

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 21 日現在

機関番号：11501

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25670240

研究課題名(和文) 分子標的薬に最適な承認審査を構築する～レギュラトリーサイエンスの新たな展開～

研究課題名(英文) Establishment of the optimal operations in the molecularly targeted drug approvals

研究代表者

吉岡 孝志 (Yoshioka, Takashi)

山形大学・医学部・教授

研究者番号：90271981

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：2012年7月時点で保険収載されていた21の分子標的薬について医薬品医療機器総合機構で公表している32の審査報告書をもとに承認審査の過程についてレビューを行い、有効性や安全性に関して柔軟な審査がなされていることを明らかにした。分子標的薬の使用実態に関して、膵癌患者が分子標的薬を使用しなかった理由を考察した症例報告を学術雑誌で報告した。山形県内の6つのがん診療連携拠点病院に勤務し21の分子標的薬を扱う医師に対して、分子標的薬の費用・効果・副作用に対する満足度について無記名のアンケート調査を行い、250名中144名から回答が得られ、医師は有効性や安全性に関して冷静な判断を行っていることがわかった。

研究成果の概要(英文)：We extracted molecularly targeted drugs listed in the Medical Formulary 2013. For the 21 identified drugs, 32 published Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) reports were open to the public. Data regarding clinical trials were extracted from the published PMDA reports, and were assessed to clarify the characteristic examinations required for the approval of molecularly targeted drugs. Extensive evidence was not needed for molecularly targeted drugs. Molecularly targeted drugs approved by the PMDA have flexible approval in terms of safety and efficacy.

We reported in the journal that details the process of decision making with respect to whether a patient receives targeted therapy. Moreover, we conducted a questionnaire survey on the satisfaction about cost, effectiveness, and toxicity of molecular target drugs. Of 250 doctors, 144 answered the questions; it was revealed that they did not have the excessive favorable expectations for molecularly targeted drugs.

研究分野：臨床腫瘍学

キーワード：レギュラトリーサイエンス 分子標的薬 クリティカルレビュー

1. 研究開始当初の背景

医療制度は国によって異なるが、限られた財源でより質の高い医療を提供することが望まれている。分子標的薬の登場により、慢性骨髄性白血病に対するイマチニブのようにこれまでの治療と比較して劇的な効果が得られている反面、薬価も高額であり治療費用増加の原因になっている。しかも、分子標的薬の中には膵癌に対するエルロチニブのように劇的な効果があるとはいいい難い薬剤も承認されている。現実に審査報告書にも2週間弱と延命効果がわずかであること、致命的となりうる間質性肺炎のリスクが高いことが専門家の意見として記載されている。一方、予後不良で治療選択肢が限定された現状では、わずかでも延命効果が認められたこと自体に意義があるとの意見が重視され承認に至っている。一方でこの薬剤承認に関しては、特に医療経済学的視点からその妥当性についてアカデミアから疑問も呈されている。

薬剤承認に関しては審査当局が利点と欠点のバランスを十分に考慮した上で判断するが現状では経済的視点からの検討はなされていない。膵癌に対するエルロチニブのように生存期間延長が示された薬剤でも、その程度によってリスクベネフィットの面から専門家の意見が分かれてしまう状況が出現しており、このような薬剤を適正に使用するためには、既存の方法論では医療政策上の限界に直面している。とくに、高額な分子標的薬の使用が、現場の判断に任せられることは、今後特に日本において緊迫を極めてい医療経済上きわめて問題となることが予想される。よって、規制当局による医学的・医療政策上の判断と医療現場のニーズとを医療経済学的視点を踏まえて最適なバランスをとっていくことがレギュラトリーサインエス上の最重要な課題である。しかし、そのための方法論はアカデミックベースでは今まだほとんど検討されたことがない。

我々はこれまでに日本の審査当局である医薬品医療機器総合機構(PMDA)で公表している審査報告書を基に、公知申請で承認された薬剤に対する審査当局の判断についてクリティカルレビューを行い、その判断の妥当性について評価する方法を確立した。そこで我々は医学的な重要度がますます増している本課題の解決をはかるため、審査報告書を対象にする従来の方法に加えて、「アカデミア版市販後調査」を実施して評価するという初の試みに挑戦し、新たなレギュラトリーサイエンスの構築に挑むこととした。

2. 研究の目的

審査当局の判断の妥当性を第三者として評価する手法を用いて分子標的薬の承認過程についてクリティカルレビューを行い、分子標的薬に適した審査方法の確立を目指す。

また、治療方針の提案を行う医師が、分子標的薬に対してどのような期待を持ってい

るのかを明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 日本で承認された主な分子標的薬についてのクリティカルレビュー

