

平成19年7月27日

有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会
報告書(最終案)

目次

第1	はじめに	1
第2	承認審査等の現状	2
	1. 医薬品の研究開発から承認までの流れ	2
	2. 承認審査の体制等	3
	3. ドラッグ・ラグの顕在化	4
	4. 欧米等の動向	4
第3	有効で安全な医薬品を迅速に提供するための具体的方策	5
	1. 医薬品ごとに最適な治験・承認審査を実施するための方策	5
	(1) 製薬企業による治験の早期開始のための方策	5
	(2) 治験実施期間を短縮するための方策	9
	(3) 審査期間を短縮するための方策	12
	2. 医薬品の適正使用等について	15
	(1) 市販後安全対策	16
	(2) 添付文書の改善とその周知徹底等	17
	(3) その他	18
	3. 国の承認を経ない未承認薬の使用について	18
	(1) コンパッションエート・ユース制度	18
	(2) 個人輸入の制限等	20
第4	おわりに	21

平成19年7月27日

有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会 報告書(最終案)第1 はじめに

21世紀は「生命科学の世紀」とも言われており、この分野の発展による、画期的な新薬の開発等を通じて、国民のより健康な生活へつながることが期待されている。

欧米諸国においても、そのような新しい科学技術を、安全で有効な医薬品の迅速な提供につなげることが重要な課題と位置づけられており、医薬品の承認審査やその安全対策のあり方等に関し様々な提言がなされ、具体化されつつある。

また、我が国においては、欧米諸国で使用されている医薬品が速やかに使用できないといった声があるなど、欧米諸国と比べ、医薬品の上市までの期間が長いことが指摘されている。その一方で、医薬品の安全性に関する社会的な関心は非常に高く、より効き目の強い新薬の登場などに応じた安全確保のための方策の拡充が求められている。

このような状況を踏まえ、厚生労働省においては、より有効な医薬品を、安全性を確保しつつ、より迅速に国民に提供するため、承認審査の方針や基準の明確化、市販後安全対策への取組み等の制度面の課題、治験相談や承認審査体制等の体制面の課題等の諸課題全般について検討することとし、厚生労働大臣の下に「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」を設置した。

本検討会においては、計9回にわたり、精力的に検討を重ね、今般、その結果をとりまとめたので、以下のとおり報告する。

第2 承認審査等の現状

1. 医薬品の研究開発から承認までの流れ

医薬品の研究開発に当たっては、①基礎研究において発見された医薬品候補物質の物理化学的性質等の検討、②動物試験等の非臨床試験による毒性、薬理作用、体内動態等の検討、③ヒトを対象とした臨床試験(治験)による、健康人での体内動態と忍容性(第Ⅰ相試験)、至適用法・用量の設定(第Ⅱ相試験)、有効性、安全性の検証(第Ⅲ相試験)と段階をおった検討が行われる。それぞれの試験については、基本的な実施方法や注意事項に関するガイドライン等が定められている。

このガイドライン等については、日米EU医薬品規制調和国際会議(以下「ICH」という。)の活動によって、現段階では、そのほぼすべてが日米欧で整合されたものとなっており、この基準を満たしている限り、試験の実施場所に関わらず、日米欧の承認審査に用いることができる。

しかしながら、臨床での効果や安全性については、ICHで合意したガイドラインにおいても、民族的要因が影響を与えること及びその評価の必要性が指摘されており、実際に日米欧で承認された医薬品をみても、その約3割で用法・用量が異なるとともに、医薬品によっては日本人と欧米人との間で副作用発現の違いがみられるとの報告がある。したがって、現段階においては、承認審査に際して海外の治験結果を利用する場合にも、国内において一定の治験を実施し、その有効性、安全性を検証することを基本としている。

製薬企業は、非臨床試験や臨床試験の試験結果をまとめて、必要な解析等を加え、国に承認を申請する。国は試験結果の信頼性を実際の試験結果の記録との照合や実地調査によって確認するとともに、その時点における医学的・薬学的知見に基づき、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している。

