

# 米国FDAにおける新医薬品の添付文書の改訂作業のダイナミズムから教えられること

森本 和滋<sup>1)</sup> 谷村 直美<sup>1)</sup> 原口美貴子<sup>1)</sup> 一丸 勝彦<sup>2)</sup>

1) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) 審査マネジメント部

2) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) 新薬審査第三部

Taught by a dynamism of approval history of U.S. FDA as regards the process of changing labels of new drugs

Kazushige Morimoto<sup>1)</sup> Naomi Tanimura<sup>1)</sup> Mikiko Haraguchi<sup>1)</sup> Katsuhiko Ichimaru<sup>2)</sup>

1) Office of Review Management, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

2) Office of New Drug III, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

## Abstract

**Objective** : To investigate a labeling revision of new drugs in the U.S. FDA (Food and Drug Administration), to examine an approval history, and to study a dynamism of the process of changing labels of new drugs.

**Methods** : From the database of the FDA Approved Drug Products, Labeling revision of new drugs of new therapeutic drugs of NDA (New Drug Application) 1 and BLA (Biologics License Applications) were studied from April 2009, through November 2014.

**Results and Discussion** : 176 NMEs (New Molecular Entity) were approved by the U.S. FDA. To follow the NMEs of the label and approval history, the labeling revision of 21 NMEs were observed as regards their indication and usage, dosage and administration, and dosage forms and strength. They included 8 anticancer related medicines, 3 medicines for rare diseases, 4 psychoneurotic and muscular medicines, and 4 anti-infective medicines and insect repellent. A dynamic change of labeling was as follows: for example, for anticancer medicines, an indication and usage of ibrutinib and ramucirumab were revised 3 times within 1 year, and 1 year and 2 months, respectively.

## Key words

U.S. FDA approved drug products, label and approval history, labeling revision, indications and usage, dynamic changes

*Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation)*. 2016 ; 44 : 453-63.

## 1. はじめに

医薬品開発はグローバルに行われるものであり<sup>1-3)</sup>、近年特に、オーファンドラッグの開発を中心に欧米との協力関係の一層の強化が重要と考えられている<sup>4)</sup>。この20年間、我が国の承認審査の透明化も進み、審査報告書を中心に速やかな公表が行われ、欧米の公表とも遜色の無い対応が執り行われて来ている<sup>5)</sup>。

また、我が国のドラッグ・ラグの解消のためには、諸外国における承認状況をタイムリーかつ詳細に把握し、医療上の必要性の高い医薬品の迅速な承認に向け、当該情報を収集、整理することが肝要である。特に、オーファンドラッグの開発振興を中心にドラッグ・ラグの解消のための努力が行われ、その成果も出てきている<sup>4)</sup>。

2012年度より厚生労働省で承認審査等医薬品開発グローバル化対策事業が開始された。本事業の目的は、ドラッグ・ラグの真の解消を目指し<sup>6)</sup>、開発ラグの解消支援のために、医療上必要性の高い新医薬品の迅速な承認に向け、欧米における承認状況をタイムリーに把握し、その情報を国内での承認状況と照合し、我が国における未承認薬の状況を適切に把握できるようにすることである。

医薬品の新規承認情報について、米国と欧州における承認内容が調査され、本邦における未承認薬の状況が把握されることによって、未承認薬データベースが構築されてきた<sup>7)</sup>。

今回、米国FDA (Food and Drug Administration) の新医薬品の承認後の経過 (Approval History) を追跡している中で、添付文書の効能・効果、用法・用量の改訂における迅速な対応に注目した。このダイナミズムについて、その特徴を解析し、考察した。

## 2. 方法：情報収集と解析

### 2.1 米国FDAの承認状況調査

FDA Approved Drug Productsのデータベース<sup>8)</sup>

から、Search Drug Approvals by Month Using Drugs サイトのNDA (New Drug Application) Chemical Types 1 (New Molecular Entity : NME) 及びBiologics License Application (BLA) の情報を収集した。

解析は、2009年4月～2014年11月に承認されたもので、NDA Chemical Typesが1から4 (new combination) に変更されている品目も含む形で調査した。

### 2.2 我が国の承認状況調査

新医薬品の承認情報は、PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) の承認情報/医薬品のホームページ (HP) より収集した<sup>9)</sup>。

### 2.3 未承認薬のリスト作成

米国と我が国の新医薬品の有効成分名を比較して、本邦における未承認薬のリストを作成した。

### 2.4 FDA Approval Historyへのアクセス

Label and Approval Historyは、ボセプレビル (boceprevir : C型肝炎治療薬) を例としてTable 1に示した。このApproval Historyは、時系列で表記されており、Label (添付文書) 及びLetter (レター) から、改訂状況を調べた。

#### 2.4.1 米国の添付文書

添付文書は、1ページ目の1) Highlights of Prescribing Information, 2ページ以降の2) Full Prescribing Information, 及び3) Medication Guideから構成される。調査は、1) 及び2) のIndications and Usage (効能又は効果), Dosage and Administration (用法及び用量), Dosage Forms and Strengths (投与経路及び含量) の記載内容の改訂を調査した。同時にハイライトに記載されているRecent Major Changeも参考にした。

