

Disclaimer: 本発表は演者の個人的見解を示すものであり、所属する組織の公式な見解ではないことをご注意ください。

The contents of this presentation represent the view of this presenter only, and do not represent the views and/or policies of the PMDA



第6回医薬品開発協議会

資料2-4

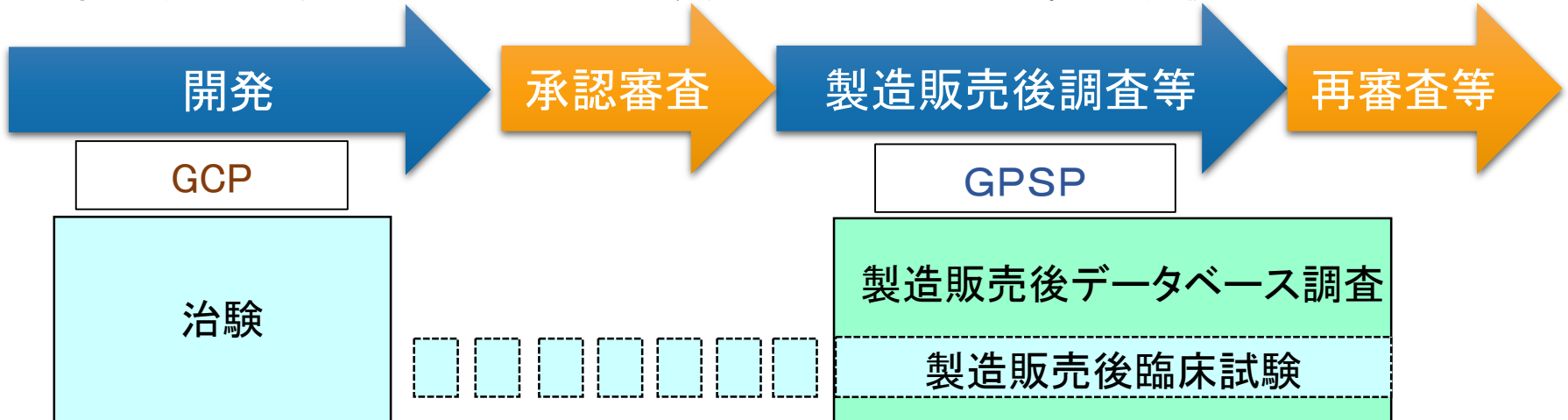
令和3年12月6日

# PMDA レギュラトリー・サイエンス 推進の取組み

PMDA 理事長 藤原康弘

# リアルワールドデータ活用推進に向けた取組

医薬品、医療機器、再生医療等製品の開発から再審査、使用成績評価まで



レジストリデータを活用した製造販売承認申請  
無作為化比較試験が困難な希少疾患患者を  
対象とした試験など

レジストリデータを活用した製造販売後調査等  
(PMS)  
効率的、効果的な試験・調査

## 国際的な動向 ～規制判断へのリアルワールドデータ活用の方向性～

- リアルワールドエビデンスプログラム(米国FDA)
- 患者疾患レジストリ利用に関するディスカッションペーパー(欧州EMA)
- ICH GCP Renovation: 臨床試験の一般指針(E8)の近代化、ICH GCP(E6)の包括的見直し
- 患者レジストリから生成されたデータの利用に関する医療機器規制当局向けガイダンス(IMDRF)

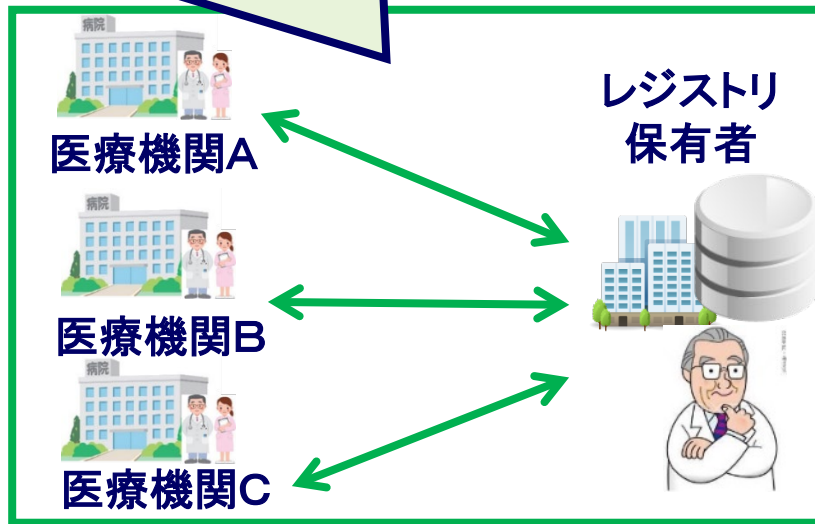
平成31年4月  
令和 2年4月  
令和2年12月  
令和3年3月

レジストリの品質・信頼性にかかる相談枠を設置  
医薬品データベース活用相談を設置  
医薬品データベース信頼性調査相談を設置。  
承認申請等におけるレジストリの活用に関する基本的考え方、  
及び信頼性担保のための留意点について通知発出(3月23日)

