

資料5 参考資料

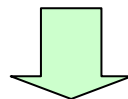
平成20年10月27日

厚生労働省医薬食品局

医薬品に関する規制の主な動き

昭和36年	薬事法施行
昭和42年	医薬品の製造承認等に関する基本方針を通知 医薬品副作用報告制度開始 (行政指導による企業報告及びモニター医療機関による医薬品副作用モニター制度)
昭和54年	薬事法改正 (再評価・再審査制度、企業の副作用報告義務化、緊急命令・回収命令規定を新設等) 医薬品副作用被害救済基金法制定 (医薬品副作用被害救済制度制定)
平成 5年	薬事法改正 (審査事務改善化、研究開発促進の法制化等) 医薬品副作用被害救済・研究振興基金法改正 (医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構への改組、審査体制強化)
平成 8年	薬事法改正 (企業の感染症報告・海外措置報告等の義務化、GCP・GLP等の義務化)
平成14年	薬事法・血液法(安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律)改正 (生物由来製品の安全性確保の充実、市販後安全対策の充実と承認・許可制度の抜本的な見直し) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構法の制定 (感染被害救済制度制定、審査関連業務の再編充実、安全対策業務の強化)
平成16年	独立行政法人医薬品医療機器総合機構の発足
平成18年	薬事法改正 (一般用医薬品のリスクに応じた販売制度等制定等)

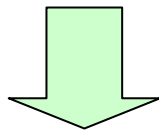
事件名 (和解までの判決 の状況)	事案の概要	提訴日及び 和解成立日	和解人数
サリドマイド訴訟 (判決前の和解)	昭和30年代、サリドマイド剤（鎮静催眠剤等）を妊娠初期に服用した母親からサリドマイド胎芽症と呼ばれる四肢、顔面、内臓等に重い障害を受けた子供が出生。 (主な経過) S32.10 製造許可 S36.11 レンツ博士の警告（西独で当時多発していた重症四肢奇形児はサリドマイドの服用によると考えられることを指摘） S37.5 出荷停止 S37.9 回収	(提訴) S38. 6. 17 (和解) S49. 10. 26	309人 (和解時 62人)



対 応

- 従来慣行的に行われてきた承認審査の方針を明確化するなど「医薬品の製造承認等の基本方針」を通知（昭和42年）
 - ・ 承認申請に必要な資料の範囲を明示（妊娠動物による試験の資料などの添付の義務化）
 - ※ サリドマイド剤については催奇形性に関する安全性の確認はなされていなかった
 - ・ 医療用医薬品と一般用医薬品を区分し、それぞれの性格を考慮した承認審査を実施 等
- 医薬品副作用報告制度開始（昭和42年）
 - ・ 行政指導による、企業から厚生労働省への副作用報告制度を開始
 - ※ 当初は新医薬品のみ、昭和46年に既存医薬品にも拡大
 - ・ モニター医療機関による医薬品副作用モニター制度を開始 等

<p>事件名 (和解までの判決 の状況)</p>	<p>事案の概要</p>	<p>提訴日及び 和解成立日</p>	<p>和解人数</p>
<p>スモン訴訟 (9地裁中8地裁 で国全部敗訴(一 つは一部敗訴))</p>	<p>キノホルム剤(整腸剤(※1))を服用したことにより、亜急性脊髄視神経症(スモン(Subacute Myelo-Optico-Neuropathy)(※2))に罹患。</p> <p>(※1)アメーバ赤痢の治療薬から、次第に適応を拡大 (※2)下痢、腹痛等の腹部症状の後に神経症状が発生し、しびれ、異常知覚が両側下肢の末端から始まり、次第に上向して、麻痺状態となり歩行困難、起立不能等に陥り、また視力障害を伴うなど、患者に耐え難い苦痛を与える難治性疾患。</p> <p>(主な経過)</p> <p>S28.6～ 製造許可 S30頃～ 腸疾患加療中に症状を生じた患者が出始め、原因不明のまま全国的な社会問題化 S44.9 厚生省に「スモン調査研究協議会」を組織。この年、年間発生数が最大 S45.8 キノホルム使用量とスモン発病率の相関関係について大学教授が発表 S45.9 キノホルム剤の販売中止等の措置。この後、患者発生は激減し、實際上終熄</p>	<p>(提訴) S46.5.28 (和解) S54.9.15</p>	<p>6,490人 (和解時 4,819人)</p>



対 応

○ 昭和54年 薬事法改正

- ・ 薬事法の目的に、医薬品等の品質、有効性及び安全性を確保することを明示
- ・ 新医薬品について、承認から一定期間経過後に国が有効性等を再度確認する再審査制度を新設
- ・ 既存の医薬品について、行政指導で行われていた、医学薬学の進歩に応じて、有効性、安全性、品質を国が再度見直す再評価制度を規定
- ・ 行政指導で行われていた、企業の副作用報告を義務化
- ・ 緊急命令、回収命令規定を新設
- ・ 企業から販売業者等に対する情報提供努力義務を規定

