

令和２年度第１回 薬事・食品衛生審議会 医薬品第二部会 議事要旨

審議開始日：令和２年４月１６日（木）

審議方法：Ｗｅｂ会議（令和２年４月２２日１７時から、議題１及び議題５について）及び電子メールによる書面開催

出席委員：Ｗｅｂ会議（所属委員２１名中１８名出席）、持ち回り審議（所属委員２１名中２０名参加）

議題：審議事項５件、報告事項６件、その他事項１件（全て非公開）

議決日：令和２年５月２０日（水）

議決権：委員からの利益相反のご申告に基づき、各議題の議決に係る取扱は以下の通り

- 議題１：審議不参加（なし）、議決不参加（南委員）
- 議題２：審議不参加（なし）、議決不参加（清田委員、中野委員、南委員）
- 議題３：審議不参加（山口委員）、議決不参加（亀田委員、南委員）
- 議題４：審議不参加（なし）、議決不参加（川上委員、南委員）
- 議題５：個別の医薬品等の承認審査や安全対策に係る審議以外の審議に該当するため、審議不参加・議決不参加共になし

議題、委員より頂いたご質問・ご意見

	議題	委員	質問・意見等	事務局回答
審議事項				
		亀田委員	シルガード9については100%の安全性を求めるかのような議論も見受けられましたが、本剤の市販後調査では5000例をプラセボとのクロスオーバー接種試験として安全性を検証する形式では計画できなかったとのことであるため、数例でも「多様な症状」が出現すれば因果関係不明のまま同様の議論に逆戻りしてしまうことを懸念しています。より現実的な選択として、本日の議論にもあったように関連学会が積極的に関与して接種医師を限定することは重要と考えます。生物学的製剤などで行われており、事前の説明や初期の対応で「多様な症状」は変わってくると思われます。	
		島田委員	このシルガード9は優れたワクチンですのでぜひ早く承認いただきたいと思う。日本だけ、若い女性の子宮がんリスクを増大させるべきではないと思う。しっかり市販後の調査を行うのはよいが、配慮しすぎて、はじめから逆プラシーボ効果になりはしないか心配している。	

	議題	委員	質問・意見等	事務局回答
		菊池委員	接種する部位として推奨される部位はどこなのか。大腿部と上腕部でどちらの方が痛みが出やすいのかといったデータはあるのか。（Web会議中の質問） 001試験、008試験における日本人部分集団における接種部位毎（三角筋、大腿前外側部等）の疼痛、腫脹、紅斑の頻度はどうなっているか。	Web会議中の質問に対する回答を含めて回答いたします。 日本人が参加した001試験及び008試験においては、治験実施計画書において、本剤の接種部位は「利き腕ではない方の上腕三角筋に接種することが好ましい」と規定され、当該2試験の日本人被験者は、すべて上腕三角筋に接種されていました。 また、海外の被験者についても、大腿部に接種された症例は確認できていません。 以上から、国内及び海外の臨床試験の成績からは、本剤の接種部位の違いによる局所反応の情報は得られていません。 日本小児科学会は、ワクチンを筋肉内接種する場合には、1歳未満では大腿部、1～2歳では大腿部又は上腕部、2歳以上では上腕部への接種が標準的であるとしています。また、成人に対するワクチンの筋肉内接種は、一般的には上腕部に行われています。一方で、審査報告書p51にも記載したように、上腕部への筋肉内接種については、肩関節への誤接種が国内及び海外でも報告されているなど、筋肉内接種の手技に関する周知・教育は重要であると考えます。なお、本剤は女性を接種対象としていることから、臨床現場において、上腕部ではなく、あえて大腿部を露出させて接種するということは、あまり実施されていないと想定されます。 ワクチンの筋肉内接種時に、大腿部と上腕部のどちらがより痛みを感じるかという点については、どちらの文献も存在し、痛みを感じやすい接種部位について明確な結論を出すことは困難な状況です。また、ワクチンの筋肉内接種時の痛みについては、接種部位以外にも、接種者の手技、注入速度、針の太さ及び長さ、接種時の環境等が複合的に影響していると考えられています。 以上を踏まえ、本剤における接種部位については、接種部位による局所反応の違いに関する情報は得られていないことから、一般的なワクチンの筋肉内接種の手技として、接種部位は上腕部（上腕三角筋）又は大腿部（大腿前外側部）であることを情報提供することとし、今後の使用成績調査及び全例登録による強化安全監視活動において接種部位の情報を収集するよう申請者に求めることとします。
			国内外を問わず、上腕三角筋と比較して大腿部への接種経験が少ないのであれば、接種部位は上腕三角筋とするべきではないか。	委員のご指摘を踏まえ、通常の接種経路としては「大腿前外側部」の記載は削除するよう、申請者と調整いたします。また、ガーダシルについても今後対応を検討するよう、企業に申し伝えます。
			副反応（有害事象）が接種回数に関わらず同程度であるのであれば、それはどのように判断されたのか（接種した医師、被接種者、被接種者の保護者等）。	001試験において、3回接種それぞれの接種ごとの有害事象の発現状況が解析されています。001試験では、それぞれの接種日から接種後5日まで、被験者自身がワクチン日誌に毎日、局所反応の状況を記載する形式で情報が収集されており、局所反応（疼痛、腫脹、紅斑）の発現頻度は、1回目接種後5日までが72.5%、2回目接種後5日までが75.1%、3回目接種後5日までが73.5%であり、いずれも同程度でした。

