

分が承認取得している⁶⁾。但しこれらはいずれも国内既承認薬の適応外使用にかかる治験であり、まったくの国内未承認医薬品ではないことに留意する必要がある。

2) 厚生労働省における会議の設置

平成17年に厚生労働省医薬食品局内に「未承認薬使用問題検討会議」が設置された。この会議の役割は、米国及びEU域内での医薬品の承認状況と国内学会や患者の要望等を定期的に把握し、未承認薬の臨床上の必要性和使用の妥当性に関する科学的検証を行い、国内開発の必要性の高い品目については、企業への依頼や医師主導治験への推進を行うというものであった。平成17年1月から4年あまりの間に22回開催され、検討品目のうち8成分が治験を開始、12成分が治験準備中、1成分は開発する企業を募集中（平成21年10月1日現在）という成果を挙げた後、平成22年2月から開始した「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に引き継がれた。この会議は、国内未承認薬の欧米での承認状況を継時的に把握し、いち早く国内への導入を図るといえる。しかし、国内メーカーへの開発要請を強要する手立てを持たなかったために、構成員および事務局の奮闘努力の割には成果が乏しいという恨みが残った。

小児領域における未承認・適応外問題に対しては、同じく厚生労働省医薬食品局内に「小児薬物療法検討会議」が設置され、平成18年から3年間にわたり6回開催された。この会議は、主として小児領域の適応外問題解決のために、学会の要望等を受けて担当委員が文献的エビデンスや国内処方実態等を検討、評価して医療従事者に提供することを目的としており、検討されたもののうち3成分が承認取得するという成果を挙げた。この会議も「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に引き継がれていった。

3) 会議による検討と「新薬創出・適応外薬解消等促進加算」

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」は、同じく厚生労働省医薬食品局内に平成21年2月に設置された。この会議も「未承認薬使用問題検討会議」や「小児薬物療法検討会

議」と同様、欧米で使用が認められているが国内で未承認・適応外の医薬品の医療上の必要性の評価と国内の承認取得のために適切な方策の検討を行い、製薬企業の開発促進を図ることを目的としている。しかし、これまでの会議とは異なり、この会議では「新薬創出・適応外薬解消等促進加算」という強力な保険上の「武器」を持っているのが特徴である。この制度では、革新的な新薬の創出や適応外薬の開発等を目的に、後発品のない新薬で値引率の小さいものに一定率までの加算を行うことで、実質的に薬価を維持するが、この会議の検討結果を踏まえた厚生労働省の開発要請に応じて未承認・適応外薬の開発等を実行することが条件とされている。この加算は、従来から製薬業界が強く要望していた薬価維持の仕組みに相当するものであるが、薬価を維持したければ自社の抱える適応外医薬品の開発に手をつけなければならないという「アメとムチ」に他ならない。また、この会議の下に、循環器領域、精神・神経領域、抗がん剤領域、抗がん領域といったPMDAの審査チームに対応したワーキンググループが設置され、各ワーキンググループにはかつての医薬品医療機器審査センター、あるいはPMDAで新薬審査官として働いた経験を有する臨床医や生物統計家といった、いわば審査官OBが総動員されているのも特徴であろう（筆者もその一人である）。この会議の開催に先立ち、国内の学会・患者会等から広く要望が受け付けられた結果、要望のあった品目は374件に上った。これらのうち、欧米4カ国（米・英・仏・独）において承認済または公的医療保険制度の適用範囲内である品目について、各ワーキンググループが要望元、製薬企業等からの資料等を元に医療上の必要性を検討し、さらにその結果を会議で検討している。領域によっては100近い品目を検討しており、各ワーキンググループおよび事務局（医薬食品局審査管理課およびPMDA）の作業は膨大となっている。ワーキンググループ及び会議において検討された品目のうち、平成22年5月21日現在で、91品目が既に製薬企業に対して開発要請がなされ、17品目については開発企業の募集がなされている⁷⁾。

4) 高度医療評価制度

これまでは、厚生労働省医薬食品局審査管理課

が行ってきた、主として製薬企業に対するドラッグ・ラグ解消に向けた活動を紹介した。医薬品の承認制度については、米国及びEUとの比較において、日本だけに見られる特殊な状況が存在する。それは、ひとつは承認申請に使用可能な臨床試験成績を得るための「治験」にのみGCP遵守を義務づけ、それ以外のいわゆる自主臨床試験には法的拘束力のない倫理指針の遵守を求めるという「ダブルスタンダード」の状況が許容されているということであり、もうひとつは、未承認あるいは適応外の医薬品を診療に使用した場合に「混合診療」とみなされ、それ以外の治療経費を含めた全医療費が保険の適用から外されて自己負担になることである。米国及びEUでは、少なくとも医薬品を用いた治療介入試験については、実施主体や実施目的に関わらず、事前の倫理審査に加えて規制当局への届出が義務づけられており、実際の運用はともかく、GCPを遵守して臨床試験を実施しなければならない制度が整えられている。また、保険制度が日本と大きく異なる米国だけでなく、公的医療保険制度が整備されている英国やフランスにおいても、臨床研究を保険との併用で実施するための制度整備が行われており、研究者は研究経費を負担するが、基本的な医療費については公的医療保険で賄われる。特に、未承認薬を用いた臨床試験において医療費の全額負担を強いられる現状は、良識ある医療機関及び研究者にとって、臨床試験を実施する上での大きな阻害因子であるが、この問題を軽減する手段のひとつとして、平成20年4月より高度医療評価制度が開始された。

そもそも、規制改革・民間開放会議の混合診療解禁の求めを受け、平成16年12月15日に、厚生労働大臣と内閣府特命担当大臣（規制改革、産業再生機構）、行政改革担当、構造改革特区・地域再生担当との間で「いわゆる「混合診療」問題に係る基本的合意」が交わされた。これを踏まえて従前より高度な先進的医療技術と保険との併用を認める高度先進医療制度が、平成17年4月より先進医療制度に改編されることとなった。先進医療制度自体は、様々な新規医療技術を対象とする制度であるが、さらに未承認の医薬品・医療機器を使用する医療技術については平成20年4月

より「高度医療（第3項先進医療）」として別途扱うこととされた。高度医療評価制度で特記すべきことは、臨床試験として科学的評価が可能な臨床データを収集すべきと明記されたことである。このため、申請者は臨床試験の実施計画書、使用される医薬品・医療機器に関する安全性および有効性が判断できる資料、データ収集に用いる症例報告書、被験者に対する説明同意文書等の作成とデータの信頼性を担保するためのデータマネジメントおよびモニタリング体制の確保が義務づけられている。また、高度医療評価会議の構成員は、各領域の臨床医に加え、生物統計家、法学家、一般市民代表を含む、倫理審査委員会と同様の構成であるとともに、臨床医及び生物統計家の中に審査官OBが数名含まれ、品目によってはさらに技術委員が追加される。筆者も発足当時から会議の構成員を勤めているが、構成員の多くが治験や臨床試験の経験豊富であるため、高水準の審査がなされていると常々感じている。ただ、文部科学省や厚生労働省が指定している研究開発拠点の大学や一部医療機関を除けば、これらの高度な要求に応じて資料を作成し体制を確保できる施設は非常に限られているのが現状で、この制度を活用して新規医薬品・医療機器を開発していくためには、人材が確保できない施設の研究者が支援を要請したり相談したりできる体制を国内に整備する必要があると思われる。また、現状では高度医療として実施された臨床試験成績であっても、薬事法上の「治験」には当たらないため、承認申請のための公式な資料としては認められないという制度上の問題点が残されており、この点についても今後整備が必要であろう。

4. 国内未承認薬の早期導入における今後の展望と問題点

図1に、国内未承認・適応外薬を早期承認取得あるいは治験等として使用するための現在の流れをまとめた。「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で検討された品目についても、最終的には検討結果によりこの表のいずれかの流れに乗ると考えられる。また、これら以外の方法で国内未承認薬を使用しようとする、自由診療

