

# 新医薬品等の評価のあり方と課題 －開発から承認審査－

独立行政法人医薬品医療機器総合機構  
(PMDA)  
豊島 聡

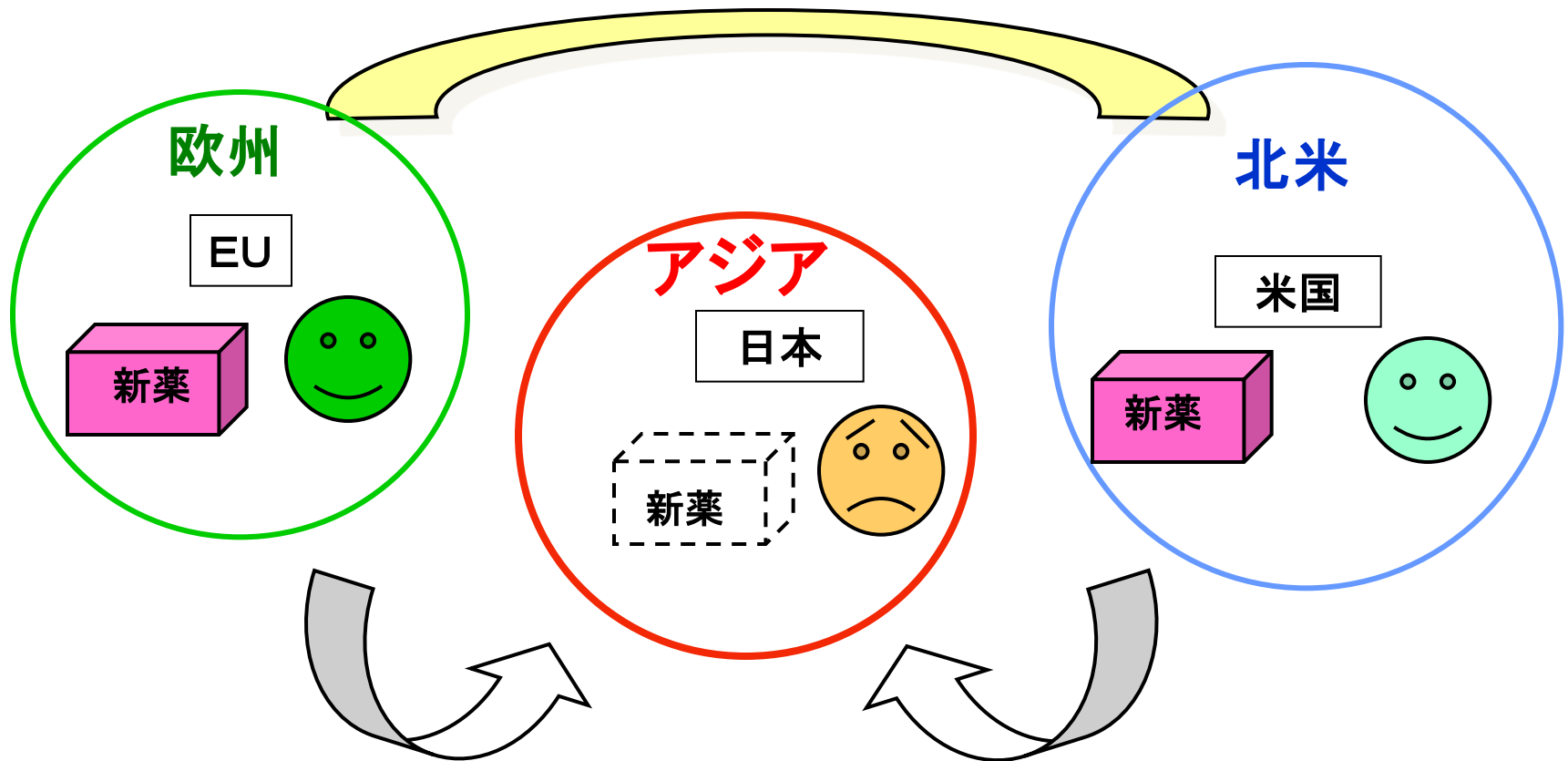
平成22年5月25日科学技術ガバナンス研究会

A. 承認申請と承認審査における新医薬品等評価の現状と課題

B. トランスレーショナルリサーチにおける新医薬品等評価の課題と対応

# A. 承認申請と承認審査における 新医薬品等評価の現状と課題

# 日本の課題＝ドラッグ・ラグ



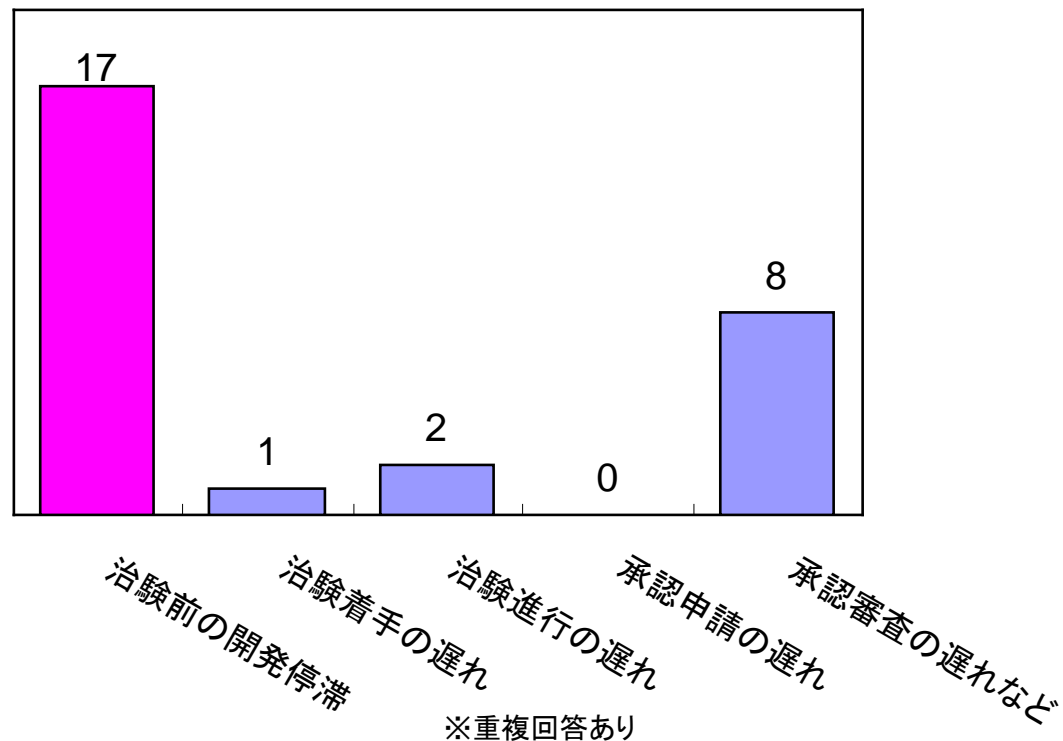
ドラッグ・ラグの要因:

