

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 15 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590603

研究課題名(和文)レギュラトリーサイエンスの手法を用いた新薬承認審査ナレッジベースの構築と応用

研究課題名(英文)Regulatory science research on drug development, review, and post-marketing regulation

研究代表者

池田 正行 (IKEDA, MASAYUKI)

香川大学・医学部・研究員

研究者番号：10242215

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：レギュラトリーサイエンスの手法を用いて、国内外の規制文書と医薬品データベースを解析し、従来より我が国で問題となってきた医薬品に関わる以下の問題の原因を明らかにし、国民の健康に資するための提言を行った。新薬承認の遅れ(ドラッグ・ラグ)・ワクチンギャップ(海外で既承認のワクチンが我が国で未承認)、急性放射線障害を含めたCBNR (Chemical, Biological, Nuclear & Radiological) agentsによる健康被害の治療薬開発における我が国の規制上の問題点、市販後安全性、個別化医療の承認審査と保険償還、小児における適応外使用

研究成果の概要(英文)：[1] Shimazawa R, Ikeda M. Approval gap of pharmacogenomic biomarkers and in vitro companion diagnostics between the United States and Japan. J Clin Pharm Ther 2014;39:210-214 [2] Shimazawa R, Ikeda M. Differences in pharmacogenomic biomarker information in package inserts from the United States, the United Kingdom, and Japan. J Clin Pharm Ther 2013;38:468-475 [3] Shimazawa R, Ikeda M. Safety information in drug labeling: a comparison of the United States, the United Kingdom, and Japan. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2013;22:306-18 [4] Shimazawa R, Ikeda M. Br J Clin Pharmacol 2012;75:1365-7 [5] Shimazawa R, Ikeda M. Clin Ther 2012;34:2104-16 [6] Shimazawa R, Ikeda M. Health Policy 2012;107:312-317 [7] Shimazawa R, Kusumi I, Ikeda M. J Clin Pharm Ther [9] Shimazawa R, Ikeda M. Lancet 2011;378:486-2012;37:348-351. [8] Shimazawa R, Ikeda M. Ann Intern Med 2011;155:135-6. [10] Shimazawa R, Ikeda M. Intern Med 2011;50:1565-1568. [11] Shimazawa R, Ikeda M. Br J Clin Pharmacol 2011;71:473-475

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・医療社会学

キーワード：レギュラトリー・サイエンス 医薬品評価学 臨床試験 臨床開発 個別化医療 適応外使用 テキストマイニング ナレッジベース

1. 研究開始当初の背景

医薬品開発の全ての過程には、規制当局（わが国では厚生労働省並びに独立行政法人医薬品医療機器総合機構。以下 PMDA と略）による薬事法等に基づく規制が関与する。

医薬品規制を研究するレギュラトリーサイエンスとは、「科学技術の所産を人間との調和の上で最も望ましい姿に調整する科学」として、内山が 1995 年に世界に先駆けて定義した科学である（内山充 衛生化学 1995;41:250）。しかし、体系的なレギュラトリーサイエンス研究は、国内はもとより国外でもほとんど行われていない。医薬品規制は、国民の健康に関わる問題に直接影響を及ぼしており、レギュラトリーサイエンスの手法を用いて、エビデンスに基づいた行政判断としての医薬品規制を研究することは喫緊の課題となっている。

2. 研究の目的

本研究の目的は以下の二つである。

1) 新薬承認審査ナレッジベースの構築：本研究で構築するのは、新薬そのものの単なる科学的性質のデータベースではなく、新薬承認審査という科学的評価と判断の基礎となるナレッジ（知識）ベースである。一般に、新薬承認審査では、薬事法に基づき、対象品目の非臨床・臨床試験データを吟味し、その品目のリスク・ベネフィットのバランスが最適になるように、効能効果（適切な対象疾患や病態、いわゆる適応）、用法用量（適切な投与経路や、投与回数・間隔や投与量）を判断する。本研究の第一の目的は、今後、レギュラトリーサイエンス研究者が、規制当局の意志決定機構を研究する際に活用可能な新薬承認審査ナレッジベースの構築である。

2) 新薬承認審査における意思決定機構の解析：新薬承認審査の思考過程と判断基準は簡単にマニュアル化できるものではなく、臨床医の診断のごとく、暗黙知的な部分が多い。そこで、1) で構築したナレッジベースの実装可能性を検討する目的も兼ねて、実際の新薬承認審査では、ナレッジベース中の様々な因子を、どのような基準で取舍選択し、選択した各因子をどこまで考慮して判断が下されているのか、その意思決定機構を解明することを第二の目的とした。