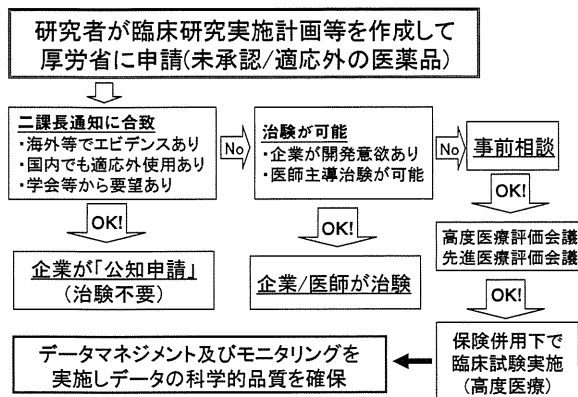


図1 The options of the way to use an unapproved drug

で行うかあるいは全額研究費で負担するなど、いずれにしても経済的に困難な状況になると思われる。特に、製薬企業に開発意欲がない場合、医師主導治験や高度医療を実施することになるが、生物統計家を含む研究チームによる研究計画書の作成やデータマネジメントおよびモニタリング体制の確保など、多くの研究者にとってはまだまだハードルが高い。さらに医師主導治験の場合は多くの場合億単位の資金が必要である。また、いずれも医療現場での緊急の要請に応えられるような枠組みではないし、いずれの制度も臨床試験としての実施のため、定められた登録条件に合致しない患者には使用できない。つまり、より緊急の医療ニーズに応えることのできる道筋の整備が遅れている状況である。この点について、「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」報告書でも言及されている「コンパッション・ユース制度」の整備の必要性を筆者は感じている。コンパッション・ユースは「救済的使用」と訳されることが多く、重篤な疾患で代替治療法がない場合などに、やむを得ず未承認薬を限定的に使用するという制度である。法に基づいた医薬品承認制度を有する先進国であれば必ずこのような状況に直面するわけで、現に米国やEUでは既に運用されている。このような制度がない日本では、医師や患者自身の個人輸入に頼っていると思われる。しかし、個人輸入は自己責任で行われるために副作用等が出現しても救済措置が受けられず、また安全性に関する情報を収集することもできな

いため、不幸にして副作用に遭った患者はもちろんのこと、同じ医薬品を個人輸入している他の患者にその情報が回らないために被害の拡大を防ぐ手立てがなく、社会的損失も大きい。このように個人輸入は手軽であるが社会的には得るものがなく、かつ潜在的なリスクの高い方法であるため、代替となる手段を用意して、個人輸入を防止していく必要がある。但し、先の報告書でも指摘されているが、コンパッション・ユース制度で供給される医薬品は、安全性の検討が不十分な段階のものも含まれるため、制度導入に際しては、副作用発現時の対処法や経費負担のあり方等に十分な検討が必要である。

最後に「公知の事実」による承認やコンパッション・ユース制度など、通常の臨床試験成績収集の過程を経ずに未承認薬が国内で使用できるようになった場合の問題点を考えてみよう。例えば、低用量アスピリンの血栓症二次予防の効能は二課長通知に基づき「公知の事実」として認定され平成12年に承認されたが、承認時点では日本人の患者集団における有効性・安全性の確固たるデータは存在せず、例えばアスピリン服用中の出血性合併症の発生率も脳梗塞の再発率も不明であった。これらのデータは、後に実施されたサルポグレラートの脳梗塞再発予防効果にかかる二重盲検ランダム化アスピリン81mg比較試験の公表データから知ることができる⁸⁾。この治験でサルポグレラートのアスピリンに対する非劣性は証明されず、承認されることはなかったが、敢えて結果を医学雑誌に公表したことについて関係者に敬意を表したい。つまり、国内でなにがしかの良質な臨床試験を行わずに未承認薬を導入すると、その薬の真の有効性と安全性を知らずに使わざるをえないというデメリットが生じる。逆に臨床開発に時間をかけると、早く使えるというメリットはないが安全性のデメリットを減らすことはできる。どちらか一方が絶対的に良いということはない。血栓止血関連ではクロピドグレル抵抗性に関連する遺伝子多型の頻度の民族差が話題になっている。また、発症3時間以内脳梗塞の血栓溶解療法に使用されるアルテプララーゼでは国内(0.6mg/kg)と欧米(0.9mg/kg)で用量差があるが、有効性と安全性(特に出血)で大きな違いがないことが

徐々に明らかになってきた。このように、医薬品の有効性および安全性の発現には民族差がみられることが多いため、国内臨床データが乏しい医薬品については、使用にあたって十分な注意が必要であるし、国内導入後の正確なデータ収集の努力が欠かせない。未承認薬の導入にあたっては国内関連学会の要望が大きな力を持つが、要望した医薬品が導入された後のデータ収集についても、関連学会は責任をもって対処すべきであろう。海外のエビデンスに頼るだけでは自国民の健康は守れない。未承認薬の早期導入の真の解決策は、良質な臨床研究を国内で適正かつ迅速に実施できるための体制整備に尽きると筆者は考える。

Disclosure of Conflict of Interests

The author indicated no potential conflict of interest.

文 献

- 1) 石橋太郎, 小野俊介: 日本における新医薬品の臨床開発と承認審査. 医薬産業政策研究所リサーチペーパー・シリーズ No.47 (2009年10月) <http://www.jpma.or.jp/opir/research/article47.html>
- 2) 石橋慶太: 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) <http://www.jpma.or.jp/opir/research/article40.html>
- 3) 「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」報告書について. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/07/s0730-10.html>
- 4) 厚生省健康政策局研究開発振興課長, 厚生省医薬安全局審査管理課長: 適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて 研第4号, 医薬審第104号 平成11年2月1日.
- 5) 厚生労働省医政局長, 厚生労働省医薬食品局長: 抗がん剤併用療法等により適応外使用される医薬品の取扱い等について 医政発第0521006号, 薬食発第0521001号 平成16年5月21日.
- 6) 社団法人日本医師会治験促進センターHP <http://www.jmacct.med.or.jp/ct/subject.html>
- 7) 厚生労働省 HP <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/05/s0521-5.html>
- 8) Shinohara Y, Nishimaru K, Sawada T, Terashi A, Handa S, Hirai S, Hayashi K, Tohgi H, Fukuuchi Y, Uchiyama S, Yamaguchi T, Kobayashi S, Kondo K, Otomo E, Gotoh F: Sarpogrelate-Aspirin Comparative Clinical Study for Efficacy and Safety in Secondary Prevention of Cerebral Infarction (S-ACCESS) A Randomized, Double-Blinded, Aspirin-Controlled Trial. *Stroke* 39: 1827-1833, 2008.

向精神薬適応拡大の現況と今後の課題

久住 一郎¹⁾ 池田 正行²⁾ 小山 司¹⁾

抄録：向精神薬の適応外使用は、臨床現場で主に経験的な根拠で日常的に行われているが、多くの問題点を内包している。その解決の一手段としての適応拡大に関する開発は、欧米と比較して、わが国では遅々として進んでいない。様々な事情で適応拡大に消極的な製薬企業の主導による治験に頼るだけでは現状を打破することはできず、今後、関係学会の主導による二課長通知を活用した公知申請や医師主導型治験を積極的に進めていく必要がある。しかしながら、これらの方法にも多くの問題点があり、システムの改善や支援体制の強化など医療職・製薬企業・国が一体化した取り組みが必要である。また、支払基金による保険適応の認定にも、大いに改善の余地が残されていると考えられる。

臨床精神薬理 13 : 283-288, 2010

Key words : *psychotropic drug, off-label use, supplemental approval, investigator-initiated clinical trial, 2 section chiefs notification*

I. はじめに

薬剤の適応外使用とは、厳密に言えば、「承認を受けている効能・効果あるいは用法・用量以外での使用」を指す。2009年8月に行われた日経メディカルオンラインの医師会員を対象としたアンケート結果¹²⁾では、843名の回答者のうち、87.2%が日常診療で適応外処方経験があると答えている。その根拠として、「先輩・仲間医師に処方経験がある」(61.4%)、「症例報告などがあ

る」(57.3%)、「学会・講演会の講演や大学の授業で得た知識」(46.4%)が上位に並び、「国内外の学会等のガイドラインで使用を推奨」(43.1%)や「国内外のランダム化比較試験で有効性が確認済」(37.1%)を上回っており、医療現場ではいわゆるエビデンス性よりも経験性が重視されていることが特徴的である。

米国において2003年に実施された調査でも、代表的な医薬品処方の約21%が適応外使用であり、特に頻度の高い薬剤として、抗てんかん薬(74%)や抗精神病薬(60%)が挙げられている¹⁶⁾。このように、適応外使用は治療上必然的に生じ得る行為であり、診療科を問わず、臨床現場では国際的にもごく一般的に行われている⁸⁾。いうならば、適応外使用とは個々の患者が抱える疾患事情と国による画一的な適応承認との間に生じてしまう隙間を埋めることであり、医療専門職たる医師こそが国の責務(国民の安全と社会保障における公平性)を尊重しながらも、professional

Current status and future directions of supplemental approval of psychotropic drug indication.

