

第6回有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会 議事次第

平成19年4月19日(木)

14:00~16:00

厚生労働省専用第22会議室(省内18階)

1 開会

2 議事

- (1) 報告事項
- (2) 第6回検討会の検討課題
- (3) その他

3 閉会

【配布資料】

- 資料1 「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」開催要綱
- 資料2 「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
- 資料3 医薬品医療機器総合機構の就業規則に関する前回(第5回)、前々回(第4回)検討会における主な議論
- 資料4 「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」論点整理
- 資料5 第6回検討会の検討課題に関する参考資料

「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」開催要綱

1. 目的

本検討会は、有効で安全な医薬品を迅速に提供するため、承認審査のあり方や実施体制、安全対策等に係る事項等について幅広く検討することを目的とする。

2. 主な検討事項

- (1) 承認審査の方針や基準の明確化と市販後安全対策への取組みに関する検討
- (2) 治験相談・承認審査の体制の充実に関する検討
- (3) その他医薬品の安全かつ迅速な提供に資する事項

3. 検討会の構成等

- (1) 検討会は、医学、薬学等の有識者のほか、患者団体、医薬品業界の関係者等により構成する。
- (2) 検討会の座長は、必要に応じ、検討に必要な有識者等の参加を求めることができる。
- (3) 検討会は、必要に応じ、個別の検討事項に応じたワーキンググループを設けることができる。ワーキンググループの構成員は座長が指名する。

4. 運営等

- (1) 検討会は、知的財産・個人情報等に係る事項を除き、原則公開するとともに、議事録を作成し、公表する。
- (2) 検討会の庶務は、医薬食品局が(独)医薬品医療機器総合機構の協力を得てつかさどることとし、必要に応じ医政局の協力を得ることとする。

「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	アオキ ハツオ 青木 初夫	日本製薬工業協会会長
2	イイヌマ マサオ 飯沼 雅朗	日本医師会常任理事
3	イケダ ヤスオ 池田 康夫	慶應義塾大学医学部長
4	イムラ ノブマサ 井村 伸正	日本薬剤師研修センター理事長
5	オオサワ マキコ 大澤 真木子	東京女子医科大学教授
6	クラタ マサコ 倉田 雅子	納得して医療を選ぶ会
7	サトウ ツグミチ 佐藤 嗣道	東京大学医学部助手
8	シバサキ マサカツ 柴崎 正勝	東京大学大学院薬学系研究科長
9	タカク フミマロ 高久 史麿	自治医科大学学長
10	テラフキ ヤスフミ 寺脇 康文	日本薬剤師会副会長
11	マツモト カズノリ 松本 和則	国際医療福祉大学教授
12	マツモト ツネオ 松本 恒雄	一橋大学法学部教授
13	ミナミ マサゴ 南 砂	読売新聞東京本社編集局解説部次長
14	モチヅキ マユミ 望月 真弓	共立薬科大学薬学部教授
15	モリタ キヨシ 森田 清	日本製薬団体連合会会長

座長
代理
座長

資料3 医薬品医療機器総合機構の就業規則に関する 前回(第5回)、前々回(第4回)の検討会における主な議論

- 機構における相談業務や承認審査業務に従事する人員としては、研修等で人材を育てていく方法もあるが、製薬企業で研究・開発に従事していた人がこれら業務に当初から必要となるのではないか。これらの人を採用後2年間、相談業務や承認審査業務に就けないのでは、人材を有効に活用していないのではないか。
- 製薬企業で研究・開発に従事していた人が、自身の出身企業の品目の審査には一定期間携わらないことは理解するが、他社の品目の審査に携わった場合の透明性を確保することが重要ではないか。
- 製薬企業で研究・開発に従事していた人を自身の出身企業の品目のみならず、全ての品目の審査に一定期間従事できないこととする合理的根拠が不明である。審査員には厳しい守秘義務が課されていて、刑事罰も付されており、これでカバーできるのではないか。(なお、金融庁では、金融機関への十分な監督や検査のために、弁護士、公認会計士のみならず、金融実務経験者を積極的に中途採用・任期付き採用を実施しているのではないか。)
- 現在、国民が求めていることは、審査に当たっての社会的信頼を損なわないでほしいということと同時に、審査の迅速化と質の確保を求めているのではないか。企業での経験は、たいへん高度で専門的なものであり、このような人的資源を有効に活用することが、国民の希望に叶うことではないか。

(別紙) 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。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構の在り方に関する決議

平成十四年十二月十二日

参議院厚生労働委員会

政府は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構については、次の事項に十分配慮し、国民の生命と安全を守るために万全を期すべきである。

一、機構の業務が製薬企業等との不適切な関係を疑われることのないよう、役職員の採用及び配置に関し、適切な措置を講ずること。

二、研究開発振興業務については、機構を審査関連業務、安全対策業務及び健康被害救済業務に専念させるとともに、その一層の効果的展開を図る観点から、早急に同機構の業務から分離すること。

三、医薬品等の安全性を確保するため、審査を厳格に行うとともに、安全対策業務の実施に当たっては、医薬品の副作用等による健康被害の拡大を防止するため、迅速かつ的確に対応すること。

四、健康被害救済業務については、医薬品等による健康被害を受けた者の団体等との連携を図りつつ、現行の医薬品副作用被害救済制度の充実や、新たに実施する生物由来製品感染等被害救済制度の円滑な施行に努めること。

右決議する。

○委員長（金田勝年君） 独立行政法人医薬品医療機器総合機構法案を議題といたします。

去る十二月五日の本委員会において「整理する」とした事項について、坂口厚生労働大臣から発言を求められておりますので、この際、これを許します。坂口厚生労働大臣。

○国務大臣（坂口力君） 十二月の五日の参議院厚生労働委員会におきまして整理をす
るとお答えを申し上げました事項につきまして、その内容について御報告を申し上げたい
と存じます。

