

国際共同治験とは

新薬の世界規模での開発・承認を目指して企画される治験であって、一つの治験に複数の国又は地域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臨床試験。主に第Ⅲ相試験が対象とされている。

「統一的な治験実施計画」の策定が重要なポイント。

複数国での同時開発、同時申請
同時承認を目指した取組

治験の実施を依頼

欧州

アジア

日本

米国

- ・ これまでに10の医薬品について、日本の医療機関も参加する国際共同治験が実施。(平成18年10月時点)
- ・ 医薬品医療機器総合機構の設立(平成16年4月)以来、平成19年1月末までに、国際共同治験に関する52件の治験相談を実施。
- ・ 国際共同治験成績を受け入れて承認した医薬品は、これまでに3つ。
- ・ 2005年には韓国94件、台湾86件の国際共同治験を実施。

準備

- ・ 日本人による第Ⅰ相試験を原則として実施
- ・ 国際共同治験で実施される用量試験に日本人患者を組み入れる等、民族間での用量・反応性の差異を同定

これによって外国人のデータも
申請資料として評価可能

特徴

- ・ 共通の治験実施計画に基づく試験の実施
- ・ 同時並行的に進行する試験の実施

GCPについて

GCP:医薬品の臨床試験の実施に関する基準

被験者の人権の保護及び安全確保を図るとともに、治験の科学的な質と成績の信頼性を確保することを目的とする。

1. GCP関連の法令・位置づけ

薬事法

- | | | |
|---------|---|---|
| 第2条第15項 | — | 治験の定義 |
| 第14条第3項 | — | 製造販売承認の申請
製造販売承認を受けようとする者は、 <u>厚生労働省令</u> で定めるところにより、申請者に臨床試験成績に関する資料その他の資料を添付して申請しなければならない。 |
| 第80条の2 | — | 治験の取扱い |
| 第1項 | | 治験の依頼をしようとする者は、治験を依頼するに当たっては、 <u>厚生労働省令</u> で定める基準に従って、これを行わなければならない。 |
| 第4項 | | 治験の依頼を受けた者又は自ら治験を実施しようとする者は、 <u>厚生労働省令</u> で定める基準に従って、治験をしなければならない。 |
| 第5項 | | 治験の依頼をした者は、 <u>厚生労働省令</u> で定める基準に従って、治験を管理しなければならない。 |

GCP:「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(平成9年厚生省令第28号)

2. GCPの内容

- 治験の準備に関する基準(業務手順書等、治験実施計画書、治験の契約、被験者に対する補償措置等)
- 治験の管理に関する基準(治験薬の管理・交付、監査、治験の中止等)
- 治験を行う基準(治験審査委員会、実施医療機関、治験責任医師、被験者の同意)
- その他

※ 治験以外の臨床研究については、「臨床研究に関する倫理指針」が適用される。

治験薬GMPの概要とその課題について(その1)

- 治験薬の品質を保証することで、不良な治験薬から被験者を保護する
- 均一な品質の治験薬を用いることで、治験の信頼性を確保する
- 治験薬と市販後製品とで同一の品質を保証することで、市販後製品の有効性と安全性を確保する

根拠

「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(GCP省令)」に基づく通知

「治験薬の製造管理及び品質管理基準及び治験薬の製造施設の構造設備基準
(治験薬GMP)について」(平成9年3月31日薬発第480号薬務局長通知)

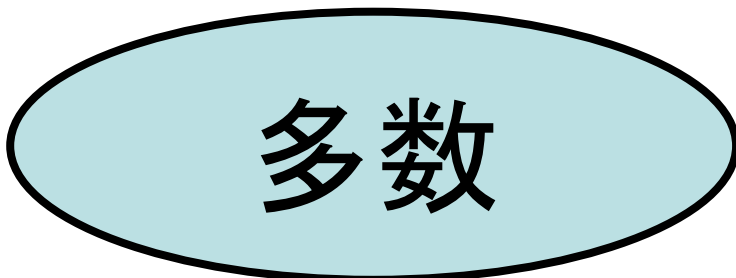
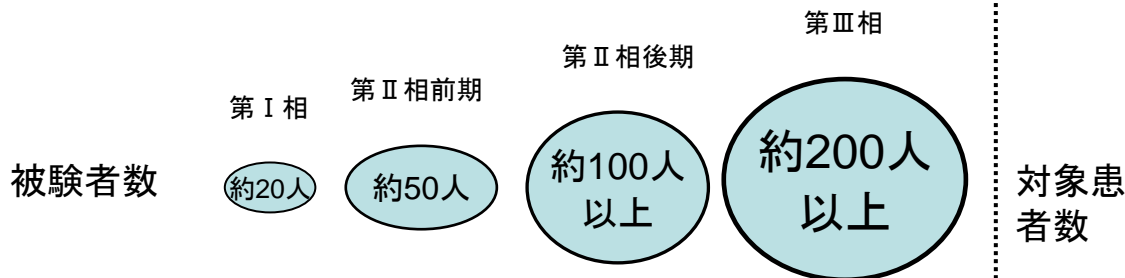
(参考)医薬品GMPとの相違

