

緊急時の薬事承認の在り方について

第1回制度部会（2021年11月18日）でいただいた主なご意見

<これまでの対応の振り返り等>

- これまでの特例承認による緊急時の対応についての分析、検証を行ってほしい。
- 制度の如何に問わず、承認には臨床試験で一定のデータが必要である。臨床試験の体制整備もあわせて進めてほしい。
- 企業との契約で薬価については非公開になっているが、何らかのタイミングで公開する予定はあるか。先例があればどのような手順で明らかになるのか伺いたい。

<発動要件の明確化>

- 制度の発動要件である「緊急時」とは何か明確化すべき。発動要件の認定の手続についても明確化する必要がある。

<運用の基準>

- 緊急時の薬事承認に当たっては、海外と同等レベルのデータは必要。特に安全性は十分に確認することが必要である。

<条件・期限。期限内での改めての有効性等の確認>

- 条件や期限については緊急時の制度であることに鑑み、詳細な検討が必要である。
- 期限内に改めて有効性等を確認するプロセスにおいて、リアルワールドデータの活用について検討する必要がある。

<市販後の対応>

- 損害賠償の免責についてEUの各国の対応も教えてほしい。
- 市販後の対応については、例えば、全例調査の実施や審議会の開催の頻度の増加など丁寧に対応する必要がある。
- 民間が対応する市販後の安全対応や健康被害の救済については、国が免責や救済を含め、サポートする必要がある。

<その他>

- 複数の承認制度があるが、一般の方に広く理解されているわけではない。この薬はどの制度で承認された薬なのか分かりやすく一般の方が区別できるようにしてほしい。
- 緊急時の薬事承認について、医療機器にも適用の場面は想定される。

感染症有事に備えた取組の検討の方向性について

経済財政運営と改革の基本方針2021（令和3年6月18日閣議決定）抄

- 感染症を巡る状況を踏まえつつ、個々の医療機関の経営リスクに配慮しながら、病床や医療人材の確保に関する協力を国や自治体が迅速に要請・指示できるようにするための仕組みや、平時からの開発支援を含め治療薬やワクチンについて安全性や有効性を適切に評価しつつ、より早期の実用化を可能とするための仕組み、ワクチンの接種体制の確保など、感染症有事に備える取組について、より実効性のある対策を講じることができるよう法的措置を速やかに検討する。あわせて、行政の体制強化に取り組む。
- 今回の感染症対応で明らかとなった医療提供体制の広域的対応の遅れ、特に大都市圏における広域的対応の未進捗に対処する必要がある。このため、厚生労働省は、大都市圏における第3次医療圏を超えた医療機関・保健所サービスの提供等について、広域的なマネジメントや地方自治体間の役割分担の明確化を図る。総務省は、内閣官房及び厚生労働省等の協力を得て、国と都道府県の関係、大都市圏における都道府県間関係及び都道府県と市町村（政令市や特別区を含む）との関係について、今回の感染症対応で直面した課題等を踏まえ、地方制度調査会等において検討を進め改善に向けて取り組む。さらに、国と地方の新たな役割分担について、行政全般の広域化についての具体的推進、地方自治体間の役割分担の明確化の観点から、法整備を視野に入れつつ検討を進める。

第205回国会における岸田内閣総理大臣所信表明演説（令和3年10月8日）抄

- まず、新型コロナ対応です。
- しかし、楽観視はできません。危機対応の要諦は、常に最悪の事態を想定することです。感染が落ち着いている今こそ、様々な事態を想定し、徹底的に安心確保に取り組みます。与えられた権限を最大限活用し、病床と医療人材の確保、在宅療養者に対する対策を徹底します。
- これらの安心確保の取組の全体像を、早急に国民にお示しするよう関係大臣に指示しました。国民の皆さんが先を見通せるよう、丁寧に説明してまいります。
同時に、これまでの対応を徹底的に分析し、何が危機管理のボトルネックだったのかを検証します。そして、司令塔機能の強化や人流抑制、医療資源確保のための法改正、国産ワクチンや治療薬の開発など、危機管理を抜本的に強化します。

岸田総理記者会見(令和3年11月10日)抄

- 新型コロナ対応は、引き続き最優先の課題です。今週中に新型コロナ対応の全体像を取りまとめ、国民の皆さんにお示しいたします。
(中略) また、これまでの新型コロナ対応を徹底的に検証し、来年の6月までに司令塔機能の強化も含めた感染症危機管理の抜本的強化策を取りまとめまいります。

次の感染拡大に向けた安全確保のための取組の全体象(令和3年11月12日新型コロナウイルス感染症対策本部決定)抄

- これまでの新型コロナウイルスへの対応を徹底的に検証をしつつ、以下の取組を進める。
 1. 今後の感染症への対応として、病床や医療人材の確保等について、国や自治体が迅速に必要な要請・指示をできるようにするための法的措置を速やかに検討する。
 2. 治療薬やワクチンについて、安全性や有効性を適切に評価しつつ、より早期の実用化を可能とするための仕組み、ワクチンの接種体制の確保など、感染症有事に備える取組について、より実効性ある対策を講じることができるよう法的措置を速やかに検討する。
 3. また、行政のあり方も含めた司令塔機能の強化等により、危機管理の抜本的な強化を検討する。

特例承認によるこれまでの対応について①

- **特例承認制度**では、**GMP調査、国家検定、容器包装等の各種特例が措置されており**、一定程度の薬事承認の早期化が可能。
- 今回の新型コロナウイルス感染症では、外国で使用許可等され流通していたワクチンや治療薬について、特例承認で対応したところ。

※ この他、特例承認制度により、新型インフルエンザ（A/H1N1）のワクチン2品目をこれまでに承認

- しかし、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**
 - ・ **通常の承認制度と同様に、有効性・安全性の「確認」が承認の要件**であることから、**日本人での安全性、有効性を確認するための臨床データが不十分な場合には、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ことがある**
- 等の課題がある。

