

平成23年7月22日

厚生労働省がん対策推進協議会会長 門田 守人 殿  
厚生労働省健康局総務課がん対策推進室室長 鈴木 健彦 殿

厚生労働省がん対策推進協議会委員およびがん患者団体有志一同

### ドラッグ・ラグの解消に関する意見書

平成18年6月に「がん対策基本法」が成立した背景には、海外における標準治療薬が日本では未承認、または適応外であるために使用できない、いわゆる「ドラッグ・ラグ」の解消を求める多くのがん患者の声がありました。しかし、基本法成立から5年を経過した今なお、残念ながらドラッグ・ラグの問題に直面し、海外における標準治療薬を速やかに使用出来ない患者が少なくないのが現状です。

厚生労働省の複数の審議会や検討会議において、ドラッグ・ラグの解消に向けた検討が行われております。平成19年6月に策定された国のがん対策推進基本計画においても、ドラッグ・ラグの解消に向けた数値目標が定められているにもかかわらず、がん対策推進協議会ではドラッグ・ラグの解消に向けた具体的な話し合いが行われておらず、他の審議会や検討会議との連携も不十分と考えられます。

ドラッグ・ラグの解消に向け、次期がん対策推進基本計画における重点項目として盛り込むよう、以下の要望を提出いたします。なお、ドラッグ・ラグに関する参考資料を、別途添付いたします。

#### 記

- ・ がん対策推進協議会において、未承認薬や適応外薬のドラッグ・ラグの解消に向けた進捗状況を適宜把握するとともに、ドラッグ・ラグの解消に向けた提案を必要に応じて行うこと。
- ・ がん対策推進基本計画において、未承認薬のみならず、適応外薬に関わるドラッグ・ラグについての状況を明らかにするとともに、その数値目標を定めること。
- ・ 未承認薬に関しては、企業による治験や国際共同臨床試験などが円滑に進むための体制整備を進めるとともに、研究者主導で行う臨床試験においては、ICH-GCPに基づく臨床試験が行われること。
- ・ 適応外薬に関しては、内外の知見に基づいて適応症以外の有用性が明らかになった際に、速やかな承認に必要な施策を行うとともに、抗がん剤のみならず支持療法薬に関する検討も行うこと。
- ・ 既承認薬での治療が難しく、代替となる治療がない患者に対して、海外での標準治療薬への早期アクセスの保証と人道的な観点から、コンパッションエート・ユース制度の導入を行うこと。
- ・ 先進治療に関しては、どこでどのような治療が受けられるかを、患者や医療者に十分認知されていない現状から、積極的な情報提供が行われること。

以上

厚生労働省がん対策推進協議会委員およびがん患者団体有志一同

天野 慎介  
花井 美紀  
本田 麻由美  
眞島 喜幸  
松本 陽子  
三好 綾  
安岡 佑莉子

# ドラッグ・ラグ解消に関する 意見書

補足資料

## ドラッグ・ラグの定義

## 国際標準治療薬とは

- NCCNガイドライン ([www.nccn.org](http://www.nccn.org))
- NCI PDQ ([www.nci.org](http://www.nci.org))
- Up to Date ® ([www.uptodate.com](http://www.uptodate.com))
- European public assessment reports (EPAR)  
(<http://www.ema.europa.eu/ema/>)

など

## 未承認薬とは

- 日本で薬事法にて販売承認を得ていない医薬品

## 適応外薬とは

- ある疾患に対して効能が承認されているが、別の疾患への効能は承認されていない医薬品

## 承認薬とは

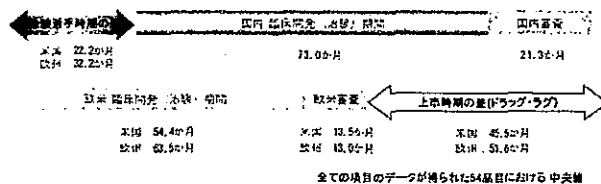
- FDA承認抗がん剤
- PMDA承認抗がん剤
- EMA承認抗がん剤

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議で検討された医薬品のパブリックコメントを2009年に募集した際は「米英独仏で承認された医薬品」を募集の基準とした。

今夏から始まる、新たな要望募集に関しては米英独仏に加えカナダ、オーストラリアも加わる。

また海外で公的な保険適用のみの医薬品に関してはエビデンスを提示し要望が可能となった。

## ドラッグ・ラグの構成要素



日本におけるドラッグ・ラグに関する調査－製薬企業アンケートに基づく現状と課題－医薬産業政策研究所リサーチペーパー・シリーズNo. 40(2008年6月)によるとドラッグ・ラグの構成要素は、

- ① 治験着手時期の遅れ
- ② 国内臨床開発（治験）期間の遅れ
- ③ 国内審査の遅れ

と指摘されている。

## ドラッグ・ラグとは

未承認薬	日本では販売が承認されていない医薬品。
適応外薬	ある疾患に対して効能が承認されているが、別の疾患への効能は承認されていない医薬品
ドラッグ・ラグ	欧米諸国では承認されている疾患や症状に対して、日本では未承認、あるいは適応外のため使用できない医薬品が販売承認を得るまでの期間
備考	海外では、FDAやEMAの承認が無くても、公的保険が認められる医薬品も少なくない。 2010年2月より開催されている「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」では、海外で公的保険のみの適用のものも検討されている。

## ドラッグラグの定義

### 【現在】

- 「未承認薬」という観点から議論されている。

### 【提案】

- 患者の立場から見ると「海外で治療に用いられている必要な治療薬に日本ではアクセスできない」ことがドラッグ・ラグである。
- 適応外薬や公的保険が付いているものもドラッグ・ラグという視点での議論が必要。

## ドラッグラグ解消に向けた施策

### 【現在】

- 個別目標として、「抗がん剤等の医薬品については、“革新的医薬品・医療機器創出のための5カ年戦略”に基づき5年以内に、**新薬上市**までの期間を2.5年短縮」

