有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会

報告書

平成１９年7月２７日

有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会
報告書

目次

第１　はじめに・・ 1
第２　承認審査等の現状・・ 2
１. 医薬品の研究開発から承認までの流れ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 2
２. 承認審査の体制等・・・ 3
３. ドラッグ・ラグの顕在化・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 4
４. 欧米等の動向・・・ 4
第３　有効で安全な医薬品を迅速に提供するための具体的方策・・・・・・・・・・・・ 5
１. 医薬品ごとに最適な治験・承認審査を実施するための方策・・・・・・・・・・ 5
（１）製薬企業による治験の早期開始のための方策・・・・・・・・・・・・・・・・・ 5
（２）治験実施期間を短縮するための方策・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 9
（３）審査期間を短縮するための方策・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 12
２. 医薬品の適正使用等について・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 15
（１）市販後安全対策・・・ 16
（２）添付文書の改善とその周知徹底等・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 17
（３）その他・・ 18
３. 国の承認を経ない未承認薬の使用について・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 18
（１）コンパッショネート・ユース制度・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 18
（２）個人輸入の制限等・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 20
第４　おわりに・・ 21

有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会　報告書

第１　はじめに

２１世紀は「生命科学の世紀」とも言われており、この分野の発展による、画期的な新薬の開発等を通じて、国民のより健康な生活へつながることが期待されている。

欧米諸国においても、そのような新しい科学技術を、安全で有効な医薬品の迅速な提供につなげることが重要な課題と位置づけられており、医薬品の承認審査やその安全対策のあり方等に関し様々な提言がなされ、具体化されつつある。

また、我が国においては、欧米諸国で使用されている医薬品が速やかに使用できないといった声があるなど、欧米諸国と比べ、医薬品の上市までの期間が長いことが指摘されている。その一方で、医薬品の安全性に関する社会的な関心は非常に高く、より効き目の強い新薬の登場などに応じた安全確保のための方策の拡充が求められている。

このような状況を踏まえ、厚生労働省においては、より有効な医薬品を、安全性を確保しつつ、より迅速に国民に提供するため、承認審査の方針や基準の明確化、市販後安全対策への取組み等の制度面の課題、治験相談や承認審査体制等の体制面の課題等の諸課題全般について検討することとし、厚生労働大臣の下に「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」を設置した。

本検討会においては、計９回にわたり、精力的に検討を重ね、今般、その結果をとりまとめたので、以下のとおり報告する。

第２　承認審査等の現状

１．医薬品の研究開発から承認までの流れ

医薬品の研究開発に当たっては、①基礎研究において発見された医薬品候補物質の物理化学的性質等の検討、②動物試験等の非臨床試験による毒性、薬理作用、体内動態等の検討、③ヒトを対象とした臨床試験（治験）による、健康人での体内動態と忍容性（第Ⅰ相試験）、至適用法・用量の設定（第Ⅱ相試験）、有効性、安全性の検証（第Ⅲ相試験）と段階をおった検討が行われる。それぞれの試験については、基本的な実施方法や注意事項に関するガイドライン等が定められている。

このガイドライン等については、日米EU医薬品規制調和国際会議（以下「ICH」という。）の活動によって、現段階では、そのほぼすべてが日米欧で整合されたものとなっており、この基準を満たしている限り、試験の実施場所に関わらず、日米欧の承認審査に用いることができる。

しかしながら、臨床での効果や安全性については、ICHで合意したガイドラインにおいても、民族的要因が影響を与えること及びその評価の必要性が指摘されており、実際に日米欧で承認された医薬品をみても、その約3割で用法・用量が異なるとともに、医薬品によっては日本人と欧米人との間で副作用発現の違いがみられるとの報告がある。したがって、現段階においては、承認審査に際して海外の治験結果を利用する場合にも、国内において一定の治験を実施し、その有効性、安全性を検証することを基本としている。

製薬企業は、非臨床試験や臨床試験の試験結果をまとめて、必要な解析等を加え、国に承認を申請する。国は試験結果の信頼性を実際の試験結果の記録との照合や実地調査によって確認するとともに、その時点における医学的・薬学的知見に基づき、当該医薬品の治療上の効能・効果と副作用とを比較考量して承認の可否を判断している。

２．承認審査の体制等

我が国では、承認は厚生労働大臣が行うこととされているが、厚生労働大臣は、医薬品の承認のための審査及び調査を独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）に行わせることができることとされている。製薬企業は、承認審査に当たり総合機構に承認申請資料を提出し、その審査を受ける。総合機構は、当初の承認審査資料の審査過程で疑問が生じれば、それを製薬企業に問い合わせ、その結果を踏まえて必要な審査を行う。厚生労働大臣は、総合機構による審査の結果を考慮して、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いた上で、承認の可否を判断することとしている。

欧米諸国の承認審査の仕組みについては、我が国と同様、いずれの国・地域においても、保健衛生上必要な基本的業務の一つと位置づけられており、審査担当部局が外部の有識者の意見を聴いて、国・地域として医薬品の承認の可否について判断する仕組みとなっている。

審査の方法としては、米国の食品医薬品庁（FDA）では製薬企業から申請資料の根拠となる基礎データを提出させ、審査過程で生じた疑問は独自に解析し評価する方法が用いられている。欧州では、我が国と同様、審査過程で生じた疑問は申請者たる製薬企業に問い合わせる方法が採用されている。

