

# ドラッグ・ロスに対するPMDAの取り組み

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (PMDA)

理事長



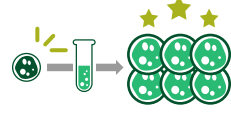
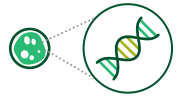
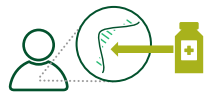
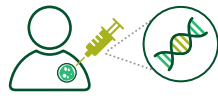
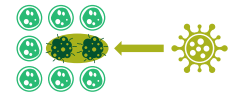
藤原 康弘

COI開示: 開示すべきCOI関係にある企業などはありません

# 新規モダリティの代表例

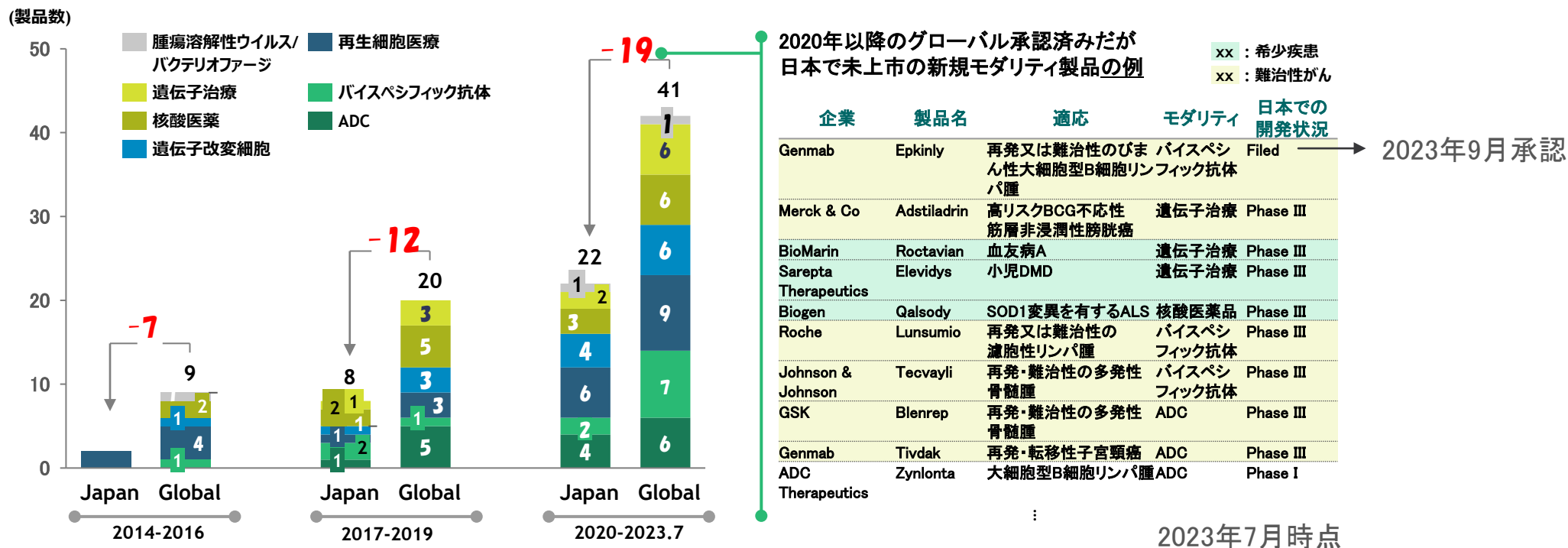
明確な定義はないものの、薬剤を作るための技術的基盤が新しいという観点で、いくつかのモダリティから構成される

## 主要な新規モダリティとそれぞれの医療上の価値可能性の概要

						
ADC (抗体薬物複合体)	バイスペシフィック抗体	再生細胞医療	遺伝子改変細胞 (ex-vivo 遺伝子治療)	核酸医薬品	(in-vivo) 遺伝子治療	腫瘍溶解性ウイルス/バクテリオファージ
薬理作用のある物質を結合した抗体	(通常1種類のところ) 2種類の抗原に同時に結合可能な抗体	自家・他家細胞を採取・培養して投与するもの	採取した細胞に遺伝子を導入・編集し、機能を強化したもの	遺伝子からタンパク質を合成する過程に作用する合成核酸	遺伝子自体を新たに導入、または既存の遺伝子を改編するもの	特定の細胞・病原体のみ殺傷する (遺伝子改変) ウイルス
✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
標的細胞だけに選択的・効率的に薬物を作用させることができ、高い効果を発揮しつつ副作用を低減	標的細胞へ選択的に免疫細胞・生理活性物質を作用させたり、2か所の標的タンパクに同時に作用することができ、高い効果を発揮	健全な細胞が細胞不足・機能不全を補ったり、組織自体の機能を促進することで、対症療法に留まらない根治的・高い治療効果を提供	免疫細胞に遺伝子改編を加えることで、標的特異性や細胞機能を強化し (例: がん細胞の殺傷) 極めて高い治療効果を実現	これまで狙えなかった“疾患原因”である遺伝子自体に作用し、疾患を根源的に治療しつつ副作用も低減 化学合成できるため製造の規格化も比較的容易	遺伝子そのものを改編することで、遺伝性疾患等の根治法がなかった疾患に対して1回きりの投与で極めて高い効果を発揮	標的細胞に感染・増殖し細胞を“溶解”させ、さらに周囲の免疫細胞を活性化させる新規な作用機序で高い(抗腫瘍)効果を発揮

