



蓮 (*Nelumbo nucifera*)

PMDA Updates

2017年7月号

News

1. ICHモントリオール会合

5月27日から6月1日まで、カナダ・モントリオールにおいて、第4回医薬品規制調和国際会議 (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ICH) が開催されました。PMDA から、富永上席審議役 (国際担当) (総会及び管理委員会副議長) 及び安田国際部長をはじめとして職員計33名が参加したほか、厚生労働省からは中島国際薬事規制室長等が参加しました。総会では、中国CFDAが新規規制当局メンバーとして、PIC/Sが新規オブザーバーとして、それぞれ承認されました。また、ICHガイドラインを作成する新規トピックとして「E8(臨床試験の一般指針)の改訂」「小児医薬品開発における外挿」の2課題が採択されました。また、作業部会の主な成果として、Q12(ライフサイクルマネジメント)ガイドライン案の暫定合意、M7(DNA反応性不純物の測定と管理)ガイドライン付録の採択など、多数の進捗がありました。



参加者による集合写真

次回ICH会合は、2017年11月スイス・ジュネーブで開催予定です。厚生労働省によるプレスリリースは下記URLを参照ください。

<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000168423.html>

2. 第5回国際後発医薬品規制当局会議

6月5～9日、第5回国際後発医薬品規制当局会議 (International Generic Drug Regulators Programme: IGDRP) がカナダ・オタワで開催され、15の国・地域・機関から約40名が参加しました。日本からは、管理委員会には、国際部職員1名及び厚生労働省職員1名が出席し、生物学的同等性及び品質に関するワーキンググループ会合には、ジェネリック医薬品等審査部職員3名及び国際部職員1名が参加しました。ワーキンググループ会合では、活動の成果としての各国規制を比較した論文の最終確認や、既存プロジェクトについて参加国の見解が共有されました。管理委員会では、今後、IPRF (International Pharmaceutical Regulators Forum) と統合していくことが合意されました。

次回は、2017年10月30日～11月3日にブラジル・ブラジリアで開催される予定です。

IGDRPの詳細は、下記URLを参照ください。

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

3. 第53回DIA米国年会

6月18～22日、第53回DIA米国年会在米国・シカゴで開催され、PMDAから、近藤理事長、宇津安全管理監、富永上席審議役 (国際担当) 及び宇山医療情報活用推進室長を含め、計7名の職員が参加しました。「PMDA Town Hall」(座長: 富永上席審議役 (国際担当)) では、近藤理事長より「“Rational Medicine” Initiativesに基づいたPMDAの新しい取組み」、厚生労働省森審議官より「条件付き早期承認制度、先駆け審査指定制度など、実用化促進の施策を中心に」、宇津安全管理監より「市販後安全対策と品質管理」

について、それぞれ講演が行われました。セッションには約100名の聴衆が集まり、PMDAの活動状況について活発に意見交換が行われました。また、「DIAmond セッション」では、近藤理事長、森審議官がそれぞれ「International Regulatory Convergence」、「Global Annual Meeting Executive Forum」でパネリストを務め、PMDA/MHLWの施策をアピールしました。富永上席審議役(国際担当)は「Global Perspective on ICH」、「Changing Environments with Pharmacovigilance」の2つのセッションで講演を行いました。PMDAは座長、パネリスト及びスピーカーを合計7つのセッションで務めたほか、ショートコースでのチューター、ポスター展示及びブース出展も行いました。

今回は2018年6月24～28日、米国ボストンで開催予定です。



写真左: 左より富永上席審議役(国際担当)、近藤理事長、森審議官、宇津安全管理監
写真右: DIAmond セッションでパネルを務める近藤理事長(左から2人目)

4. PMDA-ATC Pharmaceuticals Review Seminar 2017

6月26～30日、PMDAは、PMDA-ATC Pharmaceuticals Review Seminar 2017を東京と富山で開催しました。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、ブラジル、中国、香港、マレーシア、ミャンマー、フィリピン、サウジアラビア、シンガポール、台湾、タイ、ベトナムの規制当局から28名の参加がありました。本セミナーでは、PMDA職員が対面助言、治験、毒性、GCP・GLP査察、承認審査(新薬、ジェネリック)、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、医薬品の早期開発について講義を行いました。

