

「先駆け審査指定制度」の経験について

事例紹介1: ギルテリチニブ

第29回 抗悪性腫瘍剤開発フォーラム



山野井 龍彦
薬事部
アステラス製薬株式会社
2020年6月27日

本日の内容

- I はじめに
- II 制度の概要
- III 品目の概要
- IV 先駆け総合評価相談対応・審査対応
- V Points to consider
- VI 結語

はじめに

先駆け審査指定制度とは

先駆け審査指定制度とは

厚生労働省が2014年に作成した「先駆けパッケージ戦略」の1つ

革新的医薬品の実用化を促進する ～ 世界に先駆けて医薬品等の実用化を図る

- ・重点施策I 先駆け審査指定制度
- ・重点施策II 未承認薬迅速実用化スキーム

革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品の日本における早期の実用化を目的として、その開発を促進するために「先駆け審査指定制度」を創設することとされた。

「日本再興戦略 改訂2014」において、世界に先駆けた革新的医薬品等の実用化の推進を図る施策として掲げられている。

参照：

「日本再興戦略」改訂2014（平成26年6月24日閣議決定）

先駆けパッケージ戦略（平成26年6月17日厚生労働省取りまとめ）

先駆け審査指定制度とは

試行的運用の開始

2015年4月1日、医薬品の先駆け審査指定制度に関し、試行的運用を開始するとされ、対象品目への指定を希望する品目について公募する旨が案内された。

2015年10月27日、開発中の医薬品6品目が「先駆け審査指定制度」の対象品目として初めて指定された。

シロリムス(NPC-12G)

ノーベルファーマ株式会社

NS-065/NCNP-01

日本新薬株式会社

S-033188

塩野義製薬株式会社

BCX7353

株式会社Integrated Development Associates

ASP2215

アステラス製薬株式会社

ペムプロリズマブ(遺伝子組み換え)

MSD株式会社

2015年10月 厚労省報道発表資料より

制度の概要

審査期間 6ヶ月まで短縮することを目指す

先駆け審査指定の要件

4つのすべての要件を満たすことが必要

1. 治療薬の画期性

原則として、既承認薬と異なる新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への適応は初めてであるもの、革新的な薬物送達システムを用いているものなどで、その結果、有効性の大幅な改善が見込まれるものも含む。)

2. 対象疾患の重篤性

以下のいずれかの疾患に該当するものであること。

生命に重大な影響がある重篤な疾患

根治療法がなく症状(社会生活が困難な状態)が継続している疾患

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存の治療薬若しくは治療法に比べて有効性の大幅な改善が見込まれること(著しい安全性の向上が見込まれる場合も含む)。

4. 世界に先駆けて日本で早期開発・申請する意思・体制

日本における早期からの開発を重視し世界に先駆けて日本で申請される(同時申請も含む)予定のものであること。なお、国内での開発が着実に進んでいることが確認できる以下のいずれか若しくは両方に該当する治療薬であることが望ましい。

First In Human (FIH) 試験が日本で行われたもの

Proof Of Concept (POC) 試験が日本で行われたもの

要件を満たさないことが明確になった場合には、指定は取消される

先駆け審査指定を受けるメリット

優先的な取り扱い及び留意事項 審査期間を6か月まで短縮することを目指す

1. 優先相談

対面助言などで、他の医薬品に優先した取り扱いを受ける

2. 事前評価の充実

先駆け総合評価相談を、原則、すべての相談区分で実施することになる

3. 優先審査

対象品目に指定されると、優先審査の取り扱いを受けることとなる

4. コンシエルジュ

開発の進捗管理の相談、申請者及び承認審査関連部署との調整が行われる

5. 再審査期間

最長10年の再審査期間の設定

品目の概要

ゾスパタ錠40mg 概要

販売名：ゾスパタ錠40mg（有効成分：ギルテリチニブフマル酸塩）

総合機構 担当審査部：新薬審査第五部（抗悪性腫瘍剤分野）

申請区分：新有効成分含有医薬品

承認効能・効果：再発又は難治性の*FLT3*遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病

原薬：化学合成による

製剤：フィルムコート錠

申請国：日本及び米国を最初の申請国として準備を進める

先駆け審査指定 2015年10月27日

希少疾病用医薬品指定 2018年3月20日

製造販売承認申請 2018年3月23日

製造販売承認 2018年9月21日

*FLT3*遺伝子変異陽性を確認するため、コンパニオン診断薬も開発された

ゾスパタ錠40mg 概要

申請データパッケージ

試験番号	実施国	試験の種類	対象患者	組み入れ例数
CL-0101	海外	第 I / II 相 多施設共同, 非盲検, 用量漸増試験	再発又は治療抵抗性AML	265例
CL-0102	日本	第 I 相 多施設共同, 非盲検, 用量漸増試験	再発又は治療抵抗性AML	24例
CL-0301	国際共同試験 (日本を含む)	第 III 相 多施設共同, 非盲検, 無作為化試験	初回再発又は治療抵抗性FLT3 遺伝子 変異陽性AML	371例

