FDA 安全及びイノベーション法

日下部　哲也

2011年７月中旬から、米国ワシントンDC郊外のメリーランド州ロックビル市にあるUSPに、厚生労働省MHLWおよび医薬品医療機器総合機構PMDAのリエゾン・オフィサーとして派遣され、これら日本の規制当局と、FDAやUSP等の米国諸機関との連携を図ってきました。

今般、2012 年 7 月に成立したFDA安全およびイノベーション法[1]の概要を整理しましたので、報告します。本法は、現行の処方せん薬ユーザーフィー法（1992 年に第一次法成立）及び医療機器ユーザーフィー法（2002 年に第一次法成立）を改正して、各ユーザーフィープログラムを再承認することを主な目的とするものです[2]。加えて、ジェネリック薬及びバイオシミラーのユーザーフィープログラムを新たに設定し、ジェネリック薬及びバイオシミラーの審査迅速化と安全対策を強化等するとともに、小児希少疾病治療薬の開発促進や、医薬品サプライチェーン及び医薬品不足問題等に対する米国政府の取組みを法律上明確にしました。以下、大きくユーザーフィー関連（改正、新規）とユーザーフィー以外に分けて、本法のポイントを整理しています[3]。

なお、この報告は、米国に派遣された日下部が個人の立場でまとめたもので、MHLW、PMDAあるいは米国諸機関の見解等を示すものではないことにご留意下さい。

1　FDA SIA：The Food and Drug Administration Safety and Innovation Act
<http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/BILLS-112s3187enr/pdf/BILLS-112s3187enr.pdf>
本法は、2012 年 5 月 25 日に上院、同年 5 月 30 日に下院で可決され、その後 6 月 20 日に下院において上院修正法案が可決、6 月 26 日に上院において下院の修正案が可決された。最終的に 6 月 28 日にオバマ大統領の下に法案が送付され、7 月 9 日に大統領の署名を得て法律が成立。

2　ユーザーフィー法は、医薬品等の承認審査のための諸費用を申請企業から手数料として徴収できる権限を FDA に付与するものであり、これまで時限立法のため法成立後 5 年ごとの改正を経つつ、審査官の増員や各種審査の財源に充当され、FDA の承認審査の迅速化に貢献してきた。

3　ユーザーフィー以外の法律は、各条文の分量が多く、それぞれ互いに独立しているため、各条文ごとにポイントを整理した。本ポイントは、あくまでも著者の視点で整理したものであり、事実関係等は FDA SIA 原文が優先する。なお、主語は、特に明記されていない場合、米国保健福祉省（HHS：Department of Health and Human Services）ないし米国食品医薬品局（FDA：Food and Drug Administration）を示す。

＜目次＞

１．ユーザーフィー再承認（PDUFA V、MDUFA Ⅲ）
第 I 章　医薬品関連フィー
第 II 章　医療機器関連フィー
２．ユーザーフィー新規承認（GDUFA、BsUFA）
第 III 章　ジェネリック薬関連フィー
第 IV 章　バイオシミラー関連フィー
３．ユーザーフィー以外
第 V 章　小児用薬及び医療機器関連
第 VI 章　医療機器規制の改善関連
第 VII 章　医薬品サプライチェーン関連
第 VIII 章　抗生物質の開発促進関連
第 IX 章　医薬品承認及び患者アクセス関連
第 X 章　医薬品不足関連
第 XI 章　その他

