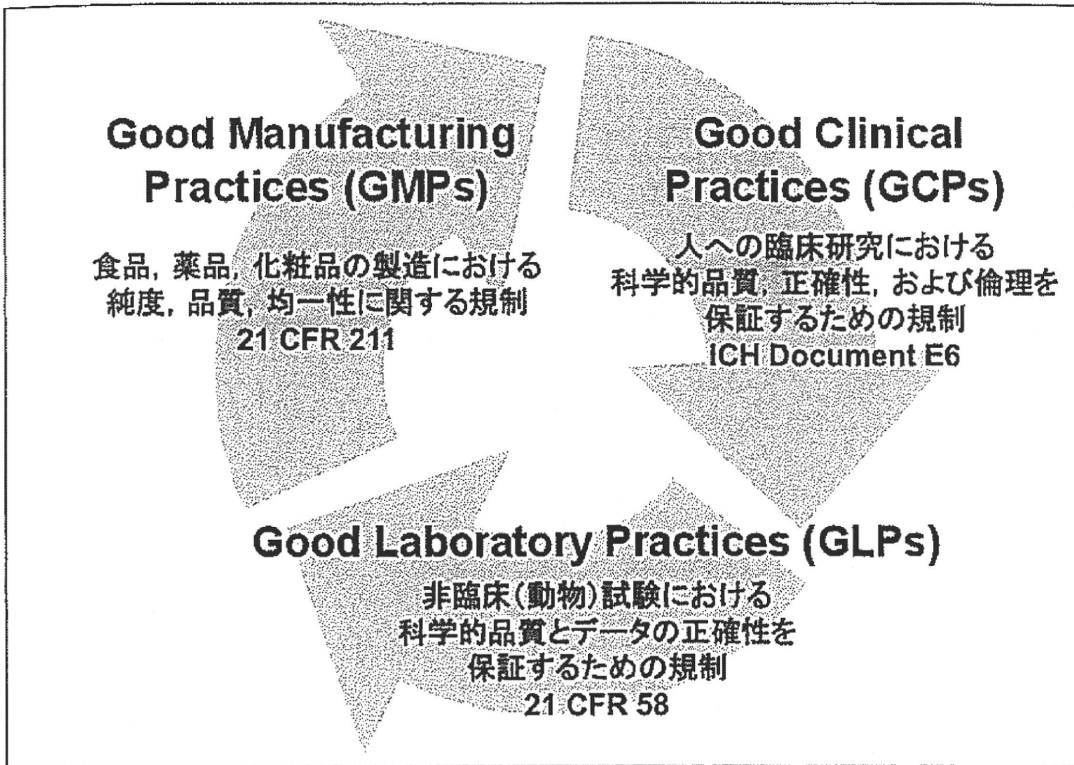


図① 医薬品の開発にかかる規制



設で同一のプロトコルに基づいて既存医薬品（あるいは偽薬）との比較を行うフェーズ3臨床試験によって構成される。なお、GCPはヘルシンキ宣言に則って臨床研究を実施するための規範だが、日本と諸外国とでは医薬品開発上の行政的位置づけは異なっている。

医薬品は開発された国々で独自に用いられるものではなく、各国で国際的に使用されるため、特に先進国（米国、欧州連合、日本）においては、各規制当局における医薬品の承認審査のためのデータ受け入れの考え方・枠組みを決める組織として、医薬品規制調和国際会議（International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use : ICH）が機能している。ICHが作成するガイダンスは大きく分けて、品質（quality : Q項）、安全性（safety : S項）、および有効性（efficacy : E項）からなる。日本ではICHガイドラインは厚生労働省の省令として発出されている。

米国では、臨床試験のフェーズ1、フェーズ2、フェーズ3という各段階の中で、開発候補製剤の製造にかかる部分（米国ではcGMPと呼称する）に関しても臨床開発におけるステップに応じて向上していくことを認めるようになりつつある。すなわち、開発候補製剤の規格や製造に関する審査である chemistry, manufacturing, and

control (CMC) 審査も、フェーズ1に対するcGMPは被験者の安全性を担保するために最低限の科学的妥当性をどのように評価するのかということに力点を置くというFDA審査当局の考え方が、いわゆるフェーズ1cGMPガイダンスとして発表された。新規のバイオテクノロジー製剤のようにまだ完全に規格化や製造工程が確立できないような開発候補製剤の場合、当初は完全なGMPで製造するというは無理であっても、フェーズ3、承認申請に向けて完全なGMPを準備する、また規格も最終的にはしっかりしたものを求めていくということになる。このように、例えば臨床試験の入り口の部分に際して、米国では医薬品開発の時代の変革に柔軟に対応していこうという努力がなされているわけである。

さて、試験物が投与された時に生体内でどのような分布・機序で効果を発揮するのか、かつ障害を引き起こすことなく安全に投与しうるか、またどのような副作用が生じうるかを明らかにする必要がある。これらについて、人体に投与して調べる臨床試験に対し、細胞系や動物を用いて調べる試験は非臨床試験と呼ばれる。非臨床試験の詳細については本書の別稿を参照されたい。なお、バイオテクノロジー応用医薬品(生物製剤)では、その多様な構造や種特異性、多面的な生物活性を発現する可能性から、従来の毒性試験が適切でない場合がある。そのため、別途バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価に関するガイドラインが定められている。

