

**承認条件としての市販後臨床研究
－2000～2005年承認取得品目に関する調査－**

笹林 幹生
(医薬産業政策研究所 主任研究員)

安積 織衛
(医薬産業政策研究所 前主任研究員)

医薬産業政策研究所
リサーチペーパー・シリーズ

No.33
(2006年8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、複写することを禁ずる。

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：

笹林幹生

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 : sasabayashi-opir@jpma.or.jp

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

—目次—

要旨	1
第1章 はじめに	3
第2章 新薬開発期間の動向	4
1. 長期化傾向にある開発期間	4
2. 開発期間長期化の背景	7
第3章 承認条件としての市販後臨床研究の現状	9
1. 調査方法	9
2. 調査対象品目	10
3. 調査結果	11
3.1 承認条件の付与状況	11
3.2 承認条件の付与状況の推移	12
3.3 属性別にみた承認条件の付与状況	16
3.3.1 審査区分別	16
3.3.2 製造/輸入承認別	17
3.3.3 薬効分類別	18
3.3.4 バイオ医薬品	19
3.3.5 ブリッジング戦略採用品目	20
3.3.6 申請企業の国籍別	21
3.4 承認条件の指示内容	22
3.4.1 評価項目	22
3.4.2 評価方法	23
第4章 承認条件としての市販後臨床研究と新薬の開発期間	24
1. 承認条件の有無と臨床開発期間	24
2. 承認条件の有無と国内/海外臨床試験	25
3. 承認条件の有無と世界初上市からの期間差	27
第5章 調査結果に関する考察	29
1. 承認条件増加の背景	29
1.1 市販後安全対策の強化	29
1.2 承認審査における海外データ利用の増加	31
2. 今後検討すべき課題	33
2.1 市販後安全対策強化と開発インセンティブとのバランス	33
2.2 条件付き承認による開発期間長期化の回避	34
参考文献	36

—要旨—

- 医薬品の安全性に関する意識の高まりに伴い、新薬の適正な使用方法を確立するための市販後臨床研究の重要性が高まっている。同時に、新薬の開発期間が、医薬品開発の複雑化、高度化に伴って年々長期化する傾向にあり、有用な新薬へのアクセスの視点から、開発期間のさらなる長期化を回避する方策を見出すことが求められている。
- 2000年から2005年の間に承認された新医薬品および新有効成分含有医薬品の承認条件の付与状況を調査したところ、承認条件として市販後調査・臨床試験の実施を課される新薬数が増加傾向にあることが明らかとなった。直近3年間に承認された新有効成分含有医薬品に限ると50%の品目に承認条件が付されている。とりわけ全例調査の指示など、製薬企業にとって負担の大きい承認条件の増加が著しい。
- 承認条件のある品目では承認条件のない品目と比較して、臨床開発期間が短く、世界初上市から日本上市までの期間差が短い傾向がみられた。因果関係は確たるものではないが、海外データの利用状況と承認条件の有無との間に関連性があることを示唆している。
- 承認条件が増加している背景には、市販後安全対策の強化や、承認審査における海外データの利用の進展など、近年の医薬品開発を取り巻く環境変化の影響がある。こうした動きは世界的に共通したものであり、今後も市販後調査等の承認条件を付される新薬が増加することが予測される。
- 今後の検討課題として、市販後安全対策強化と開発インセンティブとのバランスがとれた施策を如何に講じていくかという点が挙げられる。さらに、条件付き承認を柔軟に活用することにより開発期間長期化の回避につなげる仕組みを構築することも検討に値する。今後詳細な検討が必要ではあるが、条件付き承認は、運用の仕方次第では開発期間を短縮させ、新薬の承認時期を早める効果を有する可能性がある。検討にあたっては、関係者間で透明性を高めた議論を行い、条件付き承認とする要件や内容、必要な措置等についてコンセンサスを形成していくことが必要である。

第1章 はじめに

新たに開発された医薬品が、実際に患者の治療に使用されるためには、新薬¹⁾の有効性、安全性、品質に関する情報を収集して規制当局へ提出し、承認を得ることが必要となる。山田らの調査(2001年)²⁾によると、日本での新有効成分含有医薬品の開発(非臨床試験開始から承認)には、11.5年の期間がかかり、1化合物を上市するために途中で開発を中止したプロジェクトを含めて約350億円の費用を要することが示されている。

このように市販前に多大な時間と費用をかけて新薬の有効性と安全性に関する情報が収集されているものの、開発段階で収集できる情報には限界があり、市販後に多数の患者に使用されて初めて未知のリスクやベネフィットが顕在化することもある。市販前の臨床試験(治験)では、市販後の実際の使用環境と比較して、検討される患者数が少ないこと、特定の背景を有する患者は除外されること、検討される期間が限られていることなどがその主な理由として挙げられる。このため、市販前にとどまらず市販後においても新薬の有効性、安全性に関する情報を継続的に収集していくことは、新薬の適正な使用方法を確立していく上で極めて重要となる。

日本では、再審査制度の下、新薬については市販後の一定期間内に各種の市販後調査や臨床試験を実施することが義務づけられている。また、承認時に承認条件として目的を特定した市販後調査や臨床試験の実施を課されることもある。治験では評価することが困難な患者群やエンドポイントに対する有用性が、市販後の継続的な臨床研究によって明らかにされることは、新薬の適正使用を促し、ひいては医療の質の向上にも資すると考えられる。また、市販後調査・臨床試験は、治験や承認審査のあり方にも影響を及ぼすと考えられ、わが国における医薬品開発の効率性の向上という観点からも重要なテーマといえよう。

本調査研究の目的は、日本における承認条件としての市販後臨床研究の現状を把握することにある。近年の医薬品開発を取り巻く環境変化を踏まえた上で市販後臨床研究の今後を展望し、検討が必要と考えられる課題の分析を試みる。まず第2章では、新薬の開発期間が長期化傾向にあるという現状について紹介する。第3章では、最近承認された新薬の承認条件の付与状況を調査した結果から、承認条件としての市販後臨床研究の現状について報告する。第4章では、承認条件と開発期間の関係について分析した結果を紹介し、第5章では今後の展望と課題について考察する。

¹⁾ 本報告書では、新医薬品(新有効成分含有医薬品、新医療用配合剤、新投与経路医薬品、新効能医薬品、新剤型医薬品、新用量医薬品)に分類される品目を新薬と記述する。

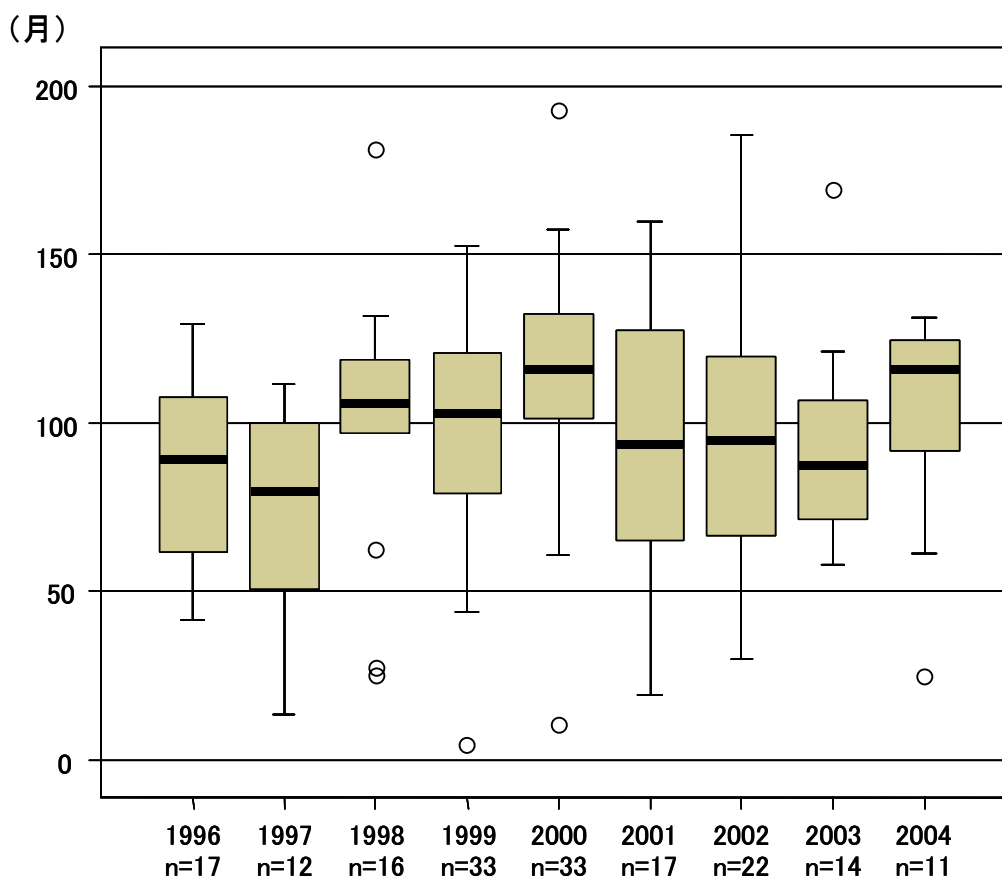
²⁾ 医薬産業政策研究所「医薬品開発における期間と費用」リサーチペーパーNo. 8. 2001

第2章 新薬開発期間の動向

1. 長期化傾向にある開発期間

市販後調査・臨床試験の現状について述べる前に、わが国における近年の新薬開発期間の動向³⁾について確認しておこう。図1は、1996年以降に承認された新有効成分含有医薬品の開発期間を承認年ごとに見たものである。ここでいう開発期間とは、「初回治験届け提出日から承認取得日まで」の全期間であり、臨床開発期間と審査期間を合計した期間を指している。新有効成分含有医薬品の開発期間は1990年代後半以降、緩やかに長期化している傾向がみられ、2004年に承認された品目では中央値で115.7か月（約9.6年）に達している。

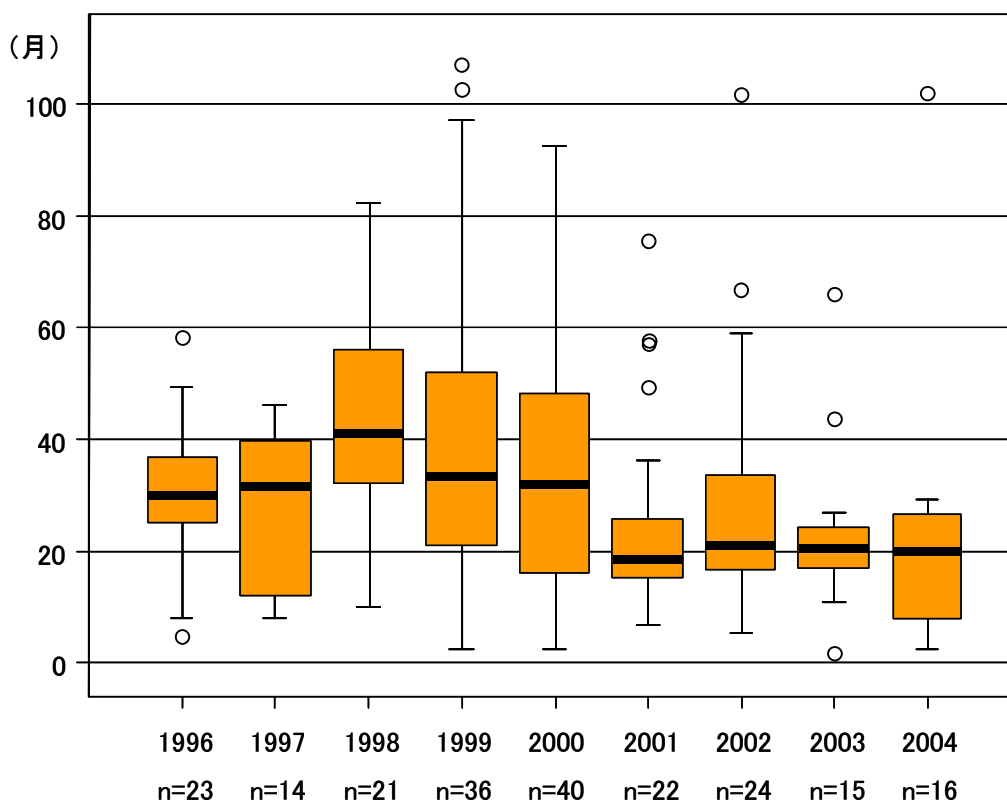
図1 承認年ごとにみた新有効成分含有医薬品の開発期間(臨床開発期間+審査期間)³⁾



³⁾ 医薬産業政策研究所「日本における新医薬品の承認審査期間と臨床開発期間—2004年承認取得品目に関する調査—」リサーチペーパーNo.30, 2005

開発期間のうち審査期間の推移をみたのが図2である。ここでいう審査期間とは、「承認申請日から承認取得日まで」の期間を指している。1990年代後半に承認された品目では、承認までに比較的長い審査期間を要しており、1998年では中央値で40か月（3.3年）を超えていた。しかし、2001年以降に承認された品目では審査期間の短縮がみられており、約20か月（1.7年）前後で推移している。近年の承認審査体制の再編・充実・強化へ向けた取組みが一定の成果を上げているとみることができよう。

