

薬剤承認の仕組みについて ～安心で効果的な薬剤を届けるために～

崎山美知代
医薬品医療機器総合機構
小児医薬品ワーキンググループ

PMDAの業務

医薬品医療機器法（旧：薬事法）に基づき、厚生労働大臣の委託による健康被害救済、承認審査、安全対策業務を通じて国民保健の向上に貢献する



PMDAの果たす3つの役割 セイフティ・トライアングル

PMDAと厚生労働省

科学的な判断

(例)

- 医薬品等の審査・調査、治験相談
- 副作用報告の受理、情報収集・整理・調査・分析
- 副作用情報の提供
- 救済給付金の支給、拠出金の徴収など

行政措置等の実施

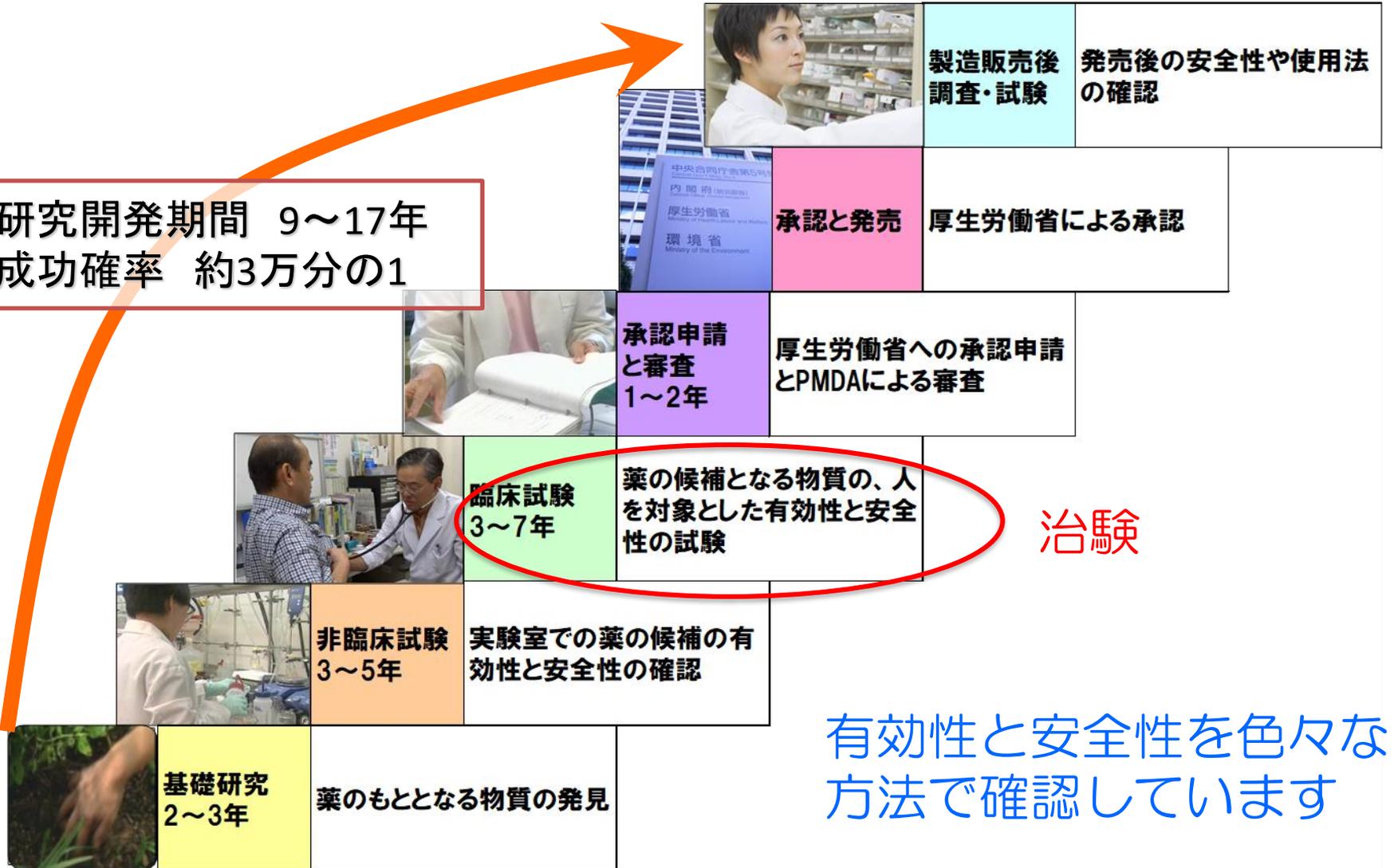
(例)