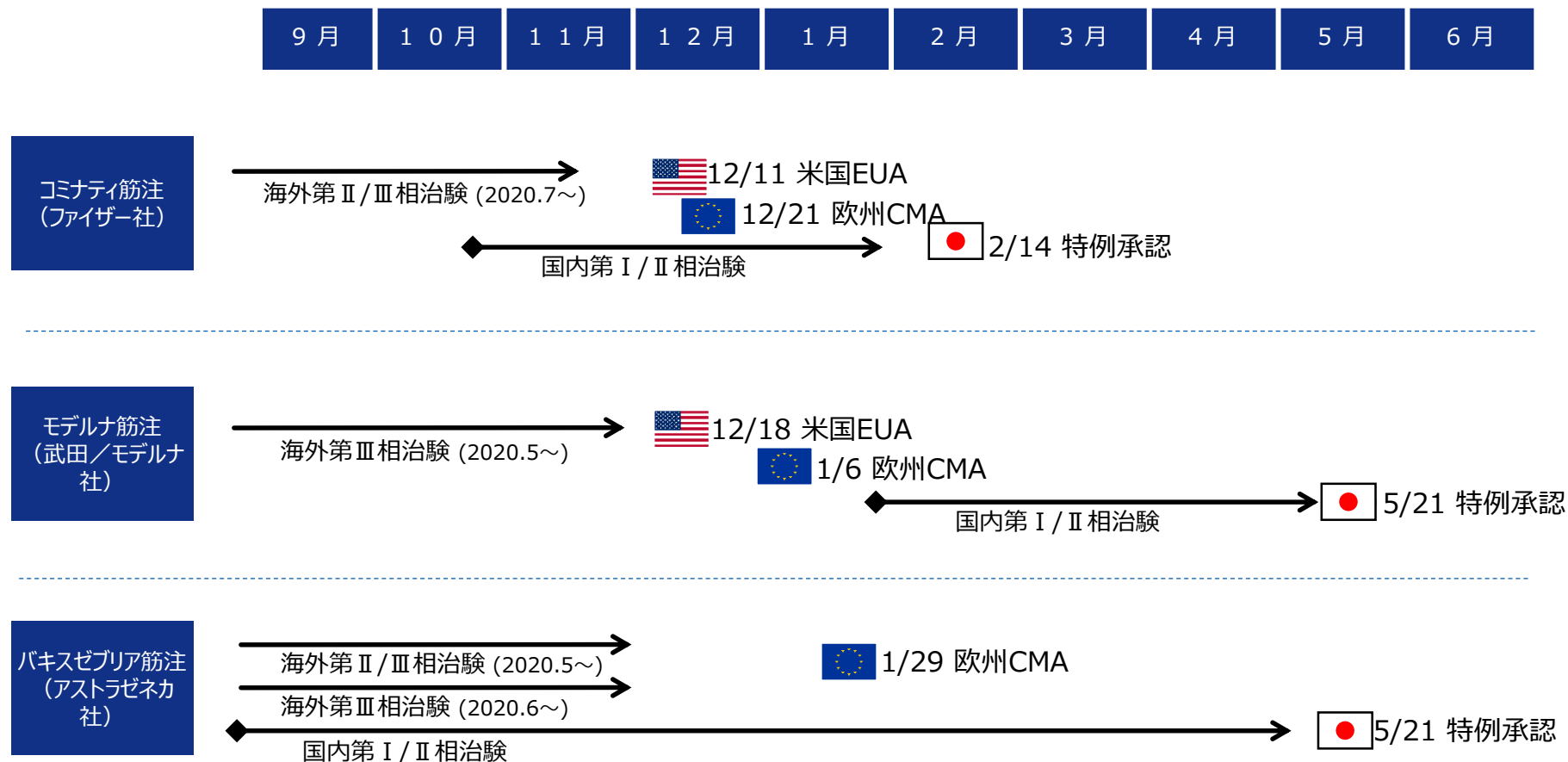
- このため、欧米等のデータのみで判断するのではなく、**日本人を対象とした一定の治験を国内で行う**など、**承認審査のためのデータ収集及び手続を丁寧に行ったことにより、承認まで時間を要した品目も存在し**、我が国における特例承認のタイミングは、新型コロナワクチンについては、先進諸外国の緊急時の薬事許可等と比べ、**数ヶ月程度の差**があった。

※ 国内治験の実施期間は、感染状況や病院等の治験実施体制等に左右される。

※ 米国には、緊急使用許可（Emergency Use Authorization（EUA））

EUには、条件付き販売承認（Conditional marketing authorisation（CMA）） といった制度が存在する。

特例承認によるこれまでの対応について②



ワクチンを国内で開発・生産出来る力を持つことは、国民の健康保持への寄与はもとより、外交や安全保障の観点からも極めて重要
 今回のパンデミックを契機に、我が国においてワクチン開発を滞らせた要因を明らかにし、解決に向けて国を挙げて取り組むため、政府が
 一体となって必要な体制を再構築し、長期継続的に取り組む国家戦略としてまとめたもの

研究開発・生産体制等の課題

- ・最新のワクチン開発が可能な研究機関の機能、人材、産学連携の不足
- ・ワクチン開発への戦略的な研究費配分の不足
- ・輸入ワクチンを含め迅速で予見可能性を高める薬事承認の在り方等
- ・特に第Ⅲ相試験をめぐる治験実施の困難性
- ・ワクチン製造設備投資のリスク
- ・シーズ開発やそれを実用化に結び付けるベンチャー企業、リスクマネー供給主体の不足
- ・ワクチン開発・生産を担う国内産業の脆弱性
- ・企業による研究開発投資の回収見通しの困難性

ワクチンの迅速な開発・供給を可能にする体制の構築のために必要な政策

- ①世界トップレベルの研究開発拠点形成<フラッグシップ拠点を形成>
 - ・ワクチン開発の拠点を形成、臨床及び産業界と連携し、分野横断的な研究や、新規モダリティを活用
 - ②戦略性を持った研究費のファンディング機能の強化<先進的研究開発センターをAMEDに新設・機能強化>
 - ・産業界の研究開発状況、国内外の新規モダリティ動向を踏まえ、ワクチン実用化に向け政府と一体となって戦略的な研究費配分を行う体制をAMEDに新設
 - ③治験環境の整備・拡充<国内外治験の充実・迅速化>
 - ・臨床研究中核病院の緊急時治験の要件化や治験病床等の平時からの確保
 - ・アジア地域の臨床研究・治験ネットワークを充実
 - ④薬事承認プロセスの迅速化と基準整備
 - ・新たな感染症に備えて、あらかじめ臨床試験の枠組みに関する手順を作成
 - ・緊急事態に使用を認めるための制度の在り方を検討
 - ⑤ワクチン製造拠点の整備<平時にも緊急時にも活用できる製造設備の整備>
 - ・ワクチンとバイオ医薬品の両用性(デュアルユース設備)とする施設整備、改修支援
 - ⑥創薬ベンチャーの育成<創薬ベンチャーエコシステム全体の底上げ>
 - ・創薬ベンチャーにとって特にリスクの大きな第Ⅱ相試験までの実用化開発支援等
 - ⑦ワクチン開発・製造<産業の育成・振興>
 - ・新たな感染症発生時の国によるワクチン買上げなど国内でのワクチン供給が円滑に進むよう検討、国際的枠組みを通じた世界的供給やODAの活用等を検討
 - ・ワクチンの開発企業支援、原材料の国産化、備蓄等を担う体制を厚生労働省に構築
 - ⑧国際協調の推進
 - ・ワクチン開発、供給、薬事承認の規制調和の国際的合意形成、COVAX等への貢献
 - ⑨ワクチン開発の前提としての<モニタリング体制>の強化
- 以上を実現するため研究開発を超えた総合的な司令塔機能や関係閣僚での議論の場を構築すべき

