



辛夷 (Magnolia Kobus)

PMDA Updates

2015年3月号

News

1. 平成26年度 JICA マレーシア国別研修「EPP 医療機器の規制システム」 (2月10日、23日)

2月10日、マレーシア医療機器局 (Medical Device Agency (MDA)) から PMDA を訪問した行政官 5 人に、医療機器の承認審査、市販後安全対策業務、QMS (Quality Management System) 調査、GCP (Good Clinical Practice) 調査等の概要について、各関係部署より講義及び質疑応答を行った。また、23日には JICA 東京本館において行われた研修生による研修成果の発表に国際部職員 1 名が出席し、追加の説明や意見交換を行った。



本研修は、独立行政法人国際協力機構 (Japan International Cooperation Agency; JICA) が実施するマレーシア国別研修「EPP¹⁾ 医療機器の規制システム」を委託された公益社団法人国際厚生事業団 (Japan International Corporation of Welfare Services; JICWELS) からの要請を受けて実施された。MDA から PMDA への研修生の受け入れは、昨年3月の第一回 PMDA 医療機器トレーニングセミナー、10月の信頼性調査業務に係る講義に続き、3回目である。

1) 経済連携研修 (Economic Partnership Program; EPP)

2. 再生医療等製品の適正な開発のための国際的規制の取組みに関するシンポジウム (2月18~19日)

2月18~19日、「再生医療等製品の適正な開発のための国際的規制の取組みに関するシンポジウム」が PMDA、International Alliance for Biological Standardization (IABS)、科学技術振興機構 (Japan Science and Technology Agency; JST)、医薬基盤研究所 (National Institute of Biomedical Innovation; NIBIO) 共催により東京で開催され、近藤理事長、佐藤再生医療製品等審査部長他、国内外の規制当局、研究機関及び産業界から約 180 名が参加した。本シンポジウムは、再生医療で用いられる人細胞加工製品の特性を踏まえて、品質、有効性及び安全性の評価の上で考慮すべき規制上の事項に対する認識を共有し、科学的な原則／概念や考慮すべき事項を包括し、国際的に適用可能な共通の技術的要件を目指すことを目的に開催された。細胞加工製品に特有の課題として、例えば、品質では最終製品の力価を含む規格設定の考え方、安全性では造腫瘍性の評価のあり方等について議論が行われた。



写真左: 近藤理事長



写真右: 右から1番目、佐藤再生医療製品等審査部長

本シンポジウムの結論として、細胞加工製品の品質管理、安全性確保の多くの事項に対しても、ICH ガイドライン(Q5A, Q5D, Q5E, Q6B, S6)の考え方が適用可能かつ有用であることが確認された。また、今後の課題として、ガイドラインを当てはめにくい特有の事項への対応が挙げられ、細胞加工製品の種類、対象患者、製造管理等が複雑な中で、規制においては柔軟にリスクベースでの対応を行いながら、WHO その他の場を通じて、引き続き、国際的なコンセンサスを得ていく必要性が確認された。

「再生医療等製品の適正な開発のための国際的規制の取組みに関するシンポジウム」の詳細は、下記 web site を参照。

<http://www.pmda.go.jp/review-services/reexamine-reevaluate/symposia/0006.html>

3. CRT2015 における HBD Town Hall Meeting(2 月 23 日)

2 月 21～24 日、米国、ワシントン D.C.で開催された Cardiovascular Research Technologies (CRT) 2015 において、Harmonization By Doing(HBD) Town Hall Meeting が終日開催され、PMDA から富永上席審議役(国際担当)及び医療機器審査第一部職員 3 名、国際部職員 1 名が参加した。HBD Town Hall Meeting では、1) 市販後レジストリ、2) モバイルヘルス、3) 生体吸収性ステント、4) 腎デナベーション、5) 末梢石灰化病変の 5 つのトピックについてセッションが設けられ、HBD メンバーを中心とした日米産学官からの演者による講演が行われた。PMDA からは市販後レジストリを除く 4 つのトピックについて、日本の現状や規制当局としての視点を発表した他、富永上席審議役より閉会の辞が述べられた。各セッションを通じて医師を中心として、行政、産業界を含むのべ 80 名程度の参加者があり、活発な質疑応答及び意見交換が行われた。

