

2018 年 12 月 9 日

条件付き早期承認制度の法制化に向けての意見

北澤京子（京都薬科大学客員教授）

医薬品医療機器制度部会（以下、制度部会）では、検討テーマ①として「革新的な医薬品・医療機器等への迅速なアクセス確保・安全対策の充実」が挙げられ、その中で、条件付き早期承認制度の法制化について議論してきました。条件付き早期承認制度は課長通知（平成 29 年 10 月 20 日薬生薬審発 1020 第 1 号）を根拠とし、①適応疾患が重篤、②医療上の有用性が高い、③検証的臨床試験の実施が困難、④検証的臨床試験以外の臨床試験等の成績で一定の有効性・安全性が示される——の 4 つを満たす場合に、検証的臨床試験を行わなくても、製造販売後に「有効性・安全性の再確認等のために必要な調査等」を行うという条件付きで、承認を得ることができるという制度です。今年 9 月、この制度を用いた承認第 1 号として、肺がんの治療薬であるロルラチニブ（商品名ローブレナ）が世界に先駆けて日本で承認され、11 月に発売されました。

私は、条件付き早期承認制度で、承認に必要な「検証的臨床試験以外の臨床試験等」および製造販売後に行われる「有効性・安全性の再確認等のために必要な調査等」に関心を持ってきました。というのも従来、探索的臨床試験だけでは医薬品の有効性・安全性を科学的に証明したことにはならないと一般に考えられているからです。有効性・安全性を証明する際の研究デザインはランダム化比較試験（RCT）がゴールドスタンダードとされており、通常は治験のフェーズⅢとして RCT が行われています。

事務局資料では、製造販売後の「有効性・安全性の再確認等のために必要な調査等」に「リアルワールドデータの活用」を想定しています（平成 30 年度第 1 回 [2018 年 4 月 11 日] 資料 1、同第 7 回 [2018 年 10 月 18 日] 資料 1）。ですが、どんなリアルワールドデータ（たとえば患者レジストリ）を、どのように活用するのか、そして何より、リアルワールドデータを活用すれば医薬品の有効性・安全性の再確認ができるのかについて、資料では説明されていません。

そのため同第 3 回部会（2018 年 6 月 7 日）で、「患者レジストリを用いた観察研究で本当に有効性が証明できるのか、RCT を代替できるのかについては専門的な議論があり、検討を重ねてもらいたい。でなければ、有効性があるのかどうかかわからない薬が承認されることにならないだろうかと危惧している」（同第 5 回 [2018 年 7 月 25 日] 参考資料 2 に採録）と発言させていただきました。同第 7 回部会（2018 年 10 月 18 日）でも同じ主旨の発言をしたところ、厚労省から「信頼のおけるデータベースを構築することもやっていくべき」とのご発言がありました。さらに、ローブレナの承認条件について質問し（その時点で審査報告書がネットで公開されていなかったため）、全症例を対象にした使用成績調査を行うと教えていただきました（後日、公開後に確認しました）。ですが、全例調査は有効性を証明する方法としては適しません（「飲んだ」→「治

った」→「効いた」のいわゆる「3た療法」を否定できない)。

患者レジストリを活用した臨床研究デザインは、現時点ではまだ検討の途上です。米国 FDA は、観察研究で RCT の代替ができるのかを研究費を投じて調べている段階で (Corrigan-Curay J, et al. JAMA. 2018; 320: 867-8.)、日本でも国の研究班で検討が進められているところです。FDA が 2018 年 12 月 6 日に公表した報告書 (Framework for FDA's Real-World Evidence Program) では、患者レジストリを根拠 (エビデンス) として用いる際は「必要時には追跡データが得られること、データの質を確保すること、欠失/不完全なデータを最小限にすることといった十分なプロセスを踏む必要がある」と抑制的に記されています。海外では患者レジストリを用いた RCT も幾つか行われていますが、被験者を比較的早く集められる、1 症例当たりのコストが相対的に安い、実際の臨床状況が反映されやすい (外的妥当性が高い) といったメリットがある反面、レジストリデータの質、倫理面への考慮、試験の方法などに課題が残るとされています (Li G, et al. J Clin Epidemiol. 2016; 80: 16-24.)。新薬の承認という重要な判断の根拠として、リアルワールドデータは海外でもまだ用いられていません。

他方、「第 3 期がん対策推進基本計画 (2018 年 3 月 9 日閣議決定)」で「がんゲノム医療の推進」が盛り込まれ、そのために必要な遺伝子パネル検査が近く承認、保険収載される見込みです (第 1 回がんゲノム医療推進コンソーシアム運営会議 [2018 年 8 月 1 日] 資料 1)。そして、遺伝子パネル検査が承認されれば、それを使って患者の遺伝子を調べ、効果が期待できそうな医薬品が特定できた場合、条件付き早期承認制度で承認するという流れが既定路線になっています (たとえば日本経済新聞 2018 年 8 月 25 日付報道)。上の資料 1 には、2019 年度後半以降に「がんゲノム情報管理センターでゲノム情報や臨床情報を集約・整備し、産学官の研究者による革新的医薬品や診断技術などの開発推進に貢献」という青写真が描かれていますが、具体的な方法論がどれだけ詰められているのか、制度部会ではこれまで説明や議論はありませんでした。

条件付き早期承認制度を課長通知のままにしておくのではなく、医薬品医療機器等法で規定することは、医薬品や医療機器の有効性・安全性の確保のために必要だと考えます。ただその際は、有効性・安全性の確認が不十分・不確実な医薬品が臨床現場で使われ、患者が余計な有害事象や費用負担を被ることのないよう、承認前・承認後に収集すべきデータの種類と質、さらには得られたデータの解析方法等について、技術的な進歩も踏まえつつ十分に検討し、規定していただきたいと思います。併せて、この制度で承認された医薬品の患者への説明のあり方 (RMP 資材の活用や「患者向医薬品ガイド」の内容・表現等) についてもご検討をお願いいたします。