II. 医薬品開発戦略と本邦における臨床試験の制度

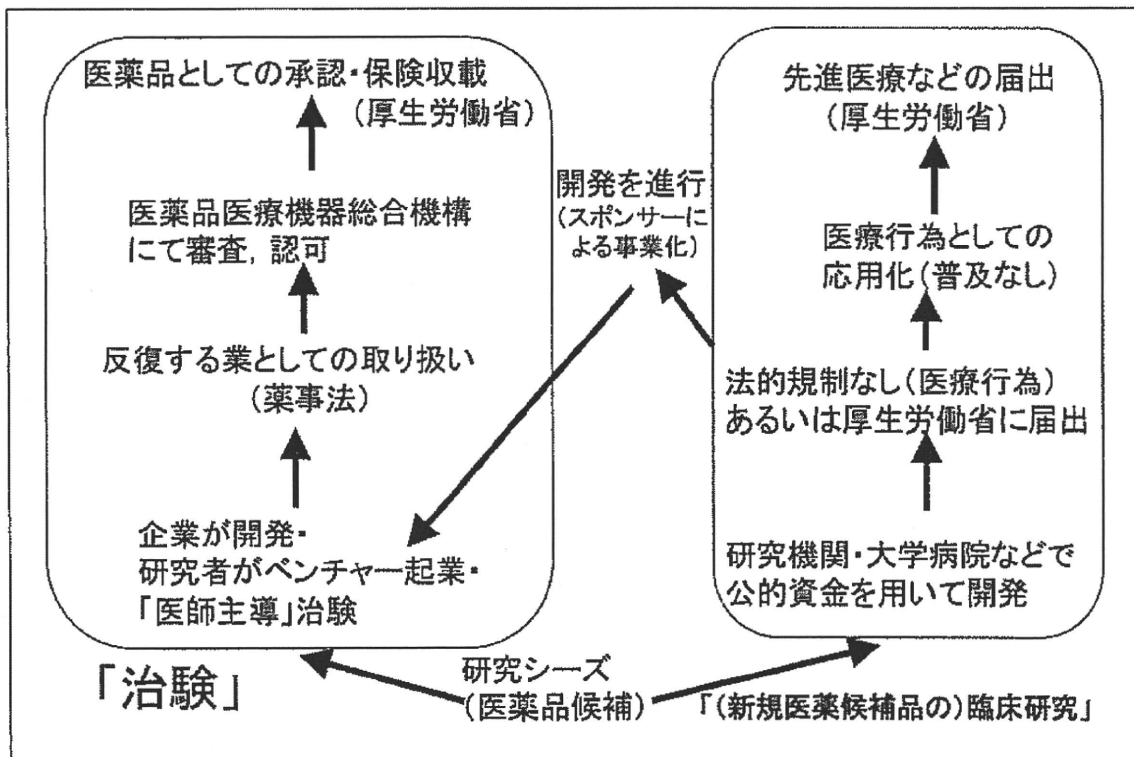
そもそも臨床研究とは、人体あるいは人体から得られた検体などを対象として実施される研究の総称である。ヘルシンキ宣言に則って実施されるものであるが、主に医薬品や医療機器による介入を伴う介入研究と、あるがままの医療行為を対象とする観察研究とに分けられる。このうち、未承認の医薬品や医療機器を用いてその安全性や有効性の評価を行う場合、被験者の安全の保護という観点から、米国においてはFDAが医薬品行政の拠り所とするInvestigational New Drug (IND) 制度、医療機器許認可にかかるInvestigational Device Exemptions (IDE) 制度で、未承認の医薬品あるいは生物製剤を用いた臨床試験を行う際には、その申請元(スポンサー)が大学、研究機関、バイオベンチャー、製薬企業といった形態にかかわらず、FDAに全例申請をし、科学的審査と臨床試験開始の認可を受ける必要がある。臨床試験の開始が許可されてフェーズ1, 2, 3と進行し、最終的に承認申請が行われる段階にいたるまで、行政側はスポンサー側に対して行政側の科学者として積極的にアドバイスを行い、両者が二人三脚で医薬品などの開発を行っているという特徴があるといえよう。

一方、現在の日本の薬事法は、医薬品などを繰り返して製造し、国内において販売・

流通させるという製造販売業を規制している。それゆえ、規制の対象は大学など研究機関ではなく、営利企業（製薬企業）となっている。薬事法の規定内で、国（厚生労働大臣）からの承認を受けることを目的とした臨床試験は治験と呼ばれており、承認後は薬価収載されて国内の医療機関での当該医薬品の使用が可能となる（図②）。この場合、臨床試験（治験）の実施、および治験終了後には医薬品医療機器総合機構（PMDA）での審査を経ることになっている。数年前の薬事法改正で、企業のみならず大学病院などの医療機関が医師主導治験としてPMDAに届出と審査を求めることもできるようになった。

しかしながら、未承認の新規有効成分であっても、薬事法外の医療行為として大学などが「臨床研究」として実施する場合には、遺伝子・細胞治療品目以外は行政への届出や審査は受けない。「臨床研究」として、治験ではなく開発を行った場合のゴールは、先進医療のように特定療養費制度のもとで当該医療施設だけで国からの医療費が受けられるというものが考えられる。この「臨床研究」を実施するためには、臨床研究の倫理指針を遵守する必要があるが、実施要件にGCPは課せられていないために、実施ハードルは低い。そのかわり、得られた臨床データは科学的品質が担保されているとはみなされず、日本あるいは諸外国の行政当局における医薬品としての承認審査に使用することはできない。

図② わが国における臨床試験制度の現状



治験と（未承認薬を用いた）「臨床研究」というダブルトラックの存在は、研究機関における混乱や近年の臨床研究倫理指針の改正によって改善されたものの、被験者保護の観点、臨床試験の国内統一データベースの不備といった問題を抱えている。しかし最大の問題は、「臨床研究」として新規医薬候補品の臨床試験を実施しても、通常その臨床データは国内外の行政当局からはGCPに則る科学的データとはみなされず、以後開発の進行のためにはその後で治験を実施し直さなければならないということである。

電子産業やIT産業などとは異なり、医薬品産業の特徴とは強力な物質特許があれば市場を形成することができるということである。極言すれば特許1対市場1対応型産業であり、特許出願してから25年という期間の間に少しでも早く臨床試験を実施し、承認取得をしないと市場において臨床試験などでかかった開発投資費用を回収することができない。特許が切れるとジェネリック医薬品が市場に参入し、当該医薬品の売り上げが2～3割となってしまう。しかしながら、「臨床研究」としての開発をスタートしてしまうと、「臨床研究」として良好なデータを取得することができたとしても、治験として臨床試験を行う場合と比較して、治験への乗り換えなどの必要により臨床試験のスタートから終了までに時間がかかり、特許の取得から実用化後の商業年数が必然的に減少してしまう。「臨床研究」を実施していると、特許年数が減少してしまうために、大学などの研究機関で研究された素晴らしい成果の応用化を、「臨床研究」ののちに製薬企業が開発を継承するインセンティブも失われてしまうのである。

Ⅲ. 日本のアカデミアにおける医薬品・医療機器開発の戦略

さて、臨床応用研究として医薬品開発を実施していくためには、上述のような原則と日本の制度環境を最初に理解すべきである。本書の別稿に記載があるように、特に新規医療方法の開発にあたっては、治験としての道程以外に、高度医療、先進医療という制度の利用も考えられる。しかし、基礎医学、薬学研究の真の応用化のためには、GCPに則った臨床試験（本邦においては治験）を行わないかぎり、速やかに日本を含む各国の規制当局から承認を得て医療現場にその成果が届くということとはあり得ない。