治験薬GMPの規定は、市販後の医薬品に係るGMPに準じた要求事項となっているが、治験薬の特性を踏まえ、記録の保管期間(治験薬GMPでは承認されるまで)、管理者の資格(治験薬GMPでは薬剤師でなくても可)などが異なる。

治験薬GMPの概要とその課題について(その2)

治験薬の製造

承認後の医薬品の製造



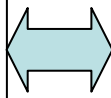
治験薬GMP(通知による行政指導)

医薬品GMP(承認時の確認・製造業の許可要件)

規制の内容

- 治験薬の製造管理及び品質管理基準(ソフト面)
- 施設ごとに製造管理、品質管理の責任者を置く(ただし、薬剤師でなくてもよく、施設の兼務も可能)
 - 品目毎の製品標準書、製造管理等の基準書を作成
 - 製造指図書を作成し、これに従い製造、記録を保存(ただし、記録の保存は承認されるまで)
 - ロット毎に試験検査を行い、保存サンプルを保管
 - 管理者が出荷の可否を判定
 - バリデーションを実施
- 治験薬の製造施設の構造設備基準(ハード面)
- 外部からの汚染を防止する構造であること
 - 採光、照明、換気等が適切であること
 - 製造作業室に必要な設備器具を備えること
 - 原料、資材、製品の保管設備を設けること

- 医薬品の製造管理及び品質管理基準(ソフト面)
- 製造所ごとに薬剤師である製造管理者を置く
 - 品目毎の製品標準書、製造管理等の基準書を作成
 - 製造指図書を作成し、これに従い製造、記録を保存
 - ロット毎に試験検査を行い、保存サンプルを保管
 - 管理者が出荷の可否を判定
 - バリデーションを実施
- 医薬品の製造施設の構造設備基準(ハード面)
- 外部からの汚染を防止する構造であること
 - 採光、照明、換気等が適切であること
 - 製造作業室に必要な設備器具を備えること
 - 原料、資材、製品の保管設備を設けること



① ほとんど同じ規制

② 第Ⅰ相から第Ⅲ相まで同一の規制

製造規模

小規模(一般的に研究室でも製造可能)

大規模(工場において大量生産)

平成18年12月25日

科学技術の振興及び成果の社会への還元に向けた 制度改革について（総合科学技術会議）－抜粋－

② 独立行政法人医薬品医療機器総合機構の承認審査の迅速化・効率化

独立行政法人医薬品医療機器総合機構審査官の慢性的な人手不足は繰り返し指摘されている。特に、審査の効率性に資する人材強化や特に不足している臨床経験のある医師人材及び生物統計人材の増強が求められる。平成17年度における医薬品承認審査等の審査部門の人員の国際比較では日本では197人、米国2,200人、英国693人、フランス942人であった。これは承認審査の遅延、ひいては新しい医薬品と医療機器の国民へのアクセスに遅れを招いていると考えられる。近年機構の取り組みにより審査期間は短縮傾向にあるが、総審査期間としては米国並に十分な短縮には至っていない。また治験開始前や承認申請前に行われる治験相談の実施状況も一時のように予約が8ヶ月以上先という異常事態は改善されたものの、欧米並みに希望通りに行われない状況にあり、また相談内容についても現状では企業に満足されておらず、企業活動上必要とされる適時的確な治験相談体制とは乖離した状況にある。

