

2011.3

---

日本製薬工業協会

*Pharmaceutical  
Administration and  
Regulations in Japan*  
日本の薬事行政

March 2011

---

---

日本の薬事行政

国際委員会 英文薬事情報タスクフォース

日本製薬工業協会

<http://www.jpma.or.jp/index.html>

# 目次

第1章.....	1	3.6 原薬等登録原簿 (MF) .....	20
厚生労働省の組織.....	1	3.7 外国製造業者の認定.....	21
1. 医薬食品局 .....	1	3.8 医薬品販売業の許可.....	22
1.1 総務課 .....	2	3.9 品質基準と検定.....	22
1.2 審査管理課 .....	2	3.10 表示と添付文書.....	22
1.3 安全対策課 .....	3	3.11 広告の制限と禁止.....	23
1.4 監視指導・麻薬対策課.....	3	3.12 GLP.....	23
1.5 血液対策課 .....	4	3.13 GCP .....	24
2. 医政局 .....	4	3.14 GPSP .....	25
2.1 経済課 .....	4	3.15 再審査と再評価.....	25
2.2 研究開発振興課.....	5	3.16 副作用・感染症等の報告 .....	26
3. 国立医薬品食品衛生研究所.....	5	3.17 情報の提供 .....	26
4. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (機構) .....	5	3.18 情報公開法対応.....	26
4.1 新薬審査第一部.....	7	3.19 特許制度.....	27
4.2 新薬審査第二部.....	7	3.20 薬物乱用対応.....	28
4.3 新薬審査第三部.....	7	4. 製造販売承認.....	28
4.4 新薬審査第四部.....	7	4.1 医薬品の製造販売承認.....	28
4.5 新薬審査第五部.....	7	4.2 製造販売承認審査 .....	29
4.6 生物系審査第一部 .....	7	4.3 優先審査制度及び優先対面助言品目 指定制度.....	31
4.7 生物系審査第二部 .....	7	4.4 特例承認制度.....	32
4.8 一般薬等審査部.....	7	4.5 希少疾病用医薬品 (オーファンドラッグ) .....	32
4.9 医療機器審査第一部.....	7	4.6 小児適用医薬品 .....	32
4.10 医療機器審査第二部.....	8	4.7 バイオ後続医薬品 .....	33
4.11 信頼性保証部.....	8	4.8 共同開発.....	34
4.12 安全第一部 .....	8	4.9 製造販売承認の承継.....	34
4.13 安全第二部 .....	8	4.10 外国製造医薬品の承認申請.....	34
5. 独立行政法人医薬基盤研究所 .....	8	4.11 輸出される医薬品・治験薬のGMP 証明の発給 .....	34
6. 薬事・食品衛生審議会 .....	8	4.12 WHO 証明制度に基づく証明書の発 給.....	35
7. 国立感染症研究所 .....	9	5. 日本薬局方及び他の基準と検定.....	35
第2章.....	14	5.1 日本薬局方 .....	35
薬事関係法規と規制.....	14	5.2 薬事法第42条に基づく基準.....	37
1. 薬事関係法規.....	14	5.3 生物由来原料基準 .....	37
2. 薬事法 .....	14	5.4 行政通知による品質基準 .....	38
3. 規制の概要 .....	17	5.5 検定 .....	38
3.1 医薬品とは (医薬品の定義) .....	17	6. 薬事監視.....	38
3.2 医薬品の分類 .....	17	6.1 薬事監視.....	38
3.3 製造販売業及び製造業の許可 .....	19	6.2 回収について.....	39
3.4 製造販売承認 .....	20	6.3 医薬品等による医療事故防止 .....	39
3.5 GMP .....	20	6.4 ウシ伝達性海綿状脳症 (BSE) 等へ の安全対策 .....	39
		第3章.....	48
		医薬品の開発.....	48
		1. 開発から承認までの過程.....	48
		1.1 新医薬品の開発 .....	48
		1.2 機構による調査、指導 .....	48
		1.3 承認審査.....	51

2. 承認申請に必要な資料.....	52	1.4 医薬品添加物の表示.....	127
2.1 承認申請書に添付すべき資料の範囲	54	1.5 生物由来製品の記載すべき事項....	128
2.1.1 医療用医薬品.....	54	1.6 医療用医薬品の販売名.....	128
2.1.2 一般用医薬品.....	54	1.7 英文添付文書情報.....	129
3. 医薬品の承認申請に関するガイドライン	55	2. 添付文書を補完する情報媒体.....	129
3.1 非臨床試験.....	56	2.1 医療用医薬品製品情報概要.....	129
3.2 臨床試験.....	63	2.2 医薬品インタビューフォーム (IF)	129
4. 医薬品の製造販売承認及び製造業許可の要件.....	81	3. 安全管理情報の提供・伝達.....	130
4.1 GMP 適合性の審査.....	86	3.1 緊急安全性情報 (通称 Doctor	131
4.2 GMP の相互承認.....	87	Letter または、イエローペーパー) ...	131
4.3 輸入医薬品の品質確保に関する基準	87	3.2 使用上の注意の改訂のお知らせ (通	132
5. その他.....	88	称「お知らせ文書」).....	132
5.1 バイオテクノロジーを応用した医薬品	88	3.3 再評価、再審査終了医薬品の情報伝	132
5.2 ヒト・動物由来成分を原材料とする	88	達.....	132
5.3 バイオ後続品.....	89	3.4 「医薬品・医療機器等安全性情報」	132
5.4 新薬開発に係る情報公開 (ディス	89	による伝達 (Pharmaceuticals and	132
5.5 ICH (日米 EU 医薬品規制調和国際	90	Medical Devices Safety Information) .	132
議).....	90	3.5 医薬品安全対策情報 (DSU: Drug	133
<b>第4章.....</b>	<b>101</b>	Safety Update).....	133
<b>医薬品の製造販売後の調査等と安全管理 ...</b>	<b>101</b>	3.6 新医薬品の「使用上の注意」の解説	133
1. GVP.....	102	.....	133
2. GPSP.....	107	4. 安全性情報提供の電子化.....	133
3. GPSP に基づく資料の適合性調査及び製	110	5. 一般用医薬品添付文書.....	134
造販売業者等の遵守状況調査.....	110	<b>第6章.....</b>	<b>138</b>
4. 副作用・感染症報告制度.....	111	<b>医療保険制度と薬価基準.....</b>	<b>138</b>
4.1 企業による副作用・感染症報告制度	111	1. 医療保険制度の歴史.....	138
4.2 医薬関係者による医薬品・医療機	113	2. 医療保険における保険給付.....	139
器等安全性情報報告制度.....	113	3. 診療報酬.....	139
4.3 WHO 国際医薬品モニタリング制度	113	4. 薬価基準.....	140
5. 生物由来製品に対する感染症定期報告	114	5. 既収載医薬品の薬価改定における薬価算	140
6. 再審査制度 (薬事法第 14 条の 4).....	114	定方式.....	140
6.1 再審査の指定.....	114	6. 最近の薬価基準の改定.....	141
6.2 安全性定期報告 (薬事法施行規則第	115	7. 新薬の薬価算定.....	142
63 条).....	115	8. 後発品の薬価基準への収載.....	143
6.3 再審査申請に必要な資料及び再審査	115	図 1 厚生労働省 (厚生系部局のみ) の組織	10
の手續.....	115	図 2 医薬食品局、機構の組織.....	11
7. 再評価制度 (薬事法第 14 条の 6).....	116	図 3 薬事・食品衛生審議会 (薬事分科会)	13
<b>第5章.....</b>	<b>123</b>	の組織.....	13
<b>医薬品の安全管理情報の提供・伝達.....</b>	<b>123</b>	図 4 特許権の存続期間の延長.....	41
1. 医療用医薬品添付文書.....	123	図 5 厚生労働大臣の承認に係る医薬品の承	42
1.1 新しい記載要領の概要.....	124	認審査の流れ.....	42
1.2 添付文書の記載項目及び順序.....	125	図 6 外国製造医薬品の承認手順.....	43
1.3 使用上の注意.....	126	図 7 日本薬局方新規収載までの流れ.....	44
1.4 医薬品添加物の表示.....	127	表 1 主要規制医薬品分類表.....	45
1.5 生物由来製品の記載すべき事項....	128	表 2 証明事務担当課区分.....	47
1.6 医療用医薬品の販売名.....	128	図 8 新医薬品における開発承認のフローチ	
1.7 英文添付文書情報.....	129		
2. 添付文書を補完する情報媒体.....	129		
2.1 医療用医薬品製品情報概要.....	129		
2.2 医薬品インタビューフォーム (IF)	129		
3. 安全管理情報の提供・伝達.....	130		
3.1 緊急安全性情報 (通称 Doctor	131		
Letter または、イエローペーパー) ...	131		
3.2 使用上の注意の改訂のお知らせ (通	132		
称「お知らせ文書」).....	132		
3.3 再評価、再審査終了医薬品の情報伝	132		
達.....	132		
3.4 「医薬品・医療機器等安全性情報」	132		
による伝達 (Pharmaceuticals and	132		
Medical Devices Safety Information) .	132		
3.5 医薬品安全対策情報 (DSU: Drug	133		
Safety Update).....	133		
3.6 新医薬品の「使用上の注意」の解説	133		
.....	133		
4. 安全性情報提供の電子化.....	133		
5. 一般用医薬品添付文書.....	134		

ヤート .....	92
表 3 医療用医薬品製造販売承認等の申請の際に必要な提出書類 .....	93
表 4 一般用医薬品の承認申請に際し添付すべき資料の範囲 .....	95
表 5 目的別臨床試験の分類 .....	97
図 9 COMMON TECHNICAL DOCUMENT (CTD) の構成 .....	98
図 10 開発の相と試験の種類の相互関係 .....	99
図 11 ICH トピック&ガイドライン 進捗状況 .....	100
図 12 医薬品の PMS .....	118
図 13 医薬品の安全性情報の収集、報告、措置 .....	119
図 14 医薬品の市販後安全性情報の収集、報告、措置 .....	120
図 15 再審査のフローチャート .....	121
図 16 再評価のフローチャート .....	122
図 17 医療用医薬品 添付文書の構成とレイアウト .....	135
図 18 医療用医薬品 添付文書の構成とレイアウト添付文書改訂業務の標準処理手順 .....	136
図 19 新医薬品の薬価算定に関する算定組織の運営 .....	145
図 20 薬事承認と薬価基準収載時期の相関 .....	145
表 6 薬価と関連法規 .....	146
表 7 過去の薬価改定の実施方法 .....	147
表 8 過去の薬価改定率 .....	148
表 9 補正加算の要件 .....	149

## 第1章

# 厚生労働省 の組織

厚生労働省は、中央省庁の再編成により2001年1月6日に旧厚生省と旧労働省が統合し、設置された行政機関である。従来の旧厚生省は行政機関として1938年に設置され、社会福祉、社会保障及び公衆衛生の向上及び増進を図ることを任務としており、厚生労働省においてもその任務はそのまま引き継がれた。

厚生労働省の行政組織は本省と外局から構成されている。本省には内部部局、審議会等、施設等機関及び地方支分部局が設置されており、内部部局には大臣官房と11の局及び政策統括官が、審議会等には社会保障審議会、薬事・食品衛生審議会等が、施設等機関には国立高度専門医療センター、国立医薬品食品衛生研究所等が、地方支分部局には地方厚生局及び都道府県労働局が置かれている。外局には社会保険庁及び中央労働委員会が設置されている（[図1. 厚生労働省の組織](#)）。

日本における薬務行政は厚生労働省の管轄である（動物用医薬品については農林水産省が管轄している）。「治験、承認審査、市販後の安全対策」（許

認可と取り締まり）機能は医薬食品局が、「研究開発振興及び生産・流通対策並びに薬価関係」（企業の方向付け）機能は医政局がもつ。1997年7月1日には、承認審査の充実のために、国立医薬品食品衛生研究所内に医薬品医療機器審査センター（以下、審査センターと略す）を設置し医薬品等の審査業務を専門的に行う体制とした。その際、審査と並行して申請データの信頼性確認のため、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構（以下、医薬品機構と略す）にて申請資料の適合性調査を行うこととした。医薬品機構においては、その他に治験段階における治験計画に関する相談業務も開始した。

その後、2004年4月1日に上記の審査センター、医薬品機構及び医療機器センターの一部（医療機器の審査業務）が統合され、新たに独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）（以下、機構と略す）が設立され、医薬品及び医療機器の治験段階での相談並びに承認審査及び申請データの信頼性調査を一貫した体制で行うこととなった。

新体制下、厚生労働省・医薬食品局と機構が連携し、治験から承認審査、市販後に至る一貫した審査、安全対策等が多面的に行われている（[図2. 医薬食品局、機構の組織](#)）。

## 1. 医薬食品局

医薬食品局（食品安全部を除く）は、本省にある局の一つであり、医薬品・医薬部外品・化粧品・医療機器の有効

性・安全性の確保対策や医療施設における安全対策のほか、血液事業、麻薬・覚せい剤対策等、国民の生命・健康に直結する諸問題を担っている。局長、大臣官房審議官（医薬担当）及び5つの課で構成されており（[図2. 医薬食品局、機構の組織](#)）、各々の課は次に掲げる事務をつかさどる。

### 1.1 総務課

- ① 医薬食品局の所掌事務に関する総合調整に関すること。
- ② 薬剤師に関すること。
- ③ 機構の行う業務に関すること（審査管理課、安全対策課及び監視指導・麻薬対策課の所掌に属するものを除く）。
- ④ 医薬食品局の所掌事務で他の所掌に属しないものに関すること。

#### ・ 医薬品副作用被害対策室

- ① 機構の行う医薬品副作用被害救済制度の業務に関すること。
- ② 医薬品等による健康被害の対策に関すること。

### 1.2 審査管理課

- ① 医薬品等の生産に関する技術上の指導及び監督に関すること。
- ② 医薬品等の製造業の許可及び製造販売の承認に関すること。

- ③ 医薬品及び医療機器の再審査及び再評価に関すること。
- ④ 医療機器の販売業、賃貸業及び修理業に関すること（医政局の所掌に属するものを除く）。
- ⑤ 日本薬局方に関すること。
- ⑥ 医薬品等の基準に関すること。
- ⑦ 希少疾病用医薬品及び希少疾病用医療機器の指定に関すること。
- ⑧ 毒物及び劇物の取締りに関すること（監視指導・麻薬対策課の所掌に属するものを除く）。
- ⑨ 人の健康を損なうおそれ又は生活環境動植物の生息若しくは生育に支障を及ぼすおそれのある化学物質に対して環境衛生上の観点からする評価及び製造、輸入、使用その他の取扱いの規制に関すること。
- ⑩ 有害物質を含有する家庭用品の規制に関すること。
- ⑪ ダイオキシン類の耐容一日摂取量に関すること。
- ⑫ 機構の行う業務に関すること（製造販売の承認に関すること等に限る）。
- ⑬ 医療機器その他衛生用品に関する工業標準の整備及び普及その他の工業標準化に関すること。

#### ・ 医療機器審査管理室

- ① 医療機器の生産に関する技術

上の指導及び監督に関する  
こと。

- ② 医療機器の製造業の許可及び製造販売の承認に関すること。
- ③ 医療機器の再審査及び再評価に関すること。
- ④ 医療機器の販売業、賃貸業及び修理業に関すること（医政局の所掌に属するものを除く）。
- ⑤ 医療機器の基準に関すること。
- ⑥ 希少疾病用医療機器の指定に関すること。
- ⑦ 機構の行う業務に関すること（医療機器の製造販売の承認に関すること等に限る）。
- ⑧ 医療機器その他衛生用品に関する工業標準の整備及び普及その他の工業標準化に関すること。

#### ・化学物質安全対策室

- ① 毒物及び劇物の取締りに関すること（監視指導・麻薬対策課の所掌に属するものを除く）。
- ② 人の健康を損なうおそれ又は生活環境動植物の生息若しくは生育に支障を及ぼすおそれのある化学物質に対して環境衛生上の観点からする評価及び製造、輸入、使用その他の取扱いの規制に関すること。
- ③ 有害物質を含有する家庭用品の規制に関すること。
- ④ ダイオキシン類の耐容一日摂

取量に関すること。

#### 1.3 安全対策課

- ① 医薬品等の安全性の確保に関する企画及び立案に関すること。
- ② 医薬品等の製造販売業の許可に関すること。
- ③ 医薬品等の安全性の調査に関すること（審査管理課の所掌に属するものを除く）。
- ④ 生物由来製品及び特定医療機器の記録の作成及び保存の事務に係る指導及び助言に関すること。
- ⑤ 機構の行う業務に関すること（医薬品等の安全性の向上に関すること等に関し、審査管理課の所掌に属するものを除く）。

#### 1.4 監視指導・麻薬対策課

- ① 不良医薬品等又は不正表示のされた医薬品等の取締りに関すること。
- ② 医薬品等の広告に関すること。
- ③ 医薬品等の検査及び検定に関すること。
- ④ 薬事監視員に関すること。
- ⑤ 薬事法に規定する指定薬物の取締りに関すること。
- ⑥ 毒物劇物監視員に関すること。
- ⑦ 麻薬、向精神薬、大麻、あへん



及び覚せい剤に関する取締りに関すること。

- ⑧ 麻薬取締官及び麻薬取締員が司法警察員として行う職務に関すること。
- ⑨ 麻薬、向精神薬、大麻、あへん及び覚せい剤に係る国際捜査共助に関すること。
- ⑩ 機構の行う業務に関すること（機構による立入検査等の実施に関すること等に限る）。

### 1.5 血液対策課

- ① 採血業の監督に関すること。
- ② 献血の推進に関すること。
- ③ 血液製剤の適正な使用の確保に関すること。
- ④ 血液製剤の安定的な供給の確保に関すること。
- ⑤ 生物学的製剤の生産及び流通の増進、改善及び調整に関すること。

## 2. 医政局

近年の高齢化、疾病構造の変化、医療の質を求める国民の声の高まり等に応え、21世紀における良質で効率的な医療供給体制の実現に向けた政策の企画立案を行っている。

医薬品に係る部門としては、経済課と研究開発振興課があり、それぞれ次の事務をつかさどる。

### 2.1 経済課

- ① 医薬品等の生産、流通及び消費の増進、改善及び調整に関すること（医薬食品局及び研究開発振興課の所掌に属するものを除く）。
- ② 医薬品等の製造業等の発達、改善及び調整に関すること（研究開発振興課の所掌に属するものを除く）。
- ③ 医薬品等の輸出入に関すること。
- ④ 病院等における業務委託に関すること。
- ⑤ 病院等の経営管理の改善に関する事業（国及び地方公共団体以外の者が行うものに限る）の指導に関すること。
- ⑥ 衛生検査所に関すること。

また、医療関連サービス室が置かれており、次の事務をつかさどっている。

#### ・医療関連サービス室

- ① 病院等における業務委託に関すること。
- ② 病院等の経営管理の改善に関する事業（国及び地方公共団体以外の者が行うものに限る）の指導に関すること。
- ③ 衛生検査所に関すること。

## 2.2 研究開発振興課

- ① 医薬品等の研究及び開発に関すること（医薬食品局の所掌に属するものを除く）。
- ② 薬用植物の栽培及び生産に関すること。
- ③ 医薬品等の製造業等（研究及び開発に係る部分に限る）の発達、改善及び調整に関すること。
- ④ 医療機器（医療用品、歯科材料及び衛生用品を除く）の配置及び使用に関すること（医政局指導課の所掌に属するものを除く）。
- ⑤ 保健医療に関する情報の処理に係る体制の整備に関すること。
- ⑥ 医療技術の評価に関すること（他局の所掌に属するものを除く）。

### \* ヒューマンサイエンス振興財団

本財団はヒューマンサイエンス分野における先端技術振興等を目的に、旧厚生省及び企業等が協力して1986年に設立された財団法人であり、先端的基盤技術等に関する官民共同の研究開発、その振興に資するための調査研究・助成、細胞・遺伝子等の研究資源の確保や内外関係機関との交流等を行っている。

## 3. 国立医薬品食品衛生研究所

1997年7月に旧国立衛生試験所が改称され、国立医薬品食品衛生研究所となった。従来から行っていた医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器、食品、毒物及び劇物等の試験及び検査等の業務に加え、当研究所内に審査センターが新設され、当センターで医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造及び輸入の承認並びに医薬品及び医療機器の再審査及び再評価に必要な審査を行うこととなった。その後、当センターは2004年4月設立の機構に統合された。

## 4. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構(機構)

本組織は、2001年12月に閣議決定された特殊法人等整理合理化計画を受け、2002年12月に成立した独立行政法人医薬品医療機器総合機構法（以下、機構法と略す）により、国立医薬品食品衛生研究所内に設置されていた審査センターと、医薬品機構及び医療機器センターの一部が統合された組織であり、2004年4月に設立された。本組織の設立により、治験前段階から承認、市販後に至るまで一貫した指導・審査体制が構築されることとなった。

業務としては、健康被害救済、審査、安全対策の三つを柱としている。

機構組織は、総務部、財務管理部、企画調整部、レギュラトリーサイエンス推進部、国際部、健康被害救済部、審査業務部、審査マネジメント部、新薬審査第一部、新薬審査第二部、新薬審査第三部、新薬審査第四部、新薬審査第五部、生物系審査第一部、生物系審査第二部、一般薬等審査部、医療機器審査第一部、医療機器審査第二部、信頼性保証部、安全第一部、安全第二部、品質管理部、情報化統括推進室並びに監査室が設置されており、全体で22部2室からの構成で（[図2. 医薬食品局、機構の組織](#)）、以下に記載する事務をつかさどる。

なお、機構では第2期中期計画（2009～2014年）を実施中であり、審査期間の短縮・効率化や欧米アジア諸国との連携強化による国際調和、積極的な国際共同治験への参加などの推進を図っているところである。

#### 1. 健康被害救済業務

- ・ 医薬品の副作用や生物由来製品を介した感染等による疾病や障害等の健康被害を受けた方に対する医療費、障害年金、遺族年金等の給付
- ・ スモン患者への健康管理手当等の給付、HIV感染者、発症者への受託給付
- ・ 保健福祉事業として医薬品による被害実態調査や副作用被害の治療等に関する研究の実施

- ・ 「特定フィブリノゲン製剤及び特定血液凝固第IX因子製剤によるC型肝炎感染被害者を救済するための給付金の支給に関する特別措置法」に基づく給付金の支給

#### 2. 審査関連業務

- ・ 薬事法に基づく医薬品や医療機器等の承認審査
- ・ 治験等に関する指導及び助言
- ・ 承認申請や再審査・再評価の確認申請の添付資料についてのGCP、GLP等の基準への適合性の調査
- ・ GMP調査による製造設備、工程、品質管理の調査
- ・ 薬事法に基づく再審査・再評価の確認

#### 3. 安全対策業務

- ・ 医薬品や医療機器等の品質、有効性及び安全性に関する情報の収集・解析及び情報提供
- ・ 消費者等からの医薬品及び医療機器についての相談
- ・ 医薬品や医療機器等の安全性向上のための製造業者等への指導及び助言

なお、審査関連・安全対策部門の業務内容については以下のとおり。

#### 4.1 新薬審査第一部

新医薬品のうち、消化器官用薬、外皮用薬、ホルモン剤、代謝性疾患用薬（糖尿病、骨粗鬆症、痛風、先天性代謝異常等）の治験届及び副作用の確認並びに承認、再審査及び再評価に必要な審査を行う。

#### 4.2 新薬審査第二部

新医薬品のうち、循環器官用剤、抗パーキンソン病薬、脳循環・代謝改善薬、アルツハイマー病薬、泌尿生殖器官・肛門用薬、医療用配合剤、放射性医薬品、造影剤等の治験届及び副作用の確認並びに承認、再審査及び再評価に必要な審査を行う。

#### 4.3 新薬審査第三部

新医薬品のうち、中枢神経系用薬、末梢神経系用薬、麻酔用薬、感覚器官用薬（炎症性疾患に係るものを除く）、麻薬等の治験届及び副作用の確認並びに承認、再審査及び再評価に必要な審査を行う。

#### 4.4 新薬審査第四部

新医薬品のうち、抗菌剤、寄生虫・抗ウイルス剤（エイズ医薬品分野を除く）、呼吸器官用薬、アレルギー用薬、感覚器官用薬（炎症性疾患）、HIV感染症治療薬の治験届及び副作用の確認並びに承認、再審査及び再評価に必要な審査を行う。

#### 4.5 新薬審査第五部

新医薬品のうち、抗悪性腫瘍用薬の治験届及び副作用の確認並びに承認、再審査及び再評価に必要な審査を行う。

#### 4.6 生物系審査第一部

グロブリン、血液凝固因子製剤等の治験届及び副作用の確認並びに承認、再審査及び再評価に必要な審査を行う。

また、遺伝子治療用医薬品・医療機器の確認申請の事前審査、カルタヘナ法に基づく承認又は確認申請の事前審査、抗体製剤の品質に関する審査を行う。

#### 4.7 生物系審査第二部

ワクチン、抗毒素、細胞治療用医薬品等の治験届及び副作用の確認並びに承認、再審査及び再評価に必要な審査を行う。

また、細胞組織利用医薬品・医療機器の確認申請の事前審査を行う。

#### 4.8 一般薬等審査部

医療用後発品、一般用医薬品、医薬部外品、化粧品の確認に必要な審査並びに輸出証明確認調査及び品質再評価確認等を行う。

#### 4.9 医療機器審査第一部

医療機器のうち、脳・循環器、呼吸

器、精神・神経領域の他、他科に関わる医療機器及び高度医用電子機器等の承認に必要な審査、再審査及び再評価に必要な確認及び治験の計画に係る調査等を行う。

#### 4.10 医療機器審査第二部

医療機器のうち、眼科、耳鼻咽喉科、歯科、消化器系、泌尿器系、産婦人科、整形外科、形成外科、皮膚科関係及び臨床検査領域（体外診断用医薬品関係）の承認に必要な審査、再審査及び再評価に必要な確認及び治験の計画に係る調査等を行う。

#### 4.11 信頼性保証部

医薬品又は医療機器の承認申請又は再審査・再評価申請された品目について、承認申請書に添付された資料（承認申請資料）の根拠となる試験が、GLP、GCP、GPSP及び試験計画書などに基づいて、倫理的、科学的に適切に実施されているかどうか、また、「申請資料の信頼性の基準（薬事法施行規則第43条）」（以下「信頼性基準」という。）に従って、試験結果に基づいて適切かつ正確に作成されているかどうかを実地及び書面による調査を行う。また、GLP試験実施施設の適合認定を行う。

#### 4.12 安全第一部

医薬品・医療機器等の品質、有効性及び安全性に関する情報の一元的収集及び整理業務並びに医療機関等におけ

る安全性情報の活用に関する調査指導や薬剤疫学の手法を用いた安全性情報の分析・評価を行う。また、相談業務及び情報提供業務も行う。

#### 4.13 安全第二部

医薬品・医療機器等の副作用の分析・評価等を行う。

### 5. 独立行政法人医薬基盤研究所

基盤的研究、生物資源研究及び研究開発振興の業務を一体化することにより、相まって医薬品等の研究開発に大いに資することができるものとの考えから、2004年の第159回通常国会において独立行政法人医薬基盤研究所法が成立し、同年公布された同法に基づき、2005年4月に設立された。

従来機構で行われていた研究振興業務及び希少疾病用医薬品等開発振興業務については当研究所にその業務が移管された。

### 6. 薬事・食品衛生審議会

厚生労働大臣の諮問に応じて、法令に定められた事項を調査・審議する薬事・食品衛生審議会が設置されている（[図3](#)。薬事・食品衛生審議会（薬事分科会）の組織）。本審議会は、中央薬事審議会と食品衛生調査会が中央省庁再編により統合したものである。同審議会のもとには、薬事分科会と食品衛生分科会の2つがあり、食品衛生分科会

が食品衛生法に関することを所掌し、薬事法その他の法律を薬事分科会が所掌する。

委員は医学、薬学等を専門分野<sup>1)</sup>とする学識経験者から構成されている。

各部会の開催頻度は各々異なるが、例えば、新医薬品等を審議する医薬品第一部会<sup>2)</sup>及び医薬品第二部会<sup>3)</sup>はそれぞれ年8回程度、一般用医薬品部会<sup>4)</sup>は年4回開催<sup>4)</sup>される。新医薬品等はその後、年4回開催<sup>5)</sup>される薬事分科会で審議(報告)され、承認される。<sup>6)</sup>

注1) 看護学、生活科学、応用生物化学、数理統計学、法学及び経済学

注2) 医薬品第二部会では抗菌剤、化学療法剤、抗悪性腫瘍剤、血液製剤及び生物学的製剤について審議され、それ以外の薬効群については、医薬品第一部会で審議される。

注3) 一般用医薬品部会では、一般用医薬品として申請された既承認の一般用医薬品と有効成分、分量、用法、効能、効果等が明らかに異なるものが審議される。

注4) 原則として、医薬品第一・第二部会は1、2、4、5、7、8、10、11月、一般用医薬品部会は、2、5、8、11月に開催

注5) 原則として、薬事分科会は3、6、9、12月に開催

注6) 最近の承認品目は付録及び医薬品情報提供ホームページを参照

(<http://www.info.pmda.go.jp>)

## 7. 国立感染症研究所

1997年4月に、国立予防衛生研究所が改称され国立感染症研究所となった。研究所で行われている業務は、感染症に関わる基礎・応用研究、感染症のレファレンス業務とサーベイランス業務、感染症情報の収集・解析・提供、生物学的製剤、抗生物質等の品質管理に関する研究、国家検定・検査、国際協力関係業務等である。

### ・感染症情報センター

1997年4月に設置され、感染症等に関する調査研究、情報収集・提供の拠点となっている。

### ・エイズ研究センター

1988年4月に設置され、HIVの基礎開発及び予防・治療に関する研究等を行っている。

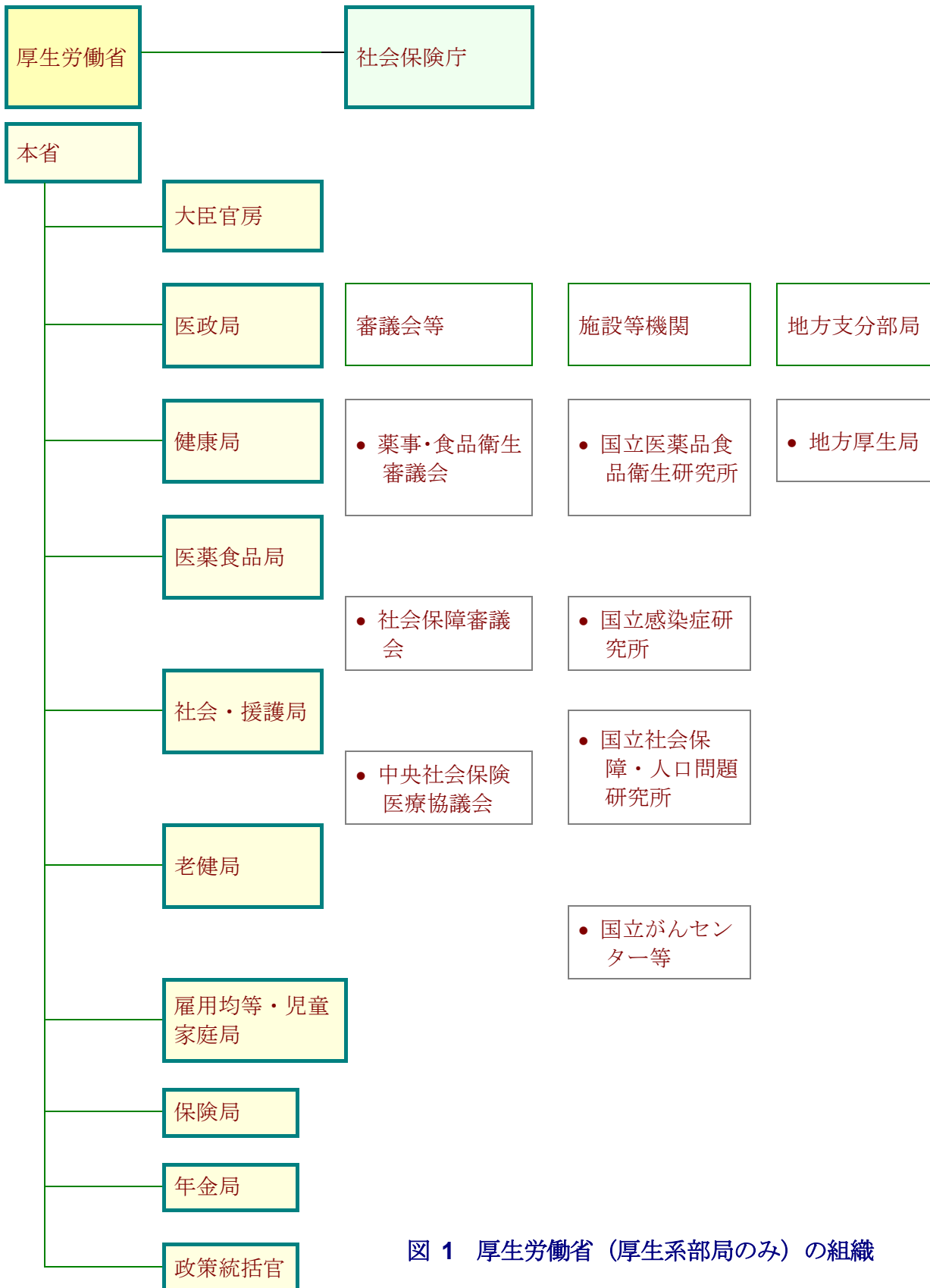


図 1 厚生労働省（厚生系部局のみ）の組織

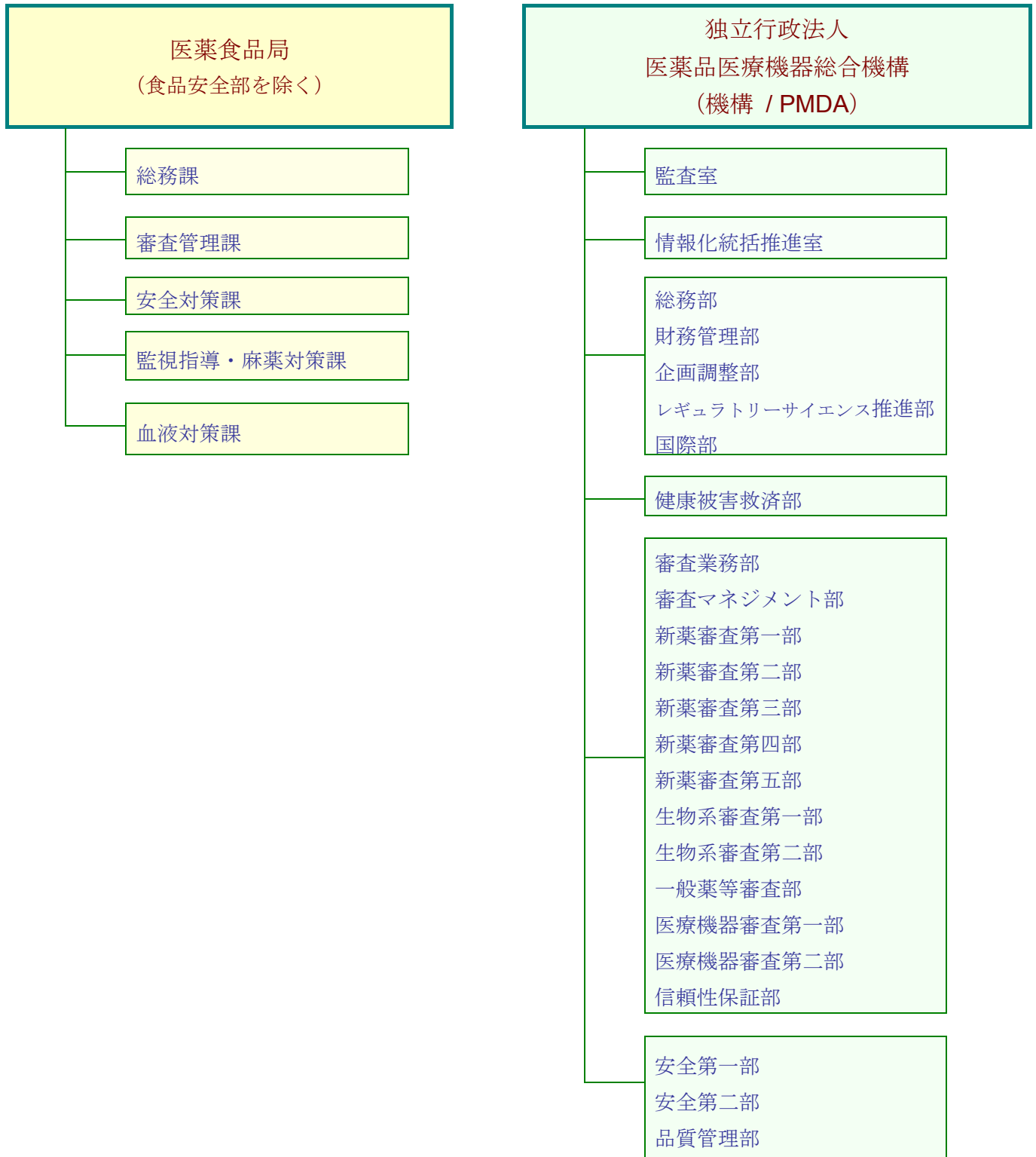


図 2 医薬食品局、機構の組織







図 3 薬事・食品衛生審議会（薬事分科会）の組織

(2010年11月12日現在、17部会18調査会)

## 第2章

# 薬事関係法規と規制

### 1. 薬事関係法規

日本の薬務行政は 1) 薬事法、2) 薬剤師法、3) 機構法、4) 安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律、5) 毒物及び劇物取締法、6) 麻薬及び向精神薬取締法、7) 大麻取締法、8) あへん法、9) 覚せい剤取締法等の関係法規に基づいて運営されている。

これらの法律の施行及び運営に当たつての細則は、「薬事法施行令」、「薬事法施行規則」等の政・省令や告示、並びに所轄の局長又は課長が発する「行政通知」に示される。

### 2. 薬事法

薬事法は医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質、有効性及び安全性の確保のために必要な規制を行うとともに、医療上特に必要性が高い医薬品及び医療機器の研究開発の促進に必要な措置を講ずることにより、保健衛生の向上を図ることを目的としている。

日本の薬事に関する近代的な法制の起源は、1889年に公布された「薬品営業並びに薬品取扱規則」に遡るが、「薬事法」としては1943年に初めて制定公布され、その後1948年と1960年（法第145号）の全面改正を経て、現行の薬事法の制定をみている。1979年には新医薬品の再審査終了医薬品の再評価、治験計画の届出、治験依頼の遵守基準等、1983年には外国製造業者の直接製造承認申請、製造（輸入）承認の承継等、1993年には希少疾病医薬品等の研究開発の促進及びそれらについての優先審査に係る改正が行われている。

2002年には、バイオ・ゲノムの世紀に対応した安全確保対策の充実、市販後安全対策の充実と、承認・許可制度の見直し（企業の安全対策責任の明確化と国際整合性を踏まえた製造承認制度の見直し）、医療機器に係る安全対策の抜本的な見直しが求められ、改正薬事法が公布された（2002年7月31日付法第96号）。この改正薬事法のうち、生物由来製品の安全確保対策の強化、医師主導治験及び医療機関からの安全性報告に関しては、2003年7月30日に施行され（2003年4月23日付政令第212号）、機構法は2004年4月1日から施行されて、審査体制が刷新された。また、製造販売承認制度、製造販売業と製造業の規制及び医療機器に関する規制等は2005年4月1日に施行された。

その後、一般用医薬品の販売制度見直し、違法ドラッグ取締強化等を目的とした「薬事法の一部を改正する法律」（法第69号）が、2006年6月14日に公布され、2009年6月1日から施行された。この改正薬事法では、一般用医薬品をリスクの程度に応じ

て分類（第一類：特にリスクが高いもの、第二類：リスクが比較的高いもの、第三類：リスクが比較的高いもの）し、分類ごとに情報提供と相談体制が整備された。また、第二類・第三類医薬品の販売等に従事する登録販売者の資質を確認する登録販売業者試験の実施に関する通知（2007年8月8日付薬食総発第0808001号）が発出され、2008年4月1日より施行されている。

薬事法は次の11章91条で構成されている。

第一章：総則（第1条-第2条）：目的と

医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器、高度管理医療機器、管理医療機器、一般医療機器、特定保守管理医療機器、生物由来製品、特定生物由来製品、薬局、製造販売、体外診断用医薬品、希少疾病用医薬品、希少疾病用医療機器及び治験の定義について

第二章：地方薬事審議会（第3条）：地方薬事審議会の設置について

第三章：薬局（第4条-第11条）：開設の許可・基準、名称の使用制限、管理、管理者の義務、開設者による薬局に関する情報の提供等、開設者の遵守事項、休廃止等の届出等について

第四章：医薬品等の製造販売業及び製造業（第12条-第23条）：製造販売業の許可・基準、製造業の許可・基準、機構による調査の実施、外国製造業者の認定、製造販売の承認、機構による承認審査等の実施、特例承認、新医薬品・新医療機器等の再審査、

医薬品及び医療機器の再評価、承継、製造販売の届出、機構による製造販売の届出の受理、原薬等登録原簿、機構による登録等の実施、総括製造販売責任者等の設置、製造販売業者等の遵守事項等、休廃止等の届出、外国製造医薬品等の製造販売の承認、選任製造販売業者に関する変更の届出、外国製造医薬品等の特例承認、薬局における製造販売の特例について

第四章の二：登録認証機関（第23条の2-第23条の19）：指定管理医療機器等の製造販売の認証、外国指定管理医療機器製造等事業者による製造販売業者の選任、認証の取消し等、報告書の提出、登録、登録の基準・公示等、基準適合性認証のための審査の義務、業務規程等について

第五章：医薬品の販売業及び医療機器の販売業等

第1節：医薬品の販売業（第24条-第38条）：医薬品の店舗販売業の許可、配置販売業の許可、配置販売品目の制限等、卸売販売業の許可、一般用医薬品の区分等について

第2節：医療機器の販売業、賃貸業及び修理業（第39条-第40条の4）：高度管理医療機器等の販売業及び賃貸業の許可、管理者の設置、管理医療機器の販売業及び賃貸業の届出、医療機器の修理業の許可等について

第六章：医薬品等の基準及び検定（第41条-第43条）：日本薬局方、その他

の基準、及び検定について

第七章：医薬品等の取扱い

第1節：毒薬及び劇薬の取扱い（第44条-第48条）：表示、開封販売等の制限、譲渡手続、交付の制限、貯蔵及び陳列について

第2節：医薬品の取扱い（第49条-第58条）：処方せん医薬品の販売、直接の容器等・添付文書等への記載事項・記載禁止事項、製造・授与・販売・製造等の禁止封について

第3節：医薬部外品の取扱い（第59条・第60条）：直接の容器等の記載事項について

第4節：化粧品の取扱い（第61条・第62条）：直接の容器等の記載事項について

第5節：医療機器の取扱い（第63条-第65条）：直接の容器等・添付文書等への記載事項、販売・製造等の禁止について

第八章：医薬品等の広告（第66条-第68条）：誇大広告等特定疾病用医薬品の広告制限、承認前の医薬品等の広告禁止について

第八章の二：生物由来製剤の特例（第68条の2-第68条の11）：生物由来製品の製造管理者、直接の容器等添付文書等への記載事項、販売・製造等の禁止、特定医療関係者による特定生物由来製品に係る説明、感染症定期報告、生物由来製品に関する記録及び保存、指導及び助言、機構による感染症定期報告に係る情報の整理

及び調査の実施について

第九章：監督（第69条-第76条の3）：立入検査等、機構による立入検査等の実施、緊急命令、廃棄、検査命令等、改善命令等、総括製造販売責任者等の変更命令、配置販売業の監督、承認・許可の取消し等、外国製造医薬品等の製造販売の承認の取消し、特例承認の取消し等、外国製造業者の認定の取消し等、許可等の更新を拒否する場合の手続、聴聞の方法の特例、薬事監視員等について

第九章の二：指定薬物の取扱い（第76条の4-第77条）：製造等の禁止、広告の制限、指定薬物である疑いがある物品の検査等、廃棄等、立入検査等、指定手続の特例について

第九章の三：希少疾病用医薬品及び希少疾病用医療機器の指定等（第77条の2-第77条の2の6）：指定、資金の確保、税制上の措置、試験研究等の中止の届出、指定の取消し等について

第十章：情報の提供等、医薬品等の適正な使用に関する普及啓発、危害の防止、副作用等の報告、回収の報告、薬事・食品衛生審議会への報告等、機構による副作用等の報告に係る情報の整理及び調査の実施、特定医療機器に関する記録及び保存、指導及び助言、手数料、許可等の条件、適応除外等、治験の取扱い、機構による治験の計画に係る調査等の実施、都道府県が処理する事務、緊急時における厚生労働大臣の事務執行、事務の区分、権限の委任、経過

措置、動物用医薬品等、動物用医薬品の製造及び輸入の禁止、使用の禁止、動物用医薬品の使用の規制、その他医薬品の使用の規制について

第十一章：罰則（第83条の6-第91条）

### 3. 規制の概要

医薬品、医療機器等の開発、製造、輸入、販売及びその適正使用に当たっては、薬事法や政・省令等により種々の規制を受けているが、以下医薬品を中心に規制の主なものについてその概略を述べる。

#### 3.1 医薬品とは(医薬品の定義)

薬事法による規制対象となる医薬品とは、薬事法第2条第1項に次のように規定されている。「医薬品」とは次に掲げるものをいう。

- ① 日本薬局方に収められている物
  - ② 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（歯科材料、医療用品及び衛生用品を含む）でないもの（医薬部外品を除く）
  - ③ 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、機械器具でないもの（医薬部外品及び化粧品を除く）
- 人が経口的に服用する物が医薬品に該当するか否かについて、1971年6月1日付薬発第476号により判断

されてきたが、「医薬品の範囲に関する基準」の一部が改正された。

（2004年3月31日付薬食発第0331009号）

#### 3.2 医薬品の分類

医薬品は、薬事法等の行政上の取扱いにより、次のように分類することができる。

##### 1) 使用・供給形態による分類

###### ① 医療用医薬品

医師若しくは歯科医師によって使用され、又はこれらの者の処方せんによって使用されることを目的として供給される医薬品

###### ② 一般用医薬品

医療用医薬品以外の医薬品で、一般消費者が薬剤師等による説明や相談を参考にしながら直接薬局・薬店等から購入して使用することを目的として供給される医薬品

- \* 2006年6月14日公布の薬事法改正（法第69号：2009年全面施行）では、一般用医薬品は医薬品のうち、その効能及び効果において人体に対する作用が著しくないものであって、薬剤師その他の医薬関係者から提供された情報に基づく需要者の選択により使用されることが目的とされているものとされ、そのリスクの程度に応じて第一類医薬品（特にリスクが高い）、第二類医薬品（リスクが比較的高い）及び第三類医薬品（リスクが比較

的低い)に分類された(2007年4月1日施行)。

2) 安全性面等からの取扱規制による分類

医薬品の中には毒性の強いもの、副作用の激しいもの、習慣性や依存性を生じやすいもの等があり、薬事法や覚せい剤取締法等関連する法律で次のとおり分類され、規制されている(表

1. 主要規制医薬品分類表)。

- ① 毒薬(薬事法第44条)
- ② 劇薬(薬事法第44条)
- ③ 処方せん医薬品(薬事法第49条)
- ④ 習慣性医薬品(薬事法第50条)
- ⑤ 特定疾病用の医薬品(薬事法第67条)
- ⑥ 薬局製造販売医薬品(薬事法第22条)
- ⑦ 麻薬(麻薬及び向精神薬取締法)
- ⑧ 向精神薬(麻薬及び向精神薬取締法)
- ⑨ あへん・あへん末(あへん法)
- ⑩ 大麻(大麻取締法)
- ⑪ 覚せい剤(覚せい剤取締法)
- ⑫ 治験薬(GCP省令)
- ⑬ 製造販売後臨床試験薬(GCP省令)
- ⑭ 生物由来製品(薬事法第2条第9項)
- ⑮ 特定生物由来製品(薬事法第2条第10項)

3) 生物由来製品及び特定生物由来製品

2002年7月31日付厚生労働省発医薬第0731011号により、バイオ、ゲノム等の様々な科学技術に対応した安全確保対策の充実の観点から生物由来製品の薬事法上の定義と感染リスクに応じた分類が以下のように通知された。

① 生物由来製品

人その他の生物(植物を除く)に由来するものを原料又は材料として製造される医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療機器のうち、保健衛生上特別の注意を要するもの。

② 特定生物由来製品

生物由来製品のうち、販売し、賃貸し、又は授与した後において当該製品による保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するための措置を講ずることが必要なもの。

2003年厚生労働省告示209号により厚生労働大臣が指定する生物由来製品及び特定生物由来製品が具体的に示され、2003年7月30日から施行された(2003年5月20日付医薬発第0520001号)。

生物由来製品及び特定生物由来製品の薬事法での規定に伴い、2003年5月15日付(医薬発第0515017号)、2003年5月20日付(医薬発第0520004号)等では、「生物由来製品製造管理者及び生物由来製品輸入販売管理者」、「直接の容器又は直接の被包への表示事項」、「添付文書への記載事項(2003年5月20日付医薬発第0515005号)」

