

薬生薬審発 0520 第 1 号
令和 4 年 5 月 20 日

各都道府県衛生主管部(局)長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
(公 印 省 略)

緊急承認制度における承認審査の考え方について

本日、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律等の一部を改正する法律（令和 4 年法律第 47 号。以下「改正法」という。）が施行され、新たに緊急承認制度が創設されました。

緊急承認制度における承認審査の考え方について、別添のとおりとりまとめましたので、御了知の上、貴管内関係事業者に向けて周知方よろしくお願いいたします。

緊急承認制度における承認審査の考え方について

1 適用の要件

緊急承認制度の対象となる医薬品の要件としては、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号。以下「法」という。）第 14 条の 2 の 2 第 1 項第 1 号において、「国民の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれがある疾病のまん延その他の健康被害の拡大を防止するため緊急に使用されることが必要な医薬品であり、かつ、当該医薬品の使用以外に適当な方法がないこと」とされている。

(1) 緊急性に係る要件について

適用の要件のうち、「国民の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれがある疾病のまん延その他の健康被害の拡大を防止するため緊急に使用されることが必要な医薬品」であることに係る要件（以下「緊急性に係る要件」という。）については、最も想定されるのは感染症のアウトブレイク発生（2019 年に発生した新型コロナウイルス感染症、2009 年に発生した新型インフルエンザ感染症等）時である。感染者の急速な増加の確認、感染経路の特定が困難であることや医療提供体制のひっ迫状況等を踏まえ、国民生活及び国民経済に及ぼす甚大な影響を回避するために当該医薬品を使用する必要があるか勘案することとなる。加えて、原子力事故、放射能汚染、バイオテロ等の発生時も健康被害の状況等を勘案のうえ該当しうるものと考えられる。

緊急性に係る要件は明確である必要があり、具体的には上記の事態をその都度政令において指定するものとする。

(2) 代替性に係る要件について

適用の要件のうち、「当該医薬品の使用以外に適当な方法がないこと」に係る要件（以下「代替性に係る要件」という。）については、基本的に次に掲げるいずれかに該当する場合が想定される。

- ① 承認されている医薬品等（実用化されている治療法を含む。）がないこと（対象患者の重症度や投与方法等も勘案して一部の患者集団において使用可能な医薬品がない場合を含む。）
- ② 承認されている医薬品等がある場合であっても、当該医薬品等のみでは治療法として十分ではなく、複数の治療選択肢が臨床的に必要とされていること（例えば、対象患者の重症度や投与方法等が同一であっても、作用機序が異なる場合には、既承認薬が効果不十分である患者に対する有効性が期待できる可能性があるため、臨床的に必要であると判断できる場合がある。また、作用機序が同一の場合であっても、禁忌等の設定の状況によっては投与可能な患者が異なる場合があるため、臨床的に必要であると判断できる場合がある。）
- ③ 承認されている医薬品等がある場合であっても、当該医薬品等が安定供給の観点から十分ではないこと
- ④ 承認されている医薬品等がある場合であっても、当該医薬品等と比較して、極めて

高い有用性又は安全性が見込まれること

なお、代替性に係る要件は、個別の医薬品ごとに判断するものとする。申請が見込まれる医薬品について、当該医薬品が本要件に該当する品目となる見込みがあると思料される場合、医薬品審査管理課は、当該医薬品の承認申請までの間に、緊急承認制度の代替性に係る要件に該当する見込みがある旨を医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）に通知するものとする。なお、本要件への該当性を含め、承認の可否については、機構における審査結果を踏まえ、薬事・食品衛生審議会における審議の結果に基づいて最終的に判断されるものである。

2 有効性及び安全性の評価に係る考え方について

緊急承認制度における有効性及び安全性に係る承認の要件は、法第14条の2の2第1項第2号において、「申請に係る効能又は効果を有すると推定されるものであること」と、第3号において、「申請に係る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として使用価値がないと推定されるものでないこと」とされている。これは、緊急時におけるリスクとベネフィットのバランスを考慮し、有効性を推定するために必要な臨床試験成績に基づき、推定される有効性に比して、安全性が許容可能であることを確認する必要があることを示すものであるが、この場合の安全性については、従前と同水準で安全性があると判断できる一定の情報が収集されたことを確認する必要がある。

