

体外診断用医薬品 承認申請資料の信頼性確保のための留意事項 説明会



第一部 信頼性確保のための留意事項 通知作成の経緯

2019年12月10日
法規委員会
信頼性基準WG

 **JACRI** 一般社団法人
日本臨床検査薬協会
Japan Association of Clinical Reagents Industries

1

審査迅速化協働計画における各課題への対応



- 薬事規制に係る多くの課題については、臨薬協のみならず業界全体の課題でもあるとの位置付けから、新たに構築した業界体制（業界ステアリングコミッティ体制）の下で、厚労省やPMDA等の行政と進めている 「体外診断用医薬品審査迅速化のための協働計画」に集約し一括管理して解決にあたっている。

【業界ステアリングコミッティ体制】

- 日本臨床検査薬協会
常務理事：繁田 勝美
法規委員会委員長：内山 浩之
- 米国医療機器・IVD工業会（AMDD）
IVD委員長：佐藤 しのぶ
- 欧州ビジネス協会（EBC）
医療機器・IVD委員会 IVD部会長：西田 美和

各課題ごとのWG

2

体外診断用医薬品の審査迅速化に関する課題(1)



1. 審査迅速化のための協働計画に関する項目

協働計画No	課題	概要
1	相談制度の改善	○申請者がより相談しやすく、かつ効率的で効果的な相談制度とするため、相談区分の見直し及び相談方法の改善を行う。申請者は相談事業を積極的に活用し、申請の質の向上に努める。
2	申請者に対する研修の充実	○業界団体は、研修の機会を提供するとともに、申請者が適切な申請書を作成できるよう申請書作成に関する手引書等を提供する。申請者は、関連団体や行政等が提供する研修の機会を積極的に活用し、申請の質の向上に努める。
3	審査員に対する研修の充実	○医療現場や製造現場における現場研修など、審査員の研修を充実させ、審査の質の向上に努める。
4	審査の効率化	○審査の効率化を図るため、申請内容の区分毎に専門の審査チームを設ける(専門協議等品目チーム、通常品目等チーム)。
5	承認前試験	○承認前試験が必要な品目については、行政側、申請者ならびに国立感染症研究所が協力することにより、より円滑に審査が進むよう取り組む。
6	標準的審査期間の設定	○体外診断用医薬品の申請から承認までの標準的な総審査期間について、平成30年度までに以下の期間目標を達成する(申請コホート:80%タイル値)。 ① 専門協議等品目 13ヶ月 ② 通常品目 7ヶ月
7	審査員の増員	○上記取組を着実に進め、体外診断用医薬品の審査人員を増員し体制の強化を図る。
8	進捗管理	○官民の実務者による会合を定期的に開催し、各評価指標の進捗を項目ごとに確認し、実績データ等に基づき本計画に掲げた承認プロセスにおける質の向上等に向けた取組が確実に実施されていることを継続的に検証するとともに、これらの対応の結果としての審査期間をフォローし、目標達成に向けた改善策について検討を行う。

3

体外診断用医薬品の審査迅速化に関する課題(2)



(2) 承認審査プロセスの合理化、質の向上に向けた取組み

取組No	課題	概要
2-1	審査要求事項・基準等の国際整合	我が国で要求している各種試験・要件(例えば安定性試験)について、欧米の申請に求められている要件等の差分を検証し、重複を余儀なくされている試験を回避するために必要な整合性を図る。
2-2		国際分類基準(IMDRF)の改定に伴い、国内のクラス分類の見直しを行う。
2-3		
2-4	申請時の添付資料、審査における照会の考え方について整理	各申請区分で求められている添付資料の充足性や、個々の審査事例における照会の考え方について、両者の相違点を行う。
2-5		
2-6		
2-7	一変・軽変の範囲見直し	一変・軽変の範囲の見直しを行う。
2-8	遺伝子検査実用化のための基盤整備	遺伝子検査に必要となる次世代体外診断用医薬品等に関し、必要な施策を検討する。
2-9	研究用試薬の品質・精度を確保する仕組み	研究用試薬であっても将来的に薬事承認を目指す者について、任意で製品としての品質・精度を確保する仕組みを検討する。
2-10	信頼性確保の仕組み	体外診断用医薬品の承認申請データについて、信頼性を確保するための仕組みを検討する。
2-11	臨床性能試験に関するガイドラインの作成	病院における臨床性能試験実施の統一の考え方について、信頼性を確保する仕組みを検討する。
2-12	承認前試験制度の見直し	感染症で実施している承認前試験の制度継続の有無を検討する。
2-13	バイオバンク検体の活用	バイオバンク検体を利用した、承認申請データの活用について検討する。
2-14	毒薬・劇薬指定からの除外手続き	毒薬・劇薬指定されている体外診断用医薬品について、除外手続きの考え方を整理する。
2-15	CoDx開発/審査の効率化・迅速化	CoDx審査の効率化を図るため、製薬・診断薬企業および新薬・体診審査の4者の連携を図る。