# レジストリデータを承認申請等に利用する場合の 信頼性担保のための留意点の概要

- レジストリ運営の組織体制
- システムの品質管理・セキュリティ
- データの品質管理・保証
- 個人情報保護に関する配慮 など

- 契約
- 保有者の品質管理状況の確認
- 承認申請資料の作成
- 記録の保存 など



- 本留意点におけるレジストリは、新たに構築されるものだけでなく、これまでに構築され、データが集積されたものも適用範囲とする
- 承認申請資料等でレジストリを利用する場合、レジストリの利用目的によって、データに求められる信頼性の水準は異なるため、PMDAに相談することを推奨

# レジストリ・データベースに関する相談

相談の種類	内容	手数料
レジストリ活用相談 (信頼性保証部、医療機器・調査基準部による対応)	承認申請又は再審査・使用成績評価申請への利活用を前提とした計画の考え方並びにその際のレジストリの質向上及び信頼性確保のための一般的な考え方を助言するもの ※レジストリ保有者（主にアカデミア）が対象	100,000円
レジストリ使用計画相談 (医薬品・再生医療等製品※) <審査担当部署>	医薬品・再生医療等製品の承認申請又は再審査申請において、個別品目の有効性及び安全性の評価にあたり、レジストリを活用したい場合に、当該レジストリの使用計画について、活用目的に即した使用の妥当性及び評価項目の充足性等について指導及び助言を実施	医薬品) 980,300円 再 生) 294,100円
レジストリ信頼性調査相談 (信頼性保証部、医療機器・調査基準部による対応)	レジストリを用いた承認申請又は再審査申請を予定している個別品目について、申請前又は製造販売後調査開始前にそのレジストリ等の信頼性について確認及び助言を行うもの ※主に製造販売業者が対象	①承認申請、②再審査申請、 ③使用成績評価申請の場合 医薬品) ①3,600,000円 ②2,112,100円 機 器) ①560,500円 ③485,100円 再 生) ①738,100円 ②555,000円
データベース活用相談 (信頼性保証部による対応)	医薬品の承認申請又は再審査申請に利活用される可能性のあるデータベースについて、データベース利活用を前提とした計画の考え方、また、その際のデータベースの質の向上及び信頼性確保のための一般的な考え方について助言を行うもの ※主にデータベース事業者が対象	1,085,000円
データベース信頼性調査相談 (信頼性保証部による対応)	医療情報データベースを利活用した医薬品の承認申請又は再審査申請を予定している個別品目について、調査等の開始前にデータベースの信頼性担保の考え方に対する助言又は申請前に当該調査の信頼性に関する確認を行うもの ※主に製造販売業者が対象	承認申請の場合) 3,600,000円 再審査申請の場合) 2,112,100円
疫学調査相談（医薬品） <審査担当部署>	医薬品の再審査申請に係る製造販売後調査等について、調査計画や手続き等に関して指導及び助言を行うもの	医薬品疫学調査手続き相談) 150,900円 医薬品疫学調査計画相談) 3,007,900円

※医薬品については他の治験相談の中でも同内容について対応。医療機器については「医療機器臨床試験要否相談」等の中で対応。

# マイクロバイオーーム研究に基づいた細菌製剤に関する専門部会

- ◆ 近年のオミックス解析技術の進歩等により、腸内マイクロバイオーームがヒトの生体機能の調節（感染制御・免疫応答制御・代謝機能改善）に多大な影響を及ぼしていることが明らかになり、便微生物移植（Fecal Microbiota Transplantation :FMT）や腸内微生物より構成されるLive Biotherapeutic Products (LBPs)製品の開発が行われている。
- ◆ 我が国でも、先進医療Bにおいて、再発性Clostridioides difficile関連下痢症・腸炎に対するFMTが承認（R2年3月1日、告示番号58）されるなど、臨床研究等による開発が進められている。
- ◆ 一方で、FMTを実施された患者がESBL産生菌に感染し敗血症により死亡した事例の発生や、COVID-19が便中から検出され感染の原因となり得ることが指摘されているなど、安全性への懸念が指摘されている。
- ◆ また、複数種類の菌のカクテル製剤を投与する場合もあり、製剤を構成する菌の種類やその割合の妥当性をどのように検証するのか等、評価のあり方についても整理・検討が必要である。