医薬品医療機器総合機構法案につきましては、薬事法に基づく承認や命令を始めとする各種の行政措置等については、引き続き国において実施することを含め、すべての責任の所在は国にあるという基本的な考え方の下、（１）分散していた医薬品、医療機器等の審査関連業務を統合し、充実強化を図るとともに、審査の質の向上を図ること、（２）本年三月のクロイツフェルト・ヤコブ病訴訟の和解確認書において約束した、医薬品等の安全性に関する情報収集体制の拡充強化や医療関係者等に対する情報の迅速かつ十分な提供など、安全対策の拡充強化を図ること、（３）生物由来製品感染等被害救済制度の早期創設等、さきの通常国会において成立した改正薬事法の実施体制の強化を図ることなど、新独立行政法人の早期設立による体制の強化を目的としたものであるので、この法律の枠組みについては維持させていただきたいと考えている。

２ しかしながら、これまで御指摘があったとおり、医薬品等による健康被害に遭われた方々等の間に、新法人の運営は製薬企業等に人材や財源を依存する形となり、審査や安全対策が甘くならないか、規制部門と振興部門が同一法人にあることにより、振興部門が規制部門に先行し、被害救済や安全対策がおろそかにならないかとの御懸念があることも率直に受け止めたい。

３ 厚生労働省としては、これらの御懸念を払拭するため、これまでの国会審議を通じ、まず新法人の組織や運営については、①積極的な情報提供を行うこと、②就業規則、採用規程、倫理規程等の諸規程を作成し、公表すること、③本省における指導監督は、医薬局、医政局それぞれが別個に行うこと、④新法人の組織は、健康被害救済、審査、安全、研究振興の各事業ごとに独立した組織を設置すること、（２）また、新法人の役員に関しては、①原則として、製薬企業等の元役員を新法人の理事長や監事に任命しないことに加え、理事についても同様の取扱いとすること、②職員の採用は公募中心とし、製薬企業等からの出向者の採用は行わないこと、③公務員みなし規定を適用し贈収賄罪等の適用があること、④役職員については退職後にも守秘義務規定が適用されること、（３）さらに、新法人の経理については、①審査手数料等については実費を勘案して適正に算定すること、②規制部門と振興部門に係る勘定は分離すること等について御説明を行ってきたところである。

４ 独立行政法人制度は、法人の自律性を確保する観点から、国から法人への事前関与・統制を極力排し、法人の長がその運営責任を負う制度であるため、厚生労働省としてその組織や運営の詳細について現時点で確定できる内容には限界があるが、去る十二

月五日の質疑を踏まえ、更に整理できる事項がないか検討し、ポイントの整理を行った。

5 具体的には、(1) まず、新法人の組織に対し、①救済部門については、その業務の性格を明示するため、その名称に「健康被害救済」の文言を冠すること、②医薬品等による健康被害を受けた方々の代表を含めた学識経験者の幅広い意見を反映するため、現行の評議員会に相当する審議機関を規制と振興の部門ごとに設置すること、③新法人は、医薬品医療機器情報提供システムを設置し、医療機関、製薬企業等のみならず、広く国民一般に対し情報を提供するとともに、一般の個人や団体と医薬品等の有効性及び安全性に関するコミュニケーションを行うための担当部署を設けること、④研究開発振興業務については、その一層の効果的展開を図る観点から、当該法人から分離することを将来的な課題として検討すること、(2) また、新法人の業務に関しては、①各部門が業務を行うに当たっては、明確な業務分掌の下で独立した意思決定を担保できるよう、国家公務員倫理法及び国家公務員倫理規程に準じた倫理規程を定めること、②審査等業務については、国の委託を受け、各種の専門分野の人材から成るチームにより対象品目ごとに厳正な審査を行い、承認の最終判断は従来どおり審議会の諮問を経て国が行う。また、その結果については国が広く国民に情報提供を行うこと、③安全対策業務については、審査等業務を行う組織とは独立した組織において市販後に収集した副作用等情報の科学的、客観的な評価を行い、漏れなく本省のチェックを受け、国により必要な回収命令等の行政措置を講じ、その結果において国民に情報提供を行うとともに、緊急かつ重大な案件については引き続き国が直接措置を講ずること、④新たに実施する生物由来製品感染等被害救済業務の業務方法書等を策定するに当たっては、被害者の迅速な救済が本制度の趣旨であることを踏まえ、救済申請者において手続に過度の負担が生じないよう十分な配慮を行うこと、(3) さらに、新法人の経理に関しては、①審査手数料についてはその算定の考え方を公表すること、②安全対策拠出金については製薬企業等の取り扱う医薬品等のリスクに応じた算定を行うものとし、その考え方を公表すること、(4) その他、製薬企業等の元職員の新法人への就職と新法人の役職員の退職後の再就職について、業界との癒着が起こらないよう厳格に対応するため、国家公務員に対する離職後従事制限の例を勘案し、就業規則等において一定の制限を行うこと等について、今後、新法人が適切に措置できるよう、細部についての更なる整理を行うこととし、今後の具体化に関しては、その措置状況についての的確に外部に対しても情報提供を行うよう、厚生労働省としても、責任を持って対応したいと考えている。

6 なお、この法人の存立の原点である健康被害救済制度に関しては、(1) 現在の医薬品副作用被害救済制度については、従来どおり、その着実な実施を図ることはもちろんのこと、より一層積極的な制度の周知を行うとともに、(2) 新たに実施することとなる生物由来製品感染等被害救済制度の円滑な開始が図られるよう、生物由来製品の特性を踏まえた十分な配慮を行うことといたしたい。

7 以上を踏まえ、これまで示された御懸念について誠意を持って対応することといたしたいので、これを前提に、本案の御審議、御可決をお願い申し上げる次第である。

以上でございます。

「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」論点整理

1. 総論（承認審査の基本的考え方）

- (1) 安全性を確保しつつ医薬品を迅速に提供する観点から求められることは何か。
- (2) 治験（第Ⅰ相～第Ⅲ相）や承認審査、市販後までの各開発段階に応じた適切な規制のあり方についてどのように考えることができるか。
- (3) 最新の科学技術を応用した医薬品をどのように評価できるか。

（論点1）

分子生物学など、近年、基礎研究が著しく進歩しているのに対し、その成果が創薬に迅速に結びつかず、国民がその利益を享受できていないのではないか。その要因として、①医薬品開発に必要な最新の評価方法・試験方法導入に対する薬事規制の対応、②新しい医薬品の特性に合わせた治験や承認審査の対応、が不十分であり、今後は、新しい科学技術に応じた、柔軟な対応の可能性について検討するべきではないか。

