

2000年に承認された新薬と外国臨床データの利用について**

—適用外使用とブリッジング試験を巡って—

藤原 康弘*

医薬品研究 Vol. 32, No. 10 別刷 (2001年)

財団法人 日本公定書協会

2000年に承認された新薬と外国臨床データの利用について**

—適用外使用とブリッジング試験を巡って—

藤原 康弘*

2000年に承認された新薬で、外国臨床データがどのように利用されているかについて、主に適応外使用の通知りに基づき承認された品目とあらかじめブリッジング試験が計画・実行され、承認に至った品目について公開版審査報告書に基づき審査チームが審査の過程でどのようなことを考えていたか、あるいは何を意図して審査報告書を作成していたかについてお話ししたいと思います。

1. 適応外使用に係わるもの

1.1 適用外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて

Table 1は適応外使用についてどのような手順で企業の方々が申請あるいは申請を考慮するに至るかをまとめたものです。

適応外使用の通知りに基づいて申請され、承認された医薬品の2001年2月現在での一覧をTable 2に示します。

最初に承認されたのは、日本癌治療学会からの要望等に基づく、小細胞肺癌と骨肉腫に関するシスプラチンの効能追加です。次は、解毒薬のD-ペニシラミンです。D-ペニシラミンと感染症新法の施行に伴う適応外使用通知による申請であるニューキノロンの3剤（オフロキサシン、レボフロキサシン、トシル酸トスフロキサシン）は、少し毛色の違うものですので、本日の説明対象とは致しません。したがって本日は、平成12年7月に承認された抗悪性腫瘍剤のカルボプラチンと9月に承認されたアスピリンの2製剤それぞれについて審査のポイントになった所を公開版審査報告書に基づき説明致します。

1.2 カルボプラチン申請の「医学薬学上公知」の判断 (Table 3)

適応外使用の場合に、医学薬学上公知が判断されれば、臨床試験がスキップされますので、その判断をどのようにするかが注目されるころだと思います。

カルボプラチンは、申請者が提出した生存に関するエンドポイントを設定した複数の無作為化比較試験の公表論文成績に加えて、Table 3に示したいろいろな資料を考慮して、医学薬学上公知と判断しています。

国際的に標準的と考えられる教科書は、例えば内科では、【Cecil】、【Harrison's】、癌の領域であれば、【De Vita】、【Holland & Frei】などでしょう。日本全国、アメリカ、ヨーロッパなど何処に行っても、どの人に聞いても上がってくるような教科書は決まっています。このような国際的に標準的と考えられる教科書にどのような記載があるかを公知の判断に使っております。

この場合の注意点は、原著の最新版をチェックして頂きたいという点です。邦訳は少し遅くなりますので、原著の最新版にどのような記載があるかを見てほしいということです。

国際的に評価されている peer-reviewed journal に掲載された総説、メタアナリシスも医学薬学上公知の判断に役立っています。当然ジャーナルとして有名なものですから、【New England Journal of Medicine】や【Lancet】等が入ります。癌の領域では、【Journal of Clinical Oncology】や【Journal of National Cancer Institute】等です。そのような

* 国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター 東京都港区虎ノ門3-8-21 (〒105-8409)

** 当協会主催の第9回新薬審査部門定期説明会 (平成13年2月15日：東京、2月21日：大阪) における講演による。

Table 1 適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて¹⁾

- (1) 学会要望書と医療上の必要性
- ⇒ 研究開発振興課から企業へ効能又は効果等の追加等について検討を要請
 - ⇒ 企業が臨床試験の実施及び「一変」申請を考慮
- (2) ①外国承認と使用実績, 外国申請資料が入手可能
or ②外国承認と使用実績, 公表論文・総説の存在
or ③公的な研究事業の委託研究等による臨床試験成績の存在
- 医学薬学上公知であると認められる
- ⇒ 企業が審査管理課に承認の可否を相談
 - ⇒ 企業が「一変」申請

Table 2 適応外使用通知に基づき申請され承認された医薬品

	承認日
シスプラチン	平成11年12月21日
D-ペニシラミン	平成11年12月24日
カルボプラチン	平成12年7月27日
オフロキサシン	平成12年8月28日
レボフロキサシン	同上
トシル酸トスフロキサシン	同上
アスピリン (腸溶錠)	平成12年9月22日
アスピリン・ダイアルミネート配合剤	同上

平成13年2月現在

トップジャーナルと呼ばれるグループのジャーナルの総説等もしっかり読んで判断したということです。また、国際的に認知されている学会あるいは組織・機構の診療ガイドライン等もこの判断に役立っています。カルボプラチンは抗癌剤ですので、アメリカの国立癌研究所が作成しているPDQの中のガイドラインの記載も参考にしました。また ASCO (American Society of Clinical Oncology, アメリカ癌治療学会) の非小細胞肺癌に対する診療ガイドラインが1997年に出ていますので、それも参考と

Table 3 カルボプラチン申請の「医学薬学上公知」の判断

- 申請者の提出した生存に関するエンドポイントを設定した複数の無作為化比較試験の公表論文成績に加えて、下記等を確認した
- 国際的に標準的と考えられる教科書 (原著最新版)
Cecil; De Vita 他
 - 国際的に評価されている peer-reviewed journal に掲載された総説, メタ・アナリシス
N. Engl. J. Med.; J. Clin. Oncol.; Clin. Cancer Res.
 - 国際的に認知されている学会あるいは組織・機構の診療ガイドライン
NCI(PDQ); ASCO

Table 4 アスピリン製剤申請の「医学薬学上公知」の判断

- 米国アスピリン製剤添付文書に関する Final Rule²⁾に加えて、下記等を確認した
- 国際的に標準的と考えられる教科書 (原著最新版)
Goodman and Gliman's; Harrison's; Cecil; Braunwald 他
 - 国際的に評価されている peer-reviewed journal に掲載された総説, メタ・アナリシス
N. Engl. J. Med.; Circulation; Stroke 他
 - 国際的に認知されている学会あるいは組織・機構の診療ガイドライン
AHA; ACC; ACP; Royal College of Physicians; WHO 他

