

Date of Approval	Questions	Answers
7 June 2009	What information and documentation of the development studies should be available at a manufacturing site?	<p>a deviation in the usual way. The results of the investigation may contribute to the process knowledge, preventive actions and continual improvement of the product.</p> <p>Pharmaceutical development information (e.g., supporting information on design space, chemometric model, risk management,...) is available at the development site. Pharmaceutical development information which is useful to ensure the understanding of the basis for the manufacturing process and control strategy, including the rationale for selection of critical process parameters and critical quality attributes should be available at the manufacturing site. Scientific collaboration and knowledge sharing between pharmaceutical development and manufacturing is essential to ensure the successful transfer to production.</p>
8 June 2009	Can process parameters be adjusted throughout the product lifecycle?	<p>Process parameters are studied and selected during pharmaceutical development and monitored during commercial manufacturing. Knowledge gained could be utilized for adjustment of the parameters as part of continual improvement of the process throughout the lifecycle of the drug product (see ICH Q10, Section 3).</p>

4. ICH NEW QUALITY GUIDELINES' IMPACT ON GMP INSPECTION PRACTICES

Date of Approval	Questions	Answers
1 April 2009	How will product-related inspections differ in an ICH Q8, Q9 and Q10 environment?	<p>In the case of product-related inspection (in particular pre-authorisation) depending on the complexity of the product and/or process, there could be a need for greater collaboration between inspectors and assessors for example for the assessment of development data. The inspection would normally occur at the proposed commercial manufacturing</p>

Date of Approval	Questions	Answers
2 April 2009	How will system-related inspections differ in an ICH Q8, Q9 and Q10 environment?	site and there is likely to be greater focus on enhanced process understanding and understanding relationships e.g., Critical Quality Attribute (CQAs), Critical Process Parameters (CPPs). It will also extend into the application and implementation of quality risk management principles, as supported by the <u>Pharmaceutical Quality System (PQS)</u> .
3 Oct. 2009	How is control strategy approved in the application and evaluated during inspection?	The inspection process will remain similar. However upon the implementation of ICH Q8, Q9 and Q10, inspections will have greater focus (but not only) on how the PQS facilitates the use of e.g., Quality Risk Management methods, implementation of design space and change management [see ICH Q10]. Elements of control strategy submitted in the application will be reviewed and approved by the regulatory agency. However, additional elements are subject to inspection (as described in Q10).

5. KNOWLEDGE MANAGEMENT

Date of Approval	Questions	Answers
1 April 2009	How has the implementation of ICH Q8, Q9, and Q10 changed the significance and use of knowledge management?	Q10 defines knowledge management as: 'Systematic approach to acquiring, analyzing, storing, and disseminating information related to products, manufacturing processes and components'. Knowledge management is not a system; it enables the implementation of the concepts described in ICH Q8, Q9 and Q10. Knowledge Management is not a new concept. It is always important regardless of the development approach. Q10 highlights knowledge management because it is expected

Date of Approval	Questions	Answers
		<p>that more complex information generated by appropriate approaches (e.g., QbD, PAT, real-time data generation and control monitoring systems) will need to be better captured, managed and shared during product life-cycle.</p> <p>In conjunction with Quality Risk Management, Knowledge Management can facilitate the use of concepts such as prior knowledge (including from other similar products), development of design space, control strategy, technology transfer, and continual improvement across the product life cycle.</p>
2 April 2009	Does Q10 suggest an ideal way to manage knowledge?	<p>No. Q10 provides a framework and does not prescribe how to implement knowledge management. Each company decides how to manage knowledge, including the depth and extent of information assessment based on their specific needs.</p>
3 April 2009	What are potential sources of information for Knowledge Management?	<p>Some examples of knowledge sources are:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prior knowledge based on experience obtained from similar processes (internal knowledge, industry scientific and technical publications) and published information (external knowledge: literature and peer-reviewed publications); • Pharmaceutical development studies; • Mechanism of action; • Structure/function relationships; • Technology transfer activities; • Process validation studies; • Manufacturing experience e.g., <ul style="list-style-type: none"> - Internal and Vendor audits; - Raw material testing data; • Innovation; • Continual improvement; • Change management activities; • Stability reports;

Date of Approval	Questions	Answers
		<ul style="list-style-type: none"> • Product Quality Reviews/Annual Product Reviews; • Complaint Reports; • Adverse event reports (Patient safety); • Deviation Reports, Recall Information; • Technical investigations and/or CAPA reports; • Suppliers and Contractors; • Product history and /or manufacturing history; • Ongoing manufacturing processes information (e.g., trends). <p>Information from the above can be sourced and shared across a site or company, between companies and suppliers/contractors, products and across different disciplines (e.g., development, manufacturing, engineering, quality units).</p>
4 April 2009	Is a specific dedicated computerised information management system required for the implementation of knowledge management with respect to ICH Q8, Q9 and Q10?	No, but such computerised information management systems can be invaluable in capturing, managing, assessing and sharing complex data and information.
5 June 2009	Will regulatory agencies expect to see a formal knowledge management approach during inspections?	No. There is no added regulatory requirement for a formal knowledge management system. However it is expected that knowledge from different processes and systems will be appropriately utilised. Note: 'formal' means: it is a structured approach using a recognised methodology or (IT-) tool, executing and documenting something in a transparent and detailed manner.

