

癌研有明病院吉田記念講堂
平成24年6月16日

第13回抗悪性腫瘍薬開発フォーラム

Introduction

赤座 英之

東京大学先端科学技術研究センター・特任教授

小林利彦

東京大学薬学系研究科薬学部本部薬友会

粕谷 美南子

米国研究製薬工業協会/ファイザー株式会社

第13回抗悪性腫瘍薬開発フォーラムの意義

市販後全例調査は、欧米には存在しない。日本では、申請のための臨床試験データが十分でない場合、副作用の調査に焦点を当てた市販後全例調査が義務付けられることが多い。

副作用のみに焦点をあてた調査は、

1. 開発治験では明らかにされなかった副作用に関する情報が得られるが、
2. 効果についての詳細な情報と合わせ解析されてこそ、より有用な情報となる。
3. さらに、全例調査では、効果予測因子や予後予測因子など、癌治療には、不可欠である情報が、全例調査という調査方式で得られる可能性がある。

すなわち、市販後全例調査を有効性にも十分に注目した調査に発展させれば、市販後調査の意義が一層強まると考えられる。

また、市販後全例調査を、承認のための治験の一部として活用することにより、新薬の承認過程を短縮させることも可能になる。

- ex. 承認のための治験条件を緩め、仮免許としての第一段階承認をする。
そのうえで、保険適応下で特定の条件下で全例調査を行う。
その結果を以って、本承認とする。- 米国の PMR 的対応。

一方、市販後全例調査を施行する場合の企業と臨床に掛る負担を軽減する方策も必要である。

本フォーラムでは、以上の課題について論議する。

方法

- 米国FDAにおける抗悪性腫瘍薬の市販後調査の法規制と調査の実際とを比較しつつ、日本の市販後全例調査の課題を探る。
- そのうえで、日本の全例調査の方法と結果の解析について、実例を以って検討し、その問題点と改善策を論議する。
- 今後の市販後全例調査システムの有効利用について論議する。
- 市販後調査(特に全例調査)が、日本独特のものとの認識の上で、臨床医学研究と治験制度改善への貢献の在り方を論議する。
- 以上をフォーラム提言としてまとめる。

1. FDA の市販後研究・臨床試験に関する法規制

- 市販後調査の種類
 - 市販後コミットメント調査 (Postmarketing Commitments: PMC)
 - 市販後義務調査 (Postmarketing Requirements: PMR)
- PMCは、承認時にFDAと製薬会社が書面で合意した調査。承認過程で特定された薬剤に関する情報の不足を補う事を目的とするが、実際にPMCを実施することに対する法的拘束力はない。
 - 過去には合意に至ったにも関わらず実施されていないPMCが多いことが問題視されたこともある。
- PMRは、FDAが義務付ける調査。FDAは、以下の4つの状況下において、PMRを義務付ける権限を有する。
 - 早期承認 (Accelerated Approval) を認めた場合
 - 子どもの服用に関する情報が承認時に十分でない場合
 - 動物実験のみで承認された場合
 - 危険性 (risk) を評価する必要がある場合 (2007年から新たに追加)

2. 承認後医薬品の安全性に関する監視体制

- 承認後医薬品の安全性に関する監視体制
 - FDAは、承認前に判明できなかった副作用などの危険性を特定するため、薬剤の市販後監督 (Postmarketing Surveillance: PMS) システムを設けている。FDAによるPMSとして以下がある。
 - 有害事象 (adverse event) の発生状況を監視
 - 処方薬の広告や表示の適切さを監視
 - 薬剤の処方などにおける人為ミスを監視
 - 薬剤の不足状況を監督
- 消費者や医療専門家による有害事象や製品の機能不全の報告は任意。製薬会社や製造業者は、報告及びフォローアップは義務付けられている。
 - 報告の方法は電話、ファックス、オンライン報告システム (MedWatch)。
 - 報告の内容：
 - 患者情報 (年齢、性別等)
 - 有害事象や機能不全の内容
 - 報告対象となる医薬品・医療機器の情報
 - 製造者の情報
 - 報告者の情報
- FDAは、有害事象の発生状況をモニタリングする。
 - 薬剤の表示内容を変更したり、稀ではあるが、承認の見直しを行うなどの対応を行うこともある。
 - 薬剤における危険性を周知させたり、有害事象と薬剤の因果関係に関する情報が不足している場合に、薬剤の安全性に関する更なる情報を収集することを目的に警告を発表することもある。