- 審議会への付議、最終的な承認判断
- 安全対策の企画・立案
- 回収・緊急安全性情報発出指示等安全対策措置の実施
- 救済判定など



医薬品が世の中に出る流れ

○研究開発期間 9～17年
○成功確率 約3万分の1



くすりの適性使用協議会 高等学校医薬品教育資材（図表・数値：日本製薬工業協会「明日をになう新薬」「てきすとびっく2012」より改変）を 一部改変

治験とは

医薬品、医療機器、再生医療等製品の承認申請のために提出する資料のうち、臨床試験の試験成績に関する資料の収集を目的とする試験の実施

医薬品医療機器法第2条の17 より

くすりの候補を用いて国の承認を得るための成績を集める臨床試験は、特に「治験」と呼ばれています

治験を実施するためのルール

- 医薬品医療機器法

くすり全般に関する法律

- GCP (Good Clinical Practice)

「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」

国際的に合意されたルール

- ✓ 治験の内容を国に届け出ること
- ✓ 治験審査委員会で治験の内容をあらかじめ審査すること
- ✓ 同意が得られた患者さんのみを治験に参加させること
- ✓ 重大な副作用は国に報告すること
- ✓ 治験が適正に行われていることを確認すること

治験を実施するためのルール

- 医薬品医療機器法

くすり全般に関する法律

- GCP (Good Clinical Practice)

