

「独立行政法人医薬品医療機器総合機構審査等業務方法書実施細則に規定する医薬品の治験相談等に係る新区分の設定に伴う手数料の設定について(案)」に対するご意見とPMDAの考え

ご意見	PMDAの考え
<p>○ 治験薬GMP証明の手数料について (意見)</p> <p>1 施設 1 品目につき 739,800 円の手数料ですが、この 1 品目の解釈を明確化していただきたい。治験ではプラセボ及び複数の容量違い品目を使用しますので、同一製造所の同一治験成分記号の治験で使用するプラセボ及び複数の容量違い製剤を、同時に実地調査を行う場合は、同一品目として、手数料は 739,800 円としていただきたい。</p> <p>また、この手数料の中には、治験薬 GMP 証明書の発行手数料も 739,800 円に含まれている(調査手数料+証明書発行手数料)ということを確認していただきたい。</p> <p>(理由)</p> <p>1. 承認申請時と治験時の品目数は明らかに異なる</p> <p>1 施設 1 品目につき 739,800 円の手数料が提案されていますが、これは現行の新薬承認申請時の GMP 適合調査手数料を適用したものと思われる。このことは、新薬申請時の品目数と治験薬製造時の品目数が同一であることが前提となります。しかしながら、用量設定のため、通常、第 2 相臨床試験では、プラセボ及び実薬容量として 2 から 4 容量にて実施され、治験薬製造時の方が多品目となりますので、上記前提から 1 品目の手数料単価は低くなります。また、製造販売承認申</p>	<p>治験薬GMP証明については、製造施設等が治験薬GMP通知要求事項に適合していることを国として証明するものであり、そのため、すべての治験薬について現行の新薬承認前の調査と同等に品目毎に厳格に調査を実施する必要があると考えております。</p> <p>具体的には、不純物等、他の品目との交差汚染やプラセボや含量違いの品目とのラインクリアランスといった観点等も重要であり、当該調査に係る業務量は対象品目数相当となり、新薬承認前調査と同程度と考えられます。</p> <p>従って、すべてを同一品目として取扱い、手数料も併せて一括とすることは困難であることから、ご理解いただきたいと思っております。</p> <p>なお、治験薬GMP証明に係る手数料につきましては、ご指摘のとおり、治験薬GMP証明書発行手数料も含まれております。</p>

請の際の GMP 適合性調査においては、開発が終了して至適用量が決定することで、通常、1 から 2 容量と少ない品目数となり、それら品目は承認後に製造販売し、企業として利益を得ることがほぼ見込まれることから、別品目として手数料が加算されるのは理解できます。しかし、開発段階では多容量で治験が行われるのは開発上必須であり、それら品目は製造販売承認されるか分からない段階であり、これら品目をそれぞれ別品目として手数料を取ることは理解できません。

**2. PMDA 品質管理部 調査員の作業量は変わらないと考えられる**

同一製造所の同一治験成分記号の治験で使用するプラセボ及び複数の容量違い製剤を同時に実地調査を行う場合と、1 製剤の実地調査を行う場合の PMDA 品質管理部 調査員の作業量はさほど変わらないと推察されます。