このような機構の治験相談や承認審査の遅延を解消するためには、審査手続きの透明性・効率性の向上とともに質の高い人員を増やす必要があると考えられる。そのために、機構は人員の拡大（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や、人材の育成を図るための工程表を示すべきである。その際には、製薬企業からの審査費用の増額により民間活力の活用を含む審査体制の拡充を図るべきである。【平成19年度より実施】

また、先端科学を応用した新薬や医療機器の治験相談や承認申請に対して、速やか且つ的確に対応できるように審査官のレベルアップが急務である。【平成18年度より検討・平成19年夏結論】

注) 米国では1992年に成立したPrescription Drug User Fee Act (PDUFA)によりFDA (Food and Drug Administration) が医療産業界から審査費用が徴収できるようになり、これが審査官を増やす原資となった。但し、この制度について規制当局の中立性への疑問などの批判もある。

注) 但し、独立行政法人の人件費削減の仕組みとして、簡素で効率的な政府を実現するための行政改革の推進に関する法律(平成18年6月2日法律第47号)第53条には「独立行政法人等(独立行政法人(政令で定める法人を除く。))及び国立大学法人等をいう。次項において同じ。)は、その役員及び職員に係る人件費の総額について、平成18年度以降の5年間で、平成17年度における額からその100分の5に相当する額以上を減少させることを基本として、人件費の削減

に取り組まなければならない。」の規定があり、審査官の大幅増員には同条による人件費面の制約がある。

人材源として審査のプロセスを効率的に進めるためには臨床や医薬品開発の現場経験者の採用が有効であり、その拡大が求められるが、キャリア中途の働き盛りの医師・薬剤師等の目には審査官は魅力的な職業に写っていないとの指摘がある。

そのため、審査官の待遇を見直し、例えば医師・薬剤師等の現場経験者を優遇する制度などの整備を通じて、キャリア・パスを確立すべきである。【平成18年度より検討・平成19年度夏結論】

また、製薬会社・医療機器会社など民間での経験は承認審査を実施する上で役立つと考えられるため、民間との人事交流を活発化させる新たなルール作りも検討する必要がある。しかし、民間経験者が機構に就業するには、機構の就業規則が厳しいものになっている。このため、特に機構と規制対象の会社の関係に注意しつつ、機構の就業規則を緩和すべきである。【平成18年度より検討・平成19年夏結論】

注) 機構の就業規則5条「退職後2年間の期間は、営利企業の地位で、その退職前5年間に在職していた職務と密接な関係にあるものに、理事長の承認を得た場合を除き、就くことを承諾し、又は就かないこと。」、また8条には「理事長は採用前に営利企業に在職していた職員について、採用後2年間の期間を通じ、営利企業の地位で、その採用前5年間に在職していた業務と密接な関係にある機構における職務に当該職員を就けないものとする。」とある。

医薬品の承認審査基準が曖昧であり、そのため承認審査に時間がかかっているケースがあるとの指摘がある。審査の透明化を図り、効率化を促進するために、厚生労働省は産業界の意見も聞いて承認審査ガイドラインを早急に策定するなど、承認審査基準を明確化すべきである。【平成18年度より検討・平成19年夏結論】

医療機器審査は、従来の薬の審査の延長線上に承認審査基準が設定されてきたため、実情にそぐわない審査項目を残してきた。海外と比較しても審査期間が長期化しており、例えばPET/CTは申請準備から審査の終了まで、2年10ヶ月かかっている。厚生労働省は、平成17年度より経済産業省と合同で「次世代医療機器評価指標検討会」を設置、医療機器の開発及び審査の迅速化に向けた評価指標の検討を始めたところである。医療機器の審査にあたる医薬品医療機器総合機構では工学系の審査官が不足している等、審査体制の脆弱さが指摘されている。

従来の医療機器の審査基準を現状の医療開発水準に即したものに改正するよう検討すべきである。【平成18年度以降逐次実施】その1つとして、日々改良を重ねる医療機器については、研究開発のスピードをいたずらに遅延させないように、安全性と有効性を考慮しつつ、軽微な改良の場合は、申請を不要とするなど判定基準の明確化するとともに、その申請不要の範囲の拡大を検討すべきである。【平成18年度より検討・平成19年夏結論】

