

未承認医薬品及び医療機器の臨床使用に関する研究

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2016-12-29 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 露木, 健一郎 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10470/31611

東京女子医科大学大学院医学研究科および
早稲田大学大学院 先進理工学研究科

博士論文概要

論文題目

未承認医薬品及び医療機器の臨床使用
に関する研究

Study on Clinical Use of
Unapproved Drugs and Medical Devices

申請者

露木	健一郎
Kenichiro	TSUYUKI

共同先端生命医科学専攻 組織再生医療研究

2015年5月

2015年12月現在、日本では国内で承認されていない医薬品及び医療機器（未承認品）の人的臨床使用に関する規制が明確に定められておらず、医師の裁量権のもと個人輸入等により未承認品が取得され、自由診療として未承認品が使用されている。このような状況下では、A: 規制当局が未承認品使用を監視することが難しい、B: 患者を守るための安全性に関する情報が集められない、C: 未承認品の品質確保が難しい、D: 患者が未承認品の使用可能状況に関する詳細な情報を得ることが難しい、E: 誰が未承認品使用に関するコストを負担すべきか明確ではない、という問題が生じうる。

一方、欧米においては、未承認品の人的臨床使用について、米国では拡大アクセスプログラム（Expanded Access Program）、欧州ではコンパッションエート・ユース（Compassionate Use）、という名称で制度化され、重篤な又は生命を脅かす疾患を有する患者の救済を目的として、代替療法がない限定的状況において未承認品の臨床使用が認められている。日本でも現在同様の制度創設の検討が行われている。未承認品の臨床使用により、代替療法のない患者の生命の救済やクオリティ・オブ・ライフ（Quality of Life: QOL）の向上が可能となる。他方、未承認品の臨床使用による安全性に関するリスクや、製造販売承認取得を目指さず未承認品のままで利益を上げ続けようとする製造者のモラル・ハザードに関する問題も起こりうる。また、安全性に関するリスクを理由に、患者の拡大アクセスプログラム参加への要請を企業が拒否するケースもある。日本にもレギュラトリーサイエンスの観点から、リスク・ベネフィットを考慮した未承認品の臨床使用に関する制度を設けることにより、患者が未承認品にアクセスできる制度が望まれる。

本論文は4章から構成されている。第1章では、本論文の背景、目的と意義について述べた。本研究の目的は、未承認品使用制度を新たに設計する際、考慮すべき項目を把握し、日本にあるべき未承認品の臨床使用制度について提言することである。未承認品は主に、1.国内、海外とも未承認 2. 海外では承認されているが、国内では未承認 3. 国内、海外ともに承認されているが新たな適応に対して未承認（適応外）の3つのカテゴリーに分かれる。本研究では主に1と2を取り扱う。また、重篤な又は生命を脅かす疾患を持つ患者に対し、代替療法のない限定的な状況で使用する人的臨床使用制度を主な研究対象とする。本研究は、米国、欧州、日本の医薬品、医療機器、生物製剤に関する未承認品使用制度を研究対象としている。今まで、米国、欧州、日本の医薬品、医療機器、生物製剤に関する未承認品使用制度を網羅している研究はない。また本研究では、今後施行される日本の未承認品使用制度である、患者申出療養や人的見地からの治験（日本版コンパッションエート・ユース制度）に関する最新の制度設計骨子についても調査している。また米国の新しい未承認品使用制度である Right-To-Try 法やパンデミック発生時の未承認使用制度、米国 Custom Device Exemption 制度、適用外使用時

の公的保険償還に関連するコンペンディア制度も調査しており、制度調査に関する範囲が広い。また本研究では制度の調査に加え、実際の未承認品使用の事例についても調査し、患者の視点のみではなく、企業の視点での制度考察もしている。本研究により日本の未承認品の臨床使用に関する新しい制度の構築、および既存政策、制度の整理が促進されることが想定され、研究の意義が大きい。

