

バイオリジックスフォーラム

これからの生物系審査

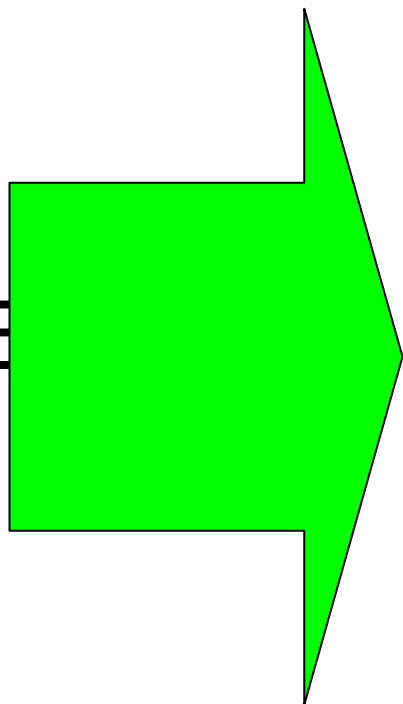
平成17年12月14日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
生物系審査部長 田中克平

独立行政法人
医薬品医療機器総合機構

職員・嘱託募集中

分析・毒性
薬理・動態
臨床・安全性



統計

GMP

細胞培養



ホームページで
ご確認下さい

安全性確保対策検討会(ソリブジン事件)

- 平成5年秋発売開始の抗ウイルス薬
- 5-FU系抗がん剤との相互作用(構造式は似ている)により発売後1ヶ月足らずで10数名の死者:がんの非告知での問題の他に
 - 治験・承認審査・市販後安全対策の強化(GCPの文書説明同意。審査センター創設、有害事象導入)
 - 医薬品機構で治験相談/信頼性調査開始
 - 医薬分業の推進(現在分業率50%:薬局薬剤師による疑義照会で処方内容変更。年間試算950万件→残り50%で薬剤師のチェックは? 諸外国では完全分業)
- 国会では薬学教育6年制導入の議論

審査体制の整備

平成9年まで

薬務局

数十名程度

平成9年7月

医薬安全局
審査センター
医薬品機構

百名程度

平成16年4月

医薬食品局

総合機構
定員346名

二百名程度

バイオリジックスの審査

平成2年まで

生物製剤課

数名程度

平成9年7月

審査管理課
審査センター
医薬品機構

数名程度

平成16年4月

審査管理課
生物系審査部

19名(欠員4名)