図2 承認年ごとに見た新有効成分含有医薬品の審査期間⁴⁾

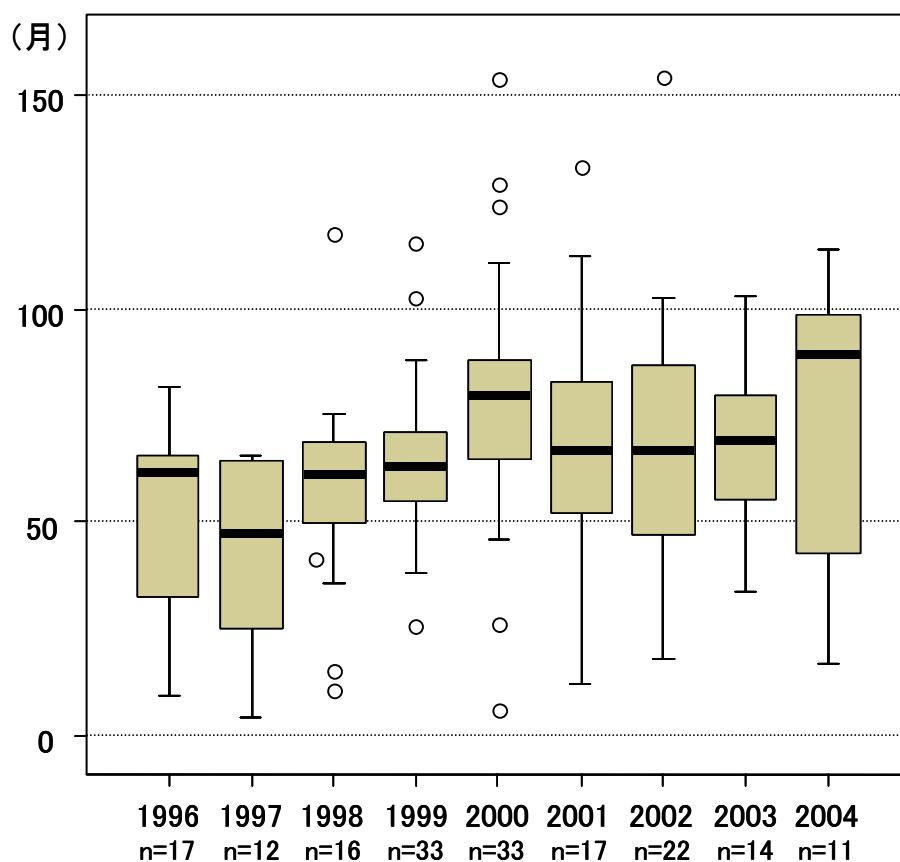


⁴⁾ 安積織衛 第6回北里ハーバードシンポジウム 2005

図 3 は開発期間のうち臨床開発期間の推移をみたものである。ここでいう臨床開発期間とは、「初回治験届け提出日から承認申請日まで」の期間を指している。新有効成分含有医薬品の臨床開発期間は、1990 年代後半より明らかな長期化傾向がみられ、2004 年に承認された品目では中央値で 88.8 か月（7.4 年）に達している。

これらの調査結果から、近年みられる開発期間の長期化傾向は、審査期間の長期化によるものというよりは、主として臨床開発期間の長期化による部分が大きいと考えられる。

図 3 承認年ごとに見た新有効成分含有医薬品の臨床開発期間³⁾



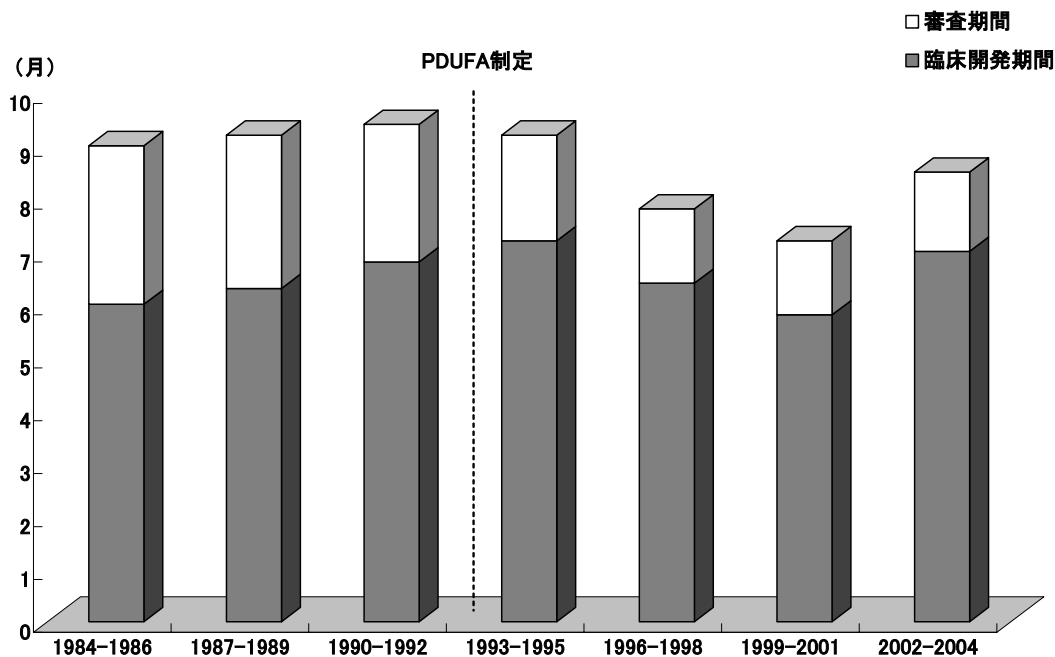
³⁾ 医薬産業政策研究所「日本における新医薬品の承認審査期間と臨床開発期間—2004 年承認取得品目に関する調査—」リサーチペーパーNo30. 2005

2. 開発期間長期化の背景

日本において臨床開発期間に長期化傾向がみられている要因のひとつとしては、1998年より施行された「医薬品の臨床試験の実施に関する省令（Good Clinical Practice, GCP）」の影響が挙げられる。新GCPは、国際水準の治験レベルを実現するために整備されたものであるが、これに準拠した治験を実施するために製薬企業や治験実施施設の手続きが煩雑さを増し、治験期間の長期化につながったとの見方がある。厚生労働省と文部科学省は、2003年度より医療機関の治験実施体制の充実などを柱とする「全国治験活性化3か年計画」を策定し、治験環境の充実改善に取り組んできている。初回治験届け出数が2005年度に増加に転じるなど、これらの取組みが実を結びつつあるが、治験のスピードが改善し、治験期間の短縮につながったという成果は今のところ見えていない。

臨床開発期間の長期化の背景には、上述の日本の規制や治験環境という要因に加えて、世界的に共通する新薬開発を取り巻く環境変化の影響がある。図4は米国における新有効成分含有医薬品の臨床開発期間と審査期間の推移をみたものである。それぞれの期間の定義は、前述の日本における定義と同様である。米国における開発期間は、1993年の処方薬ユーザーフィー法（Prescription Drug User Fee Act, PDUFA）の施行以降、臨床開発期間、審査期間ともに短縮傾向がみられていたが、2002～2004年に承認された新有効成分含有医薬品では一転して増加に転じており、とりわけ臨床開発期間の長期化が顕著となっている。

図4 米国における新有効成分含有医薬品の開発期間⁵⁾



⁵⁾ Tufts CSDD Impact Report 2005 ; 7(6)

米国でみられている臨床開発期間の長期化傾向の背景について、2006年3月に関係者⁶⁾にインタビュー調査を実施したところ、以下の四点が主たる要因として挙げられた。

第一に、新薬開発のターゲット領域がより複雑で難易度の高い疾患へとシフトしてきていることである。FDAは、新薬開発のための容易なターゲットの多くが既に利用され、慢性のより複雑な疾患へと開発領域がシフトしており、より大規模かつ長期間の臨床試験が必要となってきたと指摘している⁷⁾。

第二に、科学の進歩や医薬品の安全性に対する意識の高まりに伴い、開発段階で検証しておくべき事項が増加してきていることである。QT 間隔延長のリスク評価に代表されるように、開発段階で検証が必要な事項は、非臨床のみならず臨床試験領域においても増加してきている。

第三に、基礎科学の発展に対して応用科学、とりわけ医薬品開発科学の技術革新が十分に進んでいないことである。FDAは、複雑化、高度化する医薬品開発に対応して新薬の開発効率を上げていくためには、バイオマーカーや臨床評価技術など、臨床開発分野における開発ツールの近代化が必要であると指摘している⁸⁾。

第四に、主としてマーケティング上の理由から、製薬企業が開発段階で実施する臨床試験数が増加していることである。米国は、日本や欧州主要国と異なり単一の公的医療保障システムを有していないため、様々な民間保険者から良い条件の償還を得るためのエビデンスを開発段階から構築する必要性が高まってきている。2006年から開始されたメディケア・パートD⁹⁾とそれに伴う保険プランの増加は、その傾向をさらに強めているという。

このように、新薬を上市するために収集すべき情報の量と質は、日本に限らず米国においても増加してきており、製薬産業の開発段階での負担は世界的に増大していると考えられる。有用な新薬をより早期に市場へ届けるためには、さらなる開発期間の長期化を回避する方策を見出すことが求められているといえよう。

このような状況の中、市販後における医薬品評価のあり方はどのように変化しているのだろうか。次章では、日本で最近承認された新薬の承認条件の付与状況を調査した結果を紹介し、承認条件として課せられる市販後臨床研究の現状について報告する。

⁶⁾ 米国医薬食品局 (FDA)、米国研究製薬工業協会 (PhRMA)、タフツ大学医薬品開発研究センター

⁷⁾ Food and Drug Administration. Improving Innovation in Medical Technology: Beyond 2002. 2003

⁸⁾ Food and Drug Administration. Innovation or Stagnation. 2004

⁹⁾ メディケア (高齢者および障害者向け公的医療保険) における外来薬剤給付

第3章 承認条件としての市販後臨床研究の現状

1. 調査方法

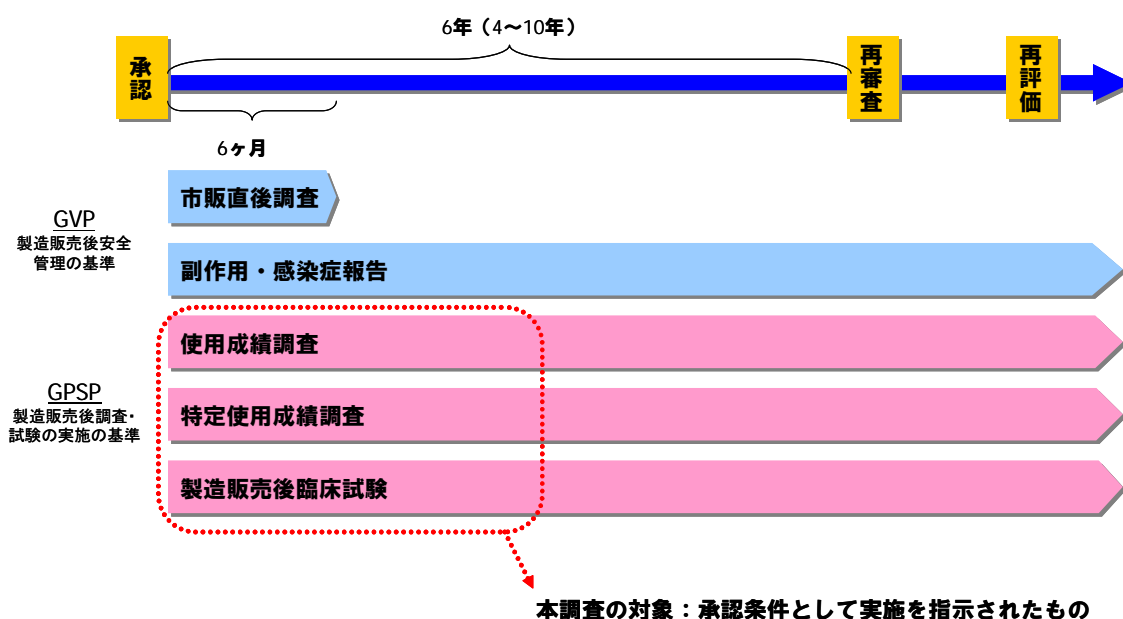
日本では再審査制度の下、様々な市販後調査・臨床試験が実施されているが、全ての計画や結果が公表されているわけではないため、その全体像を把握することは難しい。そこで本調査では、承認時に承認条件として実施を指示された市販後調査・臨床試験に焦点を当てて調査を行った（図5）。

調査対象は、2000年から2005年に日本で承認された新医薬品（新有効成分含有医薬品、新医療用配合剤、新投与経路医薬品、新効能医薬品、新剤型医薬品、新用量医薬品）とした。「医薬品医療機器情報提供ホームページ」にて公表されている審査報告書および添付文書情報から、各承認品目の承認条件の有無とその内容について調査した。