2. 承認審査の体制等

我が国では、承認は厚生労働大臣が行うこととされているが、厚生労働大臣は、医薬品の承認のための審査及び調査を独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下「総合機構」という。)に行わせることができることとされている。製薬企業は、承認審査に当たり総合機構に承認申請資料を提出し、その審査を受ける。総合機構は、当初の承認審査資料の審査過程で疑問が生じれば、それを製薬企業に問い合わせ、その結果を踏まえて必要な審査を行う。厚生労働大臣は、総合機構による審査の結果を考慮して、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いた上で、承認の可否を判断することとしている。

欧米諸国の承認審査の仕組みについては、我が国と同様、いずれの国・地域においても、保健衛生上必要な基本的業務の一つと位置づけられており、審査担当部局が外部の有識者の意見を聴いて、国・地域として医薬品の承認の可否について判断する仕組みとなっている。

審査の方法としては、米国の食品医薬品庁(FDA)では製薬企業から申請資料の根拠となる基礎データを提出させ、審査過程で生じた疑問は独自に解析し評価する方法が用いられている。欧州では、我が国と同様、審査過程で生じた疑問は申請者たる製薬企業に問い合わせる方法が採用されている。

さらに、米国のFDAは審査業務だけでなく、研究業務も担当しており、また、欧州では、EU全域で販売しようとする場合、欧州医薬品庁(EMA)に承認申請を行うこととなっているが、EMAの業務は基本的に事務局的な業務であり、実際の個別品目の審査は各加盟国の医薬品庁が分担して実施し、それをEMAに報告し、各国代表等からなる委員会で最終決定するという体制が採用されている。なお、欧米諸国では我が国より審査人員がかなり多いとの指摘があるが、このように審査の方法や体制が異なるため、一概に比較することは困難である。

3. ドラッグ・ラグ(欧米で承認されている医薬品が我が国では未承認であつて、国民に提供されない状態)の顕在化

医薬品の開発から承認までに要する期間は、日本製薬工業協会の調べによると、9年から17年とされている。2004年の世界売上上位100製品のうち同一成分の重複等を除いた88製品について、その製品が世界で初めて上市された時点からそれぞれの国で上市された時点までの日数の平均をみると、我が国では約1,400日要しており、米国の約500日に比較して約2.5年の差が生じている。すなわち、現段階で、米国に比べ約2.5年のドラッグ・ラグが生じている。この2.5年の遅れは、承認申請までの期間の1.5年と、承認申請から承認されるまでの審査期間の1年のラグに分けられ、さらに、具体的には、治験の着手が遅い、治験の実施に時間がかかる、審査に時間がかかるという3つに分析されると考えられる。

その原因については、①審査の基準やその実施体制が欧米に比べ整備されていないという問題、②治験の基準やその環境が整っていないという問題、③医療保険における薬価制度の問題、④製薬企業の開発戦略の問題に大別されるものと考えられる。

4. 欧米等の動向

欧米諸国においては、現在、最新の科学技術を新たな医薬品開発へ円滑につなげることが重要な課題の一つとされている。その一方で、医薬品の安全確保についても重要な課題と位置づけられており、例えば、米国ではFDAによるクリティカルパス報告書や米国科学アカデミーによる Future of Drug Safety 報告書、欧州ではEMAによる報告書等が公表され、より有効で安全な医薬品の開発に関する取組みが行われている。

第3 有効で安全な医薬品を迅速に提供するための具体的方策

1. 医薬品ごとに最適な治験・承認審査を実施するための方策

我が国においては、ドラッグ・ラグを解消するとともに、欧米諸国と同様、新しい科学技術を医薬品開発につなげ、有効で安全な医薬品を迅速に提供することが喫緊の課題である。

