

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 5 月 11 日現在

機関番号：32644

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24590619

研究課題名(和文) 適応外医薬品へのアクセス改善を目的としたエビデンス評価システムの検証

研究課題名(英文) Assessment of regulatory efforts to facilitate the approval of off-label drugs

研究代表者

嶋澤 るみ子 (SHIMAZAWA, Rumiko)

東海大学・医学部・教授

研究者番号：00411083

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、医薬品適応外使用のアクセス改善に必須である医薬品のエビデンス評価システムを構築することを目的として、日本の公知承認審査におけるエビデンスの選択から、承認の意志決定までの評価・判断基準の解析を行った。海外での承認は非常に重要ではあるが必須ではなく、むしろ世界標準的な教科書や診療ガイドラインにおける有効性・安全性の保証が常に必要とされる。さらに特定のカテゴリーの医薬品におけるエビデンスと承認等のアクセス確保に関する研究として、医薬品のコンパニオン診断薬およびCBRN対策医薬品のエビデンスと承認に関する研究を行った。

研究成果の概要(英文)：This study sought to investigate the factors that contribute to the approval of individual applications through an analysis of review reports and to assess the outcome of efforts to facilitate the approval of off-label drugs by the public knowledge approval system that has been used for over a decade in Japan. Prior approval by foreign authorities, although important, did not appear to be essential for approval in Japan. Substantiating safety and effectiveness of agents by means of standard textbooks or guidelines was used consistently to obtain approval for off-label use. In addition, we investigated the relation between evidence and approval relating to companion diagnostics and medical countermeasures against chemical, biological, radiological and nuclear (CBRN) agents in Japan.

研究分野：医薬品評価科学

キーワード：レギュラトリーサイエンス 適応外使用 公知申請 コンペンディウム コンパニオン診断 CBRN対策

## 1. 研究開始当初の背景

有効な医薬品が存在する場合、国によって、その医薬品へのアクセスに差がないことが望ましいが、様々な理由から、ある国で使用可能な医薬品が他国で使用できない状況は起こる。この現象は、ドラッグラグと呼ばれ、未承認薬問題と承認医薬品の適応外使用の問題に大別できる。通常入手不可能な未承認薬に対し、適応外使用は、効能・効果や用法・用量が承認範囲外ではあるが、医薬品自体は供給されているため、日本を含めた多くで行われている。しかし、適応外使用には日本特有の問題が存在し、日本では原則として保険償還と承認の範囲は一致しており、承認がない効能や用法・用量は償還されない。それに対し、欧米では承認がなくても、十分なエビデンスがあると判断されれば償還が行われるシステムが存在する。例えば米国メディケアでは、がん化学療法においてFDA承認によらず認定された compendium (医薬品処方指針) 等の記載で 'medically accepted indication' と判断できれば償還を決定できる。

日本では、適応外使用対策として「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱い」の通知(研第4号、H11年2月1日)に基づき、医学薬学上公知、すなわち十分なエビデンスがあると認められれば、新たな治験を実施することなしに承認取得が可能な制度、いわゆる公知申請制度がある。しかし、公知申請でも製薬企業による申請及び当局による承認審査が必要であることに変わりない。

医薬品は承認後も、新たな疾患・患者に対する研究が続けられ、適応外使用のエビデンスが生み出されて行く。しかし、そのエビデンスは、教科書に記載されているような確立したものから、探索的段階のものまで様々であり、患者にとって治療効果より副作用のリスクが高くなる可能性がある治療も存在する。

適応外使用の現状とエビデンスとの関連について、米国では、73%の適応外使用は不十分なエビデンスで処方されており (Arch Intern Med 2006;166:1021-6)、41%の医師はエビデンスのない処方を信用している (Pharmacoepidemiol Drug Saf 2009;18:1094-1100) 等が報告されている。

## 2. 研究の目的

有効で必要な治療に対するアクセスを確保する為には、様々なエビデンスを適切に吟味し、適応外使用の保険償還の可能性まで判断するシステムの構築は必須である。本研究は、国民皆保険制度下、承認と保険償還がほぼ一致する世界的に稀な状況で、適応外使用を中心とした承認とその元となるエビデンスの関係を、以下を対象に検証を行う。

