

日米の新医薬品の承認審査に関する比較

安積 織 衛

(医薬産業政策研究所 主任研究員)

川 上 裕

(医薬産業政策研究所 主任研究員)

小 野 俊 介

(金沢大学薬学部 元助教授)

医薬産業政策研究所

リサーチペーパー・シリーズ

No.25

(2005年5月)

本リサーチペーパーは研究上の討論のために配布するものであり、著者の承諾なしに引用、複製することを禁ずる。

本リサーチペーパーに記された意見や考えは著者の個人的なものであり、日本製薬工業協会及び医薬産業政策研究所の公式な見解ではない。

内容照会先：

安積織衛、川上裕

日本製薬工業協会 医薬産業政策研究所

〒103-0023 東京都中央区日本橋本町 3-4-1 トリイ日本橋ビル 5F

TEL : 03-5200-2681 FAX : 03-5200-2684

E-mail : asaka-opir@jpma.or.jp (安積)、kawakami-opir@jpma.or.jp (川上)

URL : <http://www.jpma.or.jp/opir/>

【目次】

| | | |
|-------|---|----|
| 1 | はじめに..... | 1 |
| 1.1 | 本研究の目的..... | 1 |
| 1.2 | 日米の審査当局の目指すもの..... | 1 |
| 1.3 | 本研究における「公開情報」の捉え方..... | 2 |
| 2 | 組織体制と審査プロセス..... | 4 |
| 2.1 | 医薬品医療機器総合機構..... | 4 |
| 2.1.1 | 総合機構の組織体制..... | 4 |
| 2.1.2 | 総合機構の組織運営..... | 6 |
| 2.1.2 | 総合機構の審査業務目標..... | 7 |
| 2.2 | 日本における審査プロセス..... | 7 |
| 2.2.1 | 面談..... | 7 |
| 2.2.2 | 審査専門協議Ⅰ..... | 8 |
| 2.2.3 | 面接審査会..... | 9 |
| 2.2.4 | 審査専門協議Ⅱ..... | 9 |
| 2.2.5 | 薬事・食品衛生審議会..... | 9 |
| 2.3 | Center for Drug Evaluation and Research (CDER)..... | 9 |
| 2.3.1 | CDERの組織体制..... | 9 |
| 2.3.2 | CDERの組織運営..... | 12 |
| 2.3.3 | CDERの審査業務目標..... | 12 |
| 2.4 | 米国における審査プロセス..... | 12 |
| 2.4.1 | Investigational New Drug Application (IND)..... | 13 |
| 2.4.2 | New Drug Application (NDA)..... | 15 |
| 2.4.3 | Advisory committee..... | 16 |
| 2.5 | まとめ..... | 17 |
| 3 | 優先的審査制度・開発支援施策..... | 19 |
| 3.1 | 総合機構の優先審査制度..... | 19 |
| 3.2 | 総合機構の治験相談制度・開発期間短縮のための制度..... | 19 |
| 3.2.1 | 治験相談制度..... | 19 |
| 3.2.2 | 優先的な治験相談制度..... | 21 |
| 3.3 | CDERの優先審査制度..... | 21 |
| 3.4 | CDERの相談制度・開発期間短縮のための制度..... | 22 |
| 3.4.1 | 相談制度..... | 22 |
| 3.4.2 | 開発期間短縮のための制度..... | 24 |
| 3.4.3 | 未承認薬へのアクセスを可能するための制度..... | 25 |
| 3.5 | まとめ..... | 26 |

| | | |
|-------|--------------------------|----|
| 4 | 審査の方針 | 28 |
| 4.1 | ガイドライン・ガイダンス | 28 |
| 4.2 | 審査の標準化 | 29 |
| 4.3 | まとめ | 31 |
| 5 | 承認審査等の実績の公表 | 33 |
| 5.1 | 承認審査に係る実績の公表 | 33 |
| 5.1.1 | 承認の実績の公表 | 33 |
| 5.1.2 | 審査の実績の公表 | 34 |
| 5.1.3 | 審査中の品目に関する情報開示 | 36 |
| 5.2 | 開発支援に関わる実績の公表 | 37 |
| 5.2.1 | 治験相談の実績の公表 | 37 |
| 5.2.2 | 治験に関する情報開示 | 38 |
| 5.3 | まとめ | 39 |
| 6 | 審査当局から発信・公開されているその他の情報 | 41 |
| 6.1 | 医療機関に対する査察結果に関する情報 | 41 |
| 6.2 | CDER と新薬開発についての啓発に関する情報 | 42 |
| 6.3 | 一般向けに提供される情報 | 43 |
| 6.4 | FDA のメーリングリスト | 44 |
| 6.5 | 関連法規 | 45 |
| 6.6 | その他の情報 | 45 |
| 7 | 審査官の意見 | 47 |
| 7.1 | 日本の審査当局 OB の意見 | 47 |
| 7.1.1 | インタビュー結果の要旨 | 47 |
| 7.1.2 | インタビューに対する個々の回答 | 50 |
| 7.2 | 米国の審査当局 OB の意見（現役の職員も含む） | 70 |
| 7.3 | CDER 職員の意見 | 81 |
| 8 | 日本の承認審査制度における今後の課題 | 86 |
| 9 | おわりに | 91 |

1 はじめに

1.1 本研究の目的

本研究は、日米の新医薬品の承認審査に関する体制・制度等の比較を行い、審査に対する考え方、情報公開の取り組みといった点の違いについても考察し、日本における承認審査のあるべき姿を中長期的な視点で検討することが目的である。審査体制の現状を踏まえ、優れた審査体制・制度の構築に向け、有用な施策について検討する。

1.2 日米の審査当局の目指すもの

2004年4月に設立された独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）のミッションは「より優れた医薬品医療機器をより早くより安全に供給する」ことである。専門性に基づく信頼性の高い審査（質的な向上）、透明な運営（プロセスの透明化、成果の公表）、治験相談と審査の一体的実施体制、優先審査の充実・優先的治験相談の導入、改正薬事法の実施に向けた組織整備、がうたわれ、新薬承認審査体制の改善が図られている。

米国食品医薬品局（米国 **Food and Drug Administration**、以下、**FDA**）のミッションは、「①医薬品・医療機器・化粧品等の安全性・有効性を確保することで国民の健康福祉（**public health**）を保護する、②医薬品・食品の有効性・安全性等を高めるイノベーションの促進の援助、並びに、健康増進のために医薬品・食品を利用する際に国民が科学的根拠に基づいた正確な情報を入手することを援助することによって国民の健康福祉を増進させる」ことである。また、**FDA** において新薬の承認審査を主に担当する **Center for Drug Evaluation and Research**（以下、**CDER**）のミッションは、「米国人が安全で有効な医薬品を確実に利用可能にし、国民の健康福祉を増進・保護する」こととなっている。

このように日米の審査当局は、どちらも自国民の健康を守るために有効な医薬品を安全に使えるようにすることを目指していると言える。しかしながら、その役割や方法については、少なからず違いが認められる。例えば、承認審査業務や開発支援に関して、当局の関与度合いは異なっていると考えられる。

FDA の役割は、以前は規制の執行であったが、1997年の**FDA** 近代化法以降は医薬品等の開発承認支援へと転換されている。1992年の処方薬ユーザーフィー法（**Prescription Drug User Fee Act**、以下、**PDUFA**）制定以降、審査官の大幅な増員といった体制強化が着実に行われ、審査の迅速化に成功している。**FDA** の審査は、基本的に、申請者から提出されたデータに基づき、審査組織内だけで独自に分析・評価をし、審査を完結させる。日本の審査は、申請者が分析・評価した結果を外部専門家も活用して承認可否の判断するところに違いがある。特に、日本では審査段階において審査側が

必要とするデータの追加解析や追加情報の確認に際しては、企業側に作業の分担を求め、申請者との協同作業として行う面がある。一方、FDA は医薬品の創出に研究開発段階から積極的に関与しており、企業とともに協同して進めるという姿勢が明確である¹⁾。CDER は薬事行政組織であり、科学評価組織であり、また健康福祉行政組織でもある。日本でも、開発段階の支援の重要性が認識されつつあり、治験相談の充実強化も図られているが、現時点では、開発段階の支援に対する FDA と総合機構の取組みには、依然として差があると言える。

1.3 本研究における「公開情報」の捉え方

本研究において、日米の審査当局より「公開されている情報」とは、書面等に記載され、不特定多数の人が見ることができる情報を指すこととする。官報、薬務公報といった文書の他、当局のホームページ（HP）に掲載されている情報が相当する。また、講習会等でスライドのみで提示された情報は含まないが、そのスライドを HP に掲載していれば、公開されている情報とみなす。

ただし、そのような形で一般には公開されていなくとも、当局側に申し込むことで情報が開示される制度がある。日本では、総合機構に情報公開室が設けられており、情報の開示請求を受け付け、有償で提供している。この情報公開制度や利用手順の説明、ならびに請求書等の書式が、総合機構情報公開のサイトに載せられている。

(<http://www.pmda.go.jp/jyohokokai.html>)

請求受付後、「独立行政法人医薬品医療機器総合機構が保有する法人文書の開示請求に対する開示決定等に係る審査基準」に従って、開示の可否が検討され、可となった情報が開示される。

同様に、米国においても情報公開法（Freedom of Information Act）に則り、文書による情報開示請求を受け付けている。CDER には情報公開局があり、情報提供サイトが設けられている。電子媒体による情報提供の他、別途依頼に応じて加工・抽出した情報を有償で提供している。取引上の機密及び商業上の機密情報または金銭情報、プライバシーの不当な侵害に当たる個人の記録など、法律の適応除外となっているもの以外は公開される。

「CDER Freedom of Information Office Electronic Reading Room」

(<http://www.fda.gov/cder/foi/>)

これらの、請求に基づき開示される情報は除き、「公開されている情報」を対象として、次章以降、検討を行うこととする。

■ 参考文献

- 1) Food and Drug Administration. INNOVATION OR STAGNATION (2004)
(<http://www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/whitepaper.pdf>)

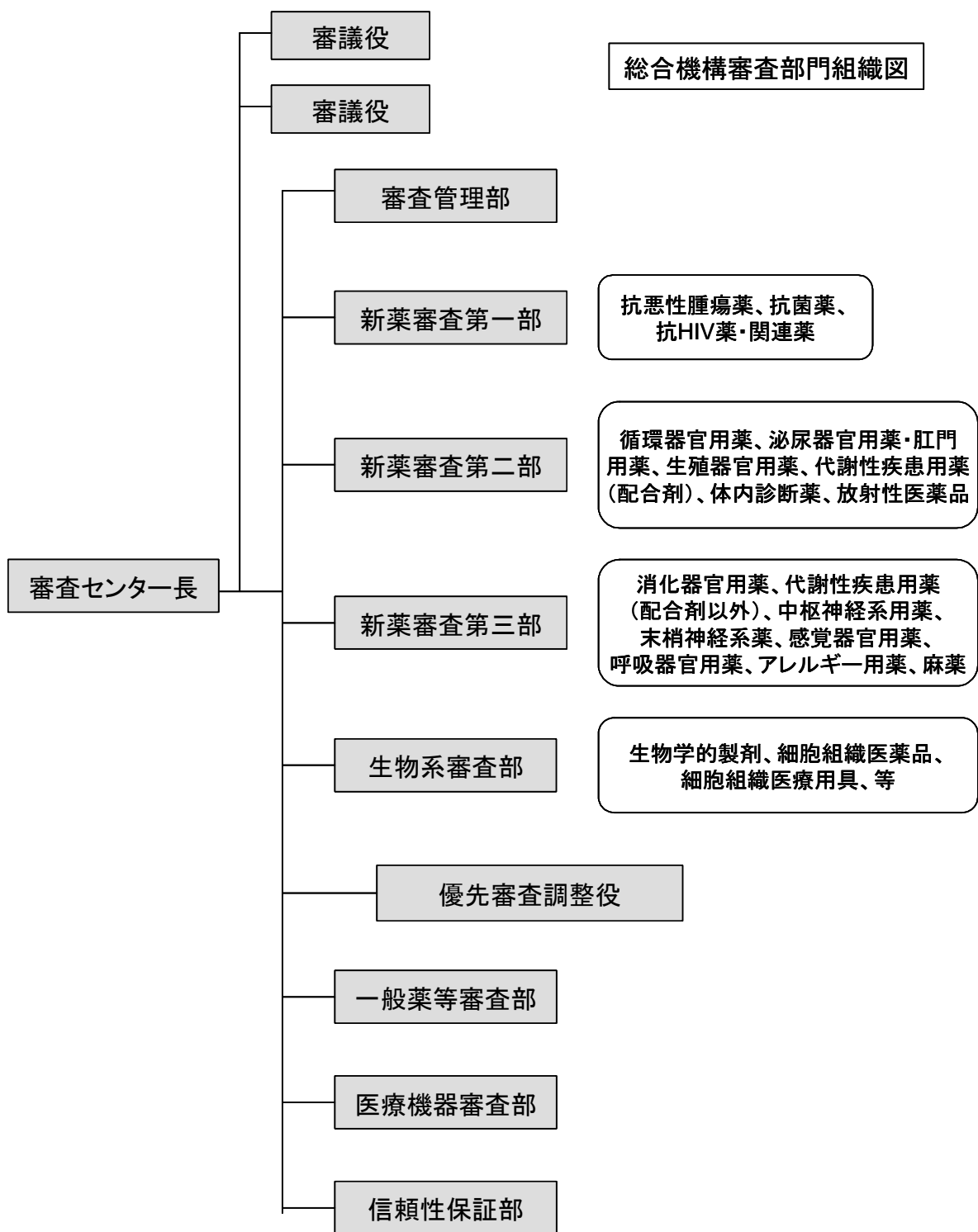
2 組織体制と審査プロセス

2.1 医薬品医療機器総合機構

2.1.1 総合機構の組織体制

2004年4月、独立行政法人医薬品医療機器総合機構が設立された。これは、従来の（認）医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構、国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター、（財）医療機器センター、の3組織に分散していた審査関連業務を統合・一体化して担当する組織である。具体的には、これまで治験相談と信頼性調査、同一性調査を医薬品機構及び医療機器センターが行い、承認審査を審査センターが行ってきたが、総合機構においては、審査部門と調査部門を審査系部門として統合し、市販後系部門と並列させ、治験相談から市販後の安全対策までを一貫して担当することとなった。また、組織の統合と同時に、高度な専門技術と知識を有する審査員の増員も図られている。

総合機構における審査系部門は、審査管理部、新薬審査第一部～第三部、生物系審査部、一般薬等審査部、医療機器審査部、信頼性保証部、優先審査調整役、の8部1調整役からなる。



(<http://www.pmda.go.jp/johokokai/sosiki.html>)

総合機構の役員及び幹部職員の名簿はHPにて公開されている。

(<http://www.pmda.go.jp/pdf/pmdakanbumeibo.pdf>)

総合機構のミッションは「より優れた医薬品医療機器をより早くより安全に供給すること」である。

- 専門性に基づく信頼性の高い審査（質的な向上）
- 透明な運営（プロセスの透明化、成果の公表）
- 治験相談と審査の一体的実施体制
- 優先審査の充実・優先的治験相談の導入
- 改正薬事法の実施に向けた組織整備の5つを主要な施策として掲げている。

審査系部門（審査部門・調査部門）の組織体制の変更点は、以下の通りである。

- 生物系審査部門、医療機器審査部門を分離・独立
- 治験相談・審査業務を同一チームで管理運営
- 安全部門との連携強化のため、市販後担当マネージャーを設置
- 後発用医薬品・一般用医薬品の同一性調査と審査を一体的に管理運営
- チーム横断的な優先審査調整担当を置く
- 適合性調査・実地調査等の信頼性保証部門の設置

・人員

総合機構人員数：292人（うち審査部門178人）（2005年4月1日現在）

「総合機構 平成17年度事業の重点事項 説明資料（2005年4月27日）より」

（<http://www.pmda.go.jp/pdf/jyuten2005.04.27.pdf>）

2.1.2 総合機構の組織運営

・財源

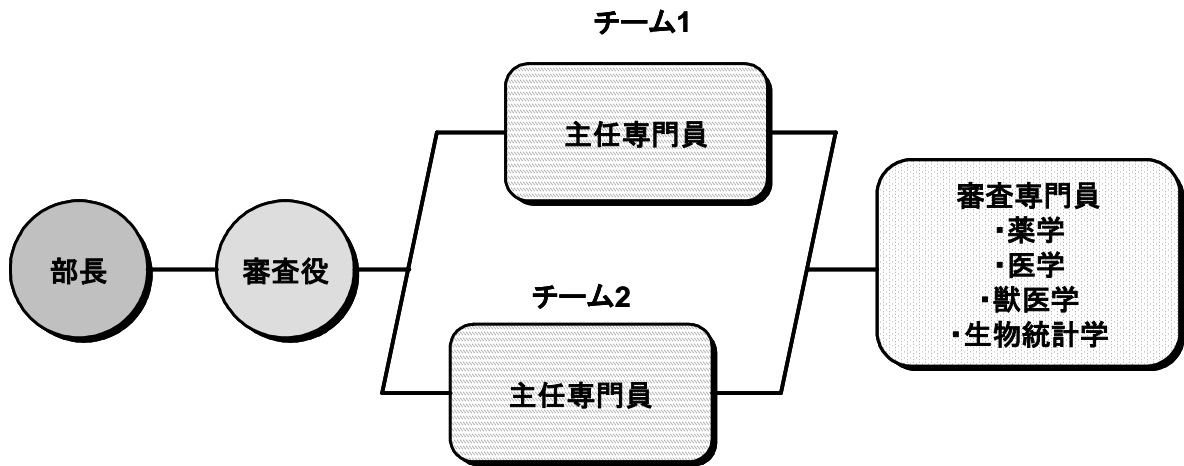
審査手数料（審査・調査）、拠出金（市販後安全対策、救済）、運営費交付金からなり、企業会計を原則とし、業務ごとの勘定を設置している。

・審査チーム

薬学、医学、獣医学、理学、生物統計学等の専門性を有する審査員が審査チームを形成し、「品質」「薬理」「薬物動態」「毒性」「臨床」「生物統計」に関する審査が行われる。また、審査の過程では、外部専門家との意見交換（専門協議）を行い、より専門性の高い見地から審査することが目指されている。特に、バイオテクノロジーなどの先端技術を用いた医薬品などについては、高度な知識と経験を有する専門家が審査に加わるなど、審査体制の強化が図られている。

また、日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）に参加し、3極における新医薬品の

承認審査資料関連規制の整合化を図り、同会議で合意されたデータの国際的な相互受け入れを実現すべく取り組みが進められている。



2.1.2 総合機構の審査業務目標

・ 中期計画

独立行政法人においては、5年ごとの基本計画を定めた「中期計画」に基づき、業務効率化、独立行政法人評価委員会による業務実績の評価、に取り組むこととなっている。

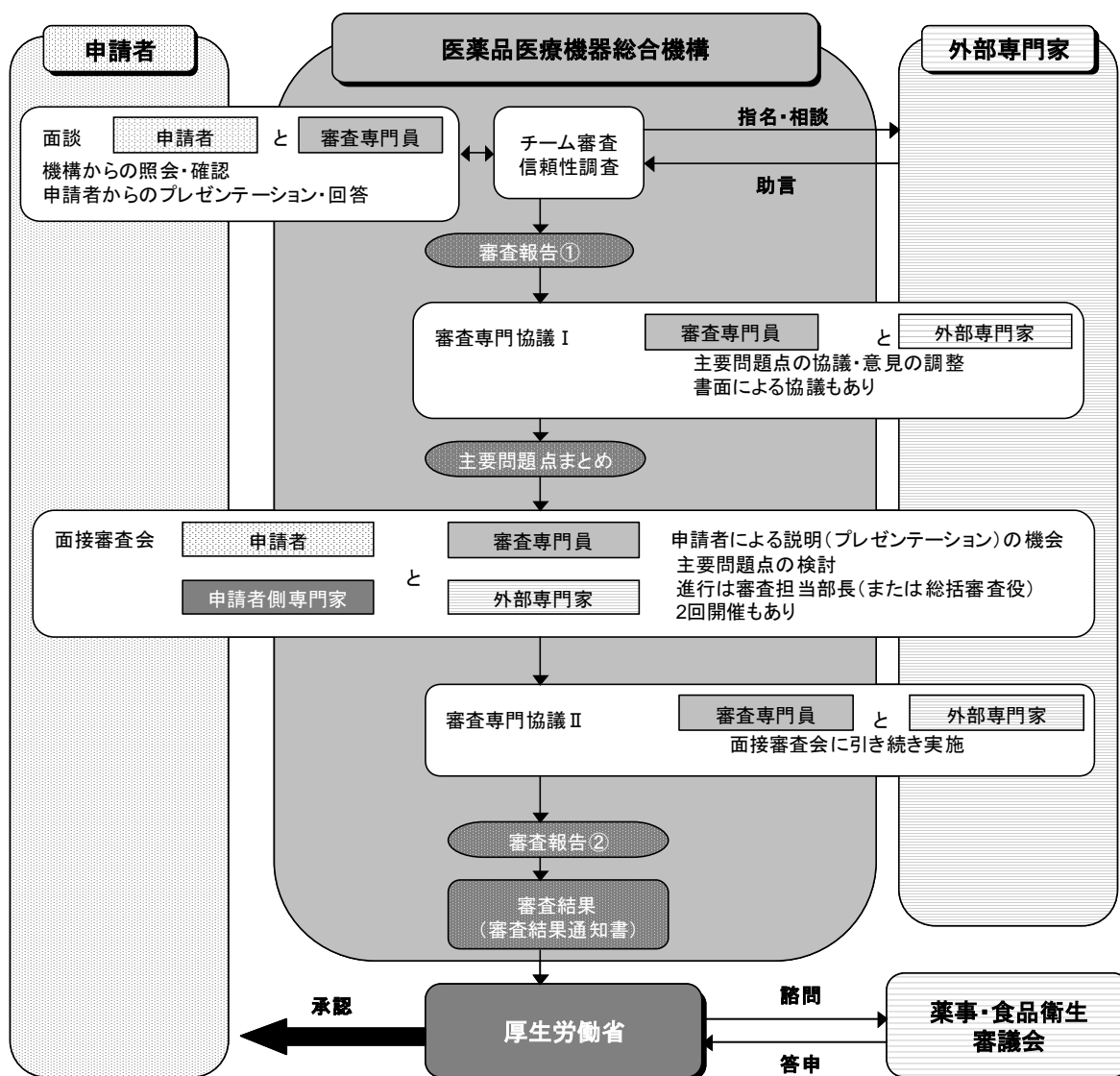
2004年からの5年間（第一期）の目標は、医薬品の審査事務処理期間12ヶ月を、2004年4月以降申請された品目については、第一期終了時には承認品目の80%について達成することを、優先審査については、審査事務処理期間6ヶ月を承認品目の50%について達成することと設定している。

(http://www.pmda.go.jp/pdf/joho_pdf/joho-2-1.pdf)

2.2 日本における審査プロセス

2.2.1 面談

「初回面談」には審査チームの全員が出席し、企業側から申請内容について説明を受ける。面談の前に審査側より示された照会事項等について確認が行われる。「初回面談」後は必要に応じて分野別の担当官と個別の「面談」が行われる。



2.2.2 審査専門協議 I

審査における科学的な重要事項について、専門委員から意見を聴くために実施する協議の場である。面談、照会事項とその回答を通じ、申請者側と審査側とで議論されてきた要点、問題点、課題などについて、審査チームに外部の専門家を交えて協議・検討が行われる。

