

薬生薬審発 0331 第 1 号  
令和 5 年 3 月 31 日

各 

都 道 府 県
保健所設置市
特 別 区

 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長  
( 公 印 省 略 )

「特定臨床研究で得られた情報の薬事申請における活用のための研究」の  
総括研究報告書及びこれを踏まえた取扱いについて

臨床研究法（平成 29 年法律第 16 号）の制定時における附帯決議の一つとして「医薬品、医療機器等の開発を推進するため、治験と臨床研究の制度区分と活用方法を明確化して、臨床研究を促進するとともに、臨床研究で得られた情報を、医薬品、医療機器等の承認申請に係る資料として利活用できる仕組みについて速やかに検討すること」が規定されています。

試験計画の立案の段階で、得られる結果を薬事申請に利用することを前提とする場合は治験として行うことが原則であり、特定臨床研究で得られた情報の薬事申請における利用については、治験と同程度の信頼性が確保されている場合や改めて治験を実施することが困難な場合等の限定的な状況において考慮されることが必要です。

今般、別添のとおり、令和 4 年度厚生労働科学特別研究事業「特定臨床研究で得られた情報の薬事申請における活用のための研究」の総括研究報告書がとりまとめられましたので、製造販売業者が特定臨床研究で得られた試験成績を薬事申請に利用する際の参考としていただきますようお願いいたします。

当該報告書では、特定臨床研究として実施された先進医療 B の主な対象疾患としては、悪性腫瘍、神経疾患、内分泌疾患、自己免疫疾患、小児疾患及びそれらの疾患で希少なものが報告されており、加えて、治験としての実施が困難な疾患（小児疾患全般や救急医療等）も報告されています。これらのうち、「治験と同程度の信頼性が確保されている場合や改めて治験を実施することが困難な場合」に該当するものについては、限定的に薬事申請に利用できる可能性があるものの、具体的には、得られた試験成績、治験としての

実施・再現が困難であること、根拠資料の保存状況等を踏まえ、薬事申請資料としての利用可能性が個別に判断されることとなります。

したがって、特定臨床研究で得られた情報の薬事申請における利用を考慮する場合は、医薬品医療機器総合機構の治験相談等を活用し慎重な検討をお願いします。

また、「特定臨床研究で得られた試験成績を医薬品の承認申請に利用する場合の留意点・考え方の例示について（令和5年3月31日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）」においてお示ししたとおり、特定臨床研究で得られた試験成績を評価資料として承認申請に利用する場合には、承認申請における当該臨床研究の位置付け等を総合的に考慮した上で求められる信頼性の水準が判断されます。

つきましては、上記の取扱いについて、貴管内の製造販売業者等に対して周知の程お願いいたします。

なお、本通知の写しについて、別記の関係団体宛てに発出しますので、念のため申し添えます。

別記

日本製薬団体連合会

日本製薬工業協会

米国研究製薬工業協会在日執行委員会

一般社団法人欧州製薬団体連合会

公益社団法人日本医師会

日本医学会

公益社団法人日本歯科医師会

一般社団法人日本病院薬剤師会

公益社団法人日本看護協会

一般社団法人日本CRO協会

日本SMO協会

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

各地方厚生局

別添

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

特定臨床研究で得られた情報の薬事申請における活用に関する検討  
(課題番号: 22CA2004)

令和4年度 総括研究報告書

研究代表者 安藤 正志  
分担研究者 谷口 浩也

令和5年(2023)年3月

## 目 次

### I. 総括研究報告

特定臨床研究で得られた情報の薬事申請における活用に関する検討	-----	1
安藤 正志、谷口 浩也		

#### 別添

表1) 現在評価中の第3項先進医療（先進医療B）の一覧（2022年11月1日時点）

図1) 特定臨床研究で実施された疾患分野  
(2018年8月～2022年10月にjRCTで公開された2,561件)

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）  
総括研究報告書

特定臨床研究で得られた情報の薬事申請における活用に関する検討

研究代表者 安藤 正志 愛知県がんセンター 臨床試験部 部長  
分担研究者 谷口 浩也 愛知県がんセンター 薬物療法部 医長

## 研究概要

医薬品に関する特定臨床研究により得られた研究結果の薬事申請の資料としての活用可能性について以下の検討を行った。

### 1) 臨床研究法施行規則と医薬品の臨床試験の実施の規準に関する省令(GCP 省令)の比較検討

試験治療薬の管理について、臨床研究法では、既承認の薬剤を用いる場合には、試験治療薬等の管理について、GCP 省令と比較して、詳細な規定は存在しなかった。試験の実施に必要な検査の精度管理等を保証する記録等の確認・保存に関する規定は、GCP 省令と異なり、臨床研究法では規定が存在しなかった。モニタリング・監査に関する規定について、臨床研究法では、GCP 省令ほど、詳細な規定は存在しなかった。

### 2) 乳癌に対する S-1 の術後薬物療法の臨床試験 (POTENT 試験) 結果の薬事申請の資料としての活用に関する検討

POTENT 試験は、既承認薬である抗悪性腫瘍薬 S-1 を用いて実施され、再審査期間終了後に先進医療 B の評価がなされ、その後、特定臨床研究として実施された。POTENT 試験の試験成績を薬事申請の資料として活用できるか、入手可能な資料により検討した。その結果、試験成績の信頼性の水準、および論文化の状況を満たしていると考えられた。このため、当該試験結果を薬事申請の資料として活用可能と考えられた。

### 3) 特定臨床研究、および先進医療 B における臨床試験の対象疾患に関する検討

公開中の情報から、特定臨床研究および先進医療 B で実施される試験について対象疾患等を調査した。特定臨床研究が実施された疾患領域としては悪性腫瘍、神経疾患、循環器疾患の順に多く認められたが、その多くが、治験につなげるための探索的な試験に留まった。1)で述べたように治験と特定臨床試験の間には信頼性担保の観点で大きな違いがあるため、承認申請に必要な臨床試験は本邦において治験に限られる一方で、非常に希少な疾患を対象とした試験や治験の実施が困難な疾患（脳梗塞の急性期や救急医療など）については、さらに追加の試験を実施することが困難である可能性もあり、良い結果がえられた場合には薬事申請に利活用できるようにすることが望ましいと考えられた。

上記、1)～3)の検討より、特定臨床研究の試験成績を薬事承認の資料として活用する際に考慮する事項は、以下のとおりであると考えられた。

(1) 薬剤について、

(a) 既承認の薬剤を用いた臨床試験（効能・効果、あるいは用法・用量の追加）であること

(b) 既承認の薬剤の再審査期間について

① 再審査期間中のもの

先進医療 B で評価された特定臨床研究の結果、当該薬の有用性が示され、かつその試験結果が peer review 制度を有する国際的に評価の高い医学誌に掲載されていること

② 再審査期間終了後のもの

・医学薬学上、公知であり、医療上の必要性が高いと考えられるもの

特定臨床研究の資料のみで活用可能、ただし、先進医療 B で評価されていることが望ましい

・医学薬学上、公知でないもの

先進医療 B で評価された特定臨床研究の結果、当該薬の有用性が示され、かつその試験結果が peer review 制度を有する国際的に評価の高い医学誌に掲載されていること

(2) 特定臨床研究について

①試験の実施体制について、研究事務局、データセンター、監査・モニタリング部門、および独立データモニタリング委員会がそれぞれ、独立して指名され、機能していると確認できること、

②データセンターやモニタリング・監査業務を担う部門は、それ相当の実績を有していること、

③試験の主要評価項目に関わる臨床検査は、臨床現場で汎用されているものであること、

④試験成績を薬事承認の資料として活用する可能性について、予め、説明し、同意を取得していること

また、試験計画の立案段階で、得られる結果を薬事申請に利活用することを前提とする場合は、治験として実施することが原則であるものの、悪性腫瘍、神経疾患、内分泌疾患、自己免疫疾患、小児疾患、およびそれらの疾患で希少なもの、さらに、企業主導の治験の実施が困難な疾患（小児疾患全般や急性期疾患、救急医療など）については、特定臨床研究で得られた試験成績の薬事申請への利活用を考慮することが望ましいと考えられた。

## A. 研究目的

国内の医薬品の承認申請において、原則「治験」による臨床成績の提出が求められる。一方で、治験以外の臨床試験で得られた有益な情報を薬事申請に活用する仕組みは未だ整備されていない。2018年4月に施行された臨床研究法(平成29年法律第十六号)では、制定時の附帯決議の一つとして「医薬品、医療機器等の開発を推進するため、治験と臨床研究の制度区分と活用方法を明確化して、臨床研究を促進するとともに、臨床研究で得られた情報を、医薬品、医療機器等の承認申請に係る資料として利活用できる仕組みについて速やかに検討すること」が設定された。2021年1月より、厚生科学審議会臨床研究部会において、同法附則第2条第2項の規定に基づき、法施行5年後の見直しに係る検討が開始され、前述の附帯決議への対応として、同法に規定する「特定臨床研究」で得られた試験成績を薬事申請へ活用する仕組みについて議論されおり、中間取り纏め案としても報告された<sup>1)</sup>。