## 主な検討事項

- 技術の俯瞰と課題抽出
- ・新技術の動向を整理  
（メタゲノム解析・ヒト腸管オルガノイド等）
- ・多様な臨床応用から、普遍的・一般的なことと、FMT/LBPs製品に特化したことを分類
- 開発・審査における留意点の整理
- ・原薬の試験において考慮すべき事項の整理  
（分類・同定、生物活性、純度、安定性試験のあり方等）
- ・セルバンクシステムの作成、管理の考え方

## 構成委員（敬称省略・五十音順）

大野 博司	理化学研究所 生命医科学研究センター 粘膜システム研究チームリーダー
加藤 はる	国立感染症研究所 薬剤耐性研究センター 主任研究官
金井 隆典	慶応義塾大学 医学部 内科学（消化器）教授
金 倫基	慶応義塾大学 薬学部 創薬研究センター 教授
黒川 顕	国立遺伝学研究所 副所長/ゲノム進化研究室 教授
坂本 光央	理化学研究所 バイオリソース研究センター 微生物材料開発室 専任研究員
笹川 千尋	千葉大学 真菌医学研究センター センター長・特任教授
関口 勇地	産業技術総合研究所 バイオメディカル研究部門 総括研究主幹
○ 竹田 潔	大阪大学大学院 医科学研究科 感染症・免疫学講座 免疫制御学 教授
平山 和宏	東京大学大学院 農学生命科学研究科 獣医公衆衛生学教室 教授
◎ 山口 照英	日本薬科大学 客員教授
山下 智也	神戸大学医学部附属病院 循環器内科 准教授

◎ 部会長、○ 副部会長

## 検討状況

- 令和2年8月に第1回専門部会を立ち上げ、これまで7回開催。現在、報告書案を作成中。今冬にも、取りまとめる予定。

# エクソソームを含む細胞外小胞（EV）を利用した治療用製剤に関する専門部会

- ◆ エクソソームを含むEVは、由来する細胞の細胞膜を反映した膜表面の免疫関連分子、接着分子等のタンパク質や糖鎖、膜構成脂質の組成により細胞への親和性が変化し、細胞や組織への結合特異性や指向性が生じることで細胞間情報伝達を担うと考えられている。再生医療への応用が期待される間葉系幹細胞（MSC）のパラクライン効果の一部はEVに由来することから、骨髄、脂肪、臍帯由来MSCのEVが、細胞を用いない次世代の治療ツールとして注目を集めている。
- ◆ 医療応用は①治療標的②疾患バイオマーカー③DDS素材④EV自体の治療用製剤としての開発が考えられているが、その応用にあたって④が品質の恒常性について考え方を整理する必要性が最も高いと思われる。
- ◆ EVは、粒子径・形成機構・構成分子の違いにより他の小胞体と分類されるが、その定義は明確化されておらず、医薬品レベルでの分離・精製技術や特性解析の手法が十分に確立していない。
- ◆ 新規のモダリティとして、ウイルス安全性や、EVの不均質性（heterogeneity）をふまえた品質の確保、生産工程管理及び非臨床安全性の評価の考え方について整理・検討が必要である。

## 主な検討事項

- 技術の俯瞰と課題抽出
  - ・対象とするEV開発医薬品の範囲
  - ・製造法の特性を踏まえた上で、評価における考慮事項を抽出
- 開発・審査における留意点の整理
  - ・医薬品出発原材料としての細胞バンク化、特性評価、製法管理、製剤の品質等の評価
  - ・ウイルス等の感染因子の混入による感染症伝播リスクと、その低減策

## 構成委員（敬称省略・五十音順）

秋吉 一成	京都大学大学院工学研究科 高分子化学専攻 生体機能高分子研究室 教授
石井 明子	国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 部長
一木 隆範	東京大学大学院工学系研究科 マテリアル工学専攻 教授
岡田 義昭	埼玉医科大学医学部 輸血・細胞移植部 准教授
黒田 雅彦	東京医科大学 分子病理学分野 主任教授
瀬尾 尚宏	三重大学大学院医学系研究科個別化がん免疫治療学/複合的がん免疫療法センター特任講師
◎ 高倉 喜信	京都大学大学院薬学研究科 病態情報薬学分野 教授
武内 敏秀	近畿大学 ライフサイエンス研究所 / 医学部脳神経内科 特任講師
○ 華山 力成	金沢大学 ナノ生命科学研究所 / 医薬保健研究域 医学系 教授
樋田 京子	北海道大学大学院歯学研究院 口腔病態学分野 血管生物分子病理学教室 教授
二木 史朗	京都大学化学研究所 生体機能設計化学研究領域 教授
三浦 康生	藤田医科大学医学部 輸血細胞治療科 教授
山口 照英	日本薬科大学 客員教授
吉岡 祐亮	東京医科大学医学総合研究所 分子細胞治療研究部門 講師