また、新医薬品のうち新有効成分含有医薬品については、承認条件の付与状況を属性別（審査区分別、製造/輸入承認別、薬効分類別、バイオ医薬品か否か、ブリッジング戦略採用品目か否か、申請企業の国籍別）に分類して集計した。さらに、承認条件のある品目について承認条件の指示内容を評価項目、評価方法別に集計した。

なお、本調査は審査報告書および添付文書に承認条件として明示されている市販後臨床研究を集計したものであり、それ以外の市販後臨床研究については分析の対象としていないことに留意する必要がある。

図5 製薬企業が実施する市販後調査・臨床試験の基本的枠組みと本調査の対象



2. 調査対象品目

表1に調査対象品目の概要を示した。2000年から2005年に日本で承認された新医薬品(新有効成分含有医薬品、新医療用配合剤、新投与経路医薬品、新効能医薬品、新剤型医薬品、新用量医薬品)は235品目であり、うち新有効成分含有医薬品は141品目である。

審査区分別では、全体の約70%が通常審査品目であり、残りを優先審査品目と迅速処理品目が占める。薬効分類別では新有効成分含有医薬品の場合、化学療法剤が21品目と最も多く、循環器用薬(17品目)、抗悪性腫瘍薬(14品目)などが続く。

表1 調査対象品目

	2000年	2001年	2002年	2003年	2004年	2005年	計
承認品目数	67	39	40	29	28	32	235
申請区分別							
1.新有効成分含有医薬品	41	23	25	15	16	21	141
2.その他	26	16	15	14	12	11	94
審査区分別							
1.通常審査品目	52	29	28	25	19	17	170 (101)
2.優先審査品目(希少疾病用医薬品)	11	8	8	3	6	9	45 (28)
3.優先審査品目(2.を除く)	4	2	4	1	3	2	16 (10)
4.迅速処理品目	0	0	0	0	0	4	4 (2)
薬効分類別							
1.中枢神経系用薬(2.を除く)	8	1	0	2	1	1	13 (10)
2.解熱鎮痛消炎薬	2	0	1	0	0	0	3 (2)
3.末梢神経系用薬(鎮痙剤を含む)	2	2	0	0	0	1	5 (1)
4.眼科・耳鼻科用薬	6	1	1	2	1	1	12 (6)
5.抗アレルギー用薬	6	2	1	0	0	1	10 (7)
6.循環器用薬	4	2	6	6	1	3	22 (17)
7.呼吸器用薬	0	2	2	0	1	1	6 (3)
8.消化器用薬(9.を除く)	3	1	2	1	1	1	9 (4)
9.消化性潰瘍薬	3	1	0	1	0	0	5 (2)
10.ホルモン剤	1	2	4	2	2	2	13 (5)
11.泌尿生殖器用薬	0	0	0	0	2	0	2 (1)
12.外用薬	3	2	2	1	0	1	9 (4)
13.ビタミン・血液・体液用薬等代謝性医薬品	8	7	4	4	5	5	33 (12)
14.抗悪性腫瘍薬	4	5	4	4	3	3	23 (14)
15.放射性医薬品	0	0	0	0	1	1	2 (2)
16.抗生物質	2	3	3	2	2	3	15 (8)
17.化学療法剤(16.を除く)	6	2	5	2	6	3	24 (21)
18.生物学的製剤	6	1	2	1	1	2	13 (10)
19.駆虫薬	0	1	1	0	0	0	2 (2)
20.X線造影剤・その他の診断薬	2	3	2	0	1	1	9 (8)
21.その他	1	1	0	1	0	2	5 (2)

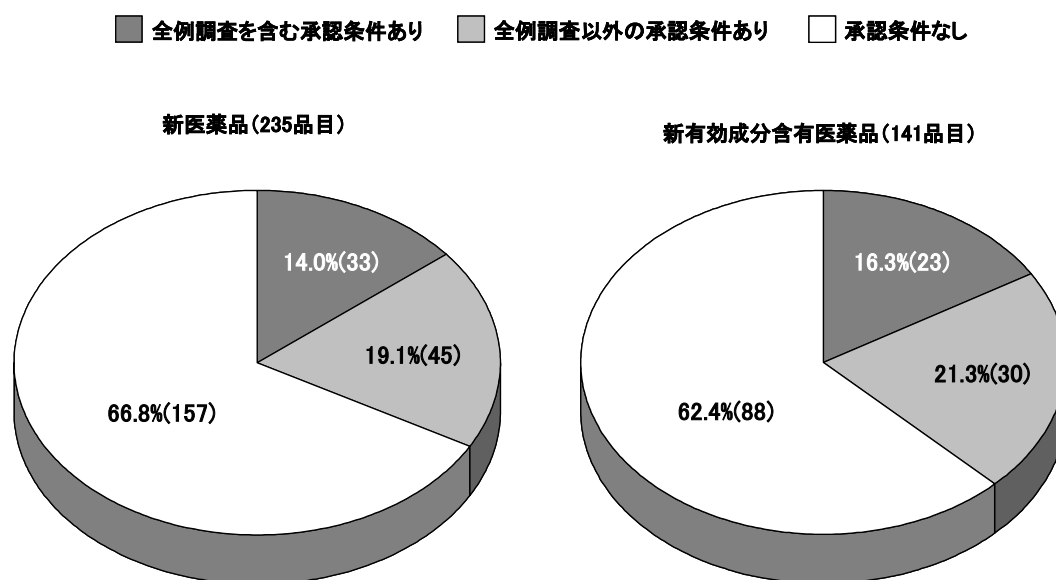
* 品目数は審査報告書ごとに集計。()内は新有効成分含有医薬品の品目数。

3. 調査結果

3.1 承認条件の付与状況

2000～2005年承認取得品目の承認条件の付与状況を図6に示した。新医薬品235品目のうち78品目(33.1%)は承認に際して何らかの条件を付されており、そのうち33品目(14.0%)は全例調査の指示¹⁰⁾を含む承認条件を付されている。新医薬品のうち、新有効成分含有医薬品141品目についてみると、53品目(37.6%)に承認条件が付され、そのうち23品目(16.3%)に全例調査を含む承認条件が付されている。

図6 承認条件の有無



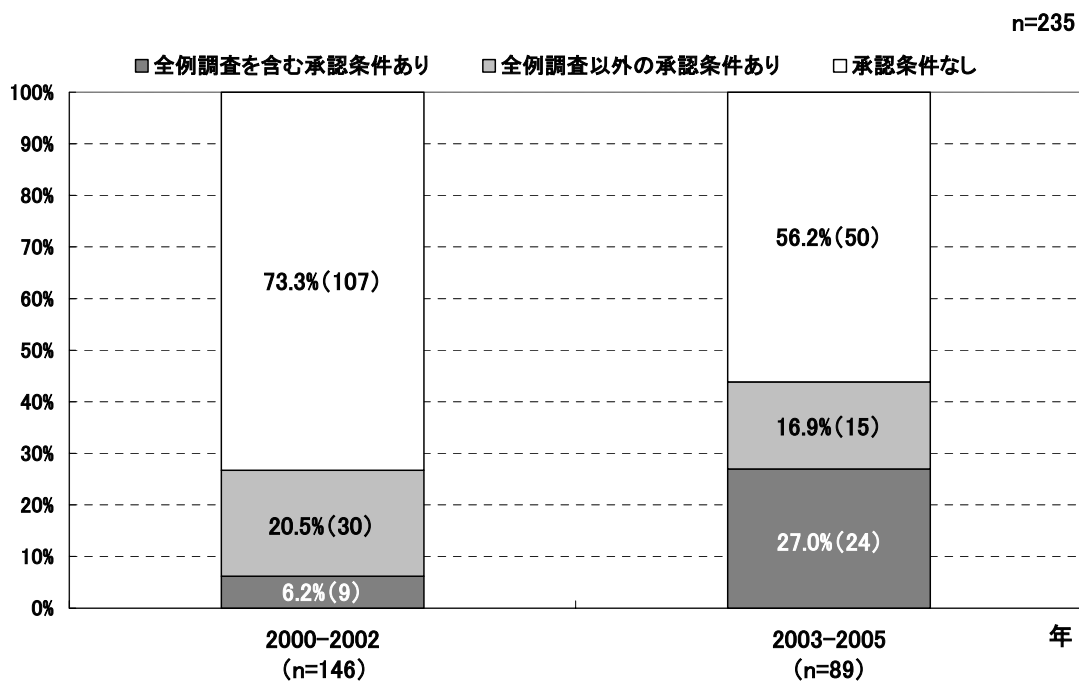
¹⁰⁾ 市販後の一定期間または一定症例数に達するまで、新薬を使用した全症例について安全性および有効性に関する情報を収集する市販後調査。新薬の使用施設を限定して行われる場合もある。

3. 2 承認条件の付与状況の推移

3. 2. 1 新医薬品

承認条件付与状況の経時的な変化について検討するために、2000～2002年および2003～2005年の2期間に分けて集計を行った。図7に示したとおり、承認条件を付される新薬は近年増加の傾向にある。新医薬品235品目についてみると、2000～2002年承認品目では146品目中39品目(26.7%)に承認条件が付され、そのうち9品目(6.9%)が全例調査を指示されているのに対し、2003～2005年承認品目では89品目中39品目(43.8%)に承認条件が付され、そのうち24品目(27.0%)に全例調査が指示されている。

図7. 承認条件の有無(新医薬品)

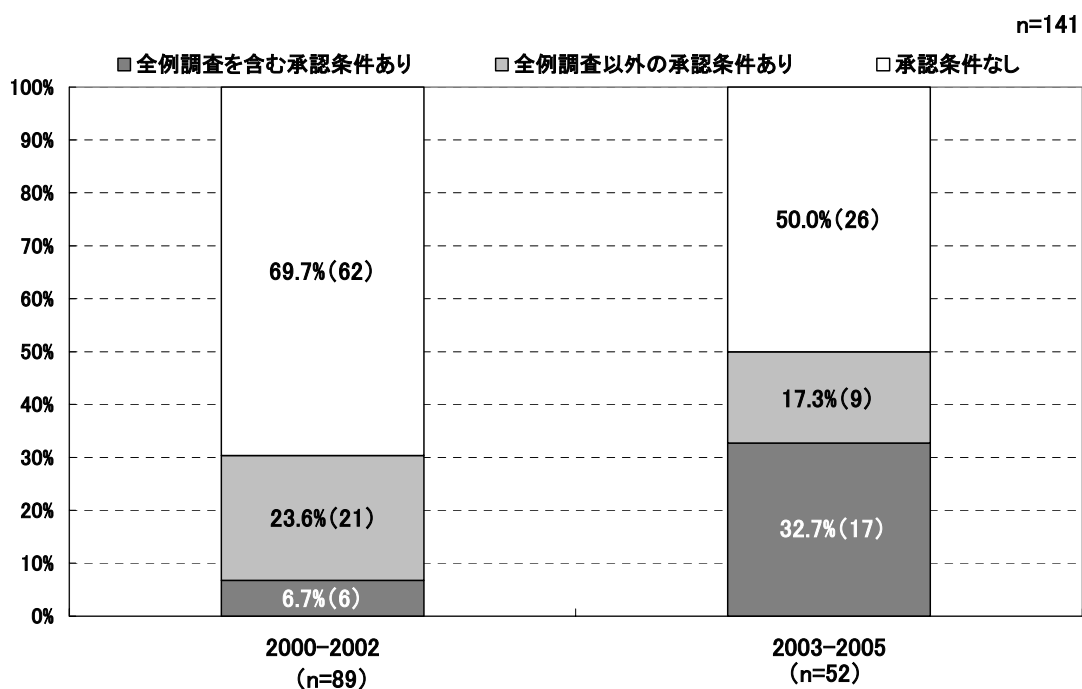


* 2000～2005年に承認された新医薬品235品目。()内は品目数。

3. 2. 2 新有効成分含有医薬品

図 8 は新医薬品のうち新有効成分含有医薬品 141 品目の承認条件についてみたものである。承認条件を付された品目の割合は全品目（新医薬品 235 品目）の場合よりも高く、2000～2002 年承認品目では 89 品目中 27 品目（30.3%）に承認条件が付されている。2003～2005 年承認品目ではその割合はさらに増加し、52 品目中 26 品目（50.0%）にまで高まっている。とりわけ全例調査の指示を含む承認条件の増加が著しく、全体の 32.7%に達している。直近 3 年間に承認された新有効成分含有医薬品の半数が何らかの承認条件を付され、そのうち半数以上が全例調査を指示されていることとなる。

図 8 承認条件の有無(新有効成分含有医薬品)



