

② PMC 及び PMR の調査設計

FDAAA に基づいて義務付けられる PMR の種類として以下のようなものが挙げられる（これらの概要及び例は、本稿 4.1 参照）³⁵。

- 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 において、患者の参加は任意である。米国では全例調査というものはないが、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とされている³⁶。

FDA が関わる市販後調査の場合、チェック表の項目作成を含めた調査の設計には FDA も関与する。調査設計において FDA が干渉する権限は低いですが、このような調査は通常承認前に設計されるため、製薬会社は FDA の助言を受け入れることが多いという³⁷。

1.2.2 早期承認を受けたがん薬

① 早期承認とがん薬

1992 年から 2000 年までに早期承認が認められた医薬品の 48% は HIV/AIDS 薬で 26% はがん薬であった。しかし 2001 年から 2008 年の間では、早期承認された医薬品の 59% ががん薬であったように³⁸、近年では早期承認の中ではがん薬が占める割合が高くなっている。

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は 47 ある³⁹。

³⁵ 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>

³⁶ Food and Drug Law Institute とのインタビューより。

³⁷ Food and Drug Law Institute とのインタビューより。

³⁸ GAO. “FDA Needs to Enhance Its Oversight of Drugs Approved on the Basis of Surrogate Endpoints”. September 2009. <http://www.gao.gov/new.items/d09866.pdf>

³⁹ 治療適用 (indication) の数。1 つの医薬品に複数の治療適用がある場合もあるため、実際の医薬品の数は 35。

うち 26 については市販後調査で臨床便益が確認され、正規承認に至っている（表 6 参照）⁴⁰。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（表 7 参照）⁴¹。

- 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。

早期承認を得たがん薬のうち、腎がん薬は Sunitinib で、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。その後、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⁴²。なお、FDA における医薬品の規制に対して助言を提供する Oncologic Drug Advisory Committee は 2011 年 2 月 8 日、比較群なしの治験（single arm）のデータのみで早期承認していることを問題視し、少なくとも 1 つの無作為化対照試験を実施するべきであると提言している⁴³。FDA は ODAC の提言を受け入れる義務はないが、実際にはこれを受け入れることが多いため、今後はがん薬の早期承認が厳しくなる可能性も考えられる。

表 6 早期承認後に正規承認に至ったがん薬

医薬品名	早期承認日	正規承認日	Indication	正規承認の際の Endpoint
Dexrazoxane (Zinecard)	May 26, 1995	October 31, 2002	Cardiac protection	Cardiomyopathy
Bicalutamide (Casodex)	October 4, 1995	December 12, 1997	Advanced prostate cancer in combination with LHRH	Survival, time to progression
Liposomal Doxorubicin (Doxil)	November 17, 1995	June 10, 2008	Second-line therapy for Kaposi sarcoma	Response rate

⁴⁰ John R. Johnson, Yang-Min Ning, Ann Farrell, Robert Justice, Patricia Keegan, Richard Pazdur. “Accelerated Approval of Oncology Products: The Food and Drug Administration Experience”. March 2011.

http://www.topra.org/sites/default/files/assets/pdf/2011_mar - inci_aa_of_oncology_products_fda_experience.pdf

⁴¹ John R. Johnson, Yang-Min Ning, Ann Farrell, Robert Justice, Patricia Keegan, Richard Pazdur. “Accelerated Approval of Oncology Products: The Food and Drug Administration Experience”. March 2011.

http://www.topra.org/sites/default/files/assets/pdf/2011_mar - inci_aa_of_oncology_products_fda_experience.pdf

⁴² John R. Johnson, Yang-Min Ning, Ann Farrell, Robert Justice, Patricia Keegan, Richard Pazdur. “Accelerated Approval of Oncology Products: The Food and Drug Administration Experience”. March 2011.

http://www.topra.org/sites/default/files/assets/pdf/2011_mar - inci_aa_of_oncology_products_fda_experience.pdf

⁴³ Medpage Today. “FDA Panel Urges Stricter Standards for Cancer Drugs”. February 8, 2011. <http://www.medpagetoday.com/Washington-Watch/FDAGeneral/24775>

