

2018年5月29日

厚生労働大臣 加藤勝信 殿

## 条件付き早期承認制度に関する意見書

薬害オンブズパースン会議

代表 鈴木利廣

〒160-0022東京都新宿区新宿1-14-4 AMビル4F

TEL. 03-3350-0607 FAX. 03-5363-7080

yakugai@t3.rim.or.jp

<http://www.yakugai.gr.jp>

### 第1 意見の趣旨

医薬品の条件付き早期承認制度について、以下の事項を求める。

- 1 医薬品の条件付き早期承認制度は、直ちにその運用を停止すべきである。
- 2 同様の制度を導入する場合には、薬機法の改正により、法律をもってその要件・効果等を定めるべきである。
- 3 法律をもって導入する場合には、以下の内容を含むものとする。
  - (1) 対象品目の適応疾患は、生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）及び病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患に限ること。
  - (2) 対象品目に予防薬を含めないこと。
  - (3) 承認条件は、検証的臨床試験の実施による有効性及び安全性の証明を必須とすること。
  - (4) 承認条件の確認期限は、要求する調査等の実施に必要な最低限の期間を品目ごとに定めること。
  - (5) 承認条件を満たさなかった場合の効果（承認取消）を制度上明確に定めること。

### 第2 意見の理由

#### 1 制度の導入

厚生労働省は、平成29年10月20日医薬品審査管理課長通知「医薬品の条件付き早期承認制度の実施について」をもって、条件付き早期承認制度（以下、「本制度」という）を開始した。これは、重篤な疾患であって有効な治療方法が乏しく患者数が少ない疾患等を対象とする医薬品において、我が国での治験実施が困難、あるいは治験の実施にかなりの長期間を要する場合に、検証的臨床試験の成績を求めることなく、市販後に必要な調査等を実施することを承認条件として製造販売承認を行う制度とされる。

薬機法79条1項は、「この法律に規定する許可、認定又は承認には、条件又は期

限を付し、及びこれを変更することができる」としており、これに基づいて、検証的臨床試験の成績が得られていない医薬品を承認条件付きで承認する運用はこれまでも行われてきた。

本制度は、このような承認条件にかかる取扱い等を整理し、明確にすることにより、企業における開発予見性を高め、早期の実用化を推進するものとされている。

## 2 従来の承認条件の運用－イレッサの教訓

しかし、従来の承認条件の運用には多くの問題があった。承認条件の不適切な運用により重大かつ大規模な副作用被害をもたらした典型例が抗がん剤イレッサである。

### (1) 日本における経過

抗がん剤イレッサは、2002年7月、承認申請からわずか5か月あまりという異例のスピードで、世界で最初の承認を日本で取得した。承認時には腫瘍縮小効果を主要評価項目とする第Ⅱ相臨床試験の結果しか得られておらず、延命効果を主要評価項目とする第Ⅲ相臨床試験の実施が承認条件とされた。

しかし、承認直後から間質性肺炎の副作用が多発し、承認からわずか3か月後の2002年10月に緊急安全性情報が発出された。

イレッサは、日本での承認後、海外で行われた第Ⅲ相臨床試験で相次いで延命効果の証明に失敗したが、日本では特段の措置はとられなかった。その間にも副作用死の報告は続き、間質性肺炎等による副作用死の報告数は、承認から半年で180人、2年半で557人に及んだ。

さらにイレッサは、承認条件とされた国内での第Ⅲ相臨床試験でも延命効果を示すことができなかった。にもかかわらず承認は継続され、条件を満たさなくても承認に影響が及ばない『承認条件』の法的意味の曖昧さが浮き彫りとなった。

その後イレッサは、特定の遺伝子変異のある患者には延命効果があるとする臨床研究結果が発表され、再審査を経て、適応をEGFR遺伝子変異陽性の患者に限定する大幅な適応限定がなされたが、このように対応が遅れる間に副作用死の報告は800人を超えていた。

### (2) 米国及びEUにおける対応

一方、米国では、第Ⅱ相試験までの結果で迅速承認制度に基づく承認を行ったものの、第Ⅲ相試験で延命効果が否定されると速やかに新規患者への投与を禁止した。

またEUでは、延命効果の証明に失敗したことで、アストラゼネカ社が自ら承認申請を取り下げ、EGFR遺伝子変異陽性患者に関する研究結果が示された後に、限定された適応の下で承認された。

このように、海外では、第Ⅲ相試験による延命効果の証明を要求することで、副作用被害の発生が最小限にとどめられたのに対し、延命効果を否定する試験結果が相次いだにも拘わらず漫然と承認を継続し、被害を拡大させた日本の運用の杜撰さが際立った。

### (3) 薬害肝炎検証・再発防止委員会最終提言

このようなイレッサの教訓をふまえて、薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会最終提言（２０１０年４月）は、「承認条件を付すにあたっては、内容、期間等を明確にし、調査等を企業に指示する場合、調査等の目的が正確に伝わり合理的な計画が策定されるよう、指示内容及びその根拠を公表し、企業の実施状況についても公表すべきである。可及的速やかに承認条件に基づく調査・試験を実施し、その結果を速やかに提出することを厳格にする必要がある。また、提出された情報の評価やそれに基づく措置を迅速に行い、公表する必要がある。」と述べ、承認条件制度の改善を求めた。

## 3 条件付き早期承認制度の問題点

### (1) 対象品目

#### ① 適応疾患が不当に拡大されるおそれがある

本制度は、対象品目について、適応疾患の重篤性を要件としているが、その該当基準は次の通りとされている。

以下に分類して総合的に評価した結果、適応疾患が重篤であると認められること

１）生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）であること

２）病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であること

３）その他

しかし、「重篤」という用語そのものが曖昧であり、「３）その他」が含まれることにより考慮できる要素が全く限定されていないこと、及び内実が不明確な「総合的に評価」という方法がとられることによって、適応疾患が不当に拡大するおそれがある。