* 2000～2005 年に承認された新有効成分含有医薬品 141 品目。() 内は品目数。

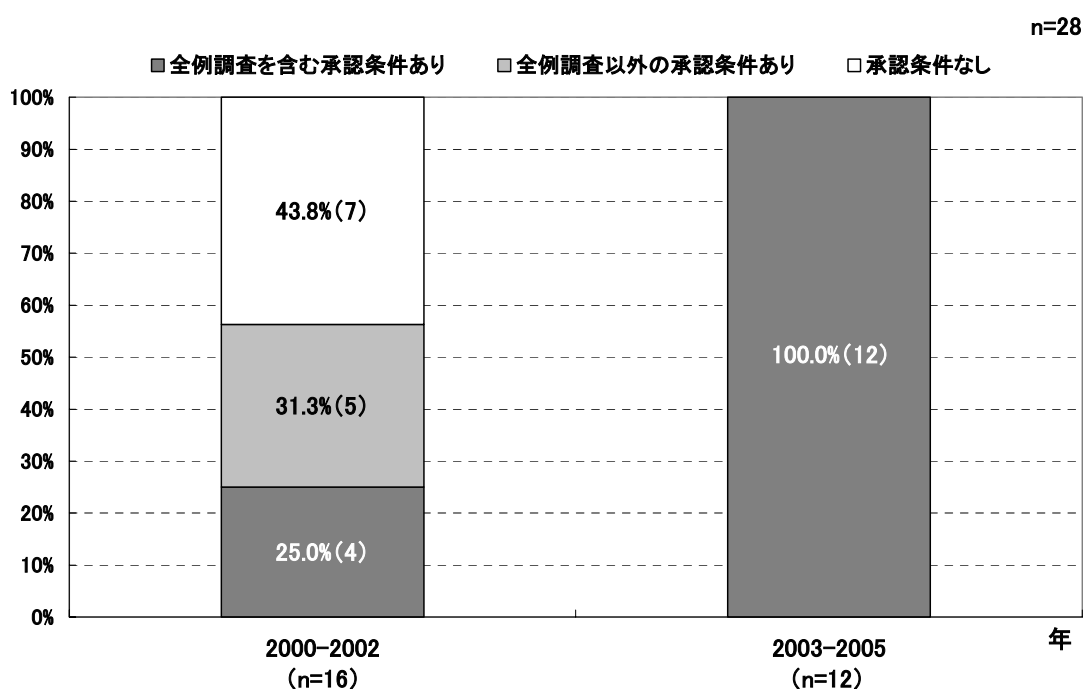
3. 2. 3 希少疾病用医薬品指定の有無別

希少疾病用医薬品指定品目（オーファン指定品目）は、ごく限られた臨床データで申請される場合があるため、市販後調査等の承認条件を付される割合が高いと考えられる。そこで、新有効成分含有医薬品の承認条件付与状況をオーファン指定品目と、それ以外の品目に分けて集計した。

オーファン指定品目では、承認条件を付される割合が高く、2000～2002年承認品目では16品目中9品目（56.3%）、2003～2005年承認品目では全12品目が承認条件を付されている（図9）。しかも、2003～2005年承認品目では全品目が全例調査の指示を含む承認条件を付されている。

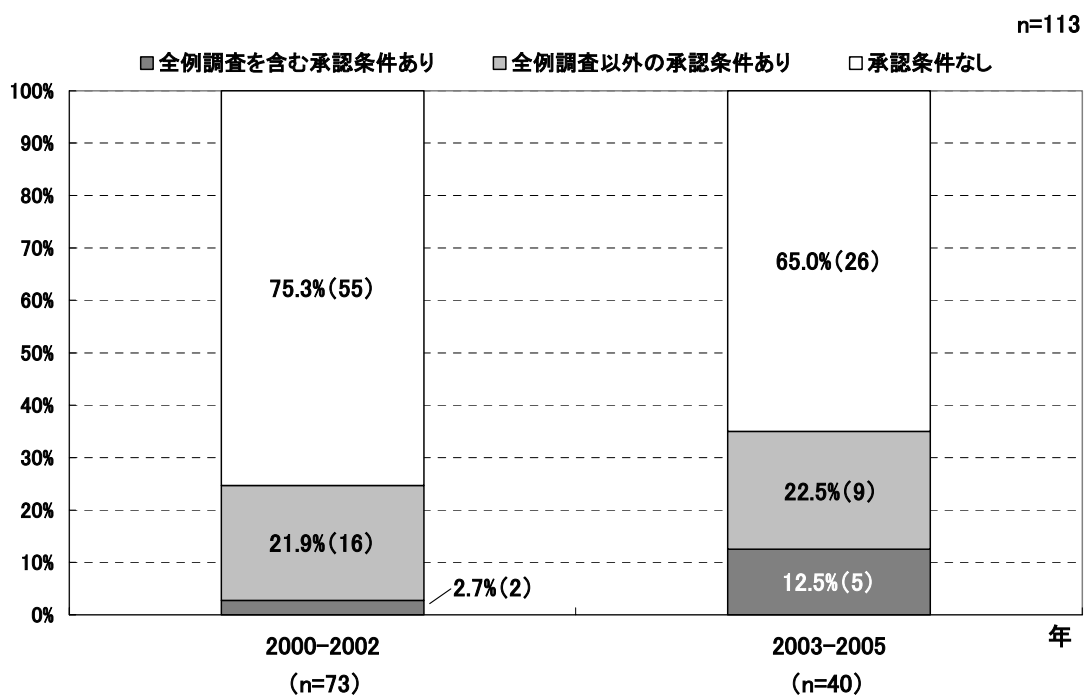
一方、オーファン指定以外の品目についてみると、2000～2002年承認品目では73品目中18品目（24.6%）、2003～2005年承認品目では40品目中14品目（35.0%）が承認条件を付されており、オーファン指定品目より割合は低いものの、承認条件を付される割合が高まっていることがわかる（図10）。近年の承認条件の増加傾向は、オーファン指定品目のみならず、新薬全体にみられる傾向といえる。

図9 オーファン指定品目の承認条件の有無(新有効成分含有医薬品)



* 2000～2005年に承認されたオーファン指定の新有効成分含有医薬品28品目。()内は品目数。

図 10 オーフアン指定以外の品目の承認条件の有無(新有効成分含有医薬品)



* 2000～2005年に承認されたオーファン指定以外の新有効成分含有医薬品 113 品目。()内は品目数。

3.3 属性別にみた承認条件の付与状況

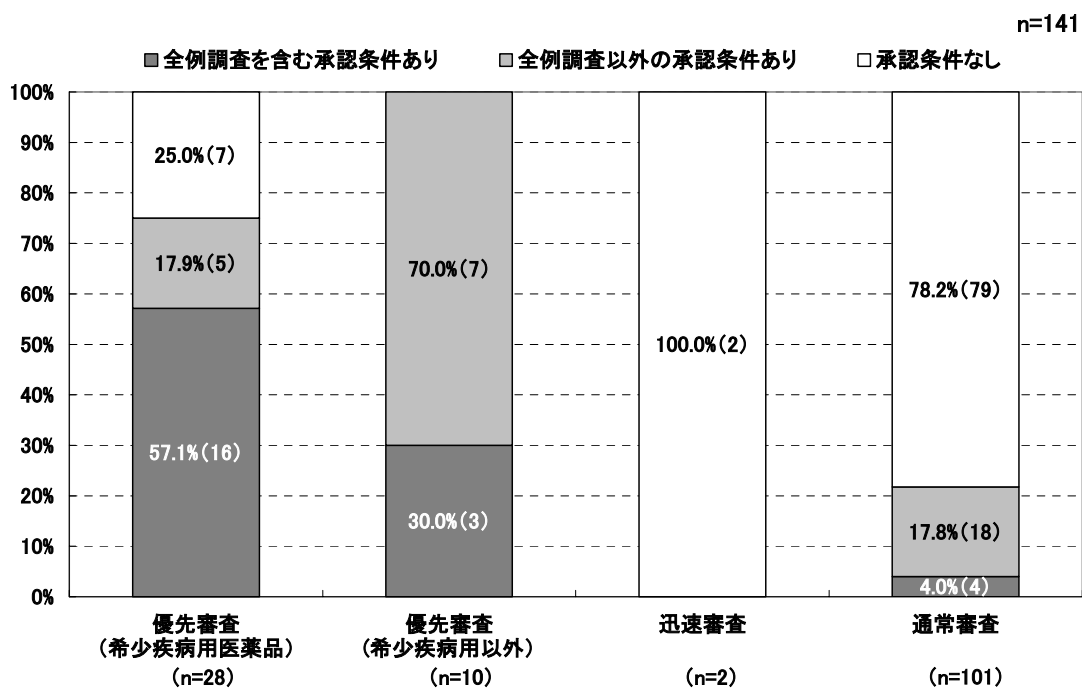
3.3.1 審査区分別

どのような種類の品目に承認条件が付されているのかを検討するために、新薬品のうち新有効成分含有医薬品 141 品目について属性別に承認条件の有無を集計した。

審査区分別に承認条件の付与状況をみると、優先審査品目で承認条件を付される割合が高い（図 11）。希少疾病用医薬品では 75.0%の品目に、希少疾病用医薬品以外の優先審査品目では全品目に承認条件が付されている。

優先審査の指定は、国内において対象患者数が少ない希少疾病用医薬品の他、医療上特に必要性が高いと認められる（適応疾病が重篤であり、既存の医薬品や治療方法と比較して有効性または安全性が明らかに優れている）品目に対して行われている。優先審査品目で承認条件を付される割合が高い理由としては、その適応疾病の性質から、申請資料として提出された情報量が比較的少なく、これを補完する目的で市販後調査や臨床試験の実施を指示されている場合が多いことが考えられる。

図 11 審査区分別にみた承認条件の有無(新有効成分含有医薬品)



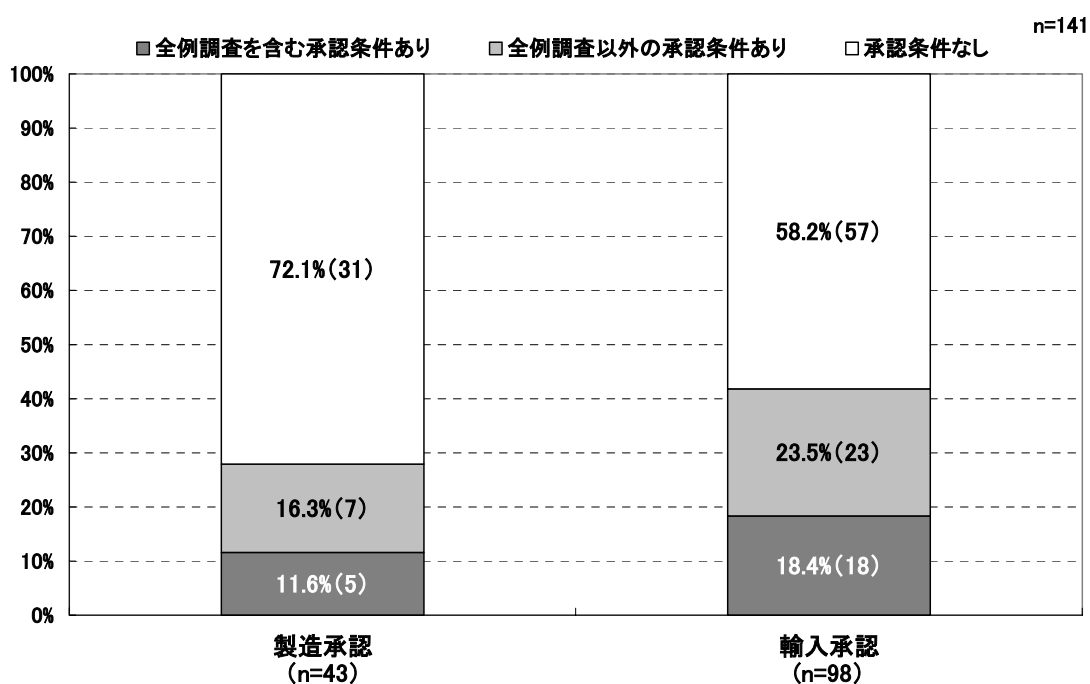
* 2000～2005年に承認された新有効成分含有医薬品 141 品目。()内は品目数。

3.3.2 製造/輸入承認別

図 12 は、製造/輸入承認別に承認条件の有無をみたものである。ここでは、原体が輸入承認で製剤が国内製造承認である品目については、輸入承認品目として集計している。

製造承認品目では 43 品目中 12 品目（27.9%）に承認条件が付されているのに対し、輸入承認品目では、98 品目中 41 品目（41.8%）に承認条件が付されている。

図 12 製造/輸入承認別にみた承認条件の有無(新有効成分含有医薬品)