先駆け総合評価相談対応・審査対応

— 審査期間 6か月を目指して —

先駆け月例面談

指定を受けた2015年10月以降、ほぼ1か月に1度の頻度で、先駆け審査業務調整役らと面談を実施

主な話題

・開発工程表

承認申請時期の見積もり

先駆け総合評価相談の開始時期

・今後の課題

第III相試験の進捗

承認申請時期が変わる可能性

先駆け総合評価相談の相談資料の構成

CDx開発会社との連携状況など

医薬品の申請の前の段階で、5つの相談区分で先駆け総合評価相談を実施

先駆け総合評価相談(品質)

先駆け総合評価相談(非臨床)

先駆け総合評価相談(臨床)

先駆け総合評価相談(GMP)

先駆け総合評価相談(信頼性)

相談資料を基に、新薬審査部／品質管理部／信頼性保証部による評価が進められる

実施時期 申請のおよそ半年前～ 資料がまとまった段階で

先駆け総合評価相談 相談資料の構成

先駆け総合評価相談においては、CTD 2.5(案)、CTD 2.7(案)、添付文書(案)も求められる。

P3試験成績がない中で、作成可能なCTD(案)及び添付文書(案)の内容については、おのずと限界があることを踏まえ、総合機構側と事前に協議が必要となる。

以下、実施要項より

CTDモジュール2.5 臨床に関する概括評価(案)及び2.7 臨床概要(案)

- ・ *ドラフト版の提出も可能です。*
- ・ *その他、モジュール5の結果を踏まえて、有効性及び安全性等に関する説明及び考察を行った資料も可能です。*

添付文書(案)

先駆け総合評価相談時点で相談者が考える用法・用量(案)や効能・効果(案)等が分かるよう、その時点で可能な限り具体的な添付文書(案)を作成し、提出してください。

審査対応

承認申請 2018年3月23日(金)

製造販売承認 2018年9月21日(金)

2015年 医薬品第II相試験終了後相談

2015年 6月 先駆け審査指定に係るヒアリング

2015年10月 先駆け審査指定

2017年 医薬品追加相談

2017年 医薬品申請前相談

2018年3月20日 オーフアン指定

2018年3月23日 製造販売承認申請

2018年7月 専門協議

2018年8月 医薬品第二部会

2018年9月21日 製造販売承認 審査期間 6ヶ月以内が達成された

適合性書面調査

対象

臨床試験に対してのみ調査が実施された

対象外

品質に係る試験, 非臨床試験に対して調査は実施されなかった

— 先駆け総合評価相談(信頼性)にて確認済み

GCP実地調査

申請後, 臨床試験に対して調査が実施された

GMP適合性調査

(一部は先駆け総合評価相談(品質)からの継続)

原薬の製造所

製剤の製造所

調査の内容について, 特筆すべき事項は無し

Points to consider

企業側で留意すべき点

先駆け審査指定制度の対象品目の指定までの間

- ・社内関係者における制度の理解を深める必要がある。

指定された際・指定されなかった際のシナリオを議論しておく必要がある。

- ・指定される公算がunclear

ヒアリングを経て、指定申請をしても、指定の是非については厚労省側の判断を待つよりない。

他に優れた品目があった際は、指定されることはない。相対評価と捉えるべき。

要件を満たすことは、必要条件でしかない。

指定～先駆け総合評価相談までの間

・承認申請時期の見積もり

先駆け総合評価相談の実施時期は、申請時期から逆算で議論する必要がある
中間解析結果に基づく申請の可能性も考慮する必要がある
申請時期は、直前になってからの前倒しは実質困難

・先駆け月例面談の対応

PMDAとの対峙ではなく、何が懸念で何ができるのか、同じ方向を向いた議論が必要

・先駆け総合評価相談の相談資料の内容について、十分な協議が必要

P3試験成績は無いことが前提

P3試験成績無しに、どこまで作成できるのか？

・先駆け総合評価相談(信頼性)／信頼性調査の時期について機構と協議開始

いつ調査実施医療機関と調整を開始するか？

先駆け総合評価相談～申請までの間

- ・先駆け総合評価相談における照会事項に対応しながら、申請準備を進める。
- ・日本における先行申請もしくは同時申請が求められる。
他国における申請時期について社内での情報収集／updateが必要。

申請～承認までの間

22

・審査期間が6か月

部会審議, 承認の事務処理期間を考慮すると, 申請から専門協議まで実質4か月未満

ギルテリチニブの事例

2018年3月23日 製造販売承認申請

2018年7月 専門協議

2018年8月29日 医薬品第二部会

2018年9月21日 製造販売承認

機構の審査担当者との密な連携が必須！！

結語

第1回の先駆け審査指定を受けて ～ 法制化を踏まえて

先駆けのメリット・デメリット

先駆け審査指定により,

- ・優先対面助言の扱い

オーファン指定がされる前の段階で, 早期に対面助言の実施

- ・定期的な面談の実施により, コンシェルジュとの理解のすり合わせ
- ・承認審査関連部署との早期からの調整
- ・先駆け総合評価相談の活用

早期に日本における承認を得ることが出来た。

CDxについても短い審査期間で同時期に承認がなされた。

一方で

- ・相談対応／申請対応の重複・集中化による工数管理の問題 企業側・機構側
- ・「先駆け審査指定」を維持するため企業側として努力できることの限界
- ・先駆け審査指定を受けられる確度の不確かさ

といった点は, 今後の改善事項として考えられた。

Thank you !