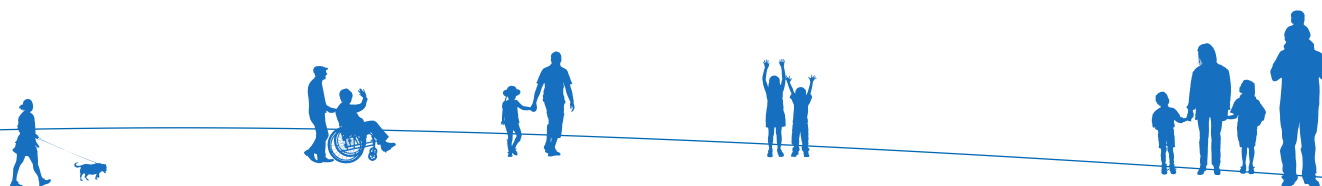


新薬審査の実際

～炎症性腸疾患〈IBD〉ネットワークとの意見交換会～

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
杉崎 俊文



Disclosure

発表演者は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の職員です。

本発表は、発表者の個人的見解に基づくものであり、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の公式見解を示すものではありません。

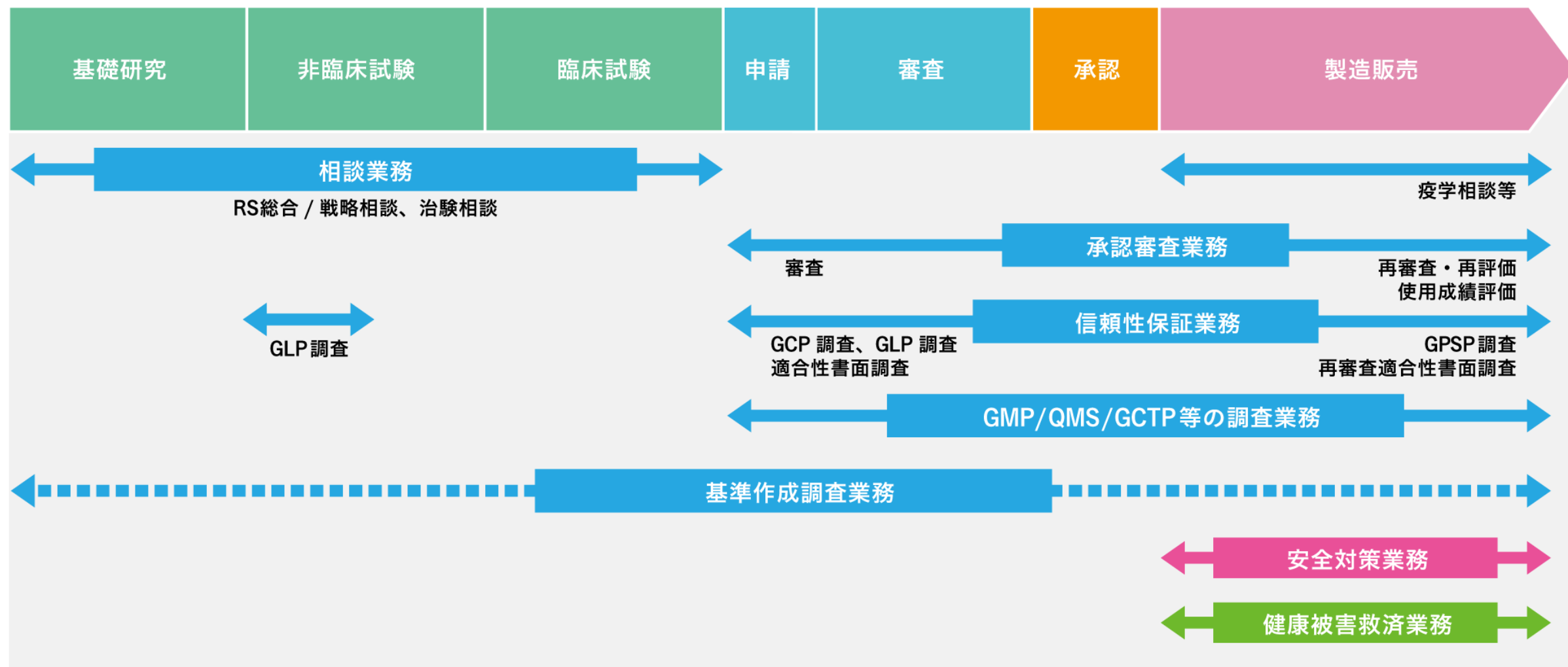


新薬審査部の担当分野

新薬審査第一部	第1分野 第6分野の2	消化器官用薬，外皮用薬，免疫抑制剤，その他 ホルモン剤，代謝性疾患用剤（糖尿病，骨粗鬆症，痛風，先天性代謝異常症等）