「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」

国際的に合意されたルール

倫理的な配慮のもとに、科学的で適正に実施されるように・・・

被験者の人権と安全性の確保
臨床データの信頼性の確保

査すること
せること

と

医薬品の一般的な開発プロセス

非臨床試験：動物での試験

第Ⅰ相試験：健康成人が対象、主として安全性を見る

第Ⅱ相試験（前期）：患者（少数）が対象、有効性を
瀬踏みする

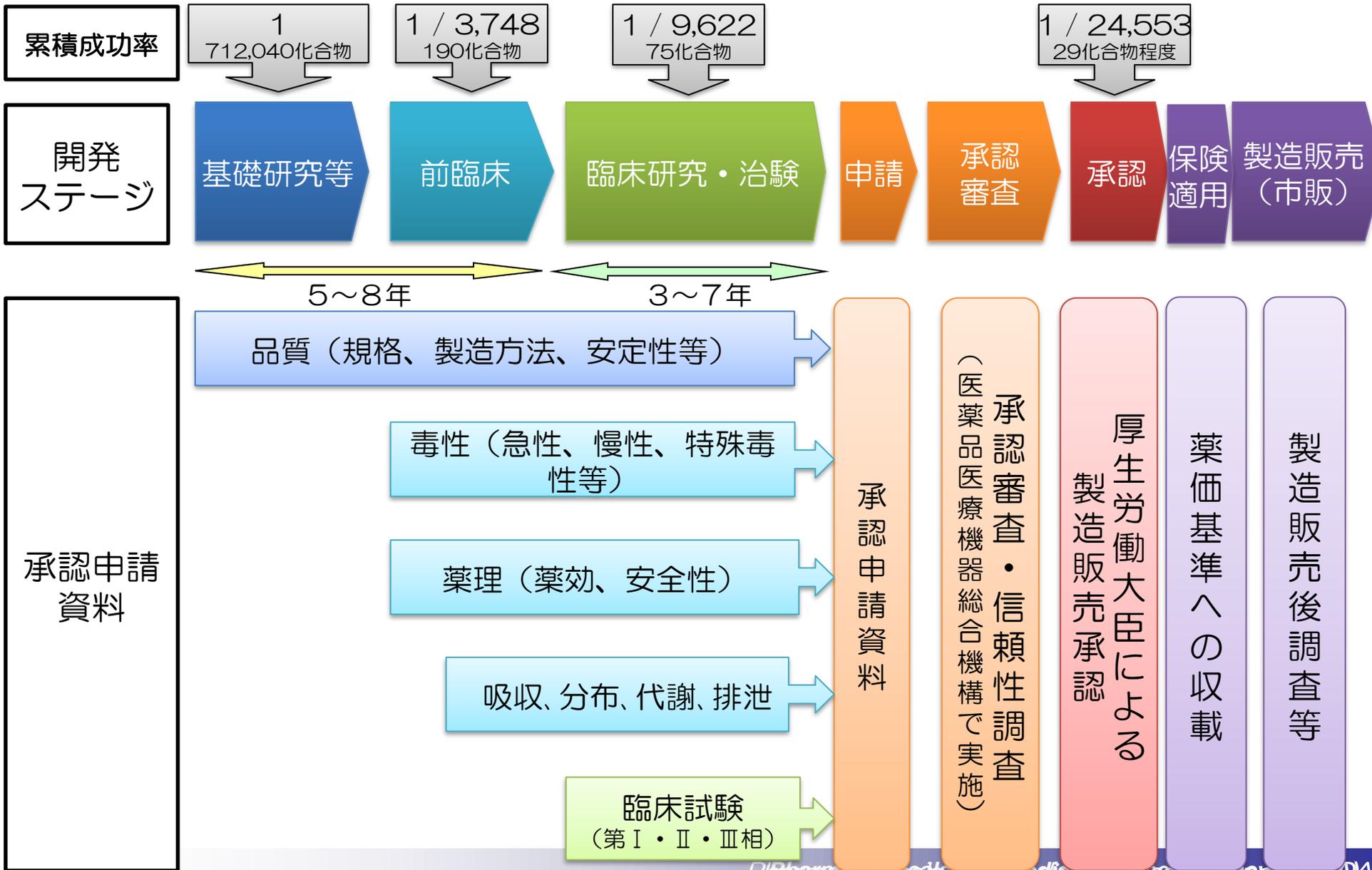
第Ⅱ相試験（後期）：患者が対象、有効で安全な用量
を決定する

第Ⅲ相試験：より多くの患者が対象、比較試験などにより
有効性・安全性を確認する

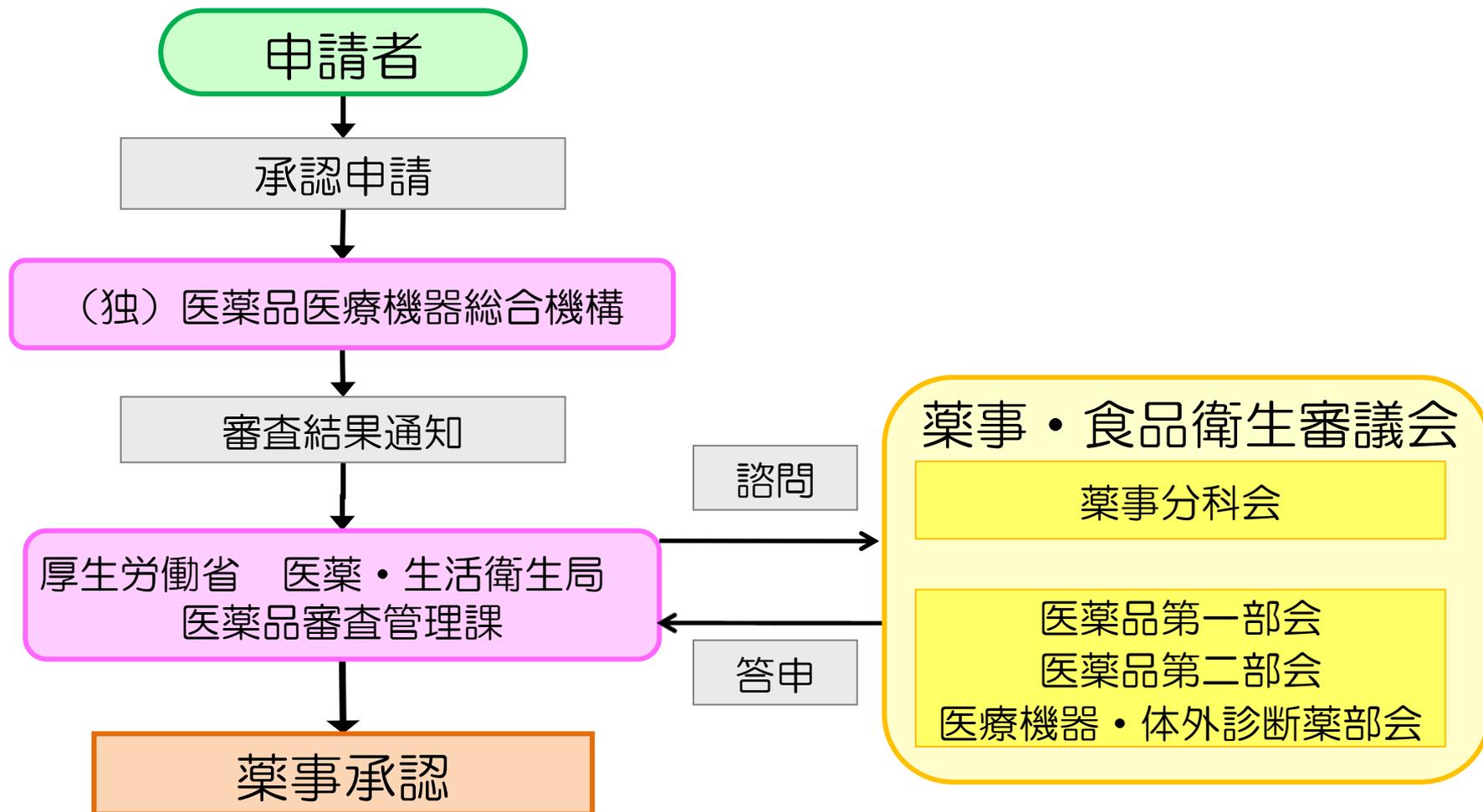
承認申請

医薬品の開発・承認までの流れ

(出典：製薬産業2016)



医薬品の申請から薬事承認まで



審査体制

チーム審査

部長

審査役・審査役補佐

チーム主任

外部の専門家とも協議します

信頼性が裏付けられた申請資料に基づき、有効性・安全性、効能・効果、用法・用量、使用上の注意の妥当性などを評価

市販後

品質

薬理

体内動態

毒性

臨床

生物統計

薬学等

獣医学

医学

生物統計学

審査時の主な注目点の例

- 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か？
- 目的とする効能・効果を考慮し、適切にデザインされた臨床試験が実施され、対象集団における医薬品としての有効性が示されているか？
- 得られた結果に臨床的意義があると判断できるか？
- 海外試験を含めて試験全体でどのような有害事象が出ているか？
- リスクに見合ったベネフィットが期待できるか？
- リスクを回避できる方策があるか？

.....など

「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」より抜粋・改変

<https://www.pmda.go.jp/files/000164631.pdf>

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

審査時の主な注目点の例

- 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か？
- 目的とする効能・効果を考慮し、適切にデザインされた臨床試験が実施され、対象集団に与える医薬品としての

- 臨床現場のニーズに合っているか？
- 対象患者が適切に設定され、選択されているか？
- 設定された用法・用量は適切か？
- 症例数は適切か？
- 対照薬は適切か？
- 評価項目は適切か？
- 有害事象は適切に収集されているか？

