



石榴
(*Punica granatum*)

PMDA Updates

2015年6月号

News

1. 第1回IGDRP (5月25~28日)

5月25~28日、第1回国際後発医薬品規制当局会議(International Generic Drug Regulators Programme:IGDRP)が、南アフリカ共和国プレトリアにて開催され、15の国・地域・機関から約40名が参加した。本会議の管理委員会には佐藤国際業務調整役及び厚生労働省職員1名が、Biowaivers及びActive substance master files/ drug master filesの作業班会合にはジェネリック医薬品等審査部職員4名が出席した。参加規制当局のBiowaivers等に関する状況報告が行われ、今後の活動方針等が議論された。次回は、平成27年11月に韓国で開催予定。

当該IGDRPの詳細は、下記web siteを参照。

<http://www.igdrp.com/>

2. 日本の革新的新薬承認システムとポリシーに関するセミナー (5月28日)



富永上席審議役

5月28日、北京にて、日本の革新的新薬承認システムとポリシーに関するセミナーが開催された。中国CFDA傘下の機構である中国食品国際交流センターの主催であり、富永上席審議役、宇山医療情報活用推進室長他、審査マネジメント部職員1名が参加した。

本シンポジウムは日本の規制について中国に紹介することを目的としており、富永上席審議役が新薬審査期間の短縮に向けた取り組みについて、宇山室長がドラッグラグ解消のための国際共同治験の推進について、そして審査マネジメント部職員が日本の新薬承認制度の概要及びPMDAによる対面助言制度について、それぞれ講演し、その後ディスカッションが行われた。

3. ICH 福岡会合 (6月5~11日)

6月5~11日、福岡市で日米EU医薬品規制調和国際会議(International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; ICH)が開催された。PMDAから、富永国際担当上席審議役、安田国際業務調整役他、職員計40名が参加した他、厚生労働省から医薬食品局森審査管理課長が参加した。本会合の運営委員会においては、ICH法人化の準備等、ICHの新組織化に向けて大きな成果が得られた。また、作業部会では、M8「eCTD:電子化コモンテクニカルドキュメント」Change Request/Q&A ver.1.27ステップ4サインオフ、E6「医薬品の臨床試験実施の基準」ステップ2a/bサインオフに至ったほか、他の作業部会においても積極的な貢献を行った。

次回ICHは、2015年12月ジャクソンビル(米国)で開催予定。



森審査管理課長(1列目左から8番目)、富永上席審議役(1列目右から6番目)

4. 第6回 PMDA トレーニングセミナー参加者募集開始 (6月24日)

PMDA は、海外規制当局職員を対象とする第6回 PMDA トレーニングセミナーを10月19～23日の日程で開催する。今回のトレーニングセミナーは、PMDA の医薬品審査、治験コンサルテーション、GCP/GLP、GMP、日本薬局方とマスターファイル登録の概要に関する講義を行う。また、市販後安全対策、健康被害救済については講義の他、個別事例でのグループワークを予定している。

セミナーの詳細と募集要領については以下を参照。

<http://www.pmda.go.jp/english/symposia/0079.html>

Safety Information

医薬品・医療機器等安全性情報 No.323(平成27年5月26日)

- 1.新バーコード表示の活用及び医療用医薬品の JAN/ITF コード表示の終了について
- 2.重要な副作用等に関する情報
 - (1)アスナプレビル, ダクラタスビル塩酸塩
- 3.使用上の注意の改訂について(その265)
 - デュロキセチン塩酸塩 他(4件)
- 4.市販直後調査の対象品目一覧

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/medical-safety-information/0155.html>

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
スタリビルド配合錠	エルビテグラビル／コビシタット／エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩	6/29

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
6月30-7月1日	日米欧三薬局方検討会議	東京
7月2日	第4回 DIA CMC フォーラム	東京
7月14-15日	Annual Thai TECT national conference	バンコク
8月1日	CVIT2015 HBD セッション	東京
8月18日	第8回日中製薬交流会	北京