新薬審査第二部	第2分野 第5分野 放射性医薬品分野 体内診断薬分野	循環器官用薬，抗パーキンソン病剤，アルツハイマー病薬 泌尿生殖器官・肛門用薬，医療用配合剤 放射性医薬品 造影剤，機能検査用試薬（体外診断用医薬品を除く）
新薬審査第三部	第3分野の1 第3分野の2	中枢神経系用薬，末梢神経系用薬（麻酔用薬を除く） 麻酔用薬，感覚器官用薬（炎症性疾患に係るものを除く），麻薬
新薬審査第四部	第4分野，エイズ医薬品分野 第6分野の1	抗菌剤，抗ウイルス剤，抗真菌剤，抗原虫剤，駆虫剤，HIV感染症治療薬 呼吸器官用薬，アレルギー用薬（外用薬を除く），感覚器官用薬（炎症性疾患）
新薬審査第五部	抗悪性腫瘍剤分野	抗悪性腫瘍薬
ワクチン等審査部、再生医療製品等審査部、等		



医薬品の開発から承認までにおけるPMDAの関わり



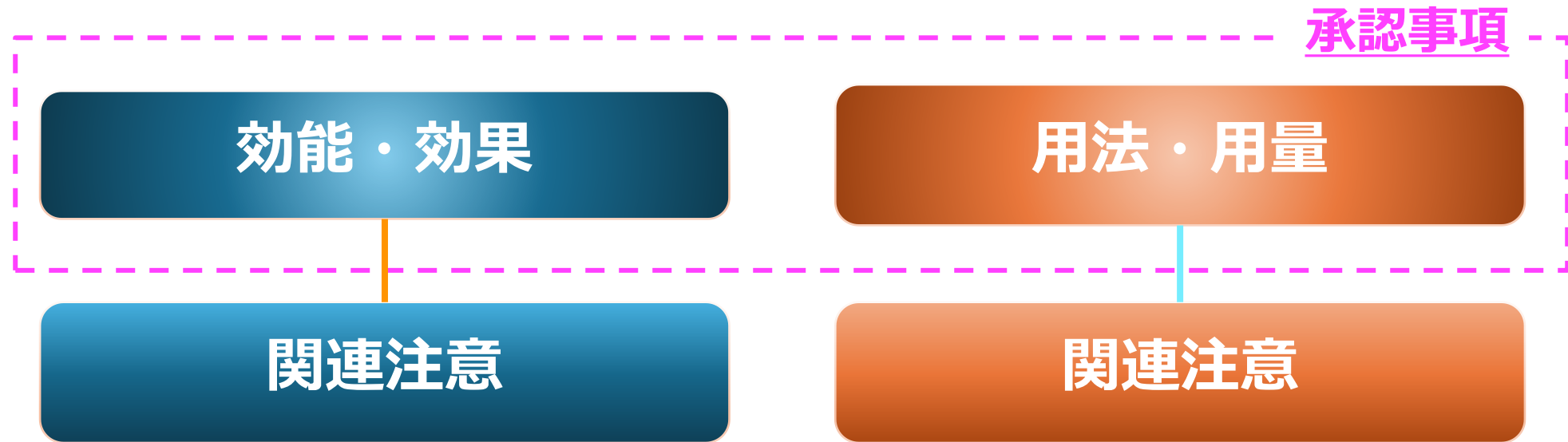
承認審査で決めること(非常に大まかに)