- ① 治験に時間がかかる、
- ② 承認審査が遅い、
- ③ 企業の治験着手が遅い

# 日本で上市が遅れている理由

未承認薬使用問題検討会議において検討され、早期に国内に導入されることが望ましいと指摘を受けた30品目のうち、日本で開発に着手された23品目について開発企業に調査

日本で上市が遅れている理由

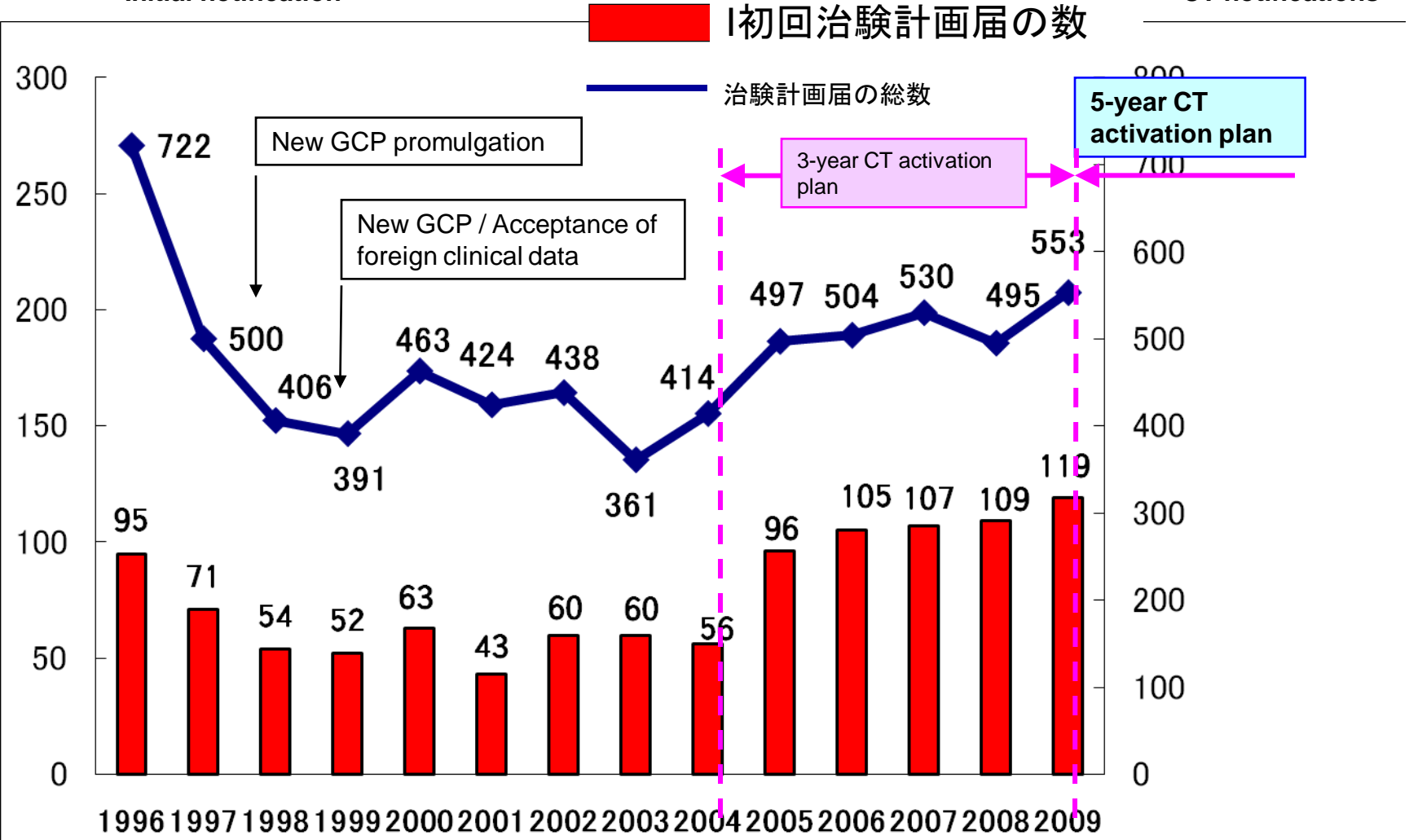


企業側の国内導入に関する意思決定等の遅れ(治験に入らない)

# 治験計画届届出数

Initial notification

CT notifications



# 新医薬品等が医療現場で使用できるようになるためには

## 薬事法第十四条

- 一 医薬品（略）、医薬部外品（略）、化粧品又は医療機器の製造販売をしようとする者は、品目ごとにその製造販売についての厚生労働大臣の承認を受けなければならない。



有効性・安全性の評価が必要

- × 開発企業による評価：検証試験により有効性・安全性を証明
- × PMDAによる評価（承認審査）：申請された新医薬品等の有効性・安全性を申請資料に基づき評価する



テクノロジーアセスメントが重要

# 医薬品評価は医薬品レギュラトリーサイエンスに基づいて行う



## レギュラトリー・サイエンス (Regulatory Science)

- ・広義には・・・科学と人間・社会の調和を目指す比較的新しい概念の学問
- ・基礎及び応用化学(社会科学を含むアカデミックサイエンス)の成果を社会にとって最も望ましい姿に調整する(Regulate)ことを目的とする科学



