

原 著

変革を迎えた臨床研究のこれからを考える
新型コロナウイルス感染状況下の
日本の薬事承認のあり方
— 法改正による緊急承認制度への期待と今後の課題 —*

大島 裕之 青柳 充顕 田島 雅也 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 regulatory approval system in Japan and
'Emergency Approval System' enforced by the amendment
of the Pharmaceutical and Medical Device Act
in 2022 due to the COVID-19 pandemic —

Hiroyuki Ohshima Mitsuaki Aoyagi Masaya Tajima 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

* 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。

Abstract

In 2021 due to the delayed access to COVID-19 vaccinations for several months in Japan in comparison with the emergency authorization in the USA and the EU, the Japanese government took action to revise the Pharmaceutical and Medical Device Act (PMD Act) to add an 'Emergency Approval System' to the existing regulatory approval system. Based on the governmental report summarized in December 2021, the revised PMD Act was published on May 20, 2022 and it started to be enforced at the same time. Under the Emergency Approval System, a vaccine authorized abroad without Japanese clinical data may be approved in Japan if a similar efficacy to global clinical data could be estimated for Japanese patients. The task force team of the Clinical Evaluation Expert Committee of Japanese Pharmaceutical and Manufacturers Association (JPMA) has investigated the issues of separate legislation related to clinical trials. In Japan, the PMD Act covers clinical trials for Japanese New Drug Application (JNDA) and the Clinical Trial Act implemented in April 2018 covers clinical trials with purposes other than JNDA. The task force team has summarized the regulatory issues during the COVID-19 pandemic regarding the precedent of the special approval for remdesivir in 2020 in contrast with the precedent of favipiravir not being eligible for the special approval due to domestic development in Japan only. It is important to consider whether the Emergency Approval System can contribute to the purpose of providing new therapeutic drugs and vaccines to the Japanese public without delays in authorization in the USA and the EU. In addition, since the emergency approval is an accelerated review based on limited clinical data, the task force team proposes to sort out issues from the perspective of the importance of a continuous regulatory process after approval and consider future efforts.

Key words

Pharmaceutical and Medical Device Act (PMD Act), COVID-19, regulatory approval system in Japan, Emergency Approval System

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation). 2022 ; 50 (2) : W1-W15. [Epub ahead of the issue publication]

1. はじめに

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) のパンデミックの経験を踏まえて、感染症有事に実効性のある対策を速やかに実施するための法的措置をとるという基本方針が2021年6月18日に閣議決定された¹⁾。これを受けて厚生労働省は厚生科学審議会医薬品医療機器制度部会を2021年11月に立ち上げ、緊急時の薬事承認制度 (緊急承認制度) が検討された²⁾。2022年5月20日に緊急承認制度が盛り込まれた「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」³⁾ (以下、医薬品医療機器等法) の改正法が公布され、即日施行された。

2020年4月の緊急事態宣言以降、医薬品医療機器等法第14条の3に基づく特例承認によりCOVID-19の治療薬やワクチンを通常の承認よりも早い規制判断に基づいて導入してきた^{4, 5)}。しかしながら、感染症有事に最も効果があると考えられたワクチンの導入については、2020年9月に独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、PMDA) より発出された「新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) ワクチンの評価に関する考え方」⁶⁾に基づき、特例承認であっても日本人の有効性及び安全性を確認するための治験成績が必要とされ、日本の承認は欧米の許認可より2～5か月遅かった。東京オリンピックは2020年7月の開催予定を1年延期したが⁷⁾、2021年7月は日本で第5波の感染拡大の最中であり、余儀なく無観客での開催となった。欧州では2021年6月時点でワクチン接種の効果により、スポーツ観戦の入場者数を段階的に増やし、数万人規模の観客を動員する国際大会も開催されていた⁸⁾。日本では国民へのワクチン接種は2021年2月から医療従事者と高齢者等を対象に開始されたが^{9, 10)}、同時期はワクチン接種推進の道半ばであり、このような海外との違いは日本のワクチン接種の遅れが影響していたことは否めないだろう。緊急承認制度では海外の臨床データで効果が確認されたワクチン

について日本人にも同様の効果が推定される場合は、日本人の臨床データがなくても承認を可能とする場合もあるという考え方が示されている。今後の変異株による感染拡大のリスク、あるいは新規の未知なるパンデミックに対しては、2021年のような事態を繰り返さないことが期待される。

日本製薬工業協会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、臨床試験データに基づいて得られるエビデンスの薬事申請への効果的な活用という観点から、2018年4月に施行された臨床研究法をはじめとして、COVID-19に対するワクチン・治療薬に適用された特例承認制度など、日本の法規制の課題について、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。今回の医薬品医療機器等法の改正で導入される緊急承認制度は、欧米の許認可に遅れを取ることなく速やかに日本国民へ新規の治療薬やワクチンを届けるという目的に対してどのように貢献できるのか、また、緊急承認は限られた申請データに対する迅速な審査であるため、承認後の継続的な規制判断の重要性という観点からも課題を整理し、今後の取り組みを検討したい。