# 新規モダリティ製品は徐々に日本国内でも浸透しつつあるが、 環境・制度整備の遅れにより、グローバルと比較すると その浸透具合は遅れ始めている

## グローバル(欧米)/日本での承認・上市品における 新規モダリティ製品数・割合および日本未上市の製品例

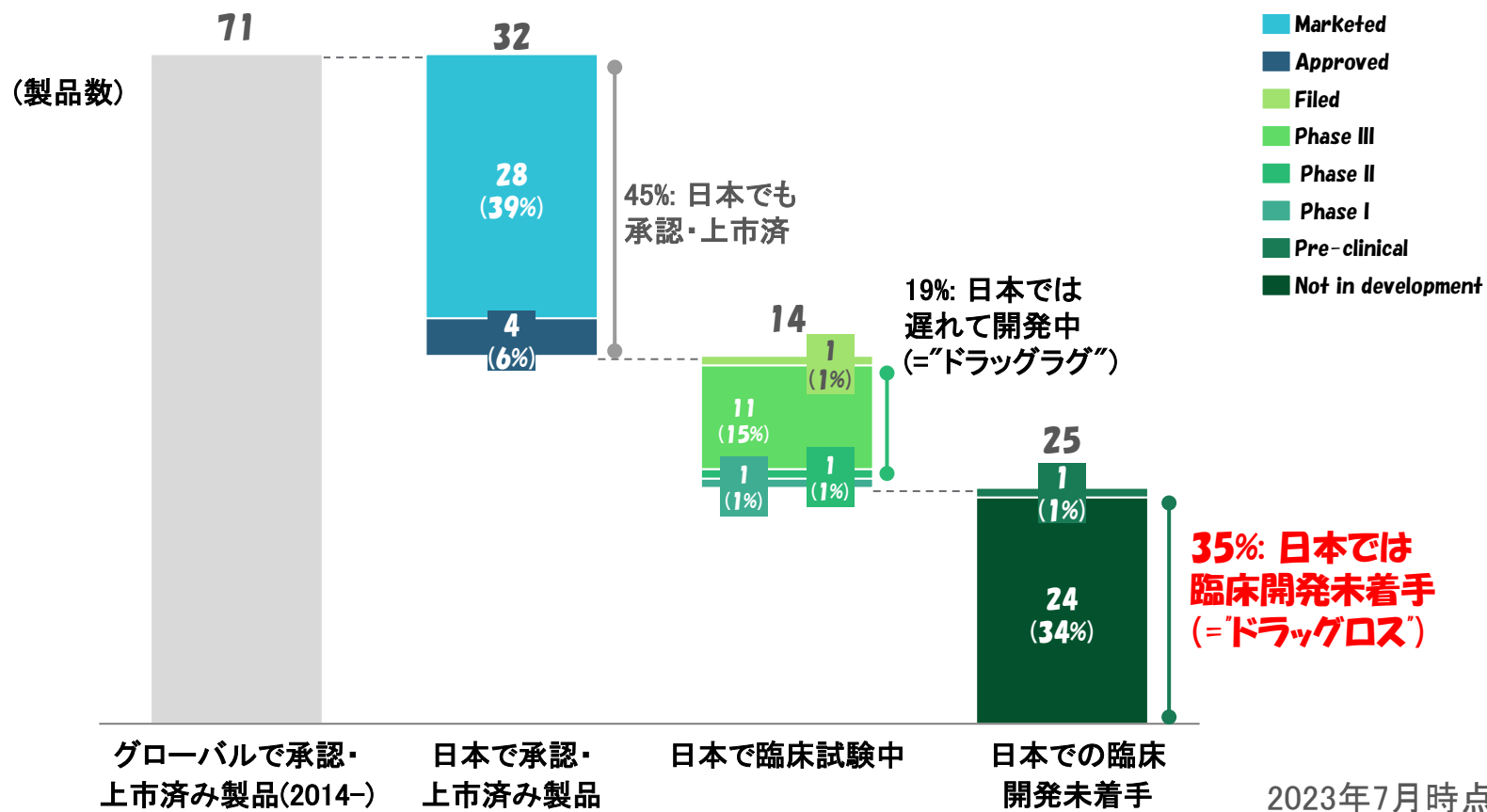


Note: 集計は製品名単位; 複数Indicationを持つ場合は最初の承認年を参照; ALS: 筋萎縮性側索硬化症; DMD: デュシェンヌ型筋ジストロフィー;  
Source: EvaluatePharma, BCG analysis;

# 直近のドラッグラグ・ロス

グローバルで承認・上市済み **新規モダリティ製剤**の  
**35%が日本での臨床開発が未着手** (=“ドラッグロス”)

グローバル(欧米)で2014年以降承認・上市済み新規モダリティ11製品の日本での開発状況



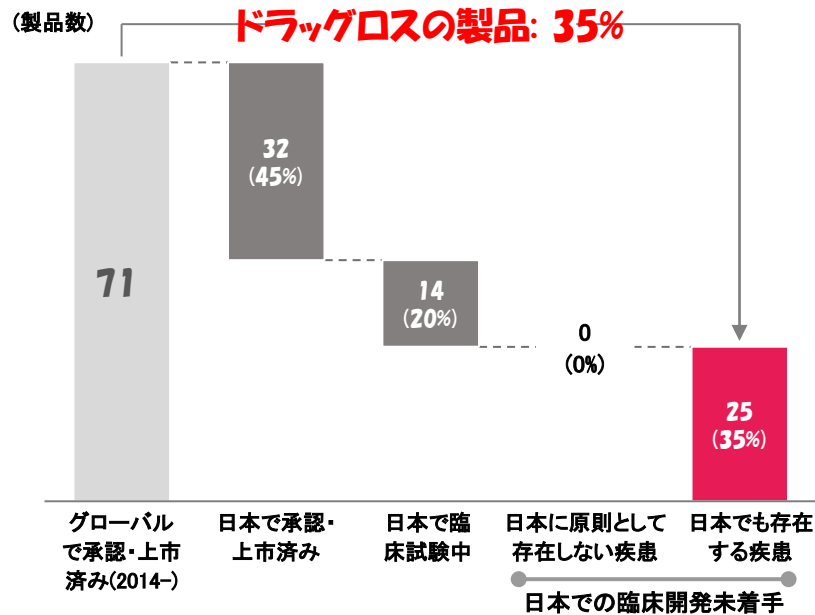
Note: 集計は製品名単位; 複数Indicationを持つ場合は最初の承認年を参照;  
 Source: EvaluatePharma, BCG analysis;

# 直近のドラッグラグ・ロス

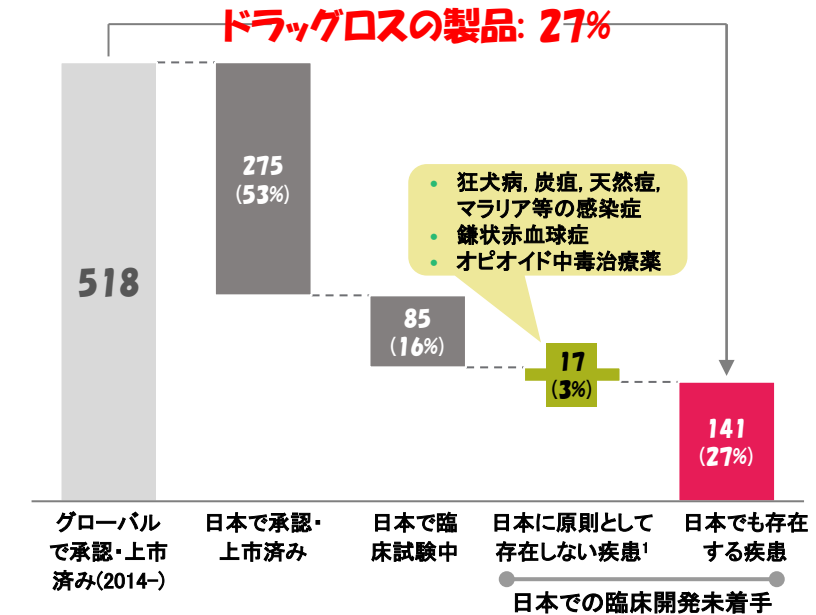
新規モダリティの“ドラッグロス”割合は既存モダリティの場合と比較しても高く、状況は一層深刻

新規モダリティ・既存モダリティそれぞれの、  
グローバル(欧米)で2014年以降承認・上市済み製品の、日本での開発状況

## 新規モダリティ



## 既存モダリティ



1. 狂犬病, 炭疽, 天然痘, エボラ出血熱, マラリア, リーシュマニア, トリパノソーマ, エボラ出血熱, ヘビ毒, 鎌状赤血球症, オピオイド中毒治療薬を除外;  
Note: 集計は製品名単位; 複数Indicationを持つ場合は最初の承認年を参照;  
Source: EvaluatePharma, BCG analysis;

2023年7月時点

# 直近のドラッグラグ・ロス

その内訳をみると現時点では希少疾患に対するものが多く、患者は治療選択肢がなく「放置」されてしまっている状態が顕在化

## 欧米で2014年以降承認・上市済みだが 日本で臨床開発未着手の新規モダリティ25製品の疾患別詳細



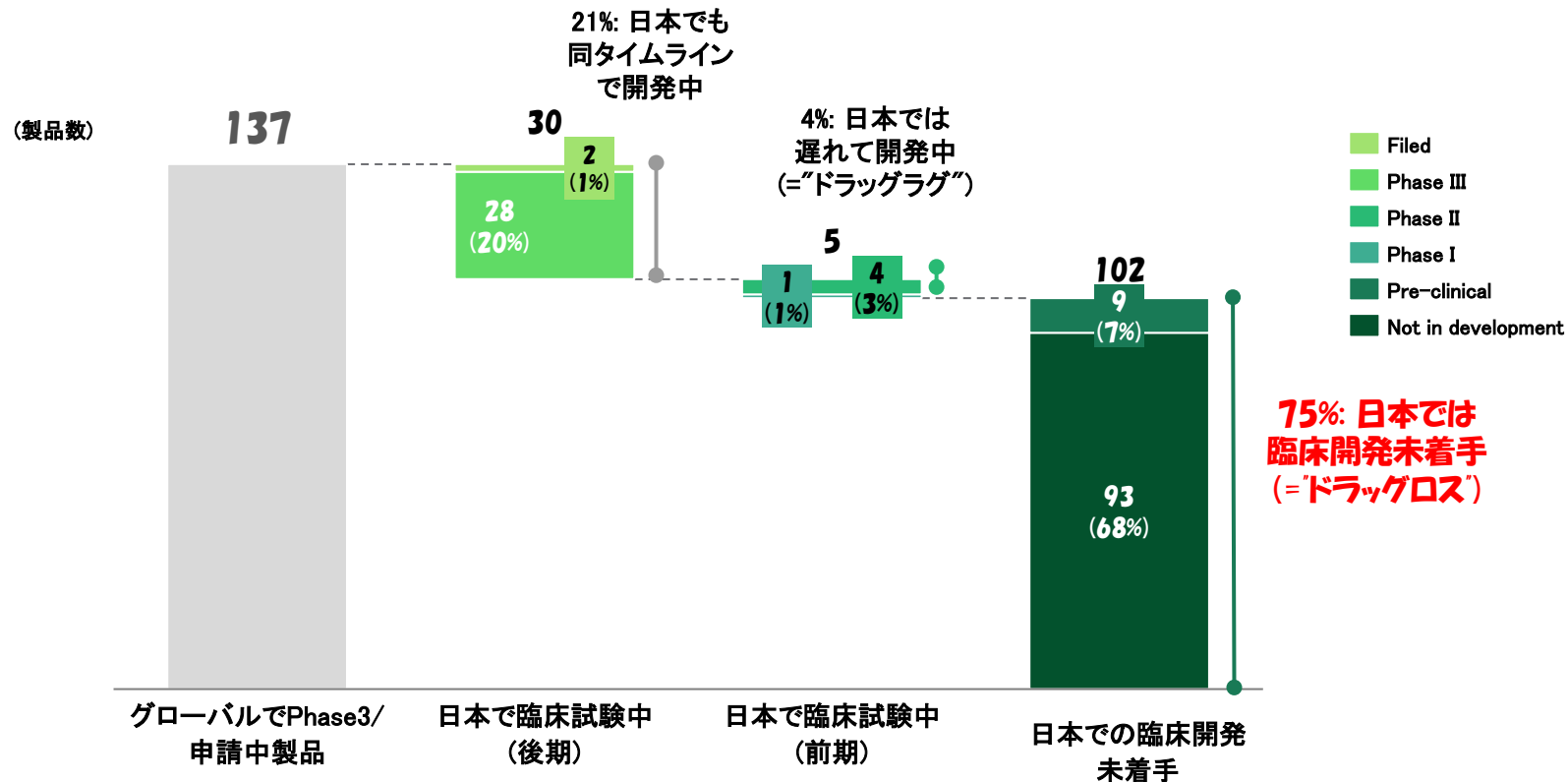
Note. 分子標的ベースでは患者数はより絞られる場合も存在; DMD: デュシェンヌ型筋ジストロフィー;  
 1. 米国で推定毎年17-24名; 2. 北米・欧州での有病率; 3. 4-16万人に1人; 4. 男性2-3万人に1人; 5. 重症型, 2009年時点; 6. 卵巣がん・卵管がん(2019) 7. 年間の移植後リンパ増殖性疾患の発生数;  
 Source: EvaluatePharma, web search, BCG analysis;