ご意見	PMDAの考え
<p>○ ファーマコゲノミクス・バイオマーカー相談の詳細について (意見)</p> <p>ファーマコゲノミクス・バイオマーカーの助言については、より具体的な記述をお願いしたい。</p>	<p>本相談では、個別の医薬品評価には係わらないデータの評価、解釈等（例：腎毒性のバイオマーカーとして何が適切かなど）を行うものですが、本領域については、科学の進歩により様々な事例があるものと想定され、どのようなものを本相談の対象とすべきか、具体的な内容については、パイロットを通じて検討していきたいと考えます。</p>
<p>○ ファーマコゲノミクス・バイオマーカー相談の概念について</p> <p>ファーマコゲノミクス・バイオマーカー相談については、この相談の枠組みは基本的に臨床試験の結果に影響ないというファーマコゲノミクスについての相談になるでしょうか。すなわち、FDAのGuidanceに述べている“Safe Harbor”との概念でよろしいでしょうか。</p> <p>“Safe Harbor”ではない場合、臨床治験の事前相談に含まればよいのではないかと考える。しかし、“Safe Harbor”という枠組みをお考えであれば、国内のファーマコゲノミクスの推進の観点から、暫く相談料を設けないことを是非ご考慮頂きたい。</p>	<p>本相談は、ファーマコゲノミクスやバイオマーカーを利用した適切な医薬品開発を促進するために設置され、個別の医薬品評価には係わらないデータの評価、解釈等（例：腎毒性のバイオマーカーとして何が適切かなど）が対象であり、PMDAのあらゆる部署が連携して対応する必要があるため、これまでの対面助言制度の中で取り扱うことは困難と考えます。また、本相談は、米国FDAや欧州EMAで実施されているバイオマーカーに関する相談と類似した位置づけになると考えますが、公式に具体的なデータの評価を行うものであり、必ずしも”Safe Harbor”というコンセプトと同義であるとは考えておりません。したがって本相談は、その時点におけるPMDAの考え方を公式に文書で示す予定であり、適切な手数料を設定して実施したいと考えます。なお、同様の相談については、欧州EMAでも手数料を徴収する予定と承知しております。</p>

ご意見	PMDAの考え
<p>○ ファーマコゲノミクス・バイオマーカー相談について (意見)</p> <p>ファーマコゲノミクス・バイオマーカー相談において、「個別の品目に 関連しないデータの評価」とあるが、個別の品目に関連するものについ ては従来 of 相談の中に含めて良いことを明記して欲しい。</p> <p>(理由)</p> <p>主旨を明確にするため。</p>	<p>ご主旨の内容を、最終的な通知の中で記載したいと考えます。</p>
<p>○ ファーマコゲノミクス・バイオマーカー相談の必要性について (意見)</p> <p>ファーマコゲノミクスバイオマーカー相談において、(参照)の「医薬品 の治験相談等に係る新区分の概要」によると、同相談は、「・・・一般的な 考え方、個別品目の評価とは関係しないデータの評価について、指導及 び助言を行う」とあります。個別の化合物との関係をみるバイオマーカー 相談は既存のプロトコル相談の中であるように、という意味だと解釈 しますが、そうであればわざわざ3百万円という高額 of 相談区分を設け るよりは、PMDA がシンポジウムや講演会のような場を設けて広く説明 すればよいと考える。</p>	<p>本相談では、個別 of 医薬品評価に係わらないデータの評価、解 釈等(例：腎毒性 of バイオマーカーとして何が適切かなど)を行 うものですが、バイオマーカーとしての適切性、ゲノム薬理学 of 適用方法等について、具体的なデータを評価した上で、その時点 におけるPMDA of 考え方を公式に文書で示す予定であり、適切な 手数料を設定して実施したいと考えます。なお、同様の相談につ いては、欧州 EMEA でも手数料を徴収する予定と承知しておりま す。</p> <p>より一般的な考え方等については、今後もシンポジウム等を通 じて説明していく予定です。</p>

ご意見	PMDAの考え
<p>○ 事前評価相談制度の導入と審査手数料の変更 (意見) 新設の医薬品事前評価相談を活用した場合、医薬品審査の手数料が減額されるなどの措置を講じて頂きたい。</p> <p>(理由) 改正案を参考に、事前評価相談を全種活用すると約 1700 万円必要となり、新医薬品申請に匹敵するだけの手数料が必要となる。一方で事前評価相談を活用することで承認申請後の審査期間の短縮が期待でき、合わせて人件費、物件費等のコスト削減も見込まれることから、積極的な活用を図りたいが、手数料総額の高額化が活用にあたっての阻害要因となりかねない。</p>	<p>事前評価手数料については、他の手数料と同様、事前評価を適切に実施するために必要な業務量に対する、人件費、物件費等を積み上げて積算しております。</p> <p>充実した内容の事前評価相談を行い、承認審査の迅速化を図るためには、必要な費用ですので、何卒、よろしくお願い申し上げます。</p> <p>なお、承認審査手数料は、国の政令で定められており、現在のルールでは、事前評価相談を受けた場合に減額を行うことは、難しいものと考えております。</p>
<p>○ 事前評価相談の導入に伴う相談手数料の改定 『事前評価相談』が利用された場合、審査時だけでなく「医薬品申請前相談」における PMDA の業務量も減るものと思われるので、「医薬品申請前相談」の手数料についても減額をご検討頂きたい。</p>	<p>審査の迅速化を図っていくための方策の一つとして、新たに事前評価相談を行い、その内容を充実させていきたいと考えているところであり、そのため、必要な業務量に対する経費を積算した上で手数料を設定しているものでありますので、ご理解いただきますよう、宜しくお願い申し上げます。</p>

