



平成 18 年 11 月 24 日

有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会ヒアリング意見書

欧州製薬団体連合会 (EFPIA Japan)

会長 大橋 勇郎

EFPIA Japan は、日本で事業を行っている欧州系の研究開発型の製薬企業 25 社により構成されており、世界中の人々の健康増進に寄与する医薬品を開発し提供するために医薬品の研究開発を振興することを目的としております。

- 承認審査のあり方や実施体制、安全対策等に係る事項に関する意見 -

EFPIA Japan は、日本においてリサーチベースの会員会社によって構成されており、2005 年の医療用医薬品市場における占有率は約 25%と、約 4 分の 1 を供給致しました。また、2003 年から 2005 年において発売されました新医薬品の約 35%が会員会社からのものであり、私共は日本の患者、国民に多大な貢献をしていることを自覚するとともに、大きな責任を感じております。

今回、有効で安全な医薬品を迅速に提供するための、承認審査のあり方や実施体制、安全対策等に係る事項等について幅広く検討することを目的とし当検討会が開催され業界団体との対話が進展することを EFPIA Japan は歓迎いたします。EFPIA Japan がこの「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」にて重要な当事者として意見を述べることは、当検討会議にとりましても大変重要なことと考えます。

ICH のガイドラインの導入や新 GCP の施行を契機として、本邦の新規医薬品の開発は従来と比べて大きく変わり、海外との同時期の開発計画やアジア各国も含む海外データの活用が現実的な方策として検討・実施され、国際化の流れは明らかになってきております。しかしながら、欧米での開発先行の事例がかなりの部分を占めており、この開始時期の遅れが「迅速な提供」を妨げる要因の一つとして挙げられております。このような海外企業が日本との同期化した開発を逡巡させる理由を解明することは、今後の日本の医薬品開発を欧米の水準に伍したものとすることを可能とする一つの方法と考えられ、いわゆるドラッグラグの原因は幾つかあり複合的なものと考えますが、今回はこのような観点から、承認審査のあり方や実施体制、安全対策等に係る事項を検討いたしましたので、下記に EFPIA Japan としての意見を述べさせていただきます。

(1) 「承認審査の方針や基準の明確化と市販後安全対策への取り組み」について

EFPIA Japan は、有効で安全な医薬品を迅速に提供するために国際同時開発をさらに推進する必要があるものと考えております。現在、国際共同治験の実施に関するガイダンスについては、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) において検討されているものと思いますが、その発出によって国際的な開発が硬直化することなく、各々の事例に柔軟に対応することにより日本がこの種の開発の経験を多く蓄積して、より実質的なガイダンスへの改訂に繋げることを考慮して作成していただきたいと期待しています。

また、ICH の正式参加国の一員として、アジア諸国との理解の下に、日本はアジアにおける共同開発を促進するための主役を演ずる必要があるものと考えます。この基本的な方向性の下でアジア

地域での共同試験の施行における基本的な考え方を表明することも重要なことと認識しております。

新薬の審査においては、承認段階で有効性と安全性の評価を適切に行うことが重要であることは十分に認識しておりますが、安全性の評価は時として承認前の限られた条件での治験のみでは困難な場合も見られます。このような場合では、過度な承認前の治験に要求事項を積み重ねることをせずに、一定の事前の取決めや明確なルールに基づいた市販後の安全性の評価試験を条件とした条件付承認もひとつの方法として検討していただきたいと要望します。

(2) 「治験相談・承認審査の体制の充実」について

1)、治験相談体制に関わる意見

PMDA が平成16年に設立されて以来、日本の医薬品開発において審査のみならず、開発の方向性についても治験相談は重要な地位を占め、年々その重要性は増しております。この治験相談はポイント制の導入による公平な扱いや事前相談制度の導入による相談の効率化など様々な施策が施され、その評価も海外本社からも高まっており、その後の開発のみならず、審査におきましてもその迅速な進行に対して、極めて重要なプロセスと認識しております。しかしながら、現在の相談の受け入れ体制は十分なものとは言い難く、ポイント制に基づく抽選方式から、一刻も早く、申し込みのすべての相談に対応できる体制を準備すべきと考えております。また、相談に対する助言の内容についても、価値の高い助言が得られる場合も多くなっており、その努力に敬意を表しますが、一方で未だに審査各部・各担当者によりばらつきが認められ、総合機構として共通した見解を踏まえて助言が成されているのか懸念を抱いております。医療が求める新規医薬品の合理的で妥当な開発を推進・支援するという立場で、具体的な PMDA からの提案も含めて、有意義でより質の高い建設的な相談がなされるよう、相談体制ならびに能力の更なる充実を要望いたします。