4. 第一回日本・マレーシア合同シンポジウム開催(3 月 10～11 日)

3 月 10～11 日、マレーシア、クアラルンプールにて第一回日本・マレーシア合同シンポジウムが開催され、北條技監、宮崎規格基準部長、山田新薬審査第二部長、江原国際部長他、国際部、規格基準部、新薬審査第三部、再生医療製品等審査部、品質管理部から計 6 名の職員が参加した。本シンポジウムは、両国の規制当局者や医薬品産業関係者が双方の薬事規制制度について理解を深め、両国間の協力の推進と医薬品開発の振興に寄与することを目的として、PMDA とマレーシア国立医薬品管理局(National Pharmaceutical Control Bureau; NPCB)の共催で開催された。

基調講演において北條技監から PMDA の概要、国際活動、MIHARI プロジェクト等の PMDA の最近の取組み等が紹介された他、PMDA から、新薬審査、日本薬局方、GMP 調査、生物由来製品の審査等について講演が行われた。一方、NPCB からは、Siti Aida Abdullah 副局長がマレーシアの薬事規制制度が紹介された他、ハラール規制、ハラール医薬品におけるマレーシアのガイドライン(MS2424)、生薬の規制等について講演が行われた。本シンポジウムには、約 150 名が参加し、活発な議論が行われた。

シンポジウムの講演資料等は以下の web site を参照。

<http://www.pmda.go.jp/english/symposia/0025.html>

5. EMA20 周年記念行事(3 月 17～18 日)

3 月 17～18 日、イギリス、ロンドンで開催された EMA20 周年記念行事に、PMDA から近藤理事長、富永上席審議役と欧州担当エゾン含む国際部職員 2 名及び厚生労働省から中島企画官が参加した。本記念行事では、今後 5 年間の EMA の活動に期待することは何か?をテーマとして、規制当局、アカデミア、患者団体代表等によるパネルディスカッションが行われた。今回の記念行事には、EMA 職員の他、他の EU 機関及び EU 加盟国をはじめとする各国の規制当局から約 300 名の参加があった。

6. 審査報告書英訳

平成 26 年度、PMDA では以下 9 品目（医薬品 7 品目、医療機器 2 品目）の審査報告書の英訳を公開しました。

医薬品 <http://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/approved-information/drugs/0001.html>

販売名	一般的名称	掲載日
トピロリック／ウリアデック	トピロキソスタット	6/16
ソブリアード	シメプレビルナトリウム	8/4
アラベル／アラグリオ	アミノレブリン酸塩酸塩	9/12
カドサイラ	トラスツズマブエムタンシン（遺伝子組換え）	9/25
ステラーラ	ウステキヌマブ（遺伝子組換え）	11/17
ロミプレート	ロミプロスチム（遺伝子組換え）	3/31
ノボエイト	ツロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）	3/31

医療機器 <http://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/approved-information/devices/0003.html>

販売名	一般的名称	掲載日
胎児シャント	胎児胸水排出用シャント	3/3
アダカラム	血球細胞除去用浄化器	3/31

Safety Information

安全性速報（ブルーレター）

1. ラミクタール錠による重篤な皮膚障害について（平成 27 年 2 月 4 日）

日本語：<http://www.pmda.go.jp/files/000198343.pdf>

英語：<http://www.pmda.go.jp/files/000198527.pdf>

English translations of review reports

PMDA ウェブサイトで公開している審査報告書英訳の、最新の掲載分をお知らせします。

医薬品 <http://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/approved-information/drugs/0001.html>

販売名	一般的名称	掲載日
ロミプレート	ロミプロスチム(遺伝子組換え)	3/31
ノボエイト	ツロクトコグ アルファ(遺伝子組換え)	3/31

医療機器 <http://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/approved-information/devices/0003.html>

販売名	一般的名称	掲載日
胎児シャント	胎児胸水排出用シャント	3/3
アダカラム	血球細胞除去用浄化器	3/31

Events

PMDA が主催または参加を予定している主な国際会議

日時	会議名	開催場所
4月9-10日	第4回 Asia Partnership Conference of Pharmaceutical Associations (APAC)	東京
4月13-15日	第27回 DIA 欧州年会	パリ
4月20-21日	第9回 DIA アジア新薬開発カンファレンス	東京
6月7-11日	ICH 福岡会合	福岡
6月14-18日	第51回 DIA 米国年会	ワシントン D.C.