# 医薬品評価はリスクとベネフィットのバランスで判断（医薬品には必ずリスクが存在）

## リスクとベネフィットの考え方

- ・対象疾患によりリスクとベネフィットのバランス異なる（社会的要請も考慮）

重篤な疾患を対象とするくすり（例えば抗がん剤）：ベネフィットが明確であればある程度のリスクがあっても承認審査可能

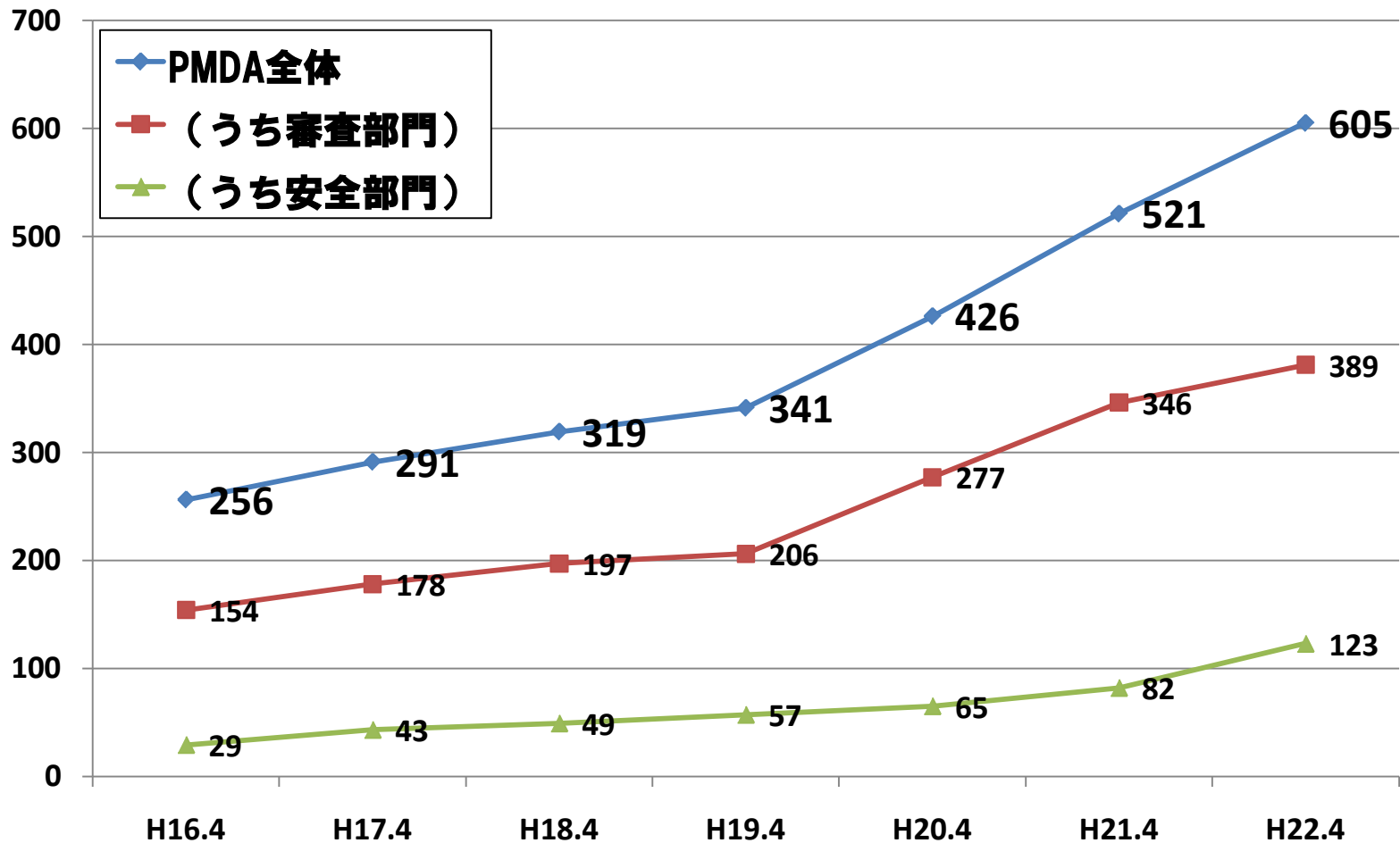
# 相談・審査業務改善のための新 プランと新薬審査の状況

# 相談・審査業務改善のための新プラン (H19年度～H23年度)

## 新医薬品の上市までの期間を2.5年間短縮

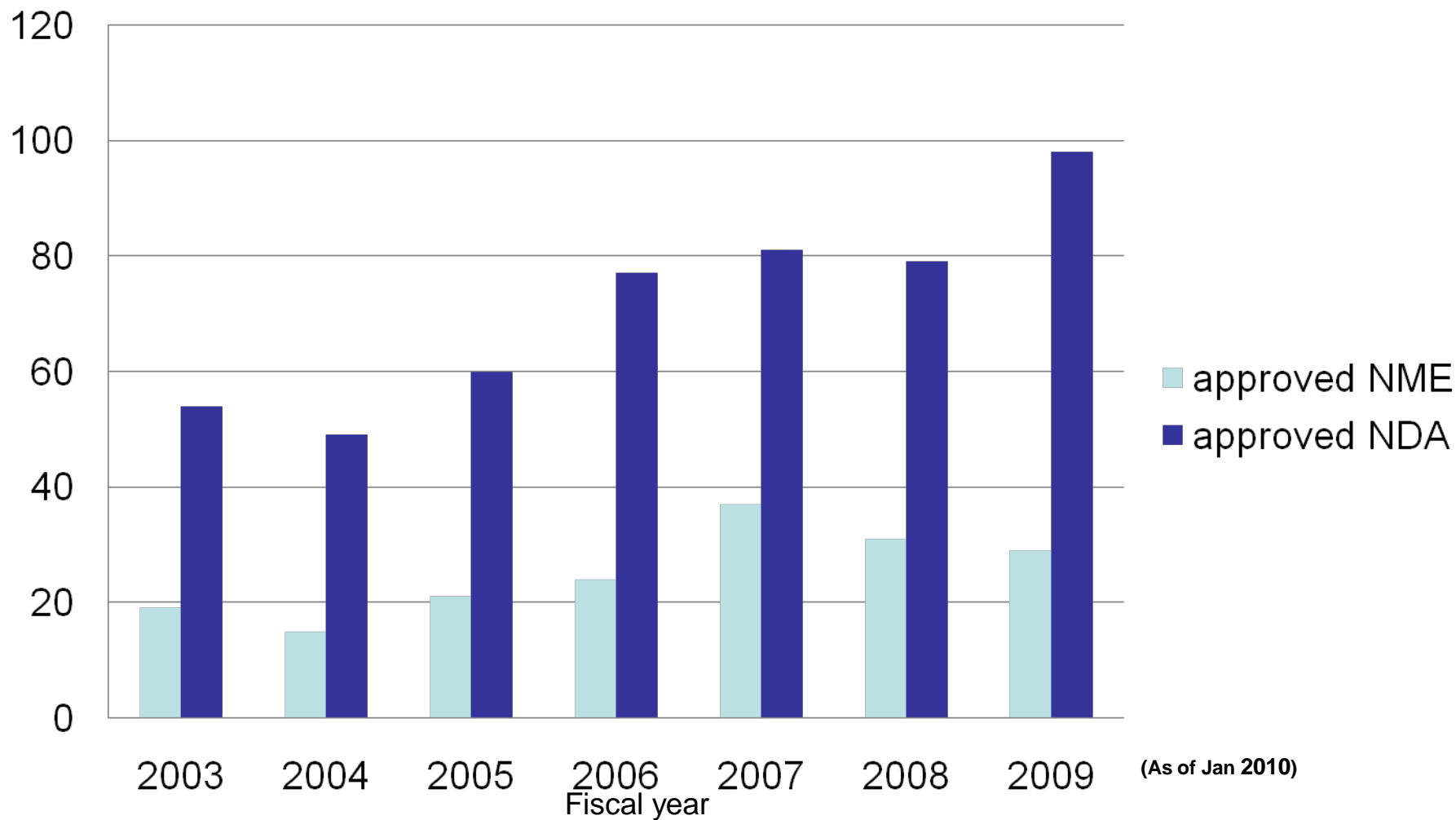
- 1. 医薬品の的確で迅速な審査の実施：審査体制の増強**  
(平成19年度から概3年間で審査担当者的大幅な増員、審査チーム体制の強化とチーム数増加)、治験相談業務の改善と新相談区分の開設、研修体制の充実（的確で迅速な審査を行う審査専門員養成のための研修）
- 2. 世界同時開発を目指した国際共同治験の推進**
- 3. 国際関係業務の強化（審査・安全に関するアジアを含む海外規制当局との調和活動等）**

# PMDAの役職員数の推移（平成22年4月1日現在迄）



**役員： 6人 [理事長1, 理事3, 監事2]**  
**職員： 599人**

# 承認された新医薬品数と新有効成分含有医薬品数



# 新プランで設定された新医薬品の審査期間の目標値

**総審査期間（中央値）平成23年度 ⇒ 12月**

（単位：月）

		H19年度	H20年度	H21年度	H22年度	H23年度
通常品目	総審査期間	21	20	19	16	12
（中央値）	行政側期間	13	13	12	11	9
	申請者側期間	8	8	7	5	3
優先品目	総審査期間	12	12	11	10	9
（中央値）	行政側期間	6	6	6	6	6
	申請者側期間	6	6	5	4	3