（論点2）

近年の科学技術の進展により、鋭い効き目を示す一方で重い副作用が生じるおそれがある医薬品も見られる。治験等を通じて承認前に得られる医薬品の安全性等に関する情報は適正に検証を行ったとしても限界があり、市販後における医薬品の安全性確保の重要性はますます高まっている。このようなことから、承認前と市販後のそれぞれの段階に応じた、より適切な安全対策の可能性について検討するべきではないか。

2. 各論

（1）制度的な検討課題

（論点3）最適な治験を実施するための方策

最適な治験を実施するための方策としてはどのようなものがあるか。

- ① 個々の医薬品の特性に応じた治験を実施するために、薬事規制の観点からどのような方策が考えられるか。
- ② 国内外で開発された医薬品を可能な限り早急に我が国の臨床の場に提供するために、国際共同治験を承認審査に際してどのように活用するか、その考え方などについて整理・公表すべきではないか。
- ③ 「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）」運用上の課題にどのようなものがあり、どのように解決すべきか。

(論点4) 科学的合理性に基づく柔軟かつ効率的な承認審査方法

現在行われている承認審査は、ガイドラインの適用や審査の手順などが一律な対応となる傾向が見られるが、柔軟かつ効率的に承認審査を進めるための方策としてどのようなものがあるか。

(論点5) 市販後の安全性及び有効性の検証のあり方

医薬品の市販後安全対策をより一層充実させるための方策としてどのようなものがあるか。

(2) 体制的な検討課題

(論点6) 治験相談体制の充実方策

- ① 適時適切に治験相談を可能とする体制とすべきではないか。
- ② 新たな技術への対応など治験相談の質の向上を図るべきではないか。

(論点7) 承認審査体制の充実方策

- ① 承認審査の質の向上及び承認審査の効率化を図るべきではないか。
- ② 迅速かつ適切な承認審査を可能とする体制のあり方。

(3) その他

(論点8) 国の承認を経ない未承認薬の使用に関する考え方

承認審査の迅速化を図られても、医薬品の開発は日進月歩であることから、緊急の対応が必要な場合には、国の承認を経ない開発途上の医薬品や外国の承認薬を使用したいとする医療現場のニーズは存在すると考えられる。承認審査の迅速化を検討する際に、これら未承認薬の使用に関する問題点を整理し、実際の対応が可能であるかを検討することが必要ではないか。

(論点9) 再生医療等に関する取扱い

細胞・組織利用製品を活用したいいわゆる「再生医療」に関する医薬品について、品目の特性に応じた薬事法上の規制はどうあるべきか。

(了)

資料 5 第 6 回検討会の検討課題に関する参考資料

- 1 第 6 回検討会の検討課題 P.2 ~ P.3
- 2 科学的合理性に基づく柔軟かつ効率的な承認審査方法 (論点 4 に関する参考資料) P.4 ~ P.9
- 3 国の承認を経ない未承認薬の使用に関する考え方 (論点 8 に関する参考資料) P.10 ~ P.20

1 第6回検討会の検討課題

第6回検討会の検討課題

総論(論点1、論点2)

- (1) 安全性を確保しつつ医薬品を迅速に提供する観点から求められることは何か。
- (2) 治験(第I相～第III相)や承認審査、市販後までの各開発段階に応じた適切な規制の在り方についてどのように考えることができるか。
- (3) 最新の科学技術に応用した医薬品をどのように評価できるか。

(論点1)

分子生物学など、近年、基礎研究が著しく進歩しているのに対し、その成果が創薬に迅速に結びつかず、国民がその利益を享受できていないのではないかと懸念されている。その要因として、①医薬品開発に必要な最新の評価方法・試験方法導入に対する薬事規制の対応、②新しい医薬品の特性に合わせた治験や承認審査の対応、が不十分であり、今後は、新しい科学技術に応じた、柔軟な対応の可能性について検討するべきではないか。

(論点2)

近年の科学技術の進展により、鋭い効き目を示す一方で重い副作用が生じるおそれがある医薬品も見られる。治験等を通じて承認前に得られる医薬品の安全性等に関する情報は適正に検証を行ったとしても限界があり、市販後における医薬品の安全性確保の重要性はますます高まっている。このようなことから、承認前と市販後のそれぞれの段階に応じた、より適切な安全対策の可能性について検討するべきではないか。

制度的な検討課題

(論点3) 医薬品ごとに最適な治験を実施するための方策

- ① 医薬品の特性に応じた治験実施方法(新たな評価指標導入等)
- ② 国際共同治験の推進のための環境整備の方策
- ③ ICH-GCPとの対比における我が国のGCP運用上の課題と改善策

(論点4) 科学的合理性に基づく柔軟かつ効率的な承認審査方法

(論点5) 市販後の安全性及び有効性の検証のあり方

体制的な検討課題

(論点6) 治験相談体制の充実方策

- ① 適時適切に治験相談を可能とする体制の在り方
- ② 新たな技術への対応など、治験相談の質の確保のための方策

(論点7) 承認審査体制の充実方策

- ① 承認審査の質の向上及び効率化を図るための方策
- ② 迅速かつ適切な承認審査を可能とする体制の在り方

その他

(論点8) 国の承認を経ない未承認薬の使用に関する考え方

(論点9) 再生医療等に関する取扱い

2 科学的合理性に基づく柔軟かつ効率的な 承認審査方法

医薬品の承認について

【薬事法上の規定】

○ 国は、保健衛生上の観点から、薬事法(以下「法」という。)に基づき、品質、有効性及び安全性の確保された医薬品を安全に国民に提供することができるよう、必要な規制を設けている。

「承認」とは、医薬品を製造販売(※1)しようとする際に、厚生労働大臣が、その品目ごとに、品質、有効性及び安全性を確認して与えるものであり、承認を受けていないものは製造販売できない。

※1 「製造販売」とは、その製造等をした医薬品を、販売し、賃貸し、又は授与することをいう。(法第2条第12項)

○ 具体的には、次のいずれかに該当するときは、厚生労働大臣は承認を与えないこととしている。(法第14条第2項第3号)