ご意見	PMDAの考え
<p>○ 事前評価相談手数料の設定根拠 (意見)</p> <p>手数料の金額のみ意見を募集されても、その積み上げの元となる人件費、物件費等の内訳が明らかにされていないので、コメントのしようがありません。一般的に言えば、これらの事前評価相談をしてもしなくても、新医薬品の承認申請手数料が変わらないのはどうかと思います。インセンティブが明確でないのであまり利用されないのではないかとと思われる。</p>	<p>事前評価手数料については、他の手数料と同様、事前評価を適切に実施するために必要な業務量に対する、人件費、物件費等を積み上げて積算しております。</p> <p>充実した内容の事前評価相談を行い、承認審査の迅速化を図るためには、必要な費用ですので、何卒、よろしくお願い申し上げます。</p>
<p>○ 事前評価相談手数料の設定根拠と相談区分の見直し (意見)</p> <p>新設の評価相談手数料であるが、人件費、物件費等の実費を根拠に産出するのであれば、資料分量あるいは申請区分による段階的費用設定も検討すべきと考える。</p> <p>(理由)</p> <p>一律定額というのは納得し難く、資料分量の多いものは評価に手数料がかかるため、当然高額となるが、分量の少ないものは、より少ない費用で評価が可能と思われる。</p> <p>また、承認申請費用の如く、新薬その1、その2、オーファンの有無などにより、細かく設定することも、分量・審査内容とある程度リンクするので、検討すべきかもしれない。(新薬その2であっても事前相談したい事例がありえるが、本申請の費用と比較して高額と感ずる場合には、制度が活用されない恐れがある。)</p>	<p>本件手数料を含め既存の承認審査、治験相談の手数料額については、典型的なケースを想定して必要な業務量から算出しており、資料分量等個別の手に応じて設定する仕組みにはなっておりません。</p> <p>また、資料分量が相談等の手に比例するものではないと考えておりますので、資料分量等による段階的費用設定は、現段階では難しいものと考えております。</p> <p>なお、申請区分による段階的費用設定を行うことは、将来的な検討課題のひとつと認識しております。</p>

ご意見	PMDAの考え
<p>○ 事前評価制度の詳細について</p> <p>品質、非臨床、第 I 相試験、第 II 相試験の部分的に事前評価を受けて良く、全ての区分で評価を受けることが義務ではないということでしょうか。</p> <p>パッケージ全体で有効性・安全性のリスク・ベネフィットの結論を出すものについて、品質、非臨床、第 I 相試験、第 II 相試験と段階を追って事前評価を行うことの意味を説明していただきたい。</p> <p>事前評価相談と従来の相談区分の分別が分かりにくいものがある（例；「医薬品前期第 II 相試験開始前相談」と「医薬品事前評価相談（第 I 相試験）」等）。これらを明確化していただきたい。</p> <p>事前評価に必要な資料に関して具体的な基準を定めていただきたい。（例：英語版 CTD で評価いただけるのか。信頼性保証のレベルは、承認申請時と同等を要求されるのか）</p>	<p>事前評価制度につきましては、全ての区分において評価を受けることは義務としておりません。</p> <p>また、パッケージ全体として、開発期間の段階における品質、毒性、薬理、臨床等各パートごとに事前評価を行うことにより、申請後の照会事項をしばり、申請後の審査業務の効率化と申請者業務負担の軽減を図ることも目的のひとつとしております。</p> <p>なお、事前評価相談と従来の相談区分との明確化及び事前評価に必要な資料に係る基準につきましては、今後検討させていただきたいと思っております。</p>
<p>○ 非臨床部分の事前評価相談について （意見）</p> <p>2 頁目の比較表では、「医薬品事前評価相談（非臨床・毒性）」、「医薬品事前評価相談（非臨床・薬理）」、「医薬品事前評価相談（非臨床・薬物動態）」と別々に記載されている。一方、パブリックコメントの対象ではないが、3 頁目（参考）には「(非臨床) については原則としてまとめて提出する」と記載されているため、整合性がとれていないと考える。</p>	<p>事前評価相談は、非臨床部分については、まとめてでも、分けてでも、いずれも実施可能な制度としたいと考えており、その旨、通知等で明らかにしていきたいと考えております。</p>