2023年7月時点

# 将来のドラッグラグ・ロス

**グローバルで開発後期段階の新規モダリティでは、  
その75%で日本での臨床開発が未着手であり、  
今後“ドラッグロス”はさらに悪化する懸念**

## 2023年7月時点での、グローバル(欧米)Phase3/申請中の 新規モダリティ137製品の日本での開発状況

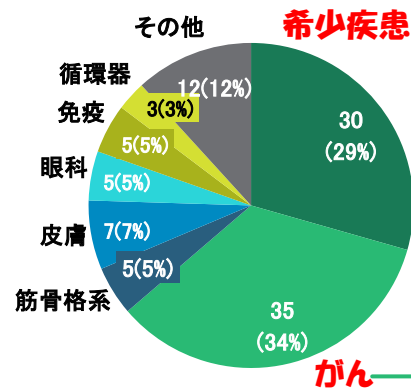


Note: 集計は製品名単位; 複数Indicationを持つ場合は最初の承認年を参照;  
Source: EvaluatePharma, BCG analysis;

# 将来のドラッグラグ・ロス

その内訳は、将来的に非希少疾患（がん等）に広がる見込みであり、  
より多くの日本人患者が不利益を被りかねない

## 欧米でPhase3 / 申請中だが日本で臨床開発未着手の 新規モダリティ 102パイプラインの疾患別の一例



モダリティ	企業	パイプライン名	想定適応
再生細胞医療	BrainStorm Cell Therapeutics	debamestrocel	筋萎縮性側索硬化症
	Lonza, Capricor Therapeutics	CAP-1002	デュシェンヌ型筋ジストロフィー
核酸医薬	Takeda, Arrowhead Pharmaceuticals	fazirsiran	α1アンチトリプシン欠損症
	AstraZeneca, Ionis Pharmaceuticals	eplontersen	遺伝型のトランスサイレチン型アミロイドポリニューロパチー
遺伝子治療	Ultragenyx Pharmaceutical	pariglasgene breccaparvovec	グリコーゲン貯蔵病1A型
	CRISPR Therapeutics, Vertex Pharmaceuticals	exagamglogene autotemcel	βサラセミア
...	...	...	...
ADC	Ambrx Biopharma	anvatabart opadotin	胃がん・乳がん
	MacroGenics	vobramitamab duocarmazine	非小細胞性肺がん・乳がん等
バイスペシフィック抗体	Zymeworks, Jazz Pharmaceutical	zanidatamab	胃がん・直腸がん等
再生細胞医療	Compass Therapeutics	CTX-009	胆のうがん・胃がん等
	AiVita Biomedical	AVGBM-1	膠芽腫
核酸医薬	SOTIO, Therapeutic Solutions	stapuldencel-T	前立腺がん
	AIM ImmunoTech	rintatolimod	直腸がん・前立腺がん等
遺伝子治療	Geron	imetelstat	骨髄異形成症候群・AML等
	Candel Therapeutics	aglatimagene besadenovec	神経膠腫・膵臓がん等
遺伝子改編細胞	Trizell	nadofaragene firadenovec	中皮腫
	Angiocrine Bioscience	AB-205	リンパ腫
腫瘍溶解性ウイルス	Iovance Biotherapeutics	lifileucel	黒色腫・子宮頸がん
	Genelux	olvimulogene nanivacirepvec	膵臓がん・卵巣がん等
...	...	...	...

国内第1相試験実施中

Note. 希少疾患の分類はUS FDA, NIH Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD)の定義に基づく; Source: EvaluatePharma, GlobalData, web search, BCG analysis;



# ドラッグロスの3つの主たる要因とその解決の方向性

**薬事規制環境**  
正しい情報発信  
供給面への配慮  
積極的な実用化支援

**開発環境**  
創薬シーズ探索と応用研究  
**臨床試験**を経る実用化  
製造設備・サプライチェーン

**経済環境**  
薬価制度  
税制(研究開発・特許)  
ベンチャー育成

厚労省 R5年6月9日 **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 報告書**

厚労省 R5年7月10日～  
**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**

R2年4月9日 **健康医療戦略(一部変更)**  
同 **医療分野研究開発推進計画(一部変更)**

経産省 産業構造審議会 商務流通情報分科会  
R5年6月19日第17回バイオ小委員会  
**バイオ政策の目指すべき将来像について**

厚労省 医政局  
**医療用医薬品の安定確保策に関する関係者会議**  
**医療用医薬品の流通改善に関する懇談会**

経産省 **バイオベンチャーの支援**  
創薬ベンチャーエコシステム強化事業、  
伊藤レポート、MEDISO

R5年12月14日 R6年度税制改正大綱  
**イノベーションボックス税制の創設**

R5年12月20日 中医協 R6年度薬価制度改革  
**迅速導入加算、収載後の外国平均価格調整**

**論点1 日本のアカデミア等の潜在化した有望なシーズが掘り起こせているか**  
**論点2 いかにして海外のイノベーションを呼び込むか:**  
**臨床開発の場の整備が不可欠ではないか**

# ドラッグロス対策として PMDAが強化したり、行っていくこと

## 日本の薬事制度を英語で、リアルタイムに海外へ発信する

- #1 アジア圏を中心とした参照国制度の更なる活用促進  
審査報告書の英訳(年40件ほど)
- #2 有名英文学術雑誌への投稿・掲載、  
欧米で各種疾患領域でメジャーな学会で  
シンポジウムや特別講演等に発表
- #3 欧米審査機関との更なる連携 EMA, OECD(GLP)には常駐者  
PROJECT ORBIS(FDA OCE)へのObserver 参加 2020年～  
WHOと共同してASEAN各国規制当局の審査手法等教育  
PIC/S 事務局(GMP)へのスタッフ派遣
- #4 アジア、米国への支局設置(予定): 薬事制度の発信  
ACEANの当局、企業と日本の企業、アカデミアを結ぶ  
米国ベンチャーやVCの日本の薬事への理解を深め、進出を促す
- #5 日本薬局方(JP)の国際的認知度の向上

# 日本が参照国制度等の対象になっている主要国・地域

(令和6年1月現在)

