

将来の承認審査の視点

独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)

新薬審査第五部

清原 宏真

本日のお話

- 国等の動き
- 審査の視点

本講演は、講演者の個人的見解に基づくものであり、
(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)の公式見解を示すものではありません。

先駆け審査指定制度

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、世界に先駆けて開発され、早期の治験段階で著明な有効性が見込まれる医薬品等を指定し、各種支援による早期の実用化（例えば、医薬品・医療機器では通常の半分の6か月間で承認）を目指す「先駆け審査指定制度」を平成27年4月1日に創設。

指定基準

※医薬品

1. **治療薬の画期性**: 原則として、既承認薬と異なる作用機序であること(既承認薬と同じ作用機序であっても開発対象とする疾患に適応するのは初めてであるものを含む。)
2. **対象疾患の重篤性**: 生命に重大な影響がある重篤な疾患又は根治療法がなく社会生活が困難な状態が継続している疾患であること。
3. **対象疾患に係る極めて高い有効性**: 既承認薬が存在しない又は既承認薬に比べて有効性の大幅な改善が期待できること。
4. **世界に先駆けて日本で早期開発・申請する意思**(同時申請も含む。)

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組

①優先相談

[2か月 → 1か月]

- 資料提出から治験相談までの期間を短縮。

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。

③優先審査

[12か月 → 6か月]

- 総審査期間の目標を、6か月に。
※場合によっては第Ⅲ相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

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、信頼性保証等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。

⑤製造販売後の安全対策充実

[再審査期間の延長]

- 通常、新有効成分含有医薬品の再審査期間が8年であるところを、再審査期間を延長し、最長10年までの範囲内で設定する。

医薬品の指定品目一覧(抗悪性腫瘍薬)

○第1回指定(平成27年10月27日:6品目中2品目) ※1品目は指定要件逸脱

品目名	予定効能・効果	申請者
ASP2215	初回再発又は治療抵抗性のFLT3遺伝子変異陽性急性骨髄性白血病	アステラス製薬(株)

○第2回指定(平成29年4月21日:5品目中2品目)

品目名	予定効能・効果	申請者
SPM-011	・再発悪性神経膠腫 ・切除不能な局所再発頭頸部癌並びに局所進行頭頸部癌(非扁平上皮癌)	ステラファーマ(株)
ニボルマブ(遺伝子組換え)	胆道癌	小野薬品工業(株)

○第3回指定(平成30年3月27日:6品目中3品目)

品目名	予定効能・効果	申請者
MSC2156119J	MET エクソン14スキッピング変異を有する進行(IIIB/IV期)非小細胞肺癌	メルクセローノ(株)
Trastuzumab deruxtecan	がん化学療法後に増悪したHER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌	第一三共(株)
Entrectinib	前治療後に疾患が進行又は許容可能な標準治療がないNTRK 融合遺伝子陽性の局所進行又は遠隔転移を有する成人及び小児固形がん患者の治療	Ignyta

医薬品の条件付き早期承認制度に係るPMDAの対応について

制度の趣旨

重篤で有効な治療方法が乏しい疾患の医薬品で、患者数が少ない等の理由で検証的臨床試験の実施が困難なものや、長期間を要するものについて、承認申請時に検証的臨床試験以外の臨床試験等で一定程度の有効性及び安全性を確認した上で、製販後に有効性・安全性の再確認等のために必要な調査等を実施すること等を承認条件により付与する取扱いを整理・明確化し、重篤な疾患に対して医療上の有用性が高い医薬品を早期に実用化する。

