

# 資料 3 医薬品の承認審査等の現状について

## 1 概要

- ① 欧米と日本の上市状況について
- ② 医薬品の開発の基本的な流れ
- ③ 医薬品の基礎研究から承認審査、市販後までの主なプロセス
- ④ 承認申請に際し添付すべき資料
- ⑤ 医薬品に関する規制の主な動き
- ⑥ 医薬品に関する規制の仕組み

## 2 治験前の段階

- ① 基礎研究の最新の状況
- ② 非臨床試験の国際調和の状況
- ③ 日本で上市が遅れている理由

## 3 治験の段階

- ① 治験について
- ② GCPの概要
- ③ 治験薬GMPの概要
- ④ 治験相談の概要
- ⑤ 国際共同治験について
- ⑥ 国際共同治験を活用した新薬開発の流れ
- ⑦ 日米（欧）における治験実施期間の比較
- ⑧ 治験相談の実施状況（平成18年度）
- ⑨ 欧米で初めて承認されてから我が国で申請されるまでの期間

## 4 承認審査の段階

- ① 機構における承認審査業務の概要
- ② 新薬の審査期間（中央値）の日米比較
- ③ 新薬の総審査期間の分布（件数）
- ④ 新医薬品の承認申請年度別審査状況
- ⑤ 承認審査等の審査人員の国際比較（平成18年現在）

## 5 市販後の段階

- ① 医薬品の市販後安全対策の概要

## 6 その他

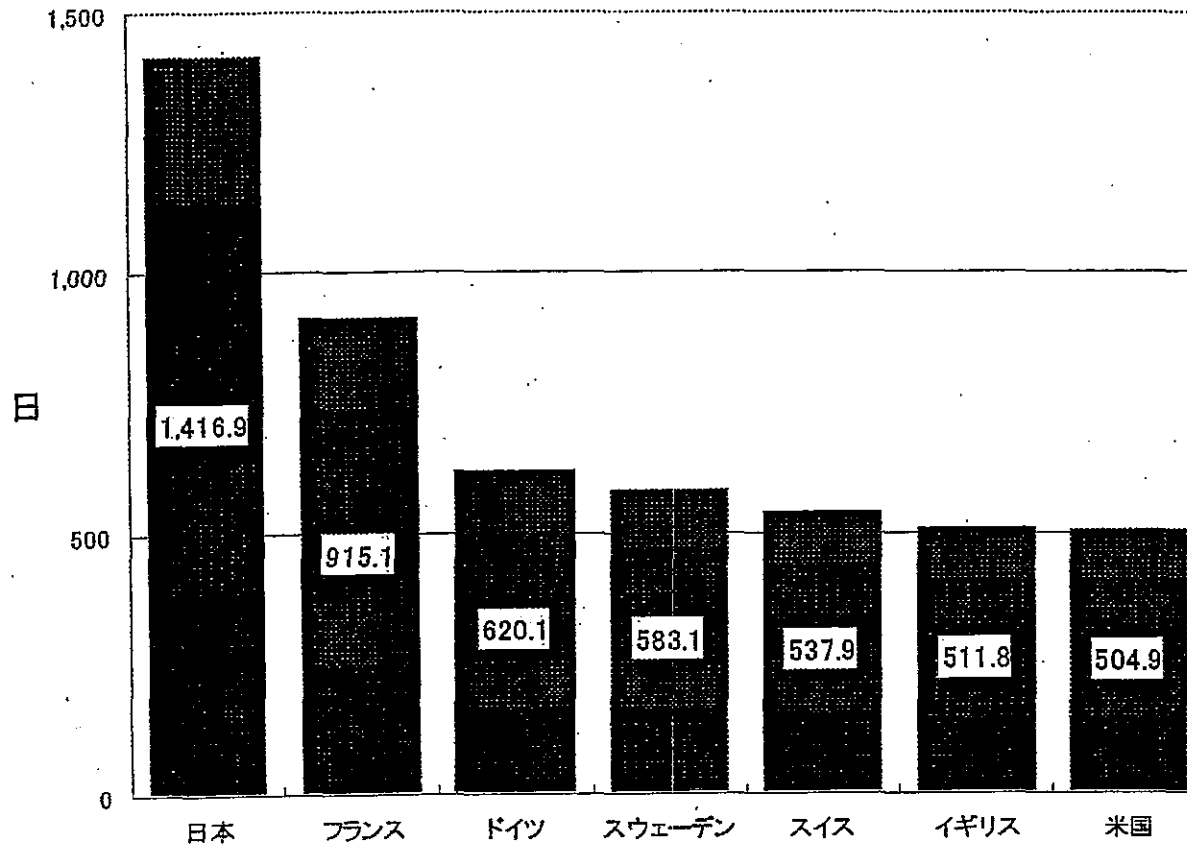
- ① 医薬品審査等に関する最近の欧米における主な取組
- ② 未承認薬使用問題検討会議の概要
- ③ 医薬品の承認審査の問題点と検討課題

# 欧米と日本の医薬品の上市状況について

世界で初めて上市された時点と、それぞれの国で上市された時点と比較し、その平均を見ると、我が国では1,416.9日、欧米の主な国では504.9～915.1日の遅れである。

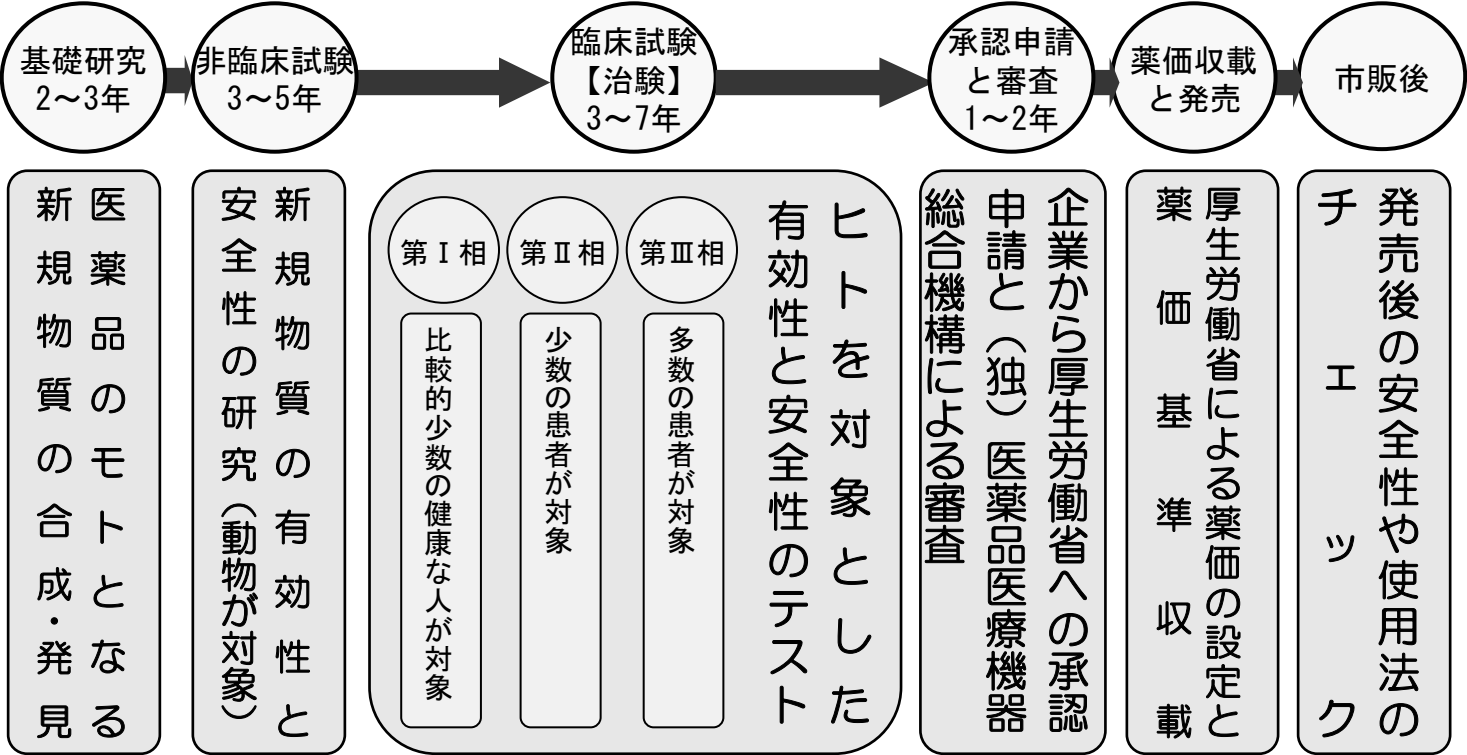
注) 2004年世界売上上位100製品から同一成分の重複等を除いた88製品のうち、それぞれの国で上市されているものを比較の対象とした

