

# カルタヘナ法の運用改善

- 遺伝子治療用製品等の海外同時開発のためのカルタヘナ法の運用改善 (PhRMA Point for Discussion 9(p9))
- カルタヘナに関する規制緩和 (EFPIA (p5))

## PMDA/厚生労働省の考え方

我が国ではカルタヘナ条約に基づき制定されたカルタヘナ法に基づき環境影響評価を行うものであり、我が国と同じく同条約に批准している欧州でも環境影響評価は行われていると認識しています。

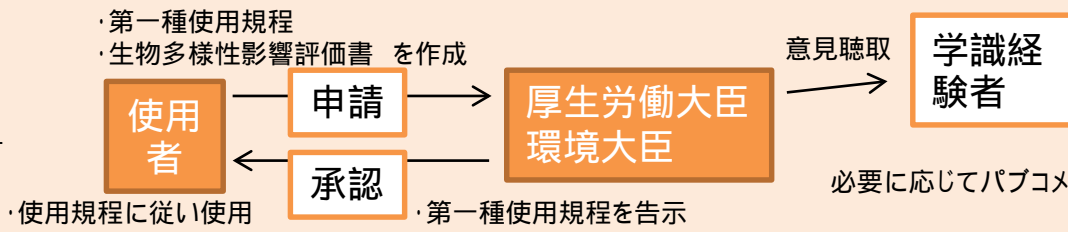
遺伝子治療製品を含め、医薬品、再生医療等製品等に係るカルタヘナ法の大員承認・確認の手続きに関しては、平成28年7月に運用の見直しを行い、薬事・食品衛生審議会における審議を経ずに承認・確認を行うことにより、審査手続きを簡素化し、審査日程の短縮化に努めています。

**目的** 国際的に協力して生物の多様性の確保を図るため、遺伝子組換え生物等の使用等の規制に関する措置を講ずることにより、生物多様性条約カルタヘナ議定書の的確かかつ円滑な実施を確保。

**主務大臣による基本的事項の公表** 遺伝子組換え生物等の使用等による生物多様性影響を防止するための施策の実施に関する基本的な事項等を定め、これを公表。

**遺伝子組換え生物等の使用等に係る措置**

**「第一種使用等」** 環境中への拡散防止措置を執らずに行う使用等



**「第二種使用等」** 環境中への拡散防止措置を執って行う使用等

リスク等の性質により区分

**GILSP**  
特殊な培養条件下以外では増殖が制限されること、病原性がないこと等のため最小限の拡散防止措置を執ることにより使用等を行うことができるもの

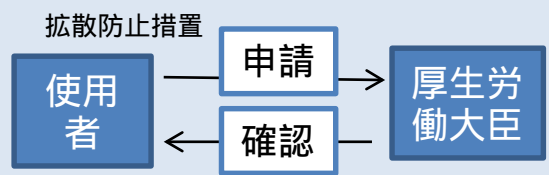
**カテゴリー1**  
GILSP以外であって、病原性がある可能性が低いもの

**カテゴリー2**  
ヒトに感染性はあるが発症の可能性は少なく、予防対策及び有効な治療法があるもの

**カテゴリー3**  
ヒトに対し病原性があり、取り扱う際にかなりの注意を必要とするが、感染・発症してもその危険度は、比較的 low、予防対策及び有効な治療法があるもの

告示指定されている品目  
省令で定められた拡散防止措置を執って使用等を行う(大臣確認不要)