6. SOFTWARE SOLUTIONS

Date of Approval	Questions	Answers
1 April 2009	<p>With the rapid growth of the new science and risk-based quality paradigm coupled with the IWG efforts to facilitate globally consistent implementation of Q8, Q9, and Q10, a number of commercial vendors are now offering products that are being marketed as 'ICH compliant solutions' or ICH Q8, 9 & 10 Implementation software, etc. Is it necessary for a pharmaceutical firm to purchase these products to achieve a successful implementation of these ICH guidelines within their companies?</p>	<p>No. The ICH Implementation Working Group has not endorsed any commercial products and does not intend to do so. ICH is not a regulatory agency with reviewing authority and thus does not have a role in determining or defining 'ICH compliance' for any commercial products. While there will likely be a continuous proliferation of new products targeting the implementation of these ICH guidelines, firms will need to carry out their own evaluation of these products relative to their business needs.</p>

Between Yokohama and St. Louis

檜山資料4

IWG Q8, Q9, Q10 - Report to SC

Jean-Louis ROBERT, Ph.D.
EU - Rapporteur

- **Sub-teams on**
 - Training: concept & content of the case study
 - Collaboration
- **Additional Q&As**

October 2009 ICH Q-IWG, St. Louis

1

October 2009 ICH Q-IWG, St. Louis

2

244

Agenda for St. Louis

- **Training**
 - Case study
 - Logistics
- **Collaboration**
 - Topics to be addressed
 - With organisations
- **Additional Q&As**
- **Future of ICH Q-IWG**
- **Next steps**

October 2009 ICH Q-IWG, St. Louis

3

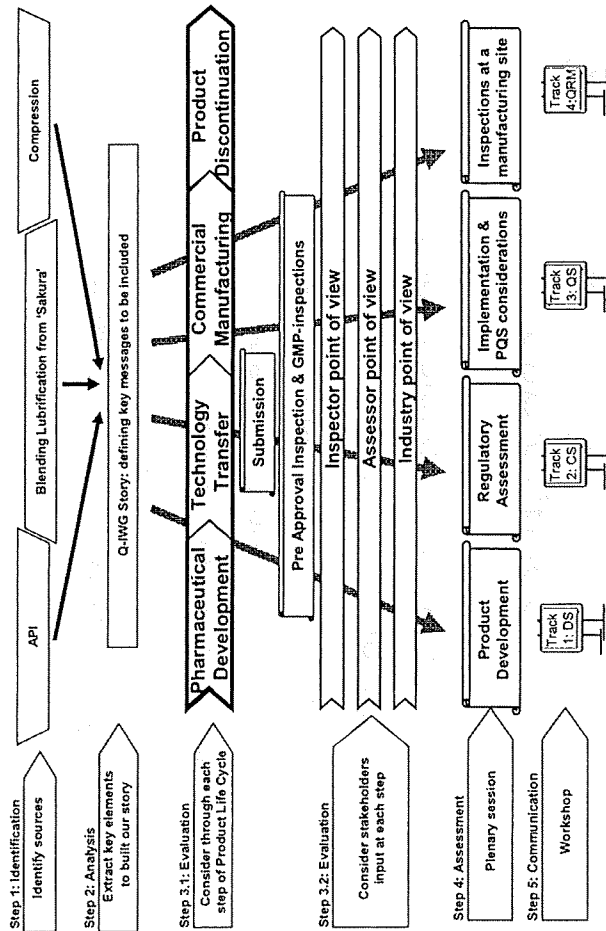
Goals and Scope of the training

- **Training on the integrated implementation of Q8, Q9 and Q10 in**
 - Pharmaceutical development and manufacturing
 - Regulatory assessment
 - Implementation and Quality System considerations
 - GMP inspection
- **for**
 - API and Drug (medicinal) product

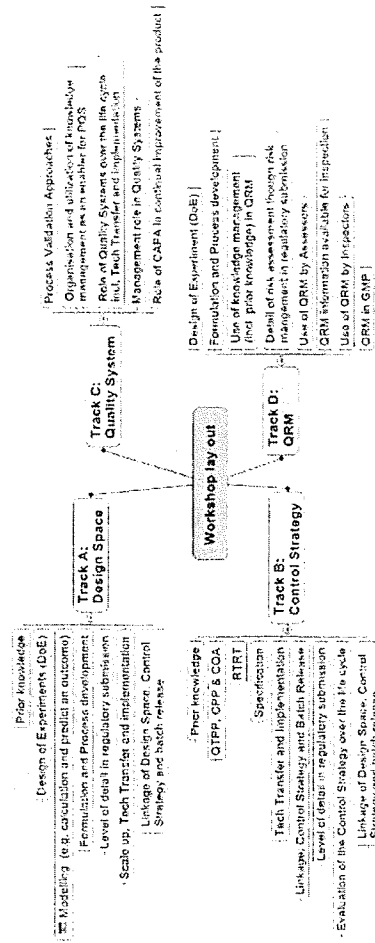
October 2009 ICH Q-IWG, St. Louis

4

Development of the ICH Q8, Q9, Q10 case study



Potential topics for the breakouts



Training - Logistics

- **2 days training**
 - 1/2 day Plenary sessions
 - Full day Small training breakouts
 - 1/2 day Workshop conclusions and next steps
- **Logistic**
 - Co-sponsored by PDA/ISPE (EU/US)
 - Japan workshop tbd
- **Timelines**
 - EU June 02-04 2010, Brussels (before ICH)
 - US October 06-08 2010, Washington D.C.
 - Japan November 2010, Tokyo (before ICH)

October 2009 ICH Q-1WG, St. Louis

Workshop training material

- Case Study
- Plenary presentations
- Breakout training material and conclusions

October 2009 ICH Q-1WG, St. Louis

Training / Workshops

Endorsement from ICH-SC

- Co-sponsorship agreement
- Interim ICH Q-IWG meeting
 - Finalisation of the program content
 - 1st telecon Wed, December 09 2009
 - 2nd telecon Mon, January 25 2010
 - F2F March 04 - 06 2010, Paris

