

新医薬品承認審査実務に関わる審査員のための留意事項

平成20年4月17日

1. 目的

本文書は、(独)医薬品医療機器総合機構(以下、「PMDA」という。)で新医薬品承認審査実務に携わる上での基本的姿勢を示しつつ、当該実務における主要な留意事項を明確にすることにより、新医薬品承認審査実務に関わるPMDAの審査員の意識等の統一を図ることを目的とする。

2. 対象

PMDAにおいてチーム審査を実施する全ての新医薬品を対象として、承認申請後の審査実務における留意事項を整理したものである。

なお、本文書は一般的に考えられる基本的な事項を示したものであって、個々のケースで判断すべき事項が数多く存在することは言うまでもない。

特に、希少疾病医薬品又は既存治療が確立していない重篤な疾患領域の医薬品については、その臨床的意義等を踏まえ、個別に判断すべき事項が多いと考えられることから、必ずしも本文書における各事項の適用のみによって最終判断を行うものではないが、本文書の趣旨を十分に理解し、適切なデータの基に科学的な評価を行う必要がある。

なお、審査実務においては、品質及び非臨床試験の結果についても評価するが、本文書においては、これまでの事例における主要な論点を踏まえ、臨床試験に関する事項を主に記載する。

3. 新医薬品承認審査実務に携わる上での基本的な姿勢

PMDAのミッションの本質は、有効で安全な医薬品を迅速に患者に届けることにあるため、新医薬品承認審査実務に関わるPMDAの審査員は、基本的に、以下のような姿勢で職務を遂行すべきである。

- 常日頃から、科学的知識の習得、医薬品審査に関連する国内外での動向の把握などに努める。
- 最新の科学的知見に基づき評価することが原則であるが、実施された試験の時期や背景、類薬の過去の判断事例等についても考慮する。
- 科学的かつ客観的にデータを評価し、ベネフィット及びリスクの客観的なバランスを勘案して、患者の立場を理解しつつ承認の可否を判断する。
- 審査過程で見出した問題点等については、その役職、担当等に関わらず、積極的に意見を述べ、PMDAとしてより適切な判断が実施できるよう努める。
- 審査過程で見出した問題点等については、問題とする理由やその具体的根拠を説明することなどにより関係する各方面の理解が得られるよう努め、PMDAの関係部署や厚生労働省等の関係機関の協力を得つつ、申請者の相談に応じて適切な解決策を見いだせるよう努める。
- 審査を円滑に進めるため、公正中立な立場を保持した上で、申請者との良好なコミュニケーションの確立に常に留意し、相互理解の推進に努める。
- 客観的かつ正確な情報が患者や医療関係者に伝達されるよう、申請者を指導するとともにPMDAの関係部署や厚生労働省等の関係機関とも緊密に連携する。
- 審査過程の透明性が確保されるよう、科学的な事実や審査上の問題点等について、一定レベルの知

識を有する第三者にとっても容易に理解できるものとして審査報告書を作成する。

#### 4. 新医薬品承認審査実務における留意事項

薬事法に基づく新医薬品の承認審査実務は、申請された新医薬品が、法律に定める「承認拒否事由」に該当しないことを確認して行うものとされている。

なお、承認後であっても、承認拒否事由に該当することが判明又は何らかの理由により該当することとなった場合には、承認を取り消したり、承認内容の変更を命ずることが求められている。PMDAにおいて新医薬品の承認審査実務を行う際にも薬事法の規定に基づき承認の可否について判断することとなるが、その際には、主に、以下の5つの事項に留意すべきである。

- ①実施された試験や提出された資料の信頼性が担保されていること
- ②適切にデザインされた臨床試験結果から、対象集団における有効性がプラセボよりも優れていると考えられること
- ③得られた結果に臨床的意義があると判断できること
- ④ベネフィットと比較して、許容できないリスクが認められていないこと
- ⑤品質確保の観点から、一定の有効性及び安全性を有する医薬品を恒常的に供給可能であること

なお、不承認となる医薬品とは、臨床試験で対象となった集団下において、有効性が示されていないため臨床的意義が明確になっていない場合や、ベネフィットと比較して、許容できないリスクが認められている場合などに該当するものである。