また、これまで規制当局は海外治験データを国内で活用できるようにし、また既に海外で承認を受けた医療機器については審査の簡素化を図ってきたところである

が、日本の患者に最新の医療機器を届けるためにも、継続して承認審査の合理化に取り組んでいく必要がある。【平成18年度より検討・平成19年夏結論】

更に、機構においては医療機器専門の審査官の充実・育成を図るべきである。【平成19年度より実施】

細胞・組織を利用した医療機器や医薬品の場合は新規性が高いためリスク予測が難しい事から、治験でヒトに使用する前に製品の安全と品質を確認する確認申請制度（医薬発906号、平成11年7月30日厚生省通知）が必要とされる。細胞・組織を利用した製品のみ課せられた確認申請は時間がかかり、治験計画届と重複する項目が多いとの指摘もあり、細胞・組織を利用した医療機器や医薬品の開発期間の長期化の主な原因のひとつとされる。また、再生医療などの細胞・組織利用医療機器等については安全評価基準が明確になっておらず、例えば自家製品（患者の細胞を用いた製品）と同種・異種製品の審査時の取扱いの違いがはっきりしていない。

新規技術を利用したこうした分野の製品は従来の化学合成で製造された製品に比べて知見が乏しいため、ヒトへの使用に先立ち安全性等については十分配慮されなければならないが、細胞・組織を利用した医療機器や医薬品の審査の迅速化、効率化するためには、安全評価基準を明確化するとともに、確認申請もしくは治験計画届に係る調査において重複する部分の簡素化を図るべきである。【平成18年度より検討・平成19年夏結論】

(参考18) ドラッグラグの短縮に向けた対策と年度別の目標設定(その1)

ドラッグラグの短縮に向けた対策

2011年度までに、開発期間と承認期間をそれぞれ1.5年、1.0年短縮することで、「ドラッグラグ」を合計2.5年短縮し、先行市場に対する上市の遅れを米国並みの500日まで削減を目指す



開発期間



承認審査期間

対策

- 相談業務の質と量の向上
 - 開発期間・コスト改善を促す開発戦略全体への助言
 - 抽選漏れ、再申し込みに伴う治験開始の遅れ回避
 - 試験結果の解釈に対する積極的な助言による相談者の社内意思決定プロセスの迅速化
 - 申請前相談の強化による申請準備期間の短縮
- 治験相談段階から市販後の安全監視計画に対する助言・指導の実施
- 審査基準の明確化
- 国際共同治験のさらなる促進
 - 日本人症例数比率や試験デザインなどに関するガイドダンの整備
 - 対面助言における国際共同治験参加への積極的な助言
- マイクロドーズ試験の導入のためのガイドダンの公表
- ファーマコゲノミクスや再生医療等の最先端技術への対応強化

- 開発期間の相談業務の一部として、毒性、薬理などの審査業務の実質的な前倒し実施(事前評価の導入)による、申請後審査業務の効率化と申請者業務負担の軽減
- 承認審査段階から市販後の安全監視計画に対する助言・指導の実施
- 審査業務プロセスの標準化・効率化、進行管理の強化、ITの更なる活用、審査員のスキル向上などによる審査員の生産性改善
 - 審査チームのおおむね倍増(2トラック制の導入も検討)
 - プロジェクトマネージャー(各チームごとの進行管理)の導入
 - 更なる業務改善、効率化
 - トレーニングの拡充によるスキル向上
- FDA等海外規制当局との交流の拡大

目標 (2011年度 達成)

- 申請前ドラッグラグ*の1.5年短縮
- * 国内で申請された新有効成分の申請日と欧米の申請日の差の中央値

- 国内での通常品目の総審査期間を1年間短縮
- * 16年度以降申請分については、下記の目標
- 【通常品目】中央値
総審査期間12か月(行政9か月+申請者3か月)
- 【優先品目】中央値
総審査期間9か月(行政6か月+申請者3か月)

(参考18) ドラッグラグの短縮に向けた対策と年度別の目標設定(その2)

年度別の目標設定(工程表)