# 新医薬品の承認審査の状況

## 【新医薬品・通常品目に係る審査状況】

年 度	平成17年度	平成18年度	平成19年度	平成20年度	平成21年度 上半期
総審査期間	18. 1月	20. 3月	20. 7月 (29. 5月)	22. 0月 (27. 6月)	19. 0月 (25. 1月)
うち行政側期間	10. 3月	12. 8月	12. 9月 (17. 7月)	11. 3月 (18. 5月)	10. 5月 (16. 0月)
うち申請者側期間	7. 2月	6. 9月	7. 9月 (11. 2月)	7. 4月 (14. 1月)	6. 4月 (10. 7月)
承認件数	15件	29件	53件	53件	45件

注1:対象は平成16年度以降に申請された品目。

注2:( )内の数値は、参考値となっている80%値

# 治験相談の改善 (開発期間短縮に向けて)

- 平成20年8月実施分より、申し込まれた全ての相談へ対応、受付方法の改善等も実施した。
- 相談メニューの拡充、申請内容の事前評価も含めた相談・審査体制を平成21年度から導入した(試行)。また、ファーマコゲノミクス・バイオマーカー相談も平成21年度から導入した(試行)。



# 事前評価相談制度の導入

- 治験相談(申請前)段階から品質、有効性及び安全性に関する評価を行う仕組み。
- 審査業務の実質的な前倒しにより、
  - 申請後の照会事項を絞り、申請後の審査業務の効率化と申請者業務負担の軽減を図る。
  - 申請前の段階で各パートにおける課題を共有し、申請までの時間を使って解決を図ることが可能となる。
- 平成21年度より試行的に導入し、段階的に拡大。

# ファーマコゲノミクス・バイオマーカー相談とは？

- PMDAが実施する対面助言の一種
  - FDA/EMAで実施されているBiomarker Qualification Meetingと同様の制度
- 医薬品（医療機器との同時開発を含む）におけるゲノム薬理学、バイオマーカーの利用に関する一般的な考え方、個別品目の評価とは関係しないデータの評価や解釈について、指導及び助言を行うもの
- 正式な助言記録が作成される