しました。

1.3 アスピリン製剤申請の「医学薬学上公知」の判断 (Table 4)

アスピリン製剤の審査では、医学薬学上公知との判断に【米国アスピリン製剤添付文書に関する Final Rule】をまず参考にしました。この Final Rule は Federal Register²⁾の1998年10月23日に公表されているもので、それまでいろいろなアスピリン関係の臨床試験の結果がまとめて解釈されているものです。この資料によってアスピリンの製剤の位置付けが非常によくわかります。申請者も当然この Final Rule を参考に申請に臨んだと思われま

際的に標準的と考えられる教科書は、例えばアスピリンの薬理であれば、薬理学の教科書の代表格として『Goodman and Gilman』がありますので、これを参考にしました。内科では『Harrison's』があります。またこの場合には循環器領域で、『Braunwald』なども参考と致しました。『Braunwald』は先週最新の第6版が出ましたが、審査の時点では第5版の原著を参考としておきます。

際的に評価されている peer-reviewed journal アスピリン製剤の場合は、『New England Journal of Medicine』に加えて、循環器領域であれば、『Circulation』や脳卒中領域のトップジャーナル『Stroke』等も参考にしました。

際的に認知されている学会あるいは組織・機構の診療ガイドラインは、AHA (American Heart Association, アメリカ心臓病学会), ACC, ACP, Royal College of Physicians (イギリスの内科学者のガイドラインを参考にしました。また、WHO Essential Drug も参考にしています。このような様々な資料を総合的に見て、アスピリン製剤は医

学薬学上公知であると判断しました。

1.4 アスピリン製剤の審査の中での問題

1.4.1 一次予防へのアスピリン製剤の有効性について (Table 5)

アスピリン製剤の一次予防における有効性に関する判断については、アスピリン・ダイアルミネート錠では公開版審査報告書の13ページに、腸溶錠では17ページにそれぞれ言及しています。審査の時点では、一次予防へのアスピリン製剤の有効性は医学薬学上公知とはまだいえないと我々は判断しましたので、効能・効果の中に一次予防は認めておりません。

なお、2001年1月13日の『Lancet』にアスピリンの腸溶錠を使った一次予防の大規模な試験結果として primary prevention trial の成績が出ましたが、今後このような数千例規模の比較試験成績が集積されて来れば、一次予防における有効性を医学薬学上公知と判断できるレベルに将来的にはなるかもしれません。

1.4.2 アスピリンの腸溶錠としての安全性 (Table 6)

腸溶錠の安全性についてどのように考えたかは公開版審査報告書の23ページ及び25ページにそれぞれ記載してあります。簡単にまとめますと、例え腸溶錠であっても、上部消化管出血の危険性を減少させるかどうかはまだ医学薬学上公知とまではいえないと判断したということです。この判断は専門協議においても支持されています。すなわち低用量アス

Table 5 一次予防へのアスピリン製剤の有効性について

アスピリン・ダイアルミネート
「虚血性脳疾患及び心疾患などの血栓性疾患のリスクが低い健康人においては、全死亡率低下は示されておらず、出血性脳卒中の危険性が増加するなど、本剤の一次予防に対する臨床的意義が確立したとはいえないことを挙げ、将来一次予防に関する臨床的意義が確立されたと考えられた場合には新たに効能追加の申請を検討する」

(公開版審査報告書 p.13)

アスピリン (腸溶錠)

「虚血性脳疾患及び心疾患などの血栓性疾患のリスクが低い健康成人においては、血管系事象の発現頻度の低下が示されたものの、全死亡率低下は示されておらず、出血性脳卒中の危険性が増加するなど、臨床的意義が確立したとはいえないことから、効能には含まれないと考えること、将来一次予防に関する臨床的意義が確立されたと考えられた場合には、新たに効能追加の申請を検討する」

(公開版審査報告書 p.17)

Table 6 アスピリン (腸溶錠) とくに腸溶錠としての安全性

「審査センターは、今回申請された資料からは、普通錠や緩衝錠と比べた腸溶錠の安全性、特に上部消化管出血の危険性を減少させるかどうかについては、医学薬学上の公知とは判断できないのではないかと考える」

(公開版審査報告書 p.23)

「低用量アスピリンにおいて、腸溶錠の安全性が普通錠または緩衝錠に優るかどうかについては、専門協議での検討をふまえ、今回提出された資料からは医学薬学上公知とまでは言えない」

(公開版審査報告書 p.25)

Table 7 適応外使用に関わる申請の審査にあたって —これまでの承認品目のまとめ—

- ・全ての資料は原則的に参考資料で対応：生データチェック・GCP 実地調査等は原則的に実施せず
- ・当該医薬品の製造・販売メーカー全てに機会
- ・医学薬学上公知であるか否かを判断
- ・再審査期間は新たに設定されていない

ピリンにおいて、腸溶錠の安全性が普通錠又は緩衝錠に優るかどうかについては、今回提出された資料からは医学薬学上公知とまではいえないということです。

審査中の良いタイミングで【New England Journal of Medicine】の8月号に腸溶錠の安全性に関する記事が出ました³⁾。そのImages of Clinical Medicineの写真をここにお示しします。胃の幽門部に腸溶剤がはまって、潰瘍を起こしています。このような事例が臨床では出てきておりますので、腸溶剤であっても、上部消化管出血の頻度を必ずしも軽減できるわけではないという当時の我々の判断はあながちのはずれなものではないなと感じたことを記憶しております。

1.5 適応外使用に関わる申請の審査に当たって

適応外使用に関わる申請の審査に当たって、これまで述べてまいりましたポイントをTable 7にまとめました。

まず、すべての資料は原則的に参考資料として扱っています。添付資料ではありませんので、かなり扱いが違います。したがって、生データチェックやGCPの実地調査は、原則的には実施していません。

