

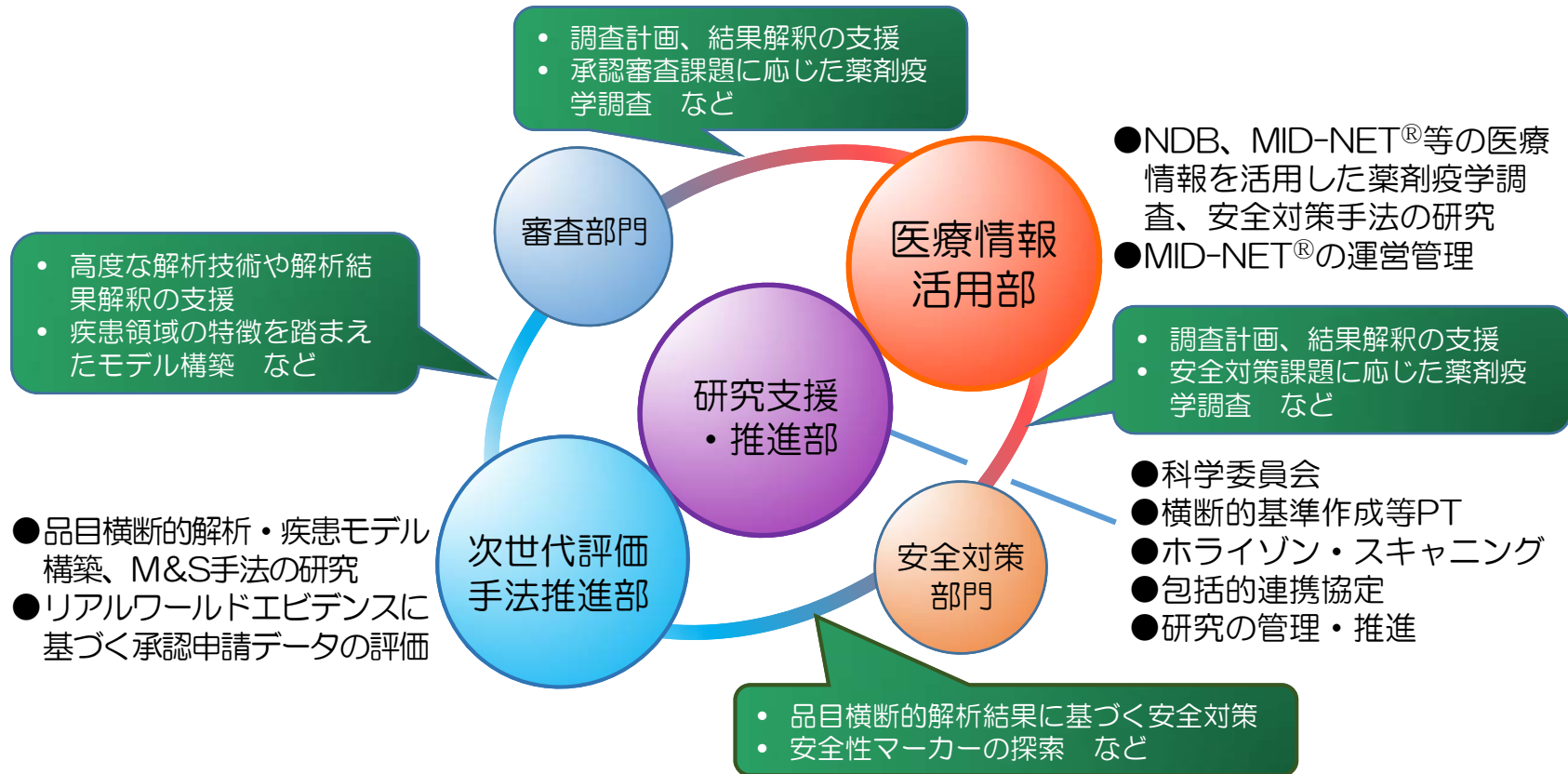
Disclaimer: 本発表は演者の個人的見解を示すものであり、所属する組織の公式な見解ではないことをご注意ください。  
The contents of this presentation represent the view of this presenter only, and do not represent the views and/or policies of the PMDA