○ 昭和54年 医薬品副作用被害救済基金法制定

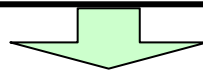
： 医薬品副作用被害救済制度の開始

医薬品の副作用による健康被害を迅速に救済するため、医療費、障害年金、遺族年金等の救済給付を支給することとし、それを担当する医薬品副作用被害救済基金を設立（同年10月1日）

救済制度の対象となるのは、昭和55年5月1日以降に使用された医薬品

- ・ 医薬品製造業者の拠出により救済給付を行う。
- ・ がん等の特殊な疾病に使用される医薬品であって、重篤な副作用の発生頻度が高いものを救済の対象から除く（例：抗がん剤）。
- ・ 原料にウイルス等が混入したことによる感染被害は「副作用」ではない。

事件名 (和解までの判決の状況)	事案の概要	提訴日及び 和解成立日	和解人数
H I V 訴訟 (判決前の和解)	<p>米国で採血された血液を原料として製造された非加熱の血液凝固因子製剤の投与を受けたことで、血友病治療中の患者等が、これに混入していたH I Vに感染。</p> <p>(主な経過)</p> <p>S56.6 米国でエイズ患者の最初の症例報告</p> <p>S57.7 米国で血友病のエイズ患者の最初の症例報告</p> <p>S58.3 米国で初の加熱第Ⅷ因子製剤承認 (B型肝炎対策のため) (第Ⅸは59.10)</p> <p>S58.6 厚生省が「エイズ研究班」設置</p> <p>S59.5 米国でエイズウイルスの同定</p> <p>S60.7 加熱第Ⅷ因子製剤の承認 (63.4までに非加熱製剤を回収)</p> <p>S60.12 加熱第Ⅸ因子製剤の承認 (63.7までに非加熱製剤を回収)</p>	<p>(提訴) H元. 5. 8</p> <p>(和解) H8. 3. 29</p>	<p>1, 383人 (和解時 120人)</p>
C J D (クロイツ フェルト・ヤコブ 病) 訴訟 (判決前の和解)	<p>脳外科手術において、クロイツフェルト・ヤコブ病 (C J D) の病原体に汚染されたヒト乾燥硬膜の移植を受けた患者が、その後C J Dを発症。硬膜は独からの輸入品。</p> <p>(主な経過)</p> <p>S62.2 米国疾病予防センター(CDC)の週報 (MMWR) に第一症例報告掲載。FDAは4月に安全警告※。製造業者は5月に製造方法を変更、不活化処理を導入。</p> <p>※米国内医療機関に同一バッチ製品の廃棄を勧告。</p> <p>H8.6 緊急全国調査で硬膜とCJDの疫学的関係が判明 中薬審で、現時点で流通している不活化処理された硬膜の安全性を評価し、臨床的には安全との結論 医療機関在庫の未処理品を回収指示</p> <p>H9.3 WHOが硬膜を使用しないよう勧告したことを受け、国において回収命令</p>	<p>(提訴) H8. 11. 20</p> <p>(和解) H14. 3. 25</p>	<p>106人 (和解時 44人)</p>



対 応

○ 平成8年 薬事法改正

- ・ 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守を義務化
- ・ 医薬品等による副作用報告を法律に明記することに加え、感染症等の発生報告を義務化
- ・ 外国で保健衛生上の危害の発生等の防止措置（製造・販売の中止、回収等）がとられた場合の報告を義務化

* 平成5年に、带状疱疹の治療薬であるソリブジンと抗ガン剤との併用による重篤な副作用問題が発生。平成6年から医薬品安全性確保対策検討会及び中央薬事審議会において医薬品の安全性確保に関して議論され、その結果も踏まえて法改正が行われた。

○ 平成9年 薬事行政組織の改編

- ・ 医薬品審査体制の強化（医薬品医療機器審査センターの設置）
- ・ 規制と振興の分離（医薬品等の研究開発振興、生産・流通対策部門を医政局（現行）へ）

○ 平成14年 薬事法・血液法（安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律）改正

- ・ 血液製剤等に対する安全対策等を強化するため、新たに「特定生物由来製品」のカテゴリーを設け、製造から販売、使用に至る体系的な安全対策を整備、強化（構造設備基準等の上乗せ、表示・説明の義務付け、記録の長期保存の義務付け等）

