

原著

# 変革を迎えた臨床研究のこれからを考える 臨床エビデンスの活用と規制のあり方 — COVID-19の経験から —\*

大島 裕之 青柳 充顕 田島 雅也 西村 信一  
野村 貴久 加藤由紀子 小池 理恵 鈴木 良和  
山下 晴司 池田 司 青木 寛

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会

## Considering the future of clinical research at the turning point of implementation of the new legislation in Japan — Consideration of flexible use of clinical evidence and current Japanese regulations; Lessons learned from the COVID-19 pandemic —

Hiroyuki Ohshima Mitsuaki Aoyagi Masaya Tajima Shinichi Nishimura  
Takahisa Nomura Yukiko Kato Rie Koike Yoshikazu Suzuki  
Seiji Yamashita Tsukasa Ikeda Hiroshi Aoki  
Clinical Evaluation Expert Committee, Drug Evaluation Committee  
in Japan Pharmaceutical Manufacturers Association

### Abstract

In Japan, regulations for clinical trials are stipulated presently by two different laws. One is the Clinical Trial Act, which has been enforced since April 2018. The other is the Pharmaceutical and Medical Device Act (PMD Act), which has been effective in Japan for the last 60 years. Before the enforcement of the Clinical Trial Act in 2018, only clinical trials for JNDA (Japanese New Drug Application for authorization of manufacturing and marketing), so called “TIKEN” in Japanese, were controlled by the PMD Act. And there was no formal law in Japan to control all clinical trials other than TIKEN. As the task force team of the Clinical Evaluation Expert Committee of JPMA (Japanese Pharmaceutical and Manufacturers Association) has pointed out, separating the PMD Act and the Clinical Trial Act makes it difficult to flexibly use clinical evidence under the Clinical Trial Act for JNDA submission. Facing the emergent situation of the COVID-19 pandemic, some weak points of the PMD Act have been exposed through regulatory actions by MHLW and PMDA for the exceptional approval of remdesivir and the special regulatory measures taken for favipiravir. The JPMA task force team emphasizes the importance of consistent consideration on benefit-risk balance for regulatory approval in both emergent and ordinary situations. A change of regulatory environment is essential for clinical trials in Japan, and the creation of a comprehensive law for all clinical trials, i.e. both clinical trials for JNDA and other clinical trials is necessary.

### Key words

Clinical Trial Act, Pharmaceutical and Medical Device Act (PMD Act), clinical trials for JNDA (TIKEN in Japanese), COVID-19, emergent time, normal time, benefit-risk balance

*Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation)*. 2020 ; 48(3) : W1-W15. [Epub ahead of the issue publication]

\* 本稿は、本号刊行時に頁数変更の上で本誌に収録しホームページ掲載も継続する。

## 1. はじめに

臨床研究法<sup>1)</sup>は2018年4月に施行された。臨床研究法の施行以前は、臨床試験のうち、薬事承認のために実施される治験及び製造販売後臨床試験(以下、治験等)のみに「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律<sup>2)</sup>」(以下、医薬品医療機器等法)が適用されていた。施行後は医薬品医療機器等法が治験等を、臨床研究法が治験等以外の医薬品等を用いる臨床試験を規制することになった。日本製薬工業協会(以下、製薬協)医薬品評価委員会臨床評価部会検討チーム(以下、臨床評価部会検討チーム)は、このような臨床試験に対する別建ての法規制に基づく実施手続きの煩雑さの改善、臨床試験データに基づいて得られるエビデンス(以下、臨床エビデンス)の効果的な活用という観点からの法規制の垣根について、欧米の状況との違いも含めて改善策を検討し、提言してきた<sup>3~6)</sup>。

臨床エビデンスの薬事承認への活用については、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の世界的パンデミックに際し、にわかに関心が高まった。強い感染力に加えて感染者の年齢や基礎疾患等の背景要因によっては致死的な転帰に至るCOVID-19に対して、パンデミックを克服するために一刻も早く有望な治療薬を見出し、実用化につなげることは急務である。一方で、治療法が確立していないCOVID-19に対して、治療目的による未知の化合物の使用や、既承認の医薬品の適応外使用について、ベネフィット・リスクバランスをどのように測るかが不可避の課題となる。

COVID-19の国内初の治療薬となるremdesivir(Veklury<sup>®</sup>, 以下、レムデシビル)は医薬品医療機器等法の特例承認(第14条の3)として2020年5月7日付で承認された<sup>7)</sup>。特例承認はパンデミックのような緊急事態に対して、日本と同等の規制水準を有する海外(欧米)での承認を前提条件としている。米国FDAが2020年5月1日付でEmergency Use Authorization(EUA)としてレムデシ

ビルの緊急使用を認めた<sup>8)</sup>ことを踏まえて特例承認が適用された。一方、日本オリジンのfavipiravir(Avigan<sup>®</sup>, 以下、ファビピラビル)は海外では承認されていないため、特例承認を適用することはできない。その代わりに、「新型コロナウイルス感染症に対する医薬品等の承認審査上の取扱いについて<sup>9)</sup>」(2020年5月12日付 薬生薬審発0512第4号、薬生機審発0512第1号)が厚生労働省(MHLW: Ministry of Health, Labour and Welfare)医薬・生活衛生局医薬品審査管理課及び医療機器審査管理課より発出された(以下、5月12日付審査管理課長通知)。これは公的研究事業の臨床研究による成果を医薬品医療機器等法の治験の代わりに薬事申請に利用可能とするものであり、申請企業が別途の治験を計画していれば国際的な科学的、倫理的基準を満たさない公的な観察研究もその対象に含めるという運用である。

本稿では、COVID-19に対する治療薬の承認に向けた日本の薬事規制について、FDAのEUAガイドランス<sup>10)</sup>を参考として、ベネフィット・リスクバランスを考慮した有事の規制のあり方を考えた。また、平時の法規制についても治験以外の臨床エビデンスを薬事承認へ円滑に活用するスキームを構築し、将来の未知の有事にも迅速かつ合理的に対応できる法規制を考えていくことは重要であろう。適切な臨床エビデンスを活用した新しい治療を速やかに実用化するために、COVID-19の経験を日本の法体制を見直す契機として捉えたい。

## 2. COVID-19のパンデミックに対する有事の薬事対応 —レムデシビルとファビピラビルの事例から—

COVID-19による国民の保健衛生上の緊急事態に際し、2020年5月1日付でFDAのEUAが適用されたレムデシビルが医薬品医療機器等法第14条の3に基づいて2020年5月7日付で特例承認として承認された。ファビピラビル(販売名アピガ

