

表 3 適応外使用にかかわる医療用医薬品の取扱いについて

- (1) 学会要望書と医療上の必要性
 ⇒ 厚生労働省医政局研究開発振興課から企業へ効能または効果などについて検討を要請
 ⇒ 企業が臨床試験（治験）の実施および「一変」申請を考慮
- (2) ① 外国承認と使用実績，外国申請資料が入手可能
 or ② 外国承認と使用実績，公表論文・総説の存在
 or ③ 公的な研究事業の委託研究などによる臨床試験成績の存在
 医学薬学上公知であると認められる
 ⇒ 企業が厚生労働省医薬局審査管理課に承認の可否を相談
 ⇒ 企業が「一変」申請

表 4 適応外使用通知に基づく承認

(平成 14 年 7 月末現在)

| 承認日 | 品 目 | 効能・効果 |
|-------------------|---------------------|--|
| 平成 11 年 12 月 21 日 | シスプラチン | 小細胞肺癌・骨肉腫 |
| 平成 11 年 12 月 24 日 | D-ペニシラミン | 重金属（鉛，水銀，銅）の中毒の解毒 |
| 平成 12 年 7 月 27 日 | カルボプラチン | 非小細胞肺癌 |
| 平成 12 年 8 月 28 日 | オフロキサシン | 適応菌種「サルモネラ属」 感染病名「サルモネラ腸炎，腸チフス，パラチフス」 |
| 平成 12 年 8 月 28 日 | レボフロキサシン | 適応菌種「チフス菌，パラチフス菌」 感染病名「腸チフス，パラチフス」 |
| 平成 12 年 8 月 28 日 | トシル酸トスフロキサシン | 適応菌種「チフス菌，パラチフス菌」 感染病名「腸チフス，パラチフス」 |
| 平成 12 年 9 月 22 日 | アスピリン・ダイアルミネート配合剤 | ・下記疾患における血栓・塞栓形成の抑制 狭心症（慢性安定狭心症，不安定狭心症），心筋梗塞，虚 性脳血管障害（一過性脳虚血発作（TIA），脳梗塞） ・冠動脈バイパス術（CABG）あるいは経皮経管冠動脈形成 術（PTCA）施行後における血栓・塞栓形成の抑制 |
| 平成 12 年 9 月 22 日 | アスピリン（腸溶錠） | ・下記疾患における血栓・塞栓形成の抑制 狭心症（慢性安定狭心症，不安定狭心症），心筋梗塞，虚 性脳血管障害（一過性脳虚血発作（TIA），脳梗塞） ・冠動脈バイパス術（CABG）あるいは経皮経管冠動脈形成 術（PTCA）施行後における血栓・塞栓形成の抑制 |
| 平成 13 年 3 月 12 日 | コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム | 気管支喘息 |
| 平成 13 年 3 月 13 日 | メシル酸ネオスチグミン | 非脱分極性筋弛緩剤の作用の拮抗 |
| 平成 13 年 5 月 31 日 | スバルフロキサシン | 適応菌種「チフス菌，パラチフス菌」 感染病名「腸チフス，パラチフス」 |
| 平成 13 年 5 月 31 日 | ノルフロキサシン | 適応菌種「チフス菌，パラチフス菌」 感染病名「腸チフス，パラチフス」 |
| 平成 13 年 5 月 31 日 | 硫酸ストレプトマイシン | ベスト |
| 平成 14 年 3 月 11 日 | 亜硝酸アミル | シアンおよびシアン化合物による中毒 |
| 平成 14 年 3 月 13 日 | メナテトレノン | クマリン系殺鼠剤中毒時に起こる低プロトロンビン血症 |
| 平成 14 年 3 月 28 日 | ダカルバジン | ホジキン病（ホジキンリンパ腫） |
| 平成 14 年 4 月 11 日 | アセチルシステイン | アセトアミノフェン過量摂取時の解毒 |

平成 11 年 2 月 1 日付で「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（研第 4 号・医薬審第 104 号）という課長通知が発出されたことから，様相は大きく変貌を遂げつつある。

1. 課長通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日 研 第 4 号 医薬審 第 104 号）の内容