日本の公知申請の承認に必要なエビデンスの検証

コンパニオン体外診断薬(CDx)の承認と保険償還、およびCDxを利用する医薬品の承

認と添付文書記載のエビデンスの検証  
CBRN(Cheical, Biological, Radiological, Nuclear)対策医薬品の承認とエビデンス

## 3. 研究の方法

承認審査や添付文書に関連するデータは、各国の規制当局などから公表されているデータを用いた。エビデンス評価の推奨度に関してはDRUGDEX® (Thomson Healthcare Series) を用いた。

## 4. 研究成果

### (1) 公知申請承認品目の承認時のエビデンスに関する解析

1999~2009年に公知申請で承認された80品目での、承認時に評価したエビデンス(評価資料の種類・質、海外での承認状況など)の詳細調査と、品目の属性[申請・承認年月日、審査期間、ATC(Anatomical Therapeutic Chemical)分類、成人・小児対象、希少疾病など]に基づく解析を行った。公知申請による承認において、海外での承認は非常に重要ではあるが必須ではない。むしろ世界標準的な教科書や診療ガイドラインにおける有効性・安全性の保証が常に必要とされる。(雑誌論文)

### (2) 医薬品のコンパニオン診断に関するエビデンスと承認に関する解析

日米英の添付文書におけるコンパニオン診断に関する記載差に関する解析  
米国FDAのTable of Pharmacogenomic Biomarker in Drug Labelsに掲載されているコンパニオン診断バイオマーカー(以下BM)に関する記載が、日米英3カ国の承認医薬品でそれぞれどの程度なされているのか、BMに関するエビデンスとの関係を解析した。添付文書にBMによる診断の記載を取り入れる傾向は、米国が最も強く、英国、日本の順に続いていた。3カ国間の添付文書でのBM情報記載の差は、BMの種類、医薬品の対象疾患により違いがあるが、これらの差は、BM利用を指示するエビデンスの強さや、添付文書に記載することの実用性によって決まっていると推測できた。(雑誌論文)

### CDxの承認におけるエビデンス評価

日米のCDxの承認状況とそのエビデンス評価について比較検討を行った。体外診断用医薬品の承認としてみると日本の承認診断薬は限られており、CDxを利用する医薬品が承認されていてもコンパニオン診断が利用できない状況に見える。しかし日本の場合は、体外診断用医薬品としての承認がなくても、保険償還されているコンパニオン診断法が存在し、保険償還をアクセス可能と判断すると、有効性に関するコンパニオン診断の利用は米国と同程度であることがわかった。(雑誌論文)

CDx の開発事例検討による医薬品のコンパニオン診断に関するエビデンスと承認に関する解析

BM が医薬品の有効性に関連する場合と安全性に関連している場合、それぞれについて CDx と CDx を必要とする医薬品の承認におけるエビデンス評価について検討した。

有効性に関する CDx と CDx を必要とする医薬品の開発の場合、開発のいつの段階で BM が発見されたかにより、エビデンスの評価方法が異なっていた。開発の初期段階（第 I 相終了まで）に BM が確立した場合は、検証的試験を enrichment trial design (BM で効果が認められると予想される対象集団のみを組み入れる臨床試験デザイン)で行っていた。(雑誌論文)

安全性に関する CDx の開発は、医薬品とその医薬品使用に役立つ CDx が同時に開発されたことはなく、市販後の安全性監視の中で発見された BM に関して、レトロスペクティブに評価していた。(雑誌論文)

(3)CBRN(Cheical, Biological, Radiological, Nuclear)対策医薬品の承認とエビデンス

CBRN 対策医薬品は、その性質からヒト対象の前向き介入臨床試験により有効性を確認することができないため、各国が様々な制度を導入し、エビデンスの評価とアクセス確保(承認、計画的な備蓄)を行っている。米国が世界で最も対策が進んでいる国であるが、日本も 2001 年以降、CBRN 対策医薬品に関するエビデンス評価と承認が進み、現時点で日本と米国の承認されている CBRN 対策医薬品の種類とその承認の元になったエビデンスの多くは同じであった。一部、米国のみで承認されている CBRN 対策医薬品は米国独自の Animal Rule によりエビデンス評価、承認がなされていた(雑誌論文)

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 12 件)

Shimazawa R, Ikeda M.