### 【提案】

- 具体的に期間を縮めるための施策を打ち出す
  - － 治験環境の整備
  - － 臨床試験環境の整備
  - － 臨床研究環境の整備
  - － 創薬活動の活性化
- 患者に治療薬を届けることを第一にした積極的な施策の提案

## ドラッグ・ラグに対する がん対策推進協議会の役割

- プロGRESS・レビュー・ボード
  - がん対策推進協議会でがん治療薬の承認など進捗管理を行うべき
- 重点施策の定期的なレビューとレポート

## がん対策基本法とドラッグ・ラグ

## ドラッグ・ラグ解消に患者が立ち上がる

### 広島県の故・新山義昭さん

- ① 1998年5月 膵臓がん  
2年後に再発  
地元医師「治療はない、できない」  
適応外薬「ジェムザール」の存在を知る  
→東京へ通院開始  
「なぜ欧米と日本でこんな  
格差が生まれるのか」



- ② 1999年12月 「癌と共に生きる会」結成  
抗癌薬及び副作用防止薬の早期一括承認を求める署名活動など
- ③ 2001年2月 坂口厚労大臣(当時)に緊急措置請求書を提出  
「患者が動かなくて、一体だれが動くんた…」

### 大阪府の故・三浦捷一さん

- ① 1999年12月 肝臓がん発病  
肝癌再発予防薬が試せない
- ② 2000年12月  
TV出演した新山義昭氏に連絡  
「一緒にやりましょう！」



- ③ 2001年1月 「癌治療薬早期認可を求める会」結成
- ④ 2001年6月 坂口厚労相(当時)に「治療法治験薬制度」提言  
「癌治療薬、特に肝癌再発予防薬の早期認可を要望する請願書」  
を国会に提出、採択される
- ⑤ 2002年1月 4団体で「日本がん患者団体協議会」結成



### 島根県の故・佐藤均さん

- 2003年4月 大腸がん再々発  
「もう治療はない」

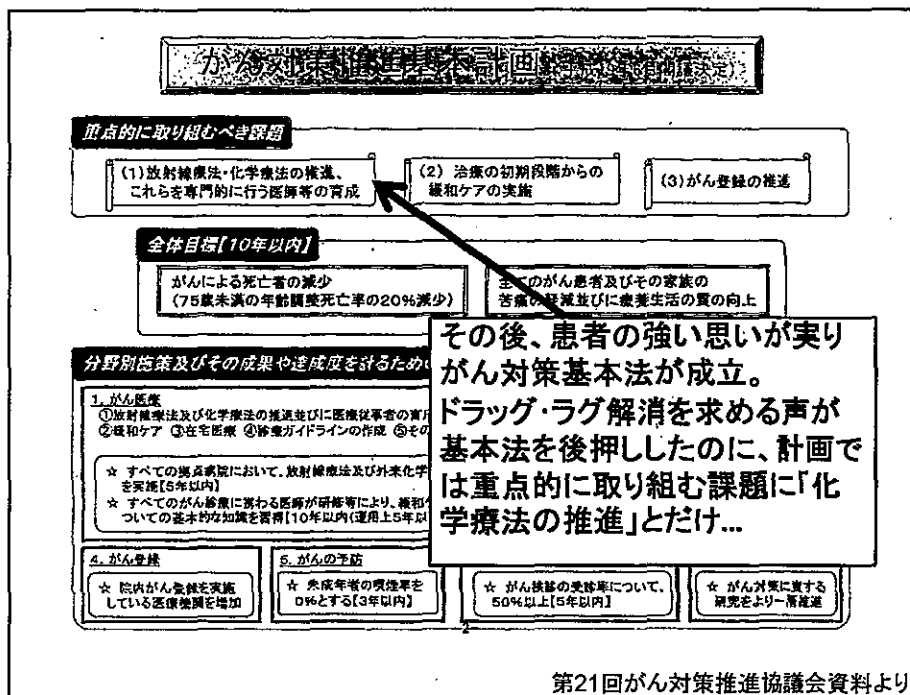
→東京へ通院開始

「癌と共に生きる会」会長を引き継ぐ

- ①国際標準の未承認薬の早期承認
- ②腫瘍内科医の育成
- ③がん診療の地域格差の是正



- 2003年9月 「第3次対がん10ヵ年戦略案」に働きかけ  
「臨床腫瘍医等のがん専門医の育成」など提供体制充実の視点を盛り込む
- 2004年8月 未承認薬「オキサリプラチン」使用へ  
欧米では大腸がんの標準薬だが日本では未承認(現在は承認済)
- 2004年11月 規制改革・民間開放推進会議で訴え  
「愛する人に同じ思いをさせないために」



## その後も 治療薬を求める患者の声は続く

年	要望
2007年3月28日	GIST患者の有志の会が、2006年1月に米国で腎臓がん及びGISTに対して承認されていた抗がん剤「スーテント」を求める署名13万4739名分を提出
2007年4月26日	卵巣がん体験者の会スマイリーが再発卵巣がんに対して欧米各国で承認されている抗がん剤「リポソーマルドキシルピシン(米国1999年承認)」「ゲムシタピン(米国2006年承認)」「トポテカン/ノギテカン(米国1996年承認)」を求める署名2万8603筆提出
2009年1月27日	卵巣がん体験者の会スマイリーが再発卵巣がんに対して欧米各国で承認されている抗がん剤「リポソーマルドキシルピシン(米国1999年承認)」「ゲムシタピン(米国2006年承認)」を求める署名15万4552筆提出
2010年7月13日	がん患者会71団体が、中医協において嘉山孝正委員が「55年通知」に言及し、早期に中医協で議論するよう求めたことに対する支持を表明。中医協に対してドラッグラグ解消を求める要望提出。
2011年6月29日	パンキャン・ジャパンが2005年11月に米国で承認された抗がん剤「エルロチニブ」を求める署名1万5402筆を提出