「感染症定期報告制度（2003年5月15日付医薬発第0515008号）」、「記録及び保存」、「記録及び保存の事務委託」、「情報提供」及び「製造管理及び品質管理」等が通知された。

ヒトの自己由来の細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保のための基本的な技術要件については、2008年2月8日付け薬食発第0208003号 厚生労働省医薬食品局長通知「ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」が発出され、同年3月27日には「ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の製造管理・品質管理の考え方について」（薬食監麻発第0327027号）と題した通知も出されている。ヒトの同種由来の細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保のための基本的な技術要件についても、2008年9月12日に、薬食発第0912006号「ヒト（同種）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」が発出されている。なお、2010年4月20日には薬食審査発0420第1号「細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確認申請書の記載要領について」が発出されている。

### 3.3 製造販売業及び製造業の許可

#### (1) 製造販売業の許可

医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売を業として行なうには、都道府県知事よりそれらの種類に応じた製造販

売業の許可の取得が必要である。

製造販売業の許可には次の7種類がある。

- ① 第1種医薬品製造販売業許可：処方せん医薬品の製造販売
- ② 第2種医薬品製造販売業許可：処方せん医薬品以外の医薬品の製造販売
- ③ 医薬部外品製造販売業許可：医薬部外品の製造販売
- ④ 化粧品製造販売業許可：化粧品の製造販売
- ⑤ 第1種医療機器製造販売業許可：高度管理医療機器の製造販売
- ⑥ 第2種医療機器製造販売業許可：管理医療機器の製造販売
- ⑦ 第3種医療機器製造販売業許可：一般医療機器の製造販売

医薬品の製造販売業は、薬剤師である総括製造販売責任者を設置し、品質管理の基準（GQP基準）及び製造販売後安全管理の基準（GVP基準）を遵守することが許可要件である。製造販売業許可は5年間有効である。

総括製造販売責任者、GQP担当である品質保証部門の責任者である品質保証責任者及びGVP担当である安全管理統括部門の責任者である安全管理責任者の3者は「製造販売三役」と呼ばれ、製造販売体制の中心を担う立場である。

2007年4月9日付事務連絡として、医薬品等の製造販売業許可に関する事例集が厚生労働省医薬食品局安全対策課より発出されている。



## (2) 製造業の許可

医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器を業として製造するためには、厚生労働省令で定める区分に応じた製造業の許可を取得しなければならない。

### 3.4 製造販売承認

医薬品の製造販売を行うには、医薬品の成分・分量、用法・用量、効能・効果、副作用等に関する所要の審査を行ったうえで、事前に厚生労働大臣又は都道府県知事から品目毎に製造販売承認を受けなければならない。

改正薬事法では承認許可制度が見直され、2005年4月から製造（輸入）承認は製造販売承認へ移行し、品目（追加）許可は廃止され品目ごとのGMP適合性は製造販売承認要件に変更された。

製造販売承認は、当該品目の種類に応じた製造販売業許可を受けた者に対して、製造販売しようとする品目が医薬品として適切か否かの審査が行なわれ、その品目を製造する製造所においてGMP適合性が確認された上で与えられる。

### 3.5 GMP

製造品目に関係なく、製造所において製造する区分に応じた構造設備の基準である薬局等構造設備規則に適合することが製造業許可の要件となった。一方、製造業許可を有する製造所において、製造品目に必要な構造設備及び製造品目ごとの製造管理及び品質管理の基準であるGMP省令に適合することが、当該製造品目の製造販売承認

要件となった。（第3章参照）

治験薬に関しては、早期探索的段階を含め、治験の特性を考慮し、治験の各段階に応じた治験薬の品質保証が可能となるよう2008年7月9日に治験薬GMPが改訂された（薬食発第0709002号）。その後治験薬GMPに関するQ & A集も出されている（2009年7月2日、厚労省医薬食品局 監視指導・麻薬対策課 事務連絡 「治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬GMP）に関するQ & Aについて」）

さらに、治験薬についても治験薬GMP証明書が発給されることになった。（平成21年3月30日、厚生労働省医薬食品局 監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

### 3.6 原薬等登録原簿(MF)

2005年4月施行の改正薬事法により、従前必要であった原薬の承認は不要となり（日局収載品は除く）、製造販売業者はMF登録されていることを証する書面をもって、原薬等に係る申請添付資料の省略が可能となった。MF制度は、製品中で使用される原薬等について、承認審査の際に、製造販売承認申請者以外の原薬製造業者等（MF登録者）が品質及び製造方法等の情報を別途、機構に提出することにより、当該情報の知的財産の保護を目的とするとともに、審査事務の効率化を図る制度である（2005年2月10日付薬食審査発0210004号）。なお、MF登録は任意である。

海外の原薬等製造業者がMF登録申請する場合、国内において当該登録者の事務を行う原薬等国内管理人を選任する必要がある。

MFの登録内容を変更する場合は、MF変更登録申請又はMF軽微変更届を行なう。しかし、登録事項の変更により当該登録品目の本質が変わる恐れがある場合は、新規の登録申請を要する。

MF変更登録申請を行う時には、合わせて製造販売承認取得者がある場合は、その変更内容により一部変更承認申請又は軽微変更届の提出を行う必要があるが、MF軽微変更届を行なう時は、製造販売承認取得者は一部変更承認申請又は軽微変更届の提出の必要はない。いずれの場合も、MF登録者は、製造販売承認取得者及び製造販売申請者に対して通知する必要がある。

MF登録を利用して承認申請する場合、登録証の写し及びMF利用に関する登録者との契約書の写しが必要である。また、審査過程においてMF登録事項について照会がある場合は、当該登録者又は原薬等管理人に対して直接機構から照会が行われる。審査の結果、登録事項に変更が生じる場合は、MF登録者は登録事項の変更登録申請又は軽微変更届出を速やかに行う必要がある。

日本語website :

<http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/mf.html>

英語website :

[http://www.pmda.go.jp/english/service/master\\_file.html](http://www.pmda.go.jp/english/service/master_file.html)

### 3.7 外国製造業者の認定

外国において日本に輸出される医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療機器を製造しようとする者（外国製造業者）は、厚生労働大臣の認定を受けなければならない（改正薬事法において2005年4月1日より施行された）。

認定の基準は、国内製造業者に対する製造業許可の基準と同様である。

2006年2月14日付事務連絡厚生労働省医薬食品局審査管理課「外国製造業者認定に関する質疑応答集（Q & A）について」の中に以下のように記載されている。また、機構のHPを参照されたい。

2006年2月14日付事務連絡厚生労働省医薬食品局審査管理課「外国製造業者認定に関する質疑応答集（Q & A）について」の中に以下のように記載されている。また、機構のHPを参照されたい。

日本語website :

<http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/foreign.html>

英語website :

[http://www.pmda.go.jp/english/service/acc\\_foreign.html](http://www.pmda.go.jp/english/service/acc_foreign.html)

#### (1) 外国製造業者認定の申請者とその代行者

- ・申請者が法人である場合はその代表者（代表権のある役員）が申請を行う。
- ・申請の代行を行う製造販売業者等は、申請者の法人格、名称、所在地、代表者を申請者に確認の後申請する。申請書の備考欄に代行者の連絡先、製造販売業者又は製造業者等の別を記載する。

#### (2) 外国製造業者認定申請の時期

製造販売承認申請時まで申請する。認定を取得していない場合は製造販売承認申請書に「申請中」の旨を記載する。（認定を取得しなければ製造販売承認は取得できない。）

### (3) 外国製造業者認定に必要な製造所の構造設備の概要と添付資料

- ・製造所の構造設備の概要は国内の製造業許可に対応したものであり、構造設備の概要一覧表も必要である。
- ・添付資料の言語については、特別な事情により邦文で記載することができない場合には外国語を用いることが認められているが、その場合は邦文訳の添付が必要であり、英語以外の場合は翻訳を行った者の証明を付記する。
- ・医師の診断書については、法人の場合は業務を行う役員について、即ち、代表権のある役員及び代表権のない業務を担当する役員について提出するとともに、役員の業務分掌表を添付する。なお、医師の診断書については、認定を受ける外国製造業者が存在する国において、当該診断書の取得がやむを得ない合理的な理由により提出が困難である場合は、医師の診断書に代えて、当該役員が薬事法第5条第3号ニ（成年被後見人に係る部分を除く。）及びホに該当しないことを疎明する書類を提出することができる。

### (4) 外国製造業者認定の現地調査

同時期にGMP適合性調査が行われる場合は、原則、GMP適合性調査時に認定要件である構造設備についての確

認が実施される。

## 3.8 医薬品販売業の許可

業として医薬品の販売、授与を行うには、都道府県知事等の許可が必要である。

2006年6月14日公布の薬事法改正（法第69号：2009年6月1日施行）により、医薬品販売業の許可は下記の3種類に分類されるようになった。

- ① 薬局
- ② 店舗販売業
- ③ 配置販売業
- ④ 卸売販売業

店舗販売業・配置販売業においては、薬剤師の他に新たに登録販売者の資格(都道府県試験)が設けられ、第一類医薬品を除く医薬品の販売を行うことができるようになった。

## 3.9 品質基準と検定

医薬品の性状及び品質の適正を図るため、品質基準を定めているものとして日本薬局方、日本薬局方外医薬品規格（局外規）、医薬品添加物規格（薬添規）等がある。

また生物学的製剤等、特に国家検定を義務づけられている医薬品は、検定に合格したものでなければ販売、授与等してはならない。

## 3.10 表示と添付文書

医薬品はその直接の容器等に、一定の事項を表示することが義務づけられている。さらに添付文書等には、効能・効果、用法・

用量、その他使用及び取扱上必要な注意事項の記載が義務づけられている。

医療用及び一般用医薬品の添付文書への添加物の全成分表示が実施された。2003年5月15日付医薬発第0515005号では、「生物由来製品の添付文書に記載すべき事項」が、2003年5月15日付医薬発第0515017号で生物由来製品に関する直接の容器又は直接の被包への表示事項が通知され、2003年7月30日から施行された。2005年4月1日施行の薬事法改正により、製造業者・輸入販売業者に代わり、製造販売業者の名称等が表示事項とされるとともに要指示医薬品に代わる新たな規制区分である処方せん医薬品の表示事項として「注意－医師等の処方せんにより使用すること」の文字の記載が義務づけられた。（第5章参照）

なお、2006年6月14日公布の薬事法改正（法第69号：2009年施行）では、一般用医薬品について、そのリスクの区分に応じて省令で定める事項を記載することが義務づけられた。

また、取り違えによる医療事故の防止及びトレサビリティーの確保の観点より、医療用医薬品（体外診断用医薬品を除く）へのバーコード表示の実施（2006年9月15日付薬食安発第0915001号）、及び患者等が医療用医薬品を正しく理解し重篤な副作用の早期に発見されるための患者向医薬品ガイドの作成（2006年2月28日付薬食安発第0228001号・薬食監麻発第0228002号）なども推進されている。

なお、2006年6月14日法律第69号「薬事法の一部を改正する法律」により薬事法第28条（薬種商販売業の許可）、第29条（指

定医薬品の販売の禁止）が改正され、2009年6月1日より「指定医薬品」の規制区分が廃止となった。改正薬事法施行後、「指定医薬品」の記載は不要となるが、法改正に伴う経過措置として旧表示による製造が1年間、流通が2年間認められている。

### 3.11 広告の制限と禁止

医薬品の適正な使用を確保するため、医療用医薬品の一般消費者向け広告、販売承認前の医薬品の名称、製造方法、効能・効果についての広告、虚偽・誇大広告等の禁止など、広告の制限が行われている。（1980年10月9日付薬発第1339号）

近年、国民の健康意識の高まりやインターネットの普及等に伴い、輸入代行業者による未承認医薬品の広告事例がみられることから、医薬品の広告該当性を含めた個人輸入代行業の指導・取締り等について通知がなされた（2002年8月28日付医薬発第0828014号）。

### 3.12 GLP

医薬品の安全性に関する非臨床試験について試験施設の構造設備、運営管理の両面から試験実施に当たっての遵守基準（GLP）が1982年に行政通知として示され、運用されてきたが、より一層の申請資料の信頼性を確保するため1997年3月26日「GLP」として省令化され、4月1日から施行された。（1997年3月26日付厚生省令第21号）

なお、このGLP省令は厚生労働省令第114号「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正す

る省令」によって一部改正され、2008年8月15日より施行されている。2008年6月20日には「医薬品GLP又は医療機器GLPの実地による調査の実施要領の制定について」（薬機発第0620059号）も出されている（第3章、3.1.4項参照）。

### 3.13 GCP

医薬品の承認申請書に添付する資料のうち、臨床試験成績に関する資料の収集を目的とする試験を特に「治験」と呼ぶ。治験については、ICH GCPガイドライン（E6）に基づき、日本においては1997年4月1日より、治験のみならず市販後臨床試験においても被験者の人権保護、安全性の確保、臨床試験データの信頼性を確保するための基準である「医薬品の臨床試験の実施の基準」（1997年3月27日付厚生省令第28号。いわゆる新GCP）が施行された。（第3章参照）

1999年6月、治験の推進方策について述べた「治験を円滑に推進するための検討会報告書」がまとめられた。これによれば、被験者の治験参加を求めていくための体制整備及び治験実施医療機関内の体制整備という課題への主な対応策は以下のとおりである。

- (1) 治験の意義についての積極的な広報活動の実施
- (2) 被験者募集のための情報提供活動の推進
- (3) 被験者に対する診療体制の整備
- (4) 被験者の負担の軽減
- (5) 治験コーディネーターの育成・確保  
これを受けて、治験施設設備事業、治験

コーディネーター養成研修の実施、被験者募集の情報提供の取扱いに関する通知（1999年6月30日付医薬監第65号）、国立病院及び国立大学における被験者に対する治験参加に伴う負担軽減費の支払いに関する通知（1999年7月2日付政医第196号：国立病院部・政策医療課長通知、1999年7月2日付11高医第20号：文部省・高等教育局・医学教育課長通知）の発出等の施策が実施されてきた。

新GCPは1998年4月より全面施行となったものの、適正な治験を進めるにあたっての標準的運用指針が必要であるとの意見が前述の検討会で出され、ワーキンググループの一つにおいて検討が開始された。とりわけ、医療機関におけるモニタリング及び監査の受け入れのあり方については医療現場で問題となると考えられたため、それに関する標準運用指針について検討が行われ、2000年7月にまとめられた（2000年7月24日付医薬審第889号）。また、実施医療機関における治験施設管理機関（SMO）の利用が増えてきていると考えられることから2002年11月には「SMOの利用に関する標準指針策定検討会報告書」がとりまとめられた。

2002年7月の薬事法改正のうちの一部が2003年に施行され、医師及び医療機関が主体となって行う臨床研究のうち将来的な承認申請の意図を持って実施される治験（いわゆる医師主導の治験）が制度化され、医師及び医療機関が未承認薬物の提供を受けて行う臨床試験や、既承認薬物を用いた適応外使用に関する臨床試験等を実施することができるようになり、2003年7月30日より施行された（2003年6月12日付省令第106

号、いわゆる改正GCP)。さらに改正GCPの具体的な運用が示された(2004年7月22日付薬食審査発第0722014号)。2005年3月には、治験の信頼性及び被験者の安全を確保しつつ、より円滑に治験を実施するために必要な方策について検討することを目的に「治験のあり方に関する検討会」が設置され、医師主導治験に係る運用改善の方策や、治験審査委員会の質や機能の向上について議論がなされ、2007年9月19日に「治験のあり方に関する検討会報告書」がとりまとめられた。これを受けて、治験に係る必要な文書の整理・合理化を図り通知(2007年10月2日付薬食審査発1002002号)を発出した。

GCP省令に関しても、2008年2月29日に公布された「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令」(平成20年、厚生労働省令第24号)により一部改正され、2008年4月1日より施行されている(一部の規定は、2009年4月1日施行)。主な改正点は、治験薬の交付、副作用報告、治験審査委員会などに関するものである。この省令の運用通知が2008年10月1日に、薬食審査発第1001001号として発出されている。2008年6月3日付け薬食審査発第0603001号「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス」、並びに2008年9月30日付け薬食審査発第0930007号「ゲノム薬理学を利用した治験について」でも、これらの試験もGCPを遵守して実施することが求められている。(第3章、3.2.8項参照)

### 3.14 GPSP

医薬品の市販後調査にあたり、その適正な実施と資料の信頼性の確保を目的として製薬企業のあるべき体制や実施規範が定められ、GPMSP省令が施行されてきた。

(1997年3月10日付厚生省令第10号)。その後、改正薬事法の施行に伴い、GPMSPは、製造販売後の安全管理の基準である「GVP」と製造販売後調査の実施の基準である「GPSP」に分けられ、GPSP省令は2005年4月1日から施行された。(第4章参照)

### 3.15 再審査と再評価

新医薬品は製造販売承認後も使用成績等の調査が義務づけられ、製造販売承認から一定期間後にその有効性、安全性等の再確認のための審査(即ち再審査)を受ける。また、再審査が終了した医薬品を含めた全ての医薬品について医学・薬学等の学問の進歩に対応して有効性、安全性、品質等を見直すための審査(即ち再評価)を受ける。

これら再審査又は再評価申請のための提出資料はGPSPに準じて収集され、かつ、作成されたものでなくてはならない。

また、1997年4月1日より、再審査期間中の医薬品は、当該医薬品に課せられた再審査期間が終了するまで厚生労働大臣に安全性定期報告を行うこととなった。

新有効成分含有医薬品に係る再審査期間については、従来は原則6年であったが、2007年4月1日より原則8年間となっている(2007年4月1日付薬食発第0401001号)。

因みに、再審査期間が終了するまで後発

品の申請はできず、先発品はその間、後発品から保護されている。

### 3.16 副作用・感染症等の報告

製造販売業者は取り扱う医薬品について、厚生労働省令で定める副作用・感染症等を知った時は、定められた期間内にその旨を厚生労働大臣に報告しなければならない（2005年3月17日付薬食発0317006号）。

この副作用等の報告の用語については、1999年12月28日付けで、ICH国際医薬用語集日本版（MedDRA/J）も使用できるようになり、2004年4月1日以降は、その使用が必須となった（2004年3月25日付薬食安発第0325001号・薬食審発第0325032号）。

また、2003年10月27日以後は電子的副作用報告が可能となり（2003年8月28日付薬食発第0828010号：下記サイトを参照）、更に2004年4月1日から報告先が機構となった。（2004年3月25日付「独立行政法人医薬品医療機器総合機構法による薬事法の一部改正等について」）。

なお、2010年3月に公表された「薬害肝炎の検証及び再発防止に関する研究班」最終報告書では、医薬品の有害事象報告制度、市販後安全性監視計画の実施、適応外使用や未承認薬問題などについても、課題と今後の展望について考察されている。

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/03/s0300-1.html>

### 3.17 情報の提供

医薬品若しくは医療機器の製造販売業者、卸売販売業者、医療機器の販売業者、賃

貸業者又は外国特例承認取得者は、医薬品又は医療機器の有効性及び安全性、適正な使用のために必要な情報を収集し、検討すると共に、医師・薬剤師等の医療関係者に提供することが求められている。

### 3.18 情報公開法対応

2001年4月1日、情報公開法「正式名：行政機関の保有する情報の公開に関する法律」の施行により、国の行政機関が保有する行政文書について、何人でも開示を求めることができるようになった。この法律では、行政機関が保有する文書は、個人に関する情報、法人等に関する情報等、不開示情報に該当する箇所を除き開示することとなっている。その後、2005年12月21日に当該政令の一部改正が行われた（政令第371号）。

この法律の施行により、厚生労働省での審査に係る文書等（薬事・食品衛生審議会の議事録及び審査報告書）については、原則として開示の対象となった。

この情報公開についての開示・不開示基準（医薬発第245号、2001年3月27日付局長通知）が作成されたが、改正薬事法等の施行に伴い新たな行政文書等が生じてきていることから上記通知は廃止され、医薬食品局の保有する情報の公開に係る事務処理の手引（薬食発第0330022号、2007年3月30日付け局長通知）が新たに定められた。

この手引は、医薬食品局（食品安全部を含まず）が保有する文書の開示・不開示の具体的な判断を明確化したものである。保有文書を（1）審査管理、（2）安全対策、（3）監視指導、（4）麻薬等対策、（5）血

液対策、(6) その他の6つの業務に分類し、具体的な取扱いが示されている。

このうち、記載様式が定められている文書（医薬品の承認申請書、医薬品副作用症例報告書、麻薬輸入業者免許申請書等）には、○（開示）、●（不開示）、△（その他）が明記されている。一方、様式が定められていない承認申請における資料概要等は、例をあげて、開示、不開示の判断基準が示された。

医薬品企業が提出した承認申請資料については、原則的に承認前は「不開示」、承認後は「開示」であるが、承認後であっても「製造方法」、「規格及び試験方法」、「（申請者の）印影」等法人の権利、競争上の地位、その他正当な利益を害するおそれがある情報は「不開示」である。なお、申請添付資料、またはモジュール3（または第3部、品質に関する文書）、モジュール4（または第4部、非臨床試験報告書）、モジュール5（または第5部、臨床試験報告書）については不開示である。

その後、2004年1月6日付日薬連発第4号で副作用症例票の開示基準等の見直しがなされた。また、2005年4月22日付薬機発第0422004号機構理事長通知により、新医薬品の承認審査に係る情報の公表に関する留意事項が示されている。

### 3.19 特許制度

特許権の存続期間は、出願から20年間の原則である。しかし、医薬品については、安全性の確保等のための法規制により特許発明の実施をすることができない期間がある場合には、5年を最長として特許権の存続

期間の延長が認められる。延長できる期間は、「特許発明の実施をすることができなかった期間」であり、臨床試験を開始した日、又は特許権の設定登録の日のいずれか遅い方の日から、承認が申請者に到達した日の前日までの期間である。

特許権の存続期間の延長を求めようとする特許権者は、延長を求める期間等の必須事項を記載した延長登録出願を承認等の処分を受けた日から3ヵ月以内であって、特許権の満了する前に特許庁に提出しなければならない。なお、特許権の存続期間の満了前6ヵ月の前日までに政令で定める処分を受けることができないと見込まれるときは、特許番号等の必要事項を記載した書面を特許庁長官に提出しなければならない。延長出願があった時には、拒絶査定が確定するか、延長登録があるまでは、存続期間は延長されたものとみなされる（[図4. 特許権の存続期間の延長](#)）。

なお、当該医薬品の物質（用途）特許が満了するまで後発品は承認されず、先発品はその間、後発品から保護されている。一方、先発品の一部効能・効果、用法・用量に特許が存在する場合、特許を理由に虫食い承認は認められていなかったが、2009年6月5日付薬食審査機発第0605014号経済課長・審査管理課長通知により、特許の存在しない一部効能・効果、用法・用量の虫食い承認が認められるようになった。

特許庁の日本語website :

<http://www.ipa.go.jp/indexj.htm>

同英語website :

<http://www.ipa.go.jp/index.htm>



### 3.20 薬物乱用対応

薬物乱用問題は年々多様化するとともに国際性を強めており、1961年の「麻薬に関する単一条約」、1971年の「向精神薬に関する条約」、1988年の「麻薬及び向精神薬の不正取引の防止に関する国際連合条約」の3条約が採択されている。日本は、これら全てを批准するとともに、国内的には我が国独自の規制を含めて、「麻薬及び向精神薬取締法」「あへん法」「大麻取締法」「覚せい剤取締法」「国際的な協力の下に規制薬物に係る不正行為を助長する行為等の防止を図るための麻薬及び向精神薬取締法等の特例等に関する法律」の5法が制定、運用されている。

1987年に開催された「国際麻薬会議」の終了日の6月26日を「国際麻薬乱用撲滅デー」とし、1998年の国連麻薬特別総会においては、「薬物乱用防止のための指導指針に関する宣言」（国連薬物乱用根絶宣言）が決議された。

今日、麻薬や覚せい剤、大麻等の薬物乱用問題は全世界的な広がりを見せ、人間の生命はもとより、社会や国の安全や安定を脅かす等、人類が抱える最も深刻な社会問題の一つとなっている。日本においては、中学生や高校生等青少年の間で薬物乱用に対する警戒心や抵抗感が薄れる等憂慮すべき状況にある。

乱用による健康被害の発生、その使用が麻薬、覚せい剤等の使用のきっかけとなる危険性があるにもかかわらず、人体摂取を目的としていないかのように偽装されて販売されているため、違法ドラッグ取締強化を目的とした「薬事法の一部を改正する法

律」（薬事法第69号）が、2006年6月14日に公布された。（公布日から1年以内に施行予定）

違法ドラッグ対策として薬事法の目的に指定薬物（中枢神経系の興奮等の作用を有する確立が高く保健衛生上の危害が発生するおそれがある薬物）の規制に関する措置を講ずることが加わった。具体的には指定薬物の医療等の用途以外の用途に供するための製造、輸入、広告の禁止等である。

2007年2月28日には、指定薬物輸入監視要領が発出されている（薬食発第0228009号）。

## 4. 製造販売承認

### 4.1 医薬品の製造販売承認

医薬品の製造販売承認とは、あるものが医薬品として品質、有効性及び安全性を有し、製造管理及び品質管理の基準に適合した方法で製造されたうえで、適切な品質管理及び安全管理体制のもと製造販売され、一般に流通し、国民の医療・保健に使用されることについて適切であると国が認めることをいう。申請にかかる医薬品が保健衛生上適切か否かについて、その時点における医学・薬学の学問水準に照らし客観的に判断される。具体的には、厚生労働大臣又は都道府県知事が、製造販売業許可を有する者からの申請に対し、品目ごとに、その名称、成分・分量、用法・用量、効能・効果、副作用等を審査する。一方、当該品目を製造している製造所において、製造管理及び品質管理の基準に適合していることが

GMP適合性調査により確認が行なわれる。製造販売承認は、これらを満たした品目に対して与えるものである。この承認制度は薬事法の目的である医薬品等の品質、有効性及び安全性の確保のための根幹をなす制度である。

#### 4.2 製造販売承認審査

従前、医薬品機構において行われていた調査及び治験相談業務と、審査センターにて行われていた審査業務が2004年4月1日に設立された機構に統合された。これにより、治験相談から審査まで、機構での一貫体制となった。

医薬品の製造販売承認申請書は、機構に提出される。機構において申請書が受理されると、新医薬品については、機構において申請資料の適合性書面調査（原データからの検証）及びGCP実地調査並びに領域分野別の審査チームによる詳細な審査が行われ、同チームにより「審査報告書」が作成される。

機構における承認審査プロセスでは、チーム審査員と専門委員が重要な問題について議論する「専門協議」が実施される。なお、審査員、専門委員及び申請企業との「面接審査会」が専門協議後に行われることがある。

また、審査に際しては、申請直後、専門協議前、医薬品部会前に、申請資料として提出した治験に参画した者に関し、「申請資料作成委員リスト」及び「競合品目・競合企業リスト」の提出が求められる。

機構の審査のプロセスは次のとおりであり、機構のwebsiteに掲載されている。ま

た、2009年3月19日より、審査チーム担当者より申請品目の審査進捗状況を確認することが可能となった。

<http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/outline.html#3>

- ① 面談（プレゼンテーション、照会、確認）
- ② チーム審査
- ③ 照会、確認
- ④ GMP適合性調査申請（医薬品部会の約6ヵ月前）
- ⑤ 審査報告（1）
- ⑥ 専門協議（専門委員として臨床専門家3人以上が参加）
- ⑦ 面接審査会（開催の2週間前に主要問題点、専門委員の氏名を提示、プレゼンテーション）（現在、ほとんど行われていない）
- ⑧ 専門協議（面接審査会に引続き実施）
- ⑨ 審査報告（2）
- ⑩ 審査報告書（審査管理課へ）

次いでこの審査報告書を基に必要に応じて薬事・食品衛生審議会（以下、薬食審と略す）へ諮問を行い、その医薬品関連部会及び薬事分科会における審議・報告を経て薬食審の答申を得るとともに、別途実施されるGMP適合性調査において基準に適合していることが確認された後、新医薬品として厚生労働大臣の製造販売承認が与えられることになる（[図5. 厚生労働大臣の承認に係る医薬品の承認審査の流れ](#)）。承認審査過程で得られた品質、有効性及び安全性に関する情報等は医療機関等に提供するため「新薬の承認に関する情報」として機構

のwebsiteに掲載されている。

なお、新有効成分含有医薬品であるワクチン及び血液製剤の新医薬品の場合、必要に応じて、承認前検査として、国立感染症研究所において規格及び試験法等について実地に試験が行われ検討される。

既承認医薬品と同一の有効成分であり、かつ、用法・用量、投与経路、効能・効果が同一であるもの（いわゆる後発医薬品）については、機構における同一性・適合性調査の後、審査がなされ承認が与えられる。

1999年4月8日付けで医薬品の承認申請に関する基本的な通知が出され、2000年4月1日以降に行われる医薬品の承認申請に適用されてきた。2005年3月31日付けでこの基本通知が一部改訂され、申請区分が細分化された。2009年4月には、医療用医薬品の申請区分として、さらに(7)「バイオ後続品」が加わった。

ICHで合意された医薬品承認申請資料のガイドライン(CTD=コモン・テクニカル・ドキュメント)を受けて、新たな承認申請資料の作成要領(2001年6月21日付医薬審発第899号)が示され、2003年7月1日以降申請する新医薬品からCTDによる申請が義務化された。

作成要領はモジュール1(または第1部、申請書等行政情報及び添付文書に関する情報)、モジュール2(または第2部、資料概要)、モジュール3(または第3部、品質に関する文書)、モジュール4(または第4部、非臨床試験報告書)、モジュール5(または第5部、臨床試験報告書)で構成されているが、このうちモジュール2からモジュール5までをCTDガイドラインに基づき作成する

こととなり、モジュール1は当該規制当局が定める。なお、別紙で詳細な基準が示されている。

さらにCTDの電子化仕様(eCTD)が示され、2005年4月1日以降に申請資料を電子的に提出する場合に適用されることになった(2004年5月27日付薬食審査発第0527004号、2008年8月25日付薬食審査発第0825001号、2009年7月7日付け薬食審査発第0707第3号により一部改正)。

また、審査期間に関しては、2000年3月28日付けで、同年4月1日から新薬の承認にかかわる厚生労働省の標準的事務処理期間を1年(回答作成等に要する申請者の持ち時間は除く)とされたことに加えて、申請者の持ち時間も同様に1年間とされ、申請から製造販売承認まで最長で2年間とされた。それを超えた期間の追加試験等が必要な場合は、一旦申請を取下げよう厚生労働省より依頼が出されることになった(2004年6月4日付薬食審査発第0604001号)。

2010年6月には、「新医薬品の総審査期間短縮に向けた申請に係る留意事項について」が発出され、2013年までに総審査期間を通常審査品目で12ヶ月、優先審査品目で9ヶ月とする目標に向けた、申請者側の留意事項が示された。(2010年6月9日付厚生労働省医薬食品局 審査管理課・監視指導・麻薬対策課 事務連絡)

審査員の留意事項に関しては、2008年4月17日には、「新医薬品承認審査実務に関わる審査員のための留意事項」が出され、機構において新医薬品審査実務に携わる上での基本姿勢が示されると共に、審査における主要な留意事項の明確化、審査実務に

関わる機構審査員の意識等の統一が図られている。

日本語 website :

[http://www.pmda.go.jp/topics/h200417k\\_ohyo.html](http://www.pmda.go.jp/topics/h200417k_ohyo.html)

英語 website :

<http://www.pmda.go.jp/english/services/reviews/others.html>

### 4.3 優先審査制度及び優先対面助言品目指定制度

#### 1) 優先審査制度

通常、医薬品の承認審査は申請書の受け取り順に行われるが、法第14条第7項に規定されているように、希少疾病用医薬品の指定を受けた医薬品、その他、重篤な疾病等を対象とする新医薬品等であって医療上特にその必要性が高いと認められるものについて(1) 適応疾病の重篤性及び(2) 医療上の有用性を総合的に評価して適用の可否が決定される。適用された医薬品については、他のものに優先して審査される制度である(2004年2月27日付薬食審査発第0227016号)。

##### (1). 選定基準

##### (A) 適応疾病の重篤性

- ① 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)
- ② 病気の進行が不可逆的な疾患で日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- ③ その他

##### (B) 医療上の有用性

- ① 既存の治療法が無い。
- ② 既存治療法に対する医療上の有用性
  - i) 有効性の観点
  - ii) 安全性の観点
  - iii) 肉体的・精神的患者負担の軽減

#### (2). 優先審査品目の指定

優先審査品目の指定に際しては、申請後速やかに専門家から意見聴取した上で機構において指定の可否に関する意見をまとめて厚生労働省へ報告し、審査管理課は当該報告をもとに適用の可否を決定する。その可否は、審査管理課より申請者及び機構に通知される。審査管理課は、直近の薬事・食品衛生審議会の担当部会に上記の適用について報告の上、了承を得る。優先審査対象品目について、機構は審査の各段階において可能な限り審査順位を優先する。優先審査対象品目は、当該新医薬品の承認時にその旨公表される。

#### 2) 優先対面助言品目指定制度

開発段階において、優先対面助言品目指定申請を行い、当該指定を受けた場合は、当該品目の指定を受けた効能・効果等の部分について優先的に対面助言を受けることができる。品目指定は、優先審査の選定基準に従い、適応疾病の重篤性と医療上の有用性を総合的に評価して適用の可否が判断される。医療上の有用性を推定できるデータとして、原則として後期第Ⅱ相試験までの試験結果の提出が求められる。

必要に応じて、指定申請者に対してヒアリング及び照会を行い、当該分野の専門委員の意見を聞いたうえで指定の可否を決定する。結果については、その理由も含め、文書にて通知される。なお、希少疾病用医薬品は、優先対面助言指定申請をすることなく、優先対面助言品目として取扱われる。

#### 4.4 特例承認制度

国民の生命及び健康に重大な影響を与える恐れがある疾病のまん延を防止するため緊急に使用されることが必要な医薬品であり、かつ当該医薬品の使用以外に適当な方法がなく、その効能・効果について外国における販売等が認められている医薬品については、厚生労働大臣が、通常の承認審査手続きを経ずに、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、その品目にかかる承認（特例承認）を与えることができる。

#### 4.5 希少疾病用医薬品(オーファンドラッグ)

希少疾病用医薬品の研究開発を促進するための諸施策が1993年に規定され、希少疾病用医薬品としての指定基準、試験研究促進のための措置等が通知された。指定をうけるには、その疾患の対象患者数が5万人未満であること、医療上特に優れた使用価値があること等が必要とされ、その指定は、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて行われる。

希少疾病用医薬品の指定を受けた医薬品については、優遇措置として助成金の交付、試験研究費に対する税額控除、指導・

助言、優先審査、再審査期間の延長（医薬品については、8年間から最長10年間迄の、医療機器については、4年から最長7年間迄の延長）等が実施される。

#### 4.6 小児適用医薬品

小児科で用いられるべき医薬品については、開発の困難さ、情報不足などより、世界各国でしばしば“therapeutic orphan”となってきた。日本もその例外ではなく、小児科領域の適応を有する医薬品は非常に少なく、小児における臨床試験の実施不足、小児に適した製剤の不足、小児における用途に関する添付文書上の情報（投与量、有効性、安全性など）不足などにより、成人向けの医薬品の「適応外使用」、安定性等が充分保証されていない院内製剤等の使用、海外から個人輸入された小児用医薬品の使用等が行われている。

現時点では、欧（EU）米のように小児科領域における医薬品開発、情報整備を直接推進することを狙いとした法規制は日本には存在しないが、小児集団における使用経験情報の集積を図るため、小児への使用が想定される医薬品について、承認申請中又は承認後引き続き小児の用量設定等のための臨床試験を計画する場合にあっては、再審査期間中に行う特別調査等及び臨床試験を勘案し、再審査期間を10年を超えない範囲で一定期間延長するとしている（2000年12月27日付医薬発第1324号）。

さらに、関係学会より要望があり、医療上必要と認められ、医政局研究開発振興課より効能又は効果等の追加について検討するよう要請があった場合には、臨床試験等

の実施及びその試験成績等に基づく必要な効能又は効果等の承認事項一部変更申請を考慮しうるとした通知が出され（1999年2月1日付研4号、医薬審第104号）、これが小児科領域で使用が想定される医薬品についても適用されることがある。また、当該通知では、臨床試験の全部又は一部を新たに実施することなく、適応外使用に係る効能又は効果等が医学薬学上公知であると認められる場合には、それらを元に効能又は効果等の承認の可否の判断が可能となる可能性があるとしている。

欧米ですでに承認され有効性が確立している国内未承認薬について、確実に治験を実施し、迅速に国内承認を図ることを目的に「未承認薬使用問題検討会議」が2004年12月に設けられ、学会・患者要望の定期的な把握と科学的な評価が行なわれているが、小児科領域の医薬品もしばしば取り上げられてきた。さらに、2006年3月には、「小児薬物療法検討会議」が設立され、小児薬物療法の有効性及び安全性に関するエビデンス等の収集及び評価、小児への医薬品の処方実態調査や医療従事者への情報提供などを行うことによって適切な小児薬物療法が行われるよう環境整備を進めている。その後、この両会議を発展的に改組し、新たに「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」が2010年2月に設立され、未承認薬と小児用薬を含めた適応外薬について、広く議論が開始された。

小児における臨床試験実施に関するガイドラインとして、ICHでE11がステップ5に達したが、日本では「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」として発表されている（2000年12月15日付医

薬審第1334号）。機構相談においても、小児集団における臨床開発や小児向け製剤開発に関する相談が行われている。

2010年5月以降、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」での結果を受けて、開発企業の募集、または開発要請を行った医薬品のリスト」が公表されている（以下のリンクより、リストの最新版を閲覧可能）。

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/05/s0521-5.html>

#### 4.7 バイオ後続医薬品

バイオテクノロジー応用医薬品については、化学合成医薬品と異なり既存薬との有効成分の同一性を実証することが困難であるが、技術等の進歩により、バイオテクノロジー応用医薬品と同等・同質の医薬品として、バイオ後続品の開発が近年活発となり、WHOや主要国で法的枠組みの新設や技術的指針が定められているところである。日本においても、2009年3月にバイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針（2009年3月4日付薬食審査発 第0304007号）が策定された。本指針の策定にあわせ、「バイオ後続品」として医療用医薬品の新たな申請区分が設けられ、バイオ後続品の承認申請について（2009年3月4日付薬食審査発 第0304004号）、承認申請に際し留意すべき事項（2009年3月4日付薬食審査発 第0304015号）、一般的名称及び販売名の取り扱い（2009年3月4日付薬食審査発 第0304011号）に関する文書が発出された。2010年3月には、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確認のための指

針に関する質疑応答集」が出された（2010年3月31日付事務連絡）。

#### 4.8 共同開発

共同開発の目的は、新薬の開発リスクの軽減、開発を効率よく推進すること等である。共同開発に関しては、従来、共同開発グループの構成要件、資料作成者の要件等規制があったが、1999年4月8日付の医薬品の承認申請に関する基本通知により、それらの要件は緩和された。

緩和された主な規制の内容は、共同開発グループの構成要件において、従来は必要とされていた新薬の承認取得経験が不要となったこと。また、承認申請資料作成者の要件についても、これまで共同開発グループで臨床試験を行ったもの（治験依頼者が連名となっていること）とされていたが、共同開発グループ内のいずれか1社が行った臨床試験データを用いて他の会社が申請することが可能となったことが挙げられる。

このように、共同開発グループ内であれば、別の会社で行った試験が一定の条件を満たす場合であれば、申請者以外の者が作成したデータであっても承認申請資料として受け入れられること、共同開発グループ内での複数の者による申請について、同一の申請資料により審査されること等データの簡素化が図られている。

#### 4.9 製造販売承認の承継

製造販売承認は相続、合併及び契約等により法に定める製造販売業者に、一切の資

料及び情報が現承認保有者より譲渡されることを条件に承継することができる。

#### 4.10 外国製造医薬品の承認申請

外国製造業者は、日本に輸出しようとする医薬品について品質、有効性及び安全性に関する必要な試験を行い、所定の手続きを経て自らの名義で直接製造販売承認申請を行うことができる（[図6. 外国製造医薬品の承認手順](#)）。その際、外国製造業者は、国内において当該承認に係る品目に応じた種類の製造販売業許可を受けている製造販売業者の中から、選任製造販売業者を選任しなければならず、国内において当該承認にかかる医薬品による保健衛生上の危害の発生防止に必要な措置をとらせるとともに、国内における製造販売を行なわせることができる。

#### 4.11 輸出される医薬品・治験薬のGMP証明の発給

医薬発第170号（2001年3月6日）により、「輸出用医薬品等の証明書の発給について」が一部改正され、化粧品の証明書の発給及び医薬品の添付文書に関する事項が削除された。厚生労働省が発給する証明書の種類は、医薬品等の製造業・製造販売業の許可、医薬品の製造販売承認、新医薬品の製造販売承認申請書の添付資料、医薬品のGLPの適合状況、治験薬の治験計画の届出、医薬品製剤証明書、医薬品製剤承認・許可状況陳述書に関する事項である。（中華人民共和国向けウシ伝達性海綿状脳症（BSE）の輸入規制に関する事項は、薬食発第

0926003号（2007年9月26日）で廃止された。）（表2. 証明事務担当課区分）。通知によると、その証明様式はできるだけ後述のWHO新証明制度で規定される様式が望ましいが、輸出先国の要求によっては従来の証明も発給し得ることが明記されている。機構を窓口として医薬品等について輸出のための各種証明書が所定の様式により発給される。ただし、「医薬品製造所のGMPの適合状況に関する証明書」の発給については、直接厚生労働省監視指導・麻薬対策課に申請する。

治験薬についても、GMPの二国間協定が締結された国以外に対しても治験薬GMP証明が発給されるようになった。治験薬GMP証明書の発給にあたっては、治験薬製造施設における治験薬GMP通知の要求事項への適合状況について、総合機構による実地での確認を受けなければならない（平成21年 3月30日 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）。

#### 4.12 WHO証明制度に基づく証明書の発給

輸出用医薬品の証明は、WHOのガイドラインに沿って改訂された。厚生労働省等より承認を得た医薬品について、従来、項目別に証明されたものが、WHO新証明制度に基づいた医薬品製剤証明書 (C(o)PP: certificate of pharmaceutical product)と医薬品製剤承認・許可状況陳述書の2つの証明形式により、承認許可の有無、GMP適合性、製品情報等について一括した証明書の発給が1998年1月から開始された。証明書の発給については2011年1月28日付薬食発0128第1号「輸出用医薬品等の証明書の発給につ

いて」によることとされ、輸出用医薬品等の証明書の発給について証明書などの様式も含め詳細が記されている（表2参照）。

なお、2008年11月11日付け事務連絡として「輸出用医薬品等の届出の取扱いに関する質疑応答集（Q&A）について」も発出されている。

<http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/export.html>

## 5. 日本薬局方及び他の基準と検定

### 5.1 日本薬局方

日本薬局方（日局）は、薬事法第41条第1項の規定に基づき、医薬品の性状及び品質の適正をはかるため、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、厚生労働大臣が定め公示した医薬品の規格書である。

日局は、1886年6月に公布されて以来、改正を重ね、薬事法には少なくとも10年ごとに全面改正するよう定められており、実際には1976年4月の第九改正以降、5年ごとに全面改正が行われている（図7参照）。また、第十一改正以降においては、5年ごとの全面改正の間に一部改正が行われている。

日本語 website :

<http://www.std.pmda.go.jp/jpPUB/index.html>

英語 website :

[http://www.std.pmda.go.jp/jpPUB/index\\_e.html](http://www.std.pmda.go.jp/jpPUB/index_e.html)

近年の医学・薬学の急速な進歩及びICH



の要請等に対応するため、2001年11月に日局部会が開催され、日本薬局方の性格と役割、作成方針、基本方針達成のための第十五改正に向けての具体的な方策、施行時期、日本薬局方調査会の組織に関する事項を内容とする作成基本方針が決定され、また、収載意義及び基準の明確化等具体的な収載規則が検討され、2002年12月の薬事・食品衛生審議会答申「今後の日本薬局方のあり方について」において日本薬局方収載規則が示された。

第十六改正日本薬局方の作成基本方針  
(2006年8月3日付事務連絡)

(1) 「作成方針」

- 1) 保健医療上重要な医薬品の全面的収載
- 2) 最新の学問・技術の積極的導入による質的向上
- 3) 国際化の推進
- 4) 必要に応じた速やかな部分改正及び行政によるその円滑な運用
- 5) 日本薬局方改正過程における透明性の確保及び日本薬局方の普及

(2) 日本薬局方の性格と役割

日本薬局方は、その時点での学問・技術の進歩と医療需要に応じて、わが国の医薬品の品質を確保するために必要な公的基準を示すものである。医薬品全般の品質を総合的に保証するための規格及び試験法の標準を示すとともに、医療上重要と認められた医薬品の品質等に係る判断基準を明確にする役割を有する。

また、日本薬局方は、その作成に当たって、多くの医薬品関係者の知識と経験が集積されており、関係者に広く活用されるべき公共の規格書としての性格を有するとともに、国民に医薬品の品質に関する情報を公開し、説明責任を果たす役割をもつ。

さらに日本薬局方は、医薬品の品質に関する薬事行政の円滑かつ効率的な推進及び国際的整合性の維持・確保に資するものである。

(3) 施行時期

第十五改正日本薬局方第一追補は、2007年9月28日厚生労働省告示第316号で告示され、2007年10月1日から施行された。

その後、2007年9月28日に第十五改正日本薬局方第一追補が告示され（厚生労働省令告示第316号）、第二追補（2009年9月30日厚生労働省告示第425号）、2011年3月には第十六改正日本薬局方が告示される予定である。

(4) 収載品目の選定

医療上の必要性、繁用度又は使用経験等を指標に、保健医療上重要な医薬品は市販後可及的速やかな収載を目指す。

(5) 日本薬局方作成審議組織

2001年11月の薬事・食品衛生審査会答申を受け審議組織が改変され、総合委員会、医薬品名称調査会、医薬品添加物調査会、理化学試験法委員会、化学薬品委員会、生物薬品委員会、生物試験法委員会、抗生物質委員会、生薬等委員会、総合小委員会、及びPDG

関連調整会議の11の委員会等となり、その後、製薬用水委員会及び日局標準品委員会が設置され、医薬品各条審議推進のため化学薬品委員会の下に、3つのワーキンググループが設置された。その後、2004年4月の機構設立に伴い日本薬局方作成審議組織の一部が改編され機構に移行された。

日本薬局方改正の原案作成に際して大阪医薬品協会技術研究委員会、東京医薬品工業協会技術委員会、東京生薬協会、日本医薬品添加物協会、日本漢方生薬製剤協会、日本抗生物質学術協議会、日本香料工業会、日本生薬連合会、日本製薬工業協会、日本病院薬剤師会、日本薬剤師会、日本植物油協会等の業界の協力を得ている。

<http://www.std.pmda.go.jp/jpPUB/index.htm>

↓

## 5.2 薬事法第42条に基づく基準

薬事法第42条の規定に基づき、保健衛生上特別な注意を要する医薬品について、製法、性状、品質、貯法等に関し必要な基準が設けられている。現在、次のものが定められている。

- ・ 放射性医薬品基準
- ・ 生物学的製剤基準
- ・ 血液型判定用抗体基準
- ・ 生物由来原料基準
- ・ 薬事法第四十二条第一項の規定により厚生労働大臣が定める体外診断用医薬品の基準

## 5.3 生物由来原料基準

2003年厚生労働省告示210号により、生物由来の原材料から製造する原料又は材料を製造工程において使用する全ての医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の当該原料又は材料について、薬事法第42条の規定（医薬品等の基準）に基づき、品質及び安全性確保の観点から生物由来原料基準が定められた。本基準は、2003年7月30日から経過措置を含めて施行され、通則、血液製剤総則、人由来製品原料総則及び動物由来製品原料総則から構成される。また、細胞組織医薬品及び細胞組織医療機器に関する基準は、2003年7月29日をもって廃止された。生物由来原料基準の制定に伴い、生物学的製剤基準の一部が2003年厚生労働省告示211号で改正され、生物学的製剤基準より血液製剤総則が削除された。

2004年7月5日厚生労働省告示第262号により、下記に示す生物由来原料基準の一部が改正され、同日から経過措置を含めて適応された。

### ・ 反芻動物由来原料基準

- (1) 医薬品、医療機器、医薬部外品及び化粧品（以下「医薬品、医療機器等」の原材料として使用を禁止する部位にせき柱骨、頭骨、三叉神経節及び背根神経節の4部位が追加された。
- (2) 2003年12月にアメリカ合衆国においてBSE感染牛が確認されたことに伴い医薬品、医療機器等の原材料として使用することができるウシ及びその他類縁反芻動物由来物の原材料の原産国から「アメリカ合衆

国」が削除された。

- (3) 医薬品、医療機器等に用いられる皮由来の原材料から製するゼラチン及びコラーゲンについて、BSEに係る原産国規制の対象から除外された。

また、2007年9月28日付厚生労働省告示第310号により、ウシ及びその他類縁反芻動物由来物の原材料の原産国から「チリ」が削除された。さらに、2009年7月1日付厚生労働省告示第343号により、カナダを原産国とする反芻動物由来原材料についても、アメリカ産原料と同等の範囲で使用を認められることとなった。