など
・・・など

きるか？
害事象が出て
るか？

「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」より抜粋・改変

<https://www.pmda.go.jp/files/000164631.pdf>

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

審査時の主な注目点の例

- 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か？
- 目的とする効能・効果を考慮し、適切にデザインされた臨床試験が実施され、対象集団における医薬品としての有効性が示されているか？
- 得られた結果に臨床的意義があると判断できるか？
- 海外試験を含めて試験全体でどのような有害事象が出ているか？
- リスクに見合ったベネフィットが期待できるか？
- リスクを回避できる方策があるか？

.....など

「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」より抜粋・改変

<https://www.pmda.go.jp/files/000164631.pdf>

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

そのほか、該当する疾患・品目について

- 承認されている治療薬は？
- 標準的な治療法は？最新の治療法は？
- 臨床的な位置付けは？
- 市販後の安全対策は妥当か？

なども踏まえ、科学的観点から評価を行い、承認の可否について判断し、チームで議論を行い、[審査報告書](#)を作成する

審査報告書

審査における主要な議論が書かれたレポートのような文書

論文に記載されていない情報も多く含まれている

- 申請にあたり提出された資料に基づいて、どのような審査を行い、どのような判断を行ったか
 - ・ 効能・効果
 - ・ 用法・用量
 - ・ 臨床的位置づけ
 - ・ その他 禁忌、使用上の注意の設定 など
- 承認後に留意すべき点は何か

PMDAのWeb siteに掲載
誰でも読める

医療用医薬品の添付文書

【2019年1月作成（最終改訂：版）】

日本標準薬品分類番号：B04AD01

用法：
 包装保存
 光及び湿気を守るため、
 PTP包装のまま保存すること

使用期限：
 包装に表示の使用期限内に
 使用すること

抗がん剤薬
 (mTOR阻害剤)

製薬：東武薬品工業株式会社
 (注意：既剤等の処方せんにより使用すること)

商品名：**アフィニール錠5mg**
AFINITOR[®] tablets 5mg

エベロリムス錠

NOVARTIS

【警告】

1. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師の上で、本療法が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族は有効性及び危険性（特に、腎臓性肺疾患の前駆症状、使用中の注意事項、死亡にまつた例があること等に関する情報）を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

2. 臨床試験において、本剤の投与により、腎臓性肺疾患が認められており、死亡にまつた例が報告されている。投与に際しては咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状は投与するとともに、投与前及び投与中は定期的に胸部CT検査を実施すること。また、異常が認められた場合には適切な処置を行うとともに、投与前の可否について慎重に検討すること。（用法及び用量に関する使用上の注意）、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用（重大な副作用）」の項を参照。

3. 肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中に肝炎ウイルスの再活性化により肝不全に陥り、死亡した例が報告されている。本剤投与前中又は治療終了後は顕性肝炎又は肝炎の増悪、肝不全が出現するおそれがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。（「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用（重大な副作用）」の項を参照。）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分又はシロリムス感受体に対し過敏症の既往歴のある患者

2. 紅腫又は発紅している可能性のある婦人（「6. 妊婦・産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成（1錠）】

成分・含有	アフィニール錠5mg
有効成分	1錠中エベロリムス5mg
添加剤	乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリスチレン、ジブチルセロキシド、ステアリン酸、メタクリル酸メチル、メタクリル酸ブチル、メタクリル酸メチル、メタクリル酸ブチル、メタクリル酸メチル、メタクリル酸ブチル
性状	白色、錠重白色の錠剤
形状	5mg
包装形態	10錠入りのPVC製剤
大きさ(約)	長さ：12.5mm 幅：4.5mm 厚さ：4.1mm 重量：0.25g

【効能又は効果】

根治不能又は転移性の腎臓癌

(効能又は効果に関する使用上の注意)

(1) スニチニブ又はソラフェニブによる治療のない根治不能又は転移性の腎臓癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

(2) 本剤の前投薬時化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。

【用法及び用量】

成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

【禁忌（禁忌）に関する使用上の注意】

(1) サイトカイン製剤を含む他の抗腫瘍薬との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

(2) 高脂肪食及び低脂肪食の食後に本剤を投与した場合、Cmax及びAUCが低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため、空腹時に投与すること。（【薬物動態】の項参照）

