

第2回 がん新薬開発合同シンポジウム
「わが国からの新薬開発を目指して」
2012年11月16日

日本版コンペンティア制度の 構築を目指して

国立がん研究センター
堀田知光



All Activities for Cancer Patients

ドラッグ・ラグの解消から新薬開発先進国へ

- 未承認薬のラグへの対策
 - わが国発の革新的新薬の開発
 - 国際共同治験の推進
- 適応外薬のラグへの対応
 - 治験(企業、医師主導)
 - 公知申請
 - 先進医療制度
 - 55年通知による審査情報提供

未承認薬・適応外薬解消に向けての検討について

欧米では使用が認められているが、国内では承認されていない医療上必要な医薬品や適応(未承認薬等)を解消するため、未承認薬等の優先度の検討、承認のために必要な試験の有無・種類の検討などを行う。
未承認薬・適応外薬に係る要望の公募を実施。募集期間は2009年6月18日から、8月17日まで。

<公募した要望の条件>

○未承認薬

欧米4か国(米、英、独、仏)のいずれかの国で承認されていること

○適応外薬

欧米4か国のいずれかの国で承認(公的医療保険制度の適用を含む)されていること

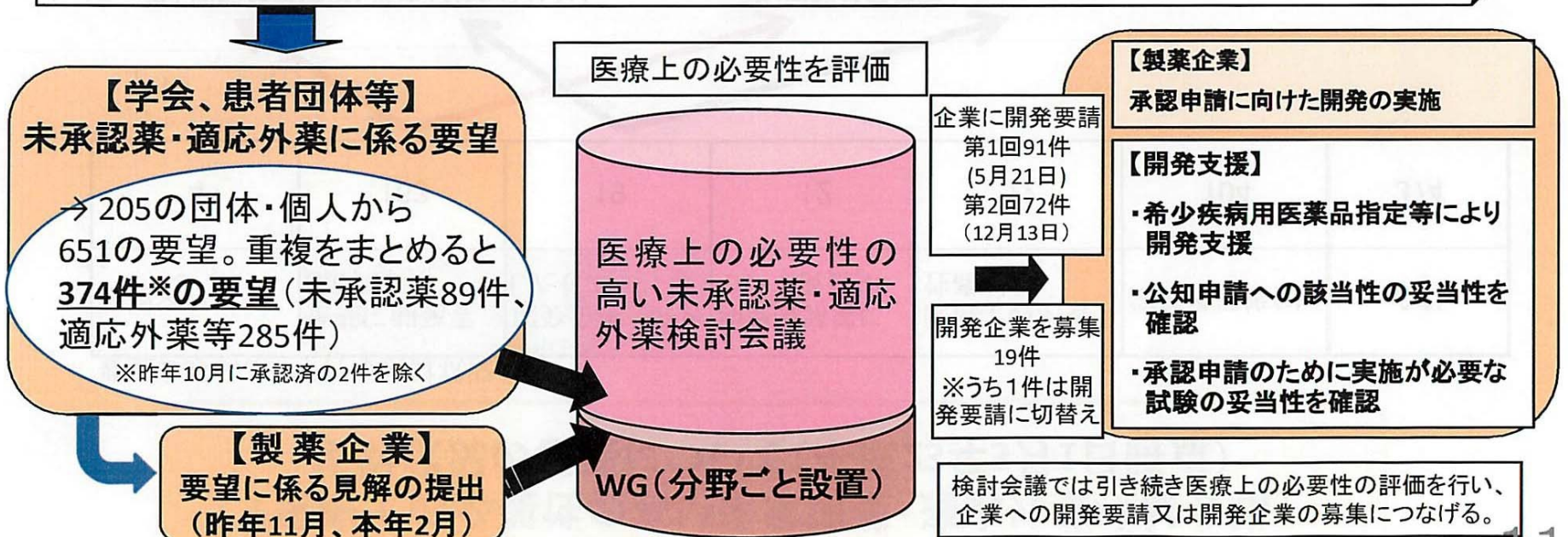
「医療上その必要性が高い」とは次の(1)及び(2)の両方に該当するもの

(1) 適応疾病の重篤性が次のいずれかの場合

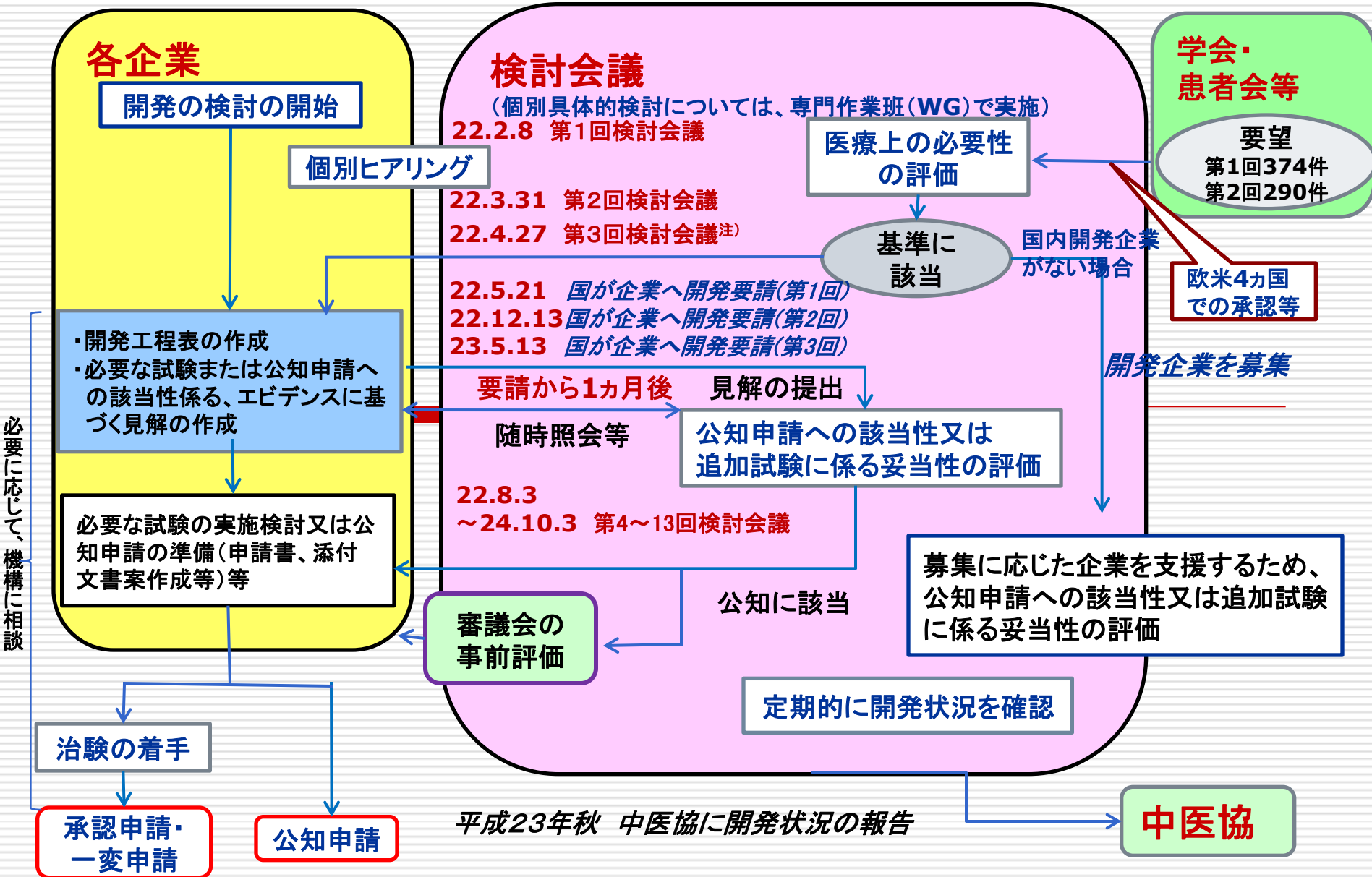
- ア 生命の重大な影響がある疾患(致死的な疾患)
- イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患

(2) 医療上の有用性が次のいずれかの場合

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
- ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている



検討会議における検討の進め方



第1回要望に対する専門作業班の検討状況

平成24年10月3日

専門作業班の検討状況		代謝・その他	循環器	精神・神経	抗菌・抗炎症	抗がん	生物	小児	合計		
検討済み	必要性高い	未承認薬	8	9	10	5	10	3	11	56	185
		適応外薬	12	22	21	23	31	2	18	129	
	必要性高くない	未承認薬	4	1	2	0	2	1	1	10	80
		適応外薬	9	4	27	9	18	3	0	70	
海外承認なし	未承認薬	3	2	3	5	4	0	1	18	104	
	適応外薬	12	14	30	9	13	0	8	86		
承認済み	未承認薬	0	0	0	0	1	0	0	1	4	
	適応外薬	0	0	2	0	1	0	0	3		
合計		48	52	95	51	80	9	39	374		

開発要請した医薬品の検討状況

平成24年10月3日

専門作業班の検討状況		合計	
企業に開発要請したもの		165	
公知申請が妥当であるもの	未承認薬	0	58
	適応外薬	58	
開発着手済み(申請済みを含む)	未承認薬	29	53
	適応外薬	24	
治験の実施等が必要	未承認薬	14	52
	適応外薬	38	
必要な試験や公知申請検討中	未承認薬	0	2
	適応外薬	2	
開発企業を公募したもの		20	
合計		185	

第2回要望に対する専門作業班の検討状況

平成24年10月3日

専門作業班の検討状況		代謝・その他	循環器	精神・神経	抗菌・抗炎症	抗がん	生物	小児	合計		
検討済み	必要性高い	未承認薬	0	8	2	2	5	1	3	21	88
		適応外薬	11	8	5	8	24	2	9	67	
	必要性高くない	未承認薬	1	0	2	1	2	3	0	9	68
		適応外薬	4	2	13	17	17	1	5	59	
検討対象外	未承認薬	3	0	0	1	3	0	6	13	85	
	適応外薬	18	7	9	15	11	1	11	72		
検討中	未承認薬	0	0	0	4	0	0	0	4	49	
	適応外薬	0	7	8	11	10	0	9	45		
合計		37	32	39	59	72	8	43	290		

医薬薬学上公知での承認申請（公知申請）

1. 外国（例えば、米国）で承認され、相当の使用実績があり、資料が入手可能
2. 国際的に信頼できる学術雑誌の論文または国際機関で評価された**総説**等
3. 倫理性、科学性および信頼性が確認し得る**臨床試験成績**がある

	承認数 (有効成分別)
平成11年	2
平成12年	6
平成13年	5
平成14年	8
平成15年	7
平成16年	18
平成17年	7
平成18年	10
平成19年	2
平成20年	7
平成21年	8
計	80

抗がん剤併用療法問題検討会、小児薬物療法検討会で検討され、承認されたものは別集計

海外では保険診療下で適応外使用が可能な仕組みがある

米国ではFDAが承認しており、*compendia*に掲載されていれば、適応外でも薬剤費の保険償還が可能となる。
さらに、国際的に認知された*peer review*雑誌に掲載された治験以外の臨床試験も考慮される。



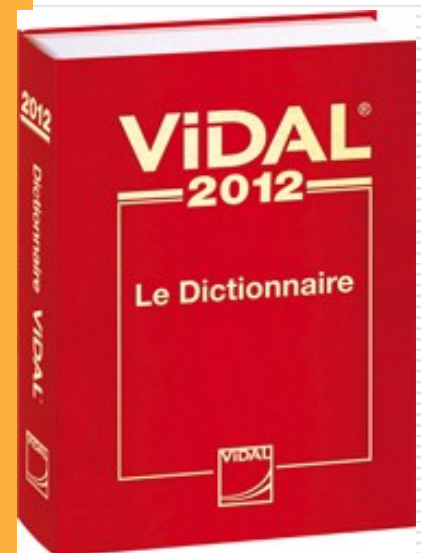
米国



ドイツ



イギリス



フランス⁹

米国でのコンペンティア制度

- 医薬品の安全性と有効性の評価はFDAであつても、その医薬品を公的保険で償還可能かどうかを判断するのはCMS (Medicare/Medicaid Service Center)である。
- CMSが“reasonable and necessary” と判断する条件
 - 認定された1つ以上のコンペンディウムに記載されている適応外使用
 - 認定されたpeer-reviewed journalに記載されている適応外使用