## ドラッグ・ラグ解消への動き

## ドラッグ・ラグ解消に対する動き (薬事承認)

会議名称	概要
医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議	<p>2009年6月～8月に学会や患者会などから募集した新薬・適応外薬の開発要望374件を薬事法上での必要性の観点から検討し、医療上必要性が高いとされた医薬品が186件あり、公知申請が可能なものに関しては公知申請が行われ、治験が必要なものに関しては治験が行われている。(検討時点で承認済みが別途4品目)</p> <p>今夏より、第2回の募集がある予定で、臨床腫瘍学会は7月8日に開催されたセミナーで現段階で124件、86品目による要望リストの提出を予定していることを明らかにした。前回の開発要望80品目(未承認薬19品目、適応外薬61品目)を上回る見通し。</p> <p>同会議では開発する企業が見つからない医薬品に対しても開発企業の募集を行っている。</p>

がん領域のドラッグラグは深刻なことが表れている。

## ドラッグ・ラグ解消に対する動き (保険適用)

会議名称	概要
中央社会保険医療協議会	<p>2010年6月23日の総会で、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の堀田知光座長が薬事承認前の医薬品の保険適用を認めるよう求める意見があることを紹介。</p> <p>嘉山孝正委員は「日本では薬事承認と保険適用がリンクしているが、諸外国はそうになっていないのではないかと指摘。「55年通知」に言及し、早期に中医協で議論するよう求めた。</p> <p>これを受け、遠藤会長は「ドラッグ・ラグを解消する一つの手法であることは間違いないので、実態も含めて一度議論したい」と述べ、了承され現在も検討中。</p>



がん患者会71団体で7月13日に嘉山委員の意見を支持する意見書を提出

## ドラッグ・ラグ解消に対する動き (先進医療)

会議名称	概要
中央社会保険医療協議会	<p>2011年5月18日の総会で、最先端の医療技術について先進医療への指定の適否を審査する「先進医療会議」(仮称)の新設を了承。</p> <p>現在の「先進医療専門家会議」と「高度医療評価会議」による体制を統合することで、先進医療の審査の効率化、迅速化を図るのが狙い。</p> <p>先進医療が実施可能な医療機関群をあらかじめ設定し、通常の審査体制とは別の枠組みとして、国内未承認または適応外の抗がん剤について、早期に先進医療の対象となるよう審査を簡素化することで患者の医薬品へのアクセスを可能にする。</p>



保険外併用の手続きや、薬事承認までの期間がどれだけ短縮できるか不明瞭な点があるため今後の議論を見守る必要がある。

## ドラッグ・ラグ解消に対する動き (治験／臨床試験)

会議名称	概要
医薬品・医療機器薬事戦略懇談会	<p>シーズ発見後のアカデミア(大学)、ベンチャー等における、医薬品・医療機器候補選定の最終段階から、治験に至るまでに必要な試験・治験計画策定等に関する相談を主な対象とし、医療イノベーションの一環として「薬事戦略相談」を導入する。</p> <p>6月22日の会議では、医薬品医療機器総合機構(PMDA)が治験計画策定などの相談に応じる「薬事戦略相談」で優先対象となる製品分野について議論され再生医療・がん・難病、希少疾病・小児の分野の製品と、これらの分野でなくても「革新的技術を利用した製品」を優先対象とした。</p>

## ドラッグ・ラグ解消に対する動き (治験／臨床試験)

会議名称	概要
がん対策推進協議会 がん研究専門委員会	<p>6月14日、未承認や適応外の抗癌剤を対象とした研究者主導型の臨床試験を、ICH-GCP水準へ引き上げること一致。薬事法でGCP準拠を義務づけているのは、承認データの収集を目的とした「治験」のみだが、新薬承認や適応拡大を念頭に置く全ての臨床試験で、申請に活用できるレベルの質を確保すべきと判断した。</p> <p>大津委員が「クオリティの保証がないと、企業が乗ってこない」と、テコ入れの必要性を強調し最終的に、既承認の範囲内で行う臨床試験を除き、承認申請を目指す臨床試験については、一定の猶予期間を置きながら、GCP対応を求めていくことで合意した。</p>




ICH-GCPでの試験が、薬事承認に本当に活用してもらえるのか？

## ドラッグ・ラグ解消に対する動き (治験／臨床試験)

会議名称	概要
厚生科学審議会 医薬品等制度改正検討部会	<p>6月20日、澤委員より「医療イノベーションの観点からの薬事法関連規制に対する提言について」の提言。</p> <p>医師主導で行われるファーストインマン試験/POC試験については、必ずしも治験によらず、実施されることもあることから下記のように提言</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• その後の臨床開発を企業が行う場合、医師主導の臨床試験データの信頼性が確保できるならば、企業がファーストインマン試験やPOC試験を治験として再度やりなおすのは非効率</li> <li>• 臨床試験に用いる薬物が治験薬GMP対応で製造されているなど一定の要件を満たし、高度医療評価制度のもとICH-GCP水準に適合して実施されるファーストインマン試験やPOC試験については承認申請資料として活用すべき</li> </ul>


## ドラッグ・ラグ解消に対する動き (コンパッショネートユース)

会議名称	概要
厚生科学審議会 医薬品等制度改 正検討部会	<p>医療上の必要性が高く、極めて少数の患者しかいない疾患のため、企業による開発が進みにくい未承認薬/適応外薬について、適切な医療機関において、人道的な観点からの例外的使用を可能とする</p> <p>Case1: 海外で既承認で市販されているが、日本での治験が実施されておらず(あるいは治験中で)、未承認の状態であり、ウルトラオーファンのような、永遠に国内市販企業が市場導入しにくいようなものの場合</p> <p>Case2: 同未承認の状態であり、治験の適格基準がはずれるが、どうしても試したいという患者の切なる希望がある場合(compassionate use; single patient IND)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・医療上の必要が高い未承認薬/適応外薬のうち、致命的疾患であり、他の療法に比べて明らかに優れていると判断できるものについて、治験が終了した後から承認までの間、治験を実施した施設など適切な医療機関において、人道的観点からの例外的使用を可能とすること。現行の、安全確認試験、追加的治験が機能していない現実を踏まえ、使いやすい制度とすることが肝要</li> </ul> <p>Case3: 海外・日本ともに未承認の場合(Expanded access program)</p>