本稿は厚生科学審議会医薬品医療機器制度部会がまとめた「緊急時の薬事承認の在り方等に関するとりまとめ」(2021年12月27日)²⁾ (以下、制度部会2021報告書) に示された緊急承認制度の概要及び法改正とともに発出された「緊急承認制度における承認審査の考え方について」(2022年5月20日 薬生薬審発0520第1号)¹¹⁾ (以下、緊急承認の審査の考え方通知) に基づいて検討したものである。

2. 緊急承認制度の概略

2.1 現状の課題と基本的考え方

制度部会2021報告書では、既存の特例承認等を活用することにより、一定程度の薬事承認の早期化が可能となっているものの、国内企業が世界に先駆けて開発し、国内での承認申請が行われた

場合には特例承認制度を適用することが出来ないこと、また、通常の承認制度と同様に、有効性・安全性を「確認」していることから、海外で流通している品目であっても、日本人での有効性・安全性を確認するための臨床データが十分得られていない場合には、その確認のため国内治験を追加で実施しなければならないなどの課題があると指摘している。

緊急承認制度の基本的な考え方は、安全性は通

常の薬事承認と同等の水準で確認することを前提とした上で、有効性については探索的な臨床試験成績等から推定される有効性と比較して、安全性が許容可能であり医薬品医療機器等としての使用価値が認められる場合には、承認を可能とすることである。

2.2 緊急承認制度の概略

緊急承認制度の概略を Table 1 に示す。

Table 1 Summary of Emergency Approval System

	関連法令等*より抜粋
緊急承認制度(改正法)の趣旨	<ul style="list-style-type: none"> ●国民の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれがある疾病のまん延等の事態における健康被害の拡大を防止するため、緊急時に新たな医薬品、医療機器及び再生医療等製品(以下「医薬品等」という。)を速やかに薬事承認する仕組みを整備する。
緊急性に係る要件	<ul style="list-style-type: none"> ●国民の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれがある疾病のまん延その他の健康被害の拡大を防止するために緊急に使用されることが必要な医薬品等であり、他に代替手段が存在しないこと(特例承認と同様)。 ●緊急時として最も想定されるのは感染症のアウトブレイク。
代替性に係る要件	<ul style="list-style-type: none"> ●承認されている医薬品等がないこと。 ●承認されている医薬品等がある場合であっても； <ul style="list-style-type: none"> －複数の治療選択肢が臨床的に必要とされていること。 －当該医薬品等が安定供給の観点から十分ではないこと。 －当該医薬品等と比較して、極めて高い有用性又は安全性が見込まれること。
運用の基準	<ul style="list-style-type: none"> ●従前と同水準で安全性があると判断できる一定の情報が収集されたもの(「安全性の確認」)。 ●探索的な臨床試験成績等は入手できるが、有効性を十分なエビデンスをもって確認するための検証的臨床試験を完了させる時間的余裕がない場合でも、有効性があるとする可能性が合理的であるだけの情報が収集された状態のもの(「有効性の推定」)。 ●「有効性の推定」と「安全性の確認」については、緊急時におけるリスクとベネフィットを比較考量する。
「有効性の推定」の考え方	<ul style="list-style-type: none"> ●モダリティ、対象疾患など、個々の医薬品の性質に応じて判断。 [感染症治療薬] ●探索的な臨床試験(後期第Ⅱ相試験程度)において、臨床的意義の認められた評価指標により、一定の有効性が示されている場合が想定される。 [ワクチン] ●日本で検証的な臨床試験が実施されていない場合は、海外での検証的臨床試験に加えて、日本国内で日本人を対象とする臨床試験成績が必要。顕著な成績が得られている場合には、日本国内での臨床試験成績は必要でない場合もある。 ●代替指標の臨床的意義が明らかでない場合には、発症予防効果を評価指標とした検証的な臨床試験の実施が原則。
承認の期限・条件	<ul style="list-style-type: none"> ●承認後2年を超えない範囲内の期限までに、有効性等の確認を求めることとした上で、有効性等が確認できない場合等、医薬品等の承認を維持することが適切でないことが判明した場合は、速やかに承認を取り消すことを可能とする。 ●本制度が主として想定している大規模な感染症における緊急時は、概ね2年間程度で収束していることも参考に、承認の期限は短期間とする。承認後、直ちに検証的な試験成績等を収集できない場合など、必要に応じて、承認の期限の延長を(1年を超えない範囲内において)可能とする。

Table 1 Summary of Emergency Approval System (cont'd)

	関連法令等*より抜粋
市販後の安全対策	<ul style="list-style-type: none"> ●緊急承認された医薬品医療機器等の特性に応じたリスク管理計画等において、承認前に十分ではなかった情報収集を可能とするよう安全性監視計画等を設定し、リスク最小化計画を設定する。 ●高頻度な審議会の開催等により、専門家の評価も踏まえつつ、より十分な安全対策を実施する。 ●これまでの個別事例の因果関係評価に基づいた安全対策に加え、より効率的な有効性・安全性を評価するため、リアルワールドデータの活用や集積する事例を統計的に解析した上での安全対策の実施にも重点を置く。
健康被害の救済	<ul style="list-style-type: none"> ●緊急承認制度により承認された医薬品についても、安全性については「確認」が行われているため、新たな救済制度を設けるのではなく、現行の救済制度（予防接種健康被害救済制度、医薬品副作用被害救済制度）の対象とする。
迅速化のための特例措置	<ul style="list-style-type: none"> ●迅速な承認を可能とするため、現行の特例承認と同様、製造販売業許可や製造業許可を有すること、GMP適合性調査、QMS適合性調査、GCP調査の実施等を承認の要件とはせず、また、国家検定や容器包装、注意事項等情報の特例を設ける。
その他	<ul style="list-style-type: none"> ●緊急時に短時間で大量生産する可能性も想定し、生産体制を整備する（流通面の取組）。

