

「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なである。

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て指定した医薬品にあつては、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。」

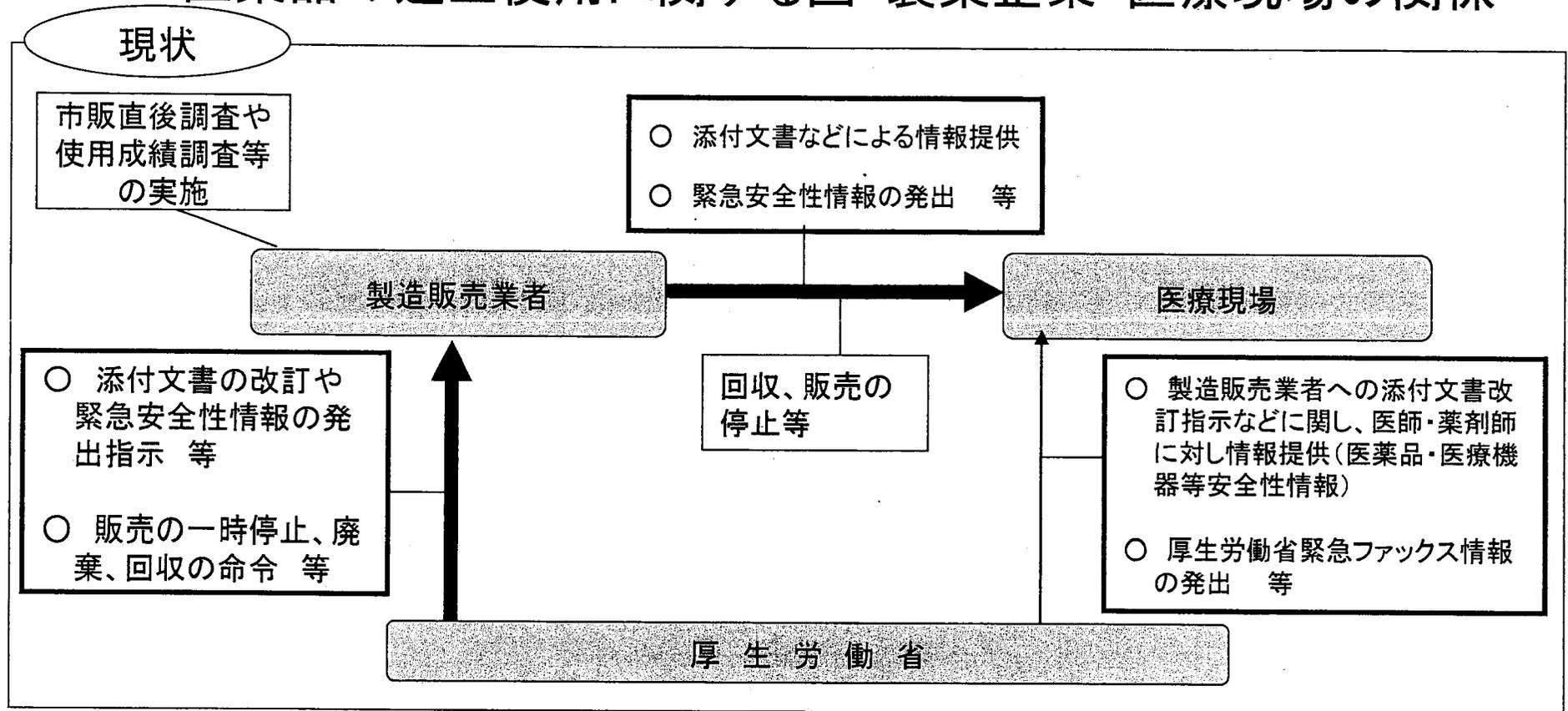
※ 添付文書に過敏症状と皮膚粘膜眼症候群の副作用がある旨記載された薬剤について、投与患者に発しん等を認めたにもかかわらず、当該薬剤の投与を中止しなかった医師に同症候群発症についての過失がないとした原判決に違法があるとされた事例(民事:損害賠償請求, 上告人が本件症候群を発症して失明したのは医師らの投与した薬剤によるものと認定しつつ、医師らに過失が認められないとした原判決を破棄し、高裁に差し戻し。)

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



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

(参考)実際の患者向医薬品ガイドの例

患者向医薬品ガイド

2006年5月更新

グリミクロンHA錠 20mg、グリミクロン錠 40mg

【この薬は?】

販売名	グリミクロンHA錠 20mg Glimicron HA tablet 20mg	グリミクロン錠 40mg Glimicron tablet 40mg
一般名	グリクラジド Gliclazide	グリクラジド Gliclazide
含有量 (1錠中)	20mg	40mg