１．ユーザーフィー再承認（PDUFA V、MDUFA Ⅲ）

第 I 章　医薬品関連フィー

・現行の 処方せん薬ユーザーフィー法を改正し、PDUFA V（2013 年度～2017 年度）を定める。

・本法による 2013 年度（2012 年 10 月 1 月から 2013 年 9 月 30 日）の企業からのユーザーフィー収入は、6.93 億 99 千ドル。

第 II 章　医療機器関連フィー

・現行の 医療機器ユーザーフィー法を改正し、MDUFA Ⅲ（2013 年度～2017 年度）を定める。

・本法による 2013 年度の企業からのユーザーフィー収入は、0.97 億 722 千ドル。５年間の合計 5.95 億ドル。

２．ユーザーフィー新規承認（GDUFA、BsUFA）

第 III 章　ジェネリック薬関連フィー（詳細は、国際業務調整役（米国担当）レポート ～その４～ 「ジェネリック薬ユーザーフィー」を参照）

・ジェネリック薬の審査迅速化と安全対策を強化等するため、新たにジェネリックユーザーフィー法（GDFUFA）を定める。

・本法による 2013 年度から 2017 年度までの企業からのユーザーフィー収入は、毎年 2.99 億ドル、５年間の合計約 15 億ドル（インフレに伴う調整は別途）。
・ユーザーフィーには、(1)未処理手数料（初年度のみ）、(2)ドラッグマスターファイル手数料、(3)申請手数料、(4)製造施設手数料の４種類あり。

第 IV 章　バイオシミラー関連フィー

・バイオミラーの審査迅速化と安全対策を強化等するため、新たにバイオシミラーユーザーフィー法（BsUFA）を定める。
・ユーザーフィーには、(1)開発プログラム手数料、(2)申請手数料、(3)施設手数料、(4)製品手数料の４種類ある。企業が支払う各手数料は、毎年の PDUFA の料金設定（下表参照）に準じるものとする。（開発プログラム手数料（製品開発に係る面会、プロトコル作成等）は、PDUFA における申請手数料の 10%を乗じた金額。申請手数料は、(1)の金額を差引いた金額。）

（参考）PDUFA におけるユーザーフィー[*1]

	2012 年度	2011 年度
申請手数料	-	-
臨床データ必要な新薬申請	$1,841,500	$1,542,000
臨床データ不要な新薬申請	$920,750	$ 771,000
臨床データを必要とする追加（変更）申請	$920,750	$ 771,000
施設手数料[*2]	$520,100	$497,200
製品手数料[*2]	$98,970	$86,520

*1　各手数料は、法律に示されたユーザーフィー収入総額をもとに、平均申請件数（過去５年）、支払い対象となる施設数及び製品数を用いて算出される。
*2　承認された処方せん薬の製造施設又は製品ごとに申請者に毎年請求される手数料。

・上記(1)と(2)の手数料は、ヒト用医薬品又は生物製品の承認を得たことがない従業員 500 名以下の企業が初めてバイオシミラー製品の申請を行う場合、免除される。
・本法によるユーザーフィー収入は、2013 年度 FDA 予算案によると 2,024.2 万ドル。

３．ユーザーフィー以外

第 V 章　小児用薬及び医療機器関連

501 条　最適小児用医薬品法（BPCA：Best Pharmaceuticals for Children Act）及び小児研究公平法（PREA：Pediatric Research Equity Act）を永久に承認する（従来は時限立法）。

502 条　BPCA のもとで FDA が企業に対して要請を行った研究について、当該製品に対してのみ排他的独占期間を与える。

503 条　企業への要請文や研究計画に修正を議論するに当たって審査諮問委員会が参照すべきガイダンスを作成する（法施行後 1 年以内）。

504 条　添付文書改訂（2002 年～2007 年）の根拠となった医学的事実関係等について、情報公開する（法施行後 3 年以内）。

505 条　やむを得ない理由があれば、小児研究の提出期限を延長することを認める。

506 条　小児研究に関する研究初期計画の提出を義務化する。

507 条　小児諮問委員会及びその他小児関連委員会の設置を継続承認する。

508 条　BPCA 及び PREA の有効性評価のため、議会へ報告書を提出する（5 年ごと）。

509 条　小児諮問委員会への副作用報告について、従来の 1 年分から 18 ヶ月分に変更するなど、技術的な修正に関するもの。

510 条　小児希少疾病の新規治療法の開発促進のため、公開会議を開催する（法施行後 18 ヶ月以内）。

511 条　FDA 小児治療部に、小児サブグループ、小児疫学及び新生児学の専門家を、それぞれ 1 名以上追加する。

第 VI 章　医療機器規制の改善関連

601 条　研究機器が既存のものと同等でないとか承認に値しない等の理由で、研究機器適用除外申請（IDE：Investigational Device Exemption）の承認を与えないことはない。