治験と特定臨床研究は、それぞれが遵守する法律の規定により、作成すべき書類の種類や内容、試験実施に関する医療機関などとの契約、試験データの信頼性担保に係るモニタリングや監査の手順などの規定が異なっている。特定臨床研究の実施基準はICH-GCPに準拠しているが、モニタリングや監査等の規定が異なること(手順や記録すべき文書などが詳細に規定されていない)から薬事申請におけるデータの信頼性担保に課題がある。

一方、治験以外の臨床試験を薬事承認に活用する仕組みとして、医療上の必要性の高い医薬品等を対象に、海外承認等の一定

の科学的妥当性や国内使用実績が認められれば、治験の全部または一部を省略することのできる公知申請が存在する。しかし、公知申請の対象は再審査期間を満了した医薬品等の一部に限定されている。

特定臨床研究では、企業主導の治験と比較して、人的および資金的リソースが乏しく、治験と同程度のモニタリングや監査などの対応を信頼性確保のために要求することは困難な面がある。しかし、対象疾患によっては、治験では得られない貴重な研究データであり、それを最大限活用することは重要である。一般に治験は、参加する医療機関の数や、観察期間の長さに比例して金銭的、人的リソースが必要となる。特に希少疾患やがんの希少フラクションは、症例集積のためにより多くの医療機関の参加が必要となり、製薬企業主導による実施の障壁となる。このような場合に、アカデミア主導で特定臨床研究として実施される場合があり、得られた試験成績が薬事申請に活用できるようになれば、これらの希少疾患に対する治療開発の促進につながることが期待される。また、今回の研究により、特定臨床研究の試験成績を薬事申請に用いる際の要件や留意点が明確化、公表されることにより、臨床研究で得られた情報を、医薬品などの承認申請に係る資料として活用できる制度の策定に繋がると考えられる。

今回、特定臨床研究で得られた試験成績を医薬品等の承認申請資料として活用する可能性について、1つの特定臨床研究をモデルケースとして検討する。今後も同様の申請が見込まれることから、本研究では、早急に申請時の留意点の取り纏め及び指針の策定を目指した。



討を行った。

## B. 研究方法

### 1) 臨床研究法施行規則と医薬品の臨床試験の実施の規準に関する省令(GCP 省令)の比較検討

現行の臨床研究法の施行規則と GCP 省令 2)において、特に試験成績の信頼性に関連すると考えられる項目の比較検討を行い、特定臨床研究の試験成績を薬事申請の資料に用いる際に信頼性の確保のために、追加が必要な事項の有無や留意すべき事項を抽出した。

2) 特定臨床研究として実施された試験成績に基づき承認申請された POTENT 試験の先行事例をもとに承認申請時資料の信頼性担保に求められた点を確認し、アカデミアや製薬業界、行政とも連携の上、指針としての一般化を検討した。

### 3) 特定臨床研究、および先進医療 B における臨床試験の対象疾患に関する検討

特定臨床研究、および先進医療 B において、どのような疾患などを対象として臨床試験が実施されているのかを公開中の情報から検討し、特定臨床研究で実施された試験成績を医薬品の承認・申請資料に活用する際に具体的にどのような疾患（希少疾患など）が対象となる可能性があるのかを考察した。

### 4) 特定臨床研究の試験成績を薬事承認の資料として活用する際に必要な要件についての考察

上記の 1)~3)の検討を通じて、特定臨床研究の試験成績を薬事承認の評価資料として活用する際に必要な要件や留意点を取りまとめた。なお、今回は、医薬品について検

## C. 研究結果

### 1) 臨床研究法施行規則と医薬品の臨床試験の実施の規準に関する省令(GCP 省令)の比較検討

#### a) 特定臨床研究における研究計画書に関する規定について

臨床研究法 第三条の「臨床研究実施基準」における研究計画書に関する規定(臨床研究法施行規則 第十四条)では、研究責任医師が、研究計画書に記載しなければならない事項が規定されている。治験においては、GCP 省令 第七条において、治験実施計画書に記載すべき 13 項目が規定されており、臨床研究法の研究計画書に関する規定と比較して、その内容には明らかな相違は認められない。このため、臨床研究法による研究計画書と治験で用いる治験実施計画書の内容について、試験の科学性、および倫理性について問題となる大きな相違はないと考えられる。一方、GCP 省令 第八条では、治験薬概要書の作成が義務付けられているが、臨床研究法では、治験薬概要書の作成は義務付けられていない。ただし、施行規則 第十四条の研究計画書の項目に臨床研究の背景に関する事項に当該臨床研究に用いる医薬品等の概要に関する事項の記載が必要と示されており、既承認の医薬品を用いた特定臨床研究の場合、試験計画書に試験で用いる薬剤の情報が記載され、さらに当該薬剤の添付文書が掲載されていれば、特定臨床研究の実施には特に支障はないと考えられた。

説明・同意文書について、GCP 省令では

利益相反に関する項目の記載は要求されていないが、臨床研究法では、医薬品等製造販売業者等の関与に関する項目や資金提供に関する項目の記載が求められている（臨床研究法施行規則 第四十六条）。

#### **b) 特定臨床研究における研究の実施体制・運用に関する規定について**

臨床研究法 第三条では、厚生労働大臣は、臨床研究の実施に関する基準を定めることが規定されている。なお、実施基準とは、1.臨床研究の実施体制に関する事項、2.臨床研究を行う施設の構造設備に関する事項、3.臨床研究の実施状況の確認に関する事項、4.臨床研究の対象者に健康被害が生じた場合の補償及び医療の提供に関する事項、5.特定臨床研究に用いる医薬品等の製造販売をし、又はしようとする医薬品等製造販売業者及びその特殊関係者の当該特定臨床研究に対する関与に関する事項、および 6. その他臨床研究の実施に関し必要な事項の 6 項目から構成されている。さらに、臨床研究法施行規則（第八～二十八条、三十六～六十三条）に臨床研究の実施・運用に必要な規則 46 項目が規定されている。特定臨床研究における研究の実施体制・運用に関する規定の各事項は、治験における GCP 省令では、研究責任医師の責務、利益相反や個人情報保護の保護以外は、ほぼ同様の事項が規定されている。

臨床試験の科学的な質と試験データの信頼性の確保のために実施されるモニタリング、および監査は、臨床研究法施行規則 第十七～十九条に規定されている。GCP 省令でも、第二十一～二十三、二十六の七～九、および三十七条で規定されている。モニタリングについて、GCP 省令では、モニター

の要件を手順書に記載すること、モニタリング・監査担当者や規制当局の調査時に全ての治験関連記録を直接閲覧することを治験の契約書および治験実施計画書に記載すること、直接閲覧について被験者の文書同意を取得すること、治験の目的・デザイン・盲検性・被験者に対する危険性のレベル等を考慮してモニタリングの適切な範囲・方法を決定すること、モニターの責務、モニタリングの際に作成する文書等についての規定が定められている。一方、臨床研究法では、研究責任医師のモニタリングに関する責務のみが記載されている。両者ともに、ガイダンスには、モニタリングの手順が記載されているが、GCP 省令では、より詳細に記載されている。

監査については、臨床研究法では、研究責任医師が、「必要に応じて」、研究計画書ごとに監査に関する手順書を作成、手順書・研究計画書に定めるところにより、監査を実施させなければならないと規定されている（臨床研究法第十八条）。このため、GCP 省令と異なり、必ずしもすべての試験で監査の実施は求められていない。監査の手順についても、GCP 省令の方が臨床研究法よりも詳細に記載されている。さらに、モニタリングや監査に必要な書類など、GCP 省令の方がより詳細に規定されている。

GCP 省令 第 4 条 標準業務手順書に関するガイダンスにて、「治験依頼者は、治験に係る検体等の検査機関（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。なお、確認すべき検査の範囲や具体的な

確認方法は、各検査データの当該治験における位置づけ（主要評価項目であるかどうか等）を考慮し、治験依頼者と実施医療機関との間で取り決めること。」と記載されている。さらに、治験においては、検査機関での精度管理等を保証する記録等の確認・保存が求められている。一方、特定臨床研究では、検査機関での精度管理に関する規定はない。

臨床研究法施行規則（第二十五条）では、未承認の医薬品、医療機器、あるいは再生医療等製品の場合は、1) 臨床研究に用いる医薬品等の製造年月日、製造番号又は製造記号その他の当該医薬品等の製造に関する記録、2) 臨床研究に用いる医薬品等を入手した場合には、その数量及び年月日の記録、および 3) 臨床研究に用いる医薬品等の処分の記録、の入手、あるいは作成が義務付けられている。一方、既承認の薬剤を試験薬として用いる際の薬剤管理に関して言及されていない。さらに、GCP 省令では、治験薬または治験使用薬の管理、および治験薬の交付について、第十六～十七条、二十六条の2、3 に詳細な項目が規定されているが、同様の規定は、臨床研究法では存在しない。

倫理審査に関する事項について、臨床研究法施行規則では、認定臨床研究審査委員会（CRB）について、第六十四～八十七条に必要な事項が規定されている。治験でも、GCP 省令 第二十七～三十四条に治験審査委員会に関する事項が規定されており、臨床研究法施行規則と GCP 省令での記載内容を比較すると委員会の設置要件などに相違があるが、委員会の責務や倫理審査業務の内容に明らかな相違は認められない。GCP 省令では治験責任医師から施設長へ