## 1. 医薬品

※括弧内は日本が対象となった年

国名	制度
欧州連合	• GMP・GLP調査結果受入れ (2002年)
スイス	• 医薬品審査の迅速化 (2010年)
タイ	• 医薬品審査の迅速化 (2015年) • 日本薬局方の参照化 (2019年)
台湾	• 非臨床試験の審査結果の受入れ (2016年) • 医薬品審査の迅速化 (2016年)
インド	• インドでの第3相試験の実施免除 (2019年)
インドネシア	• 医薬品審査の迅速化 (2000年)
マレーシア	• 適応追加審査の迅速化 (2004年) • 医薬品審査の迅速化 (2024年)
ベトナム	• 日本薬局方の参照化 (2018年)
オーストラリア	• 医薬品審査の迅速化 (2019年)
ウクライナ	• 医薬品審査の迅速化 (2016年)
アラブ首長国連邦	• 医薬品審査の迅速化 (2018年)
フィリピン	• 医薬品審査の迅速化 (2022年)
エルサルバドル	• 医薬品審査の迅速化 (2023年)
ペルー	• 医薬品審査の迅速化 (2023年)
イギリス	• 医薬品審査の迅速化 (2024年)

(その他) 厚生労働省・PMDAはWHO定義のSRA (Stringent Regulatory Authority) (信頼できる規制当局)として位置づけ

## 2. 医療機器及び体外診断用医薬品 (IVD)

国名	制度
台湾	• 医療機器及びIVDの品質管理システムに関する資料の軽減 (2018年)
シンガポール	• 医療機器及びIVD審査の迅速化 (2010年)
マレーシア	• 医療機器及びIVD審査の迅速化 (2014年)
メキシコ	• 医療機器審査の迅速化 (2012年)
インド	• 日本の医療機器及びIVDのQMS 調査結果受入れ (2015年) • インドでの臨床試験の実施免除 (2017年)
オーストラリア	• 医療機器及びIVD審査の迅速化 (2018年)
タイ	• 医療機器及びIVD審査の迅速化 (2019年)
エルサルバドル	• 医療機器及びIVD審査の迅速化 (2023年)
ペルー	• 医療機器及びIVD審査の迅速化 (2023年)

(その他) 日本の医療機器の承認/認証制度の仕組みは、WHOの「Global model framework」(参考にすべき規制体系)として推奨

## 3. 医薬品簡略審査制度活用状況 (ASEAN)

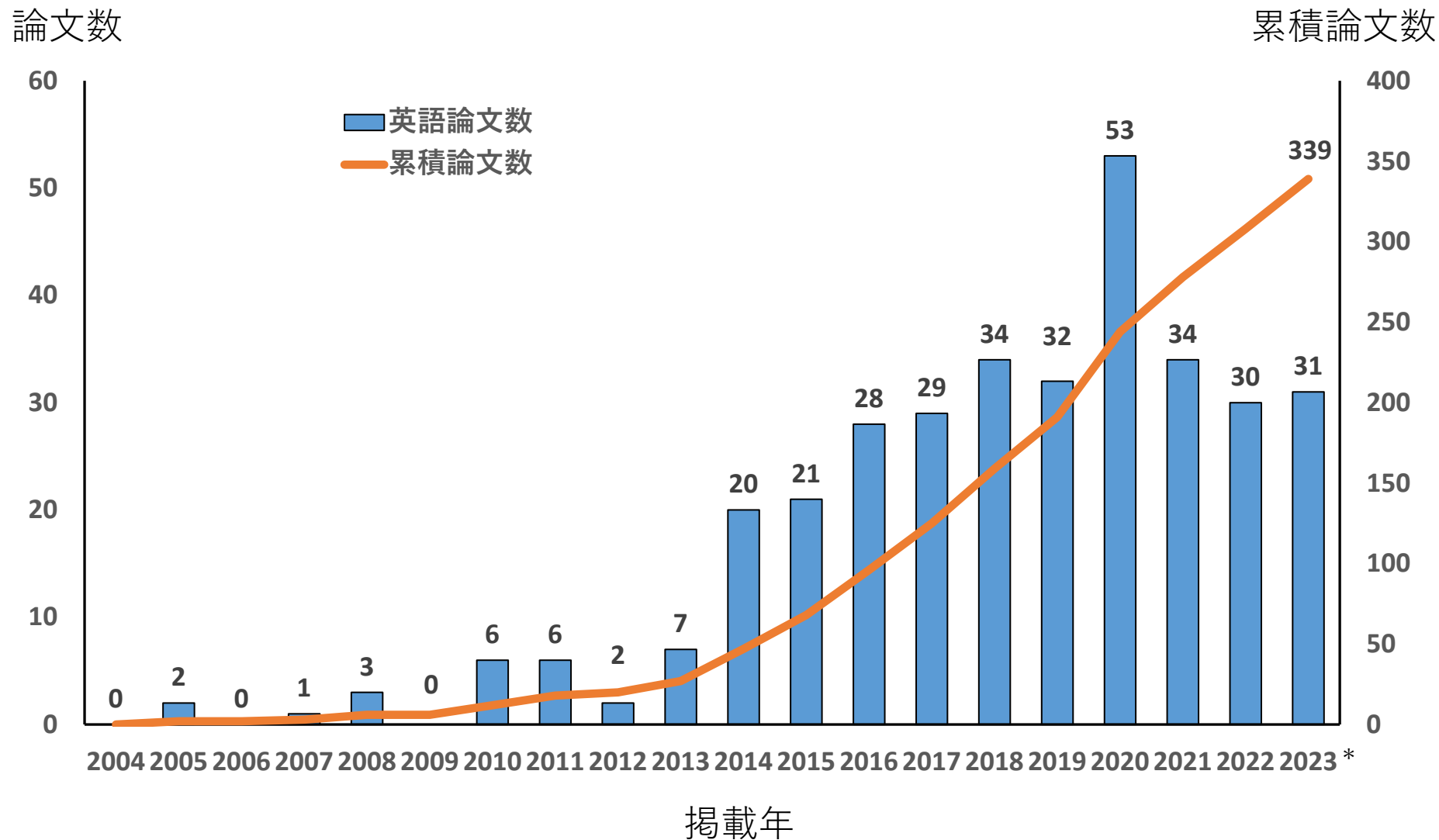
国名	簡略審査制度で承認された品目数
タイ	3品目
インドネシア	1品目
フィリピン	3品目

# ドラッグロス対策として PMDAが強化したり、行っていくこと

## 日本の薬事制度を英語で、リアルタイムに海外へ発信する

- #1 アジア圏を中心とした参照国制度の更なる活用促進  
審査報告書の英訳(年40件ほど)
- #2 有名英文学術雑誌への投稿・掲載、  
欧米で各種疾患領域でメジャーな学会で  
シンポジウムや特別講演等に発表
- #3 欧米審査機関との更なる連携 EMA, OECD(GLP)には常駐者  
PROJECT ORBIS(FDA OCE)へのObserver 参加 2020年～  
WHOと共同してASEAN各国規制当局の審査手法等教育  
PIC/S 事務局(GMP)へのスタッフ派遣
- #4 アジア、米国への支局設置(予定): 薬事制度の発信  
ACEANの当局、企業と日本の企業、アカデミアを結ぶ  
米国ベンチャーやVCの日本の薬事への理解を深め、進出を促す
- #5 日本薬局方(JP)の国際的認知度の向上

