



# 医薬品や医療機器の審査や安全対策に レギュラトリーサイエンスを 如何に活かすか

土 井 脩

(一般財団法人 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団)

( Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science Society of Japan )

研修用教材としてまとめたものであり、公式見解などをまとめたものではありません。理解を助けるため、説明の簡略化、現象の単純化などを行っています。記録を目的としたものではありません

(2012. 02. 01 薬事エキスパート研修会特別コース 第20講)

# レギュラトリーサイエンスとは

厚生白書(平成2年版)(1990年)より

- ・ レギュラトリーサイエンスとは、**科学と人間との調和を図る科学**、言わば**人間の立場に立った科学技術のコンダクターとしての役割を持つ科学**である。
- ・ レギュラトリーサイエンスの内容をもっとも的確に表そうとすれば、「**有効性と安全性の評価科学**」となる。国民の健康を守るためには、空気、水、食品、医療機器、医薬品、化粧品、家庭用品、農薬、その他多くの化学物質等について、有効性と安全性についての判断が必要である。
- ・ 判断のための評価科学は、広範な基礎科学の知識を必要とするだけでなく、新しい方法論の開発も必要である。
- ・ 例えば、医薬品の生体利用性や生物学的同等性の評価、新開発食品の安全性評価、化学物質の発がん性や非可逆的毒性を短期間で評価する方法、動物実験に替わる試験方法、有害性の定量的評価など、極めて多くの問題が評価科学独特の、しかも緊急の必要性を持っている。

審査における

レギュラトリーサイエンス

# 医薬品や医療機器の承認審査①

- **有効性・安全性評価と医療のニーズのアンバランス**
  - 完璧を要求する承認審査と新薬等を待ち望む医療現場
  - 承認審査は医療のニーズと無関係でもいいのか
- **外国で使える医薬品が日本では使えない**
  - 外国での使用経験とわが国での承認審査
  - 外国臨床データの受け入れと人種差・民族差への拘り
  - 人種差・民族差は個体差を超えるか
- **子供に使える薬がない**
  - 小児薬を求める医療現場と臨床開発の困難さ
  - カルテ開示を目前に控えた医療現場の悩み

## 医薬品や医療機器の承認審査②

- **なかなか理解されないQOL改善薬や予防薬の重要性**
  - 命にかかわる疾病治療薬だけが重要な薬か
  - バイアグラ、経口避妊薬、モルヒネ
- **いつまでたっても承認されない先端技術を応用した医療機器**
  - 既存の汎用技術等との比較による承認審査の限界
  - 先端技術開発促進と承認審査のアンバランス
- **外国に逃げる医薬品や医療機器の研究開発や生産**
  - 時間がかかる国内での臨床開発・承認審査
  - わが国独特の資料要求による開発の停滞・断念
  - バランスの取れた規制の重要性

# わが国を取り巻く医薬品にかかる問題点

- ・ 世界的に新薬開発に必要な時間と費用が年々増大
- ・ 世界の医薬品市場における日本市場の割合が大幅に低下
- ・ わが国の医薬品市場の停滞
- ・ 薬事法改正による生産委託等の拡大
- ・ わが国における先端技術応用製品の製品化の大幅遅れ
- ・ わが国における先端的技術等に対する指針等の整備の遅れ
- ・ 審査や治験相談体制等の量的・質的な対応・整備の遅れ
- ・ わが国独特の定性的な安全性評価
- ・ 海外で開発、生産を行う日本企業が増加
- ・ 日本を除くアジアで開発を先行させる欧米企業が増加

→ 治験の空洞化、開発の空洞化、生産の空洞化、  
医薬品産業の空洞化、ドラッグラグの顕在化  
発展途上国型審査・安全対策への移行

# 新薬開発・審査における我が国の選択肢

- 欧米やアジアでの開発が先行し、遅れて日本人のデータを追加……欧米での審査・販売が先行し、日本は遅れて審査**(発展途上国型)**
  - 一 開発や審査のリスクは、欧米が分担、日本のリスクは少ない
- グローバル開発に日本も参加……欧米と同時開発、同時審査、同時販売**(先進国型)**
  - 一 日本は三極の一つとしてリスクを分担