Reports from overseas

海外当局に駐在している職員から、現地での活動をお伝えします。

バイオシミラー製品に係る医療関係者並びに患者及び消費者ワーキング・パーティー合同会議について

3月4日、EMAにおいて、患者及び消費者ワーキング・パーティー(PCWP)、医療関係者ワーキング・パーティー(HCPWP)、欧州委員会(EC)及びEMA職員含め70人以上が集まり、バイオシミラー製品に係る情報共有・議論を行う会合、「EMA Human Scientific Committee's Working Parties with Patients' and Consumers' Organisations (PCWP) and Healthcare Professionals' Organisations (HCPWP) joint meeting: Information session on Biosimilars」が開催されました。この会合は、両ワーキング・パーティーに対してバイオシミラー製品に係る包括的な科学的知識及び規制当局における評価に係る情報を提供し、バイオシミラー製品に関しての臨床現場と公衆の受け止め方の橋渡しを行うとともに、バイオシミラー製品の更なる理解促進を行うことを目的としています。会議の冒頭、規制当局側より、バイオシミラーに係る承認審査や承認状況(2015年2月現在で21製品が承認取得等)について説明がなされました。続いて、医療従事者・患者ワーキング・パーティーの双方からバイオシミラー製品に係る関心・懸念事項が示され、その後、バイオシミラー製品の同等性、免疫原性、相互利用性、市販後調査等の論点について議論が交わされました。興味深かったポイントとして、医療従事者側からは、先発品からバイオシミラー製品に代える場合の責任主体は誰であるべきか(医師か薬剤師か)、バイオシミラー製品に係る情報提供の充実と認知度を高めることが重要であること等について指摘があり、患者ワーキング・パーティー側からは、バイオシミラーは薬剤費削減という金銭面も価値判断の要素に加えるべきであること、バイオシミラーへの変更に同意した後のモニタリング及び患者サポートが重要であること等に係る指摘が挙げられました。これら指摘の中には、回答すること自体が難しいこと、現段階では正解がなく、今後の検討および対応が必要であることも含まれておりますが、活発な議論を通じて、相互の理解を深める会議は非常に興味深く、また関係者にとっても今後EMAと継続的に関わっていく上でこのような会合を持つことは有益であるように思われました。

EMAでは、医療従事者及び患者ワーキング・パーティーとの対話を重視してきており、これまでも合同の会合を様々なテーマで、例えば、ベネフィット・リスク・コミュニケーション、医薬品評価における患者の立場、そして Adaptive licensing pilot project 等 EMAに係る活動の最新の状況の説明等の内容で開催してきています。また、本年9月にはリスク最小化計画をテーマとした会合の開催も予定しています。EMA駐在のリエゾンとして引き続き注視し、報告ができたらと考えています。

EMA Human Scientific Committee's Working Parties with Patients' and Consumers' Organisations (PCWP) and Healthcare Professionals' Organisations (HCPWP) joint meeting: Information session on Biosimilars
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Agenda/2015/02/WC500183088.pdf

佐野喜彦(欧州担当リエゾン、EMA駐在)

USP への派遣

はじめまして。規格基準部の水丸智絵と申します。2015年3月より1年間の予定で、米国薬局方協会(United States Pharmacopeial Convention; USP)へリエゾンとして派遣されております。非営利組織である USP は、世界中で製造、流通されている医薬品、食品添加物、サプリメント等の品質基準を作成しており、これらの活動を通して世界中の人々の公衆衛生の向上に貢献することをミッションとしています。