# PMDAの論文数の推移（英語）



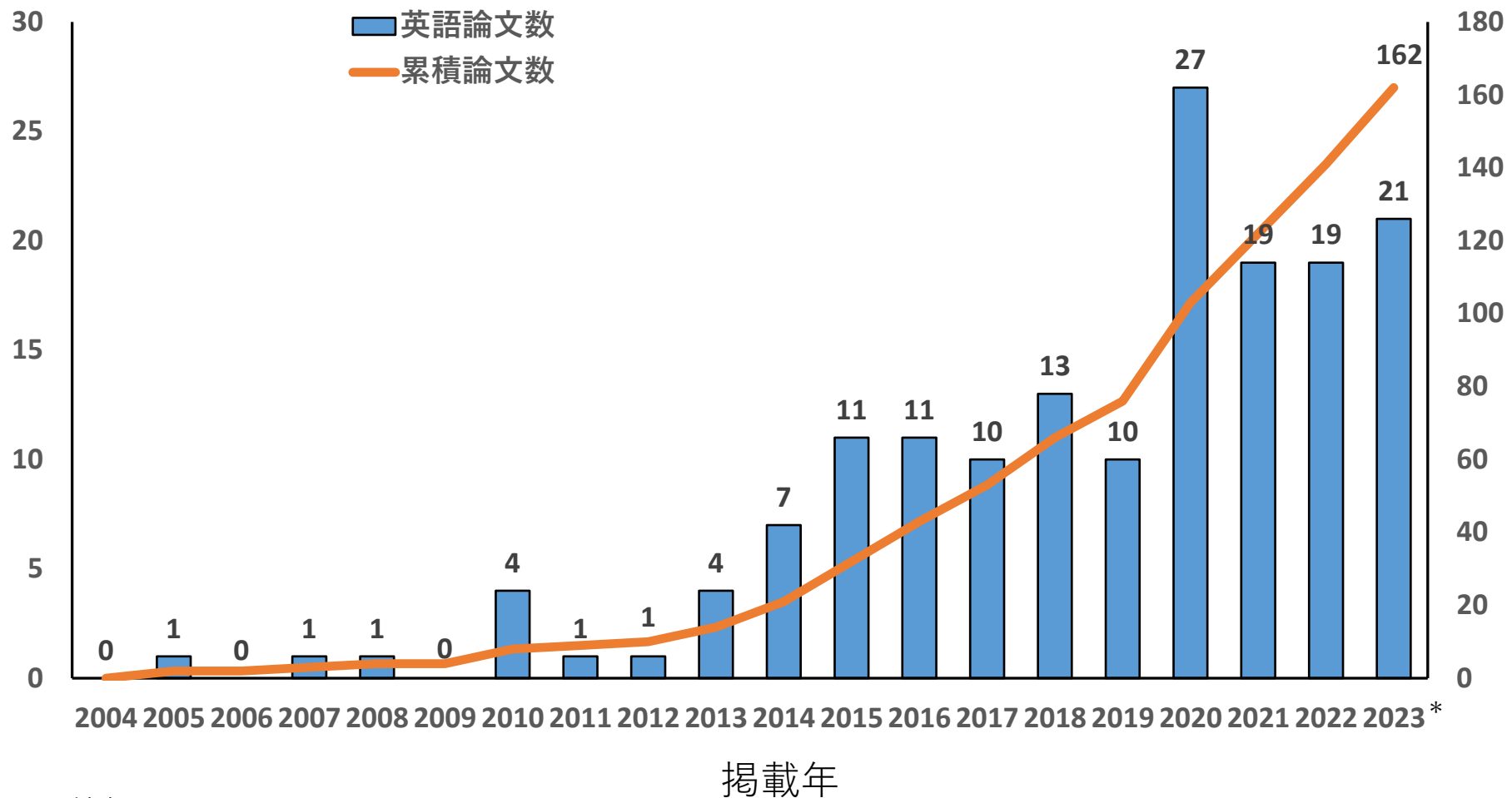
情報源: PubMed

\*: 2023年11月30日時点

# PMDAの論文数の推移（英語, Impact Factor $\geq 3.0$ ）

論文数

累積論文数



情報源: PubMed

\*: 2023年11月30日時点

# 国際誕生日を与えた新医薬品の

# 審査報告書の要約

欧米の専門一流学術誌に審査結果欄を。まずがん領域で。

The *Oncologist*. 2023, 28, 664–670  
https://doi.org/10.1093/oncolo/oyad041  
Advance access publication 14 March 2023  
Review Article

OXFORD

## Regulatory Issues: PMDA – Review of Sakigake Designation Products: Oncolytic Virus Therapy with Delytact Injection (Tesperaturev) for Malignant Glioma

Yoshiaki Maruyama<sup>1,2</sup>, Akira Sakurai<sup>2</sup>, Shinichi Noda<sup>1</sup>, Yasuhiro Fujiwara<sup>3</sup>, Narumi Okura<sup>1</sup>, Toshinori Takagi<sup>1</sup>, Junichi Asano<sup>4</sup>, Futaba Honda<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Office of Cellular and Tissue-based Products, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Tokyo, Japan  
<sup>2</sup>Center for Product Evaluation, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Tokyo, Japan  
<sup>3</sup>Office of New Drug V, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Tokyo, Japan  
<sup>4</sup>BioStatistics Group, Center for Product Evaluation, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Tokyo, Japan

\*Corresponding author: Yoshiaki Maruyama, PhD, Office of Cellular and Tissue-based Products, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Shin-kasumigaseki Building, 3-3-2, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-0013, Japan. Tel: +81 3 3506 9471; Fax: +81 3 3506 9495; Email: maruyama-yoshiaki@pmda.go.jp

### Abstract

In June 2021, the Ministry of Health, Labor and Welfare approved Delytact Injection as a regenerative medical product for oncolytic virus therapy. The active substance of Delytact Injection is tesseraturev, a genetically engineered herpes simplex virus type 1 (strain F) in which the *wt7* gene and both copies of the  $\gamma$ 34.5 gene have been deleted and the infected cell protein 6 (ICP6) gene has been inactivated by the insertion of the lacZ gene from *Escherichia coli*. Delytact Injection, when intratumorally administered to patients with malignant glioma, is expected to exert the following effects: (1) the mutant virus selectively replicates in tumor cells and destroys the infected cells through the replication process, exerting a cytotoxic effect, and (2) the administration leads to induction of tumor-responsive T cells, which activates antitumor immunity and thus prolongs the survival of patients with malignant glioma. A Japanese phase II study (Study GD01) was conducted in patients with glioblastoma who had residual or recurrent tumors after radiotherapy with concomitant temozolomide. In Study GD01, however, stable disease continued for an extended period in some patients with glioblastoma. Hence, Delytact Injection is expected to be effective to a certain level. In line with this, Delytact Injection has been approved as an option for the treatment of malignant glioma, with one of the 3 approval conditions including conducting a use-results comparison survey and resubmission of the marketing authorization application within the granted time period of 7 years, under the conditional and time-limited approval scheme described in Article 23–26 of Act on Securing Quality, Efficacy and Safety of Products Including Pharmaceuticals and Medical Devices.

**Key words:** oncolytic virus therapy; Delytact Injection; tesseraturev; glioma; Sakigake Designation System; conditional and time-limited approval scheme; Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA).

### Implications for Practice

Delytact Injection, a regenerative medical product for oncolytic virus therapy, has demonstrated likely predicted efficacy for glioblastoma based on the results of an open-label, uncontrolled Japanese phase II study (Study GD01). Although the information on the efficacy and safety of Delytact Injection is limited at present, the Delytact Injection will become an effective treatment option for malignant glioma under an early approval scheme. The applicant is then required to conduct a post-marketing approval condition assessment to evaluate the predicted efficacy, including survival benefits and safety, and resubmit the marketing authorization application within 7 years.

***Oncologist* 28(8):664-670, 2023 (Aug)**  
**IF 5.8** doi: 10.1093/oncolo/oyad041

The *Oncologist*<sup>®</sup>

Regulatory Issues: PMDA

## Designation Products: Boron Neutron Capture Therapy for Head and Neck Carcinoma

HITOSHI KANNO,<sup>5,1</sup> HIRONORI NAGATA,<sup>5,1</sup> AKIHIRO ISHIGURO,<sup>5,1</sup> SATOSHI TSUZURANUKI,<sup>5</sup> SHINTARO NAKANO,<sup>5</sup> TAKAHIRO NONAKA,<sup>5</sup> KOUSHIN KIYOHARA,<sup>5</sup> TOSHINARI KIMURA,<sup>5</sup> AKIHIRO SUGAWARA,<sup>5</sup> YUZURU OKAZAKI,<sup>5</sup> SHINICHI TAKAE,<sup>5</sup> TETSUO NAKABAYASHI,<sup>5</sup> HIROYUKI ARAI,<sup>5</sup> HIROSHI SUZUKI<sup>5</sup>

<sup>5</sup>Office of New Drug V, <sup>5</sup>Office of Medical Devices I, <sup>5</sup>Office of Research Promotion, <sup>5</sup>Center for Product Evaluation, and <sup>5</sup>Center for Regulatory Science, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Tokyo, Japan  
<sup>1</sup>Contributed equally.

Disclosures of potential conflicts of interest may be found at the end of this article.

Key Words: Boron neutron capture therapy • Head and neck carcinoma • SAKIGAKE Designation System • Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

### ABSTRACT

The Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare approved a drug called borofalan (<sup>10</sup>B), a treatment system, and a dose calculation program for boron neutron capture therapy (BNCT) in March 2020. The application pertaining to the products submitted to the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency was supported by a Japanese, open-label, uncontrolled trial (Study 002) in patients with unresectable, locally recurrent head and neck squamous cell carcinoma after chemoradiotherapy or radiotherapy, or in those with unresectable locally advanced or locally recurrent (LA/LR) head and neck nonsquamous cell carcinoma. The drug was administered as a single intravenous dose using infusion rates of 200 mg/kg per hour for the first 2 hours after the start of administration and 100 mg/kg per hour during irradiation.