CMSがMedicare national coverage processで採用する資料

- 認定されたコンペンディウム（医薬品処方指針）
 - AHFS-DI (American Hospital Formulary Service 医薬品情報集)
 - NCCN Drugs and Biologic Compendium
 - DRUGDEX (Thompson Micromedex社の医薬品集)
 - Clinical Pharmacology (エルゼビア発行の臨床薬理学)

- 認定された主なpeer reviewed journal
 - New Eng J Med
 - Lancet
 - J Clin Oncology
 - Cancer
 - Blood
 - Annals of Oncology
 - J NCI
 - J NCCN他18誌

抗がん剤の適応の日米比較調査

(1)調査対象とした薬剤

- 日本で何らかの効能で薬事承認されている薬
- 米国で何らかの効能で薬事承認されている薬

(2)調査対象とした適応の範囲

- MHLWが承認している効能・効果
- FDAが承認している適応
- FDAは承認していないためoff-label useになる
がcompendiaに記載のある適応

→152薬剤、1131適応

抗がん剤における薬事承認と保険適応の日米比較

抗がん剤の107薬剤
のべ951適応を比較
(日本のみでの承認68件、適応23件を除外)

薬事法の承認	FDA の承認	米国公的保険での カバー
○	○	206
○	×	195
×	○	110
×	×	440

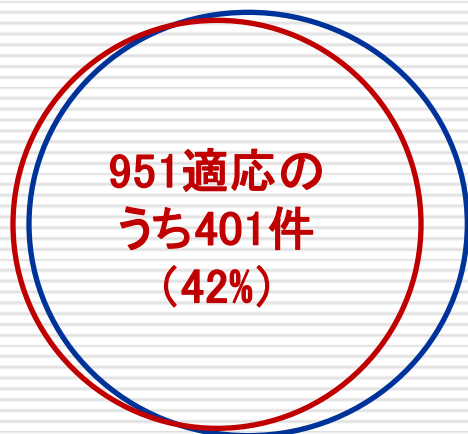
日本

米国

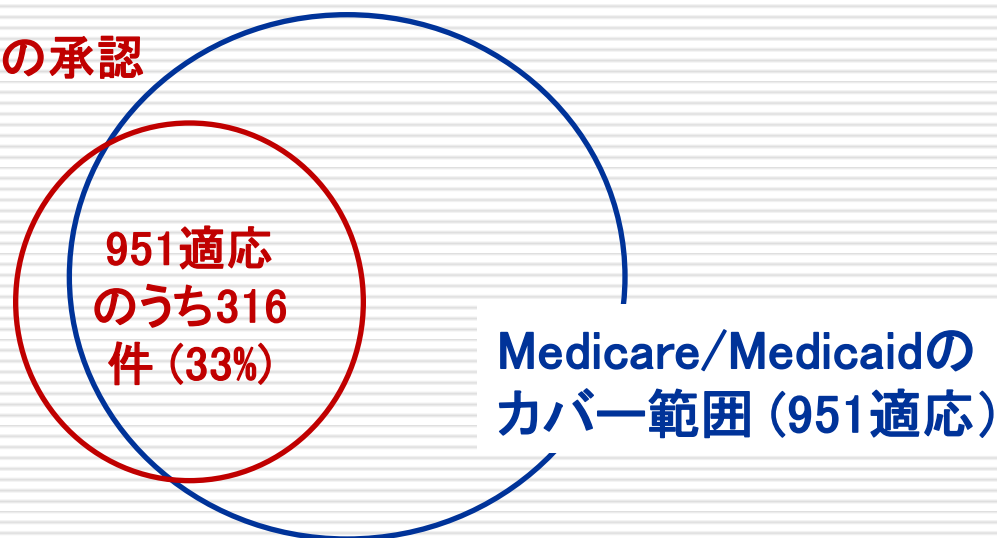
計 951適応

薬事法上の承認

FDAの承認



保険適用の範囲



タキソール(パクリタキセル)

□ 日本の効能効果

- 卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、子宮体癌、再発または遠隔転移を有する頭頸部癌、再発または遠隔転移を有する食道癌、血管肉腫、進行又は再発の子宮頸癌（下線は平成24年3月に効能追加）