さらに、米国のFDAは審査業務だけでなく、研究業務も担当しており、また、欧州では、EU全域で販売しようとする場合、欧州医薬品庁（EMEA）に承認申請を行うこととなっているが、EMEAの業務は基本的に事務局的な業務であり、実際の個別品目の審査は各加盟国の医薬品庁が分担して実施し、それをEMEAに報告し、各国代表等からなる委員会で最終決定するという体制が採用されている。なお、欧米諸国では我が国より審査人員がかなり多いとの指摘があるが、このように審査の方法や体制が異なるため、一概に比較することは困難である。

３．ドラッグ・ラグ（欧米で承認されている医薬品が我が国では未承認であって、国民に提供されない状態）の顕在化

医薬品の開発から承認までに要する期間は、日本製薬工業協会の調べによると、９年から１７年とされている。２００４年の世界売上上位１００製品のうち同一成分の重複等を除いた８８製品について、その製品が世界で初めて上市された時点からそれぞれの国で上市された時点までの日数の平均をみると、我が国では約１，４００日要しており、米国の約５００日に比較して約２．５年の差が生じている。すなわち、現段階で、米国に比べ約２．５年のドラッグ・ラグが生じている。この２．５年の遅れは、承認申請までの期間の１．５年と、承認申請から承認されるまでの審査期間の１年のラグに分けられ、さらに、具体的には、治験の着手が遅い、治験の実施に時間がかかる、審査に時間がかかるという3つに分析されると考えられる。

その原因については、①審査の基準やその実施体制が欧米に比べ整備されていないという問題、②治験の基準やその環境が整っていないという問題、③医療保険における薬価制度の問題、④製薬企業の開発戦略の問題に大別されるものと考えられる。

４．欧米等の動向

欧米諸国においては、現在、最新の科学技術を新たな医薬品開発へ円滑につなげることが重要な課題の一つとされている。その一方で、医薬品の安全確保についても重要な課題と位置づけられており、例えば、米国ではFDAによるクリティカルパス報告書や米国科学アカデミーによる Future of Drug Safety 報告書、欧州ではEMEAによる報告書等が公表され、より有効で安全な医薬品の開発に関する取組みが行われている。

第３　有効で安全な医薬品を迅速に提供するための具体的方策

１．医薬品ごとに最適な治験・承認審査を実施するための方策

我が国においては、ドラッグ・ラグを解消するとともに、欧米諸国と同様、新しい科学技術を医薬品開発につなげ、有効で安全な医薬品を迅速に提供することが喫緊の課題である。

我が国で、国内外で開発された新薬を世界で最も早く、少なくとも欧米に遅れずに国内に提供するためには、⑴製薬企業による治験の早期開始、⑵治験実施期間の短縮、⑶承認審査の迅速な実施が必要であり、本検討会では、治験・承認審査の規制やその実施方法の観点から改善するための方策について検討を行った。

なお、医療保険における薬価制度については、ドラッグ・ラグの解消や新薬の迅速な国民への提供にとって重要な課題であるが、現在、中央社会保険医療協議会において、革新的新薬などのイノベーションの評価等の観点も含め、そのあり方につき議論されているところであるので、その結果に期待したい。

（１）製薬企業による治験の早期開始のための方策

医薬品の承認審査に当たっては、治験の結果に基づき民族的要因の影響を検討する必要がある。しかしながら、国内で治験を開始するかどうかは、一義的に製薬企業の開発戦略に委ねられている。国内企業が開発している新薬についても、その約４割は日本ではなく、海外で先に治験が行われており、このことが結果として、多くの新薬が海外で先に承認され、販売が開始されることにつながっているのではないかと考えられる。

今後は、国内で見いだされた新薬のシーズ（種）について、我が国で早々に治験が実施され、その成果がより早く医薬品として国民に還元されるとともに、その知識と経験が次の医薬品開発の礎となるといった、「イノベーション」が次々と生み出されていくような環境を整備する必要

がある。

また、海外で開発された新薬については、国内の医療ニーズを的確に把握し、必要な治験を欧米に遅れることなく早期に開始し、欧米と同時期の承認申請、承認につなげていくことが望まれる。

製薬企業の開発戦略は、承認審査、治験、薬価等、医薬品の開発を取り巻く状況に応じて変わりうるものであり、また、新しく開発された医薬品をより早く国民に提供することは製薬企業としての社会的責任であるとも考えられる。ドラッグ・ラグの解消を大きな目標として、行政が主体的に必要な施策を展開することは当然であるが、製薬企業にもそのような施策に対応して行動することが強く望まれる。

行政としては、申請前に必要な準備を適切かつ効率的に行うことができるための承認審査の基準の明確化や承認審査に係る相談体制の充実強化、我が国での治験実施に要する時間やコストの改善など治験環境の整備及び革新的新薬に対する薬価上の適切な評価が求められる。

ここでは、承認審査基準等の明確化に関し、マイクロドージングなどの探索的臨床試験やバイオマーカー、再生医療及び小児用医薬品の開発について検討した結論を述べることとし、治験の問題、相談体制の問題については後述する。