Neutron irradiation was performed using the devices at a single dose of 12 Gy-equivalent for oral, pharyngeal, or laryngeal mucosa for up to 60 minutes from 2 hours after the start of drug administration. The primary endpoint was the overall response rate (ORR). The results of Study 002 showed that the ORR based on an assessment of the Independent Central Review Committee per RECIST version 1.1 was 71.4% (90% confidence interval [CI], 51.3%–86.8%). The lower limit of the 90% CI exceeded the prespecified threshold for ORR. When BNCT is applied to patients with unresectable LA/LR head and neck cancer, precautions should be taken, and patients should be monitored for possible onset of dysphagia, brain abscess, skin disorder, crystal urine, cataract, and/or carotid hemorrhage. *The Oncologist* 2021;26:e1250–e1255

Implications for Practice: Borofalan (<sup>10</sup>B), a treatment system and a dose calculation program for boron neutron capture therapy (BNCT), demonstrated significant efficacy in an open-label, uncontrolled trial in which overall response rate was the primary endpoint for patients with unresectable locally advanced or locally recurrent head and neck cancer. Although no information about survival benefits was obtained, BNCT will become an effective treatment option that is expected to manage local lesions that are intractable with any standard therapy. In addition, BNCT is expected to maintain quality of life of the intended patient population, on account of its high tumor selectivity and low invasiveness.

***Oncologist* 26(7):e1250-e1255, 2021(July)**  
**IF 5.8** doi: 10.1002/onco.13805

# 学会等との協働で ガイドライン作成

Received: 6 April 2021 | Revised: 12 May 2021 | Accepted: 13 May 2021  
DOI: 10.1111/cas.14967

**Cancer Science** WILEY

**GUIDELINES**

## Guidelines for clinical evaluation of anti-cancer drugs

Hironobu Minami<sup>1,2</sup> | Naomi Kiyota<sup>1,2</sup> | Shiro Kimbara<sup>1</sup> | Yuichi Ando<sup>3</sup> | Tomoya Shimokata<sup>3</sup> | Atsushi Ohtsu<sup>4</sup> | Nozomu Fuse<sup>5</sup> | Yasutoshi Kuboki<sup>6</sup> | Toshio Shimizu<sup>7</sup> | Noboru Yamamoto<sup>7</sup> | Kazuto Nishio<sup>8</sup> | Yutaka Kawakami<sup>9</sup> | Shin-ichi Nihira<sup>10</sup> | Kazuhiro Sase<sup>11</sup> | Takahiro Nonaka<sup>12</sup> | Hideaki Takahashi<sup>13</sup> | Yukiko Komori<sup>14</sup> | Koshin Kiyohara<sup>13</sup>

<sup>1</sup>Division of Medical Oncology and Hematology, Department of Internal Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, Japan  
<sup>2</sup>Cancer Center, Kobe University Hospital, Kobe, Japan  
<sup>3</sup>Department of Clinical Oncology and Chemotherapy, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan  
<sup>4</sup>National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Japan  
<sup>5</sup>Clinical Research Support Office, National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Japan  
<sup>6</sup>Department of Experimental Therapeutics, National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Japan  
<sup>7</sup>Department of Experimental Therapeutics, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan  
<sup>8</sup>Department of Genome Biology, Kindai University Faculty of Medicine, Osaka, Japan  
<sup>9</sup>Department of Immunology, School of Medicine, International University of Health and Welfare, Chiba, Japan  
<sup>10</sup>Tokyo Biochemical Research Foundation-Comprehensive Academy for Advanced Oncology, Tokyo, Japan  
<sup>11</sup>Clinical Pharmacology & Regulatory Science, Graduate School of Medicine, Juntendo University, Tokyo, Japan  
<sup>12</sup>Division of Epidemiology, Office of Medical Informatics and Epidemiology, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Tokyo, Japan  
<sup>13</sup>Office of New Drug V, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Tokyo, Japan  
<sup>14</sup>Office of New Drug IV, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Tokyo, Japan

**Correspondence**  
Hironobu Minami, Medical Oncology/Hematology, Kobe University Graduate School of Medicine, 7-5-1 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe 650-0017, Japan.  
Email: hminami@med.kobe-u.ac.jp

**Funding information**  
This research was supported by Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices from the Japan Agency for Medical Research and Development (AMED) under Grant/Award Number: JP20mk101136.

**Abstract**  
Clinical studies intended for regulatory approval must demonstrate the clinical benefits of the drug in a target population. Clinical development of a drug proceeds by stepwise clinical studies; after safety and pharmacokinetics are evaluated and the recommended dosage and administration are determined, efficacy and safety are evaluated in an exploratory manner, and finally clinical benefits are compared with conventional standard therapies. Guidelines for the clinical evaluation of anti-cancer drugs in Japan were established in 1991 and amended in 2006 after molecular-targeted drugs were introduced. Recent progress in the development of drugs acting on the immune system and cancer genomic medicine targeting rare but important

*Cancer Sci* 112(7):2563-2577, 2021 (July)  
IF 5.7 doi: 10.1111/cas.14967

**PERSPECTIVES**

## PERSPECTIVE

### Model-Informed Drug Development: Steps Toward Harmonized Guidance

Scott Marshall<sup>1,\*,</sup> Malidi Ahamadi<sup>2,24</sup>, Jenny Chien<sup>3</sup>, Daisuke Iwata<sup>4</sup>, Pavel Farkas<sup>5</sup>, Augusto Filipe<sup>6</sup>, Nicolas Frey<sup>7</sup>, Erin Greene<sup>8</sup>, Norisuke Kawai<sup>9</sup>, Jian Li<sup>10</sup>, Jörg Lippert<sup>11</sup>, Flora Musuamba Tshinanu<sup>12</sup>, Efthymios Manolis<sup>13</sup>, Mark C. Peterson<sup>14</sup>, Sarem Sarem<sup>15</sup>, Mohamad Shebley<sup>16</sup>, Million Tegenge<sup>17</sup>, Chia-Hsun Tsai<sup>18</sup>, Chien-Lung Tu<sup>19</sup>, Yasuto Otsubo<sup>4</sup>, Jiawei Wei<sup>20</sup>, Lucia Zhang<sup>21</sup>, Hao Zhu<sup>22</sup> and Kristin E. Karlsson<sup>23</sup>

**Global alignment of expectations is required to achieve consistency in the planning, conduct, reporting, and regulatory review of model-informed drug development (MIDD) applications. An International Council for Harmonization (ICH) MIDD general principles guideline has been positioned to provide a common standard of practice including a framework for risk-based assessment of MIDD-derived evidence within the context of global regulatory decision-making. This perspective provides the background, our viewpoints, and the next steps in the development of this guideline.**

**THE CURRENT VALUE OF MODEL-INFORMED DRUG DEVELOPMENT**  
The relevance of model-informed approaches to drug development and regulatory review continues to grow in line with the need for greater efficiency in drug development.<sup>1</sup> Appropriate utilization of model-informed drug development (MIDD) can

enable selection of optimal doses, provide justification for the study population, and identify informative end points in design of more efficient trials. MIDD can further provide a framework enabling extrapolation to alternative treatment paradigms and different populations. The role of MIDD is also expanding in situations where other types of evidence generation are challenging due to the disease being studied,<sup>2,3</sup> and where there are ethical and/or practical aspects in studying the drug development question in the target population of interest<sup>4</sup> or due to the complexity of the modality being investigated.<sup>5</sup>

**MIDD GENERAL PRINCIPLES GUIDELINE PROPOSAL**  
Over the past 10 years, there has been significant growth in regional regulatory and industry interactions on topics related to MIDD. In particular, under the Prescription Drug User Fee Act (PDUFA) VI, the US Food and Drug Administration (FDA) hosted a series of MIDD-oriented workshops and after a pilot phase have introduced paired project meetings dedicated to MIDD planning and application.<sup>6</sup> The FDA has also revised MIDD-related guidance and established the first review standard operating procedure for MIDD-related submissions. There has been similar growth in interest via industry regulatory workshops and development of regional regulatory

*Clin Pharmacol Ther* Aug 3 2023 epub  
IF 6.7 doi: 10.1002/cpt.3006.