*「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4年5月20日 令和4年法律第47号）

「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等の公布について」（令和4年5月20日 薬生発0520第2号 厚生労働省医薬・生活衛生局長通知）

「緊急承認制度における承認審査の考え方について」（令和4年5月20日 薬生薬審発0520第1号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）

「緊急時の薬事承認の在り方等に関するとりまとめ」（令和3年12月27日 厚生科学審議会医薬品医療機器制度部会）

3. 医薬品医療機器等法改正後の日本の緊急時の薬事規制

2022年の医薬品医療機器等法改正前は、緊急時の薬事承認として第14条の3の特例承認を活用してきた。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た制度である。特例承認は欧米での許認可を前提として第14条の製造販売承認を与えることとしている。つまり、第14条の3の特例承認は第14条に基づく通常の製造販売承認と法的に同等となっている。このため、特例承認の医薬品等には承認医薬品として販売名、再審査期間が付与される。米国の緊急時のEUA (Emergency Use Authorization) は通常の薬事承認ではないため、販売名は付与されず、一目で通常承認の医薬品等ではないことが明白である。

2022年の医薬品医療機器等法の改正により導入

された第14条の2の2の緊急承認制度は、PMDAの審査によって有効性が推定され、安全性が確認されれば、原則として2年の期限付きの承認を可能とする制度である。緊急承認も特例承認と同様に第14条に基づく製造販売承認と位置付けられている。緊急承認後は高頻度な審議会において製造販売後の情報について評価を行うことが制度部会2021報告書で示されているが、基本的な薬事規制は通常承認の製造販売後の安全管理であり、特例承認後の対応と同様と考えられる。

3.1 緊急承認制度で何が変わるか

緊急承認制度の最大の効果は、海外規制当局の許認可に依存せず、日本発の新規治療薬の国内承認が可能となることである。2020年からのCOVID-19のパンデミックに対して欧米の許認可に依存する特例承認だけであった状況から、日本独自の規制判断で緊急承認が可能になることで、国内だけではなく海外への新規治療薬の提供も可

能になる。

COVID-19の治療薬としてレムデシビル（販売名：ベクルリー[®]）は2020年5月の米国のEUA¹²に基づいて日本でもほぼ同時に特例承認された⁴。これに対してファビピラビル（販売名：アビガン[®]）は日本オリジンで海外での許認可がなかったために特例承認を適用できず、日本で臨床開発が進められた。ファビピラビルの企業治験とアカデミアによる公的研究について、関連する規制対応と併せて経緯をTable 2に示す。

富士フィルム富山化学株式会社（以下、富士フィルム）はファビピラビルの治験を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（JapicCTI-205238）として開始し、2020年6月までの予定実施期間であったが、2020年5月以降の国内の感染者数の減少を受け、症例登録を2020年8月中旬まで延長した。医薬品医療機器等法を管轄する厚生労働省（以下、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2020年5月12日付で審査管理課長通知¹³を発出し、ファビピラビルの早期の薬事承認が可能となる規制運用を打ち出した。一方で、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」¹⁴を発出し、全国の医療機関に対して、国立研究開発法人国立国際医療研究センターが2020年3月より実施しているレジストリ研究及び藤田医科大学が実施している特定臨床研究（jRCTs041190120）への参加を要請した。なお、藤田医科大学はファビピラビルなどの抗ウイルス薬が投与されたCOVID-19患者の臨床情報を収集するための観察研究も2020年3月より実施している。

いずれの公的研究も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あり、多くの感染患者が登録された結果、新規の薬事承認を目指す国内治験への被験者登録は

遅れるという皮肉な結果となった。その後、ファビピラビルは2020年10月に承認申請された¹⁵が、MHLWの薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会は2020年12月に試験デザインが単盲検比較であり承認可否を判断する臨床データには適さないことから承認を持ち越して継続審議扱いとした¹⁶。これを受けて富士フィルムはプラセボ対照の二重盲検比較試験のデザインで国内第Ⅲ相試験（jRCT2041210004）を2021年4月から実施したが、重症化抑制効果の試験目的に対して重症化率の低いオミクロン株が2022年から国内流行したため、試験を継続しても検証が困難になるとの結論に至り、被験者組み入れを終了することをプレスリリースした¹⁷。臨床試験の結果をみることなく、試験の実施可能性が失われたことで開発が断念されたことになる。

このような緊急時に対する日本の法制度が十分ではなかった状況が2022年の緊急承認制度の導入で変わる意義は大きい。

一方で、制度部会2021報告書では、薬事行政の将来的な課題として以下の2点を列挙している。

- 諸外国の取り組みを参照して科学的な技術の進展や疾病の性質を踏まえて平時の薬事承認のより一層の迅速化に向けた制度的検討を行う必要がある。
- 医薬品等の開発から申請、承認に至るプロセスに対して、市販後に収集するデータを含めてシームレスに対応できるように行政と開発企業による有効性と安全性に関する十分な協議が必要である。