また、有効性の推定については、例えば、探索的な臨床試験成績等は入手できるが、緊急時に、有効性を十分なエビデンスをもって確認するための検証的臨床試験を完了させる時間的余裕がない場合でも、申請のあった医薬品に有効性がある可能性があるとするのが合理的であるだけの情報が収集された状態が該当すると考えられる。

有効性が推定されるために必要となる臨床試験成績の具体的な内容については、モダリティや対象疾患など、対象とする医薬品の性質に応じて異なるため、基本的には個々の医薬品の性質に応じて判断されることとなるが、少なくとも、感染症に用いる治療薬及びワクチンについては、それぞれ次のとおりの考え方が適用できるものと考えられる。

(1) 治療薬

治療薬においては、探索的な臨床試験において、臨床的意義の認められた評価指標により、一定の有効性が示されている場合が想定される。この場合の探索的な臨床試験としては、原則として、いわゆる後期第Ⅱ相試験程度の臨床試験が該当するものと考えられる。

また、例えば、対象医薬品が抗体医薬品であって外来因子をターゲットとする場合などには、外国人における臨床試験成績から日本人における有効性・安全性を評価できる可能性があり、そのような場合には、有効性の推定に際し日本人成績は必要ではない場合もありうる。

(2) ワクチン

ワクチンは、通常、日本において検証的な臨床試験が実施されていない場合には、海

外で実施された検証的な臨床試験に加えて、地域差・人種差を考慮し、少なくとも、日本国内において実施された日本人を対象とする臨床試験成績が必要であるとされている。緊急承認制度においてワクチンの有効性を推定するに際しては、海外において実施された検証的な大規模臨床試験で顕著な成績が得られている場合には、日本国内における日本人対象の臨床試験成績は必要ではない場合がある。

また、有効性の評価にあたり、新たな疾病に対するワクチンを最初に開発する際など、代替指標の臨床的意義が明らかでない場合には、発症予防効果を評価指標とした検証的な臨床試験の実施が原則と考えられ、例えば中和抗体価を評価指標とする臨床試験の結果に基づいて承認するといったことは想定されない。ただし、検証的な臨床試験の中間解析等の段階で有効性を推定できる場合は想定される。なお、技術革新や医学の進歩、新たな疾病に対する理解の深化等に伴い、疾患の特性やワクチンの特性に応じて発症予防効果に代わる指標に基づく評価が可能となる場合には、それが否定されるものではない。

なお、有効性の推定においても、評価の対象となる臨床試験は、適切なデザイン及び運用により実施されることが前提であり、例えば、臨床的に意義のある適切な評価項目が設定されていること、評価者等のバイアスを最小化するための適切な方策がとられていること、臨床試験の信頼性を確保するための適切な運用がなされていることなどが挙げられる。試験デザイン及び運用の適切性については、上記の（１）及び（２）の考え方に加えて、確認される必要がある。

また、安全性については、通常の承認品目と同様に、一般に、承認までに得られる情報には限りがあることから、製造販売後も適切に情報収集し、必要な安全対策を講ずることが重要であり、その方法については承認審査の過程において確認していくものである。

3 申請資料及びその猶予について

緊急承認制度における申請資料については、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則（昭和 36 年厚生省令第 1 号。以下「規則」という。）第 40 条の 2 の規定に基づき、製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料及び臨床試験等の試験成績に関する資料以外の資料を添付することができないと認めるときは、相当の期間その提出を猶予することができる」とされている。

（１）緊急承認の申請までに提出が必要な資料について

次の①から③までに掲げる資料は、承認申請までに提出しなければならない。これら以外の資料については、提出を猶予することができる。

① 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料

製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料としては、製品の品質を確認するために最低限必要な資料を提出する必要がある。例えば、少なくとも出荷製品での具体的な製造方法、規格及び試験方法、出荷試験の成績、プロセスバリデーションに資する、出荷する製品の製造方法で収集された 1 ロット以上の品質管理に関するデー

タ、出荷するために必要な最低限の安定性試験の結果等が想定されるが、具体的に必要な資料については、機構との間で合意に至る必要がある。

② 臨床試験等の試験成績に関する資料

臨床試験等の試験成績に関する資料としては、少なくとも安全性を確認し、有効性を推定するために必要な資料を全て提出する必要がある。具体的に必要な資料については、機構との間で合意に至る必要がある。