3. 市販後研究の動向

- **PMC及びPMRの件数**
 - 2010年9月30日の時点で終了していないPMC及びPMRは合計1,455件である。
 - 化学物質に基づく医薬品の新薬承認(New Drug Application: NDA)とジェネリック医薬品の承認(Abbreviated New Drug Application: ANDA)に対するPMRは526件、PMCは473件
 - 生物製剤の新薬承認(Biological License Application: BLA)に対するPMRは149件、PMCは307件
 - PMRは、子どもの服用に関する情報が承認時に十分でない場合が最も多く、次いで、危険性を評価する必要がある場合が多い。
- **調査設計(FDAが例を挙げて紹介しているもの)**
 - Observational pharmacoepidemiologic studies
 - Meta-analyses
 - Clinical trials
 - Safety studies in animals
 - In vitro laboratory safety studies
 - Pharmacokinetic studies or clinical trials
 - Studies or clinical trials designed to evaluate drug interactions or bioavailability
- **PMR及びPMCへの患者の参加は任意。米国には全例調査というものはない。**
 - 製薬会社が市販後調査を実施する場合、その企業が無料で薬剤を提供することが多いため、参加者を集めるのに大きな問題はない。
- **チェック表の項目作成を含めた調査の設計にはFDAも関与。FDAの干渉権限は低いですが、市販後調査は承認前に設計されることが多いため、製薬会社はFDAの助言を受け入れることが多い。**

4. 早期承認

- 早期承認とは
 - FDAが1992年に設立した制度。
 - 深刻かつ生命への脅威が大きい疾病について、既存の治療を上回る治療効果を持つ医薬品を早期に承認することができる。
 - 臨床便益 (clinical benefit) を予測するのに妥当と見なされる代理メーカーやその他の臨床効果に基づいて承認が行われる。
 - 早期承認のために提出したデータと、臨床便益や最終的な効果 (ultimate outcome) の関係が不明確である場合、臨床便益を確認するための市販後調査が義務付けられる。
 - 市販後調査が適切に実施されなかったり、臨床便益を確認できなかったりした場合、FDAは承認を撤回することができる。

4. 早期承認(続き)

- **がん薬の早期承認**
 - 1992年12月11日から2010年7月1日までにFDAが早期承認したがん薬のIndicationは
 - については市販後調査で臨床便益が確認され、正規承認に至る。Endpointの内訳は以下の通り:
 - survival (10 indications)
 - progression-free survival or time to progression (7 indications)
 - response rate (5 indications)
 - disease-free survival (3 indications)
 - cardiac safety (1 indication)
 - 正規承認に至っていない21のがん薬の内訳は以下の通り:
 - 3: 市販後調査で臨床便益が確認できなかった。うち2種類の薬品については、治療適用の表示が撤回され、1つは2005年9月15日以前に服用しており、便益が確認された患者にのみ処方が認められている。
 - 14: 市販後調査を実施中。
 - 4: 市販後調査は終了しており、FDAが結果を評価中。
- **早期承認を得た腎がん薬はSunitinib**
 - 2006年1月26日の早期承認の時点では、Response rate(比較群なしの治験)に基づいて承認が行われた。
 - 2007年2月2日にはProgression free survivalに基づいて正規承認が行われている。
- **がん薬の早期承認に伴うPMRでは、必ずしも早期承認に使われたデータと同じ患者を対象とする必要はない。**

5. 腎がん薬の市販後臨床試験の動向

- FDAが承認した腎がん薬は、6種類。
- PMRは、Sunitinibに課せられた5件のPMRが早期承認に基づくものである以外は、危険性を評価する必要があると見なされたもの。

