

# 医薬品の承認審査の概要

(抗がん剤における非臨床薬理試験(モデル)の  
活用を中心に)

## 新薬審査第五部

# 医薬品承認審査の概要

# 医薬品・医療機器の規制の目的

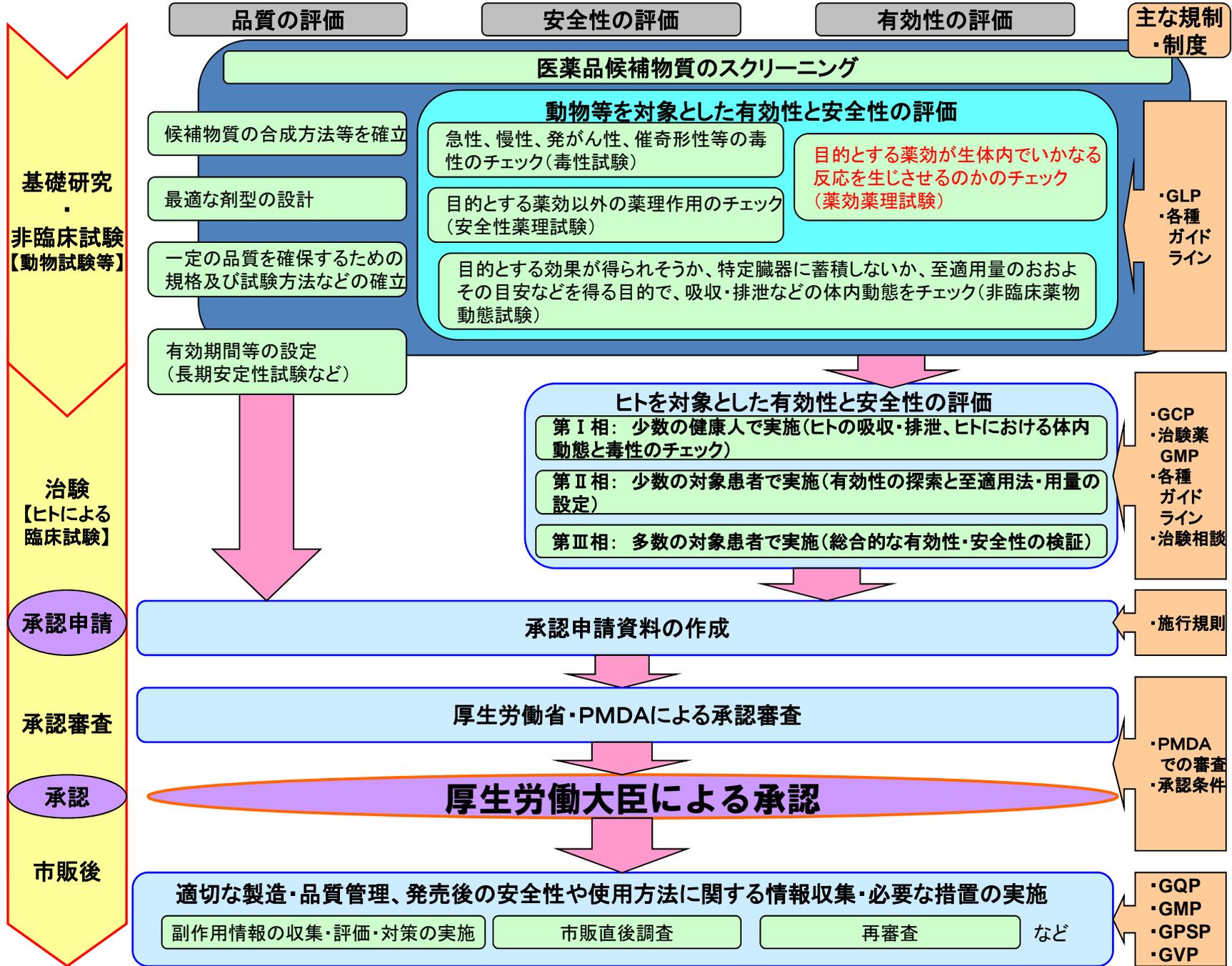
医薬品・医療機器の開発や使用に関する膨大な経験と、その時点の科学的知見に基づき、品質・有効性・安全性のセーフティガードを維持しながら、開発を効率的に進めるための仕組み。