また、日本製薬工業協会から派遣された講師によって、企業からの視点での新薬開発に関する講義も行われました。東京では座学講義のほか、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が、富山では工場見学(貼付剤の製造過程とその品質管理)と都道府県知事が承認するOTC医薬品(一部)に関する講義が行われ、セミナー期間を通して活発な議論が行われました。

東京での最終日には、美上国際研修シニアコーディネーター／新薬審査第一部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 2017の詳細は下記URLを参照ください。

<http://www.pmda.go.jp/english/symposia/0105.html>



受講生とPMDA 役職員の集合写真
前列左3人目より、富永上席審議役(国際担当)、美上国際研修シニアコーディネーター／新薬審査第一部長、佐藤国際協力室長

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
スイニー錠	アナグリプチン	6/26
デュアック配合ゲル	クリンダマイシンリン酸エステル水和物／ 過酸化ベンゾイル	7/10

Safety Information

医薬品・医療機器等安全性情報 No. 344 (平成 29 年 6 月 27 日)

1. 医療用医薬品の添付文書記載要領の改定について
2. 医療事故の再発・類似事例に係る注意喚起について
3. 重要な副作用等に関する情報
 - 【1】トレプロスチニル
 - 【2】ボスチニブ
4. 使用上の注意の改訂について(その 285)
 - トレプロスチニル 他(3 件)
5. 市販直後調査の対象品目一覧

英語版公開(平成 29 年 6 月 27 日)

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/calling-attention/safety-info/0157.html>

医薬品 使用上の注意の改訂指示通知(平成 29 年 7 月 4 日)

- ・ ترامドール塩酸塩
- ・ ترامドール塩酸塩・アセトアミノフェン
- ・ ジヒドロコデインリン酸塩・dl-メチルエフェドリン塩酸塩・クロルフェニラミンマレイン酸塩
- ・ ジヒドロコデインリン酸塩・ジプロフィリン・dl-メチルエフェドリン塩酸塩・ジフェンヒドラミンサリチル酸塩・アセトアミノフェン・プロモバレリル尿素
- ・ コデインリン酸塩水和物・桜皮エキス
- ・ ジヒドロコデインリン酸塩・キョウ流エキス・カンゾウエキス・シャゼンソウエキス・シャクヤクエキス
- ・ コデインリン酸塩水和物
- ・ ジヒドロコデインリン酸塩
- ・ ジヒドロコデインリン酸塩・エフェドリン塩酸塩・塩化アンモニウム
- ・ 一般用医薬品 コデインリン酸塩水和物含有製剤及びジヒドロコデインリン酸塩含有製剤(2歳未満の用法を有する製剤)
- ・ 一般用医薬品 コデインリン酸塩水和物含有製剤及びジヒドロコデインリン酸塩含有製剤(12歳未満の用法を有し、2歳未満の用法を有しない製剤)
- ・ 一般用医薬品 コデインリン酸塩水和物含有製剤及びジヒドロコデインリン酸塩含有製剤(12歳未満の用法を有しない製剤)
- ・ ロキソプロフェンナトリウム水和物(パップ剤)
- ・ ロキソプロフェンナトリウム水和物(テープ剤)
- ・ ロキソプロフェンナトリウム水和物(ゲル剤)
- ・ ロキソプロフェンナトリウム水和物(スプレー剤)
- ・ ヒドロキシコバラミン
- ・ ニボルマブ(遺伝子組換え)
- ・ フルコナゾール

- ・ ホスフルコナゾール
- ・ 金チオ硫酸ナトリウムを含有するパッチテスト用薬
- ・ 要指導医薬品 ロキソプロフェンナトリウム水和物(外皮用剤)

英語版公開(平成29年7月4日)

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/calling-attention/revision-of-precautions/0319.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29年7月14日)

- ・ ワルファリンカリウム
- ・ ラニナミビルオクタン酸エステル水和物
- ・ アジスロマイシン水和物

英語版公開(平成29年7月14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
7月31日 -8月4日	PMDA-ATC GMP Inspection Seminar* (*with the support of PIC/S)	山口
8月16-18日	第8回 CIMDR(China International Medical Device Regulatory Forum)	杭州
9月9-12日	RAPS(Regulatory Affairs Professional Society) 年会	ワシントン DC
9月11-12日	PIC/S(Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme) 総会	台北
9月19-21日	第12回 IMDRF 管理委員会会議	オタワ

