

部会内資料

臨床データパッケージの構築戦略と審査経緯

調査報告書

(2005年7月～2010年11月)

2011年3月

日本製薬工業協会
医薬品評価委員会 臨床評価部会

本資料は部会内資料であり、利用範囲は臨床評価部会委員に限定する。
本書の内容を無断で複写、転載又は利用することを禁じます。

目次

はじめに	- 2 -
1 タスクフォースの目的	- 2 -
2 方法	- 2 -
2.1 調査項目 1（全品目調査）	- 4 -
2.2 調査項目 2（疾患別詳細調査）	- 4 -
3 調査結果 1（全品目調査）	- 4 -
3.1 外国臨床データ使用状況	- 5 -
3.2 データパッケージの構成と審査期間の関係	- 9 -
3.3 審査期間の短い上位10品目	- 11 -
3.4 国際共同治験の実施状況	- 12 -
3.5 ブリッジングコンセプトの適用状況	- 14 -
4 調査結果 2（疾患別詳細調査）	- 16 -
4.1 パーキンソン病	- 17 -
4.2 統合失調症	- 22 -
4.3 うつ病	- 29 -
4.4 てんかん	- 34 -
4.5 緑内障	- 40 -
4.6 過活動膀胱	- 46 -
4.7 関節リウマチ	- 51 -
4.8 2型糖尿病	- 59 -
4.9 悪性腫瘍	- 64 -
5 まとめ	- 73 -
5.1 臨床データパッケージの構成と審査期間・開発期間の関係	- 73 -
5.2 疾患別の開発状況	- 73 -
6 おわりに	- 74 -
6.1 調査を終えて	- 74 -
7 付録	- 74 -
7.1 承認品目一覧（電子媒体）	- 74 -

はじめに

1998年8月に「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針（ICHガイドライン）」（平成10年8月11日付 医薬審672）が通知されて以降、外国データを活用する申請・承認事例は著しく増加した。

近年、国際共同治験のデータを用いた申請も増加傾向を示している。

外国データを活用することのメリットとして、国内開発における成功確率の向上、症例数の最適化による開発コストの抑制等が報告されているが、開発期間の短縮に関しては、外国の臨床データの利用しやすさが薬効領域により異なること、薬効評価指標が異なること等から一定の成果に繋がっていないとの報告もある¹⁾。

2006年9月、臨床評価部会では、1999年1月から2005年4月までに承認された品目を対象に、ブリッジングコンセプトに基づく承認事例の調査を行い、「ブリッジング戦略に基づく医薬品承認事例集」を発行した。これにより、ブリッジング戦略に基づくデータパッケージの構成や審査過程における審査側の見解についての概略が示された。

本調査は、上記調査後の状況調査を目的として、2005年7月から2010年11月までに承認された459品目を対象に外国データの活用状況を調査した。また、申請に用いられた国内・海外の臨床試験数、症例数および審査経緯等を、特定の疾患における複数品目の承認事例について調査し、近年における開発戦略の傾向を分析した。

1 タスクフォースの目的

本調査の目的は「最近の承認事例のデータパッケージを分析し、国内開発における開発期間の短縮を目指した戦略を立案するうえで今後の有用となる資料を作成する」ことである。

しかし、公開されている審査報告書のほとんどにおいて、開発期間に関する情報はマスキングされていることから、国内での開発期間短縮を図る上で、効率的と考えられるデータパッケージ構築事例を調査し、その調査結果から今後の期間短縮の可能性について検討した。

2 方法

審査報告書（公開版）、CTD（公開版）を用いて、2005年7月から2010年11月までに承認された医薬品459品目について調査を実施した。（表2-1）

1) 政策研ニュース No.25,2008.7、No.29,2010.1

表 2-1 調査対象品目の内訳

項 目		部会審議	部会報告	合計	
合計		310	149	459	
承認年	2005年(H17.7~)	16	13	29	
	2006年	53	18	71	
	2007年	60	24	84	
	2008年	56	23	79	
	2009年	55	40	95	
	2010年(～H22.11)	70	31	101	
審査の種類	通常審査 (特記事項なし)	201	80	281	
	迅速審査 迅速処理	17	8	25	
	優先審査	27	9	36	
	その他	65	52	117	
分 野	第1分野	消化器官用薬、外皮用薬等	29	19	48
	第2分野	循環器官用剤、抗パーキンソン病薬、脳循環・代謝改善薬、アルツハイマー病薬	40	12	52
	第3分野の1	中枢神経系用薬、末梢神経系用薬	36	2	38
	第3分野の2	麻酔用薬、感覚器官用薬、麻薬	20	6	26
	第4分野	抗菌剤、寄生虫・抗ウイルス剤	32	20	52
	第5分野	泌尿生殖器官・肛門用薬、医療用配合剤	22	10	32
	第6分野の1	呼吸器官用薬、アレルギー用薬、感覚器官用薬	39	9	48
	第6分野の2	ホルモン剤、代謝性疾患用薬(糖尿病、骨粗鬆症、痛風、先天性代謝異常等)	31	16	47
	体内診断薬分野	造影剤	5	6	11
	放射性医薬品分野	放射性医薬品	1	4	5
	抗癌分野	抗癌性腫瘍用薬	32	31	63
	エイズ医薬品分野	HIV感染症治療薬	5	3	8
	生物製剤分野	ワクチン、抗毒素	12	1	13
	血液製剤分野	血液凝固因子製剤、遺伝子治療確認等	6	9	15
	細胞治療分野	細胞治療用医薬品	0	0	0
バイオ品質分野	抗体製剤品質	0	1	1	

2.1 調査項目 1 (全品目調査)

2005年7月から2010年11月までに承認された全品目(459品目)を対象とし、以下の調査を行った。

- ・分野、初回申請年月日、承認年月日、審査の種類*、審査期間、承認取得者

*：審査の種類は審査報告書の特記事項の記載に従い以下のように分類

- ・特記事項：「通常審査」として集計
- ・迅速審査及び迅速処理：同分類として集計
- ・「優先審査及び迅速処理」、「優先審査及び迅速審査」と記載のあった2品目：「優先審査」として集計

- ・販売名、一般名、効能・効果、申請区分、特記事項
- ・外国データ使用状況
 - ・外国データを評価資料として使用
 - ・外国データを参考資料として使用
 - ・国内データのみ使用
 - ・試験データなし(公知申請など)
- ・ブリッジングコンセプトまたは国際共同治験の記述の有無

2.2 調査項目 2 (疾患別詳細調査)

2005年7月から2010年7月までに承認された、主に新有効成分について、特定の疾患で3品目以上が承認された事例を抽出し個々の品目について以下の情報を収集した。

- ・疾患概要
- ・開発経緯
- ・申請戦略
- ・臨床データパッケージの概要
 - ・試験別登録症例数(第I相試験、臨床薬理試験を除く)
 - ・各試験データの評価・参考の取り扱い
- ・審査経緯(データパッケージ、内因性、外因性要因に関する機構の見解)
- ・承認情報(承認条件、承認後追加試験など)

3 調査結果 1 (全品目調査)

調査対象459品目を対象に、外国臨床データ使用状況、データパッケージの構成と審査期間の関係、審査期間の短い上位10品目、国際共同治験データを用いた承認品目、ブリッジング

コンセプトの成立状況について調査した。

3.1 外国臨床データ使用状況

調査対象459品目中、外国データを評価資料として用いたものは201品目（44%）、参考資料としてのみ用いたものは101品目（22%）であった。以上を合計すると、302品目（66%）が外国データを申請に使用していた。（表3-1）

表 3-1 外国データ使用状況の概略

項目	外国データ 評価資料あり	外国データ 参考資料のみ	国内データのみ	試験データなし	合計
部会審議品目	161	82	65	2	310
	52%	26%	21%	1%	100%
部会報告品目	40	19	36	54	149
	27%	13%	24%	36%	100%
合計	201	101	101	56	459
	44%	22%	22%	12%	100%

試験データなし：公知申請等

3.1.1 部会審議品目

部会審議品目においては、310品目中、外国データを評価資料として申請したものは161品目（52%）、参考資料としてのみ申請されたものが82品目（26%）、国内データのみで申請した品目は65品目（21%）であった。（図3-1）

また、承認年別および分野別の外国データ使用状況を表3-2、表3-3に示した。

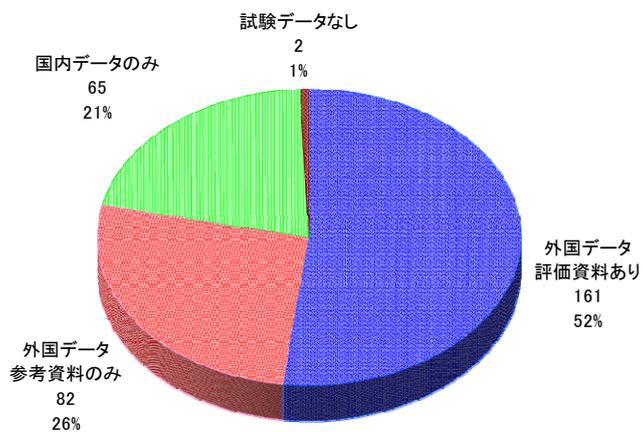


図 3-1 外国データ使用比率（部会審議品目）

表 3-2 外国データ使用状況（承認年別）

年	申請データ／承認品目数				合計
	外国データ 評価資料あり	外国データ 参考資料のみ	国内データのみ	試験データなし	
平成17年(H17.7～)	4	3	9	0	16
平成18年	26	16	11	0	53
平成19年	37	17	6	0	60
平成20年	28	19	8	1	56
平成21年	28	10	17	0	55
平成22年(～H22.10)	38	17	14	1	70
合計	161	82	65	2	310

表 3-3 外国データ使用状況（分野別）

分野	申請データ／承認品目数				合計
	外国データ 評価資料あり	外国データ 参考資料のみ	国内データのみ	試験データなし	
第1分野	10	3	15	1	29
第2分野	20	11	9	0	40
第3分野の1	17	14	4	1	36
第3分野の2	9	9	2	0	20
第4分野	17	8	7	0	32
第5分野	14	5	3	0	22
第6分野の1	20	12	7	0	39
第6分野の2	16	11	4	0	31
体内診断薬分野	2	1	2	0	5
放射性医薬品分野	0	0	1	0	1
抗癌分野	25	5	2	0	32
エイズ医薬品分野	4	1	0	0	5
生物製剤分野	5	1	6	0	12
血液製剤分野	2	1	3	0	6
細胞治療分野	0	0	0	0	0
バイオ品質分野	0	0	0	0	0
合計	161	82	65	2	310

部会報告品目

部会報告品目においては、149品目中、外国データを評価資料として申請されたものは40品目（27%）、外国データを参考資料としてのみ申請されたものが19品目（13%）であった。国内データのみは36品目（24%）、試験データを添付せず申請したものが54（36%）品目であった。（図3-2）

また、承認年別および分野別の外国データ使用状況を表3-4、表3-5に示した。

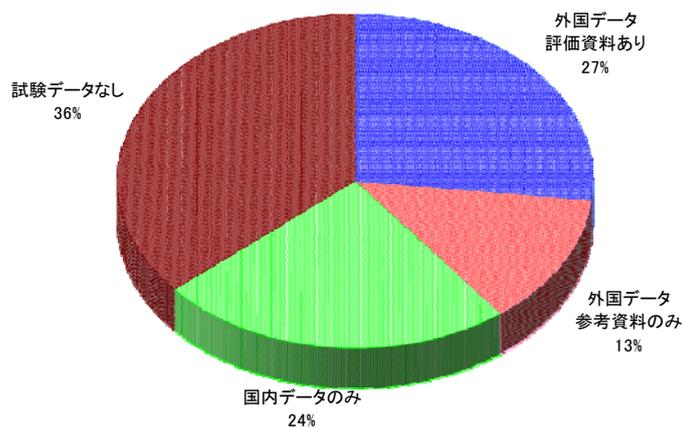


図 3-2 外国データ使用比率（部会報告品目）

表 3-4 外国データ使用状況（承認年別）

年	申請データ／承認品目数				合計
	外国データ 評価資料あり	外国データ 参考資料のみ	国内データのみ	試験データなし	
平成17年(H17.7～)	3	1	5	4	13
平成18年	0	2	5	11	18
平成19年	8	4	8	4	24
平成20年	6	4	7	6	23
平成21年	17	6	8	9	40
平成22年(～H22.11)	6	2	3	20	31
合計	40	19	36	54	149

表 3-5 外国データ使用状況（分野別）

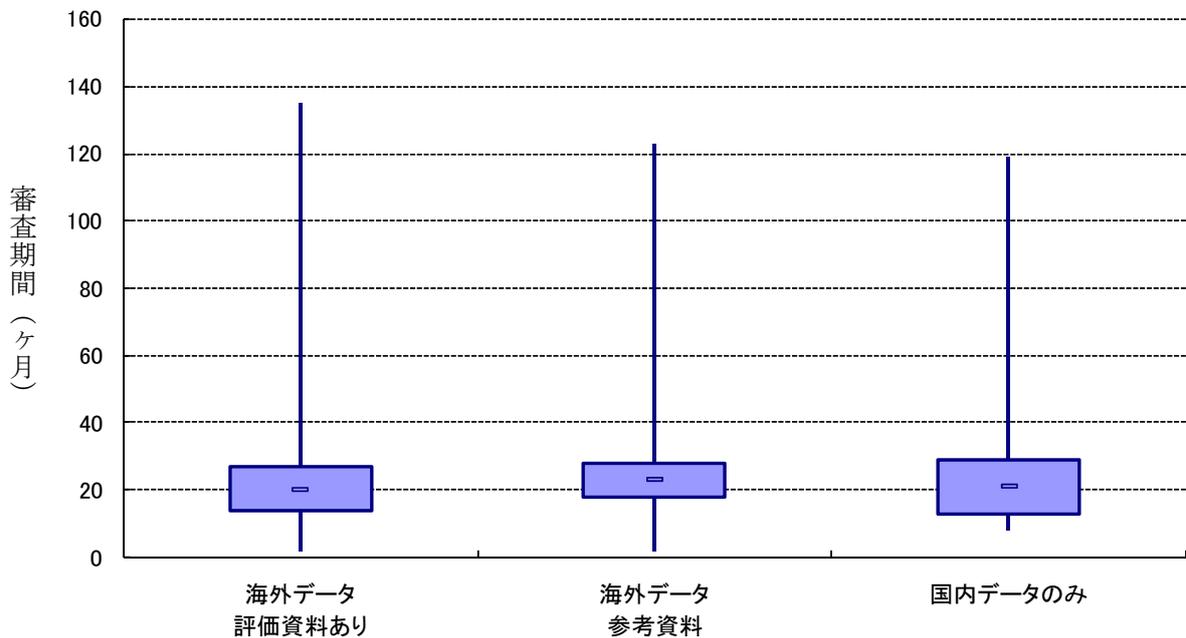
分野	申請データ/承認品目数				合計
	外国データ 評価資料あり	外国データ 参考資料のみ	国内データのみ	試験データなし	
第1分野	2	2	6	9	19
第2分野	4	2	0	6	12
第3分野の1	0	0	0	2	2
第3分野の2	2	2	1	1	6
第4分野	1	5	2	12	20
第5分野	1	0	8	1	10
第6分野の1	2	0	2	5	9
第6分野の2	7	3	5	1	16
体内診断薬分野	1	1	2	2	6
放射性医薬品分野	0	0	0	4	4
抗癌分野	19	2	9	1	31
エイズ医薬品分野	1	1	0	1	3
生物製剤分野	0	0	0	1	1
血液製剤分野	0	0	1	8	9
細胞治療分野	0	0	0	0	0
バイオ品質分野	0	1	0	0	1
合計	40	19	36	54	149

3.2 データパッケージの構成と審査期間の関係

部会審議品目におけるデータパッケージ構成別（試験データなしを除く）の審査期間の中央値を図3-3に示した。

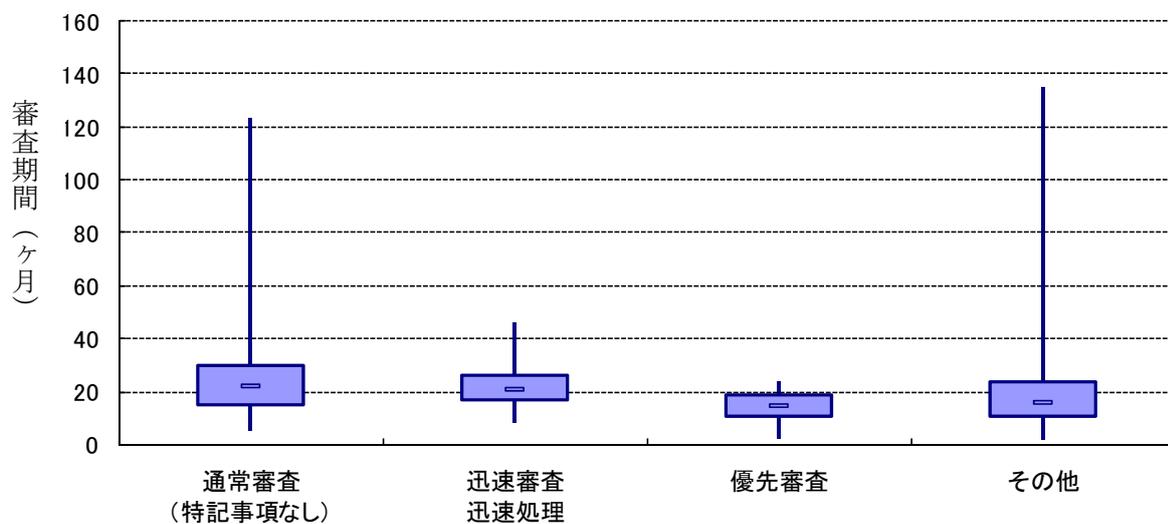
データの構成と審査期間の中央値、平均値において関係性を示唆する結果は得られなかった。

参考として、審査の種類別の審査期間の中央値、平均値を図3-4に示した。



	海外データ 評価資料あり	海外データ 参考資料	国内データのみ
第3四分点	27	28	29
最大値	135	123	119
最小値	2	2	8
第1四分点	14	18	13
中央値	20	23	21
平均値	22	27	24

図 3-3 データパッケージの構成と審査期間（部会審議品目）



	通常審査 (特記事項なし)	迅速審査 迅速処理	優先審査	その他
第3四分点	30	26	19	24
最大値	123	46	24	135
最小値	5	8	2	2
第1四分点	15	17	11	11
中央値	22	21	15	16
平均値	26	23	15	21

図 3-4 審査の種類と審査期間 (部会審議品目)

3.3 審査期間の短い上位10品目

部会審議品目における新有効成分の通常審査品目において、審査期間の短かった上位10品目を表3-6に示した。いずれの品目も海外データを使用していた。

表 3-6 審査期間の短い上位10品目の一覧（部会審議品目、新有効成分、通常審査）

順位	分野	承認日	審査期間	一般名	効能・効果	外国データの使用	承認取得者
1	抗癌	平成22年7月23日	7ヶ月	テムシロリムス	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌	評価資料 (国際共同治験)	ファイザー
2	第5	平成21年7月7日	11ヶ月	デュタステリド	前立腺肥大症	評価資料 (ブリッジング)	グラクソ・ スミスクライン
3	第4	平成20年7月16日	1年0ヶ月	リファブチン	<適応症> 結核症、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症を含む非結核性抗酸菌症、HIV感染患者における播種性MAC症の発症抑制	評価資料	ファイザー
4	第4	平成19年7月31日	1年2ヶ月	イミキモド	尖圭コンジローマ (外性器又は肛門周囲に限る)	参考資料	持田製薬
5	第4	平成19年7月31日	1年2ヶ月	メシル酸 ガレノキサシン水和物	<適応症> 咽頭・喉頭炎、扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、中耳炎、副鼻腔炎	評価資料 (ブリッジング)	富山化学工業
6	第6の2	平成22年10月27日	1年2ヶ月	エキセナチド	汎発性血管内血液凝固症(DIC)	参考資料	日本 イーライリリー
7	第6の2	平成22年7月23日	1年2ヶ月	テリバラチド (遺伝子組換え)	骨折の危険性の高い骨粗鬆症	評価資料 (ブリッジング)	日本 イーライリリー
8	第2	平成22年10月27日	1年3ヶ月	トルバプタン	ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留	評価資料	大塚製薬
9	第2	平成20年4月16日	1年3ヶ月	イルベサルタン	高血圧症	評価資料	塩野義製薬 大日本住友製薬
10	第4	平成20年1月25日	1年3ヶ月	シタフロキサシン 水和物	<適応症> 咽頭・喉頭炎、扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、尿道炎、子宮頸管炎、中耳炎、副鼻腔炎、菌周組織炎、菌冠周囲炎、顎炎	評価資料	第一三共

