

# 薬事規制制度について

## Pharmaceutical Regulatory Science

＜薬事法による医薬品・医療機器等の規制概要・変遷＞

(2010年6月3日: 明治薬科大学)

独立行政法人・医薬品医療機器総合機構

川原 章

# 薬事法における医薬品の定義

## ✿ 薬事法第2条第1項

1. 日本薬局方に収められているもの
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ものであって、機械器具等でないもの
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ものであって、機械器具等でないもの

# 医薬品等の規制はなぜ必要か

1. 効果のないものが、あたかも効果があるように宣伝され、販売されると、それを信じて服用する消費者に危害が及ぶおそれがある
2. 不良品や偽薬品についても同じような危害のおそれがあり、また、医薬品に対する不信感を生じさせる
3. 偽薬品に対し高額の価格が設定されることによる経済的損失

# 薬事法の目的

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、医療上特にその必要性が高い医薬品及び医療機器の研究開発の促進のため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

(薬事法第1

条)

医薬品等には、品質、有効性、安全性が担保されることと、それらの公的な確認が必要である

そのために薬事法による医薬品等の規制制度がある（諸外国も同様）

（ただし、薬事法の規制は、主に製造販売等を行う業者に対するもので、医薬品を使用する医師（医療従事者）や消費者に対する規制ではない）

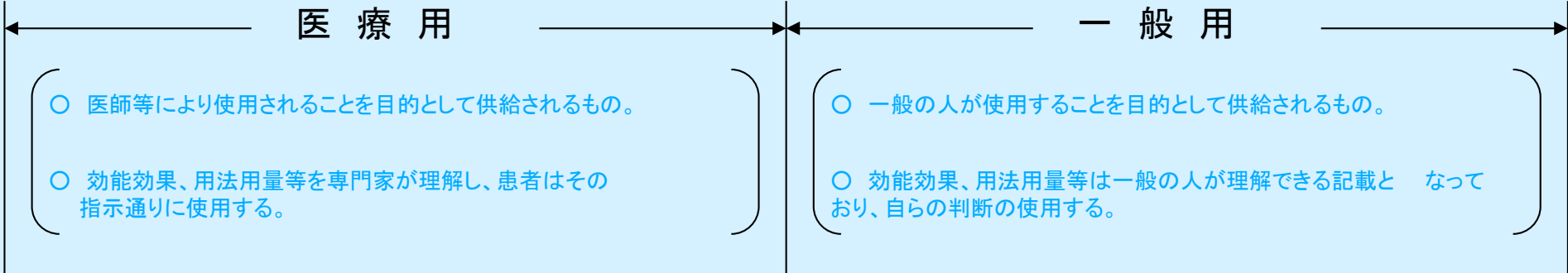
# 薬事法による製造販売授与制限

- 事前承認制（製造販売承認の必要性）
- 授与制限＜指定＞
  - （医療用、一般用）
  - （要処方せん薬とそれ以外）
- 毒薬、劇薬＜指定＞
- 生物由来製品、特定生物由来製品＜指定＞

