

る という条件を満たす場合、医薬品やワクチン製剤の使用を緊急許可することのできる制度 (Emergency Use Authorization : EUA) を制定した。EUA は、非常事態宣言の終結までの期限付きの許可ではあるが、1年単位の更新もありうる。ただし、使用条件として、医療従事者や受療者が緊急時の使用であることや既知の便益とリスクの可能性、代替治療の有無を理解し、受療にあたり個人の選択自由があることが明記されている。また、適切に有害事象のモニタリングと記録、報告を行うことも義務づけられている。

さらに、生命に重篤な危機のある致死的な化学物質、生物物質、放射線物質、核物質の治療方法が必要な際に、既存治療に比して意味のある便益の提供ができるとの判断のもと、万が一臨床試験が不可能あるいは非倫理的な場合には、動物実験のデータによって緊急に薬剤の使用許可を与えるという制度 (animal rule) が制定されている。この場合には、動物実験の有効性のデータが科学的に適切であり、FDA の規制による有効性の評価が困難であることが条件とされ、人のデータとして、薬物動態 (PK) や免疫原性、使用する人口における安全性 (子供、妊婦などの考慮) は必要とされている。

また、2005年11月には「インフルエンザ汎流行国家戦略」とよばれる計画を発表し、H5N1 新型インフルエンザのパンデミックについては国家安全保障の枠でとらえて様々な対策を講じている。その中で、保健福祉省は製薬企業と H5N1 新型インフルエンザワクチンの製造委託契約を締結し、製造設備建設への補助金を拠出した。さらに特筆すべきことに、2007年1月には製造物責任免責法を発出し、H5N1 新型インフルエンザに対するワクチン製造企業に製造物責任訴訟が提起された場合、責任を免除する措置も講じた。なお、パンデック時のワクチンの国民への安定供給に対しては、米国は欧州諸国と同様、ワクチン製造企業との間に事前購入契約を締結し、一定の枠を確保している。

以上のように、米国の感染症対策、ワクチン行政は、パンデミック感染症や病原体に対する健康保障にも施策がなされているのである。

1.6 おわりに

感染症ワクチンの研究開発と適正使用は、国民の健康を維持し社会を健全に機能させるために重要なことはいままでもない。ところが、海外諸国での出願のみならず、日本国内でのワクチンの特許も、外資系企業や米国 DHHS からの出願で占められているのが現状である。すなわち、わが国におけるワクチンの研究開発の低調さが問題となっている。近年世界 100 カ国以上で承認されている子宮頸癌予防を目的としたヒトパピローマウイルスも、日本では未だ承認に至っていない。これは日本の臨床試験環境もさることながら、疫学調査、データベースが十分とはいえない健康行政のあり方も関連しているといえよう。今後は、米国での例も参考にして、わが国に

において、国家の健康保障としてしっかりとワクチンを研究開発し、また同時に疫学的根拠データの収集も怠りなく実施していくべきである。国民への十分な啓発や理解促進などによって適正使用を推進し、さらに、新型インフルエンザなどのパンデミック感染症への脅威にも対応できるような行政施策が強く望まれるところである。

文 献

- 1) 川上浩司, 再生医療, 5, 127 (2006)
- 2) 川上浩司, Pharmstage, 7, 42 (2008)
- 3) Guidance for industry: clinical data needed to support the licensure of trivalent inactivated influenza vaccines, FDA (2007)
- 4) Guidance for industry: clinical data needed to support the licensure of pandemic influenza vaccines, FDA (2007)
- 5) Draft guidance for industry: characterization and qualification of cell substrates and other biological starting materials used in the production of viral vaccines for the prevention and treatment of infectious diseases, FDA (2006)
- 6) Hinman A.R. *et al.*, *J. Public Health Management Practice*, 13, 553 (2007)

1. アカデミアにおける医薬品開発の戦略

川上 浩司

医薬品の開発にあたっては、製造にかかる GMP、非臨床試験にかかる GLP、そして GCP 上での臨床試験の実施を理解し、また開発の主体をどのようにするかという戦略も必要となる。