USP は United States Pharmacopeia-National Formulary (USP-NF) と呼ばれる公定書の発行を大きな役割の一つとしています。私は USP で添加物各条の作成及び改訂を担当する Excipients チームに Visiting Scientist として籍を置かせていただくことになりました。PMDA は、日本薬局方(Japanese Pharmacopoeia; JP) 原案審議委員会事務局として、薬局方検討会議(Pharmacopeial Discussion Group; PDG)を通じ、JP、USP-NF 及び欧州薬局方(European Pharmacopoeia; EP)の国際調和及びその実施を推進してきました。添加物各条の調和は PDG における重要な活動の一つであり、私の所属するチームは当該活動に関与しています。また、PMDA 規格基準部は、私の前任のリエゾンである福田英理子さんが築いた医薬品添加剤に関する二局間プロジェクトを実行に移しつつあります。私は、USP 滞在期間中、当該プロジェクトにおける協調も含めた JP と USP との協力関係の強化に努める予定であり、当該活動の中で得た情報について、本誌のコラムの中でお伝えして参りたいと思います。どうぞよろしくお願い申し上げます。

水丸智絵(米国担当リエゾン、USP 駐在)

U.S. FDA が発信する医薬品の安全性に関する情報の取り方

米国における医薬品の安全性に関する情報を知りたい時、皆さんはどうされているでしょうか。おそらくインターネットで検索してこちらのページにたどり着くと思います

(<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/default.htm>)。このウェブサイト「Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers」は U.S. FDA の医薬品の安全性について中心となるページで、医薬品の安全性に関する透明性を向上し、また患者さんや医療従事者がより容易に情報へたどり着けるようにすることを目的として作られたものです。

このページの作成と維持は U.S. FDA が The Food and Drug Administration Amendments Act (FDAAA)により要求されている事項です。当該ページでは詳細な医薬品の安全性についての情報を得ることができますが、この分野にあまり詳しくなかったり、特定の医薬品についての情報を探したりする場合には、圧倒されてしまうかもしれません。そのような時には、U.S. FDA の CDER の Division of Drug Information (DDI)が作成したサイトを見てもよいかもしれません

(<http://www.fda.gov/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductsandtobacco/cder/ucm082585.htm>)。DDI は医薬品に関する外部の方からの問合せに対応する中心となる部署で、CDER 内の他の

部署と協力して医療従事者にとどまらず患者さんや消費者に対しても幅広く情報の提供を行っています。例えば、医薬品の最新の情報を知りたい医療従事者にとっては Drug Safety Podcast が役に立つかもしれませんし、米国の医薬品安全性監視活動の基礎を学びたい方には学生対象の DDI のオンラインセミナーが便利な情報源になるかもしれません。これらの情報源に加えて、数年前に DDI と Office of Surveillance and Epidemiology (OSE)が協力して作成した U.S. FDA における医薬品の安全性に関わる過去、現在及び未来について説明したページは OSE の業務の全体像についてとても分かりやすく説明されており、興味を持たれる方もいらっしゃるかもしれません

(<http://www.fda.gov/Drugs/NewsEvents/ucm343275.htm>)。U.S. FDA は対象となる相手によって異なる複数のコミュニケーション手段を用いることでたくさんの関わりある方々への情報提供を可能としているのかもしれません。私も外部の方とより対話をする方法を考えていきたいと思っております。

関根祥子(U.S. FDA CDER)

Medical Device Single Audit Program (MDSAP)と各国の取り組み

私の派遣のレポートもこちらで最後になりますが、ここで、MDSAP Pilot と日本との関係について考えていきたいと思います。前回のレポートでご紹介させて頂きましたとおり本プログラムは、認証機関を利用した Quality Management System (QMS) 監査効率化のためのプログラムになります。本プログラムにおいて、各国の認証機関に対する監査手法や認証機関が実施する製造業者に対する監査手法は統一されていますが、認証機関が実施した監査結果の利用方法は各国それぞれ異なります。

U.S. FDA は MDSAP 監査を定期調査の代替手段として利用することを考えています。カナダはパイロットプログラムが成功した場合、製造業者の QMS 適合性を確認する方法として規制に取り込むつもりです。オーストラリア保健省薬品・医薬品行政局は製造販売承認の際の要求事項の一部を確認する手段として考えています。また、ブラジル国家衛生監督局は、MDSAP Pilot 監査を当局による監査の代替として、製造販売前後の規制要件である Good Manufacturing Practice (GMP) Certificate を発行することを検討しています。

詳しくは、以下を参照ください。

<http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/InternationalPrograms/MDSAPPilot/UCM429958.pdf>