③ その他の資料

その他の資料としては、①及び②の資料に基づき、承認審査が完了するまでの間に、機構が評価可能なものとして機構との間で合意に至った資料、あるいは評価が必要なものとして機構が指示した資料については、提出しなければならない。

なお、これらの資料のうち、承認申請時まで提出ができず、審査完了までの審査中に提出が可能なものについては、機構と合意した場合に限り、審査中の提出が認められる場合がある。

(2) 緊急承認後に提出が必要な資料について

① 臨床試験等の試験成績に関する資料

臨床試験等の試験成績に関する資料については、承認申請までに、有効性を推定するために必要な資料のみが提出され、有効性を確認するために必要な資料の全ては提出されていない場合がある。具体的には、探索的な臨床試験の結果のみが提出されている治療薬における検証的な臨床試験や、海外臨床試験のみが提出されているワクチンにおける日本人に対する臨床試験などが想定される。有効性を確認するために必要な資料であって緊急承認までに提出されていないものについては、承認後、提出可能となった時点において、提出しなければならない。

ただし、医薬品が承認された後は、検証的な臨床試験は被験者の組み入れが困難となり実施可能性が低下する可能性があるため、緊急承認制度を利用しようとする製造販売業者は、可能な限り、承認審査と並行して検証的な臨床試験を実施し、承認時点以降における新たな被験者の組み入れが最小限となるような開発計画を行うよう努めなければならない。具体的には、例えば、第Ⅱ相試験と第Ⅲ相試験を連続的に実施する第Ⅱ/Ⅲ相試験といった試験デザインを採用し、第Ⅱ相試験から第Ⅲ相試験への移行をシームレスに行うことによって、第Ⅲ相試験の中間解析や第Ⅱ相試験の結果により緊急承認の申請を行おうとする場合であっても、それらの解析を行い、申請準備をし、承認審査が行われる間にも第Ⅲ相試験を並行して行い、実際に承認される段階では被験者の組み入れは完了し、又は概ね完了する段階に至っているよう努めるといったことが想定される。

製造販売業者がこのような努力を行った上で、なお承認時点において検証的な臨床

試験における被験者の組み入れが完了せず、承認後における検証的な臨床試験の完遂が困難であると合理的に考えられる場合等は、使用成績調査や患者レジストリなど、リアルワールドデータを活用して有効性の確認を行う方法を検討できる場合がある。

有効性の確認を行うために必要な資料については、機構との間で合意に至る必要がある。当該資料の提出時期は、承認条件において示されることとなる。

② 猶予資料

臨床試験等の試験成績に関する資料以外の資料については、(1)に基づき、提出を猶予される場合がある。当該資料については、承認後、提出可能となった時点において、提出しなければならない。当該資料の提出時期は、承認条件において示されることとなる。①の提出時期と大きく異なる場合は、同時期が定められる場合もある。

なお、承認時点において提出されなかった資料のうち、特に品質に係る資料については、承認後のコミットメントとして位置付けられることにより、猶予資料には該当しない場合もある。資料提出の枠組み、方法等については、機構と合意した内容に基づいて取り扱うこと。

4 適合性書面調査及び GCP 実地調査について

緊急承認制度においては、法第 14 条の 2 の 2 第 1 項の規定に基づき、法第 14 条第 6 項の規定にかかわらず、法第 14 条の承認を与えることができるとされており、承認時までの適合性書面調査及び GCP 実地調査の実施を免除できることとされている。

(1) 適合性書面調査及び GCP 実地調査の実施及びその免除について

緊急承認に係る承認審査が完了するまでの間に、機構において必要十分な調査の実施ができるものとして、適合性書面調査及び GCP 実地調査の実施が決定された場合には、これらの調査を受けなければならない。

なお、調査の対象となる臨床試験の成績に関する資料は、原則として、臨床試験の総括報告書が想定されるが、調査の実施が可能であるものとして機構との間で合意に至った場合においては、速報値に係る報告書や、中間解析に係る報告書を調査の対象として選定できる場合がある。