承認審査実務においては、臨床試験で対象となった集団に対する新医薬品の有効性及び安全性を評価することとなるため、その医薬品を承認可能と判断した場合であっても、当該集団に含まれる個々の患者に対して、その新医薬品が有効であり、かつベネフィットと比較して認められたリスクが許容可能であることを保証するものではない。すなわち、集団としての患者を対象とする承認審査と目の前にいる個々の患者を対象とする医療とは、その視点が自ずと異なるものである。

特に承認前の臨床試験においては、検討可能な患者数が限られているとともに、患者の組み入れ・除外基準や併用禁止薬などについて種々の制限が課されていることから、承認後においても、当該医薬品について得られる有効性・安全性情報について慎重に検討を続ける必要がある。

したがって、PMDA 審査部門においては、製造販売される医薬品が、患者及び医師等の医療関係者によって適切に選択・投与されるようにするため、医薬品のベネフィット及びリスクに関する客観的でバランスの取れた情報が、患者及び医師等の医療関係者に十分に伝達されるよう留意しながら、PMDA の関係部署や厚生労働省等の関係機関と緊密に連携を図りつつ、申請者の指導に努める。

特に重大なリスクが発現するおそれのある新医薬品については、その事実が適切に伝達されるよう、細心の注意を払う。

(1) 上記①～⑤までの各事項への該当性を確認するに当たっては、以下の各事項を考慮して総合的に評価することが必要であるが、新医薬品のそれぞれの特質や提出された試験成績等に応じて、これらの各事項は変わりうるものであるため、評価すべき事項がこれらに限定されるものではない。

- 1) 目的とする効能・効果を鑑み開発コンセプト、データパッケージ及び試験デザインが適切か
- 2) 提出された資料におけるデータの信頼性が確保されているか
- 3) 有効性及び安全性に関し、民族的要因による重大な差異はないか（海外臨床試験結果が評

価資料として提出されている場合)

- 4) 有効性に関し、プラセボ又は他用量等に対する優越性が検証されているか
- 5) 有効性に関し、プラセボによる反応率が一定と推定される領域か
- 6) 有効性に関し、標準薬に対する非劣性／優越性が検証されているか
- 7) 非盲検非対照試験であっても、有効性が十分に確認されているといえるか
- 8) 試験間で主要な結果に矛盾がないか
- 9) 認められたリスクがコントロール可能か、また、ベネフィットと比較して認められたリスクが許容可能であるか
- 10) 申請資料で示された非臨床試験の試験成績において懸念すべき点がないか
- 11) 申請資料で示された有効性・安全性と同等の有効性・安全性を示す新医薬品を恒常的に生産できる品質確保の方策が採られているか

上記1)～11)までの各事項の補足及び求めるべき臨床試験結果に関する留意事項については、下記のとおりである。

- 結果の信頼性を担保するため、原則として「2本以上の無作為化比較試験」において、有効性が検証されていることが望ましい。なお、当該「2本以上の無作為化比較試験」とは、検証的な試験のみを指すのではなく、探索的な用量反応性試験と検証的な試験で同様の試験結果が確認されている場合や国内でブリッジ試験を1本実施し、海外での臨床試験結果を外挿することが可能な場合なども含まれる。
- プラセボに対する優越性が検証されているような場合には、既存薬を対照とした非劣性試験は必ずしも必要はない。しかしながら、対象とする疾患で既に標準となる治療薬が確立しており、有効性に関しプラセボに対する優越性が示されていても、臨床的意義が明確になっていないような場合には、標準薬との臨床的位置づけを明確にするため、非劣性試験を実施することが適切である(例:感染症治療薬等)。また、既存薬との位置づけを確認するために、既存薬との比較において統計的な検出力を担保しなくても、既存薬を対照薬として加え、プラセボ、治験薬及び対照薬の3群による比較試験を実施することが有用な場合もある。
- プラセボによる反応率が一定と推定される疾患領域においては、治験薬の既存薬に対する非劣性を示すこと又は非対照試験でも客観的で適切な臨床試験を実施することにより、評価が可能な場合がある。

(2)(1)に掲げた各事項については、複数の要因を考慮して判断すべきであり、例えば、以下のような事項がその要因として挙げられる。

なお、どの事項が重要であるかについては、各新医薬品のプロファイルに応じて決定されるものであるため、以下の事項全てが機械的に適用されるものではなく、また、以下の事項に限定されるものでもない。