医薬品名	早期承認日	正規承認日	Indication	正規承認の際の Endpoint
Docetaxel (Taxotere)	May 14, 1996	June 22, 1998	Second-line therapy for advanced breast cancer	Survival, time to progression
Irinotecan (Camptosar)	June 14, 1996	October 22, 1998	First-line therapy for advanced CRC	Survival
Capecitabine (Xeloda)	April 30, 1998	September 7, 2001	Refractory breast cancer	Survival, time to progression
Denileukin (Ontak)	February 5, 1999	October 15, 2008	Refractory cutaneous T-cell lymphoma	Response rate
Liposomal cytarabine (Depocyte)	April 1, 1999	April 19, 2007	Lymphomatous meningitis	Response rate
Liposomal doxorubicin (Doxil)	June 28, 1999	January 28, 2005	Refractory ovarian cancer	Time to progression
Temozolomide (Temodar)	August 11, 1999	March 15, 2005	First-line with radiation therapy for high-grade gliomas	Survival
Alemtuzumab (Campath)	May 7, 2001	September 19, 2007	First-line therapy for B-cell CLL	Progression-free survival
Imatinib (Gleevec)	May 10, 2001	December 8, 2003	First-line therapy for CML with BC or AP or refractory CML	Progression-free survival
Imatinib (Gleevec)	February 1, 2002	September 26, 2008	First-line therapy for GIST	Progression-free survival
Ibritumomab (Zevalin)	February 19, 2002	September 3, 2009	Previously untreated follicular lymphoma with a partial or complete response to first-line chemotherapy	Progression-free survival
Oxaliplatin (Eloxatin)	August 9, 2002	January 9, 2004	First-line therapy with FU/LV for advanced CRC	Survival, time to progression
Anastrozole (Arimidex)	September 5, 2002	September 16, 2005	Adjuvant therapy for postmenopausal HR-positive breast cancer	Disease-free survival
Imatinib (Gleevec)	December 20, 2002	May 27, 2009	First-line therapy for CML	Progression-free survival
Bortezomib (Velcade)	May 13, 2003	March 25, 2005	Third-line therapy for multiple myeloma	Survival, time to progression
Imatinib (Gleevec)	May 20, 2003	September 27, 2006	Pediatric Ph-positive CML (newly diagnosed)	Response rate
Cetuximab (Erbix)	February 12, 2004	October 2, 2007	As a single agent for EGFR-expressing metastatic CRC after failure of both irinotecan- and oxaliplatin-based regimens or in patients intolerant to irinotecan-based regimens	Survival
Pemetrexed (Alimta)	August 19, 2004	July 2, 2009	Maintenance therapy for patients with advanced nonsquamous NSCLC (no progression after first-line chemotherapy)	Survival, progression-free survival

医薬品名	早期承認日	正規承認日	Indication	正規承認の際の Endpoint
Letrozole (Femara)	December 28, 2005	March 2, 2010	Adjuvant treatment for postmenopausal HR-positive breast cancer	Disease-free survival
Letrozole (Femara)	October 29, 2004	April 30, 2010	Adjuvant treatment for postmenopausal HR-positive breast cancer after tamoxifen	Disease-free survival
Sunitinib (Sutent)	January 26, 2006	February 2, 2007	Advanced renal cell cancer	Progression-free survival
Dasatinib (Sprycel)	June 28, 2006	May 21, 2009	CML or ALL AP or BC or Ph-positive ALL resistant or intolerant to prior therapy	Response rate
Pemetrexed (Alimta)	September 26, 2008	July 2, 2009	Maintenance therapy for patients with advanced nonsquamous NSCLC (no progression after first-line chemotherapy)	Survival, progression-free survival

注：凡例は以下の通り。ALL = acute lymphocytic leukemia; AP = accelerated phase; BC = blast crisis; CLL = chronic lymphocytic leukemia; CML = chronic myelogenous leukemia; CRC = colorectal cancer; EGFR = epidermal growth factor receptor; FU/LV = fluorouracil and leucovorin; GIST = gastrointestinal stromal tumor; HR = hormone receptor; LHRH = luteinizing hormone-releasing hormone; NSCLC = non-small cell lung cancer; Ph = Philadelphia chromosome.

出典：John R. Johnson, Yang-Min Ning, Ann Farrell, Robert Justice, Patricia Keegan, Richard Pazdur. “Accelerated Approval of Oncology Products: The Food and Drug Administration Experience”. March 2011.

http://www.topra.org/sites/default/files/assets/pdf/2011_mar_jnci_aa_of_oncology_products_fd_a_experience.pdf

表 7 早期承認後に正規承認には至っていないがん薬

医薬品名	早期承認日	Indication	理由
Amifosine (Ethyol)	March 15, 1996	Cisplatin-associated renal toxicity in patients with non-small cell lung cancer	Failed demonstration of clinical benefit in completed trial. Indication withdrawn from the market.
Celecoxib (Celebrex)	December 23, 1999	Reduction in polyps in FAP	Confirmatory trial not completed
Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg)	May 17, 2000	Second-line therapy for acute myelogenous leukemia in patients older than 60 y	Failed demonstration of clinical benefit in completed trials. Drug withdrawn from the market