そのために、アカデミアにおいて医薬品候補物質を開発していくためには、非GCPの「臨床研究」を実施するというよりも、特許出願後速やかにGMPやGLPにノウハウのある製薬企業や、製造（GMP）あるいは非臨床試験（GLP）の受託機関と提携し、早期の臨床試験に向けて開発戦略を模索する必要がある。しかしながら、まだ当該試験物が本当に安全で有効かがわからないうちは、企業も提携を快諾することは考えにくい。公的研究費によってこれらの部分が手当てできればよいが、費用の

問題のほかに、外部機関と折衝してマネージメントを行うような専門人材がアカデミアに乏しいという事情もある。そこで、対策としては、以下の3つが考えられる。

- ①背に腹は変えられず、非GCPで「臨床研究」を行う。その得られるデータは薬事承認には使用できないが、その後の製薬企業との提携などには有用である。ただし、逆説的ではあるが、「臨床研究」を実施した期間の分、GCP試験を行うための特許データ保護期間の残り時間が短くなってしまうため、製薬企業が開発を引き継いで実施していくインセンティブも損なわれる可能性がある。必然的に、出願からの開発期間は長いものとなりがちである。また、倫理的観点にもやや懸念が残るという考え方もあるかもしれない。
 - ②欧米のアカデミアを中心施設としての国際共同臨床試験を実施する。フェーズ1は欧米の施設において当該国における規制当局に申請して実施し、フェーズ2以降で日本の施設での実施も考慮してゆく。ただし、その場合においても公的機関（米国には公的なGMP施設が存在する）あるいは企業、受託機関と提携してGMPやGLPを準備する必要がある。以上により、この選択肢はやはりハードルが高く現実性は低い。なお、中国やインドでフェーズ1臨床試験を実施するという考え方もあるが、現時点で、これらの国々は日本を含む他国で発見された医薬品候補物質を用いたフェーズ1試験を自国で実施することを認めていない。
 - ③アカデミアでは、全体の開発戦略を考案する人材はおらず、また治験を実施するためにはGMPやGLPの準備にかかる費用がまずハードルとなる。そこで、ベンチャー企業を設立し、特許の実施権をアカデミアからベンチャー企業に移し、ベンチャーキャピタル（VC）や事業会社から投資費用を募り、その費用をもってGMP、GLP部分の実施および初期臨床試験の準備を行う。公的研究費だけを用いてハイリスク投資ともいえる医薬品開発を行うよりも、よく医薬品開発の道程のわかった投資家から募ったリスクマネーによって開発を実施する、ベンチャー企業による臨床応用が最も適切であるという考え方もある。この場合、フェーズ1、フェーズ2（最初の1つのプロトコル）をベンチャー企業によって国内あるいは海外で実施し、候補物質の安全性と有効性の感触を得たところで（いわゆる proof of concept : POC という）、そのデータをもって製薬企業に開発を引き継いでいただくということになる。ただし、昨今、特に国内においては医薬品開発を行うベンチャー企業に対するVCからの投資環境は冷え込んでおり、よく概況を理解することも必要であろう。
- 以上のように、臨床応用研究の戦略に王道はないといってもよいのかもしれない。さらに、アカデミアはあくまでも研究教育機関であり、医薬品開発を主たるミッションとするものではない。よって、アカデミア以外の機関・企業との効果的な連携を模索しつつ、基礎研究の成果を医療現場に速やかに届ける必要があるだろう。

5. もしもアメリカで臨床開発を行うならば： IND 制度の利用

川上 浩司

日本のアカデミア発の医薬品候補物質（シーズ）であっても、米国においてIND申請を行って臨床試験を実施するという方法も考えられる。本稿では、IND申請と、それに先立つPre-IND制度の利用について解説する。

Key words

IND (Investigational New Drug) application 制度,
chemistry, manufacturing, and control (CMC)

はじめに

日本で発見された医薬品候補物質（シーズ）であっても、日本の薬事制度環境や審査時間などを勘案して、米国において臨床開発を進めていくという戦略も十分に考えられる。当然であるが、米国での実施では、臨床試験のデータが将来の米国での承認申請に使用できるというメリットがある。また、現時点での規制環境においては、規制当局の経験値が高く、新規性の高い候補物質の開発に対しても的確にアドバイスをできる可能性も高い。

本稿においては、米国FDAへの初回INDの申請パッケージを紹介し、審査の実際、指摘事項への対応について概説する。

I. IND申請パッケージの準備

米国においては、医薬品、生物製剤の臨床試験を計画するすべての申請者（sponsor）は、全例FDAによる審査、認可を受ける。申請者は所定の様式でIND（Investigational New Drug application）を準備し、臨床試験の計画の概観、製剤の製造過程とデータ一式、薬理・薬物動態と毒性試験（非臨床試験データ）、臨床試験のプロトコル、治験実施施設における倫理委員会の承諾などを記載することが要求されている。

IND申請には、薬事承認を目標とした商業用の治験に匹敵する臨床試験（commercial）、また日本においては未承認薬などを使用した「臨床研究」に相当する

ものとして、研究者用 (Investigator IND)、緊急用 (Emergency Use IND; 212 CFR 312.36)、治療用 (Treatment IND; 212 CFR 312.34) という枠もある。しかし、研究者用のものも商業目的の臨床試験と同様に審査される。緊急用のものは、代替治療法のない特殊な緊急の感染症などに対応している。治療用は、通常の IND 適用外や IND の試験後の追加治療などにおいて適用される特殊なものである。

米国連邦政府の行政当局としての FDA が運用する法の解釈である医薬品関連規制の中で、21CFR312 では IND 申請資料の記載項目として以下のように規定している。

- | | |
|---|----------------------------|
| 1. 臨床試験申請書 (From FDA 1571) 21CFR312.238(a)(1) | |
| 1) 申請者の名称・住所・連絡先 | 5) シリアル番号 |
| 2) 予定される効能 | 6) 申請区分 |
| 3) 開発段階 | 7) 添付資料のチェックリスト |
| 4) 今までの IND, DMF 申請番号 | 8) 署名欄 |
| 2. 目次 (Table of contents) 21CFR312.238(a)(2) | |
| 3. 序文 (introductory statement) 21CFR312.238(a)(3) | |
| 1) IND 薬の概要 | 4) 臨床試験目的, 試験期間 |
| 2) 予定される効能・効果 | 5) 以前の臨床使用経験 |
| 3) 用法・用量 | 6) 米国外の使用状況 |
| 4. 臨床開発計画 (General investigation plan) 21CFR312.238(a)(3) | |
| 1) 開発品の開発根拠 | 4) 試験デザイン |
| 2) 対象とする適応症 | 5) 臨床成績 |
| 3) 評価方法 | 6) 開発リスク |
| 5. IND 薬概要書 (Investigator's brochure) 21CFR312.238(a)(5) | |
| 1) 今までの試験結果の概要 | 4) 非臨床試験：薬理・毒性, 薬力学的, 薬物動態 |
| 2) 薬剤に関する情報 | 5) 臨床成績 |
| 3) 原薬, 製剤に関する情報 | 6) 臨床試験実施上の注意点 |