審査関連業務／安全対策業務の紹介サイトに専門委員の名簿が掲載されている。
<http://www.pmda.go.jp/shinsaenzen.html>

2.2.3 面接審査会

審査における科学的な重要事項のうち、面談、審査専門協議Ⅰを通じた審査過程において、申請者側と審査側とで見解が異なっている事項について、申請者（申請者が指名する医学等の専門家を含む）、専門委員、チーム審査の担当者及び信頼性調査の担当者間で意見交換を行うために実施する審査会である。

2.2.4 審査専門協議Ⅱ

面接審査会終了後に引き続いて行われる協議で、面接審査会の内容を踏まえて、審査品目の承認の可否に関する方向性が決められる。再度の面接審査会の開催が必要との判断に至ることもある。

なお、面接審査会が開かれない場合には、審査専門協議Ⅱは実施されない。

2.2.5 薬事・食品衛生審議会

新薬の承認審査、医薬品の再審査・再評価・安全性審査などを実施する厚生労働大臣の諮問機関である。以前は、「中央薬事審議会」と称していたが、2001年1月より「薬事・食品衛生審議会」と名称変更された。審議会の委員は、医学・薬学・歯学等を専門とする学識経験者により構成されている。審査の科学的妥当性と承認可否の妥当性について最終的な審議・確認が行われる。

2.3 Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

2.3.1 CDERの組織体制

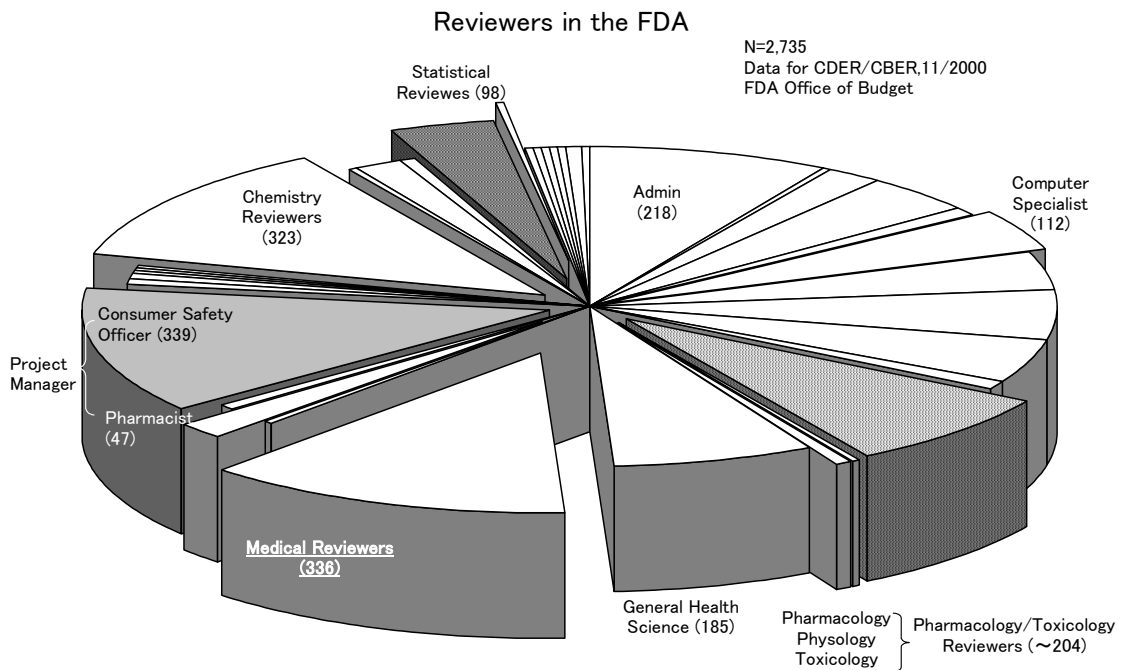
FDAにおいて、新薬の承認審査を担当する部署はCDERとCenter for Biologics Evaluation and Research(CBER)である。通常の新薬はCDERにて審査を受ける。生物学的製剤は、かつては全てCBERにて審査を行っていたが、2003年10月以降は、ワクチンや血液製剤等を除き、モノクローナル抗体、サイトカイン等の生物学的製剤も、CDERにて審査されるようになった。

(<http://www.fda.gov/cber/transfer/transfer.htm>)

ここでは、CDERの組織の概要について説明する。

・ 人員

2000年時点でのCDER及びCBER併せて人員は2,735名で、その構成を下図に示す¹⁾。医系審査官(Medical Reviewer)が336名、化学系審査官(Chemistry Reviewers)が323名、統計専門家(Statistical Reviewers)が98名など、非常に多数の人材を確保できている。



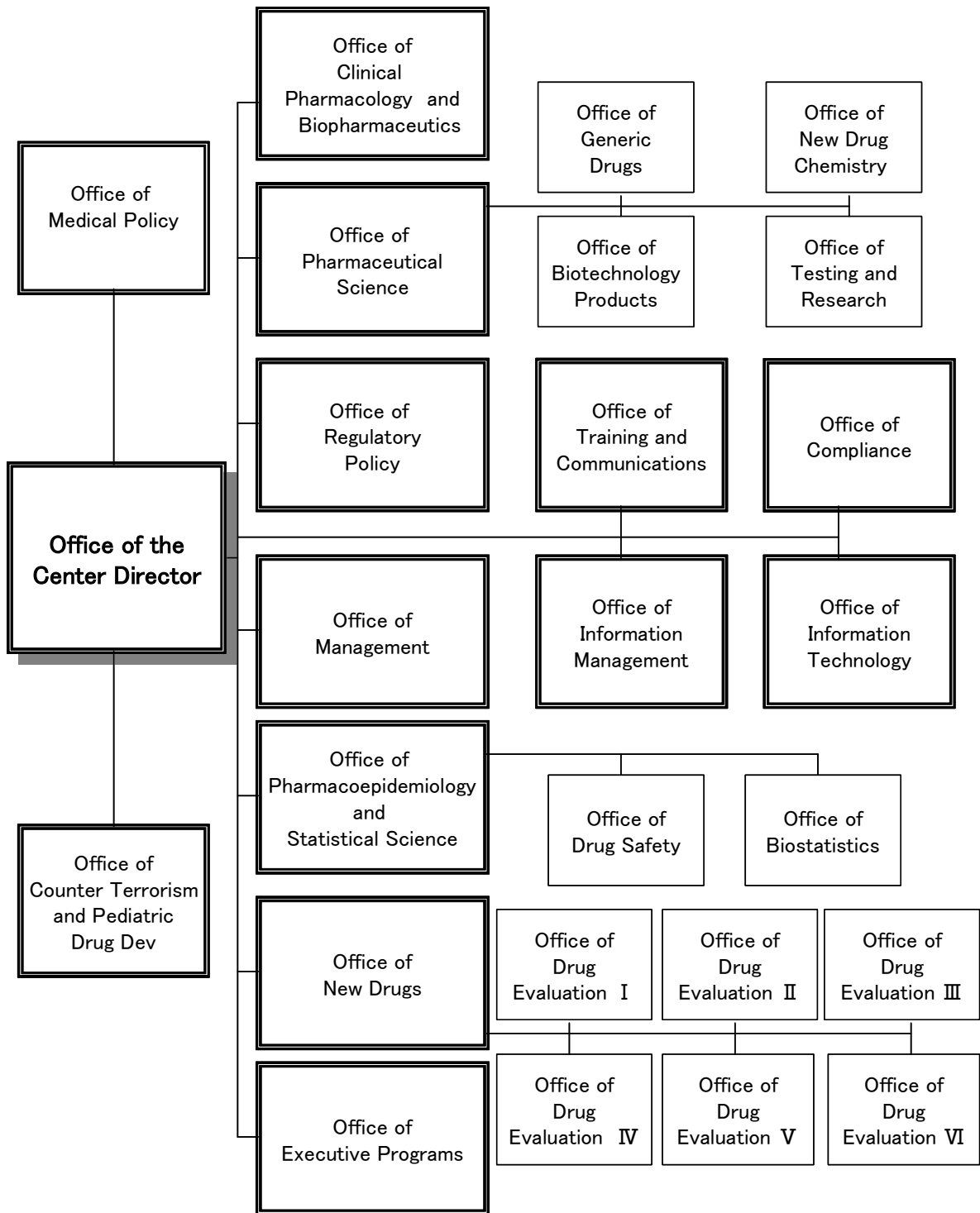
CDERの組織は図の通りである。なお、2004年度のCDERの人員は2,237名となっている²⁾。

(<http://www.fda.gov/cder/cderorg/cder.pdf>)

主要な審査官等については、連絡先等も含めた名簿が掲載されている。

(<http://www.fda.gov/cder/directories/keyoffic.pdf>)

CDER 組織図



(<http://www.fda.gov/cder/cderorg/cder.pdf>)

2.3.2 CDER の組織運営

CDER における様々な活動の概要は年次報告書に記されている。

「CDER Report to the Nation」

(<http://www.fda.gov/cder/reports/rtn/2003/rtn2003.htm>)

・財源

処方薬ユーザーフィー法 (PDUFA) は、医薬品の承認審査の円滑化と審査期間の短縮を目的としており、スポンサー（製薬企業）が新薬承認申請書(NDA)を提出するとき、FDA に対し高額ユーザーフィーを支払うことを定めた法律で、1992年に制定された。5年間という時限立法であったが、本法により審査期間の短縮効果が認められ、1997年に5年間の延長が決定された (PDUFA II)。2002年には再度の延長が決定され、2003年度から2007年度までの更なる5年間の延長が決められている (PDUFA III)。

「Food and Drug Administration Modernization Act」

(<http://www.fda.gov/cber/pdufa.htm>)

2.3.3 CDER の審査業務目標

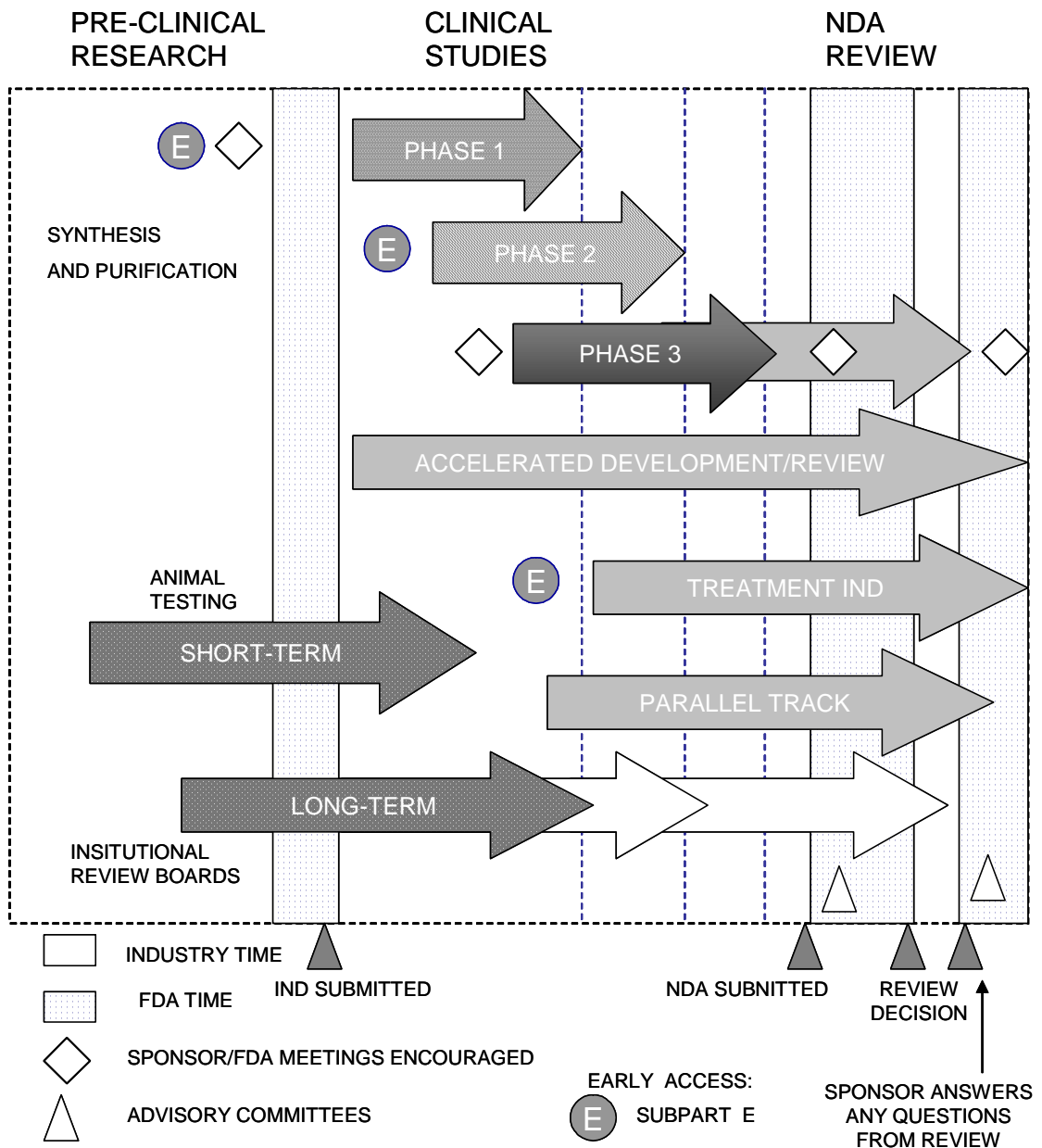
1998年度から2002年度までをカバーする PDUFA II において、最終年度（2002年度）における目標は、優先審査品目（生物学的製剤を含む）の90%について、審査を6ヶ月以内に完了すること、通常審査品目（生物学的製剤を含む）の90%について、審査を10ヶ月以内に完了すること、とされていた。2003年度から2007年度をカバーする PDUFA III においても、同様の目標値が設定されている。

(<http://www.fda.gov/oc/pdufa3/2003plan/default.htm>)

2.4 米国における審査プロセス

米国における新医薬品の開発全体のプロセスは下図の通りである。なお、各用語の定義は以下のサイトに示されている。

(<http://www.fda.gov/cder/about/smallbiz/definitions.htm>)

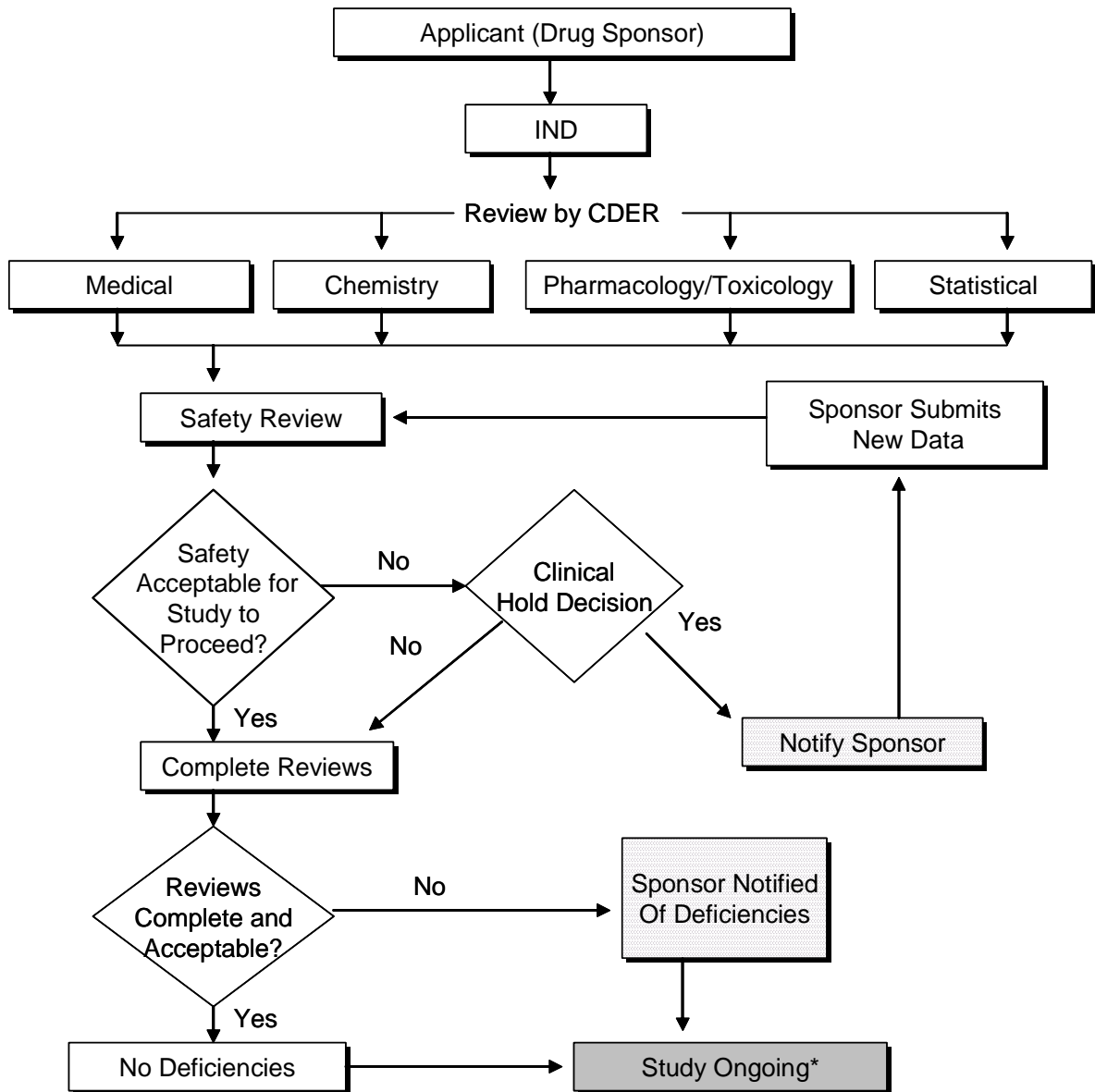


(<http://www.fda.gov/cder/handbook/develop.htm>)

2.4.1 Investigational New Drug Application (IND)

前臨床試験から臨床試験に移行しようとしている新医薬品候補品目について、前臨床試験結果等の情報をまとめた資料、すなわち、臨床試験実施のための申請資料を提出することを指す。単に「臨床試験用の新医薬品 (Investigational New Drug)」を指す場合、申請資料自体を指す場合もある。治験に限らず全ての臨床試験の開始に際して、INDを提出し、FDA より試験実施の承諾を得ることが義務付けられている。なお、FDA 既

承認の成分であっても、適応、投与量、投与経路が異なる場合には、新たな IND 申請が必要となる。

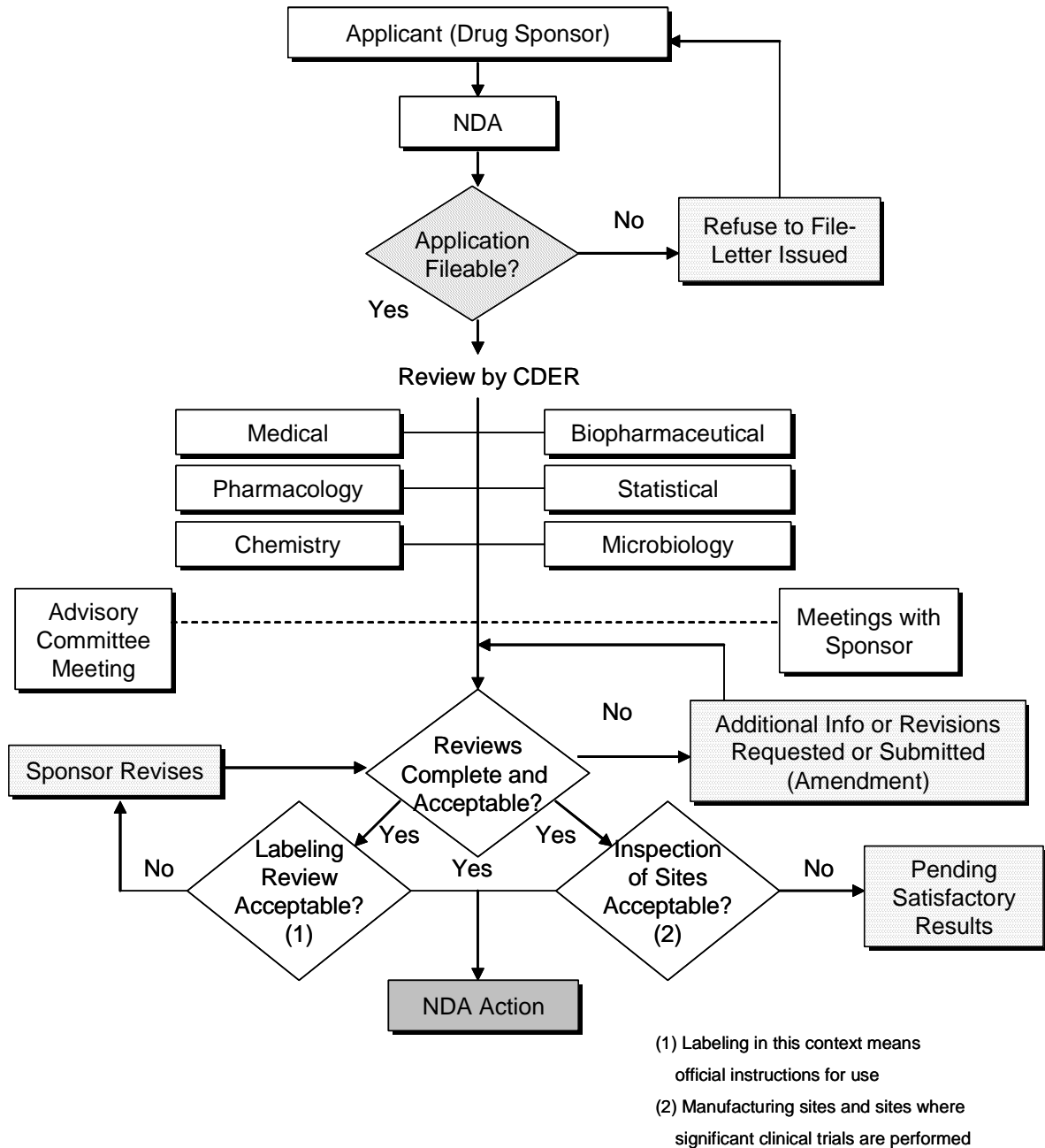


*While sponsor answers any deficiencies

(<http://www.fda.gov/cder/handbook/ind.htm>)

2.4.2 New Drug Application (NDA)

NDA は、新医薬品の承認取得のための申請のことを指す。



(<http://www.fda.gov/cder/handbook/nda.htm>)

CDER のサイトでは、NDA のコンセプトから申請者側の実際の手続きのための指針等が網羅的に掲載されている。

「New Drug Application (NDA) Process」

(<http://www.fda.gov/cder/regulatory/applications/NDA.htm>)

○方針と手順のマニュアル (Manual of Policies and Procedures, MaPPs)

NDA についてのマニュアルが作成され公表されている。これは CDER のスタッフによる新薬承認審査等の業務活動を標準化することに役立っており、CDER 外に対しても有用な指針となっている。

○ガイダンス (Guidance documents)

NDA に関連するガイダンスが掲載されている。申請者が試験を実施しデータを収集するに際し、基本的な考え方や必要な要素を示すことで、申請者における基本的な取り組みに一貫性を持たせている。同時に、当局の対応の一貫性に対しても有用である。