 同委員会では薬害再発防止のための医薬品行政等の見直し(最終提言)の説明もあり、この委員会でもコンパッショネートユースに関しては研究班が研究していたことが報告される。

## ドラッグ・ラグ解消に対する動き (治験／臨床試験)

会議名称	概要
厚生科学審議会 医薬品等制度改 正検討部会	<p>片木委員より、この委員会の目的に“ドラッグラグ解消”が掲げられているとし、適応外薬が多く存在することを指摘。がん対策推進協議会がん研究専門委員会でも、未承認薬、適応外薬、がんの問題を解決するには、ICH-GCPをやるしかないという声も上がっていることを紹介。委員会で“生命のためにどうしたらいいか”を検討して欲しいと訴える。</p> <p>ICH-GCPという質の高い臨床試験をすすめるということを、薬事法の中に盛り込むことを要望。質の高い臨床試験に関しては薬事承認につながり、患者さんのためになるというインセンティブをつけるよう要望。</p>

 現在の状況で質の高い臨床試験が行われても、「必ずしも薬事承認の参考にされるとは限らない」ことを指摘

## がん対策推進協議会として

【協議会からの意見】（平成22年6月がん対策推進基本計画中間報告）

- ・ドラッグ・ラブの解消に関しては、総合療場の体制の強化のみならず、メーカー、医療機関、患者等の各当事者が十分に役割を果たせるような包括的な戦略の策定が必要
- ・新薬の審査開始時期については申請者に依存するところがあるが、臨床評価ガイドラインの策定、治験相談の充実、国際共同治験の推進等の取組を実施しているところであり、今後、早期化が進むことを期待

第21回がん対策推進協議会資料より



さまざまな、委員会で「がん」における治療薬の問題は早急に改善すべき問題である観点から議論が進んでいるのに、がん対策推進協議会のこの中間報告はあまりにも主体性に欠け、他の会議との連携が不足しているのではないか

## 未承認薬について

**(個別目標)がん医療①**  
**【放射線療法及び化学療法の推進並びに医療従事者の育成】**

**【個別目標】**  
 ・抗がん剤等の医薬品については、「革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略」に基づき、5年以内に、新薬の上市までの期間を2.5年短縮

ベースライン(平成18年度)	目標(平成20年度)
米国と我が国における新薬の上市時期の差をもつてドラッグラグを計算 ①承認申請の時期の差 (申請ラグ) 1.2年 ②申請から承認までの審査に要する期間の差 (審査ラグ) 1.2年 ③合計 2.4年	①承認申請の時期の差 (申請ラグ) 1.5年 ②申請から承認までの審査に要する期間の差 (審査ラグ) 0.7年 ③合計 2.2年

承認ラグについては、当該新薬に際しての承認ラグを算出しており、申請企業への審査結果に基づき、米国における申請開始との差の中央値を計算。  
 審査ラグについては、承認済医薬品(FDA)が公表しているデータに基づき、日米における当該新薬候補の中央値の差を計算。

**【指摘】**  
 ・ドラッグ・ラグの削減  
 ・新薬の開発

日米両方で開発着手された“優秀な薬”だけが計算されているのではない  
 かという指摘もある

承認済医薬品(FDA)が公表しているデータに基づき、日米における当該新薬候補の中央値の差を計算。

-5-

第21回がん対策推進協議会資料より

## 専門家による指摘

2011年4月16日、全日通電ヶ関ビルにおいて、「ドラッグ・ラグを考える」というテーマで、2011政策シンポジウムが開催され、東京大学大学院薬学系研究科医薬品評価学講座 准教授小野俊介氏が「ドラッグ・ラグ解決のための処方箋」というタイトルで講演。

ドラッグ・ラグの状況として、医薬品医療機器総合機構(PMDA)からは「2009年度は2.0年と短縮」、医薬政策研究所からは「1990年代後半は、米国より2年くらい開発が遅れて始まり、臨床試験が1年半くらい長く、承認に半年くらい余計にかかった」など、いくつかの報告はありますが、これらは日本で承認審査が行われたごく一部の薬剤(優等生候補の薬)の統計であり、氷山の一角に過ぎません。優等生候補の薬、たとえば日米両方で開発着手された新薬候補のラグはある程度の遅れですんでいますが、すべての新薬候補の観点では、日本のドラッグ・ラグは依然として長いままです。

参考:JPMA News Letter(製薬協ニュースレター) No.144(2011/07)



## 未承認薬についての提言

いかに安全かつ有効に、患者が治療薬にアクセスしやすいようにするかの視点が大切。

- 治験、ICH-GCPレベルの臨床試験の推進(→ドラッグ・ラグ問題対応)
- 安全かつ有効性の確保(→全例調査の実施/副作用の周知と迅速対応)
- アクセスしやすさ(→先進医療、医療保険制度など諸制度による対応)
- 患者への情報提供(先進医療などの情報がわかりづらい)

【補足:これから生まれるドラッグ・ラグを無くす観点として】

- 「日本発世界的新薬の世界初承認に向けた制度改革」という視点が必要ではないか
- 患者のため、医療の改善、産業の活性化、研究・開発の活性化(科学振興)につながる。

## 適応外薬

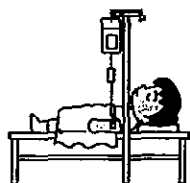
## 卵巣がんと「ドラッグ・ラグ」 2006年当時

	ドキシル	ジェムザール	トポテカン
承認国	約75か国	約60カ国	約70カ国
日本での適応症	なし (2007年1月にカ ポジ肉腫)	非小細胞肺癌、小細胞肺癌 すい臓がん 胆道がん (2008年上皮性 尿路がん、2010 年乳がん)	
卵巣がんに対し て	承認申請準備中	検討中	治験中
米国承認	1999年	2006年	1996年

卵巣がんは2006年～2009年に「適応外医薬品のドラッグ・ラグ」の象徴として大きく報道された

### 外来で抗がん剤治療を受けた患者さんの声 ～実際にあった悲劇～

隣のベッドの人は「肺癌」だからジェムザールをつかえるのに、私は「卵巣がん」だから使えないんです。隣の国どころか日本に薬があるのに使えないなんて!!