また、当該医薬品の製造・販売メーカーすべてに申請の機会が与えられています。

適応外使用に係わる申請の審査で最も重視しているのは医学薬学上公知であるか否かの判断です。

またこれまでの承認品目は、再審査期間は新たに設定されていません。

いずれにせよ研究開発振興課あるいは審査管理課とよく相談しながら申請を考えて下さい。

適応外使用に係わる申請に際して事前にチェックして頂きたい項目をTable 8に示します。

内科学一般の教科書に加えて循環器や神経内科な

Table 8 適応外使用に関わる申請の審査にあたって —事前にチェックして頂きたいもの—

- ・診療科及び専門領域で国際的に評価されている教科書（原著最新版）
- ・診療科及び専門領域で国際的に評価されている学術雑誌の総説、メタアナリシス論文
- ・診療科及び専門領域で国際的に評価されている学会、組織のガイドライン
- ・欧米規制当局の公表文書（FDA Advisory Committee の議事録等）

どの各種診療科及び専門領域で国際的に評価されている教科書も読んで下さい。フレーズやセンテンスではなく、パラグラフの中で、その薬についての評価、使用実態などがある程度詳細に記載されているかどうかをチェックして下さい。表の中にひとこと言及されているとか、文章中にワンセンテンスとか、ワンワード出ているから公知といわれても困ります。

診療科及び専門領域で国際的に評価されている学術雑誌の総説、メタアナリシス論文もチェックして下さい。先ほど述べたようなその当該領域のトップジャーナルと呼ばれるものに出ているかどうかのチェックです。

最近 conflicts of interest あるいは financial disclosure が話題になっています。例えば【New England Journal of Medicine】で、総説（“Drug Therapy”）に関しての conflicts of interest の開示を巡る一連の騒動があったことは記憶に新しいところです⁴⁾。審査側としては公表論文等において grant support がきっちりと言及されているかどうかを見るようにしています。

診療科及び専門領域で国際的に評価されている学会組織等から出されている診療ガイドライン等についてもチェックして下さい。

欧米規制当局の公表文書についても注意を払って下さい。最近の事例の中ですが、ある学術団体が「公知です」と主張し、企業がそれを鵜呑みにして申請してきたのですが、審査センターで調査してみますと、「公知である」と主張されている品目について、【New England Journal of Medicine】や【Lancet】などの correspondence, letter あるいは editorial などで、その医薬品の安全性に関するホットな議論

Table 9 あらかじめ計画したブリッジング試験の結果を申請資料に含め承認された品目

塩酸フェキソフェナジン

効能・効果： アレルギー性鼻炎，蕁麻疹
申請 平成 11年 7月 29日
承認 平成 12年 9月 22日
(14ヶ月)

アナストロゾール

効能・効果： 閉経後乳癌
申請 平成 11年 11月 19日
承認 平成 12年 12月 22日
(13.3ヶ月)

平成13年2月現在

多く展開されていました。更に詳しく調査します。例えばFDAでは、使用の是非に関しての聴会まで開かれていました。日本では「公知であると思っていても、世界の中では公知に対する疑義が多すぎて上がっているという事例もあること注意して頂きたいです。

以上述べた点をよく調査し、医学薬学上公知であるか社内によく検討した上で、申請をして下さい。

1. あらかじめ計画したブリッジング試験を利用したもの

2001年2月現在、あらかじめ計画したブリッジング試験を申請書に含めてきたもので承認された品目は塩酸フェキソフェナジンとアナストロゾールの2品目です (Table 9)。塩酸フェキソフェナジンはアレルギー薬、アナストロゾールは閉経後乳癌にするホルモン剤です。この2品目の審査においてブリッジング試験をどのように取り扱ったか公開版審査報告書に基づいて説明します。

2.1 急がば回れで成功した塩酸フェキソフェナジン

塩酸フェキソフェナジンはTable 9に示したように平成11年に申請され、平成12年承認された。14ヶ月というのはいわゆるタイムクロックではなく、申請から承認まで全体に費やされた時間です。したがって厚労省サイドで審査に要している時間は、もっと少ないものです。塩酸フェキソフェナジンの効能・効果はアレルギー性鼻炎と蕁麻疹です。本品目は国内で通常実施される実薬対照の第

III相比較試験を、省略できた事例です。つまり、海外の実薬対照の比較試験、あるいはプラセボ対照の比較試験を利用できたため、国内の第III相試験実施を省略できたことがポイントです。

なぜ急がば回れかといいますと、通年性アレルギー性鼻炎については、申請当初に提出された第II相用量検索試験においては、10mg、60mg及び120mgの1日2回投与の比較ですが、用量反応性が認められませんでした。そのためE5の通知で示している用量設定試験をブリッジング試験と見なすことができず困ってしまいました。そこで申請者は季節性アレルギー性鼻炎の患者さんを対象にした二重盲検用量比較試験、プラセボ、60mg及び120mg1日2回投与の用量比較試験を新たに実施しました。これが見事成功し、短期間のうちに承認に至ったケースです。

2.1.1 慢性蕁麻疹に関する後付ブリッジング試験の妥当性

慢性蕁麻疹については第II相用量検索試験がブリッジング試験として位置付けられていますが、実はこれは後付のブリッジングです。

すなわちこの用量検索試験を始めた時にはE5の通知⁶⁾は出ていませんでしたので、これをブリッジング試験として位置付けるなどとは企業は考えていなかったわけです。しかし、試験の終了近くになってE5通知が出ることになったので、医薬品機構と申請者が相談し、キーオープンに先立って解析計画書を追加し、この試験をブリッジング試験と位置付けることにしたわけです。これは公開版審査報告書の22ページに書いてあります (Table 10)。この「キーオープンに先立って解析計画書を追加した」というところがキーワードです。現時点では、

Table 10 慢性蕁麻疹に関する後付けブリッジング試験の妥当性

- 慢性蕁麻疹については、第II相用量検索試験をブリッジング試験と位置付けてはいるものの、試験開始当初はブリッジングを念頭においてはいなかった。
- 医薬品機構との相談を踏まえて、キーオープンに先立って解析計画書を追加し、本試験をブリッジング試験と位置付けることとした。(公開版審査報告書 p.22)

Table 11 ブリッジング試験としての妥当性

- 症例選択基準・除外基準
- 併用薬等の治験環境（次のスライド：外因性要因についても参照）
- 評価尺度，主要評価項目の評価（解析）方法
- 患者間の変動の大きさ（投与前の症状スコア分布及び投与前後の変動の分布）
- 薬剤投与期間