第2章では米国、欧州（フランス、ドイツ、イギリス）の未承認品の臨床使用に関する制度を、医薬品、医療機器それぞれについて、未承認品の臨床使用の実施要件、関連規制、事前承認必要の有無、有害事象の報告規制等を調査した。また各制度が、臨床試験申請から販売承認までの製品開発のライフサイクルの中で、どの開発フェーズで適用できるか調査した。本研究の調査結果から医薬品に関して、米国では、緊急性、適用できるフェーズ、適用人数の違いによって4つの制度が存在し、欧州では各国に適用できるフェーズ、適用人数の違いより1つもしくは2つの制度が存在していた。米国は臨床試験開始前から販売承認まで様々な開発フェーズでの未承認品の臨床使用を考慮しているのに対し、欧州では臨床試験開始以降を前提とした規制となっていた。一方、医療機器に関して、米国は医薬品と同様の制度が存在するが、欧州では例外的使用に関する制度はなく CE Marking 貼付後の臨床使用が前提となっていた。生物製剤に関しては、米国は、医薬品と同じ制度を使用し、欧州には、ATMP (Advanced Therapy Medicinal Products) Hospital Exemption という特別な制度が存在した。またその他の未承認品に関連した制度として、Custom Device Exemption や Right-to-Try 法等についても調査した。米国や欧州の未承認品使用制度の主な目的は、重篤な又は生命を脅かす疾患を有する患者の救済が第一の目的であるが、もう一つの重要なベネフィットとして、未承認品臨床使用が将来の販売承認をサポートする安全性や有効性のデータを提供しうることである。

第3章の目的は、日本に必要な未承認品使用制度を提言するため、制度運用上考慮すべき点を把握することである。その目的で、欧米の未承認品使用関連制度の実際の事例について調査した。調査方法として、米国 FDA (The Food and Drug Administration) のサイトから、医薬品と生物製剤に関して、拡大アクセスプログラムの申請数・承認数を取得し、調査、分析した。医療機器に関する申請数・承認数の情報は提供されていなかった。次に米国国立衛生研究所が提供している臨床試験データベース ClinicalTrials.gov や欧州医薬品庁 EMA (European Medicines Agency) の Web サイトから未承認品使用の事例に関するデータを取得し、調査、考察した。第3章の調査から、2010年度から2013年度の米国医薬品拡大アクセスプログラム承認数は、毎年936件から1199件あり、生物製剤に関しては、74件から226件あった。またそれらの95%以上は個々の患者向けの制度が使用されていた。次に ClinicalTrials.gov のデータを分析したところ、医薬品で356件、生

物製剤で 35 件、医療機器で 56 件の未承認品使用事例が抽出された。しかし、FDA の公開している拡大アクセスプログラム申請数と比較すると、当データベースへの事例入力件数は少なく、またデータの不備が多く見られた。未承認品へのアクセスを希望している患者に必要な情報を提供できるような透明性のある情報公開方法が求められる。

第 4 章では、日本の未承認品の臨床使用関連制度である先進医療 B、2016 年度導入予定の患者申出療養制度と人道的見地からの治験について調査した。本研究の成果として新しい未承認品使用制度設計の参考となる欧米の医薬品、医療機器、生物製剤に関する未承認品使用制度の情報をまとめた。また、欧米の実際の実績データを調査することにより、運用上の問題を明らかにした。本論文の提言として、医薬品や TNF (Tumor Necrosis Factor) 阻害薬などの生物製剤に関しては、ランダム化比較試験のような実験的研究が比較的組みやすいため、未承認品使用によって得られた安全性に関するデータはあまり重要視されないかもしれない。他方、実験的研究が組みにくい、または症例数が少ない医療機器や再生医療の場合には、未承認品使用によって得られたデータを、安全性または有効性を確認するデータとして積極的に活用されるべきである。また、2 章及び 3 章の結果、考察を踏まえ、今までどの国でも承認されていないようなリスクの高い未承認品使用を想定し、新しい未承認品使用制度を設計するにあたり、以下を考慮に入れた未承認品使用制度の設計が必要である。