喫緊の新型コロナウイルス感染症への対応

- ・第Ⅲ相試験の被験者確保の困難性等に対応するため、薬事承認はICMRA(薬事規制当局国際連携組織)の議論を踏まえ、コンセンサスを先取りし、検証試験を開始・速やかに完了できるよう強力に支援
- ・国産ワクチンの検証試験加速のため、臨床研究中核病院の機能拡充に加え、臨床試験受託機関等も活用 等

各国の公的補償について

【米国】

ワクチンについては、通常時と公衆衛生上の緊急事態とで異なる公的補償制度が設けられている。

- ・通常時には、VICIP (Vaccine Injury Compensation Program) により、医療費等が支払われる。同プログラムを利用せずに製造業者を提訴することには一定の制限がある。
- ・緊急時には、PREP法 (Public Readiness and Emergency Preparedness Act) に基づく緊急事態の宣言の対象とされた医薬品等(※1)の製造・販売・使用等により発生した損害に関して、製薬企業等は損害賠償責任を免責、緊急使用許可の下で使用された医薬品による健康被害は、PREP法に基づく政府補償プログラムであるCICP (Countermeasures Injury Compensation Program) の対象となる。

※1 緊急使用許可 (Emergency Use Authorization) により使用許可されたものを含む。

【EU】

条件付き販売承認 (Conditional Marketing Authorization) の下で使用された医薬品による健康被害について、欧州委員会では企業免責や補償は措置しておらず、各国の対応によることとされている。

(ドイツの例)

- ・薬事法において、医薬品の適正使用により生じた未知の副作用については、製薬企業が補償。
- ・CMAにより承認された新型コロナワクチンによる副反応の補償は、社会補償法の規定により行われ、州が公的に推奨するワクチンの接種により被害を被った者に対して、各州政府から給付が行われるほか、予期せぬ副反応が生じた場合には連邦政府が補償を行う。

(フランスの例)

- ・健康被害が発生した場合の企業免責の措置は特に設けられていない。
- ・CMAにより承認された新型コロナウイルスワクチンの接種による健康被害については、一部の専門職を除き、従前から整備されている医療事故被害者公的補償制度(※2)の対象となる。

※2 被害者が、地域ごとに設けられた補償委員会での判定を受けた上で給付決定

新型コロナウイルスワクチン・治療薬の確保量等について

ワクチン

ワクチンの確保及び流通について今まで措置した予算額は約1兆7000億円（12月3日時点）

ファイザー社	令和3年中に計1億9400万回分、令和4年1月から1億2000万回分の供給契約
武田薬品工業/モデルナ社	令和3年第3四半期までに5000万回分、令和4年初頭から5000万回分の供給契約
アストラゼネカ社	令和3年初頭から1億2000万回の供給契約
武田薬品工業	令和4年初頭から1億5000万回分の供給契約 ※ ノババックス社から技術移管を受けて、武田薬品が国内で生産及び流通を行う。

※ ワクチンの単価等の契約の詳細については、相手企業の競争上の利益を害する可能性があることや秘密保持契約を締結していること等から非公表。

治療薬

- 薬事承認され投与実績のある中和抗体薬（「ロナプリーブ」、「ゼビュディ」）については、来年（2022年）初頭までに約50万回分を確保する。
- 新たに実用化が期待される経口薬については、世界的な獲得競争が行われる中で、薬事承認が行われれば速やかに医療現場に供給し、普及を図っていく。供給量については、合計約60万回分（薬事承認が行われれば年内に約20万回分、年度内に更に約40万回分）を確保する。
- さらに、今冬をはじめ中期的な感染拡大にも対応できるよう、更なる治療薬（中和抗体薬、経口薬）の確保に向けて取り組む（経口薬については、追加で約100万回分、上記と合計してこれまでに約160万回分を確保している）。
- なお、「レムデシビル」（ベクルリー点滴静注用）については、令和3年8月12日に薬価収載されており、100mg1瓶 63,342円となっている。令和3年10月18日から一般流通開始している。

※経口薬の供給量は、11月10日に厚生労働省とMSD社との間で、「モルヌピラビル」について合意に達した内容。治療薬の単価等一部の内容については、相手企業の競争上の利益を害する可能性があることや秘密保持契約を締結していること等から、非公表。

緊急時の薬事承認の在り方について (新たな制度の骨子)

緊急時の新たな薬事承認制度（骨子）

（1）発動の要件

- 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

（2）運用の基準

- 有効性：推定
- 安全性：確認

（3）条件・期限

- 必要な条件を付す（有効性等に関するデータの収集、保険衛生上必要な措置等）
- 承認の期限の付与。必要に応じ、承認の期限の延長が可能

（4）市販後の対応

- 期限内に有効性等の確認を求める。有効性等が確認されなければ、承認を取り消す。
※承認時は猶予された試験（検証的臨床試験、日本人データ等）やリアルワールドデータ等により確認
- 副作用報告制度等を運用し、安全性等に関する情報の収集・評価を実施
- 医薬品副作用被害救済制度等により、医薬品等の副作用等によって生じた健康被害への救済措置を実施

（5）その他

- GMP調査、国家検定、容器等への記載等の各種特例を措置 ※緊急時の薬事承認である旨を容器等に記載
 - 既承認の医薬品と有効成分等が明らかに異なるときには、薬事・食品衛生審議会から意見を聴取
- ※ 医療機器、体外診断用医薬品や再生医療等製品について、現行の特例承認制度の適用対象であり、緊急時対応を要する場面も想定されることから、緊急時の新たな薬事承認制度の対象とする。