図 世界初上市から各国上市までの平均期間（医薬品創出国）88製品 2004年



出典：日本製薬工業協会 医薬品産業政策研究所  
リサーチペーパーNo.31(2006年5月) IMS Lifecycle より引用

# 医薬品の開発の基本的な流れ



医薬品の基礎研究から市販後までのプロセス

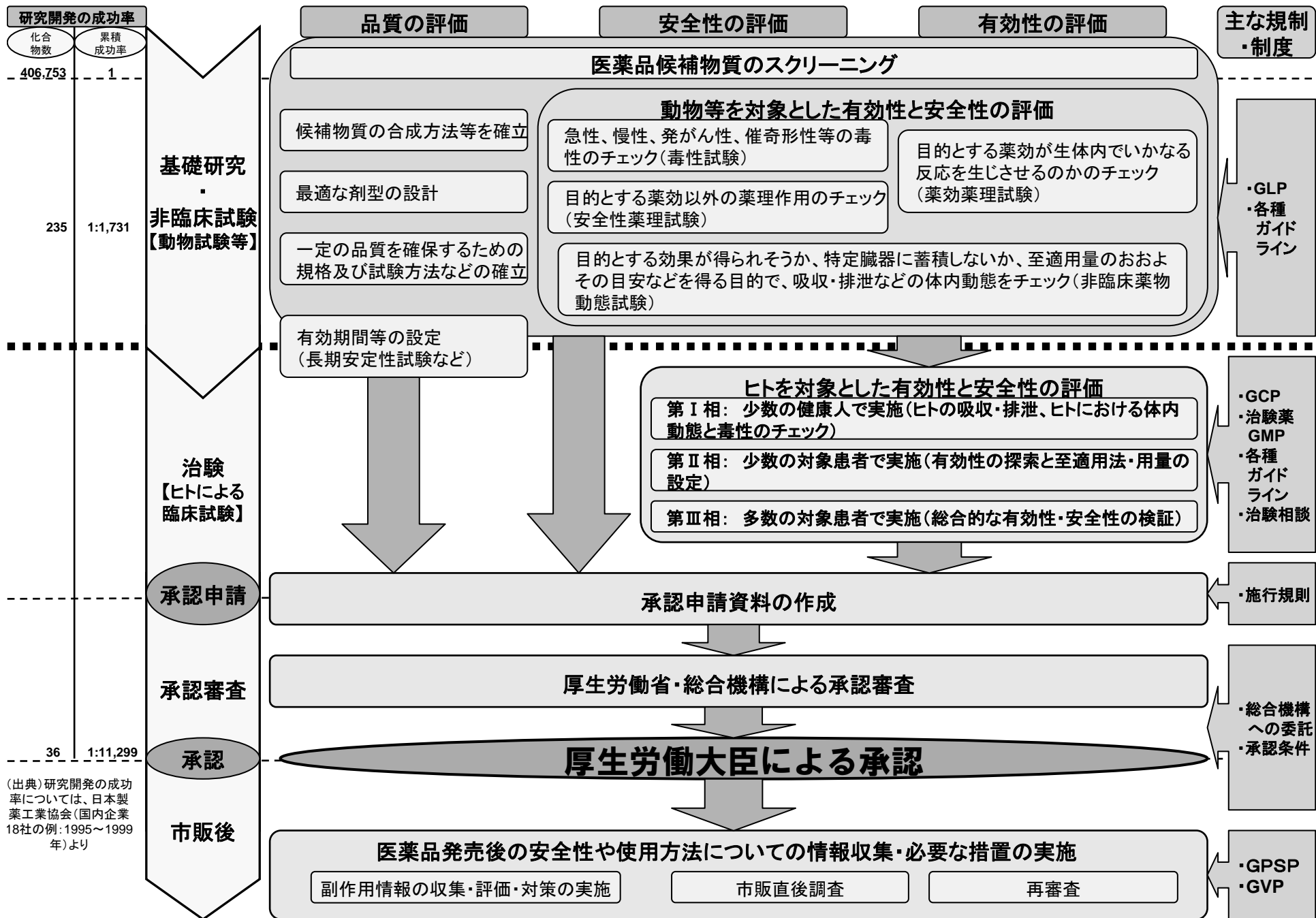
研究開発の成功率

	基礎研究	非臨床試験	臨床試験〔治験〕	承認申請	承認取得
化合物数	406,753	235	—	—	36
累積成功率	1	1:1,731	—	—	<b>1:11,299</b>

(出典) 日本製薬工業協会 (国内企業18社の例: 1995~1999年)

製薬協によれば、上市した1医薬品あたり、研究開発費は500億円、販売促進費等を含めた総費用は1200~1900億円

# 医薬品の基礎研究から承認審査、市販後までの主なプロセス



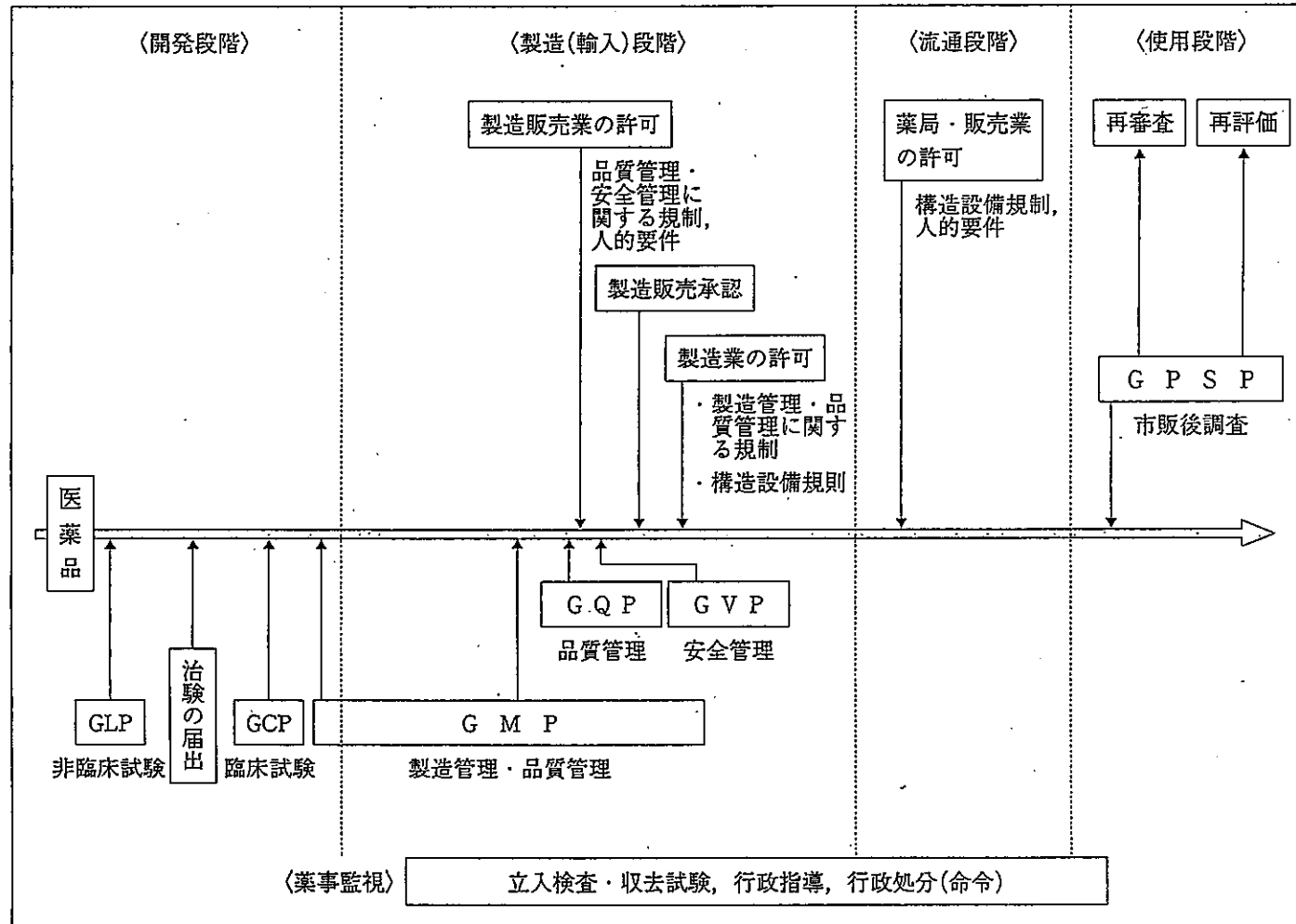
# 承認申請に際し添付すべき資料

薬事法施行規則第40条第1項第1号で規定する資料	左欄資料の範囲 (H17.3.31 薬食発0331015号)
イ 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起原又は発見の経緯 に関する資料 2 外国における使用状況 // 3 特性及び他の医薬品との比較検討等 //
ロ 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定及び物理的・化学的性質等 // 2 製造方法 // 3 規格及び試験方法 //
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験 // 2 苛酷試験 // 3 加速試験 //
ニ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験 // 2 副次的薬理・安全性薬理 // 3 その他の薬理 //
ホ 吸収、分布、代謝及び排泄に関する資料	1 吸収 // 2 分布 // 3 代謝 // 4 排泄 // 5 生物学的同等性 // 6 その他の薬物動態 //
ヘ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 単回投与毒性 // 2 反復投与毒性 // 3 遺伝毒性 // 4 がん原性 // 5 生殖発生毒性 // 6 局所刺激性 // 7 その他の毒性 //
ト 臨床試験等の試験成績に関する資料	臨床試験成績 //