○申請書の書式と電子的申請 (NDA Forms and Electronic Submissions)

申請手続きに必要な定型化された書類が集められている。電子申請に関するガイダンス等の情報もまとめられている。

「Electronic Regulatory Submissions and Review」

(<http://www.fda.gov/cder/regulatory/ersr/default.htm>)

2.4.3 Advisory committee

Advisory committee は医薬品の開発・評価に関する科学的・技術的な事項について、FDA に対して助言や勧告を行う独立した組織であり、申請者はもとより一般に対しても公開されている。“感染症用薬”、“消化器疾患用薬”、“内分泌・代謝性疾患用薬”といった様々な分野ごとに Advisory committee が設けられている。メンバーは内科医や統計学者といった科学的専門家、患者を含めた一般人等で構成される。FDA 内の医系審査官がしばらく臨床から離れていることから、専門領域の臨床医の最新の意見を聞くといった目的もある。なお、ここでは助言や勧告が行われるものの、最終判断・決定は FDA が行う。Advisory committee に供される情報の公開に関する下記のガイダンスが作成されている。

「Guidance for Industry: Disclosure of Materials Provided to Advisory Committees in Connection with Open Advisory Committee Meetings Convened by the Center for Drug Evaluation and Research Beginning on January 1, 2000」

(<http://www.fda.gov/cder/guidance/3431fnl.pdf>)

また、「Human Drug Advisory Committees」というサイトに、Advisory committees の議事録、スタッフリスト、今後の開催予定スケジュールといった情報へのリンクがまとめられている。

(<http://www.fda.gov/cder/audiences/acspage/>)

FDA Consumer magazine の 2004 年 1-2 月号に掲載された記事「Advisory Committees: Critical to the FDA's Product Review Process」(Carol Rados 著)には、公開性、メンバーの多様性・中立性を踏まえた Advisory committees の意義について平易に記されている。

(http://www.fda.gov/fdac/features/2004/104_adv.html)

2.5 まとめ

| | 日本 | 米国 |
|---------------------|--|---|
| 人員 | 総合機構全体で 292 名 (2005 年 4 月 1 日現在) | CDER : 2,237 名 (2004 年度) |
| 審査期間目標 (当局側持ち時間) | 優先審査品目 : 50%について 6 ヶ月以内 通常審査品目 : 80%について 12 ヶ月以内 (2008 年度時点での達成目標) | 優先審査品目 : 90%について 6 ヶ月以内 通常審査品目 : 90%について 10 ヶ月以内 |

PDUFA によって大幅な人員強化が行われてきた米国は、日本に比べて非常に充実した人員を確保できている。そのような差があるにもかかわらず、審査期間の目標値はほぼ同等のレベルが設定されている。なお、審査業務において、日本では米国と異なり、業務の一部を申請者側に求め、協同して実施している面があることに留意する必要がある。

■ 参考文献

- 1) 戸高浩司, 臨床評価 31 卷 3 号 570 (2004)
- 2) 石居昭夫, FDA の事典 薬事日報社 2004

3 優先的審査制度・開発支援施策

3.1 総合機構の優先審査制度

より優れた医薬品が速やかに医療現場に提供されるよう、1993年に日本において優先審査制度が設けられ、承認審査の迅速化が図られてきた。この制度は、①希少疾病用医薬品、もしくは②医療上特に必要性が高いと認められるもの、に適用されてきた。②の要件は、具体的には、i) 適応疾病が重篤であること、ii) 既存の医薬品または治療方法に比して有効性または安全性が明らかに優れていること、の2つを共に満たすことが求められ、これまで、致死的な感染症に用いる治療薬、抗悪性腫瘍薬が主に優先審査品目の対象となってきた。

2004年4月の総合機構設立にあわせ、この優先審査制度の充実化が図られている。2004年2月27日に発出された厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知(薬食審査発第0227016号)によれば、上記②の要件が「その他重篤な疾病等を対象とする新医薬品等であって医療の質の向上に明らかに寄与するもの」と緩和され、下記2項目を総合的に評価して適用の可否を決定することとなっている。

- ・ 適応疾病の重篤性

- 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）であること
- 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であること
- その他

- ・ 医療上の有用性

- 既存の治療法、予防法もしくは診断法がないこと
- 有効性、安全性、肉体的・精神的な患者負担の観点から、医療上の有用性が既存の治療法、予防法もしくは診断法より優れていること

優先審査の適用を希望する場合には、申請者が当該新医薬品等の承認申請時にその旨を申し出ることになっている。総合機構においては、チーム横断的な優先審査調整担当が置かれ、優先指定を受けた品目の円滑な審査が図られている。なお、優先審査対象品目は、当該新医薬品等の承認時にその旨を公表することとなっている。

3.2 総合機構の治験相談制度・開発期間短縮のための制度

3.2.1 治験相談制度

治験相談は、実施しようとしている治験の倫理性、科学性、信頼性および被験者の安全性を考慮し、承認申請に必要な要件を満たしているかを確認し、また治験の質的な向上を目指して指導・助言を行う制度である。品質や非臨床試験などについても指導・助

言が行われる。

事前面談は、対面相談を円滑に進めるため事前に相談項目の整理等を行うもので、データの評価は対面相談の場において行われることとなっている。なお、事前面談の記録は作成されない。新医薬品開発に関連する内容に関して総合機構による対面助言（治験相談）には、開発の進捗に応じて、以下のような区分がある。区分によって進め方や参加者は異なり、手数料も異なっている。

○医薬品手続相談

医薬品の承認申請のための臨床試験に関する手続き等について相談をうけ、関連諸法令、通知等に基づき、指導及び助言を行うもの。データの評価を行うものは該当しない。

○医薬品生物学的同等性試験等相談

申請区分の判断や生物学的同等性試験の評価等のように、臨床第Ⅰ～Ⅲ相試験や品質相談・安全性相談に区分されないが、データの評価を行う必要がある案件に関して、指導及び助言を行うもの。

○医薬品第Ⅰ相試験開始前相談

初めて薬物を人に適用することの妥当性、第Ⅰ相試験デザイン等について相談を受け、それまでに得られている品質、安全性試験、薬理試験、薬物動態試験、外国におけるヒトに対する使用経験、海外における承認状況及び類似薬等の情報に基づき、初めて相談を受け指導及び助言を行うもの。

○医薬品品質相談

治験薬の規格・試験方法、安定性等の品質に関する事項に特化した相談として初めて相談を受け指導及び助言を行うもの。

○医薬品安全性相談

薬物動態、薬理、毒性等の非臨床試験に関する事項に特化した相談として、初めて相談を受け指導及び助言を行うもの。なお、品質と安全性に特化した初めての相談も含む。

○医薬品前期第Ⅱ相試験開始前相談

前期第Ⅱ相試験実施計画に特化した相談として、それまでに得られている第Ⅰ相試験成績等の情報に基づき、指導及び助言を行うもの。

○医薬品後期第Ⅱ相試験開始前相談

第Ⅰ相試験終了後、臨床推奨用量が決定されるまでの段階で、第Ⅱ相試験デザイン等について相談を受け、それまでに得られている第Ⅰ相試験等の成績、外国における人に対する使用経験、海外における承認状況、類似薬等の情報に基づき、初めて相談を受け指導及び助言を行うもの。前期第Ⅱ相試験開始前であっても、後期第Ⅱ相試験の試験デザイン等についても相談を行う場合は本区分になる。

○医薬品第Ⅱ相試験終了後相談

臨床推奨用量の決定後の段階において、当該治験薬の相談としては初めての相談

であり、当該治験薬の第Ⅲ相試験の試験デザイン等について、それまでに実施された臨床試験結果、類似薬の情報に基づき、初めて相談を受け指導及び助言を行うもの。

○医薬品申請前相談

臨床開発が終了または終了間近であり、承認申請のための資料作成を行う際に、申請資料のまとめ方、資料の十分性等についてそれまでの臨床試験結果に基づき、初めて相談を受け指導及び助言を行うもの。

○医薬品追加相談

上述の「医薬品第Ⅰ相試験開始前相談」を行った上で「医薬品前期第Ⅱ相試験開始前相談」以前に行う 2 回目以降の相談など、追加的に実施するもの。

3.2.2 優先的な治験相談制度

高い有用性が推定される化合物の開発を促進させ、適切な承認申請資料を効率的に作成できるよう、開発者に対して優先的に指導・助言を行うべく設けられた制度である。本制度では、まず優先的な治験相談品目に該当するか評価が行われ、指定されたものに対して、総合機構が相談順位を繰り上げて実施することとなっている。該当品目指定の受付は 2004 年 5 月より開始されている。

品目指定の考え方は、3.1 にて述べた優先審査品目の要件が準用されるが、医療上の有用性を推定するために、原則として後期第Ⅱ相試験までの試験結果の提出が求められる。

なお、希少疾病医薬品に指定されている場合は、自動的に優先的な治験相談品目となる。

3.3 CDER の優先審査制度

“優先(Priority)”は、予防・診断・治療の面で有意な進歩をもたらす申請品目に対して指定され、“通常(Standard)”の申請品目に比較して、多くの手当て・資源が割り当てられる。NDA 受理後、各品目はその予測される医療上の価値に基づいて優先もしくは通常の区分に分類される。

優先審査

ある疾患の治療・診断・予防において、既存の治療薬・治療方法に比べて有意に優れる新医薬品。その優位性は、例えば、(1)疾患の治療・診断・予防において有効性が上回っている証拠、(2)治療の制約をもたらす薬物反応の除去もしくは軽減、(3)文献的に証明された患者コンプライアンスの増進、(4)新規の患者層における安全性・有効性の証拠、といったもので示すことができる。

通常審査

優先審査に該当しない全ての品目。

申請者より優先指定希望として申請された品目について、NDA 受理後の **The 45-day meeting** において優先品目としての指定の可否が決定され、60 日以内に申請者に対して通知される。

「MAPP 6020.3; PRIORITY REVIEW POLICY」

(<http://www.fda.gov/cder/mapp/6020-3.pdf>)

3.4 CDER の相談制度・開発期間短縮のための制度

3.4.1 相談制度

・ミーティングの種類

FDA が外部と実施する事前に日程が決められた会議（面談、テレビ会議、ビデオ会議）の種類について示す。実施方針や手順等はマニュアル MAPP 4512.1 に記されている。

MAPP 4512.1「FORMAL MEETINGS BETWEEN CDER AND CDER'S EXTERNAL CONSTITUENTS」

(<http://www.fda.gov/cder/mapp/4512-1.pdf>)

- Type A Meeting: 開発計画が滞ってしまうといった理由で緊急に開催する必要があるミーティングであり、例えば後述の **Special Protocol Assessment** において生じた見解の相違等について、解決策を議論したりする。FDA は書面による申込書受理後 30 日以内に実施すべきとされている。申請者が 30 日以上後の日の実施を希望した場合には、その希望日から 14 日以内に実施すべきとされている。
- Type B Meeting : (1) pre-IND meetings、(2) end of Phase 1 meetings、(3) end of Phase 2 meetings、(4) pre-NDA meetings があり、日本の治験相談と同様のミーティングとなっている。FDA は書面による申込書受理後 60 日以内に実施すべきとされている。申請者が 60 日以上後の日の実施を希望した場合には、その希望日から 14 日以内に実施すべきとされている。FDA は基本的に、1 品目について Type B Meeting の(1)~(4)を 1 回ずつまでと制限している。
- Type C Meeting : Type A や Type B meeting に属さないミーティングであるが、承認審査にかかわらない事項については相談の対象とはならない。FDA は書面による申込書受理後 75 日以内に実施すべきとされている。申請者が 75 日以上後の日の実施を希望した場合には、その希望日から 14 日以内に実施すべきとされている。

・臨床試験計画に関する相談制度

○Independent Consultation for Biotechnology Clinical Trial Protocols

バイオテクノロジー由来で（DNA プラスミド、合成ペプチド、抗体等）かつ既存の治療薬・方法に明らかに優れると考えられる品目の主要な臨床試験に関して、そのプロトコールを審査する会議（End of Phase 2 meeting といったミーティング等）に、外部専門家が同席するよう、申請者は FDA に求めることができる。

2004 年 8 月に確定したガイダンスが公表されている。

(<http://www.fda.gov/cber/gdlns/bioclin.pdf>)

○Special Protocol Assessment (SPA)

SPA はがん原性試験、最終製品の安定性試験、主要な臨床第Ⅲ相試験のプロトコールについて相談できる制度である。プロトコールのデザイン、主要評価項目、試験の遂行、データ解析、効能効果、用法用量など、あらゆる事項について助言・コメントが得られる。試験開始予定の 90 日以上前に行うことが勧められており、試験開始後は受け付けられない。書面による申し込み受付後、部局長がその相談の妥当性を判断し、妥当ということになれば、評価が行われ、申し込み受付後 45 日以内に審査チームのコメントが記された‘SPA letter’が送付される。本レターには、申請者－当局間でプロトコールデザイン等について合意に至った事項、至らなかった事項について明記され、さらには申請者より出された質問で当局が回答できなかったものも記録される。本通知について当局とのミーティングを希望する場合には、上述の Type A Meeting として開催される。

合意されたプロトコールについて、この評価が行われた時点では予測できなかった安全性上の問題が発生した場合を除き、当局側は方針を変更することはなく、承認審査上で効力を有することとなる。申請者側も、有効性や安全性にかかわる新しい知見が得られるなどのことがない限り変更するべきではないとされていて、変更した場合には、当局との合意は無効となる。

当局と合意に至らなかった事項の中で、試験デザインに関しては、試験開始前に解決することが望ましく、FDA のコメントに満足できない場合には、ガイダンスに従って、公式に解決を図ることが可能となっている。

「Formal Dispute Resolution: Appeals above the Division Level」

(<http://www.fda.gov/cder/guidance/2740fnl.htm>)

SPA のガイダンスは 2002 年 5 月に制定されている。

(<http://www.fda.gov/cder/guidance/3764fnl.htm>)

3.4.2 開発期間短縮のための制度

1997年にFDA近代化法が公布された。この法律は、FDAの、審査を含む法的処理手順を効率化し、医薬品等の迅速な上市を達成することを目的としている。Fast track制度、PDUFAの延長、小児用治療薬の開発促進といった、医薬品等の開発支援についての施策が盛り込まれている。

「FDA Modernization Act of 1997 CDER-Related Documents」

(<http://www.fda.gov/cder/fdama/default.htm>)

・ Fast Track

1997年のFDA近代化法に基づき設けられた制度である。重篤で致命的な疾患の治療を目的としており、かつ新たな治療の可能性を示す医薬品について、開発を早め審査の迅速化を図るものである。Fast Track指定の要望書はIND前から開発段階のいずれの時点でも提出が可能である。Fast Track指定を受けるメリットには、FDAの助言を得られるミーティングを優先的に設けることができること、NDA時に全申請資料を同時に提出するのではなく分割して提出できること、サロゲートエンドポイント(下記参照)による試験の評価を求めることができること、等がある。Fast Trackの指定は、新薬と未充足の医療ニーズとを結び付けることを意図している。本制度の詳細は、下記ガイドランスに記されている。

「Guidance for Industry “Fast Track Drug Development Programs — Designation, Development, and Application Review”」

(<http://www.fda.gov/cber/gdlns/fsstrk.pdf>)

なお、Fast Track指定を受け、承認された品目のリストが掲載されている。

「CDER FAST TRACK DESIGNATED PRODUCTS APPROVED SINCE 1998」

(<http://www.fda.gov/cder/rdmt/internetftap.htm>)

・ Accelerated Drug Development Program (Subpart E) ¹⁾

開発を促進するためのプログラムであり、生命を脅かすもしくは重度に衰弱させる疾患に対する新薬に適用される。本制度の特徴は、1) 承認取得に必要となる前臨床試験及び臨床試験のデザインについて合意することを目的としたFDAへの相談(Pre-IND meetings、End of Phase I meetings)を早期から頻回に実施できること、2) 第Ⅲ相試験を第Ⅱ相試験に組み込むこと、3) 安全性と有効性の評価にあたってはFDAの“modified medical risk-benefit analysis”を用いること、4) 薬剤のリスク-ベネフィット、至適用量に関する追加情報を得るために市販後の第Ⅳ相試験を実施すること、の4点である。Subpart Eのもとでは、サロゲートエンドポイント*に基づいて有効性が確認されれば承認が与えられることがある。なお、上市後の使用可能な施設が限定されるなど安全性確保のための厳しい使用制限が付けられることがある。

Subpart Eのもとで承認された品目（生物学的製剤）のリストが掲載されている。
「Biological Products Approved under Subpart E」
(<http://www.fda.gov/cder/rdmt/BIOAPPR.htm>)

・ Accelerated Drug Approval Program (Subpart H) ¹⁾

治験段階ではなく、承認を早めることに重点を置いた施策である。生命を脅かす疾患に対して有望な新薬に関して、患者への有用性が正式に実証される前に、有用性を予測し得ると考えられるサロゲートエンドポイント*を用いた予備的なエビデンスに基づいて、市場で入手可能な状態にすることを意図した制度である。与えられる承認は、患者への有用性を正式に証明するための臨床試験を完了するという条件付きとなることもある。早期承認の指定を受けることは必ずしも優先審査と結びつかない。

Subpart Hによって承認された新薬は、使用可能な施設が限定されるなど安全性確保のための厳しい使用制限が付けられることがある。

Subpart Hのもとで承認された品目のリストが以下に掲載されている。
「NDAs Approved under Subpart H」
(<http://www.fda.gov/cder/rdmt/accapp.htm>)

※サロゲートエンドポイント (surrogate endpoint) : 臨床試験において、本来求めたい評価項目（死亡率等）が短期間では観察できない場合などに用いられる、短期間で観察可能な暫定的な評価項目（血圧、血糖値等）のこと。代用エンドポイント。

3.4.3 未承認薬へのアクセスを可能するための制度

開発期間の短縮のための制度ではないが、未承認ながら有望な新薬に対する患者のアクセスを可能にする制度として以下の2つがある。

・ Treatment IND

重篤な疾患の患者が開発段階の有望な新薬を可能な限り早期から使用できるようにするための制度。生命を脅かすような重篤な疾患や既存の治療薬がない疾患等に対して有効性を示す予備的な根拠があることが Treatment IND の要件である。なお、当該薬剤について実施されている治験に参加できる患者は対象とはならない。

本制度は、薬剤が上市される以前の、通常第Ⅲ相試験実施中の段階から、患者が使用できる環境をつくるものであるが、同時に FDA にとっては当該薬剤の安全性や有効性についての追加的なデータが得られるというメリットもある。

(<http://www.fda.gov/cder/handbook/treatind.htm>)

・ Parallel track

AIDS 患者及び HIV 関連疾病患者で、治験に参加できる状態ではない場合に、開発初期の予備的な試験で有望と判断された新規 AIDS 薬の使用を可能とする制度。

(<http://www.fda.gov/cder/handbook/parallel.htm>)

3.5 まとめ

| | 日本 | 米国 |
|----------------------|---|---|
| 優先審査制度 | 希少疾病用医薬品、医療上特に必要性が高いと認められる医薬品に適用 | ある疾患の治療・診断・予防において、既存の治療薬・治療方法に比べて有意に優れる新医薬品に適用 |
| 相談制度 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験相談 ・ 優先的治験相談制度 | <ul style="list-style-type: none"> ・ Formal Meeting ・ Special Protocol Assessment |
| 開発支援・促進制度 | | <ul style="list-style-type: none"> ・ Fast Track ・ Subpart H ・ Subpart E |
| 未承認薬への患者のアクセスを確保する制度 | | <ul style="list-style-type: none"> ・ Treatment IND ・ Parallel track |

より良い医薬品の優遇という“メリハリを付ける”ために、日米とも優先審査制度を設けて、同様の取り組みを行っている。一方で、申請前の支援、開発期間短縮のための取り組みには大きな差がある。日本の治験相談制度及び優先的治験相談制度は、広義では開発期間短縮のための制度に含まれるが、米国では同様の治験相談制度以外にも多岐に渡る取り組みがなされている。未だ十分な治療方法のない疾患領域において、有用な薬を求める患者に日米の違いはないはずである。日本においても、それらの患者に有用な新薬が速やかに届けられるような制度の整備と充実化が望まれる。

当局との相談制度に関して、日本においても各開発段階に応じて当局側と相談・協議することが可能となっているが、米国のほうが多様な相談制度が設けられており、目的に応じたより具体的・詳細な議論をすることが可能となっている。また、米国では相談の実施期限等も設定されているところが興味深い。治験相談は申請者にとってタイムリーに実施されることが必要であり、そのためにも日本でも実施期限等を設定し、速やかに実施されることが望まれる。

■ 参考文献

- 1) Mark Mathieu, New Drug Approval In The United States, PAREXEL 2002

4 審査の方針

4.1 ガイドライン・ガイダンス

FDA のガイダンスは、非臨床試験、臨床試験の個々の試験を実施するに際し、開発企業側に試験計画の立て方、研究の方法、評価・解析の方法に至るまで示唆を与えている。また、個々の試験だけでなく、安全性や有効性、品質の確認にまで、化合物の評価に必要な方法論や考え方も示している。これらのガイダンスは、それまでに集積されたエビデンスを基に、企業が最も効率的な開発計画を立てられるよう示される指針であるが、ガイダンス通りの実施を要求するものではない。科学的にさらに良い方法があれば、ガイダンスから外れても問題にはならない。一方、日本のガイドラインは、承認審査過程で判断の根拠・基準として用いられる面があり、基本的にはガイドラインに則った開発計画の策定、各種試験の実施が求められる傾向にある。

日本

・ ICH ガイドライン

厚生労働省は ICH 合意に基づき、国内の新薬開発に関わる有効性、安全性、品質等に関する様々なガイドラインを作成している。「臨床試験のための統計的原則」、「外国臨床データの受入れに関する指針」など 50 を超えている。これらのガイドラインは国立医薬品食品衛生研究所の HP で公表されており、英語版も作成されている。

(<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/ichindex.html>)

・ 臨床評価関連ガイドライン

臨床評価関連ガイドラインは、試験を実施する際の科学的に妥当な方法論を示したものである。上述の ICH ガイドラインも取り入れ、薬効群別臨床評価ガイドライン、臨床評価共通ガイドライン、その他の臨床評価関連ガイドラインが公表されている。

薬効群別では、骨粗鬆症用薬、抗菌薬、などでガイドラインが作成されており、降圧剤などのガイドラインは科学の進歩に合わせて改訂されており、現在抗悪性腫瘍薬などのガイドラインは見直しが進んでいる。

臨床評価共通ガイドラインには、臨床試験の一般指針、臨床試験における対照群の選択に関する指針、等がある。その他の臨床評価関連ガイドラインには、インターフェロン製剤総合的評価に関するガイドライン等があるが、公表時期は 1980-1988 年と古くなっている。

米国

・ ガイダンス

広告 (Advertising)、臨床/医学 (Clinical/Medical)、臨床/薬理学 (Clinical Pharmacology)、ICH、等の各分野における最近の当局の考え方が、ガイダンスに反映されている。各種ガイダンスが、ドラフト段階のものも含め、分野ごとに掲載されている。

「Guidance Documents」

(<http://www.fda.gov/cder/guidance/>)

リスト：<http://www.fda.gov/cder/guidance/guidlist.pdf>

また、現在検討が進んでおり、近日中に公開を予定しているガイダンスについても、そのリストが公表されている。

「Guidance Agenda」

(<http://www.fda.gov/cder/guidance/guidance-agenda.htm>)