通常の承認審査

探索的
臨床試験※1等

検証的
臨床試験※2

承認申請
審査

承認

副作用報告
製造販売後調査

※1 少数の患者に医薬品を投与し、医薬品の有効性、安全性を検討し、用法・用量等を設定するための試験

※2 多数の患者に医薬品を投与し、設定した用法・用量等での医薬品の有効性・安全性を検証する試験

条件付き早期承認制度

探索的
臨床試験※1等

承認申請
審査

承認

副作用報告
製造販売後調査

承認条件を付与

- (例)・製販後の有効性・安全性の再確認
(リアルワールドデータ活用を含む)
- ・適正使用に必要な場合は施設等要件の設定 等

通常の対面助言

制度の適用可能性、申請
データパッケージの相談

条件付き早期承認品目該当性相談

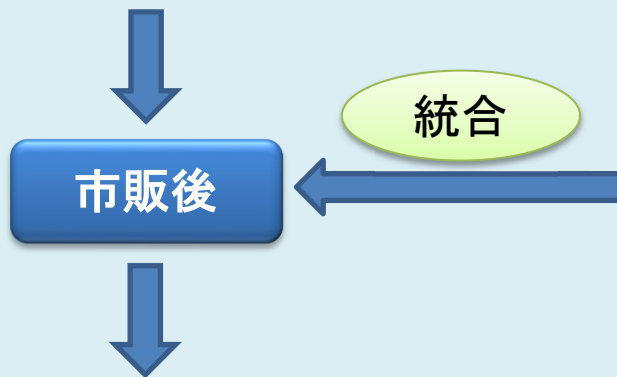
条件付き早期承認制度の該当性報告書の作成
(目的:申請後の指定手続を迅速に進める)
製販後の調査内容についても評価に着手

H29.11.1から
新設

「医療情報の活用における信頼性の考え方」 に関する検討

市販後の電子診療情報活用 (MID-NET、レセプト、DPC、電子カルテ等)

<業界・PMDAのプロジェクトチーム>



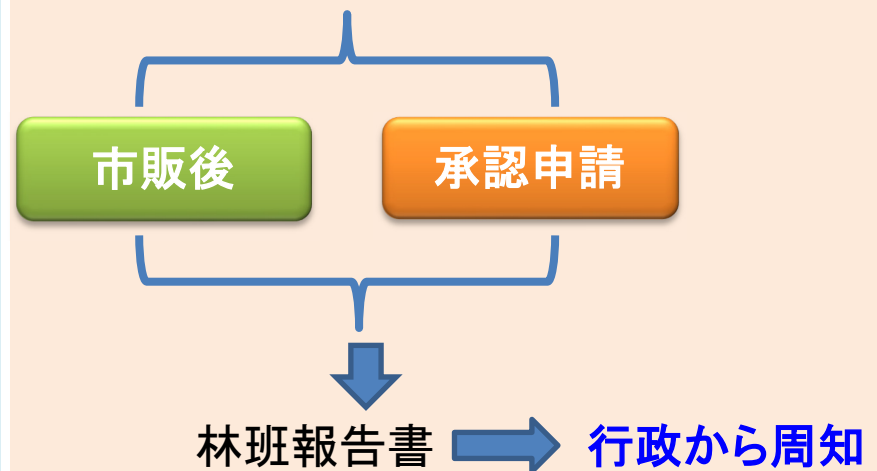
○ 製造販売後データベース調査における
信頼性確保に関する留意点(通知)

○ GPSP省令改正

→ 10.26公布、H30.4.1施行予定

承認申請資料等への レジストリの活用(CIN)