① 探索的臨床試験やバイオマーカー等の新たな技術への対応

我が国ではマイクロドージングなどの探索的臨床試験や新たなバイオマーカー等に関連した新薬開発の評価手法がなかなか実用化しておらず、新薬候補物質の評価に旧態依然の手法や概念の使用を余儀なくされていて、最新の科学技術を医薬品開発に有効活用されていないのではないかとの指摘がある。

バイオマーカー等の新たな評価手法は、一般に臨床研究を通じて開発されるものであり、「革新的創薬のための官民対話」において本年４月にとりまとめられた「革新的医薬品・医療機器創出のための５か年戦略」においても言及されているとおり、今後、臨床研究の活性化が不可欠であり、この戦略に基づく施策の着実な実施

が求められる。

また、製薬企業は、これら新たな技術を医薬品開発に積極的に活用すべきであり、行政としても、製薬企業による新たな技術の活用を促進するため、その時点における承認審査に当たっての基本的考え方をガイダンス等としてとりまとめ公表するとともに、適時見直していくことが重要である。また、承認申請において迅速かつ適切に評価できるよう、審査員の資質の向上を図るとともに、治験相談等を通じて製薬企業の相談に適切に対応することができるような体制整備が必要である。その一環として、マイクロドージングなどの探索的臨床試験については、その実施方法や留意点など、医薬品開発における基本的な考え方をガイダンスとしてとりまとめるべく、現在、厚生労働科学研究による検討がなされているところであり、早期にその結果が公表されることが求められる。

② 再生医療

再生医療については、自家細胞・組織利用製品（自分の細胞や組織を培養等加工して用いるもの）と他家細胞・組織利用製品（他者の細胞や組織を培養等加工して用いるもの）に大別される。

再生医療については、医療機関内で医師が医療行為として患者等の細胞・組織の培養等加工を行う場合には、薬事法の規制の対象外とされているが、医療機関外の事業体が医療機関より細胞・組織の提供を受け、当該事業体が細胞・組織の培養等加工を行い、それを細胞・組織の提供を受けた医療機関等に提供する場合には、医療機関に提供される製品及び当該事業体については薬事法の規制対象とされ、当該細胞・組織利用製品の医薬品又は医療機器としての承認と当該事業体の製造販売業の許可が必要となる。

このような現行の規制に対し、自家細胞・組織利用製品については、そのリスクの程度が他家細胞・組織利用製品に比べて低いことなどから、医療機関外の事業体が取り扱う場合であっても、薬

事法の規制は不要ではないかといった指摘がある。

このような指摘に対し、自家細胞・組織利用製品については、ドナー由来の感染リスクは考えられないが、培養等に用いる培地や添加剤等の処理工程に付随する感染リスク、製品そのものの有効性・安全性に関するリスク、品質が一定した製品を製造できないリスクは他家細胞・組織利用製品と同様に有する。また、自家細胞・組織を利用するとはいえ、様々な製造プロセスを経てできあがった最終製品は、本質的に自家細胞・組織とは異なるものである。

さらに、この分野の製品開発は日進月歩であり、その評価に当たっては、個々の品目ごとに最新の知見を踏まえた安全性・有効性の確認が必要であり、欧米においても自家細胞・組織利用製品については薬事規制による個別承認制を採用していることなどから、医療機関外の事業体が取り扱う自家細胞・組織利用製品については、保健衛生上、一定の規制が必要であり、現行どおり薬事法に基づく承認を要することとすることが適当であると考えられる。

また、自家細胞・組織利用製品の製造を行う事業体については、自家細胞・組織利用製品を使用する医師と患者の関係が1対1であったとしても、当該事業体としては不特定多数の医師の依頼を受けて自家細胞・組織利用製品を加工することとなること、事業体に依頼する医師が事業体の行為に責任を負うことは困難であることから、保健衛生上、一定の規制が必要であり、現行どおり薬事法に基づき製造販売業の許可を要することとすることが適当であると考えられる。

一方、細胞・組織利用製品の特徴を踏まえた適切な薬事規制とするため、現在、厚生労働省において以下のような取組みがされており、まずはこれらの作業が着実に実行されることが求められる。

○厚生労働科学研究において自家細胞・組織利用製品の安全性評価基準の見直し等を実施

○添付資料の重複排除等の治験実施手続きの合理化

○自家細胞・組織利用製品等に係る製造・品質管理に関する規制の整備

○医薬品医療機器総合機構におけるきめ細かい相談業務の実施

今後、上記の取組みを進めつつ、再生医療の進展を踏まえ、必要に応じ、細胞・組織利用製品の適切な規制のあり方について検討すべきである。

③ 小児用医薬品の開発

小児用医薬品については、必要な医薬品がなかなか開発されない、既存の医薬品についても小児への用法用量が明確でない、使用上の注意に「小児への安全性は確立していない」等の記載が多くみられる状況にある。

このため、既に講じられている再審査期間の延長等の施策に加え、行政は製薬企業による小児用医薬品の開発促進に資するインセンティブや保健衛生上の必要な方策について検討すべきであり、医療関係者・製薬企業は必要な協力を行うべきである。

（2）治験実施期間を短縮するための方策

国内の治験については、「質が悪い」、「時間がかかる」、「費用が高い」と指摘された5年前、10年前から比べると、質は改善されたと評価できるものの、時間と費用についてはその改善が強く求められている。そのため、厚生労働省では、文部科学省とともに、本年3月、中核病院や拠点医療機関の整備等からなる「新たな治験活性化5カ年計画」をとりまとめたところであり、その着実な実施が求められる。さらに、臨床研究は医薬品開発に当たり欠くことのできないものであって、治験の基盤ともなるものであることから、その推進を強く期待したい。