イ 申請に係る医薬品等が、その申請に係る効能、効果又は性能を有すると認められないとき。

ロ 申請に係る医薬品等が、その効能、効果又は性能に比して著しく有害な作用を有することにより、医薬品として使用価値がないと認められるとき。

ハ イ又はロに掲げる場合のほか、医薬品等として不適当なものとして厚生労働省令で定める場合(※2)に該当するとき。

※2 具体的には、性状又は品質が著しく不適当な場合(例えば食品等と誤用や混同を招くおそれがある場合など)としている。

【「平成7年6月クロロキン最高裁判決」における承認審査への言及】

薬事法の目的に照らせば、厚生大臣は、医薬品の承認をするに当たって、当該医薬品の副作用を含めた安全性についても審査する権限を有するものであり、その時点における医学的、薬学的知見を前提として、当該医薬品の治療上の効能、効果と副作用とを比較考量し、それが医薬品としての有用性を有するか否かを評価して、承認の可否を判断すべきもの。

「承認審査」に関する論点(その1)

前提

承認審査に際しては、その時点における医学的・薬学的知見に基づく、当該医薬品の治療上の効能・効果と副作用とを比較考量して、承認の可否を判断。

(参考)「Future of Drug Safety」報告書より抜粋(米国科学アカデミー医学研究所(IOM; INSTITUTE OF MEDICINE OF THE NATIONAL ACADEMIES))

診察室においては、患者と医療提供者(医師)が、その患者に与えられる医薬品のリスク・ベネフィットに関して決定を行う一方、FDAは、その医薬品が公衆に与える影響という観点から、リスク・ベネフィットを評価しなければならない。

論点1

- ① 患者数の極端に少ない治療薬(ムコ多糖症治療薬など)などに関する二重盲検比較試験等の比較試験実施は、基本的に困難又は相当の長期間を要する。
- ② このような状況を踏まえ、これら医薬品については、エビデンスのレベルは劣るものの、比較対照をおかない少数例での治験や外国での治験を用いて承認している場合があるが、それでも、承認までに相当の時間を要している。

このような医薬品を迅速に提供するために、別の方策はないか？

(参考)「二重盲検比較試験」とは、

被験者や治験実施医師が割り付けられた治療を知っていることにより生じる被験者の管理、治療、評価の違いや結果の解釈の違いから生じる可能性のあるバイアス(偏り)を最小にするため、被験者及び治験実施医師だけでなく、治験依頼者、被験者の治療や臨床評価に関係する治験実施医師のスタッフも、各被験者に使用される治験薬が、それぞれ「被験薬」であるか「対照薬」(「プラセボ」又は「既存の類薬」)であるかわからないようにして、治験を進める方法。

「承認審査」に関する論点(その2)

論点2

比較試験における対照薬の選択については、ICH(日米EU医薬品規制調和国際会議)における合意に基づき、平成13年に通知を発出している。

実態としてみると、我が国においてはプラセボを対照とした比較試験が欧米に比べて実施しづらいとの指摘がある。

プラセボを対照として選択することが適切であれば、その方が治験に必要な症例数が少なく、迅速な承認に役立つのではないかと。また、疾病の様々な程度に応じた医薬品開発が進むなど、治療の選択肢が増えるのではないかと。

(参考1) 治験における対照薬の選択の考え方

- ・ ICH(日米EU医薬品規制調和国際会議)における合意に基づき、平成13年2月に「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について」を厚生労働省通知として発出。
- ・ 対照薬の選択は、試験から引き出しうる推測、試験が倫理的に受け入れられるかどうか、試験の実施及び解析におけるバイアス(偏り)を小さくできる程度等を考慮して、適切に選択する必要がある。
- ・ プラセボを対照薬として選択した場合には、類薬を対照薬とした場合よりも、少ない被験者数で治療効果が検出できる。

(参考2) 対照薬にプラセボ・類薬を用いる場合のメリット・デメリット

【プラセボを用いる場合】

- ・ メリット
薬理作用を示さないプラセボと比較することにより、被験薬の薬理効果の評価が容易。
- ・ デメリット
薬効が期待できないプラセボの使用が、倫理的な問題となる場合がある。

【類薬を用いる場合】

- ・ メリット
臨床現場で広く用いられている類薬との比較により臨床的位置づけが明確になる。
- ・ デメリット
被験薬が類薬と同等以上の効果を示す必要があるが、試験条件によっては、類薬も標準薬も無効で同等となる可能性があり、信頼性に劣る場合がある。

(参考3) プラセボ対照が類薬を対照とする場合より症例数が少なくなることを紹介した論文

(N Engl J Med 345:915, September 20, 2001)

有効率が60%の類薬を比較対照として、非劣性を検証する比較試験の場合には一群297例必要なのに対して、プラセボの有効率が30%の時に、60%の有効率の試験薬の効果を検証するために必要な症例数は48例となる。

「承認審査」に関する論点(その3)

論点3

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認するため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。

このような状況を踏まえ、迅速に医薬品を提供するという観点、承認に当たって安全性を確保するという観点の双方から、どのような方法を取ることが国民にとって、適当であるか？

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。

「承認審査」に関する論点(その4)

論点(その他)