4

体外診断用医薬品の審査迅速化に関する課題(3)



(3) 審査迅速化／効率化に向けた継続的な取組み		
取組 No	課題	概要
3-1	審査側・申請側のスキルアップ	製造現場研修等による審査側の審査の向上を図ることで審査期間の短縮を実現させる。
3-2		業界団体への教育研修による申請書の質の向上を図ることで審査期間の短縮を実現させる。
3-3		FD申請ソフトの改修 次回ソフト改修時に、体診業界から要望を踏まえて改修をする。

5

体外診断用医薬品の審査迅速化に関する課題(4)



2. その他の課題		
(1) 一般的名称の告示・通知の定期的な発出について		
取組 No	課題	概要
1-1	承認基準、認証基準への追加の判断に関する考え方の整理	業界からの品目追加要望に要する資料の内容と行政による追加の手続き・期間を明確にし、定期的な告示・通知発出を実現する。

6

2019年4月から新協働計画がスタート



- 現行協働計画は2019年3月をもって終了
- ⇒ 現行協働計画の継続課題は、新協働計画で引き続き検討
- 体外診断用医薬品の規制制度に係る各種課題に関する厚労省やPMDA等の行政との協議を継続。
- 医薬品医療機器法の運用上の問題点の洗い出しと改善策の検討。
- 医薬品医療機器等法改正への対応。

7

【背景⇒WG発足の経緯】



- 行政側の懸念
 - 体外診のみ信頼性を求めない理由付けがない
 - ⇒ 現行の法律において、唯一体外診断用医薬品における信頼性基準が定められていない。⇔信頼性調査の対象外
- PMDAの懸念
 - 申請データの根拠資料が確認しづらい
 - ⇒ 現行の体外診断用医薬品の承認審査において、申請者によって申請資料の質に差がある。
- 業界の懸念
 - 体外診の承認審査における信頼性調査の導入？
 - ⇒ 法改正されない限り、信頼性調査の導入はないが、本件は業界主導で検討を進めたい

8

➤ 参加企業: 17社・21名で検討開始

信頼性基準検討WG参加メンバー

アボットジャパン	SB バイオサイエンス (旧 DS ファーマバイオメディカル)
ヤマサ醤油	積水メディカル
LSI メディエンス	シノテスト
ミズホメディー	シスメックス・バイオメリュー
デンカ生研	キアゲン
シーメンス・ヘルスケア	ロシュ・ダイアグノスティックス
富士フイルム和光純薬	富士レビオ
東京貿易メディシス	ニチレイ・バイオサイエンス
日水製薬	日本臨床検査薬協会