<林班 ↔ PMDA/MHLW>

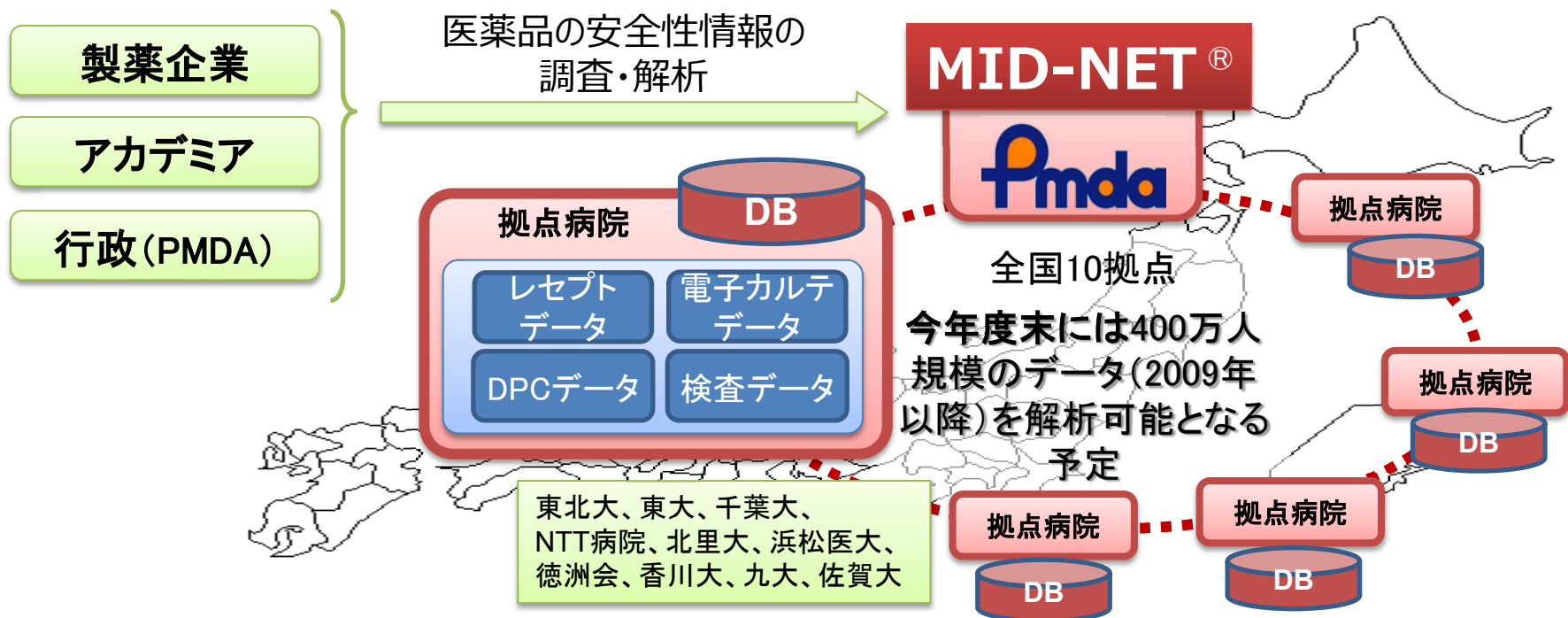


ICH E8/E6見直し

適宜
改訂

医療情報データベース基盤整備事業について

- ◆ 電子カルテ等の医療情報を大規模に収集・解析を行う**医療情報データベース「MID-NET®」**をPMDAに構築。ビッグデータの活用により、**医薬品等の安全対策の高度化を推進**。
- ◆ 平成30年度より**行政・製薬企業・アカデミア**による**利活用**が可能な、MID-NET®の本格運用を開始。



- これまでの副作用報告制度では把握できなかった**副作用の発現頻度**を評価できるようになる。
⇒ 例えば、他剤との副作用頻度の比較や、経時的な変化の追跡が可能
- リアルワールドを反映した副作用・投与実態等を**迅速・低コスト・能動的に収集**できるようになる。

