

審査等業務の概要

(抗悪性腫瘍薬の申請資料と臨床試験のイメージ)

— 現状と課題 —

- 「平成20年度以降に承認されたバイオ医薬品(新有効成分及びバイオ後続品)」を除き、平成24年9月24日第一回専門部会(合同専門部会)配付資料(資料5)より抜粋

医薬品審査の概要

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 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、一部変更申請
生物系 審査第一部	血液製剤分野 バイオ品質分野	生物学的製剤（血液製剤）、遺伝子治療、カルタヘナ対応、生物由来製品の品質確保
生物系 審査第二部	ワクチン分野 細胞治療分野	生物学的製剤（ワクチン）、細胞治療、再生医療、生物由来機器、生物由来製品の品質確保

横断的基準作成プロジェクトチームの概要

医薬品・医療機器の審査の科学的な考え方を明確化することで、審査基準等の国際連携を推進し、審査迅速化や製品開発の促進につなげることを目的として、PMDA内関係部署が横断的に連携し、基準・ガイドライン等の作成を行うプロジェクト。

各プロジェクトの概要

- マイクロドーズ臨床試験プロジェクト(新薬審査部、審査マネジメント部、規格基準部 等)
 - マイクロドーズ臨床試験を利用した品目の治験届の取扱い等を検討し、必要な対応を提案。
- 医薬品製法変更等プロジェクト(新薬審査部、一般薬等審査部、品質管理部、規格基準部 等)
 - 医薬品承認書の製造方法欄の記載事項等に関し、製造実績及び技術の進歩等を反映した製造方法の変更管理が円滑に進められるよう適切な運用を検討。
- コンパニオン診断薬プロジェクト(医療機器審査部、新薬審査部、安全部、規格基準部 等)
 - 問題点を整理し、基本的考え方及び技術的なガイダンス作成の議論を開始。
 - 平成24年5月に業界との意見交換会を実施。
- 小児及びオーファン医薬品プロジェクト(新薬審査部、安全部、規格基準部 等)
 - 問題点を整理し、海外当局との情報交換等を通じて審査迅速化・開発促進に資する検討を行う。
 - 小児WGは小児用法・用量取得のための臨床試験の要求事項(エンドポイント、症例数)等の共有を目的とした欧米の電話会議にオブザーバー参加及び過去の小児承認実態調査中(一部学会発表済)。

横断的基準作成プロジェクトチーム

- QbD評価プロジェクト(新薬審査部(品質分野)、品質管理部、規格基準部、国際部 等)
 - QbD(Quality by Design)に関連した品質申請資料のEMA-FDAの共同審査パイロットプログラムにオブザーバー参加し、QbD評価における欧米の規制当局間の調和点・相違点を学び、PMDA内で考え方を整理し共有する。
- 新統計プロジェクト(新薬審査部(統計、臨床、ADME)、信頼性保証部、RS推進部、規格基準部、審査マネジメント部 等)
 - 医薬品開発でのモデリング&シミュレーションやアダプティブ・デザイン等の新しい統計的技術について、特徴の理解、利用可能性の検討、分野横断的な情報共有を行う。
 - PMDAの指定研究に採択されたテーマ(小児関連、精神・神経疾患関連、民族差関連)から、検討着手予定。
- ナノ医薬品プロジェクト(新薬審査部(品質、毒性、ADME)、RS推進部、規格基準部 等)
 - ナノテクノロジーを利用した医薬品の評価に関し、留意点を検討。
- 国際共同治験プロジェクト(新薬審査部、RS推進部、規格基準部 等)
 - 国際共同治験(特に東アジア地域)を適切かつ円滑に進めるための留意事項等を検討。
 - 検討結果は、平成24年9月5日に事務連絡として厚労省より発出。
- 心血管系リスク評価プロジェクト(新薬審査部、安全部、RS推進部 等)
 - ICH E14ガイドラインで求められる、新医薬品のQT延長・催不整脈リスクの評価や心血管系リスク関連事項について統一的な対応を行う。
- オミックスプロジェクト(新薬審査部、医療機器審査部、安全部、信頼性保証部、一般薬等審査部、RS推進部 等)
 - 医薬品等開発に用いるバイオマーカーの考え方をPMDA内で統一する目的で、ゲノム薬理学等を利用した医薬品・医療機器に関連するデータ・情報を共有。
 - PGx・BM相談に対応。日米欧三極への同時相談にも電話会議等を通じて対応中。

