

テーマ①に関する現状と課題について

(革新的な医薬品・医療機器等への迅速なアクセス確保
・安全対策の充実)

1. テーマ①について

2. テーマ①の現状と課題について

(1) 医療上特に必要な医薬品医療機器等と承認プロセス

- ① 特に必要な医薬品医療機器等と承認制度
- ② 治験手続きの明確化
- ③ リアルワールドデータの充実

(2) 安全性を確保しつつ、生産プロセスの革新・生産性向上を促進する環境整備

- ① 品質に係る承認事項変更方法の見直し
- ② 国際統合化に向けたGMP調査の見直し
- ③ 安定供給の確保に向けたQMS調査の見直し

(3) 状況の変化を踏まえた安全対策の充実

「改正法の施行後5年を目途とした検討」のテーマについて

平成25年法改正時の附則にて施行後5年を目途とした見直しが規定されていることを受け、改正法の施行後の実施状況に加え、人口構造の変化と技術革新の影響等を含めた将来に向けた見通しの視点に基づき、医薬品医療機器等法について検討する。

それぞれが、医薬品・医療機器等の研究開発や実用化、国民に対する製品・情報の提供、質的な保証の観点から、医薬行政に影響を及ぼしつつあることを踏まえ、以下の3つのテーマを中心に検討を進めてはどうか。

- テーマ① 革新的な医薬品・医療機器等への迅速なアクセス確保・安全対策の充実
- テーマ② 医薬品・医療機器等の適切な製造・流通・販売を確保する仕組みの充実
- テーマ③ 薬局・薬剤師のあり方・医薬品の安全な入手

テーマ①

革新的な医薬品・医療機器等への迅速なアクセス確保・安全対策の充実

(問題意識)

AI、核酸医薬、ゲノム創薬、がんゲノムによる個別化医療、ビッグデータ利活用の進展等により画期的な医薬品・医療機器等が創出されると同時に、国際共同開発等が広がり、開発主体が規制環境等を踏まえて開発や承認申請を行う国・地域を選択する時代に移行しつつある。一国内で患者に医療上必要な製品をより早く提供するには、技術革新に柔軟かつ効率的に対応した規制の実施が課題となっている。

承認審査の予見可能性向上に加え、品質・安全性確保の観点での企業負担軽減や国際整合性確保に向けて、一層の制度の見直し・明確化が必要ではないか。

(検討の視点(例))

- ・ 安全確保を前提に、医療上の必要性が特に高く、かつ、開発段階で画期性が期待される医薬品・医療機器等を迅速に実用化する承認制度の明確化
- ・ 患者レジストリーなどの電子的な医療情報を、新薬等の承認審査や製造販売後の安全対策などに円滑に利用するための制度の明確化
- ・ 規制の国際的な整合性と効率性に配慮した品質管理方法の合理化
- ・ 計画的な製造方法等の変更を認めるための予見性の高い変更手続きの導入等

1. テーマ①について

2. テーマ①の現状と課題について

(1) 医療上特に必要な医薬品医療機器等と承認プロセス

- ① 特に必要な医薬品医療機器等と承認制度
- ② 治験手続きの明確化
- ③ リアルワールドデータの充実

(2) 安全性を確保しつつ、生産プロセスの革新・生産性向上を促進する環境整備

- ① 品質に係る承認事項変更方法の見直し
- ② 国際統合化に向けたGMP調査の見直し
- ③ 安定供給の確保に向けたQMS調査の見直し

(3) 状況の変化を踏まえた安全対策の充実

新医薬品医療機器等の承認件数と審査期間、ドラッグラグ、デバイスラグの解消

現状

○ 新有効成分含有医薬品、新医療機器の審査ラグはここ5年間でほぼ0に近い値を維持している。一方、開発ラグは年度により変動がみられる。

【ドラッグ・ラグの実態（新有効成分含有医薬品）】

	24年度	25年度	26年度	27年度	28年度
開発ラグ	0.3年	1.0年	1.1年	1.7年	1.0年
審査ラグ	0年	0.1年	0年	0年	0年
ドラッグラグ	0.3年	1.1年	1.1年	1.7年	1.0年

開発ラグ：当該年度に国内で新規承認申請された新薬について、米国における申請時期との差の中央値

審査ラグ：当該年度（米国は暦年）における日米間の新薬の新規承認された総審査期間（中央値）の差

ドラッグ・ラグ：開発ラグと審査ラグの和

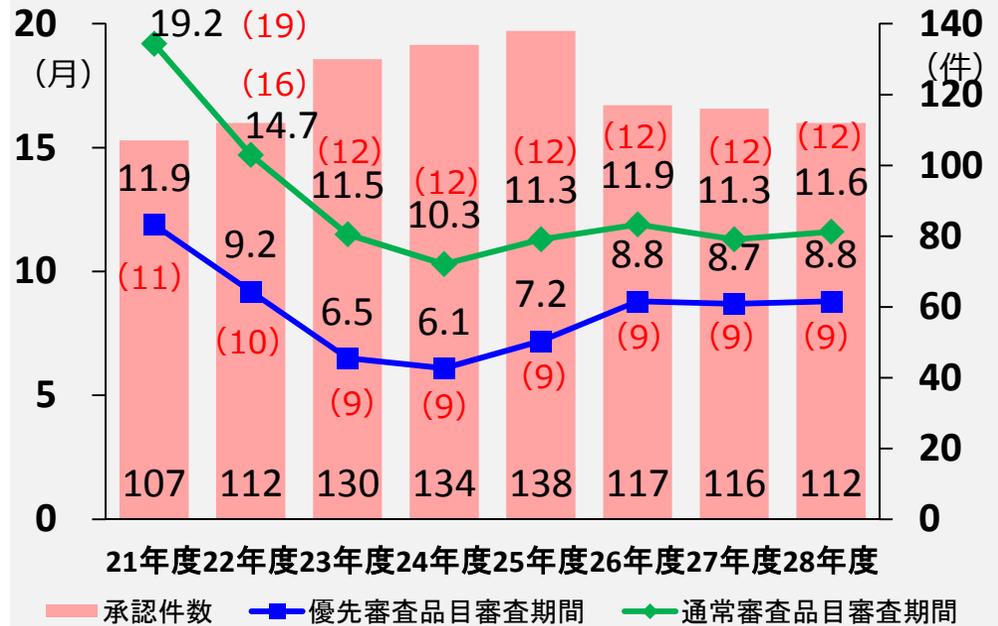
開発ラグ：当該年度に国内で新規承認申請された新医療機器について、米国における申請時期との差の中央値。ただし、平成23、24年度の数値は、一部変更承認を含む当該年度に承認した新医療機器の数値。

審査ラグ：当該年度（米国は暦年）における日米間の新医療機器の新規承認の総審査期間（中央値）の差

デバイス・ラグ：開発ラグと審査ラグの和

このため、PMDAにおいては、「開発ラグ解消支援のため、相談業務の拡充を図る」「必要な体制強化を行い、審査の予見性の向上と質の向上を図る」という課題に引き続き取り組むこととしている。

【新医薬品の承認件数と審査期間】



※ () は審査期間の目標値。

※ 審査期間及び目標値は、達成率を段階的に引き上げ

【デバイス・ラグの実態（新医療機器）】

	23年度	24年度	25年度	26年度	27年度	28年度
開発ラグ	1.8年	0.3年	1.2年	1.2年	0.8年	1.9年
審査ラグ	0.2年	0年	0年	0年	0年	0年
デバイスラグ	2.0年	0.3年	1.2年	1.2年	0.8年	1.9年

医薬品・医療機器等に関する承認審査制度について

現状

- 医療上必要性が高い医薬品・医療機器等に対して、優先的に審査する制度や、税制上の優遇措置・助成金の交付を行う制度といった、様々なインセンティブが設定され、対象となる医薬品・医療機器の特性等に応じて適応されている。

【インセンティブの事例】

制度名・指定要件	概要
<p>通常</p>	
<p>優先審査</p> <p>①対象疾患重篤性、 ②有効性又は安全性が明らかに優れる</p>	
<p>希少疾病用医薬品</p> <p>※優先審査に加えて ①患者数5万人未満or指定難病 ②開発可能性</p>	
<p>条件付き早期承認制度</p> <p>※優先審査に加えて、 ①検証的試験の実施が困難、 ②他試験で一定の有効性・安全性を確認</p>	
<p>先駆け審査指定制度</p> <p>①画期性、 ②対象疾患の重篤性、 ③極めて高い有効性、 ④世界に先駆けて日本で申請</p>	

【参考】先駆け審査指定制度 指定医薬品

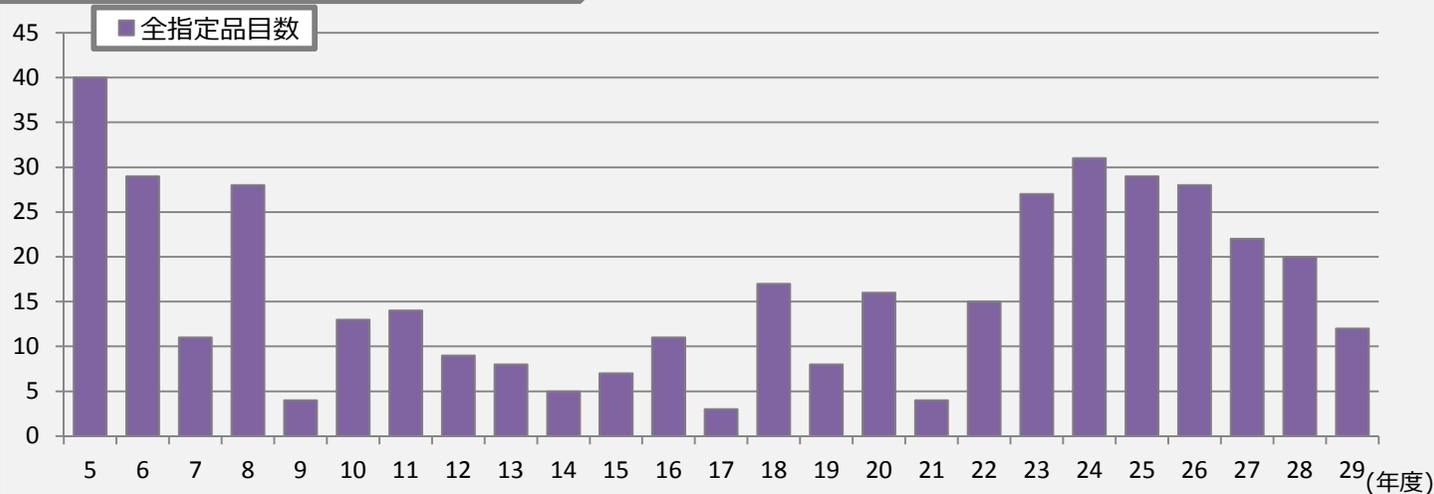
指定日	医薬品の名称	申請者	予定される効能又は効果
H27.10	シロリムス (販売名：ラパリムスゲル)	ノーベルファーマ(株)	結節性硬化症に伴う血管線維腫（皮膚病変）
H27.10	NS-065/NCNP-01	日本新薬(株)	デュシェンヌ型筋ジストロフィー
H27.10	S-033188 (販売名：ゾフルーザ錠)	塩野義製薬(株)	A型又はB型インフルエンザウイルス感染症
H27.10	BCX7353	(株)IDA	遺伝性血管浮腫(HAE)の患者を対象とした血管性浮腫の発作の管理
H27.10	ASP2215（ギルテリチニブ）	アステラス製薬(株)	初回再発又は治療抵抗性のFLT3遺伝子変異陽性急性骨髄性白血病
H29.4	オリプターゼアルファ（遺伝子組換え）	サノフィ（株）	酸性スフィンゴミエリナーゼ欠乏症
H29.4	Aducanumab	バイオジェン・ジャパン（株）	アルツハイマー病の進行抑制
H29.4	DS-5141b	第一三共(株)	デュシェンヌ型筋ジストロフィー（ジストロフィン遺伝子のエクソン45スキッピングにより効果が期待できる患者）
H29.4	SPM-011	ステラファーマ(株)	・再発悪性神経膠腫 ・切除不能な局所再発頭頸部癌並びに局所進行頭頸部癌（非扁平上皮癌）
H29.4	ニボルマブ（遺伝子組換え）	小野薬品工業（株）	胆道癌
H30.3	RTA402	協和発酵キリン（株）	糖尿病性腎臓病
H30.3	JR-141	JCR ファーマ（株）	ムコ多糖症 II 型（ハンター症候群）
H30.3	タファミジスメグルミン	ファイザー（株）	トランスサイレチン型心アミロイドーシス（TTR-CM）
H30.3	MSC2156119J	メルクセローノ（株）	MET エクソン14 スキッピング変異を有する進行（IIIB/IV 期）非小細胞肺癌
H30.3	Trastuzumab deruxtecan	第一三共（株）	がん化学療法後に増悪したHER2 過剰発現が確認された治療切除不能な進行・再発の胃癌
H30.3	Entrectinib	Ignyta, Inc	前治療後に疾患が進行又は許容可能な標準治療がないNTRK 融合遺伝子陽性の局所進行又は遠隔転移を有する成人及び小児固形がん患者の治療

【参考】希少疾病用医薬品指定対象の変遷

現状

○ 例えば希少疾病用医薬品については、イマチニブ等、対象となる疾病の治療の大きな転換点となった医薬品の開発に繋がった。また、インフリキシマブ、リツキシマブ等、医療用医薬品で売上げ上位の医薬品も多く含まれる。

希少疾病用医薬品指定品目数※1

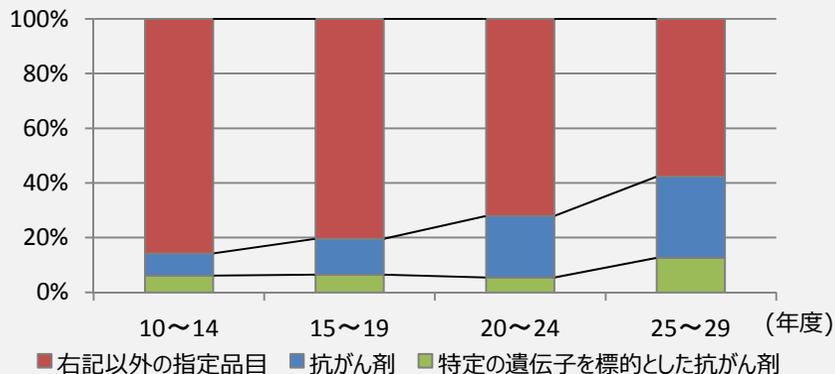


・抗がん剤指定数は、平成10年以降に増加傾向にあり、この5年間では40%を占める。

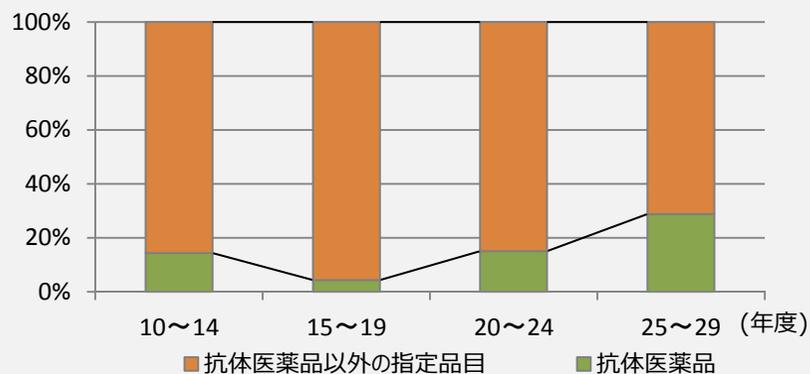
・抗体医薬品指定数は、平成15年以降に増加傾向を示す。

・平成28年には初のアンチセンス核酸医薬品（ヌシネルセン）が指定された。

全指定品目数に占める抗がん剤指定数※2



全指定品目数に占める抗体医薬品指定数※3



※1 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所資料から集計。ただし、指定を受けた後、開発途中で、合併等により指定を受け直した場合は最初の指定年度で集計

※2 抗がん剤（分子標的型抗がん剤を除く）は指定時の効能・効果（白血病、癌、肉腫等）で集計し、特定の遺伝子を標的とした抗がん剤は指定時に遺伝子又は染色体の陽性等の効能・効果を有する医薬品で集計

※3 抗体医薬品指定数は、語尾にモノクローナル抗体を意味するマブ（-mab）を有した医薬品又は資料等から個別に判断し集計

革新的医薬品医療機器等に関する欧米での早期審査制度

現状

- 欧米では、日本以上の品目数の画期性の高い医薬品医療機器等の承認審査に対してインセンティブを与え、革新的医薬品医療機器等の速やかな患者アクセスを図っている。

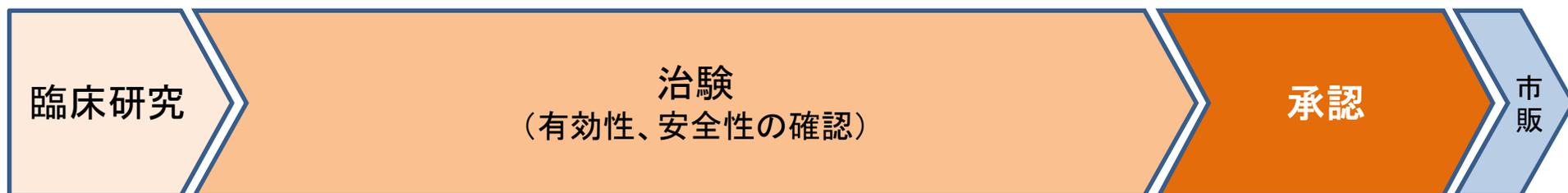
	【日本】先駆け審査指定制度	【米国】Breakthrough Therapy	【欧州】PRIME: PRiority Medicines
設立	2015年4月（試行）	2012年7月	2016年3月
指定条件	<ul style="list-style-type: none"> ・治療薬の画期性 ・対象疾患の重篤性 ・対象疾患にかかる極めて高い有効性 ・世界に先駆けて日本で早期開発・申請する意思 	<ul style="list-style-type: none"> ・重篤な状況 ・臨床的に重要なエンドポイントを実質的に改善 	<ul style="list-style-type: none"> ・満たされていない医学的ニーズ ・満たされていない医学的ニーズに対応する可能性
体制	<ul style="list-style-type: none"> ・専任の審査パートナーが担当 	<ul style="list-style-type: none"> ・経験を積んだマネージャー ・領域横断的なプロジェクトをリード 	<ul style="list-style-type: none"> ・指名された窓口 ・審査報告者の指名
相談	<ul style="list-style-type: none"> ・優先相談 	<ul style="list-style-type: none"> ・効率的な医薬品開発プログラムに係る集中的ガイダンス 	<ul style="list-style-type: none"> ・全般的な開発計画及び規制戦略についての最初の会合
その都度審査	可能（先駆け総合評価相談）	可能	-----
優先審査	6箇月以内 （通常優先審査9箇月より短い）	自動的には指定されない	可能（迅速評価）
指定状況 （【 】内は承認数）	医薬品：16【2】 医療機器：7【1】 再生医療等製品：9 体外診断薬：1 （2018年3月31日現在）	CDER：201【92】 （化成品） CBER：35【5】 （バイオロジクス） （2017年12月31日現在）	31【0】 （2018年2月28日現在）
他	薬価との関連あり		

再生医療等製品実用化に対応した承認制度（条件及び期限付承認）

現状

- 平成25年の法改正では、医療機器、再生医療等製品の章が設けられ、それぞれの特性に応じた規制の枠組みが備えられ、特に、再生医療等製品については関する条件・期限付き承認制度が導入された。
- 再生医療等製品はヒトの細胞を用いることから、個人差を反映して品質が不均一となるため、有効性を確認するためのデータの収集・評価に長時間を要するという問題点があった。
- この問題点を克服するため、条件及び期限を付して再生医療等製品を承認し、しっかりとした安全対策の下で市販後に有効性及びさらなる安全性を確認する制度を導入した。

【従来の承認までの道筋】



【再生医療等製品の早期の実用化に対応した承認制度】



- ・有効性については、一定数の限られた症例から、従来より**短期間で有効性を推定**。
- ・安全性については、急性期の副作用等は短期間で評価を行うことが可能。

再生医療等製品の開発状況

開発状況が公表されている製品の例

開発企業	品目	対象疾患	関係者	備考
既承認				
株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング	ジェイス (自家培養表皮)	重症熱傷※1、先天性巨大色素性母斑※2	東邦大医療センター大森病院・石河教授	※1平成19年10月29日承認 ※2平成28年9月29日承認 (適応追加)
	ジャック (自家培養軟骨)	膝関節軟骨損傷		平成24年7月27日承認
JCRファーマ株式会社	テムセル(同種間葉系幹細胞)	急性GVHD		平成27年9月18日承認
テルモ株式会社	ハートシート(自己骨格筋芽細胞由来細胞シート)	重症心不全	大阪大学・澤教授	平成27年9月18日承認
未承認(再生医療)				
ニプロ株式会社	自己間葉系幹細胞／STR01	脊髄損傷、脳梗塞	札幌医科大学・本望教授	先駆け審査指定品目
株式会社日本再生医療	自家心臓内幹細胞	小児先天性心疾患の心機能改善	岡山大学・王教授	先駆け審査指定品目
株式会社セルシード	口腔粘膜由来 食道細胞シート	表在性食道癌の術後創傷	東京女子医科大学・岡野教授	先駆け審査指定品目
大日本住友製薬株式会社	非自己iPS細胞由来ドパミン神経前駆細胞	パーキンソン病	京都大学CiRA 高橋教授	先駆け審査指定品目
株式会社ヘリオス	ヒト(同種)成人骨髄由来多能性前駆細胞	急性期(発症後18～36時間)の脳梗塞		先駆け審査指定品目
サンバイオ株式会社	ヒト体性幹細胞加工製品／SB623	外傷性脳損傷		
タカラバイオ株式会社	MAGE-A4抗原特異的TCR遺伝子導入リンパ球/TBI-1201	固形癌	三重大学・珠玖教授	
株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング	自家培養角膜上皮／EYE-01M	角膜上皮幹細胞疲弊症	大阪大学・西田教授	

開発企業	品目	対象疾患	関係者	備考
未承認（再生医療）				
富士ソフト株式会社	自己細胞再生軟骨	口唇口蓋裂	東京大学・高戸教授、 星准教授	
タカラバイオ株式会社	NY-ESO-1・siTCR遺伝子治療／TBI-1301	滑膜肉腫	三重大学・珠玖教授	
ノバルティスファーマ株式会社	キメラ抗原受容体 T 細胞（CAR-T）療法／CTL019	B細胞性急性リンパ芽球性白血病		
Caladrius Biosciences, Inc.	CD34細胞治療／CLBS12	重症虚血肢		
ヤンセンファーマ株式会社	臍帯組織由来細胞／CNT02476	加齢黄斑変性		
テラファーマ株式会社	樹状細胞ワクチン／TLPO-001	睪癌	和歌山医大 山上教授	
タカラバイオ株式会社	キメラ抗原受容体 T 細胞（CAR-T）療法／TBI-1501	B細胞性急性リンパ芽球性白血病		
イシンファーマ株式会社	ヒト（同種）脂肪組織由来間葉系幹細胞シート／ISN001	表皮水疱症		
Transwell Biotech Co., Ltd.	線維芽細胞前駆細胞／TWB-103	分層採皮創		
ロート製薬株式会社	他家脂肪組織由来幹細胞／ADR-001	肝硬変	新潟大学・寺井教授	
株式会社ツーセル	同種滑膜間葉系幹細胞／gMSC1		広島大学・加藤教授	

開発企業	品目	対象疾患	関係者	備考
未承認（遺伝子治療）				
第一三共株式会社	遺伝子組換えヘルペスウイルス／G47Δ	悪性脳腫瘍（神経膠腫）	東京大学医科学研究所・藤堂教授	先駆け審査指定品目
アステラス製薬株式会社	プラスミドDNA／ASP4070	スギ花粉症		
アンジェスMG株式会社	HGF 遺伝子治療薬／MG0001	慢性動脈閉塞症	大阪大学・森下教授	
株式会社アイロムグループ	塩基性繊維芽細胞増殖因子治療薬／DVC1-0101	閉塞性動脈硬化症	九州大学・前原教授	
タカラバイオ株式会社	腫瘍溶解性ウイルスHF10／TBI-1401	固形がん		
杏林製薬株式会社	REIC/Dkk-3遺伝子治療用製剤／Ad-SGE-REIC	固形がん	岡山大学・公文教授	
株式会社 ウィック・バイオテック・ファーマ	サバイビン反応性増殖型アデノウイルスベクター／Surv.m-CRA-1	固形がん	鹿児島大学 小賤教授	
アステラス・アムジェン・バイオファーマ株式会社	腫瘍融解性ウイルス／AMG 678	悪性黒色腫		
オンコリスバイオファーマ株式会社	テロメライシン／OBP-301	固形がん		