# ドラッグロス対策として PMDAが強化したり、行っていくこと

## 日本の薬事制度を英語で、リアルタイムに海外へ発信する

- #1 アジア圏を中心とした参照国制度の更なる活用促進  
審査報告書の英訳(年40件ほど)
- #2 有名英文学術雑誌への投稿・掲載、  
欧米で各種疾患領域でメジャーな学会で  
シンポジウムや特別講演等に発表
- #3 **欧米審査機関との更なる連携** EMA, OECD(GLP)には常駐者  
PROJECT ORBIS(FDA OCE)へのObserver 参加 **2020年~**  
WHOと共同してASEAN各国規制当局の審査手法等教育  
PIC/S 事務局(GMP)へのスタッフ派遣
- #4 アジア、米国への支局設置(予定): **薬事制度の発信**  
ACEANの当局、企業と日本の企業、アカデミアを結ぶ  
米国ベンチャーやVCの日本の薬事への理解を深め、進出を促す
- #5 日本薬局方(JP)の国際的認知度の向上

# 個別品目の審査における規制当局間の連携

○ PMDAは、外国の規制当局との意見交換・コミュニケーションをとりつつ、審査を進めている。

## 抗悪性腫瘍薬クラスター



- 抗悪性腫瘍薬の審査に関する  
規制当局間の意見交換と情報共有
- テレカンファレンスを毎月開催

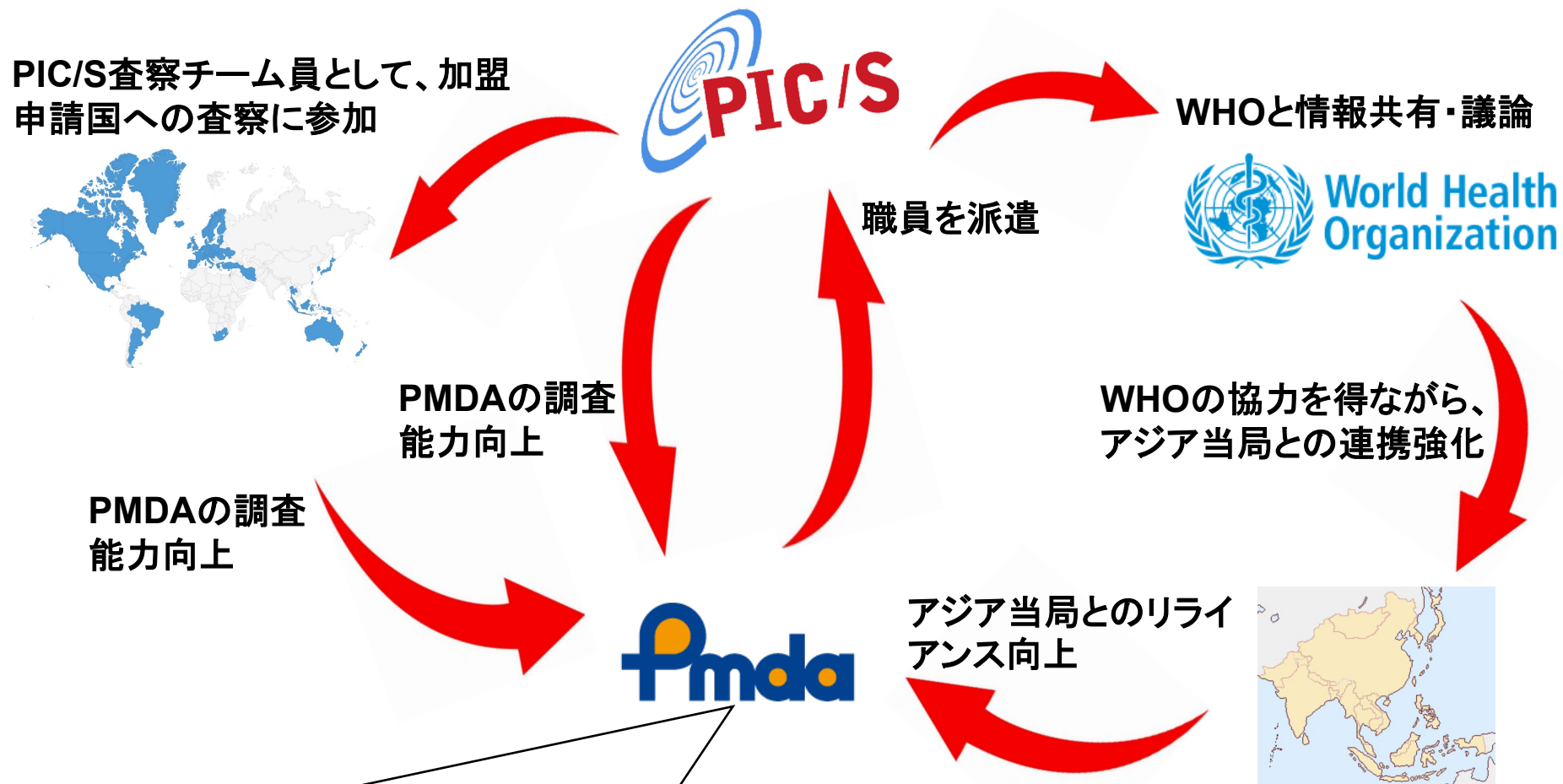
## Project Orbis



- 米国FDAが主導する、抗悪性腫瘍薬の  
共同審査/審査情報共有のプロジェクト
- 日本もオブザーバーとして参画

# PIC/S事務局（ジュネーブ）への職員の派遣

GMPの国際調和活動に従事



## 【強力なアドバンテージ】

- ✓ GMP分野の最新の国際動向を入手
- ✓ アジア地域の医薬品製造所に対するGMP調査を日本が主導的に実施するための調査体制の確保
- ✓ 海外規制当局との協働的取組の強化及びリライアンス体制構築のための戦略的取組の実施

# ドラッグロス対策として PMDAが強化したり、行っていくこと

## 日本の薬事制度を英語で、リアルタイムに海外へ発信する

- #1 アジア圏を中心とした参照国制度の更なる活用促進  
審査報告書の英訳(年40件ほど)
- #2 有名英文学術雑誌への投稿・掲載、  
欧米で各種疾患領域でメジャーな学会で  
シンポジウムや特別講演等に発表
- #3 欧米審査機関との更なる連携 EMA, OECD(GLP)には常駐者  
PROJECT ORBIS(FDA OCE)へのObserver 参加 2020年～  
WHOと共同してASEAN各国規制当局の審査手法等教育  
PIC/S 事務局(GMP)へのスタッフ派遣
- #4 **アジア、米国への支局設置(予定): 薬事制度の発信**  
ACEANの当局、企業と日本の企業、アカデミアを結ぶ  
米国ベンチャーやVCの日本の薬事への理解を深め、進出を促す
- #5 **日本薬局方(JP)の国際的認知度の向上**

# 我が国の薬事制度に関する海外への情報発信について

- 厚生労働省及びPMDAウェブサイトにおいて、英語で、業務の概要、主要な行政通知、審査報告書、市販後安全性情報等のほか、ICH等の主要な国際会議でとりまとめられたガイドライン等の情報も体系的に発信
- 他方、海外ベンチャー等による日本での薬事開発・申請を促す観点から薬事手続等に関して系統立てた継続的な情報発信は行われておらず、部分的に英語の資料が作成・公表されているにとどまる。
- 近時、ドラッグ・ロス等の課題に対応する観点から、海外ベンチャー等に対する情報発信の重要性が指摘され、今年度新たに以下の資料を作成して情報発信を行っている。

## 厚生労働省：医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望募集について

**You can get various supports from Japanese government if you have the willingness to develop drugs in Japan.**

We, Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (MHLW), are looking for the companies to develop unapproved drugs in Japan!

Unapproved drugs are the ones which are approved in some European countries or US, etc. but not in Japan. In February 2010, we began accepting requests from patients including patient groups and academic societies etc. and since then has held the committee to evaluate the medical needs of such drugs. We are looking for the companies which can develop these unapproved drugs that were evaluated as "High medical needs" in this committee but no companies in Japan which can develop them have been found. We would appreciate your cooperation so that these unapproved drugs can be developed in Japan as soon as possible and used in the medical field as well.

**What kinds of support can we provide?**

We will provide various supports such as subsidy, management supports, etc. when certain requirements are met for each support.

