



向日葵
(*Helianthus annuus*)

PMDA Updates

2016年8月号

News

1. PIC/S 総会 (7月4~5日)

7月4~5日、英国・マンチェスターにおいて、PIC/S総会が開催されました。本会合は、Paul Hargreaves氏（英国 Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency; MHRA）を議長として、48のPIC/S加盟国のうち41カ国の他、PIC/S加盟承認待機国、関連団体などの参加がありました。日本からは、PMDA品質管理部・国際部より3名、厚生労働省より1名が参加しました。本総会では、日本提案のトレーニング“Japan/PMDA GMP training course with the support of PIC/S”（本年12月5~9日：富山県で実施）について、PIC/Sが協力することが了解されました。また、今回第49番目の加盟国としてタイFDAのPIC/S加盟が承認されました。

次回のPIC/S総会は、2017年2月にスイス・ジュネーブで開催される予定です。

2. CVIT 2016 HBD Town Hall Meeting (7月7日)

7月7日、東京における第25回日本心血管インターベンション治療学会(CVIT 2016)のプログラムの一環として Harmonization by Doing (HBD) Town Hall Meeting が開催されました。本会合には PMDA から鈴木医療機器審査第二部長ほか PMDA 職員 6 名が参加しました。当該セッションは「最新テクノロジー（デバイス）の福音とリスク」と題して、米国 FDA を含めた日米の産官学より、医療機器の国際共同試験実施を推進している HBD 活動の紹介、最新テクノロジー（生体吸収性ステント等）に関する臨床成績、その成績を踏まえた適切な対象患者や適正使用等に対する発表及び活発な議論が行われました。会場は満席となり、HBD 活動や最新テクノロジーに対する関心の高さが窺えました。また、同日に HBD 対面会議が開催されました。日米の産官学から約 50 人の参加があり、今後の HBD 活動で取り上げるトピックや次回の Town Hall Meeting のアジェンダ等について活発な議論が行われました。

次回の HBD Town Hall Meeting は 10 月 30 日に米国・ワシントン D.C. で Transcatheter Cardiovascular Therapeutics の一環で開催予定です。

3. 平成28年度JICA課題別研修「適正な医薬品の供給・品質管理・使用へ向けた薬事行政及び薬剤師の役割」(7月12、14、26日)

7月12、14、26日に、PMDA は、イラク、インドネシア、ガーナ、スリランカ、タンザニア、中国、ナイジェリア、パプアニューギニア、フィジー、ブラジル、南アフリカ、ミャンマーの規制当局担当職員 17 名を対象に、PMDA の組織概要、Good Manufacturing Practice (GMP) ケーススタディー、新薬審査ケーススタディー、市販後安全対策及び Risk Management Plan (RMP) ケーススタディーについて研修を実施しました。本研修は、独立行政法人国際協力機構 (Japan International Cooperation Agency; JICA) が実施する課題別研修「適正な医薬品の供給・品質管理・使用へ向けた薬事行政及び薬剤師の役割」の研修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ものです。同研修の受講者から非常に有意義な講義であったとの評価を得ることができました。

本研修は、PMDA がこれまでに培った知識、経験を海外規制当局担当者と共有することにより、参加国・地域、ひいては世界の人々の保健衛生の向上に寄与することを目的として実施いたしました。



柴辻新薬五部長（後列左から6人目）と研修生

4. PMDA-ATC Pharmaceuticals Review Seminar 2016 (7月25～29日)

7月25～29日、PMDAは「アジア医薬品・医療機器トレーニングセンター(PMDA-ATC)」設立後初めてのセミナーとなるPMDA-ATC Pharmaceuticals Review Seminar 2016を開催いたしました。本セミナーは、医薬品の承認審査に携わる海外規制当局職員を対象とし、インドネシア、韓国、タイ、台湾、中国、香港、マレーシアの7規制当局から13名の参加がありました。本セミナーではPMDA職員が治験、対面助言、承認審査、添付文書、安全対策、リスクマネジメントプラン(RMP)、副作用被害救済制度、人材育成に関する講義を行いました。座学講義の他、対面助言及び承認審査のグループディスカッション、研修生による各規制当局の医薬品規制の紹介、医薬品業界代表者を交えた講義も行われ、セミナー期間を通して活発な議論が行われました。



受講生と近藤理事長(前列中央)、富永上席審議役(前列右から2人目)、佐藤国際協力室長(前列左から2人目)との集合写真

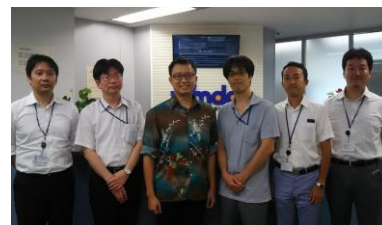
最終日には近藤理事長より修了証書が一人一人に手渡されました。

PMDA-ATC Pharmaceuticals Review Seminar 2016の詳細は以下を参照。

<http://www.pmda.go.jp/english/symposia/0090.html>

5. マレーシア規制当局職員への再生医療等製品研修の実施(8月1～3日)