医薬品名	早期承認日	Indication	理由
Gefitinib (Iressa)	May 5, 2003	Third-line therapy for non-small cell lung cancer	Failed demonstration of clinical benefit in completed trials. Limited to restricted patient distribution
Cetuximab (Erbix)	February 12, 2004	In combination with irinotecan in EGFR-expressing metastatic colorectal cancer refractory to irinotecan based chemotherapy	Confirmatory trial not completed
Tositumomab (Bexxar)	December 22, 2004	Refractory or relapsed low-grade follicular lymphoma not treated with rituximab	Confirmatory trial not completed
Clofarabine (Clolar)	December 28, 2004	Pediatric relapsed or refractory ALL	Confirmatory trial not completed
Nelarabine (Arrnon)	October 28, 2005	Relapsed or refractory T-cell ALL or T-cell lymphoblastic lymphoma	Confirmatory trial not completed
Thalidomide (Thalomid)	May 25, 2006	Newly diagnosed multiple myeloma	Under FDA review
Panitumumab (Vectibix)	September 27, 2006	Second-line therapy for EGFR-expressing metastatic colorectal cancer	Confirmatory trial not completed
Imatinib (Gleevec)	September 27, 2006	Pediatric Ph-positive CML (newly diagnosed)	Under FDA review
Nilotinib (Tasigna)	October 29, 2007	Ph-positive CML chronic phase or accelerated phase resistant or intolerant to imatinib	Under FDA review
Bevacizumab (Avastin)	February 22, 2008	First-line therapy in combination with chemotherapy for metastatic HER2-negative breast cancer	Under FDA review
Eltrombopag (Promacta)	November 20, 2008	Refractory idiopathic thrombocytopenic purpura	Confirmatory trial not completed
Fludarabine (Oforta)	December 18, 2008	B-cell CLL after at least one alkylating agent-containing regimen	Confirmatory trial not completed
Imatinib (Gleevec)	December 19, 2008	Adjuvant treatment for GIST	Confirmatory trial not completed
Bevacizumab (Avastin)	May 5, 2009	Glioblastoma progression after chemotherapy	Confirmatory trial not completed
Pralatrexate (Foloty)	September 24, 2009	Refractory or relapsed peripheral T-cell lymphoma	Confirmatory trial not completed
Ofatumumab (Arzerra)	October 26, 2009	CLL refractory to fludarabine and alemtumumab	Confirmatory trial not completed

医薬品名	早期承認日	Indication	理由
Lapatinib (Tykerb)	January 29, 2010	In combination with letrozole in postmenopausal women with hormone receptor-positive and HER2-positive metastatic breast cancer for whom hormonal therapy is indicated	Confirmatory trial not completed
Nilotinib (Tasigna)	June 17, 2010	Newly diagnosed Ph-positive CML in chronic phase	Confirmatory trial not completed

出典：John R. Johnson, Yang-Min Ning, Ann Farrell, Robert Justice, Patricia Keegan, Richard Pazdur. “Accelerated Approval of Oncology Products: The Food and Drug Administration Experience”. March 2011.

http://www.topra.org/sites/default/files/assets/pdf/2011_mar_-_jnci_aa_of_oncology_products_fda_experience.pdf

② 早期承認を受けたがん薬における PMR

FDA によるがん薬の早期承認では、以下の原則に基づいて市販後調査の要件が定められている⁴⁴。

- 腫瘍の縮小に基づいて早期承認が行われた場合、新薬の効用（utility）や治療適用を特定するための市販後調査が、当該新薬単独もしくは他の薬剤と組み合わせる形で義務付けられることが多い。
- 治療に伴う毒性を除去する医薬品の場合、治療の生存に対する効果を調べたり、代理マーカーが臨床便益につながっていることを実証したりするための市販後調査を必要に応じて義務付ける。

がん薬の早期承認に伴う市販後調査では、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。これは、例えば難治性の悪性腫瘍に対する治療薬では、同じ患者を対象とした調査よりも、当該治療薬を試したことがない患者を対象とした無作為化対照試験のほうが有用な情報が得られることがあるためである⁴⁵。

⁴⁴ FDA. “FDA Briefing Document: Oncologic Drug Advisory Committee (ODAC)”. February 8, 2011. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM242018.pdf>

⁴⁵ FDA approval letter for Votrient. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2009/022465s000ltr.pdf

前述のように、2010年7月1日までに早期承認に基づくPMRを終了し、正規承認に至ったがん薬は26（治療適用数）ある。このうち、24のがん薬については無作為化対照試験が実施され、残り2つについては比較群なしの治験で臨床便益が確認されている。正規承認に使われたendpointsの内訳は以下の通りとなっている。

- 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)

1.2.3 腎がん薬の市販後臨床試験の動向

現在FDAが承認した腎がん薬は以下の6種類となっている。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、FDAを根拠とする危険性の評価を目的としている（腎がん薬に対するPMR及びPMCの詳細は本稿4.2（参考資料）を参照）。

表 8 FDAの承認を受けた腎がん薬

薬剤	製品名	製薬会社	承認時期	PMR・PMC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 ⁴⁶	PMR : 0 PMC : 0
Pazopanib Hydrochloride	Votrient	Glaxosmithkline	2009年10月19日	PMR : 5 PMC : 3