緊急承認に係る承認審査が完了するまでの間に調査を実施しないとされた場合は、調査の実施を免除できる。

(2) 緊急承認後の適合性書面調査及び GCP 実地調査の実施について

緊急承認制度においては、法第 14 条の 2 の 2 第 2 項の規定に基づき、承認後であっても、必要がある場合には適合性書面調査及び GCP 実地調査を行うことができるとされている。このため、承認時までの調査実施が免除された場合においては、原則として、承認後に当該調査を行う必要がある。当該調査の申請時期は、承認条件において示されることとなる。

なお、承認時までにはこれらの調査を行った場合においては、承認後に有効性を確認するために提出された資料及び猶予資料に対しては、改めてこれらの調査を行う必要はない可能性がある。

5 GMP 調査について

緊急承認制度においては、法第 14 条の 2 の 2 第 1 項の規定に基づき、法第 14 条第 7 項の規定にかかわらず、法第 14 条の承認を与えることができるとされており、承認時までの GMP 調査の実施を免除できるとされている。

(1) GMP 調査の実施及びその免除について

緊急承認に係る承認審査が完了するまでの間に、GMP 調査が実施できる場合には、これらの調査を受けなければならない。GMP 調査の実施可能性については、製造所ごとに判断し、機構との間で合意に至る必要がある。

なお、承認時までには GMP 調査を実施した場合においても、部分的に承認までに提出が間に合わない資料がある場合には、機構との間で合意した範囲において、承認後に提出が求められる場合がある。

調査の実施が困難である製造所については、調査の実施を免除できる。

(2) 緊急承認後の GMP 調査の実施について

緊急承認制度においては、法第 14 条の 2 の 2 第 2 項の規定に基づき、承認後であっても、必要がある場合には GMP 調査を行うことができるとされている。このため、承認時までの調査実施が免除された製造所については、原則として、承認後に当該調査を行う必要がある。当該調査の申請時期は、承認条件において示されることとなる。

なお、承認後に、当該製造所における製造方法の一部変更承認申請が実施される場合には、当該一部変更承認申請において申請された GMP 調査により、承認条件に基づく GMP 調査申請に替えることができる場合がある。

6 期限について

緊急承認制度においては、法第 14 条の 2 の 2 第 1 項において、「その適正な使用の確保のために必要な条件及び 2 年を超えない範囲内の期限を付して」承認を与えることができるとされている。また、同条第 3 項において、「一年を超えない範囲内において延長することができる」とされている。

当該期限及びその延長の期間については、有効性を確認するために必要な資料の提出、猶予資料の提出及び承認後の各種調査の実施に係る時期並びに緊急承認において措置された表示等に係る特例が不要となる時期等を総合的に勘案して決定されることとなる。このため、緊急承認後に提出が必要な資料の提出時期は、当該期限より早期に設定される場合がある。

7 機構における審査等の取扱いについて

1 (1) の緊急性に係る要件に該当する医薬品については、機構における審査及び調査並びに事前相談において、最優先で実施されるものとして取り扱うものとする。また、事前相談においては、実質的な資料の評価を順次実施するものとする。このため、緊急承認を求める申請を行おうとする製造販売業者は、機構との間で適時情報共有を行い、機構から提出を求められた資料については、機構の指示した期日までに提出するなど、機構が行う審査等に対して最大限協力するよう努めること。

8 期限内の本承認申請の際の取扱いについて

緊急承認を受けた者は、法第14条の2の2第5項において、「その品目について、当該承認の期限（第3項の規定による延長が行われたときは、その延長後のもの）内に、改めて同条の承認の申請をしなければならない」とされている。

当該申請に当たり添付が必要となる臨床試験等の試験成績に関する資料としては、有効性確認のため、原則として検証的な第Ⅲ相臨床試験の試験成績となる。ただし、感染者が急速に減少するなど、緊急承認後に検証的な第Ⅲ相臨床試験の完遂が困難であると合理的に考えられる場合その他の場合には、使用成績調査や患者レジストリなど、リアルワールドデータを活用して有効性の確認を行う方法を検討できる場合がある。

また、当該申請の際の申請資料及び各種調査については、上記4から7までで提出された資料または調査結果を適宜活用することができる場合がある。

当該申請に際し、提出資料、各種調査等については、機構と事前に合意した内容に基づいて取り扱うこと。