

第 39 回腎臓セミナー・Nexus Japan プロシーディング

招請講演

医薬品の開発プロセスと PMDA

The role of PMDA in the new drug development process

篠原(三ツ木)加代

Kayo MITSUKI SHINOHARA

はじめに

多くの疾患に対して、既存治療の課題の克服のために新薬開発が行われており、C 型肝炎の抗ウイルス薬やがんなどに対する抗体医薬など、画期的な新薬が実用化されている。一方、腎臓領域では新薬開発が進まず、アンメットメディカルニーズが存在している¹⁾。

本稿では、医薬品の開発プロセスについて概説し、医薬品開発を担う規制当局である PMDA の業務を紹介する。なお、本稿は筆者個人の意見に基づいた概説であり、PMDA の見解を示すものではない。

PMDA とは

PMDA は独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) の略称で、平成 16 年 4 月 1 日に設立された。厚生労働省が所管する独立行政法人の一つで、主な業務は医薬品や医療機器の審査関連業務、安全対策業務、副作用などによる健康被害救済業務の 3 つである。

医薬品の開発プロセスについて

本邦で新しい医薬品を製造販売するためには、非臨床試験および臨床試験を実施後、それらの成績に基づいた申請資料を提出し、承認審査を受ける(図 1)。医薬品開発を目的とした臨床試験(治験)は、第 I 相、第 II 相、第 III 相など

の開発相に区分される。通常、第 I 相では健常成人を対象に薬物動態の検討が、第 II 相では少数の患者を対象に用量反応関係などの探索的検討が、第 III 相では多数の患者を対象に有効性の検証が行われる。臨床開発に移行した化合物のすべてが医薬品として承認されるわけではなく、臨床試験の成功率は低い。PMDA はすべての開発段階にかかわっており、そのうち本稿では承認審査業務と治験相談業務について紹介する。

PMDA での審査業務

承認審査では、疾患領域ごとに医学、薬学、獣医学、生物統計学などを専門とする審査員から成るチームが構成され、それぞれの専門的な観点から評価が行われる。審査の過程(図 2)では、外部専門家を含めて議論する機会(専門協議)も設定され、より専門的知見を集めた審査が行われる。また、非臨床試験の GLP (Good Laboratory Practice)、臨床試験の GCP (Good Clinical Practice) への適合性など、提出された資料の信頼性が検討される。PMDA での審査の結果、承認可能と判断された場合、厚生労働省の薬事・食品衛生審議会に諮問され、承認して差し支えないと判断されれば、厚生労働大臣により承認される。

審査は「医薬品医療機器等法」(以下、「薬機法」。以前の「薬事法」)に基づいて行われ、承認拒否事由(表 1)に該当しないことを確認する。また、PMDA の審査員の意識統一を図り、審査基準を明確にする目的で、「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」(表 2)を公表している。臨床試験の基本的な考え方は、ICH (医薬品規制調和国際会議)が作成した「医薬品開発における品質、非臨床及び