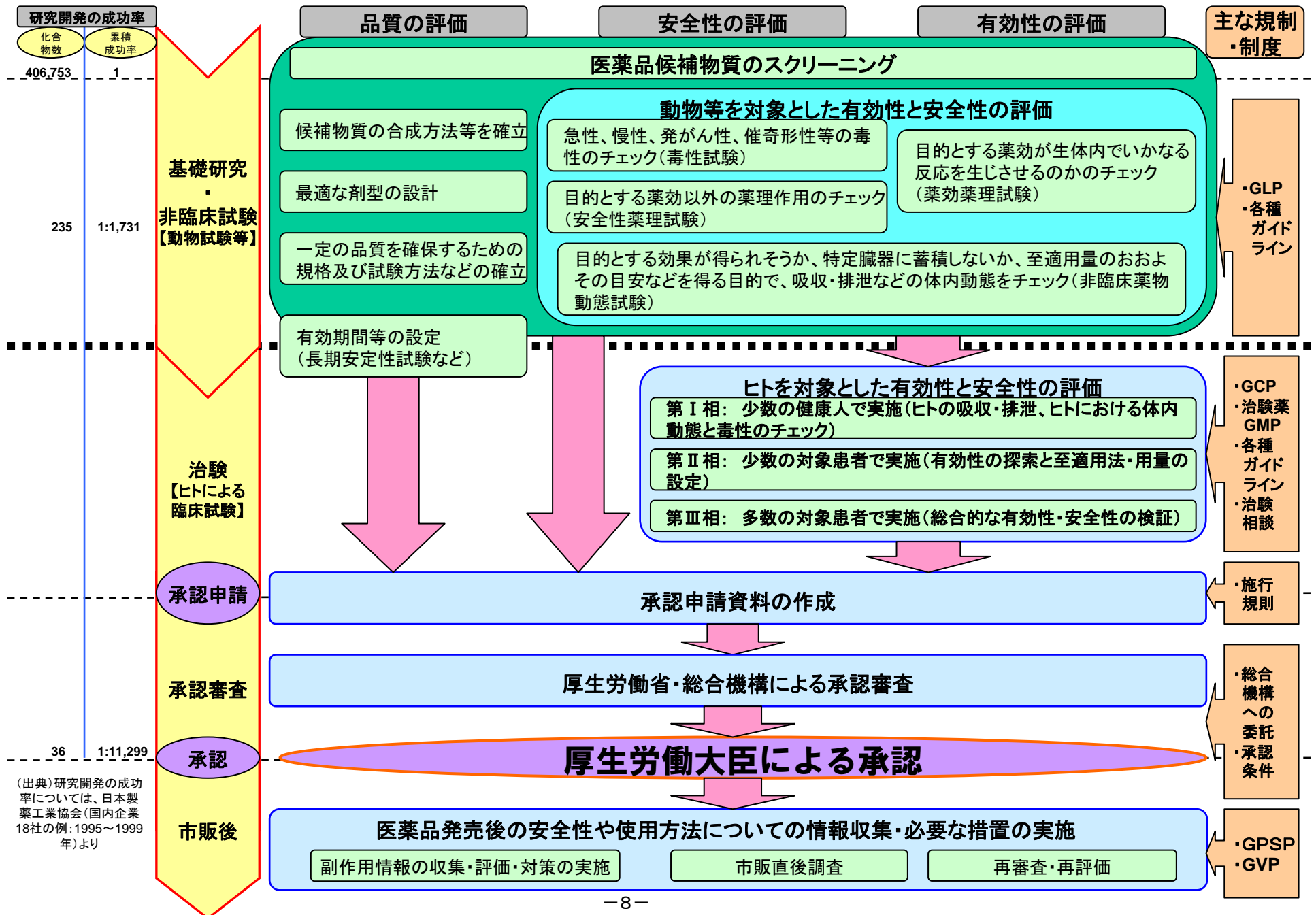
○ 平成14年 独立行政法人医薬品医療機器総合機構法制定

：従来からの医薬品副作用被害救済制度に加え、生物由来製品感染等被害救済制度を開始（施行は平成16年4月1日）

国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センターと医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構及び財団法人医療機器センターの一部の業務を統合し、独立行政法人医薬品医療機器総合機構を設立（平成16年4月1日）

現在の審査及び安全対策の体制

医薬品の基礎研究から承認審査、市販後までの主なプロセス



医薬品の承認審査の流れ

承認申請者

↓ 承認申請

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (PMDA)