⁴⁶ 腎がん適用以外での最初の承認は2004年2月26日。

2. 米国における臨床データの活用動向

本章では、FDA におけるデータの活用動向について紹介する。

2.1. データの統合及び活用に向けた取組み

FDA は、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。FDA は、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見なしており、2010 年から推進している規制科学 (regulatory science)⁴⁷ の 8 つの優先課題の 1 つにも掲げているところである (8 つの課題は以下を参照)⁴⁸。

1. Modernize Toxicology to Enhance Product Safety
2. Stimulate Innovation in Clinical Evaluations and Personalized Medicine to Improve Product Development and Patient Outcomes
3. Support New Approaches to Improve Product Manufacturing and Quality
4. Ensure FDA Readiness to Evaluate Innovative Emerging Technologies
- 5. Harness Diverse Data through Information Sciences to Improve Health Outcomes**
6. Implement a New Prevention-Focused Food Safety System to Protect Public Health
7. Facilitate Development of Medical Countermeasures to Protect Against Threats to U.S. and Global Health and Security
8. Strengthen Social and Behavioral Science to Help Consumers and Professionals Make Informed Decisions about Regulated Products

データ活用に関する上記の課題を達成するための戦略として、FDA は以下を挙げている。

- Enhance information technology infrastructure development and data mining
- Develop and apply simulation models for product life cycles, risk assessment, and other regulatory science uses
- Analyze large scale clinical and preclinical data sets
- Incorporate knowledge from FDA regulatory files into a database integrating a broad

⁴⁷ FDA は Regulatory Science を以下のように定義している。Regulatory science is the science of developing new tools, standards and approaches to assess the safety, efficacy, quality and performance of FDA-regulated products.

⁴⁸ FDA. “Advancing Regulatory Science at FDA”. August 2011.
<http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/RegulatoryScience/UCM268225.pdf>

array of data types to facilitate development of predictive toxicology models and model validation

- Develop new data sources and innovative analytical methods and approaches

以下では、データの統合と活用に向けた FDA による具体的な取組みとして①Janus と、② Partnership in Applied Comparative Effectiveness Science (PACES) について説明する。

2.1.1 Janus

Janus は、規制関連の意思決定をサポートするために、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である。FDA が保有するデータは大量かつ、データ形式が異なったり、各自が専用の標準を用いているほか、FDA に提供されるデータの多くが印刷物か PDF ファイルであることから、これらのデータを標準化し、統合することを目的としている。Janus の目標は以下の通りとなっている⁴⁹。

- Institute a regulated product information data warehouse
 - Electronically acquire, validate, integrate, and extract standardized, structured scientific data
 - Synthesize information across product applications, across classes of products, and across product lifecycle
- Transform the regulatory review and decision process
 - Transition to interactive, electronic reviews
 - Provide springboard to environment of the future that enables enriched scientific interpretations and advanced analytics (e.g., virtual clinical trials, disease models)

2.1.2 PACES

PACES は 2009 年景気対策法 (American Recovery and Reinvestment Act of 2009) によって拠出された比較効果研究 (Comparative Effectiveness Research) のための資金に基づいて実施されているイニシアチブである。Johns Hopkins University などと連携し、上記 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している⁵⁰。PACES 下

⁴⁹ FDA. (no title).

<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/ScienceBoardtotheFoodandDrugAdministration/UCM224277>.

⁵⁰ FDA. “Request for Information-ARRA-OS-PACES”.

<https://www.fbo.gov/index?s=opportunity&mode=form&id=f613c97acc278a23cd7e2b26a38759ec&tab=core&cvview=1>

FDA.

で実施されるパイロット研究は以下の通り⁵¹。

- CER Study 1: A comprehensive framework for analyzing heterogeneity of treatment effects in comparative effectiveness research
- CER Study 2: Systematic Assessment of the Benefits and Risks of a therapy: A Multicriteria Decision Analysis using the Analytic Hierarchy Process
- Clinical Design Strategy 1: Optimal Clinical Trial Designs for Estimating Treatment Effects in Subpopulations
- Clinical Design Strategy 2: Improved Design of Randomized Trials with Use of Information from Historical Controls

なお、Janus は、FDA が保有するデータを有効に活用することで、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⁵²、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と見られる。PACES では、外部研究機関が Janus など FDA が保有するデータを用いるが、参加者は、非公開のデータについてを公開しないという契約を FDA と事前に交わすことになっている⁵³。FDA の科学者との非公式ミーティングを条件に⁵⁴、製薬会社が情報を提供する Voluntary Exploratory Data Submissions (VXDS) プログラムのように、収集するデータを拡充する動きもあるが、VXDS で集められた情報も、データを提出した製薬会社以外との共有は行われていない⁵⁵。

しかしながら、データを活用することで実現する可能性（以下参照）の中に、産業界に新

FDA. “Advancing Regulatory Science at FDA”. August 2011.

<http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/RegulatoryScience/UCM268225.pdf>

⁵¹ FDA. “Comparative Effectiveness Research Plan”.