4.2 審査の標準化

日本における審査の標準化のための取り組みとしては、2002年1月28日に発出された審査管理課事務連絡「承認申請資料等に関する留意事項について」が挙げられる。本連絡は、承認申請資料等において一定の質を確保することを目的としたものである。

本項では、米国における審査の標準化に関する取り組みについてまとめる。

・ 審査プロセスの図式化 (Review diagrams)

審査プロセスの図式化は、以下のことを目的としている。

- 個々の審査プロセスを詳細に調べ、図解する
- 審査官やその上司が、自身の審査プロセスの経過を記録し視覚化する
- 審査実務におけるフレームワーク、内容、プロセス、課題についての理解を共有する
- 疾患領域ごとに、最終の、かつカスタマイズが可能なプランと図表を作成する

審査プロセスの図式化は、個々の医系審査官によってなされ、その部門の他の審査官によって編集されている。あくまでも個々の医系審査官が自身の審査プロセスを図式化するという試みであり、CDER や CDER の当該部門の公式な基準を示すものではないが、透明性を高めるという観点から web 上で公開されている。個々の審査官のプロセスの公開が、一般の人々や製薬産業にとって有用である。

現在、CDER の 4 部門の医系審査官から、以下の 5 つの審査プロセスの図式化したものが公開されている。

- Division of Anti-Infective Drug Products (Nasim Moledina)
 - Division of Antiviral Drug Products (Stanka Kukich)
 - Division of Neuropharmacological Drug Products (Greg Dubitsky)
 - Division of Oncology Drug Products (Susan Honig)
 - Division of Oncology Drug Products (Grant Williams)
- (<http://www.fda.gov/cder/reviewer/>)

・標準審査規範（Good Review Practice、GRP）

GRP は、審査官に対する審査の標準的指針であると同時に、審査当局として承認審査をどのように考えているかを外部に対して表明することにより、透明性を保ちつつ審査・承認の利便を図るものと言える。

「Reviewer Guidance Conducting a Clinical Safety Review of a New Product Application and Preparing a Report on the Review」の DRAFT GUIDANCE が 1996 年 11 月に公表され、2005 年 2 月に正式版が公表されている。

(<http://www.fda.gov/cder/guidance/3580fnl.pdf>)

また、Guidance for Reviewers Pharmacology/Toxicology Review Format が 2001 年 5 月に公表されている。

(<http://www.fda.gov/cder/guidance/4120fnl.pdf>)

GRP 策定の取り組みは 1994 年に開始されたが、並行して審査業務の標準化のための取り組みも進められたり。背景には、新たに採用された多くの人員の教育が必要であったこと、一貫性が大きな問題となっていたこと、等があった。具体的には、以下の取り組みが挙げられる。

- 審査プロセスの改善：プロジェクトマネジメントの実行、審査チーム内でのコミュニケーションの改善、決定権者の審査プロセスへの早期参画、プロセスの一貫性の改善、等
- 審査報告書の改善：審査報告書において何が必要で何が不要かを定義するといったことで審査の一貫性を改善する、審査の要約を改善する、等
- データ処理の改善：電子文書活用のためのガイダンスの作成、電子データ・文書の保存手順の開発、コンピューターシステム改善、等
- 審査官の教育：全ての新人審査官に対するオリエンテーションプログラムの開発、既存の教育コースの見直し、等

・ Good Review Management Principles and Practices (GRMPs) for PDUFA Products

GRMPs に関するガイダンスが 2005 年 4 月に公表された。本ガイダンスは、CDER 及び CBER の審査スタッフによる NDA 及び生物製剤（BLA : Biologics license application）等の初回審査における審査の効率化と統一化の促進を意図しており、CDER や CBER の経験の集積を踏まえて作成された。新薬開発及び審査プロセス全体を通じての、当局－申請者間の有効なコミュニケーションに重点を置いていることが特徴である。申請前、申請、審査準備、審査、Advisory Committee Meeting、といった審査の段階ごとに実施基準がまとめられている。

「Guidance for Review Staff and Industry」

(<http://www.fda.gov/cber/gdlns/reviewpdufa.pdf>)

・ 方針と手順のマニュアル (MaPPs : Manual of Policies and Procedures)

MaPPs は CDER の様々な業務活動を標準化するものである。審査官等に対して、各専門分野、薬剤領域ごとに審査の方針と手順を幅広く説明している。CDER 外に対しても有用な情報となっている。

(<http://www.fda.gov/cder/mapp.htm>)

なお、CBER でも同様の業務標準手順書が作成され公表されている。

「Manual of Regulatory Standard Operating Procedures and Policies, SOPPs」

(<http://www.fda.gov/cber/regsopp/regsopp.htm>)

4.3 まとめ

審査基準・手順の統一化は重要な課題であり、特に人員の多い FDA では日本よりも必要性は高いと考えられる。この度、ようやく安全性に関する審査についての GRP が FDA で取りまとめられたが、疾患や個々の品目によって様々な違いがあることから、標準化は容易ではなかったものと推察される。日本においても体制の強化と並行して、審査基準と手順の統一化への取り組みが望まれる。

■ 参考文献

- 1) Nancy D. Smith, Good Review Practices at the FDA, Drug Information Association Workshop 2004年2月

5 承認審査等の実績の公表

5.1 承認審査に係る実績の公表

5.1.1 承認の実績の公表

日本

<一般公開>

承認された品目は薬務公報に掲載される。承認された個々の品目の情報に関して、総合機構の医薬品医療機器情報提供 HP にて以下の資料が公開されている。

○審査報告書：厚生労働省における当該医薬品の審査経過、評価結果等を取りまとめたもの。承認後速やかに公開されることとなっている。

○申請資料概要：申請資料の内容を承認取得者（企業）が取りまとめたもの。承認取得者（企業）が作成し、承認後、3ヶ月以内を目途に掲載されることとなっている。

(http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/shinyaku_index.html)

なお、希少疾病用医薬品については、その承認品目一覧を掲載している。

(<http://www.pmda.go.jp/kenkyuu/syounin.html>)

<当該品目申請企業への通知>

承認された品目の承認書は、承認申請書を提出した都道府県を經由して、通常は承認日から1-2週間遅れて交付される。厚生労働省医薬食品局審査管理課の掲示板には承認日に掲示される。

米国

<一般公開>

Drugs@FDA というサイトで全医薬品の承認審査に係る情報(Approval letter, Medical review, Statistical review, Label, 承認日)等を入手することが可能である。ただし、各品目について膨大な資料がある。

(<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>)

1998年以降2004年4月までに承認された新薬（ジェネリック、OTCも含む）のアルファベットリストが掲載されている。

「CDER New and Generic Drug Approvals」

(<http://www.fda.gov/cder/approval/index.htm>)

また、特に一般消費者向けとして、1998年1月以降に承認された新薬について、主要な label 情報と詳細情報サイトへのリンクが紹介されている。

「Customer Drug Information」

(<http://www.fda.gov/cder/consumerinfo/default.htm>)

抗がん剤に関しては、癌治療のための情報集(Oncology Tools)というサイトで、承認された抗がん剤のリストを掲載している。また、未承認薬の投与を受けるための方法についての情報も説明されている。このサイトは日本語のページも作られている。

(<http://www.fda.gov/cder/cancer/approved.htm>)

(<http://www.fda.gov/cder/cancer/Japan-approved.htm>)

CBER についても同様に、1996 年以降の個々の承認品目情報が年ごとに分類され、「Products」というサイトに掲載されている。

(<http://www.fda.gov/cber/products.htm>)

なお、CBER から CDER に移行された品目のリストは下記サイトに掲載されている。「Approved Products Transferring to CDER」

(<http://www.fda.gov/cber/transfer/transprods.htm>)

5.1.2 審査の実績の公表

日本

新医薬品等の承認状況、承認された新有効成分数の推移、薬効分類別の承認数といった情報が、薬務広報に掲載されている。2002 年度までの情報について、旧医薬品医療機器審査センターの HP で公開されている。

(<http://www.nihs.go.jp/pmdec/youkoso.htm>)

承認された品目の審査期間に関して、総合機構の公表資料に、平成 16 年度における審査期間の記載があり、中央値で 8.6 ヶ月 (n=49) と報告されている。

「平成 17 年度事業の重点事項 説明資料 (2005 年 4 月 27 日)」

(<http://www.pmda.go.jp/pdf/jyuten2005.04.27.pdf>)

米国

「CDER New Drug and Biologic Approval Reports」と称するレポートには、承認審査に関する年ごとの実績が掲載されており、以下に示すような多岐に渡るデータが公開されている。

○Approval Times (In Months) for Priority and Standard NMEs and NDAs (In Months)

1993 年以降に承認された新有効成分含有医薬品もしくは新医薬品の審査期間 (approval time, review time) 及び品目数を、優先審査/通常審査品目に分け、年ごとに示している。2004 年に承認された新有効成分医薬品及び新生物製剤数は 36 品目であり、うち 21 品目が優先審査品目であった。優先審査品目、通常審査品目の審査期間はそれぞれ 6.0 ヶ月、24.7 ヶ月であった (approval time、中央値)。

○NDA Accelerated Approvals Report

Subpart H によって、これまでに迅速に承認された新薬 (51 品目) の品目一覧、Subpart E によって迅速に承認された生物製剤の品目 (7 品目) の一覧等が示されている。

○Fast Track Designation Reports

1998 年以降、Fast Track 指定を受け承認に至った新薬 (38 品目) の品目一覧、Fast Track 指定申請に対して、指定の可否の判断を期限内 (60 日以内) に回答できた実績 (2004 年度、95.4%)、を掲載している。

○New Molecular Entity (NME) Drug and New Biologic Reports

1998 年以降に承認された新有効成分含有医薬品の品目一覧が年ごとに掲載されている (2004 年は 31 品目)。2004 年からは、CBER より移管された新生物製剤の品目一覧も掲載されている (2004 年は 5 品目)。

○Investigational New Drugs (INDs) Reports

1986 年以降の IND 数について、年末時点で開発中の品目数 (2004 年末で 12,778 品)、各年の申請された品目数の推移 (2004 年は 1,837) をそれぞれ公表している。

○First Action Performance Reports (FY Cohort Closeout Stats)

承認の可否について決定を下すまでの期間に関して、目標値に対する達成率を詳細に公表している。2003 年度は、優先審査 19 品目、通常審査 82 品目について、それぞれ審査期間 6 ヶ月、10 ヶ月以内という目標を、共に 100% 達成している。

○New Drug Applications Approved by Therapeutic Potential and Chemical Types

1993 年以降に承認された通常審査/優先審査品目数を申請区分ごとに、年ごとに提示している。2004 年は優先審査 25 品目、通常審査 88 品目、計 113 品目が承認された。

○New Drug Application (NDA) and Biologic License Application (BLA) Approvals by Calendar Year

各年の承認された新薬の一覧が掲載されている。2004 年からは生物製剤も含まれている。

○Number of NDAs Received by Calendar Year

1970 年以降、各年の受理された NDA 数が示されている。2004 年は 108 品目となっている。

○New Drug Approval Rates

1998 年以降に申請された NDA のうち一定期間に承認に至る比率の推移を、優先審査/通常審査品目別に掲載されている。2003 年度に申請され 12 ヶ月以内に承認された品目の割合は、優先審査品目で 47%、通常審査品目で 34% であった。

(<http://www.fda.gov/cder/rdmt/default.htm>)

5.1.3 審査中の品目に関する情報開示

日本

<一般公開>

申請された個々の品目について、当局より一般に対して公開される情報はない。また、申請された品目数についても公開されていないが、審査中の品目数については、公表資料に、2004年8月末時点での数（158品目）が記載されている。

「総合機構 救済・審査・安全業務運営評議会 審査・安全業務委員会第1回会合（2004年11月11日開催）説明資料<平成16事業年度上半期業務実績及び今後の取り組み>」（<http://www.pmda.go.jp/pdf/20041111torikumi.pdf>）

また、暫定値ではあるが、2005年3月末時点での審査中の品目数について、総合機構の公表資料に、148品目と記載されている（うち2004年3月末以前申請のものが87品目）。

「平成17年度事業の重点事項 説明資料（2005年4月27日）」

（<http://www.pmda.go.jp/pdf/jyuten2005.04.27.pdf>）

<当該品目申請企業への公開>

・審査の進捗

面談、審査専門協議、面接審査会、部会等、それぞれが実施される時点で審査の進捗はわかるが、それぞれの間、例えば面談後、審査専門協議までの間、審査の状況がどうなっているかは、従来申請者に対してあまり明らかにされてこなかった。しかしながら、2004年9月27日付けで通知（薬機発 第1002号）が発出され、申請企業の担当役員が総合機構の担当審査部長に面談を申し込むことで、1)各審査段階のうち直近に予定される段階までのおおよその見込み期間、2)各審査段階での順番待ちにある場合にはその順位、3)承認の見込み、について説明が受けられるようになっている。

米国

<一般公開>

申請された品目のうち、Advisory Committeeに諮られる品目については、申請者側及びFDA側の品目概要が公開される（2.4 米国における審査プロセスの項、参照）。また、「5.1.2 審査の実績の公表」の項で述べたように、1970年以降の年ごとのNDA数の推移が、下記サイトに掲載されている。

「Number of NDAs Received by Calendar Year」

（<http://www.fda.gov/cder/rdmt/numofndareccy.htm>）

<当該品目申請企業への公開>

申請後、申請者と当局との連携は密に行われ、申請者は審査進捗を十分に把握することが可能である。公式な協議の場としては、申請の約 90 日後に開催される **Ninety-day conference** があり、審査の進捗等も伝えられる。このような申請後の申請者と当局とのコミュニケーションの方針等について、下記に記載がある。

「CFR Title 21 - Food and Drugs: 314.102 Communications between FDA and applicants」

(<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=314.102>)

5.2 開発支援に関わる実績の公表

5.2.1 治験相談の実績の公表

日本

・ 治験相談の実施件数等の実績

総合機構の公表資料中に、平成 16 年度上半期の治験相談終了件数は 49 件と記載されている。

「総合機構 救済・審査・安全業務運営評議会 審査・安全業務委員会第 1 回会合 (2004 年 11 月 11 日開催)説明資料<平成 16 事業年度上半期業務実績及び今後の取り組み>」
(<http://www.pmda.go.jp/pdf/20041111torikumi.pdf>)

なお、「新医薬品に関する治験相談の最近の申込状況」については、総合機構の下記サイトで確認することができる。

(<http://www.pmda.go.jp/shonin/tikensoudan.html>)

米国

・ Formal Meeting の実績

2003 年度実績報告書において、CDER 及び CBER における会合開催の実施状況が報告されている。相談依頼者の申込日から、会議の開催日時を通知するまでの日数 (Meeting Requests、14 日以内と規定されている)、申込日から会議を開催するまでの日数 (Scheduling Meetings、30-75 日以内)、議事録を作成するまでの日数 (Meeting Minutes、30 日以内) といった期限の遵守率が公開されている。例えば、2003 年度に開催された Type B meeting について、申し込みから開催まで 60 日以内との規定の遵守率は、CDER で 73.4% (424 / 574)、CBER で 97.6% (205 / 210) となっている。

「FY 2003 PERFORMANCE REPORT TO THE PRESIDENT AND THE CONGRESS」

(<http://www.fda.gov/oc/pdufa/report2003/pandpgoals2003.html>)

・ Special Protocol Assessment (SPA)の実績

上述の実績報告書において、期限遵守率が公開されている。なお、2003年度の遵守率は92%。

5.2.2 治験に関する情報開示

日本

治験中の個々の品目についての情報は、当局からは公開されていない。ただし、開発中の希少疾病用医薬品については、総合機構のHPにて「現在開発中の希少疾病用医薬品等（オーファンドラッグ）」として、そのリストが公開されている。

(<http://www.pmda.go.jp/kenkyuu/kaihatsu.html>)

特に、国内で治験が進行中の薬剤については、そのリストが別途掲載されている。

(<http://www.pmda.go.jp/kenkyuu/k-o-fan.html>)

また、治験届出数および初回治験届出数については、薬務公報に年ごとの届出数の記載がある。また、総合機構の公表資料にも、平成16事業年度上半期の届出数が記載されており、初回治験届出数は41件となっている。

「総合機構 救済・審査・安全業務運営評議会 審査・安全業務委員会第1回会合（2004年11月11日開催）説明資料＜平成16事業年度上半期業務実績及び今後の取り組み＞」

(<http://www.pmda.go.jp/pdf/20041111torikumi.pdf>)

米国

実施中の治験に関する情報は、例えばClinicalTrials.Govというサイトで得ることができる。本サイトは、FDAが米国国立公衆衛生研究所（National Institute of Health, NIH）と共同で、米国国立医学図書館（National Library of Medicine）を通じて、さまざまな疾患の臨床試験に関する情報を提供するサイトであり、2000年2月に運営が開始されている。現時点で、米国国内で実施されている5,000件を超える臨床試験が登録されており、実施施設名、連絡先等の情報が掲載されている。これら臨床研究のスポンサーはNIH、その他の連邦政府機関、製薬企業である。登録されている臨床研究は主に米国とカナダで行われているものであるが、登録された施設は90ヶ国以上にわたる。

(<http://clinicaltrials.gov/ct/gui/c/r>)

また、「NDA Reports」では、1986年以降のIND数について、年末時点で開発中の品目数、各年の申請された品目数の推移が公表されている（5.1.2 審査の実績の項、参照）。

「Number of Active INDs at the Close of the Calendar Year」

(<http://www.fda.gov/cder/rdmt/cyactind.htm>)

「Original INDs Received」

(<http://www.fda.gov/cder/rdmt/Cyindrec.htm>)

臨床試験の登録及び結果の公表

臨床試験の登録及び結果の公表については、世界的に取り組みが進められている。IFPMA（International Federation of Pharmaceutical Manufactures and Associations）が2005年1月6日に、日本製薬工業協会、EFPIA（European Federation of Pharmaceutical Industry and Associations）、PhRMA（Pharmaceutical Research and Manufactures of America）と共同で公表した声明によれば、今後実施するPhaseⅢやⅣ等の臨床試験に関しては、最初の被験者組み入れより3週間以内に試験の基本的な情報を登録公開するとしている。また、承認された医薬品については、探索的試験を除く全ての臨床試験結果に関する情報を、承認後1年以内に登録公開するとしている。

「JOINT POSITION ON THE DISCLOSURE OF CLINICAL TRIAL INFORMATION」

(http://www.ifpma.org/Documents/NR2205/joint%20position_clinical%20trials.PDF)

また、企業によっては、自社が実施する全ての臨床試験について、試験の登録と結果の公表を行うこともある。

5.3 まとめ

米国では審査実績に関する情報が数多く公開されているのに対し、日本ではほとんど入手できないのが実情である。日本では、希少疾病用の開発品目を除いては、通常の開発中の品目に関する情報公開に対する取り組みが企業側も審査側も十分なされていないようである。米国では数多くの治験情報が公開されており、実施施設や患者の選択／除外基準等まで知ることが可能となっている。日本においても、総合機構を中心に、企業、医療機関が協力して情報公開を促進し、治験の活性化につなげることを期待される。

情報公開には、情報の整理、検証、公開といった作業があり、少なからず人的資源を要するものである。ゆえに、単に情報量の多さを求めるのではなく、当該情報が公開されることの意義を踏まえて、公開のためのコストとのバランスを考慮した上で、産官学が連携して情報公開の取り組みが進められることが望まれる。

審査実績に関する情報公開によって、総合機構のパフォーマンスは外部から評価されることになる。承認した品目数、審査に要した時間（優先／通常審査別、新有効成分）、申請品目数、治験相談実績、査察実績といった項目の詳細な情報が明らかにされることで、当局の審査業務のパフォーマンスを評価することが可能と言える。外部から評価されれば、更なる改善につながるものであり、意義が大きいと考えられる。

| | 日本 | 米国 |
|----------------|--|--|
| 承認の情報 | 審査報告書、申請資料概要を公開 | Approval letter, Medical review 等の審査に係る情報を公開 |
| 審査の実績 | 承認品目数、審査期間の中央値を公開 | 承認品目数、優先／通常審査品目といった様々な属性分類ごとの審査時間、タイムクロック達成率等の様々な情報を公開 |
| 審査中の品目に関する情報開示 | ある時点での審査中の品目数を公開 | <ul style="list-style-type: none"> ・年ごとの NDA 数を公開 ・Advisory Committee に諮られる品目の概要を公開 |
| 治験相談の実績 | 実施件数を公開 | 会合開催の実施状況を公開 |
| 治験に関する情報 | <ul style="list-style-type: none"> ・治験中の希少疾病用医薬品のリストを HP で公開 ・年ごとの治験届出数を公開 | <ul style="list-style-type: none"> ・ClinicalTrials.Gov 等を通じて多数の治験の概要情報（治験実施施設等）を公開 ・IND 数を公開 |

(※いずれも HP にて公開されている情報)

6 審査当局から発信・公開されているその他の情報

日本において、情報公開の取り組みは着実に進められており、前章までに述べたとおり、承認された品目の情報など、様々な有用な情報が公開されるようになってきている。承認審査の他にも、総合機構では「くすりに関する一般の方向けの情報」を、厚生労働省が「治験」HP を設けて治験に関する啓発のための情報を、発信するなどの取り組みがみられる。

(<http://www.pmda.go.jp/kusurijyoho.html>)

(<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chiken/>)

米国においても、多岐に渡る様々な情報が当局から発信されており、その取り組み方は、日本としても参考になるであろう。本章では、前章までに言及していない、FDA より発信・公開されている情報についてまとめる。

6.1 医療機関に対する査察結果に関する情報

治験が実施された医療機関の査察結果に関する情報は、治験の質を保つ上でも、治験を速やかに進行させるためにも有用であろう。審査当局は、信頼性調査、査察、といった形で、治験を実施している多数の施設について、その体制・質を把握しているのであり、そのような情報の共有が望まれるところである。これらの情報は、被験者の人権確保という観点でも重要と考えられる。

・臨床試験実施者に対する査察結果リスト

1977年7月以降に実施された臨床試験実施者に対する査察結果が掲載されたリストである。実施者の氏名、住所、施設名等と共に、査察実施日及びその結果（問題なし、記録保管不備、被験者からの同意取得違反、有害事象報告不備、被験者への支払い不十分、等）が記されている。

「Investigational Human drugs : Clinical Investigator Inspection List」

(<http://www.fda.gov/cder/regulatory/investigators/default.htm>)

・臨床試験実施不適格者リスト

臨床試験実施に不適格な実施者リストが掲載されている。リストは以下の3種類に区分されている。

- 1) 今後は臨床試験が可能となるだけの法規遵守の十分な保証を FDA に対して示した者
- 2) 繰り返しもしくは故意に法規に抵触するなどした臨床試験実施不適格者
- 3) 臨床試験実施に際してある一定の制限を受けることについて合意している者

「Disqualified/Restricted/Assurance List for Clinical Investigators」
(http://www.fda.gov/ora/compliance_ref/bimo/dis_res_assur.htm)

6.2 CDER と新薬開発についての啓発に関する情報

・ CDER の組織と活動の案内

規制を受ける産業、医療従事者、アカデミアおよび一般の人に向けて、CDER の活動について平易に説明した資料である。新薬開発と承認審査、ジェネリック医薬品の審査、OTC 薬の審査、市販後調査、という 4 つの主要な活動の説明に加え、CDER 組織の概要やコンタクト先などの情報も載せられている。

「CDER Handbook」

(<http://www.fda.gov/cder/handbook/index.htm>)