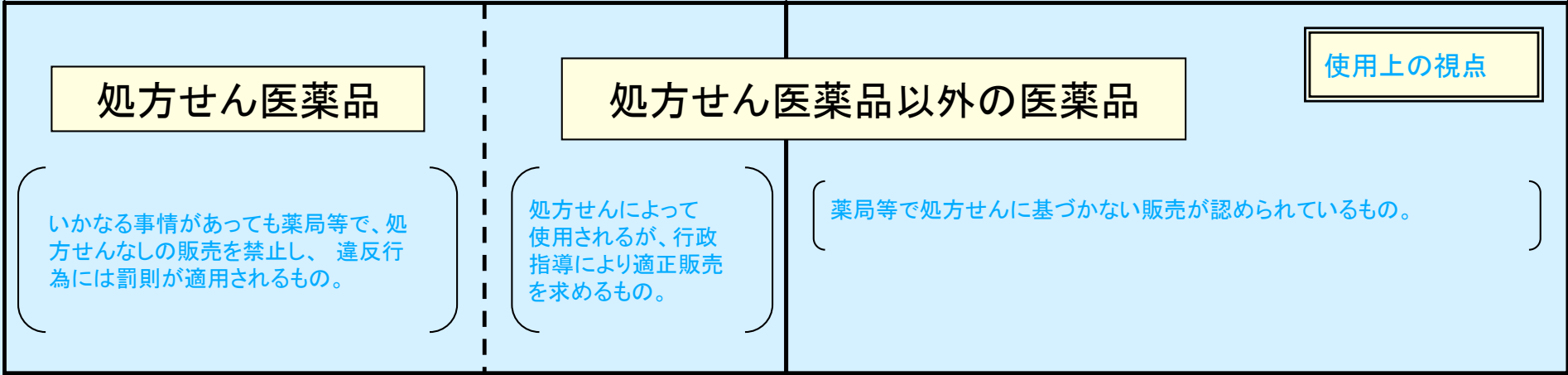
これ以外に麻薬・向精神薬としての規制が行われる薬剤もある

# 医薬品の分類(取扱い)

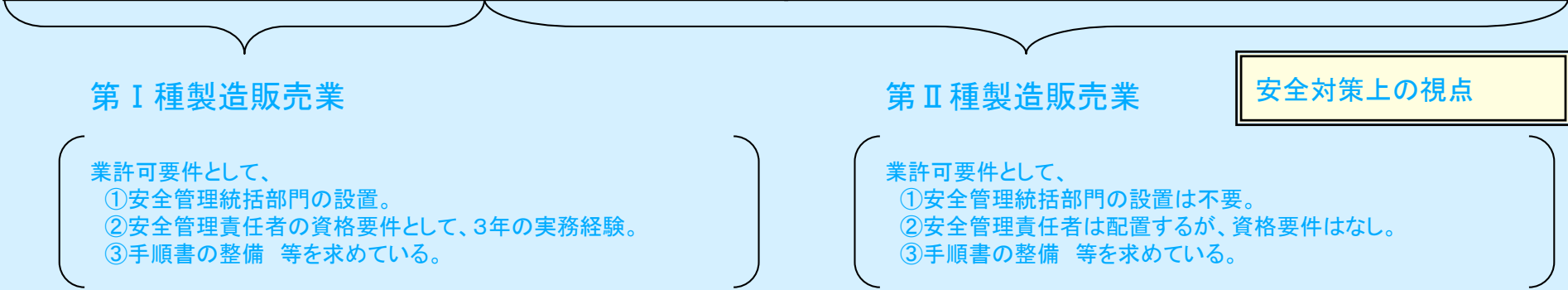
供給上の視点



使用上の視点

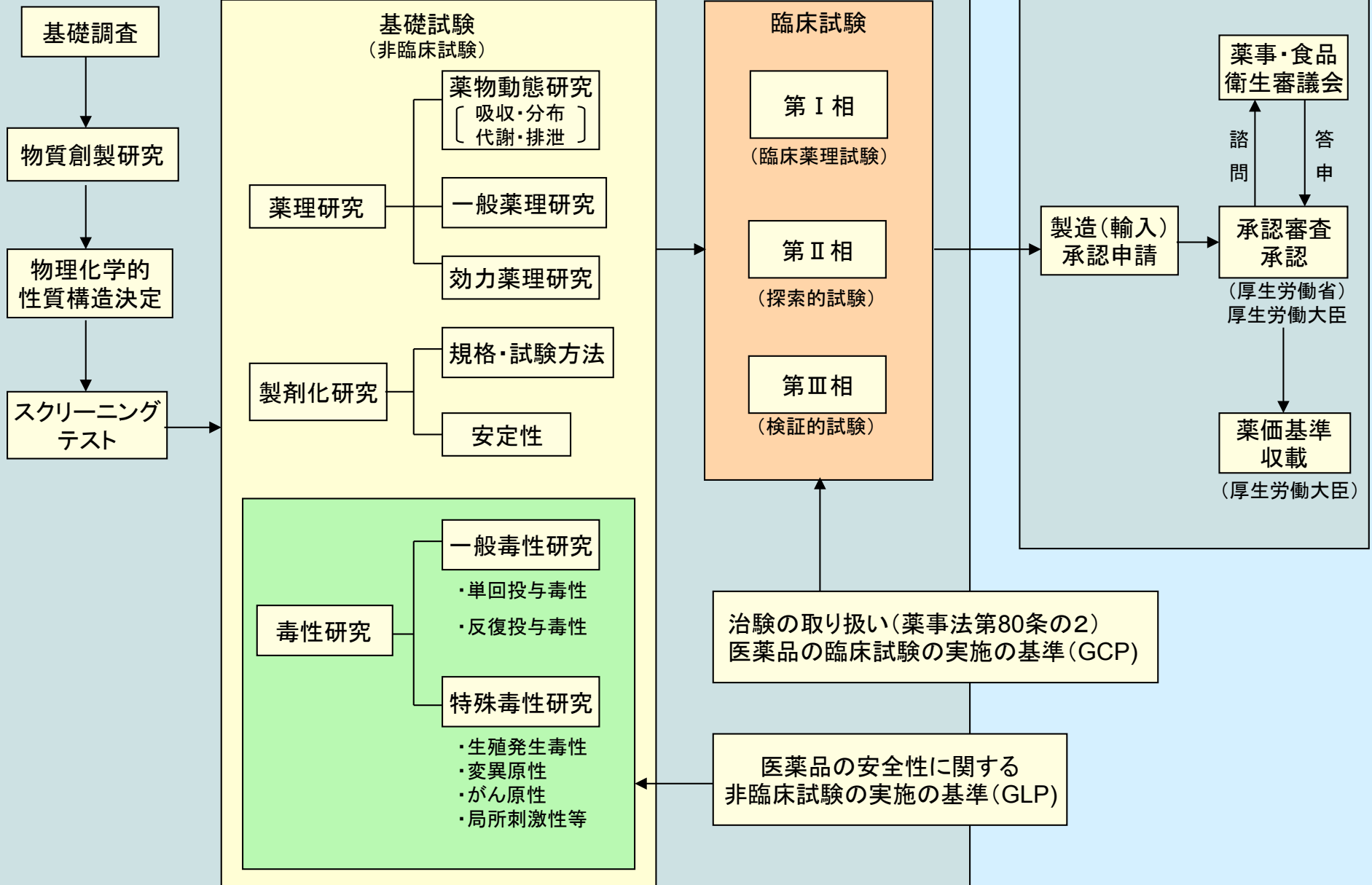


安全対策上の視点



## 研究・開発段階

## 許認可段階



新薬の製造承認申請の添付資料(薬事法第14条第3項)



