

## 博士論文

論文題目 日本及び米国の承認医薬品の薬効評価に影響を  
与える治験デザイン要素に関する探索的研究

氏 名 福永 悟史

## 目次

序論.....	5
1. 医薬品の承認審査の核としての薬効評価.....	5
1.1 医薬品の承認審査の法的枠組み .....	5
1.2 承認申請での薬効評価に必要な治験成績 .....	6
1.3 薬効評価における治験実施計画の重要性 .....	8
2. 医薬品の有効性評価 .....	9
2.1 治験の対象集団の選択 .....	9
2.2 薬効評価の基本的考え方 .....	10
2.3 被験薬群と対照薬群の効果の差を表す指標 .....	11
2.4 効果量と統計学的な検定に用いる統計量の関係 .....	13
2.5 治験において観察される効果量と関係する要素 .....	14
2.6 有効性の成績と対象患者集団または治験条件との関係に関する先行研究.....	17
3. 本研究の目的と位置づけ .....	23
4. 投稿論文.....	24
第1章 予備的検討：身体的要因と承認用量の関係に関する検討.....	25
1. 背景・目的 .....	25
2. 方法 .....	27
2.1 研究対象 .....	27
2.2 データの抽出 .....	27
2.3 AUC 比と用量比の検討方法.....	28
3. 結果 .....	28
3.1 AUC 比と C <sub>max</sub> 比の分布.....	28
3.2 AUC 比と用量比の相関.....	30
4. 考察 .....	31
4.1 国内承認用量の決定要因 .....	31
4.2 第1章の総括 .....	37
第2章 承認品目の国内治験における効果量に関係する要素の探索.....	39
1. 背景・目的 .....	39
2. 方法 .....	42
2.1 研究対象 .....	42
2.2 治験に関する情報の抽出 .....	42
2.3 回帰分析 .....	44
3. 結果 .....	52
3.1 記述統計 .....	52
3.2 回帰分析の結果 .....	55

4. 考察 .....	58
4.1 企業の国内及び海外の開発経験と効果量の関係 .....	59
4.2 治験デザイン及び被験者集団の特徴と効果量の関係 .....	64
4.3 第2章の総括 .....	70
第3章 効果量に関する要素の日米比較 .....	72
1. 背景・目的 .....	72
2. 方法 .....	73
2.1 研究対象 .....	73
2.2 臨床試験データの抽出方法 .....	74
2.3 回帰分析 .....	74
3. 結果 .....	75
3.1 国内治験と海外治験の治験デザインの比較 .....	75
3.2 回帰分析の結果 .....	76
4. 考察 .....	79
4.1 プラセボ効果を介した群の数と効果量との関係 .....	80
4.2 日本及び米国における効果量の経年的トレンドの違い .....	81
4.3 日本及び米国におけるサンプルサイズと効果量の関係の違い .....	82
4.4 日本及び米国における投薬期間と効果量の関係の違い .....	83
4.5 第3章の総括 .....	83
第4章 総括及び本研究の社会的意義 .....	85
1. 総括 .....	85
2. 本研究の医薬品評価科学における意義 .....	86
3. 日本を含む国際同時開発に向けた展望 .....	89
参考文献 .....	93

## 図表目次

表 1	患者集団及び治験条件の構成要素の例 .....	10
表 2	代表的な先行研究で検討された患者集団及び治験条件に関する要素.....	19
表 3	抽出した治験関連情報 .....	43
表 4	回帰分析モデルに用いた説明変数 .....	47
図 1	効果量の概念図 .....	12
図 2	「平均値の差」は同じで「ばらつきの大きさ」が異なる分布の例.....	12
図 3	治験において観察される効果量と関係する要素（概念図） .....	16
図 4	白人に対する日本人の AUC の比及び Cmax の比 .....	29
図 5	白人に対する日本人の AUC 比及び日米承認用量比 .....	31
図 6	治験において観察される効果量と関係する要素（概念図） .....	40
図 7	定量的な解析に用いた混合回帰モデル .....	44
図 8	ランダム効果の階層構造（概念図） .....	44
図 9	効果量（Hedges' adjusted g）の計算方法.....	46
図 10	2 値変数である全般改善度の効果量（ $\phi$ 係数）の計算方法 .....	47
図 11	疾患別及び承認年代別の効果量の分布.....	54
図 12	疾患別の効果量のフォレストプロット .....	54
図 13	回帰モデルから推定された疾患領域別・対照薬の種別の効果量.....	58
図 14	サンプルサイズと承認年の関係 .....	66

略号一覧

略号		
AUC	Area Under the Blood Concentration Time Curve	薬物血中濃度－時間曲線下面積
CGI-I	Clinical Global Impression-Improvement	全般改善度
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
EFPIA	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations	欧州製薬団体連合会
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬審査庁
ES	Effect Size	効果量
FDA	Food and Drug Administration	米国医薬食品局
HDRS	Hamilton Rating Scale for Depression	ハミルトンうつ病評価尺度
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
ICH	International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IFPMA	International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations	国際製薬団体連合会
JPMA	Japan Pharmaceutical Manufacturers Association	日本製薬工業協会
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale	モントゴメリー/アスベルグうつ病評価尺度
NICE	National Institute for Health and Care Excellence	国立医療技術評価機構
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale	陽性・陰性症状評価尺度
PEF	Peak Expiratory Flow	ピークフロー
PhRMA	Pharmaceutical Research and Manufacturers of America	米国研究製薬工業協会
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
SD	Standard Deviation	標準偏差

## 序論

### 1. 医薬品の承認審査の核としての薬効評価

#### 1.1 医薬品の承認審査の法的枠組み

日本では、製薬企業が医薬品を市販するために、事前に有効成分・効能・剤形毎に規制当局の審査を受け厚生労働大臣の承認を得る必要がある。米国及び欧州でも日本と同様に規制当局の審査が行われる。ヒトを対象に医薬品候補物質の有効性や安全性などを検討するために実施される試験（臨床試験）のうち、規制当局への承認申請で提出すべき臨床に関する試験成績の収集を目的として実施される臨床試験は、「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」（以下、医薬品医療機器等法）において治験と定義されている。

医薬品医療機器等法第 14 条の 1 において、「医薬品の製造販売をしようとする者は、品目ごとにその製造販売についての厚生労働大臣の承認を受けなければならない」こと、名称、成分、分量、用法、用量、効能、効果、副作用その他の品質、有効性及び安全性に関する事項の審査の結果、「申請に係る医薬品または医薬部外品が、その申請に係る効能または効果を有すると認められないとき」または「申請に係る医薬品または医薬部外品が、その効能または効果に比して著しく有害な作用を有することにより、医薬品または医薬部外品として使用価値がないと認められるとき」には厚生労働大臣は承認を与えないことが規定されている。すなわち、品質、非臨床及び治験で収集された有効性及び安全性の臨床成績に基づき、規制当局によって薬効評価が行われ、それぞれの医薬品の使用目的に照らして適切と判断される場合に承認が付与される。

日本では独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）が承認審査を行うことが医薬品医療機器等法第 14 条の 2 で規定され、PMDA が実質的な承認審査の実務を担っている。PMDA の作成する審査報告書を踏まえ、厚生労働大臣の諮問機関である薬事・食品衛生審議会が審議または報告が行われた後、最終的に厚生労働大臣が承認する。米国では米国医薬食品局（Food and Drug Administration、以下 FDA）、欧州では欧州医薬審査庁（European Medicines Agency、以下 EMA）が承認審査を行っている。

製薬企業は、医薬品が目的とする効能または効果を発揮すること、それに比して著しく有害な作用がないことを規制当局に説明するために、承認申請時には品質、非臨床及び治験成績を当局に提出する。一般的に治験は、臨床薬理試験、探索的試験、検証的試験に分類される<sup>1</sup>。検証的試験は、用量反応関係の確立、有効性の証明／確認、安全性プロファイルの確立などを目的として実施され、規制当局の承認審査において、医薬品の有効性及び安全性を説明するための重要な根拠になる。

## 1.2 承認申請での薬効評価に必要な治験成績

薬効を評価するための被験薬の比較対象（プラセボ又は実薬対照）及び有効性の再現性を示すために必要な治験成績の「量（試験数）」に対する考え方は日米欧の規制当局で異なる。近年は臨床開発がグローバル化し、主要な検証的試験が海外で実施されること、さらに国際共同治験として実施されることが多い。各規制当局の要求を踏まえ、複数の検証的試験により有効性を検証したうえで、各国または各地域の患者集団で有効性が期待できることの説明を承認審査時には求められる。

日本では日米 EU 医薬品規制調和国際会議（The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; 以下、ICH）の成果として平成 13 年 2 月に ICH E10 ガイドライン「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題について」<sup>2</sup>が導入されるまで、検証的な第Ⅲ相比較試験として、被験薬群と実薬対照群の 2 群からなる非劣性試験が多くの医薬品開発で採用されていた。この理由は、当時の規制当局による要求ではなく、有効な治療が存在する状況では、倫理的な観点から臨床現場におけるプラセボの使用が受入れ難かったこととされている<sup>3</sup>。しかし、ICH E10 ガイドラインが発出されて以降、欧米と同様に、プラセボ対照試験が以前よりは積極的に取り入れられるようになってきている。現在でも前述の医薬品医療機器等法第 14 条の 1 以外には規制当局が承認可能と判断するための法的判断基準は明文化されていないが、PMDA が公表した「新医薬品承認審査実務に関わる審査員のための留意事項」（平成 20 年 4 月 17 日）<sup>4</sup>から読み解けば、原則として 2 試験以上の無作為化比較試験（そのうち 1 試験は探索的な用量反応性試験／ブリッジング試験でも容認可能な場合がある）で有効性を検証することが求められている。

一方、米国では、1962 年の Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act) 改正で有効性の substantial evidence を示すことが必要とされ<sup>5</sup>、“substantial evidence means evidence consisting of adequate and well-controlled investigations, including clinical investigations（下線は筆者）”と複数の治験が必要であることが規定されている。Adequate and well-controlled studies の特徴として、“The study uses a design that permits a valid comparison with a control to provide a quantitative assessment of drug effect.”が挙げられており<sup>6</sup>、複数の検証的な比較対照試験が求められていると考えられる。1 つの adequate and well-controlled clinical investigation and confirmatory evidence でも有効性の確立に十分であると判断される場合に限り、それをエビデンスとして考慮できるとも規定され、ガイダンスも発出されているが<sup>7</sup>、新有効成分含有医薬品や新効能・効果の追加の場合、原

則的には複数の検証的な治験が必要との意図であると考えられる。この規定に基づき、FDA は有効性を検証するピボタルな試験を 2 試験求めてきた。また、FDA は有効とされている医薬品がいかなる試験においても必ずプラセボに優るとは限らず、実薬対照試験によって被験薬と実薬対照間の有効性に差がないことが確認されても、被験薬と対照薬両方が有効または無効かの判断ができないことがある等の理由<sup>8, 9</sup>により原則的にプラセボ対照試験を求めてきた。近年の研究では、その米国においても、代替治療薬が存在している申請品目の 70% で承認時の臨床試験成績に代替治療薬との比較成績が含まれると報告されている<sup>10</sup>。EMA では 2 試験のピボタルな試験が必要とされ、被験薬群の他に実薬対照群とプラセボ対照群をおいた 3 群の比較試験が求められてきた<sup>11</sup>。

各規制当局は、自国民・地域の患者に有効な治療法を提供するため、自国・自地域に住む被験者を一定程度治験に組み入れることを求める。日本では 1985 年まで海外治験成績は製造販売承認申請の審査資料として受け入れられていなかった<sup>12</sup>。しかし、1985 年の厚生省薬務局長通知<sup>12</sup>及び 1998 年の厚生省医薬安全局長通知<sup>13</sup>により、海外治験のデータを審査資料（正式な評価資料）として受け入れる方針が示された。2011 年には日本を含む国際共同治験に関する基本的考え方<sup>14</sup>が示され、近年は国際共同治験が盛んに実施されている。海外治験、特に有効性及び安全性を検討した主要な治験が他国・他地域で実施された場合、または日本を含む国際共同治験を実施された場合、ICH E5 ガイドライン「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」<sup>15</sup>に沿って内因性及び外因性要因の観点から民族差の有無を説明し、有効性に関する外国人の成績を日本人に外挿可能であることの説明が求められる。PMDA の審査における民族差の議論では、ICH E5 ガイドライン及び国際共同治験に関する基本的考え方に従い、内因性要因の一つである薬物動態について日本人集団の薬物動態プロファイルが外国人集団と類似しているかが論点の一つになる<sup>4</sup>。薬物動態の人種差が存在する場合、それが国内外の有効性及び安全性の違いに結びつくものであるか否かが精査されることになる。欧米では、近年までは欧州または米国のいずれかまたは両方の地域で実施される治験に基づく承認申請が多かったが、昨今の臨床開発のグローバル化に伴い、欧米以外の地域で実施されるまたは欧米以外の地域を含む国際共同治験を含む承認申請が増加しつつある<sup>16</sup>。米国では海外臨床試験のみでも承認は可能とされているが<sup>17</sup>、米国民を一定の割合で治験に組み入れることが求められている<sup>18</sup>。EMA は EU 内で確保すべき症例数の割合に明確に言及していないが、主として医療実態、疾患の定義及び被験者集団の差異は、EU 外で実施された治験結果を EU の患者集団に外挿することを

難しくする一因になりうるとしており、こうした要素に関する前向き解析を実施し、その影響を検討することを推奨している<sup>19</sup>。また、日本では、国際共同治験を実施する場合、全体集団と日本人集団との一貫性が（それが存在する場合は）検出できるように、原則として日本人症例数が少なくとも 20%程度になるような症例数の設計が求められている<sup>14</sup>。海外治験の外挿及び国際共同治験の実施のいずれにおいても、自国・自地域の集団と他国・他地域の集団で有効性に大きな差異が認められる場合は、自国での承認用法・用量の再設定や、自国・自地域内での検証的治験の再実施を求められることがある。

### 1.3 薬効評価における治験実施計画の重要性

製薬企業は個々の治験の計画時に、既存類薬の開発方法、開発品の臨床的位置づけ、治験で設定可能な対照薬、治験に組み入れ可能な被験者数等の実施可能性、治験実施に要する経費の観点等から、現実的な開発計画を構築する。製薬企業は治験の成功を目指し、治験計画時に、時間及び経費の観点からできるだけ効率的に、しかし治験の目的を達成するために適切と考えられる治験デザイン及び被験者の選択基準を模索する。治験計画は、組み入れるべき被験者の選択、評価方法及び評価結果のばらつき、データの質などに影響を与え、計画が十分に練られていなければ治験の成功確率は下がる可能性がある。開発が成功裏に終了した他の医薬品の臨床開発によって蓄積された情報を踏まえ、過去の治験と同じ対照薬や治験デザインを選択すれば、有効性に関してどのような成績が得られるかある程度予測でき、開発成功率を高くできるかもしれない<sup>20</sup>。開発失敗に至った治験で蓄積された情報があれば、同じ轍を踏まないように治験デザインを工夫することも考えられる。これらの過去の開発で行った治験により製薬企業に蓄積された情報を本研究では「開発経験」と呼ぶ。

一方、新たな評価手法の導入等に伴う新規エンドポイントの使用、実施可能性（自地域での被験者確保の困難さ等）を考慮した新たな治験デザイン（アダプティブデザイン等）の採用や自地域の被験者数の調整など、有効性評価や治験そのものを実施しやすくするために、過去の治験とは異なる治験デザインや被験者選択基準の採用を検討することもある。これまで治療薬のなかった疾患に対する医薬品の開発では、新たな治験デザインや被験者の選択基準を検討する必要性が生じる場合もある。

治験実施計画は、キーオピニオンリーダーなど外部専門家の意見も参考にしながら、製薬企業により策定される。しかし、特に開発後期の段階で実施する用量設定試験や検証的試験の治験実施計画を策定する際には、規制当局の考えを確認し、必要に応じ開発

計画や治験デザインの諸条件に関して交渉しながら、可能な限り規制当局と合意を得るプロセス（当局との対面助言）が開発計画の諸段階で行われることが一般的である。検証的試験の計画に関する対面助言の際には、その治験で期待どおりの結果が得られた場合には承認申請してもよいというところまでの合意を得ることが多い。開発後期の治験の実施前に、規制当局と治験デザインや開発戦略について合意に至っておけば、承認審査の段階で規制当局から治験や開発のやり直しを求められる可能性を低くできる。

グローバルな開発が多く行われる現在では、各国または地域の規制当局における承認審査で求められる事項を勘案しながら、臨床開発プログラム、治験デザインや被験者の選択基準が設定される。さらに、各国での臨床上の位置づけ、各国の市場規模および薬価制度も踏まえて、各地域で臨床開発するか否か、また地域ごとの臨床開発開始時期が検討されている。

## 2. 医薬品の有効性評価

### 2.1 治験の対象集団の選択

以降、本論文では「有効性」という用語を、(1) 医薬品の主たる効能・効果で表されるいわゆる「薬の効果・効き目」を指す一般的な語、あるいは、(2) 臨床試験において被験薬による治療効果がプラセボを投与時に観察される効果を上回ること（を示す統計学的な概念）を含意とする語として用いる。(1) と(2) を明確に区別する場合には適宜説明を加えることとする。

有効性を検証する治験は一般的に数百人から数千人規模の被験者集団を対象に実施され、製造販売後に被験薬が投与されるであろう患者集団を反映した多様な集団を治験に組み入れる。しかし、母集団は症状・重症度・年齢・体重・腎機能・肝機能・合併症など、背景因子が様々で不均一な集団であることが多い。そこで、被験者数の限られる治験でも有効性や安全性の評価が一定の精度で可能なように、ある程度均質な被験者集団を集めることを目的に選択基準が設定される。また、治験では、治験実施医療機関に来院し、治験参加に同意した患者のみ被験者として治験に組み入れられる。被験者の選択基準の設定、治験実施医療機関や治験を依頼する医師の選択は製薬企業が行うため、同一の疾患を対象にした治験であっても組み入れられる被験者集団は製薬企業毎または治験毎に異なる。このように治験では製造販売後に想定される全ての投与対象を完全には反映していないが、現実問題として薬効評価が十分に可能な集団を対象にして実施

される。

一般に医薬品の有効性は、被験者の選択基準を満たした上で治験参加に同意した被験者集団を被験薬群及び対照薬群に無作為割付し、薬効の群間差を検討することで評価される。

## 2.2 薬効評価の基本的考え方

被験薬  $X_i$  及び対照薬  $Y_j$  の投与対象である患者集団  $P_k$  において、治験条件  $C_l$  で被験薬  $X_i$  または対照薬  $Y_j$  を投与した時の効果（以下、それぞれ被験薬  $X_i$  の効果及び対照薬  $Y_j$  の効果と定義する）をそれぞれ  $E_{ikl}(X_i, P_k, C_l)$  及び  $E_{jkl}(Y_j, P_k, C_l)$  と想定する。つまり、治験の対象集団及び治験条件が設定されれば、被験薬  $X_i$  及び対照薬  $Y_j$  の効果が決定されると想定する。患者集団及び治験条件の構成要素として例えば以下の要素が考えられる。

表 1 患者集団及び治験条件の構成要素の例

	構成要素
患者集団： $P_k$	年齢、性別、国籍、重症度、罹患期間、併用薬、既往症、合併症
治験条件： $C_l$	対照薬の種類（プラセボ、実薬、実薬対照として用いる医薬品）、用法・用量（用量範囲、投与間隔、固定用量／可変用量、初期投与量、最大投与量）、群の数、被験薬用量群のふり幅、試験（投薬）期間、プラセボ反応性の高い被験者の除外方法、有効性または安全性の評価指標、サンプルサイズ・各群の被験者数、治験実施計画書で規定される被験者の年齢・疾患の重症度・併用薬・既往症・合併症、製薬企業の開発経験

ICH E10 ガイドライン<sup>2</sup>において、有効性を証明するための治験で「対照群を置く大きな目的の一つは、被験治療により患者に起こった結果（例えば、症状、徴候、その他の病態の変化）と、疾患の自然の進行、観察者・患者の期待、他の治療等の要因により引き起こされた結果との弁別を可能にすることである。対照群を用いることにより、被験治療が行われなかった場合に患者に起こったであろう結果、または有効であることが知られている他の治療を受けた場合に起こったであろう結果を知ることができる。」と記されているように、現在の薬効評価では選択基準を満たす被験者の中で被験薬群と対照薬群を設定し、対象患者集団  $P_k$  及び治験条件  $C_l$  の影響を制御した被験薬群と対照薬群の効果の差： $E_{ikl}(X_i, P_k, C_l) - E_{jkl}(Y_j, P_k, C_l) = \Delta_{i-j, kl}$  に基づいて評価が行われる。有効性

の検証には、適切に設計された比較対照試験において優越性、非劣性または同等性が統計学的に（一般的には群間差に関する仮説検定または信頼区間を用いて）示される必要がある。しかし、誤解の多いところだが、特に差の仮説検定における  $p$  値は、「仮説検定においてあらかじめ想定した差が存在するという結論が信頼できる」程度を示す指標であり、薬剤の効果の差の大きさ自体を表現するものではない。すなわち、実際の患者に医療で用いたときに評価している薬剤に価値があると言えるか否かは被験薬と対照薬の効果の差の大きさに基づく判断も必要になる。現在では一般的に、製造販売承認申請の承認などの際に、差の大きさを（明示的に、あるいは、暗黙に）取り入れた判断が行われている。

治験は、各治験で定められた選択基準を満たす部分集団を対象に、治験毎に設定された治験条件下で実施される。治験で観察された有効性は、このような一定の条件の下で決まっているものであることが顧みられずに、治験で観察された有効性が一般化されていることがしばしばある。ある治験で「被験薬がプラセボ対照に対して差があった」ことは、被験薬が「どのような患者集団でも、さらにどのような条件下でも被験薬は有効である」ことを保証するわけではないことに注意する必要がある。

### 2.3 被験薬群と対照薬群の効果の差を表す指標

被験薬群と対照薬群それぞれの効果は、ある評価指標のベースラインからの変化量である。被験薬と対照薬の効果の差の表し方は2種類ある。一つ目は、単純に被験薬群の効果と対照薬群の効果の差である。ある評価指標のベースラインからの変化量の他に、一定の改善（例えばベースラインからの変化量が50%以上）が認められた被験者をレスポンドーとみなし、レスポンドーが有効性評価対象集団に占める割合を示す指標であるレスポンドーレートをを用いる場合もある。

2つ目は「被験薬の効果」と「対照薬の効果」の差を効果の分布の標準偏差で除することで標準化した効果量（Effect Size : ES）である。効果量は、2つの群における効果の差がどの程度明確に示されているか（弁別度）を表す指標であると考えることができ、「被験薬が対照薬に比べてどの程度強くヒトに効くか」という一般的に我々が想定する「医薬品の有効性の差」の程度に近い指標と考えられる。治験においてサンプルサイズの設定や統計学的な検定の際に用いられ、またメタ分析で複数の試験を統合して検討する際に用いられる指標である。効果量の概念図を図1に示す。

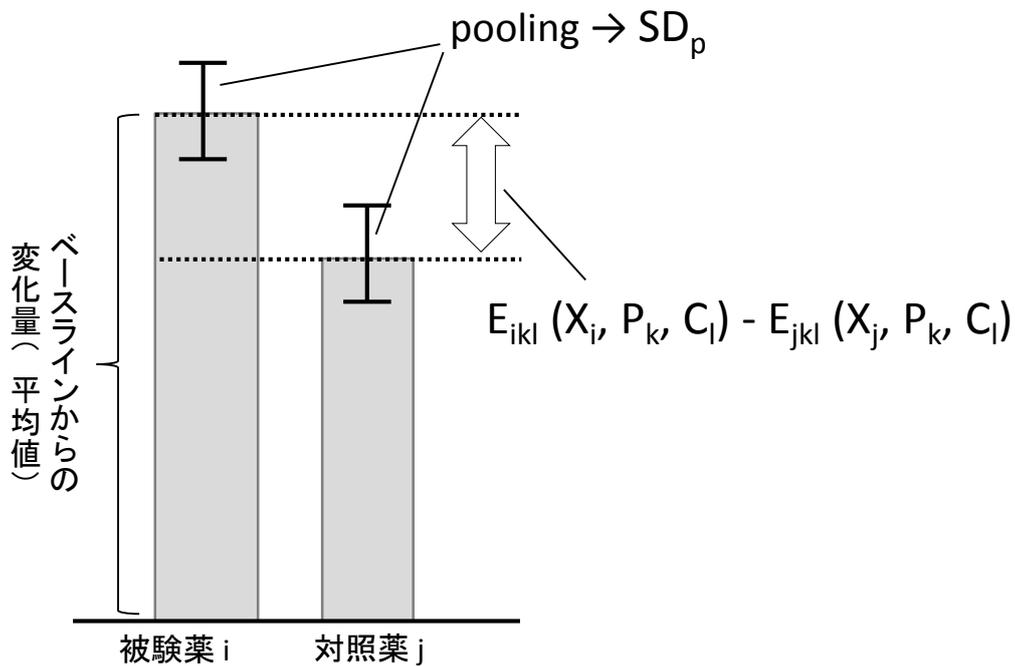


図1 効果量の概念図

図1では「被験薬の有効性」と「対照薬の有効性」の差を  $E_{ikl}(X_i, P_k, C_l) - E_{jkl}(Y_j, P_k, C_l)$ 、被験薬群と対照薬群の標準偏差をプールした標準偏差を  $SD_p$  で示した。このとき効果量は次式であらわされる。

$$ES_{i-j, kl} = \frac{E_{ikl}(X_i, P_k, C_l) - E_{jkl}(Y_j, P_k, C_l)}{SD_p}$$

効果量は、効果の平均値の差 ( $\Delta_{i-j, kl}$ ) とばらつきの大きさ ( $SD_p$ ) の両方で決まる。それらの概念的な関係を図2に示す。

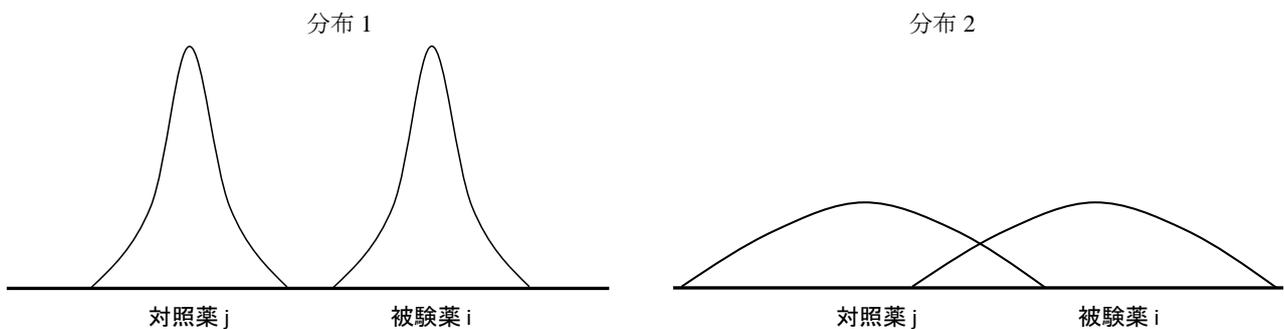


図2 「平均値の差」は同じで「ばらつきの大きさ」が異なる分布の例

図2の分布1及び分布2は、薬効の平均値の差は同じであるが、ばらつきは分布1に比べて分布2で大きい状況を示している。分布2ではばらつきが大きいため、分布1と同じ薬効の平均値の差であったとしても、2群の平均値の差が弁別可能な意味のある差であるとは必ずしも言えない。効果量は、分布2よりも分布1のほうが大きくなる。

効果量に対する薬効の平均値の差とばらつきの大さの関数は、平均値の差 ( $\Delta_{i,j,kl} > 0$  の場合) が大きくなり、ばらつきが小さくなると効果量は大きくなるが、ばらつきも大きくなると効果量が大きくなるとは限らない。また、平均値の差 ( $\Delta_{i,j,kl} > 0$  の場合) が小さくても、ばらつきも小さければ、効果量が小さくなるとは限らない。標準化したことで、元の測定単位での変化量が直接的にわからなくなるが、効果量の大きさを目安としては、一般に、0.2は小さな効果量、0.5は中くらいの効果量、0.8は大きな効果量とされる<sup>21</sup>。

2.2節では被験薬  $X_i$  及び対照薬  $Y_j$  の治験の患者集団  $P_k$ 、治験条件  $C_l$  における薬効を  $E_{ikl}(X_i, P_k, C_l)$  及び  $E_{jkl}(Y_j, P_k, C_l)$  で表されると想定した。そこで、 $E_{ikl}(X_i, P_k, C_l)$  及び  $E_{jkl}(Y_j, P_k, C_l)$  から計算される被験薬群と対照薬群の効果の差や効果量も、それぞれ  $\Delta_{i,j,kl}(X_i, Y_j, P_k, C_l)$ 、 $ES_{i,j,kl}(X_i, Y_j, P_k, C_l)$  と表すことができると想定する。

#### 2.4 効果量と統計学的な検定に用いる統計量の関係

治験によって被験薬の有効性が示されたことを主張するためには、治験の目的（対照群に対する優越性、同等性または非劣性を示すこと）や治験デザインに応じて、あらかじめ決めておいた統計学的手法により仮説検定を行うのが一般的である。例えば、優越性を検定する場合、 $E_{ikl} - E_{jkl} = \Delta_{i,j,kl}$  とし、帰無仮説  $H_0: \Delta_{i,j,kl} = 0$ 、対立仮説  $H_1: \Delta_{i,j,kl} > 0$ （片側検定。両側検定では  $\Delta_{i,j,kl} > 0$  または  $\Delta_{i,j,kl} < 0$ ）を設定する。母集団が特定の分布に従っているとして、各群の平均値から帰無仮説が正しい場合の統計量（T）を算出する。そして、帰無仮説の状況が生じることが偶然であるか否かを判断する基準となる確率（有意水準）を設定する。有意水準としては、検定の多重性などにより調整されることはあるが、一般的には片側 0.025 が用いられる。有意水準に対応する統計量よりも実際に得られた統計量が大きければ、帰無仮説は偶然に観察されただけであると判断して帰無仮説を棄却し、対立仮説を採用する。統計量は帰無仮説が正しくない程度を量的に表す指標であり、統計量が大きいことは、差の大小ではなく「差があるという結論が信頼できる」ことを示す。医薬品評価において「被験薬の有効性が示された」ことを主張するために、統計学的な有意性が重視されており、統計量を用いて製薬企業や規制

当局による意思決定が行われているとも言える。

効果量を  $ES_{i-j, kl}$ 、サンプルサイズを  $N$  であらわすとき、統計量 ( $T$ ) は次の式であらわされる。<sup>22, 23</sup>

$$T_{i-j, kl} = f(N) * g(ES_{i-j, kl})$$

統計量はサンプルサイズに依存する  $f(N)$  と効果量に依存する  $g(ES_{i-j, kl})$  と上式の関係があり、ここでは  $T_{i-j, kl}$  と表す。

仮に効果量が一定だとすると、 $T_{i-j, kl}$  はサンプルサイズが大きいほど大きくなり、サンプルサイズと正の関係にある。 $T_{i-j, kl}$  が定数的に固定されるならば、 $g(ES_{i-c, jk})$  と  $f(N)$  は合流型の因果関係となり、 $g(ES_{i-j, kl})$  には  $f(N)$  との見かけの関係が認められるようになる。すなわち、 $g(ES_{i-j, kl})$  が大きいほど  $f(N)$  は小さく、逆に  $g(ES_{i-j, kl})$  が小さいほど  $f(N)$  は大きいという関係が生じる。治験では一般的に有効性を検証するための有意水準として片側 0.025 が使用され、一定の幅の中でその水準を満たすことが目標として治験が計画・実施される。したがって、開発に成功した医薬品の治験を対象にした場合、観察される  $T_{i-j, kl}$  の値は比較的狭い範囲に収まり、サンプルサイズ設定に用いられた推定された効果量とサンプルサイズに存在するのと同様の関係が、実際に治験で得られた  $ES_{i-j, kl}$  とサンプルサイズにも見かけ上観察される可能性が考えられる。

本研究では、治験における薬剤の効果の表し方として、統計量  $T_{i-j, jk}$  ではなく、統計量からサンプルサイズの影響を除いた、被験薬群と対照薬群の効果の差の弁別度を表す指標である効果量  $ES_{i-j, jk}$  に着目した。

## 2.5 治験において観察される効果量と関係する要素

対照薬を基準としての被験薬の効果として定義される  $ES_{i-j, kl}$  は、A) (当然ながら) 被験薬  $i$  と対照薬  $j$  のそれぞれの効果 (の差)、さらに 2.2 節で述べた B) 対象とする患者集団 :  $P_k$  及び C) 治験条件 :  $C_l$  の 3 種類の要素によって決定される。A) 被験薬と対照薬の組み合わせは治験の目的に応じて設定される。被験薬が同一であっても、対照薬がプラセボの場合と実薬対照の場合とでは  $\Delta_{i-j, kl}$  が異なり、それにより  $ES_{i-j, kl}$  も異なる。B) 及び C) の構成要素は 2.2 節の表 1 に示した。治験条件には、治験デザインの他に、どのような施設でどのような担当者 (治験担当医師、臨床試験コーディネーター、製薬企業のモニターなど) で治験が実施されるかという要素も含まれている。

患者集団や治験条件の設定に応じて対照薬の効果  $E_{ikl}(X_i, P_k, C_l)$  及び被験薬の効果  $E_{jkl}(Y_j, P_k, C_l)$  が変化するとき、 $\Delta_{i-j, kl}$  に加え、 $E_{ikl}(X_i, P_k, C_l)$  及び  $E_{jkl}(Y_j, P_k, C_l)$  の標準

偏差をプールした標準偏差  $SD_p$  も変化するため、2.3 節に示したとおり、 $ES_{i,j,kl}$  は  $\Delta_{i,j,kl}$  と  $SD_p$  の大きさに関係する。

製薬企業は、治験における医薬品評価の成功確率を高くする（治験前に予想したとおりの結果を得やすくする）ために、選択除外基準及び治験デザインの設定、治験実施医療機関及び治験担当医師の選定を慎重に行っている。治験において患者集団や治験条件の設定から効果量が得られるまでの過程の概念図を図3に示す。