1. 承認の可否の決定 (そもそも承認してよいかどうか)
2. 承認事項 (効能・効果と用法・用量) 等の決定 (承認の範囲について)



承認審査で決めること(非常に大まかに)

1. 承認の可否の決定 (そもそも承認してよいかどうか)
2. 承認事項 (効能・効果と用法・用量) 等の決定 (承認の範囲について)



では、具体的にどのような点に注目して審査しているのか？



承認審査でどのような点を確認しているのか

• 「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」

➤ 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



審査における主な論点

計画の適切性

適切な試験計画であったか

対象患者、比較試験か否か、対照群、主要評価項目、用法・用量、日本人参加者数等

有効性

臨床的意義のある結果であったか

安全性

リスクベネフィットバランスは保たれているか

臨床的位置付け 効能・効果

試験結果や臨床現場の状況を踏まえて適切な効能・効果が

臨床現場での位置付け、既存治療との使い分け

用法・用量

試験結果を踏まえて適切な用法・用量か

用法・用量設定の根拠、用量調節基準、併用薬



主要評価項目について

● ICH E9ガイドライン：「臨床試験のための統計的原則」

- 試験の主要な目的に直結した臨床的に最も適切で説得力のある証拠を与えうる変数であるべき。
- 検証的試験の主要な目的は有効性に関して科学的に説得力のある証拠を提示することにあるため、通常有効性に関する変数となる。

● ICH E17ガイドライン：「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドライン」

- 主要評価項目はその治療の対象となる集団にとって適切なものでなければならない。
- 理想的な評価項目は、臨床的意義があり、（例えば、規制当局の指針または専門学会のガイドラインにより）実際の医療で受け入れられ、その治療の予測される効果を検出する十分な感度及び特異度を有するものである。

● 臨床的意義があることが大前提、そして当該分野でコンセンサスが得られているべき。

- 潰瘍性大腸炎ではMayoスコア、クローン病ではCDAIスコア、SES-CDスコアなどが「潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針」において、重症度の指標として記載され、有効性評価指標として国内外で広く使用されている
- 便意切迫感等のQOLについても臨床的意義があり重要である、ただし、上記の評価項目が確立しており、現状は補足的な位置付けに留まる



「有効性及び安全性」の評価はバランスの判断

有効性

得られた有効性の結果は臨床的意義があるか？
(主要評価項目、効果の大きさ)