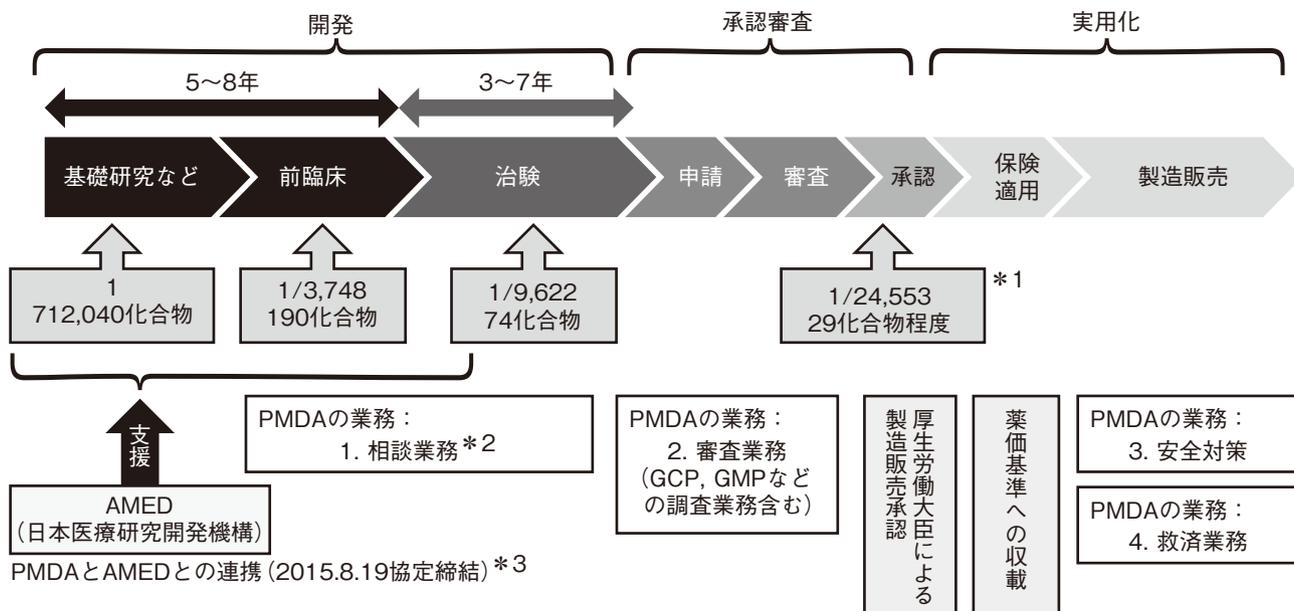


図1 医薬品の開発から実用化と PMDA のかわり

- *1：低分子化合物の数(出典：DATA BOOK 2016 日本製薬工業協会)
- *2：アカデミアや開発企業の治験，開発戦略に助言
- *3：1. AMED 委託研究は，PMDA の薬事戦略相談を活用(→出口戦略を見据えた研究の実施増)
 2. AMED 委託研究に関し，PMDA が評価委員として参画(→実用化の視点からの研究評価の質の向上)
 3. 相互に必要な情報を共有し効果的・効率的な業務を推進
 4. 定期的な会合の開催(進捗確認，改善策検討)

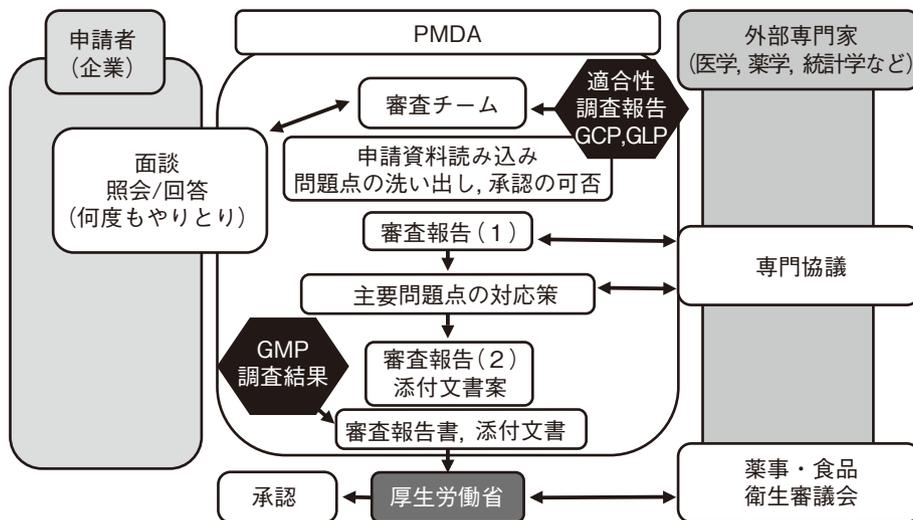


図2 新医薬品の承認審査の流れ

GMP：good manufacturing practice, 医薬品等の製造管理および品質管理に関する基準

臨床の評価に関する「ガイドライン」²⁾に基づいている。疾患によっては、厚生労働省によって取りまとめられた、臨床試験の実施および評価方法について疾患領域特有の標準的方針を示した臨床評価ガイドラインに基づく場合もある。

審査では、薬剤の臨床的位置づけを想定しながら、臨床試験で示された有効性(ベネフィット)と安全性(リスク)のバランスを考慮して承認の可否が判断される。承認可能と判断されれば、薬剤が医療現場で最適に使用されるように、

表1 医薬品医療機器等法 第14条第2項(承認拒否事由)