申請後に、施設長が倫理審査委員会に諮問し、その結果に基づき、施設長が承認する。一方、臨床研究法では、研究責任者が CRB へ審査を依頼し、承認後に施設長が試験の実施承認を行う。

総括報告書について、特定臨床研究では、少なくとも、(1) 臨床研究の対象者の背景情報（年齢、性別等）、(2) 臨床研究のデザインに応じた進行状況に関する情報（対象者数の推移等）、(3) 疾病等の発生状況のまとめ、および(4) 主要評価項目及び副次評価項目のデータ解析及び結果、を含めることが規定されている（施行通知2規則第二十四条第2項関係）。一方、省令GCPでは、治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドラインについて（厚生省薬務局審査課長通知 平成8年5月 薬審第335号）にてICH-E3ガイドラインに準拠した必要な記載項目が詳細に規定されている。さらに、総括報告書には、当該治験に係る監査証明書を添付して保存することが規定されている（GCP省令 第二十五条）が、臨床研究法では、総括報告書の提出に際し、監査証明書の提出は求められていない。

### c) 臨床研究法による特定臨床研究と GCP 省令による治験における規定の比較について

臨床研究法による特定臨床研究と GCP 省令による治験における規定を比較検討したところ、上記 a)、および b) で示したように研究計画書に関する規定、および研究の実施体制・運用に関する規定は、両試験で、

大きな相違は認められなかった。臨床研究法は、研究責任医師自らが臨床試験を実施する視点を中心に様々な事項が規定されているが、GCP 省令では、治験を依頼する製薬企業を中心に様々な事項が規定されている（一部、自ら治験を実施する医師主導治験の規定も存在）。このため、GCP 省令では、臨床研究法施行規則と比較して、それぞれの手順や手続きに必要な書類等について詳細に規定されている。特定臨床研究と治験における臨床研究の科学性、および被験者の保護については、それぞれの規定されている事項より、相違は認められないと考えられる。両試験で異なるのは、試験治療に用いる薬剤（治験薬）の管理に関する規定、試験で実施される臨床検査などの精度管理に関する規定、モニタリング・監査に関する規定、および総括報告書の項目に関する規定（GCP 省令ではより詳細に規定）であった。

## 2) 特定臨床研究として実施された POTENT 試験に関する検討

### a) POTENT 試験について

エストロゲン受容体陽性 HER2 陰性乳癌に対する S-1 術後療法 ランダム化比較第Ⅲ相試験(POTENT 試験)<sup>5)</sup>は、当初、「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」(平成 24 年 7 月医政発第 0731 第 2 号、薬食発 0731 第 2 号、保発 0731 号 7 号(平成 25 年 11 月 29 日一部改正)：先進医療通知)に基づき、2011 年 3 月に高度先進医療の指定を受け、国内既承認の経口フッ化ピリミジンである S-1 を乳癌術後の薬物治療に適応外使用した際の有効性、および安全性を検討

する目的で、「先進医療 B」として、2012 年 2 月より開始された臨床試験である(UMIN000003969)。その後、試験治療薬の投与終了に伴い、先進医療の指定は、2017 年 4 月に取り下げられた。その後、試験の経過観察を実施していたが、2018 年 4 月の臨床研究法施行に伴い、2018 年 12 月に特定臨床研究(経過措置対象)として承認された(jRCTs051180057)。

試験の対象は、臨床病期 I から IIIB の浸潤性乳癌の女性(20 歳以上、75 歳以下)の症例で、腫瘍のエストロゲン受容体陽性、および HER2 蛋白陰性で、手術を受け、腋窩リンパ節転移陽性、または腋窩リンパ節転移陰性の再発中間・高リスクの症例であった。治療は、試験治療群 (S-1 を 2 週間投与、1 週間休薬で 1 年間投与と標準的内分泌療法 5 年間の併用) と対象群 (標準的内分泌療法 5 年間) に非盲検無作為化割付された。試験の主要評価項目は、浸潤性乳癌疾患のない無再発生存期間 (IDFS) であった。なお、IDFS は試験責任医師により判定された。副次的評価項目は、全生存期間、遠隔無病生存期間、無病生存期間、および有害事象の発現頻度と程度であった。S-1 の製造販売企業から試験薬(S-1)の薬剤費用、および研究資金が提供された。試験薬は市販の薬剤が用いられた。

試験に必要な登録症例数について、本試験と類似の症例を対象として国内で実施された試験結果より、5 年の無再発生存率を 83%とし、ハザード比 0.70 と仮定し、登録期間を 3 年間、追跡期間を登録終了後 5 年間、 $\alpha=0.05$  (両側)、 $\beta=0.1$  として、1 群 915 例必要となり (必要イベント数は合計 332 例、不適格除外例を考慮し、各群 930 例(両

群 1860 例) を目標症例数と設定された。

試験の実施体制については、研究事務局は、京都大学大学院医学研究科に設置され、中央病理判定事務局は京都大学医学部付属病院、試験事務局は、公益財団法人パブリックヘルスリサーチセンター先端生命医科学研究所に委託、データセンターは CRO のイーピーエス株式会社が委託、さらに監査業務および品質管理部門は、NPO 日本臨床試験支援ユニットが委託していた。また、独立データモニタリング委員会が設置されていた。

全国の 139 医療機関が参加して実施され、2012 年 2 月から 2016 年 2 月までに、試験の適格性を検討された 2,168 例中 1,959 例が無作為化割付された。1,959 例のうち、逸脱は 29 例であり、973 例が試験治療群、および 957 例が対象群であった。本試験は、中間解析が実施され（データカットオフは 2019 年 1 月）、観察期間中央値が 52.2 ヶ月の時点で、浸潤性乳癌疾患の再発は、試験治療群 101 例(11%)と対象群 155 例(16%)であった。試験治療群の対象群に対する IDFS のハザード比は、0.63(95%信頼区間 0.49-0.81,  $p=0.0003$ )であり、中間解析の結果、試験治療群が対象群より、再発抑制の優位性を示していることが確認され、試験の早期中止が決定された<sup>5)</sup>。

#### b) POTENT 試験の試験計画書について

本試験の研究計画書(version 2.2, 2018 年 12 月 CRB 承認)は、臨床研究法施行規則第十四条の規定に従い、概要、目的、背景と根拠、薬物情報、診断基準と病期分類、適格基準、登録・割付、治療計画、有害事象の評価・報告、観察・検査・報告項目とスケジュール、目標症例数と試験期間、エンドポイ

ントの定義、統計解析、症例報告書の入力と提出、各種委員会、倫理的事項、研究資金および利益相反、プロトコルの改訂、試験の終了と早期中止、品質管理・品質保証、研究成果の公表、研究組織、引用文献、付録 1 重篤な有害事象発生時の対応に関する手順書、引用文献、付録 2 再活性化した B 型肝炎に対する支持療法、Appendix A 説明文書・同意書、および B ティーエスワン添付文書の 22 項目と付録 2 項目、および Appendix 2 項目から構成されていた。なお、研究組織の項目には、主任研究者、研究事務局およびデータセンター、プロトコル作成委員、統計解析責任者、独立データモニタリング委員会、実行委員会、調整委員、世話人、顧問、薬剤費用および資金提供と試験協力医療機関が記載されていた。それぞれ、独立した組織で試験の計画、および運用が行われていた。説明・同意文書は、臨床研究法施行規則 第四十六条に規定される説明に必要な事項 18 項目を全て網羅していた。さらに、個人情報取り扱い、提供先の機関名、提供先における利用目的が妥当であること等について倫理審査委員会で審査した上で、当該臨床研究の結果を他の機関へ提供する可能性があることについても記載されていた。

試験開始時、試験治療中、および試験治療終了後に実施される検査は、乳癌に対する病理組織学的検査、ホルモン受容体発現状況、HER2 発現状況、血液学的検査（白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数）、生化学検査（総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニンクリアランス）、心電図、心エコー、マンモグラフィー、必要時の CT などの画像検査であった。これらは、一般臨床で

汎用されている検査であった。

試験データについては、症例報告書の作成、および提出を **electric data capturing (EDC)** によって行っていた。試験責任医師、試験分担医師、協力者は、本試験に登録された全ての症例を対象に試験完了まで、試験の進捗にあわせてデータセンターにデータの提出を行った。協力者が入力を行う場合は、試験責任医師、または試験分担医師が確認していた。データセンターは別に定めた標準業務手順書とマニュアルに従って、提出されないデータの督促、提出されたデータの精査と問い合わせ、問い合わせ結果に基づくデータ修正、データベース管理を行った。さらに、データセンターは入力されたデータを元にモニタリングのための資料を作成し、統計解析のための解析用データセットを作成していた。

品質管理・品質保証の項目には、モニタリングは、「試験が安全に、かつ本試験実施計画書に従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的でモニタリングを実施する。モニタリングは中央モニタリングとし、データセンターに収集された **EDC** のデータ、および症例報告書等を対象に、電子化されたデータの処理結果を参考として、主任研究者、実行委員、**POTENT** 試験プロジェクト事務局とデータセンターが協力して行う。」と記載されており、データセンターによる中央モニタリングが実施されていた。

具体的なモニタリングの項目として、症例単位では、(1) 適格性、(2) プロトコル治療状況（特に中止）、(3) 有害事象（特に重篤な有害事象とその報告状況）、(4) プロトコル治療後の場合は追跡状況（特に生存状

