

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)コンパッション・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ンエート・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ンエート・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は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)

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 ①申請前ドラッグラグの1.5年短縮 ②審査トータルタイムクロックの1年短縮 ・行政側TC目標(中央値) - 通常審査 9ヶ月 - 優先審査 6ヶ月 ・申請者側TC目標 - 通常審査 3ヶ月 - 優先審査 3ヶ月
	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〕			
	海外審査当局との連携強化			〔連携強化〕			
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) 	
	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					
	国際共同治験の対応強化	〔相談等を通じた国際共同治験の積極的なサポート〕					
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

「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 初夫	日本製薬工業協会会長
2	飯沼 雅朗	日本医師会常任理事
3	池田 康夫	慶應義塾大学医学部長
4	井村 伸正	日本薬剤師研修センター理事長
5	天澤 真木子	東京女子医科大学教授
6	倉田 雅子	納得して医療を選ぶ会
7	佐藤 嗣道	東京大学医学部助手
8	柴崎 正勝	東京大学大学院薬学系研究科長
9	髙久 史麿	自治医科大学学長
10	等脇 康文	日本薬剤師会副会長
11	松本 和朗	国際医療福祉大学教授
12	松本 恒雄	一橋大学法学部教授
13	南 砂	読売新聞東京本社編集委員
14	望月 真弓	共立薬科大学薬学部教授
15	森田 清	日本製薬団体連合会会長

座長代理
座長

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、従来の業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】

「臨床研究に関する倫理指針」の改正について

- 本資料は、平成 20 年 7 月 23 日(水)に開催された「第 46 回 厚生科学審議会 科学技術部会」に提出され、了承されたものである。

平成21年2月27日

医政局研究開発振興課

第46回科学技術部会	資料3-1
平成20年7月23日	

「臨床研究に関する倫理指針」の改正についての報告（案）

平成20年7月10日

**厚生科学審議会科学技術部会
臨床研究の倫理指針に関する専門委員会**

臨床研究に関する倫理指針の改正の審議について

我が国における人を対象とした健康に関する科学研究（臨床研究）の指針等については、製薬企業等が依頼して行う「治験」に関する薬事法の下での「臨床試験の実施の基準に関する省令」（GCP）及び治験以外の臨床研究全般を対象とする「臨床研究に関する倫理指針」（平成15年7月厚労省告示）の他、「遺伝子治療指針」、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」等それぞれの分野毎に倫理性・科学性を確保するための指針がある。

平成18年度から開始した第3期科学技術基本計画の戦略重点科学技術として、また、平成19年度から開始された「新たな治験活性化5ヶ年計画」等の下で、臨床研究は推進すべき課題とされているが、その倫理性・科学性の確保のために「臨床研究に関する倫理指針」の役割の重要性が増している。この指針は、制定後5年時（平成20年度）に見直しを行うこととされており、今般、「臨床研究の倫理指針に関する専門委員会」において、以下のとおり、改正に関する検討を行った。

平成19年	7月	「臨床研究に関する倫理指針の見直し」に向けての意見募集
	8月17日	第1回委員会開催
	9月13日	第2回委員会開催
	11月1日	第3回委員会開催
	12月13日	第4回委員会開催
平成20年	1月16日	第5回委員会開催
	2月13日	第6回委員会開催
	4月23日	第7回委員会開催
	5月22日	第8回委員会開催・5月27日 科学技術部会報告
	5月30日～6月30日	パブリックコメント
	7月10日	第9回委員会開催

本委員会では、次の点を主たる論点として検討を行った。

- 臨床研究の倫理に関する指針の対象範囲の明確化
- 被験者の保護の向上
- 研究の信頼性・公平性の確保の向上
- 公的研究費による臨床研究との関係、指針の実施に関する監督機能
- 臨床研究の環境整備に係る他制度との関連
- その他

これまでの検討の結果、臨床研究に関する倫理指針については、次のように改正することを意見するものである。