<http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CDQQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.fda.gov%2Fdownloads%2FAdvisoryCommittees%2FCommitteesMeetingMaterials%2FScienceBoardtotheFoodandDrugAdministration%2FUCM233255.ppt&ei=z7AVT-DoHqji0QH0qIDGCg&usq=AFQjCNH4izO32qEvXVgxMAPR3gZoQIsLgQ>

⁵² FDA. (no title).

<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/ScienceBoardtotheFoodandDrugAdministration/UCM224277>.

⁵³ FDA. “Request for Information-ARRA-OS-PACES”.

<https://www.fbo.gov/index?s=opportunity&mode=form&id=f613c97acc278a23cd7e2b26a38759ec&tab=core&cvview=1>

FDA. “Advancing Regulatory Science at FDA”. August 2011.

<http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/RegulatoryScience/UCM268225.pdf>

⁵⁴ 承認の是非とは無関係ではあるが、製薬会社にとっては、FDA による考え方を把握する機会となる。

⁵⁵ FDA. “Genomics: Frequently Asked Questions”.

<http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083893.htm>

しい情報を提供することが含まれていることから⁵⁶、FDA が統合・分析した情報を何かしらの形で外部と共有する姿勢があることが伺える。

- Monitoring adverse event trends and disease outbreaks
- Combining data from multiple clinical trials and postmarket studies as well as preclinical data
- Evaluating and comparing effectiveness and safety of medical and veterinary products in particular sub-populations, including sex/gender and race/ethnicity analysis, and ultimately host genomics and/or genomic response data; and large-scale active surveillance for rare events and data- and text- mining for a variety of research purposes
- Providing industry with new information that can be applied to future product development and potentially save billions of dollars in development costs

⁵⁶ FDA. “Advancing Regulatory Science at FDA”. August 2011.
<http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/RegulatoryScience/UCM268225.pdf>

3. 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）

本章では、2011 年に実施した以下 3 件のヒアリングの内容をまとめている。

日時	訪問機関	対応者	肩書き	機関概要
9 月 28 日	Agency for Health Care Policy and Research (AHRQ), Department of Health and Human Services	Jean R. Slutsky, P.A., M.S.P.H. ; Marcy G. Opstal, M.P.H. 他	Center for Outcomes and Evidence	Center for Outcomes and Evidence は、医療実務、技術、プロセス、システムに関する研究及び評価を実施・支援している。活動の一環として、データやエビデンスの収集・分析・統合にも従事している ⁵⁷ 。
9 月 29 日	Food and Drug Law Institute	Susan C. Winckler, RPh, Esq	President and CEO	1949 年に設立された非営利機関で、医薬品及び食品の法規制に関する教育やトレーニングを行っている ⁵⁸ 。
9 月 30 日	Johns Hopkins Kimmel Cancer Center	Michael A. Carducci, M.D., FACP	AEGON Professor in Prostate Cancer Research	Michael A. Carducci 教授は Johns Hopkins University の Prostate Cancer / Genitourinary Oncology Program を率いている ⁵⁹ 。また、NCCN タスクフォースのメンバーとして腎がん標的薬に関するレポートの作成にも関わった実績を持つ ⁶⁰ 。

3.1.1 Center for Outcomes and Evidence, ARHQ

ARHQ の概要

- ARHQ は厚生省傘下にある 12 機関の 1 つで 300 名ほどの職員を擁している。FDA は規制や安全性に関する責任を追うのに対して、ARHQ は効果（effectiveness）を中心とした研究を担当する。比較効果や患者の安全などに関する研究活動を行っているが、研究の約 80% は外部に委託・助成したものとなっている。AHRQ の予算は比較的小規模である。

⁵⁷ AHRQ. “Center for Outcomes and Evidence”. <http://www.ahrq.gov/about/coe/>

⁵⁸ FDLI. “About FDLI”. <http://www.fdi.org/about/>

⁵⁹ Johns Hopkins University. “Michael A. Carducci, M.D.”.

<http://urology.jhu.edu/michaelcarducci/index.php>

⁶⁰ Gary R. Hudes, MD; Michael A. Carducci, MD; Toni K. Choueiri, MD; Peg Esper, MSN, MSA, RN, ANP-BC, AOCN; Eric Jonasch, MD; Rashmi Kumar, PhD; Kim A. Margolin, MD; M. Dror Michaelson, MD, PhD; Robert J. Motzer, MD; Roberto Pili, MD; Susan Roethke, MSN, CRNP, AOCN, ANP-BC; and Sandy Srinivas, MD. “NCCN Task Force Report: Optimizing Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma With Molecular Targeted Therapy”.

http://www.nccn.org/JNCCN/supplements/PDF/RenalCell_Task%20Force%20Report.full.pdf