(3) 腎臓性肺疾患が発現した場合は、症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮して、減量、休薬又は中止すること。

腎臓性肺疾患に対する減量、休薬及び中止基準

グレード（肺病）	投与の可否
グレード1（無症状性の肺病）	投与前
グレード2（軽微性、日常生活に支障なし）	症状が改善するまで休薬すること。改善する場合は、1日1回2mgに減量する。
グレード3（軽微性、日常生活に支障あり、酸素療法を要する）	本剤の投与を中止し、観察して再評価すること。ただし、症状が改善し、かつ治療上の有効性が認められると判断された場合は、1日1回2mgで投与前と同量とする。
グレード4（中等度、酸素を必要とする）	投与を中止し、観察して再評価すること。
グレード5（重症、酸素を必要とする）	投与を中止し、観察して再評価すること。

(4) 中程度の肝機能障害（Child-Pugh分類クラスB）のある患者では、減量を考慮すること。（「1. 慎重投与」、「薬物動態」の項参照）

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 既に腎臓性肺病を認められた患者（腎臓性肺病が発現、重症化するおそれがある。）

(2) 感染症を合併している患者（免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。）

(3) 中等度（Child-Pugh分類クラスB）又は重度（Child-Pugh分類クラスC）の肝機能障害のある患者（血中濃度が上昇するおそれがある。なお、Child-Pugh分類クラスC患者における使用経験はない。）（用法及び用量に関する使用上の注意、「薬物動態」の項参照）

(4) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）

(5) 肝炎ウイルスキャリアの患者（再活性化するおそれがあること。重要な基本的注意）の項参照）

2. 重要な基本的注意

(1) 腎臓性肺疾患があらわれることがあるので、投与前及び投与前後は以下の点に注意すること。また、患者に対し、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には、直ちに連絡するよう勧誘すること。（用法及び用量に関する使用上の注意）

警告：その薬剤の副作用などで死亡例や重い障害が、比較的高い頻度で出たような場合等、最も注意を必要とする注意事項を記載。

禁忌：薬剤の投与により、臓器障害の悪化や、副作用発現が増強される懸念のある対象に「使用しないこと」（禁忌）と記載。

最終的に
 こういうところを
 決めていきます

承認審査の限界

- 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
 - 併用療法、併用薬、投与期間等の制限 など



臨床現場の多様な条件全ての反映は不可能・・・

- 製造販売後の患者集団の拡大、患者背景の多様化
 - 併用薬、合併症、臓器障害
 - 高齢者、長期投与
 - 服薬コンプライアンス、食事の影響 など
- 発生頻度が低い重篤な副作用の発生
- 承認前に予測できない重篤な副作用の発生

- 医薬品は、ベネフィットとリスクのバランスが大事
- 副作用（リスク）のない薬はない
- 治験で得られる情報には限界がある
- 承認時点での科学水準という限界もある

安全対策として

- ✓ 適切な調査や監視を行うことにより、安全性上の問題をできるだけ早期に発見することは可能かもしれない
- ✓ 安全性上の問題に早期に対応し、早期に情報公開することで、被害の拡大を防ぐことは可能かもしれない

審査段階から始まる市販後安全対策

新薬の承認（販売開始）はゴールではない

医薬品には必ずリスクがあります

ベネフィットとリスクのバランスが重要

- 適切な医薬品リスク管理計画を策定
- 適切な添付文書の作成
- 必要に応じ、適正使用のための資材の作成
- 製造販売後調査実施の要否について検討

など

まとめ

- 薬剤は基礎研究、非臨床試験、臨床試験など、色々な方法で有効性・安全性が確認されます。
- 製薬企業はこれらの結果を申請資料としてまとめ、製造販売の承認取得のための申請を厚生労働省に行います。
- 承認権限は厚生労働省（厚生労働大臣が承認）にありますが、審査の実務はPMDAが行っています。
- PMDAでは申請資料に基づいて、さまざまな観点から承認の可否について審査を行っています。
- 医薬品には必ずリスク（副作用）があります。ベネフィットとリスクのバランスが重要です。