Overcoming regulatory challenges in the development of companion diagnostics for monitoring and safety

Personalized Medicine, 13(2): 155-167, 2016、査読有、DOI: 10.2217/pme.15.51

Shimazawa R, Ikeda M.

Drug-diagnostic co-development: Challenges and issues

Expert Review of Molecular Diagnostics, 16(2):187-204, 2016、査読有、DOI: 10.1586/14737159.2016.1132163

Shimazawa R, Ikeda M.

International differences in companion diagnostic approvals: How are we able to manage the

differences?

Expert Review of Molecular Diagnostics, 15(2):157-159, 2015、査読有、DOI: 10.1586/14737159.2015.969243

Shimazawa R, Ikeda M.

Development of drug-approval regulations for medical countermeasures against CBRN agents in Japan. Health Security, 13(2): 130-138, 2015、査読有、DOI: 10.1089/hs.2014.0068

Shimazawa R, Ikeda M.

Conflicts of interest in psychiatry: strategies to cultivate literacy in daily practice. Psychiatry and Clinical Neurosciences, 68(7): 489-497, 2014、査読有、DOI: 10.1111/pcn.12201

Shimazawa R, Ikeda M.

Approval gap of pharmacogenomic biomarkers and in vitro companion diagnostics between the United States and Japan. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 39(2): 210-214, 2014、査読有、DOI: 10.1111/jcpt.12129  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4237189/>

Shimazawa R, Ikeda M.

Differences in pharmacogenomic biomarker information in package inserts from the United States, the United Kingdom, and Japan. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 38(6): 468-475, 2013、査読有、DOI: 10.1111/jcpt.12089

Shimazawa R, Ikeda M.

Are there any differences in the regulations of personalized medicine among the US, EU, and Japan?

British Journal of Clinical Pharmacology, 75(5): 1365-1367, 2013、査読有、DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04462.x  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3635607/>

Shimazawa R, Ikeda M.

Safety information in drug labeling: a comparison of the USA, the UK, and Japan. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 22(3): 306-318, 2013、査読有、DOI: 10.1002/pds.3408

Shimazawa R, Ikeda M.

Japanese regulatory system for approval of off-label drug use: Evaluation of safety and effectiveness in literature-based applications. Clinical Therapeutics, 34(10): 2104-2116, 2012、査読有、DOI: 10.1016/j.clinthera.2012.09.004

Shimazawa R, Ikeda M.

The vaccine gap between Japan and the UK. Health Policy, 107(2-3): 312-317, 2012、査読有、

DOI: 10.1016/j.healthpol.2012.05.012  
http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016885101200156X

Shimazawa R, Kusumi I, Ikeda M.

Delays in psychiatric drug development in Japan.  
Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics,  
37(3): 348-351, 2012、査読有、DOI:  
10.1111/j.1365-2710.2011.01311.x  
http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-  
2710.2011.01311.x/full

〔学会発表〕(計 1 件)

嶋澤るみ子、新薬承認審査での品質分  
野、日本 PDA 製薬学会第 20 回年会、2013 年  
12 月 3 日、タワーホール船堀(東京)

〔図書〕: なし

〔産業財産権〕: なし

〔その他〕

ホームページ等: なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

嶋澤 るみ子 (SHIMAZAWA, Rumiko)  
東海大学・医学部・教授  
研究者番号: 00411083

### (2) 研究分担者

池田 正行 (IKEDA Masayuki)  
香川大学・医学部・客員研究員  
研究者番号: 10242215  
(平成 24 年度より連携研究者)

### (3) 連携研究者

なし