

20114050A

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

癌治療薬の市販後全例調査資料の有効利用による  
エビデンス創出に関する研究

平成23年度 総括研究報告書

研究代表者 赤座 英之

平成24(2012)年5月

# 研究報告書目次

## 目 次

I. 総括研究報告	
癌治療薬の市販後全例調査資料の有効利用によるエビデンス創出に関する研究 - 1	
赤座 英之	
資料1. 米国における承認直後の薬剤を用いた臨床試験の実態	
資料2. スーテント使用成績調査報告書 (Sutent)	
資料3. ネクサバール使用成績調査報告書 (Nexavar)	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	123
III. 研究成果の刊行物・別刷 -----	127
IV. 附 厚生労働科学研究費補助金事業実績報告書 (様式A6) -----	309

癌治療薬の市販後全例調査資料の有効利用によるエビデンス創出に関する研究

研究代表者 赤座英之 東京大学先端科学技術研究センター特任教授

研究要旨

平成24年4月1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。進行性腎細胞癌にたいする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。

赤座英之・東京大学先端科学技術研究センター・  
特任教授

A. 研究目的

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ことを目的とした。そのうえで、日本の全例調査のプロトコールについて、進行腎細胞癌の分子標的薬2剤を例に、その改善を提案する。改善プロトコールに基づく調査資料の解析結果が、従来のものと比べて、どの程度科学的な改善を見たかを検討し、今後の市販後全例調査システムの有効利用について考察をする。

B. 研究方法

米国FDAを訪問し、市販後調査の現状を調査する。進行腎細胞癌にたいする分子標的薬2剤（Sorafenib, Sunitinib）開発各企業の全例調査プロトコール作成に腎細胞癌の臨床専門医が関与し、科学的（臨床医学的）に有用な調査項目を追加するよう助言した。調査結果の解析についても、臨床専門医が関与し、副作用と効果の両側面から、Benefit/Risk バランスの観点を重視した解析をするよう助言した。

（倫理面への配慮）

本研究に関与する人権の尊重、個人情報の保護などに十分配慮し、適正に研究を実施した。

C. 研究結果

全例調査は日本独自の市販後調査であることが判明した（資料1）。プロトコールに効果判定のため、抗腫瘍効果、progression-free survival, overall survival等を調査項目として加えることにより、日本人独自のエビデンスが得られた。また、副作用に関しても欧米人とは異なる独自のパターンが明らかになった。薬剤の投与量と効果や副作用の関係や、前治療の種類や有する転移臓器の種類や数と効果との関連も明らかになり、有効なRMPの策定に寄与するのみならず、科学的にも新しい重要な情報が有られた（資料2, 3）。

D. 考察

今回得られた情報は、新たなエビデンスの創出であり、今後の安全かつ有効な（Benefit/Risk バランスの概念に即した）薬剤の使用法の提案に有用であると考えられた。また、これ等の情報は、科学的（臨床医学）にも貴重なエビデンスになるものと考えられた。しかし、一方では、多くの課題も明らかになった。それは、実際に調査を行う、企業と臨床医にかかる負担である。また、プロトコール作成や、結果の解析法に関するガイドラインの必要性が示唆された。

E. 結論

上記に示した課題を解決できれば、日本独自の市販後使用成績調査（全例調査）は、世界に類を見ない、日本独自のシステムとして高く評価され得るも

のになると考えられた。また、この方式を、米国FDAの早期承認の条件である市販後義務調査 (Post Marketing Requirement; PMR) (資料1) と位置づければ、日本の臨床治験の課題である新薬開発における Drug Lag の解消に大きく貢献すると考えられた。さらに、このPMRは、一定の条件下で厳密に行われるため、副作用に関する管理が充実し、新薬承認直後にみられる予期せぬ副作用の問題も回避することが可能である。