2)、承認審査制度に関わる提言

欧米の企業が日本を含めた国際共同開発に慎重な姿勢を示している理由の一つに、日本において、申請後、承認までの期間を推測することが往々にして困難であることが指摘されております。この承認時期の予測可能性を高めることは、日本における開発の促進に繋がるものであり、EMA の審査制度などを参考に、申請、初回面談、初回照会事項、専門協議、部会審議等の審査各ステップに審査側の持ち時間制度を導入して、確実に一定期間内に承認審査の結論が出るような制度を早急に導入することを要望いたします。このように、審査における各々のステップごとに一定の期間を定めることにより、審査に要する時間に対する意識を高め、結果として迅速な審査に繋がるものと期待いたします。

また、時として審査に時間を要する品目が存在するために、その後に審査を受ける予定の品目の審査が遅れる場合が認められます。このような場合には、評価の困難な品目に対する審査は新たな審査材料が用意されるまで一旦休止して、次の品目の審査に移るなど、柔軟な対応がなされることを要望いたします。

更に、欧米諸国において 5 年以上前に承認・上市され広く医療現場で使用されている医薬品に関しては、有効性ならびに安全性に関して情報が相応に蓄積されていると思われ、このような医薬品の申請に対しては、申請書類や文書の簡略化を図って審査の業務量を軽減して、結果的に審査期間の短縮に繋げ、通常品目でも1年以内で承認が得られるような施策の導入を望みます。

(3) 「その他医薬品の安全かつ迅速な提供に資する事項」について

現在当局から発表されている種々の改善策や議論の場の設定等を EFPIA Japan としては歓迎しております。私どもも議論に積極的に参加し提言をしていきたいと考えておりますので、そのような機会を今後とも提供していただきたいと要望いたします。

また、充実した相談体制や相談内容を実現し、定められた承認審査期間を常に遵守することを可能とする PMDA の体制の確立を望んでおります。その実現のために発生する財政的な課題に対しましては、EFPIA Japan としては、業務の一層の向上がもたらされるとの前提で、その応分の負担を含めての議論に参加してゆきたいものと考えております。

以上

「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会ヒアリング意見書」

団体の名称：有限責任中間法人 日本核医学会

代表者の氏名：日下部 きよ子 （理事長）

団体の概要：本学会は、核医学に関する研究を推進し、内外の関連学会との連携協力を行うことにより、社会に貢献するとともに、社員及び会員の核医学の研究、教育及び診療の向上を図ることを目的とする。

1. 承認審査の方針や基準の明確化と製造販売後の安全対策への取り組み

意見(1)：体内診断用放射性医薬品の臨床試験方法のガイダンス作成について検討して頂きたい。

提案理由：診断薬と治療薬の有効性の評価方法は一般的に異なっている。米国食品医薬品局（FDA）および欧州医薬品庁（EMA）は、すでに診断用薬剤の臨床試験方法に関するガイドラインを示し、これに基づいて診断薬の開発・審査が行われている。

日本核医学会においては、欧米のガイドラインを基礎として「体内診断用放射性医薬品の臨床評価ガイドライン(案)」の作成に取り組んでいるところである。この臨床評価ガイドラインは、当該診断用放射性医薬品の開発の推進に資する鍵になることをご勘案の上、作成あたり行政側のご指導・ご支援を賜りたくお願い申し上げます。

意見(2)：体内診断用放射性医薬品の用量反応試験（投与量設定）の方法についてご検討いただきたい。

提案理由：国際原子力機関（IAEA）は、国際基本安全基準(1996年)等で各体内診断用放射性医薬品の上限投与量（放射能）を規定している。この上限値は、国際放射線防護委員会（ICRP）のPub. 53「放射性医薬品による患者の放射線量(1987年)」に示された各体内診断用放射性医薬品の組織・臓器毎の吸収線量（等価線量）及び全身被ばく線量（実効線量）を基に、患者の被ばく線量の低減にかかる放射線防護の原則が考慮されている。従って、この体内診断用放射性医薬品の上限放射能は、生体影響が生起する量よりもはるかに少ないことを意味している。