■ 機構と申請者双方の改善努力が必要な目標項目

	現中期計画における目標設定		次期中期計画における目標設定			最終パフォーマンス目標(11年度)	
	2007年度	08年度	09年度	10年度	11年度		
機構の体制整備 に関する目標	人員拡大	236名増員(09年度末までの3年で実施)				承認までの期間を2.5年短縮	
	研修の充実	FDAを参考にした研修プログラムの導入(下期より)	〔 新研修制度の実施・拡充 研修の更なる充実・改善 〕				①申請前ドラッグラグの1.5年短縮
	海外審査当局との連携強化		〔 連携強化 〕				②審査トータルタイムクロックの1年短縮
相談・審査の質・量向上に関する目標	申請内容の事前評価及び相談の大幅拡充	<ul style="list-style-type: none"> 新たな審査・相談体制に向けたガイダンス整備 相談可能件数枠の大幅増加(現行280件→420件程度) 申し込み待ち時間の短縮(現行3ヶ月→2ヶ月程度) 	<ul style="list-style-type: none"> 相談メニューの拡充 申請内容の事前評価も含めた新たな相談・審査体制(年度当初より導入) 	〔 相談枠の更なる拡充 〕	すべての相談にタイムリーに対応 <ul style="list-style-type: none"> 相談総件数1200件 成分当たり平均相談回数6回(年度末まで) 	行政側TC目標(中央値) <ul style="list-style-type: none"> - 通常審査 9ヶ月 - 優先審査 6ヶ月 申請者側TC目標 <ul style="list-style-type: none"> - 通常審査 3ヶ月 - 優先審査 3ヶ月 	
	審査期間進捗管理の強化		プロジェクトマネジメント制度の導入*		〔 導入展開 〕		
	最先端技術等への対応	国際共同治験ガイダンス整備		〔 相談等を通じた国際共同治験の積極的なサポート 〕			
	・国際共同治験の対応強化 ・審査基準の明確化	審査基準の明確化			〔 導入展開 〕		

* 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

就業規則等の関係条文について

独立行政法人医薬品医療機器総合機構職員就業規則(抜粋)

(業務の従事制限)

第8条 理事長は、採用前に営利企業に在職していた職員について、採用後2年間の期間を通じ、営利企業の地位で、その採用前5年間に在職していた業務と

密接な関係にある機構における職務に当該職員を就けないものとする。
2 前項に定めるもののほか、理事長は、機構における業務の公正を確保するため必要と認める場合には、職員が従事する業務を制限するものとする。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構職員の業務の従事制限に関する実施細則(抜粋)

(業務の従事制限)

第2条 職員就業規則第8条第1項に規定する採用前5年間に在職していた業務と密接な関係にある機構における職務は、次の各号に掲げる業務については、それぞれ当該各号に掲げる職務とする。

(1) 研究・開発部門の業務 独立行政法人医薬品医療機器総合機構組織規程(平成16年規程第1号。以下「組織規程」という。)第2条第3項に規定する審査管理部、新薬審査第一部、新薬審査第二部、新薬審査第三部、生物系審査部、一般薬等審査部、医療機器審査部又は信頼性保証部(以下「審査関係部」という。)が所掌する職務

(2) 市販後調査・安全対策部門の業務 組織規程第2条第3項に規定する安全部が所掌する職務

(3) 製造・品質管理部門の業務 組織規程第2条第3項に規定する品質管理部(組織規程第9条に規定する基準課を除く。)が所掌する職務

第3条 理事長は、職員就業規則第8条第2項の規定に基づき、職員について、次に掲げる措置その他機構における業務の公正を確保するために必要な業務の従事制限を行うものとする。

(1) 採用前5年間に営利企業(以下「企業」という。)に在職していた職員の機構における職務が、企業の地位で、採用前5年間に在職していた業務と密接な関係にない場合であっても、採用後2年間の期間を通じ、当該企業が治験、製造、輸入、販売等を行う医薬品等(医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器、治験の対象とされる薬物又は治験の対象とされる機械器具等をいう。以下同じ。)に係る審査、調査、指導、助言又は相談を行う業務(以下「出身企業の医薬品等に係る審査等の業務」という。)には当該職員を従事させないものとする。

(2) 前号に掲げる職員の機構における職務が、企業の地位で、採用前5年間に在職していた業務と密接な関係にあるか否かにかかわらず、採用後2年経過後においても、その後の3年間の期間を通じ、出身企業の医薬品等に係る審査等の業務には当該職員を従事させないものとする。

