全例調査に係る承認条件の現状とその付与に 影響を与える因子についての検討

森 恵里奈* 金子 真之* 成 川 衛*

The Current Status of All-Case Surveillance Study in Japan and Factors Influencing the Judgment of Its Necessity

Erina MORI, Masayuki KANEKO and Mamoru NARUKAWA

Department of Clinical Medicine (Pharmaceutical Medicine), Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kitasato University, Japan

In Japan, with the increasing use of overseas clinical data in clinical data packages submitted for new drug application, the amount of Japanese clinical data used in new drug application has been decreasing. Reports have shown that all-case surveillance studies have been conducted for a relatively large number of new drugs approved recently. While surveillance studies serve as one of the useful tools in the monitoring of postmarketing safety, all-case surveillance studies impose an additional burden on pharmaceutical companies and medical institutions. Therefore, their operation has to be improved. With this background, we examined the recent status of all-case surveillance study in Japan and factors influencing the judgment of its necessity. Eighty-two of 261 new drugs approved between 2006 and 2013 were required to conduct all-case surveillance studies for a certain period after launching. Orphan drugs and antineoplastic agents account for a large proportion of these drugs. Significant safety concern is considered to be a factor necessitating the conduct of all-case surveillance study. Also, accumulation of safety data on previously approved similar drugs and comparability of the new drug with the preceding drugs affect the judgment on the necessity of all-case surveillance study.

Key words: all-case surveillance study, post-marketing surveillance (PMS), orphan drugs, drug safety

Jpn J Clin Pharmacol Ther. 2015 ; 46(4) : 185-189

緒 論

国際共同治験に基づき、外国臨床データを主とする申請データパッケージにより承認を取得する品目が増加し、以前よりも日本人の臨床成績が少ない状況で医薬品が開発され市販されている¹⁾。このため日本人における有効性、安全性を確保するうえで製造販売後調査の重要性が高まると考えられる。中でも全例調査（対象医薬品を使用したすべての症例を対象とした使用成績調査）は、国内治験症例数が少ない/ない医薬品、重篤な副作用等の発現が懸念される医薬品において、承認条件で個々にその実施が求められており²⁾、審査区分別、薬効分類別に全例調査の承認条件の有無をみると、国内治験症例数が少ない希少疾病用医薬品、重篤な副作用の発現が懸念される抗悪性腫瘍薬や化学療法剤での割合が多いことがわかっている³⁻⁵⁾。また、2000年から2005年にかけて全例調査が承認条件として義務付けられた品目が多くなってきた傾向が認められている³⁾。

このように全例調査が必要とされる状況がある反面、医療現場や実施企業の負担が大きいことも懸念されており⁶⁾、迅速な安全性情報の収集と安全対策の実施を確保しつつ、運用面の改善が必要であると考えられる。このような背景の下、本研究では全例調査に係る承認条件の状況を調査し、当該条件の付与に影響を与える因子について検討した。そして今後の全例調査の在り方について考察する。

方 法

2006年から2013年に日本で承認された新有効成分含有医薬品261品目を対象とし、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページにて公表されている審査報告書および添付文書情報から⁷⁾、各承認品目に係る全例調査の承認条件の有無とその背景に関する情報（審査区分、薬効分類、国内治験症例数、希少疾病用医薬品指定の有無、先行類薬の有無、初版の添付文書に記載されている警告の有無など）を収集した。全例調査の指

* 北里大学大学院薬学研究科臨床医学（医薬開発学）

著者連絡先：森恵里奈 北里大学大学院薬学研究科臨床医学（医薬開発学）〒108-8641 東京都港区白金5-9-1

E-mail : moimoi.0816@gmail.com

投稿受付 2015 年 1 月 27 日，第 2 稿受付 2015 年 5 月 9 日，掲載決定 2015 年 5 月 12 日

ISSN 0388-1601 Copyright : ©2015 the Japanese Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics (JSCPT)

