

「追加的治験」と「安全性確認試験(仮称)」(案)**「追加的治験」について**

1. 未承認薬の使用の要望は、通常「承認申請のための治験」の中で実施される「長期投与した場合の安全性評価のための試験（長期投与試験）」等によってできるだけカバーする。
2. 「追加的治験」は、長期投与試験等によってもカバーできないケースに対して限定的に実施されるもの。
3. 「追加的治験」の対象患者の範囲は、安全性の観点から厳重な管理が必要な抗がん剤等においては、「承認申請のための治験」とほぼ同じと考えられる。

「追加的治験」と「安全性確認試験(仮称)」(案)

「安全性確認試験(仮称)」について

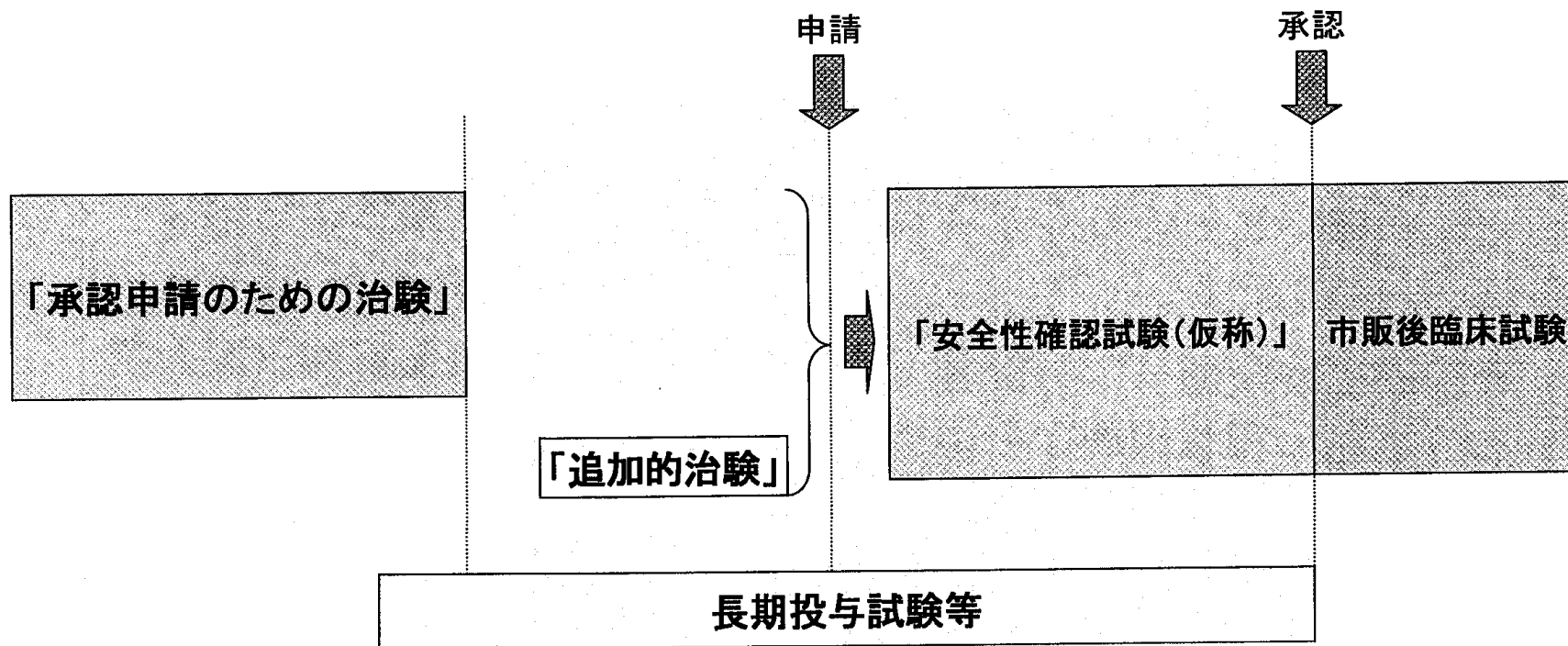
1. 「安全性確認試験(仮称)」は、承認後の使用実態を想定して臨床使用成績を把握することにより、承認時に一層の適正使用を図るために実施される試験。
2. これまで市販後臨床試験が求められたようなケースにおいて、それを承認前から前倒しで実施するもの。海外でも同様の試験がフェーズIIIbとして求められつつあり、国際調和の観点からも必要なもの。