Key words

good manufacturing practice (GMP), good laboratory practice (GLP), good clinical practice (GCP), 医薬品規制調和国際会議 (ICH), chemistry, manufacturing, and control (CMC), Investigational New Drug (IND) 制度, 医薬品医療機器総合機構 (PMDA)

I. 医薬品開発の仕組み

医薬品開発にかかる安全性や有効性の確立と評価は、前臨床研究、非臨床試験、臨床試験といった研究開発段階、さらに承認、市販（製造販売承認）後の臨床試験や安全性監視を通じて行われている。

市販前の医薬品の開発のためには、製造や物理化学的性状（規格）の設定にかかる good manufacturing practice (GMP)、主として動物における安全性や有効性の評価（非臨床試験という）にかかる good laboratory practice (GLP)、そして人体を対象とした臨床研究を実施するうえでの科学的・倫理的妥当性を担保するための good clinical practice (GCP) といった国際標準の規制が存在している（図①）。イメージとしては、医薬品開発においては、GMP に則って試験物を準備し、GLP に則って非臨床試験を実施し、それらのデータをもとに臨床試験の計画（プロトコル）を作成し、行政当局の判断（臨床試験の認可）の後 GCP に則って臨床試験を実施する、という流れである。GMP はその認定を受けた製造機関のみで可能であり、また GLP もその認定を受けた動物実験施設などでのみ実施が可能である。現状では、国内の大学など研究機関（アカデミア）において GMP や GLP の認定を受けている施設はない。

臨床試験は古典的には、試験物の安全性と認容性、動態を評価するためのフェーズ 1 試験、安全性と有効性のプロファイルを評価するためのフェーズ 2 試験、複数の施

図④ 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重点を置くという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で製造するということは無理であっても、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

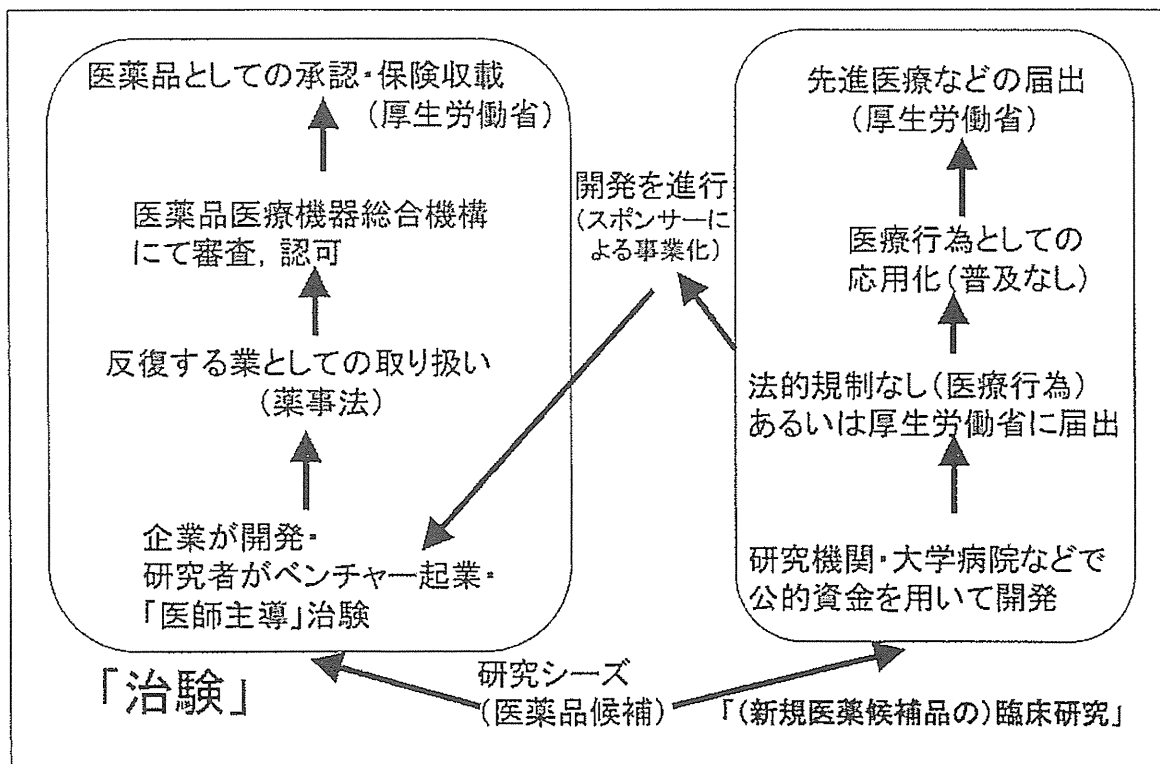
そもそも臨床研究とは、人体あるいは人体から得られた検体などを対象として実施される研究の総称である。ヘルシンキ宣言に則って実施されるものであるが、主に医薬品や医療機器による介入を伴う介入研究と、あるがままの医療行為を対象とする観察研究とに分けられる。このうち、未承認の医薬品や医療機器を用いてその安全性や有効性の評価を行う場合、被験者の安全の保護という観点から、米国においてはFDAが医薬品行政の拠り所とするInvestigational New Drug (IND) 制度、医療機器許認可にかかるInvestigational Device Exemptions (IDE) 制度で、未承認の医薬品あ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（の最初の 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 日間は 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 審査官との間には、申請者のセキュリティが万全かどうかかわ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 申請をする数カ月前に、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。