況）、および(5) その他、が設定されていた。

また、群別の集積結果に基づいて、(1) 症例集積状況、(2) 適格性、(3) プロトコル治療状況、(4) 有害事象の発生状況、(5) 追跡状況、および(6) その他、が設定されていた。さらに、登録開始後、約 2.5 年の時点で、群をマスクした状態でイベント発現状況を確認して症例数の再算定や追跡期間延長の必要性を検討する中間モニタリングの実施も規定されていた。

監査については、「本試験が適正に実施されているか否かを確定し、得られるデータの信頼性を保証することを目的として監査を実施する。本研究組織は、本試験の監査 **NPO 法人日本臨床研究支援ユニット** に委託する。監査の実施に際しては、被験者の身元を明らかにする記録および医療情報に関する機密を保全する。」と記載され、独立した組織が監査を実施していた。

試験の記録に関しては、「主任研究者、試験責任医師および分担医師、試験事務局およびデータセンターは、本試験に関する書類について、本試験終了後 5 年は保存する。」と記載され、臨床研究法施行規則 第五十三条の規定を遵守していた。

説明・同意文書については、臨床研究法施行規則を遵守した、

- (1) 試験が研究を伴うこと、
- (2) 試験の目的、
- (3) 試験の方法、
- (4) 被験者の試験への参加予定期間、
- (5) 試験に参加する予定の被験者数、
- (6) 予期される臨床上の利益および危険性又は不便、
- (7) 患者を被験者にする場合には、当該患者に対する他の治療方法の有無およびその治

療方法に関して予想される重要な利益および危険性、

(8) 試験に関連する健康被害が発生した場合に被験者が受けることのできる補償および治療、

(9) 試験への参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者は、試験への参加を随時拒否又は撤回することができること。また、拒否・撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり、試験に参加しない場合に受けるべき利益を失ったりすることはないこと、

(10) 試験への参加の継続について被験者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には速やかに被験者に伝えられること、

(11) 試験への参加を中止させる場合の条件又は理由、

(12) 監査担当者、倫理審査委員会および規制当局等が原医療記録を閲覧できること。その際、被験者の秘密は保全されること。また、同意書様式に被験者が記名捺印又は署名することによって閲覧を認めたことになること、

(13) 試験の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること、

(14) 被験者が費用負担する場合にはその内容、

(15) 試験責任医師または試験分担医師の氏名、職名、連絡先、

(16) 被験者が試験および被験者の権利に関してさらに情報が欲しい場合又は試験に関連する健康被害が生じた場合に照会すべき又は連絡をとるべき実施医療機関の相談窓口、

(17) 被験者が守るべき事項、

(18) 本試験の成果により特許権等が生み

出される可能性があることおよび特許権等が生み出された場合の帰属先、

(19) 本試験に係る資金源、起こりうる利害の衝突および研究者等の関連組織との関わり、

(20) 被験者及び代諾者等の希望により、他の被験者の個人情報保護や当該臨床研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、当該臨床研究計画及び当該臨床研究の方法に関する資料を入手または閲覧することができること、

(21) 個人情報の取扱い、提供先の機関名、提供先における利用目的が妥当であること等について倫理審査委員会で審査した上で、当該臨床研究の結果を他の機関へ提供する可能性があること、

の各項目について記載されていた。さらに、厚生労働省の審査を受け、「先進医療（高度医療）」として実施されることが記載されていた。なお、先進医療の概要については記載されていなかった。さらに、薬剤の承認申請に用いる可能性があること、およびそれに関連して規制当局や製薬企業が臨床研究に関連する資料を閲覧する可能性についても記載されていなかった。

#### c) POTENT 試験成績の承認・申請資料への活用可能性について

POTENT 試験は、その試験成績に基づいて、2022年2月に効能・効果の追加申請が行われ、2022年11月に「ホルモン受容体陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法」の効能・効果で承認された。

2022年11月に公開された審査報告書では、試験の有効性について、主要評価項目である試験責任医師判定によるIDFSの延長

効果が検証されたと結論付けることはできないと考えられた<sup>6)</sup>。その理由は、中間解析の実施手順が適切でなく、さらに試験実施計画書等で規定された時点で最終解析が実施されていないこと、および最終解析後の観察研究において評価可能症例が一部に限られていることなどから、中間解析結果にバイアスが生じた可能性に対する懸念を解消することは困難であったと記載されている。しかし、主要評価項目の IDFS は、対照群と比較して S-1 群で延長傾向が認められたこと、および全生存期間は、対照群と比較して、S-1 群で明らかに短縮する傾向が認められなかったため、POTENT 試験において、S-1 の一定の有効性が認められたと判断された。

特定臨床研究の試験成績を医薬品の承認・申請に利用する場合の留意点・考え方について、2022 年 3 月の厚生労働省による事務連絡<sup>7)</sup>に基づいて、POTENT 試験成績の承認・申請資料への活用の可能性について入手可能な資料より検討を行った。

#### (1) 試験結果の信頼性の水準について

① 研究責任医師が作成した症例報告書からデータセットの作成、集計解析、および解析報告書の作成までの過程の適切性を研究責任医師が適切に説明可能で、申請者が承認申請に利用するにあたり当該手順の適切性を確認可能であること。

→試験実施計画書には、症例報告書の入力と提出、統計解析、研究成果の公表、品質管理・品質保証および研究組織について、明確に記載されており、それらの過程の適切性を研究責任医師が説明することは可能で、さらに当該の手順の適格性の確認は可能と予想された。

② 国内において製造販売承認を取得している医薬品を使用している場合は、当該医薬品について研究責任医師が承認事項に基づく適切な保管等の管理を行うこと。有効性、および安全性評価、ならびに対象者保護の観点から、適切な品質が保持された医薬品が用いられたことを研究責任医師が適切に説明できること(例えば、ロット番号や使用期限、保管条件の遵守状況など適切な記録)。

→POTENT 試験では、試験薬は市販薬が用いられ、ロット番号や使用期限、保管等の遵守に関する記録は残されていなかった。しかし、試験薬である S-1 は、1999 年 3 月に国内で販売が開始された薬剤であり、さらに再審査期間が終了していたため、有効性、安全性、および品質は十分に担保されていたと考えられた<sup>8)</sup>。

③ モニタリングの方法は、リスクや実施可能性に応じて、オンサイトモニタリング、オンサイトモニタリングと中央モニタリングの組合せ、または中央モニタリングを選択することができるが、いずれの場合であっても、その方法を選択した妥当性を研究責任医師が適切に説明できること。

→試験実施計画書には、モニタリングは、「中央モニタリングとし、データセンターに収集された EDC のデータおよび症例報告書等を対象に、電子化されたデータの処理結果を参考として、主任研究者、実行委員、POTENT 試験プロジェクト事務局とデータセンターが協力して行う。」と記載されており、モニタリング項目も明記されている。POTENT 試験は、全国の 139 医療機関が参加し、1,959 例が無作為化割付された大規模な多施設共同試験であり、モニタリ



ングの実施可能性から、中央モニタリングを選択することは妥当であったと思われた。

④ 監査の実施の必要性および方法は、リスクや実施可能性に応じて選択することができるが、いずれの場合であっても、その方法を選択した妥当性を研究責任医師が適切に説明できること。

→試験実施計画書には、「試験が適正に実施されているか否かを確定し、得られるデータの信頼性を保証することを目的として、監査を実施する。」と記載されており、その妥当性は、研究責任医師が適切に説明可能と考えられた。

⑤ モニタリングや監査において実施される原資料の直接閲覧は必ずしも全症例を対象とする必要はないものの、リスクや実施可能性に応じて、症例を抽出する場合の妥当性について研究責任医師が適切に説明できること。

→試験実施計画書の記載内容より、モニタリングでは、原資料の直接閲覧は行われませんが、監査では、「被験者の身元を明らかにする記録および医療情報に関する機密を保全して監査を実施する。」と記載されていた。

⑥ 監査を実施する場合は、研究責任医師とは独立した第三者であることを研究責任医師が適切に説明できること。

→試験実施計画書には、「POTENT 試験の研究組織は、本試験の監査を NPO 法人日本臨床研究支援ユニットに委託する。」と記載されており、独立した第三者にて監査が行われていた。

⑦ 対象者保護の観点から副作用情報の収集状況およびその妥当性を、研究責任医師が適切に説明できること。

→試験実施計画書には、試験中の観察・検

査・報告項目とスケジュール、および有害事象の評価・報告について規定されており、副作用の収集は妥当に行われていたと予想された。

#### (1) 論文化の状況について

特定臨床研究の承認申請に係る資料としての利活用の可否について、信頼性の担保に関する留意点・考え方に加え、特定臨床研究で得られた試験成績の論文化の状況や関連ガイドラインの記載状況等の背景情報も考慮の上、総合的に判断されるものであること。

→POTENT 試験の結果は、世界 5 大医学雑誌の一つである **The Lancet** の関連雑誌で臨床腫瘍学に関する専門誌に 2021 年に掲載された。当該雑誌は、peer review 制度を有し、さらに **impact factor** が 54.433(2021 年時点)であり、国際的に評価の高い医学誌である<sup>9)</sup>。今まで、ホルモン受容体陽性、**HER2** 陰性の乳癌の術後において、化学療法に引き続く内分泌療法に試験薬である **S-1** 併用の有用性を示したエビデンスは存在しなかった。今回の POTENT 試験は、試験の科学性、および信頼性が評価され、さらに、術後内分泌療法における **S-1** 併用の有用性が認められたため、このような医学誌に掲載されたと考えられた。

