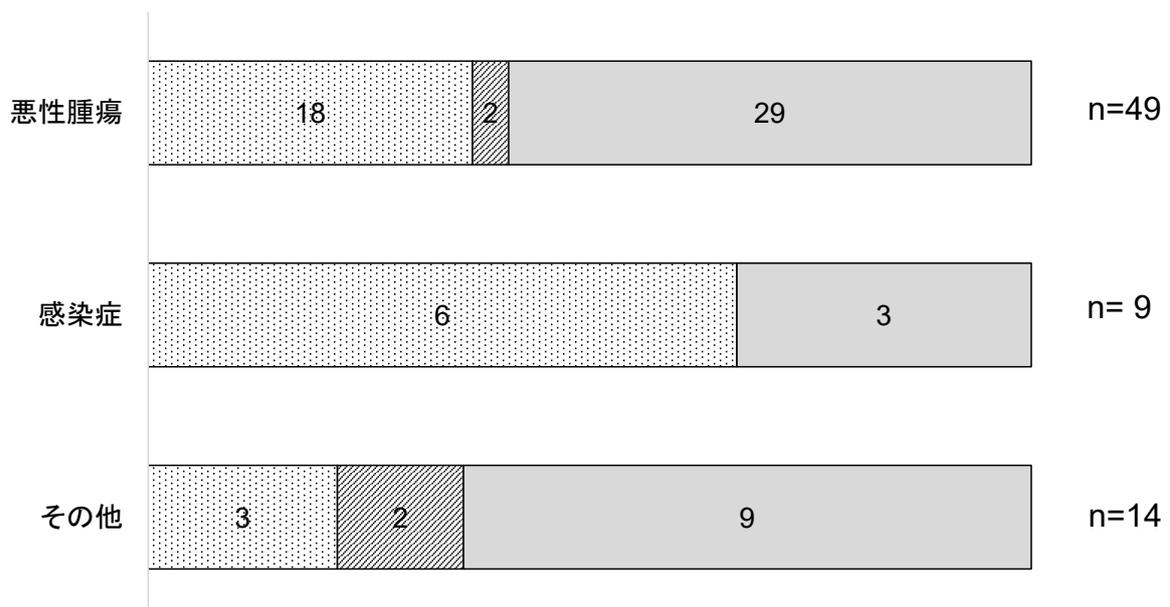
■ 悪性腫瘍 ■ 感染症 ■ その他

(pandemic関連品目を除く)

3

# EUの Conditional Marketing Authorization (3) 条件付き承認後の状況

■ 正式承認 ■ 承認取消 ■ 試験実施中



(pandemic関連品目を除く)

13

4



臨床試験が実施困難な希少疾患等に対する医薬品の迅速な国内導入を図るための薬事承認審査制度の構築に向けた調査研究

(米国迅速承認 (Accelerated Approval) 制度に関する質問事項)

1. 一般に、開発品目について迅速承認制度に基づく承認取得を希望する場合、企業側から FDA に提案をするのですか、それとも FDA からの打診を待つのでしょうか。そのような対応は開発過程のどのあたりから開始されることが多いのでしょうか。
2. 米国で迅速承認の条件として課された検証的試験について、FDA への定期的な進捗報告（従前は年 1 回、法改正後は 180 日に 1 回）が求められますが、これはどの程度厳密に運用されていますか。また、検証的試験が合意したスケジュールから遅れている場合、FDA から指導等が行われますか。
3. 迅速承認制度については、2022 年末に可決された Consolidated Appropriations Act により検証的試験に関する FDA の権限が強化されました。開発企業側から見て、従前と比較して同制度は利用しやすくなったのでしょうか。
4. 迅速承認の条件として課された検証的試験について、迅速承認された医薬品が医療保険で使用可能であるため被験者の確保が難しくなるなど、実施にあたっての課題はありますか。
5. 迅速承認が取り消された品目が生じた場合、その時点で使用している患者に対する継続投与の可否など、取消しにあたっての経過措置はどのように取り扱われていますか。また、製造販売企業から医療従事者や患者に対して何らかの対応が求められるようなことはありますか。
6. 迅速承認された医薬品は、(正式承認医薬品と比べた場合に) 医療保険（民間、公的保険）における取扱いに違いはありますか。
7. 迅速承認された医薬品については、医療現場での取扱い状況（患者への説明など）に何らかの違いはありますか。
8. 迅速承認制度に対する医療関係者、患者の評価について何らかの情報をお持ちでしたらお聞かせください。