## 発展途上国型から先進国型開発・審査への転換

- 2－5年遅れの開発・審査から脱却するには
  - 日本人データへの拘りを捨ててグローバル開発推進への政策転換
  - 欧米承認済み製品の審査の簡略化
  - 承認条件等の活用による日本人特性の検証
- アジア諸国との開発・審査における連携の強化
- **開発と市販後を一貫したものとしてとらえる日本型審査の確立**
- 三極の一つとして世界のリスクを分担する姿勢の明確化

# 「空洞化」がもたらすもの

- **治験の空洞化**

- ・・・・治験インセンティブの低下、医療研究の衰退、新薬導入の遅延、新薬開発の遅延、国際的な地位の低下

- **開発の空洞化**

- ・・・・基礎的・応用的研究の衰退、研究者層の弱体化、医薬品産業の衰退、国際的地位の低下

- **審査の空洞化**

- ・・・・審査インセンティブの低下、新薬導入の遅延、医療進歩の遅延、国際的な地位の低下

- **製造の空洞化**

- ・・・・高度な製造技術の海外流出、製剤・製造技術開発の衰退

# 適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて

(平成11年2月 研究開発振興課長・審査管理課長通知(二課長通知))

## (通知の内容)

- 承認外の効能効果・用法用量(適応外使用)については、薬事法上の承認を受けるべきであること
- 適応外使用に係る効能効果等が医学薬学上公知である場合、公知のデータを元に承認の可否の判断が可能であること

## (提出資料に基づく公知の判断)

- ① 外国(欧米)において承認＋医療における相当の使用実績  
＋外国の承認申請資料
  - ② 外国(欧米)において承認＋医療における相当の使用実績  
＋国際的に信頼できる学術雑誌に論文掲載
  - ③ 公的な研究事業の委託研究により実施されるなどの信頼し得る臨床試験成績
- 承認申請に際しての治験データ等が不要となる場合がある

# 開発段階で得られる有効性 / 安全性の知見は限定的 (治験の限界)

- 患者集団 — 年齢構成、性別、併用薬、合併症等に制限
- 患者数 — 限られた人数
- 投与期間 — 限られた期間
- エンドポイント — サロゲート(代替)エンドポイントの場合、  
トウルー(真の)エンドポイントへの効果は分からない
- 副作用 — 頻度の低い副作用は検出できない
  - 併用による副作用は検出できない
  - 個人差による副作用の違いは予測できない
- 医師 — 治験薬に精通している
- 医療機関 — 副作用が起きても対応可能

## 審査段階で評価できる有効性 / 安全性は限定的 (仮免状態で世に出る)

- 限られた患者集団、限られた患者数、限られた投与期間のデータのみで評価
- サロゲート(代替)エンドポイントで評価した場合、トゥルー(真の)エンドポイントにも有効であるかどうかは不明
- 個人差要因による有効性 / 安全性の違い等は予測できない
- 頻度の低い副作用、併用による副作用、個人差要因による副作用の違い等は予測できない
- 新薬に精通していない医師が使用する危険性を排除できない
- 医療の現場において、適正に使用されない可能性を排除できない

⇒ 承認条件により担保できるものは一部担保している

## 市販直後から医療の場での継続的かつ嚴重な管理が必須 (仮免状態は続く)

- 新薬は市販直後がもっとも危険(市販直後調査制度)
  - 開発時には想定されなかった患者に使用される
  - 開発時には想定されなかった疾病に使われる
  - 薬に精通していない医師が使う
  - 添付文書が読まれない
  - 救命措置が遅れる / 取られない
  - 承認時には存在しなかった新薬と併用される
- ⇒ 薬が存在する限り、継続的かつ嚴重に管理することが必須
- ⇒ 「〇〇が悪いから事故が起こった」では済まされない
- ⇒ 過去の多くの副作用事故事例が継続的な情報収集 / 評価 / 提供の重要さを教えている

# 条件付承認の薬事法上の規定

(2002年改正後の薬事法 : 2005年4月から施行)

- 承認には条件または期間を付し、また、これを変更することが出来る
- 承認の条件または期間は、保健衛生上の危害の発生を防止するため必要な最小限度のものに限る
- 条件や期間は承認を受ける者に対し不当な義務を課すものであってはならない
- 条件を守らない場合には承認の取り消し、一部変更などを命ずることが出来る