MID-NET[®]利活用の概要

【利活用の目的】

- ① 医薬品の市販後安全監視やリスクベネフィット評価を含めた安全対策 ② 公益性の高い調査・研究

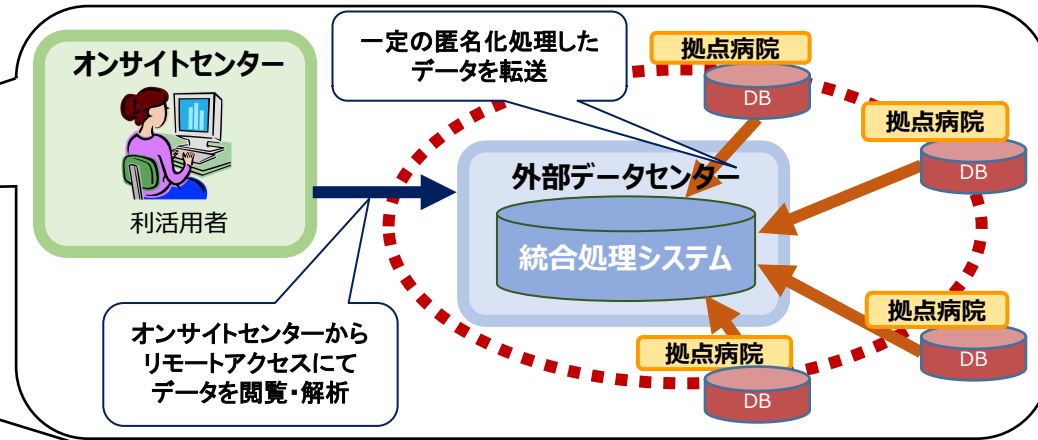
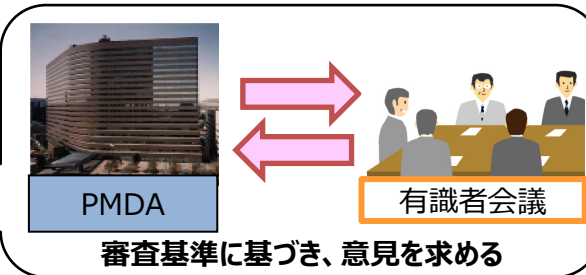
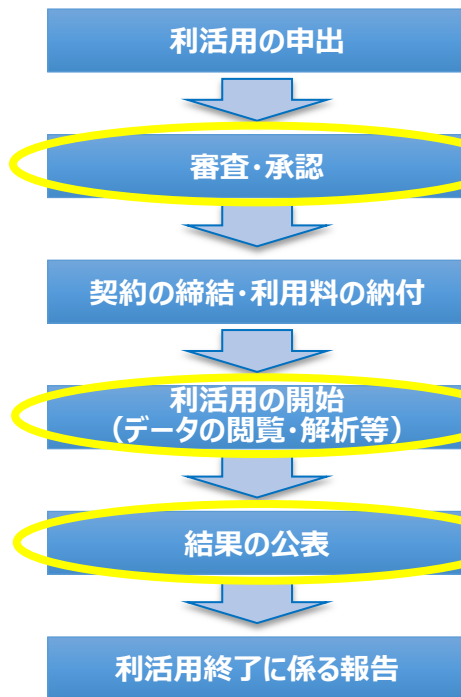
【利用料の設定】

運営経費は利活用者による利用料としての負担を原則とし、年間の運営経費を利活用見込み件数で割ることにより、利用料を設定。

製造販売後調査	製造販売後調査以外 (分析用データセット利用あり)	製造販売後調査以外 (分析用データセット利用なし)
42,123,000 円/品目	21,061,500 円/調査	10,820,000 円/調査

※「医療情報データベースの運営等に関する検討会」最終報告書（平成29年8月21日厚生労働省公表）で示された試算

（利活用の流れ）



利活用結果は原則公表（公表基準を設定し、公表予定資料をPMDAが事前に審査）

MID-NET®利活用に向けた取組み

1. MID-NET®ホームページの開設(平成29年11月1日)

URL: <http://www.pmda.go.jp/safety/mid-net/0001.html>

平成30年度からの本格運用(製薬企業等の利活用を含む)の開始に向け、関連学会、研修会等において、MID-NET®の概要、特性等について講演を行ってきたところ。一方、MID-NET®に係る情報を一元的に発信するための場がなかったことから、PMDAのホームページにMID-NET®の特集ページを開設した。今後も適宜情報を更新していく予定