承認審査における取扱い

「追加的治験」も「安全性確認試験(仮称)」も、特に安全性の点で「承認申請のための治験」における限られた症例数を補足するものとして、審査の際、評価の対象とする。また、GCPが適用されるが、運用については負担軽減を図る方向で検討中。

「追加的治験」と「安全性確認試験(仮称)」(案)

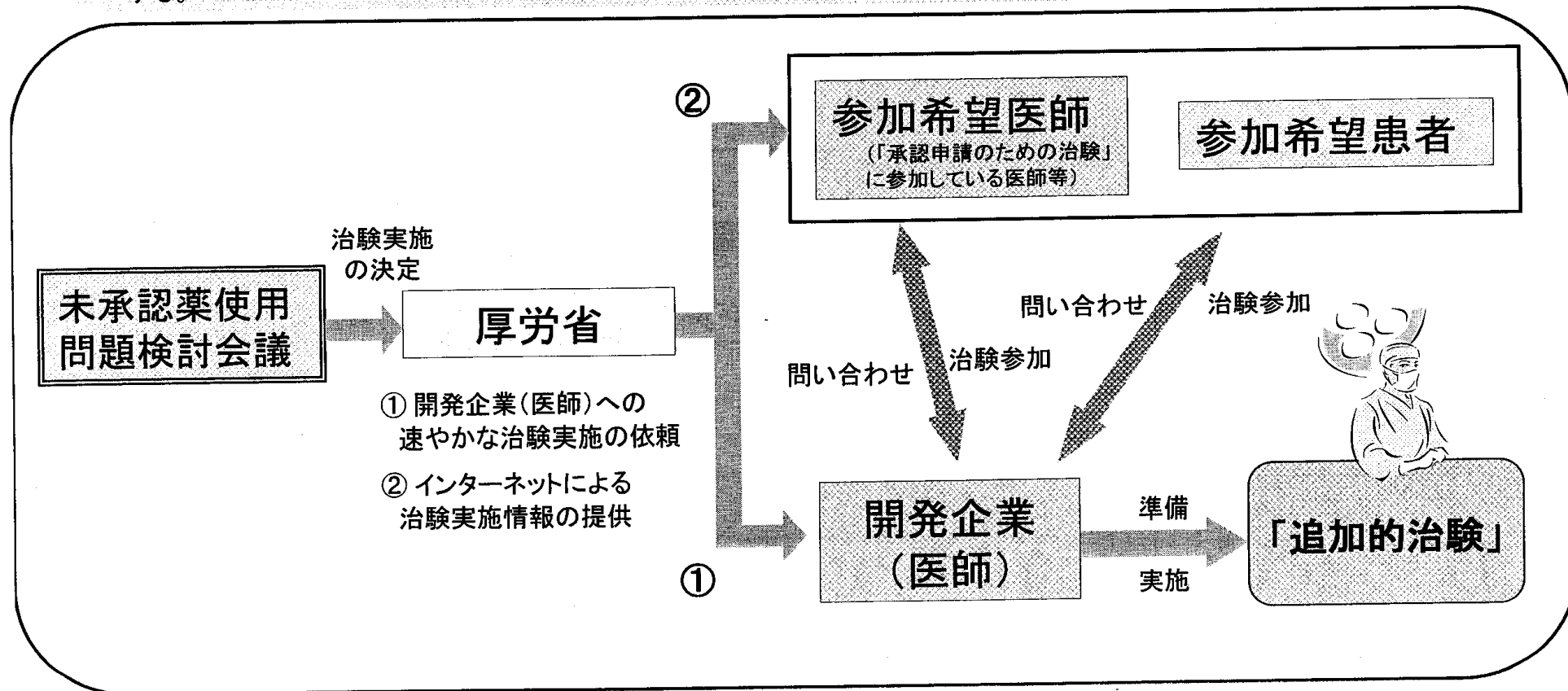
- (1) 患者要望に対して、「承認申請のための治験」の中で通常実施される長期投与試験等によりできるだけカバー。
- (2) 「追加的治験」は、長期投与試験等によってもカバーできない希望者に対して限定的に実施されるもの。
- (3) 「安全性確認試験(仮称)」は、承認後の使用実態を想定して臨床使用成績を把握することにより、承認時に一層の適正使用を図るために実施されるもの。「市販後臨床試験」を前倒して行うものであり、欧米のフェーズⅢbに相当。