患者向医薬品ガイドについて

患者向医薬品ガイドは、患者の皆様や家族の方などに、医療用医薬品の正しい理解と、重大な副作用の早期発見などに役立てていただくために作成したものです。

したがって、この医薬品を使用するときに特に知っていただきたいことを、医療関係者向けに作成されている添付文書を基に、わかりやすく記載しています。

医薬品の使用による重大な副作用と考えられる場合には、ただちに医師または薬剤師に相談してください。

ご不明な点などありましたら、末尾に記載の「お問い合わせ先」にお尋ねください。

さらに詳しい情報として、「医薬品医療機器情報提供ホームページ」<http://www.info.pmda.go.jp/>に添付文書情報が掲載されています。

【この薬の効果は?】

- ・ この薬は、経口血糖降下剤と呼ばれるグループに属する薬です。
- ・ この薬は、すい臓に作用しインスリン分泌を促進して、血糖（血液中の糖分）を下げます。
- ・ 次の病気のの人に処方されます。

インスリン非依存型糖尿病（2型糖尿病）

（ただし、食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない場合に限る。）

- ・ この薬は、糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り、医師の判断により処方されます。
- ・ この薬は、体調が良くなったと自己判断し、服用を中止したり、量を加減したりすると、病気が悪化することがあります。指示どおりに飲み続けることが重要です。

【この薬を使う前に、確認すべきことは?】

○この薬により、重篤で長く続く低血糖症（脱力感、強い空腹感、冷や汗、動悸、手足のふるえ、意識が薄れるなど）になることがあります。患者の皆様や家族の方は、「この薬を使う前に、確認すべきことは?」、「この薬の使い方は?」及び「この薬の使用中に気をつけなければならないことは?」に書かれていることに特に注意してください。

○次の人は、この薬を使用することはできません。

- ・ 重いケトosis状態（深く大きい呼吸、意識がなくなる、手足のふるえ）の人、糖尿病性の昏睡状態になりそうな人、インスリン依存型糖尿病（1型糖尿病・インスリンがごく少量しか分泌されないか、あるいは全く分泌されないタイプの糖尿病）の人
- ・ 肝臓または腎臓に重篤な障害のある人
- ・ 重い感染症にかかっている人、手術をした人、または手術の予定がある人、重篤な怪我をしている人
- ・ 下痢、嘔吐などの胃腸障害のある人
- ・ 過去にグリミクロンHA錠 20mg、グリミクロン錠 40mgに含まれる成分やスルホニルウレア系経口血糖降下剤で過敏な反応を経験したことがある人
- ・ 妊婦または妊娠の可能性のある人

○次の人は、慎重に使う必要があります。使用する前にそのことを医師または薬剤師に教えてください。

- ・ 肝臓または腎臓に障害のある人
- ・ 脳下垂体機能に異常のある人、副腎機能に異常のある人
- ・ 栄養状態の悪い人、飢餓状態の人、食事が不規則な人、食事が十分に摂れていない人、衰弱している人
- ・ 激しい筋肉運動をしている人
- ・ 飲酒量が多い人
- ・ 高齢の人