# 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

# レギュラトリーサイエンスセンターの機能



- リアルワールドデータ、電子データを用いた承認審査と市販後調査・安全対策の連携強化
- アカデミア等外部機関との連携によるレギュラトリーサイエンスの推進

**審査・安全対策の質の向上、革新的医薬品等の開発に資する  
ガイドライン等を積極的に発信する。**

レギュラトリーサイエンス(RS): 科学技術の成果を人と社会に役立てることを目的に、根拠に基づいた確かな予測、評価及び判断を行い、科学技術の成果を人と社会との調和の上で最も望ましい姿に調整するための科学。

# 再生医療等製品の早期実用化時におけるレギュレーションの日本の取組みを分析・評価し、学術誌に掲載

PERSPECTIVE



## PERSPECTIVE

### Balancing Safety and Efficacy With Early Availability in the Regulation of Regenerative Medicine Product

Yasuhiro Fujiwara<sup>1\*</sup>, Yoshiaki Maruyama<sup>2</sup> and Futaba Honda<sup>2</sup>

Appropriate regulation is essential for safe, expedited access to regenerative medical products. The Act on the Safety of Regenerative Medicine regulates both private practice and clinical research in Japan, but more stringent operation is needed. The Act on Securing Quality, Efficacy, and Safety of Products, including Pharmaceuticals and Medical Devices (PMD Act), plays a pivotal role in regulatory approval. “The conditional and time-limited approval” scheme within the comprehensive health care framework can realize safe, expedited access.

registered with the MHLW. The ASRM stipulates use of Good Manufacturing Practice-type facilities and equipment as well as quality control requirements for cell processing facilities. The ASRM divides regenerative medicine technologies into three categories based on the potential risks to human health: class I (high risk), class II (medium risk), and class III (low risk).<sup>1</sup> The MHLW regulates these products and medical institutes where those are used. As of February 8, 2020, almost 4,000 plans for regenerative medicine (not including registration-directed trials) that are open to the public through the MHLW website are conducted in Japan.<sup>2</sup> As shown in Table 1, 17 clinical researches and 0 practices at 15 hospitals are categorized as class I. This included three allogeneic and one autologous-induced pluripotent stem cell therapies, four cell immunotherapies, and three islet cell transplants. There are 60 researches and 485 practices at 38 hospitals and 349 clinics that are catego-

# PMDAにおけるホライゾン・スキャンニングへの取組

## ホライゾン・スキャンニングとは

革新的な医薬品、医療機器又は再生医療等製品の実用化に応用される可能性のある技術項目について、レギュラトリーサイエンスに基づき、

- ①登場しつつある革新的技術についての網羅的調査
- ②当該技術が規制に及ぼす影響の評価
- ③技術的な課題の整理が必要な技術の選定

を行うことにより、革新的技術に対するガイダンスの作成等の適切な規制等の構築を目指す取組

## ホライゾン・スキャンニング手法の確立に向けた検討

### 1 ホライゾン・スキャンニング実施要領の制定(令和元年9月19日)

PMDAの行うホライゾン・スキャンニングの手順等の枠組みについて定めた。

### 2 ホライゾン・スキャンニングの試行

次の情報源から、ホライゾン・スキャンニング実施要領に従って作業開始

- ① 文部科学省科学技術・学術政策研究所(NISTEP)の発表した科学技術予測調査
- ② PMDAとAMEDとの連携等に関する協定書に基づき提供された情報

### 3 効率的・効果的なホライゾン・スキャンニング手法の確立に向けた検討

AMED「薬事規制分野におけるホライゾン・スキャンニングの実施手法に関する研究」(研究開発代表者:東京理科大学 薬学部 鹿野 真弓教授)への参加

### 4 ICMRA Informal Network for Innovation への参加

ICMRA(薬事規制当局国際連携組織)において、各国連携してホライゾン・スキャンニングを行い、その結果見出された技術について合同で評価を行う予定

## PERSPECTIVE

### **PMDA's Vision for Horizon Scanning of Emerging Technologies Potentially Relevant to the Development of New Medical Products: The Regulatory Challenge**

