医薬品等の承認条件

■ 開発段階での情報収集から、市販後までの一貫したリスク管理へ

開発段階で得られる有効性・安全性に関する知見は、極めて限定的なものであることはいうまでもない。すなわち、治験においては患者の数は限られており、対象患者も年齢構成、性別、併用薬、合併症等に厳しい制限がある。更には、投与期間も限られており、有効性の評価も、通常は臨床検査値等のサロゲートエンドポイント（代替指標）が用いられ、延命効果等のトゥルーエンドポイント（真の指標）への効果は分からないことが多い。また、治験を行う医師や医療機関は、当該新薬や疾病について専門的な知識と経験を有する等の点で、実際の医療の場とは大きく環境が異なる点を忘れてはならない。

しかしながら、開発段階でより幅広い、多数の患者を対象とした臨床試験を義務付けることは、開発・審査段階での情報の質と量は高まるが、開発段階の負荷が高まることによる、開発の遅延や開発の断念につながり、そのバランスが重要である。

米国では、1990年代は審査体制の強化とも相俟って、開発段階で要求する臨床データを増やして、開発段階で稀な副作用まで探し出すことに力が注がれていた。相対的に、市販後の安全対策は手薄になっていたようであるが、Cox-2 阻害剤問題や、ICH における E2E ガイドラインの合意等を契機として、各国は、開発・審査から市販後までの一貫したリスクマネジメントへと移ってきている。

■ わが国は薬事法で承認条件を規定

わが国は、従来から薬事法の中に「承認条件」の規定が

設けられており、開発段階で安全性等に関する情報が特に限られている医薬品や、承認後の安全性確保が特に必要な医薬品については、承認条件が付された上で承認されている。

□ 薬事法第 97 条（許可等の条件）

- ・ 承認には条件または期間を付し、また、これを変更することが出来る
- ・ 承認の条件または期間は、保健衛生上の危害の発生を防止するため必要な最小限度のものに限る
- ・ 条件や期間は承認を受ける者に対し不当な義務を課すものであってはならない
- ・ 条件を守らない場合には承認の取り消し、一部変更などを命ずることが出来る（2005 年の薬事法改正で追加された）

承認条件には大きく分けて、①承認後一定期間または一定数に達するまで医薬品を使用した患者のすべての情報の収集を義務付け（全例調査）、②承認後追加的な臨床試験の実施を義務付け（市販後臨床試験）、③承認後一定期間、医薬品を使用できる医療機関または医師を限定（使用限定）-がある。

すなわち、開発・審査段階で把握されたりリスク要因に対して、承認後にリスクの最小化と重点的な安全性監視を行うというリスクマネジメントプラン（RMP）の一部をなすものである。ただし、従来は承認条件において、どのようなリスク要因に対して承認条件を付したのかが明確に示されないことが多かったが、今後は RMP の導入により、目的・手段等がより詳細に定められるものと期待される。

承認条件による効果としては、安全性の向上、有効性の

向上、開発期間の短縮があげられる。

<安全性の向上>

①長期投与における安全性の確認や副作用発生率の把握：臨床試験段階では投与期間は限られているため、長期投与による副作用を把握しにくい。承認後は長期投与が行われる可能性がある。更に、特定の副作用に注目して副作用の発生率の把握や、臨床試験段階と実際の医療の場で使われた場合との副作用発生率の変化等の把握が可能である。

②小児等の特殊な患者群における安全性の確認：臨床試験段階では、基本的には小児や高齢者、肝機能や腎機能等に障害のある患者、妊娠中の女性等のいわゆる特殊な患者群は治験の対象から外されることが多い。しかしながら、実際の医療の場ではそのような患者にも投薬される可能性があり、そのような事例を注意深く集めて解析することにより貴重な情報を得ることができる。その結果は、医療の現場にフィードバックされることにより安全な使用が可能となる。

③対象患者数の増加による稀な副作用の確認：臨床試験段階では発生率の低い副作用を見つけることは困難であるが、市販後は投与患者数が増加するので、注意深く監視することにより、稀な副作用の発生を把握することが可能となる。ただし、認められた有害事象が、医薬品によるものなのか、原疾患によるものなのか等に関する科学的な解析が必要である。

<有効性の向上>

①長期投与による真のエンドポイントに対する有効性の確認：多くの場合、臨床試験においては、サロゲートエンドポイント(代替指標)を用いて、新薬の有効性は評価されるが、延命効果等のトゥルーエンドポイント(真の指標)に対する効果は、市販後における薬剤疫学的な追跡によらなければ把握できない。抗がん剤についても、以前は、がんの縮小という代替指標で効果が評価されていたが、現在は、治験段階においても延命効果という真の指標で評価される。

②小児等の特殊な患者群に対する有効性の確認：安全性と同様に、特殊な患者群に対する有効性も、承認後に把

握することが可能である。そのためには、科学的な評価に耐える臨床試験等が必要であることはいままでもない。

<開発期間の短縮>

①開発段階で行うべき臨床試験等の一部を承認後に実施：臨床試験の一部を必要に応じて市販後に行うことにより、開発期間の短縮等が可能となる。第Ⅲ相試験を市販後に行ったり、日本人症例に限られたものについて、承認後に日本人症例を集めることにより、開発期間の短縮が可能となる。

②小児効能等を承認後に追加的に開発：小児の効能は、大人の効能と同時に開発されるのが理想ではあるが、大人の効能が確立した後に市販後に小児の効能を開発することにより、小児の効能開発とともに開発期間の短縮が図られる。

③稀な副作用の発見のための大規模な治験を承認後の市販後調査で代替：米国では稀な副作用を開発段階で発見するために、大規模な治験を要求していることが多い。しかし、市販後における目的を明確にした厳密な使用成績調査等を行うことにより、開発段階の負荷を軽減するとともに、開発期間の短縮が可能となる。ただし、市販後の使用成績調査は治験に比べると対照群がないことや、データの質が劣ること等に注意して解析する必要がある。

<その他の効果>

全例調査等においては、医療関係者に対して適正使用に必要な情報の徹底が図られる必要があるため、結果的に厳格な管理下で使用されることとなり、市販直後の不適正な使用の防止が可能となる。

しかしながら、薬事法にも制限的な規定が設けられというように、無原則的な承認条件の付与は、製薬企業に対して無駄な時間と費用を要求することとなるだけではなく、医療機関に対しても、不必要な時間と労力を要求し、更には、医療の場への新薬の迅速な提供が阻害されるおそれがある。承認条件の付与は、基本的には、安全性の確保のためであることは薬事法にも規定されている。

(土井 脩 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団理事長)