○この薬には併用を注意すべき薬があります。他の薬を使用している場合や、新たに使用する場合は、必ず医師または薬剤師に相談してください。

【この薬の使い方は?】

●使用量および回数

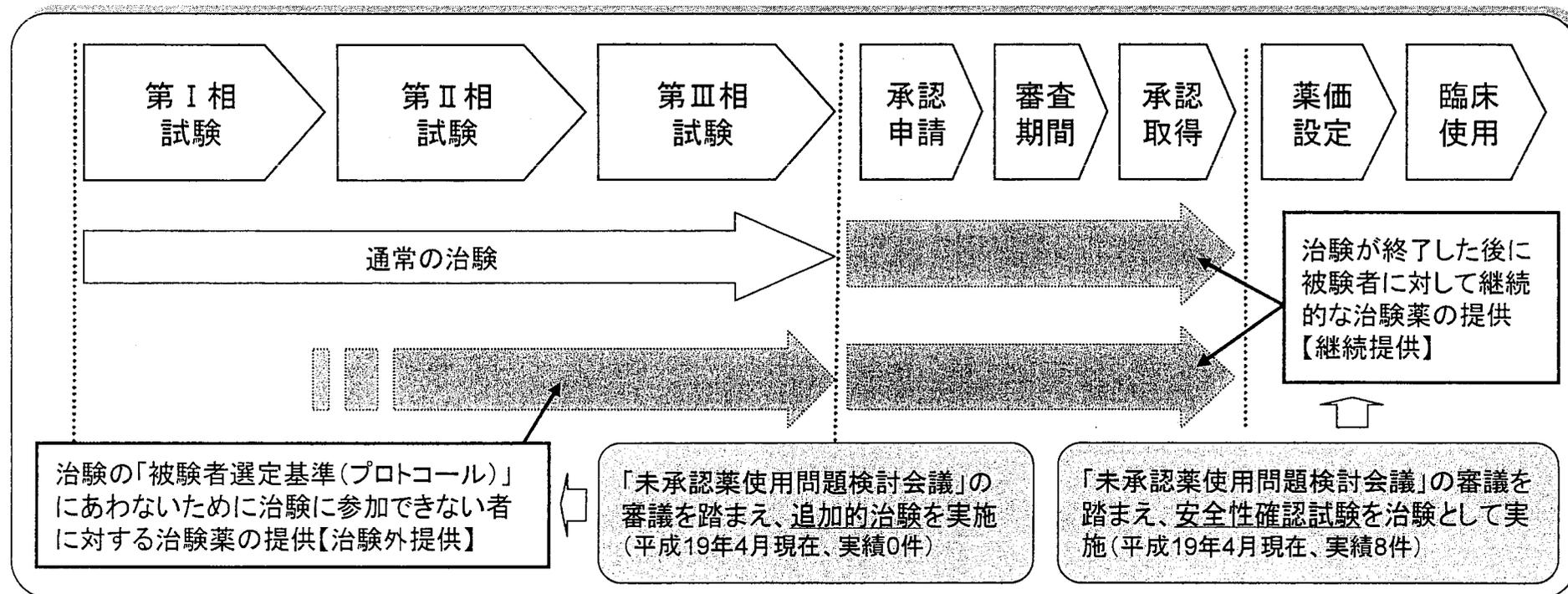
使用量は、あなたの症状などにあわせて、医師が決めます。

一般的に飲む量および回数は次のとおりです。

販売名	グリミクロンHA錠 20mg		グリミクロン錠 40mg	
飲む回数	1日1回	1日2回	1日1回	1日2回
一回量	2～3錠	1～4錠	1～4錠	半～2錠

- ・ この薬は、通常1日1回～2回、朝または朝・夕の食事の前または後に飲むよう指示されます。

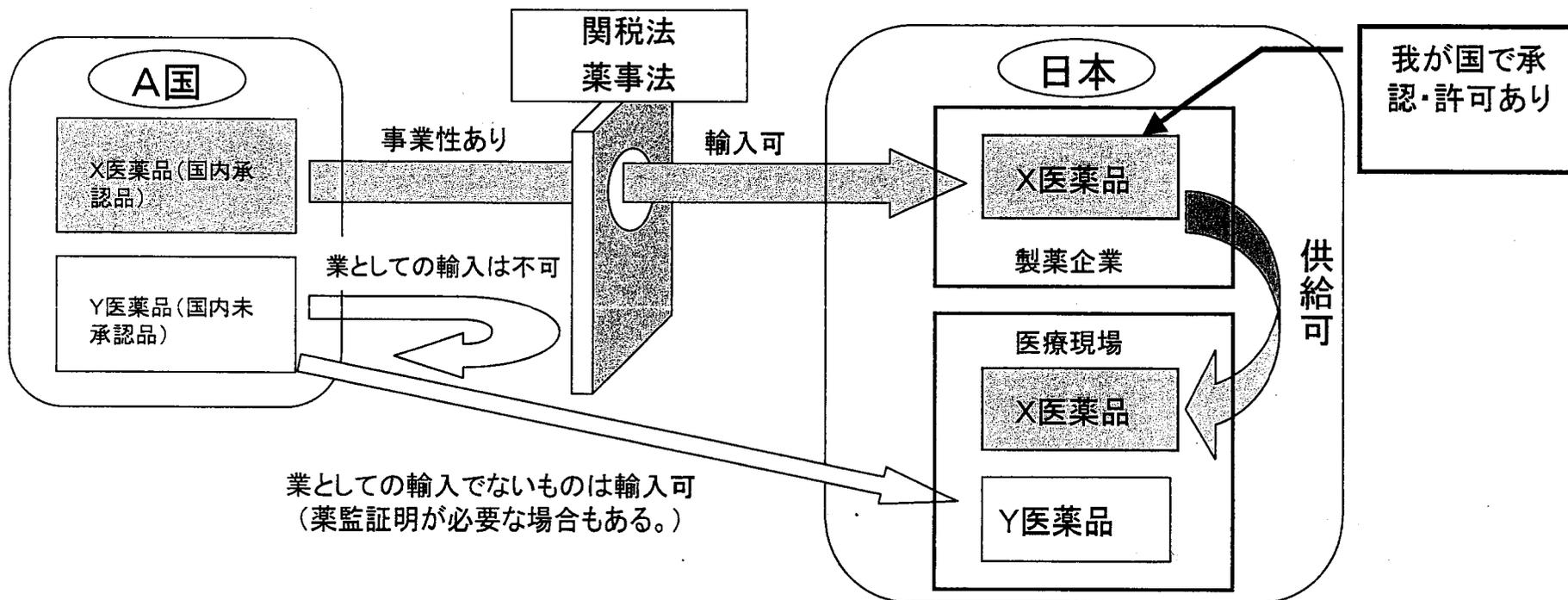
未承認薬使用の現状1(「治験外提供」と「継続提供」)



