

論文内容要旨

論文題目

Critical review of 'Public domain application': a flexible drug approval system in Japan

指導（紹介）教授： 吉岡 孝志
氏 名 ： 伊藤 由理子

【内容要旨】（1, 200字以内）

【背景・目的】海外では標準的に使用が認められているものの本邦では保険適応となっていない薬剤のドラッグラグの問題に対し、公知申請の柔軟な適応が解決策の一つとして注目されている。しかし、その一方で公知申請と同様の柔軟な申請承認運用をいち早く導入した米国では承認期間を短縮する制度を経て承認された医療機器のリコールが相次いでいることが問題となり、制度運用の見直しが議論されている。日本でも公知申請が普及すれば、同様の問題に直面する懸念がある。そのため、我々は日本の審査当局の判断についてクリティカルレビューを行い、第三者としてその妥当性を評価する目的で研究を行った。

【方法】1999～2009年までに公知申請として承認された抗癌剤において、PMDAで公表している carboplatin; dacarbazine; cytarabine; methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin(M-VAC); bleomycin, etoposide, cisplatin(BEP); ifosfamide, vinblastine(VeIP), fludarabine の7つの審査報告書から承認の根拠とされた臨床研究、ガイドライン、教科書を抽出する。引用されている原著論文について、研究デザイン、primary endpoint、症例数、奏効割合などについて情報を収集し、エビデンス調査を行う。その後、判断の根拠とされた資料について再評価を行った。【結果】原著論文のエビデンスレベルと総症例数から、承認された薬剤は3つのグループに分類された。一つ目は Carboplatin が属し、総症例数が15000人以上で第3相試験が17本含まれエビデンスレベルも高いグループである。二つ目は VeIP

レジメンが属し、総症例数が 1000 人以下で、第 3 相試験が一つしか含まれないエビデンスレベルの低いグループである。三つ目は dacarbazine,cytarabine,M-VAC,BEP,fludarabine が属し、総症例数が 1000～7000 人、第 3 相試験が 8 つ未満のグループである。【結論】公知申請として承認される薬剤のバックグラウンドはそれぞれ異なっていた。それらを考慮したクリティカルレビューの結果、Carboplatin は治験の実施が可能であり、公知申請を利用する必要があるのか議論の余地があった。その他の薬剤は公知申請としての承認が妥当と考えられた。

平成 25年 8月 7日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名：伊藤 由理子

論文題目：抗癌剤の公知申請をレビューする

審査委員：主審査委員

松田 勉 

副審査委員

吉岡 厚志 

副審査委員

村口 正寿 

審査終了日：平成 25年 8月 7日

【 論文審査結果要旨 】

「公知申請」は、適用外医薬品の効能効果等が医学薬学上公知であることが認められる場合には、臨床試験を新たに実施することなく申請を受け承認する制度である。具体的な範囲は、厚生労働省からの通知に示されており、外国において当該効能効果等が承認され、医療現場での相当の使用実績があり、国際的な学術雑誌の論文や教科書等が存在する場合等が該当する。ただし、「公知申請」によって申請可能か否かの判断基準は明確でなく、規制当局（厚生労働省、医薬品医療機器総合機構）の考え方に大きく影響される。

従って、「公知申請」は、臨床試験を新たに実施することなく既存の資料で申請可能であることから、ドラッグラグのうち適用外医薬品の問題の解消には有益な手法である一方、有効性・安全性の評価が適切か不安も残るところである。

そこで、伊藤由理子氏は、第三者の立場から、規制当局の判断に関するクリティカルレビューを、1999～2009年までに公知申請され承認された抗癌剤（カルボプラチン、ダカルバジン、シタラビン、M-VAC、BEP、VelP、フルダラビン）を対象に実施した。レビューにあたっては、医薬品医療機器総合機構が公表している審査報告書から、承認の根拠となった論文、ガイドライン及び教科書等を抽出・整理し、また、論文については、研究デザイン、primary endpoint、症例数等の調査を実施した。さらに、申請企業に申請時の資料、自主的な市販後調査の有無、市販後の重篤な有害事象の有無についても調査した。

その結果、対象とした抗癌剤を、Group1（エビデンスは豊富で患者も多く、通常の治験の実施も可能と考える）、Group2（エビデンスの量及び患者数は中程度、新たな治験等の実施は困難で、公知申請の積極的な運用が望まれる）、Group3（エビデンスの量及び患者数は少なく、公知申請に関し柔軟な運用が求められる）に分類し、また、これらの承認は概ね妥当と評価した。さらに、今後の承認基準の明確化や承認後の継続的なエビデンスの収集の必要性についても提言している。

本研究は、「公知申請」に関する規制当局の判断について、第三者の専門家の立場から初めて広範に評価したもので、我が国の「公知申請」制度の積極的な活用にも貢献するものであり、論文の内容は学位（医学博士）の授与に値すると判断した。

(1, 200字以内)