

# 博士論文

## 新薬承認審査における 効能・効果の決定に関与する要因の研究

横田 昌史

## 目次

表目次 .....	4
図目次 .....	5
略号一覧 .....	7
<b>1. 序論：本研究の位置付けと意義 .....</b>	<b>8</b>
1.1 新薬承認審査における承認事項の決定プロセス .....	8
1.2 承認審査実態に関する研究の現状 .....	11
1.3 研究対象としての効能・効果 .....	14
1.4 本研究の目的と意義 .....	16
1.5 本研究の仮説 .....	18
1.6 投稿論文 .....	21
<b>2. 日本における申請効能の分類 .....</b>	<b>22</b>
2.1 方法 .....	22
2.1.1 分析対象医薬品 .....	22
2.1.2 データ収集 .....	22
2.1.3 データ解析 .....	24
2.2 結果：申請効能の分類 .....	24
2.2.1 分析結果①：効能分類 .....	24
2.2.2 分析結果②：申請効能文字数・個数 .....	27
2.3 考察 .....	31
<b>3. 新薬承認審査における効能・効果の決定に関する要因 .....</b>	<b>37</b>
3.1 目的と背景 .....	37
3.2 方法 .....	38
3.2.1 分析対象医薬品 .....	38
3.2.2 データ収集 .....	38
3.2.3 データ解析 .....	39
3.2.3.1 変数 .....	39
3.2.3.2 回帰モデル .....	44
3.3 結果 .....	50
3.3.1 承認審査の結果生じる効能変更の分類の結果 .....	50
3.3.2 申請品目の特性毎にみた効能変更の内訳 .....	51
3.3.3 効能・効果の決定に関する回帰分析結果 .....	55
3.3.3.1 効能・効果の決定に関する基本モデルによる分析結果 .....	55
3.3.3.2 追加的な分析結果 .....	59
3.3.3.3 予測販売額による効能変更の選択確率の推定 .....	64

3.3.4	「効能・効果の一部削除」及び「対象患者集団の制限」の決定に関する回帰分析結果.....	69
3.4	考察 .....	72
4.	<b>新薬承認審査における内部審査官と外部専門家の役割の違い</b> .....	79
4.1	目的と背景 .....	79
4.2	方法 .....	81
4.2.1	分析対象医薬品 .....	81
4.2.2	データ収集.....	81
4.2.3	データ解析.....	81
4.2.3.1	変数 .....	81
4.2.3.2	回帰モデル .....	84
4.3	結果 .....	89
4.3.1	チーム審査後と専門協議後の効能決定の違い .....	89
4.3.2	チーム審査後と専門協議後の効能決定に関する回帰分析結果 .....	91
4.3.2.1	チーム審査後と専門協議後の効能決定に関する分析結果.....	91
4.3.3	専門協議後の申請効能への復帰に関する回帰分析結果 .....	96
4.4	考察 .....	97
4.4.1	PMDA 内部審査の効能決定に関する要因.....	97
4.4.2	専門協議後の効能決定に関する要因 .....	101
4.4.3	まとめ.....	105
5.	<b>総括</b> .....	107
6.	<b>引用文献</b> .....	112
	謝辞 .....	116
	付表 .....	117

## 表目次

表 2.1-1	効能分類とその例示 .....	23
表 2.2-1	申請効能の分類に関する集計結果.....	25
表 2.3-1	臨床評価ガイドラインの作成・改訂状況（1993 年～2009 年） .....	35
表 3.2-1	申請効能と承認効能の差異の類型化.....	41
表 3.2-2	ロジスティック回帰分析に用いた説明変数.....	43
表 3.3-1	承認審査の結果生じる効能変更の分類.....	51
表 3.3-2	申請品目の特性毎にみた効能変更の内訳.....	53
表 3.3-3	効能・効果の決定に関する分析に用いた目的変数及び説明変数の記述統計量.....	56
表 3.3-4	効能・効果の決定に関する基本モデルによる分析結果.....	58
表 3.3-5	追加的な分析結果①：「総審査期間」と効能・効果の決定との関係に関する検討.....	60
表 3.3-6	追加的な分析結果②：「疾患領域」と「審査担当分野」の差異に関する検討.....	62
表 3.3-7	回帰モデル 2（「効能・効果の一部削除」が生じる要因）及び 回帰モデル 3（「対象患者集団の制限」が生じる要因）による分析結果.....	70
表 3.4-1	効能・効果の決定に関する基本モデルによる分析結果の要約.....	73
表 3.4-2	回帰モデル 2・回帰モデル 3 による分析結果の要約：「効能・効果の一部削除」又は「対象患者集団の制限」が生じる要因.....	75
表 4.2-1	多項ロジスティック回帰分析に用いた説明変数.....	82
表 4.2-2	二項ロジスティック回帰分析に用いた説明変数.....	83
表 4.3-1	チーム審査後及び専門協議後の効能決定に関する分析に用いた 目的変数及び説明変数の記述統計量.....	92
表 4.3-2	PMDA チーム審査後の効能・効果の決定に関する分析結果 .....	94
表 4.3-3	専門協議後の効能・効果の決定に関する分析結果.....	95
表 4.3-4	専門協議後の申請効能への復帰に関する分析結果.....	96
表 4.4-1	PMDA チーム審査後（回帰モデル 4）と専門協議後（回帰モデル 5）の 効能決定に係る要因の違い.....	97

## 図目次

図 1.1-1	医薬品評価－「予測」と「現実」のズレを埋める継続的な作業.....	9
図 1.1-2	医薬品開発プロセスを通じた効能・効果の検討（概念図） .....	10
図 1.2-1	日本の総審査期間と PMDA 要員数の推移.....	12
図 1.3-1	新薬承認審査における承認事項と効能・効果の関係.....	15
図 1.4-1	本研究の目的 .....	18
図 1.5-1	本研究で想定した効能・効果に関する決定プロセスとそこから導かれる仮説.....	20
図 1.5-2	不確実性下での意思決定に関する既存の確率モデル（最終オファーによる調停モデル）の承認審査の文脈への適用例.....	21
図 2.2-1	2000～2009 年に承認された新薬の申請効能分類の推移.....	25
図 2.2-2	2000～2009 年に承認された新薬の申請効能分類：企業国籍別の層別解析結果.....	26
図 2.2-3	2000～2009 年に承認された新薬の申請効能分類：優先審査有無（左図）・希少疾病用医薬品の指定有無別（右図）の層別解析結果.....	27
図 2.2-4	2000～2009 年に承認された新薬の申請効能分類：海外承認実績有無（左図）・類薬有無別（右図）の層別解析結果.....	27
図 2.2-5	2000～2009 年に承認された新薬の申請効能文字数（左図）及び申請効能個数（右図）の推移 .....	28
図 2.2-6	2000～2009 年に承認された新薬の申請効能文字数：審査担当分野別（左図）及び疾患領域別（右図） .....	29
図 2.2-7	2000～2009 年に承認された新薬の疾患領域別申請効能文字数：企業国籍別の層別解析結果.....	30
図 2.2-8	2000～2009 年に承認された新薬の疾患領域別申請効能文字数：優先審査有無（左図）・希少疾病用医薬品の指定有無（右図）別の層別解析結果.....	30
図 2.2-9	2000～2009 年に承認された新薬の疾患領域別申請効能文字数：海外承認実績有無（左図）・類薬有無（右図）別の層別解析結果.....	31
図 3.2-1	目的変数の設定：承認審査における申請効能の変遷とその背景.....	40
図 3.3-1	ピーク時予測販売額を変化させた時の効能変更の選択確率：企業国籍別.....	66
図 3.3-2	ピーク時予測販売額を変化させた時の効能変更の選択確率：類薬有無別.....	67
図 3.3-3	ピーク時予測販売額を変化させた時の効能変更の選択確率：審査担当分野別.....	68
図 3.4-1	審査中に効能・効果の変更が生じる要因.....	74
図 3.4-2	審査中に「効能・効果の一部削除」及び「対象患者集団の制限」が生じる要因... ..	76
図 3.4-3	承認審査における効能・効果の決定との関連が想定される各種概念（因子）と本分析で用いた変数の関係（概念図） .....	78
図 4.1-1	日本の承認審査プロセスと本研究で分析した効能変更.....	80
図 4.3-1	チーム審査後と専門協議後の効能決定の違い（効能変更の履歴） .....	90

図 4.4-1	PMDA チーム審査後の効能決定との関連が想定される各種概念（因子）と 本分析で用いた変数の関係（概念図） .....	100
図 4.4-2	専門協議後の効能決定との関連が想定される各種概念（因子）と 本分析で用いた変数の関係（概念図） .....	104
図 4.4-3	新薬承認審査における内部審査官と外部専門家（専門委員）の役割の違い.....	105
図 4.4-1	本研究成果に基づく政策提言：日本の承認審査プロセスの更なる改善に向けた課題と解決の方向性.....	111

## 略号一覧

略号	説明
CCDS	Company Core Data Sheet（企業中核データシート）
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use（欧州医薬品委員会）
EMA	European Medicines Agency（欧州医薬品審査庁）
EMEA	European Medicines Agency（欧州医薬品審査庁：旧略称）
FDA	Food and Drug Administration（米国食品医薬品庁）
HIV	Human Immunodeficiency Virus（ヒト免疫不全ウイルス）
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use（日米 EU 医薬品規制調和国際 会議）
MEU	Modification to Expanded Use（効能範囲拡大）
MLU	Modification to Limited Use（効能範囲縮小）
NC	not calculated（算出せず）
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency（独立行政法人 医薬品医療機器 総合機構）
RA	Review Area（審査担当分野）
SE	Standard Error（標準誤差）

## 1. 序論：本研究の位置付けと意義

### 1.1 新薬承認審査における承認事項の決定プロセス

新薬の承認に際して、本邦では薬事法に基づく承認審査が行われ、申請者から提出された申請資料に基づき、申請された医薬品について、十分な科学的データが得られていて厳密な薬効評価が行われた結果、適切な使用対象（効能・効果）と使用方法（用法・用量等）が決められ、疾病の治療や診断への貢献が確認されているか、規制当局による再検証がなされる<sup>1)</sup>。この承認審査の過程では、申請資料に取り纏められた申請内容（申請者の視点からの「新薬の使い方」に関する提案内容）に関して、規制当局と申請者間で照会事項のやりとりが行われ、その提案内容の妥当性が規制当局の視点から再検証される。通常、申請者は製薬企業であり、営利企業による経済活動の一環として提案される申請内容には申請者の意図が強く反映される。一方、その申請内容を再検証する規制当局には、「国民の命と健康を守るという絶対的な使命感」がPMDAの理念として掲げられているように、有効で安全な新薬のみを承認する、いわゆる「門番（gatekeeper）」としての役割が課されている<sup>2)</sup>。すなわち、新薬承認審査は、申請者と規制当局という異なる意図を有するプレイヤーが、新薬が販売された社会における帰結を予測して新薬の使い方を決める交渉プロセスと捉えることができる。申請者による提案から議論が始まり、最終的に両プレイヤーが合意に至った「新薬の使い方」の審査結果が添付文書に示される（図 1.1-1：左側「新薬の使い方」を決める）。承認時点の情報に基づき設定された「新薬の使い方」に基づき、その新薬が現実の社会の中で使用されていく過程で、承認時点では想定していなかった危害が認められる場合もある。つまり、社会が審査時には予測していなかった帰結に至ってしまう場合である。このような場合には、改めて「新薬の使い方」を見直し、添付文書の改訂などの措置を取ることで、当該新薬による便益を最大化し危害を最小化する試みがなされる（図 1.1-1：右側「新薬の使い方」を見直す）。

本論文では、当該新薬が販売された社会の帰結を承認審査時の限られた情報に基づき正確に予測し、その新薬から得られる便益を最大化して危害を最小化する「新薬の使い方」を定めることによって、審査時に予測した社会の帰結を承認後に現実のものとできたかどうか「審査の質」の評価基準であると定義し、以降の議論を進める。



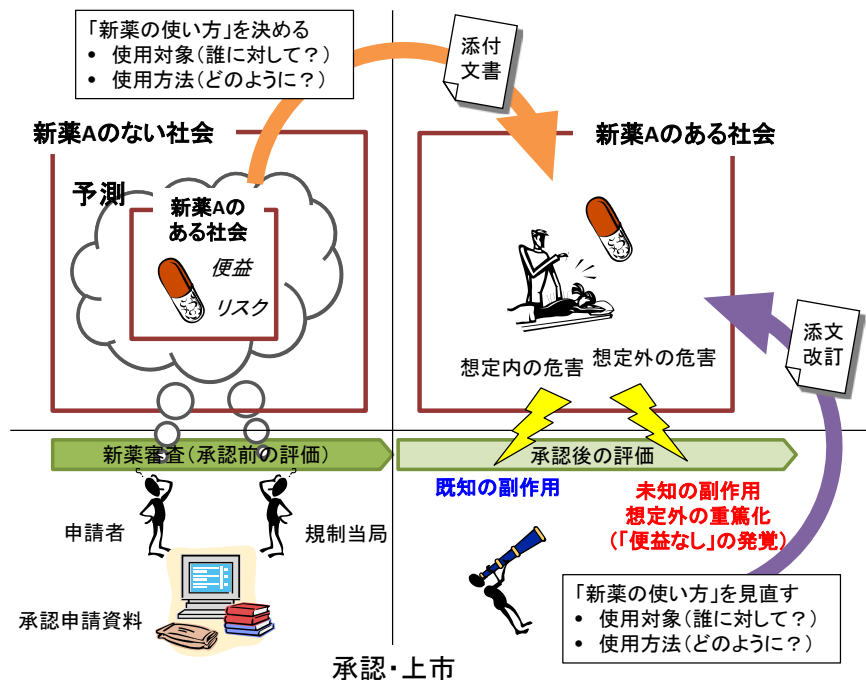


図 1.1-1 医薬品評価－「予測」と「現実」のズレを埋める継続的な作業

申請者による提案内容（すわなち申請内容）は、通常、申請企業内の意思決定プロセスに従って決定される。例えば、申請時点で得られている臨床試験データ等に基づき、プロジェクトチームによる機能横断的な議論を経て集約された提案内容の案が、社内の意思決定会議体に諮られて社内決定され、申請内容として最終化される。申請企業内の機能横断的な議論には、研究開発部門以外にも、営業部門や生産部門を含めた様々な判断当事者が関与するのが一般的である。申請内容は、過去の規制当局との合意事項に加え、申請者側の制約条件の下に決定される。すわなち、申請時点で得られている臨床試験データ等が支持すると申請者が判断する範囲で「新薬の使い方」の案を決めるわけであるが、科学的に妥当な提案内容になっているかに加え、企業経営の面から、当該新薬の事業性（投じた開発・営業費用に見合う収益が期待できるか）も条件として考慮することとなる。無論、申請時点までにどのような臨床試験データを取得してきたか（申請データパッケージ中の臨床試験データの充実度）は、申請時点では所与の条件であり、事業性を最大化しうる申請内容を提案できるかどうかは、申請時点の最終的な提案内容を見据えた、開発計画（特に第Ⅲ相臨床試験計画）に関する過去の意思決定に負うところが大きいのは言うまでもない。なお、その観点から、開発初期の段階から最終的に想定する「新薬の使い方」を念頭に置いて、目標製品プロファイル（Target Product Profile）を定めて開発計画を立案するという手法が近年取り入れられている<sup>3)4)</sup>。例えば、効能・効果の場合、開発候補品として選定された段階で作用機序などから暫定的な（複数の）目標効能が設定され、臨床開発が進み、

臨床データが蓄積されるにつれて、より具体的な効能・効果案として見直されていく（図 1.1-2）。生活習慣病の領域など、典型的な効能・効果しか設定しえない疾患（例えば高血圧症）を対象とした開発品目の場合は、第Ⅲ相臨床試験成績が得られる前から概ね申請効能は決まっているが、多くの場合、最終的な申請効能は第Ⅲ相臨床試験成績に基づき決定される。特に、第Ⅲ相臨床試験においてある特定の部分集団での有効性が安全性に比して十分でない場合や、市販後で当該新薬が適用される可能性のある患者集団での臨床データを十分に取得できなかった場合などは、適用患者集団を絞り込んだ申請効能の設定が行われる。

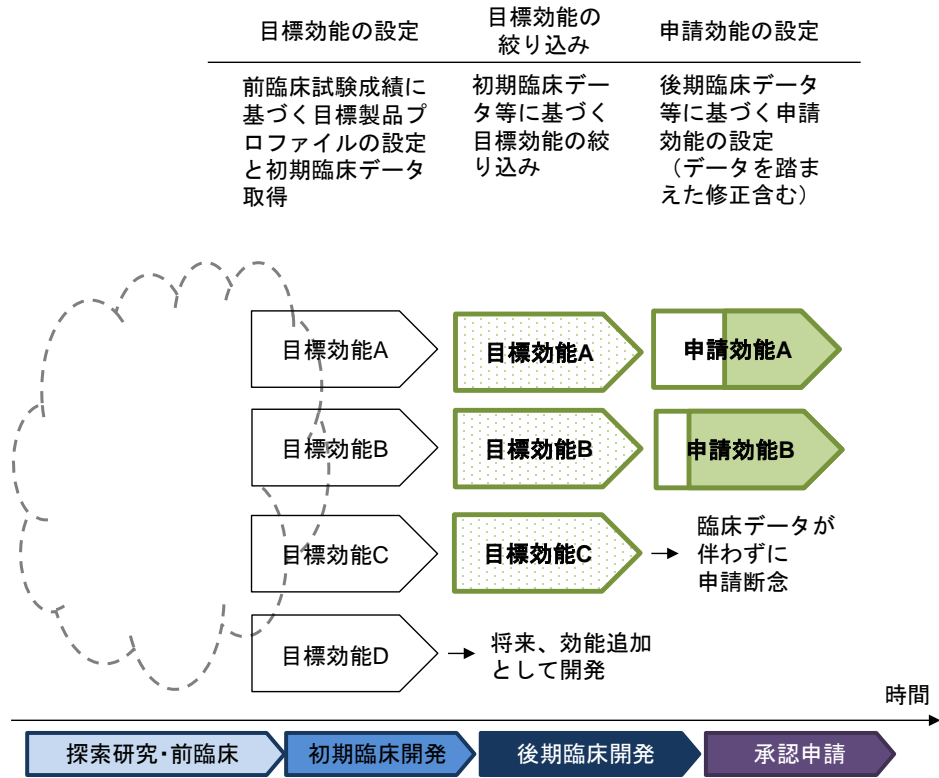


図 1.1-2 医薬品開発プロセスを通じた効能・効果の検討（概念図）

一方、規制当局では、以下のプロセスに沿って、申請内容の妥当性が規制当局の視点から再検証される。受け取った申請者からの提案内容が、まずは PMDA 内で当該申請品目の審査を担当する審査チーム内で吟味される。審査チームは、各専門機能（品質・薬理・薬物動態・毒性・臨床・生物統計）を担当する審査員（内部審査官）から構成されており、審査チーム内の機能横断的な議論はチーム主任により意見集約され、担当審査役（場合によっては、担当審査部長）により審査チームとしての意思決定が行われる。申請内容に関する審査チームの意見は、通常、書面による照会事項という形式で申請者に伝達され、申

請内容に関する申請者との議論が進む。また、審査の過程で、申請品目の特性に応じて指定された複数の外部専門家との意見交換（専門協議）を行い、より専門性の高い外部見解を踏まえて、審査チームの結論が形作られる。チーム審査過程及び専門協議後の申請者との照会事項のやりとりを経て、申請者と PMDA で合意に至った「新薬の使い方」の審査結果が添付文書案に反映され、審査の最終段階である薬事・食品衛生審議会の部会（医薬品第一部会・医薬品第二部会）にて審議される。外部委員で構成される部会での審議を経て、添付文書の内容が最終的に確定する。なお、上記のプロセスは、本稿執筆時点（2014 年時点）の一般的なプロセスである。

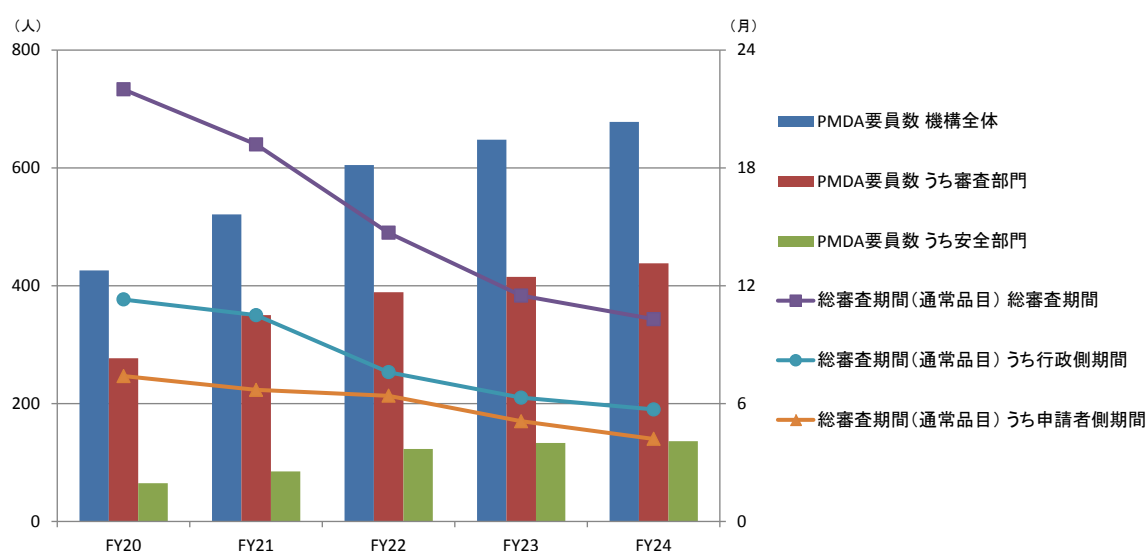
本論文では、新薬承認審査における「新薬の使い方」の決定に関与する主体として、申請者と規制当局という 2 人の擬人化されたプレイヤーを想定し、また、規制当局の見解形成の過程で異なる役割を果たす、PMDA 審査チームと専門委員という 2 種類の判断当事者を区別して、以降の議論を進める。

## 1.2 承認審査実態に関する研究の現状

これまでの承認審査実態に関する研究としては、比較的定量化しやすい総審査期間やドラッグラグを用いた時間の要素に着目した研究が先行しており<sup>5)6)7)8)</sup>、直近の総審査期間の集計結果をみると、承認審査に要した時間（事務処理効率）の観点からは、医薬品医療機器総合機構（PMDA）の人員増強等の施策は一定の成果を上げつつあるように見える（図 1.2-1）。PMDA が平成 24 年度の目標値（中央値）として掲げた「総審査期間 12 ヶ月」に対し、平成 23 年度及び平成 24 年度の実績値（中央値）は、それぞれ 11.5 ヶ月及び 10.3 ヶ月であった<sup>9)</sup>。中央値、つまり 50% の品目についての実績ではあるが、事務処理効率の観点からは日本の承認審査は欧米に比肩するレベルに到達しているといえよう。PMDA は「日本再興戦略」「健康・医療戦略」を踏まえ<sup>10)11)</sup>、平成 26 年度から始まる第 3 期中期計画において、医薬品・医療機器の審査ラグ「0」（著者注：欧米と日本の標準審査期間の差をゼロにすることを意味すると考えられる）の実現を目指すとし、総審査期間の目標値として 80% タイル値で 12 ヶ月を掲げているが、業務の質向上を目的としたレギュラトリーサイエンス研究や研修の充実といった一般的な施策以外に、審査の質を高める具体的な施策が第 3 期中期計画に含まれる様子は伺えない<sup>12)</sup>。

対照的に、米国では、新規性が高い新薬の承認申請が増えていること等を踏まえ、審査に十分な時間を確保するために標準審査期間を 10 ヶ月から実質 12 ヶ月（優先審査品目では 6 ヶ月から実質 8 ヶ月）に延長するという施策が取られていることには留意すべきである<sup>13)</sup>。世界的な医薬品の研究開発効率の低下が進んでいる中、FDA は 2013 年に 27 品目の新薬を承認しているが、うち 9 品目（33%）がファースト・イン・クラス（新規作用機序）

の薬剤で、うち9品目（33%、ファースト・イン・クラスとの重複含む）が希少疾病用医薬品という状況であり<sup>14)</sup>、今後、規制当局にとって評価の難易度が高い新薬の申請が更に増えてくると予想される。元来、承認審査の事務処理期間のみを政策評価指標として観察するだけでは、承認審査の真のパフォーマンスを評価することは難しく、欧米では審査期間と市販後の健康アウトカムとのトレード・オフ関係等もこれまでに議論されてきている<sup>15)16)17)</sup>。翻って日本でも、これまではドラッグラグにより開発が先行する地域との情報格差を利用した裁定的な開発・審査・安全対策が可能であったとする報告がなされてきており<sup>18)19)20)</sup>、進展する新薬の世界同時開発の帰結として、新規性の高い薬剤を世界に先駆けて日本で審査する事例も認められつつある状況下、事務処理効率以外の評価指標を取り入れ、注意深く承認審査パフォーマンスを評価すべき環境になりつつある。



総審査期間は中央値での集計。平成16年度以降に申請され承認された品目が集計対象。

図 1.2-1 日本の総審査期間と PMDA 要員数の推移

1.1 項で述べたように、規制当局が承認した「新薬の使い方」に基づき、実際の医療現場における処方行動・治療行為が動機付けられ、当該新薬から期待する便益（もしくは想定しない新薬による危害）が現実世界で引き出されることを考えると、新薬承認審査には、スピード（事務処理効率）だけではなく、期待するベネフィットとリスクのバランスに照らして、医療現場を適切に動機付けることができる「新薬の使い方」になっていることを最大限立証した上で承認を下ろすという実質（審査における判断の内容）が伴わなければならないことは自明である。すなわち、規制当局には、標準審査期間内の承認可否判断だ

けではなく、申請者との交渉（規制当局と申請者とのある種の協業）を通じて、トレード・オフ関係にある様々な要素（例えば、新薬の早期アクセスと拙速な判断による市販後の安全性問題）の比較考量を踏まえて、新薬が販売された社会における帰結を予測して、申請者から提案された「新薬の使い方」を最適化することが期待されている。つまり、審査の過程で、申請者から提案された「新薬の使い方」を、当該新薬が社会にもたらす便益を最大化し、かつその危害を最小化するように調整することが、規制当局には期待されている。しかし、これまでに、審査の過程で何がどのように決められているのかという実質に踏み込んだ、承認審査の具体的なプロセスとその中での判断に焦点を当てた研究は極めて少ない。

審査の過程で、どのような状況下で承認の判断を下したかが、市販後の健康アウトカムに影響を及ぼしうることを示した一例として、米国での承認審査における締切効果に着目したCarpenterらの実証研究が挙げられる<sup>15) 21)</sup>。Carpenterらは、審査官に心理的余裕がない状況で承認された品目、つまり審査期限間際に承認された品目では、市販後に安全性面で問題が生じる可能性が高くなることを定量的に示した。一方、Carpenterらの報告に対し、FDAが保有するデータに基づく分析結果では、締切効果は示唆されるものの統計的に有意な現象ではなく、明確には立証されてはいない、とのFDA側からの反論もなされている<sup>22)</sup>。

承認審査で決まる「新薬の使い方」のうち、効能・効果の決まり方について焦点を当てた研究としては、Tafariらが、欧州の承認審査における抗癌剤の効能追加申請を分析している<sup>23)</sup>。1995年から2008年にEMA（現EMA）により承認された103の効能・効果のうち、申請効能が明確に把握できた50効能の審査内容を分析したところ、40%（20/50効能）の申請効能の効能範囲が審査過程（審査の最終段階であるCHMPによる評価）で狭められていた。また、Pappasらは、抗菌剤に限定した分析であるが、米国と欧州のそれぞれの地域で同時期に承認された13品目の抗菌剤の承認効能の地域間差を分析したところ、効能・効果が完全に一致したのは1品目のみであり、科学的なエビデンスに基づかない、規制上の取り扱いの違いにより効能・効果の地域間差が生じている可能性がある旨を報告している<sup>24)</sup>。

効能・効果を支持するエビデンスの量という切り口では、Downingらが2005年から2012年に米国で承認された188品目（206効能）を分析し、承認される効能・効果によって、必要なエビデンスの量・質が異なることを定量的に示している<sup>25) 26)</sup>。

承認審査プロセスにおける外部専門家の役割に着目した研究としては、抗癌剤に限定した分析であるが、Farrellらが日米欧を含む主要な規制当局での外部専門家の承認審査への関与の在り方を比較検討し、グローバルに展開される新薬開発であっても、各地域の規制

当局が求める外部専門家の種類・役割・外部専門家が関与するプロセスの透明性などによって、外部専門家の関与の在り方は地域毎に異なる旨、考察している<sup>27)</sup>。

前述のとおり、事務処理期間だけを見ると、日本でも欧米並みの標準審査期間 12 ヶ月（中央値）を達成しつつあるが、日本の審査には以下に述べるような課題がまだ存在する。

第一に、審査の透明性確保に更なる改善の余地がある。現状、承認審査の経緯は、審査報告書や部会の議事録等の公開資料により追跡は可能であるが、実際の審査において何が重視されて「新薬の使い方」が決まっているのか、また「新薬の使い方」を決定する背景にどのようなトレード・オフ関係の比較考量が存在するのか不透明であることには変わりがない。承認審査における意思決定のメカニズムが可視化されていないという見方もでき、いわゆるベネフィット・リスク評価の研究に関係する課題でもある。

第二に、「新薬の使い方」の決定プロセスにおいて鍵となる判断当事者並びに判断当事者間がどのように影響を及ぼし合っているのかの可視化が必要である。現状、審査過程で誰が・何をやっているのかが当局外部から見えないため、実際に誰が規制当局内の最終見解の形成に重要な役割を果たしているのか明確ではない。そのため、仮に審査の実質（判断の内容）を改善するとした場合に、現行の審査プロセスのどこに着目した施策を打つべきかについて、客観的な根拠に基づく政策立案が困難である。同様に、誰が実質的な審査をしているのかが不明な現状では、審査リソースの質（審査官の経験・スキル等）と審査アウトカムの因果関係の分析が困難であり、平成 26 年度から始まる第 3 期中期計画において 1000 名体制を目指すとする<sup>12)</sup>、PMDA の審査基盤強化策の実効性を審査の「質」向上の観点から定量的に評価することは現状では難しい。

最後に、審査の意思決定の迅速化（前倒し）の可能性を探ることも産業界側の要望に応える重要な検討課題であろう。審査の過程で、申請者側では、審査対応と並行して、想定する上市時期に合わせた新薬の製造・包装・流通の準備が進められる。「新薬の使い方」に関する審査上の本質的な意思決定が、専門協議以降の審査終盤で行われ、承認間際の承認内容の変更等が上市準備に大きな影響を与える場合がある。