ン錠)はCOVID-19に対する国内外の基礎研究から臨床的な有用性が示唆され、臨床試験は中国や米国をはじめとする海外で2020年2月から開始された<sup>11)</sup>。ファビピラビルはCOVID-19に対して国内外の承認実績はなく(2020年8月時点)、日本では2014年3月に「新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症(ただし、他の抗インフルエンザウイルス薬が無効又は効果不十分なものに限る)」を適応症として承認されている<sup>12)</sup>。このため、国内の治験に加えて他の臨床エビデンスを活用した効能追加に関する迅速な承認を目指して、種々の取り組みがなされている。このようなレムデシビルとファビピラビルに対する日本の規制対応について、欧米の概況と併せて整理してみたい。

## 2.1 レムデシビルに関する対応状況

### 2.1.1 レムデシビルの日本における特例承認

医薬品医療機器等法第14条の3の特例承認は、生命や健康に重大な影響を及ぼす疾病のまん延防止に緊急使用が必要な医薬品であり、かつ当該医薬品の使用以外の手段がない場合に、日本と同等水準と認められる承認制度を有する欧米の当該医薬品に対する承認に基づいて厚生労働大臣が承認を認める制度である。

レムデシビルの特例承認の経緯を以下に示す。

- 2020年5月1日付でFDAがレムデシビルをEUAとして緊急使用を認可したことを踏まえて、2020年5月2日付で特例承認に関連する政令(医薬品医療機器等法施行令)を改正した<sup>13)</sup>。対象疾病にCOVID-19を指定するとともに、日本と同等の水準の薬事規制を有する国として既存政令の4カ国(イギリス、フランス、ドイツ及びカナダ)に、米国を追加した(政令第162号 厚生労働省、2020年5月2日)。
- 2020年5月4日承認申請、同5月7日に医薬品第二部会審議、同日付で承認<sup>14)</sup>。  
販売名：ベクルリー点滴静注用100 mg、再審査期間8年
- 承認条件の内容は、FDAのEUA適用医薬品

に用いられるFact Sheetと同様に限定的な使用方法等を示している。また、レムデシビル製剤使用に関する留意事項(2020年5月7日付薬生薬審発0507第12号、薬生安発0507第1号)でも特例承認としての位置付けが通知された。

- 独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の審査報告書には特記事項として「品質、非臨床試験成績に関する資料は提出されていない」ことが記されている。審査対象となった臨床試験成績は、FDAがEUA認可時に審査した臨床データの範囲内である。主な承認条件は、1)可能な限り全症例の安全性及び有効性データを収集すること、2)適切な症例のみを対象として患者/代諾者からの文書同意を得て投与すること、3)実施中の臨床試験の成績を速やかに提出するとともに通常の薬事承認に求められる申請資料(著者注：品質、非臨床)は承認から9カ月以内に提出することとなっている。

### 2.1.2 レムデシビルの米国におけるEUA

医薬品医療機器等法の特例承認の前提となった、レムデシビルの米国のEUAは、臨床試験を開始してから約2カ月でレムデシビルの医療現場への実装を実現した(Table 1)。

EUAの概略を以下に示す。

- 新薬申請(NDA: New Drug Application)に基づく正式な薬事承認ではない。Department of Health and Human Services (HHS)が国民の保健衛生上の緊急事態下にあることを認定し、医薬品等の緊急使用を宣言することでEUAが発効される。
- HHS宣言が解除されればEUAは失効し、EUAの対象となった医薬品等は未承認扱いとなる。EUA対象であった医薬品等がNDAの承認を目指す場合には、EUA下で実施していたInvestigational New Drug application (IND)の臨床試験を活用して、改めてNDAのための申請データを構築することになる。

Table 1 Outline of the EUA for remdesivir in the USA

対応事項	概略
NIHのNIAID (National Institute of Allergy and Infectious Disease) 主導の臨床試験：ACTT Study <sup>15)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 2020年2月25日にCOVID-19に対する米国で最初の臨床試験を University of Nebraska Medical Center (UNMC) で開始</li> <li>● 1：1で標準治療群と標準治療+レムデシビル群へ割り付け</li> <li>● 1,063例が割り付けられ、このうちの606例の回復症例が得られた時点で、time to recoveryを比較</li> </ul>
ギリアド社の臨床試験：Study GS-US-540-5773 <sup>16)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 5日間投与と10日間投与の比較</li> </ul>
EUAの認可	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ACTT StudyとStudy GS-US-540-5773をFDAが審査して2020年5月1日付でEUA認可</li> <li>● ACTT studyの中間データで標準治療+レムデシビル群の回復期間の中央値は11日であり、対照群の15日より有意に短いことが示された</li> </ul>

- 正式承認ではないため、販売名はなく成分名（レムデシビル）で流通。添付文書は正式承認のUS Package Insert (US-PI)ではなく、Fact Sheet<sup>17)</sup>という別フォーマットを用いる。数ページの重要事項のまとめに加えて、US-PIに準じた内容を添付して医療従事者用と患者用を作成してそれぞれへ提供される。
- 患者に使用する前に医療従事者はFact Sheetを患者／介護者へ提供してその内容を説明し、以下の事項を診療録に記録することがFact Sheetに規定されている。
  - 患者用Fact Sheetが提供されたこと
  - EUA対象医薬品（レムデシビル）以外の治療選択肢に関する情報を伝えたこと
  - EUAは正式な薬事承認ではなく緊急時の対応であること（レムデシビルのリスクとベネフィットに関する未知の程度を含めて）
- EUAとして時限的に認可された医薬品は、認可後もFDAは追加データを随時審査するとともに定期的な審査を行うことで、Fact Sheetの情報（用法用量、対象集団等）を更新していく。

### 2.1.3 レムデシビルの欧州における条件付き承認

欧州のEuropean Medicines Agency (EMA) はレムデシビルを条件付き販売承認 (CMA: Condi-

tional Marketing Authorisation) として認可<sup>18)</sup>している。その概略を以下に示す。

- EMAは2020年6月8日に条件付き承認申請をギリアド社から受領。6月25日付でEMAは条件付き販売承認 (CMA) を勧告<sup>19)</sup>。
- CMAの申請後の審査を迅速に進めるために、申請前に審査可能なデータから段階的に提出するローリングサブミッションのシステムを活用して事前審査を実施（2020年4月30日～5月15日）<sup>20)</sup>。製造工程を含む品質分野の審査、コンパッショネートユースからの参照データの確認等が行われた。
- CMAとしての承認内容は1年ごとの審査によって更新される。必要なデータが揃えば、通常の販売承認へ切り替わる。

### 2.2 ファビピラビルに関する日本の対応状況

COVID-19に対するファビピラビルの臨床試験は、WHOの臨床試験登録のポータルサイト (ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform) によると、2020年2月から中国で開始され、2020年7月時点で、イラン、日本、米国、英国等15カ国以上で30件以上が実施されている。