Figure 1 新有効成分含有医薬品の承認状況と承認条件として付与された全例調査数

示の背景・理由として、審査報告書には「国内での治験症例が極めて限られていることから」、「日本人での投与経験が極めて限られていることから」という記述が多いことから、収集した 261 品目の国内治験症例数について全例調査のあり/なしで区分した箱ひげ図を作成した。そして、国内治験症例数の多/少のカットオフ値について ROC (Receiver Operating Characteristic) 解析を実施し、ROC 曲線上の点で左上隅に最も近い点を最適なカットオフ値として推定した。これらに基づき、全例調査の承認条件付与の傾向を分析するとともに、ロジスティック回帰分析により各種因子 (国内治験症例数の多/少、希少疾病用医薬品指定の有無、先行類薬の有無、警告の有無、抗悪性腫瘍薬であるか否か) との関連性を検討した。ロジスティック回帰分析においては、単変量解析で関連性が示唆された因子 ($p < 0.1$) について多変量解析を実施し、ステップワイズ法による変数選択 ($p < 0.05$) を行った。解析には R (version 3.0.3) を用いた⁸⁾。

また、類似の効能効果、作用機序を持つ品目が続けて承認される場合、全例調査が承認条件として付与される状況にどのような影響を与えるか調査するため、その実施が義務付けられている品目の多い抗悪性腫瘍薬 (ソラフェニブ、スニチニブ、アキシチニブ)、抗リウマチ薬 (インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブベゴル) を対象とし、審査報告書、添付文書、再審査報告書の情報から全例調査の承認条件の有無と、その背景に関する情報を収集し、それに基づき各種因子との関連性を検討した。

結 果

2006 年から 2013 年までに承認された新有効成分含有医薬品 261 品目中、全例調査が承認条件として付与されていたものは 82 品目あり、近年では年間約 30% の品目で実施

が義務付けられていることが明らかになった (Figure 1)。審査区分別にみると、優先審査品目では 89 品目中 68 品目 (76%)、迅速審査品目では 11 品目中 2 品目 (18%)、通常審査品目では 161 品目中 12 品目 (7%) で全例調査の承認条件が付与されていた。希少疾病用医薬品では 63 品目中 54 品目 (86%)、希少疾病用医薬品以外の品目では 198 品目中 28 品目 (14%) に全例調査が承認条件として付与されており、国内治験症例数が少ないとされる希少疾病用医薬品でとくに多いことがわかった。また薬効分類別にみると、抗悪性腫瘍薬では 35 品目中 26 品目 (74%)、化学療法剤では 17 品目中 9 品目 (53%) と、重篤な副作用が懸念されるような品目において、多くの割合で全例調査が義務付けられていることが示された (Figure 2)。

新有効成分含有医薬品 261 品目の国内治験症例数について、全例調査あり/なしで区分した箱ひげ図を作成した (Figure 3)。全例調査あり品目の国内治験症例数の中央値は 25.5、全例調査なし品目の中央値は 397 であった。ROC 曲線を作成し、国内治験症例数の多/少の最適なカットオフ値を推定したところ 96 例となったため、便宜上 100 例と設定した (Figure 4)。100 例未満で全例調査ありの品目は 87.8%、100 例以上で全例調査なしの品目は 83.8% であった。

全例調査の指示の背景・理由にあるように、国内治験症例数が極めて少ない場合に全例調査が義務付けられることは予想できるが、症例数が多い場合では他にどのような背景・理由があるか調査した。その結果、国内治験症例数が 100 例以上であった 160 品目のうち、全例調査なしの 150 品目において承認時の添付文書に警告が設けられていた品目は 25 品目 (17%) であったのに対し、全例調査ありの 10 品目では 9 品目 (90%) に警告が設けられていることがわかった。

全例調査の有無と各種因子との関連性について、ロジス

Figure 2 薬効分類別にみた全例調査品目数 (10 品目以上ある薬効分類のみ)

ティック回帰分析により検討したところ、希少疾病用医薬品、国内治験症例数が 100 例未満、警告ありにおいて、全例調査の承認条件が付与されやすいことが示された (各々のオッズ比とその 95% 信頼区間: 29.9 [9.7, 92.1], 23.2 [8.6, 62.5], 11.6 [4.2, 31.9])。

類似の効能効果、作用機序を持つ品目として抗悪性腫瘍薬、抗リウマチ薬の全例調査の承認条件付与の時間的経緯を調査したところ、腎細胞癌を適応にもつ抗悪性腫瘍薬 3 品目では、3 番目に承認されたアキシチニブのみ全例調査の承認条件がなくなっていた。また抗リウマチ薬 5 品目では、4, 5 番目に承認されたゴリムマブ、セルトリズマブペゴルで全例調査の承認条件がなくなっていた (Table)。どちらも経時的に全例調査が課せられなくなっていることが明らかになった。