3.4 国際共同治験の実施状況

今回の調査対象で、国際共同治験のデータを申請に使用したのは以下の10品目であった。(表3-7)

そのうち2010年に承認されたものが5品目あり、今後も国際共同治験による承認事例が増えていくものと考えられた。

審査期間については、10品目の平均値は1年8.9ヶ月、中央値は1年5.5ヶ月であった。

対象疾患は、悪性腫瘍、糖尿病関連疾患、過活動膀胱、インフルエンザ、緑内障、肺動脈性肺高血圧症であった。

表 3-7 国際共同治験データを用いられた承認品目一覧（承認日順）

分野	承認日	審査期間	一般名	実施国	承認取得者
第5	平成18年4月20日	4年1ヶ月	酒石酸トルテロジン	日本・韓国	ファイザー
第2	平成18年4月20日	3年11ヶ月	ロサルタンカリウム	アジア地域：日本、香港、イスラエル、マレーシア、シンガポール 欧州地域：オーストリア、チェコ共和国、デンマーク、フランス、ドイツ、ハンガリー、イタリア、オランダ、ニュージーランド、ポルトガル、ロシア連邦、スロバキア、スペイン、イギリス 中南米地域：アルゼンチン、ブラジル、チリ、コスタリカ、メキシコ、ペルー、ベネズエラ 北米地域：カナダ、米国	萬有製薬
抗悪	平成20年2月29日	1年2ヶ月	トラスツズマブ (遺伝子組換え)	日本を含む39カ国	中外製薬
第6の2	平成21年4月22日	1年9ヶ月	インスリン グルリジン (遺伝子組換え)	日本、韓国	サノフィ・アベンティス
第2	平成21年10月16日	1年1ヶ月	タダラフィル	日本、米国、欧州	日本イーライリリー
第4	平成22年1月13日	0年2ヶ月	ペラミビル水和物	日本、韓国、台湾	塩野義製薬
抗悪	平成22年1月20日	0年11ヶ月	エベロリムス	日本、オーストラリア、カナダ、フランス、ドイツ、イタリア、ポーランド、オランダ、スペイン、アメリカ	ノバルティスファーマ
抗悪	平成22年4月16日	1年9ヶ月	パニツムマブ (遺伝子組換え)	日本・韓国	武田薬品工業 武田 バイオ開発センター
第3の2	平成22年4月16日	2年0ヶ月	トラボプロスト／チモロールマレイン酸塩	日本、米国	日本アルコン
抗悪	平成22年7月23日	0年7ヶ月	テムシロリムス	日本・韓国・中国	ファイザー

3.5 ブリッジングコンセプトの適用状況

審査報告書に、機構の見解としてブリッジングコンセプトが成立した記述があった品目を表3-8に示す。

調査対象459品目中24品目が該当したが、それ以外にも、抗悪性腫瘍剤、抗うつ薬等で、外国データを有効に活用し承認を取得している品目が多数存在した。

24品目の審査期間の平均値は1年11ヶ月、中央値は1年9ヶ月であった。

表 3-8 ブリッジングコンセプトが適用された品目一覧

分野	承認日	審査期間	一般名	効能・効果	承認取得者
第1	平成19年1月26日	1年7ヶ月	リバビリン ベグインターフェロンアルファ-2a (遺伝子組換え)	① リバビリン ベグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)との併用によるC 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 ② PEG-IFN α -2a 1. C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 2. リバビリンとの併用によるC 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善	中外製薬
第2	平成19年1月26日	1年9ヶ月	エンタカボン	レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・塩酸ベンセラジドとの併用によるパーキンソン病における病状の日内変動(wearing-off現象)の改善	ノバルティスファーマ
第2	平成20年1月25日	0年11ヶ月	シルデナフィルクエン酸塩	肺動脈性肺高血圧症	ファイザー
第2	平成20年1月25日	1年8ヶ月	ナラトリプタン塩酸塩	片頭痛	グラクソ・スミスクライン
第3の1	平成20年1月25日	1年6ヶ月	バレニクリン酒石酸塩	ニコチン依存症の喫煙者に対する禁煙の補助	ファイザー
第3の1	平成22年4月16日	1年10ヶ月	プレガバリン	帯状疱疹後神経痛	ファイザー
第3の2	平成19年7月31日	2年10ヶ月	トラボプロスト	緑内障、高眼圧症	日本アルコン
第3の2	平成22年1月20日	2年1ヶ月	スガマデクスナトリウム	ロクロニウム臭化物又はベクロニウム臭化物による筋弛緩状態からの回復	シェリング・ブラウ
第3の2	平成22年1月20日	1年10ヶ月	ラタノプロスト/チモロールマレイン酸塩	緑内障、高眼圧症	ファイザー
第4	平成18年4月20日	1年10ヶ月	アムホテリシンB	1.真菌感染症 アスペルギルス菌、カンジタ属及びクリプトコッカス属による下記感染症 真菌血症、呼吸器真菌症、真菌髄膜炎、播種性真菌症 2.真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症	大日本住友製薬
第4	平成18年7月26日	0年10ヶ月	エンテカビル水和物	B 型肝炎ウイルスの増殖を伴い肝機能の異常が確認されたB 型慢性肝疾患におけるB 型肝炎ウイルスの増殖抑制	Bristol-Myers
第5	平成20年7月16日	1年6ヶ月	ガニレリクス酢酸塩	調節卵巣刺激下における早発排卵の防止	日本オルガノン
第5	平成19年7月31日	1年10ヶ月	タダラフィル	勃起不全(満足な性行為を行うに十分な勃起とその維持ができない患者)	日本イーライリリー
第5	平成18年4月20日	4年1ヶ月	酒石酸トルテロジン	過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁	ファイザー
第6の1	平成20年4月16日	2年3ヶ月	アダリムマブ(遺伝子組換え)	関節リウマチ(既存治療で効果不十分な場合に限る)	アボットジャパン
第6の1	平成22年7月23日	1年10ヶ月	アバタセプト(遺伝子組換え)	関節リウマチ(既存治療で効果不十分な場合に限る)	Bristol-Myers
第6の2	平成19年2月6日	4年2ヶ月	アガルシダーゼ アルファ (遺伝子組換え)	ファブリー病	大日本住友製薬
第6の2	平成22年4月16日	1年6ヶ月	アログリブチン安息香酸塩	2型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。 ①食事療法、運動療法のみ ②食事療法、運動療法に加えて α -グルコシダーゼ阻害剤を使用	武田薬品工業
第6の2	平成21年4月22日	1年9ヶ月	インスリン グルリジン (遺伝子組換え)	インスリン療法が適応となる糖尿病	サノフィ・アベンティス
第6の2	平成22年7月23日	1年2ヶ月	テリバラチド(遺伝子組換え)	骨折の危険性の高い骨粗鬆症	日本イーライリリー
第6の2	平成22年7月23日	2年7ヶ月	バゼドキシフェン酢酸塩	閉経後骨粗鬆症	ファイザー
第6の2	平成21年6月17日	1年9ヶ月	ソマトロピン(遺伝子組換え)	骨端線閉鎖を伴わないSGA(small-for-gestational age)性低身長症	ノボノルディスクファーマ
抗癌	平成21年10月16日	1年7ヶ月	ラスブリカーゼ(遺伝子組換え)	がん化学療法に伴う高尿酸血症	サノフィ・アベンティス
抗癌	平成19年12月12日	1年8ヶ月	カベンタピン	結腸癌における術後補助化学療法	中外製薬

4 調査結果 2 (疾患別詳細調査)

2005年7月から2010年7月までに承認された新有効成分のうち、1疾患で3品目以上が承認された事例を抽出し、それらの個々の品目について、疾患概要、開発経緯、申請戦略、臨床データパッケージの概要、審査経緯（データパッケージ、内因性、外因性要因に関する機構の見解および承認情報（承認条件、承認後追加試験など）を調査した。（表4-1）

なお、関節リウマチにおいては、RA の適応を持つ生物学的製剤4品目（新有効成分：2品目、新効能：2品目）を調査対象とした。

表 4-1 詳細調査実施品目一覧

分類		品 目 名	
4.1	パーキンソン病	塩酸ロピニロール、エンタカポン、ゾニサミド	
4.2	統合失調症	アリピプラゾール、ブロナンセリン、クロザピン、リスペリドン	
4.3	うつ病	塩酸セルトラリン、ミルタザピン、デュロキセチン塩酸塩	
4.4	てんかん	ガバペンチン、トピラマート、ラモトリギン、レベチラセタム	
4.5	緑内障	トラボプロスト、タフルプロスト、ビマトプロスト	
		ラタノプロスト/チモロールマレイン酸塩、	
		トラボプロスト/チモロールマレイン酸塩、	
		ドルゾラミド塩酸塩/チモロールマレイン酸塩	
4.6	過活動膀胱	トルテロジン、ソリフェナシン、イミダフェナシン、プロピペリン	
4.7	関節リウマチ	インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、トシリズマブ	
4.8	2型糖尿病	シタグリブチン、ビルダグリブチン、アログリブチン	
4.9	悪性腫瘍	腎細胞癌	ソラフェニブ、スニチニブ
		結腸・直腸癌	ベバシズマブ、セツキシマブ、パニツムマブ

4.1 パーキンソン病

4.1.1 治療の現状

パーキンソン病（以下、PD）は、脳内黒質・線条体系のドパミン神経細胞の変性により線条体の機能異常を示し、臨床的な主症状として振戦、固縮、無動、姿勢反射障害などが認められる緩徐に進行する疾患である。

厚生労働省の2005年患者調査によると、本邦で PD 患者総数は14.5万人、うち65歳以上は12.2万人であり、中年期以降に好発する。今後の人口動態を踏まえると、患者数は増加傾向を示すと考えられる。

PD の治療に関しては、欠乏したドパミンの機能を補う対症療法により症状を改善し QOL を向上させることを目指す薬物治療が中心となっており、その代表例は L-dopa による補充療法である。しかし、長期 L-dopa 服用に伴う問題点（服薬に伴う薬効の減弱、症状の変動〔Wearing-off 現象〕、不随意運動〔ジスキネジア、ジストニア〕、L-dopa に反応しにくい症状〔姿勢反射障害、すくみ足〕、精神症状〔幻覚・妄想・認知機能低下など〕）が認識され、現在は他の PD 治療薬との併用療法が中心になっている。

L-dopa 治療時の問題点に対する対応について、パーキンソン病治療ガイドラインでは L-dopa 製剤に加え他の抗 PD 薬（ドパミンアゴニスト、MAO-B 阻害薬、アマンタジン、ドロキシドパ）を薬剤の特徴や患者の病態に合わせて追加投与することが示されているが、多剤併用によっても PD を完全に克服するには至っておらず、病態の進行とあいまって PD 症状のコントロールが十分でない患者が存在する。これらの患者では自立した日常生活を送ることが困難な場合もあり、常に家族などの介護が必要な場合も少なくない。

以上のことから、患者の QOL 改善や介護する家族などの負担を軽減するためにも、PD の進行を抑える薬剤や、治療効果が十分でない患者に対しても有用な新しい薬剤の開発が強く望まれている。

以下、2005年から2010年の間に抗 PD 薬として承認された3品目を対象に調査を行った。

4.1.2 調査結果

調査対象薬1：塩酸ロピニロール

（1996年6月28日申請※、2006年10月20日承認）

※2004年5月に国内2試験を追加提出

本剤は、非麦角系ドパミン受容体作動薬であり、ドパミン受容体サブタイプの D2受容体系に選択性を有する薬剤である。本剤は、1996年7月に英国で承認されたのをはじめ、2007年3月現在、世界70ヶ国以上で承認されている。

本剤は、非麦角系ドパミン受容体作動薬としては国内3剤目ではあるが、世界各国で既に広く使用されており、PD の治療において国際的な実績を有する薬剤である。

臨床データパッケージとしては、1996年6月申請時に、評価資料として国内10試験（第 I 相

試験：5、第Ⅱ相試験：2、第Ⅲ相試験：1、長期投与試験：2)を提出したが、後述する理由により追加試験を実施し、2004年5月に国内追加2試験の試験成績ならびに参考資料として海外12試験の試験成績を追加提出している。

追加試験を実施した背景としては、主要評価項目である全般改善度が客観的な評価基準でないこと、国内第Ⅲ相試験の L-dopa 製剤併用例において全般改善度で対照薬との同等性が検証されていないこと等を指摘され、機構より再試験を要請された。

また、第Ⅲ相試験で有効性が検証できなかった原因として、十分な薬効を示す用量まで至らなかった可能性があると考えられた。そのため、追加した2試験では海外の試験成績を参考に、用法を1日2回投与から1日3回投与へ、用量を1日最大投与量9mg から15mg へと変更し、追加臨床試験成績の提出時に用法・用量の変更申請を行った。

調査対象薬2：エンタカポン（2005年4月14日申請、2007年1月26日承認）

本剤は、末梢選択的カテコール-O-メチル基転移酵素（以下、COMT）阻害剤であり、2006年3月現在、欧米をはじめ世界75ヶ国以上で販売されている。本剤は、L-dopa との併用により L-dopa の生物学的利用能を改善し、持続的な臨床効果を示すことで Wearing-off 現象を改善するという新規作用機序を有する。

本剤はブリッジングコンセプトに基づき申請された。臨床データパッケージとしては、評価資料として国内8試験（第Ⅰ相試験：3、第Ⅱ相試験：2、長期投与試験：3）並びに海外12試験（第Ⅰ相試験：5、第Ⅱ相試験：2、第Ⅲ相試験：3、長期投与試験：2）を提出した。国内第Ⅱ相試験をブリッジング試験とし、ブリッジング対象試験である海外第Ⅲ相試験のデータを外挿した。

初期の用量探索を目的とした海外第Ⅱ相試験では、「タッピングテストによる ON 時間²⁾」を有効性評価指標とし、プラセボ対照クロスオーバー試験を実施した。当該試験においては、本薬の有効性が示されたものの、同様のデザインで実施した国内第Ⅱ相試験では本薬の有効性は示されなかった。

本件に関して、申請者は、本剤の ON 時間延長効果をより適切に評価できる症状日誌を主要評価指標に設定し、国内後期第Ⅱ相試験（ブリッジング試験）を実施した。その結果、ON 時間延長効果が認められ、かつその変化量は海外第Ⅱ相試験と類似していたことから、先の国内第Ⅱ相試験の結果はブリッジング成立の障害にはならないと主張し、機構側はこれを了承した。

また、国内後期第Ⅱ相試験（ブリッジング試験）と海外第Ⅲ相試験（ブリッジング対象試験）において、ドパミン製剤投与回数に関する組み入れ基準が一部異なっていたが、国内と同様の組み入れ基準による部分集団解析結果で有効性が類似していたことから海外臨床試験成績の外挿は可能と判断された。

2) 症状日誌を用い、「ON 時間（患者が動ける又は動きやすい状態、つまり L-dopa が効いている状態）および OFF 時間（患者が動けない又は動きにくい状態、つまり L-dopa が効いていない状態）」を患者自らが評価。この症状日誌に基づき ON 時間延長効果を算出

調査対象薬3：ゾニサミド（2005年9月28日申請※、2009年1月21日承認）

※追加第Ⅲ相試験を実施し、評価資料として追加提出（実施時期はマスキングにより不明）

本剤は、ベンズイソキサゾール系化合物であり、抗てんかん薬（商品名：エクセグラン）として1989年に本邦で承認され販売された。その後、日本人 PD 患者（L-dopa 製剤使用例）に併発したけいれん発作の治療目的に投与したところ有効性が認められ、2001年から PD 治療薬としての開発が開始された。なお、本剤は2008年5月現在、抗てんかん薬として世界36ヶ国で承認されているが、PD 治療薬としては未承認であった。

本剤の臨床データパッケージとしては、国内臨床試験（第Ⅱ相試験：1、第Ⅱ/Ⅲ相試験：1、長期投与試験：2）を評価資料に、一部、海外臨床薬理試験を参考資料として提出された。

また、申請前相談において、本剤の対象となる患者集団が不明確であること、本剤の有効性を評価するための最適な指標に関する検討が必要であること、本剤の PD に対する臨床推奨用量が決定したと判断することは困難であること等を指摘され、追加試験の実施を勧められた。

申請者は新たな臨床試験を実施することなく承認申請を行ったところ、審査過程で上述と同様の指摘を受け、国内第Ⅲ相試験を追加実施した。

追加試験の対象患者としては、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験において、実薬群の UPDRS PartⅢ合計スコア変化量の絶対値がプラセボ群と比較して大きかった「L-dopa 製剤の効果が現弱してきた患者」に「他の抗 PD 薬の併用にも関わらず効果不十分の患者」を加え試験を実施した。その結果、25 mg 群で有効性が確認されたが、高用量である50mg 群ではプラセボ群に対する優越性は検証されなかった。

本結果を以って、申請者は、本剤の投与対象は、既承認の抗 PD 薬とは異なる「L-dopa 製剤に他の抗 PD 薬を使用しても十分な効果が得られない PD 患者」であることを主張し、機構側はそれを了承した。

なお、有効性における用量反応関係について、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の主要評価項目である UPDRS PartⅢ合計スコアの変化量と副次評価項目の Wearing-off 時間に、異なる傾向が認められたことについて指摘を受けたが、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験および国内第Ⅲ相試験のいずれの試験においても25 mg の有効性が示されていることから25 mg を有効用量とすることは可能と判断された。

表 4-2 調査対象品目のデータパッケージ概要 (パーキンソン病)

一般名 1) 開発会社 審査期間 (承認日)	評価資料			参考資料	
		試験数	登録症例数	試験数	登録症例数
		(Ph2以降)		(Ph2以降)	
ロピニロール スミスクライン ・ビーチャム (現、グラクソ・ スミスクライン) 10年3ヶ月 (2006/8/20)	国内	Ph2 (2)	244	なし	0
		①Ph2a	(18)		
		②Ph2b	(226)		
		Ph3 (3)	656		
		①	(381)		
		②追加試験	(243)		
		③追加試験	(32)		
		長期 (2)	139		
		①Ph2a	(10)		
	②Ph2b	(129)			
		小計	1039	小計	0
外国	なし	0	Ph3 (12)	2511	
	小計	0	小計	2511	
	合計	1039	合計	2511	
エンタカポン ノバルティスファーマ 1年9ヶ月 (2007/1/26)	国内	Ph2 (2)	365	なし	0
		①	(25)		
		②ブリッジング試験	(340)		
		Ph3 (0)	0		
		長期 (3)	454		
		①	(21)		
		②	(148)		
		③	(285)		
			小計		
	外国	Ph2 (3)	393	Ph2 (6)	108
		①	(22)	Ph3 (1)	326
		②	(340)		
		③	(31)		
		Ph3 (4)	977		
		①ブリッジング対象 試験	(171)		
		②	(205)		
		③	(301)		
		④	(300)		
		長期 (4)	649		
①	(132)				
②	(170)				
③	(186)				
④	(161)				
	小計	2019	小計	434	
	合計	2838	合計	434	
ゾニサミド 大日本住友製薬 3年3ヶ月 (2009/1/21)	国内	Ph2 (1)	136	継続(1)	28
		Ph2/3 (1)	543		
		Ph3 (1)追加試験	(347)		
		長期 (3)	164		
		①	(44)		
		②	(92)		
		③	(28)		
		小計	843	小計	28
	外国	なし	0	なし	0
		小計	0	小計	0
	合計	843	合計	28	

1) 名称は一部省略

4.1.3 結論・考察

調査対象3品目における効能・効果は以下のとおりである。(表4-3) 同じPD領域であっても相違がみられた。

表 4-3 調査対象品目の効能効果 (パーキンソン病)

一般名	効能・効果
塩酸ロピニロール	パーキンソン病
エンタカポン	レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・塩酸ベンセラジドとの併用によるパーキンソン病における症状の日内変動(Wearing-off 現象)の改善
ゾニサミド	パーキンソン病(レボドパ含有製剤に他の抗パーキンソン病薬を使用しても十分に効果が得られなかった場合)

エンタカポンおよびゾニサミドはレボドパ含有製剤との併用が必須となっているが、塩酸ロピニロールは「パーキンソン病」というより広範な効能・効果を取得している。

これは、塩酸ロピニロールはL-dopa非併用および併用患者の両者を対象に開発されたのに対し、エンタカポンやゾニサミドはL-dopa併用患者における効果減弱例、効果不十分例に対象を絞って開発が進められたことに基づいている。

一方、臨床データパッケージに関する考察としては、3品目とも背景が異なり、単純に比較することはできなかったが、3品目中、塩酸ロピニロールおよびゾニサミドの2品目において追加試験の実施を要求されていた。