R & D	Application for approval	Drug price
<ul style="list-style-type: none"> <li>Subsidy: Maximum up to 30% of R&amp;D cost within budget</li> <li>Tax-deduction: 20% x (R&amp;D cost - subsidy amount)</li> <li>R&amp;D support: Support matching and communication between companies in joint development and coordination with regulatory authorities</li> <li>Priority consultations and Priority review</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Subsidy: Maximum 30 million JPY grant amount for each application</li> <li>Management support: Provide comprehensive support for each stage from R&amp;D to practical use, and the other supports in the whole process for Startup companies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Incentives for drug prices</li> </ul>

For more detailed information on the unapproved drugs we are recruiting to develop, please see this link. <http://www.pdsc.or.jp/about/information/medicine/index.html>

Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (MHLW), Division, Health Policy Bureau, mhlw.go.jp

[https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage\\_12946.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_12946.html)

## PMDA：海外ベンチャー向けの国内開発紹介資料

**PMDA's support to Venture companies**

**Pmda**  
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

Review

Safety

Japanese citizens

Relief

<https://www.pmda.go.jp/files/000252851.pdf>

# アジア・米国との連携強化に向けた取り組み

## PMDA海外拠点の設置

### アジア拠点

- アジア各国の薬事当局との規制基盤構築
  - アジアトレーニングセンター活動の強化
  - 審査報告書を活用したアジア地域での簡略審査の推進
- アジア地域進出企業との情報交換と課題の把握
- 国立がん研究センターや国立国際医療研究センターが進める臨床試験ネットワークの構築・運営の支援

### 米国拠点

- 個別スタートアップ企業への情報発信や初期の開発相談事業
- PMDA・FDA間の情報交換の活性化

令和6年度当初予算案 66百万円（9百万円）※（）内は前年度当初予算額

### 1 事業の目的

- 近年、欧米では承認されている医薬品が日本で開発が行われない、いわゆる「**ドラッグ・ロス**」の**拡大**が指摘されている。この背景には、日本の創薬力や市場性の低下のほか、**革新的新薬のシーズを海外ベンチャーに依存するビジネスモデルへの転換**等の創薬環境の構造変化がある。
- このため、国内での中小企業への支援に留まらず、新たに、**海外の中小バイオ企業による日本での開発・薬事申請を促すため、米国等において、英語で、日本の薬事制度の情報発信、薬事の相談対応を無料**で行う。特に、「**未承認薬・適応外薬検討会議**」で**開発公募された品目**を重点的に対象とし、**日本での治験実施を含めた薬事相談**に応じる
- また、相談・支援の窓口となる拠点として**PMDA米国事務所を設置**する（国際共同治験等で米国FDAとも連携）。

#### 日本国内未着手の86品目内訳（2023年3月）

ベンチャー発	オーファン	小児
<b>56</b> % (48品目)	<b>47</b> % (40品目)	<b>37</b> % (32品目)

※86品目のうち、ベンチャー、オーファン、小児のいずれでもない品目は14品目（16%）

### 2 事業の概要・スキーム



### 3 実施主体等

- 実施主体：PMDA
- 費用内訳：  
 （運営費交付金）
- ・人件費（伴走支援・広報）：補助率100/100
  - ・旅費・滞在費（米国、欧州）
  - ・翻訳・通訳費、相談ブース借料、広報費等（補助金）
  - ・PMDA米国事務所経費（家賃、人件費（現地採用職員）等）：補助率50/100

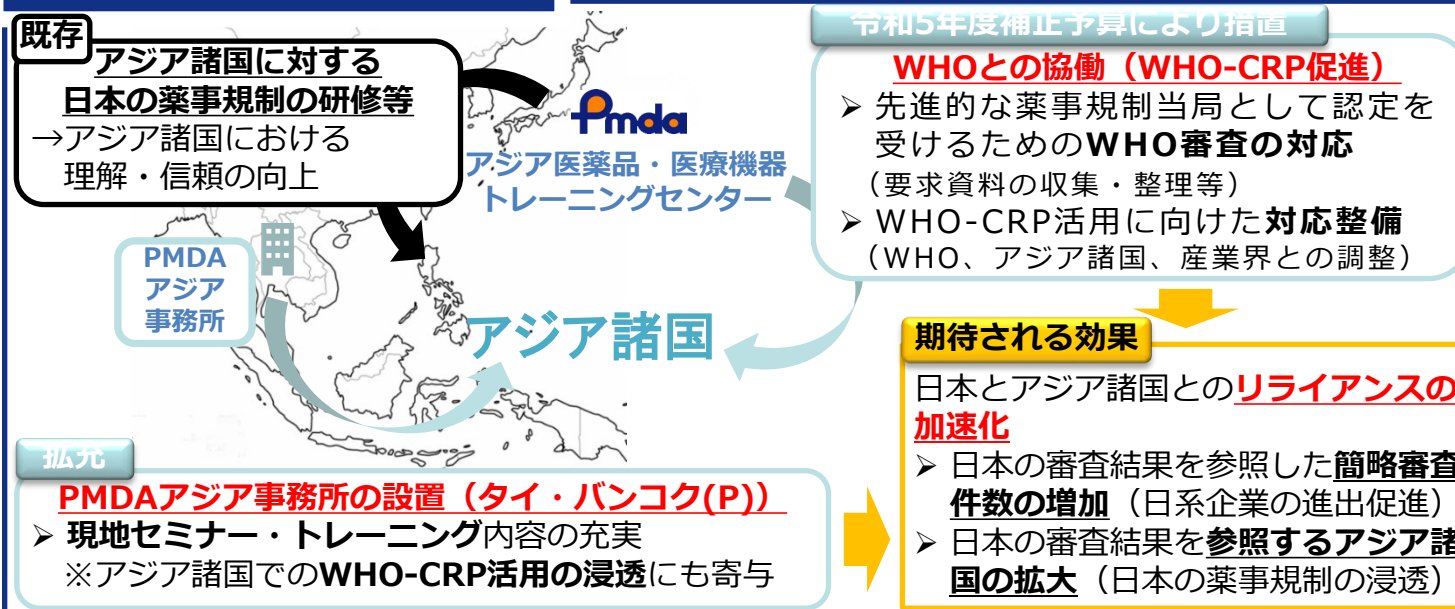
令和6年度当初予算案 2.3 億円 (2.2億円) ※()内は前年度当初予算額 ※令和5年度補正予算額 21百万円

### 1 事業の目的

- 「『アジア医薬品・医療機器規制調和グランドデザイン』実行戦略」（令和2年7月14日健康・医療戦略推進本部決定）等に基づき、**アジア諸国との間で、薬事規制の調和、及びリライアンス（日本の審査結果を参照した相手国での簡略審査）の推進**が求められている。これまで、PMDAアジア医薬品・医療機器トレーニングセンターにおいて、アジア規制当局担当者に対する薬事規制制度に関するセミナー・研修を積極的に実施してきた（2016～2022年度に合計85回のセミナーを開催、67の国/地域及びWHOからのべ2,570人（うちアジア諸国から2,210人）の規制当局担当者が参加）。これにより日本の薬事規制に対する理解・信頼が向上し、日本の審査結果を参照する制度（簡略審査制度）を導入するアジア諸国が年毎に拡大している。
- WHOでは、世界的にリライアンスを推進するため、**途上国が先進国の審査結果を参照して簡略審査を行えるよう、個別製品毎にWHOがコーディネートするプログラム（WHO-CRP）**を実施中。日本の医薬品・医療機器へのアクセス推進により、アジア諸国におけるUHC達成に貢献するため、WHOと協働し、我が国がWHO-CRPの利活用を推進することを進める（令和5年度補正予算により措置）。
- WHO-CRPで日本の審査結果を活用するためには、**WHOより、我が国が先進的な薬事規制当局であると認定されていることが必要**。WHOは、令和4年（2022年）から、世界の全規制当局に対して、新たな認定を進めることを決定しており、日米欧を含む先進国の規制当局にあっても早期にWHOの審査を通じ認定を受けることが必要。（アジア地域では、シンガポール当局・韓国当局が既に「最高の規制当局水準」として認定済み）

**目的** ・WHO-CRPの活用を**アジア諸国に普及**させることにより、**アジア諸国とのリライアンスの加速化**を目指す。  
 ・WHO-CRPで日本の審査結果を活用させるため、WHOから「**先進的な薬事規制当局**」の認定を受ける。

### 2 事業の概要・スキーム



### 3 実施主体等

- PMDA
- PMDAアジア事務所の設置のための所要経費（事務所家賃、人件費（常勤・現地採用職員）等）  
 （国：PMDA = 1 : 1で負担）



## レギュラトリーサイエンスの観点からの実用化推進に対する積極的貢献

- 革新的な医薬品や医療機器等のテクノロジーの発展への適切な対応(相談・助言等の充実など)
- 小児用・希少疾病用等の未承認薬の解消に向けた対応

## 国際的な貢献・提案能力の強化

- PMDAの業務内容・実績の世界への発信力の強化、米国・アジア拠点の設置を含む戦略的な国際活動の推進

## 業務の質の向上や一層の効率化

- 科学的エビデンスの充実・強化などレギュラトリーサイエンスの推進による業務の質の向上
- パンデミック等の緊急時対応体制の整備
- 患者会との連携による情報提供等の充実などリスクコミュニケーションの強化
- IT化やBPR\*の推進

\* BPR: Business Process Re-engineering

**ご静聴ありがとうございました**