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。

PRIME 施行から1年

日本の先駆け審査指定制度と類似する PRIME (PRIority MEdicines)が EU で導入されてから1年が経ちました。PRIME の1年間の経験を共有し、今後について意見交換を実施するために、EMA 主催のワークショップが5月19日に開催され、申請経験者、業界、アカデミア、患者団体、HTA 組織、EU 外の規制当局者といった幅広い関係者の参加がありました。

このワークショップの中で、欧州製薬団体連合会(EFPIA)内で実施した PRIME に関するフィードバック調査結果が示されており、会場での意見も含め、総じて PRIME を支持する内容となっていました。ただし、指定後の実際の対応やメリットについては、評価するには施行期間が短いことから、継続した状況確認が重要との指摘もありました。

また、最適な指定のタイミングはいつか等 PRIME をよりよいものとするための提案についても活発な発言がありました。日本の先駆け制度にも該当する可能性のある内容もあり、引き続き PRIME の動向を注視していきたいと考えています。

近藤英幸（欧州担当リエゾン、EMA 駐在）

USP 医薬品の連続生産に関する品質基準エキスパートパネルの対面会合

米国の国家優先技術として特定されている医薬品の連続生産は、製造コストの削減だけでなく、医薬品製造の機動性、柔軟性及び頑健性を高めることで医薬品不足から生じる公衆衛生の脅威の低減や患者の様々な需要対応の手助けとなることが、米国政府により発行されている ADVANCED MANUFACTURING: A Snapshot of Priority Technology Areas Across the Federal Government の中で期待されています¹⁾。米国内では既に連続生産技術を用いて製造される 2 品目の医薬品が承認されており、医薬品産業における連続生産技術の普及に向けて産学で様々な技術開発が進められています。

USP は、医薬品の連続生産に関する品質基準の作成と導入に向けたロードマップに推奨事項を提供するために、医薬品の連続生産に関する品質基準エキスパートパネルを立ち上げています。6 月 8～9 日に当該委員会の対面会合²⁾が開催され、医薬品の連続生産に特有の用語、工程分析技術を用いた分析方法に必要となる管理戦略や統計解析ツール、医薬品の連続生産に特有のプロセスに必要な物質特性等が議論されました。これらの議論を元に作成された推奨事項は Pharmacopeial Forum³⁾に公開され、意見公募が行われる予定です。

工程の管理状態を維持することによって製品品質を保証する医薬品の連続生産は医薬品の製品基準を提供する薬局方に影響を及ぼすことが予測されることから、当該エキスパートパネルを始めとする米国内の医薬品の連続生産の動きに注目していきたいと考えています。

1) ADVANCED MANUFACTURING

A Snapshot of Priority Technology Areas Across the Federal Government (April 2016): Continuous Manufacturing of Pharmaceuticals (P29-32)

<http://www.whitehouse.gov/sites/whitehouse.gov/files/images/Blog/NSTC%20SAM%20technology%20areas%20snapshot.pdf>

2) Quality Standards for Pharmaceutical Continuous Manufacturing

<http://www.usp.org/meetings-courses/expert-committee-meetings/quality-standards-pharmaceutical-continuous-manufacturing>

3) Pharmacopeial Forum

<http://www.usp.org/usp-nf/pharmacopeial-forum>

亀山雄二郎（米国薬局方担当リエゾン、USP 駐在）

生理学的薬物動態 (PBPK) モデル解析の新医薬品開発への利用

PBPK モデル解析は、生理学及び生化学的情報を考慮して、薬物動態、薬効に関わる主要な組織を血流によって結ぶモデルを基礎とし、血中や組織中の薬物濃度推移や暴露量を推定します。近年、PBPK モデル解析の医薬品開発への利用は、薬物相互作用の予測を中心に増加しており、米国では 2016 年までに 217 件¹⁾、本邦では 17 件²⁾の医薬品申請に利用されました。