多くの国で承認済みの医薬品の審査に当たっては、すでに多数の患者が使用した実績があり、それらの実績を我が国で承認審査に活用すべきではないかとの指摘がある。

一方、ドラッグ・ラグの解消という観点からみると、これらの事例はドラッグ・ラグの典型であり、このような事例が繰り返されないようすべきとの指摘もある。

いずれにしても、欧米に遅れることなく申請されたものを優遇し、合理的理由が無いにもかかわらず欧米に大きく遅れたものには、厳しい態度で臨むことが必要ではないか？

3 国の承認を経ない未承認薬の使用に 関する考え方

薬事法の規制の範囲

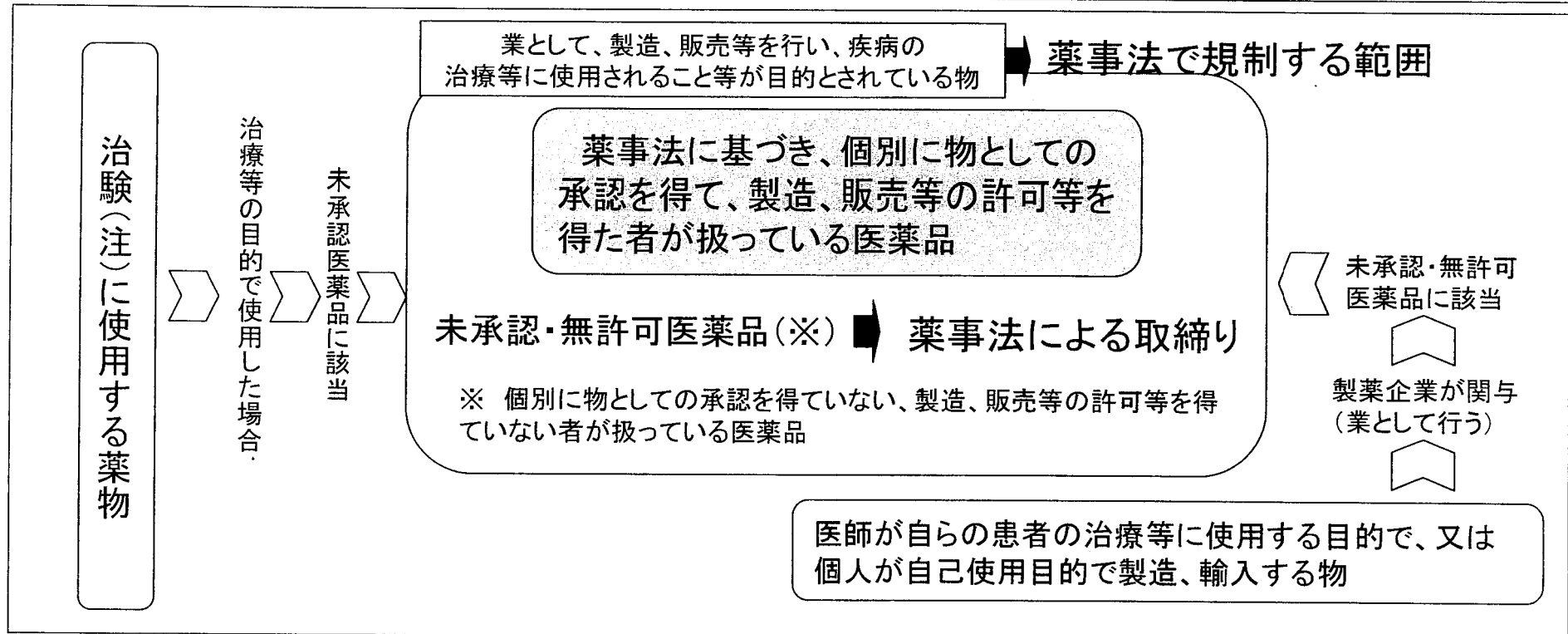
医薬品(※1)は、効能効果がある一方、副作用等が発生するリスクがある。そのため、業として(※2)、医薬品を製造、販売等する場合には、薬事法に基づき、個別に物としての承認が必要であり、それらの行為を行う者に対しては許可等を得ることを求めている。

※1 医薬品とは(薬事法第2条第1項)

- ・ 人又は動物の疾病の診断、治療又は予防に使用されることが目的とされている物であって、機械器具等でないもの
- ・ 人又は動物の身体の構造又は機能に影響を及ぼすことが目的とされている物であって、機械器具等でないもの
- ・ 日本薬局方に収められている物

※2 「業として」とは(「逐条解説薬事法」ぎょうせい)

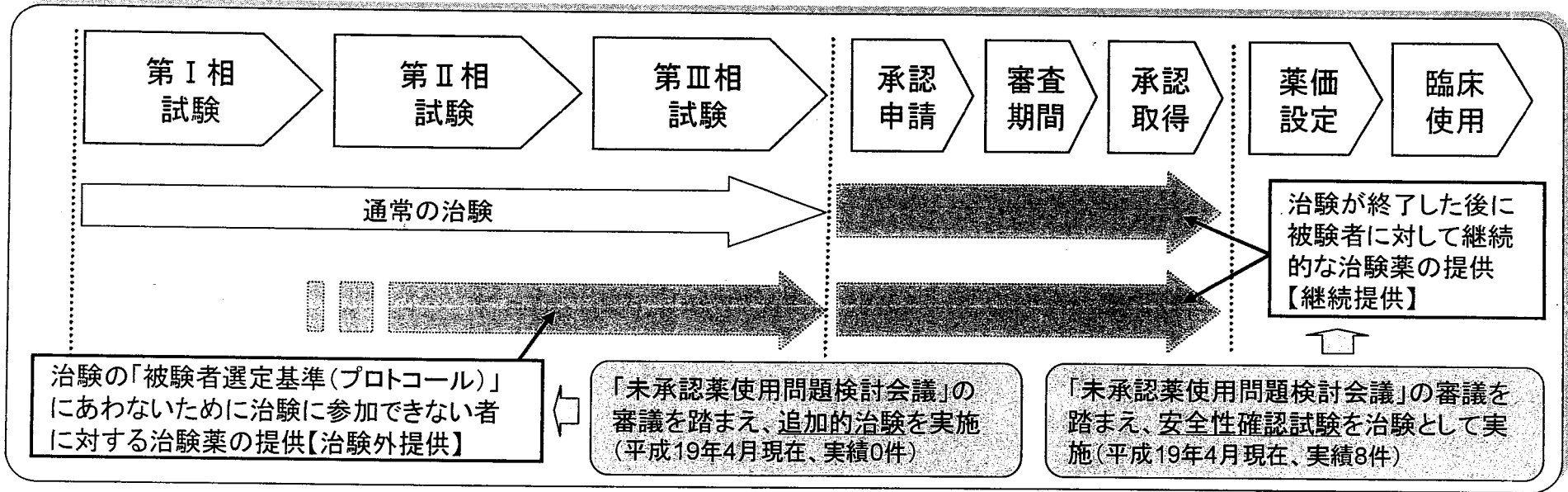
一般にある種の同種の行為の反復継続的遂行が社会通念上事業の遂行とみることができる程度のものである場合を指す。