## 医薬品に関する規制の主な動き

昭和三六年	<p>現行薬事法施行</p> <p>○サリドマイド事件</p>
昭和四二年	<p>医薬品の製造承認等に関する基本方針</p> <p>○スモン事件</p>
昭和五四年	<p>薬事法の一部改正（再評価・再審査制度、「医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準」（GMP）等の法制化）</p> <p>医薬品副作用被害救済基金法の制定</p> <p>副作用報告の法制化</p>
昭和五八年	<p>「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準」（GLP）の実施</p>
平成二年	<p>「医薬品臨床試験の実施の基準」（GCP）の実施</p>
平成三年	<p>「医薬品の市販後調査の基準」（GPMSP）の実施</p>
平成五年	<p>薬事法の一部改正（研究開発促進の法制化、審査事務改善化等）</p> <p>医薬品副作用被害救済・研究振興基金法の一部改正（医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構へ改組・体制強化）</p>
平成八年	<p>HIV感染訴訟に関する和解成立</p> <p>薬事法の一部改正（GLP、GCP、GPMSP、基準適合性調査の実施、感染症等の報告等を法制化）</p>
平成九年	<p>治験薬GMPの実施</p>
平成一四年	<p>薬事法の一部改正（生物由来製品の安全確保対策の充実、市販後安全対策の充実と承認・許可制度等の抜本的な見直し）</p> <p>独立行政法人医薬品医療機器総合機構法の制定（健康被害救済業務の着実な推進、審査関連業務の再編充実、安全対策業務の強化等）</p>
平成一六年	<p>独立行政法人医薬品医療機器総合機構の発足</p>
平成一八年	<p>薬事法の一部改正（一般用医薬品をリスクの程度に応じて分類、一般用医薬品の販売に従事する登録販売者の制度の創設、リスクの程度に応じた情報提供及び相談体制の整備）</p>

# 医薬品に関する規制の仕組み



# 基礎研究の最新の状況

## ファーマコゲノミクス

個人ごとの遺伝子の差異に応じた医薬品の効果や副作用の発生状況の違いなどを研究

## トキシコゲノミクス

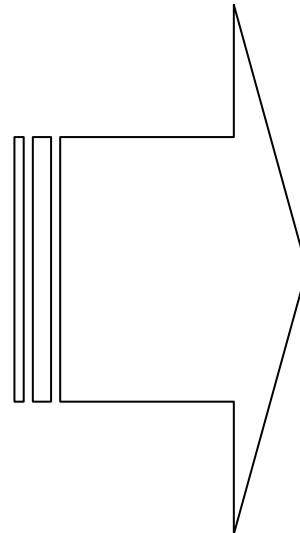
医薬品の候補物質を細胞等に暴露して、遺伝子レベルで毒性発現のメカニズムや、毒性の予測について研究

## プロテオミクス

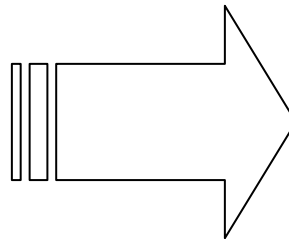
ゲノム解析により明らかにされた遺伝子が実際の細胞においてどのようなタンパク質を生成し、それがどのように疾病に関与するかなどを研究

## 再生医療

損傷を受けた生体機能を幹細胞などを用いて復元させ、それを医療に用いる



ゲノム創薬  
テーラーメイド医療



組織細胞由来製品



# 非臨床試験の国際調和の状況

ICH(日米EU医薬品規制調和国際会議)で合意されたガイドライン

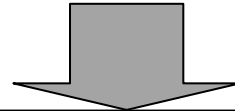
品質: 安定性試験ガイドライン 等 26種

安全性: 安全性薬理試験ガイドライン

反復投与組織分布試験ガイダンス

単回及び反復投与毒性試験ガイドライン 等 15種

非臨床試験に関しては、試験の信頼性が保証されれば、  
実施地域の差はまず問題とならない



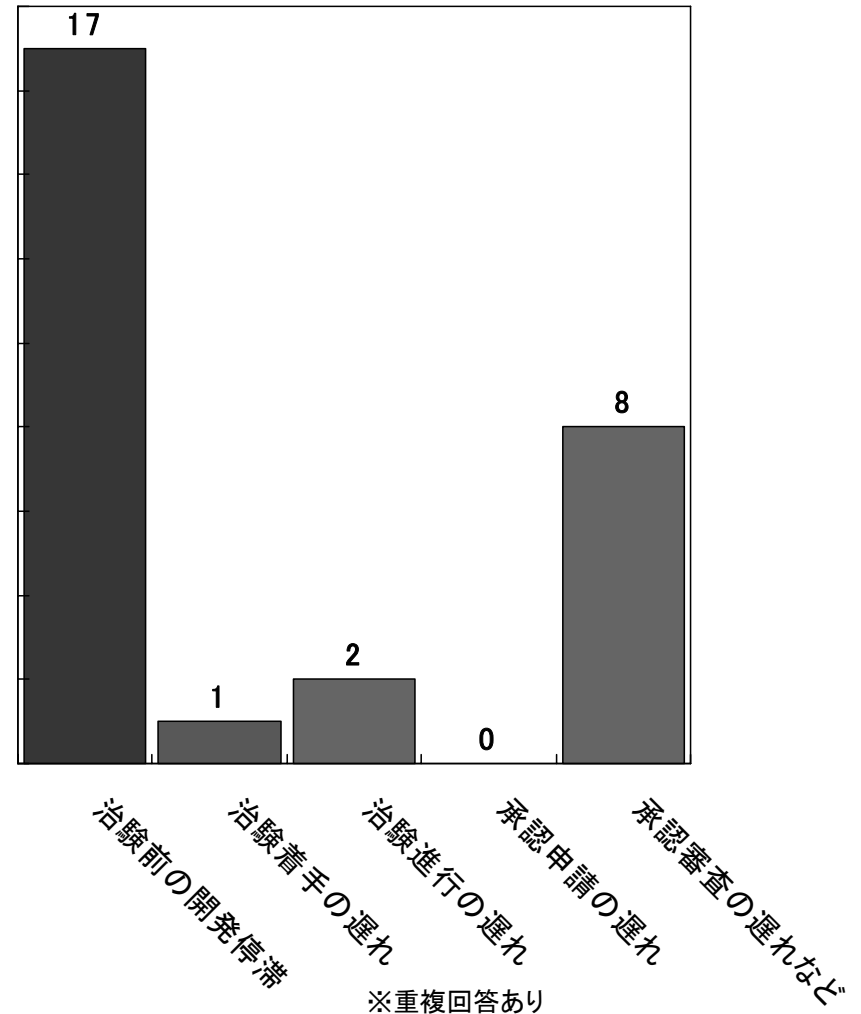
**非臨床試験のデータは国際的に受け入れやすい**  
**(ICHガイドラインは我が国の基準として採用されている)**

# 日本で上市が遅れている理由

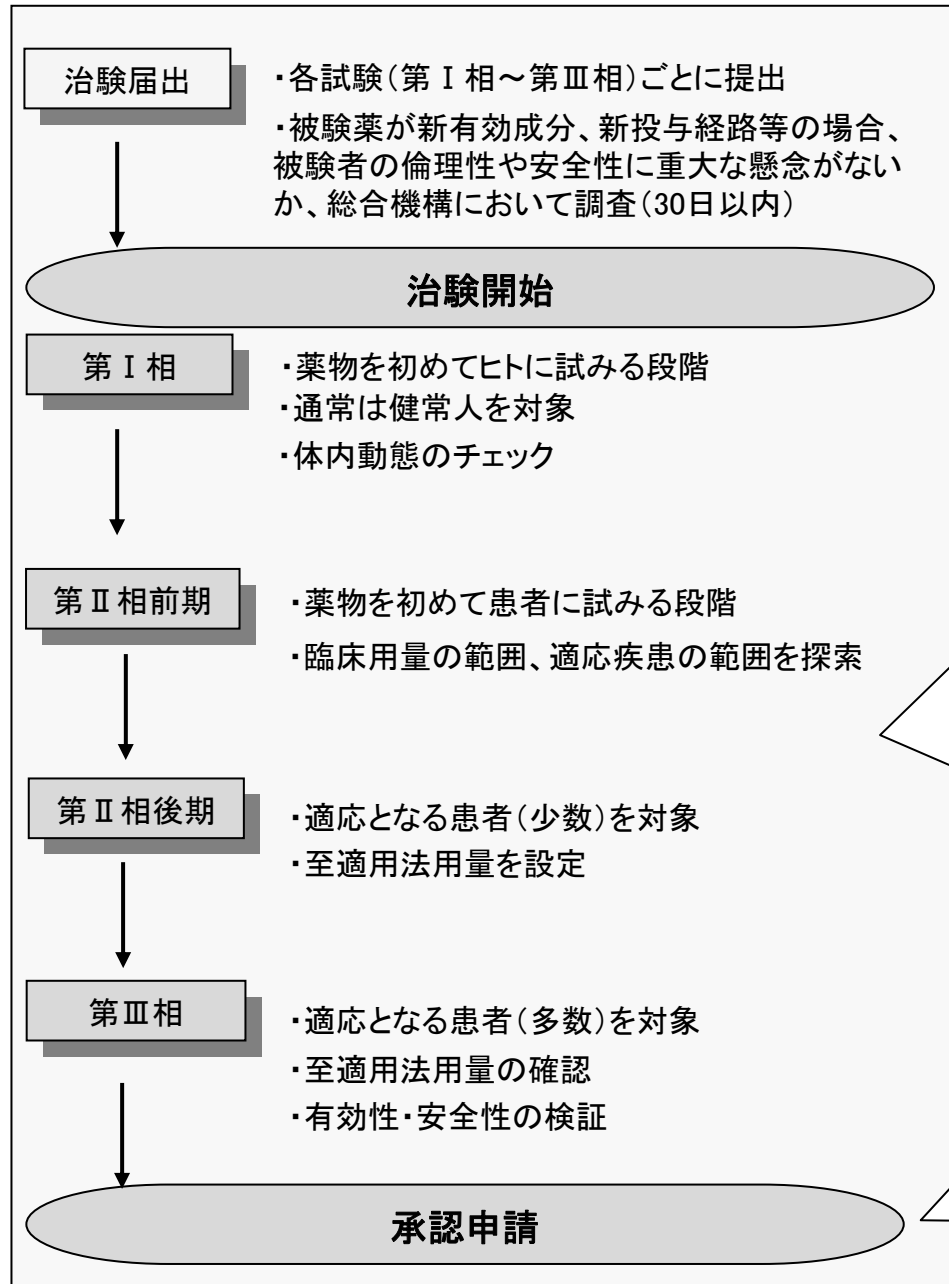
未承認薬使用問題検討会議において検討され、早期に国内に導入されることが望ましいと指摘を受けた30品目のうち、日本で開発に着手された23品目について開発企業に調査