安全性

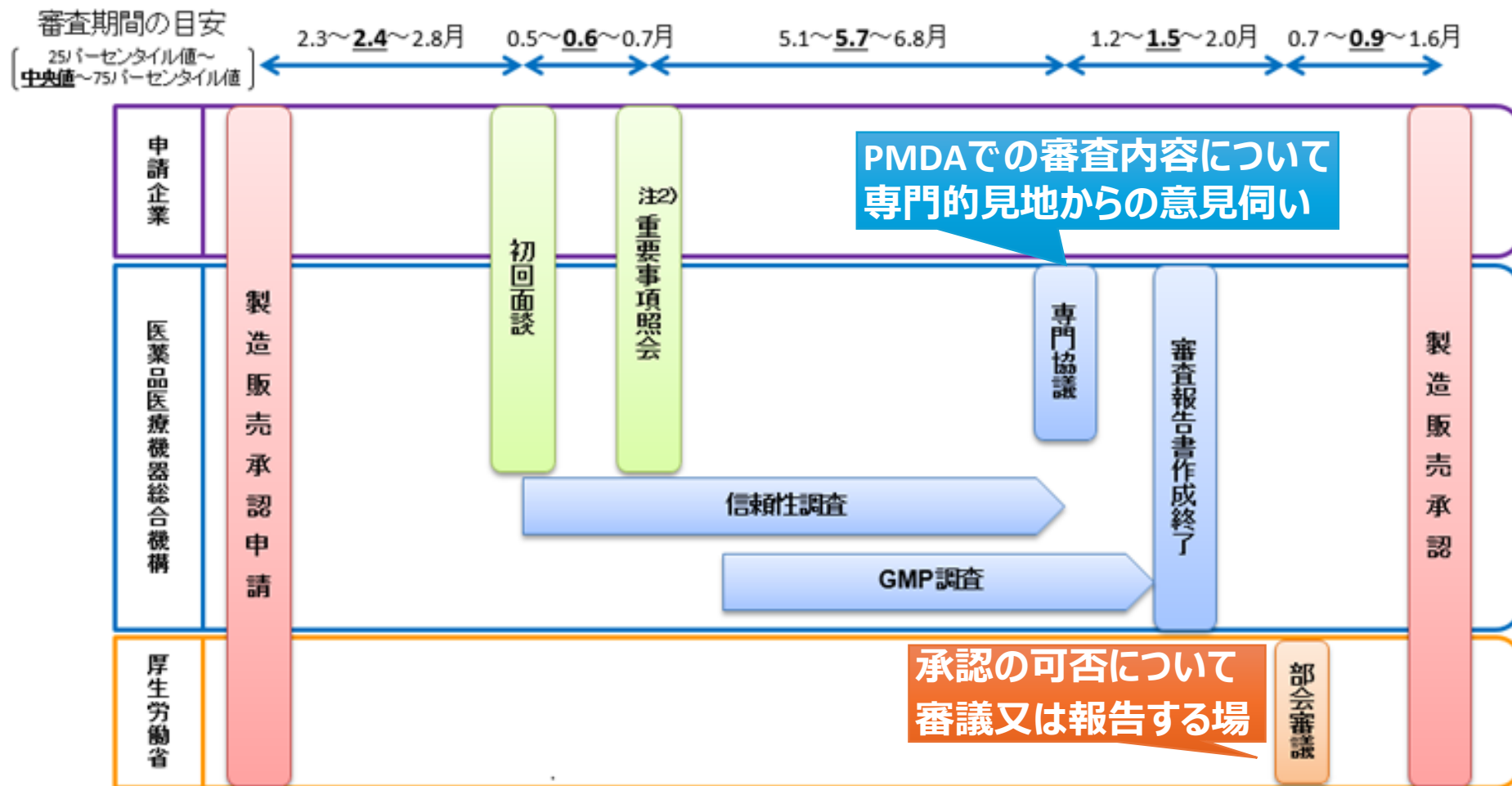
安全性は許容可能か、管理可能か？
(対照群との有害事象の頻度の比較、
重篤な有害事象の精査)



- ✓ 対象疾患に対して、臨床的に意義のある有効性が示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能であると考えられれば、承認して差し支えないと判断される。



医薬品の審査スケジュール



- 通常品目の総審査目標（申請から承認まで）は、**12カ月**
- 優先審査の場合は、**9カ月**



どのような品目が優先審査の対象となるか

●「希少疾病用医薬品等の指定に関する取扱いについて」

- 対象患者数
 - ✓ 本邦において5万人未満、又は指定難病の場合は難病法に規定する人数
- 医療上の必要性
 - ✓ 重篤な疾病、かつ以下のいずれかに該当
 - ・ 既承認薬等がない。
 - ・ 既承認薬等はあるが、当該既承認薬等のみでは十分ではなく複数の選択肢が臨床的に必要とされている。
 - ・ 既承認薬等はあるが、臨床試験の結果等に基づき当該既承認薬等と比較して高い有効性又は安全性が期待される。
- 開発の可能性
 - ✓ 国内での開発を行うことのできる体制及び計画を有している。

●「優先審査等の取扱いについて」（一部のみ）

- 希少疾病用医薬品のうち、優先審査に該当するとされたもの（代替する適切な医薬品等又は治療方法がなかったり、既存の医薬品等と比較して、著しく高い有効性又は安全性が期待されるもの等）
- 次のいずれの要件にも該当する新医薬品
 - ✓ 適用疾病が重篤であると認められること。
 - ✓ 既存の医薬品又は治療方法と比較して、有効性又は安全性が医療上明らかに優れていると認められること。 等