# 新薬開発におけるゲノム研究からの情報の重要性

## 臨床開発での成功確率への寄与

第2相の臨床試験で約40%が有効性・安全性の問題で中止

## 市販後の育薬(有効性・安全性)への寄与

既承認薬がすべての患者に有効ではない

(抗がん剤は50%以上の患者に有効なものがない。一方、有効な抗がん剤でも副作用のため中止となる例あり。)

\* 医薬品の承認の可否はベネフィット・リスクのバランスで決まる。ベネフィットを高め、リスクを低減することは、臨床開発の成功率を高めるとともに、市販後、リスクはあるが投与が有用な患者の選択を可能にする。

## 2. 国際共同治験の推進

ドラッグラグの解消：新医薬品の世界同時開発の促進



国際共同治験

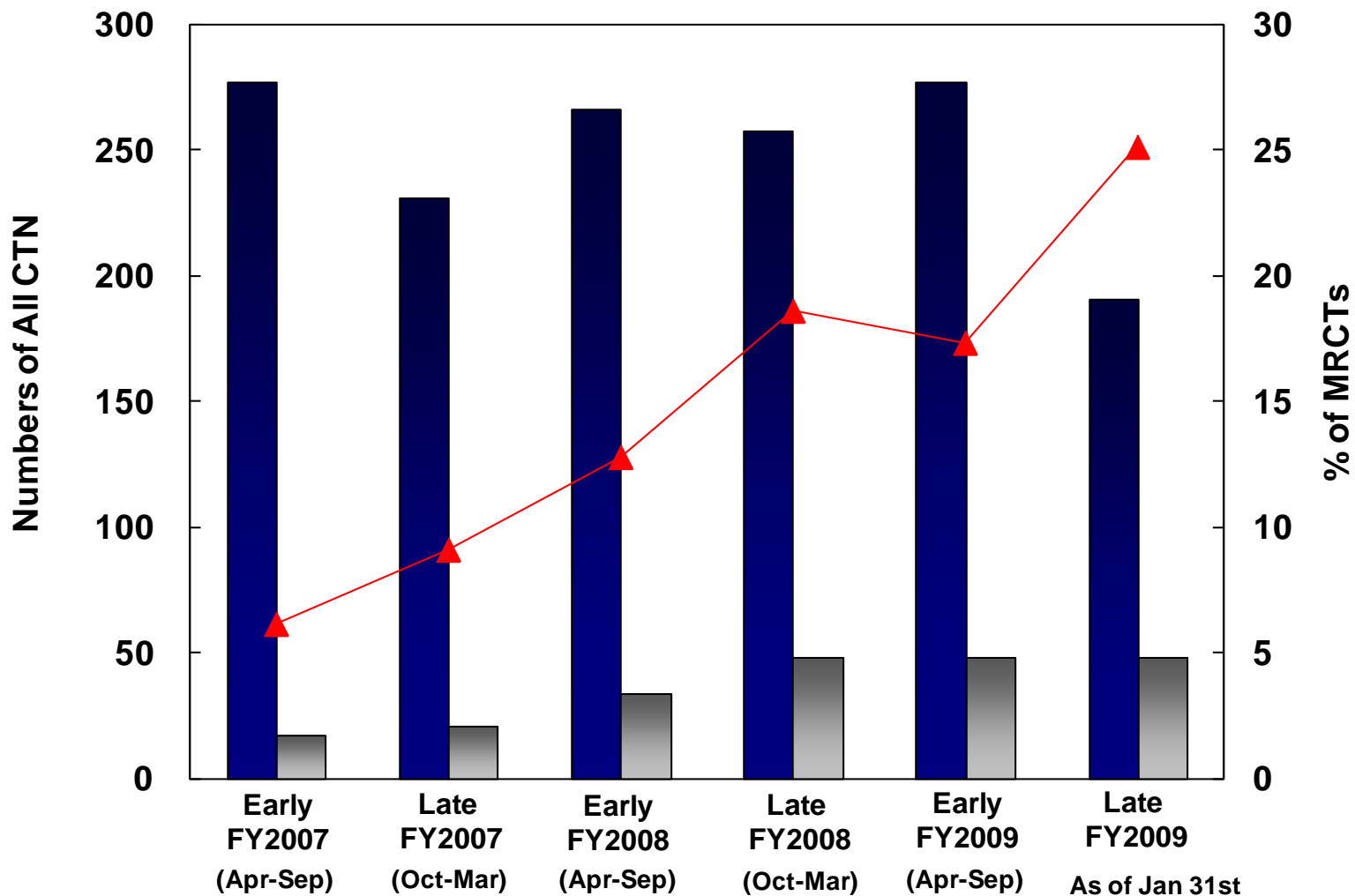
「国際共同治験に関する基本的考え方」厚労省通知

- 国際共同治験に関する現時点における基本的な考え方をまとめる
- 企業における検討を促進し、日本の積極的な国際共同治験への参加を推進
- 今後の知見の集積等に応じて適宜改訂