卵巣がん患者の声をうけ、2010年8月にジェムザールは卵巣がんに関知申請が認められ、2011年2月に正式承認された



## 適応外の具体例

### 日本の試験なのに 日本で使えない卵巣がん治療

- 初発の卵巣がん患者さんを、従来の標準治療(パクリタキセル3週毎+カルボプラチン3週毎/319例)の群とパクリタキセル毎週+カルボプラチン3週毎の群(312例)に分ける。
- パクリタキセル毎週投与の群(28カ月)のほうが、従来の治療群(17カ月)よりも無増悪生存期間が延長(もちろんOSも有意差がでている)
- この治療で心配される神経毒性などには差はないとされた

JGOG3016臨床試験の結果より

## 日本の試験なのに 日本で使えない卵巣がん治療

- この臨床試験を行った\* 婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構(JGOG)の発表は、2008年のASCOにおいて、BEST OF ASCOに選ばれる優秀な演題になった
- この臨床試験はLANCETにも論文が掲載  
([http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(09\)61157-0/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(09)61157-0/fulltext))  
海外ではこれに伴い保険適用となった。

\*現在、JGOGは婦人科悪性腫瘍研究機構に名称変更されている。

## 日本の試験なのに 日本で使えない卵巣がん治療

- 2010年10月開催の医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、卵巣がんに対するパクリタキセルの毎週投与は有用性を認められているが、現在も公知か治験かという結果は出ていない。

日本発の臨床試験で、多くの日本人が臨床試験に参加したのに、海外では使えても日本では使えない。  
しかも、パクリタキセルは3週ごとの投与という形で卵巣がん  
に承認されている。用法容量が違うとして使えない。  
患者会は2009年8月のパブリックコメントで開発要望を提出し  
上記会議で結果が出るのを2年も待たされているのが現実。

## 適応外抗がん剤では...

最初にあるがん種で承認された医薬品が、知見の積み重ねにより、長い時間がたったあと、別のがん種に効果が見つかったり、用法容量変更するほうがより効果的だとわかることがしばしばある。

## 最近の話題...

### 例)カルボプラチン

- 日本では1990年より販売
- 現在日本では頭頸部がん、肺小細胞がん、睾丸腫瘍、卵巣がん、子宮頸がん、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌等の治療に使用。  
ブリストルマイヤーズホームページより

医療上の必要性の高い未承認薬適応外薬検討会議に乳がんの適用を求めて患者会などが要望。4月の同会議において、乳がんの公知が認められたが、「トラスツズマブ (遺伝子組換え)及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用において」と用法で縛られてしまったため、トリプルネガティブの患者さんは使えない



## トリプルネガティブの乳がんに対する カルボプラチン

転移性トリプルネガティブ乳癌(mTNBC)患者に、ゲムシタビン(G)とカルボプラチン(C)に加えてイニパリブ(iniparib)を投与すると生存利益が得られることを示唆したフェーズ2試験の結果を受けて行われた、同様の無作為化フェーズ3試験 BSI-201は、全生存期間(OS)、無増悪生存期間(PFS)の両方について有意な延長を示せなかった。米Baylor Charles A. Sammons Cancer CenterのJoyce O'Shaughnessy氏が、結果の詳細をASCO2011で6月6日に報告した。

日経メディカルオンライン 2011年6月8日

一見トリプルネガティブの患者さんにとっては期待できない情報に見えるが...

## トリプルネガティブの乳がんに対する カルボプラチン

奏効率(CR+PR)はG/C群が30%、イニパリブ追加群は34%、臨床的有効率(CR+PR+6カ月超のSD)は36%と41%だった。

日経メディカルオンライン 2011年6月8日

つまり、トリプルネガティブの患者さんには、ゲムシタビン(乳がんに2010年2月承認)とカルボプラチンの併用は、有用なのではないのか？と患者さんは期待してしまう。

→しかし、用法でゲムシタビンとの併用が認められていないためトリプルネガティブの患者さんは使えない。  
カルボプラチンは古い医薬品で、ジェネリックが出ている状況で、果たしてトリプルネガティブの患者さんのために企業が承認に乗り出すのか？トリプルネガティブの患者さんは不安に思っている。

## 適応外の問題を解決するために

## 55年通知

保医第51号  
昭和55年9月3日

社会保険診療報酬支払基金理事長殿

厚生省保険局長

保険診療における医薬品の取扱いについて保険診療における医薬品の取扱いについては、別添昭和54年8月29日付書簡の主旨に基づき、下記によるものであるので通知する。  
なお、医療用医薬品については、薬理作用を重視する観点から中央薬事審議会に薬効問題小委員会が設置され、添付文書に記載されている薬理作用の内容等を充実する方向で検討が続けられているところであるので申し添える。

### 記

1. 保険診療における医薬品の取扱いについては、厚生大臣が承認した効能又は効果、用法及び用量(以下「効能効果等」という。)によることとされているが、有効性及び安全性の確認された医薬品(副作用報告義務期間又は再審査の終了した医薬品をいう。)を薬理作用に基づいて処方した場合の取扱いについては、学術上誤りなきを期し一層の適正化を図ること。
2. 診療報酬明細書の医薬品の審査に当たっては、厚生大臣の承認した効能効果等を機械的に適用することによって都道府県の間においてアンバランスを来すことのないようにすること。