# 条件付承認

- 承認後一定期間または一定数に達するまで医薬品を使用した患者のすべての情報の収集を義務付け（全例調査）
- 承認後追加的な臨床試験の実施を義務付け（市販後臨床試験）
- 承認後一定期間、医薬品を使用できる医療機関または医師を限定（使用限定）

# 条件付承認に期待される効果

## (安全性の向上)

- ・ 長期投与における安全性の確認や副作用発生率の把握
- ・ 小児などの特殊な患者群における安全性の確認
- ・ 対象患者数の増加による稀な副作用の確認

## (有効性の向上)

- ・ 長期投与による真のエンドポイントに対する有効性の確認
- ・ 小児などの特殊な患者群に対する有効性の確認

## (開発期間の短縮)

- ・ 開発段階で行うべき臨床試験などの一部を承認後に実施
- ・ 小児効能などを承認後に追加的に開発
- ・ 稀な副作用の発見のための大規模な治験を承認後の市販後調査で代替
- ・ 長期投与時における副作用の発見のための長期投与治験を市販後調査で代替

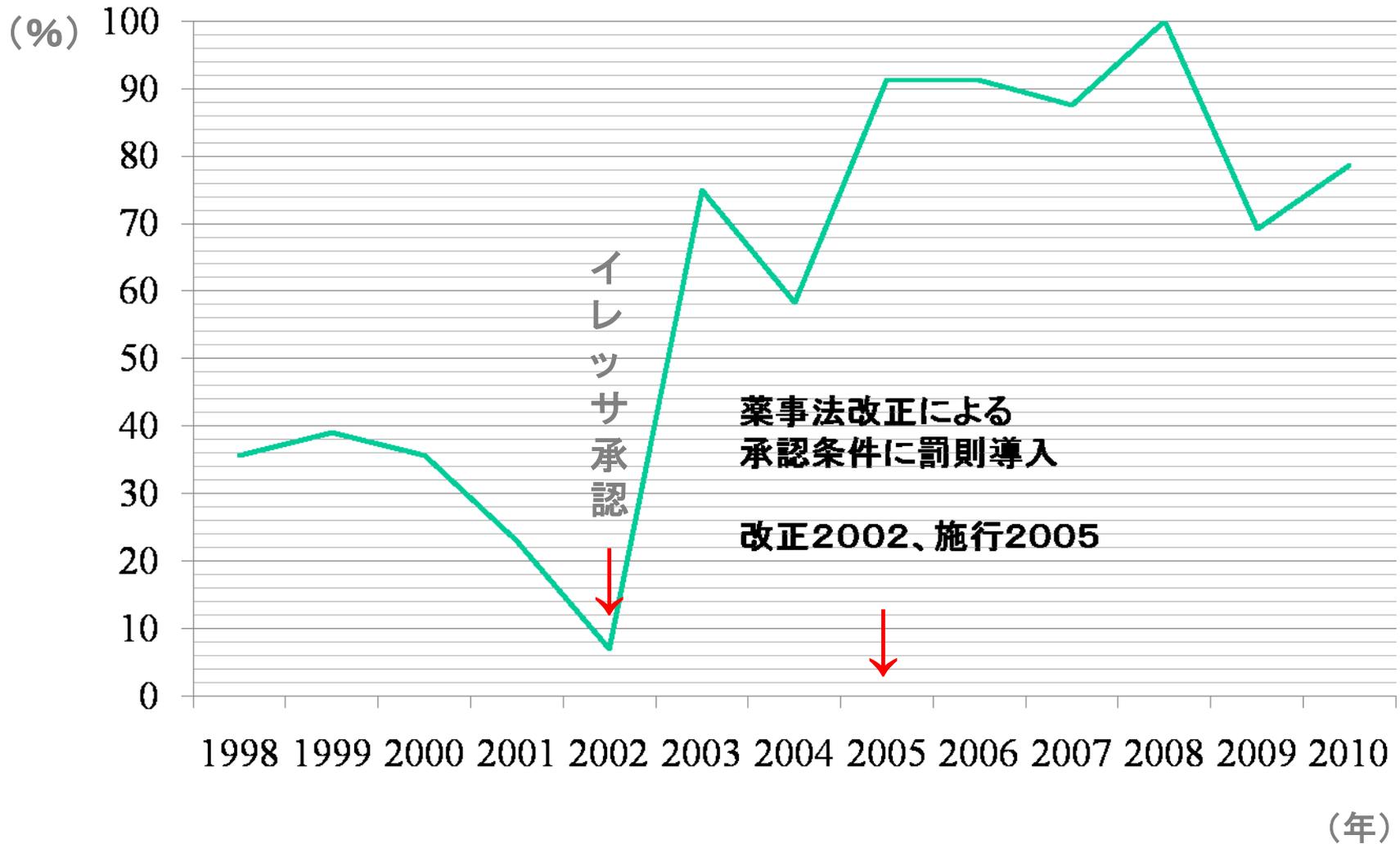
## (その他の効果)