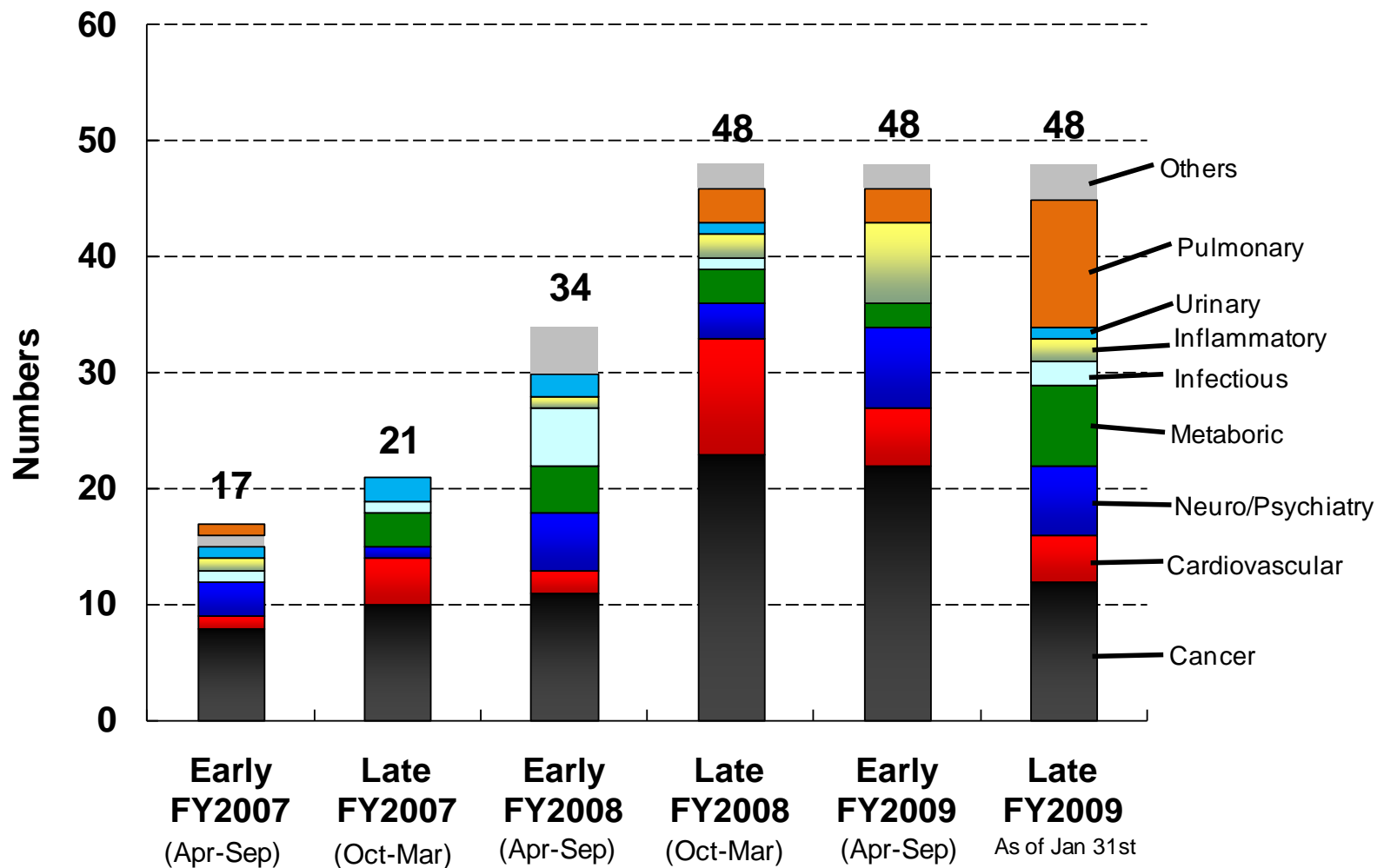


日本における国際共同治験の実施状況

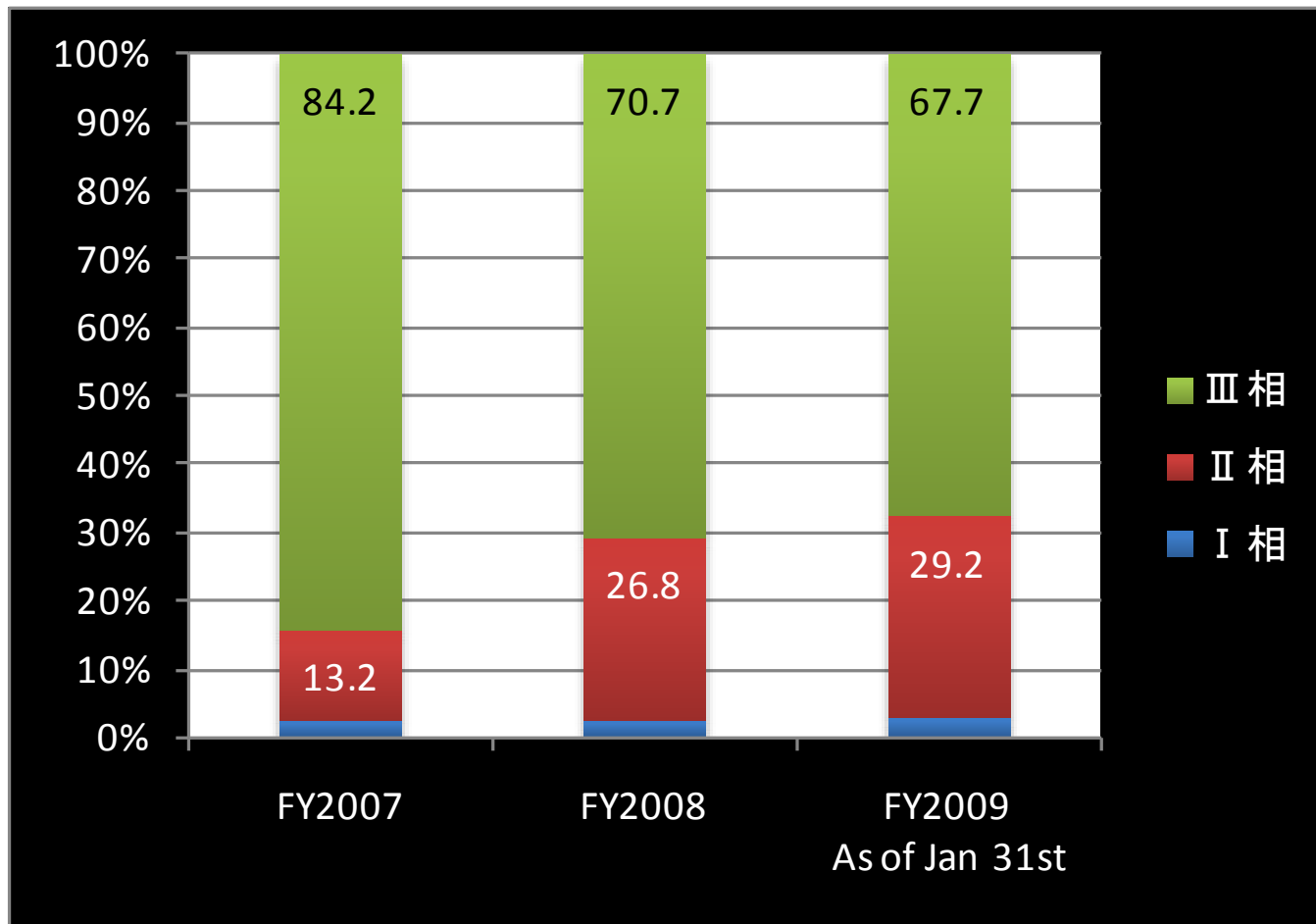
# 国際共同治験を含む治験届けの件数と割合(%)