6. 臨床試験実施計画書 (Study protocols) 21CFR312.238(a)(6)

臨床試験実施計画書 (Form FDA1572)

- | | |
|------------------|----------------------|
| 1) 臨床試験目的 | 1) 臨床試験責任医師 |
| 2) 選択基準・除外基準 | 2) 履歴書 |
| 3) 臨床試験デザイン | 3) 実施医療機関 |
| 4) 薬物濃度測定法, 投与期間 | 4) 検査測定機関 |
| 5) 評価項目・基準 | 5) 臨床試験審査委員会 |
| 6) 血液・生化学検査 | 6) 臨床試験分担医師 |
| 7) 症例報告書 | 7) 参加する他の臨床試験名・コード番号 |
| 8) 副作用・緊急処置 | |
| 9) 倫理・同意文書 | |
| 10) 臨床試験管理 | |

7. 化学, 製造および品質管理に関する情報 (Chemistry, manufacturing, and control data)

- | | |
|----------------------|--|
| 1) 原薬: 成分, 製造者, 製造方法 | 4) 包装・表示 |
| 2) 製造規格と試験方法, 安定性 | 5) 環境アセスメント (Environmental assessment) |
| 3) プラセボ | |

8. 薬理・毒性 (Pharmacology and toxicology data) 21CFR312.238(a)(8)

- 1) 薬理, トキシコキネティクス
- 2) 毒性: 単回投与, 反復投与, 遺伝毒性, 生殖毒性
- 3) 吸収, 分布, 代謝および排泄
- 4) 微生物学

9. 臨床使用経験 (Previous human experience) 21CFR312.238(a)(9)

- 1) 米国内外の使用経験
- 2) 今までの試験成績
- 3) 発表資料および関連文献

10. 追加情報 (Additional information) 21CFR312.238(a)(10)

- 1) 向精神薬
- 2) 放射性医薬品
- 3) 小児臨床試験

IND パッケージの準備においては、以上の点に沿って記載していくことになる。特に、IND 薬概要書 (Investigator's brochure) は臨床試験の実施医師がどのように当該臨床試験の試験物、科学的データ、臨床試験プロトコルについて理解をしているかの書類ともなり、FDA の審査官も全体像を把握するために注意深く読むものである。的確かつ簡潔に準備されたい。

臨床使用経験 (Previous human experience) については、適宜発表文献を添付することなどで対応する。また、化学、製造および品質管理に関する情報 (Chemistry, manufacturing, and control : CMC)、薬理・毒性 (Pharmacology and toxicology data)、臨床試験実施計画書 (Study protocols) については、それぞれ担当の専門審査官が審査にあたる。

II. IND 申請の実際と審査

上記のように準備されたパッケージを FDA に対して提出することから IND 申請はスタートする。まず、FDA の担当事務局は、それぞれの申請の受理後 IND 番号を決定し、申請者に通知する。以降、申請者と FDA とのやり取りはこの IND 番号によって行われる。

IND 申請は、30 日以内に FDA 担当部局によって審査される。30 日 (以内) 後に、申請者に対して、当該臨床試験の実施が可能か、あるいは不可かについて通知される。特に不可の場合は、電話会議での通達の後、公文書によって詳細な指摘事項、指導内容が申請者に対して送付される。

原則として、行政当局は IND 申請を科学的観点から評価、審査する。申請者からのすべての提案、すなわち試験物の安全性と特徴、製造と品質管理、科学的論拠 (scientific rationale)、また製造方法の確立、非臨床試験、臨床プロトコルは、仮説や憶測によるものではなく、科学的根拠をもって論理的に説明される必要がある。

FDA 当局では、当該審査部署に事務局から IND 申請が送付され、担当審査官が割り当てられる。バイオテクノロジー医薬品 (生物製剤) については、Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) での初回 IND (original IND) の担当審査官は、化学、製造および品質管理に関する情報 (CMC データ)、薬理・毒性、臨床試験実施計画書それぞれの担当の 3 人と、その上長とからなり、通常は CMC 審査官が全体を統括して合議される。IND 申請の FDA での受理から 30 日間が FDA の持ち時間であるが、通常はその数日前を目処に審査の方針が取りまとめられ、当 IND 臨床試験の実施が可能 (allowed to proceed) か、あるいは不可 (clinical hold)

かを決定する (decision date)。clinical hold の場合には通常は申請者に対して電話にて結果が通達され、後日公式文書によってその詳細内容が送付される。

生物製剤の IND 審査は化学、製造及び品質管理に関する情報、薬理・毒性、臨床試験実施計画書の 3 人の担当が基本であるが、Phase 3 審査などでは必要に応じて統計担当の審査官が参加する。

通常、FDA 内の審査官同士は、Eメール、電話、会議などで情報交換が図られるが、申請者と FDA 審査官との間は、申請者のセキュリティが万全かどうか分からないという理由で、電話やファックスでのコミュニケーションが図られる。

Ⅲ. 指摘事項への対応

重要なことは、FDA に対して必要な情報、データをしっかりと開示し、またコミュニケーションをよく図ることによって、誤解や齟齬などのないよう努めることである。上述のように、FDA 側の審査持ち時間である 30 日のうち、通常はその数日前 (27 日程度) を目処に審査の方針が取りまとめられる。そこで、提出後 20～27 日後には、審査官側から申請者側担当者に対して、データの解釈や説明文書についての照会、質問がなされることがしばしばある。そこで、申請者側担当者は、いつでもデータにアクセスできる体制にして対応ができるように待機しておくことが望まれる。

Ⅳ. 各種 amendment について

初回 IND 申請が許可されて臨床試験が開始されてからも、各種の変更や追加などによって FDA 側に提出すべき申請書類が存在する。これらを包括して amendments と呼ぶ。amendment の種類は、新規プロトコル、一部変更、新規臨床試験担当医師の登録などの臨床プロトコルの変更 (protocol amendment)、会社体制の変更や連絡先変更などの新規情報 (information amendments)、安全性情報の報告 (safety reports)、年次報告 (annual report) となっている。

特に年次報告は、21 CFR 312.33 で規定される重要な amendment である。当該 IND が開始されてから 1 年ごと 60 日以内に、申請者は FDA 審査官に対して年次報告を提出することが義務づけられている。年次報告の内容は、研究 (臨床試験) の進捗関連や到達具合の情報、次年度の予定、IND 薬概要書の変更点、臨床プロトコルの変更点、当該試験物の海外における臨床開発の動向と進捗、その他重要な開発情報などとなっている。