## ○ 薬事法の目的

### 第一条

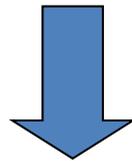
この法律は、医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質、有効性及び安全性の確保のために必要な規制を行うとともに、指定薬物の規制に関する措置を講ずるほか、医療上特にその必要性が高い医薬品及び医療機器の研究開発の促進のために必要な措置を講ずることにより、保健衛生の向上を図ることを目的とする。

# 一般的な医薬品の基礎研究から承認審査、市販後までの主なプロセス



# 医薬品の審査とは

- 申請された医薬品について
- 十分な科学的データが得られていて
- 厳密な薬効評価が行われた結果
- 適切な使用対象(効能・効果)と使用方法(用法・用量等)が決められ
- 疾病の治療や診断への貢献が確認されている

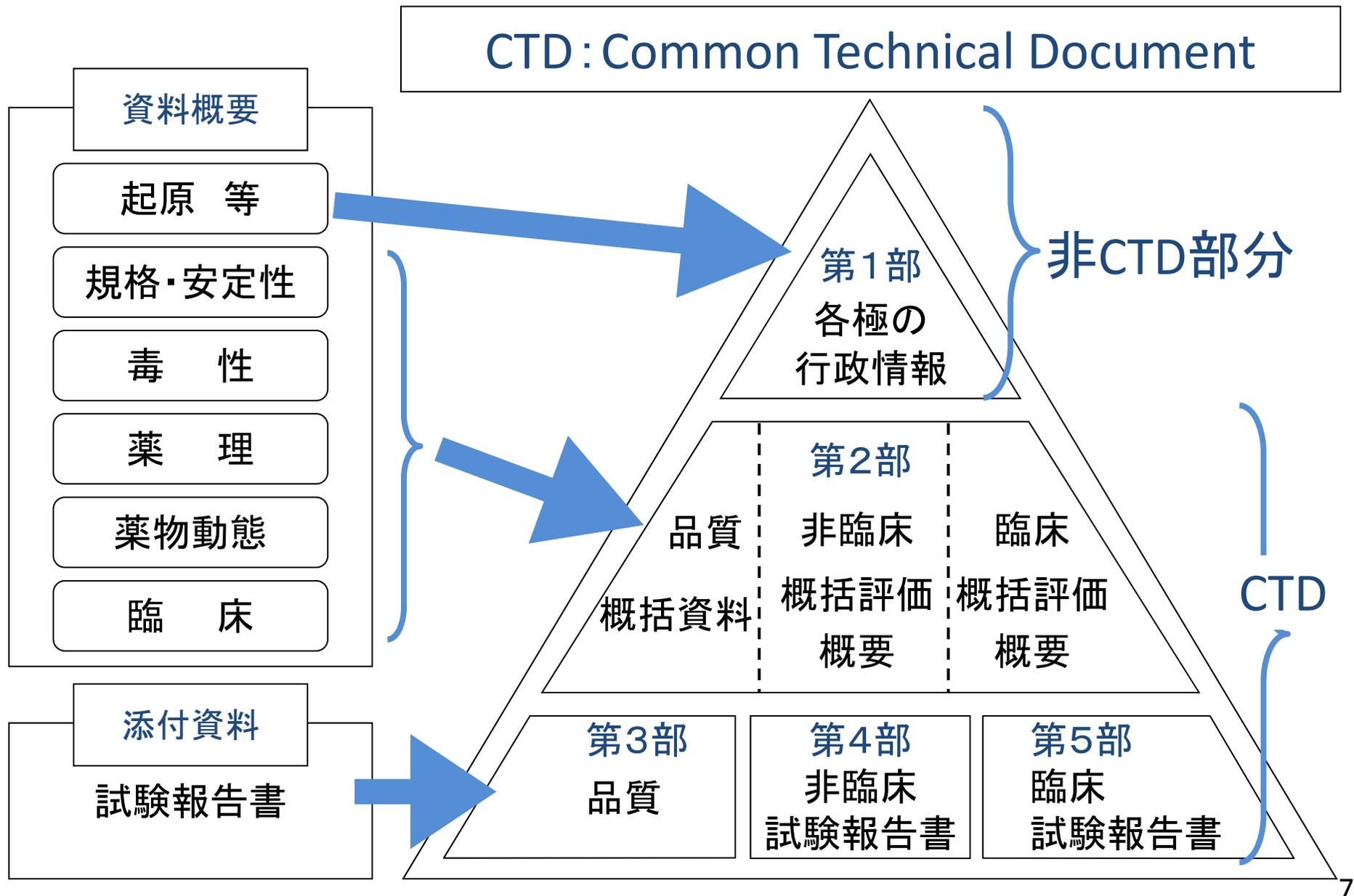


以上を申請資料で再検証するのが審査

## 承認申請に際し添付すべき資料

薬事法施行規則第40条第1項第1号で規定する資料	左欄資料の範囲（H17.3.31 薬食発0331015号）														
イ 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">1 起原又は発見の経緯</td> <td style="width: 50%; text-align: right;">に関する資料</td> </tr> <tr> <td>2 外国における使用状況</td> <td style="text-align: right;">"</td> </tr> <tr> <td>3 特性及び他の医薬品との比較検討等</td> <td style="text-align: right;">"</td> </tr> </table>	1 起原又は発見の経緯	に関する資料	2 外国における使用状況	"	3 特性及び他の医薬品との比較検討等	"								
1 起原又は発見の経緯	に関する資料														
2 外国における使用状況	"														
3 特性及び他の医薬品との比較検討等	"														
ロ 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">1 構造決定及び物理的・化学的性質等</td> <td style="width: 50%; text-align: right;">"</td> </tr> <tr> <td>2 製造方法</td> <td style="text-align: right;">"</td> </tr> <tr> <td>3 規格及び試験方法</td> <td style="text-align: right;">"</td> </tr> </table>	1 構造決定及び物理的・化学的性質等	"	2 製造方法	"	3 規格及び試験方法	"								
1 構造決定及び物理的・化学的性質等	"														
2 製造方法	"														
3 規格及び試験方法	"														
ハ 安定性に関する資料	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">1 長期保存試験</td> <td style="width: 50%; text-align: right;">"</td> </tr> <tr> <td>2 苛酷試験</td> <td style="text-align: right;">"</td> </tr> <tr> <td>3 加速試験</td> <td style="text-align: right;">"</td> </tr> </table>	1 長期保存試験	"	2 苛酷試験	"	3 加速試験	"								
1 長期保存試験	"														
2 苛酷試験	"														
3 加速試験	"														