IBD領域(UC及びCD)の希少疾病用医薬品の指定状況

●「希少疾病用医薬品等の指定に関する取扱いについて」の一部改正について（令和6年1月16日付け）

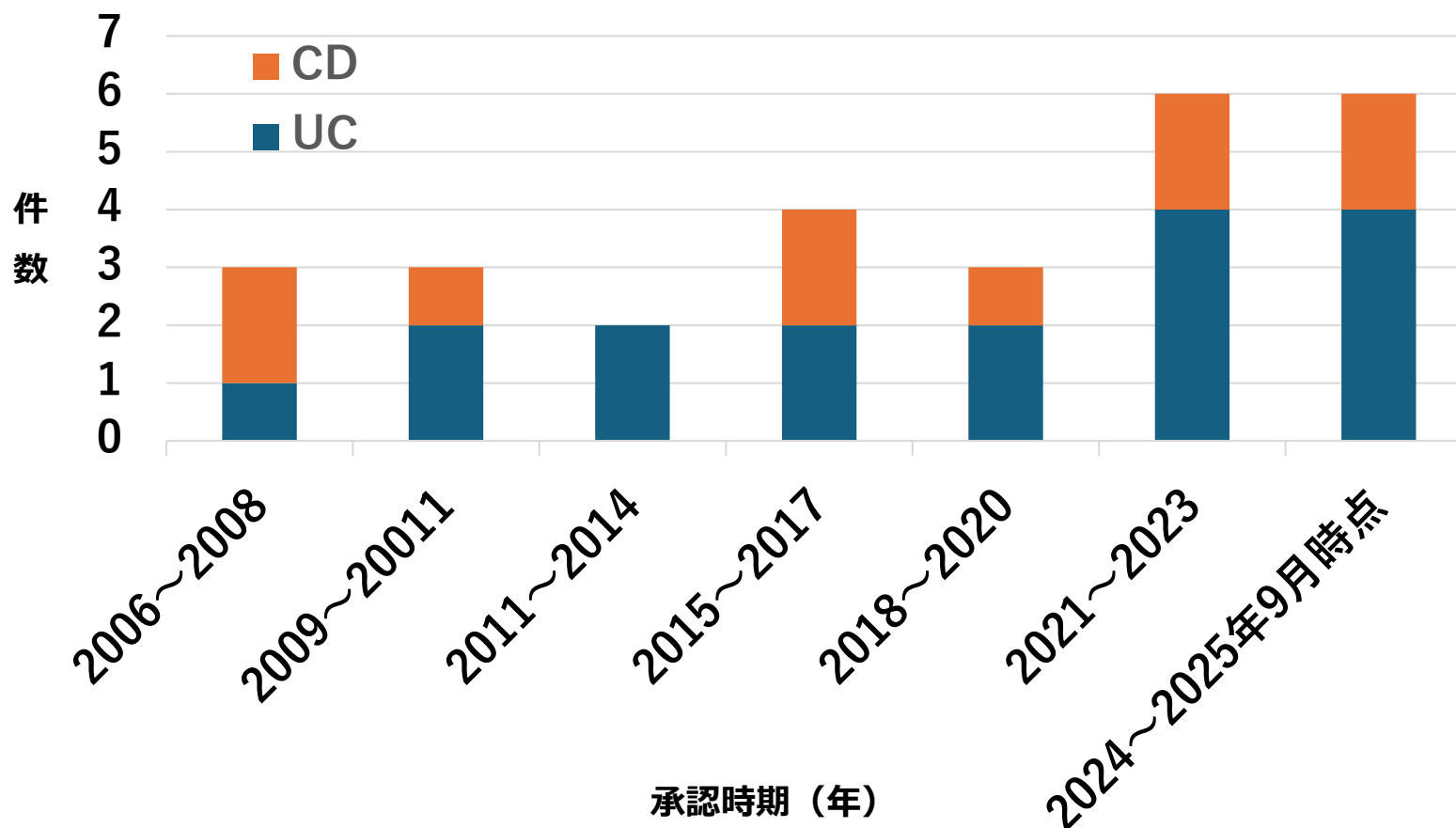
- 対象患者・・・特定の疾患の患者数に関して、医学薬学上の明確な理由なしに「重篤な」等の接頭語、ただし書き等を追加することによって、患者数を5万人未満として計算するいわゆる「輪切り」申請については、原則として認めない。二
方、例えば、年齢層（小児を含む）、治療体系、治療ライン、リスク分類、投薬の必要性等を含め、医学薬学上の適切な根拠に基づき、高いアンメットニーズがありつつも開発が進んでいない範囲に限定した対象疾患に対して製造販売をしようとするのであれば、当該疾患については「輪切り」には該当しない。ただし、疾患全体の患者数が5万人を大幅に超える場合は、患者数は複数の根拠に基づき慎重に確認するものとする。

