

医薬品の製造承認の基本方針

世界中を震撼させたサリドマイド事件は、わが国だけでなく欧米の薬事制度をも大きく変えさせる契機となった。医薬品の安全性の確保が、わが国や欧米諸国における薬事行政の最重要課題として、世界的に認識され、各国で薬事規制が強化された。

■ 薬務行政の基本的な方針の集大成

1967 年、それまで慣行的に行われてきたものや、個別に指導されていた方針を集大成して体系化し、厚生省薬務局長通知「医薬品の製造承認等の基本方針」（昭和 42 年の基本方針）がまとめられた。

制定当時としては、FDA の動きにあまり遅れることなく、わが国に新しい医薬品の承認審査の考え方を導入した画期的なものであった。現在の医薬品や医療機器関係の薬事規制の枠組みは、これを基本としている。この基本方針は、新しい科学技術の進歩や、ICH の進展による国際的なハーモナイゼーション等の観点から大幅に見直しが行われるまで、30 年あまりにわたって、薬務行政の憲法のような位置付けで運用されてきた。

この基本方針に基づき、各種の解釈や新たな規制などが局長通知や課長通知の形で出された。その運用については製造指針という形で示されていたが、1990 年代に入ると、欧米からは不透明であるとの指摘も受けていた。基本方針は具体的には次のような内容である。

(1) 承認申請に当たっての添付資料の明確化

医薬品の製造承認申請等に添付する資料の範囲を、医薬品の区分に応じて明確化するとともに、提出する資料は国内の専門の学会に発表される等、信頼性の高いものである

こと。基本方針が出された当時は、承認審査体制も脆弱であり、自前で生データのチェックをするようなことは不可能であり、GLP も GCP もなかった時代であったため、唯一のデータの信頼性のよりどころとして、学会や学会誌等での発表を義務付けていた。

しかしながら、その目的のためだけの雑誌が多数あらわれ、学会や学会誌等が必ずしもきちんと論文等の信頼性の確保を行っているとは言えない場合もあった。また、発表された内容をそっくり真似してデータを作成して、追っかけ新薬として承認申請に利用したり、わが国で公表を義務付けられたデータを外国の承認申請にそっくり利用する等、本来の趣旨から外れたマイナスの効果も次第に現れてきていた。

その後、新薬審査過程が SBA（新薬承認審査概要）の発行などにより情報公開が促進されたことや、各種試験ガイドラインの整備、GLP も GCP の法制化、厚生省の申請資料などに関する信頼性調査機能や承認審査体制の充実強化が図られたことなどから、信頼性の確保を外部に頼る必要もなくなり、この既定は、1999 年の基本方針の見直しの際に廃止された。

(2) 医療用医薬品と一般用医薬品の区分の導入

医薬品を医療用医薬品と一般用医薬品に区分し、それぞれの性格を考慮した承認審査を行うものである。基本方針以前は、いわゆる「水陸両用」といわれていたが、承認を取れば、医療用でも一般用でも販売できる時代であった。それだけに、安全性の観点からは問題も多かったため改善された。

(3) 医療用配合剤の明確化

原則として、配合理由が既に学問的に確立しているものであって、輸液などの用時調整が困難なもの、配合理由として副作用(毒性)の軽減又は相乗効果があることが立証されているもの、頻発する合併症状に用いるものに限定されていた。その後、基本方針の見直しの際に、医療用配合剤の範囲を欧米における配合剤の考え方を参考にして、範囲は拡大された。

その後も配合剤の範囲は拡大され、わが国でも欧米と同様に、特定の病気に汎用される複数の薬剤を配合剤とするなど、患者の利便性やコンプライアンス向上に資する例が増えている。

(4) 新開発医薬品の副作用報告

新開発医薬品の製造承認を受けた製薬企業は、承認を受けた日から少なくとも2年間副作用に関する情報を報告することが義務付けられた。この規定は、1971年に期間が3年間に延長され、また、新開発医薬品だけではなく既存薬にも拡大された。現在は、全ての医薬品について副作用の報告義務が課せられているが、その源は昭和42年の基本方針である。

■ 副作用情報の収集体制を整備

基本方針の導入に合わせ、サリドマイド事件を契機として医薬品の副作用情報収集体制が整備された。1967年の副作用モニター制度に始まって、順次、1971年の企業報告制度、1972年のWHOの医薬品モニター制度への参加、1978年の薬局モニター制度と拡大されてきている。

副作用モニター制度は、国立病院、大学付属病院等を副作用モニター施設として指定し、副作用に関する情報の厚生省への報告を要請するものである。その後も対象施設が広がって、一時は3,000か所以上の病院や診療所が指定されていた。しかしながら、指定施設からの副作用報告件数は極めて少なく、特定施設に報告が偏るなどというアンバランスも生じていた。また、企業からの副作用報告が全体

の副作用報告の大部分を占めるようになり、その存在意義が次第に薄れてきたことや、その後の薬事法改正により、全ての医療機関に副作用等の報告義務が課せられるようになり、この制度は廃止された。

また、製薬企業からの副作用報告制度は、新開発医薬品を対象に導入され、その後、新開発医薬品医以外の医薬品についても、製薬企業に対し、医療機関等から医薬品の未知又は重篤な副作用の報告を受けたときは、自ら調査して厚生省に報告することが義務付けられた。

■ 医薬品業界の国際化に対応して見直しを実施

1999年に行われた昭和42年の基本方針の見直しにおいては、従来の基本方針の見直しに加えて、ICHによる国際的なハーモナイゼーションの進展や、企業活動の国際化などの変化を踏まえて、以下のような見直しも行った。

医薬品の共同開発：共同開発について、従来は共同開発(とくに臨床試験)に参加した当事者すべてが当該医薬品の承認申請を行うことが原則であった。しかし、当事者で原資料へのアクセスを含む資料の共有の契約が締結されている場合には、他社が収集・作成した資料を申請資料として用いることができるとされた。対象となる資料としては、非臨床試験のみではなく臨床試験に関するものも含まれることにより、CROが自ら臨床試験を行い、承認申請を行う企業にその資料を提供することが可能となった。

臨床試験の実施：従来、新有効成分を含有する医薬品については、5か所以上、150例以上などというように、申請区分ごとに示していた臨床試験の症例数の記載を廃止した。承認申請に必要な症例数については、試験の目的、デザイン、症例の種類などに応じて科学的に判断することとされた。各種の臨床試験ガイドラインを参考にしながら、PMDAの各種相談などを利用して、基本的には申請企業が最も適切だと考えた試験計画で臨床試験を行うことが求められるようになった。

(土井 脩：医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団理事長)