・ CDER の活動の手引き

一般の人々向けに、CDER の活動が理解できるように設けられたサイト。FDA 近代化法、ガイダンス、規制等の情報が掲載されている。

「The Practice of Pharmacy Compounding」

(<http://www.fda.gov/cder/pharmcomp/default.htm>)

・ 新薬開発の流れ

製薬企業関係者を始めとする、新薬開発プロセスの基本を理解したいと考える人向けに、FDA が発行した特別レポートである。基礎研究、動物実験から上市後の副作用報告に至るまで幅広い話題が含まれている。

「From Test Tube To Patient: New Drug Development in the United States」

(<http://www.fda.gov/cder/about/whatwedo/testtube-full.pdf>)

・ 新薬開発についての学習サイト

本サイトは CDER による教育セミナーを、インターネットを通じて提供している。初回は「New Drug Development in the United States」というプログラムであり、医療従事者に「安全で有効な医薬品を米国国民に確実に届ける」という FDA のミッションを広く普及させることを目的としている。内容には、新薬開発プロセスにおける FDA の役割、IND や NDA のシステム、PDUFA の重要性、市販後調査、といったことが含まれている。

「CDER Learn」

(<http://www.fda.gov/cder/learn/CDERLearn/default.htm>)

6.3 一般向けに提供される情報

- ・ 消費者向け

「Consumer Education: What You Should Know About Buying and Using Drug Products」というサイトにおいて、薬の安全な使い方や個々の医薬品に関する情報を、消費者向け提供している。

(<http://www.fda.gov/cder/consumerinfo/DPAdefault.htm>)

また、「FDA Information for Consumers」というサイトが設けられ、アルファベット順に、薬剤、疾患、規制といった様々な情報が提供されている。

(<http://www.fda.gov/opacom/morecons.html>)

- ・ 高齢者向け

「FDA Information for Older Persons」というサイトにて、高齢者向けの情報が提供されている。「Information for People Over 65 Years Old on Food, Nutrition, and Cosmetics」というページも設けられ、高齢者に多い疾患についての情報なども載せられている。また、オンラインでの薬剤購入に当たっての注意事項といった情報まで掲載されている。NIH が設けている「NIHSeniorHealth.gov」というサイトへのリンクも張られている。

(<http://www.fda.gov/oc/olderpersons/>)

- ・ 女性向け

Office of Women's Health がサイトを設けており、女性向けの情報を提供している。

(<http://www.fda.gov/womens/default.htm>)

- ・ 子供向け

「KIDS' Home Page」を設け、薬剤一般の説明に加え、ワクチン、薬剤依存性といった様々な情報を子供向けに提供している。

(<http://www.fda.gov/oc/opacom/kids/default.htm>)

- ・ 各種疾患の患者向け

FDA's Office of Special Health Issues によって、「Information for Patients」というサイトが設けられ、AIDS 治療の現状、糖尿病という疾患についての情報、臨床試験の情報、といった患者向けの情報を提供している。

(<http://www.fda.gov/oashi/home.html>)

- ・医療専門家向け

「**Information for Health Professionals**」というサイトが設けられ、医師・薬剤師等の医療専門家向けに、新薬情報、臨床試験の情報、治験審査委員会等の情報が提供されている。

(<http://www.fda.gov/oc/oha/default.htm>)

- ・臨床試験実施者向け

「**Information for Clinical Investigators**」と称するサイトが設けられ、臨床試験実施者に対するガイダンス等がまとめられている。

(http://www.fda.gov/cder/about/smallbiz/clinical_investigator.htm)

- ・製薬産業界向け

「**Information for FDA-Regulated Industry**」というサイトには、目的別薬業情報、有害事象報告、法令順守等の製薬産業界に関連する情報がまとめられている。

(<http://www.fda.gov/oc/industry/default.htm>)

- ・一般・マスコミ向け

FDA の広報部局が各種メディア向けの窓口となっている他、FDA の web ページや FDA ニュース等の管理を行っている。このサイトでは問合せ先等の情報のほかに、FDA の各種オンラインで提供している情報のリスト (FDA News、Recalls and Safety Alerts、等) が掲載されている。

「**Media Contacts and Public Affairs**」

(<http://www.fda.gov/opacom/moremedia.html>)

ここからたどれる **FDA News Releases** というサイトには、過去に発出されたマスコミ向け情報 (Press releases) と一般向け情報 (Talk Papers) のリストが掲載されている。Talk Papers は、特定のトピックについて、現時点の FDA としての考え方を示す情報提供手段である。その内容については、法的な拘束力が及ぶものではなく、あくまでも考え方を提示するだけのものである。

(<http://www.fda.gov/opacom/hpnews.html>)

6.4 FDA のメーリングリスト

FDA が無料で提供しているメーリングリストの一覧が掲載されている。Department of Health and Human Services といった政府組織等からの内容的に関連のあるメーリングリストも載せられている。主なものとしては、「**FDA Newswire**」(FDA のプレスリリース等へのリンクを掲載)、「**FDA News Digest**」(FDA の毎週の活動概況等を掲載)、

「MedWatch」(医薬品・医療機器等についての安全性情報等を掲載)などがある。
「Sign up for FDA's Free E-mail Lists」
(<http://www.fda.gov/emaillist.html>)

6.5 関連法規

「Laws Enforced by the FDA and Related Statutes」というサイトに FDA 近代化法をはじめとする FDA が定めた法律や関連法規のリストが載せられている。

(<http://www.fda.gov/opacom/laws/>)

また、Code of Federal Regulations (CFR) は、米国政府に属する様々な行政機関が Federal Register に掲載した一般的かつ不変的な規則を成文化したものであり、膨大な内容となっている。医薬品に関する規制については、Title 21 と称する項に記載されており、下記のサイトから検索が可能である。

(<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm>)

6.6 その他の情報

- ・承認された全ての医薬品の情報

FDA が承認したジェネリック品も含めた全ての処方薬の情報は「Orange Book」に掲載されており、web にて閲覧が可能となっている。有効成分や企業名等での検索もできるようになっている (Orange Book Query)。

「Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations : Orange Book」

(<http://www.fda.gov/cder/orange/default.htm>)

なお、最近 6 ヶ月以内の承認取り消し・販売中止品目のリストも掲載されている。

(<http://www.fda.gov/cder/drug/shortages/default.htm#disc>)

- ・小児用医薬品の開発状況

小児用医薬品の開発に関連する情報は「Pediatric Drug Development」というサイトにまとめられている。例えば、小児への適応が拡大された薬剤の一覧が載せられていたり、小児での臨床試験結果を薬剤ごとにまとめた一覧もある。

小児への適応拡大を促すための法制度やガイダンスもまとめられており、小児の Advisory Subcommittee の見解、CDER の小児用医薬品に対する見解、といったものも掲載されている。

(<http://www.fda.gov/cder/pediatric/index.htm>)

- ・ 審査スタッフと外部組織との連携（leveraging）についての手引き

FDA スタッフ向けに作成されたガイダンスである（2003年2月作成、2003年6月修正）。Leveraging とは、FDA にとって外部の組織（企業、教育機関、消費者団体、外国政府、等）と協同関係や公式な合意を形成することである。当事者全てにとって有益であり、国民の健康福祉の保護と促進という FDA のミッションを推進させるものである。本ガイドブックは、leveraging を支援するための情報とツールをまとめたものである。

「THE LEVERAGING HANDBOOK – An Agency Resource for Effective Collaborations –」

(<http://www.fda.gov/oc/leveraging/handbook.html>)

- ・ 学会等での発表に使用した資料の公開

1996年以降、CDER 関係者が DIA 年会といった学会等で、発表に使用したスライドが公開されている。

(<http://www.fda.gov/cder/present/>)

7 審査官の意見

本章では、かつて審査当局にて承認審査業務に携わった方たちを対象にインタビューを実施し、審査の問題点や課題などを聴取した結果について記す。

実施時期：2004年12月～2005年3月

対象者：日本側規制当局OB 5名、FDA OB（現役も含む） 3名

7.1 日本の審査当局OBの意見

7.1.1 インタビュー結果の要旨

以下は日本の審査当局OB 5名の意見を要約したものである。

1. 審査体制について

1) 審査官の増員が進まない理由

- ・ 人事システムが官僚的で硬直的であること
- ・ 審査官経験後のキャリアパスが不明確であること
- ・ 職場や職業としての魅力が乏しいこと
- ・ 予算が足りないこと

2) 審査官に相応しい人材について

- ・ 医師、臨床薬理専門官、臨床統計家など
- ・ 交渉力、コミュニケーション能力の優れた人
- ・ 行政官としての感覚と専門官としての感覚のバランスの取れた人

3) 産業界と審査官の人材交流の可能性について

- ・ 必要性は高いが、現実には難しい
- ・ アウトソーシングの考え方を導入すべき
- ・ 特に人手が不足している職種については外国人の採用も考慮すべき

2. 開発支援・治験相談制度

1) 当局は開発段階の支援・促進をどのように捉えているか

- ・ 開発の支援・促進は意識しているが、現実には効果が上がっていない
- ・ BT 戦略大綱、医薬産業ビジョンなど多くの政策を打ち出しているが、効果が上がるには時間が必要である

2) 治験相談の充実には何が必要か

- ・良いものを早く仕上げ、患者に提供することが大切であるという共通認識を審査側、企業側が共に持つ必要がある
- ・気軽に相談できる環境整備と相談を受け止められる審査官の確保
- ・IND 制度を導入し、開発期間の短縮に取り組む必要がある

3. 情報公開について

1) 当局の情報公開の捉え方

- ・人員の問題でなかなか難しいが、積極的にすすめるべき

2) 情報公開を促進させるために必要なこと

- ・マスコミや一般国民など外部からの要求が有用
- ・当局の今までの取り組みを認めて褒めることも必要
- ・情報公開に取り組むヒトの確保と予算の獲得

3) 審査官等からの情報発信について

- ・環境も変わり、審査官が情報を発信する機会は増えている
- ・審査官も学会や学術誌などの発表・投稿の機会を積極的に活用すべき

4. 審査の標準化（一貫性）に関する有効な取組みについて

- ・評価の手順などは標準化できても、科学的な評価を標準化することは困難ではないか
- ・管理職間での視点の共有化が重要であると同時に、審査官の教育・育成が不可欠

5. 承認の可否判断について

1) 承認されない理由

- ・リスクがベネフィットを上回ること
- ・プラセボに対する優越性が確認されていないこと

2) 承認可否における問題点

- ・承認の可否は科学的判断のみに絞るべきで、臨床的なメリット（有用性）は判断材料とすべきでない
- ・承認とは何かというコンセンサスができていない

6. 審査当局を外から見て

1) 当局を出て認識や意識が変わった点

- ・認識や意識の変化はない

2) 当局に対する意見・見解

- ・業務の優先順位付けが必要
- ・職場環境の改善が必要
- ・審査官の待遇を改善すべき

7. 申請者側に望まれること

- ・審査側と対等な関係を構築するように努めるべき
- ・新薬開発は申請者側と当局側の共同作業であり、信頼と協力関係を築く努力が必要
- ・多くの問題は事前に社内で検討し、社内でコンセンサスを得ておくべき

7.1.2 インタビューに対する個々の回答

日本側回答者①

回答者：国立がんセンター中央病院 通院治療センター医長、治験管理室長／臨床試験管理・推進グループ長、乳腺・腫瘍内科グループ長 藤原康弘氏
(元医薬品医療機器審査センター審査管理官)

審査体制

◆ 増員がなかなか進まないのはなぜか

- ・薬剤師は集まっているのではないかと。医師と生物統計家が集まらない。
- ・増員が進まない理由は、①硬直的な官僚システムの中で人事運用をしていることと、②定員を増やすことの権限を持っている総務省・財務省に、新薬審査が自国のライフサイエンスの行く末の鍵を握っているという認識が欠落していることによるのではないかと。①については、医薬品医療機器総合機構といっても厚労省など官庁から出向者が主要ポストを占めており、外部採用者がそのようなポストに就くことはないため、職場が魅力的に映らなくなっているのではないかと。「適材適所」の考え方で、外部採用者も適切に登用していかないから閉塞感が出てきてしまう。②については、厚労省は問題点を把握しているが、予算権・人事権のある省庁が、新薬審査に何故臨床医と生物統計家が必要なのか全く理解していないばかりでなく、新薬の審査業務を単なる事務業務と一緒にだと思っているのではないかと邪推したくなった。

◆ どのような人材が望まれるか

- ・まず、医師と生物統計家である。また、医用工学の専門家も必要である。毒性担当者、ヒトの薬物動態・薬力学の専門家の増員も必要であろう。
- ・医師については、医師免許を持っているだけのヒトではだめで、臨床の実務経験ならびに臨床試験の実施経験の豊富な医師が必要とされている。臨床経験があると、医薬品のユーザーとしての感触がわかる。

◆ 産業界との交流（製薬企業からの採用）は難しいか

- ・難しいことだか、進めていかななくてはいけない。
- ・企業出身者の採用に対して、癒着を懸念する声もあるようだが、審査は一人の判断で行えるものでは到底ないので、問題ないと考えます。守秘義務も課せられている。

- ・産官学でいろいろな経験を積んだヒトが審査に関わる必要がある。審査機関は、ユーザー(企業)の立場を理解し、良い薬を早く承認することが患者のためにもなり、重要な仕事であるという共通認識を持つことが必要である。当局にいた際に、部下に対して「審査は試験ではない」ということを常々言ってきた。
- ・給与・待遇については、多少、給与が下がっても、自分自身のキャリアに大きなプラスになればヒトは集まるのではないか。大切なのは「やりがい」である。
- ・企業で開発経験のある医師を採用したらという考えもあるが、優秀な医師でなければ、審査官は務まらないと思う。

開発支援制度・当局との相談制度

◆ 開発段階の支援・促進についての当局の捉え方は

- ・大事なことと認識していると思うが、人材不足のため支援になっていないと思われる。むしろ、足を引っ張ってしまうことすら出てきているのではないか。
- ・企業側としては、ファスト・トラック制度を導入してほしいとの意向があるのかもしれないが、人材がいない現状では、効果は期待できないだろう。

◆ 治験相談の充実化のためには何が必要か

- ・治験相談を受け止められるような人材にかかっている。企業での開発経験や病院で医師としての勤務経験があるヒトがいれば少しは変わると思うが…。現状では、治験相談というより手続き相談になってしまっている。グローバルな開発に関する相談に、きちんと対応できるヒトはほとんどいない。海外の開発状況に精通していたり、国際的にアカデミアでの評価のあるヒト、海外の主要臨床系医学雑誌に自らの計画した臨床試験成績を発表した経験のあるヒトを雇用し、治験相談を担当させられればよいと思う。

情報公開

◆ 情報公開についての当局の捉え方は

- ・自分が審査部門にいたときは、事実はすべてを開示するように指導していたつもりである。特に、悪いことは全て開示するように指導した。審査部門が隠さなければならぬことは、規格等の一部を除きほとんどないはずである。
- ・EMEA は審査報告書作成者の名前まで公開している。責任の所在を明確にし、緊張感を持って仕事をするには良いことではないかと思う。

◆ 情報公開促進のためには何が必要か

- ・マスコミ、一般国民といった外部からの要求も必要である。閉鎖的な組織はとかく“なあなあ”で終わらせたいと感じるものである。
- ・情報公開を進めてきたことを褒めてあげることも大切である。審査センター設立前と比べれば、審査センター設立後の審査の内容に関する情報公開は格段の進歩である。悪いところのあら探しばかりするような報道は好ましくない。良い面をもっと褒めれば、情報公開はさらに進むように思う。

◆ 審査官等の意見がより積極的に発信されることはないか

- ・新薬審査部門定期審査説明会などを通じて、外部へ情報を発信していくことは大切である。また、欧米の審査当局のように学術論文に投稿していくことを日本の当局もどんどんやるべきである（FDA は主要な雑誌に最近の審査結果を踏まえた情報を投稿して発信している。癌領域で言えば、学会(ASCO)のニューズレターにはFDA の専用コーナーも設けられている）。自分も学会や定期説明会等で発信してきたし、主要英文誌に投稿もしてきた。
- ・情報発信は、審査官の研究業績にもなるし、キャリア向上にも有益となる。

審査の標準化

◆ 審査の標準化（一貫性の確保）のためにはどのような取り組みが有効か

- ・日本ではすでに標準化している（2002年1月28日発出の審査管理課事務連絡「新医薬品等の承認申請資料等に関する留意事項について」を指す）。
- ・FDA では GRP のドラフトしか公開されておらずまだ最終版になっていない。（注：本インタビュー実施時点ではドラフトであり、その後最終版となっている。）日本の方が余程審査の標準化に向けた努力はしていると考えられる。
- ・日本では、上司が適切に部下を指導しながら審査を進めている。従って、管理職の影響が大きくなるので、管理職の間で審査に関する考え方が統一化されていることが重要となる。いずれにしても、審査担当者の継続的な教育は有用である。

非承認の判断

◆ 担当品目において非承認と判断された品目は

- ・非承認（non-approval）というのは日本の制度下ではほとんどないのではないかと。企業に申請を取り下げてもらおうように働きかけるのが日本のやり方、いや世界の審査当局共通のやり方ではないかと。

◆ 非承認と判断する場合の理由は

- ・当該薬剤のもたらすリスクがベネフィットを上回る場合ではないだろうか。

◆ 非承認と判断するに際しての申請者側との意見の食い違いなどは

- ・そこそこのリスクで、それを上回るそこそこのベネフィットがあれば、たとえ 20 番目の薬だろうと 25 番目の薬だろうと駄目という理由はないように思う。企業は何百億もかけて開発してきたものであるから、審査側と企業側できちんと議論する必要がある。オープンな議論を促進することが大切である。
- ・特に、安全性に関わることを隠したり、目をつぶったりすることは審査では許されない。
- ・新薬の申請では、本来は既存品に比べて優越性を示して欲しいのだが、日本ではそこまでは求めていない。それをすると、日本の国産企業は滅びてしまう恐れがあるような気がする。

当局をご覧になって

◆ 当局から出られて大きく意識／認識が変わったことは何か

- ・相変わらず大変そうで、早く出てきて良かった（笑）。
- ・自分にとっては、土日もなく体力的には大変だが、臨床の現場の方が働き甲斐を感じる。

◆ 外から当局を見てどのように感じるか

- ・審査官は本当に良くやっている。彼らが報われるような制度になって欲しいと願っている。
- ・行政の中でも、新薬審査に関わっているのは、厚労省本省内では数人、機構でも実質 20-30 名と思われる。審査官は、膨大な業務量を不眠不休で処理している。
- ・政治的な圧力も働いているのだろうが、FDA に対抗するような目標設定は少し変である。

申請者に対して

◆ 一般論として申請者のどのような点が問題か

- ・厚労省 OB で企業の取締役になったようなヒトを使って、審査に口を挟むのは控えるべき。OB をつれてきても審査は変わらない。
- ・詭弁を弄さないこと。

◆ 申請者に最も望まれることは何か

- ・ 事実を隠さないこと。
- ・ 薬事業務の職種の特徴かもしれないが、取引、手打ちは許さない。
- ・ リスク／ベネフィットを十分把握した上で議論をして欲しい。

(2004年12月27日実施)

日本側回答者②

回答者：日本医師会・治験促進センター 科学技術部 小林史明氏

(元医薬品医療機器審査センター審査官、元医薬品機構治験指導部治験相談係長)

審査体制

◆ 増員がなかなか進まないのはなぜか

- ・頭数が増えれば良いというものではない。即戦力の人材が必要で、産業界からの採用が不可欠であると思うが、それができていない。最近も募集は行っているようだが、応募者がいないのか、採用されず落とされているのか分からないが、新規採用は多くないようである。
- ・増員が進まないことに関しては、新規採用が少ないことよりもむしろ流出が多いことへの問題意識を持つことが必要と考える。経験の豊かなベテランが少なからず辞めていっている。辞めていく理由としては、処遇・待遇に対する不満がその一つとして挙げられると思う。バックグラウンドを考慮しない業務分担・人事異動が、本人のやる気をそいでいると思う。

◆ どのような人材が望まれるか

- ・きちんと会話ができる人。コミュニケーション能力も重要なので、会社側の人と会話・交渉できることが重要。バックグラウンドは特に重要とは感じないが、現場で実務経験をしていることが審査には役立った。薬剤師でも病院勤務の経験があると、薬の情報には詳しくなり、有利である。後は本人の資質の問題。バランスのとれた人が望まれる。

◆ 産業界との交流（製薬企業からの採用）は難しいか

- ・審査の現場では交流を進めてもらいたいと感じているが、外野はうるさい。

開発支援制度・当局との相談制度

◆ 開発段階の支援・促進についての当局の捉え方は

- ・優先対面助言制度（オーファンも自動的に適用される）はある。当局の現時点での考え方はわからないが、支援・促進策はもっと積極的に進めるべきと考える。

◆ 治験相談の充実化のためには何が必要か

- ・ 治験相談を何のためにやるのか、認識の共有化が必要である。企業側も審査側も、立場こそ違え、一緒に承認に向けて進めていく作業を分担していることを理解するべきである。開発初期から一緒に取り組んでいくことは重要ではないか。当局側と企業側は対立する位置付けにあると考えている人もいるようだが、個々の審査官には共同作業を分担している意識を持って欲しい。なお、新しい審査官は、経験のある人のやり方から学び取っており、昔の人のやり方・意識に影響されやすい面はある。従って、手本となるべき審査官は貴重である（が、辞めていく人も多い）。

情報公開

◆ 審査官等の意見がより積極的に発信されることはないか

- ・ 関係者は学会発表、論文投稿など積極的に進めるべきである。自分も薬学会等で話したりしてきた。学会シンポジウムや定期説明会といった場では、どうしても定型的な説明に終始してしまいがちであるが、学会等の一般演題として発表を行えば、参加者（企業の人）と生で話をするのができて有益である。ただし、最近は数が減っているように感じる。もちろん情報発信を続けている人もいるが。

審査の標準化

◆ 審査の標準化（一貫性の確保）のためにはどのような取り組みが有効か

- ・ 教科書的なものやチェックリストのようなものを作って、それに則って審査を行ったとしても、出てきたものに一貫性があるかという点と難しいと思う。システムだけではできない。チーム内、チーム間での一貫性や領域・分野の一貫性を保つにはシステム作りと並行してヒトの教育・育成が不可欠である。
- ・ 個々の人の能力に依存することは良くないことかもしれないが、組織の上位にいる人が、チームを横断的に眺めてもらうことは、チーム間での一貫性確保に効果があると思う。

承認の可否判断

◆ 担当品目において承認は妥当ではないと判断された品目は

- ・ たくさんある。

◆承認は妥当ではないと判断する場合の理由は

- ・例えば、**placebo** に対して優越性がないのに申請しているといったものがあった。これら判断理由を集計した結果を薬学会で発表した。

◆承認は妥当ではないと判断するに際しての申請者側との意見の食い違いなどは

- ・有用性（ベネフィット）という観点では食い違うことがある。例えば同一薬効群で20番目の薬が必要かどうかという点では、審査側としては必要性を感じないが、企業側は市場が評価すべきと考えているようだ。最終的には有効性・安全性で問題なければ承認されるが、そのような薬が高薬価で売られていると、薬価算定は担当部局が違うので意見は言えないが、本当に承認する必要があったのか疑問に感じることもある。