次の各号のいずれかに該当するときは、前項の承認は、与えない。

- 一(略)(申請者が適切な製造販売業の許可を受けていないとき)
- 二(略)(申請に係る医薬品等の製造所の許可を受けていないとき)
- 三 申請に係る医薬品、医薬部外品又は化粧品等の名称、成分、分量、構造、用法、用量、使用方法、効能、効果、性能、副作用その他の品質、有効性及び安全性に関する事項の審査の結果、その物が次のイからハまでのいずれかに該当するとき
 - イ 申請に係る医薬品又は医薬部外品が、その申請に係る効能又は効果を有すると認められないとき
 - ロ 申請に係る医薬品又は医薬部外品が、その効能又は効果に比して著しく有害な作用を有することにより、医薬品又は医薬部外品として使用価値が無いと認められるとき
 - ハ イ又はロに掲げる場合のほか、医薬品、医薬部外品又は化粧品として不適当として厚生労働省令で定める場合に該当するとき
- 四(略)(政令で定める医薬品等について製造所における製造管理・品質管理の方法が適切でないとき)

表2 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(平成20年4月17日公表)

承認可能な医薬品の一般原則

- 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

用法・用量、効能・効果、添付文書での注意喚起、市販後の調査計画が検討される。審査結果は薬剤ごとに「審査報告書」として公表され、審査の過程で生じた論点や有効性および安全性に関するPMDAの見解を示している。

市販後には、患者背景の多様化、投与期間の長期化、多様な診療科の医師による使用などが想定され、承認前の段階での安全性の評価には限界があることから、市販後における安全性に関する情報収集や適正使用推進のために必要な情報提供が重要である。PMDAは市販後の副作用などについて情報を収集し、対応が必要な場合には「安全性情報」として周知する。また、安全性に関するリスク最小化計画を事前に立案する方策を取り入れ、更なる安全性確保を図っている。

従来、欧米で承認されている医薬品が本邦において未承認で国民に提供されていない状態である「ドラッグ・ラグ」の解消が大きな課題であった。ドラッグ・ラグは、1)国内での開発着手の遅れや試験実施期間の長期化のために申請に至るまでの遅れ(開発ラグ)と、2)国内での申請後、審査期間が長期化し承認に至るまでの遅れ(審査ラグ)、の2つの要因から成る。ドラッグ・ラグの解消に向けてさまざまな取り組みが行われ、審査期間の短縮にはPMDAの審査員の増員などの承認審査の体制の強化が行われた。審査期間

(80パーセント値)の目標値は通常品目で12カ月、優先品目で9カ月とされ、2016年の総審査期間は米国食品医薬品局(FDA)や欧州医薬品庁(EMA)より短く、審査ラグはほぼ解消した³⁾。しかし、開発ラグは不変であり、短縮のための取り組みが重要である。

PMDAの相談業務

対面助言と呼ばれる任意の相談制度で、目的に応じて種々の相談枠がある。医薬品開発を効率化し、開発ラグの短縮を目指すだけでなく、開発の過程で審査に必要な情報が得られるように、PMDAと事前に合意して試験を計画することで円滑な承認審査に役立つ。

本邦では、大学・研究機関、ベンチャー企業などが有望なシーズ(医薬品等の候補となる物質など)を創製しても、国内での開発方法がわからず、海外で開発が先行し、国内の開発着手が遅れることが問題とされている。薬事戦略相談では、大学・研究機関、ベンチャー企業を対象に、適切に非臨床試験のパッケージを構築し、主にPOC(proof of concept)試験(前期第II相試験)に至るまでに必要な試験計画策定などについて助言を行っている(図3)。開発状況に応じて基本的な内容から助言が受けられる体制となってお

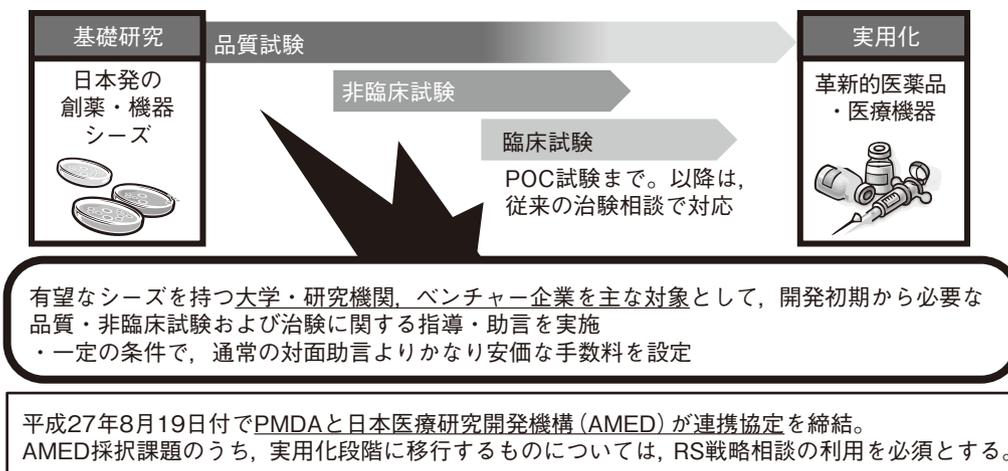


図3 RS 戦略相談

RS : Regulatory Science(レギュラトリーサイエンス)