薬剤	製品名	製薬会社	承認時期	PMR・PMRの数
Sorafenib Tosylate	Nexavar	Bayer Healthcare	2005年12月20日	PMR : 0 PMC : 7
Sunitinib Malate	Sutent	CPPI CV	2006年1月26日	PMR : 5 PMC : 4
Temsirolimus	Torisel	Wyeth Pharmaceuticals	2007年5月30日	PMR : 0 PMC : 2
Everolimus	Afinitor	Novartis	2009年3月30日	PMR : 1 PMC : 2
Bevacizumab	Avastin	Genentech	2009年7月31日	PMR : 0 PMC : 0
Pazopanib Hydrochloride	Votrient	Glaxosmithkline	2009年10月19日	PMR : 5 PMC : 3

6. 米国における臨床データの活用動向

- FDAによる2.1. データの統合及び活用に向けた取組み
 - 承認のために製薬会社などが提出するデータや、有害事象の報告、医療関係者による患者のデータ、そして基礎研究の結果など、多様な情報源から情報を受け取っている。
 - これらのデータを適切に統合・分析することで単体のデータでは提供することのできない知識や洞察を得ることができると認識。
 - 規制科学(regulatory science) の8つの優先課題の1つ。
- 具体的な取組み
 - Janus: FDAにおける科学データの管理を向上させることを目的とするイニシアチブ
 - データの標準化・統合
 - FDAによる規制の信頼性や効率を上げることを目的としており、統合したデータを外部に公開しないことを前提としている模様
 - PACES (Partnership in Applied Comparative Effectiveness Science)
 - Johns Hopkins Universityなどとの連携の下、Janusなどのデータに基づいて、特定の疾病をもつ患者にとって最も有効な治療を特定するための臨床的傾向(clinical trends)を見出すためのパイロット研究を実施。
 - 外部研究機関がJanusなどFDAが保有するデータを用いる場合、非公開のデータについてを公開しないという契約をFDAとに交わすことになっている。
- データの統合及び活用の動きはあるが、研究目的での外部への公開には消極的と見られる。