当局をご覧になって

◆当局から出て大きく意識／認識が変わったことは何か

- ・当局にいるときから考えは変わっていない。外から見て、当局は「硬い」と改めて感じる。
- ・能力の問題と場の問題と両方あって、なかなか言えないのだと思うが、審査担当者は一人一人がもっと自分の考えを発言すべきである。

◆外から当局を見てどのように感じるか

- ・チーム及び自分の業務の優先順位付けが必要である。現場レベルでできることもあると思うので是非検討してもらいたい。治験相談についても、現状が大変なのはわかるが、当面は無理してでも頑張ってもらいたい。

申請者に対して

◆一般論として申請者のどのような点が問題か

- ・治験相談に関して、企業側は相談内容の妥当性についてよく検討してから申し込んでも欲しい。必要な内容に絞り込むことが大切である。相談の必要性がないように感じられる相談も経験したことがある。会社内の事情、本社の意向、共同開発先との関係、といった様々な事情はあるだろうが、必要性・妥当性のすり合わせが足りない場合が散見される。社内の意見は統一してから、当局と相談してもらいたい。当局は社内の仲裁役ではない。

◆ 申請者に最も望まれることは何か

- ・申請者と当局が対等な関係になるような努力をしてもらいたい。へつらう必要はないし、会社の担当者も言いたいことはどんどん言うべきである。

最後に、多くの問題の中で最初に手を付けるとしたら、ヒトの充実から取り組むべきだろう。

(2005年2月2日実施)

日本側関係者③

回答者：日本公定書協会 常務理事 安倍道治氏
(元厚生労働省審査管理課長)

承認審査に関して最も強く感じていること

- ・現在の日本の審査時間は既に国際レベルに達しており、今後は開発期間（Phase I～III）をいかに効率化するかが重要な課題だと考える。審査は新薬開発の1つのステージに過ぎない。10-15年、500億円もしくはそれ以上とも言われる期間と費用を費やす新薬開発において、どこがポイントになるかと考えれば、やはり臨床開発期間である。審査のこれ以上の効率化を図っても、コスト／ベネフィットの観点から適切とは思えない。

開発支援制度・当局との相談制度

- ・FDAに倣ってIND制度を設けることが是非とも必要である。現在は任意である治験相談を法制化し、開発段階から当局が適切な開発に導くべく関与すべきである。IND制度は実質的に審査が始まるものであり、開発・審査の効率化、被験者に対する倫理性の確保の観点から、大変重要である。各フェーズ移行時の治験相談で当局が内容を把握しておけば、申請後の審査は最終確認となり、結果として、審査時間も短縮されるかも知れない。また、無駄な臨床試験を止めさせることもできるし、それはコスト削減にも結びつくだろう。次の薬事法改正に取り込めたらよいと思う。このようにフレームワークを変えていくことの実績を積み上げることが今後の5年間の課題であろう。

審査体制

- ・増員も必要であるが、まずは人員の再配置を行うべきである。後発品、部外品部門等の審査、調査を一層合理化することにより、新薬の担当部門を厚くすることが必要である。また、新薬審査部門と他の部門では忙しさがまるで違う。本当に必要なところに必要な人員をあてるといふ再配置がなされなければならない。管理部門等の新薬審査支援部門については、支障のない範囲でアウトソーシングすればよいのではないかと。
- ・IND制度を導入し、充実した治験相談を行うには、一層の人員確保が必要なのは確かである。仕組みをつくることと増員は一体として行われなければならない。現状の総合機構とFDAの中間ぐらいの人員が必要ではないだろうか。また、審査官に常に最先端の科学水準を求めることには現状では困難があるので、外部専門家をもっと活用する必要がある。
- ・さらには、生物統計家の確保が困難との話があるが、そもそも国内の生物統計家が少ないことが根底にあるのなら、海外に人材を求めたらどうか。独立行政法人なのだから

ら、外国人の採用に大きな支障はないと考える。

- ・平成9年の審査センター設立、昨年の総合機構設立と、行政改革の一環で、着実に体制の改善は行われてきている、総合機構では治験相談と承認審査が同一チームで担当されるため、一貫性も確保される。現在、総合機構の業務にいろいろ滞りもでてはいるが、体制変更による改善効果が出てくるのには2-3年はかかるものであり、出来て間もない総合機構の問題点を色々採りあげて騒ぐことは不適切だと思う。
- ・短期的には、国立大学も独立行政法人化して自由度が高まったのであるから、その点を活かしてもっとアカデミアとの人材交流・連携を増やせばよいと思う。現在、アカデミアに薬剤の開発に関する講座はあまりないが、人材育成の観点から、今後開設されていくことが望ましいと思う。長期的には、当局の人間も、そういった講座に行かせたりして、育成していくことも大事である。

個々の審査官

- ・審査官のおかれている環境を改善すること、モチベーションを上げることが是非とも必要である。まず、審査官にどこまで責任を負わせるかという点を明確にしなければならない。米国では、刑事責任は免責されていると聞いている。このことが、審査官の審査に対する姿勢に表れているのではないか。微妙な薬剤について、承認後に何か問題が起きるくらいなら承認しないでおこうと考えたりしても無理はない。次に、処遇の改善である。企業の開発担当者と比べたら給与水準は低く、引き上げなければならない。そして、能力評価なり業績評価を的確に行い、優れた審査官には、それに見合った処遇を行うべきである。役員よりも給料が高い審査官が出てきても不思議ではない。なお、審査官の責任に関連して、企業の責任も明確化すべきである。この度の薬事法改正で総括製造販売責任者が設けられたが、企業責任の明確化という意味で、良いことだと思う。

情報公開

- ・情報公開というのは大切である。国民の目に晒されることは、組織等の改善につながる。

審査の標準化

- ・承認とは何であるかというコンセンサスが得られていない。各審査官、一人一人に考えはあるだろうが、議論されたことがない。
- ・承認の要件について、薬効分野のニーズ次第で変わってくるのだろうが、有効性・安全性・品質の面で既存薬に対する非劣性が示されれば良いのか、どういうハードルが設けられるべきか、横の議論がない。
- ・審査官に薬剤のケーススタディー（事例評価）をやらせたりして教育すればよいのかも知れないが、現状ではその余裕はないだろう。

申請者

- ・企業側ももっと意見を言うべきである。総合機構に対してお金を出している（ユーザー・フィー）のだから、状況を把握し、問題点もきちんと指摘すべきである。製薬協等の団体がその中心的役割を果たすのが良いのではないか。企業側の意識改革が必要である。企業側も、許認可権限を握られているからなのか、当局を「お上」として接する態度が強く出ている。ただただ、審査が遅れないことだけが最大関心事であり、余分なことは言わずにハイハイとだけ言っておこう、という印象を受ける。本来、科学的で、対等な議論がなされるべきであって、企業側も意識を変える必要があるのではないか。開発のプロとして、自分たちはどうしたいのか、はっきり示すべきである。

その他

- ・承認は「仮免」である。その時点での最新の科学水準に照らして判断を下すのであるが、科学水準は常に右肩上がりに上昇していくものである。したがって、承認後も承認の妥当性について継続して検討されるべきであり、それが現在の再審査・再評価制度である。何より治験では、限られた患者数、限られた患者層での情報しか得られないのであり、また、治験段階の医療環境は現実の医療実態と異なることが多いことから、承認後の情報収集とりわけ承認後半年ないし1年間の集中モニタリングは非常に重要である。

(2005年2月9日実施)

日本側回答者④

回答者：厚生労働省 OB A氏

審査体制

◆ 増員がなかなか進まないのはなぜか

- ・新しく審査機構が生まれたが、中長期的には職業・職場としての魅力を高めることが不可欠であり、その魅力を広く外部に伝えていく必要がある。魅力ある職場であることを示せば、人は集まってくる。良い人を集めるにはそういう努力が必要。当局担当者もこのことは当然考えていると思う。
- ・職場の魅力とはなにか、答えは難しいが、大学から社会に出る方々に医薬品の評価を通じて国民の健康と安全を守ることの大切さをしっかり理解してもらうことが第一歩ではないか。また、審査官としての経験がキャリアパスとして評価されるようになることも必要だと思う。
- ・当面の増員が進まないのは希望者がいても適任者が少ないということが一因ではないか。大学院レベルの人材を集めようとするとかなり前広に募集しないと集まらない。募集の時期も関係していると思う。

◆ どのような人材が望まれるか

- ・学識、理解力、協調性など審査をする上で適格性を持った人としかいいようがないが、大切なのは採用後の教育訓練ではないか。ここに力をいれなければ全体としてのレベルアップにつながらない。

◆ 産業界との交流（製薬企業からの採用）は難しいか

- ・産業界には高度の専門能力を持った人材が多数いる。こういう人材の活用はもっと進めてよいのではないか。現状では民間からの採用については制約があると聞いているが、当局は関係者に対し、民間の有用な人材を活用することが結局は患者のためになることを理解してもらうよう一層努力してほしい。

開発支援制度・当局との相談制度

◆ 開発段階の支援・促進について当局としての当局の捉え方は

- ・BT 戦略大綱や医薬産業ビジョンなど医薬品開発に関係するメニューが数多く取込まれ政策体系が作成されたことは産業界として大いに評価できる。

- ・行政の役割は、創薬との関係で見れば、基礎研究の推進、治験の環境整備というような基盤的な部分の整備であるから、これらの政策メニューの一つ一つを新薬創出にどれだけ寄与しているかという点で評価・確認するのは難しい。しかし、わが国の製薬産業をこれからの基幹産業の一つとしていくためには基礎、臨床の研究など技術政策だけでなく知的財産保護、税制など包括的な政策が必要であり、今後も引き続きこうした政策が進められていくことを期待したい。
- ・特に研究分野については、第2次科学技術基本計画で優先分野とされたライフサイエンス研究を第3次計画でも継続し、ゲノム研究や治験を含めた臨床研究体制の更なる整備を進めていくことが必要だろう。

◆ 治験相談の充実化のためには何が必要か

- ・治験相談は、単なる相談というよりも事前の評価であり、審査と一体のものでなければならない。相談する側も、相談される側も良い製品を早く仕上げ、患者に提供するという意識を共有する必要がある。
- ・現在の治験相談は、申し込んでからの待機時間が長びていることもあって、相談者からみれば「ここ一番」というような雰囲気になっているのではないかと感じる。相談なのだから本来もっと気軽にできるようになるべきだ。FDAには相談しやすい環境があり、必要に応じて話し合いができると聞いている。そのような環境が出来ている背景には、充実したマンパワーがある。日本でも相談部門の人員強化がまず必要ではないか。

審査の標準化

◆ 審査の標準化（一貫性の確保）のためにはどのような取り組みが有効か

- ・作用、強度が個別に異なる医薬品について、評価の手順などは標準化できても科学的な評価を標準化することが現実に可能なか疑問を感じる。
- ・審査官による評価のばらつきを少なくするというのであれば、その方策として現在のチーム審査が行われているのではないかと感じる。このような観点からチームをより多様な専門家で構成するなど今後さらにチームの強化を図ることは、多面的な評価を行うという点でも意味があると考えられる。
- ・審査チームだけで評価結果をまとめることが困難な場合が少なくないであろうと推察される。チーム審査のばらつきを低下させ、かつ業務を効率的に進めるにはチーム審査の上位にもう一段意思決定ができる仕組み（メカニズム）を設けておく必要がある。このような仕組みがあることにより審査官は安心して仕事に取り組めるのではないかと感じる。

当局をご覧になって

◆ 当局から出て大きく意識／認識が変わったことは何か

- ・特に意識が変わったとは思わない。

◆ 外から当局を見てどのように感じるか

- ・医薬品については開発段階から市販後まですべての局面にわたって規制が設けられていることを改めて感じている。近年、法改正が行われるたびに企業の責任を重くする方向での措置がとられてきたが、行政との関係が簡素化されてきたとはいえない。規制に対応するために企業が負担するコストも大変なものになっている。自己責任という言葉がよく使われるが、規制当局でもこれからはこのような視点を常に忘れないで行政にあたってほしい。
- ・当局における日々の行政事務については、本当に苦労されていることと思う。審査や安全対策部門においても職場環境を改善する必要がある。昔から夜遅くまで仕事している部門であるが、何年経っても変わっていないのではないか。一人当たりの仕事の負荷が多すぎるということだ。このような状況では良い仕事ができるはずがない。

申請者に対して

◆ 一般論として申請者のどのような点が問題か

- ・申請資料を評価すると問題点が多数出てくると聞いている。問題点といっても資料の様式など形式に関するものから検証の程度といった本質に関わるものまで多様なものがありうる。申請者にとっての問題は、ある物の安全性や有効性を紙の上に表現し、どうしたら適切に物の本質を表せるかということではないか。申請者側に申請資料を毎年のように作ってきた人は少ないだろう。一方で、審査官は絶え間なく資料を見ているのだから当局側の持つ情報量は、申請者よりも圧倒的に多い。申請者の問題というよりは、当局側と申請者が新薬を早く患者に提供するという意識を共有し、適切な申請がされるよういい意味での連携を強化することが望まれる。そのためにも申請前の段階から審査当局側との意見交換、相談が気軽にできるような体制を早く整備する必要がある。

(2005年2月17日実施)

日本側回答者⑤

回答者：厚生労働省 OB B氏

審査体制

◆ 増員がなかなか進まないのはなぜか

- ・外から見た場合に、入るときと出るときの両方に障害がある。結果としてキャリアパスとして考えた場合や一度挑戦してみたいと考えた場合にリスクの方が高く、その意義を見出せない。わざわざ現職を辞めてまで行ってみようと思える場所ではないから、人が集まらないのだろう。
- ・機構は国のシステムを引きずっているところがあり、完全な年功序列である上に、キャリアの人が主要なポジションを占め、機構で採用された職員が昇進できにくいという問題がある。年功にとらわれず、業務の適正な評価と、その人の能力と成果により昇進させるということが難しいため、モチベーションが下がり、優秀な人材が去っていくことが非常に危惧される。また、審査官を育成する教育システムがなく、トレーニングがないのも問題である。こういった問題を含め優秀な人材に機構に残ってもらえるシステムが必要である。
- ・予算がないこともネックであり、予算がキーともいえる。

◆ どのような人材が望まれるか

- ・現実的に、人材より前にまず人数、そして科学的な専門性のある人であろう。望まれるのは行政的な判断ができる人であり、未経験者でも科学的な専門性と行政的なセンスを併せ持つ人もいる。審査を早めるという観点で、行政的な判断が出来るというのは重要であろう。割り切り、落としどころがわかる人が必要である。また、審査当局の仕事はサービス業であるという認識も重要である。きちんと‘顧客’とコミュニケーションがとれるという基本的なことが出来ることは必須である。

◆ 産業界との交流（製薬企業からの採用）は難しいか

- ・企業からの採用が有効であり、情報公開などの制度も考えると問題はないと思うが、実現には過去の歴史や日本の文化を考えた場合に社会的（一般国民）に受け入れられるかどうかは鍵である。外に対して十分な説明をして進めたとしても変な批判を受けるだけになる恐れもある。

開発支援制度・当局との相談制度

◆ 開発段階の支援・促進についての当局の捉え方は

- ・近年設けられた施策が間接的に開発段階の支援・促進につながっていることはあるが、その全体を有効な形としてどう取り組むかということまで考えているかは不明である。審査上の個別の問題に対して施策を立てているため、全体像と優先度が不明確になっており、それらの施策も十分に機能していないのだろう。現状の当局の姿勢は、企業と共に新薬開発を進めていくというよりも、企業側が開発した結果をジャッジするという面のほうが強い。

◆ 治験相談の充実化のためには何が必要か

- ・現状の治験相談では、長期間、企業が待たされていることが気になる。お金を取る以上、人を雇うなど体制を整備し適切なサービスを提供する必要がある。

情報公開

◆ 情報公開についての当局の捉え方は

- ・全体として進歩はしていると思う。ただ、社会が求める情報を積極的に公開しているというよりは、情報公開法等の規定に従ってやむを得ずやっている面があるかも知れない。情報公開の取り組みなどもあって、外向きの対応が増えてきているのは事実。情報公開には時間と手間ひまがかかり、人手なくしてはできないことである。審査のための人員の確保が最優先である現状を考えれば難しいと思う。なお、情報公開のために、当局内の情報を収集整理することは、当局のプロジェクトマネジメントにつながり、自身にとっても好ましいと思う。

◆ 情報公開促進のためには何が必要か

- ・情報公開を進めるには、それを実行するだけの人が必要である。人の確保が必要であり、そのための予算が必須である。この予算の制約というのは大きい。

◆ 審査官等の意見がより積極的に発信されることはないでしょうか

- ・最近では DIA などの場で、意見が発信されるようになってきているなど少しずつ環境も変わってきているように感じる。一方で、情報の受け手側もそれぞれの発言の位置付けを正確に認識しておくことが必要である。

審査の標準化

◆ 審査の標準化（一貫性の確保）のためにはどのような取り組みが有効か

- ・現在取り組みが進んでいるように審査官を人事的に長期間固定し、ある意味で審査の一貫性を高めることは可能であろう。科学的に審査の骨格を取り出して対外的に示すことは意義のあることかもしれないが、審査の標準化は基本的に困難だと考える。企業が一般に求めているような詳細な内容を含んだものをある時点において公表することは理論的には可能であろう。一方で科学が日進月歩であることを考えれば、常に改訂しなければならないとなり非現実的である。加えて、そもそも個々の品目における科学的判断はそれぞれの品目に応じて異なって当然である。FDA においては、最新の科学知識をもった、一方で個性豊かな個々の審査官が行った評価を、より上位の人、例えば、課長が要所を確認した上で、外に出している。個々の品目の違いを認識した上で、審査官の上位者が要点をチェックすればよい。企業側より標準化を求める声があるならば、審査官と企業との情報を共有する動きを促すほうが妥当であり、現実的であろう。

承認の可否判断

- ・本来、承認の可否判断にあたっては、科学的判断に限るべきだと思う。保険制度をはじめとする他の要因に起因することが多いのは理解しているが、審査において他の薬と比較した場合の意義、有用性についての議論に偏りすぎることがあることについては純粋な意味で疑問を感じる。これは現時点における現実問題として承認された薬剤に対して、市場原理がほとんど働かないことによるものでありやむを得ない。とはいえ、将来的には機構には科学的な判断ができる環境が準備される必要がある。

当局をご覧になって

◆ 当局から出て大きく意識／認識が変わったことは何か

- ・前職の頃から問題意識があり、退職してもその認識は変わっていない。
- ・前職での経験は、現在、とても役に立っている。問題への優先順位付け、危機感の置き方について行政的な、ひいては社会的な観点からの感覚を身に付けることができた。

◆ 外から当局を見てどのように感じるか

- ・必然的に変わらなければならないのに組織としての将来の展望が見えない。また、基本的に国民を含む‘顧客’サービスを供給する組織としての認識を持つべきであると強く感じる。

申請者に対して

◆ 申請者に最も望まれることは何か

- ・やはり「人」であり、まず審査側と申請者側の信頼関係が大切である。企業側も審査側への対応が一定になるように十分注意する必要がある。企業側は審査側ときちんとコミュニケーションができる担当者をつけるべき。また、企業側として、企業側で提案する対応で行政側の立場がどうおかれるかを考えることが大切だろう。

最初に手を付けるとすれば

- ・予算や人に関わる組織の改変には時間がかかるので、最初に何ができるかを考えると、審査官に対して、適切なコミュニケーション能力をトレーニングさせることだろう。本来、このようなことで申請者が困るのは本当におかしい。申請者もある程度のレベルの質問であれば即答できるなど審査官の時間を有益なものにするよう努力をすべきである。

各国の審査当局との国際的な連携

- ・人の交流は行われているが大切なのは那些人たちの‘活用’の仕方である。単に‘研修’という目的ではなく、相手から‘パイプ’役として信頼されるよう任期、ポジションといった人事的な面から配慮される必要がある。

日米比較に関して

- ・ 様々な前提が異なる FDA とは比較が難しい。米国では当局と企業とが科学的な立場を前提としており対等である。それをもとに申請者と審査側の間に担当者と審査官レベルでコミュニケーションが成立している。なお、「企業責任」に対する意識も日米で大きく異なるのではないか。

(2005年2月22日実施)

7.2 米国の審査当局 OB の意見（現役の職員も含む）

FDA 関係者①

FDA 職員 C 氏（Associate Director）

本インタビューは、C 氏が非公式に当方の質問に回答またはアドバイスする形で行われたものであり、FDA の公式見解等にはあたらない。またこれらは、公表されたガイドライン・ガイダンスの今後の扱いに関して FDA 職員としてコメントすることはできない旨を C 氏が宣言した上で、当方とのやり取りを記録したものである。

FDA のスタンス・審査体制等について

- ・ **Public health** を達成するという同じ目的のために、企業も規制当局（FDA）も存在しているというのが私の基本認識である。新薬を世の中に出すための前半部分を製薬企業が担当して、後半部分を規制当局（FDA）が担当しているという認識を有している。両者はコインの裏と表のようなものである。
- ・ **Public health** の達成のためには、無効・安全でない薬剤を誤って世に出さないこと、かつ、有効・安全な新薬をできるだけ早く世に出すことにより達成される。これらのうち、どちらか一方がより重要ということとはできない。両方とも同様に重要である。
- ・ 通常システムを設計する場合、リソースを考えながら作成するものである。日本と FDA では陣容も体制も異なり、同じものにはならない。
- ・ 審査官にとって、金銭的・外部的なメリットは全くない。新薬創出、社会への貢献、といったことに意義を見出し、審査に取り組んでいるのである。こちらはその業務が円滑に進むよう、改善するための道具を提供している。
- ・ **Goog Review Management Principles (GRMPs)** はまだドラフトの段階で、まだ議論を重ねている段階であり、内容の細部についてはお答えできない。
- ・（日本の伝統である職員の短期間での配置転換について）私もいろいろとポジションを移ったが、誰かの指示でポジションを替えたことはない。
- ・ 審査官に対して、審査プロセスに関する教育プログラムを設けて十分に教育を行っている。最新の科学水準での審査を可能とすべく、科学的な内容のプログラムも 20 ほど設けている。

- ・大切なことは情報の透明性である。申請者と当局間のコミュニケーションは極めて重要である。コミュニケーションの記録は議事録に残すが、議事録の規定は業務標準手順書（SOPPs）に示されている。プロトコール一つをとっても、企業側と審査側が双方で合意しておく必要があり、この合意をしておけば承認審査も円滑に進む。
- ・承認書（Approval letter）等の書式を定めた標準様式は既に存在しているが、それ以外にも審査報告書（reviewers reports）の標準様式の電子化も進めている。来年早々にテスト版ができて、2005年秋頃には起動していると思う。
- ・プロジェクトマネジャーは、ほとんどの場合、“Consumer Safety Officers”である。彼らは医薬に対する科学的な知識があり、看護師や薬剤師が多い。品目によっては、個々の審査官が担当することもある。

日本の審査体制等に対する意見

- ・日本の審査体制について、詳細は分からないが、人員も極めて少なく、どうやら米国とは相当に事情が異なるようで、同じ審査をしているようには感じられない。GRMPsなどの導入には、ある程度の人的資源があることが前提となる。FDAではPDUFAによって豊富な人材確保が可能となり、PDUFAによりもたらされたゆとりある環境が各種の取り組みを可能にしている。だから、日本でも人の確保がまず必要であろう。
- ・日本の状況は、米国がPDUFAを導入する前のように思える。
- ・人的体制強化を目的とした政府の法的施策を実現させるためには、政治的なレベルでの取り組みと理解が必要である。政治的なレベルでの目標はより良い医薬品を国民に提供することであり、行政も産業界共通の目標である。この目標に対する政治的な理解と合意が必要である。FDAでは産業界に対しても常に人員募集を行っていて、産業界から多くの人材を得ている。
- ・日本では短い期間での人事異動があり、それが問題の一つらしいが、それに対する答えはない。2-3年間でローテーションをし、ブロードなキャリアを経験することも重要で、新たに必要な知識・技能を身につけることも意味はある。FDAでも異動の内示はあるが、審査官にも選択権・交渉権がある。