#### F. 健康危険情報

特に健康危険情報として報告すべきものはなかった。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Hamada S, Hinotsu S, Hori K, Furuse H, Oikawa T, Kawakami J, Ozono S, Akaza H, Kawakami K, The cost of antiemetic therapy for chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving platinum-containing regimens in daily practice in Japan: a retrospective study, *Support Care Cancer*, 20(4), 813-20, 2012
- 2) Escudier B, Osanto S, Ljungberg B, Porta C, Wagstaff J, Mulders P, Gore M, Bex A, Bellmunt J, Bracarda S, Franklin A, Honore PH, Ravaud A, Steijn JV, Aziz Z, Akaza H, Multidisciplinary management of metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapies, *Cancer Treat Rev*, 38(2), 127-32, 2012
- 3) Akaza H, Carroll P, Cooperberg MR, Hinotsu S, Fifth Joint Meeting of J-CaP and CaPSURE: Advancing the Global Understanding of Prostate Cancer and Its Management, *Jpn J Clin Oncol*, 42(3), 226-36, 2012
- 4) Tsuji H, Moriyama K, Nomoto K, Akaza H, Identification of an Enzyme System for Daidzein-to-Equol Conversion in *Slackia* sp. Strain NATTS, *Appl Environ Microbiol*, 78(4), 1228-36, 2012
- 5) Miyanaga N, Akaza H, Hinotsu S, Fujioka T, Naito S, Namiki M, Takahashi S, Hirao Y, Horie S, Tsukamoto T, Mori M, Tsuji H, Prostate cancerchemoprevention study: an investigative randomized control study using purified isoflavones in men with rising prostate-specific antigen, *Cancer Sci*, 103(1), 125-30, 2012
- 6) Naito S, Tsukamoto T, Murai M, Fukino K, Akaza H, Overall survival and good tolerability of long-term use of sorafenib after cytokine treatment: final results of a phase II trial of sorafenib in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma, *BJU Int*, 108(11), 1813-9, 2011
- 7) Brausi M, Witjes JA, Lamm D, Persad R, Palou J, Colombel M, Buckley R, Soloway M, Akaza H, Bohle A, A review of current guidelines and best practice recommendations for the management of nonmuscle invasive bladder cancer by the international bladder cancer group, *J Urol*, 186(6), 2158-67, 2011
- 8) Miyazaki J, Kawai K, Kojima T, Oikawa T, Joraku A, Shimazui T, Nakaya A, Yano I, Nakamura T, Harashima H, Akaza H, The liposome-incorporating cell wall skeleton of *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guein can directly enhance the susceptibility of cancer cells to lymphokine-activated killer cells through up-regulation of natural-killer group 2, member D ligands, *BJU Int*, 108(9), 1520-6, 2011
- 9) Tomita Y, Uemura H, Fujimoto H, Kanayama HO, Shinohara N, Nakazawa H, Imai K, Umeyama Y, Ozono S, Naito S, Akaza H; Japan Axitinib Phase II Study Group, Key predictive factors of axitinib (AG-013736)-induced proteinuria and efficacy: A phase II study in Japanese patients with cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma, *Eur J Cancer*, 47(17), 2592-602, 2011
- 10) Algaba F, Akaza H, Lopez-Beltran A, Martignoni G, Moch H, Montironi R, Reuter V, Current pathology keys of renal cell carcinoma, *Eur Urol*, 60(4), 634-43, 2011
- 11) Akaza H, Tsukamoto T, Fujioka T, Tomita Y, Kitamura T, Ozono S, Miki T, Naito S, Zembutsu H, Nakamura Y, Combined immunotherapy with low-dose IL-2 plus IFN-alpha for metastatic renal cell carcinoma: survival benefit for selected patients with lung metastasis and serum sodium level, *Jpn J Clin Oncol*, 41(8),