全例調査が承認条件として付与されている既承認の抗 TNF 製剤 3 品目 (インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ) では関節リウマチの全例調査はいずれも終了しており、また使用に際し必要な安全対策も概ね明らかになっている。ゴリムマブの審査報告書には、既承認の抗 TNF 製剤 3 品目と比較してゴリムマブの安全性プロファイルが類似していると考えられ、現時点でその品目特有の安全性上の問題が示唆されていないことを勘案すると、承認条件として全例調査を義務付ける必要性は低いものと判断した、という記載があった。セルトリズマブペゴルの審査報告書には全例調査の判断に係る要因についてははっきりとは記載されていなかったが、ゴリムマブ同様、既承認の抗 TNF 製剤と安全性プロファイルの比較・検討が行われており、製造販売後調査にてさらに情報収集が必要と考えられたものの、全例調査が必要との判断は示されなかった。

Figure 3 全例調査の有無による国内治験症例数

Figure 4 ROC 曲線

また抗悪性腫瘍薬のアキシチニブの審査報告書にも全例調査の承認条件付与に係る要因について明確には記載されていなかったが、「本薬の安全性について、対照とされた既承認のソラフェニブと比較して特段に優れるものではないと考えるが、有害事象の種類は概ね共通しており、忍容可能と判断した」という記載があった。類似の効能効果、作用機序をもつ品目の承認が続く場合、既承認品目の安全性情報の蓄積とそれらとの類似性に着目し、全例調査を承認条件として義務付けるかの判断を行っていると考えられた。

考 察

一般的に、国内治験症例数が極めて少ない/ない場合等に全例調査が承認条件として付与されることが多く、本研

Table 類似の効能・効果の承認品目での全例調査の有無

	一般名	承認年月	効能・効果	オーファン 指定	全例調査
抗悪性腫瘍薬	ソラフェニブ	平成 20 年 1 月	根治切除不能または転移性の腎細胞癌	—	○
	スニチニブ	平成 20 年 4 月	イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍 根治切除不能または転移性の腎細胞癌	—	○
	アキシチニブ	平成 24 年 6 月	根治切除不能または転移性の腎細胞癌	—	×
抗リウマチ薬	インフリキシマブ	平成 15 年 7 月	関節リウマチ (既存治療で効果不十分な場合に限る)	—	○
	エタネルセプト	平成 17 年 1 月	関節リウマチ (既存治療で効果不十分な場合に限る)	—	○
	アダリムマブ	平成 20 年 4 月	関節リウマチ (既存治療で効果不十分な場合に限る)	—	○
	ゴリムマブ	平成 23 年 7 月	既存治療で効果不十分な関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)	—	×
	セルトリズマブ ペゴル	平成 24 年 12 月	既存治療で効果不十分な関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)	—	×

究結果でも国内治験症例数が 100 例未満の品目で全例調査が付与されている割合が多いことが示された。一方、国内治験症例数が 100 例以上で全例調査の実施が義務付けられていた 10 品目のうち、9 品目に承認時の添付文書に警告が設けられていることがわかった。警告の内容は、薬剤使用における使用制限や薬剤特有の重篤な副作用が懸念される場合の注意喚起等であった。これらのことより、全例調査の実施が義務付けられる背景として国内治験症例数の少なさや安全性に関する懸念が要因となっていることが示され、ロジスティック回帰分析の結果からもこの傾向が裏付けられた。

類似の効能効果、作用機序を持つ品目として調査した抗悪性腫瘍薬、抗リウマチ薬では経時的に全例調査が承認条件として付与されなくなっており、当該品目の審査過程では、既承認品目の国内臨床試験や市販後調査で収集された安全性情報との類似性、その医薬品特有の安全性上の問題を考慮して全例調査の必要性が判断されていた。このことから、既承認品目における安全性情報の蓄積と、それとの類似性が全例調査の必要性の判断に影響を与えるものと考えた。