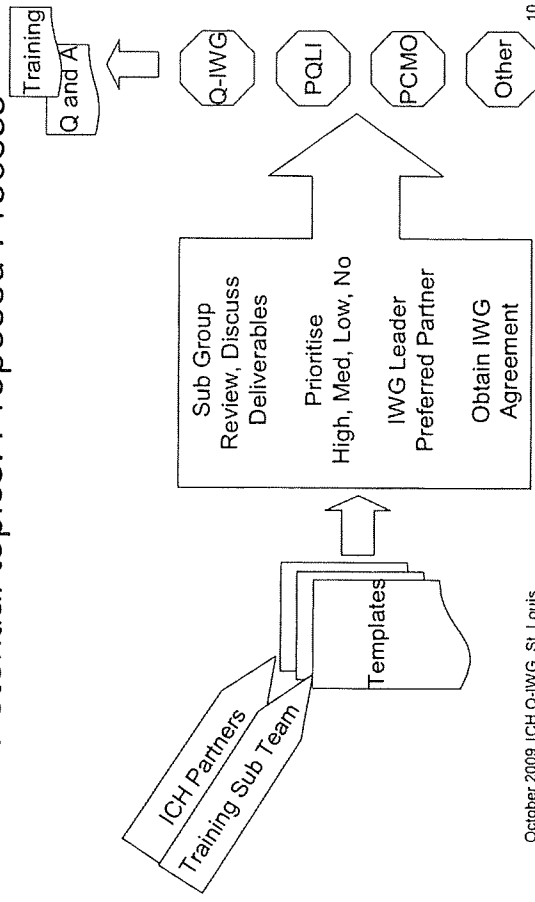
October 2009 ICH Q-IWG, St. Louis

246

9

Collaboration

Potential topics: Proposed Process



October 2009 ICH Q-IWG, St. Louis

10

Collaboration

- Position on articles / position papers
- 20 proposals identified
- 3 highest priority topics to be worked on
 - Life cycle knowledge management
 - Scale up considerations
 - Example of a site change
- Identifying collaboration partners

October 2009 ICH Q-IWG, St. Louis

11

Q&A discussed

	initial	adopted	open
For general clarification	1	+ 2	
Quality by Design (QbD) topics	1		+ 3
- Design Space	8		+ 3
- Real Time Release Testing	11	+ 1	+ 8
- Control Strategy	4	+ 1	
Pharmaceutical Quality System	8		+ 1
GMP Inspection practice	2	+ 1	
Knowledge Management	5		
Software solution	1		
Total	41	+ 5	+15

October 2009 ICH Q-IWG, St. Louis

12

Seeking endorsement from ICH-SC for the Q&A

October 2009 ICH Q-IWG, St. Louis

13

247

Next Steps to Brussels

- **Development of the workshop material and delivery of the first workshop**
 - Interim ICH Q-IWG meeting (2 telecon & F2F)
- **Monitoring additional Q&As**
 - Continue to collect additional questions through the ICH Secretariat (IFPMA)
- **Implementation of the proposed collaboration**

October 2009 ICH Q-IWG, St. Louis

15

Future activities of ICH Q-IWG

- **Continuation of the current activities**
 - Training
 - Collaboration
 - Q&A
- **From St. Louis to Brussels**
 - Evaluation of existing ICH Q-guidelines in the light of the new paradigm (According ICH Q-IWG concept paper)
- **Provide advice to the GCG**

October 2009 ICH Q-IWG, St. Louis

14

Request to ICH-SC

- **Endorsement of Co-sponsorship agreement**
- **Endorsement interim ICH Q-IWG meeting**
- **Endorsement of updated Q&A**

October 2009 ICH Q-IWG, St. Louis

16

臨床試験における海外の規制状況の調査研究

分担研究者 成川 衛 (北里大学薬学部医薬開発学准教授)

研究要旨

欧米における販売承認の更新、条件付き販売承認、添付文書の承認上の位置づけ等に関する規制及びその運用状況を調査し、我が国での制度のあり方について検討した。欧州では、2005年末から新たな販売承認の更新制度が施行されており、今後、そのパフォーマンスの評価が待たれる。条件付き承認については、欧州、米国ともに、その法令上の位置付けは明確化されているものの、実際には、規制当局と企業との自主的な合意に基づく臨床試験実施等の事例の方が多い。いずれにしても、市販後に課された課題の内容及びその背景、作業の進捗状況を適切に管理することが重要である。添付文書類の承認上の位置付けについて検討する場合には、変更の内容及び影響度に応じた機動的な取扱いルールを整備や規制当局内のリソース拡充についても併せて検討が必要となろう。

A. 研究目的

承認審査、市販後調査を含め医薬品規制の国際調査を推進することにより、医薬品のグローバルな開発環境の整備及び安全性確保体制を確立するための調査研究の一環として、欧米における販売承認の更新、条件付き販売承認、添付文書の承認上の位置づけ等に関する規制及びその運用状況を調査し、将来の我が国での制度のあり方について検討することを目的とする。

B. 研究方法

欧州において2005年度から開始された販売承認の更新制度を中心に、欧州における医薬品の市販後の安全性、有効性の確保に関連する規制制度について、文献及びweb-site情報の調査を行うとともに、EMA(欧州医薬品庁)等の関係者からヒアリング調査を実施し、情報収集を行った。併せて、米国における関連制度に関しても文献調査等を行い、これらを踏まえて、我が国における関連規制及びその運用のあり方について検討した。

(倫理面への配慮) 外国の公的機関・組織を対象とした調査及び公開された情報を対象とした調査であり、倫理的な問題はない。

C. 研究結果

【欧州の状況】

1. 販売承認の更新制度

(1) 制度の概要

欧州における「販売承認の更新制度」は、日本の再審査制度に類似した制度である。本制度は、中央審査方式によって承認された医薬品と各国審査で承認された医薬品で適用される規制条文が異なるが、取扱いはほぼ同じであるため、以下は中央審査方式による承認品目について記述する。