(2) 特定臨床研究で得られたデータを利用して承認申請を行う場合には、当該特定臨床研究の研究責任医師が、申請者による試験データの利用が可能となるような適切な患者同意を得ていること。

→説明・同意文書には、試験で得られた資料などを第三者へ提供する可能性について記載されていたが、薬剤の承認申請に用いる可能性、およびそれに関連して規制当局や

製薬企業が臨床研究に関連する資料を閲覧する可能性について記載されていなかった。

POTENT 試験の説明・同意文書には、当該試験により試験薬剤の有用性が示された場合に「将来的な保険適用を目指す」などの記載が必要であったと考える。ただし、説明・同意文書には、「先進医療として実施される」と記載されていた。

今回の POTENT 試験は、「先進医療 B」として、2012年2月より開始され、試験治療薬の投与終了に伴い、2017年4月に先進医療の指定が取り下げられた。その後、試験の経過観察期間中の2018年12月に特定臨床研究として試験が継続された。先進医療 B では、未承認、あるいは適応外使用の医薬品、医療機器、もしくは再生医療等製品の使用を伴う医療技術に対して、安全性および有効性を確保するために対象となる医療技術ごとに実施医療機関の要件、倫理審査委員会、臨床研究のデータの信頼性確保のための要件などが規定されており、それらの届出を行い、先進医療評価委員会で評価された後に先進医療と指定される<sup>10)</sup>。このため、POTENT 試験においても試験の信頼性は担保されていると考えられた。

しかしながら、ホルモン受容体陽性、HER2 陰性の再発高リスク例に対する S-1 の有用性に関する審査報告書では、POTENT 試験について、中間解析の実施手順、および解析対象例の選択が適切でなかったことなどが指摘されていた。このため、試験結果の解析方法などについて、第三者を含めた十分な検討を行い、試験実施計画書、解析計画書に予め、必要な事項を規定しておく必要があったと思われた。

以上、入手可能な資料より、POTENT 試

験成績の承認・申請資料への活用可能性について検討を行った結果、

- ① 国内で今回の試験対象と異なる効能・効果で既に承認されており、さらに再審査期間が終了した薬剤を試験薬として用いており、当該薬の安全性について十分な評価がなされていると考えられること
- ② 試験の実施体制について、研究事務局、データセンター、モニタリング・監査部門、および独立データモニタリング委員会がそれぞれ、独立して設置され、さらにデータセンターおよびモニタリング・監査部門は、それ相当の実績を有しており、試験の品質管理が適切に実施され、品質保証が担保されていると考えられたこと、
- ③ 当該試験結果は、peer review 制度を有する海外の著名な医学誌に掲載され、試験の科学性や有効性などが評価されたと考えられること
- ④ 当該研究は、当初、先進医療 B に指定され、その後、特定臨床研究として試験が継続されており、試験の科学性・倫理性や研究を実施する施設の信頼性の水準を満たしていたと考えられること

以上より、今回の POTENT 試験の結果を効能追加の承認申請の資料として活用するのに支障はないと考えられた。

### 3) 特定臨床研究、および先進医療 B における臨床試験の対象疾患に関する検討

特定臨床研究、および先進医療 B において、どのような疾患などを対象として臨床試験が実施されているのかを公開中の情報から検討し、特定臨床研究で実施された試

験成績を医薬品の承認・申請資料に活用する際に具体的にどのような疾患（希少疾患など）が対象となる可能性があるのかを考察した。

#### (1) 特定臨床研究で実施された疾患対象

臨床研究等提出・公開システム (jRCT)による検索では、2022年10月25日の時点で、2,561件が登録されていた<sup>1)</sup>。これらの試験は、2018年8月から2022年10月までにjRCTで公開開始されており、試験の進捗状況については、試験への被験者募集前・中・終了、および研究終了が含まれていた。Web上に公開されている情報から、対象疾患を、循環器疾患、消化器疾患、呼吸器疾患、内分泌疾患、自己免疫疾患、血液疾患（悪性腫瘍以外）、腎疾患、感染症、神経疾患、精神疾患、小児疾患、悪性腫瘍、歯科・口腔外科疾患、耳鼻科疾患、産科・婦人科疾患、泌尿器疾患、皮膚疾患、整形疾患、眼疾患、外科手技（悪性腫瘍、整形外科以外）のみ、およびその他（麻酔科、健常人対象など）に分類した。さらに、対象疾患の希少疾患への該当性は、希少疾病用医薬品等の指定に用いられている基準の一つである“推定患者数が5万人未満”と悪性腫瘍では、“年間の罹患率が、6人/10万人未満”の基準を用いた<sup>12,13)</sup>。また、試験の内容について、web上の公開情報より、主要目的が薬剤の評価とみなされる試験とそれ以外（医療機器、検査、サプリメントなど）に分類した。

疾患別では、悪性腫瘍が全体の35.3%を占めていた。次いで、神経疾患(10.7%)、循環器疾患(6.7%)、内分泌疾患、および消化器疾患(それぞれ、5.7%、および5.8%)が占めていた(図1)。小児のみ、および小児を含む疾患を対象としていると考えられる研究は、

105件(全体の4.1%)であった。

希少疾患が対象と考えられる研究は、178件(全体の7%)であった。そのうち、38件は悪性腫瘍であり、その他の疾患では、神経疾患(24件)、自己免疫疾患(14件)、内分泌疾患(10件)、および小児疾患(9件)が占めていた。

試験の内容について、薬剤の評価とみなされる試験は、全体の52%に認められ、そのうちの630件(47%)が悪性腫瘍であった。その他の疾患で薬剤の評価とみなされた試験で件数の多かったものは、内分泌疾患(92件)、神経疾患(78件)、消化器疾患(65件)、感染症(64件)、自己免疫疾患(53件)、皮膚疾患(43件)、および産科・婦人科疾患(30件)であった。希少疾患で、薬剤の評価とみなされた試験は、145件で、希少疾患を対象とした試験の47%を占めていた。それらの疾患は、悪性腫瘍が85件と最も多く、次いで、神経疾患(16件)、自己免疫疾患(12件)、および内分泌疾患・小児疾患(それぞれ、8件)が占めていた。

#### (2) 先進医療 B として承認され、実施中の医療技術について

厚生労働省による先進医療の各技術の概要 第3項先進医療（先進医療 B）には、2022年11月1日の時点で、55件の医療技術が公開されていた<sup>13)</sup>。対象疾患は、27件(49%)が悪性腫瘍が占めていた(表1)。それ以外の疾患は、血管外科5件、精神疾患・自己免疫疾患・消化器疾患(それぞれ、3件)、神経疾患・眼疾患・泌尿器疾患・呼吸器疾患・耳鼻科疾患・小児疾患(それぞれ、2件)、および産科疾患・整形疾患(それぞれ、1件)であった。

小児を対象としている医療技術は3件で、

遺伝性疾患、新生児疾患、および悪性腫瘍が、それぞれ1件であった。希少疾患は10件で、対象疾患は、悪性腫瘍5件、小児疾患2件、眼疾患・呼吸器疾患・消化器疾患、それぞれ1件であった。なお、希少な悪性腫瘍のうち、1件は小児を対象としていた。

医療技術の内容について、薬剤の評価が22件、薬剤と手技（放射線治療を含む）の評価3件、手術手技3件、医療機器・手技の評価15件、再生医療等製品の評価が8件、および検査の評価が4件であった。希少疾患における評価の内容は、検査1件、医療機器3件、および薬剤6件であった。また、小児疾患における評価の内容は、医療機器1件、および薬剤2件であった。評価される医療技術の承認状況について、適応外が39件、および未承認16件であった。適応外39件の内容は、検査2件、医療機器・手技13件、および薬剤（薬剤と手技の評価を含む）24件であった。適応外の薬剤24件中、再審査期間中の薬剤は2件であった。未承認の医療技術16件の内容は、検査2件、医療機器3件、再生医療等製品8件、および薬剤1件であり、うち2件は、希少疾患を対象としていた。

先進医療Bの医療技術55件中、50件は特定臨床研究による臨床試験を実施中であった。特定臨床研究として実施されていない医療技術は、全て適応外の薬剤や医療機器などを用いており、疾患対象と医療技術の内容は、悪性腫瘍4件（検査2件、医療機器1件、および薬剤と手技1件）と腎疾患1件（手技）であった。