- 1) 「目的とする効能・効果を鑑み開発コンセプト、データパッケージ及び試験デザインは適切か」について
  - 開発する新医薬品が、臨床現場のニーズに則したものであるか
  - 必要な試験成績が全て提出されているか
  - 対象患者が適切に設定され、選択されているか

- ・ 設定されている用法・用量が適切か
  - ・ 症例数が適切に設定されているか
  - ・ 無作為化及び盲検化が適切に実施されているか
  - ・ 評価項目が適切か
  - ・ 有害事象が適切に収集され、評価されているか
- 2) 「提出された資料におけるデータの信頼性が確保されているか」について
- ・ 品質、非臨床及び臨床のデータの信頼性が確保されているか
  - ・ GLP、GCP 等遵守すべき基準が満たされているか
- 3) 「有効性及び安全性に関し、民族的要因による重大な差異はないか（海外臨床試験結果が評価資料として提出されている場合）」について
- ・ 検討された日本人症例数が適切か
  - ・ ICH E5 ガイドラインに記載されている民族的要因（内因性及び外因性の要因）について検討されているか
  - ・ 日本人集団における薬物動態プロファイルが外国人集団と同様であるか
  - ・ 日本人集団における用量反応性が外国人集団と同様であるか
  - ・ 民族的要因（内因性及び外因性の要因）に差異があると考えられる場合には、その要因が有効性又は安全性に重大な影響を及ぼしていないか
  - ・ 日本人集団において、特異的なリスクが認められていないか
- 4) 「有効性に関し、プラセボ又は他用量等に対する優越性が検証されているか」について
- ・ プラセボ対照比較試験又は2用量以上が設定された臨床試験において、プラセボ又は他の用量群に対する優越性が検証されているか
  - ・ 評価指標が適切であり、認められた有意な群間差が臨床的に意義があるといえるか・盲検性が適切に担保されていたか
  - ・ 交絡因子が存在し、結果に重大な影響を及ぼしていないか
- 5) 「有効性に関し、プラセボによる反応率が一定と推定される領域か」について
- ・ 過去に実施されたプラセボ対照試験の結果から、プラセボ反応率が一定であることが立証されているか
  - ・ プラセボ対照試験が実施されていなくても、対象疾患の性質、薬物動態と臨床効果との相関性等から、対象とする疾患におけるプラセボ反応率がほぼ一定であると推定可能であるか
  - ・ 公表されている論文、学会のガイドライン等における記載から、対象とする疾患におけるプラセボ反応率がほぼ一定であると推定可能であるか
- 6) 「有効性に関し、標準薬に対する非劣性／優越性が検証されているか」について
- ・ 対照薬が適切か
  - ・ 対照薬で設定されている用量が適切か

- ・盲検性が適切に担保されていたか
- ・評価指標が適切であり、予め設定された非劣性限界（Δ）が適切か（非劣性の場合）
- ・評価指標が適切であり、優越性が示されている場合には、認められた有意な群間差が臨床的に意義があるといえるか（優越性の場合）
- ・交絡因子が存在し、結果に重大な影響を及ぼしていないか

7) 「非盲検非対照試験等であっても、有効性が十分に確認されているといえるか」について

- ・プラセボ対照試験、既存薬との非劣性試験が実施されていないことについて、合理的な理由が認められているか
- ・類薬等で明確な有効性を示す臨床試験結果が得られているか
- ・薬理学的な作用機序が明確であるか
- ・主要評価項目が客観的な指標により評価されているか

8) 「試験間で主要な結果に矛盾がないか」について

- ・非劣性が示されていても、別の臨床試験等でプラセボに対する優越性が否定されていないか
- ・複数の試験において、有効性が確認されているか
- ・疾患の性質や類薬における状況等から、試験結果の安定性が担保可能か

9) 「認められたリスクがコントロール可能か、また、ベネフィットと比較して認められたリスクが許容可能であるか」について

- ・明確な有効性が示されているか
- ・認められたリスクに対して、関連する要因が明らかとなっているか
- ・認められたリスクの発現を回避／抑制するための有効な対策が明らかとなっているか
- ・ベネフィットと比較して、認められたリスクが重大であっても、許容できるか