我が国で、国内外で開発された新薬を世界で最も早く、少なくとも欧米に遅れずに国内に提供するためには、(1)製薬企業による治験の早期開始、(2)治験実施期間の短縮、(3)承認審査の迅速な実施が必要であり、本検討会では、治験・承認審査の規制やその実施方法の観点から改善するための方策について検討を行った。

なお、医療保険における薬価制度については、ドラッグ・ラグの解消や新薬の迅速な国民への提供にとって重要な課題であるが、現在、中央社会保険医療協議会において、革新的新薬などのイノベーションの評価等の観点も含め、そのあり方につき議論されているところであるので、その結果に期待したい。

(1) 製薬企業による治験の早期開始のための方策

医薬品の承認審査に当たっては、治験の結果に基づき民族的要因の影響を検討する必要がある。しかしながら、国内で治験を開始するかどうかは、一義的に製薬企業の開発戦略に委ねられている。国内企業が開発している新薬についても、その約4割は日本ではなく、海外で先に治験が行われており、このことが結果として、多くの新薬が海外で先に承認され、販売が開始されることにつながっているのではないかと考えられる。

今後は、国内で見いだされた新薬のシーズ(種)について、我が国で早々に治験が実施され、その成果がより早く医薬品として国民に還元されるとともに、その知識と経験が次の医薬品開発の礎となるといった、「イノベーション」が次々と生み出されていくような環境を整備する必要

がある。

また、海外で開発された新薬については、国内の医療ニーズを的確に把握し、必要な治験を欧米に遅れることなく早期に開始し、欧米と同時期の承認申請、承認につなげていくことが望まれる。

製薬企業の開発戦略は、承認審査、治験、薬価等、医薬品の開発を取り巻く状況に応じて変わりうるものであり、また、新しく開発された医薬品をより早く国民に提供することは製薬企業としての社会的責任であるとも考えられる。ドラッグ・ラグの解消を大きな目標として、行政が主体的に必要な施策を展開することは当然であるが、製薬企業にもそのような施策に対応して行動することが強く望まれる。

行政としては、申請前に必要な準備を適切かつ効率的に行うことができるための承認審査の基準の明確化や承認審査に係る相談体制の充実強化、我が国での治験実施に要する時間やコストの改善など治験環境の整備及び革新的新薬に対する薬価上の適切な評価が求められる。

ここでは、承認審査基準等の明確化に関し、マイクロドージングなどの探索的臨床試験やバイオマーカー、再生医療及び小児用医薬品の開発について検討した結論を述べることとし、治験の問題、相談体制の問題については後述する。

① 探索的臨床試験やバイオマーカー等の新たな技術への対応

我が国ではマイクロドージングなどの探索的臨床試験や新たなバイオマーカー等に関連した新薬開発の評価手法がなかなか実用化しておらず、新薬候補物質の評価に旧態依然の手法や概念の使用を余儀なくされていて、最新の科学技術を医薬品開発に有効活用されていないのではないかと指摘がある。

バイオマーカー等の新たな評価手法は、一般に臨床研究を通じて開発されるものであり、「革新的創薬のための官民対話」において本年4月にとりまとめられた「革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略」においても言及されているとおり、今後、臨床研究の活性化が不可欠であり、この戦略に基づく施策の着実な実施

が求められる。

また、製薬企業は、これら新たな技術を医薬品開発に積極的に活用すべきであり、行政としても、製薬企業による新たな技術の活用を促進するため、その時点における承認審査に当たっての基本的考え方をガイダンス等としてとりまとめ公表するとともに、適時見直していくことが重要である。また、承認申請において迅速かつ適切に評価できるよう、審査員の資質の向上を図るとともに、治験相談等を通じて製薬企業の相談に適切に対応することができるような体制整備が必要である。その一環として、マイクロドージングなどの探索的臨床試験については、その実施方法や留意点など、医薬品開発における基本的な考え方をガイダンスとしてとりまとめるべく、現在、厚生労働科学研究による検討がなされているところであり、早期にその結果が公表されることが求められる。