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ー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。

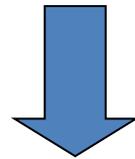
○ 薬事法の目的

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。

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

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

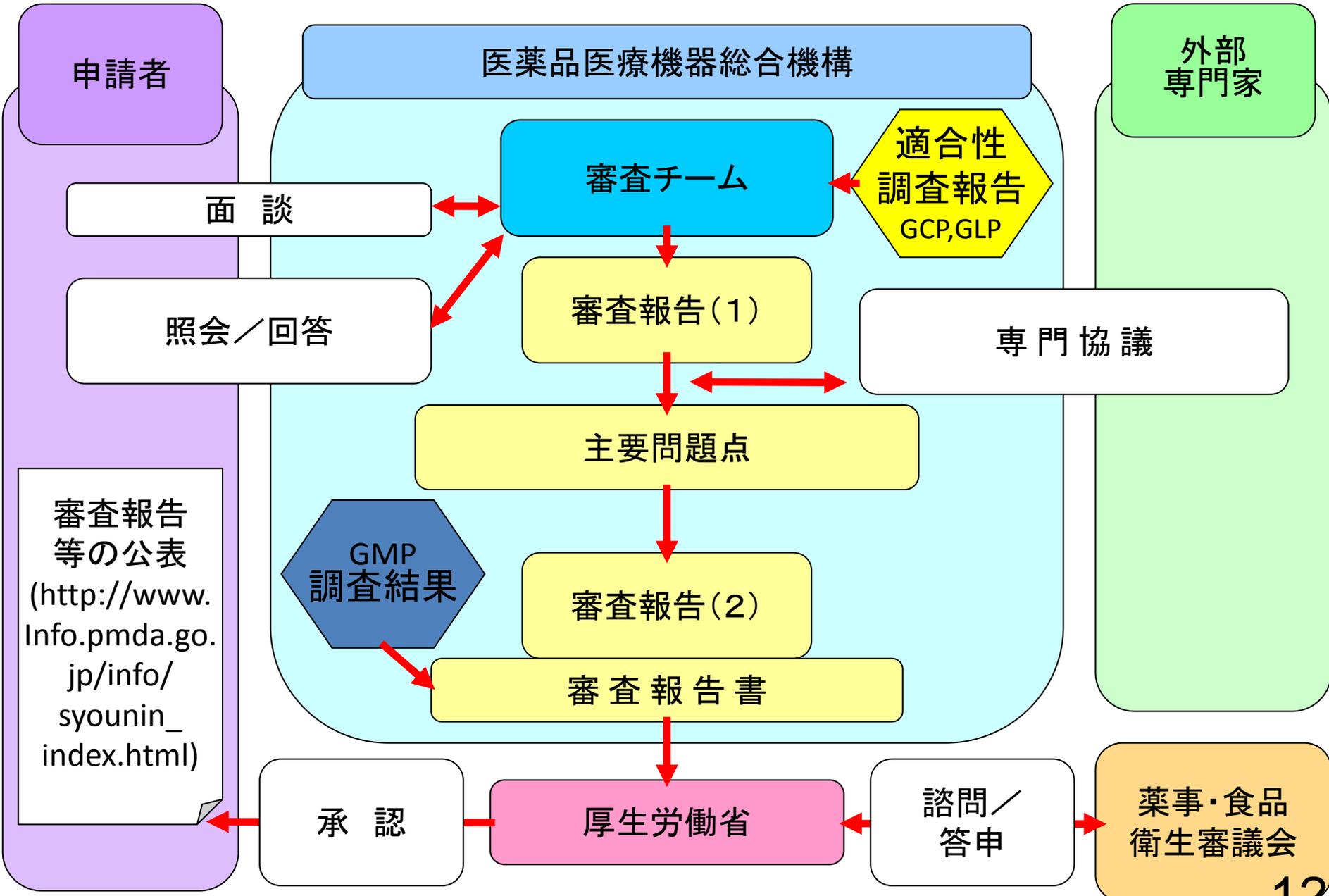
承認申請に際し添付すべき資料

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	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	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	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	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	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	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 〃

新薬の承認申請書(CTD)