日本ではICTRPに掲載があり、かつjRCT (Japan Registry of Clinical Trials: 臨床研究法の施行に伴い稼働している登録システム) に登録さ

れた特定臨床研究は2020年2月下旬以降にみられる。2020年3月以降のファビピラビルについてMHLW事務連絡に関連する研究と、企業治験の状況をTable 2に示す。

2020年3月に藤田医科大学によるファビピラビルの特定臨床研究がjRCTに登録され<sup>21)</sup>、その後、臨床研究法の対象外となっている観察研究が、治療法の確立していないCOVID-19への人道的な適応外使用という位置付けで2020年3月下旬から

国立国際医療研究センターと藤田医科大学を中心に実施された<sup>22)</sup>。MHLW新型コロナウイルス感染症対策推進本部は臨床研究法を管轄するMHLW医政局研究開発振興課と連携して、2020年3月23日付で事務連絡「新型コロナウイルス感染症に対する厚生科学研究班への協力依頼について<sup>23)</sup>」を发出し、全国の医療機関に対してこれらの観察研究を含む公的研究への参加を要請した。ただし、本事務連絡ではそれぞれの観察研究を主

**Table 2 List of the clinical research related to the MHLW notification and the clinical trial sponsored by a pharmaceutical company with regard to favipiravir from March to July 2020 in Japan**

月/日	規制対応	概略
3/2		藤田医科大学がファビピラビルの特定臨床研究をjRCTに登録(jRCTs041190120)
3/17		国立国際医療研究センター (NCGM) と藤田医科大学がCOVID-19の患者登録による観察研究(レジストリ)を開始(UMIN000039873)
3/23	COVID-19の厚生労働科学研究班への協力依頼_事務連絡: MHLW 新型コロナウイルス感染症対策推進本部 (医政局研究開発振興課)	COVID-19に対する既存抗ウイルス薬の効果の検証に関する公的研究への協力依頼 →早期に試験結果を得るため、全国の医療機関へNCGM及び藤田医科大学が実施するそれぞれの公的研究への参加を要請 観察研究の対象薬剤: ファビピラビル, シクレソニド他
3/31		富士フィルム富山化学が治験(非重篤の感染症患者を対象とした、標準治療vs標準治療+ファビピラビルのアダプティブ単盲検無作為化比較試験、目標症例数96例)を開始(JapicCTI-205238)
4/27	ファビピラビル観察研究の概要及び同研究に使用する医薬品提供の周知依頼_事務連絡: MHLW 新型コロナウイルス感染症対策推進本部 (医政局研究開発振興課) <sup>24)</sup>	ファビピラビルの利用に関する多くの問い合わせに対して観察研究の概要と医薬品提供を全国の医療機関へ連絡 ●ファビピラビルの使用には観察研究への参加が必要 ●Q&Aでファビピラビル以外のシクレソニド等の観察研究へ参加すればこれらの適応外使用も可能なことを紹介
5/4	ファビピラビル観察研究の概要及び同研究に使用する医薬品提供の周知依頼(その2)_事務連絡: MHLW 新型コロナウイルス感染症対策推進本部 (医政局研究開発振興課) <sup>25)</sup>	4月27日付事務連絡の内容更新のための一部改訂
5/12	5月12日付審査管理課長通知: MHLW 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課及び医療機器審査管理課	●COVID-19の医薬品に対する承認審査を最優先とする ●公的研究として実施された観察研究のデータを承認申請資料に利用可能
5/26		藤田医科大学が観察研究の中間報告を日本感染症学会のwebへ掲載。2020年5月15日時点までに登録されたファビピラビル投与患者2,158名について、患者背景、ファビピラビル投与後の経過や転帰、有害事象について発表 <sup>26)</sup>
7/10		藤田医科大学が特定臨床研究の結果を報告。通常投与群(1日目から内服)44名と遅延投与群(6日目から内服)44名を比較した結果、主要評価項目である「6日目まで(遅延投与群が内服を開始するまで)の累積ウイルス消失率」に有意差は認められなかった <sup>27)</sup>

管している医療機関へのリンク先を示してはいるが、参加に関する具体的な手続きは示されていない。その後、MHLW新型コロナウイルス感染症対策推進本部は2020年4月27日付で事務連絡<sup>28)</sup>を発出し、ファビピラビルの観察研究に関する概要や参加要件を示して、参加には患者の同意が必要となることも喚起された。COVID-19に適応外で使用する場合は公的研究として実施されている観察研究への参加が必要であることも併せて示された。2020年4月時点で観察研究の投与患者数は2,000人を超えており、このうち、約半分の患者がデータベースに登録された<sup>24)</sup>。

一方で、ファビピラビルの薬事承認には企業治験が必要であり、2020年3月末から非重篤の感染症患者を対象に目標症例数96例で単盲検無作為化比較試験が実施された<sup>29)</sup> (JapicCTI-205238)。企業治験は2020年6月までの予定実施期間であったが、5月に入って国内の感染者数が減少したこともあり、症例登録を2020年8月中旬まで延長した。

このような中、ファビピラビルの早期の薬事承認に向けて、医薬品医療機器法等に基づく承認審査を管轄するMHLW医薬・生活衛生局医薬品審査管理課及び医療機器審査管理課は5月12日付審査管理課長通知を発出した。

### 3. 有事の薬事対応に関する日本の課題

#### 3.1 レムデシビルの特例承認に関する課題

日本のレムデシビルに対する特例承認を欧米の対応と比較し、特に米国のEUAとの違いに焦点をあてて特例承認の課題を以下にまとめる。

- ▶ 有事に対する医薬品の緊急使用を可能とする規制として特例承認のみが法律に規定されており、日本と同水準の規制を有する欧米での承認を必要としている。
- ▶ 米国でのEUAは通常の薬事承認（NDAに対する承認）ではなく、時限的な緊急使用を認めるものである。すなわち、正式なFDAによる薬事承認とは異なり、限定的なデータに

基づいて、有効性や安全性の評価としての不確実性を含んだ上での規制判断であり、EUA認可後の追加データに対するFDAの継続審査によってEUAは取り消されることもある。レムデシビルに対する特例承認は、米国のEUAが取り消された場合は、医薬品医療機器等法第75条の3に基づいて特例承認を取り消すことが可能な規制となっている。

▶ 特例承認に関する情報の周知が不十分である。

✓ 医薬品医療機器等法第14条の3に規定される特例承認は、保健衛生上の危機回避のための特別な措置として、通常の承認申請に求められる申請資料の軽減を可能とし、欧米での承認を前提とすることで、第14条の承認を与えることとしている。つまり、第14条の3を適用して承認されたレムデシビルは第14条に基づく製造販売承認を取得したことになる。このため、レムデシビルには承認医薬品として販売名、再審査期間が付与されている。