◎ 部会長、○ 副部会長（五十音順）

## 検討状況

- 令和3年8月に第1回専門部会を立ち上げ、これまで2回開催。現在、報告書案を作成中。令和4年8月に取りまとめ予定。

# 新型コロナウイルス感染症対策に関する取組

## ○ 新型コロナウイルス関連品目の承認品目数

内訳	承認品目数
治療薬	4件
ワクチン	3件
医療機器	23件
体外診断用医薬品	75件

※令和3年9月27日現在

※令和2年3月以降にPMDAが審査を行い厚生労働省が承認した関連製品

# 日本における新型コロナウイルスワクチンの開発状況

(臨床試験の実施が公表されているもの・10月1日現在)

ワクチン	申請者・開発者 (敬称略)	状況
コミナティ (BNT162b2)	ファイザー	2020年12月18日申請 <u>2021年 2月14日承認</u>
バキスゼブリア筋注 (AZD1222)	アストラゼネカ	2021年2月5日申請 <u>2021年 5月21日承認</u>
COVID-19ワクチンモデルナ筋注 (mRNA-1273)	武田薬品工業 (モデルナ)	2021年3月5日申請 <u>2021年 5月21日承認</u>
Ad26.COV2.S	ヤンセンファーマ	2021年5月24日申請
AG0302-COVID19	アンジェス	国内治験実施中
S-268019	塩野義製薬	国内治験実施中
TAK-019 (SARS-CoV-2 rS/Matrix-M1)	武田薬品工業 (ノババックス)	国内治験実施中
全粒子不活化ワクチン	KMバイオロジクス	国内治験実施中
DS-5670	第一三共	国内治験実施中
EXG-5003	エリクサジェン・セラピュー ティックス	国内治験実施中
mRNAワクチン	VLPセラピューティクス	第 I 相試験開始予定



# 新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチンの評価に関する考え方

## 背景

- 我が国で接種されるワクチンの有効性及び安全性を担保するとともに、ワクチンの早期開発を進めるため、臨床試験の開始や、承認申請の際に必要な非臨床試験、臨床試験の評価の考え方をまとめ、令和2年9月2日に初版を発出。
- その後、今般の社会情勢やSARS-CoV-2ワクチン開発における最新の知見を踏まえ、初版を補完する補遺を作成し、これまでに補遺1、補遺2、補遺3を発出した。

## タイムライン

令和2年9月2日

新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチンの評価に関する考え方（初版） 発出

令和3年4月5日

補遺1\_変異株に対するワクチンの評価について 発出

- 国内外で承認又は緊急使用許可等を取得したSARS-CoV-2ワクチンの開発企業によって既存のワクチンを改良し、変異株ワクチンを開発することが表明されたこと等を踏まえ、これまでの知見や変異株ワクチンの開発に関する海外のガイダンス等に基づいて検討し、我が国での変異株ワクチンの有効性及び安全性の評価に関する考え方を示した。

令和3年6月11日

補遺2\_プラセボ対照試験の被験者等に対する倫理的配慮について 発出

- 我が国での公的接種プログラムが開始され、今後SARS-CoV-2ワクチンが国民に普及していくことを考慮し、すでに実施されている、又は今後実施されるSARS-CoV-2ワクチン開発に係る臨床試験において、プラセボ群を設定する際等の倫理的配慮について示した。