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)

日本で上市が遅れている理由



# 治験について



(イメージ)

	被験者数	試験期間
第Ⅰ相	約20人	約0.5～1年
第Ⅱ相前期	約50人	約1年
第Ⅱ相後期	100人以上	約1年
第Ⅲ相	約200人以上	約2～3年

## <主な規制と制度(第Ⅰ相～第Ⅲ相)>

- ・ GCP省令(注1)
- ・ 治験薬GMP(注2)
- ・ 分野横断的な臨床評価ガイドライン(全16ガイドライン)  
例: 臨床試験の一般指針  
臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題 など
- ・ 薬効群別の臨床評価ガイドライン(全14ガイドライン)  
例: 抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン  
抗リウマチ薬の臨床評価方法に関するガイドライン など
- ・ 総合機構における治験相談

(注1) 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」

(注2) 「治験薬の製造管理及び品質管理基準及び治験薬の製造施設の構造設備基準(治験薬GMP)について」(通知)

## <GCP適合性調査(承認申請後)>

承認申請後、申請書に添付された治験に関する資料が、GCP省令に従って収集され、作成されたものであるかどうか、総合機構が書面及び実地で調査を行う。

# GCPの概要

## GCP:医薬品の臨床試験の実施に関する基準

被験者の人権の保護及び安全確保を図るとともに、治験の科学的な質と成績の信頼性を確保することを目的とする。

### 1. GCP関連の法令・位置づけ

#### 薬事法

第2条第15項 ー 治験の定義

第14条第3項 ー 製造販売承認の申請

製造販売承認を受けようとする者は、厚生労働省令で定めるところにより、申請者に臨床試験成績に関する資料その他の資料を添付して申請しなければならない。

第80条の2 ー 治験の取扱い

第1項

治験の依頼をしようとする者は、治験を依頼するに当たっては、厚生労働省令で定める基準に従って、これを行わなければならない。

第4項

治験の依頼を受けた者又は自ら治験を実施しようとする者は、厚生労働省令で定める基準に従って、治験をしなければならない。

第5項

治験の依頼をした者は、厚生労働省令で定める基準に従って、治験を管理しなければならない。

GCP:「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(平成9年厚生省令第28号)

### 2. GCPの内容

○治験の準備に関する基準(業務手順書等、治験実施計画書、治験の契約、被験者に対する補償措置等)

○治験の管理に関する基準(治験薬の管理・交付、監査、治験の中止等)

○治験を行う基準(治験審査委員会、実施医療機関、治験責任医師、被験者の同意)

○その他

※ 治験以外の臨床研究については、「臨床研究に関する倫理指針」が適用される。

# 治験薬GMPの概要

- 治験薬の品質を保証することで、不良な治験薬から被験者を保護する
- 均一な品質の治験薬を用いることで、治験の信頼性を確保する
- 治験薬と市販後製品とで同一の品質を保証することで、市販後製品の有効性と安全性を確保する

## 根拠

「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(GCP省令)」に基づく通知

「治験薬の製造管理及び品質管理基準及び治験薬の製造施設の構造設備基準  
(治験薬GMP)について」(平成9年3月31日薬発第480号薬務局長通知)

## (参考) 医薬品GMPとの相違

治験薬GMPの規定は、市販後の医薬品に係るGMPに準じた要求事項となっているが、治験薬の特性を踏まえ、記録の保管期間(治験薬GMPでは承認されるまで)、管理者の資格(治験薬GMPでは薬剤師でなくても可)などが異なる。

# 治験相談の概要

治験相談とは、総合機構が、主に医薬品開発企業からの試験のデザイン(被験者数、評価方法、比較対象とする医薬品の選択など)等に関する相談に応じて、助言を行うものであり、治験の円滑かつ効率的な実施を目的とする。

## 相談の主な区分と内容

区分	相談内容
第Ⅰ相試験 開始前相談	被臨床試験などで得られている品質、毒性試験、薬理試験、薬物動態試験等の情報に基づき、第Ⅰ相試験開始(初めてヒトに試みる)の妥当性やデザイン等について相談。
前期第Ⅱ相試験 開始前相談	第Ⅰ相試験成績等に基づき、前期第Ⅱ相試験のデザイン等について相談。
後期第Ⅱ相試験 開始前相談	第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相前期試験成績等に基づき、後期第Ⅱ相試験のデザイン(至適用量決定の考え方が妥当か)等について相談。
第Ⅱ相試験 終了後相談	これまでの試験成績等に基づき、第Ⅲ相試験のデザイン等について相談。
申請前相談	臨床開発が終了又は終了間近の際に、申請資料のまとめ方等について相談。

※ 手数料を徴収

# 国際共同治験について

## 1. 国際共同治験とは

新薬の世界規模での開発・承認を目指して製薬企業が企画する治験であって、一つの治験に複数の国の医療機関が参加し、共通の治験実施計画書に基づき、同時並行的に進行する臨床試験のこと

## 2. 我が国における国際共同治験の状況

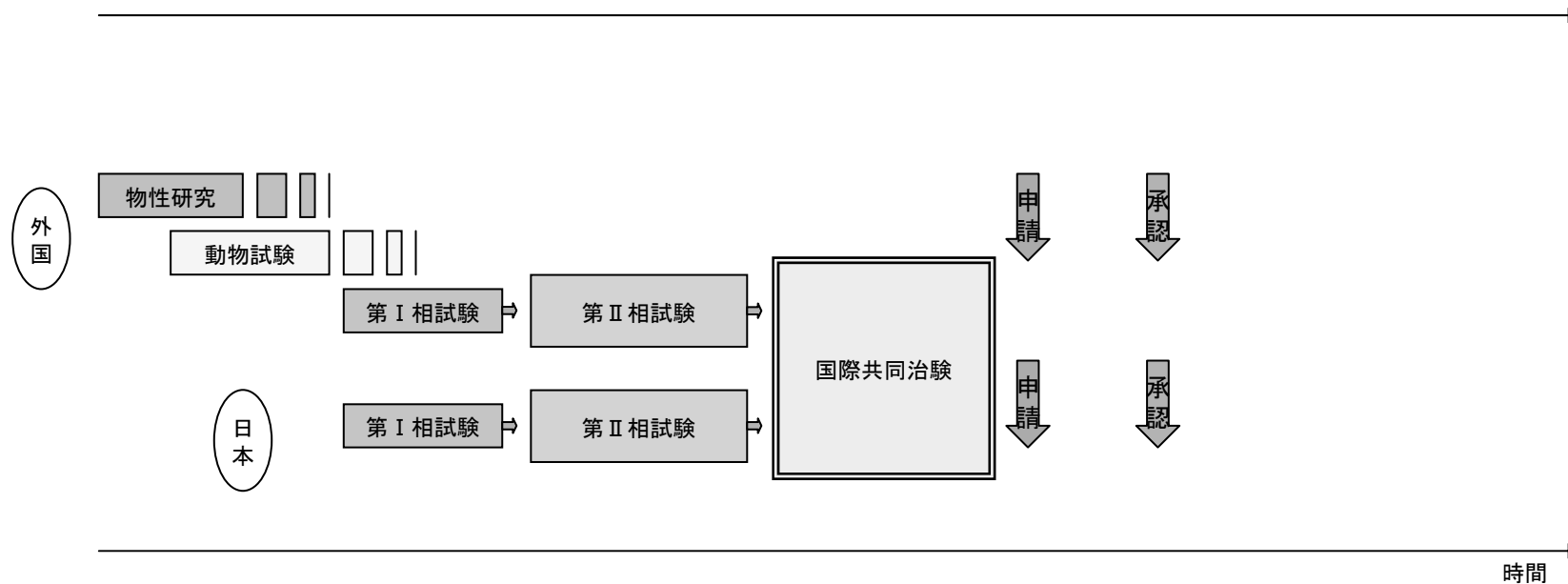
(1) これまでに10の医薬品について、日本の医療機関も参加する国際共同治験が実施されている。