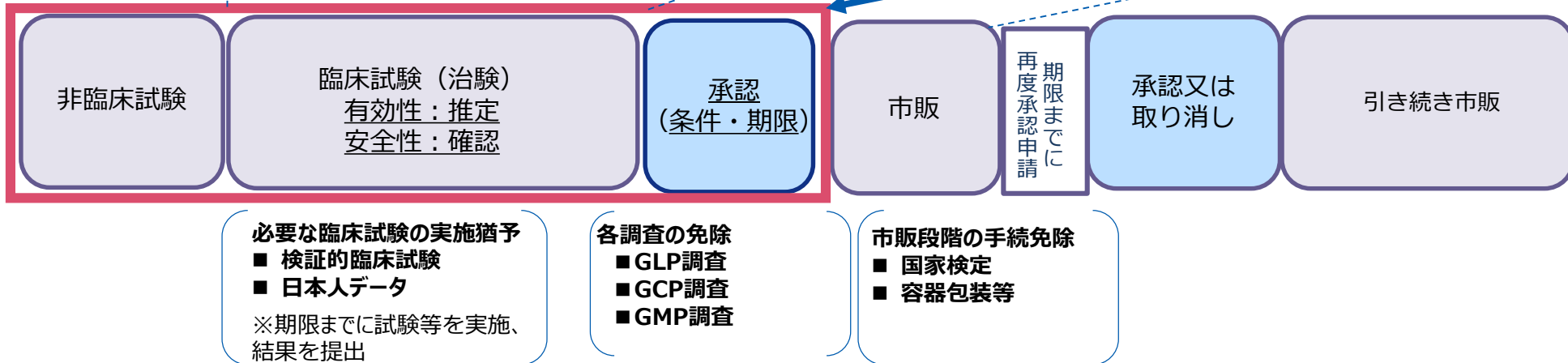
緊急時の新たな薬事承認の制度設計（案）

対象	感染症拡大時等の緊急時において健康被害の拡大防止のために必要な医薬品等
運用の基準	有効性：「推定」 安全性：「確認」
条件・期限	緊急時であることに鑑み、必要な条件及び一定の期限を付す。期限までに有効性等を再確認。有効性等が確認されなければ、承認取り消し
各種特例	特例承認と同様、GCP調査、GMP調査、国家検定、容器包装等の特例を措置

<通常承認>



<新たな制度>



(注) 個々の医薬品等の性質等に応じて、実際に必要な審査日数は異なることに留意。

新たな制度による迅速化事例のイメージ

- 本制度（有効性を「推定」で承認可能とする。）の効果は、個々の医薬品等の性質等に応じて異なる。想定される典型的な事例としては、以下のとおり。

<海外で開発されたワクチン>

ケース	現行（確認）	新たな制度（推定）
<ul style="list-style-type: none"> 海外で大規模治験（第Ⅲ相）を実施 国内治験が未実施 	<p>×</p> <ul style="list-style-type: none"> 人種差・地域差等がないことの確認のために国内治験が必要 	<p>○</p> <ul style="list-style-type: none"> 顕著な有効性があり、人種差・地域差の懸念があっても高いベネフィットがあると推定できる場合、承認可能。 例：日本以外の複数の国、人種において著しい有効性が確認され、日本人での有効性について特段の懸念材料がない場合に、承認の判断を行うことができる可能性。 例：抗体価が著しく上昇すること等が確認でき、それまでの限られた知見ではあるが、その水準の抗体価であれば、発症予防効果が期待できる場合に、承認の判断を行うことができる可能性。

※米国の緊急使用許可制度（EUA）でも、大規模な治験（Ⅲ相）を実施

※ファイザー社の新型コロナワクチンについて、海外データのみで評価を行った場合、承認の時期は2ヶ月程度早くなった可能性。

<国内で開発された治療薬>

ケース	現行（確認）	新たな制度（推定）
<ul style="list-style-type: none"> 比較的小規模な治験（第Ⅰ相＋第Ⅱ相）で一定の有効性が期待される結果 大規模な検証試験（第Ⅲ相）は未実施 	<p>×</p> <ul style="list-style-type: none"> 第Ⅱ相までで一定の有効性が期待される結果が出ているが、大規模な試験での有効性を確認する必要があることから、承認判断には第Ⅲ相が必要 	<p>○</p> <ul style="list-style-type: none"> 第Ⅱ相までで一定の有効性があり、ベネフィットがあると推定できる場合は、<u>大規模な試験（第Ⅲ相）なしで承認の判断が可能</u>

※条件付き承認制度では、第Ⅱ相治験までで十分な結果が得られ、有効性が確認されれば、第Ⅲ相治験を省略可能。

ただし、そのほかの承認時に必要なGMP調査等を省略できず、結果的に承認までに時間がかかる可能性が高い。 12

発動の要件の考え方について

- 特例承認と同様に、発動の要件として「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」としてはどうか。

どんな緊急時を想定するか

- 現在の特例承認が想定しているものと同様の緊急時として、「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緊急に使用されることが必要な医薬品等」としてはどうか。
- なお、もっとも想定されるのは感染症のアウトブレイク（現下の新型コロナウイルス感染症、2009年の新型インフルエンザ感染症等）だが、現在の特例承認と同様の緊急時であれば、原子力事故、ケミカル・バイオテロ等もこの考え方に含まれる。

代替手段がない状況をどこまで想定するか

- 現在の特例承認と同様に、「我が国で承認済みの医薬品等のみでは緊急時の医療上の必要性を満たせないとき」等としてはどうか。
- 特例承認では、対象の感染症の医薬品等がまだ存在しない場合だけでなく、薬事承認された医薬品等が既に存在するもの、供給の面から、緊急時の薬事承認の対象となりうる同種・同効果の製品が他にも存在する場合も対象とされている。

発動要件（緊急時に薬事承認する医薬品等）を認定する手順をどうするか

- 想定している緊急時が現在の特例承認と同様であれば、特例承認と同様に、厚生労働大臣が判断することとしてはどうか。
- なお、現在の特例承認制度では、特例承認される医薬品等は政令で指定することとされている。

参考：薬機法施行令

（特例承認）

第二十八条 法第十四条の三第一項（法第二十条第一項において準用する場合を含む。以下この条において同じ。）の政令で定める医薬品は、新型コロナウイルス感染症（病原体がベータコロナウイルス属のコロナウイルス（令和二年一月に、中華人民共和国から世界保健機関に対して、人に伝染する能力を有することが新たに報告されたものに限る。）であるものに限る。）に係る医薬品とする。

運用の基準（有効性の「確認」と「推定」）について

- 運用の基準は、「**効能、効果を有すると推定され**、効能、効果に比して著しく有害な作用を有することにより使用価値がないと推定されるものでないこと」としてはどうか。