- 1023-30, 2011
- 12) Zennami K, Yoshikawa K, Kondo E, Nakamura K, Upsilonamada Y, De Velasco MA, Tanaka M, Uemura H, Shimazui T, Akaza H, Saga S, Ueda R, Honda N, A new molecular targeted therapeutic approach for renal cell carcinoma with a p16 functional peptide using a novel transporter system, *Oncol Rep*, 26(2), 327-33, 2011
  - 13) Hinotsu S, Akaza H, Naito S, Ozono S, Sumiyoshi Y, Noguchi S, Yamaguchi A, Nagamori S, Terai A, Nasu Y, Kume H, Tomita Y, Tanaka Y, Samma S, Uemura H, Koga H, Tsushima T, Maintenance therapy with bacillus Calmette-Guerin Connaught strain clearly prolongs recurrence-free survival following transurethral resection of bladder tumour for non-muscle-invasive bladder cancer, *BJU Int*, 108(2), 187-95, 2011
  - 14) Miyazaki J, Nishiyama H, Yano I, Nakaya A, Kohama H, Kawai K, Joraku A, Nakamura T, Harashima H, Akaza H, The therapeutic effects of R8-liposome-BCG-CWS on BBN-induced rat urinary bladder carcinoma, *Anticancer Res*, 31(6), 2065-71, 2011
  - 15) Kawahara N, Roh JK, Akaza H, Inoue H, Shibuya K, Iwasaki M, Tsuji T, Nishiyama M, Nakagawara A, Watanabe K, Nozaki S, Inoue M, Sugimura H, Miyake J, Li F, The 7th Asia Cancer Forum: from the perspective of human security, how can we collaborate as Asians in order to place cancer on the global health agenda? How can we fill in the gaps that exist among us?, *Jpn J Clin Oncol*, 41(6), 825-31, 2011
  - 16) Kawahara N, Sugimura H, Nakagawara A, Masui T, Miyake J, Akiyama M, Wahid IA, Hao X, Akaza H, The 6th Asia cancer forum: what should we do to place cancer on the global health agenda? Sharing information leads to human security, *Jpn J Clin Oncol*, 41(5), 723-9, 2011
  - 17) Noguchi M, Uemura H, Naito S, Akaza H, Yamada A, Itoh K, A phase I study of personalized peptide vaccination using 14 kinds of vaccine in combination with low-dose estramustine in HLA-A24-positive patients with castration-resistant prostate cancer, *Prostate*, 71(5), 470-9, 2011
  - 18) Kuroiwa K, Shiraishi T, Naito S; Clinicopathological Research Group for Localized Prostate Cancer Investigators. Collaborators: Akaza H, Arai Y, Baba S, Egawa S, Hirao Y, Kagawa S, Kanetake H, Murai M, Nose Y, Ogawa O, Ohori M, Ohshima S, Okuyama A, Tsukamoto T, Usami M, Yamanaka H, Goto K, Koga H, Gleason score correlation between biopsy and prostatectomy specimens and prediction of high-grade Gleason patterns: significance of central pathologic review, *Urology*, 77(2), 407-11, 2011
  - 19) Akaza H, Combined androgen blockade for prostate cancer: review of efficacy, safety and cost-effectiveness, *Cancer Sci*, 102(1), 51-6, 2011
  - 20) Tsukamoto T, Shinohara N, Tsuchiya N, Hamamoto Y, Maruoka M, Fujimoto H, Niwakawa M, Uemura H, Usami M, Terai A, Kanayama HO, Sumiyoshi Y, Eto M, Akaza H, Phase III trial of everolimus in metastatic renal cell carcinoma: subgroup analysis of Japanese patients from RECORD-1, *Jpn J Clin Oncol*, 41(1), 17-24, 2011
  - 21) Behjati R, Kawai K, Inadome Y, Kano J, Akaza H, Noguchi M, APAF-1 is related to an undifferentiated state in the testicular germ cell tumor pathway, *Cancer Sci*, 102(1), 267-74, 2011
  - 22) Mori M, Masumori N, Fukuta F, Nagata Y, Sonoda T, Miyanaga N, Akaza H, Tsukamoto T, Weight gain and family history of prostate or breast cancers as risk factors for prostate cancer: results of a case-control study in Japan, *Asian Pac J Cancer Prev*, 12(3), 743-7, 2011
  - 23) Akaza H, Kanetake H, Tsukamoto T, Miyanaga N, Sakai H, Masumori N, Nakatsu H, Sagiya K, Sakamoto S, Endo Y, Yamanouchi T; REDUCE Study Group, Efficacy and Safety of Dutasteride on Prostate Cancer Risk Reduction in Asian Men: The Results from the REDUCE Study, *Jpn J Clin Oncol*, 41(3), 417-23, 2011

## 2. 学会発表

- 1) What are the implications for cancer research of placing cancer on the global health agenda?, Norie Kawahara, H Akaza, JK Roh, A Nakagawara, T Masui, S Horie, H Sugimura, H Inoue, AACR (American Association for Cancer Research) 102st Annual Meeting 2011, 2011.04.04 (Orland)
- 2) <Poster Session>Clinical utility of PCA3 urine assay in Japanese men undergoing prostate biopsy, A Ochiai, K Okihara, K Kamoi, T Shimazui, H Akaza, K Tomita, SI Murayama, T Umekawa, H Umemura, T Miki, 26th EAU Annual Congress, 2011.03.20 (Vienna)
- 3) <Poster Session>The efficacy and safety of

degarelix, a GnRH receptor antagonist: A multicenter, randomized, maintenance dose-finding phase II study with Japanese prostate cancer patients, S Ozono, T Ueda, S Hoshi, A Yamaguchi, H Maeda, Y Fukuyama, Y Ohashi, T Tsukamoto, S Naito, H Akaza, 2011 Genitourinary Cancers Symposium (ASCO GU 2011), 2011.02.17-19 (Orland)