また、(独)医薬品医療機器総合機構の設立(2004年4月)以来、本年6月末までに、国際共同治験に関する27件の治験相談を実施した。

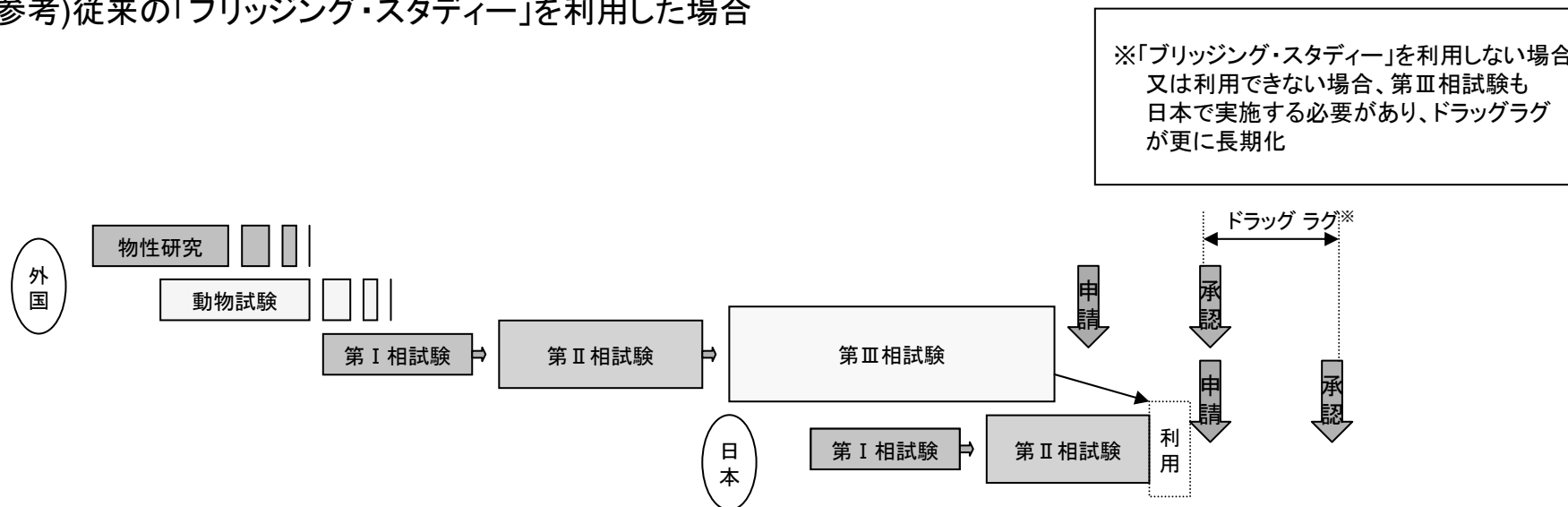
(2) 国際共同治験成績を受け入れて承認した医薬品は、これまでに3つである。

当該審査においては、日本人及び外国人をあわせた治験成績全体により本剤の有効性・安全性を確認し、さらに、日本での成績と、外国での成績や治験成績全体とに差異はないことを確認した上で、当該国際共同治験成績全体を承認の資料の一つとして受け入れ、承認を行ったところである。

# 国際共同治験を活用した新薬開発の流れ(イメージ)



(参考)従来の「ブリッジング・スタディー」を利用した場合

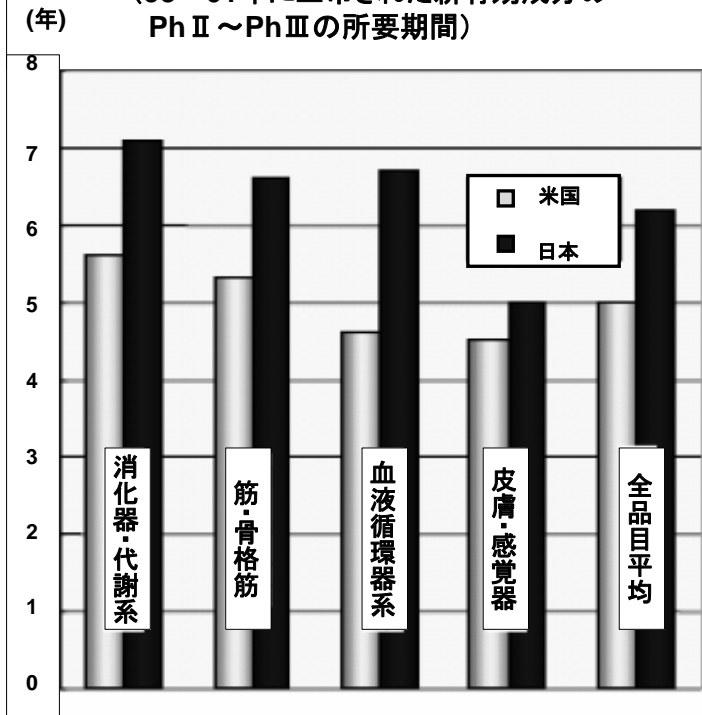




# 日米（欧）における治験実施期間等の比較

## 1. 治験実施期間の比較

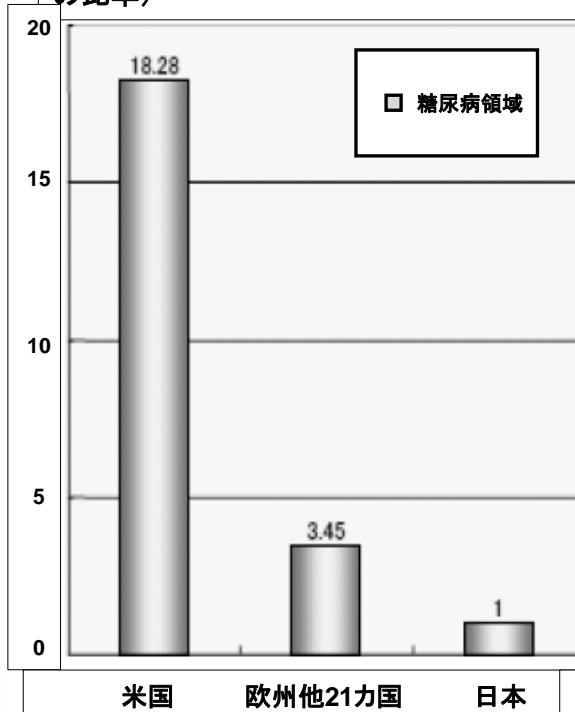
(93~01年に上市された新有効成分の  
Ph II ~ Ph IIIの所要期間)



医薬産業政策研究所 政策研ニュースNo.10

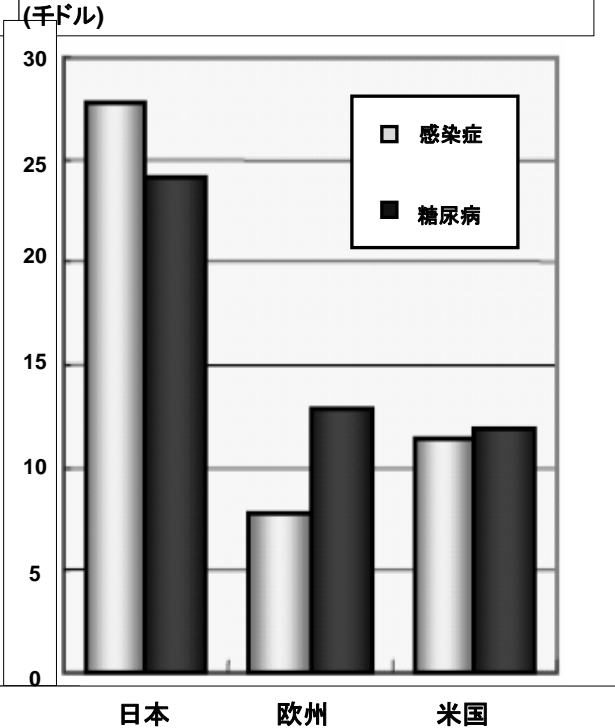
出典：IMS R&D Focus 2002 Nov.