「追加的治験」実施までの流れ(案)

検討会議において、「追加的治験」を実施することとされた場合、

- (1) 厚労省は、開発企業(医師主導治験の場合は医師)に速やかな治験実施を依頼し、企業(医師)が実施に同意した場合は、その情報をインターネットに掲載する。
- (2) インターネットを見て患者が「追加的治験」に参加を希望する場合は、開発企業(医師)に問い合わせる。
- (3) 参加希望医師(患者)は、「追加的治験」のプロトコルに合致することを開発企業(医師)に確認の上、「追加的治験」に参加する。



「未承認薬使用問題検討会議」における対象医薬品(案)

類型	概 要
I	平成17年4月以降に欧米4か国で承認されたもの
II	過去5年間に学会・患者団体からの要望があり、かつ平成17年3月以前に欧米4か国で承認されたもの
III	学会・患者団体からの要望はないが、過去2年間に欧米4か国で承認され、かつ医療上の有用性が高いと考えられるもの

過去5年間に学会・患者団体からの早期承認・早期保険適用の要望があり、
かつ平成17年3月以前に欧米4か国で承認された未承認薬（「類型II」の未承認薬）
（改訂）

（*は第1回検討会議で検討した品目を示す）

（下線は第2回検討会議（資料9）からの変更点を示す）

1. 国内治験前の未承認薬

(1) サリドマイド*

- ・ 概要：抗癌剤
- ・ 海外承認状況：米（結節性紅斑）、（オーストラリア（多発性骨髄腫））
- ・ 要望元：日本骨髄腫患者の会（平成14年10月、平成15年7月）、日本ハンセン病学会（平成15年2月）

(2) ペメトレクスド*

- ・ 概要：抗癌剤
- ・ 海外承認状況：米（悪性胸膜中皮腫）
- ・ 要望元：中皮腫・アスベスト疾患患者の会（平成16年8月）

(3) ラロニダーゼ（ α -L-イズロニダーゼ（遺伝子組換え））

（→未承認薬としての使用要望について詳細確認中）

- ・ 概要：酵素製剤
- ・ 海外承認状況：米（I型ムコ多糖症）、EU（I型ムコ多糖症）
- ・ 要望元：日本ムコ多糖症親の会（平成16年11月）

(4) ジアゾキサイド

（→未承認薬としての使用要望について詳細確認中）

- ・ 概要：糖尿病用剤
- ・ 海外承認状況：米（低血糖症）、独（低血糖症）、仏（低血糖症）
- ・ 要望元：日本小児内分泌学会（平成17年3月）

2. 国内治験中～申請準備中の未承認薬

(1) 一酸化窒素

(→未承認薬としての使用要望はなし)

- ・ 概要：呼吸器官用薬
- ・ 海外承認状況：米（新生児の低酸素性呼吸不全）
- ・ 要望元：日本未熟児新生児学会（平成13年11月）

(2) エノキサパリン

(→未承認薬としての使用要望はなし)

- ・ 概要：血液凝固阻止剤
- ・ 海外承認状況：米（深部静脈血栓症、不安定狭心症、非Q波心筋梗塞）、独（血栓症）、英（血栓症、深部静脈血栓症）、仏（血栓症）
- ・ 要望元：日本血栓止血学会、日本産科婦人科学会、日本産婦人科・新生児血液学会、日本集中治療医学会、日本静脈学会、日本心臓病学会、日本整形外科学会、日本泌尿器科学会、日本麻酔科学会、肺塞栓症研究会（平成16年8月）

(3) エベロリムス

(→未承認薬としての使用要望はなし)

- ・ 概要：免疫抑制剤
- ・ 海外承認状況：独（移植片拒絶反応）、EU（移植片拒絶反応）
- ・ 要望元：国立循環器病センター、大阪大学医学部附属病院、東京女子医科大学、日本心臓移植研究会（平成16年3月）

(4) フォンダパリヌクス

(→未承認薬としての使用要望はなし)