1) 北海道大学大学院医学研究科神経病態学講座精神医学分野
〔〒060-8638 北海道札幌市北区北15条西7丁目〕

Ichiro Kusumi, Tsukasa Koyama: Department of Psychiatry, Hokkaido University Graduate School of Medicine, North 15 West 7, Kita-ku, Sapporo, Hokkaido, 060-8638, Japan.

2) 長崎大学医学部創薬科学教室

Masayuki Ikeda: Department of Pharmaceutical Medicine, Nagasaki University School of Medicine.

autonomy を自覚して自らに高い倫理基準を課しつつ、積極的にその隙間を埋める役目を果たしていくべきとも考えられる⁹⁾。また、向精神薬が当初の適応症以外の疾患に対して示す効果の発見とその科学的検証を繰り返す過程で、精神科領域の様々な薬物療法や病態仮説が進歩・発展してきた側面も見逃すことはできない¹⁾。

一方、わが国の適応外使用に共通する問題点として、1) 用法・用量、有効性、安全性が十分評価されていない、2) 現場医師の責任で処方されなければならない、3) 副作用被害救済制度の対象外となることがある、4) 使用実態についての情報が収集されず、医薬品情報システムに載らない、5) 患者の個人負担で治療を受けることになるケースが少なくない、などが挙げられる¹⁰⁾。米国では、実際の適応外使用の73%は十分なエビデンスが示されていないという調査結果¹⁰⁾から、医学的な妥当性の問題が大きく取り上げられている。わが国における向精神薬の適応外使用に関しても、これまで複数の総説^{2,8)}によって医療環境的側面、医学的・倫理的な側面などから様々な問題点が指摘されてきた。前者としては、医学的妥当性のある〔医学薬学上公知〕の基準を満たした使用であっても、適応承認がない限り行政上の責任(レセプトの不正請求)を問われることがあること、後者としては、安全性に関して元々の情報が不足しているだけでなく、適応外であるがゆえに情報の蓄積と臨床医へのフィードバックが適切に行われにくいこと、万が一医療事故が起こった場合、医薬品医療機器総合機構による救済の対象外となり、処方医に重い責任が生じる可能性があることなどが挙げられる。

本稿では、適応外使用の問題を解決するための一手段としての適応拡大について、薬剤開発の視点を中心に、その現況と今後の課題をまとめてみたい。

II. 向精神薬適応拡大の現況

米国では、米国食品医薬品局(FDA)が製薬企業に対して効能追加を申請することを推奨しており、適応拡大が活発に進められている⁸⁾。特

に、第二世代抗精神病薬は、躁病や焦燥に対する承認から、双極性障害のうつ病エピソードや維持療法、単極性うつ病などの気分障害への応用など、適応拡大の一途をたどっている。また、risperidone は第二世代抗精神病薬の中で唯一、自閉性障害に対する適応を獲得している。一方、新規抗うつ薬は社会不安障害や全般性不安障害などの神経症性障害スペクトラムへの適応拡大を続けており、全般性不安障害に対する duloxetine, escitalopram, paroxetine, venlafaxine, 社会不安障害に対する paroxetine, sertraline, venlafaxine が挙げられる⁸⁾。また、疼痛性障害に対する抗うつ薬や抗てんかん薬の適応拡大も目立ち、糖尿病性末梢神経障害性疼痛の duloxetine, 帯状疱疹後神経痛の gabapentin, 末梢神経障害性疼痛・線維筋痛症の pregabalin がその代表的なものである⁸⁾。

わが国では、後述する「二課長通知」を利用して、2002年9月に sodium valproate の躁病および双極性障害の躁状態に対する効能追加が認められた他¹⁴⁾、2003年から医師主導型治験が実施可能となり、欧米から大きく遅れている適応拡大の開発が加速することが期待されたが、その後、これらのシステムを利用した開発は全く進んでいないのが現状である。わずかに、製薬企業主導治験により、fluvoxamine と paroxetine が社会不安障害に、paroxetine が強迫性障害に、donepezil が高度アルツハイマー型認知症症状の進行抑制にそれぞれ効能追加を取得しているのみである⁸⁾。

現在、わが国で進行している向精神薬適応拡大の開発状況を表1にまとめた¹⁰⁾。いずれも製薬企業主導で行われており、海外の開発状況に比べて極めて遅々とした進行にとどまっており、現在のわが国における適応外使用状況とのギャップはあまりにも歴然としている。製薬企業主導治験では、自社開発の薬剤の場合は比較的グローバルに開発が進むのに対し、わが国で多い導入薬剤の場合には経済的要因により開発方針の策定プロセスが起源会社とは異なるため、積極的に適応拡大開発に取り組めていない現状がうかがえる。

表1 わが国で進行中の向精神薬の適応拡大開発

適応症	薬剤名	起源会社	開発会社	開発段階
双極性障害（躁状態）	aripiprazole	大塚製薬	大塚製薬	Phase III
	lamotrigine	GlaxoSmithKline	GlaxoSmithKline	Phase III
	olanzapine	Eli Lilly	Eli Lilly	申請中
双極性障害（うつ状態） 大うつ病	olanzapine	Eli Lilly	Eli Lilly	Phase III
	aripiprazole	大塚製薬	大塚製薬	Phase III
全般性不安障害	quetiapine	AstraZeneca	アステラス	Phase I
	paroxetine	Ferrosan	GlaxoSmithKline	Phase III（終了）

文献1)を参考に作成

Ⅲ. 適応拡大の今後の課題

1. 小児科領域での取り組み

精神科領域と同様に適応外使用が多い小児科領域では、日本小児科学会がこの問題に積極的に取り組んでいる。精神科領域においても、今後の問題解決に向けて参考となる点が少なくないと思われるので、以下にその取り組みについて簡単に紹介したい¹⁰⁾。

日本小児科学会薬事委員会は、「小児科領域における適応外使用解決と治験推進のためのアクションプラン」に沿って、適応外使用解決に向けての活動を進めている。また、同委員長を主任研究者とする厚生労働科学研究には、小児科学会の各分科会や関連学会の代表が参加し、厚生労働省による小児適応外使用、未承認薬問題の解決のための取り組みである「小児薬物療法検討会議」と「未承認薬使用問題検討会議」などを活用した活動を積極的に行っている。「小児薬物療法検討会議」は、既にわが国で医薬品として承認されているものについて、国内での重要性・有用性が高く、かつ米・英・独・仏のいずれかで小児適応がある場合に、その適応について新たな治験を実施せずに、検討会議における既存データの評価（報告書作成）を経て、添付文書の改訂を目指すというものである。この会議を経て、小児用 acetaminophen 製剤の適応と用法・用量が2007年9月に海外と同様の適切な記載に改善され、さらに複数の薬剤が検討会議での検討を終了して、現在承認申請中である⁹⁾。一方、「未承認薬使用問題検討会

議」は、国内に承認された成分がなく、米・英・独・仏いずれかで承認されている医薬品のうち、医療上特に必要性の高いと認められるものについて、その必要性和使用上の妥当性を科学的に検証するとともに、確実な治療実施につなげるというものである。これによって既に5品目が承認され、さらに多くの品目で治験の実施・準備が進んでいる。

このように、厚生労働省による2検討会議は適応外使用解決に一定の成果を上げてはいるが、既に海外で承認されている小児適応のうち、特に重要なものをわが国で承認するための一時しのぎでしかなく、こうした会議を長期に続けることは、逆に国内の治験体制の脆弱化につながる可能性があるという指摘もある¹¹⁾。それを避けるためには、海外と同時に医薬品開発を行える体制をわが国でも整備していく必要があるが、現状では、医薬品開発のための十分なインセンティブが製薬企業にないために、治験の実施数が少なく、海外で承認されてかなり時間が経ってからしか開発が行われていない。一方、米国では、Pediatric Research Equity Act of 2003や Best Pharmaceuticals for Children Act という法令が制定され、小児に必要な医薬品についての治験の要請権をFDAが持ち、また小児治験を実施した場合、その医薬品について特許権を6ヵ月延長するという製薬企業に対するインセンティブも法令化されており、小児治験は急速に進んでいる¹¹⁾。EU (European Union) においても米国と同様の法令が2007年1月から実効となり、小児治験の活性化が進んでいる。

上記のような小児科領域における事情は、精神科領域にもそのまま応用可能であると言える。国は、製薬企業による医薬品の適応拡大開発推進に資するインセンティブや保健衛生上の必要な方策を検討すべきであり、医療関係者・製薬企業は必要な協力を行うべきである。わが国の臨床現場における臨床試験・治験インフラの整備は、適応拡大に限らず、医薬品開発全体に関わる問題であるので、ここでは詳しく触れないことにする。ただ、アジアでも韓国や中国では既になされていることであるが、治験中核病院を複数選定した上で、これらの施設を中心とした治験ネットワークの構築を進めることが急務であろう。