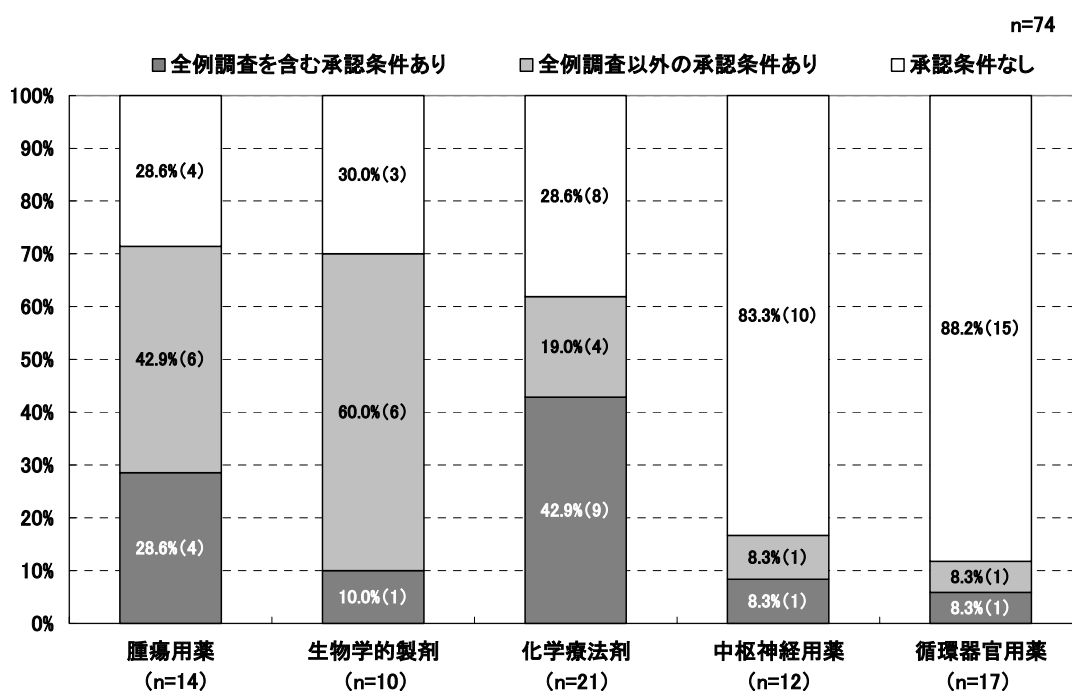
* 2000～2005年に承認された新有効成分含有医薬品 141 品目。()内は品目数。

3.3.3 薬効分類別

図13は、薬効分類別（中分類）に承認条件の有無を集計した結果である。ここでは薬効分類ごとの承認品目数が10品目以上あるものについてのみ結果を示している。

承認条件を付される割合は、腫瘍用薬、生物学的製剤、化学療法剤で高く、中枢神経用薬、循環器用薬で低い。腫瘍用薬、生物学的製剤、化学療法剤で承認条件が多い理由としては、これらの品目では優先審査品目に指定される割合が高いことが考えられる¹¹⁾。

図13 薬効分類別にみた承認条件の有無(新有効成分含有医薬品)



* 2000～2005年に承認された新有効成分含有医薬品74品目。()内は品目数。

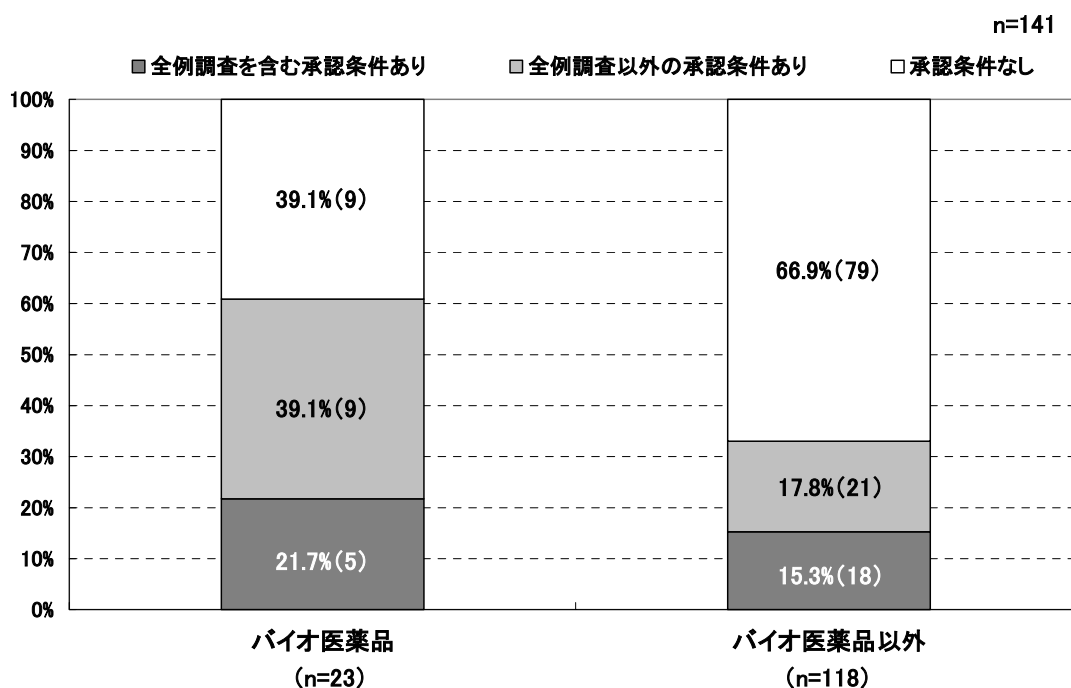
¹¹⁾ 薬効分類別にみた承認品目に占める優先審査品目の割合は、腫瘍用薬57%、生物学的製剤70%、化学療法剤62%、中枢神経系用薬12%、循環器用薬8%。

3.3.4 バイオ医薬品

図14は、バイオ医薬品とそれ以外に分類して承認条件の有無を集計した結果である。ここでは遺伝子組み換え製剤およびワクチン製剤をバイオ医薬品として分類している。

バイオ医薬品以外の新薬では、118品目中39品目(33.1%)が承認条件を付されているのに対し、バイオ医薬品では23品目中14品目(60.8%)と承認条件を付される割合が高い。この理由として、バイオ医薬品では、生物学的製剤(9品目)、腫瘍用薬(3品目)など、優先審査品目に指定される割合が高い薬効分類の品目が多いことが考えられる¹²⁾。

図14 バイオ医薬品の承認条件の有無(新有効成分含有医薬品)



* 2000～2005年に承認された新有効成分含有医薬品141品目。()内は品目数。

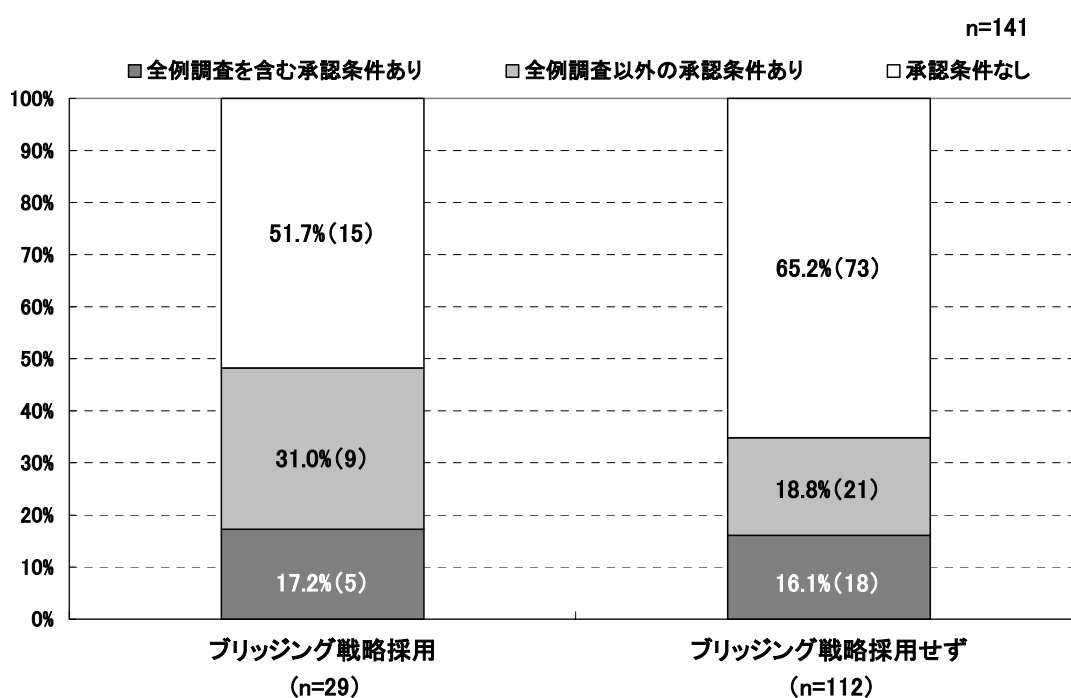
¹²⁾ バイオ医薬品に占める優先審査品目の割合は61%。バイオ医薬品以外では20%。

3.3.5 ブリッジング戦略採用品目

図 15 は、ブリッジング戦略採用品目とそれ以外の品目に分けて承認条件の有無をみたものである。

ブリッジング戦略採用品目では、29 品目中 14 品目（48.3%）と半数近くの品目が承認条件を付されている。一方、ブリッジング戦略非採用品目では、118 品目中 39 品目（33.1%）に承認条件が付されている。承認申請資料に占める海外データの割合が高い品目では、承認条件を付される割合が高いことが示唆される。

図 15 ブリッジング戦略採否別にみた承認条件の有無（新有効成分含有医薬品）



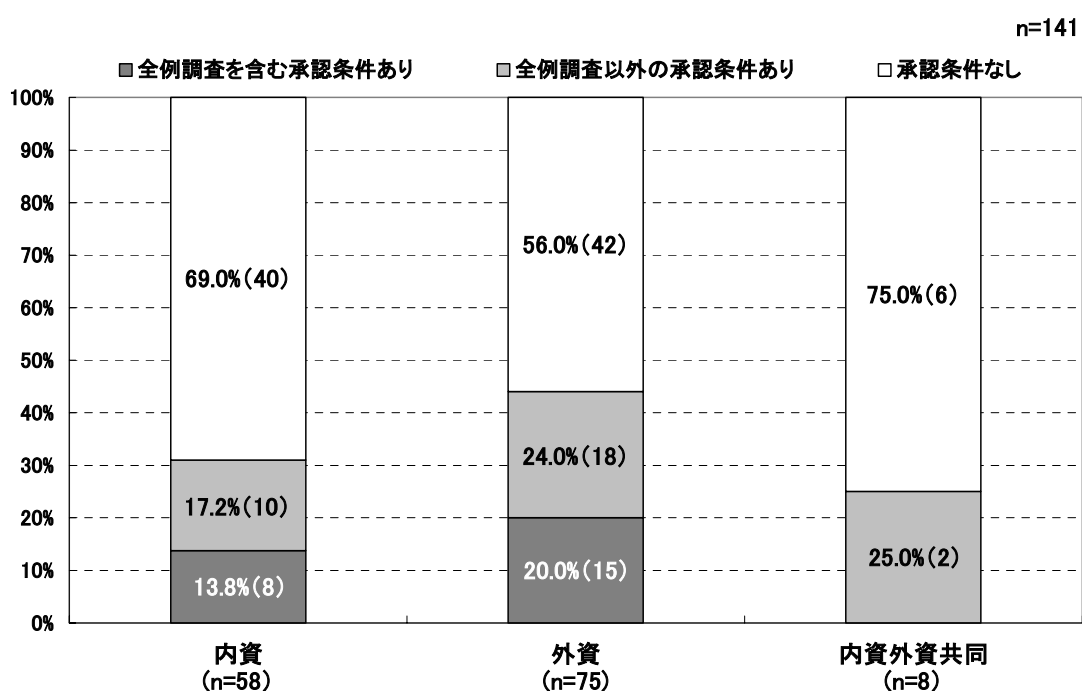
* 2000～2005 年に承認された新有効成分含有医薬品 141 品目。() 内は品目数。

3.3.6 申請企業の国籍別

図16は、申請企業の国籍別に承認条件の有無をみたものである。ここでは、申請企業の国籍は、承認取得時点での外資比率が50%超の企業を外資系企業として集計している。

内資系企業による申請品目では、58品目中18品目(31.0%)に承認条件が付されているのに対し、外資系企業による申請品目では、75品目中32品目(44.0%)に承認条件が付されている。

図16 申請企業の国籍別にみた承認条件の有無(新有効成分含有医薬品)



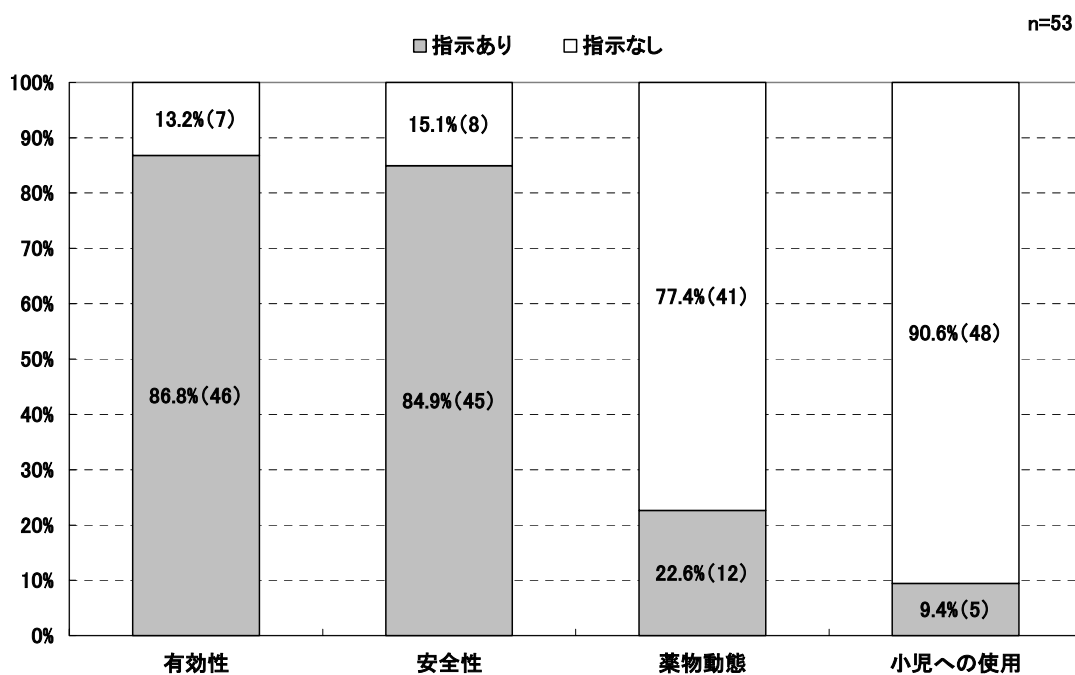
* 2000～2005年に承認された新有効成分含有医薬品141品目。()内は品目数。