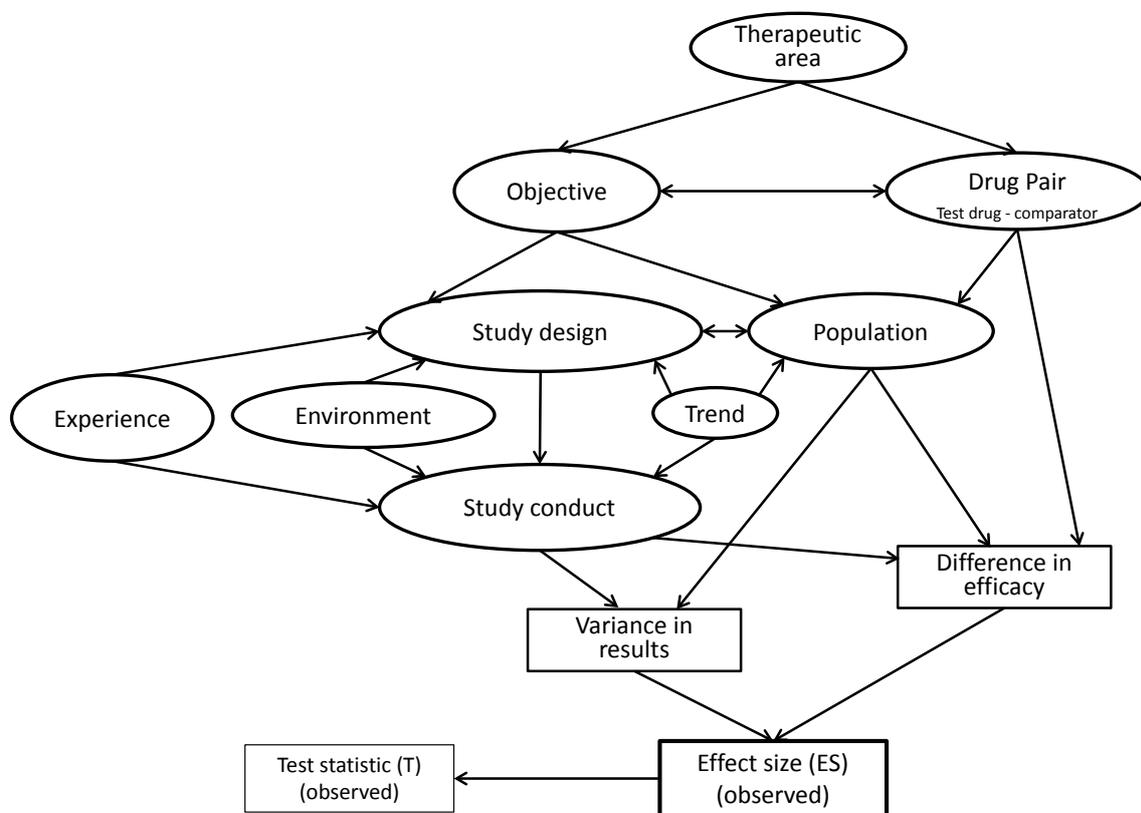


図3 治験において観察される効果量と関係する要素（概念図）

Therapeutic area：対象疾患、Objective：治験の目的（検討すべき事項）、Drug pair：被験薬とプラセボ対照または実薬対照の組み合わせ、Population：治験に組み入れる被験者集団、Study design：治験デザイン（群の数、サンプルサイズ、エンドポイント、投与方法、治療期間、優越性・非劣性・同等性など統計学的な検証方法等）、Environment：臨床評価ガイドラインや規制当局による要求の傾向、Experience：製薬企業自身が持つ過去の同種同効薬の開発経験や同一被験薬の海外開発経験、Trend：規制・基礎的治療の経時的な変化、Study conduct：治験の実施段階、Difference in Efficacy：被験薬と対照薬の効果の差、Variance in results：観察された被験薬と対照薬の効果の差に含まれる効果の変動（治験条件の設定や誤差による変動）、Effect size：効果量、Test statistics：統計量

製薬企業は、ある疾患に対する医薬品の製造販売承認取得のために、治験の実施を決定し、治験で検討すべき事項を踏まえた治験の目的（図3のObjective。以下同様に図3の要素を指す）を設定する。そして、被験薬の有効性を確認するための対照群で用いる対照薬を設定し（Drug pair: 被験薬とプラセボ対照または実薬対照の組み合わせ。なお、本研究では同時対照群との並行群間比較試験を実施する場合を対象としており、非対照試験は対象にしない）、その対照薬に対する優越性、非劣性または同等性を示すことを目的とする治験実施計画を立てる。

製薬企業は、治験実施計画として、治験に組み入れるべき被験者集団（Population：選択基準・除外基準の設定により選別）及び治験デザイン（Study design：群の数、サンプルサイズ、エンドポイント、投与方法、治療期間、優越性・非劣性・同等性など統計学的な検証方法等）の詳細を設定する。その際には、臨床評価ガイドラインや規制当局による要求の傾向（Environment）も含めて検討する。また、製薬企業自身が持つ過去の同種同効薬の治験や同一被験薬の海外治験で得られた治験の計画及び治験実施に関する情報、すなわち開発経験（Experience）を参考にすると推測される。

治験に参加する被験者集団の特徴は、新規作用機序の医薬品の導入や疾患に関する理解が進むことによる疾患への対処方法（食事療法や運動療法等の薬物治療以外の治療）の発展により、経時的に変化する可能性がある。製薬企業の設定する治験デザインは、規制の変化による影響を受け、さらに被験者の選択基準や治験デザインは治験実施計画立案時の業界または競合品での開発方法も参考に設定されるため、時代により変化することが考えられる。このような治験の計画・実施時期による変化を図3ではTrendとして表している。

製薬企業は、治験を実施する治験実施医療機関及び治験担当医師を独自の基準で選定する。近年、治験の実施に係る業務の一部またはすべてを開発業務受託機関（CRO）に委託する場合もある。治験中には、製薬企業またはCROは医療機関や医師に対してモニタリングを行い、治験が治験実施計画及び臨床試験の実施に関する基準（GCP）を順守して実施されていることを確認する。治験への被験者の組み入れ、処方、投薬、来院等の被験者の管理、有害事象の観察及び対処、データの収集は治験実施医療機関で治験担当医師を含む医療関係者により実施される（以上を総合してStudy conduct）。治験の円滑な実施や質には、製薬企業の治験実施経験に加えてCROや治験実施医療機関の治験経験も寄与すると考えられる（Experience）。こうして実施された治験で、測定誤差や偶然誤差（Variance in results）を含む被験薬及び対照薬それぞれの効果の表れとして、被験薬と対照薬の効果の差 $\Delta_{i,j,kl}$ （Difference in efficacy）が得られる。効果量は前述のとおり、 $\Delta_{i,j,kl}$ から計算される。

## 2.6 有効性の成績と対象患者集団または治験条件との関係に関する先行研究

### 2.6.1 治験デザインと「被験薬と対照薬の効果の差」

治験の計画に際して、製薬企業は、コストや治験の実施可能性といった制約の中で、規制当局による要求も満たしながら有効性に関する仮説の検証が行えるように治験条件を設定する。治験における効果量の大きさは、第一に被験薬と対照薬の効果（の差）

そのものに依存するのは当然だが、同じ被験薬-対照薬の組み合わせであっても、患者集団や治験条件によって観察される効果の差が変化する可能性がある。

患者集団・治験条件と被験薬と対照薬の効果の差や効果量との関係については表 2 に示す先行研究がある。なお、先行研究の中には治験に限らず、臨床試験全般を対象としているものもある。

表2 代表的な先行研究で検討された患者集団及び治験条件に関する要素

	疾患	有効性の指標・解析方法	治験デザインに関する要素								トレンド	製薬企業の臨床開発経験	
			サンプルサイズ	群の数	投与期間	固定用量	施設数	年齢	女性割合	重症度	試験年		
Khin et al. <sup>24</sup>	うつ病	Δ・記述的	-		関係なし	-					+	-	
Khan et al. <sup>25</sup>	うつ病	Δ・記述的	関係なし	-	関係なし	-	関係なし	関係なし	-		+		
Papakostas et al. <sup>26</sup>	うつ病	Risk ratio of response・多変量回帰	関係なし	-	関係なし	関係なし		関係なし			+	-	
Yildiz et al. <sup>27</sup>	躁鬱病	ES・多変量回帰	関係なし		関係なし		-	-	-		関係なし	関係なし	
Phatak et al. <sup>28</sup>	糖尿病 (グリタゾン)	Δ・多変量回帰			+			関係なし	関係なし		+		

+: 正に関係、-: 負に関係、空欄: 未検討、ES: 効果量、Δ: 被験薬と対照薬の効果の差

Khin らは、1983-2008 年の間に FDA への新薬承認申請時に提出された、40 名以上の被験者を組み入れた抗うつ薬のプラセボ対照試験を対象に、被験薬とプラセボの効果の差と相関する要素を記述的に示した<sup>24</sup>。1983-2008 年の間に 1 群あたりのサンプルサイズは増加する一方で効果の差は小さくなったこと、固定用量は可変用量よりも効果の差の平均値が大きかったことが示された。また、投与期間が 6 週のほうが 8 週よりも成功割合(プラセボに対して優越性が示された治験の割合)が高かったことが示されている。Khan らは、1985-2000 年に FDA に承認された抗うつ薬のピボタルなプラセボ対照試験を対象に、対象とした治験の被験薬とプラセボの効果の差の平均値以上の差が得られた「より成功した (more successful)」治験と平均値未満の差であった「それほど成功しなかった (less successful)」な治験に分け、その両者における被験者集団及び治験条件の違いを検討した<sup>25</sup>。その結果、被験者無作為化前のうつ病重症度、固定用量/可変用量、女性割合が異なっていることが示された。また、被験薬とプラセボの効果の差と被験者無作為化前のうつ病重症度が正、可変用量が正、群の数が負、女性割合が負に相関していた。Papakostas らは、米国、カナダ又は欧州で承認された抗うつ薬を用い、1980-2007 年に公表されたプラセボ対照試験を対象に、臨床反応 (HDRS または MADRS スコアがベースラインから 50%以上減少または CGI-I が 3 未満になった被験者の割合) のリスク比と被験者集団及び治験条件との関連をメタ解析した<sup>26</sup>。具体的には、プラセボ投与確率、文献公表年、試験期間、ベースラインのうつ病重症度、年齢カテゴリー (65 歳以上/未満)、固定用量/可変用量、サンプルサイズが検討された。その結果、プラセボ投与確率が正、文献公表年が負、ベースラインのうつ病重症度が正にリスク比と関係していたが、サンプルサイズは関係していなかった。Yildiz らは、2010 年 1 月までに文献が公表された急性躁病のプラセボ対照試験を対象に、効果量と被験者集団及び治験条件との関連をメタ解析した<sup>27</sup>。被験者集団及び治験条件として、試験実施医療機関数、サンプルサイズ、ベースラインの躁病重症度が検討された。その結果、試験実施医療機関数及びサンプルサイズが効果の差と負に関係し、それはプラセボの効果が高くなるからであると推察された。一方、ベースラインの躁病重症度は効果の差と関連しなかった。Phatak らは、2 型糖尿病患者に対して血糖降下薬のチアゾリジンジオンが投与されたプラセボ対照試験に関する公表文献を対象に、被験薬とプラセボの効果の差と被験者集団及び治験条件の関係を多変量回帰分析で検討した<sup>28</sup>。被験者集団及び治験条件としては、ベースライン重症度 (HbA<sub>1c</sub>)、試験期間、糖尿病罹病期間、年齢、女性割合などが検討された。その結果、ベースラインの重症度及び試験期間が効果の差と負に関係すること

が示されている。

これらの先行研究では患者集団について、年齢、女性割合、疾患のベースラインでの重症度が主に検討されており、ベースラインの重症度が高いと被験薬と対照薬の効果の差及びリスク比が大きくなる傾向があった。また、プラセボ対照試験の群の数又はプラセボ投与確率は、被験薬と対照薬の効果の差及びリスク比と負に関係することが示唆されている。

このように、先行研究では患者集団及び治験条件のいくつかの要素と有効性の試験成績の関係が示唆されている。しかし、これまでの先行研究では十分に検討されていない点もある。例えば、表3に示す様々な要素を同時に網羅的に検討した例はない。すなわち先行研究では著者らの興味対象の要素のみが、他の要素の影響や交絡を十分に考慮・制御せずに検討される傾向があり、得られた結論から因果関係に関する推論の手がかりを得ることは困難な場合が多い。

複数の治験薬及び治験を対象にした従来研究の解析に際して、治験薬や治験毎に固有の変数化が困難な属性が十分に制御されていなかった点も問題である。例えば、同一薬剤・同一適応の試験であっても、治験の対象患者集団の特徴は治験毎に異なると考えられる。疾患の重症度、リスク許容度（プラセボ対照試験にはリスク許容度が高い被験者が多い可能性がある）、社会経済的要因、教育水準、コンプライアンス、飲酒、喫煙などの被験者集団の特徴が治験によって相当に異なる可能性は否定できない。

また、先行研究は、海外臨床試験（治験でない臨床試験も含む）を対象とし、その中でも「プラセボ（対照）と被験薬」の組合せにのみ着目することが多く、「実薬対照と被験薬」の組み合わせでの効果量と治験条件の関係が検討された研究は少ない。治療領域という点からも、先行研究の研究対象に関しては、プラセボ効果の大きさがしばしば問題となる抗うつ薬などの中枢神経系の疾患に対する医薬品を対象とした研究が多く、中枢神経系以外の疾患に対する医薬品を対象とした研究は少ない。また、これまでの研究は同一の疾患領域の類似した薬剤を対象にした分析がほとんどだが、そのような分析では異なる複数の疾患・薬剤で共通して観察されるかもしれない「被験薬と対照薬の有効性の差」と関係する要素の存在を効率良く探索することはできない。

従来の研究は基本的に被験者・薬剤の特徴と効果の関係を探るもので、臨床試験の計画・実施においてきわめて重要な役割を果たす製薬企業属性等との関係、特に国内外の臨床開発経験の影響に着目した分析は行われていない。

## 2.6.2 開発経験と「被験薬と対照薬の効果の差」

用量反応性や有効性の検証のための治験条件の選択は、製薬企業がそれまでに蓄積した経験とも強く関係する可能性がある。

製薬企業はグローバル開発を実施する際に、開発コスト、開発成功率、将来得られるであろう利益及び言語または規制障壁なども含めた開発のしやすさを評価し、どの地域で開発を開始することが最も有益であるかを検討する。日本と比べた相対的な開発コストの低さ、市場の大きさを考慮して、また、外資系企業ではグローバルな開発戦略を考案する本社が置かれていることから、新薬の開発プロジェクトは米国または欧州で開始され、日本での開発着手はその後になることが多い。

日本ではかつて国内治験成績に基づき製造販売承認申請が行われてきたが、1998年にICH E5ガイドラインに基づき科学的に必要と考えられる国内臨床試験データを求めできるだけ外国臨床試験データを活用することとされ<sup>13</sup>、海外治験成績の外挿が可能となったことを受け、2006年以降は新有効成分医薬品のおよそ80%以上、それ以外の品目では2005年以降60%以上で外国臨床データを利用している<sup>29</sup>。医薬産業政策研究所の調査では、2003年から2013年までに日本で承認申請した953品目のうち、申請時点で「欧米で承認済み」または「欧米で臨床開発中あるいは申請中」である品目が78%を占めており、外資系企業ではその割合は91%であった<sup>30</sup>。このことは、現在では、多くの医薬品の臨床開発がまず海外で開始され、ある程度の海外臨床データが得られてから日本で開発が開始されることを示唆している。最近では国際同時開発の事例が増えつつあるが、日本の高齢化及び人口減少とそれに伴う経済規模の縮小傾向を考慮すると、今後も海外先行で開発される医薬品は多いと考えられる。そして、先行して開発が開始されたある地域での開発経験があれば、民族差や新たな開発国の規制当局の考えを考慮する必要はあるが、成功した他地域の治験での患者集団や治験条件を土台に新たな治験実施計画を立てることで、患者集団や治験条件の設定に起因する治験の失敗する可能性を減らすことができるかもしれない。また、失敗した治験があれば、または失敗しないまでも過去の治験から有用な情報が得られれば、それらを踏まえて新たな治験では試験デザイン・実施方法等における改善が期待できる。こうしたことが、引き続き開発する他地域における開発の効率化及び開発成功率の上昇に寄与する可能性がある。

国内における製薬企業の同種同効薬の開発経験も同様に、新たな治験を組み立てる土台となり、さらに患者集団や治験条件の設定の改善にもつながると考えられる。海外での開発経験と異なり、国内での開発経験は試験実施の質の向上に直接に活かすことができる。例えば、類似薬の国内開発経験は、同様なデザイン・目的の治験を過去に実施し

て慣れがある治験実施施設・治験担当医師の選定を低コストで可能にする。また、企業と日本の規制当局の円滑なコミュニケーションにも寄与することが考えられる。

製薬企業における開発経験の重要性は、Danzon らの研究により示唆されている<sup>20</sup>。Danzon らは 1988～2000 年における 900 を超える製薬企業を対象に、有効性の検討に焦点が当てられた第 2 相または第 3 相の開発後期の治験においては、製薬企業が手掛ける全疾患領域を含む全体の開発経験（1988 年から各治験実施までの間に、解析対象の開発相で製薬企業が開発を手掛けた化合物数）が、第 2 相または第 3 相の各開発相の成功率（次相への移行率）と正に関係することを多変量回帰分析により示した。しかし、Danzon らの研究は各開発相の成功率を対象にしており、試験データを生み出す治験において企業の経験が活きるかどうかを直接には検討していない。また、Danzon らは製薬企業の全社的な開発経験を一まとめにして扱っているが、現在のグローバル企業が有する経験・ノウハウの種類はさらに細分化している。これまで他地域での（グローバルな）開発経験、及び、自地域での（ドメスティックな）同種同効薬の開発経験が、自地域における治験の結果（の改善）にそれぞれどう影響するかが検討されたことはなく、これらを別個の要因として検討することには大きな意義がある。加えて Danzon らの研究はグローバルなデータベースを使用しており、日本の臨床開発・治験に焦点を絞ったものではない。

### 3. 本研究の目的と位置づけ

現在の薬効評価で一般的に実施されているランダム化比較試験の結果の最も本質的な要素は「被験薬群と対照薬群の効果の差」である。本研究では、我々が直観的に想定する「医薬品の効き目の強さ（の差）」に近い指標である効果量に着目し、これまでの治験の結果がどのような要因と関係して変動しているのかを探索することとした。被験薬と対照薬の組み合わせ、治験の患者集団、及び治験条件と、被験薬群と対照薬群の効果の差の大きさの弁別度である効果量がどう関係するかを検討することは、治験において有効性（という概念）が観察可能な形として現れるための背景構造（患者集団や治験条件の諸要素のつながり・相互作用など）を探索することであり、こうした探索から得られる知見は新薬開発の効率化に直接に資するものである。

先行研究において被験薬群と対照薬群の効果の差（リスク比、効果量）と被験者集団・治験条件に関する要素の関係が既に示唆されている。しかし 2.6.1 及び 2.6.2 で詳述したとおり、先行研究の多くは、効果の差を定義づける被験薬と対照薬の組み合わせ、及び

治験毎の（表に出てこない）属性を制御した上で、異なる疾患領域の多数の薬剤や治験の組み合わせに共通して存在する関係を探索するというアプローチは採っていない。先行研究では「プラセボ（対照）と被験薬」の組合せにのみ着目することが多く、「実薬（対照）と被験薬」の組合せを「プラセボ（対照）と被験薬」と同じ枠組みで考慮した分析研究は少ない。日本の治験を対象にした実証研究も存在しない。また、日本の臨床開発は海外臨床開発が行われた後に着手されることが多かったという事実から想起される仮説<sup>31</sup>、すなわち同一薬の海外臨床開発の経験と効果量が正に関係するか否かもこれまで検討されていない。国内での同種同効薬の開発経験の影響も未検討である。

このような背景を踏まえ、本研究では治験、被験薬と対照薬の組合せ、疾患領域の違いを統計学的に制御した上で、複数の疾患で共通して効果量と関係する治験条件及び臨床開発経験の要素を探索し、先行研究では未検討の重要な諸問題（上述）を論じる上での定量的なエビデンスを得ることを目的とした。具体的には、本研究では、治験（対象患者集団に関係する要素）及び被験薬と対照薬の組合せを階層モデルで制御するという新たな試みを行った。メタ分析によって複数の治験の有効性成績を統合して提示することは本研究の目的ではなく、このモデルによって治験及び被験薬と対照薬の組合せの影響を共に統計学的に制御したうえで、先行研究で検討されていない要素（例：製薬企業の開発経験）を含む患者集団属性・治験条件を構成する要素と効果量の関係に関する検討を、複数の疾患を同時に対象にして行うことが本研究の狙いである。

本研究のアプローチは現時点では先駆的な試みである。研究結果が現実社会の因果関係に基づく薬効評価の実体をどの程度反映しているかは、今後の他の実証研究の結果、あるいは他のモデルに基づく分析との比較によって批判的に評価される必要がある。

#### 4. 投稿論文

本博士論文は以下の投稿論文を基に作成した。

Fukunaga S, Kusama M, Arnold FL, Ono S. Ethnic differences in pharmacokinetics in new drug applications and approved doses in Japan. *J Clin Pharmacol*. 2011 Aug;51(8):1237-40. doi: 10.1177/0091270010381500.

Fukunaga S, Kusama M, Ono S. The effect size, study design, and development experience in commercially sponsored studies for new drug applications in approved drugs. *Springerplus*. 2014; 3: 740. doi: 10.1186/2193-1801-3-740.

## 第1章 予備的検討：身体的要因と承認用量の関係に関する検討

第2章以降、本論文では、二群の薬剤の効果の差の弁別度を示す効果量に影響を与える要因として、主として治験条件・環境等の「患者の身体的要因以外の要因」を具体的に検討する。ただし、本格的な検討を行う前に、そのような要因の検討が現在の医薬品開発・承認審査において果たして実質的・実用的な価値があるのかという根本的な問題に答えておく必要がある。本論文の第2章以下に示す詳細な分析結果の価値と解釈自体が、むしろこの問いに対する回答にもなるが、一方で、第2章以下の分析ではモデルにおける制御因子として扱われ、必ずしも直接の分析の対象とはしていない「患者の身体的要因」のばらつきが医薬品開発・承認審査の種々の判断の結果にどの程度反映されているのかを予備的に確認しておくことも、かかる問いに対する間接的な回答となりうる。そのような検討は、本研究で「患者の身体的要因」に係る変数を明示的に分析モデルに含めることが可能か等に対する重要な示唆をも与えうる。

以上の考察に基づき、効果量と治験条件等の関係の具体的な検討に入る前の予備的な検討として、「患者の身体的要因」の重要な例として患者の薬物動態パラメータを取り上げ、患者集団の薬物動態に関する結果（ばらつき）が医薬品開発・承認審査の重要な判断の帰結である承認用法・用量の設定とどの程度強く関係するかを調べることにした。

国内承認用量は、多くの要素が絡む複雑なプロセスで決定される。「患者の身体的要因」の一つである薬物動態の人種差、日本人の有効性に関する成績の他、安全性、臨床開発の進め方（承認申請時の臨床データパッケージ）、当局や企業のベネフィット・リスクに関する好み、薬価制度等も承認用量設定に影響する可能性がある。その中でも薬物動態は、ICH-E5ガイドラインで有効性及び安全性に対する民族的要因の影響の評価に重要とされており、薬物動態の人種間の差が承認用量の国内外差の決定的要因であるかを確認した。

### 1. 背景・目的

近年のグローバル化した医薬品開発では、臨床開発の効率化を目指し海外で取得された治験成績を日本での製造販売承認申請での有効性及び安全性の主な根拠として利用する事例や、多数の症例の短期間での組み入れを目指して複数の国または地域をまたいで一つの国際共同治験を実施する事例が増加している。製薬企業及び規制当局の双方にとって、海外治験成績を承認申請で用いる場合、人種差は有効性及び安全性の検討時の重要な論点である<sup>4</sup>。海外治験成績の外挿にあたっての人種差に関する考え方はICH E5

ガイドラインに取りまとめられている<sup>15</sup>。また、PMDA から国際共同治験に関する3つの基本的考え方が公表され<sup>14, 32, 33</sup>、「国際共同治験を実施する際の臨床開発の考え方」、「日本人症例数の設定方法」、「アジア地域における国際共同治験実施時の留意事項」、「日本人を対象にした第1相試験の必要性」等に言及されている。医薬品開発のグローバル化の流れを受けて、ICHにおいても、国際共同治験に関するガイドラインを新たに取りまとめることが決められた<sup>34</sup>。

日本での製造販売承認申請時に海外治験成績を含める場合、先行する海外治験成績（臨床開発初期から後期に至るまでの一連の治験）の日本人集団への外挿可能性が問題となる。すなわち、外国人集団における有効性及び安全性が日本人集団にそのまま適用できるのか、用法・用量の調節を行わなければ日本人集団では外国人集団と同様の有効性及び安全性が期待できないのかを精査する必要が生じる。医療環境の違いに代表される外因性要因の影響も時として大きいですが、民族差を生む重要な「患者の身体的要因」として内因性要因の一つである薬物動態の人種差が承認審査での主たる検討課題になることが多い。国際共同治験を実施する際には、たとえ安全性確認のための日本人第1相試験を省略しても、日本人における用法・用量の適切性を確認するために日本人対象の薬物動態試験の実施が求められている<sup>14</sup>。

薬物動態の人種差が見出された場合、それを開発後期の治験における用法・用量の設定や承認用法・用量の決定にどのように反映させるべきか問題になる。薬物動態の違いは、日本人と外国人の体格差、薬物代謝酵素や薬物トランスポーターの遺伝子多型の分布の違い等に起因するが、人種によりそうした要素の分布等は異なるため、結果として観察される薬の有効性及び安全性が人種ごとに異なる可能性もある。しかし、薬物動態の人種差が実際に承認用法・用量に影響を及ぼしてきたか否かは、個別事例の紹介等はあるものの、これまで十分に明らかにされていない。また、用法・用量の国内外差は複数の研究で指摘されている<sup>35, 36, 37</sup>が、薬物動態の人種差と国内外の用量・用量の違いの関係を体系的に検討した研究もこれまで行われていない。

本章では、薬効評価に直接的に関係する「患者の身体的要因」の一つである薬物動態の人種差が、承認医薬品の有効性及び安全性の評価さらに用法・用量設定の決定的要因であるのかを、日本人と白人の薬物動態の違いと日米における承認用量の違いの関係を検討することにより間接的に確認した。

## 2. 方法

### 2.1 研究対象

2001年から2008年に本邦で承認された新有効性分含有医薬品及び新効能医薬品から、小児の効能・効果または用法・用量を取得した医薬品、治療を目的としない医薬品（診断薬、ワクチン）及び外用剤（点眼剤含む）を除き、さらに日本及び米国で同一効能の承認を有し、かつ薬物動態パラメータの抽出が可能な医薬品を研究対象にした。

### 2.2 データの抽出

#### ① 薬物動態パラメータ

日本での製造販売承認申請に用いられた資料(PMDAのウェブサイトでの医療用医薬品の承認審査に関する情報として公開されている新医薬品の製造販売承認申請書添付資料(コモン・テクニカル・ドキュメント:CTD))の第2部から、日本人及び白人の薬物血中濃度-時間曲線下面積(AUC)及び薬物投与後の最高血中濃度(C<sub>max</sub>)を抽出し、CTD第2部に記載がない場合は日本及び米国の添付文書やインタビューフォームを参照した。AUC及びC<sub>max</sub>は、まず健康成人を対象にした第I相反復投与試験の成績を収集し、反復投与試験の成績が利用可能でない場合は健康成人対象の単回投与試験の成績を収集した。白人の成績が得られない場合は、欧米で実施された健康成人対象の第I相臨床試験の成績を収集した。最終的な剤形を投与した時のAUC及びC<sub>max</sub>を収集したが、利用できない場合は最終剤形との生物学的同等性が確認された剤形のデータを収集した。

日本人と白人で同一の用量が投与された時のAUC及びC<sub>max</sub>を収集した。同一投与量のデータが得られなかった場合は、薬物動態の線形性を仮定し、白人での投与量を日本人の投与量に合わせた場合の白人のAUC及びC<sub>max</sub>を計算した。日本人及び白人の体重または体表面積の違いによるAUC及びC<sub>max</sub>の値の調節は行わなかった。

#### ② 承認用量

承認用量は、日本及び米国の添付文書から、通常、投与することと規定されている維持用量を収集し、それが読み取れない場合は日米での比較を可能にするため維持用量の上限または下限を収集した。

#### ③ AUC比及び承認用量比の計算方法

AUC 比及び Cmax 比は、医薬品ごとに白人の AUC（または Cmax）に対する日本人の AUC（または Cmax）を計算した。用量比は、医薬品ごとに米国承認用量に対する日本の承認用量の比（日米承認用量比）を計算した。

### 2.3 AUC 比と用量比の検討方法

上記の方法で計算された AUC 比と用量比の相関を検討した。また、医薬品を開発企業の特徴及び開発戦略によって分類し、それぞれの分類での相関を検討した。遺伝子多型による分類にあたっては、主要な消失経路が肝代謝酵素の CYP2C9、CYP2C19 または CYP2D6、または有機アニオントランスポーターの OATP1B1 または OATP1B3 である場合に遺伝子多型により薬物動態が影響を受ける医薬品に分類した。

Kruskal-Wallis 検定（Kruskal-Wallis one-way analysis of variance）を行い、AUC 比及び Cmax の薬効分類による分布の違いの有無を検討した。

## 3. 結果

2001 年から 2008 年に本邦で承認された 346 の新有効性分含有医薬品及び新効能医薬品のうち、114 医薬品が選択基準を満たした。

### 3.1 AUC 比と Cmax 比の分布

白人に対する日本人の AUC の比及び Cmax の比を図 4 に示す。AUC 比と Cmax 比の分布は、薬効分類による大きな違いはなく、統計学的に有意な差は認められなかった。

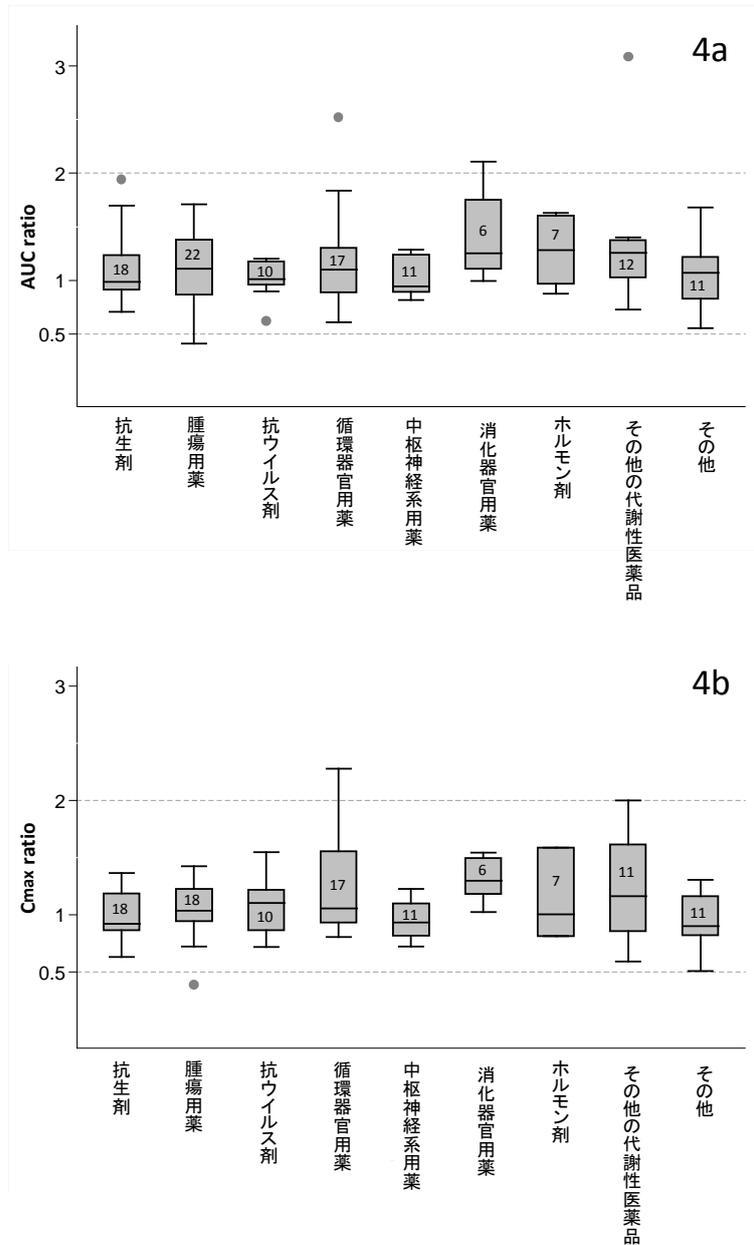


図4 白人に対する日本人の AUC の比及び Cmax の比

図 4a : 疾患領域別の AUC 比 (日本人 AUC/白人 AUC)、図 4b : 疾患領域別の Cmax 比 (日本人 Cmax/白人 Cmax)

検討した 114 医薬品の中で、リセドロン酸 (AUC 比 : 3.1)、ロスバスタチン (同 2.5)、ラベプラゾール (同 2.1) 及びリツキシマブ (遺伝子組換え) (同 0.41) の 4 医薬品を除き、AUC 比は 0.5 から 2.0 の範囲に収まっていた。日本人及び白人の体重をそれぞれ 60 kg 及び 70 kg と仮定し、体重による補正を行った場合も、AUC 比が 0.5 から 2.0 の範囲

を外れた医薬品は5医薬品のみであった。代謝酵素の遺伝子多型の有無、並びに体重または体表面積で投与量が調整される医薬品か否かによって、AUC比の分布に違いは認められなかった。

Cmaxは、ロスバスタチン（Cmax比：2.3）、リセドロン酸（同2.0）及びリツキシマブ（遺伝子組み換え）（同0.39）を除き、0.5から2.0の範囲に収まっていた。

### 3.2 AUC比と用量比の相関

白人に対する日本人のAUC比及び日米承認用量比の関係を図5に示す。

AUC比と承認用量比に相関は認められなかった。また、開発戦略（海外臨床試験成績を日本人集団に外挿するブリッジング戦略）、開発企業国籍（内資系企業または外資系企業）、審査の特徴（希少疾病用医薬品または優先審査医薬品）、薬効分類によって区分したが、いずれもAUC比及び日米承認用量比に相関は認められなかった。

以上から、AUC比と日米承認用量比の間には、開発環境等を示すいくつかの要素で調整を行った場合でも、容易に観察可能な関係（直線的な相関等）は見出せないことが分かった。

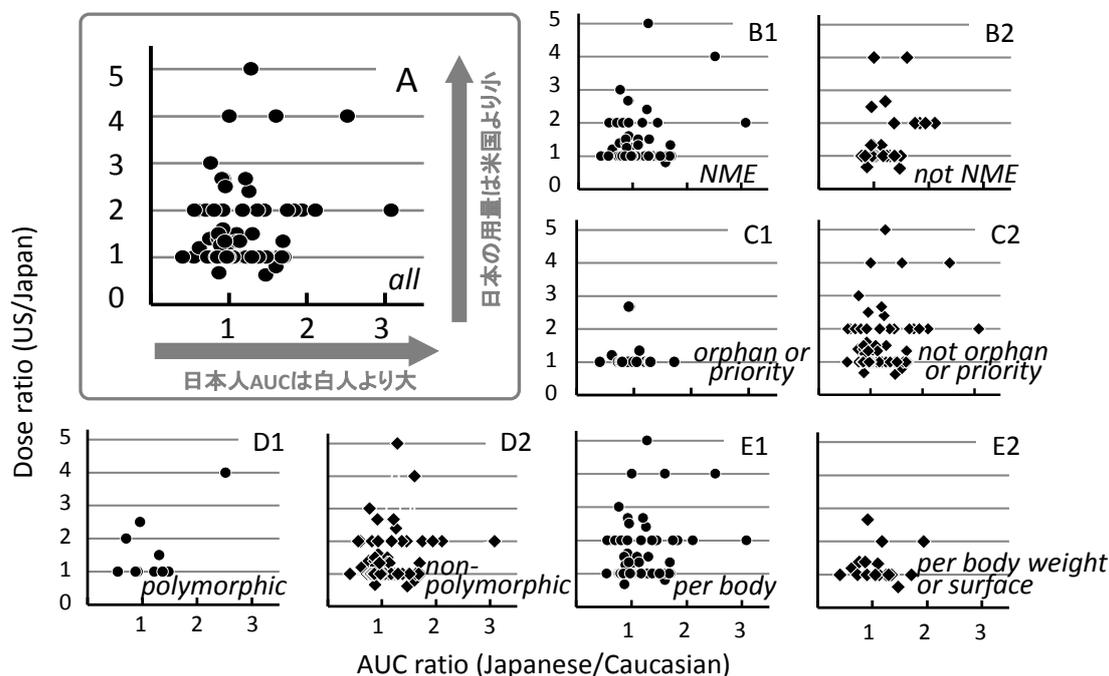


図5 白人に対する日本人のAUC比及び日米承認用量比

縦軸：米国承認用量／日本の承認用量、横軸：日本人のAUC/白人のAUC。

NME：New Molecular Entity（新有効成分）、non-NME：既承認医薬品に新たな効能・効果を追加するために承認申請された医薬品、orphan or priority：希少疾病用医薬品または優先審査医薬品、not orphan or priority：希少疾病用医薬品または優先審査医薬品ではなく通常審査の対象となる医薬品、polymorphic：有効成分の代謝酵素や薬物トランスポーターに遺伝子多型が存在する医薬品、non-polymorphic：有効成分の代謝酵素や薬物トランスポーターに遺伝子多型が存在しない医薬品、per body weight or surface：体重や体表面積で投与量を調整する医薬品、per body：体重や対表面積で投与量を調整しない医薬品