塩酸ロピニロールに関しては、同時期に開発されていた、同じ非麦角系ドパミンアゴニストのプラミペキソール(商品名:ビシフロール、開発会社:日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社)が国際的標準指標であるUPDRSを有効性評価指標としたのに対し、塩酸ロピニロールは全般改善度を採用した。これがUPDRSを用いた追加試験を求められた要因の一つと考えられ、上市がプラミペキソールに比べ3年も遅れることになった。

ゾニサミドに関しては、対象患者の選択、有効性と用量反応関係の逆相関等が追加試験実施の要因であった。これらは主に試験デザイン上の問題であり、本疾患の臨床開発の困難さに基づくものではない。

エンタカポンは、今回の調査対象のうち、唯一大きな問題もなく承認された、外国データの外挿可能性について十分検討し、国内臨床試験の実施については第Ⅲ相試験を省略するなど、最小限の臨床データパッケージに抑えられている印象を受けた。

本剤は、PD治療のゴールドスタンダードであるL-dopaの生物学的利用能を高める特徴を最大限に活かしながら、豊富な海外第Ⅰ相試験および臨床薬理試験データを評価資料として最大限に有効活用したブリッジングコンセプトを構築し、海外第Ⅲ相試験の2,019例にも上るデータを外挿することで、開発期間の短縮を実現したものとする。

4.2 統合失調症

4.2.1 治療の現状

統合失調症は、急性期に対する対処だけでなく長期維持治療が必要な慢性精神疾患で、有病率は人口のおよそ1%であり、国内では約79万5千人（2008年10月、厚生労働省調査）が罹患している。

統合失調症の治療の中心は薬物療法であり、1950年代のクロルプロマジン、ハロペリドールの臨床使用に始まり、その後、いわゆる定型抗精神病薬が次々と導入された。

定型抗精神病薬は選択的なドパミン D₂受容体アンタゴニスト作用を主作用とし、統合失調症の陽性症状に対して優れた臨床効果を有していたが、一方で錐体外路系副作用が高頻度で発現し、陰性症状や認知機能障害を一層悪化させるという欠点を有していた。

1972年以降には、ドパミン D₂受容体アンタゴニスト作用に加え、セロトニン5-HT₂受容体をはじめとする他の受容体へのアンタゴニスト作用を持つ、いわゆる非定型抗精神病薬が次々と登場した。これらの薬剤は、錐体外路系副作用の軽減や陰性症状の改善等の定型抗精神病薬にはない特徴を有していた。

現在でも、その先駆的な位置付けにあるリスペリドンをはじめとする、いくつかの非定型抗精神病薬が臨床において使用可能であり、定型抗精神病薬に比べて患者の生活の質を向上させ、社会復帰をもたらすと言われており、統合失調症治療の国際的なガイドラインでも第一選択薬となっている。

しかしながら、非定型抗精神病薬の中には、血糖上昇、体重増加、QTc 延長などの特徴的な副作用を伴うものがあり、それらの副作用の低減が課題となっている。また、既存薬剤による治療では十分な治療効果が得られない反応性不良の統合失調症と、錐体外路症状などの副作用の発現によって抗精神病薬を必要量使用できない耐用性不良の統合失調症の一方、またはそれらを併せた治療抵抗性統合失調症の患者も存在するため、新規の薬剤の上市が期待されていた。

このような状況の中で、2005年7月～2010年4月までの間には、統合失調症治療薬として、新有効成分含有医薬品のアリピプラゾール、ブロナンセリンおよびクロザピンが、新投与経路医薬品のリスペリドン（デポ剤）が承認された。

4.2.2 調査結果

調査対象薬1：アリピプラゾール（2003年3月26日申請、2006年1月23日承認）

アリピプラゾールは、ドパミン・システムスタビライザーに分類される薬剤で¹⁾、2005年5月現在、米国、EU、メキシコおよびブラジル等計55ヶ国で承認を取得していた。

本剤の特徴としては、既存の抗精神病薬とは異なる新規作用機序として、ドパミン D₂受容体部分アゴニスト作用を有し、さらにセロトニン5-HT_{1A}受容体部分アゴニスト作用およびセ

ロトニン5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト作用を併せ持つと考えられている。

このような薬理的性質から統合失調症に有効性を示すことや、錐体外路系の副作用が少ない、プロラクチン値が上昇しない等の特性を持つと考えられている。

本剤の臨床データパッケージは、評価資料として、国内21試験、海外30試験（生物薬剤学試験4試験および臨床薬理試験26試験）より構成された。評価資料となった国内試験（第Ⅱ相以降）の合計被験者数は1076名であった。

本薬剤の開発は、国内が欧米より先行して開始された。そのため、国内第Ⅲ相実薬対照比較試験計画時には、欧米における患者を対象としたいずれの試験も進行中であり、国内第Ⅲ相実薬対照比較試験は欧米における開発とは独立して立案された。

さらに、統合失調症患者の医療環境や抗精神病薬の開発方法が日本と欧米では異なっていることも踏まえ、欧米を中心に実施した有効性データは評価資料として利用されなかった。

国内試験では、標準薬である定型抗精神病薬のハロペリドール、抗幻覚・妄想作用とともに陰性症状改善作用を有するとされているモサプラミンをそれぞれ対照薬とする比較試験が実施され、統合失調症の陽性症状および陰性症状に有効性が示された。

また、安全性については、錐体外路症状の発現が少なく、それに伴い抗パーキンソン薬の併用率が少ないこと、プロラクチンを上昇させないこと、過鎮静に関連する副作用が少ないこと、体重増加が少ないこと、脂質代謝への悪影響が少ないことおよび長期投与においても短期投与と同様の安全性を確保できるという特徴が示された。

機構からは、本薬剤の有効性は示されていると判断されたが、本薬剤と耐糖能異常との関連について十分に検討が行われていないことから製造販売後の臨床試験を求められ、その他の安全性についても検討が必要との判断から、3000例を対象とした使用成績調査を求められた。

調査対象薬2：ブロナンセリン（2005年9月22日申請、2008年1月25日承認）

ブロナンセリンは、非定型抗精神病薬に分類される薬剤である。国内承認申請時点で、海外承認実績はなかった。

本剤は、ドパミンD₂およびセロトニン5-HT_{2A}受容体に対して強い遮断作用と高い選択性を有し、セロトニン5-HT_{2A}よりドパミンD₂受容体との親和性が強いという特徴をもつ、新規の非定型抗精神病薬である。

この薬理学的特長は、これまで「非定型性」の特徴要因と考えられている、「ドパミンD₂受容体アンタゴニスト作用に対してより強いセロトニン5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト作用」とは相反するものである²⁾。

申請データパッケージは、国内15試験を評価資料とし、海外試験は統合失調症の医療環境や患者背景の違いを理由に全て参考資料としている。評価資料となった国内試験（Ph2以降）

の合計被験者数は1232名であった。

国内試験では、定型抗精神病薬であるハロペリドールを対照薬とした比較試験によって臨床的な有用性を示せたとの認識から承認申請を計画し、治験相談（申請前相談）を実施した。

しかし、既に国内には類薬（非定型抗精神病薬）が4剤承認されていたことを考慮すると、本薬剤の臨床的位置付けを明確にするには、類薬の中で最も使用されているリスペリドンとの比較試験が必要であるとの当局見解を受け、リスペリドンを対照とした比較試験を追加実施し、有効性を検証した。

また、安全性については、ハロペリドールよりも錐体外路系の有害事象の発現が少なく、また、リスペリドンより体重増加、プロラクチン値上昇、起立性低血圧といった重要な有害事象の発現が少ないという特徴が示された。

機構からは、安全性への十分な検討が必要との判断から、製造販売後に3000例を対象とした使用成績調査を実施し、1年以上の継続使用例を最低500例以上集積するとともに、糖尿病を合併した統合失調症患者100例を対象に観察期間を1年とした特定使用成績調査を実施することを求められた。

調査対象薬3：クロザピン（2007年12月21日申請、2009年4月22日承認）

クロザピンは、非定型抗精神病薬に分類され、治療抵抗性統合失調症を適応とした国内初の薬剤である。

本剤は、2008年10月現在、世界97ヶ国において治療抵抗性統合失調症の適応で承認されていた。

ただし、本薬剤のリスクとして重篤な無顆粒球症があることから、過去に申請を取り下げた経緯がある。しかし、治療抵抗性統合失調症については他に治療薬が無いこと、医療関係者や患者・家族団体からの数多くの要望があるなど、国内での必要度が高いことから再度開発することとなった。

本剤の臨床データパッケージとしては、国内4試験のみを評価資料とし、海外試験（第Ⅲ相試験2試験、長期試験1試験）、海外での市販後データ、さらに公表論文を参考資料としていた。

評価資料となった国内試験の合計被験者数は96名と少数であった。

本薬剤の治験を国内において実施するには、治験環境および医療環境の面で非常に困難な状況があった。すなわち、治療抵抗性統合失調症患者の多くが治療を受けている単科の精神科病院では、GCPに適合した臨床試験の実施は困難である一方、無顆粒球症に対応可能な大学病院等では大規模治験に必要な被験者数の確保が困難であった。

しかし、治験相談の中で機構からは、無顆粒球症などに対する安全性確保策の検討に重点をおいた試験が実施されるべきとされ、治療抵抗性統合失調症患者30例を対象とした国内第

II 相試験が実施された。

これにより、申請者は少なくとも総合大学や大学病院における安全性確保策は策定し得たと考え、さらに、臨床推奨用法・用量も設定し得たとの認識から承認申請した。

しかし、機構からは対象患者の多くが治療を受けている単科の精神科病院でも本薬剤を使用できる方策を上市前に構築することが必要とされ、承認申請後、治療抵抗性統合失調症患者43例を対象とした国内第III相試験が実施された。

最終的に、機構からは国内試験の結果により有効性が示されること、および海外のガイドラインなどで本薬剤は広く認識されていることから、承認する上で特に問題ないとの見解が得られた。

ただし、承認条件として、無顆粒球症への安全対策として患者モニタリングシステム（CPMS <Clozaril Patient Monitoring Service>）を海外同様に日本でも構築させること、および国内での治験症例が限られていることから、製造販売後に全症例を対象として1症例あたり2年間を観察期間とする特定使用成績調査を実施することが付されている。

調査対象薬4：リスペリドン（持続性注射製剤：デポ剤）

（2006年12月20日申請、2009年4月22日承認）

リスペリドンは、非定型抗精神病薬に分類される薬剤であり、非定型抗精神病薬初のデポ剤である。経口剤は既に国内で上市されており、新投与経路医薬品として承認された。

本剤は、2002年4月にドイツで最初に承認されて以来、2008年12月までに主要な欧米諸国をはじめとして、92の国と地域で統合失調症を適応として既に臨床使用されている。

統合失調症の治療では、服薬アドヒアランスが悪いために再発するケースが少なくなく、本薬剤のようなデポ剤によって、そのような再発を減らすベネフィットがあると考えられている。

本剤の臨床データパッケージは、国内4試験および海外7試験を評価資料としている。評価資料となった国内試験（Ph2以降）および海外試験（Ph2以降）の合計被験者数はそれぞれ309名および1890名であった。

本剤は、ブリッジングコンセプトではないものの、国内外での統合失調症の診断基準が同様であること、国内外における経口剤の臨床推奨用量および市場での平均投与量が同用量であること、日本人および外国人での錠剤・注射剤のPKの類似性が確認されたこと、さらには海外での承認実績を根拠として、日本人における用法・用量は米国での承認用法・用量を適用することが可能と判断し、国内においては用量反応性試験を実施せず、治験相談を経て、国内第III相試験へと移行している。

有効性については、既承認のリスペリドン経口剤（錠剤）を対照とした国内第III相非劣性

試験で、その有効性が示された。

安全性については、経口剤（錠剤）を対照とした国内外の比較試験において、抗精神病薬に特徴的な有害事象の発現率で本剤群と経口剤群で大きな差異は認められなかった。

機構からは、海外製造販売後の自発報告において、抗精神病薬に特徴的な重篤な有害事象発現頻度はいずれも経口剤群より本剤群で高かったことなどから、安全性の更なる検討などのため、観察期間1年間、目標症例数1000例を対象とした長期特定使用成績調査を求められている。

表 4-4 調査対象品目のデータパッケージ概要 (統合失調症)

一般名) 開発会社 審査期間 (承認日)	評価資料		参考資料		
	試験数 (Ph2以降)	登録症例数	試験数 (Ph2以降)	登録症例数	
アリピプラゾール 大塚製薬 2年9ヶ月 (2006/01/23)	日本	Ph2 (2)	194	なし	0
		①	(138)		
		②	(26)		
		③	(30)		
		Ph3 (2)	488		
		①	(243)		
		②	(245)		
		長期 (5)	394		
		①	(97)		
		②	(116)		
	③	(116)			
	④	(57)			
	⑤	(8)			
	小計	1076	小計	0	
外国	なし	0	Ph2 (2)	410	
			Ph3 (11)	2765	
			長期 (4)	2051	
	小計	0	進行中の試験 (14)	4043	
	小計	0	小計	9269	
	合計	1076	合計	9269	
プロナンセリン 大日本住友製薬 2年4ヶ月 (200/01/25)	日本	Ph2 (2)	230	なし	0
		①	(81)		
		②	(149)		
		Ph3 (2)	567		
		①	(265)		
		②	(302)		
		長期 (3)	435		
		①	(52)		
	②	(61)			
	③	(322)			
		小計	1232	小計	21
	外国	なし	0	Ph2 (1)	307
				Ph3 (0)	0
			長期 (0)	0	
	小計	0	小計	307	
	合計	1232	合計	328	
クロザピン) ノバルティスファーマ 1年4ヶ月 (2009/04/22)	日本	Ph2 (1)	30	なし	0
		①	(30)		
		Ph3 (1)	43		
		①	(43)		
		長期 (2)	23		
		①	(19)		
	②	(4)			
		小計	96	小計	11
	外国	なし	0	Ph2 (0)	0
				Ph3 (2)	419
				長期 (1)	980
		小計	0	小計	1399
		合計	96	合計	1410
リスベリドン) ヤンセンファーマ 2年4ヶ月 (2009/04/22)	日本	Ph2 (1)	28	なし	0
		①Ph1/2	(28)		
		Ph3 (1)	198		
		①	(198)		
		長期 (1)	83		
		①	(83)		
		小計	309	小計	0
	外国	Ph2 (1)	86	なし	0
		①	(86)		
		Ph3 (2)	1079		
		①	(439)		
		②	(640)		
		長期 (1)	725		
①	(725)				
	小計	1890	小計	307	
	合計	2199	合計	307	

1)名称は一部省略 2)参考資料の海外長期試験の被験者数はランダム化された被験者数。それ以外は投与された被験者数。その他、市販後のデータ及び公表論文も参考資料としている 3)被験者数は、投与された被験者数

4.2.3 結論・考察

調査対象4薬剤の開発戦略には、ブリッジング試験や国際共同試験の事例はなかった。また、新有効成分含有医薬品である3薬剤（アリピプラゾール、ブロナンセリン、クロザピン）の中で、明らかに申請データパッケージに外国データを有効に利用できていると考えられるのはクロザピンのみであった。

しかし、そのクロザピンは前述の通り特殊な社会的背景を伴い、その効能・効果は治療抵抗性統合失調症であり、厳密には他2薬剤とは異なる。一方で、新投与経路医薬品（デポ剤）として承認されたリスペリドンは、国内既存製剤（経口剤）のエビデンス、海外のエビデンス（経口剤、デポ剤）、および民族間での薬物動態の類似性から、外国データを非常に上手く利用できたと考えられる。

さらに、2010年10月に新有効成分含有医薬品として国内で承認されたパリペリドン（リスペリドンの主活性代謝物）は、国内で初めてプラセボ対照二重盲検比較試験を実施し、その優越性が検証された。

これまで海外においてはプラセボ対照比較試験が重要な試験の1つとして行われているが、国内では倫理的側面からプラセボ対照比較試験の実施は困難であり、実薬対照比較試験のみが実施されてきた。しかし、近年のパリペリドンの開発により、国内でのプラセボ対照比較試験の実施可能性が証明されたことを後押しに、今後の新規作用機序を有する薬剤の開発においては、プラセボを対照とする国際共同試験へ参加することによって開発期間の短縮が可能となることも考えられる。

引用文献

- 1) 医薬品インタビューフォーム. 2010年7月（改訂第10版）
- 2) 菅原 裕子、石郷岡 純：新薬展望2009. 医薬ジャーナル：Vol.45, S-1, 2009/p.303-312
- 3) 橋本 謙二：1月号. 医薬ジャーナル：Vol. 47, No.1, 2011/p.111-115

4.3 うつ病

4.3.1 疾患の現状

うつ病は、精神的な症状である抑うつ気分（うつ状態）、興味・喜びの喪失、不安、焦燥、絶望感、自殺念慮、罪業感等を主症状として、睡眠障害、食欲不振、全身の倦怠感、疲労感、腰痛、頭痛、頻脈、便秘等のさまざまな身体的な症状を伴う精神疾患である。うつ病の成因は、現在も明らかにされていないが、シナプス間隙において神経伝達物質である5-HT、NA等のモノアミンが欠乏することにより、シグナル伝達が低下し発症するとのモノアミン仮説が、うつ病発症の基本理論の一つとなっている。

我が国では日常的・社会的ストレスが増加し、自殺による年間死亡者数は、1998年以降連続して3万人を超過しており、自殺既遂者のうち70%がうつ病を有していたと推測される。また、疫学調査によると、国内におけるうつ病の生涯有病率は6.5%と報告されており、一方、海外の調査方法は国内と異なるものの、生涯有病率は男性で5～12%、女性で10～25%と報告されている。このように、国内における生涯有病率は海外と比較して低いものの、近年、国内におけるうつ病患者の数が増加しており、社会的関心が高くなっている。

うつ病に対する基本的な治療は、薬物療法と精神療法であるが、薬物療法に用いられる抗うつ薬はその薬理学的な特徴により、第一世代から第四世代の4つに分類される。

1950年代後半に、第一世代 三環系抗うつ薬（TCA）が登場したが、優れた抗うつ作用を示すものの口渇、便秘、排尿障害、起立性低血圧、めまい、眠気等の副作用が高頻度でみられた。その副作用を軽減するために第二世代の四環系抗うつ薬が登場した。TCAと比較すると多くの副作用は緩和されたものの、眠気は多くみられた。第一世代、第二世代の開発と並行して神経生化学的研究が進み、うつ病患者では脳内モノアミンの5-HT および NA が欠乏していることが見出された。

1960年代に TCA は脳内モノアミンの再取り込みを阻害することにより、シナプス間隙におけるモノアミン量を増加させて抗うつ効果を発現するというモノアミン仮説が提唱され、化学構造的にも薬理作用的な面でも、特徴のある抗うつ薬が開発されるようになった。このような経過を経て、海外において1980年代に第三世代の選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）が開発された。また、1980年代後半から5-HTに加えてNAの再取り込み阻害作用を有する第四世代のセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）の開発が開始された。

このような状況の中で、2005年7月～2010年4月までに承認されたうつ病の治療薬として、新有効成分医薬品の塩酸セルトラリン、ミルタザピン、デュロキセチン塩酸塩がある。

4.3.2 調査結果

調査対象薬1：塩酸セルトラリン（1998年3月24日申請、2006年4月20日承認）

塩酸セルトラリンは、SSRIに分類される薬剤である。外国では、1990年に英国、1991年に米国でうつ病の治療薬として承認されており、2005年10月の時点では、108ヶ国で「うつ病」、「パニック障害」、「強迫性障害」、「外傷後ストレス障害」、「社会不安障害」、「月経前不快気分障害」等の適応症で承認されている。

国内では1998年3月24日に申請され、評価資料としては、国内13試験のみが提出されている。また、参考資料として海外8試験が提出されている。

本邦においては、199X年から第I相臨床試験が開始され、その後、うつ病、パニック障害、強迫性障害および神経性過食症患者を対象とした臨床試験が実施され、これらの結果を基に承認申請が行われた。しかしながら、審査過程において、日本人における本薬の有効性について照会を受け、医薬品医療機器審査センターとの協議を重ね、追加試験として、うつ病、パニック障害を対象にプラセボを対照としたランダム化治療中止試験が実施された。

有効性については、国内で実施された二重盲検ランダム化治療中止試験の成績等から示された機構に判断された。安全性については、他のSSRIと同様のリスクがあり、セロトニン症候群等の発現に注意が必要であり、自殺との関連等についてもさらに検討が必要と考えるが、塩酸セルトラリンのベネフィットはリスクを上回るものと機構に判断され、承認された。

日本人患者における安全性についてはさらに確認が必要とされ、①3000例を対象とした使用成績調査を実施し、セロトニン症候群、悪性症候群、自殺、性機能障害等と関連を検討すること、②特定使用成績調査を実施し、長期投与時の安全性、高齢者、腎および肝機能障害患者における安全性等についても十分に検討することが求められている。