□ FDAのINDICATIONS

- TAXOL is indicated as first-line and subsequent therapy for the treatment of advanced carcinoma of the ovary. As first-line therapy, TAXOL is indicated in combination with cisplatin.
- TAXOL is indicated for the adjuvant treatment of node-positive breast cancer administered sequentially to standard doxorubicin-containing chemotherapy. (後略)
- 非小細胞肺癌、エイズ関連Kaposi肉腫の適応はあるが胃癌、子宮体癌の適応はない

いわゆる「55年通知」

保発第51号

昭和55年9月3日

社会保険診療報酬支払い基金理事長殿

厚生省保険局長

保険診療における医薬品の取り扱いについて

1. 保険診療における医薬品の取り扱いについては、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を（副作用報告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応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。

「当該使用事例を審査上認める」

平成19年9月提供 薬剤47事例のうち、抗がん剤4事例

- | | |
|-----------------|-------------|
| □ ニムスチン塩酸塩 | 悪性黒色腫 |
| □ シスプラチン | 悪性黒色腫、扁平上皮癌 |
| □ イホスファミド | 悪性リンパ腫 |
| □ フルダラビンリン酸エステル | 慢性リンパ性白血病 |

平成21年9月提供 薬剤33事例のうち、抗がん剤9事例

- | | |
|---------------|------------------------------|
| □ ドキソルビシン塩酸塩 | 卵巣癌 |
| □ エトポシド | 卵巣癌 |
| □ カルボプラチン | 子宮体癌 |
| □ ブスルファン | 造血幹細胞移植前処置 |
| □ ヒドロキシカルバミド | 真性赤血球増多症、本態性血小板血症、慢性骨髄単球性白血病 |
| □ エノシタビン | MDS(高リスク群)、難治性の造血器悪性腫瘍 |
| □ ダウノルビシン塩酸塩 | MDS(高リスク群)、難治性の造血器悪性腫瘍 |
| □ イダルビシン塩酸塩 | MDS(高リスク群)、難治性の造血器悪性腫瘍 |
| □ ミトキサントロン塩酸塩 | MDS(高リスク群)、難治性の造血器悪性腫瘍 |