また、国外で開発された新薬を、欧米に遅れず、国内に提供するためには、同一の試験計画に基づき、各国で同時並行的に治験を実施する国際

共同治験が有効な手段の一つであると考えられる。従来、当該医薬品の体内動態あるいは患者の反応性が国内外で差がないかどうかを調べた上で、国外で実施された治験の結果を我が国の承認審査で利用するという「ブリッジング」という手法が用いられてきた。しかし、この手法では海外でまず治験を行った後に、国内で改めて体内動態や反応性に関する治験を行うことが一般的であり、そのため承認審査についても治験を先行した国で先に行われ、我が国における承認申請が遅れるという問題を内包している。一方、国際共同治験は国内外で同時に治験を行うものであり、理論的には国内外で同時に治験が終了し、同時に承認申請を行うことが可能となることから、今後、ドラッグ・ラグ解消のためにその推進を図る必要があると考えられる。

これらの状況を踏まえ、本検討会においては、治験実施期間を短縮するために有効と考えられる方策として、国際共同治験、GCP、信頼性調査、治験薬GMPなどについて検討し、以下の結論を得た。

① 国際共同治験

国際共同治験推進のためには、海外と同等以上の治験の進捗及び質を確保できる医療機関の拡充のほか、承認審査の観点から必要な国際共同治験実施に当たっての基本的考え方を明らかにすることが必要である。

また、日米欧の規制当局が連携して国際共同治験の治験相談に当たることが有用との意見がある一方、規制当局間の調整にかえって時間を要するのではないか等の懸念もあり、行政は欧米の規制当局と試行的な治験相談の実施などを通じて必要な検討を行うべきである。また欧米との試行的な治験相談を通じて、将来的には、欧米と共同の審査の可能性についても検討していくことが望まれる。

さらに、我が国と欧米との間に比べ、中国や韓国といった東アジアとの間では、一般に民族差が小さいと考えられる。このため、欧米と我が国とで体内薬物動態等が異なる医薬品について、東アジ

アとの間では差があるかどうかについて比較研究を進め、我が国を含む東アジアの国々における治験結果の相互利用の可能性について研究すべきである。本件については、本年4月の日中韓保健大臣会合においてもその実施につき合意されており、今後、製薬業界の協力を得て、三ヵ国により同研究が推進されることが望まれる。

② GCP

我が国のGCPとICH－GCPとで異なる規定については、被験者保護に支障を及ぼさないよう配慮しつつ、我が国の実情に応じた見直しを図るとともに、GCPの運用や信頼性調査のために求められる文書については、これを必要最小限なものとすることが必要である。これらについては、現在、「治験の在り方検討会」において検討がなされているところであり、早期にその結果が公表されることが求められる。

③ 信頼性調査

現在、承認申請後に行われている治験の信頼性調査について、これを承認申請前に行うことや過去の実績等を踏まえ調査を実施するなど信頼性を確保しつつ効率的な運用を図ることにつき検討すべきである。

④ 治験薬GMP

治験薬の品質確保に関する治験薬GMPについて、治験の特性を考慮した品質確保が可能となるよう、見直しを図ることが必要であり、現在、厚生労働科学研究による検討がなされているところ、早期にその結果が公表されることが求められる。

⑤ その他

治験関連の情報公開について、現状では、治験を実施している医療機関名に関する情報が公開されていないが、治験実施医療機関名を含めた治験関連情報の提供は現行制度上も可能であり、より一層の充実が図れるよう、関係者が協力して対応する必要が

ある。

（3）審査期間を短縮するための方策

承認審査に必要とされる非臨床試験や臨床試験の種類及びその実施方法については、ICHにより合意されたガイドラインにおいて国際的に調和が図られており、ガイドラインに従って実施された試験であれば、実施された地域の如何に関わらず、我が国においても承認申請資料として活用することができる。ICHにおけるこのような取組みのほか、欧米においては、新しい科学技術を活用した先端的な医薬品の開発分野を含め、推奨される試験の実施のあり方について、個別疾患領域や医薬品の種類ごとに、その時点における科学的知見や専門家の意見を整理し、逐次公表している。これに対し、我が国ではそのような取組みが少なく、特に先端的な医薬品の開発分野については審査側の考え方が不明であるとの指摘がある。

先端的な医薬品の開発分野を含め、審査側としての考え方を公表することは、製薬企業による開発の効率化に資するとともに、審査の効率化・透明性確保にも資すると考えられることから、今後、我が国においても、事後的に審査結果を公表するだけでなく、疾患や医薬品の種類ごとに、その時点における最新の科学的知見に基づく考え方について、適時・適切に公表していくことが求められる。

また、承認審査のために製薬企業から提出されるデータは膨大であり、申請資料は6万～10万ページに及ぶ。これらのデータを調査、分析、評価するためには、総合機構の審査員の量と質を確保しつつ、柔軟かつ効率的な審査体制の構築が求められ、平成18年12月の総合科学技術会議報告書においては、総合機構の人員拡大（審査人員をおおむね3年間で倍増）、治験着手から新薬承認までの期間短縮、人材育成及びこれらの工程表の明示など、承認審査の迅速化・効率化の必要性が言及されている。