以下に課長通知のうち本文の部分を書き記す。なお、「効能又は効果等」とは「効能若しくは効果又は用法若しくは用量」を指す。

1) 医療用医薬品について、承認された効能又は効果等以外の効能又は効果等による使用について関係学会等から要望がありその使用が医療上必要と認められ、健康政策局研究開発振興課より当該効能又は効果等の追加等について検討するよう要請があった場合には、臨床試験等の実施及びその試験成績等に基づく必要な効能又は効果等の承認事項一部変更承認申請を考慮すること。

2) 次に掲げる場合であって、臨床試験の全部又は一部を新たに実施することなく、当該資料により適応外使用に係る効能又は効果等が医学薬学上公知であると認められる場合には、それらを基に当該効能又は効果等の承認の可否の判断が可能であることがあるので、事前に医薬安全局審査管理課に相談されたいこと。

①外国(本邦と同等の水準にあると認められる承認の制度又はこれに相当する制度を有している国(例えば米国)をいう。以下同じ)において、既に当該効能又は効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、その審査当局に対する承認申請に添付されている資料が入手できる場合

②外国において、既に当該効能又は効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となりうる論文又は国際機関で評価された総説等がある場合

③公的な研究事業の委託研究等により実施されるなどその実施に係る倫理性、科学性及び信頼性が確認し得る臨床試験の試験成績がある場合

以上の課長通知の内容を簡単にまとめたものを表3に示す。

2. いわゆる適応外使用にかかわる課長通知のインパクト

前述した課長通知の発出以降、着々と適応外使用問題の解決は進みつつあり、表4に平成14年7月末までに、この通知に基づき承認された医薬品を示す。今後も小児用医薬品、稀少疾病用医薬品あるいは抗がん剤に関して、この通知を利用した承認が期待されるところである。

3. 適応外使用通知を用いた申請にあたっての注意点

なお、適応外使用通知を用いた申請を製薬企業が考えるに当たっては、①診療科および専門領域で国際的に評価されている教科書(原著最新版)、②診療科および専門領域で国際的に評価されている学術雑誌の総説やメタアナリシス論文、③診療科および専門領域で国際的に評価されている学会や組織のガイドラインや報

告書、④欧米の規制当局の公表文書(FDAのAdvisory Committeeの議事録など)などの内容を十分に吟味して、当該薬剤の使用が「医学薬学上の公知」であることを確認していただいている。

V. 医薬品の承認申請における海外データの利用⁴⁶⁾

1. ICH E5ガイドラインとは

日・米・EU医薬品規制調和国际会議(ICH: International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)で作成された有効性領域(E, efficacy)のガイドラインの一つであるICH E5ガイドライン(原文では“Guidance on Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data”と表現されている)は平成10年2月に日米欧三極間での最終合意(ステップ4)に達し、それが翻訳(この段階をステップ5と呼ぶ。日本国内ではこの日本語翻訳版が行政的には効力を有するものである)され、「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」(以下ICH E5ガイドラインと呼称)として「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」(平成10年8月11日医薬審第672号⁴⁷⁾)の中で公表されるに至ったものである。なお、同日付で発出された厚生省(当時)の新医薬品の承認申請に用いる外国臨床試験データ受け入れに関する新しい考え方は、「外国で実施された医薬品の臨床データの取扱いについて」(平成10年8月10日医薬発第739号)、前出の医薬審第672号に示されている。

2. 新医薬品の承認申請における外国臨床試験データの取り扱い

ICH E5ガイドライン公表により、厚生省(当時)の方針が最も大きく変化したポイントは、昭和60年6月29日薬発第660号(厚生省薬務局長通知)で述べられていた「吸収・分布・代謝・排泄に関する試験、投与量設定に関する試験及び比較臨床試験については、原

⁴⁶⁾ ICH E5ガイドラインの「補遺B: 臨床データパッケージ(受入れ可能性の評価)」の脚注において以下のごとく記載されている。「※1 訳注: 規制要件を満たすためには、臨床データパッケージには、外国臨床データに加え、新地域代表する住民集団における薬物動態の特性を示すデータ含まれていなければならない; また同ガイドライン「2. 外国臨床データを含む臨床データパッケージの新地の規制要件への適合性に関する評価」においては以下のうに記載されている。「新地域を代表する住民集団における薬物動態の特性、並びに可能であれば薬力学的特性及び力学的エンドポイントを用いた用量反応特性。これらの性を明らかにするための臨床試験は、外国において民族に新地域を代表する住民集団を対象として実施されるか又は新地域において実施される; その他、前述の質疑応答集Q26とその(答)(外国在住の日本人などを対象に実施した薬物動態試験データは、日本人の薬物動態に関するラタとして利用可能)も参照されたい。