● 希少疾病用医薬品の指定取消し及び指定について(令和7年8月29日付け)

- ウステキヌマブ（遺伝子組換え）、グセルクマブ（遺伝子組換え）
- 以下の適応のうち小児に限り希少疾病用医薬品に指定された（優先審査非該当）
 - 中等症から重症の潰瘍性大腸炎（既存治療で効果不十分な場合に限る）
 - 中等症から重症の活動期クローン病（既存治療で効果不十分な場合に限る）



IBD領域(UC及びCD)の承認取得件数の推移



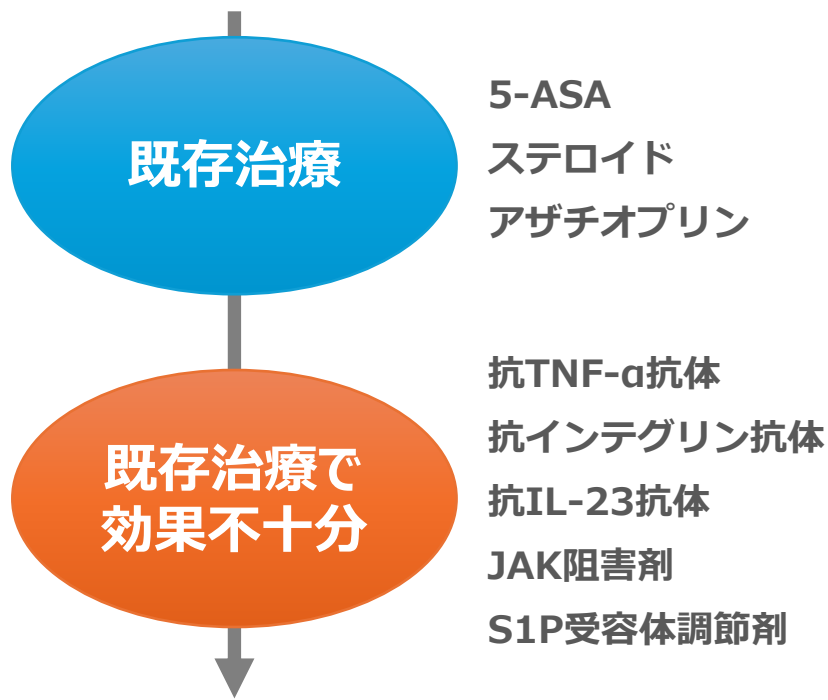
- 有効成分ごとに効能・効果にUC又はCD（位置付けは考慮せず）が初めて承認された時期で集計した
（用量の変更等は除く：成人の用量が初めて承認された時期）