- ・ 概要：血液凝固阻止剤
- ・ 海外承認状況：米（深部静脈血栓症）、EU（深部静脈血栓症）
- ・ 要望元：日本血栓止血学会、日本産科婦人科学会、日本産婦人科・新生児血液学会、日本集中治療医学会、日本静脈学会、日本心臓病学会、日本整形外科学会、日本泌尿器科学会、日本麻酔科学会、肺塞栓症研究会（平成16年8月）

(5) ポルテゾミブ

(→未承認薬としての使用要望あり)

- ・ 概要：抗癌剤
- ・ 海外承認状況：米（多発性骨髄腫）
- ・ 要望元：日本骨髄腫患者の会（平成15年7月、平成16年6月）

(6) ナタリズマブ

(→未承認薬としての使用要望あり：米国では、インターフェロンベータ-1aとの併用で進行性多病巣性白質脳障害（PML）が発現した有害事象が2例報告されたため、販売が自主的に中止された（平成17年3月）。)

- ・ 概要：抗多発性硬化症剤
- ・ 海外承認状況：米（多発性硬化症）
- ・ 要望元：国立病院機構宇多野病院・関西脳神経筋センター（平成17年2月）

3. 国内承認審査中の未承認薬

(1) アリピプラゾール

(→未承認薬としての使用要望はなし)

- ・ 概要：統合失調症用薬
- ・ 海外承認状況：米（統合失調症）、EU（統合失調症）
- ・ 要望元：全国精神障害者家族会連合会（平成16年1月）

(2) イヌリン

(→未承認薬としての使用要望はなし)

- ・ 概要：腎機能検査薬
- ・ 海外承認状況：米（腎機能検査）
- ・ 要望元：日本腎臓学会（平成15年1月）

(3) オキサリプラチン*

(→平成17年3月18日付で承認（「エルプラット注射用100mg」（株式会社ヤクルト本社））

- ・ 概要：抗癌剤
- ・ 海外承認状況：米（転移性結腸直腸癌）、英（転移性結腸直腸癌）、仏（転移性結腸直腸癌）
- ・ 要望元：癌と共に生きる会（平成16年1月）

(4) クロザピン

(→未承認薬としての使用要望はなし)

- ・ 概要：統合失調症用薬
- ・ 海外承認状況：米（統合失調症）、英（統合失調症）、仏（統合失調症）
- ・ 要望元：全国精神障害者家族会連合会（平成16年1月）

(5) 硫酸クロピドグレル

(→未承認薬としての使用要望はなし)

- ・ 概要：血液凝固阻止剤
- ・ 海外承認状況：米（虚血性心疾患、脳卒中）、独（虚血性心疾患、脳卒中）、英（虚血性心疾患、脳卒中）、仏（虚血性心疾患、脳卒中）
- ・ 要望元：日本循環器学会、日本心臓病学会、日本心血管インターベンション学会（平成14年12月）、日本脳卒中学会（平成16年2月）

(6) 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン

(→未承認薬としての使用要望はなし)

- ・ 概要：免疫抑制剤
- ・ 海外承認状況：米（腎移植における急性拒絶反応）、仏（臓器移植における急性拒絶反応）
- ・ 要望元：日本血液学会、日本臨床血液学会（平成14年12月、平成15年7月）、名古屋第一赤十字病院（平成14年12月）

(7) 酢酸セトロレリクス

(→未承認薬としての使用要望はなし)

- ・ 概要：生殖器官用剤
- ・ 海外承認状況：米（不妊症）、独（不妊症）、英（不妊症）、EU（不妊症）
- ・ 要望元：日本産婦人科学会（平成16年5月）、日本受精着床学会（平成16年6月）、日本不妊学会（平成16年11月）

(8) ポセンタン水和物

(→平成17年3月17日の薬事分科会にて審議、4月承認予定)

- ・ 概要：血圧降下剤
- ・ 海外承認状況：米（肺高血圧症）、EU（肺高血圧症）
- ・ 要望元：日本循環器学会、日本心臓病学会（平成15年11月）

(9) ポリコナゾール

(→平成17年3月17日の薬事分科会にて報告、4月承認予定)

- ・ 概要：合成抗菌剤（抗真菌剤）
- ・ 海外承認状況：米（真菌症）、EU（真菌症）
- ・ 要望元：日本化学療法学会（平成15年10月）

(10) 塩酸レミフェンタニル

(→未承認薬としての使用要望はなし)