ここまでであればブリッジング試験として見なしますと審査センターでは考えているということです。

2.1.2 ブリッジング試験としての妥当性

次にブリッジング試験を妥当と判断する際に，審査センターがどのようなことを確認したかをまとめたものがTable 11です。

海外と国内で行った臨床試験について，症例選択基準や除外基準がある程度そろっているか，完璧に一致することはなかなか難しいですが，大きな隔たりはないことを確認しています。

後ほど外因性要因に関する説明のところでも言及しますが，併用薬等の治験の環境がどのようなものだったかも確認しています。

評価尺度，使用評価項目の評価（解析）方法は，内外で差がなかったかどうか確認しています。

患者間の変動の大きさ，すなわち投与前の症状スコアの分布及び投与前後の変動の分布が国内で実施した用量設定試験と海外で実施した用量設定試験で同じように分布し，同じように変動しているかも検討しました。

今回の場合，海外と国内で用法用量はほとんど変わりませんでしたので，薬剤の投与期間が最も判断を求められたところでした。薬剤投与期間あるいは用法用量が国内と海外で大幅に違う場合は非常に難しいことになります。使われている用法用量にどのくらい隔たりがあるかを十分議論し，ブリッジング試験の妥当性を考えるようにして頂きたく思います。

2.1.3 外因性要因の説明を重視

しばしば申請者の方々は，診療ガイドライン，教科書の記述，国内の総説や海外の総説を比べて同じことが記載されているので，ブリッジングが掛かるのではないかと考える傾向にあります。診療ガイドラインを日本でつくる場合には，海外のガイドラインを参考にすることが多くありますし，教科書も同

Table 12 外因性要因の説明を重視

「審査センターは，内外の診療ガイドライン，教科書，総説等を示して，診断・検査方法，薬物療法，その他の治療法に国内と海外に差異が認められないことを示すよう求めるとともに，内外の経口抗アレルギー薬の臨床使用実態を調査し，内外差のないことを示すように求めた。」

（公開版審査報告書 p.25）

様です。また，よく読んでみますとほとんど海外の比較試験の結果を評論しているのが国内の総説の大半です。こういうものが同じだけでは何ともいえません。

したがって，診断検査方法，薬物療法，その他の治療法に，国内と海外に差違が認められないことをうまく示すことを求めます。内外の経口抗アレルギー薬の臨床使用実態をどのように調査して示すかは申請者の腕の見せどころです。臨床使用の実態に内外差の無いことを示してはじめて，外因性の要因をうまく説明できたといえるのではないのでしょうか。これは公開版審査報告書の25ページに記載してあります（Table 12）。

2.1.4 健康人におけるヒスタミン皮内反応試験をブリッジング試験と位置付けることができるか？

塩酸フェキソフェナジンの審査の際に明確に判断したことのひとつに，抗アレルギー領域でヒスタミン皮内反応試験をブリッジング試験として位置付けることができるかどうかの判断があります。最終判断はNOです。この判断にはいろいろな根拠がありますが，アレルギー領域のトップジャーナルである『Journal of Allergy and Clinical Immunology』を主に参考にしました。ヒスタミン誘発皮内反応試験は，あくまでも用量反応関係の瀬踏みを行うための試験で，アレルギー性鼻炎や慢性蕁麻疹における抗ヒスタミン薬の臨床的有効性を予測したり，種々の抗ヒスタミン薬の臨床的有効性の比較に用いるべきものではないと考え，ヒスタミンの皮内反応試験は，それ単独でブリッジング試験として用いることはできないと我々は判断しております。これは公開版審査報告書の26ページに記載してあります（Table 13）。

Table 13 ヒスタミン皮内反応試験をブリッジング試験と位置付けることができるか？

NO

「審査センターは、Monroeらも述べているとおり (J. Allergy Clin. Immunol. 99:S798-806, 1997)、ヒスタミン誘発皮内反応試験は、あくまで用量反応関係の瀬踏みを行うための試験であり、アレルギー性鼻炎や慢性蕁麻疹における抗ヒスタミン薬の臨床的有効性を予測したり、種々抗ヒスタミン薬の臨床的有効性の比較に用いるべきものではないと考えており、ヒスタミン皮内反応試験はそれ単独ではブリッジング試験として用いることはできないと判断している。」

(公開版審査報告書 p.26)

「専門協議においてこの判断は妥当であるとされた」

(公開版審査報告書 p.32)

専門協議でも、複数のアレルギーの専門家の方々集まって頂き、ご意見を聞きましたが、用法用量探索試験を行わずに、ヒスタミン皮内反応試験を健人で実施するだけではブリッジング試験にはならぬのご助言を頂きました。

2.2 抗癌剤の申請

2.2.1 申請から承認までに至る期間

最近の承認審査の迅速化の実態を抗癌剤領域を例として見たものを Table 14 に示します。なおこの表にはサポータティブケアに使う薬すなわち G-SF や吐き気止めに使う薬は含まれていません。審査センター設立前の 1990～1997 年 6 月の間に申請された抗癌剤のうち 9 品目が承認されています。これらの審査期間の中央値が 38.8 箇月でした。審

Table 14 抗癌剤についての申請から承認に到るまでの期間

審査センター設立前 (1990年-1997年)	
平均	41.1 ± 9.4 ヶ月 (29.1-63.4)
(9品目 中央値)	38.8ヶ月)
審査センター設立後 (1997年7月1日以降申請)	
平均	14.9 ± 6.8 ヶ月 (3.9-26.5)
(8品目 中央値)	13.4ヶ月)

Table 15 外国データを利用する場合 (抗癌剤)

- 同時開発：
 - 日本人 (患者データ重視) での薬物動態特性を明らかにしておく
- 第 I 相試験が欧米で終了時：
 - 簡略第 I 相試験の実施が可能
- 第 II 相試験が欧米で終了時：
 - 単剤投与の試験データを後期第 II 相試験のひとつに利用
- 第 III 相比較試験が欧米で終了：
 - 長期投与 (ホルモン製剤, 術後補助療法) データとして利用