9

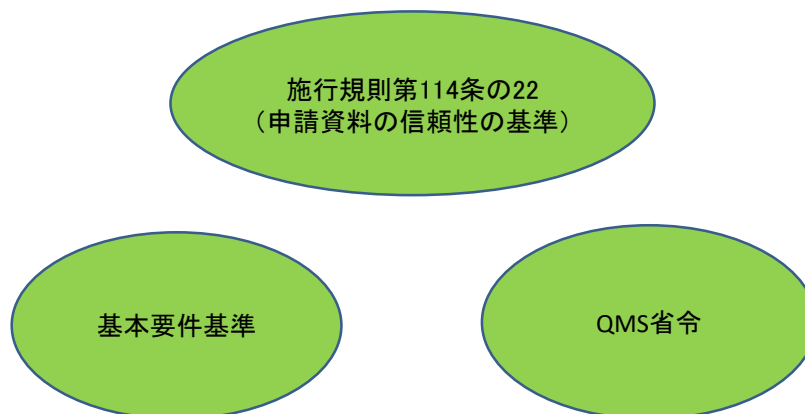
検討に向けた課題の整理

- ◆体外診断用医薬品の承認申請データの信頼性を保証すべき根拠法令について
- ◆信頼性を確保すべき申請データとは
- ◆成果物は？
 - 信頼性基準の制定？
 - 通知の発出
 - ガイドライン(チェックリスト)の作成
 - 周知のための講習会の開催

10

◆信頼性を保証すべき根拠法令について JACRI

体外診断用医薬品の承認申請データの信頼性を保証すべき根拠法令は以下の3点が考えられる。



11

施行規則第百十四条の二十二 (申請資料の信頼性の基準)



施行規則第百十四条の二十二

法第二十三条の二の五第三項 後段(同条第十一項 において準用する場合を含む。)に規定する資料は、次に掲げるところにより、収集され、かつ、作成されたものでなければならない。

- 一 当該資料は、これを作成することを目的として行われた調査又は試験において得られた結果に基づき正確に作成されたものであること。
- 二 前号の調査又は試験において、申請に係る医薬品又は医療機器についてその申請に係る品質、有効性又は安全性を有することを疑わせる調査結果、試験成績等が得られた場合には、当該調査結果、試験成績等についても検討及び評価が行われ、その結果は当該資料に記載されていること。
- 三 当該資料の根拠となった資料は、法第二十三条の二の五第一項又は第十一項の承認を与える又は与えない旨の処分の日まで保存されていること。ただし、資料の性質上その保存が著しく困難であると認められるものにあっては、この限りでない。

体外診断用医薬品は当該施行規則の対象外であることを確認

12

参考

体外診断用医薬品において信頼性基準が除外されているのは、「施行規則第百十四条の二十一」において、以下のとおり記載されている。

（厚生労働大臣の定める基準に従って資料が収集され、かつ、作成される医療機器又は体外診断用医薬品）

第百十四条の二十一

法第二十三条の二の五第三項 後段（同条第十一項 において準用する場合を含む。）に規定する厚生労働省令で定める医療機器又は体外診断用医薬品は、同条第一項 に規定する医療機器とする。

QMS省令（設計開発の要求事項）



- 第30条 設計開発計画
- 第31条 設計開発への工程入力情報
- 第32条 設計開発からの工程出力情報
- 第33条 設計開発照査
- 第34条 設計開発の検証
- 第35条 設計開発バリデーション
- 第36条 設計開発の変更の管理
- 第48条 追跡可能性の確保
- 第53条 設備及び器具の管理
- 第58条 製品の監視及び測定

QMS省令の要求事項はどちらかと言えば社内の体制管理に関する事項であり、個々の申請データの担保としては弱いのでは

・ 性能評価及び臨床性能試験

基本要件基準	適合の方法
第十五条 体外診断用医薬品の性能評価を行うために収集されるすべてのデータは、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律その他関係法令の定めるところに従って収集されなければならない。	試験を実施したものが虚偽のないことを自己宣誓する
2 体外診断用医薬品は、前項に定めるもののほか、臨床性能試験の試験成績に関する資料及び医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売後安全管理の基準に関する省令（平成十六年厚生労働省令第百三十五号）に基づき、当該体外診断用医薬品に応じて必要とされる試験成績及びデータその他の記録により継続的に評価されなければならない。	試験を実施したものが虚偽のないことを自己宣誓する

15

信頼性保証を担保すべき申請データとは

- ロ. 仕様の設定に関する資料
 - 1. 品質管理の方法に関する資料
 - 2. 測定範囲等に関する資料
 - 3. 較正用基準物質の設定に関する資料
- ハ. 安定性に関する資料
- 二. 性能に関する資料
 - 1. 性能に関する資料
 - 2. 操作方法に関する資料
 - 3. 検体に関する資料
 - 4. 既存体外診断用医薬品との相関性に関する資料
 - 5. セロコンバージョンパネル等を用いた試験に関する資料
- ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