Masafumi Shimokawa<sup>1</sup>, Daisaku Sato<sup>2\*</sup>, Rika Wakao<sup>2</sup> and Hiroyuki Arai<sup>2</sup>

**A key goal of regulatory agencies for medical products is to make innovative products available to patients and the medical community in a timely manner in order to improve the quality of public health and health care. Thus, regulators must respond quickly to emerging technologies. It is a horizon scanning method, based on which the Japanese regulatory agency will have the expertise prior to review of forthcoming products of evolving technologies.**

emerging disruptive technologies that are being introduced, or that may be used, in medical product development, and which would present a challenge to traditional product regulatory systems. This would help the regulatory agency to determine which of these technologies might call for new modes of regulatory assessment in order to establish the quality, safety, and efficacy, based on detailed evaluation in a timely manner.

However, in carrying out horizon scanning, it is natural to extrapolate from our experiences in the past, and this may restrict our vision. Thus, there is a compelling need for a more systematic and evidence-based methodology for horizon scanning.

#### **PMDA'S INITIATIVE ON HORIZON SCANNING**

##### **The Science Board**

The PMDA Science Board was established in 2012 as a high-level consultative body, which discusses scientific aspects of product review, aiming at advancing regulatory science and product evaluation in communication with researchers from academia

# 第5期科学委員会のテーマ

(令和2年10月8日現在)

<p><b>1 コンピューターシミュレーションを活用した医療機器ソフトウェアの審査の考え方</b></p> <p>部会長: 鎮西 清行(産業技術総合研究所 健康医工学研究部門 副研究部門長) 副部会長: 佐久間 一郎(東京大学大学院工学系研究科 教授)</p> <p>生体现象を対象とするシミュレーション技術の現状を調査し、これを医療機器に応用する場合に注意すべき点を整理・検討し、報告書を取りまとめる。</p> <p>(背景) 計算機シミュレーションの応用例の出現</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 医療機器の設計や評価</li><li>・ 直接計測できない、あるいは侵襲性が高い手法でしか計測できない診断上有用な情報の取得</li></ul>	<p><b>状況</b></p> <p>検討中 (令和1年度2回、 令和2年度3回開催)</p>
<p><b>2 マイクロバイオーム研究に基づいた細菌製剤の現状と課題等</b></p> <p>部会長: 山口 照英(日本薬科大学 客員教授) 副部会長: 竹田 潔(大阪大学大学院 医学系研究科 教授)</p> <p>菌の補填による菌交代又は菌による免疫系の活性化等により疾病治療を行う領域の背景情報や開発状況を俯瞰し、マイクロバイオーム(微生物叢)研究に基づいた細菌製剤の現状と課題等について報告書を取りまとめる。</p>	<p><b>状況</b></p> <p>検討中 (令和2年度1回開催)</p> <p>6</p>

これ以外の検討テーマについては、ホライゾン・スキニング活動を通じて、今後テーマ候補を提案していく。

# 第4期科学委員会「ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療用製品等の品質・安全性等の考慮事項に関する報告書」の学術雑誌への掲載

Human Gene Therapy, Vol. 31, No. 19-20 | Review

 Open Access | 

## Aspects of Gene Therapy Products Using Current Genome-Editing Technology in Japan

Teruhide Yamaguchi , Eriko Uchida, Takashi Okada, Keiya Ozawa, Masafumi Onodera, Akihiro Kume, Takashi Shimada, Satoru Takahashi, Kenzaburo Tani, Yasutomo Nasu, Tomoji Mashimo, Hiroyuki Mizuguchi, Kohnosuke Mitani, and Kazushige Maki