査センターが設立された 1997 年 7 月 1 日以降に申請された品目に関しては、これまでに 8 品目が承認されています。2000 年に Table 14 をまとめましたので、現時点での品目数は数品目ほど増えておりますが、いずれにしても申請から承認に到るまでの期間の中央値は 13.4 箇月ですので、約 3 分の 1 に短縮されています。整った申請資料であれば、申請から承認まで 1 年で済む現状であり、タイムクロックという厚生労働省側の持っている期間で見れば既に公約している 12 箇月を十分クリアしています。

2.2.2 外国データを利用する場合

抗癌剤以外の一般的な薬は、第 III 相比較試験、つまりプラセボ対照か実薬対照の非劣性試験あるいは優越性を検証する試験が終了したところで申請になります。抗癌剤の場合はガイドラインが既に出ていますので、第 II 相試験終了時で申請できます。第 III 相比較試験は市販後の臨床試験として実施するのが通常です。

今後ブリッジングとして外国データを利用するときに、どのような臨床開発が想定できるかを Table 15 にまとめました。同時開発は別に問題ありませんが、同時開発する場合には、日本人患者における薬物動態特性を明らかにしておくことに注意を払って下さい。

第 I 相試験が欧米で終了しており、日本で新たに第 I 相試験を行う場合は簡略第 I 相試験の実施が可能です。これは E5 の通知の Q&A⁷⁾ に記載してありますように、MTD (最大耐量) が海外で決まっている場合に、それよりも 2 レベルぐらい下の用量から第 I 相試験を開始できるということです。

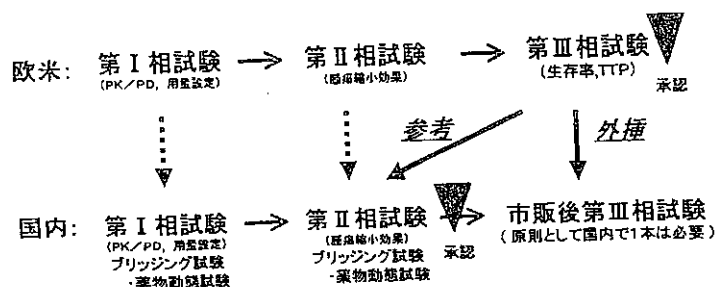


Fig. 1 外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因
 についての指針 (ICH E5)
 —抗癌剤の場合—

第II相試験が欧米で終了している場合は、抗悪性腫瘍薬臨床評価ガイドラインで後期第II相試験2本を要求しているところですが、そのうちの1本については海外データを使うことができます。その際の注意点は、今までの承認事例を見ますと、海外での単剤投与の後期第II相試験のデータを、国内で必要とされる2本のうちの1本と見ているという点です。併用療法での第II相試験まで利用できるかという点、現在のところそこまでは認めていません。

第III相比較試験が海外で終了している場合、特にホルモン製剤、術後補助療法などの申請において海外データが参考となるでしょう。更に再審査申請時に市販後の第III相試験のひとつとしてこのような海外データを使える可能性があります。しかし現実問題として、海外の第III相比較試験成績を再審査申請資料に含めた事例はまだありませんので、今後の判断を注目して頂きたいと思います。

2.2.3 外国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 E5)⁷⁾

抗癌剤の場合、実は海外のデータを使うのではなく、国内のデータを使った方が承認が速い可能性があることを、Fig. 1に示しました。

欧米は第I相試験、第II相試験、第III相試験を実施して、生存に関するエンドポイントで承認するというスタイルです。日本の場合は、第I相試験、第II相試験を終了したところで通常承認に至ります。したがって、同時スタートすれば、国内の治験さえスムーズに進めば海外よりも速く承認されることになるのです。

審査期間は、先ほど示したように、申請から承認まで1年ほどで済みます。どんな薬でも、資料が不

備であれば別ですが、現在申請される資料は非常にその質がよくなってきていますので、資料が普通であれば、1年で承認されます。

2.3 アナストロゾール

アナストロゾールは閉経後乳癌を対象としたアロマターゼ阻害薬です。申請は平成11年11月、承認は平成12年12月で、申請から承認までに要した期間は13.3箇月でした (Table 9)。

この品目のブリッジング試験 (国内後期第II相試験) には若干の難点がありました。また本品目は医薬品機構でのブリッジング相談の最初の事例です。審査の過程でブリッジング試験の解釈を巡っては紆余曲折がいろいろありました。しかし、最終的には合わせ技一本で、国内で通常必要な後期第II相試験2本のうちの1本を省略できたと判断したものです。

公開版審査報告書の35ページに、若干の難点があったことを記載しています (Table 16)。

complete clinical data packageを審査する場合には、通常Fig. 2のようなschemaを内部的に作成し、この品目に関してはどのようなデータが揃っていれば承認に値するかを考えます。当然申請者も考えていると思います。Fig. 2は審査センターがアナストロゾールについて考えたパッケージの構成です。公開版審査報告書の40ページにあります。開発の方々は必ずFig. 2のようなschemaを作成して下さい。このポイントを押さえておけば、臨床現場でその情報を提供する際にも臨床開発に落ちがないことを示すことに使えるのではないかと思います。