10) 「申請資料で示された非臨床試験の試験成績において懸念すべき点がないか」について

- ・ヒトにおける医薬品の有効性及び安全性を評価する上で、適切かつ十分な検討が行われているか
- ・非臨床試験における結果と臨床試験における結果において大きく矛盾するような事項が存在していないか（薬理学的な作用機序、薬物動態学的プロファイルなど）
- ・臨床試験においては認められていないが、ヒトにおける新医薬品の安全性を評価する上で懸念するような結果が示されていないか

11) 「申請資料で示された有効性・安全性と同等の有効性・安全性を示す新医薬品を恒常的に生産できる品質確保の方策が採られているか」について

- ・有効性・安全性を反映する適切な品質指標が設定され、適切な試験方法及び適切な判定基準値とともに承認事項として規定されているか
- ・品質を確保する上で重要な製造工程管理が承認事項として規定されているか
- ・一定の有効性・安全性を有する品質の新医薬品を、GMP 基準に基づいて恒常的に製造可能か

以上

(審査における重点整理のためのチェックシートに関する留意点)  
 ・ チェックシートは、審査チーム内での議論・協力の明確化、共通化のために作成し、承認の可否の判断に至る論理を整理するために活用するが、必ずしもここに示された項目だけで自動的に結論に至るとは限らない  
 ・ 各列については必ずしもここに示された項目すべてが該当するとは限らず、各列上のどの位置にチェックしても可  
 ・ A)、B)、C)は順不同ですべてが検証されれば次のステップへ進める  
 ・ 科学的な対処法以外にも、リスク及び有害事象の種類、程度等におし、専門医等に限定した使用、医師・患者等の登録及び納入制限、入院下での限定的な使用等の他の措置を考慮することが適切な場合もある

A) 開発コンセプト・デザイン		B) 信頼性の確保		C) 有効性*		D) 試験結果の再現性		E) リスク・ベネフィット**		F) 重篤・希少疾患・社会的要請の動向
A-1) データパッケージ		A-2) 試験デザイン		C-1) 海外データの使用		C-2) 有効性の評価		E-1) 有害事象の医学的な対処方法		E-2) リスク・ベネフィットを勘案したリスクの評価可能性
問題なく次のステップへ	一般的に必要な試験がされている	試験目的から考え、プロトコルが適切である	データの信頼性が確保されている	パッケージが国内試験のみで構成されている	プラセボ、他用量等に対する有用性が検証されている	試験間で矛盾がなく、結果の安定性が保証されている	有害事象は非重篤のみ	リスクは小さく、リスクを上回るベネフィットが示されている。	重篤・希少疾患・社会的要請の動向	
等疾患の重篤性、代替治療の有無、他の項目を考慮して判断	一般的に必要な試験が示されているが、科学的な検証は十分	プロトコルは一部適切でないが、問題が致命的ではない、又は、変更で審査継続が可能	認められた違反は重大ではなく、修正によって継続審査が可能	評価の基準を満たしていない海外試験があるが、日本人集団で十分なデータがある	臨床試験で有効性は検証できているが、科学的に公知、又は海外でエビデンスを検討している	矛盾が認められ、結果の安定性が検証されていない	有害事象は重篤だが、頻度が低く、医学的な対処方法がある	1つでも、この範囲内に該当する事項があれば、疾患の重篤性、代替治療の有無、他の項目等を勘案し、承認の可否を判断	この範囲に一つでも当てはまれば取り下げ	
	科学的な検証は十分	プロトコルは科学的に適切でないが、検証は可能	認められた違反は重大で、検証は困難だが、検証は可能	評価可能な基準を満たしていない海外日本人集団でも十分なデータがあるが、海外での検証は可能	科学的に公知と異なる有効性が示唆され、検証は可能	重大な矛盾が認められ、有効性は否定される	有害事象は重篤で、頻度も高く、医学的な対処方法は不明	リスクは重大で、リスクを上回るベネフィットは示されていない		
	科学的な検証は十分	プロトコルは科学的に適切でないが、検証は可能	認められた違反は重大で、検証は困難だが、検証は可能	評価可能な基準を満たしていない海外日本人集団でも十分なデータがあるが、海外での検証は可能	科学的に公知と異なる有効性が示唆され、検証は可能	重大な矛盾が認められ、有効性は否定される	有害事象は重篤で、頻度も高く、医学的な対処方法は不明	リスクは重大で、リスクを上回るベネフィットは示されていない		