そのほか、最近では、生物由来原料基準の規定を満たさないマスターセルバンク又はマスターシードに使用される原材料について、2009年3月27日付厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡により、審査上の取扱いが示されている。

#### 5.4 行政通知による品質基準

法令に基づき定められている品質基準のほか、現在、行政通知により次のもの等について品質規格を公表している。

- ・ 日本薬局方外医薬品規格
- ・ 日本薬局方外生薬規格
- ・ 殺虫剤指針
- ・ 体外診断用医薬品原料規格
- ・ 医薬品添加物規格

#### 5.5 検定

医薬品のうち、高度の製造技術や試験法

を必要とするものについては、その品質を確保するため、検定を受けるべき医薬品として指定される。指定された医薬品は、厚生労働大臣の指定する機関の検定を受け、これに合格したものでなければ販売、授与等をしてはならないとされている。

現在、生物学的製剤の一部が検定を受けるべき医薬品として指定されており、検定機関には国立感染症研究所が指定されている。

## 6. 薬事監視

### 6.1 薬事監視

医薬品等の製造、輸入、表示、広告、流通等の適正を図るため、薬事法の定めるところにより厚生労働大臣、都道府県知事等は「薬事監視員」を任命し、不正表示医薬品、品質不良医薬品、未承認無許可医薬品、虚偽・誇大広告等に対する監視指導体制を敷いている。薬事監視員は必要に応じ立入検査を実施し、違反が認められた場合は、行政処分を含め種々の命令を発動することができる。その主なものは次のとおりである。

- ・ 承認の取消し、承認事項の変更命令
- ・ 許可の取消し、業務停止命令
- ・ 医薬品等について販売の一時停止、廃棄
- ・ 回収命令
- ・ 製造所の構造設備が基準に適合しない場合等の改善命令

## 6.2 回収について

2000年3月8日付けで、医薬品や医療機器の「回収」について、定義を明確にした通知が出された。

通知では「製造販売業者等により確実に必要な回収が実施されることが重要」としたうえで、「回収」については「医薬品等を引き取ること、又は医療機器を『改修』すること」と明記された。

また、安全性に問題がなくても「有効性の問題等により期待される効果が得られない場合は回収すること」等とし、「回収」の判断基準が示された。

## 6.3 医薬品等による医療事故防止

医療事故防止のため、医薬品等の名称、容器又は仕様等をあらため、誤用をなくすよう「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」

(2000年9月19日付医薬発第935号)が通知され、2003年11月27日付薬食発第1127003号及び2004年6月2日付薬食発第0602009号において、関係企業の一層積極的な取組みが要請された。更に新規医薬品の販売名に関しては、2005年10月17日付事務連絡で(財)日本医薬情報センターで運用されている新規承認医薬品名称類似回避フローチャートの利用が指導されている。また、後発医薬品の販売名に対しても同年9月27日付薬食審査発第0922001号通知で命名の一般原則が示された。

医療事故防止対策等に係る販売名変更の代替新規承認申請については、迅速審査扱いとされ、2005年4月からは申請手数料

が改正された。さらに承認品目の薬価基準収載が、従来の毎年1回から毎年2回とされ、医療事故防止対策等に係る販売名変更の環境が整えられた。

その他医療事項防止策として、経腸栄養ラインで用いる注射筒については着色を行う等、通常に用いられる注射とは区別することが求められている(2000年8月31日付医薬発第888号)

## 6.4 ウシ伝達性海綿状脳症(BSE)等への安全対策

BSEは、1980年代後半に英国で頻発し、その後、欧州諸国等で発生した。欧州におけるBSEの発生動向を踏まえ、ウシ等に由来する原料を用いて製造される医薬品等について製造業者等に対し品質及び安全性確保対策を講ずることの必要性から自主点検及び承認書の整備等を行うことが求められた(2000年12月12日付医薬発1226号)。

その後、2001年9月21日、日本国内でのBSE感染牛の発生が確定したこと等を踏まえ、ウシ等由来原料を使用する医薬品等に対する一層の安全対策を強化するための予防的措置として品質及び安全性確保の強化が求められた(2001年10月2日付医薬発第1069号)。

国際的な動向を踏まえて、ウシ等由来原料を使用する医薬品、医療機器等に対する一層の安全対策を強化するための予防的な措置として使用部位等からみて注意すべきウシ等由来原料、血液製剤に関する取り扱い、人尿由来製剤の取り扱い及び承認等の取り扱いに関して通知された(2003年4月14日付医薬発第0414004号)。2003年医薬

発第0522002号通知により、2001年医薬発第1069号通知の別表1のBSE発生国の項に「カナダ」を加え、別表2のBSEのリスクの低い国の項から「カナダ」を削除することとなった。

2003年12月にアメリカ合衆国においてBSE感染牛が確認されたことに伴い2004年2月18日付薬食発第0218004号厚生労働省医薬食品局長通知「米国産のウシ等由来物及びウシ等のせき柱骨等を原材料として製造される医薬品、医療機器等に関する品質及び安全性の確保について」、2004年2月18日付薬食審査発第0218001号・薬食安発第0218003号厚生労働省医薬食品局審査管理課長・厚生労働省医薬食品局安全対策課長連名通知「米国産のウシ等由来物及びウシ等のせき柱骨等を原材料として製造される医薬品、医療機器等に関する品質及び安全性の確保に係る承認等の取扱いについて」及び2004年7月5日付薬食審査発第0705001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「生物由来原料基準の一部改正に伴う米国産のウシ等由来物及びウシ等のせき柱骨等を原材料として製造される医薬品、医療機器等の品質及び安全性確保に係る承認申請等の取扱いについて」が通知された。

2003年厚生労働省告示210号で生物由来原料基準が制定され、生物由来製品並びに生物由来の原料から製造する原料又は材料を製造工程において使用するすべての医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の当該原料又は材料について薬事法で規制された。

また、ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等についても、現時点

の科学的水準に基づいた品質及び安全性確保対策を講ずることが必要と考えられ、製造販売業者等に対し自主点検及び承認書の整備等を行うことが求められた。

2004年7月厚生労働省告示第262号により、生物由来原料基準の一部が改正され、2004年7月5日付薬食発第0705001号厚生労働省医薬食品局長通知「生物由来原料基準の一部改正について」、2005年3月25日付薬食審査発第0325003号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「改正薬事法の施行に伴うTSE資料の取扱いについて」が通知された。

2006年9月25日付事務連絡厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課「米国産ウシ由来原材料等を使用した医薬品等の自己確認について」の中で、原材料の切替え期限後も一部のロットに米国産ウシ由来原材料を使用している製品が製造販売されていた事実が判明したため更なる予防措置の観点から自己確認票（自己確認のチェックポイント）による確認の実施が指導されている。また、2007年9月28日付薬食審査発第0928001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「生物由来原料基準の一部改正に伴うウシ等由来原材料を使用した医薬品等の取扱いについて」において、医薬品等の原材料に用いることができるウシ等の原産国からチリが削除されたことが通知され、改めて基準への適合性について自己点検を行うよう指導されている。

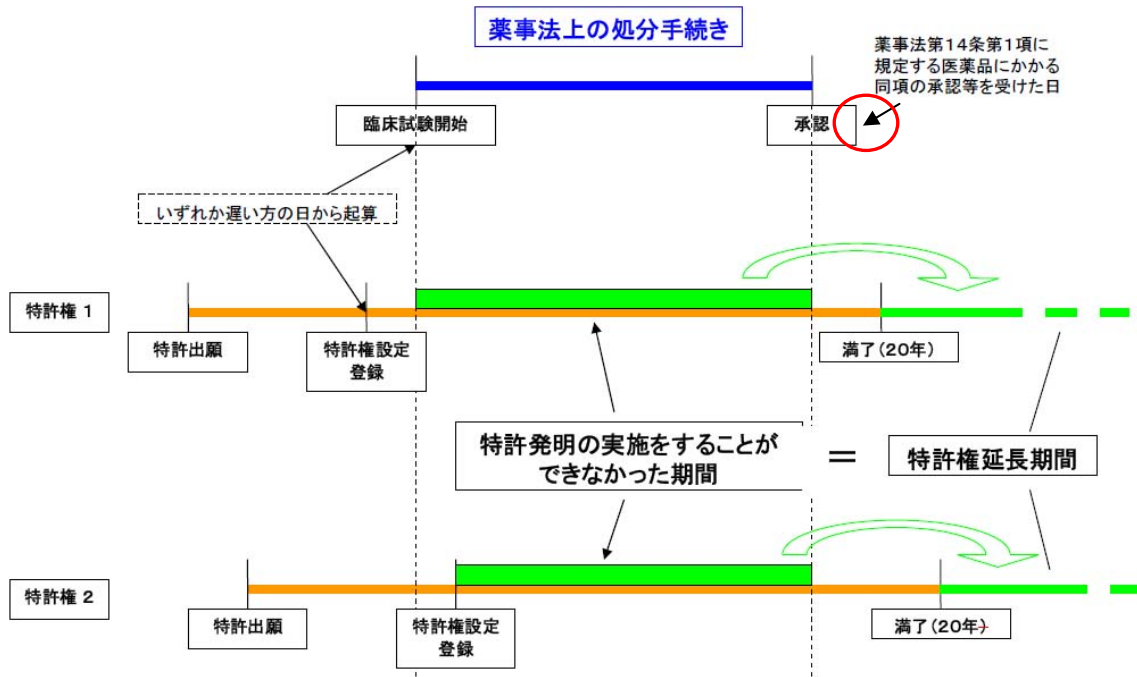


図 4 特許権の存続期間の延長

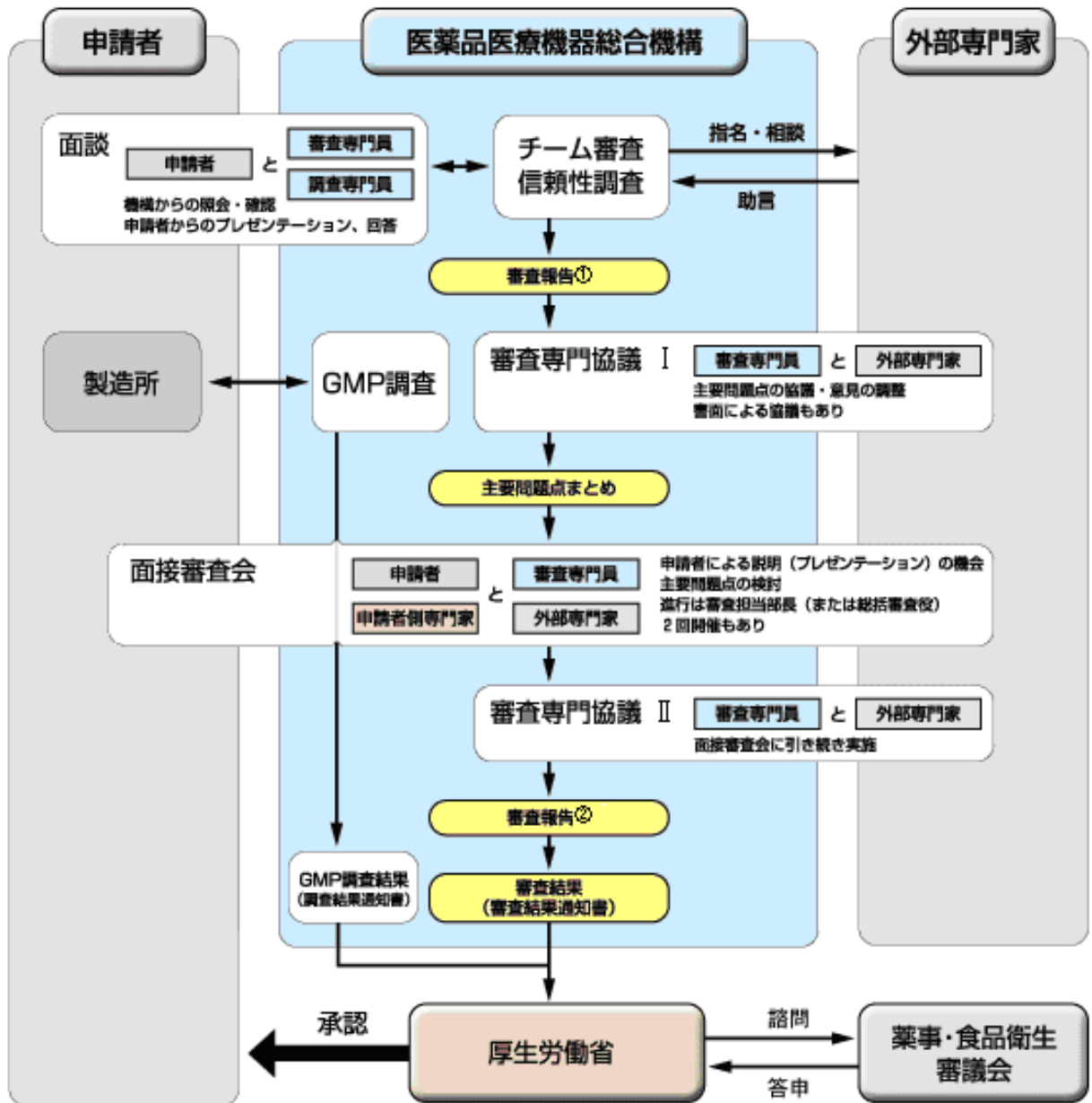


図 5 厚生労働大臣の承認に係る医薬品の承認審査の流れ

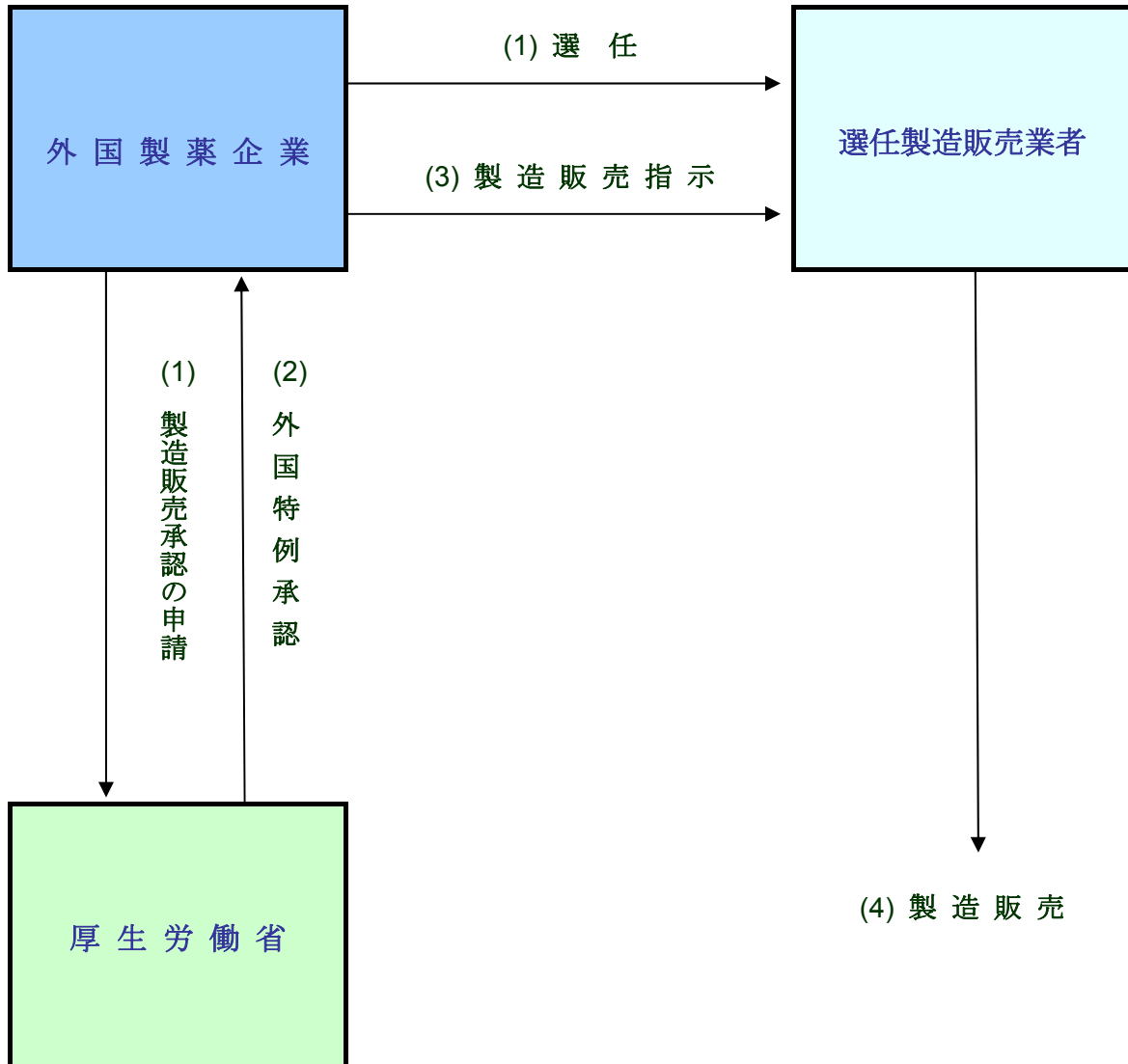


図6 外国製造医薬品の承認手順



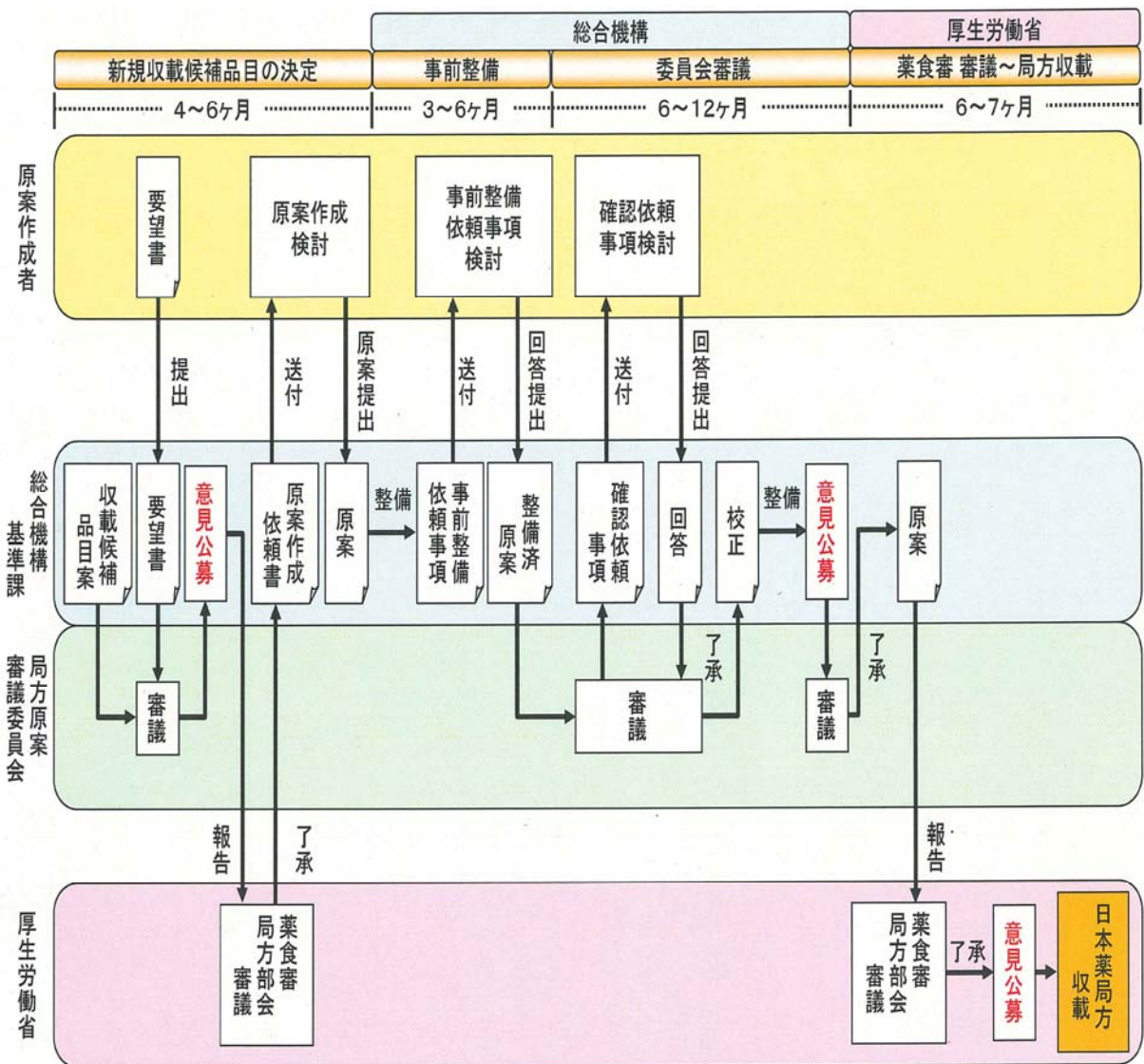


図7 日本薬局方新規収載までの流れ

表 1 主要規制医薬品分類表

区 分	内 容
毒薬・劇薬	毒薬又は劇薬は、人又は動物の身体に摂取・吸収され、又は、外用された場合、有効量が致死量に近い、蓄積作用が強い、薬理作用が激しい等のため、人又は動物の機能に危害を与え、又は、そのおそれがあるものとして厚生労働大臣が指定する医薬品である。
処方せん医薬品	処方せん医薬品とは、医療用医薬品のうち、医師、歯科医師又は獣医師から処方せん又は指示によらなければ販売又は授与してはならないものとして厚生労働大臣が指定する医薬品である。
習慣性医薬品	習慣性医薬品は、習慣性があるものとして厚生労働大臣が指定する医薬品である。
特定疾病用の医薬品	政令で定めるがんその他の特定疾病に使用されることが目的の医薬品で、医師又は歯科医師の指導のもとに使用されるものでなければ危害を生ずる恐れが特に大きいもの。
薬局製造販売医薬品	薬局開設者が当該薬局おける設備及び器具をもって製造し、当該薬局において直接消費者に販売し、又は授与する医薬品で、厚生労働大臣の指定する医薬品を含有しないもの。
麻薬	麻薬とは、中枢神経に作用して精神機能に影響を及ぼす物質であって、依存性があり、乱用された場合の有害性が強いとされるものが該当し、「麻薬及び向精神薬取締法」において、モルヒネ、コデイン、ペチジン、コカイン等が規定されている。
向精神薬	向精神薬とは、中枢神経系に作用して精神機能に影響を及ぼす物質のうち、依存性があり、かつ乱用された場合に有害性が麻薬、覚せい剤より低いものをいい、「麻薬及び向精神薬取締法」において、バルビタール等の睡眠薬、ジアゼパム等の精神安定剤、ペンタゾシン等の鎮痛薬等が規定されている。
あへん・あへん末	けしの液汁が凝固したもの及びこれに加工を施したもの。ただし、医薬品として加工を施したものは「あへん法」から除かれ、「麻薬及び向精神薬取締法」により、「麻薬」として規制される。
覚せい剤	覚せい剤とは、依存性があり、乱用された場合の有害性が強く、かつ強い覚せい作用を有するものをいい、「覚せい剤取締法」において、フェニルアミノプロパン（アンフェタミン）、フェニルメチルアミノプロパン（メタンフェタミン）及び各その塩類、これらのいずれかを含有する

	ものが規定されている。
覚せい剤原料	覚せい剤の原料であり、「覚せい剤取締法」の別表及び「覚せい剤原料を指定する政令」において規定されている。
治験薬	治験の対象とされる薬物、製造販売後臨床試験の対象とされる医薬品すなわち被験薬、及び治験又は製造販売後臨床試験で被験薬と比較する目的で用いられる医薬品又は薬物・その他物質すなわち対照薬。
製造販売後臨床試験薬	製造販売後臨床試験で用いられる被験薬及び対照薬
生物由来製品	生物由来製品とは、人その他の生物（植物を除く）に由来するものを原料又は材料として製造される医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療機器のうち、保健衛生上特別の注意を要するものとして厚生労働大臣が指定するものをいう。
特定生物由来製品	特定生物由来製品とは、生物由来製品のうち、販売し、賃貸し、又は授与した後において当該生物由来製品による保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するための措置を講ずることが必要なものであって、厚生労働大臣が指定するものをいう。

表 2 証明事務担当課区分

課 名	証 明 事 項
審査管理課	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医薬品等の製造業の許可に関する事項</li> <li>2. 医薬品等の製造販売承認（届出）に関する事項</li> <li>3. 新医薬品の製造販売承認申請書の添付資料に関する事項</li> <li>4. 医薬品の GLP 省令（医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準）の適合状況に関する事項</li> <li>5. 治験薬の治験計画の届出に関する事項</li> <li>6. 医薬品製剤証明書に関する事項</li> <li>7. 医薬品製剤承認・許可状況陳述書に関する事項</li> </ol>
安全対策課	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医薬品等の製造販売業の許可に関する事項 (ただし他課の証明事項に付随して申請された場合は当該担当課の証明事項とする)</li> </ol>
監視指導・麻薬対策課	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医薬品製造所の GMP 省令の要求事項への適合状況に関する事項 (医薬品製剤証明書に関する事項を除く)</li> <li>2. 治験薬 GMP 通知の要求事項への適合状況に関する事項</li> </ol>

## 第3章

# 医薬品の開発

### 1. 開発から承認までの過程

すでに製造販売の承認を与えられている医薬品及び日本薬局方に定められている医薬品と有効成分、用法・用量、効能・効果、投与経路等が明らかに異なる医薬品を新医薬品とよび、新医薬品の製造販売の承認を受けようとするときは、その品質、有効性及び安全性を裏づけるための試験成績に関する資料を提出しなければならない（薬事法第14条第3項）。

#### 1.1 新医薬品の開発

新医薬品の開発においては、承認審査のための資料作りが重要であり、非臨床試験及び臨床試験において新医薬品の品質、有効性及び安全性を示すために必要な成績を得なければならない。非臨床試験としては、理化学的試験、薬理・薬物動態・毒性に関する試験があり、臨床試験としては第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（又はカテゴリーとしての臨床薬理的試験、探索的試験、検証的試験、治療の使用）が行われる。特に各相における臨床試験を開始する上で、非臨床試験あるいは先行する臨床試験の結果により薬剤の安全性が十分に確保される必要

がある。

承認を受けるために提出される資料は厚生労働大臣の定める基準に従って収集され、かつ、作成されたものでなければならないことが薬事法で規定されており（薬事法第14条第3項）、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（1997年3月27日付厚生省令第28号、一部改正：2000年10月20日付厚生省令第127号、2003年6月12日付厚生労働省令第106号、2004年12月21日付厚生労働省令第172号、2006年3月31日付厚生労働省令第72号）（以下、GCP）、「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」（1997年3月26日付厚生省令第21号、一部改正：2000年10月20日付厚生省令第127号、2008年6月13日付厚生労働省令第114号）（以下、GLP）及び「申請資料の信頼性の基準」（薬事法施行規則第43条）が1997年4月1日より施行されている。したがって、これらの基準が適用される試験資料については対応する基準に適合していることが医薬品の適正な評価において重要とされ、申請資料としての受け入れ条件となる。なお、これら基準に対する適合性の調査は、厚生労働省の委託を受けて機構により行われる。

新医薬品における開発から承認までの流れを図8（新医薬品における開発承認のフローチャート）に示す。

#### 1.2 機構による調査、指導

新医薬品の開発から承認審査の段階において機構による助言、指導及び調査が行われる。信頼性基準への適合性に関わる調査、治験計画届書に関わる調査、非臨床試

験及び臨床試験に関わる相談における指導・助言等が含まれる。

### 1) GLP調査

機構は、非臨床試験のうち安全性に関する試験について、安全性試験実施上の遵守基準として定められているGLPへの適合状況に関する調査を厚生労働省からの委託を受けて行っている。この調査は機構が定める「GLP適合性調査実施要領」（2004年4月1日付薬機発第23号、一部改正：2004年6月29日付薬機発第530号、2007年3月30日付改訂：薬機発第529号、2008年6月20日付薬機発第0620058号、2008年8月15日付薬機発第0815008号）に基づき実施される。

(3.1-4 GLPの項参照)

### 2) 治験計画届出調査

臨床試験においては、新医薬品のうち新有効成分等の初回治験計画届（我が国における人での初めての臨床試験）については機構による必要な指導の他、被験者の安全性確保の観点からの調査を厚生労働大臣の委託を受け機構が実施している。

### 3) 対面助言

治験実施計画に対する機構による相談制度が設けられ、治験の質に関するより一層の充実、強化が図られている。また、治験相談と審査業務を機構の審査部門の同一チームが担当することで相談と審査業務の一体化が図られた。更に、治験相談の需要の増大に伴い、治験相談の準備・進め方・記録の作成等について、治験相談の質の向上を図りつつ治験相談希望者の要望に対応するための改善が進められている(2006年

3月7日付薬機発第0307001～0307007号、一部改正：2007年3月30日付薬機発第0330007号、薬機発第0330004号、2008年3月3日付薬機発第0303003号、2008年3月31日付薬機発第0331020号、2009年3月31日付薬機発第0331004号、2010年6月21日付薬機発第0621002号)。なお、対面助言を円滑に進めるための事前相談も受けることができる。機構で実施する対面助言（治験相談及び簡易相談）の相談項目は次のとおり分類される。また、相談費用の最新情報と対面助言の申し込み手続きについては、次の機構HPを参照されたい。

・相談項目・費用について：

[http://www.pmda.go.jp/operations/shoni/info/consult/file/8\\_tesuryo.pdf](http://www.pmda.go.jp/operations/shoni/info/consult/file/8_tesuryo.pdf)

・申し込み手続きについて：

<http://www.pmda.go.jp/operations/shoni/info/consult/taimen.html>

#### ① 治験相談

- A) 医薬品手続相談
- B) 医薬品生物学的同等性試験等相談
- C) 医薬品安全性相談
- D) 医薬品品質相談
- E) 医薬品第I相試験開始前相談
- F) 医薬品前期第II相開始前相談
- G) 医薬品後期第II相開始前相談
- H) 医薬品第II相試験終了後相談
- I) 医薬品申請前相談
- J) 医薬品再評価・再審査臨床試験計画相談
- K) 医薬品再評価・再審査臨床試験終了

後相談

- L) 医薬品追加相談
- M) 新一般用医薬品開発開始・申請前相談
- N) 新医薬品の事前評価相談
  - ・ 品質
  - ・ 非臨床・毒性
  - ・ 非臨床・薬理
  - ・ 非臨床・薬物動態
  - ・ 第I相試験
  - ・ 第II相試験
- O) 新医薬品のファーマコゲノミクス・バイオマーカー相談
- P) 信頼性基準適合性相談

なお、希少疾病用医薬品及び医療上特にその必要性が高いと認められる医薬品に対しては、優先的に対面助言を受けられる優先対面助言制度が設けられている。

- ② 医療機器・体外診断用医薬品及び細胞・組織利用製品の治験相談
- ③ 簡易相談（後発医療用医薬品、一般用医薬品、体外診断用医薬品等の承認審査又は原薬等登録原簿登録申請等に関する審査担当者への簡単な相談）

#### 4) 適合性調査

1996年6月の薬事法改正後、新医薬品等の承認審査に添付される資料について、試験結果に基づき正確に作成されているか等の信頼性基準、GLP及びGCPへの適合性について、原データと照合・検証する調査が機構により行われている。適合性調査は承

認申請後に実施され、書面による調査と実地の調査に分けられる。

##### ・ 書面調査

「新医薬品の承認申請資料適合性書面調査の実施要領について」（2006年1月31日付薬食審査発第0131010号、一部改正：2009年3月31日付薬食審査発第0331009号）「新医薬品の承認申請資料適合性書面調査の実施手続きについて」2007年3月30日付薬機審発第0330001号、一部改正：2009年4月1日付薬機審発第0401012号、2010年5月28日付薬機審発第0528027号）が示された。最新の通知)に基づき、申請者が承認審査資料の根拠となった資料を機構に搬入して行われる調査で、承認審査資料が上記基準に従って収集、作成されたものであるかどうかについて調査する。更に、機構職員が承認申請資料及びその根拠資料が保管されている場所を訪問する調査も実施されている。なお、2001年8月、書面調査における自主点検の際の参考として「チェックリスト」が機構から示された。

##### ・ 実地調査

機構の調査員が承認審査資料の収集された又は作成された現地に赴いて調査することをいう。GCP適合性の実地調査については、その実施要領が改訂され、「医薬品の承認申請資料に係るGCP実地調査の実施手続きについて」（2006年1月31日付薬食審査発第0131006号、一部改訂：2007年12月28日付薬機発第1228002号、2009年3月25日付薬食

審査発第0325001号、2010年5月28日付薬食審査発第0528028号)が示されている。

調査は一般的には治験依頼者及び治験実施医療機関(新薬の場合原則として4施設、効能追加・オーファンドラッグなどの場合は、2施設)を対象として行われる。調査対象医療機関の選定については、治験の実施症例数や過去にGCP調査を実施した時期等が考慮される。なお、治験依頼者及び実施医療機関の実地調査における自主点検の際の参考として「チェックリスト」が機構から示されている。

### 1.3 承認審査

機構による適合性調査において信頼性を確認したうえで機構審査部門による詳細なチーム審査が行われる(第2章 4.2 承認審査の項参照)。審査のポイントとなる事項については、「医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について」(2005年3月31日付薬食審査発第0331009号、一部修正:2005年4月22日付事務連絡、一般用医薬品についての一部改正:2008年10月20日付薬食審査発第1020002号)が参考となる。また、機構の審査員の意識の統一を図るため、審査の基本的姿勢を示しつつ、主要な留意事項を明確にした「新医薬品承認審査実務に関わる審査員のための留意事項」が機構ホームページ(邦文:  
<http://www.pmda.go.jp/topics/file/h200417kohyo.pdf>、英文:  
<http://www.pmda.go.jp/english/service/pdf/>

[points.pdf](#)を参照されたい。その後、薬事・食品衛生審議会(部会、薬事分科会)による最新かつ高度な科学的知見に基づく審議を経て、最終的な承認可否の判断が厚生労働大臣によりなされる

承認審査に係る費用については、次の機構HPを参照されたい。

[http://www.pmda.go.jp/operations/shoni/info/fee/file/35\\_tesuryoiyaku.pdf](http://www.pmda.go.jp/operations/shoni/info/fee/file/35_tesuryoiyaku.pdf)

新医薬品の総審査期間については、行政側、申請者側双方の努力により短縮して行くことが計画されており、申請者側期間の短縮を図る観点から申請にあたっての留意事項が「新医薬品の総審査期間短縮に向けた申請に係る留意事項について」(2010年6月9日付事務連絡)に示されている。主な留意事項は次の通り。

- ・ 長期投与試験に係る資料の取り扱い

全症例の6ヶ月間以上の投与が完了したデータを申請時資料として添付する。また、最終報告書(少なくとも全症例が1年間の投与を終了したデータに係る資料を含むもの)及びCTDの修正案についても、追加資料として可能な限り速やかに提出することが必要であり、遅くとも総審査期間の目標値の6ヶ月前までに提出する。
- ・ 長期安定性試験に係る資料の取り扱い

追加資料は、総審査期間の目標値の遅くとも6ヶ月前までに、最終的な報告書(予定する有効期間設定に必要なデータを含むもの)として提出



する。その後に得られた追加データについては、専門協議資料搬入時までに提出する。

- ・ 原薬等登録原簿（MF）を利用する場合の留意点
- ・ MF登録者とあらかじめ十分に連絡をとり、MFの登録状況を確認するとともに、製剤の承認申請後、遅滞なくMF登録情報に係るCTDの第2部に相当する部分の資料が提出されるように留意する。
- ・ GMP適合性調査申請  
申請者は、適切な時期に調査申請を行うとともに、審査担当部からの連絡等により調査可能と判断した場合は速やかに対象施設での調査に対応できるようあらかじめ準備する。

なお、1997年4月の改正薬事法の施行を機に薬事・食品衛生審議会等における審議内容の情報公開の推進が図られ、審査報告書及び申請データをまとめた資料、更に部会、薬事分科会の議事録等が公開されることになり、承認審査の透明性が確保されるに至った（5.4：新薬承認に係る情報公開“ディスクロージャー”の項参照）。

## 2. 承認申請に必要な資料

医薬品開発の国際化等の状況を踏まえ、2000年4月以降の審査体制の強化に向け、医薬品の承認申請に際して添付すべき資料に関する新たな基本通知である「医薬品の承認申請について」（1999年4月8日付医薬

発第481号、一部改正：2001年6月21日付医薬発第663号及び医薬審発第899号、2003年7月1日付薬食審査発第0701004号、2004年5月25日付薬食審査発第0525003号、2004年05月24日付事務連絡）が示され、その細部の取り扱い等が「医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について」（1999年4月8日付医薬審第666号）により通知された。更に、2005年4月からの改正薬事法の施行に伴い医薬品の製造販売の承認申請に際して添付すべき資料に関する新たな取り扱いが「医薬品の承認申請について」（2005年3月31日付薬食発第0331015号、一般用医薬品についての一部改正：2008年10月20日付薬食発第1020001号）に示され、医薬発第481号が廃止されると共に、その細部の取り扱い等が「医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について」（2005年3月31日付薬食審査発第0331009号、一部修正：2005年4月22日付事務連絡、一般用医薬品についての一部改正：2008年10月20日付薬食審査発第1020002号）に示された。

ICH（日米EU医薬品規制調和国際会議）においてコモン・テクニカル・ドキュメント（CTD）が合意されたことを受け、「医薬品の承認申請に添付すべき資料の取扱いについて」（2001年6月21日付医薬発第663号）が通知され、上記通知の一部が変更された。更に、「新医薬品の製造販売の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」（2001年6月21日付医薬審発第899号、一部改正：2003年7月1日付薬食審査発第0701004号、2004年5月25日付薬食審査発第0525003号、2004年5月24日付事務連絡、2009年7月7日付薬食審査発第0707第3号）が通知され、CTDによる

承認申請書に添付すべき資料の作成要領が定められた。CTD様式における承認申請書に添付すべき資料の構成は、次のとおりとなっており、モジュール2からモジュール5までの資料は本作成要領の別紙1及び別紙3から5までに示されるCTDに関するガイドラインに基づき作成することとされている。

なお、CTDの電子化仕様（e-CTD）については、「コモン・テクニカル・ドキュメントの電子化仕様について」（2003年6月4日付医薬審発第0604001号、一部改正：2004年5月27日付薬食審査発第0527001号及び0527004号、2008年8月25日付薬食審査発第0825001号、2009年7月7日付薬食審査発0707第3号）が発出されており、2008年10月1日より適用されている。電子化仕様資料提出時の取扱い及びそのQ&Aについては、それぞれ「コモン・テクニカル・ドキュメントの電子化仕様の取扱いについて」（2004年5月27日付薬食審査発第0527004号、一部改正：2009年7月7日付薬食審査発0707第3号）、及び2005年3月31日付事務連絡、2005年4月27日付事務連絡、2006年10月5日付事務連絡、2006年12月22日付事務連絡、2009年7月7日付事務連絡、2010年2月26日付事務連絡において示されている。なお、日本においては、eCTDの提出は義務づけられていないが、推奨されている。なお、e-CTDを正本として承認申請を行った場合、申請時の紙媒体資料の提出が不要となった。

## 1. モジュール1（または第1部、申請書等行政情報及び添付文書に関する情報）

- (1) モジュール1、モジュール1を含む申請資料の目次

- (2) 承認申請書（写）
- (3) 証明書類（承認申請資料の収集・作成業務を統括する責任者の陳述書、GLP・GCP関連資料、共同開発に係る契約書（写）、2004年5月27日付薬食審査発第0527004号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「コモン・テクニカル・ドキュメントの電子化仕様の取扱いについて」により添付が求められている陳述書等）
- (4) 特許状況
- (5) 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
- (6) 外国における使用状況等に関する資料
- (7) 同種同効品一覧表
- (8) 添付文書（案）
- (9) 一般的名称に係る文書
- (10) 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
- (11) 製造販売後調査等基本計画書（案）
- (12) 添付資料一覧表
- (13) その他
  - ① 既承認医薬品に係る資料
  - ② 治験相談記録（写）
  - ③ 照会事項（写）及び照会事項に対する回答（写）
  - ④ その他の資料（機構への提出資料（写）、厚生労働省への提出資料（写））
  - ⑤ eCTDの形式に関する留意事項等

## 2. モジュール2（または第2部、CTDの概

## 要（サマリー）

- (1) 第2部（モジュール2）から第5部（モジュール5）の目次
- (2) 緒言
- (3) 品質に関する概括資料
- (4) 非臨床試験の概括評価
- (5) 臨床に関する概括評価
- (6) 非臨床試験の概要文及び概要表
  - ① 薬理
  - ② 薬物動態
  - ③ 毒性
- (7) 臨床概要
  - ① 生物薬剤学試験及び関連する分析法
  - ② 臨床薬理試験
  - ③ 臨床的有効性
  - ④ 臨床的安全性
  - ⑤ 参考文献
  - ⑥ 個々の試験のまとめ

## 3. モジュール3（または第3部、品質に関する文書）

- (1) 第3部（モジュール3）目次
- (2) データ又は報告書
- (3) 参考文献

## 4. モジュール4（または第4部、非臨床試験報告書）

- (1) 第4部（モジュール4）目次
- (2) 試験報告書
- (3) 参考文献

## 5. モジュール5（または第5部、臨床試験

## 報告書）

- (1) 第5部（モジュール5）目次
- (2) 全臨床試験一覧表
- (3) 臨床試験報告書
- (4) 参考文献
- ([図8](#). [Common Technical Document \(CTD\)](#)の構成、参照)

## 2.1 承認申請書に添付すべき資料の範囲

### 2.1.1 医療用医薬品

医療用医薬品の申請に必要とされる資料は、医薬品の分類に応じて基本通知（1999年4月8日付医薬発第481号）に示されたが、CTDのICH合意を受けて基本通知の一部が改正されている（2001年6月21日付医薬発第663号及び医薬審発第899号、一部改正：2003年7月1日付薬食審査発第0701004号、一部改正：2004年5月25日付薬食審査発第0525003号、2004年05月24日付事務連絡）。その後、2005年4月の薬事法の改正に伴い基本通知が見直され（2005年3月31日付薬食発第0331015号）、更に申請区分にバイオ後続品が加わり（2009年3月4日付薬食発第0304004号）、当該通知の別表1及び別表2-(1)に示されている（[表3](#). 医療用医薬品製造承認等の申請の際に必要な提出書類）。なお、表中の(1)から(8)まで、(9)、(10)(10の2)及び(10の4)に該当する医薬品の申請資料については、CTD様式により取りまとめることとされている。

### 2.1.2 一般用医薬品

一般用医薬品についても、提出すべき申

請資料の範囲が表4（一般用医薬品の承認申請に際し添付すべき資料の範囲）のように通知（2005年3月31日付薬食発第0331015号、一部改正：（2008年10月20日付薬食発第1020001号）で示されている。なお、一般用医薬品の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領については、CTD完全施行後（2003年7月1日以降）も従前の例によることができるが、新有効成分含有医薬品にあっては、当面の間、製造方法、規格及び試験方法等に関する資料の作成についてCTD様式を参考に作成することとなっている。

### 3. 医薬品の承認申請に関するガイドライン

医薬品製造販売承認申請資料の作成にあたって参考とすべき標準的な方法や必要な基準等はガイドライン等として示され、効率的かつ適正な研究開発が実施されるよう配慮されている。なお、これらガイドラインは当該分野の専門家からなる研究班の検討結果に基づき作成されている。

更に、近年、ICHでの合意に基づき、各極において各種基準及びガイドラインが制定、施行されており、承認申請に際し必要とされる資料の質・量ともに国際的に共通化されつつある。製薬企業においては、このようなグローバル化の進展の中で、新薬開発の効率化や経費削減の強い要請とあいまって、データの国際的相互利用を企図した新薬の開発がますます盛んなものとなってきている。

日本もこうした環境の変化に伴い各種

対応を行ってきており、外国で実施された物理的・化学的試験、安定性試験、動物試験等の非臨床試験成績は日本の規制要件に適合していれば原則、申請資料として受け入れられる。

一方、臨床試験に関する海外データの受け入れに関しては、「外国で実施された医薬品の臨床試験データの取扱いについて」（1998年8月11日付医薬発第739号）、「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」（1998年8月11日付医薬審第672号、一部訂正：1999年1月4日付事務連絡）及びそのQ&A（2004年2月25日付事務連絡、2006年10月5日付事務連絡）が通知された。本通知によると、外国で実施された臨床データを日本における承認申請資料として利用する場合には、まず日本の規制要件を満たしていることが必要とされる。更に、日本の規制要件を満たした上で、その医薬品が民族的要因（内因性要因及び外因性要因）による影響を受け易いか否かを評価し、必要な場合には、ブリッジング・スタディを実施して、外国臨床データが日本人に外挿可能との結論が得られた場合には、海外データを受け入れることが可能とされている。実際に受け入れが可能か否かは各規制当局の判断に任されているため、日本では、機構が実施している治験相談に本件に関する相談が多く寄せられている。

また、新規医薬品開発の効率化・迅速化の観点から、更に、諸外国と比べ新薬承認時期が数年遅いという問題（ドラッグ・ラグ）の解消のために、国際共同治験の推進を図る必要性が指摘されている。このような状況を踏まえ、国際共同治験に関する基

本的な考え方が示された（「国際共同治験に関する基本的考え方について」2007年9月28日、薬食審査発第0928010号）。

なお、既に承認されている医薬品であって、その効能・効果又は用法・用量以外の使用（適応外使用）が医療現場で行われている医薬品については、本来薬事法による製造販売承認を受けてより適切に使用されるべきであることから、次の場合で、これらの資料により適用外使用に係る効能・効果、用法・用量が医学薬学上公知であると認められる場合には、臨床試験の全部又は一部を新たに実施することなく、承認の可否の判断がなされることがある（「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」1999年2月1日付研第4号・医薬審第104号）。この通知発出後は、これに対応した公知申請が行われ、承認がなされている。

①外国（日本と同等の水準にあると認められる承認の制度又はこれに相当する制度を有している国をいう。以下同じ。）において、既に当該効能・効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、その審査当局に対する承認申請に添付されている資料が入手できる場合

②外国において、既に当該効能・効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文又は国際機関で評価された総説等がある場合

③公的な研究事業の委託研究等により実施されるなどその実績に係る倫理性、科学性及び信頼性が確認し得る臨床試験の試験成績がある場合

医薬品の製造販売承認申請の際の添付

資料は邦文で記載する必要があったが、規制緩和推進計画の一環で、原文が英文で記載されたものについては原文及び日本語の要約を添付すれば全文の翻訳を不要とする旨が、1998年3月18日付医薬発第256号及び同日医薬審第265号で通知された。更に、CTD形式による承認申請において、モジュール3（第3部）、モジュール4（第4部）及びモジュール5（第5部）は原文が英文で記載されたものについては、日本語の要約も不要とされている。

### 3.1 非臨床試験

#### 1) 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関するガイドライン

承認申請書の規格及び試験方法の記載内容は、定められた試験の指針等を参考に必要な試験項目を設定しなければならない。化学合成により製造される新有効成分含有医薬品については、「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（2001年5月1日付医薬審発第568号：ICH-Q6A）により示されている。生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）である新医薬品については、「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の規格及び試験方法の設定について」（2001年5月1日付医薬審発第571号：ICH-Q6B）に示されている。これらの通知は、いずれもICHでの合意に基づき通知されたものである。ICH-Q6A及びICH-Q6Bが十分に利用されるためには、薬局方の一般試験法の調和が必要であると考え、「薬局方テキストをICH地域において相互利用するための評価及び勧告に関するガイドライ

ン」(2009年5月26日付薬食審査発第0526001号:ICH-Q4B)が発出された。これにより、ICH地域において薬局方テキストが相互利用可能であると判断された場合には、薬局方テキストは、事項別付属文書に示された条件に従い、相互利用が可能となった。

なお、物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する承認申請書に添付すべき資料を作成するための試験の主な指針は、以下のとおりとなっている。

- ①「新医薬品の規格及び試験方法の設定」  
(2001年5月1日付医薬審発第568号:ICH-Q6A)
- ②「生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)の規格及び試験方法の設定」(2001年5月1日付医薬審発第571号:ICH-Q6B)
- ③「分析バリデーションに関するテキスト(実施項目)」(1995年7月20日付薬審第755号:ICH-Q2A、現Q2(R1))
- ④「分析バリデーションに関するテキスト(実施項目)」(1997年10月28日付薬審第338号:ICH-Q2B、現Q2(R1))
- ⑤「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン」  
(1995年9月25日付薬審第877号、  
改定後:2002年12月16日付薬審第1216001号、一部改定:2006年12月4日付薬食審査発第1204001号:  
ICH-Q3A、現Q3A(R2))
- ⑥「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン」  
(1997年6月23日付薬審第539号、

改定後:2003年6月24日付薬審第0624001号、一部改定:2006年7月3日付薬審第0703004号:ICH-Q3B、  
現Q3B(R2))