新医薬品承認審査のプロセス



医薬品・医療機器の市販後 安全対策業務等

製造販売後安全対策の必要性

承認前に治験等から得られる安全性情報の限界
— 限られた患者集団、被験者の選択／除外基準

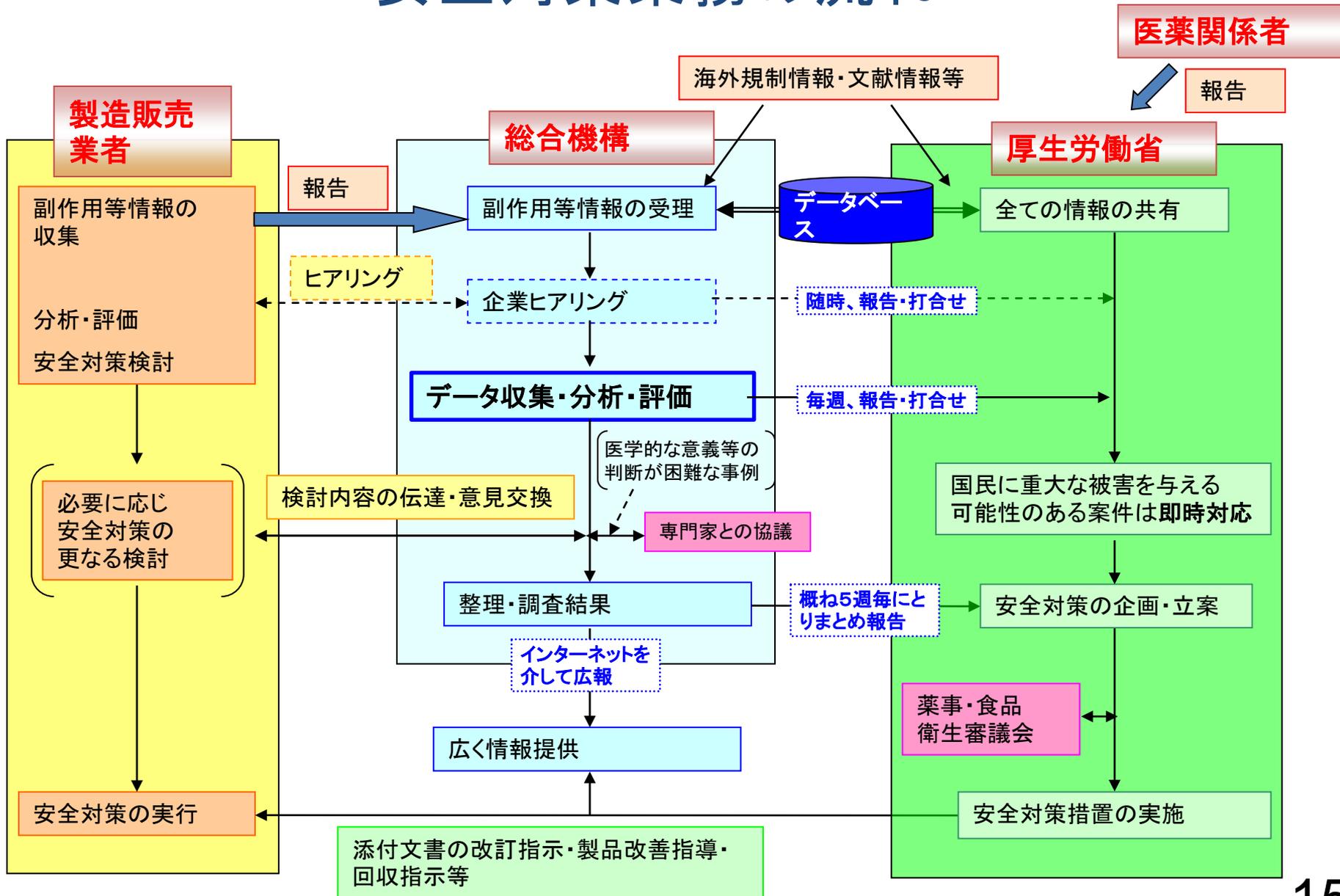


市販後の患者集団の拡大
— 発生頻度が低いが重篤な副作用の発生
— 併用薬、合併症、肝臓・腎臓障害、
小児・高齢者、長期投与、高用量、
服薬コンプライアンス、食物の影響等
の患者背景の多様化