- 内部専門職員によるチーム審査＋外部専門家の参画
- 申請データと原資料との照合等の適合性調査

(注) チーム審査: 各専門課程(薬学、医学、獣医学等)を修了した専門員が原則10名でチームを形成し審査を行う

↓ 審査報告書

薬事・食品衛生審議会

○医薬品第一部会／第二部会



○薬事分科会

← 諮問

→ 答申

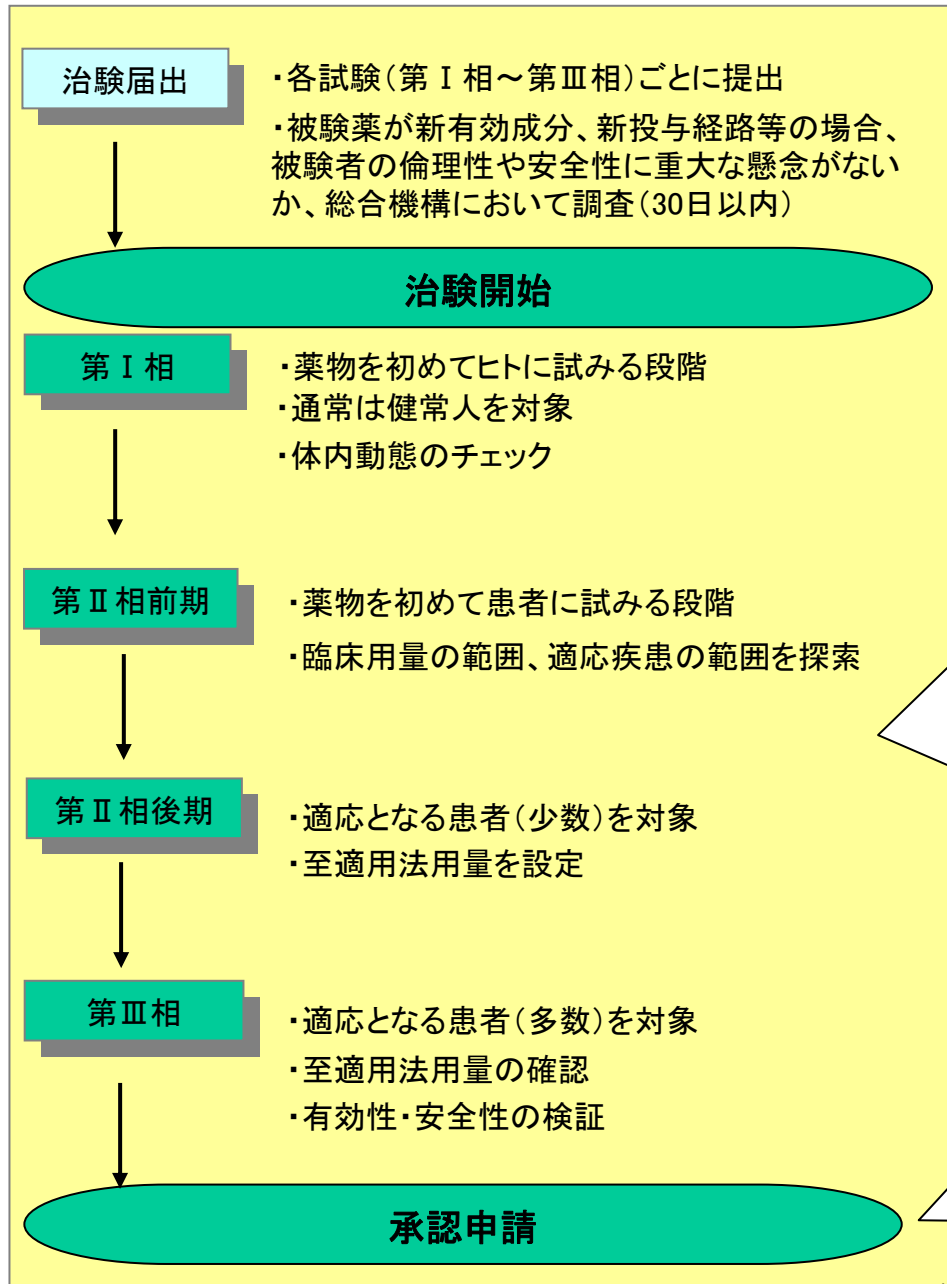
厚生労働省

↓ 承認

臨床試験(治験)について

(イメージ)

	被験者数	試験期間
第Ⅰ相	約20人	約0.5～1年
第Ⅱ相前期	約50人	約1年
第Ⅱ相後期	100人以上	約1年
第Ⅲ相	約200人以上	約2～3年



<主な規制と制度(第Ⅰ相～第Ⅲ相)>

- GCP省令(注1)
- 治験薬GMP(注2)
- 分野横断的な臨床評価ガイドライン(全16ガイドライン)
例: 臨床試験の一般指針
臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題 など
- 薬効群別の臨床評価ガイドライン(全14ガイドライン)
例: 抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン
抗リウマチ薬の臨床評価方法に関するガイドライン など
- 総合機構における治験相談

(注1)「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」

(注2)「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」(通知)

<GCP適合性調査(承認申請後)>

承認申請後、申請書に添付された治験に関する資料が、GCP省令に従って収集され、作成されたものであるかどうか、総合機構が書面及び実地で調査を行う。

医薬品の市販後安全対策の概要①(安全性に関する情報の収集～分析評価)