V. Pre-IND 制度

1. Pre-IND 制度の利用

FDA が提供している開発者側と規制側とのコミュニケーションの1つに、Pre-IND という制度がある。IND 申請に先立って、申請者は申請内容を簡略化した形でプレゼンテーションパッケージを用意し、IND 本申請時におけるポイント、質問点、問題点などを FDA に相談することができるという制度である。現時点では無料で実施されている。Pre-IND 相談においては、使用する医薬品・生物製剤の候補品の安全性、規格、製造についての CMC、非臨床試験における安全性、毒性のデータ、さらに臨床プロトコルの設定について、公式の IND 申請の前から相談を受け付けることになっており、現在では薬事経験の乏しい小規模な企業やバイオベンチャーのみならず大企業や大学の研究者も積極的に利用している。

2. Pre-IND の実際

Pre-IND 申請は、通常、IND 申請をする数ヵ月前に、FDA の担当センター（生物製剤の場合は CBER）に対して、文書あるいはファックスにて Pre-IND 依頼を提出する。その時点では、申請する IND がどのような品目を用いての臨床試験なのか、臨床適応と投与方法は何か、また特に明らかにしたい質問のポイントは何か、ということについて記載する必要がある。そして、Pre-IND ミーティングの日時を調整する。Pre-IND ミーティングは、通常は電話による1時間のテレカンファランスとなるが、必要に応じて FDA での対面での会議を希望することもできる。

Pre-IND の申請パッケージは、ミーティング設定日の4週間前までに FDA に提出しなければならない。Pre-IND 審査は本 IND と同様に CMC 審査官、非臨床審査官、臨床審査官の3人と、必要に応じてその上長によって審査されるため、その3つのセクションに対して、必要なデータの掲載と説明を記載し、申請者が明らかにしたい個々の点について、質問を3つのセクションそれぞれについて明示する必要がある。申請パッケージには、IND 申請に準備している資料ほどの分量を提出する必要は全くないが、必要最低限にまとめ、特に審査官の判断を仰ぐべき点、すなわち質問の内容に関連した点についてはきちんと記載しておくことが望まれる。

FDA の担当部局では、Pre-IND ミーティングの申請パッケージが担当者によって審査され、申請者から提示された質問のそれぞれについて回答を作成する。さらに、その他の助言などについても指導内容をまとめる。CBER においては、Pre-IND ミーティングの直前に文書によって申請者に対して上記の回答を行うようになった（以前は Pre-IND ミーティング時での回答のみであった）。そこで、Pre-IND ミーティングの電話会議においては、上記の回答書について申請者が納得した点についてはそれ

以上時間を費やさず、特に懸案となっているような点やその他の指摘事項についての議論に集中することが可能となった。なお、Pre-IND 申請は現時点では行政の無料サービスとなっているが、上述のように、ミーティングの事前の回答文書作成を行うなど FDA 側の負担も大きいことから、今後は有料となることも考えられる。

おわりに

特に申請者にとって重要なことは、開発品目についての必要十分な情報を FDA 側に提供し、CMC、非臨床、臨床の3点のそれぞれについてしっかりと情報交換を行うことである。これによって、IND 申請を通じてより有意義な薬事的支援を受けることができる。

川上 浩司

- 1997年 筑波大学医学専門学群卒業（医師免許）
- 1999年 米国連邦政府食品医薬品庁（FDA）生物製剤評価研究センター（CBER）細胞遺伝子治療部博士研究員のち臨床試験（IND）審査官、研究官
米国内で大学、研究施設、企業からFDAに提出された遺伝子・細胞治療、癌ワクチン等に関する臨床試験の審査業務および行政指導に従事。
- 2001年 横浜市立大学大学院医学研究科頭頸部外科学卒業（医学博士）
- 2004年 東京大学大学院医学系研究科客員助教授
- 2006年 京都大学大学院医学研究科・医学部薬剤疫学分野教授
- 2007年 独立行政法人科学技術振興機構・研究開発戦略センター臨床医学副統括
慶應義塾大学医学部客員教授（クリニカルリサーチセンター）

14. Post-Marketing Surveillance

制度の基礎的知識

漆原尚巳・川上浩司

医薬品の候補物質が一般の医療現場で使用できるようになるためには、薬事法に則り、申請者（製薬企業であることが多い）が提出した、物性および製造方法、非臨床試験、申請承認のための臨床試験（治験）の成績および各種資料に基づき規制当局が審査を行い、製造販売承認が与えられる必要がある。このように新医薬品として承認された医療用医薬品が市場に出荷・上市された後には、承認を取得した製造販売業者が継続して実際の医療現場における安全性および有効性に関する情報の収集とその評価を行い、適正使用のための対策を講じる責務を負う。そのための制度的枠組みである post-marketing surveillance (PMS) について概括する。

Key words

GVP, GPSP, 副作用感染症報告制度, 市販直後調査, 使用成績調査, 特定使用成績調査, 全例調査, 市販後臨床試験, 再審査制度, 再評価制度, PMS, 適正使用, 市販後調査, 安全性リスクマネジメント, ICH E2E ガイドライン, 安全性定期報告書, 添付文書

はじめに

承認申請時点までに得られる安全性情報には限界がある。治験では、限られた期間内に有効性を証明するために最適化された評価項目が設定され、理想的な重症度の患者に最小限の人数だけ投与され、さらに最大限の有効性を発揮する条件を作り出すために併用薬使用の制限などが行われる。そのため、市販後に投与される患者層における実際の医薬品の使用状況とはかけ離れた状況となることが指摘されている¹⁾。こうして得られた治験成績と、市販後に臨床現場で観察される薬効および安全性との間には乖離があるため、市販後においても有効性を再検証し、安全性を継続して調査および検討することが必然的に求められる。

具体的には、治験段階では除外されている患者層（腎肝障害を有する患者、小児高齢患者、妊婦患者などに）における有効性および安全性は市販後調査にて調査されることが多い。また、治験での投与患者数は市販後に比し極めて少なく、市販後に予想される投与期間より短いことが多いため、数万分の1の確率で起こる副作用は検出

表① 開発段階の臨床試験（治験）の限界点 5 Too's（文献1より）

1. 症例数 (Too few)	認可・販売後の投与患者数に比して少ない
2. 投与方法 (Too simple) (Too brief)	①投与量, 他の薬との併用などが, 厳しく定められている ②慢性疾患などの薬でも, 承認後に実際に使われている投与期間より短い
3. 限られた症例 (Too narrow) (Too median-aged)	①肝・腎機能障害の合併症, 妊婦, 小児等を除外 ②小児・高齢者での使用経験が少ない
4. 限られた施設	専門医療施設のみで実施される
5. 集団としての評価	個別の患者ごとの評価ではない