また、国際基本安全基準における上限投与量の設定は、通常の用量反応試験と比べた安全性確保の面においても科学的根拠に裏付けられている。従って、国際的に認知されている投与量（放射能）を判定評価基準に採用して頂くことをご検討いただきたい。

2. 治験相談・承認審査の体制の充実

意見(1)：放射性医薬品の治験相談・承認審査に関して、放射線学及び放射線防護に関する専門家の人材確保についてご検討頂きたい。

提案理由：放射性医薬品の治験等に関して、用量反応試験においては、治験を実施する患者の放射線防護についても考慮されなければならない。ICRPにおいては、放射性同位元素及び標識化合物についての確立された動態モデルによって放射線毒性の評価により人体影響の安全指標を提示している。一方、体内診断用放射性医薬品の審査においては、一般医薬品と同様に適用量の数倍のデータが用量反応試験を求められるケースがある。この点は、欧米の審査基準と大きく乖離しているところであり、放射線防護に造詣の深い人材の確保についてご検討いただきたい。

3. その他医薬品の安全かつ迅速な提供に資する事項

意見(1)：審査対象とする体内診断用医薬品が特定疾病の有用な診断指標になり得ることが明らかであっても、治療法が確立されていない疾病の場合に、体内診断用放射性医薬品の有用性が評価されない事例が少なからずある。また、既承認医薬品の効能および効能拡大についても然りである。作用機序等が明らかな体内診断用放射性医薬品については、治療薬剤の創薬にかかる効果判定の biomarker になり得ることも審査基準に組み込まれることを考慮されたい。また、既承認医薬品についても効能にかかる迅速な追加承認されることについてご検討して頂きたい。

提案理由：現在認知症等で正確な基準診断が確立されていない症例がある。一方、既存医薬品で糖代謝・血流画像情報が、特定認知症の客観的な診断指標となる立証データが蓄積されている。このような事例の場合、疾患等の治療効果判定に有効性が明らかとなった時点で、既承認医薬品の効能に追加される方向でご検討いただきたい。

意見(2)：外国で使用されていて本邦で使用できない放射性医薬品が、患者に最新の優れた核医学診療を提供できる、迅速な承認審査方法をご検討いただきたい。

提案理由：現在審査中の放射性薬剤を含めて外国で承認・使用されていて、本邦で使用できない薬剤が8品目ある(別紙資料)。これらの放射性医薬品が本邦において安定供給が可能であり、かつ、日本人に適した用量規格が設けられている場合には、安全性・有効性を製造販売後調査等により確認するなどの一定の条件を設けて、欧米における審査データを基礎とした日本人に適用される用量確認データを追加することによって、有用な核医学診療を本邦の患者に早期に提供されるよう承認審査方法についてご検討いただきたい。

以上

別紙資料

1. 海外承認放射性医薬品リスト：米国（FDA承認）

販売名（核種）	Bexxar(¹³¹ I)	FDA承認	2003年6月27日
効能	非ホジキンB細胞リンパ腫の治療	備考：	
開発会社	Corixa Corp.		

販売名（核種）	Zevalin(⁹⁰ Y)	FDA承認	2002年2月19日
効能	非ホジキンB細胞リンパ腫の治療	備考：欧州承認あり	
開発会社	IDEC Pharm. Corp.	本邦で現在審査中	

販売名（核種）	Quadramet(¹⁵³ Sm)	FDA承認	1997年5月28日
効能	癌性骨疼痛緩和の治療	備考：欧州承認あり	
開発会社	Cytogen Corp.		

販売名（核種）	Octreoscan(¹¹¹ In)	FDA承認	1994年6月2日
効能	ソマトスタチン受容体発現腫瘍の診断	備考：欧州承認あり	
開発会社	Mallinckrodt		

販売名（核種）	Metastron(⁸⁹ Sr)	FDA承認	1993年6月18日
効能	癌性骨疼痛緩和の治療	備考：欧州承認あり	
開発会社	Medi-physics	本邦で現在審査中	

2. 海外承認放射性医薬品リスト：欧州（米国承認のない医薬品）

販売名（核種）	DaTSCAN(¹²³ I)	医薬品承認	2000年7月27日
効能	パーキンソン病の診断	備考：FP-CIT(¹²³ I)	
開発会社	Nycomed Amersham (英国)		