## <事例> 医療の不確実性を理解できますか？(有効性)

ストレプトマイシンの比較臨床試験(1948)

	全例(%)	<改善>		<不変>		<悪化>		死亡
		著明	中軽度	著明	中軽度			
SM群	55(100)	28(51)	10(18)	2(4)	5(9)	6(11)	4(7)	
対照群	52(100)	4(8)	13(25)	3(6)	12(23)	6(11)	14(27)	

BMRCのSM治療試験6ヶ月のX線変化(British Medical Research Council.Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis.BMJ1948ii774による)

<砂原茂一著:臨床医学研究序説—方法論と倫理(1988)医学書院より引用>

# 医薬品に対する規制の概要(1)

## ✿ 開発段階

1. 承認審査制度→製造販売承認の申請
  - ・ 医薬品毎の品質、有効性、安全性の確認
2. 承認申請資料が満たすべき基準
  - ・ 信頼性の基準
  - ・ 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準 (GLP: Good Laboratory Practice )
  - ・ 医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP: Good Clinical Practice )
3. 治験制度: 治験計画の届出等
4. 希少疾病用医薬品 (オーファンドラッグ) 等の指定制度

# 医薬品に対する規制の概要(2)

## ✿ 製造販売段階

### 1. 製造販売管理制度

- 製造業の許可
- 構造設備規則
- 製造管理及び品質管理規則 (GMP: Good Manufacturing Practice)

### 2. 製造販売業の許可

- 製造販売後安全管理の基準 (GVP: Good Vigilance Practice)
- 品質管理の基準 (GQP: Good Quality Practice)

品質等基準の制度→日本薬局方、生物学的製剤基準等  
検定制度

### 3. 薬事監視制度→立入検査、収去試験、行政処分

# 医薬品に対する規制の概要(3)

## ✿ 流通段階

### 1. 流通管理制度

薬局、販売業の許可

- ・ 人的要件
- ・ 構造設備規則

医薬品等の取扱い・広告に関する規制

### 2. 薬事監視制度→立入検査、収去試験、 行政処分

# 医薬品に対する規制の概要(4)

## ✿ 使用段階

### 評価管理制度

1. 再審査
  - ・ 新薬の承認時に期間を限って指定(4~10年)
2. 再評価
  - ・ 医学、薬学の進歩等に応じて必要な場合に指定
  - ・ 医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準(GPSP: Good Post-Marketing Study Practice)
3. 副作用、感染症等の収集・評価、報告義務

# 医薬品等に対する規制の歴史的変遷(1)

1. 明治3年 売薬取締規則
2. 明治10年 売薬規則
3. 大正3年 売薬法
  - ・ 一般用医薬品(大衆薬)に関する規制
4. 明治13年 薬品取扱規則
5. 明治22年 薬品営業並薬品取扱規則  
(薬律)
  - ・ 品質の確保:粗悪品、偽薬剤の規制
  - ・ 毒劇薬の規制

# 医薬品等に対する規制の歴史的変遷(2)

## 1. 昭和18年 薬事法

- ・ 薬律と売薬法を一本化、大正14年公布の薬剤師法も含める
- ・ 製造業の許可制度
- ・ 同年、医薬部外品取締規則が公布

## 2. 昭和23年 薬事法

- ・ 医療用具、化粧品を規制対象に取り込む
- ・ 医薬部外品の制度を廃止
- ・ 製造業、販売業等の登録制への移行
- ・ 公定書外の医薬品の品目毎の許可制

# 医薬品等に対する規制の歴史的変遷(3)

## ✿ 昭和35年 薬事法(現行法): 昭和36年施行

1. 薬剤師法を分離、医薬部外品制度を復活
2. 薬局、製造業、販売業について、登録制から許可制にするとともに、許可基準を整備
3. 販売業について、一般販売業、薬種商販売業、配置販売業及び特例販売業を位置付け
4. 製造番号や成分分量の表示義務付け、がん等の特殊疾病用医薬品や承認前医薬品の広告の制限



# 医薬品等に対する規制の歴史的変遷(4)

## ✿ 昭和42年 医薬品の製造承認等に関する基本方針

1. 医療用医薬品と一般用医薬品の分離
2. 品質、有効性、安全性に関する資料に基づく審査の厳格化
3. 安全対策の強化(新薬の承認後2年間の副作用情報の収集等)
4. サリドマイド事件やビタミン剤・肝臓薬などの薬効に関する疑問が契機となる

# 医薬品等に対する規制の歴史的変遷(5)

## 1. 昭和46年 再評価制度発足

- ・ 行政指導による再評価の開始: 基本方針以前の医薬品の有効性等の見直し

## 2. 昭和51年 GMPの実施

- ・ 行政指導による「医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準」の実施

# 医薬品等に対する規制の歴史的変遷(6)

## 昭和54年 薬事法一部改正

1. 承認後の安全性確認のため、新医薬品等の再審査制度を法制化
2. 科学技術の進歩等をふまえた有効性、安全性の見直しを行うため、医薬品再評価制度を法制化
3. 治験計画の届出を義務化
4. 医薬品副作用被害救済制度の創設:スモン等の薬害訴訟問題が契機となる