旧生物製剤課

- 新薬・後発審査
- GMP
 - － 血液製剤
 - － ワクチン
 - － 遺伝子組換え
 - － 細胞培養
 - － 抗生物質

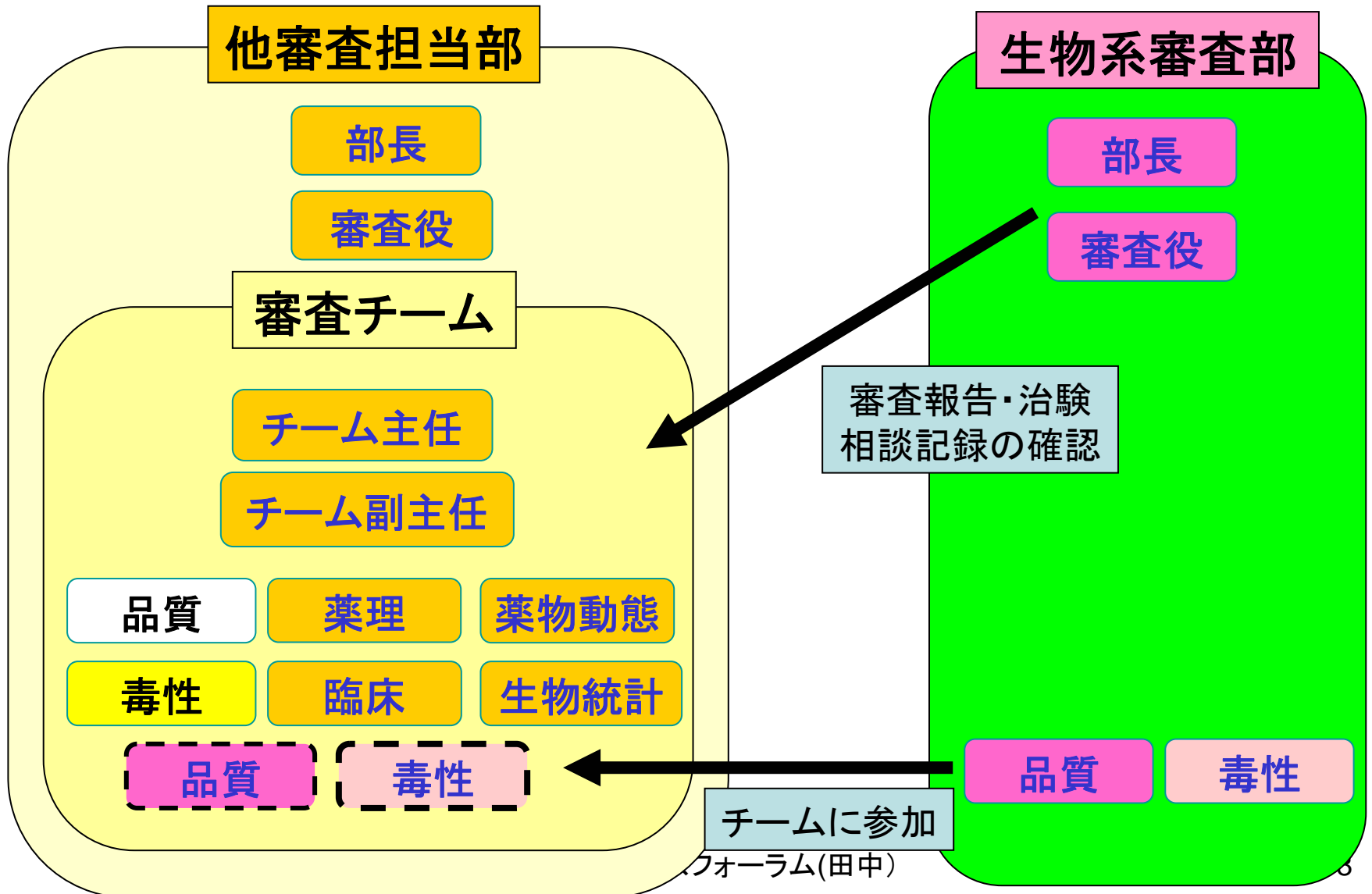
生物系審査部

- 新薬・新医療機器・後発審査
- 相談・確認申請・治験届出調査
- 品質管理部併任
 - － 血液製剤
 - － ワクチン
 - － 遺伝子組換え
 - － 細胞培養
 - － バイオロジックス医療機器
 - － 遺伝子治療用医薬品
 - － 細胞治療
 - － (組織)
 - － (ナノ抗体)
 - － (siRNA)...

未承認薬問題検討会資料より

- ベバシズマブ(転移性結腸・直腸がん)
- セツキシマブ(イリノテンカン不応又は耐容不能でEGFR陽性転移性結腸・直腸がん)
- ナタリツズマブ(再発性の多発性硬化症)
- トシツモマブ(CD20抗原発現の再発・難治性、低悪性度、濾胞性又は細胞学的進展を示した非ホジキンリンパ腫)

他審査部との協力(臨床のある新薬の場合) (品質によるコンパラビリテイのみの場合は生物単独)



軽微変更届出(ケミカルでは簡素化が...)

次の変更以外

- 製品の本質、特性、性能及び安全性に影響を与える製造方法等の変更
- 規格及び試験方法に掲げる事項の削除及び規格の変更
- 病原因子の不活化又は除去方法に関する変更
- 用法・用量、効能・効果に関する追加、変更又は削除
- その他製品の品質、有効性及び安全性に影響を与えるおそれのあるもの

製造方法に関する一部変更承認申請 ／軽微変更届出の区別

平成17年2月10日薬食審査発第0210001号審査管理課長通知「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について」別添3「**生物学的製剤等（生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）及び特定生物由来製品）の製造方法の承認申請書記載要領**」の2.3

- 製造方法欄に記載された事項の変更は、すべて適切な変更管理が求められるものであり、原則として一部変更承認申請対象である。(注)

ただし、最終製品の品質・安全性に悪影響を与える可能性が極めて低いことが明らかで、確認されている次の場合、軽微変更届出の対象となることがある。
(以下略)

(注) ...したがって、生物薬品の場合、承認申請書の記載事項の変更は、原則として一部変更承認申請対象事項である。

ただし、申請書に記載された操作管理項目あるいは工程内管理試験等によって製品の品質が確保されていると判断されるような場合、目標値／設定値とするプロセス・パラメーター又は標準的仕込量に関する参考値の変更については軽微変更届出の対象となる場合がある。

ケミカルと比較し手間がかかる審査

- **感染性因子のリスクが高い**
 - － 原材料への感染性因子混入の可能性が高い
 - － 感染性因子の不活化・除去処理に限界がある場合がある
- **先端的バイオロジックス開発研究の急速な進展による新たな効能・効果の期待の半面、リスク予測が困難**
 - － 遺伝子治療用医薬品、細胞組織利用医薬品・医療機器 等

バイオロジックスと生物由来製品・カルタヘナの関係

		カルタヘナ法		
		第1種(治験開始前使用の承認申請)第2種(治験薬製造の確認申請)	第2種(治験薬製造の確認申請)	適用外
医薬品	通常の医薬品		組換えDNA応用技術医薬品(酵母・大腸菌などいわゆるカルタヘナもの)	遺伝子治療医薬品(ウイルスベクター以外)、動物成分抽出医薬品(サメなど魚類以下)
	生物由来製品	遺伝子治療用医薬品(ウイルスベクター)・組換え生ワクチン		組換えDNA応用技術医薬品(CHO細胞など動物由来細胞)・細胞組織利用医薬品(自己)・細胞培養技術応用医薬品・生ワクチン・不活化ワクチン・抗毒素・トキシノイド・動物成分抽出医薬品(トロンビン(ウシ由来)など)、ヒト尿抽出物
	特生特定生物由来製品	遺伝子治療用医薬品(ウイルスベクター)・組換え生ワクチン		細胞組織利用医薬品(非自己)・血液製剤(トロンビン(ヒト由来)など)・ヒト臓器抽出医薬品、インターフェロンベータ1b(遺伝子組換え)、組換え第8因子、フィブリン糊群
医療機器	通常の医療機器			
	生物由来製品			細胞組織利用機器(自己)・動物組織医療機器(ウシ心のう膜など)
	特生特定生物由来製品			細胞組織利用機器(非自己)