## 55年通知

日本医師会長  
武見太郎殿

30年前の大臣の約束が、いまだに現実となっていないのでは？

昭和54年8月29日

厚生大臣  
橋本龍太郎

8月21日付の貴翰に次のとおり回答いたします。

1. 薬効表示について、医学と医師の立場が全く無視され、製薬企業の資料のみによる病名決定で用途が規定されることは誤りでありました。厚生大臣としては、薬理作用を重視するものであり、能書については、薬理作用の記載内容を充実する方向で改善するよう、薬務局に対し指示いたしました。従って、医師の処方薬は薬理作用に基づいて行われることになります。
2. 社会保険診療報酬支払基金においても、これを受けて学術上誤りなきを期して、審査の一層の適正化を図ることとし、また、この点について、都道府県間のアンバランスを生じないよう、保険局に対し指示いたしました。
3. 以上により、医師の処方権の確立が保証されるものと考えます。
4. 国民医療の効率化を図るためには、プライマリーケアの確立等地域医療の充実が必要であり、また、これとともに、医学常識から極端にはずれた診療等に対して、その是正を強力に進めてまいる所存であります。

## 中央社会保険医療協議会

- 2010年6月
  - － 嘉山孝正委員(国立がん研究センター)が、適応外薬に患者さんがアクセスするひとつの方法として「55年通知」をもっと活用するべきであることを提案
- 2010年7月
  - － 71のがん患者会が嘉山委員の意見を支持する要望を厚生労働省に提出



## 第6回医療上必要性の高い未承認薬 適応外薬検討会議でのやりとりでも

### ○藤原構成員

要望番号235番のハロペリドールの抗がん剤投与時の吐き気に関して、これは医療上の有用性は高くないというふうに判定されていますけれども、海外では標準的治療と位置づけられて、私も診療の中で普通のように処方していますけれども、永遠に適応外のまま続くのでしょうかという.....。それだったら保険局のほうが、例えば別に査定しないでくださいという事務連絡でも出していただければ実態としては困らないですが。私も分担研究者として加わっている緩和医療領域の厚労科研費の研究班ですが、エビデンスを精査して要望を提出したつもりでいたんですけども、この学会の人たちがエビデンスの評価はできていないということなんですかね。これだけ緩和医療領域の薬剤が医療上の必要性が高くないと判定されるのであれば、ペインクリニック学会とか緩和医療学会とか疼痛学会の人たちって、ちゃんとエビデンスが評価できていないのかと思われるのも変なので、もう少し何か彼らに抗弁させるとか、そういう機会は持てないものなのでしょうか。

### ○小早川参考人

非常にこれは難しい判断でございました。私も消化器をやっておりますので、結構こういった薬剤は使用しておりますので、実際国内で使用実態がないとは言えない薬剤ではないかと思えます。ただし、この医療上の必要性に関する基準を考えた場合に、このハロペリドール以外にも経口のヘイトウ剤はほかにも様々ある。このハロペリドールの特徴は注射剤ということで、これがあれば便利だというふうには考えられるんですけども、ハロペリドールが使われるというのは、経口化できないような患者にすごく限られた部分のところでございます。その中でまたエビデンスが十分というのは、どこまでをもって十分というのはなかなか難しいんですけども、薬事法上の承認の要件に十分合致するまでのエビデンスとしては、やはりちょっと十分ではないのではないかという判断になりました。もちろん一般的に日常診療をやっている限りにおきましては必要性は感じるわけではございますけれども、今回の医療上の必要に関する基準及び薬事法上の承認要件をちょっと満たすまでには至らないものでありまして、むしろこれは保険のほうで個人的には何とかしていただきたい品目だなというふうに思っております。

○堀田座長

この辺は、ちょっと微妙なところですね。ここは医療上の必要性の判断なので、薬事法上、あるいは公知申請に該当するかという話とはちょっと違うと思います。その点の整理としては、やはり医療上の必要性としては、ほかの薬があるから、それほど高いとは言えないという判断になるんですか。

○事務局

非常に判断は難しいところだと思います。医療上の必要性という意味では、決して要らないと言っているわけでは、大げさに言うというわけではなくて、あくまで薬事法上での承認があってもいいというものも当然あるわけですが、ここで線引きしているところは、各企業への開発要請という、ある意味企業に関しても重い責任を負うというような状況になりますので、ある一定レベル以上の必要性というものについては厳しく精査しなければいけないという状況かと思ひまして、その線引きのところまでワーキングでもかなりいろいろ悩んでいただきながら判断がされているということかと思ひます。

適応外薬	要望者	追加希望	承認国
ハロペリドール	日本ペインクリニック学会 日本緩和医療学会 日本緩和医療薬学会 日本疼痛学会 厚生労働省科学研究費補助金 (第3次対がん総合戦略研究事業) 癌性疼痛患者のQOL向上のための臨床研究連携拠点の構築研究班	癌あるいは癌治療時の化学療法剤およびオピオイド系麻酔性鎮痛薬投与に伴う嘔気および 英独仏	
イミプラミン塩酸塩	日本ペインクリニック学会 日本緩和医療学会 日本緩和医療薬学会 厚生労働省科学研究費補助金 研究班	がん疼痛	
カルバマゼピン	日本ペインクリニック学会 日本緩和医療学会 日本緩和医療薬学会 厚生労働省科学研究費補助金 研究班	がん疼痛に伴う電撃痛および の効能追加	公的保険
クロミプラミン塩酸塩	日本疼痛学会 日本ペインクリニック学会 日本緩和医療学会 日本緩和医療薬学会 厚生労働省科学研究費補助金 研究班	ガン性	なし ※ただし米は公的保険
ノルトリプチリン塩酸塩	日本疼痛学会 日本ペインクリニック学会 日本緩和医療学会 日本緩和医療薬学会 厚生労働省科学研究費補助金 研究班		なし ※ただし米は公的保険

支持療法薬でも適応外の  
ドラッグ・ラグ

「医療上の必要性の高い未承認薬適応外薬検討会議」において上記のような痛みや吐き気を緩和する薬が、名だたる学会が要望し、医療現場でも使われているのに「医療上必要性が高いとはいえない」とされた。