# 医薬品等に対する規制の歴史的変遷(7)

## 昭和58年 GLPの実施

1. 行政指導による「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準」の実施
2. 同年薬事法一部改正により外国製造業者が直接承認申請ができるようになる
3. また、同年新薬の承認審査において生データチェックを開始：新薬スパイ事件やデータ捏造事件が契機となる

# 医薬品等に対する規制の歴史的変遷(8)

## 1. 平成2年 GCPの実施

- ・ 行政指導による「医薬品の臨床試験の実施の基準」の実施

## 2. 平成3年 GPMSPの実施

- ・ 行政指導による「医薬品の市販後調査の基準」の実施

# 医薬品等に対する規制の歴史的変遷(9)

## 1. 平成5年 薬事法一部改正

- ・ 希少疾病用医薬品等(オーファンドラッグ)の研究開発の促進
- ・ 医薬品等の製造業の許可要件にGMPを追加
- ・ 後発医薬品の同一性調査を医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構に委託

## 2. 平成6年 薬事法一部改正

- ・ 医療用具に関する規定の整備

# 医薬品等に対する規制の歴史的変遷(10)

## ✿ 平成8年 薬事法一部改正

1. 医薬品の治験から承認審査、市販後に至るまでの各段階にわたる総合的な医薬品安全確保対策:  
ソリブジン事件等が契機
2. 承認申請資料等に対する信頼性の基準、GLP、GCP、GPMSPの法制化
3. 承認申請資料等に対する基準適合性調査の実施と医薬品機構への委託
4. 副作用、感染症報告の義務付け
5. 重篤で代替治療法のない疾病に係る医薬品の承認前の特例許可制度の創設

# 医薬品等に対する規制の歴史的変遷(11)

## 1. 平成9年

- ・ 医薬品機構による治験相談、申請資料の基準適合性調査の開始
- ・ 医薬品医療機器審査センターの設置
- ・ 承認申請に係る基本通知の改正

## 2. 平成11年

- ・ 新指定医薬部外品の指定

## 3. 平成13年

- ・ 厚生労働省の発足と薬事・食品衛生審議会の設置



# 医薬品等に対する規制の歴史的変遷(12)

## 1. 平成14年 薬事法一部改正

- ・ 現行薬事法制定以来の抜本的制度改正
- ・ 医療機器の安全対策の抜本的見直し
- ・ 生物由来製品の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

## 2. 平成16年

- ・ 独立行政法人医薬品医療機器総合機構の設立

## 3. 平成17年:平成14年改正法の施行

## 4. 平成18年:OTC販売制度改革(平成21年施行)

# 市販後安全対策の充実と承認・許可制度の見直し(平成14年改正)

製造・輸出行為に主眼をおいた承認・許可制度から製品を流通させる企業の総合的な責任体制に主眼をおいた承認・許可制度へ

- 市場に対する企業責任の明確化
- 市販後安全対策部門の充実強化
  - 業許可要件・遵守事項、省令化
- 製造工程に係るアウトソーシングの完全自由化
  - 「製造」行為と「製造販売」行為の分離

# 製造販売業者に求められるもの

1. 総括製造販売責任者、安全管理責任者  
及び品質保証責任者を中心とした社内体制  
の整備（営業的側面の排除、社員の資質向上、国民的  
視点に立った対策）
2. 許可要件、遵守事項等の遵守、安全対策  
措置などの自主的取組の推進
3. 医薬品情報の適正かつ迅速な収集・提供の  
徹底

# 企業が行う危害防止措置への 医薬関係者の協力義務

## ❖ 改正薬事法第77条の4 第2項

・・・医師、歯科医師、薬剤師、獣医師その他の  
医薬関係者は、前項の規定により医薬品、医薬  
部外品、化粧品若しくは医療機器の製造販売  
業者・・・が行う必要な措置の実施に協力するよう  
努めなければならない。

(前項の規定の措置)

保健衛生上の危害を防止するための廃棄、  
回収、販売の停止、情報提供その他必要な措置

# 医薬関係者の副作用等報告の 法制化

## ✿ 改正薬事法第77条の4の2 第2項

・・・医師、歯科医師、薬剤師、獣医師その他の医薬関係者は、医薬品又は医療機器について、当該品目の副作用その他の事由によるものと疑われる疾病、障害若しくは死亡の発生又は当該品目の使用によるものと疑われる感染症の発生に関する事項を知った場合において、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるときは、その旨を厚生労働大臣に報告しなければならない。