- ・患者さん・医療に対する熱い思い
- ・日進月歩の中で積極的な研鑽を行う研究者魂
- ・複雑な制度・関係組織を泳ぎきる行政的センス

国立感染症研究所
検定協議会

予防接種法

検定基準

生物由来
原料基準

生物製剤基準

確認申請

総合機構
生物系審査部

感染症
定期報告

生物由来製品
特定生物由来製品

インフルエンザ
パンデミック対策

ICH等ガイドラ
イン作成協力

カルタヘナ法

厚生労働省

健康局結核感染症課

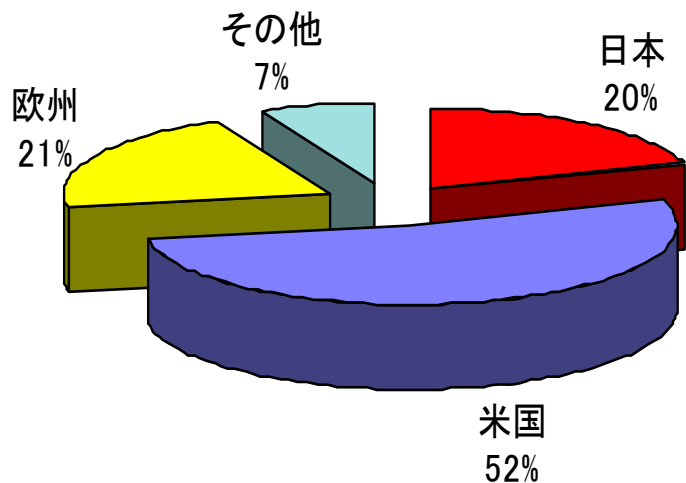
医薬食品局審査管理課

医薬食品局血液対策課

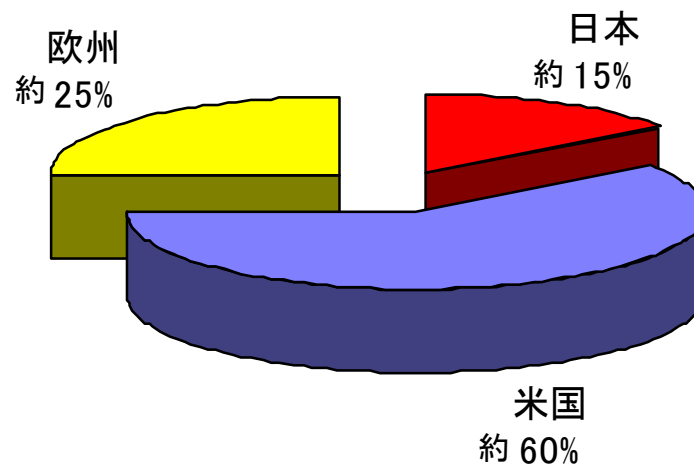
薬事食品衛生審議会

医薬品産業の現状と課題－技術・研究開発の状況－

【バイオテクノロジー基幹技術の特許出願数国際比較】(1990～1998)



【バイオテクノロジー医療応用関連技術の特許出願数国際比較】(1990～2000)



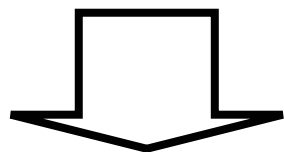
特許庁「バイオテクノロジーの基幹技術に関する技術動向調査」「バイオテクノロジーの医療分野への応用に関する技術動向調査」

体制強化の必要性

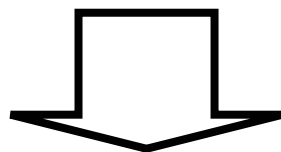
- 激増するバイオ、ゲノム関連確認申請・相談・審査
- 少人数のため各人が幅広いで審査担当領域をカバーする必要があり、専門性向上の障害となる。
- 専門領域の審査員を採用しても、バイオ領域の科学技術の進展が著しいため、一定期間毎に、海外・国内への留学などにより専門性を維持するための研鑽が必要である。
- 再生医療は薬物治療では達成できない治療の可能性はあるが、申請者はベンチャー企業で、薬事申請に不慣れで資料も不十分な場合が多く、マンパワーが消耗。
- 関連法規・関連部署も多く情報収集・調整作業が必要。
- 新型インフルエンザワクチンなど緊急案件・需給案件が多く優先的に取扱うため、通常業務にしわ寄せ。
- FDAのバイオリジックス評価研究センターは800名

総合機構のミッション

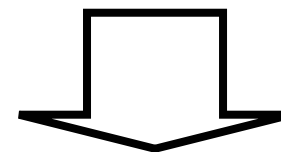
—より有効でより安全な医薬品医療機器
をより早く国民に提供する—



審査・調査



安全対策



健康被害の救済

— 確認申請等事前審査 —

1. 遺伝子治療用医薬品、細胞組織利用医薬品・医療機器の品質・安全性を、治験開始に先立って確認
2. 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カルタヘナ法（遺伝子組換え生物の拡散防止に関する法律）に基づき確認(第二種)・承認(第一種)

生物系審査部の審査

- リスクは否定できず医療の中での位置づけが重要
 - 類薬は存在するのか
 - 補充療法か新規機序を期待するのか
 - 自己由来か非自己由来か
 - 他の治療法との比較
- 限界があるので患者さんの選択権と情報提供
- 確立していない評価法→対面相談での思わぬ展開→突りある議論→できる限り部長が出席
- **役員**からの申し込みで行う**部長面談**(需給重要)

平成17年度上期の総合機構の新薬審査

I. 対面助言業務

1. 新医薬品に関する治験相談事業

製薬企業からの相談に応じ、新医薬品の治験（医薬品の承認申請のために実施する臨床試験）及び再評価・再審査に係る臨床試験に関して、指導及び助言を実施。

① 平成17事業年度上半期の治験相談対面助言実施件数は以下のとおり。

	平成17事業年度											
	実績								見込			
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	計
対面助言 実施件数	20	14	15	13	13	10	23	23	21	14	18	184

注1：複数の分野にまたがる品目は主たる分野として集計した。

注2：4月～11月は実施した数、12月～2月は実施見込数。

② 治験相談終了件数（**収納件数**）は以下のとおり。

相 談 区 分	平成 14 事業年度	平成 15 事業年度	平成 16 事業年度	平成 17 事業 年度上半期
治験相談終了件数	223	269	162	110
手続相談	－	－	1	0
第Ⅰ相試験開始前相談	81	81	25	20
前期第Ⅱ相試験開始前相談	－	22	3	1
後期第Ⅱ相試験開始前相談			49	26
第Ⅱ相試験終了後相談	42	42	21	19
申請前相談	34	33	25	15
再評価・再審査臨床試験計画相談	1	0	0	2
再評価・再審査臨床試験終了時相談	0	0	0	0
品質相談（バイオのコンパラは生物）	2	4	2	1
安全性相談	0	6	5	3
追加相談	63	81	31	22
生物学的同等性試験等相談	－	－	0	1