これらは平時の薬事行政に対する課題として、より一層の薬事承認の迅速化と開発から申請、承認、さらに承認後に得られるデータに対するシームレスな薬事規制の必要性を指摘している。これまでに臨床評価部会検討チームは、承認後に医療現場で使用される新医薬品等の有効性及び安全性情報や、医薬品等のライフサイクルとして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の重要性を提言している¹⁸。緊急承認や特例承認は極めて限定的なデータに基づいて承認判断

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 2020 to March 2022 in Japan

月/日	規制対応	概略
2020/3/12 ^{*1}		藤田医科大学がファビピラビルなどの抗ウイルス薬が投与されたCOVID-19患者の臨床情報を収集するための観察研究を開始
3/17 ^{*2}		国立国際医療研究センター（NCGM）がCOVID-19の患者登録による観察研究（レジストリ）を開始
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が実施する観察研究及び藤田医科大学が実施する特定臨床研究（jRCTs041190120）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		富士フィルムが治験を開始：目標症例数96例 標準治療vs標準治療＋ファビピラビルの単盲検無作為化比較試験（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）	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藤田医科大学及びNCGMが実施するそれぞれの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が可能なことを紹介
5/12	COVID-19の医薬品等の承認審査上の取扱いについて_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公表 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
7/10		藤田医科大学が特定臨床研究（jRCTs041190120）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
9/23		富士フィルムの治験（単盲検無作為化比較試験（JapicCTI-205238））にて主要評価項目を達成
10/16		富士フィルムが治験（JapicCTI-205238）の結果に基づくファビピラビルの製造販売承認事項一部変更を申請
12/21	薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会において継続審議と判断された	
2021/4/20		富士フィルムがプラセボ対照二重盲検比較の国内第Ⅲ相試験（jRCT2041210004）を開始
2022/3/11		富士フィルムは国内第Ⅲ相試験（jRCT2041210004）の被験者組み入れ終了をプレスリリース

^{*1} 藤田医科大学のホームページより、^{*2} NCGMのホームページより

を下すため、緊急時の承認後の規制当局による継続した審査は平時以上に重要になってくる。この観点から、緊急時の承認後の規制運用を検討する必要があると考えた。法改正による薬事承認に係る規制の変革をさらに発展させて、新薬創出国の1つとして日本のプレゼンスを高めるために、今後の課題として、次の2点を取り上げる。

- 2022年の法改正は緊急時の新規治療薬導入の遅れを解消するか
- 緊急時の承認後の規制は適切に機能しているか

3.1.1 2022年の法改正は緊急時の新規治療薬導入の遅れを解消するか

法改正により導入される緊急承認制度は特例承認と併存する規制となる。「特例承認制度は国内企業が世界に先駆けて開発し、国内での承認申請が行われた場合には適用できない」ために緊急承認制度を創設した背景を考えると、緊急承認制度は国内先行開発の新薬や海外先行開発（日本人データなし）のワクチン等を念頭に置いていることになる。実際に緊急承認の審査の考え方通知では、最も想定されるのは感染症のアウトブレイク発生時とし、感染症に用いる治療薬及びワクチンそれぞれについて、有効性の推定に必要な臨床試験成績について言及されている（Table 1）。一方で、新薬等の開発経緯には様々な状況があるので、緊急承認制度がどのように適用されるかを以下に検討した。

1) 国内先行開発の場合

緊急承認制度の想定と一致し、緊急承認制度は法改正前の遅れを解消する。一方で緊急承認の審査の考え方通知では、有効性の推定に関して、治療薬は後期第Ⅱ相試験が該当、ワクチンについては検証的な臨床試験の実施が原則とされていることから、緊急時には国主導で治験を実施する等、国内の治験環境についても更なる拡充が必要である。

2) 海外先行開発の場合

COVID-19の特例承認では治療薬に対する日本人データは求められなかったが、ワクチンについては、2020年9月にPMDAより発出された「新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチンの評価に関する考え方」³⁾に基づき、日本人データが求められた。緊急承認制度では、「ワクチンの有効性を推定するに際しては、海外において実施された検証的な大規模臨床試験で顕著な成績が得られている場合には、日本国内における日本人対象の臨床試験成績は必要ではない場合がある」ことが示された。ここで示される「顕著な成績が得られている場合」については、欧米の規制当局の許認可状況も考慮されて国内の緊急承認申請時の日本人データの要否が判断されると考えられる。海外臨床データのみで承認可能となれば緊急承認制度は法改正前の遅れを解消する。海外臨床データに基づく欧米規制当局の許認可前の場合については緊急承認制度の今後の運用を注視したい。また、緊急時のグローバル開発に遅れて日本から参加し、有効性の推定を満たす国内の臨床データを得るような場合は、海外臨床データで欧米の緊急許認可がなされ、結果的に特例承認になることも想定される。

海外先行の場合は、緊急承認制度が必ずしも特例承認のみが緊急対応の手段であったときの遅れを解消するとは限らないケースがあると考えられる。緊急時の新規治療を速やかに導入するためには、日本での臨床試験を如何に早く開始するかが鍵となる。