A study to support the development of a regulatory framework to facilitate the introduction of new medicinal products for rare diseases into Japan

(Questionnaire regarding Accelerated Approval Program in the US)

1. In general, when a pharmaceutical company seeks to obtain an accelerated approval (AA) for their product in the US, does the company propose the plan to the FDA or wait for an offer from the FDA? When is such a communication usually initiated during the development process?
2. We understand that the company is required to submit a report to inform the progress of the post-approval confirmatory study(ies) to the FDA periodically (annually in the past and currently once every 180 days). How strictly is this procedure operated? Does the FDA provide instructions to the company if the post-approval study(ies) is behind schedule?
3. We understand that the FDA's authority over post-approval confirmatory studies under the AA program has been strengthened by the Consolidated Appropriations Act enacted in 2022. From the drug development company's perspective, has the AA program become more user-friendly than before?
4. Do you find any challenges in conducting post-approval confirmatory study(ies) under the AA program, such as difficulties in ensuring patient enrollment due to the fact that the drug is available with health insurance coverage?
5. If a drug approved under the AA program is decided to be withdrawn, what kind of transitional measures will be taken, such as provision of the drug to patients already treated with the drug, etc. Are there any responsibilities/activities by the company to healthcare practitioners and/or patients that are required in this regard?
6. Are there any differences from health insurance (private/public) point of view, on how drugs approved under the AA program and drugs with regular approval are handled?
7. Are there any differences between drugs approved under the AA program and those that obtained regular approval in terms of how they are handled in clinical practice, such as requirement of explanation to patients about the prescription?
8. We would appreciate it if you could provide us with general reputation from healthcare practitioners and/or patients on the AA program in the US.

# 日米欧の条件付き承認制度の概要

	日本	米国	欧州
	条件付き承認 (医薬品医療機器等法 第14条第5項)	Accelerated Approval (21 CFR Part 314 Subpart H)	Conditional Marketing Authorization (Commission Regulation (EC) No 507/2006)
適用条件	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 希少疾病用医薬品、先駆的医薬品など医療上特にその必要性が高く*、検証的臨床試験の実施が困難又は相当の時間を要する</li> </ul> <p style="text-align: center;">* 重篤な疾患を対象とし、既存の治療法がない又はそれと比較して優れる</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 重篤又は生命を脅かす疾患を対象とする</li> <li>● 適切な代替エンドポイントにおいて、既存治療を上回る有益な治療効果が示される</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 重篤又は生命を脅かす疾患を対象とする(パンデミック等の緊急な状況も含む)</li> <li>● データが不完全ではあるもののベネフィットがリスクを上回る(当該医薬品を迅速に提供することによる国民の健康への利益が大きい)</li> </ul>
市販後の義務など	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 使用の成績に関する調査、適正使用の確保のために必要な措置等の実施</li> <li>● 承認時に指定された期間内に調査成績等を提出し、中間評価を実施</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 臨床効果を証明する試験の実施</li> <li>● 市販後臨床試験の実施状況を定期的にFDAに報告</li> <li>● Labelingに迅速承認された医薬品である旨を記載</li> <li>● 迅速な承認取り下げ手続きの規定あり</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ベネフィットがリスクを上回ることを確認する試験の実施</li> <li>● 条件付き承認の有効期間は1年(更新は可能)</li> <li>● 添付文書に条件付き承認された医薬品である旨を記載</li> </ul>

## 日本の条件付き承認品目

承認日	販売名 (有効成分:製造販売企業)	効能・効果	承認条件への対応
2018/9/21	ローブレナ錠 (ロルラチニブ:ファイザー)	ALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌	対応済み
2018/12/21	キイトルーダ点滴静注 (ペムブロリズマブ(遺伝子組換え):MSD)	マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する固形癌など[効能追加]	対応中
2020/3/25	ビルテプソ点滴静注 (ビルトラルセン:日本新薬)	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	対応中
2020/3/25	エンハーツ点滴静注用 (トラスツマブ デルクステカン(遺伝子組換え):第一三共)	化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌	対応済
2020/9/25	アキシャルックス点滴静注 (セツキシマブ サロタロカンナトリウム(遺伝子組換え):楽天メディカルジャパン)	切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌	対応中