✓ 通常の薬事承認との違いについてレムデシビルの添付文書<sup>30)</sup>の冒頭には、「特例承認されたものであり、現時点で有効性、安全性、品質に係る情報は極めて限られて」いることが記載されている。しかしながら、特例承認とは何かという説明はない。レムデシビルは承認された医薬品ではあるが、患者又は代諾者の文書同意を必要としている。これは有効性や安全性の評価にある程度の不確実性も伴って使用される特例承認という特別な措置として使用されるためであり、このことを同意取得時に患者又代諾者が適切に理解できる環境が整っているかどうかは重要である。特例承認と通常の薬事承認の違いに関する共通した平易な説明内容を国として国民へ直接的に示す必要があるのではないだろうか。現状では、行政通知（「レムデシビル製剤の使用に当たっての

留意事項について<sup>7)</sup>」2020年5月7日付薬生薬審発0507第12号、薬生安発0507第1号)によって各自治体を経由して医療従事者へ伝達され、医療従事者の理解を通して患者又は代諾者へ説明される流れであり、国が国民へ直接、周知することにはなっていないと考えられる。

- ✓ 一方、EUAでは販売名は付与されず、正式な薬事承認ではないことをFact Sheetに明記するとともに、患者への使用前に医療従事者が改めて説明することが義務化されている。また、FAQとしてEUAが正式な承認ではないことを含めた補足説明をFDAのweb上で公開し、内容は随時更新されている。

▶ 特例承認後の規制当局による審査プロセスが確立されていない。

レムデシビルの承認条件に示されている、特例承認取得から9カ月以内に追加提出される申請資料について、審査プロセスが明確に示されていない。審査期間、審査結果の公開の有無、PMDAの審査に対する薬事・食品衛生審議会（医薬品第二部会）の役割を規定して結果の確定時期を明確にしなければ、変更内容の医療現場への周知手順を確立できない。

### 3.2 ファビピラビルに対する日本の規制対応の課題

ファビピラビルの観察研究と薬事承認に向けて、MHLWのそれぞれの主管部署から示された事務連絡や通知について、平時における既存の規制とのギャップに焦点を当てて以下に課題としてまとめる。

#### ▶ 観察研究の定義

ファビピラビルの観察研究では、COVID-19の患者へファビピラビルを適応外で投与するために当該研究への参加を求め、その治療結果を研究している。臨床研究法では研究に参加するために医薬品医療機器等法の承認範囲

外で医薬品等を用いる研究は特定臨床研究と定義され、臨床研究法の対象となる。研究を目的として、未承認または適応外の医薬品等を使用することは「通常の診療を超える医療行為」であり、介入に該当する。平時の規制では観察研究は介入を伴わないものであり、COVID-19の有事に示された下記の定義はこれと一致しない。

- ✓ 2020年4月27日付事務連絡の観察研究の定義

「観察研究とは、医療機関内の倫理委員会等の手続を経て患者の同意を得た上で、本来の適応とは異なる投与等を行った治療について、治療結果等を集積し、分析する研究」

#### ▶ 薬事承認に必要な臨床試験成績

5月12日付審査管理課長通知では、COVID-19に対する医薬品等の審査を最優先で行い、速やかな実用化を目指すため、承認申請に求められる臨床試験成績に公的研究の研究成果を受け入れることが示された。通知文（以下参照）の解釈には幾分の幅があることを断った上で言及すると、下記に引用した文章の後段は公的研究と併せて企業治験の成績を後日提出可能としていれば、当該公的研究は国際的な水準を満たしていなくてもよいと解釈される。これは、対照群との検証的な比較が行われていなくても承認申請資料として受け入れることになり、臨床データの科学性の観点から課題がある。

- ✓ 5月12日付審査管理課長通知の「記の3」の記載を以下に示す。

「3. 2.の取扱いにより（厚労科研の公的研究の成果を用いて）医薬品等の開発企業が承認申請を行う際には、当該研究が、国際的な科学的、倫理的水準を満たし、信頼性が確認し得る研究であり、医薬品等の開発企業が、承認申請に際して、当該研究成果を利用可能であること、又は、実施された研究の成果を裏付けるため、

別途医薬品等の開発企業等が治験を実施し、その結果を厚生労働省に提出する計画を立てておく必要があること。」

▶ 臨床研究法下の臨床試験の薬事承認への活用  
2017年に臨床研究法が制定された時に、医薬品等の開発を推進するという観点から衆参両議院の附帯決議<sup>31, 32)</sup>として、臨床研究法に従って実施された臨床試験で得られた情報を医薬品医療機器等法の承認申請に利活用できる仕組みを検討することが宿題として課せられている。国際的な水準に準拠している臨床研究法下の臨床試験で得られたエビデンスを薬事承認へ活用するための平時の枠組みができていない状況において、有事の対応に国際的な水準に沿わない公的研究を薬事承認に利用可能とするプロセスをにわかに確立することは難しいだろう。

#### 4. 考察

COVID-19のパンデミックという有事に対するレムデシビルとファビピラビルの規制対応の課題について、承認可否を判断するためのベネフィット・リスクバランスの捉え方を考察する。さらに、ベネフィット・リスクバランスを評価するために必要な臨床エビデンスを治験以外にも拡大する可能性を目指して、新医薬品の承認前後のシームレスな薬事規制による規制当局の一貫した審査の必要性について考察する。

##### 4.1 有事に特化した規制の必要性

有事であるか否かにかかわらず、法律上の承認の原則は有効性、安全性を科学的データに基づいて審査し、対象患者、用法用量を定め、適正に使用するための情報をまとめて医療現場へ提供することである。有事においては、医薬品等の使用の判断に求められるベネフィット・リスクバランスに応じて、判断根拠となる「一定のデータ」の範囲を平時とどれくらい変えられるのかを考える必要がある。平時も有事も一律では、有事の緊急対

応という求めに応じることはできない。

一方で、医薬品を広く国民へ提供する国が保健衛生上の責任を果たす立場として、法律に基づいて医薬品を承認するとなると、たとえ緊急事態への対応であったとしても、「一定のデータ」の範囲を変えることに慎重になるのも現実であろう。それならば、有事には通常の承認にこだわらず、平時よりも有効性や安全性に関して得られる情報量が限られ、情報に基づく結論の確度が低いリスクを含む医薬品について、発生し得るリスクの最小化を図りながら使用するための新しい枠組みとして、FDAのEUAに準じた緊急使用の制度を国内に導入することは十分に検討に値すると考える。EUA制度は暫定的な緊急使用であり、例えば、ヒドロキシクロキシンとクロロキシンは2020年3月28日付のEUA認可後、2020年6月15日付でリスクがベネフィットを上回るとの判断によりEUAの認可が取り消された<sup>33)</sup>。時限的な使用を認めた医薬品については、その後の審査のタイミングと審査期間を明確にすることが重要である。レムデシビルの特例承認に対する承認条件では、承認後の情報収集とその評価に基づく適正使用の措置は企業に課せられ、承認後の審査プロセスは確立されていない。これに対してEUAでは、EUAとしての認可後もFDAによる評価が継続され、Fact Sheetに関連する更新情報は随時、FDAのweb上に公開される。