そこで、承認審査に関する現状を既存の研究とは異なる視点から分析するため、新薬の適用範囲を規定する効能・効果に着目し、審査内容の可視化・定量化を試みることにした。

### 1.3 研究対象としての効能・効果

図 1.3-1 に示すように、日本の薬事法上、効能・効果は、当該新薬が承認を受ける際に立証しなければならない重要な要素（承認事項）のひとつとされている。薬事法上では、

承認拒否事由の一つ目として、申請に係る効能・効果を有すると認められないとき、すなわち、ある特定の患者集団に対する有効性の立証が不十分であったとき、それから二つ目として、その効能・効果に比して著しく有害な作用を有することにより、医薬品として使用価値がないと判断されるとき、すなわち、その新薬が世の中に出たときの便益とリスクのバランスが著しく悪いとき、と規定されている（法第14条第2項）。

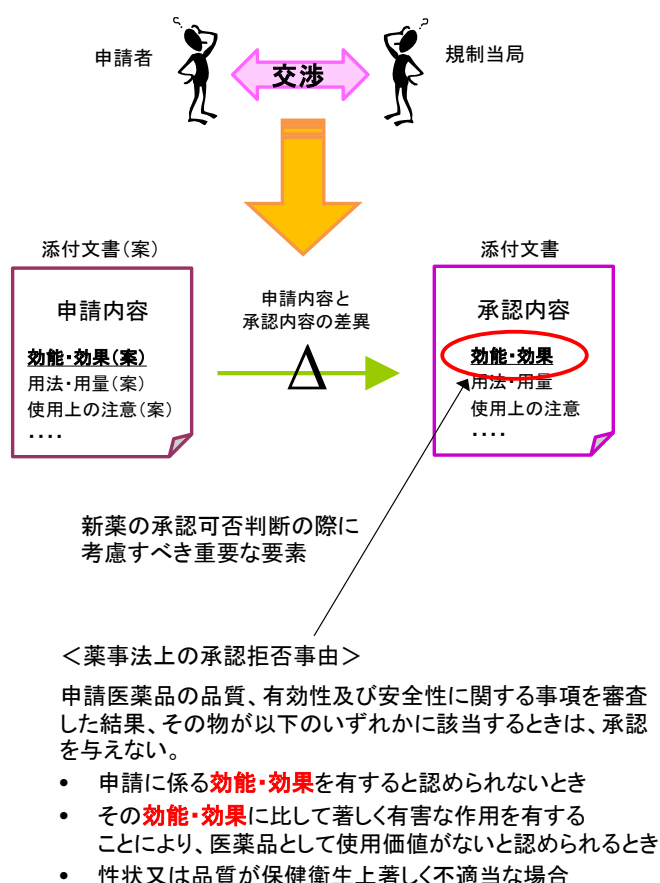


図 1.3-1 新薬承認審査における承認事項と効能・効果の関係

審査の過程で議論される「新薬の使い方」には、効能・効果以外にも、用法・用量や使用上の注意もあるが、研究対象として効能・効果に着目したのは、以下に述べる三つの理由からである。

第一に、効能・効果に関する研究は、審査の質に関する研究等への展開が期待でき、承認審査に関する政策評価に新たな視点を与えることが見込まれる。効能・効果は新薬の適用範囲を規定しており、本研究成果を市販後の安全性に関するアウトカム（市販後の重篤副作用や安全対策の有無）に関する研究成果と紐付けることで、審査の質の評価手法に関する研究への発展が見込める。また、次の理由にもつながるが、効能・効果は、臨床試験

で評価した試験対象集団と医療現場で実際に新薬が適用される適用患者集団を結び付ける重要な要素のひとつであり、効能・効果の決まり方を分析することで、ベネフィット・リスク評価への応用も期待できる。

第二に、効能・効果は、申請者と規制当局が臨床試験成績（試験対象集団の有効性・安全性データ）という同じ判断根拠に基づき審査過程で議論するにも関わらず、申請者からの提案内容（申請内容）と承認内容（両者の議論の結果、合意に至った内容）の差異が生じうる事項である。その背景として、本研究の仮説にもつながるが、新薬の適用範囲を規定する効能・効果は、用法・用量などとは異なり、厳密に臨床試験成績から外挿して決まるのではなく、種々の要素を勘案した上で比較的柔軟な意思決定がなされる（と皆が信じている）という実態があると推測した。用法・用量（例えば、30 mgを1日1回投与）と異なり、効能・効果は、効能設定の直接の根拠となる検証試験の成績や組み入れ基準・除外基準をすべて書き下すことはできないという前提で簡略化された表現で規定されており、いわば日本語表現の問題でもある。したがって、その表現の仕方に、判断当事者の様々な関心や意図がより入り込みうるし、また現実には審査の過程で若干の変更も可能であるという実証研究の対象として魅力的な特徴があると考えた。実際に、日本と欧米における承認用量の差に関する研究を行ったArnoldらの報告では、日本の新薬の承認用量は、申請時点に申請者が提案した用量とほとんど同じであることが示されている<sup>28)</sup>。申請前相談等の規制当局との相談過程で、臨床推奨用量に関する両者の考え方が承認申請前に擦り合わせられている可能性もあるが、この結果は、日本では、臨床試験成績に基づく臨床推奨用量の考え方が、申請者と規制当局で概ね一致しており、用法・用量は提案の不一致が起これにくい研究対象であることを示唆している。

第三に、効能・効果に関する研究は、研究の実施可能性が確保できる。審査報告書上で、審査中の段階的な評価結果を捕捉できるため、例えば使用上の注意などの添付文書の他の構成要素と比較して、詳細な分析が容易である。また、日本の審査報告書は、PMDA チーム審査後の見解と外部専門家との専門協議後の見解が別々に取り纏められているため、規制当局内の異なる判断当事者を区別した分析が可能であり、本研究は日本ならではの研究である。

## 1.4 本研究の目的と意義

以上の背景を踏まえ、審査の結果生じる申請効能と承認効能の違いに着目し、効能・効果がどのような要因に影響されて決定（変更）されているのか、PMDA の内部審査官と外部専門家の役割の違いも含め、その決定プロセスを分析することを目的とした（図 1.4-1）。

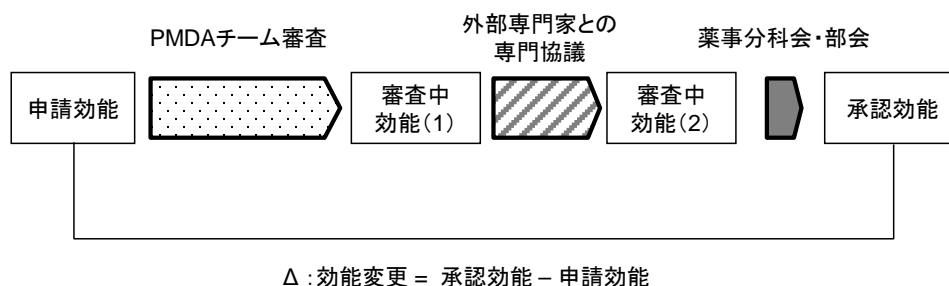
研究前半では、申請効能と承認効能の違いを分析対象とし、回帰分析結果に基づき効能



決定に関する要因を推定した。研究後半では、規制当局内の異なる判断当事者（PMDA 内部審査官と外部専門家）を比較する観点から、それぞれの審査段階毎の効能変更を分析対象とし、内部審査後と専門協議後の効能決定のあり方がどのように異なっているのかについて分析した。

本研究は、以下の点から、今後の新薬承認審査に関する政策評価を考える上で意義があると考ええる。まず、観測した申請効能と承認効能の差異自体に、政策評価上の基礎データとしての価値がある。承認審査は、単に書類を右から左に流す事務手続きではない。審査の結果、申請者の提案内容に加えられた変更、これが規制当局による審査過程の正味の仕事（アウトプット）を代表していると考ええると、この差異は規制当局のアウトプットを測るひとつの基礎データとして、政策評価上、意義深いデータになりうる。もちろん、申請に至るまでに、対面助言等により申請者と規制当局の間で十分に見解が摺り合わせられていて、審査過程で両者の間に提案の不一致が起こらない場合は、申請者の提案内容がそのまま承認されるわけであり、規制当局のアウトプットは、開発期間全体を通して測定・評価すべきものであることは言うまでもない。次に、本研究の成果により、審査における判断の可視化というアプローチの有用性を示しうるという点でも意義が大きいと考える。申請者・規制当局の両者が、何らかの関心をもって申請データを評価・解釈し、それぞれの立場で最善と考える「新薬の使い方」を念頭に置きながら、審査中のやりとり（交渉）を進めているが、この両判断当事者による決定のメカニズムを可視化することに政策評価上の意義がある。つまり、誰が、何を重視して効能・効果を決めているのか、また、その背後にどのようなトレード・オフ関係の比較考量が存在するのか、その意思決定の枠組みを提示することができれば、将来、承認審査の実質を改善していく上で有用な知見になりうると考えた。

### 研究①: 効能・効果の決定に関する要因



### 研究②: 内部審査官と外部専門家の役割の違い

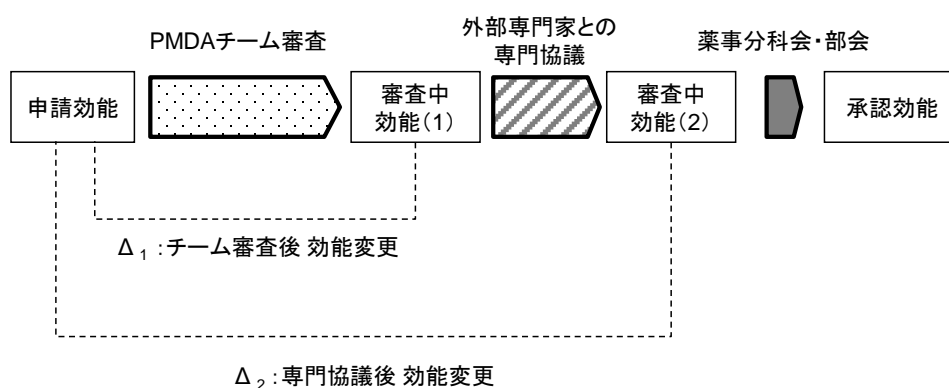


図 1.4-1 本研究の目的

## 1.5 本研究の仮説

以上に述べた問題意識に則り、本研究の着手にあたり、申請者の関心に基づき提案された申請効能が、照会事項のやりとり等を通じた事実確認や意見交換を踏まえて、申請者とは異なる（もしくは部分的には一致しているかもしれない）関心を持つ規制当局により検証され、必要に応じて申請効能が調整された上で、承認効能として（表面上は）両者合意の下に決定されるという、効能・効果に関する決定プロセスを想定し、その背景にある要因（因子）が効能・効果の決定にどのように関係しているか予測した（図 1.5-1）。「新薬の使い方」を決める上で、申請者と規制当局の両者にとって共通の判断根拠、それが臨床試験成績であるが、効能・効果を検討する際の関心が異なるからこそ、両者が提案する効能・効果が異なる場合があり、そして、審査の過程で両者が提案する効能・効果のズレが調整された結果が、申請効能と承認効能の違いとして検出されると考えた。

このような推論に基づき、まず、当然のことながら、臨床試験成績（「有効性不十分」という因子を想定）が効能・効果の決定に関係すると予想した（図 1.5-1 中の仮説①）。臨

床試験成績が十分に申請効能を支持している場合、申請効能は、審査の過程で特段の調整を受けることなく、そのまま承認されると推測される。逆に、臨床試験成績が不十分であれば、規制当局が審査の過程で臨床試験成績が支持する範囲に効能・効果を調整した上で、承認をおろすことになるであろう。その上で、「有効性不十分」以外に、申請者の「経済的関心」も効能・効果の決定に関係していると予測した（図 1.5-1 中の仮説②）。競合環境下にある新薬では、先行する類薬との差別化のために、臨床試験成績が支持する範囲を超えた申請効能が申請者より提案される場合もあり、それが審査の過程で調整された上で、決定されると推測される。

次に、規制当局に関係する因子として「審査規範・慣例」を想定し、「医療ニーズ」の大小により、場合によっては規制当局側の有効性の十分性に関する判断基準が変わり、結果として、申請効能に何らかの調整がなされた上で、承認されると予想した（図 1.5-1 中の仮説③）。

さらに、「申請効能の複雑さ」が効能・効果の決定に関係すると予測した（図 1.5-1 中の仮説④）。すなわち、医療ニーズが高い新薬では、審査の過程で、医療現場での使い勝手を良くするためによりシンプルな効能・効果に調整する場合や、逆に、当該新薬の便益を最大化するために特定の患者集団でのみに対して投与されるように、新薬の適用範囲を明確化する調整がなされる場合があると推測される。

さらに、不確実性下での意思決定に関する既存の確率モデル<sup>29)</sup>（Farber, 1980）からは、承認されるであろう効能・効果に対する見通しが低い程、申請者・当局の両プレイヤーが提案する（「これが真」と考える）効能・効果案にそれぞれの関心が色濃く反映される可能性が高まるため、結果として提案の不一致が起こり、審査中の効能変更が生じやすくなると予想される（図 1.5-2）。このような既存の確率モデルに基づく推論が、承認審査の文脈にも適用しうるのではないかと考え、「承認内容の不確実性」という因子が効能・効果の決定に関係すると予想した（図 1.5-1 中の仮説⑤）。申請効能が複雑な場合や、有効性データが不十分な場合は、承認されるであろう効能・効果に対する申請者・規制当局両者の見通しが低下し、提案の不一致が起こりやすい状況となり、結果として審査中の効能変更が生じやすくなると推測される。

また、上記のような申請効能に対する調整の過程で、内部審査官と外部専門家である専門委員は異なる視点から効能・効果を評価していると予想した（図 1.5-1 中の仮説⑥）。日本の承認審査には、PMDA の審査チーム（内部審査官）と外部専門家（専門委員）が非公開で協議する場（専門協議）が、審査プロセス上の必須工程として設けられている。対外的には、審査チームで導き出した評価結果に基づき、審査チームが専門委員に意見を求め

るという説明がなされているが、実際に専門委員がどのように審査チームの評価結果に影響を及ぼしているか、その実態は不明である。内部審査官と専門委員では判断当事者としての経験・スキルが異なり、規制当局側の最終結論を形成する重要な判断が、両者の意見交換によりなされていると推測される。例えば、「医療ニーズ」の捉え方が内部審査官と専門委員で異なる結果、当該新薬に適用すべき審査規範・慣例に何らかの調整が生じ、結果として効能・効果の決定に影響が及ぶことが想定される。

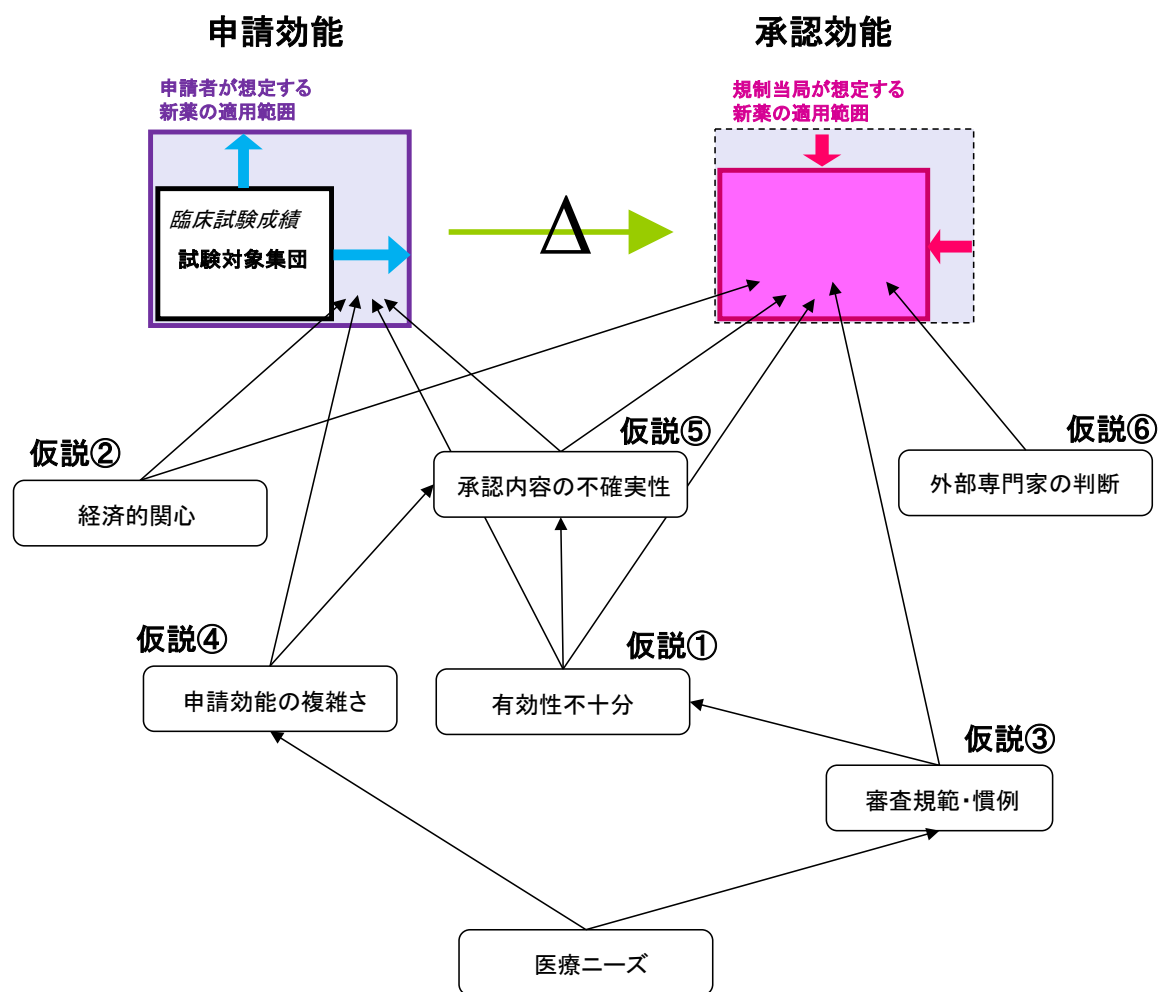


図 1.5-1 本研究で想定した効能・効果に関する決定プロセスとそこから導かれる仮説

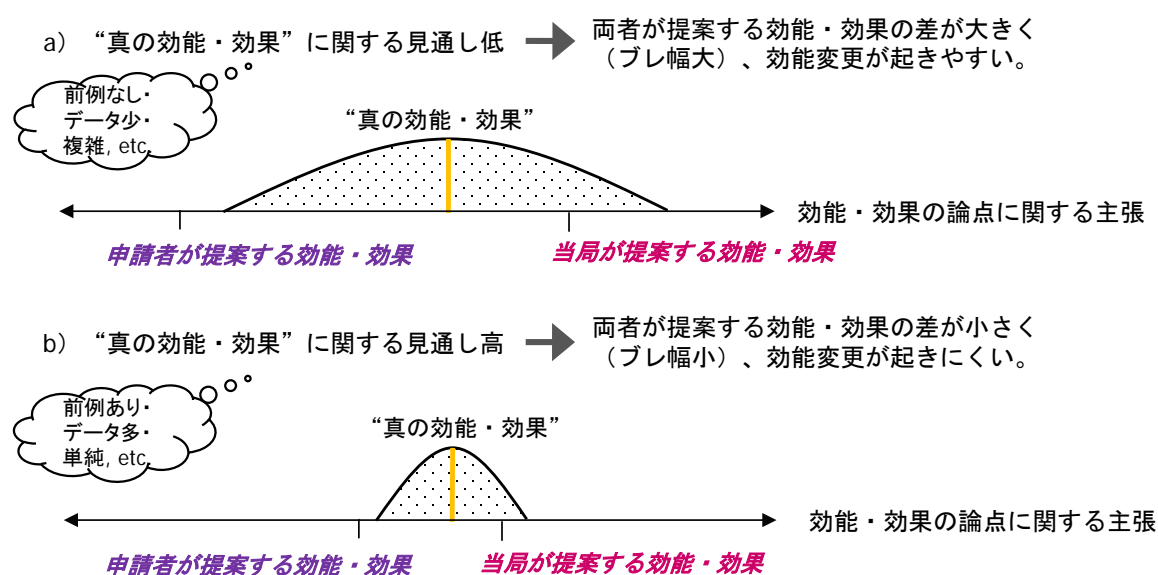


図 1.5-2 不確実性下での意思決定に関する既存の確率モデル  
（最終オファーによる調停モデル）の承認審査の文脈への適用例

## 1.6 投稿論文

本博士論文は、以下の投稿論文に基づきまとめた。

- Yokota M, Kusama M, Sugiyama Y, Ono S. Analysis of labeling decisions regarding therapeutic indications during new drug application reviews in Japan. *Clin Pharmacol Ther.* 90, 432-441, 2011.
- Yokota M, Kusama M, Matsuki N, Ono S. Different contributions of internal reviewers and external experts to labeling decisions on therapeutic indications in new drug reviews in Japan. *J Clin Pharm Ther.* 38, 456-461, 2013.

## 2. 日本における申請効能の分類

前章で説明したように、承認審査での効能・効果の議論は、申請者からの提案から始まる。次章以降で効能・効果の決定プロセスを分析するに先立ち、本章では、本研究で分析対象とした日本の新薬 220 品目について、申請者からどのような申請効能（申請時点で申請者が起案した効能・効果案）が提案されてきたのか分析した。

### 2.1 方法

#### 2.1.1 分析対象医薬品

PMDA 設立が 2004 年 4 月であり、旧審査体制（旧医薬品医療機器審査センターと旧医薬品機構）及び新審査体制（PMDA）下で審査・承認された品目を分析対象とするため、2000 年 2 月から 2009 年 2 月に日本で承認された、220 品目（成分ベース）の新有効成分含有医薬品（いわゆる新医薬品）を分析対象とした（付表参照）。本研究では、効能・効果が新規に提案・審査・決定されるプロセスを分析対象としたため、既存の効能・効果への追加プロセスとなる効能追加や、分析の興味から外れる用法用量追加や剤型追加等の一部変更承認申請品目は分析対象外とした。

#### 2.1.2 データ収集

PMDA のウェブサイト「医薬品医療機器情報提供ホームページ」（<http://www.info.pmda.go.jp/>）に公開されている審査報告書をデータソースとし、分析対象の 220 品目について、観察期間にわたる申請効能の状況を観測・分析するため、以下のデータを収集し、データベースを構築した。なお、「申請時点の類薬の有無」については、データを補完するため、厚生労働省 中央社会保険医療協議会（中医協）の公開資料（薬価算定資料）を参照した。

- 1) 申請者特性に関するデータ：企業国籍（外資／内資）
- 2) 規制・当局特性に関するデータ：審査担当分野、希少疾病用医薬品の指定の有無、優先審査指定の有無
- 3) 申請品目特性に関するデータ：申請効能文字数、申請効能個数、疾患領域、申請時点の類薬の有無、海外承認実績（海外における当該効能の承認）の有無

収集したデータのうち、「申請効能文字数」は、申請時の効能・効果案の文字数をカウントした。例えば、「高血圧症」であれば「4（文字）」である。同様に、「申請効能個数」は、申請時の効能・効果案に並列して記載されている適応症の数をカウントした。例えば、「緑内障、高眼圧症」であれば「2（個）」である。「審査担当分野」は、2009 年 4 月の PMDA の審査担当分野で、代謝・消化器官用薬等が含まれる「第 1 分野」「第 6 分野の 2」を「RA1」、

循環器官用剤等が含まれる「第2分野」を「RA2」、中枢神経系用薬等が含まれる「第3分野の1」・「第3分野の2」を「RA3」、抗菌剤等が含まれる「第4分野」を「RA4」、呼吸・アレルギー用薬等が含まれる「第6分野の1」を「RA6」、「抗悪分野」を「RA Oncology」、「エイズ医薬品分野」を「RA HIV」、その他（第5分野、体内診断薬分野・放射性医薬品分野、生物製剤分野・血液製剤分野・細胞治療分野）をまとめて「RA Other」と分類し、「審査担当分野」と定義した。「疾患領域」は、「代謝性疾患（Metabolism）」、「循環器疾患（CV）」、「中枢神経系疾患（CNS）」、「細菌性感染症（Antibiotics）」、「炎症・骨疾患（Inflammation and bone）」、「がん（Anti-cancer）」、「ウイルス性疾患（Antiviral）」、「その他（Other）」の8分類と定義し、個々の新薬の薬効分類に基づき類型化した。「申請時点の類薬の有無」は、中医協の薬価算定資料中で類似薬（同種同効薬）がないとされている場合を「申請時点の類薬無」と定義した。「海外承認実績（海外における当該効能の承認）の有無」は、審査報告書中の「起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料」の記載中、申請効能と同種の効能・効果で海外承認実績がある場合を「海外承認実績有」と定義した（つまり、申請効能と関連のない効能・効果で海外承認されている場合は、「海外承認実績無」とした）。

次に、新薬承認申請の際に申請者により申請された効能・効果案（以下、申請効能）の特徴を記述するため、既報の文献<sup>30)</sup>で用いられていた分類に準じて、解析対象とする220品目の申請効能を表2.1-1に示す8つのカテゴリーに類型化した。最もシンプルな申請効能である「8. Disease X」（例えば、「高血圧症」）を基準カテゴリーとして、効能の対象（原疾患か症状か）や対象患者集団を厳密に定めるための限定句（いわゆるシバリ）の付加のされ方などによって、異なるカテゴリーに属する申請効能と判断した。なお、分類にあたっては、筆者以外に、薬剤師の資格を有する専門家1名がその分類の妥当性を確認し、分類の恣意性を最小限に留めるよう配慮した。

表 2.1-1 効能分類とその例示

効能分類	例
1. Symptom of disease X	前立腺肥大症に伴う排尿障害
2. Disease X associated with disease Y	悪性腫瘍による高カルシウム血症
3. Disease X for patients of type Y	関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）
4. Advanced case of disease X	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
5. Disease X, specific subtype Xi	CCR5 指向性 HIV-1 感染症
6. Symptom of subdivided disease Y	脳梗塞急性期（発症後 24 時間以内）に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能予後の改善
7. Multilayer subdivided disease X	イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病 [3 & 4]
8. Disease X [Baseline category]	骨粗鬆症

### 2.1.3 データ解析

申請者から提案された申請効能の分析を行う上で、①申請効能文字数・個数（2.2.2 項）及び②申請効能分類（2.2.1 項）に関する記述的な解析を行った。

統計解析ソフトウェアには SPSS Advanced Statistics（現在は PASW Advanced Statistics ; version 18、SPSS Inc., Chicago, IL, USA）を用いた。

## 2.2 結果：申請効能の分類

2000～2009 年に承認された新薬 220 品目を解析対象とし、当該観察期間における申請効能の特徴を分析した。2.2.1 項では表 2.1-1 の分類を用いて申請効能を類型化した「効能分類」について、2.2.2 項では申請効能文字数・個数について、その特徴を記述的に示した。

### 2.2.1 分析結果①：効能分類

分析対象とした 2000～2009 年に承認された新薬 220 品目の申請効能を、2.1.2 項で述べた方法により 8 種類に類型化し、集計した結果を表 2.2-1 に示した。また、図 2.2-1～図 2.2-4 に、その経年推移と層別解析結果を示した。

分析対象とした 220 品目中、申請効能の分類で最も多かったのは、ある疾病そのものを効能・効果とする「Disease X」型のシンプルな申請効能であり、36%（80/220 品目）を占めた。続いて、「Disease X for patients of type Y」型の申請効能が 23%（50/220 品目）、「Disease X, specific subtype Xi」型の申請効能が 19%（41/220 品目）の品目に認められた。一方、「Disease X」型と同様にシンプルな申請効能であるが、ある疾病の症状を効能・効果とする「Symptom of disease X」型の申請効能は 10%弱（20/220 品目）の品目にしか認められなかった。新薬 220 品目中 1 品目のみに認められた「Advanced case of disease X」型の申請効能を有する新薬は、ネクサバル錠 200mg（申請効能：進行性腎細胞癌）であった。

「Disease X」型の申請効能文字数は 8.0 字（中央値、以下同様）であったが、「Advanced case of disease X」型を除き、他の効能分類の申請効能文字数は、21.0～71.0 字と複雑な申請効能になると文字数も多くなる傾向が認められた。特に、ある疾病を複数の要素により分割定義するような類の申請効能（「Symptom of subdivided disease Y」型や「Multilayer subdivided disease X」型）では、多くの文字数を用いて申請効能が規定されている様子が確認された。

次に 2000～2009 年に承認された新薬の申請効能の分類を申請年毎に解析したところ、申請効能の分類は観察期間中に一定の割合で推移するのではなく、ある時点以降からの申請が目立つ特定のタイプの申請効能が存在することが確認された。今回の解析対象範囲で



は、ICH-E5 ガイドライン<sup>31)</sup> に基づき海外データを利用した承認申請が活発化し、1999 年以降、比較的複雑な申請効能（表 2.2-1 に示す「Disease X for patients of type Y」型や「Disease X, specific subtype Xi」型の申請効能）の割合が増える傾向が認められた（図 2.2-1）。この背景には、海外データを利用した承認申請を行う際に、申請効能についても欧米の添付文書に記載されているような詳細な効能・効果が転用され、結果として、従来の日本の添付文書には一般的ではなかった比較的複雑な申請効能が認められるようになってきたことが一因にあると考えられる。

表 2.2-1 申請効能の分類に関する集計結果

効能分類	度数 (%)	申請効能文字数 (字)	
		平均値 [95%信頼区間]	中央値
1. Symptom of disease X	20 (9.1)	40.6 [31.1～50.0]	39.0
2. Disease X associated with disease Y	9 (4.1)	51.6 [17.0～86.2]	39.0
3. Disease X for patients of type Y	50 (22.7)	42.3 [27.7～56.9]	23.0
4. Advanced case of disease X	1 (0.5)	7.00 [NC]	7.0
5. Disease X, specific subtype Xi	41 (18.6)	119 [63.0～176]	21.0
6. Symptom of subdivided disease Y	12 (5.5)	63.4 [47.9～78.9]	62.5
7. Multilayer subdivided disease X	7 (3.2)	74.0 [40.1～108]	71.0
8. Disease X	80 (36.4)	16.5 [10.9～22.1]	8.0
合計	220 (100)	—	—