## 2. 症例収集の容易さの比較の事例 ([症例数/施設/月]の日本を1とした場合 の比率)



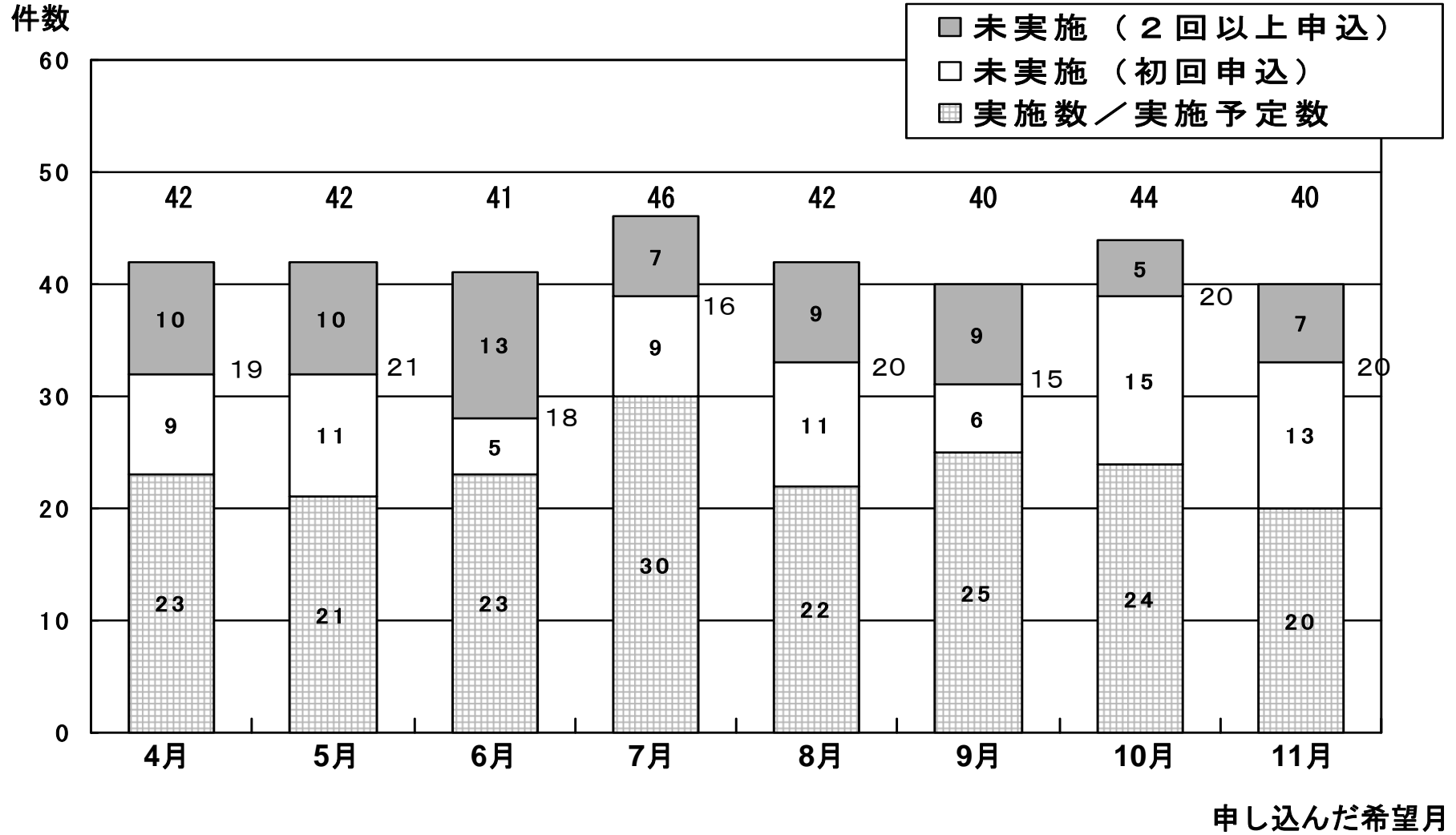
出典：日本製薬工業協会

## 参考 日本と欧米の臨床開発費の比較 の事例 (1症例あたり)



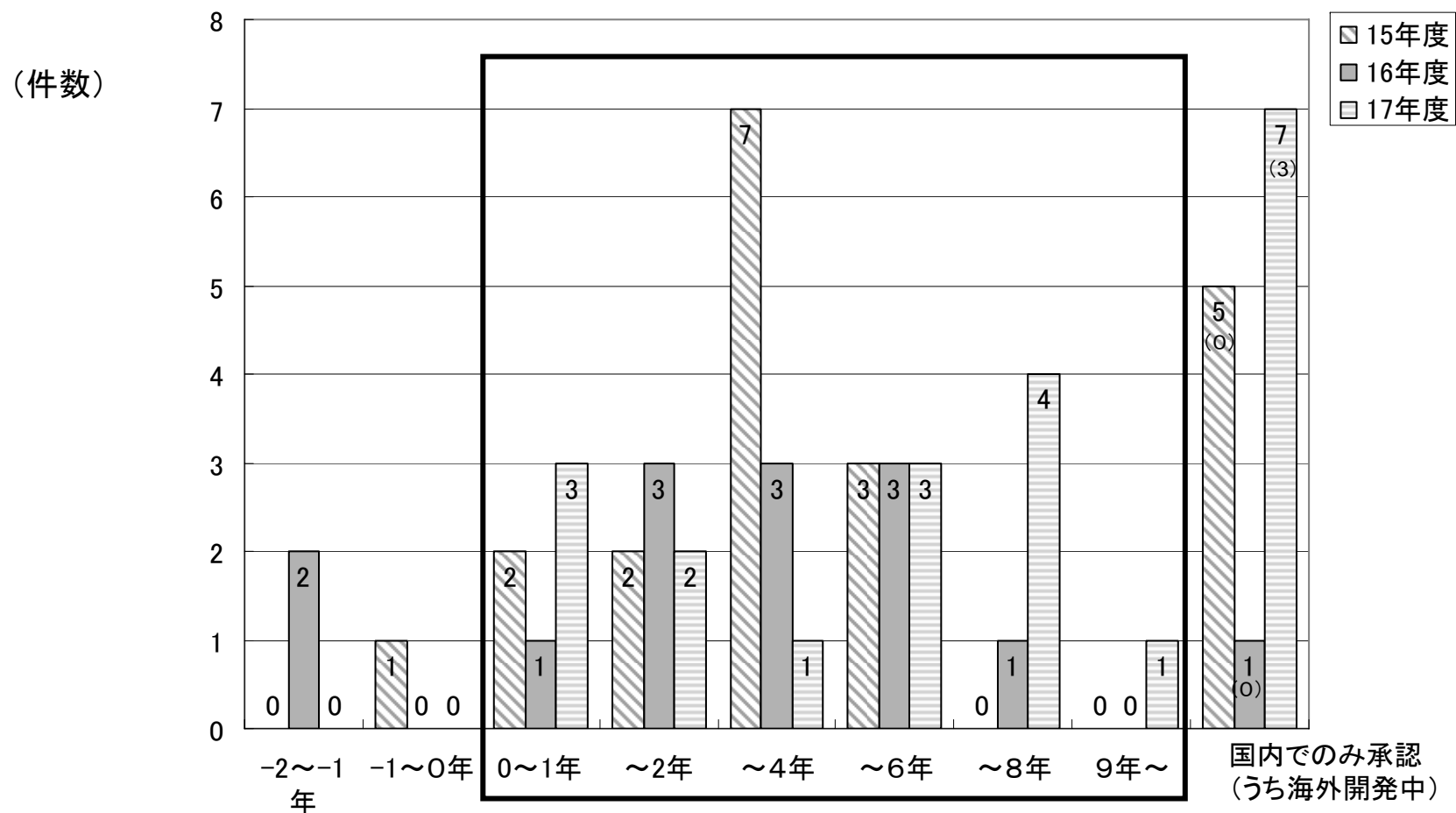
出典：日本製薬工業協会

# 医薬品の治験相談の実施状況(平成18年度)



# 欧米で初めて承認されてから我が国で申請されるまでの期間

我が国で承認し、かつ海外でも承認されているもの36品目（過去3年間の新有効成分にかかるもの）のうち、33品目（約92%）については、海外で承認された時点で我が国では申請すらなされていない。



# 機構における承認審査業務の概要

## 機構における品質・安全性・有効性の評価

申請書類に基づき、関連情報を収集し比較しながら、開発側が実施したそれぞれの実験・試験の結果の評価が正当なものであるかを検証することにより、承認拒否に該当しないか、申請内容は妥当か、使用上の注意は妥当か等を確認し、品質・安全性・有効性について評価。 ※ 一申請について、申請資料は6万～10万ページ

### 基準適合性調査

- 非臨床試験や治験が行われた施設に出向く(実地調査)などにより、関係者からの聞き取り及び保管されている資料から、非臨床試験や治験がGLP又はGCPに適合して行われていたかを確認
- 申請資料について、開発側が有する資料と照合(書面調査)して、又は治験実施施設に出向き保管されている資料と照合(実地調査)することにより、申請内容が正確に試験結果等を反映したものであることを確認

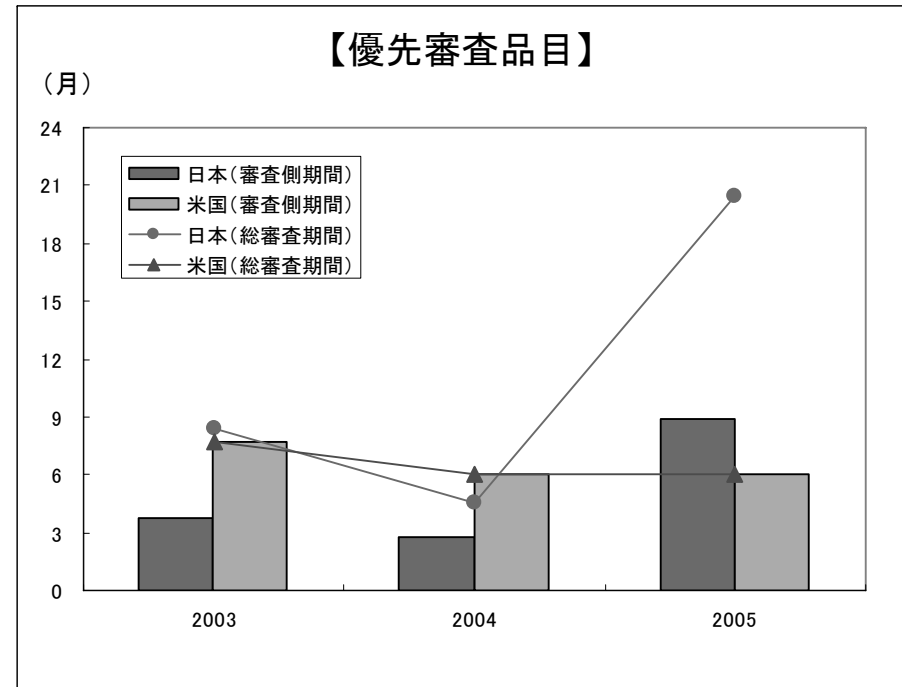
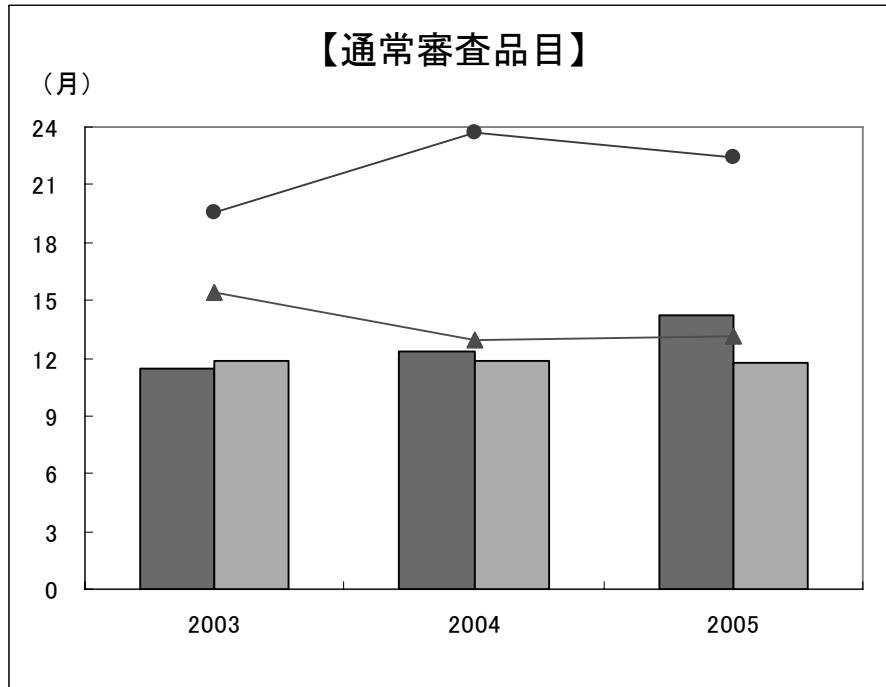
### GMP適合性調査