#### 4. 考察

##### 4.1 国内承認用量の決定要因

本研究で検討したほとんどの医薬品では、白人に対する日本人のAUC比は0.5から2.0の範囲に収まっていた。図5に示したように、AUC比と日米承認用量比には明確な相関が認められず、少なくとも調査対象とした新薬においては、日本人及び白人のAUCの違いが日本人（と米国人）の承認用量設定に直接的な影響を与えているわけではないことが示唆された。

多くの医薬品では薬物動態に人種間で顕著な差は認められなかったこと、一般的に人種間の薬物動態の違いが薬力学や有効性及び安全性の違いと明確に相関しないことも

考えられることから、薬物動態の違いのみを主な根拠として、海外の承認用法・用量を日本人向けに大きく変更することは難しいのかもしれない。すなわち、日本における承認用法・用量を、海外の承認用法・用量を薬物動態の人種差（のみ）を踏まえて国内向けに調整するという方法で最終的に正当化することは稀で、通常は、日本人被験者集団での有効性が直接的に観察される国内用量反応試験（または国内検証的試験）で得られた各用量群での臨床エンドポイントの成績に基づき最適化を図ると考えられる。また、承認用法・用量設定には安全性の情報も加味されている。臨床開発後期の治験における用量反応試験や検証的試験で観察された有効性及び安全性を踏まえたリスクとベネフィットのバランスが承認用法・用量の設定で最も考慮されていると考えられる。例えば、日本におけるロスバスタチンの承認開始用量 2.5 mg/日は米国の通常の開始用量 10 -20 mg/日（アジア人では 5 mg/日を考慮することとされている）の 1/4 である。この用量設定には、日本人では外国人と比べて曝露量が約 2 倍になるという薬物動態の違いだけではなく、日本人対象の比較的小さな例数の国内第 2 相プラセボ対照用量反応試験において米国承認用量の 1/4 量でも 1/2 量と同様の LDL-C 値の低下が認められたこと、ミオパシーや横紋筋融解症はアジア系人種で発現しやすいことが示唆されていること等の有効性と安全性のバランスが考慮されている<sup>38</sup>。このエピソードは、日本人集団で有効性を検討した治験の規模、成績及び医学・薬学的根拠が必ずしも十分でなくても安全性の配慮を重視するという日本の規制当局の姿勢を表しており興味深い。一方で、特に近年のグローバル企業の傾向として、海外承認用法・用量（とその試験成績）をベース（既成事実）にして日本での用法・用量設定に関する議論を行うことが多いことも知られている。上のロスバスタチンの例でも、海外用量からの外挿的調整という考え方（例：日本人は曝露量が外国人の約 2 倍だから海外承認用量の 1/2 にする必要があると考える）、国内用量反応試験は海外承認用量に基づき用量幅が設定されたという判断、国内用量反応試験において海外承認用量で認められる有効性（LDL-C 値低下）と同程度の有効性が認められた下限の用量を設定すべきという考え方などが審査中に観察されている。

白人に対する日本人の AUC 比が大きく異ならなくても、用量比は大きく異なる製品も存在する。例えばフィナステリドの AUC 比は 1.1 に対し用量比は 5 であった。フィナステリドの国内第 II/III 相二重盲検比較試験は米国の用量探索試験と同様にプラセボ、0.2 mg 群及び 1 mg 群で検討され、申請者は国内第 II/III 相二重盲検比較試験の有効性評価で 1 mg は 0.2 mg よりも数値的に勝る傾向があり米国の用量探索試験も同様の傾向であったことから 1 mg が至適用量と主張した。しかし、PMDA は国内第 II/III 相二重盲検

比較試験で明確な用量反応性が認められたわけではないとの立場であり、海外試験は参考資料で国内用量の設定根拠となるだけの強固な判断材料ではないこと、病態生理に基づく作用機序と考えられる指標の低下率が 0.2 mg 群と 1 mg 群でほぼ等しかったことも踏まえ、安全性はいずれの群も大きな差異は認められなかったものの、臨床用量として米国の 1/5 量である 0.2 mg（必要に応じて最大用量として 1 mg まで増量可能）が国内用量とされた<sup>39</sup>。

このように、日本の承認用法・用量は、海外で実施された開発後期の治験（用量反応試験及び検証的試験）成績またはそれらに基づき設定された海外の用法・用量をベースに、薬物動態の人種的な違いなどを踏まえて提案されることが多く、国内治験で妥当性が確認されるが、開発企業の当初の想定・期待どおりの結論に必ずしも至るわけではない。企業とは異なる懸念を持つ規制当局の判断により、たとえ海外治験よりも規模が小さく十分な根拠と言えない場合であっても国内用量反応試験または国内検証的試験において日本人被験者集団で観察された有効性及び安全性成績がより重視されて最終的な用量設定の結論に至ることもあることが見て取れる。

日本の承認用法・用量の設定には、日本での治験の実施可能性も影響を与える。例外的ではあるが、抗 HIV 薬の製造販売承認申請には、「国内の患者数が極めて少ないこと等から治験の円滑な実施が困難な状況にある一方、患者数の多い欧米では新しい医薬品の急速な開発が図られ、相当程度の使用成績が集積されているという当該医薬品特有の状況を踏まえ、我が国においても新しい医薬品が医療現場に迅速に提供」するために日本人治験成績を添付する必要がなく<sup>40</sup>、結果的に承認用法・用量は海外治験成績のみに基づき設定される。抗がん剤や希少疾病用医薬品も日本人を対象とした開発後期の治験の実施可能性が低いことや医療上の有用性による早期承認の必要性に鑑み、臨床データパッケージは主に海外治験成績で構成され、日本の承認用法・用量は主に海外治験成績に基づき設定される。このようなケースでは日本と米国で承認用量が必然的に等しくなる傾向にある。本研究では、19/22 の抗がん剤及び 14/16 の抗ウイルス剤で日米承認用量比は 1 であり、他の研究でも抗がん剤や抗ウイルス剤は他の薬効分類の医薬品と日米承認用量比が異なることが示されている<sup>37</sup>。

製薬企業の開発戦略の選択が承認用法・用量の設定に影響することも考えられる。製薬企業は各国の市場規模や開発リソース（資金、人材）等を考慮し世界での開発戦略を立てる。開発コスト、期待利益、不確実性を織り込んだ判断として、企業は海外先行で臨床開発することが多い。日本を含む国際共同治験が盛んになる 2007 年以前は、海外

臨床開発が成功したまたはその見通しがたった後に、日本でブリッジング試験を実施して海外治験成績を外挿する「ブリッジング戦略」が一般的であった。本研究では、ブリッジング戦略が取られている場合は日米承認用量比が1になる傾向があった。日米の承認用量に関する先行研究では、臨床開発の進め方(承認申請時の臨床データパッケージ)が日本の承認用量と関係することが示唆されており、承認申請資料(臨床データパッケージ)に含まれる国内用量設定試験における米国最大承認用量群の有無、海外有効性検証試験の有無が国内外の用量差と関係していた<sup>41</sup>。申請者である製薬企業がどのような臨床開発を実施し、その結果としてどのような治験で臨床データパッケージを構成し当局に有効性を説明するか否か自体が、日本での承認用量設定に大きく影響を与える可能性があることを示唆している。

日本における用法・用量の設定の根拠となる主な治験成績としては、日本人または外国人を対象にした臨床薬理試験成績、用量反応試験成績、有効性及び安全性を検討した検証的試験成績が挙げられる。製薬企業が製造販売承認申請にあたって、日本人における用法・用量の妥当性を説明するための治験成績の組み合わせ方として、例えば以下のような開発パターン及び用法・用量の設定が典型的な例として考えられる。

(1) 日本で検証的試験まで実施可能な疾患に対する医薬品

1) 日本国内のみで臨床開発する場合または海外よりも日本先行開発の場合

日本で実施した用量反応試験及び検証的試験が用法・用量の設定根拠を示す直接的な治験成績になる。非常に稀な希少疾病等を除き、仮に海外で後に開発する場合、欧米の規制当局は自国・地域で用法・用量の妥当性を確認可能な治験成績を求め、その成績に基づく用法・用量の設定が行われるであろう。したがって、各国・地域で実施された治験成績に応じた用法・用量が各国・地域設定され、日本及び欧米での承認用量が異なる可能性が十分に考えられる。

2) 海外開発が先行しブリッジング戦略を採用する場合または海外治験成績を最大限活用する場合

ICH E5 ガイドラインを踏まえ、薬物動態の人種差を含む内因性要因及び外因性要因検討し、民族差の有無を考慮しつつ日本人での用法・用量を設定する。

- 外因性要因による民族差がなければ、薬物動態の人種差を含む内因性要因の違いが検討される。内因性要因に大きな差異がなければ、海外の用法・

用量が日本人にも適用できると想定し、海外用量反応試験のデザインを参考に国内用量反応試験が実施され、用法・用量の妥当性が確認され、海外の検証的試験成績が日本人集団に外挿される。この場合は、日本と海外で用法・用量が同じになることが多いと考えられる。

- 外因性要因による明らかな民族差が存在する場合または薬物動態の人種差が大きく異なる場合、日本では海外と異なる用法・用量を設定することが検討される。例えば、AUC が日本人で約 2 倍高い場合、用量を海外の 1/2 に設定することを考慮する必要があるが生じる。国内用量設定試験で用量の振幅を低用量側（または高用量側）に大きくして検討されるだろう。その結果、日本人では海外より低用量でも有効性が期待できる（高用量側に振った場合は高用量でも許容可能な安全性・忍容性が認められる）という結果が得られれば、その用量を含む検証的試験が実施される。海外で設定された用量よりも低用量（または高用量）での有効性（または安全性）が確認されれば、海外とは異なる用量が設定される。

3) 海外開発が先行しているが、日本国内で全ての臨床開発を実施する場合

日本での製造販売承認申請時は、国内治験成績のみで規制当局に提出する臨床データパッケージを構築でき、海外治験成績を外挿する必要性はないため、海外と異なる用量が日本で設定される可能性がある。

4) 国際共同治験の実施による国際同時開発の場合

開発後期の用量反応試験や検証的試験の段階から日本が開発に参加することが多いと考えられる。「国際共同治験に関する基本的考え方について」<sup>14</sup>では、「国際共同治験を開始する前に、少なくとも日本人の健康な志願者または患者を対象とした治験薬の単回投与試験による安全性や薬物動態等を検討し、外国人における結果と比較して、日本人におけるリスクが外国人におけるリスクと遜色ないことを確認しておくこと」とされている。日本人と外国人で薬物動態が大きく異なっていれば、日本は別に開発するか、日本人のみ用量を変更して国際共同治験に参加することも考えられる。国際共同治験での日本人集団の有効性または安全性が全体集団または他の集団と異なっていれば、日本人のみ別の用量が設定される可能性がある。しかし、日本人症例数が全体集団に占める割合が低く、特に数十例以下の場合、日本人集団と全体集団で認められた差異が反応性の違いか偶然誤差によるかは判

断し難いことも十分に考えられ、国内外で同じ用量が設定されるかもしれない。厚生労働省から「基本的考え方」が2007年に示されて以降、国際共同治験が盛んに実施されているが、本研究で収集した承認申請品目には含まれていなかったため、本研究では国際共同治験実施時のAUC比と用法・用量比の関係は検討しなかった。

(2) 患者数が少なく、日本では少数例の治験しか実施できない希少疾病用医薬品

1) 日本国内のみでの臨床開発する場合または海外よりも日本先行開発の場合

日本では用量反応性を明確に確認する用量反応試験は実施できないことが多く、限られたデータに基づき用法・用量が設定される。海外では海外用量反応試験成績に基づき、日本とは異なる用量が設定される可能性がある。

2) 海外開発が先行しブリッジング戦略を採用する場合または海外治験成績を最大限活用する場合

日本では用量反応性を明確に確認する用量反応試験は実施できないため、臨床薬理試験における薬物動態の人種差が日本人の用法・用量の設定に重要になる。しかし、薬物動態が日本人と外国人で多少異なっても、海外の治験で有効性が検証され、使用実績がある用法・用量を変更し難いと考えられる。重篤な疾患に対する医薬品であればなおさらである。したがって、国内外で同一の用量が設定される可能性が高いと考えられる。

3) 海外開発が先行しているが、日本国内で全ての臨床開発を実施する場合

日本人患者数が少ない疾患では採用されにくい開発戦略である。海外で設定された用法・用量を適用せざるを得ず、日本人被験者で使用経験的な治験を実施するに留まり、国内外で同一の用量が設定される可能性が高いと考えられる。

4) 国際共同治験の実施による国際同時開発の場合

日本人集団の被験者数が少なく、日本人集団と全体集団の有効性・安全性を比較することは難しいため、国内外で同一の用量が設定される可能性が高いと考えられる。

以上で議論した点に加えて、因果関係が検証されているわけではないが、日本の薬価設定方法が、海外よりも国内で低用量を設定するインセンティブを製薬企業に与えている可能性もある。日本の公的医療保険における薬価は厚生労働省により決定される。厚

生労働省は、新薬の想定される一日標準用量を用いて、類似薬効を有する既存薬及び海外の同一薬の薬価との比較により新薬の薬価を設定する。仮に、臨床現場での実際の薬剤の一日用量が、薬価算定時に想定した一日標準用量よりも（承認内容や保険が許容する範囲内で）高くなる状況が生じれば、実質的に高い薬価が付いているのと同じことになる。海外に比して日本で低用量を設定することは、結果的に企業にとって好ましいそのような状況を生む余地がある戦略となることは事実である。

#### 4.2 第1章の総括

日本人と白人の AUC 比はほとんどの医薬品で 0.5 から 2.0 の範囲内であり、日本人と白人で大きく違う傾向は認められなかった。いくつかの背景因子を調整した上でも AUC 比と日米承認用量比には明らかな相関は認められず、薬物動態試験の成績が国内承認用量を最終的に決定する際の直接的・決定的な（十分条件的な）要因ではないことが示唆された。希少疾病用医薬品や抗 HIV 薬など日本で検証的試験の実施が困難な医薬品は、主に海外後期治験成績に基づいて国内用法・用量が設定されるため、日米承認用量比が 1 になることが多いと考えられた。一方、国内で有効性の検討が可能な医薬品では、国内用量反応試験及び検証的試験における有効性及び安全性が承認用法・用量の設定にあたって重視されていることが考えられた。

国内外の薬物動態の違いは人種差の内因性要因として重要であり、承認用法・用量の設定の際に考慮すべき要素の一つである。しかし、国内でどのような用法・用量を行政が承認するかの最終決定（国内外で用量の違いを設けるか否かの判断）では、有効性評価指標または薬力学評価指標によって国内外の用量反応性の違いを検討可能な用量反応試験や、検証的試験における有効性及び安全性の成績がより重視されると考えられる。仮に薬物動態の違い等の人種差を示す要素が見いだされた場合は、それが最終的に有効性及び安全性に影響を与えるものか確認するため、なおさら国内用量反応試験や国内の検証的試験の成績が着目されるのであろう。実際に、薬物動態の国内外差があったロスバスタチンの例では、用量設定の際に国内治験よりも症例数の多かった海外治験成績よりも、一群十数例程度の国内第Ⅱ相用量反応試験の成績が重視されていた。仮に国内及び海外の両方で用量反応試験または検証的試験が実施されていた場合、日本の承認審査では、人種差を含む民族差の存在が完全には払拭しえない海外治験成績よりも国内治験成績が重視されると考えられる。

以上のように、「患者の身体的要因」の重要な例として取り上げた患者集団の薬物動

態の日本人と白人の差と、医薬品開発・承認審査の重要な帰結（判断）である国内承認用法・用量の設定の間には、容易に観察可能な関係性は見出せなかった。国内承認用法・用量の設定を含む薬効評価の結果及びそれに基づく判断は、「患者の身体的要因」のみによって単純に（自動的に）決まるようなものではなく、それ以外の要因も重要な役割を果たしていると考えられた。この予備的な結果を踏まえ、第2章及び第3章では分析モデルにおいて「患者の身体的要因」を制御因子としてとして取り扱い、「患者の身体的要因以外の要因」である治験条件等が薬効評価においてどのような役割を果たしているかを検討することとした。

## 第2章 承認品目の国内治験における効果量に関する要素の探索

### 1. 背景・目的

臨床試験の文脈での効果量とは、比較試験における二つの薬剤群の効果がどの程度明確に異なるかの弁別度（いわば効果の差の説得力）を定量的に示す概念的な指標である。統計学的な帰無仮説に基づく説得力の違い（統計量に基づく解釈）から臨床試験の規模（サンプルサイズ）による影響を除いた概念でもある（序論第2.4節参照）。プラセボ群と実薬群の比較では、ある特定の対象集団における実薬の効果がプラセボの効果をどの程度上回るのかを示す指標となり、異なる実薬群の比較では、両薬の効果がどの程度違うか（どちらかの薬を基準にするならば、一方の薬がもう一方の薬よりどのくらい効果が高いか・低いか）を示す指標となる。

効果量は、薬の効き方のプロファイルを示す指標であるため、先述（序論第2.5節参照）のとおり、薬効評価に登場するすべての要因が効果量と何らかの形でつながっている。治験の計画段階及び実施段階で登場する主要な要素の全体的な関係を図6（図3再掲）に示した。

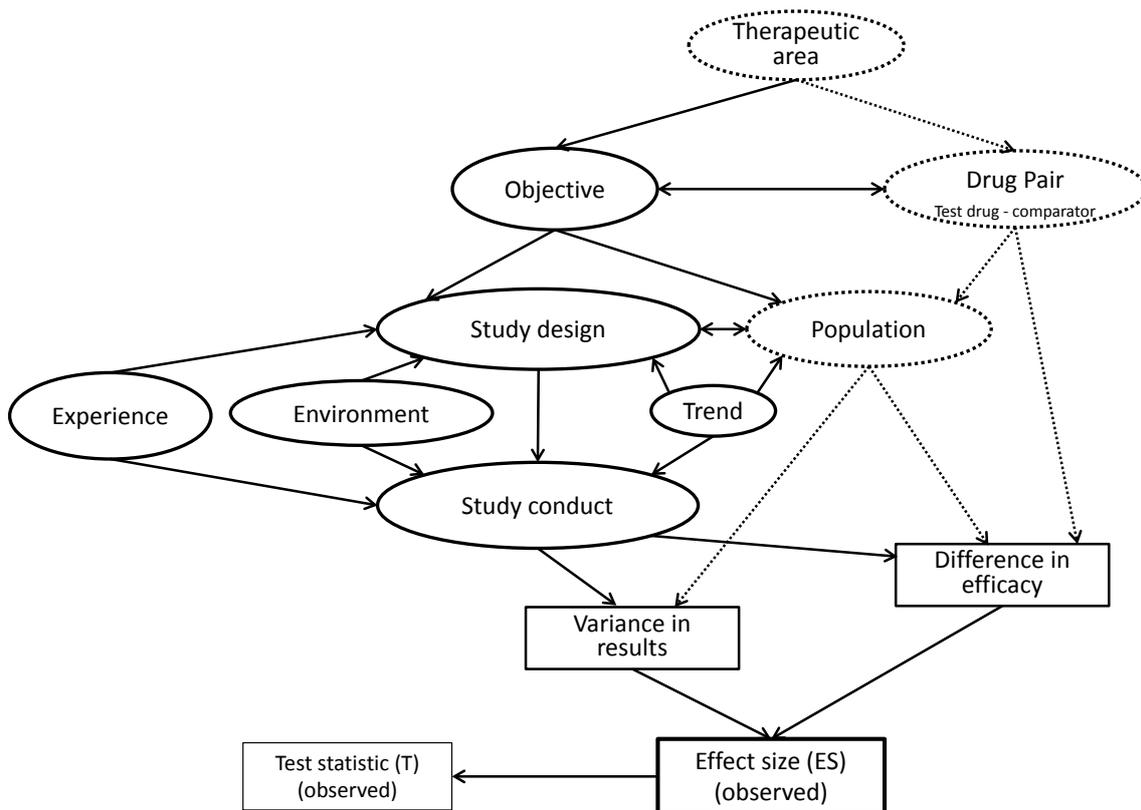


図 6 治験において観察される効果量と関係する要素（概念図）

点線：多変量解析でランダム効果として制御した要素、Therapeutic area：対象疾患、Objective：治験の目的（検討すべき事項）、Drug pair：被験薬とプラセボ対照または実薬対照の組み合わせ、Population：治験に組み入れる被験者集団、Study design：治験デザイン（群の数、サンプルサイズ、エンドポイント、投与方法、治療期間、優越性・非劣性・同等性など統計学的な検証方法等）、Environment：臨床評価ガイドラインや規制当局による要求の傾向、Experience：製薬企業自身が持つ過去の同種同効薬の開発経験や同一被験薬の海外開発経験、Trend：規制・基礎的治療の経時的な変化、Study conduct：治験の実施段階、Difference in Efficacy：被験薬と対照薬の効果の差、Variance in results：観察された被験薬と対照薬の効果の差に含まれる効果の変動（治験条件の設定や誤差による変動）、Effect size：効果量、Test statistics：統計量

例えば、申請予定の効能・効果（疾患や患者集団の規定：図 6 の Therapeutic area, population）、被験薬及び対照薬そのものの有効性の大きさ（Drug pair）、計画段階で想定する  $\alpha$  エラー及び  $\beta$  エラー、評価指標の種類などの治験デザイン、それらについての規制当局との合意内容（以上の要素は Study design に含まれる）、さらに製薬企業のモニタリングや医療機関や医療従事者の治験への取り組みで左右される狭義の治験の質（Study conduct）は当然ながら薬剤の効き方と関係する。これらの要素は、治験の計画・実施に主導的な役割を果たす製薬企業、製薬企業から治験業務を受託する CRO、製薬

企業から治験を依頼される治験実施施設（治験コーディネーターを含む治験実施体制の充実度）、被験者の組み入れや有効性評価など施設での様々な判断を行う治験担当医師、治験に組み入れられる被験者が持つ特性や治験が実施される文脈・環境の中で、一部は事前に、一部は事後的に決定される。

序論に記したとおり、先行研究では、主として治験デザインに関係する要素が効果量と関係することが示唆されている。しかし、先述のとおり先行研究では、(1) 著者らの興味のある個別の要素に関する検討に焦点が当てられ、必ずしも関係する要素が網羅的に解析に含められておらず、また、必要な背景因子の統制が十分には行われていないこと、(2) 特に観察されないものも含めた治験間のばらつきや治験固有の要素を考慮したうえでの検討は行われていないこと、(3) 治験における企業の臨床開発経験と効果量の関係は検討されていないこと、(4) 先行研究は海外臨床試験を対象にしており、日本の治験にフォーカスした研究はなく、国内外で効果量と関係する要素の違いは検討されていないこと、(5) 「プラセボ（対照）と被験薬」の組合せにのみ着目しており、「実薬（対照）と被験薬」の組合せでの結果・その影響を「プラセボ（対照）と被験薬」と同時に考慮した分析研究は少ないこと、(6) 複数疾患で共通して効果量と関係する治験条件は検討されていないことなどの課題があった。

先行研究のこうした問題点を踏まえ、本研究では次の試みを探索的に行うこととした。第一に、先行研究が特定の治療・疾患領域あるいは目的の試験を対象にしたものがほとんどであり、臨床試験全般の構造的な特徴を探ることが困難であったことから、図6の点線で示した要素（Therapeutic area, Drug pair, Population）を階層的モデルの構築によって制御し、興味のある他の要因の効果を推定する試みを行った。こうした階層モデルが正当化されるためには一定の仮定が必要であるが、そのような仮定の妥当性を確認する直接の方法はない。そこで本研究では階層化に用いた「治験」、「薬剤ペア」ごとに従来の研究結果と事後的な比較を行い、結果の方向や大きさが著しく異なるものではないことを確認した。第二に、治験を企画・実施するスポンサーとしての製薬企業の果たす役割や治験の質に与える影響の大きさを推察するための変数をモデルに明示的に盛り込んだ。従来の研究でも興味の対象となっている治験デザインに関係する要素に加えて、製薬企業がそれまでに蓄積した開発経験と効果量との関係を探ることとした。具体的には製薬企業における同一薬の海外開発経験及び同種同効薬の国内開発経験に着目した。

## 2. 方法

### 2.1 研究対象

1970～2011年に本邦で承認された新有効性分含有医薬品及び新効能医薬品のうち、うつ病・統合失調症・気管支ぜんそく・高血圧・糖尿病（インスリン製剤除く）を効能とする全ての承認医薬品を対象にした。被験薬の有効性が検討され、同一試験内での対照薬と被験薬の有効性の差異を検討可能な（算出可能な）治験として、臨床開発後期に実施された用量反応試験及び検証的試験のうち、承認された用法・用量が含まれ、プラセボまたは実薬対照が設定された二重盲検並行群間比較試験の情報を収集した。

### 2.2 治験に関する情報の抽出

1970～2011年に本邦で承認された新有効性分含有医薬品及び新効能医薬品のうち、うつ病・統合失調症・気管支ぜんそく・高血圧・糖尿病（インスリン製剤除く）を効能とする全ての承認医薬品を対象にした。これらの効能は、先行研究との比較可能性を保ちつつ十分なサンプル数を確保すること及びエンドポイントを含む治験デザインの多様性を確保することを踏まえて選択された。被験薬の有効性が検討され、同一試験内での対照薬と被験薬の効果の差を検討可能な（算出可能な）臨床試験として、試験臨床開発後期に実施された用量反応試験及び検証的試験のうち、承認された用法・用量が含まれ、プラセボまたは実薬対照が設定された二重盲検並行群間比較試験から表3に示す情報を収集した。

表3 抽出した治験関連情報

対象	1970～2011 年に本邦で承認されたうつ病・統合失調症・気管支ぜんそく・高血圧・糖尿病（インスリン製剤除く）を効能とする全ての新有効性分含有医薬品及び新効能医薬品
抽出した情報	対象となる被験薬の販売名および一般名、効能・効果として認められた疾患、承認年、開発相（第Ⅱ相または第Ⅲ相）及び治験番号、被験薬の用法・用量、対照薬としてプラセボまたは実薬対照の別、実薬対照の場合は対照薬の一般名、対照薬の用法・用量、サンプルサイズ（無作為化された人数）、平均年齢（歳）、女性割合（%）、対照薬及び被験薬を含めた群の数、治験薬の投与期間（週）、固定用量／可変用量、試験の統計学的目的（優越性／非劣性／同等性／規定なし）、評価指標の種類（主観的評価指標（全般改善度：CGI）／スコア化された主観的評価指標／客観的評価指標）、主要評価指標か否か、対照薬と被験薬が同一作用機序か否か、治験に参加した1施設当たりの平均被験者数、同種同効薬の国内開発経験の有無、同一薬の海外開発経験の有無

製薬企業に関する情報として、治験を実施した製薬企業が同効薬の国内開発経験を有するか否か、被験薬と同一薬の海外開発経験を有するか否かを収集した。同効薬の国内開発経験の有無は、製薬企業が承認を取得した被験薬と同じ効能で、別の有効成分が被験薬の承認年よりも前に承認を取得していた場合に「開発経験あり」と判断した。被験薬の承認年よりも前の承認の有無は、1998年～2011年に承認された医薬品はPMDAのウェブサイトで公開されている医療用医薬品の承認審査に関する情報から特定し、1998年以前に承認された医薬品は「最近の新薬」（薬事日報社）から特定した。同一薬の海外開発経験の有無は、CTD記載された承認申請のための臨床データパッケージまたはインタビューフォームの臨床成績に海外臨床試験が含まれていた場合「開発経験あり」と判断した。2007年に「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成19年9月28日薬食審査発第0928010号）<sup>14</sup>が発出されて以降、国際共同治験実施に関する取り組みがPMDA及び製薬企業で盛んになったが、それ以前は、国内のみで開発をする場合を除き、海外での開発後に国内開発をはじめることが多かったため、この取り扱いによって同一薬の海外開発経験の有無を同定可能と考えた。また、2007年以降に承認された医薬品に関しては、試験臨床開発後期に実施された用量反応試験及び検証的試験より前に実施されていた海外治験が含まれていた場合に同一薬の海外開発経験ありとした。

各有効性評価指標について、各群における最終評価時におけるベースラインからの変化量の平均値及びその標準偏差、並びに各群の有効性評価対象例数を収集した。

## 2.3 回帰分析

### (1) 回帰分析モデル

多変量回帰分析の実施にあたり、効果量を目的変数、治験デザイン、評価の難しさ、開発相、トレンド及び開発経験に関する変数を説明変数とする混合回帰モデルを構築した。回帰モデルと説明変数を図7に示す。

$$Y_{ijkl} = \beta_0 + \beta_{1a} \text{治験デザイン} + \beta_{2b} \text{評価の難しさ} + \beta_{3c} \text{開発相} + \beta_{4d} \text{トレンド} + \beta_{5e} \text{開発経験} + \beta_{6f} \text{身体的要因} + \zeta_i + \zeta_{ij} + \zeta_{ijk} + \zeta_l + \varepsilon_{ijkl}$$

目的変数: 効果量

<p>↓</p> <p>群の数 サンプルサイズ 投薬期間 固定 or 可変用量 試験目的(非劣性等) 評価指標の種類(主観的) 主要評価指標 同一作用機序の対照薬、など</p>	<p>↓</p> <p>評価指標の種類 ・客観的 ・主観的(スコア) ・主観的(CGI) 施設あたり被験者数</p>	<p>↓</p> <p>Phase 2 Phase 3</p>	<p>↓</p> <p>承認年</p>	<p>↓</p> <p>同一薬の海外開発 同効薬の国内開発</p>	<p>↓</p> <p>年齢 女性割合</p>
--	--	-------------------------------------	---------------------	---------------------------------------	-----------------------------

+  $\zeta_i + \zeta_{ij} + \zeta_{ijk} + \zeta_l + \varepsilon_{ijkl}$

疾患 被験薬 治験 対照薬

---

ランダム効果

図7 定量的な解析に用いた混合回帰モデル

混合回帰モデルのランダム効果として、疾患-被験薬-治験という3階層のランダム効果 (nested random effect) と被験薬及び対照薬の組み合わせによるランダム効果 (crossed random effect) を設定した。ランダム効果の階層構造を図8に示す。

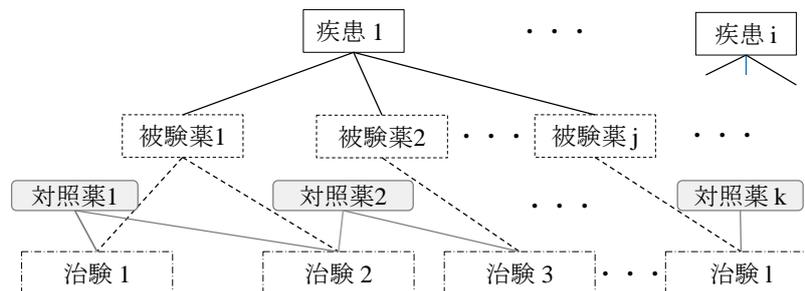


図8 ランダム効果の階層構造 (概念図)

本研究では、治験条件、すなわち治験デザイン及び製薬企業の開発経験と効果量との関係の検討を主たる目的としている。疾患を調整することで患者集団、エンドポイントなどの要素が全体として調整されると想定した。被験薬(有効成分)毎の薬理学的作用

機序やプロファイルは被験薬の層で調整した。目的や患者集団に関する様々な背景の治験毎の差異については一番下の階層の（個々の）治験によって調整した。さらに、比較する薬剤の組合せによって効果量が異なるのは当然なので、対照薬は **crossed random effect** として調整した。

解析対象とする治験及び説明変数が異なる複数のモデルを用いて分析を実施した。分析 1 として第 2 相及び第 3 相の治験を解析対象とし、「治験デザイン」、「評価の難しさ」、「開発相」、「トレンド」に関する説明変数を含むモデル、分析 1' として第 2 相及び第 3 相の治験を解析対象とし分析 1 に「開発経験」に関する説明変数を加えたモデル、分析 2 として第 3 相の治験を解析対象とし、「治験デザイン」、「評価の難しさ」、「開発相」、「トレンド」に関する説明変数を含むモデル、分析 2' として第 3 相の治験を解析対象とし分析 2 に「開発経験」に関する説明変数を加えたモデルを用いた。

統計解析には Stata 12 (StataCorp, College Station, TX) を用いた。先行研究と同様に、統計学的な有意差のレベルは  $p < 0.1$  の場合に有意とみなした。

## (2) 目的変数である効果量の計算方法

本研究では、複数の疾患領域の多様な被験薬と対照薬の有効性の差を異なる試験間で比較検討するため、いわば標準化された薬の効果の指標にあたる効果量を被験薬と対照薬の組合せごとに算出した。対象とした有効性評価指標には、連続変数（全般改善度以外）と 2 値変数（全般改善度）があるため、それぞれに対応する効果量を用いた。

効果量の計算にあたり、治験毎に被験薬-対照薬でペアを作成し、そのペアにおける効果量を算出した。対照薬としてプラセボ及び実薬対照が両方とも設定されている治験では、被験薬-プラセボ及び被験薬-実薬対照の 2 組のペアを作り、それぞれの効果量を算出した。一つの臨床試験で被験薬に複数の用量群が設定されている場合は、承認された維持用量の範囲内の用量群を選択し、各用量群-プラセボまたは各用量群-実薬対照のペアを作り、各ペアの効果量の平均値をとった。例えば、被験薬 100 mg/日、200 mg/日及び 300 mg/日が設定されているプラセボ及び実薬対照試験があり、承認された維持用量が 100 mg/日及び 200 mg/日であった場合、被験薬 100 mg/日-プラセボ、被験薬 200 mg/日-プラセボ、被験薬 100 mg/日-実薬対照及び被験薬 200 mg/日-実薬対照の計 4 つのペアを作成してそれぞれの効果量を算出した後、被験薬 100 mg/日-プラセボ及び被験薬 200 mg/日-プラセボの効果量の平均値と被験薬 100 mg/日-実薬対照及び被験薬 200 mg/日-実

薬対照の効果量の平均値を計算した。

効果量を計算する際の標準化の方法はいくつか存在するが、本研究では連続変数の効果量として Hedges' adjusted g を採用した。被験薬及び対照薬の「薬効」は各有効性評価指標の最終評価時におけるベースラインからの変化量の平均値と定義した。Hedges' adjusted g の計算式及び標準偏差の計算式を図 9 に示す。なお、標準偏差が入手できなかった治験においては、同一の有効性評価指標を用いた他の治験で得られた標準偏差の平均値を用いた。

$$ES_{i-j} = \left( 1 - \frac{3}{4(n_i + n_j) - 9} \right) \frac{E_i - E_j}{SD_p}$$
$$SD_p = \sqrt{\frac{n_i SD_i^2 - n_j SD_j^2}{n_i - n_j - 2}}$$

図 9 効果量 (Hedges' adjusted g) の計算方法

ES<sub>i-j</sub> : hedges' adjusted g、E<sub>i</sub> : 被験薬群における効果 (ある評価指標のベースラインからの変化量)、E<sub>j</sub> : 被験薬群における効果 (ある評価指標のベースラインからの変化量)、SD<sub>i</sub> : 被験薬群における効果の標準偏差、SD<sub>j</sub> : 被験薬群における効果の標準偏差、SD<sub>p</sub> : 被験薬群と対照薬群の標準偏差をプールした標準偏差、n<sub>i</sub> : 被験薬群の被験者数、n<sub>j</sub> : 対照薬群の被験者数