GRMPs のガイドンス (Draft、2003 年 7 月公表) に関して

(注：本ガイドンスは 2005 年 4 月に最終版となっている)

◆ なぜこのガイドンスを作成したか。主たる目的は何か。

- ・社会や産業界に対するコミットメントを達成するために作成した。

◆ 作成に要した期間はどのくらいか。

- ・確か 2 年と少しくらいかと思う。ガイドンスの種類によって作成期間は様々であり、他のガイドンスの場合と比べて長いとも短いとも一概には言えないが、CDER と CBER

ga

共同で作成しており、多数の部門が関わったので、比較的時間を要したほうではないか。

◆ 何人ぐらいが作成に関与したか。

- ・何人が関与したというように答えるのは難しい。章ごとに担当が分かれており、各章の担当者が案を作成し、それを上位者がチェックをし、さらにその上位者が確認する、といった感じで多くの人に関与している。自分もある章を担当しただけであり、全体で何人になるのかきちんと把握できていないわけではないが、相当な時間を割いて作成にあたった主担当者は 3 人であり、他に 8 人程度が重要な役割を果たしたと思う。さらに、2-3 人が若干補助的に関与したと思われる。しかし、それ以外にも政府の予算関係の部局等、作成に当たって関係する部局は多数あり、正確な人数はわからない。

◆ 作成にあたって困難なことはあったか。

- ・もちろんあった。様々なことがあった。ガイドンス作成は大変複雑な作業で、大勢の人々が関与している。最初にどのように作るか、アプローチを決めておくことが大切である。

審査に関する問題点について

◆ PDUFA で設定されている期間目標値は適切か。

- ・通常審査品目に関して、10 ヶ月というのはあまりにも短い。例えば 3 つの州と外国で、計 4 施設に査察を行うとして、そのスケジューリングだけでも大変で、あつという間に時間がなくなる。

- ・最短では、優先審査品目において3ヶ月で承認したものがあつた。

- ◆ **管理的、事務的な業務が審査官の本来の業務である審査を妨げてはいないか。**
 - ・原則としてそのようなことはない。ただし、突発的に緊急業務（例えばバイオテロ対策）が発生してしまうこともあり、その場合の対応が大変である。そのような場合にも、審査を滞らせることなく進めてきた。

- ◆ **CBER や CDER で審査官等の採用に困難な点があるとすれば、その理由は何か。**
 - ・新規採用で苦勞しているということはないが、勤務経験の長い人を引き止めるのが難しい。

- ◆ **申請者に関してどのようなことが問題か、どういった姿勢や態度について改善が必要か。**
 - ・最初の段階で全ての情報を開示しないことである。個々の事情を隠して質問をしてくると、審査側は一般論でしか答えられなくなる。R&D の段階で申請者に対してFDA が示したはずの要求を無視して申請が行われると、受け付けられないこともある。

(2004年10月29日実施)

FDA 関係者②

回答者：北里大学 薬学部 教授 竹内正弘氏
(元 FDA 審査官)

日米の新薬承認審査

◆ 日米の承認審査における大きな違いは何か

- ・日本では生データを直接解析せず、企業に任せきっている感じである。米国では、書類を見て審査するというよりは、実際にデータを自ら解析し、申請書類から出される結論と同じ結論が導かれるか否か、という審査が行われている。

◆ 日本の承認審査の問題点、改善すべき点は何か

- ・現状では、データセットの妥当性もはっきりしないところで審査しているようである。評価のために必要となる適切なデータセットを審査官自らが作成し、評価することではじめて、薬剤の効力、また、どの患者層に効いてどの患者層には効かないのかがわかるのであり、その上で審査・判断がなされるべきである。
- ・審査官が根本的に薬の効力を理解するためには、FDA のように当局側で独自の評価をすべきであろう。企業に依存する部分がなくなれば、当局－企業間のやり取りも減り、結局は審査時間も短縮されるのではないか。

人員

◆ 米国では審査官等の人員確保は容易か

- ・日本の当局の仕事量は多すぎる。統計担当者が一人で 80 品目担当していた、などという状態は尋常ではない。考える余裕さえないのではないかと思えてくる。

◆ 米国では人員の流動性（製薬企業等との交流）は高いか

- ・PMDA も始めているが、FDA は企業間との人材交流に積極的である。

◆ どのような人材が望まれるか

- ・生データを解析できるシステムとヒトが必要である。実際のデータを見て考えられる審査官（医系、統計）は必須である。また、臨床開発の現場経験があることが強く望まれる。

◆ 日本で審査官等の増員がなかなか進まないのはなぜか

- ・待遇が低すぎるのではないか。給与が相当減額になってしまうようでは、民間企業から PMDA には行きにくい。また、トレーニングの制度も不十分である。審査官は **public health**、ライフサイエンス、生物統計・疫学を学んでおくべきである。同時に現場での経験を積むことも大切で、臨床試験の実施経験を積んでおくことは現場感覚を養う上でも有益である。現場で経験を積むことで、承認審査を理解することだけでは得られないものを得られるはずである。

承認の可否判断

◆ 担当品目で、FDA 内で承認可否の見解が分かれた場合は

- ・FDA は自分たちの解析結果を重視している。たとえ企業自身は効果がないと判断していても、内部での解析・解釈で有効性が認められれば効果があると結論する。

◆ 承認可否判断が分かれた品目ではどのような対応がとられるか

- ・FDA 内で意見が分かれた場合、納得するまで議論を重ねている。最終的な報告書には審査官の署名が入り、責任がかかってくるので中途半端な妥協はしない。責任の所在がはっきりしているのである。この点は日本の審査とは随分異なるのではないだろうか。

◆ 非承認と判断するに際しての申請者側との意見の食い違いは

- ・FDA は、既に作用機序が同様の薬剤が先行している場合には、有用性の観点から開発の必要性について疑いを持っている。3 番目以降の類似薬については、治験相談の場で有用性について疑問を呈することがある。
- ・個人的には、効く患者をターゲットに絞ってデータを収集すべきであると思っている。効かない患者を治験に参画させるのは倫理的にも問題である。日本人は平均的な集団という考え方が好きだが、人種の問題というよりファーマコゲノミックスの選択の問題であると考えている。どの患者が最も恩恵（ベネフィット）を被るのかという観点で考え、そういった患者に早期に薬を届けるよう努める姿勢が必要であろう。

企業側に対する要望

- ・お金の使い方を良く考えてもらいたい。Public health に対する認識（貢献）が米国に比べ貧困かも知れない。得られた利益の一部を公共のインフラ整備に当てる等の努力も必要だろう。
- ・外資系の企業の方は自国（日本）の開発事情・医療環境を十分に理解した上で、本国と協議し、その上で当局との話し合いをしてもらいたい。
- ・企業の間人は当局のヒトと対等で、一緒に仕事をしているという意識は重要である。

(2005年2月2日実施)

FDA 関係者③

回答者：ノバルティス ファーマ株式会社 オンコロジー開発部 Dr. Ken Kobayashi
(元 FDA Senior Medical Reviewer (Medical Officer))

FDA の審査スタッフについて

- ◆ **FDA では人材を容易に確保できているか。そうだとすれば、その理由は何か。**
 - ・基本的に十分な人員数は確保できているが、優れたプロフェッショナルを採用することは FDA でも難しい。CMC 担当官、生物統計担当官、毒性担当官などは比較的確保できているが、医師を十分に採用することは難しい。
 - ・審査官の仕事は、国の行政をつかさどる仕事であり、公の役に立つ仕事であるのでやりがいはある。また、企業などと違って FDA では雇用が安定的であり、簡単に首を切られることもないことも魅力の一つであろう。審査官の多くは、大学院やインターン研修を終えた医師や博士号取得者となっている。しかし、病院で医師として働く場合や製薬企業で働く場合に比べ、待遇は大きく下がる。特に、医系審査官の多くは企業からよりも専門研究終了後の医師や大学の退任教官などアカデミアから入る人のほうが多い。米国では公務員の社会的な地位が一般的に低く見られていることも、優れた人材確保が難しいことの原因の一つであろう。
- ◆ **FDA と製薬企業間の人の異動はどの程度か。そのような人的交流をどのように思うか。**
 - ・FDA の審査官は、審査における薬理や毒性、臨床のコメントやポイントを把握できるので勉強にもなり、企業側には得られない経験を積むことができる。ただし、待遇が審査官の方が低いので、企業から FDA への流れはそれ程多くはない。逆に FDA から企業へは、多くの人が流れていく。FDA に在籍した経験を企業側は高く評価している（給与面を含めて）。

審査実務について

- ◆ **PDUFA によって設定されている期間目標値は妥当か。審査官への負荷は大きくないか。**
 - ・早く審査を進めることは社会的に見ればよいことである。しかし、審査官も審査の中身や要点を把握するには時間が必要である。現在の FDA のタイムラインは、十分な人員がいることを考えると、厳しすぎるとはいえないだろうが、審査官としてはプレッシャーになっている。アドバイザリーミーティングを開催する場合など、

特に優先審査の場合にはあまりにタイトなスケジュールだと感じている。

◆ 審査官は審査以外の管理的な業務にどの程度時間をとられているか。

- ・80-90%は審査の仕事に時間を費やしている。この審査の仕事には、科学的な研究、他の審査官とのディスカッション、なども含んでいる。会議の設定や事務連絡等、事務業務はプロジェクトマネジャーが行っている。審査プロセスにおける役割分担が確立しているのである。なお、プロジェクトマネジャーと審査官とは対等の立場にある。

◆ 審査プロセスの標準化、審査の質の確保のために、FDA はどのような取り組みをしているのか。

- ・相当な労力を注ぎ込んで GRP を作成している。また多種多様なトレーニングコースも設けられている。隔週で開催されていたりして、レベルに応じて受けることができる。また、実際の審査の中で、シニア審査官とジュニア審査官がペアになって、実践的な OJT を行っている。オンコロジーグループでも、マニュアルは作られていたし、毎週グループミーティングも行われており、グループ内で行われた判断について意見交換・調整が行われていた。これらのトレーニングを通じて、審査の一貫性は保たれている。
- ・FDA に長期在籍している幹部職員の何人かは、経験に基づいて審査官の判断にコメントしたり、指導を行っている。彼らの存在が、GRP 等の紙のマニュアルでは伝わらない「生きた判断の仕方」を他の職員に伝えることを可能にしている。

申請者に対して

◆ 申請者のどのような点が問題か。どのような点を改善すべきか。

- ・一般的な問題として、申請品目の全体像を話さない、都合の悪いデータを隠す、対応が遅いといった問題が挙げられる。また、審査官にプレッシャーをかける、会議の設定など事務的処理を依頼するなども挙げられる。なお、「FDA は国民に新薬が届くのを妨げている」という悪い印象(マスコミ、政治的なもの)が生じないように、FDA 職員が積極的に企業の相談に応じることが求められる雰囲気は米国にはある。

日本の審査システムについて

以下の質問へ回答する前提として、自分が旧審査センター時代に一時的に在籍していた時期の経験等からの回答であることを承知して欲しい。現在は大幅な組織変更もあって、状況は変わっている可能性がある。

◆ 日本の審査システムについてどのような印象を持っているか。

- ・日本のシステムは保守的だと感じている。また、建前と本音が異なっているようである。どの組織で何をやっているのか、外からは良くわからない。審査プロセスの中で、どこからどこまでが誰の責任範囲なのか、責任の所在が不明確であり、また、誰が最終責任を負っているのか良くわからない。説明責任と判断責任が不明確な組織体制である。管理的な立場の人々と専門家として審査に携わる人々の力関係に違和感を覚える。
- ・審査官として働いている人たちは、優秀で頑張っていると思う。残念ながらトレーニング制度が充実していないため、審査官の専門能力をさらに向上させる環境整備は十分とはいえない。

◆ 審査システムに関して日米での最大の相違点は何か。

- ・まず、基本的な環境が異なっている。米国は社会や人のために何を成すかという目的がはっきりしていて、その次に規則やイノベーションがある。ルールは絶対のものではなく、より良いものを作り出すためにルールに縛られるようなことはない。一方、日本にもルールはあるが、そのルールが枠を作ってしまうっており、その枠をはみ出して何かをすることがない。新しい薬を作らねばならないのに、ルールに縛られていると感じる。喩えてみると、米国で設けられるルールは、あくまでも基本レベルであり、家屋の「床」のようなものである。「床」以上の高いレベルも自由に受け入れられる。一方、日本のルールは、床と壁と天井まで規定し、レベルまで拘束される感じがし、より優れたイノベーションが抑制されるような様子である。

◆ 日本の審査システムにおいてどのような点を改善すべきか。

- ・まず、審査に関連する部門を統合する。そして、博士号取得者や医師など、能力のある人材を多数集めることである。十分な待遇を与えることで新規採用を促進し、また審査経験を重ねられる人事システムを考える。特に、臨床試験の実施経験のある人が審査には必要である。

- ◆ 総合機構において、審査官の増員がなかなか進んでいないが、このことをどう考えるか。
 - ・新薬開発や審査といったことに関連する教育環境があまりない現状の改善が必要である。審査という業務にもっと興味をもってもらいたいし、そうすれば待遇が低すぎることもわかるだろう。

- ◆ 日本の当局側は、「常に大事をとる」ことや、「間違うにしても被害の少ない間違え方をする」ことの言い訳として、刑事訴追の免除についての日米での法的な違いに言及することがあるが。
 - ・FDA 職員には、刑法上免責される場合もあるが、民事訴訟（civil suits）からは逃れられない。民事訴訟は企業からも起こされることがあり、訴訟の件数には時期的な波がある。訴えられると、弁護士とともにかなり面倒な対応が必要となるため、FDA 職員も訴訟等のことを全く気にせずに仕事をしているわけではない。安全策をとる傾向がないわけではないが、仕事として普通に審査を行っていただければ大丈夫という安心感はある。個々の判断（例えば個々の品目についての判断）についてはその是非についていろいろな場合があるだろうが、（審査）方針のあり方（policy）については、訴訟制度の違いを言い訳にすることはできないのではなかろうか。

（2005年3月23日実施）

7.3 CDER 職員の意見

CDER の審査官の意見が、いくつかの調査で収集され公表されている。非常に率直な内容となっており、興味深いものである。以下にその内容を紹介する。

・FDA's Review Process for New Drug Applications: A Management Review

Office of Inspector General が 2003 年 3 月に公表した本レポートは、PDUFAIII 施行に先立って、FDA の、特に CDER の新薬承認審査が適切に運営管理されているか評価することを目的に実施された調査結果について報告している。CDER の職員の数多くの率直な意見をもとに書かれている。調査の概要は下記の通りである。また、CDER が実施した別の内部調査（ランダムサンプリングした 188 名の審査官、回答率 72%）のデータも活用されている。

レポートの結論では、NDA 制度が多く優れた点を有しており機能してはいるが、審査官は仕事量のプレッシャーに直面し、制度の優位性を脅かしかねない可能性があることを指摘し、PDUFAIII の十分な活用等が必要と述べられている。

調査の概要

アンケート：審査官・・・回答数 401（回答率 47%）

スポンサー・・・回答数 72（回答率 60%）

インタビュー：管理職を含む職員・・・約 80 名

外部関係者・・・・・・・・・・20 名

審査概況：2001 年度に承認された新規化合物全 15 品目の申請書類

関連する FDA の施策や手順書

観察：CDER の 17 の会議

データ分析：Advisory committee に関する CDER のデータ

レポートにおいては、まず、NDA 制度の有する強みが適切な審査に結びついているとし、その根拠として以下の点を挙げている。

- 審査側も申請者側も FDA の判断を信頼している
- PDUFA に規定されたタイムゴールが遵守されている
- FDA 近代化法に基づき、審査の迅速化のため、FDA は申請者との緊密な連携を実行している
- FDA は各専門部門横断的な情報交換に相当な努力をしている
- FDA は審査プロセスにおける能力、一貫性の向上のための施策を実行してきている
- FDA は有能な審査官を多数確保できている

しかしながら、審査官の多くは、業務量のプレッシャーが NDA 審査プロセスの実効性を妨げているとして、下記のような意見を発している。

○審査官は時間的プレッシャーを気にしている

回答を寄せた FDA 在籍期間 5 年以上の審査官のうち 40%が、より深く科学的な審査を行うための十分な時間があるかという観点では、悪くなってきていると答えている。審査官が特に問題視しているのは優先審査についてであり、58%が 6 ヶ月という時間は不十分であると答えている。なお、通常審査の 10 ヶ月という期間が不十分と回答したのは 25%となっている。一方で、そのような状況下でも審査における科学的な信頼性は保たれているとし、FDA の回答者のうち 87%が有効性に関する FDA の判断を信頼すると回答している。

○業務量のプレッシャーのために advisory committees の活用が減っている可能性がある

FDA の回答者の 78%、スポンサー側の回答者の 81%が advisory committees は有用だと捉えている。しかしながら、タイムゴールの達成を考えると advisory committees を開催する時間的余裕が足りないとし、実際、近年の開催数は減ってきている。承認された新薬のうち、advisory committees を開催した品目の比率は 1998 年には 19%であったが 2001 年には 12%に低下したと推定される。開催の可否を判断する FDA の管理職は、現在の期間目標値の設定がその開催を妨げる可能性を指摘している。

○業務量のプレッシャーが科学的な討論を深めるのを困難にしている

科学的な面での意見の相違を提起することは、申請内容のより深い理解につながり、審査の質を高めることとなり、望ましいことと考えられる。しかしながら、FDA の回答者の 21%が、科学的に異なる意見を表明しがたい環境だと答えている。また、回答者の 18%が、安全性、有効性、品質についての不安がありながらも、承認へ進めるようにとのプレッシャーを感じたことがあると答えている。

○業務量のプレッシャーがスタッフの離職につながっている

CDER が実施した内部調査において、審査官の 50%が、業務量の多さが FDA を辞めたいと考える理由になり得ると答えている。2001 年度、CDER において医系審査官と臨床薬理学者の離職率がそれぞれ 8.4%、6.9%と最も高かった(全体平均は 5.5%)。審査官の多くは製薬企業等の産業界へ転出している。産業界に対して給与面で競争力がないという意見もある。CDER 職員のうち 2000 年度は 26%が、2001 年度は 24%が産業界へ転出していった。なお、このような状況に対し、FDA も給与面の待遇改善等の施策を打ち出している。

○業務量のプレッシャーが専門能力の向上に必要な時間を減じている

FDA の回答者の 59%が専門能力向上のための研修等に参加する時間がほとんどないことを指摘している。CDER の内部調査でもやはり 60%の審査官がそのような研修等のための十分な時間がないと回答しているし、さらには 25%がこのことが FDA を辞職することを考える理由として挙げている。

○業務量のプレッシャーが薬剤開発に関する研究を実施する機会を減らしている

申請者から提出される開発プランや NDA の審査を通じ、薬剤開発に関して様々な情報が得られるというユニークな立場を活かし、薬剤開発についての研究を行うことが奨励されてはいるが、時間的制約から実際には困難となっている。

(<http://oig.hhs.gov/oei/reports/oei-01-01-00590.pdf>)

・ CDER's Pet Peeves

CDER のオンブズマンである Jim Morrison 氏が e-mail を用いて、非公式に広く CDER 中のスタッフより不平・不満等を収集し、公表した。〈Interactions〉、〈Operational and Submission Quality〉、〈Expectations〉、〈Gaming the System〉、の 4 つのカテゴリーに分類されている。

〈Interactions〉

圧倒的に多かったのが、「過剰なコンタクト」である。例えば、以下のような指摘があった。

- ・ 審査の進捗等を頻繁に尋ねてくる
- ・ 期待する回答が得られるまで同じ質問を何度も繰り返す、同じ人に聞く場合もあるし、部門の別のいろいろな人に聞いてまわることもある
- ・ 電話でメッセージを残し、その後あまり時間をおかずにその上司に電話し、折り返しの電話がもらえていないと文句を言う
- ・ 怒りの感情をコントロールできずに、不適切で品のないことをスタッフに言う（大抵そういう場合は上司がいない時である）
- ・ 申請内容を見る前から審査完了日の予測を求めてくる
- ・ 可能性のある問題点を早期に指摘するよう求め、また、上司の校閲が完了する前から、その問題点について協議すべく担当部署との会合を求めてくる
- ・ 本来下級の担当者で解決可能な問題を、役職をいくつか飛び越して上級職者へ持ち込む

他には、管理に関することと、プロトコールの問題に関しての以下のような不満があった。

- ・プロジェクトマネジャーを介さずに直接審査官にコンタクトをとる
- ・科学的な討議の場に、法律に関する代表者を出席させ、法律に関する議論を行う
- ・日程が決定した会合に関して、直前になって協議事項を修正し、新たなデータを送り込んでくる

<Operational, Submission Quality>

「過剰なコンタクト」に次いで多かったのが、以下のような申請内容の質についての不満である。

- ・系統立てられておらず杜撰な書類で申請してくる、例えば、非常に冗長であったり、ページ数が付けられていなかったり、研究機器からのプリントアウトといった不要なデータがあったり、データに一貫性がなかったり、同じ誤りが繰り返される、といったことである
- ・プロトコールについてのアドバイス、過去に実施した協議等における意見・アドバイスを無視している
- ・カバーレターに、何の書類が添付されているのか書いていない
- ・重要なデータが規定の申請に埋もれている
- ・データが過去のいつの時点で申請されたかが示されていない

<Unrealistic Expectations>

CDER が定めた基準・手順等に関して例外的な特別な取り扱いを求めてくることに関する不満もみられた。また、製薬産業界に来て日が浅い人が CDER をコンサルタントと勘違いすることについての不満もよくみられた。非現実的な期待という意味では、以下のようなことが挙げられていた。

- ・判断に必要な情報が明らかに不足しているのに決定を求められる
- ・会議や電話において、複雑な薬事行政上の問題について即答を要求される

<Gaming the System>

「Gaming the System」とは手順やシステムを故意に覆したり誤用しようとすることを指す。故意にそのような行動をとっている訳ではなくとも、以下のような行為は避けるべきとしている。

- ・より好ましい結果を導くために、合意したプロトコールデザインから逸脱する、例えば、選択除外基準を変更する、異なる統計手法を用いる、など
- ・プロトコールの変更といった重要事項を審査当局に対して示さず、協議も行わない
- ・それが何にせよ、求めたものを得られなかったという結論を誇張する、要求された事項ができない場合、企業はそれを無視する
- ・当局からの要求を満たす最低限のことしか取り組まない

- ・ 競合他社のやり方に対して不満を言い、そして、もし当局のサポートがすぐに利用できないときには、他社に対しても同じようにすることを求める
- ・ 薬剤（治験薬）の安全性に係る事象に対して率直な姿勢がない
- ・ 株主総会や財務的に重要な判断が行われるまで、副作用情報の公開を回避したり、悪いニュースの公表を延期するよう CDER に求める

これら最後の 2 つの事項が CDER のスタッフを特に悩ませるとのことである。

(News Along the Pike, December 1999 & January 2000)