医療機器の特性に応じた承認の現状について

現状

特定の疾病領域に使用することを想定し領域ごとに順次開発されて承認されている医療機器や、身体への外科的侵襲を目的とし手技や領域を限定しない医療機器がある。

1. 適応される手技や領域が一部変更承認により広がった製品

da Vinci サージカルシステム
(インテュイティブサージカル合同会社)

【一般的名称】

手術用ロボット手術ユニット

【製品概要】

内視鏡手術に際し、組織等の把持、切開、高周波電流を用いた切開・凝固、縫合等を行うために、術者の内視鏡手術器具操作を支援する装置

【初回適応範囲】 (平成21年11月承認)

一般消化器外科、胸部外科、泌尿器科及び婦人科の各領域

【追加適応範囲】 (平成27年12月承認)

心臓外科 (心停止下で心内操作を行う手術に限る。)

【追加の治験実施期間】

平成23年～平成24年



BSC OI アブレーションカテーテル
(ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社)

【一般的名称】

アブレーション向け循環器用カテーテル

【製品概要】

高周波電流による心筋焼灼術を実施する際に使用する心筋焼灼用のカテーテル

【初回適応範囲】 (平成29年3月承認)

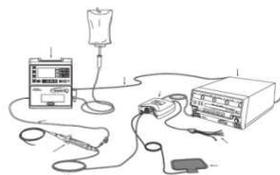
持続性又は再発性 I 型心房粗動の治療

【追加適応範囲】 (平成30年1月承認)

薬剤抵抗性を有する再発性症候性の発作性心房細動の治療

【追加の治験実施期間】

平成24年～平成29年



コアバルブEvolut R
(日本メドトロニック株式会社)

【一般的名称】

経カテーテルブタ心のう膜弁

【製品概要】

ブタ心のう膜由来の経カテーテル大動脈生体弁 (TAV)、専用のデリバリーカテーテルシステム等から構成されているシステム

【初回適応範囲】 (平成28年11月承認)

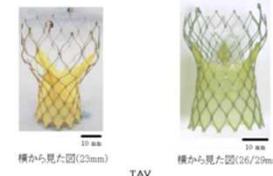
自己大動脈弁弁尖の硬化変性に起因する症候性の重度大動脈弁狭窄

【追加適応範囲】 (平成30年4月承認)

外科的に留置した大動脈生体弁の機能不全による症候性の弁膜症 (TAV in SAV)

【追加の治験実施期間】

平成25年～平成28年



2. 手技を特定せず、適応範囲が広い医療機器

Mitek VAPR VUE システム
(ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社)

【一般的名称】

一般的電気手術器

【適応範囲】

高周波電流を用いた生体組織の切開又は凝固を行うために外科手術に使用される。

ハーモニック スカルペル II
(ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社)

【一般的名称】

超音波手術器

【適応範囲】

超音波を利用し、生体組織の切除、凝固等に使用される。

医療機器の改良に対する変更手続きの現状について

現状

医療機器の特徴である継続的な改善改良への対応としては、その変更による製品への影響度合いに応じ、一部変更承認や軽微変更届出等の薬事手続きで対応している。

医療機器の改良に対する変更手続きの現状について

大 ← 変更度合 → 小

一部変更承認

← 審査で判断 →

臨床試験が必要

【製品名】

X I E N C E X p e d i t i o n
薬剤溶出ステント

【一般的名称】

冠動脈ステント

【製品概要】

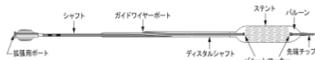
冠動脈血管の血管壁に密着し、病変部分の狭窄を改善することにより血液の再灌流を可能にするステント。ステントより細胞増殖を抑制する薬剤が徐放され、ステント留置後の再狭窄を予防する。

【使用目的又は効果】

対照血管径が2.25mmから3.75mmの範囲にあり、新規の冠動脈病変（病変長32mm以下）を有する症候性虚血性心疾患患者の治療

【追加事項】

48mm長のステントを追加



非臨床試験で評価可能

【製品名】

オプティクロス超音波イメージングカテーテル

【一般的名称】

中心循環系血管内超音波カテーテル

【製品概要】

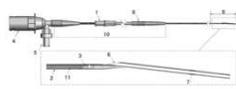
超音波を発信し、反射又は透過して振動子に到達した超音波をエネルギーに変換して受信を行う。

【使用目的又は効果】

血管内部に超音波を当てて画像診断を行うための超音波トランスデューサが内蔵されたイメージングカテーテル

【追加事項】

中心周波数 6 0 M H z の超音波を出力するためのカテーテルタイプを構成品に追加



軽微変更届出

- 切開、凝固等の効果に影響を与えない電気手術器用電極のシャフト径及び長さの変更。※1
- 人工腎臓装置の透析液の配管ラインにおける、除水制御に影響を与えない配管形状図の変更や部品の配置の変更。※1
- 体内固定用大腿骨髄内釘等における、軟部組織侵入防止の目的の他に機能を有していないエンドキャップの形状・寸法の変更。
- 皮下植込み型医療機器の皮下植込みポート用のカテーテルロック外径の変更で、性能及び安全性に与える影響が軽微であるもの。
- 体内固定用プレート等の端部の形状の変更で、性能及び安全性（機械的安全性）への影響が軽微なもの。※2

※1 性能及び安全性に関する変更は承認（認証）された範囲であること。

※2 既承認（認証）の類似品の範囲内での形状の変更又は追加であり、適応部位、使用方法、使用目的等に変更がないものに限る。

課題等

- 革新的な医薬品医療機器等の速やかな患者アクセスを確保するためには、どのような承認審査制度が必要か。
- 希少疾病用医薬品医療機器等が、臨床現場に対して大きな成果を上げる一方で、現在でも小児等への医薬品の用量設定等、医薬品医療機器等の承認には医療上充足されていないニーズがあるのではないか。また、それを満たすためにはどのような仕組みが考えられるか。
- 医療機器の特性に応じた規制の在り方についてどのように考えるべきか。 等

1. テーマ①について

2. テーマ①の現状と課題について

(1) 医療上特に必要な医薬品医療機器等と承認プロセス

① 特に必要な医薬品医療機器等と承認制度

② 治験手続きの明確化

③ リアルワールドデータの充実

(2) 安全性を確保しつつ、生産プロセスの革新・生産性向上を促進する環境整備

① 品質に係る承認事項変更方法の見直し

② 国際統合化に向けたGMP調査の見直し

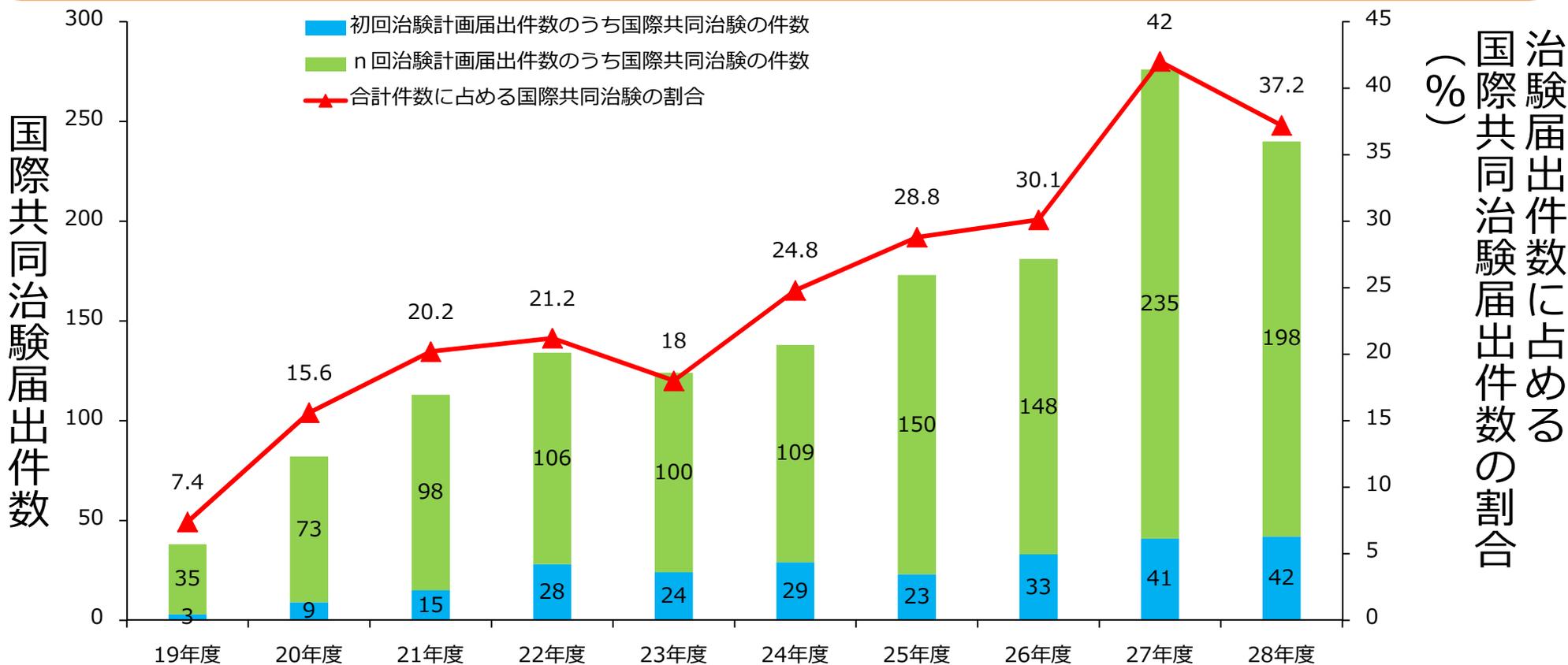
③ 安定供給の確保に向けたQMS調査の見直し

(3) 状況の変化を踏まえた安全対策の充実

薬物の国際共同治験の届出推移

現状

○ 近年は国際共同治験の実施件数が増加し、治験届出件数に占める国際共同治験届出件数は、平成19年度で10%程度であったものが、平成28年度には40%前後にまで増加した。



※「国際共同治験」とは、新薬の世界的規模での開発・承認を目指して企画される治験であって、1つの治験に複数の国の医療機関が参加し、共通の治験実施計画書に基づき、同時並行的に進行する治験をいう。

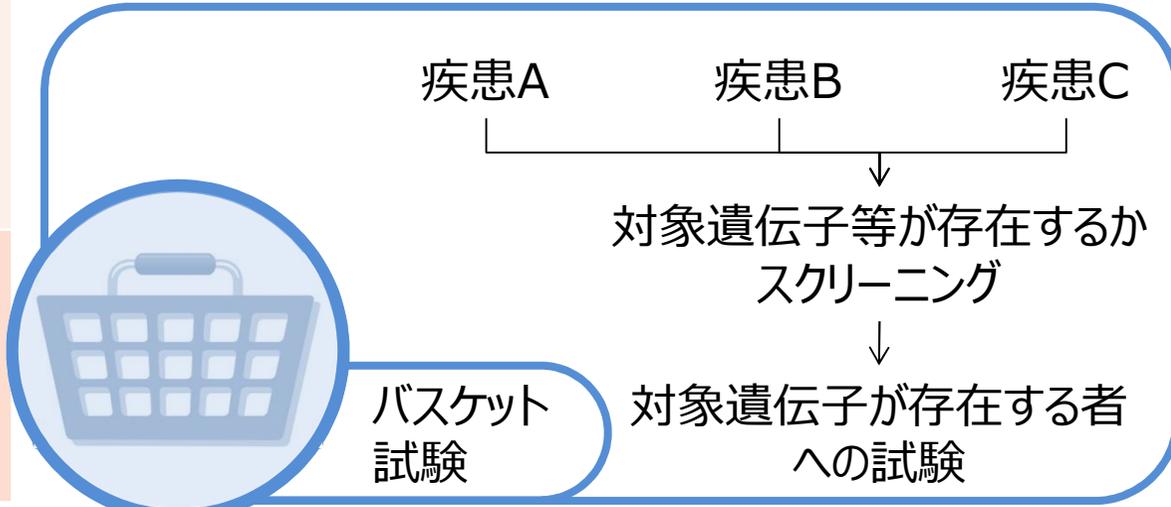
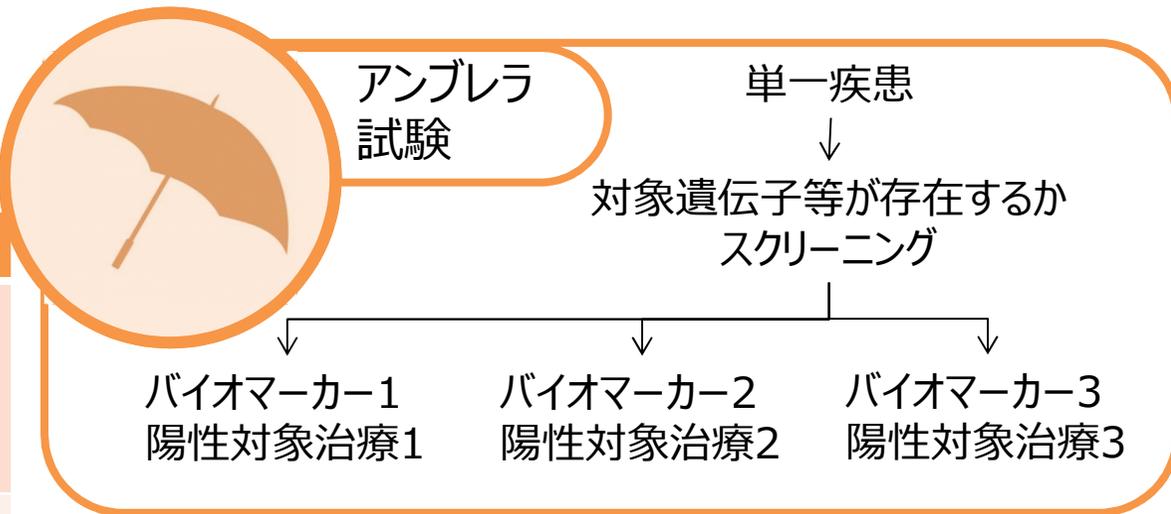
【参考】複雑な治験の例（マスタープロトコルを活用した治験）

現状

- 特に抗がん剤領域における医薬品の効率的な開発のため、複雑な設計で、幅広い患者が参加する治験が提案されており、これまで以上に国際的な患者の組み入れが進むと予想される。

複数の臨床的な質問に回答できる1つの包括的なプロトコル（マスタープロトコル）をFDAが論文誌で紹介。治験の効率化について論じた。

タイプ	目的
アンブレラ	単一の疾患に対する複数の治療法を対象とした試験 (例：肺癌をバイオマーカー別に治療する治験)
バスケット	単一の治療法を用いた複数の疾患を対象とした試験 (例：ある分子標的型抗がん剤について、臓器横断的な効果を検証する試験)
プラットフォーム	単一の疾患に対する複数の治療法を対象とした継続的な試験で、アルゴリズムに基づき治療法への参加、当該プラットフォームからの退出が決まるもの

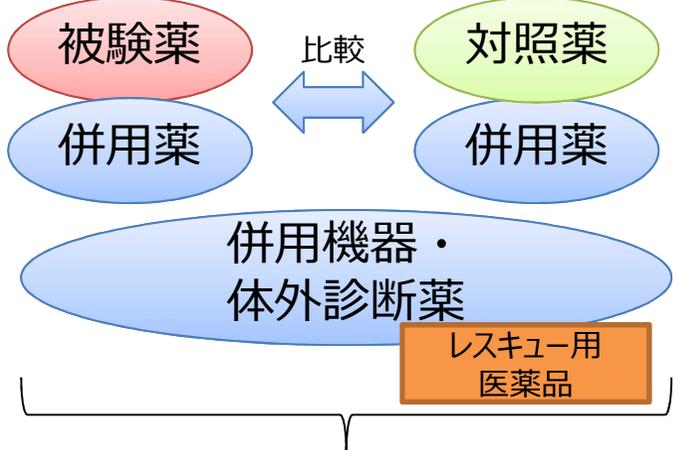


Woodcock J et al., Master Protocols to Study Multiple Therapies, Multiple Diseases, or Both, N Engl J Med 2017;377:62-70.より。表はTable 1より日本語訳。当該論文の著者であるWoodcock博士は、FDAの医薬品評価研究センター長。

(1) ② 治験手続きの明確化
 治験に関する副作用報告等について

現状

- 治験実施時、被験薬等（治験の対象となる薬物、機械器具等）によって生じた副作用については、法第80条の2第6項の規定により、治験依頼者等が厚生労働大臣に報告しなければならないとしている。
- 国際共同治験では対照薬や併用薬に未承認薬を用いることがあり、製薬企業は、治験で用いるこれら医薬品の副作用について、任意で副作用報告を行うことがある。
- 諸外国の副作用の当局報告制度については、幅広く試験で用いる医薬品が対象の場合がある。



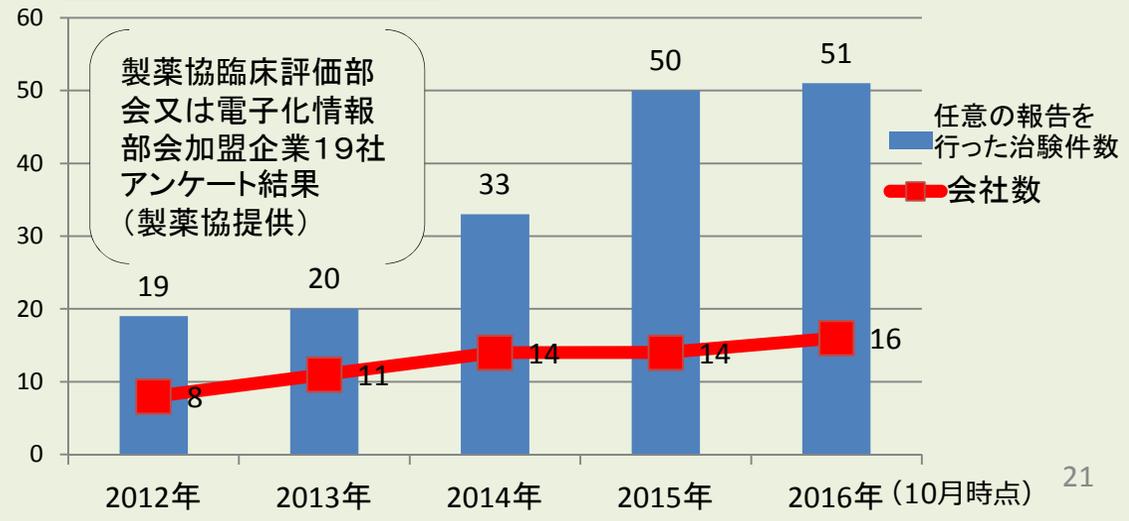
副作用の当局報告の対象に関する制度比較

	報告対象
薬機法	被験薬
ICH-GCP	ADR (当局制度に基づく)
欧州	Investigational Medicinal Products
米国	Study treatment
臨床研究法	研究の実施に起因するものと疑われる疾病等の発生

ICH E6ガイドンス4.11(<https://www.pmda.go.jp/files/000156725.pdf>)、EU指令 2001/20/EC 18条関連ガイダンス (https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/eudralex/vol-10/2011_c172_01/2011_c172_01_en.pdf)、米国21 CFR part 312関連ガイダンス (<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM227351.pdf>)、臨床研究法第14条による医薬品審査課調べ。

治験計画において使用する可能性のある薬物等

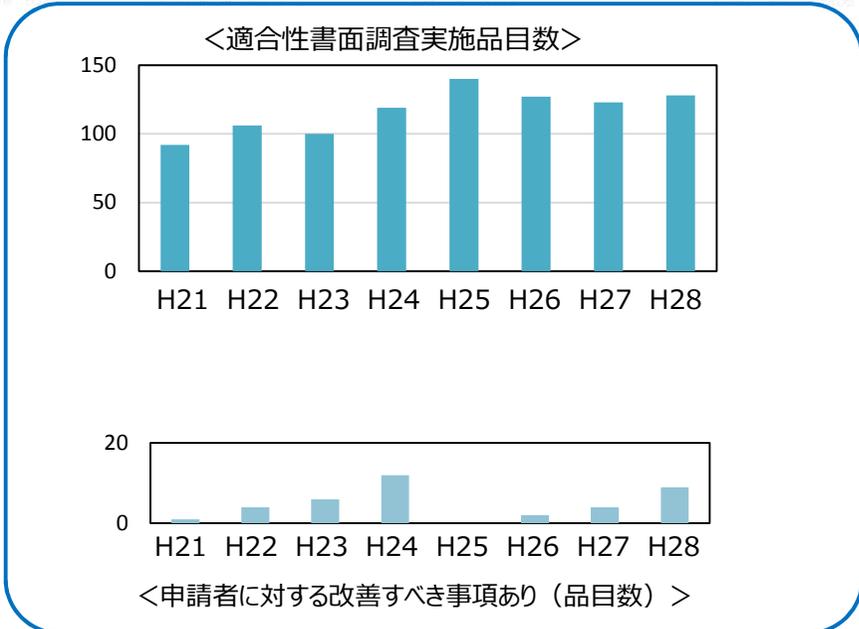
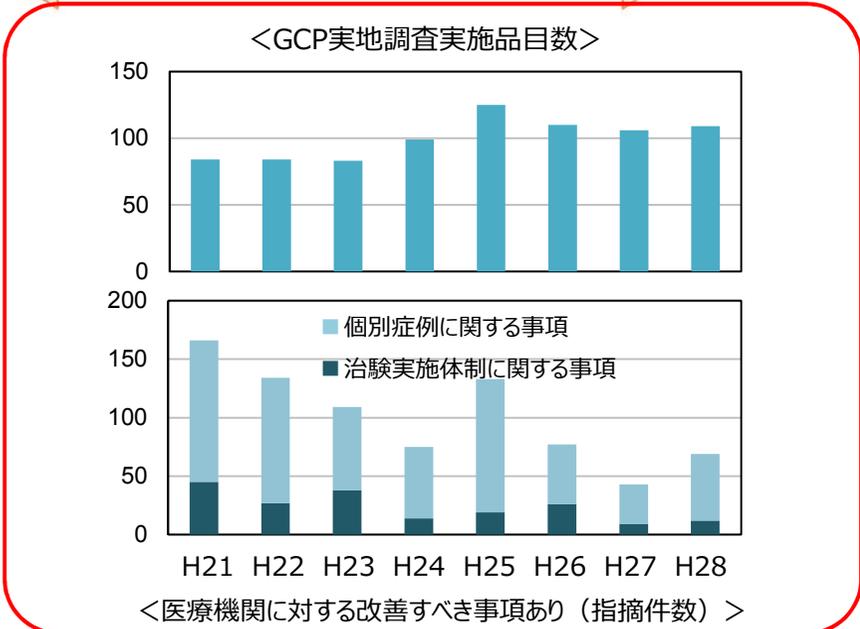
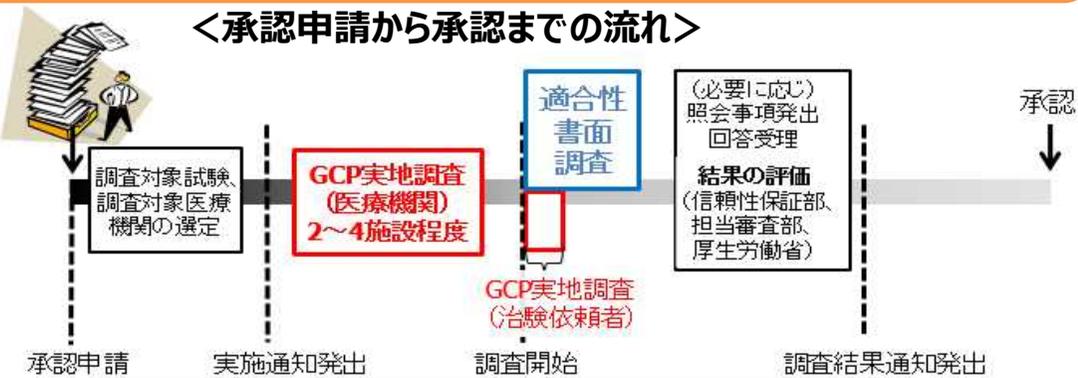
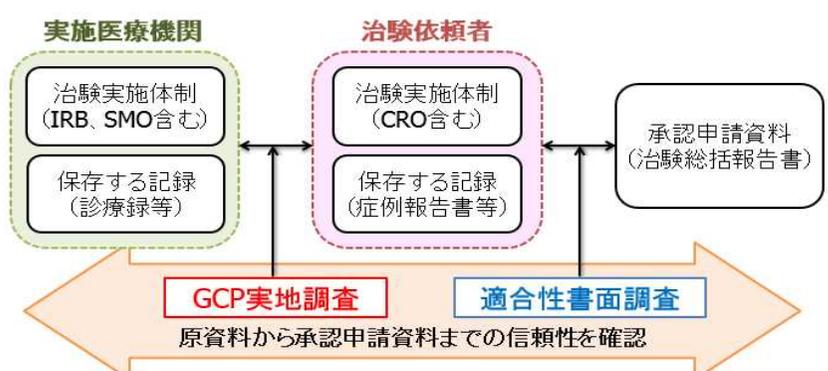
被験薬以外について当局へ任意の治験副作用報告を行った治験件数及び会社数