Published Online: 16 Oct 2020 | <https://doi.org/10.1089/hum.2020.156>

 Sections  View article

 Tools  Share

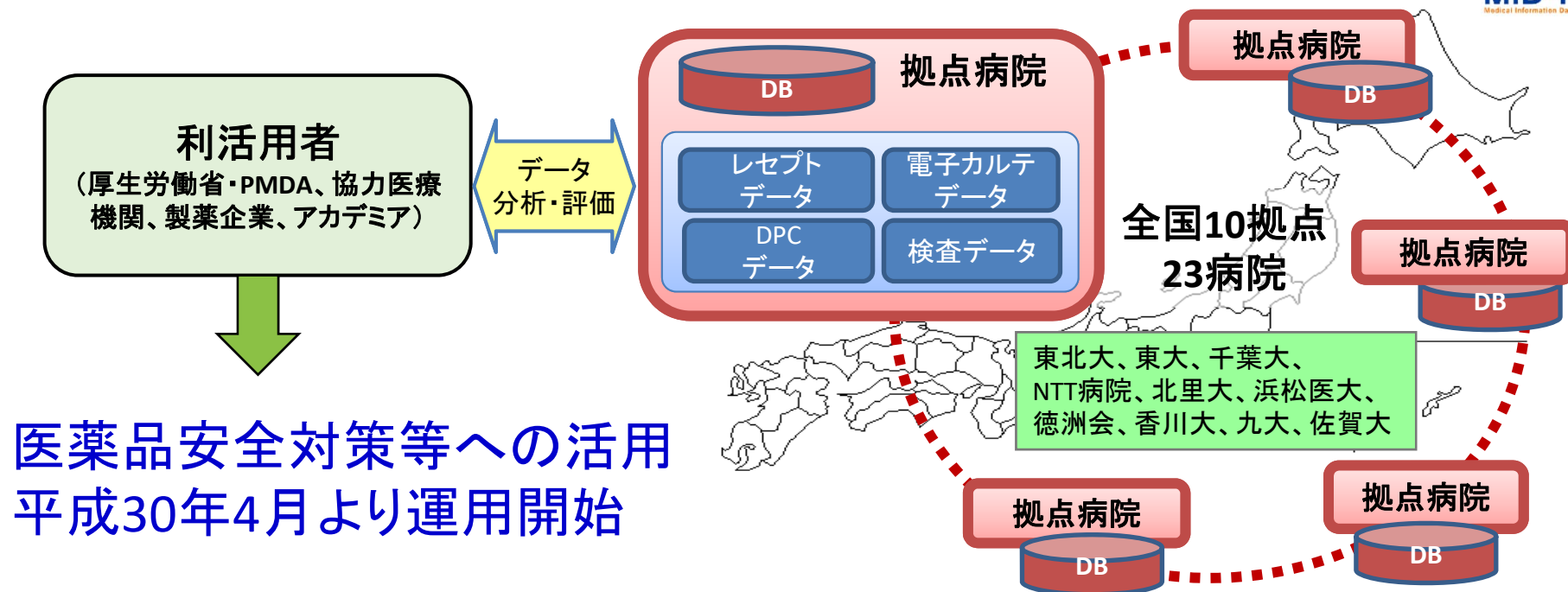
### Abstract

The development of genome-editing technology could lead to breakthrough gene therapy. Genome editing has made it possible to easily knock out or modify a target gene, while current gene therapy using a virus vector or plasmid hampering modification with respect to gene replacement therapies. Clinical development using these genome-editing tools is progressing rapidly. However, it is also becoming clear that there is a possibility of unintended gene sequence modification or deletion, or the insertion of undesired genes, or the selection of cells with abnormalities in the cancer suppressor gene *p53*; these unwanted actions are not possible with current gene therapy. The Science Board of the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency of Japan has compiled a report on the expected aspects of such genome-editing technology and the risks associated with it. This article summarizes the history of that discussion and compares the key concepts with information provided by other regulatory authorities.

Human Gene Therapy誌  
(DOI: 10.1089/hum.2020.156)

# MID-NET<sup>®</sup>の概要

MID-NET<sup>®</sup>：品質管理された医療情報データベース



医薬品安全対策等への活用  
平成30年4月より運用開始



- PMDA法第15条第1項第5号ハ及びへに基づく業務
- 513万人超の規模(2020年3月末現在)
- 薬機法の基準に基づき、高い信頼性が確保
- 病名、処方等に加え、285項目の臨床検査結果が利用可能