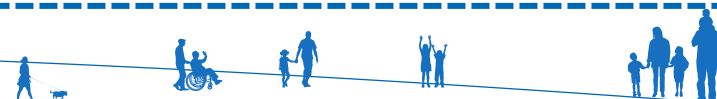
近年、中等症～重症を対象に複数の薬剤が承認

一番薬効があるものは？ 一番副作用があるものは？

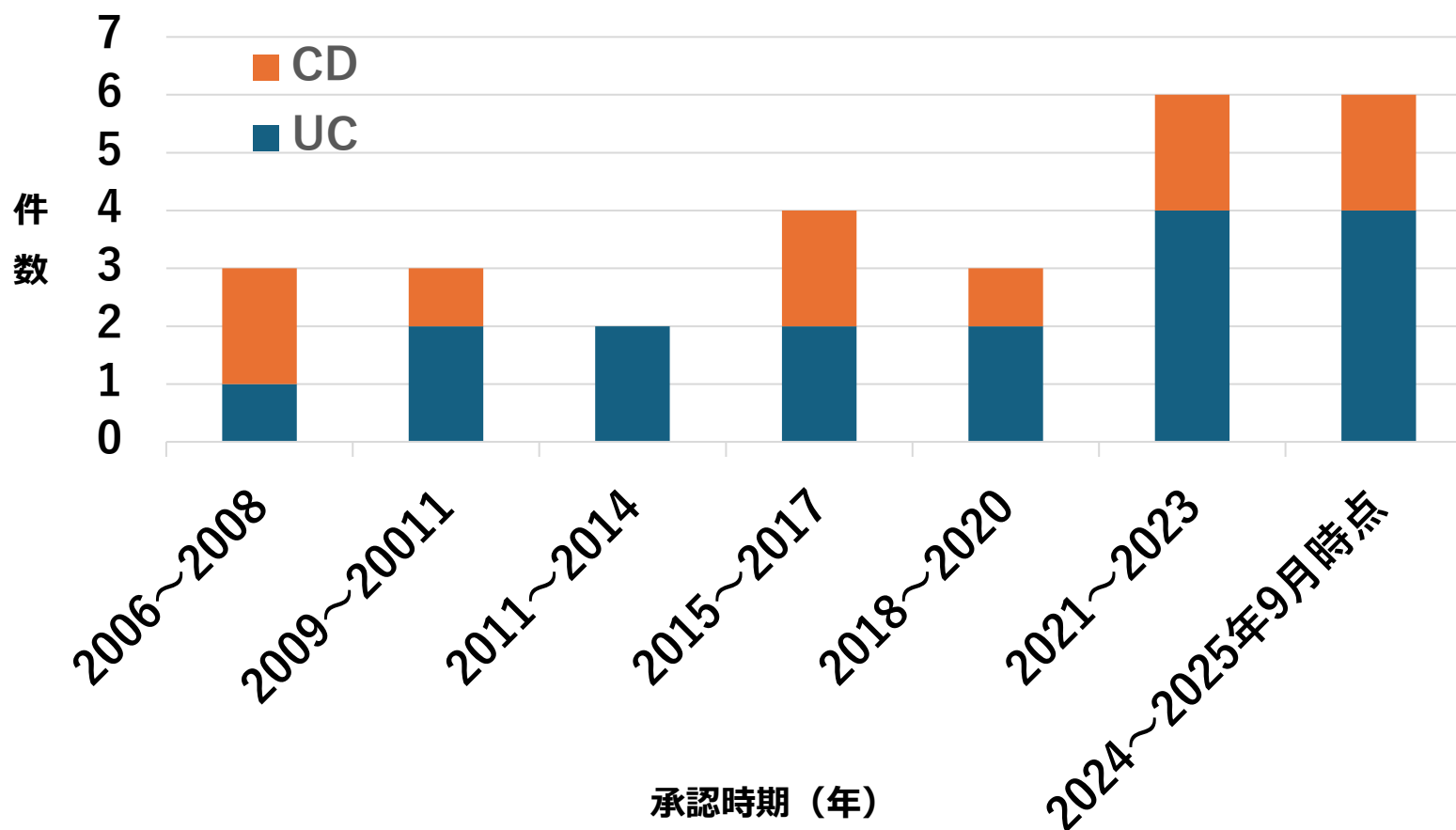
- 中等症～重症の潰瘍性大腸炎/クローン病（既存治療で効果不十分な場合）に係る効能・効果でここ数年、様々な作用機序の薬剤が承認（生物学的製剤〈抗TNF- α 抗体、抗インテグリン抗体、抗IL-23抗体〉）、JAK阻害剤、S1P受容体調節剤）
- いずれもが実薬を対象とした臨床試験ではなく、プラセボを対照とした臨床試験成績により承認