3. 4 承認条件の指示内容

3. 4. 1 評価項目

新有効成分含有医薬品 141 品目のうち承認条件のある 53 品目について、指示内容を評価項目別に集計した (図 15)。承認条件を付された品目の大部分は、「有効性」(86.8%) および「安全性」(84.9%) の検討を指示されている。審査報告書中に承認条件の指示内容が明確に記載されていない品目が多いため、さらに詳細な類型化は困難であるが、品目によっては「生存率 (抗がん剤)」や「骨折抑制効果 (骨粗鬆症治療薬)」など、真のエンドポイントに対する有効性の検討を指示されている品目も見受けられる。その他では、「薬物動態」(22.6%)、「小児への使用」(9.4%) の検討が指示されている。

図 15 承認条件の指示内容(評価項目別)



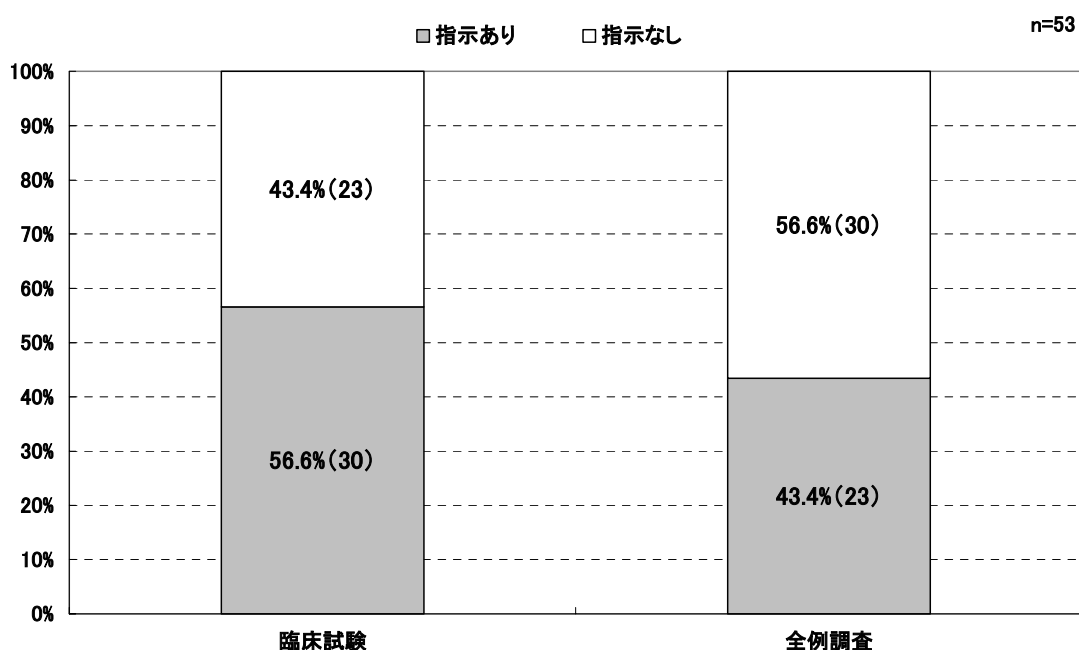
* 2000～2005 年に承認された新有効成分含有医薬品 141 品目のうち承認条件のある 53 品目。

() 内は品目数。

3. 4. 2 評価方法

新有効成分含有医薬品のうち承認条件のある 53 品目について、評価方法として「臨床試験」および「全例調査」の実施を具体的に指示された品目の割合を図 16 に示した。承認条件を付された品目の半数以上が「臨床試験」¹³⁾の実施を課されており、43.4%の品目が「全例調査」の実施を指示されている。

図 16 承認条件の指示内容(評価方法別)



* 2000～2005 年に承認された新有効成分含有医薬品 141 品目のうち承認条件のある 53 品目。
 () 内は品目数。

¹³⁾ 市販後に実施する臨床試験（製造販売後臨床試験）は、「医薬品の製造販売後の調査および試験の実施の基準（GPSP）」および「医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）」に沿って実施することが定められており、治験と同水準の規制の下で実施される。

第4章 承認条件としての市販後臨床研究と開発期間

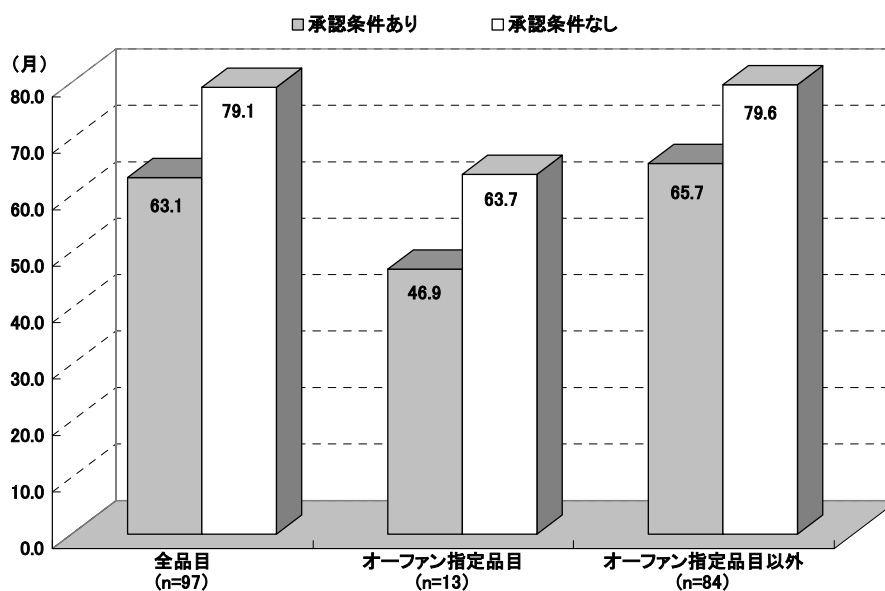
1. 承認条件の有無と臨床開発期間

全例調査指示などの増加は、製薬企業が新薬の供給を継続していくためのコスト負担を増加させる可能性がある。その反面、承認条件を課された品目では、開発段階で収集された情報量が少なく企業の負担が比較的小さい可能性も考えられる。そこで、市販後調査や臨床試験を課された品目とそれ以外の品目で、開発段階での負担に相違があるか否かを見るために、臨床開発期間に着目して分析を行った。

臨床開発期間に関する分析は、医薬産業政策研究所が以前に実施した調査データを用い、2000年から2004年に承認された新有効成分含有医薬品の臨床開発期間（初回治験届出日から承認申請日）と承認条件の有無との関係について分析した。

図17は、解析が可能であった新有効成分含有医薬品97品目の臨床開発期間を示したものである。全品目についてみてみると、「承認条件なし」の品目の臨床開発期間は中央値で79.1か月であるのに対し、「承認条件あり」の品目では63.1か月と16か月程短い。全97品目からオーファン指定の13品目を除外した84品目を解析対象としても、「承認条件あり」の品目の臨床開発期間は「承認条件なし」の品目のそれよりも短い。臨床開発期間だけが的確な指標とはいえないが、市販後調査や臨床試験を課せられた品目では、製薬企業の開発段階での負担が比較的小さいことがうかがえる。

図17 承認条件の有無と臨床開発期間



* 2000～2004年に承認された新有効成分含有医薬品97品目。()内は品目数。

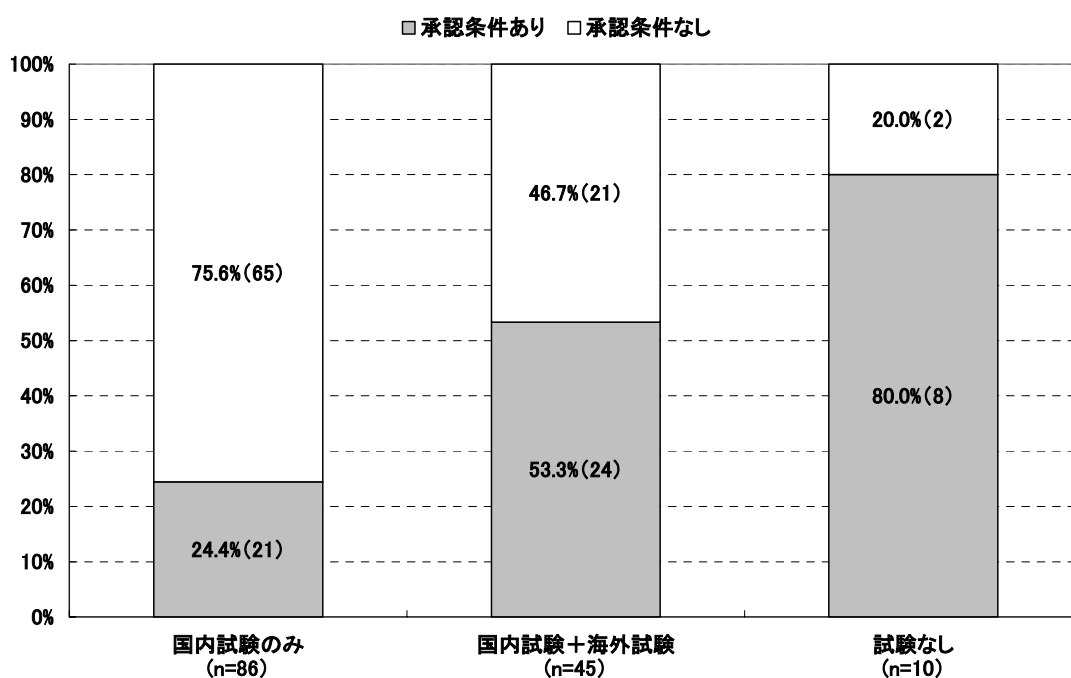
2. 承認条件の有無と国内/海外臨床試験

臨床開発期間の長短に影響を与える要因には様々なものがあるが、国内で実施する治験数もそのひとつと考えられる。そこで、承認申請資料として提出された臨床試験数と承認条件の有無の関係について分析した。

対象は2000年から2005年に承認された新有効成分含有医薬品141品目である。試験数に関する情報は各品目の審査報告書より入手し、評価資料として提出された臨床試験数（第Ⅰ相～第Ⅲ相）を国内試験、海外試験に分けて集計した。

まず、国内試験と海外試験の利用状況別に承認条件の有無を集計した結果を図18に示した。国内試験のみで申請された品目についてみると、24.4%（21/86品目）の品目に承認条件が付されている。一方、国内試験に加えて海外試験を承認申請に利用した品目では、53.3%（24/43品目）の品目に承認条件が付されている。ブリッジング戦略採用の有無による分析と同様に、承認申請データに占める海外データの割合が多い品目で承認条件を付される比率が高いと考えられる。