NC : not calculated

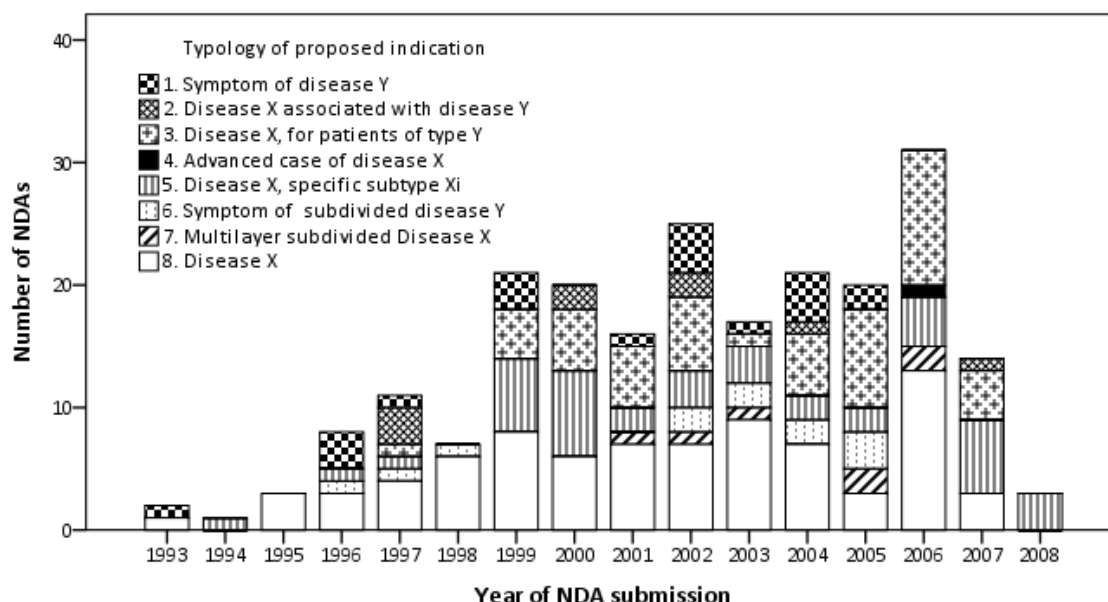


図 2.2-1 2000～2009 年に承認された新薬の申請効能分類の推移

さらに、申請効能の分類を、企業国籍別（内資・外資）、優先審査有無、オーファン指定有無、海外承認実績有無、及び類薬有無で層別解析した。

企業国籍別でみたところ（図 2.2-2）、「Disease X for patients of type Y」型の申請効能の割合が、内資系が 15%であったのに対し、外資系では 28%と 2 倍近くの差があった。また、外資系ではシンプルな「Disease X」型の申請効能が少ない傾向であった。すなわち、1999 年以降、外資系企業が、ある特定の患者層をターゲットとした申請効能を有する薬剤を多く承認申請していた。

優先審査有無・希少疾病医薬品の指定有無でみたところ（図 2.2-3）、優先審査品目では、ある疾病の部分集団に関する申請効能（「Disease X for patients of type Y」型の申請効能）が多い傾向にあり（優先審査品目 33% vs 非優先審査品目 21%）、希少疾病用医薬品指定品目では、ある疾病のサブタイプに着目した申請効能（「Disease X, specific subtype Xi」型の申請効能）が多い傾向であった（希少疾病用医薬品指定品目 37% vs 非希少疾病用医薬品指定品目 13%）。

海外承認実績有無・類薬有無でみたところ（図 2.2-4）、海外承認実績のない、いわゆるドメスティック品目（43% vs 海外承認実績 有 品目 35%）や、類薬が存在する申請品目（41% vs 類薬 無 品目 24%）では、比較的シンプルな申請効能（「Disease X」型の申請効能）が多い傾向にあることが確認された。

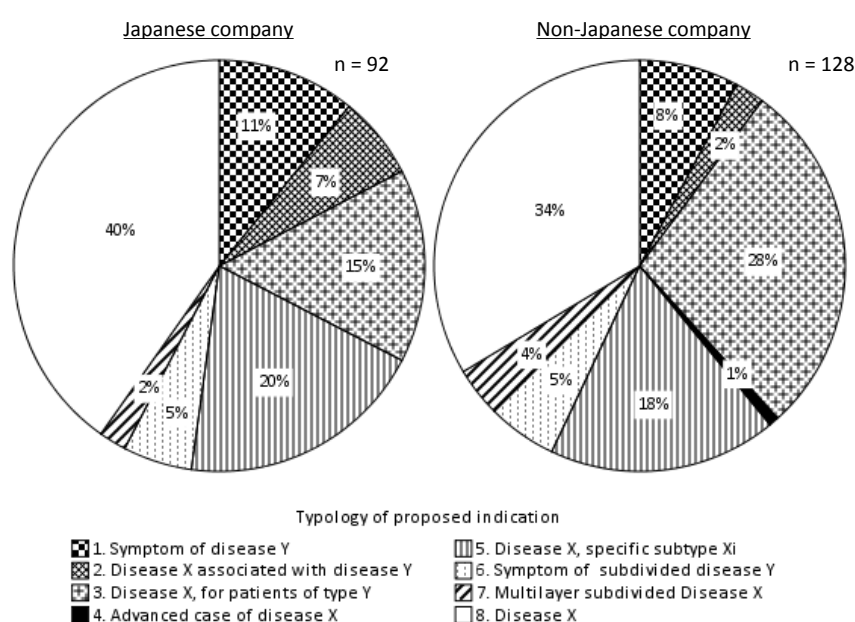


図 2.2-2 2000～2009 年に承認された新薬の申請効能分類：企業国籍別の層別解析結果

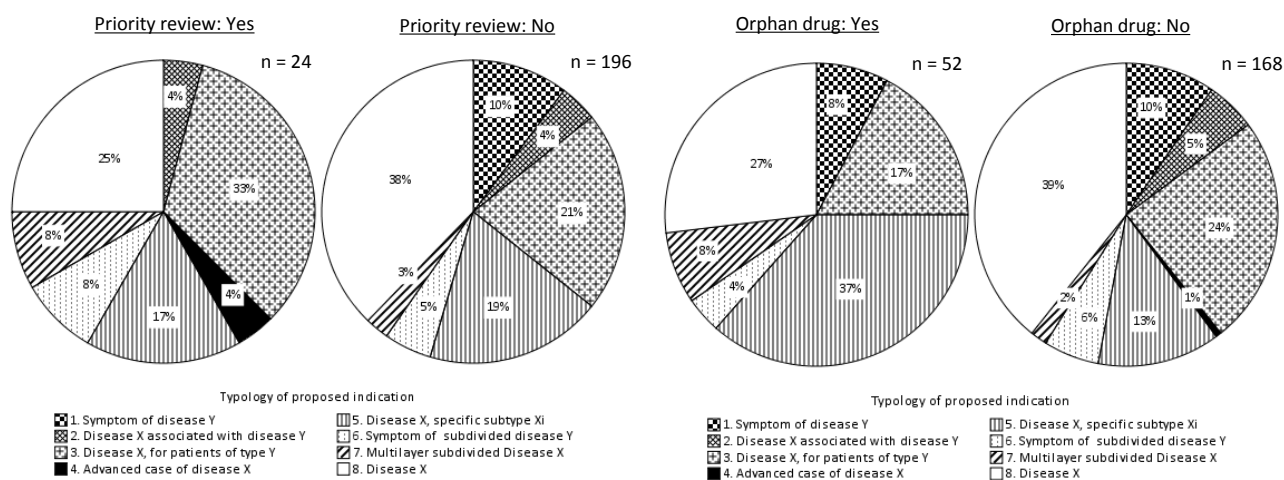


図 2.2-3 2000～2009 年に承認された新薬の申請効能分類：  
優先審査有無（左図）・希少疾病用医薬品の指定有無別（右図）の層別解析結果

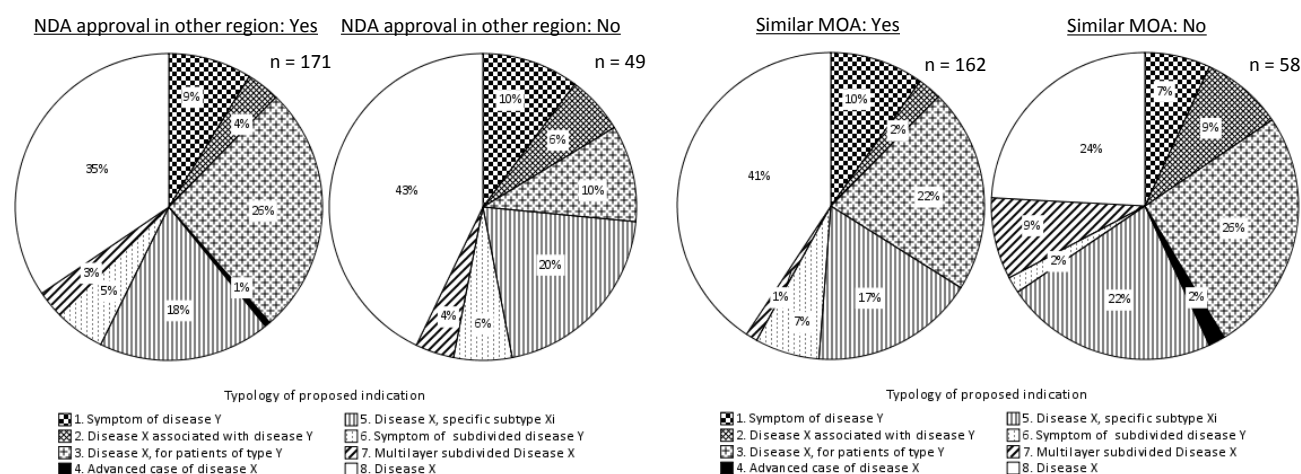


図 2.2-4 2000～2009 年に承認された新薬の申請効能分類：  
海外承認実績有無（左図）・類薬有無別（右図）の層別解析結果

## 2.2.2 分析結果②：申請効能文字数・個数

図 2.2-5～図 2.2-9 に、解析対象とした 220 品目の申請効能文字数・個数の分析結果を示した。

2000～2009 年に承認された新薬の申請効能文字数の中央値は、19.0 字であり（図 2.2-5：左図）、申請効能の個数の中央値は 1.0 個であった（図 2.2-5：右図）。申請効能文字数は多い品目で 600 字超、申請効能個数は多い品目で 40 個超であったが、近年の申請品目で

は概ね中央値近辺の申請効能文字数・個数の申請効能が提案される傾向が認められる。これは、後述するように、申請効能文字数が比較的多い抗菌剤の承認申請が、近年減っていることが影響している可能性がある。

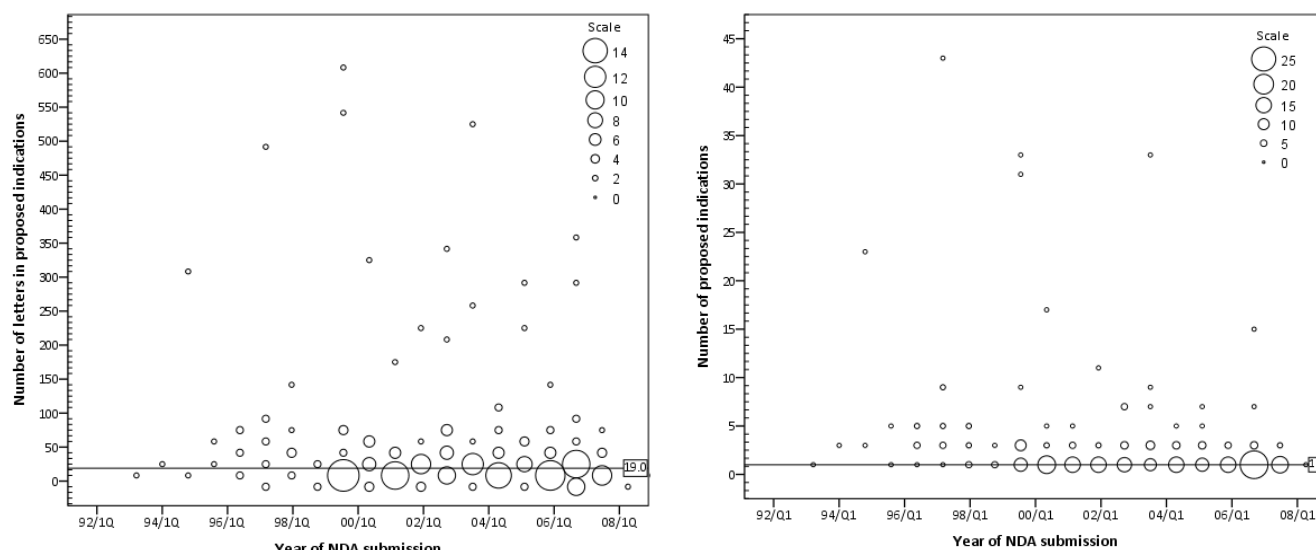


図 2.2-5 2000～2009 年に承認された新薬の申請効能文字数（左図）及び申請効能個数（右図）の推移

次に、審査担当分野別の申請効能文字数を分析したところ、新薬全体の中央値が 19.0 字であったのに対して、審査分野別では、中央値が大きい順に RA4（抗菌剤等を担当）が 60.0 字、RA Other が 30.0 字、RA 6（呼吸・アレルギー用薬等）が 24.0 字、RA 1（代謝・消化器官用薬等）が 18.0 字、RA 3（中枢神経系用薬等）が 17.5 字、RA Oncology が 15.0 字、RA 2（循環器官用剤等）が 14.5 字、RA HIV が 8.0 字であり、RA 4 以外の審査担当分野間の差は小さかった（図 2.2-6：左図）。

また、疾患領域別でも同様の傾向が認められた（図 2.2-6：右図）。疾患領域別では、中央値が大きい順に Antibiotics（細菌性感染症）が 221.5 字、Other が 23.0 字、CV（循環器疾患）が 20.0 字、Metabolism（代謝性疾患）が 18.0 字、Antiviral（ウイルス性疾患）及び Anti-cancer（がん）が 17.0 字、Inflammation and bone（炎症・骨疾患）が 16.0 字、CNS（中枢神経系疾患）が 11.0 字であり、他の疾患領域と比較して感染症領域の申請効能文字数が突出していた。

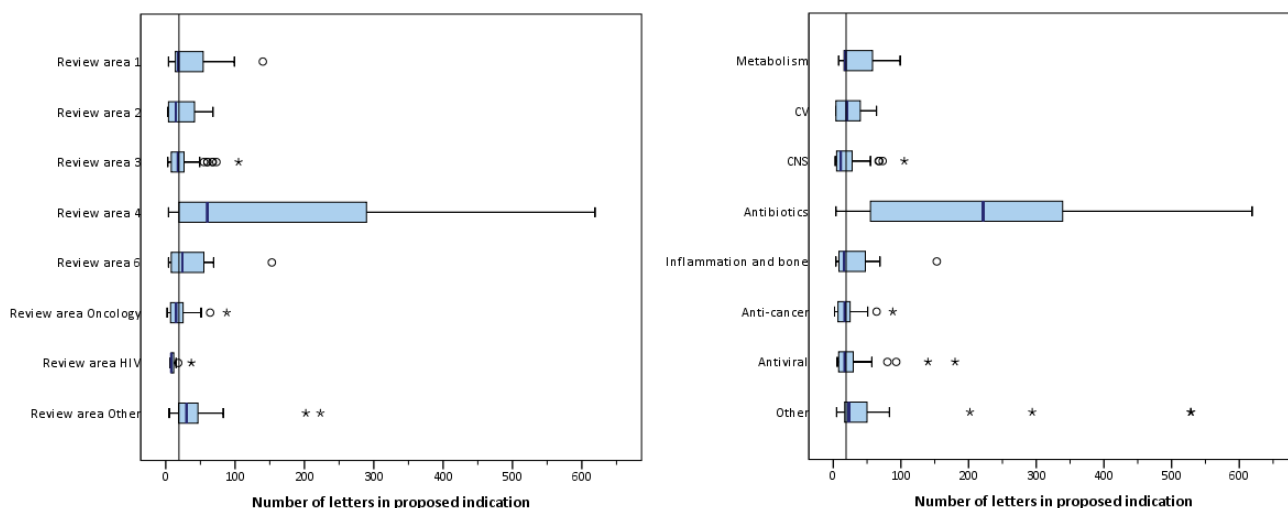


図 2.2-6 2000～2009 年に承認された新薬の申請効能文字数：  
審査担当分野別（左図）及び疾患領域別（右図）

さらに、申請効能文字数について詳細に分析するため、各疾患領域の申請効能文字数を、企業国籍別（内資・外資）、優先審査有無、希少疾病用医薬品の指定有無、海外承認実績有無、及び類薬有無で層別解析した。

企業国籍別でみたところ（図 2.2-7）、内資系企業において抗菌剤の申請効能文字数が多い傾向が認められた。また、外資系企業の申請品目では、抗ウイルス剤の申請効能文字数が多い傾向にあった。

優先審査指定の有無・希少疾病用医薬品指定の有無でみたところ（図 2.2-8）、優先審査品目・希少疾病用医薬品に指定された申請品目の申請効能文字数は、全体的に少ない傾向にあることが確認された。

海外承認実績有無・類薬有無でみたところ（図 2.2-9）、海外承認実績がある品目や、類薬が存在する申請品目の申請効能文字数は、全体的に多い傾向にあることが確認された。

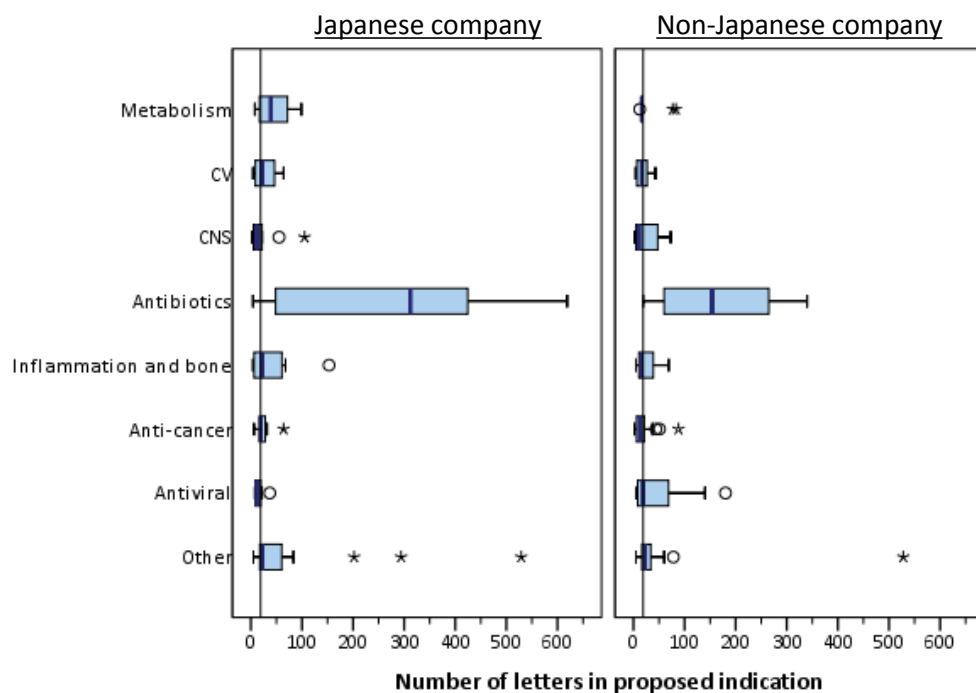


図 2.2-7 2000～2009 年に承認された新薬の疾患領域別申請効能文字数：  
企業国籍別の層別解析結果

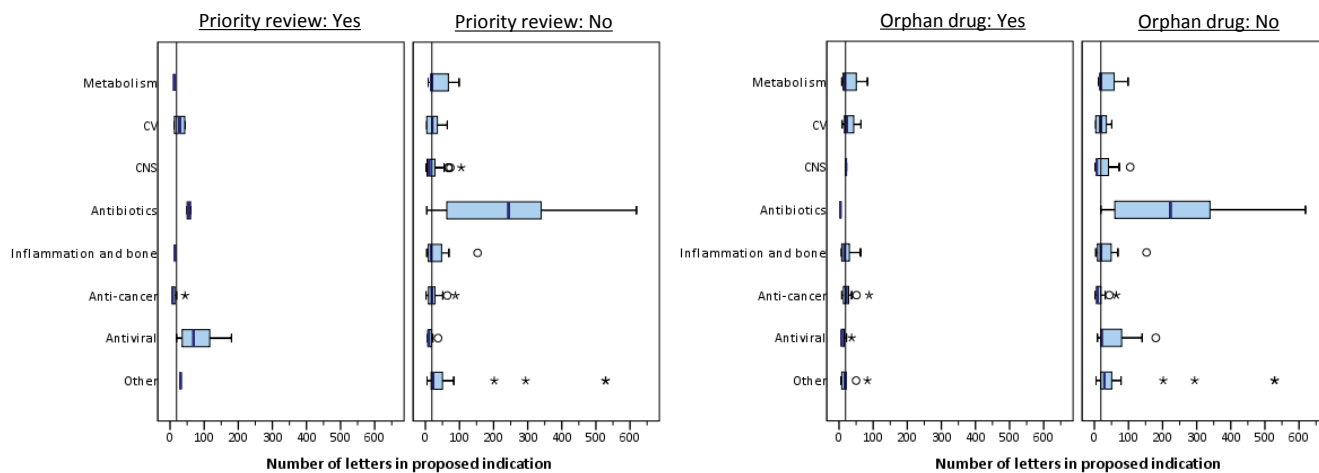


図 2.2-8 2000～2009 年に承認された新薬の疾患領域別申請効能文字数：  
優先審査有無（左図）・希少疾病用医薬品の指定有無（右図）別の層別解析結果

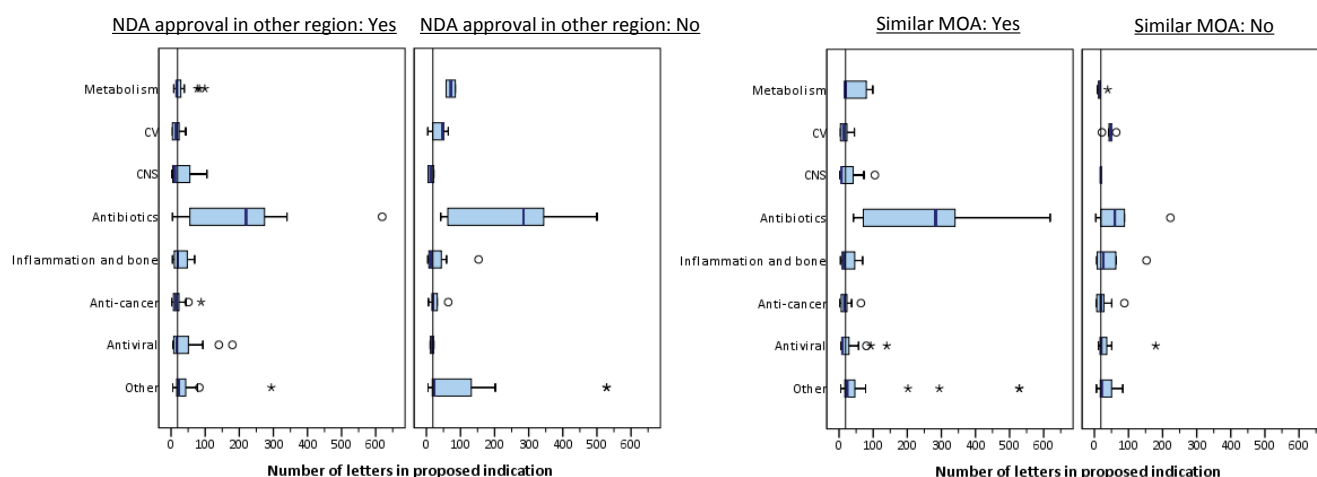


図 2.2-9 2000～2009 年に承認された新薬の疾患領域別申請効能文字数：  
海外承認実績有無（左図）・類薬有無（右図）別の層別解析結果

## 2.3 考察

本章では、2000 年 2 月から 2009 年 2 月に日本で承認された 220 品目（成分ベース）の新薬について、次章以降の分析に先立ち、申請者からどのような申請効能（申請時点で申請者が起案した効能・効果案）が提案されてきたのか分析した。承認審査の結果、最終的に決定される効能・効果（承認効能）の出発点は、申請者からの提案である。申請前に申請者と規制当局との間で効能・効果に関する何らかの議論がなされていたとしても、日本の審査プロセスでは、申請時点の最初の効能・効果案を申請者が提案する。つまり、効能・効果の決定に係る交渉において、最初の条件提示をする権利を申請者が有しているということである。交渉学では、交渉において最初に条件を提示することの最大の利点は、アンカー（anchor）を設定できる点にあるとされる<sup>32)</sup>。アンカーとは、交渉相手の関心や期待の拠りどころとなる提示内容であり、特に、相手が、交渉の正しい結果、公正な結果、あるいは適切な結果とは何かについて確信がない場合、不確実性を取り除ける提案であれば、どんな提案を出しても、それに傾く傾向があるとされている<sup>32)</sup>。交渉学の文脈において、最初の条件提示が最終結果に強く影響を与えることを踏まえると、申請後の効能・効果に関する交渉を有利に進めようとする申請者は、申請者の関心や期待を色濃く反映した申請効能で申請する可能性があると考えられる。次章以降で、効能・効果の決定プロセスを分析していく上で、両当事者（申請者・規制当局）の関心や期待を推測することは重要であり、本章の分析結果は申請者の関心に関する仮説立案に有用であると考えられる。

次章以降の分析では、承認審査の過程における効能・効果の変遷を変数化する必要があ

ることから、本章では、出発点となる申請効能を臨床的に意味のあるかたちで分類することを試みた。Yin は、米国における希少疾病用医薬品規制が申請者に与えるインセンティブを評価するため、申請者が既存の効能・効果をどのように意図的に分割して希少疾病用医薬品の定義に合致する申請効能を案出しているか、効能・効果を疾病・症状・疾病の下位分類により分類して精査した<sup>30)</sup>。これを参考に、申請効能と承認効能間の意味のある差異を判別するため、申請効能を疾病・症状・疾病の下位分類により類型化した(表 2.1-1)。また、「申請効能文字数」を次章以降の分析の変数として用いることの意義を検討した。

分析対象とした 220 品目の申請効能のうち、ある疾病そのものを効能・効果とする「Disease X」型のシンプルな申請効能が 4 割弱を占め最も多く、続いて、「Disease X for patients of type Y」型の申請効能と「Disease X, specific subtype Xi」型の申請効能が、それぞれ 2 割前後を占めた(表 2.2-1)。層別解析(図 2.2-2～図 2.2-4)では、アンメットニーズを満たしやすい新薬、つまり、優先審査指定品目、希少疾病用医薬品や、類薬が存在しない新薬では、「Disease X」型のシンプルな申請効能の割合が減り、「Disease X for patients of type Y」型などの複雑な申請効能の割合が増える傾向が認められた。次章以降では、審査の出発点である申請効能が、審査の結果、どのような変遷を経て決定に至るのか、そして、効能・効果の決定がどういった要因と関係しているのか、ロジスティック回帰の手法を用いて分析を進め、アンメットニーズと効能決定の関係を考察することとする。

申請効能の分類に関する統計的な変化の観察から、1999 年を境に比較的複雑な申請効能の割合が増えてきていることがわかった(図 2.2-1)。本研究の分析対象期間である 2000 年から 2009 年(申請時期でみると、1993 年から 2008 年)にかけて、ICH-E5 ガイドラインに基づくグローバル開発の進展に伴い、申請データパッケージだけでなく<sup>33)</sup>、日本の効能・効果も、開発が先行する欧米での効能・効果の記載を転用するかたちで欧米化されてきたことが伺える。この申請効能の欧米化は、グローバルな事業展開で先行していた外資系企業が、欧米地域での効能・効果の記載に合わせて作成された企業中核データシート

(CCDS) と整合した内容で、遅れて申請する地域である日本の申請効能を設定せざるを得ないという、CCDS の規定遵守という企業行動により主導されてきたという仮説が考えられる。また、過去に欧米先行で開発されてきた限定された患者層に対する希少疾病医薬品や抗癌剤を日本に導入する際に、欧米添付文書によく認められるような詳細に書き下された申請効能が増えてきたとも考えられる。1999 年以前では一般的でなかった欧米化された申請効能をどう日本の医療現場に適合させるか、審査の過程でも、申請者・規制当局(内部審査官・外部専門家)間で様々な議論があったであろうことが推察される。

さらに、申請される効能分類の内訳の年次推移には、臨床評価ガイドラインの変遷がか



かわっている可能性がある。本研究の分析対象とした 2000 年～2009 年の承認品目は、申請時期でみると 1993 年～2008 年に分布する（図 2.2-1）。この間に新規作成・改訂された臨床評価ガイドラインを確認したところ（表 2.3-1）、計 7 つの臨床評価ガイドライン（Q&A 含む）の新規作成と 1 つの改訂が行われていた。この中で特徴的な効能・効果の設定方法を指示していたのは、「抗菌薬臨床評価のガイドライン」であった。抗菌剤の開発では、主軸となる感染症における二重盲検比較試験に加え、適応疾患及び適応菌種決定のために一般臨床試験が行われる<sup>34)</sup>。他の疾患領域では二重盲検比較試験等の検証的試験により有効性・安全性が確認された効能・効果のみが審査の対象となることと比べると、抗菌剤の開発・承認審査では効能・効果を判断する前提となるエビデンスのレベルに差がある。次章以降の分析では、回帰モデル中に「疾患領域」の変数に加え、エビデンスレベルを説明する変数（例えば、検証試験が実施されて、有効性が検証されているか否かを説明する変数）で統制したモデルを構築する必要性が示唆された。

申請効能文字数・個数に関する分析で特徴的だったのが、抗菌剤の申請効能に由来すると考えられる集計結果の偏りであった。解析対象とした新薬全体の申請効能文字数が 19.0 字（中央値）であった（図 2.2-5：左図）のに対し、疾患領域別で「Antibiotics（細菌性感染症）」をみたところ 221.5 字であった（図 2.2-6：右図）。各疾患領域の申請効能文字数を企業国籍別で集計したところ（図 2.2-7）、内資系企業が申請する抗菌剤の申請効能文字数が特に多い傾向が確認された。

企業国籍別の層別解析では、内資系企業において抗菌剤の申請効能文字数が多い傾向が認められた（図 2.2-7）。分析対象とした新薬にはPMDA設立以前の申請品目も含まれ、外資系企業と比べて内資系企業が過去に抗菌剤を多く開発・申請していたことが反映されている可能性が考えられる。八木澤の報告にもあるように<sup>35)</sup>、特定の耐性菌を対象とし適応が限定された狭域抗菌薬が優先的に承認される米国とは異なり、過去に国内では大手内資系企業が、広範な適応菌種・適応症を有する（すなわち、文字数の多い申請効能を有する）抗菌剤を積極的に開発・承認申請していたと推察される。

優先審査指定・希少疾病用医薬品指定による層別解析では、優先審査品目・希少疾病用医薬品といった医療上のニーズが高い申請品目の申請効能文字数は、全体的に少ない傾向にあることが確認された（図 2.2-8）。申請効能の分類（図 2.2-3）を見る限りは、優先審査品目では「Disease X for patients of type Y」型が、希少疾病用医薬品では「Disease X, specific subtype Xi」型が多い傾向であるが、医療上のニーズが高い新薬には、いわゆるファースト・イン・クラスの薬剤が多く、競合類薬や併用薬との使い分けを指示するための、適用患者集団を詳細に指定する限定句（いわゆるシバリ）を効能・効果に付記する必要性が低