2. 医師主導型治験

本特集でも別稿で独立して取り上げられているので、ここでは簡単に述べるにとどめたい。今後、製薬企業が様々な理由で開発に消極的な場合は、医師主導型治験を積極的に取り入れていかざるを得ないが、現実にはまだまだハードルが高い。この治験の実行には、医師側が莫大な費用と労力を準備しなければならないだけでなく、製薬企業側の協力も不可欠である。製薬企業には治験薬の製造や提供、治験薬概要書の作成のための情報提供や承認申請、場合によっては前臨床試験の追加も必要となり、けっして負担は少なくない。たとえ医師主導型治験として公費などから治験の経費が負担されたとしても、製薬企業の負担は数億円から数十億円に上ると推定されている¹⁰⁾。医師主導型治験とはいえ、承認申請ができるのはあくまでも企業だけであり、仮に治験が成功して有効性と安全性のバランスが良好な結果が得られたとしても、投入した資金が回収されないと判断されれば、企業が申請しないという判断をする可能性もある。さらには、治験医師やその協力者の労力が多大なものであることは言うまでもなく、その支援体制のさらなる整備が急務である。厚生労働省も「未承認薬使用問題検討会議」や「治験のあり方に関する検討会」における議論を通して、医師主導型治験がより実施しやすい制度作りに向けて準備を進めているが、さらなる支援体制の確立を望みたい。

3. 二課長通知に基づく公知申請

医学上常識となっている治療法で用いられる医薬品に対する治験の要否については、「医学薬学上公知」と判断される場合の申請方法（通称公知申請）が定められている。これは、通称「二課長通知」と言われているもので、正式には「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」と呼ばれる⁷⁾。この通知によれば、国内で既に承認を受けている医薬品の適応外使用について、関係学会から要望があり、使用が必要とされる場合で、1) 外国で当該効能・効果が承認され、相当の使用期間があり、その承認申請資料が入手できる場合、2) 国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された、科学的根拠となり得る文献がある場合、3) 公的研究等その実施に係る倫理性、科学性および信頼性が確認し得る臨床試験成績がある場合には、臨床試験の全部または一部を新たに実施することなく、資料に基づく承認の可否の判断が可能とされている。精神科領域では、抗てんかん薬である sodium valproate の「躁病および躁うつ病の躁状態」に対する効能追加が唯一の成功例である¹⁴⁾。申請資料として提出された100報の臨床ならびに基礎論文のうち、わが国における大規模な臨床研究は、鈴木ら¹⁷⁾の用量に関するレトロスペクティブな報告1編のみであった。

この二課長通知による適応拡大についても、いろいろと改善すべき問題点が多くある。齊尾と栗原の総説¹⁴⁾に提言としての的確にまとめられているが、以下にあえて繰り返し、関係各所による再検討を切望したい。第一に、どのような場合に全ての臨床試験が省略できて、どのような場合には一部しか省略できないのか、そのアルゴリズムを社会に公開し、審査当局の見解や論理を明らかにした上で議論を喚起して、改善を図ることが望ましい。第二に、国内での臨床経験や研究の蓄積を承認資料として生かせるように、臨床研究届出制度の一層の充実と結果についての情報が共有化されるシステムを早急に構築することによって、新たな治験を省略できる幅をより広げていくような制度設計が必要である。第三に、審査報告書に、文献検索に用いたデータベースとその検索ストラテ

ジーを明示すべきである。第四に、この通知の適応範囲を拡大し、より多くの未承認薬剤を早期に承認できる体制作りへと向けるべきである。最後に、「医学薬学上公知」の効能追加であることを鑑み、速やかな審査が望まれるところである。

4. 55年通知問題

適応外使用の是正のために、いかにその薬剤の承認を得るかについての方法論をこれまで述べてきたが、より根本的な問題として、医師の裁量性についてもあえて触れておきたい。1980年（昭和55年）9月3日に社会保険診療報酬支払基金の理事長宛に出された、厚生省の保険局長通知⁹⁾の中には、「診療報酬明細書の医薬品の審査にあたって、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きたすことのないようにすること」と明確に書き込まれている。すなわち、55年通知では保険適応がなくても学術的根拠があれば、支払基金の支払いを認めることができると言い換えることができる。その本質は、保険適応という行政による「印籠」に頼らずに、科学的根拠に基づいていかに診療現場と支払基金の間で話をつけるかという自律性をどこまで発揮できるかという根源的な問いかけがなされていると言える。しかしながら、この通知以後も、医師の裁量性に基づき、より適切で質の高い医療を提供するために行われた適応外使用が不必要に抑制される傾向が続いていることに対して、2002年の厚生労働委員会の中で、当時の保険局長はこの通知を再確認する答弁を行っている¹⁵⁾。したがって、適応外処方の問題については、保険者が過剰介入することで、医師の裁量性をただ単に束縛するだけではなく、患者に対してより適切な治療を行おうとする医師の行為が阻まれてしまうという重大な問題が引き起こされることのないように¹⁶⁾、支払基金体制の抜本的な見直しが必要と考えられる。その際には、国内外の臨床経験や研究結果が蓄積として共有化できるシステムの構築が前提になることは言うまでもない。

IV. ま と め

適応外使用の問題には、これまで述べてきたように様々な要素が包含されているが、その解決に向けての動きも少しずつ見られてきている。厚生労働省医薬食品局が2009年6月から8月までの間に行った「医療上の必要性が高い未承認薬・適応外医薬品に関する意見募集」では、376件の開発要望が寄せられた⁴⁾。これを受けて、同局は関係企業に開発の意向を確認するための取り組みを開始するとともに、これまでの小児薬物療法検討会議や未承認薬使用問題検討会議を発展的に解消し、今後新たに立ち上げられる「未承認・適応外医薬品解消検討会議」において、要望のあった品目の中から、補正予算で行う開発支援の対象品目や、二課長通知に基づいて承認申請する「公知申請」の対象品目などを選定する見通しとなっている。一方、適応外使用薬の保険給付の容認は、支払基金の「審査情報提供検討委員会」で決定されている。2005年から年1回ペースで適応外使用薬の容認事例が追加されており、2009年に新たに33事例が追加されて、計142事例となった³⁾。しかし、この委員会の内容は一切公開されておらず、そのペースも極めて遅いことは、今後の解決すべき大きな課題であろう。

以上のように、適応外使用解決のための課題は極めて多岐にわたるため、今後も多くの試行錯誤が予測される。しかし、何よりも重要なことは、より適切で質の高い医療を提供しようとする医師の意識、単に利益性を追求するだけにとどまらない製薬企業の倫理性と社会性、国民に安全で質の高い医療を提供するためには何が必要かという国の意識が一体化されて、この問題に取り組んでいくことではないかと考える。勿論、医師側の意見を取りまとめる関係学会の役割も重要である。そして、医師・製薬企業・国の三者がきちんとした情報提供をする中で、受療者、すなわち国民全体からの正しい認識・理解を得て、適切な薬剤開発が今後進んでいくことを期待したい。