できない（表①）。米国で1999年に承認されたCox2選択的阻害薬である消炎鎮痛剤Vioxx（一般名ロフェコキシブ）は、投与患者約5000例の治験成績に基づき申請したにもかかわらず、市販後に心筋梗塞リスクの増大が確認され、約8000万人に投与された末に市場撤退した事例がある²⁾。すなわち、承認前の治験の結果は、限られた条件下で選ばれた「オリンピック選手のような」患者からのデータであり、認可後に様々な年齢、健康状況の違う患者に使用された時には予測できない副作用が起こる可能性がある。このように市販後において安全性および有効性の情報を引き続き収集することは非常に重要である。

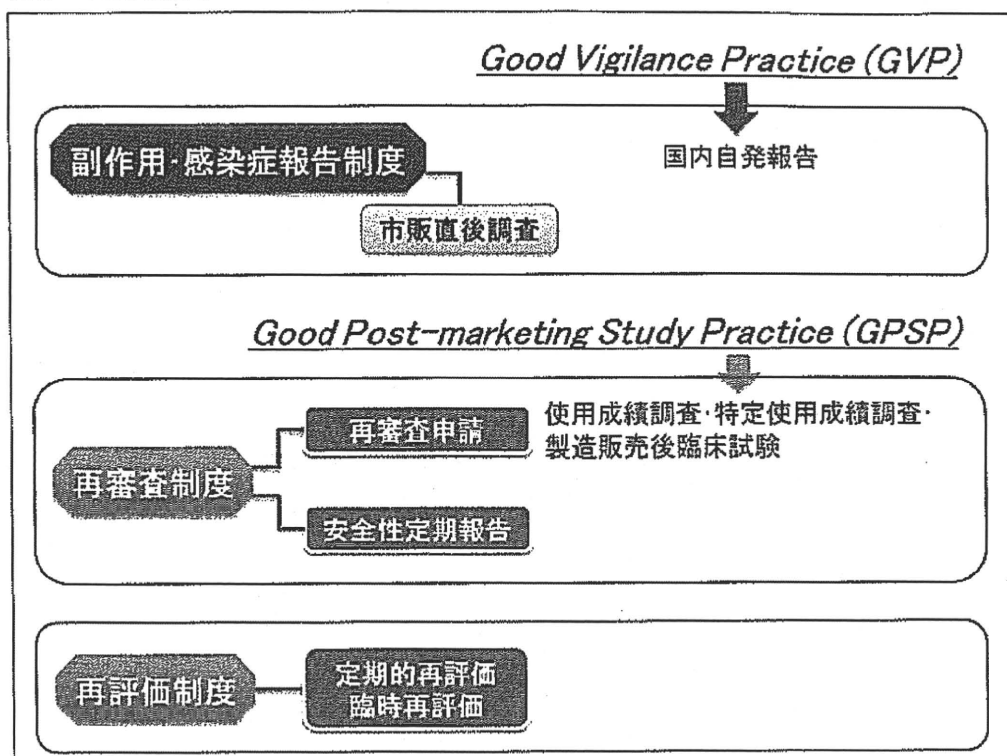
I. Post-Marketing Surveillance 制度

本邦におけるPMS制度は大別して、副作用感染症報告制度と、医薬品再審査および再評価制度という3本の柱からなる（図①）。また法制度上、製造販売業者が遵守すべき市販後に関わる安全管理の基準が定められており、「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理基準」（good vigilance practice, GVP基準）³⁾によって安全確保業務の実施義務が課せられている。このGVP基準では製造販売業者に安全性に関する情報の収集と検討を義務づけているが、それを支える医療機関と製造販売業者間の枠組みが副作用感染症報告制度である。また、「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準」（good post-marketing surveillance practice, GPSP基準）⁴⁾は市販後調査を実施する際に製造販売業者に適用される基準であり、医薬品の再審査申請時にはその遵守状況の査察を受ける。前者のGVP基準は医薬品を販売する業としての許可要件であり、遵守していない場合は許可を取り消される場合もある。

1. 副作用感染症報告制度

医薬品の安全性確保と適正使用のためには、副作用の発生を早期に把握し、その情報を医薬関係者等に的確に提供することが不可欠である。日本では、医薬品による副

図① PMS 制度と GVP および GPSP



作用と疑わしい事象および医薬品などに感染性病原体が混入したことによる感染症を報告する副作用感染症報告制度がある(図②)。これは、企業報告制度、医薬品等安全性情報報告制度⁵⁾、WHO 国際医薬品モニタリング制度から構成される。感染症を報告するのは日本独自のものであり、また生物由来製品については別途感染症定期報告制度として、原材料による感染症の学術論文やその他の情報を評価し、年2回厚生労働省に報告することが必要とされている⁶⁾。また、その他にも GVP 基準に基づく日本独自の制度として市販後直後調査がある。一方、アメリカやイギリスなど諸外国では、企業や医療従事者以外に、一般患者からの報告を受け付けている。

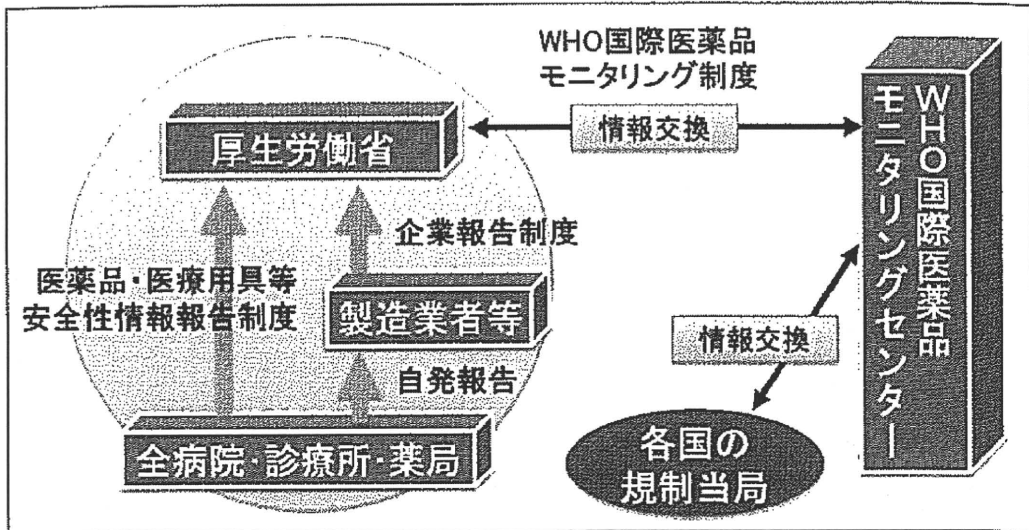
(1) 企業報告制度

製造販売業者は、医薬品の使用に伴う副作用もしくは感染症と疑わしい情報を入手し、一定の報告基準を満たした場合には、厚生労働大臣へ報告することが義務づけられている。副作用・感染症の重篤度(副作用が生じた結果、死亡した、もしくは入院したなどの転帰の分類であり、重症度と異なる)⁷⁾、および既に添付文書などで公知であるかなどに基づき報告期限が定められており、報告を怠った場合などには営業停止などの行政処分の対象となることがある。