承認申請資料に係る信頼性の適合性調査について

現状

- PMDAは薬機法第14条第5項の規定に基づき、製造販売承認申請に際し添付された資料が、厚生労働省令で定める基準（信頼性の基準）に適合するかどうかについて、**書面による調査**又は**実地の調査**を行っている。
- 再生医療等製品などの新たな製品への対応、先駆け等の早期審査に対応した調査の迅速化、査察同行などFDA、EMA等の当局との情報交換・連携強化を行っている。



課題等

- 国際共同治験への参加や、複雑な治験の実施に際し、我が国の治験の管理に係る法制度について、検討すべき課題は何か。
- 対照薬や併用薬として用いられる未承認薬（未承認の用法・用量の場合を含む）を使用する場合、副作用報告、医療機関への情報提供等の義務は誰が負うべきか。 等

1. テーマ①について

2. テーマ①の現状と課題について

(1) 医療上特に必要な医薬品医療機器等と承認プロセス

- ① 特に必要な医薬品医療機器等と承認制度
- ② 治験手続きの明確化
- ③ リアルワールドデータの充実

(2) 安全性を確保しつつ、生産プロセスの革新・生産性向上を促進する環境整備

- ① 品質に係る承認事項変更方法の見直し
- ② 国際統合化に向けたGMP調査の見直し
- ③ 安定供給の確保に向けたQMS調査の見直し

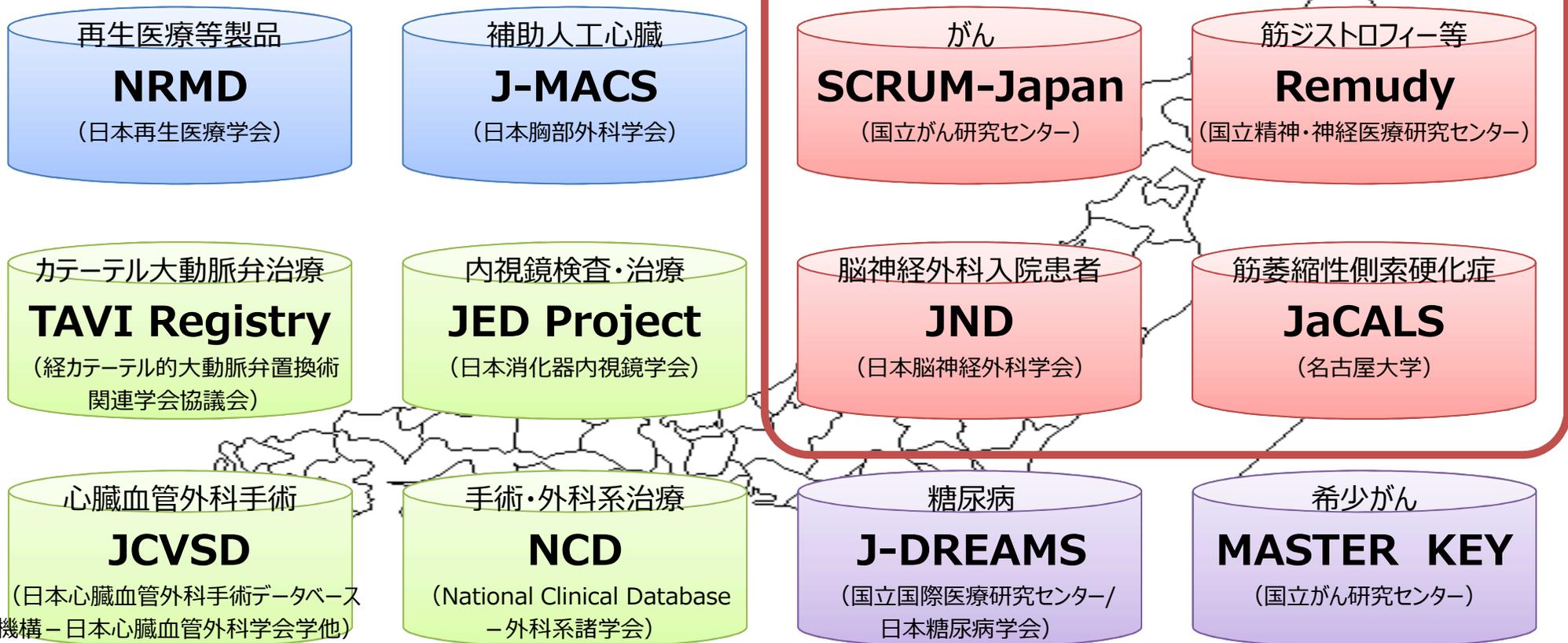
(3) 状況の変化を踏まえた安全対策の充実

学会等が構築・運営する疾患登録レジストリの例

現状

- 我が国において、疾患情報や患者情報等の収集を目的として、数多くの疾患登録レジストリが構築されてきているほか、それらのネットワーク（CIN）の整備も進んでいる。
- また諸外国においても疾患情報レジストリを含むリアルワールドデータ※（RWD）に関するデータベース整備が進んでいる。

※代表的なレジストリを例示



※ ここでいうリアルワールドデータとは、臨床試験とは異なり、実臨床の環境において収集された各種データを指す。

クリニカル・イノベーション・ネットワーク (C I N) について

医薬品・医療機器開発を取り巻く環境の変化

平成30年4月13日
未来投資会議 推進会合
「健康・医療・介護」会合資料より

- 新薬、新医療機器等の**開発コストが世界的に高騰** ※1新薬当たり約3千億円との試算あり
- 開発の低コスト化、効率化を狙い、**疾患登録システム (患者レジストリ) を活用する新たな臨床開発手法**が登場
 - ▶ 国立がん研究センターの取組「SCRUM-Japan」：全国のネットワーク病院でがん患者のゲノムスクリーニングを行い、そのデータを集約し、疾患登録システムに登録。希少がん患者の治験組入れ等を効率化
 - ▶ 各ナショナルセンター(NC)、大学病院等でも平成26年から疾患登録システムの構築を開始

そこで

効率的な創薬のための環境整備を進めるため、NCや学会等が構築する疾患登録システムなどのネットワーク化を行うC I Nを構築、拡充

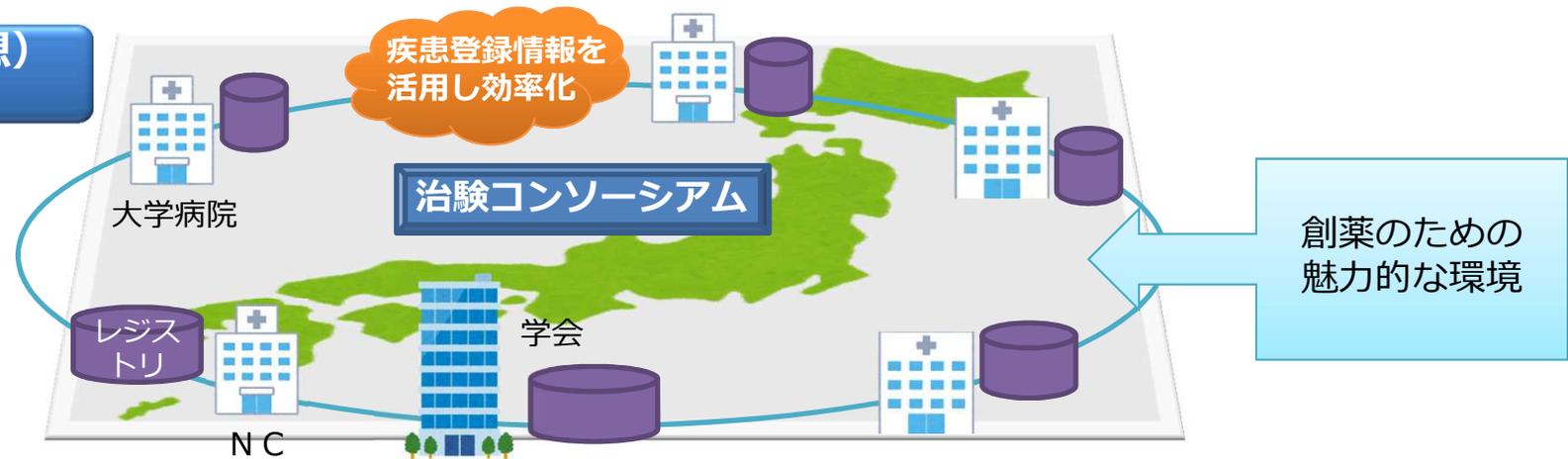
C I N 構想



関係機関のネットワークを構築し、**産学連携による治験コンソーシアム**を形成。
疾患登録情報を活用した効率的な治験・市販後調査・臨床研究の体制構築を推進

- これらの取組により、我が国発の医薬品・医療機器等の開発を促進するとともに、海外メーカーを国内開発へ呼び込む

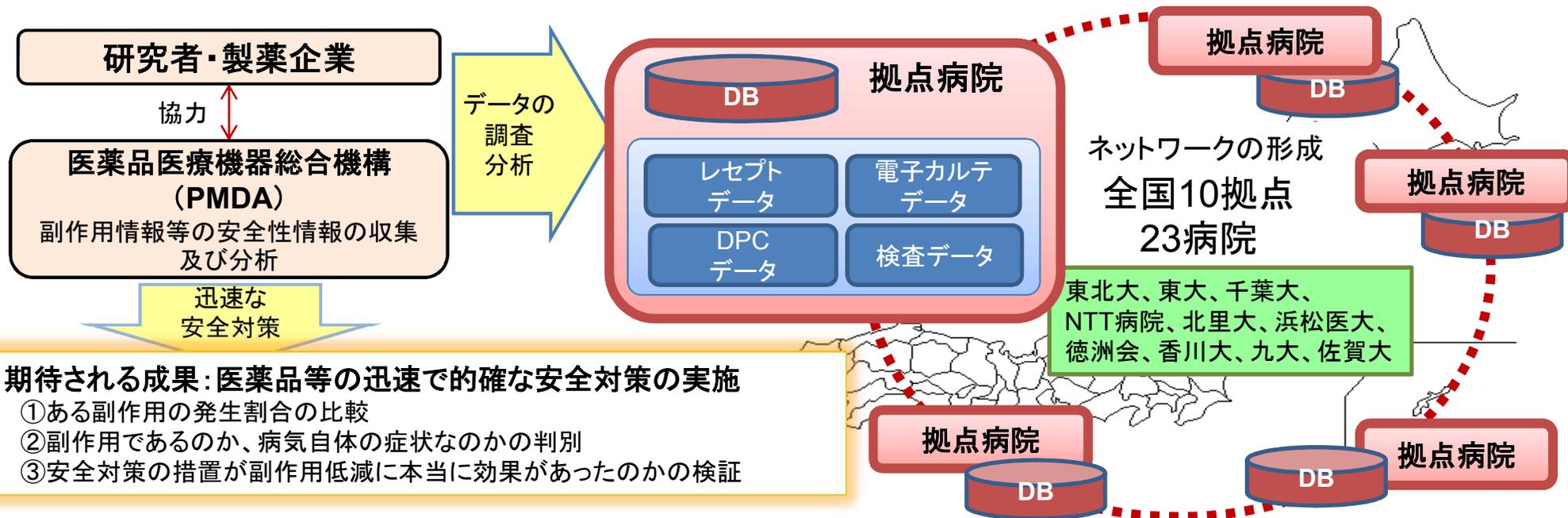
C I N (構想) のイメージ



医療情報データベース (MID-NET) 推進事業

現状

- 薬剤疫学的手法の活用により医薬品等の安全対策を高度化するため、大規模な医療情報の収集・解析を行うデータベースシステム「MID-NET」を構築し、平成30年度より本格的な運営を開始。



【これまでの経過と今後の予定】

- 平成22年4月 : 「薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて(最終提言)」の公表
- 平成23年度～ : 医療ビッグデータの活用により、現在の副作用報告制度の限界を補い、薬剤疫学的手法による医薬品等の安全対策を推進することを目的として、本事業を開始。
- 平成25年度～ : 集積したデータの正確性及び網羅性を保証するためのデータ検証(バリデーション)事業を開始。
- 平成27年度～ : 行政、協力医療機関によるシステムの試行運用を開始。
- 平成27年度～ : 本格運用に向けた利活用ルール、運営に係る費用負担の枠組み等を検討会において検討中。
- 平成30年度4月 : システムを本格運用。製薬企業や研究者等による利活用も可能とする。

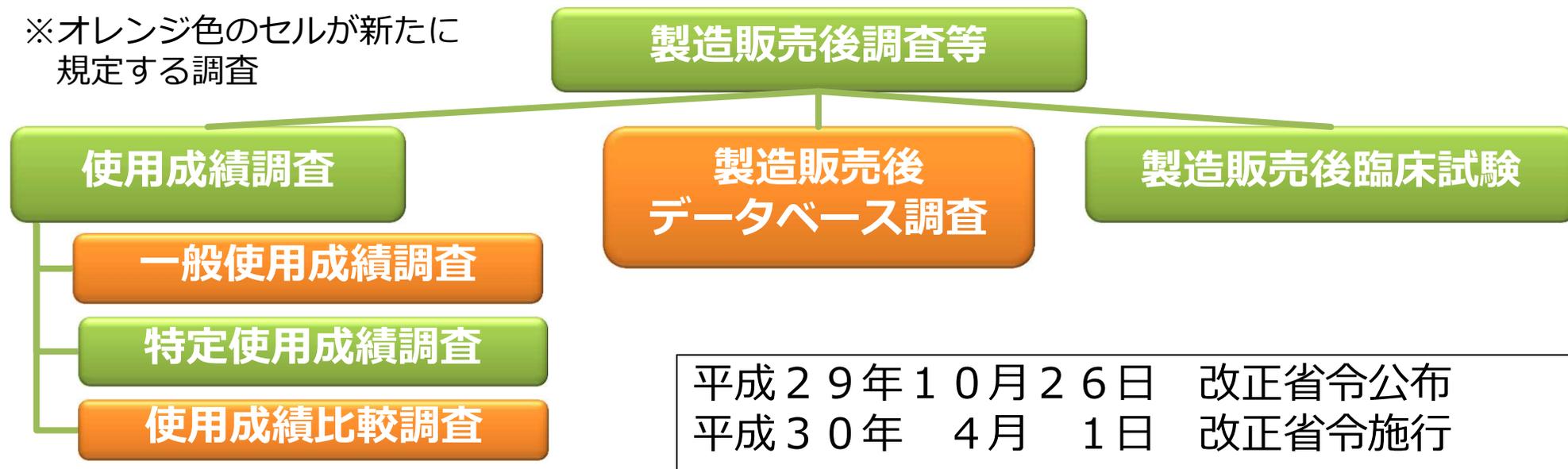
【参考】 諸外国における利用可能な主要データベース概要

DB/ DB運用組織名	国	規模	含まれるデータ	備考
CPRD	英	2000万人	診療情報、処方、患者情報、検査結果等	<ul style="list-style-type: none"> ・医薬品・医療製品規制庁（MHRA）と国立衛生研究所（NIHR）が共同で管理運営するDB ・一般診療所674施設より情報収集
THIN	英	1000万人	診療情報、処方、患者情報等	<ul style="list-style-type: none"> ・EPICがGPRDの代替として構築したDB ・GP550人より情報収集 ・一般診療所562施設より情報収集
PHARMO	蘭	400万人以上	診療情報、処方、検査結果等	ユトレヒト大学、ロッテルダム大学が構築したDB
IMS Disease Analyzer	英独仏豪	1570万人	診療情報、処方、患者情報、医師情報等	IMS Health社が構築したDB GP3600人より情報収集
i3 Aperio	米	3900万人以上	診療・処方レセプト、患者情報、検査結果等	保険会社ユナイテッドヘルス・グループの1部門であるi3のDB
HMO research network	米	4000万人以上	診療・処方レセプト、患者情報等	カイザーを含む19の保険会社のコンソーシアムが収集したレセプトデータのDB
Medicare, Medicaid	米	5850万人、7230万人	診療・処方レセプト、患者情報等	アメリカの公的医療保険制度の会員登録DB CMS(Center for Medicare and Medicaid Services) が両者を包括的に統括している
Health Services Databases in Saskatchewan	加	100万人	診療・処方レセプト、患者情報等	Saskatchewan州地方保健当局が保険情報より構築したDB

現状

- MID-NETなど医療情報データベースを活用した調査を再審査等の申請資料とする際の信頼性を確保するため、平成29年10月にGPSP省令を改正。データベースを薬事に活用する際の制度整備が進んだ。

※オレンジ色のセルが新たに規定する調査



製造販売後データベース調査：新たに医療情報データベースを用いた調査を規定するもの。

一般使用成績調査：医薬品等を使用する者の条件を定めことなく行う「使用成績調査」に名称を付すもの。

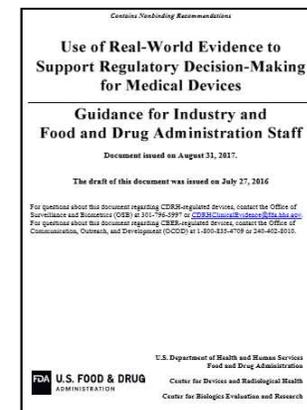
使用成績比較調査：特定の医薬品を使用する者の情報と当該医薬品を使用しない者の情報とを比較することによって行う「使用成績調査」に名称を付すもの。

現状

- リアルワールドデータを臨床評価に活用するための様々な取組みが国際的に進められている。

米国での取組み

米国21st Century Cures Act (21世紀治療法：2016年承認)では、Real World Evidenceの活用が謳われている。また、RWEを医療機器の意志決定に用いるためのガイダンス案のコメント募集を行っている。



リアルワールドデータを臨床的評価に用いた事例

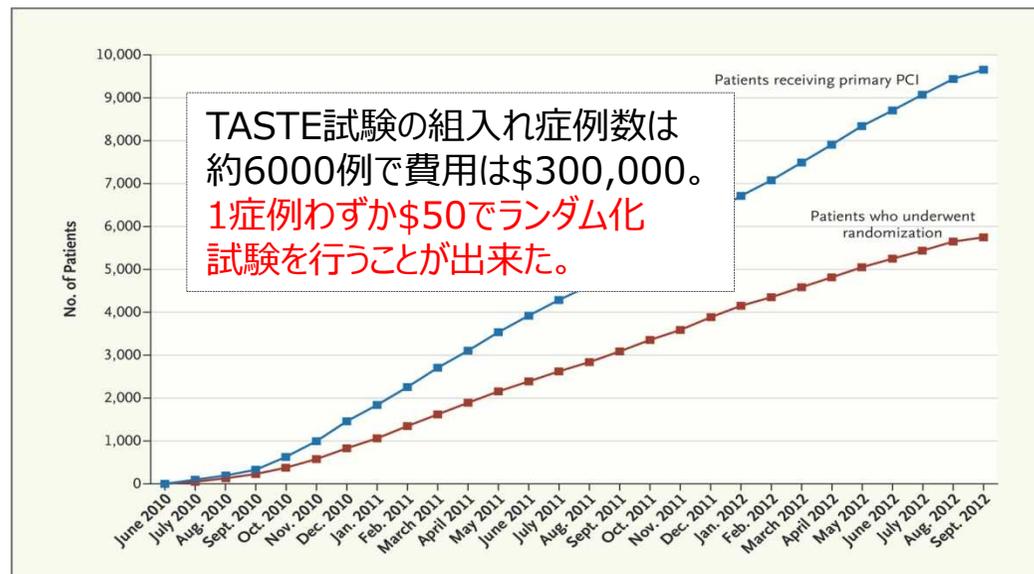
2013年10月のNEJMに掲載されたTASTE試験では、既存の心臓病に関するレジストリに無作為割付けシステムを組込んで手技の有効性を解析。

参考：TASTE試験の目的等

ST上昇型心筋梗塞（STEMI）患者に対して、経皮的冠動脈形成術（PCI）前に補助療法として、血栓吸引を行うことが患者の死亡を抑制するかを検討。

なお試験の一次エンドポイントである、30日後の全死亡率については、有意差がなかった。

（血栓吸引は、メタ解析では脳卒中のリスクを上げる可能性が指摘されていたが、この試験の前に実施された単施設での試験では、良好な転帰をもたらすとされていた）

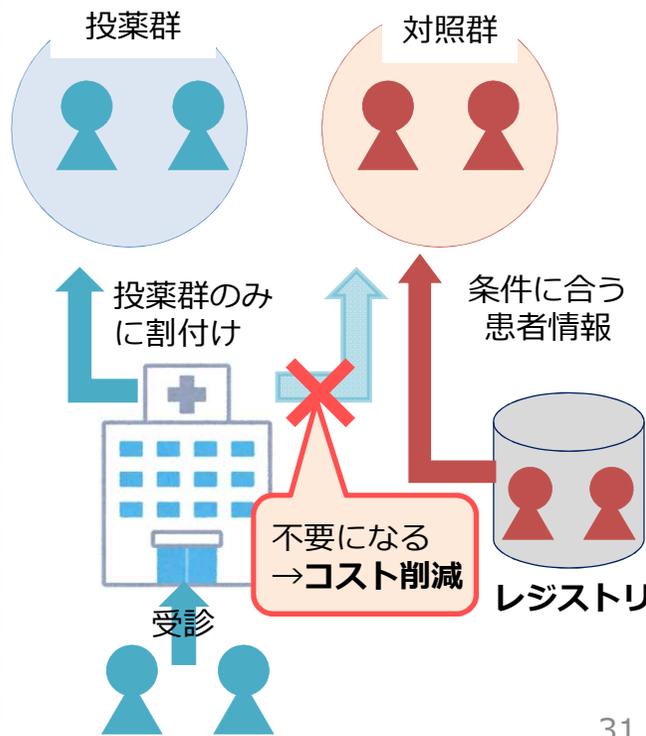


疾患登録システム（レジストリ）の利活用イメージ

平成30年4月13日
未来投資会議 推進会合
「健康・医療・介護」会合資料より

【将来の利活用】

- ④ 製造販売後安全性調査
副作用等の発生状況等を把握
- ⑤ 治験対照群
患者自然歴を把握し治験の対照群として利用（効能追加時など）



□ CIN構想として、世界に先駆けて、疾患登録システムの利活用を図る取組を実施中

※レジストリ構築：4件、レジストリを活用した治験・臨床研究：11件

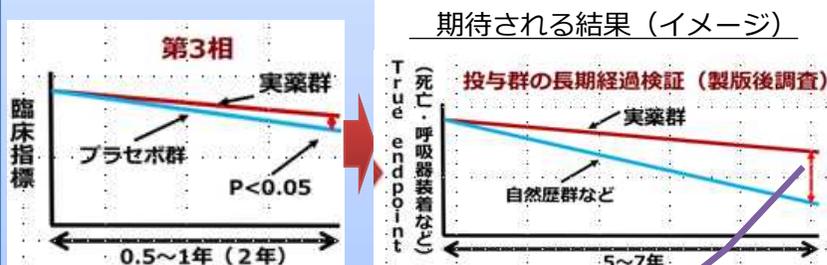
□ 治験対照群としての活用等のため、疾患登録情報を活用した治験・臨床研究に関するガイドライン（試験デザイン、解析法、承認審査の観点からのレジストリの信頼性基準の考え方等）を作成中（2020年を目途）

現状

○ 我が国でもレジストリを利活用した治験等の考え方について検討が進められている。

【現在の先進的取組】

- ③ 市販後の長期的検証
：「JaCALS」の活用イメージ
「1年程度のRCT治験では、実薬群とプラセボ群の差は小さい」
「自然歴群などと長期（5～7年）の対比から長期薬効と長期安全性を検証」