対象品目は上記１）または２）に該当するものに限定すべきである。

#### ② 予防薬を対象とすべきではない

本制度は、対象品目の有用性について、次のように定めている。

以下に分類して総合的に評価した結果、医療上の有用性が高いと認められること

１）既存の治療法、予防法又は診断法がないこと

２）有効性、安全性、肉体的・精神的な患者負担の観点から、医療上の有用性が既存の治療法、予防法又は診断法より優れていること

ここで、既存の予防法との比較が考慮要素とされていることからすると、本制度は、治療薬のみならず予防薬にも適用することを想定しているのかもしれないが、そうだとすれば不適切である。

治療薬の場合、本制度の対象品目の適応となる患者は、現に早期の治療の必要性が高い患者であり、かつ少数であることが想定される。したがって、新規治療薬への早期アクセスの必要性が高い一方で、検証的臨床試験の実施に困難が伴うことが、条件付き早期承認制度を適用する根拠とされるものと考えられる。しか

し、予防薬は健康人に対して投与されるものであり、投与対象も多数であるから、例外的な早期アクセスを認める必要性は乏しいし、検証的臨床試験の実施にも困難はない。加えて、安全性に問題があった場合には、被害規模が大きくなるおそれがある。よって、予防薬については、検証的臨床試験を実施せず有効性・安全性の確認が不十分な医薬品を投与することは許されるべきではない。

本制度の対象に予防薬が含まれないことを明確にすべきである。

## (2) リアルワールドデータの利用

本制度が適用される医薬品の承認の際に、製造販売後に当該医薬品の有効性、安全性の再確認等のために必要な調査等の実施を条件として付すこととするとし、その調査等について、「現在整備が進められている MID-NET 等の医療情報データベースや患者レジストリー等を活用した調査についても、必要に応じて承認条件として実施を求める調査等として活用することができるものとする」としている。

しかし、医薬品は、検証的臨床試験による有効性及び安全性の確認を経た上で承認するのが大原則であり、本制度は、このような本来承認時になされるべき有効性・安全性の確認をしていない医薬品を承認するものである（その意味で、有効性・安全性の「再確認」という用語は不適切である）。例外的にこれを認めるとしても、できるだけ速やかに通常承認の医薬品と同等の有効性及び安全性の確認がなされなければならないのであり、検証的臨床試験の実施による有効性及び安全性の証明は承認条件として必須とされるべきである。

いわゆるリアルワールドデータを利用した手法は研究が緒について間もない段階であり、有効性・安全性の確認について検証的臨床試験と同等の信頼性を有することは確認されていない。そのため、海外においても、リアルワールドデータを利用した手法を検证的臨床試験に代えることは行われていない。

リアルワールドデータを利用した調査の実施のみを承認条件として本制度を適用することは決して許されるべきではない。

## (3) 承認条件の確認期限

本制度は、承認条件について、「基本的には再審査時に条件が満たされことの確認を行う」としている。

しかし、検証的臨床試験による有効性及び安全性の確認を経ていない例外的な使用はできる限り短期間にとどめるべきであり、承認条件を満たしたことの確認が再審査期間である 8 年後では遅きに失し、「可及的速やかに承認条件に基づく調査・試験を実施し、その結果を速やかに提出することを厳格にする必要がある。また、提出された情報の評価やそれに基づく措置を迅速に行い、公表する必要がある」とした薬害肝炎検証会議最終提言の趣旨にも反する。

承認条件の確認期限については、要求する調査等の実施に必要な最低限の期間を品目ごとに定めるべきである。

(4) 条件を満たさなかった場合の法的効果

前述の通り、イレッサにおいては、承認条件とされた第Ⅲ相臨床試験で延命効果を示すことができなかったにも拘わらず、承認が継続された。その一因として、承認に条件を付することができることを定めた当時の薬事法に、条件を満たさなかった場合についての法的効果が明記されていなかったことが挙げられるが、この点においては現行の薬機法79条1項も同様である。そして、本件通知においても、承認条件として要求される調査で期待された有効性及び安全性が確認されなかった場合にとられる措置については記載がない。

本制度は、製造販売承認において本来要求される検証的臨床試験の結果を待たず例外的に承認を与えるものであり、その性格は、承認条件として要求される方法（検証的臨床試験とすべきことは前述した）による有効性及び安全性の確認がなされるまでの暫定的な承認というべきである。したがって、かかる有効性及び安全性の確認がなされず、承認条件が満たされなかった場合には、速やかに承認が取り消されるべきである。

このような運用を確実なものとするため、承認条件が満たされなかった場合の法的効果（承認取消）を制度上明確に定めるべきである。

4 法改正の必要性

本制度は、検証的臨床試験をもって有効性・安全性を確認する承認制度の原則に対する例外を制度化するものである。しかも、承認条件として要求する調査をリアルワールドデータを用いた調査で足りるとするのは、臨床試験をもって有効性・安全性を確認するという長年にわたって維持されてきた運用の重大な変更である。にもかかわらず、本制度は、きわめて短期間に、国会での審議も、パブリックコメントも行われていないまま導入されており、十分な議論が尽くされていない。

承認制度の原則に対する例外という性格に照らせば、本制度は、本来は薬機法上の根拠を必要とするものと考えられる。本制度の内容について、あらためて議論を尽くし、薬機法にその要件、効果等を明確に定めるべきである。

また、法律をもって同様の制度を導入する場合には、前記第3項において述べた現行制度の問題点を改めるべきである。

以上