今回の日本のCOVID-19による有事では、医薬品医療機器等法第14条の3で規定されている特例承認がレムデシビルに適用された。特例承認は欧米の規制当局が販売や授与等を認めている医薬品であることを前提条件としており、このことから一般的には欧米の規制当局で承認された医薬品に特例承認が適用されると理解されている。また、医薬品医療機器等法第14条の3が適用されて承認されたレムデシビルは第14条の承認、すなわち、国内での製造販売承認が与えられたことになることは先述した通りである。一方で、米国のEUAは緊急事態宣言下の時限的な医薬品の使用を認めるものであり、通常の薬事承認ではない。



限定的なデータに基づく不確実性を伴う有効性と安全性の評価に基づいてEUAを認可しており、その後の追加データに基づく継続審査でベネフィット・リスクバランスが好ましくないと判断された場合は直ちにEUAは取り消される。特例承認の前提となっているEUAは米国では正式な薬事承認とはなっておらず、日本では法律上は製造販売が承認された位置付けとなっている。今後の有事の規制を考えるにあたり、規制判断のためのベネフィット・リスクバランスについては十分に検討する必要があるだろう。

ファビピラビルは欧米の規制当局の承認実績はなく、特例承認が適用されないため、現行の規制の中で運用可能な方策として5月12日付審査管理課長通知が示された。しかしながら、有事の薬事承認のために比較試験ではない観察研究を申請資料として受け入れるという考え方は、これまでの規制運用との乖離を否定することはできないと考える。これは、COVID-19という疾患の特異性とそれに対するアンメット・メディカルニーズの需要の高さに規制判断の閾値をどのように整合させるべきかについて、規制当局や医療従事者、国民を含めた各ステークホルダーの間で理解が共有されていないことが課題であると考えられる。

レムデシビルの特例承認とファビピラビルの迅速承認を視野に入れた5月12日付審査管理課長通知は、いずれも有事にどのようなベネフィット・リスクバランスの考え方に基いて規制判断を示すべきかという共通の課題を抱えている。承認という規制判断のためのベネフィット・リスクバラ

ンスの考え方について、FDAが2018年3月に示している「Benefit-Risk Assessment in Drug Regulatory Decision-Making<sup>34)</sup>」というガイダンスは参考になる。対象疾患の特異性 (Analysis of Condition) と既存治療の状況 (Current Treatment Options) を前提条件として、新医薬品の申請データについてベネフィット、リスク及びリスク管理を審査し、全体的なベネフィット・リスクバランスが承認に適するかどうかを判断する。本ガイダンスではこれをBenefit-Risk Framework (BRF) としてTable 3に示すマトリックスを提示している。

EUAをBRFに合わせて考えてみると、COVID-19のパンデミックは疾患の特異性と既存治療の状況が平時とは大きく異なるため、ベネフィット・リスクバランスの前提が変わる。有事を前提としたベネフィット・リスクバランスに基づいて、評価に必要なエビデンスの情報量が限定され、暫定的な有効性や安全性の評価であってもEUAとしての適切性を判断していると考えられる。平時では疾患の特異性と既存治療の状況に基づいて前提条件を設定し、それに応じたベネフィット・リスクバランスを評価しており、BRFは平時と有事の両方に適用できる考え方である。

日本の薬事承認においてもBRFの考え方を取り入れ、対象疾患の特異性と既存治療の実状に応じたベネフィット・リスクバランスの評価を行う必要があると考える。医薬品医療機器等法ではレムデシビルの特例承認に対して平時の製造販売承認を与えることにしており、有事と平時で規制判断のためのベネフィット・リスクバランスの前提

Table 3 FDA's Benefit-Risk Framework

Dimension	Evidence and Uncertainties	Conclusions and Reasons
Analysis of Condition		
Current Treatment Options		
Benefit		
Risk and Risk Management		

をBRFのように使い分けているとは考えられない。ファビピラビルの迅速な実用化についても、5月12日付審査管理課長通知が示すように、治験の実施を前提として製造販売承認を与えることのみが規制対応の選択肢になっており、硬直的と言わざるを得ない。承認は新医薬品のLife Cycle Management (LCM) の視点から考えれば、通過点に過ぎない。LCMのどこで薬事承認を与えるかは、医療上の治療選択肢としての必要性の高さと、その時点までに得られている有効性と安全性のデータに基づく結論の確からしさを総合的に評価して判断されるべきである。その意味から、承認を取得した後もベネフィット・リスクバランスに基づく医薬品の評価はその医薬品が医療現場で使用されている限り続いていくものである。

COVID-19のパンデミックという有事に対して、ファビピラビルは人道的観点を優先して研究目的の適応外使用であっても、観察研究の範疇でCOVID-19の治療に使用されている。「人道的に使用する」ということは、裏を返せば有効性と安全性に対する医学的根拠の妥当性を十分に確認できていない状況であっても医薬品として使用していることになる。しかしながら、有事に求められるのはその場しのぎの人道的使用のみではなく、国として一刻も早く全ての患者へ緊急的な使用を可能とすることを宣言することである。レムデシビルの特例承認は海外の承認に依拠して国内の承認可否を評価している。海外承認の有無にかかわらず、日本の規制当局として自らの責任でベネフィット・リスクバランスを評価して、国の保健衛生上の緊急事態に対する規制判断を行う制度を検討すべきである。

#### 4.2 ファビピラビルの観察研究と企業治験

2.2項に示したファビピラビルの課題を整理してみると (Table 2)、特定臨床研究や人道的な適応外使用を推し進めるための観察研究への対応が周知されている一方で、COVID-19の効能追加に対する薬事承認に必要な治験を推進するための対応が同時期に並行している状況がうかがえる。