注：平成 17 事業年度上半期における相談区分に対応した相談区分にて集計。

バイオリジックスフォーラム(田中)

2. 新医薬品等に関する事前面談事業

① 新医薬品

新医薬品、新一般用医薬品の対面助言を円滑に進めるため、事前に相談項目の整理等を行うための面談を実施。平成17事業年度上半期における事前面談件数は182件。

4. 優先対面助言品目指定審査等に関する事業

希少疾病用医薬品以外に、適応疾病が重篤で、医療上特に必要性が高いと認められるものについて、「優先対面助言品目」に指定し、対面助言を優先的に実施。

平成17事業年度上半期における医薬品優先治験相談について、申請件数10件、指定したものの10件、指定しなかったものの0件。

5. 信頼性基準適合性相談事業

優先対面助言品目に指定された医薬品の承認申請時に添付する予定の資料について、信頼性基準への適合性に対する指導及び助言を実施。

平成17事業年度上半期における相談件数は、医薬品1件。

Ⅱ. 医薬品等承認審査業務

1. 医薬品、医薬部外品の承認審査等事業

(1) 新医薬品の承認審査事業

承認申請された新医薬品（既承認医薬品と有効成分、分量、用法、用量、効能、効果等が明らかに異なる医薬品）について、薬学、医学、獣医学、統計学等を専門とする審査官によるチームにおいて承認審査を実施。

ア. 平成17事業年度上半期における新規承認件数及び審査期間（中央値）

	平成 14 事業年度*	平成 15 事業年度	平成 16 事業年度	平成 17 事業 年度上半期
承認件数と 審査期間（中央値）	52 件 (10.8 月)	51 件 (11.3 月)	49 件 (8.6 月)	26 件 (12.0 月)

注：14 年度欄は、暦年のデータ。

イ. 審査中品目の状況

平成17事業年度上半期における審査中件数は163件（うちオーファンは16件、オーファンを除く優先審査は10件）

新医薬品 (申請年度)	申請	取下げ	承認済	審査中の もの
H16.3.31以前	140	14(2)	52(20)	74 [△ 22]
H16年度	89	5(1)	19(2)	65 [△ 3]
H17年度上半期	28	0	4	24 [24]
計	257	19(3)	75(26)	163 [△ 1]

注1: () の数値は、17年度件数（内数）。

注2: [] の数値は、17年3月31日からの増減。ーラム(田中)

ウ. 各審査プロセス毎の実施期間

平成16年4月以降申請の新医薬品について、平成17事業年度上半期に実施した各審査プロセス毎の処理件数及びそれに要した総審査期間（申請者が要した時間と行政機関が要した時間を合算した時間）の中央値は以下のとおり。

審査プロセス	1. 受付から初回面談	2. 初回面談から専門協議	3. 専門協議から審査結果通知	4. 審査結果通知から承認
処理件数と期間(中央値)	27件 76日	6件 357日	3件 94日	6件 7日

注1：各審査プロセスの日数は、総審査時間（行政側TC+申請者側TCの合計）の中央値である。

注2：初回面談を実施しないで専門協議を実施した1件及び専門協議を実施しないで審査結果通知書を発出した5件を除く。

(2) 優先審査品目の承認審査事業

希少疾病用医薬品その他の医療上特に必要性が高いと認められる医薬品（適用疾病が重篤であり、既存の医薬品又は治療方法と比較して、有効性又は安全性が医療上明らかに優れていると認められる医薬品）は、優先的に承認審査を実施。

平成17事業年度上半期における申請件数は8件（うちオーファンドラッグは3件）、承認件数は12件（うちオーファンドラッグは6件）、審査期間中央値は229日。

	平成14 事業年度	平成15 事業年度	平成16 事業年度	平成17事業 年度上半期
優先審査品目の承認件数	4	10	22	12

(3) 審査状況の申請者への開示(担当役員→部長面談)

新医薬品の承認申請を行った者からの審査状況の問合せについて、申請者側の責任者に対して**審査の見通し等の情報を伝達**。

平成17年度上半期における審査進捗状況についての企業からの相談件数は次のとおり。

部 名	担 当 分 野		件数(延べ)
新薬審査第一部	第4分野	抗菌剤、寄生虫・抗ウイルス剤 (エイズ医薬品分野を除く)	6件
	抗癌分野	抗悪性腫瘍用薬	3件
	エイズ医薬品分野	HIV感染症治療薬	0件
新薬審査第二部	第2分野	循環器官用剤、抗パーキンソン病薬、 脳循環・代謝改善薬、 アルツハイマー病薬	13件
	第5分野	泌尿生殖器官・肛門用薬、医療用配合剤	2件
	放射性医薬品分野	放射性医薬品	0件
	体内診断分野	造影剤	1件
新薬審査第三部	第1分野	消化器官用薬、ホルモン剤、外皮用薬、 代謝性疾患用薬(配合剤を除く)	8件
	第3分野	中枢神経系用薬、末梢神経系用薬 感覚器官用薬(第6分野を除く)、麻薬	7件
	第6分野	呼吸器官用薬、アレルギー用薬、 感覚器官用薬(炎症性疾患)	10件
生物系審査部	生物製剤分野	ワクチン、抗毒素	1件
	血液製剤分野	グロブリン、血液凝固因子製剤	2件
	細胞治療分野	細胞治療用医薬品	1件
計			54件

バイオロジックスフォーラム(田中)