- ⑦「医薬品の残留溶媒ガイドライン」  
(1998年3月30日付医薬審第307号、一部改定:2002年12月25日付  
医薬審発第1225006号:ICH-Q3C、  
現Q3C(R3))
- ⑧「薬局方の国際調和合意に伴う医薬品製造(輸入)承認・許可申請の取扱いについて」(2001年5月1日付  
医薬審発第574号)
- ⑨「製剤開発に関するガイドライン」  
(2006年9月1日付薬食審査発第0901001号、一部改訂:2010年6月28日付薬食審査発第0628第1号:  
ICH-Q8)

また、規格及び試験方法(含量規格、確認試験、純度試験、定量法等)については日本薬局方、日本薬局方外医薬品規格等に公表されている品質基準が参考となる。

徐放性製剤にあつては、上記ガイドラインの他に「徐放性製剤(経口投与製剤)の設計及び評価に関するガイドライン」(1998年3月11日付薬審第5号)を考慮するとされている。

## 2) 安定性試験に関するガイドライン

医薬品の安定性試験については、「医薬品の製造(輸入)承認申請に際して添付すべき安定性試験成績の取扱いについて」(1991年2月15日付薬発第165号及び薬審第43号)において、長期保存試験、苛酷試験及び加速試験について標準的方法が示さ

れているが、ICHでの合意に基づき、新有効成分含有医薬品及び新医療用配合剤の安定性試験は「安定性試験ガイドライン」(1994年4月21日付薬新薬第30号：ICH-Q1A、現Q1A(R2))に基づき実施されなければならない。なお、医療用医薬品の新有効成分含有医薬品の安定性試験については、従来の当該安定性ガイドライン(2001年5月1日付医薬審発第565号)が廃止され、ICHでの合意に基づき新たな安定性ガイドラインが定められている(「安定性試験ガイドラインの改定について」2003年6月3日付医薬審発第0603001号：ICH-Q1A(R2))。更に、ICH 3極以外の地域における承認申請のための「気候区域Ⅲ及びⅣにおける承認申請のための安定性試験成績に関するガイドラインについて」(2003年6月3日付医薬審発第0603007号：ICH-Q1F)もあわせて通知されたが、ICHの合意に基づきICH-Q1Aガイドライン(2003年6月3日付医薬審発第0603001号)の適応拡大に伴い廃止された(2006年7月3日付薬食審査発第0703001号)。また、新有効成分含有医薬品及び新医療用配合剤の光安定性試験は「新原薬及び新製剤の光安定性試験のガイドライン」(1997年5月28日付薬審第422号：ICH-Q1B)に基づき実施することとされている。加えて、新投与経路医薬品等については「新投与経路医薬品等の安定性試験成績の取扱いに関するガイドラインについて」(1997年5月28日付薬審第425号：ICH-Q1C)、新医薬品たる生物製品については「生物製品(バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品)の安定性試験について」(1998年1月6日付医薬審第6号：ICH-Q5C)に基づき、実施することとされ

ている。

更に、安定性試験の科学的な簡略化の手法に関する考え方が「原薬及び製剤の安定性試験へのブラケットティング法及びマトリキシング法の適用について」(2002年7月31日付医薬審発第0731004号、一部訂正：2003年6月3日付事務連絡：ICH-Q1D)により示されている。

### 3) 毒性試験に関するガイドライン

毒性試験の範囲は公式には「医薬品の製造(輸入)承認申請に必要な毒性試験のガイドラインについて(その1)」(1984年2月15日付薬審第118号)として示されていたが、1989年9月及び1999年11月に国際的整合性を図る見地から改正がなされた。

すなわち、医薬品の承認申請等の目的で実施される安全性に関する試験について標準的な実施方法を示し、医薬品の安全性の適正な評価に資することを目的とした「医薬品の製造(輸入)承認申請に必要な毒性試験のガイドラインについて」(1989年9月11日付薬審1第24号)が通知され、「医薬品毒性試験法ガイドライン」が定められた。その後、ICHでの合意に基づき、下記に示す各種ガイドライン等が制定され、「医薬品毒性試験法ガイドライン」はこれらのガイドライン等により逐次改訂されている。

- ① 単回及び反復投与毒性試験ガイドラインの改正について(1993年8月10日付薬新薬第88号：ICH-S4)
- ② 医薬品の生殖発生毒性試験のガイドラインについて(1997年4月14日付薬審第316号：ICH-S5A/ICH-S5B)

- 及び、2000年12月27日付医薬審第1834号：ICH-S5B(M)、現S5(R2))
- ③ トキシコキネティクス（毒性試験における全身的暴露の評価）に関するガイダンス（1996年7月2日付薬審第443号：ICH-S3A）
- ④ 医薬品のための遺伝毒性試験の特定項目に関するガイダンス（1996年7月2日付薬審第444号：ICH-S2A）
- ⑤ 医薬品のがん原性試験のための用量選択のガイダンス（1996年8月6日付薬審第544号：ICH-S1C）、医薬品のがん原性試験のための用量選択、補遺（1998年7月9日付医薬審第551号：ICH-S1C(R)、現S1C(R1)）
- ⑥ 医薬品のがん原性試験の必要性に関するガイダンス（1997年4月14日付薬審第315号：ICH-S1A）
- ⑦ 医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドライン（1998年11月13日付医薬審第1019号及び2000年12月27日付医薬審第1831号、一部改訂：2010年2月19日付薬食審査第0219第4号：ICH-M3(M)（現M3(R2)）
- ⑧ 医薬品のがん原性を検出するための試験に関するガイダンス（1998年7月9日付医薬審第548号：ICH-S1B）
- ⑨ 医薬品のがん原性試験に関するガイドラインについて（1999年11月1日付医薬審第1607号、一部改正：2008年11月27日付薬食審査第1127001号）
- ⑩ 医薬品の遺伝毒性試験に関するガイドラインについて（1999年11月1日付医薬審第1604号：ICH-S2）
- ⑪ 遺伝毒性試験：医薬品の遺伝毒性試験の標準的組合せ（1998年7月9日付医薬審第554号：ICH-S2B）
- ⑫ ヒト用医薬品の心室再分極遅延（QT間隔延長）の潜在的可能性に関する非臨床評価について（2009年10月23日付薬食審査第1023第4号、ICH-S7B）
- ⑬ 医薬品の免疫毒性試験に関するガイドラインについて（2006年4月18日付薬食審査第0418001号：ICH-S8）
- 医薬品の承認申請に際しては、以上の各種ガイドライン等を踏まえて、以下に示す資料のうち申請区分毎に必要な資料を提出することが求められている（表3. 医療用医薬品製造販売承認等の申請の際に必要な提出書類）
- ① 単回投与毒性に関する資料
  - ② 反復投与毒性に関する資料
  - ③ 遺伝毒性に関する資料
  - ④ がん原性に関する資料
  - ⑤ 生殖発生毒性に関する資料
  - ⑥ 局所刺激性に関する資料
  - ⑦ その他の毒性に関する資料
- なお、依存性については、これらの毒性試験法ガイドラインとは別に、「薬物依存性に関する動物実験と臨床観察の適用範囲と実施要領について」（1975年3月14日付薬麻第113号）及び「薬物依存性に関する動物実験と臨床観察の適用範囲について」



(1978年6月7日付薬麻第383号)に規定されている。

また、バイオテクノロジー応用医薬品については「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価について」

(2000年2月22日付医薬審第326号：ICH-S6)、感染症予防ワクチンについては、感染症予防ワクチンの非臨床ガイドライン

(2010年5月27日付薬食審査発第0527第1号)、抗悪性腫瘍薬については、抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン

(2010年6月4日付薬食審査発第0604第1号)が出されている。

#### 4) GLP

医薬品の安全性を確認するための毒性試験は、得られた結果は正確に解析・評価されるよう試験データの信頼性が確保されなくてはならない。そのため、日本では医薬品の製造販売承認申請、再審査等に際して提出する各種毒性試験データは「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準」、いわゆるGLPを遵守して実施されたものであることが義務づけられている。

(2001年6月21日付医薬審第902号「安全性薬理試験ガイドライン」により、安全性薬理試験もGLP省令を準用して実施することとされた。)

日本におけるGLPは、米国におけるGLP施行に対応し、1976年、日本製薬工業協会の「自主規制GLP(案)」の検討開始、1978年、旧厚生省のGLP検討委員会の設置を経て、1982年3月に旧厚生省(薬務局長通知)より公表され、1983年4月より全面実施となっている。更に、1988年10月には、より実情に即したものとするために一部改正が

行われた。

その後、安全性に関する非臨床試験について従前以上に信頼性を確保する目的から、従来の局長通知によるGLPガイドラインが「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」(1997年3月26日付厚生省令第21号、一部改正：2000年10月20日付厚生省令第127号)として法制化され、1997年4月1日より施行された。更に、2008年6月13日付厚生省令第114号により、一部改正がなされ、2008年8月15日より施行された。

従来のGLPガイドラインに比べ、GLP省令では、試験を外部施設に委託する場合の試験委託者の責務等様々な責任を明確化している。その他、信頼性保証部門責任者の設置とその責務、試験施設の運営管理者の試験実施方法及び手順を記載した標準操作手順書の作成義務、試験責任者の試験計画書及び最終報告書の作成義務等、各々責任の所在が明確化されている。

この省令は8章19条で構成されており、概略は次のとおりである。

第1章(1-4条)本省令の趣旨、用語の定義、試験委託者の責務等に関する規定

第2章(5-8条)試験施設の運営管理者、試験責任者及び信頼性保証部門責任者の責務等に関する規定

第3章(9、10条)試験施設の構造、設備、機器に関する規定

第4章(11、12条)試験施設内における標準操作手順書(運営管理者により作成)及び動物の飼育

## 管理に関する規定

第5章（13、14条）被験物質及び対照物質等の取扱いに関する規定

第6章（15、16条）試験計画書（試験責任者により作成）及び試験の適切な実施に関する規定

第7章（17、18条）最終報告書（試験責任者により作成）及び試験関係資料の保存に関する規定

第8章（19条）試験が複数の場所にわたって実施される場合の規定

承認審査に当たって、GLP省令が適用される試験（GLP適用試験）を実施した試験施設及び提出されたGLP適用承認審査資料のGLP省令への適合性の確認は、原則として厚生労働省が機構に委託する書面による調査及び実地の調査の結果に基づき行い、当該資料の承認審査資料としての受け入れの可否を決定する。

機構が行うGLP適合性調査は、機構が定める「医薬品GLP又は医療機器GLPの実地による調査の実施要領の制定について」

（2004年4月1日付薬機発第23号、一部改正：2004年6月29日付薬機発第530号、2007年3月30日付薬機発第529号、2008年6月20日付薬機発第0620058号、2008年8月15日付薬機発第0815008号）に基づき実施されている。GLP適合状況の評価は、GLP適合性調査結果を基に機構に設けられたGLP評価委員会により次の3区分で行われる

評価A: GLPに適合する

評価B: 改善すべき事項があるが、当該部分による試験の信頼性に及ぼす影響は許容しうる範囲のものであり、GLPに適合する

## 評価C: GLPに適合しない

この機構によるGLP適合性調査において評価がA又はBの場合、原則として当該試験施設で実施された試験成績は評価結果通知の日からそれぞれ3年間又は2年間、審査資料として受け入れられる。

これらのGLP規定は外国で実施され得られたデータがわが国の承認申請資料として提出される場合にも適用される。外国のGLP適用試験施設については、厚生労働省の「GLP実地調査実施要領」（1997年3月27日付薬審第254号、薬安第30号）に基づきGLP調査が実施されていたが、「厚生労働省が実施する医薬品GLP実地調査に係る実施要領について」（2005年8月5日、薬食審査発第0805003号）により廃止され、厚生労働省が実地調査を行う場合の「医薬品GLP実地調査実施要領」が定められている。また、諸外国（米国やEU、スイス等）との間に二国間協定が締結され、GLP調査及びデータの相互受け入れ等が実施されている。

## 5) 一般薬理試験に関するガイドライン

安全性薬理に関する資料を作成するための試験系の選択及び計画における一般的な指針としては、ICHの合意に基づき制定された「安全性薬理試験ガイドライン」（2001年6月21日付医薬審発第902号：ICH-S7A）があり、安全性薬理試験は原則として、GLP省令を準用して実施することが求められている。なお、安全性薬理試験のガイドラインの目的は次のとおりであり、これらの目的に合うような研究計画を明確にし、詳述すべきである。①ヒトの安全性に関連のあ

と思われる被験物質の望ましくない薬力学的特性を特定すること。②毒性試験もしくは臨床試験で認められた被験物質の有害な薬力学的もしくは病態生理学的作用を評価すること。③これまで認められたもしくは危惧される薬力学的有害作用の機序を検討すること。

また、効力を裏付ける試験と併せて薬理作用の種類と程度を全般的に把握し、被験物質が有する薬理作用のプロフィールを明らかにする副次的薬理試験については、「一般薬理試験ガイドライン」（1991年1月29日付薬新薬第4号別添）を参考として実施することとされている（2001年6月21日付医薬審発第902号）。その他の薬理については、薬力学薬物相互作用に関する資料の作成にあたっては「薬物相互作用の検討方法について」（2001年6月4日付医薬審発第813号）を参考とすることとされている。

## 6) 薬物動態試験に関するガイドライン

体内薬物動態に関するデータは動物における毒性試験及び薬理試験の投与量その他の条件設定に役立つのみならず、それらの結果を評価、理解することにより、ヒトにおける有効性、安全性の評価にきわめて有用な情報を提供する。これについては「非臨床薬物動態試験ガイドライン」（1998年6月26日付医薬審第496号）が公表され、動物及び *in vitro* 試験系を用いて被験物質の吸収、分布、代謝及び排泄を検討し、体内薬物動態を明確にするように求められている。このガイドラインでは分布試験においては原則として単回投与とされているが、反復投与を考慮すべき状況と試験の実施については、「反復投与組織分布試験ガイド

ライン」（1996年7月2日付薬審第442号：ICH-S3B）を参照することとされている。

薬物動態学的相互作用の検討を行う際に参考とすべき資料としては、「薬物相互作用の検討方法について」（2001年6月4日付医薬審発第813号）が通知されている。

## 7) 生物学的同等性試験に関するガイドライン

生物学的同等性試験については、以下のガイドラインが作成されている。

- ① 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（1997年12月22日付医薬審第487号、一部改正：2001年5月31日付医薬審発第786号、2006年11月24日付薬食審査発第1124004号）
- ② 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（2000年2月14日付医薬審第64号、一部改正：2001年5月31日付医薬審発第786号、2006年11月24日付薬食審査発第1124004号）
- ③ 剤型が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン（2001年5月31日付医薬審発第783号）
- ④ 経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン（2000年2月14日付医薬審第67号、一部改正：2001年5月31日付医薬審発第786号、2006年11月24日付薬食審査発第1124004号）
- ⑤ 局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイド

ライン（2003年7月7日付薬食審査発第0707001号、一部改正：2006年11月24日付薬食審査発第1124004号）

- ⑥ 局所皮膚適用製剤の剤形追加のための生物学的同等性試験ガイドライン（2006年11月24日付薬食審査発第1124001号）
- ⑦ 局所皮膚適用製剤の処方変更のための生物学的同等性試験ガイドライン（2010年11月1日付薬食審査発1101第1号）

### 3.2 臨床試験

#### 1) 基本的要件

臨床試験の目的は、治験薬の疾患又は症候に対する治療的ないし予防的効果や、更にその使用に際しての危険性や副作用をヒトについて検討し、最終的には治療効果と副作用の相対的評価等に基づいて、臨床における有用性を評価することにある。また、臨床試験はヒトを被験者とすることから倫理的な配慮のもとに、科学的に適正な方法で行われなければならない。被験者の立場からは、期待し得る利益に比し、危険にさらされる可能性を最小にするような方法で行われなければならない。

ICHの進展に伴い、日米欧3極で臨床試験及び臨床開発方法の手順に関する一般指針が制定されてきた。1998年には、これら3極の一般指針を基礎にして「臨床試験の一般指針について」（1998年4月21日付医薬審第380号：ICH-E8）の通知が出された。これは、新医薬品の承認審査資料の国際的ハーモナイゼーションを推進する厚生労働

省の努力のひとつとしてまとめられたものであり、本通知は本ガイドラインの目的、一般的原則（被験者の保護、科学的な臨床試験のデザインと解析）、開発の方法（開発計画に関する考慮点、個々の臨床試験における考慮点）から構成されている。

被験者の保護という観点では、臨床試験を開始する条件として、非臨床試験あるいは先行する臨床試験の結果によって、予定されている臨床試験における薬剤の安全性が十分に示されなければならない。また、医薬品開発の期間を通じて、新たに得られる動物での毒性試験データ及び臨床試験データについては、有能な臨床医及び他の専門家により、常に被験者の安全性との関わり合いの観点から検討、評価されなければならない。

科学的な側面では、臨床試験はその目的を達成するために適切な科学的原則に従って計画され、実施され、解析されるべきであり、試験結果は適切に報告されるべきであるとされている。また、合理的な薬剤の開発の本質は、主要な問題を提起し、十分に管理された臨床試験によってその問題に答えることであり、いずれの試験においても主要な目的は明確にされなければならない。

更に、臨床試験は、その目的によって区分可能であり、医薬品の臨床試験を段階的に進める方法の根拠となっている基本原理は、先行する試験の成果を次の試験の計画に役立てるべきであるとされている（表5. 目的別臨床試験の分類）。

臨床試験の実施については、臨床試験を倫理的配慮のもとに科学的に適正に実施す

るための基準として、GCPがICHにおいて合意を得たことから、日本においても「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（1997年3月27日付厚生省令第28号、一部改正：2003年6月12日付厚生労働省令第106号、2004年12月21日付厚生労働省令第172号、2006年3月31日付厚生労働省令第72号、2008年2月29日付厚生労働省令第24号）としてGCPが法制化された。GCPは、医薬品の製造販売承認申請の際に提出すべき資料の収集のために行われる臨床試験（治験）の計画、実施、モニタリング、監査、記録、解析及び報告等に関する遵守事項を定め、被験者の人権、安全及び福祉の保護のもとに、治験の科学的な質と成績の信頼性を確保することを目的としている。

なお、治験依頼者によるモニタリングが、治験を実施する医療機関に円滑に受け入れられることを目的として「モニタリング及び監査の受け入れに関する標準運用指針」（2000年7月24日付医薬審第889号）が通知される等GCPの普及・定着のための方策が打ち出されている。本通知によると、モニタリングの実施時期は、申し入れを受けた段階で治験依頼者と調整して決定するよう明記されている。また、カルテ等原資料と症例報告書を照合する作業に必要な「場所」の確保が医療機関に義務付けられている。また、「書面の交付等に関する情報通信の技術の利用のための関係法令の整備に関する法律の施行に伴う厚生労働省令関係省令の整備に関する省令」（2001年3月26日付第36号）により一部必須文書の電子的な保存が認められることとなった。更に、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令」（2003

年、厚生労働省令第106号）により、医師主導による治験に関する内容が加えられた。

## 2) 開発計画に関する留意点

### 2.1) 非臨床試験

非臨床試験の内容及び臨床試験との関連における非臨床試験の実施時期を決定する際に考慮すべき点として以下があげられる。

- ① 個々の患者に対する投与期間及び総投与量
- ② 医薬品の特徴
- ③ 治療対象とする疾患又は症状
- ④ 特別な母集団における使用
- ⑤ 投与経路

具体的な個々の非臨床安全性試験の実施時期について、「医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドラインについて」（1998年11月13日付医薬審第1019号、一部改正：2000年12月27日付医薬審第1831号：ICH-M3R(R1))により示されている。

#### (i) 安全性試験

ヒトにおける最初の試験においては、臨床試験に移行する前に実施が必要な非臨床試験での薬理学的及び毒理学的評価を注意深く考慮した上で、投与量を決定しなければならない。初期の非臨床試験においては、ヒトの初回投与量及び安全な投与期間を選択するために十分な情報を提供すべきであり、更には、新薬の生理学的又は毒理学的作用についての情報を提供すべきである。

#### (ii) 薬理学的試験

初期段階の臨床調査及び開発の根拠と方向性は、以下のような情報を含む候補薬物の非臨床試験で明らかとなった薬理学的プロフィールに基づいて決定される。

- ① 主要な薬効の薬理学的根拠（作用機序）
- ② 用量－反応又は濃度－反応関係と作用持続時間
- ③ 可能性のある臨床投与経路の検討
- ④ 主要な臓器における薬理学的作用及び生理学的反応を含む全身的な一般薬理試験
- ⑤ 吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験

## 2.2) 治験薬の品質

臨床試験で使用される製剤の特性は、可能な限り生物学的利用率に関する情報を含めて十分に明らかにされていなければならず、製剤は治験薬の開発段階に応じて適切なものであることが必要である。理想的には、用量幅を検討する一連の試験を実施するのに十分な量の製剤が提供されるべきである。なお、治験薬の製造にあたり遵守すべき基準である「治験薬の製造管理及び品質管理基準及び治験薬の製造施設の構造設備基準」（旧治験薬GMP）（1997年3月31日付薬発第480号）が通知されて、その適切な運用が図られてきたが、その後「治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準」（治験薬GMP）（2008年7月9日付薬食発第0709002号）により、早期探索的段階を含めて治験の特性を考慮し、治験の各段階に

応じた治験薬の品質保証が可能となるよう改められた。

## 2.3) 開発の相と実施される試験について

臨床試験は、これまで4つの開発の相（第I相－第IV相）から成るといった概念が広く用いられてきた。しかし、日米欧3極のICHによる合意に基づき「臨床試験の一般指針について」（1998年4月21日付医薬審第380号：ICH-E8）が通知され、臨床試験の分類として試験の目的による分類がより望ましいとされ、以下の4つの試験が示された。

- ① 臨床薬理試験
- ② 探索的試験
- ③ 検証的試験
- ④ 治療的使用

目的により分類された試験において実施すべき内容（目的）や試験の例を表5（目的別臨床試験の分類）に示した。

今後は「臨床試験の一般指針について」に基づく臨床試験のデザインと解析が行われることになるが、目的によって分類された試験の種類と開発の相による分類との関係を図10（開発の相と試験の種類の関係）に示した

図10は、2つの分類法は密接ではあるが、必ずしも一致しない関係を示している。また、試験の種類が自動的に開発の相として定義されないことを示している。

臨床開発は、理想的には初期の小規模な試験から得られた情報を、後期のより大規模で明確な目的を持った試験の計画及び根拠付けに用いるという段階的な方法で進められる。効率的な医薬品開発のためには、

初期の段階で治験薬の重要な特徴を見極め、それに基づいて適切な開発計画を立案することが必須となる。以下に、開発段階の4つの相について述べる。

### (i) 第Ⅰ相試験（最も代表的な試験：臨床薬理試験）

第Ⅰ相は、治験薬を初めてヒトに投与することから開始される。最も代表的な試験の種類としては、臨床薬理試験があげられる。臨床薬理試験は通常第Ⅰ相と同一であるが、一連の開発の過程の中で他の相で行われることもある。第Ⅰ相の目的には通常以下の一つあるいは組合せが含まれる。

- ① 初期の安全性及び忍容性の評価
- ② 薬物動態の検討
- ③ 薬力学的な評価
- ④ 初期の薬効評価

参考とすべき資料として「医薬品の臨床薬物動態試験について」（2001年6月1日付医薬審発第796号）が挙げられる。医薬品の開発を目的として行われる一連の臨床における薬物動態試験について、その評価項目と実施にあたっての基本的な考え方が示されている。

### (ii) 第Ⅱ相試験（最も代表的な試験：探索的試験）

第Ⅱ相は、通常患者において治療効果を探索するための試験を開始する段階である。典型的な第Ⅱ相は、明確に定義された基準に従って選択され、その状態を観察されている患者群を対

象として行われるもので、代表的な試験として探索的試験があげられる。この相の重要な目的は第Ⅲ相で用いる用法・用量を決定することである。この相の試験では標的とする適応における用量－反応関係を評価・確認するために用量反応検討デザインが用いられることが望ましい。第Ⅱ相で実施される試験のその他の目的としては、その後に実施する第Ⅱ相や第Ⅲ相試験において用いられるエンドポイント、治療方法（併用療法を含む）、標的となる患者群等を評価することがあげられる。

### (iii) 第Ⅲ相試験（最も代表的な試験：検証的試験）

第Ⅲ相は治療効果の検証を主要な目的とする試験である。第Ⅲ相の主要な試験は、意図した適応や投与される患者群においてその薬剤が安全で有効であるという第Ⅱ相までに蓄積された予備的な根拠を検証するためにデザインされる。この試験は製造販売承認のための適切な根拠となるデータを得ることを意図している。

なお、新医薬品を開発する製薬企業が既承認の市販医薬品を対照薬として新医薬品の有効性・安全性を評価する場合に、新医薬品を開発する企業と、対照薬の製造販売企業とが、円滑に対照薬の提供・授受を行うことを目的として、1981年7月に日本製薬工業協会の加盟会社間の自主申し合わせとして「対照薬の提供及び譲受に関する申し合わせ」が制定された。以降、4回の改訂を経て、最新版が2005年11月1日か

ら実施されている。

#### (iv) 第IV相試験（多様な試験：治療的使用）

第IV相で実施される試験は、医薬品の承認後に開始され、承認された適応に関連するものである。市販後の副作用発現頻度を調査する使用成績調査、特別な患者を対象とした特別調査、製造販売後臨床試験等が、これに該当する。

#### 2.4) 新効能、新用法・用量等について

新効能、新用法・用量、新投与経路等を追加する際は、新たな開発計画のもと、臨床試験が進められる。また、新たな臨床薬理試験が、必要となる場合もある。

#### 2.5) 特別な考慮点

特殊な環境条件や特定の母集団での検討が開発計画の目的の一部になっている場合、これらは試験ごとにおのおの考慮されなければならない。

##### (i) 薬物代謝試験

主要な活性代謝物については、これを同定し、その詳細な薬物動態試験を実施しなければならない。また、代謝に関する評価試験を行う時期は、各々の薬物の性質により決まる。

##### (ii) 薬物相互作用

代謝様式、非臨床試験の結果や類似化合物についての情報から薬物相互作用が示唆される場合は、薬物相互作

用に関する検討を実施することが特に望まれる。頻度が高く併用される薬物の相互作用を検討するためには、非臨床試験及び適切であれば、ヒトで薬物相互作用試験を行う。

##### (iii) 特別な集団

一般の患者集団の中には、特殊なリスク・ベネフィットを考慮すべき対象又は一般の成人に比較して投与量若しくは投与スケジュールを変更する必要があるため特別な検討が必要な集団がある。腎障害及び肝障害を有する患者に対して薬物動態学的検討を行うことは、その薬物の代謝、排泄に生じるかも知れない変化の影響を評価するために重要である。その他の特別な集団としては以下のものがあげられる。

- ① 高齢者
- ② 異なる人種
- ③ 妊婦
- ④ 授乳婦
- ⑤ 小児

##### (iv) マイクロドーズ試験

薬物動態学的情報に基づく開発候補物質スクリーニング試験で、被験物質のヒトにおける体内動態に関する情報や前臨床段階で欲しい情報を得るための臨床試験。In vitro, in vivoや薬理作用発現用量の1/100を超えない用量又は100  $\mu$ g/humanのいずれか少ない用量を健康な被験者に単回投与する。主として、低分子化合物を適用範囲としている。



### 3) 個々の臨床試験における留意点

臨床試験の目的設定、計画、実施、解析、報告は以下の重要な原則に従って行われるべきである。また、目的から報告までの各項目は、試験を開始する前に治験実施計画書に明確に記載されなければならない。

#### 3.1) 目的

試験の目的は明確に述べられなければならない。試験目的としては、安全性及び（又は）有効性の探索的あるいは検証的な特徴づけ、あるいは薬理学的、生理学的、生化学的評価あるいは臨床的効果の検討等があげられる。

#### 3.2) 計画

必要とする情報を得るためには以下の項目に留意するとともに、関連する臨床評価ガイドラインを参考に、適切な試験デザインを選択しなければならない。

- ① 被験者の選択
- ② 対照群の選択
- ③ 被験者数
- ④ 有効性及び安全性の変数
- ⑤ 偏りを最小にする方法（無作為化、盲検化、服薬状況）

#### 3.3) 実施

臨床試験は、「臨床試験の一般指針」に記載してある原則、GCP及び臨床試験に係る他のガイドラインに概説されている関連原則に従って実施されなければならない。治験実施計画書の遵守は必須である。

#### 3.4) 解析

治験実施計画書に記載される解析方法は試験目的及びデザインに合致するものでなければならない。主要なエンドポイント及び副次的なエンドポイントの解析方法は治験実施計画書に記載しておかなければならない。また、臨床試験の結果は治験実施計画書に予め記載された解析方法に従って解析されなければならない。

#### 3.5) 報告

臨床試験の報告書は「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン」(1996年5月1日付薬審335号：ICH-E3) に記述されている方法に従って適切に作成されなければならない。

### 4) 臨床試験における統計解析

旧厚生省は「臨床試験の統計解析に関するガイドライン」(1992年3月4日付薬新薬第20号)を公表している。本ガイドラインは統計的手法の誤用を例示し、誤用を防いで、科学的に正しく薬効を評価するために当時最も妥当と思われる指針を示したものであった。

その後「臨床試験のための統計的原則」(1998年11月30日付医薬審第1047号：ICH-E9)がICHガイドラインとして公表され、前述の旧ガイドラインは廃止された。この新ガイドラインは、臨床開発全体の中で、治験依頼者が被験薬の治験の計画、実施、解析及び評価を行う場合の方向づけを目的としている。また、このガイドラインは、科学の広い分野の人々から関心を持た

れるべきものであり、治験に関連したすべての統計的業務に対する実際の責任は、適切な資格と経験のある統計家が果たすべきであることが前提となっている。統計家の参加は、医薬品開発を支える治験に統計的原則が適切に応用されていることを、他の臨床試験専門家と共同して保証するためである。したがって、このガイドラインに明確に述べられた原則を実行するために、統計家は十分な理論又は実地の教育と経験とを合わせ持つべきである。このガイドラインにまとめられている原則は、主として開発の後半の相で、多くは有効性の検証的試験として実施される治験に適用される。

検証的試験では、主要な変数として有効性だけでなく安全性に関する変数、薬力学的変数や薬物動態変数を取りあげてもよい。更には、検証的な知見の一部は複数の研究を統合したデータから導かれることもあり、この状況でもこのガイドライン中の原則の一部は適用される。医薬品開発の初期の相は主として探索的な性質の治験からなるが、統計的原則はこれらの治験でも適用される。したがって、このガイドラインの趣旨は、可能な限り臨床開発のすべての相で適用されるべきである。

## 5) 臨床評価ガイドライン

臨床試験成績は、申請品目が実際に使用されたとき、いかなる効果あるいはいかなる副作用を示すかを明らかにするものであり、規制当局による評価判定に際し重要な資料となるものであるから、精密かつ客観的な考察がなされなければならない。

臨床試験の実施方法や評価の指針に関

するガイドラインが「臨床評価ガイドライン」として公表されている。また、ICHの成果もICHガイドラインとして国内規制に取り入れられている。

2010年11月現在、臨床評価に関する共通のガイドライン、薬効群別ガイドライン及び臨床評価関連ガイドラインとして次の34ガイドラインが公表されている。

### [1] 薬効群別臨床評価に関するガイドライン

- (1) 経口避妊薬の臨床評価方法に関するガイドライン（1987年4月21日付薬審1第10号）
- (2) 脳血管障害に対する脳循環・代謝改善薬の臨床評価方法に関するガイドライン（1987年10月31日付薬審1第22号）
- (3) 抗高脂血症薬の臨床評価方法に関するガイドライン（1988年1月5日付薬審1第1号）
- (4) 抗不安薬の臨床評価方法に関するガイドライン（1988年3月16日付薬審1第7号）
- (5) 睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン（1988年7月18日付薬審1第18号）
- (6) 抗心不全薬の臨床評価方法に関するガイドライン（1988年10月19日付薬審1第84号）
- (7) 抗菌薬の臨床評価のガイドライン（1998年8月25日付医薬審第743号）
- (8) 骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドライン（1999年4月15日

- 付医薬審第742号)
- (9) 降圧薬の臨床評価に関する原則について\* (2002年1月28日付医薬審発第0128001号: ICH-E12A、現ICH-E12)
- (10) 抗不整脈薬の臨床評価方法に関するガイドライン (2004年3月25日付薬食審査発第0325035号)
- (11) 抗狭心症薬の臨床評価方法に関するガイドライン (2004年5月12日付薬食審査発第0512001号)
- (12) 抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン (2005年11月1日付薬食審査発第1101001号、一部訂正: 2005年11月2日付事務連絡)
- (13) 抗リウマチ薬の臨床評価方法に関するガイドライン (2006年2月17日付薬食審査発第0217001号)
- (14) 過活動膀胱治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン (2006年6月28日付薬食審査発第0628001号)
- (15) 感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン (2010年5月27日付薬食審査発第0527第5号)
- (16) 経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン (2010年7月9日付薬食審査発第0709第1号)
- (17) 抗うつ薬の臨床評価に関するガイドライン (2010年11月16日付薬食審査発第1116第1号)
- [2] 臨床評価に関する共通ガイドライン
- (18) 高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン\*
- (1993年12月2日付薬新薬第104号: ICH-E7)
- (19) 新医薬品の承認に必要な用量-反応関係の検討のための指針\* (1994年7月25日付薬新薬494号: ICH-E4)
- (20) 致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間\* (1995年5月24日付薬審第592号: ICH-E1)
- (21) 治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン\* (1996年5月1日付薬審335号: ICH-E3)
- (22) 臨床試験の一般指針\* (1998年4月21日付医薬審第380号: ICH-E8)
- (23) 外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針\* (1998年8月11日付医薬審第672号: ICH-E5、現ICH-E5(R1))
- (24) 医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドライン\* (1998年11月13日付医薬審第1019号: 一部改正: 2000年12月27日付医薬審第1831号: ICH-M3(R1))
- (25) 臨床試験のための統計的原則\* (1998年11月30日付医薬審第1047号: ICH-E9)
- (26) 小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス\* (2000年12月15日付医薬審第1334号: ICH-E11)
- (27) 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\* (2001年2

月27日付医薬審発第136号、一部訂正：2001年4月10日付事務連絡：ICH-E10)

- (28) マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス（2008年6月3日付薬食審査発第0603001号）
- (29) 非抗不整脈薬におけるQT/QTc間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価\*（2009年10月23日付薬食審査発1023第1号：ICH-E14

### [3] その他の臨床評価関連ガイドライン

- (30) 悪性腫瘍に対する免疫療法剤の評価法に関する研究（1980年）
- (31) 血液製剤特に血漿分画製剤の評価法に関する研究（1984年）
- (32) インターフェロン製剤総合的評価に関する研究（1984年）
- (33) 鎮痛消炎剤の臨床評価法に関するガイドライン（1985年）
- (34) 徐放性製剤（経口投与製剤）の設計及び評価に関するガイドライン（1988年3月11日付薬審1第5号）

\*：ICH ガイドライン

## 6) 治験手続き

新医薬品等の製造販売承認申請の際に提出すべき資料の収集のために行われる臨床試験（治験）の実施においては、薬事法及び「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（1997年3月27日付厚生省令第28号、一部改正：2003年6月12日付厚生労働省令第106号、2004年12月21日付厚生労働省令第172号、2006年3月31日付厚生労働

省令第72号）により治験計画の事前届出義務、治験依頼者から治験施設に対する治験依頼における遵守事項等が定められている。従来のGCPに比べると、以下の点が特徴である。a) GCPの適用範囲を市販後臨床試験にまで上げたこと、b) 製薬企業等の治験依頼者の役割と責任を明確化かつ強化したこと、c) 治験実施機関にGCP遵守を義務付けたこと等である。すなわち、治験依頼者は治験に際し、当該治験の目的並びに当該治験で採用される投与対象集団、投与経路、用法・用量、投与期間、観察項目及び評価項目等の妥当性を支持できるだけの安全性、有効性及び品質に関する十分なデータが非臨床試験及び先行する臨床試験から得られており、当該治験の倫理的及び科学的妥当性が裏付けられていることを保証しなければならない。また、その手続きを文書で定めるものとする。治験依頼者は、治験依頼先に対して治験の内容を十分被験者に説明し、文書による同意を得るよう要請しなければならない。更に、治験薬等により健康被害が発生した場合の補償のために予め必要な方策を講じておかなければならない。なお、GCPの範囲は患者を対象とする臨床試験のほか、健康志願者を対象とする第I相試験、ヒトにおける生物学的同等性試験、既承認医薬品の効能追加等を目的とした試験及び市販後に実施される市販後臨床試験も含まれる。更に、2003年の一部改訂により、医師主導による治験に関する内容が加えられた。

なお、近年、国際共同治験が増加しつつあることを踏まえ、2008年4月1日以降の治験計画届出に国際共同治験の情報を記載することになった（2008年3月21日付薬食審

査第0321001号)。

治験の依頼については、初回治験計画の届書を機構が受理した日から起算して30日を経過した後でなければ治験契約をしてはならないこと(2回目以降の治験計画届書については、少なくとも2週間を目安とする)、治験依頼者は治験中に発生した重篤な副作用、感染症を当局に報告しなければならないこと、治験中に問題が生じた場合には当局は治験依頼者及び治験実施機関のGCP遵守状況を実地に調査することができること等も法制化された。なお、被験者の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれのある疾患その他の健康被害の防止のために緊急に使用されることが必要な薬物に限っては、治験の開始後30日以内に治験の計画を届け出ることができるとされた(2003年5月付厚生労働省令第89号)。

治験計画の届出については、厚生労働省の委託により、機構が行う初回の届出内容に対するチェック制度が法制化され、又、治験実施計画等については同じく機構により指導、助言がなされる“治験相談制度”が設けられた。(1.2 -3: 対面助言項参照)。

治験計画の届出を必要とする場合は次のとおりである。

- ① 新有効成分薬物
- ② 新投与経路薬物(ただし、生物学的同等性試験は除く)
- ③ 新配合剤、新効能・効果、新用法・用量薬物(医療用目的のもの)(ただし、生物学的同等性試験は除く)
- ④ 新有効成分含有医薬品の再審査期間を経過していないものと有効成分が同じ薬物(ただし、生物学的同

等性試験は除く)

- ⑤ 生物由来製品となることが見込まれる薬物(①～④は除く)(ただし、生物学的同等性試験は除く)
- ⑥ 遺伝子組換え技術を応用して製造される薬物(①～⑤は除く)(ただし、生物学的同等性試験は除く)

また、治験計画等の届書の種類と添付書類は次のとおりである。

- ① 治験計画届書(新有効成分薬物・新投与経路薬物・新医療用配合剤につき初めて届出をする場合は、治験を行う医療機関との予定契約締結日の少なくとも31日以上前に届け出る。これ以外は、治験を行う医療機関との予定契約締結日の少なくとも2週間程度前を目安として届け出る。)
  - a. 当該治験の依頼を科学的に正当と判断した理由を記した文書(2回目以降の届書では前回届出以降の新たな試験結果及び情報の概要に関する記述を含むものであること)
  - b. 治験実施計画書
  - c. インフォームド・コンセントに用いられる説明文書及び同意文書
  - d. 症例報告書の見本
  - e. 最新の治験薬概要書
- ② 治験計画変更届書(原則として届出事項の変更の前に治験計画届書ごとに届け出る。)

必要に応じ変更事項に関する資料

- ③ 治験中止届書（治験計画届書ごとに治験が中止された都度遅滞なく届け出る。）

必要に応じ中止理由に関する資料(中止に至るまでの投与症例に関する情報を含むものであること)

- ④ 治験終了届書（治験計画届書ごとに、全ての医療機関から治験を終了する旨の通知を受け、治験薬の回収が終了した時点で遅滞なく届け出る。）

## 7) 治験中の安全性情報(副作用・感染症報告)

治験中に得られる安全性情報については、「治験中に得られる安全性情報の取扱いについて」（1995年3月20日付薬審第227号）というICHガイドライン（ICH-E2A）に規定されているとおり、速やかに報告することとされている。

このICHのガイドライン等を参考として、1997年4月の薬事法施行規則の改正において、外国での事例を含め、治験薬に係る副作用等の厚生労働大臣への報告義務が法制化された。その規定の概要は次のとおりである。

- A: 7日報告**（次に掲げる症例等の発生のうち当該治験薬等の副作用によるものと疑われるもの、又は、それらの使用によるものと疑われる感染症によるもので、かつ、治験薬概要書の記載からは予測できないものを知った時は、その時から7日以内に報告すること）

- a) 死亡

- b) 死亡につながるおそれのある症例

**B: 15日報告**（次に掲げる事項を知った時は、その時から15日以内に報告すること）

- a) 次に掲げる症例等の発生のうち当該治験薬の副作用によるものと疑われるもの、又は、それらの使用によるものと疑われる感染症によるもので、かつ、治験薬概要書からは予測できないもの。

- ・ 治療のために入院又は入院期間の延長が必要とされる症例
- ・ 障害
- ・ 障害につながるおそれのある症例
- ・ 以上の症例に準じて重篤である症例
- ・ 後世代における先天性の疾病又は異常等

- b) 予測される死亡又は死亡につながるおそれのある症例

- c) 当該治験薬等に係る安全性問題等で、外国の規制当局がとった製造、販売中止等の措置

- d) 当該治験薬等の副作用等によりがんその他重大な疾病等が発生するおそれがあること等を示す研究報告

## 8) GCP

臨床試験が倫理的な配慮のもとに科学

的に、適正に実施されるための基準として「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」（旧GCP）（1989年10月2日付薬発第874号）が通知され、1990年10月1日より行政指導として実施されてきた。その後、国際的な動向を踏まえ、臨床試験の質的向上を図る必要が生じた。このことから種々の検討をもとに、中央薬事審議会の答申（1997年3月13日）の内容を踏まえて新たに「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（GCP）（1997年3月27日付厚生省令第28号）が定められ、1997年4月1日から実施されるに至った。

旧GCPは主として治験依頼者である製薬企業を規定するものであったが、GCPにおいては治験依頼者の役割と責任が明確化、かつ強化されると共に、治験を実施する医療機関、医師等についても規定されたことが特徴として挙げられる。

更に、治験としての範囲を拡大する意味から、医師・医療機関が主体となって行う臨床研究のうち承認申請を目的とするものについては、現行の治験制度と同様の取り扱いとなるよう、GCPの改訂が行われた。改正GCPについては、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令」（2003年6月12日付厚生労働省令第106号）が2003年7月30日に施行され、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令」（2004年12月21日付厚生労働省令第172号）が2005年4月1日に施行された。また、治験審査委員会の質及び機能の向上を目指した改正が行われた（「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令」（2006年3月31日付厚生労働省令第72号））。

今般、治験のあり方に関する検討会において、治験審査委員会及び治験中の副作用等の実施医療機関への通知のあり方等について検討がなされ、2007年9月19日に「治験のあり方に関する検討会報告書」が取りまとめられたことを受けて、新たに改正が行われ（2008年2月29日付厚生労働省令第24号）、2008年4月1日に施行された（一部は2009年4月1日施行）。

改正GCPは6章59条から成り、原則、治験依頼者を自ら治験を実施する者に読み替えた項が追加された。治験の依頼をしようとする者又は自ら治験を実施しようとする者側に関する部分として「治験の準備に関する基準」と「治験の管理に関する基準」、及び治験実施医療機関側に関する部分として「治験を行う基準」という3つの柱で構成されている。その概略は次のとおりである。

## 第1章 総則（第1条—第3条）

総則は、第1条（趣旨）、第2条（定義）、第3条（承認審査資料の基準）で構成され、GCPは、被験者の人権の保護、安全の保持及び福祉の向上を図り、治験の科学的な質及び成績の信頼性を確保することが趣旨であり、下記の基準を定めるものであることが示されている。（第1条）

- 1) 承認を受けようとする者が承認申請書に添付する医薬品の臨床試験の成績に係る資料の収集及び作成の際に従うべき基準
- 2) 治験の依頼をしようとする者、治験の依頼を受けた者又は自ら治験を実施しようとする者、及び治験の依頼

をした者が治験を倫理的及び科学的に適正に実施又は管理するために従うべき基準

- 3) 承認を受けた者が市販後臨床試験に係る再審査及び再評価の資料の収集及び作成の際に従うべき基準

また、第3条には、承認を受けようとする者が承認申請の際に提出すべき資料のうち臨床試験の成績に関する資料については第2章第1節（第4条から15条）、第3章第1節（第16条から26条）、第4章（第27条から55条、ただし第29条第1項第2号、第31条第4項、第32条第4項及び第7項、第33条第3項並びに第48条第3項を除く）の規定に、更に、自ら治験を実施する者が行う臨床試験の成績に関する資料については第2章第2節（第15条の2から15条の9）、第3章第2節（第26条の2から26条の12）、第4章（第27条から55条、ただし第29条第1項第1号、第32条第6項及び第8項並びに第48条第2項を除く）の規定に定めるところに従ったものでなければならないことが示されている。

## 第2章 治験の準備に関する基準（第4条—第15条の9）

治験の依頼をしようとする者が実施医療機関への治験の依頼及び治験の管理に際して従うべき諸規定、並びに自ら治験を実施しようとする者が治験の実施の準備及び管理に際して従うべき諸規定

- ・ 治験実施計画書の作成、実施医療機関及び治験責任医師の選定（治験を依頼しようとする者）、

治験薬の管理、副作用情報等の収集、記録の保存、その他の治験の依頼（又は準備）及び管理に係る業務が恒常的に適正に実施されるよう標準的な手順を定めた文書（手順書）を作成しなければならない。

- ・ 治験薬の品質、毒性、薬理作用に関する試験、その他治験の依頼（又は準備）をするために必要な試験を終了していなければならない。
- ・ 治験実施計画書、治験薬の品質、有効性及び安全性に関する情報に基づいた治験薬概要書を作成しなければならない。
- ・ 治験の依頼及び管理に係る業務の一部を委託する場合には、当該受託者との契約をしなければならない。
- ・ 自ら治験を実施しようとする者又は実施医療機関は治験の実施の準備及び管理に関する業務の一部を委託する場合には、当該受託者との契約を締結しなければならないとされ、いわゆる治験施設支援機関（SMO）への委託が示された。
- ・ 治験の依頼をしようとする者は実施医療機関との間に治験の契約をしなければならない。自ら治験を実施しようとする者は、あらかじめ実施医療機関の長に治験の実施の承認を得なければならない。



- ・ 治験により生じた健康被害の補償のため、あらかじめ保険、その他の必要な措置を講じておかなければならない。
- ・ 治験を依頼しようとする者はあらかじめ相手方の承諾を得ることによって実施医療機関の長への文書の事前提出、業務の委託契約及び治験の契約を電磁的方法によって行うことができる。

### 第3章 治験の管理に関する基準（第16条―第26条の12）

治験依頼者及び自ら治験を実施する者が治験を倫理的及び科学的に適正に実施するために従うべき諸規定

- ・ 治験薬のラベル等に関し定められた事項が記載されていなければならない。（国際共同治験で用いる治験薬に関して、治験審査委員会で承認された場合には、英文表記は可能である。）
- ・ 治験薬の製造記録、品質試験記録等を作成しなければならない。
- ・ 治験薬GMPを満たした製造所において製造された治験薬を医療機関に交付又は用いて治験を実施しなければならない。治験薬の交付については、治験依頼者の責任のもとで、治験薬の品質管理、運搬及び受領を確実にを行うことが可能であれば、医薬品の販売業者その他第三者を介在した交付も可能である。

- ・ 薬事法第80条の2第6項に規定する事項で治験薬概要書から予測できないものは直ちに治験責任医師・実施医療機関の長へ通知する。予測できるもの場合は、初めて治験の計画を届け出た日等から起算して6ヶ月ごとに、その期間の満了後2月以内に発現症例一覧を通知する。
- ・ モニタリングに関する手順書を作成し、これに従ってモニタリングを実施させなければ、又はしなければならない。
- ・ モニターは実施医療機関を訪問し、原資料を直接閲覧すること等により、治験が適正に実施されていること、及びデータの信頼性が十分に保たれていることを確認し、その都度モニタリング報告書を治験依頼者、又は自ら治験を実施する者及び当該モニタリングに係る実施医療機関の長に提出しなければならない。
- ・ 監査に関する計画書及び業務に関する手順書を作成し、これに従って監査を実施しなければならない。監査担当者は監査報告書及び監査が行われたことを証明する監査証明書を作成し、これを治験依頼者、又は自ら治験を実施する者及び実施医療機関の長に提出しなければならない。
- ・ 治験を終了、又は中止した時は、

その結果をとりまとめた文書（総括報告書という）を作成しなければならない。

自ら治験を実施する者は当該治験により収集された試験成績が申請資料として申請書に添付されないことを知りえた場合はその旨とその理由を実施医療機関の長に文書により通知しなければならない。

- ・ 治験に関する記録を所定の期間保存しなければならない。

#### 第4章 治験を行う基準(第27条―第55条)

治験の依頼を受けた者が治験を倫理的及び科学的に適正に実施するために従うべき諸規定

##### 1) 治験審査委員会に関する規定(第27条―第34条)

- ・ 実施医療機関の長は、治験を行うことの適否、その他の治験に関する調査・審議を行わせるため定められた要件を満たす“治験審査委員会”を設置しなければならない。(ただし、必ずしも実施医療機関ごとに治験審査委員会を設置する必要はない。)
- ・ 治験審査委員会は対象となる治験の倫理的及び科学的妥当性等を定められた資料により審査し、意見を述べなくてはならない。
- ・ 治験審査委員会の設置者は、会議の記録及びその概要を作成し、治験終了後3年間等、一定期間保存しな