8月1～3日、PMDAはマレーシア規制当局より1名の研修生を受け入れ、再生医療等製品に関する研修を実施しました。再生医療製品等審査部職員が研修を担当し、再生医療等製品の規制概略、臨床試験開始前の留意点等について講義を行いました。研修期間中にはCPC(Cell Processing Center)の見学もしました。本研修を通してアジアにおける再生医療等の最先端科学技術を用いた製品の実用化、安全対策等の推進につながることを期待されます。



研修生と講師役のPMDA職員たち

6. PMDA-ATC Pharmaceuticals Review Seminar 2016 in Bangkok, Thailand 参加者募集開始

PMDAではPMDA-ATCが初めて海外で手がけるPMDA-ATC Pharmaceuticals Review Seminar 2016 in Bangkok, Thailandを9月26～30日の日程で開催いたします。本セミナーでは、医薬品の審査を担当する海外規制当局職員を対象とし、PMDAが行う相談業務(対面助言)、審査について世界の他の国と地域との比較を含めて詳細を共有する機会となります。また、規制上の意思決定に関するグループ討論やアジアにおける国際共同治験に関する産業界との討論セッションも予定しています。

本セミナーは参加者が自己の業務を振り返り、自身の当局の規制体制の強化につなげる機会を提供することを目的としています。

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/0091.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
ノボサーティーン静注用	カトリデカコグ(遺伝子組換え)	7/21
乳濁細胞培養インフルエンザHAワクチン(プロトタイプ)筋注用「化血研」	乳濁細胞培養インフルエンザHAワクチン(プロトタイプ)	8/8

エフィエント錠	プラスグレル塩酸塩	8/10
ストレンジック皮下注	アスホターゼ アルファ(遺伝子組換え)	8/10
レミケード点滴静注用	インフリキシマブ(遺伝子組換え)	8/10

Safety Information

医療機器 使用上の注意の改訂指示通知(平成28年7月25日)

モルセレータに係る「使用上の注意」について
英語版公開(平成28年7月26日)

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/devices/0035.html>

事務連絡(平成26年11月25日)

「医薬品の添付文書改訂業務に至る標準的な作業の流れ」の改訂について
(参考)添付文書改訂業務の標準処理手順
英語版公開(平成28年7月29日)

日本語版:<http://www.pmda.go.jp/safety/consultation-for-mah/0002.html>

英語版:<http://www.pmda.go.jp/english/safety/regulatory-info/0001.html>

医薬品・医療機器等安全性情報 No. 335(平成28年8月2日)

1. ミコフェノール酸 モフェチル製剤の催奇形性に関する注意点について
2. 重要な副作用等に関する情報
 - 【1】ニンテダニブエタンスルホン酸塩
 - 【2】オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル
 - 【3】ソホスブビル, リバビリン
 - 【4】レジパスビル アセトン付加物・ソホスブビル
3. 使用上の注意の改訂について(その276)

ジクロフェナクナトリウム(経口剤, 坐剤, 注腸軟膏剤)他(6件)
4. 市販直後調査の対象品目一覧

英語版公開(平成28年8月2日)

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/calling-attention/safety-info/0156.html>

医薬品 使用上の注意の改訂指示通知(平成28年8月4日)

- ・ オランザピン(錠剤)
- ・ オランザピン(錠剤)
- ・ オランザピン(細粒剤)
- ・ オランザピン(注射剤)
- ・ アゾセミド
- ・ イマチニブメシル酸塩
- ・ イマチニブメシル酸塩
- ・ ダサチニブ水和物
- ・ ニロチニブ塩酸塩水和物
- ・ ポスチニブ水和物
- ・ シタフロキサシン水和物

英語版公開(平成28年8月4日)

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/calling-attention/revision-of-precautions/0306.html>

使用上の注意の改訂等に繋がりを注目しているリスク情報(平成28年8月19日)

- ・ フィルグラスチム(遺伝子組換え)
- ・ フィルグラスチム(遺伝子組換え)[フィルグラスチム後続1]
- ・ フィルグラスチム(遺伝子組換え)[フィルグラスチム後続2]
- ・ フィルグラスチム(遺伝子組換え)[フィルグラスチム後続3]
- ・ レノグラスチム(遺伝子組換え)

- ・ ナルトグラスチム(遺伝子組換え)
- ・ ペグフィルグラスチム(遺伝子組換え)
- ・ エルトロンボパグ オラミン
- ・ ナタリズマブ(遺伝子組換え)
- ・ コルチコレリン(ヒト)
- ・ アファチニブマレイン酸塩