注 治験とは、医薬品の承認申請に必要な資料のうち、臨床試験の試験成績に関する資料の収集を目的として行われるものであるため、薬事法で定める医薬品ではない。ただし、

- ① 治験により収集する資料の信頼性確保や治験実施の安全性確保等のために薬事法で試験方法を規制。
- ② 反射的に治験に使用する薬物による治療効果が現れる。

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。

問題点

現状の「治験外提供」や「継続提供」は、極めて特例的な扱いであり、

- ① 患者の立場からすると、治験外提供等の未承認薬の提供は、一義的に企業判断に委ねられており、患者の要求に必ずしも応えられていないのではないかと。
- ② 企業の立場からすると、治験外提供等は、本来申請に必要ないことであり、その実施は、企業にとって大きな負担となっているのではないかと。

未承認薬使用の現状(2. 個人輸入)

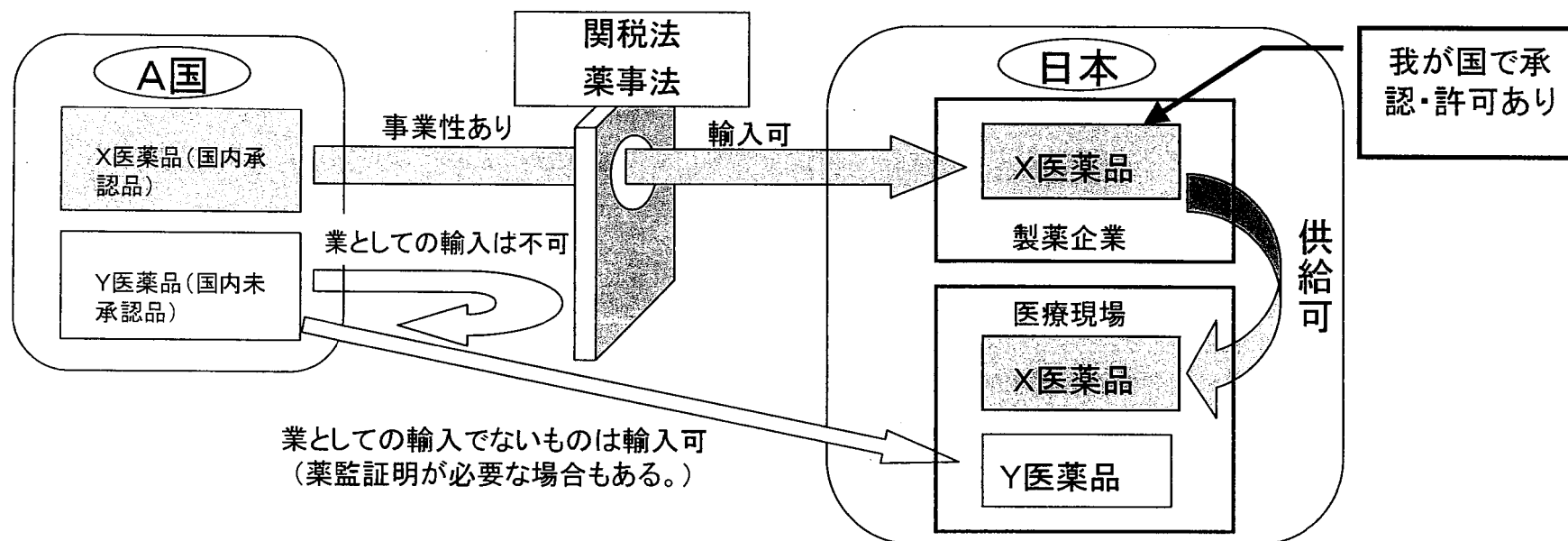
個人輸入とは

- 医薬品を業として輸入する場合には、薬事法に基づく承認・許可を得た上で輸入届出が必要。
- 一方、輸入者自身の個人的な使用に供することを目的に医薬品を輸入する場合又は医師が自己の患者の診断若しくは治療に供することを目的に医薬品を輸入する場合については、業としての輸入に該当しないことから、薬事法に基づく輸入届は不要。このような輸入を「個人輸入」といい、このうち、後者を「医師個人輸入」という。
- 個人輸入については、通関上、輸入届な不要な物(個人輸入)であることの証明(「薬監証明※」)の取得を要する場合がある。

	目的	手続きの要否	主な事例
	個人輸入 (医薬品の場合)	輸入者自身の個人的な使用に供することを目的とする場合	
	① 数量にかかわらず特に注意が必要として指定された医薬品(サリドマイド、イソトレチノイン、妊娠中絶薬等)の場合 ② 下記③～⑤以外の場合	薬監証明必要 平成17年 約700件	<ul style="list-style-type: none"> ・ 個人が海外滞在時に使用していた医薬品の国内継続使用のために輸入 ・ 個人的な健康維持・増進・美容目的等のために輸入
	③ 輸入量が2ヶ月分以内の場合(下記④又は⑤の場合を除く) ④ 処方せん医薬品、毒薬、劇薬についてはその輸入量が1ヶ月分以内の場合 ⑤ 外用剤についてはその輸入量が24個以内の場合	薬監証明不要	
医師個人輸入	医師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	薬監証明必要 平成17年 約12,000件	

※ 薬監証明 : 関税法第70条第2項の規定に基づき、他の法令により、輸入に当たり条件を課している貨物については、輸入者は輸入申告の際、その条件の具備を税関に証明し、その確認を受けなければならないとされている。医薬品については、製造販売業者等の業としての輸入には、薬事法施行規則第94条等に基づき届出を要することとされており、当該届出を通関の際に提出する。一方、個人輸入には、薬事法上、届出を要しておらず、特に数量が多いなど輸入後に販売等することを目的としていることが疑わしい場合等であっても、外形上、個人使用目的であるか判別が困難なときがある。このため、数量が多い場合等には、厚生労働省に確認を求めるとし、その確認を受けた旨の書類(「薬監証明」)を税関に提出することで個人輸入する医薬品を通関することができる。