先進医療Bの評価を受け、特定臨床研究で実施されている試験には、国内未承認の薬剤が用いられている試験が存在する。急

性期の脳梗塞に対する血栓溶解薬である遺伝子組換え組織プラスミノゲンアクチベータのテネクテプラゼと既承認のアルテプラゼの比較試験である(jRCTs051210055)。テネクテプラゼは、アルテプラゼと比較して、脳梗塞後の再開通成功率、および機能予後改善効果が高いことが4つの海外比較試験のメタアナリシスで示され、米国や欧州で承認されている<sup>15)</sup>。国内で行われる試験は、発症後4.5時間以内の脳梗塞、主幹脳動脈閉塞が確認され、発症後6時間以内に機械的血栓回収療法が可能な症例を対象にネクテプラゼとアルテプラゼを比較する試験である。予定症例数は、安全性確認パートのネクテプラゼ群と比較試験パートの各群併せて、226例であり、15施設が参加している。試験の登録期間は、2年半が予定されている。脳梗塞や心筋梗塞などの急性期の疾患は、通常、搬送された救急診療科での初期治療が実施され、当該診療科に引き継がれるが、救急搬送される医療機関は、疾患、重症度や地域により異なっている。さらに、様々な地域で突発的に発症する。このため、企業主導治験で実施する際には、治験参加施設の選定や症例集積期間の設定が困難なことが多いと考えられる。このため、これらの急性期疾患の治療を対象とした臨床試験は、企業主導治験として実施することは困難なことが多いと考えられる。さらに、未承認薬を用いた臨床試験として安全性の評価や試験計画の妥当性について、先進医療会議で議論され承認されている。

(3) 特定臨床研究、および先進医療Bで対象となる疾患について

現在実施中・終了後の特定臨床研究にお

ける対象疾患は、悪性腫瘍が約 1/3 を占めていた。その他、神経疾患、循環器疾患、内分泌疾患、および消化器疾患が対象となっていた。全体の 4%が小児を対象としていた。希少疾患は、7%であり、主な疾患は、悪性腫瘍、神経疾患、自己免疫疾患、および内分泌疾患であった。また、全体の 52%は薬剤の評価を主要な目的としており、その大半は悪性腫瘍が占めていた。一方、先進医療 B で評価される医療技術の約 1/2 は悪性腫瘍が占めており、18%は希少疾患、および 5%は小児疾患を対象としていた。特定臨床研究、および先進医療 B で対象となる疾患のうち、希少疾患や小児疾患が含まれており、罹患数などを考慮するとこれらの疾患は企業主導の治験の実施が困難と予想された。

評価される医療技術の承認状況は、71%が適応外であり、そのうちで用いられる薬剤の大半は再審査期間を終了していた。なお、現在、先進医療 B として評価されている医療技術 55 件のうち、50 件は特定臨床研究による臨床研究を実施中である。

特定臨床研究、および先進医療 B で対象となった疾患の内容から、特定臨床研究での試験成績が申請資料への活用が予想される主な疾患は、悪性腫瘍、神経疾患、内分泌疾患、自己免疫疾患、小児疾患、およびそれらの疾患で希少なもの、と考えられた。さらに、特定臨床研究で実施されている対象疾患領域の一部には、罹患数や疾患の状況（脳梗塞の急性期など）の理由により、企業主導の治験の実施が困難な疾患も含まれていた。

#### 4) 特定臨床研究の試験成績を薬事承認の

#### 資料として活用する際に必要な要件、留意点の取りまとめ

先に述べた 1)~3)の検討より、特定臨床研究の試験成績を薬事承認の資料として活用する際の要件を検討した。

試験で用いる薬剤に関して、再審査期間が終了している薬剤は、既に既承認の効能での有効性、および安全性が十分に評価されているとみなされる。一方、再審査期間中の薬剤については、試験で用いる薬剤の安全性が再審査期間終了後の薬剤よりも十分に評価されていないと考えられる。再審査期間中の薬剤を用いる場合には、将来的な薬事承認のための評価を行うことを目的として、実施医療機関の要件などが、第三者の委員会により検討される先進医療 B として承認された医療技術を用いた特定臨床研究が妥当と思われる。

適応外使用の薬剤が医学薬学上公知でない場合は、第三者による試験結果の臨床的有用性の評価のために妥当な peer review 制度を有する医学誌の掲載が必要と考える<sup>16)</sup>。

以上より、特定臨床研究の試験成績を薬事承認の資料として活用する際は、

- (1) 薬剤について、
  - (a) 既承認の薬剤を用いた臨床試験（効能・効果、あるいは用法・用量の追加）であること
  - (b) 既承認の薬剤の再審査期間について
    - ① 再審査期間中のもの  
先進医療 B で評価された特定臨床研究の結果、当該薬の有用性が示され、かつその試験結果が peer review 制度を有する国際的に評価の高い医学誌に掲載されていること。
    - ② 再審査期間終了後のもの

・医学薬学上、公知であり、医療上の必要性が高いと考えられるもの

特定臨床研究の資料のみで活用可能、ただし、先進医療 B で評価されていることが望ましい。

・医学薬学上、公知でないもの

先進医療 B で評価された特定臨床研究の結果、当該薬の有用性が示され、かつその試験結果が peer review 制度を有する国際的に評価の高い医学誌に掲載されていること。

## (2) 特定臨床研究について

①試験の実施体制について、研究事務局、データセンター、監査・モニタリング部門、および独立データモニタリング委員会がそれぞれ、独立して指名され、機能していると確認できること、

②データセンターやモニタリング・監査業務を担う部門は、それ相当の実績を有していること、

③試験の主要評価項目に関わる臨床検査は、臨床現場で汎用されているものであること、

④試験成績を薬事承認の資料として活用する可能性について、予め、説明し、同意を取得していること

の要件を満たすことが必要と考えられた。

特定臨床研究、および先進医療 B で対象となった疾患の検討から、特定臨床研究での試験成績が申請資料への活用が予想される主な疾患は、悪性腫瘍、神経疾患、内分泌疾患、自己免疫疾患、小児疾患、およびそれらの疾患で希少なものと考えられる。さらに、企業主導の治験の実施が困難なことが多い疾患（小児疾患全般や急性期疾患など）も含まれると考えられた。

なお、特定臨床研究において、既承認と異なる用法等で用いる医薬品等の安全性、

および有効性を評価した場合、保険診療上の取扱いに変更が生じることはないとの見解が平成 31 年 4 月に厚生労働省保健局医療課より公表されている<sup>17)</sup>。先進医療 B で評価されない特定臨床研究が実施されており、再審査期間終了後の薬剤を用いた特定臨床研究では、先進医療 B で評価されていなくても臨床試験の質が担保されていれば、承認申請の資料として活用可能と思われる。

## D. 考察

荒木らによる臨床研究法による特定臨床研究の結果を薬事申請の資料として活用可能か、ICH E6(R2)ガイドライン、および薬機法による GCP 省令との比較検討では、臨床研究法では、総括報告書に記載が必要な事項の相違、症例報告書の作成・変更・修正記録に関する規定がない、被験者募集手順の規定がない、試験で用いる薬剤管理の規定の相違、必要な検査に関する品質管理の規定がない、盲検解除の手順がない、監査に関する規定の相違、などが指摘されている<sup>18)</sup>。ICH ガイドラインは、医薬品の規制に関して、科学的、技術的な観点から規定を定めており、治験の結果は、製薬企業などの依頼者が医薬品の承認申請に用いることを前提としている。そして、治験の依頼者は、それらの品質確保の責務を担っている。一方、臨床研究法は、特定臨床研究の結果を申請資料として活用しようとする第三者への提供を想定していない。荒木らは、この両者の相違が、それぞれの規定の相違を生じた原因と考察している。さらに、ICH ガイドラインと臨床研究法の間には相違が存在しても両者の臨床研究の科学性、および倫理性に

本質的な相違はないことを指摘している。

今回の研究では、特定臨床研究の試験成績を薬事承認の評価資料としての活用にあたり、乳癌に対する臨床試験(POTENT 試験)をもとに必要な要件や留意点について、具体的に検討を行った。主な相違点は、試験で評価する薬剤の管理、およびモニタリング・監査について、臨床研究法と比較して、GCP 省令ではより詳細に規定されていた。さらに、試験で用いる臨床検査等に対する検査機関での精度管理に関する規定は、臨床研究法では存在しない。これらの相違点を考慮した上で、(1) 試験で評価される薬剤は、既承認で再審査期間が終了している(効能・効果、あるいは用法・用量の追加)、(2) 試験の実施体制について、研究事務局、データセンター、モニタリング・監査部門、および独立データモニタリング委員会がそれぞれ、独立して設置されており、さらにデータセンターとモニタリング・監査部門は、それ相当の実績を有している、(3) 試験で用いられる臨床検査は、臨床現場で汎用されている、の要件を満たせば、特定臨床研究の試験成績を薬事承認の評価資料への活用は可能と考えた。また、再審査期間が終了していない薬剤を用いる場合は、安全性、および有効性の確保のために実施医療機関や臨床研究の信頼性確保のための要件などが規定された先進医療 B の評価を受けている必要があると考えた。さらに、再審査期間終了後の薬剤を用いた試験成績について、医学・薬学上、公知のものは、特定臨床研究の成績のみで評価資料への活用が可能で、公知でないものは、peer review 制度を有する医学誌へ掲載済であることが必要と考えた。ま

た、特定臨床研究での試験成績が申請資料に活用される主な疾患は、悪性腫瘍、神経疾患、内分泌疾患、自己免疫疾患、小児疾患、および急性期疾患(脳梗塞など)であり、特にそれらの疾患のうち、希少な疾患が対象となると考えられた。一方、国内で企業主導の治験の実施が困難な急性期疾患などを対象とし、既に海外で医学・薬学上の公知である薬剤の場合は、未承認薬を用いて、先進医療 B で評価された特定臨床研究の結果であれば、薬事承認の資料として活用することは許容されると考えられた。