全般改善度が有効性指標として用いられている場合には、一般的に使用される「中等度改善以上/以下」というレスポンスの割合、すなわち 2 値変数で情報を収集せざるを得なかったため、全般改善度の効果量として φ 係数を採用した。その計算式を図 10 に示す。

	中等度以上* (%)	中等度未満* (%)
被験薬	A	B
対照薬	C	D

\*中等度以上または中等度未満の改善が認められた被験者の割合

$$\phi = \frac{AD-BC}{\sqrt{(A+B)(C+D)(A+C)(B+D)}}$$

図 10 2 値変数である全般改善度の効果量 (φ 係数) の計算方法

### (3) 説明変数

回帰分析モデルに用いた説明変数は次のとおりである。本分析では、分析の対象とした疾患領域の治験において治験条件として共通して設定される要素に着目し、先行研究との関連を論じるために必要な変数を説明変数として用いた。

表 4 回帰分析モデルに用いた説明変数

大分類	説明変数
治験デザインに関する変数	治験の統計学的目的 (優越性/非劣性/同等性/規定なし)、すべての群を合計したサンプルサイズ (治験で無作為化された人数)、対照薬及び被験薬を含む群の数、治験薬の投与期間 (週)、固定用量/可変用量、主要評価指標か否か、対照薬と被験薬が同一作用機序か否か
有効性評価の難しさに関する変数	評価指標の種類 (主観的評価指標 (全般改善度: CGI) / スコア化された主観的評価指標/客観的評価指標)、治験に参加した 1 施設当たりの平均被験者数
開発相を示す変数	臨床試験の相 (第 II 相または第 III 相)
トレンドの有無を確認する変数	承認年
企業の開発経験を表す変数	製薬企業が国内開発する被験薬と同一薬の海外臨床開発経験の有無、製薬企業による同種同効薬の国内臨床開発経験の有無
被験者の身体的要因を表す変数	平均年齢 (歳)、女性割合 (%)

これらの変数の意義・位置づけを図6で説明する。図6のObjective及びStudy designの両方に関係する要素として「治験の統計学的目的（優越性／非劣性／同等性／規定なし）」を用いた。図6のStudy designに含まれる要素としては、本研究の対象とした治験の公表情報から収集可能であった「治験デザインに関する変数」（表4）に示した要素を用いた。これらの要素は、図6のEnvironment（臨床評価ガイドラインや規制当局による要求の傾向）によっても影響されると考えられるが、規制当局からの具体的な要求の傾向を反映する変数は收拾できないため、Trendとして承認年を説明変数に用いることで開発時期によるEnvironmentの影響を考慮することとした。図6のStudy conductに関係する要素として、評価指標の種類に応じて治験実施時の医療関係者による影響を受けると考えられる「評価の難しさに関する変数」を用いた。図6のExperienceに対応する要素としては、「企業の開発経験を表す変数」を用いた。図6のPopulationすなわち身体的要因に対応する要素は非常に多くあり、すべてを説明変数として加えることは難しく、また、本研究は患者の身体的要因以外の要因と効果量との関係の検討を目的としていることから、患者集団に関する様々な背景の治験毎の差異はランダム効果の一番下の階層に設定した（個々の）治験によって調整した（図8）。しかし、公表情報から容易に入手可能であった「患者の身体的要因を表す変数」として「平均年齢」と「女性割合」は説明変数として用いた。

以下に各説明変数と効果量との関係に関する予測を述べる。

## 1) 治験デザインに関する変数

### i. 治験の統計学的目的（優越性／非劣性／同等性／規定なし）

「優越性」に分類された薬剤ペアは、ほとんどが被験薬-プラセボのペアであった。一方、「非劣性」及び「同等性」にはすべて被験薬-対照薬（実薬）のペアが含まれている。「規定なし」は明確な統計学的目的は設定されていなかった治験であり、プラセボ対照と実薬対照のいずれかまたは両方が含まれる場合があるが、実薬対照の占める割合が大きかった。後述の表5のとおり、背景調整を行わない記述統計では被験薬-プラセボのペアの効果量は0.58、被験薬-対照薬（実薬）のペアの効果量は0.08であり、プラセボ対照のほうが効果量は大きい。被験薬-対照薬の組み合わせはランダム効果としてある程度制御されると考えられるが、それでは十分に説明できない、あるいは、試験の目的自体と関係するそれとは異質の強い影響があるとすれば、「治験の統計学的目的」と効果量の関係が見つかる可

能性もあると予想した。

ii. サンプルサイズ（治験で無作為化された人数）

序論の 2.4 節で述べたとおり、統計量 (T) とサンプルサイズ及び効果量の間には、 $T = f(\text{サンプルサイズ}) \times g(\text{効果量})$  という関係がある。本研究は（ほとんどの場合）治験で好ましい結果が出た承認品目を対象としており、統計量 (T) は治験で一般的に用いられる  $p < 0.025$ （片側）等のほぼ一定の範囲に収まることが多いことから、上記関係に従いサンプルサイズが大きい治験では効果量は小さいと予想した。

iii. 対照薬及び被験薬を含む群の数

先行研究において、プラセボ対照試験では群の数が多く実薬投与確率が高いと医師及び被験者の薬効への期待が高まることに起因して、群の数が多いほど被験薬-プラセボの効果の差またはリスク比が小さいことが示唆されている。しかし、実薬対照試験では群の数の多さに関わらず実薬の投与確率は変わらない。先行研究とは異なり、後述の表 5 のとおり国内治験は実薬対照が多く、群の数と効果量の関係は認められないと予想した。

iv. 治験薬の投与期間（週）

本研究の対象とした治験における投与期間の平均値（標準偏差）は、後述の表 5 のとおり 8.54 週 (4.10) と短期間であり、本分析の対象疾患（うつ病、統合失調症、高血圧、気管支喘息、糖尿病）を踏まえると、プラセボ群であっても被験者集団全体として急激な症状の自然悪化はないと考えられる。実薬群ではなおさら投薬期間に応じた自然悪化により被験薬との効果の差が大きくなるとは考えにくい。短期間でプラセボ対照試験を対象とした先行研究においても、1 報を除いて被験薬と対照薬の効果の差、リスク比及び効果量と治験薬の投与期間の関係は認められていない。これらのことから、治験薬の投与期間と効果量との関係は認められないと予想した。

v. 用量調節方法（固定用量に対する可変用量）

可変用量では被験者の投薬への反応に応じて用量を調節できる。二重盲検下において個々の被験者で適切と考えられる用量に柔軟に調節される結果、可変用量の場合は固定用量と比べて被験薬群と対照薬群それぞれの効果が同程度になりやすく、両群の効果の差は小さくなると予想した。

vi. 主要評価指標か否か

本研究では承認品目を対象としており、主要評価指標で十分に優れた結果が示されていることが承認取得には必須条件でもあることから、主要評価指標の効果量は副次的評価指標よりも大きいと考えた。

vii. 対照薬と被験薬が同一作用機序か否か

対照薬と被験薬が同一作用機序であれば、両者の効果の大きさに大きな違いはなく、その場合の効果量は小さいと予想した。

2) 有効性評価の難しさに関係する変数

i. 評価指標の種類（主観的評価指標（全般改善度：CGI）／スコア化された主観的評価指標／客観的評価指標）

主観的評価指標は被験者の状態や訴えを評価者である医師による判断で数値化するため、機器により測定する客観的評価指標に比べて、評価者の技能や経験によって評価者間での評価のばらつきが大きくなりやすいと考えられる。効果量は被験薬と対照薬の有効性の差を標準偏差で標準化した値であることから、主観的評価指標では効果量が小さくなると予想した。

ii. 1 治験実施施設当たりの平均被験者数

同じ治験実施施設で有効性評価が行われる被験者数が多いほど、特に主観的評価指標では評価のばらつきが小さくなる可能性を考えた。1 施設に複数の評価者がいる場合も考えられるものの、同じ施設であれば評価に関して同等の教育・訓練が行われており、施設間よりも評価値のばらつきは小さくなる可能性を考えた。例えばサンプルサイズが 100 例であったとして、10 施設で各 10 例を組み入れる場合と 100 施設で各 1 例を組み入れる場合では、前者のほうが有効性評価指標の評価のばらつきが小さいと考え、1 施設当たりの平均被験者数を指標として検討した。

3) 開発相を示す変数（第 2 相または第 3 相）

本研究は承認品目を対象にしており、第 2 相で認められた有効性が、第 3 相でも再現された結果承認に至ったと考えられ、開発相による効果量の違いは認められないと予想した。

4) トレンドの有無を確認する変数（承認年）

先行研究では、うつ病や統合失調症を対象にした海外治験において、近年はプラセボ群における効果が大きくなる傾向があり、「被験薬とプラセボの効果の差」は徐々に小さくなりつつあることが示唆されている。その理由は明らかにされていないが、例えば、新薬の承認による基礎治療等の医療環境の変化やそれに伴う被験者集団の特性の変化などにより、治験で観察される有効性及び効果も変化する可能性が考えられる。国内においても新薬の承認による基礎治療等の医療環境の変化はあると考えられるため、国内治験においても同様に、近年の治験の効果量が小さいと予想した。

5) 企業の開発経験を表す変数

i. 製薬企業による同種同効薬の国内臨床開発経験の有無

本研究では、本邦での承認取得にまで至った成功した開発経験がある場合に「国内臨床開発経験あり」とした。同種同効薬の成功裏に終わった臨床開発経験があれば、作用機序等の薬剤ごとの特徴の違いを治験条件に反映させるべきか否かを考慮する必要はあるが、一から治験条件を模索するのではなく、成功した治験における治験条件と同様の条件または改善した条件を設定して新たな治験を実施することができる。加えて、適切な施設・実施医師を選定する上でもアドバンテージが生じる。国内臨床開発経験がない場合と比べて、同種同効薬の国内臨床開発経験に基づき効果量を小さくしうる要素（例：施設間・評価者間の評価のばらつき）に関する改善が期待できることから、同種同効薬の国内臨床開発経験がある場合は効果量が大きいと予想した。

ii. 製薬企業が国内開発する被験薬と同一薬の海外臨床開発経験の有無

海外臨床開発が先行している場合、それが成功したまたは成功する見込みが高いと製薬企業により判断されれば、海外に引き続き国内臨床開発が実施されると考えられる。海外において後期第2相や第3相まで実施され、被験薬が有効であると確認されている場合、同種同効薬の国内臨床開発経験がある場合と同様に、一から治験条件を模索する必要はない。民族差の存在には注意する必要があるが、今から国内開発をする被験薬を用いて成功した海外治験の治験条件を参考に、治験実施段階での留意事項も踏まえて国内治験を計画・実施できる。開発途中で失敗した海外治験があれば、失敗の原因を踏まえて国内治験を計画・実施できる。同一薬の海外臨

床開発経験がない場合と比べて、同一薬の海外臨床開発経験に基づき効果量を小さくしうる要素に関する改善が期待できることから、同一薬の海外臨床開発経験がある場合に効果量は大きいと予想した。

#### 6) 被験者集団の身体的特徴を表す変数

本研究では、「患者の身体的要因以外の要因」と効果量との関係を検討するが、公表情報から容易に入手可能な「患者の身体的要因」に関する要素として、平均年齢と女性割合を制御因子として説明変数に用いた。これらの説明変数と効果量との関係を一般的に予想することは困難である。

### 3. 結果

#### 3.1 記述統計

90 医薬品の 145 治験から本研究の実施に必要な情報が得られた。各治験のデータソースを別表 1 として巻末に付した。疾患毎の医薬品数は、抗うつ薬が 33、統合失調症治療薬が 25、気管支ぜんそく治療薬が 27、降圧薬が 38、糖尿病治療薬が 22 であった。145 治験から、被験薬とプラセボのペアが 44 (被験薬の複数用量群が設定されていた場合は、各用量群-プラセボの効果量の平均値をとった後の値を 1 ペアとみなした)、被験薬と実薬のペアが 150 の計 194 ペアが得られた。効果量の最小値-最大値は-0.64 - 1.94 であり、平均値は 0.19 であった。194 ペアに関する記述統計を表 5 に示す。

分析対象の治験の主な特徴は以下のとおりであった。本研究は 1970~2011 年に承認された医薬品を対象とし、194 ペアの承認年の中央値は 1999 年であった。序論 1.2 節に記載したとおり日本ではかつてプラセボの使用が臨床現場で受け入れられず、実薬対照試験が主に実施されたことを反映し、被験薬-実薬対照のペアが 150 ペア (77%) を占めた。また、検証的な実薬対照試験として非劣性試験が多く実施されてきたことを反映し、2 群で実施された治験の被験薬-対照薬のペアが 142 ペア (72%) を占めた。本研究は第 2 相及び第 3 相の開発後期の規模が大きい治験を対象にしたことから、サンプルサイズの平均は 236 名であった。日本ではかつて全般改善度が主要な評価指標として多く用いられたことから、評価指標の種類としては主観的評価指標 (全般改善度) が 82 ペア (42%) を占めた。

表 5 効果量の分析に用いた目的変数及び説明変数の記述統計量

	変数	n	%	
被験薬-対照薬のペア数		194	100	
評価指標	HDRS	19	10	
	PANSS	12	6	
	PEF	16	8	
	Blood pressure	41	21	
	HbA1c	24	12	
	CGI-I	うつ病	33	17
		統合失調症	25	13
気管支喘息		24	12	
対照薬	プラセボ対照	44	23	
	実薬対照	150	77	
統計学的目的	優越性	32	17	
	非劣性または同等性	57	29	
	用量反応	20	10	
	定義なし	85	44	
	群の数	2	142	73
	3	28	14	
	4	22	11	
	5	2	1	
	合計	194	2.40 (0.729) <sup>a</sup>	
サンプルサイズ		194	236 (108) <sup>a</sup>	
治療期間 (週)		194	8.54 (4.10) <sup>a</sup>	
1 治験実施施設あたりの被験者数		182	5.14 (3.20) <sup>a</sup>	
製造販売承認年		194	1999 <sup>b</sup>	
用量調節方法	可変用量	109	56	
	固定用量	85	44	
評価指標の種類	主観的評価指標 (評価スコア)	30	15	
	主観的評価指標 (全般改善度)	84	43	
	客観的評価指標	80	41	
主要評価指標	Yes	147	76	
	No	47	24	
被験薬と同一作用機序の対照薬	Yes	126	65	
	No	68	35	
第 2 相	Yes	36	19	
	No	158	81	
海外での同一薬の開発経験	Yes	83	43	
	No	111	57	
製薬企業の同種同効薬の国内開発経験	Yes	91	47	
	No	103	53	
平均年齢		193	48.0 (7.63) <sup>a</sup>	
女性被験者の割合		194	0.47 (0.10) <sup>a</sup>	
効果量	被験薬-プラセボ対照のペア	44	0.58 (0.52) <sup>a</sup>	
	被験薬-実薬対照のペア	150	0.08 (0.22) <sup>a</sup>	

<sup>a</sup> 平均値 (標準偏差), <sup>b</sup> 中央値

次に、疾患毎の効果量の分布を図 11 及び図 12 に示す。

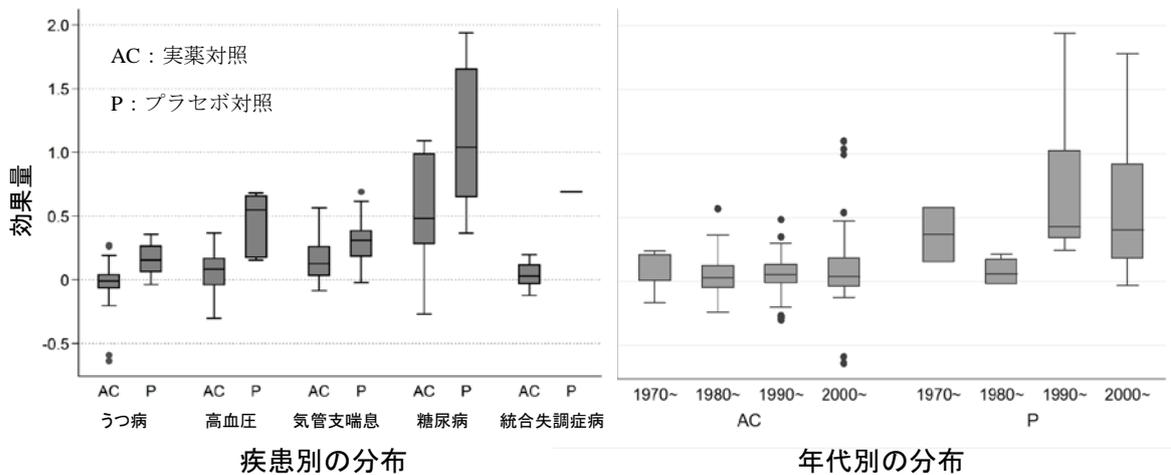


図 11 疾患別及び承認年代別の効果量の分布

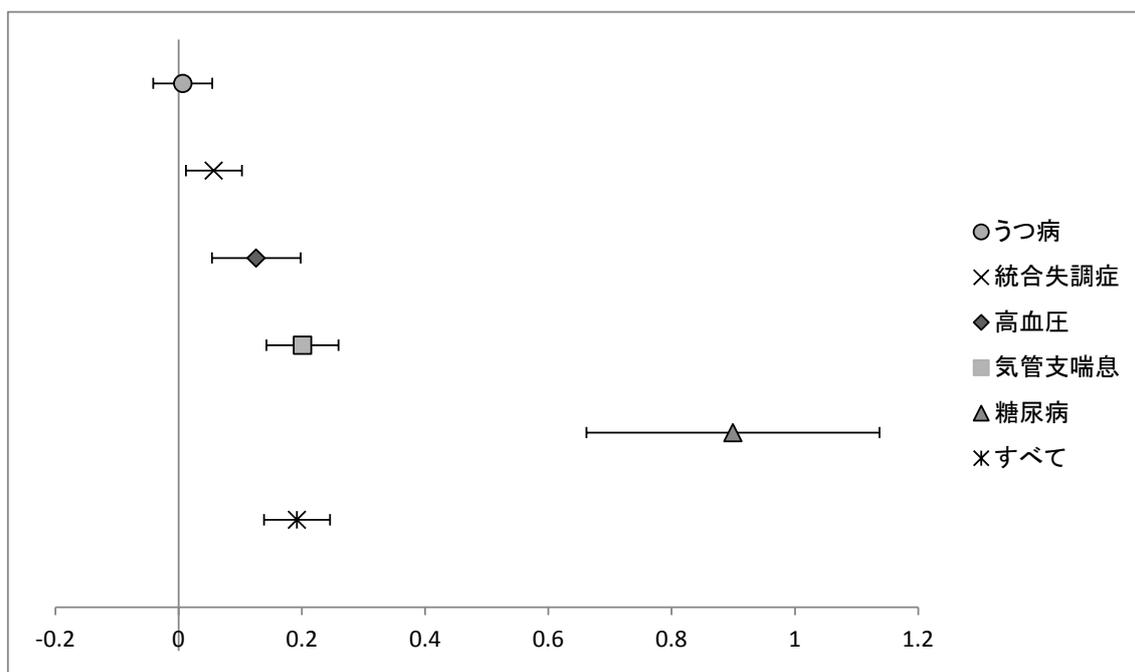


図 12 疾患別の効果量のフォレストプロット

図 12 に示した効果量は対照薬の種類等を調整した値ではないことに注意が必要だが、糖尿病治療薬の効果量は他の疾患に対する医薬品よりも大きかった。実薬対照に限っても、糖尿病治療薬の効果量は他の疾患よりも大きかった (図 11)。当然に予測されることではあるが、全体的な傾向としてプラセボ対照は実薬対照よりも効果量が大きかった。

### 3.2 回帰分析の結果

各試験における被験薬の対照薬（プラセボを含む）に対する効果量を表4の説明変数に回帰した回帰分析結果を表6に示す。分析1、1'、2及び2'の説明は以下のとおりである。

分析1：第2相及び第3相の治験を解析対象とし、治験デザイン、有効性評価の難しさ、開発相、トレンドに関する説明変数を含むモデル

分析1'：第2相及び第3相の治験を解析対象とし、分析1に開発経験に関する説明変数を加えたモデル

分析2：第3相の治験を解析対象とし、治験デザイン、有効性評価の難しさ、開発相、トレンドに関する説明変数を含むモデル

分析2'：第3相の治験を解析対象とし、分析2に開発経験に関する説明変数を加えたモデル

分析1及び1'は開発後期の治験として主に用量反応試験が含まれる第2相試験と検証的試験である第3相試験の両方を対象にした解析を行った。検証的試験の第3相試験における治験条件と効果量との関係を検討するため、分析2及び2'は第3相試験に限定した解析を行った。分析1及び分析2では主として治験デザインと効果量との関係を検討し、分析1'及び分析2'では治験デザインの要素を調整したうえで製薬企業の開発経験と効果量との関係を検討した。

表 6 国内治験における被験薬の効果量の多変量回帰分析の結果

			第 2 相及び第 3 相試験を対象にした解析				第 3 相試験を対象にした解析			
			分析 1 (N = 182)		分析 1' (N = 182)		分析 2 (N = 149)		分析 2' (N = 149)	
			Estimate	P value	Estimate	P value	Estimate	P value	Estimate	P value
治験 デザイン	統計学的目的 (定義なし <sup>a</sup> )	優越性	0.192	0.018**	0.156	0.067*	0.208	0.005***	0.143	0.053*
		非劣性または同等性	-0.002	0.979	-0.027	0.708	0.009	0.882	-0.063	0.354
		用量反応	0.072	0.550	0.058	0.634	-	-	-	-
	群の数	0.063	0.142	0.047	0.286	0.045	0.475	0.033	0.583	
	サンプルサイズ (人)	-0.001	0.009***	-0.001	0.011**	-0.001	0.002***	-0.001	<0.001***	
	治療期間 (週)	0.005	0.395	0.003	0.568	0.004	0.472	0.001	0.881	
	用量調節方法 (可変用量)	-0.096	0.073*	-0.098	0.067*	-0.119	0.013**	-0.138	0.003***	
	主要評価指標	0.088	0.030**	0.078	0.056*	0.062	0.138	0.043	0.294	
	被験薬と同一作用機序の対照薬	-0.134	0.011**	-0.150	0.005***	-0.169	0.001***	-0.198	<0.001***	
	評価の 難しさ	評価指標の種類 (客観的評価指標 <sup>†</sup> )	主観的評価指標 (評価スコア)	-0.150	0.014**	-0.132	0.030**	-0.113	0.062*	-0.088
主観的評価指標 (全般改善度)			-0.122	0.025**	-0.101	0.066*	-0.096	0.094*	-0.063	0.273
1 治験実施施設あたりの被験者数		0.008	0.151	0.007	0.231	0.012	0.041**	0.009	0.134	
開発相	第 2 相	-0.064	0.401	-0.058	0.453	-	-	-	-	
トレンド	薬事承認取得年	0.007	0.032**	0.004	0.348	0.005	0.201	-0.001	0.837	
開発 経験	製薬企業の同種同効薬の国内開発経験	-	-	0.075	0.098*	-	-	0.082	0.049**	
	製薬企業の海外での同一薬の開発経験	-	-	0.079	0.294	-	-	0.178	0.016**	
身体的要因	平均年齢	0.005	0.252	0.006	0.151	0.012	0.005***	0.015	<0.001***	
	女性被験者の割合	-0.409	0.057*	-0.437	0.043**	-0.795	0.001***	-0.726	0.001***	
	定数	-1.979	<0.001***	-1.988	<0.001***	0.012	0.966	0.076	0.790	

<sup>†</sup> 参照カテゴリー, \* p < 0.1, \*\* p < 0.05, \*\*\* p < 0.01

第2相・第3相試験の両方を含むすべての治験の効果量を対象にした分析1においては、「サンプルサイズ」、「用量調節方法（可変用量）」、「主観的指標（評価スコア）」、「主観的指標（CGI）」、「被験薬と同一作用機序の対照薬」及び「女性割合」は、効果量と有意に負の関係があった。「主要評価指標」は効果量と有意に正の関係があった。治験の統計学的目的と関係する変数では、優越性試験は効果量と有意に正の関係があった。時間的なトレンドを示す「薬事承認取得年」は分析1では正の関係を示したが、企業の開発経験を変数として含めた分析1'では正の関係は観察されなくなった。

第3相の治験のみを対象にした分析2の結果は分析1と同様の傾向であったが、分析1と異なり「1 治験実施施設あたりの被験者数」は効果量と正の関係があり、「薬事承認取得年」は効果量との関係は認められなかった。「1 治験実施施設あたりの被験者数」は企業の開発経験を変数として含めた分析2'では正の関係は観察されなくなった。

分析1の説明変数に企業の開発経験を示す変数を加えた分析1'においては、「同種同効薬の国内開発経験」は効果量と有意に正に関係していたが、「同一薬の海外開発経験」には効果量との関係は認められなかった。解析対象とする開発相を第3相に限定した解析を実施したところ（分析2'）、「同一薬の開発経験」は効果量と有意に正に相関した。

本分析で採用した回帰モデル（階層構造を含む）によって適切な分析が行われていることを確認するため、分析1の結果得られた回帰モデルに基づき、事後的な推定を実施した。その結果を疾患ごとに図13に示す。回帰モデルから事後的に推定される効果量の分布と実際に観察された効果量の分布は、糖尿病薬において大きく異なっていたが、それ以外の薬剤については大きな乖離は見られなかった。図13の中央値で見ると、回帰モデルによる予測は、観測された各群の中央値の位置関係を正しく反映していることが分かった。糖尿病薬（プラセボ対照）は、観察された効果量が近年ほど大きくなる程度が他の疾患領域と比べて大きかったため、他の疾患領域も含めた回帰モデルにより事後的に推定される効果量と比べて観察された効果量の分布及び中央値が大きいと考えられた。

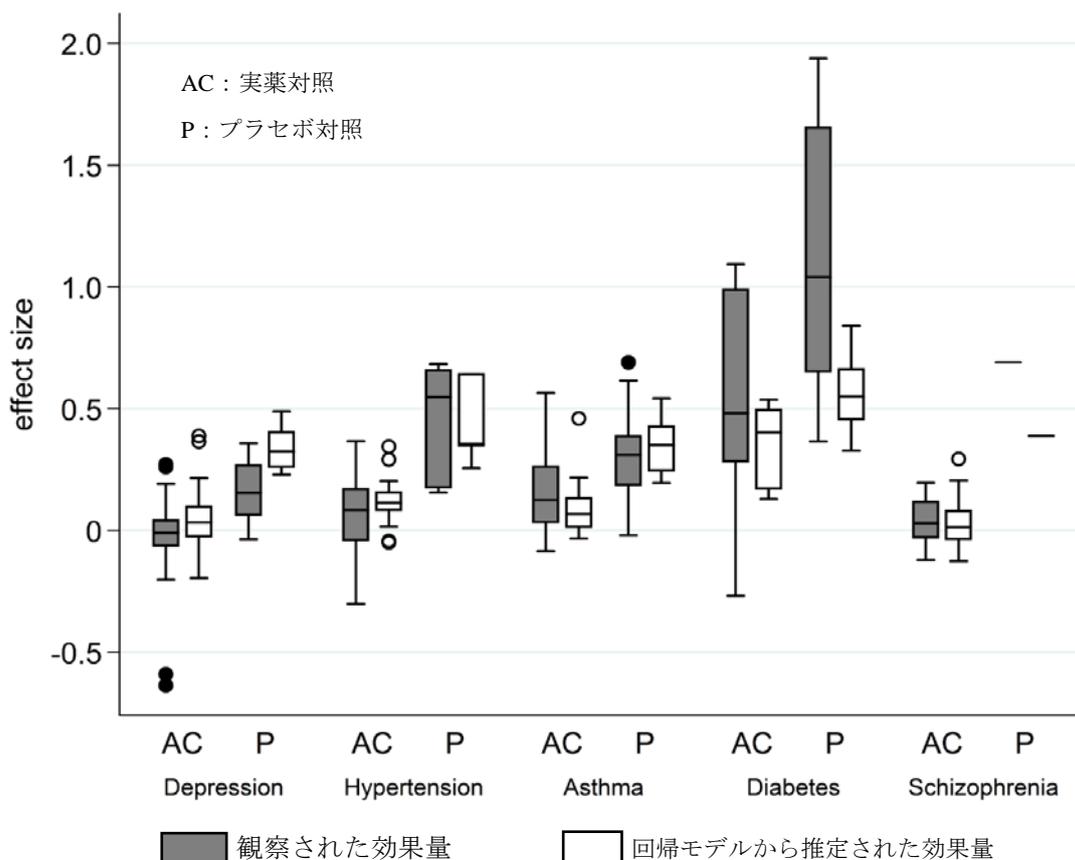


図 13 回帰モデルから推定された疾患領域別・対照薬の種別の効果量

#### 4. 考察

第2相及び第3相試験の目的は被験薬の有効性及び安全性を確認することであり、有効性が検証されなければ製造販売承認を得ることはできない。有効性の検証のためには、プラセボまたは実薬対照に対する優越性を示すか、有効性が既に検証または確立されている実薬対照との同等性または非劣性を示す必要がある。そのために、製薬企業は臨床開発プログラムごとの予算と臨床的な実施可能性という制約のもと、過去の臨床開発経験も考慮し、新たな治験を成功させるために治験デザインの適正化を行っている。

本研究では、有効性検証の核心にある被験薬と対照薬の効果の差に着目し、それを効果量によって表した。回帰モデルを用いて効果量と種々の属性及び治験条件の関係を探索したところ、企業の開発経験を表す変数及び治験デザインの構成要素を示す変数が効果量と関係していることが分かった。以下に、これらの結果が観察された理由・背景について、まず治験の計画段階で製薬企業が得ている開発経験の視点から、次に製薬企業が開発経験等を踏まえて新たに設定する治験デザインの構成要素の視点から、順に考察

する。

#### 4.1 企業の国内及び海外の開発経験と効果量の関係

製薬企業は、過去の臨床開発経験と治験成績を可能な限り活用し、新たな治験での目的が達成されるように治験計画を立てる。製薬企業が開発経験を活かしていると推察される事例を海外開発経験のある医薬品の国内開発で見ることができる。エシタロプラムの開発<sup>42</sup>では、国内第2相用量反応試験においてプラセボ群、エシタロプラム 10 mg 群及び 20 mg 群で、いずれの群の有効性も同程度で用量反応は認められなかった。しかし、国内第2相用量反応試験と海外プラセボ対照比較試験の試験デザインの差異を踏まえ、国内第3相試験では海外プラセボ対照比較試験のデザインに合わせる形で被験者の選択基準の見直し、プラセボリードイン期の導入、併用薬の規定の変更を行い、国内第3相試験を成功させた。海外で複数の開発後期の治験が実施され結果が得られていれば、それらの治験における治験条件の差異が有効性に及ぼす影響、もしくは安定した有効性成績が得られる治験条件の設定を事前に検討でき、国内治験計画に応用することが可能であることを示す例である。同様に国内の同種同効薬での開発経験から得たノウハウも新たな治験計画時に参考にできると考えられる。

先行研究において、平井らは国内第2相試験から国内第3相試験への移行率は日本と米国における第2相試験の開発着手ラグと正に関係していたが、第3相試験から承認申請への移行率は日本と米国における第3相試験の開発着手ラグとの関係は認められなかったことを報告した<sup>43</sup>。Danzonらは、開発経験の蓄積は第2相から第3相または第3相から承認申請への移行率と正に関係することを報告した<sup>20</sup>。治験での効果量と各開発相の移行率はむしろ異なる次元の別の指標だが、臨床開発後期では両者は基本的に正の関係にあると考えられる。本研究ではこれらの先行研究における企業の開発経験の扱いをさらに細分化して検討を行った。すなわち、開発経験を「国内開発する被験薬と同一薬の海外開発経験」および「同種同効薬の国内開発経験」の2つに分け、それぞれをダミー変数として解析モデルに加えた。回帰分析の結果、治験デザインに関する要素や被験者集団に関する要素を調整しても、製薬企業が同種同効薬の国内開発経験を有すると効果量大きいことが示唆された（分析1'及び2'）。また、第3相試験のみの解析（分析2'）では、同一薬の海外開発経験を製薬企業が有すると効果量が大きかった。

企業主導の治験を対象にした本研究により、開発企業の類薬の経験・ノウハウに基づく開発方針が結果として得られる効果量に影響を与えている可能性が示され、さらに興

味深いことに、国内の開発経験と海外の開発経験は異なる様態で効果量に影響を与えている可能性が示された。このような関係を明確に示した先行研究はこれまで存在せず、かかる関係を引き起こす実質的・具体的なメカニズムを考察・検討する必要がある。

#### 4.1.1 同種同効薬の国内開発経験

同種同効薬の国内開発経験は、製薬企業内で新たな治験の計画及び実施に関する知識とノウハウの蓄積につながる。国内開発経験で得たノウハウは新たな治験の治験デザインに反映することができる。例えば被験者の選択基準、ベースラインの観察期間、前治療薬の washout 期間、対照薬の選択、主要評価指標、増量期間、治療期間、主要評価の時期といった治験デザイン要素の設定については、先の同種同効薬の治験での設定経緯、設定根拠やその設定下で得られた治験成績があれば、新たな治験で被験薬の有効性検証に有利な設定がされやすくなる。仮に同種同効薬の治験が失敗した場合でも（むしろ失敗した場合にこそ）想定どおりに機能しなかったデザイン要素の知見を得ることができる。同種同効薬の治験で想定通りの結果が得られた場合は、新しい治験でも同様の設定を踏襲すれば良好な成績が期待できるかもしれない。前述の図 6 では開発経験による影響を Experience から Study design への矢印で示している。図 6 に示したとおり、治験デザインの設定は Study conduct における各プレイヤー（製薬企業、治験実施医療機関、治験担当医師による治験の実施）の行動を規定し、それを介して被験薬及び対照薬の効果のばらつき（図 6 では Variance in results）と被験薬と対照薬の効果の差（図 6 では Difference in efficacy）の両方に影響しうる。被験者の選択基準の適正化、ベースラインの観察期間終了後に行う治療期間組み入れ基準の設定または前治療薬の washout 期間の設定等は均一な被験者集団の選択に寄与し、主要評価時期の設定等は効果が十分に得られた時点での薬効評価につながる。これらはプラセボ反応の大きさや平均から大きく外れた評価値など、個々の被験者における意図しない評価値のばらつきを抑える方向に働くと考えられる。プラセボ反応の大きい被験者の除外や薬効に影響する併用薬の使用方法・制限の設定等は、被験薬と対照薬の効果の差の大きさにも影響するかもしれない。効果量は被験薬と対照薬の効果の差を効果の標準偏差で除して求められるので、国内開発経験と効果量に正の関係が認められたと考えられる。

治験デザインの設定に当たって、製薬企業はキーオピニオンリーダーをはじめとする外部専門家の意見を参考に、被験者の組み入れを含む実施可能性や、治験の円滑な実施のための方策、有効性を適切に評価するための方策（評価者のトレーニング方法、トレーニング時期など）を検討する。同種同効薬の開発を以前に行っていれば、キーオピニ

オンリーダーらとの意見交換も円滑に進めやすい状況にあらう。

同種同効薬の治験の経験があることは、過去の治験に参加した治験実施施設の状況を把握することにもつながる。新たに実施する治験では、治験における有効性評価を含む治験に精通した治験担当医師及び治験実施施設を優先的に選択することが可能になる。治験担当医師や治験実施施設にとっては、同じ製薬企業が実施した同種同効薬の治験の経験があれば、その製薬企業の治験実施方法を把握していることで新たな治験を円滑に実施できるかもしれない。過去の治験で同じ有効性評価指標を経験していれば、特にそれが主観的な評価指標や複雑な評価指標である場合には評価の熟練度が上がり、評価の精度が向上するかもしれない。