# 日本における国際共同治験の対象疾患の推移



# 国際共同治験の相の内訳と推移



# 3. PMDA国際業務の強化

## 国際部の設立

2009年4月1日

- 欧米アジア諸国、諸国際機関との連携強化：  
FDA/EMEA&ECとのバイラテラル協議等の推進による審査・安全情報の共有化
- ガイドライン作成等の国際調和活動に対する取り組みの強化：ICH, GHTF, HBD, PDG等への主体的な参画と貢献
- その他：海外規制当局との人事交流とネットワーク構築の促進、国際広報・情報発信の充実強化、国際感覚・コミュニケーション能力を備えた人材の育成強化等



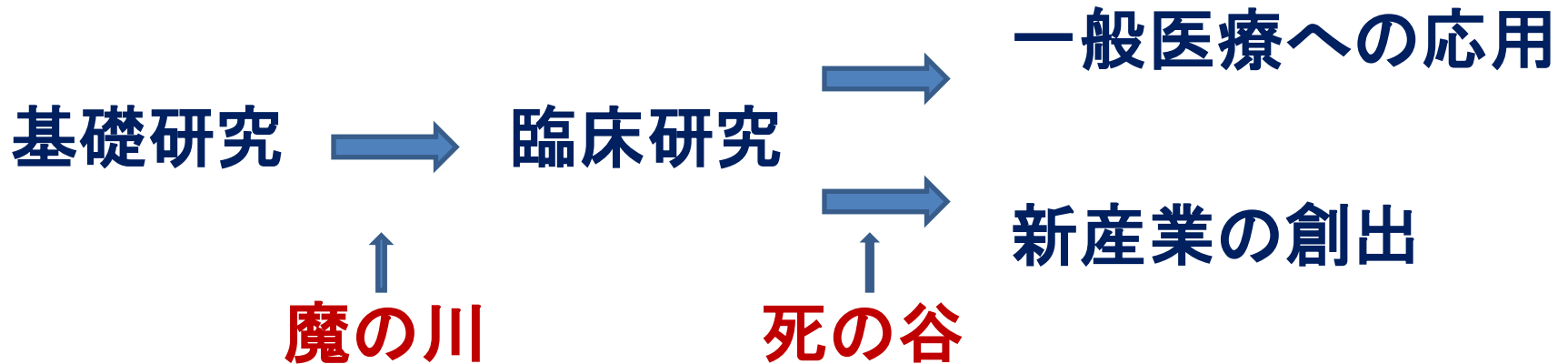
# 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬 検討会議

- 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬  
の開発促進

欧米では使用が認められているが、国内では承認されていない医薬品や適応について、医療上の必要性を評価するとともに、公知申請への妥当性や承認申請のために追加で実施が必要な試験の妥当性を確認する等のことを行う

# B. トランスレーショナルリサーチにおける新医薬品等評価の課題と対応

# トランスレーショナルリサーチの問題点



時系列的研究開発体制で時間がかかりすぎる

成功確率が低く経費がかかりすぎる

臨床研究者でさえ論文発表で満足してしまう

費用対効果や産業化の視点が乏しく出口まで到達しない(薬事規制に不慣れ、目利きが必要)

# 新医薬品の開発—承認申請までの流れ

(1~3が魔の川、死の谷の存在箇所)

基礎研究・探索研究

(シーズ決定)

開発方針の決定 1



品質・非臨床試験 2

↓ (開発方針の見直し)

臨床試験(治験) 3

↓ (開発方針の見直し)

承認申請

# 臨床試験

研究段階 ←

→ 実用化段階

## 臨床研究 (治験以外)

- ・一施設内(個々の施設毎に研究する場合もある)
- ・臨床研究倫理指針

## 臨床試験(治験)

### (医師主導)

- ・医師が自ら治験依頼
- ・治験届の施設
- ・治験届、30日調査
- ・GCP
- ・副作用報告

### (企業主導)

- ・企業が治験依頼
- ・治験届の施設
- ・治験届、30日調査
- ・GCP
- ・副作用報告

## 製造販売業

- ・企業が承認申請
- ・治療施設は特定されない
- ・製造販売承認
- ・GVP、GPSP
- ・副作用報告

## 医療行為

- ・一施設内

# 開発方針の決定



# 1. 革新的医薬品等の開発方針について

基礎研究の成果等より設定された研究開発の目標に基づき以下を検討

- シーズの医療上の必要性の有無
- 既存治療法に対する優越性の有無
- 開発の成功確率、経費の高低
- 費用対効果等から産業化への適不適
- その他

赤字：開発の可否と主に関係、黒字：治験か臨床研究としての臨床試験かの判断と主に関係



目利き・船頭(できるだけ多くの新医薬品の開発あるいは審査の経験者)による判断が必要

# 医療上の必要性の評価基準

## 適応疾病の重篤性

- 1) 生命に重大な影響がある疾患
- 2) 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- 3) その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患

## 医療上の有用性

- 1) 既存の治療法が国内に存在しない
- 2) 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べ明らかに優れている



# 開発（臨床研究開発を含む）の場合

基礎研究の成果等より設定された研究開発の目標に基づき

- ・研究開発計画と方針の立案
- ・有効性と安全性を迅速に評価する方法の確立（新しい評価技術の開発）
- ・開発研究基盤の整備
- ・薬事規制等への対応
- ・その他（品質・規格試験や非臨床試験がどこまで必要かなど）