ニ 薬理作用に関する資料	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">1 効力を裏付ける試験</td> <td style="width: 50%; text-align: right;">"</td> </tr> <tr> <td>2 副次的薬理・安全性薬理</td> <td style="text-align: right;">"</td> </tr> <tr> <td>3 その他の薬理</td> <td style="text-align: right;">"</td> </tr> </table>	1 効力を裏付ける試験	"	2 副次的薬理・安全性薬理	"	3 その他の薬理	"								
1 効力を裏付ける試験	"														
2 副次的薬理・安全性薬理	"														
3 その他の薬理	"														
ホ 吸収、分布、代謝及び排泄に関する資料	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">1 吸収</td> <td style="width: 50%; text-align: right;">"</td> </tr> <tr> <td>2 分布</td> <td style="text-align: right;">"</td> </tr> <tr> <td>3 代謝</td> <td style="text-align: right;">"</td> </tr> <tr> <td>4 排泄</td> <td style="text-align: right;">"</td> </tr> <tr> <td>5 生物学的同等性</td> <td style="text-align: right;">"</td> </tr> <tr> <td>6 その他の薬物動態</td> <td style="text-align: right;">"</td> </tr> </table>	1 吸収	"	2 分布	"	3 代謝	"	4 排泄	"	5 生物学的同等性	"	6 その他の薬物動態	"		
1 吸収	"														
2 分布	"														
3 代謝	"														
4 排泄	"														
5 生物学的同等性	"														
6 その他の薬物動態	"														
ヘ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">1 単回投与毒性</td> <td style="width: 50%; text-align: right;">"</td> </tr> <tr> <td>2 反復投与毒性</td> <td style="text-align: right;">"</td> </tr> <tr> <td>3 遺伝毒性</td> <td style="text-align: right;">"</td> </tr> <tr> <td>4 がん原性</td> <td style="text-align: right;">"</td> </tr> <tr> <td>5 生殖発生毒性</td> <td style="text-align: right;">"</td> </tr> <tr> <td>6 局所刺激性</td> <td style="text-align: right;">"</td> </tr> <tr> <td>7 その他の毒性</td> <td style="text-align: right;">"</td> </tr> </table>	1 単回投与毒性	"	2 反復投与毒性	"	3 遺伝毒性	"	4 がん原性	"	5 生殖発生毒性	"	6 局所刺激性	"	7 その他の毒性	"
1 単回投与毒性	"														
2 反復投与毒性	"														
3 遺伝毒性	"														
4 がん原性	"														
5 生殖発生毒性	"														
6 局所刺激性	"														
7 その他の毒性	"														
ト 臨床試験等の試験成績に関する資料	臨床試験成績 "														

