

第8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6月29日（金）14:00～16:00

東海大学校友会館「望星の間」

（霞が関ビル33階）

1 開会

2 議事

- (1) 第8回検討会の検討課題
 医薬品の適正使用について
- (2) 報告書骨子案について
- (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 「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4 第8回検討会の検討課題に関する参考資料
- 資料5 「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」報告書骨子案

「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 シュウミチ 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委員
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

「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）

- | |
|---|
| <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> |
|---|

（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 4 第 8 回検討会の検討課題に関する参考資料

- | | | |
|---|---------------------------------|-----------|
| 1 | 第 8 回検討会の検討課題 | P.2 ~ P.3 |
| 2 | 医薬品の適正使用について
(論点 5 に関する参考資料) | P.4 ~ P.7 |

1 第8回検討会の検討課題

第8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 医薬品の適正使用について

前回(第7回)検討会における医薬品の適正使用等に関する主な議論

- 添付文書上の特に重要な「患者の生命に重大な影響を与えうる警告事項」を目立たせるなどのメリハリをつけるなど工夫すべきである。また、「患者向医薬品ガイド」を更に積極的に作成するなど患者への情報提供を進めることが必要である。
- 医療現場においては、添付文書を含めた必要な情報を収集した上で患者に対する最適な医療を選択することが求められており、医師の臨床研修を活用する等、医師・薬剤師の教育研修を通じて、添付文書の重要性についての周知を図るべきである。また、医療現場においては、医師・薬剤師などの医薬関係者が、適正使用の確実な実施につき、更に積極的な連携・協力を図るべきである。
- 製薬企業は、添付文書による情報提供のほか、必要な個別医薬品ごとに
 - 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段階的な適正使用を推進するために必要な方策を個別品目ごとに検討し実施すべきである。
また、行政は承認審査部門と市販後安全部門が連携し、承認前から製薬企業による必要な方策の企画・立案に対し適切な指導を行うべきである。
- 承認条件として製薬企業が実施する市販後調査の結果については、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る。また、市販後調査について、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、薬剤疫学的調査の活用について検討が必要である。

○ その他

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」等の記載が多く見られる、などの状況にある。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、製薬企業による小児用医薬品の開発促進(例えば、何らかのインセンティブを付与する)の方策について検討すべきである。

医薬品の適正使用に関する主な検討事項(その1)

1. 医療現場における医薬品の適正使用の推進について

(1) 添付文書にメリハリをつけるための方策

現在の警告欄は、添付文書の先頭に赤枠で囲い、医薬関係者の目に留まるような工夫が施されているが、

- 警告のうち、患者の生命に重大な影響を与えると考えられる事項を抜き出し、「警告欄より上位の注意」(スーパー警告欄(仮称)など)をつくる
- 添付文書に目次を設ける

などが考えられるが、この他どのようなものがあるか。

(2) 添付文書情報の周知

添付文書の情報を医療現場に的確に周知し、医薬品の適正使用により活用されるように、

- 添付文書の重要性について、医師・薬剤師等の教育・研修などを活用して周知を図る
- 「患者向医薬品ガイド」のような、患者への情報提供をより一層進める
- 添付文書改訂の際に、企業はその内容や理由について、その背景となったデータを含めたより積極的な情報提供を行う
- 添付文書情報のほか、企業は、必要に応じて個別医薬品ごとに服薬状況のチェックリスト等を作成し、特に重要な情報を医薬関係者に確実に周知する

などが考えられるが、この他どのようなものがあるか。

医療法第1条の4 第1項及び第2項

- 1 医師、歯科医師、薬剤師、看護師その他の医療の担い手は、第1条の2※に規定する理念に基づき、医療を受けようとする者に対し、良質かつ適切な医療を行うよう努めなければならない。
- 2 医師、歯科医師、薬剤師、看護師その他の医療の担い手は、医療を提供するに当たり、適切な説明を行い、医療を受ける者の理解を得るよう努めなければならない。

※ 医療は、生命の尊重と個人の尊厳の保持を旨とし、医師等の医療の担い手と医療を受ける者との信頼関係に基づき、及び医療を受ける者の心身の状況に応じて行われるとともに、その内容は、単に治療のみならず、良質かつ適切なものでなければならないことと規定。

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主な検討事項(その2)