#### 2.4.2 レター

FDAからNDA申請メーカーへのレターには添付文書の変更箇所が記載されており、特に①効能又は効果, ②用法及び用量, ③投与経路及び含量, の変更の有無に着目して調査した。

Table 1 Example of label and approval history\*

Label and Approval History				
Drug Name(s) VICTRRELIS				
FDA Application No. (NDA) 202258				
Active Ingredients BOCEPREVIR				
Company MERCK SHARP DOHME				
Label Information				
Approval History				
Action Date (作業, 月/日/年)	Supplement Number (サプリメント番号)	Approval Type (承認のタイプ)	Letters, Reviews, Labels, Patient Package Insert (レター, レビュー, 添付文書, 患者用添付文書)	Note (ノート)
07/28/2014	015	Labeling Revision	Label (PDF), Letter (PDF)	
04/09/2014	011	Efficacy Supplement with Clinical Date to Support	Label (PDF), Letter (PDF)	
略	略			
07/22/2013	008	Manufacturing Change or Addition		This supplement type does not usually require new labeling.
略	略			
02/13/2013	003	Efficacy Supplement with Clinical Date to Support	Label (PDF), Letter (PDF)	
略	略			
05/13/2011	000	Approval	Label (PDF), Letter (PDF), Review, Summary Review (PDF)	

\* BOCEPREVIR を事例として示した (Accessed on May 25, 2015)

## 2.5 データ解析

FDAでの添付文書の改訂が、我が国の「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」(薬機法)第十四条の九項に基づく承認事項の一部変更承認申請<sup>10)</sup>のうち、下記の5項目に該当すると考えられるものを解析した。

- 新投与経路医薬品
- 新効能医薬品
- 新剤形医薬品
- 新用量医薬品
- 剤形追加に係る医薬品 (再審査期間中でないもの)

## 3. 結果

### 3.1 概要

米国承認済み (2009.4-2014.11) の新有効成分 (NME) 数は、176成分であった。2015年1月迄に我が国で承認された新医薬品リストと照合する

と、未承認新医薬品は、112成分であった。

その内訳は、抗悪性腫瘍薬23成分、中枢神経用薬と末梢神経用薬18成分、抗菌剤と寄生虫・抗ウイルス薬15成分、消化器官用薬と外皮用薬等13成分、呼吸器官用薬とアレルギー用薬 (内服のみ) と感覚器官用薬 (炎症性疾患) 12成分、ホルモン剤と代謝性疾患用薬 (糖尿病、骨粗鬆症、痛風、先天性代謝異常等) 10成分、循環器官用薬と抗パーキンソン病薬と脳循環・代謝改善薬とアルツハイマー病薬7成分、放射性医薬品6成分、泌尿生殖器官・肛門用薬、医療用配合剤4成分、その他であった。その後、現在迄に我が国で承認された医薬品の例についても考察で少し紹介した。

企業別で見ると、大手の外資系企業は約3割であり、多くはベンチャー企業が占め、初期の開発者 (initial developer) は大学が多いと推定される<sup>11)</sup>。内資系企業も8成分存在した。

### 3.2 改訂が行われた品目の内容解析

FDA Approval Historyから、承認後の①効能又は効果、②用法及び用量、③投与経路及び含量の改訂を追跡した。その結果、我が国でいわゆる一変に該当する新医薬品が、21成分認められた。効能又は効果の分野別に分類して、Table 2～Table 6に纏めた。表の記載必要項目として、カラムは左側から、有効成分名／販売名、承認年月日と最終変更年月日から算定した追跡期間、Approval Historyに登場するSupplement数、効能又は効果、用法及び用量、投与経路及び含量のそれぞれの改訂回数、効能又は効果 (Final版) を記した。追加又は変更部分は、アンダーラインを施し、効能又は効果については、簡単な和訳も付記した。なお、有効成分名については、本邦承認品目はJAN (Japanese Accepted Name) も確定している。「カタカナ」表記である。しかし、未承認薬は、通常「アルファベット」表記ではあるが、表中には、有効成分のあとにカタカナ名 (仮名) も付記した。本文では、このカタカナ名を用いた。

#### 3.2.1 抗悪性腫瘍に関連した新医薬品 (診断薬を含む)

最も改訂が多かったのは、抗悪性腫瘍に関連した新医薬品で診断薬を含めると8成分となった (Table 2)。追跡期間が、1年～1年2ヶ月の間に、3回の効能又は効果の改訂がなされたのがイブルチニブとラムシルマブの2成分で認められた。

イブルチニブでは、マントル細胞リンパ腫 (MCL) の承認に続いて、慢性リンパ球性白血病 (CLL)、マクログロブリン血症ヴァンデンストローム (WM)、及びCLL (17p欠損) が効能追加された。用法及び用量も、MCL (560 mg/日) に加えて、CLL (420 mg/日)、チャイルドピュー分類クラスAの軽度肝機能障害患者に対する用量 (140 mg/日) が詳細情報に追記された。