- 今回の新型コロナワクチン・治療薬対応のなかで、特例承認に際し、国内治験データ等に基づき有効性の「確認」を行ったため、先進諸外国の緊急時薬事許可等と比べ時間を要したとの指摘がある。

そこで、新たな制度においては、緊急時に暇がないときには、安全性は「確認」を前提として、治験データ等の一部がなくとも有効性が「推定」でき、ベネフィットがリスクを上回ると考えられる場合には承認することで、早期に医薬品等を使用出来ることとしてはどうか。

- ここで、有効性の「**確認**」とは、モダリティや対象疾患によって変わるため一律には定められないものの、一般的には、有効性があるかどうかを検証するため、事前に**臨床的な有効性**の評価基準（例えば、接種後の発症者数が有意に少ない）を設けて、その基準をクリアできるかどうかを確かめる臨床試験（**検証的臨床試験**）のデータを基にした評価をもって確認を行うもの（感染状況にもよるが、ワクチンの検証的臨床試験では、多数の被験者が必要なことが一般的）。

- 一方で、今回想定している新制度における有効性の「**推定**」とは、
 - ・例えばワクチンの場合であれば、海外で行われた**大規模な試験の結果を踏まえ**、日本国内での治験を行わなくとも、民族差や地域差を踏まえても、**日本人に対する有効性が一定の蓋然性をもって推定される**ケースが想定される。
 - ・また、例えば治療薬の場合であれば、検証的臨床試験を踏まえた直接的なエビデンスが十分でなく、**有効性が確認されるとまではいえないものの、入手可能なデータから、一定の蓋然性をもって有効性があることが推定される**ケースを想定している。

一定の期間内に改めて有効性等を確認すること、承認に当たっての条件及び期限について

- 有効性を「推定」で承認するため、一定の期間内に改めて有効性等を確認することとしてはどうか。
- 承認に当たっては、有効性等に関するデータ収集等の条件及び期限を付すこととしてはどうか。

一定の期間内に、改めて有効性等を確認

- 有効性を「推定」で承認を行う緊急時の承認であるため、承認後も企業に検証データを収集させ、一定期間内に改めて承認申請させることで、有効性等について確認を行う機会を設けることとしてはどうか。
- また、改めて承認申請を行う際は、承認時まで提出を猶予された試験（検証的臨床試験、日本人データ）等の成績に加え、使用成績調査等のリアルワールドデータ等により有効性等のエビデンスを提示することとしてはどうか。

条件の具体例

- 有効性が「推定」の段階で承認し、改めて期限内に承認申請を求めることから、検証的臨床試験、日本人試験、使用成績調査等を実施し、有効性等に関するデータを収集することを条件としてはどうか。
- なお、安全性については「確認」しているものの、緊急時に使用されるものであることを踏まえ、医薬品等の使用によるものと疑われる疾病、障害又は死亡の発生を厚生労働大臣に報告することを求める等の保健衛生上の措置を徹底することとしてはどうか。

期限の設定の考え方

- 当該医薬品等が必要とされる感染症拡大時等の緊急時の間は、有効である必要。本制度が主として想定している緊急時は、概ね2年間程度で収束している。
- 「期限」は、緊急時であることを踏まえ、短期間としてはどうか。
- また、承認後、直ちに検証的な試験成績を収集できないこと等も想定。必要に応じて延長を可能としてはどうか。
- ※ 感染症を想定した場合、試験の準備期間、データ解析等含め、検証的臨床試験の主要評価は概ね2年以内には得られると考えられる。（レムデシビルの治験は約4ヶ月、ファイザーワクチンは主要評価（データカットオフ）まで約5ヶ月。）

- ・スペイン風邪約2～3年間（1918～1920）
- ・インフルエンザA/H1N1/2009 約1年間（2009.4に墨で流行。2010.3国内収束。）

市販後の安全対策について

- 副作用等報告制度やリスク管理計画を活用し、医薬品等の特性に応じた市販後安全対策を検討する。なお、緊急時に承認されたことに鑑み、今般の新型コロナウイルスワクチン等への対応を参考とし、より十分な安全対策を実施してはどうか。

(例) 新型コロナウイルスワクチン（特例承認）に対する具体的な対応

副反応疑い報告について以下の対応を実施

- 通常よりも高頻度な審議会の実施
- 審議会資料について、副反件事例の詳細や評価結果を含めて公表
- 個別事例の因果関係評価に加え、集積する事例を統計的に解析した上での因果関係評価の実施。因果関係評価の結果を踏まえて、添付文書改訂（心筋炎関連事象について記載）を実施 等

* NDBを用いて算出

(集団解析の例)

- 特に注目すべきとされた虚血性心疾患、出血性脳卒中等について、副反応疑い報告に基づく死亡報告の頻度と、人口動態統計に基づくワクチン非接種者の死亡の頻度を比較
- 特定の症状（心筋炎関連事象）について、ワクチン接種群/非接種群*ごとの観察期間における発現率の比を算出(O/E解析)

①副作用等報告制度

製造販売業者や医師、薬剤師等の医薬関係者から副作用等が疑われる症例を収集し、随時評価（自発報告）

②リスク管理計画

製造販売業者が行う製造販売後安全管理として、安全性検討事項、安全性監視計画及びリスク最小化計画からなるリスク管理計画（Risk Management Plan :RMP）の提出を義務づける。

評価
・
検
討

必要な措置を実施

- 追加の注意喚起
- 注意事項等情報の改訂
- 承認事項の変更
- 承認の取消し

等

健康被害の救済について

- 通常承認された医薬品を、適正に使用したにもかかわらず発生した健康被害については、医薬品副作用被害救済制度等により医療費や障害年金等が給付され、迅速な救済が図られる。
- 特例承認制度、条件付き承認制度及び再生医療等製品の条件・期限付き承認により承認された医薬品の適正使用の下で生じた健康被害についても、これらの救済制度の対象となる。
- 新たな承認制度により承認された医薬品は、安全性の確認が行われることについては、特例承認制度等と同様である。
- こうしたことを踏まえ、新たな承認制度により承認された医薬品による健康被害は、これらの救済制度の対象としてはどうか。