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

資料 1

米国における承認直後の薬剤を用いた  
臨床試験の実態

目次

<b>1.</b>	<b>米国における承認後の薬剤に関する規制</b> .....	<b>1</b>
1.1.	市販後研究・臨床試験に関する法規制.....	1
1.1.1	市販後研究に関する法規制.....	1
1.1.2	承認後医薬品の安全性に関する監視体制.....	5
1.2.	市販後研究の動向.....	8
1.2.1	市販後臨床試験の動向.....	8
1.2.2	早期承認を受けたがん薬.....	13
1.2.3	腎がん薬の市販後臨床試験の動向.....	19
<b>2.</b>	<b>米国における臨床データの活用動向</b> .....	<b>20</b>
2.1.	データの統合及び活用に向けた取組み.....	20
2.1.1	Janus.....	21
2.1.2	PACES.....	21
<b>3.</b>	<b>承認後の薬剤を用いた臨床試験に関する考え方（ヒアリング）</b> .....	<b>24</b>
3.1.1	Center for Outcomes and Evidence, ARHQ.....	24
3.1.2	Food and Drug Law Institute.....	26
3.1.3	Johns Hopkins University.....	27
<b>4.</b>	<b>参考資料</b> .....	<b>29</b>
4.1.	FDAAA を根拠とする PMR の種類.....	29
4.2.	腎がん薬に対する PMR 及び PMC.....	33

図表目次

表 1	PMR 及び PMC の件数.....	10
表 2	予定通りに進んでいる PMR の内訳.....	10
表 3	予定通りに進んでいない PMR の内訳.....	11
表 4	PMC の進捗の内訳.....	11
表 5	PMR と PMC の評価結果.....	12
表 6	早期承認後に正規承認に至ったがん薬.....	14
表 7	早期承認後に正規承認には至っていないがん薬.....	16
表 8	FDA の承認を受けた腎がん薬.....	19



## 1. 米国における承認後の薬剤に関する規制

本章では、食品医薬品局（Food and Drug Administration: FDA）を中心に、市販後研究・臨床試験に関する法規制、市販後研究の動向、腎がん薬の市販後臨床試験の動向等をまとめる。なお、米国における市販後調査は以下の2種類に大別できるが、本稿ではFDAが関わる市販後調査について説明している。

- 製薬会社が自主的に行う調査：医薬品のマーケティング（無料サンプルとして新薬を使わせ、その薬を処方することに慣れてもらう）を兼ねて医師に調査を依頼することが多い。
- FDAが関わる調査：FDAが義務付ける調査や、承認時におけるFDAと製薬会社との間の合意に基づく調査がある。

### 1.1. 市販後研究・臨床試験に関する法規制

#### 1.1.1 市販後研究に関する法規制

FDAが関わる市販後調査には、①市販後コミットメント調査（Postmarketing Commitments: PMC）と市販後義務調査（Postmarketing Requirements: PMR）の2種類がある<sup>1</sup>。このうちPMCは、承認時にFDAと製薬会社が書面で合意した調査となっている。通常、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、このような情報の追加は承認の条件とはされておらず、実際にPMCを実施することに対する法的拘束力はない。このため、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があった<sup>2</sup>。

一方、PMRは、FDAが義務付ける調査となっている。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している<sup>3</sup>。

---

<sup>1</sup> FDA. “Postmarketing Studies and Clinical Trials — Implementation of Section 505(o)(3) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act”. April 2011.  
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM172001.pdf>

以前はPMRとPMCの区別はなく、全てPMCと呼ばれていた。本稿では、FDAが義務付けたものをPMR、FDAと製薬会社の間で合意に達したものをPMCとしている。

なお2007年以降FDAは、「市販後調査」という用語を、①臨床試験（Clinical Trial）と、②観察研究など臨床試験以外の調査（Study）に分けている。

<sup>2</sup> FDA. “Independent Evaluation of FDA’s Prescription Drug User Fee Act –Evaluations and Initiatives: CDER Technical Support and Analysis”. April, 2009.  
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Post-marketingPhaseIVCommitments/UCM181135.pdf>

<sup>3</sup> FDA. “Independent Evaluation of FDA’s Prescription Drug User Fee Act –Evaluations

- 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

### ① 早期承認を認めた場合

早期承認は FDA が 1992 年に設立した制度で<sup>4</sup>、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。早期承認では、臨床便益 (clinical benefit) を予測するのに妥当と見なされる代理マーカーやその他の臨床効果に基づいて承認が行われるが、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行われる<sup>5</sup>。

早期承認に関する規制の原文は以下の通りとなる。

<化学物質に基づく医薬品>

FDA may grant marketing approval for a new drug product on the basis of adequate and well-controlled clinical trials establishing that the drug product has an effect on a surrogate endpoint that is reasonably likely, based on epidemiologic, therapeutic, pathophysiologic, or other evidence, to predict clinical benefit or on the basis of an effect on a clinical endpoint other than survival or irreversible morbidity. Approval under this section will be subject to the requirement that the applicant study the drug further, to verify and describe its clinical benefit, where there is uncertainty as to the relation of the surrogate endpoint to clinical benefit, or of the observed clinical benefit to ultimate outcome. Postmarketing studies would usually be studies already underway. When required to be conducted, such studies must also be adequate and well-controlled. The applicant shall carry out any such studies with due diligence.<sup>6</sup>

---

and Initiatives; CDER Technical Support and Analysis”. April, 2009.