ラムシルマブでは、転移性非小細胞肺癌、転移性大腸がんの追加と、バクリタキセル等の併用剤が追記された。

放射性診断薬のテクネチウム Tc-99m チルマノセプトは、2回改訂がされ、扁平上皮がん、乳が

ん、及びメラノーマ患者へのセンチネルリンパ節生検が追加された。

#### 3.2.2 難病に関連した新医薬品

Table 3には、難病に関連した治療薬3成分を示した。成人で承認されたエカランチドは、年齢が12歳以上に改訂され、タリグルセラーゼアルファは、小児適用が追加され、それぞれ小児への適応拡大に配慮されている。コラゲナーゼ *clostridium histolyticum* には、ペイロニー病が追記された。

#### 3.2.3 精神神経、筋肉系に関連した新医薬品

Table 4には、精神神経、筋肉系に関連した医薬品4成分を示した。アセナピンマレイン酸塩は、2回の効能又は効果の改訂がなされ、双極I型障害について、単剤治療とリチウムないしバルプロ酸の補助療法が追記された。

ルラシドン塩酸塩でも、同様の補助療法が追記された。

また、アセナピンマレイン酸塩では、用法及び用量で、双極I型障害、10歳～17歳の単剤療法が追記され、2.5 mg錠剤が投与経路及び含量で追記された。

ビガバトリンでは、同時期に承認された二つの承認番号が存在する。Table 4の脚注に示したように、乳児痙攣は、一方の承認番号に合流する合理的な対応もされていた。

#### 3.2.4 感染症治療薬や駆虫薬に関連した新医薬品

Table 5には、感染症治療薬や駆虫薬4成分を示した。慢性C型肝炎治療薬のボセプレビルを例にとると、承認後3年2ヶ月の間に、15件のSupplementが発出され、そのうち製造工程の変更ないし追加の1件を除いて残り14件は、Labelの改訂であり、2回の効能又は効果の改訂と1回の用法及び用量の改訂が含まれていた。

#### 3.2.5 その他の新医薬品

Table 6には、Table 2～Table 5に該当しなかった2品目を示した。ジエノゲスト／エストラジオール吉草酸塩は、重症の月経出血の治療が効能又は効果に追加された。

Table 2 Approved anticancer related medicines

有効成分名／ 販売名	承認 年月日	最終変更 年月日	追跡 期間	Supplement 数 (Manufacturing Change or Addition)	改訂回数			効能 又は効果	投与経路 及び用量 及び含量	効能又は効果 (Final版) (追加又は変更部分アンダーライン)	効能又は効果 (Final版, 和訳略記) (追加又は変更部分アンダーライン)
					効能 又は効果	用法 及び用量	投与経路 及び含量				
ROMIDEPSIN (ロミデプシン) / ISTODAX	2009/11/5	2014/10/15	4年11ヶ月	7 (1)	1	1	0	ISTODAX is a histone deacetylase (HDAC) inhibitor indicated for: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Treatment of cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) in patients who have received at least one prior systemic therapy (1).</li> <li>• Treatment of peripheral T-cell lymphoma (PTCL) in patients who have received at least one prior therapy (1). These indications are based on response rate. Clinical benefit such as improvement in overall survival has not been demonstrated (1).</li> </ul>	ヒストン脱アセチル化酵素の阻害剤 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 皮膚T細胞性リンパ腫 (CTCL)</li> <li>• 末梢T細胞性リンパ腫 (PTCL)</li> </ul>	効能又は効果 (Final版, 和訳略記) (追加又は変更部分アンダーライン)	
TRAMETINIB DIMETHYL SULFOXIDE (トラメチニブ ジメチル スルフォキシド) / MEKINIST	2013/5/29	2014/9/26	1年4ヶ月	4 (2)	1	1	0	MEKINIST is a kinase inhibitor indicated as a single agent and in combination with dabrafenib for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600E or V600K mutations as detected by an FDA-approved test. The use in combination is based on the demonstration of durable response rate. Improvement in disease-related symptoms or overall survival has not been demonstrated for MEKINIST in combination with dabrafenib (1,14,15). Limitation of use: MEKINIST as a single agent is not indicated for treatment of patients who have received prior BRAF-inhibitor therapy (1).	キナーゼの阻害剤 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 切除不能な非転移性のメラノーマ (BRAF V600E, 及びV600K変異) 本剤とdabrafenibとの併用</li> </ul>	効能又は効果 (Final版, 和訳略記) (追加又は変更部分アンダーライン)	
DABRAFENIB MESYLATE (ダブラフェニブ メシレート) / TAFINLAR	2013/5/29	2014/8/25	1年3ヶ月	4 (1)	1	1	0	TAFINLAR is a kinase inhibitor indicated as a single agent for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600E mutation as detected by an FDA-approved test (1,1,2,1). <ul style="list-style-type: none"> <li>• TAFINLAR in combination with trametinib is indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600E or V600K mutations as detected by an FDA-approved test. The use in combination is based on the demonstration of durable response rate. Improvement in disease-related symptoms or overall survival has not been demonstrated for TAFINLAR in combination with trametinib (1,2,2,1,14,2).</li> </ul> Limitation of Use: TAFINLAR is not indicated for treatment of patients with wild-type BRAF melanoma (1,3,5,2).	キナーゼの阻害剤 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 切除不能な非転移性のメラノーマ (BRAF V600E, 及びV600K変異)</li> <li>• 本剤とtrametinibとの併用</li> </ul>	効能又は効果 (Final版, 和訳略記) (追加又は変更部分アンダーライン)	
IBRUTINIB (イブルチニブ) / IMBRUVICA	2013/11/13	2015/1/29	1年2ヶ月	4 (0)	3	2	0	IMBRUVICA is a kinase inhibitor indicated for the treatment of patients with: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mantle cell lymphoma (MCL) who have received at least one prior therapy (1,1).</li> </ul> Accelerated approval was granted for this indication based on overall response rate. Continued approval for this indication may be contingent upon verification of clinical benefit in confirmatory trials. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chronic lymphocytic leukemia (CLL) who have received at least one prior therapy (1,2).</li> <li>• Chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion (1,3).</li> <li>• Waldenström's macroglobulinemia (WM) (1,4).</li> </ul>	キナーゼの阻害剤 <ul style="list-style-type: none"> <li>• マントル細胞性リンパ腫 (MCL)</li> <li>• 慢性リンパ球性白血病 (CLL) (少なくとも一度前治療を受けた患者)</li> <li>• CLL (17p欠損)</li> <li>• マクログロブリン血症、ヴァンデンストローム (WM)</li> </ul>	効能又は効果 (Final版, 和訳略記) (追加又は変更部分アンダーライン)	

