

# 参考資料

平成21年3月30日

# 米国・EUの添付文書に係る承認の要否について

## 米国

- FDAは、製品のラベリング(添付文書、包装表示、容器ラベルを含む)案を新薬の承認申請書に含めることを要求。ラベリングは申請者の提出するデータ・結果によって妥当性が担保されていなければならない。
- 添付文書を含むラベリングの改訂には、連邦規則314.70の規定により、改訂内容に応じて、
  - 効能効果、製品原料、製剤、製造工程等の大きな変更はPAS(事前変更手続き)を経る。
  - 禁忌の追加や規制強化、警告の追加、副作用の追加、用法・用量に関連した注意の追加等の中等度の変更はCBE30(30日事前変更届出)を経る。
  - 字句の編集的な変更等の軽微な変更はCBE0(即時変更届出)の手続きがとられる。年次レポートでFDAに事後報告する。
- FDAから改訂を求められる場合、上記のどの手続きで企業が手続きを進める必要があるかについてFDAからの書面で通知される。
- 企業が自主的に添付文書改訂を行う場合は、FDAとの相談によりどの手続きかが決まる。
- FDAの添付文書改訂の審査期間は一般に90日であり、企業がCBE30を行っても、平行してFDAが進め、後日FDAの検討により改訂されることがある。

## E U

- EMEAは、添付文書を製造販売承認の一部として承認されるものと位置づけている。
- 添付文書の記載事項の変更は、Directive 2001/83/ECに基づき、規制当局の承認を要する。
  - 効能効果、用法用量、安全性情報及び薬理学データ等の臨床的な情報等の大きな変更は、タイプ2の一部変更承認手続きを経る。
  - 軽微な変更には2種類あり、製造販売承認取得者、製造者・供給者等の変更はタイプ1A、販売名、有効成分名、貯法等の変更はタイプ1Bの一部変更承認手続きを経る。
- 軽微な変更の場合は、規制当局に通知して90日以内に反対がなければ変更は有効となる。

# 「治験実施状況及び未承認薬使用状況についての調査」の概要①

## ○目的

わが国における治験以外の手段(治験外提供・治験後の継続提供・個人輸入)による未承認薬の入手・使用の実態を明らかにすることを目的として、国内の医療機関を対象にアンケート調査を実施。

## ○対象

社団法人日本医師会の組織する大規模治験ネットワークに加入する医療機関1288施設より、病床規模別(300床以上、300～100床、100床未満、一般診療所)に計494施設を抽出し、調査客体とした。

## ○調査方法

アンケート調査(郵送発送・郵送回収、自記式)

## ○実施時期

平成19年11月26日～平成20年1月20日

## ○調査結果の概要

①使用実績 あり:32%(300床以上の施設では63.3%)

②使用された未承認薬の入手方法

個人輸入:80.3%、治験外提供 注1):9.6%、治験の継続提供 注2):6.6%

注1)緊急かつ代替品がないというような状況において、企業が人道的立場から提供するもの

注2)治験終了後、当該患者の医療継続等の目的で、企業が提供するもの

## 「治験実施状況及び未承認薬使用状況についての調査」の概要②

### ③使用された主な医薬品(個人輸入等の区分別)

#### 個人輸入(61成分)の主なもの

- 61件: サリドマイド(販売名サレドカプセル) 多発性骨髄腫 ※
- 11件: ジアゾキサイド(販売名プログリセム) 高インスリン血性低血糖 ※
- 9件: ベバシズマブ(販売名アバスチン) 眼内新生血管(難治性)注3)
- 5件: ダサチニブ(販売名スプリセル) 白血病(慢性骨髄性)※
- 4件: シロリムス(販売名ラパミューン) 肝移植後の拒絶反応
- 4件: スニチニブ(販売名スーテント) 腎臓がん ※
- 他 各2件以下

注3) 欧米においても本効能・効果での承認はない

#### 治験外提供薬物(14成分)の主なもの

- 3件: ジアゾキサイド(販売名プログリセム) 高インスリン血性低血糖 ※
- 他 各2件

#### 治験の継続提供(11成分)の主なもの

- 3件: ジアゾキサイド(販売名プログリセム) 高インスリン血性低血糖 ※
- 他 各2件

\* 現時点(平成21年1月)において、主な医薬品については既に承認済み(※印)

## 「治験実施状況及び未承認薬使用状況についての調査」の概要③

### ④未承認薬が使用された効能・効果

がん領域:42.3%と最多[中でも多発性骨髄腫(サリドマイド)は49件の最多]  
難治性疾患:36.9%[最多は高インスリン血性低血糖(ジアゾキサイド)]

### ⑤未承認薬使用の諸手続き

治験審査委員会又は倫理審査委員会の許可(74.7%)  
患者への説明:文書と口頭の両者(77.8%)、文書のみ(10.1%)、口頭のみ(9.1%)

### ⑥安全使用のための取り組み

有害事象発生状況についての確認実施:41.7%(83件)  
そのうち使用中止・制限実績のあった薬剤は9件(7成分)  
重篤な副作用等の健康被害の発生は、10件(10薬剤)  
半数(5件)がサリドマイド

# 欧州における制度（「コンパッションエート・ユース」）について

## 基本的な制度

### 1. EU（欧州医薬品庁：EMA）がコンパッションエート・ユース（CU）を認める場合

本来、未承認薬の種類がEMAが承認すべきと医薬品の範囲※である場合、EU加盟国からの申請を受け、EMAがCUとしての適否を判断し、勧告。加盟国はEMAの勧告に従う。