令和3年10月22日

補遺3\_免疫原性に基づく新型コロナウイルスワクチンの評価の考え方 発出

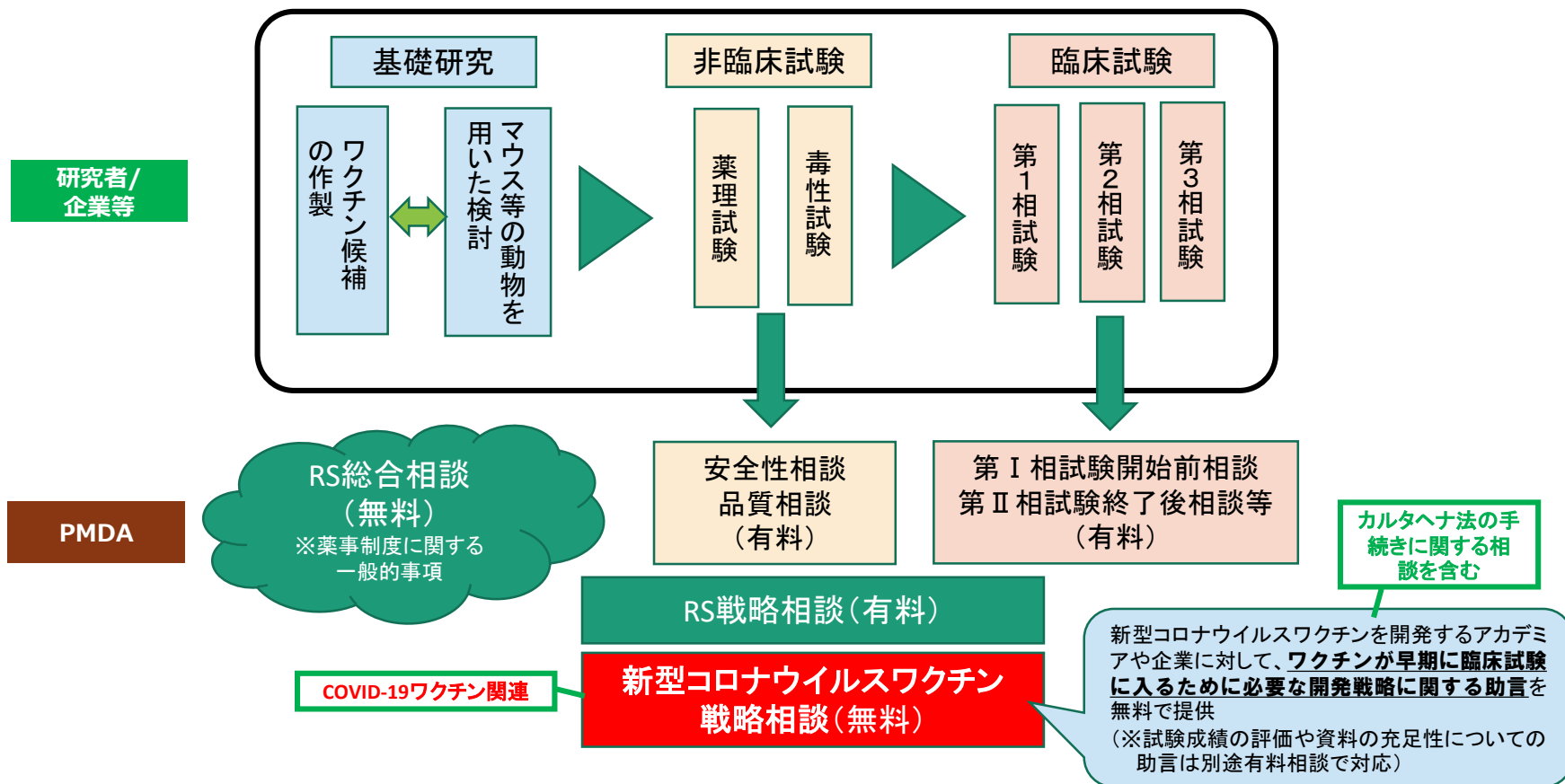
- 公的ワクチン接種プログラムが世界各地で進捗し、倫理性の観点から、プラセボ対照試験で臨床的イベント（発症等）に基づくワクチンの予防効果を治験で確認することは困難となりつつあることを踏まえ、ICMRAのコンセンサスに基づき、新たに開発されるSARS-CoV-2ワクチンを初回免疫に用いる際、免疫原性に基づき有効性を評価するための検証的臨床試験のデザイン等を示した。