# CTD(承認申請書)の構成 ICH M4



# 新薬の承認申請書(CTD)



# 新医薬品承認審査実務に関わる審査員のための の留意事項 (平成20年4月17日公表)

日本版(正式) <http://www.pmda.go.jp/topics/file/h200417kohyo.pdf>

英語版 <http://www.pmda.go.jp/english/services/reviews/file/points.pdf>

## 1. 目的

- PMDA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す。
- 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。

## 2. 対象

- チーム審査を実施する全ての新医薬品
- 一般的に考えられる基本的事項を示すもので、個々のケースで判断すべき事項も数多く存在(特に、希少疾病用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)

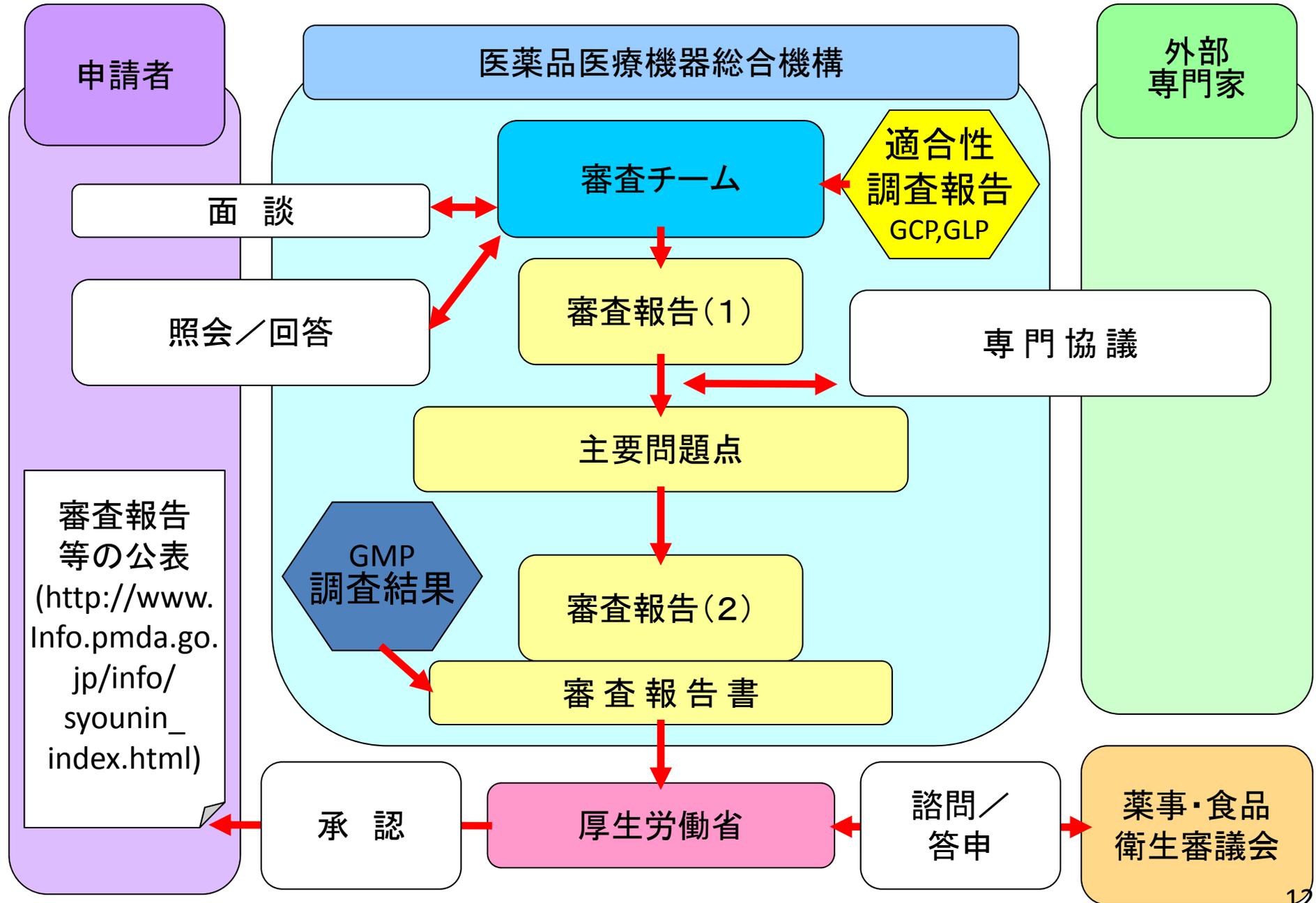
