

ICH と市販後安全対策

新薬の安全性を研究開発の段階で完全に調べ尽くすことは不可能であり、市販後の実際の医療現場（リアルワールド）において未知の副作用等の発生をいかに迅速かつ的確に把握し、安全対策に活かしていくかがもっとも重要な点である。その意味でも、わが国の市販後調査制度（「薬事温故知新」15：2011年8月号参照）は、国際的にもその成果に大きな関心が寄せられている。

■ FDA はユーザーフィー導入後、審査期間を短縮

1990年代において、米国では市販後の安全対策は審査体制に比べると圧倒的に弱く、どうしても開発・審査段階だけの情報で新薬のリスクマネジメントを行う傾向が強かった。そのため、開発段階で大量の第Ⅲ相臨床試験データを要求し、それが結果的に開発期間の長期化と開発経費の高騰を招き、安い費用で大量のデータを集めやすい発展途上国に治験が逃げ出す一因となっていた。

その原因の一つは、1990年代初めの新薬承認審査の大幅な遅れである。米国議会でも問題となり、米国で開発された新薬が、日本や欧州で米国より早く承認され、米国の患者が新薬の恩恵にあずかれないのはおかしいと指摘された。当時、米国における総審査期間は約36か月、日本と欧州の主要国では30か月程度であった。当時はまだ欧州にはEMA（現EMA）は設立されていなかった。

これを受けて米国では、承認審査に係るガイドラインなどの国際的なハーモナイゼーション推進と新薬審査の迅速化がFDAに強く求められた。そして、1992年にはユーザーフィー法が施行され、新薬承認申請のための高額な手数料が導入された。これをもとにして、FDAは大量の審査官などを増員し、承認審査期間の大幅短縮を達成し、1990

年代の終わり頃には、総審査期間の中央値を12か月程度にまで短縮した。

ユーザーフィーの導入に関しては新薬医薬品業界の意見は割れ、それまで新薬企業の集まりであったPMA（米国製薬工業協会）から現在のPhRMA（米国研究製薬工業協会）が抜け出して新たな団体となり、ユーザーフィーの導入に賛成し、その代わりに、達成目標として、承認審査期間の短縮や各種相談などのサービス改善を要求している。

■ COX-2 阻害剤の副作用事件を契機に安全対策強化へ

ユーザーフィーの導入に際しては、その資金は承認審査の迅速化の目的にだけ利用することができ、市販後の安全対策などには一切流用できないことになっていた。そのため、承認審査部門がどんどん増員され、組織も巨大化する一方で、市販後安全対策部門は政府予算のみが財源のため、組織や人員の手当ては一切なされず、いびつな状態が続いていた。

FDAのユーザーフィーは5年ごとに過去5年間の実績が議会で審査され、次の5年間に向けた達成目標と新たなユーザーフィーが法律として議会で決められることになっている。

その後、何度かのユーザーフィーの改定を経て、新薬の承認に係る市販後の安全対策にのみユーザーフィーが一部だけ使えるようになったが、承認審査部門に比べて貧弱な市販後安全対策部門が強化されるようになったのは、2004年に起きたCOX-2阻害剤による副作用事件が米国を揺るがしたことによる。安全対策を強化すべきであると

の声が議会でも上がり、現在は、ユーザーフィーは市販後の安全対策にも使えるようになり、それに伴って、米国の市販後安全対策は大幅に強化されてきている。

■ 大規模な臨床試験に頼らず、市販後安全対策へ注力

このように、90年代においては、FDAの承認審査部門は強力だが、市販後安全対策部門は弱く、また、市販後安全対策に係るFDAの権限も限られていた。そのため、ICHの運営委員会の場においても、FDAは開発や承認審査に重点を置く傾向が強かった。FDAの臨床専門家は、極めてまれな副作用まで開発段階で見つけ出せるよう、新薬申請時に、当時の基準であった1,500例程度から、数万から数十万例単位の第Ⅲ相臨床試験データを要求する基準をICHとして定めるよう提案した。それにより、極めてまれな副作用を開発段階で見つけることができるというのが主張の根拠であった。

それに対してわが国(厚生省)は、開発段階に数十万例単位もの臨床試験データを要求すれば開発が遅延するだけでなく、開発が断念される恐れもあり、ICHの目的である「より良い薬をより速く開発して、世界中の患者さんのもとへ届ける」という理念にも反するのではないかと主張した。また、臨床試験は承認後のリアルワールドとは異なるから、副作用について、何でも開発段階で調べようとするのではなく、米国も日本のように、開発段階から市販後段階までの一貫したリスクマネジメントの考え方を取り入れて、市販後のセーフティネットを強化すべきであると反論した。

EUやFDA幹部が厚生省の主張に全員賛成したため、FDAの臨床専門家の意見はとりいれられなかった。現在では、ICHの運営委員会で厚生省が主張した医薬品のライフサイクルリスクマネジメントの考え方が国際標準となっている。

更に、発足当初から、ICHが取り上げる課題は、開発から承認までの期間を短縮することに主眼が置かれてい

た。そのため、従来は承認申請に必要なガイドラインのハーモナイゼーションなどに関するテーマが大部分であった。しかし、当初はFDAの反対もあったが、厚生省の強い働きかけの結果、開発段階の課題に加えて、市販後の安全対策関係の課題もテーマとして取り上げることが、2000年頃の運営委員会で決定された。

■ FDA改革法で新薬の市販後安全対策の強化

その後、3極による専門家レベルでの検討の成果は、E2Eガイドラインなどとして実り始めた。これは、医薬品の安全性は開発段階だけでなく、市販後段階まで連続したものととらえるべきであり、開発段階の負荷を減らし、市販後段階でカバーできるものは市販後段階に移すべきであるとのICHの場におけるわが国の主張が、欧米の関係者によりよく理解された結果である。

ちなみに、新薬市販直後の安全対策の必要性については、FDAのリスクマネジメントに関するタスクフォースが1999年5月にまとめた報告書「Managing The Risks From Medical Product Use」で既に指摘されていた。同報告書では、新薬については、医療機関を限定して販売を開始することや、専門医療機関や専門医に限定して販売すること、販売に当たっては、医師が一定の教育を受けることを条件とすること等をFDAが検討するよう提言していたが、FDAは特段の措置は講じなかった。わが国が2001年に導入した「市販直後調査制度」は、FDAのこの報告書の提言を先取りし、FDAの助言も得ながら制度設計したものである。

先に述べように、COX-2副作用事件を受けて制定されたFDA改革法においては、新薬の市販後安全対策の強化も打ち出されている。新薬承認時において、必要に応じて市販後の安全対策の強化のための条件を付すことも可能となり、現在、FDAは国際的に、EUとともに強力に安全対策をリードしている(「薬事温故知新」31; 2012年7月号)参照)。

(土井 脩: 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団理事長)