承認前に予測できない重篤な副作用発現のおそれ

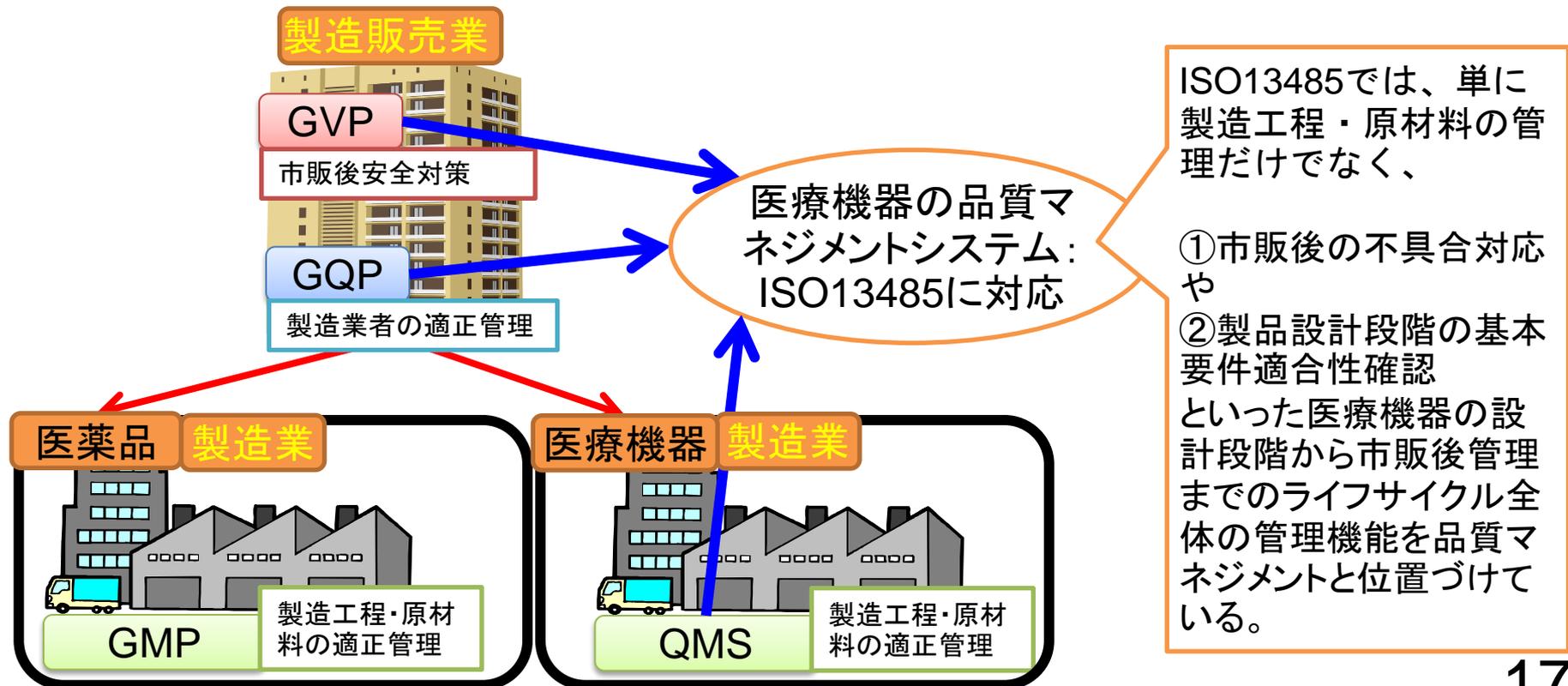
安全対策業務の流れ



承認審査に関する調査など

品質管理(GMPとQMS)の概要

	医薬品GMP	医療機器QMS
根拠省令	医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令(平成16年12月24日厚生労働省令第179号)	医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令(平成16年12月17日厚生労働省令第169号)
特徴	治験等で有効性・安全性が検証された医薬品を恒常的に製造できるように、製造条件及び原材料の管理を義務づけたもの。	ISO13485(医療機器の品質マネジメントシステムの国際規格)を薬事法制に盛り込んだものであり、製造販売業許可要件であるGVP及びGQPと製造業者の管理基準であるQMSが対応する。