告示指定されていない品目(新規品目等)  
使用者が拡散防止措置を定め、大臣の確認を受けたのち、使用等を行う



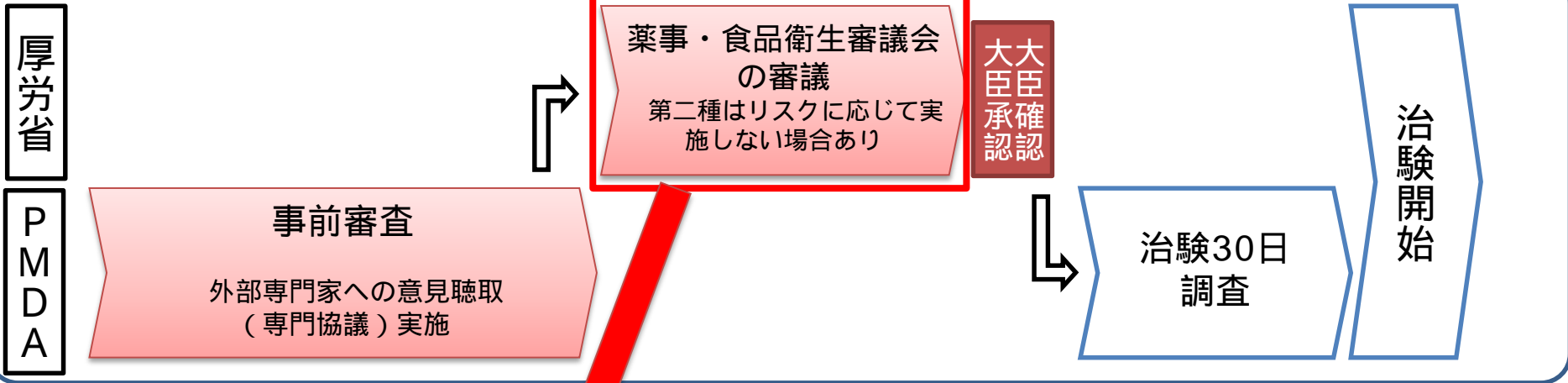
**その他** 未承認の遺伝子組換え生物等の輸入の有無を検査する仕組み、輸出の際の相手国への情報提供、科学的知見の充実のための措置、国民の意見の聴取、違反者への措置命令、罰則等所要の規定を整備。

# カルタヘナ法の確認・承認手続の運用改善（平成28年7月）

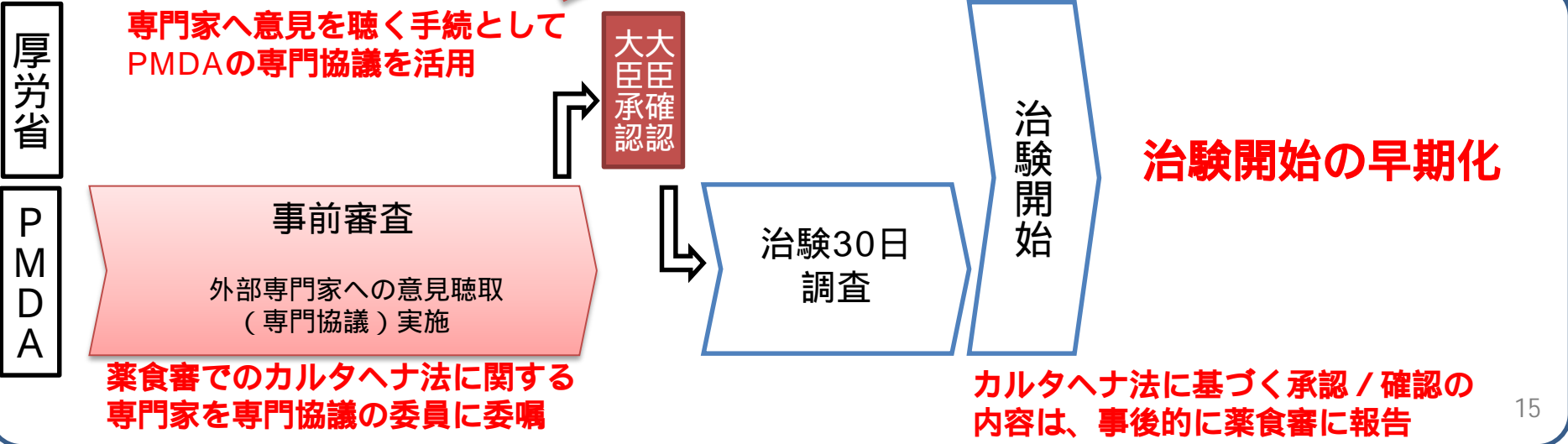
これまでの審査経験の蓄積等から、カルタヘナ法の承認／確認までの審査手続としてPMDAの専門協議を十分活用し、治験開始を早期化