602 条　Least Burdensome の定義を明確化し、新規承認または 510(k)承認における臨床データに関して、必要最小限以上のデータを企業に求めないこととする。

603 条　FDA 自らが行った承認に係る決定の科学的・規制上の理由を文書で申請者に提供する。また、申請者は不服申立てを行うことが可能。

604 条　申請者が市場から回収した医療機器の修理に関する 510(k)通知をいつ FDA に提出するのかに関する報告書を関係者の意見をもとにとりまとめ、議会に提出する。「Guidance for Industry and FDA Staff—510(k) Device Modifications: Deciding When to Submit a 510(k) for a Change to an Existing Device」（2011 年 7 月 27 日付）を廃止し、当該分野のガイダンスや規制は、議会報告後に公表する。

605 条　欠陥のある又は危険な医療機器によるリスクを緩和するため、機器の回収、除去、修理に関する情報を評価する新規プログラムを立ち上げる。

606 条　臨床研究中の医療機器が患者に重大なリスクを与えると認められる場合、当該研究の中止を命ずることを可能とする。

607 条　新医療機器のクラス分類に当たり、既承認機器に同等のものがない等の場合において、FDA に相当の裁量を与える。

608 条　事後に得られた新情報に基づき、医療機器のクラス分類を FDA が変更することを可能とする。

609 条　医療機器の規制要件（審査、査察、表示等）について諸外国と調和業務を行うことを認める。

610 条　国際フォーラム（IMDRF 等）に参加し、FDA の政策やガイダンスの提示・コメントの収集等を行うことを認める。

611 条-612 条　510(k)の第３者認証機関による審査及び査察の実施を認める。

613 条　希少疾病の小児患者を適応とする医療機器について、人道機器適用免除申請（HDE：Humanitarian Device Exemption）（人道機器とは、米国で年間 4,000 人以下が罹患する疾病・状態の治療及び診断に供される医療機器のこと）の適用を広げ、必ずしも患者数の条件を満たさなくてもよいものとする。

614 条　Unique Device Identifier について、本年末までに公表、6 か月間の意見公募ののち最終化し、その後２年以内に施行する。

615 条　医療機器について、関係各方面と協力して、市販後リスク識別・分析システム（センチネル）に組み込む。

616 条　医療機器の市販後調査の実施を企業に指導する FDA の権限を明確化。当該指導は承認時又は承認後に行われ、FDA による指導後、企業は 15 か月以内に同調査に着手する。

617 条　希少疾病の患者用にカスタム化された医療機器（年間販売 5 台以下）について、連邦食品医薬品化粧品法（FFDCA）514 条及び 515 条に規定される承認申請時の規制が免除される。

618 条　リスクベースの健康関連 IT 戦略について、ワーキンググループを立上げ、関係各方面と協力して検討し、報告書をまとめる。

619 条　医療機器に関する業界向け各種レターや指導通知等は、すべてガイダンスとみなす。

620 条　小児用機器のトラッキングに関するルールを施行する（2013 年末まで）。

第 VII 章　医薬品サプライチェーン関連

701 条　医薬品を製造等する者は、各施設ごとに割当てられた識別子、担当者の E メールアドレス等に関する情報を FDA に登録する。

702 条-703 条　外国の製造施設等及び医薬品添加物の製造施設についても、701 条と同様。

704 条　施設ごとの識別子システムに関する電子的データベースを構築し、リスクベースの査察に活用等する。

705 条　医療機器（クラス II ないし III）の施設については２年ごとに全登録施設を、医薬品の施設（国内外とも）についてはリスクベース（施設のコンプライアンス履歴、医薬品固有のリスク等に基づき判断）で査察する。