Table 2 Approved anticancer related medicines (cont'd)

有効成分名／ 販売名	承認 年月日	最終変更 年月日	追跡 期間	Supplement Change or Addition	改訂回数		効能 又は効果	投与経路 及び用量	効能又は効果 (Final版) (追加又は変更部分アンダーライン)	効能又は効果 (Final版) 和訳略記 (追加又は変更部分アンダーライン)
					用法 及び用量	投与経路 及び用量				
RAMUCIRUMAB (ラムシルマブ)／ CYRAMZA®	2014/4/21	2015/4/24	1年	4 (0)	3	3	1	CYRAMZA® is a human vascular endothelial growth factor receptor 2 antagonist indicated <ul style="list-style-type: none"> <li>as a single agent or in combination with paclitaxel, for treatment of advanced gastric or gastro-esophageal junction adenocarcinoma, with disease progression or after prior fluoropyrimidine-or platinum-containing chemotherapy (1.1).</li> <li>in combination with docetaxel, for treatment of metastatic non-small cell lung cancer with disease progression on or after platinum-based chemotherapy. Patients with EGFR or ALK genomic tumor aberrations should have disease progression prior to receiving CYRAMZA (1.2).</li> <li>in combination with FOLFIRI, for the treatment of metastatic colorectal cancer with disease progression on or after prior therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (1.3).</li> </ul>	血管内皮増殖因子のレセプター2の拮抗薬 <ul style="list-style-type: none"> <li>進行性胃癌がんないしは胃食道接合部腺がん (パクリタキセル併用)</li> <li>転移性非小細胞肺癌 (ドセタキセル併用)</li> <li>転移性大腸がん (フルオロピリミジン併用)</li> </ul>	
asparaginase Erwinia chrysanthemii (アスハラキナーゼ <i>Erwinia chrysanthemii</i> )／ ERWINAZE	2011/11/18	2014/12/19	3年1ヶ月	3 (0)	0	1	0	ERWINAZE (asparaginase <i>Erwinia chrysanthemii</i> ) is an asparaginase specific enzyme indicated as a component of a multi-agent chemotherapeutic regimen for the treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) who have developed hypersensitivity to <i>E. coli</i> -derived asparaginase.	アスハラキナーゼ特異酵素 <ul style="list-style-type: none"> <li>急性リンパ芽球性白血病 (ALL)</li> </ul>	
GADOBUTROL (ガドブトロール)／ GADAWIST	2011/3/14	2014/12/29	3年9ヶ月	7 (2)	1	1	1	Gadavist is a gadolinium-based contrast agent indicated for use with magnetic resonance imaging (MRI): <ul style="list-style-type: none"> <li>To detect and visualize areas with disrupted blood brain barrier (BBB) and/or abnormal vascularity of the central nervous system in adult and pediatric patients (including term neonates) (1.1).</li> <li>To assess the presence and extent of malignant breast disease (1.2).</li> </ul>	ガドリニウムコントラスト剤を用いた診断MRI <ul style="list-style-type: none"> <li>血液脳関門の破壊状況や中枢神経系の血管分布の異常の検出</li> <li>悪性の乳房疾患の検出と評価</li> </ul>	
TECHNETIUM TC-99MILMANOCCEPT (テクネチウム TC-99M チルマノセプト)／ LYMPHOSEEK KIT	2013/3/13	2014/10/14	1年7ヶ月	4 (1)	2	2	0	Lymphoseek is a radioactive diagnostic agent indicated with or without scintigraphic imaging for: <ul style="list-style-type: none"> <li>Lymphatic mapping using a handheld gamma counter to locate lymph nodes draining a primary tumor site in patients with solid tumors for which this procedure is a component of intraoperative management (1).</li> <li>Guiding sentinel lymph node biopsy using a handheld gamma counter in patients with clinically node negative squamous cell carcinoma of the oral cavity, breast cancer, or melanoma (1).</li> </ul>	放射性診断薬 <ul style="list-style-type: none"> <li>固形腫瘍原発患者のリンパ節の局在の解析 (手術中)</li> <li>扁平上皮がん、乳がん、メラノーマ患者へのセンチネルリンパ節生検</li> </ul>	