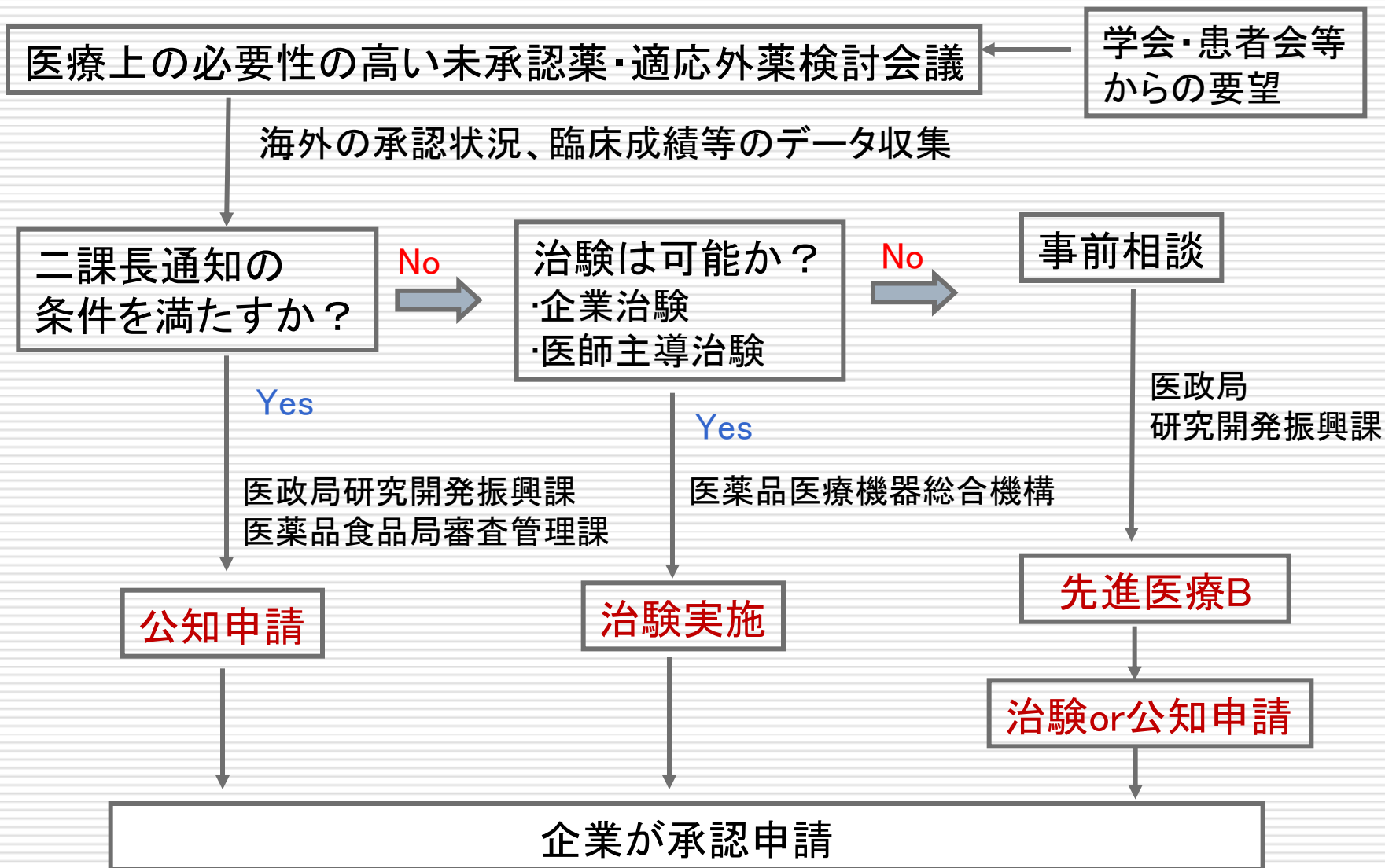
平成24年3月提供 薬剤37事例のうち、抗がん剤8事例

- | | |
|--------------|------------------|
| □ ヒドロキシカルバミド | 急性骨髄性白血病 |
| □ エトポシド | 急性白血病、慢性骨髄単球性白血病 |
| □ ラニムスチン | 造血幹細胞移植前処置 |
| □ シタラビン | 造血幹細胞移植前処置 |
| □ メトトレキサート | 造血幹細胞移植におけるGVHD |
| □ リン酸フルダラビン | 造血幹細胞移植の前治療 |
| □ カルボプラチン | 現行適応症に対する動脈注射 |
| □ シスプラチン | 現行適応症に対する動脈注射 |

55年通知での対応の問題点

- もとは査定での個別のかつ例外的な対応で明確なルールはない
 - 「審査情報提供検討委員会」は名簿・審査過程は非公開
- 現在、支払基金で募集に係る取り扱いの変更を検討中
 - 「エビデンスに基づく科学的な妥当性」は学会が示す（ガイドラインの提出）
 - 申請は学会が取りまとめて日本医師会を通じて医療課に提出
 - 情報提供に至った検討プロセスの公開