## 改正前の手続の流れ

カルタヘナ法の承認／確認 薬機法の治験



## 改正後の手続の流れ



# 英文による資料の受け入れ

市販後関係の資料について、英文提出の受け入れ促進 (PhRMA Point for Discussion 3(p5))

PMDA/厚生労働省の考え方

CCDS(企業中核データシート:企業が作成する各国における添付文書を作成する際に基準となる文書)の内容を丸ごと和訳することは求めていませんが、同文書中の「改訂の理由」と「概要」については、短い審査期間の中で理由を迅速に把握する必要があることから、原則として日本語での提出をお願いします。

PMS(市販後調査)のプロトコール及びCSR(試験総括報告書)については、日本の医療機関で実施する調査等については、すでに各企業で作成されている医療現場への提供用の資料の提出をいただいています。なお、国際共同治験などについては、英語の資料を受け入れています。

製造販売後データベース調査に係るプロトコール等の英文書類の受入 (EFPIA(P3))

PMDA/厚生労働省の考え方

ご指摘の点については、今後、製薬業界の御意見も伺いながら、相談や審査における検討状況を踏まえつつ、来年度中を目処に検討を進めてまいります。

# 医薬品副作用報告等の取扱

当局提出資料の合理的な統廃合 (PhRMA Point for Discussion 4(p5))

未知非重篤定期報告書の廃止

PMDA/厚生労働省の考え方

未知非重篤の症例報告については、米国(21CFR\*314.80(c)(2)(ii)(B))他諸外国でも報告が義務づけられています。

これまでに未知非重篤の症例報告に基づいて安全対策措置を講じたケースも存在しており、我が国でも未知非重篤症例報告は安全対策措置を検討する上で必要な情報と認識しています。

\* CFR: Code of Federal Regulations

当局提出資料の合理的な統廃合 (PhRMA Point for Discussion 4(p5))

感染症定期報告の行政機関による一括報告

PMDA/厚生労働省の考え方

医薬品医療機器法第68条の24第1項において、製造販売業者には、最新の論文等の知見に基づき安全性等の評価を行い、定期的に報告することが義務づけられています。また、医薬品医療機器法第12条に基づく関係省令において、製造販売業者は、製造等する医薬品等の安全性に関する事項等に関する情報を収集、検討する義務があり、感染症に関する情報についても製造販売業者の責任として実施すべきものと考えます。

(なお、情報収集を他社に委託することは認められており、複数社でまとめて委託するなど、民間ベースで収集の効率化を検討することは可能ではないかと考えています。)

# (参考)医薬品の副作用等報告

		報告対象		PMDAへの報告期限		
		既知 / 未知	重篤性		国内の症例	外国の症例
副作用	未知	死亡	重篤		15日	15日
		重篤				
		非重篤	定期報告 <sup>1)</sup>	報告不要		
	既知	死亡	承認後2年以内 市販直後調査により得られたもの		15日	報告不要(ただし、 の場合のみ、15日)
		重篤				
その他		30日(ただし、 の場合のみ、15日)				
非重篤	報告不要	報告不要				
感染症	死亡・重篤	重篤		15日	15日	
	未知					
	既知	非重篤	報告不要	報告不要		
海外措置報告	海外規制当局等が行った保健衛生上の危害の発生/拡大の防止措置 (製造、輸入又は販売の中止、廃棄等)				15日	
研究報告	製品又は同一有効成分を含有する他の医薬品に関する以下の文献情報 <ul style="list-style-type: none"> <li>癌、その他の重大な疾病、障害若しくは死亡が発生するおそれ</li> <li>副作用・感染症の発生傾向の著しい変化</li> <li>既承認の効能・効果がない</li> </ul>			30日	30日	

1) 安全性定期報告対象の医薬品(医療用医薬品のうち、再審査を受けるべきもの)は承認日等から最初の2年間は6ヶ月ごとに、その後は1年ごとにその満了日から70日以内に報告。それ以外の医薬品等は承認日等から1年ごとにその満了日から2ヶ月以内に報告。