706 条　製造施設等は、FDA の求めに応じて、査察対象となる文書記録等を提出する。

707 条　査察を拒否等した施設で製造された医薬品を差止めることが出来る。

708 条　模造ないし異物混入した輸入医薬品（2,500 ドル以下）について、事前通告のもと、破壊することが出来る。

709 条　査察官は、査察中に異物混入ないし不当表示したと認められる医薬品を見つけた場合、当該医薬品を収去する権限を有する。

710 条　海外規制当局から FDA が入手した医薬品情報について、当該当局と守秘取決めがなされている場合等は、情報公開法に基づく情報公開から除外される。

711 条　cGMP の定義を明確化し、医薬品の製造を監視・コントロールし、品質を確保することとする。原材料及び最終製品等のリスクを管理し、安全性を確保することを含む。

712 条　海外規制当局が実施した査察結果を FDA が受入れることを認める。

713 条　医薬品の輸入者は、合法的な輸入であることを示す情報（識別子等の施設情報、査察及びコンプライアンス情報など。海外当局の査察結果も可）を FDA に電子的に提出する。

714 条　業として医薬品を輸入する者は、識別子等の情報を FDA に登録する。

715 条　医薬品製造業者等は、当該医薬品について、重篤な健康被害や死亡を引起す可能性や、重大な紛失・盗難、模造の可能性等が明らかになった場合、FDA に通報すること。

716 条-717 条　異物混入、模造医薬品に関する罰則を強化し、異物混入を行った者に対して、20 年以内の懲役・百万ドル以内の罰金等を課す。

718 条　米国向け輸入品に関する本法の違反等については、本法の域外適応を認める。

第 VIII 章　抗生物質の開発促進関連

801 条　画期的感染症治療薬（重篤ないし致命的な感染症治療を目的）の開発促進のため、排他的販売期間をさらに５年延長する（新薬やオーファンの排他的販売期間に追加）。

802 条-803 条　画期的感染症治療薬に指定された医薬品を優先審査する。同医薬品の申請者は、ファストトラック指定を FDA に請求可能とする。

804 条　抗生物質の治験に関するガイダンスを少なくとも年に３つは見直し、必要に応じて改訂する。また、画期的感染症治療薬の申請者の求めに応じ、治験の助言を行う。

805 条　本法施行５年後、議会は、画期的感染症治療薬の開発促進に関する本法を再評価する。

806 条　感染症治療薬の開発促進のため、承認基準を明確にしたガイダンス等を公表する（2013 年 6 月末まで）。

第 IX 章　医薬品承認及び患者アクセス関連

901 条　ファストトラック指定された医薬品の審査を迅速化し、加速承認（Accelerated Approval）におけるエンドポイント等を明確化する。また、加速承認及びファストトラックのプロセスに関するドラフトガイダンスを公表する（本法施行後 1 年以内）。

902 条　画期的治療薬（Breakthrough therapy）指定制度を新たに構築し、当該医薬品（重篤ないし致命的な疾患・病態の治療を目的とし、初期の臨床試験において既存治療薬と比較して相当の改善を見込める）の審査を迅速化する。また、画期的治療薬指定に関するドラフトガイダンスを公表する（本法施行後 18 ヶ月以内）。

903 条　希少疾病、遺伝子治療及び生物製品の審査を効率化するため、審査が遅れない範囲で、必要に応じて専門家（特別政府職員とみなし、守秘義務を負う）に相談する。

904 条　目の不自由な人が処方せん薬の表示情報にアクセスできるよう、関係者からなる WG を設置して検討を進める。検討結果をベストプラクティスとしてまとめ、解決方法を議会で検討する。

905 条　新薬審査のプロセスにおいて、リスク・ベネフィット評価の枠組みを採り入れる。この枠組みは、既存の承認基準を変えるものではない。

906 条　オーファン助成金制度を 2017 年度まで延長し、年間予算額は 3,000 万ドルとする。

907 条　治験に関する性別、年齢、人種、民族等のサブグループ別の情報（安全性・有効性情報等）をインターネットで公開し、議会にも報告する（本法施行後 1 年以内）。