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Post-marketingPhaseIVCommitments/UCM181135.pdf>

<sup>4</sup> 1997年に成立した Food and Drug Administration Modernization Act (FDAMA)によって、法律上も制度として確立されている。

<sup>5</sup> FDA. “REPORT TO CONGRESS: REPORTS ON POSTMARKETING STUDIES”.

<http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugs-gen/documents/document/ucm071529.pdf>

<sup>6</sup> 21 CFR 314.510 Approval based on a surrogate endpoint or on an effect on a clinical endpoint other than survival or irreversible morbidity.

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=314&showFR=1&subpartNode=21:5.0.1.1.4.8>

### <生物製剤>

FDA may grant marketing approval for a biological product on the basis of adequate and well-controlled clinical trials establishing that the biological product has an effect on a surrogate endpoint that is reasonably likely, based on epidemiologic, therapeutic, pathophysiologic, or other evidence, to predict clinical benefit or on the basis of an effect on a clinical endpoint other than survival or irreversible morbidity. Approval under this section will be subject to the requirement that the applicant study the biological product further, to verify and describe its clinical benefit, where there is uncertainty as to the relation of the surrogate endpoint to clinical benefit, or of the observed clinical benefit to ultimate outcome. Postmarketing studies would usually be studies already underway. When required to be conducted, such studies must also be adequate and well-controlled. The applicant shall carry out any such studies with due diligence.<sup>7</sup>

早期承認にあたり、FDA は市販後調査を実施して効果 (efficacy) に関する情報を集めることを義務付けることができる。また、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は、承認を撤回することができる<sup>8</sup>。なお2007年に成立した Food and Drug Administration Amendments Act of 2007: FDAAA) によって、早期承認に基づく市販後調査を実施しないことは違反と見なされ、罰金の対象となっている<sup>9</sup>。

### ② 子どもの服用に関する情報が十分でない場合

2003年に成立した Pediatric Research Equity Act (PREA) は、子どもによる医薬品の服用に関する情報が不足している当時の現状を改善することを目的としている。同法では新薬承認時に、子どもの服用に関する安全性と効果 (effectiveness) の評価 (assessment) を行うことを義務付けているが、FDA が正当な理由があると認めた場合、承認後に市販後調査としてこの評価を行うことを認めている。また FDA は、子どもの服用に関する評価の義務を免除することもある<sup>10</sup>。

<sup>7</sup> 21 CFR .601.41 Approval based on a surrogate endpoint or on an effect on a clinical endpoint other than survival or irreversible morbidity.  
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=601&showFR=1&subpartNode=21:7.0.1.1.2.5>

<sup>8</sup> FDA. “REPORT TO CONGRESS: REPORTS ON POSTMARKETING STUDIES”.  
<http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugs-gen/documents/document/ucm071529.pdf>

<sup>9</sup> FDA. “Accelerated Approval (AA) for Oncology Drug Products: An Update and Regulatory Overview”.  
<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM243224.pdf>

<sup>10</sup> FDA. “Code of Federal Regulations Title 21”.  
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm>  
FDA. “How to Comply with the Pediatric Research Equity Act”.

### ③ 動物実験のみで承認された場合

FDA は 2002 年に設立した Animal Rule において、治験を実施することが倫理的でない、もしくは実施不可能である場合、FDA は動物実験の結果のみで薬剤を承認することを認めている。製薬会社には、承認後に医薬品の臨床便益を確認するための市販後調査が実施可能かつ倫理的となった際に市販後調査を実施することが義務付けられるが、このような医薬品の服用が必要とされる緊急事態が起こらない限りは、市販後調査は実施不可能なこともある<sup>11</sup>。

### ④ 危険性を評価する必要がある場合

2007 年に成立した Food and Drug Administration Amendments Act of 2007: FDAAA) によって、FDA は、承認時もしくは承認後に安全性に関する新たな情報 (new safety information)<sup>12</sup>を認識した際に、以下のいずれかの目的のために PMR を義務付けることができるようになってきている<sup>13</sup>。

---

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM077855.pdf>

<sup>11</sup> FDA. “Animal Models — Essential Elements to Address Efficacy Under the Animal Rule”.