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。

バクテリオファージを用いた治療ワークショップについて

6月8日、EMAにおいて、アカデミア、製薬産業界、そして欧州の規制当局含め60人以上が集まり、バクテリオファージの臨床使用に係る議論を行う会合、“Workshop on the therapeutic use of bacteriophages”が開催されました。この会合は、多剤耐性菌を含む治療が困難な細菌感染症に対する新たなツールの開発を促進し、新規治療の選択肢及びその方策を探ることを目的としています。

会合では、まず、バクテリオファージを使用した臨床研究が行われている又は使用が想定される対象疾患として、多剤耐性菌の他、人工呼吸器関連肺炎、発熱性好中球減少症、火傷損傷皮膚が挙げられ、また、米国における糖尿病性の慢性潰瘍に対する投与についても紹介がありました。また、治療に際しては、事前に患者から疾患の原因となる細菌を分離し、それらに対して有効な複数のバクテリオファージを特定し、それらを組み合わせ患者に投与する方法が説明されました。

興味深かったポイントとして、有効性に関して、既存の抗菌剤との有効性に関する比較、用量設定に基づく有効性の検証についての指摘、また、慢性感染症においてバイオフィルムが形成されている場合でも有効であるとの説明が挙げられます。安全性に関しては、バクテリオファージ自身が増殖性を有することについての検証の必要性、また、新規技術であり対象患者は既に重症となっている場合が想定されることから、リスクマネジメントプラン及び市販後安全調査の実施の重要性に関する指摘が挙げられます。

今回、「アカデミア及び産業界における忌憚のない議論を通じて、規制当局であるEMAも学ぶことができる」という議長の一人の発言もあり、両者の間で積極的に議論が交わされ、有効性と安全性に関わる様々な論点を三者で共有できたことから、本会合は有益であるように思われました。今後も、様々な新しい技術が登場してくると思われませんが、EMAにおいて今回のような会合が開催される場合、EMA駐在のリエゾンとして報告をしていけたらと考えています。なお、本会合に係る資料及びビデオ映像は後日下記のEMAサイトに公開される予定です。

(参照)

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/events/2015/05/event_det_ail_001155.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c3

佐野喜彦(欧州担当リエゾン、EMA 駐在)

Excipient Fest Americas 2015 について

4月28日及び29日にプエルトリコで開催された ExcipientFest Americas 2015 に参加いたしました。ExcipientFest は毎年開催されている添加物に特化した学会であり、本学会には添加物製造業者、製薬企業及びアカデミア等から約450名が参加し、企業による展示ブースでは情報交換とネットワーキングが盛んに行われました。また、教育セッションとして企業のトップエキスパートによる添加物に関する新技術の講演や、規制当局による添加物の規制に関連した講演等が多数行われ、USPの添加物チームからも Senior Director である Catherine Sheehan 氏が、米国薬局方における添加物各条の最新化の重要性や進捗状況等について講演しました。医薬品業界において過去に医薬品添加物として用いられるグリセリンにジエチレングリコールが混入し、多数の健康被害が発生した事例等があることから、教育セッションにおいては患者へ安全な医薬品を届けるための方策に関する話題も多く取り上げられていました。意図的混入有害物質や偽薬への対策の一つとして、これらの問題はサプライチェーンにおける脆弱性が原因となるため、サプライチェーン・セキュリティとしてサプライチェーンのレベルに応じて様々なリスク管理が行われていること等が紹介されました。米国医薬品業界において意図的混入有害物質や偽薬への対策が大きな関心事であることを改めて感じました。本学会は添加物に焦点を当てた学会であり、一般的な国際学会と比較すると規模は小さいと考えられます。しかしながら、上記のよ

うな教育セッションが多数開催され、短期間で添加物に関連する重要な最新情報を集中的に得ることができました。これらの情報は、今後の国際調和活動において USP の立場や主張を理解する上で非常に役立つものと考えます。