Ⅲ. 信頼性調査業務

1. 新医薬品承認申請資料適合性書面調査事業

承認申請資料の根拠となる試験がG L P、G C P等の関連規則、適切な試験計画書に従い、倫理的、科学的に実施されたものであるか、また、承認申請資料が「申請資料の信頼性の基準」に従って、適切かつ正確に作成されたものであるかについて、書面による調査を実施。

平成17事業年度上半期における調査終了品目数は55品目。

	平成 14 事業年度	平成 15 事業年度	平成 16 事業年度	平成 17 事業 年度上半期
新医薬品承認申請資料適合性書面調査品目数	189	173	161	55

注：GCP、GLP等の基準及び「申請資料の信頼性の基準」をまとめて「信頼性基準」という。

5. 医薬品安全性試験調査事業（GLP調査事業）

医薬品の製造販売承認申請の際に添付する医薬品の安全性に関する非臨床試験について、安全性試験実施上の遵守基準として定められているGLP基準^(注)への適合状況に関する実地調査を実施。

平成17事業年度上半期における調査終了件数は18件。

	平成14 事業年度	平成15 事業年度	平成16 事業年度	平成17事業 年度上半期
医薬品安全性試験調査件数 (GLP)	40	24	20	18

注：GLP（Good Laboratory Practice）医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準

6. 医薬品臨床試験調査事業（GCP調査事業）

① 新医薬品GCP調査事業

新医薬品の製造販売承認申請に添付された資料について、GCP基準^(注1)への適合状況に関する実地調査を実施。

② 後発医療用医薬品GCP調査事業

適合性調査対象品目のうち厚生労働省が特に指示する承認申請資料について、GCP基準への適合状況に関する実地調査を実施。

平成17事業年度上半期における調査終了品目数は51品目。

	平成14 事業年度	平成15 事業年度	平成16 事業年度	平成17事業 年度上半期
新医薬品GCP調査品目数	101	132	68	51
後発医療用医薬品GCP調査品 目数	17	11	5	0
計	118	143	73	51

注1：GCP（Good Clinical Practice）医薬品の臨床試験の実施の基準

注2：平成16年度以降の調査件数は、評価後の通知数である。

7. G P S P 実地調査事業

新医薬品の再審査資料がG P M S P 基準^(注1)及び信頼性基準等に沿って収集作成されたものであるか否かについて実地による調査を実施。

当該調査は、17年4月の改正薬事法の施行に伴い、17年4月以降に製造販売後の調査及び試験が開始されたものはG P S P（製造販売後の調査及び試験の実施の基準）による。

平成17事業年度上半期における調査終了品目数は33品目（すべてG P M S P 調査として実施）。

	平成14 事業年度	平成15 事業年度	平成16 事業年度	平成17事業 年度上半期
医薬品GPMSP実地調査品目数	102	66	27	33

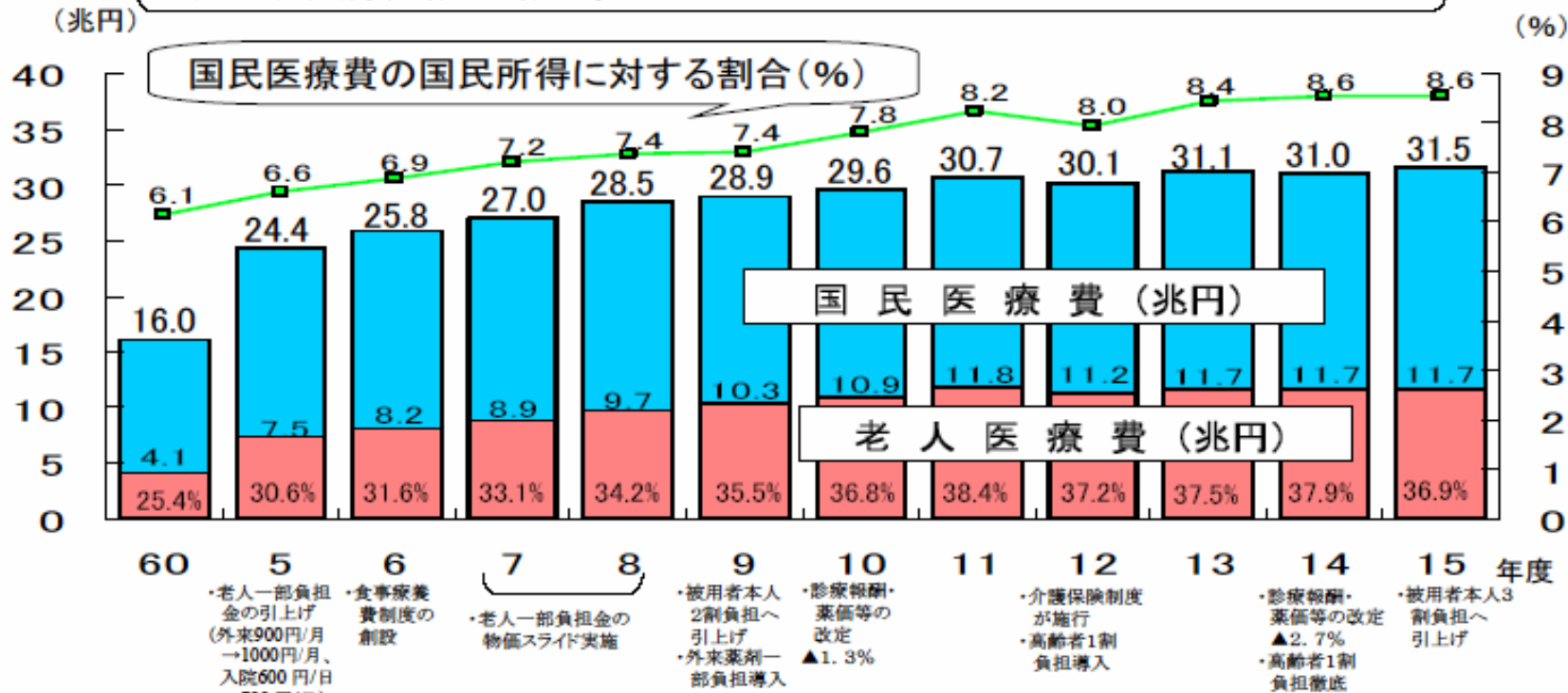
注1：GPMSP（Good Post-Marketing Surveillance Practice）医薬品の市販後調査の基準