調査対象薬2：ミルタザピン（2007年7月3日申請、2009年7月7日承認）

ミルタザピンは、ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ剤（NaSSA）という新たな分類に属する唯一の抗うつ剤である。本薬はSSRIと比較して作用発現が早く、またTCAよりも忍容性が高いことから広く外国において臨床の現場で使用されている。1994年にオーストラリア及びオランダで、1996年に米国で本剤が承認された後も第IV相臨床試験が実施されており、2007年の申請時までうつ病患者を対象とした約160試験が実施されている。

臨床データパッケージは、評価資料として国内3試験および海外1試験（薬物動態試験）が提出され、参考資料としてその他すべての海外試験が提出されている。

当初、ドイツで実施した日本人と外国人における第I相試験および日本と欧州で同時に実施したフルボキサミンを対照とした二重盲検比較試験を基に、ブリッジングによる外国の臨床試験データを利用した申請データパッケージを作成し申請前相談を実施したが、機構の助言によりブリッジング戦略による開発を断念している。

しかしながら、この機構相談の結果に基づき、プラセボ対照比較試験を実施し、プラセボに対する本剤の優越性が検証されたため、この結果とこれまでに得られている日本人の長期投与試験を基に外国の成績も踏まえて評価を行うことで、本剤の承認申請が可能と考えた。この考えのもと、機構による助言を得、実薬との比較試験を実施することなく申請し、承認を得ている。

なお、機構とのブリッジング戦略が認められなかった理由、機構による助言内容については審査報告書およびCTDからは読み取ることができなかった。

うつ病・うつ状態の患者を対象として、性別・年齢と本剤の有効性および安全性との関係、体重増加および食欲亢進等の発現状況、精神神経系（鎮静関連の有害事象、自殺関連事象および他害行為を含む）、消化器系および血液系有害事象の発現状況を検討するための製造販売後調査を実施することを求められている。

調査対象薬3：デュロキセチン塩酸塩

(20XX年X月申請、2008年1月28日再申請※、2010年1月20日承認)

※本剤は、20XX年X月に製造承認申請が行われたが、審査の過程で、国内外臨床試験成績からは本剤30mg以下の用量での十分な有効性が示されていないと判断され、20XX年X月に取り下げ。その後、40mg以上の用量で追加試験を実施し、2008年1月28日に再申請。

デュロキセチン塩酸塩は、SNRIに分類される。2004年4月にメキシコで承認されて以来、2009年5月時点、大うつ病性障害を適応として94ヶ国で承認されている。国内では2008年1月28日に再申請され、評価資料として国内15試験、海外21試験が提出されている。

初回の製造承認申請の取り下げ後、海外では40mg以上の用量で臨床試験が実施され、デュロキセチンの有効性が示されたことから、国内においても新たにデュロキセチン40～60mgにおける第I相試験3試験、第II相試験1試験、第III相試験3試験（長期投与試験1試験を含む）を追加で実施し、うつ病・うつ状態に対する有効性および安全性が示されたと考えられ、申請された。申請に際し、評価資料として海外で実施された第I相試験が活用された。機構は、第III相試験において、本剤のプラセボに対する優越性が検証されていることから、本剤はSNRIの一つとしてうつ病治療の選択肢になり得ると考え、承認に至った。

うつ病・うつ状態の患者を対象として、性別・年齢と本剤の有効性および安全性の関係、肝機能障害、精神神経系有害事象、心血管系有害事象、消化器系有害事象および排尿障害等の発現状況、離脱症状・反跳現象の発現状況等を検討するための製造販売後調査を実施することを求められている。

表 4-5 調査対象品目のデータパッケージ概要（うつ病）

一般名1) 開発会社 審査期間 (承認日)	評価資料			参考資料	
		試験数 (Ph2以降)	症例数	試験数 (Ph2以降)	症例数
セルトラリン 2) ファイザー 8年 (06/04/20)	国内	Ph2 (3)	294	なし	0
		①	(92)		
		②	(60)		
		③	(142)		
		Ph3 (2)	370		
		①	(196)		
		②	(174)		
		ランダム化治療中 止試験 (1)			
		高齢者 (1)	361		
		再燃抑制 (1)	47		
		長期 (1)	46		
			87		
	小計	1205	小計	0	
	外国	なし	0	海外8試験	2690
合計		1205	合計	2690	
ミルタザピン ①シェリング・プラウ ②明治製菓 2年 (09/07/07) ※症例数は、登録例数	国内	Ph2 (2)	390	なし	0
		①	(281)		
		②	(109)		
		Ph3 (1)	203		
	小計	593	小計	0	
	外国	なし	0	Ph2 (7)	800
				Ph3 (15)	2668
			Ph4 (6)	1105	
小計	0	小計	4573		
合計		593	合計	4573	
デュロキセチン3) 塩野義製薬 1年11ヶ月 (10/01/20) ※症例数は、登録例数 ※長期投与試験の症例数は ダブルカウントせず	国内	Ph2 (1)	50	国内12試験	1444
		Ph3 (2)	946		
		①	(451)		
		②	(495)		
		長期 (1)	215		
		小計	1211		
	外国	なし	0	海外17試験	7039
	合計		1211	合計	8483

1) 名称は一部省略 2) 症例数は、解析対象例。再燃抑制試験、長期投与試験の症例数はダブルカウントせず。3) 長期投与の症例数はダブルカウントせず。

4.3.3 結論・考察

塩酸セルトラリンは、審査過程において追加試験を要求されたことにより審査に2年10ヶ月を要しているが、当該試験で本薬の有効性が証明され承認された。ミルタザピンはブリッジングが成立しなかったものの、うつ病に対する初のプラセボ対照用量検討試験においてプラセボに対する本剤の優越性が検証され、海外でのデータを参考資料として有効に活用したことにより、少ない国内症例数で承認を得ており、結果的に開発期間短縮につながったのではないかと推察される。デュロキセチン塩酸塩は、一旦申請を取り下げているが、その後は海外での有効性が示された投与量で、国内での有効性を証明し承認された。

なお、上記の薬剤が上市されて以降、2010年11月16日付で、「抗うつ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」が通知された。

4.4 てんかん

4.4.1 疾患の現状

てんかんは、「さまざまな原因により起こる慢性の脳の疾患であり、大脳の神経細胞の過剰な興奮に由来する反復性の発作（てんかん発作）を主徴とし、それに変化に富んだ臨床および検査上の異常を伴うもの」と WHO で定義されている。神経疾患の中では最も頻度の高い疾患であり、年齢、人種、性別、社会的あるいは地域的な違いはないとされているものの、その実態についてはまだ不明な点が多い。

てんかんの患者数は、世界人口の0.4～1.0%、約5,000万人とされており、本邦においても、有病率は0.82%、約100万人の患者がいると推測されている。てんかんは、1歳未満の発病が最も多く、50歳頃まで徐々に減少するが、50歳代では増加に転じ、60歳以上では増加が目立つ。一方、有病率は10歳代まで増加し、その後50歳代まで、ほぼ横ばいに推移し、60歳代から再び増加する。

てんかん治療の主体は抗てんかん薬による薬物療法である。近年の診断技術や治療法の進歩により発作の寛解率は改善されているものの、依然、既存の抗てんかん薬で十分な発作の抑制が認められない難治てんかん患者が20～30%存在する。

これまでの国内における新薬の開発は、欧米をはじめ、他のアジア諸国からも大きく遅れており、日本で使用できる抗てんかん薬は古い起源のものに限られていた。そのため2003年、日本てんかん学会等関連4学会から厚生労働省に対する要望書として「新しい抗てんかん薬の承認についてのお願い」が提出された。その後も多数の早期承認要望書が寄せられる等、新規抗てんかん薬の上市が強く望まれている分野であった。このような状況の中、2006年から2010年にかけて5品目が新たに承認されたが、今回、そのうち希少疾病用医薬品として開発されたフェノバルビタールナトリウムを除いた後述の4品目を調査対象とした。

4.4.2 調査結果

調査対象薬1： ガバペンチン（2004年4月14日申請、2006年7月26日承認）

ガバペンチンは抑制性神経伝達物質のγ-アミノ酪酸（GABA）誘導体である。1993年、成人におけるてんかんの部分発作の併用療法として英国、米国で承認を受けて以降、2005年10月までに、欧州、アジアを含む世界80ヶ国以上で発売された。また、小児におけるてんかんの部分発作、単独療法剤として成人におけるてんかんの部分発作、さらには、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性末梢性神経障害に伴う疼痛、あるいはこれらを含めた神経因性疼痛が適応とされるなど、本薬は部分発作を呈するてんかんと神経因性疼痛を主たる適応症とする薬剤である。

本剤は、評価資料として、国内第Ⅰ相5試験、第Ⅱ相1試験、第Ⅲ相1試験および第Ⅱ/Ⅲ相試

験から継続して行われた長期投与試験3試験が提出された。また、参考資料として、海外第Ⅱ/Ⅲ相5試験、海外長期投与試験3試験が提出された。本剤は当初、第Ⅲ相試験をブリッジング試験と位置付けて、①1200mg/日のプラセボに対する優越性を検証し、②プラセボ、1200mg/日、1800mg/日の用量反応性を確認し、③得られたデータと外国データとの類似性から外国試験の外挿の可能性を判定することとした。その結果、主要評価項目（R Ratio）において1200mg/日、1800mg/日両群の有効性においてプラセボ群に対する優越性が検証され、その用量反応性も有意であった。

この点で外国データとの類似性が示されたことを踏まえて、承認申請に際し臨床試験の構成を再検討し、外国第Ⅱ/Ⅲ相試験および長期投与試験を外挿せず、国内試験成績を中心に臨床パッケージを構成した。

調査対象薬2：トピラマート（2004年7月28日申請、2007年7月31日承認）

トピラマートは、fructopyranose 骨格に sulfamate 構造を有する新規の化合物である。1995年7月に英国で最初に承認され、2006年7月現在、米国、英国等102ヶ国で、部分てんかん患者のトピラマート付加療法として承認され、さらに68ヶ国で小児の部分発作、Lennox-Gastaut 症候群および全般性強直間代発作の適応でも承認されている。

本剤は、評価資料として、国内第Ⅰ相3試験、第Ⅱ相3試験、第Ⅲ相1試験、第Ⅱ/Ⅲ相試験から継続して行われた長期投与試験2試験が提出された。また、海外試験に関しては、第Ⅱ/Ⅲ相2試験（有効性：参考、安全性：評価）、長期投与試験2試験（有効性：参考、安全性：評価）、第Ⅲ相2試験（参考）が提出された。

本剤は当初、第Ⅲ相比較試験を有効性検証試験およびブリッジング試験と位置付けて実施した。その結果、有効性において第Ⅲ相比較試験とブリッジング対象試験で差が認められた。また、その結果に影響を及ぼしている患者背景因子を検索し、調整を試みたが、プラセボ群400mg/日のレスポンス率の差が、-9.9%から-5.3%に縮小したものの、完全に一致するには至らなかった。以上より、有効性については類似性を主張することは困難であり、海外臨床試験成績の有効性データの外挿は適当ではないとの結論に至った。

有効性に関する臨床データパッケージについては、第Ⅲ相比較試験において、本剤400mg/日群の有効性がプラセボ群に有意に勝っていたこと、および後期第Ⅱ相用量検討試験の追加解析において用量反応性が示唆されたことから、国内臨床試験成績をもとに構築した。一方、安全性については明らかな違いはなく、日本人および外国人の体内動態もほぼ同等であることが示唆されたことから、国内臨床試験および海外臨床試験から成る臨床パッケージを構築した。

調査対象薬3：ラモトリギン(LTG)

(2003年3月申請、2005年12月26日再申請※、2008年10月16日承認)

※2003年3月に新有効成分含有医薬品で申請されたが、集計上の誤りを理由に、2005年12月に取下げられた。その後、新規に統合した臨床試験データベースを作成した上で再解析を行い、再度、製造販売承認申請を行った。

ラモトリギンはトリアジン骨格を有する新規抗てんかん薬である。

1990年にアイルランドで成人部分てんかん患者に対する add-on 療法薬として承認を取得して以来、2008年1月時点で成人については104ヶ国で、小児については93ヶ国で承認を取得している。また、欧州を中心に単剤療法薬として市販されている国もある。

本剤は、国内第 I 試験1試験（単回・反復）と有効性を検討するにあたり、次の表にまとめた患者の試験が用いられた。

表 4-6 ラモトリギンのデータパッケージ一覧

対象	国内	海外
成人部分発作	LTG-2-03試験（主な試験） LTG-2-02試験 LAM107844試験	P42-05試験（主な試験） P42-06試験 H34-035-C86試験
小児部分発作	LTG-1-02試験（主な試験） LTG-1-01試験 LAM107844試験	105-040試験（主な試験）
成人強直間代発作	LTG-1-03試験（主な試験） LAM107844試験	LAM40097試験（主な試験） H34/C/85/AWP/1試験 27試験併合成績（参考）
小児強直間代発作	LTG-1-02試験（主な試験） LAM107844試験	LAM40097試験（主な試験） 5試験併合成績（参考）
Lennox-Gastaut症候群における全般発作	LTG-1-02試験（主な試験） （Lennox-Gastaut症候群患者を抽出） LAM107844試験	105-123試験（主な試験）
成人長期投与	LTG-2-05試験 LTG-2-04L試験	
小児長期投与	LTG-1-03試験	

本剤は当初、国内臨床試験成績をもとに臨床データパッケージを構築していたが、1996年時点において、新 GCP 施行を見据えて旧 GCP 下の試験についても間接照合が実施され、確認及び修正が行われた。その結果に基づき、用法不遵守例を有効性解析対象から除外したところ、用量間の差の検出力が不足したため有意差が消失し、維持用量の設定根拠が消失した。この問題を補完するために、試験成績を再解析し、LTG 群とプラセボ群の効果相対比が日本人と欧米人で類似していたことから、海外用量設定試験を外挿し承認申請を行うことを考え申請前相談を行った。

その結果、追加臨床試験が必要との助言を受けて、準備を進めるとともに、並行して後期第 II 相試験の成績および LTG の継続投与例の現状について再検討し、1日投与量に違いがなければ投与法の違い（1日2又は3回）が血漿中 LTG 濃度に大きな影響を及ぼさないことが確認された。そこで、間接照合後に不採用とした用法不遵守例を、有効性評価の採用例として再度取り扱うこととした。その結果、高用量群と低用量群との間の統計学的有意差が改めて

確認されたことから、ブリッジングを想定した申請ではなく、本邦での臨床試験成績に基づいた申請が可能であると判断された。(評価、参考資料の構成は表4-7参照)

調査対象薬4：レベチラセタム (2008年11月20日申請、2010年07月23日承認)

レベチラセタムはピリドン誘導体 (S-光学異性体) である。「成人てんかん患者における部分発作に対する他の抗てんかん薬との併用療法」において、1999年11月 FDA、2000年9月に EMEA で承認された後、2010年1月現在、世界92ヶ国で承認又は販売されている。なお、本適応取得後も、単独療法、小児、全般発作などへの適応拡大も進めている。

本剤は、評価資料として、国内第 I 相2試験、第 II/III相2試験、第 II/III相試験から継続して行われた長期投与試験2試験が提出された。また、参考資料として、海外第 II/III相5試験が提出された。本剤は当初、国内の第 II/III相試験をブリッジング試験と位置付けて実施し、その結果からブリッジングが成立したと判断して機構相談を実施したが、2回の相談の結果、ブリッジング戦略による承認申請を断念³⁾ し、国内試験成績を中心とした承認申請に切り替えることとした。開発計画の変更に伴い、新たに第 III 相試験を計画・実施した。

3) マスキングがされており、断念した理由の詳細は不明。

表 4-7 調査対象品目のデータパッケージ概要 (てんかん)

一般名 開発会社 審査期間 (承認日)	評価資料			参考資料	
	試験数 (Ph2以降)		登録症例数	試験数 (Ph2以降)	
					登録症例数
ガバペンチン ファイザー 2年3ヶ月 (2006/07/26)	国内	Ph2 (1)	59	なし	0
		Ph3 (1)	209		
		長期 (3)	297		
		①	(27)		
		②	(185)		
		③	(85)		
		小計	565		0
	外国	なし	0	Ph2/3 (4)	792
				長期 (3)	531
		小計	0	小計	1323
	合計	565	合計	1323	
トピラマート 協和発酵工業 3年0ヶ月 (2007/07/31)	国内	Ph2 (3)	179	なし	0
		①	(39)		
		②	(18)		
		③	(122)		
		Ph3 (1)	127		
		長期・継続(2)	183		
		①	(58)		
		②	(125)		
		小計 ²⁾	489	小計	0
	外国	Ph2/3 (2)	371	Ph3 (2)	451
		①	(181)		
		②	(190)		
		長期 (2)	294		
①		(224)			
②	(70)				
	小計	665	小計	451	
	合計	1154	合計	451	
ラモトリギン グラクソ・スミスクライ ン 2年9ヶ月 (2008/10/16)	国内(成人)	Ph2 (2)	173	Ph2 (1)	30
		①	(41)		
		②	(132)		
		Ph3 (2)	204		
		①	(177)		
		②	(27)		
		長期 (2)	195		
		①	(180)		
		②	(15)		
		小計 ²⁾	572	小計	30
	外国(成人)	Ph3 (5)	827	Ph2 (1)	347
		①	(216)	Ph3 (3)	83
		②	(98)		(34)
		③	(41)		(24)
		④	(446)		(25)
		⑤	(26)		
		小計	827	小計	430
		合計		合計	
	国内 (小児)	Ph2 (1)	75	Ph2 (1)	31
		Ph3 (1)	175		
長期 (1)		95			
	小計	345	小計	31	
外国 (小児)	Ph3 (1)	199	Ph2 (3)	322	
	小計	199	小計	322	
	合計		合計		
国内 (成人・小児)	Ph (1)	102	Ph2 (1)	677	
	小計	102			
	Ph3 (2)	286			
外国 (成人・小児)	①	(169)	Ph2 (1)	677	
	②	(117)			
	小計	286	小計	677	
	合計	388	合計	677	
レベチラセタム ユーシービージャパン 1年8ヶ月 (2010/07/23)	国内	Ph2/3 (2)	568	なし	0
		①	(216)		
		②	(352)		
		長期 (2)	552		
		①	(154)		
		②	(398)		
		小計 ²⁾	1120	小計	0
	外国	なし	0	Ph2/3 (5)	1127
		小計	0	小計	1127
		合計	1120	合計	1127

4.4.3 結論・考察

抗てんかん薬は、海外と比較して治療の選択肢が少ない状況が続いている分野である。今回調査対象となった4薬剤は、いずれも海外での使用経験が豊富であり、米国神経学会のガイドライン¹⁾ や英国におけるガイドライン^{2) ~4)}、エキスパートコンセンサスガイドライン⁵⁾、⁶⁾ 等で標準的な治療薬として位置付けられていた。また、国内の医学会および患者団体からの各薬剤の早期承認に関する要望書が提出されるなど、新薬の早期承認を望む社会的な声が高いことは明らかであった。

今回調査した抗てんかん薬4品目のうち、3品目（ガバペンチン、トピラマート、レベチラセタム）はブリッジングコンセプトに基づき臨床開発が実施されたが、結果的にいずれの薬剤も外国データを外挿せず、国内試験成績を中心に臨床パッケージを構築した。逆にラモトリギンは国内試験成績で臨床パッケージを構築しようとしたが、諸問題を解決するために、後付解析でブリッジングコンセプトに構築しなおそうとした。しかし、更なる再解析の結果、再び、国内臨床試験成績のみで申請可能であると判断された。

多くの場合、難治性てんかん患者には抗てんかん薬2剤以上の併用療法が行われている。既存の抗てんかん薬の多くは、代謝に肝薬物代謝酵素チトクローム P450（CYP）が関与することなどから、代謝酵素の誘導あるいは阻害作用などの薬物動態学的相互作用により、血中濃度低下に伴う効果減弱や上昇に伴う副作用発現をもたらす場合がある。また、抗てんかん薬に対する反応性や忍容性は患者ごとに異なるため、適剤や適量は一律ではない。更に、国ごとに承認されている抗てんかん薬が異なることから、既存の抗てんかん薬ではてんかん発作の抑制が不十分な患者に対し add-on 投与するという試験デザインが、てんかん分野におけるブリッジングを難しくしているのではないかと推察された。

以上のように、いずれの薬剤においても、当初計画された通りの臨床パッケージではないため、ブリッジングコンセプトに基づく開発の有無での開発期間の短縮、審査期間の短縮についての考察は出来なかった。しかしながら機構は、参考資料として提出された外国データを審査過程でコメントに引用しており、外国データの存在が少なからず承認に影響を与えたと考えられた。