3. 研究の方法

1) 新薬承認審査ナレッジベースの構築：日米英の規制当局が公開している新薬審査報告書、申請資料、添付文書情報を精査・分析し、共通する項目とそうでない項目、各の項目の内容の質的検討を含めたナレッジベースを構築した。なお、このナレッジベースの構築は、一時期に全ての品目に対して行うのではなく、その都度、診療分野等の関心領域や関心項目（例：審査期間）絞り込み、解析を行うこととした。

2) 1) で構築したナレッジベースを用いて、以下の審査アウトカムに注目し、新薬開発、承認審査、及び製造販売後体制を解析した。

新薬開発環境と承認審査体制の国内外比較、新規性が高い医薬品の製造販売後安全性モニタリング体制の国内外比較、未承認薬問題や適応外使用に対する規制当局の対応

4. 研究成果

(1) 【目的】神経疾患治療薬のドラッグ・ラグ(DL:海外で承認されながら日本で未承認の医薬品)の原因を明らかにしてDL解消の方策を提案する。【方法】広く海外で承認されている神経疾患の標準的新規治療薬 36 品目について、医薬品医療機器総合機構及び米国 FDA のサイト上で公開されている情報を元に、承認状態、効能効果、承認申請時期、審査期間、申請データにおける海外試験の有無、最高用量を日米間で比較検討した。【結果】36 品目のうち 10 品目は日本で未承認、米国で承認済みだった(絶対的 DL)。未承認薬の比率(国内未承認/全体)は多発性硬化症(3/5)で高かったが、他疾患では 1/3 以下だった。日米両国で承認されている 26 品目のうち、eletriptan を除く 25 品目は米国で先に承認されており、承認時期の遅れ(相対的 DL)の平均は 93 ヶ月だった。26 品目の日本での審査期間中央値は 21 ヶ月であり、米国の 10 ヶ月との差は 11 ヶ月だった。26 品目中 19 品目が海外臨床試験データを利用した申請であり、これら 19 品目の平均審査期間(19 ヶ月)は海外データを利用しなかった 7 品目(33 ヶ月)よりも有意に短かった。26 品目中 8 品目で日本での最高用量が米国よりも低かったが、最高用量の相違による審査期間の有意差はなかった。一方、相対的 DL は、海外データの利用、最高用量の相違、いずれの因子によっても有意差は認められなかった。【結論】相対的 DL の 93 ヶ月は、審査期間の差 11 ヶ月では説明できないことから、DL の根本原因は承認審査の遅れではなく、開発着手の遅れにあると考えられる。海外データを利用した承認申請や治験活性化などの行政の枠組みの整備が進み、いくつかの主要神経疾患で DL が解消しつつあるが、絶対的 DL は適応疾患により大きな差があり、また、新たな DL が生まれる可能性も常にある。

(2) 【目的】日本と諸外国におけるワクチンの開発・承認状況の差(いわゆるワクチンギャップ)は、日米間以外では検討に乏しい。この研究の目的は特に国民皆保険制度が類似している英国との比較検討によりワクチンギャップ解消のための方策を提案することにある。

【方法】英国で承認され公費扶助対象となっている 20 の定期接種ワクチンについて公開

情報に基づき承認状況と接種率を日英間で比較検討した。

【結果】20品目のうち、2012年10月現在日本で承認されていたのは、4品目（ActHIB, Cervarix, Gardasil, Prevenar）だった。未承認の16品目のうち11品目は3種から5種までの混合ワクチンだった。他の未承認5品目の内訳は、髄膜炎菌(3)、肺炎球菌(2)の各ワクチンだった。ジフテリア、破傷風、百日咳、ポリオの接種率は日英間で差がなかったが、麻疹と風疹の接種率は日本が94%と良好なのに対し英国では85%と明らかに低かった。

【総括】日英間のワクチンギャップは単品目では解消しつつあるが、混合ワクチンの導入が日本で遅れている。日本でのムンプスの接種率は、任意接種のためデータがないが、MMRが未導入のため低いと推測される。一方、英国ではMMRが自閉症・腸疾患に関連しているという誤った懸念が特に都市部の市民の間に根強く残っているため、麻疹と風疹の接種率が低くなっている。ワクチン接種率を高めるためには、公費扶助を含めた政策に加え、一般市民に対する継続性のある教育が必要である。

(3) 国家戦略としての CBRN 対抗医薬品開発

CBRN 対抗医薬品開発の必要性

近年、世界各地において様々な感染症が発生し、人々の健康を脅かしている。交通手段のグローバル化に伴い、これまで日本では発生しなかった感染症やバイオテロリズムの危険にさらされる可能性に備える必要がある。2011年3月に起こった福島での原発事故は、Chemical, Biological, Radiological & Nuclear (CBRN) agents による健康被害を予防ないし治療する医薬品（以下 CBRN 対抗医薬品）開発の必要性を我々に教えた。