本検討会では、これらの指摘を受けた厚生労働省や総合機構の対応

について報告を受けつつ、治験相談体制・承認審査体制の充実方策等について検討し、以下の結論を得た。

① 総合機構における取組み

治験相談及び承認審査体制の充実強化に関する今後の取組みとして、総合機構は必要な事項を実施すべく、本年3月末には中期目標及び中期計画を変更するとともに、治験相談及び承認審査関係の手数料を改定している。これらはいずれも審査の迅速化に重要な取組みと考えられ、着実な実施が求められる。

今後の治験相談及び承認審査体制の充実強化に関する総合機構による取組み

- 新薬開発から承認までの期間を今後5年間で 2.5 年を短縮（欧米並み）
- 新薬審査及び治験相談に係る人員を2009年度までの3年間で236名増員
- すべての治験相談にタイムリーに対応できる相談体制を構築
- 正式な申請前に毒性、薬理等の資料を実質的に審査する「事前評価制度」導入等による効率化
- 専門性の高い審査員育成のための新たな研修制度導入
- 新薬審査における進行管理の強化
- 新薬開発・審査段階から市販後安全対策の企画・立案体制の強化
- 海外審査当局との連携強化

※ これら取り組みの年度別の目標設定（工程表）は別紙参照

② 総合機構における優秀な人材の確保

総合機構における治験相談業務及び承認審査業務（以下「承認審査等業務」という。）については、その時点における医学的・薬学的知見に基づいた判断が求められることから、研修等で人材を育てていくとともに、関係諸分野から専門性の高い人材を登用することが必要である。

こうした人材の確保については、大学、病院、研究所等との人事交流を促進するとともに、製薬企業で研究・開発等に従事して

いた者（以下「企業出身者」という。）を活用することも検討すべきである。

今後、承認審査に必要な優秀な医師等が総合機構で治験相談や承認審査等の業務に従事できるよう、総合機構、医療現場、学会、大学等は、その勤務経験が適切に評価されるようなキャリアパスの仕組みや柔軟な採用形態について積極的に検討し、必要な体制を構築すべきである。

また、現行では企業出身者を当該出身企業の品目のみならず、すべての品目の承認審査等業務に一定期間従事できないこととしているが、既に審査員には守秘義務及びその違反に対する刑事罰を課すことができる規定があり、また、総合機構発足以降も、承認審査業務等は公正に実施されてきており、一層の透明性を確保したうえで、就業規則の見直し※を検討すべきである。

※ 就業規則の見直しに当たっては、研究・開発業務に従事していた企業出身者が総合機構の承認審査業務に従事することだけでなく、安全対策業務に従事していた企業出身者が総合機構の安全対策業務に従事すること等についても同様の見直しが必要である。

具体的には、企業出身者が当該出身企業の品目に関する承認審査等業務に5年間従事させないこととする規則は引き続き維持することが必要と考えられるが、総合機構採用後2年間は企業出身者をすべての承認審査等業務に従事させないとする規則については、企業出身者の採用後5年間の承認審査等業務の従事状況について一層の透明化を図ることにより、廃止を含め見直すべきであり、総合機構において必要な対応を図ることが求められる。

③ その他

今後、有効で安全な医薬品を迅速に提供するためには、総合機構を含めた行政、製薬企業、医療現場のそれぞれにおいて、必要な人材を十分に確保する必要がある。特に承認審査の観点

からは臨床薬理学、生物統計学、薬剤疫学等に関する人材育成が急務であり、これらの分野に関し、大学の医学部・薬学部等における教育の充実・強化が望まれる。

２．医薬品の適正使用等について

医薬品は基本的にヒトの身体に何らかの影響を及ぼして疾患の治療や診断を行うものであるため、それが期待どおりに治療効果などとして現れる一方で、予期しない副作用が起きることも避けられない。

ヒトにおける有効性を検証するためには、薬効成分を含有しないプラセボや既承認の標準的な医薬品と比較する方法（比較試験）が採用される。この試験は、集団としてみた場合に、当該医薬品は有効と言えるかどうかを統計学的に検証しようとするものであって、症例数は、当該医薬品の種類によって大きく異なるが、１群１００例から３００例程度であることが多い。通例、このような試験が複数実施されるとともに、長期投与試験等の特別な治験が実施されることから、承認申請される治験成績全体としては、５００例から１，０００例であることが多い。これらの治験の実施に、３～７年を要していると報告されている。

他方、ヒトにおける安全性を検討しようとした場合、発現頻度の低い副作用について、例えば発現率０．０１％の副作用を９５％の検出力で１例検出するためには、統計学的には最低３０，０００例の症例を必要とする。治験でこのような症例数を確保することは実質上困難であり、仮に実施すれば膨大な時間（例えば、１，０００例で３年かかる前提で単純計算すると、最低でも９０年以上要する）を要することとなり、新薬を国民へ提供することが実質的に困難となる。

このため、治験等を通じて医薬品の承認までに得られる安全性に関する情報には限界があるという認識の下、製薬企業は承認後に必要と考えられる方策を個別に検討するとともに、行政は承認審査部門と市販後安全部門が連携し、治験相談、承認審査を通じて製薬企業による必要な方策の企画・立案に対して適切な指導を行い、承認後に必要な調査その他の市販後