MHLWの3月23日付事務連絡では観察研究を既存抗ウイルス薬の効果の検証に位置付けている。しかしながら、観察研究は国際的な実施基準では実施されておらず、客観的な評価を行うための対照群を設定していないため、医薬品の有効性と安全性を評価するための検証的な臨床エビデンスは得られない。それにもかかわらず、国の先進医療研究機関であるNCGMを中心として観察研究を推進し、MHLWの4月27日付事務連絡では研究目的による適応外使用を観察研究に位置付け、ファビピラビルの使用に対して観察研究への参加を促した。これは保健衛生の危機に対して適応外薬の人道的な使用を優先したためと考えられる。一方で、ファビピラビルのCOVID-19に対する効能追加の薬事承認に向けて3月31日から企業治験が開始された。企業治験の中間的な結果と、5月12日付審査管理課長通知によって公的観察研究のデータを薬事承認に利用可能としたことで、5月中にも効能追加が薬事承認される期待が高まった。結果的に、企業治験での症例の集積は5月以降の国内感染者の減少も影響して予定よりも遅れ、症例登録を2020年8月中旬まで延長した。

ここでMHLWの4月27日付事務連絡と5月12日付審査管理課長通知に着目する。4月27日付事務連絡は、3月23日付事務連絡で公的観察研究への参加を全国の医療機関へ要請して以来、MHLWや観察研究の主管医療機関には多数の問い合わせが寄せられ、実施に関するルール化を図ったものと考えられる。この時点で企業治験は開始から約1カ月を経過しており、症例の進捗状況は確認できたと考えられる。5月12日付審査管理課長通知が公的観察研究の薬事承認への利用に言及している背景には、企業治験の進捗が思わしくないことと、一方で公的研究の症例が4月下旬で2,000例を超える状況があったと考えられる。ファビピラビルの薬事承認が国の施策として重要ならば、米国NIHのNational Institute of Allergy and Infectious Disease (NIAID) がレムデシビルの臨床試験を主導したように (Table 1参照)、わが国においても、NCGMのような国の研究機関

が企業と連携して観察研究と企業治験の症例集積をマネジメントすることは有用であり、そのような体制を実現するための課題を整理することは新たな有事への備えになると考える。

4月27日付事務連絡ではNCGMと藤田医科大学の観察研究に登録すればファビピラビルの適応外使用が可能であり、さらにシソクレニド、ナファモスタットについても同じように観察研究に参加すれば適応外使用が可能であることを周知している。これによって、対照群に割り付けられてプラセボが投与される可能性があるファビピラビルの企業治験が影響を受けたとも考えられる。企業治験の試験デザインは標準治療に実薬をadd onする実薬群と標準治療のみの対照群の比較試験であって、プラセボ群は無処置ではなく、標準治療が行われることを医療機関や国民に周知する必要もあったのではないかと考える。

ファビピラビルの公的観察研究に関する4月27日付事務連絡は臨床研究法を主管している医政局から発出され、優先的な承認審査に関する5月12日付審査管理課長通知は医薬品医療機器等法を主管している医薬・生活衛生局から発出された。これらの規制対応はCOVID-19のパンデミックという有事に対して、連携というよりバラバラにそれぞれの主管部局の立場から発出されたようにみえる。人道的な観点から適応外薬の使用を推進することと、新しい治療を全ての患者へ使用可能とするための薬事承認の重要性を考えて関係部局の連携が重要ではないかと考える。

臨床研究法施行前は臨床試験の中で治験等のみが医薬品医療機器等法で規制されており、臨床研究法施行後は治験等以外の臨床試験を臨床研究法が規制することとしたため、臨床試験に対しては別建ての法規制となっている。臨床研究法で実施された臨床試験のエビデンスを薬事申請に活用することは、臨床研究法案の国会審議で衆参両議院から示された附帯決議として速やかな検討を指示されているが、現在もその道筋は示されていない。平時の臨床試験に対する別建ての法規制の課題を抱えたまま、COVID-19のパンデミックという有

事に直面してから観察研究を薬事承認へ活用する運用を示しても、規制当局と医療に関連するステークホルダー並びに国民との間に迅速な理解形成を期待することはできない。

4月27日付事務連絡と5月12日付審査管理課長通知はそれぞれの担当部局として、その時の法規制の範囲における有事に対するベネフィット・リスクバランスの限界に挑戦した結果と受け止めるが、今後の取り組みとして平時から規制のベネフィット・リスクバランスについて各ステークホルダーとの共通理解を図り、その延長線上に合理的な有事の対応を考えていくことが重要である。

### 4.3 まとめ

COVID-19のパンデミックの有事に対して、現行の医薬品医療機器等法の特例承認では不十分であり、海外承認の有無にかかわらず、日本の規制当局のベネフィット・リスクバランス評価に基づく時限的な医薬品等の緊急使用を可能とする法規制が必要と考える。時限的な緊急使用の可否判断は極めて限定的なデータに基づくため、医療従事者、患者に対してその事実が十分に情報共有される体制を作ると共に、緊急使用を認可した後の規制当局による継続的な審査が不可欠であり、その審査プロセスの明確化が重要になる。このためには医薬品医療機器等法の改正を含む規制改革に速やかに取り組む必要がある。

有事に限らず、平時の開発段階の臨床試験においても、治験実施計画書で種々の規定が設定されることから、限定的な対象集団や併用療法の範囲で治験薬の有効性と安全性が評価されている。新医薬品の臨床開発は、一般的には第1相試験で健康成人を対象に薬物動態と安全性を評価し、第2相試験で患者を対象に有効性と安全性の探索的な検討や用法用量を検討後、第3相試験で対照群を設定した検証的な比較試験を行って有効性と安全性を評価している。これらの臨床データについて審査時は承認後の実医療での蓋然性を考慮したベネフィット・リスクバランスで承認の可否が判断される。このように治験は実医療とは異なる環境

であり、申請時のデータに基づく評価を実医療へ外挿することには限界がある。このため、承認後に医療現場で使用される新医薬品の有効性および安全性情報やLCMとして追加で実施される臨床試験データを承認後も継続して審査することが重要になってくる。

欧米の規制当局による承認後の継続した審査をみると、有事に関して米国FDAのEUA及び欧州のCMAはそれぞれの認可後に定期的な審査が規定されている。また、平時の規制としても承認後に継続的な審査を行うことは既に定着している。薬事承認取得後に、新たに得られる有効性及び安全性に関する臨床エビデンスに基づく海外添付文書の改訂は審査対象である。医薬品規制調和国際会議(ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use)では市販後の医薬品安全監視の一環として、ベネフィットリスク評価に関する規制当局への定期報告(PBRER: Periodic Benefit-Risk Evaluation Report, ICH E2C<sup>35)</sup>)や医薬品安全性監視計画(Pharmacovigilance Planning, ICH E2E<sup>36)</sup>)が示されており、欧米の規制当局はこれらについて承認後に継続した審査を行っている。