<提供している情報>

1. MID-NETの概略や意義
2. MID-NET利活用者向け情報
 - ✓ 利活用の範囲やデータベースの特徴
 - ✓ 利活用手順
 - ✓ 利活用を検討するための参考情報
 - ✓ 研修・講演等
 - ✓ 関連制度・通知等
 - ✓ よくあるご質問

- 分析用データセットのデータ項目
- 採用標準コード一覧
- 標準コード付与検査項目一覧
- 取込み対象データ (SS-MIX2、レセプト・DPC)
- 患者年齢別分布、傷病分類別分布、薬効分類別分布 (拠点合計)
- 薬剤別集計、傷病別集計、検査別集計 (拠点合計) 等

2. MID-NET運用開始記念シンポジウムの開催(平成30年2月26日)

- 700人規模の製薬企業等の関係者に参加いただき、関係者らの講演等や30年度本格運用開始後の利活用申出のルールなどを説明

【PMDA科学委員会】

科学委員会(親委員会)の活動状況

- 第3期科学委員会(親委員会)は、22名体制で平成28年4月から活動開始
- 第3期の初回にあたる第16回科学委員会(平成28年5月27日)を契機に、親委員会は計9回(うち1回は書面開催)開催され、各専門部会の活動状況を随時報告
- 各専門部会においては、「議論の取りまとめ報告書(案)」を作成

専門部会の活動状況

① 希少がん対策専門部会(部会長:上田龍三、副部会長:後藤俊男)

第1回(平成28年10月19日)、第2回(平成28年12月9日)、第3回(平成29年2月17日)、第4回(平成29年4月28日)、第5回(平成29年6月30日)、第6回(平成29年8月18日)、第7回(平成29年10月16日)

② 医薬品開発専門部会(部会長:井上純一郎、副部会長:今泉祐治)

第1回(平成28年12月19日)、第2回(平成29年2月13日)、第3回(平成29年4月10日)、第4回(平成29年5月31日)、第5回(平成29年7月4日)、第6回(平成29年8月4日)、第7回(平成29年12月27日(予定))

③ AI専門部会(部会長:光石衛、副部会長:大江和彦)

第1回(平成29年1月13日)、第2回(平成29年3月23日)、第3回(平成29年4月20日)、第4回(平成29年5月24日)、第5回(平成29年7月19日)、第6回(平成29年10月6日)

PMDAレギュラトリーサイエンスセンターの設置

- PMDAでは、これまで、科学委員会の設置、連携大学院、包括的連携協定や横断的基準等作成PT等により、医薬品、医療機器、再生医療等製品の品質、有効性及び安全性を科学的知見に基づき適正かつ迅速に予測、評価及び判断するためのレギュラトリーサイエンスを推進



- 上記に加え、これまで利用が困難であった、承認申請資料に係る電子データや電子診療情報等のいわゆるリアルワールドデータ(MID-NET®)を含む品質、有効性及び安全性に係る科学的知見を収集し、それを積極的に活用することで、
 - ① 承認審査及び安全対策の質を向上させるとともに、
 - ② 科学的エビデンスをPMDAが積極的に発信し、ガイドライン等を発出することで革新的医薬品、医療機器及び再生医療等製品の日本における開発時の相談から承認審査、安全対策まで一貫した予測、評価及び判断の科学的根拠に基づく支援に資するため、平成30年度にレギュラトリーサイエンスセンターを設置する。

※ 日本再興戦略2016(平成28年6月2日閣議決定)(抄)