図 1 研究の流れ

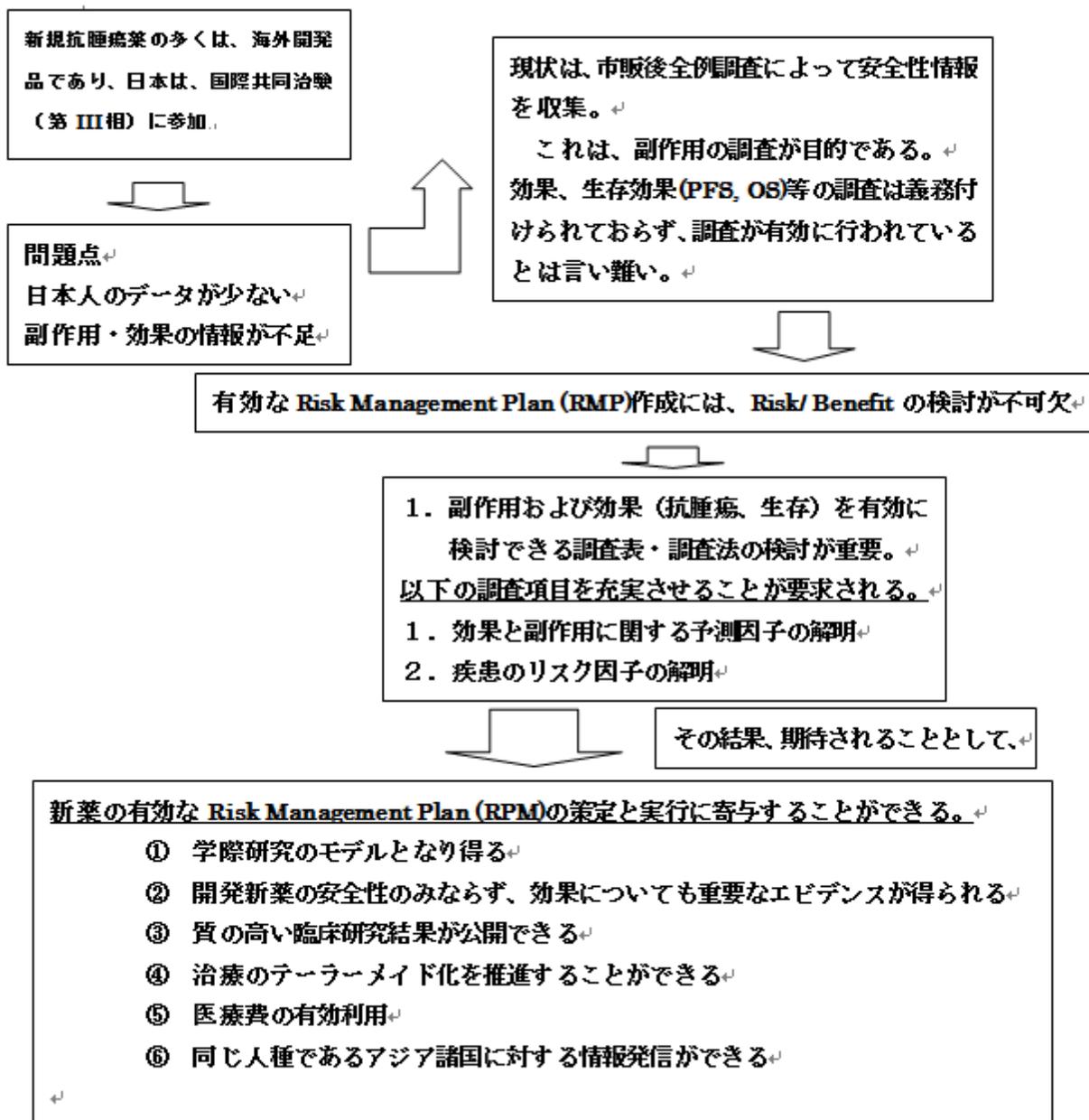


図4; Sorafenib

副作用発現時期(カプランマイヤー法による)

投与初期に発現	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 発疹 ◆ アミラーゼ増加 ◆ リパーゼ増加 ◆ 発熱 	①
観察期間を問わず発現	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 下痢 ◆ 出血性事象 ◆ 食欲減退 	②
主として投与初期 + その後も発現	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 手足症候群 ◆ 高血圧 ◆ 肝機能障害 ◆ 血球減少関連 ◆ 低リン酸血症 ◆ 脱毛症 	③