(3) 前条各号に掲げる職務に従事する職員の家族(配偶者及び職員と同居する二親等以内の親族をいう。以下同じ。)が在職している企業が薬事法(昭和35年法律第145号)第12条若しくは第13条に規定する許可を受けた者、又はその許可を受けようとすることが明らかな者(以下「医薬品等製造販売業者等」という。)である場合は、当該企業が治験、製造、輸入、販売等を行う医薬品等に係る審査、調査、指導、助言又は相談を行う業務には当該職員を従事させないものとする。

附則

(経過措置)

2 平成21年3月までに採用する次の各号に掲げる職員については、第2条の規定にかかわらず、採用後2年に満たない場合であっても、当該各号に掲げる機構の職務に就くことができるものとする。

(1) 採用前5年間に在職した企業の研究・開発に係る生物統計の業務に従事した者 審査関係部が所掌する職務であって生物統計に関するもの(当該企業に直接関連する業務及び管理的職務(組織規程第14条第1項から第8項までに規定する職にある者、及び医薬品又は医療機器の審査をチームで行う場合における当該チームの主任となる者が行う職務をいう。以下同じ。)を除くほか、1つの申請品目を他の職員とともに担当する場合に限る。)

(2) 採用前5年間に在職した企業の製造・品質管理の業務に従事した者 GMPの適合性調査の職務(当該企業に直接関連する業務及び管理的職務を除くほか、各施設の調査を他の職員とともに担当する場合に限る。)

3 機構は、前項各号に掲げる職員を同項各号に掲げる機構の職務に従事させたときは、その後に開催される運営評議会(独立行政法人医薬品医療機器総合機構運営評議会設置規程(平成16年規程第22号)第1条第2項に規定する運営評議会をいう。)において、当該職員が所属する部門、採用前5年間に在職していた企業の名称、所属部署その他特例措置の透明性、業務の公正性の確保を図るために必要な事項を報告するものとする。

安全性に関する情報の収集等

○副作用等報告制度

薬事法に基づき、①製薬企業や②医師、歯科医師、薬剤師等の医薬関係者に対し、医薬品の副作用等について厚生労働大臣への報告を義務づけた制度。 ※①は企業報告、②は医療機関報告

○感染症定期報告制度

薬事法に基づき、生物由来製品(血液製剤等)の製薬企業が感染症に関する情報を収集して定期的に評価し、報告する制度。

○市販直後調査制度

新医薬品について、販売開始直後6か月間、慎重な使用を繰り返し促すとともに、重篤な副作用等が発生した場合、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制度。

○再審査・再評価制度

治験段階では十分に得られない情報(小児、高齢者又は長期使用の成績を含む)を製薬企業が収集し、承認後一定期間(通常、新医薬品は8年間)後に国が有効性等を再確認する制度(再審査制度)。また、既承認の医薬品については、医学薬学の進歩に応じ、有効性、安全性、品質を再度見直す制度(再評価制度)。

分析・評価・措置

安全性に関する情報提供(機構HPで公開)

○ 全国の医療機関や医薬関係者、国民に対して情報提供

- ・厚生労働省緊急ファックス情報(医療機関等)
- ・添付文書の使用上の注意の改訂 など
- ・緊急安全性情報(ドクターレター)
- ・医薬品・医療機器等安全性情報

○ 医薬品適正使用の推進

- ・医療用医薬品添付文書
- ・患者向け医薬品ガイド
- ・副作用報告の症例概要の公表
- ・適正使用ガイドライン など
- ・重篤副作用疾患別対応マニュアル

「有効性の検証」と「副作用の検証」に必要な症例数の違い

被験薬の有効性を統計的に検証するためには、被験薬が対照薬(プラセボもしくは類薬)に対して、例えば20%の差でその優越性を示そうとすれば、一群約100~150人程度の症例を必要とする。また、一般に、その有効性が繰り返し検証されるか否かを確かめるため2つの比較試験が行われることを考慮すると、有効性の観点からは、当該被験薬について、200~300人程度の症例によって、その効果を検証することができる。

これらの試験結果によって、本来の薬理作用に起因すると考えられる副作用はほぼ検証することができると考えられるが、一方、SJS(スティーブンス・ジョンソン症候群)のように0.01%以下の頻度で極めて稀に発生する副作用が存在し、例えば、0.01%程度の頻度で発現する未知の副作用を95%以上の信頼度で1例検出するためには30,000人程度の症例を必要とする。