Table 3 Approved medicines for rare diseases

有効成分名／ 販売名	承認 年月日	最終変更 年月日	追跡 期間	Supplement 数 (Manufacturing Change or Addition)	改訂回数			効能又は効果 又は効果 (追加又は変更部分アンダーライン)	効能又は効果 (Final版, 和訳略記) (追加又は変更部分アンダーライン)
					効能 又は効果	用法 及び用量	投与経路 及び含量		
ECALLANTIDE (エカランチド) / KALBITOR	2009/11/27	2014/9/8	4年9ヶ月	7 (0)	1	0	0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• KALBITOR is a plasma kallikrein inhibitor, indicated for treatment of acute attacks of hereditary angioedema (HAE) in patients 12 years of age and older (1).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 血漿カリクレイン阻害剤</li> <li>• 遺伝性血管浮腫 (HAE) (12歳以上)</li> </ul>
COLLAGENASE GLOSTRIDUM HISTOLYTICUM (コラゲナーゼ <i>clostridium histolyticum</i> ) / XIAFLEX	2010/2/2	2014/10/20	4年8ヶ月	4 (0)	1	2	0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• The treatment of adult patients with Dupuytren's contracture with a palpable cord (1).</li> <li>• The treatment of adult men with Peyronie's disease with a palpable plaque and curvature deformity of at least 30 degrees at the start of therapy (1).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 細菌由来コラゲナーゼ</li> <li>• ティビュイトラン拘縮</li> <li>• ペイロニー病</li> </ul>
TALIGUCERASE ALFA (タリグルセラナーゼ アルファ) / ELELYSO	2012/5/1	2014/8/27	2年4ヶ月	6 (2)	1	1	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ELELYSO is a hydrolytic lysosomal glucocerebrosidase-specific enzyme indicated for long-term enzyme replacement therapy (ERT) for adult and pediatric patients with a confirmed diagnosis of Type 1 Gaucher disease (1).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ライソゾーム由来グルコセレブロシド</li> <li>• 特異加水分解酵素</li> <li>• ゴーシェ病 1型 (成人, 小児)</li> </ul>

Table 4 Psychoneurotic and muscular medicines

有効成分名／ 販売名	承認 年月日	最終変更 年月日	追跡 期間	Supplement 数 (Manufacturing Change or Addition)	改訂回数			効能又は効果 (Final版) (追加又は変更部分アンダーライン)	効能又は効果 (Final版, 和訳略記) (追加又は変更部分アンダーライン)
					効能 又は効果	用法 及び用量	投与経路 及び含量		
ASENAPINE MALEATE (アセナピン マレイン酸塩) / SAPHRIS	2009/8/13	2015/3/12	5年7ヶ月	15 (0)	2	2	3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SAPHRIS is an atypical antipsychotic indicated for (1):</li> <li>• Schizophrenia.</li> <li>• Acute treatment of manic or mixed episodes associated with Bipolar I Disorder as monotherapy or adjunctive treatment to lithium or valproate.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 非定型抗精神病薬</li> <li>• 統合失調症</li> <li>• 双極 I 型躁鬱に関連した躁病エピソードないし混合エピソードの急性療法 (薬剤治療、リチウムないしバルプロ酸の補助療法)</li> </ul>
LURASIDONE HYDROCHLORIDE (ルラシドン塩酸塩) / LATUDA	2010/10/28	2015/1/5	4年2ヶ月	16 (6)	1	3	3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LATUDA is an atypical antipsychotic for the treatment of:</li> <li>• Schizophrenia (1.1, 14.1).</li> <li>• Depressive episodes associated with Bipolar I Disorder (bipolar depression), as monotherapy and as adjunctive therapy with lithium or valproate (1.2, 14.2).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 非定型抗精神病薬</li> <li>• 統合失調症</li> <li>• 双極性 I 型躁鬱に関連したうつ病エピソード (薬剤治療、リチウムないしバルプロ酸の補助療法)</li> </ul>
incobotulinumtoxinA (イノボツリキヌム トキシンA) / XEOMIN	2010/7/30	2013/4/11	2年8ヶ月	5(0)	1	1	0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• XEOMIN is an acetylcholine release inhibitor and neuromuscular blocking agent indicated for the treatment of adults with cervical dystonia, to decrease the severity of abnormal head position and neck pain in both botulinum toxin-naïve and previously treated patients (1.1).</li> <li>• treatment of blepharospasm in adults previously treated with onabotulinumtoxinA (Botox®) (1.2).</li> <li>• temporary improvement in the appearance of moderate to severe glabellar lines associated with corrugator and/or procerus muscle activity in adult patients (1.3).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• アセチルコリンのリリース阻害剤</li> <li>• 頸部失調症 (成人)</li> <li>• 眼瞼けいれん (成人)</li> <li>• 皺眉筋、鼻根筋に関連した眉間の皺 (中程度ないし重症)</li> </ul>
VIGABATRIN (ビガバトリン) / SABRIL*	2009/8/21	2014/4/3	4年6ヶ月	8 (1)	1	1	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SABRIL is an antiepileptic drug (AED) indicated for:</li> <li>• Refractory Complex Partial Seizures in patients ≥10 years of age. It should be used as adjunctive therapy in patients who have responded inadequately to several alternative treatments (1.1).</li> <li>• Infantile Spasms – monotherapy in infants 1 month to 2 years of age (1.2).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 抗てんかん作用薬</li> <li>• 難治性の複雑な部分発作 (10歳以上の患者)</li> <li>• 乳児痙攣 (生後1ヶ月から2歳児の重積療法)</li> </ul>