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm078923.pdf>

FDA. “Postmarket Requirements and Commitments: Frequently Asked Questions (FAQ)”.  
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Post-marketingPhaseIVCommitments/ucm070766.htm#q14>

<sup>12</sup> 安全性に関する新たな情報とは以下のように定義されている。

New safety information with respect to a drug, means information derived from a clinical trial, an adverse event report, a postapproval study (including a study under section 505(o)(3)), or peer-reviewed biomedical literature; data derived from the postmarket risk identification and analysis system under section 505(k); or other scientific data deemed appropriate by the Secretary (of Health and Human Services) about —

(A) a serious risk or unexpected serious risk associated with use of the drug that the

Secretary has become aware of (that may be based on a new analysis of existing information) since the drug was approved, since the risk evaluation and mitigation

strategy was required, or since the last assessment of the approved risk evaluation

and mitigation strategy for the drug; or

(B) the effectiveness of the approved risk evaluation and mitigation strategy for the

drug obtained since the last assessment of such strategy.

FDA. “Postmarketing Studies and Clinical Trials — Implementation of Section 505(o)(3)

- 既知の重大な危険性を評価する。(To assess a known serious risk related to the use of the drug involved.)
- 重大な危険性の予兆を評価する。(To assess signals of serious risk related to the use of the drug.)
- 予期していない重大な危険性を特定する。(To identify an unexpected serious risk when available data indicates the potential for a serious risk.)

### 1.1.2 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<sup>14</sup>。

- 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<sup>15</sup>
- 薬剤の処方などにおける人為ミスを監視<sup>16</sup>
- 薬剤の不足状況を監督<sup>17</sup>

有害事象や製品の機能不全などについて FDA は、消費者や医療専門家からは自主的に情報を集め、製薬会社や製造業者からは有害事象などの報告を義務付けている。消費者及び医療専門家は、電話で有害事象を FDA に報告できるほか、FDA3500 フォーム (Form FDA 3500)<sup>18</sup>をファックスや郵送することで報告できる<sup>19</sup>。FDA3500 フォームは、メド・ウォ

---

of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act ”. April 2011.

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM172001.pdf>

<sup>13</sup> FDA. “ Postmarketing Studies and Clinical Trials — Implementation of Section 505(o)(3) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act ”. April 2011.

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM172001.pdf>

なお、FDAAA に基づく PMR を義務付ける権限は、2008 年 3 月 25 日から施行されている。

<sup>14</sup> FDA. “ Postmarketing Surveillance Programs ”.

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/ucm090385.htm>

<sup>15</sup> FDA. “ The Office of Prescription Drug Promotion (OPDP) ”.

<http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm090142.htm>

<sup>16</sup> FDA. “ Medication Errors ”.

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/MedicationErrors/default.htm>

<sup>17</sup> FDA. “ Drug Shortages ”.

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugShortages/default.htm>

<sup>18</sup> FDA. “ Form FDA 3500 ”.

<http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/HowToReport/DownloadForms/UCM0827>

ッチ (MedWatch)<sup>20</sup> と呼ばれるオンライン報告システムを通して提出する事も可能となっている。

製薬会社や製造業者が、自身が開発・製造する薬剤における有害事象を認識した場合は、認識後 15 日以内に FDA3500A フォーム (Form FDA 3500A) を用いて FDA に報告しなければならない<sup>21</sup>。FDA3500A フォームで報告する項目は以下の通りとなる<sup>22</sup>。

A. Patient Information

1. Patient Identifier
2. Age at time of event or Date of birth
3. Sex
4. Weight

B. Adverse Event or Product Problem

1. Adverse event or Product problem (該当するほうをチェックする)
2. Outcomes Attributed to Adverse Event (Check all that apply)
  - Death
  - Life-threatening
  - Hospitalization-initial or prolonged
  - Require intervention to prevent permanent impairment/damage
  - Disability or permanent damage
  - Congenital Anomaly/Birth Defect
  - Other Serious (Important) medical events
3. Date of Event
4. Date of this report
5. Describe event or problem (記述式で説明)
6. Relevant tests/ Laboratory data, including dates (記述式で説明)
7. Other relevant history, including preexisting medical conditions (記述式で説明)

C. Suspect Product(s)

1. Name

---

[25.pdf](#)

<sup>19</sup> FDA. “Reporting By Health Professionals”.

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/HowToReport/ucm085568.htm>

<sup>20</sup> FDA. “MedWatch Online Voluntary Reporting Form (3500)”.