表3 臨床試験デザインにおける主な議題

①試験目的	試験の実施目的は明らかにされているか、探索的試験か検証的試験か、など
②対象集団	被験者の選択基準・除外基準は適切か、安全性が担保できる対象か、評価に適した対象か、市販後に実際に医療現場で使われることが想定される患者と乖離がないか。
③評価項目(有効性・安全性)	臨床的に意味のある評価指標か、真のエンドポイントとの関係は明らかか、など
④観察期間(有効性・安全性)	有効性を評価する期間は臨床的に適切か、安全性の評価に十分な観察期間か。
⑤用量・用法	設定の根拠は適切か、など
⑥対照群の設定・盲検性	単群試験か比較試験か、対照薬は何か、既存治療を反映した適切な対照か、比較に意味はあるか、など
⑦統計的設定	症例数・検定法などは適切か、など

り、一定の条件下で安価な手数料が設定(事前面談、RS 総合相談では無料)されていることから、積極的に利用することで、早期段階から承認申請に至るまでの出口戦略を見据えた開発を進めることが可能である。腎臓領域では企業が開発を進めない希少疾患が多く、大学などで医薬品・医療機器シーズが多く創製されていることから、薬事戦略相談を利用した医師主導治験の推進などが、アンメットメディカルニーズ解消に役立つと思われる。

対面助言で具体的に議論になる内容には、非臨床結果(品質、毒性など)、開発対象、開発戦略、臨床試験デザインなどがある。ここでは、医師主導治験についての薬事戦略相談で議論になる場合が多い臨床試験デザインについて、主に論点となる項目をあげる(表3)。誌面の制約から

詳細な説明は省略するが、得られた治験成績から、次に実施する治験の方向性が決められるように、承認申請の段階で臨床試験結果全体から、臨床的意義、効能・効果、用法・用量が説明できるように留意して助言を行っている。一方、希少疾患では決まった開発方針がなく、手探りで進めざるをえない場合もある。その疾患のエキスパートである治験責任医師の知見が重要であり、対面助言を頻繁に利用して、PMDA との連携を密にすることが勧められる。

今後の展望

PMDA では、開発ラグの縮小を目指して、医薬品開発の効率化を進めている。なかでも、腎臓領域に関係が深いと

表 4 医療上の必要性が高い未承認・適応外薬検討会議

ドラッグ・ラグが問題になっている薬剤について、医療上の必要性の評価、承認のために必要な試験の有無・種類の検討などを行う。

●未承認薬・適応外薬：欧米など6カ国(米、英、独、仏、加、豪)のいずれかの国で承認
(適応外薬では、承認がなくても、一定のエビデンスに基づき特定の用法・用量で広く使用されている)

●未承認薬迅速実用化スキーム対象品目

欧米など6カ国(米、英、独、仏、加、豪)のいずれの国でも未承認だが、一定の要件(医師主導の国内第Ⅲ相治験を実施、先進医療Bで一定の実績、優れた臨床試験成績が論文で公表、のいずれか1つ)を満たしている*。

以下が確認され、「医療上の必要性が高い」と判断された場合

●重篤な疾患で、国内に治療法がない、または国内外の臨床試験(臨床研究を含む)において有効性・安全性が既存の治療法に比べて明らかに優れている、または海外で標準的治療に位置づけられており、国内でも有用性が期待できる。

●未承認薬迅速実用化スキーム対象品目の場合、国内に治療法がない、または国内外の臨床試験において有効性・安全性などが既存の療法と比べて明らかに優れている。

*：オーファン医薬品指定要件を満たす見込みがある場合は、必ずしも該当しなくてよい。

思われる取り組みを紹介する。

1)臨床開発ガイドラインの作成

腎臓領域の新薬開発では、臨床試験の有効性評価にハードエンドポイント(末期腎不全、血清クレアチニンの2倍化など)を求められる場合が多く、大規模試験が必要であり、開発のハードルが高いことから開発が進まないことが問題であった。FDA、EMAが代替エンドポイント(eGFRの低下)で評価可能と判断したことに合わせて、本邦でも適用可能か検討するために、「腎臓領域における慢性疾患に関する臨床評価ガイドライン」の作成が平成28年9月から日本医療研究開発機構(AMED)の班研究として開始され、PMDAも研究分担者となっている。慢性腎臓病全体を対象としており、腎臓領域の新薬開発の促進が期待される。