2012年7月時点で保険収載されている分子標的薬を医療用医薬品集2013より抽出した。抽出した21の分子標的薬について、PMDAで公表されている審査報告書を<http://www.info.pmda.go.jp/approvalSrch/PharmacySrchInit> (2013/04/02に検索)より入手した。入手した審査報告書に、評価資料として記載されている臨床試験について、研究デザイン、主要評価項目、対象、患者数、奏功割合などにつき情報を収集した。記載されている臨床試験についてのエビデンスレベルの調査を行い、さらに承認された分子標的薬の審査に要した時間、市販後調査の状況についても調査した。

審査報告書から抽出した、承認の根拠とされた臨床試験についてエビデンスの再評価を行い、専門家の意見なども含め、承認の妥当性について研究者らで議論し考察した。

(2) 分子標的薬に対する医師の満足度調査

実臨床で分子標的を扱う医師を対象に、費用や効果、副作用に対する満足度を明らかにするためのアンケート調査を行った。調査は山形県内のがん診療連携拠点病院である山形県立中央病院、山形大学医学部附属病院、山形市立済生館、山形県立新庄病院、公立置賜総合病院、日本海総合病院に協力を依頼した。対象とする診療科は前述の病院に勤務する血液内科、腫瘍内科、呼吸器内科・外科、消化器内科・外科、乳腺内科・外科、泌尿器科の医師とした。平成24年7月時点で保険収載されていた21の分子標的薬について、使用満足度に関する無記名のアンケート調査を行った。アンケート項目には経験年数や専門分野、高額医療制度についての説明の有無の他、各薬剤(適応疾患別で計33個)の費用・効果・副作用に対する満足度を5段階で評価してもらった。また、分子標的薬を使用してこれまでに経験した問題などフリーで記述できる欄も作成した。

アンケート結果の集計と解析を行い、レビュー結果と合わせて考察を行った。

4. 研究成果

(1) 日本で承認された主な分子標的薬についてのクリティカルレビュー

分子標的薬の承認審査の現状を明らかにするために、レビューを行った。

2012年7月時点で保険収載されていた21の分子標的薬について32の審査報告書が公表されていた。

32の審査報告書に評価資料として記載されていた臨床試験数の中央値は5つであった(range 1-22)。32の審査報告書のうち評価資料に第三相試験が含まれていない審査報告

書を 11 個認めた。32 の審査報告書で、生存期間延長を示した臨床試験が評価資料として記載されていたのは 6 つだった。24 の薬剤で承認条件が課されており、その条件は 20 個で全例使用成績調査、4 個は臨床試験の実施であった。第三相試験が評価資料に含まれない薬剤はすべて、承認条件または指示事項が記載されていた。

この研究では、分子標的薬の承認は必ずしも高いエビデンスをもとに行われていないことが明らかになった。また、有効性や安全性に関して柔軟な対応がなされていることがわかった。

このような審査の運用においては、実際の使用に関しては、患者と医師の責任に委ねられているところが大きく、臨床現場で使用する医師は、国内でのデータがまだ不十分な薬剤である可能性に配慮しつつ慎重に使用する必要がある。しかし、実際に使用している医師が承認に関する状況を知っているかどうかは明らかではない。実臨床で分子標的薬を使用している医師がどのように認識しているのかを明らかにするために、アンケート調査を実施した。臨床現場で使用する医師が適切に使用できるような方法の確立が、今後のレギュラトリーサイエンス上の課題であると考えられた。

この結果を公衆衛生学会で発表し、論文を学術雑誌に投稿中である。

(2) 膵癌患者が分子標的薬を使用しなかった理由に関する症例報告

医療者側は、患者の状態をみて治療法を提示するが、患者が治療を選択する上で何を重視するかは個人差が大きく、一律の対応は非常に困難である。リスクベネフィットの少ない分子標的薬について治療選択をする際の要因について実例を基に報告した。

臨床的な意義について専門家の間で一致した見解が得られていない膵癌に対するエルロチニブの使用を、全身状態が良好な患者が選択しなかった理由は、上乘せされる平均生存期間が 10 日と非常に短く、副作用も増え、メリットが感じられなかったことであった。費用に関しては高額療養制度があり、患者の費用負担は変わらないため、選択要因にはならなかった。

患者の選択要因としては生存期間の延長のみではなく、脱毛などの副作用や金銭面なども大きな要因となりうる。分子標的薬の登場により殺細胞薬では見られなかった特徴的な有害事象が認められるようになり、費用負担も明らかに増加している。実例を詳細に検討することは、分子標的薬を扱っていく上で、有意義であると考えられる。本症例では分子標的薬を含む治療選択において、一律に対応が困難であることを明らかにした。