日本の場合、QMS 調査は製造販売承認前と製造販売承認後 5 年ごとに要求されておりますが、MDSAP 認証機関が QMS 調査を実施し、その調査結果が問題ないものであれば、日本の調査においても有効利用出来る可能性があります。特に平成 26 年 10 月 24 日付薬食監発 1024 第 10 号「QMS 調査要領の制定について」において、米国、オーストラリア、カナダにより認定された認証機関の調査結果を受け入れて実地調査を書面調査に切り替えることがある旨規定されており、MDSAP の調査結果は日本においても有効活用されるものと期待出来ます。

早いもので、着任からほぼ 3 か月が経ち、帰国の準備をする時期になりました。2015 年 1 月からこちらにお世話になっておりますが、学ぶことが多く充実した毎日を過ごすことが出来ました。この間お世話になった U.S. FDA の方々には大変感謝しております。今回の派遣は 3 か月間という短いものでしたが、医療機器分野における最先端の国際化活動を実際に体験できる稀有な機会でした。国際化が進むにつれ、このような国際的な活動に可能な限り規制当局が協力協調していくことが問題解決の糸口になることも多くなっていくと思います。今回の派遣で学んだことを生かし、今後も日本の国際協力活動に貢献していきたいと思っております。

石橋健一 (U.S. FDA CDRH)

U.S. FDA での新薬審査における生理学的薬物速度論に基づくモデリング&シミュレーションの活用

Center for Drug Evaluation and Research (CDER) の Division of Pharmacometrics (DPM) では、申請電子データを活用した様々なモデリング&シミュレーションが実施されていますが、今回はその一つ、生理学的薬物速度論 (Physiologically based Pharmacokinetics; PBPK) に基づくモデリング&シミュレーションの新医薬品審査での活用についてご紹介したいと思います。

PBPK モデル解析は、生理学的及び生化学的情報を考慮して、薬物動態、薬効及び毒性に関わる主要な組織を血流によって連結するモデルを基礎とし、血中や組織中の薬物濃度推移や暴露量を推定することができます。ここ数十年にわたる、薬物代謝酵素や薬物トランスポーターの生理学的、生化学的役割の解明、ヒト生体試料を用いた薬物動態学的検討結果からのヒトの薬物動態予測に関する事例の集積、コンピュータによる計算速度の向上、PBPK モデル解析ソフトウェアの普及によって、医薬品の開発、審査にも積極的に取り入れられるようになってきており、U.S. FDA での PBPK モデル解析の活用方法や活用実績は学術論文やドラフトガイダンスにて公表されています。

PBPK モデル解析は近年の医薬品開発、審査において、内因性、外因性要因が薬物動態に及ぼす影響を評価するために主に用いられますが、U.S. FDA の New Drug Application においては薬物相互作用の予測の領域における活用事例が増えています。薬物相互作用は重大な副作用や薬効の減弱を引き起こす可能性があるため、医薬品開発の段階で、生じる可能性のある薬物相互作用の程度を評価しておく必要がありますが、生じる可能性のある全ての薬物相互作用を臨床試験を実施して評価することは現実的ではありません。したがって、生じる可能性のある薬物相互作用の程度を予測する必要があり、PBPK モデル解析はこの目的を達成するために大変有用なツールになります。最近 U.S. FDA では申請資料として添付されている、併用薬物による代謝酵素 CYP 阻害の薬物相互作用を対象とした PBPK モデル解析報告書を品目横断的に解析し、PBPK モデル解析による予測精度を評価しました (Wagner C et al., *Clin Pharmacokinet*, 54: 117-127, 2015)。これは、15 の新医薬品の 26 試験を対象に、PBPK モデル解析がこの 26 試験の薬物相互作用をどの程度正確に予測できるかを評価したものです。結果、PBPK モデル解析による暴露量の予測は、全ての試験で 2 倍の範囲内で、かつ約 80% の試験で 1.25 倍の範囲内で予測できており、併用薬物の CYP の阻害によって生じる薬物相互作用は高い精度で予測可能でした。本研究の評価対象は併用薬物による代謝酵素阻害でしたが、併用薬物による酵素誘導やトランスポーターを介した相互作用の予測など、今後のさらなる事例の集積によって、PBPK モデル解析による薬物相互作用予測の有用性が明らかになってくるものと思われます。

佐藤正延 (U.S. FDA CDER)