水丸智絵(米国担当リエゾン、USP 駐在)

U.S.FDA が外部の声を取り入れる手段

これまでの本レポートで、U.S.FDA が行政としての方針を作成したり、ある品目についての行政判断をしたりする際に、外部の意見がどのように役立っているかについて書いてきました。例えば、2014 年 12 月号ではソリリス(エクリズマブ)の risk evaluation and mitigation strategy (REMS)に関する Drug Safety and Risk Management Advisory Committee における議論について、また、2015 年 5 月号では、U.S.FDA が一連のパブリックミーティングを開催し、疾患に関する患者さんの経験をどのように医薬品開発に生かしていくかを議論する Patient-Focused Drug Development という取り組みについてご紹介しました。U.S.FDA が外部の意見を聞く三つ目の方法として、特定の課題について外部の専門家集団に提案を求める方法があります。The Institute of Medicine¹⁾ (IOM、2015 年 7 月 1 日に the National Academy of Medicine に名称変更予定)は独立の非営利団体で、世間一般や政府機関に対してエビデンスとアドバイスを提供しており、ファーマコビジランス分野では IOM から二つの重要なエキスパートオピニオンレポートが出されています。“The Future of Drug Safety: Promoting and Protecting the Health of the Public”²⁾では、米国における医薬品の安全に関する体制の調査結果と体制強化のための提案がされています。そして、その提案の多くが、市販後の医薬品安全に関する追加の権限を U.S.FDA に与えることとなった 2007 年の the Food and Drug Administration Amendments Act (FDAAA)に生かされています。また、2012 年に発表された“Ethical and Scientific Issues in Studying the Safety of Approved Drugs”³⁾では、既に市販されている医薬品の安全性について確認をする試験を行なう際に問題となる、科学的・倫理的側面に絡む複雑な課題を検討するためのフレームワークを提供しています。これらのレポートや U.S.FDA がその他の外部から得た意見を参考にすることで、市販後の医薬品安全に関わるポリシーの作成や、行政判断を U.S.FDA がどのように行っているかを理解する助けになるでしょう。

- 1) <http://www.iom.edu/>
- 2) <http://www.iom.edu/reports/2006/the-future-of-drug-safety-promoting-and-protecting-the-health-of-the-public.aspx>
- 3) <http://www.iom.edu/reports/2012/ethical-and-scientific-issues-in-studying-the-safety-of-approved-drugs.aspx>

関根祥子(U.S.FDA CDER)

生理学的薬物速度論(PBPK)モデル解析を活用した審査事例の紹介 -遺伝子多型患者の薬物相互作用評価-

薬物相互作用の定量的な評価に生理学的薬物速度論(PBPK)によるモデリング&シミュレーションが有用であることはこれまでのレポートでお伝えしてきました。ヒトの薬物動態を記述できる PBPK 薬物モデル(吸収、分布、代謝、排泄、相互作用等に関する定量的な情報が組み込まれたモデル)を構築して、例えば複数の医薬品同時併用時の薬物相互作用の程度や遺伝子多型患者における薬物相互作用といった複雑な薬物相互作用の予測に用いられています。今回は、PBPK モデル解析を活用して、遺伝子多型患者での薬物相互作用を評価した最近の FDA の審査事例をご紹介します¹⁾。

Eliglustat は 2014 年 8 月に FDA にて承認されましたゴーシェ病治療薬です。本薬は CYP2D6 及び CYP3A4 によって代謝されて消失します。本医薬品審査の一部として、CYP2D6 遺伝子多型患者の、CYP2D6 阻害剤や CYP3A4 阻害剤との薬物相互作用が PBPK モデル解析によって評価されました。申請者は、臨床試験を実施した CYP2D6 遺伝子型の異なる被験者での薬物動態、及び CYP2D6EM(extensive metabolizer)の被験者における CYP2D6 阻害薬パロキセチン、CYP3A4 阻害薬