信頼性調査の概要

信頼性調査

承認申請書に「添付されている資料(試験成績書)」と、「実際の試験結果(生データ)」との間に齟齬がないか、GCP等の基準を遵守して試験が実施されているかを確認すること(信頼性の基準(正確性、完全性・網羅性、保存性)を充足しているか?)。

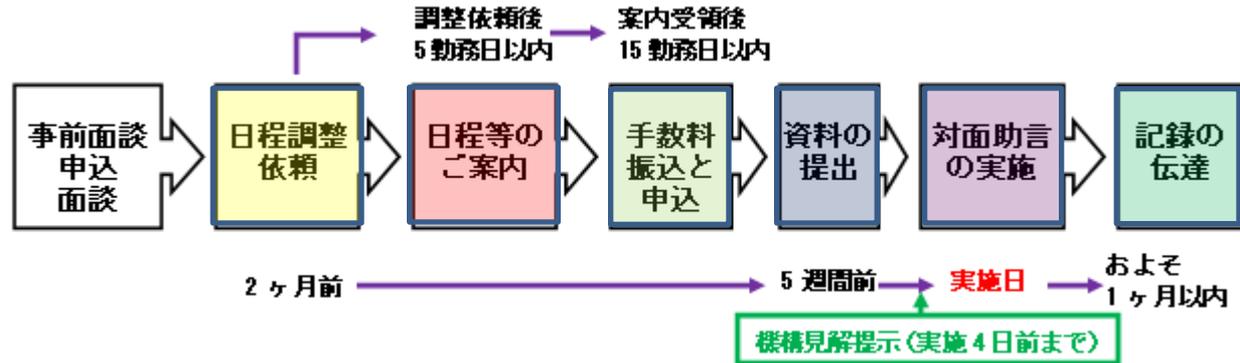
実際には、全ての試験を全数チェックすることはできないので、

抽出調査として行うとともに、企業におけるデータ管理の方法論の妥当性を評価することをもって実施している。

具体的には、

- 臨床試験においては、臨床試験報告書の基となるケースカード(症例票)と原資料(カルテやX線フィルム等)の照合を行う。
- 非臨床試験においては、試験報告書と実験ノート等の生データとの照合を行う。

治験相談業務の概要



治験相談：医薬品、医療機器及び医薬部外品の治験実施計画書その他承認申請に必要な資料等について指導及び助言を行うもの。

< 医薬品相談の例 >

1. 医薬品手続相談
2. 医薬品生物学的同等性試験等相談
3. 医薬品安全性相談
4. 医薬品品質相談
5. 医薬品第 I 相試験開始前相談
6. 医薬品前期第 II 相試験開始前相談
7. 医薬品後期第 II 相試験開始前相談
8. 医薬品第 II 相試験終了後相談
9. 医薬品申請前相談
10. 医薬品再評価・再審査臨床試験計画相談
11. 医薬品再評価・再審査臨床試験終了時相談
12. 医薬品追加相談

< 医療機器相談の例 >

1. 医療機器開発前相談
2. 医療機器安全性相談 (生物系を除く)
3. 医療機器品質相談 (生物系を除く)
4. 生物系医療機器安全確認相談
5. 生物系医療機器品質相談
6. 医療機器性能相談
7. 医療機器臨床評価相談
8. 医療機器探索的治験相談
9. 医療機器治験相談
10. 医療機器申請前相談
11. 医療機器申請手続き相談
12. 医療機器追加相談

平成20年度以降に承認された
バイオ医薬品（新有効成分及びバイオ後続品）

平成20年度以降に承認されたバイオ医薬品 (新有効成分及びバイオ後続品)