IV 日本発の優れた医薬品・医療機器等の開発・事業化、グローバル市場獲得・国際貢献

② クリニカル・イノベーション・ネットワークの構築等によるイノベーション推進

さらに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)においては、薬事戦略相談による実用化促進のための支援を強化するとともに、臨床試験成績等のビッグデータを活用し、データ解析等による新たな薬効評価の指標・手法の開発やガイドライン作成等とそれを通じた企業による開発促進の実現に向けて、本年度から試行的に取組を開始した上で、2018年には本格的な取組を行うレギュラトリーサイエンスセンターを設置する。その取組を踏まえ、MID-NETの診療データ及びNC等の疾患登録情報の解析や、企業や医療機関でのMID-NETの活用促進を通じて、安全対策の強化を図る。



平成29年(2017年)10月2日に「レギュラトリーサイエンスセンター設立準備室」を設置し、平成30年度(2018年度)に設置するレギュラトリーサイエンスセンターの体制についての検討を本格化



がんゲノムに関する国の取り組み

2007.4 がん対策基本法施行

2007.6 がん対策推進基本計画策定

2012.6 がん対策推進基本計画策定(第2期)

※ 2017.3 第3期計画閣議決定

2012.12- がん診療提供体制のあり方に関する検討会

2016.10 議論の整理

がんのゲノム医療(今後の方向性)

- 得られたゲノム情報を、がん対策の重要な課題である希少がん、難治がん、小児がん対策にも資するよう、研究や臨床現場に還元できるような一元的なデータベースの整備を検討する必要がある。

2017.3.27-6.27 がんゲノムコンソーシアム懇談会

2017.10.18 がんゲノム医療中核拠点病院等の指定要件に関する報告書

2018.4- がんゲノム医療中核拠点病院(11)、同連携病院(100)

がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会 報告書の概要

～国民参加型のがんゲノム医療～

現状

- ゲノム解析が医療で可能な時代が到来
- 効果の乏しい治療を防ぐ医療の効率化が必要
- 海外ではがんゲノム医療・研究を一体的に推進

今後の方向性

- 全ゲノム検査等の実施・活用によりがん撲滅を目指す
- 質の確保されたデータを収集・管理・活用
- 体制の整った中核拠点でゲノム診療を実施

新たに必要な機能・役割

<p>① がんゲノム医療中核拠点 (仮)</p>	<p>厚労省が指定</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○中核的拠点となる医療機関を指定しがんゲノム診療を実施 ○症例数、遺伝カウンセリング・臨床試験体制等を要件 ○平成29年度中に厚労省が指定 	<p>がんゲノムコンソーシアム連絡協議会</p> <ul style="list-style-type: none"> ○関係者が運営に参画 ○事業者等を公平に審査・認定 ○国等に意見具申
<p>② がんゲノム情報管理センター (仮)</p>	<p>公的機関が関与</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○データヘルス戦略に位置付いた効率的なシステム ○患者や企業等の受益者がコストを負担 ○きめ細かな患者・国民対応を可能とする体制 ○治験・臨床研究情報の収集、患者等への提供 ○データ分析に基づく研究提言や企業等へのデータ移譲 	
<p>③ ゲノム解析 がん知識データベース</p>	<p>民間委託</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○症例を集約し、ゲノム解析の質と効率性を確保 ○技術進展に応じ、常に優れた事業者を認定 ○日本人データに基づく知識データベースを構築 ○知識DBサービス事業者を認定・育成し、アジアに貢献 	
<p>④ 戦略的な研究開発推進</p>	<p>大学等</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○リキッドバイオプシー等、高精度の再発フォローアップ ○免疫チェックポイント阻害剤などの効果予測因子の開発 ○革新的新薬・効果的な免疫療法開発 	

がんゲノム医療推進コンソーシアムの体制と役割

がんゲノム医療推進コンソーシアム

コンソーシアムの
方向性決定

連絡協議会

- ・ がんゲノム医療の第三者的な立場での科学的評価
- ・ 評価に基づく、方向性の策定及び厚生労働省等への意見具申
- ・ 国民からの意見募集及びがんゲノム医療普及のための活動