点線の囲みは、健常人で実施された試験です。実線の囲みは、乳癌患者で実施された試験です。上は海外、下は国内です。国内で閉経後健常女性のPK/

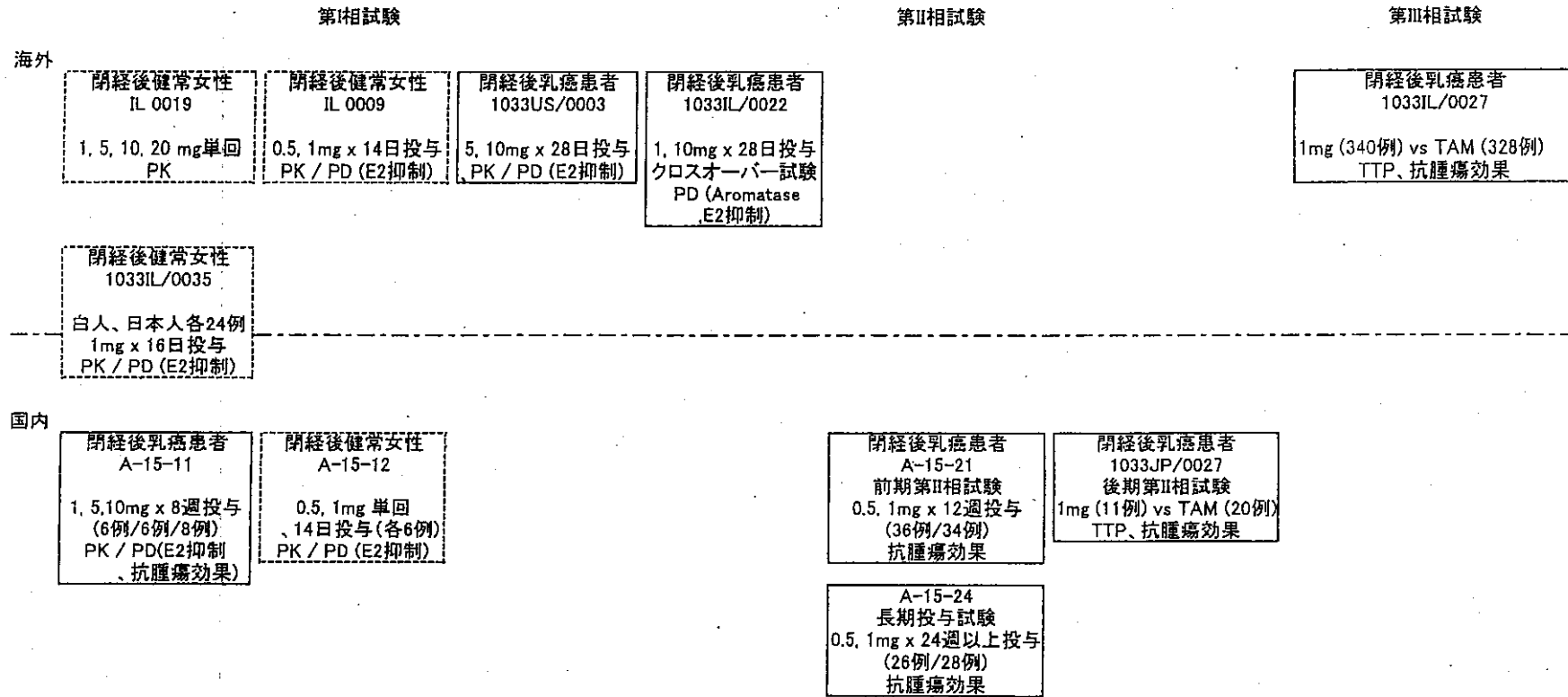


Fig. 2 アナストロゾールの complete clinical data package—審査センターの解釈—(公開版審査報告書より抜粋)

Table 16 アナストロゾール

「審査センターは、申請者が国内の薬効確認のためのブリッジング試験としている後期第II相試験（1033JP/0027）は、本剤の有効性が海外の試験と同程度であることを確認するための試験とされているが、この試験の complete clinical data package における位置づけやこの試験によって如何なる知見が得られるのかについて申請者側で十分な検討が行われていなかったことは問題であると考え、そのため、本剤の有効性を海外の試験と同程度であることを検証するための症例数の設定を含めた試験計画が明確になされているとは判断できないと考えている。」

(公開版審査報告書 p.35)

「国内と海外のブリッジングのための本薬の薬物動態及び薬理作用を検証する試験は閉経後乳癌を対象として実施することが適切であったとの審査センターの判断に専門委員も同意した。」

(公開版審査報告書 p.35)

PD試験があり、閉経後乳癌患者を対象とした用量設定試験があり、更に前期第II相試験及び長期投与試験の成績もありました。ここで少し無理をして、海外の第III相比較試験と同様のプロトコルでブリッジング試験と銘打った中途半端な後期第II相試験を

国内で実施しています。このブリッジング試験が無駄に終わったかどうかは、審査報告書を読むとわかります。

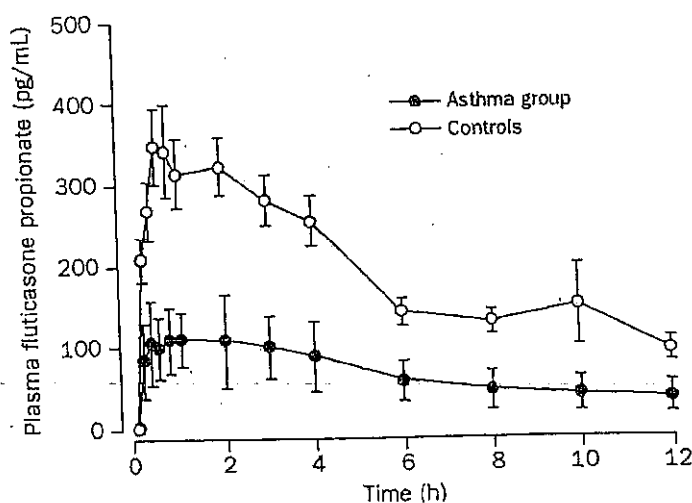
一方、閉経後の健常女性を使ったPK/PD試験も実施されていますが、公開版審査報告書の35ページにも書いてありますように (Table 16)、これは閉経後乳癌患者で実施すればよかったと我々は考えております。

2.4 ブリッジングのための健常人での薬物動態薬理作用を検証する試験

アナストロゾールの審査では国内と海外のブリッジングのためのPK/PD試験は、健常閉経後女性ではなく、閉経後乳癌患者を対象として実施することがより適切であったと審査センターは判断しました。この判断が導き出された背景について若干説明致します。

喘息患者を例として患者と健常人とで得られるデータに如何に相違があるかということを示したデータがあります。2000年8月の『Lancet』に掲載された論文です⁸⁾。フルチカゾンという経口吸入ステロイドの血中薬物動態は健常成人と気管支喘息患者では大きく異なっているというものです。

Fig. 3は吸入後の血中フルチカゾンの動態を示しています。横軸が時間、縦軸が血中濃度、●が喘息患者、○が健常人です。明らかに喘息患者の方が低いレベルで推移していることがわかります。これら



Area under curve for plasma fluticasone propionate concentration after inhalation
Group mean values (SE).