また、緊急承認制度と特例承認制度の棲み分けについては、現状明確になっておらず、感染症有事において迅速に対処するためにこれらの制度の運用を整理しておく必要があると考える。

3.1.2 緊急時の承認後の規制は適切に機能しているか

新薬等の承認時のデータは平時の承認においても限定的であり、承認後に得られる使用実態からの情報や新たに得られる臨床試験の成績に基づいて医薬品等のライフサイクルに応じたベネフィット・リスクバランスの評価が重要である。緊急時では承認時のデータは更に限定的であり、緊急承認制度では期限付きの承認とすることで特例承認よりも承認後の規制判断を明確に規定していると考えられる。

一方で、緊急承認も特例承認と同様に、薬事承認としては平時の承認と法的に同等の第14条に基づく製造販売承認となっている。緊急承認後の薬事規制は平時の承認後に規定されている製造販売後の安全管理を基本としており、これに付加的に承認条件で求めた追加資料の審査や承認期限経過後の審査を規定している。緊急時の限定的なデータに基づく承認こそ、承認後の情報を最大限に活用してより適切な使用方法をタイムリーな規制判断として国民へ提供することが求められる。承認後の規制課題は制度部会2021報告書の薬事行政の将来的な課題にも指摘されているように、緊急時だけではなく、平時の日本の薬事承認のあり方としても改善する必要がある。

4. 日本の承認後の審査に関する規制の在り方

4.1 緊急時の承認後の規制の課題

緊急承認後の規制運用の実例はまだないが、緊急時の承認の製造販売後の規制状況はこれまでの特例承認の事例から課題を整理することは可能である。承認後の規制判断を医療現場へ提供する文書として添付文書の改訂がどのように進められたかに着目する。

特例承認の事例として治療薬のレムデシビルとワクチンのモデルナワクチン（販売名：スパイクバックス[®]）について取り上げる。

4.1.1 レムデシビル

米国FDAのEUA（2020年5月¹²⁾に基づいて日本でもほぼ同時に特例承認された⁴⁾。米国ではEUA後の継続したFDAによる審査により2020年8月のEUA amendmentにより対象患者が重症患者以外へ拡大された¹⁹⁾。これに対して日本での重症患者以外へ適応を拡大する添付文書改訂はFDAのEUA amendmentから4か月後の2020年12月であった²⁰⁾。EUAに基づいて日本は特例承認という規制判断を行ったにもかかわらず、特例承認後の適応拡大に対する添付文書改訂はEUA amendmentと同時期ではなかった（Table 3）。

Table 3 Comparison of label update for remdesivir between EUA Fact Sheet in the US and Japanese Package Insert

時期	米国EUAのFact Sheet	日本の添付文書	備考
2020/5	5/1に米国EUAを取得 Indication: treatment of patients hospitalized with suspected or laboratory confirmed SARS-CoV-2 infection and severe disease	5/7特例承認 効能又は効果：SARS-CoV-2による感染症 効能又は効果に関連する注意：重症患者を対象に投与を行うこと	日本の添付文書：「効能又は効果に関連する注意」は承認事項ではない
2020/8	8/28 EUA amendment 重症患者以外に適応拡大		
2020/12		12/25添付文書の改訂 効能又は効果に関連する注意：「重症患者を対象に投与を行うこと」の記載を削除	米国のEUAによる適応拡大から4か月後

これは、日本の添付文書での対象患者は「効能又は効果に関連する注意」で特定しており、当該事項は規制上の承認事項とはなっていないことに関係する。対象患者の拡大はPMDAの承認事項としての審査ではなく、添付文書改訂相談の薬事プロセスが適用された。レムデシビルの対象患者拡大に関する添付文書改訂相談の結果（2020年12月25日付）はPMDAのホームページに改訂内容が公開されており²¹⁾、効能又は効果に関連する注意から重症患者に限定する記載が削除された。

なお、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き・第1版（2020年5月18日）では、重症患者以外の「中等症 I 呼吸不全なし」の患者に対して日本国内で入手できる適応薬としてレムデシビルの投与が考慮されるとの記載があり、実診療と添付文書が乖離している期間が生じていた。

4.1.2 モデルナワクチン

米国FDAのEUA（2020年12月）²²⁾に基づいて日本では2021年5月21日付で特例承認された²³⁾。特例承認時の対象患者の年齢はEUAと同じく18歳以上であった。その後、EUAの対象年齢は変更されていないにもかかわらず、日本の添付文書では対象年齢を2021年7月26日付で12歳以上へ拡大する改訂を行っている²⁴⁾（Table 4）。

日本の添付文書での対象年齢は「用法及び用量に関連する注意」で特定しており、当該事項は承認事項とはなっていない。このため、対象年齢の拡大については、レムデシビルと同様に、PMDAの承認事項としての審査ではなく、添付文書改訂相談の薬事プロセスが適用された。モデルナワクチンの対象年齢拡大に関する添付文書改訂相談の結果は2021年7月13日付でPMDAのホームページに改訂結果が公開された²⁵⁾。2021年7月19日

Table 4 Comparison of label update for Moderna COVID-19 Vaccine between EUA Fact Sheet in the US and Japanese Package Insert