安全性に関する情報の収集等

※承認条件とは、医薬品の承認後の保健衛生上の観点から必要に応じ承認時に付される条件であり、条件を付された医薬品は、当該条件の履行を前提として承認が与えられる。

○副作用・感染症等報告制度

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、医薬品による副作用・感染症が疑われる症例について、厚生労働大臣への報告を義務づけた制度。また、製薬企業に対しては、外国で販売の中止、回収等の措置が実施された場合等についても、厚生労働大臣への報告を義務付け。
※①は企業報告、②は医療機関報告

○感染症定期報告制度 ※生物由来製品(血液製剤等)のみ

薬事法に基づき、製薬企業に対し、生物由来製品の感染症に関する情報を収集・評価し、定期的(半年毎)に厚生労働大臣に報告することを義務づけた制度。

○承認条件に基づく調査等の実施

例:全例調査、小児等の特定使用成績調査、販売にあたっての制限 等

承認条件付与

開発・承認申請

承認

販売開始

市販後

6ヶ月間

4～10年後

必要に応じ随時

○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、医療機関に対して適正な使用を繰り返し促すとともに、重篤な副作用等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。薬事法に基づき、製薬企業に対し実施を義務付け。

○再審査制度

承認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等)を製薬企業が収集し、承認後一定期間(通常8年)後に国が有効性等を再確認する制度。