安全対策を迅速に講じていくことが必要である。

また、医薬品の添付文書は、医薬品を適正に使用するために必要な情報が記載されているものであることから、添付文書等の情報が効果的、効率的に伝達され、医療現場で活用されるための方策について充実・強化する必要がある。

さらに、平成8年1月の最高裁判決によると、「医薬品の添付文書（能書）の記載事項は、当該医薬品の危険性（副作用等）につき最も高度な情報を有している製造業者又は輸入販売業者が、投与を受ける患者の安全を確保するために、これを使用する医師等に対して必要な情報を提供する目的で記載するものであるから、医師が医薬品を使用するに当たって右文書に記載された使用上の注意事項に従わず、それによって医療事故が発生した場合には、これに従わなかったことにつき特段の合理的理由がない限り、当該医師の過失が推定されるものというべきである。（最高裁平成8年1月23日第三小法廷判決・民集50巻1号1頁）」とされている。

上記のような観点から、本検討会において、承認後の医薬品の適正使用を中心に市販後安全対策について検討し、以下の結論を得た。

（1）市販後安全対策

我が国の市販後安全対策としては、市販後6ヶ月間の集中的な情報提供と副作用情報の収集を目的とした市販直後調査や、承認から原則8年後に有効性・安全性を見直す再審査制度など、欧米では未だ実施されていない我が国独自の制度を運用しており、欧米に比べて、決して遜色ないものと考えられる。

しかしながら、近年上市された新薬をみると、鋭い効き目を有する一方で重篤な副作用のリスクを併せ持つものや、生活習慣病治療薬のように長期間使用されるというような特徴も有するものもみられる。このことから、市販後安全対策も、それぞれの医薬品の特徴に応じて実施されるべきである。

例えば、製薬企業による市販直後調査（新薬の販売開始直後6ヶ月間、当該製薬企業が医療現場に対して集中的な情報提供を実施し慎重

な使用を促すとともに、重篤な副作用が発生した場合にその情報を可能な限り迅速に把握し必要な安全対策を講じる仕組み）については、現在、医薬品の種類にかかわらず一律に市販後6ヶ月間としているところ、個別医薬品ごとの特性に応じた期間とすることや、市販直後以外にも、緊急安全性情報を発出した場合などには必要に応じて同様な対応を行うなど、適切な安全対策を臨機応変に講じる必要がある。

（2）添付文書の改善とその周知徹底等

医療現場における添付文書の重要性については、最高裁判決にみられるとおり論を待たないところである。添付文書の役割や何が記載されているかなど、その基本的事項については、医師の卒前教育や臨床研修等の卒後教育の中で重点的に教育するなどの取組みが必要であり、このような取組みを通じて医師に対して添付文書の重要性について一層の周知徹底を図るべきである。歯科医師についても同様の取組みが求められる。

また、鋭い効き目を有する一方で重篤な副作用を併せ持つものなど、医薬品の添付文書に記載される情報は増大する傾向にあり、大学における薬学教育の６年制やがん薬物療法を専門とする専門薬剤師の養成などを通じて、医師と薬剤師が協働して医薬品の適正使用の徹底を図っていくことが望まれる。

一方で、製薬企業は、添付文書等を通じ、医薬品に関する必要な情報を医療現場に提供する一義的な責任を負っており、添付文書の記載については、できるだけわかりやすく配慮したものとすることが必要である。例えば添付文書上の警告事項については「患者の生命に重大な影響を与えうる警告事項」を目立たせメリハリをつけるなど、患者に対する影響の程度に応じて必要な内容を明確かつ端的に知ることができるよう工夫すべきである。また、「患者向医薬品ガイド」をさらに積極的に作成し、活用するなど患者への情報提供を進めることが必要である。

また、製薬企業は、添付文書による情報提供のほか、必要に応じ個別

医薬品ごとに、

① 当該医薬品を使用する医師等を特定した情報提供

② 上記①では不十分な場合の添付文書以外の手段を用いた注意喚起

③ 上記②では不十分な場合の医薬品供給と適切な管理・使用体制の一体化

といった適正使用を推進するために必要な段階的方策を検討し実施すべきである。

（3）その他

製薬企業は必要な市販後調査を適切に実施するとともに、その実施状況や結果の概要を適時・適切に公表すべきであり、また、医療関係者は製薬企業による市販後調査に対し積極的に協力すべきである。

また、総合機構による拠点医療機関ネットワークを通じた情報の収集・分析や、複数の比較試験結果を横断的に解析するいわゆるメタ・アナリシス等の充実・強化を図るとともに、有害事象発生率の医薬品使用の有無による相違や医療上の意義などを相対的に検証するため、薬剤疫学的調査等の新たな調査手法の開発・活用について検討する必要がある。

3．国の承認を経ない未承認薬の使用について

（1）コンパッショネート・ユース制度

医薬品を承認するためには、その有効性、安全性、品質の検証は必須であり、承認審査には一定期間を要する。特に症例数が少ない疾病に対する医薬品の場合、承認審査に必要なデータを収集するまでに長い期間を要する。また、治験は厳格な条件の下で実施されることから、その条件に合致せず、治験に参加できない、又は治験に参加できた場合においても、治験終了後、承認までの間は当該治験薬を治療目的で使用できないという問題がある。このようなことから、治験の活性化や承認審査の迅