# 医薬品の有効性と安全性のバランス

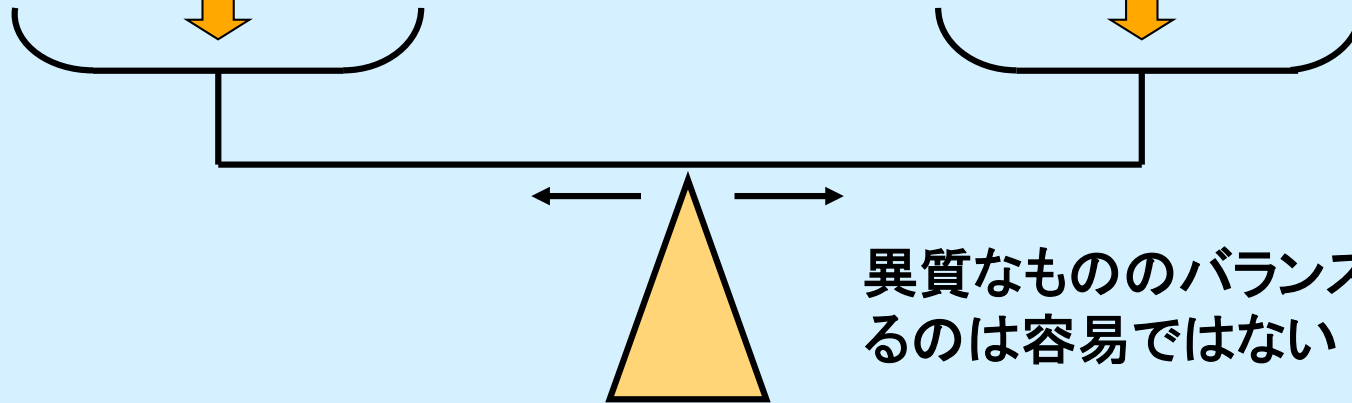
有効性

(正の薬理作用)



副作用・毒性

(負の薬理作用)



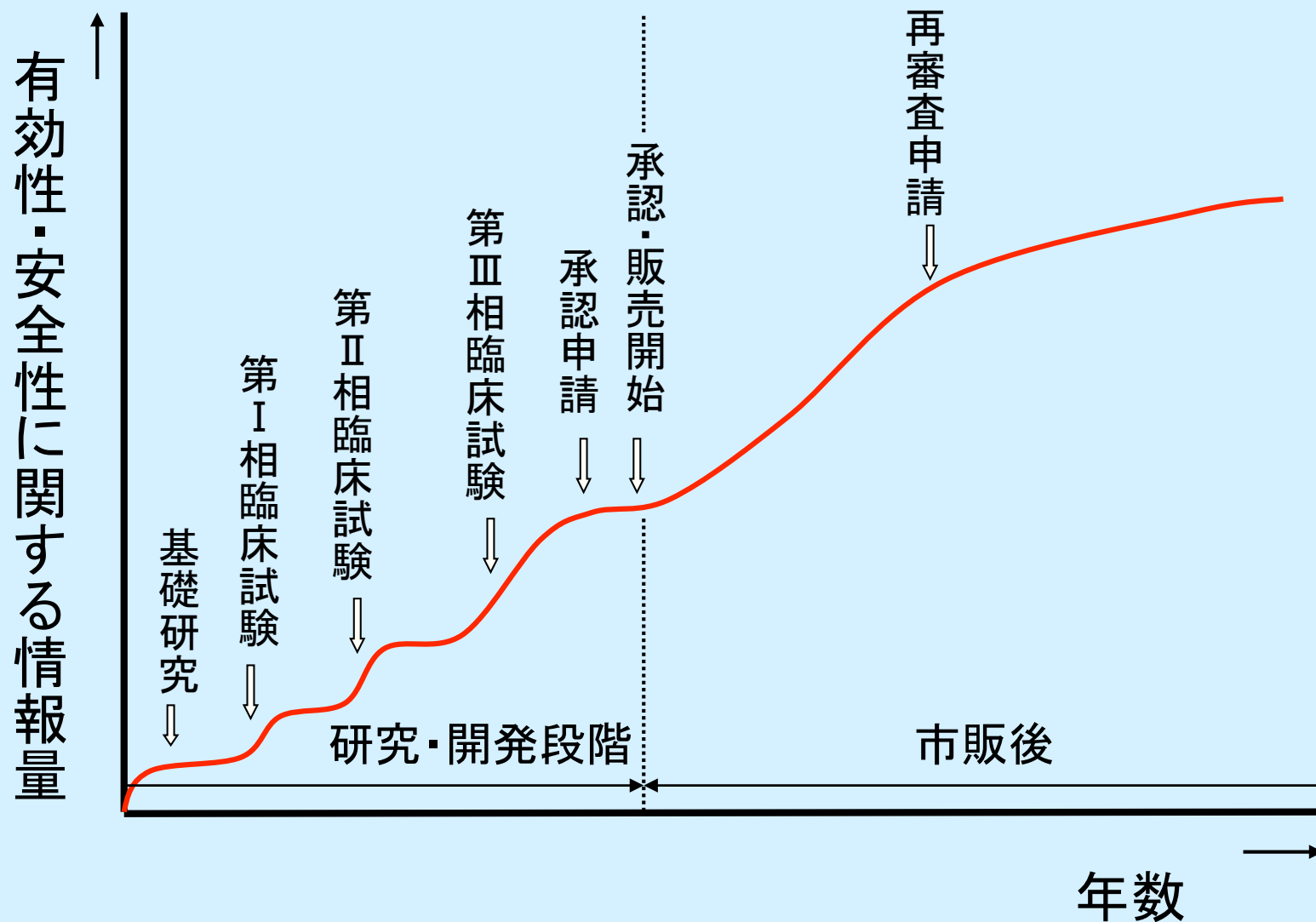
異質なもののバランスを勘案するのは容易ではない!!