なお、承認後においては、患者背景の多様性や多くの患者が使用することにより、発現頻度の低い副作用等の発生がみられる。

(参考1) 対照薬との有効性の差と必要な症例数

有効率の差	必要な一群の症例数
10% _____	300~500人
20% _____	100~150人
30% _____	40~50人

有効率(全症例のうち有効である症例の割合)が20~80%となる状況において、有意水準を両側5%、検出力を80~90%として対照薬との有効性の差を検出する際の必要な症例数を算出。

(参考2) 副作用の発現頻度とその検出に必要な症例数

発現頻度	必要な症例数
1% _____	300人
0.1% _____	3,000人
0.01% _____	30,000人

例えば、発現率0.1%の副作用を95%の検出力で検出するためには、3,000例の症例が統計学的に必要である。

医薬品の添付文書の位置づけ

薬事法(昭和35年法律第145号)

第52条(添付文書等の記載事項)

医薬品は、これに添付する文書又はその容器若しくは被包に、次の各号に掲げる事項が記載されていなければならない。ただし、厚生労働省令で別段の定めをしたときは、この限りでない。

- 一 用法、用量その他使用及び取扱い上の必要な注意
- 二～四 (略)

第54条(記載禁止事項)

医薬品は、これに添付する文書、その医薬品又はその容器若しくは被包(内袋を含む。)に、次に掲げる事項が記載されてはならない。

- 一 当該医薬品に関し虚偽又は誤解を招くおそれのある事項
- 二 第14条又は第19条の2の規定による承認を受けていない効能又は効果(第14条第1項又は第23条の2第1項の規定により厚生労働大臣がその基準を定め指定した医薬品にあっては、その基準において定められた効能又は効果を除く。)
- 三 保健衛生上危険がある用法、用量又は使用期間

医療用医薬品の使用上の注意記載項目及び記載要領

記載順序は基本的に以下の順序とし、内容的に重要な事項を前の方に配列することとする。

1. 警告

致命的又は極めて重篤かつ非可逆的な副作用が発現する場合、又は副作用が発現する結果極めて重大な事故につながる可能性があつて、特に注意を喚起する必要がある場合に記載

2. 禁忌

患者の症状、原疾患、合併症、既往歴、家族歴、体質、併用薬剤等からみて投与すべきでない患者を記載

3. 慎重投与

患者の症状、原疾患、合併症、既往歴、家族歴、体質、併用薬剤等からみて、投与の可否の判断、用法及び用量の決定等に特に注意が必要である場合、又は、臨床検査の実施や患者に対する細かい観察が必要とされる場合に記載

4. 重要な基本的注意

重大な副作用又は事故を防止する上で、用法及び用量、効能又は効果、投与期間、投与すべき患者の選択、検査の実施等に関する重要な基本的注意事項があれば内容を具体的に記載

5. 相互作用

6. 副作用

7. 高齢者への投与

8. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

9. 小児等への投与

10. その他

(参考)添付文書の意義などについて

最高裁平成8年1月23日判決

「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。」

※ 医師が医薬品を使用するに当たって医薬品の添付文書(能書)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とされた事例(民事:損害賠償請求, 被上告人(医師)の注意義務違反と上告人の脳機能低下症発症との間には因果関係がないとした原判決の一部を破棄し、高裁に差し戻し。)

最高裁平成14年11月8日判決

「向精神薬の副作用についての医療上の知見については、その最新の添付文書を確認し、必要に応じて文献を参照するなど、当該医師の置かれた状況の下で可能な限りの最新情報を収集する義務があるというべきである。本件薬剤を治療に用いる精神科医は、本件薬剤が本件添付文書に記載された本件症候群の副作用を有することや、本件症候群の症状、原因等を認識していなければならなかったものというべきである。(中略)当時の医学的知見において、過敏症状が本件添付文書の(2)に記載された本件症候群へ移行することが予想し得たものとするれば、本件医師らは、過敏症状の発生を認めたのであるから、十分な経過観察を行い、過敏症状又は皮膚症状の軽快が認められないときは、本件薬剤の投与を中止して経過を観察するなど、本件症候群の発生を予見、回避すべき義務を負っていたものといわなければならない。」