(2) 医薬品・医療機器等安全性情報報告制度

2003年7月より、全病院、診療所、薬局を対象に、医薬品の使用に伴う副作用に

図② 副作用感染症報告制度



関する情報の厚生労働省への直接報告が義務づけられた。しかし、医療従事者は、副作用と疑わしい情報を入手したとき、企業の医薬情報担当者（MR）などに連絡することが多い。そのため、企業報告に比べてその報告は低調であるが、近年制度が浸透するにつれ徐々に直接報告の件数が増加しつつある。

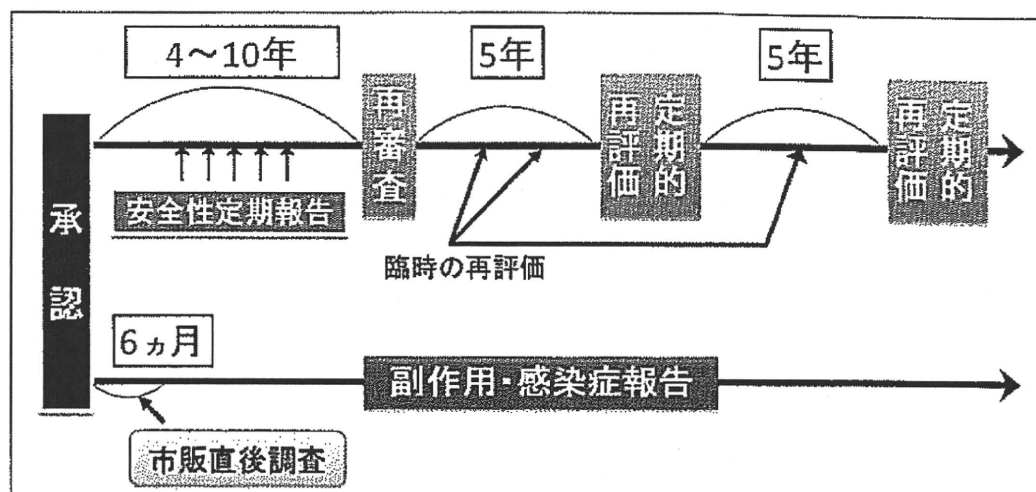
(3) WHO 国際医薬品モニタリング制度

WHO（世界保健機構）がWHO加盟国の国内モニターセンターから副作用情報や、医薬品の使用に対しとられた行政措置情報などを収集し、情報交換を行う制度で、日本は1972年4月に加入している。WHO国際医薬品モニタリングセンターはスウェーデンのUppsalaにある。

(4) 市販直後調査

承認された新医薬品の発売直後6ヵ月間に副作用感染症報告制度を強化する制度であり、原則すべての新医薬品について実施するとされている（図③）。市販後調査などとは異なり、医療機関との契約・調査票記入などはなく、主にMRが頻回に納入先の医療機関を訪問することで副作用報告を促すものである。直後調査期間中、該当する医薬品の添付文書には市販直後調査対象医薬品であることを示すマークが記される。市販直後調査終了後には、その期間中のMRの訪問頻度や、副作用感染症報告制度に則り報告された副作用および感染症の件数を取りまとめた市販直後調査報告書が、製造販売業者から厚生労働省に提出される。医薬品が投与された患者集団をある一定期間追跡し情報を収集する通常の市販後調査などの調査研究とは全く無関係な枠組みである。

図③ PMS 制度のタイムフレーム



2. 再審査制度

新医薬品の承認が取得された際には、承認後のある一定の期間を再審査期間と定め、その期間に実施された市販後調査などの結果、副作用感染症報告、安全性定期報告、および諸外国において安全性確保のために実施された各種規制措置の情報などを再審査資料としてまとめ、承認された医薬品の品質、有効性および安全性の再審査を受ける制度である。再審査期間は、全くの新規医薬品であるか、承認済み医薬品の適応症追加であるか、また患者数が少ない疾病（希少疾病）に対する適応承認であるかなどに応じ、4年から10年の期間が設定される（表②，図③）。再審査期間には、承認から最初の2年間は半年おきに、その後は1年おきに、副作用感染症報告制度および市販後調査などで得られた安全性に関する情報を取りまとめた安全性定期報告書（periodic safety report）の厚生労働省への提出が要求される⁸⁾。海外で作成された定期的安全性最新報告（periodic safety update report : PSUR）があれば、それを安全性定期報告書に添付して提出する必要がある⁹⁾。

再審査期間中に後発医薬品を申請する場合には新医薬品と同等の申請資料が必要とされているため、たとえ特許期間が切れていたとしても、実質的に後発医薬品が申請、承認されることはない。

3. 市販後調査

新医薬品の適応承認を取得しようとする申請者は、申請概要書に用いた安全性および有効性の成績に基づき、実施する市販後調査（通知上では製造販売後調査）を立案する。その計画概要を示した製造販売後調査等基本計画書¹⁰⁾を作成し、承認時まで規制当局へ提出する必要がある。市販後調査には、以下の3種類がある。

表② 新医薬品の定義と再審査期間

新医薬品の種類	期 間
a 希少疾病医薬品	10 年
b 長期の薬剤疫学的調査が必要なもの	
c 新有効成分含有医薬品	6 年
d 新投与経路医薬品 等	
e 新効能・効果医薬品 (希少疾病医薬品の効能効果のみを有するもの)	5 年 10 ヶ月
f 新効能・効果医薬品 (e を除く)	4 年
g 新用法・新用量医薬品 (有効成分および投与経路が同一)	
h 先行する新医薬品の再審査期間中に承認された追っかけ新薬	先行新薬の残余期間