2. その他

市販後調査等による副作用等情報の収集

- 承認までに得られる情報には限界があり、発現頻度の低い副作用情報等が承認後になって初めて把握できる情報が存在する。
- これらの情報を把握するため、
 - ① 承認条件として、製薬企業は市販後調査を実施し、再審査※の結果として公表し、
 - ② 副作用情報を収集し、その結果に基づき適時添付文書を改訂している。

※ 再審査

新医薬品の承認後に、企業が「使用の成績等に関する調査」を実施し、原則として8年後(希少疾病用医薬品等については10年後)に、その医薬品の有効性、安全性に関して再確認を行うもの。

「使用の成績等に関する調査」の結果は、承認後2年間は半年ごと、それ以降は1年ごとに、「安全性定期報告」として厚生労働省に報告され、再審査終了後公表される。

(1) 副作用等情報の適時・適切な把握のための方策

製薬企業が実施する市販後調査の結果については、再審査の結果に合わせて公表するのではなく、厚生労働省に報告されるごと(承認後2年間は半年ごと、それ以降は1年ごと)に、当該企業から報告された進行状況や得られた結果の概要を公表することが考えられるが、この他どのようなものがあるか。

(2) 個別医薬品毎の市販後安全対策の検討

現在、承認審査に当たっては、その過程で明らかになった使用上の注意については、添付文書へ反映させるほか、必要に応じて承認条件を付し、製薬企業に市販後調査を行わせているところ。

個別医薬品ごとに承認審査から市販後を通じて安全対策を計画的に行うために、

- 個別医薬品ごとに市販直後調査の期間にメリハリをつけること、
- 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、必要に応じて現行の市販直後調査と同様の対応を行うこと、

などが考えられるが、他にどのような方策が考えられるか。

平成19年6月29日

有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会
報告書骨子(案)

目次

第1	はじめに	1
第2	承認審査等の現状	1
	1. 医薬品の研究開発から承認までの流れ	1
	2. 承認審査の体制等	2
	3. ドラッグ・ラグの顕在化	3
	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	4
	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法	4
	(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	7
	(3) 審査期間を短縮するための方策	9
	2. 医薬品の適正使用等について【6月14日時点】	11
	(1) 市販後安全対策	12
	(2) 添付文書の改善とその周知徹底等	12
	(3) その他	13
	3. 国の承認を経ない未承認薬の使用について	13
	(1) コンパッションエート・ユース制度	13
	(2) 個人輸入の制限等	15
第4	おわりに	16

平成19年6月29日

有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会 報告書骨子(案)

第1 はじめに

- 検討会設置の趣旨・目的等について記載

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ヒトを対象として、健康人での体内動態と認容性(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)と段階をおった治験が行われる。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、そのほとんど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、試験の実施場所にかかわらず、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見られるとの報告がある。したがって、現段階においては、海外の治験結果を利用するにしても、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何らかの疑問点が生じれば、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、何らかの疑問点が生じれば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について、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って、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に要した日数の平均を見ると、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。
- なお、欧米で承認されている医薬品を個人責任の下で輸入すること(個人輸入)は法的に禁止されていない。

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。
- 我が国は新薬の上市までに要する時間が米国に比べ約2年半遅れており、医薬品の審査に当たり民族的要因の影響を国内治験又は国際共同治験によって検討する必要があることを踏まえると、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、当検討会では、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

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)について我が国で治験が実施され、その成果がより早く国民に還元されるとともに、その知識と経験が次の開発の基礎となるというようなイノベーションの好循環につなげていくように変えていく必要がある。

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、国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。

国としては、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。

○ 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

新たなバイオマーカーといっ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の指摘がある。

製薬企業は、今後、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る。国としても、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。

○ 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。両者は培養する細胞・組織からのウイルス等病原体の感染リスクの程度には大きな違いがあるが、現行の薬事法上の規制については、その両者に明確な差が設けられていない等の問題が指摘されている。このため、これら製品の特徴を踏まえた適切な規制とすべく、現在、安全性評価基準の見直し等が行われているところであり、検討会としては、これらの作業が着実、適正に実行されることを期待する。

今後とも、上記の取組みの状況を踏まえ、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。

○ 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」等の記載が多く見られる、などの状況にある。

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、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、中核病院や拠点病院の整備等からなる「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。

