薬事戦略相談の活用と主な相談ポイント

平成26年3月6日

日下部 哲也

再生医療製品等審査部
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

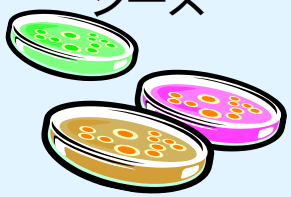
本日の話題

1. 薬事戦略相談の概要
2. 薬事戦略相談の現状
3. 薬事戦略相談（確認申請相当）を効率的に行うための留意点

薬事戦略相談の概要

基礎研究

日本発の
創薬・機器
シーズ



品質試験

非臨床試験

治験

早期探索的
試験まで

以降は、従来の
治験相談で対応

実用化

革新的医薬品・
医療機器

pmda 薬事戦略相談

日本発の革新的な医薬品・医療機器の創出に向け、有望なシーズを持つ大学・研究機関、ベンチャー企業を主な対象として、開発初期から必要な品質・非臨床試験及び治験に関する指導・助言を実施

相談項目の例

- 初期段階での探索的臨床試験における評価項目や必要な被験者数に関する相談
- 再生医療製品等に用いる細胞・組織や医薬品に関する品質・毒性試験法に関する相談

- ✓ **対面助言**では、得られているデータをもとに、今後の治験の実施、承認申請に向けての課題の整理について、具体的な指導・助言を実施
  - ➢ 細胞・組織加工製品の品質／安全性に関する対面助言相談は随時受付
- ✓ 相談範囲の整理等、一般的なアドバイス等に関しては**事前面談**を実施
- ✓ 本事業や手続き等の理解を深めていただくための**個別面談**を実施

薬事戦略相談のプロセス

個別面談（手数料不要）

事前面談に向けて、薬事戦略相談室のテクニカルエキスパートが、薬事戦略相談事業の手続きや事業の内容を説明します。

ある程度の数のシーズの希望があれば、日本中どこへでも出張個別面談に伺います。

自分のシーズが薬事戦略相談に馴染むのか確認したい

大学・研究機関
ベンチャー企業

論点整理

事前面談

（手数料不要）

相談内容の整理のためテクニカルエキスパートが主として対応。必要に応じて審査チームも同席します。

科学的議論

（記録は1ヶ月目処に確定）

対面助言

（手数料必要）

主として審査チームとテクニカルエキスパートが対応。必要に応じて当該分野の専門委員が同席します。

シーズの実用化の道筋について相談したい

薬事戦略相談の現状
（2011/7/1～2013/12/31　実施分）

個別面談	医薬品関係（再生医療製品関係を除く）	医療機器関係（再生医療製品関係を除く）	再生医療製品関係	計
大学	93	100	19	212（38%）
企業・ベンチャー	70	240	13	323（50%）
研究機関・その他	26	34	5	65（12%）
計	189（32%）	374（62%）	37（6%）	600

事前面談	医薬品関係（再生医療製品関係を除く）	医療機器関係（再生医療製品関係を除く）	再生医療製品関係	計
大学	180	90	69	339（43%）
企業・ベンチャー	37	86	86	209（35%）
研究機関・その他	58	20	43	121（21%）
計	275（41%）	196（29%）	198（30%）	669

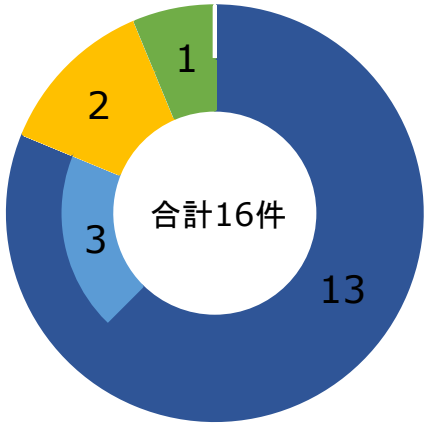
対面助言	医薬品関係（再生医療製品関係を除く）	医療機器関係（再生医療製品関係を除く）	再生医療製品関係	計
大学	57	17	15（20）	89（94）　（54%）
企業・ベンチャー	7	10	18（26）	35（43）　（25%）
研究機関・その他	21	4	9（13）	34（38）　（22%）
計	85	31	42（59）	158（175）
%	54%	20%	27%（34%）	100%

注：対面助言の（）内の数値は、細胞・組織加工製品又は遺伝子治療用医薬品に係る治験計画の届出を行う前に、当該製品の品質及び安全性に係る十分な確認を行うために必要な範囲で、複数日に渡って相談を行ったものを、個別に計上した場合の延べ件数及び割合。