(参考) 医薬品副作用被害救済制度の考え方

- 独立行政法人医薬品医療機器総合機構法に基づく医薬品副作用被害救済制度（以下「救済制度」という。）は、製薬企業が社会的責任に基づき資金を拠出しており、「適正使用」された医薬品による被害が、その対象となる（※）。
 - ※ 機構法第4条第10号で「許可医薬品等の副作用」とは、「許可医薬品等が適正な使用目的に従い適正に使用された場合においても～人に発現する有害な反応」と定義されている。
- 救済に当たっては、
 - ① 承認薬により副作用が生じたこと（因果関係）
 - ② 承認薬が適正に使用されたこと（適正使用）
 - ③ 受忍事項に該当しないこと（受忍事項）を個々の事案ごとに判断している。
- このうち、「適正使用」の判断に当たっては、承認された範囲での使用であれば、原則、適正使用と判断される。

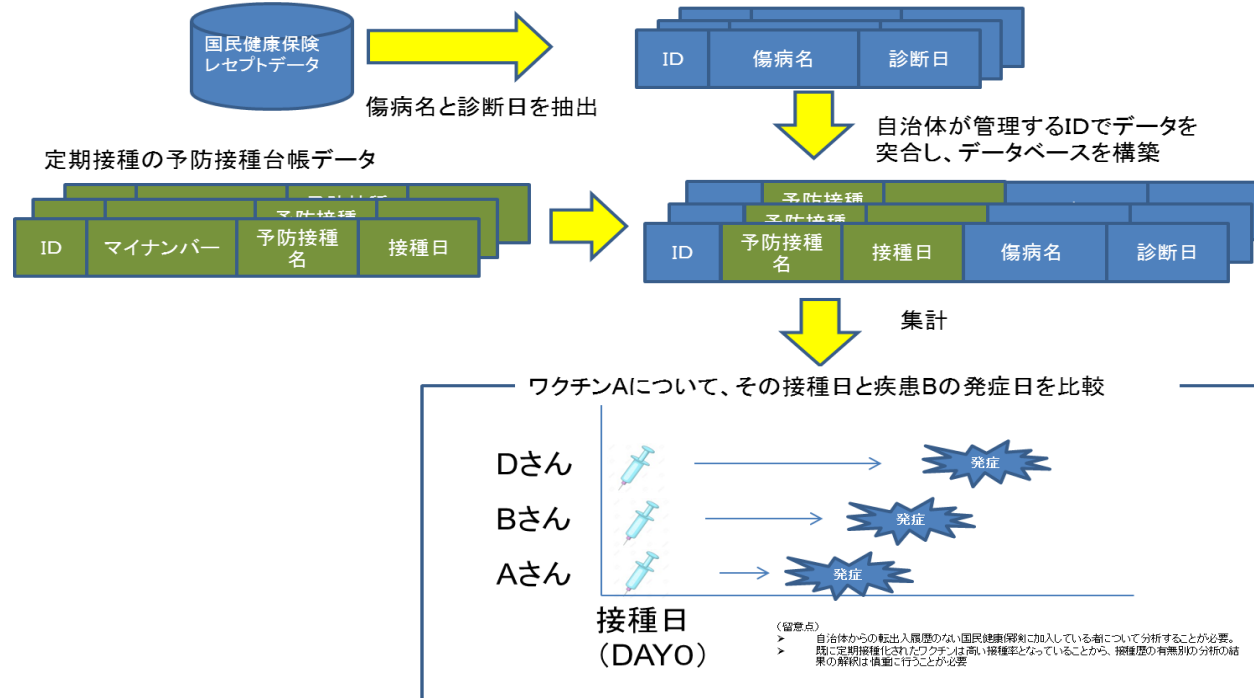
予防接種記録と保険診療データを連結した安全性評価について

- 令和元年度から、「予防接種の有効性・安全性の効果測定に関するデータ収集等事業」により、市町村から提供された予防接種台帳のデータと国民健康保険及び後期高齢者医療制度のレセプトデータを連結したデータセットを、研究機関等が分析する取組に対して支援している。
※当該事業のほか、日本医療研究開発機構がワクチンの有効性・安全性データベースの研究を支援している。

【事業内容及び主な成果】

- ロタウイルスワクチンと腸重積症等について、ワクチンとその副反応との関係性を評価した。
- インフルエンザワクチン接種とインフルエンザの診断等についてワクチンの有効性の評価を実施した。
- 国保・後期レセプトデータを予防接種履歴と紐付けたデータセットは、ワクチンの接種歴と症状の関連性を評価するために活用が可能であることが示唆。

事業スキーム



その他：新たな制度における各種特例について

○ 特例承認と概ね同内容の各種特例を措置してはどうか。

項目	措置の内容
承認時の業許可 ・ 製造販売業許可 ・ 製造業許可	承認時においては、 ①申請者が製造販売業許可を有していることは必要としない ②製造所が製造業許可を有していることは必要としない
申請時の添付資料	①臨床試験等の試験成績、製造方法、規格及び試験方法に関する資料のみ提出必須 ②その他の資料（薬理作用に関する資料等）は、提出を猶予
GMP適合性 GMP調査	製造所のGMP適合性 審査の迅速化の観点から承認時における製造所のGMP適合性を必要としない GMP調査 一定の時間を要することから、GMP調査を免除。必要な場合、事後的に調査を実施することが可能
GCP等適合性 GCP等調査	申請書類のGCP等の信頼性基準の遵守 申請書類の信頼性は緊急時においても必要 GCP等調査 一定の時間を要することから、信頼性適合調査、GCP調査を免除。必要な場合、事後的に調査を実施することが可能
国家検定の免除	国家検定を免除
容器等への記載の特例	法定表示の記載について、添付文書への記載でも可能
注意事項等情報の特例	・ 容器等に、緊急時の薬事承認である旨を記載 ・ 注意事項等情報を入手する符号の記載について、添付文書でも可能
販売、製造等の禁止にかかる特例	国内の製造基準（日本薬局方の基準等）に適合しないものは販売、製造等が禁止されるという規定から除外

その他：特例承認における薬事・食品衛生審議会からの意見聴取について

特例承認における薬事・食品衛生審議会からの意見聴取について

- 特例承認制度では、海外で販売等されている医薬品等を緊急的に承認する必要がある場合に適用することから、新有効成分含有医薬品などが対象となることが想定されるため、あらゆる変更等の際に薬事・食品衛生審議会の意見聴取を行うこととされている。
- 他方で、例えば、製造所の追加等の軽微な変更であっても、必ず専門家から意見聴取を行うことは、必要な医薬品等の迅速な薬事承認及び市場供給の観点から望ましいものではない。
- こうしたことから、実際の制度運用においては、例えば、新型コロナウイルス感染症に係る医薬品の特例承認においても、製造所の追加や販売名の変更に係る承認に際しては、審議会への諮問は行っていない。