- ・ 承認後厳格な管理下でを使用することによる市販直後の不適正な使用の防止

## 新薬条件付き承認における全例調査の割合の推移(仮集計)

承認(年)	承認件数	承認条件付	全例調査付	全例調査の割合(%)
1998	32	14	5	35.7
1999	61	23	9	39.1
2000	66	14	5	35.7
2001	38	13	3	23.1
2002	39	14	1	7.1
2003	28	12	9	75.0
2004	27	12	7	58.3
2005	31	12	11	91.7
2006	53	12	11	91.7
2007	58	16	14	87.5
2008	54	24	24	100.0
2009	54	13	9	69.2
2010.7まで	48	14	11	78.6

# 新薬承認条件における全例調査の割合の推移(仮集計)



## 開発・審査において如何に国際的な役割りを果たすべきか

- **ドラッグラグの解消は最終目標ではない**
- **わが国に再び新薬開発を呼び戻すためには？**
- **欧米は新薬開発の困り込みに必死で知恵を絞っているが、日本は遅れていないか？**
- **「欧米並み」ではなくて、「欧米を超える」研究開発環境作りが必要**
- **精神論ではなく実質的な改善策が今こそ必要**
- **研究開発推進に配慮した審査・安全体制が必要**
- **将来医薬品産業がわが国の基幹産業の一つになれるか？ 成功のカギは何か？**

# 我が国の審査改善から得られるもの

1. 病に苦しむ患者への世界最新の医薬品の提供が可能となり、国民の満足度が高まる
2. 欧米レベルの治療が可能となり、医療関係者の満足度が高まる
3. 先端的な医薬品のグローバル開発がわが国でも可能となり、開発関係者(製薬企業・医師等)の開発へのインセンティブが高まる
4. 先端的な技術の製品化が可能となり、開発関係者(研究者・製薬企業・医師等)の研究・開発へのインセンティブが高まる
5. 後進国型審査から先進国型審査への切り替えにより、審査担当者の審査へのインセンティブが高まる
6. 研究や開発が活性化することにより、医薬品産業発展へのインセンティブが高まる
7. 世界最速の審査が可能となることにより、欧米の製薬企業の日本における新薬開発再評価の機運が高まる

# 審査改善への7つの処方せん

1. 本省とPMDAとの連携の強化
2. 本省からPMDAへの出向者の役割の明確化
3. PMDA職員に対する本省における行政研修の実施
4. 医療の実態を熟知している審査担当者の充実強化
5. PMDAにおける医療や患者のニーズなどへの配慮の強化
6. PMDA職員の企業を含む外部関係者と協議する場の充実強化
7. PMDA職員に対する教育と、将来へのキャリアパスのための学位取得などの機会の付与