CBRN 対抗医薬品を開発するためには、BSL-4(バイオセーフティレベル4)に代表されるような研究施設に加えて、候補分子を人に対する予防薬・治療薬として臨床的に使えるようにするための特殊な開発と規制が必要である。

2011年3月、第一原発が極めて深刻な事態を迎えていた時に、我々はある米国企業から、FDA でも未承認の急性放射線障害治療薬の日本での臨床使用についてコンサルテーションを受けた。その結果明らかになった問題点は、放射線障害ばかりでなく、CBRN 対抗医薬品開発・規制全般に共通するものだった。

CBRN 対抗医薬品開発の問題点

コンサルテーションの具体的内容は、海外でも未承認の急性放射線障害治療薬を、原発事故に対処する作業員に投与しなくてはならない事態が出来した場合、どのような手続きをすれば、日本に輸入して使用できるのかであった(1)。

規制当局との緊急協議の結果、以下の問題点が明らかとなった(1)。

1. 対照を置いた臨床試験ができず、動物モデルにおける有効性と健常人への安全性データのみでヒトに投与しなければならない特殊な医薬品の開発に対して、欧州、日本にはルールがない。唯一、米国食品医薬品局（FDA）のみが、「Animal Rule」と呼ばれるガイドラインを作っている。

2. 研究倫理に基づき、緊急事態下における健康被害者への CBRN 対抗医薬品投与のデータを効率良く収集する、いわば emergency GCP（臨床試験の実施基準）というべき制度が、全世界的に見ても全く未整備である。

3. CBRN agents はいつ、どこで発生するか分からず、その健康被害は容易に国境を越え複数の国の問題となり得るため、一国だけで開発・規制を考へても意味が無い。にもかかわらず、CBRN 対抗医薬品の開発・規制に関しては、国際調和（harmonization）が全く行われていない。

Animal Rule の必要性

CBRN 対抗医薬品の臨床試験は倫理的に許されないため、予めヒトで有効性を検証することができない。そのため、CBRN agents による健康被害の動物モデルを確立し、そのモデルにおいて検証された有効性と健常なヒトにおける安全性試験（第一相試験）のデータをパッケージとして承認申請を行うことになる。このような特殊な開発と承認申請に対しては、特別な規制要件を明文化する必要があるが、ガイドラインを明らかにしているのは、ICH（International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use 日米 EU 医薬品規制調和国際会議）での三極のうち FDA のみであり、欧州医薬品庁(EMA)もわが国も未策定である。

Emergency GCP

CBRN 対抗医薬品は通常の Controlled Clinical Trial が不可能ゆえに、緊急事態下でいきなり臨床使用せざるを得ない。言い換えれば、緊急事態下での使用だけが、唯一の貴重な臨床データを得る機会であり、有効性と安全性の両面にわたって良質なデータを効率よく取得すると共に、倫理的に重大な問題が生じないように配慮する必要がある。ところが、現行の GCP (Good Clinical Practice) はあらかじめ計画された臨床試験を大前提としているため、CBRN 対抗医薬品の実地使用には適用できない。そのため、現状下では、CBRN agents による健康被害が起こっても、CBRN 対抗医薬品の適正使用もデータ取得も不可能である。実際に、2011年3月の福島原発事故の際には、効能効果や用法用量を全く無視した、ヨウ化カリウムの乱用が起こったが、有効性、安全性のいずれの面でも、モニタリングもデータ取得も一切行われなかった(2)。以上より、緊急事態下での CBRN 対抗医薬品の使用に特別に適用できる emergency GCP を改めて定めておく必要がある。

CBRN 対抗医薬品の開発・規制に関する

国際調和

CBRN agents による健康被害は国境に無関係に拡大するが故に、CBRN 対抗医薬品の開発と規制には国際調和が必須である。上記の Animal Rule も emergency GCP も国際調和の対象となる。この国際調和のために、どのような枠組みを用いるのかは議論の余地がある。なぜならば、日米欧を中心とした現行の ICH は、あくまで通常の医薬品を開発・規制するための枠組みであり、メンバーも三極の規制当局と製薬企業の団体に限られているからである。一方、CBRN 対抗医薬品の開発、規制、そして実地使用に直接関わる組織は、軍事・防衛組織、医薬品流通組織、医療機関など、ICH の現行メンバーよりもはるかに広範にわたるので、ICH では扱えない可能性が高い。いずれにせよ、早急に国際的な枠組みで、CBRN 対抗医薬品の開発、規制、そして実地使用の国際調和を図る必要がある。

結語：わが国こそがリーダーシップを

2011 年 3 月に発生した原発事故は、CBRN 対抗医薬品の開発が最重要の国家安全保障戦略であることばかりでなく、日本が当事者国として CBRN 対抗医薬品の開発と規制にリーダーシップを発揮する使命があることも示している。