適正使用情報

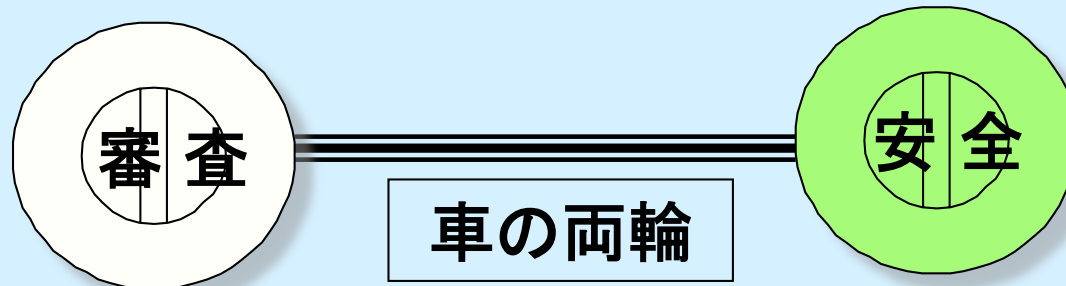
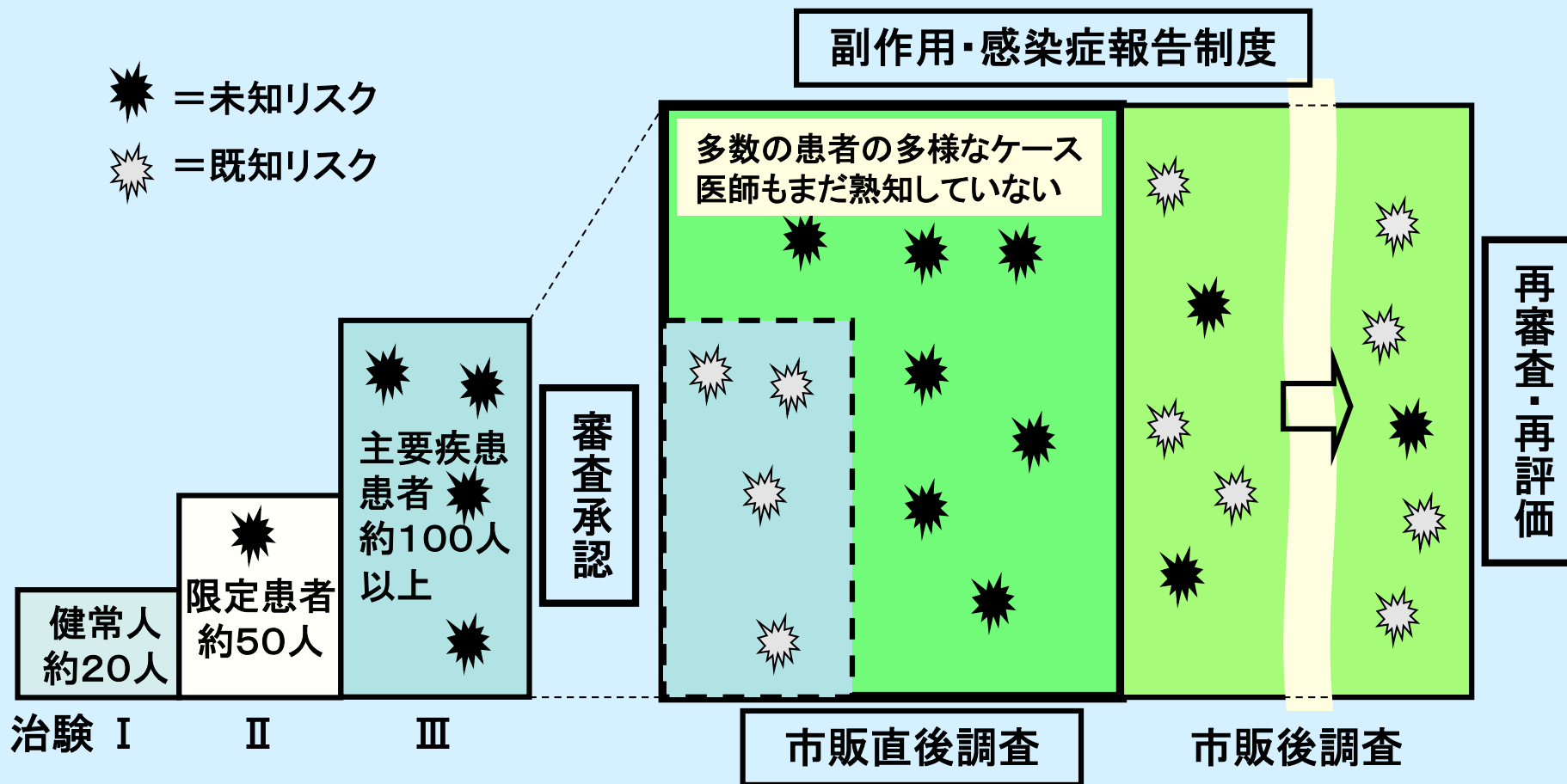
- 効能・効果、用法・用量
- 禁忌、慎重投与
- 相互作用
- 等

# 医薬品のライフサイクルと

## 有効性・安全性に関する情報量の変化



# リスク・マネジメントの強化





# 市販後安全対策の重要性 ファーマコビジランス (Pharmacovigilance)

## 1. 承認前に治験等から得られる安全性情報の限界

→患者数、併用薬、合併症、年齢構成等

## 2. 市販後の対象患者群の拡大

→患者数の増加

→併用薬、合併症、年齢等の患者背景の多様化

※ 承認前に予測できない

重篤な副作用・感染症の発現のおそれ

# 副作用に関連する用語の定義(1)

## ❖ 有害事象 (Adverse Event (or Experience))

医薬品が投与された患者または被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごと。必ずしも当該医薬品との因果関係があるもののみを指すわけではない。すなわち、有害事象とは、医薬品の使用と時間的に関連のある、あらゆる好ましくない、意図しない徴候(例えば、臨床検査値の異常)、症状または疾病のことであり、当該医薬品との因果関係の有無は問わない。