- 規制当局への届出・承認制にし、未承認品使用状況を監視するプロセスを構築
- 患者を守るため、承認後と同等の有害事象報告プロセスを構築
- 未承認品が承認品と同等の品質であることを保証するルール作り (GMP 基準)
- ホームページ等のメディアを利用し、利用可能な未承認品や未承認品使用申請状況の情報を患者に提供
- 透明性のある費用負担プロセス (保険外併用療養、国による負担等)
- 実施中の臨床試験、治験を妨げないようにし、可能な限り未承認品使用データを薬事に活用
- 未承認品使用の安全性・有効性を確認する仕組み

また同時に、今後日本においては、新しい迅速承認制度である先駆け審査指定制度や、薬機法の再生医療条件付き承認などの充実により、より早く医薬品、医療機器が承認され、それらの製品が患者のもとに届くことができよう。患者が承認された製品を使用できることは、現在の皆保険制度の下では、患者の費用負担の減少につながる。本研究では、患者、規制当局、企業のリスク・ベネフィットのみならず、迅速承認制度や条件付き承認制度などの新しい承認制度とのリスク・ベネフィットバランスも考慮した未承認品使用の制度構築を提言する。

早稲田大学 博士（生命医科学）学位申請 研究業績書

氏名 露木 健一郎 印

(2016年1月現在)

種 類 別	題名、 発表・発行掲載誌名、 発表・発行年月、 連名者（申請者含む）
○論文	Compassionate Use for Drug and Medical Device in the United States, the European Union and Japan, Regenerative Therapy (in press) Kenichiro Tsuyuki, Kazuo Yano, Natsumi Watanabe, Atsushi Aruga, Masayuki Yamato
論文	The regulation of allogeneic human cells and tissue products as biomaterials., Biomaterials., 34(13), p3165-73, 2013 Kazuo Yano, Kenichiro Tsuyuki, Natsumi Watanabe, Hiroshi Kasanuki, Masayuki Yamato
論文	Re-examination of regulatory opinions in Europe: possible contribution for the approval of the first gene therapy product Glybera, Molecular Therapy — Methods & Clinical Development 2, (66), 2015 Natsumi Watanabe, Kazuo Yano, <u>Kenichiro Tsuyuki</u> , Teruo Okano, Masayuki Yamato
論文	Regulatory approval for autologous human cells and tissue products in the United States, the European Union, and Japan, Regenerative Therapy 1 p45-56, 2015 Kazuo Yano, Natsumi Watanabe, <u>Kenichiro Tsuyuki</u> , Taisuke Ikawa, Hiroshi Kasanuki, Masayuki Yamato
総説	"再生医療の現状と課題", 日本医師会雑誌, 2013/07 矢野一男、 <u>露木健一郎</u> 、渡辺夏巳、大和雅之、
講演	日本生体医工学会 第6回医療機器に関するレギュラトリーサイエンス研究会, 2013/10 <u>露木健一郎</u> 、矢野一男、渡辺夏巳、井川太介、大和雅之
講演	第7回レギュラトリーサイエンス研究会 2014/3 井川太介、矢野一男、渡辺夏巳、 <u>露木健一郎</u> 、大和雅之
講演	第8回レギュラトリーサイエンス研究会 2014/9 井川太介、矢野一男、渡辺夏巳、 <u>露木健一郎</u> 、大和雅之
講演	第9回レギュラトリーサイエンス研究会 2015/2 井川太介、矢野一男、渡辺夏巳、 <u>露木健一郎</u> 、大和雅之
講演	第14回日本再生医療学会総会 2015/3 井川太介、矢野一男、渡辺夏巳、 <u>露木健一郎</u> 、大和雅之
講演	第5回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 2015/9 城倉洋二、矢野一男、渡辺夏巳、 <u>露木健一郎</u> 、井川太介、岩石千枝、大和雅之