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm>

<sup>21</sup> FDA. “Postmarketing Safety Reporting for Human Drug and Biological Products Including Vaccines”.

<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/ucm092257.pdf>

<sup>22</sup> FDA. “Form FDA 3500A”.

<http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/HowToReport/DownloadForms/UCM082728.pdf>

2. Dose, Frequency & Route used
  3. Therapy Dates
  4. Diagnosis for use
  5. Event abated after use stopped or dose reduced? (Yes, No, Doesn't Apply から該当するものをチェック)
  6. Lot Number
  7. Expiration Date
  8. Event reappeared after reintroduction? (Yes, No, Doesn't Apply から該当するものをチェック)
  9. NCD Number of Unique ID
  10. Concomitant Medical Products and Therapy Dates, excluding treatment of event (記述式で説明)
- D. Suspect Medical Device<sup>23</sup>
- E. Initial Reporter
1. Name, Address, Phone number
  2. Health Professional? (Yes, No から該当するものをチェック)
  3. Occupation
  4. Initial Reporter also sent report to FDA (Yes, No, Unknown から該当するものをチェック)
- F. For use by user facility/importer (Devices only)<sup>24</sup>
- G. All manufactures
1. Contact Office-Name/Address
  2. Phone Number
  3. Report Source (Check all that apply)
    - Foreign
    - Study
    - Literature
    - Consumer
    - Health Professional
    - User Facility
    - Company representative
    - Distributor
    - Other (記述)
  4. Date received by manufacturer
  5. NDA, IND, STN, PMA 510(k) numbers
  6. If IND, Give protocol number
  7. Type of report (check all that apply)

<sup>23</sup> 本稿は医療機器を対象としていないため、詳細は割愛している。

<sup>24</sup> 本稿は医療機器を対象としていないため、詳細は割愛している。

- 5-day
  - 7-day
  - 10-day
  - 15-day
  - 30-day
  - Periodic
  - Initial
  - Follow up
8. Adverse event term(s)
9. Manufacture report number
- H. Device Manufactures only<sup>25</sup>
- Other remarks

有害事象報告後、製薬会社等は、以下の頻度で定期報告を行い、その間に新たに発生した個別の有害事象<sup>26</sup>や、有害事象の現状、有害事象への対応などを報告することになっている<sup>27</sup>。

- 承認もしくは市販後 3 年間は四半期ごと
- 承認もしくは市販 3 年後は毎年

FDA は、有害事象の発生状況をモニタリングし、監督システムを通して収集した情報を基に、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<sup>28</sup>。また、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という<sup>29</sup>。

## 1.2. 市販後研究の動向

### 1.2.1 市販後臨床試験の動向

---

<sup>25</sup> 本稿は医療機器を対象としていないため、詳細は割愛している。

<sup>26</sup> 個別の有害事象ごとに FDA3500A フォームでも報告しなければならない。

<sup>27</sup> FDA. “ Postmarketing Safety Reportingfor Human Drug and Biological Products Including Vaccines”.

<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/ucm092257.pdf>

<sup>28</sup> FDA. “ Postmarketing Surveillance Programs”.

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/ucm090385.htm>

<sup>29</sup> Food and Drug Law Institute とのインタビューより。



**① 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。うち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 件で、生物製剤の新薬承認（Biological License Application: BLA）に対する PMR は 149 件、PMC は 307 件となっている。これらの PMR 及び PMC の大半は予定通りに進められている（下表参照）。

表 1 PMR 及び PMC の件数

	NDA 及び ANDA に対するもの	BLA に対するもの
PMR 合計	526	149
予定通り進められている PMR	477	131
予定通りに進んでいない PMR	49	18
PMC 合計	473	307
予定通り進められている PMC	399	236
予定通りに進んでいない PMC	74	71

出典：FDA. “Report on the Performance of Drug and Biologics Firms in Conducting Postmarketing Requirements and Commitments; Availability; Correction”.

<http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2011-08-23/pdf/2011-21487.pdf>

PMR のうち、予定通りに進められているものの内訳をみると、多くが、これから市販後調査を実施する予定である Pending となっている。また、PMR が義務付けられた根拠では子どもの服用に関する Pediatric Research Equity Act (PREA) に基づくものが最も多い（下表参照）。