いため、結果として申請効能文字数が少なくなっていることも仮説として考えられる。

海外承認実績・類薬による層別解析では、海外承認実績がある品目や、類薬が存在する申請品目の申請効能文字数は、全体的に多い傾向にあることが確認された（図 2.2-9）。この分析結果から次のような仮説が浮かび上がった。ひとつには、同じ疾患領域同士で比較した場合でも、類薬が存在する申請品目では文字数が多くなる傾向が伺えることから、類薬が存在する状況下、すなわち2番手以下の開発品目では、先行類薬との差別化のために効能範囲を拡張した申請効能（例えば、複数の適応症を有する申請効能）を申請者が提案しがちな状況にあるという、申請者の経済的関心（事業性最大化の欲求）に関する仮説が考えられる。申請効能の分析（図 2.2-4）でも、類薬が存在する新薬では、適用患者集団を制限しうる複雑な効能分類での申請が少ないことから、経済的関心から申請者がシンプルな複数の適応症で申請する傾向を示唆している。また、抗菌剤を除き、海外承認実績がある申請品目で申請効能文字数が多い傾向にあるが、前述したとおり、海外開発が先行している品目で海外データを利用した承認申請を行う際に、申請効能についても欧米の添付文書に記載されているような詳細な効能・効果が転用され、結果として、従来の日本では一般的ではなかった比較的複雑な申請効能となる（図 2.2-4）ことから、文字数が多い申請効能を提案しがちな状況にあるという仮説も考えられよう。

なお、本章での検討は、効能・効果の形式的な記載パターンや文字数といった表面的な特徴を対象としたものである。品目の背景の偏りや交絡因子など考慮した分析は行っておらず、次章以降で検討する仮説及びモデルの現実的な妥当性を確認するためのものである。

以上のように、申請効能文字数は、申請効能の設定に際しての申請者の関心や期待を反映している可能性があり、次章以降で、ロジスティック回帰の手法を用いて交絡因子の影響を調整した上で、効能・効果の決定にどのような影響を及ぼしているか、更に分析を深めることとする。

表 2.3-1 臨床評価ガイドラインの作成・改訂状況（1993 年～2009 年）

発出日	臨床評価ガイドライン名	効能・効果の設定に関する記載（抜粋）
1998 年 8 月 25 日	「抗菌薬臨床評価のガイドライン」について	<p>患者を対象とした第Ⅱ相以降の臨床試験は、用量検討・用量確認試験（代表的な感染症における臨床推奨用量を求める試験）、有効性及び医療上のメリットを証明する比較試験、適応疾患や適応菌種を決定する一般臨床試験に分けられる。</p> <p>ウ 一般臨床試験</p> <p>第Ⅲは適応疾患及び適応菌種決定のための一般臨床試験である。</p> <p>この試験は対象（宿主の状態や疾患）を拡大し、有効性、安全性に関する追加情報を得るための試験である。</p> <p>（ア）呼吸器感染症や尿路感染症の患者のうち、比較試験の対象には適さない重篤な基礎疾患や合併疾患を有する患者（効果判定に影響のある患者は除く）を含めた有効性、安全性の確認、薬物動態の検討。</p> <p>（イ）比較試験が行われていない疾患における有効性、安全性の確認、薬物動態の検討。</p> <p>（ウ）小児や高齢者など特殊な集団における有効性、安全性の確認、薬物動態の検討。（「第Ⅲ 特殊な被験者集団における試験」の章参照）</p>
1999 年 4 月 15 日	骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて	<p>五 第Ⅲ相</p> <p>（一）目的</p> <p>有効性と安全性の確認、適応疾患における用法・用量の確認、副作用の確認と回復の状況などを調べて、当該治験薬が実際に臨床使用されたときの効果を検討する。かくして適応症（効能・効果）、用法・用量、使用上の注意などを最終的に設定することを目的とする。</p> <p>Q10：第Ⅲ相比較試験で実薬を対照とする場合、非劣性の証明で事足りる実対照薬はあるのか。また、当該実対照薬が骨折効果を有することをどのように証明したらよいのか。</p> <p>（答）用いた実対照薬が骨折に対する効果を有することを適切な比較試験（無作為化二重盲検比較試験）に基づく過去の試験成績（文献等）によって示すとともに、申請資料として用いようとする比較試験においても、当該実対照薬の骨折に対する効果が十分に発揮されたことを説明する必要がある。我が国での当該薬剤の効能・効果の表現に必ずしもとらわれる必要はないが、用いた文献等における当該薬剤の用法・用量にも留意されたい。</p>
2002 年 1 月 28 日	降圧薬の臨床評価に関する原則について	該当なし。
2004 年 3 月 25 日	抗不整脈薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて	<p>Ⅳ．効能、効果の記載</p> <p>治験薬の効能、効果は、原則として第Ⅲ相試験を行い有効性と安全性が認められた対象不整脈に限り、試験における評価項目を考慮して記載するのが適当である。</p>
2004 年 5 月 25 日	抗狭心症薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて	<p>Ⅳ．効能、効果の記載</p> <p>治験薬の効能、効果は第Ⅲ相試験を行い有効性と安全性が認められた狭心症の病型に限り記載するのが適当である。安定労作狭心症の他に、異型狭心症、不安定狭心症に対する試験を行い、それらに対する有効性と安全性が確認された場合には、効能、効果に「異型狭心症」、「不安定狭心症」を追加できる。</p>

2005 年 11 月 1 日	「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の改訂について	<p>効能・効果の設定に関して、特に変更なし。</p> <p>以下は、過去のガイドラインの記載抜粋：  3) 承認申請時の第 III 相試験成績の提出  患者数が多い癌腫を対象とした抗悪性腫瘍薬では、延命効果等の明確な臨床的有用性の検証が必須と考えられる。このため、今回のガイドライン改訂では、非小細胞肺癌、胃癌、大腸癌、乳癌等で、取得を目的とする効能・効果の癌腫のうち、その患者数が多い癌腫では、それぞれの癌腫について延命効果を中心に評価する第 III 相試験の成績を承認申請時に提出することを必須とする。ただし、上記癌腫であっても、科学的根拠に基づき申請効能・効果の対象患者が著しく限定される場合はこの限りではない。</p>
2006 年 2 月 17 日	「抗リウマチ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について	該当なし。
2006 年 3 月 1 日	抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドラインに関する質疑応答集（Q&A）について	<p>Q4：当該ガイドラインにおいて、非小細胞肺癌、胃癌、大腸癌、乳癌等の患者数が多いがん腫で、科学的根拠に基づき申請効能・効果の対象患者が著しく限定される場合とはどのような場合が想定されるか。</p> <p>A4：例えば、上記がん腫の救済（サルベージ）治療の対象患者、分子標的薬等で予め効果を期待する患者集団を特定する場合、バイオマーカーによるレスポンドーの特定が可能な場合等が考えられ、それらの特定により対象患者人数の限定がある場合を想定している。</p>
2006 年 6 月 28 日	「過活動膀胱治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について	該当なし。

### 3. 新薬承認審査における効能・効果の決定に関する要因

本章では、前章での分析結果（類型化と層別化による申請効能の外形的特徴の検討）も踏まえ、承認審査の結果生じる申請効能と承認効能の差異に着目し、観察された効能の変更がどのような要因で生じたのかをロジスティック回帰モデルにより分析した。また、分析結果を踏まえ、効能・効果が承認審査の過程でどのように議論され、最終化されているか、その背景にある両判断当事者の関心を推察し、図 1.5-1 に提示した効能・効果の決定プロセスの妥当性を評価した<sup>36)</sup>。

#### 3.1 目的と背景

新薬承認審査の目的は、医療実態下において、申請された新薬が適用を意図する対象患者集団に対して好ましいベネフィットとリスクのバランスを示しうるかについて、ある一定の期間内に結論を導き出すことである。本目的に照らした場合、承認審査は、当該国・地域の薬事関連規制及び保険制度を念頭におきつつ、申請者から提案された「新薬の使い方（新薬の使用対象〔効能・効果〕と使用方法〔用法・用量等〕）」を最適化するプロセスということもできる。承認審査の過程で、どのようなアプローチで、またどのタイミングで新薬の使い方に関する議論がされるのかは各国の規制当局によって異なるが、一般的に、申請者と規制当局という異なる関心・意図を有するプレイヤー間で、新薬が販売された社会における帰結を予測して、新薬の使い方に関する議論がなされ、両プレイヤーが合意に至った新薬の使い方の審査結果が添付文書に示される。すなわち、交渉学の観点から承認審査を捉えなおすと、審査とは新薬の使い方を決める交渉プロセスともいえる。つまり、申請者が提案した新薬の使い方に基づき、薬にするかどうか（承認するかどうか）、どのような使い方であれば承認に値するか、その許容ラインを交渉により決めていると考えることができよう。

最近の研究によると、日本では、用量については、申請者から提案された申請用量と最終的に PMDA により承認された承認用量との間にほとんど差異はないことが確認されている<sup>28)</sup>。このことは、治験相談等における承認申請前までの規制当局との議論が反映されていることも一部寄与していると考えられるが、臨床試験成績等に基づく承認用量に対する申請者と規制当局の見通しに申請時点で大きな乖離がない（用量に関する提案の不一致が起りにくい）ことを示唆している。一方で、新薬の使い方を決める上でのもう一つの重要な論点である効能・効果については、前章の分析結果から示唆されるように、申請者の関心・意図が申請効能に色濃く反映される余地があり、審査中の提案の不一致が起りやすいことが想定されるにも関わらず、これまでに、交渉プロセスの文脈で、効能・効果

がどのように承認審査の過程で議論され、最終化されているか、踏み込んで分析を試みた研究はなされていない。

以上のことから、本章では、承認審査の結果生じる申請効能と承認効能の違い（審査途中での効能の変更 [modification]）を分析して、近年に日本で承認された新薬の効能・効果がどのような要因に影響されて決定（変更）されたのかを可視化・定量化すること、またその決定の背景にある原理を考察することを目的とした。

## 3.2 方法

### 3.2.1 分析対象医薬品

2章での分析と同じく、2000年2月から2009年2月に日本で承認された220品目（成分ベース）の新薬を分析対象とした（付表参照）。本研究では、効能・効果が新規に提案・審査・決定されるプロセスを分析対象としたため、既存の効能・効果への追加プロセスとなる効能追加や、分析の興味から外れる用法用量追加や剤型追加等の一部変更承認申請品目は分析対象外とした。

### 3.2.2 データ収集

PMDAのウェブサイト「医薬品医療機器情報提供ホームページ」(<http://www.info.pmda.go.jp/>)に公開されている審査報告書をデータソースとし、データ収集対象の220品目について、申請効能と承認効能の差異に関する情報（差異の有無、差異の分類）を収集した。次に、ロジスティック回帰モデルに投入する説明変数候補として、表3.2-2に示す申請者特性、規制・当局特性、及び申請品目特性に関する情報を収集し、データベースを構築した。なお、「ピーク時予測患者数」及び「ピーク時予測販売額」については、厚生労働省 中央社会保険医療協議会の公開資料（薬価算定資料）に記載されている、申請者による推計値を用いた。

カテゴリーデータについては、ダミー変数化した。なお、カテゴリーデータのベースラインカテゴリーは、表3.2-2中の下線部にて示した。「ピーク時予測患者数」と「ピーク時予測販売額」の両連続変数は、対数化した値を用いた。また、「臨床データパッケージ中の日本人患者数」は100人あたり、「申請効能の複雑さ（申請効能文字数）」は10字あたりの値とした。

有効性データの十分性に関する変数（「国内検証試験の未実施・不十分な有効性検証」及び「一部の申請効能に関する不十分な有効性検証」）については、審査報告書の「審査結果」欄の記載に基づき、変数化した。

### 3.2.3 データ解析

#### 3.2.3.1 変数

##### 1) 目的変数

申請効能と承認効能の差異を目的変数とするにあたり、まず、2.1.2 項で示した分類方法を参考に臨床的に意義のある変更を特定し、審査報告書に記載されている申請効能と承認効能の違い（効能変更）を、漏れかつ重複のないかたちで表 3.2-1 に示す 8 つのカテゴリに分類した。新薬の臨床適用上、実質的に重要な効能変更として「対象患者集団の制限」「対象患者集団の拡大」及び「効能・効果の一部削除」「効能・効果の一部追加」をカテゴリとして定義した。これらに加え、臨床現場への新薬の適用範囲を効能・効果としてどのように指定（指示）しているか、つまり、効能・効果を日本語としてより具体的な表現として規定するような変更が加えられているか、もしくはより抽象的な表現として規定するような変更が加えられているかも興味のある分析対象と考え、「効能・効果の明確化」「効能・効果の一般化」というカテゴリも定義した。例えば、表 3.2-1 に、「効能・効果の明確化」の例示として挙げた「全身麻酔の導入及び維持」から「全身麻酔の導入及び維持における鎮痛」への変更は、「術後鎮痛」の目的で使用されないよう、効能・効果として「鎮痛」目的で使用するよう使用目的・条件等が審査中に明確化されており、このような「効能・効果の明確化」を他の効能変更と区別してカテゴリ化することに意味があると考えた。逆に、「効能・効果の一般化」は、欧米の添付文書上での詳細に用途を書き下した効能・効果から、日本における医療実態を踏まえた一般的な効能・効果の記載とすることで臨床現場での受け入れ易さや理解のし易さを改善していると考えられることから、意味のある効能変更として他の効能変更と区別してカテゴリ化した。

3.3.1 項に示すとおり、分析対象とした 220 品目中、54%（119/220 品目）の品目で、審査の過程で何らかの効能変更（記載整備は除く）が認められる。この背景にある申請者・規制当局の関心や意図を分析するには、単なる効能変更の有無に関係する要因を探索するのではなく、変化の方向性・変化の内容を反映した目的変数を作成し、その目的変数と関係する要因を探索する必要があると考え、「効能範囲が狭まる方向の変化（効能範囲縮小）」、「効能範囲が拡大する方向の変化（効能範囲拡大）」及び「効能変更なし」という 3 つの選択肢を有する目的変数を検討することとした。

申請された新薬の申請効能が、得られた臨床試験成績に忠実に設定されている場合や、申請効能設定の際にあいまいさが少ない単純な疾患の場合（例えば、高血圧症）、そして申請者・規制当局両者の間で効能・効果に関する共通認識が確立されているような場合（両者の関心・意図が入り込む余地が極めて小さい場合）などは、申請効能は審査の過程で変

更されることなく、そのまま承認されるであろう（図 3.2-1 中の「効能変更なし」）。一方、得られた臨床試験成績の結果の解釈があいまいになる場合（すなわち、評価する者によって、異なる結論を導きうる場合）や、競合環境から申請者の経済的関心が高く、類薬との差異化を図るために多少無理をしてでも広い適用を得ようとする場合、そして先行する開発地域の情報に基づき、国内臨床試験成績より海外臨床試験成績に基づき欧米の添付文書風の申請効能が設定される場合などは、審査の過程で、承認後の社会における当該新薬による危害最小化の観点から、申請効能が効能範囲を縮小する方向に変更された上で承認されるであろう（図 3.2-1 中の「効能範囲縮小」）。逆に、現存する治療薬では十分なベネフィットが得られておらず（もしくは治療薬が存在せず）、国民保健向上の観点から患者の新薬アクセスを改善させたいという意図が働く場合や、申請者の経済的関心が低い状況下で得られた臨床試験成績の結果の解釈があいまいな場合などは、審査の過程で、承認後の社会における当該新薬による便益最大化の観点から、申請効能が効能範囲を拡大する方向に変更された上で承認されるであろう（図 3.2-1 中の「効能範囲拡大」）。

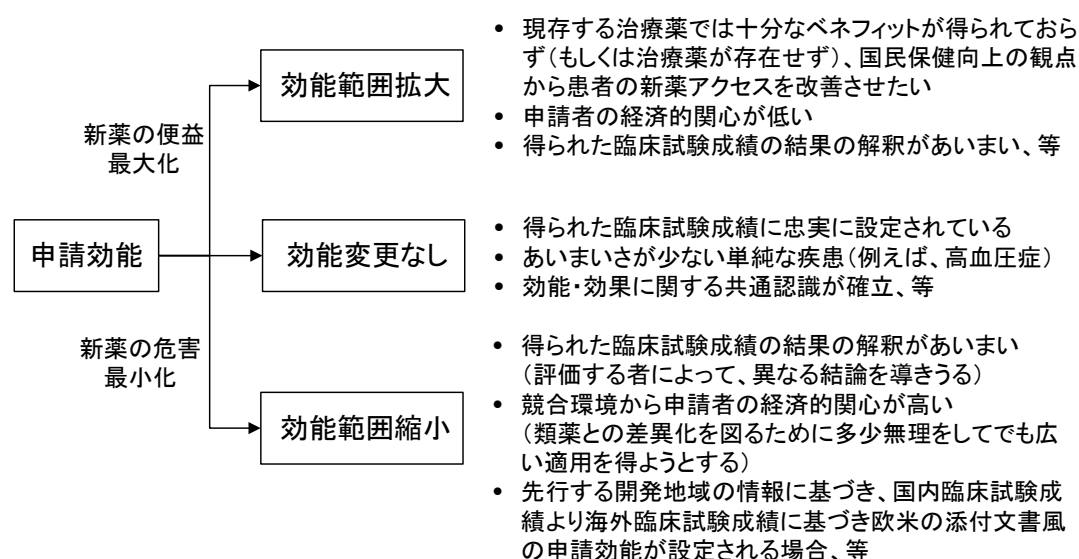


図 3.2-1 目的変数の設定：承認審査における申請効能の変遷とその背景

「効能範囲が狭まる方向の変化（効能範囲縮小）」、「効能範囲が拡大する方向の変化（効能範囲拡大）」及び「効能変更なし」という3つの選択肢を有する目的変数を変数化する際には、表 3.2-1 に示した8つのカテゴリーを、以下の組み合わせで3つのカテゴリーに集約しカテゴリー変数を定義した。すなわち、効能範囲が狭まる方向の変化である「1. 対象患者集団の制限」「2. 効能・効果の一部削除」「3. 効能・効果の明確化」をまとめて「効能範囲縮小」、効能範囲が拡大する方向の変化である「4. 対象患者集団の拡大」「5. 効能・



効果の一部追加」「6. 効能・効果の一般化」をまとめて「効能範囲拡大」、臨床的に意味のある変化が認められなかった「7. 記載整備」と「8. 変更なし」を「効能変更なし」と定義し、3つの選択肢を有する目的変数とした。「効能・効果の明確化」は、新薬の使用目的・条件等を効能・効果中で明確化する変更であり、効能範囲が狭まる方向の変化としてカテゴリー化した。一方、「効能・効果の一般化」は、その反対の方向の変更であり、効能範囲が拡大する方向の変化の一つとしてカテゴリー化した。

これらの3つの選択肢間に、客観的な、あるいは何らかの価値判断に基づく順位・順序付けを行うのは困難であり、その観点から、後述のとおり（3.2.3.2 項参照）、目的変数は、3水準の順位変数ではなく3つの選択肢からなるカテゴリー変数と扱った。

表 3.2-1 申請効能と承認効能の差異の類型化

効能変更の分類		申請効能の例示	承認効能の例示
効能範囲縮小 <sup>a)</sup>	1. 対象患者集団の制限 <sup>b)</sup>	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌	<b>EGFR 陽性</b> の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
	2. 効能・効果の一部削除 <sup>c)</sup>	うつ病・うつ状態、 <b>強迫性障害</b> 、パニック障害、 <b>神経性過食症</b>	うつ病・うつ状態、パニック障害
	3. 効能・効果の明確化	全身麻酔の導入及び維持	全身麻酔の導入及び維持 <b>における鎮痛</b>
効能範囲拡大 <sup>a)</sup>	4. 対象患者集団の拡大	閉経後乳癌 ( <b>ホルモン療法既治療例</b> )	閉経後乳癌
	5. 効能・効果の一部追加	CD20 陽性低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫	CD20 陽性の下記疾患 低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、 <b>マントル細胞リンパ腫</b>
	6. 効能・効果の一般化	ファブリー病の酵素補充療法で、組織中に蓄積しているグロボトリアオシルセラミド (GL-3) を除去する。	<b>ファブリー病</b>
効能変更なし <sup>a)</sup>	7. 記載整備	慢性関節リウマチ	関節リウマチ
	8. 変更なし	高血圧症	高血圧症

a) 3.2.3.2 項に示す、回帰モデル 1（多項ロジスティック回帰モデル）の目的変数として使用。

b) 3.2.3.2 項に示す、回帰モデル 2（二項ロジスティック回帰モデル）の目的変数として使用。

c) 3.2.3.2 項に示す、回帰モデル 3（二項ロジスティック回帰モデル）の目的変数として使用。

本研究では、まず、上記の3つの選択肢を有するカテゴリー変数を目的変数とした多項ロジスティック回帰分析を実施し、さらに、その結果（3.3.3.1 項）を踏まえ、表 3.2-1 に示す「1. 対象患者集団の制限」及び「2. 効能・効果の一部削除」のそれぞれを目的変数とした二項ロジスティック回帰分析も実施した（詳細は 3.2.3.2 項参照）。

「効能・効果の一部削除」は、複数の申請効能のうち、いずれか1つ（もしくは複数）の申請効能が審査の過程で削除されるという変更である。一方、「対象患者集団の制限」は、申請者が提案した当該新薬の適用範囲を規定する患者集団の定義（医療実態下での患

者選択基準)が審査の過程で制限を受けるという変更である。ある一つの効能を削除するかしないかという、0か1かのデジタル的な「効能・効果の一部削除」の判断と比較し、「対象患者集団の制限」は、「どのような患者まで当該新薬を臨床適用するか」という、幅のあるアナログ的な判断である。

## 2) 説明変数

図 1.5-1 に示す効能・効果に関する決定プロセスの一連の過程、すなわち、申請者が申請効能を起案するプロセス、規制当局が審査の過程で提案された申請効能の妥当性を検証するプロセス、両者間の合意形成プロセスに関係すると考えられる要因を考慮して、表 3.2-2 に示す 21 種類の説明変数を収集・整理した。申請者が申請効能を起案するプロセスでは、当然ながら、まず臨床試験成績、とりわけ有効性データの十分性を踏まえた上で、どこまで効能・効果を主張していくか、社内の機能横断的な議論に基づき決めているはずである。この過程で、競合環境(類薬の有無)や経済的関心(当該新薬の売り上げ最大化等)も考慮されている可能性がある。競合環境下にある(先行する類薬が存在する)、比較的患者数が多い疾患に対する新薬では、差別化のために、臨床試験成績で十分に支持できていない適用範囲にまで拡張した申請効能を提案するという誘因が申請者に働く場合もあると推察される。次の規制当局が申請効能の妥当性を検証するプロセスでも、判断根拠として最も重要なのは臨床試験成績であると考えられるが、臨床データを効能・効果に読み替える際に、審査分野毎に固有の審査規範・慣例があることや、希少疾病用医薬品や優先審査の指定を受けている新薬、つまり、薬事プロセス上、特別な意味合いを有する新薬に対しては、別の審査規範・慣例が適用される可能性も考えられる。例えば、もっぱら第Ⅱ相試験までのデータで申請される抗悪分野と、典型的な生活習慣病治療薬を手掛ける審査分野では、ある効能・効果を立証するために必要とするデータの質・量に何らかの相違があることから効能・効果の決まり方が異なると推測することは、検討する価値のある興味深い仮説であろう。また、規制当局にとって、海外承認実績や類薬の存在は、ある意味で当該新薬にとって目指すべき効能・効果の「お手本」が参照可能な状態にあることを意味しており、規制当局にとって(また申請者にとっても)申請効能の妥当性を比較的検証しやすい状況にあると想定され、効能変更に関係する要因のひとつと予測することができる。最後の両者間の合意形成プロセスでは、交渉の文脈から、承認に値する効能・効果の「落としどころ」を調整しうる要因、例えば、承認条件の有無、追加臨床試験の有無や、効能・効果に関連する使用上の注意の有無といった要因が、効能変更とどのように関係しているのか探索するため、関連する説明変数を採用することとした。

これらの説明変数は、便宜上「申請者特性」「規制・当局特性」「申請品目特性」と3つの特性項目に紐付けるかたちで定義したが、ほとんどの説明変数が、回帰分析の結果を解釈する際に複数の意味合いを有することに留意すべきである。例えば、「臨床データパッケージ中の日本人患者数」は、「日本人データの量」という観点では当該申請品目の臨床データパッケージの特徴を説明する変数であるが、「日本で投資して得られた臨床データ」という観点では申請者にとってのコスト変数と捉えることもできる。一方で、日本人データが多い臨床データパッケージを好むであろう PMDA にとっては、臨床データパッケージの受け入れ易さを説明する変数と解釈することもできる。

構築した回帰モデル中で採用した各説明変数の意味合いについては、次項（3.2.3.2 項）で詳細を述べる。

表 3.2-2 ロジスティック回帰分析に用いた説明変数

属性	変数
申請者特性	1) 企業国籍（外資：0／内資：1）
規制・当局特性	2) PMDA 発足後の申請（No：0／Yes：1） 3) PMDA 発足後の承認（No：0／Yes：1） 4) 審査担当分野 <sup>a)</sup> （RA Oncology：0／RA1：1／RA2：2／RA3：3／RA4：4／RA6：5／RA HIV：6、Other RA：7） 5) 希少疾病用医薬品の指定（無：0／有：1） 6) 優先審査の指定（無：0／有：1）
申請品目特性	7) ピーク時予測患者数 [Log <sub>10</sub> 人/年] <sup>b)</sup> 8) ピーク時予測販売額 [Log <sub>10</sub> 億円/年] <sup>b)</sup> 9) 臨床データパッケージ中の日本人患者数 [100 人] 10) 申請効能文字数 [10 字] 11) 国内検証試験の未実施・不十分な有効性検証（No：0／Yes：1） 12) 一部の申請効能に関する不十分な有効性検証（No：0／Yes：1） 13) 海外データ（有効性）の利用（No：0／Yes：1） 14) 有効性に関する情報収集を要求する承認条件の付与（No：0／Yes：1） 15) 承認申請後の国内追加臨床試験（患者対象）の実施（No：0／Yes：1） 16) 疾患領域 <sup>c)</sup> （がん：0／代謝性疾患：1／循環器疾患：2／中枢神経系疾患：3／細菌性感染症：4／炎症・骨疾患：5／ウイルス性疾患：6／その他：7） 17) 外用剤（No：0／Yes：1） 18) 生物製剤（No：0／Yes：1） 19) 申請時点の類薬（無：0／有：1） 20) 海外における当該効能の承認（無：0／有：1） 21) 効能・効果に関連する使用上の注意（無：0／有：1）

a) 代謝・消化器官用薬等が含まれる「第1分野」「第6分野の2」を「RA1」、循環器官用剤等が含まれる「第2分野」を「RA2」、中枢神経系用薬等が含まれる「第3分野の1」・「第3分野の2」を「RA3」、抗菌剤等が含まれる「第4分野」を「RA4」、呼吸・アレルギー用薬等が含まれる「第6分野の1」を「RA6」、「抗癌分野」を「RA Oncology」、「エイズ医薬品分野」を「RA HIV」、その他（第5分野、体内診断薬分野・放射性医薬品分野、生物製剤分野・血液製剤分野・細胞治療分野）をまとめて「RA Other」と分類し、「審査担当分野」と定義した。

b) 薬価算定時の申請者による推計値（薬価算定資料より集計）

c) 「代謝性疾患（Metabolism）」、「循環器疾患（CV）」、「中枢神経系疾患（CNS）」、「細菌性感

感染症 (Antibiotics)」、「炎症・骨疾患 (Inflammation and bone)」、「がん (Anti-cancer)」、「ウイルス性疾患 (Antiviral)」、「その他 (Other)」の 8 分類とした。

### 3.2.3.2 回帰モデル

#### 1) 多項ロジスティック回帰モデル

3.2.3.1 項で述べたように、承認審査の結果生じる効能・効果の変更は 3 つの選択肢を有するカテゴリー変数であるため、複数選択肢のカテゴリーデータ分析のための多項ロジスティック回帰モデルを検討した。効能・効果の変更を目的変数として、図 1.5-1 に示す効能・効果に関する決定プロセスにおける、効能・効果の変更に関係すると考えられる要因から説明変数を選択した。

多項ロジスティック回帰モデルにおいて、新薬 (i) で「効能範囲縮小 (Modification to Limited Use ; MLU)」「効能範囲拡大 (Modification to Expanded Use ; MEU)」又は「効能変更なし (No change ; NC)」がそれぞれ生じる確率を  $p_{MLU}$ 、 $p_{MEU}$  及び  $p_{NC}$  とすると、参照カテゴリーを「効能変更なし」とした場合の「効能範囲縮小」及び「効能範囲拡大」のロジット  $\widehat{LM}_{MLU}$  及び  $\widehat{LM}_{MEU}$  は次式で示される。ここでは、申請者特性、規制・当局特性、及び申請品目特性を変数として含むモデルを示している。

#### 回帰分析 1

$$\widehat{LM}_{MLUi} : \log_e \frac{p_{MLU}}{p_{NC}} = \alpha + \beta_1 X_{1i} + \beta_2 X_{2i} + \beta_3 X_{3i}$$

$$\widehat{LM}_{MEUi} : \log_e \frac{p_{MEU}}{p_{NC}} = \alpha + \beta_4 X_{4i} + \beta_5 X_{5i} + \beta_6 X_{6i}$$

$X_1, X_4$  : 申請者特性に係る変数

$X_2, X_5$  : 規制・当局特性に係る変数

$X_3, X_6$  : 申請品目特性に係る変数

承認審査の結果生じる効能・効果の変更（効能範囲の拡大・縮小）に係る決定を適切に説明しうる回帰モデルを作成するため、以下に詳細を説明するとおり、探索的な解析結果や各変数の持つ意味合いを考慮した上で、最終的にモデル構築に必要と考えた最大の説明変数セット（表 3.2-2）を用いて回帰モデル 1 とした。以降、本回帰モデルを基本モデルと呼ぶこととする。なお、本回帰分析を補完するために実施した追加的な回帰分析結果は、3.3.3.2 項に示した。モデルの適合度は、尤度比検定（モデル  $\chi^2$  値）により確認した。また、回帰分析結果の解釈の妥当性を確認するため、作成した回帰モデルから予測される効能変更の的中率（判別率）を算出した。なお、データを収集した新薬 220 品目のうち、

薬価が設定されないワクチン等の新薬 30 品目は薬価算定資料から収集する変数が欠損値となるためロジスティック回帰分析の解析対象集団から除外し、計 190 品目を解析対象とした。