承認年度	品目名	一般名*	特徴	効能等
平成20年度	ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.6mL	アダリムマブ	抗ヒトTNF α 抗体	関節リウマチ
	アービタックス注射液 100mg	セツキシマブ	抗ヒトEGFR抗体	EGFR陽性結腸・直腸癌
	タイロゲン筋注用0.9mg	ヒトチロトロピン アルファ	ヒト型甲状腺刺激ホルモン	放射性ヨウ素シンチグラフィーと血清Tg試験による診断の補助
	ルセンティス硝子体内注射液2.3mg/0.23mL	ラニビズマブ	抗ヒトVGEF抗体のFab断片	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性
	ゾレア皮下注用	オマリズマブ	抗ヒトIgE抗体	気管支喘息
平成21年度	アピドラ注100単位/mL	インスリン グルリジン	インスリンアナログ	糖尿病
	ソマトロピンBS皮下注5mg「サンド」他	ソマトロピン	ヒト成長ホルモン[バイオ後続]	成長ホルモン分泌不全性低身長症、ターナー症候群、慢性腎不全
	ラスリテック点滴静注用 1.5mg他	ラスブリカーゼ	Aspergillus flavus由来尿酸オキシダーゼ	がん化学療法に伴う高尿酸血症
	ベネフィクス静注用キット 250他	ノナコグアルファ	ヒト血液凝固第9因子	血液凝固第Ⅸ因子欠乏患者
	ビクトーザ注18mg	リラグルチド	ヒトGLP-1アナログ	2型糖尿病
	エポエチンアルファBS注 750シリンジ「JCR」他	エポエチン カップ	ヒトエリスロポエチン[バイオ後続]	透析施行中の腎性貧血、未熟児貧血

*一般名のうち (遺伝子組換え)は省略

承認年度	品目名	一般名*	特徴	効能等
平成22年度	ネスプ注射液10 μ g/1mL ラシリンジ他	ダルベポエチン アルファ	持続型赤血球造血刺激因子	腎性貧血
	ソリリス点滴静注300mg	エクリズマブ	抗ヒトC5 α 抗体	発作性夜間ヘモグロビン尿症
	ベクティビックス点滴静注 100mg/5mL他	パニツムマブ	抗ヒトEGFR抗体	KRAS遺伝子野生型の結腸・直腸 癌
	フォルテオ注カート600 μ g 他	テリパラチド	ヒト副甲状腺ホルモンN末端 フラグメント	骨粗鬆症
	オレンシア点滴静注用 250mg	アバタセプト	CTLA-4とヒトIgG Fc領域の 融合タンパク質	関節リウマチ
	ステラーラ皮下注45mgシ リンジ	ウステキヌマブ	抗ヒトIL-12/23p40抗体	尋常性乾癬・関節症性乾癬
	ロミプレート皮下注250 μ g 調製用	ロミプロスチム	ヒトロンボポエチン受容体 作動薬	慢性特発性血小板減少性紫斑病
平成23年度	ミルセラ注シリンジ25 μ g他	エポエチン ベータ ペゴ ル	持続型赤血球造血刺激因子	腎性貧血
	シンポニー皮下注50mgシ リンジ	ゴリムマブ	抗ヒトTNF α 抗体	関節リウマチ
	レベミル注ペンフィル他	インスリン デテミル	インスリンアナログ	糖尿病
	イラリス皮下注用180mg	カナキヌマブ	抗ヒトIL-1 β 抗体	クリオピリン関連周期性症候群
	ランマーク皮下注120mg	デノスマブ	抗RANKL抗体	多発性骨髄種及び固形癌骨転移 による骨病変
	ポテリジオ点滴静注用 20mg	モガムリズマブ	抗CCR4抗体	CCR4陽性の成人T細胞白血病リ ンパ腫
	プルモザイム吸入液 2.5mg	ドルナーゼ アルファ	ヒトDNAse	嚢胞性線維症における肺機能の 改善

*一般名のうち（遺伝子組換え）は省略

抗悪性腫瘍薬の申請資料と臨床試験のイメージ

1. 新薬の承認申請時に必要な資料の全体像

(平成17年3月31日付け薬食発第0331015号医薬食品局長通知「医薬品の承認申請について」の別表1から抜粋)

添付資料の内容		
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	1 起原又は発見の経緯 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	に関する資料 " "
ロ 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料	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	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	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、排泄に関する資料	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、催奇形性その他の毒性に関する資料	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 臨床試験の試験成績に関する資料	臨床試験成績	"

※ 必要な申請資料の項目としては、抗悪性腫瘍薬も他の疾患領域の新薬も上記のとおり同様であるが、進行がん患者における抗悪性腫瘍薬の開発に関連した非臨床試験（薬理／毒性）の種類と実施時期（初回臨床試験を行う上で最小限考慮すべき事項は何かなど）については、他の疾患領域の新薬と異なる場合がある（ICH S9 ガイドライン）