個人輸入の現状



- 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。

問題点

- 個人輸入のうち、疾病が重篤で代替治療法がない場合には、単なる自らの疾病の治療のケースと区別して、治験薬の「治験外提供」や「継続提供」と同様、製薬企業が関与した方がよいのではないか。
- 「治験外提供」等が製薬企業により提供されるのに比べ、患者の置かれた状況などによっては、個人輸入による未承認薬の入手ができない場合があるのではないか。

未承認薬使用の現状(3. これまでの我が国の取組み)

1. 「未承認薬使用問題検討会議」

欧米諸国で承認されているが、国内では未承認の医薬品について、その使用機会の提供と安全確保を図ることを目的に、平成17年1月に発足。

(参考1)平成19年4月現在、ムコ多糖症用医薬品など35品目について検討。(うち8品目について承認済み。11品目について承認申請準備中又は審査中。5品目について治験実施中。11品目について治験実施前。)

(参考2)本来、承認申請に必要な治験を終了した医薬品のうち、当会議における議論を踏まえ、必要なものについては、追加的に「安全性確認試験」を治験として実施。平成19年4月までに8品目を実施。

2. 個人輸入に対する取組み

(1)国内外での健康被害発生や重篤な副作用発生など、特に注意を要する未承認薬については、そのリストをHP等で公表し、数量に関わらず、薬監証明を取得することとするなど対応。

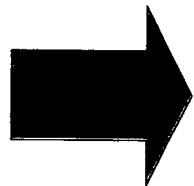
(2)サリドマイドについては、厚生労働省の事業として、平成16年に日本臨床血液学会が「多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン」を作成・公表。サリドマイドの個人輸入の薬監証明発給時に輸入する医師に対して同ガイドラインの遵守その他必要な注意喚起を実施。

3. その他

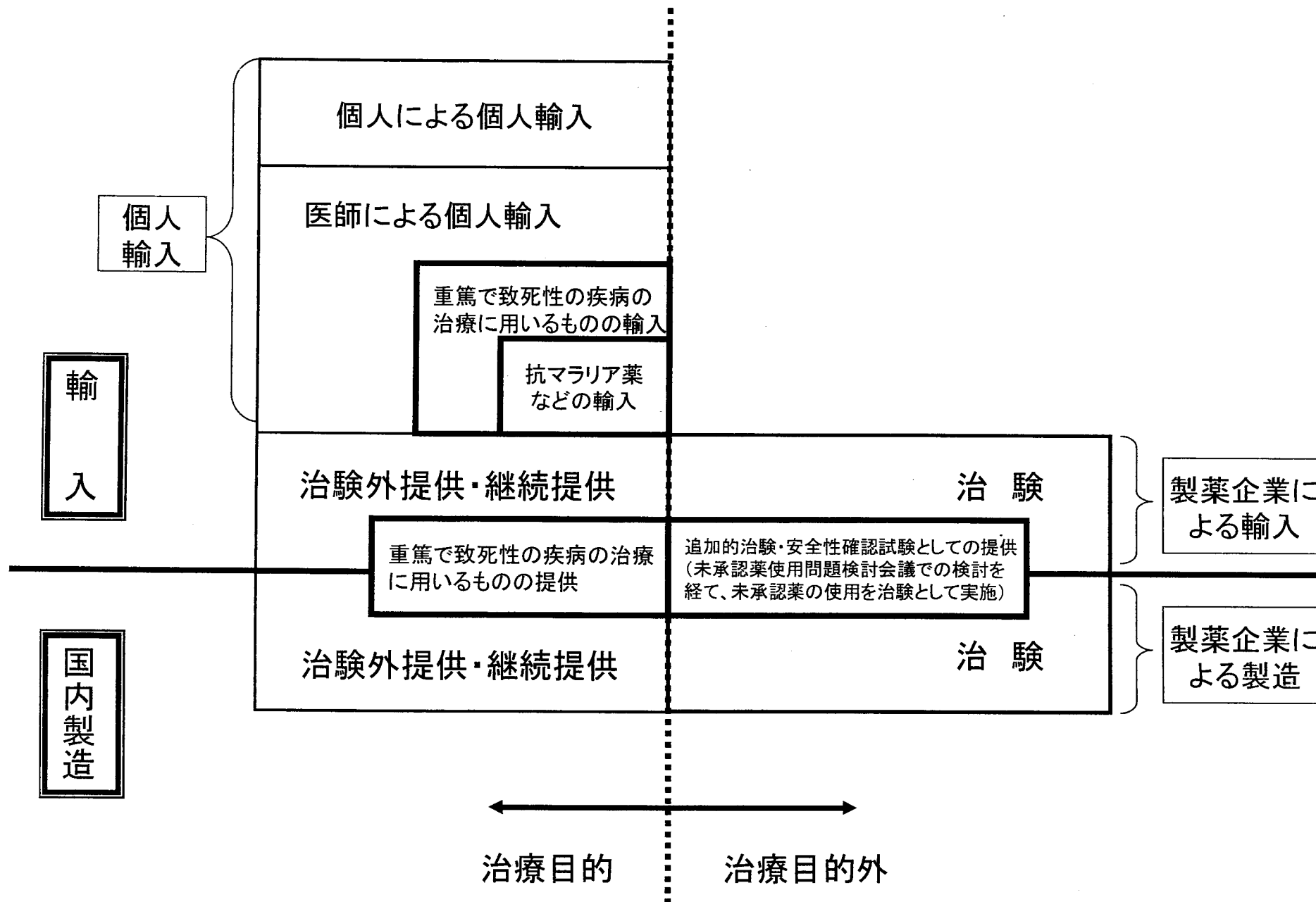
抗マラリア薬などの熱帯病治療薬については、国内の需要は極めて限定的であるものの、公衆衛生上必須な医薬品であるため、医師がグループを形成し、国内未承認薬を一括して輸入して、治療に使用するなどの特殊ケースがある。

問題点

- いずれも「対症療法」的措置である。
- 重篤な疾病であって、ほかに治療方法の選択肢がない場合などについては、患者が安定した治療を受けられるような仕組みにするべきではないか。