なければならない。また、作成した治験審査委員会の手順書、委員名簿及び会議の記録の概要を公表しなければならない。なお、治験審査委員会に関する情報について、治験関係者等が入手しやすい環境を充実するとともに、広く国民に周知されるよう、機構HP <http://www.pmda.go.jp/> において、治験審査委員会の名称、設置者の名称、所在地及びホームページアドレスを登録する。(2008年10月1日付薬食審査発第1001013号、2009年4月2日付事務連絡)

- ・ 実施医療機関の長は、当該実施医療機関において治験を行うことの適否について、あらかじめ、治験審査委員会の意見を聴かなければならない。
- ・ 治験審査委員会が治験を行うことが適当でない旨の意見を述べたとき、実施医療機関は治験の依頼を受けてはならない。
- ・ 自らの実施医療機関に治験審査委員会を設置することができない場合には、実施医療機関の長の判断により、実施医療機関の内外問わずに他の治験審査委員会を選択することができる。
- ・ 治験審査委員会は、審議の透明性向上および質の確保のため、治験審査委員会に係る情報を公開できる。

##### 2) 実施医療機関に関する規定(第35条―第41条)

- ・ 実施医療機関は十分な臨床観察及

び試験検査を行う設備及び人員を有するとともに、緊急時には被験者に対し必要な措置を講ずることができなければならない。

- ・ 実施医療機関の長は、治験に係る業務に関する手順書を作成し、当該医療機関における治験がこの手順書、治験実施計画書等に従って適正かつ円滑に行われるよう必要な措置を講じておかなければならない。
- ・ 実施医療機関の長は、治験依頼者が実施し、又は自ら治験を実施する者が実施させるモニタリング及び監査並びに治験審査委員会による調査に協力しなければならない。
- ・ 実施医療機関の長は、治験に係る事務を行う者を選任しなければならない。

### 3) 治験責任医師に関する規定（第42条―第49条）

- ・ 治験責任医師は、治験を適正に行うことができる十分な臨床経験を有していなければならない。
- ・ 治験責任医師等は、倫理的及び科学的観点から治験の目的に応じた被験者となるべき者を選定しなければならない。被験者に生じた有害事象に対して適切な医療が提供されるよう、事前に必要な措置を講じておかなければならない。
- ・ 治験実施計画書等に従って正確に症例報告書を作成し、これに記名・捺印し、又は署名しなければならない。

- ・ 治験責任医師は、治験薬の副作用によると疑われる死亡、その他の重篤な有害事象の発生を認めた時は直ちに実施医療機関の長に報告すると共に、治験依頼者が治験を依頼する場合にあつては治験依頼者に、自ら治験を実施する者が治験を実施する場合にあつては治験薬提供者に通知しなければならない。

### 4) 被験者の同意に関する規定（第50条―第55条）

- ・ 治験責任医師は、被験者となるべき者を治験に参加させるときはあらかじめ治験の内容、その他の事項について当該者の理解を得るよう、定められた事項が記載された“説明文書”を用いて被験者に適切に説明を行い、文書による同意を得なければならない。
- ・ 同意文書に説明を行った治験責任医師等及び被験者となるべき者が日付を記載し、これに記名なつ印又は署名し、同意を有効にしなければならない。

### 第5章 再審査等の資料の基準（第56条）

- ・ 再審査、再評価の際に提出する市販後臨床試験の成績に係る資料の収集及び作成にあつてもGCPが準用されるが、製造販売後臨床試験の特性に鑑み、本条において適用される規定の指定と必要な読み替えがなされている。

## 第6章 治験の依頼等の基準（第57条―第59条）

治験の依頼をしようとする者が従うべき基準（第57条）、治験の依頼を受けた者又は自ら治験を実施する者が治験を実施する場合に従うべき基準（第58条）、及び治験の依頼をした者が治験を管理する上で従うべき基準（第59条）が定められているが、承認審査資料等の基準とは適用すべき範囲が異なっていることから、必要な読み替えがなされている。

承認申請用資料の対象となる治験はGCPに従って実施、結果の収集、資料の作成を行ったものでなければならない。企業が依頼して行う治験の他に、医師自らが実施する治験についてもGCPに則り、承認申請資料作成を目的として実施することが可能となった。

厚生労働省へ提出された承認申請資料のうち臨床試験に係る申請資料は“適合性調査”（提出資料についての書面調査と治験が行われた医療機関等に赴いての現地調査）においてGCPへの適合性が調査され、申請資料としての信頼性が確保されていることの確認が行われる。この適合性調査は日本国内で収集、作成された資料については厚生労働省の委託により機構が行い、厚生労働省においては機構の調査結果をふまえて承認審査を進めることとなった。

現地調査は、治験依頼者及び実施医療機関の双方を対象にしている。治験依頼者に対する調査は、GCPに係る部門の組織、構成、運営状況、治験の

GCP適合状況、臨床試験成績の記載事項の確認等からなる。医療機関に対する調査は、施設及び組織の概要、治験審査委員会の構成及び運営内容、治験のGCP適合状況、症例記録の記載事項の確認等からなる。

## 9) 治験薬GMP

GCP省令第17条“治験薬の交付”において「治験依頼者は治験薬の品質の確保のために必要な構造設備を備え、かつ、適切な製造管理及び品質管理の方法がとられている製造所において製造された治験薬を実施医療機関に交付しなければならない」と規定された。これを受けて、治験薬の品質を保証することで治験の信頼性を確保し、かつ、品質不良の治験薬から被験者を保護すること等を目的として治験薬を製造する際に遵守すべき基準、すなわち「治験薬の製造管理及び品質管理基準及び治験薬の製造施設の構造設備基準」（1997年3月31日付薬発第480号）が通知された。しかしながら、早期探索的段階を含め、治験の特性を考慮し、治験の各段階に応じた治験薬の品質保証が可能となるよう「治験薬の製造管理、品質管理基等に関する基準（治験薬GMP）」（2008年7月9日付薬食発第0709002号）が通知され、それに伴い旧治験薬GMP通知は廃止された。すなわち、被験者の保護と臨床試験の信頼性確保に加え、治験薬が開発候補として絞り込まれた段階においては、当該治験薬と市販後製品の一貫性を、治験薬の製造方法及び試験方法が確立し

た段階においては、当該治験薬と市販後製品の同等性を保証することで、市販後製品の有効性及び安全性並びに臨床試験の適切性を確保することが目的とされた。なお、治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬GMP）に関するQ&Aについては、2009年7月2日付事務連絡が示されている。

治験薬GMPは、GCP省令に基づき実施される治験に用いる治験薬に適用され、治験依頼者が実施すべき事項及び自ら治験を実施する者が実施すべき事項を定めたものであり、治験薬を製造する施設が海外にある場合においても適用される。内容としては、治験薬GMPソフトでは、治験依頼者は、治験薬製造施設ごとに治験薬製造部門及び治験薬品質管理部門を置かねばならない。治験薬の品目ごとに治験薬品質管理部門のあらかじめ指定した者に、治験薬の出荷の可否を決定しなければならない。また、治験薬の品目ごとに成分・分量、規格、試験方法、製造手順等を規定した文書を作成し保管しなければならない。また、治験薬製造施設毎に治験薬の衛生管理の手順に関する文書、治験薬の製造管理の手順に関する文書及び治験薬の品質管理の手順に関する文書を作成し、保管しなければならない。更に、治験薬の製造管理及び品質管理を適正かつ円滑に実施するための手順書も同様に作成し、保管しなければならない。その他、外部試験検査機関等の利用、バリデーション及びベリフィケーション、変更の管理、逸脱の管理、品質等に関する情報及び

品質不良等の処理、回収処理、自己点検及び教育訓練、文書及び記録の管理、委託製造、治験薬の製造施設の構造設備等について規定されている。

治験薬GMPハードでは、治験原薬以外の治験薬、治験原薬、治験無菌製剤、治験無菌原薬、治験生物学的製剤、治験血液製剤に分けて各々製造施設毎の要件が定められている。

また、原薬については、「原薬GMPのガイドラインについて」（2001年11月2日付医薬発1200号：ICH-Q7A、現ICH-Q7）に別添される原薬GMPガイドラインを参考とすることとされている。原薬GMPガイドラインは、2000年11月に米国サンディエゴで開催されたICH-5で最終合意に達したもので、「品質マネジメント」「構造及び設備」「バリデーション」等20項目にわたる具体的な要求事項を定めている。

なお、国際共同治験等のために、国内で製造した治験薬を使用して海外で治験を実施する際、海外当局から治験薬GMP証明書の提出を求められることがあるため、「治験薬GMP証明書の発給について」（2009年3月30日付事務連絡）が示され、また、その手続きについて「治験薬GMP証明書の発給の手続きについて」（2009年3月30日付薬機発第0330023号）が発出されて、治験薬GMP証明書が発給されるようになった。

## 4. 医薬品の製造販売承認及び製造業許可の要件

医薬品が高品質の製品として患者の下に提供されるためには、医薬品が実際に製造される段階において適正な管理が行われる必要がある。すなわち、製造する者の資質、製造する場所の構造設備が適切なものでなければならない。更に、製造工程の全般にわたって科学的合理性に基づいて適切な管理が行われ、製造される必要がある。

1969年7月に世界保健機関（WHO）の総会（世界保健総会：WHA）においてGMPの導入が勧告されてからは、世界の各国において医薬品の製造段階における品質を確保する方法として採り入れられてきた。日本においても、GMPについては、ハード面は「薬局等構造設備規則」、ソフト面は「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理」でそれぞれ既定されていた。これは、従来の薬事法が承認と品目許可の制度が異なる法体系となっていたためであった。しかし、2005年4月1日の改正薬事法施行により、新たに「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（以下、GMP省令）」（2004年12月24日付厚生労働省令第179号）が定められ、GMPソフトの中に医薬品の特性に応じて必要となるGMPハードが統合された。具体的には、第9条でGMPが適用される製造所の基本的な構造設備基準が定められ、また、第23条に無菌医薬品の製造所の構造設備基準が規定された。従来の薬局等構造設備規則については、「薬局等構造設備規則の一部を改正する省令（2004年12月24日付厚生労働省令第180号、一部改正：2005年4月1日付厚生労働省令第73号）」として改正されている。

2005年4月1日の改正薬事法改正施行により、GMPは、製造販売承認の要件となり（法第14条第2項第4号）、構造設備規則は製造業の許可要件となった（法第13条第4項第1号）。製造所における製造管理又は品質管理の方法が基準に適合していると認められないときは、厚生労働大臣は製造販売承認を与えないことができる。また、製造所の構造設備が基準に適合しないときは、厚生労働大臣又は都道府県知事は製造業許可を与えないことができる。

原薬については、「原薬GMPのガイドラインについて」（2001年11月2日付医薬発1200号：ICH-Q7A、現ICH-Q7）に別添される原薬GMPガイドラインを参考とすることとされている。原薬GMPガイドラインは、2000年11月に米国サンディエゴで開催されたICH-5で最終合意に達したもので、「品質マネジメント」「構造及び設備」「バリデーション」等20項目にわたる具体的な要求事項を定めている。

以下に医薬品のGMPソフト部分について総括する。

### 1) 必要書類

GMP省令では、医薬品製造所における作業をすべて製造管理と品質管理のための作業に分けて、それぞれに必要な書類としてすべての作業条件、作業内容を網羅して標準化した基準書類（製品標準書、製造管理基準書、製造衛生管理基準書及び品質管理基準書）とそれに基づいて具体的な作業を行う際に必要な書類（製造指図書）、更にすべての作業を実施した結果の記録（製造に関する記録、製造衛生管理に関する記録、

試験検査に関する記録等)、保管出納に関する記録等の整備を要求している。これらの書類は、製造管理及び品質管理が正しく行われるうえで必要と思われるものがあれば、適宜補足追加して整備されるべきであり、これらの記録類は、作成日より一定期間の保管を義務づけている。

なお、生物学的製剤及び生物由来製剤の場合には、当該製剤の使用により患者等に健康被害が発生した場合に原因究明を行うために必要な記録を保存することが義務づけられている。

## 2) 人事組織

医薬品製造所における作業は、すべて、前に述べた基準書類に基づいて製造管理及び品質管理が実施され、それぞれの作業の結果については各部門の責任者が責任を負い、最終的に出荷される医薬品についての出荷適否の判断については、従来は医薬品製造管理者が行っていたが、品質部門が担うことに変更された。製造所における製造管理及び品質管理全般にわたる問題については、薬事法によって各製造所におくことが定められている医薬品製造管理者が最終的に責任を負うことになっている。

GMP省令第4条には、製造所における組織として製造部門から品質部門を独立させ、それぞれの業務を適正かつ円滑に実施しうる能力を有する責任者を製造所の組織、規模及び業務の種類に応じ適切な人数を置くことになっている。医薬品製造管理者については薬事法の規定によりその職務は明らかであるが、GMP省令第5条に、医薬品製造管理者の業務の一つとして、製造

管理及び品質管理に係る業務を統括することが規定されている。

## 3) 製造管理

製造業者等\*は製造部門に手順に関する文書に従って、以下の業務を適切に行わせなければならない。

- ・ 製造指図書を作成し保管すること。
- ・ 製造指図書に基づき製品を製造すること。
- ・ 製品の製造に関する記録をロットごとに作成し、保管すること。
- ・ 製品の資材について、ロットごとに確認すると共に、その結果に関する記録を作成し、保管すること。
- ・ 製品等はロットごと、資材は管理単位ごとに適正に保管し出納を行うと共に、その記録を作成し保管すること。
- ・ 構造設備の清浄を確認し、その結果に関する記録を作成し保管すること。
- ・ 構造設備を定期的に点検整備すると共に、その記録を作成し保管すること。また、計器の校正を適切に行うと共に、その記録を作成し保管すること。
- ・ 製造、保管及び出納並びに衛生管理に関する記録により製造管理が適切に行われていることを確認し、その結果を品質部門に対して文書により報告すること。

註) 製造業者等：製造業者及び外国

製造業者

#### 4) 品質管理

製造業者等は、品質部門に、手順に関する文書に従って、以下の業務を計画的かつ適切に行わせなければならない。

- ・ 製品等についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに試験検査を行うのに必要な検体を採取すると共に、その記録を作成し保管すること。
- ・ 採取した検体について、ロットごと又は管理単位ごとに試験検査を行うと共に、その記録を作成し保管すること。
- ・ 製品について、ロットごとに所定の試験検査に必要な量の2倍以上の量を参考品として、製造された日から当該製品の有効期間又は使用の期限に1年を加算した期間適切な保管条件の下、保管すること。
- ・ 試験検査に関する設備及び器具を定期的に点検整備すると共に、記録を作成し保管すること。また、試験検査に関する計器の校正を適切に行うと共に、その記録を作成し保管すること。
- ・ 採取した検体についての試験結果の判定を行い、その結果を製造部門に対して文書により報告すること。更に、製造業者等は輸入先国の試験検査を利用する場合には、品質部門に以下の業務を行わせなければならない。
- ・ 製品等が適切な製造手順により製

造されていることを定期的に確認すること。

- ・ 外国製造業者の製造所が、その国における製造管理及び品質管理に関する基準に適合していることを定期的に確認すると共に、その記録を作成し保管すること。
- ・ 外国製造業者が行った試験検査の記録を確認すると共に、その記録を作成し保管すること。

#### 5) バリデーション等の手順に関する文書

製造業者は、バリデーション、変更の管理、逸脱の管理、苦情処理、回収処理、自己点検及び教育訓練等の業務を適切に行うため、それらの手順に関する文書を製造所ごとに作成しなければならない。

#### 6) バリデーション

製造業者等は、あらかじめ指定した者に、手順に関する文書に従って、以下の業務を行わせなければならない。

- ・ バリデーションの計画及び結果を品質部門に対して文書により報告すること。

また、製造業者等は、バリデーションの結果に基づき、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合には、適切な措置を講じるとともに、当該措置の記録を作成し保管すること。

#### 7) 変更の管理

製造業者等は、製造手順等について、製品の品質に影響を及ぼすおそれのある変更



を行う場合には、あらかじめ指定した者に、手順に関する文書に従って、以下の業務を行わせなければならない。

- ・ 当該変更による製品の品質への影響を評価し、その評価結果を基に変更を行うことについて品質部門の承認を受けること。
- ・ 変更を行うときは、関連する文書の改訂、職員の教育訓練その他所要の措置を採ること。

## 8) 逸脱の管理

製造業者等は、製造手順等からの逸脱が生じた場合には、あらかじめ指定した者に、手順に関する文書に従って、以下の業務を行わせなければならない。

- ・ 逸脱の内容を記録すること。
- ・ 重大な逸脱が生じた場合は、製品の品質への影響を評価し、所要の措置を採ると共に記録を作成し、保管すると共に、品質部門に対し報告及び確認を受けること。

## 9) 品質等に関する情報及び品質不良の処理

製造業者等は、医薬品の品質等に関して情報を得た場合は、その品質情報に係る事項が当該製造所に起因するものでないことが明らかな場合を除き、あらかじめ指定した者に、手順に関する文書に従って、以下の業務を行わせなければならない。

- ・ 当該品質情報に係る事項の原因を究明し、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合には、所要の措置を講じること。

- ・ 当該品質情報の内容、原因究明の結果及び改善措置を記載した記録を作成し、保管すると共に、品質保証部門に対して文書により速やかに報告し確認を受けること。
- ・ 製造業者等は、品質不良又はその恐れが判明した場合には、品質部門に、手順書等に基づき、当該事項を製造管理者に対して文書により報告させること。

## 10) 回収処理

製造業者等は、医薬品の品質等に関する理由により回収に着手したときは、あらかじめ指定した者に、手順に関する文書に従って、以下の業務を行わせなければならない。

- ・ 回収した医薬品を区分して一定期間保管した後、適切に処理すること。
- ・ 回収の内容、原因究明の結果及び改善措置を記載した回収記録を作成し、保管すると共に、品質部門及び製造管理者に対して文書により報告すること。

## 11) 自己点検

製造業者等は、あらかじめ指定した者に、手順に関する文書に従って、以下の業務を行わせなければならない。

- ・ 当該製造所における医薬品の製造管理及び品質管理について定期的に自己点検を行うこと。
- ・ 自己点検の結果を医薬品製造管理者に対して文書により報告すること。

- と。
- ・ 自己点検結果の記録を作成し、保管すること。
  - ・ また、製造業者は、自己点検の結果に基づき、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合には、適切な措置を講じるとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管すること。

## 12) 教育訓練

製造業者等は、あらかじめ指定した者に、手順に関する文書に従って、以下の業務を行わせなければならない。

- ・ 作業員に対して、製造管理及び品質管理に関する教育訓練を計画的に実施すること。
- ・ 教育訓練の実施状況を医薬品製造管理者に対して文書により報告すること。
- ・ 教育訓練の実施の記録を作成し、これを保管すること。

また、製造業者等は、無菌医薬品に係る製品を製造する場合には、あらかじめ指定した者に以下の業務を併せて行わせなければならない。

- ・ 製造又は試験検査に従事する職員に対して、無菌医薬品に係る製品の製造のために必要な衛生管理、微生物学その他必要な教育訓練を実施すること
- ・ 清浄区域及び無菌区域等での作業に従事する職員に対して、微生物等による汚染を防止するために必要

な措置に関する教育訓練を実施すること。

更に、製造業者等は、生物由来医薬品等を製造する場合には、あらかじめ指定した者に、前記の業務のほか、手順に関する文書に基づき以下の業務を行わせなければならない。

- ・ 生物由来医薬品等の製造又は試験検査に従事する従業員に対して、微生物学、医学及び獣医学等に関する教育訓練を実施すること。
- ・ 無菌区域及び病原性を持つ微生物を取り扱う区域等での作業に従事する作業員に対して、微生物による汚染防止に必要な措置に関する教育訓練を実施すること。

## 13) 文書及び記録の管理

製造業者等は、上記1)から12)に規定する文書及び記録について、あらかじめ指定した者に、手順に関する文書に従って、以下の業務を行わせなければならない。

- ・ 文書を作成又は改訂する場合には、承認、配布、保管等を行うこと。
- ・ 手順書等を作成又は改訂する場合には、日付を記載すると共に、改訂履歴を保管すること。
- ・ 文書及び記録は、作成の日（手順書については使用しなくなった日）から5年間（ただし、当該記録等に係る製品の有効期間に1年を加算した期間が5年より長い場合には、教育訓練に係る記録を除き、その有効期間に1年を加算した期間）保管すること。

- ・ 製造業者等は、生物由来医薬品等に係る製品を製造する場合には、上記にかかわらず、1)から12)に規定する文書及び記録を、作成の日から以下の期間（ただし、教育訓練に係る記録にあたっては5年間）保管しなければならない。ただし、厚生労働大臣が指定する生物由来医薬品に係る製品の場合には、あらかじめ指定した者に、厚生労働大臣が指定する期間、保管させなければならない。
- ・ 生物由来医薬品及び細胞組織医薬品の製品にあたっては、5年間（ただし、当該医薬品の有効期間に1年を加算した期間が5年より長い場合には、その有効期間に1年を加算した期間）
- ・ 特定生物由来医薬品又は人の血液を原材料として製造される生物由来医薬品に係る製品の場合には、その有効期間に30年を加算した期間
- ・ 生物由来・細胞組織医薬品に係る製品（上記以外）の場合には、その有効期間に10年を加算した期間

#### 4.1 GMP適合性の審査

新規に医薬品製造販売承認を申請する場合には、現実に当該製造所がGMPに適合しているかどうか規制当局により審査される。

評価ランク	基準
A（適合）	適切に実施されている場

	合
B（軽度の不備）	医薬品の品質への影響はほとんど問題とならないが、管理規則の運用上、完全を期するため改善が必要な場合
C（中程度の不備）	医薬品の品質への影響が否定できず、管理規則の運用上、改善が必要な場合
D（重度の不備）	明らかに管理規則に抵触する場合

実際には、まず、条項別GMP適合状況が、管理規則及び設備規則に規定されている条項ごとに以上のような基準に基づき、品目ごとに審査される。

次に、品目別GMP適合状況が管理規則及び設備規則のそれぞれについて、条項ごとの各項別GMP適合状況の審査結果に基づき、以下の判定基準により品目別に審査される。

適合：Aのみの場合。

おおむね適合：AとB又はBのみの場合。

要改善：Cが全項目の半分以下であり、かつ、Dが全くない場合。

不適合：上記のいずれにも該当しない場合。

品目別GMP適合状況が、「おおむね適合」又は「要改善」に該当する場合には、審査結果がBに分類された項目について、文書により改善を指示される。

この場合、申請者は具体的な改善計画書

を提出しなければならない。改善が完了した場合には、改善結果報告書を提出する。改善されたことが確認された場合には、当該項目は「適合」と判定し直される。

以上の段階ごとの審査結果又は判定結果は取りまとめられ、当該申請書を提出した製造所の当該申請内容に対するGMP適合状況調査報告書が作成される。なお、当初の品目別GMP適合状況の判定結果が「おおむね適合」又は「要改善」のいずれかに該当する品目の場合には、逐次、これらの経過がGMP適合状況調査報告書に記録される。

#### 4.2 GMPの相互承認

日本は、GMPレベルが同程度である国とGMPの相互承認に関する二国間の覚書を締結し、GMP査察結果の受け入れ、二国間に流通する医薬品の情報交換を行う等、わが国に輸入される医薬品の品質確保を図っている。二国間の覚書(MOU)は、ドイツ、スウェーデン、スイス、オーストラリアと締結された。一方、EU加盟国とのGMP相互承認(MRA)は、2003年5月29日より、日本はEU15カ国(ベルギー、デンマーク、ドイツ、ギリシャ、スペイン、フランス、アイルランド、イタリア、ルクセンブルク、オランダ、オーストリア、ポルトガル、フィンランド、スウェーデン、英国)の当局による確認を受け入れる一方、EUは新規加盟10カ国(ポーランド、ハンガリー、チェコ、スロベニア、スロバキア、エストニア、ラトビア、リトアニア、キプロス、マルタ)を含むEU25カ国が日本の当局による確認を受け入れることとなった。(2004年5月

28日付薬食監麻発第0528001号、薬食発第0528004号、2004年04月28日付薬食発第0428001号)。

#### 4.3 輸入医薬品の品質確保に関する基準

輸入医薬品についても国内製造品と同様にその品質確保を図ることは極めて重要であることから、輸入販売業者が医薬品等を輸入するに当たり、製品管理及び品質管理に関して遵守すべき事項については、従来「医薬品及び医薬部外品の輸入販売管理及び品質管理」(1999年6月2日付厚生省令第62号)で定められてきたが、輸入販売業の許可は製造販売業又は製造業に取り込まれたことから、2005年3月31日をもって廃止された。2005年4月1日より医薬品等の製造販売業者又は製造業者が業として医薬品等を輸入する場合には、通関の時までに輸入届を提出しなければならなくなった。

従来の輸入業者が外国製造業者と取決めるべき事項、取決めにに基づき輸入販売業者が輸入先製造所において適正な製造管理及び品質管理が実施されていることを確認すること、基準書等に基づき製剤の出納、保管及び試験検査等を実施すること等の主な内容は踏襲されている。

なお、輸入先国がわが国とGMP相互承認に関する政府間覚書を交換している場合であって、当該輸入医薬品について輸入先製造業者の製造所が輸入先国政府機関により、当該国のGMPに適合することの確認を受けていること及び国内の輸入業者が輸入先製造業者の行った試験検査記録を入手していることの両者が満たされるときは、品質管理業務の一部を省略することが出来る

とされている。

## 5. その他

### 5.1 バイオテクノロジーを応用した医薬品

厚生労働省は「組換えDNA技術応用医薬品の製造のための指針について」（1986年12月11日付薬発第1051号、一部改正：1987年5月21日付薬発第434号、1995年8月18日付薬発第769号）を公表した。その後、1987年5月21日付薬発第434号通知で一部改正されているが、この目的は組換えDNA技術を応用して製造される医薬品の品質の確保及び製造上の安全性の確保にあり、製造の作業レベルを組換え体（生細胞）の安全性評価により「GILSP（優良工業製造規範、Good Industrial Large - Scale Practice）、「カテゴリー1」、「カテゴリー2」及び「カテゴリー3」の4段階に規定している。その他、製造安全委員会の設置、製造安全主任者の任命、製造管理者による管理・監督等の規定を設けている。その後、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律：カルタヘナ法（2003年6月18日付法第97号）」に基づく「遺伝子組換え生物等の第二種使用等のうち産業上の使用等に当たって執るべき拡散防止措置等を定める省令（2004年1月29日付財務・厚生労働・農林水産・経済産業・環境省令第1号、一部改正：2006年6月6日付財務・厚生労働・農林水産・経済産業・環境省令第2号）」の2004年2月19日施行に伴い、当該指針は廃止された。

「組換えDNA技術応用医薬品等に係る

治験届並びに製造承認及び許可申請等の取扱いについて」（1986年12月11日付薬審1第62号、一部改訂：1987年5月21日、薬審1第12号）が公表され、また、「組換えDNA技術を応用して製造される医薬品の承認申請に必要な資料作成について」（1984年3月30日付薬審第243号）も公表されている。

また、「細胞培養技術を応用して製造される医薬品に関する承認申請に必要な資料の作成について」（1988年6月6日付薬審1第10号）のガイドラインも通知として示されている。

その後、「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」（2000年2月22日付医薬審第326号：ICH-S6）、「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」（2000年2月22日付医薬審第329号：ICH-Q5A、現ICH-Q5A(R1)）及び「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」（2000年7月14日付医薬審第873号：ICH-Q5D）がICHガイドラインとして示されている。

更に、「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針について」（1995年11月15日付薬発第1062号、一部改正：2002年3月29日付薬発第0329004号、2004年12月28日付薬食発第1228004号）が定められている。

### 5.2 ヒト・動物由来成分を原材料とする医薬品等(生物由来製品)

ヒト又は動物由来成分を原材料として製造される医薬品等については、現時点の

科学水準に基づいた品質及び安全性確保対策を講ずることが必要と考えられ、中央薬事審議会バイオテクノロジー特別部会において「細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関する基本的考え方」（2000年12月1日）及び「ヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」（2000年12月1日）が中央薬事審議会バイオテクノロジー特別部会において取り纏められ、通知が発出された（2000年12月26日医薬発第1314号）。また、その他にも各種通知が発出され、製造販売業者等による自主点検及び承認書の整備等が求められるとともに、安全性確保対策が講じられている。特に、ウシ等由来成分については、世界的なリスク発生に応じ適時必要な通知等が示され品質及び安全性確保が強化されている（第2章、6.4 ウシ伝達性海綿状脳症（BSE）等への安全対策参照）。加えて、2002年7月31日付薬事法改正により新たに生物由来製品及び特定生物由来製品の定義が行われ、感染リスクに応じて安全性確保対策措置が講じられることとなった。

### 5.3 バイオ後続品

バイオテクノロジー応用医薬品に関する製法及び解析技術の進歩にともない、諸外国において、バイオテクノロジー応用医薬品と同等／同質の医薬品としてバイオ後続品の開発が進められている。このような技術の進歩等を踏まえ、厚生労働省科学研究費補助金厚生労働科学研究事業「バイオジェネリックの品質・有効性・安全性評価法に関する研究」において検討がなされ、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確

保のための指針」が発出された（2009年3月4日薬食審査発第0304007号）。バイオ後続品は、国内で既に新有効成分含有医薬品として承認されたバイオテクノロジー応用医薬品（先行バイオ医薬品）と同等／同質の品質、安全性、有効性を有する医薬品として、異なる製造販売業者により開発される医薬品として定義されている。「同等性／同質性」については、先行バイオ医薬品に対して、バイオ後続品の品質性がまったく同一であるということの意味するのではなく、品質特性において類似性が高く、かつ、品質特性に何らかの差異があったとしても、最終製品の安全性や有効性に有害な影響を及ぼさないと科学的に判断できることを意味している。そのために、「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品の製造工程の変更にとともなう同等性／同質性評価の非臨床における安全性評価」ICH Q5Eガイドラインに記載されているコンセプトに基づいた適切な試験が必要となる。更に、臨床試験により同等性／同質性を評価する必要がある。

また、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針に関する質疑応答集（Q&A）について」（2009年7月21日付事務連絡）が示され、バイオ後続品申請が可能となるタイミング、同一製品の定義、同等性・同質性評価、製剤・試験法開発、安全性評価等に関する規制当局としての見解が述べられている。

### 5.4 新薬開発に係る情報公開（ディスクロージャー）

「新医薬品の承認審査に係る情報の公

表について」(1999年11月11日付医薬審第1651号)が通知され、厚生労働省が作成する審査報告書等とともに、申請者から提出される非臨床・臨床試験成績等を取りまとめた資料が「新薬承認情報集」として公表されていた。その後、新たに「新医薬品の承認審査に係る情報の公表について」(2002年5月29日付医薬審発第0529003号)が通知され、資料の提出方法等が変更された。更に、資料等の提出及び公表に関する具体的な取扱いが通知された(2005年4月22日付薬食審査発第0422001号、2005年4月22日付薬機発第0422004号、2007年11月26日付薬食審査発第1126005号)。

新薬の承認審査に関する情報は機構のホームページに公開されている(邦文：[http://www.info.pmda.go.jp/info/syounin\\_index.html](http://www.info.pmda.go.jp/info/syounin_index.html)、英文(一部の品目のみ)：<http://www.pmda.go.jp/english/service/review.html>)。

更に、2005年1月6日に国際製薬団体連合会(IFPMA)、米国研究製薬工業協会(PhRMA)、欧州製薬団体連合会(EFPIA)、日本製薬工業協会(JPMA)の4団体の共同声明として、「臨床試験登録簿およびデータベースを介した臨床試験情報の開示に関する共同指針」が出され、探索的試験を除く全ての臨床試験を登録公開すること、また、少なくとも1国で承認あるいは販売されている薬剤に関し、実施されたすべての試験(探索的試験を除く)の結果に関する情報を公開することが宣言された。

これを受けて日本では、文部科学省がUMIN 臨床試験登録システム(UMIN-CTR; <http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>)を開始するとともに、厚生労働省が財団法人日

本医薬情報センターおよび日本製薬工業協会との協力により、臨床試験情報の登録と公開のためのデータベース「臨床試験情報」(<http://www.jpapic.or.jp/index.html>)により、臨床試験に関する情報を公開している。

これらのシステムにより、被験者個人のプライバシー、知的財産権および契約上権利にも十分配慮した形で、製薬企業が治験の情報を積極的に公表し、治験の透明性向上を図っている。

また、日本に特有のシステムとして、治験審査委員会に関する情報についても、自主的な公表がなされる。(2008年10月1日付薬食審査発第1001013号、2009年4月2日付事務連絡)

## 5.5 ICH(日米EU医薬品規制調和国際会議)

ICHの企画立案は、日本、米国、EUの医薬品規制当局と医薬品産業団体の6団体(FDA、PhRMA、EC/EMA、EMA、EFPIA、厚生労働省、日本製薬工業協会)を構成メンバーとする運営委員会が行う。運営委員会には、オブザーバーとしてWHO、カナダ、EFTA(欧州自由貿易連合)が出席している。事務局はIFPMA(国際製薬団体連合会)が務めている。また、それぞれの課題ごとに、6団体の代表の専門家や行政官からなる専門家委員会が設置されている。

ICHのハーモナイゼーションはICHプロセスといわれる次の5つのステップにより、推進されている。

ステップ1：検討課題の選定、専門家委員会の設置、ICHガイドライ

ン案の起草

ステップ2: 運営委員会によるICHガイドライン案の承認、各国におけるガイドライン案に対する意見収集

ステップ3: 収集された意見に基づくガイドライン案の改訂

ステップ4: 運営委員会によるICHガイドラインの確定

ステップ5: 各国の国内規制等へのとりこみ

2010年6月の時点では、[図11 \(ICH トピック&ガイドライン 進捗状況\)](#) に示されているように60を超える課題が日米欧の3極における合意（ステップ4あるいは5）の段階に達している。

ICHについて詳しくは、下記のICHのHPを参照されたい。

邦文:

[http://www.pmda.go.jp/ich/ich\\_index.html](http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html)

英文:

<http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>



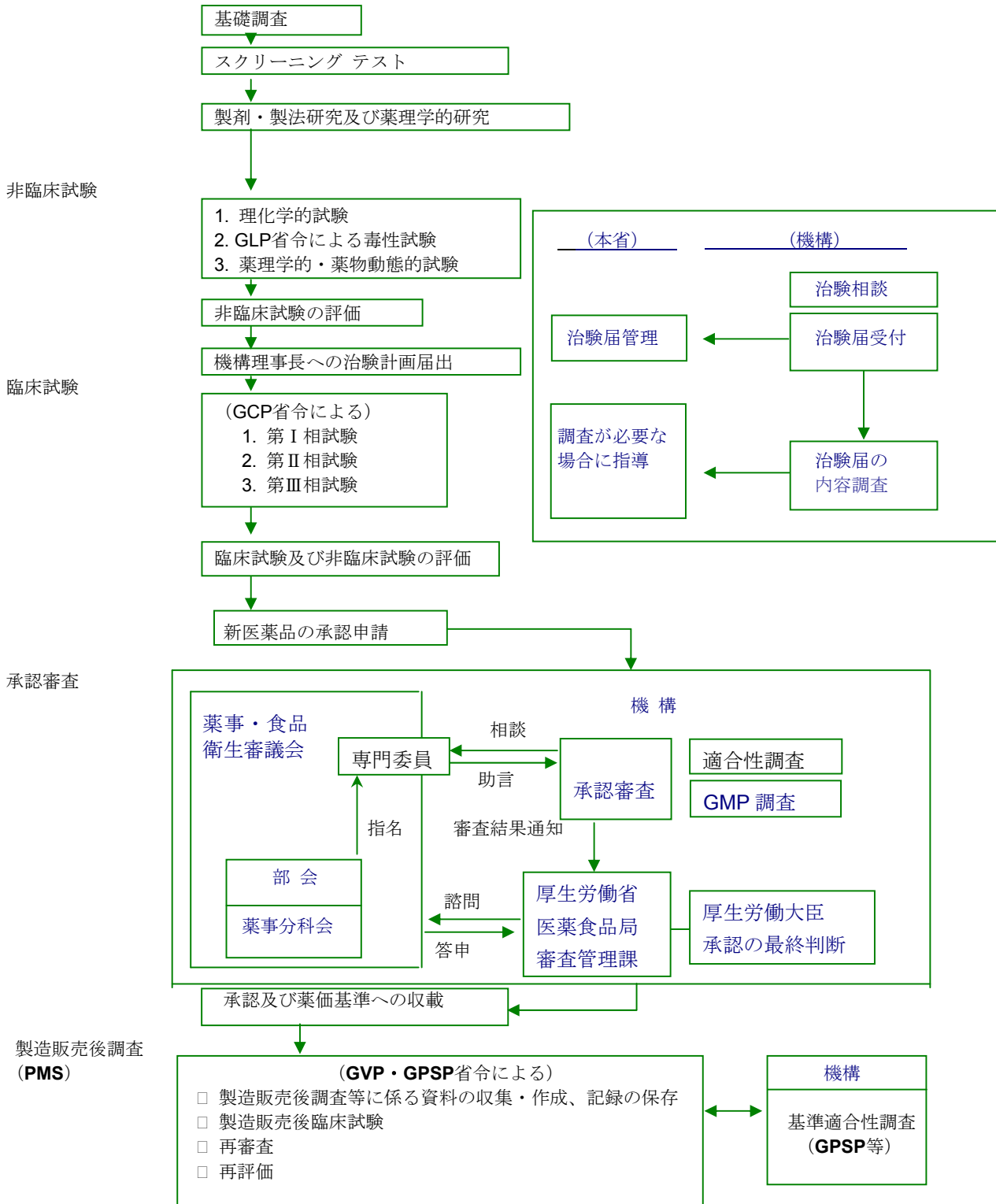


図 8 新医薬品における開発承認のフローチャート

**表 3 医療用医薬品製造販売承認等の申請の際に必要な提出書類**  
 取扱通知（2009年3月4日付薬食発第0304004号）別表2-(1) 抜粋

左 欄	右 欄						
	イ 1 2 3	ロ 1 2 3	ハ 1 2 3	ニ 1 2 3	ホ 1 2 3 4 5 6	ヘ 1 2 3 4 5 6 7	ト
(1) 新有効成分含有医薬品	○ ○ ○	○ ○ ○	○ ○ ○	○ ○ △	○ ○ ○ ○ × △	○ ○ ○ △ ○ △ △	○
(2) 新医療用配合剤	○ ○ ○	× ○ ○	○ ○ ○	○ △ △	○ ○ ○ ○ × △	○ ○ × × × △ ×	○
(3) 新投与経路医薬品	○ ○ ○	× ○ ○	○ ○ ○	○ △ △	○ ○ ○ ○ × △	○ ○ × △ ○ △ △	○
(4) 新効能医薬品	○ ○ ○	× × ×	× × ×	○ × ×	△ △ △ △ × △	× × × × × × ×	○
(5) 新剤型医薬品	○ ○ ○	× ○ ○	○ ○ ○	× × ×	○ ○ ○ ○ × △	× × × × × × ×	○
(6) 新用量医薬品	○ ○ ○	× × ×	× × ×	○ × ×	○ ○ ○ ○ × △	× × × × × × ×	○
(7) バイオ後続品	○ ○ ○	○ ○ ○	○ △ △	○ × ×	△ △ △ △ × △	△ ○ × × × △ △	○
(8) 剤型追加に係る医薬品 (再審査期間中のもの)	○ ○ ○	× ○ ○	△ △ ○	× × ×	× × × × ○ ×	× × × × × × ×	×
(8-②) 剤型追加に係る医薬品 (再審査期間中でないもの)							
(9) 類似処方医療用配合剤 (再審査期間中のもの)	○ ○ ○	× ○ ○	○ ○ ○	△ △ ×	× × × × × ×	○ △ × × × △ ×	○
(9-②) 類似処方医療用配合剤 (再審査期間中でないもの)							
(10) その他の医薬品 (再審査期間中のもの)							
(10-②) その他の医薬品 (9)の場合であって、生物製剤等の製造方法の変更に係るもの)	× × ×	× △ ○	× × ○	× × ×	× × × × ○ ×	× × × × × × ×	×
(10-③) その他の医薬品 (再審査期間中でないもの)							
(10-④) その他の医薬品 (10-③)の場合であって、生物製剤等の製造方法の変更に係るもの)							

注) ○ は添付を、× は添付の不要を、△ は個々の医薬品により判断されることを意味する。

(表3 続き) 表中各簡略記載項目のタイトル

(1) 新有効成分含有医薬品とは、既に製造販売の承認を与えられている医薬品及び日本薬局方に定められている医薬品（以下「既承認医薬品等」という。）のいずれにも有効成分として含有されていない成分を有効成分として含有する医薬品をいう。
(2) 新医療用配合剤とは、日本薬局方に収められている配合剤及び医療用医薬品として製造販売の承認を与えられている配合剤とその有効成分又はその配合割合が異なる医療用医薬品たる配合剤をいう。ただし(8)に規定する類似処方医療用配合剤及び総合消化酵素並びに作用が緩和なパップ剤等のうち総合的に評価して新規性がないと判断されるものは除く。
(3) 新投与経路医薬品とは、既承認医薬品等と有効成分は同一であるが、投与経路（経口、皮下・筋肉内、静脈内、経皮、経直腸、経陰、点眼、点耳、点鼻、吸入等の別をいう。）が異なる医薬品をいう。
(4) 新効能医薬品とは、既承認医薬品等と有効成分及び投与経路は同一であるが、効能・効果が異なる医薬品をいう。
(5) 新剤型医薬品とは、既承認医薬品等と有効成分、投与経路及び効能・効果は同一であるが、徐放化等の薬剤学的な変更により用法等が異なるような新たな剤型の医薬品をいう。ただし、(7)に規定する剤型追加に係る医薬品は除く。
(6) 新用量医薬品とは、既承認医薬品等と有効成分及び投与経路は同一であるが、用量が異なる医薬品をいう。
(7) バイオ後続品とは、既に販売承認を与えられているバイオテクノロジー応用医薬品と同等/同質の医薬品をいう。
(8) 剤型追加に係る医薬品とは、既承認医薬品等と有効成分、投与経路、効能・効果及び用法・用量は同一であるが、剤型又は含量が異なる医薬品をいう。
(9) 類似処方医療用配合剤とは、日本薬局方に収められている配合剤及び医療用医薬品として製造販売の承認を与えられている配合剤とその有効成分及び配合割合が類似していると判断される医療用医薬品たる配合剤をいう。
(10) 生物製剤等とは、生物学的製剤基準に記載されているワクチン、血液製剤等の生物学的製剤、組換えDNA技術応用医薬品、細胞培養医薬品その他バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品をいう。

イ 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1. 起原又は発見の経緯 2. 外国における使用状況 3. 特性及び他の医薬品との比較検討等
ロ 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料	1. 構造決定及び物理的・化学的性質等 2. 製造方法 3. 規格及び試験方法
ハ 安定性に関する資料	1. 長期保存試験 2. 苛酷試験 3. 加速試験
ニ 薬理作用に関する資料	1. 効力を裏付ける試験 2. 副次的薬理・安全性薬理 3. その他の薬理
ホ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1. 吸収 2. 分布 3. 代謝 4. 排泄 5. 生物学的同等性 6. その他の薬物動態
ヘ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性、その他の毒性に関する資料	1. 単回投与毒性 2. 反復投与毒性 3. 遺伝毒性 4. がん原性 5. 生殖発生毒性 6. 局所刺激性 7. その他の毒性
ト 臨床試験の成績に関する資料	臨床試験成績

**表4 一般用医薬品の承認申請に際し添付すべき資料の範囲**

取扱通知 (2008年10月20日付、薬食発第1020001号) 別表 2-(2) 抜粋

左 欄	右 欄						
	イ 1 2 3	ロ 1 2 3	ハ 1 2 3	ニ 1 2 3	ホ 1 2 3 4 5 6	ヘ 1 2 3 4 5 6 7	ト
(1) 新有効成分含有医薬品	○ ○ ○	○ ○ ○	○ ○ ○	○ ○ △	○ ○ ○ ○ × △	○ ○ ○ △ ○ △ △	○
(2) 新投与経路医薬品	○ ○ ○	× ○ ○	○ ○ ○	○ △ △	○ ○ ○ ○ × △	○ ○ × △ ○ △ △	○
(3)-① 新効能医薬品	○ ○ ○	× × ×	× × ×	○ × ×	△ △ △ △ × △	× × × × × × ×	○
(3)-② 新剤型医薬品	○ ○ ○	× ○ ○	○ ○ ○	× × ×	○ ○ ○ ○ × △	× × × × × × ×	○
(3)-③ 新用量医薬品	○ ○ ○	× × ×	× × ×	× × ×	○ ○ ○ ○ × △	× × × × × × ×	○
(4) 新一般用有効成分含有医薬品	○ ○ ○	× × ○	△ × △ <sup>*2</sup>	× × ×	△ × × × × ×	△ △ × × × △ △	○
(5)-① 新一般用投与経路医薬品	○ ○ ○	× × ○	△ × △ <sup>*2</sup>	× × ×	△ × × × × ×	△ △ × × × △ △	○
(5)-② 新一般用効能医薬品	○ ○ ○	× × ×	× × ×	× × ×	△ × × × × ×	× × × × × × ×	○
(5)-③ 新一般用剤型医薬品	○ ○ ○	× × ○	△ × △ <sup>*2</sup>	× × ×	△ × × × × ×	× × × × × × ×	○
(5)-④ 新一般用用量医薬品	○ ○ ○	× × ×	× × ×	× × ×	△ × × × × ×	× × × × × × ×	○
(6) 新一般用配合剤	○ ○ ○	× × ○	△ × △ <sup>*2</sup>	× × ×	△ × × × × ×	△ △ × × × △ ×	○
(7)-① 類似処方一般用配合剤	× × ○	× × ○	△ × △ <sup>*2</sup>	× × ×	△ × × × × ×	△ △ × × × × ×	×
(7)-② 類似剤型一般用医薬品	× × ○	× × ○	△ × △ <sup>*2</sup>	× × ×	△ × × × × ×	× × × × × × ×	×
(8) その他の一般用医薬品 (承認基準品目等)	× × ○ <sup>*1</sup>	× × ○	△ × △ <sup>*2</sup>	× × ×	× × × × × ×	× × × × × × ×	×

注) ○ は添付を、× は添付の不要を、△ は個々の医薬品により判断されることを意味する。

<sup>\*1</sup> 承認基準に適合する医薬品については、承認基準と申請品目の有効成分及びその分量に関する対比表を添付することにより、承認基準に適合する医薬品以外については、処方設計の根拠及び有効性・安全性等について十分説明すること。

<sup>\*2</sup> 加速試験により3年以上の安定性が推定されないものについては長期保存試験成績が必要である。ただし、申請時において長期保存試験により、暫定的に1年以上の有効期間を設定できるものについては、長期保存試験の途中で承認申請して差し支えないこと。その場合、申請者は、承認時までにはその後引き続き試験した長期保存試験の成績を提出するものとする。

(表 4 続き) 表中各簡略記載項目のタイトル

<p>(4) 新一般用有効成分含有医薬品とは、新有効成分含有医薬品以外であって、既承認一般用医薬品の有効成分として含有されていない成分を含有する一般用医薬品をいう。</p>
<p>(5)</p> <p>① 新一般用投与経路医薬品とは、新投与経路医薬品以外であって、既承認一般用医薬品と有効成分は同一であるが、投与経路が異なる一般用医薬品をいう。</p> <p>② 新一般用効能医薬品とは、新効能医薬品以外であって、既承認一般用医薬品と有効成分及び投与経路は同一であるが、効能・効果が異なる一般用医薬品をいう。</p> <p>新一般用剤型医薬品とは、新剤型医薬品以外であって、既承認一般用医薬品と有効成分、投与経路及び効能・効果は同一であるが、徐放化等の薬剤学的な変更により用法等が異なるような新たな剤型の一般用医薬品をいう。</p> <p>新一般用用量医薬品とは、新用量医薬品以外であって、既承認一般用医薬品と有効成分及び投与経路は同一であるが、用量が異なる一般用医薬品をいう。</p>
<p>(6) 新一般用配合剤とは、既承認一般用医薬品の有効成分として含有されている成分からなる医薬品であって、既承認一般用医薬品と有効成分の組合せが異なる一般用医薬品のうち、有効成分の組合せが類似していると判断される一般用医薬品以外の一般用医薬品をいう。具体的には、平成20年3月31日付薬食発第03311053号医薬食品局長通知の記第二の1.の(1)①のアカカの医薬品は、新一般用配合剤に該当する。</p>
<p>(7)</p> <p>① 類似処方一般用配合剤とは、既承認一般用医薬品の有効成分として含有されている成分からなる医薬品であって、既承認一般用医薬品と有効成分の組合せが類似処方の一般用医薬品をいう。</p> <p>② 類似剤型一般用医薬品とは、新剤型医薬品以外であって、既承認一般用医薬品と有効成分、投与経路及び効能・効果は同一であるが、剤型が異なる一般用医薬品のうち、(5)－③に該当しないものをいう。</p>
<p>(8) その他の一般用医薬品とは、一般用医薬品であって、(1)から(7)までに該当しないものをいう。</p>