表 2 予定通りに進んでいる PMR の内訳

	NDA 及び ANDA に対するもの	BLA に対するもの
<b>Pending (合計)</b>	<b>370</b>	<b>91</b>
早期承認を認めた場合の PMR	7	2
子どもの服用に関する情報が承認時に十分でない場合の PMR	217	27
動物実験のみで承認された場合の PMR	1	0
危険性を評価する必要がある場合の PMR	145	62
<b>Ongoing (合計)</b>	<b>66</b>	<b>31</b>
早期承認を認めた場合の PMR	12	7
子どもの服用に関する情報が承認時に十分でない場合の PMR	26	2
動物実験のみで承認された場合の PMR	0	0
危険性を評価する必要がある場合の PMR	28	22
<b>Submitted (合計)</b>	<b>41</b>	<b>9</b>
早期承認を認めた場合の PMR	5	3
子どもの服用に関する情報が承認時に十分でない場合の PMR	22	4
動物実験のみで承認された場合の PMR	0	0

危険性を評価する必要がある場合の PMR	14	2
----------------------	----	---

注：Pending はこれから PMR を実施する予定となっているもの、Ongoing は PMR を実施中であるもの、Submitted は PMR は終了し、結果を FDA に提出したものとなる。

出典：<http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2011-08-04/pdf/2011-19806.pdf>

予定通りに進んでいない PMR の大半は、実施が当初の予定よりも遅れているものとなっている（下表参照）。

表 3 予定通りに進んでいない PMR の内訳

	NDA 及び ANDA に対するもの	BLA に対するもの
<b>Delayed (合計)</b>	<b>47</b>	<b>17</b>
早期承認を認めた場合の PMR	5	2
子どもの服用に関する情報が承認時に十分でない場合の PMR	39	11
動物実験のみで承認された場合の PMR	1	0
危険性を評価する必要がある場合の PMR	2	4
<b>Terminated (合計)</b>	<b>2</b>	<b>1</b>

注：Delayed は PMR の実施が予定よりも遅れているもの、Terminated は PMR が途中で終了し、結果も FDA に報告されていないものとなる。

出典：FDA. “Report on the Performance of Drug and Biologics Firms in Conducting Postmarketing Requirements and Commitments; Availability”.

<http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2011-08-04/pdf/2011-19806.pdf>

PMC の進捗状況は以下の通り（下表参照）。

表 4 PMC の進捗の内訳

	NDA 及び ANDA に対するもの	BLA に対するもの
Pending	201	66
Ongoing	87	95
Submitted	111	75
Delayed	67	69
Terminated	7	2

出典：FDA. “Report on the Performance of Drug and Biologics Firms in Conducting Postmarketing Requirements and Commitments; Availability”.

<http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2011-08-04/pdf/2011-19806.pdf>

2011 年 10 月 28 日の時点で、PMR を実施する予定である、実施中である、もしくは終了

した医薬品の数は以下の通りとなる<sup>30</sup>。

- 早期承認を認めた場合：48<sup>31</sup>。
- 子どもの服用に関する情報が十分でない場合：339<sup>32</sup>。
- 動物実験のみで承認された場合：2<sup>33</sup>。
- 危険性を評価する必要がある場合：229<sup>34</sup>。

また、2009年10月1日から2010年10月1日の間にFDAが調査結果を評価したPMR及びPMCは合計319件で、PMRでは約半数が、PMCでは8割以上が、FDAの要件を満たしたと見なされている（下参照）。

表5 PMRとPMCの評価結果

	NDA及びANDAに対するもの	BLAに対するもの
<b>PMR (合計)</b>	<b>44</b>	<b>10</b>
要件を満たしているもの。	25	4
要件を満たしていないもの。 (追加要件を求められているもの。)	10	0
要件を満たすことは不可能となったか、承認を撤回したもの。	9	6
<b>PMC (合計)</b>	<b>204</b>	<b>61</b>
要件を満たしているもの。	174	51
要件を満たしていないもの。 (追加要件を求められているもの。)	25	1
要件を満たすことは不可能となったか、承認を撤回したもの。	5	9

出典：FDA. “Report on the Performance of Drug and Biologics Firms in Conducting Postmarketing Requirements and Commitments; Availability”.

<http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2011-08-04/pdf/2011-19806.pdf>

<sup>30</sup> 1つの医薬品に対して複数のPMR・PMCが求められることが多いことや、データの収集・公開時期の違いのため、この数値は必ずしも上述のデータを反映していない。

<sup>31</sup> FDA. “Postmarket Requirements and Commitments”.  
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/pmc/index.cfm>

<sup>32</sup> FDA. “Postmarket Requirements and Commitments”.  
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/pmc/index.cfm?StartRow=339&StepSize=1&Paging=Yes>

<sup>33</sup> FDA. “Postmarket Requirements and Commitments”.  
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/pmc/index.cfm>

<sup>34</sup> FDA. “Postmarket Requirements and Commitments”.  
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/pmc/index.cfm>