\*ICH E2Aガイドライン「治験中に得られる安全性情報の取り扱い」

及びICH E2Dガイドライン「承認後の安全性情報の取扱い：緊急報告のための用語の定義と報告の基準について」による

# 副作用に関連する用語の定義(2)

## 1. 副作用(Adverse Drug Reaction)

医薬品に対する反応のうち、有害で意図しないもの。「医薬品に対する反応」とは、害事象のうち当該医薬品との因果関係が否定できないものをいう。

## 2. 予測できない副作用(Unexpected Adverse Drug Reaction)

副作用のうち、その性質、重症度、特異性または転帰が添付文書(治験中の場合は治験薬概要(Investigator's Brochure)の記載内容と一致しないもの。

# 重篤な副作用とは

(1) 死に至るもの

(2) 生命を脅かすもの

(注:ここでいう「生命を脅かすもの」とは、その事象の発現時点において患者が死の危険にさらされている場合をいい、仮にもっと重度であれば死を招いたかもしれないという意味ではない。)

(3) 治療のための入院または入院期間の延長が必要であるもの

(4) 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの

(5) 先天異常・先天性欠損を来すもの

(6) その他の医学的に重要な状態と判断される事象または反応

# 企業と薬事規制当局の役割

## 1. 企業

- ・ 個々の医薬品の安全対策

## 2. 規制当局

- ・ 厚生労働省
  - ✧ 緊急時の安全対策
  - ✧ 共通の安全対策の企画立案、実施
- ・ 独立行政法人・医薬品医療機器総合機構
  - ✧ 緊急時以外の安全対策
  - ✧ データベース、データ分析

# 医薬品情報の提供手段

1. 医薬品添付文書
2. 医薬品パンフレット
3. D S U (Drug Safety Update)
4. 新薬インタビューフォーム
5. 医学・薬学専門誌等
6. 学会・研究会
7. MR・MSとの面談
8. 報道機関からの報道
9. インターネット情報
10. 公的機関からの情報
11. 機関内情報伝達

# 現場への情報提供の充実

## 1. 医療関係者への情報

- ・ 企業としての努力

## 2. 患者向医薬品ガイド

- ・ 医療環境の変化（「おまかせ」医療から「患者の自己決定」医療へ）
- ・ 安全対策は広範囲が原則
  - ✧ エンド ユーザーとしての患者
  - ✧ 副作用発見者としての患者

# 患者向医薬品ガイドの作成

1. 「患者向医薬品ガイドの作成要領」について  
→平成17年6月30日医薬食品局長通知
2. 医療用医薬品のうち、添付文書に警告が設定されているもの等であって、患者に対する注意喚起等が特に必要なものについて作成が望まれる

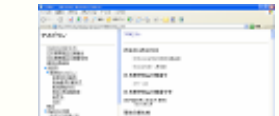


# 患者向医薬品ガイドの記載項目

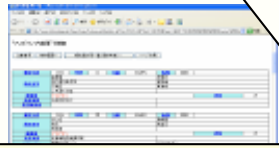
1. 作成年月又は更新年月
2. 販売名
3. 患者向け医薬品ガイドについて
4. この薬の効果は (効能・効果)(薬効薬理)(薬物動態)
5. この薬を使う前に、確認すべきことは (警告)(禁忌)  
(使用上の注意)
6. この薬の使い方は (用法・用量)(使用上の注意)
7. この薬の使用中に気をつけなければならないことは  
(使用上の注意)
8. この薬の形は (組成・性状)
9. この薬に含まれているのは (組成・性状)
10. その他
11. この薬についてのお問い合わせ先は

# 医薬品医療機器情報提供ホームページの主なコンテンツ

## 主に医療機関向けの情報



医療用医薬品・医療機器添付文書情報



副作用・不具合が疑われる症例情報



緊急安全性情報・安全性情報

承認情報



**緊急安全性情報(ドクターレター)等 発出のお知らせ**  
 厚生労働省より、リン酸オセルタミビルについて緊急安全性情報等が発出されました。詳細につきましては以下のリンク先をご覧ください。  
 ・緊急安全性情報(ドクターレター)  
 ・厚生労働省発表資料  
 ・使用上の注意改訂情報

**新着情報**

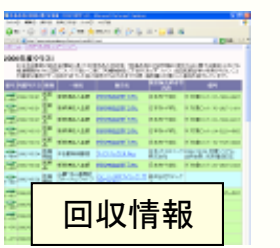
- [平成19年3月23日] **医療用医薬品** 情報提供ホームページをリニューアルしました。新規コンテンツとして「**一般用医薬品添付文書情報**」(医薬品関連情報、一般の皆様向け)、「**おくすりQ&A**」(一般の皆様向け)の掲載を開始しました。
- [平成19年3月22日] **医療用医薬品** 医薬品・医療機器等安全性情報 No.234 厚生労働省より発出。
- [平成19年3月20日] **医療用医薬品** 「**患者向医薬品ガイド**」等 発出。  
[その他の新着情報はこちら](#)