販売名（核種）	MIBG(¹²³ I)	医薬品承認	1990年代
効能	褐色細胞腫、神経芽腫の診断	備考：	
開発会社	CIS bio International (仏) ほか		

販売名（核種）	MIBG(¹³¹ I)	医薬品承認	1990年代
効能	悪性褐色細胞腫の治療	備考：	
開発会社	CIS bio International (仏) ほか		

「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会ヒアリング意見書」

- 1 団体の名称 EMBOFORUM(インボフォーラム)
- 2 代表者の氏名 栗原晶子
- 3 団体の概要

(1) 目的：子宮筋腫の動脈塞栓術(UAE)について自由に話し合うフォーラム。

UAEに関心があり、子宮筋腫治療の選択肢の一つとして考えている方に情報提供すると共に、実際に治療を受けられた方の体験などを通して、この治療法に対する理解を深めることを目的。

(2) 組織構成：Web上2000年に開設した組織（<http://www3.ocn.ne.jp/~embo/index.html>）で、目的に賛同される方の自由参加。

2006年11月現在、参加者は約825名。

うち'02年UAE体験者は約250名、放射線科医・産婦人科医も30名参加。

(3) 事業又は活動の内容：メールによる情報交換等を実施。また、各地でオフ会を開催（2001年5回、'02年9回、'03年4回、'04年3回、'05年2回、'06年1回を実施）

4 承認審査のあり方や実施体制、安全対策等に係る事項等に関する意見内容

(1) 問題の概要

医療用医薬品は、医療の現場では薬事法上の適応外でいろいろな有用な使い方が為されていますが、製薬企業にはそれらを治験し、適応拡大するインセンティブがないものがあります。

適応外の医薬品であっても、保険診療の場合は、「効能効果等を機械的に適用することのないよう」指導されています（昭和55年保険局長通知）が、保険診療でない場合は、自由診療となって、患者が多額の負担をしているのみならず、実施する医師や医療機関の要件等もないため、患者は、限られた不確かな情報の下で選択することが余儀なくされています。

昨年からは開始された先進医療は、自由診療等で実施されている新しい医療技術について、いわゆる混合診療として認めるものです。一部保険適用が認められ、また、実施する医師や医療機関の要件を定めるもので、患者として、大いに期待していました。

しかし、昨年9月から今年5月までに専門家の会議で検討された31件のうち、薬事法上の未承認が5件（医薬品3件・医療機器2件）、適応外使用が7件（医薬品4件・医療機器3件）で計12件（38.7%）が、先進医療の対象外とされました。また、この例からも、未承認より適応外使用のケースが多いことも注目されます。

貴検討会では、新薬だけでなく、適応外使用も対象としてご検討頂くことをお願いします。そして、このような薬剤をどのような枠組みにして、迅速に医療の場で使用し、保険適用とするか、という観点から、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」

を中心にして、制度の見直しを提案いたします。

(2) 「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」の問題点

適応外使用の薬剤については、「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日付け厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長の連名通知。いわゆる2課長通知)で取り扱われています。

しかし、この通知の方法では、いくら病院側が臨床的に安全なデータをそろえても製薬会社が乗り出してくれなければ、その薬剤が保険収載される道は閉ざされてしまいます。それらの多くの薬剤は安いため、治験に要する莫大な費用と時間等を比較して、製薬会社は治験をしてはくれません。

また、2課長通知にのっとりながらも、そこには様々な問題点が存在します。

ここでその問題点を、現在UAEで使用されており、今年5月、適応外使用ということで先進医療申請が拒絶された「スポンゼル」の血管内投与を例として別紙参考資料に挙げます。

(3) 適応外使用医薬品の取扱いについての改善案

① 参考資料の例からも判明するように、安価なことから製薬会社の治験協力が得られない薬剤、外国に例がなく、日本独自の開発使用の薬剤、医師の自主的な臨床試験の薬剤であって、適応外使用されているものに関しては、2課長通知では対応できません。

そこで、一定の要件の下で、これらを使用する医療は先進医療の対象とする一方、これらの臨床試験は治験に準ずるものとして取り扱う改善案を提案します。

② 「一定の要件」は、それぞれの薬剤及びこれを使用する医療によって、医師、医療機関の要件を異にするので、個別に専門家の会議(公開)で決める。その際、先進医療の要件と臨床試験の要件は整合性をとる。