発生予測できないもの及び発生傾向の変化が保健衛生上の危害の発生又は拡大のおそれを示すもの。

# (参考) 生物由来製品における感染症定期報告

## 1. 制度の概要

### 生物由来製品とは

ヒトその他の生物を原料として製造される医薬品等のうち、保健衛生上特別の注意を要するものを厚生労働大臣が「生物由来製品」として指定。 例：血液製剤、ワクチン、細胞培養製剤

### 感染症定期報告の意義等

- 生物由来製品は、その原材料が細胞組織等であることから、未知の感染因子(細菌、ウイルス等)を含有している可能性が否定できない。また、感染症は、通常の副作用と異なり、製品との因果関係が明確になる以前から潜在的に進行するおそれがあり、感染した後は、時間の経過に伴い軽減することなく、一定期間経過後に顕在化するおそれもある。
- このため、生物由来製品については、その製品だけでなく、「原料動物」等の感染症(例：ウシBSEの発生状況等)に関する情報を収集するとともに、安全対策措置の必要性を検討し、その結果を「定期的」に報告することを企業に義務付け。
- 報告された内容は、厚生労働省の薬事・食品衛生審議会に報告し、対応の要否を検討している。

### 報告方法

製品ごとに承認日等を起点に6ヶ月ごとに報告。ただし、同じ生物由来原料を含む同一企業の製品は、一括して報告することが可能。

## 2. 報告の内容

	報告内容	報告対象
感染症	感染症の種類別発生状況	・ 製品そのもの 外国製品(同一生物由来成分を含有又は製造時に使用するもの)
措置報告	海外規制当局等が、保健衛生上の危害の発生、拡大の防止又は適正使用のために行った措置の内容	
研究報告	人に感染すると認められる疾病の文献報告 (例：ウシBSEの発生状況等)	・ 製品そのもの ・ 原材料等となる人、動物 <sup>19</sup>

# 医薬品副作用報告等の取扱

当局提出資料に提出する資料については、さらなる電子化の促進が必要 (PhRMA Point for Discussion 5(p6))

FAXによる資料提出が行われている個別症例安全性報告等の電子メールでの受け入れ

## PMDA/厚生労働省の考え方

未知の副作用によるものと疑われる国内死亡症例等については、ファックスで速やかに第一報の報告を行うことを求めています。国際的に合意されている最新版の電子的伝送の仕様により電子的に第一報を報告する (ICH E2B(R3)実装ガイドに対応した電子的報告) 場合は、ファックスによる報告は不要です。

また、ICHE2B(R3)実装ガイドに対応することが難しい場合は、PMDAから無償で提供している個別症例報告用のツールを使って電子的に報告することが可能であり、この場合はファックスによる報告は不要です。

### E2B(R3)とは

- 個別症例安全性報告(ICSR)の電子的伝送に係るデータ項目とメッセージ仕様
- E2B(R2)の改訂ガイドライン

#### (特徴)

- E2B(R2)では、ガイドラインが二つ(データ項目: E2B、メッセージ仕様: M2)に分かれていたが、一つに集約
- データ項目はE2B(R2)より細分化され、より多様なケースに対応可能
- メッセージ仕様は、標準化団体 (ISO及びHL7) により開発された国際規格に準拠
- メッセージの言語はXML (E2B(R2)ではSGML)