② 再生医療

再生医療については、自家細胞・組織利用製品(自分の細胞や組織を培養等加工して用いるもの)と他家細胞・組織利用製品(他者の細胞や組織を培養等加工して用いるもの)に大別される。

再生医療については、医療機関内で医師が医療行為として患者等の細胞・組織の培養等加工を行う場合には、薬事法の規制の対象外とされているが、医療機関外の事業者が医療機関より細胞・組織の提供を受け、当該事業者が細胞・組織の培養等加工を行い、それを細胞・組織の提供を受けた医療機関等に提供する場合には、医療機関に提供される製品及び当該事業者については薬事法の規制対象とされ、当該細胞・組織利用製品の医薬品又は医療機器としての承認と当該事業者の製造販売業の許可が必要となる。

このような現行の規制に対し、自家細胞・組織利用製品については、そのリスクの程度が他家細胞・組織利用製品に比べて低いことなどから、医療機関外の事業者が取り扱う場合であっても、薬

事法の規制は不要ではないかといった指摘がある。

このような指摘に対し、自家細胞・組織利用製品については、ドナー由来の感染リスクは考えられないが、培養等に用いる培地や添加剤等の処理工程に付随する感染リスク、製品そのものの有効性・安全性に関するリスク、品質が一定した製品を製造できないリスクは他家細胞・組織利用製品と同様に有する。また、自家細胞・組織を利用するとはいえ、様々な製造プロセスを経てできあがった最終製品は、本質的に自家細胞・組織とは異なるものである。

さらに、この分野の製品開発は日進月歩であり、その評価に当たっては、個々の品目ごとに最新の知見を踏まえた安全性・有効性の確認が必要であり、欧米においても自家細胞・組織利用製品については薬事規制による個別承認制を採用していることなどから、医療機関外の事業者が取り扱う自家細胞・組織利用製品については、保健衛生上、一定の規制が必要であり、現行どおり薬事法に基づく承認を要することとすることが適当であると考えられる。

また、自家細胞・組織利用製品の製造を行う事業者については、自家細胞・組織利用製品を使用する医師と患者の関係が1対1であったとしても、当該事業者としては不特定多数の医師の依頼を受けて自家細胞・組織利用製品を加工することとなること、事業者が依頼する医師が事業者の行為に責任を負うことは困難であることから、保健衛生上、一定の規制が必要であり、現行どおり薬事法に基づき製造販売業の許可を要することとすることが適当であると考えられる。

一方、細胞・組織利用製品の特徴を踏まえた適切な薬事規制とするため、現在、厚生労働省において以下のような取組みがされており、まずはこれらの作業が着実に実行されることが求められる。

○厚生労働科学研究において自家細胞・組織利用製品の安全性評価基準の見直し等を実施

- 添付資料の重複排除等の治験実施手続きの合理化
- 自家細胞・組織利用製品等に係る製造・品質管理に関する規制の整備
- 医薬品医療機器総合機構におけるきめ細かい相談業務の実施

今後、上記の取組みを進めつつ、再生医療の進展を踏まえ、必要に応じ、細胞・組織利用製品の適切な規制のあり方について検討すべきである。

③ 小児用医薬品の開発

小児用医薬品については、必要な医薬品がなかなか開発されない、既存の医薬品についても小児への用法用量が明確でない、使用上の注意に「小児への安全性は確立していない」等の記載が多くみられる状況にある。

このため、既に講じられている再審査期間の延長等の施策に加え、行政は製薬企業による小児用医薬品の開発促進に資するインセンティブや保健衛生上の必要な方策について検討すべきであり、医療関係者・製薬企業は必要な協力を行うべきである。