欧州では、原則として全ての医薬品の販売承認は初回承認から5年間有効となり、承認5年後に、承認保持者からの申請に基づき規制当局によるリスク・ベネフィットの再評価を経て販売承認が更新される(EC規則No.726/2004 第14条1-3¹⁾)。販売承認は、通常、ひとたび更新されるとその後の期限はなくなるが、市販後の安全監視の観点から必

要な場合には、一度に限り再度5年の期限を付すことができるとされている。EMAによると、2割程度の品目が再度の承認更新の対象となっているとのことである。その判断基準については、ガイドライン²⁾において、①曝露量が少ない場合（とはいってもオーファンドラッグが全てこの対象になるわけではない）、②特別な安全性上の懸念がある場合、③その他（例外的状況下での承認品目、条件付き販売承認から通常の承認に移行した品目）の例が示されている。

なお、「条件付き販売承認」（2. に記述）に該当する品目については、この更新が1年ごとに必要となる。

（参考1）

例えば Viracept (nelfinavir: 抗 HIV 薬) は、2008 年 1 月に承認更新がなされたが、GMP 上の問題（遺伝毒性物質のコンタミネーション）に伴う安全監視の必要性から、5 年後に再度の承認更新が必要とされた。

現行の更新制度は 2005 年 11 月から施行されたものである。それ以前は、製品が販売されている間は（永久に）5 年ごとに販売承認を更新する制度であったが、原則 1 回の更新に改められた。新制度施行前に販売承認された品目についても、新制度下で販売承認が更新された品目については、その後の期限は設けられていない。旧制度は、承認保持者、規制当局ともに業務量の負担が大きく、ベネフィットとのバランスがとれていなかったために見直されたものであり、そもそも更新制度を無くす案もあったようであるが、各方面の意見も踏まえて、原則として承認後 1 回の更新とする内容となったとのことである。市販後の安全監視に関しては、承認更新のタイミングを待たなくとも、PSUR (Periodic Safety Update Reports : 定期的安全性最新報告) 等

の情報を基に適時の対応が行われているという点も背景としてあるようだ。

この販売承認の更新は、同一の有効成分・ブランドをベースとする製品群の大きな塊を単位として行われる。すなわち、含量違いの複数製剤は一つにまとめられ、有効成分が同一で同じブランド名がつけられ、同様の適応に用いられる製品（例えば普通錠と徐放錠）も一つと見なされる。ある製品について、最初の承認後に新たな効能が追加された場合は、当該追加効能について独立に承認が更新されるようなことはなく、あくまで製品ベースの措置である。

また、販売承認の更新の対象となるのは、新薬のみならず、全ての医薬品（後発品、OTC を含む）である。今後は、年間 50 件程度の更新申請が行われる見込みとのことである。

(2) 更新申請の手続き、申請資料など

承認保持者は、期限の遅くとも 6 か月前までに更新申請を行わなければならない。期限の 1 年程度前に、更新申請のための規制当局との予備的相談を持つことが推奨されている。EMA は、更新申請を受けて、大きな問題がなければ 90 日以内、承認保持者とやり取りを行わなければならないようなケースでも 120 日以内に更新処理を行うこととされている。更新申請に際して、申請者は 1 製品ごとに 12,500 ユーロの手数料を支払う。

更新申請で提出される資料は以下のとおりである（ガイドライン³⁾）。

- 申請書、その他の行政文書
- 製品情報（SPC、Labeling 及び PL）の改訂案（参考 2 参照）
- PSUR（最終のデータ固定時点から 60 日以内のもの）
- 専門家の陳述（臨床分野、品質分野及び非臨床分野）（注：臨床に関する専門家の陳述書は 20-30 頁程度、品質及び非臨床

に関しては数頁程度)

(参考2)

欧州では、以下の3種の資料をまとめて「製品情報」(Product Information)と呼ばれている。

①SPC (Summary of Product Characteristics)
医療関係者への基本的な情報提供資料。日本の「添付文書」に当たるものと理解できる。

②Labeling
医薬品の容器・包装(箱、アンプルなど)への表示

③PL (Package Leaflet)
患者向けに作成された説明資料。通常は、医薬品のパッケージ(箱など)に入っており、パッケージごと患者に渡される。

(3) 更新の基準

販売承認の更新を行う際、以下の事項に該当する場合は販売承認の一時停止又は取消を行うとされている。(EC指令2001/83第116条4)

- 通常の使用状況において危険がある場合
- 有効性がない場合
- 品質が不良な場合
- 申請書類が不正確である場合

EMAは、更新手続きが終了すると、当該製品のEPAR(European Public Assessment Report: 審査報告書)を改訂し、公表する(更新に関するCHMP(Committee for Medicinal Products for Human Use)の結論の簡単な記述が追加される)。また、販売承認の一時停止又は更新否決となった製品については、その理由を記した文書を公表する。

(参考3)

例えばOptison(perflutren: 造影剤)は、GMP不遵守の問題から販売承認が一時停止された。

(4) その他

欧州には、上述の販売承認の更新制度の他、「規制当局はいつでも承認保持者に対して医薬品のリスク・ベネフィットのバランスが適切か否かを判断するためのデータを要求することができる」という日本の再評価制度に類似した規定もある(EC規則No.726/2004第16条2¹⁾)。しかし、公式にこの条文に基づいてデータの提出が要求されたケースはこれまでにはないとのことである。実際には、EMAと承認保持者(企業)との話し合いの中で(非公式に)このようなデータが要求されることはよくあるらしい。

(参考4)