速化を図ったとしても、重篤な疾患で代替治療法がない場合などについては、やむを得ず未承認薬を使用せざるを得ない状況がある。

また、海外の医薬品の輸入について、国内の承認を得ずして販売目的で輸入することは薬事法上禁止されているが、患者又はその主治医が、治療目的で、その責任の下に輸入することは禁止されていない。この個人輸入の中にも、上記と同様、未承認薬を輸入して使用している実態がある。

他方、欧米においては、重篤な疾患で代替治療法がない場合などについて、やむを得ず未承認薬を使用するという、いわゆるコンパッショネート・ユース制度が存在し、米国では治験の枠組みの中で、欧州では、治験とは別の制度として、それぞれ設けられているが、そのあり方につき、現在も様々な議論が行われていると言われている。

本検討会においては、このような国の承認を経ない未承認薬の使用に関して保健衛生上必要な方策について検討し、以下の結論を得た。

○ 品質、有効性及び安全性が確保された医薬品を国民に提供するためには、国内で必要な治験を実施し、その結果等に基づき科学的に検証して承認することが基本であり、この原則は堅持すべきである。

○ 一方で、重篤な疾患で代替治療法がない場合などやむを得ない場合に限っては、「治験を実施して承認する」との原則を阻害しない範囲で未承認薬を使用せざるを得ないと考えられ、このための制度（いわゆるコンパッショネート・ユース制度）の導入に向けて検討すべきである。

○ 具体的には、重篤な疾病を対象とするもので他に代替治療法がない医薬品について、その治験の第Ⅲ相試験の対象外の患者や、治験が終了してから承認までの間の患者に対して使用するなどの限定的な範囲での使用が考えられるが、諸外国の制度やその運用などをも参考にさらなる検討が必要と考えられる。

また、その制度の実施に当たり国、製薬企業、医師のそれぞれ

が担う役割、治験審査委員会等の活用、薬剤部門の関与等についても詳細な検討が求められる。また、医療保険上の取扱いについても併せて検討されることが望ましい。

○ なお、本制度により供給される医薬品については、その安全性等につき検討が十分ではない段階で提供されるものであるという趣旨にかんがみ、副作用被害救済制度等の対象外とせざるを得ないものと考えられる。また、製薬企業の承認申請のために実施される治験と異なり、本制度を通じて提供される未承認薬は患者の治療のために提供されるものであることから、その治療に係る費用負担を製薬企業に求めることは適当でないと考えられる。

（2）個人輸入の制限等

医薬品の個人輸入については、国内でその品質や安全性が確認されていない医薬品であっても、海外で受けた治療の継続や、国内未承認の抗がん剤などを使用した治療法等への配慮から、①他者に販売や授与をしないことを前提に、②自己の疾病治療等に必要な医薬品について、③自らの責任で使用するために個人輸入することまでは薬事法において禁止していない。

しかしながら、医薬品の個人輸入により入手したシルデナフィルを服用した男性が死亡した事例や経口妊娠中絶薬を服用した女性に健康被害が発生した事例等がみられるほか、インターネットの急速な普及に伴い、インターネット上で医薬品の輸入代行を行う旨の広告が氾濫するなど、本来は医師等の専門家が関与すべき医薬品でありながら、それ以外の者がインターネット等を通じ安易に個人輸入し、使用することによる健康被害の発生が危惧される。

このようなことから、医薬品の安易な個人輸入を行わないよう、注意喚起を図るとともに、上記のような医師等以外の者による個人輸入については、保健衛生上の観点から一定の制限を加えるべきである。

第４　おわりに

本検討会においては、医薬品開発、治験、承認審査、市販後の全般にわたり、我が国の現状について検証し、安全で有効な医薬品を国民に迅速に提供するために現実に直面している諸問題を整理した上でそれらの問題を解決するための方策を提言した。

医薬品は、いわば人類の叡智の結晶であり、様々な疾病を克服するなど、我々国民が健やかで幸せな生活を送る上で必要不可欠なものとなっている。他方、医薬品は、人体に影響を及ぼすものである以上、効果と併せて副作用などが起こるリスクを併せ持つものである。

このような医薬品の特性を踏まえつつ、有効で安全な医薬品を迅速に国民へ提供できるようにすることは、我が国の保健衛生上喫緊の課題であり、本検討会においてもできる限り具体的な提案を行うこととしたものである。今後、本報告書の提言について速やかに検討・実施すべきである。