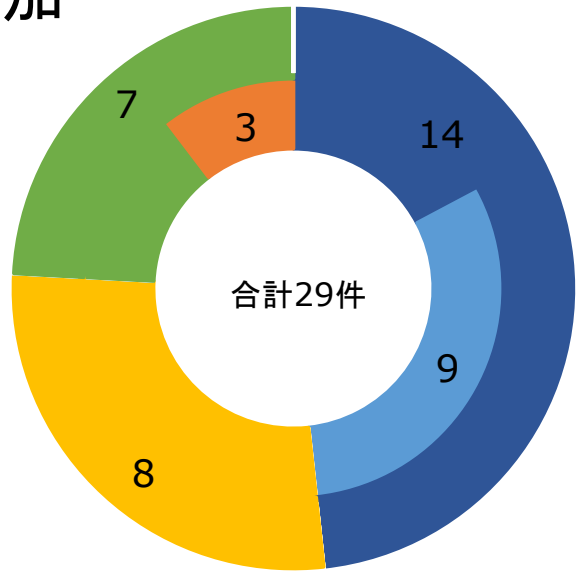
再生医療製品にかかる薬事戦略相談の内訳（品質・安全性等）

平成24年度は、品質相談が大部分（81%）を占めていたが、平成25年度は、品質相談が約半数を占めるものの、安全性・その他（培地等）に関する相談割合が増加

平成23年度
（2011.7.1～2012.3.31）



平成24年度
（2012.4.1～
2013.3.31）



平成25年度
（2013.4.1～
2014.2.28）

■ 品質（■ 無菌試験等に係る相談）
■ 安全性
■ 品質・安全性以外（■ MF登録、培養基材に係る相談）

薬事戦略相談ホームページ

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 - Microsoft Internet Explorer

http://www.pmda.go.jp/

独立行政法人
医薬品医療機器総合機構 Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

PMDAの理念

PMDAの紹介
情報公開・個人情報保護
PMDAの業務
承認審査業務
安全対策業務
健康被害救済業務
健康被害救済制度
国際関係業務
レギュラトリーサイエンス推進業務
日本薬局方
採用情報
役員公募
調達情報
パブリックコメント
ご意見・ご要望
お問い合わせ
国民の皆様の声
リンク集
サイトポリシー

このホームページは、PMDAの事業について紹介しています。

医薬品・医療機器の説明書(添付文書)
審査報告書などの情報については、こちらをご覧下さい。
医薬品医療機器 情報提供ホームページ www.info.pmda.go.jp Click

添付文書に記載された副作用情報が検索できます 副作用情報 Click
添付文書に記載された禁忌が検索できます 禁忌 Click

特定フィブリノゲン製剤及び特定血液凝固第Ⅸ因子製剤によるC型肝炎感染被害者を救済するための給付金の支給に関する特別措置法に基づく給付金の支給等について
給付金支給相談窓口 TEL 0120-780-400

一般の皆様向け 薬に関する情報を提供しています
一般の皆様へ
患者向医薬品ガイド
おくすりQ&A
重篤副作用疾患別対応マニュアル
くすりの説明文書検索
おくすり相談・医療機器相談窓口のご案内

副作用拠出金・感染拠出金・安全対策等拠出金の申告・納付期限は平成23年7月31日です。
副作用・感染拠出金 安全対策等拠出金

注意 独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)職員を装った不審な電話にご注意く

新着情報

採用情報
医療機関の皆様
医療機関の皆様
大学・研究機関、ベンチャー企業及び医薬品・医療機器関係企業の皆様
薬事戦略相談
品・医療機器関係企業の皆様
各種審査等手数料について
対面助言(治験相談・簡易相談)、事前面談等の実施について

http://www.pmda.go.jp/index.html

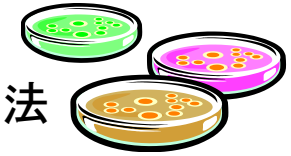
【詳しい内容はPMDAホームページでご確認ください】

薬事戦略相談の利用

薬事戦略相談で、一つの相談として複数日にわたり実施可能な範囲（旧 確認申請の範囲）

薬事戦略相談で、その都度実施する範囲

- 品質の確保
  - 原材料管理
    - 期待する製品を製造するための原材料
    - 感染症伝播の防止対策等安全性の確保
  - 製造方法の確立
    - 期待する製品を製造するための頑健な製造方法
    - 産業化を見据えた製造方法（培養方法等）
    - 中間・最終製品の品質管理
    - 安定性（貯法、有効期限等と合わせ輸送方法も検討）
- 安全性の確保
  - 製品の特性や治験計画を踏まえて検討した非臨床安全性試験
  - 周辺情報を踏まえた治験実施時の安全性確保と緊急時の対応
- 有効性の評価
  - 製品の特性を踏まえた効力を裏付ける試験
  - 治験の試験項目の選定