学会等

規制当局

患者・国民

②がんゲノム情報管理センター（仮称）

- ・ データの標準化、収集・管理
- ・ 医療機関、研究機関、企業等との契約
- ・ 患者データ管理・相談窓口

情報集約
・管理

ゲノム解析情報
臨床情報DB

治験等情報

企業等

- ・ 医薬品開発
- ・ 医療機器開発

④大学等研究機関

- ・ リキッドバイオプシー※1、効果的な免疫治療※2等の戦略的な開発推進

③ゲノム解析事業者（民間）

- ・ 質と効率性の確保されたゲノム解析

情報
登録

技術的
支援

委託契約

③がんゲノム診療 支援事業者（民間）

がん知識
データベース

①「がんゲノム医療中核拠点」

（医療機関より指定）

- ・ 質の確保されたNGS検査（外注可）
- ・ 検査結果解釈の付与
- ・ 遺伝カウンセリング実施・支援
- ・ 治験・臨床試験への紹介、実施
- ・ 適切な臨床等情報収集・管理・登録

委託契約

HAiC

人工知能開発
環境サービス

患者紹介
検体・情報送付

結果送付
診療支援

がん診療連携拠点病院等

※1：がん組織でなく血液でのがんゲノム診断
※2：生体の免疫機能に作用しがん細胞を傷害する治療

本日のお話

- 国等の動き
- 審査の視点

承認審査の視点

薬事承認の基本

- ・有効性 > 安全性

有効性は？

- ・臨床効果が本当にあるのか？
自然に逆らう現象は薬の効果と考えられる
自然経過の遅延は要因が様々考えられる
- ・臨床上の位置づけは？

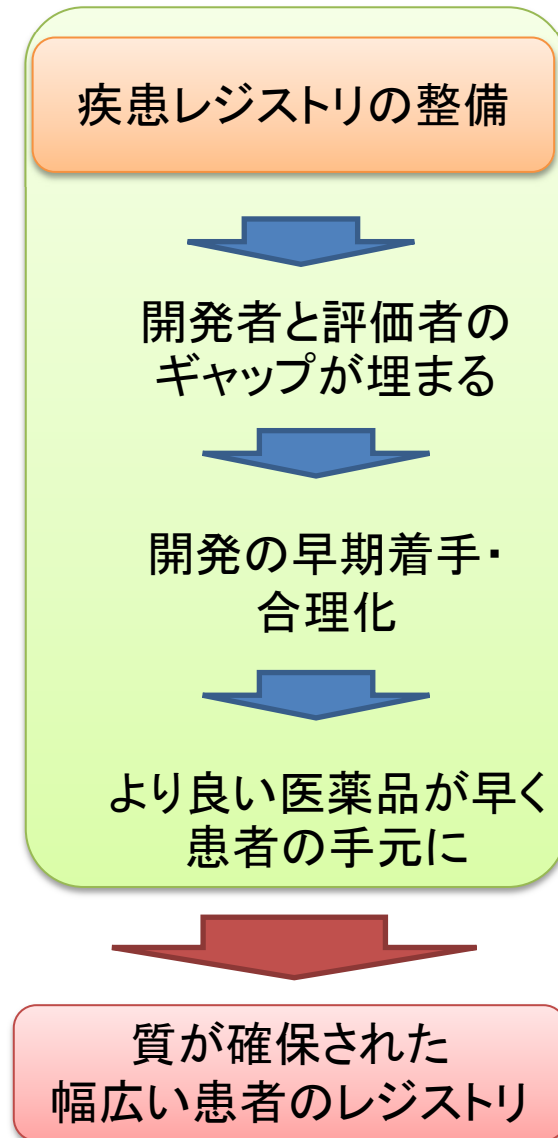
安全性は？

- ・収集・評価には一定の限界がある
- ・これまでの発症率・重篤性

有効性と安全性のバランスは？

- ・適正使用

→ 特に希少癌は？ 希少フラクションは？





ご静聴ありがとうございました

戸山公園 (箱根山地区) 案内図