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うえで、国外で実施された治験の結果をわ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が、この手法は海外でまず治験をやった後に、国内であらためて体内動態や反応性に関する治験をやるのが一般的であり、そのため承認審査についても治験を先行していった国で先に行われ我が国における承認申請は遅れることとな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、理論的には国内外同時に治験を終了し、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。

当検討会においては、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。

○ 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。

- ・ 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と懸念もあり、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。
- ・ 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。

○ GCP

我が国のGCPとICH-GCPとで異なる規定について、被験者保護に支障を及ぼさないよう配慮しつつ、わ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。

○ 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。

○ 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る。

○ 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るため、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ある。

(3) 審査期間を短縮するための方策

医薬品の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。

この承認審査のために、製薬企業から提出されるデータは膨大であり、申請資料は6万～10万ページに及ぶ。これらのデータを調査、分析、評価するためには、総合機構の審査員の量と質を確保することが必須である。平成18年12月の総合科学技術会議報告書においては、総合機構の人員拡大(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、人材育成及びこれらの工程表の明示など、承認審査の迅速化・効率化の必要性が言及された。

本検討会では、これらの指摘を受けた厚生労働省や総合機構の対応について報告を受けつつ、治験相談体制・承認審査体制の充実方策等について検討し、以下の結論を得た。

○ 治験相談・承認審査体制の充実方策

① 総合機構における取組み

治験相談及び承認審査体制の充実強化に関する今後の取組みとして、総合機構は別紙1の事項を実施すべく、本年3月末には中期目標及び中期計画を変更するとともに、治験相談及び承

認審査関係の手数料を改定している。これらはいずれも審査の迅速化に重要な取組みと考えられ、着実な実施が求められる。

② 総合機構における民間との人事交流の推進

○ 総合機構における治験相談業務及び承認審査業務(以下「承認審査等業務」という。)については、その時点における医学的・薬学的知見に基づいた判断が求められることから、関係諸分野から専門性の高い人材を登用することが必要である。

○ こうした人材の確保については、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・開発等に従事していた者(以下「企業出身者」という。)を活用することも検討すべきである。

現行では企業出身者を当該出身企業の品目のみならず、全ての品目の承認審査等業務に一定期間従事できないこととしているが、既に審査員には守秘義務及びその違反に対する刑事罰を課すことができる規定があり、また、総合機構発足以降、承認審査業務等は公正に実施されてきており、一層の透明性を確保したうえで、就業規則の見直し※を検討すべきである。

※ 就業規則の見直しに当たっては、研究・開発業務に従事していた企業出身者が総合機構の承認審査業務に従事することだけでなく、安全対策業務に従事していた企業出身者が総合機構の安全対策業務に従事すること等についても同様の見直しが必要である。

○ 具体的には、企業出身者が当該出身企業の品目に関する承認審査等業務に5年間従事させないこととする規則は引き続き維持することが必要と考えられるが、総合機構採用後2年間は企業出身者をすべての承認審査等業務に従事させないとする規則については、企業出身者の採用後5年間の承認審査等業務の従事状況について一層の透明化を図ることに

よって、廃止すべきと考えられるので、総合機構において検討を行い、必要な対応を図ることが求められる。

③ その他

今後、有効で安全な医薬品を迅速に提供するためには、総合機構を含めた行政機関、製薬企業、医療現場のそれぞれにおいて、必要な人材を十分に確保する必要がある。特に承認審査の観点からは臨床薬理学、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【6月14日時点】

- 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、それが期待どおりの治療効果などとして現れる一方で、期待しない影響として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。
- 最高裁判決によると、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おり、医師が医薬品を使用するに当たって添付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、特段の合理的理由がない限り、医師の過失が推定されるとされている。医療現場における医薬品の適正使用に資するため、添付文書等の情報を効果的、効率的に伝達し、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。
- 上記のような観点から、本検討会においても、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、近年上市される新薬をみると、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見られる。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。