# 新医薬品承認審査の留意事項

- 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

# 新薬審査部の業務分担

新薬審査 第一部	第1分野 第6-2分野	消化器官用薬、外皮用剤、免疫抑制剤 ホルモン剤、代謝性疾患用薬
新薬審査 第二部	第2分野 第5分野 体内診・放射性	循環器官用薬、抗パーキンソン病薬、アルツハイマー病薬 泌尿・生殖器官用薬、配合剤 体内診断薬、放射性医薬品
新薬審査 第三部	第3-1分野 第3-2分野	中枢・末梢神経系用薬。ただし、麻酔用薬を除く 麻酔用薬、感覚器官用薬、麻薬
新薬審査 第四部	第4分野・エイズ 第6-1分野	抗菌薬、抗ウイルス薬、抗エイズ薬 アレルギー、膠原病、呼吸器官用薬
新薬審査 第五部	抗悪性腫瘍薬-1 抗悪性腫瘍薬-2	主に固形癌に係る医薬品 主に血液腫瘍に係る医薬品
再生医療製品等 審査部	再生医療・遺伝子治療製品分野 カルタヘナ分野 バイオ品質分野 生物由来機器分野	再生医療製品、遺伝子治療用医薬品  カルタヘナ対応 バイオ（品質、後続品） 生物由来機器の品質確保
ワクチン等 審査部	ワクチン分野 血液製剤分野	ワクチン、抗毒素 グロブリン、血液製剤、血液凝固因子製剤