\* 承認番号が二つ存在 (020427及び022006) するが、前者について解折。なお、承認番号 (022006) は、2009年8月21日に乳児痙攣の効能効果で承認された。

Table 5 Anti-infective medicines and insect repellent

有効成分名/ 販売名	承認 年月日	最終変更 年月日	追跡 期間	Supplement 数 (Manufacturing Change or Addition)	改訂回数			効能 又は効果	効能又は効果 (Final版) (追加又は変更部分アンダーライン)	効能又は効果 (Final版, 和訳略記) (追加又は変更部分アンダーライン)
					効果 又は効果	用法 及び用量	投与経路 及び容量			
BESIFLOXACIN HYDROCHLORIDE (ペンフロキシカリン 塩酸塩) / BESTIVANCE®	2009/5/28	2015/4/7	5年10ヶ月	8 (6)	1	0	0	Besivance® (besifloxacin ophthalmic suspension) 0.6%, is a quinolone antimicrobial indicated for the treatment of bacterial conjunctivitis caused by susceptible isolates of the following bacteria: <i>Aerococcus viridans</i> *, <i>CDC coryneform</i> group G, <i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i> *, <i>Corynebacterium striatum</i> *, <i>Haemophilus influenzae Moraxella catarrhalis</i> *, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> *, <i>Moraxella lacunata</i> *, <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Staphylococcus lugdunensis</i> *, <i>Staphylococcus hominis</i> *, <i>Staphylococcus saprophyticus</i> *, <i>Streptococcus mitis</i> group, <i>Streptococcus oralis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus salivarius</i> *, * Efficacy for this organism was studied in fewer than 10 infections (1).	キノロン系抗菌剤 <i>Aerococcus viridans</i> , <i>CDC coryneform</i> group G, <i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i> , <i>Corynebacterium striatum</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Moraxella lacunata</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Staphylococcus hominis</i> , <i>Staphylococcus lugdunensis</i> , <i>Staphylococcus saprophyticus</i> , <i>Streptococcus mitis</i> group, <i>Streptococcus oralis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus salivarius</i> (有効菌株の追加)	
SPINOSAD (スピノサド) / NATROBA	2011/1/18	2014/12/30	3年11ヶ月	2 (0)	1	1	1	NATROBA Topical Suspension is a pediculicide indicated for the topical treatment of head lice infestations in patients six (6) months of age and older (1,1).	シラミ駆除剤 6ヶ月以上の患者	
BOCEPREVIR (ボセプレビル) / VICTRELIS	2011/5/13	2014/7/28	3年2ヶ月	15 (1)	2	1	0	VICTRELIS is a hepatitis C virus (HCV) NS3/4A protease inhibitor indicated for the treatment of chronic hepatitis C (CHC) genotype 1 infection, in combination with peginterferon alfa and ribavirin, in adult patients with compensated liver disease, including cirrhosis, who are previously untreated or who have failed previous interferon and ribavirin therapy, including prior null responders. * VICTRELIS must not be used as a monotherapy and should only be used in combination with peginterferon alfa and ribavirin (1). * The efficacy of VICTRELIS has not been studied in patients who have previously failed therapy with a treatment regimen that includes VICTRELIS or other HCV NS3/4A protease inhibitors (1).	C型肝炎ウイルス (HCV) NS3/4A プロテアーゼ阻害剤、慢性C型肝炎治療薬 (遺伝子型1型) (1)、ヌルでないし、部分レスポンス、及び再発患者を含む。 * 単剤投与はしない。ペグインターフェロンアルファとリバビリンの併用投与にのみ使用すべき。 * VICTRELIS ないし他の HCV NS3/4A プロテアーゼ阻害剤による治療法が失敗した患者への本剤の有効性は検証されていない。	
TELAVANCIN HYDROCHLORIDE (テラバンシン塩酸塩) / VIBATIV®2	2009/9/11	2014/12/3	5年2ヶ月	10 (4)	1	1	0	VIBATIV is a lipopeptide antibacterial drug indicated for the treatment of the following infections in adult patients caused by designated susceptible bacteria: * Complicated skin and skin structure infections (cSSSI) (1,1). * Hospital-acquired and ventilator-associated bacterial pneumonia (HABP/VABP) caused by susceptible isolates of <i>Staphylococcus aureus</i> . VIBATIV should be reserved for use when alternative treatments are not suitable (1,2).	リポペプチド型抗菌剤 * 皮膚ないし皮膚組織感染合併症 (cSSSI) * <i>Staphylococcus aureus</i> 感受性分離株による病院感染ないし、ベンチレーター関連細菌性肺炎 (HABP/VABP)、代替療法が不適切な場合のみ。	