※第4回臨床開発環境整備推進会議（H30.3.15）祖父江班資料より
※JaCALS：筋萎縮性側索硬化症（ALS）に関するレジストリを構築

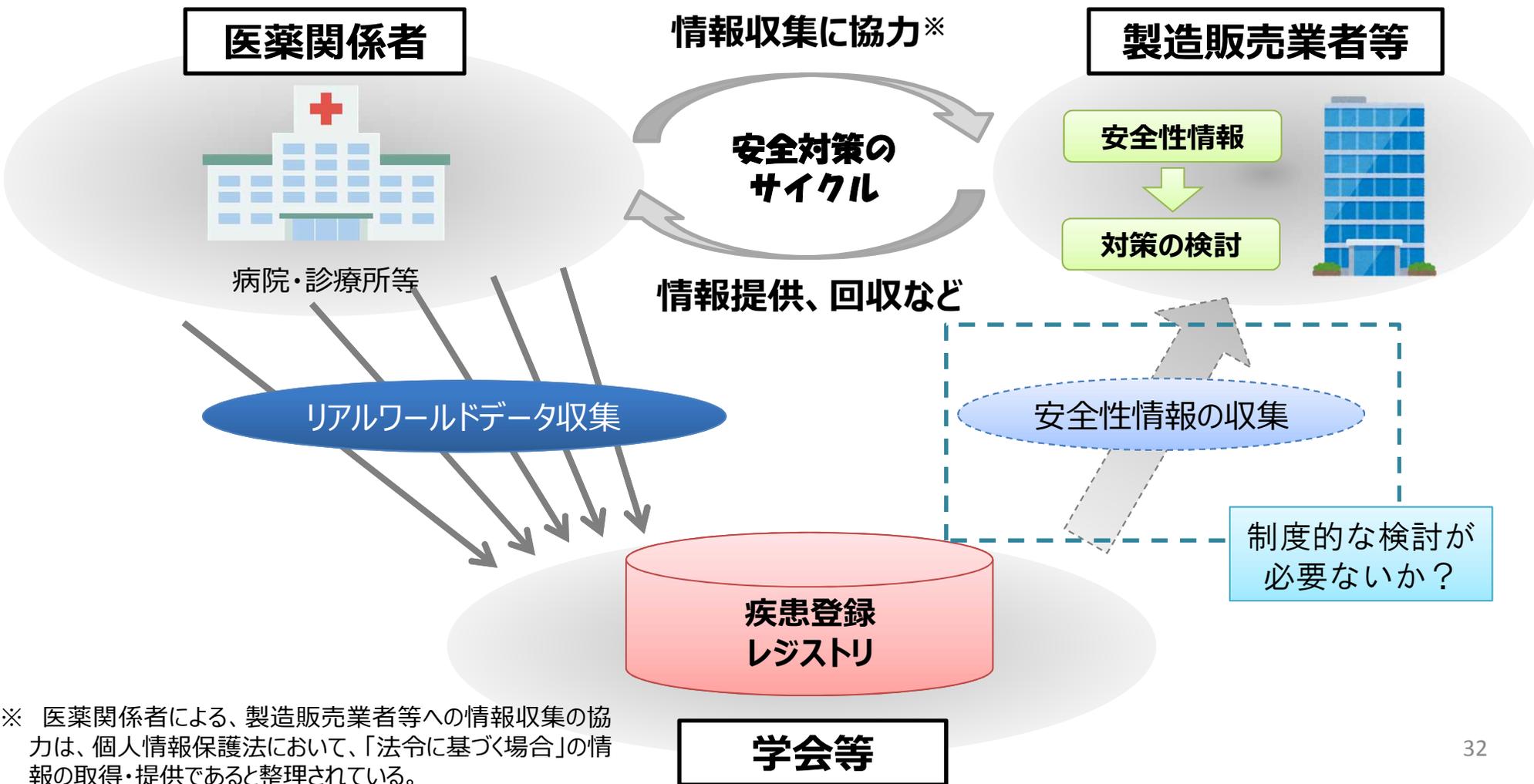
【これまでの活用例】

- ① 市場性調査
患者数や地域分布などから **開発可能性を容易に検討**
- ② 患者リクルート
登録された患者を、治験や臨床研究に **効率的に組み入れ**

リアルワールドデータの安全対策への積極的な活用

現状

- 薬機法上、医薬関係者による情報収集への協力について規程が定められている。現在、学会等がリアルワールドデータを収集する体制を構築しているところ。リアルワールドデータが安全対策において重要な情報源となることが想定される。



※ 医薬関係者による、製造販売業者等への情報収集の協力は、個人情報保護法において、「法令に基づく場合」の情報の取得・提供であると整理されている。

課題等

- 医療情報データベースや疾患登録レジストリなど、RWDを活用する環境整備が進む中で、医薬品医療機器法及び関連制度の中で、今後整備が必要なことは何か。
 - ・医薬品等の有効性・安全性の評価に活用することができるRWDとはどのような要件が満たされる必要があるか。
 - ・検証的治験の実施が困難なアンメットメディカルニーズ領域などで、医薬品等の評価にRWDを活用しやすい仕組みを作る必要はないか。
 - ・製造販売業者が、レジストリを運営する学会等から医薬品等の安全対策に必要な情報を収集することについて、法的に位置づける必要はないか。 等

1. テーマ①について

2. テーマ①の現状と課題について

(1) 医療上特に必要な医薬品医療機器等と承認プロセス

- ① 特に必要な医薬品医療機器等と承認制度
- ② 治験手続きの明確化
- ③ リアルワールドデータの充実

(2) 安全性を確保しつつ、生産プロセスの革新・生産性向上を促進する環境整備

- ① 品質に係る承認事項変更方法の見直し
- ② 国際統合化に向けたGMP調査の見直し
- ③ 安定供給の確保に向けたQMS調査の見直し

(3) 状況の変化を踏まえた安全対策の充実

現状

- 承認書に記載されている医薬品の製造方法並びに規格及び試験方法等の品質に係る事項の変更に際しては、承認事項一部変更承認の申請又は、承認事項軽微変更届出のいずれかにより手続きを行う必要がある。

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(昭和三十五年法律第百四十五号)

(医薬品、医薬部外品及び化粧品の製造販売の承認)

第十四条 医薬品(厚生労働大臣が基準を定めて指定する医薬品を除く。)、医薬部外品(厚生労働大臣が基準を定めて指定する医薬部外品を除く。)又は厚生労働大臣の指定する成分を含有する化粧品の製造販売をしようとする者は、品目ごとにその製造販売についての厚生労働大臣の承認を受けなければならない。

2~8 (略)

9 第一項の承認を受けた者は、当該品目について承認された事項の一部を変更しようとするとき(当該変更が厚生労働省令で定める軽微な変更であるときを除く。)は、その変更について厚生労働大臣の承認を受けなければならない。この場合においては、第二項から前項までの規定を準用する。

10 第一項の承認を受けた者は、前項の厚生労働省令で定める軽微な変更について、厚生労働省令で定めるところにより、厚生労働大臣にその旨を届け出なければならない。

11 (略)

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規則(昭和三十六年厚生省令第一号)

(承認事項の軽微な変更の範囲)

第四十七条 法第十四条第九項の厚生労働省令で定める軽微な変更は、次の各号に掲げる変更以外のものとする。

- 一 当該品目の本質、特性及び安全性に影響を与える製造方法等の変更
- 二 規格及び試験方法に掲げる事項の削除及び規格の変更
- 三 病原因子の不活化又は除去方法に関する変更
- 四 用法若しくは用量又は効能若しくは効果に関する追加、変更又は削除
- 五 前各号に掲げる変更のほか、製品の品質、有効性及び安全性に影響を与えるおそれのあるもの

日米欧の承認事項変更手続き

現状

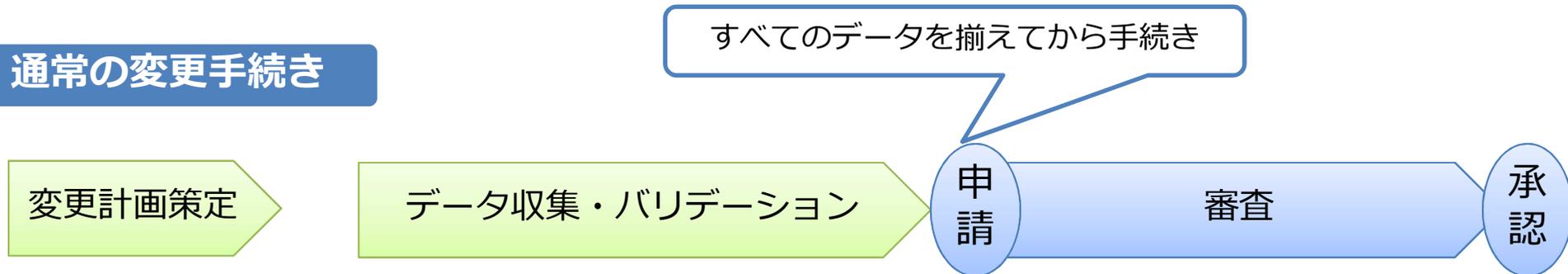
- 欧米では、日本と同様の事前審査制度のほかに、変更内容のリスクに応じて複数の届出制度が設けられている。

	日本	米国	欧州
事前審査及び承認を要する	一部変更承認申請	PAS (Prior Approval Supplement - Major Changes)	Major variations of Type II
照会等なければ受理から30日後に変更可	—	CBE-30 (Changes Being Effected in 30 days - Moderate Changes)	Minor variations of Type IB
届出受理後に変更可	—	CBE-0 (Changes Being Effected - Moderate Changes)	—
変更後速やかに届出	軽微変更届出 (30日以内)	—	Minor variations of Type IA _{IN} (immediate notification)
年次報告	—	Annual Report (Minor Changes)	Minor variations of Type IA (12ヶ月以内)
変更の対象となる文書	承認書	CTD Module3/ established conditions	CTD Module3

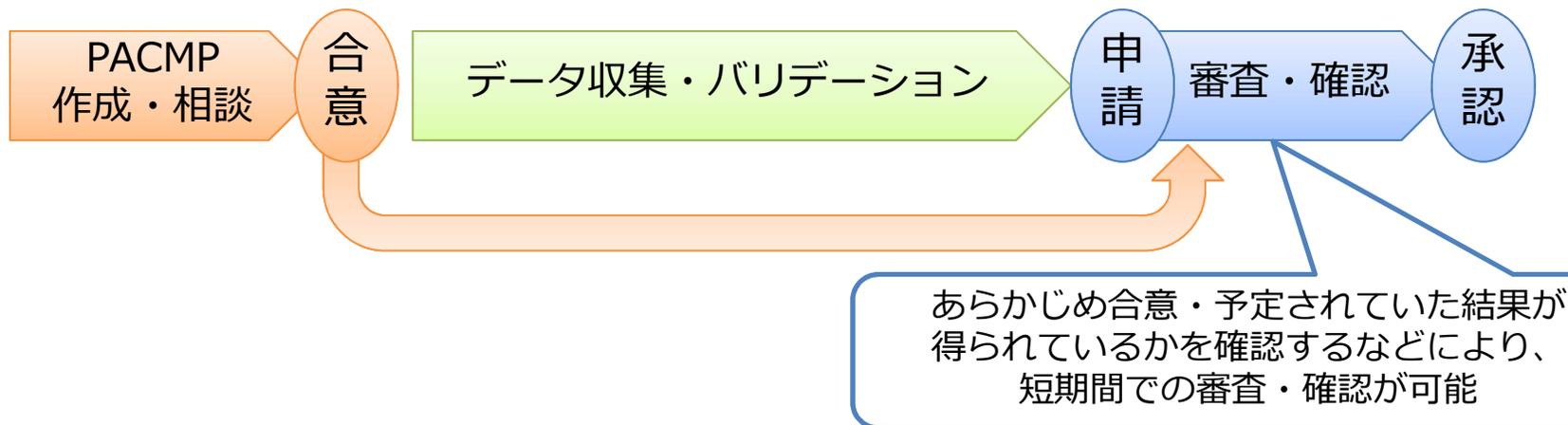
現状

- ICHにおいては、「ICH Q12医薬品のライフサイクルマネジメント（案）」が合意され、PACMP（承認後変更管理実施計画書）を用いた管理手法が示された。

通常の変更手続き



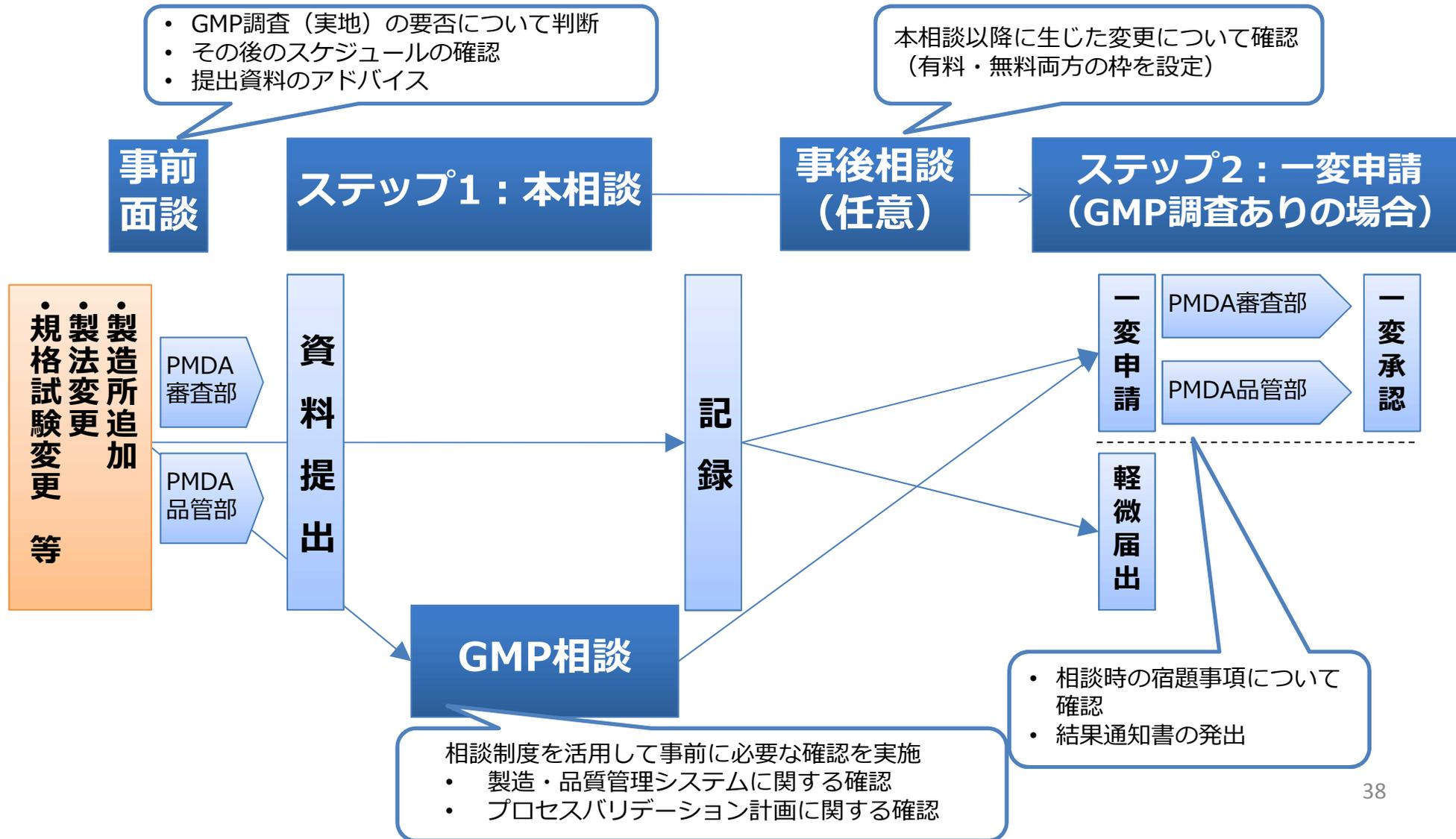
PACMPを用いた変更手続き



(2) ① 品質に係る承認事項変更方法の見直し
PACMPを用いた承認事項の変更手続制度（試行）の概要

現状

○ 平成30年4月、国内においても、PACMPを用いた承認事項の変更の試行を開始した。



(2) ① 品質に係る承認事項変更方法の見直し
PACMPを用いた承認事項変更手続き試行の対象医薬品

試行期間における対象医薬品は、以下のすべてを満たす医薬品としている。

- (1) 医療用医薬品（体外診断用医薬品を除く。以下同じ。）の品質に係る承認事項（登録事項を引用している場合は、引用されている登録事項を除く。）の変更であること。
- (2) PACMP相談申込みの直前の承認申請若しくは一変申請に際し添付すべき資料をCTD※として提出しているものであること。
- (3) 当該変更の際にGMP適合性調査が必要とされた場合は、当該変更の対象となる製造工程を担う製造所に対するGMP適合性調査の調査実施者がPMDAのみであること。
- (4) 当該変更に係る製造所が、Q10通知の内容に沿った医薬品品質システムを適切に運用し、当該医薬品の製造管理及び品質管理を行っていること。
- (5) 「医薬品の製造販売承認書と製造実態の整合性に係る点検後の手続きについて」（平成28年2月12日付け審査管理課長通知）に基づき記載整備届出書が提出されている医薬品の場合、提出後の一変申請によりPMDAによる当該記載整備届出事項の確認が終了していること。
- (6) 当該変更の影響を評価するために、医薬品の薬物動態、薬力学、有効性又は安全性に係る臨床試験又は非臨床試験の情報が必要とされないこと。

※ CTD: Common Technical Documentの略で、医薬品規制調和国際会議(ICH)において国際的に調和された、承認申請の際の国際共通化資料のこと。

課題等

- 医薬品の製造方法については連続生産等のイノベーションが進みつつある。また、国際的なサプライチェーンは拡大しつつある。イノベーションの取り入れや、サプライチェーンの変更を速やかに取り入れるためには、品質確保を前提にしつつ、より柔軟に品質に係る承認事項の変更方法を認める必要はないか。
- ICH Q12の考え方に基づいた変更管理を我が国で適切に実施する際に、どのような課題があるか。 等

1. テーマ①について

2. テーマ①の現状と課題について

(1) 医療上特に必要な医薬品医療機器等と承認プロセス

- ① 特に必要な医薬品医療機器等と承認制度
- ② 治験手続きの明確化
- ③ リアルワールドデータの充実

(2) 安全性を確保しつつ、生産プロセスの革新・生産性向上を促進する環境整備

- ① 品質に係る承認事項変更方法の見直し
- ② 国際統合化に向けたGMP調査の見直し
- ③ 安定供給の確保に向けたQMS調査の見直し

(3) 状況の変化を踏まえた安全対策の充実

- 医薬品等製造販売業者は、医薬品等の承認前に、製造所における製造管理・品質管理の方法に関する基準（GMP省令/GCTP省令）に適合しているかどうかの調査を受ける必要がある。
- 医薬品の承認後、品目毎に定期的(5年毎)にGMP等の適合性調査を受ける必要がある。

承認後のGMP定期適合性調査

(医薬品、平成25～29年度申請受付分、PMDA及び都道府県調査分)

資料出所：PMDA

● 調査対象となった製造所数

PMDA： 約1,400施設

都道府県： 約1,300施設

● 1申請あたり一括申請の品目数

PMDA： 平均 約 4.1品目

都道府県： 平均 約10.9品目

● 不備(軽度を除く)を受けた施設数

88施設

(PMDAのみ)

● 調査申請数及び調査対象品目数

PMDA： 約2,600申請、約11,000品目

都道府県： 約5,800申請、約63,000品目

● 1製造所あたりの調査申請数(※)

平均 約3.2申請 /5年

(※PMDA及び都道府県の両者が調査した製造所があるため、まとめて記載)

(参考) 承認時(新規・一変)のGMP定期適合性調査

(医薬品、平成25～29年度申請受付分、PMDA及び都道府県調査分)

● 調査対象となった製造所数

PMDA： 約2,000施設

都道府県： 約1,000施設

● 調査申請数及び調査対象品目数

PMDA： 約6,000申請、約9,000品目

都道府県： 約8,400申請、約12,000品目

● 不備(軽度を除く)を受けた施設数

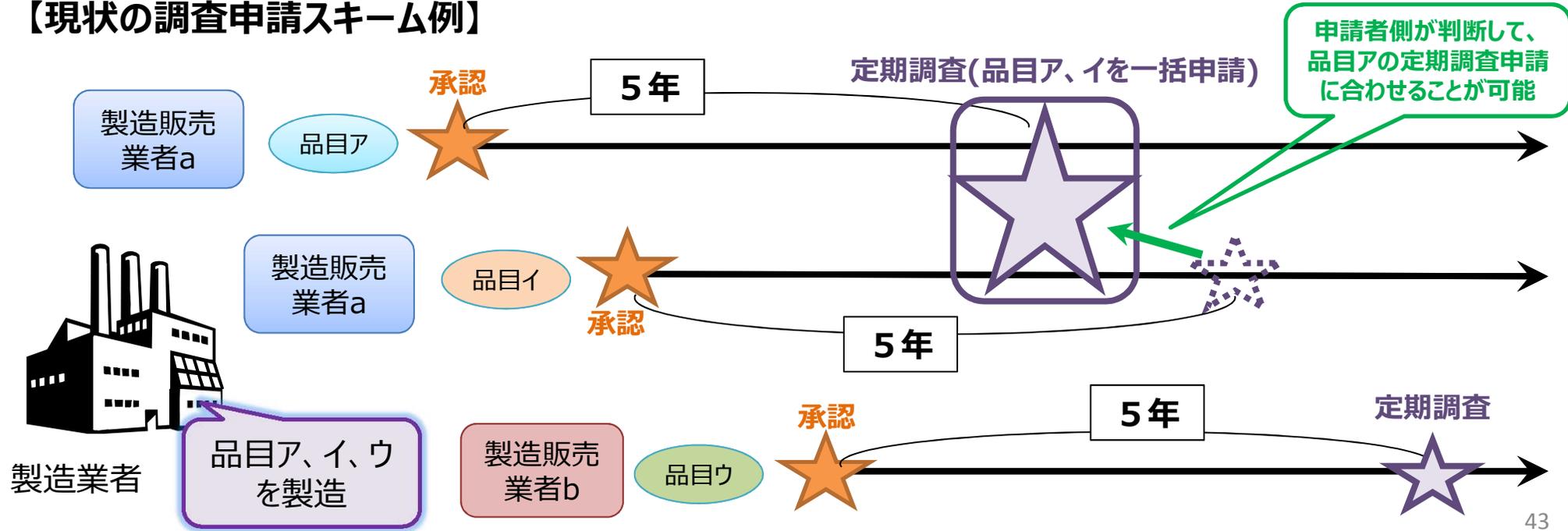
150施設

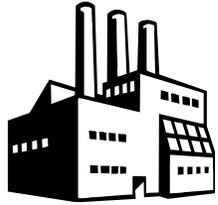
(PMDAのみ)

現状

- 多くの場合、1 製造所で複数品目を製造しており、その承認日は異なるため、定期調査時は**複数品目の一括申請**で対応しているが、5年間で5回以上調査申請された製造所も一定の割合存在している（約16%）。
- 日本における承認後の定期的なGMP調査では、**品目特有でない調査内容**（製造所における共通した製造管理・品質管理システム（逸脱管理、文書管理、設備のメンテナンス管理等））**が多くを占めている**ことから、品目毎の調査の度に、品目特有でない調査内容の重複が生ずる。
- なお、剤形毎（内服剤、注射剤等）、工程毎（原薬の合成工程、培養工程等）で製造技術が異なることから、それらに応じた調査が必要となる。

【現状の調査申請スキーム例】





製造所

品目特有の調査内容

品目ア

製造記録・試験記録・
バリデーション※結果 等

品目イ

製造記録・試験記録・
バリデーション※結果 等

品目特有でない調査内容が、調査の多くを占めている。

品目特有でない調査内容 (6つのサブシステム)

★品質システム

(文書管理、教育訓練、製品品質の照査、
変更管理、逸脱管理、回収処理、自己点検、
衛生管理、出荷判定、供給者管理 等)



★製造システム

(手順書、工程管理、交叉汚染防止
等)



★試験室管理システム

(標準品管理、サンプル管理、生データの
信頼性、安定性モニタリング、参考品
等)



★構造設備システム

(校正、メンテナンス、水・
空調管理等)