## 患者さん・家族にとって 治療の選択肢があるということ

私の母は去年の6月からドキシルで治療しています。

来月ドキシル11回目の治療を控えています。

再発治療でタキソール単剤⇒CAP⇒タキソール単剤と耐性ができ、それらの治療中にドキシルの署名活動をしました。

自分達で集めた署名がドキシルに繋がりを、こうやって治療ができることをとてもうれしく思っています。

もしドキシルがなかったら、母はこの一年生き延びることができたかわかりません。

口内炎は痛いようですが、大きな副作用もなく過ごしています。

同時に、まだまだたくさんあるドラッグラグが一日でも解決して使えるようになってほしい。

ドキシルでこの一年治療ができたことで、母は孫の入園式にも行くことができました。

来年は入学式にも行きたいと思って、治療を続けています。

普通に暮らせることのありがたさ。

ドキシルは母の人生の時間だけでなく、家族との絆や愛情もくれたのだと感じています。

私も女性ですし、子供たちも女の子なので、卵巣がんは決して遠い世界の話ではありません。

これからドキシルを使うことになる方々に少しでも参考になれば、母の治療記録は意味のあるものになるのだと思います。

そうしたことの積み重ねで、これからも治療は続いて、命のリレーは続いていくのだと思います。

私達の命を繋いでくれる重要なお仕事をしてくださっているみなさん。

これからも私達の命を支えてください。

助けてくれてありがとうございます。

2010年初夏に奈良県在住の患者さんのご家族から届いた手紙  
治療薬名はお手紙のまま表記しています。

## がん対策推進協議会として

【協議会からの意見】（平成22年6月がん対策推進基本計画中間報告）

- ・ドラッグ・ラグの解消に関しては、総合機構の体制の強化のみならず、メーカー、医療機関、患者等の各当事者が十分に役割を果たせるような包括的な戦略の策定が必要
- ・新薬の審査開始時期については申請者には存するところがあるが、臨床評価ガイドラインの策定、治療相談の充実、共同治験の推進等の取組を実施しているところであり、今後、早期化が進むことを期待

第21回がん対策推進協議会資料より

がん対策推進協議会のこの中間報告はあまりにも主体性に欠け、他の会議との連携が不足しているのではないかと  
そして、がん患者に多く生じる適応外薬の問題を軽視してはいないか？

## 適応外薬についての提言

- **がん対策推進協議会として、適応外薬に対するドラッグ・ラグ解消の方向性を示さなければならぬのではないか？**

→抗がん剤の適応外薬が多い背景から、この問題に本丸が声を出さなければ誰も助けてはくれない

- 古い抗がん剤が知見に基づき有用性がわかった場合は、55年通知的なスキームが必要
- 企業がのりださない適応外薬に対しては、ICH-GCP基準の臨床試験を実施した場合、薬事承認の対象にするよう働きかける→厚生科学審議会医薬品等制度改正検討部会議論は12月をめどにとりまとまるのでがん対策推進協議会として早急のアクションが必要。

## 薬事法事法の観点から 治療薬のアクセスについて

## 患者さんの治療薬のアクセスと 安全を守るために

- 承認を目指す医薬品に対してコンパッショネートユース制度(CU)の導入
- 模造医薬品などの対策の観点から個人輸入の規制  
(上記2項目は並行してやらないと、治療が無い患者さんの医薬品のアクセスが妨げられる)
- 研究者主導型の臨床試験を、ICH-GCP水準で実施、承認申請データとして使えるようにする

2011年7月22日開催 厚生科学審議会医薬品等制度改正検討部会に  
提出された、がん患者会委員が提出した要望から論点を抜粋

## コンパッショネートユース(CU)とは

- 患者が未承認薬を安全に用いる最善の方法は臨床試験(治験)に参加することだが、臨床試験は承認申請を目指して有効性・安全性のデータを得るために行われるものなので、患者に対しては様々な条件が付けられる
- その条件を満たせず臨床試験に参加できない治療法の尽きた患者に未承認薬を供給しようという人道的な支援

日本で承認されていない薬を安全に使う 寺岡章雄、津谷喜一郎より抜粋

## コンパッショネートユース(CU)とは

- 米国では開発中の研究用新薬を治療に利用する形で制度設計されており、製薬企業の了解を得た医師がFDAに申請し承認が得られたら製薬企業から医師に未承認薬が届けられる。
- EUは「医薬品についての欧州政策」に「治療法が尽きた患者には、正式の承認に先立ち、未承認薬の人道的供給が保証されなければならない」と記されている。

日本で承認されていない薬を安全に使う 寺岡章雄、津谷喜一郎より抜粋

## CU国別概括表

国名	制度の名称	対象未承認薬	特徴
米	治療IND、その他の拡大アクセス	国内開発	輸入品は対象としない
欧	販売承認を要しない例外医薬品	国内開発・輸入	理念などを示すが、具体的運営は各国
加	特別アクセスプログラム(SAP)	輸入・国内開発	SAPのもとでケースバイケースで承認
豪	特別アクセススキーム(SAS)	輸入・国内開発	命を脅かす患者は当局の事前承認がいら ない、既存薬使用を推進、限定的に厳しく承認
韓	オーファンドラッグセンター(輸入) 治療IND	輸入 国内開発・輸入	独自の施設を作り国内未承認薬を輸入供給 米国のIND制度を利用
日	(個人輸入) (EAP)	輸入 国内開発	CU制度が無く個人輸入に頼らざるを得ない、外資メーカーが治験外使用で供給

つまり、CU制度は各国ばらばらである

日本で承認されていない薬を安全に使う 寺岡章雄、津谷喜一郎より抜粋

## 日本では

熱帯病、エイズ治療薬は厚生労働省研究班の管理のもとで、

ハンセン病治療薬は国が一括入手した未承認の治療薬が国立療養所で用いられるなどの方法として、

生命を脅かし他に代替する治療手段が無い疾患として人道的観点から未承認薬の管理・供給が公的に行われている実例が存在する

日本で承認されていない薬を安全に使う 寺岡章雄、津谷喜一郎より抜粋

## 日本では

- 2004年「『適応外使用』の対応に係わる現状と今後の対応の在り方に関する研究」は重篤な疾患や希少疾患における限定的な使用となる場合はCU使用など当局に登録して使用させるシステムを構築すると提言
- 2007年「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」も保健衛生上の観点から「医師等」以外のものによる個人輸入に制限を加えることと合わせ、CUを日本に導入する検討を求める報告を出す。