安全対策における

レギュラトリーサイエンス

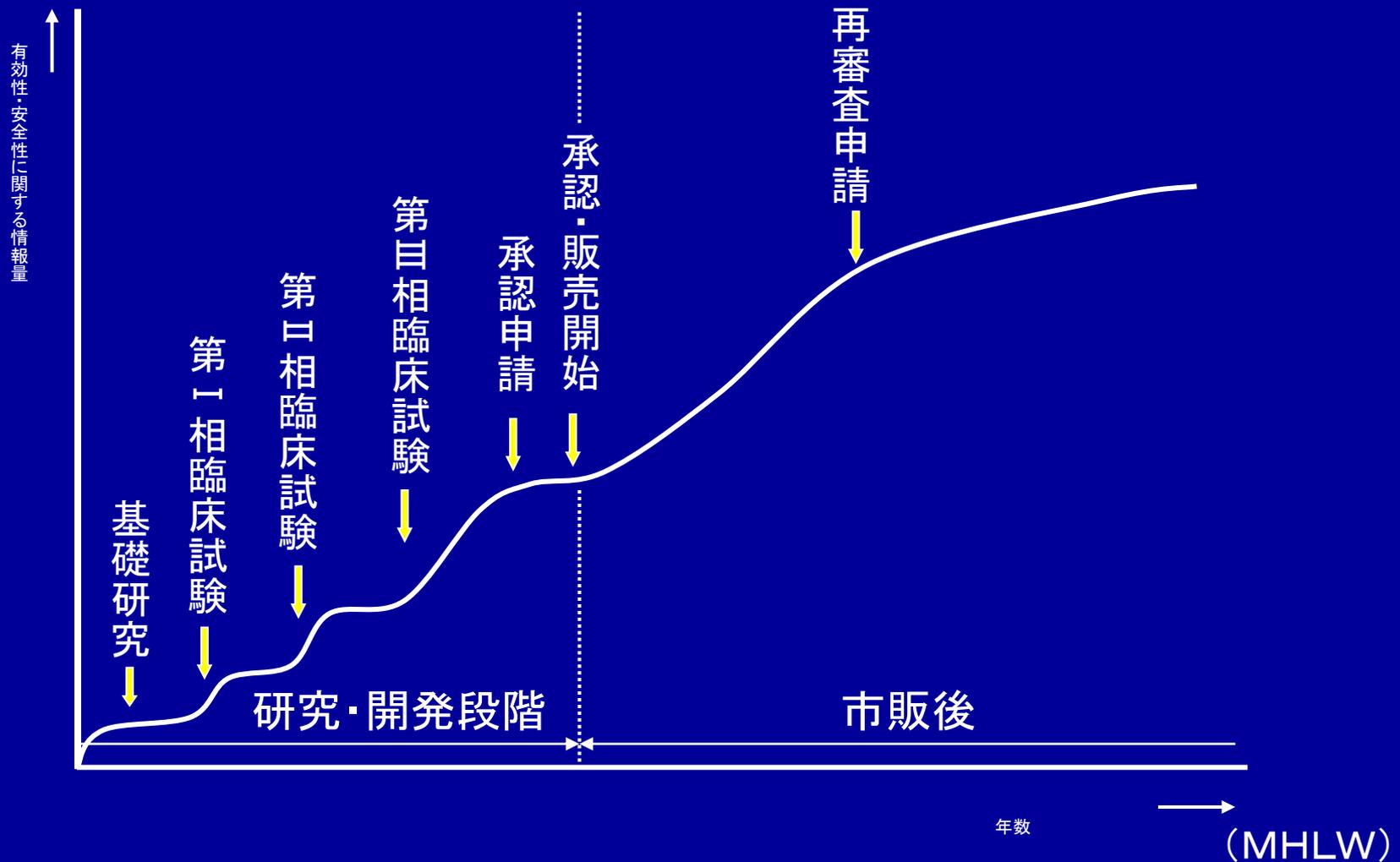
# 医薬品や医療機器の安全対策

- **十分な情報を得てからの対応と迅速な対応のバランス**
  - ソリブジン事件とその後の対応
- **外国の情報とわが国の対応のバランス**
  - トログリタゾン販売中止と米国での対応
  - セリバスタチン販売中止と欧米での対応
- **副作用ですぐに販売中止になる可能性の大きい効き目の強い新薬**
  - 新薬承認審査と市販後の安全対策
  - 不適正使用と新薬、ソリブジン、トログリタゾン、イレッサ
- **重篤な副作用から患者さんの命を守る**
  - 患者さんは薬や副作用の素人か
  - 既知で重篤な副作用から患者さんの命を守る
  - 患者さん参加の安全対策の構築を
  - 患者さんを重篤な副作用の第一発見者に

# 医薬品は開発から市販後まで継続的な フォローが必須である

- 開発段階で得られる有効性 / 安全性の知見は限定的である(治験の限界)
- 審査段階で評価できる有効性 / 安全性は限定的である(仮免状態で世に出る)
- 市販直後から医療の場での継続的かつ嚴重な管理が必須である(仮免状態は続く)
- 市販後に得られる有効性 / 安全性に関する知見の蓄積により有用性が高まる(薬は使われながら育つ)
- 過去の医薬品による健康被害事例が開発から市販後までの継続的なフォローの重要性を教えている(温故知新 / 賢者は歴史に学び、愚者は経験に学ぶ)
- 医薬品は単なる消費財ではない / 情報こそが命(完璧な情報のない薬は薬ではない)