注2：GPS P（Good Post-Marketing Study Practice）医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施基準。

注3：平成16年度以降の調査品目数は、評価後の通知数である。

18年診療報酬引下げ決定

○我が国の国民医療費は国民所得を上回る伸びを示している。
○特に老人医療費の伸びが著しい。



国民医療費等の対前年度伸び率(%)

	60	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
国民医療費	6.1	3.8	5.9	4.5	5.6	1.6	2.3	3.8	▲1.8	3.2	▲0.5	1.9
老人医療費	12.7	7.4	9.5	9.3	9.1	5.7	6.0	8.4	▲5.1	4.1	0.6	▲0.7
国民所得	7.4	▲0.1	1.4	0.1	3.3	1.2	▲3.1	▲1.6	1.5	▲2.8	▲1.7	1.8

注: 国民所得は、内閣府発表の国民経済計算(2004年12月発表)による

OECD加盟国の医療費の状況(2002年)

国名	総医療費の対GDP比(%)	
		順位
アメリカ	14.6	1
スイス	11.1	2
ドイツ	10.9	3
アイスランド	10.0	4
ノルウェー	9.9	5
ギリシャ	9.8	6
フランス	9.7	7
カナダ	9.6	8
オランダ	9.3	9
オーストラリア	9.3	9
ポルトガル	9.3	9
スウェーデン	9.2	12
ベルギー	9.1	13
デンマーク	8.8	14
イタリア	8.3	15

国名	総医療費の対GDP比(%)	
		順位
ニュージーランド	8.2	16
日本	7.9	17
ハンガリー	7.8	18
イギリス	7.7	19
スペイン	7.6	20
オーストリア	7.6	20
アイルランド	7.3	22
フィンランド	7.2	23
チェコ	7.2	23
ルクセンブルク	6.1	25
ポーランド	6.0	26
メキシコ	6.0	26
スロバキア	5.7	28
韓国	5.3	29
トルコ	6.6	—