英語版公開 (平成 28 年 8 月 19 日)

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/calling-attention/risk-communications/0001.html>

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
9 月 6-9 日	Global Coalition for Regulatory Science Research / Global Summit on Regulatory Science	ワシントンDC
9 月 13-14 日	第 7 回世界薬局方会議	東京
9 月 13-15 日	IMDRF Management Committee MC 会合会議	フロリアノポリス
9 月 15 日	日本薬局方 130 周年記念シンポジウム	東京
9 月 17-21 日	Regulatory Affairs Professionals Society (RAPS)年会	サンノゼ
9 月 26-30 日	PMDA-ATC Overseas Pharmaceuticals Review Seminar 2016	バンコク
9 月 27-28 日	欧州薬局方国際シンポジウム	タリン
10 月 4 日	第 3 回日ブラジル医療分野規制に関するセミナー	サンパウロ
10 月 11-13 日	第 11 回薬事サミットおよび International Coalition of Medicines Regulatory Authorities (ICMRA) 会合	インタラーケン
10 月 12-13 日	第 3 回 Self-CARER	名古屋
10 月 17-21 日	第 4 回 INTERNATIONAL GENERIC DRUG REGULATORS PROGRAMME (IGDRP)	メキシコシティ
10 月 25-26 日	CoRE Advisory Board Meeting	シンガポール

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。

EMA で市販後安全対策に関する公聴会導入に向けた対応を実施

EMA は市販後安全対策に関して患者を含めた市民社会の関与に注力してきました。その一環として、2016 年 4 月に、市販後安全対策について専門的な議論を行う EMA の Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) において、当該委員会で実施する公聴会の手順に関する最終的なルールが承認されました。公聴会の意見は、その後 PRAC で議論され、最終的な判断に考慮されることとなります。PRAC で議論される全ての品目が公聴会の対象となるわけではなく、個別に判断されることとなります。ただし、EMA からは、関連する議題があり次第、初回の公聴会を 2016 年第 4 四半期のできるだけ早い時期に実施するかもしれない旨が示されています。

一方、PRAC の 7 月会議では、この公聴会の「Dry-run (リハーサル)」が実施されました。EMA スタッフの有志が一般参加者 (演者を含む) としてこの公聴会に参加し、架空の品目や想定されるハプニングも設定して、ロジスティック、内容面とも本番さながらのリハーサルとなっていました。

2016 年 6 月には、米国 FDA との間に患者関与に関する意見交換を実施する新たなクラスターを立ち上げており、市民社会からの寄与をより得るための EMA の活動が活発化してきています。

近藤英幸 (欧州担当リエゾン、EMA 駐在)

規制当局における疾患領域別データ標準の開発への協力

10 月 1 日から開始される個別症例の試験データの PMDA への提出にあたっては、米国 NPO である Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC) が開発したデータ標準 (CDISC 標準) に従い格納したデータの提出が求められます。CDISC においては、どのような疾患領域の臨床試験にも対応できるように汎用性の高いデータ標準が開発されてきました。一方で、個別の疾患に関するデータ要素は開発されておらず、各スポンサーが独自のドメインを作成し、疾患特異的なデータを格納してきました。この独自のドメイン (カスタムドメイン) は、各試験でフォーマットや内容が異なることから、試験間での参照が困難になるという問題がありました。

この問題に対して、CDISC は、疾患ごとに代表的な評価項目や患者背景等に関するデータの格納方法を示した疾患領域別データ標準の開発を進めるようになりました。現在、疾患領域別データ標準の作成は、米国を中心に行われており、U.S.FDA も積極的に関与しています。U.S.FDA では、疾患領域別データ標準でデータの格納方法を提示すべきと考えられる項目の特定、実際のデータ標準作成への協力、作成されたデータ標準、データフォーマット、用語に従って格納されたデータが既存のツールで処理できるか、審査に資するものであるか、保管可能であることを確認するためのテストを行っており、そのテストの結果に基づき、U.S.FDA がその疾患領域別データを採用することを決定すると、最終的には当該データ標準に従った試験データの提出を企業に求めていくこととしています。

翻って本邦では、仮に本邦での医療実態が米国と異なっていた場合、このデータ標準がスムーズに使用できない可能性も考えられます。疾患領域別データ標準の国内での普及は、国際共同試験の推進や臨床研究の効率化につながると期待されることから、本年度より、疾患領域別データ標準に国内の医療実態を反映させるために日本医療研究開発機構 (Japan Agency for Medical Research and Development, AMED) 研究班が立ち上がりました。当該研究班には PMDA も協力しており、各疾患に応じて関連学会や JPMA の意見も取り入れる予定です。