薬事戦略相談を申し込むにあたって 相談資料の作成に関する留意点

◻ 相談資料の一般的な構成

① 相談の概要（相談事項とその背景に関する簡潔な説明）、

② 開発製品に関する基本的な情報（品目概要や開発対象とする適応疾患に関する情報）

③ 相談事項の内容に関する資料（相談事項の詳細な内容、相談内容に対する相談者の見解とその根拠）

- また、必要に応じ、相談において有用な参考資料（治験薬概要書／治験機器概要書、試験報告書、治験計画案等）や引用文献等を添付すること。

◻ 資料作成にあたって

- 相談事項の内容に関する資料には、相談者が機構の助言を得たい内容を明確かつ具体的に記載すること。
- 相談資料には、目次及びページ番号を付すこと。
- 略号、特殊な用語を用いる場合には、その定義一覧を添付すること。
- 図表等を積極的に活用すること。
- 実施する試験の一覧表を相談資料に含めること。
- 非臨床安全性に関し、個別試験の概要を説明する必要がある場合には、被験物質の由来を明確にすること。また、動物を用いた試験の概要を説明する場合には、動物種、動物数、性、週（月）齢、体重、投与細胞数、投与経路、投与回数、試験期間、観察項目及び検査項目、並びに試験結果等の情報を記載すること。

再生医療製品の品質に関する相談の留意点
開発製品の品質について

- 品質管理方法に関する相談にあたっての留意点
  - 開発製品の製造方法及び品質管理方法を説明すること。
  - 相談事項に関する説明に特性解析試験の成績を用いる場合
    - その試験の概要（試験目的、試験方法等）を説明すること。
    - なお、実施を予定しているものの未実施の試験については、その旨を説明し、可能な範囲で試験の概要を説明すること。
  - 非細胞・組織成分、不純物等の開発製品に存在する物質について
    - 開発製品中の残存量を示した上で、その残存量も考慮した上で治験での被験者の安全性が確保されると判断した根拠を、公表文献や毒性試験成績等を踏まえ説明すること。
    - また、製造工程に不純物等を除去する工程が含まれている場合は、その旨を説明すること。

再生医療製品の品質に関する相談の留意点 原材料について

- 開発製品の製造に使用している生物由来成分の生物由来原料基準への適合性に関する説明にあたっての留意点
  - 開発製品の製造に使用されるすべての生物由来成分（細胞培養に用いるウシ胎仔血清、細胞を調製する際に用いる酵素等を含む）を確認の上、一覧表を作成すること。
    - なお、細胞調製時に用いる酵素等を製造する際に使用された生物由来成分に関しても、確認が必要であることに留意（「生物由来原料基準に規定する原材料の取扱いについて」（平成21 年3 月27 日付け事務連絡）を参考にすること）。
  - 各生物由来成分について、生物由来原料基準の各要件への対応状況を説明すること。
  - 反芻動物（ウシ、ヤギ、ヒツジ等）に由来する成分については、反芻動物由来原料基準の各要件への対応状況についても説明する必要があることに留意。
  - 原材料について、製造過程においてウイルス等を不活化又は除去する処理が行われている場合、ウイルスクリアランス試験結果を示して、ウイルス等の不活化又は除去能を説明すること。

（参考）再生医療製品の品質評価

感染性因子混入リスク、品質恒常性の担保を確認

原材料
製造工程
中間体
製造工程
最終製品

評価段階	評価内容	基準・指針等*
原材料管理	• ドナースクリーニング • 動物の飼育管理 • ウイルス試験等の原材料受入れ規格 • セルバンクの解析・管理試験 等	生物由来原料基準 ICH-Q5A ICH-Q5B ICH-Q5D ヒト動物通知 ウシ通知　等
製造工程	• （ウイルス不活化・除去工程） • 工程処理条件 • 工程管理	ICH-Q5A ICH-Q6B ヒト動物通知　等
中間体及び 最終製品の試験	• ウイルス検出試験 • 規格及び試験方法 • 品質恒常性	日本薬局方 ICH-Q5A ICH-Q5C ICH-Q6B　等