8 日本の承認審査制度における今後の課題

これまでの章において、日米の承認審査の組織体制と審査プロセスについて比較検討を行ってきた。また、それぞれの審査方針、実績の公表等について日米の比較を行った。その結果、日米の体制、制度については類似点も多く見受けられた。しかし、その詳細な制度と内容には両国間で質的、量的な違いが認められることも明らかになった。

有用な新薬は世界的にあまり時差なく同時に開発が進められ、日本を含めた世界の人々にほぼ同時期に供されることが望ましい。しかしながら、欧米では治療の標準薬として広く使われているにも関わらず、日本では使用が認められていない薬剤が、現在でも少なからず存在しているのが実情である。そのような新薬へのアクセスの遅れの一つの要因として、日本の臨床開発環境や承認審査制度に起因している部分があることは否定できないだろう。承認審査について言えば、日本の審査期間は、1990年代に比べれば短縮されてきているものの、米国に比べて依然として長期間を要している¹⁾。また、開発環境についても、高コストやスピードの遅さ等、様々な要因のために魅力が乏しいと言われている²⁾。国内で実施される治験数が大幅に減少していることはその傍証と言える³⁾。

「国民が有用な新薬の恩恵を享受できる環境」とは、未だ十分な治療方法のない疾患（希少疾患も含む）に対して有効な新薬が、速やかに上市され、患者のもとに届いている状態であり、また、そのような新薬の治験が活発に行われ、医療水準のレベルアップにも寄与している状態と言える。

このような環境を作り出すために、規制当局が関わる事項として、以下の課題が挙げられる。

- ◆ 承認審査の迅速化
- ◆ 効率的な臨床開発のための支援
- ◆ 治験実施環境の整備

以下に、これらの課題に向けた取り組みを提案する。

1. 承認審査の迅速化

1) 審査官の増員ならびに強化

承認審査の迅速化等のために、増員並びに人材強化が必要である。第2章で比較したように、総合機構の人員数はFDA (CDER+CBER) の約10分の1である。各種の課題に取り組むために、必要な人員は確保しておくべきであり、優秀な人材の採用が必須である。ところが、総合機構において人材確保に懸命に取り組んでいるものの、増員が

進まないのが現状である。

まず審査官を増やすためには、給与等の待遇面を改善し、その上で人材は国内外を問わず求め、民間からの採用も積極的に行うことが望まれる。(元) FDA 審査官が述べているように(第7章参照)、米国では FDA と産業界との人的交流が活発である。なお、採用増にあたっては、特にどの職種の人材が必要なのか精査した上で募集することが必要であるし、アウトソーシングが可能な業務については積極的にアウトソーシングを行い、人員を効率的に活用して、人員不足の部門への配置を厚くすることも必要であろう。

次に、辞めていく人を減らすため、魅力ある職場環境、やり甲斐を感じる職務制度の導入が望まれる。ジョブローテーションのような頻回の人事異動については再考し、例えば、審査官としての専門性を高められるよう、審査官として長期間留まれるように配慮すべきである。業務遂行に対するモチベーションが高まることが期待できる。

2) 審査基準・手順の統一化

承認審査の迅速化・効率化のためには、審査手順を標準化し、審査官の間でのバラツキを最小限にとどめる必要がある。そのためには、審査基準および手順の統一化を進める必要がある。

今後増員を進めていく際に、新人の即戦力化と審査の質の確保のために、審査官の充実した教育研修が必要になってくる。そのために、第4章で触れた GRMPs の策定が望まれる。次の段階としては、GRP の策定が考えられる。第4章で述べたとおり、FDA においても GRP の策定には相当の年月を要しており、標準化は容易ではないと考えられるものの、審査のプロセスを標準化し、それを共有することがやはり日本でも重要であろう。これを進めることにより審査の一貫性の確保が可能となる。

3) 医薬品行政の情報開示と社会評価

審査実績に関する情報については、日米とも公開が進んでいるが、第5章で述べたように、その量は米国の方がはるかに多くなっている。日本でも、業務実績及び今後の取り組みに関する報告書等が総合機構から出され、審査実績等を含めた多くの情報が開示されているが、今後は開示される情報の一層の充実が必要であり、公表の方法についても更なる検討が必要であろう。

審査体制・制度の一層の改善には、外部の客観的な評価を受けることも一つの方法である。承認審査等の行政業務実績の情報開示は継続的に今後も進められていくと思われるが、まず行政として社会的な評価を受け入れるべきである。その上で、将来への要望・課題を把握していくことが必要であろう。

2. 効率的な臨床開発のための支援

1) 治験相談の内容の充実化

臨床開発の効率化を支援すべく、治験相談の内容の充実化が望まれる。

臨床試験の段階から将来の承認審査を念頭に入れ、合理的で効率的なプロトコルの設計に助言することによって、臨床開発期間も承認審査期間も短縮させようという発想のもと、FDA は企業と密接なコミュニケーションを図っている。日本でも、治験相談においては、承認審査の観点から、開発の効率化につながる具体的な提案が当局からなされることが望まれる。

例えば、希少疾病に関して、新しい治療薬に対する患者の期待は大きい。日本における治験相談が、このような希少疾病用医薬品などの有用な新薬の開発を促進させることが期待される。審査当局は様々な開発品目の大量の情報を保有する機関であり、各企業に対して有用な提案・助言を行い、効率的な臨床開発を支援する役割を担わなければならないだろう。

2) 優先的治験相談制度の拡充

有用な新薬を早期に患者に届けるためには、そのような新薬開発を進める意欲を促す必要がある。優先的治験相談制度は、そのための方策の一つとして有効である。しかし、現行の優先的治験相談制度では、指定を受けた品目が優先的に治験相談を受けられるのみであり、相談以降の開発効率化に大きく寄与しているとは言い難い。

開発効率化を進めるためには、例えば、FDA のファスト・トラックに倣い、申請前から部分的に申請資料を受け付け、審査を開始するといった制度を導入し、承認までの期間短縮に対して実効性を上げる必要がある。そのような優遇制度は、企業の開発意欲を促すだけでなく、最終的には有用な新薬を待つ患者へ早期に届けることにつながり、意義が大きいものと考えられる。

3) 治験相談の運用改善と実績評価

米国では、治験相談に関して、企業の申し込みを受けてから開催するまでの日数といった目標が規定されている。また、その遵守状況も詳細に公表されており、高い目標達成率を示している。米国では速やかに治験相談を受けることが可能となっているが、日本では申し込みから開催までの日数が半年を超え、治験相談が開発企業の効率的な開発の妨げになっている。

日本においても治験相談が開発効率化に寄与するように、その運用改善に努めるべきである。相談申し込みから実施までの期限、実施後の議事録作成までの期限といった目標値を設定し、遵守すべく努めることが望まれる。また、現在は実施件数のみが公表されているが、目標達成率といった実績についても広く公表し、外部からの評価を受けて更なる改善の方策を検討すべきであろう。

3. 治験実施環境の整備

1) 施設に関する情報の公開

個々の治験の迅速・円滑な実施を目的とした治験実施環境整備の支援のために、施設に関する情報公開が必要である。

2003年4月30日に公表された全国治験活性化3ヵ年計画では、治験コーディネーターの養成、医療関係者への治験に関する理解の促進のための普及啓発、大規模治験ネットワーク構築等、環境整備のための施策が数多く盛り込まれている。それらの施策が着実に実行され、整備が進むことが期待される。

今後は、施設に関する情報公開も検討されるべきであろう。第6章で述べた通り、米国では、臨床試験実施者に対して行った査察の結果が全て公開されているし、臨床試験実施不適格者リストも公表されている。日本においては、まず査察結果で優良と判定された施設リストの公開が第一ステップと考えられる。そのような情報の公開は、個々の施設における体制整備のインセンティブにつながると考えられる。次の段階としては、著しく問題が認められた施設リストの公開が考えられる。審査当局は、治験を実施した施設について、信頼性調査等を通じて、その体制・質を把握しているのであり、情報の共有が望まれる。

治験実施施設に関する情報についての情報公開は、国内の治験実施施設間に競争原理を導入するものとなり、より良い治験実施施設環境の整備が促進されるものと期待される。

■ 参考文献

- 1) 医薬産業政策研究所 リサーチペーパーシリーズ No.24 2004年11月
- 2) 文部科学省・厚生労働省 全国治験活性化3カ年計画 2003年4月
(<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chiken/kasseika.html>)
- 3) 医薬産業政策研究所 政策研レポート No.3 2005年5月

9 おわりに

ー承認審査のあるべき姿は正しく議論されているかー

これまで、日米の承認審査の組織体制と審査プロセスについて比較検討を行い、日本における今後の課題について考察してきた。第1章でも触れたように、日米の審査当局はどちらも自国民の健康を守るために有効な医薬品を安全に使えるようにすることを目指していると言える。本報告書の終わりに当たり、改めて日米の承認審査の比較を通し、承認審査のあるべき姿とはどのようなものか、その前提となる条件と議論の仕方について考えてみたい。

前章までに詳細に提示した日米の承認審査の仕組みは、両国の社会の仕組みに根ざす医薬品政策の長い歴史を経て現在の姿に至っている。「歴史背景が異なるのだから、単純に日米の仕組みの相違の比較を行うことは適当ではない」という主張は正論だが、現実には、日本の個々の医薬品施策は欧米のそれを10-20年程度遅れて後追いしていることも事実である。これまでの日本の承認審査制度の改革においては、しばしば、「米国（欧州）でこのような仕組みをとっている『から』、日本でもその仕組みを採用すべきだ」といった動機が背景にあった。むろん、それが日本の国益に適うと皆が信じるからこそ、かかる動機は実際の施策として実行されてきた。そのような動機や信念が本当に国益をもたらしてきたかについては、誰かが何らかの方法で評価しなければならない。

欧米の考え方を取り込みながら日本の仕組みを構築してきた以上、その評価はやはり欧米の考え方（例えば効率、公平さ）によって行われるべきであろう。しかし、欧米の考え方に基づいた政策評価は日本ではまだ始まったばかりであり、行政当事者の政策評価の知識は未成熟である。さらに大きな問題は、政策の企画・実施者の側の「政策評価をまじめに行うと、必然的に、自らの存在を規定する今の組織・仕組みの問題点を見つけることになる」ことへの心理的な抵抗感である。この心理的抵抗感を取り除くことは容易ではない。日本の公的セクターの雇用・就労の仕組み（終身雇用、頻繁な人事配転）が変わらない限り、本質的な志向は変わらないであろうし、今後10年という単位で見てもその仕組みが変わるとは考えられない。

では、日本の医薬品承認審査の制度は、今後も「欧米にどれだけ近づいたか」のみをもって評価され続けることで本当に良いのであろうか。欧米に近づいたことの帰結（良い点も悪い点もあるだろうが）を、欧米流の評価法では評価できない（評価したくない）という笑い話のような状況に陥っているのではないか。

本章では、そのような大問題の解決の「最初の一步」として、政策評価の教科書にも記載されている基本的な留意点を示すこととする。これらの留意点を踏まえつつ、例えば「治験相談は本当に役に立っているのか」という問題を議論してはどうかという提案

である。ここに示したのは、言わば「議論のためのテクニック」である。国の政策の評価に心理的な抵抗のある者にとっても、ここに示した切口ならば議論しやすいのではないかと思われる。

(1) 狭義の視点の問題

「承認審査がいかにあるべきか」の議論においては、どのような（誰の）視点に立って「好ましい」、「かくあるべき」と主張しているのかを常に明確にする必要がある。さらに「かくあるべき」という主張についても、無条件の主張は通常は無意味なものとなる（例えば、「審査の判断は正確であるべき」という主張に基づいた現実的に役立つ施策が立案可能だろうか）。「一定の条件（前提）の下でかくあるべき」という主張でなければ、人々が検討に値する主張とはなりえない。現実の意思決定はさまざまな制約を踏まえてのトレードオフ（あちらを立てればこちらが立たず）であることを考えれば、これは当然である。「一定の条件（前提）」は、しかし、必ずしも客観的に一義的に決まるものではなく、視点や立場の違いによって様々に異なる。自らにとっての重要性に応じて、条件（前提）の質・量は全く異なると考えるのが常識である。

例えば、「承認審査時間を短くすべき」という一見誰の目にも正しく思える主張がある。しかし、これは全ての人において正当な主張と言えるだろうか。「近年、市販後の安全性に懸念の生じることが多い」と感じている人（例：重篤な疾患を有していない多くの国民）には、上の主張は「安全性の懸念が払拭されるという前提で、審査時間を短くすべき」でなければ受け容れることはできないだろう。総合機構の担当者は、「過密スケジュールにより審査の質がこれ以上悪くなっては問題だ。担当者の増員等、審査の質の保証を条件として審査時間を短くすべき」と主張するかもしれない。

以下に述べる「社会の視点」を持ち合わせない人がいるとしたら、その人は「審査時間が長ければ長いほど良い」と主張する可能性すらある。仕事のパフォーマンスが費用対効果で測られない世界では、抱えている業務の量が多ければ多いほど有能な職員と周囲が誤解し、そのことが将来のキャリアにつながるからである。

しかしこうした主張は、普通は世間に受け容れてもらえない。経済学においては、立場の違いを理論的に乗り越えるために、社会の視点（**societal perspective**）を採ることが多い。「社会の視点」と言っても、人によってその定義が異なることはあるが、重要なのは社会を構成する「全ての人々に生じる結末（**outcome**）を遍く考慮する」点である。

そのような社会の視点を一例として、いずれにせよある特定の視点に立って、様々な主張が正当化されるかどうかを考える姿勢を持たない限り、そして、議論に参加する全ての者が特定の視点を持つことについて事前に約束しない限り、議論が意味のある合意を生むことはありえない。にもかかわらず、現実にはそのような約束を踏まえて議論が開始されることは日本では稀である。結果として、例えば、薬事食品衛生審議会の委員が、別の委員の発言を全く理解できず途方にくれるといった状況が生じることになる。

このことは、後述するように「承認審査とはいったい何の目的のためにあるのだろうか？」という問いに対して真正面から議論されたことがないことと表裏一体をなしている。

(2) 「目的」不在で、どうして「主張」が可能なのか？

承認審査の目的はなにか。承認審査はこの社会での（より現実的には、税金を払っている国民に対する）何を目的としたサービスなのだろうか。その目的は、現在のような形の承認審査でなければ達成されないのだろうか。

日本の承認審査を巡る議論において、このような目的が設定されることなく議論が延々と繰り返される点は不思議である。皆が勝手気ままに目的を設定して議論が始まる。そのこと自体は先ほどの多様な立場を反映したものであり、批判するにはあたらない。問題は、自ら設定した目的を公言せず、時に応じて目的を変えつつ、主張を行うことである。

一般的な承認審査論では、次に挙げたような目的を一つ（あるいは複数）念頭におきつつ、主張が展開される。

- a. 承認審査の目的は、製薬企業の利益の最大化のお手伝いである。
- b. 承認審査の目的は、科学的・医学的な真実の追究である。
- c. 承認審査の目的は、国によるお墨付きの付与である。
- d. 承認審査の目的は、審査担当者の職の確保である。
- e. 承認審査の目的は、国民の健康の最大化である。
- f. 承認審査の目的は、治験実施を通じた国内の医学・科学の振興である。
- g.

他にも多種多様な目的があるが、いずれにせよ、これらがあらかじめ明らかにされることなく、承認審査のあり方が議論されることが多い。目的が不明である以上、そのような議論から導かれる提案や結論の正当性や限界はまったくわからないことになる。

仮に、薬事法の目的の記載に最も近いと思われる「e. 承認審査の目的は、国民の健康の最大化」の立場を採るとする。先述のとおり、この場合でも無条件の最大化は無意味であり、何らかの制約条件の下での最大化が目的となるわけだが、制約条件として何を考えるかで目的を達成した結果は大きく変わってくる。制約条件の例としては次のようなものが考えられる。

- 1) 医療資源（広義の費用）
- 2) 医療費（狭義の費用）
- 3) 医療保険（法制的な仕組みを含む）
- 4) 医療技術のレベル（医学知識の限界を含む）
- 5) 社会的な側面まで含めた医療提供上の制約（医師の教育・能力、医療機関の分布、

薬局の機能・役割等を含む)

- 6) 患者の特性・分布
- 7) 患者自身の嗜好 (**preference**) (例えば経済学的な効用とつながる意味での嗜好)
- 8) (患者ではない) 国民の嗜好
- 9) 製薬企業の短期費用 (承認審査そのもの・市販 (モノの生産・流通等)・情報提供や収集を含む)
- 10) 製薬企業の長期費用 (主として研究開発費用)
- 11) 承認審査の意思決定に伴う費用 (例: 審査官の人的費用)
- 11) 情報・技術の不確かさ (**uncertainty**)
- 12) 技術の進歩
- 13)

現実に行われている新薬承認に係る意思決定では、これらの条件が採用されているにもかかわらず、どの条件を採用したかは通常ははっきりとは表に示されない。

個々の新薬承認の意思決定だけでなく、承認審査の体制の議論においても、承認審査の目的及びその制約条件として例えば上述の何を (どの組み合わせを) 念頭においているのかを自ら明らかにし、その上で「それを達成する仕組みはかくあるべき」と主張しない限り、どのような仕組みが目的に照らして望ましいのかを浮かび上がらせることは困難である。

例えば、「配合剤は配合成分の相乗作用または配合に伴う何らかのメリットがないと承認されない」という原則が通知で示されてきたが、この原則の考え方が修正されようとしている。従来の原則は、例えば、1)の広義の医療資源の削減は考慮しつつ、2)の狭義の医療費の削減 (の可能性) は考慮しようとせず、また2錠を1錠とすることによる7)の患者のメリットは基本的には考慮していない。8)の製薬企業の薬剤生産・提供費用は、伝統的に考慮すべき事項とは全く考えていない。(むろん配合剤が自動的に便益のみを生み出すわけではない。配合が固定することにより処方最適化が妨げられ、結果として国民の健康の最大化が妨げられる可能性はある。これは例えば5)、7)の観点から検討されなければならない。)このような扱いは、例えば、後発品を承認し世の中に出すという古くからの原則が拠って立つ根拠 (主として2)の狭義の医療費の削減)と矛盾しないだろうか。他の制度についても、例えばオーファンドラッグは優先的に承認・審査するという仕組みの正当化に必要な条件 (例えば7)、8)の要望)を、他のいわゆる通常審査品目には一般的に適用しないのはなぜだろうか。どの条件が重要か (重み付け) の判断を行うのであれば、それを明示的に行うことは十分可能なのだが、それを行わないのはなぜだろうか。

別の例として、「日本の審査担当者 (または公務員) の給与水準が低いため、民間から優秀な人材が集まらない。十分な給与水準に引き上げるべきである」とする主張がある。「審査担当者の仕事は、民間製薬企業の研究・開発の仕事と少なくとも同程度には

難しい」という仮説を前提としているのだが、この前提は本当に正しいだろうか。これを議論するためには、少なくともその前に、審査担当者の仕事の目的を明確に想定し、具体的な業務の内容がどれほど難しいのかを評価しなければならないはずなのだが、そのようなことを行ったことがあったであろうか。仮に、目的を踏まえた議論の結果、もし審査担当者（または公務員）の現在の給与水準がその業務に見合ったものならば、給与水準の無用な引き上げは、本来民間セクターで貴重な成果を生むべき優秀な人材を公的セクターに引き抜くだけの結果に終わってしまい、社会的に非効率な結果を生み出すことになってしまう。このような懸念は杞憂かもしれない。しかし問題なのはその結果ではない。先入観により思考停止して懸念を杞憂と判断するその姿勢である。

なお、「制度をどう変えるかの議論では、否応無く既存の仕組みをどのように変えていくかという立場を採らざるを得ない」ことは、目的不在の議論を行うことの言い訳とはならないことも当然である。

(3) 不確実さ（審査担当者や企業の過ちを含む）を考慮しているか

新しい審査の仕組みを作るためのほとんどの議論において生じている誤りが、広義の不確実さに関する次の基本的な事実を忘れることである。

- 1) 100%の情報が存在することはありえない。
- 2) (仮に 100%の情報等があったとしても) 人間は当然判断・行動の過ちを犯す。
- 3) 完全な意思の疎通・理解はありえない。意思の疎通・理解には費用が発生する。

医療の世界では 1) はよく議論され、意思決定科学のいくつかの枠組みで学問として研究されてきた実績がある。「臨床試験の結果は 3000 人程度の限定的な被験者の情報にすぎない」、「多数の事象報告に埋もれた危険な副作用を検出するのは困難である」等の言い古された決まり文句は 1) の共通認識がこの領域の常識であることを示す。臨床試験の結果などの (外部) 情報が完全でないことについては常識とされる一方で、意思決定のルール、倫理的妥当性、目的達成に必要な思考の枠組み等についての知識や認識をほとんどの人は十分に持っていないという事実はあまり触れられることがない。また、2)、3)とも関係するが、「人間は忘却する動物である」、「人間が一度に頭に留めておける記憶はせいぜい 7 個程度」と表現される人間からの情報の欠落も忘れてはならない。

2) も医療の世界の常識である。「To err is human. (人は過ちを犯すもの)」という報告書が 1999 年 Institute of Medicine から米国では出されたが、医療事故のほとんどについて何らかの人的ミスが関係していることはもはや誰も疑わない。承認審査や医薬品の副作用対策といった状況における判断もこうした人的ミスと無縁であるわけではないのだが、官僚の無謬性神話に代表されるように、意思決定の誤りを意思決定者が認めることはまずありえない。刑事・民事訴訟等の状況が生じた場合はともかく、そのような状況とは程遠い制度論の議論においてすら「あの制度を導入したのは誤りだった」といった

内省が当事者の口から出ることはあまりない。しかし、いくつかの意思決定は、結果として、あるいはそもそも決定を行う時点で、誤っているはずである。ここでの合理的な姿勢とは、誤りを十分な感度で発見できる仕組みを作りつつ、その発生を最小化することである。例えば、過去の承認失敗事例（「失敗」に何ら消極的な意味はない。「一定の確率で発生する期待とは異なる結末」とでも呼ぶべきものである）の検討を行う等の研究が必要である。幸か不幸か、過去数十年にわたり、およそ 100 個に 1 個の新薬は市販後に回収という結末に至っている。

3)の情報伝達・意思決定にはかなりの費用が生じることも考慮されていない。例えば、提出された申請資料（CTD）に記載されている内容を審査担当者が理解しようと思ったら、それを読了するのに数日から週十日の時間が必要である。これは情報伝達の費用である。しかし、申請者が伝えようとした情報の本質が審査担当者に正確に伝わることは常識だろうか。一方、審査担当者の質問の意図が申請企業に伝わらないことも多い。いずれの場合も、双方で追加的なやり取りを行い、時間をかけて相互の理解を確認しなければならないのだが、そのための費用（時間、労力、金銭的費用）は決して無視できない。費用が膨大である場合（例えば、すぐに怒り出す上司の誤解を解かなければならぬ場合）には、情報伝達を放棄することも日常的に起こることである。「すぐに怒り出す上司」が「規制当局」である場合には、規制当局の審査担当者の承認審査の判断は誤った情報に基づいて行われることになる。

以上のような点を認識しつつ、承認審査のあり方は論じられるべきであり、また議論の結果としての施策が行われるべきである。

「言うは易く行うは難し」ではある。しかし、上に示したような視点を我々が持つことは、FDA の仕組みをただ形だけ真似してきた結果生じた数々の困難を過去に経験してきた我々が、それを教訓として新たな段階に進むためには乗り越えなければならない壁である。