# 医薬品のライフサイクルと 有効性・安全性に関する情報量の変化



市販後に得られる有効性 / 安全性に関する知見の  
蓄積により薬の有用性は高まる  
(薬は使われながら育つ)

- 医薬品を長期間投与した場合の効果を調べるための試験の実施(薬剤疫学的試験)
  - 実際の医療の場で使用した場合の臨床成績の収集と解析
  - 小児や老人等のいわゆる特殊な患者群に投与した場合の成績の収集と解析
  - PGx手法等を用いた、レスポンドー / ノンレスポンドー解析
  - 他剤と併用した場合の効果や副作用
  - 欧米における副作用情報の収集と解析
  - 内外の臨床研究成績の収集と解析
- ⇒ 解析結果等は医療関係者に迅速に提供し、適正使用を推進
- ⇒ 薬価は下がり、薬の価値は上がる
- ⇒ 継続的に続けることが必須

## 市販直後から医療の場での継続的かつ嚴重な管理が必須 (仮免状態は続く)

- 新薬は市販直後がもっとも危険(市販直後調査制度)
- 開発時には想定されなかった患者に使用される
- 開発時には想定されなかった疾病に使われる
- 薬に精通していない医師が使う
- 添付文書が読まれない
- 救命措置が遅れる / 取られない
- 承認時には存在しなかった新薬と併用される

⇒ 薬が存在する限り、継続的かつ嚴重に管理することが必須

⇒ 「〇〇が悪いから事故が起こった」では済まされない

⇒ 過去の多くの副作用事故事例が継続的な情報収集 / 評価 / 提供の重要さを教えている

**医薬品は単なる消費財ではない / 情報こそが命**  
**(完璧な情報のない薬は薬ではない)**

**医薬品は一般消費財とは異なる**

- 外観からだけでは、品質 / 使い方 / 用途 / 効果 / 危険性が分からない
- 外観からだけでは、商品の価値がわからない(錠剤 / カプセルなどは、安い原価で、簡単に製造できそうに見える、開発の苦労は外からは見えない)
- 使い方を間違えば、大きな危害を生じる
- 使い方が正しくても、人により重篤な副作用等が起きる
- 使い方が正しくても、併用などにより予想外の副作用が起きる
- 使用の現場からの情報がフィードバックされることにより、商品の価値(有用性 / 安全性)が高まる