- AHRQ では、先行研究でのデータを使って、比較効果の研究を行うことが多い。他の研究で収集されたデータを借りる形で、個別の患者データをメタ分析したことがあるが、このようなケースは非常に稀であり、これまで3回しか行ったことがない。臨床試験を行うことはほとんどない。2009年に大きな研究予算がついたため、臨床試験を12件実施することができたが、通常は臨床試験を行うことはほとんどない。
- AHRQ における研究テーマは、研究成果を利用する医師などのインプットに基づき決定している。AHRQ には14の優先疾病が定められているが、優先疾病以外の疾病を研究対象とすることもある。
- 日本の全例調査のように医薬品の配布先を制限してデータを集めることは、入院患者に対してのみに処方する場合に **Restricted Distribution** というメカニズムは米国にもあるが、これは例外的に実施されるもので、めったに行われない。

ARHQ 以外の市販後調査や市販後データ

- 以前は、FDA は市販後調査を求めることはできたが、製薬メーカーが調査を実施しなくてもこれを罰することができなかった。このような問題から、5年ほど前から FDA の権限が強化されている。
- FDA による義務付けとは別で、Medicare の償還を決める Centers for Medicare & Medicaid Services (CMMS) が関与することもある。例えば、FDA が承認した医薬品であっても、CMMS が保険を適用するだけの効果や安全性が証明されていないとみなした場合、CMMS は、保険を支払わずに、患者のデータを集めることもある。CMMS は治験を実施することもできるが、治験を実施するための予算を確保できていないのが現状である。
- がんについては、NCI に Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) と呼ばれるがんレジストリシステムがある。これは、診断時のデータのみであるが、このデータと、Medicare (65歳以上を対象とした公的医療保険) が保有する保険請求データ (医療行為が示されている) を組み合わせる取り組みも進んでいる。これによってがんの診断を受けた患者がどのような医療行為を受けたかわかるが、薬の名前はわかっても服用量はわからないなど、制限は多い。また、医療行為に関するデータは Medicare 受給者のみなので、65歳以上という制限もある。
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) による Clinical Practice Guideline は、専門家の合意に基づいて作成されており、ガイドライン作成を目的とした研究をするわけではない。ASCO によるガイドラインのほうが NCCN よりも統計データに基づいている。
- 診断や治療のデータを基に、治療ガイドラインを作るという取り組みは、心臓病であるが、Duke 大学で行われている。Erik Peterson 氏が担当者のはずである。

その他

- 米国における研究は断片的であり、中々結論が出ないことが多いため、日本のような市販後調査は有用であると考える。

3.1.2 Food and Drug Law Institute

副作用情報の収集

- 医師は、副作用（Adverse Effect）があると判断した場合は、製薬メーカーにレポートすることになっている。医師によるレポートは自主的なものであるが、製薬メーカーが医師からレポートを受け取った場合はFDAに通達しなければならない。
- FDAは、製薬メーカーからのAdverse Reportの情報を基に、警告を出すことがある。警告は、その医薬品の使用に注意を促すほかに、他の医師が同様の副作用についてレポートすることを促すという情報収集の側面もある。（副作用の原因を特定することは難しく、医師はAdverse Reportをあまり積極的には出さないためである。

市販後調査

- FDAが市販後調査を義務付けられるのは以下のケース⁶¹。
 - 安全性を確認する必要がある場合。
 - 早期承認の場合、効果及び安全性に関する市販後調査を義務付けられる。
- FDAによる安全性の市販後調査の義務付けは、2007年に成立したFDAAAによる。同法の背景には、過去に臨床試験を行い安全性を再度確認するとFDAに約束した製薬会社の多くが、実際には調査を行わなかったためである。
- 早期承認された医薬品に関しては、2007年以前も以降も、市販後の安全性及び有効性の証明が求められてきた。
- 安全性の確認、早期承認のいずれの場合においても、患者の参加は任意で、全例調査というものはない。患者は効能、リスク等の説明を十分に受けてからボランティアとして試験に望む。米国では、患者の人権とプライバシーが最も重要視される。市販後調査を実施する場合、たいていは製薬メーカーが無料で薬を提供するので、参加者を集めるのに大きな問題はない。
- FDAが義務付ける市販後調査の場合、チェック表の項目の作成にはFDAも関与する。FDAと相談のもと、薬品のスポンサー（製薬企業）が作成する。スポンサーは薬品の有効性や安全性を、FDAは規制方法をお互いに熟知しているため、双方の相談と合意に基づいて調査項目は作られる。

市販後データ

- FDAは、市販後調査の結果に関するデータは持っているが、このデータは製薬メーカーの商業機密と見なされているため、FDAは内部でデータを分析することはできても、それを公開することはできない。
- メディアや消費者団体によって、製薬メーカーに対して、データを公開させるプレッシャーは強まっている。また、製薬メーカーの依頼を受けて市販後調査を実