本年 3 月には、U.S.FDA 主催の Pharmaceutical Science and Clinical Pharmacology Advisory Committee Meeting が行われ、PBPK モデル解析報告書を提出する際に、どのような情報を含めて提出すべきか、どの程度の予測精度を示すことが望ましいのかを主なテーマとして議論されました³⁾。また、5 月には U.S.FDA とメリーランド大学主催のワークショップが行われ、経口吸収に関するモデリングの利用

を中心に、PBPK モデル解析を含むモデリングとシミュレーションの医薬品開発への活用について議論が行われました⁴⁾。また、既に U.S.FDA は PBPK モデル解析の報告書作成に関し、ドラフトガイダンス「Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses, Format and Content」を公開しており、EMA もドラフトガイダンス「Guideline on the qualification and reporting of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling and simulation」を公開しています。

以上のように、近年、PBPK モデル解析の医薬品申請への利用が増加していることや、PBPK モデル解析の医薬品開発への活用について非常に活発に議論されていることから、今後、日本においても PBPK 解析に関するガイダンスを公開することや、ポリシーの国際調和が望まれます。

私の派遣は今年の7月で終わりとなりました。この1年間は多くのことを学ぶことができ、非常に充実していました。派遣先の Division of Pharmacometrics, U.S.FDA では Pharmacometrics に関する技術や新医療用医薬品の審査を丁寧に教えていただきました。この経験を活かし、今後の国際活動に貢献していきたいと考えています。最後になりましたが、U.S.FDA における活動を支えてくださった Dr. Ping Zhao、並びに今回の派遣にあたりお世話になりました U.S.FDA 及び PMDA の皆様に感謝申し上げます。

- 1) Ping Zhao, ASPCT Annual Meeting 2017
http://www.ascp.org/Portals/8/docs/Meetings/2017%20Annual%20Meeting/2017%20Presentations/Friday%203_17/Physiologically%20Based%20Pharmacokinetics_Ping%20Zhao.pdf?ver=2017-03-30-081430-643
- 2) M Sato, Y Ochiai, S Kijima, N Nagai, Y Ando, M Shikano, Y Nomura, CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, First Published:1 June 2017.
- 3) 2017 Pharmaceutical Science and Clinical Pharmacology Advisory Committee Meeting
<http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AdvisoryCommitteeForPharmaceuticalScienceandClinicalPharmacology/ucm535520.htm>
- 4) Dissolution and Translational Modeling Strategies Enabling Patient-Centric Product Development
<http://pharmacy.umaryland.edu/centers/cersievents/dissolution-and-translational-modeling-strategies/>

木島慎一 (U.S. FDA, CDER)

米国 FDA における医薬品の安全性情報に関するラベリング改訂

医薬品の市販後に新たな安全性情報に基づくラベリング改訂が必要と判断された場合、FDA は医薬品の製造販売業者に対しラベリング改訂の申請を要求、あるいは必要に応じて指示しています。

FDA では様々な情報源を安全性情報として活用しています。例えば FAERS (FDA Adverse Event Reporting System) に報告された症例、臨床試験、観察研究、医学文献、海外規制当局からの情報などが挙げられます。同様の情報を PMDA でもファーマコビジランスに活用しています。FDA では承認された安全性に関するラベリング改訂の情報をウェブサイトで公開しています¹⁾。

FDA におけるラベリング改訂と PMDA における添付文書改訂のプロセスには異なる点もあります。例えば FDA では製造販売業者への連絡を、市販後の安全性情報を評価している Office of Surveillance and Epidemiology ではなく、Office of New Drug か Office of Generic Drug が行います。また、製造販売業者は FDA から安全性に関するラベリング改訂を要求する通知を受け取ってから 30 日以内に、指示されたラベリング改訂の実施、ラベリング改訂の代替案の提案、あるいは改訂が不要と考えることとその理由を FDA に連絡しなければなりません。場合によっては FDA が製造販売業者と議論を行うこともあります。FDA は製造販売業者からの回答を受けてから通常 30 日以内にラベリング改訂に関する最終的な判断を行います。

なお、2007年のFDA改正法成立以前は、FDAに製造販売業者に対し安全性に関するラベリング改訂を要請する権限はありませんでした。

- 1) <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/>

簾貴士(U.S. FDA, CDER)