ケトコナゾールをそれぞれ併用した時の薬物相互作用を記述できる Eliglustat の薬物モデルを作成しました。

この薬物モデルを用いた PBPK モデル解析の結果、CYP2D6 EM の患者では、CYP2D6 阻害剤パロキシチン及び CYP3A4 阻害剤ケトコナゾールの同時併用により、血中濃度(AUC)は約 24 倍に上昇することや、CYP2D6 PM(poor metabolizer)の患者では CYP3A4 阻害剤ケトコナゾールとの併用で血中濃度(AUC)は約 6 倍に上昇すること等が予測されました²⁾。本 PBPK モデル解析に基づく予測結果は添付文書に記載され、薬物相互作用に関する注意喚起、情報提供に役立っています。

PBPK モデル解析結果を活用するためには、PBPK 薬物モデルが合理的に作成され、そしてヒトの薬物動態を正確に記述できているかがポイントになっています。上述の Eliglustat の事例では、in vitro 薬物動態試験、ヒトの薬物動態試験から得られた情報が適切にモデルに組み込まれており、かつ薬物相互作用試験を含む複数のヒトの薬物動態試験結果を正確に予測できたために、複数の医薬品同時併用時の薬物相互作用の程度や遺伝子多型患者における薬物相互作用の評価に PBPK モデル解析による予測結果を活用できると判断できました。PBPK モデル解析を医薬品審査に活用するためには、今回ご紹介した Eliglustat の事例に限らず、様々な審査事例から、審査時の論点を理解していくことが重要であると思います。研修を通して、引き続き FDA での審査事例を学び、PMDA での審査業務に活かして参りたいと思います。

1) Cerdelga (eliglustat) Capsules Clinical Pharmacology Biopharmaceutics Review(s)

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/205494Orig1s000ClinPharmR.pdf

2) Cerdelga label

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/205494Orig1s000lbl.pdf

佐藤正延 (U.S.FDA CDER)

ベネフィット／リスクバランスに関するドラフトガイダンス文書について

CDRH /CBER は、5 月 18 日にベネフィット／リスクバランスに関するガイダンス文書「Patient Preference Information – Submission, Review in PMAs, HDE Applications, and De Novo Requests, and Inclusion in Device Labeling」のドラフト版を公開しました¹⁾。本ガイダンス文書は、2012 年 3 月 28 日発出「Benefit-Risk Guidance」²⁾並びに 2015 年 4 月 13 日発出の「FDA’s current policy on balancing premarket and postmarket data collection during FDA review of PMAs」³⁾及び「EAP Guidance」⁴⁾に続く文書として、FDA が各申請の審査に関する意思決定に「患者の選択に関する情報 (patient preference information)」を使用することがある旨をはじめ、その位置づけについて以下のことを延べています。

- ・「患者の選択に関する情報」をいつ・どのように収集すべきかという原則とともに、FDA のベネフィット／リスクの判断枠組について情報提供するものであること。
- ・安全性と有効性に関する審査の要求水準を変えるもの、新たな負荷を課すものではないこと。
- ・審査において「患者の選択に関する情報」がベネフィット／リスクのアセスメントの一部を担う有効なエビデンスとして考慮されるよう、それらの提出を推奨するために本文書が提示されたこと。
- ・本文書は、全ての機器やベネフィット／リスクアセスメントに使用できるわけではないこと(しかしながら、“preference-sensitive”な状況は文書において例示されている)。