	議題	委員	質問・意見等	事務局回答
1	医薬品シルガード9 水性懸濁筋注シリンジの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について		008試験においてGMTが成人の2倍以上となっているとのことだが、各HPV型のGMTはどのような結果だったのか。	9～15歳の日本人女性を対象とした008試験における、本剤3回目接種後1カ月時点の各HPV型のGMTは、HPV 6、11、16、18、31、33、45、52及び58型でそれぞれ1836.5、1331.3、6823.6、2159.9、2052.5、994.8、811.0、1069.1及び1488.2 mMU/mLでした。 なお、16～26歳の日本人女性（001試験の日本人部分集団）と比較した結果、GMT比（9～15歳の日本人女性／16～26歳の日本人女性）は、HPV 6、11、16、18、31、33、45、52及び58型でそれぞれ2.19、2.18、2.55、3.14、3.05、2.50、3.14、3.49及び3.24であり、いずれの型でも9～15歳の方が約2～3倍高い傾向が認められました。
		山口委員	RMPにおける追加の医薬品安全性監視活動に関して、有害事象、特に、「多様な症状」に関して情報を収集するとありますが、本剤との因果関係を検討するために、具体的にどのような薬剤疫学的なデザインがとられているのか、詳しくご説明ください。使用成績調査5,000例及び全例登録の骨子、時間的関連性の検討などの説明がございましたが、方法論の観点から、どのようなデザイン、データの収集方法や解析方法を計画されているのか、具体的にお教えてください。	使用成績調査においては、本剤最終接種日の2ヵ月後までに発現したすべての有害事象が収集されます。本剤の被接種者から接種医への情報提供が基本となりますが、接種医からも被接種者にコンタクトをとっていただき、有害事象が発現していないか確認していただきます。「多様な症状」については、現時点で明確な症状の定義が確立しているわけではなく、またその発現頻度についても明らかではありません。そのような状況のなかで、数少ない既存の公表情報である祖父江班研究及び名古屋スタディを参考にして、本調査計画の症例数等が立案されました。「多様な症状」は、疼痛、感覚障害（光、音、におい）、自律神経症状等、認知機能障害、又は運動障害のいずれかに分類される症状で、祖父江班研究及び名古屋スタディで症状の具体例として示されたものを参考に定義し、まずはその「多様な症状」の発現状況の把握に調査の主眼を置いています。現時点では、本調査で収集されたデータから、「多様な症状」の発現の状況やその症例の背景などを多角的に検討するとともに、祖父江班研究及び名古屋スタディで得られている「多様な症状」に関する成績等も踏まえて考察を行うことで、「多様な症状」の発症の実態を可能な限り明らかにする予定です。なお、健康な方を対象とする本使用成績調査においては、本剤の被接種者に関する情報を収集することが目的となり、本使用成績調査の中で併せて非接種者に関する情報を収集することは困難です。したがって、本使用成績調査から得られる情報には限界はあるものの、まずは因果関係によらず本剤接種後の「多様な症状」の発現状況を把握することとされています。 全例登録による強化安全監視活動においては、既往歴を含む被接種者の匿名化した背景情報を入力可能なシステムを構築することにより、販売開始より2年間に本剤が接種されたすべての方を登録します。自発報告によって有害事象（「多様な症状」に限らない）が申請者に報告されると、窓口となった医療機関、報告の時期に関わらず、当該情報が、登録された本剤接種者情報と紐付けられます。当該システムより、本剤接種後に「多様な症状」を発現した症例を特定して追跡することで、本剤が接種された総数に対する「多様な症状」の発現割合が可能な限り把握できると考えられます。ここで得られた情報の分析等については、今後得られる知見等に基づいて検討される予定です。