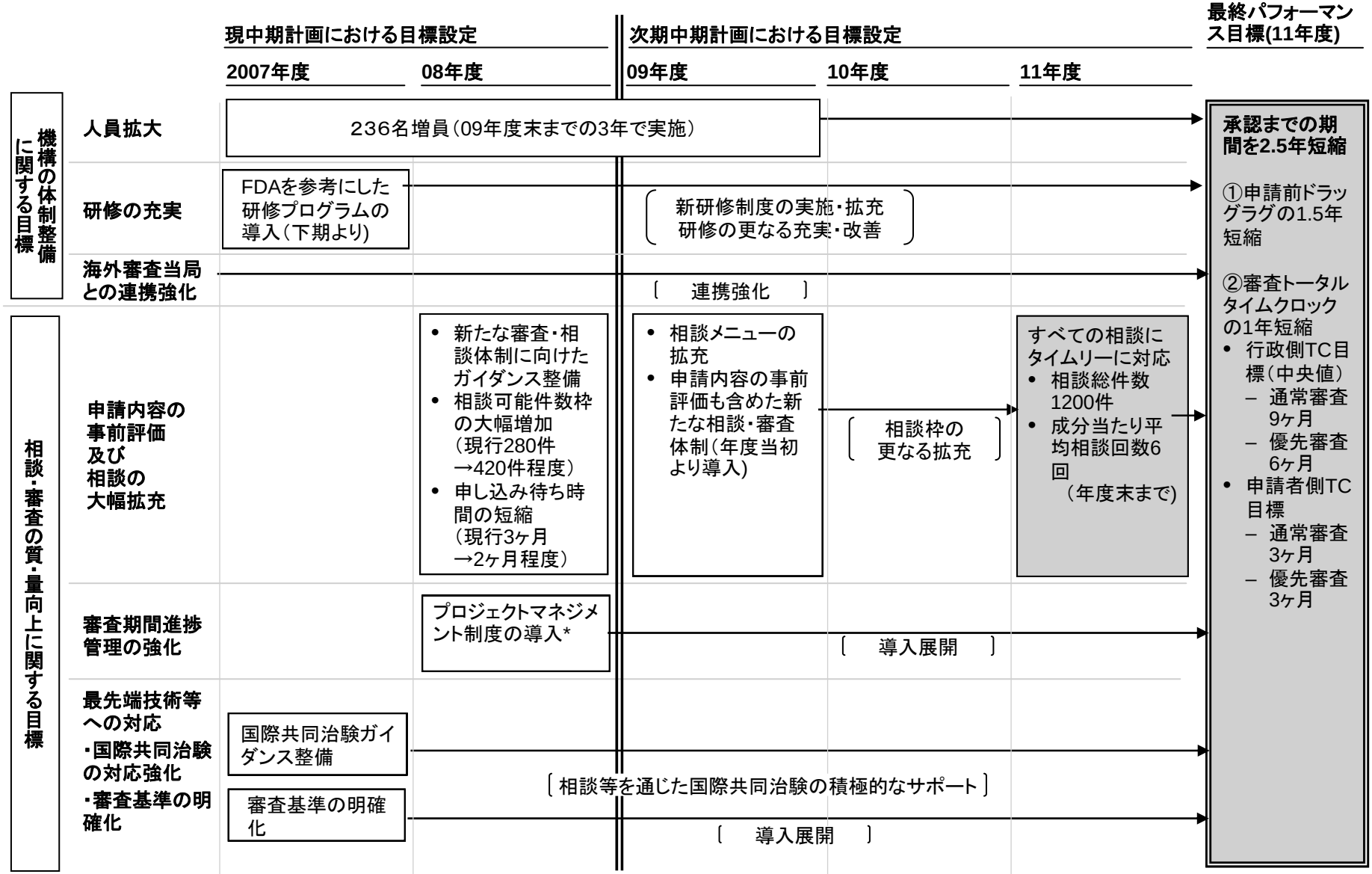
また、本検討会の提言の内容は、新たな科学技術への対応や、製薬企業の医薬品開発の取組みに関するものなど幅広いものであり、これらの提言を実現するためには、行政のみならず、関係学会や関係業界も含め、すべての関係者が、有効で安全な医薬品を迅速に国民に提供するために求められるそれぞれの役割を担い、国民の保健衛生の向上のために協力して取り組んでいくことが重要である。

最後に、本検討会の提言は、現時点での状況を踏まえたものであり、今後の医薬品に関する科学技術の進展、国際的な医薬品同時開発等の製薬企業の動向、それらを踏まえた国際的な医薬品の承認審査に関する協調等の動きに注意し、さらに必要な取組みが適時適確になされることを期待する。

（了）

（別紙）

年度別の目標設定（工程表）



*審査の各ステップごとの進捗目標の設定及び申請者との目標の共有

「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」構成員

No.	氏名	役職	
1	青木（アオキ） 初夫（ハツオ）	日本製薬工業協会会長	
2	飯沼（イイヌマ） 雅朗（マサオ）	日本医師会常任理事	
3	池田（イケダ） 康夫（ヤスオ）	慶應義塾大学医学部長	
4	井村（イムラ） 伸正（ノブマサ）	日本薬剤師研修センター理事長	
5	大澤（オオサワ） 真木子（マキコ）	東京女子医科大学教授	
6	倉田（クラタ） 雅子（マサコ）	納得して医療を選ぶ会	
7	佐藤（サトウ） 嗣道（ツグミチ）	東京大学医学部助手	
8	柴崎（シバサキ） 正勝（マサカツ）	東京大学大学院薬学系研究科長	座長代理
9	高久（タカク） 史麿（フミマロ）	自治医科大学学長	座長
10	寺脇（テラワキ） 康文（ヤスフミ）	日本薬剤師会副会長	
11	松本（マツモト） 和則（カズノリ）	国際医療福祉大学教授	
12	松本（マツモト） 恒雄（ツネオ）	一橋大学法学部教授	
13	南（ミナミ） 砂（マサゴ）	読売新聞東京本社編集委員	
14	望月（モチヅキ） 眞弓（マユミ）	共立薬科大学薬学部教授	
15	森田（モリタ） 清（キヨシ）	日本製薬団体連合会会長	