例えばAcomplia(rimonabant: 抗肥満薬)に関して、服用症例における市販後の精神系有害事象に関する情報及びそれに基づく製品情報の改訂案の提出が承認保持者(企業)に要求された。

2. 条件付き販売承認

(1) 制度の概要

製造販売時に何らかの条件が付されるケースは、以下の(a)~(c)の3つに分けられる。

(a) 条件付き承認

著しく衰弱性の疾患又は生命を脅かす疾患に使用される薬剤、公衆衛生への脅威に対応すべく緊急な状況で使われる薬剤又はオーファンドラッグについて、通常よりも不完全な承認申請データ(特に臨床試験データ)で承認をせざるを得ない場合に、特定の条件を付して販売承認を行う制度である。この場合の条件とは、進行中の臨床試験又は新たに実施する臨床試験によってリスク・ベネフィットのバランスを再確認すること、市販後安全性監視データを収集することなどである。2005年に導入されたルールであり、新規承認品目

のみに適用される（すなわち効能追加の承認等は対象外）。

条件付き承認制度の下での販売承認は、1年ごとに更新しなければならない。ひとたび条件に従ったデータが揃えば、条件付き承認は解除され、通常の承認に移行する（EC規則 No.726/2004 第14条7リ、EC規則 No.507/2006⁴⁾、ガイドライン⁶⁾）。

これまでに本制度下で承認された品目は少なく、EPARから確認できたものは以下のとおり。（該当品目のEPARリストに「C」が表記されている。）

- Cayston (aztreonam : 嚢胞性線維症患者における緑膿菌による慢性肺感染の抑制療法)
- Diacomit (stiripentol : てんかん強直間代発作)
- Intelence (etravirine : HIV感染症)
- Tyverb (lapatinib : HER2陽性の進行又は転移性乳がん)
- Vectibix (panitumumab : EGFR陽性の転移性大腸がん)

また、Sutent (sunitinib : 転移性腎細胞がん、GIST) は、承認当初は条件付き承認であったが、その後、条件がクリアされ、現在は通常の承認に移行している。

(b) 例外的状況下での承認

使用される状況が非常に稀である、科学知識が追いつかない又は倫理的に試験実施が不可能などという理由で、販売承認申請に当たって申請医薬品の有効性、安全性に関する十分なエビデンスを提示できない場合に、特定の手続き・条件を付して販売承認を行うという制度である。この場合の条件には、市販後臨床試験の実施、使用する医療機関・医師の限定、医療関係者への注意喚起などが含まれる。

(a)の条件付き承認と異なるのは、例外的状況下での承認については、販売後に追加情報が収集されたとしても「通常の承認」に移行することは期待されておらず、このため販売承認に期限は設けられず通常の承認と同様に5年後の承認更新後は永久のものとなることである（EC規則 No.726/2004 第14条8リ、ガイドライン⁷⁾）。

これまでに本制度下で承認された医薬品は22品目ある。（該当品目のEPARリストに「E」が表記されている。）

(c) 非公式な条件付き承認

上述(a)、(b)に示す正式な特定の義務付き承認が行われる頻度は高くないが、実際にはほとんど全ての新薬について、市販後に何らかの課題が課せられる（“follow-up measures”と呼ばれる）。内容としては、安全性監視に関するものの他、有効性や品質に関わるものもある。この課題には明確な法的根拠はなく、承認保持者（企業）からEMAに確約書（commitment letter）が提出されるという非公式なものである。課題の内容の一部はEPARにその概要が記載されることが通例とのことであるが、網羅的ではない。

(2) 条件が履行されなかった場合の対応

EC指令には医薬品等の規制における罰則の規定があり、規制当局は、必要な場合には医薬品の販売承認を停止、取消し又は変更できることとされている。（EC指令2001/83第116条⁴⁾）。これは、条件違反のみならず、医薬品等の販売承認制度一般に適用される罰則の規定である。

しかし、実際にこの規定に基づく措置がとられたことはなく、例えば承認保持者が条件とされた臨床試験を規制当局と合意した期限内に実施できない場合には、非公式の協議を行い、その解決を図るという手続きで進められるとのことである。

3. 添付文書類と承認の関係

欧州では、製品情報 (SPC、Labeling、PL) は販売承認の対象となっており、これらを改訂する際には、原則として EMA の承認が必要となる (EU 規則 726/2004 第 9 条-4(a)(d)、同第 10 条-1¹⁾)。Labeling 及び PL は SPC の情報を基に作成されることから、以後は SPC の取扱いを中心に述べる。実際の SPC の変更手続きは、変更の度合いに応じて取扱いに差が設けられている。

以下に、承認された医薬品について製剤そのものや SPC を変更する場合の取扱いルールを概説する (EC 規則 1234/2008⁸⁾)。

(a) Extension

製剤について一部変更が行われる場合であり、含量、剤形、投与経路の変更、有効成分の塩変更、製造方法の変更などが該当する。

通常の承認審査プロセスを経る。

(b) Variation

提出した資料 (SPC を含む) の変更が行われる場合であり、以下の 3 タイプに分類される。

- 小さな変更 (タイプ I A) :

製品の品質、安全性又は有効性に全く影響しない又はわずかな影響しかない変更。製造業者の連絡先の変更などの事務的事項の変更、製造所の削除、直接の容器包装以外の容器包装の変更であって安定性・安全性などに影響がない場合、規格値の厳格化などが該当する。

EMA に変更後 12 カ月以内に届け出る。

- 小さな変更 (タイプ I B) :

タイプ I A、タイプ II のいずれにも該当しない変更。

EMA に事前に届出をし、30 日以内に意見がなければ変更が受理されたことになる。

- 大幅な変更 (タイプ II) :