⁶¹ FDLIでのヒアリングでは、子どもの服用に関する情報が足りない場合や、動物実験のみで承認された場合の市販後調査に関する言及はなかった。

施する医師は、研究結果を公表したいので、公表できないような調査は引き受けないこともある。

早期承認について

- FDA が早期承認を始めたのは、10 年ほど前からである。早期承認された医薬品の場合、FDA は製薬会社に対して、市販後の安全性だけでなく有効性の証明も求める。
- 最近、早期承認が撤回された例として Avastin がある。Avastin は一度は乳がん治療薬として早期承認されたものの、市販後調査で有効性を証明する証拠が不足していたため、FDA はその承認を取り下げた。Avastin は、乳がんへの有効性を示す文面が商品のラベルから取り除かれたが、他の種類のがんに対する効果は実証されているため、現在も市販薬として販売・服用されている。
- FDA の早期承認は、製薬会社が FDA に申請することで検討される。承認が早まることによって、商品を早く市場に出すことができるという利点があるが、Avastin のように早期承認された市販薬の有効性が認められなかった場合、承認が取り消され、企業にとって大きな損害になることもある。
- 従って、FDA の承認が早まることは必ずしも製薬会社の利点になるとは限らない。早期承認には様々なリスクが伴うため、殆どの医薬品は最初から正規承認されている。概算ではあるが、現在米国で早期承認を受けた医薬品は全体の 5%ほどである。
- 早期承認による市販後調査において患者数の不足が起きた場合、海外のデータを引用することで正規承認を目指す場合もある。

3.1.3 Johns Hopkins University

市販後調査

- 市販後調査には、①製薬メーカーが医薬品のマーケティングを兼ねて医師に依頼するもの（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）と、②FDA に義務付けられるものがある。一般的に、前者の市販後調査に対する評判は良くない。
- 市販後調査では、通常は製薬会社が調査資金を負担しており、難病薬以外では、調査対象となる医薬品も無償で提供される。

CMMS

- 米国では、FDA が医薬品の性能を評価するが、その医薬品に対する保険償還は CMMS が決定する。CMMS の権限が有効なのは、Medicare（65 歳以上）に関する範囲だけであるが、民間保険会社は Medicare のカバーを参考にするのである程度の影響力はある。また、州によっては、効果があるとうたった論文が 2 本あれば、Medicare に保険の適用を義務付けられるところもある。
- CMMS が市販後調査のような介入を行った例として Provenge がある。Provenge は 6 週間にわたる 3 回の投与で 10 万ドルもの医療費がかかることもあり、CMMS は

償還を認めた後、1年間にわたって Provenge を服用した州政府職員全員のデータを収集し、その効果を確認したことがある。

市販後データ

- 調査で集めたデータは公開されるべきだが、米国では通常、公開される確率は低い。殆どの場合には医療機関が公開をしても、想定内の結果ならば気にも留めてもらえず、新型の副作用が確認された場合のみ、データの公開が注目される。しかし、このデータが公にされる機会を設けるべきである。
- 製薬会社がデータを公開することは少ないが、調査を実施した医療・研究機関などを通して公になる場合がある。ちなみに、ジョンズホプキンス大学は研究成果を公開できない限りは、市販後調査の実施を引き受けないことが多い。
- FDA が製薬会社に調査やデータの提出を要請することもある。しかし、公開されないデータは調査の努力を無駄にし、医学者や患者たちは真実を知る権利があるにも関わらず、公から否定的な情報を隠されてしまう。公開することによって、医学界や患者に貢献することができる。

その他

- 遺伝子の解明が進めば、海外で開発された医薬品であっても日本人にどのような影響をもたらすのかが事前に把握できるようになる可能性もある
- NCCN による腎がん分子標的薬のレポートでは、ローデータを持ち込んだ研究者もいたが、大半は、医師がそれぞれの経験を共有し、合意を得られたものがまとめられている。

4. 参考資料

4.1. FDAAA を根拠とする PMR の種類

調査	概要	例
Observational pharmacoepidemiologic studies	<ul style="list-style-type: none"> • Observational pharmacoepidemiologic studies are generally studies designed to assess a serious risk associated with a drug exposure or to quantify risk or evaluate factors that affect the risk of serious toxicity, such as drug dose, timing of exposure, or patient characteristics. • To facilitate interpretation of the findings, the studies should always have a protocol, should include a control group, and should test prespecified hypotheses. However, control groups may be omitted when there is a scientifically valid reason to exclude controls. • For a solely descriptive study, instead of a prespecified hypothesis, the protocol for a descriptive study may include clearly stated objectives for describing the safety issue, including a defined upper bound for detectable risk, if applicable. • Data sources for observational studies could include administrative health care claims data, electronic medical records, registries, prospectively collected observational data, or other sources of observational information. 	Pharmacoepidemiologic studies designed to: <ul style="list-style-type: none"> – Estimate the risk of a serious adverse event or toxicity associated with use of a drug – Provide estimates of absolute risk (e.g., incidence rates) for a serious adverse event or toxicity – Obtain long-term clinical outcome data, including information about potentially rare serious adverse events, in patients taking the drug compared to patients not exposed to the drug – Identify risk factors (e.g., patient characteristics, duration of drug use) associated with the occurrence of adverse events among patients exposed to specified drugs. – Compare pregnancy incidence, pregnancy outcomes, and/or child outcomes after patient drug exposure compared to patients who did not receive the drug.
Meta-analyses	<ul style="list-style-type: none"> • Meta-analyses may be designed to evaluate a safety endpoint by statistical analysis of data from completed studies or clinical trials. 	Meta-analysis of the occurrence of all-cause mortality, cardiovascular death, and cancer incidence and identify potential