- 製造所の製造管理・品質管理の状況について、GMP基準に照らして適正かどうかについて、実地又は書面の調査により確認
- ※GMP調査は、機構又は都道府県が実施

## 大臣への報告

上記の調査・審査の結果を踏まえ、最終的に審査報告書・調査報告書を作成し、大臣へ報告  
※ 審査報告書は40～100ページ

# 新薬の審査期間(中央値)の日米比較



承認件数	2003	2004	2005
日本	41	27	42
米国	58	90	58

承認件数	2003	2004	2005
日本	10	22	18
米国	14	29	22

注1)「審査側期間」とは、申請から承認までの全期間(「総審査期間」)のうち、承認審査を担当する側が審査に要した期間であり、指示に基づき申請企業側が行う追加資料の作成期間は含まない。

注2)「優先審査品目」とは、薬事法第14条第7項に基づき、希少疾病医薬品等医療上特にその必要性が高いと認められる医薬品について優先して審査等を行うことができる制度の対象とした品目

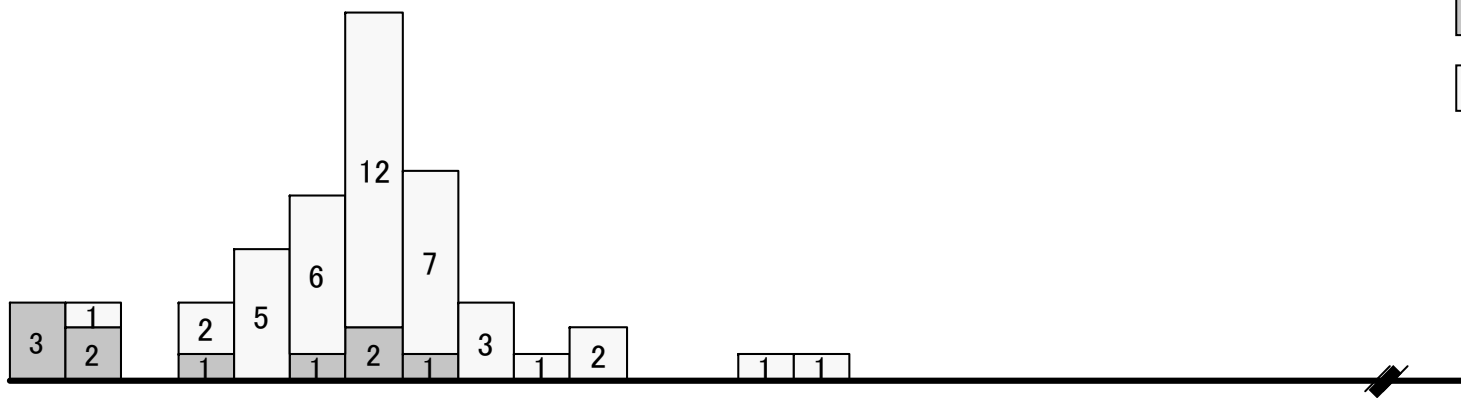
注3)日本は年度単位、米国は暦年単位で計上。

注4)【優先審査品目】における2003年、2004年のデータには、抗がん剤併用療法に関する緊急的な対応が含まれていることに留意が必要。

# 新薬の総審査期間の分布(件数)

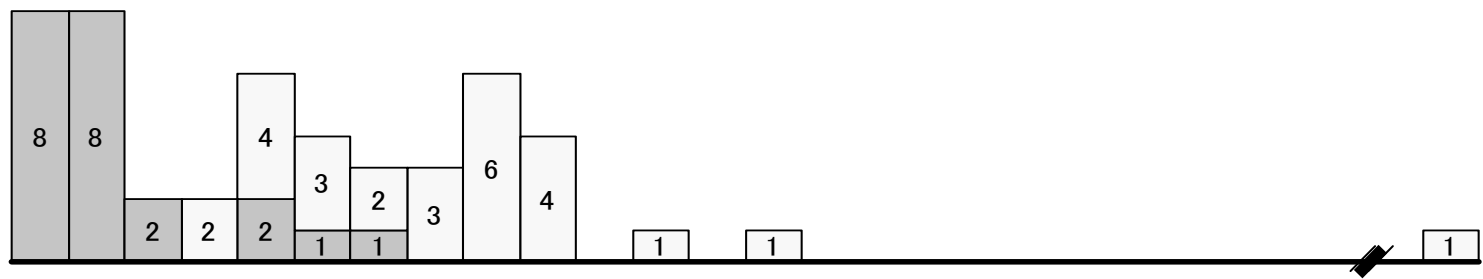
優先審査品目  
 通常品目

2003  
年度



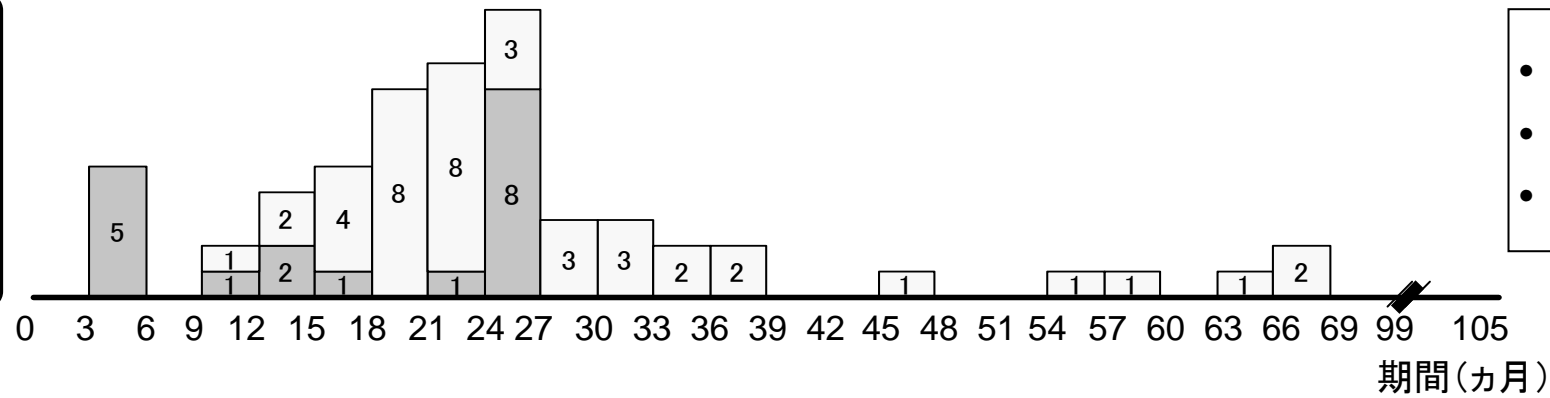
- 総承認数:51
- 優先品目:10
- 通常品目:41

2004  
年度



- 総承認数:49
- 優先品目:22
- 通常品目:27

2005  
年度

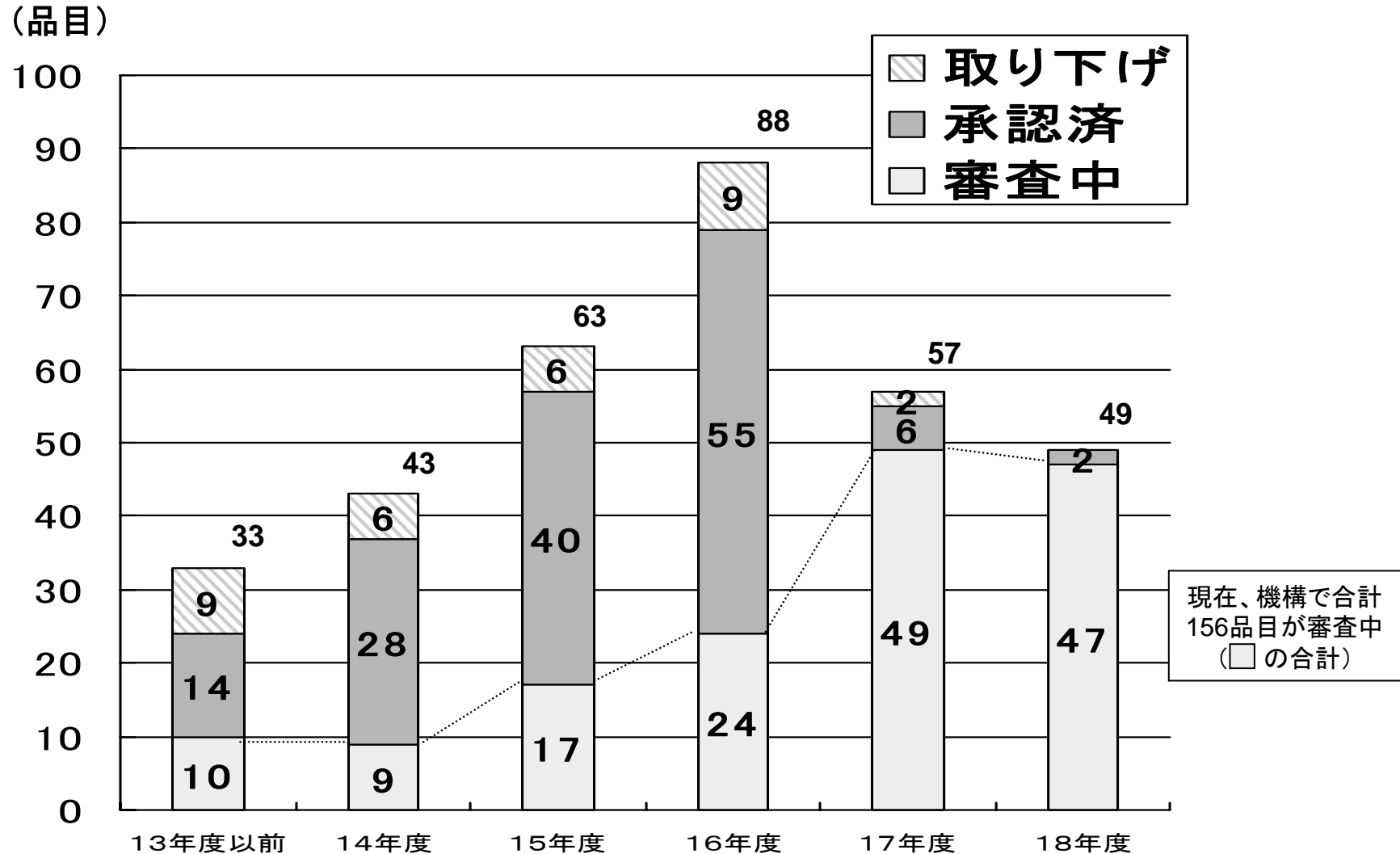


- 総承認数:60
- 優先品目:18
- 通常品目:42

期間(カ月)

# 新医薬品の承認申請年度別審査状況

(平成18年9月末現在)



※ 平成15年度以前の「承認済」及び「取り下げ」の件数は、平成16年度以降に総合機構において実施した件数のみであることに留意

## 承認審査等の審査人員の国際比較(平成18年現在)

	日本	米国 (FDA)	英国 (MHRA)	フランス	ドイツ	スウェー デン	※ 欧州医 薬品庁 (EMA)
審査人員	197	2, 200	693	900	1, 100	400	360

※ 欧州医薬品庁は事務局としての機能であり、実際の審査はEU加盟国(主に、英、仏、独、瑞)の医薬品審査機関を利用。





# 医薬品審査等に関する最近の欧米における主な取組

## 1. 米国

### 米国食品医薬品局(FDA)

#### 新医薬品開発のためのクリティカル・パス(Critical Path)

近年の科学技術の進展に比較して、画期的な医薬品の開発が停滞していることから、最近の科学技術に対応すべく、新しいバイオマーカの開発、その臨床試験への導入による効率化などを提言している。

### 米国科学アカデミー医学研究所(Institute of Medicine of the National Academies)

#### フューチャー・オブ・ドラッグ・セーフティー(The Future of Drug Safety)

FDAの医薬品の安全性管理システム等を調査分析し、医薬品の安全確保におけるFDAの役割や組織のあり方等の改革を提言している。