製品の品質、安全性又は有効性に大きな影響を与える可能性がある変更 (ただし(a)の Extension には該当しないもの)。効能の追加又は変更、新たな情報に基づく SPC の大幅な変更、規格試験方法の変更、製造方法の変更などが該当する。

変更に先立ち EMA の事前承認が必要となる (原則として 60 日以内に判断される)。

(c) SPC に変更を要しない範囲の Labeling/ PL の軽微変更

EMA に事前に届出をし、90 日以内に意見がなければ変更が受理されたことになる。

(EU 指令 2001/83 第 61 条(3)⁴⁾)

【米国の状況】

1. 承認後の再審査制度

米国には、日本の再審査制度や欧州の販売承認の更新制度のように、全ての新薬を対象として、承認から一定期間後に承認内容の見直しを行うなどという制度は存在しない。

2. 条件付き販売承認

(1) 市販後臨床試験

従前は、承認後に市販後臨床試験

(“post-marketing commitment”と呼ばれている) が実施されるのは、FDA と承認保持者 (企業) との自主的な合意に基づく場合か、あるいは以下のような特殊な状況にある場合に限られていた。

- 迅速承認 (Accelerated Approval) の対象とされた品目で、市販後に臨床的利点の証明が必要とされたもの (21 CFR 314.510)
- 小児研究平準化法 (Pediatric Research Equity Act) に基づいて小児臨床試験が必要とされた品目 (21 CFR 314.55(b))
- 動物試験による有効性データをもって承

認められた品目で、市販後に臨床での有効性、安全性の証明が必要とされたもの (21 CFR 314.610(b)(1))

その後、2007年FDA改正法 (FDA Amendments Act) による市販後安全対策強化の一環として、新薬 (医療用に限る) の承認時又は承認後に製薬企業に対して市販後臨床試験の実施を求める新たな権限

(“post-marketing requirement”: PMR と呼ばれる) が FDA に付与された (施行は 2008年3月)。しかしながら、その行使に当たっては種々の制限が加えられており、新たな規定に基づき FDA が市販後臨床試験の実施を求めることができるのは、以下の全ての条件を満たす場合に限られる (FDC Act 505(o)(3))。

- 適切な科学的データ (類薬に関する情報を含む) に基づいてその実施が必要と判断されること
- 新たに得られた安全性情報に基づいてその実施が必要と判断されること
- 市販後臨床試験の目的は以下のいずれかであること
 - 当該薬剤の使用に関連する既知の重篤なリスクを評価する
 - 当該薬剤の使用に関連する重篤なリスクのシグナルを評価する
 - 重篤なリスクの可能性が示唆されるケースにおいて予測できない重篤なリスクを同定する

この市販後臨床試験は、①前向き介入臨床試験と②それ以外の試験 (観察研究、動物試験など) に区別され、FDA が①前向き介入臨床試験の実施を要求できるのは、②それ以外の試験では十分に目的が達成できないと判断される場合に限られる。また、②それ以外の試験を要求できるのは、有害事象報告及

び新たな安全監視システムでは十分に目的が達成できないと判断される場合に限られる。

上述のような FDA から実施が求められる市販後臨床試験の他、FDA と企業との自主的な合意に基づく市販後臨床試験

(“post-marketing commitment”: PMC と呼ばれる) も存在する。FDA としては、全ての市販後臨床試験を PMR として取り扱う意図はなく、有効性の評価を主体とした臨床試験については PMC で対応されるべきとの姿勢を示している。

PMR、PMC のいずれであっても、市販後臨床試験を実施する企業は、その進捗状況に関する定期的な報告が求められる。また、PMR に基づく市販後臨床試験については、個々の試験が完了するまでのタイムスケジュールを提出しなければならない。

正当な理由なくタイムスケジュールに従わなかった場合や進捗状況の定期的な報告を怠った場合は、承認取消し、民事上の罰金の罰則規程が設けられている。(実際には、罰則適用にまで至った例は知られていない。)

(2) REMS

2007年FDA改正法による市販後安全対策強化の一環として、必要な場合には、新薬の承認時又は承認後に、承認申請者又は承認保持者に対して、REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategies: リスク評価・緩和戦略) の提出を要求する権限が FDA に付与された。FDA が、個別の医薬品についてベネフィットがリスクを上回ることを特に確保することが必要と判断した場合に、承認申請者又は承認保持者に対して、当該医薬品のリスクを評価し、そのリスクを最小化するための管理方法等を REMS として取り纏め、提出させるものであり、患者向け説明文書やリスクコミュニケーション計画の作成・実施、処方者・調剤者の限定や入院患者のみへの処方などをその内容とする。

REMS においては、承認申請者又は承認保持者は、自らの取組みに関する日程表の提出が求められ、一定期間ごとに FDA による評価が加えられる。REMS は、患者に安全な医薬品を提供するための戦略であると同時に、リスク・ベネフィットのバランスを再度確認するチェックポイントでもある。

REMS についても、正当な理由なくそれに従った対応がなされなかった場合などにおいては、承認取消し、民事上の罰金の罰則規程が設けられている。

3. 添付文書類と承認の関係

米国においては、labeling は販売承認の対象となっており、labeling の記載を含む承認事項の一部変更を行おうとする場合の手続きについては、変更の内容、影響の程度に応じて以下の(a)~(c)の3つのように規定されている。(CFR 314.70)

(a) 大幅な変更

製剤の同一性、力価、質、純度又は効力に悪影響を与える可能性が大きい変更については、変更後の製品を出荷する前に当該変更に係る追加申請及び承認が必要である。

Labeling については、以下の情報の変更が該当する。

- 医薬品の名称、剤形、投与経路、警告 (boxed warning)、効能・効果、用法・用量、剤形及び力価、禁忌、使用上の注意 (warnings and precautions)、相互作用、特殊集団における使用