Fig. 3 吸入後の血中フルチカゾンの動態

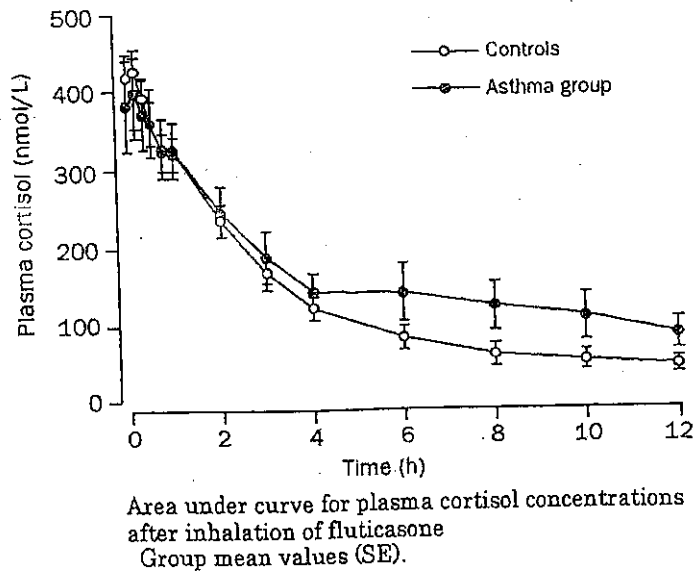


Fig. 4 フルチカゾン吸入後の血中のコルチゾールに対する影響

ータは非常に緻密に計画された cross over trial おいて得られたものです。経口あるいは吸入ステロイドの場合は、長期の予後で見た場合に、内因性副腎皮質ホルモンに対する作用が非常に気になるころですが、本試験では血中のコルチゾールに対する影響についても調べています。その結果が Fig. 4 です。健常人に比べ喘息患者のグループでは抑制の度合いが有意に弱いことがわかります。すなわち血中濃度プロファイルが低く推移しているため血中コルチゾール、内因性のコルチゾールの抑制が患者では少なくて済んでいるのです。

このようなデータが示されますと、国内で実施されている健常人を対象とした第 I 相試験には市販後の臨床現場における情報として一体どのくらいの意味があるものなのか疑問がわいてきます。添付文書の中で、健常人における薬物動態がいくら示されていても、処方する医師にとっては、あまり役に立ちません。開発途上の安全性確保という観点から、健常人のデータが必要になることは理解できますが、市販後の臨床現場に必要なデータをそろえるという観点から見ると患者におけるデータ収集にも配慮が必要かと思えます。

この考え方をまとめたものが Fig. 5 です。第 I 相試験は欧米では健常成人で実施した後に、患者で実施されひとつのパッケージを構成します。しかし日本のこれまでの申請データには、健常成人のデータ

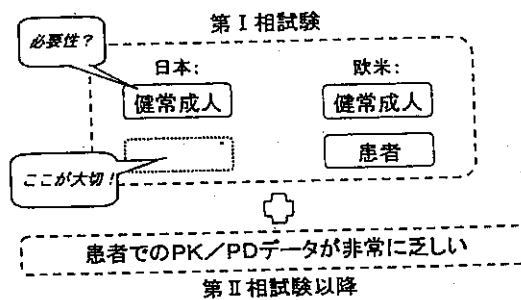


Fig. 5 患者でのデータ集積の乏しい開発は避けるべき

は含まれているのですが、患者での PK データ、PK/PD データはほとんど含まれてきませんでした。

今後は審査の段階で患者における PK/PD データをこれまで以上に求められることになりませので、開発全体のデータパッケージの中で患者さんの PK/PD のデータ収集をしっかりと行って下さい。

また抗癌剤領域についていえば、欧米で開発が先行し、PK データが健常成人及び癌患者でそろっている場合、日本では健常人よりもむしろ癌患者における PK データの収集が必要であると思えます。

2.5 ホルモン療法・血管新生抑制剤等のブリッジング試験立案に当たっての注意点

ホルモン療法・血管新生抑制剤等の臨床開発並びに審査において今後最も問題になりそうなことの一つに、サロゲートマーカーの妥当性があると思

Table 17 ホルモン療法・血管新生抑制剤等のブリッジング試験立案にあたって注意要点

- ・欧米で開発が先行し、PKデータが健常成人、癌患者で揃っている場合に、日本では健常人よりもむしろ癌患者由来のPKデータが必要ではないだろうか？
- ・サロゲートマーカーの妥当性の吟味：ホルモンレベル（血中エストロゲン値など）、腫瘍マーカー（PSA）の変動が、抗腫瘍効果・生存期間と関連しているか？

ます (Table 17)。

例えばアナストロゾールの審査では、血中エストロゲンレベルを抑制しますので、そのホルモンレベルがサロゲートマーカーとして妥当なものといえるのか申請者に質問しております。血中エストロゲンのレベルを抑えることと抗腫瘍効果、生存期間とは必ずしもパラレルに動いていないという論文が最近『Annals of Oncology』というヨーロッパの雑誌に出ております⁹⁾。したがって例えばホルモン剤の開発の中で、血中エストロゲン値の抑制の度合いを指標にブリッジングをする場合に、その血中エストロゲン値の抑制の度合いは抗腫瘍効果や生存期間とパラレルに動いて、サロゲートマーカーとして妥当性があるかを審査センターから質問されたときに、「あります。」と皆様方が答えたとき、「先に示した論文の結果はどのように解釈するのでしょうか」と審査センターは尋ねることになるということです。

前立腺癌の場合では、PSAという腫瘍マーカーの変動をサロゲートエンドポイントにする場合があります。しかし、PSAのサロゲートエンドポイントとしての妥当性に関しては、ネガティブなデータも結構あります。したがってPSA値の変動をサロゲートエンドポイントとして、ブリッジング試験を計画する場合にも、かなりの理論武装をしておかないと、審査センターからいろいろと質問されることになります。