★包装・表示システム

(ラベル検査、発行管理
等)



★製品原材料等 保管システム

(受入・出荷管理、
出納管理、
不合格品
管理 等)



品目アにおけるGMP調査の範囲

※製造管理及び品質管理の方法が期待される結果を
もたらすか検証すること。

参考：国際的な取り組み・諸外国での調査の仕組み

- 医薬品等調査の国際的な協力の取組みとしてPIC/S*がある。（平成7年から開始）
- EU諸国を中心に、米国、日本等の52の国が加盟。（日本は平成26年7月に加盟）
- PIC/Sの活動は以下の通り。
 - ✓ 当局間の相互査察の促進（調査結果の共有）
 - ✓ 医薬品の製造及び品質管理の基準の国際調和（医薬品GMPに係る指針作成、相互トレーニング）



* : PIC/S: Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme
(医薬品査察協定及び医薬品査察協同スキーム)

※ 欧米では、承認後の定期的に行われるGMP調査を製造所ごとに行っている。（承認前は申請品目ごと）

課題等

- 効率的な調査の実施や国際的な整合性の観点から、承認前の製造販売業者の申請に基づく調査は承認審査の一環であることから維持する必要があるが、承認後は、欧米における状況も踏まえ、製造所の申請に基づく製造所単位での調査も選択できることを考えてはどうか。
- 製造所単位での調査を認める場合には、例えば、剤形、工程の技術特性に合わせた調査申請の区分を検討する必要があるのではないか。等

1. テーマ①について

2. テーマ①の現状と課題について

(1) 医療上特に必要な医薬品医療機器等と承認プロセス

- ① 特に必要な医薬品医療機器等と承認制度
- ② 治験手続きの明確化
- ③ リアルワールドデータの充実

(2) 安全性を確保しつつ、生産プロセスの革新・生産性向上を促進する環境整備

- ① 品質に係る承認事項変更方法の見直し
- ② 国際統合化に向けたGMP調査の見直し
- ③ 安定供給の確保に向けたQMS調査の見直し

(3) 状況の変化を踏まえた安全対策の充実

QMS適合性調査に関する現状

現状

- 医療機器・体外診断用医薬品の承認（認証）時、製造管理・品質管理の方法に関する基準（QMS省令）に適合しているかどうか調査（QMS適合性調査）を受ける必要がある。
- 調査対象範囲（製品群と登録製造所）に関してQMS省令に適合している場合、5年間有効の基準適合証が交付され、その後は5年毎にQMS適合性調査を受ける必要がある。
- QMS適合性調査は、原則、クラスⅣ及びⅢはPMDAが、クラスⅡは登録認証機関が実施している。

(MDSAP)

日本、アメリカ、カナダ、オーストラリア、ブラジルの規制当局が参加（EU諸国、WHOはオブザーバー参加）しており、参加国が共同で評価・認定した調査機関が医療機器等製造業者へQMS調査（品目に共通する品質管理監督システム等の調査）を行い、MDSAPの調査結果の受入れを各国で進めようとする取組み。

平成24年に取組みが開始、平成29年に本格的運用がされ、日本は、平成25年にオブザーバー参加、平成27年に正式参加している。

日本では、平成31年からの本格的なMDSAP調査結果の受入れに向けて、現在、試行的な受入れを行っており、今後、今まで以上に国際的で効率的なQMS適合性調査の実施ができるようになる。

Medical Device Single Audit Program (医療機器単一調査プログラム)



QMS適合性調査実績

(平成27～29年度申請受付分、PMDA分)

資料出所：PMDA

- QMS適合性調査申請数：約3,900件
- 調査対象登録等製造所^{※1}数：約5,600施設
- 不備事項（軽度（ランク1）を除く）の製造所数：292施設

※1 申請に記載の製造所のうち、登録等番号が重複するものを除いた数

QMS適合性調査に関する現状

- 医療機器等の製造販売業者によっては、市場への安定供給等を目的とし、複数の製造ラインでの供給体制を構築するため、利用する登録製造所が多くなるケースがある。
- 申請に基づきQMS適合性調査が行われ、適合とされた場合、基準適合証が発行されるが、その基準適合証に記載のある製造販売業者、製品群及び登録製造所※**全てが同一の場合、他の品目のQMS適合性調査は省略することができる。**
- ただし、同一の製品群で複数の製造ラインでの供給体制を構築し、基準適合証を交付を受けている場合でも、他の品目の製造時に、基準適合証に記載の**登録製造所※の一部しか利用しない場合、改めてQMS適合性調査を受けなければならない。**

※滅菌及び最終製品の保管を行う登録製造所を除く。

医薬品医療機器等法第23条の2の5

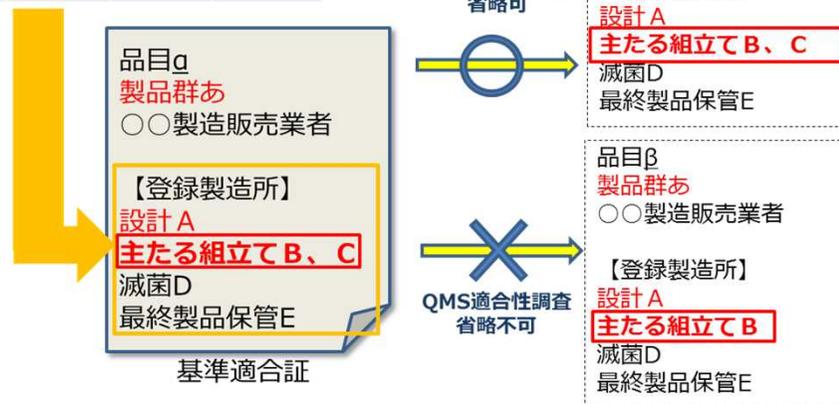
7 第一項の承認を受けようとする者又は同項の承認を受けた者は、その承認に係る医療機器又は体外診断用医薬品が次の各号のいずれにも該当するときは、前項の調査（QMS適合性調査）を受けることを要しない。

一（略）

二 前号の基準適合証に係る医療機器又は体外診断用医薬品を製造する**全ての製造所**（当該医療機器又は体外診断用医薬品の製造工程のうち滅菌その他の厚生労働省令で定めるもののみをするものを除く。以下この号において同じ。）**と同一の製造所において製造される**とき。

QMS適合性調査申請

	設計	主たる組立て	滅菌	最終製品保管
製造所ライン1	製造所A	製造所B	製造所D	製造所E
製造所ライン2	製造所A	製造所C	製造所D	製造所E



● QMS適合性調査申請数：約3,900件（平成27～29年度申請受付分、PMDA分）

※2 設計、滅菌及び最終製品の保管を行う登録製造所を除く。

うち同一製造販売業者、同一製品群で登録製造所※2が複数記載のもの及び左記複数記載の一部のみ記載されているもの：約1,100件

※約1,100件のうち、共通する登録製造所※2記載があるものは、約400グループある。

課題

- 既に基準適合証を取得している同一の製造販売業者・製品群のうち、登録製造所[※]が全て同一である場合は、QMS適合性調査が省略されているが、一部しか利用しない場合は、改めてQMS適合性調査を受け、一部の登録製造所[※]の基準適合証を取得する必要がある。

※滅菌及び最終製品の保管を行う登録製造所を除く。

- 市場への安定供給や企業再編などにより複数の製造ラインを持つ場合があるが、一定期間が経過し、メインの製造ラインが安定化した場合などで、一部の製造ラインの利用を取り止めるケースがある。

- 安定供給等を目的に複数の製造ラインを持つ製造販売業者が、メインの製造ラインの安定化等がされた後に、同一製品群で他の品目の製造を一部の登録製造所[※]のみで行う場合、利用する当該登録製造所[※]のQMS適合性は既に確認されているが、改めてQMS適合性調査を受けていることについて、見直しする必要はないか。 等

1. テーマ①について

2. テーマ①の現状と課題について

(1) 医療上特に必要な医薬品医療機器等と承認プロセス

- ① 特に必要な医薬品医療機器等と承認制度
- ② 治験手続きの明確化
- ③ リアルワールドデータの充実

(2) 安全性を確保しつつ、生産プロセスの革新・生産性向上を促進する環境整備

- ① 品質に係る承認事項変更方法の見直し
- ② 国際統合化に向けたGMP調査の見直し
- ③ 安定供給の確保に向けたQMS調査の見直し

(3) 状況の変化を踏まえた安全対策の充実

医薬品等に関する安全対策の現状

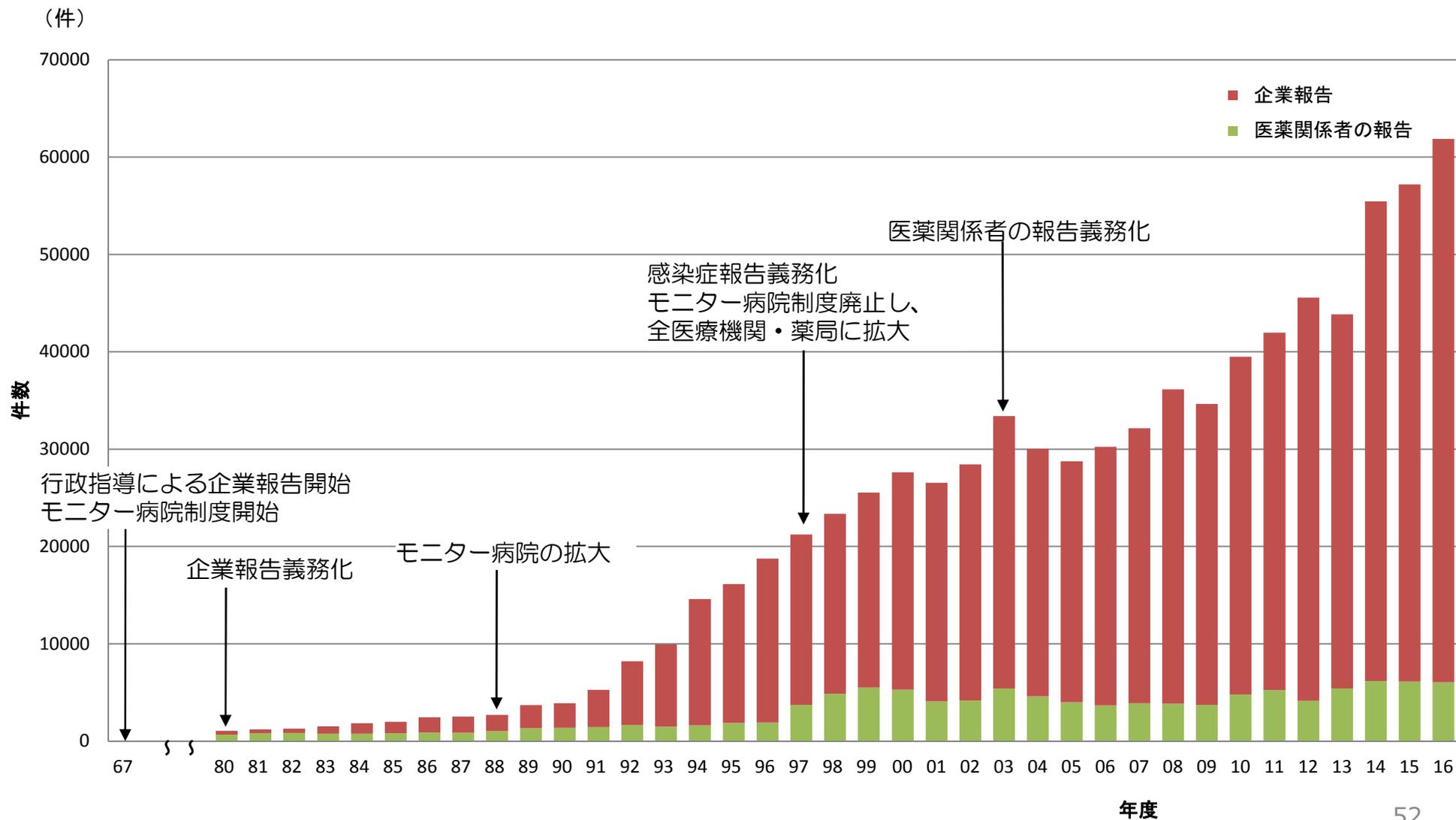
現状

- 前回の法改正において、医薬品、医療機器等に係る安全対策の強化として、次のような措置が行われた。
 - ・ **目的規程の改正**：法律の目的に、保健衛生上の危害の発生・拡大防止のため必要な規制を行うことを明示
 - ・ **関係者の責務規程の新設**：国、自治体、製造販売業者、医薬関係者及び国民のそれぞれに対し、医薬品等の品質、有効性及び安全性の確保等に係る責務を規程
 - ・ **添付文書の届出制度**：医薬品等の製造販売業者は、最新の知見に基づき添付文書を作成し、厚生労働大臣に届け出るものとする
 - ・ **副作用報告への対応の一元化**：医薬関係者の副作用等の報告先を、製造販売業者の報告先と一元化してPMDAとし、国はPMDAに情報の整理等を行わせることができることとする

- 前回の法改正以降、安全対策の取組状況は以下のとおり。
 - ・ 製造販売業者からの**副作用等報告数は年々増加傾向**にあり、PMDAの**安全部門の体制強化**を実施。添付文書の改訂指示など**適時適切な安全対策措置を実施**し、最新の知見に基づく添付文書などの**情報提供の強化**に取り組んでいる。
 - ・ その他、①医薬関係者からの副作用等報告の推進、②医薬品リスク管理計画（RMP）の策定、③患者からの副作用報告の収集・リスクコミュニケーションの推進、④医療情報データベース（MID-NET）の構築、⑤妊婦や小児を対象とした情報収集・相談対応等の安全対策などに取り組んでいるところ。

医薬品副作用・感染症報告件数の推移

○ 平成28(2016)年度において、国内副作用等報告は、企業からの報告が約55,000件、医薬関係者からの報告が約6,000件であった。



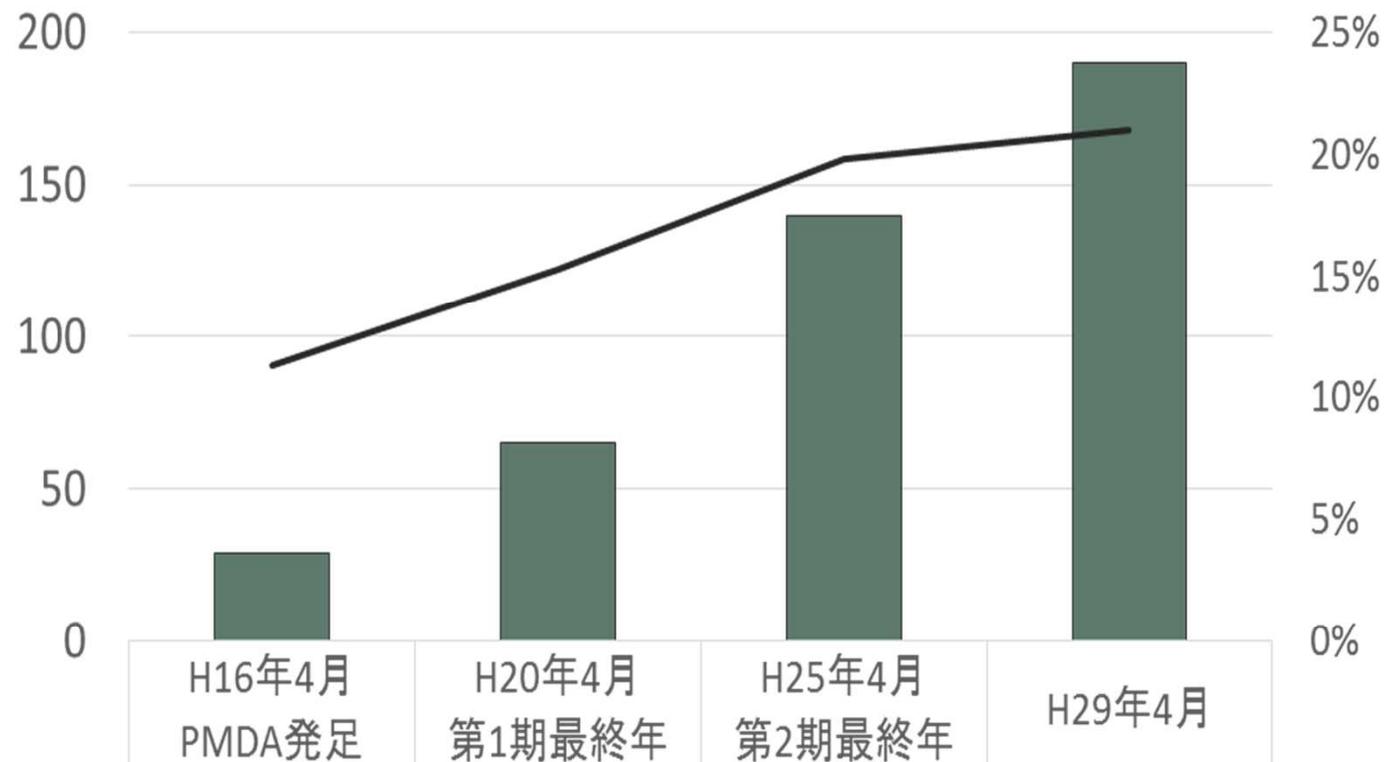
● 医薬品副作用等報告（企業報告）の承認からの期間

	平成26年度		平成27年度		平成28年度	
	報告件数	報告割合	報告件数	報告割合	報告件数	報告割合
市販直後調査期間中 (販売開始後6ヶ月以内)	1,974	4.0%	2,089	4.1%	1,254	2.2%
承認後2年以内	4,640	9.4%	5,611	11.0%	7,338	13.1%
上記以外	42,666	86.6%	43,365	84.9%	47,224	84.6%
合計	49,280		51,065		55,816	

● 医薬品副作用等報告（企業報告）の報告主体

	平成26年度		平成27年度		平成28年度	
	報告件数	報告割合	報告件数	報告割合	報告件数	報告割合
製薬協加盟企業	42,614	86.5%	43,303	84.8%	47,528	85.2%
製薬協非加盟企業	6,666	13.5%	7,762	15.2%	8,288	14.8%
合計	49,280		51,065		55,816	

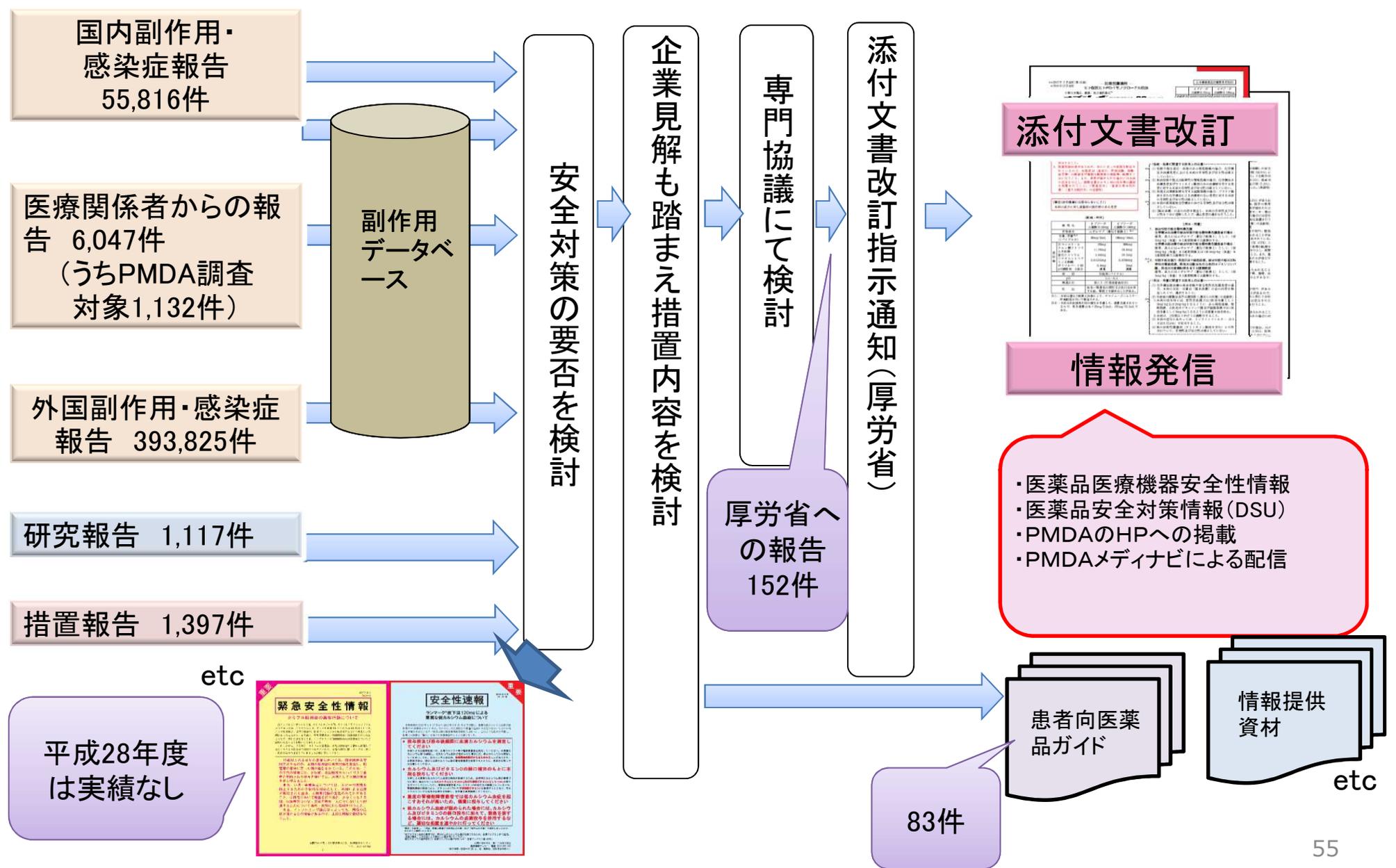
(3) 状況の変化を踏まえた安全対策の充実
PMDA安全部門の人数の推移



■ 人数	29	65	140	190
— PMDA全体に占める割合	11%	15%	20%	21%

(注) 安全部門: 安全管理監、安全第一部、安全第二部、医療情報活用推進室、品質管理部、関西支部調査課の人数の合計

(3) 状況の変化を踏まえた安全対策の充実
 平成28年度 医薬品安全対策関係の主な実績



イエローレター、ブルーレターの発出実績

● イエローレター（緊急安全性情報）、ブルーレター（安全性速報）の発出数

	平成24年度	平成25年度	平成26年度	平成27年度	平成28年度
イエローレター	0件	0件	0件	0件	0件
ブルーレター	1件	2件	3件	0件	0件

● 発出したブルーレターの概要

発出日	製品名／成分名	概要
H27.2.4	ラミクタール／ラモトリギン （抗てんかん薬、双極性障害治療薬）	重篤な皮膚障害に関する注意喚起
H26.10.24	ソブリアード／シメプレビルナトリウム （C型慢性肝炎治療薬）	高ビリルビン血症に関する注意喚起
H26.4.17	ゼプリオン／パリペリドンパルミチン酸エステル （統合失調症治療薬）	使用中の死亡症例に関する注意喚起（因果関係不明）
H26.1.17	ヤーズ／ドロスピレノン・エチニルエストラジオール ベータデクス（月経困難症治療薬）	血栓症に関する注意喚起
H25.5.17	ケアラム・コルベット／イグラチモド （リウマチ治療薬）	ワルファリンとの併用に関する注意喚起
H24.9.11	ランマーク／デノスマブ（遺伝子組換え） （骨病変治療薬）	重篤な低カルシウム血症に関する注意喚起

安全対策に係る添付文書の改訂件数等 (1)

● 医薬品の添付文書改訂等の措置の件数

	平成26年度	平成27年度	平成28年度
再審査未了の医薬品※1	45件	48件	49件
再審査終了済みの医薬品等※2	47件	34件	96件
合計	92件	82件	145件

※1 再審査が未了の医薬品の成分数をもとに計数した。

※2 後発医薬品が既に承認されている医薬品、再審査・再評価が終了している医薬品及び再審査制度が導入される前に承認された医薬品の成分数をもとに計数した。

● 医療機器・再生医療等製品の添付文書改訂等の措置の件数

	平成26年度	平成27年度	平成28年度
医療機器※1	4件	28件	6件
再生医療等製品	0件※2	0件	0件

※1 医療機器の件数は一般的名称数をもとに計数した。

※2 平成26年11月25日の医薬品医療機器法施行後の件数。

(3) 状況の変化を踏まえた安全対策の充実
 安全対策に係る添付文書の改訂件数等 (2)