文 献

- 1) Chouinard, G. : The search for new off-label indications for antidepressant, antianxiety, antipsychotic and anticonvulsant drugs. *J. Psychiatry Neurosci.*, 31 : 168-176, 2006.
- 2) 石郷岡純, 竹内尚子 : 向精神薬の適応外使用と適応拡大の問題点. *臨床精神薬理*, 5 : 491-499, 2002.
- 3) 医薬経済社 : Risfax 2009年9月17日.
- 4) じほう : 日刊薬業 2009年9月16日.
- 5) 厚生労働省 : 厚生労働省関係審議会議事録等 その他 (研究会, 審議会等). <http://www.mhlw.go.jp/shingi/other.html>
- 6) 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. 保発第51号, 昭和55年9月3日.
- 7) 厚生省健康政策局研究開発振興課長, 医薬安全局審査管理課長 : 適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて. 研第4号・医薬審第104号. 平成11年2月1日.
- 8) 三宅誕実, 宮本聖也 : 向精神薬の適応外使用(適応拡大)の現況と問題点. *臨床精神薬理*, 12 : 623-632, 2009.
- 9) 長澤道行, 小林史明, 津谷喜一郎 : 医薬品適応外使用の考え方と経緯. *精神科治療学*, 21 : 457-463, 2006.
- 10) 中村秀文 : 医師主導治験の推進. *薬の知識*, 57 : 10-12, 2006.
- 11) 中村秀文 : 適応外使用解決に向けての学会・行政の取り組みと治験・臨床試験. *日本小児アレルギー学会誌*, 23 : 91-96, 2009.
- 12) 日経BP社 : 日経メディカルオンライン 2009年9月17日. <http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/report/t057/200909/512279.html>
- 13) Radley, D. C., Finkelstein, S. N., Stafford, R. S. : Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch. Intern. Med.*, 166 : 1021-1026, 2006.
- 14) 斉尾武郎, 栗原雅直 : 治験によらない適応拡大「二課長通知」のインパクト—バルプロ酸ナトリウムのケースを中心に. *臨床評価*, 31 : 587-601, 2004.
- 15) 参議院厚生労働委員会 : 会議録第5号. 平成14年11月14日. <http://kokkai.ndl.go.jp/SENTAKU/sangiin/155/0062/15511140062005a.html>
- 16) Stafford, R. S. : Regulating off-label drug use—rethinking the role of the FDA. *N. Engl. J. Med.*, 358 : 1427-1429, 2008.
- 17) 鈴木克治, 田中輝明, 小山 司 他 : 双極性感情障害に対するバルプロ酸の有効性と血中濃度について. *精神科治療学*, 16 : 1077-1084, 2001.
- 18) 武見敬三 : 医療をめぐる自由と責任. *平和戦略国際研究所所報*, 7 : 257-265, 2003.
- 19) テクノミック : 明日の新薬 : データベース・明日の新薬 WEB 版.

Medical Management of the Acute Radiation Syndrome

TO THE EDITOR: The nuclear accident at the Fukushima power station in Japan, which reminded us of the nightmare of Hiroshima and Nagasaki, raised serious international concerns about radiation exposure. Stable iodine (for example, potassium iodide) is indicated only as a thyroid-blocking agent to prevent the uptake of radioactive iodine; however, persons living within 1000 miles of Fukushima frantically tried to obtain potassium iodide (1) because they believed that it was a general radioprotective agent and a “magic bullet” in the event of a nuclear accident.

Current recommendations from guidelines on potassium iodide therapy derive almost exclusively from observational studies on the incidence of thyroid cancer in children after the accident at Chernobyl (2, 3). These data are the best evidence currently available, and the recommendations state that the risk for thyroid cancer in adults exposed to radioactive iodine is minimal. This conclusion seems appropriate, because many adult patients with hyperthyroidism have received radioactive iodine therapy to treat their condition. Persons older than 20 years who are exposed to radioactive iodine are at little risk for thyroid cancer, whereas persons older than 40 years are at virtually no risk (4).

Moreover, the use of potassium iodide for prophylaxis of thyroid cancer is a legitimate concern for children and pregnant and lactating women but not for other adults. After the Chernobyl disaster, 7 million adults in Poland took potassium iodide against the recommendations of the government (5). Because the window for prophylactic administration of potassium iodide is limited, health

care officials should ensure that this agent is promptly available to persons who would most benefit from it during nuclear accidents and should avoid its overuse.

Rumiko Shimazawa, PhD

Masayuki Ikeda, MD

Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences
Nagasaki 852-8523, Japan

Potential Conflicts of Interest: None disclosed.

References

1. Rockoff JD. Potassium iodide runs low as Americans seek it out. *Wall Street Journal*. 15 March 2011. Accessed at <http://online.wsj.com/article/SB10001424052748703363904576201013720213564.html> on 11 May 2011.
2. Waselenko JK, MacVittie TJ, Blakely WF, Pesik N, Wiley AL, Dickerson WE, et al; Strategic National Stockpile Radiation Working Group. Medical management of the acute radiation syndrome: recommendations of the Strategic National Stockpile Radiation Working Group. *Ann Intern Med*. 2004;140:1037-51. [PMID: 15197022]
3. World Health Organization. Guidelines for Iodine Prophylaxis following Nuclear Accidents: Update 1999. WHO/SDE/PHE/99.6. World Health Organization: Geneva: World Health Organization; 1999. Accessed at www.who.int/ionizing_radiation/pub_meet/Iodine_Prophylaxis_guide.pdf on 11 May 2011.
4. Thompson DE, Mabuchi K, Ron E, Soda M, Tokunaga M, Ochikubo S, et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumors, 1958-1987. *Radiat Res*. 1994;137:S17-67. [PMID: 8127952]
5. Nauman J, Wolff J. Iodine prophylaxis in Poland after the Chernobyl reactor accident: benefits and risks. *Am J Med*. 1993;94:524-32. [PMID: 8498398]

Reprinted from ANNALS OF INTERNAL MEDICINE Vol. 155, No. 2, 19 July 2011
Printed in U.S.A.

importance. However, a system by which such prospective epidemiological studies could be done has not yet been established. Since the evacuees have started to scatter across the country, long-term follow-up of the victims should be started immediately. The government is expected to exercise leadership in running such a large-scale study, which would provide valuable information on the effect of drastic and diverse environmental changes on the health of vulnerable people, and help to prevent and control future public health threats.

We declare that we have no conflicts of interest.

*Genichi Sugihara, Shiro Suda
genichi-psy@umin.ac.jp

Human Brain Research Center, Kyoto University Graduate School of Medicine, 54 Kawaracho, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan (GS); Institute of Psychiatry, London, UK (GS); and Department of Psychiatry, Jichi Medical University, Tochigi, Japan (SS)

- 1 Chino M, Ishikawa H, Yamazawa H. SPEEDI and WSPEEDI: Japanese emergency response systems to predict radiological impacts in local and workplace areas due to a nuclear accident. *Radiat Prot Dosimetry* 1993; **50**: 145–52.
- 2 Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire. Assessment on the 66th day of projected external doses for populations living in the north-west fallout zone of the Fukushima nuclear accident. <http://www.irsn.fr/EN/news/Documents/IRSN-Fukushima-Report-DRPH-23052011.pdf> (accessed May 27, 2011).
- 3 WHO. Health effects of the Chernobyl accident and special health care programmes. http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241594179_eng.pdf (accessed May 27, 2011).
- 4 Paykel ES. The evolution of life events research in psychiatry. *J Affect Disord* 2001; **62**: 141–49.

Development of drugs against chemical, biological, radiological, or nuclear agents

The nuclear accident at Fukushima power station, Japan, which registered as level 7 on the International Nuclear and Radiological Event Scale, has raised serious global concern about exposure to radiation.¹

On March 19, 2011, when the situation at the Fukushima Daiichi nuclear power plants remained very

serious, we tried to import a potential but unapproved drug² against acute radiation syndrome,³ at the proposal of a US company that had developed the drug. We had assumed the worst case-scenario—acute radiation syndrome—in some workers who had attempted to cool the reactor and had thus been directly exposed to ionising radiation. We found, however, that there were no regulations governing an emergency import and trial of unapproved drugs.

The Japanese regulatory scheme for drug development and approval is devoid of an emergency response in a crisis. First, it does not permit compassionate use⁴—ie, the administration of an investigational drug outside a clinical trial for the treatment of a patient with a serious disorder who has no other satisfactory alternative treatment options.

Second, the Japanese regulatory scheme does not have the Animal Rule⁵ whereby new drugs or biological products can be approved after successful testing in animals when human efficacy studies with toxic chemical, biological, radiological, or nuclear (CBRN) agents are neither ethical nor feasible. The Animal Rule allows the US Food and Drug Administration to approve drugs that have been shown to be effective in animal models, even without clinical trials for validation of their efficacy.

Third, we have no guidelines for collecting human data for establishing the safety and efficacy of a drug in an emergency caused by a CBRN agent. Unexpected exposure to a CBRN agent would provide an opportunity to collect human data on the safety and efficacy of a potential drug against a CBRN agent in the real world, when a strictly controlled clinical trial is unfeasible. Furthermore, good clinical practice in such an emergency setting has not been considered in any country or region.

Since CBRN emergencies can cross any border, the international harmonisation of comprehensive regulations, including compassionate use of investigational drugs, the Animal

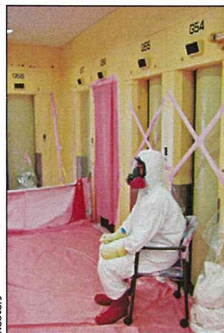
Rule, and good clinical practice in an emergency setting, is indispensable for the efficient development of drugs against CBRN agents.

We declare that we have no conflicts of interest.