※「薬事分科会における確認事項」（平成13年11月23日薬事分科会確認、令和2年10月1日最終改正）において、例えば、新有効成分含有医薬品や、明らかに異質の効能を追加しようとする新効能医薬品等については諮問を要するとされているが、一方、例えば、製造所の追加、製造方法の変更、販売名の変更、規格・剤形の追加等といった事項については諮問を要しないとされている。

参考

ワクチンの評価に関する国際的なコンセンサスを踏まえたPMDAのガイダンス

＜有効性の評価＞

- 原則として、発症予防効果を主要評価項目として大規模な臨床試験を実施する必要がある。

＜国内臨床試験における評価＞

- 国・地域による流行状況やウイルス株の違い、民族的要因の差等を踏まえると、国内で臨床試験を実施し、日本人被験者における有効性及び安全性を検討する必要がある。

＜海外開発型のワクチン候補、有効性の評価＞

- 海外で発症予防効果を主要評価項目とした大規模な検証的臨床試験が実施される場合には、国内で日本人における免疫原性（抗体価等）及び安全性を確認することを目的とした国内臨床試験を実施することで十分な場合がある。

予防接種法及び検疫法の一部を改正する法律案に対する附帯決議

【衆議院附帯決議】（令和2年11月18日）

三 新しい技術を活用した新型コロナウイルスワクチンの審査に当たっては、その使用実績が乏しく、安全性及び有効性等についての情報量に制約があることから、国内外の治験結果を踏まえ、慎重に行うこと。

【参議院附帯決議】（令和2年12月1日）

二 新しい技術を活用した新型コロナウイルスワクチンの承認審査に当たっては、その使用実績が乏しく、安全性及び有効性等についての情報量に制約があることから、国内外の治験結果等を踏まえ、慎重に行うこと。

新たな制度と現行制度との比較

- 我が国では、早期承認制度も含め、ほぼ全ての制度で有効性・安全性が確認されることが承認の要件とされている。
- 条件付き承認制度は、希少疾病用医薬品等が主な適用対象。有効性の「確認」が必要で各種特例措置が無い。
- 特例承認制度は、世界に先駆けて我が国に承認申請が行われた場合に適用できない。また、通常の承認制度と同様に、有効性・安全性の「確認」を承認の要件として運用している。
- このため、緊急時において、国内外全ての医薬品等を対象として、安全性は「確認」することを前提としつつ、有効性は「推定」で承認を可能とする制度を創設。当該制度では、GMP調査や国家検定の各種特例を措置してはどうか。

	通常承認	条件付き承認	再生医療等製品 条件・期限付き承認	特例承認	新たな制度
対象	全ての医薬品等	希少疾病用医薬品 先駆的医薬品 特定用途医薬品 等	均質でない 再生医療等製品	外国（日本の薬事制度と同等の水準の制度を有する国）で流通している医薬品等	全ての医薬品等
制度趣旨	科学的なエビデンスに基づき、医薬品等の有効性・安全性が確認された医薬品等に承認を与えるもの。	医療上特にその必要性が高い医薬品等だが、 <u>有効性・安全性を検証するための十分な人数を対象とする臨床試験の実施が困難であるもの</u> に承認を与えるもの。	再生医療等製品の特性（製品の品質や薬理作用物の発現量が不均一）に鑑み、 <u>少数例による安全性が確認された上で有効性が推定されるもの</u> に承認を与えるもの。	緊急時に健康被害の拡大を防止するため、外国において販売等が認められている医薬品等に承認を与えるもの。 〔承認例〕 ・新型インフルエンザワクチン ・新型コロナウイルスワクチン ・レムデシビル 等	緊急時に健康被害の拡大を防止するため、安全性が確認された上で有効性が推定される医薬品等に承認を与えるもの。
有効性 安全性	有効性 確認 安全性 確認	有効性 確認 安全性 確認	有効性 推定 安全性 確認	有効性 確認 安全性 確認	有効性 推定 安全性 確認
条件・期限	必要に応じて 条件・期限	条件が必須	条件・期限が 必須	必要に応じて 条件・期限	条件・期限が 必須
各種特例	—	第Ⅲ相試験無しで承認申請が可能	—	GMP調査 国家検定 等	GMP調査 国家検定 等

新たな制度と米国EUAとの比較

	米国	日本（新たな制度）
制度	緊急使用許可 Emergency Use Authorization (EUA)	緊急時の薬事承認
制度の形態	使用許可（承認制度ではない。）	承認制度
根拠法令	FD&C act §564 (FD&C Act: Federal Food, Drug, and Cosmetic Act)	薬機法
承認等権者	保健福祉庁長官	厚生労働大臣
適用の要件	以下の①及び②を満たす場合に適用 ①国土安全保障省、国防省、保健福祉省長官のいずれかが化学的、生物学的、放射線学的及び核に係る緊急事態であることを決定した上で、保健福祉省長官が当該決定に基づき、EUAの発動が正当化される状況であると宣言すること。 ②①の宣言を受けた上で、以下に当たること。 ・重篤または命に関わる疾病・状況を生じること。 ・他に入手可能な承認された製品がないこと。	①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緊急に使用されることが必要な医薬品等であること。 ②他に代替手段が存在しないこと。
運用の基準 (主なもの)	1. 効果があるかもしれない (the product may be effective) 2. 既知及び起こりうるベネフィットが、既知及び起こりうるリスクを上回る (the known and potential benefits of the product outweigh the known and potential risks) ※当該時点で利用可能 (available) なデータを元に許可	1. 有効性については、「推定」 2. 安全性については、「確認」 ※有効性が推定可能な程度のデータを基に承認
条件・期限	・条件・期限ともにEUAごとに個別に設定 ※期限は、上記①②の緊急事態宣言が有効である限り ※条件として、副反応報告等の実施を付す	・承認の期限付与。期限内に有効性の確認を求める。有効性が確認されなければ、承認を取り消す ・有効性等に関するデータの収集、保険衛生上必要な措置等の条件を付す
特例の内容	・GMP調査 ・その他必要な規定はEUAごとに個別に規定	・GMP調査、国家検定等
安全対策	条件として、EUAごとに個別に規定	副作用報告制度等に対応
副作用等が生じた際の補償・免責	・PREP法に基づく免責の対象 ・CICP法に基づく政府補償の対象 (PREP: Public Readiness and Emergency Preparedness Act) (CICP: Countermeasures Injury Compensation Program)	・医薬品副作用被害救済制度等の対象 (参考) 新型コロナウイルスワクチンに関しては、立法措置により、予防接種で健康被害が生じた場合に国が製薬企業の損失を補償する契約を締結できることとした。