イ 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 起原又は発見の経緯</li> <li>2. 外国における使用状況</li> <li>3. 特性及び他の医薬品との比較検討等</li> </ol>
ロ 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 構造決定及び物理的・化学的性質等</li> <li>2. 製造方法</li> <li>3. 規格及び試験方法</li> </ol>
ハ 安定性に関する資料	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 長期保存試験</li> <li>2. 苛酷試験</li> <li>3. 加速試験</li> </ol>
ニ 薬理作用に関する資料	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 効力を裏付ける試験</li> <li>2. 副次的薬理・安全性薬理</li> <li>3. その他の薬理</li> </ol>
ホ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 吸収</li> <li>2. 分布</li> <li>3. 代謝</li> <li>4. 排泄</li> <li>5. 生物学的同等性</li> <li>6. その他の薬物動態</li> </ol>
ヘ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性、その他の毒性に関する資料	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 単回投与毒性</li> <li>2. 反復投与毒性</li> <li>3. 遺伝毒性</li> <li>4. がん原性</li> <li>5. 生殖発生毒性</li> <li>6. 局所刺激性</li> <li>7. その他の毒性</li> </ol>
ト 臨床試験の成績に関する資料	臨床試験成績

表 5 目的別臨床試験の分類

試験の種類	試験の目的	例
臨床薬理試験	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 忍容性評価</li> <li>・ 薬物動態、薬力学的検討</li> <li>・ 代謝物と薬物相互作用の探索的検討</li> <li>・ 薬理活性の探索的検討</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 忍容性試験</li> <li>・ 単回及び反復投与の薬物動態、薬力学的検討</li> <li>・ 薬物相互作用試験</li> <li>・ 吸収・分布・排泄・代謝試験</li> </ul>
探索的試験	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 目標効能に対する探索的使用</li> <li>・ 用法・用量の検討</li> <li>・ 検証的試験のデザイン、エンドポイント、方法論の根拠の提供</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 比較的短期間で限られた対象を用い、代用あるいは薬理学的エンドポイントを用いた初期の管理された試験</li> </ul>
検証的試験	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 有効性の立証、確認</li> <li>・ 安全性の検討</li> <li>・ 承認取得を支持する良好なリスク・ベネフィット関係の根拠付け</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 適切でよく管理された有効性検討試験</li> <li>・ 安全性試験</li> <li>・ 大規模臨床試験</li> </ul>
治療的使用	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 一般的な患者又は特殊な患者集団及び(又は)環境におけるリスク・ベネフィットの関係についての理解を更に正確にする</li> <li>・ より出現頻度の低い副作用の検出</li> <li>・ 用法・用量の追加検討</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 有効性比較試験</li> <li>・ 死亡率／罹病率エンドポイント試験</li> <li>・ 大規模臨床試験</li> <li>・ 医療経済学的試験</li> </ul>

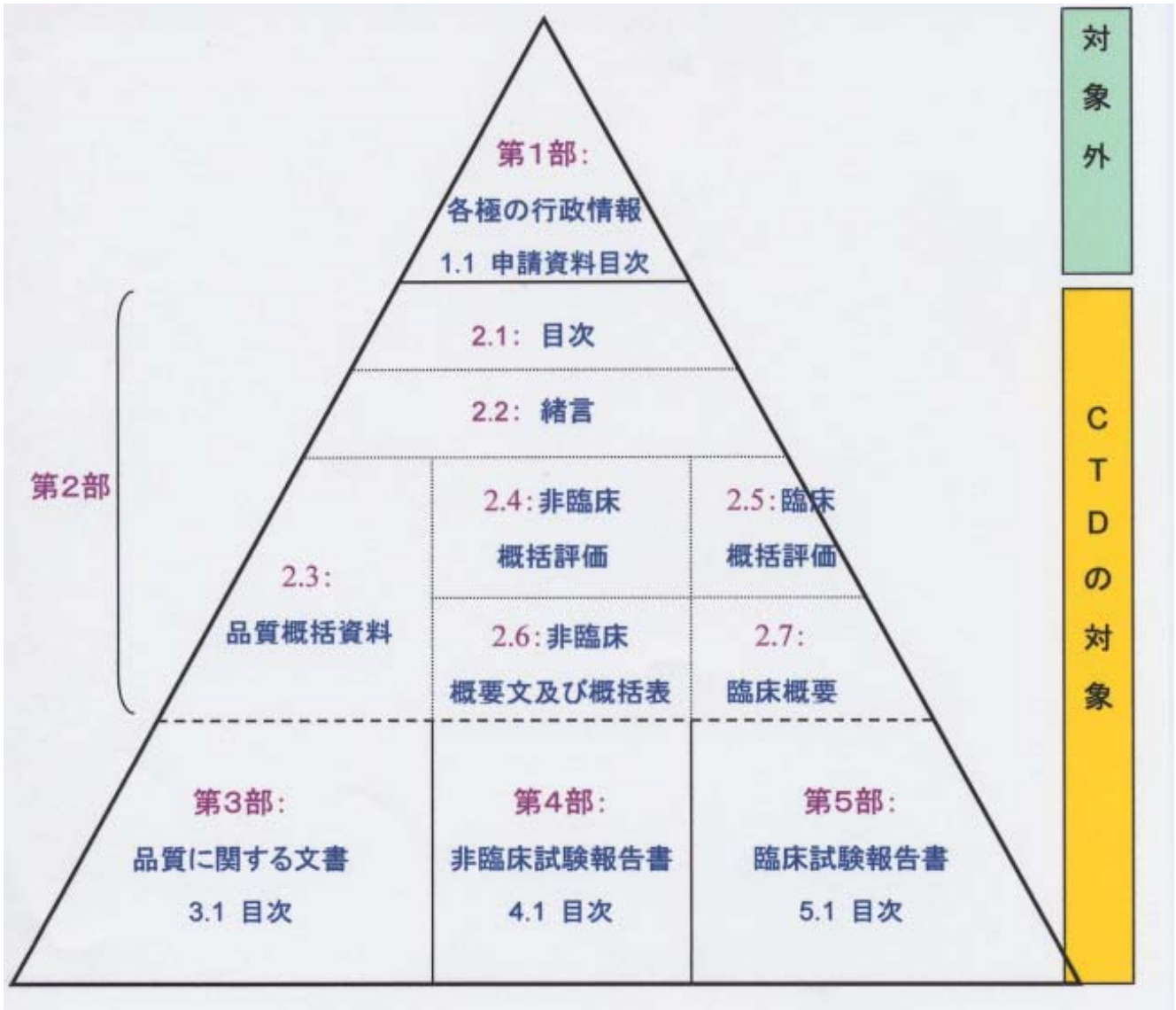


図 9 Common Technical Document (CTD) の構成

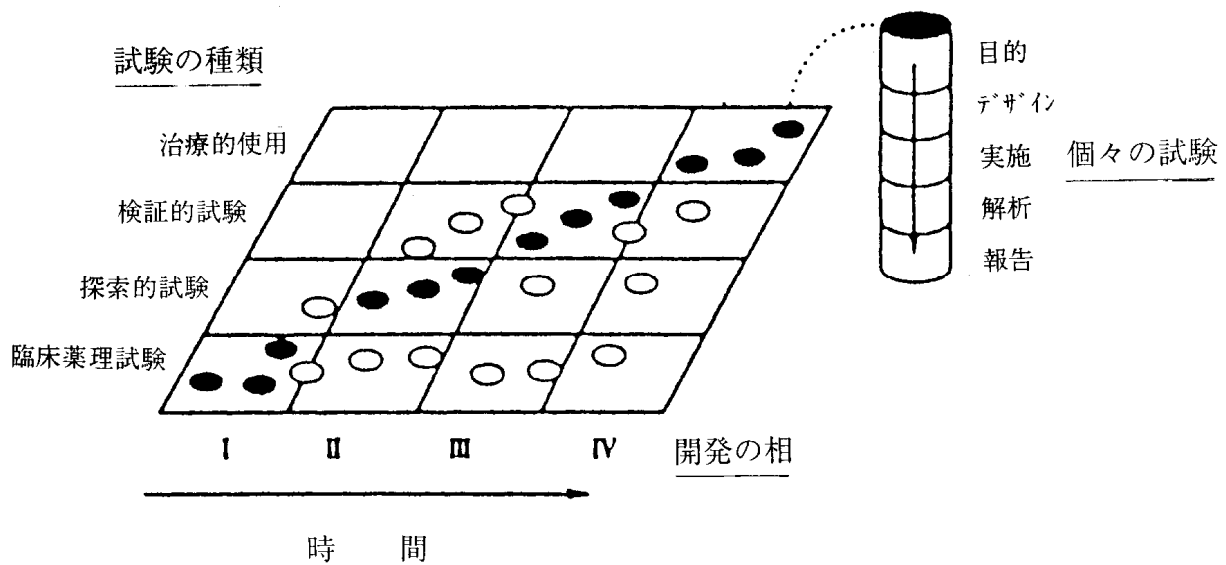


図 10 開発の相と試験の種類相互関係

このマトリックス・グラフは、開発の相と、新薬の臨床開発に際し実施されるであろう試験の目的別の種類との関係を現わしている。黒マルはある開発の相で最も一般的に実施される試験の種類を示し、白マルはその相で実施されることが比較的まれな試験の種類を示している。マルがそれぞれひとつの試験を現わし、ひとつのマルはその試験で実施される項目と順番を示した円柱で構成される。



	品質 Quality		安全性 Safety		有効性 Efficacy		複合領域 Multidisciplinary	
	コード	内容	コード	内容	コード	内容	コード	内容
Step 5*	Q1A(R2)	安定性試験法: 新有効成分含有医薬品 安定性試験法: 光安定性 安定性試験法: 新剤型及び一部変更 安定性試験法: フラックティング&マリキシング 安定性試験法: 安定性データの評価 分析法バリデーション: 実施項目&実施方法 原薬の不純物 製剤の不純物 残留溶媒 薬局方針とのICH地域における相互利用 強熱機分試験法 注射剤の採取容量試験法 注射剤の不溶性微粒子試験法 Q5A バイオ医薬品の品質: ウイルスバリデーション バイオ医薬品の品質: 遺伝的安定性 バイオ医薬品の品質: 製品の安定性 バイオ医薬品の品質: 細胞株管理(セルサブストレート) バイオ医薬品の品質: 同等性比較 医薬品の規格及び試験方法(化学物質/3局方との積和を継続) バイオ医薬品の規格及び試験方法 Q7A 原薬GMP 製剤開発 品質リスク・マネジメント 医薬品品質システム	S1A	がん原性試験を必要とする条件 医薬品のがん原性の評価方法 医薬品のがん原性試験のための用量選択 遺伝毒性試験: 変異原性試験 遺伝毒性試験: 標準的組合せ トキシキネティクス: 毒性試験における全身的暴露の評価 薬物動態試験: 反復投与組織分布試験 単回及び反復投与毒性試験 医薬品の生体毒性試験法 バイオ医薬品の安全性試験 S7A 安全性薬理試験 S7B QT延長の非臨床評価 S8 免疫毒性試験 S9 抗がん剤の非臨床安全性試験	E1	慢性疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の臨床試験段階において必要な症例数と投与期間 臨床試験段階における安全性データの取扱い: 定義と緊急報告の基準 臨床安全性データの取扱い: 報告様式 臨床安全性データの取扱い: 定期報告 承認後の安全性データの取扱い ファーマコビジランス・プランニング(PvP) 治験の総括報告書の構成と内容 新医薬品の承認に必要な用量反応関係の検討方法 E5(R1) E5 外国臨床データ受入れの際に考慮すべき人種・民族的要因 E6(R1) E6 GCP 高齢者に使用する医薬品の臨床評価 臨床試験の一般指針 臨床試験の統計的原則 臨床試験における対照群選定 小児の臨床試験 E12 E12A 降圧薬の臨床評価 QT延長及び重篤な不整脈の臨床評価 E15 ゲノム薬理学における用語集	M1	ICH国際医薬用語集 (MedDRA) 緊急安全性情報等の電子媒体による伝達 電子化申請様式 非臨床試験の実施時期 コヒ・テラコホルト・キョウト
	Q1B		S1B		E2A		M2	
	Q1C		S1C(R2)		E2B(M)		M3(R2)	
	Q1D		S2A		E2C(R1)		M4	
	Q1E		S2B		E2D			
	Q2(R1)		S3A		E2E			
	Q3A(R2)		S3B		E3			
	Q3B(R2)		S4		E4			
	Q3C(R3)		S5(R2)		E5(R1)			
	Q4B		S6		E6			
	Q4B(Annex1)	S7A	E7					
	Q4B(Annex2)	S7B	E8					
	Q4B(Annex3)	S8	E9					
	Q5A(R1)	S9	E10					
	Q5B		E11					
Q5C		E12						
Q5D		E14						
Q5E		E15						
Q6A								
Q6B								
Q7								
Q8								
Q9								
Q10								
Step 4*	Q4B(Annex4,4b,4c)	微生物限度試験法 燃焼試験法 溶出試験法 無菌試験法 摩擦度試験法 ポリアクリルアミドゲル電気泳動法 キャピラリー電気泳動法 粒度測定法(ふるい分け法) Q5(R2) 製剤開発(補遺)						
	Q4B(Annex5)							
	Q4B(Annex7)							
	Q4B(Annex8)							
	Q4B(Annex9)							
	Q4B(Annex10)							
Step 3*	Q4B(Annex11)	製剤均一性試験法	S2(R1)	遺伝毒性試験(見直し) バイオ医薬品の安全性試験	E2B(R3)	臨床安全性データの報告様式(見直し) 開発段階における定期的安全性報告(DSUR) ゲノムバイオマーカーの記載方法	M5	医薬品辞書のためのデータ項目及び基準
	Q4B(Annex12)		S6(R1)		E2F			
Step 2*	Q4B(Annex13)	かさ密度及びタッグ密度測定法 エンドトキシン試験法						
	Q3C(R5)							
Step 1*	Q11	原薬の製造と開発 金属不純物	S10	光安全性の評価			M6	ウイルス/遺伝子治療ベクター接種
	Q3D						M7	遺伝毒性不純物

\* Step 1: トピックの選定・問題点の分析、EWGの設置、ICH議和ガイドライン案の起草 Step 2: ICH議和ガイドライン案の決定・承認  
Step 3: 各種におけるガイドライン案に対する意見聴取、寄せられた意見に基づくガイドライン案の修正 Step 4: ICH議和ガイドライン最終合意 Step 5: 各種における国内規制への取入れ

※ガイドラインの新しいコーディング方法について  
ガイドラインの変更(改訂、修正、追加等)の度に、コードに(R1)、(R2)、(R3)・・・が付けられます。但し、既に実施中のガイドライン本文中に記載されたコードは変更されません。

図 11 ICH トピック&ガイドライン 進捗状況

[http://www.pmda.go.jp/ich/w/topics\\_10\\_6\\_25.pdf](http://www.pmda.go.jp/ich/w/topics_10_6_25.pdf)

## 第4章

# 医薬品の製造販売後の調査等と安全管理

医薬品の市販後の品質、有効性及び安全性の確保し、製造販売後の医薬品の適正な使用方法を確立するためのPMS（Post-marketing Surveillance）は、副作用・感染症情報の収集・報告制度（以下、副作用報告制度）、再審査制度及び再評価制度の3つの制度で構成されている（[図12. 医薬品のPMS](#)）。

1979年の薬事法改正により新医薬品の再審査制度が導入され、これらPMSの適正な実施と調査資料の信頼性の確保を図るため、「新医薬品等の再審査の申請のための市販後調査の実施に関する基準：GPMSP」が厚生省薬務局長通知として発せられ、1993年4月より適用されてきた。その後、医薬品の市販後の安全対策について、より一層の充実強化を図るため、1996年から1997年にかけて薬事法及び同法施行規則の大改正が行われ、従来行政指導通知であったGPMSPが「医薬品の市販後調査の基準に関する省令（医薬品GPMSP）」として法制

化され、1997年4月より施行された（1997年3月10日、厚生省令第10号）。更に、医薬品GPMSPの一部改正（2000年12月27日付厚生省令第151号）が公布され、新医薬品の「市販直後調査」が新設され、また、再審査に係る市販後調査の見直しが行われた（2001年10月1日施行）。

このGPMSPは、市販後の調査・試験を実施する際の製造業者等の遵守基準としてと同時にこれらに係る資料の適合性基準として適用されることとなった。

また、1996年1月ICHにおいて新医薬品等の安全性情報の定期的な報告が合意され、「市販医薬品に関する定期的安全性最新報告（PSUR）」（1997年3月27日付薬安第32号）においてPSURの導入、「医療用医薬品の使用成績調査等の実施方法に関するガイドライン」（1997年3月27日付薬安第34号）において使用成績調査の市販開始後の集中実施等を示していた。しかし、市販後の医薬品に治験段階では発見できなかった副作用が発生し安全対策を行う事例が増加したことから、1998年3月11日「医薬品の安全対策の徹底について」（薬安第25号）及び「医薬品の副作用・感染症報告症例票等の記載について」（事務連絡）を示し、更に「医療用医薬品の市販直後調査の実施方法について」（2006年3月24日付薬食安発第0324001号）を通知し安全対策の一層の徹底を求めている（[図14. 医薬品の市販後安全性情報の収集、報告、措置](#)）。

また、副作用・感染症報告、安全性定期報告制度等も法制化された。

2005年4月1日に施行された改正薬事法では、GPMSP省令を適正使用情報の収集・

作成、検討及び安全確保措置の実施等に係る市販後安全対策に関する部分と、再審査・再評価資料の収集・作成のために実施する試験・調査に関する部分とに分け、前者をGVP省令（医薬品、医療機器、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令、厚生労働省令第135号、2004年9月22日付）、後者をGPSP省令（医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令、厚生労働省令第171号、2004年12月20日付）として整理した。これに伴いGPMSP省令は廃止された。

なお、医薬品等の登録、記録文書及び安全性監視における規制上のコミュニケーションのために、即ち市販前及び市販後のいずれの規制段階にも用いる単一の国際的規制関連医学用語を標準化することを目的にMedDRAの使用が推奨されており、医薬品の規制に関わる用語（副作用、症状、徴候、診断、適応症、臨床検査、外科及び内科的処置、患者背景）について国際的整合性を図る努力がなされている。MedDRAは、2000年3月末日以降、臨床試験資料、再審査・再評価資料、添付文書等にも使用可能となり、医薬品の市販前及び市販後の両規制段階において、データ入力、検索、評価及び提示に用いられることになった。更に2003年10月27日より個別症例安全性報告はMedDRAを使用することを義務づけられた。そのメンテナンスは、MSSO（Maintenance and Support Service Organization）によりなされており、おおむね年2回バージョンが更新されている。

## 1. GVP

GVP (Good Vigilance Practice) は、医薬品等の適正使用情報の収集・作成、検討及び安全確保措置の実施に係る製造販売後安全管理に関する基準を定めたものである。

本基準は、全16条で構成されており、概略は以下のとおりである。

### (1) 趣旨（第1条）

本省令は薬事法第12条の2第2号に規定する製造販売後安全管理に係る厚生労働省令で定める基準を定めるものとする。

### (2) 用語の定義（第2条）

- ① **安全管理情報**：医薬品等の品質、有効性及び安全性に関する事項その他医薬品等の適正使用のために必要な情報をいう。
- ② **安全確保業務**：製造販売後安全管理に関する業務のうち、安全管理情報の収集、検討及びその結果に基づく必要な措置に関する業務をいう。
- ③ **市販直後調査**：安全確保業務のうち、医薬品の製造販売業者が販売を開始した後の6か月間、診療において医薬品の適正な使用を促し、重篤な副作用等の発生を迅速に把握するために行うものであって、承認に条件として付されるものをいう。
- ④ **医薬情報担当者、医療機器情報担当者**：医薬品又は医療機器の適正な使用に資するために、医療関係者を訪問すること等によ

り安全管理情報を収集し、提供することを主な業務として行う者をいう。

以下の第3条～第12条は第一種製造販売業者（処方せん医薬品又は高度管理医療機器の製造販売業者）について定めたものである。

**(3) 総括製造販売責任者の業務（第3条）**

総括製造販売責任者に次の業務を行わせなければならない。

- ① 安全管理責任者を監督する。
- ② 安全管理責任者の意見を尊重する。
- ③ 安全管理責任者、品質保証責任者、その他の処方せん医薬品又は高度管理医療機器の製造販売に係る業務の責任者との密接な連携を図らせる。

**(4) 安全確保業務に係る組織及び職員（第4条）**

- ① 次に掲げる要件を満たす安全確保業務の統括に係る部門（安全管理統括部門）を置かなければならない。
  - ・ 総括製造販売責任者の監督下にある。
  - ・ 安全確保業務を適正かつ円滑に遂行しうる能力を有する人員を十分に有する。
  - ・ 医薬品等の販売に係る部門その他安全確保業務の適正かつ円滑な遂行に支障を及ぼす部門から独立している。

② 次の要件を満たす安全管理責任者を置かなければならない。

- ・ 安全管理統括部門の責任者である。
- ・ 安全確保業務その他これに類する業務に3年以上従事している。
- ・ 安全確保業務を適正かつ円滑に遂行しうる能力を有す。
- ・ 医薬品等の販売に係る部門に属しない。

③ 安全確保業務の全部又は一部を安全管理責任者以外の者に行わせる場合は、当該業務に係る責任者（安全管理実施責任者）を置かなければならない。

**(5) 製造販売後安全管理業務手順書等（第5条）**

① 次に掲げる手順を記載した製造販売後安全管理業務手順書を作成しなければならない。

- ・ 安全管理情報の収集に関する手順
- ・ 安全管理情報の検討及びその結果に基づく安全確保措置の立案に関する手順
- ・ 安全確保措置の実施に関する手順
- ・ 安全管理責任者から総括製造販売責任者への報告に関する手順
- ・ 安全管理実施責任者から安全管理責任者への報告に関する手順
- ・ 市販直後調査に関する手順
- ・ 自己点検に関する手順
- ・ 教育訓練に関する手順

- ・ 記録の保存に関する手順
  - ・ 品質保証責任者、その他の処方せん医薬品、高度管理医療機器の製造販売に係る業務の責任者との連携に関する手順
  - ・ その他製造販売後安全管理に関する業務を適正かつ円滑に行うために必要な手順
- ② 製造販売後安全管理に関する業務に従事する者の責務及び管理体制を文書により適切に定めなければならない。
- ③ 安全確保業務の適正かつ円滑な実施のために必要な事項を文書により定めなければならない。
- ④ ①の手順書や②及び③の文書を作成し、又は改訂したときは、それらにその日付を記録し、保存しなければならない。
- ⑤ 総括製造販売責任者がその業務を行う事務所に①の手順書、②③の文書やその他安全確保業務に必要な文書を備え付けるとともに、安全確保業務を行うその他の事務所には手順書等のうち、その事務所が担当するものに係るものの写しを備え付けなければならない。

**(6) 安全管理責任者の業務 (第6条)**

- ・ 安全確保業務を統括する。
- ・ 安全確保業務が適正かつ円滑に行われているかを確認し、その記録を作成・保存する。
- ・ 安全確保業務について必要があ

る場合には、総括製造販売責任者に対し文書により意見を述べ、その写しを保存する。

**(7) 安全管理情報の収集 (第7条)**

- ① 次に掲げる安全管理情報を安全管理責任者又は安全管理実施責任者に収集させ、その記録を作成させなければならない。
- ・ 医療関係者からの情報
  - ・ 学会報告、文献報告その他研究報告に関する情報
  - ・ 厚生労働省その他政府機関、都道府県及び機構からの情報
  - ・ 外国政府、外国法人等からの情報
  - ・ 他の製造販売業者からの情報
  - ・ その他安全管理情報
- ② 安全管理実施責任者は①の記録を文書により安全管理責任者に報告する。
- ③ 安全管理責任者は、①の記録、②の報告を保存する。

**(8) 安全管理情報の検討及びその結果に基づく安全確保措置の立案 (第8条)**

- ① 安全管理責任者は次に掲げる業務を行わなければならない。
- ・ 収集した安全管理情報を遅滞なく検討し、その結果を記録する。
  - ・ 品質保証責任者が把握する必要がある安全管理情報については、品質保証責任者に遅滞なく文書で当該情報を提供する。
  - ・ 安全管理情報を検討した結果、必要があると認めるときは、廃

棄、回収、販売の停止、添付文書の改訂、医薬情報担当者又は医療機器情報担当者による医療関係者への情報の提供又は、法に基づく厚生労働大臣への報告その他の安全確保措置を立案する。

- ・ 安全確保措置案を総括製造販売責任者に文書で報告し、その写しを保存する。
- ② 安全管理責任者は、安全管理実施責任者に安全管理情報の検討をさせる時には、文書によりその実施を指示し、写しを保存する。また、安全管理実施責任者に検討の記録を作成させ、文書により報告させる。安全管理責任者はその報告を保存する。

#### (9) 安全確保措置の実施（第9条）

- ① 総括製造販売責任者に次に掲げる業務を行わせなければならない。
- ・ 安全確保措置案を適正に評価し、安全確保措置を決定するとともに記録を作成し、保管する。
  - ・ 安全確保措置を安全管理責任者に行わせる場合は、文書により指示し、これを保存させる。
  - ・ 安全確保措置を安全管理実施責任者に行わせる場合は、文書により指示し、その写しを安全管理責任者に保存させる。また、安全管理実施責任者にその記録を作成させ、文書により報告させるとともに、その写しを安全

管理責任者に交付させる。

- ② 安全管理責任者に次に掲げる業務を行わせなければならない。
- ・ 総括製造販売責任者の指示に基づき安全確保措置を行い、その記録を作成・保存する。
  - ・ 安全確保措置を安全管理実施責任者に行わせる場合は、文書により指示し、その写しを保存する。また、記録を作成させ、文書により報告させるとともに、これを保存する。
  - ・ 安全確保措置の実施結果等について総括製造販売責任者に文書により報告し、その写しを保存する。
  - ・ 安全管理実施責任者からの報告の写しを保存する。
- ③ 安全確保措置案のうち、あらかじめ製造販売後安全管理業務手順書等に定めるものについての安全確保措置案の評価、安全確保措置の決定、記録作成・保存業務は、総括製造販売責任者に代わって安全管理責任者に行わせることができる。

#### (10) 市販直後調査（第10条）

- ① 市販直後調査ごとに次に掲げる事項を記載した実施計画書（市販直後調査実施計画書）を作成させなければならない。
- ・ 市販直後調査の目的
  - ・ 市販直後調査の方法
  - ・ 市販直後調査の実施期間

- ・ その他の必要な事項
- ② 市販直後調査実施計画書を作成、又は改訂した時は、市販直後調査実施計画書にその日付を記載し、保存しなければならない。
- ③ 総括製造販売責任者がその業務を行う事務所に市販直後調査実施計画書を備え付け、調査を行うその他の事務所にその写しを備え付けなければならない。
- ④ 安全管理責任者は、市販直後調査が適正かつ円滑に実施されていることを確認し、記録を作成・保存する。また、必要に応じて市販直後調査実施計画書を改訂する。
- ⑤ 市販直後調査を安全管理実施責任者が行う場合は、安全管理実施責任者がその記録を作成し、文書により安全管理責任者に報告し、安全管理責任者はこれを保存する。

**(11) 自己点検 (第11条)**

- ① あらかじめ指定した者に製造販売後安全管理に関する業務について定期的に自己点検を行わせなければならない。
- ② ①のあらかじめ指定した者が安全管理責任者の場合は、安全管理責任者は自己点検の記録を作成し、保存する。
- ③ ①のあらかじめ指定した者が安全管理責任者以外である場合は、当該者が自己点検記録を作

成し、安全管理責任者に文書で報告し、これを安全管理責任者が保存する。

- ④ 安全管理責任者は自己点検結果を総括製造販売責任者に文書で報告し、その写しを保存する。
- ⑤ 総括製造販売責任者は、自己点検結果に基づく製造販売後安全管理の改善の必要性を検討し、必要性があるときはその所要の措置を講じ、その記録を作成する。安全管理責任者がその記録を保存する。

**(12) 教育訓練 (第12条)**

- ① 総括製造販売責任者は、製造販売後安全管理に関する業務に従事する者に対する教育訓練計画を作成・保存する。
- ② あらかじめ指定した者に教育訓練を計画的に行わせなければならない。
- ③ ②のあらかじめ指定した者が安全管理責任者の場合は、安全管理責任者が教育訓練の記録を作成・保存する。
- ④ ②のあらかじめ指定した者が安全管理責任者以外の場合は、当該者が教育訓練の記録を作成し、安全管理責任者に文書で報告する。安全管理責任者は、これを保存する。
- ⑤ 安全管理責任者は、教育訓練結果を総括製造販売責任者に文書で報告し、写しを保存する。

**(13) 第二種製造販売業者 (処方せん医薬**

**品以外の医薬品又は管理医療機器の製造販売業者)の製造販売後安全管理の基準 (第13条～第14条)**

下記以外は第一種製造販売業者の基準を準用する。

- ① 安全管理統括部門の設置規定がない。
- ② 安全管理責任者の資格要件がない。
- ③ 安全管理実施責任者の設置規定がない。

**(14) 第三種製造販売業者 (医薬部外品、化粧品又は一般医療機器の製造販売業者)の製造販売後安全管理の基準 (第15条)**

下記以外は第一種製造販売業者の基準を準用する。

- ① 上記(13)の①～③
- ② 製造販売後安全管理手順書の規定がない。
- ③ 医薬部外品と化粧品は、(7)の安全管理情報収集は研究報告とその他安全管理情報のみ。
- ④ 自己点検、教育訓練の規定がない。

**(15) 安全確保業務に係る記録の保存 (第16条)**

- ① 文書その他の記録の保存期間は、当該記録を利用しなくなった日から5年間とする。ただし、生物由来製品については10年間、特定生物由来製品は30年間、特定保守管理医療機器及び設置管理医療機器は15年間とする。

また、自己点検、教育訓練に係る記録は作成した日から5年間保存する。

- ② 製造販売後安全管理業務手順書に基づき、製造販売業者が指定する者に、本省令に規定する記録を保存させることができる。

## 2. GPSP

GPSP ( Good Post-Marketing Study Practice) は、製造販売業者等が行う製造販売後の調査及び試験に関する業務が適正に実施され、また、再審査及び再評価の申請を行う際の資料の信頼性を確保するために、遵守すべき事項を規定した基準である。

本基準は、全12条で構成されており、概略は以下のとおりである。

### (1) 趣旨 (第1条)

本基準は、医薬品の製造販売業者等の行う製造販売後の調査及び試験の業務に関して遵守すべき事項を定めるものとする。

このGPSPの適用対象は、医療用医薬品の再審査および再評価に係る調査等である。なお、製造販売後調査のうち製造販売後臨床試験については本基準の他、GCPも適用される。

### (2) 用語の定義 (第2条)

本基準中における用語「製造販売後調査等」、「使用成績調査」、「特定使用成績調査」、「製造販売後臨床試験」の定義は各々次のとおりである。

- ① 製造販売後調査等：医薬品の製



造販売業者等が医薬品の品質、有効性及び安全性に関する情報の収集、検出、確認又は検証のために行う使用成績調査又は製造販売後臨床試験をいう。

- ② 使用成績調査：製造販売後調査等のうち、製造販売業者等が、診療において、医薬品を使用する患者の条件を定めることなく、副作用による疾病等の種類別の発現状況並びに品質、有効性及び安全性に関する情報の検出又は確認を行う調査をいう。
- ③ 特定使用成績調査：使用成績調査のうち、製造販売業者等が、診療において、小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害又は肝機能障害を有する患者、医薬品を長期に使用する患者等その他医薬品を使用する条件が定められた患者における副作用による疾病等の種類別の発現状況並びに品質、有効性及び安全性に関する情報の検出又は確認を行う調査をいう。
- ④ 製造販売後臨床試験：製造販売後調査等のうち、治験若しくは使用成績調査の成績に関する検討を行った結果得られた推定等を検証し、又は診療においては得られない品質、有効性及び安全性情報を収集するために承認用法・用量、効能及び効果に従い行う試験をいう。

### (3) 製造販売後調査等業務手順書（第3

条)

製造販売業者等は、製造販売後調査等を適正かつ円滑に実施するため、次に掲げる手順を記載した製造販売後調査等業務手順書を作成し、これを保存しなければならない。手順書を作成又は改訂したときは、当該手順書にその日付を記載する。

- ① 使用成績調査に関する手順
- ② 製造販売後臨床試験に関する手順
- ③ 自己点検に関する基準
- ④ 製造販売後調査等業務に従事する者に対する教育訓練に関する手順
- ⑤ 製造販売後調査等業務の委託に関する手順
- ⑥ 製造販売後調査等業務に係る記録の保存に関する手順
- ⑦ その他製造販売後調査等を適正かつ円滑に実施するために必要な手順

### (4) 製造販売後調査等管理責任者（第4条)

- ① 製造販売業者等は、製造販売後調査等に係る業務を統括する者（製造販売後調査等管理責任者）を置かなければならない。
- ② 製造販売後調査等管理責任者は、販売に係る部門に属する者であってはならない。
- ③ 製造販売後調査等管理責任者が行う業務
  - ・ 医薬品ごとに製造販売後調査等

基本計画書を作成し、これを保存する。

- ・ 使用成績調査実施計画書、製造販売後臨床試験実施計画書その他製造販売後調査等を行うために必要な事項を文書により定める。
  - ・ 必要に応じ、製造販売後調査等基本計画書等を改訂する。
  - ・ 製造販売後調査等基本計画書等を作成し、又は改訂した場合は、当該文書に日付を記載し、保存する。
  - ・ 製造販売後調査等を行うのに必要があると認めるときは、製造販売業者等に文書により意見を述べ、当該文書又はその写しを保存する。
- ④ 製造販売業者等は、製造販売後調査等管理責任者が述べる意見を尊重しなければならない。
  - ⑤ 製造販売業者等は、製造販売後調査等管理責任者が業務を遂行するにあたって支障を生ずることがないようにしなければならない。

#### (5) 製造販売後調査等（第5条）

- ① 製造販売後調査等管理責任者が行う業務
  - ・ 製造販売後調査等の実施についての企画、立案及び調整
  - ・ 製造販売後調査等が製造販売後調査等業務手順書及び製造販売後調査等基本計画書に基づき適

正かつ円滑に行われていることの確認

- ・ 製造販売後調査等の結果についての文書による報告
- ② 製造販売業者等は、使用成績調査又は製造販売後臨床試験の実施ごとに、製造販売後調査等管理責任者に調査及び試験の実施状況を把握するための記録を作成させ、これを保存させなければならない。

#### (6) 使用成績調査（第6条）

- ① 製造販売業者等は、使用成績調査を実施する場合には、製造販売後調査等手順書及び製造販売後調査等基本計画書に基づき、製造販売後調査等管理責任者又は製造販売業者等が指定する者に行わせなければならない。
- ② 使用成績調査の目的を十分に果たしうる医療機関と文書により契約を行い、これを保存する。
- ③ 契約を電磁的方法により行うことができる。
- ④ 使用成績調査実施計画書には、調査の目的、予定症例数、対象患者、調査方法、実施期間、調査事項、解析方法、その他必要な事項について定めなければならない。

#### (7) 製造販売後臨床試験（第7条）

- ① 製造販売業者等は、製造販売後臨床試験を実施する場合には、製造販売後調査等手順書及び製造販売後調査等基本計画書

に基づき、製造販売後調査等管理責任者又は製造販売業者等が指定する者に行わせなければならない。

② GCPを遵守して行う。

#### (8) 自己点検 (第8条)

① 定期的に自己点検を行う。

製造販売後調査等管理責任者以外の者が自己点検を行う場合には、点検の結果を製造販売後調査等管理責任者に対し文書により報告する。

自己点検の結果の記録を作成し、これを保存する。

② 製造販売後調査等管理責任者は、自己点検の結果を製造販売業者等に文書で報告する。

③ 自己点検の結果に基づき、業務の改善が必要と認めるときは、その措置を講ずるとともに、当該措置の記録を作成し、保存する。

#### (9) 教育訓練 (第9条)

① 製造販売後調査等管理責任者又は製造販売業者等が指定する者に製造販売後調査等業務に従事する者に対して、製造販売後調査等業務に関する教育訓練を計画的に行わせなければならない。

② 製造販売後調査等管理責任者以外の者が教育訓練をする場合には、その実施状況を製造販売後調査等管理責任者に対して文書

により報告させる。

③ 教育訓練に関する記録を作成し、これを保存する。

#### (10) 製造販売後調査等業務の委託 (第10条)

製造販売後調査等業務の一部を、その業務を適正かつ円滑に遂行しうる能力のある者に委託することができる。

#### (11) 製造販売後調査等業務に係る記録の保存 (第11条)

再審査又は再評価に係る記録は、審査又は評価が終了した日から5年間、その他の記録は利用しなくなった日又は当該記録の最終の記載から5年間保存されていなければならない。

#### (12) 製造販売後調査等に係る再審査等の資料の基準 (第12条)

製造販売後調査等に係る再審査又は再評価申請のための資料の収集及び作成については、GCP省令に定めるものの他、本省令の第3条から第8条まで、第10条及び第11条の規定を準用する。

### 3. GPSPに基づく資料の適合性調査及び製造販売業者等の遵守状況調査

再審査及び再評価の申請資料のGPSP適合性調査及び副作用・感染症報告のために厚生労働大臣に提出した資料の収集・作成の信頼性確認を含む製造業者等のGPSP遵守状況調査は、厚生労働省が定めた「GPSP

実地調査実施要領」（2005年3月30日付薬食審査発第0330003号）に基づいて実施される。

再審査に係る適合性調査であって、機構に対してGPSP実地調査の申請が行われている場合においては原則として機構の職員で構成する調査班が調査を行い、再評価に係る適合性調査は厚生労働省の指示を受け、機構の職員で構成する調査班で調査を行うこととされている。

遵守状況調査については、原則として厚生労働省医薬食品局の職員で構成される調査班が調査する。

各々の調査班が作成した調査報告書に基づき、適合性調査は機構で、遵守状況調査は厚生労働省で総合的な評価が行われ、適合性調査については、「適合」又は「不適合」、遵守状況調査については、「遵守」又は「不遵守」の判断が下され、必要に応じ、所要の措置が講ぜられる。

また、再審査又は再評価資料の適合性書面調査は「新医薬品承認申請資料適合性書面調査実施要領」（2006年1月31日付薬食審査発第0131010号）の規程を準用して機構で実施される。

#### 4. 副作用・感染症報告制度

医薬品の副作用等安全性情報の収集・報告システムとしては、製薬企業が行う企業報告制度、医薬関係者による医薬品・医療機器等安全性情報報告制度、諸外国との安全性情報交換を行うWHO国際医薬品モニタリング制度がある（[図13. 医薬品の安全](#)

性情報の収集、報告、措置）。

##### 4.1 企業による副作用・感染症報告制度

この制度は、薬事法上の企業報告制度（法第77条の4の2第1項）であり、機構が情報の整理を行っている。エイズウイルス汚染の非加熱血液製剤使用によるエイズ感染症発生等の問題を踏まえ、1997年4月施行の改正薬事法において「副作用報告」に加え、報告対象に「当該品目の使用によるものと疑われる感染症の発生」が明文化された。

また、同時に施行された薬事法施行規則の改正において、ICHの合意事項を踏まえ、報告対象となる「重篤な症例」の範囲が明確化され、安全性問題を理由としてとられた外国での製造・販売の中止措置等の規制情報についても報告対象とすることとなった。

これら国内外の安全性情報の収集、検討及びその結果に基づく対応等は対応するGVPの製造販売後安全管理業務手順書に従って行わなければならない。

施行規則第253条における副作用等報告の規定は、15日報告と30日報告の2つから成る。2005年3月17日付薬食発第0317006号「薬事法施行規則の一部を改正する省令等の施行について（副作用等の報告について）」により、15日報告を求められる症例が追加された。この変更は、市販後の使用経験の少ない医薬品の副作用による重篤な症例を重点的に監視するためと、副作用の報告基準を国際的基準と調和させるために行われた。その規定の概略は次のとおりである。

## ① 15日報告

次に掲げる事項を知った時は、その日から15日暦日以内に報告

- a) 次に掲げる症例のうち、国内外を含む当該医薬品の副作用によるものと疑われるものであり、かつそのような症例等の発生又は発生頻度、発生条件等の発生傾向が当該医薬品の添付文書等に記載された使用上の注意から予測できないもの（未知で重篤な症例）

- ① 死亡
- ② 障害
- ③ 死亡又は障害につながるおそれのある症例
- ④ 治療のために入院又は入院期間の延長が必要とされる症例
- ⑤ ①から④までに掲げる症例に準じて重篤である症例
- ⑥ 後世代における先天性の疾病又は異常

- b) 国内外を含む当該医薬品の使用によるものと疑われるすべての未知の感染症及び既知の感染症による上記①から⑥までに掲げる症例
- c) 外国の規制当局がとった製造又は販売中止等の措置の実施
- d) 既知・死亡症例
- e) 既知・重篤副作用の発生傾向の変化が保健衛生上の危害の発生又は拡大を示すもの

- f) 新有効成分含有医薬品であり、かつ承認を受けた日後2年を経過していないものの副作用によるものと思われる重篤な症例（未知・既知問わず）

- g) 新有効成分含有医薬品以外で市販直後調査が承認条件とされた医薬品の副作用のうち、当該医薬品の市販直後調査により得られた重篤な症例（未知・既知問わず）

## ② 30日報告

次に掲げる事項を知った時は、その日から30日以内に報告

- a) 国内の当該医薬品の既知の副作用によるものと疑われる前号a項 ②から⑥までに掲げる症例（既知で重篤な症例）
- b) 国内外での当該医薬品の承認を受けた効能・効果を有しないことを示す医薬品についての研究報告

## ③ 医薬品未知・非重篤副作用定期報告

従来は副作用症例の重篤度については、重篤、中等度、軽微と3段階に分けていたが、国際的に用いられている重篤と非重篤の2段階の区分となった。医薬品の副作用によるものと疑われる症例等の発生のうち、未知であり、かつ非重篤の症例については、一定期間の集積報告を求められることとなった。

企業における副作用の評価、判定及び副作用報告のより一層の適正化並びに迅速化

を図るため、報告を行う症例の範囲についての判断のための具体的な目安として「副作用の重篤度分類基準」が定められている。(1992年6月29日付薬安第80号)

この副作用の重篤度分類は、肝臓、腎臓、血液、過敏症状、呼吸器、消化器、循環器、精神神経系、代謝・電解質異常の9種類からなっている。

また、1997年4月よりICHの合意事項を踏まえ、「重篤な症例」の範囲が明確化され、「承認後の安全性情報の取扱い」(2005年3月28日付薬食安発0328007号)によりICH E2Dガイドラインの合意内容が通知された。

2003年10月27日よりICHのE2B/M2の対応として①インターネットを経由した提出、②FD報告を主体とし紙媒体とともに提出、③紙媒体を主体としFD報告を添付の3種類の提出方法が定められた。

2006年1月からは機構の下記、医薬品医療機器情報提供HPで、企業から報告されたすべての副作用が疑われる症例について閲覧可能となっている。

[http://www.info.pmda.go.jp/iyaku\\_anzen/anzen\\_index.html](http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_anzen/anzen_index.html)

#### 4.2 医薬関係者による医薬品・医療機器等安全性情報報告制度

厚生労働省が医薬関係者から直接安全性情報を収集する制度で、製造販売後の安全対策上、より一層情報収集量を増やす必要があることから、1997年7月から報告対象施設は限定せず全ての医療機関、薬局に拡大し、報告様式も簡素化され、広く医師、

歯科医師、薬剤師から報告を求める制度に改訂された。さらに、2003年7月より医薬関係者の責務にて報告することが薬事法に明記された(法第77条の4の2第2項)。

\* 2006年6月14日公布の薬事法改正(法第69号：2009年施行予定)では、新たに登録販売者からも報告を求めることとされている。

報告対象情報は、医療用医薬品、一般用医薬品、医療機器等を使用した結果みられた副作用等であり、よく知られた軽微なものを除き使用医薬品等との関連が明確でないものを含む全ての情報(有害事象)とされている。

医薬品等について特に重点的に調査したり情報を収集したりする必要がある場合、厚生労働省は医療機関を選定し、その協力を得て「市販直後安全性情報収集事業(定点観測事業)調査」を実施することとされている。

#### 4.3 WHO国際医薬品モニタリング制度

1961年のサリドマイドによる奇形発生による、世界的な医薬品の安全対策の必要性の高まりを受け、WHOでは1968年以来、国際医薬品モニタリング制度を実施しており、参加国から副作用情報を収集し、検討結果の概要を各国にフィードバックしている。日本も1972年にこの制度に加盟し、わが国の副作用情報をWHOに報告すると共に、WHOから随時情報提供を受けている。また、米国、英国、ドイツ等とも情報交換を行っている。

## 5. 生物由来製品に対する感染症定期報告

血液凝固因子製剤によるエイズ感染事件、クロイツフェルト・ヤコブ病事件等を教訓として、2002年7月公示の薬事法改正により、人その他の生物（植物を除く）に由来するものを原材料として製造される製品のうち、保健衛生上特別の注意を要するものについて、厚生労働省が生物由来製品に指定することになった。生物由来製品の製造業者等に対し、当該生物由来製品の原材料による感染症に関する最新の論文等により得られた知見に基づき当該製品を評価し、その成果を厚生労働大臣に6ヵ月毎に報告させる「感染症定期報告制度」が2003年7月30日より導入された。（薬事法第68条の8）

## 6. 再審査制度（薬事法第14条の4）

再審査制度は新医薬品について承認後一定期間、PMSの一環として製造販売後調査等を実施して、当該医薬品の有効性、安全性等に関する情報を収集して、医薬品の有用性を再確認することを目的とした制度であり、1980年4月より施行されている。1993年10月の改正により、希少疾病用医薬品については、再審査期間は最長10年となっている。

新医薬品の承認時に評価検討される資料、情報の質及び量には限界がある。例えば承認時までの臨床試験では、症例数が少

ないこと、使用期間が長期でないこと若しくは併用薬、合併症及び患者年齢等多様な条件下での使用でないこと等がある。承認前にこれらの事項をすべて確認することには限度がある。

このため厚生労働省では再審査として承認後においても製造販売業者等に対し製造販売後調査等を義務づけている。調査すべき事項は、有効性については、広範囲な使用がなされた場合、効果の面で問題が生じていないか並びに投与量、投与期間、合併症及び併用薬等の各種要因により効果の程度が変化しなかったか等である。また、安全性に関しては、未知の副作用の把握、既知の副作用についてその発生頻度に著しい変化はなかったか並びに投与量、投与期間、合併症及び併用薬等の各種要因により副作用の発現傾向等について変化はなかったか等である。

なお、1997年4月施行の改正薬事法により、これら再審査申請のために必要な調査、試験等はその目的に応じGPMSP、GCP又はGLPを遵守して実施すること及び申請資料はこれらの基準に沿って作成しなければならないことが義務付けられた。2005年4月施行の改正薬事法により、GPMSPは廃止され、GPSP及びGVPとなった。

### 6.1 再審査の指定

対象となる医薬品は、既に承認を与えられている医薬品と有効成分、分量、用法、用量、効能、効果等が明らかに異なる医薬品として厚生労働大臣がその承認の際指示したもの等である。（法第14条の4）

再審査を受けるべき時期については、新

医薬品等の承認の際に厚生労働大臣が定めるが、原則として次のとおりとなっている。

- ① 承認の日後10年
  - ・ 希少疾病用医薬品
- ② 承認の日後8年
  - ・ 新有効成分含有医薬品
- ③ 承認の日後6年
  - ・ 新医療用配合剤
  - ・ 新投与経路医薬品
- ④ 承認の日後4年以上6年未満
  - ・ 新効能医薬品
  - ・ 新用量医薬品

2007年4月1日付薬食発第0401001号通知により、新有効成分含有医薬品の再審査期間は6年から8年に延長された。

なお、薬剤疫学的調査の実施又は小児用量設定等のための臨床試験の実施の場合には、必要に応じて再審査期間終了前に当該調査期間の延長が行われる。（再審査期間は最長10年）。

## 6.2 安全性定期報告(薬事法施行規則第63条)

ICHでの定期的安全性最新報告制度(PSUR)の合意を踏まえて、1997年4月の薬事法改正を機に、「安全性定期報告制度」が法制化された。

本報告の報告期限の起算日にはPSURでの国際誕生日の概念が導入され、これを踏まえて厚生労働大臣が承認の際に指定する日を起算日とする。報告頻度は、この日から起算して2年間は半年毎、それ以降の再審査期間中は1年毎である。適用されるのは再

審査指定を受けた医療用医薬品（医療機器は従来とおりの年次報告）であり、海外にて薬剤が販売されている場合には当該国における副作用や規制措置情報を含めて報告しなければならない。なお、外国の企業でPSURが作成されている場合は、わが国の安全性定期報告の「調査結果を踏まえた今後の安全対策」の項において使用成績調査等で得られた情報と併せて検討し提出するか、PSURの内容をわが国の安全性定期報告に加えて編集して一報として提出するか、いずれでも可とされている。提出すべき報告事項の概略は次のとおりである。