乳癌に対する POTENT 試験は、厚労省による事務連絡の特定臨床研究の試験成績を医薬品の承認申請に利用する場合の留意点・考え方の例<sup>6)</sup>に関して、試験結果の信頼性の水準、および論文化の要件は満たしていた。しかしながら、試験データの利用が可能となるような適切な患者同意を取得については、POTENT 試験の説明・同意文書では、薬剤の承認申請に用いる可能性、およびそれに関連して規制当局や製薬企業が関連する資料を閲覧する可能性について記載されていなかった。このため、試験成績を薬事申請の資料として活用する可能性がある特定臨床研究では、説明・同意文書にその旨を記載する必要があると考える。

GCP 省令のガイダンスでは、検査機関での精度管理等を保証する記録等の確認・保存が求められているが、臨床研究法では、同様の規定は存在しない。このため、特定臨床研究で用いられる検査は、実際の臨床で汎用されている検査項目であれば、各医療機関が精度管理を行っていると考えられるので、試験に参加した各医療機関で

の精度管理等を保証する記録等の確認は不要と思われる。ただし、限定された施設でのみ実施される検査を用いる場合には、精度管理等を保障する記録の保管が必要と考える。

GCP 省令、ガイダンスでは、モニタリング・監査に関して（特に、必要な書類）、詳細に規定されている。一方、臨床研究法施行規則では、GCP 省令ほど、詳細な規定は存在しない。試験結果を申請資料として活用しようとする第三者への提供を考慮すると特定臨床研究で、薬事申請の資料への活用を目指した試験が遵守すべき、モニタリング・監査に関しての規定（必要な文書など）の検討が望ましいと思われる。

臨床研究法による特定臨床研究と薬機法 GCP 省令による治験との比較では、臨床試験の科学性、および被験者保護などの倫理性については、両者にほとんど差はないと考えられる。臨床研究法と薬機法 GCP 省令では、試験結果を申請資料として活用しようとする第三者への提供に関する事項の規定に相違があり、特定臨床研究の試験結果を薬事申請の資料の円滑な活用するためには、臨床研究法におけるモニタリング・監査、試験で用いる検査などの精度管理に関する規定について検討を重ねてゆく必要があると考えられる。

## E. 結論

薬事申請に利活用することを前提とした臨床研究は治験として実施することが原則であるものの、悪性腫瘍、神経疾患、内分泌疾患、自己免疫疾患、小児疾患、およびそれらの疾患で希少なものと考えられる。さら

に、企業主導の治験の実施が困難なことが多い疾患（小児疾患全般や急性期疾患、救急医療など）については、特定臨床研究で臨床的に意義のある結果が得られた場合に、その試験成績の薬事への利活用が考慮されるべきである。

ただし、特定臨床研究で得られた成績を薬事申請の資料に利活用するには、

(1) 薬剤について、  
(a) 既承認の薬剤を用いた臨床試験（効能・効果、あるいは用法・用量の追加）であること

(b) 既承認の薬剤の再審査期間について

① 再審査期間中のもの

先進医療 B で評価された特定臨床研究の結果、当該薬の有用性が示され、かつその試験結果が **peer review** 制度を有する国際的に評価の高い医学誌に掲載されていること

② 再審査期間終了後のもの

・医学薬学上、公知であり、医療上の必要性が高いと考えられるもの

特定臨床研究の資料のみで活用可能、ただし、先進医療 B で評価されていることが望ましい

・医学薬学上、公知でないもの

先進医療 B で評価された特定臨床研究の結果、当該薬の有用性が示され、かつその試験結果が **peer review** 制度を有する国際的に評価の高い医学誌に掲載されていること

(2) 特定臨床研究について

①試験の実施体制について、研究事務局、データセンター、監査・モニタリング部門、および独立データモニタリング委員会がそれぞれ、独立して指名され、機能していると確認できること、

②データセンターやモニタリング・監査業



務を担う部門は、それ相当の実績を有していること、

- ③試験の主要評価項目に関わる臨床検査は、臨床現場で汎用されているものであること、
  - ④試験成績を薬事承認の資料として活用する可能性について、予め、説明し、同意を取得していること
- の要件を満たすことが必要と考えられた。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

該当なし。

#### H. 知的財産の出願・登録状況

該当なし。

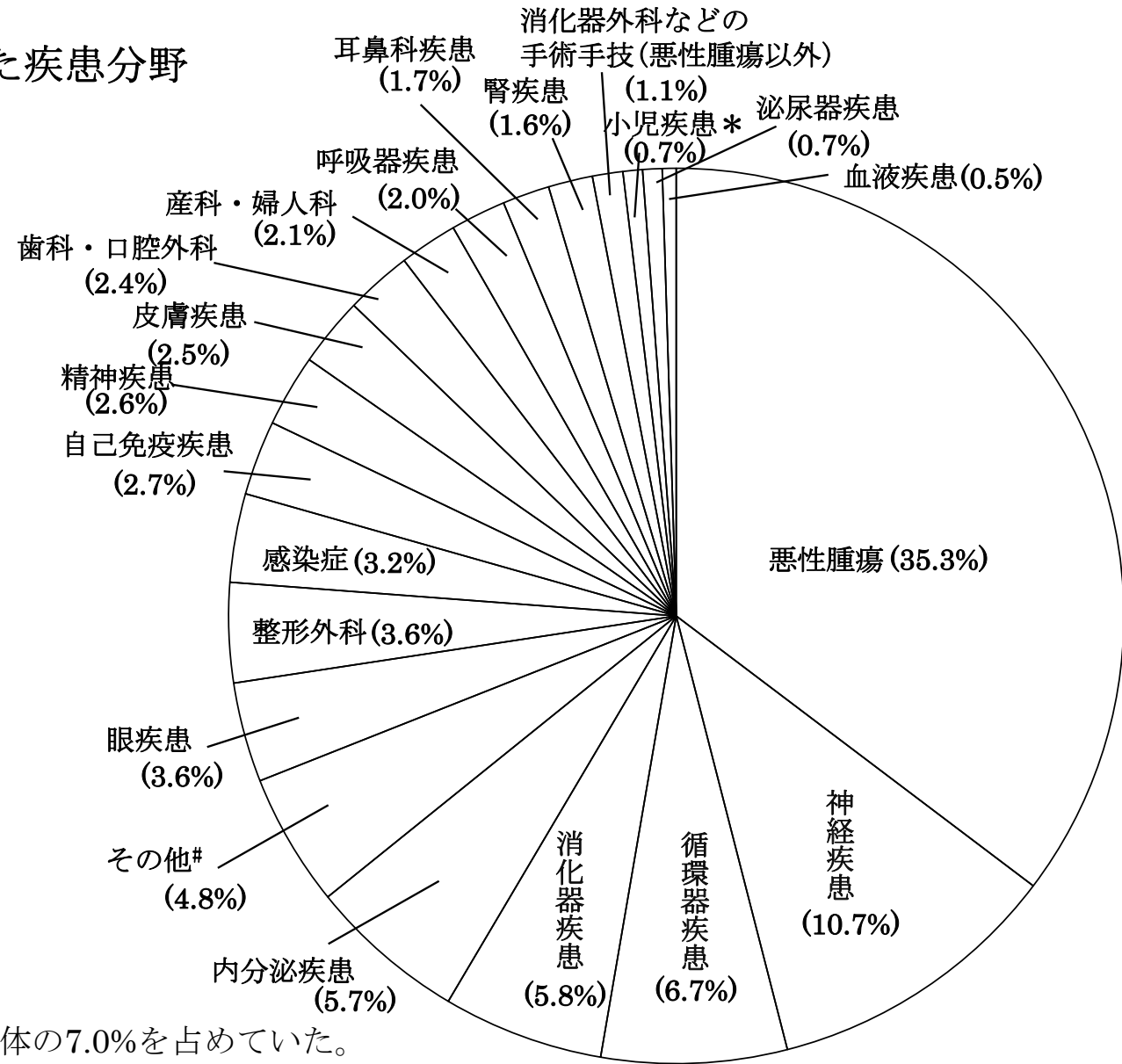
#### 引用文献

- 1) 厚生労働省 厚生科学審議会臨床研究部門：臨床研究法施行 5 年後の見直しに係る検討の中間とりまとめ (<https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/000865788.pdf>) , 2021 年 12 月
- 2) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成九年厚生省令第二十八号、令和四年厚生労働省令第八十四号による改正）
- 3) 厚生労働省：「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスについて（平成 24 年 12 月付薬食審査発 1228 第 7 号厚生労働省医薬食品局審査
- 管理課長通知）
- 4) 厚生労働省：治験における品質マネジメントに関する基本的考え方（令和元年 7 月付薬生薬審発 0705 第 5 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）
- 5) Toi M, et al. Adjuvant S-1 plus endocrine therapy for oestrogen receptor-positive, HER2-negative, primary breast cancer: a multicentre, open-label, randomized, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 22: 74-84, 2021
- 6) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. ティーエスワン配合 OD 錠 T20/ティーエスワン配合 OD 錠 T25, ティーエスワン配合カプセル T20/ティーエスワン配合カプセル T25/ティーエスワン配合顆粒 T20/ティーエスワン配合顆粒 T25 (大鵬薬品工業株式会社). 審査報告書. 2022 年 11 月 24 日 (400107000\_22100AMX00111\_A100\_1.pdf (pmda.go.jp))
- 7) 厚生労働省：特定臨床研究で得られた試験成績を医薬品の承認申請に利用する場合の留意点・考え方の例（令和 4 年 3 月 31 日 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）
- 8) 厚生労働省：再審査期間の取扱いについて（令和 2 年 8 月 31 日 薬生薬審発 0831 第 16 号 厚生労働省：医薬・清辰衛生局医薬品審査管理課課長通知）
- 9) 2021 Journal Citation Reports®, Clarivate, 2022
- 10) 厚生労働省：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（平成 28 年 3 月 4 日 厚生労働省医政発 0304 第 2 号、薬生発 0304 第 2 号、保発 0304 第 16 号、最終改正令和 3 年 11 月 30 日）