我が国の未承認薬使用の類型（イメージ）



やむを得ず使用せざるを得ない未承認薬の薬事法上の取扱いについて

現状

重篤であり、代替治療法がない疾患の治療の目的で、やむを得ず未承認薬を使用せざるを得ない場合であっても、業としての製造、輸入、販売等は、薬事法上禁止されている。

一方、

- ① 治験は承認申請に必要な正確なデータ収集が目的であるため、合併症などの患者背景によっては、同一疾病を有する者でも参加できない場合がある。また、治験終了後には治験薬を業として提供することができない。しかし、治験薬は、反射的に治療効果を有するため、患者の立場としては治療の機会の損失や中断となるのではないか。
- ② 稀少疾病の場合、その患者数が限られているため、国内治験の実施が難しいものがある。諸外国でその治療薬が承認されていたとしても、我が国では患者が求めるほど迅速に国内導入を行うことができないものもあり、特に致死性の疾病については、国の承認を待たずに使用せざるを得ないケースがあるのではないか。
- ③ 個人輸入の中には、上記のような国内状況から、必要な未承認薬を輸入して使用せざるを得ないケースもあるのではないか。

- 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、治験を実施し、そこで得られた試験結果等に基づき科学的に検証して承認することが基本
- 他方、重篤な疾患で、国内に代替治療法がない場合など、上記①～③のようなやむを得ないケースについては、「治験を実施して承認する」との原則を阻害しない範囲で、未承認薬の製造・輸入・販売等を認めてもよいのではないか。



重篤な疾病であり、代替治療法がない場合などについては、人道的見地から、限定的に未承認薬の製造、輸入、販売等の禁止を解除すること(コンパッションエート・ユース制度(CU制度)の導入)を検討してはどうか。

コンパッションエート・ユース(CU)制度の導入に関する論点(たたき台)

CU制度の導入の検討にあたっては、以下のような論点について、検討する必要があるのではないか。

- ① 治験を実施し国が承認を行う原則を阻害しないために、どのような制度とすべきか。

CU制度の対象となる医薬品については、将来的に承認に結びつけるべきか。

- ② CU制度の対象となる医薬品や患者の範囲をどの範囲に限定するか。

重篤な疾病であり、代替治療法がない場合のほかに要件は必要か。

- ③ CU制度により未承認薬を提供できる者としてはどのような者が適切か。

許可を受けた製造販売業者、医師、その他のいずれが適切か。

- ④ 未承認薬の安定した供給を行うために必要なことは何か。

製造(輸入)、販売等の許可、副作用報告等の必要性をどう考えるか。

- ⑤ 未承認医薬品について使用者、提供者、国の責務をどのように考えるか。

通常の治験・承認審査を経て承認される医薬品に比べ、使用者(医師)、提供者(企業又は医師)、国の責務は限定的と解さざるを得ないのではないか。例えば、副作用被害救済制度、感染症被害救済制度の対象にはなり得ないのではないか。

(参考) 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:EMA)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EMAが承認すべき医薬品の範囲※である場合、EU加盟国からの申請を受け、EMAがCUとしての適否を判断し、勧告。加盟国はEMAの勧告に従う。

※EMA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マ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EMA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。	

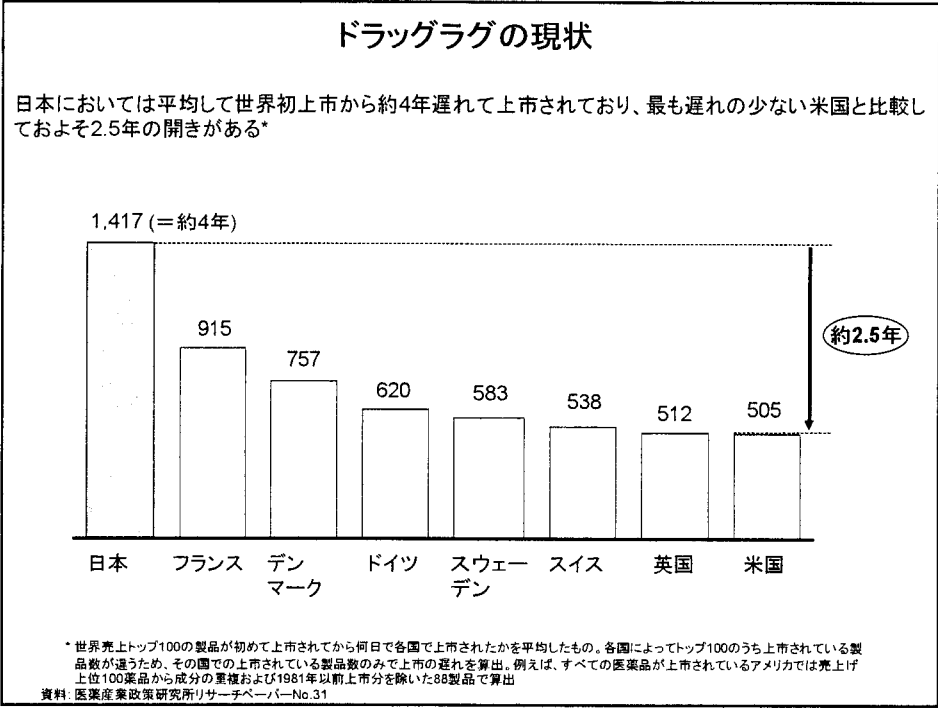
(参考)

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)

(参考) 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。

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	<p>(対象となる未承認薬)</p> <p>① 既に届出済みの治験薬であること。</p> <p>(手続き等)</p> <p>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。</p>	<p>(対象となる未承認薬)</p> <p>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。</p> <p>② 有効性・安全性のエビデンスがあつて、治験実施の妨げにならないこと。</p> <p>(手続き等)</p> <p>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。</p>	<p>(対象となる未承認薬)</p> <p>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。</p> <p>② 代替治療法がないこと。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>⑥ 治験実施の妨げにならないこと。</p> <p>(手続き等)</p> <p>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。</p>



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
<p style="text-align: center;">対策</p> <ul style="list-style-type: none"> 相談業務の質と量の向上 <ul style="list-style-type: none"> 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 <ul style="list-style-type: none"> 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 			<ul style="list-style-type: none"> 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 <ul style="list-style-type: none"> 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
<p style="text-align: center;">目標 (2011年度達成)</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 			<ul style="list-style-type: none"> 国内での通常品目の総審査期間を1年間短縮 <ul style="list-style-type: none"> *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)