● 添付文書の自主改訂の届出件数

		平成27年度	平成28年度	平成29年度
医薬品	添付文書数※1	1,535件	1,642件	1,634件
	成分数※2	540件	440件	377件
医療機器	添付文書数※1	331件	484件	1,282件
	一般的名称数※2	84件	100件	193件
再生医療等製品	添付文書数※1	2件	1件	0件
	一般的名称数※2	2件	1件	0件

※1 年度内に1回でも自主改訂の届出がなされた添付文書数を集計

※2 年度内に1回でも自主改訂の届出がなされた添付文書の成分数又は一般的名称数を集計

最新の知見に基づく添付文書の改訂の例

販売開始時期が古い薬剤についても、最新の知見に基づき、添付文書の改訂を行っている。

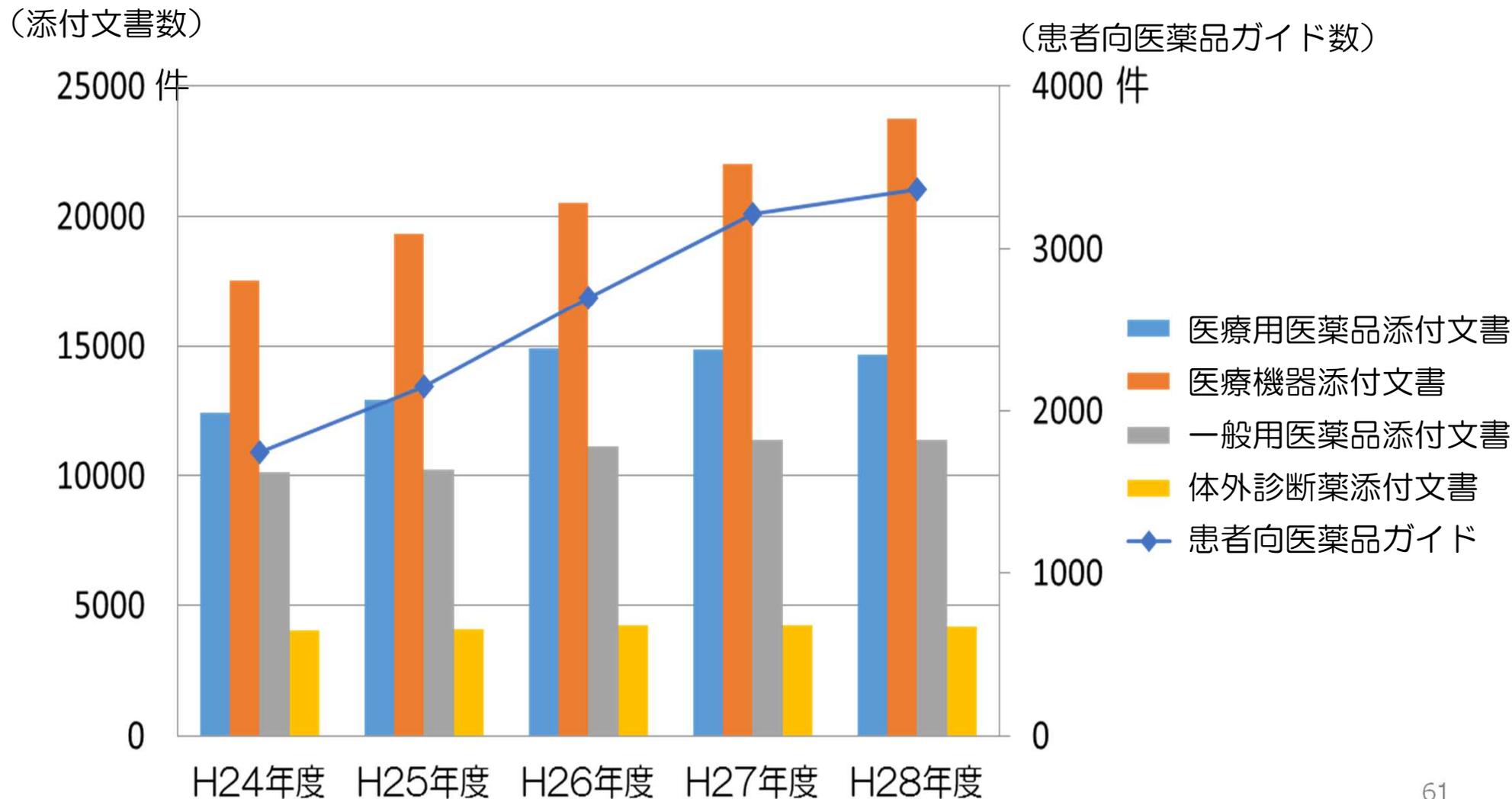
医薬品名等	販売開始時期	改訂時期	改訂内容	改訂検討の契機
ミコナゾール (抗菌薬)	1990年代 (フロリードゲル 経口用2%等)	2016年10月	ミコナゾールとワルファリンの併用禁忌	因果関係の否定できない副作用症例（併用による重篤な出血症例）
ワルファリン (抗凝固薬)	1960年代 (ワーファリン錠等)			
ベンゾジアゼピン系 (催眠鎮静薬)	1960年代 (ジアゼパム等)	2017年3月	常用量での連用による薬物依存に関する注意喚起	常用量でも依存性が生じる可能性を指摘する文献等

最新の知見に基づく添付文書の改訂の例

医薬品名等	販売開始時期	改訂時期	改訂内容	改訂検討の契機
コデイン類 (鎮痛・鎮咳薬)	1910年代 (コデインリン 酸塩水和物等)	2017年7月	12歳未満の小児への使用制限に関する注意喚起	米国における、12歳未満の小児等への使用に関する添付文書改訂(2017年4月)
クロルヘキシジン (消毒薬)	1960年代 (ヒビテン・ グルコネート 液20%等)	2017年10月	ショック、アナフィラキシーに関する注意喚起	米国における、アナフィラキシーに関する注意喚起(2017年2月)
ガドリニウム製剤 (造影剤)	1980年代 (マグネビスト 静注等)	2017年11月	脳組織へのガドリニウム製剤の残存に対する注意喚起	欧州における、脳組織へのガドリニウム製剤の残存のおそれに基づく承認差し止め勧告(2017年7月)
サンシシ (生薬)	(確認中)	2018年2月	腸間膜静脈硬化症の副作用に関する注意喚起	因果関係の否定できない副作用症例

※ このほか、現在、陣痛促進剤等の添付文書の改訂を検討中

○ PMDAのホームページにおいて、添付文書、患者向医薬品ガイドを掲載

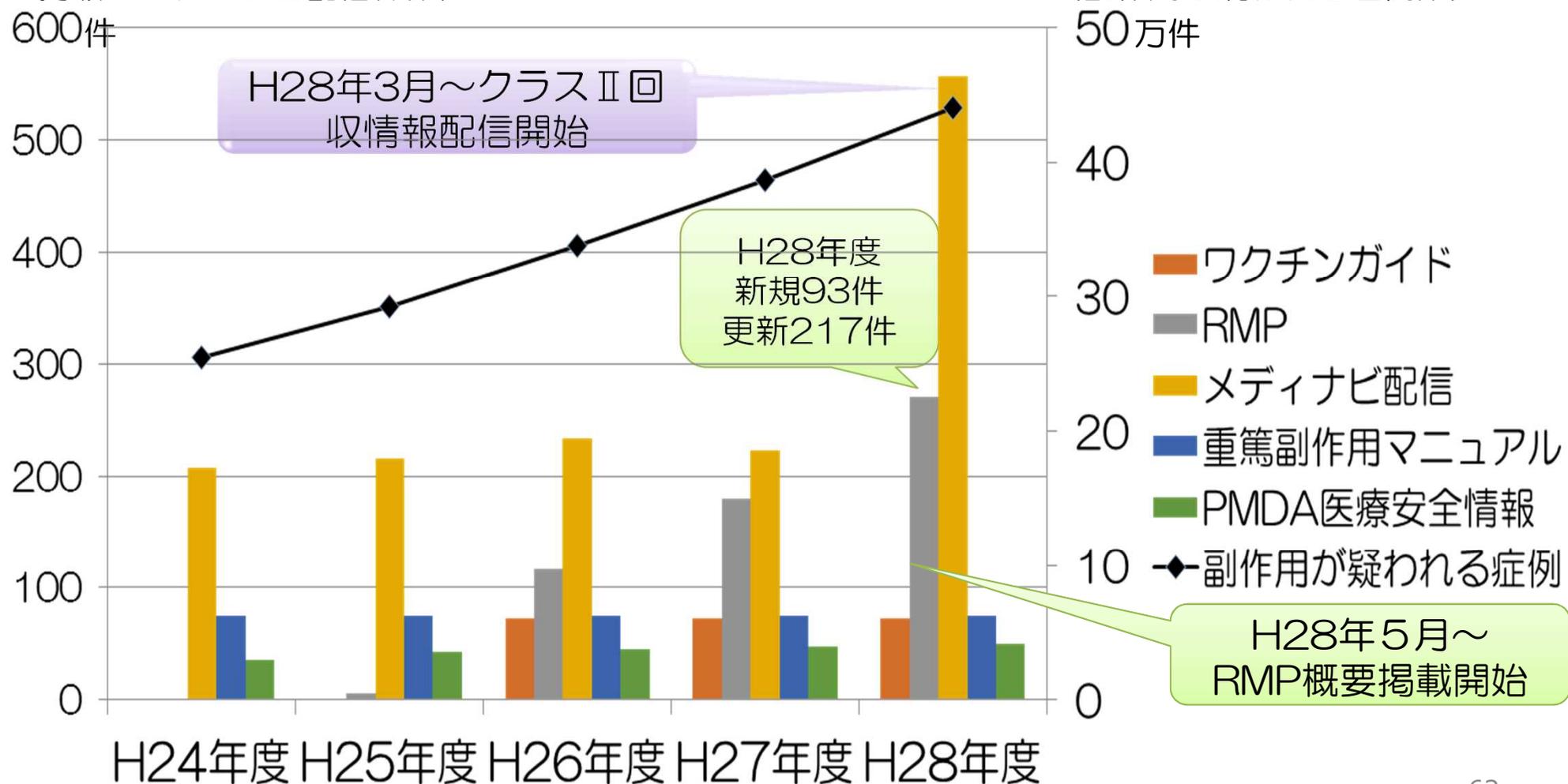


情報提供の実績～主なホームページ掲載情報の件数～

- PMDAのホームページで、ワクチンガイド、RMP、重篤副作用マニュアル、PMDA医療安全情報を掲載するとともに、メール配信サービス「PMDAメディナビ」で登録者へ迅速に情報提供
- 企業・医薬関係者からの報告による副作用が疑われる症例をデータベース化して公開

(HP掲載・メディナビ配信件数)

(副作用が疑われる症例数)

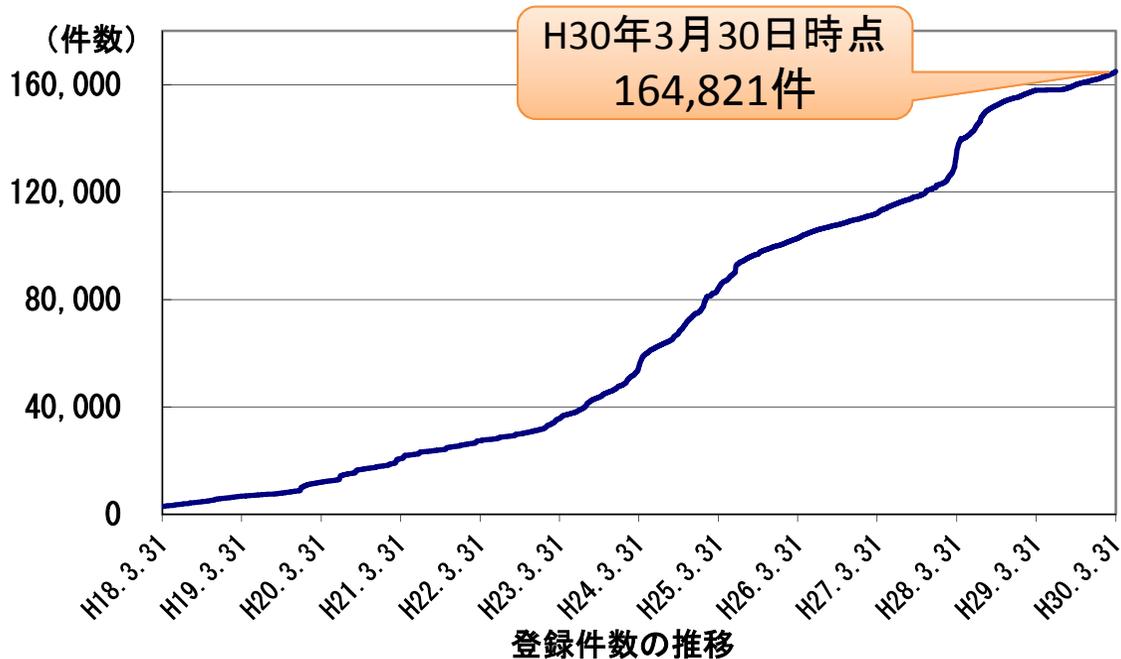


「PMDAメディナビ」への登録推進

- PMDAでは、ホームページで安全性情報等を提供するとともに、掲載情報をメール配信サービス「PMDAメディナビ」により、登録者に対し、迅速にメール配信。
- 医療関係者への安全性情報等の迅速な提供のため、一層の登録推進が必要。

■配信される情報

- 緊急安全性情報・安全性速報
- 医薬品・医療機器等安全性情報
- 使用上の注意改訂情報
- 医療機器自主点検通知
- 回収情報（クラスⅠ・Ⅱ分）
- 承認情報
- PMDA医療安全情報
- DSU（医薬品安全対策情報）
- OTC版DSU（OTC医薬品 使用上の注意改訂情報）
- 医薬品の評価中のリスク等情報
- 医薬品・医療機器等関連通知 等



■PMDAメディナビ登録メールアドレスの所属施設の内訳（平成30年3月30日現在）

所属施設	病院	一般診療所	歯科診療所	薬局	店舗販売業 及び配置販 売業者	製造販売 業者	その他	合計
登録メール アドレス件数	32,637	16,092	6,209	59,047	1,676	21,890	27,270	164,821 63

「医薬関係者の副作用報告ガイダンス骨子」 (その1)

(概要)

「薬局・薬剤部の機能を活用した副作用報告の推進に関する研究」(平成28年度厚生労働科学特別研究事業 研究代表者 益山光一)において、医療機関等からの副作用報告を促進するため、医療機関等における医薬関係者による副作用報告業務の参考となるよう、医療用医薬品と関連が疑われる副作用について、医療機関からの副作用報告及び医療機関と薬局が連携して行う副作用報告を円滑に実施する上で想定される留意点を示している。

今後、各種の医療機関等での副作用報告の実態や実施可能性をさらに調査・検討し、ガイダンスの内容を充実していく予定である。

(ポイント)

平成29年7月10日付けで都道府県等あてに事務連絡。

- ◆ 近年の医療用後発医薬品（ジェネリック医薬品）の普及、ポリファーマシーによる医薬品単剤のみではない複合的な副作用の発生等、医薬品の安全性を取り巻く環境変化を考慮
- ◆ 医療機関内での職種間、さらには院外の薬局を含めた施設間の連携
- ◆ 医療機関等の副作用報告に関しては、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（以下、「医薬品医療機器法」という。）第68条の10第2項において規定されており、医療機関等においては、その重要性を踏まえて必要な対応に努めることが不可欠

(医薬品医療機器等法第68条の10第2項) 薬局開設者、病院、診療所若しくは飼育動物診療施設の開設者又は医師、歯科医師、薬剤師、登録販売者、獣医師その他の医薬関係者は、医薬品、医療機器又は再生医療等製品について、当該品目の副作用その他の事由によるものと疑われる疾病、障害若しくは死亡の発生又は当該品目の使用によるものと疑われる感染症の発生に関する事項を知った場合において、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるときは、その旨を厚生労働大臣に報告しなければならない。(報告先は、医薬品医療機器等法第68条の13第3項の規定により、PMDAとされている。)

「医薬関係者の副作用報告ガイドンス骨子」 (その2)

1. 速やかに報告する副作用

- 医薬関係者が副作用報告を実施する場合は、死亡、障害及びそれらにつながるおそれのある症例等について、重篤度分類基準(平成4年6月29日付け薬安第80号)を参考として、重篤なもの(グレード3)を15～30日を目途に当局に報告することを考慮する。

2. 医療機関の対応について

- 医療機関内での診療科間、診療科と薬剤部門間における情報共有、連携。連携方法のあらかじめの共有。
- 副作用が疑われる症例に関する情報の医療機関内での集約・一元化。管理者を定め、情報の恒常的な把握。
- 退院時等の地域診療所や薬局への処方情報提供、入院時の紹介元医療機関・薬局との処方情報の共有(入院の契機が副作用の場合等)。
- 副作用の診断等と報告業務の部門間の業務分担
- 院外処方の薬剤への対応(薬局等を通じたGE薬剤の特定、他院での処方・他薬局での調剤された情報の収集、薬局の薬剤師からのトレーシング・レポート等の活用等)

3. 薬局の対応について

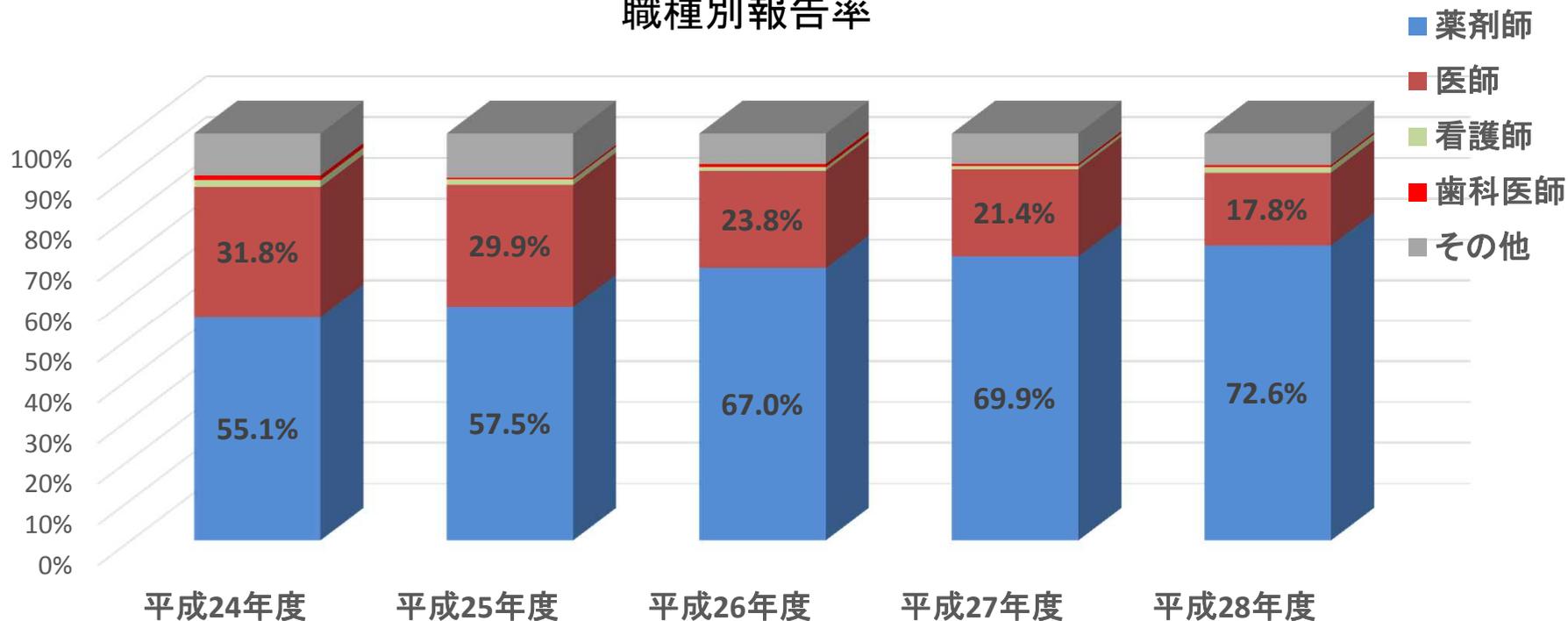
- リスクの高い医薬品の初回交付時などに、患者への説明による患者の理解促進(主な副作用の内容、副作用の発現時期・発現期間等)
- 留意すべき患者の状況の確認(6剤以上服用の高齢者、ふらつき、その他副作用を疑う状態)
- 処方した医療機関への受診勧奨とトレーシング・レポート等によるフィードバック。患者の副作用、検査値等の情報共有。
- 上記の情報共有の結果、薬局から副作用報告を行うこととした場合、提出に際し、処方した医療機関は連名として記入する。

医薬関係者からの報告件数と施設・職種別割合（医薬品）

【施設別の報告件数※（年間報告数に占める各施設の割合）】

施設別内訳	平成24年度	平成25年度	平成26年度	平成27年度	平成28年度
病院	2,670 (80.8%)	3,455 (85.0%)	4,213 (88.1%)	4,293 (87.8%)	4,392 (88.6%)
診療所	147 (4.4%)	162 (4.0%)	148 (3.1%)	127 (2.6%)	91 (1.8%)
薬局	457 (13.8%)	432 (10.6%)	398 (8.3%)	458 (9.4%)	465 (9.4%)
歯科診療所	22 (0.7%)	12 (0.3%)	16 (0.3%)	8 (0.2%)	5 (0.1%)
年間報告数	3,304	4,067	4,782	4,891	4,956

職種別報告率



■ 医薬品のリスクを最小に管理するため、

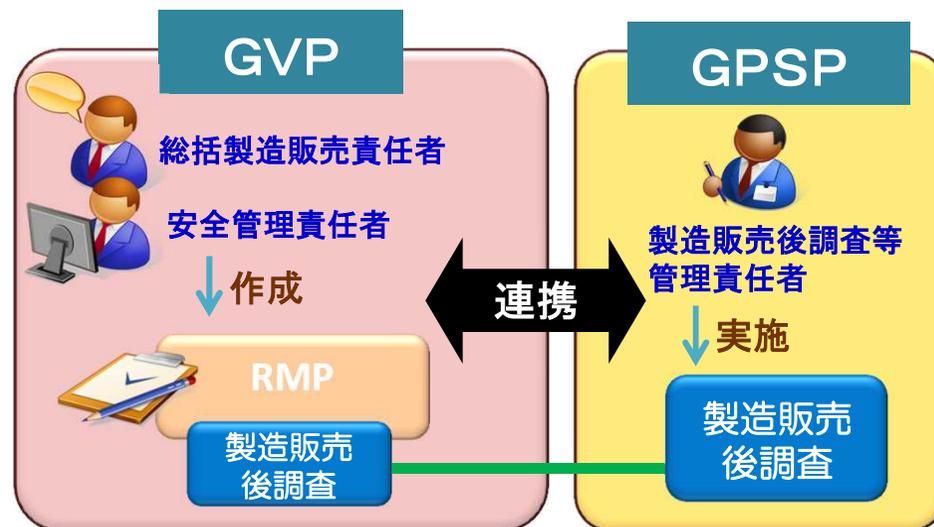
- **安全性検討事項**：得られた知見に基づく、安全性に係る検討課題
- **安全性監視活動**：市販後に実施する情報収集・調査・試験
- **リスク最小化活動**：リスクを最小化するための対策

を「医薬品リスク管理計画」(RMP)として明らかにし、開発から市販後まで一貫したリスク管理を行い、安全対策の充実強化を図る。

RMPの策定及び実施が確実に
履行されるために

■ **GVP・GPSP省令の改正 (平成25年3月11日)**

- RMPをGVPに位置づけ
⇒ 総括製造販売責任者又は安全管理責任者が作成
- RMPの作成者(総括製造販売責任者又は安全管理責任者)と調査の実施者(製造販売後調査等管理責任者)との連携をGVP・GPSPに規定
- 平成26年10月施行



- RMPを医療従事者と共有し、市販後安全対策の強化を図るため、策定されたRMPを順次PMDAホームページで公表。
- H25年8月よりRMP、H28年5月よりRMP概要を掲載。H29年10月末現在のRMP掲載数は303件

RMP提出品目一覧

医薬品リスク管理計画書の作成・改訂・公表は速やかに行いますが、市販後に新たに安全性の懸念が判明した場合は、それに対応するための活動を先に実施し、医薬品リスク管理計画書の作成・改訂が事後になる場合もありますので、ご理解の程、よろしくお願いいたします。