- ・ 調査期間
- ・ 調査症例数
- ・ 出荷数量
- ・ 使用成績調査等の調査実施状況
- ・ 調査結果の概要及び解析結果
- ・ 副作用等の種類別発現状況
- ・ 副作用等の発現症例一覧
- ・ 使用上の注意の改訂等適正な使用を確保するために取られた措置
- ・ 添付文書
- ・ 調査結果を踏まえた今後の安全対策

## 6.3 再審査申請に必要な資料及び再審査の手続

再審査申請に必要な使用成績調査、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験等の製造販売後調査等に係る資料は、GPSP（製造販売後臨床試験はGCPを含む）を遵守して実施し、かつこの基準に沿って収集、作



成されたものでなければならない。

再審査の申請は、指定の期間を経過した日から起算して3ヶ月以内の期間に行わなければならない。提出すべき資料及びその構成については、おおむね下記のとおりであるが、申請に係る医薬品の特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験に関する資料が中心となり、その他当該医薬品の効能・効果、安全性に関し承認後に得られた研究報告に関する資料、再審査申請日の直前に提出した安全性定期報告を添付するとされている。

#### ① 再審査申請資料概要

申請品目の概要、再審査申請迄の経緯（出荷の数量及び金額の推移、推定患者数、外国における承認・市販状況等）、製造販売後調査の概要、安全性・有効性に関する検討、まとめ、引用文献

#### ② 再審査申請添付資料

使用成績調査、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験に関する資料、副作用・感染症報告に関する資料、研究報告に関する資料、国内外の措置に関する事項、重篤な有害事象の発現に関する資料

#### ③ 適合性調査資料

GPSP等適合性調査資料及び必要に応じてGCP適合性調査資料、GLP適合性調査資料

#### ④ 参考資料

使用成績調査等に用いた調査票等、再審査申請時の添付文書、回答概要、審査報告書、承認申請時の資料概要（部会用）、承認書の写し、再審査

申請日の直前に提出した安全性定期報告

再審査は、上記の申請資料に基づき、[図15.（再審査のフローチャート）](#)の流れで進められる。即ち、申請受付後、「機構」においてGPSP等適合性の調査と品質、有効性及び安全性に関する調査が行われた後、薬事・食品衛生審議会・薬事分科会での審議と答申を経て、審査結果が公表される。再審査の結果は、薬事法第14条第2項第3号の3つの承認拒否事由（①申請された効能・効果があると認められない時、②効能・効果に比して著しく有害な作用を有することにより、使用価値がないと認められる時、③性状又は品質が保健衛生上著しく不適当な時）に照らして、次の3区分で示され、必要な措置がとられる。

#### \* 指定区分

[I] 承認不可

（製造・販売中止、承認取消）

[II] 承認事項変更

（指示に従い承認事項の変更）

[III] 承認

（再審査申請とおり）

## 7. 再評価制度（薬事法第14条の6）

医薬品の再評価は、既に承認された医薬品について、現時点の医学・薬学の学問水

準から有効性及び安全性を見直す制度である。本制度は、1971年7月7日付薬発第610号「薬効問題懇談会の答申について」に基づく同年12月からの行政指導による再評価の実施に始まり、1985年1月からの薬事法に基づく再評価、更に1988年5月からの新再評価制度へと経過してきている。

**新再評価制度：**すべての医療用医薬品の有効性、安全性を繰り返し見直す制度が1988年5月に通知された。この再評価は、薬事・食品衛生審議会で審議し、必要があれば薬事法に基づき再評価を実施するという方法がとられている（[図16. 再評価のフローチャート](#)）。

新再評価指定は1990年2月より行われた。

旧厚生省は後発医薬品のあり方について「21世紀の医薬品のあり方に関する懇談会」の最終報告（1993年5月28日）において、先発品を含めた薬剤の製造管理・品質管理の徹底の必要性が示唆され、それらを確認する日常的な方法として溶出試験法が提言された。これを受け、1997年2月、「品質再評価」が開始され、溶出試験が規定されていない先発医薬品について試験条件・規格等を設定し、それとの同等性を確認することにより後発医薬品の品質を確保することを目的としている。

その後、先発医薬品に対する後発医薬品の治療学的な同等性を保証することを目的とした「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」が1997年12月22日に通知され、2001年5月31日（薬食審査発1124004号）及び2006年11月24日（薬食審査発第

1124004号）に一部改正の通知が出された。

品質再評価が終了し、それに伴い溶出試験が設定された品目は「公的溶出試験」として「日本薬局方外医薬品規格第三部」（1999年3月23日に創設）に記載されている。

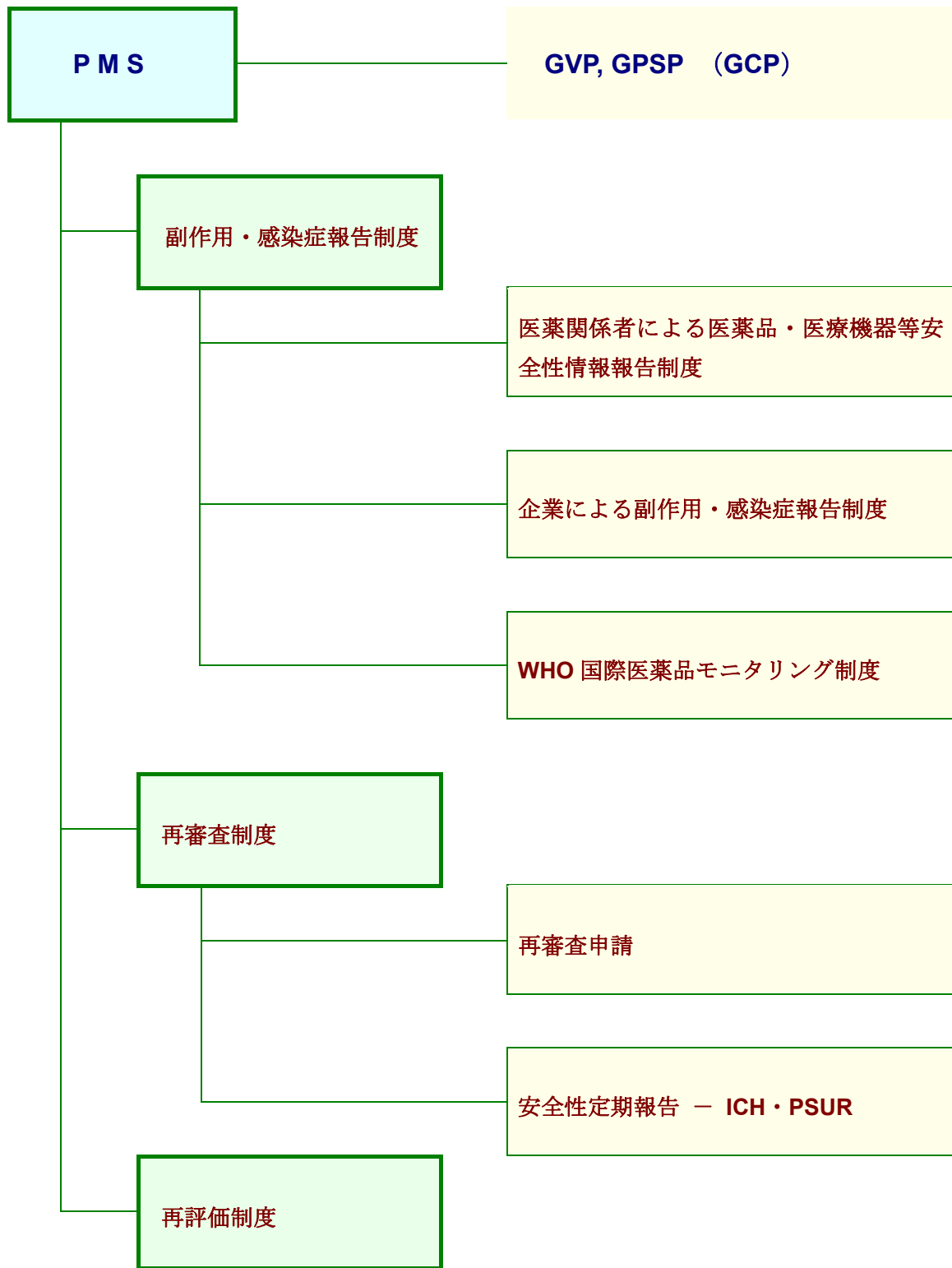


図 12 医薬品のPMS

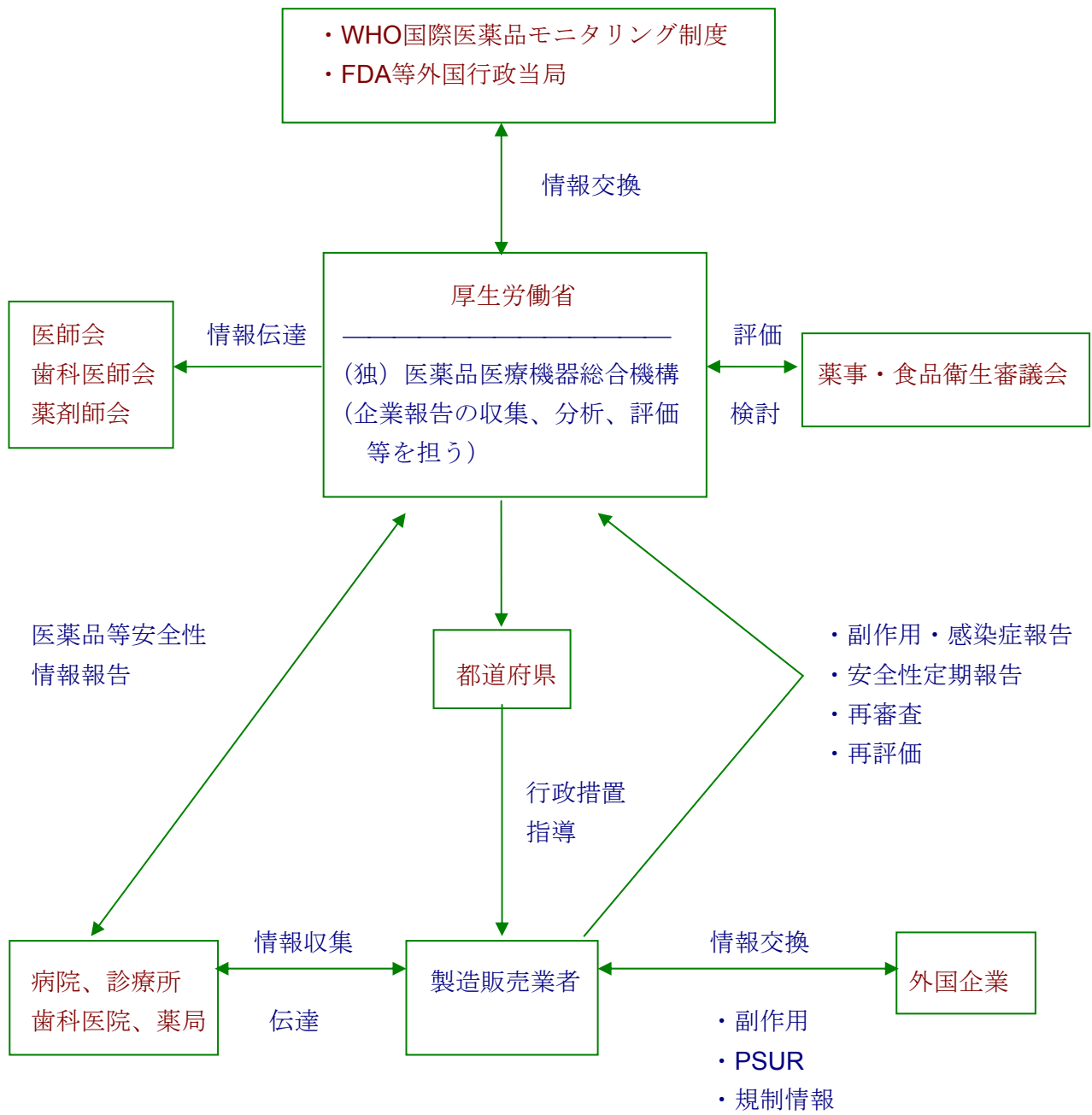


図 13 医薬品の安全性情報の収集、報告、措置

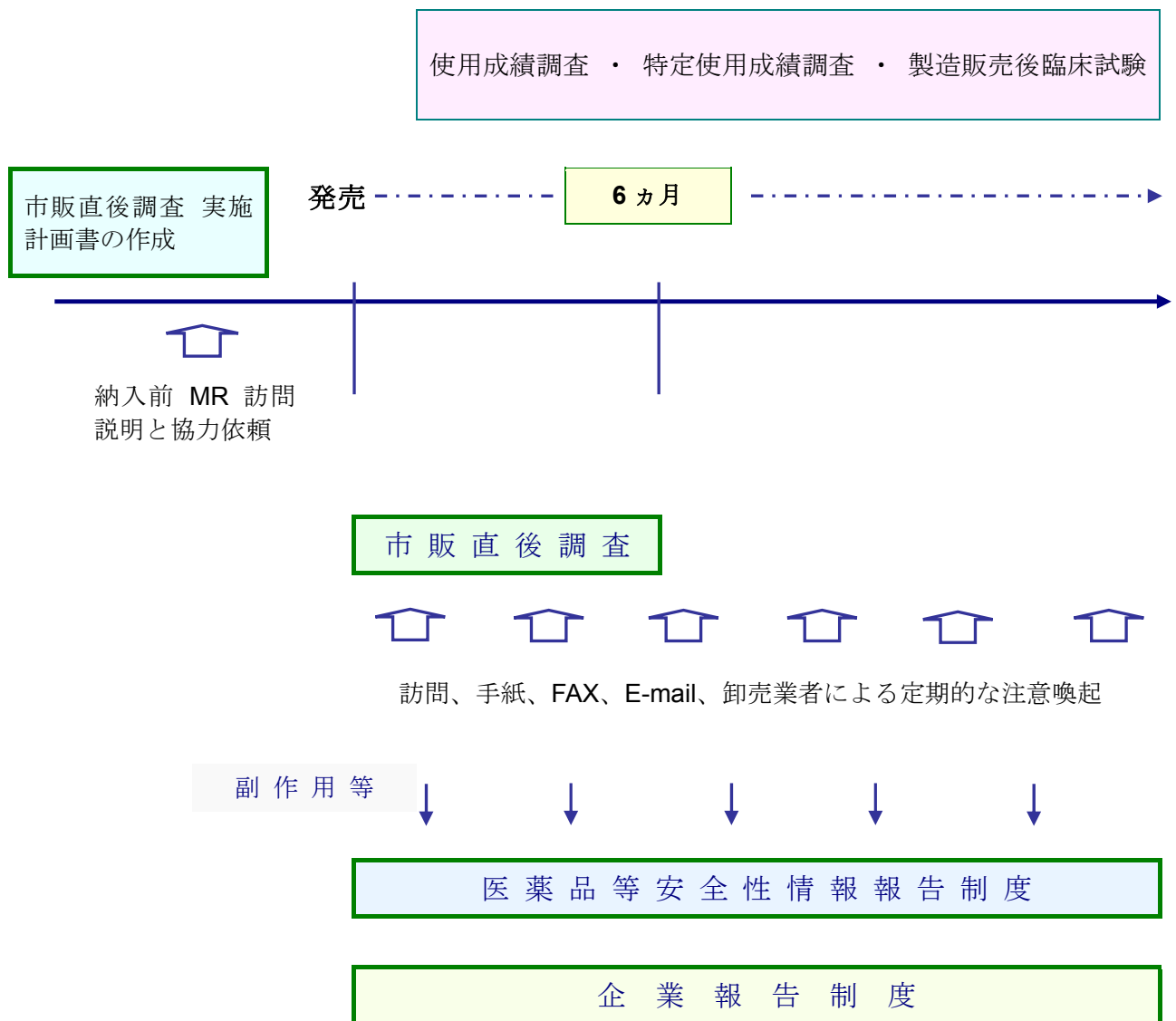


図 14 医薬品の市販後安全性情報の収集、報告、措置

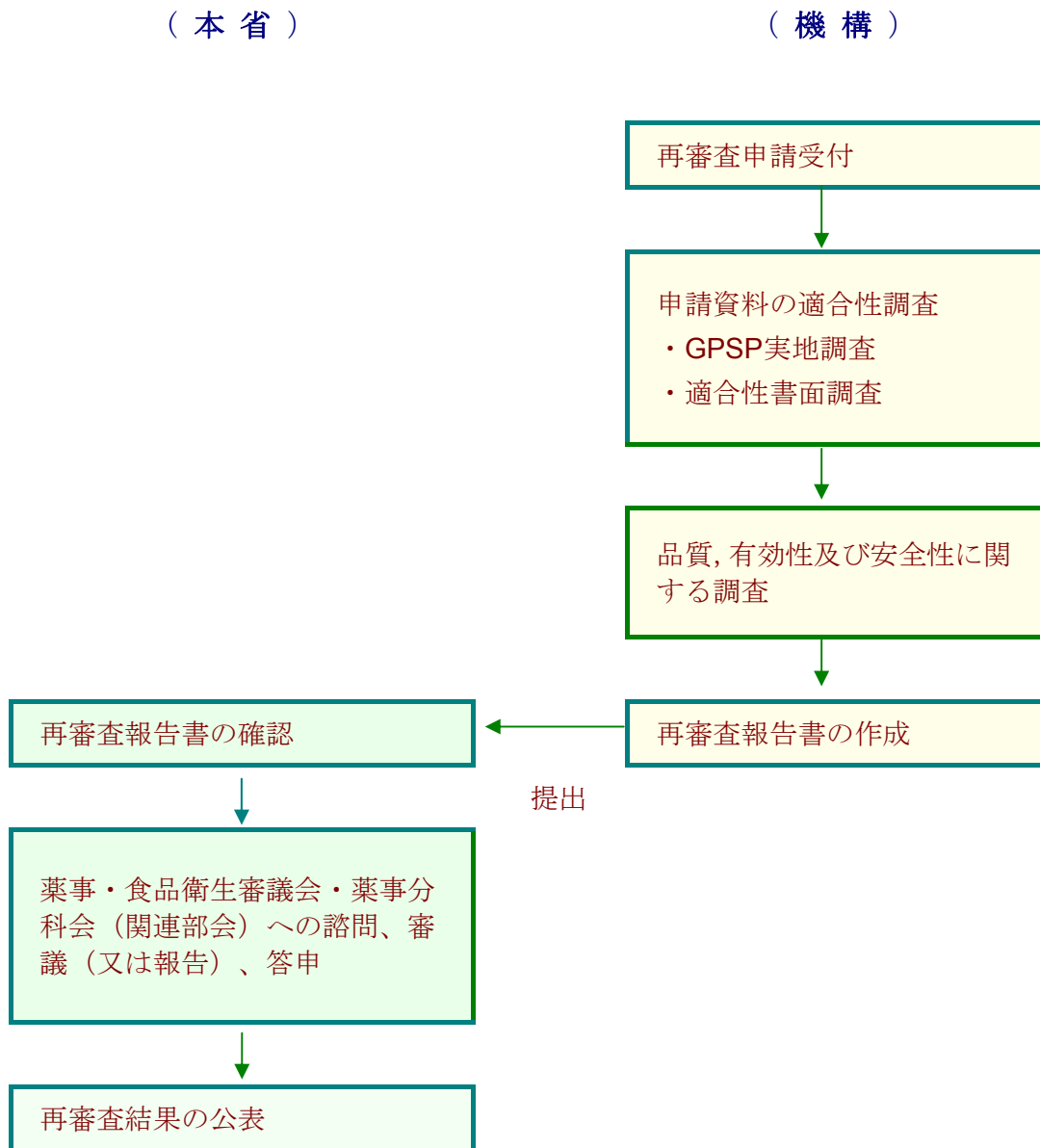


図 15 再審査のフローチャート

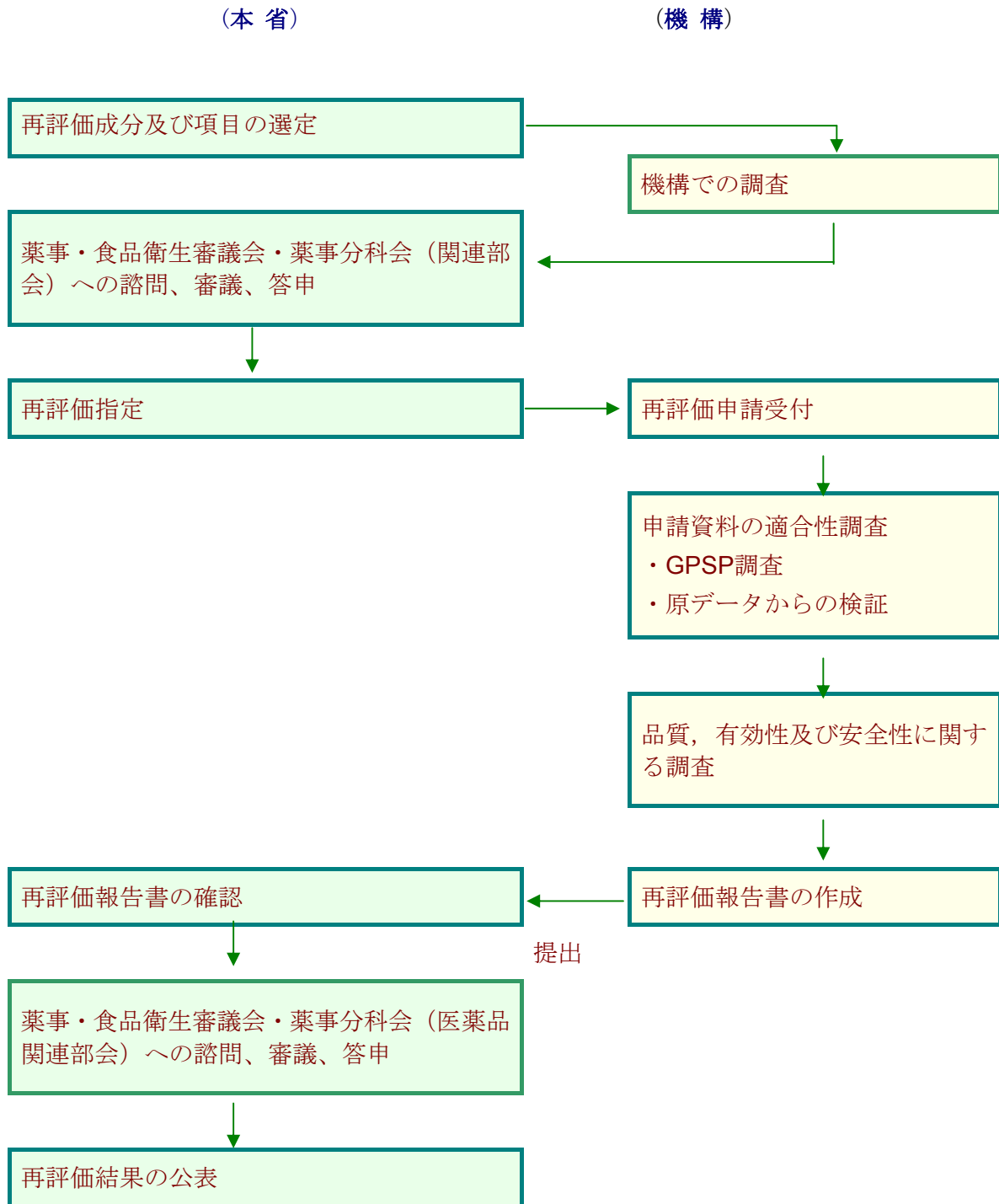


図 16 再評価のフローチャート

## 第5章

# 医薬品の安全管理情報の提供・伝達

医薬品の製造販売業者は、薬事法の規定により、医薬品の有効性、安全性及び品質等医薬品の適正な使用のために必要な情報を収集し検討するとともに、これらの情報を医薬関係者へ提供することが義務づけられている。この目的のため、医薬品の製造販売業者は、GVP省令の規定に基づき手順書を作成し、これに従って、医薬品の安全管理情報の提供・伝達について総合的な体制の整備に努めている。

### 1. 医療用医薬品添付文書

医薬品の製造販売業者が医薬関係者に医薬品情報を提供・伝達する媒体・手段の中で、最も基本的なものが医薬品の添付文書である。この添付文書は薬事法の規定に基づき医薬品の適用を受ける患者の安全を確保し、適正使用を図るために医師、歯科医師及び薬剤師に対して必要な情報を提供する目的で医薬品の製造販売業者が作成することが義務付けられている公的文書である。また、薬事法において、添付文書に記載しなければならない事項、記載するにあ

たっての留意事項、及び記載の禁止事項が規定されている。規定を逸脱したり、虚偽や誤解を招いたりする記載内容には薬事法にて罰則が定められている。さらに、具体的に添付文書の記載項目、記載順序及び記載要領並びに使用上の注意の記載要領については厚生労働省から行政通知として示されている。また、製造販売後安全確保業務により副作用情報等を収集し、評価の後、重要な内容については添付文書に逐次反映される。なお、添付文書は紙面及び情報の量に限度があることからこれを補完するため製造販売業者等においていくつかの情報媒体が作成されている。

また、1993年5月に「これからの医療における医薬品のあり方とそれを踏まえた行政の役割」をメインテーマに発足した「21世紀の医薬品のあり方に関する懇談会」（最終報告）及び1995年7月の「医薬品適正使用推進方策検討会」（中間報告）等により添付文書全面的見直しの必要性が提案された。一方、この間にソリブジン問題（抗がん剤との相互作用による重篤な副作用の発現）が起こり、相互作用を中心とした医薬品の安全性に関する情報提供のあり方について、旧厚生省、医療関係者、製薬企業間で検討が行われ、緊急の対応がなされた（薬発第999号、製薬協発第1445号）。

このような流れを受けて、旧厚生省により「医薬品添付文書の見直し等に関する」3つの研究班が設置され、詳細な検討の末、1996年5月に答申が出され、その報告書に基づき1997年4月「添付文書」及び「使用上の注意」の記載要領が全面改正されることとなり、次の3つの行政通知が通達された。



- ① 医療用医薬品添付文書の記載要領について（1997年4月25日付薬発第606号）
- ② 医療用医薬品添付文書の記載要領について（1997年4月25日付薬安第59号）
- ③ 医療用医薬品の使用上の注意記載要領について（1997年4月25日付薬発第607号）

この通知の主旨は以下のとおりである。

- ・ 医療関係者が理解しやすく、使用しやすい添付文書に改める
- ・ 科学的で正確な情報提供をめざす

尚、2003年5月に生物由来製剤の添付文書記載についての行政通知「生物由来製品の添付文書に記載すべき事項について」（2003年5月15日付医薬発第0515005号）、「生物由来製品の添付文書の記載要領について」（2003年5月20日付医薬安発第0520004号）が通達され、2003年7月から施行された。

その後、2005年4月には薬事法改正に伴い、表示の変更がおこなわれ、「製造業者・輸入販売業者」の名称から「製造販売業者」の名称に表示が変更になった。（「改正薬事法における医薬品の表示の取り扱いについて」2005年3月31日付薬食監麻発第0331008号）及び、「処方せん医薬品の指定について」（2005年2月10日付薬食発第0210001号）の通知により「要指示医薬品」から「処方せん医薬品」に変更になり、「注意一医師等の処方せんにより使用すること」と記載することになった。

また、後発医薬品に関しては、情報提供

の充実を図る観点から2006年3月24日に薬食安発第0324006号が発出され、その添付文書には「薬物動態」の項に生物学的同等性試験データを記載すること等が通知されている

## 1.1 新しい記載要領の概要

### 1) 記載形式の整備

- ① 重要と考えられる項目については添付文書の前の方に配列する。
- ② 「警告」「禁忌」については添付文書本文の冒頭に記載する。「警告」のある添付文書は右肩に赤色の帯をカギ型に印刷する。「警告」は赤枠赤字、「禁忌」は赤枠で記載する。
- ③ 原則として、記載内容が2項目以上にわたる重複記載を避ける。
- ④ 大きさは原則としてA4判4頁以内とする。

### 2) 内容の充実

- ① 「効能・効果」「用法・用量」に続けて、関連する「使用上の注意」を併記する。
- ② 副作用の発現頻度は可能な限り適切な頻度区分を設けて数値化する。
- ③ 「副作用」「相互作用」等は可能な限り表形式を用いる等、見やすく工夫する。
- ④ 従来の「開発の経緯及び特徴」「非臨床試験」の項目を削除し、必要な情報は「薬効薬理」「薬物

動態」等の項目を充実することにより科学的で正確な情報を提供する。

### 3) 新たな項目の追加

- ① 「承認条件」の項目を新たに設置する。
- ② 薬価収載、販売開始、再審査・再評価結果の公表、効能・効果の追加承認、国際誕生等の年月を履歴として記載する。

## 1.2 添付文書の記載項目及び順序

医療用医薬品の添付文書の具体的な記載項目及び記載順序は以下のとおりである。レイアウトについては図17（医療用医薬品 添付文書の構成とレイアウト）を参照すること。

なお、各項目の記載はできる限り全項目について記載することが望ましいが、記載すべき適切な情報がない場合には「項目名」を含めて省略してもよいとされている。

添付文書に記載すべき内容の詳細については先にあげた旧厚生省の3つの通知（薬発第606号、薬安第59号、薬発第607号）、生物由来製品に関する通知（医薬発第0515005号、医薬安発第0520004号）、2005年4月の改正薬事法施行に伴う添付文書の記載変更については2005年3月4日付日薬連発第133号、後発医薬品の情報提供の充実に関しては2006年3月24日付薬食安発第0324006号を参照すること。

### 添付文書の記載項目及び順序

- (1) 作成又は改訂年月

- (2) 日本標準商品分類番号等
  - ・ 日本標準商品分類番号
  - ・ 承認番号
  - ・ 薬価基準収載年月
  - ・ 販売開始年月
  - ・ 再審査結果の公表年月
  - ・ 再評価結果の公表年月
  - ・ 効能又は効果追加承認年月
  - ・ 国際誕生年月
  - ・ 貯法等（貯法、有効期限、使用期限等）
- (3) 薬効分類名
- (4) 規制区分（特定生物・生物由来製品、毒薬・劇薬、習慣性医薬品、処方せん医薬品等）
- (5) 名称（承認を受けた販売名、一般的名称、JAN等）
  - ◆ 本文冒頭
    - 特定生物由来製品に関する注意事項（黒枠内に記載）
- (6) 警告（赤枠内に赤字で記載）
- (7) 禁忌（赤枠内に黒字で記載）
  - ① 禁忌
  - ② 原則禁忌
- (8) 組成・性状
  - ① 組成
  - ② 製剤の性状
- (9) 効能又は効果
  - ① 効能又は効果
  - ② 効能又は効果に関連する使用上の注意事項
- (10) 用法及び用量

- ① 用法及び用量
- ② 用法及び用量に関連する使用上の注意事項
- (11) 使用上の注意（薬発第606号、薬安第59号、薬発第607号、医薬発第0515005号、医薬安発第0520004号参照）（1.3, 1.5参照）
- (12) 薬物動態
- (13) 臨床成績
- (14) 薬効薬理
- (15) 有効成分に関する理化学的知見
- (16) 取扱い上の注意
- (17) 承認条件
- (18) 包装
- (19) 主要文献及び文献請求先
  - ◆ 投与期間制限医薬品に関する情報
- (20) 製造販売業者の氏名又は名称及び住所

### 1.3 使用上の注意

「使用上の注意」は、行政通知の記載要領に基づき、当該医薬品企業の自主的あるいは厚生労働省の指導により作成され、医薬品の市販後の使用成績調査や国内外の症例報告、文献報告において得られた情報を収集・評価し、必要に応じ逐次、最新の内容に改訂される。また、再審査や再評価の結果を踏まえ、必要に応じて改訂される。

「使用上の注意」の記載項目は以下のとおりである。なお「使用上の注意」に記載すべき内容の詳細については旧厚生省の通

知（薬発第606号、薬安第59号、薬発第607号）及び、生物由来製品に関する通知（医薬発第0515005号、医薬安発第0520004号）を参照すること。

#### 使用上の注意記載項目

- (1) 「警告」（添付文書本文の冒頭に「赤枠、赤字」で記載）
- (2) 「禁忌」（原則として、「警告」に続けて「赤枠、黒字」で記載する。ただし、「警告」がない場合は冒頭に記載）
  - ① 禁忌（次の患者には投与しないこと）
  - ② 原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）
- (3) 効能又は効果に関連する使用上の注意事項（本注意事項がある場合は、添付文書の「効能・効果」の項に続けて「効能・効果に関連する使用上の注意」として記載）
- (4) 用法及び用量に関連する使用上の注意事項（本注意事項がある場合は、添付文書の「用法・用量」の項に続けて「用法・用量に関連する使用上の注意」として記載）
- (5) 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
- (6) 重要な基本的注意
- (7) 相互作用

- ① 併用禁忌（併用しないこと）  
（赤枠、黒字で記載し、上述の「禁忌」の項にも簡潔に記載）
- ② 併用注意（併用に注意すること）
  - ・ 最新の科学的知見に基づき相互作用の項を充実させるよう、事務連絡（薬発第607号の補足事務連絡2000年12月25日）により喚起された。
- (8) 副作用（発現頻度はできる限り具体的な数値で記載）
  - ・ 前段に副作用発現状況の概要を記載
  - ① 重大な副作用
  - ② その他の副作用
- (9) 高齢者への投与
- (10) 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
- (11) 小児等（低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児）への投与
- (12) 臨床検査結果に及ぼす影響
- (13) 過量投与
- (14) 適用上の注意
- (15) その他の注意（動物実験で得られた特に注意を要する毒性等）

\*参考：小児等に用いている年齢区分（おおよその目安）

- 小児： 15歳未満
- 幼児： 7歳未満
- 乳児： 1歳未満
- 新生児： 出生後4週間未満

低出生体重児：体重2500g未満  
(WHOのレコメンデーションによる)

#### 1.4 医薬品添加物の表示

医療用医薬品添加物の表示については、日本薬局方、生物学的製剤基準及び放射性医薬品基準に規定される製剤において各々指定された用途（安定剤、保存剤、賦形剤）の添加物を配合した場合は、これらの添加物の名称及び分量を添付文書又はその容器若しくは被包に記載することになっている。

また、医薬品添加物によると思われる安全性の問題が提起されたことから、1988年10月以降、厚生省薬務局長通知（1988年10月1日付薬発第853号）によって、すべての医療用医薬品について、本通知で特定された添加物の名称若しくは分量を添付文書又は必要であれば、容器若しくは被包への記載が義務づけられた。

なお、一般用医薬品添加物の表示については、日本製薬団体連合会の自主申し合わせ（1991年3月27日付日薬連発第165号）、1991年6月3日付薬務局医薬品安全課事務連絡により、医療用医薬品と同様の表示が求められた。

さらに医薬品という生命関連商品について、可能な限り情報の開示を求める社会的趨勢に応えるため、日本製薬団体連合会の自主申し合わせ（2002年3月13日付日薬連発第170号）により、医療用医薬品、一般用医薬品ともに、添付文書に全成分表示を行い、一般用医薬品においては、外箱（又はそれにかわるもの）にも自主記載指定成分を含む添加物の名称を表示することになった。

た。当該自主申し合わせにより、上記 日薬連発第165号は廃止され、2002年4月9日付 医薬安発第0409001号により、上記1991年6月3日付薬務局安全課事務連絡も廃止された。

## 1.5 生物由来製品の記載すべき事項

### 特定生物由来製品

#### (1) 規制区分

「特定生物由来製品」

#### (2) 名称

遺伝子組換え製剤は、一般的名称の直後に「（遺伝子組換え）」

#### (3) 本文冒頭（「警告」の項の前）

- ① 原材料に由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないこと
- ② 感染症の伝播を防止するために実施している安全対策の概要
- ③ 疾病の治療上の必要性を十分に検討した上、その使用を最小限とすること

#### (4) 組成・性状

- ① 原料又は材料のうちヒトその他の生物に由来する成分の名称
- ② 原材料であるヒトその他の生物の部位等の名称
- ③ 原材料である血液が採取された国の国名及び採血方法（献血又は非献血の別）

#### (5) 使用上の注意・重要な基本的注意

医師等の医療関係者は、当該製品の有効性及び安全性その他適正な使

用のために必要な事項に関して、当該製品の使用を対象者に説明する必要があること

#### (6) 取扱い上の注意

医師等の医療関係者は、当該製品の使用の対象者氏名、住所等を記録し、医療機関等においてその記録を保存する必要があること

#### (7) その他 適正に使用するために必要な事項

### 生物由来製品（特定生物由来製品を除く）

#### (1) 規制区分

「生物由来製品」

#### (2) 名称

遺伝子組換え製剤は、一般的名称の直後に「（遺伝子組換え）」

#### (3) 組成・性状

- ① 原料又は材料のうちヒトその他の生物に由来する成分の名称
- ② 原材料であるヒトその他の生物の部位等の名称
- ③ 原材料である血液が採取された国の国名及び採血方法（献血又は非献血の別）

#### (4) その他 適正に使用するために必要な事項

## 1.6 医療用医薬品の販売名

医療用医薬品の販売名については医療事故を防止するために、厚生省医薬安全局長通知（2000年9月19日付医薬発第935号）によって、取扱いの原則が示され、厚生労

働省医薬食品局長通知（2004年6月2日付薬食発第0602009号）によって、関係企業における積極的な取組みが要請された。さらに、医薬食品局審査管理課長と安全対策課長連名通知（2008年9月22日付薬食審査発第0922001号・薬食安発第0922001号）によって、医療用配合剤及びヘパリン製剤（注射剤）の販売名命名並びに注射剤に添付されている溶解液の表示の取扱いについて規定された。

また、2005年4月からは申請手数料が低額に改正され、医療事故防止のための販売名変更については、年2回の薬価基準収載が行われた結果、2009年9月の薬価基準収載により合計約5,400品目の対応作業が終了した。

### 1.7 英文添付文書情報

2001年より製薬協ホームページにて日本での一部医薬品の英文添付文書情報が公開され、おおむね1年に1度、更新を行っている。

<http://www.e-search.ne.jp/~jpr/>

## 2. 添付文書を補完する情報媒体

日本の添付文書はスペースに制約があるため、更に詳細な情報を提供するための主な媒体として次のものがある。

### 2.1 医療用医薬品製品情報概要

本印刷物は、医薬品に関する正確かつ総合的な情報を医療関係者に伝達し、その適

正使用を図ることを目的として、医薬品の製造販売業者等によって作成されるものである。

この冊子は「医療用医薬品製品情報概要記載要領」（製薬協作成、2003年7月改訂）に基づいて作成されるが、その内容は行政通知の「添付文書の記載要領」に準ずるものであり、かつ「プロモーションコード」を逸脱するものであってはならないとされている。

なお、2001年10月以降に承認された新医薬品においては、市販直後調査のロゴマークが表示され、市販直後調査の実施期間が明記されることになった（第4章 3. GVP参照）

### 2.2 医薬品インタビューフォーム(IF)

IFは添付文書を補完する情報媒体であり、本来は薬剤師が当該医薬品の詳細な情報を製薬企業の医薬情報担当者（MR）（以下、MR）等とのインタビューにより収集する際の質問事項を定めたものであったが、薬剤師及びMR等の業務量を削減するために、質問に対する回答（詳細情報）をあらかじめ印刷し、当該医薬品について説明、討議する資料として医療関係者に提供されるものである。

2008年9月、日本病院薬剤師会より新しい作成要領が公表され、2009年4月以降に承認された新医薬品より新様式によるIFが作成されている。

### 3. 安全管理情報の提供・伝達

医薬品を適正に使用していくために重要なことは、必要な情報を医療関係者に適時、適切に提供・伝達することである。

厚生労働省等に報告された安全管理情報は、機構において専門家の意見を聴きながら評価検討され、その結果について薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会 の了承を得、評価結果に基づいて所要の行政措置が講じられる。行政措置としては次のようなものがある。

- ・ 医薬品の製造又は販売の中止、製品回収
- ・ 承認の取り消し
- ・ 効能・効果、用法・用量等の承認事項の一部変更
- ・ 緊急安全性情報の配布指示
- ・ 使用上の注意の改訂
- ・ 毒薬、麻薬、処方せん医薬品等の規制医薬品への指定又は規制区分の変更
- ・ 企業に対する調査、研究の実施指導

これらの措置のうち、安全性に関する情報で極めて緊急かつ重要な場合には、緊急安全性情報として迅速に伝達される。

緊急安全性情報以外の情報は「使用上の注意改訂のお知らせ」等の改訂文書として提供・伝達されるが、これが最も頻繁に行われる行政措置となっている。

医薬品の添付文書を改訂する際に、製造販売業者等関係者が業務を効率的に実施できるように、医薬食品局安全対策課事務連絡（2010年2月10日付）により「医薬品の添付文書改訂業務に至る標準的な作業の流

れ」が示され、医薬品医療機器情報提供ホームページに公開された。

<http://www.info.pmda.go.jp/iyaku/file/h2/20210-001.pdf>

<http://www.info.pmda.go.jp/iyaku/file/h2/20210-002.pdf>

機構における収集情報の整理（1次・2次スクリーニング）の結果、機構が安全対策措置の検討が必要と考えた場合、機構からの企業照会に始まり企業見解提出、面会相談実施、専門協議開催（概ね5週毎に開催）、措置の実施（通知発出等）に至る具体的なタイムスケジュールが週単位で示されている。また、企業が安全対策措置の検討が必要と考えた場合についても、企業からの改訂相談に始まり、面会相談実施、専門協議開催、措置の実施に至るまでが同様に示されている（[図18参照](#)）。

また、機構では個別の医薬品の添付文書の改訂だけでなく、重篤な副作用発生を防ぐための適正使用の推進、医療安全など、医薬品の安全性向上に関する企業からの相談についても幅広く受け付けており、企業に対して的確な助言・指導を行い、個別の医薬品等の安全性向上を図るとともに、企業の安全対策に関する体制の向上に貢献している。

企業からの医薬品添付文書の改訂等に伴う相談、その他の相談の申し込み手続きについては、次の機構ホームページを参照されたい。

<http://www.pmda.go.jp/operations/anzen/info/bunsyosoudan.html>

安全管理情報の提供・伝達媒体及び手段等については、GVP省令の規定に基づき医

薬品の製造販売業者においてその手順書の作成が義務づけられており、手順書を遵守した提供・伝達が実施されている。

主な情報媒体と手段等について以下に記述する。

### 3.1 緊急安全性情報（通称 Doctor Letterまたは、イエローペーパー）

#### 1) 作成基準

緊急安全性情報は、薬事・食品衛生審議会における検討を踏まえ、次のような措置を講じる必要があると判断された場合に、厚生労働省から出される指示書に基づき医薬品の製造販売業者が作成する。なお、その具体的手順についてはガイドラインが示されている。（1989年10月2日付薬安第160号）

##### ① 警告欄の新設等

警告欄の新設又は重要な改訂

##### ② 使用上の注意の改訂

医薬品等による副作用であると疑われる死亡、障害、これらにつながるおそれのある症例又は治癒の困難な症例の発生に対応した緊急かつ重要な改訂

##### ③ 効能又は効果の変更等

安全性に関連した事由による効能又は効果の重要な変更

##### ④ 用法及び用量の変更等

安全性に関連した事由による用法及び用量の重要な変更

##### ⑤ 規制区分の変更

安全性に関連した事由による毒

薬、劇薬、処方せん医薬品又は習慣性医薬品への指定等規制区分の変更

##### ⑥ 販売中止・回収

安全性に関連した事由による販売中止・回収

##### ⑦ 承認の取消

安全性に関連した事由による承認の取消

##### ⑧ その他

その他、安全性に関連した事由による緊急かつ重要な情報伝達を必要とする措置

#### 2) 様式

作成にあたっては、色は黄色系とする等、ガイドラインにおいて記載の様式が定められている。

#### 3) 配布の方法

① 医薬品の製造販売業者等のMRが、原則として、直接、医療機関の医師、薬剤師等の医薬関係者に配布する。一方、卸売販売業者の在庫品については、医薬品の製造販売業者等が卸売販売業者に対し、当該医薬品を販売する際に、改訂添付文書を添えて販売するよう依頼している。

② 医学、薬学の関係団体機関誌、例えば、日本医師会雑誌、日本薬剤師会雑誌、日本病院薬剤師会雑誌、必要があれば日本歯科医師会雑誌へも掲載し、情報伝達の徹底に努めている。

#### 4) 配布の実施



医療機関への配布は、配布等の計画及び方法に従い、指示書受理後4週間以内に完了し、医薬品の製造販売業者は情報伝達の完了後、指示書で指定された期日までに厚生労働省宛報告する。

### 3.2 使用上の注意の改訂のお知らせ(通称「お知らせ文書」)

#### 1) 作成基準

- ① 薬事・食品衛生審議会における検討の結果に基づき、厚生労働省より「使用上の注意事項」改訂の指示があった場合
- ② 医薬品の製造販売業者が機構に確認後、自主的に「使用上の注意事項」を改訂した場合

#### 2) 様式

作成にあたっては、色は黄色系以外とされている。

#### 3) 配布の方法

上記 1) の① の場合は、原則としてMRが、直接、医師・薬剤師等の医療関係者に配布する。卸売販売業者の在庫品については、医薬品の製造販売業者等が卸売販売業者に対し、「お知らせ文書」を送付するとともに、卸売販売業者が当該医薬品を販売する際にその「お知らせ文書」を添えて販売することとなっている。上記 1) の②の場合、各医薬品の製造販売業者が、必要に応じて、上記に準じて措置をとる。

#### 4) 配布の実施

医療機関への配布は、指示書受理

後又は自主改訂決定後速やかに完了することとされている。なお、上記 1) の①の場合で特に薬食安指示においては、医薬品の製造販売業者は指示書該当品目の「使用上の注意」等変更届を機構へ提出することとなっている。

### 3.3 再評価、再審査終了医薬品の情報伝達

再評価結果、再審査結果の公示に伴い、各医薬品の製造販売業者は必要に応じ当該医薬品の「再評価結果のお知らせ」、「再審査結果のお知らせ」等を作成、医療機関に配布し情報伝達を行っている。また、日本製薬団体連合会は、再評価結果全体をまとめ「医療用医薬品再評価結果のご案内」を日本医師会、日本歯科医師会、日本薬剤師会の雑誌に掲載し伝達の徹底を行っている。

### 3.4 「医薬品・医療機器等安全性情報」による伝達(Pharmaceuticals and Medical Devices Safety Information)

厚生労働省は、医薬品の製造販売業者からの副作用症例報告及び研究報告又は医療関係者により収集・提出された副作用報告のうち、注目すべき副作用について、その解説及び「使用上の注意」の改訂・連絡等をまとめ、「医薬品・医療機器等安全性情報」として副作用報告提供者等にダイジェスト版を提供するほか、マスコミ等への公表、医薬品医療機器情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)への掲載、医学・薬学専門雑誌(日本医師会誌、医事

新報、日本病院薬剤師会誌等)に掲載する等、情報のフィードバックを行っている。また、WHO等海外へも英文による提供を行っている。

この情報冊子は1973年6月より隔月に発行されたが、2001年6月の第167号から月刊化となり、2010年9月時点で第272号が発行されている。

### 3.5 医薬品安全対策情報 (DSU: Drug Safety Update)

厚生労働省で評価された医療用医薬品の使用上の注意改訂に関する情報をまとめ、網羅的かつ迅速に伝達するための情報誌で、厚生労働省監修、日本公定書協会と日本製薬団体連合会両者の連名で1992年9月より定期的に編集・発行(2004年4月 No. 128から日本製薬団体連合会のみで編集、発行)、通常年10回、通知後1ヵ月以内に病院約1万施設、診療所約9万施設、歯科診療所約6万施設、保険薬局約5万、ほぼ全国すべての医療機関に郵送されている。

### 3.6 新医薬品の「使用上の注意」の解説

新医薬品の「使用上の注意」の解説は、新医薬品の最も基本的な安全対策として位置付けられた、医薬品の製造販売業者等が作成する解説書である。新医薬品の適正使用に必須となる「使用上の注意」についてわかりやすく解説している。原則として医療機関が新医薬品を初めて使用する前にMRが配布し、「使用上の注意」の説明を行い、理解を得、安全確保に万全を記すこととなっている。

1997年4月の添付文書及び使用上の注意の記載要領改訂の通知を受けて、本解説書作成の手引きが公表され(1997年6月27日付薬安第88号)、以後の新医薬品から作成が始められた。なお、2001年10月以降に承認された新医薬品においては、市販直後調査のロゴマークが表示され、市販直後調査の実施期間が明記されることになった(第4章. 3. GVP参照)。

## 4. 安全性情報提供の電子化

厚生労働省は1997年に設置された「インターネットを利用した医療関係者等に対する医薬品情報の提供方策に関する研究班」の報告を受け、インターネットを利用して医薬品情報を医療関係者等に提供するシステム(医薬品情報提供システム)を1999年5月末より稼働した。(現・医薬品医療機器情報提供ホームページ)

<http://www.info.pmda.go.jp/>

公開される情報は医薬品の適正使用に関するお知らせ、医療用医薬品添付文書情報、厚生労働省から出された安全性情報、厚生労働省に集積された副作用が疑われる症例報告に関する情報のほか、緊急安全性情報、患者向医薬品ガイド、重篤副作用疾患別対応マニュアル、新薬承認情報、回収情報等である。