## 2. 欧州

### 欧州連合(EU)

#### 革新的医薬品計画(Innovative Medicines Initiative)

EUの経済競争力を強化する目的で作成されている2007～2013年のプログラム案のひとつ。「より有効な医薬品の開発を促進する」ための具体的な計画をまとめる予定。

# 未承認薬使用問題検討会議の概要

(平成17年1月～平成18年10月27日まで:計10回開催)

## 目的

欧米諸国で承認されているが、国内では未承認の医薬品について、

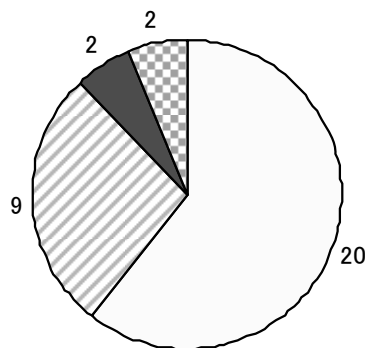
- ・ 欧米諸国での承認状況及び学会・患者要望を定期的に把握し、
- ・ 臨床上の必要性と使用の妥当性を科学的に検証するとともに、
- ・ 当該未承認薬について確実な治験実施につなげる

ことにより、その使用機会の提供と安全確保を図ること。

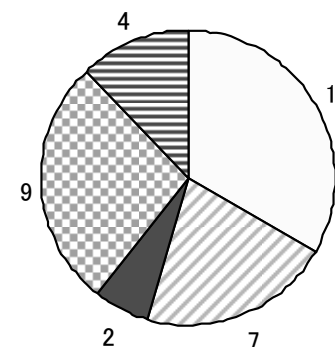
## 【検討会議当時の状況】

(これまで検討した未承認薬の分類)

抗がん剤	20品目
先天代謝異常症などの小児用薬	9品目
その他	4品目
合計	33品目



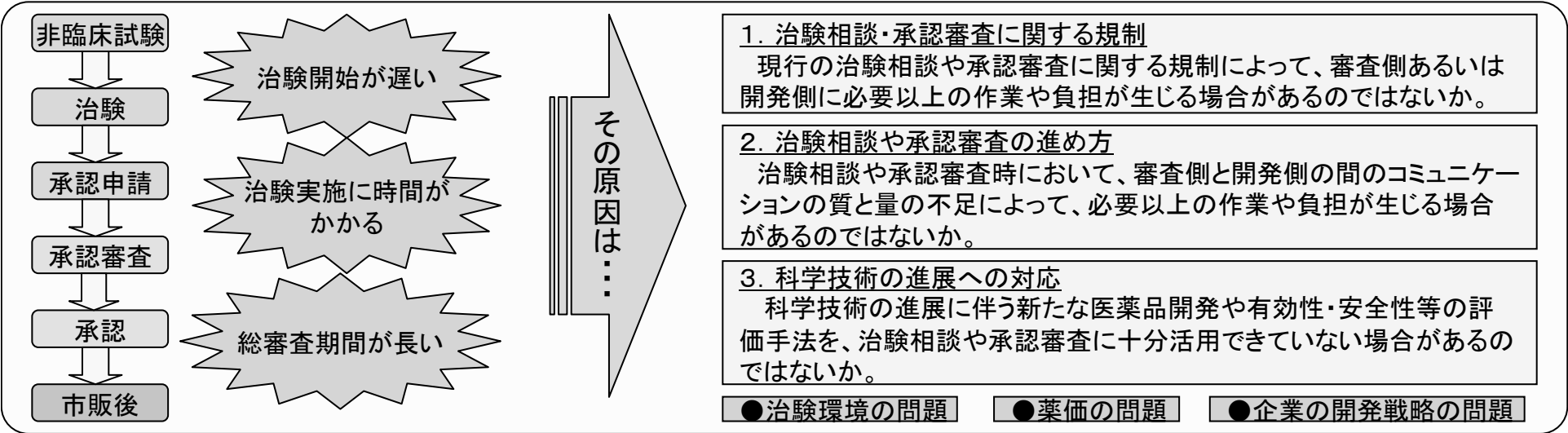
## 【現在の状況】(平成18年10月27日現在)



□ 国内治験前 □ 国内治験中 ■ 国内治験終了 □ 承認申請中

□ 治験実施等に向けて検討要請中  
□ 治験実施中/準備中  
■ 承認申請準備中  
□ 承認審査中  
▨ 承認済み

# 医薬品の承認審査の問題点と検討課題



## 検討課題

### 承認審査の基本的考え方を整理・検討

- (1) 公平公正な立場での審査に加えて医薬品を迅速に提供する観点から求められることは何か。
- (2) 治験(第1相～第3相)や承認審査、市販後までの各開発段階に応じた適切な規制の在り方についてどのように考えることができるか。
- (3) 最新の科学技術を踏まえ応用した医薬品をどのように評価できるか。

#### 制度的な検討課題

- ① 医薬品ごとに最適な治験を実施するための方策
  - ・医薬品の特性に応じた治験実施方法(新たな評価指標導入等)
  - ・国際共同治験の推進のための環境整備の方策
  - ・ICH-GCPとの対比における我が国のGCP運用上の課題と改善策
- ② 科学的合理性に基づく柔軟かつ効率的な承認審査方法
  - ・科学的根拠に基づき、安全性を確保しつつ、柔軟かつ効率的に承認審査を進めるための方法
- ③ 市販後の安全性及び有効性の検証の在り方
  - ・市販直後調査や再審査制度等、安全対策の一層の充実方策

#### 体制的な検討課題

- ④ 治験相談体制の充実方策
  - ・適時適切に治験相談を可能とする体制の在り方
  - ・新たな技術への対応など、治験相談の質の確保のための方策
- ⑤ 承認審査体制の充実方策
  - ・承認審査の質の向上及び効率化を図るための方策
  - ・迅速かつ適切な承認審査を可能とする体制の在り方

#### その他

- ⑥ 国の承認を経ない未承認薬の使用に関する考え方
- ⑦ 再生医療等に関する取扱い