引用文献

- 1) Fench JA et al., *Neurology*, 62: 1261-1273, 2004
- 2) National Institute for Clinical Excellence (NICE) guidance on newer drugs for epilepsy in adults.
Br Med J, 2004; 328: 1273
- 3) NICE, *Newer drugs for epilepsy in children. Technology Appraisal 79*, April 2004
- 4) Karceski S et al., *Treatment of Epilepsy in Adults. Epilepsy & Behavior* 2005; 7: S1-S64
- 5) James WW et al., *Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion*, 2007
Epileptic Disorders 2007; 9(4): 353-412

4.5 緑内障

4.5.1 疾患の現状

緑内障は、視神経と視野に特徴的变化を有し、眼の機能的構造的異常を特徴とする疾患である。緑内障の視神経障害および視野障害は、基本的に進行性かつ非可逆的であり、本邦での中途失明原因の上位を常に占める。2000年から2002年に実施された疫学調査によると、40歳以上の緑内障の有病率は推定5.0%と報告されている。

緑内障治療は、通常は薬物療法による眼圧下降治療が試みられる。現在までに、緑内障および高眼圧症の治療薬として、作用機序の異なる多くの眼圧下降薬が本邦にて承認されている。特に、優れた眼圧下降効果を有するプロスタグランジン（PG）製剤やβ遮断薬が通常第一選択薬として医療現場で汎用されている。薬物治療は、一般的に1剤での治療から開始されるが、眼圧下降効果が不十分と判断された場合には、さらなる眼圧下降を期待して他剤との併用療法が行なわれる。先に述べた PG 製剤とβ遮断薬は、各々の眼圧下降効果が強力であり、かつその眼圧下降機序が異なるため、併用療法として最も使用されている組み合わせの一つである。また、このような経緯から、眼圧下降機序の異なる2つの眼圧下降薬を1製剤に配合することで、既存の眼圧下降薬単剤より更に強力な眼圧下降効果を示す治療薬になるとともに、利便性の面でも患者の負担を軽減できる可能性があると考えられ、配合剤の開発も進められている。

このような状況の中で、2005年7月～2010年4月までに承認された緑内障、高眼圧症治療薬としては、新有効成分含有医薬品のトラボプロスト、タフルプロスト、ビマトプロストおよび新医療用配合剤のラタノプロスト/チモロールマレイン酸塩、トラボプロスト/チモロールマレイン酸塩、ドルゾラミド塩酸塩/チモロールマレイン酸塩がある。以下に、その概要を示す。

4.5.2 調査結果

調査対象薬1：トラボプロスト（2004年9月29日申請、2007年7月31日承認）

トラボプロストは、PG 製剤に分類され、海外においては、2001年に米国で最初に承認され、2007年1月現在、EU 等101ヶ国で承認されている。

日本での臨床データパッケージは、国内3試験（第Ⅱ相試験1試験、第Ⅲ相試験2試験）および海外6試験（第Ⅱ相試験2試験、第Ⅲ相試験4試験）を評価資料としている。評価資料の被験者数の合計は3,166名で、国内試験および海外試験の合計はそれぞれ395名および2,771名であった。

日本においては、ブリッジングコンセプトに基づき開発が行われ、ブリッジング計画並び

にブリッジング試験デザインについて、初回治験相談を含め3回の治験相談を実施しており、日本人での用量反応試験（第Ⅱ相試験）をブリッジング試験として実施した。

審査の過程において、機構より、民族差に関して日本人と外国人の初期眼圧の違いが薬剤の有効性および安全性に及ぼす影響、日本人と外国人の用量反応性の比較の説明等が求められたが、ブリッジングを目的とした国内外試験成績の比較により、用量反応関係が日本人と外国人で類似していることから、最終的に外国試験成績を外挿することは可能と判断され、承認された。

調査対象薬2：タフルプロスト（2006年7月31日申請、2008年10月16日承認）

タフルプロストは、PG 製剤に分類され、2007年4月にEU 13ヶ国において承認申請が行われ、2008年5月現在デンマーク、ドイツ、フィンランドおよびオーストリアで承認されている。

日本での臨床データパッケージは、国内4試験（第Ⅱ相試験1試験、第Ⅲ相試験2試験、長期投与試験1試験）を評価資料とし、海外6試験（第Ⅱ相試験3試験、第Ⅲ相試験3試験）を参考資料としている。

評価資料の国内試験の被験者数の合計は665名であり、海外6試験の被験者数は1505名であった。当初、日本においては日米欧3極の同時開発を念頭に臨床開発計画が立案された。また、国内においてはブリッジング開発を意図し、第Ⅰ相試験は日本人と外国人を対象として英国において実施した。

機構との初回治験相談は、米国での前期第Ⅱ相試験実施中に行われている。治験相談において、第Ⅰ相試験成績を踏まえ、ブリッジング開発におけるデータパッケージについての助言を受けた結果、ブリッジング開発を実施する場合は、第Ⅰ相試験から直接ブリッジング試験に移行せず、ブリッジング試験デザインの設定根拠を得るための患者対象の眼圧日内変動試験等を実施することを推奨された。

この結果を受けて、再検討を行った結果、ブリッジング開発に係る種々の不確実性等を考慮し、日本人において臨床データパッケージを完備する方針に変更し、第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験、長期投与試験が実施された。

調査対象薬3：ビマトプロスト（2007年6月11日申請、2009年7月7日承認）

ビマトプロストは、PG 製剤に分類され、海外では、2001年3月に米国で承認され、2008年2月現在、英国、ドイツ等73ヶ国で承認されている。

日本での臨床データパッケージは、国内4試験（第Ⅱ相試験1試験、第Ⅲ相試験2試験、長期投与試験1試験）を評価資料とし、海外12試験（第Ⅱ相試験2試験、第Ⅲ相試験10試験）を参考

資料としている。評価資料の国内試験の被験者数の合計は640名であった。海外12試験の被験者数は2985名であった。日本においては、ブリッジング戦略に基づいた臨床開発計画を立案し、4回の治験相談が行われた。

ブリッジング試験として第Ⅲ相試験が実施されたが、ブリッジング成立条件である眼圧変化の差の類似性が満たされなかったことから、新たな第Ⅲ相試験が実施され、最終的には国内試験成績のみで臨床データパッケージが構築された。

審査の過程においては、用量の妥当性、安全性に関する他剤との比較、眼圧の日内変動についての考察等において海外臨床データを効果的に利用していた。

調査対象薬4：ラタノプロスト/チモロールマレイン酸塩

(2008年2月29日申請、2010年1月20日承認)

ラタノプロスト/チモロールマレイン酸塩は、PG 製剤と β 遮断薬の配合製剤である。海外では、2008年2月現在、英国、フランス、ドイツ等91ヶ国で承認されている。

日本での臨床データパッケージは、国内2試験（第Ⅱ相試験1試験、第Ⅲ相試験1試験）および海外11試験（第Ⅱ相試験2試験、第Ⅲ相試験8試験、長期投与試験1試験）を評価資料としている。評価資料の被験者数の合計は4,609名で、国内試験および海外試験の合計はそれぞれ373名および4,236名であった。

日本においては、ブリッジングコンセプトに基づき臨床開発計画が立案され、4回の治験相談を実施しており、第Ⅲ相試験をブリッジング試験として実施した。

審査の過程において機構より、海外臨床成績の外挿可能性について、日本人での至適配合濃度に関する検討が不要と考えた根拠、ブリッジング試験でのブリッジング成立条件（眼圧下降率）の設定根拠、国内外試験の成績の比較に際して、ベースライン眼圧値が影響した可能性等について説明が求められた。最終的にはブリッジングが成立したと判断され承認に至った。

調査対象薬5：トラボプロスト/チモロールマレイン酸塩

(2008年4月15日申請、2010年4月16日承認)

トラボプロスト/チモロールマレイン酸塩は、PG 製剤と β 遮断薬の配合製剤である。海外においては、2009年8月現在、EU 等81ヶ国において承認されている。

日本での臨床データパッケージは、国内2試験（第Ⅲ相試験1試験、長期投与試験1試験）、海外5試験（安全性評価のみ：第Ⅱ相試験1試験、第Ⅲ相試験4試験）を評価資料としている。評価資料の被験者数の合計は1,879名で、国内試験および海外試験の合計はそれぞれ397名および1,482名であった。また、審査中に本邦において承認を取得する製剤を新製剤へと変更申請

するため、新製剤と旧製剤の生物学的同等性を、日米国際共同治験（日本人87名、外国人301名）として実施した。

日本での臨床データパッケージは、第Ⅰ相試験開始前相談を参考に、海外試験データを含むパッケージを構成した。審査の過程において機構より、有効性について国内外で異なる傾向が認められていないか等の説明が求められたが、眼圧下降作用は日本人と外国人で大きな違いは認められていないこと等から、最終的には承認に至った。

調査対象薬6：ドルゾラミド塩酸塩/チモロールマレイン酸塩

（2008年6月30日申請、2010年4月16日承認）

ドルゾラミド塩酸塩/チモロールマレイン酸塩は、ドルゾラミド塩酸塩とチモロールマレイン酸塩の配合製剤である。海外においては、2009年11月現在、米国およびEUにおいて承認されているほか、世界89ヶ国で承認されている。

日本での申請データパッケージは、国内1試験（第Ⅲ相試験）を評価資料とし、国内市販後臨床試験2試験、使用成績調査および海外6試験（第Ⅲ相試験6試験）を参考資料としている。評価資料の被験者数の合計は474名であった。

ドルゾラミド塩酸塩は単剤において、国内と海外で承認されている用量が異なり、本配合剤の開発においても既に海外で承認された用量と異なるため、海外試験成績は参考資料としている。

表 4-8 調査対象品目のデータパッケージ概要（緑内障）

一般名 開発会社 審査期間 (承認日)	評価資料		参考資料		
	試験数 (Ph2以降)	登録症例数	試験数 (Ph2以降)	登録症例数	
トラボプロスト 日本アルコン 2年10ヶ月 (07/07/31)	国内	Ph2(1)	86	なし	0
		Ph3(2)	309		
		①	(203)		
		②	(106)		
		小計	395	小計	0
	外国	Ph2(2)	365	Ph3(1)	267
		①	(138)		
		②	(227)		
		Ph3(4)	2406		
		①	(427)		
②		(801)			
③	(605)				
④	(573)				
	小計	2771	小計	267	
	合計	3166	合計	267	
タフルプロスト 参天製薬 2年2ヶ月 (08/10/16)	国内	Ph2(1)	110	なし	0
		Ph3(2)	204		
		①	(95)		
		②	(109)		
		長期(1)	351		
		小計	665	小計	0
	外国	なし	0	Ph2(3)	334
				Ph3(3)	1171
			小計	0	小計
		合計	665	合計	1505
ビマトプロスト 千寿製薬 2年0ヶ月 (09/07/07)	国内	Ph2(1)	80	なし	0
		Ph3(2)	424		
		①	(202)		
		②	(222)		
		長期(1)	136		
		小計	640	小計	0
	外国	なし	0	Ph2(2)	211
				Ph3(10)	2774
		合計	640	合計	2985
	ラタノプロスト/ チモロールマレイン酸塩 ファイザー 1年10ヶ月 (10/01/20)	国内	Ph2(1)	84	なし
Ph3(1)			289		
小計			373		
外国		Ph2(2)	239	なし	0
		①	(100)		
		②	(139)		
		Ph3(8)	3628		
		①	(436)		
		②	(418)		
		③	(350)		
		④	(195)		
		⑤	(517)		
		⑥	(818)		
⑦		(500)			
⑧	(394)				
	長期(1)	369			
	小計	4236	小計	0	
	合計	4609	合計	0	
トラボプロスト/ チモロールマレイン酸塩 日本アルコン 2年0ヶ月 (10/04/16)	国内	Ph3(1)	256	なし	0
		長期(1)	141		
		小計	397		
	外国	Ph2(1)* 1)	92	Ph3(1)	801
		Ph3(4)* 1)	1390		
		①	(263)		
		②	(316)		
		③	(403)		
	④	(408)			
		小計	1482	小計	801
	合計	1879	合計	801	
ドルゾラミド/ チモロールマレイン酸塩 萬有製薬 1年9ヶ月 (10/04/16)	国内	Ph3(1)	474	Ph4(2)	311
		小計	474	小計	311
	外国	なし	0	Ph3(6)	1726
		小計	0	小計	1726
		合計	474	合計	2037

1) 安全性データを評価資料に、有効性データを参考資料に利用

4.5.3 結論・考察

今回調査した6品目のうち、5品目はブリッジングコンセプトに基づき臨床開発計画を開始し、またブリッジングに関して治験相談を実施していた。このうちブリッジング戦略に基づき海外臨床試験成績を評価資料として外挿することが可能であったのは、トラボプロスト、ラタノプロスト/チモロールマレイン酸、トラボプロスト/チモロールマレイン酸の3品目であった（トラボプロスト/チモロールマレイン酸については、審査報告書に“ブリッジング”との記載はないが、海外試験の安全性データを評価資料として臨床データパッケージに含めている）。

ブリッジングの成功と開発期間全体の短縮の関連性については、情報が乏しく考察はできなかったが、審査期間については海外臨床試験成績の利用による短縮傾向はみられなかった。

国内臨床試験での症例数は、海外臨床試験成績を利用することにより、国内試験成績のみの臨床データパッケージで構築された品目に比べ、少なかった。

緑内障および高眼圧症における診断および治療は、日本と欧米において基本的な差はないと考えられているが、日本人と外国人ではベースライン眼圧が異なることが報告されている。外国試験成績の日本人への外挿可能性を主張するには、日本人と外国人のベースライン眼圧値および眼圧日内変動の違いによる有効性・安全性への影響が少ないこと、眼圧下降率の類似性を示せるかが重要なポイントであると考えられた。

4.6 過活動膀胱

4.6.1 疾患の現状

過活動膀胱 (Overactive Bladder : OAB) の疾患概念については、尿意切迫感を主症状とし、通常は頻尿を、ときに切迫性尿失禁を伴う症状症候群として2002年国際禁制学会 (International Continence Society : ICS) にて新たに定義されている。また、2005年8月には日本排尿機能学会過活動膀胱ガイドライン作成委員会により「過活動膀胱診療ガイドライン(以下、OAB ガイドライン)」が発行された。OAB を発症した患者では社会的活動や QOL (Quality of Life) が著しく損なわれることが知られており、高齢化社会への移行に伴い、その患者数は先進各国で増加し、国内では約810 万人と推定されている。

OAB は全体的な身体を健康を脅かす疾患ではなく長期的な治療を必要とするため、その治療には安全性および良好な忍容性が求められる。現在の治療法には、薬物治療、行動療法、電気刺激および外科的介入などがあり、薬物治療が治療の最も基本的なものである。随意排泄のメカニズムは、コリン作動性受容体およびムスカリン受容体が介在する排尿筋の収縮である。ムスカリン受容体拮抗薬は膀胱平滑筋の収縮を抑制することから、過活動に伴う上記の症状に有効であり、現在までに数種のムスカリン受容体拮抗薬が臨床応用されている。

ムスカリン受容体には、M₁～M₅までのサブタイプが確認されており、このうち膀胱平滑筋の収縮に直接関与するのが M₃受容体と考えられている。また M₁受容体は、膀胱平滑筋を直接収縮する作用はないが、コリン作動性神経終末でアセチルコリンを放出することで平滑筋の弛緩に拮抗し、間接的に膀胱収縮作用を示すと考えられている。

従来、蓄尿障害に対する薬物治療としては、膀胱平滑筋の収縮作用を持つ抗コリン薬 (塩酸オキシブチニン [商品名：ポラキスほか]、塩酸プロピペリン [商品名：バップフォーほか] など) が使用されている。しかし、これら薬剤は、ムスカリン性アセチルコリン受容体に比較的広く拮抗作用を示すため、口渇や便秘などの副作用が高頻度に発現し、治療上障害となる場合があった。これに対し OAB 治療薬は、従来の抗コリン薬よりも膀胱に対する高い選択性が認められており、これらの副作用が出にくいと考えられている。

このような状況の中で、2005年7月～2010年4月までに「過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿および切迫性尿失禁」を適応症として新有効成分含有医薬品のトルテロジン、ソリフェナシン、イミダフェナシンおよび、新効能医薬品のプロピペリンの4品目が新たに承認された。

4.6.2 調査結果

調査対象薬1：トルテロジン (2002年2月28日申請、2006年4月20日承認)

トルテロジンはムスカリン受容体拮抗薬で、ムスカリン受容体サブタイプに対する選択性は認められていないが、膀胱に対して選択性を示すことから、抗ムスカリン作用による副作用の軽減が期待された。2003年11月時点で速放錠（IR）が世界75ヶ国、徐放性カプセル（PR）が世界37ヶ国において承認されている。

臨床データパッケージ（評価資料）は、国内で実施した第Ⅰ相試験4試験（うち1試験は日本・韓国・欧米人種差試験）、第Ⅱ相試験1試験、第Ⅲ相試験1試験（日韓共同試験）、長期投与試験1試験に海外で試験した第Ⅱ相試験2試験、第Ⅲ相試験1試験、長期投与試験1試験を加えて構築された。

本剤はIRで第Ⅰ相試験を開始、忍容性と、薬物動態における欧米人との類似性が示されたため、海外第Ⅱ相試験のデザインとその成績に基づき、日本でプラセボ対照用量比較試験（1mg、2mg、4mg/日）が実施された。その結果、全般改善度ではプラセボ効果が大きく、プラセボとの有意差はみられなかった。しかし4mg/日において、海外第Ⅲ相試験と同様、最大膀胱容量の増大がプラセボと比し有意に認められたため、日本人のIRの至適用量は、欧米人と同様、4mg/日であると判断された。

この間、海外ではIRからPRへの切り替えが進み、国内でもPRによる開発が決定した。PRに関しては、IRの臨床試験成績と海外臨床データを可能な限り使用する方法を検討した。そこで、海外臨床データの外挿可能性を確認する目的で、PRの日本人、韓国人および欧米人における薬物動態を比較する試験を実施し、さらに第Ⅲ相試験をブリッジング試験として実施した。

第Ⅲ相試験では、プラセボとの比較により本剤の臨床効果を確認するとともに、対照薬オキシブチニンとの比較により本剤の臨床上の位置付けを明らかにすることを目的としたため、総症例数が600例になることから、日本と韓国による国際共同ブリッジング試験として実施した。その結果、海外第Ⅲ相試験をブリッジング対象試験としてブリッジングを成立させるに至った。

しかし、IRで実施した国内用量設定試験で用量反応性が示されなかったこと、PRで実施した第Ⅲ相試験は1用量のみの試験であることから、海外PR用量設定試験を外挿することは認められず、海外長期試験データのみ外挿が認められた。

調査対象薬2：ソリフェナシン（2004年8月26日申請、2006年4月20日承認）

ソリフェナシンはムスカリン受容体拮抗薬で、M₃受容体に最も高い親和性を有する。そのため、膀胱に対する選択的な作用から、既存の薬剤と同等以上の有効性を有するとともに、問題となっている口腔内乾燥等の副作用の発現を低減することが期待された。本剤は2005年12月時点で世界32ヶ国において承認されている。

臨床データパッケージ（評価資料）は、国内で実施した健康成人を対象とした第Ⅰ相試験5

試験および OAB 患者を対象とした第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験、長期試験の計3試験に、海外12試験（薬物動態試験3試験、特別な患者集団 PK 試験2試験、薬物相互作用試験5試験および QTc への影響を検討した試験2試験）のデータを加えて構築された。

用量設定試験として実施した国内第Ⅱ相試験で、2.5mg、5mg、10mg の3用量ともにプラセボとの有意性が確認されたが、より確実な効果と既存のムスカリン受容体拮抗薬と同程度以上の有効性が期待できる5mg と10mg を第Ⅲ相比較対照試験で選択した。第Ⅲ相試験では5mg、10mg ともにプラセボに比して有意な効果が確認され、対照薬のプロピペリンとの非劣性が確認されたが、有害事象発現率を考慮して5mg を臨床推奨用量とした。

調査対象薬3：イミダフェナシン（2004年10月22日申請、2007年4月18日承認）

イミダフェナシンは膀胱選択的な抗コリン作用を有する化合物であり、M₃および M₁受容体を選択的に拮抗することにより、M₃受容体に選択的な薬剤および非選択的な薬剤に比べ相対的に唾液腺より膀胱に強く作用すると考えられ、抗コリン薬によく見られる副作用が軽減できる薬剤であることが期待された。OAB 治療薬としてはトルテロジン、ソリフェナシンに次いで3番目の薬剤であり、国内承認申請時点で、海外承認実績はない。