医療用医薬品の添付文書情報については基本フォーマットとしてSGML(Standard Generalized Markup Language)を採用し、医療現場での多様なニーズに対応した二次的な加工等の応用を可能にしたほか、PDF(Portable Document Format)で

の提供も行われている。

なお、一般用医薬品添付文書情報の提供が**2007年3月**より、さらに医薬品インタビューフォーム情報の提供が**2009年5月**より開始された。

## 5. 一般用医薬品添付文書

旧厚生省は医療用医薬品添付文書の記載要領の改訂に続いて、一般用医薬品添付文書について**1996年8月**より「一般用医薬品の添付文書の改善に関する研究班」を設置し、**1998年9月**に報告書をまとめた。

その報告書には、添付文書に記載すべき項目、「使用上の注意」の記載方法、更に外部容器に記載すべき情報等に関する事項が記載されており、**1999年8月**に通知が出された。

一般用医薬品添加物の表示については、日本製薬団体連合会の自主申し合わせ（**1991年3月27日**付日薬連発第**165号**）、**1991年6月3日** 薬務局安全課事務連絡により、医療用医薬品と同様の表示が求められていたが、さらに、**2002年3月13日**付日薬連発第**170号**の自主申し合わせにより、**2004年3月31日**までに添付文書に全成分表示を行い、さらに、外箱（又はそれにかわるもの）にも自主記載指定成分を含む添加物の名称を表示することになった。

当該自主申し合わせにより、日薬連発第**165号**は廃止、また、**2002年4月9日**付医薬安発第**0409001号**通知により、**1991年6月3日**付薬務局安全課事務連絡も廃止された。

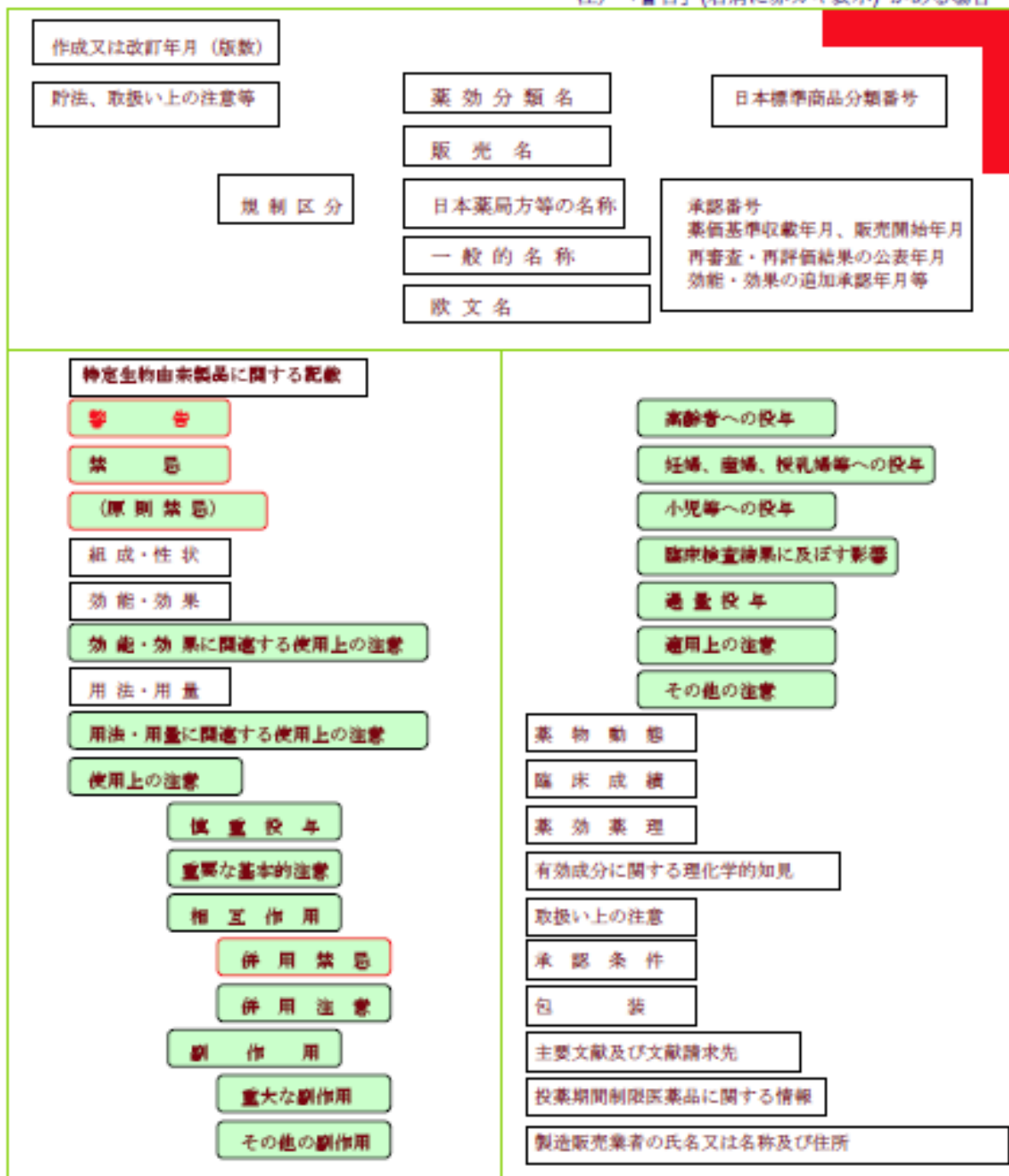
医薬品の添加物の表示に関する経緯は、

**1.4 医薬品添加物の表示の項を参照のこと。**

図 17 医療用医薬品 添付文書の構成とレイアウト

添付文書は、原則として前項「添付文書の記載項目及び順序」に沿って記載します。各項目の記載内容は、収集した情報を十分検討して、できる限り全項目について記載するように努めていますが、記載すべき適切な情報がない場合には「項目名」を含めて省略します。また、レイアウトは作成の都合等で多少異なることもあります。

注) 「警告」(右肩に赤カギ表示) がある場合



(日本製薬工業協会・医薬品評価委員会・PMS部会)

注)     部：使用上の注意事項

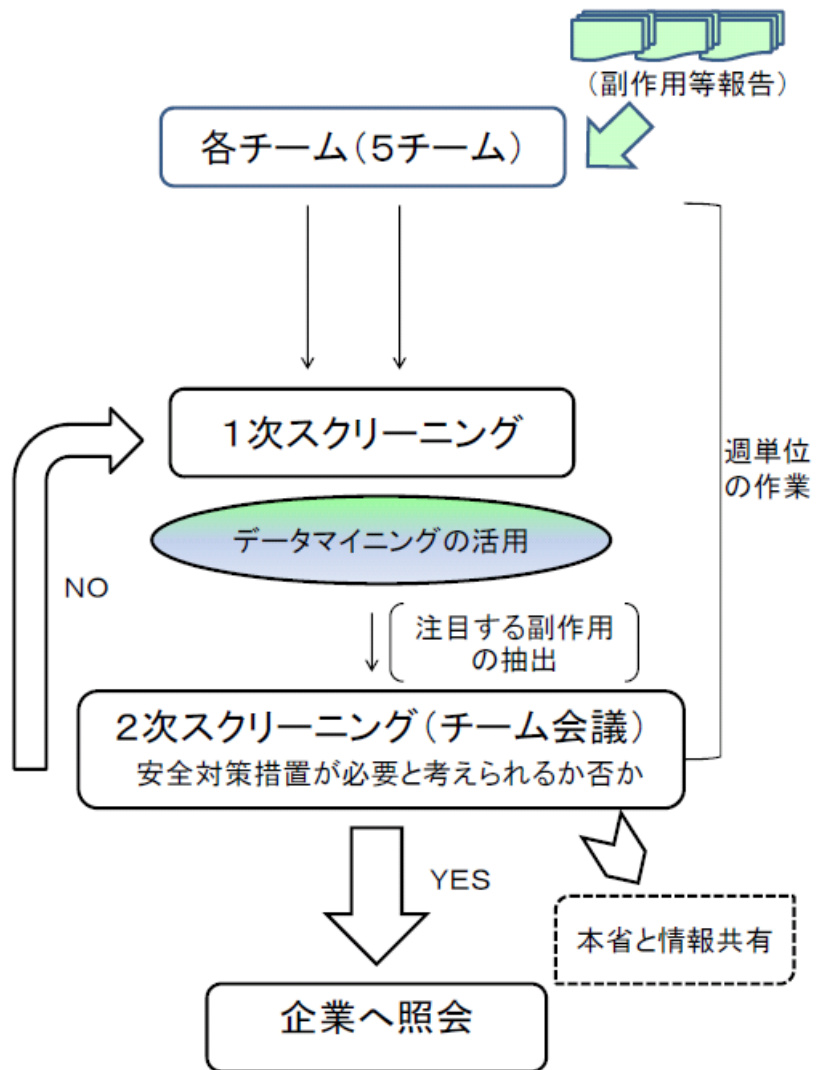


図 18 医療用医薬品 添付文書の構成とレイアウト添付文書改訂業務の標準処理手順 (その1)

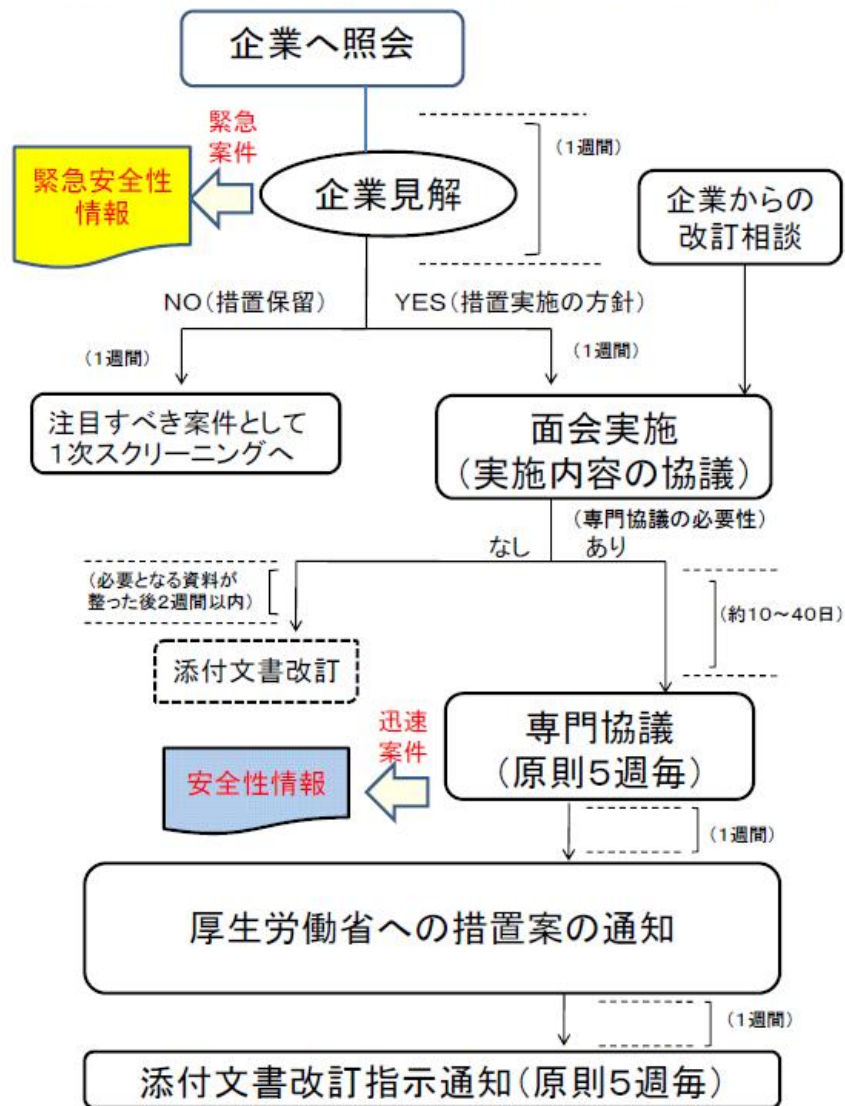


図 18 医療用医薬品 添付文書の構成とレイアウト添付文書改訂業務の標準処理手順 (その2)

## 第6章

# 医療保険制度と薬価基準

### 1. 医療保険制度の歴史

日本の医療保険制度は、一定の範囲の労働者を対象としてその生活上の不安を除き労働能率の向上と労使の協調によって国家産業の健全な発達を図ることを目的として1922年に健康保険法が制定され1927年から実施されたのが始まりとされている。その後、国民健康保険法の制定（1938年）、職員健康保険法、船員保険法の制定（1939年）と拡充され、1961年に至り、日本国民のすべての者が、健康保険等の各種の被用者保険又は地域保険である国民健康保険のいずれかに加入すべきことになり、ここに日本の“国民皆保険”が実現した。

この後、医療保険の保険給付の改善が進められ、1973年からは老人福祉法による老人医療費無料化の措置、又、各種難病の治療対策等、医療費負担の軽減は大きく前進してきた。

一方、医療保険財政は長い間赤字問題に悩まされつづけていた。このため、一般的な財政政策に加えて抜本的な保険財政対策がとられてきた。

また、従来の老人医療費支給制度が、医療費の保障に偏り、無料ということから老人医療費の急激な増高を招くとともに、医療保険各制度間の老人加入率に差があるため、老人医療費の負担の不均衡が生じた。このため、制度の抜本的な見直しが行われ、新しく老人保健法が制定され、1983年から完全に実施された。

この老人保健法は、疾病の予防、治療、機能訓練に至る総合的な保健事業を実施するとともに、老人医療費を国民が公平に負担するため、公費と医療保険からの負担方式を導入した。

その後、本格的な高齢化社会の到来及び家族機能等の変化により、国民の介護への不安が高まり、家族の過重な介護負担等が問題となって来た。加えて、社会的入院すなわち介護を理由とする高齢者の長期入院等医療保険財政の圧迫も問題となり、現行制度の下でこの介護問題を解決するには限界があり、新たな社会保障制度の創設に向けて医療保険制度改革と並行して議論が進められ、介護保険法が1997年12月19日、第3次医療法改正と共に可決成立、1998年4月より実施されて、5年毎に見直されている。

並行して議論されていた医療保険制度改革により、1997年に健康保険の被保険者本人80%給付、薬剤費の一部自己負担の導入等が行われた。その後、2002年に入り、本人の3割負担を骨子とする健康保険法改正法が成立し、2003年4月より被保険者本人も3割負担が実施されている。

更に、2005年より医療保険制度改革法案が検討され、2006年6月成立し、2006年10月より現役並み所得の70歳以上につき自己

負担3割を初め、自己負担限度額、療養病床入院の食費居住費負担増がなされ、今後2012年まで、新たな高齢者医療制度の創設を含めた抜本改革が継続されることとなっており、2008年4月より、後期高齢者医療制度がスタートした。(表6. 薬価と関連法規)

## 2. 医療保険における保険給付

医療保険には上記のように種々の種類があり、その保険給付についても、医療保険の種類及び被保険者又は被扶養者の別によって給付の割合が異なる。例えば、一例として、健康保険の被保険者本人の場合には1984年の健康保険法改正で健保本人90%給付となった(本則では80%給付で1986年4月以後の日で国会の承認を得て厚生大臣が告示するまでは90%とされた)。その後、1997年9月より、80%は健康保険から給付されることとなり、加えて6歳未満の小児、低所得の高齢者を除き、外来の薬剤費一部負担が導入された。

その後、高齢者の負担について問題点が指摘され、1999年7月に高齢者の外来薬剤費一部負担金免除を臨時特例措置として政策決定し、2000年12月、健康保険法が成立し、高齢者の一部負担として上限を設けた医療費の1割負担と定額負担の選択制が2001年1月1日より実施された。さらに、2002年10月より、70歳以上の高齢者の患者負担は定率1割、一定の所得の者は2割にされ、2006年10月からは3割負担に移行している。

被扶養者の場合は何れの医療保険でも

70%以上が給付される。このほか、高額療養費の制度があり、一部自己負担金の額が一定額以上になった場合には、一定額を超える額については保険から償還される。この他にも、高度先進医療及び患者の選択等を含んだ特定療養費の制度等の補完的制度が設けられ医療保障の充実が図られている。

これらの医療保険による保険給付は、被保険者の疾病又は負傷については直接その者に対する診療等を行ういわゆる現物給付が原則となっているが、やむを得ない理由により現物給付を行うことが困難である等の場合には、例外として現金給付としての療養費の支給が行われている。

## 3. 診療報酬

保険医療機関は医療保険によって患者を診療した場合、患者の一部自己負担金を除く診療報酬については、それぞれの保険者に請求し、支払いを受けることとなる。この診療報酬は、厚生労働大臣が中央社会保険医療協議会(略称「中医協」)に諮問し、その意見を聞いて定めることになっており、その算定方法は、「健康保険法の規定による療養に要する費用の額の算定方法」(1958年6月付厚生省告示第177号)によって定められている。ここでの主なこの算定方法は、数千の医療行為の個々について点数が定められており、その点数に単価(10円)を乗じて算定した額が診療報酬となる。このように実際に行った個々の医療行為に応じた額を医療機関の診療報酬として支払う方式は、「出来高払い方式」と称



され、日本の診療報酬の基本となるものであるが、慢性期の入院診療等については様々な包括点数が設定されている。加えて、2003年4月より診断群分類に基づく急性期入院医療の包括評価制度として、DPC (Diagnosis Procedure Combination) が大学病院等 (大学病院、国立がんセンター、国立循環器病センター：計82病院) に導入された。この制度では1,860の診断群分類に該当する患者について1人1日当たりの診療報酬額が決められる。この診療報酬には「入院基本料」「検査料」「画像診断料」「投薬料」「注射料」及び「1,000点未満の処置料」が包括され、以下の計算式で報酬額が算定される。

診断群分類毎の1日当たりの点数×医療機関別係数×入院日数×10円

医療機関別係数はその病院の機能及び過去の算定実績により設定されている。また、各診断群の平均の在院日数より早く退院した場合は1日当たりの点数が高くなるよう設定されている。

また、その後も診断群分類の精緻化がなされ、支払対象の分類数は2010年3月現在で1,881に変更されるとともに、支払対象病院の数も2010年3月現在で1,334病院にまで拡大されている。

投薬、注射等の医療行為には、薬剤の使用が必要になるが、医療保険において使用できる医薬品の品目表及び請求価格を定めたものが、「使用薬剤の薬価 (薬価基準)」である。

#### 4. 薬価基準

薬価基準は、保険医療機関及び保険医療養担当規則等により規定された医療保険で使用することのできる医薬品の品目表であると同時に「健康保険法の規定による療養に要する費用の額の算定方法」において、「薬価は厚生労働大臣が別に定める」と規定されており、厚生労働大臣が定めた保険医療機関等の使用医薬品の請求価格を示している。

#### 5. 既収載医薬品の薬価改定における薬価算定方式

1980年台後半には、医療機関の購入価と薬価基準価格との差 (薬価差) が医療機関の収入となっていることが問題となり、薬価差の縮小と購入価格のバラツキを是正するため、様々な薬価算定方式が実施されていたが、改善が不十分であった。

この様な状況の下、1991年4月1日から医薬品の流通改善が実施に移された機会をとらえ、薬価基準への実勢価格のより適切な反映、価格の不自然なばらつきの一層の是正、薬価算定方式の簡素化等を図るため、従来のバルクライン方式を廃止し、加重平均値を基にする算定方式にすることが適切とする1991年5月31日の“中医協”の厚生大臣に対する建議書に基づき、既収載医薬品の薬価改定における薬価算定方式等が改定され、1992年に実施された薬価基準の全面改定から適用された。

すなわち、具体的な改定薬価の算定は、原則として、銘柄別の全包装取引価格の加

重平均値に現行薬価の一定割合（一定価格幅）を加算した数値をもって新薬価とすることとなった（ただし、現行薬価を限度とする。）

また、「一定価格幅」については、取引条件の差異等による合理的な価格幅という観点から、これを10%とすることが適当であるとしながらも、取引価格の現状から、ただちにこの幅を10%とすることは保険医療機関等における安定購入等の面で支障を生ずることも懸念されるので、当時の取引条件に急激に影響を与えない幅を15%とし、3回の薬価改定を経て13%、11%、そして10%と段階的にこれを縮小していくこととされた。

その後、一部の医薬品の売り上げが問題となり、1995年11月22日中医協の建議が出され、1996年4月には通常薬価改定に加えて、市場規模が薬価基準収載当初想定したものより、大幅に超え（2倍以上）、かつ売上高（薬価換算）が年間150億円を超えている医薬品についての再算定、さらには、薬価基準収載後に効能拡大等を行ったものについても、同様に再算定が実施された。

なお、一定価格幅については、1992年15%、1994年13%、1996年11%、1997年10%（長期収載医薬品は8%）、1998年5%（価格差のある高薬価品は2%）と徐々に縮小し、2000年には薬価基準制度改革論議の中、従来一定価格幅を薬剤流通安定のための調整幅という考えから2%とし、既収載医薬品の薬価算定方式を「市場実勢価格 加重平均値 調整幅 方式」へと変更した。

既収載医薬品の算定方式については、薬価算定の透明性を確保する観点から2000年

3月に明文化されている。（最終改正「薬価算定基準について」2010年2月17日付保発0212第1号）。

## 6. 最近の薬価基準の改定

旧厚生省は、1991年の中医協の建議に基づき、1992年より加重平均一定価格幅方式により既収載医薬品の薬価の全面改定を行って来た。

薬価改定の具体的作業は、おおむね前年の9月取引分を対象に、販売サイド（卸売り一般販売業者の全数：約4,000）、購入サイド（それぞれ定められた一定の抽出率で無作為抽出された病院・診療所・薬局：約3,400機関）における薬価基準収載全品目の薬価調査（本調査）を実施し、さらに補完調査として経時変動調査等を6回程度実施することにより求められた販売価格の加重平均値に消費税を勘案し、調整幅（R）を加えて新薬価を算出している。（計算式参照）

<計算式>

$$\text{新薬価} = \text{取引価格の加重平均値} \times (1 + \text{消費税率}) + \text{現行薬価} \times (R) / 100$$

（ただし、新薬価は現行薬価を超えない。）

この方式は取引件数の多い医薬品に対して適用されるものであり、取引件数の少ない医薬品については、同種同効品の改定率を用いる等調整されている。

1992年からおおむね2年毎に以下の要領で改定を重ねて来たが、1997年は消費税率の引上げに対する調整を行い、結果的には、1996年、1997年及び1998年と3年連続の薬

価基準引き下げとなった。さらに、2000年には調整幅2%として薬価基準改定が行われ、2002年にも調整幅2%は踏襲されたが、別に長期収載医薬品の特例として、後発品のある先発品（局方品等を除く）について平均5%の追加引き下げが行われた。2004年にも調整幅2%と長期収載品の特例は踏襲され、銘柄収載されている局方品についても後発品のある先発品は追加引き下げが行われ、引き下げ率については、局方外の追加引き下げ率の1/2が適用となった。2006年には長期収載品の特例として、更に2%の追加引き下げが行われた。

2010年には、従来から、未承認薬及び新薬承認のタイムラグが問題視されており、中医協での議論を経て新たな「新薬創出・適応外薬解消等促進加算」が収載後15年で後発品の無い新薬（薬価調査の結果、全品目の平均乖離率以内の乖離のもの）に対して適用された。

1992年から2010年の薬価改定の結果は、表7（過去の薬価再算定）、表8（過去の薬価改定率）のとおり。

## 7. 新薬の薬価算定

新薬の薬価の算定については、1991年5月の中医協建議において近年における新薬開発の動向に照らし、真に画期的な新薬に限り算定される画期的加算を新たに設け、類似薬効比較方式における補正加算について、画期性加算、有用性加算及び市場性加算の3種に区分し、それぞれの対象となる新薬の要件の明確化を図った。その後、1996年4月1日以降承認分から薬理作用、効能・

効果が類似した複数の医薬品が既に薬価基準に収載されていて、それらと比較して有効性又は安全性の評価が客観的に同程度の場合（ただし、同一薬理作用のもので最も先行するものから3年以内又は3番手以内のものは除く）の新薬の1日薬価を新規性の乏しい新薬として、低い価格に設定することとしたこと及び外国薬価との調整に関する取扱いが明確化された（調整の最大は2倍までとされている）。

加算率は、2010年2月現在で画期性加算、有用性加算（I）、同（II）、小児加算、市場性加算（I）、同（II）の6種の区分につき、それぞれ、70～120%、35～60%、5～30%、5～20%、10～20%及び5%を原則とし、加算を行うこととなっている（補正加算の要件については表9（補正加算の要件）参照）。

なお、新たに新医療用配合剤（内用薬）の特例が設けられ、原則的には単剤合算の80%の算定とすることとなった。

これらの算定方式については、薬価算定の透明性を確保する観点から2000年3月に明文化され（最終改正「薬価算定基準について」2010年2月12日付保発0212第1号）、薬価基準算定手続きについても2000年9月に詳細が通知された（最終改正「医療用医薬品の薬価基準収載等に係る取扱い」2010年2月12日付医政発0212第6号、「医療用医薬品の薬価基準収載希望書の提出方法等について」（最終改正2010年2月12日付医政経発0212第9号））。

特に新医薬品の薬価基準算定及び再算定に関して、比較薬選定及び補正加算適否の検討を医学、薬学等の専門家が科学的に審査する目的で薬価算定組織が設立され

た。

なお、薬価算定組織の設立に伴い、新医薬品の承認から収載までの流れは図19（新医薬品の薬価算定に関する算定組織の運営）で示したとおりである。

（新薬の薬価基準の定期収載は、原則として年4回実施されている。）

## 8. 後発品の薬価基準への収載

後発品の薬価基準への収載については、従来、2年に1回実施されていたが、1994年から年1回、2008年より年2回（2009年から5月、11月収載）実施されることとなった。1996年以降収載分の薬価の算定は原則として次の方針により実施されている。

後発医薬品の収載に関しても新医薬品同様、2000年3月に薬価算定の透明性を確保する観点で明文化されている（最終改正「薬価算定基準について」2010年2月12日付保発0212第1号）、薬価基準算定手続きについても2000年9月に詳細が通知された（最終改正「医療用医薬品の薬価基準収載等に係る取扱い」2010年2月12日付医政発

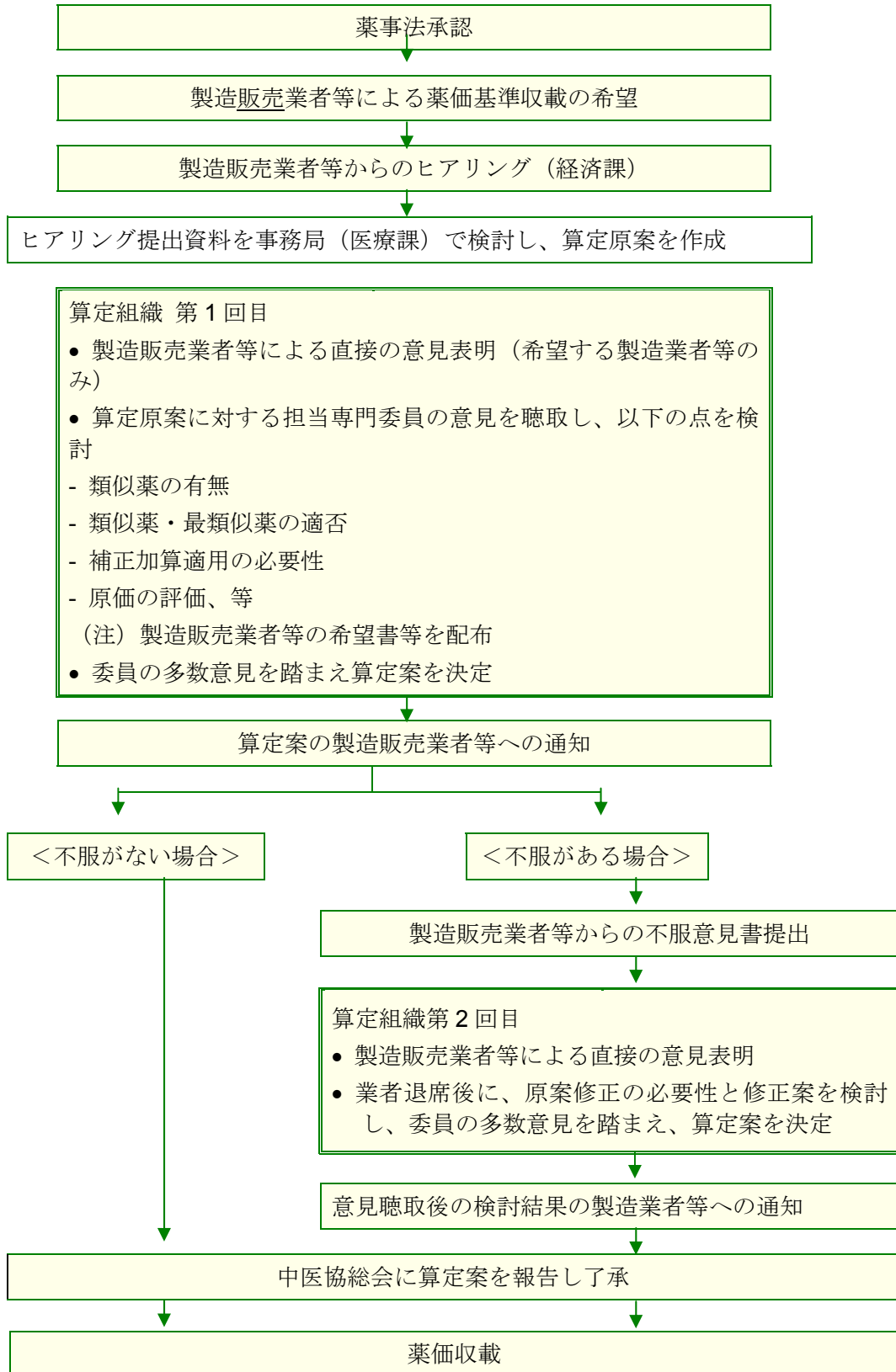
0212第6号、「医療用医薬品の薬価基準収載希望書の提出方法等について」2010年2月12日付医政経発0212第9号）。

① 後発品が初めて収載される場合は、先発品の最低価格に 0.7 を乗じて得た価格を当該後発品の薬価とする。また、すでに後発品が収載されている場合は、そのうちの最低薬価と同一とする。

② 同規格の収載品目が既収載品と申請品目を合わせて20品目を超えた場合（錠とカプセルについてはその合計が20品目を超える場合）は、既収載品の最も安い薬価に更に 0.9 を乗じて得た価格を収載希望後発品の薬価とすることとされている。

（後発品が初めて収載される場合を除く）

また、バイオ後続品については、通常の後発品算定額に臨床試験の充実度に応じて100分の10を上限とする加算が特例として設定された。



原則 60 日  
以内、遅く  
とも 90 日  
以内

図 19 新医薬品の薬価算定に関する算定組織の運営

(注 1)   は薬価算定組織の関与部分

(注 2) タイムクロック (MOSS 協議合意項目)

年 4 回、定期的に収載。承認後、原則として 60 日以内、遅くとも 90 日以内に収載。  
ただし、算定案にさらに不服がある場合を除く。

		1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月
医薬品第一・第二部会		○	○		○	○		○	○		○	○		
薬事分科会		○	●		○	○	●		○	○	●		○	○
承認		☆			☆		☆		☆		☆		☆	☆
薬価収載 (新有効成分)				◎※			◎			◎			◎	
薬価収載 (部会報告品・新キット製品)		2009年以降		◎※						◎				
承認		☆ 1/15 まで						☆ 7/15 まで						☆ 1/15 まで
薬価収載 (後発品)		2009年以降				◎						◎		
薬価改定 (2年に1回)					◎※									

- ・薬価収載は承認後、原則、60日以内（遅くとも90日以内）のルール有り
- ・再審査期間終了後の剤型追加品目は後発品となり年2回収載

※薬価改定年度は（2008年以降2年ごと）、3月収載分は4月収載となる（90日ルールを適用）

図 20 薬事承認と薬価基準収載時期の相関

表 6 薬価と関連法規

施行時期	主な改正内容	改正対象法律
公布日（2006年4月適用）	・国保財政基盤強化策の継続	国民健康保険法
2006年10月	<ul style="list-style-type: none"> <li>・現役並み所得を有する高齢者の患者負担の見直し（2割→3割）</li> <li>・療養病床に入院する高齢者の食費・居住費の見直し</li> <li>・保険診療と保険外診療との併用について再構成</li> <li>・保険財政共同安定化事業の創設</li> <li>・地域型健保組合の創設</li> </ul>	健保法等医療保険各法 健保法等医療保険各法 健保法等医療保険各法 国民健康保険法 健康保険法
2007年3月	・中医協の委員構成の見直し、団体推薦規定の廃止	社会保険医療協議会法
2007年4月	・傷病手当金、出産手当金の支給率等の見直し	健康保険法
2008年4月	<ul style="list-style-type: none"> <li>・70歳～74歳の高齢者の患者負担の見直し（1割→2割）</li> <li>・乳幼児の患者負担軽減（2割）措置拡大（3歳未満→義務教育就学前）</li> <li>・「高齢者の医療の確保に関する法律」に改称</li> <li>・医療費適正化計画</li> <li>・保険者に対する一定の予防検診等の義務付け</li> <li>・後期高齢者（75歳以上）を対象とした後期高齢者医療制度の創設</li> <li>・前期高齢者（65歳～74歳）の医療費に係る財政調整制度の創設</li> </ul>	健保法等医療保険各法 健保法等医療保険各法 老人保健法 老人保健法 老人保健法 老人保健法 老人保健法
2008年10月	・政管健保の公法人化	健康保険法
2012年4月	・介護療養型医療施設の廃止	介護保険法

表 7 過去の薬価改定の実施方法

年	薬価調査実施年月	R幅	特記事項（再算定等）
1992年	1991年6月	15%	
1994年	1993年6月	13%	再算定
1996年	1995年6月	11%	再算定
1997年	1996年9月	10% 8%（長期収載品目）	再算定 長期収載医薬品
1998年	1997年9月	5% 2%（長期収載品）	再算定 長期収載品
2000年	1999年9月	2%（調整幅）	再算定 調整幅（2%）
2002年	2001年9月	2%（調整幅）	再算定 長期収載品（特例：4,5,6%）
2004年	2003年9月	2%（調整幅）	再算定 長期収載品（特例：4,5,6%） 銘柄局方品は1/2適用
2006年	2005年9月	2%（調整幅）	再算定 長期収載品(特例：追加2%,新規8%) 銘柄局方品は5%適用
2008年	2007年9月	2%（調整幅）	再算定 長期収載品（特例：4,5,6%） 銘柄局方品は1/2適用
2010年	2009年9月	2%（調整幅）	再算定 長期収載品(特例：追加2.2%,新規6%) 銘柄局方品は1/2適用



表 8 過去の薬価改定率

年度	引下げ品目数	引上げ品目数	据置き品目数	合計	改定率
1992年	7,681	2,121	3,771	13,573	-8.1%
	-8.5%	0.4%	—		
1994年	8,613	2,083	2,679	13,375	-6.6%
	-6.8%	0.2%	—		
1996年	9,568	1,697	1,604	12,869	-6.8%
	-7.0%	0.2%	—		
1997年	7,718	3,394	862	11,974	*-3.0%
1998年	9,921	6	1,765	11,692	-9.7%
	-9.7%	0.0%	—		
2000年	8,935	61	2,291	11,287	-7.0%
	-7.5%	0.5%	—		
2002年	9,096	98	1,997	11,191	-6.3%
2004年	9,645	39	2,309	11,993	-4.2%
2006年	10,113	75	3,123	13,311	-6.7%
2008年	12,740	77	1,542	14,359	-5.2%

\*1997年は消費税率引上げに伴う薬価改定 1.4%引上げを含み -3.0%引き下げ

2010年は新薬創出・適応外薬解消等促進加算が試行的に実施されたため、上記品目数は示されていない。なお、2010年3月現在の収載数は下表の通りである。

	内用薬	注射薬	外用薬	歯科用薬剤	合計
告示数	8,676	4,010	2,733	36	15,455

表9 補正加算の要件

<加算の種類、要件及び加算率>

①	画期性加算： 加算率 70～120% (次の要件を全て満たす新規収載品に対する加算)
	イ) 臨床上有用な新規の作用機序を有すること
	ロ) 類似薬に比して、高い有効性又は安全性を有することが、客観的に示されていること
	ハ) 当該新規収載品により、当該新既収載品の対象となる疾病又は負傷の治療方法の改善が客観的に示されていること
②	有用性加算 (I) 加算率 35～60% (上記 3 つの要件うち 2 つの要件を満たす新規収載品)
③	有用性加算 (II) 加算率 5～30% (次のいずれかを満たす新規収載品 (画期性加算又は有用性加算 (I) の対象となるものを除く) に対する加算)
	イ) 臨床上有用な作用機序を有するもの
	ロ) 類似薬に比して、高い有効性又は安全性を有することが客観的に示されていること
	ハ) 製剤における工夫により、類似薬に比して、高い医療上の有用性を有することが客観的に示されていること
	ニ) 当該新規収載品により、当該新規収載品の対象となる疾病又は負傷の治療方法の改善が客観的に示されていること
④	小児加算：加算率 5～20% (次の要件を全て満たす新規収載品)
	イ) 当該新規収載品の主たる効能及び効果又は当該効能及び効果に係る用法及び用量に小児 (幼児、乳児、新生児及び低出生体重児を含む。) に係るものが明示的に含まれていること
	ロ) 当該新規収載品の比較薬が小児加算の適用を受けていないこと
⑤	市場性加算 (I) 加算率 10～20% (次の要件を全て満たす新規収載品に対する加算)
	イ) 薬事法第 77 条の 2 の規定に基づき、希少疾病用医薬品として指定された新既収載品であって、対象となる疾病又は負傷に係る効能及び効果が当該新規収載品の主たる効能及び効果であること
	ロ) 当該新規収載品の比較薬が市場性加算 (I) の適用を受けていないこと

⑥	市場性加算 (II) 加算率 5% (次の要件を全て満たす新規収載品 (市場性加算 (I) の対象となるものを除く。) に対する加算)
	イ) 当該新規収載品の主たる効能及び効果が、日本標準商品分類に定められている薬効分類のうち、市場規模が小さいものとして別に定める薬効群に該当すること
	ロ) 当該新規収載品の比較薬が市場性加算 (I) 又は比較薬が市場性加算 (II) の適用を受けていないこと

## 索引

<b>C</b>	
Common Technical Document (CTD) .....	98
CTD .....	30
<b>G</b>	
GLP 調査 .....	49
GMP じーえむぴー .....	79, 86
GPMSF .....	101
<b>I</b>	
ICH あいしーえいち .....	90
<b>M</b>	
MedDRA .....	102
MF 制度 .....	20
<b>P</b>	
PSUR .....	101
<b>あ</b>	
ICH .....	90
安全管理情報の提供・伝達 .....	123
安全性試験 .....	64
安全性情報 .....	73
安全性情報提供の電子化 .....	133
安全性情報の伝達 .....	130
安全性定期報告 .....	115
安全対策課（医薬局） .....	3
安全部（機構） .....	8
安定性試験 .....	57
<b>い</b>	
一定価格幅 .....	141
一般薬等審査部（機構） .....	7
一般薬理試験 .....	61
一般用医薬品 .....	17, 54
一般用医薬品添付文書 .....	134
医薬食品局 .....	1
医薬食品局、機構の組織 .....	11
医薬品 .....	17
医薬品安全対策情報	
DSU .....	133
機構による調査、指導 .....	48
医薬品の開発 .....	48
医薬品の分類 .....	17, 45
医薬品販売名 .....	128
医薬品副作用被害対策室 .....	2
医薬品・医療用具等安全性情報 .....	132
医療関連サービス室	
医療機器審査部（機構） .....	7, 8
医療給付 .....	139
医療事故の防止 .....	39
医療保険制度 .....	138
医療用医薬品 .....	17
医療用医薬品 .....	54
インタビューフォーム	
I F .....	129
<b>う</b>	
ウシ伝達性海綿状脳症への安全対策 .....	39
<b>え</b>	
エイズ研究センター .....	9
英文添付文書 .....	129
S B A .....	89
<b>か</b>	
海外データの受け入 .....	55
外国製造医薬品 .....	34
外国製造業者の認定 .....	21
介護保険法 .....	138
情報開示・不開示基準 .....	26
回収 .....	39
回収処理（製品） .....	84
改正 GCP .....	25
ガイドライン（承認申請） .....	55
開発の相 .....	65, 99
化学物質安全対策室 .....	3
加重平均値 調整幅 方式 .....	141
画期的加算 .....	142
監視指導・麻薬対策課（医薬局） .....	3
感染症情報センター	
<b>き</b>	
規格及び試験方法 .....	56
企業副作用等報告 .....	111
医薬品医療機器総合機構	
機構 .....	5
記載項目（添付文書） .....	125

記載順序（添付文書）	125
記載要領	123, 124
記載要領（添付文書）	124
既収載医薬品	140
希少疾病用医薬品	
希少用医薬品	32
業許可の要件	81
共同開発	34
緊急安全性情報	
Dear doctor letter	131

## く

苦情処理（製品）	84
----------	----

## け

経済課（健康政策局）	4
血液対策課（医薬局）	4
研究開発振興課（健康政策局）	5
医政局	4
健康保険法	138
健康保険法改正法	138
検定（医薬品の品質）	22, 38

## こ

後期高齢者医療制度	139
広告の制限	23
厚生労働省の組織	1
医療関係者による安全性情報報告制度	113
後発医薬品の収載	143
国際共同治験	56
国民皆保険	138
国民健康保険法	138
国立医薬品食品衛生研究所	
国立衛研	5
国立感染症研究所	9

## さ

再算定	141
再審査	25, 78, 114, 115
再審査指定	114
再審査指定区分	116
再審査のフローチャート	121
再評価	25, 116, 117
再評価のフローチャート	122
30日報告（副作用）	112

## し

GMP	20
GLP	23, 60
GCP	24, 48
GCP	73

GPSP	107, 110
GPMSF	25
GVP	102
自己点検	106, 110
自己点検（製品製造）	84
市場性加算	142
実地調査	50
市販後安全性情報の収集	120
市販後調査	25
市販後調査と安全管理	101
市販後調査管理部門	108
市販後臨床試験（市販後）	108
市販直後調査	105
15日報告	73
15日報告（副作用）	112
使用上の注意（添付文書）	126
使用上の注意、解説書（添付文書）	133
使用上の注意改訂の情報伝達（添付文書）	
お知らせ	132
使用上の注意記載項目	126
使用成績調査	109
使用成績調査（市販後）	108
小児適用医薬品	32
小児年齢区分	127
承認審査	29, 51
承認審査の流れ	42
承認申請書	29
承認申請に必要な資料	52
承認申請書用資料の範囲	54
承認と許可	28
承認の承継	34
情報公開法対策	26
情報の提供	26
証明事務担当課区分	47
証明書の発給	35
職員健康保険法	138
書面調査	50
新医薬品の開発	48
新効能、新用法	67
審査管理課（医薬局）	2
審査センター	1
新薬審査第一部（機構）	7
新薬審査第三部（機構）	7
新薬審査第二部（機構）	7
新薬審査第四部（機構）	7
審査プロセス	29
新GCP	24
申請試験に関する主な指針	57
申請に必要な書類	93
新薬の薬価算定	142
信頼性保証部（機構）	8
診療報酬	139

## せ

製造管理	82
------	----

製造業の許可 ..... 19  
 製造（輸入）承認 ..... 20, 28  
**製造許可必要書類** ..... 81  
 製造販売業 ..... 19  
 製造販売後調査（市販後） ..... 107  
**製造販売後臨床試験** ..... 109  
 製造販売承認 ..... 81  
 製品情報概要 ..... 129  
 生物学的同等性試験 ..... 62  
 生物系審査部（機構） ..... 7  
 生物系審査部（機構） ..... 7  
 生物由来製品の記載すべき事項  
   記載事項 ..... 128  
 生物由来製品 ..... 18, 88, 128  
 生物由来製品の感染症定期報告  
   感染症定期報告 ..... 114  
 船員保険法 ..... 138

そ

相互承認（GMP） ..... 87  
 総務課（医薬局） ..... 2

た

第Ⅳ相試験 ..... 67  
 第Ⅰ相試験 ..... 66  
 第Ⅲ相試験 ..... 66  
 第Ⅱ相試験 ..... 66  
**対面助言** ..... 49  
 WHO モニタリング制度 ..... 113

ち

治験の管理 ..... 76  
 治験準備 ..... 75  
 治験総括報告書 ..... 68  
**治験相談** ..... 49  
**治験手続き** ..... 71  
 治験の依頼等の基準 ..... 79  
 治験薬 ..... 65  
 治験薬 GMP ..... 79  
 中医協 ..... 139  
 調整幅（R） ..... 141

て

適合性の審査（許可、GMP） ..... 86  
**適合性調査** ..... 50, 79  
 適合性調査（GCP） ..... 29  
 適合性調査（GLP） ..... 29  
 適合性調査（請資料） ..... 30  
 適合性調査（GLP） ..... 61  
 適合性調査（GPSP） ..... 110  
 出来高払い方式 ..... 139  
 添加物の表示 ..... 127

添付文書 ..... 22, 123, 125  
**添付文書の記載項目** ..... 125  
 添付文書補完情報媒体 ..... 129

と

同一性調査 ..... 30  
 統計解析 ..... 68  
**毒性試験** ..... 58  
 特定生物由来製品 ..... 18, 128  
 特別集団試験 ..... 67  
 特別調査（市販後） ..... 108  
**特別な考慮点** ..... 67  
 特例許可 ..... 32  
 特許制度 ..... 27  
 取扱規制による分類 ..... 18

な

7日報告（副作用） ..... 73

に

日本薬局方 ..... 35  
 日本薬局方改正基本方針 ..... 36

は

バイオテクノロジー医薬品  
   バイオテク医薬品 ..... 88  
 原薬等登録原簿 ..... 20  
 バリデーション（製品）ばりでーしょん ..... 83  
**反芻動物由来原料基準** ..... 37  
 医薬品販売業の許可  
   業許可 ..... 22

ひ

PMS  
   市販後調査 ..... 101  
 ヒューマンサイエンス振興財団  
 表示（製品、容器） ..... 22  
 非臨床試験 ..... 56, 64  
 品質管理（製品） ..... 83  
 品質基準 ..... 22  
 品質基準の通知 ..... 37, 38

ふ

副作用・感染症の報告 ..... 26  
 副作用報告制度 ..... 111  
 ブリッジング・スタディ ..... 55

ほ

包括評価制度 ..... 140

<b>ま</b>		薬価算定方式.....140	
マイクロドーズ試験.....	67	薬効群別臨床ガイドライン.....69	
<b>や</b>		<b>ゆ</b>	
薬事・食品衛生審議会		優先審査.....14, 31	
薬食審.....	29	優先対面助言品目指定制度.....	31
薬事監視.....	38	有用性加算.....	142
薬事・食品衛生審議会.....	8	輸入医薬品の品質確保	
薬事分科会.....	8, 13	GMPI.....	87
薬事法.....	14, 15	<b>り</b>	
薬事法第42条.....	37	臨床試験.....	63
薬物相互作用.....	67	臨床評価ガイドライン.....	69
薬物代謝試験.....	67	<b>る</b>	
<b>薬物動態試験</b> .....	62	類似薬効比較方式.....	142
薬物乱用対策.....	28	<b>ろ</b>	
薬理学的試験.....	64	老人保健法.....	138
薬価加算率.....	142		
薬価基準.....	140		
<b>薬価基準の改定</b> .....	141		
薬価基準への収載.....	143		

## 参加企業一覧

この資料は下記企業の皆様のご協力を得、定期的に更新されています。

リーダー： 来栖 克典

第一章	サノフィ・アベンティス (株)	薬事本部、開発薬事部：来栖 克典
第二章	エーザイ (株)	経営戦略部、グローバルパートナーソリューションズ：仲野 貴子
	武田薬品工業 (株)	医薬開発本部、日本開発センター、薬事部：山口 耕治
第三章	第一三共 (株)	開発薬事部：恒成 利彦
	中外製薬 (株)	信頼性保証推進部：島野 匡祥
	MSD (株)	グローバル研究開発本部、薬事領域、開発薬事1グループ：大内 健志
第四章	塩野義製薬 (株)	開発薬事部：丸地 一世
第五章	協和発酵キリン (株)	信頼性保証本部：辻 孝
第六章	大塚製薬 (株)	業務部：佐藤 利夫
英語訳	日本医学英語研究所	石田 匠
	フリーランス	L. Douglas Havens

(お問合せ先)

事務局	日本製薬工業協会	国際部
	103-0023 中央区日本橋本町 3-4-1、トリイ日本橋ビル e-Mail address: <a href="mailto:international@jpma.or.jp">international@jpma.or.jp</a> 電話 03-3241-0326 (代) ファックス 03-3242-1767	



# 日本の薬事行政

2011年3月

編集：英文薬事情報ワーキンググループ

日本製薬工業協会

103-0023 東京都中央区日本橋本町3-4-1

トリイ日本橋ビル

電話 03 (3241) 0326 ファックス 03 (3242) 1767

<http://www.jpma.or.jp/index.html>