私は国内での今後の検討体制を考慮するにあたって、U.S.FDA がどのようなスタンスで疾患領域別データ標準の作成に関与しているのか情報収集を行いました。U.S.FDA では、派遣されていた Office of Strategic Programs や CDER 内に設置されている Study Data Standards Working Group に加え、審査部門が疾患領域別データ標準の作成にあたり重要な役割を果たしています。PMDA でも、今後実際の審査において、CDISC 標準に準拠したデータの解析の経験を積むことにより、データ標準に対してより有意義な意見を発信できるのではないかと感じています。私は 8 月 11 日に帰国しましたが、U.S.FDA での経験を元に、疾患領域別データ標準の開発に貢献していきたいと思っております。

坂口宏志 (U.S.FDA Office of Strategic Programs)

カナダにおける Biopharmaceutics Classification System (BCS)と BCS-based biowaivers

Health Canada では 2014 年に Biopharmaceutics Classification System (BCS) 及び BCS-based biowaivers¹⁾ が導入されています。BCS は原薬の溶解性及び膜透過性に基づき、原薬を 4 つにクラス分類する概念です(図)。BCS-based biowaiver とは、原薬に関する BCS の概念に加え、製剤の溶出性を含めて、吸収の速度と量に関連する 3 つの要因(溶出性、溶解性及び膜透過性)を考慮し一定の条件を満たす場合には、従来行われていた生物学的同等性試験に代わる手法として、即放性経口固形製剤の生物学的同等性試験を免除するという考え方になります。例えば、ある原薬が高溶解性・高膜透過性を示し(BCS Class 1 に該当)、先発品及び後発品ともに高い *in vitro* 溶出性を示す場合、両製品の生物学的同等性が推定可能となります。

Health Canada では新薬及び後発医薬品の申請の補足資料として提出される BCS 及び BCS-based biowaivers の評価を Division of Biopharmaceutics Evaluation が担当しています。1 つの部署が担当するため、BCS 及び BCS-based biowaivers の判断の一貫性をもたせることが可能となっています。また、定期的に部内ミーティングが行われ、判断根拠となる科学的データや情報の共有を行っています。一方、PMDA では新薬は新薬部、後発医薬品はジェネリック医薬品等審査部が審査担当と分かれているため、どのようにして PMDA 内での統一した判断を行える体制を作るかが、今後の一つの課題と考えられます。

欧米を含め多くの国で当該概念は医薬品規制に導入されており²⁻⁴⁾、国内においても早期の BCS 及び BCS-based biowaiver に関するガイドラインの策定、公開が望まれるところです。

図 BCS 分類

		溶解性	
		高	低
膜透過性	高	Class I	Class II
	低	Class III	Class IV

- 1) Health Canada. 2014. Release of Guidance Document: Biopharmaceutics Classification System Based Biowaiver.
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/bcs_guide_ld_scb-eng.pdf
- 2) FDA. 2015. Draft Guidance for Industry, Waiver of *in Vivo* Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm070246.pdf#search='FDA%2C+BCS'>
- 3) EMA. 2010. Guideline on the Investigation of Bioequivalence.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf
- 4) Regulatory Considerations of Bioequivalence Studies for Oral Solid Dosage Forms in Japan. Kuribayashi R, Takishita T, Mikami K. J. Pharm. Sci. 2016; 105(8): 2270-7.

栗林亮佑 (Health Canada Therapeutic Products Directorate)

USP への派遣

2016 年 8 月 8 日から 1 年半の予定で米国薬局方協会(United States Pharmacopeial Convention; USP) ヘリエゾンとして派遣されております規格基準部の亀山雄二郎と申します。PMDA から USP への派遣は

今回で 5 回目となり、前任のリエゾンと同様に添加物各条等の作成及び改訂を行う添加物チームに Executive Exchange Officer として滞在させて頂くこととなりました。

USP は世界中で製造、流通、消費されている医薬品、食品添加物、サプリメント等の品質基準を作成している非営利組織であり、公的な基準の作成や医薬品や食品の品質、安全性及び有効性の保証を手助けする活動を通して世界の保健衛生を向上させることをミッションとしております。一方、PMDA も世界の保健衛生の向上により一層貢献すべく、昨年 PMDA 国際戦略 2015 を策定したところです。これまで日本薬局方の原案審議委員会事務局としての役割をもつ PMDA と USP は共通の目標に向かって活動してきており、医薬品添加剤に関する 2 局間の調和プロジェクトを通して協力関係を強化してきております。USP に派遣されている期間、2 局に共通の目標や国際調和に関する課題に取り組むことで協力関係がより一層強固なものになるように努めて参りたいと思います。また、本誌を通して 2 局間の活動の概要や USP 等の医薬品規格基準等に関する情報を紹介していきたいと思っております。どうぞよろしくお願い致します。

亀山 雄二郎(米国薬局方担当リエゾン、USP 駐在)