- 11) 厚生労働省：臨床研究等提出・公開システム (Japan Registry of Clinical Trials), <https://jrct.niph.go.jp/>
- 12) 厚生労働省：希少疾病用医薬品等の指定に関する取扱いについて(令和 2 年 8 月 31 日薬生薬審発 0831 第 7 号)
- 13) 石岡千加史ら. 希少がん・難治がん診療ハンドブック, p1-5, 南江堂, 2021
- 14) 厚生労働省：先進医療の概要について  
先進医療の各技術の概要  
<https://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/sensiniryō/kikan03.html>
- 15) Katsanos AH, et al. Intravenous thrombolysis with Tenecteplase in patients with large vessel occlusions. *Stroke* 52: 308-312, 2021
- 16) 厚生労働省：適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて（平成 11 年 2 月 1 日 医薬審第 104 号）
- 17) 厚生労働省：疑義解釈資料の送付について（その 13）問 3（平成 31 年 4 月 3 日 厚生労働省保健局医療課 事務連絡）
- 18) 荒木康弘、杉田栄樹、佐々木忠徳. 臨床研究法に基づき実施される研究成果の薬事申請への利用可能性. *臨床評価* 47: 99-113, 2019

図1) 特定臨床研究で実施された疾患分野  
(2018年8月～2022年10月  
にjRCTで公開された2,561件)



# 小児を含む疾患まで対象とした場合、  
全体の4.1%を占めていた。

# 麻酔科領域や健常人を対象とした試験

希少疾患が対象と考えられる研究は、全体の7.0%を占めていた。

表1) 現在評価中の第3項先進医療（先進医療B）の一覧（2022年11月1日時点）

疾患分野	小児対象	疾患名	悪性腫瘍	薬剤 or 手術手技 or 検査	希少性	適応外 or 未承認	再審査期間	特定臨床研究で実施
乳腺科	—	乳癌	悪性腫瘍	医療機器による手術手技	—	適応外	—	特定臨床研究
腫瘍内科	—	成人T細胞白血病	悪性腫瘍	薬剤	—	適応外	終了	特定臨床研究
消化器外科	—	胃癌	悪性腫瘍	検査による手術手技	—	適応外	—	特定臨床研究
膠原病内科	—	全身性エリテマトーデス	—	薬剤	—	適応外	終了	特定臨床研究
腫瘍内科	—	胃癌	悪性腫瘍	薬剤	—	適応外	終了	特定臨床研究
心臓・血管外科	—	閉塞性動脈硬化症	—	手技（透析）	—	適応外	—	特定臨床研究
頭頸部外科	—	顎骨の欠損	—	再生医療等製品	—	未承認	—	特定臨床研究
脳神経外科	—	膠芽腫	悪性腫瘍	薬剤	希少	適応外	終了	特定臨床研究
眼科	—	再発翼状片	—	再生医療等製品	—	未承認	—	特定臨床研究
放射線治療	—	非小細胞肺癌（I期）	悪性腫瘍	手技（放射線治療）	—	適応外	—	—
腫瘍内科	—	膵臓癌	悪性腫瘍	薬剤	—	適応外	終了	特定臨床研究
婦人科	—	子宮頸癌	悪性腫瘍	手技+薬剤	—	適応外	終了	—
腫瘍内科	—	小腸癌	悪性腫瘍	薬剤	希少	適応外	終了	特定臨床研究
放射線治療	—	肝細胞癌	悪性腫瘍	手技（放射線治療）	—	適応外	—	特定臨床研究
膠原病内科	—	全身性強皮症	—	手技+薬剤	—	適応外	終了	特定臨床研究
心臓・血管外科	—	バージャー病	—	再生医療等製品	—	未承認	—	特定臨床研究
消化器外科	—	直腸癌	悪性腫瘍	薬剤	—	適応外	終了	特定臨床研究
小児科	小児	筋ジストロフィーによる心不全	—	薬剤	希少	適応外	終了	特定臨床研究
泌尿器科	—	末期腎不全	—	手技（臓器移植）	—	適応外	—	—
精神科	—	双極性障害	—	医療機器	—	適応外	—	特定臨床研究
整形外科	—	変形性膝関節症	—	再生医療等製品	—	未承認	—	特定臨床研究
心臓・血管外科	—	下肢閉塞性動脈硬化症	—	再生医療等製品	—	未承認	—	特定臨床研究
放射線診断/IVR	—	肝細胞癌	悪性腫瘍	医療機器	—	未承認	—	特定臨床研究
消化器内科	—	胃上皮性病変	悪性腫瘍	医療機器	—	適応外	—	特定臨床研究
泌尿器科	—	神経因性排尿筋過活動	—	薬剤	—	適応外	終了	特定臨床研究
腫瘍内科	—	悪性黒色腫(KIT陽性)	悪性腫瘍	薬剤	—	適応外	終了	特定臨床研究
心臓・血管外科	—	大動脈解離(術後に偽腔が拡大)	—	手技（血管内治療）	—	適応外	—	特定臨床研究
消化器内科	—	再発性Clostridioides difficile関連下痢症・腸炎	—	手技	—	未承認	—	特定臨床研究
腫瘍内科	—	肺尖部胸壁浸潤がん	悪性腫瘍	薬剤	—	適応外	審査期間中	特定臨床研究
腫瘍内科	—	進行再発固形がん(胃癌などの初回治療)	悪性腫瘍	検査	—	適応外	—	—
呼吸器内科	—	肺高血圧症	—	手技（血管内治療）	希少	未承認	—	特定臨床研究
消化器内科	—	膵神経内分泌腫瘍	悪性腫瘍	手技	希少	適応外	—	特定臨床研究
神経内科	—	脳出血	—	薬剤	—	適応外	終了	特定臨床研究
腫瘍内科	—	進行再発固形がん	悪性腫瘍	検査	—	未承認	—	特定臨床研究
婦人科	—	子宮頸癌	悪性腫瘍	再生医療等製品	—	未承認	—	特定臨床研究
脳神経外科	—	膠芽腫	悪性腫瘍	薬剤	希少	適応外	—	特定臨床研究

疾患分野	小児対象	疾患名	悪性腫瘍	薬剤 or 手術手技 or 検査	希少性	適応外 or 未承認	再審査期間	特定臨床研究で実施
血液内科	—	成人T細胞白血病	悪性腫瘍	薬剤＋手技（造血幹細胞移植）	—	適応外	終了	特定臨床研究
耳鼻科	—	一側性感音難聴	—	医療機器による手術手技	—	適応外	—	特定臨床研究
脳神経外科	小児	膠芽腫	悪性腫瘍	医療機器	希少	未承認	—	特定臨床研究
腫瘍内科	—	進行再発固形がん	悪性腫瘍	検査	—	適応外	—	—
膠原病内科	—	全身性強皮症	—	再生医療等製品	—	未承認	—	特定臨床研究
放射線治療科	—	頭頸部扁平上皮癌	悪性腫瘍	手技（放射線治療）＋薬剤	—	適応外	終了	特定臨床研究
神経内科	—	脳梗塞	—	薬剤	—	未承認	—	特定臨床研究
眼科	—	遺伝性網膜ジストロフィ	—	検査	希少	未承認	—	特定臨床研究
消化器内科	—	家族性大腸腺腫症	—	薬剤	希少	適応外	終了	特定臨床研究
心臓・血管外科	—	閉塞性動脈硬化症	—	再生医療等製品	—	未承認	—	特定臨床研究
精神科	—	悪性腫瘍に伴うせん妄	—	薬剤	—	適応外	終了	特定臨床研究
小児科	小児	重症未熟児網膜症	—	薬剤	希少	適応外	終了	特定臨床研究
精神科	—	うつ病	—	医療機器	—	適応外	—	特定臨床研究
呼吸器内科	—	急性呼吸窮迫症候群	—	薬剤	—	適応外	終了	特定臨床研究
消化器外科	—	慢性膵炎	—	手技（臓器移植）	—	未承認	—	特定臨床研究
婦人科	—	不妊症	—	薬剤	—	適応外	終了	特定臨床研究
腫瘍内科	—	切除が不可能なEGFR遺伝子増幅陽性固形がん	悪性腫瘍	薬剤	—	適応外	審査期間中	特定臨床研究
消化器外科	—	肝門部胆管癌	悪性腫瘍	手技（臓器移植）	—	適応外	—	特定臨床研究
腫瘍内科	—	膵臓癌	悪性腫瘍	薬剤	—	適応外	終了	特定臨床研究