**お知らせ**

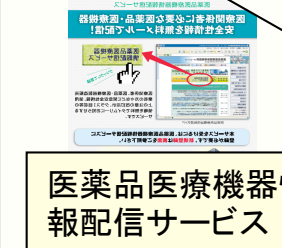
- [平成19年3月23日] **医療用医薬品** 情報提供ホームページをリニューアルしました。新規コンテンツとして「**一般用医薬品添付文書情報**」、「**おくすりQ&A**」の掲載を開始しました。
- [平成19年2月18日] **医療用医薬品** 「**患者向医薬品ガイド**」に注射剤(自己注射)に用いられるものに関する順次情報を追加しました。
- [平成19年1月17日] **医療用医薬品** 「**維持投与後の低Na血症発生に関する電子媒体を用いた適時的調査**」の情報提供を開始しました。

**医療関係者向けの情報**

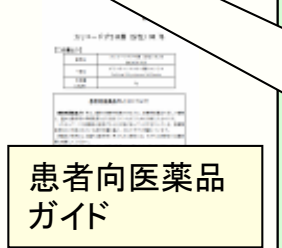
医薬品関連情報	医療機器関連情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>添付文書情報(医療用医薬品)</li> <li>添付文書情報(一般用医薬品)</li> <li>副作用が疑われる症例報告に関する情報</li> <li>緊急安全性情報(ドクターレター)</li> <li>医薬品・医療機器等安全性情報(厚生労働省発行)</li> <li>医薬品安全対策通知</li> <li>使用上の注意の改訂情報</li> <li>厚生労働省発表資料(医薬品等関連)</li> <li>DSU(医薬品安全対策情報)</li> <li>患者向医薬品ガイド</li> <li>重篤副作用疾患別対応マニュアル</li> <li>承認情報(医薬品)</li> <li>医療用医薬品品質情報</li> <li>回収情報</li> <li>廃棄情報</li> <li>安全対策の取り組み</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>添付文書情報(医療機器)</li> <li>不具合が疑われる症例情報</li> <li>医薬品・医療機器等安全性情報(厚生労働省発行)</li> <li>機器安全対策通知</li> <li>厚生労働省発表資料(医療機器関連)</li> <li>承認情報(医療機器)</li> <li>回収情報</li> <li>医療機器</li> </ul>



回収情報



医薬品医療機器情報配信サービス



患者向医薬品ガイド

## 主に一般者向けの情報



おくすりQ&A



くすり・医療機器相談情報



重篤副作用疾患別対応マニュアル



一般用医薬品添付文書情報

## 一般の方向けの情報

**一般の皆様へ**  
 ホームページで提供している情報をご利用される前にお読み下さい。

**おくすりQ&A**  
 比較的多く寄せられた消費者からの質問及びその回答や医薬品に関して守っていただきたい一般的な情報を掲載しています。

**おくすり相談・医療機器相談窓口のご案内**  
 電話でお答えする、おくすり相談・医療機器相談のご案内や、都道府県のおくすり相談窓口の情報を掲載しています。

**患者向医薬品ガイド**  
 医療用医薬品の正しい理解と、重大な副作用の早期発見などに役立てていただく

**重篤副作用疾患別対応マニュアル**  
 重篤副作用疾患別対応マニュアルが活用される初期症状、治療法、判別法などを包括的にまとめたものです。

**くすりの添付文書検索**  
 (一般用医薬品添付文書検索) 消費者が、医師の処方箋を、個人の判断で薬局・薬店で調剤する際の参考として、調剤の薬剤の添付文書検索サービス。

# 参考：関連するウェブサイト

- 厚生労働省：<http://www.mhlw.go.jp>
- 総合機構：<http://www.pmda.go.jp>  
＜英文情報も充実中＞
- 医薬品医療機器情報提供HP：  
<http://www.info.pmda.go.jp/index.html>
- 国立医薬品食品衛生研究所：<http://www.nihs.go.jp/index-j.html>
- 米国食品医薬品庁（FDA）：<http://www.fda.gov>
- 欧州医薬品庁（EMA）：<http://www.emea.eu.int>

# 妊婦とクスリ

## 1. 現状

- ・ 動物試験はあるが、治験では対象外
- ・ 市販後もほとんど収集できず
- ・ 「安全性は確立していない」で終わっている。
- ・ 有効な服薬指導ができていない。

## 2. 情報収集にあたって

- ・ 催奇形情報のみではなく発生しない情報も含めて収集する必要がある(バックグラウンドとの比較)
- ・ しかし、複数診療科が関係する、数ヶ月(または数年)にわたる長期の追跡が必要という障害が。

# 「妊娠と薬情報センター」事業について

## 現状

- 医薬品の胎児への影響について、十分な情報がない
  - 相談体制が十分ではない
    - ・慢性疾患患者が長期に服薬する場合、避妊を強いられる
    - ・妊娠中は薬物療法が避けられて適切な医療を受ける機会を逸する
- など



## 妊娠と薬情報センター

国立成育医療センター

### ➤ 相談業務

服薬に不安を抱える妊婦、主治医から相談を受ける窓口を開設

### ➤ 情報収集業務

相談業務を通して妊婦の協力を得て出生児に関する情報を収集、蓄積

# 妊娠と薬情報センター