以上のように、被験薬と同種同効の薬剤の国内開発経験により、製薬企業（社内）、治験を実施する治験担当医師及び治験実施医療機関において、治験に関する知識とノウハウが蓄積されると考えられる。知識とノウハウは、製薬企業による治験デザインの設定や治験実施時の評価精度向上等により被験薬と対照薬の効果の差を大きくすることまたは効果のばらつきを抑えることを介して、新たに実施する治験での被験薬の効果量の増大と結びつく可能性があると考えられる。

#### 4.1.2 同一薬の海外開発経験

世界では臨床開発開始から製造販売承認に至るまでの開発成功率は 2003～2011 年の集計で 10.4%<sup>44</sup>、日本の国内開発開始から製造販売承認までは 2009～2013 年の集計で約 37%程度である<sup>45</sup>。日本国内での臨床開発成功率は世界全体より高いが、日本国内のみ単独開発が行われた医薬品を除けば、ほとんどの医薬品で日本での臨床開発の着手が海外よりも遅れる「開発開始ラグ」が存在していたからと考えられる<sup>42</sup>。開発開始ラグの存在により、日本の患者に新医薬品が届く時期は遅くなるが、一方で国内臨床開発の開始までに海外臨床試験成績及び開発者である製薬企業の海外開発経験が蓄積することを意味しており、より効率的かつ成功率の高い国内臨床開発が可能になるという側面もある。同一薬の海外開発経験は、同種同効薬の国内開発経験と比べて、同一薬を用いた治験のノウハウや知識が得られる一方で、医療環境の違いや人種差等の民族差が存在するという違いはあるが、海外開発経験の治験デザインへの反映による効果量への寄与は国内開発経験と同様の流れで生じると考えられる。

本研究では、製薬企業の同一薬の海外開発経験は、第 2 相及び第 3 相試験の両方を対象にした解析（分析 1'）では効果量との関係は見出されなかったが、第 3 相試験のみの解析（分析 2'）では効果量と正の関係があった。

ICH E5 ガイドラインで言及されているように、海外治験成績を日本人集団に外挿する場合、薬物動態などの内因性民族的要因、気候・社会経済的要因・医療習慣・既存の治療法といった外因性民族的要因により、同じ用法・用量で医薬品を投与しても有効性が民族ごとに異なる可能性がある。第2相試験の計画時には、健康成人を対象にした国内第1相試験成績が通常は得られており、薬物動態の人種差を考慮することは可能である。薬物動態の人種差が認められた場合、国内第2相試験では被験薬の用量群を増やすなどして、日本人における至適用量が検討可能な治験デザインにすることができる。しかし、第1章の予備的検討の結果からも示唆されるように、薬物動態の人種差が見出されていても、それがどの程度薬力学的に影響を与えるか、そして、外因性民族的要因がどの程度有効性に影響を与えるかは予測困難である。

一方、第3相試験の計画時には、国際共同第3相試験から日本人を初めて治験に組み入れる場合などを除き、プラセボまたは実薬対照との効果の差または被験薬の用量間での効果の差を検討可能な患者対象の国内後期第2相試験成績が得られている。国内後期第2相試験、海外後期第2相試験及び海外第3相試験の成績を踏まえ、国内第2相試験前では検討できなかった薬力学的な観点及び有効性の用量反応性の観点から、民族差（医療環境による組み入れられる被験者の重症度の差、用量の違い、併用薬の影響、プラセボ効果の違い、プラセボリードイン期の必要性、脱落にも影響する日本人の忍容性など）の有無を確認することができる。この民族差の有無の情報を考慮し、用量ごとの効果量の見積もりの精度を上げたり、日本人で適切と考えられる用量の設定を反映した国内第3相試験を計画することが可能である。

同一薬の海外開発経験が第3相試験では効果量と正に関係したのに対して、第2相試験ではそのような関係が観察されなかったのは、それぞれの臨床開発段階に見られる国内での患者を対象とした効果及び安全性に関する情報量の相違によるものと考えられる。本研究と異なり、開発相の移行を指標とした分析を行い、相移行に失敗したプロジェクト（開発失敗品）も含めて解析した平井らの先行研究では、第2相から第3相への移行率と日米の第2相開始ラグの関係が示唆されている。承認された医薬品を対象にした本研究では、第3相に移行できる良好な成績が得られた第2相試験が分析の対象であり、海外開発経験がない等の理由で開発失敗品を含めた場合に比べて海外開発経験の効果量への寄与を検出しにかった可能性が考えられる。

これらの結果について、ここで論じている知見・ノウハウの蓄積が、当該開発品目の開発のみに限定して好ましい影響を与えるものなのか、あるいは、企業が抱える他の開

発品目全般にスピルオーバーするものかは、実は明確ではない。仮に前者の場合には、観察された結果が単に「先行する欧米地域で実施された試験が、日本で（承認取得のために）繰り返し実施されているという状況」を反映しているだけの可能性もある。すなわち、欧米で既に実施され、成功し、高い確率で後続地域（日本を含む）でも成功することが予想される試験（デザイン）が戦略的に繰り返されているだけであるとしたら、それを「日本の企業・社員等に高度の知識・ノウハウが蓄積している状態」と呼ぶことは必ずしも適切ではあるまい。特に日本では 1990 年台半ば以降、海外で先行実施された検証的試験の結果を含めたデータパッケージを当局が寛容に受け入れる流れが生じており、海外と日本の試験結果が整合することが承認の可否を左右する重要な要件となっている。本研究の結果がそのような歴史的背景・文脈で生じたものであることは否定できない事実である。

このような研究の背景に鑑みると、日本の製薬企業・治験実施施設等が真の意味で国際競争力が備わっているのか、あるいは、グローバル環境で生き抜くことができる実力を有するに至っているのかを今後我々が判断するためには、本研究結果だけでは不十分であり、上述の「開発品目全般にスピルオーバーする」開発力の有無を検証する研究等が必要となる。

#### 4.1.3 小括

同種同効薬の国内開発経験及び同一薬の海外開発経験が効果量と正に関連していたことは、製薬企業が過去の国内臨床開発の過程で得た様々な議論を踏まえて設定した治験条件とその条件で観察された結果を次の国内開発に何らかの形で活かしていることを示唆している。本章 3.2 節に示した分析 1'及び 2'（表 6）では、開発経験以外にも治験デザインに関する要素を説明変数として加えていたため、開発経験と効果量の関係が認められたことは、分析で説明変数として加えた要素以外に開発経験に基づいて設定を変え得る要素が存在することを示唆する。例えばランダム効果で制御した被験者集団の特徴に関する要素（ベースラインの重症度など重要な特徴は治験実施計画書の選択・除外基準で規定される）、washout 期間の設定方法、プラセボにもよく反応する被験者の除外するためのプラセボリードイン期の設定方法など、製薬企業により細かな設定の調整が可能な条件に開発経験で得た知識が反映された可能性がある。

本研究で実施した定量的な評価によって、同種同効薬の国内開発経験及び同一薬の海外開発経験を有すると、新たに実施される治験で効果量が大きくなることが確認された。製薬企業が現在実施中または終了した開発において、社内での協議や当局との協議など

も含め、治験条件が設定された経緯及び実際に得られた結果と計画時の想定との乖離、治験実施医療機関や治験担当医師の選別プロセス、治験を実施することで得た治験実施医療機関や治験担当医師に関する情報などの情報及び経験から得た教訓やノウハウを、将来的な新薬開発に参照できる形で残すことで新薬の有効性の検証に実質的かつ観察可能な影響を与えうることを本研究は示唆している。

## 4.2 治験デザイン及び被験者集団の特徴と効果量の関係

### 4.2.1 治験デザイン及び被験者集団の特徴に関する各要素と効果量の関係

臨床試験デザインを構成する要素と効果量の関係は先行研究において検討されてきた論点であり（序論表 2 参照）、本分析でもいくつか新しい知見を得られた。回帰分析の結果、有意に効果量との関係が認められた各説明変数について考察する。

#### (1) 統計学的目的（優越性）

試験の目的が「被験薬が対照薬の有効性を上回ること（優越性）の検証」である場合には、有意に効果量は大きかった。こうした試験のほとんどはプラセボ対照試験であった。本分析モデルでは、プラセボを含む対照薬の種類は階層構造において調整されているが、優越性試験はプラセボ対照試験とほぼ一致しており、この分析において本変数を含めた意図（統計学的な目的自体が何らかの形で試験の結果に影響を与えるかどうか）が確認されたかどうかは厳密には明らかではない。本変数の含意は一意的には決まらないうが、分析対象が開発に成功した承認取得品目であることを考えると、いずれにせよ予想どおりの結果が得られたとは言える。

#### (2) 有効性評価の難しさに関する要素（主観的評価指標及び一治験実施施設あたりの平均被験者数）

分析結果から、「主観的評価指標」を用いて被験薬と対照薬の効果を測った場合には、客観的な検査数値指標で効果を測った場合と比較して、効果量が小さいことが分かった。本研究における主観的評価指標は、うつ病の重症度評価に用いられるハミルトンうつ病評価尺度（HAM-D）、統合失調症の精神状態の評価に用いられる陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）及び全般改善度（CGI-I）である。HAM-D は 17 項目（21 項目の場合もある）、PANSS は 30 項目からなり、各項目の合計点を算出する総合的評価尺度である。被験者の重症度または精神状態を数値化する評価尺度であるため、評価者はその時々被験者の愁訴に加え、評価者自身で観察した患者の様子から点数を付ける必要がある。

全般改善度には細かく区分された評価項目はなく、評価者である医師の印象に大きく依存することになる。この評価プロセスは、被験者はもとより評価者の主観的判断に大きく左右される。こうしたことを踏まえ、本邦の「抗うつ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」<sup>46</sup>には、統一した評価が行われ、評価者間のばらつきを最小限とするための症状評価の訓練方法を検討すること、臨床試験の開始前に評価者の適格性も評価することが必要と記されている。これらは、主観的評価指標は、血圧などの客観的評価指標に比べて評価が難しく、それゆえ結果がばらつきやすくなることを示す。特に評価尺度による評価について十分な経験のない評価者の場合は、ばらつきが大きくなる可能性がある。

第3相試験を対象にした分析2(表6)では「1 治験実施施設あたりの平均被験者数」は効果量と正に関係していた。同じ治験実施施設で有効性評価が行われる被験者数が多いほど、有効性の評価手技に関して同等の教育・訓練が行われ、また同程度の治験経験を有すると考えられ、施設間よりも施設内での評価値のばらつきは小さくなる可能性があると考えた。特に評価者による評価手技が薬効評価に影響を及ぼす主観的評価指標では、一治験実施施設あたりの平均被験者数が多く、治験実施施設が少ない状況であれば、治験全体の有効性評価のばらつきが小さくなるであろう。

効果量は被験薬と対照薬の有効性の差を標準偏差で標準化した値であることから、評価の難しさは評価のばらつきを増大させ、効果量が小さくなると考えられた。

### (3) サンプルサイズ及び承認年

サンプルサイズが大きい試験で評価された被験薬ほど効果量は小さいという関係が見出された。また、承認年が近年であるほど効果量は大きかった。

図14に示すように、サンプルサイズと承認年には正の相関関係があった ( $r=0.49$ )。

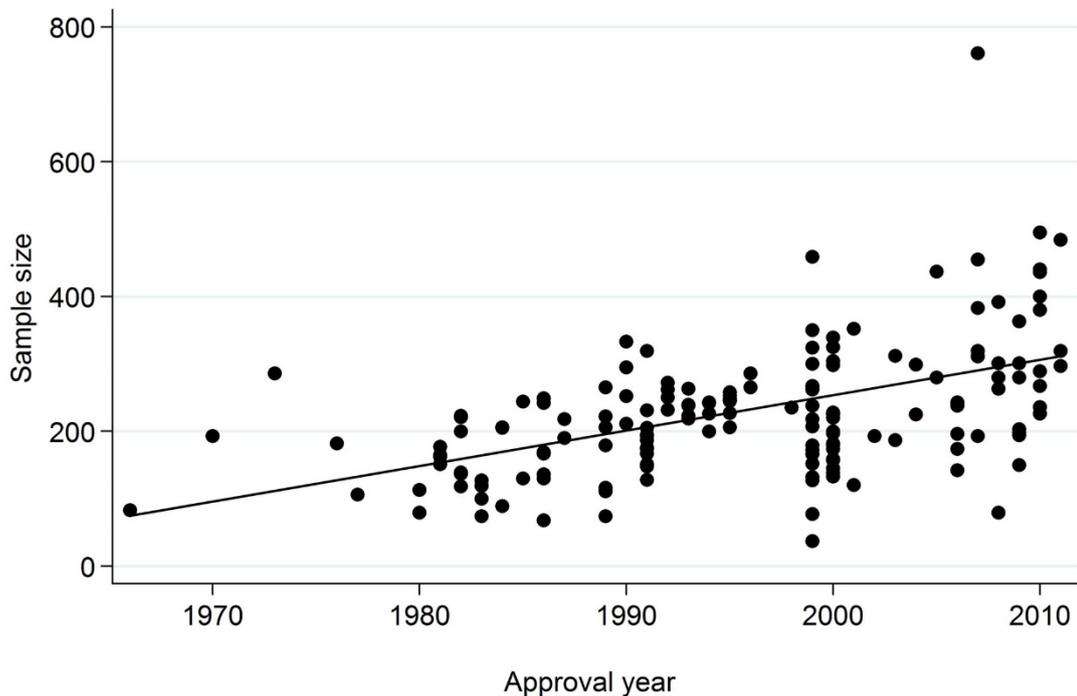


図 14 サンプルサイズと承認年の関係

本研究で得た結果と同様のサンプルサイズと効果量、サンプルサイズと承認年または文献出版年との関係は、海外の先行研究でも報告されている。Khin らは、1983～2008年に FDA に提出された抗うつ薬の申請資料に含まれる治験では、治験開始年または FDA への承認申請年と 1 群あたりのサンプルサイズが正に相関しており、治療効果（被験薬-プラセボの差）は 1 群あたりのサンプルサイズが大きいほど小さいことを報告している<sup>24</sup>。Otto らはパニック障害に対してセロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）が投与された臨床試験において、サンプルサイズと文献出版年が相関し（ $r=0.76$ ）、サンプルサイズと効果量（標準化した被験薬-プラセボの差）には負の相関があったことを報告している<sup>47</sup>。これらの報告は多変量解析ではなく記述的な検討であるが、Khin ら、Otto らは、サンプルサイズと効果量が負に相関する理由には言及していない。Yildiz らは、躁うつ病の患者を対象とした臨床試験のメタ回帰分析の結果、サンプルサイズ及び臨床試験に参加した医療機関数と効果量（標準化した被験薬-プラセボの差）に負の関係があり、プラセボ群の反応はサンプルサイズまたは医療機関数が多いほど大きい、被験薬群は変わらなかったことを報告している<sup>27</sup>。Yildiz らは、小規模な臨床試験では重症患者が組み入れられ被験薬の効果が大きかった可能性、大規模な臨床試験よりも質の高い試験が実施された可能性を理由として挙げている。

本研究では、トレンドを表す説明変数として承認年を回帰モデルに加え、承認年の影響を調整したが、その場合でも先行研究と同様にサンプルサイズと効果量に負の関係が認められた。本研究で得られた結果に対して考えられる理由としては、序論の 2.4 節で述べたとおり、統計量  $T$  とサンプルサイズ及び効果量の間には  $T = f(\text{サンプルサイズ}) \times g(\text{効果量})$  という関係があることが一因である可能性がある。治験におけるサンプルサイズは、治験計画時に推定した効果量とあらかじめ設定される危険率  $\alpha$  (危険率  $\alpha$  に応じて統計量の大きさは変わる) 等を基に算出される。本研究では、期待通りの有効性が治験で認められ承認が与えられた品目を分析対象としたため、統計学的推定に用いた諸条件の予測がほぼ適切であった品目がほとんどである。すなわち、この分析対象の試験で得られた統計量 ( $T$ ) は承認の要件 (例えば  $p < 0.025$  (片側)) と試験の効率上の要請を満たすほぼ一定の範囲に収まっていることが多く、結果として上述の関係に従ってサンプルサイズと効果量に強い負の関係が明確に見られたものと推察する。

承認年 (トレンド) と効果量の関係について、分析 1 (表 6) では正の関係が観察されたが、企業の経験に関する変数を加えた分析 1' (表 6)、第 3 相に限定して分析した分析 2 及び分析 2' (表 6) ではそのような正の関係は見られなくなった。分析 1 で観察された正の関係は、本章 4.1 節で説明した国内外の企業の新薬開発戦略のダイナミックな変化を反映していると考えるのが自然である。分析 1 (表 6) におけるトレンドの係数の正の有意性が分析 2 (表 6) で企業の開発経験を表す変数をモデルに加えることで消失したことは、本研究の対象とした治験の実施時期が、いわゆるドラッグラグ (日本の開発が欧米の開発から相当遅れていた状態) が相当に存在し、かつ、日本政府による海外データパッケージ受け入れが急激に進展した時期と重なり、本研究で分析した治験が海外で先行実施される類似の試験の繰り返しに近い形で実施されたこと (試験の困難さ・不確実性が低いこと)、完全な繰り返し試験ではない場合でも、先行する海外での開発あるいは類薬の開発から得られる結果・ノウハウは活用可能であり、薬効評価についてより最適化された試験が観察時期の日本で可能になっていることを反映している可能性が高い。

承認年の違いはそれ以外の様々な要素をも反映している可能性もある。例えば、被験者集団の特性や基礎治療などの医療環境の変化がある。また、近年の抗うつ薬の臨床試験において、被験薬投与前のうつ病評価スコアの標準偏差が小さくなっており、被験者集団の均一性が高くなってきているとの指摘もある<sup>48</sup>。被験薬・対照薬の評価スコアの差が仮に変化していないとしても、評価スコアの標準偏差が小さくなれば効果量は大き

くなる。競合製品との競争に勝ち抜くため、もしくは既存薬よりも有効な医薬品を求め、医療従事者の要望に対応するため、最近では既存の競合製品よりも効果の明確に高い医薬品を開発・上市する必要に迫られるという、企業の開発候補品目の選択行動の変化が影響しているかもしれない。

#### (4) 治験における群の数

群の数と効果量の関係は認められなかった。抗うつ薬の海外臨床試験を対象に解析した先行文献では、プラセボ対照試験において群の数が多いと被験薬-プラセボの薬効の差または被験薬とプラセボのレスポンスレート (HDRS または MADRS スコアがベースラインから 50%以上減少または CGI-I が 3 未満になった被験者の割合) のリスク比が小さいことが示唆されている<sup>25,26</sup>。その理由として、プラセボ対照試験では群の数が増えるほどプラセボ投与確率が小さくなり、被験者の効果への期待が増したことが挙げられており<sup>26</sup>、群の数が多いとプラセボ反応が大きくなることにも言及されている<sup>25</sup>。日本で実施される治験は、序論 1.2 節で述べたとおり ICH E10 ガイドライン「臨床試験における対照群の選択とそれに関する諸問題について」が導入されるまでは、実薬対照試験が多く行われていた。本解析の対象とした国内治験では実薬対照試験が多く含まれていたことが、本解析と先行研究での結果の違いを生んだ可能性が考えられる。国内及び海外における対照薬の違い、群の数及び効果量の関係については、国内治験と海外治験の比較を行った第 3 章 4.1 節でさらに考察する。

#### (5) 用量調節方法 (固定用量に対する可変用量)

用量調節が可変用量で行われた場合の効果量は、固定用量で投与された場合よりも小さいことが分析により示された。二重盲検下において被験薬群及び対照薬群それぞれの個々の被験者の治療への反応に応じて適切と考えられる用量に調節される結果、可変用量の場合は固定用量と比べて被験薬群と対照薬群それぞれの効果が同程度になりやすく、両群の効果の差は小さくなると推測した。

#### (6) (副次評価指標に対する) 主要評価指標

主要評価指標により得られた効果量は、第 3 相試験に限定して分析した分析 2' (表 6) を除いて副次評価指標により得られた効果量よりも大きいことが示された。製造販売承認取得には、原則的に事前に定められた主要評価指標による有効性の検証が必要であり、

有効性評価指標で統計学的に有意になるように症例数などが設定される。本研究の対象は承認医薬品であり、承認取得には主要評価指標で十分に優れた結果が示されていることが（通常は）必須条件であることを考えると、この結果は当然とも言える。異なる評価項目間の優劣や特徴をサンプリングバイアスを除いて議論するには、例えば承認取得に失敗した品目の試験、企業主導ではなく研究者主導の臨床試験を可能な限り多様に対象に含めた研究が必要である。

#### (7) 被験薬と対照薬が同一作用機序

解析モデルにおいて、統計学的な目的（優越性、非劣性／同等性）を調節していても、被験薬と対照薬が同一作用機序の場合は効果量が小さいことが分かった。被験薬が対照薬と同じ作用機序の場合、被験薬の有効性は対照薬と同程度であることが多く、検証的試験として非劣性試験が実施されることも多い。被験薬と対照薬の大きな有効性の差を期待せずに治験が実施され、また、そのとおりの結果が出ていることがうかがえる。

#### (8) 平均年齢及び女性被験者の割合

治験に参加した女性被験者の割合が高いほど効果量は小さかった。Khan<sup>25</sup> や Yildiz<sup>27</sup> の先行研究では、本研究と同様に、女性被験者の割合が高いと効果量は小さいことが示唆されている。

第3相試験に限定して分析した分析2及び分析2'（表6）では、治験に参加した被験者の平均年齢が高いほど効果量は大きかった。Yildiz<sup>27</sup> の研究では本研究とは異なり、被験者の年齢が高いと効果量は小さいことが示唆されている。

女性被験者の割合と効果量または平均年齢と効果量の関係の間には実質的な医学・薬学的な見地からの数多くの交絡（因子）や中間変数が存在することは明らかであり、「女性被験者の割合の増加が効果量を小さくする」「平均年齢を高くすることが効果量を大きくする」といった因果関係を短絡的に主張すべきではないことは言うまでもない。交絡因子としては、例えば、男女または年齢によるベースラインでの疾患重症度、被験薬の薬物動態、薬力学的作用の差などが考えられる。これらの要素を本解析で用いたモデルにおいて単純な方法で調整することは難しく、また、本研究の主目的からも外れるが、性差または年齢の影響に着目した研究を別途行うことで興味深い結果が得られる可能性がある。

### 4.3 第2章の総括

分析により、「優越性」、「サンプルサイズ」、「用量調節方法（固定用量に対する可変用量）」、「主要評価指標」、「主観的評価指標」、「1 治験実施施設あたりの平均被験者数」、「被験薬と対照薬が同一作用機序」、「平均年齢」、「女性被験者の割合」、「薬事承認取得年」は効果量との関係が有意に認められた。本研究は、これまで効果量と関係する要素が検討されてこなかった国内治験を対象に、治験条件のどの要素が効果量の大きさと関係するかを初めて示した点で意味があると考えられる。

多変量回帰分析により相関関係は推定できるが、真の因果関係が直接的に示されているわけではなく、何らかの交絡（因子）や中間変数が存在する可能性があることに注意が必要である。本章 4.1 節の考察において、製薬企業の開発経験は、本分析で加えなかった治験デザインの要素の設定を介して効果量の大きさに影響すると考えられたように、本分析で用いた治験デザインの要素以外の要素が交絡していたり、中間変数として存在することは十分考えられる。

したがって、製薬企業による治験計画立案時に、本研究で得られた治験デザインと効果量との関係を因果関係に基づいて直接的に利用できるわけではない。しかし、本分析は、効果量に直接的に影響を与える要素を検討する足掛かりを得るための探索的な検討としては利用可能である。本分析で効果量との関係が認められた要素及びその要素と関わりあいのある要素と効果量との関係性を探ることで、効果量とそれら要素の関係性をより詳細に明らかにできる可能性がある。本分析の結果に基づき、製薬企業が新たな治験実施計画を作成した際に、そこで設定された治験条件から、新たな治験でどの程度の効果量になるかを推定することに役立つと考えられる。回帰モデルから事後的に推定された疾患領域別・対照薬の種別の効果量の分布と実際に観察された効果量の分布は、糖尿病薬以外の薬剤で大きな乖離は認められなかったこともこれを支持する（図 13）。

本研究の分析対象は承認取得品の治験であり、真の分析対象を「実施されるすべての治験」と考えるならば、サンプリングバイアスが存在していることに留意する必要がある。本章 4.2 節で考察したように、「統計学的目的」、「サンプルサイズ」及び「主要評価指標」は承認取得品を対象にしたために本分析で得られた結果になった可能性がある。承認取得に失敗した品目の治験成績を公表情報から入手することは現時点では難しいが、サンプリングバイアスを除いて議論するには、例えば承認取得に失敗した品目の治験、企業主導ではなく研究者主導の治験を可能な限り多様に対象に含めた研究が必要である。

本分析では、「群の数」と効果量との関係は認められなかったが、臨床試験を対象に解

析が行われた海外先行研究では効果量との関係が示唆されており、本分析とは異なる結果が得られている。この原因が、解析モデルが先行研究と異なることに起因するのか、もしくは本解析で説明変数として加えた要素及び潜在的に効果量と関係する要素が国内外で大きく異なる（例えば海外では主にプラセボ対照試験が実施される）ことに起因するのかは、本分析の結果だけでは明らかではない。また、「群の数」に限らず、本分析の結果が海外で実施された治験で観察される結果とどの程度一致するのも、臨床開発がグローバル化し、世界各国の治験データを世界各国の申請データパッケージに用いる現在では興味が高まっている点である。

次章（第3章）では、国内治験と海外治験の比較を行い、本章で得られた結論がどの程度海外治験に当てはまるかを検討することとした。

### 第3章 効果量に関係する要素の日米比較

#### 1. 背景・目的

第2章では、日本で承認された新薬の国内での治験において得られた効果量の大きさが、治験デザイン、製薬企業の国内または海外での臨床開発経験等とどのように関係するかを探索した。その結果、治験依頼者（スポンサー）として治験を企画・運営する製薬企業の国内外での臨床開発経験、治験デザイン及び被験者集団の特徴に関係する複数の要素が効果量と関係することが示された。

近年、医薬品開発のグローバル化により、外資系製薬企業のみならず、内資系製薬企業においても市場規模の大きい欧米で医薬品の臨床開発が開始され、その後日本での臨床開発が開始される傾向がある。また、国際共同治験の実施により日米欧でほぼ同時に製造販売承認の取得を目指す方針も一般化してきた。そのような環境の変化を踏まえると、前章で推察された関係性（日本での承認品目の日本国内での治験における結果を生み出すメカニズム）が海外の承認品目・海外の治験においても同様に観察されるのかわどうかは社会的に興味深い論点であり、かつ、臨床開発の戦略立案等の観点からも重要な情報である。序論において詳述したとおり、医薬品の有効性が臨床試験の環境・試験対象集団等（治験条件）に依存して変わることは薬効評価の常識とも言えるが、そうした環境等の影響を適切な枠組みの下で包括的に分析した研究は少ない。また、人種差の問題については従来から薬理学・薬物動態学的な観点から様々な研究結果が積み重ねられており、行政的な施策との関連においても重要視されているが、人種・民族と強く交絡する臨床試験の実施様態（企画・立案、実施、評価等すべての側面を含む）との関係が明確に視座に織り込まれた、社会科学的な論点を取り上げた分析はほとんど存在しない。さらに先行研究の多くでは、結果が公表されている臨床研究も含む臨床試験全体を対象にした解析が主に行われている。広く臨床試験全般を対象とする研究はむしろ結果の一般化可能性に優れるはずだが、一方で、研究者が実際にデータとして収集した臨床試験のサンプルが果たしてどの（何の）母集団を代表しているのかが必ずしも明確でない点（ランダムサンプリングが現実には不可能である点）、臨床試験として世界で実施される試験の様態・質はきわめて多様で、特定の構造モデルを適用したり、同一の分析の切り口（例：説明変数）を適用することの妥当性が必ずしも保証されない点などの問題を抱えている。また、海外治験を対象にした研究の多くが記述的な解析にとどまっている<sup>24,25</sup>。

上述の問題に対応しつつ、前章において国内治験で得られた知見を拡充するために、

本章では、日本または米国で承認された新薬を対象を絞り、かつ、海外で実施された治験を分析対象として効果量と治験条件の関係を探索することとした。対象とする薬剤を揃え、承認審査（公的な薬効評価）における位置づけを揃えることにより、国内及び海外治験それぞれの効果量と治験条件の関係の相違がよりバイアスが少ない形で検出できるものと考えた。

本章では、まず国内及び海外治験の治験条件を記述的に比較し、国内及び海外治験の外形的な違いを考察した。続いて、国内治験の解析を行った第2章と基本的に同じ構造のモデルを適用して海外治験を対象に多変量回帰分析を行った。すなわち、効果量（hedges' adjusted g）を目的変数として、治験デザイン及び被験者集団に關係する要素を表す説明変数との関係を探索した。前章と同様に、解析モデルには、疾患-被験薬-治験という3階層のランダム効果（nested random effect）と被験薬及び対照薬の組み合わせによるランダム効果（crossed random effect）を設定した。ただし海外治験では入手できなかった説明変数（臨床開発経験）が存在したため、国内治験でも海外治験と同じ説明変数のセットを用いた解析も行い、同じ変数条件下での比較が可能となるようにした。本章の解析で得られた国内及び海外治験の解析結果を比較し、国内外で効果量と治験条件の關係が相違するのかどうか、相違が見られた場合には何がそれを引き起こしているのかを考察した。試験の外形的なデザインと効果量の局所的な關係のみに基づいた考察ではなく、その背景にある日本と米国の新薬の承認に求められる要件の相違、日本と米国における企業の開発戦略の相違（開発ラグ、臨床資源の違い等を含む）を念頭に置いた考察を試みた。

## 2. 方法

### 2.1 研究対象

日本または米国のいずれかで1997～2011年にうつ病・統合失調症・気管支ぜんそく・糖尿病（インスリン製剤除く）を新たな効能として承認された新医薬品を対象とした。すなわち分析対象には、承認審査で新有効性分含有医薬品と扱われた薬剤及び新効能医薬品と扱われた薬剤の両方を含む。日本及び米国で該当期間に承認された医薬品は必ずしも同じではない。本章で分析対象とした医薬品を別表2に示す。第2章と同じく、被験薬の有効性が検討され、同一試験内での対照薬と被験薬の効果の差を検討可能な（算出可能な）臨床試験として、臨床開発後期に実施された用量反応試験及び検証的試験のうち、承認された用法・用量の範囲で治験薬が投与された群が含まれ、プラセボまたは

実薬対照が設定された二重盲検並行群間比較試験の情報を収集した。

## 2.2 臨床試験データの抽出方法

1999年から2011年に製造販売承認された医薬品の臨床試験情報は、第2章と同じく、日本での製造販売承認申請に用いられた資料(PMDAのウェブサイトでの医療用医薬品の承認審査に関する情報として公開されているCTD module 2)及び審査報告書から抽出した。CTD module 2及び審査報告書に十分な記載がない場合は、日本の添付文書やインタビューフォーム、またはそれらに記載された臨床試験に関する文献から情報を抽出した。1998年以前に製造販売承認された医薬品の臨床試験情報は、日本の添付文書やインタビューフォーム、またはそれらに記載された、本研究の対象となる臨床試験に関する文献から情報を抽出した。

米国の製造販売承認申請で用いられた臨床試験のデータは、米国FDAのウェブサイト(Drug@FDA: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/>)に掲載されているFDAによって作成されたreview report (medical review、statistical review または summary review) から抽出した。

臨床試験データは、臨床開発経験に関する変数を除き、第2章と同じ変数を収集した。

## 2.3 回帰分析

### (1) 回帰分析モデル

第2章2.3(1)項と同じ階層構造を有する回帰分析モデルを使用した。

解析にはStata 12 (StataCorp, College Station, TX)を用いた。統計学的な有意差のレベルは先行研究にならひ、 $p < 0.1$ の場合に有意とみなした。

### (2) 目的変数：効果量の計算方法

第2章2.3(2)項に示した、連続変数の効果量(Hedges' adjusted g)を用いた。

### (3) 説明変数

第2章国内治験における効果量に関係する要因の研究、2.3(3)項に示した説明変数と同じ変数を使用した。しかし開発経験に関する説明変数は、米国承認医薬品について米国の内外での開発経験の厳密な追跡が困難であったことから本解析には含めな

った。

### 3. 結果

#### 3.1 国内治験と海外治験の治験デザインの比較

国内外の治験デザインの特徴を表7に示す。

表7 国内治験及び海外治験の治験デザイン

		日本 (N = 97)		海外 (N = 87)	
		n	平均値	n	平均値
効果量	プラセボ対照	29	0.72 (0.58) <sup>a</sup>	60	0.46 (0.26) <sup>a</sup>
	実薬対照	68	0.10 (0.28) <sup>a</sup>	27	0.09 (0.27) <sup>a</sup>
対照薬の種類	プラセボ対照	29	-	60	-
	実薬対照 <sup>†</sup>	68	-	27	-
評価指標の種類	主観的指標 (score)	31	-	40	-
	主観的指標 (CGI)	33	-	24	-
	客観的指標	33	-	23	-
プラセボ対照試験	プラセボ対照のみ/ プラセボ・実薬対照	24	-	46	-
	実薬対照のみ	35	-	0	-
試験の種類	用量反応試験	13	-	6	-
	その他	46	-	40	-
群の数	2	35	-	4	-
	3	12	-	22	-
	4	10	-	14	-
	5	2	-	6	-
	すべて	59	2.64 (0.886) <sup>a</sup>	46	3.48 (0.836) <sup>a</sup>
サンプルサイズ	-	59	256 (101) <sup>a</sup>	44	399 (173) <sup>a</sup>
治療期間 (週)	-	59	9.44 (5.11) <sup>a</sup>	44	11.7 (7.06) <sup>a</sup>
治験実施施設	-	56	59.6 (20.7) <sup>a</sup>	44	43.6 (31.8) <sup>a</sup>
1施設あたり被験者数	-	56	4.39 (1.41) <sup>a</sup>	44	11.9 (7.62) <sup>a</sup>
承認年	-	59	2005 <sup>b</sup>	44	2004 <sup>b</sup>
投与方法	可変用量	25	-	6	-
	固定用量	34	-	40	-

<sup>a</sup> 平均値 (標準偏差)、<sup>b</sup> 中央値、<sup>†</sup> プラセボ及び実薬対照のいずれも設定された海外治験があるため、海外治験でも実薬対照 (被験薬-対照薬のペア) の効果量が示されている。

表 7 において、「対照薬の種類」「評価指標の種類」は被験薬-対照薬のペアに基づいて示し、被験薬-対照薬のペアの「効果量」の平均値を提示した。それ以外の項目は治験数で示した。

日本で実施され、日本の当局に提出された開発後期の治験（国内治験）と海外（日本以外）で実施され、米国の当局に提出された開発後期の治験（海外治験）の間には、試験デザインに相当の違いがあることが分かった。国内治験は実薬対照試験が多かったが、海外治験はすべてプラセボ対照試験であった。国内治験は 2 群の実薬対照試験が 59%（35/59 試験）を占めたが、海外治験は 3 群の治験が最も多く、約半数を占めた。サンプルサイズは国内治験よりも海外治験が大きかったが、治験実施施設数は国内治験のほうが多く、治験実施施設の 1 施設あたり被験者数は海外よりも国内治験で多かった。また、投与方法は国内治験では可変用量（被験薬に対する被験者の反応により、柔軟な用量調整が可能な投与方法）が 42%（25/59 試験）を占めたが、海外治験では 13%（6/46 試験）に過ぎなかった。