(4)【目的】医薬品の開発・承認申請の国際化が進む一方、市販後を中心とする安全性規制では、たとえ同一の医薬品であっても、日米欧三極間で時に明確な差が認められるが、この差について系統的な検討はない。また、日本人や日本の規制当局が欧米と比べリスクに対して過敏であるとしばしば言われるが、この点でも明確なエビデンスは全くない。この研究の目的は、規制当局が医薬品情報を提供する公式媒体である添付文書上の安全性記載を、日米英間で定量的に分析比較することによって、三極間にある医薬品安全性規制の差を系統的に検討することにある。

【方法】日米英各規制当局全てが承認している新有効成分医薬品(2001 年 4 月から 2011 年 7 月 PMDA 承認分。ワクチン、体内診断薬を除く)189 品目について、インターネット上で公開されている添付文書を対象に、文書全体と安全性部分(全体、禁忌)の記載量(英文では語数、和文では字数)比率(安全性全体:PSI、禁忌:PCI)を、診療分野、生物製剤か否かを層別因子として比較検討した。日米間では警告のある添付文書についても、警告の有無の一致性を検討した。

【結果・考察】全診療分野平均の PSI は日米欧で 46-48%と全く差がなかった。診療分野別では、循環器系で日本の PSI が低く、悪性腫瘍・免疫系で日本の PSI が高かった。米国の PSI は神経系で高く、英国の PSI は感染症系で高かった。PCI は、悪性腫瘍・免疫系を除いては、PSI とは対照的な結果を示した。日本では PSI、PCI ともに生物製剤・非生物製剤間で差がなかったが、英国では PSI が、

米国では PCI が、生物製剤に比べて非生物製剤で有意に高かった。日米間における警告の有無は、特に血液系、泌尿生殖器系で特に乖離が大きかった。以上の三極間の差は、薬物動態の民族差を含めた生物学的な要因だけでは説明できなかった。

【結論】添付文書上の安全性記載について、日米英間には、診療分野によって、生物製剤か否かによって、また警告の有無について、それぞれ明確な差があったが、日本の規制当局が全般的に保守的とは言えなかった。三極間差は、生物学的要因よりもむしろ各地域・国のエンドユーザー(一般市民、患者、医師、薬剤師等)のリスク認知や保険制度を含めた社会的要因に大きく影響される可能性がある (Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2013;22:306-18)。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 11 件)

Shimazawa R, Ikeda M. Approval gap of pharmacogenomic biomarkers and in vitro companion diagnostics between the United States and Japan. *J Clin Pharm Ther* 2014;39:210-214

Shimazawa R, Ikeda M. Differences in pharmacogenomic biomarker information in package inserts from the United States, the United Kingdom, and Japan. *J Clin Pharm Ther* 2013;38:468-475

Shimazawa R, Ikeda M. Safety information in drug labeling: a comparison of the United States, the United Kingdom, and Japan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22:306-18

Shimazawa R, Ikeda M. Are there any differences in the regulations of personalised medicine among the US, EU, and Japan? *Br J Clin Pharmacol* 2012;75: 1365-7

Shimazawa R, Ikeda M. Japanese regulatory system for approval of off-label drug use: Evaluation of safety and effectiveness in literature-based applications. *Clin Ther* 2012;34:2104-16

Shimazawa R, Ikeda M. The vaccine gap between Japan and the UK. *Health Policy* 2012;107:312-317

Shimazawa R, Kusumi I, Ikeda M. Delays in psychiatric drug development in Japan. *J Clin Pharm Ther* 2012;37:348-351.

Shimazawa R, Ikeda M. Medical management of the acute radiation syndrome. *Ann Intern Med* 2011;155:135-6.

Shimazawa R, Ikeda M. Drug development against chemical, biological, radiological, or nuclear agents. *Lancet* 2011;378:486.

Shimazawa R, Ikeda M. Delays in

neurological drug development in Japan.
Intern Med 2011;50:1565-1568.
Shimazawa R, Ikeda M. Japan lags behind
the UK in neurological drug approvals. Br J
Clin Pharmacol 2011;71:473-475

6 . 研究組織

(1)研究代表者

池田正行 (IKEDA MASAYUKI)
香川大学医学部附属病院
客員研究員
研究者番号：10242215

(2)研究分担者

嶋澤るみ子 (SHIMAZAWA RUMIKO)
九州大学病院 ARO 次世代医療センター
特任准教授(常勤)
研究者番号：00411083

戸高浩司 (TODAKA KOUJI)
九州大学病院 ARO 次世代医療センター
准教授
研究者番号：40398061

横井英人 (YOKOI HIDETO)
香川大学医学部附属病院
教授
研究者番号：50403788

(3)連携研究者

なし