Rumiko Shimazawa, *Masayuki Ikeda
massie.ikeda@gmail.com

Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University, 852-8523 Nagasaki, Japan

- 1 Foreign and Commonwealth Office. Travel advice by country: Japan. <http://www.fco.gov.uk/en/travel-and-living-abroad/travel-advice-by-country/asia-oceania/japan> (accessed May 11, 2011).
- 2 Kliment CR, Suliman HB, Tobolewski JM, et al. Extracellular superoxide dismutase regulates cardiac function and fibrosis. *J Mol Cell Cardiol* 2009; **47**: 730–42.
- 3 US Centers for Disease Control and Prevention. Acute radiation syndrome. <http://www.bt.cdc.gov/radiation/pdf/ars.pdf> (accessed May 11, 2011).
- 4 US Food and Drug Administration. Access to investigational drugs outside of a clinical trial (expanded access). <http://www.fda.gov/ForConsumers/ByAudience/ForPatientAdvocates/AccessToInvestigationalDrugs/ucm176098.htm> (accessed May 11, 2011).
- 5 Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for industry: animal models—essential elements to address efficacy under the Animal Rule. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm078923.pdf> (accessed May 11, 2011).



Reuters

Department of Error

Gore FM, Bloem PJJ, Patton GC, et al. Global burden of disease in young people aged 10–24 years: a systematic analysis. *Lancet* 2011; **377**: 2093–102. In this Article (June 18), in table 2 on page 2097 the headings for “Total DALYs” should be “100 000s”, and on page 2099 the figure legend should have been “Figure 6: DALYs attributable to the most important risk factors by region and sex in 2004”. These corrections have been made to the online version as of Aug 5, 2011.

Delays in Neurological Drug Development in Japan

Rumiko Shimazawa and Masayuki Ikeda

Abstract

Objective The lag in the approval and development of neurological drugs between Japan and other countries has been a major issue for patients with neurological diseases. The objective of this study was to analyze the factors contributing to the delay in the launching of neurological drugs in Japan.

Methods We analyzed data from Japan and the US for the approval of 36 standard neurological drugs and examined the potential factors that may cause the delay of their launch.

Results Of the 36 standard neurological drugs, all of which were approved in the US, only 21 were introduced in Japan from June 1999 to April 2010, whereas the other 15, whose indications were Alzheimer disease, epilepsy, migraine, multiple sclerosis, and Parkinson disease, remained unapproved. The US led Japan in the number of introductions (20 versus 1), with introductions in Japan occurring at a median of 87 months after introductions in the US. Japan's review time of new drug applications (23 months) could not explain this lag. In 15 of the 21 approved drugs, the application data package included overseas data. The mean review time of these 15 drugs was significantly shorter than that of the other 6 drugs without overseas data. The maximum daily doses of 7 of the drugs were higher in the US than in Japan.

Conclusion These results show that there is still a large gap between Japan and the US with regard to access to standard neurological drugs, despite several important reforms in the Japanese drug approval system.

Key words: drug approval, clinical trials, food and drug administration, International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)

(Intern Med 50: 1565-1568, 2011)

(DOI: 10.2169/internalmedicine.50.5061)

Introduction

There is still a large gap between Japan and other developed countries with regard to access to new drugs, despite several important reforms in the Japanese drug approval system (1, 2), including implementation of the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) good clinical practice (GCP), establishment of the new regulatory authority in 1997, and implementation of Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data (ICH E5) guidelines in 1998. A study of the top 100 drugs by sales in 2004 shows a 2.5-year gap between the launch dates in Japan and those in the US (3). "Drug lag" (4, 5) is the term coined to describe this situation. Of the 398 new chemical entities that were approved in either the US, European Union (EU), or Japan between 1999 and 2007, 325 (82%) and 314 (79%)

were approved in the US and EU, respectively, whereas only 220 (55%) were approved in Japan (5). The longest delays in approval were for drugs of the central nervous system (CNS) (4, 5). Japan lags behind the UK in neurological drug approvals with a median delay of 65 months (6).

Because of this lag, Japanese patients with neurological diseases cannot gain access to these drugs as early as patients in other developed nations. Drug lag may not only prevent Japanese patients from receiving certain treatments available in other regions but also delay the progress of clinical research in Japan. The purpose of this study was to analyze the factors contributing to the drug lag of neurological drugs in Japan by comparing Japanese approval data with those of the US.

Materials and Methods

We analyzed Japanese and US data for the approval of

Table 1. Japanese and US Data Regarding the Approval of Neurological Drugs

Generic name (proprietary)	Indication	Application Date		Approval Date		Review Time (Months)	Lag (Months)	Overseas Data	Maximum Dose/day (*1)	
		Japan	Japan	Japan	US				Japan	US
Donepezil	Alzheimer disease	Jul-98	Oct-99	Nov-96		14	34	Yes	10	10
Galantamine	Alzheimer disease			Feb-01						
Memantine	Alzheimer disease			Oct-03						
Rivastigmine	Alzheimer disease			Apr-00						
Clobazam	Epilepsy	Mar-97	Mar-00	Feb-79		36	253	No	40	60
Fosphenytoin	Epilepsy			Aug-96						
Gabapentin	Epilepsy	Apr-04	Jul-06	Dec-93		27	151	No	2400	4800
Lamotrigine	Epilepsy	Dec-05	Oct-08	Dec-94		34	166	Yes	400	500
Levetiracetam	Epilepsy			Nov-99						
Oxcarbazepine	Epilepsy			Jan-00						
Rufinamide	Epilepsy			Nov-08						
Topiramate	Epilepsy	Jul-04	Jul-07	Dec-96		36	127	No	600 (*2)	*3
Vigabatrin	Epilepsy			Aug-09						
Clopidogrel	Ischemic stroke	Feb-04	Jan-06	Nov-97		23	98	No	75	75
Almotriptan	Migraine			May-01						
Eletriptan	Migraine	Jun-00	Apr-02	Dec-02		21	-9	Yes	40	80
Frovatriptan	Migraine			Nov-01						
Naratriptan	Migraine	Apr-06	Jan-08	Feb-98		21	120	Yes	5	5
Rizatriptan	Migraine	Nov-01	Jul-03	Jun-98		20	61	Yes	20	20
Sumatriptan	Migraine	May-01	Apr-03	Aug-97		23	68	Yes	40	40
Sumatriptan succinate	Migraine	Aug-00	Jun-01	Jun-95		11	73	Yes	200	300
Zolmitriptan	Migraine	Mar-00	Jun-01	Nov-97		15	43	Yes	10	10
Glatiramer acetate	Multiple sclerosis			Dec-87						
Interferon beta-1a (Avonex)	Multiple sclerosis	Jun-03	Jul-06	May-96		37	122	Yes	30µg (*4)	30µg (*4)
Interferon beta-1a (Rebif)	Multiple sclerosis			Mar-02						
Interferon beta-1b	Multiple sclerosis	Sep-99	Sep-00	Jul-93		12	86	Yes	250µg (*5)	250µg (*5)
Natalizumab	Multiple sclerosis			Nov-04						
Pregabalin	Neuropathic Pain	May-08	Apr-10	Dec-04		23	64	Yes	3	3
Cabergoline	Parkinson disease	NA	Jun-99	Dec-96			30	No	4.5	4.5
Entacapone	Parkinson disease	Apr-05	Jan-07	Oct-99		21	87	Yes	1600	2000
Pramipexole	Parkinson disease	Dec-01	Oct-03	Jul-97		22	76	Yes	15	15
Rasagiline	Parkinson disease			May-06						
Ropinirole	Parkinson disease	Dec-02	Oct-06	Sep-97		46	109	No	15	24
Rotigotine	Parkinson disease			May-07						
Alglucosidase alfa	Pompe disease	Apr-05	Apr-07	Apr-06		24	12	Yes	20mg/kg (*6)	20mg/kg (*6)
Zinc acetate	Wilson disease	May-06	Jan-08	Jan-97		21	132	Yes	250	250

*1 Doses are in mg except if otherwise specified.

*2 Only adjunctive therapies for epilepsy are approved in Japan.

*3 The US label states, "The usual daily dose is 200-400 mg in two divided doses," without description of the maximum dose.

*4 Administered by intramuscular injection once a week

*5 Administered subcutaneously every other day

*6 Administered once every 2 weeks as an intravenous infusion

standard neurological drugs recommended in the guidelines (<http://www.guideline.gov/>). Japanese data were obtained from the website of the Japan Pharmaceutical Information Center (JAPIC), from the section on new drug approval (<http://www.shinsahoukokusho.jp/>), which included a data set of all new molecular entities and biologics approved in Japan between June 1999 and April 2010. US data were obtained from Drugs@FDA (<http://www.accessdata.fda.gov/Scripts/cder/DrugsatFDA/index.cfm>).