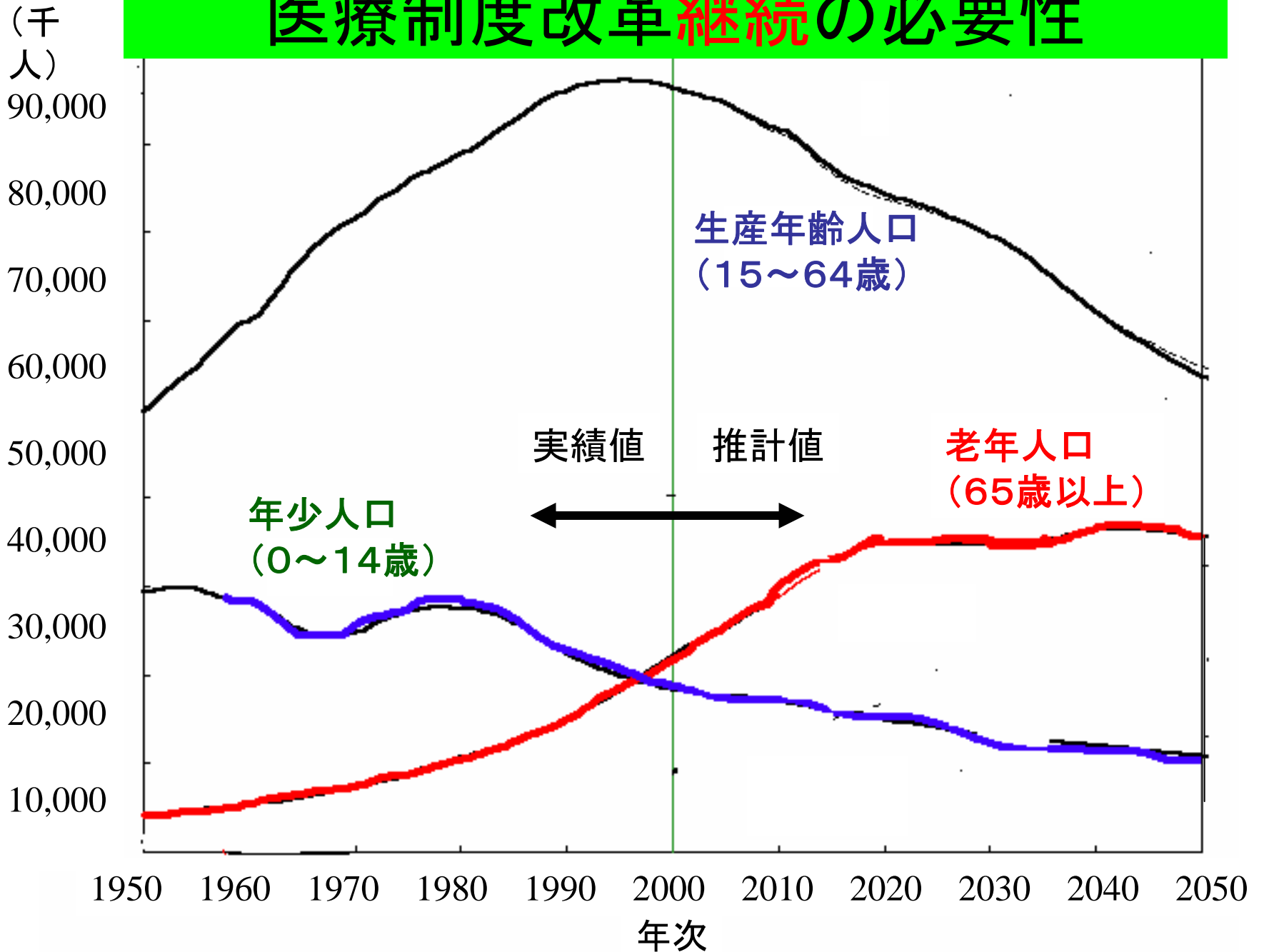
出典:OECD「HEALTH DATA 2005」

注1)トルコは2000年データ

注2)上記各項目の順位は、OECD加盟国間におけるもの

注3)医療費については、現地通貨で発表の統計数値を該当する年の年間平均為替レートで換算

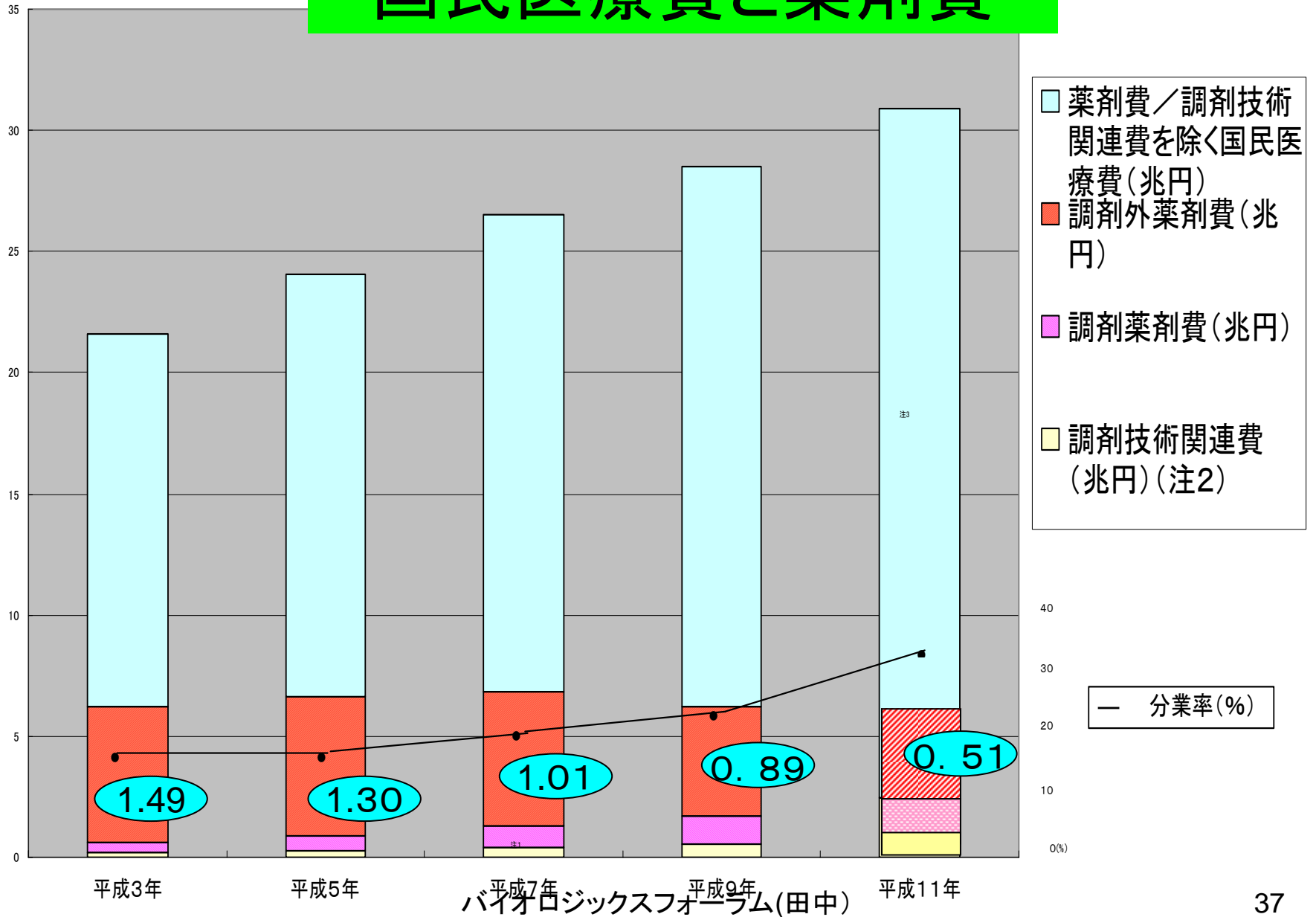
医療制度改革継続の必要性



医療提供体制の各国比較(2001)