#### i) 申請者特性に係る変数

内資系企業と外資系企業で申請効能を起案する際の関心が異なる可能性を考慮し、「企業国籍（外資/内資）」という変数を含めた。例えば、CCDS による各地域の添付文書管理が厳格になされる傾向が強い外資系企業では、海外承認実績のある新薬を国内で申請する際に、国内医療現場での受け入れやすさや理解のしやすさ等は一切考慮せず、欧米添付文書に記載されている効能・効果に忠実に従った文言で申請効能を提案する可能性が高いと推測される。したがって、審査の過程で効能範囲縮小もしくは効能範囲拡大のどちらかの効能変更が起きやすい可能性がある。

#### ii) 規制・当局特性に係る変数

申請者から提案された申請効能の妥当性を検証する立場にある、規制当局の審査規範・慣例に関係すると考えられる変数を選択した。

分析対象とした新薬には PMDA 設立以前の審査体制（旧審査センター・旧医薬品機構）下で、申請もしくは承認された品目も含まれるため、「PMDA 発足後の申請」「PMDA 発足後の承認」という変数を含めた。「PMDA 発足後の申請」は、PMDA が設立された 2004 年 4 月以降に PMDA に承認審査された新薬を指し、審査から承認に至る全てのプロセスが PMDA の体制下で実施されている一方、「PMDA 発足後の承認」は、旧審査体制下での申請された新薬も含め、PMDA の体制下で承認された新薬を指す。その意味から、「PMDA 発足後の承認」は、PMDA 体制下での審査終盤（専門協議～部会）の審査規範・慣例と効能変更との関係を説明する変数である。

3.2.3.1 項でも述べたように、規制当局が効能・効果の妥当性を検証する判断根拠として最も重要なのは当然のように臨床試験成績であると考えられるが、臨床データから効能・効果を提案する際に、審査分野毎に固有の審査規範・慣例があることや、希少疾病用医薬品や優先審査の指定を受けている新薬、つまり、薬事プロセス上、特別な意味合いを有する新薬に対しては、別の審査規範・慣例が適用される可能性を想定し、「審査担当分野」「希少疾病用医薬品の指定」「優先審査の指定」の変数を含めた。例えば、希少疾病用医薬品の場合、そのほとんどが十分な国内臨床試験成績がない中での申請になり、医療現場における当該新薬のニーズが高い場合は、審査の過程で臨床試験成績を超える範囲で柔軟に効能・効果を設定するという判断が下される可能性がある。また、アンメットニーズ

が高い優先審査品目でも同様の判断が下される可能性がある。なお、後述する「疾患領域」と「審査担当分野」とともに、7つのサブカテゴリーを有するカテゴリー変数であるが、「審査担当分野」の「RA Oncology」と「疾患領域」の「がん」を除き、お互いのサブカテゴリーは完全には一致していない。例えば、複数の疾患領域を束ねて1つの審査担当分野が構成されている等、「審査担当分野」と「疾患領域」でサブカテゴリーの分類の仕方が異なるためである。「審査担当分野」と「疾患領域」は似通った変数ではあるが、回帰モデル中で異なる含意を有する可能性があることから、それぞれのベースラインカテゴリーを完全に一致する「RA Oncology」と「がん」と設定して統制した上で、両変数を回帰モデルに含めることとした。

### iii) 申請品目特性に係る変数

申請者特性又は規制・当局特性のどちらかに分類することは難しいものの、申請者による申請効能の提案、規制当局による申請効能の妥当性の検証、並びに両者による承認効能の合意という一連のプロセスのどこかに、又はすべてに関連しうると考えられる変数を、申請品目特性に係る変数として選択した。

まず、申請者が効能・効果を提案し、規制当局がその妥当性を検証する際に、両判断当事者が当然考慮すると想定される臨床試験成績に関する変数（「国内検証試験の未実施・不十分な有効性検証」「一部の申請効能に関する不十分な有効性検証」及び「海外データ（有効性）の利用」）を含めた。「国内検証試験の未実施・不十分な有効性検証」「一部の申請効能に関する不十分な有効性検証」とともに、審査報告書の記載から読み取れる内容に基づき変数化した。有効性の検証が不十分な新薬では、提案する効能・効果を十分に支持するエビデンスに欠けるという判断が規制当局によりなされ、申請効能の範囲が縮小する方向の変更が起りやすいと考えるのが自然であろう。また、海外データを利用した申請を行った新薬では、海外データによるエビデンスに基づき、国内データによる有効性の検証が不十分な状態であっても、欧米添付文書と同じ効能・効果を提案する動機付けが申請者側でなされる可能性があり、一方で規制当局側には、国内データが不十分であることから、提案された効能・効果の妥当性を慎重に判断する動機付けがなされる可能性がある。したがって、申請効能の範囲が狭まる方向の変化が起りやすいであろう。

加えて、特に申請者が申請効能を提案する際に関係するであろう要因として経済的関心の存在を仮定し、申請者の経済的関心を代替して説明しうる変数として「ピーク時予測患者数」及び「ピーク時予測販売額」を回帰モデルに含めた。「ピーク時予測販売額」は「ピーク時予測患者数」と「想定薬価」の積で導かれる変数であり、承認審査とは異なる薬事プロセスで決定される薬価の影響も受けるため、「ピーク時予測患者数」の方がより直接

的に「どれくらいの販売量が見込めるか」という申請者の経済的関心を説明する変数であるとも考えられるが、本回帰モデルには両方の変数を含めて、両変数と効能変更との関係を探ることとした。「ピーク時予測販売額」「ピーク時予測患者数」が高いということは、申請者にとって、その新薬から期待できる経済的なリターンが大きいことを意味しており、得られている臨床データが支持する以上の申請効能の提案がなされる場合があるかもしれない。そのような申請効能の提案を受けた規制当局側では、慎重にその妥当性を検証することが予想され、効能範囲が狭まる方向の変化が生じる可能性が高くなると予測される。また、申請者の経済的関心とも関連する変数として、開発コストを間接的に説明する「臨床データパッケージ中の日本人患者数」も回帰モデル中に含めた。「臨床データパッケージ中の日本人患者数」が多く、かつ「ピーク時予測患者数」や「ピーク時予測販売額」が大きい新薬では、得られている臨床データが支持する以上の申請効能の提案がなされる場合も想定され、そのような場合には、規制当局による厳格な判断により効能範囲が狭まる方向の変化が生じる可能性が高くなるであろう。なお、前述したように、この「臨床データパッケージ中の日本人患者数」は、日本人データが多い臨床データパッケージを好むであろう規制当局にとっては、臨床データパッケージの受け入れ易さを説明する変数と解釈することもできる点には留意すべきである。すなわち、臨床データパッケージ中の日本人患者数が多い新薬では、規制当局が申請効能を支持する可能性が高まると予測される。

申請者及び規制当局の両判断当事者が効能・効果を議論する際に、申請効能の複雑さ自体が効能・効果の決定に何らかの影響を及ぼす可能性があると考えられる。このことから、申請効能の複雑さを変数化して回帰モデルに含めて調整した上で、その他の要因の影響を推定する必要があると考え、説明変数の候補を検討した。一般的に、申請効能文字数の長い申請効能を有する新薬は、表現の適切さに関して何らかの効能変化が生じる可能性が高くなると予測される。また、長い申請効能文字数が、類薬との積極的な差別化（類薬と異なる新しい使い方の提案）のために、適応患者集団を詳細に規定する多数の修飾語を要していることを意味している場合には、長い申請効能文字数の新薬は、効能範囲が狭まる方向の変化が生じる可能性が高くなると予測される。以上のことから、申請効能の複雑さを説明する変数として「申請効能文字数」を回帰モデルに含めた。なお、表 2.2-1 で集計した 8 種類の申請効能分類をカテゴリー変数として、申請効能の複雑さを説明する変数として回帰モデルに含めることも検討したが、特定の疾患領域に偏って申請される申請効能分類がある等、申請全般にわたる申請効能の複雑さの指標として多項ロジスティック回帰分析に用いることは不適当と判断した。

3.2.3.1 項でも述べたように、規制当局にとって、海外承認実績や類薬の存在は、当該新

薬にとって目指すべき効能・効果の「お手本」が参照可能な状態にあることを意味しており、規制当局にとって（また申請者にとっても）申請効能の妥当性を比較的検証しやすい状況にあると想定される。そのような観点から、「申請時点の類薬」と「海外における当該効能の承認」を変数として含めた。類薬が存在し、当該新薬が競合環境にある場合は、類薬の効能・効果が一つの目安となる一方、申請者は類薬との差別化のために、少しでも広範囲の効能・効果にしようという動機付けが働き、得られている臨床データが支持する以上の申請効能の提案がなされる場合があるかもしれない。そのような状況を想定すると、類薬が存在する新薬では、審査の結果、効能範囲が不変となる傾向が高くなるか、あるいは効能範囲が狭まる方向の変化が生じる可能性が高くなると予想される。

効能変更と何らかの関係があると想定される要因として、前述の「疾患領域」に加えて、「外用剤」「生物製剤」の両変数も回帰モデルに含めた。外用剤の新薬は、用途が比較的限定された特殊な新薬であり、回帰モデル中に含めて調整した上で、その他の要因の影響を推定する必要があると考えた。また、分析対象とした新薬 220 品目が承認された 2000 年～2009 年時点は、2014 年現在と比較すると抗体医薬をはじめとする生物製剤の臨床応用はそこまで活発ではなく<sup>37)</sup>、そのような状況下で新薬申請される生物製剤は、例えば類薬の存在しない難病など、比較的医療ニーズが高い分野に新薬として提供される場合が多かったと想像され、回帰モデルに変数として含めた。生物製剤の新薬では、臨床データが支持する範囲を超えた申請効能の提案をする動機付けが申請者に働き、かつ規制当局側にも、できるだけ使い勝手の良い効能・効果として承認を下ろそうとする等、医療ニーズが高い新薬であるがための特別な判断を行う動機付けが働く想定され、効能範囲が広がる方向の変化が生じる可能性が高くなると予想される。あるいは、難病などに対する新規性の高い治療薬であることから効能・効果の文字数が長くなる傾向となり、効能範囲が狭まる方向の変化も起こりやすいとも考えられる。

最後に、申請者と規制当局間の効能・効果の合意形成プロセスでは、交渉の文脈から、承認に値する効能・効果の「落としどころ」を調整しうる要因、例えば、承認条件の有無、追加臨床試験の有無や、効能・効果に関連する使用上の注意の有無といった要因が、効能変更とどのように関係しているのか探索するため、関連する変数である「有効性に関する情報収集を要求する承認条件の付与」「承認申請後の国内追加臨床試験」及び「効能・効果に関連する使用上の注意」を回帰モデルに含めた。これらの要因がどのように効能・効果の決定に影響を及ぼすか、いくつかの仮説が考えられるが、例えば、有効性データが不十分で効能範囲が狭まる方向に議論が進んだ際に、これらの要因がその判断を緩和させる（結果として効能変更が生じない）場合があるかもしれない。



## 2) 二項ロジスティック回帰モデル

3.3.3.1 項で説明するとおり、多項ロジスティック回帰分析で効能範囲縮小に複数の要因が関係していたことから、表 3.2-1 の「1. 対象患者集団の制限」及び「2. 効能・効果の一部削除」に焦点を当てて、回帰分析 1 と同じ説明変数セットを用いて、二項ロジスティック回帰モデルを検討した。モデルの適合度は、Hosmer-Lemeshow 検定にて確認した。また、回帰分析結果の解釈の妥当性を確認するため、作成した回帰モデルから予測される効能変更の的中度（判別的中率）を算出した。

二項ロジスティック回帰モデルにおいて、新薬 (i) に「効能・効果の削除 (Y/N)」が生じる確率を  $p_{Del}$  又は「対象患者集団の制限 (Y/N)」が生じる確率を  $p_{Res}$  とすると、「効能・効果の削除 (Y/N)」及び「対象患者集団の制限 (Y/N)」のロジット  $\widehat{LM}_{Del}$  及び  $\widehat{LM}_{Res}$  は次式で示される。基本モデルと同様に、申請者特性、規制・当局特性、及び申請品目特性を変数として含むモデルを示している。

### 回帰分析 2

$$\widehat{LM}_{Del} : \log_e \frac{p_{Del}}{1 - p_{Del}} = \alpha + \beta_7 X_{7i} + \beta_8 X_{8i} + \beta_9 X_{9i}$$

$X_7$  : 申請者特性に係る変数

$X_8$  : 規制・当局特性に係る変数

$X_9$  : 申請品目特性に係る変数

### 回帰分析 3

$$\widehat{LM}_{Res} : \log_e \frac{p_{Res}}{1 - p_{Res}} = \alpha + \beta_{10} X_{10i} + \beta_{11} X_{11i} + \beta_{12} X_{12i}$$

$X_{10}$  : 申請者特性に係る変数

$X_{11}$  : 規制・当局特性に係る変数

$X_{12}$  : 申請品目特性に係る変数

回帰分析 2 の目的変数とした「効能・効果の削除」と回帰分析 3 の目的変数とした「対象患者集団の制限」は、それぞれ意味合いが異なる効能変更である。したがって、同じ説明変数セットを用いたとしても、それぞれの回帰分析結果で推定される有意な要因は、それぞれ異なると予想される。

「効能・効果の削除」は、複数の申請効能のうち、いずれか 1 つ（もしくは複数）の申請効能が審査の過程で削除されるという変更である。申請者及び規制当局の両判断当事者ともに、議論の対象となった効能・効果を承認効能として残すべきかどうかの判断は、最

最終的には臨床試験成績の十分性に基つきなされるであろうことを考えると、臨床試験成績に関する変数（「国内検証試験の未実施・不十分な有効性検証」「一部の申請効能に関する不十分な有効性検証」及び「海外データ（有効性）の利用」）が「効能・効果の削除」に関係すると予測される。

一方、「対象患者集団の制限」は、申請者が提案した当該新薬の適用範囲を規定する患者集団の定義（医療実態下での患者選択基準）が審査の過程で制限を受けるという変更である。ある一つの効能を削除するかしないかという、0 か 1 かのデジタル的な「効能・効果の削除」の判断と比較し、「対象患者集団の制限」は、「どのような患者まで当該新薬を臨床適用するか」という、幅のあるアナログ的な判断である。「効能・効果の削除」とは異なる両判断当事者の関心に基づき、「対象患者集団の制限」に関する判断が審査の過程でなされていると予想され、回帰分析 3 では、回帰分析 2 とは異なる要因が関係するという推定結果が得られると予想される。

統計解析ソフトウェアには SPSS Advanced Statistics（現在は PASW Advanced Statistics ; version 18、SPSS Inc., Chicago, IL, USA）を用いた。 $P < 0.1$  を有意水準とした。

### 3.3 結果

#### 3.3.1 承認審査の結果生じる効能変更の分類の結果

分析対象とした 2000 年 2 月から 2009 年 2 月に日本で承認された新薬 220 品目（成分ベース）について、承認審査の結果生じる効能変更の概要を表 3.3-1 に示す。

新薬 220 品目中、半数以上の品目（119 品目 ; 54%）において申請時と承認時の効能・効果に違いが認められた。審査の結果生じた効能変更の内訳は、新薬 220 品目の 32%

（70/220 品目）が「効能範囲縮小（申請時より承認時の効能範囲が縮小）」、62%（136/220 品目）が「効能変更なし（申請時と承認時で効能・効果の正味の差が無かった）」、6%（14/220 品目）が「効能範囲拡大（申請時より承認時の効能範囲が拡大）」であった。記載整備的な変更を除くと、認められた効能変更の 8 割以上が申請者により提案された効能範囲を狭める方向の変更（効能範囲縮小）であったが、逆に効能範囲が広がる変更（効能範囲拡大）も 2 割弱に認められた。

表 3.3-1 承認審査の結果生じる効能変更の分類

効能変更の分類		効能変更の有無	効能変更の内訳	効能範囲縮小と効能範囲拡大の内訳	
効能範囲縮小 <sup>a)</sup>	1. 対象患者集団の制限 <sup>b)</sup>	119（54%）	70（32%）	37（44%）	70（83%）
	2. 効能・効果の一部削除 <sup>c)</sup>			25（30%）	
	3. 効能・効果の明確化			8（10%）	
効能範囲拡大 <sup>a)</sup>	4. 対象患者集団の拡大		14（6%）	8（10%）	14（17%）
	5. 効能・効果の一部追加			5（6%）	
	6. 効能・効果の一般化			1（1%）	
効能変更なし <sup>a)</sup>	7. 記載整備	136（62%）	—		
	8. 変更なし				101（46%）
計		220（100%）	220（100%）	84（100%）	

a) 3.2.3.2 項に示す、回帰モデル 1 の目的変数として使用。

b) 3.2.3.2 項に示す、回帰モデル 2 の目的変数として使用。

c) 3.2.3.2 項に示す、回帰モデル 3 の目的変数として使用。

### 3.3.2 申請品目の特性毎にみた効能変更の内訳

分析対象とした新薬 220 品目の特性毎にみた効能変更の内訳（効能範囲縮小；効能変更なし；効能範囲拡大）を表 3.3-2 に示す。カテゴリー変数については、各カテゴリーの内訳とカテゴリー毎の効能変更の内訳を集計した。また、連続変数である「ピーク時予測患者数」「ピーク時予測販売額」「臨床データパッケージ中の日本人患者数」「申請効能の複雑さ（申請効能文字数）」については、効能変更の内訳毎の中央値を集計した。各変数が効能変更との関係を探査的に評価するため、カテゴリー変数については $\chi^2$ 検定を、連続変数については Kruskal-Wallis 検定を実施した。

カテゴリー変数毎にみたところ（表 3.3-2）、審査の結果、効能範囲が縮小した品目の割合（全体の平均：31.8%）が高かった変数は、「一部の申請効能に関する不十分な有効性検証：Yes」（60.0%）、「審査担当分野：RA Oncology」（45.2%）、「承認申請後の国内追加臨床試験（患者対象）の実施：Yes」（44.4%）、「海外における当該効能の承認：No」（42.9%）、「審査担当分野：RA4」（41.9%）、「疾患領域：がん」（41.9%）であった。また、審査の結果、効能範囲が拡大した品目の割合（全体の平均：6.4%）が高かった変数は、「審査担当分野：RA HIV」（18.2%）、「生物製剤：Yes」（17.1%）、「疾患領域：循環器」（13.6%）、「審査担当分野：RA2」（12.5%）、「申請時点の類薬：No」（12.1%）、「希少疾病用医薬品の指定：Yes」（11.5%）、「疾患領域：細菌性感染症」（11.1%）、「疾患領域：ウイルス性疾患」（11.1%）であった。なお、 $\chi^2$ 検定を実施したところ、「一部の申請効能に関する不十分な有効性検証」（ $P < 0.01$ ）と「生物製剤」（ $P < 0.05$ ）について、効能変更との間に有意な関係が認められた。すなわち、有効性の検証が十分になされていない新薬では、効能範囲

が縮小した品目の割合が高くなり（60.0%）、生物製剤の新薬では、効能範囲が拡大する品目の割合が高くなる（17.1%）傾向が確認された。

連続変数毎にみたところ（表 3.3-2）、効能変更（効能範囲縮小；効能変更なし；効能範囲拡大）と「臨床データパッケージ中の日本人患者数」の中央値との間に一定の関係が確認された。すわなち、臨床データパッケージ中の日本人患者数が、効能範囲縮小品目では多く（357 人）、逆に、効能範囲拡大品目では少ない（100 人）傾向が確認された。また、「申請効能文字数」について、審査の結果、効能範囲縮小又は効能範囲拡大が生じた品目で文字数が多い傾向（効能範囲縮小：29 文字、効能範囲拡大：46 文字 vs.効能変更なし：17 文字、いずれも中央値）が認められた。なお、Kruskal-Wallis 検定を実施したところ、「ピーク時予測患者数」（ $P < 0.05$ ）、「臨床データパッケージ中の日本人患者数」（ $P < 0.01$ ）及び「申請効能文字数」（ $P < 0.01$ ）について、効能変更との間に有意な関係が認められた。

表 3.3-2 申請品目の特性毎にみた効能変更の内訳

説明変数	n	%	効能変更の内訳			P 値 <sup>a)</sup>	
			効能範囲縮小 (n=70)	効能変更なし (n=136)	効能範囲拡大 (n=14)		
Overall	220	100	31.8%	61.8%	6.4%	-	
申請者特性							
企業国籍							
外資	128	58.2	30.5%	63.3%	6.3%	0.87	
内資	92	41.8	33.7%	59.8%	6.5%		
規制・当局特性							
PMDA 発足後の申請							
No	138	62.7	34.1%	58.7%	7.2%	0.44	
Yes	82	37.3	28.0%	67.1%	4.9%		
PMDA 発足後の承認							
No	92	41.8	29.3%	62.0%	8.7%	0.44	
Yes	128	58.2	33.6%	61.7%	4.7%		
審査担当分野							
RA oncology（抗悪性腫瘍剤）	31	14.1	45.2%	48.4%	6.5%	0.17	
RA1（代謝・消化器官用薬等）	35	15.9	28.6%	68.6%	2.9%		
RA2（循環器官用剤等）	24	10.9	16.7%	70.8%	12.5%		
RA3（中枢神経系用薬等）	36	16.4	36.1%	63.9%	0.0%		
RA4（抗菌剤等）	31	14.1	41.9%	48.4%	9.7%		
RA6（呼吸・アレルギー用薬等）	21	9.5	28.6%	71.4%	0.0%		
RA HIV（エイズ医薬品）	11	5.0	9.1%	72.7%	18.2%		
Other RA（その他）	31	14.1	29.0%	61.3%	9.7%		
希少疾病用医薬品の指定							
No	168	76.4	32.7%	62.5%	4.8%	0.21	
Yes	52	23.6	28.8%	59.6%	11.5%		
優先審査の指定							
No	196	89.1	31.1%	62.8%	6.1%	0.71	
Yes	24	10.9	37.5%	54.2%	8.3%		
申請品目特性							
ピーク時予測患者数 [千人]	Median	191	100	34	32	4.3	0.03
ピーク時予測販売額 [10 億円]	Median	190	100	5.68	5.86	2.27	0.06
臨床データパッケージ中の日本人患者数 [人]	Median	220	100	357	241	100	<0.01
申請効能文字数 [字]	Median	220	100	29	17	46	<0.01
国内検証試験の未実施・不十分な有効性検証							

No	98	44.5	38.8%	57.1%	4.1%	0.09
Yes	122	55.5	26.2%	65.6%	8.2%	
一部の申請効能に関する不十分な有効性検証						
No	170	77.3	23.5%	70.6%	5.9%	<0.01
Yes	50	22.7	60.0%	32.0%	8.0%	
海外データ（有効性）の利用						
No	123	55.9	36.6%	58.5%	4.9%	0.18
Yes	97	44.1	25.8%	66.0%	8.2%	
有効性に関する情報収集を要求する承認条件の付与						
No	138	62.7	33.3%	61.6%	5.1%	0.54
Yes	82	37.3	29.3%	62.2%	8.5%	
承認申請後の国内追加臨床試験（患者対象）の実施						
No	193	87.7	30.1%	63.7%	6.2%	0.28
Yes	27	12.3	44.4%	48.1%	7.4%	
疾患領域						
がん	31	14.1	41.9%	51.6%	6.5%	0.63
代謝性疾患	17	7.7	29.4%	70.6%	0.0%	
循環器疾患	22	10.0	18.2%	68.2%	13.6%	
中枢神経系疾患	22	10.0	31.8%	68.2%	0.0%	
細菌性感染症	18	8.2	38.9%	50.0%	11.1%	
炎症・骨疾患	32	14.5	31.3%	65.6%	3.1%	
ウイルス性疾患	27	12.3	22.2%	66.7%	11.1%	
その他	51	23.2	35.3%	58.8%	5.9%	
外用剤						
No	204	92.7	32.4%	60.8%	6.9%	0.40
Yes	16	7.3	25.0%	75.0%	0.0%	
生物製剤						
No	185	84.1	33.0%	62.7%	4.3%	0.02
Yes	35	15.9	25.7%	57.1%	17.1%	
申請時点の類薬						
No	58	26.4	24.1%	63.8%	12.1%	0.06
Yes	162	73.6	34.6%	61.1%	4.3%	
海外における当該効能の承認						
No	49	22.3	42.9%	51.0%	6.1%	0.16
Yes	171	77.7	28.7%	64.9%	6.4%	
効能・効果に関連する使用上の注意						
No	120	54.5	31.7%	64.2%	4.2%	0.33
Yes	100	45.5	32.0%	59.0%	9.0%	

a) カテゴリー変数については $\chi^2$ 検定を、連続変数については Kruskal-Wallis 検定を実施した。

### 3.3.3 効能・効果の決定に関する回帰分析結果

#### 3.3.3.1 効能・効果の決定に関する基本モデルによる分析結果

分析対象とした 2000 年 2 月から 2009 年 2 月に日本で承認された新薬 220 品目（成分ベース）に関する変数の記述統計を表 3.3-3 に示す。

基本モデルによる多項ロジスティック回帰分析を実施（参照グループ：効能変更なし）したところ、表 3.3-4 に示す回帰分析結果（尤度比検定： $P < 0.01$ ）を得た。

回帰分析の結果、効能範囲の縮小には、臨床試験成績に関する説明変数である「一部の申請効能に関する不十分な有効性検証」（係数 1.5、 $P < 0.01$ ）、「申請時点の類薬」（係数 1.0、 $P < 0.1$ ）、「ピーク時予測販売額」（係数 0.9、 $P < 0.1$ ）及び「申請効能の文字数」（係数 0.15、 $P < 0.05$ ）が正に有意に関係し、一方、「担当審査分野：RA6（呼吸・アレルギー用薬等）」（係数 -3.7、 $P < 0.1$ ）、「担当審査分野：RA1（代謝・消化器官用薬等）」（係数 -2.8、 $P < 0.1$ ）及び「ピーク時予測患者数」（係数 -0.7、 $P < 0.1$ ）は負に有意に関係した。これらの係数を各説明変数のオッズ比に換算すると、効能範囲の縮小との正の関係が見られた「一部の申請効能に関する不十分な有効性検証」のオッズ比は 4.7 と推定された。これは、効能・効果が申請効能から不変のまま審査を終える確率を基準として、他の説明変数がすべて同じと仮定した場合に、一部の申請効能に関して有効性データが不十分な新薬は、十分な有効性データが得られている新薬と比較して効能範囲が縮小する確率が 4.7 倍高いことを示している。同様にオッズ比で解釈すると、市場にすでに類薬が存在する新薬は、類薬がない新薬と比較して、効能範囲が縮小する確率が 2.7 倍高かった。反対に、PMDA の特定の審査担当分野で審査される新薬は、効能範囲の縮小が起こりにくかった（RA1 のオッズ比 0.06、 $P < 0.1$ ；RA6 のオッズ比 0.03、 $P < 0.1$ ）。また、回帰分析結果は、連続変数である「ピーク時予測販売額」と「申請効能の文字数」も、効能範囲の縮小に正に関係していることを示している。推定されたオッズ比によると、ピーク時予測販売額が 10 倍になると効能範囲が縮小する確率が 2.4 倍になり、申請効能の文字数が 10 文字長くなる毎に効能範囲が縮小する確率が 17% ずつ高くなることが示唆された。一方、「ピーク時予測患者数」は効能範囲の縮小に負に関係しており、ピーク時予測患者数が 10 倍になると効能範囲が縮小する確率が 0.5 倍になることが示唆された。

また、効能範囲の拡大には「PMDA 発足後の承認」（係数 -3.8、 $P < 0.1$ ）が負に有意に関係した。つまり、PMDA 発足後に承認された新薬は、PMDA 発足前に承認された新薬と比較して、効能範囲の拡大が起こりにくい（オッズ比 0.02、 $P < 0.1$ ）ことが明らかとなった。

基本モデルによる効能変更の予測精度（判別的中率）は 77.9% であった。

表 3.3-3 効能・効果の決定に関する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	% <sup>a)</sup>
<b>目的変数</b>		
効能範囲縮小	70	31.8
効能変更なし	136	61.8
効能範囲拡大	14	6.4
<b>説明変数</b>		
<b>申請者特性</b>		
企業国籍		
外資	128	58.2
内資	92	41.8
<b>規制・当局特性</b>		
PMDA 発足後の申請		
No	138	62.7
Yes	82	37.3
PMDA 発足後の承認		
No	92	41.8
Yes	128	58.2
審査担当分野		
RA oncology (抗悪性腫瘍剤)	31	14.1
RA1 (代謝・消化器官用薬等)	35	15.9
RA2 (循環器官用剤等)	24	10.9
RA3 (中枢神経系用薬等)	36	16.4
RA4 (抗菌剤等)	31	14.1
RA6 (呼吸・アレルギー用薬等)	21	9.5
RA HIV (エイズ医薬品)	11	5.0
Other RA (その他)	31	14.1
希少疾病用医薬品の指定		
No	168	76.4
Yes	52	23.6
優先審査の指定		
No	196	89.1
Yes	24	10.9
<b>申請品目特性</b>		
ピーク時予測患者数 [1000 人] <sup>b)</sup>	191	402 (1570)
ピーク時予測販売額 [億円] <sup>b)</sup>	190	96.3 (127)
臨床データパッケージ中の日本人患者数 [100 人] <sup>b)</sup>	220	4.12 (4.99)
申請効能文字数 [10 字] <sup>b)</sup>	220	4.94 (9.01)
国内検証試験の未実施・不十分な有効性検証		
No	98	44.5
Yes	122	55.5
一部の申請効能に関する不十分な有効性検証		
No	170	77.3
Yes	50	22.7
海外データ (有効性) の利用		
No	123	55.9
Yes	97	44.1
有効性に関する情報収集を要求する承認条件の付与		
No	138	62.7
Yes	82	37.3
承認申請後の国内追加臨床試験 (患者対象) の実施		
No	193	87.7
Yes	27	12.3
疾患領域		
がん	31	14.1
代謝性疾患	17	7.7
循環器疾患	22	10.0