# 新型コロナウイルスワクチン戦略相談

概要：新型コロナウイルスワクチンが早期に臨床試験に入るために、必要な試験・治験計画策定や、開発計画等に関する助言を無料で実施するもの（令和2年10月1日新設）

対象：新型コロナウイルスワクチンの開発を行う又は検討している大学・研究機関、又は企業

## ワクチンの開発プロセス



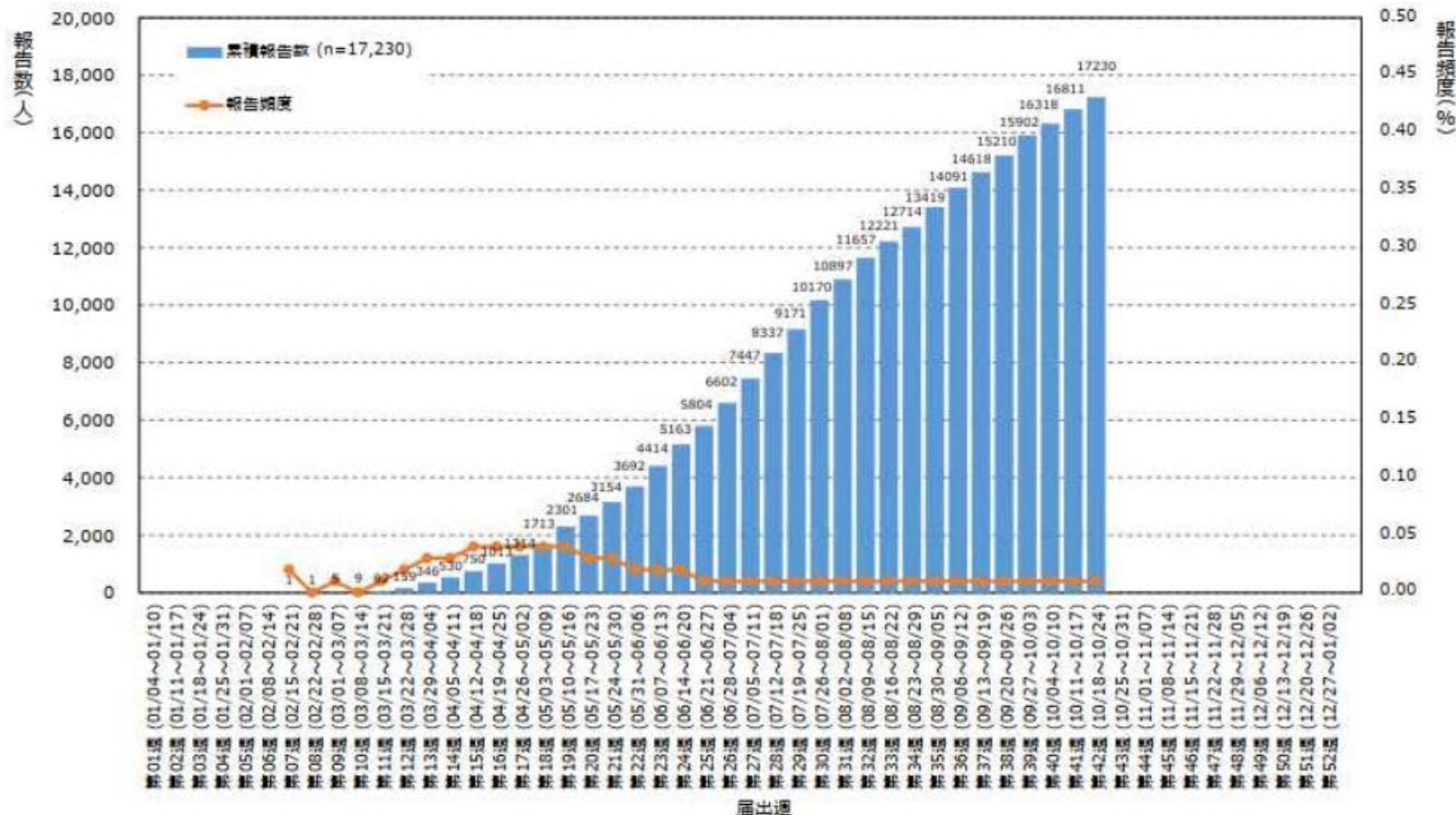
令和2年10月～令和3年5月末時点の新型コロナウイルスワクチン戦略相談実施件数：129件

# 新型コロナウイルスワクチン副反応疑い報告件数（企業報告）

## ③累積週別報告件数（報告日ベース）

週別累積報告数（報告日：2021年2月17日～2021年10月24日）（n=17,230）

企業報告



※2/16以前に第一報報告が届け（別添別）。追加報として新型コロナウイルスワクチンの報告があった1件を含む

届出週に基づいた報告 2021年10月24日現在

※集計対象期間における製造販売業者からの副反応疑い報告のデータを元に、国立感染症研究所作成。

（すべて電子報告）

# 副反応報告のアナフィラキシーの分析結果 学術雑誌への掲載(2021年2月-3月)

Drug Safety  
<https://doi.org/10.1007/s40264-021-01104-9>

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE



## Cumulative Adverse Event Reporting of Anaphylaxis After mRNA COVID-19 Vaccine (Pfizer-BioNTech) Injections in Japan: The First-Month Report