目利き・船頭が必要

# 治験と臨床研究としての臨床試験の一本化

## 利点

- 臨床試験を治験としてやり直す（二度手間）必要がなくなり、開発がより迅速化する可能性がある

## 課題

- 治験費用の負担を臨床研究者が行えるか  
最先端研究は、費用対効果等から産業化に不適あるいは適かどうか不明なものが多い  
(米国では国：NIHが費用援助)
- 被験者保護のための初回治験届調査をだれが行うか  
PMDAが行うと考えられるが、十分な体制にない

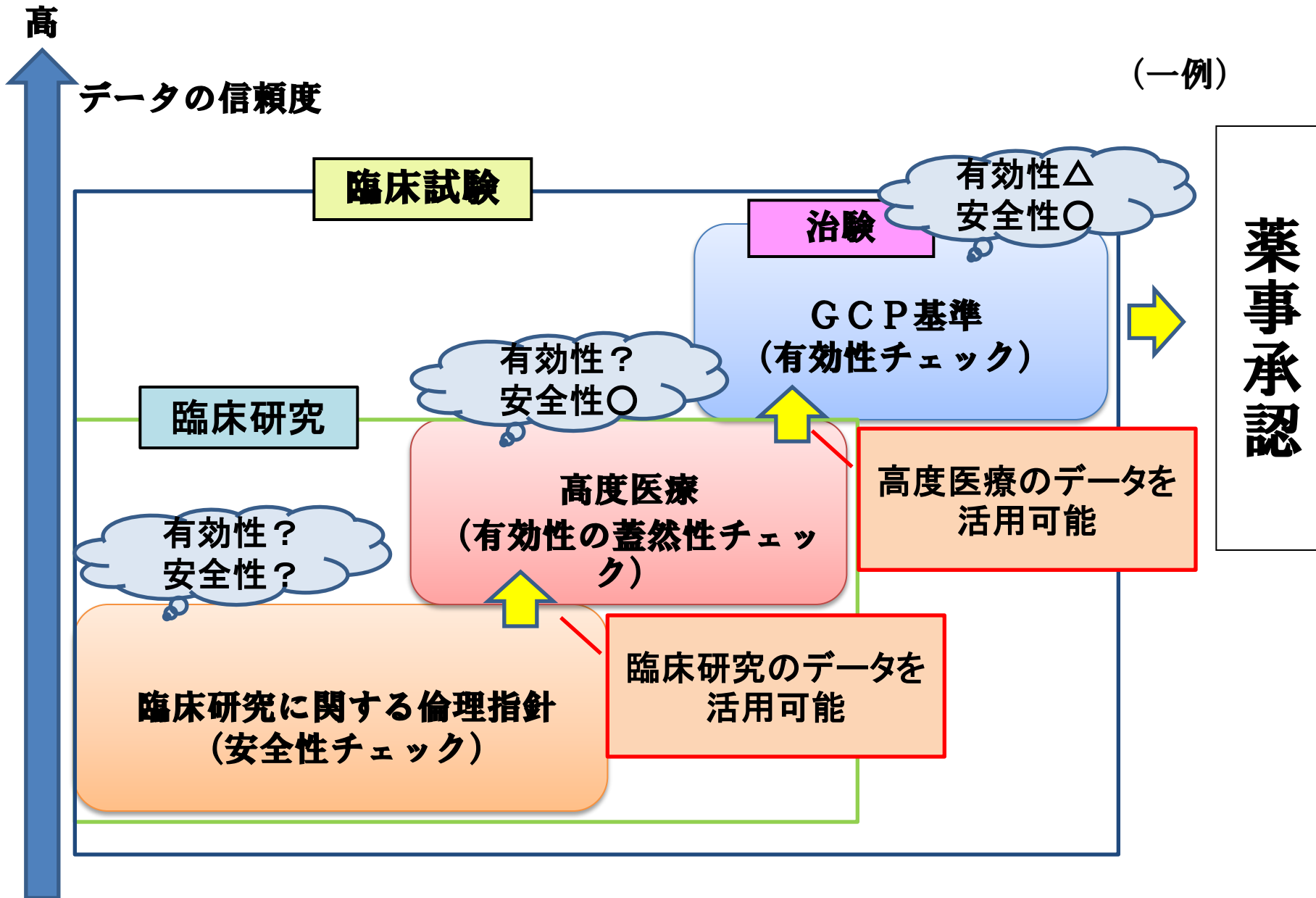
# 初回治験届出調査(第80条の2第3項)

前項の規定による届出をした者(当該届出に係る治験の対象とされる薬物につき初めて同項の規定による届出をした者に限る。)は、当該届出をした日から起算して30日を経過した後でなければ、治験の依頼をしてはならない。

この場合において、厚生労働大臣は、当該届出に係る治験の計画に関し保健衛生上の危害の発生を防止するため必要な調査を行うものとする。

**治験被験者の保護**

# 未承認医薬品（臨床研究）の薬事承認までの流れ



## 2. 品質・非臨床試験での問題 ①

### (治験薬)GMP適合治験薬

- ・ 開発機関がGMP適合施設を有する必要性の有無(CPCより細胞・組織の移動可能)
- ・ 品質・規格試験のデザイン

## 2. 品質・非臨床試験での問題 ②

### GLP適合非臨床試験

- ・ どのような試験が必要か？
  - ・ GLP適合施設を有する必要性の有無
- ☆ その他（品質・非臨床試験の結果に基づく開発方針の見直し必要性の有無等）



多くの新医薬品の開発・審査経験者による  
アドバイス必要

### 3. 臨床試験（治験での問題）

- 治験実施医療機関の治験実施体制の整備（治験デザイン、プロトコルの作成等を含む）
- 臨床試験の結果に基づく開発方針の見直し  
必要性の有無の判断



多くの新医薬品の開発・GCP査察経験者によるアドバイス必要（拠点病院等に治験支援の体制整いつつある）

有用な医薬品のシーズ(船荷)を最短で承認申請(目的地)に導く(到達させる)には、開発全体を統括するリーダー(船頭)と非臨床・臨床試験経験を有する支援組織(船、こぎ手)が必要