2. 一般的な抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法の概要

(「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン(平成17年11月1日付薬食審査発第1101001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)」のポイントを要約)

(1) 各臨床試験の目的・概要 等

①第Ⅰ相試験

主な目的：治験薬の忍容性・安全性の検討

対象：標準的治療法によって延命や症状緩和が得られない癌患者。癌腫を限定せずに実施し、主に忍容性の成績をもとに、次相の推奨用法・用量をこの相の試験で決定することが一般的。抗悪性腫瘍薬以外の医薬品開発では健康成人を対象とすることが一般的。

規模：数人～数十人

主な評価指標：最大耐量 (maximum tolerated dose; MTD)、
用量制限毒性 (dose-limiting toxicity; DLT)、薬物動態、等

主な手法：低用量から開始し、副作用の発現状況を確認しながら段階的に増量。

②第Ⅱ相試験

主な目的：特定の癌腫に対する治験薬の有効性及び安全性を探索的に評価。抗悪性腫瘍薬以外の医薬品開発では、一般的に用法・用量はこの相の試験で検討される。

対象：効果が期待される特定の癌腫の患者

規模：数十人～数百人

主な評価指標：腫瘍縮小効果 (奏効率) 等

主な手法：単一の用法・用量で単群試験を実施。

③第Ⅲ相試験

主な目的：対照群 (プラセボ又は実薬) との比較により、治験薬の有効性及び安全性を検証的に評価

対象：第Ⅱ相試験で有効性及び安全性が認められた癌腫の患者

規模：数百人～

評価指標：全生存期間 (overall survival; OS)、無増悪生存期間 (progression-free survival; PFS) 等

主な手法：ランダム化比較試験 (治験薬群 vs 対照群)

(2) 患者数等、癌腫に応じた開発

① 患者数が多い場合 (非小細胞肺癌、胃癌、大腸癌、乳癌等)

OSを評価指標の中心とする第Ⅲ相試験成績を承認申請時に提出することを必須とする。

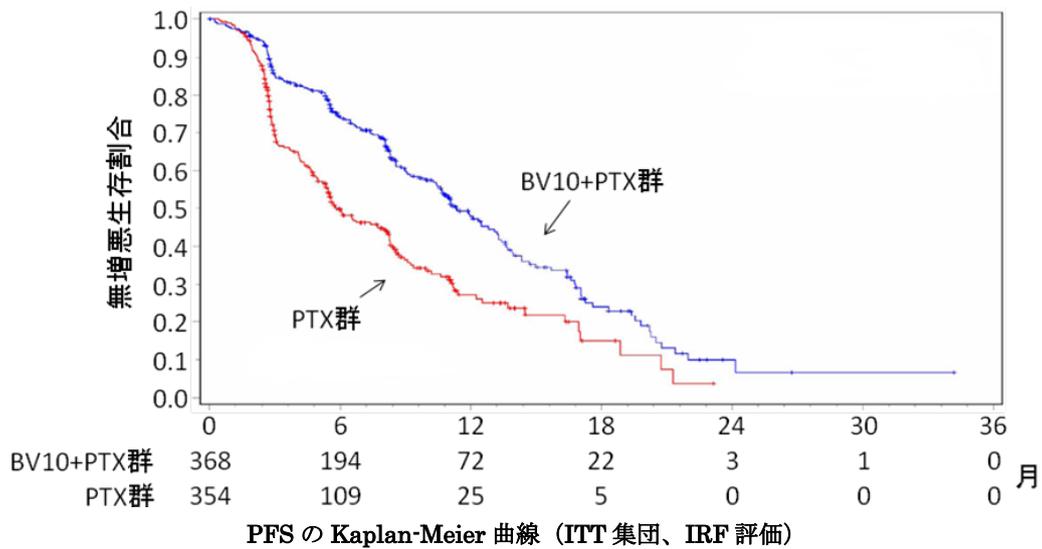
② 希少疾病用医薬品 (本邦で患者数が5万人未満、代替する適切な医薬品又は治療法がない等) に該当する疾患の場合