ご意見	PMDAの考え
<p>○ 非臨床部分の事前評価相談区分について (意見)</p> <p>「毒性・薬理・薬物動態（非臨床）は原則としてまとめて提出することとするが・・・」とあるので、まとめて相談する場合の区分を作ってはどうか？この場合手数料は単純に足したものより少ないことが望ましいと考える。</p> <p>(理由)</p> <p>まとめて実施した場合、分けて実施するよりも手続き、労力共にかなり削減されると思われる。また、相談申し込み時に3つの区分をそれぞれ申し込むのは手続き上無駄が生じるとと思われる。</p>	<p>事前評価手数料については、他の手数料と同様、事前評価を適切に実施するために必要な業務量に対する、人件費、物件費等を積み上げて積算しております。</p> <p>充実した内容の事前評価相談を行い、承認審査の迅速化を図るためには、必要な費用ですので、何卒、よろしくお願い申し上げます。</p> <p>なお、毒性、薬理、薬物動態は、実態として、独立した形で評価が行われており、設定の仕方には合理性があると認識しております。</p>
<p>○ 非臨床部分の事前評価相談手数料について (意見)</p> <p>毒性、薬理、薬物動態をまとめて相談した場合の手数料が、2,061,100 円となるか、合計の 6,183,300 円となるかを明確にしていきたい。</p> <p>(理由)</p> <p>「医薬品の治験相談等に係る新区分の概要」には以下のように記載されていますが、「平成21年度 対面助言等手数料比較表（改正案）」では、まとめた場合について明記されていないためです。</p> <p>「なお、毒性、薬理、薬物動態（非臨床）については原則としてまとめて提出することとするが、それぞれのパートを分けて提出することも可能とする。」</p>	<p>毒性、薬理、薬物動態をまとめて相談した場合の手数料は、6,183,300 円となります。</p>

ご意見	PMDAの考え
<p>○ 事前評価相談の必要性について (意見)</p> <p>既に医薬品品質相談という区分があるので、新設する必要はない。</p> <p>既に医薬品安全性相談区分という区分があるので、新設する必要はない。</p> <p>(理由)</p> <p>どちらの相談区分もデータを基に評価を行い、その結果を文章で残すものであり、あえて細分化する必要がない。</p>	<p>従来の対面助言区分は、今後の開発に向けて、試験デザイン等に対する助言を実施するものであるのに対し、事前評価相談では、提出された資料について評価を行い、より詳細な評価報告書を作成するものであり、両者は基本的に別々の内容のものとなっています。</p>
<p>○ 事前評価相談の必要性について (意見)</p> <p>医薬品事前評価相談（第Ⅰ相試験）は、既存の医薬品前期第Ⅱ相試験開始前相談で対応できると思われる。</p> <p>医薬品事前評価相談（第Ⅱ相試験）は、既存の医薬品後期第Ⅱ相試験終了相談で対応できると思われる。</p> <p>(理由)</p> <p>区分は可能な限り少なくし、利用者が使用しやすい制度とするべきである。</p>	<p>既存の医薬品前期第Ⅱ相試験開始前相談、後期第Ⅱ相試験終了相談は、いずれも、今後の開発に向けて、試験デザイン等に対する助言を実施するものであるのに対し、事前評価相談では、提出された資料について評価を行い、より詳細な評価報告書を作成するものであり、両者は基本的に別々の内容のものとなっています。</p>
<p>○ 事前評価相談の実施時期について (質問)</p> <p>事前評価相談は 医薬品第一相試験(Ph1)開始前相談などと異なるようですが、Ph1 前に事前評価相談をする場合には、通常の Ph1 開始前相談よりも前に相談も可能ということでしょうか？</p>	<p>相談時期は随時としたいと考えており、非臨床の事前評価相談であれば、第Ⅰ相試験開始前でも可能であると考えております。</p>