- ✓ 既存治療で効果不十分の位置付けでの臨床試験において、対照群にどの薬剤を選択するかも困難であることもあり、プラセボ対照を許容している
- ✓ 実薬同士の直接比較がなく、異なる臨床試験間の成績の比較は解釈に限界があることから、有効性や安全性の面で、承認された薬剤の中での順位付けは承認時点では判断できない
- ✓ 個々の患者の状態、選好等に基づき、薬剤を選択すべき（最新の治療指針も参照）
- ✓ 承認後の、位置付けを明確にすることを目的とした実薬同士を直接比較する臨床試験に期待



IBD領域(UC及びCD)の承認取得件数の推移



一方、小児の用法・用量が承認されている品目は、アザチオプリン（UC及びCD）、メサラジン（UC及びCD）、インフリキシマブ（UC及びCD）、アダリムマブ（UC）であり、成人のIBD患者ほどの選択肢はない



小児開発に対するPMDAの最近の取組み

- 成人を対象とした医薬品の開発期間中に行う小児用医薬品の開発計画の策定について
 - 小児用医薬品の開発促進に向けた取組について
 - 小児を対象とした医薬品について、効率的な開発が行われること等により成人から遅れることなく開発がおこなわれるよう、PMDAが考える小児用医薬品の開発に関する基本的考え方や成人を対象とした医薬品の治験相談を行う際の留意事項等を示した。
 - 成人を対象とした医薬品の第Ⅱ相試験（Proof of Concept 試験）以降の開発に係る治験相談において、開発の必要性が認められる小児の年齢集団の開発計画の有無等を確認
- 
- 小児開発計画がない又は未定の場合、企業に小児開発の検討を依頼（必要に応じて小児用の剤形の開発も）



小児の炎症性腸疾患に係る医薬品の開発における留意事項 (Early Consideration)

Early Considerationとは、

科学的知見や情報等が必ずしも十分に集積されていない段階ではあるものの、新たな技術等のイノベーションの実用化と革新的な医薬品等の開発を促進するための参考情報として、その時点における考え方を示したもの

小児の炎症性腸疾患に係る医薬品の開発における留意事項 (Early Consideration)

令和7年3月24日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
新薬審査第一部

1. はじめに

本邦において、小児患者に用いる医薬品の開発促進は現在取り組むべき優先課題の一つであるが、一般的には、成人患者に対する医薬品の開発と比較して、患者数の少なさをはじめとするより多くの課題が存在する。小児の炎症性腸疾患（以下、「IBD」）（潰瘍性大腸炎（以下、「UC」）及びクローン病（以下、「CD」））に対する医薬品の開発では、さらに、診断や活動性評価に必要である内視鏡検査の負担が成人よりも大きいことや自覚症状について成人と同じ評価指標が使えない場合があること等の課題が加わる。

成人のIBDに係る医薬品開発は、UC及びCDのいずれにおいても近年積極的に行われており、中でも、中等症から重症のIBDについては、生物学的製剤（〈例〉抗腫瘍壊死因子（TNF） α 抗体製剤、抗インテグリン抗体製剤、抗インターロイキン（以下、「IL」）-12/23p40抗体製剤、抗IL-23p19抗体製剤）、ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤、スフィンゴシン1-リン酸（S1P）受容体調節剤等、異なる作用機序の複数の薬剤が承認され、医療現場での薬剤の選択肢は年々増加している。しかしながら、既承認のIBD治療薬の大半では、薬事承認の

➤ 小児のIBDに係る医薬品の開発を促進するために、現時点での審査チームとしての臨床試験のデザインの考え方や試験成績が得られた後に説明が必要と考える点等を示した。



最後に

**より有効で、より安全な医薬品、医療機器、
再生医療等製品をより早く医療現場に届けることにより、
患者さんにとっての希望の懸け橋となるよう努めます**

ご清聴ありがとうございました





健やかに生きる世界を、ともに