時期	米国EUAのFact Sheet	日本の添付文書	備考
2020/12	12/18に米国EUAを取得 Indication: EUA for active immunization to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in individuals 18 years of age and older		
2021/5		5/21特例承認 6. 用法及び用量 1回0.5 mLを2回、通常、4週間の間隔をおいて、筋肉内に接種する。 7. 用法及び用量に関連する注意 7.1 接種対象者 本剤の接種は18歳以上の者に行う。	米国EUAの臨床データ約30,000例+日本人データ約200例
2021/7		7/26添付文書改訂通知 7. 用法及び用量に関連する注意 7.1 接種対象者 本剤の接種は12歳以上の者に行う。	
2022/6	6/17 EUA Reissued FDA authorizes Moderna COVID-19 Vaccines in individuals 6 months through 17 years of age		

に開催された薬事・食品衛生審議会の医薬品第二部会でモデルナワクチンの対象年齢拡大に関する添付文書改訂が報告され²⁶⁾、2021年7月26日付で添付文書改訂通知がMHLWより発出された。なお、2021年7月19日の医薬品第二部会議事録では「特例承認の根拠となったモデルナワクチンのEUAでは対象年齢は18歳以上のままであるが、近く12歳以上へ拡大する検討がなされている」との記載がある。承認事項となっていない「用法及び用量に関連する注意」の改訂について、医薬品第二部会の審議事項ではなく報告のみで了承され、モデルナワクチンの適用年齢引き下げについて2021年5月21日の特例承認時の審査より簡易な薬事プロセスで判断されている。

なお、モデルナワクチンの米国での対象年齢は、2022年6月17日付のEUA改訂で6か月以上17歳以下に拡大された²⁷⁾。

特例承認は海外での許認可を前提としており、特例承認時はEUAと調和した承認内容となっている。ところが、承認後は初回承認時のEUAとの調和は考慮されず、EUAでは認められていない年齢層へ適用を拡大する規制判断は一貫性が無いと考える。

なお、2022年5月時点において、上記以外の事例として、EUAに基づき特例承認されたCOVID-19に対する中和抗体薬であるソトロピマブ及びカシリピマブ/イムデビマブについては、米国ではオミクロン株に対する有効性が低いと判断され、EUAが取り消されているが、国内においては添付文書でオミクロン株に対する有効性が減弱する旨の注意喚起はされているものの、承認取り消し等の措置は行われていない。

有事の医療行政の判断として、早期導入のために特例承認を活用し、承認後は日本独自の規制対応で海外の対応とは異なる形で添付文書を改訂することは、国民、医療現場へ根拠に基づいた適切な規制判断を示す観点から、課題があると考えられる。

4.2 日本の承認後の審査のあり方

日本における承認後の規制課題の背景には、添付文書の承認事項の範囲が日本と欧米で異なることにあると考えられる。日本の添付文書（「医療用医薬品の電子化された添付文書の記載要領について」2021年6月11日 薬生発0611第1号）の記載項目1～26のうち（Fig 1）、承認事項は「4. 効能又は効果」と「6. 用法及び用量」のみであり、それ以外の警告、効能又は効果に関連する注意、用法及び用量に関連する注意、重要な基本的注意、副作用等は承認事項ではない。一方、欧米ではこれらの情報は全て承認事項であり、添付文書の使用上の注意以外の記載項目で、いわゆるデータシートに該当する薬物動態試験、臨床試験、非臨床試験などの情報も承認事項である。

欧米では承認後に製薬企業が実施する大規模な国際共同試験（MRCT）の結果を欧州の添付文書（SmPC）へ反映する場合はType II variation、米国の添付文書（USPI）へ反映する場合はSupplemental NDAといった日本での一部変更承認申請に該当する規制プロセスを通じて当局審査を受ける。日本では臨床成績の項を承認後に実施する臨床試験成績に基づいて改訂する場合、承認時の医薬品リスク管理計画（RMP）に含まれる臨床試験か、あるいは審査の過程で承認後に実施が必要とされた臨床試験に該当すれば、添付文書改訂を可能にする規制運用がある²⁸⁾。それ以外に実施された臨床試験については添付文書に反映されず、欧米の添付文書にある臨床情報が医療現場に伝わらないという事実がある²⁹⁾。このため、グローバル展開する新薬について承認後のライフサイクルとして実施される国際的なMRCTに日本が参加しようとしても上記の規制運用から日本のRMPには含められず、日本のみが参加できない状況がある。

このような現状は、承認後のベネフィット・リスクバランスに対する規制当局の考え方に違いがあることになり、平時の医薬品のライフサイクルとしても添付文書の承認対象範囲を見直す必要があるだろう。

Fig. 1 Composition of Japanese Package Insert

xx年x月改訂(第x版)		日本標準商品分類番号	
薬効分類名 一般的名称、基準名又は日本薬局方で定められた名称			
規制区分	販売名		
貯法	Name of Product		
有効期間	承認番号		
	販売開始		