日本国内における保健衛生の有事に対する規制を考えるにあたり、平時の承認後の継続した審査のあり方を改めて考える必要があるのではないだろうか。臨床評価部会検討チームは、日本のRMPの規制運用について課題を指摘している<sup>6)</sup>。新医薬品の審査過程で承認後の対応事項として取り上げられていない課題を企業自らがLCM戦略として承認後に新たに検討する場合、このための臨床試験はRMPに追加されず、結果として、承認後に得られる臨床エビデンスが添付文書や再審査データに反映されない事例が生じている。これは承認後の継続した審査という視点からみた日本の薬事規制の課題の一端を示している。医薬品医療機器等法では、薬事承認を取得するために実施する臨床試験を「治験」と定義し、主に治験を実施する製薬企業を対象とした規制を細部にわたって

構築し、運用してきた。結果として、日本の治験は臨床試験の中でいわば聖域を形成しているとも言える。承認後は承認を保有する製薬企業が再審査申請を行うための製造販売後臨床試験を含む製造販売後調査等を規制対象としており、再審査申請に直結しないLCM戦略の臨床試験は臨床研究法の特定期間臨床研究に該当することになった。臨床評価部会検討チームが指摘したRMPの運用に関する課題は、臨床試験に対する医薬品医療機器等法と臨床研究法による別建ての法規制が主たる要因であるとともに、新医薬品の承認前後の臨床エビデンスに対する審査のあり方にも深く関係している。

先述したように、承認申請時のデータから実医療での使用実態を十分に勘案したベネフィット・リスクバランスを評価するには限界がある。新医薬品を製造販売するための規制当局のお墨付きとして薬事承認を位置付け、承認後は安全性に偏重して承認時の効能効果と用法用量の維持を再審査で確認する旧薬事法の概念は大きく変革する必要があるだろう。承認後に得られる有効性と安全性データを規制当局が継続して審査し、審査結果に基づいて添付文書やRMPを改訂する平時の規制プロセスを確立すれば、承認時の判断はLCMの一環としてもっと柔軟に捉えることが可能になる。このような承認後の規制プロセスは有事の緊急使用目的の医薬品等にも共通であり、適用可能である。有事においてはベネフィット・リスクバランスを評価する根拠データの内容やその確度を平時と異なるものとすれば、特例承認より柔軟な対応が図れると考える。

医薬品医療機器等法の2019年12月の改正では、近年の新医薬品の開発環境に応じて先駆的医薬品の指定や条件付き早期承認のような、より限定的な情報に基づくベネフィット・リスクバランスの考え方が取り込まれており、承認後の継続した審査の重要性は高まっている。条件付き早期承認の承認後の承認条件解除のための中間評価に対する新たな審査プロセスについては、2020年6月～7月にパブリックコメントが実施された。新医薬品

のLCMの視点では、承認を境に報告主体の規制に切り替わるのではなく、承認後も継続した審査を行い、承認前後のシームレスな薬事規制にしていくことが重要である。

新医薬品の承認前後にシームレスな薬事規制を整備し、規制当局による継続的かつ一貫した審査体制をおくことにより、平時の薬事承認のベネフィット・リスクバランス評価に必要なエビデンスを治験以外の臨床エビデンスに広げていく可能性が期待できる。薬事承認のためには医薬品医療機器等法の治験を実施しなければならないという硬直的な規制ではなく、治験という聖域から脱却すれば、国際的な水準に準拠した臨床試験全体を申請データの選択肢にすることができる。

COVID-19に対する日本の規制対応の経験を踏まえて、医薬品のLCMからみた承認の位置付けをFDAのBRFの考え方を参考にして、規制当局、医療に係わるステークホルダー及び国民を巻き込んで臨床試験の新しい規制環境を考えることは、次なる有事への備えとしても重要である。

## 5. おわりに

臨床試験に対する日本の規制の複雑さは、臨床試験に参加する国民に対して、自らが参加した治験や治験以外の臨床試験の結果がどのように医療へ貢献するかという本質的な理解を困難にしていると考えられる。国民目線で臨床試験の科学性・倫理性の担保を図り、ひいては国民がいち早く新しい治療にアクセスすることが可能となる規制が必要である。医薬品のLCMの視点で薬事承認を考え、承認前後のシームレスな薬事規制を確立すべきだろう。

臨床評価部会検討チームは、治験という垣根を越えた臨床エビデンスの有効活用という視点から治験とそれ以外の臨床試験を一括した臨床試験制度 (iSACRA: Interventional Study Application by Clinical Risk based Approach) を提案した<sup>4)</sup>。これは経済協力開発機構 (OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development) の

臨床試験の規制管理に関する勧告<sup>37)</sup>に基づいており、臨床試験のリスクの程度に応じた規制の考え方である。同時に、臨床試験に対する承認前後のシームレスな規制当局の審査の必要性についても言及した。

COVID-19の有事に直面して、臨床試験に対する別建ての法規制は改めて取り組むべき課題であると考えられる。臨床エビデンスの活用の観点からみた薬事規制の承認のあり方を含めて法規制の見直しを考えていく必要があるだろう。臨床評価部会検討チームはこれまでの検討を踏まえて、薬事承認に対するベネフィット・リスクバランスは医薬品医療機器等法に定め、医薬品医療機器等法に含めている治験等の実施に関する種々の規制と治験等以外の臨床試験を規制する臨床研究法を統合して臨床試験に関する包括的な法律の確立が必要であると考えられる。全ての臨床試験に対する統合された法律の下で得られる臨床エビデンスを、医薬品医療機器等法の承認に必要なベネフィット・リスクバランス評価に基づいて活用の可否を判断することは、治験に限定されない幅広い臨床エビデンスの活用を可能にするであろう。

## 利益相反

本稿の検討、作成に関して開示すべき利益相反はない。また、本稿の内容は臨床評価部会検討チームの意見であり、所属する企業とは関係ない。

## 文 献

- 1) 臨床研究法 (平成二十九年法律第十六号)。平成29年4月14日公布。
- 2) 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律等の一部を改正する法律 (令和元年法律第六三号)。令和元年12月4日公布。
- 3) 大島裕之, 青柳充顕, 小池理恵, 鈴木良和, 大竹奈緒子, 野村貴久, 西村信一, 田島雅也, 山下晴司, 工藤勝康, 青木 寛, 中島唯善. 変革を迎えた臨床研究のこれからを考える—提言その1—<臨床研究に対する新たな法規制と既存の法規制の関係>. 臨床評価. 2015; 43(1): W11-W25.