(b) 中程度の変更

製剤の同一性、力価、質、純度又は効力に悪影響を与える可能性が中程度である変更については、変更後の製品を出荷する少なくとも 30 日前までに当該変更に係る追加申請が必要である。

Labeling については以下の情報が該当し、これらについては変更に係る追加申請の提出後であれば、変更後の製品が出荷可能とされている。

- 禁忌、警告、使用上の注意、副作用の追加又は強化
- 薬物乱用、依存、心理的影響、過量投与に関する記述の追加又は強化
- 製剤の使用時の安全性を高めることを意図した用法・用量指示の追加又は強化
- 誤った、誤解を招く又は根拠のない効能・効果又は有効性の主張の削除

(c) 軽微な変更

製剤の同一性、力価、質、純度又は効力に悪影響を与える可能性がわずかである変更については、次回の年次報告に記載すればよい。

Labeling については、以下の情報が該当する。

- 力価や剤形の変更を伴わない製剤の説明やその供給方法に関する情報の変更
- その他編集上の又はそれと同程度の軽微な変更

なお、2007 年 FDA 改正法による市販後安全対策強化の一環として、新たになに得られた安全性情報に基づいて、承認保持者に対して labeling の変更を要求する権限が FDA に付与されている。

D. 考察

欧州では、全ての承認医薬品を対象とした新たな販売承認の更新制度が 2005 年 11 月から施行され、軌道に乗ってきた段階にある。この制度は、対象品目の取扱いの差はあるものの、日本の再審査制度に類似した制度である(欧州は全医薬品が対象であり製品ベース、日本は新薬のみが対象であるが効能追加等も別途)。EMA 担当者によれば、基本的な安全対策については、5 年後の更新時を待たず

とも PSUR や個別の副作用報告等の情報に基づいて適宜行っているとのことであり、承認更新時に新たな問題が発見される頻度は高くはないものと思われる。全医薬品を対象として市販後一定期間を経過した後にリスク・ベネフィットのバランスの評価を改めて行うという機会は、個別品目ベースでの適時の安全対策を補完するものという印象を持った。

本制度を適正に運用するためには、規制当局内にも相応のリソースが必要と考えられ、その具体的内容を EMA に尋ねたが、外部に示しづらい情報であるらしく明確な回答を得ることはできなかった。欧州の本制度についてコストパフォーマンスを含めた意義を論じるためには、然るべき時期に、承認更新時に問題となったケースの頻度や内容に関する分析が必要となろう。我が国においても、今後、再審査制度のあり方等について検討する際には、PSUR や副作用自発報告等の情報に基づく安全対策との連携や責任・業務範囲、規制当局内部リソースの割り方について整理が必要と考える。

販売承認時に付される条件に関して、欧州では、条件付き承認（通常よりも不完全な申請データで承認する場合）、例外的状況下での承認（臨床試験が実施できない場合）といったいわば特例的な販売承認が制度化されているという点は興味深い。しかしながら、大多数の品目に課される市販後の課題については、法的な根拠に基づかない企業と規制当局との合意に基づくものであり、実行性の確保を含めたプロセスの透明性を向上させていくことが重要であろう。また、欧米のいずれにおいても、合意に従わなかった場合の罰則規定が設けられてはいるが、実際に適用された事例は知られておらず、「伝家の宝刀」的な位置づけにあることが伺い知れる。いずれにしても、市販後に課された課題の内容及びその背景、作業の進捗状況を適切に管理することは重要であり、その意味で、2007年 FDA

改正法（FDAAA）において市販後臨床試験のフォローアップ規定を強化・明確した FDA の対応は参考になる。

なお、欧州及び米国では、何らかのきっかけに基づき市販後に比較臨床試験を実施させることなどによって、既承認医薬品の有効性（あるいはリスク・ベネフィットのバランス）を積極的に検証させるといった我が国の「再評価制度」に類似した制度は有しておらず、市販後の対応は、有効性の存在を前提とした上での安全性確保に重点が置かれている。

添付文書類と承認の関係については、欧米では添付文書類は販売承認の対象と位置付けられており、その改訂に当たっては原則として規制当局の事前承認が必要とされる。しかしながら、改訂の内容及びその影響の大きさに応じて、承認ではなく一定期間前の事前届出や年次報告等による事後報告による対応が認められており、機動性の面で問題は生じていない。なお、“labeling”という点、米国では、我が国の添付文書と同様に「医薬品の使用方法や注意事項等が記載された医療関係者への基本的な情報提供資料」を指すが、欧州では「医薬品の容器・包装の表示」そのものを指すので、外国関係者とやり取りを行う際には注意が必要である。

我が国では、制度上は、添付文書の情報は効能・効果、用法・用量の記載を除いて承認の対象とはされていないが、実際には、企業と規制当局の担当部局との合意の上で改訂作業が行われているのが実態である。添付文書全体を承認の対象として正式に位置づけしようとするのであれば、変更の内容や影響度に応じた機動的な取扱いルール（事前承認とするか事後報告を許容するかなど）を整備するとともに、規制当局内のリソースの拡充も必要となろう。

E. 結論

欧米における販売承認の更新、条件付き販売承認、添付文書の承認上の位置づけ等に関する規制及びその運用状況を調査した。欧州では、2005年末から新たな販売承認の更新制度が施行されており、今後、そのパフォーマンスの評価が待たれる。条件付き承認については、欧州、米国ともに、その法令上の位置付けは明確化されているものの、実際には、規制当局と企業との自主的な合意に基づく臨床試験実施等の事例の方が多し。いずれにしても、市販後に課された課題の内容及びその背景、作業の進捗状況を適切に管理することが重要である。添付文書類の承認上の位置付けについて検討する場合には、変更の内容や影響度に応じた機動的な取扱いルール（事前承認とするか事後報告を許容するかなど）の整備や規制当局内のリソース拡充についても併せて検討が必要となろう。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

(参考資料)

1) Regulation (EC) No.726/2004 of the European parliament and the council of 31 March 2004. (EC 規則 No.726/2004)

2) Reflection paper: Criteria for requiring one additional five-year renewal for centrally authorized medicinal products. EMEA Nov 2007.