※EMAが承認する医薬品の範囲

- リコンビナントDNA技術やハイブリドーム等を利用したバイオテクノロジー由来製品
- AIDS、がん、神経変性疾患、糖尿病の医薬品
- 希少疾病用医薬品 など

### 2. 加盟国が個別にCUを認める場合

上記1. 以外の場合、加盟各国が各国ごとの制度によりCUを認める。（なお、上記1. 以外の場合であっても、加盟国はEMAにCUと認めることについて意見を求めることができる。）

## EUのCU制度

### EUにおけるCU制度の基本的考え方

- 基本的には生命に関わるような患者救済を目的としており、「他に適切な代替治療法／医薬品がなく、重篤、生命に関わるまたは、身体障害を引き起こすおそれのある疾患を有する患者」を対象としている。
- 対象となる未承認薬としては、
  - ・ EU加盟国ではどの国も未承認だが、EU以外の国・地域で承認されている医薬品
  - ・ EU加盟国のどこかで承認されているが実際に入手が困難な医薬品
  - ・ EU加盟国から撤退した医薬品
  - ・ 治験薬（治験実施国の対象としては、制度上EU域内に限らず他国でも可。）

(GUIDELINE ON COMPASSIONATE USE OF EDICINAL PRODUCTS, PURSUANT TO ARTICLE 83 OF REGULATION (EC) No 726/2004)

## 加盟各国の制度

(例) 仏国の制度

- EUの制度同様「他に適切な代替治療法／医薬品がなく、重篤、生命に関わるまたは、身体障害を引き起こすおそれのある疾患を有する患者」を対象としている。
- 医師の責任下で未承認薬の輸入・使用等が行われる「Nominative System」と製薬企業が未承認薬を提供する「So-Called Cohort System」が存在。

種類	Nominative System	So-Called Cohort System
概要	処方する医師の責任のもと、特定の患者の治療目的で未承認薬の輸入・使用等を認める。	特定の患者群への治療目的で、承認申請を前提とした治験薬を製薬企業が特定医師に提供することを認める。
申請方法	処方する医師が、所属する医療機関の薬剤部門を通じて仏国政府へ申請。	治験薬を取り扱う製薬企業を通じて仏国政府へ申請。
副作用報告	副作用報告に関する規則については、CUIにより認められた未承認薬に対しても適用。	

(参考)

欧州25ヶ国について、Nominative Systemについては、全ての国で何らかの制度が存在する一方、So-Called Cohort Systemについては仏国など10ヶ国にみられる。（引用：癌と化学療法 杉村直幸 より）

# 米国における制度（「コンパッションエート・ユース」）について

米国では、治験薬（Investigational New Drug, IND）の使用に当たり、薬事法規（Federal Food, Drug and Cosmetic Act）に基づき、FDAへ届け出ることとされている。この届出を行っていない未承認薬は、原則として、流通が禁止されている。ただし、下記のとおり、一定の条件を満たした場合には、特例的な手続きによって、未承認薬の流通を認める制度を設けている。その取扱いについては、FDAの規制が厳しいとの指摘がなされており、その見直しが検討されているところ。

制度名 項目	① 治験薬の例外的提供 Compassionate exemption	② 緊急患者IND An emergency Investigational New Drug (Emergency IND)	③ 治療IND Treatment Investigational New Drug (Treatment IND)
概要	既に届出済みの治験薬について、本来のプロトコールの対象外患者に対して使用する必要がある場合の制度。	医師が自らの患者の治療のために未承認薬を使用する必要がある場合の制度。	重篤な疾患で代替治療法がない等の要件を満たす患者集団の治療の目的で、治験薬を使用する必要がある場合の制度。
適用条件	<p>（対象となる未承認薬）</p> <p>① 既に届出済みの治験薬であること。</p> <p>（手続き等）</p> <p>② 治験薬を例外的に投与する理由と個別患者の病歴等を添付して、医師が事前に要請書をFDAへ提出することが必要。なお、当該治験薬の製造業者の同意が必要。</p>	<p>（対象となる未承認薬）</p> <p>① 代替治療法がなく、未承認薬について、その使用のリスクが疾患のリスクを上回らないと医師が判断したものであること。</p> <p>② 有効性・安全性のエビデンスがあつて、治験実施の妨げにならないこと。</p> <p>（手続き等）</p> <p>③ 医師が事前にFDAへ届出が必要。 なお、医師は予め当該未承認薬製造業者の同意を得ていることが必要。</p>	<p>（対象となる未承認薬）</p> <p>① 重篤な疾患又は生命の逼迫した状態の治療等を目的すること。</p> <p>② 代替治療法がないこと。</p> <p>③ 重篤な疾患に用いる場合については、有効性・安全性のエビデンスがあること。</p> <p>④ 生命に逼迫した状態に用いる場合については、適切な科学的根拠があり、不合理なリスクがないとする適切な論拠があること。</p> <p>⑤ 治験中であるか又は承認のため全ての治験が終了していること。</p> <p>⑥ 治験実施の妨げにならないこと。</p> <p>（手続き等）</p> <p>⑦ 製造業者がFDAへ申請し許可を受けることが必要。なお、製造業者が当該治験薬の承認を意図していることが前提。</p>