- 4) 青柳充顕, 大島裕之, 小池理恵, 鈴木良和, 大竹奈緒子, 野村貴久, 西村信一, 田島雅也, 山下晴司, 工藤勝康, 青木 寛, 中島唯善. 変革を迎えた臨床研究のこれからを考えるー提言その2ー＜臨床試験に関する新たな制度「iSACRA」＞. 臨床評価. 2015 ; 43 (1) : W27-W36.
- 5) 大島裕之, 青柳充顕, 田島雅也, 西村信一, 野村貴久, 石塚健二, 青木 寛, 近藤充弘. 変革を迎えた臨床研究のこれからを考えるー臨床研究法の施行にあたってー. 臨床評価. 2018 ; 46 (1) : 43-50.
- 6) 大島裕之, 青柳充顕, 田島雅也, 西村信一, 野村貴久, 加藤由紀子, 小池理恵, 鈴木良和, 山下晴司, 池田 司, 青木 寛, 近藤充弘. 変革を迎えた臨床研究のこれからを考えるー臨床研究法の製薬企業への影響；アンケート調査よりー. 臨床評価. 2019 ; 47 (1) : 115-25.
- 7) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長, 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長. レムデシビル製剤の使用に当たっての留意事項について. 令和2年5月7日 薬生薬審発0507第12号, 薬生安発0507第1号.
- 8) U.S. Food and Drug Administration. Remdesivir EUA Letter of Authorization. 2020 May 1.
- 9) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長, 厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長. 新型コロナウイルス感染症に対する医薬品等の承認審査上の取扱いについて. 令和2年5月12日 薬生機審発0512第1号.
- 10) U.S. Food and Drug Administration. Emergency Use Authorization of Medical Products and Related Authorities Guidance for Industry and Other Stakeholders. 2017 Jan.
- 11) World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Covid-19 trials ; updated on 22 July 2020 [cited 2020 Aug 25]. Available from : <https://www.who.int/ictrp/COVID19-web.csv>
- 12) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長. ファビピラビル製剤等の使用に当たっての留意事項について. 平成26年3月24日 薬食審査発0324第1号.
- 13) 厚生労働省. 医薬品, 医療機器等の品質, 有効性及び安全性の確保等に関する法律施行令の一部を改正する政令. 令和2年5月2日 政令第162号.
- 14) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課. 審査報告書. バクルリー点滴静注液 100 mg, バクルリー点滴静注用 100 mg. 令和2年5月7日.
- 15) National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT) [cited 2020 Aug 25]. Available from : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280705>
- 16) Gilead Sciences. Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants With Severe Coronavirus Disease (COVID-19) GS-US-540-5773 [cited 2020 Aug 25]. Available from : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292899>
- 17) Gilead Sciences. Remdesivir EUA Fact Sheet for Healthcare Providers. Updated 2020 Jul 28.
- 18) European Medicines Agency. Veklury: EPAR – Public assessment report. 2020 Jul 6. EMA/357513/2020.
- 19) European Medicines Agency. CHMP summary of positive opinion for Veklury. 2020 Jun 25. DMA/CHMP/311506/2020.
- 20) European Medicines Agency. EMA starts rolling review of remdesivir for COVID-19 ; Press release 2020 Apr 30 [cited 2020 Aug 25]. Available from : <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-rolling-review-remdesivir-covid-19>
- 21) 藤田医科大学病院. SARS-CoV2感染無症状・軽症患者におけるウイルス量低減効果の検討を目的としたファビピラビルの多施設非盲検ランダム化臨床試験 [cited 2020 Aug 25]. Available from : <https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs041190120>
- 22) 国立国際医療研究センター. COVID-19患者登録による観察研究（レジストリ）を開始しました；2020年3月17日 [cited 2020 Aug 25]. Available from : <https://www.ncgm.go.jp/covid19/20200317112410.html>
- 23) 厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部. 新型コロナウイルス感染症に対する厚生労働科学研究班への協力依頼について. 令和2年3月23日 事務連絡.
- 24) 厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部. 新型コロナウイルス感染症に対するファビピラビルに係る観察研究の概要及び同研究に使用するための医薬品の提供に関する周知依頼について（その2）. 令和2年5月4日 事務連絡.
- 25) 厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部. 新型コロナウイルス感染症に対する厚生労働科

- 学研究班への協力依頼について (その2). 令和2年4月2日 事務連絡.
- 26) 藤田医科大学ファビピラビル観察研究事務局. ファビピラビル観察研究中間報告 (2020年5月15日現在); 2020年5月26日公開 [cited 2020 Aug 25]. Available from : [http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19\\_favip\\_0526.pdf](http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_favip_0526.pdf)
- 27) 藤田医科大学. ファビピラビル (アピガン) 特定臨床研究の最終報告について; 2020年7月10日プレスリリース [cited 2020 Aug 25]. Available from : <https://www.fujita-hu.ac.jp/news/j93sdv0000006eya.html>
- 28) 厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部. 新型コロナウイルス感染症に対するファビピラビルに係る観察研究の概要及び同研究に使用するための医薬品の提供に関する周知依頼について. 令和2年4月27日 事務連絡.
- 29) 富士フイルム富山化学株式会社. 非重篤な肺炎を有するCOVID-19患者を対象としたファビピラビルの有効性及び安全性の検討—アダプティブ, 単盲検, ランダム化, 多施設共同比較試験—. JapicCTI-205238.
- 30) ギリアド・サイエンシズ株式会社. ベクルリー点滴静注液100 mg /ベクルリー点滴静注用100 mg 添付文書第1版. 2020年5月.
- 31) 衆議院厚生労働委員会. 臨床研究法案に対する附帯決議. 平成29年3月17日.
- 32) 参議院厚生労働委員会. 臨床研究法案に対する附帯決議. 平成29年4月6日.
- 33) U.S. Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Revokes Emergency Use Authorization for Chloroquine and Hydroxychloroquine ; FDA NEWS RELEASE 2020 Jun 15 [cited 2020 Aug 25]. Available from : <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-chloroquine-and>
- 34) U.S. Food and Drug Administration. Benefit-Risk Assessment in Drug Regulatory Decision-Making. Draft PDUFA VI Implementation Plan (FY 2018-2022). 2018 Mar 30.
- 35) ICH Harmonised Tripartite Guideline. Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER) E2C (R2); 2012 [cited 2020 Aug 25]. Available from : [https://database.ich.org/sites/default/files/E2C\\_R2\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E2C_R2_Guideline.pdf)
- 36) ICH Harmonised Tripartite Guideline. Pharmacovigilance Planning E2E ; 2004 [cited 2020 Aug 25]. Available from : [https://database.ich.org/sites/default/files/E2E\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E2E_Guideline.pdf)
- 37) Organisation for Economic Co-operation and Development. OECD recommendation on the governance of clinical trials. 2012 Dec 10.

(投稿日: 2020年 8月25日)

(受理日: 2020年10月 5日)

(公表日: 2020年10月26日)

\* \* \*