ご意見	PMDAの考え
<p>○ 事前評価相談の実施時期について (質問)</p> <p>新設される医薬品事前評価相談の実施時期は、開発段階のどの時期と考えれば良いでしょうか。相談資料として「申請予定資料(各種試験結果)」と記載されていますが、例えば「医薬品事前評価相談(第I相)」は、第I相試験のCSRの完成後かCTD作成時か、どちらでしょうか。</p> <p>(理由)</p> <p>従来の治験相談のように、実施時期について示されていないため。</p>	<p>CTD作成時だけでなく、試験結果がまとまった時期でも、CTDのモジュールIIに相当するものを作成いただければ、事前評価相談を実施することは可能であると考えています。</p>
<p>○ 事前評価相談の導入と開発時間・審査時間の短縮について</p> <p>開発時間全体を見た場合、申請者・PMDA 双方が事前評価と申請後で時間を費やせば、結果的に開発に費やす時間が増えることになる。本申請から承認までの期間の短縮に寄与することは予想されるが、開発期間については、新たな労力が発生する分、期間は延長することが予想される。このような観点から、事前評価相談の導入は、ドラッグラグの解消に寄与しない可能性が想定され、開発期間全体の視点で時間を短縮していく視点で、実際の制度の運用について具体的に示していただきたい。(時間の短縮のためなら、労力を使うという考え方は止めていただきたい。労力を削減することで時間を短縮するという考え方が重要である)</p> <p>評価報告書の結果は、本申請以後には基本的に見直さないということにしなければ審査時間の短縮にならない可能性がある。</p>	<p>事前評価相談の具体的な運用につきましては、審査の迅速化に資するよう、ご指摘も踏まえ、今後引き続き検討していきたいと思っております。</p>

ご意見

○ 事前評価相談の取扱いについて  
(質問)

平成19年6月8日「今後の機構の体制について」の中では、医薬品申請前相談の詳細な区分として事前評価相談が示されていましたが、今回の改正案では並列で扱われています。また「今後の機構の体制について」では、品質及び非臨床に関しては開発途中段階でも受け付けるとあり、臨床部分は申請前のみと解釈できました。今回の設定が、以前の提案から変更された理由を教えてください。

(補足)

以下は平成19年6月8日の提案

現行メニュー		新メニュー	
区分		区分	
対面	助言	対面	助言
治験相談	医薬品情報基準適合性相談	治験相談	医薬品情報基準適合性相談*
	医薬品手続相談		医薬品手続相談
	医薬品生物学的同等性等相談		医薬品生物学的同等性等相談
	医薬品品質相談		医薬品品質相談
	医薬品安全性相談		医薬品安全性相談
	医薬品Ⅰ相試験開始前相談		医薬品Ⅰ相試験開始前相談*
	医薬品前期Ⅱ相試験開始前相談		医薬品前期Ⅱ相試験開始前相談*
	医薬品後期Ⅱ相試験開始前相談		医薬品後期Ⅱ相試験開始前相談*
	医薬品Ⅲ相試験終了後相談		医薬品Ⅲ相試験終了後相談*
	医薬品申請前相談		医薬品申請前相談(以下、仮称)
			①事前評価相談(品質)*
			②事前評価相談(非臨床)*
			③事前評価相談(臨床)*
			④医薬品Ⅲ相試験終了後相談*
			医薬品追加相談
優先	医薬品再評価・再審査臨床試験計画相談	優先	医薬品再評価・再審査臨床試験計画相談
	医薬品再評価・再審査臨床試験終了時相談		医薬品再評価・再審査臨床試験終了時相談
	医薬品優先対面助言品目指定審査		医薬品優先対面助言品目指定審査
1成分4~9回 平均6回程度			
※新メニュー医薬品申請前相談①、②については、開発途中段階でも相談を受け付ける。			