また、両者に共通する要件として、医師からの使用薬剤や医療の内容・リスク等の説明、患者の同意、先進医療承認後の全例実績報告、有害事象報告は必須の要件とする。

合併症等の問題が生じた場合は再審査し、必要な改善策を取る。場合によっては中止措置を取る等の安全対策を徹底する。

③ 必要な実績が集積された段階で、当該医薬品の効能効果等の見直しとこれを使用する医療の保険収載について、検討対象とする。

この場合、どの程度の実績の集積が必要かは、治験との関係を考慮して定める。その際、全体数は何例必要で、何%の安全、有効な治療成績で保険収載となるか、何%の重篤な合併症で危険と判断するかなどを明確にする。

(参考資料)

【スポンゼルを例とした2課長通知の問題点】

① スポンゼルは、「各種外科領域における止血 褥瘡潰瘍」を効能効果とする薬効分類上「止血用ゼラチンスポンジ」の1商品名です。

子宮動脈塞栓術は、欧米では子宮全摘出術と並ぶ方法として一般化していますが、我が国では保険収載されておらず、先般、先進医療として申請が出されましたが、使用薬剤スポンゼルが適応外使用のため返戻となりました。

血管を塞ぐ塞栓物質は、欧米では、コイルやPVA、エンボスフィアなどが使用されていますが、これらは永久に体内に残存します。他方、ゼラチンスポンジは数週間で血流が再開通することから、臓器温存のため、再塞栓のためにも我が国ではこちらを選択するケースが多いと聞いています。

② 現在、動脈の「血管塞栓術」として、「頭部、胸腔、腹腔内血管」に対するものは保険収載され、この場合、スポンゼルが多く使用されていると聞いています。特に、肝臓ガンに対するものは広く使用されており、更に、出産時などの子宮動脈性の大量出血の止血方法として使用された場合も、この血管塞栓術として保険請求が認められています。同じ血管に同じ塞栓物質を使っているのに、有効な治療成績が十分あるにもかかわらず子宮筋腫には認められていません。2005年5月に全国規模で行われた子宮筋腫塞栓療法研究会アンケート報告では、延べ3230件UAEが施行され、その97%が塞栓物質にゼラチンスポンジを使用し、死亡例は報告されていません。(後記の【文献】1)をご参照。)

今年5月、血管内投与が認められたゼラチンスポンジのジェルパートも、肝臓ガンに対するものしか認められていません。スポンゼルに至っては、今年10月、適応拡大とは逆に、血管内は禁忌となりました。「塞栓を起こすおそれがある。」という理由です。

③ 2課長通知では、適応拡大のためには学会からの要望書が必要です。しかし、学会から要望書を出すとしても、海外の文献による有効性、安全性が確立していないと困難です。安全性、有効性の判断をどのようにすれば、患者のためになるか、と言う視点から制度設計すべきです。

また、2課長通知では、FDAなどで承認されたものの申請書類が使えます。ゼラチンスポンジのゼルフォームはアメリカでも発売されていますが、血管内投与は米国でも禁忌で、今後もFDAに適応拡大を申請する予定はないとのこと。スポンゼルは日本国内のみの販売ですので、FDAに申請はされていません。

日本由来のゼラチンスポンジを使った塞栓術は、いくら論文があっても、また、安全な臨床試験数があっても認めてもらえません。このように海外の文献にその審議が頼られているという現状も問題があると思います。日本独自で開発使用する場合、安全に対する評価は、日本独自で判断すべきと考えます。

更に、2課長通知では、公的研究事業の委託研究の試験成績を認めています。

JIVROSG(Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group)平成14年度

厚労省がん研究助成金の IVR 研究班を母体に発足した臨床試験組織)では、ゼラチンスポンジを用いた UAE (子宮動脈塞栓療法) の臨床試験の症例登録を終了しましたが、このような医師の自主的な臨床試験は、2 課長通知では受け入れてはもらえません。

【文献】

- 1) 岩本香保里、舞床和洋¹⁾、 似鳥敏明、田中忠夫¹⁾、高橋修司、貞岡俊一²⁾、
中村幸雄³⁾
杏林大学医学部 放射線科、東京慈恵会医科大学 産婦人科¹⁾ 同 放射線科²⁾
久我山病院 産婦人科³⁾：
本邦における子宮筋腫塞栓術の現状：IVR 学会誌 21：311-317、2006