※ 添付文書に過敏症状と皮膚粘膜眼症候群の副作用がある旨記載された薬剤について、投与患者に発しん等を認めたにもかかわらず、当該薬剤の投与を中止しなかった医師に同症候群発症についての過失がないとした原判決に違法があるとされた事例(民事:損害賠償請求, 上告人が本件症候群を発症して失明したのは医師らの投与した薬剤によるものと認定しつつ、医師らに過失が認められないとした原判決を破棄し、高裁に差し戻し。)

薬事法第77条の3 第3項

薬局開設者、病院若しくは診療所の開設者又は医師、歯科医師、薬剤師その他の医薬関係者は、医薬品及び医療機器の適正な使用を確保するため、相互の密接な連携の下に第1項*の規定により提供される情報の活用その他必要な情報の収集、検討及び利用を行うことに努めなければならない。

※ 医薬品の製造販売業者等は、医薬品の適正使用のために必要な情報を収集し、及び検討するとともに、医薬関係者に提供するよう努めなければならないことと規定。

医薬品の適正使用に関する国・製薬企業・医療現場の関係

現状

市販直後調査や
使用成績調査等
の実施

- 添付文書などによる情報提供
- 緊急安全性情報の発出 等

製造販売業者

医療現場

回収、販売の
停止等

- 添付文書の改訂や
緊急安全性情報の発
出指示 等

- 販売の一時停止、廃
棄、回収の命令 等

- 製造販売業者への添付文書改
訂指示などに関し、医師・薬剤師
に対し情報提供(医薬品・医療機
器等安全性情報)

- 厚生労働省緊急ファックス情報
の発出 等

厚生労働省

医薬品の適正使用に関し、製造販売業者と医療現場は、

- 製造販売業者は、その製造物である医薬品の安全性に対して、添付文書等により、必要な情報を提供することを通じて、医薬品の適正使用に関する一義的な責務を負っていると考えられる。
- 医療現場では、医師は、患者の安全を確保するため、添付文書等を含め、医師が置かれた状況の下で可能な限りの最新情報を収集し、治療を行うことが求められていると考えられる。

医療用医薬品の添付文書における警告について

医療用医薬品2,048成分※のうち、その添付文書に警告欄が設けられているものは、243成分であった。

これらの警告欄に記載されている事項を精査したところ、以下のとおり(重複あり)。

※ 平成19年3月末時点、配合剤については1製品を1成分としてカウント((財)日本医薬情報センター調べ)

○ 中枢神経系用薬	23成分
○ 末梢神経用薬	7成分
○ 感覚器官用薬	1成分
○ 循環器官用薬	18成分
○ 呼吸器官用薬	1成分
○ 消化器官用薬	2成分
○ ホルモン剤	15成分
○ 泌尿生殖器官及び肛門用薬	3成分
○ 外皮用薬	1成分
○ ビタミン剤	1成分
○ 滋養強壯薬	3成分
○ 血液・体液用薬	7成分
○ 人工透析用薬	1成分
○ その他の代謝性医薬品	30成分
○ 腫瘍用薬	56成分
○ アレルギー用薬	1成分
○ 漢方製剤	1成分
○ 抗生物質製剤	3成分
○ 化学療法剤	29成分
○ 生物学的製剤	19成分
○ 寄生動物に対する薬	2成分
○ 診断用薬	20成分
○ その他の治療を主目的としない薬	3成分
○ アルカロイド系麻薬	1成分
○ 非アルカロイド系麻薬	2成分

1. 使用可能な医療機関や医師の資質を限定するもの 97成分

- (例) ・ 「緊急時に十分対応できる医療機関」、
 ・ 「がん化学療法等に十分な知識・経験を持つ医師」 など

2. 患者選択の厳格化を求めるもの 93成分

- (例) ・ 「合併症、既往症のある患者の排除」、
 ・ 「妊産婦、小児等の排除」 など

3. 医療関係者の行為を限定・規定するもの 185成分

- (例) ・ 「患者への対応(説明・同意・指示など)」、
 ・ 「副作用発生に備えた対応(検査の実施・入院その他の患者観察など)」、
 ・ 「使用方法の指定・限定(使用部位・使用方法の限定、他剤との併用禁止など)」 など