中枢神経系疾患	22	10.0
細菌性感染症	18	8.2
炎症・骨疾患	32	14.5
ウイルス性疾患	27	12.3
その他	51	23.2
外用剤		
No	204	92.7
Yes	16	7.3
生物製剤		
No	185	84.1
Yes	35	15.9
申請時点の類薬		
No	58	26.4
Yes	162	73.6
海外における当該効能の承認		
No	49	22.3
Yes	171	77.7
効能・効果に関連する使用上の注意		
No	120	54.5
Yes	100	45.5

a) 各カテゴリー変数の内訳を示す。連続変数については、平均値（標準偏差）で示す。

b) 各連続変数の要約統計量の単位を示す。

表 3.3-4 効能・効果の決定に関する基本モデルによる分析結果

説明変数 <sup>a)</sup>	効能範囲縮小 (n = 59)						効能範囲拡大 (n = 13)					
	回帰 係数	SE	オッズ 比	95% 信頼区間		P 値	回帰 係数	SE	オッズ 比	95% 信頼区間		P 値
				Lower	Upper					Lower	Upper	
申請者特性												
企業国籍: 外資 内資	-0.77	0.58	0.46	0.15	1.44	0.184	-1.28	1.31	0.28	0.02	3.58	0.325
規制・当局特性												
PMDA 発足後の申請	-0.84	0.61	0.43	0.13	1.43	0.169	1.22	2.00	3.39	0.07	170	0.541
PMDA 発足後の承認	0.95	0.63	2.58	0.75	8.83	0.131	-3.84 *	2.08	0.02	3.62 × 10 <sup>-4</sup>	1.27	0.065
審査担当分野: RA Oncology												
RA1	-2.84 *	1.68	0.06	2.16 × 10 <sup>-3</sup>	1.59	0.092	-3.75	6.20	0.02	1.24 × 10 <sup>-7</sup>	4.43 × 10 <sup>3</sup>	0.545
RA2	-2.85	2.18	0.06	7.98 × 10 <sup>-4</sup>	4.17	0.191	10.9	9.68 × 10 <sup>3</sup>	5.62 × 10 <sup>4</sup>	0	NC	0.999
RA3	-1.78	1.83	0.17	4.61 × 10 <sup>-3</sup>	6.13	0.331	-20.4	9.79 × 10 <sup>3</sup>	1.43 × 10 <sup>-9</sup>	0	NC	0.998
RA4	-0.82	1.94	0.44	0.01	19.8	0.672	-1.94	5.93	0.14	1.28 × 10 <sup>-6</sup>	1.61 × 10 <sup>4</sup>	0.744
RA6	-3.67 *	1.96	0.03	5.42 × 10 <sup>-4</sup>	1.20	0.062	-22.3	0	2.12 × 10 <sup>-10</sup>	2.12 × 10 <sup>-10</sup>	2.12 × 10 <sup>-10</sup>	NC
RA HIV	-0.13	2.35	0.87	0.01	86.7	0.954	0.73	6.54	2.08	5.57 × 10 <sup>-6</sup>	7.73 × 10 <sup>5</sup>	0.911
Other RA	-2.88	1.78	0.06	1.71 × 10 <sup>-3</sup>	1.85	0.106	1.81	6.03	6.09	4.48 × 10 <sup>-5</sup>	8.28 × 10 <sup>5</sup>	0.765
希少疾病用医薬品の指定	0.81	0.86	2.26	0.42	12.2	0.343	-0.72	2.17	0.48	0.01	33.8	0.738
優先審査の指定	1.50	0.92	4.47	0.74	26.9	0.102	-0.64	2.42	0.53	4.55 × 10 <sup>-3</sup>	60.8	0.791
申請品目特性												
ピーク時予測患者数 [Log <sub>10</sub> 人]	-0.72 *	0.42	0.48	0.21	1.11	0.086	-0.70	1.11	0.49	0.06	4.31	0.524
ピーク時予測販売額 [Log <sub>10</sub> 億円]	0.86 *	0.46	2.36	0.96	5.81	0.063	0.20	0.88	1.23	0.22	6.92	0.818
臨床データパッケージ中の日本人患者数 [100 人]	0.06	0.08	1.06	0.91	1.25	0.439	-0.88	0.60	0.41	0.13	1.33	0.138
申請効能文字数 [10 字]	0.15 **	0.06	1.17	1.04	1.31	0.011	0.16	0.13	1.17	0.90	1.53	0.231
国内検証試験の未実施・不十分な有効性検証	-0.46	0.70	0.63	0.16	2.48	0.508	-4.05	2.79	0.02	7.31 × 10 <sup>-5</sup>	4.16	0.147
一部の申請効能に関する不十分な有効性検証	1.54 ***	0.59	4.65	1.46	14.8	0.009	0.63	1.79	1.88	0.06	63.2	0.725
海外データ(有効性)の利用	-0.47	0.74	0.63	0.15	2.67	0.527	0.50	1.97	1.65	0.03	79.2	0.800
有効性に関する情報収集を要求する承認条件の付与	-0.94	0.71	0.39	0.10	1.56	0.183	0.18	1.59	1.20	0.05	26.9	0.909
承認申請後の国内追加臨床試験(患者対象)の実施	0.69	0.69	1.99	0.51	7.73	0.323	1.89	2.90	6.63	0.02	1.96 × 10 <sup>3</sup>	0.515
外用剤	-0.32	0.96	0.72	0.11	4.76	0.737	-17.1	0	3.80 × 10 <sup>-8</sup>	3.80 × 10 <sup>-8</sup>	3.80 × 10 <sup>-8</sup>	NC
生物製剤	-0.21	0.75	0.81	0.19	3.51	0.778	2.63	1.75	13.8	0.45	426	0.133
申請時点の類薬	0.98 *	0.59	2.66	0.85	8.38	0.094	-0.37	1.39	0.69	0.05	10.5	0.792
海外における当該効能の承認	-0.35	0.67	0.70	0.19	2.64	0.601	-0.14	2.04	0.87	0.02	47.6	0.947
効能・効果に関連する使用上の注意	0.32	0.52	1.37	0.50	3.79	0.542	1.19	1.34	3.28	0.24	45.2	0.375
定数	1.07	1.86				0.567	4.06	4.54				0.371

尤度比検定:  $P < 0.01$ , 判別の中率: 77.9%\*  $P < 0.1$ , \*\*  $P < 0.05$ , \*\*\*  $P < 0.01$ 

RA: Review Area, NC: not calculated

a) 本多項ロジスティック回帰モデルの参照グループは「効能変更なし」(n = 136)。「疾患領域」は表示せず。

### 3.3.3.2 追加的な分析結果

本項では、効能・効果の決定プロセスを考察するために、基本モデルによる分析結果を補完する目的で実施した、追加的な分析結果を示す。

#### 3.3.3.2.1 「総審査期間」を含めたモデルでの分析

審査に時間がかかった品目では、効能・効果の決定に影響があるような重要な議論がなされている可能性がある。「総審査期間」も「効能・効果の決定（効能範囲の縮小；効能変更なし；効能範囲の拡大）」も審査の結果を説明する変数であり、「効能・効果の決定」と「総審査期間」の間に同時的な決定関係が存在することが疑われるため、基本モデルに「総審査期間（年）」を加えた計 22 の説明変数によるモデル（回帰モデル A）で分析を実施した（表 3.3-5）。

追加した「総審査期間」は、効能範囲の拡大と正の関係が認められた（係数 1.95、 $P < 0.1$ ）。オッズ比は 7.0 倍と推定され、総審査期間が 1 年延びると、効能範囲が拡大する確率が 7 倍になるという推定結果であった。一方で、基本モデルでは、効能変化との有意な関係が見られなかった「臨床データパッケージ中の日本人患者数」と効能範囲の拡大に負の関係（係数 -1.21、 $P < 0.1$ ）が、「優先審査の指定」と効能範囲の縮小に正の関係（係数 1.62、 $P < 0.1$ ）が認められた。基本モデルでは認められていた効能範囲の縮小と「申請時点の類薬」との関係は、本モデルでは認められなかった。

「総審査期間」を組み入れたモデルでは、効能範囲の拡大と関係する要因が多く認められた。仮にモデルが妥当であるならば、今回帰分析結果の含意は、(1) 総審査期間が長くなる品目では効能範囲の拡大が起こりやすく、逆に、(2) 臨床データパッケージ中の日本人患者数が多い品目では効能範囲の拡大は起こりにくいということである。(1) については、効能範囲を拡大するかどうか議論に時間を要したため、結果として審査期間が長くなったとも説明はできるが、効能・効果に関する最終的な議論が行われる専門協議のステップはほぼ一定の期間で通過するため<sup>38)</sup>、効能・効果の議論が総審査期間に大きな影響を与えとは考えにくい。通常、審査が長くなるような審査品目は有効性もしくは安全性（又はその両方）に問題のある品目であり、そのような品目で効能範囲を拡大するという判断がなされうるか、論理的には説明が難しい。「総審査期間」は効能・効果の判断を含めた承認までの時間であることも踏まえると、因果関係の観点からも「総審査期間」を含めたモデルを想定することは適当ではないと判断した。

表 3.3-5 追加的な分析結果①：「総審査期間」と効能・効果の決定との関係に関する検討

説明変数	効能範囲縮小 (n = 59)			効能範囲拡大 (n = 13)		
	回帰係数	SE	P 値	回帰係数	SE	P 値
申請者特性						
企業国籍: 外資						
内資	-0.77	0.58	0.185	-1.95	1.46	0.183
規制・当局特性						
PMDA 発足後の申請	-0.69	0.66	0.297	5.16	4.09	0.207
PMDA 発足後の承認	0.84	0.65	0.193	-7.73 *	4.13	0.061
審査担当分野: RA Oncology						
RA1	-2.90	1.82	0.112	1.76	4.16	0.673
RA2	-3.07	2.29	0.180	13.9	9240	0.999
RA3	-1.80	1.99	0.365	-16.9	9026	0.999
RA4	-0.92	2.08	0.657	2.24	4.41	0.611
RA6	-3.61 *	2.16	0.095	-15.9	0.00	NC
RA HIV	-0.26	2.44	0.916	5.90	5.73	0.304
Other RA	-3.01	1.92	0.118	6.78	4.74	0.153
希少疾病用医薬品の指定	0.95	0.90	0.291	0.14	2.50	0.955
優先審査の指定	1.62 *	0.95	0.088	-0.40	2.89	0.891
申請品目特性						
ピーク時予測患者数 [Log <sub>10</sub> 人]	-0.68	0.43	0.112	-0.37	1.13	0.745
ピーク時予測販売額 [Log <sub>10</sub> 億円]	0.84 *	0.46	0.070	-0.15	0.95	0.873
臨床データパッケージ中の日本人患者数 [100 人]	0.05	0.08	0.505	-1.21 *	0.65	0.062
申請効能文字数 [10 字]	0.15 **	0.06	0.015	0.18	0.16	0.280
総審査期間 [年]	0.11	0.19	0.562	1.95 *	1.17	0.097
国内検証試験の未実施・不十分な有効性検証	-0.46	0.70	0.515	-5.96	3.67	0.105
一部の申請効能に関する不十分な有効性検証	1.44 **	0.62	0.021	-0.36	2.12	0.863
海外データ (有効性) の利用	-0.47	0.74	0.523	2.23	2.48	0.368
有効性に関する情報収集を要求する承認条件の付与	-0.96	0.71	0.174	0.86	1.91	0.652
承認申請後の国内追加臨床試験 (患者対象) の実施	0.41	0.87	0.638	-3.91	4.50	0.385
外用剤	-0.40	0.98	0.687	-17.8	0.00	NC
生物製剤	-0.21	0.75	0.782	3.53	2.44	0.147
申請時点の類薬	-0.35	0.68	0.607	-0.25	2.26	0.912
海外における当該効能の承認	0.96	0.59	0.101	0.15	1.64	0.926
効能・効果に関連する使用上の注意	0.30	0.53	0.562	0.76	1.39	0.583
定数	0.72	1.97	0.717	-0.05	5.91	0.994

尤度比検定:  $P < 0.01$ , 判別率: 77.4%\*  $P < 0.1$ , \*\*  $P < 0.05$ , \*\*\*  $P < 0.01$ 

RA : Review Area, NC : not calculated

a) 本多項ロジスティック回帰モデルの参照グループは「効能変更なし」(n = 136)。「疾患領域」は表示せず。

## 3.3.3.2.2 「疾患領域」と「審査担当分野」の差異に関する検討

効能・効果の決定プロセスを考察する上で、モデル中で近しい意味合いを有する「疾患領域」と「審査担当分野」について、基本モデル中では両変数を回帰モデルに含めたが、効能変更と両変数の関係を更に分析するため、基本モデルから「疾患領域」を除いたモデル (回帰モデル B) と「審査担当分野」を除いたモデル (回帰モデル C) を作成し、多項ロジスティック回帰分析を実施した (表 3.3-6)。

回帰モデル B 及び回帰モデル C のどちらのモデルでも、効能範囲の縮小には「申請効能文字数」(係数 0.11 及び係数 0.13) 及び「一部の申請効能に関する不十分な有効性検証」(係数 1.35 及び係数 1.44) が正に有意に関係した。また、基本モデルでは認められた効能範囲の縮小と「ピーク時予測患者数」「ピーク時予想販売額」「申請時点の類薬」と

の間の関係は、回帰モデル B 及び回帰モデル C では見られなかった。モデルの予測精度（判別的中率）は、回帰モデル B 及び回帰モデル C とともに 73.7%であった。

表 3.3-6 に示すとおり、抗癌剤の新薬で効能範囲縮小となる場合と比較し、回帰モデル B 中の「審査担当分野」も、回帰モデル C 中の「疾患領域」も、どちらも効能範囲縮小が起きにくくなる方向に関係する傾向が確認された（つまり、抗癌剤の新薬では効能範囲縮小が起きやすいことが示唆された）。一方で、効能範囲拡大と関係する要因については、「疾患領域」の変数で調整していない回帰モデル B では、基本モデルでも認められた「PMDA 発足後の承認」に負の関係が認められ、「審査担当分野」の変数で調整していない回帰モデル C では、「PMDA 発足後の承認」との関係は認められず、代わりに「一部の申請効能に関する不十分な有効性検証」「生物製剤」との間に正の関係が認められた。

表 3.3-6 追加的な分析結果②：「疾患領域」と「審査担当分野」の差異に関する検討

説明変数 <sup>a)</sup>	効能範囲縮小 (n = 59)						効能範囲拡大 (n = 13)					
	基本モデル		回帰モデル B		回帰モデル C		基本モデル		回帰モデル B		回帰モデル C	
	回帰係数	P 値	回帰係数	P 値	回帰係数	P 値	回帰係数	P 値	回帰係数	P 値	回帰係数	P 値
申請者特性												
企業国籍: 外資												
内資	-0.77	0.184	-0.43	0.409	-0.65	0.237	-1.28	0.325	-1.11	0.363	-0.49	0.663
規制・当局特性												
PMDA 発足後の申請	-0.84	0.169	-0.55	0.320	-0.69	0.204	1.22	0.541	1.56	0.389	0.67	0.663
PMDA 発足後の承認	0.95	0.131	0.59	0.289	0.83	0.134	-3.84 *	0.065	-4.13 **	0.028	-1.96	0.173
審査担当分野: RA Oncology												
RA1	-2.84 *	0.092	-1.55 **	0.024			-3.75	0.545	-3.16	0.085		
RA2	-2.85	0.191	-1.97 **	0.026			10.9	0.999	2.04	0.358		
RA3	-1.78	0.331	-0.83	0.289			-20.4	0.998	-19.1	NC		
RA4	-0.82	0.672	-2.28 **	0.029			-1.94	0.744	0.24	0.896		
RA6	-3.67 *	0.062	-2.09 **	0.022			-22.3	NC	-20.3	NC		
RA HIV	-0.13	0.954	-1.56	0.216			0.73	0.911	2.20	0.228		
Other RA	-2.88	0.106	-1.00	0.236			1.81	0.765	1.85	0.387		
希少疾病用医薬品の指定	0.81	0.343	0.68	0.378	0.88	0.275	-0.72	0.738	0.21	0.915	-0.33	0.850
優先審査の指定	1.50	0.102	1.06	0.156	1.16	0.156	-0.64	0.791	-0.29	0.884	-1.69	0.392
申請品目特性												
ピーク時予測患者数 [Log <sub>10</sub> 人]	-0.72 *	0.086	-0.47	0.219	-0.47	0.202	-0.70	0.524	-0.67	0.428	-0.09	0.895
ピーク時予測販売額 [Log <sub>10</sub> 億円]	0.86 *	0.063	0.56	0.175	0.55	0.181	0.20	0.818	0.29	0.696	-0.08	0.908
臨床データパッケージ中の日本人患者数 [100 人]	0.06	0.439	0.07	0.365	0.06	0.416	-0.88	0.138	-0.86	0.103	-1.03	0.056
申請効能文字数 [10 字]	0.15 **	0.011	0.11 **	0.012	0.13 ***	0.010	0.16	0.231	0.15	0.150	0.08	0.376
国内検証試験の未実施・不十分な有効性検証	-0.46	0.508	-0.14	0.827	-0.40	0.532	-4.05	0.147	-3.56	0.101	-2.93	0.126
一部の申請効能に関する不十分な有効性検証	1.54 ***	0.009	1.35 **	0.013	1.44 ***	0.008	0.63	0.725	2.08	0.131	2.58 *	0.093
海外データ (有効性) の利用	-0.47	0.527	-0.16	0.809	-0.03	0.959	0.50	0.800	0.46	0.787	-0.03	0.981
有効性に関する情報収集を要求する承認条件の付与	-0.94	0.183	-0.48	0.460	-0.52	0.414	0.18	0.909	0.23	0.879	0.21	0.872
承認申請後の国内追加臨床試験 (患者対象) の実施	0.69	0.323	1.03	0.114	0.72	0.267	1.89	0.515	2.58	0.325	2.78	0.233
疾患領域: がん												
代謝性疾患	0.76	0.643			-1.45	0.105	-19.8	NC			-19.7	0.998
循環器疾患	0.56	0.794			-1.82 **	0.042	-8.31	0.999			1.59	0.435
中枢神経系疾患	-0.26	0.893			-1.81 *	0.062	-25.2	NC			-17.7	0.999
細菌性感染症	-3.51	0.199			-3.46 **	0.025	2.24	0.721			0.7	0.716
炎症・骨疾患	1.37	0.460			-1.54 **	0.050	2.07	0.749			-2.25	0.216
ウイルス性疾患	-1.18	0.542			-1.95 **	0.028	1.64	0.796			1.84	0.237
その他	1.78	0.293			-0.58	0.399	0.39	0.947			-1.3	0.402

外用剤	-0.32	0.737	0.05	0.954	-0.21	0.816	-17.1	NC	-16.7	NC	-17.2	NC
生物製剤	-0.21	0.778	0.03	0.967	-0.27	0.704	2.63	0.133	2.35	0.120	2.73*	0.063
申請時点の類薬	0.98*	0.094	0.70	0.198	0.77	0.162	-0.37	0.792	-0.67	0.600	-1.02	0.402
海外における当該効能の承認	-0.35	0.601	-0.24	0.697	-0.23	0.725	-0.14	0.947	-1.03	0.562	-0.27	0.876
効能・効果に関連する使用上の注意	0.32	0.542	0.21	0.664	0.12	0.809	1.19	0.375	1.42	0.255	0.27	0.809
定数	1.07	0.567	0.09	0.957	0.09	0.957	4.06	0.371	3.50	0.372	2.07	0.573

基本モデル：尤度比検定： $P < 0.01$ , 判別的中率：77.9%

\*  $P < 0.1$ , \*\*  $P < 0.05$ , \*\*\*  $P < 0.01$

回帰モデル B：尤度比検定： $P < 0.01$ , 判別的中率：73.7%

回帰モデル C：尤度比検定： $P < 0.01$ , 判別の中率：73.7%

RA：Review Area、NC：not calculated

a) 基本モデル、回帰モデル B、回帰モデル C のいずれも多項ロジスティック回帰モデルであり、参照グループは「効能変更なし」(n = 136)。

### 3.3.3.3 予測販売額による効能変更の選択確率の推定

多項ロジスティック回帰モデルの回帰係数の大小を比較するだけでは、説明変数が様々な変動する範囲で、目的変数である効能変更のそれぞれの選択肢（効能範囲拡大；効能変更なし；効能範囲縮小）が実際にどのような確率で選択されるかが議論できないため、架空の品目を想定し、基本モデルに基づき、変数の一定の変化の範囲で効能変更のそれぞれの選択肢の選択確率を推定した。

図 3.3-1～図 3.3-3 に、企業国籍別・類薬有無別・審査担当分野別にみた、ピーク時予測販売額を 0～1000 億円まで変化させた時の効能変更の選択確率を示す。図には、縦軸に予測される効能変更（効能範囲縮小；効能変更なし；効能範囲拡大）の選択確率を、横軸には、申請者の経済的関心を表す変数として回帰モデル中に含めたピーク時予測販売額（0～1000 億円）をプロットした。変化させるピーク時予測販売額以外の回帰モデル 1 中の説明変数は、連続変数は中央値、カテゴリー変数は以下の変数で固定した：外資、PMDA 発足後の NDA 申請かつ NDA 承認、希少疾病医薬品の指定無、優先審査指定無、良好な臨床試験成績、外用剤以外、生物製剤以外、当該効能の海外承認実績有、類薬有、効能・効果に関連する使用上の注意無。

企業国籍別でみたところ（図 3.3-1）、内資・外資ともに、ピーク時予測販売額が大きいほど効能範囲の縮小が選択されやすいのは回帰係数が示すところだが、内資の方が、外資と比較して効能範囲縮小が選択される確率が一貫して低く、効能変更なしが選択される確率が一貫して高い傾向であった。

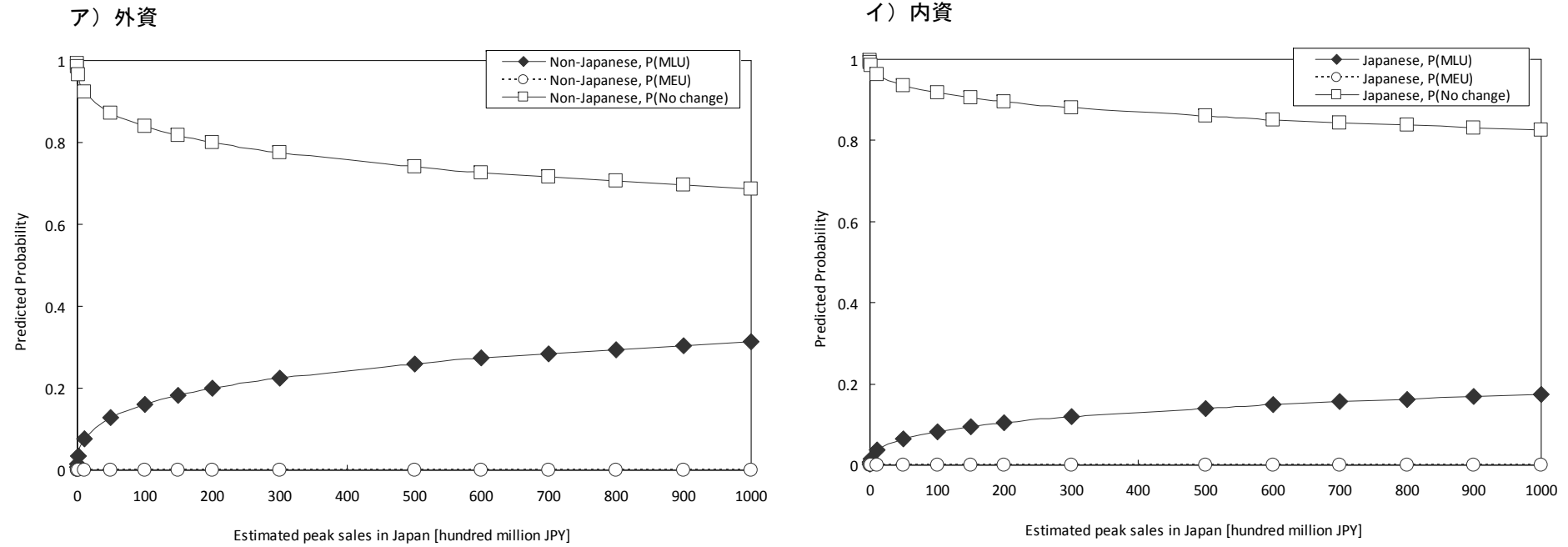
類薬有無別でみたところ（図 3.3-2）、類薬有の方が、類薬無と比較して効能範囲縮小が選択される確率が一貫して高い傾向であった。さらに、類薬有では、ピーク時予測販売額が低いところから、効能範囲が縮小しやすくなる要因として強く関係していることが示唆された。

審査担当分野別でみたところ（図 3.3-3）、審査担当分野によって効能変更の選択確率推移が異なる傾向が確認されたが、それぞれの審査担当分野で起こっていることを反映した差異であると考えられた。例えば、抗ウイルス剤（図 3.3-3 中の RA HIV & Anti-virus）では、ピーク時予測販売額が低いところから、審査担当分野が効能範囲が拡大しやすくなる要因として強く関係している傾向が認められている。これは、抗ウイルス剤では HIV 治療薬等、重篤な疾患向けの薬剤が比較的多く、売上規模が小さいところから効能範囲の拡大が起りやすい、という状況を反映していると考えられる。循環器領域の薬剤（図 3.3-3 中の RA2 & CV）やその他領域の薬剤（図 3.3-3 中の Other RA & Other）についても同様の傾向が認められており、これらの領域のピーク時予測販売額が小さい薬剤は希少疾病医



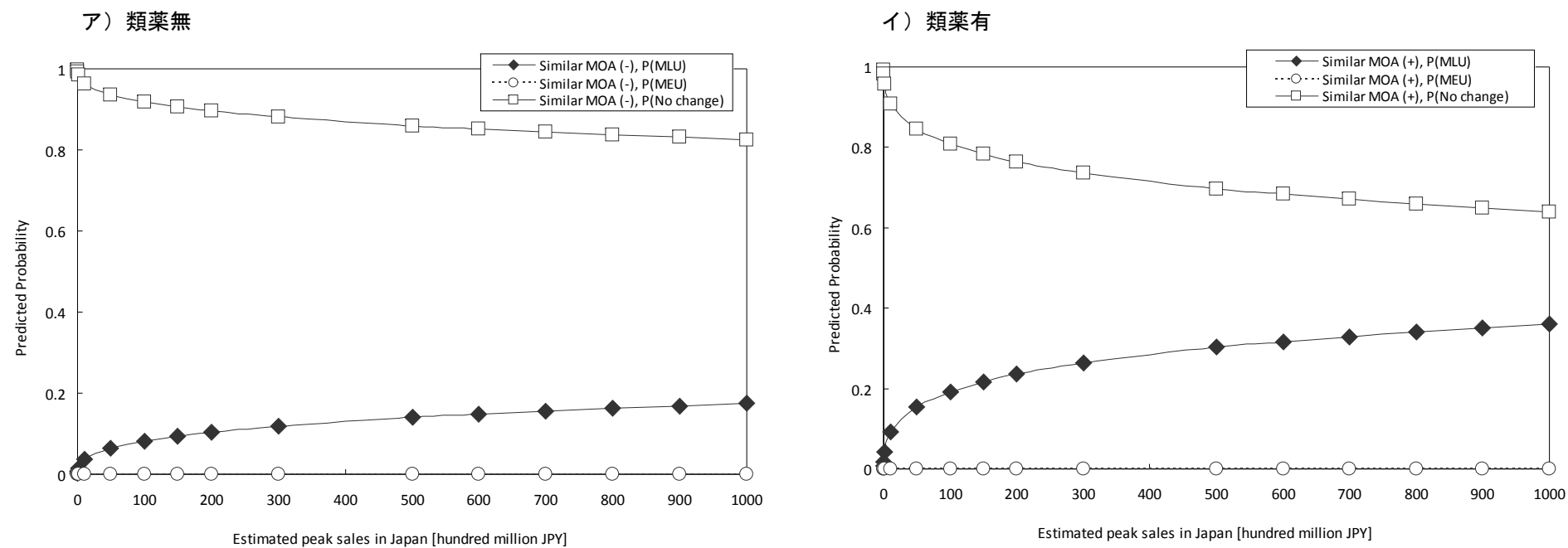
薬品であることが多く、抗ウイルス剤と同様の背景があると推察される。また、抗菌剤（図 3.3-3 中の RA 4 & Antibiotics）では、本推定では選択確率の変動がほとんど起こっていないが、これは、この領域では臨床評価ガイドラインが充実しており、効能設定の仕方が確立しているため、売り上げ規模の影響が出にくい状況を説明していると考えられる。なお、審査担当分野別でみた効能変更の選択確率推移の多くの場合に、ピーク時予測販売額の変動の範囲内で、「効能変更なし」の選択確率が「効能範囲縮小」の選択確率を一貫して上回っていたが、抗ウイルス剤とその他領域の薬剤では、ピーク時予測販売額が 200～400 億円前後となる辺りから、「効能範囲縮小」の選択確率が「効能変更なし」の選択確率を逆転した。これらの審査担当分野については、実際にピーク時予測販売額が 500 億円を超えるような薬剤は存在せず、ピーク時予測販売額が高い領域での選択確率の推定値は、必ずしも現実に即した値となっていない可能性があることに留意すべきである。

図 3.3-1 ピーク時予測販売額を変化させた時の効能変更の選択確率：企業国籍別



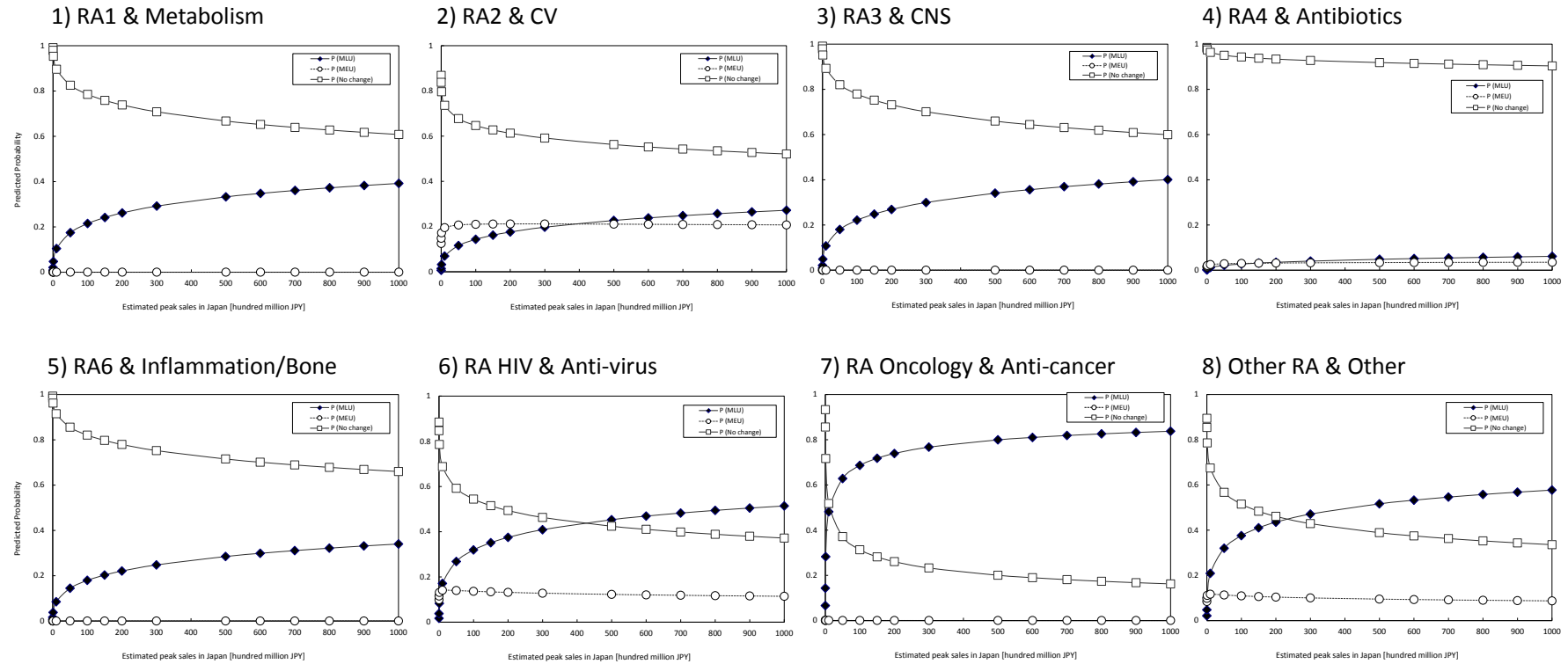
ピーク時予測販売額を X 軸にとり、0 から 1000 億円まで変化させたときの、「効能範囲拡大；MEU (○)」「変更なし；No change (□)」「効能範囲縮小；MLU (◆)」の選択確率を Y 軸にプロットした。