⁴⁷⁾ ICHガイドラインと「『外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針』に関する質疑応答集」(いわゆる「ICH E5ガイドラインのQ & A」)とから構成されている。

表5 抗がん剤の臨床開発に対してICH E5ガイドラインが与えるメリット

| | |
|-----------------------|--|
| 内外で臨床開発が同時進行の場合 | 日本人での薬物動態特性を明らかにしておく必要あり |
| 第I相試験が欧米で終了している場合 | 簡略第I相試験の実施が可能 |
| 第II相試験が欧米で終了している場合 | 単剤投与による海外試験データをガイドラインで要求している二つ後期第II相試験のうちの一つに利用 |
| 第III相比較試験が欧米で終了している場合 | 長期投与（ホルモン製剤、術後補助化学療法）に関する海外試験データを利用 ガイドラインで要求している二つの市販後第III相比較試験のうちの一つに海外試験データを利用 |

表6 あらかじめ計画したブリッジング試験の結果が申請資料に含められて承認された品目
(平成14年7月末現在)

| 承認日 | 品目 | 効能・効果 |
|-------------|---------------------------|---|
| 平成12年9月22日 | 塩酸フェキソフェナジン | アレルギー性鼻炎・蕁麻疹 |
| 平成12年12月12日 | リン酸オセルタミビル | A型またはB型インフルエンザウイルス感染症 |
| 平成12年12月22日 | アナストロゾール | 閉経後乳癌 |
| 平成13年6月20日 | コハク酸スマトリプタン | 片頭痛 |
| 平成13年6月20日 | ゾルミトリプタン | 片頭痛 |
| 平成14年1月17日 | 酢酸ゴセレリン（3か月製剤） | 前立腺癌 |
| 平成14年1月17日 | リン酸オセルタミビル（小児製剤） | A型またはB型インフルエンザ感染症 |
| 平成14年1月17日 | パリビズマブ（遺伝子組換え） | 下記の新生児および乳児におけるRS（Respiratory Syncytial Virus）感染による重篤な下気道疾患の発症抑制 RSウイルス感染流行初期において ・在胎期間28週以下の早産で、12か月齢以下の新生児および乳児 ・在胎期間28～35週の早産で、6か月齢以下の新生児および乳児 ・過去6か月以内に気管支肺異形成（BPD）の治療を受けた24か月齢以下の新生児、乳児および幼児 |
| 平成14年1月17日 | バシリキシマブ | 腎移植の急性拒絶反応の抑制 |
| 平成14年4月11日 | オメプラゾール、アモキシシリン、クラリスロマイシン | 胃潰瘍または十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 |
| 平成14年4月11日 | 臭化水素酸エレクトリプタン | 片頭痛 |

則として国内で実施された臨床試験データが必要である」との方針が変更されたということである。すなわち、吸収・分布・代謝・排泄に関する試験については、従来どおり*2日本人での薬物動態試験（臨床薬理試験）の実施を求めているが、その一方で、用量設定試験と比較臨床試験の2本については適切なブリッジング試験を国内で実施すれば外国臨床データの活用が可能となったのである。現状では、ブリッジング試験とは、ICH E5ガイドライン「3.2.3. 有効性に関するブリッジング試験」あるいは質疑応答集Q20に記載されているように用量反応試験（多くの場合、固定用量による無作為化用量反応試験）であることが多い。

3. 抗がん剤開発におけるICH E5ガイドラインの意義

さて、ICH E5ガイドラインを利用した場合に、国内の抗がん剤開発にはいかなる変化が生じるのである

うかをこの項では考えてみたい。日本においては従来から、殺細胞効果が明確な抗がん剤については、通常2本の後期第II相試験の成績が得られた時点で申請され承認に至り（抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン；平成3年2月4日薬新薬第9号）、欧米においては、通常、生存率をエンドポイントとした複数無作為化比較試験成績が得られた時点で申請され承認に至っているのが現状である（米国におけるaccelerated approvalは日本の方式に近いが、この方式で承認される品目は非常に限られる）。したがって、わが国の抗がん剤に係る承認申請は、通常少なくとも一つの実薬（あるいはプラセボ）対照の無作為化比較試験（実薬対照の場合、通常、非劣性を検証する）の成績が含まれて申請される他の医薬品とは大きくその様相を異にしている^{3,5)}。すなわち、ICH E5ガイドラインの国内臨床開発に与える最も大きなメリットが第III相試