2.6 外国へ国内臨床試験成績の輸出を

さてE5の通知は国内の臨床試験成績を外国へ輸出することも想定したものであると私は考えています。

しかし、例えばFDAのDivision of Oncology

Table 18 外国データが多く読み込まれた承認品目の市販後における安全対策

- ・申請から承認までの期間は短いですが、国内医療環境のもとでの有効性・安全性の更なる検証は市販後に委ねられていることを現場は認識すべき
- ・外国データを市販後臨床試験に利用した場合でも市販後調査で手抜きは禁物
- ・医療従事者、とくに臨床医は、これまで以上に市販後調査への協力を（本日の聴衆の方には関係ありませんが）

Drug Productsの課長のDr. Pazdurが講演会 (the first Kitasato University-Harvard School of Public Health Symposium on Global Drug Development Techniques) で、第III相比較試験結果を輸入する場合には、FDAは外因、特に医療習慣の相違を非常に懸念していると述べております¹⁰⁾。すなわち、ガイドライン等は同じですが、診療実態などの外因性要因に内外差がないことを説明することが非常に大切になるということです。私も同じ意見です¹⁰⁾。

2.7 外国データが多く読み込まれた承認品目の市販後における安全対策

ブリッジング試験を使った場合に、特に市販後の段階でどのようなことに注意すればよいかをTable 18にまとめました。

海外データを利用した場合、開発期間はこれまでと比べて非常に短くなります。したがって国内医療環境のもとでの有効性・安全性の更なる検証が市販後に委ねられていることを現場は十分認識しなければなりません。速く開発して承認されれば後は知らないでは済まされません。市販後に、如何に日本の医療に当該医薬品が根付いて行くかを注意深くモニターする必要があるのです。ブリッジング試験を使ったデータでの承認の場合は、市販後担当の方々の責任が通常の承認品目に比べてより重くなることをご承知おき下さい。

また、外国データを市販後臨床試験に利用する場合でも市販後調査の手抜きは絶対にしないで下さい。先ほど、抗癌剤の領域で市販後第III相試験に海外のデータも使えるかもしれないと述べましたが、それは国内で市販後調査の手抜きができるという意味ではありません。よく頭に入れておいてほしいところ

Table 19 TRADE OFF

時間的な制約：申請から承認までに要する期間は非常に短い開発に要する時間も短いですなわち、臨床医の手元に新薬はすぐ届く



承認前にどのくらいの情報集積を要求するか：ブリッジング時代の臨床開発では承認前の日本人での有効性・安全性に関する情報集積は限られるだろう

です。

臨床医などの医療従事者に対しては、これまで以上に市販後調査に協力するよう学会などで我々は要請しております。そしてMRさんや市販後の担当者に対していい加減な対応をしないように、丁寧に應對して下さいということも、何度も何度もいっております。

ブリッジング試験が開発が行われた場合、そこには常にTrade offが存在することに注意を払うべきであるというのが私の考えです (Table 19)。申請から承認までに要する期間は非常に短くなり、もちろん治験を実施している時間も短く、新薬は臨床医の手元に直ぐ届きます。このようなメリットがある一方で、承認前の日本人での有効性・安全性に関する情報集積は非常に限られています。このバランスを上手く取って、市販後に安全かつ有効に使うことのできる方策をあらかじめよく練っておくこともブリッジング試験で承認される品目の開発のポイントになると思います。

3. 審査報告書の重要性—臨床担当の視点から—
いままでの新薬審査部門定期説明会では、あまり審査報告書の具体的な内容に関して説明してこなかったかと思えます。臨床から派遣されている我々医系の審査官は、審査報告書を非常に重視しています。したがってこれに審査経過の重要な所すべてが出るように、書くことにいつも腐心しています。更に私も、臨床の学会の評議員会や理事会あるいは総会等で審査報告書の存在をアピールし、審査報告書を読んで頂くようないろいろな働きかけをしています。当然製薬会社の方々は、MRさんや学術部などを

通じて、あるいは添付文書、ドラッグインフォメーションなどを通じていろいろな情報を臨床現場に提供されていることと思います。その際に臨床医が審査報告書も横に並べて、審査報告書にこう書いてあるのに、なぜパンフレット等にはこう書いてあるのかというような質問が出るように将来なればよいと考えています。

以上、ご静聴ありがとうございました。

文 献

- 1) 厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長：適用外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて、研第4号・医薬審第104号、平成11年2月1日 (医薬品研究, 30(4), 188 (1999) に掲載)。
- 2) Federal Register, Vol. 63, No. 205, 56802-56819 (Oct 23, 1998).
- 3) Levy, D. J.: *N. Engl. J. Med.*, 343, 863 (2000).
- 4) Price, V. H., Angell, M., Wood, A. J. J.: Author's conflicts of interest: a disclosure and editor's reply, *N. Engl. J. Med.*, 341, 1618-1619 (1999).
- 5) Angell, M., Utiger, R. D., Wood, A. J. J.: Disclosure of author's conflicts of interest: a follow-up, *N. Engl. J. Med.*, 342, 586-587 (2000); McMasters, K. M., Angell, M., Utiger R. D., Wood, A. J. J.: Disclosure of author's conflicts of interest: a follow up and editor's reply, *ibid.*, 343, 146-147 (2000).
- 6) 厚生省医薬安全局長：外国で実施された医薬品の臨床試験データの取扱いについて、医薬発第739号、平成10年8月11日 (医薬品研究, 30(2), 101 (1999) に掲載)。
- 7) 厚生省医薬安全局審査管理課長：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、医薬審第672号、平成10年8月11日 (医薬品研究, 30(2), 102-117 (1999) に掲載)。
- 8) Brutsche, M. H. *et al.*: *Lancet*, 356, 556-561 (2000).
- 9) Bajetta, E. *et al.*: *Ann. Oncol.*, 11, 1017-1022 (2000).
- 10) Pazdur, R.: Bridging Japanese data to the West Bridging studies: Characterization of a Drug's sensitivity to ethnic factors, 臨床評価, 28 (suppl. XV), 175-178 (2001); 藤原康弘：Extrinsic Ethnic Factors, *ibid.*, 28 (suppl. XV), 189-195 (2001).