PMDAの考え

基本的に、従前と相談内容についての考え方は変えておりません。なお、相談時期は随時とすることとしたいと考えており、その旨、通知等で明記していきたいと考えております。

ご意見	PMDAの考え
<p>○ 事前評価相談結果の取扱いについて (質問)</p> <p>医薬品事前評価相談が各相の CSR 作成後である場合、そこで得られた評価結果に基づいて相談者が行った対応については、医薬品申請前相談及び承認審査段階でどのように考慮されるのでしょうか。例えば当該部分については評価報告書が作成されるため、既に対応も含めて審査済みという扱いになるのでしょうか。</p> <p>(理由)</p> <p>従来の治験相談のように、実施時期について示されていないため。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 評価報告書作成の段階で、相談者が行った対応について審査側と合意が得られ、報告書にも反映された場合には、原則、この点は評価済みとなります。同じことを二度申請者に求めるようなことはないようにしたいと考えておりますが、承認審査の段階で、改めて事前評価段階の評価内容の確認をさせていただくことになります。</li> <li>● 評価報告書作成までに、対応内容が決まらない等の理由により、報告書に反映されなかった場合には、審査段階で対応内容やその妥当性について審査をいたします。</li> </ul>
<p>○ 事前評価相談と従来の治験相談について (質問)</p> <p>医薬品事前評価相談(第 I 相)を第 I 相の CSR 完成後に受ける場合、医薬品前期第 II 相試験開始前相談との位置付けはどうなるのでしょうか。</p> <p>(理由)</p> <p>従来の治験相談のように、実施時期について示されていないため。</p>	<p>従来の対面助言区分は、今後の開発に向けて、試験デザイン等に対する助言を実施するものであるのに対し、事前評価相談では、提出された資料について評価を行い、より詳細な評価報告書を作成するものであり、両者は基本的に別々の内容のものとなっています。</p> <p>なお、具体的な相談時期については、随時対応させていただくことを考えております。</p>

ご意見	PMDAの考え
<p>○ 事前評価相談と従来の治験相談について (質問)</p> <p>医薬品事前評価相談が CTD 作成時である場合、医薬品申請前相談との位置付けはどのようなのでしょうか。例えば、CTD で臨床部分に特に課題があると相談者が考えた場合、申請前相談ではなく事前評価相談(第 I 相または第 II 相)だけを受ければよいと解釈するのでしょうか。</p> <p>(理由)</p> <p>従来の治験相談のように、実施時期について示されていないため。</p>	<p>例示のようなケースであれば、医薬品申請前相談を活用いただくことになるのではないかと考えられますが、相談区分の選択については、まずは、事前面談をご活用いただきたいと思います。</p>
<p>○ 事前評価相談について (意見)</p> <p>「問題点の抽出、課題の整理をするとともに得られた結果について評価報告書を作成する。」とあるが、「問題点の抽出、課題の整理をし、相談者の見解を踏まえて得られた結果について評価報告書を作成する。」としてはどうか？</p> <p>(理由)</p> <p>申請後の照会事項のやり取りをなくすためにはこの段階で問題点を解決しておくことが重要と思われる。</p>	<p>ご指摘を踏まえ、今後、通知等を作成する際に、検討させていただきます。</p>
<p>○ その他 (意見)</p> <p>今回のパブコメからは外れるが、第 2 相試験終了後相談、申請前相談が 600 万円以上となっている。再試験の場合などは提出資料も少ないことから、柔軟に追加相談扱いにして頂きたい。</p>	<p>今回、事前評価相談は、パイロット的に開始することとしており、御指摘のような点についても、実際の試行の状況も踏まえつつ、今後、検討させていただきます。</p>