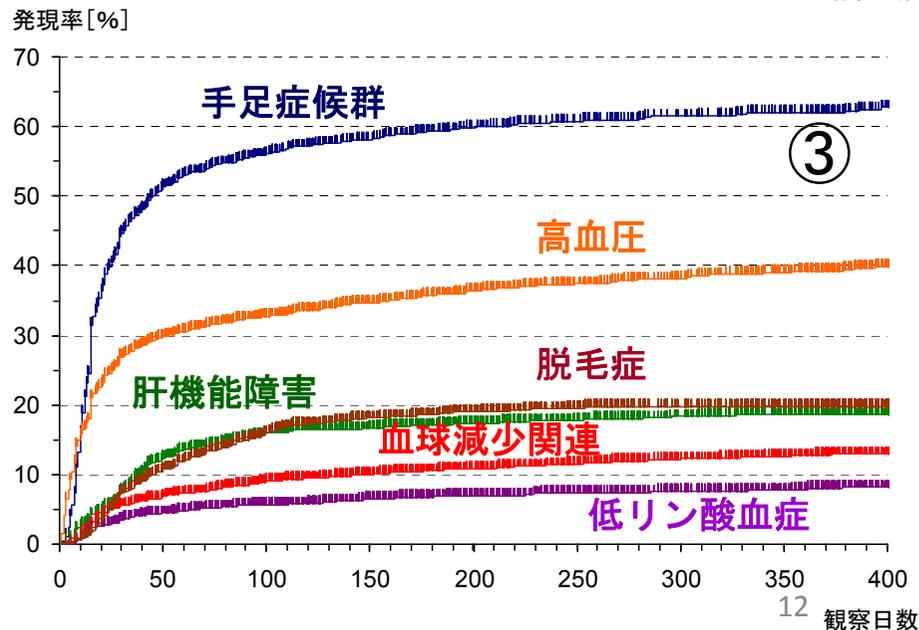
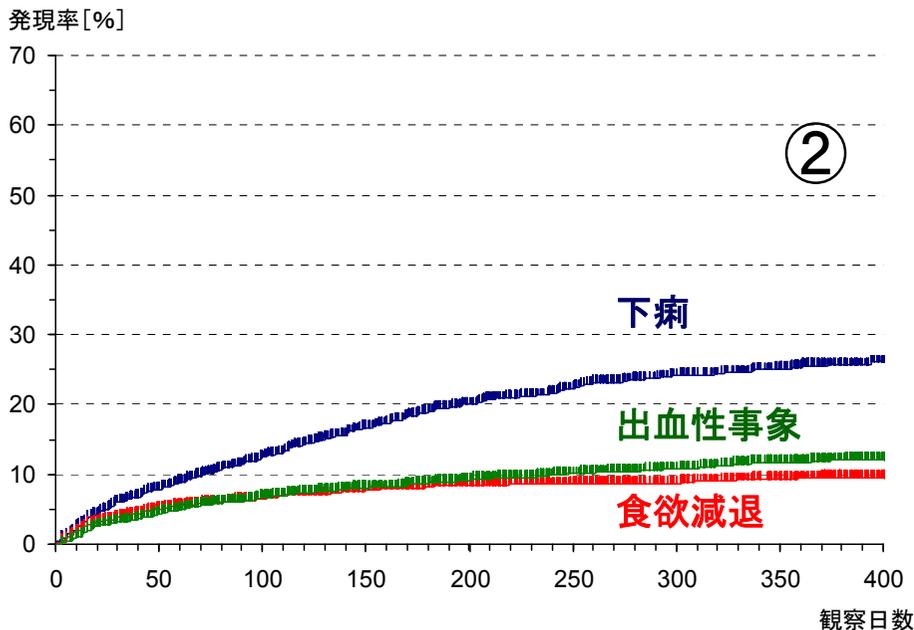
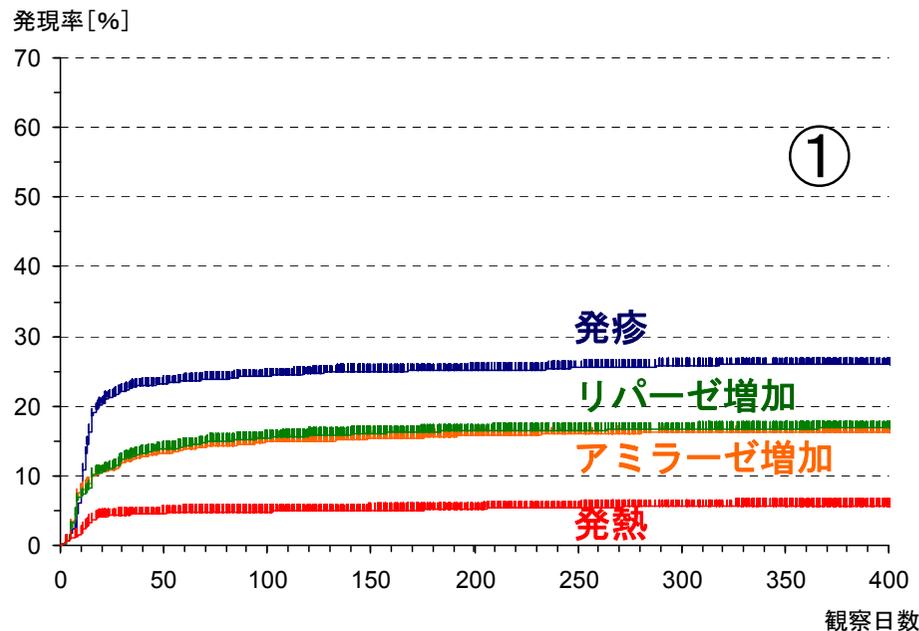


図9; Sorafenib

全生存期間 (Overall Survival)

- 全身抗がん治療歴 (n=2,345)