臨床データパッケージ（評価資料）は、国内で実施された、第Ⅰ相試験4試験、第Ⅱ相試験2試験、第Ⅲ相比較試験、長期投与試験、薬物相互作用試験2試験および最終製剤での薬物動態試験の計11試験に海外で実施された絶対的バイオアベイラビリティ試験、マスバランス試験の計2試験を加えて構築された。

後期第Ⅱ相用量設定試験で有効性と安全性に用量反応性（0.1mg、0.2mg、0.5mg/日）が確認されたことから、第Ⅲ相試験は0.2mg/日の用量のみで実施した。その結果、対照薬のプロピペリンとの非劣性は確認できたものの、点推定値では有効性が劣る結果となった。このため、臨床現場で有効性不十分な場合、増量される懸念も指摘され、承認後に0.4mg/日で追加試験（n=338）を実施し、2009年12月に新用量医薬品として効果不十分な場合の増量規定が追加承認となった。

調査対象薬4：プロピペリン（2009年2月26日申請、2009年12月18日承認）

プロピペリンは膀胱平滑筋の収縮作用を持つ抗コリン薬で、1993年に「神経因性膀胱、神経性頻尿、不安定膀胱、膀胱刺激状態（慢性膀胱炎、慢性前立腺炎）における頻尿、尿失禁」を効能・効果として承認され、排尿障害治療剤として広く使用されている。

本剤は OAB ガイドラインで「推奨グレード A」とされ、また OAB 治療薬の臨床試験（ソリフェナシンおよびイミダフェナシン）においては比較対照薬として選定されプラセボとの有

意性も得られていた。

こうした背景から機構相談を行い OAB 効能追加のための開発が実施された。申請においては本剤20mg/日の有効性および安全性をプラセボと比較した第Ⅲ相試験と、20mg/日で効果不十分であった症例を対象として40mg/日の有効性および安全性を非対照で検討した第Ⅲ相高用量試験の成績が提出された。

表 4-9 調査対象品目のデータパッケージ概要（過活動膀胱）

一般名1) 開発会社 審査期間 (承認日)	評価資料		参考資料		
	試験数 (Ph2以降)	登録症例数	試験数 (Ph2以降)	登録症例数	
トルテロジン ファイザー 4年1ヵ月 (2006/04/20)	国内	Ph2(1)	233	なし	0
		Ph3(1)	日:293		
		※日韓国際共同ブリッジング 長期(1)	韓:315		
		小計	188		
	外国	Ph2(2)	①242	Ph2(2)	504
			②58		
		Ph3(1)	1529		
		※ブリッジング対象 長期(1)			
		小計	1077		
	合計	2906	合計	504	
ソリフェナシン アステラス製薬 1年7ヵ月 (2006/04/20)	国内	Ph2(1)	386	なし	0
		Ph3(1)	2049		
		長期(1)	290		
		小計	2725		
	外国	なし	0	Ph3(4)	不明
		小計	0	長期(2)	不明
	合計	2725	合計	不明	
イミダフェナシン 杏林製薬/ 小野薬品工業 2年5ヵ月 (2007/04/18)	国内	Ph2(2)	①73	なし	0
			②401		
		Ph3(1)	781		
		長期(1)	481		
	外国	なし	0	なし	0
		小計	0	小計	0
	合計	1736	合計	0	
プロピペリン 大鵬薬品工業 9ヵ月 (2009/12/18)	国内	Ph3(2)	①576	なし	0
			②45		
		小計	621		
	外国	なし	0	なし	0
		小計	0	小計	0
合計	621	合計	0		

1) 名称は一部省略

4.6.3 結論・考察

社会の高齢化に伴い、QOLに影響する泌尿器科学領域の疾患としてOABがクローズアップされている。さらにOABの疾患概念やガイドラインが整備されたことによって、OABはプライマリーケアを担う一般臨床医や患者にも以前より認知されるようになってきている。

OABの有病率は慢性疾患である骨粗鬆症や糖尿病よりも高く、関節炎や慢性副鼻腔炎に匹敵することが知られている。こうした時代背景を基に、新有効成分含有医薬品のトルテロジン、ソリフェナシン、イミダフェナシンは2005年発行のOABガイドラインに追随するように、いずれも2006年～2007年の1年の間に承認された。

トルテロジンは唯一ブリッジングコンセプトによる開発戦略をとったが、国内用量設定試験でプラセボとの優位性が示せなかったこと、第Ⅲ相試験に移行するタイミングで製剤を速放錠から徐放カプセルに切り替えたこともあってか、申請から承認まで約4年を費やす結果となった。

対照的にソリフェナシンは最も審査期間が短かった。これは、用量設定試験で有効性と安全性に用量反応性が確認できたが、第Ⅲ相比較対照試験で5mgと10mgの2用量を設定し、用量の位置づけを更に明確にしたことが他剤に比較して審査期間の短縮に繋がったと考えられる。

イミダフェナシンは用量設定試験で用量依存性が示せたものの、第Ⅲ相試験で選択した用量が対照薬に比べ効果で劣っていたことが影響して、承認後に高用量の追加試験（n=338）を実施することになった。

4.7 関節リウマチ

4.7.1 疾患の現状

関節リウマチ（以下、RA）は関節滑膜を病変の主座とする慢性の炎症疾患で、有病率は世界人口の約1%、国内では約0.4%といわれている。30～60歳の女性に好発し、全国のRA患者は約60万人と推定されている。

その主な臨床症状は手足の関節の痛みおよび腫れであり、関節滑膜の炎症が進行・持続すると関節破壊が起こり高度な機能障害に至り、社会的な生活の質（QOL）が悪化する。また、RAは全身倦怠感、微熱、貧血等種々の関節外症状を合併することがあり、全身性の炎症疾患でもある。RAの診断は日本、海外ともに米国リウマチ学会（ACR）による診断基準が用いられている。

RAの薬物療法は副腎皮質ステロイド薬および非ステロイド抗炎症薬（NSAIDs）、を中心に行われる。また、疾患修飾抗リウマチ薬（DMARDs：Disease Modifying Antirheumatic Drugs）ではメトトレキサート（MTX）が標準治療薬として位置づけられている。しかしながら、MTXについては効果不十分や効果の減弱（エスケープ現象）等が報告されており、従来のDMARDsによる効果が不十分なRA患者への新しい治療選択肢として、種々の炎症反応や免疫調整に関与し、RAの病態にも関与していることが明らかとなってきた炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子（TNF） α やインターロイキン（IL）-6を標的とした生物学的製剤が開発された。

RAの治療の目標は、関節炎による疼痛の軽減、関節破壊の防止および関節機能の維持等により、患者の身体的、精神的、社会的なQOLの向上を図ることであり、臨床評価における真のエンドポイントは、QOLの長期維持や関節の構造的損傷の防止であるとされるが、臨床試験においては長期間の観察が必要となることから、症状の緩和の指標であるACR改善基準等の各種代替マーカを用いた評価が行われている。

しかしながら、欧米においては、「症状の軽減」のほか、「関節の構造的損傷の防止」や「身体機能の改善」に対する有効性評価が実施され、それぞれ効能・効果として認められている。日本においても、RA治療における関節破壊による身体機能低下の防止は重要な目標とされ、「関節の構造的損傷の防止」を含んだ効能・効果の取得を目指した開発が現在進められている。

このような状況の中で、2010年4月までにTNF α を標的としたインフリキシマブ（商品名：レミケード®）、エタネルセプト（商品名：エンブレル®）、アダリムマブ（商品名：ヒュミラ®）並びにIL-6レセプターモノクローナル抗体であるトシリズマブ（商品名：アクテムラ®）が承認された。

4.7.2 調査結果

調査対象薬 1：インフリキシマブ（遺伝子組換え）

（2001年6月29日申請、2003年2月4日再申請※、2003年7月17日承認）

※2001年6月29日に新有効成分含有医薬品で申請後、クローン病に関する効能・効果（1999年9月27日申請、2002年1月17日承認）で承認となったため、RAに関する申請を一旦取り下げ、「新効能医薬品」として2003年2月4日に承認事項一部変更申請を行った。

インフリキシマブは、抗ヒト TNF α キメラ型（マウス／ヒト）モノクローナル抗体である。1998年以降、クローン病、RA、強直性脊椎炎、尋常性乾癬、乾癬性関節炎、潰瘍性大腸炎およびベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の治療薬として世界99ヶ国で承認されている。

RA に関しては、米国において1999年11月に RA に関する「症状の軽減」で承認され、2000年12月に「関節破壊の防止」、2002年6月に「身体機能の改善」に関する効能追加がなされた。また、欧州においては、2000年6月に RA に関する「症状の軽減」、2001年1月に「関節破壊進展速度の低減」および「身体機能の改善」の効能追加がなされている。

日本での RA に関する開発は、ブリッジングコンセプトに基づいて行われた。臨床データパッケージは、いずれも評価資料であるが、国内試験より第Ⅱ相試験2試験、第Ⅱ/Ⅲ相試験1試験、第Ⅲ相試験1試験の計4試験、海外試験より第Ⅰ相試験1試験、第Ⅱ相試験4試験、第Ⅲ相1試験の計6試験、合計10試験が提出された。

ブリッジング対象試験である海外第Ⅲ相試験における評価項目は、米国の RA に関する薬効評価のガイドラインに沿って「症状の軽減」（30週目の ACR20%改善）、「関節破壊の防止」（54週目の X 線評価）および「身体機能障害の改善」（102週の QOL 評価）がそれぞれ主要評価項目として設定された。

国内においては、海外第Ⅲ相試験を基に計画がなされ、14週目の ACR20%改善を主要評価項目として実施された。

審査の過程においては、日本人と欧米人の薬物動態の差、ブリッジング試験およびブリッジング対象試験において併用した MTX の使用量が異なること、患者背景が異なる可能性があることについて説明を求められた。しかし、両試験においてプラセボに対する優越性は示されており、有効域は大きく異なること等から外国データの外挿が可能と判断された。

当初申請者は、海外第Ⅲ相試験において検討された「関節破壊の防止」および「身体機能障害の改善」を含めた効能・効果の申請を行っていたが、国内ブリッジング試験の主要評価項目は ACR20%改善のみであり、「関節破壊の防止」および「身体機能障害の改善」を主要評価項目とした臨床試験は日本において実施されていないことから、機構は、専門協議の結果を踏まえ、最終的な効能・効果は「関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）」

が妥当であると判断した。なお、「関節破壊の防止」については、製造販売後に有効性および安全性を検討する臨床試験を実施することが承認条件として付与され、2009年に追加の効能・効果を取得している。

また、用法・用量に関しても、米国と同一の用法・用量で申請を行い、効果不十分な場合は5mg/kgあるいは10mg/kgへの増量が可能であるとしていたが、増量する場合を含めて日本人での用量の検討が不十分であることが指摘され、本剤のリスク・ベネフィットを勘案すると増量する場合の用法・用量については国内における臨床試験での検討が必要と判断され、増量に関する用法・用量は認められなかった。

承認条件としては、本剤の投与により重篤な感染症や悪性腫瘍の発現等が報告されていることから以下の3条件が付与された。

- ①製造販売後の一定期間において全症例を対象とした調査の実施
- ②増量して投与した場合あるいは投与間隔を短縮した場合の有効性（関節破壊の進展防止に関する評価を含む）および安全性等を確認するための適切な対照群をおいた長期（一年以上）の二重盲検比較試験の実施
- ③長期投与時の安全性、感染症等の発現について検討する大規模な製造販売後調査の実施

調査対象薬2：エタネルセプト（遺伝子組換え）

（2002年11月18日申請、2005年1月19日承認）

エタネルセプトは、ヒト IgG1の Fc 領域にヒト TNF II 型受容体の細胞外ドメイン2分子を結合させた融合タンパク質である。

エタネルセプトは、皮下投与による週2回又は週1回投与を用法とし、自己注射が可能な製剤として開発された。海外においては、RA に関する適応で1998年に米国で承認され、以降2009年2月現在82ヶ国で承認されている。また、若年性関節リウマチに関する適応で米国（1999年5月承認）、欧州（2000年2月承認）等73ヶ国で承認されている。

日本での RA に関する開発はブリッジングコンセプトに基づいて行われた。

臨床データパッケージは、評価資料として、国内試験より第 I 相試験1試験、第 II 相試験1試験、第 III 相試験1試験の計3試験、海外試験より臨床薬理試験9試験、第 III 相試験4試験、長期投与試験2試験、その他4試験の計19試験、合計22試験が提出された。参考資料としては、12試験（国内1試験、海外11試験）が提出された。

外国データの外挿可能性の検討は、第 I 相健康被験者対象試験での薬物動態の類似性の検討と、海外第 III 相試験（プラセボ、10mg あるいは25mg 週2回、26週投与、主要評価項目：3ヶ月後の ACR20%改善）をブリッジング対象試験とし、同用量での12週投与第 II 相用量反応性試験を国内ブリッジング試験として実施し、両試験における主要評価項目である投与3ヶ月後

の ACR20%改善に関する類似性を検討した。

審査の過程においては、国内外での医療環境の差異として DMARDs の承認用量が異なるが、臨床試験がそれを考慮して実施されておらず、結果として用量に関する検討が十分になされていないこと、また、国内外の試験において注射方法および有害事象の収集方法が異なり、試験結果の正確な比較を行うことを困難にしていると指摘された。

しかしながら、RA 領域においてブリッジングが可能であることは先行開発品で示されており、本剤の国内外での臨床試験成績から、海外成績を基に本剤の有効性および安全性を評価することは可能と機構は判断した。

なお、申請者は、日本における用法・用量について、海外の用法・用量と同様に「通常、成人にエタネルセプト（遺伝子組換え）として25mg を1日1回、週に2回、皮下注射する」と設定したが、国内の第Ⅱ相用量反応性試験において、実薬投与群間で主要評価項目に差がないこと、副次評価項目の結果を含めても10mg 投与群からの有効性が確認できること等から、日本における用法・用量に10mg 週2回投与を含めることが適切であると判断された。

また、それに伴って10mg バイアル製剤を早急に開発し、承認申請するよう指示がなされた。

承認条件としては、以下の4条件が付与された。

- ①製造販売後の一定期間において全症例を対象とした調査の実施
- ②長期投与時の安全性、感染症等の発現について検討する大規模な製造販売後調査の実施
- ③有効性（関節破壊の進展防止に関する評価を含む）および安全性等を確認するための適切な対照群をおいた長期（1年以上）の二重盲検比較試験の実施
- ④自己投与について有効性が確認され安全性上も問題がないと判断できる患者に対してのみ実施されるよう、適切な措置を講じること

調査対象薬3：アダリムマブ（遺伝子組換え）

（2005年12月26日申請、2008年4月16日承認）

アダリムマブは、TNF α に対し高い親和性と選択性を有するヒト型抗ヒト TNF α モノクローナル抗体である。

本剤は、半減期が2週間と長く、投与は2週間に1回の皮下投与と簡便で、自己投与可能な、かつ薬剤調製が不要なプレフィルドシリンジ製剤として開発された。

米国において、2002年12月に「関節の構造的損傷の進展抑制」を含む RA に関する効能・効果の承認を取得し、その後2004年7月に「身体的機能改善」が追加された。

また、欧州では、2003年9月に RA に関する「症状緩和」の効能・効果が承認され、2004年6月に「関節の構造的損傷の進展抑制」および「身体機能改善」が追加された。

2007年12月現在、RA に関しては世界72ヶ国以上で既に承認されており、その他、早期 RA、

関節症性乾癬、強直性脊椎炎、クローン病、尋常性乾癬、若年性突発性関節炎の効能追加がなされ、広くこれらの疾患の治療に用いられている。

日本での RA に関する開発は、ブリッジングコンセプトに基づいて行われた。臨床データパッケージは、評価資料として、国内試験より第 I 相試験2試験、第 II 相試験1試験、第 II/III 相試験1試験、その他3試験の計7試験、海外試験より第 I 相試験10試験、第 II 相2試験、第 III 相試験2試験、その他2試験の計16試験、合計23試験が提出された。参考資料としては、海外3試験が提出された。

ブリッジングでの開発を進めるにあたっては、MTX の使用状況（使用頻度や用量）が国内外で差があることから、MTX 併用試験間でのブリッジングは困難と判断されたため、アダリムマブ単独投与試験でブリッジングすることが計画された。また、海外においては、週1回投与および隔週投与を用法とした開発が進められたが、日本においては、平均的な RA 患者の来院頻度は1ヶ月に1回あるいは2ヶ月に1回程度であること、自己投与は海外に比べて普及していないこと等から、隔週投与を用法とした開発が進められた。

このような観点から、外国データの外挿可能性については、薬物動態試験（単回投与）およびアダリムマブ単独で隔週および毎週投与を検討した海外 P3試験（26週）をブリッジング対象試験として国内用量反応性試験（隔週投与、24週）が実施された。

審査の過程においては、日本人において抗アダリムマブ抗体陽性率が欧米人に比べて高い傾向にあること、類似性を検討した国内外の試験において前治療として使用された DMARDs の使用状況や患者背景、注射方法等異なっていることから、その差異が国内外の試験成績の比較および評価において影響しないか説明を求められたものの、承認申請資料、照会事項回答等から判断して本剤の国内外試験成績に本質的な違いはないと考えられ、RA 領域においてブリッジングが可能であることは先行開発品で示されていること等も考慮し、機構は外国データの外挿が可能と判断した。

承認条件としては、以下の3条件が付与された。

- ①製造販売後の一定期間において全症例を対象とした調査の実施
- ②長期投与時の安全性、感染症等の発現について検討する大規模な製造販売後調査の実施
- ③有効性（関節破壊の進展防止に関する評価を含む）および安全性等を確認するための適切な対照群をおいた長期（1年以上）の二重盲検比較試験の実施

なお、エタネルセプトにおいて承認条件として付与された自己注射に関する事項は、自己注射に移行する際の手順や患者に対する管理について徹底し、全例調査において安全性情報について収集することと指示されたが、承認条件としては付与されなかった。

調査対象薬4：トシリズマブ（遺伝子組換え）

（2006年4月28日申請、2008年4月16日承認）

トシリズマブは、ヒト化抗ヒトIL-6レセプターモノクローナル抗体である。本剤は海外に先行して国内での開発が進められ、国内において2005年4月11日に希少疾病用医薬品としてキヤッスルマン病に関する承認を取得した。その後、RA および全身型若年性突発性関節炎（sJIA）に関する承認申請を行ったところ、sJIA に対しては、優先審査対象となり、RA に関しても sJIA の優先審査にあわせて迅速審査の対象となった経緯がある。

国内承認申請の2006年4月時点において、本剤の既承認国はなく、米国においては2007年11月、欧州においては2007年12月に RA に関する承認申請が行われた。

臨床データパッケージは、国内試験成績を中心に構成され、外国データは参考資料としてのみで使用している。RA に関する評価資料として、国内試験より第I相・臨床薬理試験5試験、第II相試験4試験、第III相試験5試験の計14試験が提出された。参考資料としては、海外9試験が提出された。なお、本剤は他の調査対象製剤と異なり、「関節の構造的損傷の防止」を主要評価項目とした第III相試験（52週投与）を国内において1試験実施し、「関節の構造的損傷の防止」を含んだ RA の効能・効果として同時に承認を取得している。

審査の過程においては、「関節の構造的損傷の防止」の検討にあたって、MTX 等の適切な対照薬を設定せずに非盲検で実施したことについて指摘された。申請者は、「関節の構造的損傷の防止」の評価に関する実施方法が記載された抗 RA 治療薬の臨床評価方法に関するガイドラインが制定されたのは当該試験の開始後であったこと、MTX 等の日本における臨床用量は欧米の約半量であり、この用量での骨・関節破壊遅延効果は明確でないこと、プラセボを対照とすることは患者の倫理的観点から好ましくないこと等から、既存治療を対照群としてそれに対する優越性を検証する試験を非盲検下で実施することとし、有効性の評価を行う X線評価は盲検下で行うことでデータ評価における客観性を確保したこと等を説明した。