以上のように国内及び海外の治験で治験デザインの多くの要素において違いが認められた。特にプラセボ対照の有無が顕著に異なることについては、日本では類薬が存在する場合は倫理的な観点から実薬対照が好まれてきたのに対し、海外では有効であることを明らかにするためプラセボ対照が好まれてきたことが背景にあると考えられる（序論 1.2 節参照）。また、日本では実薬対照及び被験薬が設定された 2 群の治験が多く実施されてきたが、特に欧州の規制当局は検証的試験においてプラセボ対照及び実薬対照を両方設定することを求めるため、海外治験は 3 群以上の治験が多くなっている。このように、採用されている治験デザインは各国におけるプラセボ対照の設定に対する考え方や各国の規制当局の要求に対応していることが示唆された。

### 3.2 回帰分析の結果

混合回帰モデルによる回帰分析結果を表 8 に示す。分析 3 は国内治験、分析 4 は海外治験を対象にした分析である。国内治験は実薬対照試験が多く含まれており、プラセボ対照試験を対象にした先行研究で被験薬と対照薬の効果の差との関係が示唆されている「群の数」の影響を検討するため、分析 3' では分析 3 の説明変数に加え交互作用項として「優越性（プラセボ対照）×群の数」を用いて分析した。分析 3、3' 及び 4 の説明は以下のとおりである。

分析 3 : 国内治験を解析対象とし、治験デザイン、評価の難しさ、開発相、トレンドに関する説明変数を含む分析

分析 3' : 国内治験を解析対象とし、分析 3 に交互作用項として「優越性（プラセボ対照）×群の数」を加えた分析

分析 4 : 海外治験を解析対象とし、治験デザイン、評価の難しさ、開発相、トレンドに関する説明変数を含む分析

表 8 国内治験及び海外治験において効果量と関係する要素

説明変数	日本				海外		
	分析 3 (N = 94)		分析 3' (N = 94)		分析 4 (N = 92)		
	Estimate	P value	Estimate	P value	Estimate	P value	
治験 デザイン	統計学的目的 優越性 (プラセボ対照)	0.217	0.027**	0.965	0.013**	0.353	< 0.001***
	用量反応試験	0.029	0.857	0.053	0.739	-0.047	0.637
	群の数	0.104	0.077*	0.142	0.020**	-0.082	0.040**
	サンプルサイズ (人)	-0.001	0.016**	-0.001	0.067*	0.000	0.562
	投薬期間 (週)	-0.005	0.616	-0.005	0.654	0.028	0.007***
	用量調節方法 (可変用量)	-0.072	0.449	0.025	0.814	-0.081	0.348
	主要評価指標	0.111	0.008***	0.114	0.005***	-0.004	0.934
評価の 難しさ	評価指標の種類 (客観的 <sup>†</sup> ) 主観的 (評価スコア)	-0.101	0.170	-0.112	0.122	0.116	0.414
	主観的 (CGI)	-0.101	0.154	-0.115	0.101	0.149	0.283
	1 治験実施施設あたりの被験者数	-0.012	0.708	0.004	0.903	0.000	0.957
開発相	第 2 相	-0.117	0.396	-0.102	0.450	0.099	0.199
トレンド	薬事承認取得年	0.023	0.045**	0.020	0.083*	-0.030	< 0.001***
身体的 要因	平均年齢	0.031	0.002***	0.027	0.008***	-0.009	0.207
	女性被験者の割合	0.014	0.977	-0.224	0.651	-0.001	0.675
交互作用	優越性 (プラセボ対照) × 群の数	-	-	-0.235	0.048**	-	-
定数		-2.156	< 0.001***	-2.173	< 0.001***	0.553	0.089*

<sup>†</sup> Reference category, \* p < 0.1, \*\* p < 0.05, \*\*\* p < 0.01

分析 3（国内治験）及び分析 4（海外治験）の両方において、「優越性試験」は効果量と有意に正の関係があった。一方、「群の数」は、国内治験では群の数が多いと効果量が大きく、全試験がプラセボ対照試験であった海外治験では小さかった。しかし、分析 3'において、分析 3（国内治験）に「優越性試験（プラセボ対照）×群の数」の交互作用項を加えたところ係数が負で有意になり、群の数及び交互作用項の両方が有意に効果量と関係していた。分析 3'での群の数と交互作用項の係数（0.142 及び-0.235）を考慮すると、国内治験でもプラセボ対照試験の場合は、群の数が多いと効果量は小さいことが示唆された。分析 3（国内治験）では、サンプルサイズの大きさが効果量と負に関係し、「主要評価指標」及び「平均年齢」は正に関係したが、分析 4（海外治験）では関係が認められなかった。「投薬期間（週）」は分析 4（海外治験）では効果量と正に関係したが、分析 3（国内治験）では認められなかった。承認年に関しては、分析 3（国内治験）では近年の効果量が大きく、逆に分析 4（海外治験）では近年の効果量が小さいことが示唆された。

以上のように、国内と海外の治験を比較すると、効果量と治験条件の関係は類似・共通している部分もあれば、大きく異なっている部分も見つかった。このような共通部分と相違部分が観察された背景・理由について以下に考察する。

#### 4. 考察

本章では、第 2 章と同様の回帰モデルを用いて効果量と種々の属性や治験条件の関係を国内治験及び海外治験それぞれで探索したところ、一部の変数は国内治験及び海外治験どちらにおいても効果量と有意に同じ方向で（正または負に）関係すること、しかし、一部の変数は国内治験と海外治験で効果量との関係が異なっていることが分かった。

国内または海外治験のいずれかまたは両方で効果量と正の関係が見出された「優越性試験」、「主要評価指標」及び「平均年齢」については、第 2 章と同様の考察が可能である。「優越性試験」の変数の含意は一意的には決まらないが、分析対象が開発に成功した承認取得品目であることを考えると、いずれにせよ予想どおりの結果が得られたと言える。国内及び海外治験で効果量との関係に相違があった「主要評価指標」については、国内治験は海外開発後に着手されるケースも多く、国内治験の方が主要評価指標で明確な被験薬と対照薬の効果の差を出しやすい治験条件の設定が可能になるのかもしれない。しかし、第 2 章で考察したとおり、承認品目が対象というサンプリングバイアスが存在するため、例えば承認取得に失敗した品目の治験等をはじめとする多様な治験を対

象に含めた研究が国内及び海外それぞれで必要である。「平均年齢」も国内及び海外治療で効果量との関係に相違があったが、平均年齢と効果量の関係には数多くの交絡（因子）や中間変数が存在することから、本分析の結果のみから国内外の違いを断定的に議論することはできない。

上記以外で効果量との関係が認められた要素について以下に考察する。

#### 4.1 プラセボ効果を介した群の数と効果量との関係

分析対象における日本と海外でのプラセボ対照試験の割合は大きく異なるが、プラセボ対照試験のみに注目すれば、日本・海外どちらの試験でも効果量と群の数が負の関係にあることが分かった。

比較試験における群の数と有効性（効果量）の負の関係は、臨床研究も含む臨床試験全体における抗うつ薬のプラセボ対照試験を対象とした先行研究でも示唆されている<sup>25, 27</sup>。本分析により、治療のみを対象にし、また、治療薬及び治療を階層モデルで制御すると、複数の疾患（抗うつ薬、統合失調症治療薬、気管支ぜんそく治療薬、糖尿病治療薬）を分析対象にした場合でも、国内及び海外の両方で先行研究と同様の傾向が認められることが新たに確認された。

群の数と効果量が関係するメカニズムは、先行研究においてプラセボ効果に紐づけて説明されている。プラセボ効果を構成する要素として、自然治癒、平均への回帰、医薬品の服薬による条件付け、そして効果への期待がある。プラセボ対照試験の場合、群の数の多さは実薬投与確率の高さを意味しており、実薬投与確率が高いことによる被験者の実薬に対する効果への期待の増加が、プラセボ効果を大きくすることにつながると考えられている<sup>26</sup>。被験者自身の効果への期待によるプラセボ効果への影響の他、評価者と患者の関係がプラセボ効果に影響することも複数の研究で示唆され、評価者が治療は有効であるという態度で患者に接した場合、治療効果が増すことが報告されている<sup>49</sup>。評価者の治療薬による薬効の期待が大きければ、評価者の態度を介して被験者の反応に影響を及ぼすことが考えられる。治療プロトコルを把握している治療担当医師、及び自分が割り付けられる可能性のある群に関する情報（プラセボ群や実薬対照群に割り付けられる可能性など）を含むインフォームドコンセントを受けた被験者は、いずれもプラセボ群の有無及び実薬群（被験薬・実薬対照）の数を知ることができるため、群の数と効果量の関係には被験者と評価者の両者の反応が関係している可能性がある。

本分析での効果量は、「被験薬と対照薬の効果の差」から算出される指標である。本解析は無作為化二重盲検並行群間比較試験を対象にしたため、群の数による効果への期

待の変化は、被験薬群とプラセボ群両方の被験者及び医師に生じうる。群の数による効果への期待の変化に伴うプラセボ効果の変化が、被験薬及び対照薬それぞれの効果（評価時のベースラインからの変化量）の大きさに与える影響の程度は検討していない。しかし、抗うつ薬を対象にした先行研究では、ベースラインから評価時点までの有効性評価指標の変化量が、被験薬群よりもプラセボ群で大きくなる結果、被験薬と対照薬の有効性の差が小さくなることが示唆されている<sup>26</sup>。結果のばらつきが同程度であるならば、こうした傾向は今回得られた結果と整合する。

#### 4.2 日本及び米国における効果量の経年的トレンドの違い

経年的なトレンドを追うと、国内治験では近年の効果量が拡大しているが、海外治験では次第に効果量が縮小していることが示された。

国内治験での正の関係は第2章の分析結果（表6の分析1）と同じである。ただし、第2章の分析では、トレンドの係数の正の有意性は、企業の開発経験を表す変数をモデルに加えることで消失した。これらの結果は、本研究の対象とした治験の実施時期が、いわゆるドラッグラグ（日本の開発が欧米の開発から相当遅れていた状態）が相当に存在し、かつ、日本政府による海外データパッケージ受け入れが急激に進展した時期と重なり、本研究で分析した治験が海外で先行実施される類似の試験の繰り返しに近い形で実施されたこと（試験の困難さ・不確実性が低いこと）、完全な繰り返し試験ではない場合でも、先行する海外での開発あるいは類薬の開発から得られる結果・ノウハウは活用可能であり、薬効評価についてより最適化された試験が観察時期の日本で可能になっていることを反映している可能性が高い。また、この観察時期に一貫して実施されてきた国内の治験実施環境の整備等を反映した日本の被験者選択等の質的改善、あるいは、近年の医薬品市場の競争激化を背景に、競合製品との競争を考慮した企業の開発候補品目の選択方針の徹底（すなわち効果量のより大きい品目を開発パイプラインに残す方針の強化）の影響も考えられる。

日本の治験とは逆に、海外治験では昔に比べて近年の効果量が小さくなる傾向があった。本章の分析モデルでは開発企業の開発経験を表す変数を含めておらず、日本の係数と同様の考察を海外治験について行うことは困難であるが、米国を含む海外での開発がほとんどの場合日本に先行している状況では、上述した日本でのメカニズムが米国等で同様に働くとは考え難い。

海外の試験で近年効果量が縮小する傾向は先行研究でも示されている<sup>24,27,47</sup>。米国では、日本と異なり、昔から承認申請目的の場合にはプラセボ対照試験の実施が求められ

てきた。先行研究において、抗うつ薬の臨床試験では、検討の対象とされた1981-2000年の間にプラセボ群でのレスポンスが徐々に大きくなっていったことが報告されている<sup>10</sup>。統合失調症治療薬の臨床試験でも、1993-2004年または1991年から2009年にかけてプラセボ群のレスポンスが大きくなっており、被験薬とプラセボの薬効の差が年々小さくなっていると報告されているが、プラセボ群の効果が近年高くなった根本的な原因は明らかにはされていない<sup>50, 51</sup>。投薬以外の治療方法や疾患の管理方法の進歩により、プラセボ群でもかつてより大きな改善が認められるようになったのかもしれない。または、治験実施時の既存治療で効果が認められない被験者が治験に組み入れられる結果、治療方法や疾患の管理方法が進歩した近年ほど治験薬が効きにくい被験者集団を対象に治験が実施されており、それが効果量の縮小につながった可能性もある。このような近年の状況の下、製薬企業はかつてより小さな効果量を想定し、サンプルサイズを増やすことで統計学的目的が達成できるように対処していると考えられる。本研究の分析対象では、近年ほど治験のサンプルサイズが増加する傾向があり、先行研究でも同じ傾向が示されている<sup>24, 47</sup>。

今後日本で観察される新薬の効果量がどう変化するかは、グローバル開発において日本での治験が世界に先行する形で、真に不確実な臨床評価の課題を解決する目的で実施されるか（すなわち、日本での承認取得のための単なる繰り返し治験が減るか）、米国に見られるようなプラセボ群での効果の変化が日本でも生じるかどうかなどによって決まることが予想される。日本の新薬開発が、これまでの「キャッチアップ」型から「世界先行」型に今後移行する場合には、本分析で観察された（開発の遅れに伴う情報を利用した）過去の日本の効果量のインフレ傾向は消えるとともに、日本での治験がより厳しい条件（低い成功確率）のもとで実施されることとなる。

#### 4.3 日本及び米国におけるサンプルサイズと効果量の関係の違い

国内治験では、サンプルサイズと効果量に負の関係が認められたが、海外治験では関係は認められなかった。国内治験での負の関係については、第2章4.2.1(3)項で、治験計画時のサンプルサイズ設定時のサンプルサイズ、推定効果量及び統計量（p値）の関係性が特に認められやすい、開発がほぼ順調に進んで承認取得に成功した品目を分析対象としたからではないかと推察した。一方、同じく承認済みの品目を対象とした海外治験においてそのような負の関係が明確には見出せなかったことは興味深い。この相違を生んだ理由としては、新薬開発の地域的な時間差（日本での開発は米国の後追い開発であることが多い）、そして、それを背景とする日米での具体的な開発戦略（実施する

治験)の違いが考えられる。世界初申請も数多く存在する FDA への申請に提出される臨床データパッケージには、必然的に、試行的または探索的なデザインの多様な治験が含まれているのが普通である。海外で一般的に実施されている探索的な第 2 相試験 (POC 試験など)では有効性の検証自体を目的としないため、必ずしも高い効果量が得られるわけではない。本分析の対象にはそのような開発早期段階の試験は含まれていないが、日本よりもはるかに群数の多い用量反応試験は分析対象に含まれており、そうした試験での結果(得られた統計量)のばらつきが、この研究で観察された日米の違いを生んだ可能性がある。日本での開発は、多くの場合、米国での開発に遅れて実施されること、また臨床試験のリソースの制約もあることから、そのような探索的な試験が実施されることは稀である。さらに日本と海外の検証的な治験同士を比較した場合にも、海外開発が先行している場合には、海外治験成績を参考して、より効率的に、より精度の高い治験を実施することができる状況にある。こうした日本と海外の違いが効果量とサンプルサイズの関係の有無に表れたものと考えられた。

#### 4.4 日本及び米国における投薬期間と効果量の関係の違い

海外治験でのみ投薬期間は効果量と正に関係していた。投薬期間の平均は国内治験で 9.44 週、海外治験で 11.7 週(表 7)であり、海外治験の投与期間はやや長かった。糖尿病を対象にした臨床試験で投与期間が長い方が被験薬とプラセボの効果の差が大きくなることが報告されており<sup>28</sup>、プラセボ群における症状の悪化がその理由として考察されている。うつ病を対象にした臨床試験では、被験薬の効果の大きさは投与期間 8 週と 12 週では同じだが、6 週に比べて 8 週では大きかったとの報告がある<sup>52</sup>。以上から、海外治験でのみ投薬期間と効果量の関係が認められた理由の一つとして、海外治験は国内治験より投与期間が長かった可能性が考えられる。

#### 4.5 第 3 章の総括

本研究では、国内治験と海外治験の治験デザインの違いを観察し、さらに国内治験と海外治験それぞれを対象に第 2 章と同様の解析方法で多変量解析を行い、効果量と治験条件の関係について両者に相違があるかを検討した。治験デザインの違いについては、次のような相違点が明らかになった。国内治験は被験薬群及び実薬対照群の 2 群の実薬対照試験が 59%を占め多かったが、海外治験はすべてプラセボ対照試験であり、3 群の治験が約半数を占めた。サンプルサイズ及び治験実施施設 1 施設あたり被験者数は海外治験が多く、投与方法は国内治験では可変用量が 42%を占めたが、海外治験では 13%

に過ぎなかった。

効果量と治験条件の関係については、プラセボ対照試験の場合に群の数と効果量が正の関係にあるという結果が、国内治験及び海外治験で共通して得られた。この正の関係は、先行研究の考察にあるように、群の数による実薬投与確率の変化が被験者及び評価者の効果への期待を変えることで、おそらくはプラセボ効果を介して生じたと考えられた。

一方、承認年及びサンプルサイズと効果量の関係は国内及び海外の治験で異なっていた。国内治験のみで観察された承認年と効果量の正の関係は、本研究の対象とした治験の実施時期が、ドラッグラグが相当に大きく、かつ、日本政府による海外データパッケージ受け入れが急激に進展した時期と重なり、日本での検証的治験の多くが海外先行試験の繰り返しに近い形で実施されていること、単なる繰り返し試験ではないにしても海外先行開発の結果・ノウハウを活用した上で実施されていることなどを反映すると考えられた。また、日本の治験環境の改善の効果、近年の厳しい市場での競合製品との競争を考慮しての企業の開発候補品目の選択方針の変化も背景にあらう。一方、米国承認品目での海外治験において、先行研究と同様に観察された承認年と効果量の負の関係は、投薬以外の治療方法や疾患の管理方法の進歩によりプラセボ群でも大きな改善が認められるようになった可能性、または近年の方が進歩した既存治療で効果が認められない被験者が治験に組み入れられ治験薬が効きにくい状況にある可能性が考えられた。サンプルサイズと効果量の関係が日本の治験でのみ強く見られた点については、新薬の開発が欧米先行・主導の下で実施されており、多くの国内治験が先行する海外治験成績を参考にして計画されているという状況を反映していると考えられた。

厚生労働省は、2007年に「革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略」<sup>53</sup>を定め、新薬上市までの期間短縮・国際共同治験への対応強化・承認審査の人員の拡充などを試みてきた。PMDAでも中期計画で審査期間の目標を設定し、審査期間の短縮を図っており、2014年度の医薬品の承認実績は新医薬品の総審査期間は希少疾病用医薬品など優先審査品目8.8ヵ月、通常審査品目11.9ヵ月（60%マイル値）であった<sup>54</sup>。国際共同治験に関する一連の基本的考え方の発出を受けて、国際共同治験も多く行われるようになり、2007年から2014年4月までに65製品が国際共同治験の成績を含む臨床データパッケージに基づき承認されている。また、近年、日本先行開発の医薬品の薬価や審査期間を優遇する政策が行われようとしている。2015年に試行的運用が始まった先駆

け審査指定制度では、治療薬の画期性（新作用機序）、対象疾患の重篤性、対象疾患に係る極めて高い有効性、世界に先駆けて日本で早期開発・申請する意思があれば、優先相談や優先審査、事前評価（先駆け総合評価相談）を受けることが可能になる<sup>55</sup>。こうした流れを受け、近年は企業が日本及び海外の同時開発を進めるケースも認められてきている。

欧米先行の「キャッチアップ」型開発の時代から、日本での「世界先行」型の開発が一部に散見される時代に移行しつつある。これはすなわち、日本が長く享受している「キャッチアップ」型の利益（先行情報の裁定的な利用による治験の成功確率のインフレーション等）を失うことでもある。今後は、プラセボ対照群の設定をはじめとして、国内開発も海外開発と同様の治験デザイン及び被験者集団のもとで、国内外で同時期に開発が進められる事例が増加していくと考えられるが、それに伴う成功確率の変化等を踏まえて企業がどのような開発行動を長期的にとるのか、また、こうした変化が日本での薬効評価の実体（有効性・安全性）にどのように影響するのかを引き続き慎重に予想する必要がある。

## 第4章 総括及び本研究の社会的意義

### 1. 総括

本研究において筆者は、国内で実施された治験（製造販売承認取得のための臨床試験）を対象に、承認された新薬（被験薬）の対照薬に対する効果量と試験デザイン・製薬企業の新薬開発経験等の治験条件の関係を探索した。本研究における新たな方法的な試みとして、疾患領域、対照薬、及び治験に固有の観察不可能な影響を階層モデルで調整することで、異なる疾患領域の新医薬品の異なる対照薬を用いた治験結果を同時に分析対象にした。日本の特徴的な医薬品開発環境及び規制（海外先行を前提とするデータ受け入れ方針等）の下で実施される国内治験での開発経験または治験デザインの意義や役割を議論した。

国内治験の分析により、製薬企業の国内での同種同効薬開発経験及び海外での被験薬と同一薬の開発経験、並びに治験デザインに関する要素（「優越性」、「サンプルサイズ」、「用量調節方法（固定用量に対する可変用量）」、「主要評価指標」、「主観的評価指標」、「被験薬と対照薬が同一作用機序」）と効果量との関係が見出された。同種同効薬の国内開発経験及び同一薬の海外開発経験と効果量の正の関係は、過去の開発において治験

条件が設定された経緯及び治験結果と計画時の想定との異同や、治験実施医療機関及び治験担当医師に関する情報及び経験から得たノウハウを、製薬企業が将来的に開発する際に参照できる形で残すことで新医薬品の有効性の検証に実質的かつ観察可能な影響を与えうることを示唆している。治験デザインと効果量に関する探索的分析の結果は、効果量に直接的に影響を与える要素を検討する足掛かりとして今後の治験の企画・運用に利用できる。また、分析結果に基づき、製薬企業が新たな治験において設定した治験条件を基にどの程度の効果量が得られるかを推定することにも役立つと考えられる。

国内治験と海外治験の治験デザインには、「対照群（プラセボ対照または実薬対照）」、「群の数」、「サンプルサイズ」、「治験実施施設 1 施設あたり被験者数」、「投与方法（可変用量または固定用量）」に相違があった。国内治験と海外治験それぞれについて、同じ分析モデル及び説明変数を用いた分析の結果、プラセボ対照試験での群の数と効果量との負の関係は国内外で同じ傾向だったが、承認年及びサンプルサイズと効果量の関係は国内外の治験で異なっていた。国内及び海外ともに、プラセボ対照試験における群の数は、実薬投与確率の変化により被験者及び評価者の効果への期待を変えることで、プラセボ効果を介して効果量に影響したと考えられた。一方、国内治験でのみ認められた承認年と効果量の正の関係は、海外での開発先行を前提に「キャッチアップ」型で実施されている日本の開発状況の反映であると考えられた。また、海外治験では基礎的な治療方法等の進歩によりプラセボ群でもかつてより大きな改善が認められた可能性及び近年ほど進歩した既存治療でも効果が認められない治験薬の効きにくい被験者集団が組み入れられやすくなった可能性が考えられた。同様に、サンプルサイズと効果量の関係が国内治験でのみ強く見られたことは、新薬の開発が欧米先行・主導の下で実施されており、多くの国内治験が先行する海外治験成績を参考に計画されたという状況を反映するものと考えられた。

## 2. 本研究の医薬品評価科学における意義

本研究の意義は、第一に、先行研究において調整されていなかった「治験薬の属性」（対象疾患、被験薬及び対照薬）及び「治験毎の属性」（各治験）と関係する固有の効果とともにモデル的に制御した上で、複数の疾患領域の治験を同時に分析し、複数疾患で共通して効果量に影響する治験条件を探索することに成功したことである。従来の研究はそのような調整を行わない方法で実施されていたため、結果として特定の疾患領域の薬剤群のみを対象にせざるを得なかったが、本研究では様々な領域の医薬品をまとめ

て分析対象とし、そこに共通の関係性を見出すことができた。

第二の意義は、これまで積極的に着目されることのなかった、製薬企業の国内及び海外における開発経験、すなわち国内治験開始時まで蓄積された情報量に着目して、効果量との関係を解析した点である。製薬企業の開発経験と効果量との関係はこれまで検討されておらず、また、開発に最も影響する可能性がある「被験薬の他地域での開発経験」や「同種同効薬の同地域（日本）での開発経験」に着目した研究はなかった。この点において本研究の新規性は高いと考える。分析の結果、治験プロトコルの特徴として直接に表現されない要素、すなわち開発企業の経験・ノウハウに基づく開発方針が、効果量と何らかの形で関係していることを初めて見出した。また、第三の意義にも述べるとおり、海外の治験と日本の治験の効果量の相違の一部が、欧米で開発が先行し日本がキャッチアップするスタイルのグローバル開発の現在の（正確には、1990年代後半から現在に至る）姿の反映であることも示唆された点は興味深い。

第三の意義は、国内治験及び海外治験の治験デザインの記述的な比較に加え、国内治験及び海外治験それぞれについて効果量と関係する要素を同じモデルを適用して解析し、比較を行ったことである。国内治験の治験条件は海外と群の設定などいくつかの点で異なっていたが、それが治験成績（効果量）とどのように関係しているのかはこれまで定量的に検討されていなかった。国内治験と海外治験を比較した結果、近年の効果量の経年的な変化の傾向（国内では増大傾向、海外では減少傾向）に違いが認められたほか、企業のグローバル開発戦略（特に欧米での開発が日本での開発に先行すること）と当局の申請データ受け入れ・承認に際しての要求等の歴史的状況が効果量の大きさに反映している可能性が示された。国際共同開発・国際同時開発がここ数年で当たり前のように行われるなど、開発戦略に大きな変化が起きており、今後は国内開発も海外開発と同様の治験条件のもとで同時期に開発が進められる事例が増加していくと考えられるが、それに伴って臨床試験実施の帰結（潜在的な成功確率）が変化する可能性が高いことを本研究は示している。

医薬品開発の実践的な効率化という観点から、本研究は、国内及び海外の臨床開発経験並びに治験デザインに関する重要な要素が効果量と関係することを過去の承認医薬品の第2相・第3相試験の結果を用いて具体的・定量的に示した点に意義がある。本研究で注目した効果量とは、ある所与の治験条件において、対象とする被験薬と対照薬の効果の差がどの程度明確に示されているかを、サンプルサイズによる影響を除いた上で表現する指標である。言わば、有効性の検証のための判断指標となる統計量の一部を構

成する指標である。その重要な指標の大きさが、それを得るための治験デザインや開発経験と関係することを見出した今回の研究の結果は、治験を企画・立案し実施する製薬企業・治験実施医師が、事前に適切な治験条件を（本研究等の知見を活用して）選択し、設定する目的に直接に活用可能であろう。

しかし一方で、本研究結果の活用可能性を論じるにあたっては、製薬企業・治験実施者が治験デザインを完全に自由に設定することはできないという点からの留保（介入可能性の問題）を念頭に置く必要がある。すなわち、治験条件の重要な要素のいくつか（例えば主要評価項目、統計学的な目的、群数の設定など）は、特に承認申請目的の治験では、審査当局の要求、（他社の）先行・競合類薬の治験の様態、各種ガイドライン等に従って設定するよりほかに選択肢がないことが多い。本研究で効果量と関係が示されたプラセボ対照試験における群の数についても、治験費用を含む実施上の制約や被験者組み入れ上の倫理的制約という観点から、製薬企業が群の数自体を自由に（薬効評価の効率だけを考えて）設定できるわけではないのである。

臨床開発において事実上所与と扱うしかないそのような要素については、本研究等において仮に効果量と何らかの関係が存在することが明らかになったとしても、その知見を企業が単純に（直接的に）活用することは困難かもしれない。このような構図を念頭に置くと、パブリックヘルスの観点からの本研究の意義は、むしろこうした条件・要件を決定する公的なプレイヤー（規制当局・学会等）が、例えば現在の新薬開発環境の激変を踏まえて、それらをどのように変更・修正し、（間接的にであっても）国民の健康レベルの向上に資するかを見極めることがきわめて重要で実質的な課題となることを示した点にあると言えるかもしれない。つまり本研究は、新薬承認に係る法規制や臨床開発ガイドラインに示される承認条件・治験実施条件をどのように設定すれば、薬効評価の実体に歪みが生じない形で、パブリックヘルスの観点から望ましい帰結が得られるかを考えるための材料を与えているものと思料する。

本研究には上記のような意義が存在する一方で、研究の結果の解釈には留意すべき点がある。本研究では、データの入手可能性の問題から、規制当局に承認された開発成功品のみを解析の対象にした。第2章及び第3章の分析には、一度検証的試験に失敗し、再度治験を実施して承認に至った製品の失敗した治験の情報も含まれてはいるが、さらに数多くの開発失敗品目の治験情報を含められれば、選択バイアスの少ない品目集団での示唆が得られた可能性はある。ただし、本研究のように「医薬品」を対象にする場合、どの（概念的）集団を母集団として想定すべきかは必ずしも一意的に決まるものではな

く、研究の目的や手段に応じて変わるものとする。開発失敗品目の多くは被験薬の薬効が不十分で、プラセボとの効果の差が複数の治験で認められなかったものである。中には医薬品と位置づけること（いわゆる **druggability**）が適切とは言い難い物質も含まれている可能性が高い。既存研究との比較検討可能性を踏まえての本研究の主たる目的が、薬効が不十分なそのような被験薬の特性の解明ではなく、医薬品としての一定の評価が得られた品目集団についての薬効評価における効果発現のメカニズムの探索である以上、開発途中品目や開発失敗品目すべてを母集団と「すべき」とは一概には言えないものとする。むしろ、そうした目的で実施された研究ゆえに、その結果を無節操に臨床試験全体に外挿すべきものではない。本研究の分析で得た結果は、例えば、今後着手する開発後期の検証的な治験に適用することはおそらく可能であると考えますが、開発初期段階の不確実性の高い状態の品目の試験にこの研究の結果を一般化して適用することは無理である。また、例えば「優越性」、「主観的評価指標」、「サンプルサイズ」については開発成功品目の治験成績を対象にしたからこそ関係が認められたと考えられ、開発失敗品も含めた場合は同様の関係が認められるとは限らないかもしれない。

また、本研究では製薬企業が実施した治験に焦点を当てており、製造販売承認の取得を目的としない臨床研究等は検討していない。治験は医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）を順守し、規制当局の審査に耐えうるように製薬企業が積極的に質をコントロールしている。近年は治験以外の臨床試験も一定の質が担保されている状況にあるとは考えられるが、もし仮に質が不十分な臨床試験が多く含まれた場合、本研究の分析結果が再現されるとは限らない。

### 3. 日本を含む国際同時開発に向けた展望

本研究によって得られた知見については、近年の規制当局の施策・製薬企業の開発戦略のあり方との関係についてもいくつかの含意を議論することができる。

#### (1) 日本の「世界初の臨床開発の推進策」における含意

現在、日本の当局は、他国に先駆けて革新的な医薬品の開発及び製造販売承認の取得が行われることを促進しており、2015年からは先駆け審査指定制度が設けられている。しかし、海外の開発経験がない状態では、予期せぬ国内治験での失敗が増える可能性があることが本研究からもうかがえた。革新的な医薬品、すなわち新規作用機序またはこれまで治療薬のなかった疾患に対する医薬品を開発する場合には、なおさら失敗が増えるかもしれない。

日本の「世界初の臨床開発の推進策」は、先行する情報・成果に依存して企画・立案され、実施されてきた日本の治験の結果（有効性）及び開発の潜在的成功率に大きな影響を与えると予想される。すなわち、現在の推進策の評価は、単に「日本での治験がより早期に行われる」ことのみではなく、得られた結果の使用価値（上述のパブリックヘルス的な価値を含む）及び日本のみならず世界でビジネスを行う製薬企業にとっての戦略的な意義等の視点に拠らねばならないことが分かる。

## (2) 「国際共同治験の推進」における含意

国際共同治験により国内及び海外での後期臨床開発着手ラグが短くなり、結果的に承認ラグの短縮につながることを期待されることから、当局は国際共同治験を推進しており、製薬企業も内資系・外資系問わず国際共同治験の実施を積極的に検討するようになった。しかし、国際共同治験は、市場の大きな欧米での承認取得をまず念頭において実施されることが多い。そのため、開発プロセスは日本以外の欧米により主導されることが多くなる。本研究では、そうした欧米主導の体制が各品目の日本での治験を改善し、開発成功率を高めている可能性が高いことを示したが、それは必ずしも「日本人・日本支社」の新薬開発力が向上していることとは一致しない。欧米先行・主導により、オリジナルな治験計画立案そのものに係るノウハウが蓄積されにくくなり、日本で働く社員や日本法人には開発の初期計画段階からの経験の蓄積がむしろ行われにくくなる状況が生じることも考えられる。そのような状況では日本が単に治験実施国の一つとして参加しているだけで、日本企業や日本人の治験実施者が主体的に治験を計画し実施を主導する立場や機会は長期的に失われてしまう。国内外の臨床開発経験が豊富な製薬企業が実施した治験では有効性が検証され易くなることを示した本研究は、定量化が困難な経験・ノウハウの蓄積が医薬品開発において重要な役割を果たしていることを支持し、上述の懸念が決して机上の空論によるものではないことを示唆する。

現状での国際共同治験の推進は、治験デザインの多様性が失われ、特に欧米仕様の治験が広く一般化することを事実上意味する。日本における医療サービスの最適化を図るというパブリックヘルスの実践的な目的を達成する上で、治験デザインの無批判的な受け入れは深刻な問題を生む恐れがある。例えば、検証的試験における対照薬の選択が被験薬の効果量と関係することが本研究で明確に示されたが、臨床開発の成功を図るという目的が過度に重視され、「大きな効果量が得られる対照薬を選択する」という方針が意識的に（あるいはそのような意図を表面化させずに）とられるとすると、薬物治療体

系の改善を図る上で最も興味のある対照薬との比較が行われなくなる傾向が強まる可能性がある。

「国際共同治験の推進」という標語の裏には、このようなトレードオフの関係や、場合によっては（歪んだ）インセンティブが生じる可能性があることを念頭に置き、目的とする治療の最適化・改善が国内において着実に図られるような措置・配慮が合わせて必要である。

### (3) 薬剤の医療における位置づけの明確化における含意

医療現場では、現在標準的に使用されている薬剤と新医薬品の有効性及び安全性を比較した臨床成績があれば、どちらを処方すべきかを検討する際の重要な手掛かりになる。最近、日本では英国 NICE（National Institute for Health and Care Excellence）のように医療技術評価を取り入れた薬価算定の導入が検討されている。その際には、現在の標準的な薬剤との有効性及び安全性の比較が参考にされる。EMA では、被験薬の医療における位置づけを検討するため、実薬対照とプラセボ対照をおいた 3 群の比較試験が求められている。

このような薬剤比較において、直接の比較臨床試験の結果が評価・判断の最も強い直接の根拠となることは言うまでもなく、本研究結果は比較臨床試験結果の評価・解釈の際の重要な留意点の一つを新たに提示したことは意義深いと考える。特に、市販後に実施される、類薬と比較しての製品の特徴（長所）を証明する臨床試験を企画・立案する際には、そして得られた結果を比較目的で評価する際にも、臨床試験が公平な統計学的なデザインで実施されたことを主張し、判断する手が必要である。単に「同一の試験デザインで試験を行う」ことがそのような公平さを一律に保証するわけでは必ずしもないことは、試験実施時期、企業の経験等が効果量と関係することを示した本研究が示唆する重要な含意である。

本研究では、「疾患領域」、「被験薬と対照薬の組合せ」、「各治験」を制御した上で、複数の疾患で共通して効果量と関係する治験条件の探索が可能であることが示唆された。序章で述べたとおり、本解析モデルの使用は探索的な試みであり、解析結果の信頼性は、今後の他の薬剤・疾患・地域を対象にした研究結果や他のモデルによる分析結果との比較を通じて保証されることになる。しかし、治験デザインのうち、国内治験及び海外治験におけるプラセボ対照試験における群の数と効果量との関係や海外試験における承認年と効果量の一定の関係が見出されたことは先行研究における知見と整合し