908 条　小児用希少疾病薬の開発企業に対して優先審査バウチャーを発行するプログラムを試行的に実施する。本バウチャーは、当該医薬品の承認の後、同企業が新たに提出する別の新薬申請（一品目）について優先審査が行われる特典がある。本バウチャーを他の企業に提供（販売）することも可。本試行プログラムの有効性について、会計検査院 Government Accountability Office （GAO）による評価、議会での議論を行う（本法施行後 1 年以内）。

第 X 章　医薬品不足関連

1001 条　生命維持等に必要な医薬品、救急医療や手術中に使用する医薬品の製造業者は、当該医薬品の製造を中止又は一時的に中断する場合、少なくとも 6 ヶ月前に（不可能な場合は、可及的速やかに）、FDA に通告する。また、FDA は、医薬品不足に対応するため、必要な医薬品の審査と査察を迅速化する。

1002 条　毎年年末に、医薬品不足に関する統計（FDA に上記通告を行った企業数等）、FDA 内でのやりとり（査察官と CDER 職員間）、FDA が医薬品不足を解消等するためにとった措置等について、議会に報告する。

1003 条　タスクフォースを立上げ、本法施行後 1 年以内に、医薬品不足問題に対応するための戦略プランを策定する。また、FDA の措置（健康被害を防ぐための Warning Letter 等）により医薬品不足が発生ないし悪化する恐れがある場合、医薬品不足のリスクと FDA の措置に係るリスクについて、事前に専門家に相談する。

1004 条　米国内で不足し得る医薬品リストを作成の上、随時更新し、公表する。リストには、医薬品名、製造業者名、不足する理由、不足する期間等を記載する。

1005 条　医薬品不足リストに記載される医薬品のうち規制物質法スケジュール II 物質に該当する医薬品の製造業者は、生産割当ての増加を司法省長官に要求することが可能。司法省長官は、医薬品不足と当該医薬品の生産割当ての増加の必要性を評価し、可否を判断する。

1006 条　本法施行後半年以内に、司法省長官は、医薬品不足に関する以下について、議会に報告する。

・1005 条に基づく要求件数、平均評価期間、許可・不許可の件数等

・DEA と FDA 間の調整状況

・医薬品不足リストに記載される医薬品の規制物質への該当性

1007 条　医薬品不足を緩和するため、病院において、医薬品（規制物質を除く）を小分けし、他病院（医薬品オーダーシステムを共有する等の医療システムが同じ病院）に譲渡することを認める。ただし、FDA がガイダンスを公表するまでは認めない。

1008 条　GAO は、医薬品不足の原因と防止・解消方法について調査結果をまとめ、議会に報告する（本法施行後 18 ヶ月以内）。

第 XI 章　その他

1101 条　ラセミ体医薬品の承認をすでに得ている場合、エナンチオマー単体医薬品の承認ないし排他的独占権を新たに取得することを可能とする（従来規定の再承認）。

1102 条　クリティカルパス官民交流について、毎年 600 万ドルを支出することを認める（従来規定の再承認）。

1111-1113 条　医療用ガス（酸素、窒素等の指定ガス）に関する規制を合理化し、医療用ガスを特定の効能と表示の下で販売する場合に限り、FDA の Certification があれば、FDA の承認を取得したものと見なす。市販後の規制は承認薬と同様。

1121 条　インターネットによる医療製品の宣伝について、FDA のポリシーを明確にしたガイダンスを策定する（本法施行後 2 年以内）。

1122条　乱用される処方せん薬の安全使用を確保するための取組みを進め、乱用防止のためのガイダンスを策定する。

1123条　既存の規制の枠組みを変えることなく、海外規制当局と共同して治験に関する基準を調和し、重複して治験を行わなくてよいようにする。また、FDAは、欧州等の海外治験データを受入れない理由を申請者に文書で説明する。