○再評価制度

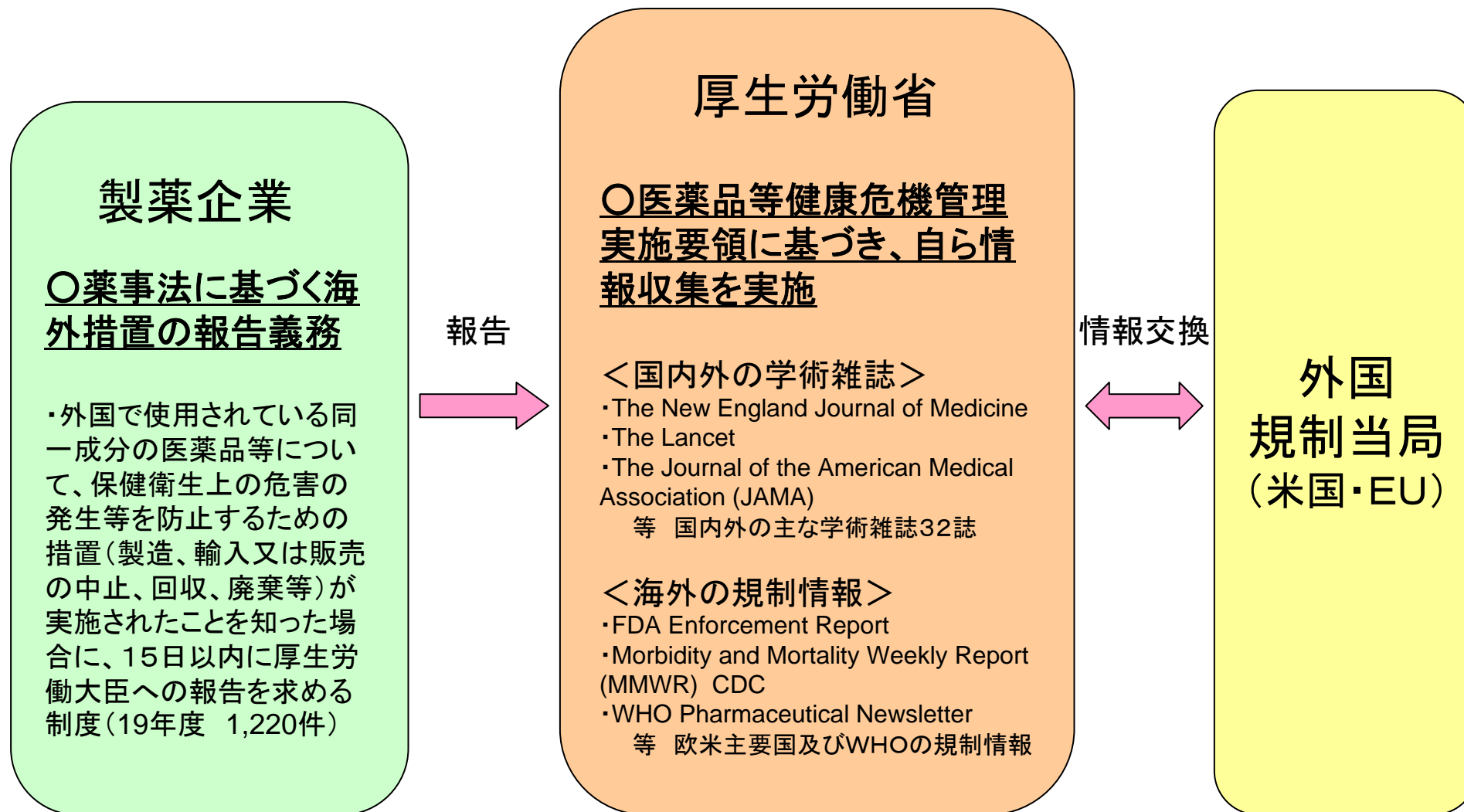
医学薬学の進歩に応じ、有効性、安全性、品質を国が再度見直す制度。

分析・評価

※上記の他、医薬品等健康危機管理実施要領に基づき、厚生労働省が直接、国内外の文献等の安全性情報や研究機関等からの安全性情報等を収集。

安全性に関する措置・情報提供

外国で講じられた安全対策措置情報等の収集方策



医薬品等健康危機管理実施要領(平成9年3月31日制定)のうち、 安全性情報の収集に関する部分(抜粋)

第6 安全性情報の収集及び一次評価

1. 安全性情報の収集

- (1) 安全対策課は、機構において次に掲げる情報が適切に収集、整理されるよう、連携を図るとともにこれを共有する。
 - ア 法第68条の8及び法第77条の4の2第1項の規定に基づく報告その他の医薬品等の安全性情報に関する製造業者等(製造業者、輸入販売業者、外国製造承認取得者及び国内管理人をいう)からの報告
 - イ 法第77条の4の2第2項の規定に基づく医薬品等安全性情報報告その他の医薬品等の安全性情報に関する医薬関係者からの報告
 - ウ 別紙1※に掲げる文献に掲載された医薬品等の安全性情報
 - エ 米、英、独、仏各国政府並びに世界保健機関(WHO)及び欧州連合(EU)が講じた安全対策に係る情報であって、別紙2※に掲げるもの

※別紙1、別紙2の内容については、前のスライドの「厚生労働省」の箱を参照

- (2) 安全対策課は、次に掲げる情報を収集し、機構と共有する。
 - ア 厚生労働省健康危機管理基本指針※※に基づき、健康局その他の省内内部部局並びに国立感染症研究所及び国立医薬品食品衛生研究所から報告された安全性情報
 - イ 都道府県知事から報告された安全性情報
- (3)～(6) 略

※※該当部分の記載は以下のとおり。

第2章第1節

- (1) 健康危機管理担当部局(医政局、健康局、医薬食品局、食品安全部、労働基準局安全衛生部)は、健康危険情報に関する情報収集窓口を設け、情報の広範囲な収集及び分析に努めるものとする。
- (3) 健康危険情報を入手した部局は、当該情報に伴う対応が想定される関係部局及び関係機関に対し、速やかに当該情報を伝達するものである。
- (7) 健康危機管理担当部局は、情報の的確な把握及び対策の検討に資するため、連携して、地方支分部局、国立試験研究機関、国外の関係機関(世界保健機関、米国食品医薬品庁、米国防疫センター等)、都道府県、研究者等を通じて広範かつ迅速な情報収集に努めるものとする。