＊ 生物系製品全般の品質評価に参考となるガイドラインを含む。

- 生物由来原料基準（H15.5.20 厚生労働省告示第210号）
- 生物学的製剤基準（H16.3.30 厚生労働省告示第155号）
- ICH-Q5A：ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価（H12.2.22 医薬審第329号）
- ICH-Q5B：組換えDNA技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析（H10.1.6 医薬審第3号）
- ICH-Q5C：生物薬品（バイオテクノロジー応用製品／生物起源由来製品）の安定性試験（H10.1.6 医薬審第6号）
- ICH-Q5D：生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析（H12.7.14 医薬審第873号）
- ICH-Q6B：生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の規格及び試験方法の設定（H13.5.1 医薬審発第571号）
- ヒト動物通知：ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について（H12.12.26　医薬発第1314号）
- ウシ通知：ウシ等由来物を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について（H12.12.12 医薬発第1226号）

再生医療製品の品質に関する相談の留意点
感染性物質・エンドトキシンに対する安全性について

- エンドトキシンや感染性物質（細菌、真菌、ウイルス等）に対する最終製品の安全性についての説明にあたっての留意点
  - エンドトキシン試験や感染性物質の否定試験（無菌試験、マイコプラズマ否定試験）に関して、試験方法、試験検体、試験検体量、試験結果の判定方法及び判定時期（出荷時、出荷後〇日目等）等を説明すること。
  - 開発製品のウイルス安全性に関して講じた方策（受入検査、製造工程等でのウイルス試験、プロセス評価等）を説明すること。

Q1: 細胞・組織加工製品では、一般的な医薬品と異なり、製造可能な最終製品の量に限りがある場合がある。したがって、患者に投与（適用）する量を確保すると、品質試験に使用可能な検体の量はわずかとなる。このような場合、製造中間体等を試験検体に用いることにより最終製品での無菌試験及びマイコプラズマ否定試験の実施を省略しても良いか。

A1: 高度な無菌操作技術を用いて細胞培養から製剤化までのすべての工程操作を適切に管理するとともに、中間工程において無菌試験及びマイコプラズマ否定試験を実施し、その工程以降において汚染されていないことを厳格に保証することができる体制を確保することにより、中間工程における無菌試験等の結果及びすべての工程における汚染を否定する工程管理の結果を以て、最終製品が規格に適合すると判断できる場合は、最終製品での無菌試験及びマイコプラズマ否定試験の実施を省略することは可能です。

Q2: 最終製品に対して実施する無菌試験及びマイコプラズマ否定試験の試験成績の取得に時間を要するため、試験結果が被験者への投与後にしか得られない場合であっても、試験の実施は必要か。

A2: 最終製品の無菌試験及びマイコプラズマ否定試験の試験結果が投与（適用）後にしか得られない場合であっても、試験の実施は必要です。この場合、投与時点において最終製品が汚染されていないことの確認結果が得られておらず、試験結果が投与後にしか得られないことについて被験者に適切に情報提供するとともに、仮に試験結果が陽性であった場合には、治験実施施設と協力し、被験者に対する適切な処置を迅速に行うことが必要です。併せて、検査結果判明前の感染症発症の可能性を考慮した、被験者への対応を事前に講じておくことも必要です。また、被験者への投与前に結果が判明する迅速法による無菌検査を併せて実施する場合には、その検出力等を確認し、当該迅速試験の限界を十分把握しておくことが必要です。

Q3: 細胞・組織加工製品ではその製造量の限界から安定性試験に供試できる検体量に制限があり、保存期間中に数回の無菌試験を実施することが困難な場合がある。このような場合、安定性試験において、一旦無菌性が確認されたバイアル等の容器の完全性試験をもってその後の試験ポイントでの無菌試験の成績に代替しても良いか。

A3: 差支えありません。ただし、最終の試験ポイントでは無菌試験が実施されていることが望ましいと考えます。また、容器の完全性試験については、現時点で、推奨される特定の方法がないため、容器の特性を考慮し、試験方法の妥当性や頑健性を確認した上で試験方法を採用した試験であることを説明できることが必要です。

再生医療製品の品質に関する相談の留意点
製品の安定性について

- 開発製品の安定性に関する説明にあたっての留意点
  - 開発製品の運搬・保管における実際の運搬・保存条件（期間、温度、運搬・保存液、形態等）を説明すること。
  - 上記の運搬・保存条件における品質の経時変化に関する評価結果（安定性試験の概要（試験項目、試験方法、試験期間、試験結果等））を説明すること。
    - なお、実施を予定しているものの未実施の試験については、その旨を説明し、可能な範囲で試験の概要を説明すること。