	議題	委員	質問・意見等	事務局回答
		川崎委員	審査報告書における本剤の品質に関する説明が十分であるかということを、生物学的製剤基準との整合性も考慮して質問します。 まず、本剤の純度に関して、製造工程由来不純物の評価結果しか審査報告書に示されていません。これは、本剤の品質特性の多くが工程で管理されているにも関わらず、審査報告書には、規格及び試験方法しか記載されていないからです。目的物質由来の不純物の試験は、単価VLP精製バルクにて実施されています（工程内管理試験2）。一方、生物学的製剤基準では3. 2に単価VLP精製バルクの管理が設けられ、SDS-PAGEによる純度試験が設定されています。本ワクチンの純度に関する管理の状況を明らかにすることと、生物学的製剤基準との整合性を考えると、審査報告書にも純度試験を記載すべきではないかと思えます。なお、本試験が純度試験であることを考えると、承認申請書にも、生物学的製剤基準にも、SDS-PAGEだけでなく、検出方法であるCBB染色を記載した方がよかったのではないかと思います。 つぎに、本剤では、モノマー、○○○○、○○○が重要品質特性と特定されており、これらは単価VLP精製バルク工程で管理されています。しかし、審査報告書にはこれらが重要品質特性であることも、管理方法についても記載がありません。最近の審査報告書には、重要品質特性とその管理方法が示されているはずです。一方、生物学的製剤基準では3. 2単価VLP精製バルクに、モノマー試験が設定されています。ただし、生物学的製剤基準にも、○○○○と○○○試験に関する記述はありません。構成を2価や4価に合わせたためかもしれませんが、○○○○試験は省略しなくてもよかったのではないかと思います。	審査報告書における純度に関する記載については、今後は、規格試験で管理される不純物だけではなく、工程内管理試験によって管理される不純物についても、管理の重要性に照らし合わせて記載するようにいたします。また、単価VLP精製バルクに対する工程内管理試験2で実施されるSDS-PAGEに関するご指摘については、本試験の重要性を考慮し、検出方法（CBB染色）の記載が承認申請書にあった方がよりよいとのご指摘を踏まえ、承認申請書に追記することについて申請者と調整いたします。 なお、審査報告書における承認審査と生物学的製剤基準の基準作成とでは、検討する観点が異なる点があることから、必ずしも文書の記載項目についての整合性がとれないこともあります。ただし、承認申請書が生物学的製剤基準を包含する内容となることは確認しております。生物学的製剤基準の記載については、ご指摘のとおり既存の条を踏まえたものとなっております。
2	医薬品オフエブカプセル100 mg及び同カプセル150 mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について	長島委員	今回多くの疾患名で効能追加するにあたり、病型特有で注意すべき点はないか。第Ⅲ相国際共同治験（審査報告書 p 12の表 10）では病型別の結果が示されているものもあるが、他に、把握できている情報から言えることはないか。	疾患別の有効性につきましては、ご指摘のとおり、審査報告書p12の表10にお示したとおり、疾患別に注意すべき点は見出されておりません。一方、安全性につきましては、申請資料において疾患別の有害事象に関する部分集団解析がなされておりましたので、補足してご説明いたします。 今回の申請内容であるPF-ILDを対象とした国際共同第Ⅲ相試験から、以下に示します、疾患別の有害事象に関する部分集団解析が実施されております。当該部分集団解析の結果から、有害事象の発現傾向に意義のある違いや、特定の病型・疾患において特有の注意等を行うべき事象も見出されておりません。 また、ご指摘の点については、承認後に実施予定の特定使用成績調査においても、引き続き検討していく予定であり、注意すべき事象があれば速やかに臨床現場に情報提供いたします。

	議題	委員	質問・意見等	事務局回答
3	レンバチニブメシル酸塩を希少疾病用医薬品として指定することの可否について	—	—	—
4	Lanadelumabを希少疾病用医薬品として指定することの可否について	—	—	—
5	生物学的製剤基準の一部改正について	—	—	—
報告事項				
1	医薬品アーリーダ錠60 mgの製造販売承認事項一部変更承認について	—	—	—
2	医薬品イクスタンジ錠40 mg及び同錠80 mgの製造販売承認事項一部変更承認について	—	—	—
3	医薬品プレベナー13水性懸濁注の製造販売承認事項一部変更承認について	—	—	—
4	医薬品ヒュミラ皮下注40 mgシリンジ0.4 mL、同皮下注80 mgシリンジ0.8 mL、同皮下注40 mgペン0.4 mL及び同皮下注80 mgペン0.8 mLの製造販売承認事項一部変更承認について	—	—	—
5	希少疾病用医薬品の指定の取消しについて	—	—	—
6	医療用医薬品の再審査結果について	—	—	—
その他事項				
1	最適使用推進ガイドラインについて	—	—	—