副作用等報告制度

- 市販後の医薬品・医療機器等の副作用、感染症、不具合等に関する情報を収集

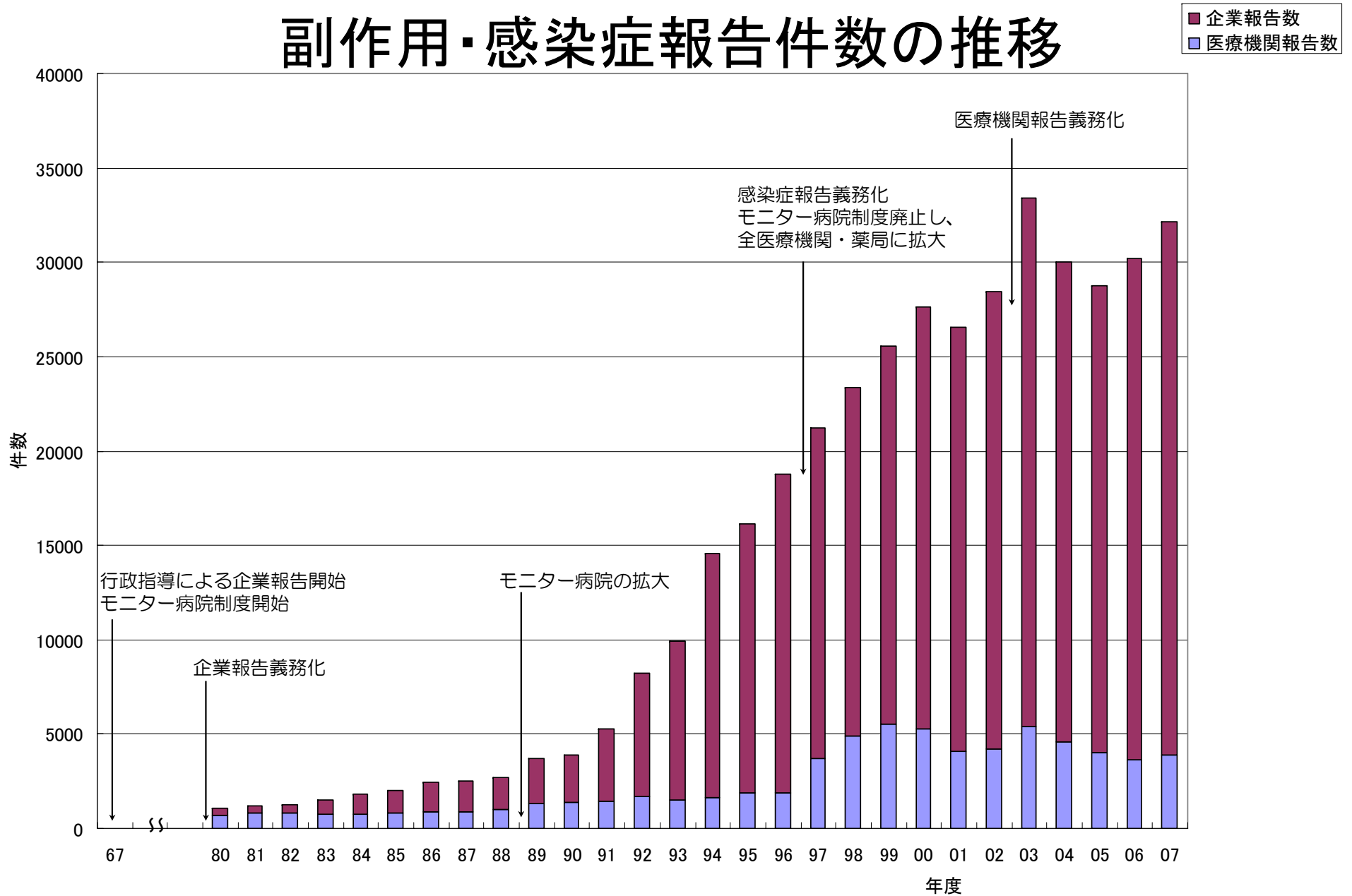
【企業報告制度】

- 薬事法に基づき、企業が医療機関等から収集した医薬品・医療機器の「副作用・感染症・不具合情報、研究報告、外国での措置」に関する情報等を厚生労働省に報告することを義務付けた制度（薬事法第77条の4の2第1項）。
 - ・ 昭和42年 行政指導による副作用報告制度
 - ・ 昭和55年 薬事法に基づく副作用報告の義務化
 - ・ 平成 9年 薬事法に基づく感染症報告、外国措置報告の義務化

【医薬品・医療機器等安全性情報報告制度】

- 薬事法に基づき、医師、歯科医師、薬剤師等の医薬関係者から医薬品、医療機器等の副作用等について報告を収集する制度（薬事法第77条の4の2第2項）。
 - ・ 昭和42年 医薬品副作用モニター制度
 - ・ 昭和53年 薬局モニター制度
 - ・ 平成 9年 医薬品・医療機器等安全性情報報告制度
 - ・ 平成15年 薬事法制化

副作用・感染症報告件数の推移



医薬品の市販後安全対策の概要②(安全性に関する措置～情報提供)

安全性に関する措置・情報提供

○安全対策措置

- ・承認の取消し
- ・承認事項(効能・効果、用法・用量等)の変更
- ・使用上の注意の改訂等

○安全対策措置の医療現場等への伝達・情報提供

大

・厚生労働省緊急ファックス情報

厚生労働省から登録医療機関に対して直接ファックスを送付。

(実績:H7年のシステム創設以降3件)

・緊急安全性情報(ドクターレター)

厚生労働省からの指示に基づき、企業が速やかに医療機関に配布。

(実績:H18年度1件、H15年度1件、H14年度6件)

・医薬品・医療機器等安全性情報

添付文書の使用上の注意の改訂のうち重要なものについて、厚生労働省が症例、解説記事を取りまとめて学会等に対して情報提供するとともに、機構HPで公開することにより広く医薬関係者に対して情報提供。

(実績:H19年度24件、H18年度26件、H17年度31件)

・添付文書の使用上の注意の改訂

厚生労働省からの指示に基づき、企業が添付文書の使用上の注意を改訂し、医療機関に情報提供。(実績:H19年度132件、H18年度135件、H17年度250件)