(2)添付文書の改善とその周知徹底等

- 製造販売業者は、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。特に添付文書上の「患者の生命に重大な影響を与えうる警告事項」を目立たせメリハリをつけるなど工夫すべきである。また、「患者向医薬品ガイド」を更に積極的に作成するなど患者への情報提供を進めることが必要である。
- 医師の臨床研修を活用する等、医師・薬剤師の教育研修を通じて、添付文書の重要性についての周知徹底を図るべきである。また、医療現場においては、医師・薬剤師などの医薬関係者が、適正使用の確実な実施につき、更に積極的な連携・協力を図るべきである。
- また、製薬企業は、添付文書による情報提供のほか、必要な個別医薬品ごとに、
 - 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段階的な適正使用を推進するために必要な方策を個別医薬品ごとに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る。また、市販後調査について、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・活用について検討が必要である。

3. 国の承認を経ない未承認薬の使用について

(1)コンパッションエート・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・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。

当検討会においては、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、やむを得ず未承認薬を使用せざるを得ない場合には、「治験を実施して承認する」との原則を阻害しない範囲で、医師の責任下で使用するコンパッション・ユース制度を我が国においても導入すべきである。
- 具体的には、別紙2のような枠組みが考えられるが、承認に必要

な品質、有効性及び安全性に関する十分な知見がない未承認薬の取扱いについて、更に詳細な検討が求められる。また、検討に当たっては、医療保険上の取扱いについても、あわ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鑑み、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。

(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他者に販売目的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ついては、個人輸入で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、個人輸入で入手した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。さらに、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し、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

- 有効で安全な医薬品を迅速に提供できるようにすることは我が国の喫緊の課題。
- 本検討会による今般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を含め、協力して取り組むことが重要。
- 今後の科学技術の進展等を踏まえ、必要な取組が適時・適切になされることを期待。

(了)

(別紙1) 今後の治験相談及び承認審査体制の充実強化に関する総合機構
による取組み

- 新薬開発から承認までの期間を今後5年間で2.5年を短縮
(欧米並み)
- 新薬審査及び治験相談に係る人員を2009年度までの3年
間で236名増員
- すべての治験相談にタイムリーに対応できる相談体制を構築
- 正式な申請前に毒性、薬理等の資料を実質的に審査する「事
前評価制度」導入等による効率化
- 専門性の高い審査員育成のための新たな研修制度導入
- 新薬審査における進行管理の強化
- 新薬開発・審査段階から市販後安全対策の企画・立案体制
の強化
- 海外審査当局との連携強化

(別紙2)コンパッションネート・ユース制度の枠組み (案)

1. コンパッションネート・ユース制度の対象とすべき未承認薬の範囲

- 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かつ
 - 国内で治験[※]実施中若しくは治験を終了したもの又は欧米で治験[※]実施中、治験を終了したもの若しくは承認済みの医薬品^{※※}
- ※ 治験としては第Ⅱ相試験終了したもの又は第Ⅲ相試験の実施中を対象
- ※※ 将来的には国内承認申請を前提

2. コンパッションネート・ユース制度の対象者

- 製造販売業者
- 医師

3. 国、製造販売業者及び医師の役割分担

(1) 国の役割分担

- コンパッションネート・ユース制度により未承認薬が製造、輸入、販売、使用されるに当たり、当該未承認薬がコンパッションネート・ユース制度の対象であることの確認
- 諸外国の規制当局が行う当該未承認薬に対する公衆衛生上の措置に関する情報収集
- 上記諸外国の規制当局による措置及び当該未承認薬を取り扱う製造販売業者又は医師からの副作用に関する報告を受け、必要に応じ使用中止等の勧告を実施

(2) 製造販売業者の役割分担

- 未承認薬を提供する医療機関、医師、患者の特定
- 医療機関又は医師との必要な取り決め
- 未承認薬の製造、輸入、販売等、又はその中止に当たり、行政への必要な手続きの実施

- 提供する未承認薬の品質確保
- 提供した未承認薬によると疑われる副作用の発生を知った場合の行政への報告

(3) 医師の役割分担

- 未承認薬を使用する患者の特定
- (製造販売業者を通じて未承認薬を入手する場合の) 製造販売業者との必要な取り決め
- IRB に対する必要な諮問等の実施
- 患者に対するインフォームドコンセントの徹底及び必要な患者保護
- 提供した未承認薬によると疑われる副作用の発生を知った場合の行政への報告

(医師による単独での輸入、使用等を行う場合、上記に加え)

- 未承認薬を使用する医療機関、医師、患者の特定
- 提供する未承認薬の品質確保
- 未承認薬の製造、輸入、販売等、又はその中止に当たり、行政への必要な手続きの実施