図 3.3-2 ピーク時予測販売額を変化させた時の効能変更の選択確率：類薬有無別



ピーク時予測販売額を X 軸にとり、0 から 1000 億円まで変化させたときの、「効能範囲拡大；MEU (○)」「変更なし；No change (□)」「効能範囲縮小；MLU (◆)」の選択確率を Y 軸にプロットした。

図 3.3-3 ピーク時予測販売額を変化させた時の効能変更の選択確率：審査担当分野別



ピーク時予測販売額を X 軸にとり、0 から 1000 億円まで変化させたときの、「効能範囲拡大；MEU (○)」「変更なし；No change (□)」「効能範囲縮小；MLU (◆)」の選択確率を Y 軸にプロットした。

### 3.3.4 「効能・効果の一部削除」及び「対象患者集団の制限」の決定に関する回帰分析結果

効能・効果の決定（効能範囲の縮小；効能変更なし；効能範囲の拡大）に関する基本モデルによる分析結果で効能範囲の縮小に複数の要因が関係していたことから、3.2.3.2 項で説明したとおり、「効能範囲縮小」とひとくくりにしていた選択肢のうち、意味合いの異なる2つの変更、「効能・効果の一部削除」と「対象患者集団の制限」に焦点を当てて、基本モデルと同じ説明変数セットを用いて二項ロジスティック回帰分析を実施した。

「効能・効果の一部削除」を目的変数とした二項ロジスティック回帰分析を実施したところ、表 3.3-7 の左列に示す回帰分析結果（Hosmer-Lemeshow 検定： $P = 0.391$ ）を得た。回帰分析の結果（表 3.3-7）、審査の結果生じる効能・効果の一部削除と、臨床試験成績に関する変数である「一部の申請効能に関する不十分な有効性検証」（係数 5.73、 $P < 0.01$ ）や「海外データ（有効性）の利用」（係数 4.68、 $P < 0.05$ ）との間に正の関係が認められた。一方、「優先審査の指定」（係数 -12.3、 $P < 0.05$ ）及び「生物製剤」（係数 -6.89、 $P < 0.05$ ）とは負の関係が認められた。回帰モデル 2 による効能変更の予測精度（判別的中率）は 94.2%であった。

「対象患者集団の制限」を目的変数とした二項ロジスティック回帰分析を実施したところ、表 3.3-7 右列に示す回帰分析結果（Hosmer-Lemeshow 検定： $P = 0.797$ ）を得た。回帰分析の結果（表 3.3-7）、審査の結果生じる対象患者集団の制限と、「優先審査の指定」（係数 2.31、 $P < 0.05$ ）、「申請効能の複雑さ（申請効能の文字数）」（係数 0.10、 $P < 0.05$ ）、「申請時点の類薬」（係数 1.71、 $P < 0.05$ ）及び「ピーク時予測販売額」（係数 0.92、 $P < 0.1$ ）との間に正に関係が認められ、一方、抗癌剤の担当審査部を基準カテゴリーとした審査担当分野に関する変数（「審査担当分野：RA1」[係数 -3.83、 $P < 0.05$ ]、「審査担当分野：RA3」[係数 -4.19、 $P < 0.05$ ]、「審査担当分野：RA4」[係数 -7.17、 $P < 0.05$ ]、「審査担当分野：RA6」[係数 -4.94、 $P < 0.05$ ]、「審査担当分野：Other RA」[係数 -4.78、 $P < 0.05$ ] 及び「審査担当分野：RA2」[係数 -4.43、 $P < 0.1$ ]）とは負の関係が認められた。回帰モデル 3 による効能変更の予測精度（判別的中率）は 86.8%であった。

表 3.3-7 回帰モデル 2（「効能・効果の一部削除」が生じる要因）及び  
回帰モデル 3（「対象患者集団の制限」が生じる要因）による分析結果

説明変数 <sup>a)</sup>	効能・効果の一部削除（回帰モデル 2）					対象患者集団の制限（回帰モデル 3）				
	回帰 係数	オッズ 比	95% 信頼区間		P 値	回帰 係数	オッズ 比	95% 信頼区間		P 値
			Lower	Upper				Lower	Upper	
申請者特性										
企業国籍: 外資 内資	0.25	1.29	0.08	21.4	0.86	-0.44	0.64	0.19	2.21	0.48
規制・当局特性										
PMDA 発足後の申請	0.87	2.40	0.10	58.9	0.59	-1.00	0.37	0.09	1.44	0.15
PMDA 発足後の承認	-0.98	0.37	0.01	10.1	0.56	0.74	2.09	0.54	8.09	0.29
審査担当分野: RA Oncology					0.90					0.34
RA1	3.15	23.2	1.20×10 <sup>-3</sup>	4.51×10 <sup>5</sup>	0.53	-3.83 **	0.02	4.75×10 <sup>-4</sup>	0.98	0.05
RA2	2.57	13.1	2.22×10 <sup>-4</sup>	7.72×10 <sup>5</sup>	0.65	-4.43 *	0.01	8.77×10 <sup>-5</sup>	1.61	0.08
RA3	4.39	80.9	2.71×10 <sup>-3</sup>	2.41×10 <sup>6</sup>	0.40	-4.19 **	0.02	2.40×10 <sup>-4</sup>	0.96	0.05
RA4	0.67	1.95	2.86×10 <sup>-5</sup>	1.33×10 <sup>5</sup>	0.91	-7.17 **	7.66×10 <sup>-4</sup>	9.92×10 <sup>-7</sup>	0.59	0.03
RA6	0.63	1.87	6.07×10 <sup>-5</sup>	5.77×10 <sup>4</sup>	0.91	-4.94 **	0.01	9.12×10 <sup>-5</sup>	0.57	0.03
RA HIV	-28.8	3.22×10 <sup>-13</sup>	0	NC	1.00	0.9	2.37	0.01	537	0.76
Other RA	3.22	25.0	7.71×10 <sup>-4</sup>	8.11×10 <sup>5</sup>	0.54	-4.78 **	0.01	1.44×10 <sup>-4</sup>	0.49	0.02
希少疾病用医薬品の指定	-0.96	0.38	0.01	22.9	0.65	0.60	1.83	0.25	13.2	0.55
優先審査の指定	-12.3 **	4.37×10 <sup>-6</sup>	1.57×10 <sup>-10</sup>	0.12	0.02	2.31 **	10.1	1.21	84.1	0.03
申請品目特性										
ピーク時予測患者数 [Log <sub>10</sub> 人]	-1.25	0.29	0.04	2.26	0.24	-0.71	0.49	0.19	1.27	0.14
ピーク時予測販売額 [Log <sub>10</sub> 億円]	0.26	1.29	0.21	8.08	0.78	0.92 *	2.51	0.89	7.09	0.08
臨床データパッケージ中の日本人患者数 [100 人]	0.30	1.35	0.90	2.01	0.14	-0.09	0.92	0.78	1.08	0.29
申請効能文字数 [10 字]	0.08	1.08	0.91	1.27	0.37	0.10 **	1.10	1.00	1.21	0.05
国内検証試験の未実施・不十分な有効性検証	1.15	3.16	0.23	42.7	0.39	-1.40	0.25	0.04	1.38	0.11
一部の申請効能に関する不十分な有効性検証	5.73 ***	307	8.80	1.07×10 <sup>4</sup>	0.00	0.09	1.09	0.28	4.26	0.90
海外データ（有効性）の利用	4.68 **	108	0.98	1.19×10 <sup>4</sup>	0.05	-1.39	0.25	0.04	1.48	0.13
有効性に関する情報収集を要求する承認条件の付与	1.30	3.68	0.16	85.2	0.42	-0.61	0.54	0.09	3.13	0.49
承認申請後の国内追加臨床試験（患者対象）の実施	1.08	2.94	0.04	195	0.61	-0.42	0.65	0.12	3.56	0.62
外用剤	-1.69	0.18	3.93×10 <sup>-3</sup>	8.71	0.39	0.52	1.68	0.17	16.9	0.66
生物製剤	-6.89 **	1.02×10 <sup>-3</sup>	9.61×10 <sup>-7</sup>	1.09	0.05	-0.57	0.57	0.11	3.01	0.51
申請時点の類薬	1.03	2.79	0.16	47.9	0.48	1.71 **	5.50	1.24	24.5	0.02

海外における当該効能の承認	-2.15	0.12	0.00	3.93	0.23	0.25	1.29	0.29	5.64	0.74
効能・効果に関連する使用上の注意	0.07	1.07	0.10	11.0	0.95	0.97	2.63	0.81	8.53	0.11
定数	-3.96	0.02			0.28	0.67	1.95			0.75

Hosmer-Lemeshow 検定：回帰モデル 2 は  $P = 0.391$ 、回帰モデル 3 は  $P = 0.797$

\*  $P < 0.1$ , \*\*  $P < 0.05$ , \*\*\*  $P < 0.01$

判別の中率：回帰モデル 2 は 94.2%、回帰モデル 3 は 86.8%

解析対象とした新薬 190 品目中、「効能・効果の一部削除」は 19 品目に、「対象患者集団の制限」は 34 品目に認められた。

RA : Review Area、NC : not calculated

a) 「疾患領域」は表示せず。

### 3.4 考察

新薬承認審査における効能・効果の決定（効能範囲の縮小；効能変更なし；効能範囲の拡大）に関与する要因を推定するため構築した基本モデルによる回帰分析の結果、臨床試験成績に関する変数である「一部の申請効能に関する不十分な有効性検証」に加え、「申請時点の類薬」、「ピーク時予測販売額」及び「申請効能文字数」が、効能範囲の縮小と正に有意に関係した（表 3.4-1 及び図 3.4-1）。

効能・効果の決定に、臨床試験成績に関する因子、とりわけ提案する申請効能を十分に支持するかどうかという「有効性不十分」という因子が影響することは、モデル構築時の予測どおり、基本モデルによる分析結果からも明らかとなった。

基本モデルによる分析結果で興味深いのは、「有効性不十分」に加えて、申請者の「経済的関心」という因子も効能・効果の決定に影響していることを示唆している点である。

「申請時点の類薬」は、効能範囲の縮小と正に関係していた。これは、類薬が存在するような競合環境下にある新薬では、申請者が類薬との差別化のために臨床試験成績が支持する範囲を超えた申請効能の提案を行い、その提案が審査の過程で効能範囲を縮小する方向に修正される場合があることを示唆していると考えられる。一方、規制当局にとっては、類薬が存在するということは、ある意味で効能・効果の決定に際し、参照すべき判断基準があることを意味している。つまり、規制当局の「審査規範・慣例」という因子の存在を仮定した場合、類薬がある新薬では、より強固な審査規範・慣例に照らした評価が可能になるとも考えられ、その結果、効能範囲の縮小という決定が下される傾向がより強くなると推測される。また、基本モデルによる分析結果では、審査担当分野に関する変数が（抗癌剤の審査部での効能変更と比べて）効能範囲の縮小に負に関係したが、適用すべき「審査規範・慣例」が審査担当分野によって異なるという予測を裏付けるものであり、モデル構築時の予測と整合した結果である。「PMDA 発足後の承認」が、効能範囲の拡大に負に影響したのも、「審査規範・慣例」を介した経路による説明が可能である。つまり、PMDA 発足後には、旧審査センター時代と比較して審査規範・慣例が明確に運用・適用されるようになり、効能範囲の拡大という、ある意味で審査規範・慣例を逸脱するような踏み込んだ決定がしにくくなったものと考えられる。

基本モデルによる分析結果において、「申請効能文字数」が効能範囲の縮小に正に関係したのは、効能・効果の決定に「申請効能の複雑さ」という因子が影響することを示唆していると考えられる。申請効能の文字数が多い新薬では、必然的に申請効能が複雑なものとなり、申請効能を提案する際に、申請者と規制当局の間で提案の不一致が起りやすくなるものと想定される。このような状況下では、前述した申請者の経済的関心が申請効能



に反映される余地も大きくなると考えられ、結果として、審査の過程で効能範囲の縮小が起こる可能性が高くなると予測される。また、「申請効能の複雑さ」という因子の存在を仮定することで、「ピーク時予測患者数」が効能範囲の縮小と負に関係したことも説明が可能となる。つまり、ピーク時予測患者数が多い新薬の申請効能は、概ね生活習慣病（例えば、高血圧症）のような比較的シンプルかつ医学的に確立した効能・効果で規定される場合が多く、「ピーク時予測患者数」は「申請効能の複雑さ」の因子には負に影響すると考えられ、結果として「申請効能の複雑さ」を介した経路により効能範囲の縮小に負に関係したという説明である。

表 3.4-1 効能・効果の決定に関する基本モデルによる分析結果の要約

説明変数 <sup>a)</sup>	効能範囲縮小 (n = 59)			効能範囲拡大 (n = 13)		
	回帰係数	標準誤差	P値	回帰係数	標準誤差	P値
<b>申請者特性</b>						
NA						
<b>規制・当局特性</b>						
PMDA発足後の承認	0.95	0.63	0.13	-3.84*	2.08	0.06
審査担当分野：RA Oncology						
RA1（代謝・消化器官用薬等）	-2.84*	1.68	0.09	-3.75	6.20	0.54
RA6（呼吸・アレルギー用薬等）	-3.67*	1.96	0.06	-22.3	0.00	NC
<b>申請品目特性</b>						
ピーク時予測患者数 [Log <sub>10</sub> 人]	-0.72*	0.42	0.09	-0.70	1.11	0.52
ピーク時予測販売額 [Log <sub>10</sub> 億円]	0.86*	0.46	0.06	0.20	0.88	0.82
申請効能文字数 [10 字]	0.15***	0.06	0.01	0.16	0.13	0.23
一部の申請効能に関する不十分な有効性検証	1.54***	0.59	0.01	0.63	1.79	0.73
申請時点の類薬	0.98*	0.59	0.09	-0.37	1.39	0.79

尤度比検定：P < 0.01, 判別の中率：77.9%

\* P < 0.1, \*\* P < 0.05, \*\*\* P < 0.01

NA : not applicable, RA : Review Area, NC : not calculated

a) 本多項ロジスティック回帰モデルの参照グループは「効能変更なし」(n = 136)。強制投入法により回帰モデルに投入した 21 種類の説明変数のうち、効能範囲縮小又は効能範囲拡大の、いずれかの変更に有意に関連する変数のみを抜粋して示した。

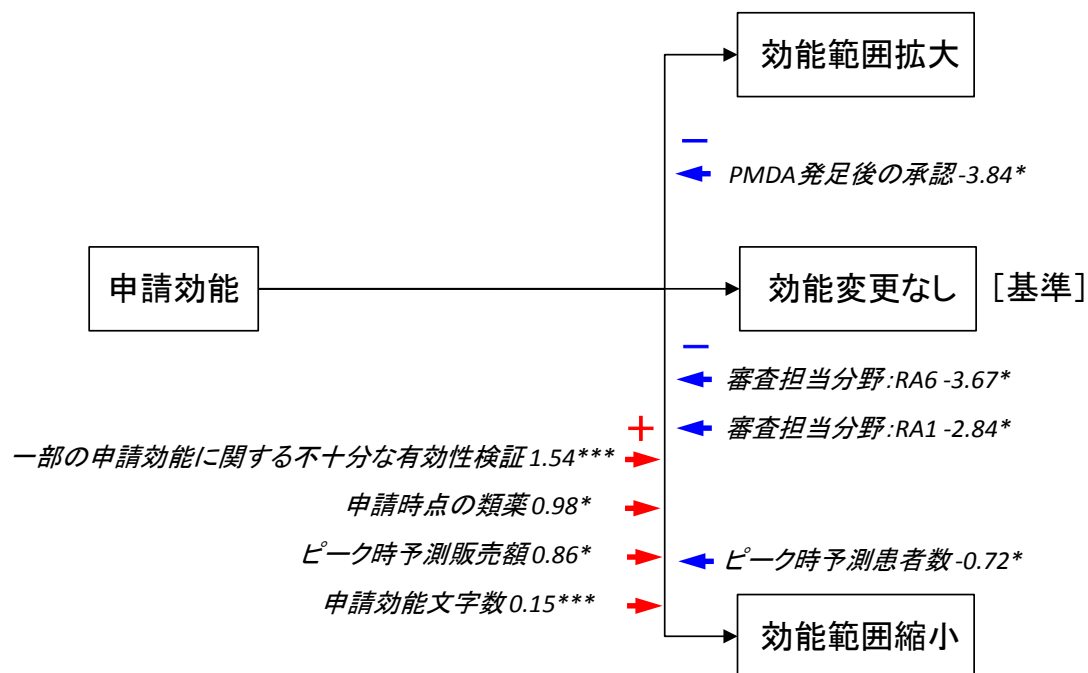


図 3.4-1 審査中に効能・効果の変更が生じる要因

また、効能範囲縮小を「効能・効果の一部削除（回帰モデル 2）」と「対象患者集団の制限（回帰モデル 3）」に分けて分析した結果、前者では臨床試験成績に関する変数が正に関連しているのに対して、後者では臨床試験成績以外の要因、例えば「優先審査指定」、「申請時点の類薬」、「ピーク時予測販売額」や「申請効能の複雑さ」が有意に関連していることが明らかになった（表 3.4-2 及び図 3.4-2）。

「効能・効果の一部削除」は、複数の申請効能のうち、いずれか 1 つ（もしくは複数）の申請効能が審査の過程で削除されるという変更である。一方、「対象患者集団の制限」は、申請者が提案した当該新薬の適用範囲を規定する患者集団の定義（医療実態下での患者選択基準）が審査の過程で制限を受けるという変更である。3.2.3.2 項で両回帰モデル構築時の仮説として予想したとおり、両回帰分析結果から、「効能・効果の一部削除」が生じた品目では、臨床試験成績に関する変数が正に関係しているのに対して、「対象患者集団の制限」が生じた品目では、臨床試験成績以外の要因が有意に関係していることが明らかとなった。

すなわち、表 3.4-2 の左列、「効能・効果の一部削除」に関する回帰分析では、「一部の申請効能に関する不十分な有効性検証」や「海外データ（有効性）の利用」と「効能・効果の一部削除」との間に正に有意な関係が認められ、効能削除に関する決定は比較的臨床試験成績の十分性を忠実に反映して行われていることが示唆された。一方、表 3.4-2 の右列、「対象患者集団の制限」に関する回帰分析では、臨床試験成績以外の変数、例えば「優

先審査指定」、「申請時点の類薬」、「ピーク時予測販売額」や「申請効能文字数」と「対象患者集団の制限」との間に正に有意な関係が認められ、新薬の適用範囲に直結する対象患者集団が、必ずしも臨床試験成績のみに基づき決定されているのではなく、他の治療オプションの利用可否や当該新薬の適用範囲設定の難しさも考慮した上で決定されていることが推察された。また、申請者の経済的関心から、類薬との差別化のためにシバリを緩めて申請された効能・効果が、審査の過程で狭められるというメカニズムが働いている可能性もある。

表 3.4-2 回帰モデル 2・回帰モデル 3 による分析結果の要約：  
「効能・効果の一部削除」又は「対象患者集団の制限」が生じる要因

説明変数 <sup>a)</sup>	効能・効果の 一部削除 (モデル2)	対象患者集団 の制限 (モデル3)
	回帰係数	回帰係数
<b>申請者特性</b>		
NA		
<b>規制・当局特性</b>		
審査担当分野： <u>RA Oncology</u>		
RA1（代謝・消化器官用薬等）	3.15	-3.83 **
RA2（循環器官用剤等）	2.57	-4.43 *
RA3（中枢神経系用薬等）	4.39	-4.19 **
RA4（抗菌剤等）	0.67	-7.17 **
RA6（呼吸・アレルギー用薬等）	0.63	-4.94 **
Other RA	3.22	-4.78 **
優先審査指定	-12.3 **	2.31 **
<b>申請品目特性</b>		
ピーク時予測販売額 [Log <sub>10</sub> 億円]	0.26	0.92 *
申請効能文字数 [10 字]	0.08	0.10 **
一部の申請効能に関する不十分な有効性検証	5.73 ***	0.09
海外データ（有効性）の利用	4.68 **	-1.39
生物製剤	-6.89 **	-0.57
申請時点の類薬	1.03	1.71 **

Hosmer-Lemeshow 検定：モデル 2 は  $P = 0.391$ 、モデル 3 は  $P = 0.797$

判別率的中率：モデル 2 は 94.2%、モデル 3 は 86.8% \*  $P < 0.1$ , \*\*  $P < 0.05$ , \*\*\*  $P < 0.01$   
解析対象とした新薬 190 品目中、「効能・効果の一部削除」は 19 品目に、「対象患者集団の制限」は 34 品目に認められた。

NA：not applicable、RA：Review Area

a) 強制投入法により回帰モデルに投入した 21 種類の説明変数のうち、モデル 2 又はモデル 3 のどちらかの回帰モデルで有意な変数として選択された説明変数を抜粋して表示。

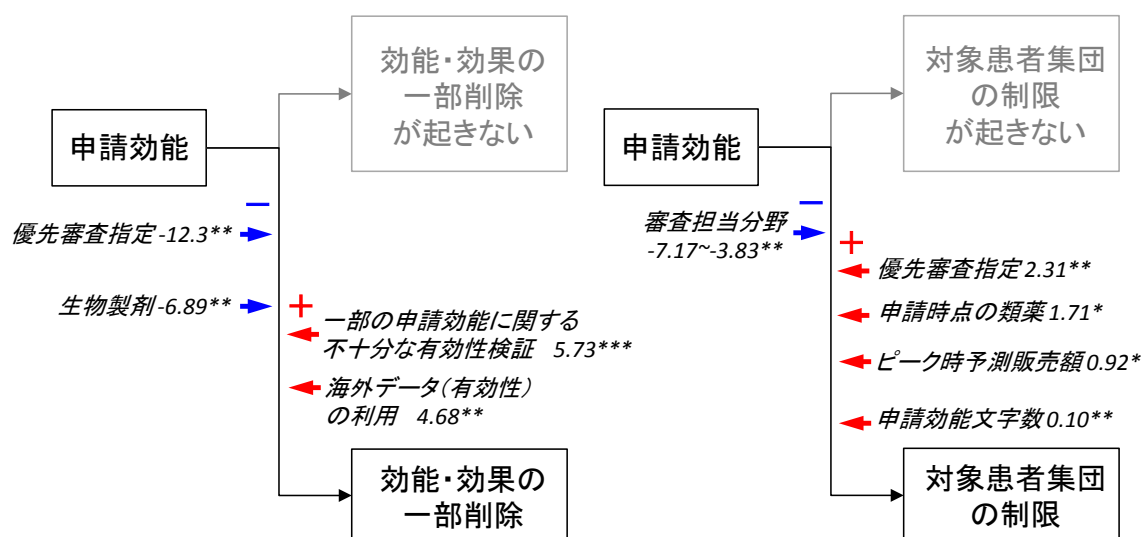


図 3.4-2 審査中に「効能・効果の一部削除」及び「対象患者集団の制限」が生じる要因

これらの結果から、審査における効能・効果の決定には、臨床試験成績だけでなく、申請者の経済的関心及び審査における規制上の取扱い等の要因も関与している可能性があること、特に複数の申請効能のうち1つを削除するか否かという判断の際には臨床試験成績に基づく決定がなされるが、適用患者集団を調整する際にはそれ以外の要素が考慮されることが示された。すなわち、新薬の効能・効果は、当該効能・効果を支持する有効性データの十分性に加え、申請者が重きを置く可能性がある経済的関心（ピーク時予測販売額、類薬との競合状況）、規制や基準の適用レベル等を決める審査体制（PMDA 発足後の承認、審査担当分野）、医療ニーズ（生物製剤）、審査規範・慣例（優先審査指定品目や海外データ利用品目での厳格な判断）の影響を受けて提案され、決定されていることが示唆された。

さらに、承認審査における効能・効果の決定プロセスが、一般的な不確実性下の交渉モデルに基づいて説明可能かを分析結果に基づいて検討した（図 3.4-3）。申請者と規制当局がそれぞれの関心に基づき臨床試験成績（試験集団で確認されたデータ）を評価・解釈して、「第三者（調停者）がいればこういった効能・効果を認めるであろう」という期待の下で各々が効能・効果を提案するという確率モデル（最終オファーによる調停モデル<sup>29)</sup>、Farber、1980）から予測されるとおり、本分析結果では、効能・効果設定の見通しが悪い場合（臨床試験成績が不十分、申請効能が複雑等）に効能変更が起りやすいこと、すなわち提案の不一致が起りやすいことが確認された。申請者が申請効能を提案する段階では、当然のことながら、得られた臨床試験成績（特に有効性データ）が支持する範囲で申請効能が検討されるが、当該新薬が競合環境にある場合は、申請者の経済的関心が色濃く反映され、本来設定しうる申請効能よりも広範な範囲の提案がなされる可能性があること

が予想される。また、申請効能が複雑な場合、特に、適用患者集団を特定するために多数の修飾語を要する場合は、臨床試験成績を申請効能に読み替える際に申請者の判断・解釈が入る余地を生む（結果として、申請者の経済的関心が申請効能に色濃く反映される可能性を高める）ことが想定され、申請者と規制当局の間で、同一の臨床試験成績に基づいているにもかかわらず、それぞれが妥当と判断する効能・効果が異なってくる可能性、つまり、効能・効果に関する提案の不一致が生じる可能性を高めると予測される。そのように提案された申請効能の妥当性を検証する規制当局側でも、有効性データの十分性に基づき申請効能の妥当性が検証されるが、審査主体、つまり、誰が審査をするのかによって、当該新薬の効能・効果の決定に際し適用すべき基準のレベルが異なる可能性が予想される。さらに、当該新薬の医療ニーズや当該新薬の審査における規制上の取り扱い（例えば、優先審査品目か否か）によっても、どこまで厳密に臨床試験成績に基づき申請効能の妥当性を検証するかの判断基準が変動しうることも予測される。現実には観察される申請効能と承認効能の差異が生じる背景にあるメカニズムを概念的に説明するモデルとして、このような効能・効果に関する決定プロセスを提案することとしたい（図 3.4-3）。

これらの結果は、新薬の適用範囲をめぐる企業と規制当局の判断の違いがどのような要因を背景に生じるのかを具体的に明らかにするものであり、また、承認審査内容を可視化・定量化する新しいアプローチの有効性を示すものである。

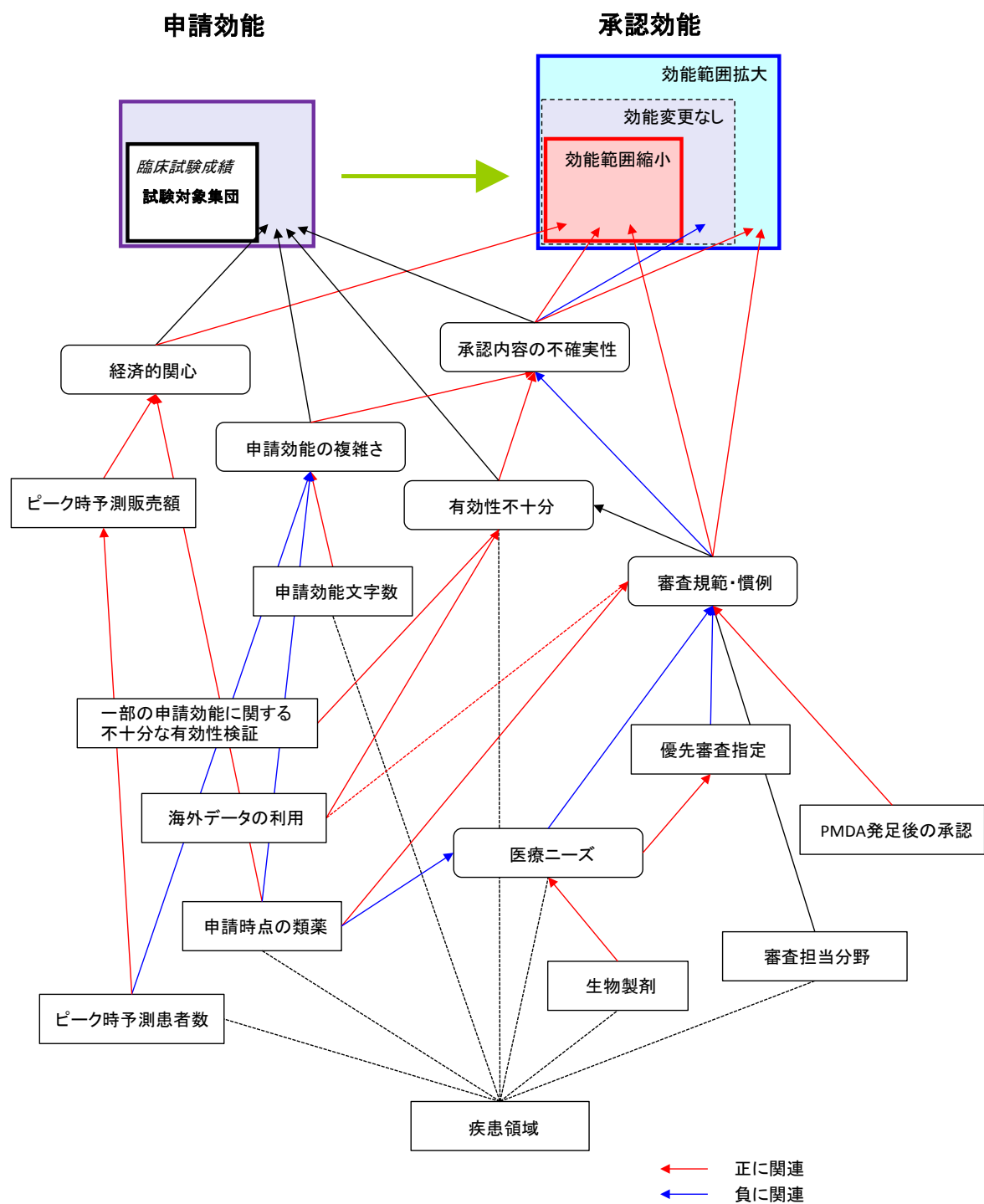


図 3.4-3 承認審査における効能・効果の決定との関連が想定される各種概念（因子）と本分析で用いた変数の関係（概念図）

## 4. 新薬承認審査における内部審査官と外部専門家の役割の違い

前章では、申請効能と承認効能の違いに着目して、承認審査プロセス全体を通してみたときの効能・効果の決定に関する要因の分析を試みた。日本の承認審査プロセスでは、審査後半で専門委員（外部専門家）の関与が必須とされていることから、本章では、規制当局の側で審査に関与する判断当事者比較の観点から、PMDAの内部審査官及び外部専門家が効能・効果の決定に際して果たしている役割を分析する<sup>39)</sup>。