(1) 使用成績調査

医薬品を投与する患者の条件を定めことなく、実際の臨床現場における安全性および有効性のデータを収集し、通常の臨床使用における副作用の発現率や有効性の確認を目的とする調査。通常、慢性疾患に対し長期投与される比較的安全な医薬品では、0.1%の副作用を1件検出できる症例数である3000例を目標症例数として示されることが多い¹¹⁾。

(2) 特定使用成績調査

医薬品を投与する患者群の条件を特定し、安全性および有効性を評価することを目的とした調査。小児や高齢者、腎または肝障害を有する患者や、一定の条件下における投与（例えば長期投与）が必要な患者層をターゲットとして調査を行う。特定使用成績調査の特別なものとして全例調査がある。

【全例調査】

希少疾病に対する適応症が承認された医薬品（orphan drug）や、海外データを活用したため日本人での投与患者数が少ないまま承認された場合などでは、承認後の一定期間の間に投与されるすべての患者を登録し、調査が実施されることがある。一般的に全例調査と呼ばれるこの調査は、大規模臨床試験などでその安全性もしくは有効性が十分には確立されていないにもかかわらず、社会的な優先度を考慮して承認された新規医薬品に対し指示されることが多い。

(3) 市販後臨床試験（製造販売後臨床試験）

市販後において、比較対照群を設けて医薬品の割り付けを行い、安全性または有効性の評価を行う介入研究を実施する場合、該当する。この場合、承認前の治験と同様に good clinical practice (GCP) 省令を遵守する必要がある¹²⁾。実例としては、ビタミン K 製剤の骨折頻度減少に関する有効性評価のための大規模市販後臨床試験や、ゲフィチニブの間質性肺炎発現に関する安全性評価を目的としたコホート内ケースコントロール研究が実施されたが、抗癌剤領域以外では、市販後に膨大な費用を費やし

て介入型臨床試験を行うことに対する意義づけは重要と考えられる。ゲフィチニブのコホート内ケースコントロール研究は観察研究であるが、データの精度向上のためにあえて市販後臨床試験の枠組みを活用し実施した事例である。

4. 再評価制度

既に承認された医薬品について、現時点の医学・薬学の学問的水準から品質・有効性および安全性を見直す制度であり、定期的再評価と臨時の再評価がある（図③）。再評価は主に有効性に関する見直しであり、学術論文情報などに基づき規制当局が判断し、製薬企業に対する再評価指示により開始される。再評価申請を行った製薬企業は、再評価結果に基づき承認整理、製品回収、承認事項の一部変更承認申請、添付文書の使用上の注意の改訂などの措置を講じる。

II. 安全確保措置と安全管理情報の伝達

GVP 基準における製造販売業者の重要な業務には、医薬品の安全性を確保するために必要な情報（安全管理情報）の収集と評価に並び、以下に示すような安全確保措置の立案・実施と、医薬品を安全かつ有効に使用するための適正使用情報の伝達義務がある。特に、致命的な副作用防止に関する緊急安全性情報の配布と、厚生労働省医薬食品局安全対策課の指示（薬食安指示）による添付文書の改訂については、医療機関へ伝達した記録を規制当局へ提出することとされている。

(1) 適正使用情報の伝達のための各種資料

①添付文書 Package Insert：承認事項である効能効果および用量用法を記載した医薬品に添付される文書。Label ともいわれる。効能効果および用量用法に関する使用上の注意の内容は、規制当局による確認・指示を受ける。

以下は、添付文書を補完する資料である。

②インタビューフォーム：薬剤師向けの詳細な解説書で、医療機関における医薬品の採用時に求められる。

③医療用医薬品製品情報概要：製薬企業が独自に作成する医薬品の解説書。

④「使用上の注意」の解説書：承認された効能効果および用量用法に関して、適正使用を促すための注意事項とその根拠を解説した文書。

(2) 安全確保措置

①安全性の問題に起因する医薬品の廃棄、回収、販売の停止

②安全確保のための医療関係者への情報提供

③緊急安全性情報の配布（ドクターレター）

④添付文書（使用上の注意等）の改訂

- ・当局の指示によるもの（薬食安指示，事務連絡）
- ・企業による自主改訂

Ⅲ．安全性リスクマネジメント

2005年に発出されたICH E2E ガイドライン「医薬品安全性監視の計画について Pharmacovigilance planning」¹³⁾は、従来型の経験則に基づく安全確保対策を行うのではなく、承認申請時点までに得られた種々の安全性に関する非臨床および臨床データに対し、あらかじめ総合的な評価を行い、特定されたリスク情報に基づき市販後の安全性監視および伝達，ならびに安全確保措置の実施と見直しの計画を安全性リスクマネジメントプランとして取りまとめることを規定した，科学的な安全確保対策の立案と実施を目的とした国際間で統一した標準化ガイドラインである。

リスクマネジメントプランは，各種安全性情報の評価を行いその医薬品のリスクを特定する安全性検討事項のセクションと，これら特定されたリスクに対しどのような対策を講じるかを述べる安全性監視計画のセクションからなる。EUと米国では本ガイドライン発行と同年に，特に重要な安全性の問題に関わる対策の立案と実施に関するリスク最小化計画立案の指針となるガイダンスが発行され^{14) 15)}，これを含めたリスクマネジメントプランが各種医薬品に対し策定され，実際に機能している。しかし本邦においては，リスクマネジメントプランは，GSPS 省令で定める製造販売後調査等基本計画書に含まれるものとされ，またリスク最小化計画に関するガイドラインは存在しない。ICH E2E ガイドラインが示す安全性リスクマネジメントプランは，市販後調査のみならず，安全性リスク情報の収集と評価，およびその伝達，また安全性確保のための対応とその評価まで含む，安全性に関わる対策の包括的な計画であるため，製造販売後調査等基本計画書の範疇を大きく超えるものと考えられる。本邦ではリスクマネジメントプランの導入は進んでおらず，今後の本格導入に向けた監督官庁の指導と製薬企業の努力が望まれる。

参考文献

- 1) Rogers AS : Drug Intelligence and Clinical Pharmacy 21, 915-920, 1987.
- 2) Juni P, et al : Lancet 364, 2021-2029, 2004.
- 3) 厚生労働省令第 135 号，医薬品，医薬部外品，化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令，2004.
- 4) 厚生労働省令第 171 号，医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令（平成 16 年 12 月 20 日），2004.
- 5) 薬食発第 0706002 号，医療機関等からの医薬品又は医療機器についての副作用，感染症及び不具合報告の実施要領の改訂について（平成 17 年 7 月 6 日），2005.
- 6) 医薬発第 0515008 号，生物由来製品に関する感染症定期報告制度について（平成 15 年 5 月 15 日），