# 新医薬品承認審査のプロセス



# 抗がん剤における非臨床薬理 試験（モデル）の活用の現状

## 1. 効力を裏付ける試験

- 法令上、医薬品の承認申請に際し、申請者は薬理作用に関する資料として、「効力を裏付ける試験」の提出が必要。（薬事法施行規則第40条第1項第1号及び関連通知）また、効力を裏付ける試験については
  - ①当該医薬品の作用機序
  - ②適応癌腫に対する当該医薬品の有効性の2つの考察を求めている。
- これまでのところ、新有効成分含有医薬品にかかる承認申請に際しては、①及び申請効能にかかる全ての癌腫を対象とした②の試験結果を求め、効能追加にかかる承認申請に際しては、効能追加にかかる全ての癌腫を対象とした②の試験結果を求めている。
- また、基本的にこれら試験については、その信頼性確保の観点から申請者が自ら実施するか、又は申請者がデータを直接確認可能な状況であることを求め、公表論文等を評価のための資料として提出することを認めていなかった。

## 2. 「抗がん剤の非臨床薬理試験に関するとりまとめ」(平成25年12月)

### (1) 適応癌腫に対する有効性に関する非臨床薬理試験の必要性

- 臨床試験を実施する前には適切な薬理試験等の実施が必要であり、また、臨床試験に目的とする癌腫の全ての組織系を組み込むことが困難である実態を踏まえると、効力を裏付ける試験については可能な限り広範囲で実施することが望ましい。
- その一方で抗がん剤の第I相試験実施の段階では非臨床試験段階で用いた細胞の癌腫と第I相試験対象患者の癌腫が一対一対応となっていないことを許容している実態がある。
- 一般的に用いられるヒト腫瘍由来細胞株を用いた *in vitro* 試験、xenograft動物を用いた *in vivo* 試験には、いずれも技術的限界がある。改善策として、適応癌腫の病態をより正確に再現する遺伝子改変動物等の利用が挙げられるが、利用可能な例は限られている。
- すでに臨床試験が実施され、適応癌腫に対する有効性が示されている場合には、種々の限界がある非臨床薬理試験よりも、ヒト臨床試験の方がより直接的で重要な情報になり得る。

## 2.「抗がん剤の非臨床薬理試験に関するとりまとめ」(平成25年12月)

### (2) 申請資料として公表論文を提出することの可否

- これまで、非臨床薬理試験のうち、「作用機序」に関する試験結果については公表論文による提出を許容している。
- 一方、「適応癌腫に関する有効性」の試験結果については、生データが確保されている等、信頼性が保証された評価資料の提出を要求していた。
- 「適応癌腫に関する有効性」の試験については、その意義に照らし、信頼性が保証された資料があればその提出を求めるべき。公表論文（査読あり）による資料提出でも差し支えない場合もあると考えられるが、審査の観点からみて、結果の質や記載情報が不十分なものがあり得ることに留意すべき。
- 必要に応じ、生データや詳細な試験条件などを企業を通じて研究者に照会できるような措置を要する。

### 3. 最近の承認品目における薬理試験の状況

- ・ 最近の承認事例においても、そのほとんど全てがヒト腫瘍由来細胞株を用いた *in vitro* 試験及び xenograft 動物を用いた *in vivo* 試験である。

- ・ 遺伝子改変動物を用いた例外的事例

エベロリムス（アフィニトール）

作用機序       ： mTOR阻害薬

効能・効果     ： 結節性硬化症（2012年効能追加）

効力を裏付ける試験：

- ① 結節性硬化症の脳所見を再現するため、ニューロンのみで *TSC1* 遺伝子を欠損させたコンディショナルノックアウトマウスに対する作用
- ② 結節性硬化症の腎所見を再現するため、*TSC2* 遺伝子ヘテロ欠損マウスの新生児期に *N*-エチル-*N*-ニトロソウレアを腹腔内投与したときの腎腫瘍形成に対する作用