PMDAからの要望⇒臨床性能試験、相関性試験等の外部で実施する試験の信頼性確保を望む。

16

行政側

- 現行法では体外診断用医薬品における承認申請資料における信頼性調査が適用できないため、業界側より自主的に信頼性確保に向けた提案を望んでいること
- 体外診断用医薬品の承認申請データにおけるPMDAの調査としては、臨床性能試験における試験プロトコルの確認と生データチェックが実施されているが、信頼性調査とは異なり形式的な審査に留まっている。

業界側

- 信頼性に関する自己宣言書の提出⇒チェックリスト提出の要否の検討
- 企業内の自主性に委ねる。チェックリストの作成⇒企業内の参考資料ならO.K
- 留意事項通知の検討
⇒申請資料(データ)の信頼性確保の必要性は理解。申請者に対する信頼性確保の必要性を周知するための通知の発出

◆最終的に審査迅速化協働計画の課題として協議開始

17

行政、PMDAとの検討2

チェックリストの作成から留意事項通知の検討へ

◆行政側：信頼性確保の状況が確認できるチェックリストの作成が望ましいのでは？

◆業界側：チェックリストの作成には慎重論も

- ✓ データの信頼性確保の仕方は各社様々であり、画一的なチェックリストの作成は、各社の負担増になる
- ✓ チェックリストが申請資料の一部になり、提出が求められると、チェックリストに記載された資料を新たに求められたり、チェックリスト自体の疑義照会を受ける可能性もあり、新たな承認審査のタイムラグが生じる。

18

医機連メンバーとの意見交換



医療機器 適合性書面調査(非臨床試験)の円滑な実施のための留意事項(H29. 1. 26 作成 Ver. 1.0)の作成に携わった医機連メンバーと意見交換を実施

◆ 医機連メンバーからのコメント

- 留意通知作成の目的は、医療機器の審査迅速化への対応として、PMDAの信頼性調査部が行う非臨床試験における適合性書面調査が審査期間のタイムラグに影響の要因の一つに挙げられており、審査期間のタイムラグの解消のため、予め適合性調査における調査内容を申請者に明示することで、申請者とPMDAの両者間における調査に対する認識の齟齬を解消することが目的でPMDA側より留意通知作成の提案がなされた。
- PMDAが提示した留意通知の当初の案は、臨薬協同様チェックリスト形式のものであったが、医機連は以下の理由でチェックリストではなく。現在の留意通知の形式を提案し現行の留意事項に落ち着いた。
- ✓ 様々なアイテムのある医療機器に画一的なチェックリストはなじまないこと。
- ✓ チェックリストが一人歩きし、チェックリストありきの審査はかえって、申請者とPMDAの両者にとって弊害がある。

19

承認申請資料における信頼性基準の方向性



1. 体外診断用医薬品の信頼性調査 ×
2. 自己宣言書の提出⇒チェックリスト提出・要
⇒チェックリスト提出・不要
3. チェックリストの作成⇒企業内の参考資料なら○
(→業界の底上げに寄与)
4. 留意事項通知の作成
⇒チェックリスト有り⇒内容次第(レベル次第)
⇒チェックリスト無し○
5. 企業内の自主性に委ねる。(講習会の実施)
⇔将来の法改正に対応可？

20

承認申請資料における信頼性基準の方向性(最終)

◆ 業界提案として、信頼性確保のための留意事項を発出する

- 医療機器の信頼性確保のための留意事項を参考に作成
- 申請資料の根拠となる試験成績全般に対して、留意事項により信頼性を確保するための要件を定義し、自主的な確認を行う(確認方法は各企業による)

◆ 行政からの上書き通知と言う形での周知を依頼したい。

⇒臨薬協通知として発出→行政側上書き通知

【補足】医療機器における留意事項との違い

- 医療機器では信頼性保証のための適合性書面調査を前提としており、そのための留意事項
- これに対し、書面調査の規定がない体外診断用医薬品では前提が異なる。

21



ご清聴ありがとうございました

22