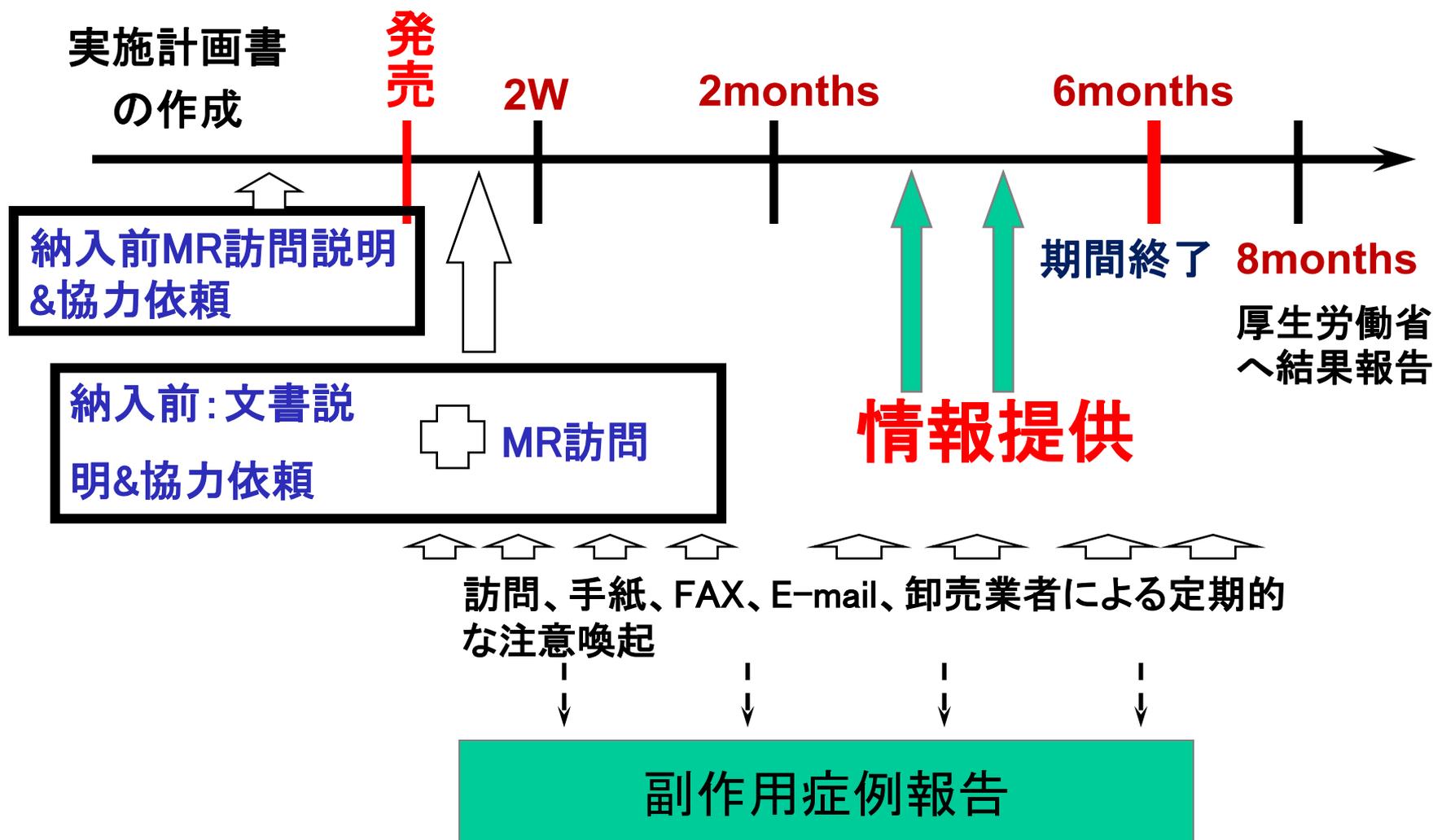
# 新薬市販後の安全対策上の問題点

- ・ 市販後医薬品は治験段階とは異なる医療環境で使用される
  - 医師は新薬を熟知していない可能性
  - 患者の背景は多様・・・併用薬、合併症、年齢、性別、特殊な患者群
  - 使用患者数は短期間に増大
- ・ 市販後短期間で治験段階では予想されなかった重篤な副作用が発生する可能性
- ・ 未知/既知で重篤な副作用等により新薬が医療の場から回収、販売中止される可能性

# 市販直後調査制度

- 2001年10月1日より施行
- 新薬納入2週間前に医療機関に対して新薬の適正使用に必要な情報を確実に提供
  - ― 対象は新薬
  - ― MRが医療機関を訪問して必要な情報を確実に提供
- 医療機関に対し重篤な副作用が発生した場合の迅速な報告を要請
  - ― MRが医療機関を訪問して迅速な副作用報告を要請
- 納入後6カ月間は医療機関に対して繰り返し適正使用と副作用報告を要請
  - ― MRが医療機関を定期的に訪問するなどにより要請
- 医療機関内での適正使用のための情報伝達、製薬企業行う重篤な副作用情報収集への医療機関の協力は基本的には医療機関の義務(薬事法)

# 市販直後調査の流れ



## 新薬市販直後の安全対策の不備が招くもの ①

- 既知の副作用により多数の患者さんの命が奪われる
- 未知の副作用情報の収集が遅れる
  
- 新薬への不信感の増大、新薬の命が絶たれる
- 企業に対する信用の失墜
- 医薬品の審査・安全対策に対する信頼性の低下
- 医薬品行政に対する信頼性の失墜

## 新薬市販直後の安全対策の不備が招くもの ②

- 有効性よりは安全性重視の審査への移行
- より厳しい審査条件への移行
- 欧米で評価が固まった医薬品のみ承認への移行
- わが国発の画期的医薬品などの開発や承認の回避
  