Toyotaka Iguchi<sup>1</sup> · Hikari Umeda<sup>1</sup> · Michie Kojima<sup>1</sup> · Yuri Kanno<sup>1</sup> · Yuta Tanaka<sup>1</sup> · Natsumi Kinoshita<sup>1</sup> · Daisaku Sato<sup>2</sup>

### Drug Safety誌

2021; <https://doi.org/10.1007/s40264-021-01104-9>

Characteristics of Reported Anaphylaxis (Brighton level 1, 2 or 3) after Covid-19 Vaccination in Japan (February 14 - March 21, 2021)

Characteristics	No. (%) of cases (n = 47)
Age, median (range)	41 (22-56)
Female sex (%)	44 (94%)
Minutes to onset, median (range)	10 (<1 - 480)
Symptom onset	
≤15 min.	30 (64%)
≤ 30 min.	41 (87%)
> 30 min.	6 (13%)
Prior allergic history (%)	
Allergies and allergic reaction to food, drug, pollen, animal	34 (72%)
Prior anaphylaxis	1 (2%)
Vaccine doses	
First	45
Second	2
Brighton level (%)	
1	7 (15%)
2	33 (70%)
3	7 (15%)
Anaphylaxis reporting rate	8.1 / 100,000

# 遺伝子組換え体の拡散防止、環境影響評価の規制の各国比較

国名	カルタヘナ議定書 批准	環境影響評価	環境影響評価 根拠法	試験前の 環境影響評価 (審査期間)	臨床排出試験成績 (提出時期)	承認申請時の 環境影響評価	
日本	○	必要 治験開始前	平成15年 法律第97号 (カルタヘナ 法)	必要 (実績 <sup>1</sup> : 1.4-6.2 か月 中央値: 129日)	必要 (承認申請時)	規程を更新する ときのみ必要	
英国	○	必要 治験開始前 及び 承認申請時	(治験開始前) DIRECTIVE 2001/18/EC DIRECTIVE 2009/41/EC に基づく 国内法	必要 (3-4か月 <sup>2</sup> )	必要 (承認申請時)	必要	
EU	ドイツ		○	(承認申請時) EC/726/2004 に基づきEMAが 評価	必要 (4-9か月 <sup>2</sup> )	必要 (承認申請時)	必要
	フランス		○	必要 (6か月以内 <sup>2</sup> )	必要 (承認申請時)	必要	
米国	×	必要 承認申請時	The National Environmental Policy Act of 1969 (NEPA)	不要だが、 増殖ウイルスのみ 治験届内で評価	必要 (承認申請時)	必要	

<sup>1</sup> 令和元年度以降の実績。令和元年実績・平均4.7カ月(8件)、令和二年度実績・平均・3.9カ月(8件)

<sup>2</sup> 出典 Regulatory Rapporteur, Volume 16, Issue 4, April 2019

# カルタヘナ法に基づく申請に係る審査の運用・手続の改善について

年度	運用・手続改善事項	審査件数/期間 一種・二種	
2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <i>ex vivo</i>製品における非増殖性ウイルス残存の考え方(法対象外の明確化)</li> </ul>	0件	24件
2014		3件	26件
2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 個室管理に係る記載方法見直し(管理期間の変更に伴う再申請不要に)</li> <li>➤ 事務手続き等に関するQ&amp;A[事務連絡]</li> </ul>	2件	22件
2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 手続見直しについて[局長通知](再生部会の「審議」から「事後報告」に)</li> </ul>	3件	23件
2017		1件/ 2.9ヵ月	17件/ 1.3ヵ月
2018		7件/ 6.0ヵ月	30件/ 1.1ヵ月
2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 第一種使用規程モックの公開</li> <li>➤ カルタヘナ相談枠の設置(第一種使用規程承認申請に係る事前審査前相談、第二種使用等拡散防止措置確認申請に係る事前審査前相談、カルタヘナ法関連事項相談)</li> </ul>	8件/ 4.7ヵ月	29件/ 0.9ヵ月
2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ (業界5団体(PhRMA, EFPIA, JPMA, FIRM, 日本バイオテック協議会)との意見交換を定期的実施(3回))</li> <li>➤ AdV,HSV第一種使用規程モック、生物多様性影響評価書モックの公開</li> <li>➤ <i>ex vivo</i>製品における非増殖性ウイルス残存の考え方の改訂(要件緩和)</li> </ul>	8件/ 3.9ヵ月	70件/ 0.9ヵ月
2021	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ (業界5団体との意見交換を定期的実施)</li> <li>➤ AAV生物多様性影響評価書モックの公開</li> <li>➤ 事務取扱いについて[課長通知](実質的な一変申請手続の導入)</li> <li>➤ 手続見直しについて[局長通知](第一種承認の期限を治験開始日までに緩和)</li> <li>➤ 事務手続き等に関するQ&amp;A[事務連絡](大幅改訂:研究で製造した製品の治験薬等への転用可能な範囲の解釈を拡大等)</li> </ul>	—	—