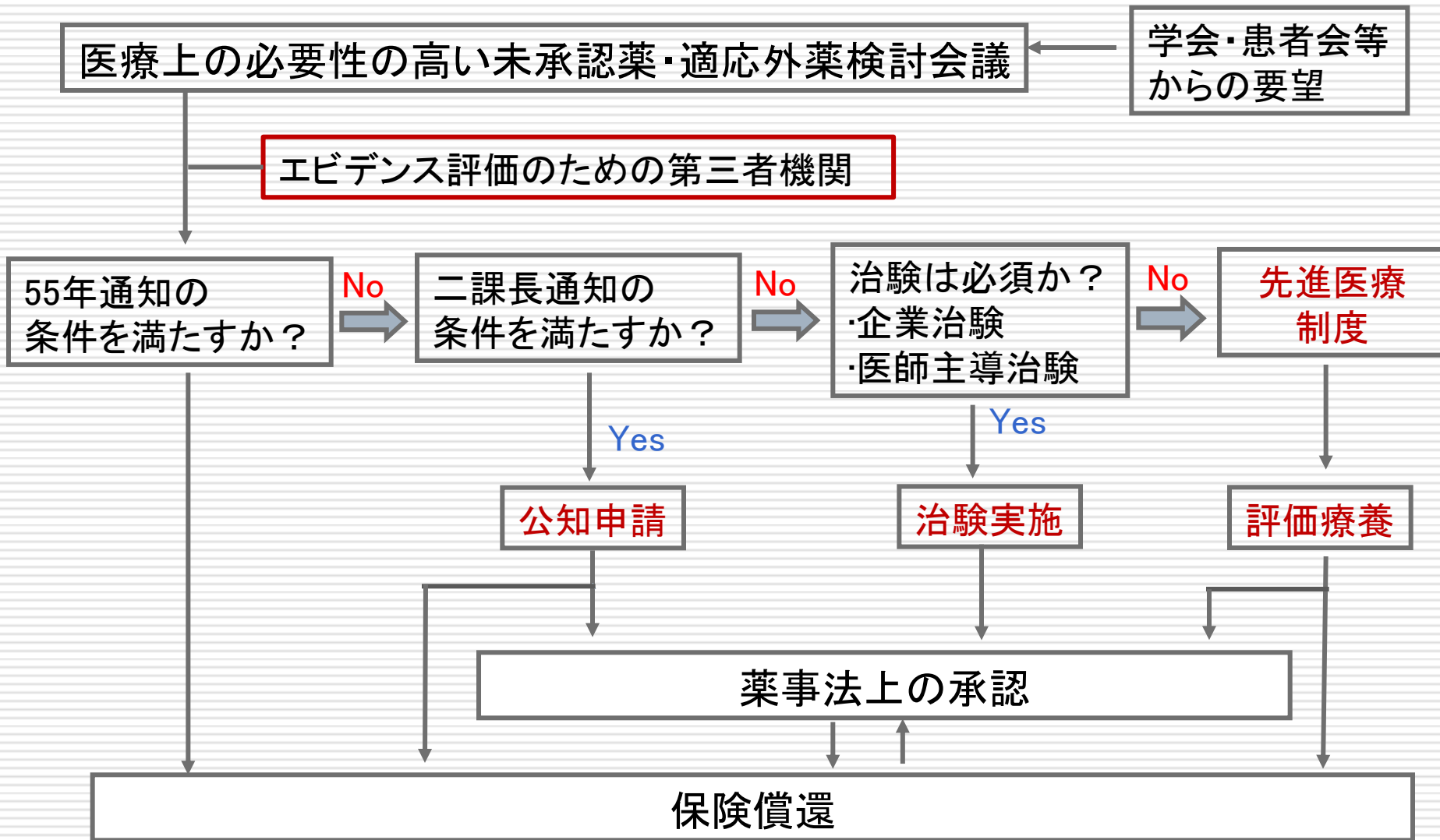
適応外薬への対応(現在)



がん医療における日本版コンペンディア制度に向けて

- 皆保険制度の維持を前提として、がん医療における適応外薬をエビデンスに基づき、薬事法上の承認がなくても使用可能とするシステムの構築
 - エビデンスの評価
 - 学会等で構成する第三者機関(ガイドラインの整備が必須)
 - 対象とする適応外薬
 - 再審査期間終了後の医薬品 → 55年通知
 - 終了前の医薬品の取り扱い→公知申請 or 適応拡大臨床試験
 - 適応拡大臨床試験が実施可能な医療機関
 - 臨床研究中核病院+都道府県がん診療連携拠点病院
 - 使用実績を集積して「公知申請」で薬事承認
 - 保険上の取り扱い
 - 55年通知範囲内は保険適用、その他は保険外併用

がん医療における適応外薬への対応(対応案)



まとめ

□ 未承認薬

- 日本発の革新的創薬
- 国際共同治験の推進
- アクセス制度の導入

□ 適応外薬

- 日本版コンペンディア制度の構築

- 55年通知、公知申請、先進医療評価制度を弾力的に運用する

これらを通じて

- ✓ PMDAは新薬承認審査と安全性対策に集中する
- ✓ 「医療上の必要性が高い未承認薬・適応外薬検討会議」は不要となることが究極の目標

協力者

□ 国立がん研究センター

企画戦略局長

藤原康弘

多施設臨床研究支援センター薬事安全管理室長

柴田大朗