<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="padding: 2px;">1. 警告</td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)</td></tr> </table> <p style="margin-top: 5px;">3. 組成・性状</p> <p>4. 効能又は効果</p> <p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>6. 用法及び用量</p> <p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>8. 重要な基本的注意</p> <p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p style="margin-left: 20px;">9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p style="margin-left: 20px;">9.2 腎機能障害患者</p> <p style="margin-left: 20px;">9.3 肝機能障害患者</p> <p style="margin-left: 20px;">9.4 生殖能を有する者</p> <p style="margin-left: 20px;">9.5 妊婦</p> <p style="margin-left: 20px;">9.6 授乳婦</p> <p style="margin-left: 20px;">9.7 小児等</p> <p style="margin-left: 20px;">9.8 高齢者</p> <p>10. 相互作用</p> <p style="margin-left: 20px;">10.1 併用禁忌 (併用しないこと)</p> <p style="margin-left: 20px;">10.2 併用注意 (併用に注意すること)</p>	1. 警告	2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)	<p>11. 副作用</p> <p style="margin-left: 20px;">11.1 重大な副作用</p> <p style="margin-left: 20px;">11.2 その他の副作用</p> <p>12. 臨床検査結果に及ぼす影響</p> <p>13. 過量投与</p> <p>14. 適用上の注意</p> <p>15. その他の注意</p> <p style="margin-left: 20px;">15.1 臨床使用に基づく情報</p> <p style="margin-left: 20px;">15.2 非臨床試験に基づく情報</p> <p>16. 薬物動態</p> <p>17. 臨床成績</p> <p>18. 薬効薬理</p> <p>19. 有効成分に関する理化学的知見</p> <p>20. 取扱い上の注意</p> <p>21. 承認条件</p> <p>22. 包装</p> <p>23. 主要文献</p> <p>24. 文献請求先及び問い合わせ先</p> <p>25. 保険給付上の注意</p> <p>26. 製造販売業者等</p>
1. 警告			
2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)			

制度部会2021報告書では「(緊急)承認後に得られる該当医薬品等の知見の集積, 感染状況の変化を踏まえて, 有効性・安全性のバランスを継続的に確認」すること, 及び「薬事行政の将来的な課題」として「医薬品等の開発から申請, 承認に至るプロセスに対して, 市販後に収集するデータを含めてシームレスに対応できるように行政と開発企業による有効性と安全性に関する十分な協議」の必要性も指摘している。これは, 医薬品の開発から承認審査, 承認後に至るライフサイクルを通して継続した規制当局の審査が必要であると捉えるべきであろう。

5. まとめ

COVID-19のパンデミックに対して新型コロナウイルスのワクチンの国内承認が遅れたことを踏まえて, 医薬品医療機器等法が改正され, 緊急承認制度が導入されることになった。緊急承認の安全性については通常承認と同水準に「確認」することを前提としているが, 通常承認と同水準に安全性を確認することは薬事承認として国が公に認め, 承認後は製造販売後の安全管理を基本とする枠組みを適用することでもある。制度部会2021

報告書の背景で取り上げている「リスクとベネフィットを比較考量した日本の薬事承認制度」はどうあるべきかを根本的に議論する必要があると考える。緊急承認の安全性の確認は科学的に100%確認されることではないという留意点を指摘しているが、これは通常承認の規制当局のベネフィット・リスクバランス評価にも共通である。緊急時であっても通常の薬事承認と法的に同等の製造販売承認を与えることのみが国民に信頼される医療の提供の形なのだろうか。COVID-19の緊急事態を通して、薬事承認のあり方について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で十分な理解形成を図ることが重要である。

開発段階から医薬品の緊急性を考慮したベネフィット・リスクバランスを評価することは重要であるが、一方で承認申請時のデータでベネフィット・リスクバランスを評価するには限界がある。承認時はその時点の規制判断であるに過ぎない。新医薬品等を製造販売するための規制当局の判断として薬事承認を位置付け、承認後は原則として安全性に焦点を当てて承認時の効能又は効果と用法及び用量の維持を再審査で確認する既存の概念は大きく変革する必要があるだろう。医薬品医療機器等法の第1条の6に国民の役割として規定されている医薬品等の「有効性及び安全性に関する知識と理解を深める」ことで、薬事承認をゴールとする画一的な概念から今こそ脱却するときと考える。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して、ライフサイクルマネジメントの一環として薬事承認を位置付けるべきである。このためには添付文書の承認事項としての捉え方を検討し、新薬等のライフサイクルを通してシームレスな規制当局の審査が必要だろう。

緊急承認であっても通常承認であっても薬事承認に臨床データが重要であることに変わりはない。臨床データに対して、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

いという既成の枠組みから脱却して、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新しい臨床試験の規制のあり方と併せた検討が必要であると考え。

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) 経済財政運営と改革の基本方針2021「日本の未来を拓く4つの原動力～グリーン、デジタル、活力ある地方創り、少子化対策～」；令和3年6月18日閣議決定 [cited 2022 Jul 11]. Available from : https://www5.cao.go.jp/keizai-shimon/kaigi/cabinet/2021/2021_basicpolicies_ja.pdf
- 2) 厚生科学審議会 医薬品医療機器制度部会. 緊急時の薬事承認の在り方等に関するとりまとめ；令和3年12月27日 [cited 2022 Jul 11]. Available from : <https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/000873996.pdf>
- 3) 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4年法律第47号）. 令和4年5月20日公布.
- 4) 厚生労働省 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課. 医薬品医療機器等法に基づくレムデシビル製剤の特例承認について；令和2年5月7日 [cited 2022 Jul 11]. Available from : <https://www.mhlw.go.jp/content/000628076.pdf>
- 5) 厚生労働省. 医薬品医療機器等法に基づく新型コロナウイルスワクチンの特例承認について；令和3年2月14日 [cited 2022 Jul 11]. Available from : https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_16734.html
- 6) 独立行政医薬品医療機器総合機構 ワクチン等審査部. 新型コロナウイルス（SARS-Cov-2）ワクチンの評価に関する考え方；令和2年9月2日 [cited 2022 Jul 11]. Available from : <https://www.pmda.go.jp/files/000236327.pdf>
- 7) 東京都オリンピック・パラリンピック調整部. 東京2020大会開催延期について；2020年3月25日 [cited 2022 Jul 11]. Available from : <https://www.>