再生医療製品の非臨床安全性に関する相談の留意点
製造工程由来不純物について

- 開発製品に残存する、非細胞・組織成分、製造工程由来の不純物等については、残存量（実測値がない場合には推定残存量）を示した上で、治験において被験者の安全性が確保されると判断した根拠を、公表文献や毒性試験成績等を踏まえて説明すること。

再生医療製品の非臨床安全性に関する相談の留意点
造腫瘍性に関する評価について

- 造腫瘍性に関する評価を目的とした各試験の試験概要を説明すること。
- 細胞や組織の由来、加工方法等も考慮し、選択した試験によって開発製品の造腫瘍性に関する評価が可能と考えた理由を説明すること。

再生医療製品の非臨床安全性に関する相談の留意点
一般毒性試験について

- 毒性試験の試験概要を説明すること。
- 毒性試験の試験デザインについては、開発製品の特性を考慮した上で、平成元年9月11日付け 薬審1第24号厚生省薬務局審査第一・審査第二・生物製剤課長連名通知「医薬品の製造（輸入）承認申請に必要な毒性試験のガイドラインについて」の別添「医薬品毒性試験法ガイドライン」を参考に検討すること。また、当該ガイドラインに示された試験デザインを変更又は省略する場合は、その理由を説明すること。
- 予定している治験計画を踏まえて、毒性試験の試験デザインが適切であることを説明すること。

再生医療製品の非臨床安全性に関する相談の留意点 その他

- 以下に示す情報を相談資料に反映すること。
  - 非臨床安全性試験に用いた被験物質と治験に用いる予定の製品が異なる場合は、相違点を明確にすること。
  - 生命維持に関わる重要な器官系（中枢神経系、心血管系、呼吸器系等）への影響については、どのように評価したか説明すること。
  - 開発製品に含まれる細胞の増殖能及び分化能、並びに体内における動態に関する情報があれば説明すること。
  - 開発製品と同様の細胞・組織加工製品について、非臨床安全性試験に関する公表文献等の情報があれば、その概要を説明すること。

薬事戦略相談の効率的実施のための留意事項ホームページ

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

文字サイズ変更

サイト内検索 検索

ホーム > PMDAの業務 > 承認審査業務 > 承認審査業務情報 > 再生医療製品関連情報

PMDAの紹介
情報公開・個人情報保護
PMDAの業務
承認審査業務
安全対策業務
健康被害救済業務
健康被害救済制度
科学委員会関連業務
国際関係業務
レギュラトリーサイエンス推進業務
基準作成調査業
日本薬局方
採用
ご意見・ご要望

医薬品 | 医薬部外品・化粧品 | 医療機器 | 体外診断用医薬品 | 機構来訪予定の皆様へ | 各種審査等手数料について | 申請・届出等の様式ダウンロード | 機構で実施する各種相談制度等 | 外国製造業者の認定等 | 原薬等登録原簿(MF)について | 特定の製剤や特定の条件下においてのみ使用が認められた添加物の取扱いについて | 再生医療製品関連情報 | 遺伝子治療関連情報 | カルタヘナ法関連情報 | 輸出証明 | 第三者認証 | 治験関連情報 | 未承認薬データベース | 新医薬品、新医療機器承認品目一覧 | 研修会・講習会・説明会・レポート等 | FD申請のホームページ | 申請ソフト等に関するQ&Aについて | 申請窓口への問合わせについて | 申請・届出等に関するお知らせ | 部会等に係る資料の提出について

再生医療製品関連情報

公表資料

- 「再生医療製品の実用化に向けたPMDAの取組み」(PDF形式)
- 細胞・組織製品の初回治験計画届書の調査(30日調査)重要ポイント例(PDF形式)
- 細胞・組織加工製品の開発初期段階からの品質及び安全性に係る薬事戦略相談を効率的に行うため留意すべき事項(チェックポイント)について
  - 品質(PDF形式)
  - 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験の考え方について(PDF形式) NEW!
  - 非臨床安全性(PDF形式)
- 「再生医療/細胞・組織加工製品実用化のための薬事講習会」
  「平成21年度」 「平成22年度」
  ＊従来、治験計画の届出の直前に行われてきた906号通知に基づく確認制度については、薬事戦略相談の創設に伴い、平成23年8月31日をもって廃止されていますので、ご注意ください。
  (参考) 薬事戦略相談の実施に伴う細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器の取扱いの変更について(平成23年6月30日 薬食発0630第2号)

http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/saisei-iryou.html

【詳しい内容はPMDAホームページでご確認ください】

Thank you for your attention!