専用ホームページにおいて、利活用等に必要な各種情報を掲載  
<https://www.pmda.go.jp/safety/mid-net/0001.html>



## ペグフィルグラスチムと血小板減少

- 抗がん剤治療中の患者にG-CSF製剤を投与した際の血小板減少に関する副作用報告が集積
- 抗がん剤による影響も考えられ、G-CSF製剤と血小板減少との関連性を検討するため、MID-NETを活用したNested case control調査を実施

	ケース	コントロール	粗オッズ比	調整オッズ比	0.1	1	10	100
No G-CSF prescription	586	5,254	1 (reference)	1 (reference)				
Pegfilgrastim prescribed	14	60	4.69 (1.85-11.9)	4.58 (1.81-11.6)				
On the ID †*	0	0	incalculable	incalculable				
The day before ID	0	<10	incalculable	incalculable				
2-7 days before ID	<10	38	7.68 (2.02-29.1)	<b>7.40 (1.95-28.1)</b>				
8-14 days before ID	<10	<20	3.15 (0.79-12.6)	3.12 (0.78-12.4)				

\*血小板減少: Grade 3 or higher cases (platelet counts <50 000/mm<sup>3</sup>)(CTCAE ver4.0)

<https://www.pmda.go.jp/files/000234446.pdf>

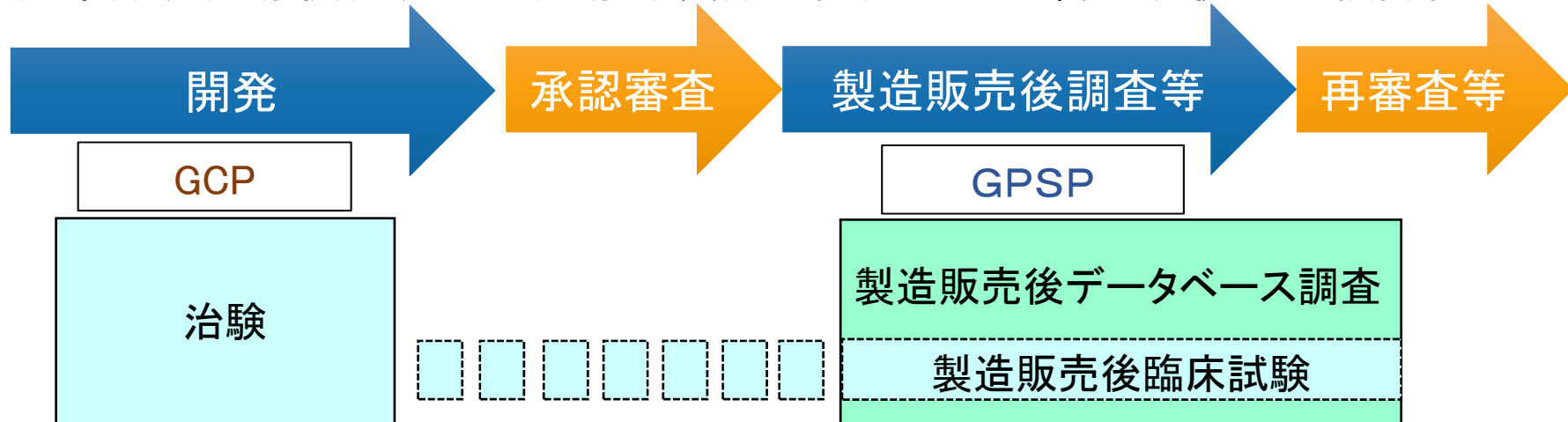
- 血小板減少が認められた2-7日前にペグフィルグラスチムの処方があった患者では、G-CSFの処方がない患者と比較して、血小板減少リスクが有意に増加
  - 他のG-CSF製剤では、ペグフィルグラスチムと同様の傾向は認められなかった。



MID-NET®の調査結果を主たる根拠として、ペグフィルグラスチムの添付文書に血小板減少リスクについて記載

# 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 レジストリの品質・信頼性にかかる相談枠を設置

令和 2年4月 医薬品データベース活用相談を設置

・令和2年12月 医薬品データベース信頼性調査相談を設置。

・令和2年12月 レジストリデータを承認申請等に活用するための留意事項のガイダンス案のパブリックコメントを開始。R2年度中に発出を目指す。