- ・ 概要：鎮痛剤
- ・ 海外承認状況：米（全身麻酔の導入・維持、術後疼痛）、独（全身麻酔の導入・維持、術後疼痛）、英（全身麻酔の導入・維持、術後疼痛）
- ・ 要望元：日本麻酔科学会（平成16年6月）

(11) ロテブレドノール

(→未承認薬としての使用要望はなし)

- ・ 概要：眼科用剤
- ・ 海外承認状況：米（アレルギー性結膜炎、眼炎症）
- ・ 要望元：日本眼科アレルギー研究会（平成13年9月）

(12) インターフェロンベータ - 1a

(→未承認薬としての使用要望あり：米国では、ナタリズマブとの併用で進行性多病巣性白質脳障害（PML）が発現した有害事象が2例報告されている（ナタリズマブは自主的に販売中止（平成17年3月）））

- ・ 概要：抗多発性硬化症剤
- ・ 海外承認状況：米（多発性硬化症）、英（多発性硬化症）、独（多発性硬化症）、仏（多発性硬化症）、EU（多発性硬化症）
- ・ 要望元：国立病院機構宇多野病院・関西脳神経筋センター（平成17年2月）

過去2年間に米国で承認された新有効成分含有医薬品

No.	有効成分(商品名)	会社名	薬効または適用	国名	承認日(アメリカ)	備考
1	enfuvirtide (Fuzeon)	Roche, Trimeris	HIV感染症、6才以上の小児および成人における進行HIV-1感染に他の抗レトロウイルス薬と併用(HIV融合阻害)	アメリカ	2003/3/13	
2	pegvisomant (inj.) (Somavert)	Pharmacia	手術、放射線療法、および/または他の療法が奏効しないか、他の療法が不適切な末端肥大症患者の血清IGF-1値の正常化	アメリカ	2003/3/25	
3	aprepitant (Emend)	Merck & Co.	高用量cisplatinを含む催吐性の高い化学療法による急性および遅延性の悪心および嘔吐に他の制吐剤と併用(ニューロキニン-1拮抗剤)	アメリカ	2003/3/26	
4	gemifloxacin (Factive)	LG Life Science	軽度~中等度の市中感染肺炎、薬剤耐性肺炎連鎖球菌による軽度~中等度の市中感染肺炎(適応拡大)	アメリカ	2003/4/4	
5	gefitinib (Iressa)	AsreaZeneca	進行非小細胞肺がんの第三選択薬	アメリカ	2003/5/5	イレッサ錠250(アストラゼネカ)2002/7
6	bortezomib (Velcade)	Millennium Pharms.	多発性骨髄腫の再発または再燃	アメリカ	2003/5/13	要望あり(類型II)
7	ibandronic acid (2.5mg tabs.) (Boniva)	Roche	閉経後骨粗鬆症	アメリカ	2003/5/16	
8	alfuzosin	Sanofi-Synthelabo	良性前立腺肥大症(α 1遮断剤)	アメリカ	2003/6/12	
9	atazanavir (Reyataz)	Bristol-Myers Squibb	HIV-1感染症に他の抗レトロウイルス剤と併用(1週間に1回投与のプロテアーゼ阻害剤)、低投与量のritonavir (Norvir)と併用が可能(表示の追加)	アメリカ	2003/6/20	レイアタツカプセル 150mg/ 200mg(ブリistol) 2003/12
10	emtricitabine (once-daily) (40mg, 200mg caps.) (Emtriva)	Gilead Science	HIV-1感染症に他の抗レトロウイルス剤と併用	アメリカ	2003/7/2	エムトリバカプセル 200mg(日本たばこ) 2005/3
11	miglustat (oral) (Zavesca)	Celltech, Actelion	酵素補充療法(Genzyme GeneralのCerezyme)が不適当な軽度~中等度のI型ゴーシェ病の治療	アメリカ	2003/7/31	
12	rosuvastatin (Crestor)	AstraZeneca	コレステロール低下剤	アメリカ	2003/8/12	クレストール錠 2.5mg/5mg/10mg (アストラゼネカ)
13	daptomycin (4mg/kg inj.) (once-daily) (Cubicin)	Cubist Pharms.	耐性が疑われるグラム陽性菌によって引き起こされる皮膚および皮膚組織の感染症(例えば膿瘍、術後皮膚創傷、感染潰瘍)	アメリカ	2003/9/12	
14	prussian blue (Radiogardase)	Heyl Chemisch-Pharmazeutische Fabrik	cesium-137またはthalliumによる危険な水準の放射線被曝	アメリカ	2003/10/2	
15	memantine (Namenda)	Forest Labs	中等度~重度のアルツハイマー病	アメリカ	2003/10/16	
16	tadalafil (Cialis)	Lilly Icos	勃起不全	アメリカ	2003/11/21	