- 治験は、承認申請資料の収集を目的としており、科学的な評価を行うために、被験者の選定基準等を厳密に設定している。
- ▷ 重篤で代替治療法がない疾病を有する者であっても治験に参加できない場合がある。
- 治験薬を治療目的で使用すれば、薬事法上の医薬品として個別の承認や許可が必要となるなど、薬事法の規制の対象となる。
- ▷ 治験終了後に承認前まで引き続き治療が必要であっても、本来、企業は治験薬を治療目的では提供できない。

(参考27)

未承認薬使用の現状2(個人輸入)



- 個人輸入される医薬品としては、
 - ① 自らの疾病の治療を目的とする医薬品の輸入
 - ② 重篤で我が国では代替治療法がない疾患の治療を目的とする医薬品の輸入などがあるが、
- 一方、
 - ① 医師等の個人責任で輸入されることになるため、製薬企業による輸入に比べ、品質等の面で一定の限界がある。
 - ② 品質等確保の観点からすると、製薬企業が輸入等に関与した方がよいと考えられるが、輸入したとしても、その未承認薬を販売又は授与することはできない。

(参考28)

米国における制度(「コンパッションエート・ユース」)について

米国では、治験薬 (Investigational New Drug, IND) の使用に当たり、薬事法規 (Federal Food, Drug and Cosmetic Act) に基づき、FDAへ届け出ることとされている。この届出を行っていない未承認薬は、原則として、流通が禁止されている。ただし、下記のとおり、一定の条件を満たした場合には、特例的な手続きによって、未承認薬の流通を認める制度を設けている。その取扱いについては、FDAの規制が厳しいとの指摘がなされており、その見直しが検討されているところ。

制度名 項目	① 治験薬の例外的提供 Compassionate exemption	② 緊急患者IND An emergency Investigational New Drug (Emergency IND)	③ 治療IND Treatment Investigational New Drug (Treatment IND)
概要	既に届出済みの治験薬について、本来のプロトコールの対象外患者に対して使用する必要がある場合の制度。	医師が自らの患者の治療のために未承認薬を使用する必要がある場合の制度。	重篤な疾患で代替治療法がない等の要件を満たす患者集団の治療の目的で、治験薬を使用する必要がある場合の制度。
適用条件	(対象となる未承認薬) ① 既に届出済みの治験薬であること。 (手続き等) ② 治験薬を例外的に投与する理由と個別患者の病歴等を添付して、医師が事前に要請書をFDAへ提出することが必要。なお、当該治験薬の製造業者の同意が必要。	(対象となる未承認薬) ① 代替治療法がなく、未承認薬について、その使用のリスクが疾患のリスクを上回らないと医師が判断したものであること。 ② 有効性・安全性のエビデンスがあって、治験実施の妨げにならないこと。 (手続き等) ③ 医師が事前にFDAへ届出が必要。 なお、医師は予め当該未承認薬製造業者の同意を得ていることが必要。	(対象となる未承認薬) ① 重篤な疾患又は生命の逼迫した状態の治療等を目的すること。 ② 代替治療法がないこと。 ③ 重篤な疾患に用いる場合については、有効性・安全性のエビデンスがあること。 ④ 生命に逼迫した状態に用いる場合については、適切な科学的根拠があり、不合理なリスクがないとする適切な論拠があること。 ⑤ 治験中であるか又は承認のため全ての治験が終了していること。 ⑥ 治験実施の妨げにならないこと。 (手続き等) ⑦ 製造業者がFDAへ申請し許可を受けることが必要。なお、製造業者が当該治験薬の承認を意図していることが前提。