この症例報告は海外の学術雑誌に掲載され、リスクベネフィットの小さい分子標的薬の治療選択は国内のみならず世界的に懸念

事項であると考えられた。

また、高額であるエルロチニブは、欧米では問題視されている。日本においては国民皆保険制度、高額医療費制度があり、高額な薬剤でもほとんど一律の費用負担で使用が可能である。米国などと比べれば、このような医療制度を採用する国々では分子標的薬が使用しやすい環境であり、医療経済学的な面から見ると、コストベネフィットの小さい薬剤においては特に問題がある。日本による薬剤承認の審査ではコストは議論されないが、エルロチニブの承認に際してはリスクベネフィットの面から専門家の意見が分かれていた。治療選択が患者に任される場合には、費用負担が変わらないことで経済原理が働かず、リスクベネフィットの少ない高額な分子標的薬の使用が無制限に増加してしまい医療経済を圧迫してしまう危険性があることを認識した。

現在、膵癌の化学療法を選択肢について、システマティックレビューを行い、その結果を用いて費用対効果分析を行う研究を実施している。

(3) 分子標的薬を使用する医師の満足度調査

分子標的薬の中には、リスクベネフィットの面から専門家の意見が分かれたまま承認に至る薬剤もある。日常臨床で分子標的薬を使用している医師が、分子標的薬に対して費用・効果・副作用についてどのように感じているか、その満足度を明らかにするためにアンケート調査を行った。

アンケートの回収率は 58% (144 / 250 人) で医師の経験年数の中央値は 16 年 (range 3-55)、扱っている薬剤の中央値は 4 個 (range 1-14)、各薬剤を扱う医師数の中央値は 12 人 (range 0-28) であった。全回答 412 では、薬剤費：高額 / やや高額 / 適切 / やや安い / 安い / 未回答 = 240 / 114 / 46 / 0 / 0 / 12、効果：非常に満足 / 満足 / 普通 / 不満足 / 非常に不満足 / 未回答 = 42 / 177 / 135 / 34 / 5 / 19、副作用：非常に問題 / かなり問題 / 許容 / あまり問題ない / 問題ない / 未回答 = 13 / 92 / 227 / 41 / 10 / 28 であった。薬剤毎に効果と副作用の満足度にばらつきがみられた。全体では約 10% が効果に不満を感じ、約 25% が副作用を問題視し、約 85% は高額と考えていた。

扱い難い理由として皮膚障害などの副作用があげられていた。また、フリーコメントでは薬価が高額であるという意見が最も多く、後発薬品に対しての効果や安全性を不安視する意見もあった。

今回のアンケート調査結果からは治療方針の提案を行う医師の、分子標的薬の効果や副作用・費用に対する満足度が低いことが明らかになった。米国では患者の過大な期待に基づく効果の低い治療の実施が医療経済上、懸念されている。今回の調査結

果からは医師は分子標的薬に対して過剰な期待をしていないと推測された。

この調査結果は 2015 年の臨床腫瘍学会で発表する。論文作成中であり、海外の学術雑誌に投稿予定である。

医師の認識の現状を明らかにすることは、過剰診療の適正化による医療資源の適正かつ効率的な配分につなげることができると考えられる。

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 1 件)

Yuriko (Ito) Sasahara, Hiroto Narimatsu, Syuhei Suzuki, Tadahisa Fukui, Hideyuki Sato, Nakao Shirahata, Takashi Yoshioka

Personalization of Chemotherapy for Metastatic Pancreatic Cancer
Clinical Medicine Insights: Case Reports、査読有
2014:7 59-61
DOI : 10.4137/CCRep.S14478.

[学会発表](計 2 件)

笹原由理子、成松宏人、吉岡孝志
分子標的薬に対する医師の満足度調査
日本臨床腫瘍学会
2015 年 7 月 17 日
札幌市教育文化会館(札幌市)

笹原由理子、成松宏人、深尾彰、吉岡孝志
分子標的薬に最適な承認審査を考察する
～レギュラトリーサイエンスの新たな展開を目指して～
東北公衆衛生学会
2014 年 7 月 25 日
アピオあおもり(青森市)

6. 研究組織

(1)研究代表者

吉岡 孝志 (YOSHIOKA, Takashi)
山形大学・医学部臨床腫瘍学講座・教授
研究者番号：90271981

(2)研究分担者

成松 宏人 (NARIMATSU, Hiroto)
山形大学・医学部公衆衛生学講座・准教授
研究者番号：50524419

(3)連携研究者

笹原由理子 (SASAHARA, Yuriko)
山形大学・医学部臨床腫瘍学講座・医員
研究者番号：90592189