図18 国内試験・海外試験の利用状況別にみた承認条件の有無

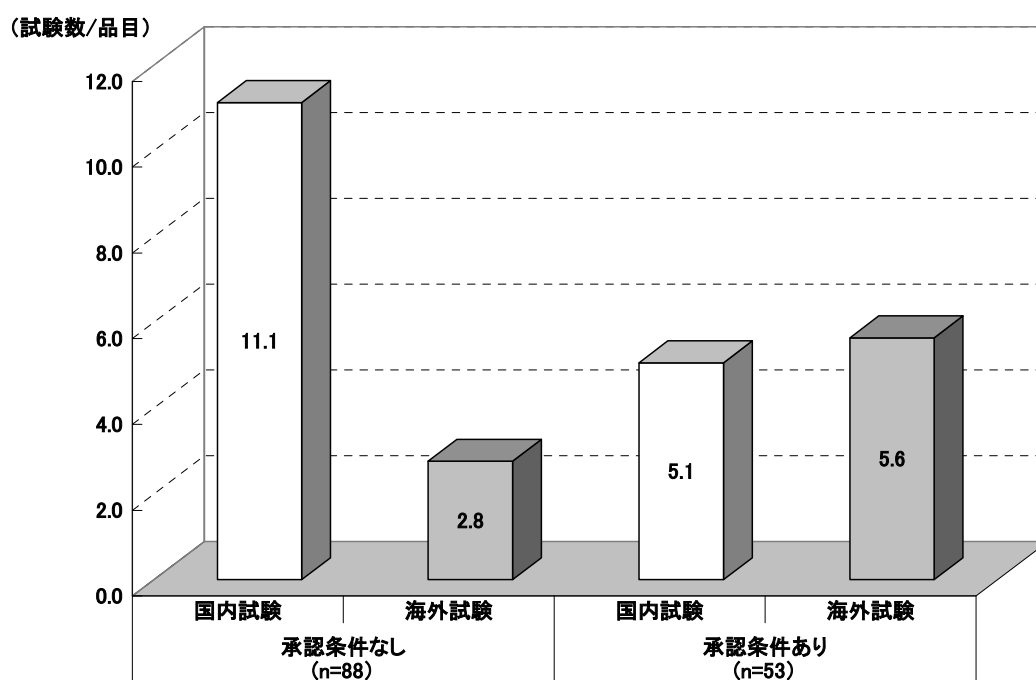


* 2000～2005年に承認された新有効成分含有医薬品141品目。()内は品目数。

次に、1品目あたりの国内および海外試験数を承認条件の有無別に集計した結果を図19に示した。承認条件のない品目では1品目あたりの平均試験数は国内試験が11.1試験、海外試験が2.8試験であるのに対し、承認条件のある品目では国内試験が5.1試験、海外試験が5.6試験であった。

承認条件の有無によって、承認申請に利用される総試験数には大きな差はないものの、承認条件のある品目では国内臨床試験数が少なく、海外臨床試験を補完的に利用している品目が多いことが示唆される。

図19 1品目あたりの臨床試験数



* 2000～2005年に承認された新有効成分含有医薬品141品目。()内は品目数。

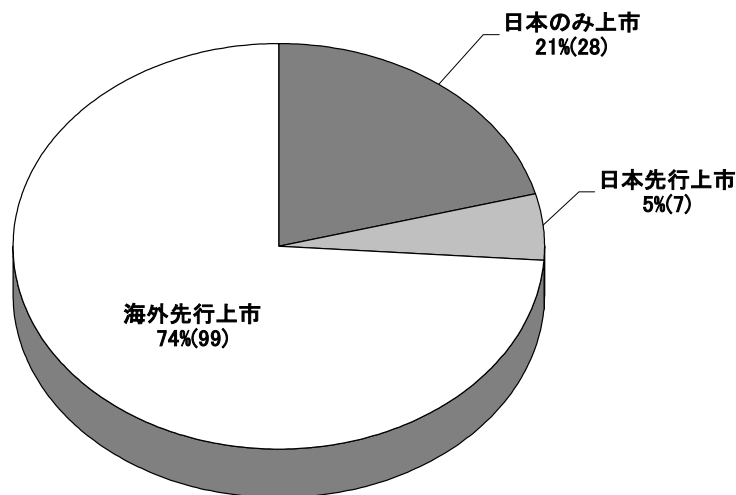
3. 承認条件の有無と世界初上市からの期間差

日本では、海外主要国と比較して新薬の上市時期が大幅に遅れている品目が少なくない¹⁴⁾。前述のとおり、承認条件のある品目では臨床開発期間が短いという関係がみられたが、日本における上市時期とはどのような関係にあるだろうか。ここでは、新有効成分含有医薬品が世界で初めて上市されてから日本で上市されるまでの期間差を承認条件の有無別に集計した。

対象は、2000～2005年に承認された新有効成分含有医薬品141品目のうち、海外における上市状況（2006年4月時点）が確認できた134品目とした。各国における上市年月をIMS Lifecycle 2006 04.06を利用して調査し、上市日を当該月の初日と仮定したうえで、世界初上市国における上市日から日本上市日までの期間差を算出した。

まず、調査対象品目の国内外における上市状況を図20に示す。調査対象134品目のうち、日本でのみ上市されている品目は28品目（21%）であった。日本を含む複数国で上市されている品目についてみると、海外よりも先行して日本で上市された品目は7品目（5%）であり、残りの99品目（74%）は海外で先行して上市された品目であった。

図20 日本で承認された新有効成分含有医薬品の国内外における上市状況（2006年4月時点）

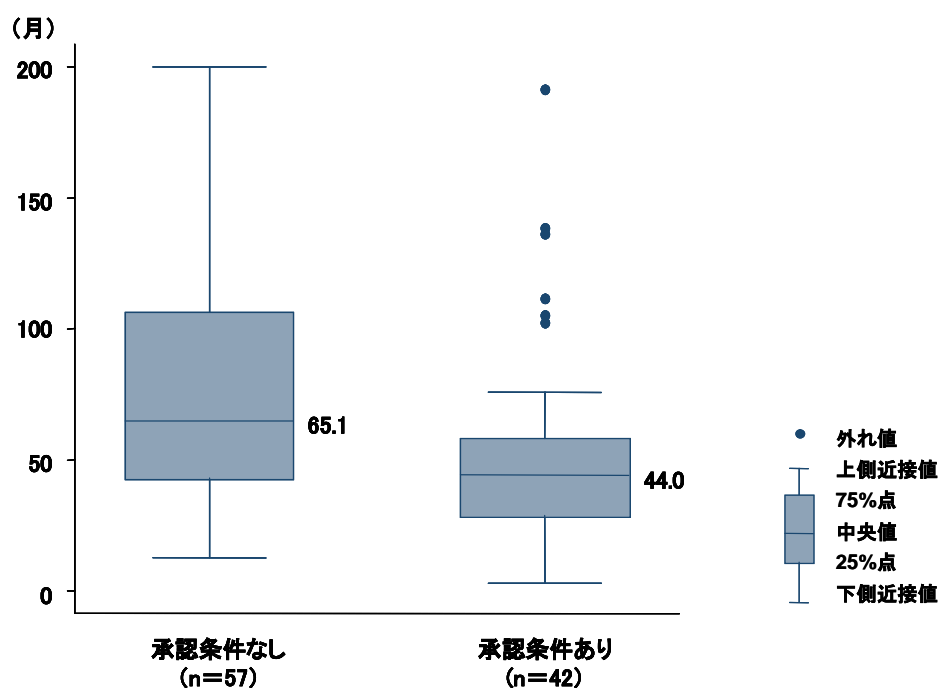


* 2000～2005年に承認された新有効成分含有医薬品のうち海外上市状況が確認できた134品目。
()内は品目数。

¹⁴⁾ 医薬産業政策研究所「医薬品の世界初上市から各国における上市までの期間－日本の医薬品へのアクセス改善に向けて」リサーチペーパーNo. 31

次に、海外で先行して上市された 99 品目について、世界初上市から日本上市までの期間差を承認条件の有無別に集計した（図 21）。世界初上市から日本上市までのタイムラグは、承認条件のない品目では 65.1 か月と、5.4 年の遅れをもって日本で上市されている。一方、承認条件のある品目では期間差は 44.0 か月（3.6 年）であり、承認条件のない品目よりもタイムラグは 21.1 か月（1.8 年）短い。品目間のバラツキが大きいことに留意する必要があるが、海外で開発が先行した品目の日本での上市は、概して承認条件のある品目で早い傾向にあることがわかる。

図 21 世界初上市から日本上市までの期間差(海外先行上市品目)



第5章 調査結果に関する考察

第3章では、承認条件として市販後臨床研究の実施を課される新薬が増加傾向にあることを示した。また、第4章では承認条件の有無により、臨床開発期間や国内治験数、世界初上市から日本上市までの期間差に相違があることを示した。本章では、承認条件増加の背景にある近年の環境変化について述べるとともに、今後検討が必要と考えられる課題について考察する。

1. 承認条件増加の背景

1.1 市販後安全対策の強化

承認条件を付される新薬が増加している要因のひとつとして、近年の医薬品の安全性に関する意識の高まりから、市販後安全対策が強化される傾向にあることが考えられる。

日本では、1995年に発生したソリブジンと抗癌剤の併用による副作用問題などを契機に、承認審査の充実強化とともに市販後安全対策の強化が継続的に進められてきた。1997年には薬事法の改正に伴い「医薬品の市販後調査の基準に関する省令」が定められ、製薬企業が実施する市販後調査・臨床試験に関する規制が厳格化された。また、2001年には市販直後の安全対策を強化する目的で「市販直後調査」が新設された他、2005年には薬事法改正に伴い「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令」が制定され、市販後安全対策に関する規制の一層の強化が行われた。

このような取組みが継続的に進められたものの、2000年以降も一部のインスリン抵抗性改善剤やHMG-CoA還元酵素阻害剤が副作用問題から販売中止となるなど、市販前に予測できなかった副作用の発生を未然に防ぐことは容易ではない。バイオ・ゲノム等の科学技術の進展に伴い創出される新薬の多様性は増しており、未知のリスクが新たに出現する可能性も考えられることから、今後も市販後安全対策の充実・強化に向けた取組みが一層進められていくものと考えられる。今回の調査結果でみられた全例調査指示の増加は、こうした流れの一端とみることができよう。

同様の動きは欧米先進国でもみられている。COX-2阻害剤の販売中止が大きな問題となった米国では、承認時に市販後臨床試験の実施を要請される新薬が増加傾向にある。タフツ大学の調査によると、1998～2003年に承認された新有効成分含有医薬品のうち73%の品目に何らかの承認条件(Post marketing commitments)が課されている¹⁵⁾。市販後安全対策強化の動きは日本にとどまらず世界的な潮流とみることができる。

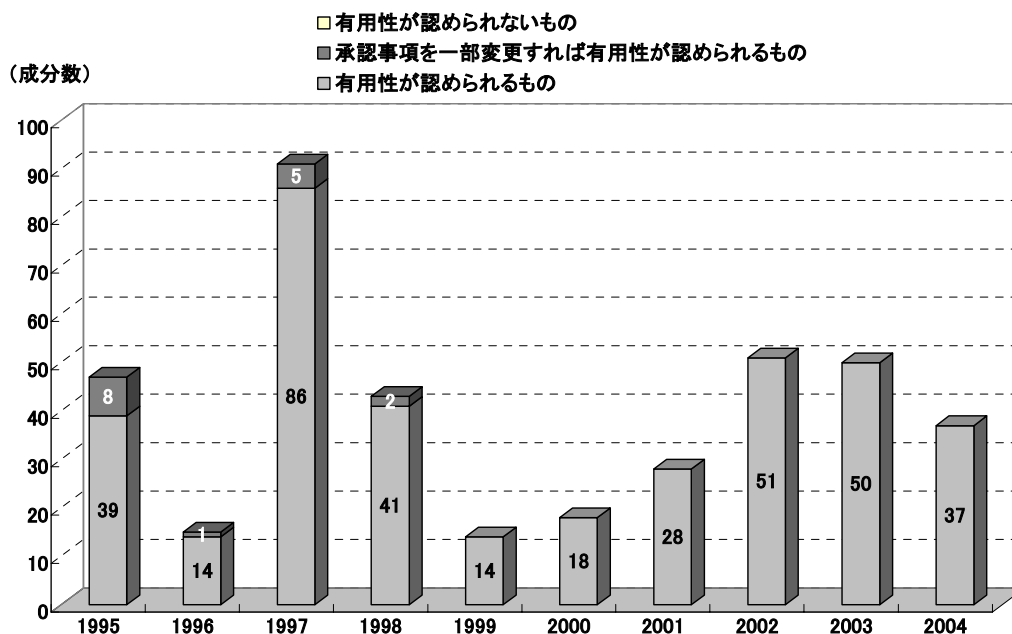
このような状況に対して、製薬企業はどのように対応しているのだろうか。米国では、承認条件として課された臨床研究の進捗状況は必ずしも良くない。2005年9月時点で、新

¹⁵⁾ Tufts CSDD Impact Report. 2004 ; 6 (4).