(参考29) 欧州における制度(「コンパッションエート・ユース」)について

基本的な制度

1. EU(欧州医薬品庁: EMEA)がコンパッションエート・ユース(CU)を認める場合

本来、未承認薬の種類がEMEAが承認すべきと医薬品の範囲*である場合、EU加盟国からの申請を受け、EMEAがCUとしての適否を判断し、勧告。加盟国はEMEAの勧告に従う。

※EMEAが承認する医薬品の範囲

- リコンビナントDNA技術やハイブリドーム等を利用したバイオテクノロジー由来製品
- AIDS、がん、神経変性疾患、糖尿病の医薬品
- 希少疾病用医薬品 など

2. 加盟国が個別にCUを認める場合

上記1. 以外の場合、加盟各国が各国ごとの制度によりCUを認める。(なお、上記1. 以外の場合であっても、加盟国はEMEAにCUと認めることについて意見を求めることができる。)

EUのCU制度

EUにおけるCU制度の基本的考え方

- 基本的には生命に関わるような患者救済を目的としており、「他に適切な代替治療法／医薬品がなく、重篤、生命に関わるまたは、身体障害を引き起こすおそれのある疾患を有する患者」を対象としている。
- 対象となる未承認薬としては、
 - ・ EU加盟国ではどの国も未承認だが、EU以外の国・地域で承認されている医薬品
 - ・ EU加盟国のどこかで承認されているが実際に入手が困難な医薬品
 - ・ EU加盟国から撤退した医薬品
 - ・ 治験薬(治験実施国の対象としては、制度上EU域内に限らず他国でも可。)

(GUIDELINE ON COMPASSIONATE USE OF EDICINAL PRODUCTS, PURSUANT TO ARTICLE 83 OF REGULATION(EC) No 726/2004)

加盟各国の制度

(例) 仏国の制度

- EUの制度同様「他に適切な代替治療法／医薬品がなく、重篤、生命に関わるまたは、身体障害を引き起こすおそれのある疾患を有する患者」を対象としている。
- 医師の責任下で未承認薬の輸入・使用等が行われる「Nominative System」と製薬企業が未承認薬を提供する「So-Called Cohort System」が存在。

種類	Nominative System	So-Called Cohort System
概要	処方する医師の責任のもと、特定の患者の治療目的で未承認薬の輸入・使用等を認める。	特定の患者群への治療目的で、承認申請を前提とした治験薬を製薬企業が特定医師に提供することを認める。
申請方法	処方する医師が、所属する医療機関の薬剤部門を通じて仏国政府へ申請。	治験薬を取り扱う製薬企業を通じて仏国政府へ申請。
副作用報告	副作用報告に関する規則については、CUにより認められた未承認薬に対しても適用。	

(参考)

欧州25ヶ国について、Nominative Systemについては、全ての国で何らかの制度が存在する一方、So-Called Cohort Systemについては仏国など10ヶ国にみられる。(引用: 癌と化学療法 杉村直幸 より)

医薬品の個人輸入について

薬監証明※により、他者への販売・授与を目的として個人輸入するものではないことを確認するとともに、特に注意を要する医薬品については、医師以外の個人輸入を制限している。

また、自己責任の下での使用であっても安全性が確認されていない医薬品等の使用は健康被害を生ずるおそれがあることから、安易な個人輸入は控えるよう注意喚起を行っている。

- ・輸入者自身が自己の責任において使用することが目的の場合
- ・医師又は歯科医師等が自己の患者の診断又は治療に供することを目的とする場合

税 関

(関税法)

- 多量の場合
- 医師等が患者に使用する場合
- 特に注意を要する医薬品の場合
 - ・妊娠中絶薬(不正出血の副作用)
 - ・サリドマイド(催奇形性の副作用)
 - ・経口にきび薬(催奇形性、胎児死亡等の副作用)
 - ・主に中国製のダイエット用製品

- 個人で使用することが明らかな数量以内
(処方せん薬・毒薬・劇薬: 1ヶ月分)
(その他の医薬品: 2ヶ月分)

※

地方厚生局で、他人への販売・授与が目的で輸入するものではないことを確認
(薬監証明)

(薬事法では、販売等を行う際には、許可が必要)

税 関

通 関