# 副作用症例のFAX等による第一報の報告(即時報告)とICH E2B(R3)

## I 副作用症例のFAX等による第一報の報告(即時報告)

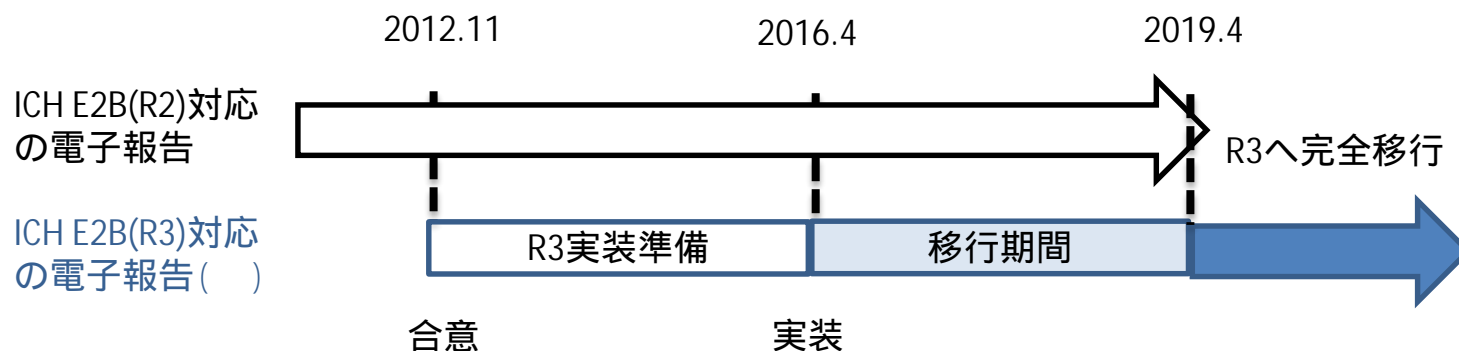
・15日以内に報告すべき症例等のうち、医薬品の副作用については国内死亡症例の発生のうち未知の副作用によると疑われるもの等はPMDAへFAX等で速やかに第一報の報告をすることとされている。

・ICH E2B(R3)対応の電子報告により、第一報の報告を行う場合は、FAXによる報告は不要。

## I ICH E2B 実装ガイドライン(個別症例安全性報告の電子的伝送に係る実装ガイド)

・製薬企業が医薬品の副作用症例を規制当局に対してICHで合意された標準的な形式で電子的に報告する際のルールを定めたガイドライン。

・ICHにおいて2012年11月に第3版(R3)への改訂が合意されている。日本では、R2に加えて2016年4月からR3を実装し、現在はR2,R3の両方を使用可能。2019年4からはR3に完全移行予定。米国FDA及びEMAも完全移行に向けて準備中。



( ) R3対応の電子報告はPMDAから無償提供しているツールを利用して行うことも可能。

**R3対応の電子報告を行う場合はFAXによる即時報告は不要**

# 医薬品添付文書の取扱い

医薬品添付文書については、最新情報を電子的に公開し、紙媒体は省略可能とする  
(PhRMA Point for Discussion 6(p6))

## PMDA/厚生労働省の考え方

医療用医薬品については、法第52条において文書の添付を求めているところであるが、最新の添付文書についてはPMDAウェブサイトから電子媒体での入手も可能です。添付文書については、紙での提供が必要であるとの医療関係者の声もあることから、まずは医療現場の声を丁寧に聞いてまいります。

# 調査・査察の取扱い

市販後の適合性調査については、品目毎だけでなく、定期調査も導入して効率化を図る  
(PhRMA Point for Discussion 7(p7))

## PMDA/厚生労働省の考え方

再審査の適合性調査は、行政に提出された再審査申請資料の信頼性が確保されているかを確認するための調査であり、定期調査には適さないものと考えます。

PMDAでは、8年後から10年後の再審査の時期よりも前に、終了した調査等について実質的な適合性調査を実施する相談制度「医薬品再審査適合性調査相談」を平成28年度に設けておりますので、ご活用いただければと考えております。

GMP査察結果について(製薬協 2. 調査等の効率化- (p9))

## PMDA/厚生労働省の考え方

GMP調査については、引き続きMRA等の対象範囲の拡大の他、医薬品査察協同スキーム(PIC/S)等の枠組みも活用し、効率的/効果的な外国製造所のGMP調査の実施を目指します。そのためにも、日本におけるGMP調査の質の確保が必要であり、都道府県によるGMP調査の充実・強化が必要です。

承認前のGMP調査においては、製造管理、品質管理が適切に行われているか(GMPを遵守しているか)についての調査以外に、承認申請書で決められた製造方法等で製造できているかを確認するため、製造所の実生産の検証記録と製造記録・試験記録を確認しています。これは、海外当局でも、(GMP調査の場面ではなく)承認審査の中で同じ内容について提出を求め、確認しているところです。

GCP査察結果について(製薬協 2.調査等の効率化- (p11))

PMDA/厚生労働省の考え方

GCP査察につきましては、既に米国(FDA)、EU(EMA)と、査察結果を共有し、無駄な重複を避け、より広く調査対象施設をカバーする方向での話し合いを進めています。