表 7 研究者主導型の臨床試験の実施に必要なインフラストラクチャー

- (1) 臨床研究の透明性確保と社会への説明責任の充遂
 - ・ IRB におけるプロトコル (臨床試験実施計画書) および患者説明文書の審議の必須化
 - ・ IRB の組織定員化ならびに資格認定, IRB メンバーの教育
 - ・ 研究資金提供先と研究者との関係の十分な開示 (Conflicts of Interest ; Financial Disclosure)
 - ・ 有害事象や副作用の国や IRB への報告の義務化
 - ・ 第三者機関 (あるいは同僚医師) による臨床試験進捗状況のモニタリングおよび試験終了後の監査の実施
- (2) 人材育成と施設基盤整備 (人材育成は施設整備よりも重要)
 - ・ 生物統計家, 臨床疫学専門家の育成
 - ・ 臨床試験方法論を医師の卒前・卒後教育において重点的に実施
 - ・ クリニカルトライアルユニット (生物統計家, リサーチナース, データマネージャー, 情報工学専門家, 臨床薬理学専門家を定員化) の設置
 - ・ 臨床研究教育プログラムを振興する公募型・競争的資金の新設
 - ・ 若手や中堅の医師が患者志向型の臨床研究 (特に臨床試験) を実施できる公募型・競争的資金の新設
- (3) 保険診療と臨床研究との区別のあいまいさは是正
 - ・ 臨床試験へ特定療養費制度を導入
- (4) 研究者主導の臨床試験における被験者の健康被害に対する賠償・補償制度の確立
 - ・ 研究費あるいは間接経費による保険料の支払いを実現
- (5) 臨床試験成果の企業への技術移転の実現
 - ・ 日本版 FTTA (Federal Technology Transfer Act), CRADA (Cooperative Research and Development Agreement) の創設
 - ・ ナショナルセンターへの TLO (弁護士, 弁理士, 生命倫理専門家などの配置) の開設
- (6) 未承認薬・医療機器の研究的使用にあたっての条件整備

験 (実薬対照二重盲検無作為化比較試験が多い) の省略にあることを考えると, 第 III 相試験の実施前に申請可能な殺細胞効果が明確な抗がん剤の臨床開発に対して ICH E5 ガイドラインが与えるメリットとしては, 表 5 に示すようなものがあるように筆者は考えている^{3,5)}。

4. あらかじめ計画したブリッジング試験の結果を申請資料に含めて承認された品目

平成 14 年 7 月末現在, あらかじめ計画したブリッジング試験を承認申請資料に含めて承認された医薬品は表 6 に示すとおりである。これら薬剤の審査の経緯については, インターネット上で公開されている (PDF ファイルでダウンロード可) 医薬品医療機器審査センター作成の審査報告書 (http://www.pharmasys.gr.jp/shinyaku/shinyaku_index.html) を参照していただきたい。

おわりに

治験に係る規制環境を踏まえた, 研究者主導の臨床試験の将来への展望

以上, わが国における治験をめぐる規制環境を概観してきたが, 治験と研究者主導臨床試験との区別することなく, 広く臨床試験全般に規制 (特に患者・被験者の人権保護, 金銭授受の透明化) を加えている欧の現状との相違が如実であるように思える⁷⁻⁹⁾。しかし, 第 154 回国会 (常会) で平成 14 年 7 月 25 日に成立した薬事法一部改正のなかでは, 「治験の実施者」として, これまでの「治験の依頼をしようとする者」に医師, 医療機関などの「自ら治験を実施しようとする者」が加わっていることから, 今後, 医師などの研究者主導する臨床試験の重要性が増すことが予想される。そこで, 現行の治験をめぐる規制環境などから考え, その整備を推進しなければならない研究者主導型臨床試験のインフラストラクチャーを表 7 に示し¹⁰⁻²²⁾, 本項を終えたい。

文 献

- 1) 藤原康弘: 日本における新抗がん剤の承認審査. 癌と化学療法 26: 196-203, 1999.
- 2) 藤原康弘: 本邦における抗がん剤の承認までの過程. 最新医学 2001 年 3 月増刊号, pp 187-204.
- 3) Fujiwara Y and Kobayashi K: Oncology drug clinical development and approval in Japan: the role of the Pharmaceutical and Medical Devices Evaluation Center. Crit Rev Oncol Haematol 42: 145-155, 2002.
- 4) 藤原康弘: 2000 年に承認された新薬と外国臨床データの利用について—適応外使用とブリッジング試験を巡って—. 医薬品 32: 639-651, 2001.