全例調査が承認条件として付与される背景にあるように、国内治験症例数が少ない/ない場合、重篤な副作用等の発現が懸念される場合では、当該医薬品の安全性情報を確実に把握するという観点において全例調査は有効な手段であると考えられる。使用全症例が調査対象となることから、症例の選択バイアスを最小限にできることもその特長の一つである。また、医薬品の納入先の限定や投与患者の事前登録等により適正使用の確保が図られるという利点もある。一方で、全例調査の対象となっている医薬品を数多く取り扱う企業や医療現場（診療科）の負担はかなり大きいものと思われる。そのため本研究結果にあるように、類似

の効能効果を持ち、かつ安全性情報が類似している品目の承認が続く場合には、今後もそのような要因を考慮して全例調査を承認条件として付与すべきか判断する必要があると考える。

全例調査という手法は海外では通常用いられておらず、日本特有の調査方法であるといえる。米国では、FDA 再生法により実施が義務付けられている Postmarketing Requirements (PMRs) のうちの多くが市販後臨床試験であるが、*in vitro*/動物実験、妊娠またはその他のレジストリ、データベース研究、観察研究などが実施されている場合もあり、多様な手法やデザインが採用されている⁹⁾。EU でも同様の状況にある。日本においても、欧米に倣う形で 2013 年 4 月より医薬品リスク管理計画 (Risk Management Plan : RMP) 制度が開始され、医薬品の開発段階から製造販売後のすべての期間を通して、より意図的なリスク管理の実施が求められている。全例調査は、RMP にいう安全性監視およびリスク最小化のための有力な手段の一つであり、今後、全例調査を実施すべき状況の整理や、実施時の運用の改善に関する検討を加えながら、市販後安全対策に活かされていくべきであると考え。全例調査が実施される品目の重点化が図られれば、実施企業や医療現場への負担は小さくなり、結果として調査の質も高まると考えられる。これに加え、医薬品の適正使用の管理や症例の選択バイアスの最小化など、全例調査の利点を活かした形で、より効率的な調査を目指して、医薬品の特徴に見合った調査項目の選定や調査票の見直し、調査終了手続きの明確化を含め、全例調査の調査内容および手続きも改善していかなければならないと考える。

結 論

本研究結果より、全例調査の実施が義務付けられる要因

として、国内治験症例数の少なさ、警告として取り上げられるような安全性上の懸念、先行する類似薬に関する安全性情報の蓄積とそれとの類似性が考慮されていることが明らかになった。本研究では全例調査の必要性の判断に影響を与える因子について検討したが、今後、新薬の市販後安全対策を効果的に実施していくため、全例調査の手法や運用についても検討していく必要があると考える。

Conflict of Interest

著者全員は本稿作成に際し、利益相反のないことを宣言する。

文 献

- 1) 延山宗能. 国際共同治験における日本の国際競争力の現状と改善に向けた取り組みについて. *薬理と治療*. 2014; **42**(5): 331-3.
- 2) 厚生労働省医薬食品局審査管理課・安全対策課. 医療用医薬品の全例調査方式による使用成績調査及び市販直後調査に関する Q & A について. 平成 21 年 9 月 7 日.
- 3) 笹林幹生, 安積織衛. 承認条件としての市販後臨床研究—2000～2005 年承認取得品目に関する調査—. *医薬産業政策研究所リサーチペーパー*. 2006; No. 33.
- 4) 岩崎麻美, 渡邊達也, 氏原淳, 成川衛. 医薬品の製造販売後調査の現状と今後の課題. *臨床薬理*. 2012; **43**(5): 345-51.
- 5) 山田雅信. 最近なぜ「全例調査」が多いのか?—全例調査が承認条件とされる新薬承認の現状—. *月刊薬事*. 2013; **55**(5): 55-8.
- 6) 成川衛. 医薬品製造販売後の全例調査の実施状況及び意義に関する調査研究 (アンケート調査に基づく考察). *レギュラトリーサイエンス学会誌*. 2014; **4**(3): 199-206.
- 7) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 医薬品医療機器情報提供ホームページ 承認審査情報メニュー 医療用医薬品の承認審査情報. [<http://www.info.pmda.go.jp/approvalSrch/PharmacySrchInit/>] (accessed 2014-12-18)]
- 8) The R Core Team (2014). R: a language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. [<http://www.R-project.org/>]
- 9) 久保田潔. わが国の市販後の安全性監視の現状と今後のあるべき姿. *臨床薬理*. 2012; **43**(1): 1-7.