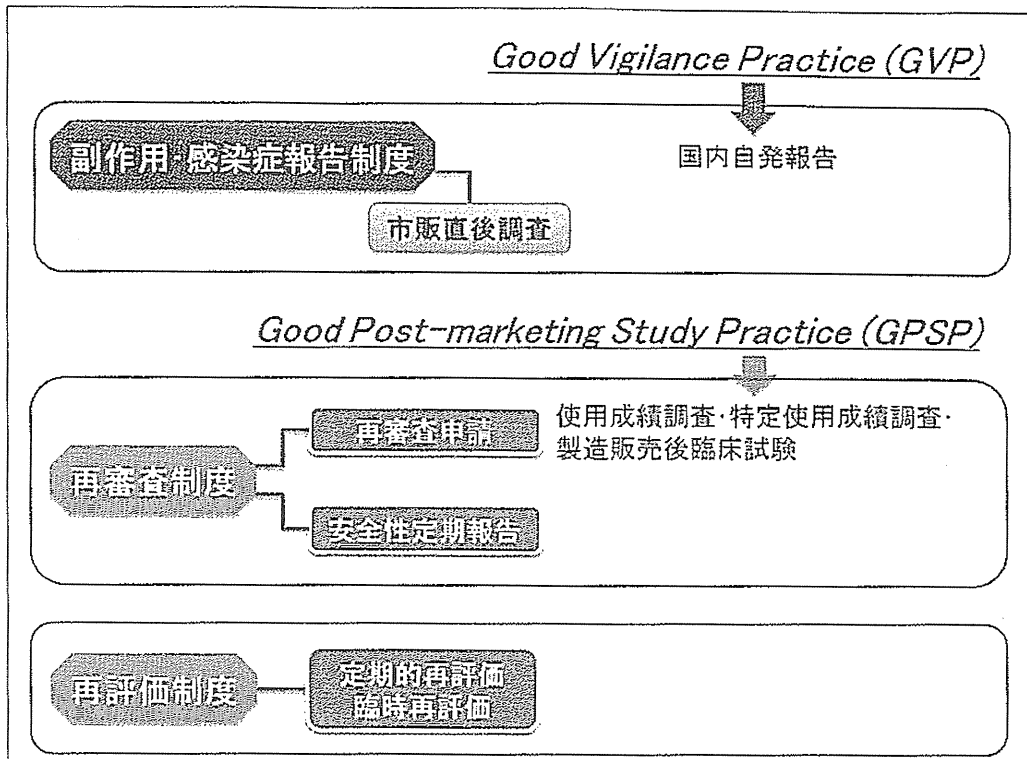
I. Post-Marketing Surveillance 制度

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。

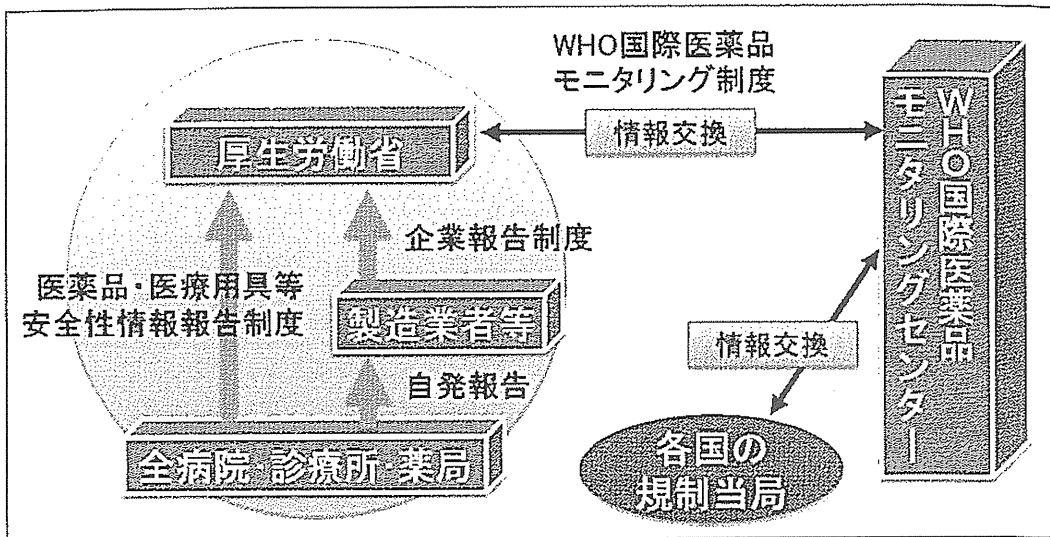
(1) 企業報告制度

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。

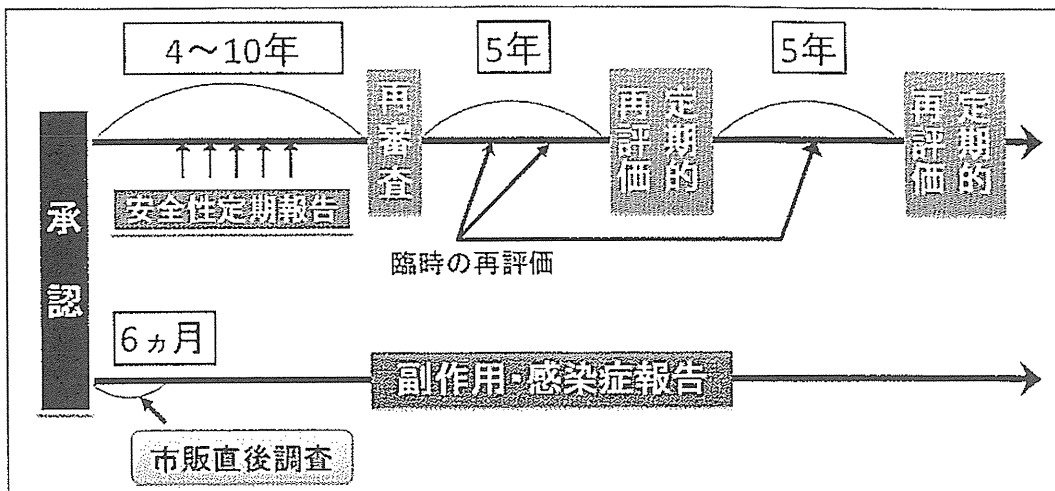
(3) WHO 国際医薬品モニタリング制度

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 ヶ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・調査票記入ではなく、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、承認時までに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。