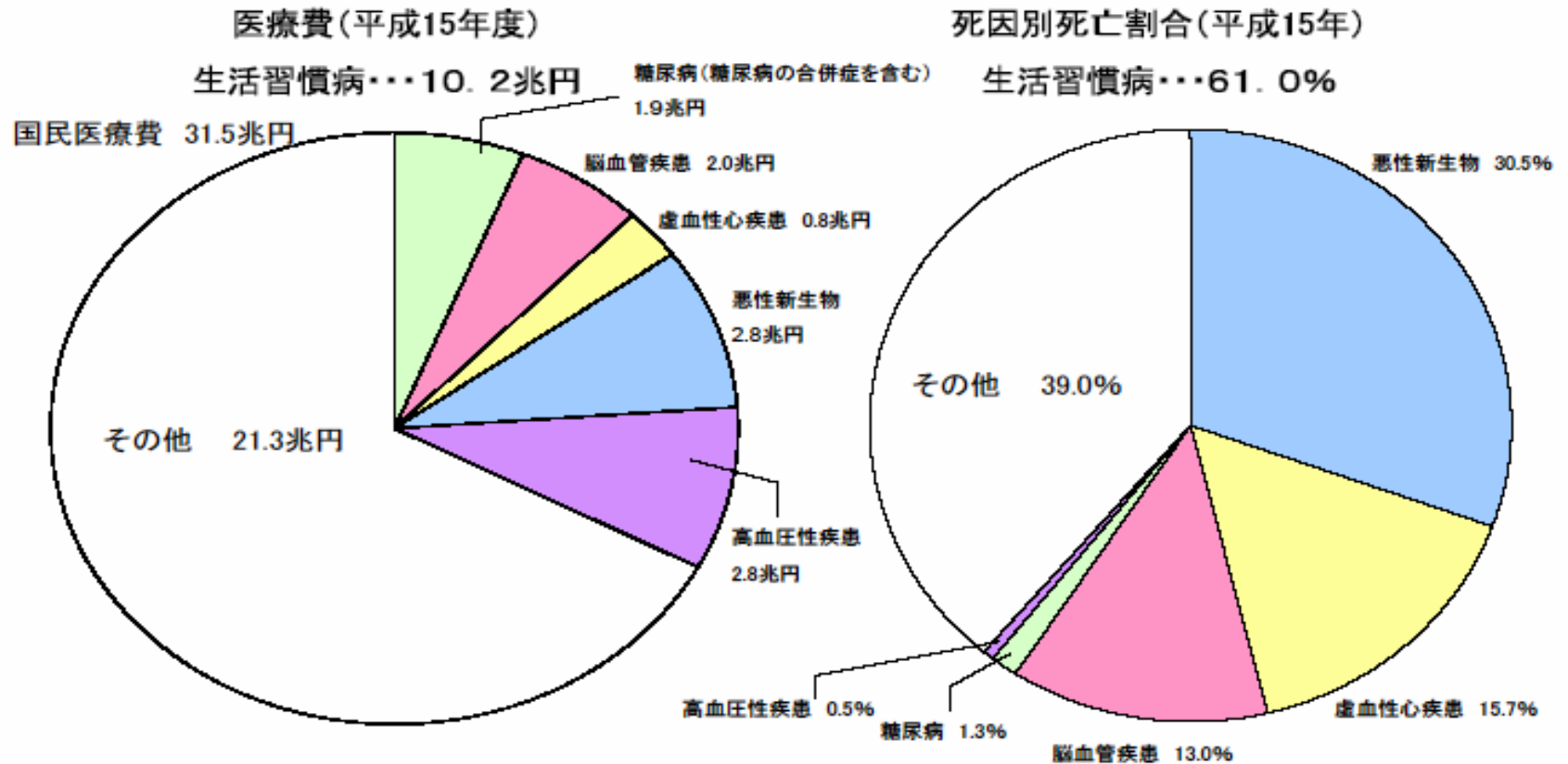
国名	人口千人当たり 病床数	病床百床当たり の医師数	人口千人当たり 医師数	平均在院日数	外来受診 率(回)
日本	12.8 (2003)	15.6 (2002)	2.00 (2002)	28.3 (2003)	14.5
ドイツ	9.1	39.6	3.60	11.6	7.3 (2000)
フランス	8.2	35.2 (1998)	2.89 (1998)	13.5	6.9
イギリス	4.1	43.9	1.80	8.3	4.9 (2000)
アメリカ	3.6	77.8	2.80	6.7	9.0

国民医療費と薬剤費



生活習慣病の医療費割合と死亡数割合

生活習慣病は、国民医療費の約3割を占め、死亡数割合では約6割を占める。



(注)国民医療費(平成15年度)、わが国の慢性透析療法の現況(2003年12月31日)等により作成

(注)人口動態統計(平成15年)により作成

薬剤費の適正化について(中医協資料)

(薬剤費の適正化方策)

- ① 市場実勢価格に基づく薬価の適正化
- ② 良質かつ廉価な後発品の使用促進
- ③ 後発品のある先発品の薬価の高止まりの是正
- ④ 医療上の必要性の程度を踏まえた保険給付の在り方の検討

フランス薬剤費償還制度の紹介 (完全分業・代替調剤・入院は包括)

透明性委員会が判断

- 不十分な効果→非償還
- 重篤でない疾患で効果高い、重篤に係わらず効果中・低→償還率35%
- 重篤な疾患で効果高い・重要→償還率65%
- 重篤疾病で効果が高い→償還率100% (癌、HIVなど)

バイオロジックスの医療への影響

- 薬剤費と競合する領域の再生医療(例)
 - 不整脈
アミオダロン:1日薬価1000~2000円
 - 糖尿病
インスリンペン 300単位2500円/3日
- QOL向上を目指し自己選択領域の再生医療
- ワクチンによる疾病予防効果(治療より予防)
 - 個人の接種選択の根拠となるエビデンスが必要
 - 安全性・有効性に対する個人の考え方の差
 - 発症してから治療してはとの考え方

バイオジェネリックの可能性

- バイオジェネリックが先発品に比べて、BSE・ウイルス感染等リスクの減少した製法であれば、わが国医療におけるメリットは大きい。

資料点検・整備のお願い

- 申請経験の乏しいベンチャー企業など、資料のミス、説明不足、根拠不足、作成意図不明の資料のため、体制脆弱な審査員の肉体的精神的な消耗が激しい。
- 指示事項の内容がわかる専門家を面談に（伝言ゲームを避ける）
- 機構で考えてくださいとの回答→承認を得れば医療機関からの問い合わせに答える義務がある。
- 再生医療関係は、来年の再生医療学会(岡山)で詳しく

対面助言をご利用ください

ご静聴ありがとうございました