- わが国の患者さんは最先端の医薬品などの恩恵をこうむることが出来ない

## 科学的な安全対策を目指して

- **安全対策においても、審査と同様な科学的データにも基づいて因果関係等の判定を行う**
- 日頃から、ベースライン情報、バックグラウンド情報等の収集を心がける
- 総合機構との議論に耐えるだけの開発部門と連携した社内体制を確立し、日頃から科学的な安全対策を目指して理論武装する
- 真に評価された情報のみを医療関係者に提供し、その徹底を図る
- **定性的ではなく、できる限り定量的な評価・情報の提供を目指す**
- 国際的な評価に耐えるだけの安全性評価を目指す
- 医薬品副作用被害の過去の教訓・歴史を業務に生かす

# 安全対策改善への7つの処方せん

1. 本省とPMDAとの**役割分担**の明確化
2. **第三者機関**への重要情報の迅速かつ正確な情報伝達体制の確立
3. 従来の**職人的な安全性評価**から**科学的評価**への転換
4. PMDA内における**審査部門と安全対策部門の連携強化**
5. PMDAが主体となった**拠点医療機関ネットワーク**の確立
6. PMDAが主体となった**薬剤疫学的データ**の収集と評価・研究体制の確立
7. PMDAに**安全対策の学術的研究拠点**の確立

## 世界同時申請・同時承認が市販後安全対策を変える

1. **規制当局**は、市販後の安全性を確保し、未知の副作用等を早期に発見するために、承認時に、より厳重な承認条件や市販後調査等を製薬企業に義務付けることが必要
2. **製薬企業**は、医療機関への適正使用のための情報の徹底、市販後の安全性監視、副作用情報の迅速な収集・評価、規制当局への迅速な報告等を行うことが必要
3. **医療機関**は、製薬企業等から提供された情報に基づき、市販直後の注意深い適正な使用や副作用の迅速な報告することが必要
4. **規制当局**は、企業等から報告された副作用情報等について、適正に使用されているか、副作用の発生状況・措置状況、追加措置の必要性等を迅速かつ的確に判断して、必要な措置を講じることが必要

# 今後の市販後安全対策の方向

## 1. 審査部門と安全部門の連携強化

- ・ 市販後部門の職員が治験・審査・市販後を一貫してリスクマネジメントする体制

## 2. 市販直後の安全対策の強化

- ・ 市販後安全監視計画によるリスク早期発見
- ・ 副作用症例評価の充実
- ・ 未知の副作用や予測外の頻度で発生した重篤な副作用について、世界同時に安全対策措置の検討が必要
- ・ 医療機関・国民に対する安全性情報の充実

## 3. 分析・評価機能の強化

- ・ データマイニング手法の導入
- ・ 拠点医療機関ネットワークによる情報収集

## 4. 欧米、アジア規制当局との情報交換

FDA / EC・EMA / MHLW・PMDAの守秘義務協定を活用

## 市販後に新薬を大切に患者さんのために生かすには

- 適正使用のための情報の徹底を最優先し、市販直後に営業優先で売り急がない
- 適正使用に不安のある医師や医療機関には売らない
- 市販直後調査制度(適正使用の徹底)を軽んじない
- 市販後全例調査、市販後調査等を義務としてではなく、前向きに利用する
- 形式的ではなく効果の上がる情報提供を目指す
- **患者さんを味方に取り入れた安全対策を考える**
- 副作用報告は冷静かつ科学的に解析し、真の原因を探索し、迅速に対応する
- 日頃から、ベースライン情報、バックグラウンド情報の収集を心がける
- PMDAとの議論に耐えるだけの開発部門と連携した社内体制を確立し、理論武装する
- 必要に応じてPMDAの相談制度、苦情処理制度を利用し、守りではなく、攻めの安全対策を目指す
- 常に法令遵守、患者さんの利益を最優先する姿勢を社内に徹底する

# 情報提供の効果の測定

- ・ 薬を使用する医療従事者すべてに情報が提供されているか？
- ・ 提供した情報が、臨床現場のニーズを満たしているか？
- ・ 提供した情報について医師が満足し、適正使用につながっているか？
- ・ 既知の副作用の発現件数が下がっているか？
- ・ 重篤な副作用が回避できているか？