- 2020games.metro.tokyo.lg.jp/news/2020/0325_3198.html
- 8) NHK. 英 感染再拡大でもサッカー欧州選手権 約6万5000人の観客；2021年7月8日 [cited 2022 Jul 11]. Available from : <https://www3.nhk.or.jp/news/html/20210708/k10013126511000.html>
- 9) 厚生労働省. 医療従事者等への接種について [cited 2022 Jul 11]. Available from : https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_iryoujuujisha.html
- 10) 日刊薬業. 高齢者へのコロナワクチン接種「4月12日から」河野担当相；2021年2月25日 [cited 2022 Jul 11]. Available from : <https://nk.jiho.jp/article/159209>
- 11) 厚生労働省 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長. 緊急承認制度における承認審査の考え方について. 令和4年5月20日 薬生薬審発0520第1号.
- 12) U.S. Food and Drug Administration. Remdesivir EUA Letter of Authorization [cited 2022 Jul 12]. Available from : <https://www.fda.gov/media/137564/download>
- 13) 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.
- 14) 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所への協力依頼について. 令和2年3月23日 事務連絡.
- 15) 富士フィルム. 抗インフルエンザウイルス薬「アピガン[®]錠」の製造販売承認事項一部変更承認申請；2020年10月16日 [cited 2022 Jul 11]. Available from : <https://www.fujifilm.com/jp/ja/news/list/5561>
- 16) 厚生労働省. 薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会におけるアピガン錠200mgの審議の概要について [cited 2022 Jul 11]. Available from : <https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/000719118.pdf>
- 17) 富士フィルム. 抗インフルエンザウイルス薬「アピガン[®]錠」新型コロナウイルス感染症患者を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験の被験者の組入れ終了について；2022年3月11日 [cited 2022 Jul 11]. Available from : <https://www.fujifilm.com/jp/ja/news/list/7721>
- 18) 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. 変革を迎えた臨床研究のこれからを考えるー臨床エビデンスの活用と規制のあり方ー COVID-19の経験からー. 臨床評価. 2020 ; 48 (3) : 535-49.
- 19) U.S. Food and Drug Administration. COVID-19 Update: FDA Broadens Emergency Use Authorization for Veklury (remdesivir) to Include All Hospitalized Patients for Treatment of COVID-19 [cited 2022 Jul 11]. Available from : <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/covid-19-update-fda-broadens-emergency-use-authorization-veklury-remdesivir-include-all-hospitalized>
- 20) 日刊薬業. 「ベクルリー」, 中等症のコロナ患者にも投与可に PMDA, 添付文書を改訂；2021年1月7日 [cited 2022 Jul 11]. Available from : <https://nk.jiho.jp/article/157905>
- 21) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. レムデシビルの「使用上の注意」等の改訂について；令和2年12月25日 [cited 2022 Jul 8]. Available from : <https://www.pmda.go.jp/files/000238360.pdf>
- 22) U.S. Food and Drug Administration. FDA Takes Additional Action in Fight Against COVID-19 By Issuing Emergency Use Authorization for Second COVID-19 Vaccine ; 2020 Dec 18 [cited 2022 Jul 11]. Available from : <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-takes-additional-action-fight-against-covid-19-issuing-emergency-use-authorization-second-covid>
- 23) 厚生労働省. 新型コロナウイルスワクチンの特例承認について；令和3年12月16日 [cited 2022 Jul 11]. Available from : https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_22838.html
- 24) 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. 「新型コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン (SARS-CoV-2) (COVID-19ワクチンモデルナ筋注)の使用に当たっての留意事項について」の補遺について. 令和3年7月26日 薬生薬審発0726第1号, 薬生安発0726第1号.
- 25) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン (SARS-CoV-2) の「使用上の注意」等の改訂について；令和3年7月13日 [cited 2022 Jul 11]. Available from : <https://>

www.pmda.go.jp/files/000241869.pdf

26) 厚生労働省. 薬事・食品衛生審議会 医薬品第二部会議事録；2021年7月19日 [cited 2022 Jul 11]. Available from : https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_20383.html

27) U.S. Food and Drug Administration. Moderna COVID-19 Vaccine EUA Letter of Authorization [cited 2022 Jul 11]. Available from : <https://www.fda.gov/media/144636/download>

28) 厚生労働省 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課, 厚生労働省 医薬・生活衛生局医薬安全対策課. 医薬品リスク管理計画に関する質疑応答集 (Q&A) に

ついて. 平成29年12月5日 事務連絡.

29) 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.

(投稿日：2022年 7月14日)

(受理日：2022年 9月14日)

(公表日：2022年10月 6日)

* * *