機構は、申請者の説明等を踏まえ、関節の構造的損傷防止に対する有効性は確認されているものと判断した。

承認条件としては、以下の2条件が付与された。

- ①製造販売後の一定期間において全症例を対象とした調査の実施
- ②長期投与時の安全性、感染症等の発現について検討する大規模な製造販売後調査の実施

表 4-10 調査対象品目のデータパッケージ概要（リウマチ/生物学的製剤）

一般名 開発会社 審査期間 (承認日)	評価資料		参考資料		
	試験数 (Ph2以降)	登録症例数	試験数 (Ph2以降)	登録症例数	
インフリキシマブ 田辺三菱製薬 5ヶ月※ (2003/7/17) ※再申請日から承認日までの期間	国内	Ph2(2)	93	なし	0
		①	(2)		
		②	(91)		
		Ph2/3(1)	147		
		Ph3	129		
	小計	369	小計	0	
	外国	Ph2(4)	212	なし	0
		①	(73)		
		②	(101)		
		③	(28)		
④		(10)			
Ph3(1)	428	小計	0		
小計	640	小計	0		
合計	797	合計	0		
エタネルセプト ワイス 2年2ヶ月 (2005/1/19)	国内	Ph2(1)	153	一般薬理(1)	136
		Ph3(1)	132		
		小計	285例		
	外国	Ph3(3)	1073	Ph2/3(5)	2211
		①	(180)	Ph3(1)	77
		②	(234)	長期(2)	1136
		③	(599)		
		④	(105)		
		長期(2)	1022		
		①	(239)		
		②	(783)		
		その他(4)	1473		
		①	(89)		
②	(70)				
③	(632)				
④	(682)				
小計	3573	小計	3424		
合計	3858	合計	3560		
アダリムマブ アボットジャパン 2年3ヶ月 (2008/4/16)	国内	Ph2(1)	37	なし	0
		Ph2/3(1)	352		
		その他(3)	425		
		①	25		
		②	312		
	③	88	小計	0	
	外国	Ph2(2)	555	Ph2(1)	284
		①	(284)	Ph3(1)	636
		②	(271)	その他(1)	457
		Ph3(2)	1163		
		①	(544)		
		②	(619)		
		その他(2)	1595		
①		(796)			
②	(799)				
小計	3313	小計	1377		
合計	4127	合計	1377		
トシリズマブ 中外製薬 1年11ヶ月 (2008/4/16)	国内	Ph2(4)	336	なし	0
		①	(15)		
		②	(15)		
		③	(163)		
		④	(143)		
		Ph3(5)	803		
		①	(302)		
		②	(241)		
		③	(125)		
	③	(115)			
	④	(20)	小計	0	
	外国	なし	0	Ph2(2)	445
		小計	0	Ph3(6)	6537
合計	1139	合計	6982		

4.7.3 結果・考察

日本における RA 治療薬の開発は、MTX 等の治療薬の使用用量が国内外で異なる等、外因性民族的要因に差はあるものの、ブリッジングコンセプトによる開発が可能な領域であると考えられた。上記調査対象の4品目中トシリズマブ以外の3品目はブリッジングコンセプトに基づいた開発が行われた。

トシリズマブは、国内における開発が海外に先行して行われ、国内試験成績を中心としたデータパッケージにより申請が行われた。

国内の評価例数については、最初の TNF α 製剤であるインフリキシマブにおいて、369例と最も少なかったが、その後のエタネルセプト（421例）およびアダリムマブ（814例）では増加する傾向にあった。その理由は明らかではないが、インフリキシマブは国内で最初の生物学的製剤であったことが考えられる。

トシリズマブは評価例数として1139例を要したが、他の3品目と異なり、国内試験で関節破壊を主要評価項目とした臨床試験が実施され、日本人 RA 患者における関節破壊の進展防止が確認されたことから、「関節の構造的損傷の防止」を含んだ効能・効果を1つの承認申請で取得している。このことから、評価例数についてはこの点を考慮すべきと考えられる。

新しい抗 RA 薬を開発する場合には、「関節の構造的損傷の防止」を主要評価項目とし、適切な対照群をおいた日本人 RA 患者での長期の検証試験が必須であることがインフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブの審査結果より読み取れる。実際に、2006年2月に「抗リウマチ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（薬食審査発0217001号）が制定され、「関節の構造的損傷の防止」に対する効果を検証する場合には、MTX 又はサラゾスルファピリジン等のその時点での世界の標準的抗 RA 薬を対照薬とした1年間以上の長期投与での検討をすべきとされている。

ブリッジングの有無等での審査期間の差の有無は不明であるが、国内試験成績を中心として申請したトシリズマブは、若年性突発性関節炎に関する効能・効果を RA の効能・効果と同時に承認されており、若年性突発性関節炎に関しては優先審査に指定されていたことから、審査期間についてはこの影響があったものと推測される。

承認条件については、生物学的製剤の特徴として免疫抑制に関するものが多く、重篤な感染症や悪性腫瘍等の発現の可能性があるため、安全性の評価例数も少ないことから、製造販売後の全症例を対象とした使用成績調査、長期投与時の安全性を確認するための製造販売後調査の実施が承認条件として付与されている点は調査品目すべてに共通していた。

4.8 2型糖尿病

4.8.1 疾患の現状

2型糖尿病は、インスリン分泌不全とインスリン抵抗性に伴い高血糖をきたす疾患である。近年、糖尿病患者は増加しており、2025年までに全世界で3億3千万人に達すると推定されており、世界的に患者数の多い慢性疾患である。

2型糖尿病の治療は、食事療法および運動療法が基本となり、それにもかかわらず十分な効果がない場合に、経口血糖降下薬の投与、又は患者によってはインスリン治療が行われる。

現在、国内においてさまざまな経口血糖降下薬が使用されているが、低血糖や体重の増加（スルホニル尿素薬）、胃腸障害の発現（ α -グルコシダーゼ阻害薬、ビグアナイド薬）、浮腫・体重の増加や心不全（チアゾリジン薬）などの問題点を抱えており、それらの有効性・安全性は必ずしも十分ではない。

最近約一年の間に、DPP-4阻害剤の3品目、GLP-1受容体作動薬の2品目が承認され、今回の調査では、調査時点で審査報告書が開示されており、同じ投与経路で同一の作用機序を有するDPP-4阻害剤3品目を対象とした。

DPP-4阻害薬は、経口投与により血糖依存的なインスリン分泌作用を有することから、既存のインスリン分泌促進系薬剤において懸念される低血糖の発現リスクを軽減し、かつ食後高血糖に対する治療法の選択肢を広げることが期待される、新規の作用機序を有する2型糖尿病治療薬として開発されている。

これらDPP-4阻害剤3品目は、シタグリプチン、ビルダグリプチン、アログリプチンの順に、約7ヶ月の間（2009年10月～2010年4月）に国内で承認された。シタグリプチンおよびビルダグリプチンの2品目はいずれも海外で先行して開発／承認されており、国内申請では外国データを参考資料とし、国内データを中心とした臨床データパッケージを構築し承認された。アログリプチンは海外で先行して開発され、海外においては未承認であったが、国内開発では外国データを有効に利用した、ブリッジングコンセプトに基づく臨床データパッケージを構築し承認された。

4.8.2 調査結果

調査対象薬1：シタグリプチン（SITA）

（2007年12月10日申請、2009年10月16日承認）

SITAは、世界で初めて承認されたDPP-4阻害剤である。2006年8月にメキシコで最初の承認を取得し、同年10月にアメリカでも承認された。2009年4月までに欧州を含む世界80以上の国・地域で承認され、2009年10月に国内で承認された。

国内承認時の効能効果は、2型糖尿病で食事や運動療法で十分な効果が得られない患者に対する単独療法と併用療法（スルホニルウレア剤、チアゾリジン系薬剤またはピグアナイド系薬剤）である。

国内開発では第Ⅲ相試験前までに治験相談が4回行われた。

日本における臨床データパッケージは、国内データを中心として国内13試験（評価資料）、海外34試験（参考資料）で構築された。評価資料とされた日本人を対象とした試験の合計被験者数は1621名であった。その内訳は、第Ⅰ相試験：5試験102名、第Ⅱ相試験：3試験594名、第Ⅲ相試験：5試験925名であった。

参考資料とされた外国人を対象とした試験は34試験で合計被験者数は4723名であった（第Ⅰ相試験：24試験577名、第Ⅱ相試験：4試験1298名、第Ⅲ相試験：6試験2848名）。第Ⅱ相試験開始から申請までの推定期間は3年5ヶ月であった¹⁾。

調査対象薬2：ビルダグリプチン（VILDA）

（2008年4月23日申請、2010年1月20日承認）

VILDAは、2番目に承認されたDPP-4阻害剤であり、2009年8月現在までに欧州を始めとする63ヶ国で承認されており、米国においては審査中である。国内では2010年1月に承認された。国内承認時の効能効果は、2型糖尿病で食事や運動療法で十分な効果が得られない患者に対する単独療法と併用療法（スルホニルウレア剤）である。

国内臨床開発は、外国の第Ⅰ相試験終了後に開始され、前期第Ⅱ相試験を実施した。2004年7月より用量設定試験を開始し、2006年4月より第Ⅲ相試験を開始した。治験相談は2回行われ、初回治験相談時の助言から、国内臨床試験を中心とした臨床データパッケージを構築し、ブリッジング試験として計画していた用量設定試験を新たに国内用量設定試験と位置付ける開発計画へと変更された。

日本における臨床データパッケージは、評価資料として国内11試験/海外14試験、参考資料として海外46試験より構築された。評価資料とされた日本人を対象とした試験の合計被験者数は1436名であった。その内訳は、第Ⅰ相試験：5試験167名、第Ⅱ相試験：1試験291名、第Ⅲ相試験：5試験978名であった。評価資料とされた外国人を対象とした試験は14試験441名であり、全て臨床薬理試験であった。参考資料とされた外国人を対象とした試験は46試験で合計被験者数は7756名であった（第Ⅰ相試験：20試験452名、第Ⅱ相試験：6試験511名、第Ⅲ相試験：20試験6793名）。

第Ⅱ相試験開始から申請までの推定期間は3年9ヶ月であった。

調査対象薬3：アログリプチン（ALO）

（2008年9月29日申請、2010年4月16日承認）

ALOは、海外に先行して国内で承認された、国内3番目のDPP-4阻害剤である。

米国では2007年12月に承認申請されたが、2008年12月に心血管イベント評価に関するFDAガイダンス²⁾が発行されたため、追加試験を要求された。

国内承認時の効能効果は、2型糖尿病で食事や運動療法で十分な効果が得られない患者に対する単独療法と併用療法（ α -グルコシダーゼ阻害剤）であり、2010年7月にチアゾリジン系薬剤との併用療法が追加された。

治験相談は、第I相試験開始前相談（2006年1月30日）、追加相談（2006年7月24日）、申請前相談（2008年6月16日）の3回行われ、海外第III相試験の成績を国内臨床パッケージへ外挿するブリッジングコンセプトに基づく臨床データパッケージが構築された。ブリッジング試験として国内第II相用量設定試験が、ブリッジング対象試験として海外第II相用量設定試験および海外第III相プラセボ対照二重盲検比較試験がそれぞれ位置付けられた。また、併用療法に関しては、国内臨床試験によるデータパッケージが構築された。

機構は、内因性および外因性民族的要因が国内外で類似していると結論できる状況ではないものの、民族差による影響を明らかにすることには限界があることや、本剤の用量反応関係および安全性が国内外で大きく異なることが臨床試験によって示唆されていること等から、日本人における臨床用量として選択された用量と同用量である本剤25mg（米国における申請用量）のプラセボに対する優越性が検証された海外第III相試験成績を日本人の単独療法における検証試験の成績として外挿することは可能と考えた。

臨床データパッケージは、評価資料として国内10試験/海外6試験、参考資料として海外21試験であった。評価資料とされた日本人を対象とした試験の合計被験者数は884名であった。その内訳は、第I相試験：6試験174名、第II/III相試験：4試験710名であった。評価資料とされた外国人を対象とした試験の被験者数は766名であり、その内訳は、第I相試験：4試験172名、第II相試験：1試験265名、第III相試験：1試験329名であった。参考資料とされた外国人を対象とした試験46試験で合計被験者数は4402名であった（第I相試験：16試験743名、第III相試験：5試験3659名）。

第II相試験開始から申請までの推定期間は1年8ヶ月あった。

表 4-11 調査対象品目のデータパッケージ概要 (2 型糖尿病)

一般名 開発会社 審査期間 (承認日)	評価資料		参考資料		
		試験数 (Ph2以降)	登録症例数	試験数 (Ph2以降)	登録症例数
シタグリブチンリン ① 萬有製薬 ② 小野薬品工業 1年10ヶ月 (09/10/16)	国内	Ph2(3)	594	なし	0
		①	(151)		
		②	(363)		
		③	(80)		
		Ph3(4)	748		
		①	(319)		
		②	(134)		
		③	(149)		
		④	(146)		
	長期(1)	177			
	小計	1519	小計	0	
	外国	なし	0	Ph2(4)	1298
				Ph3(6)	2848
小計	0	小計	4146		
合計	1519	合計	4146		
ビルダグリブチン ノバルティス ファーマ 1年8ヶ月 (10/01/20)	国内	Ph2(1)	291	なし	0
		①	(291)		
		Ph3(4)	821		
		①	(239)		
		②	(380)		
		③	(202)		
		④:①の長期継続	(160)		
		長期(1)	157		
	小計 1)	1269	小計	0	
	外国	なし	0	Ph2(6)	511
				Ph3(20)	6793
	小計	0	小計	7304	
	合計	1269	合計	7304	
アログリブチン 武田薬品工業 1年6ヶ月 (10/04/16)	国内	Ph2(2)	710	なし	0
		①	(480)		
		②	(230)		
		③:①の長期継続	(570)		
		④:②の長期継続	(213)		
		小計 1)	710		
	外国	Ph2(1)	265	Ph3(5)	3659
		①	(265)		
		Ph3(1)	329		
		①	(329)		
		小計	594		
	合計	1211	合計	8698	

1) 長期継続試験は同一被験者のためダブルカウントせず

4.8.3 結論・考察

第Ⅰ相として臨床薬理試験を集計した結果、3剤ともに約80%が海外試験であり、大半は外国データを利用していることが分かった（海外試験割合：SITA 83%（24/29）、VILDA 87%（34/39）、ALO 77%（20/26））。

第Ⅱ相および第Ⅲ相試験で評価資料として用いられた国内および海外試験の被験者数を合計すると SITA、VILDA、ALO でそれぞれ1519名、1269名、1304名と3品目で大きな違いはないものの、ALO ではそのうち594名が外国人データであり、海外試験を評価資料として有効に補填していることが分かる。

第Ⅱ相試験開始から申請までの推定期間は、SITA 3年5ヶ月、VILDA 3年9ヶ月と先行2剤は大きく異ならなかったが、ALO は1年8ヶ月と約2年短く、海外第Ⅲ相試験を日本人の検証試験の成績として外挿した影響が大きかった。

また、審査期間は申請の早い順に長くなっている傾向がみられた（SITA：1年10ヶ月、VILDA：1年8ヶ月、ALO：1年6ヶ月）。申請時に SITA のみが FDA 既承認であったが、FDA 承認の有無が日本の審査期間に影響していることはなかった。SITA は First in Class であることから審査期間が比較的長かったものと推察される。

VILDA は初回治験相談でブリッジングコンセプトを企図していたと推定されるが、治験相談後に国内試験を中心とした臨床パッケージに変更された。その理由については、公開されている CTD からは読み取れなかった。

一方、その後に申請された ALO は治験相談でブリッジングコンセプトに基づいた臨床パッケージを構築している。

両剤は同一作用機序の薬剤であることから、VILDA が特にブリッジングに適していなかったとは考えがたい。

ブリッジング成立/不成立の理由は治験相談内容が開示されていないので不明だが、先行して治験相談や承認申請された SITA、VILDA2剤の情報が蓄積されていたことは、3剤目の ALO でブリッジングコンセプトが認められた理由の一つではないかと考えられる。

以上より、ブリッジングを利用した ALO は第Ⅱ相以降の評価資料の総被験者数は他2剤と大きく差はないものの、約50%の比率で外国データを利用した上に、国内での第Ⅲ相試験をスキップしたことで、他剤よりも2年近く国内開発期間を短縮した典型例と考えられる。

引用文献

- 1) JAPIC、ClinicalTrial.gov、ClinicalStudyResults.org から第Ⅱ相試験開始時期を推定
- 2) Guidance for Industry Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes

4.9 悪性腫瘍

4.9.1 疾患の現状

2007年の死亡データに基づき、「累積生涯がん死亡リスク」を推定すると、男性で27%、女性で16%ががんで死亡するとされており、悪性腫瘍は、日本人の死亡原因において第1位を占めている。

また、2003年の罹患・死亡データに基づいて「累積生涯がん罹患リスク」を推定すると、男性で55%、女性で41%が一生のうちのがんと診断されるとされており、がんの死亡数と罹患数はともに増加し続けている（がんの統計 '09）。

がんに対する薬物療法は、これまで代謝拮抗剤、アルキル化剤、抗がん性抗生物質、微小管阻害薬あるいは白金製剤等の細胞毒性を持つ薬剤を単剤あるいは併用投与するのが主流であった。2000年代になり、がんの特異性の高い標的を探し出し、その標的に効率よく作用する EGFR（上皮成長因子受容体）モノクローナル抗体やキナーゼ阻害薬を中心とする分子標的治療薬が新規抗悪性腫瘍の大半を占めるようになってきた。このため、これまでの治療法に加えて、分子標的薬の併用、あるいは単独投与が行われるようになった。

がんの薬物療法の進歩により、一部の白血病、悪性リンパ腫または精巣腫瘍などにおいて治癒または転帰の大幅な改善を達成してきた。しかしながら、これらの癌腫は比較的まれな状況であり、その他の多くの癌腫に対しては、病気の進行の遅延や寛解がみられるのみであり、なかには脳腫瘍、悪性黒色腫、腎がん、膵がん、肝がん等、薬物治療による効果がほとんど期待できない癌腫が存在し、多くのアンメット・メディカルニーズが存在する。

抗悪性腫瘍薬の臨床開発においては、抗悪性腫瘍薬の臨床評価に関するガイドラインが2005年11月1日に公表され、「抗悪性腫瘍薬における海外臨床成績の積極的な利用だけでなく、国内で行われた臨床試験成績が海外の承認申請時に利用されることが新薬開発国としての責務である」ことが示された。

また「非小細胞肺癌、胃癌、大腸癌、乳癌等で、承認取得を目的とする効能・効果の癌腫のうち、その患者数が多い癌腫では、それぞれの癌腫について延命効果を中心に評価する第Ⅲ相試験の成績を承認申請時に提出すること」が求められたが、これらの癌腫であっても、「科学的根拠に基づき申請効能・効果の対象患者が著しく限定される場合はこの限りではない。」とし、「海外に信頼できる第Ⅲ相試験成績が存在する抗悪性腫瘍薬は、承認申請前に国内で実施する臨床試験数を最小限とし、効率よく、かつ迅速に当該薬剤の導入が図れるように臨床開発計画を立案すべきである。」としていた。このガイドラインが公表され、既に5年が経過している。

このような状況の中、2005年7月～2010年4月までに新有効成分として承認された抗悪性腫

瘍薬（希少疾病用医薬品等を一部除く）は2006年にフェマーラ（癌腫：乳癌）、2007年にアリムタ（癌腫：悪性胸膜中皮種）、アバスチン（癌腫：結腸・直腸癌）、タルセバ（癌腫：非小細胞肺癌）、2008年にソラフェニブ（癌腫：腎細胞癌）、スーテント（癌腫：消化管間質腫瘍[GIST]および腎細胞癌）、アービタックス（癌腫：結腸・直腸癌）、2009年にラパチニブ（癌腫：乳癌）、2010年にテモダール（癌腫：悪性神経膠種）、ベクティビックス（癌腫：結腸・直腸癌）と10品目であった。

詳細な調査は、同一癌腫で複数の品目が承認された癌腫であり、前述のガイドラインの公表後に申請を行なった品目を対象とした。その結果、腎細胞癌と結腸・直腸癌を効能・効果とした品目について詳細に調査することとした。

4.9.2 調査結果

腎細胞癌

腎細胞癌は、血管新生傾向が強く、主に肺、骨、リンパ節および副腎に転移する。日本では2003年の腎悪性腫瘍による死亡数は3,574例であり、米国では2004年に数千例の死亡があったと推定されている。

腎細胞癌の約40%は転移を有する切除不能の進行腎癌であり、既存治療による進行腎細胞癌の5年生存率は10%未満にとどまる。腎細胞癌に対する全身療法は、サイトカイン療法で、奏効率は満足のいくものではない。

調査対象薬 1：ソラフェニブ

（2006年6月29日年申請、2008年1月25日年承認）

ソラフェニブは、腎細胞癌を適応症とする抗がん剤で、RAF キナーゼ、VEGF（血管内皮細胞増殖因子）受容体等の血管新生に関与する増殖因子の受容体型キナーゼを標的とする分子標的治療薬である。

臨床データパッケージは国内3試験、海外5試験からなり、総症例数は1211例（うち日本人は189例、16%[日本症例数/総症例数]）を評価資料としていた。本剤は海外第Ⅲ相試験の実施前に国内第Ⅰ相試験を開始し、終了前に国内第Ⅱ相試験に移行した。