【販売名(五十音順)】

英数字 [ア-オ](#) [カ-コ](#) [サ-ソ](#) [タ-ト](#) [ナ-ノ](#) [ハ-ホ](#) [マ-モ](#) [ヤ-ヨ](#) [ラ-ロ](#) [ワ-](#) 漢字

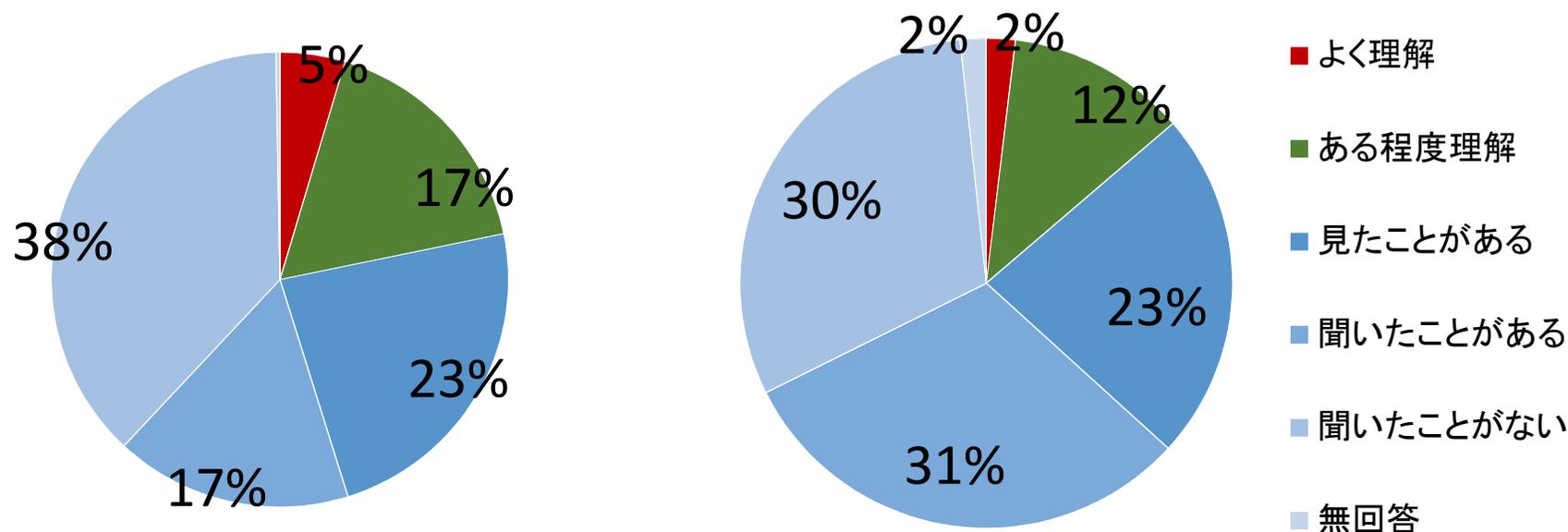
【ア-オ】

販売名	承認取得者名	一般名	医薬品リスク管理計画書	提出年月	添付文書
アデムバス錠 0.5mg/1.0mg/2.5mg	バイエル薬品(株)	リオシグアト	表示	平成25年12月	表示
アネメトロ点滴静注液500mg	ファイザー(株)	日局メトロニダゾール	表示	平成26年8月	表示
アノーロエリブタ7吸入用/30吸入用	グラクソ・スミスクライン(株)	ウメクリジニウム臭化物/ピランテロールトリフェニル酢酸塩	表示	平成26年7月	表示

■ PMDA調査では、RMPを知っているのは、

病院22.2%

薬局13.7%



■ そのうち、RMPを活用しているのは、

病院34% (H26年度調査)

薬局33% (H27年度調査)

(出典) PMDA 平成26年度 病院における医薬品安全性情報の入手・伝達・活用状況等に関する調査
平成27年度 薬局における医薬品安全性情報の入手・伝達・活用状況等に関する調査

(3) 状況の変化を踏まえた安全対策の充実 患者からの副作用報告

- 平成24年3月からPMDAのホームページにおいて、患者からの副作用報告の収集を試行的に開始。
- 平成29年3月末までに603件の報告がされた。



一般の方におすすめのコンテンツ
各製品の安全性情報、回収情報、承認情報等については、[こちら](#)をご覧ください。

くすりを使うときに知っておきたい | くすりの副作用かな？と感じたら | くすりによる健康被害

■ [くすりQ&A](#) | ■ [重篤副作用マニュアル](#) | ■ [医薬品副作用被害救済制度](#)

よくあるご質問への回答やくすり服用時に
関して守っていただきたい基本的な情報を
掲載しています。

■ [患者向医薬品ガイド](#) | ■ [医薬品副作用被害救済制度](#)

医師から処方された医薬品を使用するときに、
患者の皆様やご家族に特に知っていただきたいこと
(使用前に確認すべきこと、使用中に気をつけなければならないこと、
副作用等)を記載しています。

■ [ワクチン接種を受ける人へのガイド](#)



報告者・患者様情報の入力

この報告に関連する方についての情報を入力してください。
【必須】 マークのある項目は、必ず入力してください。
年齢、日付等、数字で入力する箇所については半角で入力してください。

報告をされている方について

現在、この報告を入力されている方（あなた）について入力してください。

あなたのお名前

姓 : 【必須】 名 : 【必須】
セイ : 【必須】 メイ : 【必須】

あなたのご年齢

歳

■ [医薬品副作用被害救済制度](#)
[相談窓口](#)

0120-149-931(フリーダイヤル)

■ [患者からの副作用報告](#)

※現在、副作用が疑われる症状がある方は、まず、医療機関にご相談ください。

○ 平成29年11月、リスクコミュニケーションに関する公開フォーラムを開催

国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED) 医薬品等規制調和・評価研究事業
『患者及び医療関係者に向けた医薬品等のリスク最小化情報の伝達方法に関する研究』班

公開フォーラム
医薬品のリスクコミュニケーション
の現状とこれから

～患者さんへの医薬品の安全性情報提供のあり方を考える～

日時:2017年11月23日(祝)13:30～16:00

会場:東京理科大学(神楽坂キャンパス)森戸記念館(裏面地図参照)

第1フォーラム(地下1階)

東京都新宿区神楽坂4-2-2(「飯田橋」下車 徒歩7分)

専門家から市民・患者まで、どなたでもご参加ください(入場無料)

プログラム

「医薬品のリスク・ベネフィットコミュニケーションの取り組みとその動向」

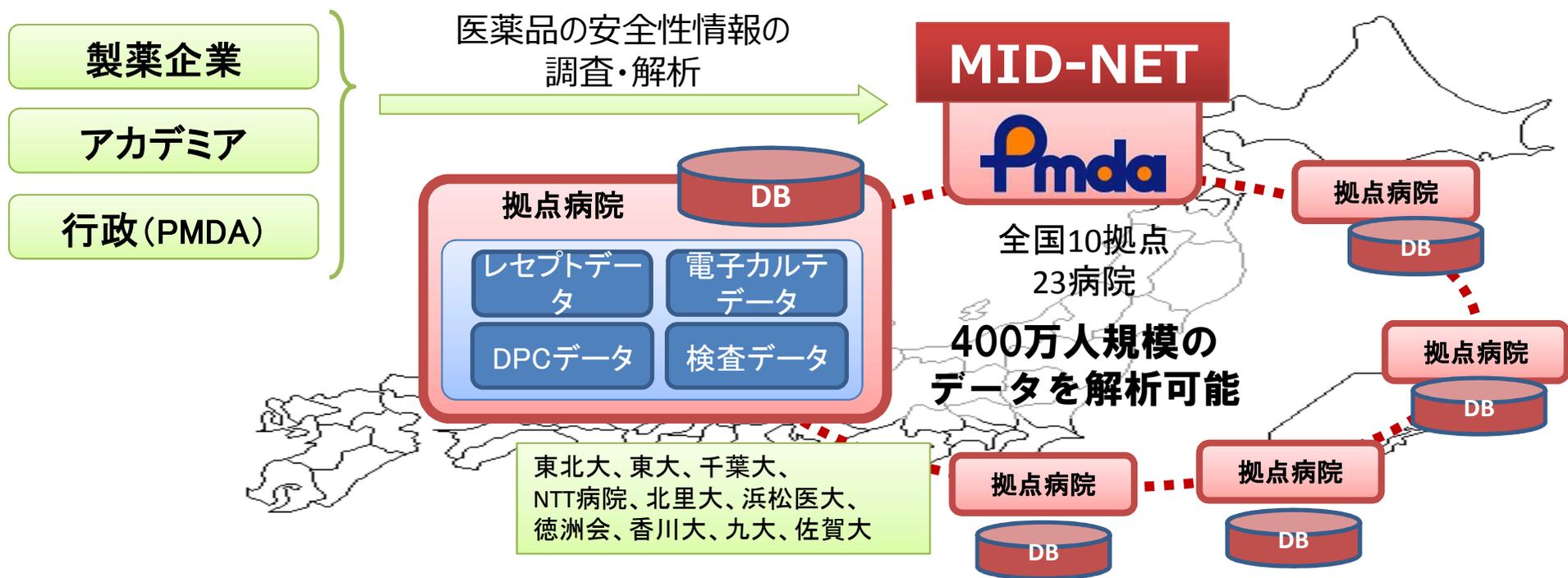
山本 美智子 昭和薬科大学医薬品情報部門 教授

「薬物療法におけるコミュニケーション:インフォームド・コンセントと
シェアード・デシジョンメイキング」

中山 健夫 京都大学大学院医学研究科 教授



- ◆ 電子カルテ等の医療情報を大規模に収集・解析を行う**医療情報データベース「MID-NET」**をPMDAに構築。ビッグデータの活用により、**医薬品等の安全対策の高度化を推進**する。
- ◆ 平成30年度より**行政・製薬企業・アカデミアによる利活用**が可能な、MID-NETの本格運用を開始。



- これまでの副作用報告制度では把握できなかった**副作用の発現頻度**を評価できるようになる
⇒ 例えば、他剤との副作用頻度の比較や、経時的な変化の追跡が可能
- リアルワールドを反映した副作用・投与実態等を**迅速・低コスト・能動的に収集**できるようになる

○ MID-NETの特徴

大規模・迅速な解析

400万人分のビッグデータを
一斉に解析可能

リアルワールドデータ

実際の臨床を反映したデータ
治験への組入れ難しい
〔 小児・高齢者・既往歴のある患者など 〕

検査値データの活用

レセプトデータに含まれない
検査値データから副作用を検出

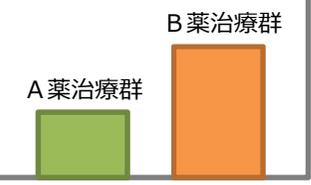
人的・財政的コストの軽減

DBによる効率的な調査で、
製薬企業の市販後調査を代替

□ MID-NETの活用イメージ

他剤との比較

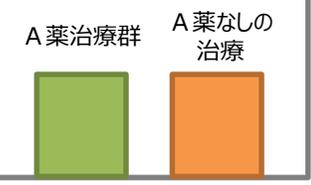
副作用の発現割合
(副作用/使用患者数)



同種同効薬との副作用
発現頻度の比較できる

**原疾患による症
状との比較**

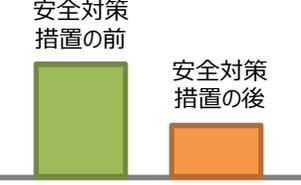
症状の発生割合
(症状/使用患者数)



ある症状の発生が、医薬
品の投与により増えている
か検証できる

**安全対策の
効果の検証**

副作用の発現割合
(症状/使用患者数)



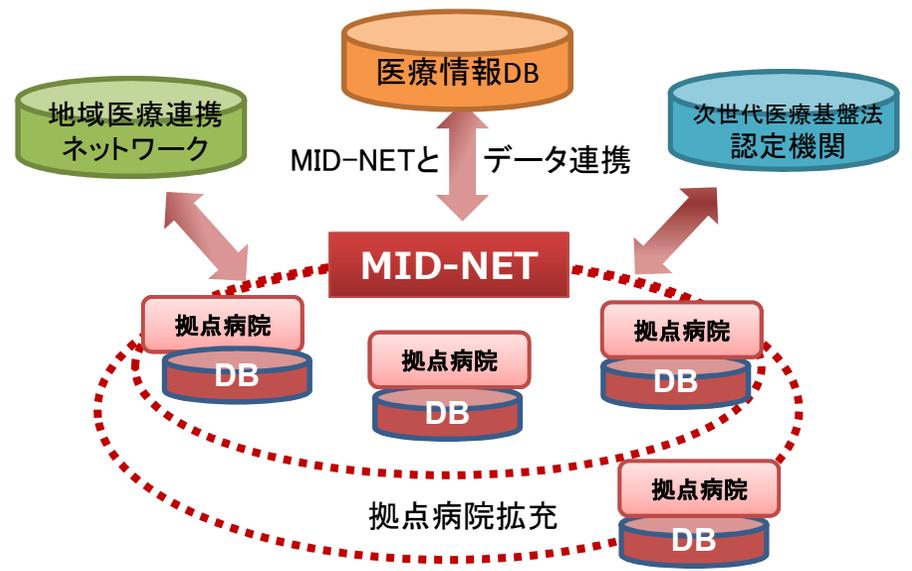
安全対策措置の実施に
より、実際の副作用頻度
が変化したか比較できる

○ 今後の展開

□ 利用可能なデータ規模の拡大を目指す

- ・ より頻度の低い副作用の検出
- ・ 小規模病院・診療所で使われる医薬品を解析

➔ 「拠点病院の拡充」及び「他の医療情報DBとの連携」に向けた取り組みを推進



□ MID-NETの品質管理ノウハウを共有

- ・ ビッグデータ解析に必要なデータの品質管理ノウハウを他のDB事業者と共有を目指す
- ・ 日本における医療情報DBのデータ信頼性確保を図る

(3) 状況の変化を踏まえた安全対策の充実
MID-NETの試行的な利活用事例

○ 医薬品の処方実態調査 (コデイン)

<年齢区分別のコデインの処方実態>

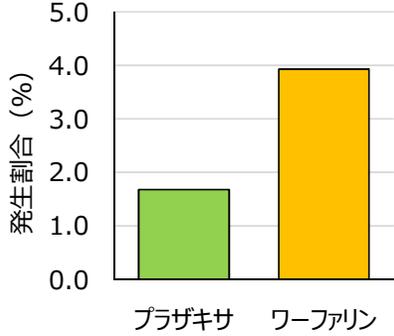
		対象患者 (人)	コデイン処方患者 (人)	処方患者の割合
全年齢		976,859	7,267	0.7%
年齢区分	12歳未満	117,810	209	0.2%
	12~18歳	40,659	199	0.5%
	19歳以上	818,390	6,859	0.8%

鎮咳薬コデインによる小児での呼吸抑制リスクについて指摘
↓
欧米でコデインの処方制限を実施
↓
我が国でも小児に対してコデインが処方されている実態があるのか？

→ 我が国での小児へのコデイン**処方の定量的な実態データ**が得られた。安全対策措置の根拠とする予定。

○ 他剤との副作用頻度の比較 (プラザキサ)

<消化管出血の発現リスク比較>



新規の抗血栓薬プラザキサによる出血の副作用は、古典的薬剤のワーファリンと同程度のリスクなのか？
↓
臨床試験で検証するには、**莫大な費用と期間が必要**
↓
大規模データベースで解析

→ 臨床試験なしに、**副作用発現頻度を直ちに比較可能**。(プラザキサの出血リスクはワーファリンより高くない)

○ まれな副作用の発現頻度調査 (コデイン)

<コデイン処方患者の「呼吸抑制の発生疑い」頻度調査>

		コデイン処方患者 (人)	呼吸抑制の症例数 (人)	発生頻度 (%) *1
全年齢		7,267	24	0.3% (0.2-0.4)
年齢区分	12歳未満	209	-*2	-*2 (0.0-1.0)
	12~18歳	199	0	0% (0.0-0.0)
	19歳以上	6,859	-*2	-*2 (0.2-0.5)

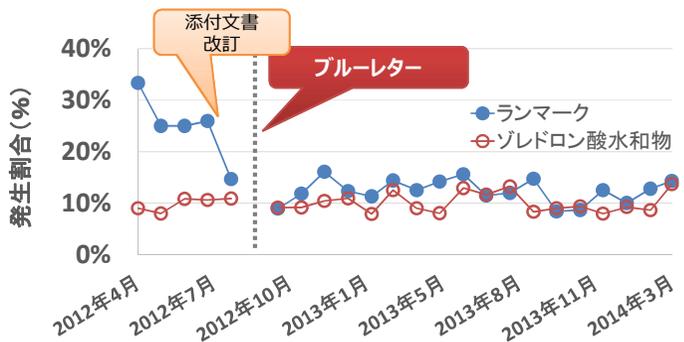
*1 ()内の数値は発生頻度の95%信頼区間
*2 個人情報保護の観点から、10例未満はマスクする

コデイン処方患者 (全年齢) のうち0.3% (24例) で、12歳未満の小児でも10例未満で、呼吸抑制の発生が疑われるケースが認められた。

→ これまで不可能だった**副作用の発現頻度の調査が可能**。頻度1%未満のまれな副作用も検出することができた。

○ 安全対策措置の効果の検証 (ランマーク)

<安全対策措置による低カルシウム血症の発現頻度の推移>



ランマーク発売直後に、重篤な低カルシウム血症の副作用が報告
↓
安全対策措置を実施
・添付文書の改訂指示
・ブルーレター
(安全性速報)

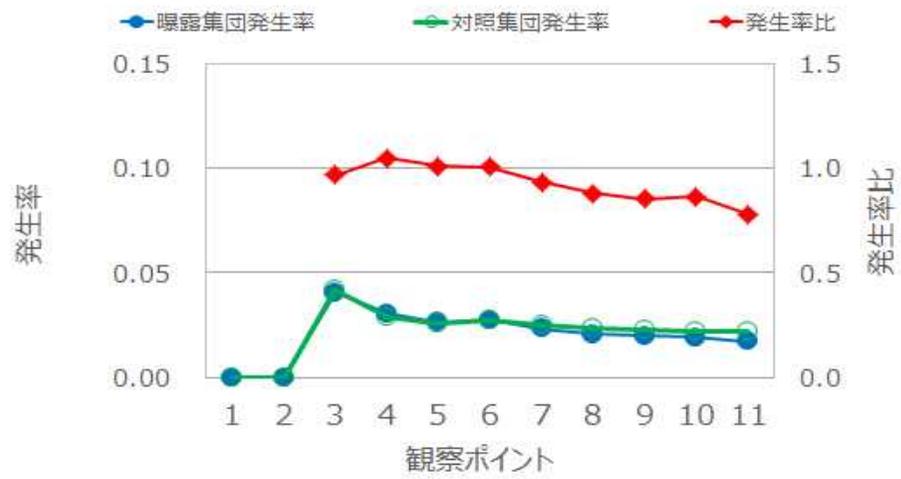
→ 安全対策措置に伴い、副作用の発現頻度が低下した。データベースでは副作用頻度の**経時的な変化を追跡可能**。

試行調査のため、さらなる精査が必要

○ 安全性シグナルの経時的なモニタリング

- 従来の安全性シグナル検出は副作用報告等が中心
- データベースでは対照集団を設定した相対リスクの算出が容易となり、新たなシグナル検出ツールの1つとして期待
- ⇒ MID-NET®を用い、シグナル検出手法の検討の基礎調査として、注目薬による肝機能検査値異常の発生リスクを、同種同効の対照薬と経時的に比較（今回は肝機能異常が副作用として知られている薬剤を例に検討）

<肝機能検査値異常の発生率比率>



○ 他剤との副作用頻度の比較（糖尿病治療薬）

- 糖尿病治療薬の心血管系リスクは、一般的に市販後における重要な安全性評価項目
- 現在、DPP-4阻害薬が糖尿病治療薬として普及
- ⇒ MID-NET®を用いて、DPP-4阻害薬処方後の急性心筋梗塞の発生リスクを他のクラスの経口糖尿病薬と比較する

<SMRWによって重み付けした疑似集団における、人時間法による発生率、発生率比の推定及びSMRWを用いた重み付き回帰によるハザード比の推定値>

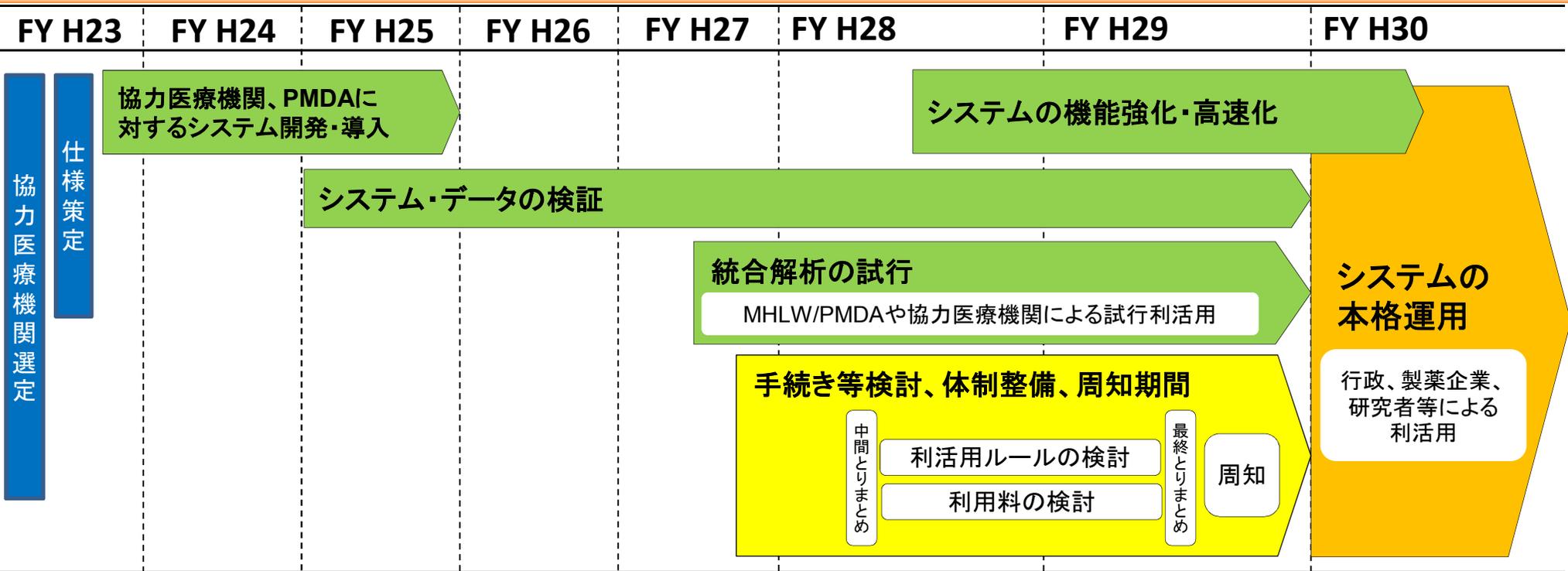
	ケース数	総追跡期間 (人年)	発生率 (件/1,000人年)	調整発生率比 (95%CI)	調整ハザード比 (95%CI)
速効型食後血糖降下薬群	_*	_*	2.4	1 [ref]	1 [ref]
DPP-4阻害薬群	_*	_*	2.1	0.86 (0.25-2.90)	0.93 (0.08-10.80)