Approval delay was defined as the difference between the date of approval in Japan and that in the US. Japan's review time was defined as the time between the date of application for approval and the actual date of approval. We used the Mann-Whitney *U* test to compare the data between the two

groups. A *p* value less than 0.05 was regarded as statistically significant.

Results

Table 1 shows the results of our analysis. Of the 36 standard neurological drugs, only 21 were introduced in Japan from June 1999 to April 2010. The therapeutic indications of the 15 unapproved drugs were Alzheimer disease, epilepsy, migraine, multiple sclerosis, and Parkinson disease. To investigate the effect of the time of development in the US on the approval date in Japan, we compared the date of approval in the US between the approved 21 and unapproved 15 drugs in Japan; however, we found no significant differ-

Table 2. Effects of Overseas Data on the Lag and Review Time of Approved Neurological Drugs

	Overseas Data		p value
	Yes (n = 15)	No (n = 6)	
Review Time	21 (7)	34 (9)	<0.02
Lag	76 (46)	128 (75)	NS

Data represent mean (SD).

Statistical analysis was performed by means of the Mann-Whitney *U* test.

Table 3. Effects of Maximum Doses on the Lag and Review Time of Approved Neurological Drugs

	Maximum Dose		p value
	Same (n = 14)	Lower (n = 7)	
Review Time	22 (7)	28 (12)	NS
Lag	77 (39)	119 (82)	NS

Data represent mean (SD).

Statistical analysis was performed by means of the Mann-Whitney *U* test.

ence ($p > 0.05$).

The median review time (from approval application to final approval) of the 21 drugs approved in Japan was 23 months. Twenty drugs were approved in Japan after their approval in the US, except for eletriptan, which was approved in Japan 9 months before its approval in the US. The delay of approval in Japan after approval in the US was 87 months (median time).

Fifteen of the 21 drugs included overseas data in their application package. Between these 15 drugs and the other 6 drugs without overseas data, a significant difference was noted in the review time ($p < 0.02$; Table 2). The mean delay in approval in Japan after approval in the US was longer in the 15 drugs with overseas data than in those without, but the difference was not statistically significant.

Of the 21 drugs approved in Japan, the maximum daily doses of 7 drugs (clobazam, gabapentin, lamotrigine, eletriptan, sumatriptan succinate, entacapone, and ropinirole) were higher in the US than in Japan. Between these 7 drugs and the other 14 drugs with the same maximum daily dose as that in the US, no significant difference was noted in either the review time or delay in the approval in Japan after approval in the US (Table 3).

The 21 drugs approved in Japan fell into four categories with the two variables (overseas data and maximum dose); drugs with overseas data and with the same maximum dose ($n=11$), those with overseas data but with lower maximum doses ($n=4$), those without overseas data and with the same maximum dose ($n=3$), and those without overseas data but with lower maximum doses ($n = 3$). Table 4 shows the lag and Table 5 shows the review time in these four categories. No significant difference was noted in either the lag or review time.

Table 4. Effects of Maximum Doses and Overseas Data on the Lag of Approved Neurological Drugs

		Maximum Dose		p value
		Same	Lower	
Overseas Data	Yes	65 (35)	79 (72)	NS
	No	85 (50)	171 (74)	NS
p value		NS	NS	

Data represent mean (SD).

Statistical analysis was performed by means of Mann-Whitney *U* test.

Table 5. Effects of Maximum Doses and Overseas Data on the Review Time of Approved Neurological Drugs

		Maximum Dose		p value
		Same	Lower	
Overseas Data	Yes	21 (7)	22 (9)	NS
	No	30 (9)	36 (10)	NS
p value		NS	NS	

Data represent mean (SD).

Statistical analysis was performed by means of Mann-Whitney *U* test.

Discussion

Our analysis, which focused on the introduction of neurological drugs in Japan, showed that only 21 of the 36 standard drugs were approved, with delays of 87 months after their approval in the US. The launch delay includes the delay in development (i.e., up to approval application) as well as the delay in review. The median review time of 23 months as determined in our study is longer than that of 10 months in the Food and Drug Administration (7). The 13-month difference in review time, however, cannot explain the overall 87 month delay in Japan after approval in the US. Although we could not precisely identify the development time, the above-mentioned data show that most of the delay is presumably due to delays in development and not review. The median clinical development time, defined as the time from initial clinical trial plan notification to submission of new drug application, was 61.2 and 58.7 months in the US and Japan, respectively, for drugs approved between 1998 and 2007 in Japan (7). Thus, a substantial part of the submission delay is assumed to be caused by the delay in initiation of clinical development in Japan and not clinical development itself.

A development strategy (8, 9) based on the ICH-E5 guidelines exists to minimize the duplication of clinical data. After the implementation of the guidelines, many new drug applications that utilized overseas data were approved in Japan. The shorter review time and lag in the cases with overseas data in the present study, although the latter was not statistically significant, suggest that the simultaneous development of drugs on a global scale effectively reduces the delay. Because of the following problems, however, this goal seems difficult to achieve. The difference in the preva-

lence of some neurological disorders, e.g., multiple sclerosis, between Japan and the US hinders the recruitment sufficient numbers of patients for clinical trials in Japan. Social barriers, e.g., language problems among Japanese participants in multinational trials and the high cost and low performance of clinical trials in Japan (5), may have a significant effect on drug development in Japan.

The lower maximum daily doses in Japan than those in the US, as observed in the present and other studies (10, 11), is another hindrance to the development of neurological drugs in Japan. Although we found no statistically significant effect of the maximum doses on the lag and review time in the present study, differences in doses between the two regions often result in difficulties in extrapolating data from one region to the other. Although the difference in doses (10, 11) could affect clinical development time in Japan, no study provides direct evidence for such effect. First, we could not precisely identify the development time, since the starting date of clinical development is confidential. Second, even if we knew the date, some strategies, e.g. the bridging study (8, 9), to minimize the duplication of clinical data, may have reduced the effect of the difference in doses on clinical development time in Japan.

In contrast to these 21 drugs already approved in Japan, 15 (42%) of 36 drugs are approved in the US but not in Japan. This figure, the so-called absolute drug lag, is similar to that reported by Tsuji and Tsutani (5). They showed that 27 (47%) of 58 drugs approved in either the US or UK for neurological or psychiatric diseases were not available in Japan in 2007. In conclusion, the data presented in this study confirm that Japan's drug lag in the case of neurological drugs is quite substantial and underscore the necessity for viable approaches to enhance access to novel treatments for patients with neurological diseases.

The authors state that they have no Conflict of Interest (COI).

References

1. Fujiwara Y. MD reviewers' role in the new anticancer drug approval process in the newly established Japanese regulatory agency, PMDEC (Pharmaceuticals and Medical Devices Evaluation Center). *Jpn J Clin Oncol* **28**: 653-656, 1998.
2. Fujiwara Y, Kobayashi K. Oncology drug clinical development and approval in Japan: the role of the pharmaceuticals and medical devices evaluation center (PMDEC). *Crit Rev Oncol Hematol* **42**: 145-155, 2002.
3. Fukuhara H. Period between world first launch and country launch. OPIR Research Paper No. 31: 2006 (in Japanese)..
4. Hirai Y, Kinoshita H, Kusama M, Yasuda K, Sugiyama Y, Ono S. Delays in new drug applications in Japan and industrial R & D strategies. *Clin Pharmacol Ther* **87**: 212-218, 2010.
5. Tsuji K, Tsutani K. Approval of new drugs 1999-2007: comparison of the US, the EU and Japan situations. *J Clin Pharmacy Therapy* **35**: 289-301, 2010.
6. Shimazawa R, Ikeda M. Japan lags behind the UK in neurological drug approvals. *Br J Clin Pharmacol* **71**: 473-475, 2011.
7. Yasuda K, Ono S. New drug development times in Japan. Time of clinical development and approval. OPIR Research Paper No. 42: 2008 (in Japanese).
8. Shimazawa R, Ando Y, Hidaka S, Saito K, Toyoshima S, Kobayashi F. Development of triptans in Japan: Bridging strategy based on the ICH-E5 guideline. *J Health Sci* **52**: 443-449, 2006.
9. Uyama Y, Shibata T, Nagai N, Hanaoka H, Toyoshima S, Mori K. Successful bridging strategy based on ICH E5 guideline for drugs approved in Japan. *Clin Pharmacol Ther* **78**: 102-113, 2005.
10. Arnold FL, Kusama M, Ono S. Exploring differences in drug doses between Japan and Western countries. *Clin Pharmacol Ther* **87**: 714-720, 2010.
11. Malinowski HJ, Westelinck A, Sato J, Ong T. Same drug, different dosing: differences in dosing for drugs approved in the United States, Europe, and Japan. *J Clin Pharmacol* **48**: 900-908, 2008.