過去2年間に米国で承認された新有効成分含有医薬品

No.	有効成分(商品名)	会社名	薬効または適用	国名	承認日(アメリカ)	備考
17	abarelix (injectable suspension) (Plenaxis)	Praecis Pharms.	前立腺がん	アメリカ	2003/11/25	
18	tiotropium bromide (once-daily) (inhalation powder) (Spiriva)	Boehringer Ingelheim	慢性閉塞性肺疾患に関連した気管支 けいれん	アメリカ	2004/1/30	
19	pemetrexed (Alimta)	Lilly	非小細胞肺がんの二次療法、アスベ ストに関連した肺癌(適応拡大)	アメリカ	2004/2/4	第1回検討会で検討 済み
20	cetuximab (Erbitux)	ImClone Systems, Bristol-Myers Squibb	転移性結腸直腸がん	アメリカ	2004/2/12	
21	bevacizumab (Avastin)	Genentech	転移性結腸直腸がんの第一選択薬	アメリカ	2004/2/26	
22	cinacalcet hydrochloride (oral) (Sensipar)	Amgen	透析施行中の慢性腎疾患患者におけ る二次性副甲状腺機能亢進症および 上皮小体がん患者における高カルシ ウム血症	アメリカ	2004/3/8	
23	telithromycin (tab.) (Ketek)	Aventis	成人における慢性気管支炎, 急性細 菌性副鼻腔炎及び軽度~中等度の市 中感染肺炎の急性増悪	アメリカ	2004/4/1	ケテック錠300mg(ア ベンティス)2003/12
24	insulin glulisine (rapid-acting inj.) (Apidra)	Aventis	1型および2型糖尿病の成人における 血糖管理(組換えDNAnsulिनアナログ)	アメリカ	2004/4/16	
25	apomorphine hydrochloride (10mg/ml inj.) (Apokyn)	Bertek Pharms.	パーキンソン病患者における低運動 性(いわゆる"オフ状態")の急性期間 欠治療	アメリカ	2004/4/20	
26	azacitidine (Vidaza)	Pharmion	骨髄異形成症候群	アメリカ	2004/5/19	
27	trospium chloride (Sanctura)	Indevus Pharms.,Pliva	切迫尿失禁, 尿意逼迫および頻尿の 症状を伴う過活動膀胱	アメリカ	2004/5/28	
28	acamprosate (delayed-release tabs) (Campral)	Forest Labs.	アルコール依存症薬	アメリカ	2004/7/4	
29	duloxetine (20mg,30mg,60mg tabs.) (Cymbalta)	Lilly	大うつ病性障害	アメリカ	2004/8/3	
30	calcium trisodium (Ca-DTPA)	Hameln Pharms.	plutoniumなどの放射活性物質の体内 からの除去速度の増加	アメリカ	2004/8/11	
31	zinc trisodium (Zn-DTPA)	Hameln Pharms.	plutoniumなどの放射活性物質の体内 からの除去速度の増加	アメリカ	2004/8/11	
32	lanthanum carbonate (Fosrenol)	Shire	末期の腎不全患者における高リン血	アメリカ	2004/10/26	
33	erlotinib (oral) (Tarceva)	OSI Pharmaceuticals/Gen entech/Roche	1つ以上の化学療法で効果の得られ なかった局所進行および転移性非小 細胞肺がんの単剤療法	アメリカ	2004/11/18	
34	solifenacin (Vesicare)	Yamanouchi	過活動膀胱に伴うひっ迫感, 頻尿およ び切迫性尿失禁	アメリカ	2004/11/19	
35	natalizumab (0.5mg caps.) (Tysabri)	Biogen Idec, Elan	再発性の多発性硬化症の臨床的再 発頻度の減少	アメリカ	2004/11/23	要望あり(類型II): 米 国にて有害事象発 生のため販売中止 (2005/3)