その他：製造販売業の許可及び製造業の許可の要否について

- 特例承認と同様に、承認時における製造販売業及び製造業の許可を不要としてはどうか。

通常の場合

- 承認された医薬品等の品質管理や製造販売後の安全対策の観点から、通常の承認申請に当たっては、申請者が製造販売業許可を、品目を製造する製造所が製造業許可を有していることを要件としている。

緊急時の対応として想定される事例

- 今般の新型コロナウイルス感染症のパンデミックにおいて、国内外問わず、多くの医薬品についてベンチャー企業による開発が行われた。ベンチャー企業は医薬品の開発に必要な高い技術力を有している一方、薬事承認の申請時点では、我が国の医薬品製造販売業の許可を有していないといった場面が想定される。

承認時の製造販売業の許可及び製造業の許可の要否

- 製造販売業及び製造業の許可については、申請から許可に至るまでに一定の時間を要する。特例承認制度と同様に、承認の適格性要件から製造販売業の許可及び製造業の許可を除くこととしてはどうか。

（製造販売業：東京都の標準事務処理期間は開庁日で35日（資料不備訂正に要した期間除く。））

（製造業：東京都の標準事務処理期間は開庁日で35日（資料不備訂正に要した期間除く。））

無許可の者による製造販売及び製造の防止

- 申請品目の実際の製造販売及び製造については、それぞれ法第12条第1項（製造販売業の許可）及び法13条第1項（製造業の許可）による業規制の対象となることから、実際には、製造販売業及び製造業の許可を有していない者によって、申請品目の製造販売及び製造が行われることはない。

その他：承認に当たってのGCP調査等について

- 特例承認と同様に、申請者にはGCP等の各種信頼性基準の遵守を求めることとし、当該基準に適合する申請資料を求めてはどうか。その上で、各種基準等への適合性調査（GCP調査等）は免除することとしてはどうか。

通常の承認の場合

- 通常の承認申請に当たっては、申請資料の信頼性等を担保するため、申請資料がGCP省令等に適合していることを承認の要件とするともに、GCP調査等を実施している。

申請書類のGCP等の各種信頼性基準の遵守について

- 特例承認と同様に、承認審査における申請資料がGCP省令、GLP省令、信頼性基準に適合していることは、緊急時においても必要ではないか。

申請書類の添付書類の提出猶予について

- 特例承認では、申請時は臨床試験等の試験成績に関する資料のみ必須の提出とし、その他の製造方法、規格及び試験方法等に関する資料や薬理作用に関する資料等の提出は、相当の期間提出を猶予している。
- 添付資料については、特例承認と同様に、緊急承認においても、臨床試験等の試験成績、製造方法、規格及び試験方法に関する資料等を除き、相当の期間その提出を猶予することができることとしてはどうか。

GCP調査等の実施について

- 資料の信頼性確保やGCPに準拠した臨床試験の実施に係る体制やノウハウは、必ずしも製品ごとに固有のものではないことから、製造販売業者や医療機関における過去の実績、海外規制当局による評価等から一定の評価が可能。
- GCP調査等の実施には、PMDAの令和元年度実績で平均7.3ヶ月程度要しており、迅速に対応した場合であっても一定の期間を要することから、事前のGCP調査等を免除することとしてはどうか。

制度の運用

- 実際の承認審査においては、実行上、実施可能である場合は適合性調査を行うとともに、適合性調査を実施しなかった場合であっても可能な限り事後的に確認を行うことができるよう法令上措置してはどうか。

その他：承認に当たってのGMP調査等について

- 特例承認と同様に、申請品目を製造する製造所の品目毎のGMP適合性を承認要件としないこととしてはどうか。また、GMP調査の実施を免除することとしてはどうか。

通常の場合

- 通常の場合の承認申請に当たっては、申請品目の品質等を確認するため、製造所の品目毎のGMP適合性を承認の要件とするとともに、GMP調査を実施している。

申請品目を製造する製造所の品目毎のGMP適合性について

- GMP適合性に関しては、実際の製造時には、製造所が適切な構造設備を備え、製造管理に係る適切な体制に基づき製造許可を有していることを前提として、品目の承認に際しては、医薬品の製造方法や規格・試験方法の最終的な妥当性等について申請内容及び添付資料に基づき審査を行い、品質面で問題ないことを確認することから、品目毎のGMP適合性を承認における義務的要件とせずとも、最低限の品質の担保は可能。
- 審査の迅速化の観点から、製造所の品目毎のGMP適合性を承認の要件としないこととしてはどうか。

GMP調査について

- また、GMP調査は、製造所側での実地調査の受け入れ態勢の確保などを含め一定の期間を要するものであり、迅速に行うこととした場合であっても、少なくとも1か月程度の期間を要する（特例承認における実績に基づく。PMDAの標準事務処理期間では半年程度）。
- したがって、製造所の品目毎のGMP適合性を要件としないことに加え、事前のGMP調査を免除することとしてはどうか。

制度の運用について

- 実際の承認審査においては、モダリティ等に応じ必要なものは、実施可能な場合には事前のGMP調査を行うとともに、GMP調査を実施しなかった場合でも可能な限り事後的に確認を行うことができるよう法令上措置してはどうか。

その他：緊急時の薬事承認制度で承認された医薬品等への特例措置（国家検定、容器包装省略等）について

特例承認と同様に、以下の各種特例を適用してはどうか。

特例承認の特例	内容	特例承認における特例の理由
国家検定の特例	緊急に使用される必要があるため、国家検定を受けるいとまがないと認められるものとして厚生労働大臣が指定したものは、国家検定の規定を適用しない。	承認後即時に流通出来るようにするため。
容器、被包への記載の特例	緊急に使用される必要があるため、その直接の容器又は直接の被包に製造番号等の記載が必要な事項の記載をするいとまがないと認められるものとして厚生労働大臣の指定するものは、その記載を添付文書又はその容器若しくは被包にすることで足りる。	記載内容の変更による容器や被包の作り直し等をしなくても迅速に流通出来るようにするため。
注意事項等情報にかかる特例	<ul style="list-style-type: none">容器等に特例承認の規定による製造販売承認を受けている旨を記載しなければいけないこととする。注意事項等情報を電子的方法で入手するために必要な番号、記号その他の符号の記載について、通常その容器等に記載しなければいけないところ添付文書への記載でも足りることとする。	<ul style="list-style-type: none">特例承認された医薬品等であることを周知するため。記載内容の変更による容器や被包の作り直し等をしなくても迅速に流通出来るようにするため。