調査	概要	例
	<ul style="list-style-type: none"> • A meta-analysis should use a prospectively designed study protocol and analysis plan with a comprehensive selection of relevant studies or clinical trials and appropriate statistical methodology. 	<p>predictive factors in patients treated with the drug compared to control therapies in all completed randomized clinical trials that include the drug</p>
Clinical trials	<ul style="list-style-type: none"> • Clinical trials with a safety endpoint evaluated with prespecified assessments and adequately powered to analyze the serious risk identified by FDA under section 505(o)(3)⁶² would be considered PMRs. • Although efficacy endpoints may also be evaluated, the trial should be powered to adequately assess the safety concern that gives rise to the requirement. 	<p>Clinical trials designed to:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Evaluate the occurrence of asthma exacerbations associated with an irritative component of inhalation treatments for asthma in a controlled clinical trial, where the increased risk of drug-related exacerbation has the potential to offset the effectiveness of the inhaled drug – Determine the incidence of myocardial infarction in patients treated with the approved drug in a follow-on trial after approval, using the original randomized population – Evaluate differences in safety outcomes between patients withdrawn from treatment after some period of treatment and patients who remain on the treatment (randomized withdrawal trial) – Evaluate the potential for Q-T prolongation in a thorough Q-T clinical trial – Measure growth and neurocognitive function in pediatric patients treated chronically with the drug – Evaluate safety in a particular racial or ethnic group or vulnerable population such as the immunocompromised – Evaluate the safety of the drug in pregnant women

⁶² FDAAA において PMR を定めた条項。

調査	概要	例
		<ul style="list-style-type: none"> - Evaluate drug toxicity in patients with hepatic or renal impairment - Evaluate long-term safety of cell and gene therapy products depending on the type of vector used and the inherent risk of integration - Evaluate the safety of a drug in patients with HIV-1 co-infected with hepatitis C or B
Safety studies in animals	<ul style="list-style-type: none"> • Safety studies in animals investigating specific end-organ toxicities, including, but not limited to carcinogenicity and reproductive toxicity studies. • Although in most instances these studies are completed prior to marketing approval, they may be conducted postapproval for certain drugs — for example, products intended to treat serious and life-threatening diseases. • If conducted postapproval, these studies would be required under 505(o). 	<p>Studies designed to:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Assess carcinogenic potential in appropriate species (e.g., mice and rats) - Assess the potential for reproductive toxicology in appropriate species (e.g., monkeys or rabbits)
In vitro laboratory safety studies	N/A	<p>Studies designed to:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Assess certain receptor affinities for any circulating or major metabolites, including conjugates, to evaluate the potential for off-target binding and resulting serious risk - Determine whether resistance to a drug has developed in those organisms specific to the labeled indication, resulting in increased serious risk - Define the mechanism of drug resistance for certain organisms - Assess the risk of cross-contamination between

調査	概要	例
		products that could result from sharing product-contacting equipment and parts – Validate the accuracy, precision, sensitivity, specificity, and robustness of an immunogenicity assay for a drug or biological product to assess an immunologic safety concern
Pharmacokinetic studies or clinical trials	<ul style="list-style-type: none"> Pharmacokinetic studies or clinical trials include those to evaluate the pharmacokinetics of the drug in the labeled population or in a subpopulation at potential risk for high drug exposures that could lead to toxicity. 	Studies or clinical trials designed to: – Determine the optimal dose for maintenance therapy in patients with chronic renal disease, a population at risk for drug accumulation – Study the pharmacokinetic profile in a rodent model of hepatic dysfunction in order to evaluate the potential for toxicity in patients with liver impairment
Studies or clinical trials designed to evaluate drug interactions or bioavailability	<ul style="list-style-type: none"> Studies or clinical trials designed to evaluate drug interactions or bioavailability when there are scientific data that indicate the potential for a serious safety risk. 	Studies or clinical trials to: – Assess in vitro whether products are p-glycoprotein substrates and therefore could lead to increased drug concentrations and toxicity – Assess potential interactions of an approved drug with a frequently concomitantly prescribed medication – Evaluate whether multiple doses of an approved drug alter the metabolism of a sensitive CYP2C9 substrate – Evaluate bioavailability of an oral drug in the presence of food

出典 : 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>