(2) 治験実施期間を短縮するための方策

国内の治験については、「質が悪い」、「時間がかかる」、「費用が高い」と指摘された5年前、10年前から比べると、質は改善されたと評価できるものの、時間と費用についてはその改善が強く求められている。そのため、厚生労働省では、文部科学省とともに、本年3月、中核病院や拠点医療機関の整備等からなる「新たな治験活性化5カ年計画」をとりまとめたところであり、その着実な実施が求められる。さらに、臨床研究は医薬品開発に当たり欠くことのできないものであって、治験の基盤ともなるものであることから、その推進を強く期待したい。

また、国外で開発された新薬を、欧米に遅れず、国内に提供するためには、同一の試験計画に基づき、各国で同時並行的に治験を実施する国際

共同治験が有効な手段の一つであると考えられる。従来、当該医薬品の体内動態あるいは患者の反応性が国内外で差がないかどうかを調べた上で、国外で実施された治験の結果を我が国の承認審査で利用するという「ブリッジング」という手法が用いられてきた。しかし、この手法では海外でまず治験を行った後に、国内で改めて体内動態や反応性に関する治験を行うことが一般的であり、そのため承認審査についても治験を先行した国で先に行われ、我が国における承認申請が遅れるという問題を内包している。一方、国際共同治験は国内外で同時に治験を行うものであり、理論的には国内外で同時に治験が終了し、同時に承認申請を行うことが可能となることから、今後、ドラッグ・ラグ解消のためにその推進を図る必要があると考えられる。

これらの状況を踏まえ、本検討会においては、治験実施期間を短縮するために有効と考えられる方策として、国際共同治験、GCP、信頼性調査、治験薬GMPなどについて検討し、以下の結論を得た。

① 国際共同治験

国際共同治験推進のためには、海外と同等以上の治験の進捗及び質を確保できる医療機関の拡充のほか、承認審査の観点から必要な国際共同治験実施に当たっての基本的考え方を明らかにすることが必要である。

また、日米欧の規制当局が連携して国際共同治験の治験相談に当たることが有用との意見がある一方、規制当局間の調整にかえて時間を経費を要するのではないか等の懸念もあり、行政は欧米の規制当局と試行的な治験相談の実施などを通じて必要な検討を行うべきである。また欧米との試行的な治験相談を通じて、将来的には、欧米と共同の審査の可能性についても検討していくことが望まれる。

さらに、我が国と欧米との間に比べ、中国や韓国といった東アジアとの間では、一般に民族差が小さいと考えられる。このため、欧米と我が国とで体内薬物動態等が異なる医薬品について、東アジア

アとの間では差があるかどうかについて比較研究を進め、我が国を含む東アジアの国々における治験結果の相互利用の可能性について研究すべきである。本件については、本年4月の日中韓保健大臣会合においてもその実施につき合意されており、今後、製薬業界の協力を得て、三カ国により同研究が推進されることが望まれる。

② GCP

我が国のGCPとICH-GCPとで異なる規定については、被験者保護に支障を及ぼさないよう配慮しつつ、我が国の実情に応じた見直しを図るとともに、GCPの運用や信頼性調査のために求められる文書については、これを必要最小限なものとする必要がある。これらについては、現在、「治験の在り方検討会」において検討がなされているところであり、早期にその結果が公表されることが求められる。

③ 信頼性調査

現在、承認申請後に行われている治験の信頼性調査について、これを承認申請前に行うことや過去の実績等を踏まえ調査を実施するなど信頼性を確保しつつ効率的な運用を図ることにつき検討すべきである。

④ 治験薬GMP

治験薬の品質確保に関する治験薬GMPについて、治験の特性を考慮した品質確保が可能となるよう、見直しを図ることが必要であり、現在、厚生労働科学研究による検討がなされているところ、早期にその結果が公表されることが求められる。

⑤ その他

治験関連の情報公開について、現状では、治験を実施している医療機関名に関する情報が公開されていないが、治験実施医療機関名を含めた治験関連情報の提供は現行制度上も可能であり、より一層の充実が図れるよう、関係者が協力して対応する必要が