\*2 承認番号 (022110, 022407) が存在するが、前者にて解析。



Table 6 Other approved medicines

有効成分名/ 販売名	承認 年月日	最終変更 年月日	追跡 期間	Supplementing (Manufacturing Change or Addition)	改訂回数			効能又は効果 (Final版) (追加又は変更部分アンダーライン)	効能又は効果 (Final版, 和訳略記) (追加又は変更部分アンダーライン)
					効能 又は効果	用法 及び用量	投与経路 及び含量		
DIENOGEST/ ESTRADIOL VALERATE (ジエノゲスト/ エストラジオール 吉草酸塩)/ NATAZIA	2010/5/6	2013/8/22	3年3ヶ月	4 (0)	1	0	0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Natazia is an estrogen/progestin COC, indicated for use by women to prevent pregnancy (1). The efficacy of Natazia in women with a body mass index (BMI) of &gt;30 kg/m<sup>2</sup> has not been evaluated (1, 8, 8).</li> <li>Treatment of heavy menstrual bleeding in women without organic pathology who choose to use an oral contraceptive as their method of contraception (1, 2).</li> </ul>	エストロゲン/プロゲステロンコンピネーション 経口避妊薬(COC) <ul style="list-style-type: none"> <li>女性用避妊薬 (BMI 30 kg/m<sup>2</sup>以上は有効性評価無し)</li> <li>重症の月経出血の治療</li> </ul>
AVANAFIL (アバナフィル)/ STENDRA	2012/4/27	2015/5/13	2年10ヶ月	10 (5)	0	1	0	STENDRA is a phosphodiesterase 5 (PDE5) inhibitor indicated for the treatment of erectile dysfunction (1).	ホスホジエステラーゼ5阻害剤 <ul style="list-style-type: none"> <li>勃起障害治療薬</li> </ul>

#### 4. 考察

米国FDAでは、新医薬品の承認後も時々刻々に、承認を受けた企業にLetter (レター) が発出される。多い場合は、Table 4に示したように、同一薬剤につき十数件に及ぶ場合もある。この中身は、承認と添付文書 (Approval and Labeling)、添付文書の内容 (Content of Labeling)、宣伝用資料 (Promotional Materials) 等が含まれる。その際、添付文書の改訂も行われ、我が国の一変に相当する効能・効果、用法・用量、剤形追加等<sup>10)</sup>も行われることが判明した。そのダイナミズムには教えられることが多々あり、特に、抗悪性腫瘍薬や抗精神病薬や感染症治療薬での改訂の速やかさが顕著であった。一方難病治療薬は、3品目が該当した。タリグルセラーゼアルファは、小児の効能・効果が追記されていたのが注目に値した。FDAからのレターには、常に小児への投与についての、臨床試験実施の要望文面が必ず記載されていた。

本稿では3項目に焦点を絞ったが、承認後の臨床試験成績や市販後の安全性情報もタイムリーに添付文書に導入されている。禁忌、使用上の注意、取扱い上の注意、患者向け医薬品ガイド等もupdateされている。特定の患者における投与方法 (8. Use in specific population) は、注目に値する。7項目の対象患者、即ち、妊婦、分娩の際、妊産婦、小児、高齢者、腎機能障害患者、肝機能障害患者もきめ細やかにupdateされている。

また、米国の添付文書は、作用機構を含めた効能・効果の記載をしているのは興味深い。例えば、Table 2のロミデプシンの場合、まずヒストンデアセチラーゼのインヒビターであることを作用機構として述べている。

なおEMA (European Medicines Agency) の添付文書は<sup>12)</sup>、FDAのように時系列に添付文書がリストアップされるのではなく、時々刻々updateされ、上書きされている。従って、FDAの改訂のダイナミズムのような追跡は難しい。

ドラッグ・ラグについて、1973年Wardellは、新医薬品が米国の市場に導入されるまでを英国のそれと比較し、実質的なギャップ (substantial lag and deficit) を調査する研究を行い、ドラッグ・ラグ (drug lag) の概念を提唱した<sup>1, 13)</sup>。我が国のドラッグ・ラグも改善が図られ、2013年度の米国とのドラッグ・ラグは1.1年に短縮されてきている<sup>6)</sup>。ドラッグ・ラグ=開発ラグ+審査ラグであり、審査ラグは、我が国ではほぼゼロであり<sup>6)</sup>、開発ラグの解消が課題として残っている。

Table 2の新しい作用機構を有するチロシキナーゼの阻害剤イブルチニブ (2016年3月28日承認) や新たな分子標的抗体薬のラムシルマブ (2015年3月26日承認) は、速やかに我が国でも承認されている。それぞれ希少疾病用医薬品、優先審査の指定を受けた品目である。

FDAのPariserとBauerは<sup>14)</sup>、オーファンドラッグの開発プロセスにおいては、規制当局、開発者・スポンサー、患者、難病患者団体との協調の次元 (collaborative dimension) が大変重要であることを指摘している。