- 藤原康弘: 日本の抗がん剤臨床開発における ICH E5 ガイドラインの意義. *Cancer Frontier* 3: 157-161, 2001.
- 藤原康弘: Japanese Experience on Bridging Studies through PMDEC's Review of NDAs. *臨床評価* 29 (suppl XVII): 19-33, 2002.
- Kalb PE and Koehler KG: Legal issues in scientific research. *JAMA* 287: 85-91, 2002.
- Morin K, et al: Managing conflicts of interest in the conduct of clinical trial. *JAMA* 287: 78-84, 2002.
- Gelijns AC and Their SO: Medical innovation and institutional interdependence. *JAMA* 287: 72-77, 2002.
- 藤原康弘: トランスレーショナルリサーチを成功させる秘訣—臨床研究のインフラストラクチャー整備—. *医学のあゆみ* 200: 544-548, 2002.
- The NIH Director's Panel on Clinical Research Report to the Advisory Committee to the NIH Director, December, 1997. (<http://www.nih.gov/news/crp/97report/index.htm>)
- Nathan DG: Clinical Research. Perceptions, reality, and proposed solutions. *JAMA* 280: 1427-1431, 1998.
- Schechter AN: The crisis in clinical research. Endangering the half-century National Institute of Health consensus. *JAMA* 280: 1440-1442, 1998.
- Shine KL: Encouraging clinical research by physician scientists. *JAMA* 280: 1442-1444, 1998.
- Nathan DG and Varmus HE: The National Institute of Health and clinical research: a progress report. *Nat Med* 6: 1201-1204, 2000.
- Gelband H: Prepared for the National Cancer Policy Board, Institute of Medicine, National Research Council: A report on the sponsors of cancer treatment clinical trials and their approval and monitoring mechanisms. National Academy Press, Washington DC, 1999. (<http://www.nap.edu/books/NI000611/html/>)
- National Bioethics Advisory Commission: Ethical and policy issues in research involving human participants. U.S. Department of Commerce, Technology Administration, National Technical Information Service, Springfield, 2001. (<http://www.ntis.gov/product/featured/bioethics.htm>)
- 松村真司・他: 臨床試験に関する一般住民の全国意識調査. *日本医事新報* 3962(2000年4月1日): 14-19, 2000.
- Committee on Assessing the System for Protecting Human Research Subjects: Board on Health Science Policy, Institute of Medicine: Preserving public trust. National Academy Press, Washington DC, 2001. (<http://www.nap.edu/books/0309073286/html/>)
- National Center for Research Resources: Guidelines for the General Clinical Research Centers Program (M 01). (<http://www.ncrr.nih.gov/clinical/crguide2001/>)
- Committee on Routine Patient Care Costs in Clinical Trials for Medicare Beneficiaries, Institute of Medicine: Extending Medicare reimbursement in clinical trials. National Academy Press, Washington DC, 2000. (<http://www.nap.edu/books/0309068894/html/>)
- Kneller R: Technology transfer: a review for biomedical researchers. *Clin Cancer Res* 7: 761-774, 2001.

国立がんセンター中央病院乳腺・腫瘍内科 藤原 康弘
(レビューア)厚生労働省 橋爪 章

Third edition

臨床腫瘍学 CLINICAL ONCOLOGY

(日本臨床腫瘍学会編)

2003年11月28日 第1版第1刷発行

定価本体 25,000円(税別)

編集幹事

| | | |
|---|---|--------|
| 有 | 吉 | 寛 |
| 上 | 田 | 龍三 |
| 西 | 條 | 長宏(代表) |
| 峠 | | 哲哉 |
| 福 | 岡 | 正博 |

発行所

癌と化学療法社

〒103-0027 東京都中央区日本橋 2-2-3 リッシュビル 2F

Tel. 03-3278-0052 Fax. 03-3281-0435

振替 00120-1-185973

印刷所

三報社印刷株式会社

〒136-0071 東京都江東区亀戸 7-2-12

落丁・乱丁本はお取替いたします

©禁無断転載・複写複製

ISBN 4-906225-39-X C3047 ¥25000E