今回の FDA-CDRH 派遣にて、ベネフィット／リスクポリシー及びガイダンス作成に深く関わっている方と直接議論する機会を与えられ、一連のガイダンス及び本文書に対する理解を深めることができました。私は、「患者の選択に関する情報」を、ベネフィット／リスクバランスの判断にどのように組み入れられるかを FDA が真摯に検討した結果が、この文書であると理解しました。本文書のコンセプトは、限られた状況において有効であるとされているものの、まさに患者のニーズに寄り添ったものであると感じました。また、当該コンセプトは、PMDA 理念の「より有効で、より安全な医薬品・医療機器をより早く医療現場に届けることにより、患者にとっての希望の架け橋となるよう努める」とも共鳴するものと考え

ます。さらに、FDA が下す判断は、世界中に影響を与えるものであることから、その変化・進化については、今後も引き続き注目していかなければと思います。

1) Patient Preference Information – Submission, Review in PMAs, HDE Applications, and De Novo Requests, and Inclusion in Device Labeling

<http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM446680.pdf>

2) Factors to Consider When Making Benefit-Risk Determinations in Medical Device Premarket Approval and De Novo Classifications

<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm267829.htm>

3) Balancing Premarket and Postmarket Data Collection for Devices Subject to Premarket Approval

<http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-meddev-gen/documents/document/ucm393994.pdf>

4) Expedited Access for Premarket Approval and De Novo Medical Devices Intended for Unmet Medical Need for Life Threatening or Irreversibly Debilitating Diseases or Conditions

<http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-meddev-gen/documents/document/ucm393978.pdf>

深谷李映(U.S. FDA CDRH)

Ear, Nose, and Throat Devices Panel への参加

私は眼科と耳鼻咽喉科の承認審査を U.S.FDA で学んでおります。4月30日に、耳鼻咽喉科のパネルミーティングが開催されました。今回のパネルミーティングは個別品目の承認に関する議論ではなく、耳鼻咽喉科領域の医療機器のクラス分類の決定と人工内耳の小児適応追加にあたり必要となる臨床データの収集を市販前から市販後臨床試験に変更することの可否判断についての議論でした。PMDAでも医療機器の小児への適応及びそのための評価に関しては科学委員会で議論の最中でもありますので、大変興味深く参加しました。

米国ではこれまで市販前に小児データを提出し、3社の製品が小児適応承認を取得しています。一方、U.S.FDAは、これまでも小児適応の医療機器開発促進を行うとともに、「CDRH's Strategic Priorities for 2014-2015」の一つのプロジェクトに「Strike the Right Balance Between Premarket and Postmarket Data Collection(市販前と市販後のデータ収集バランスの適正化)」が含まれており、人工内耳も検討の対象になっています。人工内耳については、引き続き Premarket Approval(PMA)で市販前の臨床データをもとに有効性と安全性を保証する必要があるとされています。この検討内容を踏まえつつも、本パネルミーティングでは臨床データを市販前に求めるのではなく、市販後に求めることが妥当ではないかと提案されました(例:小児適応に関しては、言語が明確に聞き取れる等の臨床試験評価が言語習得前の小児では難しいこと、既承認の語音符号化法(Speech Coding Strategies)のフィッティングに関して重篤な安全性に関する懸念が報告されていないこと)。本パネルは業界関係者傍聴の下外部専門家を招聘して議論されました。その結果、成人の適応範囲における小児適応については、パネルミーティングの提案が了承され、今後、U.S.FDAは人工内耳の小児適応に関するガイドライン作成について業界と話し合っていくとのことでした。

日本においては、人工内耳について成人か小児か等の適応を明示していないことから、米国とは状況が異なるものの、科学委員会でも議論されているように、今後は医療機器の小児適応について、問題意識をもち、必要に応じて整理をしていく必要があると感じ、今回のパネルミーティングでの議論は大変参考になりました。

パネルミーティングの資料は以下を参照

<http://www.fda.gov/advisorycommittees/calendar/ucm438065.htm>

市川雄大(U.S. FDA CDRH)



PMDA Updates ©2009-2015 PMDA

PMDA ホームページ: <http://www.pmda.go.jp/index.html>

お問い合わせ: <http://www.pmda.go.jp/ooo6.html>