未承認薬データベースで得られた情報は、二つのケースが想定される<sup>15)</sup>。ひとつは、日本に治療薬はあるものの、欧米には更に優れた新薬が実用化され、汎用されている場合である。「多発性硬化症の再発予防」を例にすると、従来は、インターフェロンベータ1bや1aが投与されていた<sup>16)</sup>が、少し昔となるが、フィゴリモド塩酸塩 (2011年9月26日承認) は、スフィンゴシン1-リン酸 (S1P) 受容体と結合し、機能的アンタゴニストとして作用する新規作用機構であり<sup>4)</sup>、すぐれた医薬品の実用化に該当すると考える。Table 4のビガバトリン (2016年3月28日承認) も、今回の例に近いと考える。

もうひとつは、我が国では治療薬が承認されていない疾患や病態に対して、欧米では実用化されている薬がある場合である。後者は、オーファンドラッグに該当するものが多い。我が国では、この10年間 (2003年～2013年) で、オーファンドラッグは97品目が承認され、27品目が難病治療

薬であった<sup>4)</sup>。世界に約7,000の希少疾病があるといわれているが、その約65%が重篤かつ回復の見込みのない疾患である。その3分の2は、2歳までに発症する<sup>17)</sup>。

本研究では、未承認薬が二つのいずれに分類されるかという分析は行っていないが、今後の動向として、経時的割合の分析を行っていくことも興味深いテーマである。

今後、米国で観察された承認後の迅速な改訂を通して教えられたダイナミズムから、承認事項、その変更手続きにおける国の関与の相違等、我が国でのドラッグ・ラグ改善にどのように有効利用して行くかの検討も必要と考える。

#### 研究の財源及び利益相反

本研究はPMDAレギュラトリーサイエンス研究の自主研究によって実施された。

本研究に関連し、開示すべき利益相反関係にある企業・団体等はない。

#### 謝 辞

本稿を纏めるに当たり、貴重なご助言を賜りました昭和薬科大学の山本美智子教授およびヘルスヴィジランス研究会の齋藤充生理事に厚く感謝いたします。

また、本研究の機会を与えて下さり、折々に暖かいご助言を賜りました、PMDA審査マネジメント部中山智紀部長および前田大輔課長に御礼申し上げます。

#### 付 記

本稿は、著者の個人的見解に基づくものであり、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の公式見解を示すものではないことを念のために付け加えておく。

#### 文 献

- 1) Wardell WM. Introduction of new therapeutic drugs in the United States and Great Britain: An international comparison. *Clin Pharmacol Ther.* 1973; 14 (5): 773-90.
- 2) Anderson F. The drug lag issue: The debate seen

- from an international perspective. *Int J Health Ser.* 1992 ; 22(1) : 53-72.
- 3) Tsuji K, Tsutani K. Approval of new biopharmaceuticals 1999-2006: Comparison of the US, EU and Japan situations. *Eur J Pharm Biopharm.* 2008 ; 68(3) : 496-502.
- 4) 森本和滋, 星 順子. オーフアンドラッグ・オーファンデバイスの開発振興20周年を迎えて: 最近10年間の成果とこれからの課題. *薬史学雑誌.* 2013 ; 48(2) : 126-39.
- 5) 森本和滋, 川崎聡子, 吉田易範. 承認審査過程の透明化20年の歩みと課題: 新医薬品と新医療機器の審査報告書の公表を中心にして. *薬史学雑誌.* 2015 ; 50(1) : 64-77.
- 6) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. ドラッグ・ラッグの試算 [cited 2016 May 31]. Available from : <https://www.pmda.go.jp/files/000206039.pdf>
- 7) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 未承認薬データベース [cited 2016 March 10]. Available from : <https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/p-drugs/0013.html>
- 8) U.S. Food and Drug Administration (FDA). Drugs @FDA Approved Drug Products [cited 2016 March 10]. Available from : <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>
- 9) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 承認情報(医療用医薬品) [cited 2016 March 10]. Available from : <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>
- 10) 厚生労働省医薬食品局長. 医薬品の承認申請について. 平成26年11月21日 薬食発1121第2号.
- 11) Kneller R. The importance of new companies for drug discovery: Origins of a decade of new drugs. *Nature Reviews Drug Discovery.* 2010 ; 9(11) : 867-82.
- 12) European Medicines Agency (EMA). Human medicines [cited 2016 March 10]. Available from : [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
- 13) Wardell WM. The drug lag revisited: Comparison by therapeutic area of patterns of drugs marketed in the United States and Great Britain from 1972 through 1976. *Clin Pharmacol Ther.* 1978 ; 24(5) : 499-524.
- 14) Pariser A, Bauer L. FDA's flexibility in the approval of orphan drugs. *Drugs Information J.* 2012 ; 46(4) : 404.
- 15) 神原秋男. 言葉が紡いだ薬事ノート: 医薬時評&言葉が動かす医薬の世界. 東京: 医薬経済社; 2015. p. 68-77.
- 16) 高田幸一, 森本和滋, 谷地 豊, 橋本さとみ, 矢澤達哉, 池田年仁. オーフアンドラッグの開発振興10年の歩みと将来展望—パート1: 我が国の10年の歩み—. *医薬品研究.* 2004 ; 35(5) : 235-49.
- 17) 中村秀文. 小児用薬開発を巡る国際的現状とわが国の課題. *医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス.* 2013 ; 44(5) : 400-2.

(投稿日: 2016年5月23日)

(受理日: 2016年8月23日)

\* \* \*