国内第Ⅰ相試験と海外第Ⅰ相試験成績を比較検討し、安全性と薬物動態プロファイルに日本人と日本人以外との間で違いが認められないため、国内第Ⅱ相試験における用法・用量は海外と同様（1回400mg）とし、また、OS（全生存期間）を主要評価項目とした海外第Ⅲ相試験を評価資料とすることとした開発計画であった。

機構は、400mg までの線形性は認められるものの、当該用量を超える用量においては両民

族間で差異が示唆されると判断し、今後も（承認後）更に検討し、知見の集積をもって、本剤の PK における民族差の有無や程度を逐次評価していく必要があるとした。また、審査の方針は、海外第Ⅲ相試験を本剤の有効性を示す重要な試験成績とし、国内第Ⅱ相試験は、日本人での有効性（腫瘍縮小効果）を検討することとした。

安全性の評価においては、本剤の使用において、特に注意すべき有害事象（高血圧、皮膚障害、出血、血栓・塞栓症など）を特定し、有害事象の項目毎に評価し、製造販売後の一定期間は全例調査により安全性情報を収集する必要があると判断した。特定の事象については、検査の必要性を医療現場に情報提供することに加え、本事象については製造販売後調査の重点項目に加え、更なる情報集を図るよう求めた。

効能・効果については、申請者は「進行性腎細胞癌」としたが、機構ならびに専門協議において、投与対象が治療現場において適切に選択されない可能性があることならびに、有効性が確認された臨床試験に基づくと、本剤の対象患者は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」と判断された。

調査対象薬 2：スニチニブ（2006年12月25日年申請、2008年4月16日年承認）

スニチニブは、GIST と腎臓癌を適応症とする抗がん剤で、血管新生に関与する VEGF 受容体と、腫瘍増殖に関与する PDGF（血小板由来増殖因子）受容体など複数の受容体を標的とする分子標的治療薬である。

臨床データパッケージは GIST と腎細胞癌として、薬物動態試験を除く、国内3試験、海外5試験からなり、総症例数は1427例（うち日本人の腎細胞癌は51例、6%[日本症例数/総症例数]）を評価資料としていた。腎細胞癌を対象とした国内第Ⅱ相試験の試験デザイン（日本人の臨床推奨用量）は、GIST を対象とした国内試験成績と腎細胞癌に対する外国の成績をもとに設定し、機構の助言を踏まえ、本試験は実施された。また、申請時では国内第Ⅱ相試験の解析結果を提出し、その後（承認前）、治験総括報告書を提出していた。

機構の審査の方針は、本剤の有効性を示す重要な試験成績は海外第Ⅲ相試験とし、日本人での進行性腎細胞癌に対する本剤の腫瘍縮小効果を示す試験成績は国内第Ⅱ相試験としていた。本剤の安全性については、国内臨床試験を中心として、海外臨床試験も評価することとした。

安全性評価において、機構は GIST と進行性腎細胞癌の間での安全性プロファイルに特記すべき差はないことを確認し、両癌腫間の安全性データを併合して検討した。機構は本剤に特徴的な有害事象について、製造販売後の全例登録方式の調査で、発現状況も重点的に情報収集する必要性を挙げた。

有効性評価においては、海外第Ⅲ相試験の主要評価項目が、OSではなく、TTP（無増悪期間）と設定されたことについて、機構はTTPが臨床的に意義のある評価項目と了解したが、進行性腎細胞癌患者に対する抗悪性腫瘍薬の治療は、延命を期待して行なわれることを踏まえ、OSの延長を期待して行なうべきであり、本来はOSが主要評価項目であったとし、当該疾患領域における試験デザイン、主要評価項目などについては、熟慮した上で、臨床試験を実施すべきであるとした。

効能・効果について、申請者は本剤の申請効能・効果を「腎細胞癌」としているが、機構は、術後および術前補助化学療法としての有効性および安全性についての情報はないため、本剤を使用すべきでないことを明らかにすること、また、本剤が使用され得る投与対象者が適切に選択されるようにすることから、「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」とした。

用法・用量について、申請時の用法・用量は「なお、患者の状態により12.5mgずつ適宜減量する。」（抜粋）であったが、申請後、海外の添付文書に合わせて「なお、患者の状態により12.5mgずつ適宜増減する。」（抜粋）と、申請者から希望が出された。機構は本剤の臨床効果に及ぼすPKパラメータについて、ヒトにおいて明確な情報が得られていないこと、CYP3A4を誘導する薬剤と併用した本剤の増量時の有効性は検討されていないこと、腫瘍の増量が認められた場合に50mgを超え増量することの有効性への影響は不明であること、日本人患者において50mgを超える用量の忍容性は確認されていないことから、「適宜減量」に限定することと判断した。

表 4-12-1 調査対象品目のデータパッケージ概要 (悪性腫瘍1)

一般名 開発会社 審査期間 (承認日)	評価資料			参考資料	
		試験数	登録症例数	試験数	登録症例数
		(Ph2以降)		(Ph2以降)	
ソラフェニブシル バイエル薬品 1年6ヶ月 (2008/1/25)	国内	Ph1	58	なし	0
		①固形癌	(18)		
		②固形癌	(13)		
		③肝臓癌	(27)		
		Ph2(1)	131		
		①腎細胞癌	(131)		
		小計	189	小計	0
	外国	Ph2(2)	638	なし	なし
		①固形癌	(501)		
		②腎細胞癌	(137)		
		Ph3(1)	384		
		①腎細胞癌	(384)		
		小計	1022	小計	0
	合計	1211	合計	0	
スニチニブ ファイザー 1年3カ月 (2008/4/16)	国内	Ph1(1)		なし	0
		①GIST	12		
		Ph2(2)	87		
		①GIST	(36)		
		②腎細胞癌	(51)		
		小計	99	小計	0
	外国	Ph2(3)	266	Ph1(5)	128
		①GIST	(97)	①急性骨髄性白血病	(29)
		②腎細胞癌	(63)	②固形癌	(28)
		③腎細胞癌	(106)	③固形癌	(41)
		Ph3(2)	1062	④固形癌	(12)
		①GIST	(312)	⑤固形癌	(27)
		②腎細胞癌	(750)		
	小計	1328	小計	128	
	合計	1427	合計	128	

結腸・直腸癌

本邦における結腸・直腸癌の罹患数は、男性で胃癌に次いで2番目（年齢調整罹患率10万人あたり69.5人、1999年）、女性では乳癌に次いで2番目（同10万人あたり37.9人）に多い癌腫である（「がんの統計'05」）。がん統計白書2004によれば、2005年には結腸・直腸癌の罹患数は胃癌を抜いて第1位になると予測されており、2020年には15.4万人が罹患するなど患者数の増加が予測されている。5年生存率は、リンパ節転移のない早期癌では80%を超えるが、リンパ節転移がある場合には60～70%、肺、肝、腹膜等の遠隔転移のある場合には25%と予後不良になる。限局性の場合には治癒切除も可能であるが、再発も多く、術後補助療法が行われる。再発の約8割は術後3年以内に見られている。

調査対象薬3：ベバシズマブ（2006年4月21日申請、2007年4月18日承認）

ベバシズマブは、VEGF に対するモノクローナル抗体で、血管新生を阻害し、腫瘍の増殖

や転移を抑制する分子標的治療薬である。

臨床データパッケージは国内1試験（単剤/併用）、海外5試験（うち併用4試験、参考資料除く）からなり、総症例数は1296例（このうち国内症例数は18.1%[日本症例数/総症例数]）を評価資料としていた。本剤の国内臨床試験は、海外第Ⅲ相試験の実施中に第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験を開始した。

機構は、国内外の各臨床試験における検討症例数が少なく、本剤のPKに関する民族差について結論付けることは困難であるが、本剤のPKに国内外で明らかな差異はない。ただし、現時点では少数例での比較検討であることから、今後も公表論文等を含め本剤のPKの民族差について比較可能な情報を収集し、当該データに基づいて情報提供等の適切な対応を必要とした。なお、薬物動態の更なる明確化を目的として、適切なデザインの試験を実施し、結果を公表することを指示した。

本剤の有効性について機構は、第Ⅲ相試験の結果から上乗せ効果が示されたものの化学療法の内容により本剤の上乗せ効果が異なることが示唆されたと判断したため、今後本剤を一次療法例に用いる場合に最も推奨される化学療法レジメンや、本剤とFOLFOX4（5-FU+ロイコボリン+オキサリプラチン）の併用療法レジメンの臨床的位置付けを明確にしていく必要があると指摘した。

本剤に特徴的な有害事象として機構は、消化管穿孔、創傷治癒遅延等を示し、本剤の使用にあたってはこれらに十分に注意する必要がある。また、製造販売後調査において重点的に情報収集する必要があるとした。

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性および有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じることとした。

調査対象薬4：セツキシマブ（2007年1月31日申請、2008年7月16日承認）

セツキシマブは、EGFRに結合して、EGFRの働きを阻害するモノクローナル抗体で、分子標的治療薬である。

本剤の臨床データパッケージは国内2試験（単剤/併用）、海外7試験（うち併用5試験、参考資料除く）からなり、総症例数は4016（このうち国内症例数は69例、2%[日本症例数/総症例数]）を評価資料としている。本剤は海外第Ⅲ相試験の実施中に国内第Ⅰ相試験を開始した。

機構は、欧米人に比べて日本人で曝露量が高値を示した400mg/m²初期投与の安全性について、全例調査方式による製造販売後調査において慎重な検討を行う必要があると考えた。有効性については、海外で実施された2つの第Ⅲ相試験の結果より、三次治療における単剤の効果が期待できるとしたが、二次治療におけるCPT-11との上乗せ効果については、主要評価項目であるOSに差が認められなかったため、不明とした。

本剤に特徴的な有害事象には、infusion-related reaction、発疹、皮膚障害等があり、製造販売後調査で重点的に収集することが求められた。

承認条件として、国内での治験症例が極めて限られていたことから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性および有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じることであった。

調査対象薬5：パニツムマブ（2008年6月30日申請、2010年4月16日承認）

パニツムマブは、EGFR に対するヒトモノクローナル抗体で、分子標的治療薬である。本剤の臨床データパッケージは国内2試験（単剤）、海外10試験（単剤8試験、併用2試験、参考資料除く）からなり、総症例数3821例（うち国内症例79例、2%[日本症例数/総症例数]）を評価資料としている。本剤は海外第Ⅲ相試験の実施中に国内第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験を開始した。

機構は日本人と外国人における PK に顕著な差は認められず、現時点では日本人に対して外国人と異なる投与量を設定する必要性はないとした。有効性について、海外第Ⅲ相試験の結果から一次治療、二次治療、三次治療に対する有効性が期待されるものと判断され、日本人については国内第Ⅱ相試験より三次治療例を対象とした単剤投与により一定の奏効が認められており、日本人患者においても有効性は期待されるとした。

安全性について機構は、日本人に対する単剤投与の国内臨床試験の投与症例数は少なく、国内外の十分な比較はできないものの、有害事象のプロファイルおよび発現割合は海外と大きく異ならないと考えた。また、本剤と FOLFOX4療法（5-FU+ロイコボリン+オキサリプラチン）又は FOLFIRI 療法（アイソボリン+5-FU+イリノテカン）とを併用した場合の国内における安全性について、第Ⅲ相試験で用いられた併用療法が国内外で標準治療のひとつとされていたこと、併用療法および単剤療法の安全性は国内外で類似していること、本剤の薬物動態は人種による影響を受けないと考えられたことから、海外第Ⅲ相試験の結果に基づいて評価可能であるとされた。

なお、国内での治験症例が極めて限られていたことから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、安全性および有効性に関するデータを早期ならびに適正使用に必要な措置を講じることとされた。

適応症は申請時「進行・再発の結腸・直腸癌」であったが、KRAS 遺伝子野生型における有効性が示されたことから「KRAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」となった。

表 4-12-2 調査対象品目のデータパッケージ概要 (悪性腫瘍 2)

一般名 開発会社 審査期間 (承認日)	評価資料		参考資料		
	試験数 (Ph2以降)	登録症例数	試験数 (Ph2以降)	登録症例数	
ベバシズマブ 1) 中外製薬 12カ月 (2007/4/18)	国内	Ph1 (1)	18	安全性確認試験 (1)	14
		①進行・再発結腸・直腸癌	(18)	①進行・転移性結腸・直腸癌	(14)
		小計	18	小計	14
	外国	単剤		Ph2/3 (1)	-
		Ph1 (1)	25	①継続投与患者	(-)
		①各種進行固形癌	(25)	Ph2 (5)	262
		併用		①継続投与患者	(-)
		Ph1 (1)	12	②未治療の転移性結・直腸癌	(87)
		DOX, CBDACA/TXL, 5-		③非小細胞肺癌	(85)
		①進行固形癌		④再発転移性乳癌	(75)
		併用	(12)	⑤前立腺癌	(15)
		5-FU/LV		Ph3 (3)	1444
		Ph2 (2)		①進行・転移性結腸・直腸癌	(521)
		①未治療の転移性結腸・直腸癌	923	②未治療の転移性結腸・直腸癌	(694)
②転移性結腸・直腸癌	(923)	③既治療転移性乳癌	(229)		
IFL	318				
Ph3 (1)	(214)				
①転移性結腸・直腸癌	(104)				
小計	1278	小計	1706		
合計	1296	合計	1720		
セツキシマブ メルク 1年5ヶ月 (2008/7/16)	国内	単剤			
		Ph1 (1)	30		
		①固形癌	(30)		
		併用			
		Ph2 (1)	39		
	②結腸・直腸癌	(39)			
	小計	69	小計		
	外国	単剤		外国28試験(参考)	
		Ph2 (2)	403		
		①結腸・直腸癌	(57)		
		②結腸・直腸癌	(346)		
		Ph3 (1)	572		
		①結腸・直腸癌	(572)		
		CPT-11併用			
Ph2 (1)		1674			
①結腸・直腸癌		(1147)			
②結腸・直腸癌	(138)				
③結腸・直腸癌	(329)				
Ph3 (1)	1298				
①結腸・直腸癌	(1298)				
小計	3947	小計			
合計	4016	合計			
パニツムマブ 武田薬品工業、 武田バイオ開発センター 1年9カ月 (2010/4/16)	国内	単剤		なし	0
		Ph1 (1)	18		
		①固形癌	(18)		
		Ph2 (1)	53		
		①転移性結腸・直腸癌	(53)		
	小計	71	小計	0	
	外国	単剤		単剤	492
		Ph1 (3)	203	Ph2 (8)	
		①固形癌	(97)	①転移性結腸・直腸癌	(19)
		②固形癌	(86)	②転移性結腸・直腸癌	(24)
		③上記①の継続患者	(20)	③非小細胞肺癌	(175)
		Ph2 (3)	538	④非小細胞肺癌	(9)
		①転移性結腸・直腸癌	(185)	⑤前立腺癌	(33)
		②転移性結腸・直腸癌	(203)	⑥腎癌	(202)
③転移性結腸・直腸癌		(150)	⑦複数試験の継続患者	(11)	
Ph3 (4)		640	⑧非小細胞肺癌併用		
①転移性結腸・直腸癌		(463)	オキサリプラチン+5-FU+LV	(19)	
②上記①の継続患者		(177)	Ph3B (1)		
併用			①転移性結腸・直腸癌		
Ph3 (2)	2369		1053		
FOLFIRI			(1053)		
①転移性結腸・直腸癌	(1186) 2)				
FOLFOX					
②転移性結腸・直腸癌	(1183)				
小計	3750	小計	1545		
合計	3821	合計	1545		

1) アバスチン：参考資料中の例数はアバスチンの投与例数である 2) 日本の8例を含む

4.9.3 結論・考察

ソラフェニブ、スニチニブともに、国内第Ⅰ相試験を実施、当該結果と海外試験を比較し、国内第Ⅱ相試験を実施した。臨床データパッケージにおいて、主たる有効性の評価となる第Ⅲ相試験は海外において実施され、その試験に日本人は含まれていなかった。

また、いずれの品目も申請時の効能・効果ではなく、承認された効能・効果は、集積された国内外のデータに基づく評価となっていた。安全性については、いずれの品目も、特徴的な事象に配慮した製造販売後の情報収集が求められていた。

ベバシズマブ、セツキシマブ、パニツムマブは国内第Ⅰ相試験を実施、当該結果と海外試験成績を比較し、国内または海外で第Ⅱ相試験を実施した。主たる有効性の評価となる第Ⅲ相試験は主に海外において実施され、パニツムマブの1試験（8例）を除き日本人は含まれていなかった。また、パニツムマブは申請時の効能・効果に対して「KRAS 遺伝子野生型」が、集積データに基づき追記された。安全性については、いずれの品目も、特徴的な事象に配慮した製造販売後の情報収集が求められていた。

これら2つの癌腫、5品目においても、開発計画の立案、実施ならびに機構の評価は、前述したガイドラインと合致するものであった。

5 まとめ

5.1 臨床データパッケージの構成と審査期間・開発期間の関係

調査対象459品目の66%において、外国データが申請に使用されていた。

今回の調査では、審査期間内に追加試験を実施した品目、外国データとして臨床薬理試験のみを申請に用いた品目なども調査対象に含めたこともあり、外国データの利用が、直接、審査期間を短縮することを示唆する結果は得られなかった。

開発期間の短縮に関しては、外国データの外挿により国内試験の試験数・症例数を大幅に省略し申請に至った品目があった。

5.2 疾患別の開発状況

詳細調査対象とした9疾患に関しては、悪性腫瘍、関節リウマチ、過活動膀胱、糖尿病、パーキンソン病、緑内障において、ブリッジングコンセプトや国際共同治験による承認事例が認められた。これらの評価指標が国際的にハーモナイズされている領域については、今後もブリッジング戦略や国際共同治験による世界同時開発戦略が積極的に展開されていくものと考えられた。

うつ病と統合失調症については、近年まで、プラセボ対照試験の実施が困難であったが、国内においてもプラセボ対照比較試験が実施できることが証明された。臨床試験の実施方法における国内外の差異が認められた疾患においても、今後は国際共同治験の実施も可能と考えられる。

てんかんにおいては、調査期間内に4品目が承認されていたが、ブリッジングコンセプトが成功したものは1品目もなかった。内因性・外因性民族要因について明らかな相違のある疾患においては、今後も、国内データを中心とした臨床データパッケージによる開発が進められるのではないかと考えられた。

6 おわりに

6.1 調査を終えて

2005年7月から2010年11月までに申請された459品目について、海外データの使用状況や臨床データパッケージの構成に関する調査を行った。

1998年のICH-E5の通知により、海外データの効果的な活用は悪性腫瘍をはじめとする一部の分野にとどまらず、あらゆる疾患分野に拡大された。

また、ブリッジング戦略により、外国の検証試験データを外挿し、開発期間の短縮を達成した品目も認められた。近年においては、よりタイムリーに外国データを利用する国際共同治験が活発化している。

このように、グローバルで臨床データを収集し、各国の製造販売承認申請においてできるだけ相違のない臨床データパッケージを構築することが、開発期間短縮の基本戦略となると考えられた。

しかし、外国臨床データの外挿の可否に関しては、従来より指摘されているとおり、評価指標の国際的ハーモナイズや内因性・外因性民族要因の類似性等が大前提となる。

世界同時開発という方法論もさることながら、開発品目の有効性・安全性プロファイル、疾患特性、使用される社会環境等をより深く探求していくことが開発戦略構築の基本であることに変わりはない。

7 付録

7.1 承認品目一覧（電子媒体で製薬協ライブラリに保管）

臨床評価部会 [タスクフォース4 開発期間の短縮に向けてのグローバル開発戦略の分析]

資料作成者 (会社名のあいうえお順で表示)

アボット ジャパン株式会社	篠原 由美子	
エーザイ株式会社	久田 正人	
大塚製薬株式会社	小倉 一晃	
科研製薬株式会社	小林 史典	
杏林製薬株式会社	中澤 久美子	
協和発酵キリン株式会社	外山 恵三	
興和株式会社	有馬 達矢	
生化学工業株式会社	高儀 良一	
大日本住友製薬株式会社	金森 祐一	
トーアエイヨー株式会社	中川 清世	
富山化学工業株式会社	千葉 敏明	
ファイザー株式会社	真野 章	
ブリistol・マイヤーズ株式会社	前田 俊樹	
丸石製薬株式会社	清水 聡	
明治製菓株式会社	上薮 智史	
持田製薬株式会社	水島 誠一	
持田製薬株式会社	今野 浩一	リーダー

監修

部会長代行(医薬品評価委員会委員長) 川口 政良 エーザイ製薬株式会社
担当副部会長 貞光 隆徳 グラクソ・スミスクライン株式会社

以上の資料作成に当たり、本資料の査読を実施頂いた査読担当者の諸氏に感謝いたします。