日本で承認されていない薬を安全に使う 寺岡章雄、津谷喜一郎より抜粋

## 日本では

- 2010年「薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会」がCU構築を提言。インターネットを通じた未承認薬の個人輸入に関する規制の強化など、個人輸入について厳格な対応を行う一方、代替医薬品のない疾患や希少疾病に対し、(略)「たとえば欧米で制度化されているコンパッションエート使用などの人道的な医薬品の例外的使用手続きを構築すべき」とした

日本で承認されていない薬を安全に使う 寺岡章雄、津谷喜一郎より抜粋

## 日本では

- 2010年政府の行政刷新会議「規制・制度改革に関する分科会」がCU使用の制度化などの検討を求め報告書を大筋で合意したと報道。
- しかし、その後の閣議決定に至る段階で保留されたらしくCUの項目は見られなかった

日本で承認されていない薬を安全に使う 寺岡章雄、津谷喜一郎より抜粋



## 韓国でのIND

- 韓国は販売承認を目指す臨床試験にとどまらず全ての臨床試験を対象とするIND制度(臨床試験承認制度)を導入
- その際、研究用新薬の治療使用(治療IND)を導入した
- 韓国薬事法34条(臨床試験計画の承認など)では「医薬品等で臨床試験をしようとする者は臨床試験計画書を作成して、食品医薬品安全庁長の承認を受けなければならない」と定めている

日本で承認されていない薬を安全に使う 寺岡章雄、津谷喜一郎より抜粋

## 韓国でのIND

- 韓国薬事法32条(臨床試験の実施基準)では「臨床試験用医薬品などは臨床試験以外の目的に使わないこと。ただし、末期がんおよび後天性免疫欠乏症など生命を脅かす重大な疾患を持った患者につかうために食品医薬品安全庁長が別途定める場合は除く」と定めている
- KFDA「医薬品臨床試験計画承認指針」では「品目許可前の臨床試験用医薬品の治療目的使用」(治療IND)について「生命を脅かす重大な疾患などをもった患者を治療するために臨床試験用医薬品または市販許可されていない医薬品を人道的につかえるようにする」と定義している

日本で承認されていない薬を安全に使う 寺岡章雄、津谷喜一郎より抜粋

## 韓国でのIND

- 同指針第11条で治療目的使用の場合について「次の各号が含まれた計画書を提出して食品医薬品安全庁長の使用承認を得なければならない」として①臨床試験用医薬品の使用目的および理由、②使用患者選定基準③臨床試験用医薬品の投与方法及び投与量④医薬品使用と関連する安全性・有効性関連データの収集方法⑤最新の臨床試験者資料集（日本の治験における治験薬概要書に大向け該当するもの）またはそれと同等以上の安全性・有効性関連資料をあげている。また承認された場合は、指定した臨床試験機関の臨床試験審査委員会（IRB）の承認を得て実施しなければならないと定めている

日本で承認されていない薬を安全に使う 寺岡章雄、津谷喜一郎より抜粋

## 韓国でのIND

- 応急状況の臨床試験用医薬品使用（緊急IND）については「臨床試験計画承認前の応急時に臨床試験用医薬品を使用できるようにすることをいう」と定義しており、第12条では手順を定め、13条では①試験研究者は使用後の症例報告を開発者に提出すること②予想できない重大な有害事象が生じた場合開発者は韓国GCPにより迅速に食品医薬品安全庁長に報告すると定めている。
- オーファンドラッグに関しては実施計画承認申請時の提出資料を臨床試験計画書と臨床試験者資料集のみに免除しており「治療IND」の承認対象に含んでいる

日本で承認されていない薬を安全に使う 寺岡章雄、津谷喜一郎より抜粋

## IND導入のメリット

- 治療薬を製薬メーカーから入手することで、インターネット上で紛れ込む危険性がある「模造医薬品」から患者を守ることができるのではないか
- 未承認薬を臨床試験で使う場合、ネガティブなデータは表に出さず成功例だけが出てきてしまう可能性がある。IND登録することで未承認薬に対する正しい情報が国に蓄積されることで、やがて承認された時にもそれらの情報が活用され、患者を守ることができるのではないか
- INDのデータを承認申請に企業が活用することで、臨床試験のあと治験を行っている現行の不必要な被験者が生まれずに薬事承認の短縮になるのではないか



ただし、INDの導入が、企業が治療薬の国内開発をしない言いわけになってはいけません。  
販売承認のための臨床試験の妨げになってはいけません

## 個人輸入の規制

- 現在、医薬品が安直に個人輸入ができる状況にある(既承認薬含む)
- 一部の医薬品ではすでに模造医薬品が国内に入ってきており死亡例も発生している
- 個人輸入に関しては患者のデータが国に蓄積されておらず、有害事象なども把握できない自己責任下に置かれている



治療にアクセスできないためにやむを得ず個人輸入するケースもあるため、それらの患者が治療薬へのアクセスができるよう担保する配慮が必要である

研究者主導型の臨床試験を、ICH-GCP水準で実施、承認申請に活用できるようにする

- 現在未承認薬を臨床試験で用いた場合、承認申請に活用できないため、その後、治験を行うため被験者が多く必要であり、時間もかかる。
- そもそも未承認薬を使うときに、被験者保護の観点からも質の高い臨床試験が行われるべきなのではないのか
- ICH-GCP水準での臨床試験のデータを承認申請に使えるように薬事法で定めて欲しい

## 最後に

救えるいのちを救うためにと考えると、ドラッグ・ラグの問題は避けては通れない問題です。

がん対策推進協議会としても、他の審議会などと連携をとり、患者さんのためにどういう対策が必要なのか、基本計画に盛り込み、意見を発信していくことが必要だと思えます。