* ケース数が10人未満の場合、個人情報保護の観点から具体的な数値は非公開

➡ 臨床試験なしに、相対リスクの算出が直ちに比較可能。
 （試行調査の解析結果：統計学的に有意なリスク上昇は認められなかった。）

➡ 臨床試験なしに、副作用発現頻度を直ちに比較可能。
 （試行調査の解析結果：ケース数が少なく精度は低いものの、統計学的に有意なリスク上昇は認められなかった。）

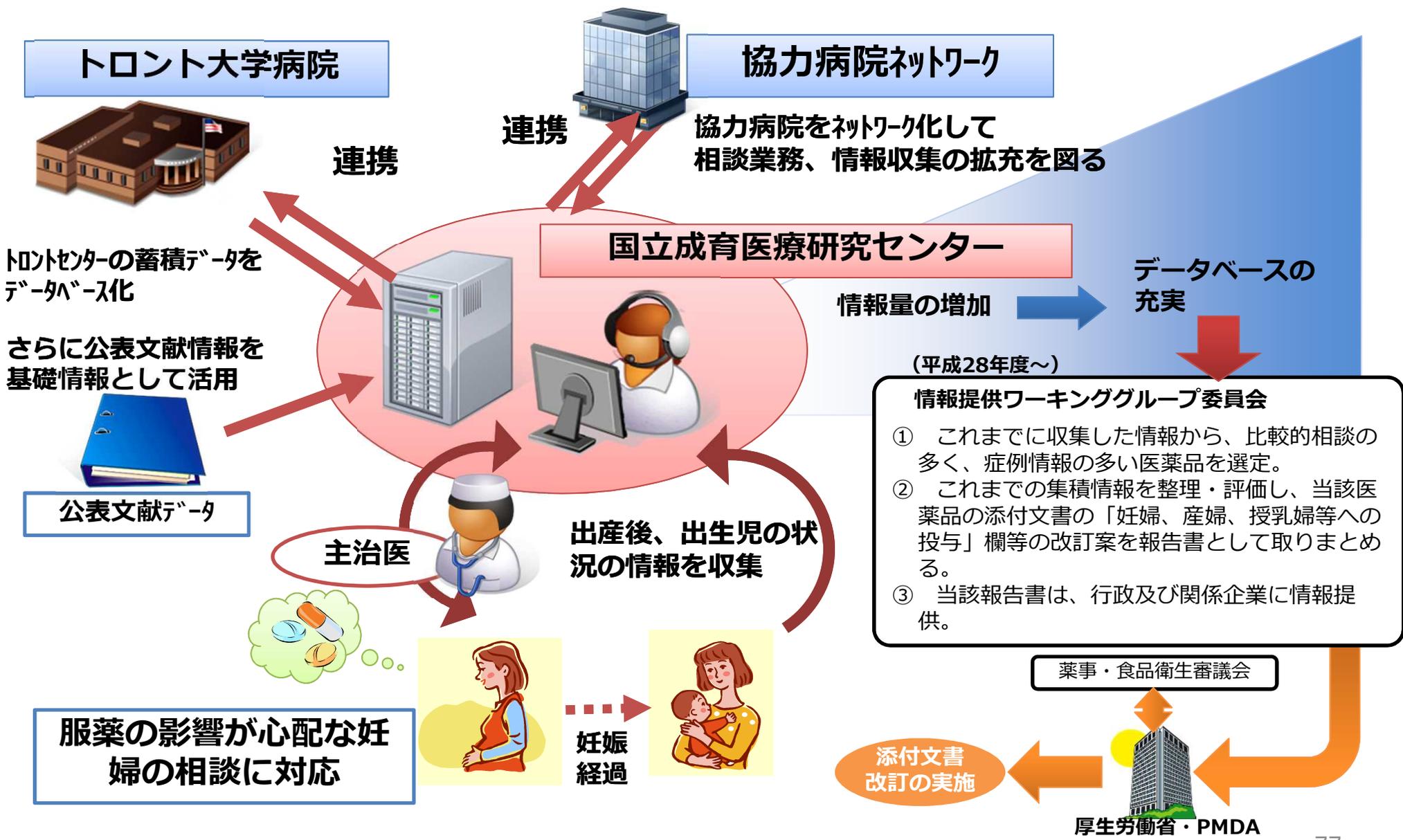
MID-NET事業の進捗



【これまでの経過と今後の予定】

- 平成22年4月 : 「薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて(最終提言)」の公表
- 平成23年度～ : 医療ビッグデータの活用により、現在の副作用報告制度の限界を補い、薬剤疫学的手法による医薬品等の安全対策を推進することを目的として、本事業を開始。
- 平成25年度～ : 集積したデータの正確性及び網羅性を保証するためのデータ検証(バリデーション)事業を開始。
- 平成27年度～ : 行政、協力医療機関によるシステムの試行運用を開始。
- 平成27年度～ : 本格運用に向けた利活用ルール、運営に係る費用負担の枠組み等を検討会において検討。
(平成29年8月21日、最終報告書を公表)
- 平成30年度4月 : システムの本格運用を開始。製薬企業や研究者等による利活用も可能。

(3) 状況の変化を踏まえた安全対策の充実
 妊婦・授乳婦を対象とした薬の適正使用推進事業



妊娠と薬情報センター



添付文書の記載

【妊婦・産婦・授乳婦等への投与】
妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する（妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。）

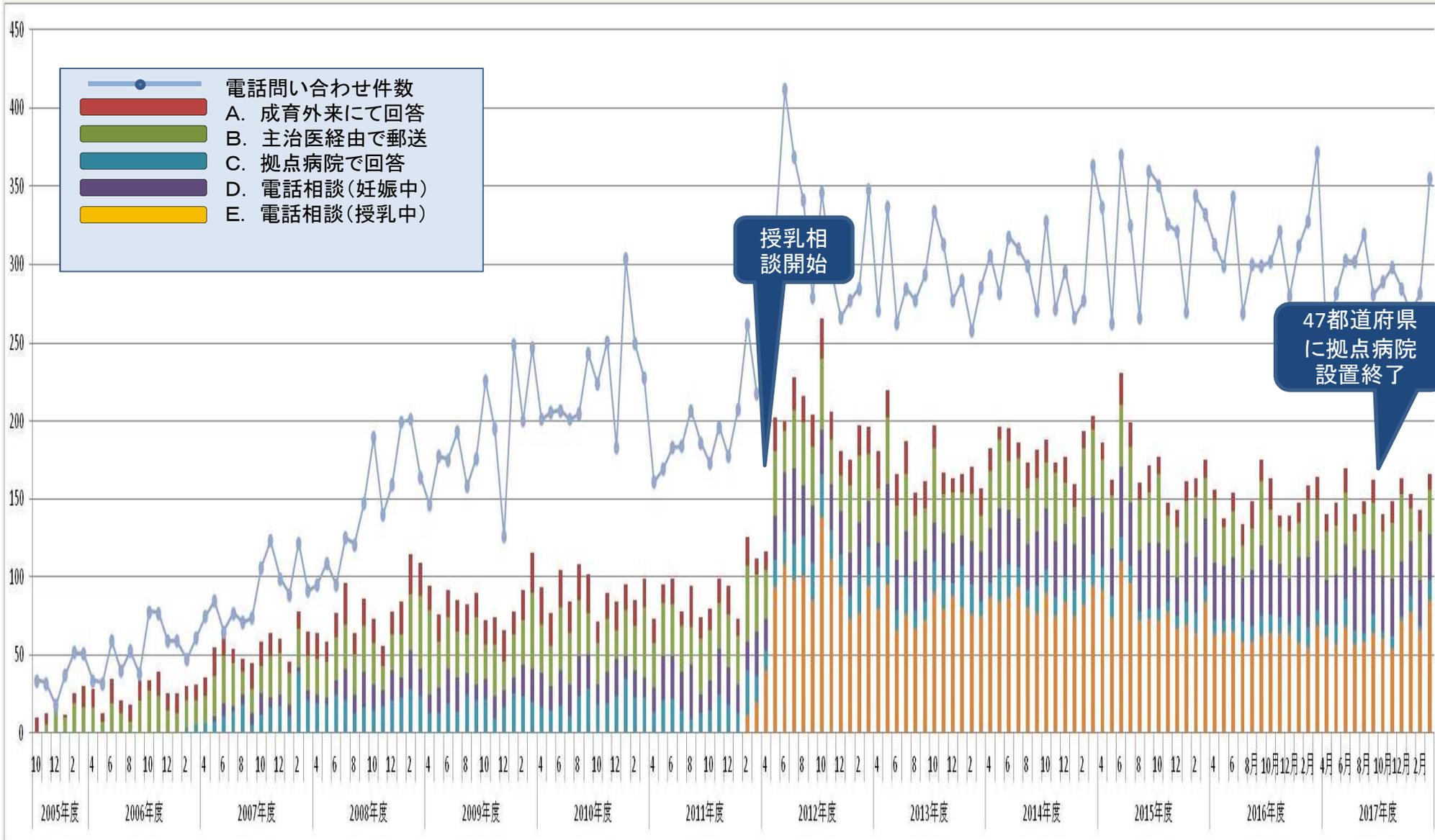


- ◆ 平成17年10月より、国立成育医療研究センター内に「妊娠と薬情報センター」を設置し、妊婦又は妊娠を希望している女性に対して、医薬品に関する様々な相談業務を実施。
- ◆ さらに、相談者を対象として妊娠結果の調査を行い、新たなエビデンスを確立する調査業務も併せて実施。

妊婦さんへ
お薬の心配事はご相談下さい！
妊娠と薬情報センター

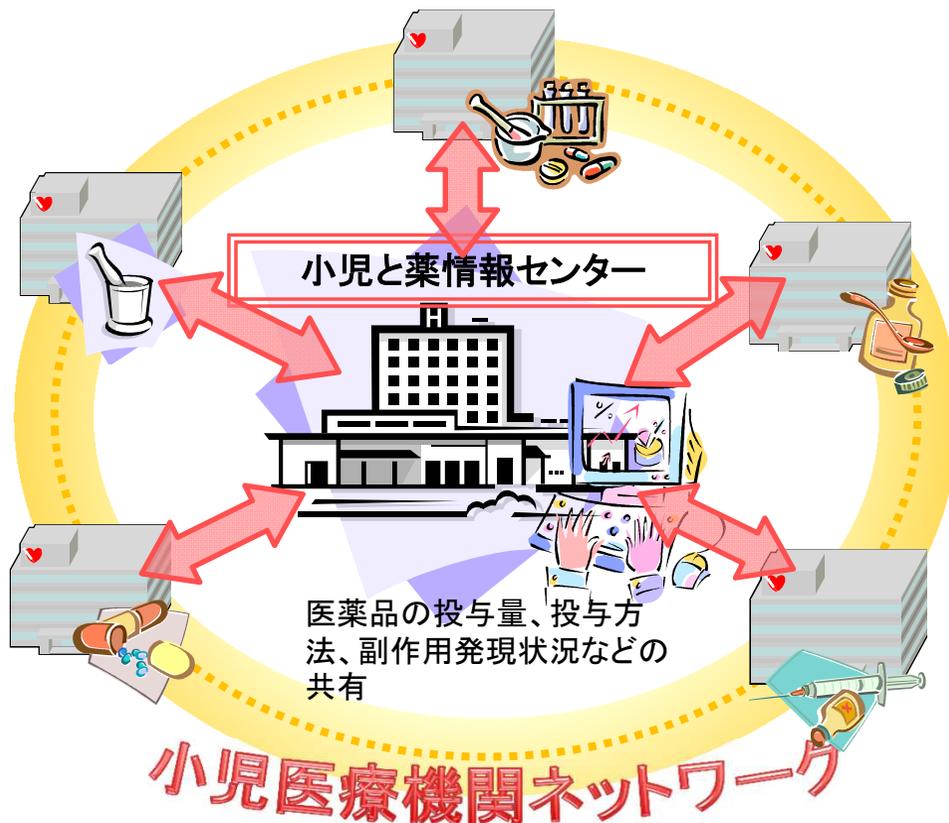


(3) 状況の変化を踏まえた安全対策の充実
妊娠と薬情報センター 相談事業の実績



小児用医薬品をとりまく現状:

- 治験の困難さから承認までにほとんど情報がない
- 成人に比して使用母数が少ない
- 承認後の医療関係者等による自発的な副作用症例報告だけでは必要な情報を迅速に収集することが難しい

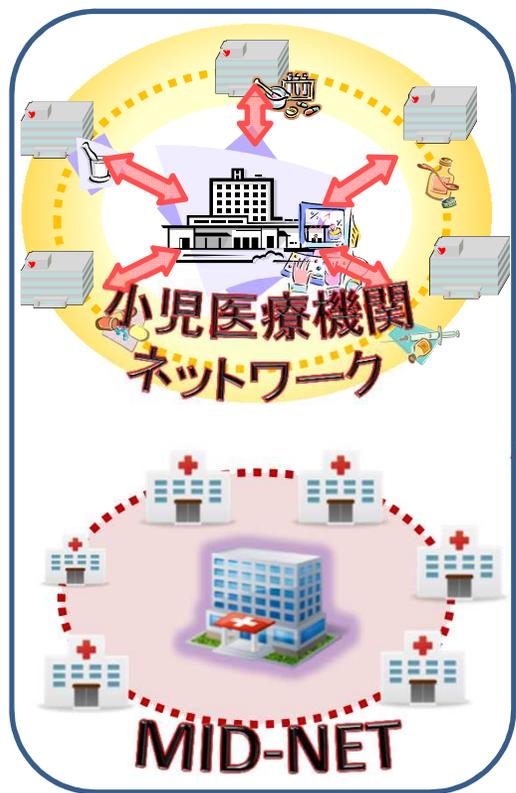


対策:

- 小児医療機関ネットワークを活用し、小児に対するデータを収集する
 - 医薬品の投与量
 - 投与方法
 - 副作用等の発現状況
- これらを分析、評価するデータベースを整備することにより、小児用医薬品の安全対策のさらなる向上を目指し、小児用医薬品の開発にも貢献する。

子どもに、より
安心・安全な医療の提供

(3) 状況の変化を踏まえた安全対策の充実
 小児を対象とした医薬品の使用環境改善事業



文献情報



海外規制情報



委託

情報収集・整理

専門家等による検討会



収集された情報の評価

参画

小児関連学会

HPによる情報提供



添付文書の「小児等への投与」へ情報を記載



公知申請による小児用量設定のための一変申請
 (未承認薬・適用外薬検討会議に提出)



諸外国における活用可能な小児データベース等の概要

DB名	国	規模	含まれるデータ	備考
The Pediatric Health Information System® (PHIS)	米	60万人（入院）、150万人（外来）、280万人（救急）	入院患者、外来患者、救急部門における臨床データ、検査データ、治療データ	<ul style="list-style-type: none"> • Children's Hospital Association運営するDB • 45病院より情報収集
The Kids' Inpatient Database (KID)	米	200～300万人	入院患者における診療情報、処方、患者情報 等	<ul style="list-style-type: none"> • AHRQが運営するDB • 小児（20歳以下）の入院患者データ • 米国44の州における4100病院からのデータ
Childhood Cancer Research Network (CCRN)	米	約4万人	患者情報、癌診断情報 等	<ul style="list-style-type: none"> • Children's Oncology Group (COG) が運営する小児癌レジストリ • 約9,000の医薬関係者、200小児病院がCODGに登録
CHF's Pediatric Asthma Registry	米	約1万人	患者情報、喘息管理薬の処方情報、肺活量測定検査情報 等	<ul style="list-style-type: none"> • Children's Health Foundation (CHF) が運営する小児喘息レジストリ • オレゴン州とワシントン州を中心とした28小児病院より情報収集

参考

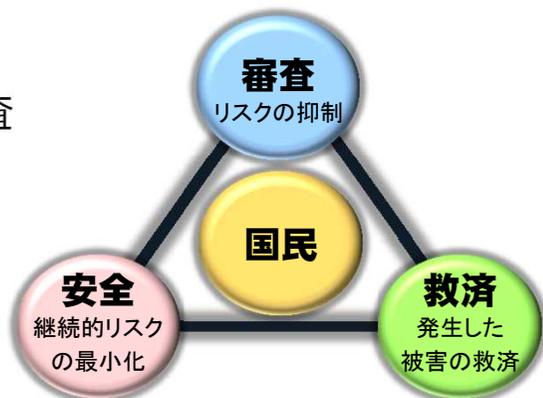
< 薬機法を軸にした行政措置に至るまでのPMDAと厚生労働省の役割分担 >

- PMDAは、厚生労働省が医薬品・医療機器等行政にかかる権限を行使する上での、重要な根拠を提供する役割を担う。一方で厚生労働省は、この根拠をもとにして最終的な行政措置を実施する。

厚生労働省が行政措置を決定するにあたっては、厚生労働省に設置されている「薬事・食品衛生審議会」にて、PMDAの科学的判断について第三者によるチェックを行うことで、適正性を担保している。

【PMDA】 科学的な判断の実施

- ・ 医薬品等の審査・調査、治験相談
- ・ 副作用報告の受理・収集・整理・調査
- ・ 副作用情報の提供
- ・ 拠出金の徴収、救済給付金の支給など



PMDAの果たす3つの役割（セイフティ・トライアングル）
…PMDAは、国が医薬品・医療機器等行政にかかる権限を行使する上での重要な根拠を提供する業務を三部門一体となって担っている。

【厚生労働省】 行政措置等の実施

- ・ 薬機法等の制度設計、法律改正
- ・ 審議会への付議、最終的な承認判断
- ・ 回収・緊急安全情報発出の指示
- ・ 緊急かつ重大な案件に係る安全対策業務
- ・ 救済判定

など



< 独立行政法人制度を生かしたPMDAの事業展開 >

- PMDAは、非公務員型の組織として経営の自律性を確保することで、平成16年から現在までに650名超の体制強化を行っており、これにより現在のパフォーマンスを発揮することが可能になった。
- 平成30年4月から、PMDAの科学的判断のより一層の高度化を図るためにレギュラトリーサイエンスセンターを設置するなど、医薬品・医療機器等行政の進化に貢献している。

< 独立行政法人通則法に基づくPMDAの評価 >

- 独立行政法人は、独立行政法人通則法における評価プロセスに従い、主務大臣から各事業年度実績の評価を受け、指摘された点を次期事業計画に盛り込み改善するというPDCAサイクルの仕組みを持ち、PMDAも法人としての役割をこのプロセスの中で評価されている。
 - PMDAは、直近の平成28事業年度業務実績の総合評価として、主務大臣より「B」評価を受けている。
※ B評価は目標を達成していると認められる（対中期計画値の100%以上、120%未満）という内容の評価区分で、「独立行政法人の評価に関する指針」では、B評価が標準とされている。
- ⇒ 主務大臣からは全体として順調な業務運営が行われていると評価されている。

< 独立行政法人通則法に基づくPMDAの管理・監督 >

- 評価以外の面でも右図のように、独立行政法人通則法に従い、厚生労働省として、PMDAの業務全体についての管理・監督を行っている。

厚生労働省

- 制度の企画立案
- PMDAの中期目標指示
- PMDAの中期計画の認可
- PMDAの業務実績評価
- PMDAの業務方法書認可

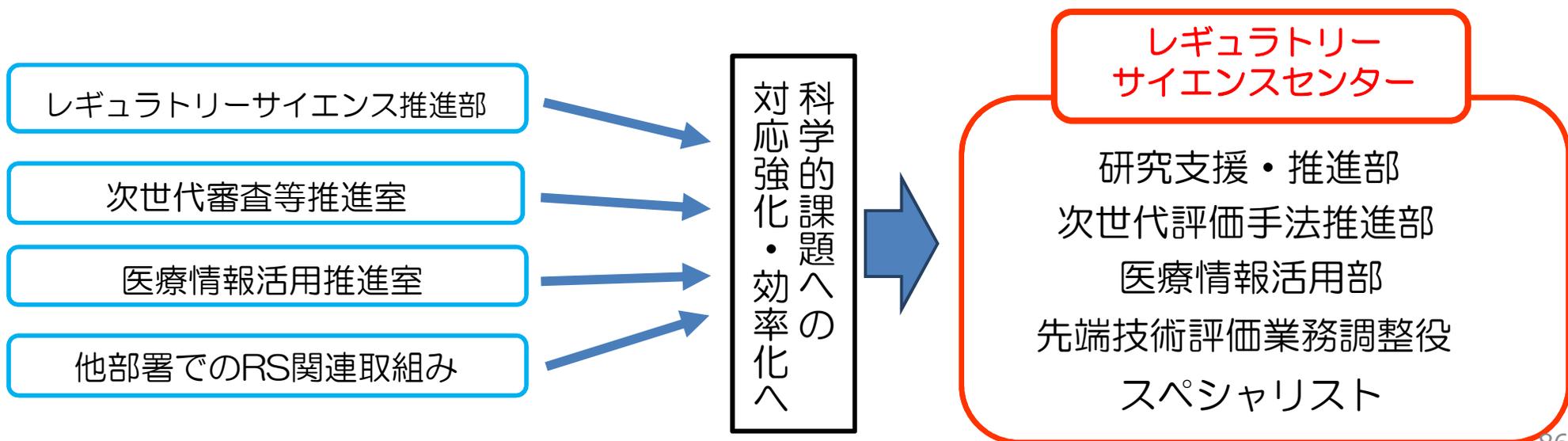
PMDA

< PMDA独自の取組み >

- PMDAの評価や取組みについては、公開される運営評議会にて報告し、透明性を確保しているところ。
- 新規の取組みとして、平成29年11月からは、PMDAプロシーディングプロジェクトを発足させ、組織体制整備、戦略的な人材確保、財務ガバナンス向上等に努めている。また、平成30年4月にはレギュラトリーサイエンスセンターを設置し、PMDAのレギュラトリーサイエンスの各種取組みの有機的連携を推進している。
- 今後も、厚生労働省による管理・監督を行うとともに、一般国民に対する情報発信、患者団体、関係企業、アカデミアなど、様々なステークホルダーとの意見交換も通じ、PMDAの業務品質の向上に努めていく。

- PMDAでは、医薬品・医療機器・再生医療等製品の品質・有効性・安全性の科学的な評価・判断に資するレギュラトリーサイエンスに係る取組みを進めてきた。
- 平成30年4月1日に、レギュラトリーサイエンスセンターを設置し、PMDA内のレギュラトリーサイエンスに係る活動を組織的に一元化することで
 - PMDA業務に関連する科学的課題への対応の強化及び効率化
 - 審査等業務及び安全対策業務の質の向上
 - レギュラトリーサイエンス関連情報の発信により各ステークホルダーとの議論を活性化を推進していく。

平成30年4月から



- PMDAは、設立から14年目に入り、この間の体制強化（300人→1,300人（※ 嘱託職員、事務補助員を含む））や規制のイノベーションの取組により、パフォーマンス面では世界をリードする規制機関へと進化。
- 今後、さらに世界をリードしていくためには、これまでの組織規模や機能の拡大等を踏まえ、将来に亘って使命を果たしていくことのできる組織基盤（ガバナンス体制）を固めていくことが必要。
- これまでも個別にガバナンス向上の取組を実施してきたが、取組の全体像を「見える化」することにより透明性を確保しつつ、職員のモチベーションと生産性の向上を通じて、PMDAを取り巻く全ての人々の思いに真摯に向き合い、より一層、信頼される組織になるための取組を進めていく。



2018年度末を目標に、適切な進捗管理の下、総合的にガバナンス向上の取組を進めていく「**PMDA組織基盤プロシードディングプロジェクト**」をスタート。

具体的取組内容

1. 1,300人の組織にふさわしい意思決定、統制体制の構築

- (1) 意思決定、業務執行体制の強化（経営企画機能の強化、新たな課題に対応するための執行体制の見直し）
- (2) 規律ある職場の実現に向けたルールの見直し（労務管理関係諸規程の見直し、働き方改革を踏まえた対応）
- (3) リスクマネジメントの強化（コンプライアンスの徹底（研修の強化）、リスク事案検証・再発防止策策定プロセスの改善、IT統制・効率的なセキュリティ対策の実施、研究に関する利益相反防止の徹底、法務・コンプライアンスに関する組織体制の強化）

2. 科学的な視点での確かな判断を行う優秀な人材の確保・育成の推進と業務品質の一層の向上

- (1) CDP（Career Development Program）の着実な運用による職員の計画的な育成（キャリアシートによるキャリアデザイン推奨、新たな人事ローテーションの運用、CDPを踏まえた研修体系の整備、学位取得の支援）
- (2) 人事評価制度及び給与制度の見直し（職員を的確に評価できる人事評価制度、職務内容を踏まえた給与制度の構築）
- (3) 働きやすい職場づくり（業務改革による働き方のイノベーションの推進（働き方改革）、フレックスタイムの導入、テレワークの検討（対象拡大）、職員の健康管理対策の充実、組織内コミュニケーションの活性化）
- (4) 意見・苦情対応の強化を通じた業務品質の一層の向上（意見・苦情に真摯に向き合うための仕組みづくり）

3. 財務ガバナンスの強化

- (1) 手数料・拠出金が収入の太宗を占める組織にふさわしい財務ガバナンスの確立（申請動向を踏まえた迅速な意思決定体制の整備・運用、適切な財務指標の設定）
- (2) 長期に安定した財政運営を可能にする予算編成（的確なシーリングの設定等による予算編成）
- (3) 財務状況の定期的な開示（外部有識者を構成員とする運営評議会等への定期的な財務状況の報告（審査等勘定））

上記取組を通じ、将来にわたって、より有効で、より安全な医薬品・医療機器等をより早く医療現場に届ける組織基盤を構築