2)国際関係業務

近年、医薬品開発は国内にとどまらず、国際共同治験が数多くなされている。PMDAでは国際共同治験の実施を推進しており、「国際共同試験に関する基本的考え方について」⁴⁾およびその参考事例⁵⁾を発出し、実施に際しての留意事項を示すことで開発の効率化に努めている。国際共同治験の実施により、本邦単独では実施が困難な心血管イベントなど、ハードエンドポイントを検証する大規模臨床試験での評価や、希少疾患では本邦単独で行うより多くの患者を対象にすることで充実したデータの収集が可能であり、希少疾患が多い腎臓領域には特に有用と考える。

海外と共同で開発していくために、国際関連業務は重要性を増している。「PMDA国際戦略2015」に基づき、欧米やアジア諸国などとの連携を強化し、ICHなどを通じた国際調和活動に参画している。さらに諸外国への情報発信、PMDA内にアジア医薬品・医療機器トレーニングセンターを設置し、海外規制当局からの研修生の受け入れおよび

PMDAから海外への派遣など、さまざまな国際活動を積極的に行っている。

3)医療上の必要性が高い未承認薬・適応外薬検討会議

医療現場から必要性が高いと要望が出された未承認薬・適応外薬について、医療上の必要性の評価、公知申請の該当性、承認のために追加に必要な試験の検討を行う。適用の条件を表4に示す。医療上の必要性が高いと判断された場合は、製薬企業に開発が要請され、適応外薬の場合は公知申請される。未承認薬または適応外薬で公知申請にはエビデンスが不十分と判断された場合は、開発要請された企業(未承認薬の場合は開発企業を募集)によって治験が行われ、承認申請後に実用化される。未承認薬または適応外薬では海外で使用されていることが条件だが、海外未承認の薬剤の早期実用化を目指して、未承認薬迅速実用化スキームが実施された。海外での開発がベンチャー企業による場合など国内開発企業を見つけるのに時間を要する場合には、臨床研究中核病院で医師主導治験や先進医療Bを行うことが可能であり、企業治験を早く開始できるようにするとともに、医師主導治験や先進医療B(信頼性が確認された場合)の結果を審査に利用可能とすることで、より迅速な実用化を目指している。

前述の制度は企業による新薬開発が進まないことが問題となっている腎臓領域には有用と考える。腎臓領域では、本制度の公知申請によってリツキシマブ(多発血管炎性肉芽腫症および顕微鏡的多発血管炎)、ミコフェノール酸モフェチル(ループス腎炎)が実用化されているが、いずれも日本腎臓学会からの要望ではなく、当該学会から要望があることを期待している。

4)先駆け審査指定制度

本邦で世界に先駆けて開発され、早期の治験段階で著明

世界に先駆けて、革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品を日本で早期に実用化すべく、日本での開発を促進する「先駆け審査指定制度」を創設する。

指定基準

- 画期的な治療方法の一刻も早い実用化が求められている疾患などを対象とした医薬品などについて、以下の2要件を基に指定
 1. 世界に先駆けて日本で開発され、申請が計画されること（開発初期からPMDAの相談を受けていることが望ましい）
 2. 作用機序などの非臨床試験データおよび開発初期（第Ⅰ期から前期第Ⅱ期まで）の臨床試験データから、既存の治療法に比した大幅な改善など、対象疾患にかかわる著明な有効性が見込まれること

指定制度の内容 : 承認取得までの期間の短縮に関するもの : その他開発促進に関する取り組み

<p>①優先相談 〔2カ月→1カ月〕 ●相談者との事前のやりとりを迅速に行い、資料提出から治験相談までの期間を短縮</p>	<p>②事前評価の充実 〔実質的な審査の前倒し〕 ●事前評価を充実させ、英語資料の提出も認める。</p>	<p>③優先審査 〔12カ月→6カ月〕 ●総審査期間の目標を6カ月に ※場合によっては第Ⅲ層試験の結果の承認申請後の提出を認め、開発から承認までの期間を短縮</p>
<p>④審査パートナー制度 〔PMDA版コンシェルジュ〕 ●審査、安全対策、品質管理、信頼性保証など、承認までに必要な工程の総括管理を行う管理職をコンシェルジュとして設置</p>		<p>⑤製造販売後の安全対策充実 〔再審査期間の延長〕 ●再審査期間の延長を含めた製造販売後の安全対策、海外への情報発信、学会との連携などの充実</p>