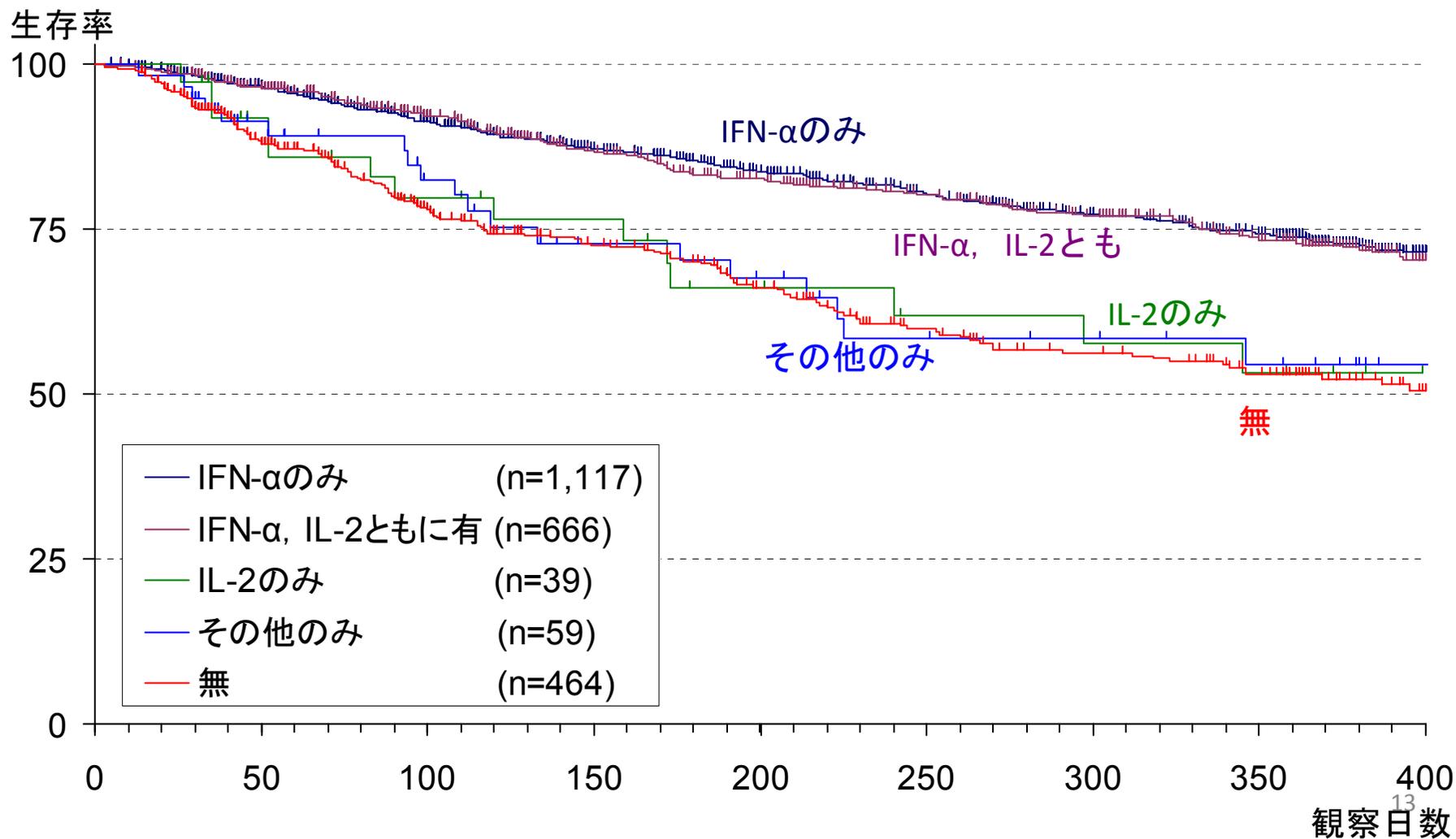
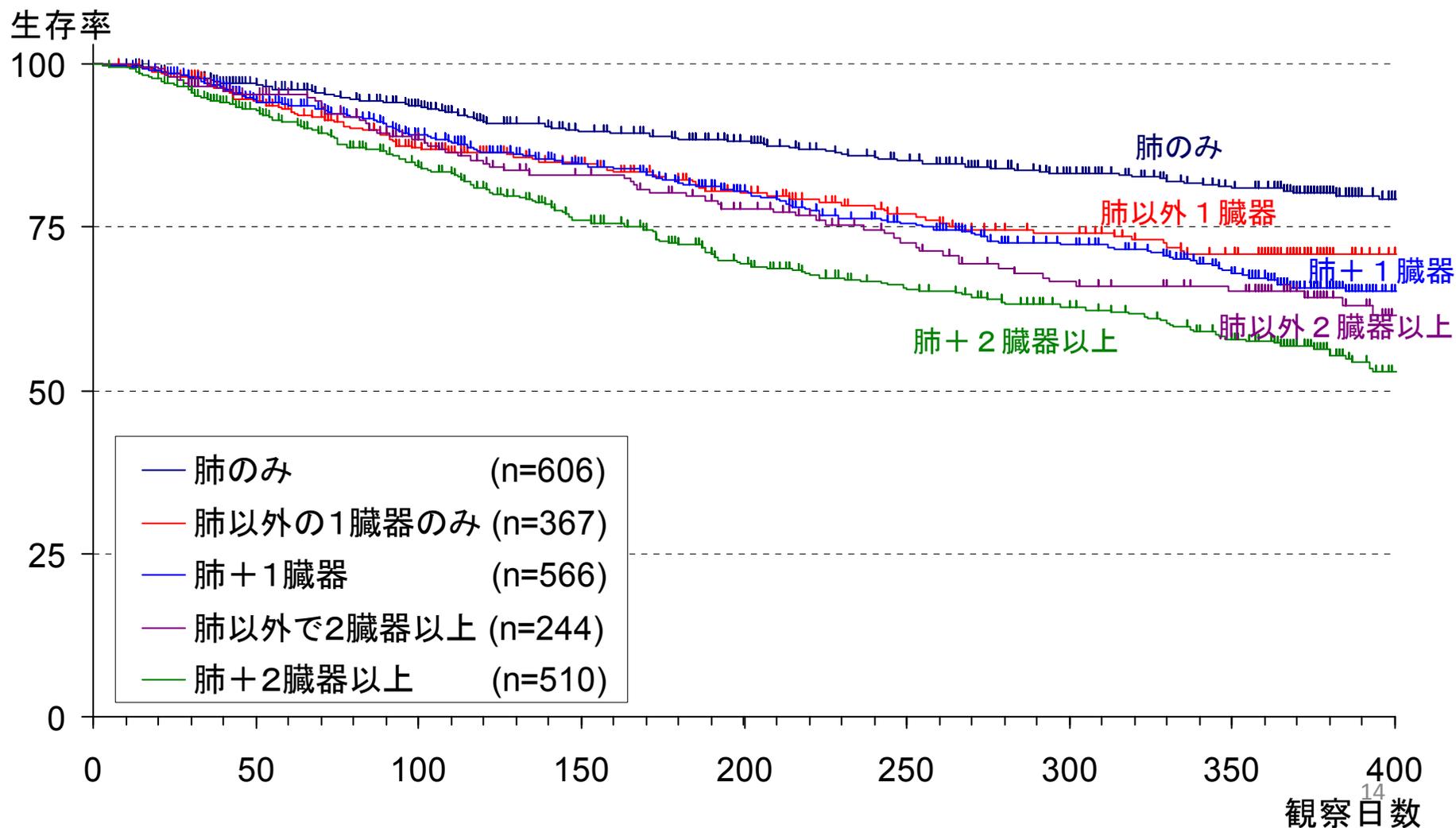


図10; Sorafenib

全生存期間 (Overall Survival)

- 転移 (n=2,293) 肺転移, 臓器数



まとめ

- 平成24年4月11日付の厚生労働省2課長通知でも重要性が、指摘されているRisk Management Plan (RMP) 策定上重要な要素である市販後全例調査(使用成績調査)の有効利用に関する検討を行った。
- 進行性腎細胞癌に対する2つの分子標的薬に関する市販後全例調査の調査計画書の作成から結果解析までの過程を検討材料とした。
- その結果、現行の調査は、副作用面の調査のみに重点が置かれているが、効果の判定にも重点を置いた調査にすれば、新薬の Benefit/Risk が明快に判断でき、有用なRMPが作成できることのみでなく、学術的にも寄与することが判明した。
- さらに、米国FDAのPMR (Post Marketing Requirement)のように市販後全例試験を位置づけることができれば、Drug Lag の解消にも役立つ可能性が示唆された。