1124条　レギュラトリーサイエンスを推進するための戦略及び実施計画を策定する。

1125条　包括的なIT戦略を策定する。

1126条　ナノテク製品の科学的知見（毒性等の生体への影響など）を深めるための現在の活動を継続する。その際、国内外の関係機関と協力する。

1127条　州法又は連邦法に違反するオンライン薬局のウェブサイトについて、患者への健康被害等の問題点等を整理し、議会に報告する。

1128条　小企業（Small business）について、それらが利用可能なリソース、医薬品・医療機器の承認申請において障害となっている問題点等を整理し、議会に報告する。

1129条　内部告発者の保護に関する規定。

1130条　既存の規定（“Labeling and Effectiveness Testing; Sunscreen Drug Products for Over-the-Counter Human Use” (76 Fed. Reg. 35620 (June 17, 2011))）の施行日を明確化。

1131条　CDER、CBER、CDRHの包括的マネジメント戦略（目標、優先順位等を明記）を議会に提出する。

1132条　リスク評価及び緩和戦略（REMS：Risk Evaluation and Mitigation Strategy）を評価し、医薬品の有効性がリスクを上回っていることを確認する。REMSをより有効なものとするため、申請者が随時、微修正を加えることを認める（現行法においては、明確ではない）。

1133条　現行法においては、米国内で最初にブランド薬に対するジェネリック薬申請を行った申請者は180日の排他的独占期間を得ることが出来るが、FDAがジェネリック薬申請を30ヶ月で承認した場合とされているところ、本法において30ヶ月を当面40ヶ月とする（現在、実際のジェネリック審査期間は32ヶ月）。ジェネリックユーザーフィー法による審査期間の短縮に合わせて、40ヶ月の期間を徐々に短縮する。

1134条　ジェネリック薬申請のFDA拒否事由に関する申請者の照会に対し、FDAは、270日以内に回答する。（現行法においては、ブランド薬が安全性・有効性を理由に承認が取下げられた場合、FDAは、当該ブランド薬のジェネリック薬申請を拒否可能であるところ、ジェネリック薬の申請者はその理由をFDAに照会可能であるが、FDAの回答期限は特に明記されていない）。

1135 条　ジェネリック薬及びバイオシミラー申請について科学的又は医学的疑義が国民から寄せられた場合、FDA は 150 日以内に対応方針を決定する（現行法では 180 日以内）。

1136 条　新薬、ジェネリック薬、生物医薬品及びバイオシミラーの電子的承認申請を義務付ける。ただし、FDA がガイダンスを公表後 2 年以降。

1137 条　医薬品等の承認審査の段階において、申請者と FDA との会合に患者参加を認めるなど、患者の視点を取入れる方策を検討する。

1138 条　医薬品等のベネフィット・リスクについて、医療従事者や患者（人種等少数サブグループを考慮）に情報提供するためのコミュニケーションプランを策定する。

1139 条　ハイドロコドン（スケジュール III 物質）を含む医薬品の規制物質指定について、関係各方面を対象とした公聴会を開く。

1140 条　GAO は、処方薬の電子ラベリング（電子的添付文書）のベネフィット、コスト、各種障害等に関する調査を実施する。

1141 条　処方せん薬の不正利用や誤使用の防止のため、州を越えて利用可能な共通システムによる情報交換を促進する。

1142 条　現行の利益相反のルールを緩和し、各専門分野において最高の知見を有する有識者を諮問委員会に参加可能とする（現行のルール下では、希少疾病の専門家等が不足）。

1143 条　Laboratory-developed tests のガイダンスについて、ドラフト及び最終版を問わず、その公表の 60 日前に議会に通知する。

1151 条-1153 条　規制物質法を改正し、特定の合成物質（カンナビノイド 1 型受容体アゴニスト等）をスケジュール I 物質に指定する。

以上

2012 年 7 月 31 日