小

○適正使用推進のための各種安全性情報の提供

・添付文書

医薬品の用法・用量、使用上の注意等、医師等が医薬品を適正に使用するために必要な情報が記載された文書。

薬事法に基づき、製薬企業が作成して医薬品毎に添付。機構HPでも公開。

・副作用報告の症例概要の公表

薬事法に基づき企業から厚生労働省に報告された副作用報告の症例概要(患者性別・年齢、副作用、被疑薬等)。

機構HPで公開。

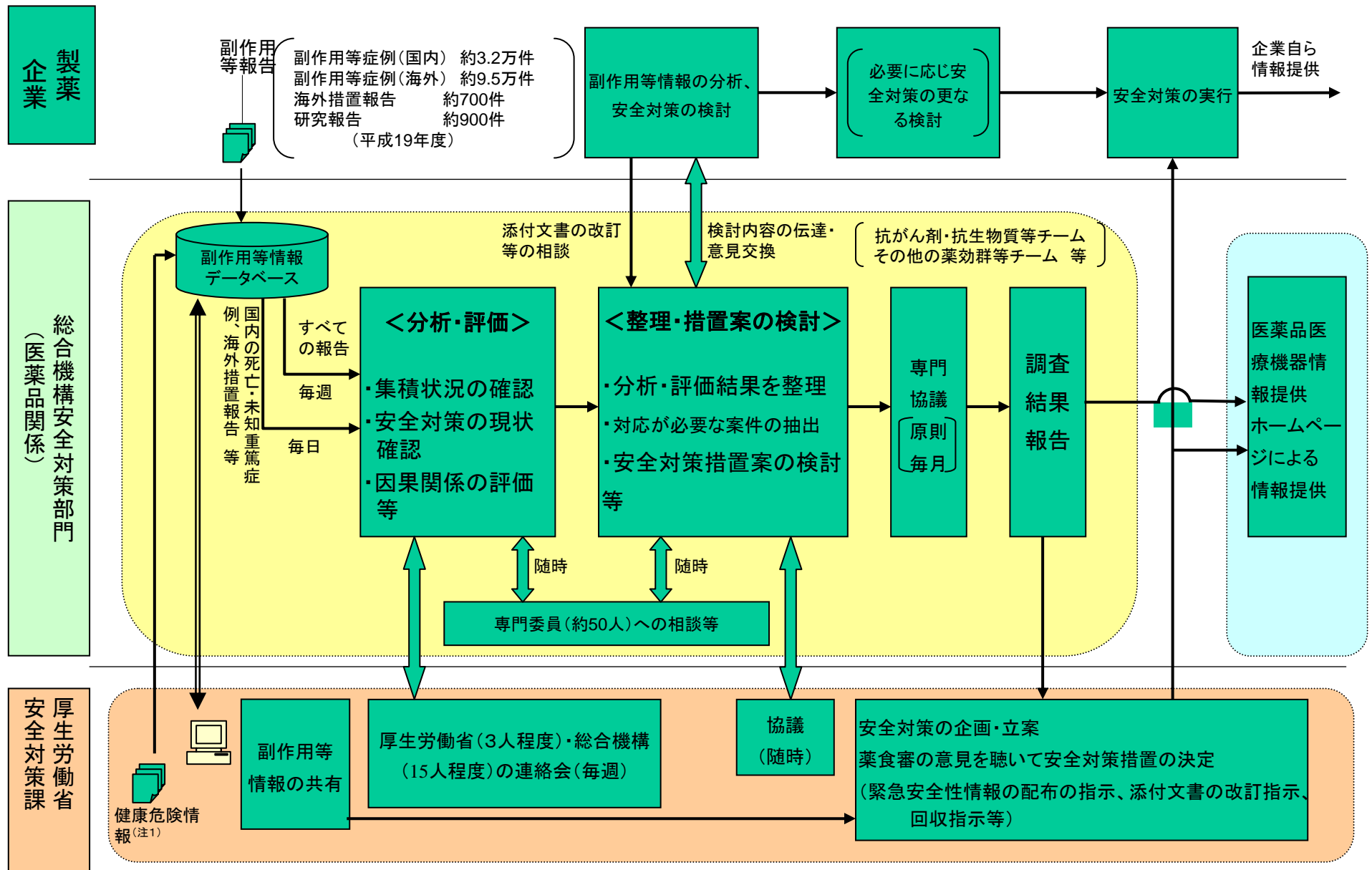
・重篤副作用疾患別対応マニュアル

患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が副作用の早期発見・早期対応に活用できるよう、重篤な副作用に関する治療法、判別法等を包括的にまとめたもの。機構HP等を通じて広く情報提供。

・患者向医薬品ガイド

医薬品の正しい理解と、重大な副作用の早期発見等に役立てるために、医薬品を使用するとき重要な情報を、患者・家族向けにわかりやすく記載したもので、特に患者に注意喚起すべき情報のある医薬品について作成。機構HP等を通じて広く情報提供。

副作用等情報の分析・評価及び安全対策措置の実施プロセス



(注1) 医薬品等健康危機管理実施要領に基づき収集された国民の生命、健康の安全に直接関わる危険情報。

血液事業及び生物由来製品に 対する規制について