医薬品および後発医薬品に付されている承認条件 1,231 件のうち、797 件（65%）は研究が開始すらされておらず保留扱いとなっている¹⁶⁾。米国では、承認条件の進捗状況を FDA に対して定期的に報告する義務はあるものの、その結果によって承認取消しなどの処分を受ける可能性があるのは、accelerated approval（迅速承認）品目に限られている。このため、製薬企業が市販後に実施する様々な臨床研究の中で、承認条件としての市販後臨床研究の優先度は高いとはいえない。承認条件を決定するプロセスにおいて FDA と企業間で協議に十分な時間がとられていないため、企業側がその妥当性について必ずしも納得していない場合があることも背景にあるという。

一方、日本の状況であるが、公開資料から承認条件として課された市販後調査・臨床試験の進捗状況を把握することはできない。しかし、日本では再審査に提出される資料の内容によっては承認取消しとなる事態も有り得るため、承認条件として課された調査や臨床試験を実施しないということは基本的には考えられない。これまでに再審査が終了した品目の結果をみても、「承認事項の一部を変更すれば有用性が認められるもの」と判断された品目は若干あるものの、「有用性が認められない」として承認を取り消された品目は最近みられないことから、製薬企業は承認条件として課された市販後臨床研究を着実に実行しているものと考えられる（図 22）。こうした承認条件の履行に関する日米の状況の違いから見ると、世界的に市販後安全対策が強化される流れの中で、日本は条件付きでの承認を行う制度的基盤が比較的整備されているとみることができる。

図 22 再審査結果の状況¹⁷⁾



¹⁶⁾ Federal Register 2006; 71 (42)

¹⁷⁾ 厚生労働省

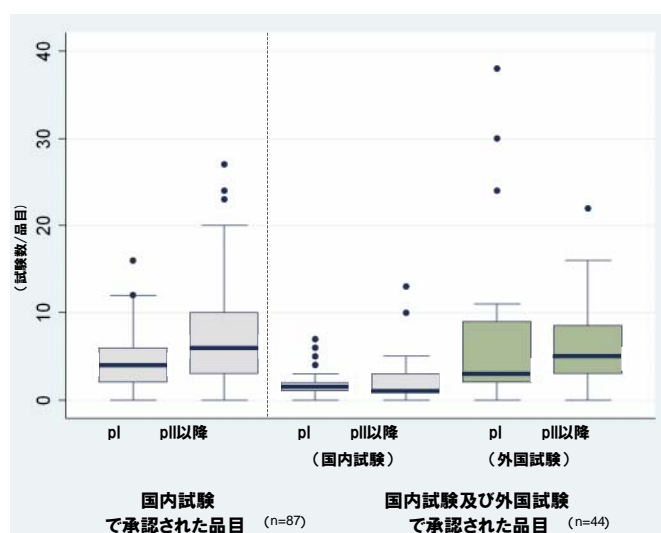
1.2 承認審査における海外データ利用の増加

承認条件が増加している第二の要因として、国内の承認審査において海外データの利用が進展していることが考えられる。

国内の承認審査に利用される海外臨床試験データの取り扱いは、1998年の日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）の合意に基づく厚生労働省通知¹⁸⁾を契機に大きく変化している。それ以前は、海外臨床試験データの内容の如何に関わらず、原則として投与量設定試験や比較臨床試験に関しては国内臨床試験データの提出が求められていたが、通知以降、一定の条件の下で海外臨床試験データの利用が広く認められるようになった。最近承認された新有効成分含有医薬品の申請データを調査した結果によると、海外データを利用して申請された品目の割合は、2000～2002年承認品目では25%（23/91品目）であったのに対し、2003～2005年承認品目では42%（22/52品目）にまで高まっている¹⁹⁾。

海外データを利用して承認される品目の増加は、従来よりも限られた国内データで承認される品目が増加していることをも意味している。前述の調査結果によると、国内データのみで申請された品目の国内臨床試験数は1品目あたり10試験であるのに対し、海外データを利用して申請された品目では、国内2.5試験、海外8試験となっており、国内臨床試験数が少ないことが示されている（図23）。このように限られた国内データで承認された品目では、国内市販後における有効性・安全性の確認がとりわけ重要視されることは容易に想像できる。承認条件が増加しているという今回の調査結果は、承認審査における海外データの利用の増加とそれに伴う国内データの減少と関連性があることが示唆される。

図23 承認審査で評価された1品目あたりの試験数¹⁹⁾



* 2000年～2005年新有効成分含有承認品目

¹⁸⁾ 平成10年8月11日医薬発第739号厚生省医薬安全局長通知

¹⁹⁾ 医薬産業政策研究所「国内承認申請資料にみる臨床データパッケージの特徴」政策研ニュース No. 19

厚生労働省は、2005年1月に「未承認薬使用問題検討会議」を設置し、欧米先進国で承認されているが国内で未承認となっている品目について、患者団体の要望や医療上の有用性に応じて迅速に治験、承認審査につなげるスキームを発足させている。当会議で、早期に承認申請が行われるべきと判断された品目の多くは、主に海外データに基づいて承認審査が行われることとなる。例えば、抗悪性腫瘍剤ベバシズマブは、当会議の要請により国内第I相試験、海外第II相、第III相試験の結果に基づいて2006年4月に承認申請が行われ、国内第II相試験を実施せずに承認申請された最初の例となっている²⁰⁾。

今回の調査対象品目の中で、未承認薬使用問題検討会議のスキームによって早期に承認された品目は1品目しかないが、今後の取組みによっては主に海外データに基づいて承認される品目が増加することも考えられる。また、新薬の開発戦略として国際共同治験への取組みが今後さらに進めば、従来よりも限られた国内データで申請される品目が増加することが考えられ、承認条件を付される割合も高まっていくことが予想される。

²⁰⁾ 中外製薬ニュースリリース 2006年4月21日 (http://www.chugai-pharm.co.jp/hc/chugai_top.jsp)

2. 今後検討すべき課題

2.1 市販後安全対策強化と開発インセンティブとのバランス

これまで述べてきたように、市販後安全対策の強化や承認審査における海外データの利用の進展に伴い、全例調査や臨床試験等が承認条件に付される新薬数が増加傾向にある。

全例調査は、新薬が使用された全症例について安全性、有効性に関する情報を市販後の一定期間または一定症例数に達するまで収集する市販後調査の一種である。全症例を追跡するために新薬の納入施設を限定して情報収集活動にあたる場合もあるなど、通常の品目とは異なる特別な体制を敷くこともあり、製薬企業にとって負担は小さくない。

また、臨床試験（製造販売後臨床試験）は、「医薬品の製造販売後の調査および試験の実施の基準（GPSP）」および「医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）」に沿って実施することが求められており、治験と同水準の規制の下で実施されている。今回の調査対象品目の中には、承認条件への対応として 2,600 例の患者を対象とした無作為化二重盲検比較試験を実施している事例も見受けられた。このような大規模な臨床試験を課された品目では、市販後のコスト負担は相当な規模に上がることが推測される。

言うまでもなく、適切な市販後調査・臨床試験の実施は、新薬の適正な使用方法を確立していく上で製薬企業が果たすべき基本的な責務のひとつである。しかし、その内容はあくまで国際的な水準からみた科学的合理性に基づくものでなければならない。仮に承認条件の付与が科学的合理性の範囲を超え、その結果、製薬企業に対して過大な負担を課すものとなれば、国内外の製薬企業からみた日本市場の優先度は低下し、患者の新薬へのアクセスを遅らせるという結果を招きかねない。市販後の安全性を確保しつつ、企業の開発インセンティブを減退させることのないような、バランスのとれた市販後安全対策を講じていくことが必要と考えられる。

米国における市販後安全対策強化をめぐる有識者間の議論をみると、市販後臨床研究の完了を必須要件とした条件付き承認を制度化すべきではないかとの意見がある一方で、市販後に長期安全性を確認できた品目には独占的販売権の延長を認めるなどインセンティブを重視した強化策をとるべきではないかとの意見もみられ、幅の広い議論が展開されている²¹⁾²²⁾²³⁾。日本でも、承認条件の付与率が 50%にまで高まってきた現状を鑑みれば、開発インセンティブの観点からもバランスのとれた対策を今後進めていくことが必要と考えられる。

²¹⁾ Storm BL. How the US drug safety system should be changed. *JAMA* 2006; 295(17): 2072-2075.

²²⁾ Ray WA. Reform of drug regulation—beyond an independent drug-safety board. *N Engl J Med* 2006; 354(2): 194-201.

²³⁾ Wood AJJ. Getting the drugs we need—Time for radical change? Institute of Medicine Annual Meeting 2005 (<http://www.iom.edu/>)

2.2 条件付き承認による開発期間長期化の回避

新薬の研究開発費は年々高騰し、開発期間も長期化の傾向にある。また、日本では欧米先進国と比較して新薬の上市時期が遅れていることが課題となっている。開発期間のさらなる長期化を回避し、有用な新薬へのアクセスを改善するためには、医薬品開発プロセス全体にわたる包括的な取組みを進めていくことが必要と考えられる。

なかでも重要と考えられるのは、国内治験環境の整備である。日本の治験はスピードが遅く、費用が高いことが指摘されており、このことが開発期間長期化を招いている一つの要因となっていると考えられる。政府は、「経済財政運営と構造改革に関する基本方針（骨太の方針）2006」や「経済成長戦略大綱」において、治験環境充実のための取組みを推進していく方針を示しているが、開発期間短縮という成果に結びつく施策が期待される。

また、臨床研究・治験の充実強化とともに、基礎研究から臨床研究への橋渡し研究を推進し、臨床開発段階での成功確率を高めていくことも重要である。米国では、新薬開発のクリティカルパス²⁴⁾の近代化を「国家的課題」と位置づけ、新しいバイオマーカーや臨床評価技術の開発に積極的に取り組んでいる²⁵⁾。日本でも医薬品開発をより効率的に進め、開発期間の短縮につなげていくためには、同様の施策を早期に開始することが必要と考えられる。

開発期間の長期化を回避するためには、これら臨床研究・治験環境整備に向けた取組みに加えて、国内承認申請に必要なデータの合理化・効率化を進めていくことも検討する必要がある。その一例としては、承認審査における海外データのより効率的な利用と条件付き承認の活用などが考えられる。

今回の調査では、承認条件を付された新薬では臨床開発期間が短く、世界初上市から日本上市までの期間差も短いという傾向がみられた。因果関係は確たるものではないが、海外データを効率的に利用した品目では、市販後調査等の承認条件を付される割合が高いが、国内での開発期間は短く上市時期が早いという関連性があることを示唆している。今後さらに詳細な検討が必要ではあるが、海外データに基づく条件付き承認は、運用の仕方次第では開発期間を短縮させ、新薬の承認時期を早める効果を有する可能性があり、開発期間長期化の回避につなげる仕組みとして活用することは検討に値すると考えられる。

もとより、日本における新薬上市の遅れを解消するためには、先行する欧米主要国に遅れを取らない国内での開発体制を整備することが本質的には最も重要である。しかし、国内開発期間が年々長期化し、海外での開発が先行する現状を考慮すれば、条件付き承認を

²⁴⁾ クリティカルパス：開発化合物を決定してから承認までの有効性と安全性を検証していく一連の過程。

²⁵⁾ Food and Drug Administration. Critical Path Opportunities Report. 2006.

柔軟に活用していくことも検討する必要があるだろう。条件付きでの承認は、製薬企業の市販後のコスト負担を増加させるが、一方では海外データをより効率的に利用するなどにより、新薬上市時期を早めるというメリットをも持ち得る。制度的な面からみても、わが国では再審査制度をはじめ条件付き承認が有効に機能する基盤はすでに整備されている。

勿論、条件付き承認とする対象品目をどのように設定するか、条件付き承認とする場合の治験と市販後における医薬品評価のバランスはどうあるべきかなど、条件付き承認を実際に活用するために検討すべき事項は少なくない。条件付き承認品目が今後さらに増加していけば、医療消費者に対する情報提供やインフォームドコンセントのあり方についても検討を進めることが必要となろう。こうした事項について関係者間で透明性を高めた議論を行い、条件付き承認とする場合の要件や内容、必要な措置等についてコンセンサスを形成していくことが必要である。そうした要件や内容が明確化されることにより、開発から市販後までを一貫した開発プロセスと捉えることが可能となり、医薬品開発の効率性の向上、ひいては新薬へのアクセスの改善につながると考えられる。

参考文献

- ・ 医薬産業政策研究所「医薬品開発における期間と費用」リサーチペーパーNo. 8 2001.
- ・ 医薬産業政策研究所「日本における新医薬品の承認審査期間と臨床開発期間－2004 年承認取得品目に関する調査－」リサーチペーパーNo. 30 2005.
- ・ 文部科学省・厚生労働省「全国治験活性化3ヵ年計画」2003.
- ・ Tufts Center for the Study of Drug Development. Tufts CSDD Impact Report 2005 ; 7(6).
- ・ Food and Drug Administration. Improving Innovation in Medical Technology: Beyond 2002. 2003.
- ・ Food and Drug Administration. Innovation or Stagnation. 2004.
- ・ Food and Drug Administration. Critical Path Opportunities Report. 2006.
- ・ 医薬産業政策研究所「国内承認申請資料にみる臨床データパッケージの特徴」政策研ニュース No. 19. 2005.
- ・ 医薬産業政策研究所「医薬品の世界初上市から各国における上市までの期間－日本の医薬品へのアクセス改善に向けて」リサーチペーパーNo. 31. 2006.
- ・ 厚生労働省「厚生労働白書」
- ・ 日本製薬工業協会「日本の薬事行政 2005」
- ・ Tufts Center for the Study of Drug Development. Tufts CSDD Impact Report 2004 ; 6(4).
- ・ 浦山隆雄. 「最近の新薬承認審査の動向について－再審査・再評価を含めて－」医薬品研究 2003; 34(10):670-679.
- ・ 厚生労働省「未承認薬使用問題検討会議」(<http://www.mhlw.go.jp/index.html>)
- ・ Storm BL. How the US drug safety system should be changed. JAMA 2006; 295(17): 2072-2075.
- ・ Ray WA. Reform of drug regulation-beyond an independent drug-safety board. N Engl J Med 2006; 354(2): 194-201.
- ・ Wood AJJ. Getting the drugs we need-Time for radical change? Institute of Medicine Annual Meeting 2005(<http://www.iom.edu/>)