ており、本解析モデルが効果量と関係のある要素の探索に利用可能であることを示唆している。

本研究では、治験成績が現時点で入手可能な製造販売承認を取得した医薬品だけを対象にせざるを得なかったという現実的な制約もある。しかし、2010年には、国際製薬団体連合会（IFPMA）、欧州製薬団体連合会（EFPIA）、日本製薬工業協会（JPMA）及び米国研究製薬工業協会（PhRMA）に代表される研究開発型製薬業界の見解として、開発が中止された治験薬の試験結果も含め、「企業が依頼するすべての臨床試験において、その結果が臨床試験を依頼する者の医薬品にとって肯定的なものであるか否定的なものであるかにかかわらず、医学雑誌での論文公表を検討すべき」との基本方針が表明されている<sup>56</sup>。個々の製薬企業でも、研究者が治験の匿名化された患者レベルのデータへのアクセスを要求することを可能にする等、治験結果の透明性を図る取り組みが行われるようになってきている。

今後は、パブリックヘルス研究での活用を念頭に、開発が中止された化合物の治験成績も含めた情報公開をさらに進展させ、その結果を一般に公開していくことが望ましい。そのような情報公開が本研究をはじめとする薬効評価科学の発展につながることで、あらゆる疾患領域における医薬品の有効性・安全性の試験成績を正しく評価するための制度・基盤の実質的改善が期待されるのみならず、国民の医薬品・薬物治療に対する理解と協力が深まることも期待されると思料する。

## 参考文献

1. 厚生労働省 臨床試験の一般指針 平成 10 年 4 月 21 日 医薬審第 380 号厚生省医薬安全局審査管理課長通知
2. 平成 13 年 2 月 27 日付医薬審発第 136 号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知 「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」について
3. 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 統計・DM 部会 ICH E10 ガイドラインに関する統計的諸問題 平成 15 年 6 月
4. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 新医薬品承認審査実務に関わる審査員のための留意事項 平成 20 年 4 月 17 日
5. United States Code: Title 21 Chapter 9 Subchapter V Part A, Drugs and Devices § 355. New drugs. (d) Grounds for refusing application; approval of application; “substantial evidence” defined (7)
6. Code of Federal Regulations: Title 21--Food and Drugs. Chapter I Subchapter D Part 314- Applications for FDA Approval to Market a New Drug. Subpart D--FDA Action on Applications and Abbreviated Applications. § 314.126 Adequate and well-controlled studies.
7. Guidance for Industry - Providing Clinical Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products. U.S. Department of Health and Human Services, May 1998.
8. Russell Katz. FDA: Evidentiary Standards for Drug Development and Approval. NeuroRx. 2004 Jul; 1(3): 307–316. doi: 10.1602/neurorx.1.3.307
9. FDA Information Sheet - Guidance for Institutional Review Boards and Clinical Investigators
10. Goldberg NH, Schneeweiss S, Kowal MK, Gagne JJ. Availability of Comparative Efficacy Data at the Time of Drug Approval in the United States. JAMA. 2011; 305(17):1786-9. doi: 10.1001/jama.2011.539.
11. European Medicines Agency. Draft Reflection paper on the need for active control in therapeutic areas where use of placebo is deemed ethical and one or more established medicines are available.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/01/WC500100710.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/01/WC500100710.pdf). Accessed on 26 September 2015.
12. 厚生省 「外国で実施された医薬品等の臨床試験データの取扱いについて」昭和 60 年 6 月 29 日付薬発第 660 号 厚生省薬務局長通知
13. 厚生省 「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」平成 10 年 8 月 11 日付医薬発第 739 号厚生省医薬安全局長通知
14. 厚生労働省 「国際共同治験に関する基本的考え方について」平成 19 年 9 月 28 日付薬食審査発第 0928010 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知
15. 厚生労働省 「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」平成 10 年 8 月 11 日付医薬審第 672 号医薬安全局審査管理課長通知

16. GliClman SW, McHutchison JG, Peterson ED, Cairns CB, Harrington RA, Califf RM, Schulman KA. Ethical and Scientific Implications of the Globalization of Clinical Research. *N Engl J Med.* 2009; 360(8):816-23. doi: 10.1056/NEJMs0803929.
17. Code of Federal Regulations: Title 21--Food and Drugs. Chapter I Subchapter D Part 314- Applications for FDA Approval to Market a New Drug. Subpart D--FDA Action on Applications and Abbreviated Applications. §314.106: Foreign data.
18. Regulatory and Scientific Issues Regarding Use of Foreign Data in Support of New Drug Applications in the United States: An FDA Perspective. 2013. *Clin Pharmacol Ther.* 2013; 94 (2): 230–242.
19. EMEA. Reflection Paper on the Extrapolation of Results from Clinical Studies Conducted Outside the EU to the EU Population. 2009. Doc. Ref. EMEA/CHMP/EWP/692702/2008.
20. Danzon PM, Nicholson S, Pereira NS. Productivity in pharmaceutical–biotechnology R&D: the role of experience and alliances. *Journal of Health Economics.* 2005; 24 (2): 317–339.
21. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences.* New York: Academic Press. 1969.
22. Maxwell, S.E. & Delaney, H.D. Designing experiments and analyzing data: a model comparison perspective. 1990. Belmont, California: Wadsworth.
23. Rosenthal, R. Parametric measures of effect size. In H. Cooper, & L. V. Hedges (Eds.), *The Handbook of Research Synthesis.* New York: Russel Sage Foundation. Pp. 231-244.
24. Khin NA, Chen YF, Yang Y, Yang P, Laughren TP. Exploratory analyses of efficacy data from major depressive disorder trials submitted to the US Food and Drug Administration in support of new drug applications. *J Clin Psychiatry.* 2011; 72 (4):464–472. doi:10.4088/JCP.10m06191
25. Khan A, Kolts RL, Thase ME, Krishnan KR, Brown W. Research design features and patient characteristics associated with the outcome of antidepressant clinical trials. *Am J Psychiatry.* 2004; 161 (11):2045–2049. doi:10.1176/appi.ajp.161.11.2045
26. Papakostas GI, Fava M. Does the probability of receiving placebo influence clinical trial outcome? A meta-regression of double-blind, randomized clinical trials in MDD. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2009; 19 (1):34–40. doi:10.1016/j.euroneuro.2008.08.009
27. Yildiz A, Vieta E, Leucht S, Baldessarini RJ. Efficacy of antimanic treatments: meta-analysis of randomized, controlled trials. *Neuropsychopharmacology.* 2011; 36:375–389. doi:10.1038/npp.2010.192
28. Phatak HM, Yin DD. Factors associated with the effect-size of thiazolidinedione (TZD) therapy on HbA (1c): a meta-analysis of published randomized clinical trials. *Curr Med Res Opin.* 2006; 22(11):2267-78.
29. 源田浩一、小野俊介 日本における新薬の臨床開発と承認審査の実績—2000～2013年承認品目— 医薬産業政策研究所リサーチペーパー・シリーズ No.63 p.17-19 (2014年 11月)
30. 医薬産業政策研究所 政策研ニュース No.45 p.16-22 (2015年 7月)

31. Hirai Y, Kinoshita H, Kusama M, Yasuda K, Sugiyama Y, Ono S. Delays in new drug applications in Japan and industrial R&D strategies. *Clin Pharmacol Ther.* 2010; 87:212-8.doi:10.1038/clpt.2009.215
32. 厚生労働省「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」について 平成 24 年 9 月 5 日事務連絡 厚生労働省医薬食品局審査管理課
- 33 厚生労働省 国際共同治験開始前の日本人での第 I 相試験の実施に関する基本的考え方について 平成 26 年 10 月 27 日事務連絡 厚生労働省医薬食品局審査管理課
34. The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Final Concept Paper E17: General principle on planning/designing Multi-Regional Clinical Trials. 21 May 2014. [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E17/E17\\_Final\\_Concept\\_Paper\\_July\\_2014.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E17/E17_Final_Concept_Paper_July_2014.pdf). Accessed on 26 September 2015
35. Balant L, Balant-Gorgia E. Cultural differences: implications on drug therapy and global drug development. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2000; 38 (2): 47-52.
36. Malinowski H, WestelinCl A, Sato J, Ong T. Same drug, different dosing: differences in dosing for drugs approved in the United States, Europe, and Japan. *J Clin Pharmacol.* 2008; 48 (8): 900-908.
37. Arnold FL, Kusama M, Ono S. Exploring Differences in Dose between Japan and the West. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;87 (6): 714-720.
38. 医薬品医療機器総合機構 医療用医薬品の承認審査に関する情報：ロスバスタチンの審査報告書 [http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P200500004/67022700\\_21700AMY00008\\_A102\\_1.pdf](http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P200500004/67022700_21700AMY00008_A102_1.pdf). Accessed on 26 September 2015.
39. 医薬品医療機器総合機構 医療用医薬品の承認審査情報 フィナステリドに関する審査報告書； [http://www.pmda.go.jp/drugs/2005/P200500030/63015300\\_21700AMY00236\\_A103\\_1.pdf](http://www.pmda.go.jp/drugs/2005/P200500030/63015300_21700AMY00236_A103_1.pdf). Accessed on 6 December 2015.
40. 厚生省 「HIV 感染症治療薬の製造または輸入承認申請の取扱いについて」平成 10 年 11 月 12 日医薬審第 1015 号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知
41. Arnold FL, Fukunaga S, Kusama M, Ono S. E Assessment of Factors Associated With Dose Differences Between Japan and the United States. *Clin Pharmacol Ther* 2014;95: 542-549.
42. 医薬品医療機器総合機構 医療用医薬品の承認審査情報 エシタロプラムシュウ酸塩に関する審査報告書； [http://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100076/79000500\\_22300AMX00517\\_A100\\_1.pdf](http://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100076/79000500_22300AMX00517_A100_1.pdf). Accessed on 26 September 2015.
43. Hirai Y, Yamanaka Y, Kusama M, Ishibashi T, Sugiyama Y, Ono S. Analysis of the success rates of new drug development in Japan and the lag behind the US. *Health Policy.* 2012 Mar; 104(3):241-6.
44. Hay M, Thomas DW, Craighead JL, Economides C, Rosenthal J. Clinical development

- success rates for investigational drugs. *Nat Biotechnol.* 2014 Jan;32 (1):40-51. doi: 10.1038/nbt.2786.
45. 日本製薬工業協会 「DATA BOOK 2015」 開発段階別化合物数と承認取得数 p.46
  46. 厚生労働省 「抗うつ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について 平成 22 年 11 月 16 日厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知
  47. Otto MW, Tuby KS, Gould RA, McLean RYS, Pollack MH. An effect-size analysis of the relative efficacy and tolerability of serotonin selective reuptake inhibitors for panic disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158 (12):1989–1992
  48. Rief W, Nestoriuc Y, Weiss S, Welzel E, Barsky AJ, Hoffman SG. Meta-analysis of the placebo response in antidepressant trials. *J Affect Disord.* 2009; 118 (1-3):1–8. doi:10.1016/j.jad.2009.01.029
  49. Di Blasi ZI, Harkness E, Ernst E, Georgiou A, Kleijnen J. Influence of context effects on health outcomes: a systematic review. *Lancet.* 2001; 357(9258):757-62.
  50. Khin NA, Chen YF, Yang Y, Yang P, Laughren TP. Exploratory analyses of efficacy data from schizophrenia trials in support of new drug applications submitted to the US Food and Drug Administration. *J Clin Psychiatry.* 2012;73 (6):856-64. doi: 10.4088/JCP.11r07539.
  51. Kemp AS, Schooler NR, Kalali AH, Alphas L, Anand R, Awad G, Davidson M, Dubé S, Ereshefsky L, Gharabawi G, Leon AC, Lepine JP, Potkin SG, Vermeulen A. What is causing the reduced drug-placebo difference in recent schizophrenia clinical trials and what can be done about it? *Schizophr Bull.* 2010;36 (3):504-9. doi: 10.1093/schbul/sbn110.
  52. Rutherford BR, Sneed JR, Roose SP. Does study design influence outcome?. The effects of placebo control and treatment duration in antidepressant trials. *Psychother Psychosom.* 2009;78 (3):172-81.
  53. 内閣府・文部科学省・厚生労働省・経済産業省 革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略 平成 19 年 4 月 26 日
  54. 小室美子 審査・相談における経験と課題 平成 26 年 12 月 15 日 PMDA ワークショップ「国際共同治験～医薬品開発において日本ができること～」  
<http://www.pmda.go.jp/files/000161641.pdf>. Accessed on 26 September 2015.
  55. 厚生労働省 先駆け審査指定制度について  
[http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryoku/iyakuhin/topics/tp150514-01.html](http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/iyakuhin/topics/tp150514-01.html). Accessed on 26 September 2015.
  56. IFPMA、EFPIA、JPMA 及び PhRMA. 臨床試験結果の医学雑誌における論文公表に関する共同指針 2010 年 6 月 10 日.  
[http://www.jpma.or.jp/about/basis/rinsyo/pdf/100610\\_shishin\\_j.pdf](http://www.jpma.or.jp/about/basis/rinsyo/pdf/100610_shishin_j.pdf). Accessed on 26 September 2015.

別表 1 本研究の研究対象とした国内承認医薬品、治験及びその出典のリスト

疾患領域	医薬品（一般名）	情報源	試験番号	出典
気管支喘息	Ketotifen fumarate	公表文献	NA	Kumagai A, Takahashi T, Shida T, Tomioka H, Mitsui S, Sudo M, Saito H, Takishima T, Mue S, Akasaka K, Sanbe M, Amano K, Ono Y, Kimura H, Kobayashi S, Nemoto T, Aoki H, Ishizaki T, Makino S, Ikemori R, Yoshida S, Tanaka M, Torii T, Horiuchi Y, Kawakami Y, Adachi M, Nakajima S, Yamaguchi M, Morishita A, Kuriyama H, et al. (1980) Clinical evaluation of HC20-511 (ketotifen), a new oral anti-anaphylactic compound, in bronchial asthma. I. multi-center double-blind study in comparison with placebo. Clinical Evaluation 8: 353-396. [in Japanese]
			NA	Kumagai A, Takahashi T, Shida T, Tomioka H, Miyata M, Matsuyama R, Saito N, Mitsui S, Sudo M, Saito H, Takishima T, Mue S, Akasaka K, Ono Y, Kimura H, Kondo A, Tsukioka K, Kobayashi S, Nemoto T, Aoki H, Abe O, Ishizaki T, Makino S, Ikemori R, Yoshida S, Tanaka M, Torii T, Horiuchi Y, Kawakami Y, Adachi M, et al. (1982) Clinical evaluation of HC20-511 (ketotifen), a new oral anti-anaphylactic compound, in bronchial asthma. II. Multi-center double-blind study in comparison with disodium cromoglycate. Clinical Evaluation 10: 737-785. [in Japanese]
	Tranilast	公表文献	NA	Ito K, Hattori J, Iwakura M, Mizutani A, Mizutani N, Ishioroshi T, Katayama A, Senda Y, Ogura Y, Ishikawa Y, Horiba M, Takagi K, Koda A (1978) A dose ranging study of N-(3',4'-dimethoxycinnamoyl) anthranilic acid (N-5'), a new anti-allergic drug, in patients with bronchial asthma. Journal of Clinical and Experimental Medicine 106: 576-585. [in Japanese]
			NA	Yagura T, Shida T, Yamamura Y, Mitsui S, Kawakami Y, Horiuchi Y, Sudo M, Miyamoto T, Takahashi T, Nakagawa S, Asano T, Miyata R, Matsuyama R, Sato M, Tamura M, Komuro A, Takishima T, Mue S, Ishizaki T, Makino S, Ikemori R, Kobayashi S, Nemoto T, Kumagai A, Tomioka H, Tanaka M, Ito K, Mano K, Okudaira H, Morita H, et al. (1982) Clinical Evaluation of N-5, an anti-allergic drug, in patients with bronchial asthma. A multi-center double-blind study with disodium cromoglycate and placebo. Medical Consultation & New Remedies 19:529-572. [in Japanese]

疾患領域	医薬品（一般名）	情報源	試験番号	出典
	Azelastine hydrochloride	公表文献	NA	Makino S, Ishizaki T, Nagano H, Tomioka H, Shida T, Kabe J, Hamada A, Nakajima S, Kawakami Y, Yamamoto K, Kamijima K, Miyata R, Kanazawa T, Takahashi H, Miura K, Tamura M, Sudo M, Kitazawa T, Takishima T, Mue S, Tamura G, Kasukawa R, Ohara M, Kumakawa H, Kondo A, Ikemori R, Motojima S, Kira S, Danbara T, Mieno T, et al. (1986) Clinical evaluation of E-0659 (azelastine) in bronchial asthma: A multicenter double-blind comparative study with ketotifen. The Japanese Journal of Clinical and Experimental Medicine 63: 609-635. [in Japanese]
	Amlexanox	公表文献	NA	Kishimoto S, Miyamoto T, Shida T, Igarashi T (1986) Clinical Evaluation of amlexanox (AA-673) in patients with bronchial asthma. A multi-center double-blind study in comparison with tranilast. Journal of Clinical and Experimental Medicine 38: 1005-1030. [in Japanese]
	Repirinast	公表文献	NA	Miyamoto T, Takahashi T, Shida T, Kabe J, Makino S, Kawakami Y, Kamijima K, Yamamaoto K, Miyata R, Sato M, Tamura M, Komuro A, Miya K, Takishima T, Mue S, Tamura G, Kanazawa T, Miura K, Onodera K, Hatate Y, Yasui S, Takahashi K, Ikeda H, Kasukawa R, Ohara M, Watanabe K, Kobayashi S, Kurosawa M, Ikemori R, Yoshida H, et al. (1986) Clinical evaluation of MY-5116, a new anti-allergic drug, in adult patients with bronchial asthma: A multi-center double-blind study in comparison with tranilast. Medical Consultation & New Remedies 23:251-276. [in Japanese]
	Ibudilast	公表文献	NA	Takahashi S, Kawakami Y, Takishima T, Mue S, Kobayashi S, Nemoto T, Miyamoto A, Shida T, Kohno O, Koda A, Kishimoto S, Hamada A, Nagano H (1986) Clinical evaluation of KC-404, a new anti-asthmatic agent, in the treatment of bronchial asthma. Multi-center double-blind study in comparison with tranilast. Clinical Evaluation 14:373-403. [in Japanese]
	Mequitazine	公表文献	NA	Nagano H, Hirose T, Takishima T, Kobayashi S, Makino S, Shida T, Tomioka H, Takahashi T, Miyamoto A, Kishimoto S, Ogawa N (1988) Clinical evaluation of mequitazine (LM209) on bronchial asthma. Multicenter double-blind comparative study with ketotifen. Journal of Clinical Therapeutics & Medicine 4: 1013-1040. [in Japanese]

疾患領域	医薬品（一般名）	情報源	試験番号	出典
	Pemiroloast potassium	公表文献	NA	Yoshida S, Tomioka H, Takijima T, Kobayashi S, Makino S, Miyamoto T, Takahashi T, Shida T, Kishimoto S, Nagano H (1989) Clinical evaluation of an orally antiallergic agent, TBX, in adult bronchial asthma: Multi-center double-blind study in comparison with tranilast. Japanese Pharmacology & Therapeutics 17: 221-269. [in Japanese]
	Sodium cromoglicate	公表文献	NA	Shida T, Miyamoto T, Kishimoto S (1986) A double blind placebo-controlled group-comparative study of DSCG aerosol in adult patients with bronchial asthma. Journal of Clinical Therapeutics & Medicine 2: 1291-1311. [in Japanese]
			NA	Shida T, Miyamoto T, Kishimoto S, Miyata M, Sato M, Tamura M, Kitazawa T, Takishima T, Mue S, Kobayashi S, Nemoto T, Makino S, Ikemori R, Yoshida H, Tomioka T, Ota K, Okudaira H, Nakagawa T, Yamaguchi M, Takizawa T, Takubo T, Mano K, Urata CLabe J, Kudo K, Sano Y, Miyamoto Y, Watanabe K, Nakazawa H, Tanaka M, et al. (1986) Clinical evaluation of DSCG aerosol in adult patients with bronchial asthma. A comparative study with DSCG dry powder formulation. Medical Consultation & New Remedies 23: 1963-1976. [in Japanese]
	Ozagrel hydrochloride	公表文献	NA	Makino S, Miyamoto T, Takishima T, Shida T, Nagano H, Nakashima M, Hanaoka K (1990) Utility of OKY-046 HCl H2O, a selective thromboxane synthetase inhibitor on adult bronchial asthma multi-center comparative double-blind clinical study with azelastine hydrochloride. Journal of Clinical Therapeutics & Medicine 6: 2131-2166. [in Japanese]
			NA	Miyamoto T, Ito K, Makino S, Shida T, Nagano H, Takishima T, Nakashima M (1990) Clinical evaluation of OKY-046 in adult patients with bronchial asthma. A multi-center double-blind dose finding study. Journal of Clinical and Experimental Medicine 154: 385-406. [in Japanese]
	Epinalstine hydrochloride	公表文献	NA	Takishima T, Miyamoto T, Shida T, Kishimoto S, Nagano H, Nakashima M, Mue S, Kawakami Y, Munakata M, Tamura M, Mori H, Kanazawa T, Miura K, Hayashi M, Tsuburaya T, Kimura K, Takasugi R, Matsumoto N, Tamura G, Yamauchi K, Yasui S, Takahashi K, Osanai K, Kasukawa R, Ohara M, Ishikawa K, Taguchi S, Makino S, Yamai T, Toda M, et al. (1992) Clinical study of WAL801CL (epinalstine) on adult Bronchial Asthma. Multi-center double-blind study vs ketotifen fumarate. Journal of

疾患領域	医薬品（一般名）	情報源	試験番号	出典
				Clinical Therapeutics & Medicine 8: 169-197 [in Japanese]
	Seratrodist	公表文献	NA	Nakajima S, Miyamoto T, Takashima T, Shida T, Makino S, Kishimoto S, Nagano H, Kimura I, Suetsugu S, Ogawa N (1993) Dose finding study of AA-2414, a thromboxane A2 receptor antagonist, in adult patients with bronchial asthma: Establishment of optimal dose in multi-center double-blind comparative study. Journal of Clinical Therapeutics & Medicine 9: 101-137 [in Japanese]
			NA	Nakajima S, Miyamoto T, Takashima T, Shida T, Makino S, Kishimoto S, Nagano H, Kimura I, Suetsugu S, Ogawa N (1994) Clinical Evaluation of AA-2414, a new thromboxane A2 receptor antagonist in adult patients with bronchial asthma. A double-blind study with azelastine hydrochloride. Journal of Clinical and Experimental Medicine 168: 295-324. [in Japanese]
	Budesonide dipropionate	公表文献	NA	Miyamoto T, Takahashi T, Nakajima S, Makino S, Yamakido M, Makino K, Nakashima M (1997) Clinical evaluation of budesonide turbuhaler in patients with bronchial asthma. A double blind placebo-controlled dose finding study. Allergology & Immunology 4, S-1: 26-50. [in Japanese]
			NA	Miyamoto T, Takahashi T, Nakajima S, Makino S, Yamakido M, Makino K, Nakashima M (1997) A comparative study of budesonide turbuhaler with beclometasone dipropionate pMDI. Allergology & Immunology 4, S-1: 88-108. [in Japanese]
		CTD	NA	Pharmaceutical and Medical Devices Agency (2002) Common technical documents of beclometasone dipropionate posted on the Japanese regulatory agency site. <a href="http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P200200022/index.html">http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P200200022/index.html</a> [in Japanese]. Accessed 26 September 2015.

疾患領域	医薬品（一般名）	情報源	試験番号	出典
	Zafirlukast	CTD	NA	Pharmaceutical and Medical Devices Agency (2000) Common technical documents of zafirlukast posted on the Japanese regulatory agency site. <a href="http://www.pmda.go.jp/shinyaku/g001215/index.html">http://www.pmda.go.jp/shinyaku/g001215/index.html</a> [in Japanese]. Accessed 26 September 2015.
			NA	
	Montelukast	CTD	NA	Pharmaceutical and Medical Devices Agency (2001) Common technical documents of montelukast sodium posted on the Japanese regulatory agency site. <a href="http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P200100026/index.html">http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P200100026/index.html</a> [in Japanese]. Accessed 26 September 2015.
			NA	
	ciclesonide	CTD	BTR-15/003	Pharmaceutical and Medical Devices Agency (2007) Common technical documents of ciclesonide posted on the Japanese regulatory agency site. <a href="http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P200700029/index.html">http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P200700029/index.html</a> [in Japanese]. Accessed 26 September 2015.
			BTR-15/004	
	Salmeterol xinafoate/Fluticasone propionate	CTD	815DA-03	Pharmaceutical and Medical Devices Agency (2007) Common technical documents of salmeterol xinafoate/fluticasone propionate posted on the Japanese regulatory agency site. <a href="http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P200700022/index.html">http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P200700022/index.html</a> [in Japanese]. Accessed 26 September 2015.
	うつ病	Amoxapine	公表文献	NA
NA				Takahashi R, Sakuma A, Hara T, Kazamatsuri H, Mori A, Saitou Y, Murasaki M, Oguchi T, Sakurai M, Yuzuriha T, Takemura M, Kurokawa E, Kurita H (1977) Comparison of efficacy of amoxapine and imipramine in depression by double blind, controlled study- Multiclinical study using WHO standard assessment schedule for depression. Japanese Journal of Clinical Psychiatry 6: 845-861. [in Japanese]

疾患領域	医薬品（一般名）	情報源	試験番号	出典
	Lofepamine hydrochloride	公表文献	NA	Kudo Y, Kawamura K, Shibahara Y, Shimada T, Taii S, Taniguchi K, Tsutsumi S, Tomoda T, Miyosi K, Murakami H, Yura R (1976) Clinical evaluation of lofepramine with a double-blind method. Journal of Clinical and Experimental Medicine 99: 44-63. [in Japanese]
			NA	Mori A, Noguchi T, Okada M, Ohara K, Ideta T, Murasaki M, Ito S (1977) Comparison of clinical effects of lofepramine and imipramine on depression using double blind technique. Japanese Journal of Clinical Psychiatry 6: 417-442. [in Japanese]
			NA	Kimura M, Fukamati K, Nakagawa T, Aoki H, Ago Y, Ono M, Kawano T, Sakata T, Suehiro K, Takayama T, Hamanaka Y, Maeda S, Murase M (1978) Clinical evaluation of lofepramine. A double-blind study with amitriptyline. Japanese Pharmacology & Therapeutics 6: 2058-2099. [in Japanese]
	Mianserin hydrochloride	公表文献	NA	Onodera I, Yamashita I, Suzuki T, Ito K, Saito Y, Asano H, Hirabayasi Y, Togasi Y, Togashi Y, Itou K, Okada F, Kobayashi Y, Kato T, Takahashi S, Endo M, Kobayashi R, Yamahana Y, Murata T, Yoshimura Y, Okajima K, Morita S, Miyagishi T, Fujieda T, Mori Y, Uchida F (1980) Clinical evaluation of GB94 (mianserin hydrochloride) on antidepressant effects using double-blind comparative technique with imipramine. Clinical Evaluation 8: 111-147. [in Japanese]
			NA	Nakano T, Okamoto K, Inanaga K, Suwaki H, Sasaki K, Otsuki S, Yokoyama S, Kuyama C, Watanabe M, Hayasi Y, Shinagawa S, Kuroda K, Hirata J, Sutura M, Edamatsu K, Kishimoto S, Ichikawa M, Hazama H, Fukuda T, Inoue H, Sunami Y, Kashiwagi T, Ishizu H, Ideshita H, Sarai K, Hikiji A, Morita H, Ishibashi A, Nakamura M, Ogawa N (1980) A comparative clinical trial of mianserin and imipramine in the treatment of depression. Clinical Psychiatry 22: 309-323. [in Japanese]
			NA	Okuma F, Okuwaki K, Nakagawa S, Hada H, Noguchi T, Inoue R, Iwanaga M, Takahashi Y, Hasegawa K, Amamoto H, Igawa G, Haruhara C, Mizushima S, Nagata T, Shinfuku N, Shimizu S, Mori A, Kino A, Shiozaki Y, Yokoyama H, Nishida K, Aoki H, Eto J, Ishida T, Harada T, Yamada O, Nagayama K, Yuhara A, Shimazono Y, Ito R (1980) Comparison of efficacy of mianserin and dimetacrine in a multicenter

疾患領域	医薬品（一般名）	情報源	試験番号	出典
				double-blind study. Japanese Journal of Clinical Psychiatry 9: 367-382. [in Japanese]
	Setiptiline maleate (Teciptiline)	公表文献	NA	Shimizu M, Mori A, Hada H, Noguchi T, Hasegawa K, Nakagawara M, Omori K, Ito R, Shimazono Y (1987) A multiclinic double-blind controlled study on clinical efficacy of MOD-20 (teciptiline maleate) and amitriptyline. Japanese Journal of Clinical Psychiatry 16: 1355-1367. [in Japanese]
			NA	Kobayashi Y, Kobayashi R, Onodera I, Ito K, Takahashi S, Chiba T (1987) Clinical evaluation of MOD-20 (teciptiline maleate) on antidepressant effects using double blind comparative technique with mianserin. Clinical Psychiatry 29: 311-328. [in Japanese]
	Trazodone hydrochloride	公表文献	NA	Murasaki M, Kurihara M, Takahashi R, Ito H, Mori A, Hasagawa K, Endo S, Kamijima K, Higuchi T, Yagi G (1990) Clinical effectiveness of KB-831 (trazodone hydrochloride), a new antidepressant, on depression. A clinical phase II study by double-blind method. Clinical Evaluation 18: 251-277. [in Japanese]
			NA	Murasaki M, Kurihara M, Takahashi R, Mori A, Hasegawa K, Endo S, Kamijima K, Higuchi T, Yagi G (1990) Clinical effects of trazodone(KB-831) on depression. A double-blind comparative study using amitriptyline as a standard drug. Clinical Evaluation 18: 279-313. [in Japanese]
			NA	Namiki M, Okuse T, Suzuki J, Kawakami K, Sasaki D, Nozoe S, Yamaguchi T, Yamauchi Y, Ogawa N (1991) Double-blind clinical evaluation of a new antidepressant drug, trazodone hydrochloride (KB-831). The Japanese Journal of Clinical and Experimental Medicine 68: 1497-1513. [in Japanese]

疾患領域	医薬品（一般名）	情報源	試験番号	出典
			NA	Tsutsui S, Katsura T, Suematsu H, Nakano K, Tsuboi K, Tahara K, Igarashi M, Saito T, Kawano T, Kamoshita I, Sano S, Kikuchi T, Yamamoto H, Matsuzaki H, Yamaoka M, Ichijo T, Nakagawa S, Nanba T, Yamada R, Oshita A, Kitamura Y, Shinoda T, Endo T, Shibuya K (1990) Clinical evaluation of trazodone hydrochloride, new antidepressant, in the field of internal medicine. A double blind controlled study in comparison with maprotiline hydrochloride . Journal of Clinical Therapeutics & Medicine 6: 1193-1214. [in Japanese]
	Dosulepin hydrochloride	公表文献	NA	Takahashi R, Kurihara M, Miura S, Sakurai S, Noguchi T, Motomura H, Hasue I, Suzuki K, Jinbo S, Hada H, Fujitani Y, Shigeta M, Yabuki A, Matsudaira J, Masuda Y, Yagi G, Kamijima K, Koga Y, Kabeshima Y, Narita S, Komiya E, Shikano T, Kaizawa S, Kanamura H, Tsuiki D, Hironaka I, Kusumoto S, Kunijima O, Masui K, Akiyama A, et al. (1983) Comparison of clinical effect on depression of dosulepin and amitriptyline using double-blind technique. Clinical Evaluation 11: 201-228. [in Japanese]
			NA	Kudo Y, Kawakita Y, Ichimaru S, Aoki F, Inui M, Inoue O, Ueda K, Oishi K, Ohno T, Kagono Y, Kitajima S, Saito M, Sakai T, Suzuki T, Tanaka S, Taniguchi K, Tabushi K, Tsutsumi S, Nakajima T, Hatashita Y, Yura R (1983) Clinical evaluation of dosulepin with a double-blind method. Journal of Clinical and Experimental Medicine 125: 136-156. [in Japanese]
	Milnacipran hydrochloride	公表文献	NA	Matsubara R, Onodera I, Ito K, Okada F, Asano Y. (1995) Clinical evaluation of milnacipran hydrochloride (TN-912) on depression and depressive status. Phase III clinical trial with imipramine hydrochloride as a control drug. Journal of Clinical Therapeutics & Medicine 11: 819-842. [in Japanese]
			NA	Endo S, Miura S, Murasaki M, Miyasaka M, Yamauchi T, Asai M Ushijima S, Kamijima K, Hasegawa K, Kariya T, Kudo Y, Nakajima T, Nishimura T, Nakane Y, Ogura T (1995) Clinical evaluation of milnacipran hydrochloride, a new antidepressant for depression and depressive state. Phase III clinical trial with mianserin hydrochloride as a control drug. Clinical Evaluation 23: 39-64. [in Japanese]

疾患領域	医薬品（一般名）	情報源	試験番号	出典
	Fluvoxamine maleate	公表文献	NA	Namiki M, Mutoh E, Minemoto H, Ishikawa Y, Okuse S, Hisamura M, Kondo T, Kondo F, Takahashi S, Sasaki D, Chiba T, Itakura K, Takahashi S, Tanaka Y, Taguchi F, Takahashi H, Shibayama Y, Muranaka K, Tsutsui S, Suematsu H, Kikuchi T, Katsura K, Taira Y, Murakami M, Sogo M, Yamaoka M, Yamamoto H, Saito T, Nanba N, Muramatsu Y, et al. (1996) Clinical phase III study of SME3110 (fluvoxamine maleate) in depressed patients at the department of internal medicine. A double-blind, comparative study with trazodone hydrochloride. Journal of Clinical Therapeutics & Medicine 12: 651-677. [in Japanese]
			NA	Murasaki M, Mori A, Yamashita I, Yamashita M, Kamajima K, Hasegawa K, Kudo Y, Saito M, Watanabe S, Ogura T, Kobayashi Y, Kobayashi R, Ohmori K, Yamauchi T, Hirose T, Endo S, Toru M, Miura S, Tamura A, Ushijima S, Suzuki J, Takemasa K, Masuda Y, Fukumizu Y, Nomura S, Komiya H, Kariya T, Yamaguchi S, Kasahara Y, Nakajima T, et al. (1998) Clinical evaluation of SME3110 (fluvoxamine maleate), a selective serotonin reuptake inhibitor, in the treatment of depression and depressive state. An investigation of an optimal dose range using imipramine as a comparator. Journal of Clinical Therapeutics & Medicine 14: 919-949. [in Japanese]
			NA	Murasaki M, Mori A, Miura S, Kurihara M, Yamashita I, Asai M, Kamijima K, Hasegawa K, Kudo Y, Saito M, Watanabe S, Ogura T, Koyama T, Kobayashi Y, Kobayashi R, Fukushima Y, Hishikawa Y, Totsuka S, Niwa S, Machiyama Y, Ohmori K, Tamauchi T, Moriya N, Toru M, Ushijima S, Endo S, Suzuki J, Kanamura H, Shimizu M, Tamura A, et al. (1998) Clinical evaluation of SME3110 (fluvoxamine maleate) in the treatment of depression and depressive state. A double-blind, comparative study with amitriptyline. Journal of Clinical Therapeutics & Medicine 14: 951-980. [in Japanese]
	Paroxetine hydrochloride	CTD	NA NA NA	Pharmaceutical and Medical Devices Agency (2000) Common technical documents of paroxetine hydrochloride hydrate posted on the Japanese regulatory agency site. <a href="http://www.pmda.go.jp/shinyaku/g000905/index.html">http://www.pmda.go.jp/shinyaku/g000905/index.html</a> [in Japanese]. Accessed 26 September 2015.