3) Guideline on the processing of renewals in the centralized procedure. EMEA/CPMP Oct 2005.

4) Directive 2001/83/EC of the European parliament and the council of 6 November 2001. (EC 指令 2001/83)

5) Commission regulation (EC) No.507/2006 of 29 March 2006 on the conditional marketing authorization for medicinal products for human use falling within the scope of Regulation (EC) No.726/2004 of the European Parliament and of the Council. (EC 規則 No.507/2006)

6) Guideline on the scientific application and the practical arrangements necessary to implement commission regulation (EC) No.507/2006 on the conditional marketing authorization for medicinal products for human use falling within the scope of regulation (EC) No.726/2004. EMEA Dec 2006.

7) Guideline on procedures for the granting of a marketing authorization under exceptional circumstances, pursuant to article 14(8) of regulation (EC) No. 726/2004. EMEA Dec 2005.

8) Commission regulation (EC) No.1234/2008 of 24 November 2008. (EC 規則 No.1234/2008)

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
山口照英			バイオ後続品 ／バイオシミ ラー医薬品～ 日米欧の規制・ 市場状況・承認 事例から今後 の展望～	情報機構	東京	2010	3-19 44-57
川崎ナナ、 石井明子、 荒戸照世、 山口照英	抗体医薬品の構造 及び品質特性解析 抗体医薬品製造の 留意点～承認申請 をふまえて～		抗体医薬品に おける規格試 験法・製造と承 認申請	サイエン ス&テク ノロジー 社	東京	2009	119-132
内田恵理子	バイオテクノ ロジー応用医薬品/ 生物起源由来医 薬品の製造に用 いる細胞基材に 対するマイコプ ラズマ否定試験	日本公定書 協会	日本薬局方技 術情報2010 第 十五改正第一 追補/第二追補 対応	じほう	東京	2010	85-91

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
山口照英	バイオ後続品の品質・安全 性・有効性確保のための要件	医薬品研究	40(6)	312-328	2009
山口照英	バイオ後続品の「指針」に ついて	<i>Human Science</i>	20 (3)	30-36	2009
山口照英	バイオ後続品の品質・安全 性・有効性確保の観点	<i>Pharm. Tech. Japan</i>	25	1243-1250	2009
山口照英	バイオ後続品 ～今、なぜ ・何が問題なのか～	医薬ジャーナル	45 (12)	71-74	2009
山口照英	バイオ後続品の品質・安全 性・有効性確保のための指 針案について	医薬情報ジャピッ ク・ジャーナル	14	69-93	2009
山口照英 川崎ナナ	抗体医薬品の品質・安全性 確保	ファルマシア	45 (7)	677-682	2009
山口照英 石井明子	早期臨床開発段階でのバ イオ医薬品の品質・安全性 確保	臨床評価	36	611-627	2009
山口照英 内田恵理子	核酸医薬品の開発動向 とその品質・安全性確保	<i>Pharmstage</i>	9 (2)	1-5	2009

Takuo Suzuki, Akiko Ishii-Watabe, Minoru Tada, Tetsu Kobayashi, Toshie Kanayasu- Toyoda, Toru Kawanishi, Teruhide Yamaguchi	Importance of FcRn in regulating the serum half-life of therapeutic proteins containing the Fc domain of human IgG1: A comparative study of the affinity of monoclonal antibodies and Fc-fusion proteins to human FcRn.	<i>J. Immunol.</i>	184 (4)	1968-76	2010
新見伸吾, 原島 瑞, 日向昌司, 山口照英	RNA interference を用いた医薬品開発の現状と展望	医薬品研究	40 (12)	789-809	2009
新見伸吾, 原島 瑞, 日向昌司, 山口照英	治療用タンパク質の免疫原性 その1	医薬品研究	40 (11)	703-715	2009
新見伸吾, 原島 瑞, 日向昌司, 山口照英	治療用タンパク質の免疫原性 その2	医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス	41 (5)	390-400 (印刷中)	2010
Niimi, S., Harashima, M., and Hyuga, M.	Current Status of Therapeutic Angiogenesis with Protein, Gene and Cell Therapy	<i>Current Drug Therapy</i>	4	221-233	2009
Izutsu, K., Kadoya, S., Yomota, C., Kawanishi, T., Yonemochi, E., Terada, K.	Freeze-drying of proteins in glass solids formed by basic amino acids and dicarboxylic acids	<i>Chem Pharm Bull</i>	57	43-48	2009
Aso, Y., Yoshioka, S., Miyazaki, T., Kawanishi, T.	Feasibility of ¹⁹ F-NMR for Assessing the Molecular Mobility of Flufenamic Acid in Solid Dispersions	<i>Chem Pharm Bull.</i>	57	61-64	2009
Sakamoto, T., Matsubara, T., Sasakura, D., Takada, Y., Fujimaki, Y., Aida, K., Miura, T., Terahara, T., Higo, N., Kawanishi, T., Hiyama, Y.	Chemical mapping of tulobuterol in transdermal tapes using microscopic laser Raman spectroscopy	<i>Pharmazie</i>	64	166-174	2009
Izutsu, K., Hiyama, Y., Yomota, C., Kawanishi, T.	Near-infrared analysis of hydrogen-bonding in glass- and rubber-state amorphous saccharide solids	<i>AAPS PharmSciTech</i>	10	524-529	2009