必要に応じて第Ⅰ相試験又は第Ⅱ相試験成績を基に有効性/安全性等の妥当性を検討する。

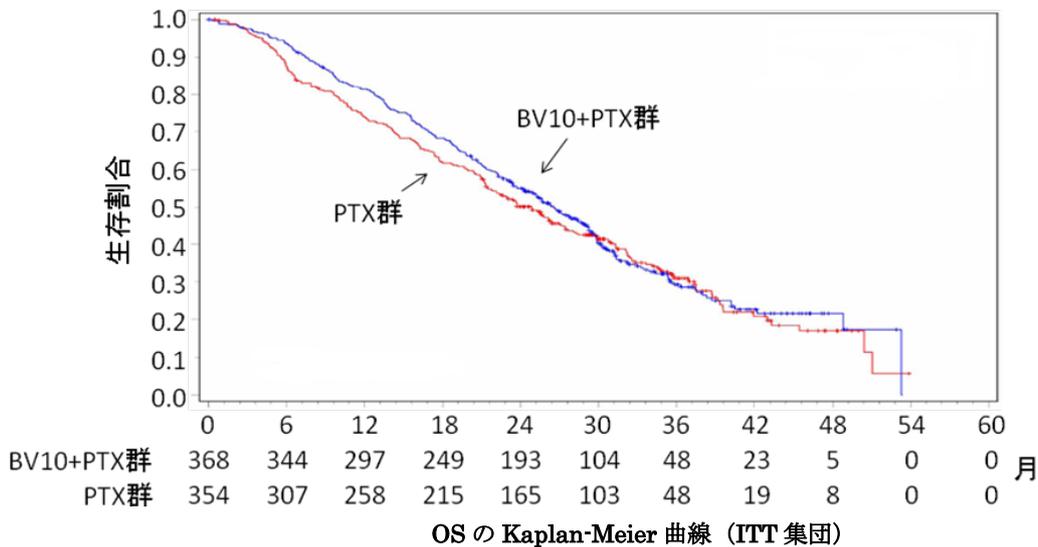
(3) 参考

化学療法未治療の HER2 陰性転移性又は再発乳癌患者（目標症例数：685 例）を対象に、ベバシズマブ（遺伝子組換え）10mg/kg とパクリタキセル（PTX）の併用投与（BV10+PTX 群）と、PTX 単独投与（PTX 群）の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検ランダム化比較試験。

- 主要評価項目：無増悪生存期間（PFS）



- 副次評価項目：全生存期間（OS）



※ アバスチン点滴静注用100mg/4mL、同点滴静注用400mg/16mLの審議結果報告書（平成23年8月30日 医薬食品局審査管理課。公開版）より抜粋

平成24年9月24日
新薬審査第五部

今後の科学委員会対応について
(抗がん剤分野における検討課題及び検討の進め方)

1. 検討課題候補 (案)

抗がん剤分野に関する検討課題の候補としては下記の諸課題が考えられる。他方、検討にあたり全てを同時並行的に実施することは困難であり、優先順位等を踏まえ順次対応する必要がある。

(1) 個別化医療の進展に対応するための承認審査等について

従来、抗がん剤の臨床試験については臓器別に実施されているが、ALK融合遺伝子陽性患者を対象とするなど、癌細胞特異的な分子を標的とする医薬品については、対象となる患者数が少なくなる場合が多く、従来どおりの治験デザインでは開発が困難となることが予想される。今後、このような医薬品に対する治験デザインや治験実施に当たっての前提条件の考え方等について検討が必要と考える。

(2) その他の検討課題候補 (案)

- ① 抗がん剤の承認審査時に評価すべき薬理試験について
- ② 抗がん剤の臨床試験に際しての主要評価項目設定の考え方について
- ③ 比較的患者数の少ない悪性腫瘍を対象とした医薬品の第Ⅲ相試験の評価時期について

2. 検討の進め方 (案)

○ 上記検討課題 (案) を見比べると

(1) 検討に比較的長期間を要すると思われる事案 (上記 (1)) や、アドホックで済むと思われる事案 (上記 (2) ①) がある。

(2) また、全般的にがんに関する高い専門性が必要であるが、薬理など限定的分野で済む事案や、幅広く意見を聴取したい事案がある。

○ このようなことを踏まえると、抗がん剤に関する検討に当たってはWGの設置が必要と考えられ、またそのメンバーについては、テーマに応じて必要な人材をフレキシブルに参集する方法が考えられる。