# カルタヘナ第一種使用規程承認申請に係る審査期間について

## ➤ 対面助言を実施しない場合(12件)

	ドラフト提出日～本申請日 <sup>※1</sup>	本申請日～ 大臣承認日 <sup>※2</sup> (〇内は行政側期間)	総処理期間 (ドラフト持込日～ 大臣承認日)
中央値	362日	197日 (142日)	569日
最長	681日	316日 (199日)	822日
最短	189日	96日 (78日)	312日

## ➤ 対面助言を実施した場合(5件)

	対面助言 日程調整依頼日 ～実施日	対面助言実施日 ～記録確定日 <sup>※3</sup>	議事録確定日～ ドラフト提出日	ドラフト提出日～ 本申請日 <sup>※4</sup> (〇内は行政側期間)	本申請日～ 大臣承認日 <sup>※2</sup> (〇内は行政側期間)	総処理期間 (対面助言日程調整依 頼日～大臣承認日)
中央値	66日	21日 (14勤務日)	9日	65日 (38日)	147日 (118日)	321日
最長	76日	43日 (30勤務日)	36日	147日 (60日)	185日 (134日)	447日
最短	62日	17日 (14勤務日)	7日	39日 (19日)	112日 (70日)	246日

集計：2019年4月以降に第一種使用規程承認申請を行い、2021年7月までに第一種承認を取得した遺伝子組換え生物等  
(新型コロナウイルス対策関連の遺伝子組換え生物等は除く)

※1 ドラフトの一部のみが提出された場合であっても、その一部のドラフト提出時点を起点として総日数を算出しています。

対面助言を実施しない場合の本申請前のドラフト確認については、申請者の対応時間を含んだ日数のみ公開となります。

※2 行政側(機構、厚生労働省及び環境省)の標準的事務処理期間は6か月です。

括弧外の数値は申請者の処理時間及び行政側の事務処理期間を含んだ総日数、括弧内は行政側のみの事務処理期間となります。

※3 通常の対面助言と同様に相談記録確定までの保証期間は30勤務日以内です。括弧外の数値は休祝日を含んだ総日数、括弧内は勤務日換算となります。

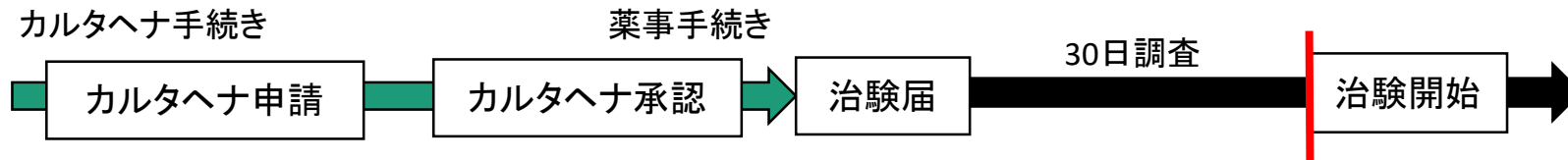
※4 対面助言を実施した場合は、ドラフト提出日から本申請までの行政側の事務処理期間は4か月以内としています。

括弧外の数値は申請者の事務処理期間を含んだ総日数、括弧内は行政側のみの事務処理期間となります。

# カルタヘナ承認と薬機法に基づく治験届との関係について

- 従来、遺伝子組換え製品のカルタヘナ承認手続きと薬機法に基づく治験届との関係については、第1種使用承認後に治験届を提出するよう求めていた。(直列方式)
- 薬機法上、はじめてヒトに投与する医薬品・再生医療等製品については、治験届から30日調査を終了した後でなければ治験を開始してはならないとされているが、今後、第1種使用承認前に治験届提出を認めることにより、迅速な対応を可能とする(並列方式)

## ● 現行：治験届提出時点で第1種使用承認を求めている(直列方式)



※一般的に企業治験の場合は、治験届の後、30日調査終了後にIRB(治験審査委員会)の手続き等を行ってから治験を開始している。

## ○ 改正：第1種承認前に治験届を提出することを認める(並列方式) (治験開始までに第1種承認を取得することで良い)