指定手続

1. 申請者が審査管理課に申請し、PMDAの評価を受け、60日以内に指定の可否を通知
2. 審査管理課が申請者に指定の申請を打診し、申請があった場合、PMDAの評価を受け、30日以内に指定の可否を通知

図 4 先駆け審査指定制度

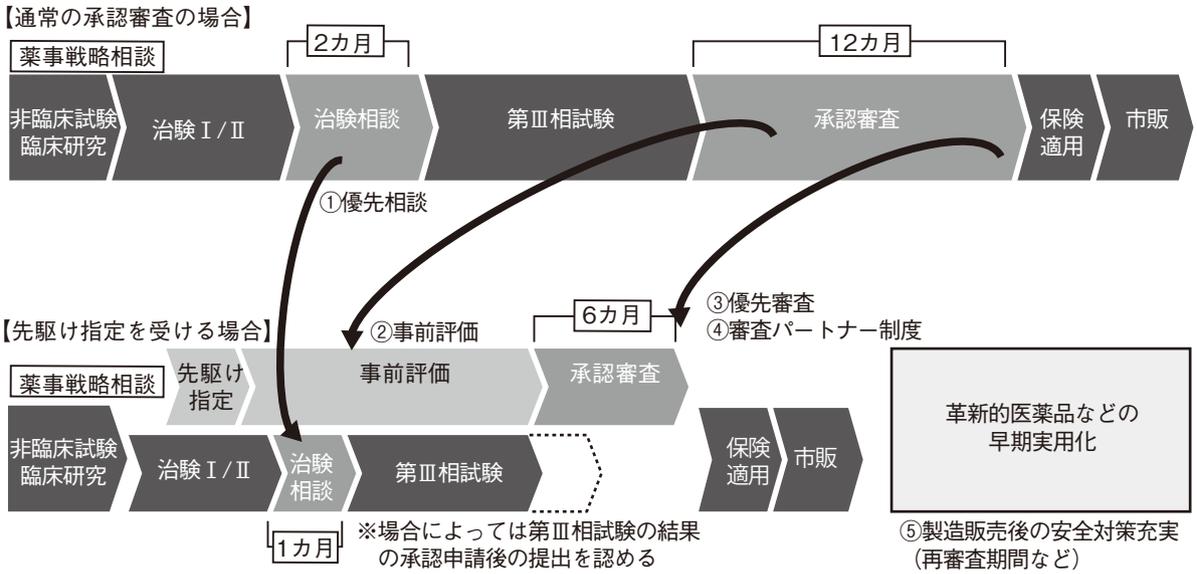


図 5 先駆け審査指定制度のイメージ

な有効性が見込まれる医薬品などを指定し、各種支援による早期の実用化を目指す制度である。指定基準は図 4 の通りであり、対象は治療薬に限定している。指定を受けた場

合は、開発段階から市販後まで優先的な取り扱いを受ける(図 5)。本邦発の革新的医薬品が海外で使用されることで、本邦の医薬品産業の国際競争力の強化を目指す。また、大

学、ベンチャー企業などのシーズが指定されることで、開発支援の強化、産学連携の貢献もなされる。

おわりに

本稿では、医薬品開発のプロセスとPMDAの業務について概説した。科学性の高い臨床試験を実施するためには、製薬企業だけでなく、対象疾患に関する臨床評価の考え方に精通する臨床現場の医師や臨床研究者のより積極的な協力が不可欠である。新たな治療薬が開発され、医療環境が向上することが期待される。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文献

1. 平成 27 年度日本医療研究開発機構研究費(創薬基盤推進研究事業) 国内基盤技術調査報告書. 60 疾患の医療ニーズ調査と新たな医療ニーズⅡ【分析編】. 2015.
2. (独)医薬品医療機器総合機構. ICH 医薬品規制調和国際会議. ガイドライン <https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0070.html>(参照 2017-9-10).
3. <http://www.cirsci.org/wp-content/uploads/2017/04/ICH-Approval-times-CIRS-Briefing-62-FINAL-18042017.pdf>
4. 「国際共同治験に関する基本的考え方」について 平成 19 年 9 月 28 日. 薬食審査発第 0928010 号. 2007.
5. 「国際共同治験に関する基本的考え方(参考事例)」について 平成 24 年 9 月 5 日. 事務連絡. 2012.