疾患領域	医薬品（一般名）	情報源	試験番号	出典
	Sertraline hydrochloride	CTD	STL-JP-93-602	Pharmaceutical and Medical Devices Agency (2006) Common technical documents of sertraline hydrochloride posted on the Japanese regulatory agency site. <a href="http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P200600015/index.html">http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P200600015/index.html</a> [in Japanese]. Accessed 26 September 2015.
			STL-JP-94-607	
			STL-JP-94-608	
	Mirtazapine	CTD	9902	Pharmaceutical and Medical Devices Agency (2009) Common technical documents of mirtazapine posted on the Japanese regulatory agency site. <a href="http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P200900035/index.html">http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P200900035/index.html</a> [in Japanese]. Accessed 26 September 2015.
			1	
	Duloxetine hydrochloride	CTD	16A203C	Pharmaceutical and Medical Devices Agency (2010) Common technical documents of duloxetine hydrochloride posted on the Japanese regulatory agency site. <a href="http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P201000006/index.html">http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P201000006/index.html</a> [in Japanese]. Accessed 26 September 2015.
			12A2027	
	Escitalopram oxalate	CTD	MLD55-11MD D21	Pharmaceutical and Medical Devices Agency (2011) Common technical documents of escitalopram oxalate posted on the Japanese regulatory agency site. <a href="http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P201100076/index.html">http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P201100076/index.html</a> [in Japanese]. Accessed 26 September 2015.
MLD5511M31				
糖尿病	Acarbose	公表文献	NA	Goto Y, Nakagawa S, Goto Y, Hosoya N, Orimo H, Ikeda Y, Sakamoto N, Fukui I, Tarui S, Baba S, Kaneko T, Mimura G, Nakano S (1989) Clinical evaluation of BAY g 5421 (acarbose) in Patients with NIDDM. A double-blind placebo-controlled study. <i>Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> 149: 591-618. [in Japanese]
	Voglibose	公表文献	NA	Goto Y, Baba S, Nakagawa S, Kuzuya K, Hirata Y, Akanuma Y, Sakamoto N, Sigeta Y, Tarui S, Keneko T, Mimura G (1992) Clinical evaluation of $\alpha$ -glucosidase inhibitor AO-128 in patients with NIDDM. A phase III double-blind comparative study. <i>Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> 160: 943-971. [in Japanese]
	Glimepiride	公表文献	NA	Kaneko T, Sakamoto N, Toyota T, Akanuma Y, Shigeta Y, Shichiri M (1997) Clinical evaluation of glimepiride (HOE490) in patients with non-insulin-dependent diabetes

疾患領域	医薬品（一般名）	情報源	試験番号	出典
				mellitus. A double-blind study versus gliclazide (phase III additional study). Journal of Clinical Therapeutics & Medicine 13: 4479-4511. [in Japanese]
			NA	Toyota T, Fukao A, Kaneko T, Suda T, Maruhama Y, Satoh J (1997) Clinical evaluation of glimepiride (HOE490) in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A double-blind placebo-controlled study/phase III additional Study. Journal of Clinical Therapeutics & Medicine 13: 4457-4478. [in Japanese]
		CTD	NA	Pharmaceutical and Medical Devices Agency (1999) Common technical documents of glimepiride posted on the Japanese regulatory agency site. <a href="http://www.pmda.go.jp/shinyaku/g990912/index.html">http://www.pmda.go.jp/shinyaku/g990912/index.html</a> [in Japanese]. Accessed 26 September 2015.
	Pioglitazone hydrochloride	公表文献	NA	Kaneko T, Sakamoto N, Toyota T, Akanuma Y, Shigeta Y, Shichiri M, Nakano S (1997) Dose ranging study of AD-4833 in adult patients with NIDDM. A double-blind comparative study with 4 dose arms. The Japanese Journal of Clinical and Experimental Medicine. 74: 1250-1277. [in Japanese]
			NA	Kaneko T, Baba S, Toyota T, Akanuma Y, Sakamoto N, Shigeta Y, Shichiri M, Nakano S (1997) Clinical evaluation of AD-4833 in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A double-blind placebo-controlled study. The Japanese Journal of Clinical and Experimental Medicine. 74: 1491-1514. [in Japanese]
	Nateglinide	公表文献	NA	Shigeta Y, Kazuya T, Omori Y, Ohashi Y, Kosaka K. (1997) Phase III study of a novel hypoglycemic agent, AY4166, on NIDDM patients in Japan (2): Placebo-controlled multicenter double blind study. Clinical Pharmacology and Therapy 7: 729-754. [in Japanese]
			NA	Kosaka K, Kikuchi M, Tarui S, Shigeta Y, Kazuya T, Akanuma Y, Toyoda T, Ohashi Y (1997) Phase-III study of a novel hypoglycemic agent, AY4166, on NIDDM patients in Japan(1): alpha-glucosidase inhibitor, voglibose-controlled multicenter double blind study. Clinical Pharmacology and Therapy 7: 699-727. [in Japanese]
	Mitiglinide calcium	CTD	KAD-204	Pharmaceutical and Medical Devices Agency (2004) Common technical documents of

疾患領域	医薬品（一般名）	情報源	試験番号	出典
	hydrate		KAD-320	mitiglinide calcium hydrate posted on the Japanese regulatory agency site. <a href="http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P200400007/index.html">http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P200400007/index.html</a> [in Japanese]. Accessed 26 September 2015.
	Miglitol phosphate hydrate	CTD	NA	Pharmaceutical and Medical Devices Agency (2005) Common technical documents of miglitol posted on the Japanese regulatory agency site. <a href="http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P200500031/index.html">http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P200500031/index.html</a> [in Japanese]. Accessed 26 September 2015.
NA				
	Sitagliptin phosphate hydrate	CTD	A201	Pharmaceutical and Medical Devices Agency (2009) Common technical documents of sitagliptin phosphate hydrate posted on the Japanese regulatory agency site. <a href="http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P200900043/index.html">http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P200900043/index.html</a> [in Japanese]. Accessed 26 September 2015.
A202				
P054				
	Vildagliptin	Interview Form	1202	Pharmaceutical and Medical Devices Agency (2010) Common technical documents of vildagliptin posted on the Japanese regulatory agency site. <a href="http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P201000008/index.html">http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P201000008/index.html</a> [in Japanese]. Accessed 26 September 2015.
1301				
1303				
	Liraglutide	CTD	NN2211-1334	Pharmaceutical and Medical Devices Agency (2010) Common technical documents of liraglutide (genetical recombination) posted on the Japanese regulatory agency site. <a href="http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P201000012/index.html">http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P201000012/index.html</a> [in Japanese]. Accessed 26 September 2015.
NN2211-1700				
	Metformin hydrochloride	CTD	D3002006	Pharmaceutical and Medical Devices Agency (2010) Common technical documents of metformin hydrochloride posted on the Japanese regulatory agency site. <a href="http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P201000009/index.html">http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P201000009/index.html</a> [in Japanese]. Accessed 26 September 2015.

疾患領域	医薬品（一般名）	情報源	試験番号	出典
高血圧	Propranolol hydrochloride	公表文献	NA	Omae T, Fukiyama K, Kumamoto K, Arakawa K, Ikeda M, Kato M, Hashiba K, Aoi W, Suzuki S, Tanaka K, Morotomi Y, Kusunoki R, Notomi A, Mikasa A, Ogawa S, Hamada M, Takeda T, Shigematsu T, Inazawa M, Sasaki H, Ono T, Oniki H, Torii S, Inada Y, Ogushi T, Ishigami T, Iino K, Katayama T, Hayano M, Oh F, et al. (1978) Hypotensive effect of propranolol in patients with mild essential hypertension. Comparison with placebo with a double-blind method. Journal of Clinical and Experimental Medicine 105: 790-802. [in Japanese]
	Guanfacine	公表文献	NA	Murakami M, Abe K, Ikeda M, Inagaki Y, Uzawa H, Onodera K, Oda M, Omae T, Kanazawa T, Kaneko Y, Kawai CLawasaki T, Kawabe A, Kimura T, Kusukawa R, Kuramoto K, Goto Y, Kokufu T, Sato T, Shimizu N, Shimizu M, Takeuchi J, Takezawa H, Takeda R, Takeda T, Tamura K, Niitani H, Nomura G, Haraoka S, Hashiba K, et al. (1982) Clinical efficacy of guanfacine in patients with essential hypertension in combination with thiazides. Journal of Clinical and Experimental Medicine 121: 1080-1100. [in Japanese]
	Pindolol	公表文献	NA	Murakami M, Ikeda M, Ishihara K, Ohike Y, Hagino K, Kaneko Y, Kinoshita Y, Kimura E, Kimura T, Kusunoki N, Kuramoto K, Goto Y, Sato T, Sato Y, Shimizu N, Takeuchi J, Takeda T, Niitani H, Nishikawa M, Ogino K, Hashiba K, Hatano M, Haraoka S, Masuyama Y, Mise J, Minaguchi K, Miyanishi M, Murao M, Murakami E, Muramatsu J, et al (1980) Clinical efficacy and usefulness of pindolol in patients with essential hypertension. A double-blind crossover study with inactive placebo and recelpin. Journal of Clinical and Experimental Medicine 114: 396-423. [in Japanese]
	Meticrane	公表文献	NA	Abe H, Nukada T, Kuriyama Y, Masuyama Y, Seki I, Akioka H, Tetsutani T, Aoki K, Okuda K, Sawada M, Shibata N, Mizutani T, Ozeki T, Sutani T, Takagi M, Ichinose S, Motooka T, Kawamori K, Oji T, Kadota I, Kurose K, Sugitani Y, Kudo Y, Ikeda J (1976) Clinical evaluation of meticrane. A double-blind comparative study with trichlormethiazide. Journal of Clinical and Experimental Medicine 98: 742-760. [in Japanese]

疾患領域	医薬品（一般名）	情報源	試験番号	出典
	Nicardipine hydrochloride	公表文献	NA	Yamada K, Nakashima M, Toyama J, Mizuno Y, Yamazaki N, Watanabe T, Sotohata I, Yasui S, Ogawa K, Kambe T, Aoki K, Hirakawa S, Takezawa H, Kabuagi T (1981) Clinical efficacy of nicardipine hydrochloride (YC-93) in patients with essential hypertension. A double-blind comparative study with ecarazine hydrochloride. Journal of Clinical and Experimental Medicine 118: 306-324. [in Japanese]
	Atenolol Metoprolol tartrate	公表文献	NA	Shibata N, Sugita M, Akagami H, Okamoto K, Okishio T, Fujioka T, Nasu T, Murao S, Matsuda Y, Kadota I, Hattori M, Okada M, Sasaki Y (1984) Clinical efficacy of atenolol in patients with essential hypertension. A comparative study with metoprolol with an envelope method. The Japanese Journal of Clinical and Experimental Medicine 61: 2327-2337. [in Japanese]
	Bunazosin hydrochloride	公表文献	NA	Kaneko Y, Yasuda H, Fukuchi S, Ikeda T, Kuramoro K, Nukada T, Arakawa K (1983) Clinical evaluation of E-643 in patients with essential hypertension. A multi-center double-blind comparative study with hydralazine (monotherapy and combination therapy with thiazides.) Journal of Clinical and Experimental Medicine 124: 216-245. [in Japanese]
	Indapamide	公表文献	NA	Murakami M, Aoki K, Arai O, Iimura O, Ikezaki H, Ikeda M, Ito K, Inagaki Y, Uchida E, Ono Z, Ozawa Y, Onodera K, Orita Y, Kajiwara N, Kaneko H, Kaneko Y, Kanda Y, Kishimoto M, Kuramoto K, Koide K, Saito T, Sato S, Sato R, Sanjo T, Sugimoto T, Takasawa A, Takeda T, Tsukiyama H, Tsuchiya Y, Nakakura S (1982) Clinical efficacy of indapamide in patients with essential hypertension. A multi-center double-blind comparative study with trichlormethiazide. Journal of Clinical and Experimental Medicine 122: 1010-1030. [in Japanese]
	Terazosin	公表文献	NA	Yoshinaga K, Miura Y, Abe K, Kamei F, Watanabe Y, Tanaka T, Gunji A (1988) Efficacy and usefulness of terazosin hydrochloride in patients with essential hypertension. Multicenter comparative study by envelope method; A comparison with labetalol hydrochloride. Japanese Pharmacology & Therapeutics 16: 1245-1266. [in Japanese]

疾患領域	医薬品（一般名）	情報源	試験番号	出典
	Urapidil	公表文献	NA	Kaneko Y, Ishii M, Yoshida H, Yoshinaga K, Inagaki Y, Taniguchi K, Mizuno Y, Omae T, Takeda T, Abe H, Kokubu T, Arakawa K, Fujishima M, Ebihara A, Sakuma A (1987) Clinical evaluation of BKU (slow release urapidil) monotherapy and adjunctive therapy with diuretic of the thiazide type in patients with essential hypertension. A double-blind parallel comparative study with prazosin. Journal of Clinical and Experimental Medicine 142: 271-299. [in Japanese]
	Cilazapril hydrate	公表文献	NA	Yoshinaga K, Saruta T, Kaneko Y, Arakawa K, Iimura O, Inagaki Y, Ishii M, Takeda R, Mizuno Y, Kumahara Y, Masuyama Y, Kokubu T, Nakashima M (1989) Evaluation of efficacy and safety of cilazapril versus enalapril in patients with essential hypertension. A double-blind parallel comparative study. Journal of Clinical Therapeutics & Medicine 5: 1837-1913. [in Japanese]
	Manidipine hydrochloride	公表文献	NA	Kaneko Y, Fukiyama K, Iimura O, Yoshinaga K, Inagaki Y, Ishii M, Saruta T, Yamada K, Kumahara Y, Omae T, Kokubu T, Arakawa K, Fujishima M (1989) Clinical evaluation of manidipine hydrochloride in patients with essential hypertension. A double-blind comparative study with nicardipine hydrochloride. Journal of Clinical and Experimental Medicine 151: 471-492. [in Japanese]
	Doxazosin mesilate	公表文献	NA	Omae T, Koshiro Fujiyama, Iimura O, Yoshinaga K, Inagaki Y, Ishii M, Kaneko Y, Yamada K, Ijichi H, Takeda T, Kuramochi M, Kokubu T, Ebihara A, Nakashima M (1988) Clinical evaluation of doxazosin mesilate in patients with essential hypertension. A double-blind comparative study with prazosin hydrochloride. Journal of Clinical and Experimental Medicine 146: 673-691. [in Japanese]
	Lisinopril	公表文献	NA	Arakawa K, Iimura O, Yoshinaga K, Inagaki Y, Ishii M, Saruta T, Kajiwara N, Kaneko Y, Yamada K, Omae T, Kumahara Y, Takeda T, Kokubu T, Fujishima M, Abe K, Sasakuri M, Sakuma A (1990) Studies on clinical usefulness of lisinopril (MK-521) for essential hypertension. Double blind comparative test by using enalapril as control agent. The Medical Frontline 45: 1031-1057. [in Japanese]

疾患領域	医薬品（一般名）	情報源	試験番号	出典
	Betaxolol hydrochloride	公表文献	NA	Yoshinaga K, Kokubu T, Saruta T, Ishii M, Kaneko Y, Mizuno Y, Omae T, Takeda T, Masuyama Y, Hiwada K, Arakawa K, Nakashima M (1990) Clinical utility of betaxolol hydrochloride in monotherapy on essential hypertension. Double blind group comparative study vs slow release propranolol hydrochloride. Journal of Clinical Therapeutics & Medicine 6: 2657-2688. [in Japanese]
	Celiprolol hydrochloride	公表文献	NA	Abe H, Kaneko Y, Omae T, Kokubu T, Iimura O, Yoshinaga K, Ishii M, Inagaki Y, Mizuno Y, Arakawa K, Yoneda S, Ebihara A (1989) Clinical evaluation of celiprolol hydrochloride (NBP-582) on essential hypertension. double-blind group comparative study vs propranolol hydrochloride. Journal of Clinical Therapeutics & Medicine 5: 2321-2365. [in Japanese]
	Carvedilol	公表文献	NA	Goto Y, Ogihara T, Kumahara Y, Ikeda M, Yoshinaga K, Arakawa K, Iimura O, Ishii M, Kokubu T, Takeda T, Murakami E, Nakashima M (1990) Clinical efficacy of carvedilol (DQ-2466) in patients with essential hypertension: A double-blind comparative study with labetalol. The Japanese Journal of Clinical and Experimental Medicine 67: 1869-1894. [in Japanese]
NA			Yoshinaga K, Ogihara T, Goto Y, Kumahara Y, Ikeda M, Arakawa K, Abe K, Iimura O, Ishii M, Kokubu T, Saruta T, Takeda T, Muarkami E, Nakashim M (1992) Clinical efficacy of carvedilol (DQ-2466) in essential hypertension: A double-blind comparison against nadolol. The Japanese Journal of Clinical and Experimental Medicine 69:2593-2617. [in Japanese]	
	Imidapril hydrochloride	公表文献	NA	Saruta T, Omae T, Kuramochi M, Iimura O, Yoshinaga K, Abe K, Ishii M, Watanabe T, Takeda T, Ito K, Kokubu T, Fujishima M, Arakawa K, Nakashima M (1992) Clinical usefulness of imidapril hydrochloride (ACE/TA-6366) on essential hypertension. A double-blind comparative study with enalapril maleate. Journal of Clinical Therapeutics & Medicine 8: 661-697. [in Japanese]

疾患領域	医薬品（一般名）	情報源	試験番号	出典
	Temocapril hydrochloride	公表文献	NA	Yoshinaga K, Abe K, Iimura O, Kuramoto K, Saruta T, Kaneko Y, Ishii M, Takeda R, Mizuno Y, Omae T, Ogihara T, Masuyama Y, Kajiyama G, Arakawa K, Fujishima M, Fukiyama K (1992) Clinical evaluation of temocapril hydrochloride (CS-622) monotherapy in patients with essential hypertension. A double-blind comparative study with enalapril maleate. <i>Clinical Evaluation</i> 20: 11-44. [in Japanese]
	Efonidipine hydrochloride ethanolate	公表文献	NA	Yamada K, Ishii M, Mizuno Y, Nakashima M, Ohashi Y (1992) Clinical evaluation of NZ-105 in patients with essential hypertension. A double-blind comparative study with nifedipine hydrochloride. <i>Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> 161: 275-292. [in Japanese]
	Bevantolol hydrochloride	公表文献	NA	Arakawa K, Ishii M, Iimura O, Yoshinaga K, Inagaki Y, Saruta T, Yamazaki N, Takeda T, Kokubu T, Fujishima M, Ebihara A (1992) Clinical evaluation of bevantolol hydrochloride (NC-1400) in monotherapy for essential hypertension. Double blind comparison with metoprolol tartrate. <i>Journal of Clinical Therapeutics &amp; Medicine</i> 8: 2147-2191. [in Japanese]
	Quinapril hydrochloride	公表文献	NA	Kuramoto K, Fukiyama K, Iimura T, Yoshinaga K, Saruta T, Ishii M, Kuramochi M, Mizuno Y, Ishikawa H, Kokubu T, Ogihara T, Fujishima M, Arakawa K, Nakashima M (1994) Clinical evaluation of quinapril in patients with essential hypertension. A double-blind comparative study with enalapril. <i>Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> 169: 369-406. [in Japanese]
	Cilnidipine	公表文献	NA	Ishii M, Omae T, Matsuoka H, Iimura O, Abe K, Inagaki Y, Saruta T, Mizuno Y, Takeda R, Ogihara T, Takeda T, Hiwada K, Arakawa K, Fujishima M, Fukiyama K, Gunji A, Nisigaki M (1993) A multi-center double-blind comparative study of FRC-8653 (cilnidipine) and nifedipine-retard in patients with essential hypertension. <i>Japanese Pharmacology &amp; Therapeutics</i> 21: 59-97. [in Japanese]
	Felodipine	公表文献	NA	Arakawa K, Iimura O, Yoshinaga K, Saruta T, Ishii M, Omae T, Takeda T, Kokubu T, Kumahara Y, Fujishima M, Nakashima M (1992) Clinical evaluation of felodipine (CGH 869) monotherapy in essential hypertension. Double-blind comparative study with nifedipine (Adalat L). <i>Journal of Clinical Therapeutics &amp; Medicine</i> 8: 2659-2691.

疾患領域	医薬品（一般名）	情報源	試験番号	出典
				[in Japanese]
	Aranidipine	公表文献	NA	Arakawa K, Iimura O, Onodera S, Yoshinaga K, Abe K, Saruta T, Ishii M, Mizuno Y, Murakami E, Ogihara T, Takeda T, Kajiyama G, Hiwada K, Fukiyama K, Ebihara A (1995) Clinical evaluation of MPC-1304 on essential hypertension. A double-blind study comparing with nicardipine-retard. Journal of Clinical Therapeutics & Medicine 11: 1503-1534. [in Japanese]
	Trandolapril	公表文献	NA	Arakawa K, Saruta T, Iimura O, Abe K, Kuramoto K, Kurokawa K, Ishii M, Mizuno Y, Takeda T, Ogihara T, Hiwada K (1992) Clinical evaluation of angiotensin converting enzyme inhibitor, trandolapril (RU 44570) in patients with essential hypertension. Multi-centered double-blind comparative study in comparison with enalapril maleate. Clinical Evaluation Clinical Evaluation 20: 477-511. [in Japanese]
	Perindopril erbumine	公表文献	NA	Yoshinaga K, Saruta T, Abe K, Arakawa K, Iimura O, Ishii M, Ogihara T, Takeda T, Takeda R, Fujishima M, Ohashi Y (1997) Clinical evaluation of monotherapy with perindopril erbumine (SED-9490), an ACE Inhibitor, in the treatment of essential hypertension. Double-blind parallel comparison with enalapril maleate. Journal of Clinical Therapeutics & Medicine 13: 4259-4297. [in Japanese]
	Candesartan cilexetil	公表文献	NA	Arakawa K, Ogihara T, Iimura O, Abe K, Saruta T, Ishii M, Hiwada K, Fujishima M, Fukiyama K, Sakuma A (1998) Evaluation of clinical usefulness of TCV-116 (candesartan cilexetil) in patients with essential hypertension. A double-blind, parallel group-comparison study using enalapril maleate as control drug. Journal of Clinical Therapeutics & Medicine 14: 871-918. [in Japanese]
	Valsartan	CTD	NA	Pharmaceutical and Medical Devices Agency (2000) Common technical documents of valsartan posted on the Japanese regulatory agency site. <a href="http://www.pmda.go.jp/shinyaku/g000906/index.html">http://www.pmda.go.jp/shinyaku/g000906/index.html</a> [in Japanese]. Accessed 26 September 2015.

疾患領域	医薬品（一般名）	情報源	試験番号	出典
	Olmesartan medoxomil	CTD	5-35	Pharmaceutical and Medical Devices Agency (2004) Common technical documents of olmesartan medoxomil posted on the Japanese regulatory agency site. <a href="http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P200400005/index.html">http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P200400005/index.html</a> [in Japanese]. Accessed 26 September 2015.
	Telmisartan	CTD	NA	Pharmaceutical and Medical Devices Agency (2002) Common technical documents of telmisartan posted on the Japanese regulatory agency site. <a href="http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P200200038/index.html">http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P200200038/index.html</a> [in Japanese]. Accessed 26 September 2015.
	Aliskiren	Interview Form	1201	Pharmaceutical and Medical Devices Agency (2009) Common technical documents of aliskiren posted on the Japanese regulatory agency site. <a href="http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P200900037/index.html">http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P200900037/index.html</a> [in Japanese]. Accessed 26 September 2015.
			1301	
	Eplerenone	CTD	403	Pharmaceutical and Medical Devices Agency (2007) Common technical documents of eplerenone posted on the Japanese regulatory agency site. <a href="http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P200700032/index.html">http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P200700032/index.html</a> [in Japanese]. Accessed 26 September 2015.
	Irbesartan	CTD	E2233	Pharmaceutical and Medical Devices Agency (2008) Common technical documents of irbesartan posted on the Japanese regulatory agency site. <a href="http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P200800021/index.html">http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P200800021/index.html</a> [in Japanese]. Accessed 26 September 2015.
E2231				
E2235				
統合失調症	Clocapramine	公表文献	NA	Kurihara M, Ito H, Kato N, Kawakita Y, Kudo Y, Mori A (1983) Clinical evaluation of clocapramine (Clofekton) in schizophrenia. A double-blind comparison of clocapramine, haloperidol and perphenazine. Japanese Journal of Clinical Psychiatry 12: 519-538. [in Japanese]

疾患領域	医薬品（一般名）	情報源	試験番号	出典
	Timiperone	公表文献	NA	Nakazawa T, Ohara K, Sawa Y, Odo S, Nomura S, Ito M, Ukei N, Iwao Y, Kawase R, Matsui H, Sawa J, Onagawa A, Arioka I, Sugimura S, Onaka Y, Katsuda S, Edakubo T, Suzuki Y, Okuyama T, Kawaguchi S, Kawaguchi K, Hattori S, Nakashima M (1982) A double blind comparative study of timiperone and clocapramine in the treatment of schizophrenia. Japanese Journal of Clinical Psychiatry 11: 101-115. [in Japanese]
			NA	Takahashi R, Inanaga K, Samejima T, Sarai K, Asada S, Otsuki S, Nakano S (1982) Clinical evaluation of timiperone and perphenazine in a multi-center double blind study. The Japanese Journal of Clinical and Experimental Medicine 59: 939-951. [in Japanese]
			NA	Kariya T, Shimazono Y, Yamashita I, Sugano K, Toru M, Mori A, Murasaki M, Ito S (1981) Comparison of clinical effects of timiperone and haloperidol on schizophrenia using double blind technique. Japanese Journal of Clinical Psychiatry 10: 1281-1301. [in Japanese]
	Bromperidol	公表文献	NA	Mukasa H, Matsunaga K, Nakamura J, Takii O, Hashimoto M, Tsujimaru H, Mine K, Tejima S, Horikawa K, Tanaka K, Yamada S, Funazu K, Kato I, Utimura N, Horikawa Y, Imato N, Nishijima H, Matsunaga H, Sato H, Ariakwa K, Miura T, Nakano T, Yamaguchi E, Fukutomi T, Ishibashi A, Shibata D, Mukasa H, Ogata M, Imasato K, Kotorii K, et al. (1984) A double blind comparison of bromperidol and clocapramine on schizophrenia. The Japanese Journal of Clinical and Experimental Medicine 61: 3721-3731. [in Japanese]
			NA	Kodama H, Sarai K, Nakahara T, Nakagawa K, Okada M, Yonekawa K, Masuda H, Morioka S, Sagawa M, Tsukahara N, Ueno N, Takizawa S, Terai E, Osawa T, Ishii T, Segawa Y, Yodokawa Y, Yamanaka Y, Sone T, Masuda K, Ishii T, Ideshita H, Morikawa R, Asaumi Y, Shinagawa K (1984) A double blind comparison of bromperidol and haloperidol on schizophrenia. Japanese Journal of Medicine and Pharmaceutical Science 12: 269-286. [in Japanese]

疾患領域	医薬品（一般名）	情報源	試験番号	出典
			NA	Onodera I, Ito K, Ito K, Asano H, Kobayashi Y, Kawai S, Yamashita I, Fukazu R, Miyosi N, Kobayashi R, Hirabayasi Y, Honma H, Kimura N, Suzuki T, Togashi Y, Yamahana Y, Yoshimura H, Tanabe M, Narita G (1984) A double blind comparison of bromperidol and haloperidol in hospitalized patients with schizophrenia. The Clinical Report 18: 3349-3371. [in Japanese]
			NA	Kudo Y, Ichimaru S, Kawakita Y, Saito M, Sakai T, Nishimura K, Hitomi K, Ito S (1984) A double-blinded comparison of bromperidol and clozapine on schizophrenia. Japanese Journal of Clinical Psychiatry 13: 1283-1301. [in Japanese]
			NA	Ito H, Anno H, Fujii Y, Hasegawa Y, Ikegami H, Ishigooka J, Kaizawa S, Kamijima K, Kamisada M, Kawachi Y, Koga Y, Kuroiwa T, Maekawa M, Masuda Y, Matsuno M, Murasaki M, Nakano Y, Nakazawa A, Nakajima S, Ogita K, Ohtsuka N, Tsuchiya Y, Sumiyoshi A, Suzuki T, Takamiya M, Tateyama M, Esuji E, Tsukada O, Waki Y, Yagi G, et al. (1985) Clinical evaluation of bromperidol, a new investigational butyrophenone derivative, in schizophrenia, a double-blind comparison of bromperidol and haloperidol. Clinical Evaluation 13: 105-136. [in Japanese]
	Sultopride	公表文献	NA	Mori A, Murasaki M, Kamijima K, Ito H, Noguchi T, Hasegawa K, Kaneno S, Ohkubo Y, Takao K, Suzuki T, Kazuhiro O, Nakano Y, Kamisada M, Kawachi Y, Haba R, Tsumura T, Haruhara C, Sakai M, Sugawara M, Sakano M, Uchiyama M, Suzuki T, Igarashi Y, Hasegawa Y, Ikegami H, Aoba Y, Tsukamoto T, Yamaguchi N, Kawakatsu T, Matsui H, et al. (1986) Clinical evaluation of sultopride on schizophrenic patients in a double-blind comparison with haloperidol. Clinical Evaluation 14: 409-436. [in Japanese]
				NA

疾患領域	医薬品（一般名）	情報源	試験番号	出典
	Nemonapride	公表文献	NA	Mori A, Kazamatsuri H, Kaneno S, Kamajima K, Kariya T, Murasaki M, Yagi G (1989) A double-blind comparison of a new benzamide compound YM-09151 with haloperidol in the treatment of schizophrenia. Clinical Evaluation 17: 349-377. [in Japanese]
			NA	Kudo Y, Igawa G, Kawakita Y, Saito M, Sakai T, Nakajima T, Nishimura K, Higashi Y, Hitomi K (1989) A double-blind comparative study of a new benzamide compound YM-09151 with sulpiride in the treatment of schizophrenia. Journal of Clinical Therapeutics & Medicine 5: 2149-2175. [in Japanese]
	Fluphenazine decanoate	公表文献	NA	Kaneno S, Ohkuma T, Yamashita I, Mori A, Yagi G, Kudo Y, Kawakita Y, Nakane Y (1991) A double-blind comparative study on the efficacy and safety of fluphenazine decanoate (SQ10, 733) and oral haloperidol in the treatment of schizophrenia Patients. Clinical Evaluation 19:15-45. [in Japanese]
	Perospirone hydrochloride	CTD	NA	Pharmaceutical and Medical Devices Agency (2000) Common technical documents of perospirone hydrochloride hydrate posted on the Japanese regulatory agency site. <a href="http://www.pmda.go.jp/shinyaku/g001211/index.html">http://www.pmda.go.jp/shinyaku/g001211/index.html</a> [in Japanese]. Accessed 26 September 2015.
			NA	
	Olanzapine	CTD	NA	Pharmaceutical and Medical Devices Agency (2000) Common technical documents of olanzapine posted on the Japanese regulatory agency site. <a href="http://www.pmda.go.jp/shinyaku/g001214/index.html">http://www.pmda.go.jp/shinyaku/g001214/index.html</a> [in Japanese]. Accessed 26 September 2015.
Quetiapine fumarate	CTD	NA	Pharmaceutical and Medical Devices Agency (2000) Common technical documents of quetiapine fumarate posted on the Japanese regulatory agency site. <a href="http://www.pmda.go.jp/shinyaku/g001204/index.html">http://www.pmda.go.jp/shinyaku/g001204/index.html</a> [in Japanese]. Accessed 26 September 2015.	
		NA		

疾患領域	医薬品（一般名）	情報源	試験番号	出典
	Aripiprazole	CTD	031-95-002	Pharmaceutical and Medical Devices Agency (2006) Common technical documents of aripiprazole posted on the Japanese regulatory agency site. <a href="http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P200600001/index.html">http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P200600001/index.html</a> [in Japanese]. Accessed 26 September 2015.
			031-95-003	
	Blonanserin	CTD	AD5423-301-5	Pharmaceutical and Medical Devices Agency (2008) Common technical documents of blonanserin posted on the Japanese regulatory agency site. <a href="http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P200800002/index.html">http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P200800002/index.html</a> [in Japanese]. Accessed 26 September 2015.
			AD5423-308-17	
	Risperidone	CTD	RIS-JPN-S31	Pharmaceutical and Medical Devices Agency (2009) Common technical documents of risperidone posted on the Japanese regulatory agency site. <a href="http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P200900022/index.html">http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P200900022/index.html</a> [in Japanese]. Accessed 26 September 2015.
Paliperidone	CTD	JNS007ER-JPN-S31	Pharmaceutical and Medical Devices Agency (2010) Common technical documents of paliperidone posted on the Japanese regulatory agency site [in Japanese]. <a href="http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P201000064/index.html">http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P201000064/index.html</a> . Accessed 26 September 2015.	

別表2 第3章 効果量に関する日米比較において分析対象とした医薬品

疾患領域	日本	米国
気管支喘息	Beclometasone dipropionate	Beclomethasone dipropionate
	Budesonide	Budesonide/Formoterol fumarate hydrate
	Ciclesonide	Ciclesonide
	Montelukast	Formoterol fumarate hydrate
	Salmeterol xinafoate/Fluticasone propionate	Mometasone furoate /Formoterol fumarate hydrate
	Zafirlukast	Montelukast
		Fluticasone propionate
	Salmeterol xinafoate	
	Zileuton	
うつ病	Duloxetine hydrochloride	Citalopram hydrobromide
	Escitalopram oxalate	Escitalopram oxalate
	Fluvoxamine maleate	Duloxetine hydrochloride
	Milnacipran hydrochloride	Paroxetine hydrochloride
	Mirtazapine	Venlafaxine
	Paroxetine hydrochloride	Vilazodone hydrochloride
	Sertraline hydrochloride	
糖尿病	Glimepiride	Bromocriptine mesilate
	Liraglutide	Exenatide
	Metformin hydrochloride	Linagliptin
	Miglitol	Liraglutide

	Mitiglinide calcium hydrate	Pioglitazone hydrochloride
	Nateglinide	Pramlintide acetate
	Pioglitazone hydrochloride	Rosiglitazone
	Sitagliptin phosphate monohydrate	Saxagliptin hydrate
	Vildagliptin	Sitagliptin phosphate monohydrate
統合失調症	Aripiprazole	Asenapine
	Blonanserin	Aripiprazole
	Olanzapine	Iloperidone
	Paliperidone	Lurasidone hydrochloride
	Perospirone hydrochloride	Paliperidone
	Quetiapine fumarate	Quetiapine fumarate
	Risperidone	Ziprasidone hydrochloride hydrate

## 謝辞

東京大学大学院薬学系研究科 小野俊介准教授には、本研究の計画段階から研究の実施、さらには本論文をまとめるまで、長年に渡り多大なご指導を賜ったことに深く感謝の意を表します。ご指導に加えて、小野先生に常に叱咤激励頂いたことで、本論文の完成にまで至ることができたと考えております。

元東京大学大学院薬学系研究科 草間真紀子講師には、日々の議論で研究に対する多くの示唆や助言を頂きました。本研究を最後まで円滑に遂行できたのは、草間先生のご指導及びご支援のお陰と考えております。

本研究の着手時期に厳しくも参考になるご助言を頂いた元東京大学薬学研究科 杉山雄一教授、本研究の実施及び論文の作成に際して多面的な観点からご助言をいただいた元東京大学大学院薬学系研究科 松木則夫教授に謝意を表します。

本研究の実施に際しては、医薬品評価学講座の学生の皆様には、本研究の実施に多大なご協力をいただいたことに、心より御礼申し上げます。

最後に、週末も含めて多くの時間を本研究に費やすことを理解し、研究に関して悩んでいるときはそばに寄り添って支えてくれた妻に心より感謝いたします。