Letter to the Editors

Japan lags behind the UK in neurological drug approvals

Rumiko Shimazawa & Masayuki Ikeda

Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University, Nagasaki, Japan

Many drugs that are available in the overseas market have not yet been approved by the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) in Japan. A study of the top 100 drugs by sales in 2004 shows a 2.5-year gap between the launch dates in the UK/US and Japan [1]. Of a total of 398 new chemical entities that were approved in either the US, EU or Japan between 1999 and 2007, 325 (82%) were approved in the US, 314 (79%) in the EU, but only 220 (55%) were approved in Japan [2]. This gap, or so-called drug lag, differs among drugs with different therapeutic indications. Drugs against infectious diseases have short lags, whereas those for the treatment of central nervous system diseases have much longer lags [2, 3]. The lag prevents Japanese patients with neurological diseases from accessing these drugs at the same time as patients in other developed nations. Further, it may even delay the progress of clinical research in Japan.

We analyzed Japanese and UK data regarding the approval of new neurological drugs. The Japanese data were obtained from the website of the Japan Pharmaceutical Information Centre (JAPIC), from the section on new drug approval (<http://www.shinsahoukokusho.jp/>), which included a review report of all new molecular entities and new biologics approved in Japan between June 1999 and April 2010. The UK data were obtained from the Electronic Medicines Compendium (<http://www.medicines.org.uk/emc/>). We selected the UK because according to the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) guidelines [4], the regulation of drugs is harmonized between Japan and the UK; in addition, the UK, like Japan, provides a national health service that covers the neurological drugs discussed in the present study.

We defined approval lag as the difference between the date of approval in Japan and the date of first authorization in the UK. Japan's review time was defined as the time between the date of application for approval and the date of approval.

During the 11 years from June 1999 and April 2010, 22 new neurological drugs were introduced in Japan

(Table 1). Of these, 20 were already available in the UK when they were approved in Japan, with a median lag of 65 months. The median review time (from application for approval to approval) of these 20 drugs was 22 months. Only clobazam and sumatriptan succinate were first approved in Japan and then in the UK, with lag times of 22 months and 20 months, respectively. Sixteen neurological drugs were available in the UK but not in Japan.

Few studies have quantified Japan's drug lag in terms of therapeutic indications. Hirai *et al.* [3] studied a data set of all new molecular entities and new biologics approved between January 2000 and December 2006 in Japan, the US and the EU and showed that Japan's median delay in development time was 35.5 months. Among drugs from different therapeutic areas, those for central nervous system diseases showed the longest delay of 53.5 months [3]. Our analysis, focusing on the introduction of new neurological drugs, showed that Japan lags behind the UK by 65 months.

Drug lag consists of the delay in development time (i.e. up to application for approval) as well as review time. The median review time of 22 months observed in our study was longer than the European Medicines Agency (EMA) review time of 13.5 months [5]. However, this 9 month difference cannot explain the overall lag of 65 months. Although we could not precisely identify the development time, the above data show that most of the lag is presumably due to delays in development, not review. In contrast to these 22 drugs already approved in Japan, 16 (42%) of 38 drugs are approved in the UK but not in Japan, showing the so-called absolute drug lag [2].

The data presented in this study confirm that Japan's drug lag in the case of neurological drugs is quite substantial and keeps Japanese patients from the benefits of new treatments. The general public in Japan hopes that the simultaneous development of drugs on a global scale and improvements of the regulatory system would effectively reduce the delay, but the following problems make this goal seem difficult to achieve. First, the difference in the prevalence of some neurological disorders, e.g. multiple

Table 1

Japanese and UK data regarding the approval of neurological drugs

Generic name (proprietary)	Indication	Approval application Japan	Approval date Japan	UK	Lag (months)	Review time Japan
Donepezil	Alzheimer's disease	July 1998	October 1999	February 1997	32	14
Galantamine	Alzheimer's disease			September 2000		
Memantine	Alzheimer's disease			May 2002		
Rivastigmine	Alzheimer's disease			December 1998		
Clobazam	Epilepsy	March 1997	March 2000	January 2002	-22	36
Fosphenytoin	Epilepsy			July 2004		
Gabapentin	Epilepsy	April 2004	July 2006	June 2005	14	27
Lamotrigine	Epilepsy	December 2005	October 2008	August 1997	134	34
Levetiracetam	Epilepsy			September 2000		
Oxcarbazepine	Epilepsy			November 2001		
Rufinamide	Epilepsy			January 2007		
Topiramate	Epilepsy	July 04	July 2007	July 1995	145	36
Vigabatrin	Epilepsy			January 2001		
Clopidogrel	Ischemic stroke	February 2004	January 2006	July 1998	90	23
Almotriptan	Migraine			October 2000		
Eletriptan	Migraine	June 2000	April 2002	February 2001	14	21
Frovatriptan	Migraine			October 2002		
Naratriptan	Migraine	April 2006	January 2008	April 2002	69	21
Rizatriptan	Migraine	November 2001	July 2003	June 1998	61	20
Sumatriptan	Migraine	May 2001	April 2003	May 1996	83	23
Sumatriptan succinate	Migraine	August 2000	June 2001	February 2003	-20	11
Zolmitriptan	Migraine	March 2000	June 2001	June 2000	12	15
Glatiramer acetate	Multiple sclerosis			April 2003		
Interferon beta-1a (Avonex)	Multiple sclerosis	June 2003	July 2006	March 1997	113	37
Interferon beta-1a (Rebif)	Multiple sclerosis			May 1998		
Interferon beta-1b	Multiple sclerosis	September 1999	September 2000	November 1995	58	12
Natalizumab	Multiple sclerosis			June 2006		
Piracetam	Myoclonus	NA	September 1999	December 1992	81	NA
Pregabalin	Neuropathic pain	NA	April 2010	July 2004	69	NA
Cabergoline	Parkinson's disease	NA	June 1999	February 1996	40	NA
Entacapone	Parkinson's disease	April 2005	January 2007	September 1998	100	21
Pramipexole	Parkinson's disease	December 2001	October 2003	February 1998	68	22
Rasagiline	Parkinson's disease			February 2005		
Ropinrole	Parkinson's disease	December 2002	October 2006	January 2002	57	46
Rotigotine	Parkinson's disease			February 2006		
Alglucosidase alfa	Pompe disease	April 2005	April 2007	March 2006	13	24
Ziconotide	Severe chronic pain			February 2005		
Zinc acetate	Wilson's disease	May 2006	January 2008	October 2004	39	21

NA, Not available.

sclerosis, between Japan and the UK makes it difficult to recruit sufficient numbers of patients for clinical trials in Japan. Second, language problems among Japanese participants in multinational trials delay the development of new drugs in Japan. Third, the high cost and underperformance of clinical trials in Japan [2, 3] may have a significant effect on drug lag.

Our results underscore the necessity for further analysis into the causes of the lag, with close attention not only to the role played by the Japanese regulatory authority but also to that played by the pharmaceutical companies and citizens.

Competing interests

There are no competing interests to declare.

REFERENCES

- 1 Fukuhara H. Period between world first launch and country launch (Japanese). OPIR Research Paper 2006; No.31.
- 2 Tsuji K, Tsutani K. Approval of new drugs 1999–2007: comparison of the US, the EU and Japan situations. *J Clin Pharmacy Therap* 2010; 35: 289–301.
- 3 Hirai Y, Kinoshita H, Kusama M, Yasuda K, Sugiyama Y, Ono S. Delays in new drug applications in Japan and industrial R&D strategies. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87: 212–8.
- 4 ICH Guidelines. Available at: <https://www.ich.org/cache/html/250-272-1.html> (last accessed 18 October 2010).
- 5 Yasuda K, Ono S. New drug development times in Japan. Time of clinical development and approval (Japanese). OPIR Research Paper 2008; No.42.

RECEIVED

2 August 2010

ACCEPTED

22 October 2010

CORRESPONDENCE

Masayuki Ikeda MD, Department of Pharmaceutical Medicine,
Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University,
Sakamoto 1-12-4, Nagasaki 852-8523, Japan.

Tel.: + 81 95 819 7045

Fax: + 81 95 819 7048

E-mail: massie.ikeda@gmail.com