### 4.1 目的と背景

医薬品の承認審査には、承認に向けた意思決定プロセスにおける主たる判断当事者である規制当局と申請者だけでなく、規制当局に所属しない外部専門家も関与する。米国では、FDAが承認可否判断に資する有益な助言を得るため、科学・医学領域の外部専門家から構成される諮問委員会を活用する場合がある。諮問委員会の助言・勧告はFDAに対する法的拘束力を有していないものの、諮問委員会は、添付文書の内容を含め、承認審査上の課題について助言を行い、また、当該申請品目に対する承認可否勧告も投票により決議する。諮問委員会による審査上・公衆衛生上の重要な課題に関する勧告は、FDAの最終的な決定内容とは必ずしも一致しないことが知られている<sup>40) 41) 42)</sup>。例えば、近年の事例では、FDA心血管・腎臓薬諮問委員会は、非弁膜性心房細動患者における脳卒中予防薬として、リバロキサバンはワルファリン・ダビガトランに次ぐ3次治療薬と位置付けられるべきとの見解を示したものの、FDAはリバロキサバンを1次治療薬として承認した<sup>40)</sup>。

日本では、PMDAも承認審査過程において外部専門家の専門性を活用して審査を進めているが、その活用のあり方はFDAとは若干異なる。承認申請資料が受理された後、申請品目は担当審査部における審査チーム（図 4.1-1 中 **a**）に割り当てられ、内部審査チームによる審査がまず行われる。審査チームによる審査の結果、申請者により提案された申請効能に変更が加えられる場合もある。次に、審査チームは、PMDAに所属しない外部専門家と、内部審査の妥当性や未解決の重要な審査上の課題について協議を行う（専門協議：図 4.1-1 中 **b**）。PMDAは、召集可能な外部専門家集団から、申請品目の特性等を勘案して、1つの申請品目あたり複数の専門委員（最低3名以上の医学専門家）を指名する。PMDA内部の審査が完了した後、審査チームは、専門委員との非公開の会合（専門協議）の前に、審査チームの暫定審査結果を取り纏めた報告書（「審査報告(1)」）と関連する申請資料を、専門委員と共有する。専門協議では、審査チームと担当専門委員が、承認内容の設定を含む審査上の主要な課題について協議を行う（専門協議：図 4.1-1 中 **b**）。承認内容の変更内容を含む専門協議の結果は、審査報告書に取り纏められ、最終的に薬事・食品衛生審議会

の部会（医薬品第一部会・医薬品第二部会）にて了承される必要がある。この部会が、外部専門家が関与するもう一つの承認審査プロセスである（図 4.1-1 中 **c**）。

承認審査の中ほどで必ず関与する外部専門家（図 4.1-1 中 **b**）が、承認審査において一定の役割を果たしていることは明らかであるものの、外部専門家がどのように、そしてどの程度、規制当局の意思決定、とりわけ、新薬の使い方の決定に影響を及ぼしているのか分析した研究は、これまでに報告されていない。

本章の目的は、日本で近年承認された新薬の効能・効果に関する審査経緯を、審査段階毎に分析することにより、内部審査官と外部専門家の新薬審査における役割の違いを考察することである。前章までの分析により、審査プロセス全体を通して見たときに、申請効能と承認効能の差異（効能変更）を説明するプロセスとして、効能・効果の決定プロセスという概念モデル（図 3.4-3）を提示したが、申請者から提案された申請効能が規制当局内でどのように評価されているかについては説明しきれていない。本章では、前章までの分析を補完する目的で、効能・効果の決定プロセスの一部である規制当局内での申請効能の評価プロセスに焦点を当てた分析を行う。具体的には、申請者により提案された効能・効果に対し、段階的な承認審査の過程でどのように変更が加えられているのか、チーム審査後の効能変更（図 4.1-1 の  $\Delta_1$ ）と専門協議後の効能変更（図 4.1-1 の  $\Delta_2$ ）を比較検討し、PMDA の内部審査官による評価及び外部専門家を交えた評価に影響を及ぼす要因を分析する。本研究成果が、内部審査官とは幾分異なる、新薬審査プロセスにおける外部専門家の役割・審査の視点を説明しうると考える。

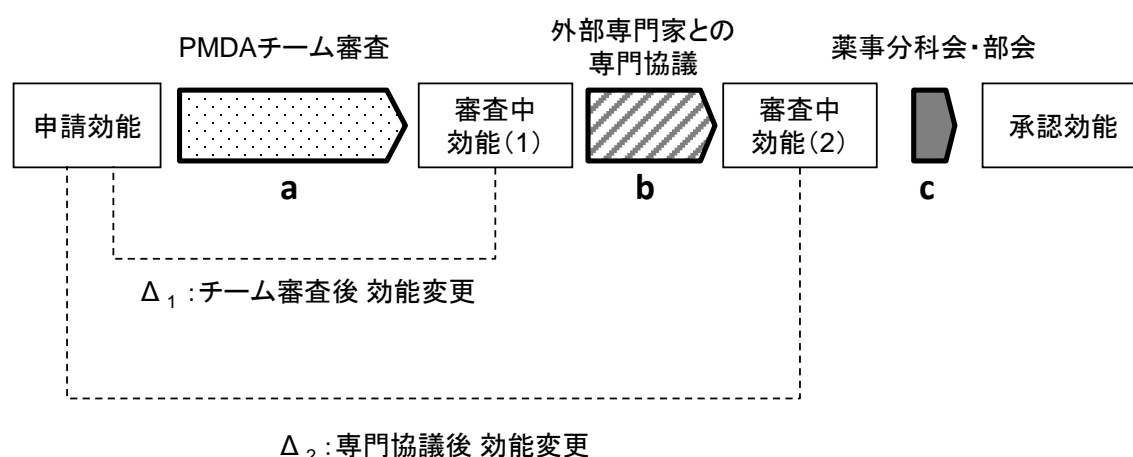


図 4.1-1 日本の承認審査プロセスと本研究で分析した効能変更



## 4.2 方法

### 4.2.1 分析対象医薬品

第3章での分析と同じ観察期間（2000年2月～2009年2月）から抽出した日本で承認された220品目（成分ベース）の新薬をデータ収集対象としたが、専門協議後の薬事・食品衛生審議会医薬品部会で効能・効果が変更された1品目（レベトールカプセル200mg、2001年11月承認）を除外した計219品目を本研究での解析対象集団とした。

### 4.2.2 データ収集

3.2.2項に示したデータ収集を行った。

### 4.2.3 データ解析

#### 4.2.3.1 変数

##### 1) 目的変数

本章の分析では、日本の審査プロセスにおける段階的な効能変更の履歴をとらえるべく、チーム審査後の効能変更（図4.1-1中の $\Delta_1$ ）と専門協議後の効能変更（図4.1-1中の $\Delta_2$ ）を、3.2.3.1項の方法に準じて3つの選択肢（効能範囲拡大；効能変更なし〔参照カテゴリー〕；効能範囲縮小）を有する目的変数とした。専門協議後の効能変更は、同じ内部審査官が一貫して議論に参画している実態を踏まえ、申請効能からの変化をみている。すなわち、内部審査官のみによる申請効能の検証結果が、専門委員の加入によりどのように影響を受けているかを、変化の起点を揃えて観測している。

なお、目的変数の設定にあたっては、より自然と思われる仮説、すなわち、専門協議後の効能変更は、チーム審査後の効能変更を踏まえて行われるはずだという仮説に基づき、チーム審査後の効能・効果が専門協議後にどのように変化したか、その直接の差異を目的変数とすることも検討したが、チーム審査後の効能変更（3通り：申請効能から効能範囲拡大、申請効能と変更なし、申請効能から効能範囲縮小）を起点にさらに場合分け（3通り：チーム審査後効能から効能範囲拡大、チーム審査後効能と変更なし、チーム審査後効能から効能範囲縮小）することとなり、多項ロジスティック回帰分析の実施可能性の観点から適当ではないと判断した。

また、4.3.1項に示すように、専門協議後に申請者が提案した申請効能に復帰するという興味深い変化が一部の新薬（8/219品目；4%）で認められたことを踏まえ、外部専門家の関与が特徴的に表れている「専門協議後の申請効能への復帰」に焦点を当てて、そのような効能の変更が生じる要因を分析するため、「専門協議後の申請効能への復帰有無」という目的変数も設定した。

## 2) 説明変数

説明変数は、前章の分析で用いた多項ロジスティック回帰モデルの変数セットに基づき、表 4.2-1 に示す 17 種類の変数を収集・整理した。前章の分析では計 21 種類の変数セットを用いたが、本章の分析では、前章の分析の結果、効能・効果の決定に関与する要因として特定されなかった一部の説明変数（「有効性に関する情報収集を要求する承認条件の付与」「承認申請後の国内追加臨床試験（患者対象）の実施」及び「効能・効果に関連する使用上の注意」）は変数セットから除外した。また、チーム審査後の効能変更が生じた品目が少なかった（効能拡大品目：8 品目、効能縮小品目：52 品目）ことを踏まえ、安定した回帰分析結果を得るために、同種の説明変数が複数ある場合は、変数を絞り込んで説明変数とした。具体的には、「審査担当分野」と「疾患領域」では「疾患領域」を選択し、「ピーク時予測患者数」と「ピーク時予測販売額」では「ピーク時予測患者数」を選択した。一方、チーム審査後に専門協議が実施されるという時系列を考慮し、「PMDA チーム審査期間」という連続変数を新たに加えた。

表 4.2-1 多項ロジスティック回帰分析に用いた説明変数

属性	変数
申請者特性	1) 企業国籍（外資：0／内資：1）
規制・当局特性	2) PMDA 発足後の申請（No：0／Yes：1） 3) PMDA 発足後の承認（No：0／Yes：1） 4) 希少疾病用医薬品の指定（無：0／有：1） 5) 優先審査の指定（無：0／有：1）
申請品目特性	6) ピーク時予測患者数 [Log <sub>10</sub> 人] <sup>a)</sup> 7) 臨床データパッケージ中の日本人患者数 [100 人] 8) 申請効能の複雑さ（申請効能文字数） [10 字] 9) PMDA チーム審査期間 [月] 10) 国内検証試験の未実施・不十分な有効性検証（No：0／Yes：1） 11) 一部の申請効能に関する不十分な有効性検証（No：0／Yes：1） 12) 海外データ（有効性）の利用（No：0／Yes：1） 13) 疾患領域 <sup>b)</sup> （循環器疾患：0／代謝性疾患：1／中枢神経系疾患：2／細菌性感染症：3／炎症・骨疾患：4／がん：5／ウイルス性疾患：6／その他：7） 14) 外用剤（No：0／Yes：1） 15) 生物製剤（No：0／Yes：1） 16) 申請時点の類薬（無：0／有：1） 17) 海外における当該効能の承認（無：0／有：1）

a) 薬価算定時の申請者による推計値（薬価算定資料より集計）

b) 「代謝性疾患（Metabolism）」、「循環器疾患（CV）」、「中枢神経系疾患（CNS）」、「細菌性感染症（Antibiotics）」、「炎症・骨疾患（Inflammation and bone）」、「がん（Anti-cancer）」、「ウイルス性疾患（Antiviral）」、「その他（Other）」の 8 分類とした。

また、「専門協議後の申請効能への復帰有無」を目的変数とする二項ロジスティック回帰分析には、表 4.2-1 に示す 17 種類の変数に加え、申請効能に復帰させる判断との関係の有無を探索するため「専門委員に対する利益相反対策」と「申請年」の 2 種類の変数を

加えた変数セットを用いた（表 4.2-2）。

日本における外部専門家（専門委員）に対する利益相反対策の導入は、以下①～③のいずれかに該当する場合には専門協議等を依頼しないとの通達<sup>43)</sup>が 2007 年 5 月 8 日に PMDA から出されたことに遡る。そこで、2007 年 5 月 8 日以降に専門協議が実施された品目では専門委員に対する利益相反対策がとられているとみなし変数化した。また、「専門委員に対する利益相反対策」は時期の要素を含んでいることから、時期の影響を補正するために「申請年」を変数として追加した。

- ① 過去 3 年間に専門協議等の対象案件の承認を取得し、又は承認を取得しようとする者からの寄付金等の受取実績があり、寄付金等の受取額が、過去 3 年間で年間 500 万円を超える年がある場合、
- ② 専門協議等の対象案件に関し、当該企業から報酬（研究費を含む）を得て、相談に応じ又は調査・試験・研究を行っている場合、
- ③ 専門協議等の対象案件に関連する特許等の知的財産権を保有している場合

表 4.2-2 二項ロジスティック回帰分析に用いた説明変数

変数	内容 <sup>a)</sup>
目的変数	専門協議後の申請効能への復帰有無 0 : No 1 : Yes
説明変数 : 19 種類	1) 企業国籍（外資 : 0 / 内資 : 1） 2) ピーク時予測患者数 [Log10 人] <sup>b)</sup> 3) 臨床データパッケージ中の日本人患者数 [100 人] 4) 申請効能の複雑さ（申請効能文字数） [10 文字] 5) PMDA チーム審査期間 [月] 6) 国内検証試験の未実施・不十分な有効性検証（No : 0 / Yes : 1） 7) 一部の申請効能に関する不十分な有効性検証（No : 0 / Yes : 1） 8) 海外データ（有効性）の利用（No : 0 / Yes : 1） 9) 疾患領域 <sup>c)</sup> （循環器疾患 : 0 / 代謝性疾患 : 1 / 中枢神経系疾患 : 2 / 細菌性感染症 : 3 / 炎症・骨疾患 : 4 / がん : 5 / ウイルス性疾患 : 6 / その他 : 7） 10) 外用剤（No : 0 / Yes : 1） 11) 生物製剤（No : 0 / Yes : 1） 12) 申請時点の類薬（無 : 0 / 有 : 1） 13) 海外における当該効能の承認（無 : 0 / 有 : 1） 14) PMDA 発足後の申請（No : 0 / Yes : 1） 15) PMDA 発足後の承認（No : 0 / Yes : 1） 16) 希少疾病用医薬品の指定（無 : 0 / 有 : 1） 17) 優先審査の指定（無 : 0 / 有 : 1） 18) 専門委員に対する利益相反対策（無 : 0 / 有 : 1） 19) 申請年

a) ダミー変数のベースラインカテゴリーを下線にて示す。

b) 薬価算定時の申請者予想（薬価算定資料より集計）

c) 「代謝性疾患（Metabolism）」、「循環器疾患（CV）」、「中枢神経系疾患（CNS）」、「細菌性感染症（Antibiotics）」、「炎症・骨疾患（Inflammation and bone）」、「がん（Anti-cancer）」、「ウイルス性疾患（Antiviral）」、「その他（Other）」の 8 分類とした。

#### 4.2.3.2 回帰モデル

##### 1) 多項ロジスティック回帰モデル

前章の分析と同様に、目的変数が3つの選択肢から成るカテゴリー変数であるため、複数選択肢のカテゴリーデータ分析のための多項ロジスティック回帰モデルを検討した。効能・効果の決定プロセス（図 3.4-3）を念頭に置き、審査チーム後と専門協議後のそれぞれの段階における効能・効果の決定に関係すると考えられる要因から説明変数を選択し、効能・効果の決定に際して PMDA の内部審査官及び外部専門家の果たしている役割の違いを分析した。

多項ロジスティック回帰モデルにおいて、新薬（i）に「効能範囲縮小（Modification to Limited Use ; MLU）」「効能範囲拡大（Modification to Expanded Use ; MEU）」又は「効能変更なし（No change ; NC）」が、チーム審査後及び専門協議後にそれぞれ生じる確率を、 $p_{MLU-TR}$ 、 $p_{MEU-TR}$ 、 $p_{NC-TR}$  及び  $p_{MLU-Ex}$ 、 $p_{MEU-Ex}$ 、 $p_{NC-Ex}$  とすると、参照カテゴリーを「効能変更なし」とした場合の「効能範囲縮小」及び「効能範囲拡大」のロジット  $\widehat{LM}_{MLU-TR}$  及び  $\widehat{LM}_{MEU-TR}$ （チーム審査後の効能決定）並びに  $\widehat{LM}_{MLU-Ex}$  及び  $\widehat{LM}_{MEU-Ex}$ （専門協議後の効能決定）は次式で示される。ここでは、申請者特性、規制・当局特性、及び申請品目特性を変数として含むモデルを示している。

##### 回帰分析 4：チーム審査後の効能決定に関するモデル

$$\widehat{LM}_{MLU-TRi} : \log_e \frac{p_{MLU-TR}}{p_{NC-TR}} = \alpha + \beta_{13} X_{13i} + \beta_{14} X_{14i} + \beta_{15} X_{15i}$$

$$\widehat{LM}_{MEU-TRi} : \log_e \frac{p_{MEU-TR}}{p_{NC-TR}} = \alpha + \beta_{16} X_{16i} + \beta_{17} X_{17i} + \beta_{18} X_{18i}$$

$X_{13}, X_{16}$ ：申請者特性に係る変数

$X_{14}, X_{17}$ ：規制・当局特性に係る変数

$X_{15}, X_{18}$ ：申請品目特性に係る変数

##### 回帰分析 5：専門協議後の効能決定に関するモデル

$$\widehat{LM}_{MLU-Exi} : \log_e \frac{p_{MLU-Ex}}{p_{NC-Ex}} = \alpha + \beta_{19} X_{19i} + \beta_{20} X_{20i} + \beta_{21} X_{21i}$$

$$\widehat{LM}_{MEU-Exi} : \log_e \frac{p_{MEU-Ex}}{p_{NC-Ex}} = \alpha + \beta_{22} X_{22i} + \beta_{23} X_{23i} + \beta_{24} X_{24i}$$

$X_{19}, X_{22}$ ：申請者特性に係る変数

$X_{20}, X_{23}$ ：規制・当局特性に係る変数

$X_{21}, X_{24}$ ：申請品目特性に係る変数

チーム審査又は専門協議後の効能・効果の決定（効能範囲の拡大・縮小・変更なし）を適切に説明しうる回帰モデルを作成するため、前章の分析結果も踏まえ、以下に詳細を説明するとおり、最終的にモデル構築に必要と考えた最大の説明変数セット（表 4.2-1）を用いて回帰モデル 4（チーム審査後の効能決定に関するモデル）及び回帰モデル 5（専門協議後の効能決定に関するモデル）とした。モデルの適合度は、尤度比検定（モデル  $\chi^2$  値）により確認した。また、回帰分析結果の解釈の妥当性を確認するため、作成した回帰モデルから予測される効能変更の的中率（判別的中率）を算出した。なお、データを収集した新薬 219 品目のうち、薬価が設定されないワクチン等の新薬 29 品目は薬価算定資料から収集する変数が欠損値となるためロジスティック回帰分析の解析対象集団から除外し、計 190 品目を解析対象とした。

#### i) 申請者特性に係る変数

前章の基本モデルによる回帰分析では効能決定との有意な関係は認められなかったが、チーム審査後や専門協議後の効能決定との関係を探索するため、本章の分析に用いる両回帰モデルにも「企業国籍（外資/内資）」の変数を含めた。内資系企業と外資系企業とで提案される申請効能の特徴が何らか異なるとの仮定の下、チーム審査と専門協議で、その違いが申請効能に対する判断に異なる影響を及ぼすならば、両回帰分析結果で示される効能変更と当該変数との関係が異なる可能性がある。

#### ii) 規制・当局特性に係る変数

前章の基本モデルによる回帰分析では、効能範囲の拡大と「PMDA 発足後の承認」に負の関係が認められており、本章の分析に用いる両回帰モデルにも審査体制に関する変数である「PMDA 発足後の申請」「PMDA 発足後の承認」の両変数を含めた。PMDA 発足以前の旧審査センターの時代から、専門の審査官によるチーム審査は導入されていたが、PMDA 発足前後でチーム審査の実態が変わった可能性もある。例えば、旧審査センターでのチーム審査では、より積極的に専門委員の意見を専門協議以前に取り込み、チーム審査の段階から申請効能に対する変更の判断を下していたなどの仮説が考えられる。

また、「希少疾病用医薬品の指定」「優先審査指定」という規制に関する変数も両回帰モデルに含め、これらの規制に関連する要因が両審査段階の効能・効果の判断にどのように関係するか探索した。例えば、それぞれの規制区分に応じた審査規範・慣例が存在するとの仮定の下、PMDA 内の内部審査官のみが関与するチーム審査では、そのような審査規範や慣例がより明確に申請効能を吟味する際に影響するという仮説が考えられる。なお、審査分野毎の固有の審査規範・慣例の存在を探索するために基本モデルに含めた「審査担

当分野」は、「疾患領域」と効能変更との関係をもみることでも代替できると考え（3.3.3.2.2項参照）、変数を減らしてより安定した回帰分析結果を得るために、本章の分析に用いる回帰モデルでは採用しなかった。

### iii) 申請品目特性に係る変数

前章の分析から効能・効果の決定に関する主たる因子と考えられた「有効性不十分」に関する変数（「国内検証試験の未実施・不十分な有効性検証」「一部の申請効能に関する不十分な有効性検証」及び「海外データ（有効性）の利用」）を、本章の分析に用いる両回帰モデルにも含めた。いずれの変数も臨床試験成績に係る変数であるが、それらの含意は異なり、両回帰分析結果を比較することにより、チーム審査と専門協議で申請効能を評価する際に何が重視されているのかが推測できる。例えば、仮にチーム審査で特に国内データに基づく有効性検証が重視される場合は、チーム審査後の効能決定に関するモデル（回帰モデル4）による分析結果でのみ、「国内検証試験の未実施・不十分な有効性検証」や「海外データ（有効性）の利用」の変数に有意な関係が認められると予測される。

前章の分析から、申請者が申請効能を提案する際に係る因子と考えられた「申請者の経済的関心」に関する変数である「ピーク時予測患者数」も、本章の分析に用いる両回帰モデルに含めた。なお、効能・効果の決定に関する基本モデル（回帰モデル1）に含めた「ピーク時予測販売額」は、「ピーク時予測患者数」と「想定薬価」の積で導かれる変数であり、「ピーク時予測患者数」の方が直接的に「どれくらいの販売量が見込めるか」という申請者の経済的関心を説明する変数であると考えられる。したがって、変数を減らしてより安定した回帰分析結果を得るために本章の分析に用いる回帰モデルでは採用しなかった。

また、前章の分析と同様に、申請者の経済的関心を部分的に説明しうる変数として、開発コストを間接的に説明する「臨床データパッケージ中の日本人患者数」も、本章の分析に用いる両回帰モデル中に含めた。一方、審査主体（審査チームと専門委員）の関心の違いを探索する本章の分析では、この「臨床データパッケージ中の日本人患者数」は、両審査段階での申請効能に対する判断（効能範囲縮小；効能変更なし；効能範囲拡大）と臨床データパッケージ中の日本人データ量がどのように関係しているかを推定する、各審査主体の日本人データの選好度を説明する変数とも解釈することができる。

「申請効能の複雑さ」も、前章の分析から効能・効果の決定に係る因子であることが確認されており、両審査段階での申請効能に対する判断とどのように関係しているか、

「申請効能文字数」を本章の分析に用いる両回帰モデルに含めて探索した。前章の分析では、申請効能が複雑な新薬では「対象患者集団の制限」が起りやすいことが示唆されている（3.3.4 項参照）。「対象患者集団の制限」のような、申請効能の修飾語の変更による新薬の適用範囲の調整の多くが、外部専門家からの見解に基づき専門協議後に行われている場合は、専門協議後の効能決定に関するモデル（回帰モデル 5）による分析結果でのみ、本変数に有意な関係が認められると予測される。

また、前章の分析から、効能・効果の決定へ関係することが確認された「申請時点の類薬」「生物製剤」の両変数も、本章の分析に用いる両回帰モデルに含め、両審査段階での効能変更にとどのように関係しているか探索した。前章で考察したように、規制当局は、競合環境下にある申請者が提案してきた申請効能を、臨床試験成績が支持する範囲内の効能・効果に調整するというゲートキーパーの役割を果たしていると想定される。このような仮定の下、チーム審査と専門協議のどちらの段階で、ゲートキーパーとして厳格な判断を下す傾向にあるか、両回帰分析結果の対比から推測することができる。例えば、審査チームが主にゲートキーパーの役割を担っている場合は、チーム審査後の効能決定に関するモデル（回帰モデル 4）による分析結果でのみ、「申請時点の類薬」に有意な関係が認められると予測される。一方、前章で考察したように、このゲートキーパーは、厳格な裁定者であると同時に、新薬の医療ニーズと患者アクセスを考慮し、現実主義者として柔軟な判断を下す場合もある。そのような規制当局の行動が端的に表れるのが生物製剤の新薬であった。例えば、医療現場の実態に即した、規制当局の現実主義者としての判断が専門協議で下されている場合は、専門協議後の効能決定に関するモデル（回帰モデル 5）による分析結果でのみ、「生物製剤」に有意な関係が認められると予測される。また、「生物製剤」と「申請時点の類薬」に類する変数として、前章の分析結果では効能・効果の決定に関与する要因として推定はされなかったが、「外用剤」と「海外における当該効能の承認」の両変数は回帰モデル中での調整が必要と考え、本章の分析に用いる両回帰モデルに含めた。

さらに、本章の分析に用いる両回帰モデルには、チーム審査後に専門協議が実施されるという時系列を考慮し、「PMDA チーム審査期間」という変数を含めた。チーム審査に時間を要した品目では、効能・効果の決定に影響があるような重要な議論がチーム審査の段階でなされている可能性がある。両回帰モデルによる分析結果の比較から、専門協議後の効能変更とチーム審査期間との間にしか関係が認められなかった場合は、チーム審査に時間を要するような難しい審査課題がある品目では、専門協議になって初めて効能・効果に関する決定がなされる可能性が高いことを示唆していると推測できる。

前章の分析で、効能・効果の決定に関与する要因として推定されなかった、「有効性に関する情報収集を要求する承認条件の付与」「承認申請後の国内追加臨床試験」及び「効能・効果に関連する使用上の注意」の3変数は、本章の分析に用いる両回帰モデルには含まなかった。

なお、専門協議後の効能変更は、チーム審査後の効能変更を踏まえて行われるはずであるとのもっともな仮説を検討するため、回帰モデル5に含めた17種類の説明変数(表 4.2-1)に「チーム審査後の効能変更(効能範囲拡大; 効能変更なし; 効能変更縮小)」を含めた18種類の説明変数で回帰モデルの構築を試みたが、有意な回帰式を得ることはできなかった(尤度比検定:  $P = 0.998$ )。

## 2) 二項ロジスティック回帰モデル

「専門協議後の申請効能への復帰」に関与する要因を分析するため、チーム審査後の効能決定に関するモデル(回帰分析4)及び専門協議後の効能決定に関するモデル(回帰分析5)と同じ説明変数セットを用いて、「専門協議後の申請効能への復帰有無(Y/N)」を目的変数とする二項ロジスティック回帰モデルを検討した。モデルの適合度は、尤度比検定(モデル $\chi^2$ 値)により確認した。また、回帰分析結果の解釈の妥当性を確認するため、作成した回帰モデルから予測される効能変更の的中度(判別的中率)を算出した。

二項ロジスティック回帰モデルにおいて、新薬(i)に「専門協議後の申請効能への復帰」が生じる確率を $p_{Rec}$ とすると、「専門協議後の申請効能への復帰(Y/N)」のロジット $\widehat{LM}_{Rec}$ は次式で示される。回帰モデル5と同様に、申請者特性、規制・当局特性、及び申請品目特性を変数として含むモデルを示している。

### 回帰分析6：専門協議後の申請効能への復帰に関するモデル①

$$\widehat{LM}_{Rec} : \log_e \frac{p_{Rec}}{1-p} = \alpha + \beta_{25} X_{25i} + \beta_{26} X_{26i} + \beta_{27} X_{27i}$$

$X_{25}$  : 申請者特性に係る変数

$X_{26}$  : 規制・当局特性に係る変数

$X_{27}$  : 申請品目特性に係る変数

専門協議後に生じる申請効能への復帰に係る決定を適切に説明しうる回帰モデルを作成するため、まずは、回帰モデル5に含めた17種類すべての説明変数(表 4.2-1)を用い



てモデル構築を試みたが、有意な回帰式を得ることはできなかった。

そこで、尤度比検定による変数増加法 ( $P_{in} = 0.25$ 、 $P_{out} = 0.5$ ) により説明変数を選択したところ、申請者特性に係る変数と申請品目特性に係る変数はどちらも選択されなかったが、規制・当局特性に係る変数として「PMDA 発足後の承認」と「希少疾病用医薬品の指定」の2つの変数が選択された有意な回帰式を得ることができた（回帰モデル 6、尤度比検定による  $P < 0.01$ ）。

さらに、申請効能に復帰させる判断との関係の有無を探索するため、回帰モデル 6 に規制・当局特性に係る変数である「専門委員に対する利益相反対策」を加えるとともに、当該変数が時期変数であることから、時期の効果を補正するために「申請年」の変数も加え、計 4 つの説明変数で次式に示す回帰モデル 7 を構築した。

#### 回帰分析 7：専門協議後の申請効能への復帰に関するモデル②

$$\widehat{LM}_{Rec} : \log_e \frac{p_{Rec}}{1-p} = \alpha + \beta_{28} X_{28i} + \beta_{29} X_{29i}$$

$X_{28}$ ：規制・当局特性に係る変数

$X_{29}$ ：申請年

回帰分析 6 及び回帰分析 7 で目的変数とした「専門協議後の申請効能への復帰有無」は、専門委員の関心が色濃く反映された特徴的な効能変更と予想される。希少疾病用医薬品に指定される新薬は、例えば、第 II 相試験成績までなど、限定された臨床試験成績で承認申請される場合が多く、チーム審査の過程で臨床試験成績に基づく厳格な判断により、申請者が提案した申請効能に対して縮小する方向への変更がなされる場合がある。このような場合に、医療現場での利便性等を考慮した、専門協議の段階での現実に即した判断の現れとして、申請効能への復帰という判断がなされるという仮説が考えられる。

統計解析ソフトウェアには SPSS Advanced Statistics（現在は PASW Advanced Statistics ; version 18、SPSS Inc., Chicago, IL, USA）を用いた。 $P < 0.1$  を有意水準とした。

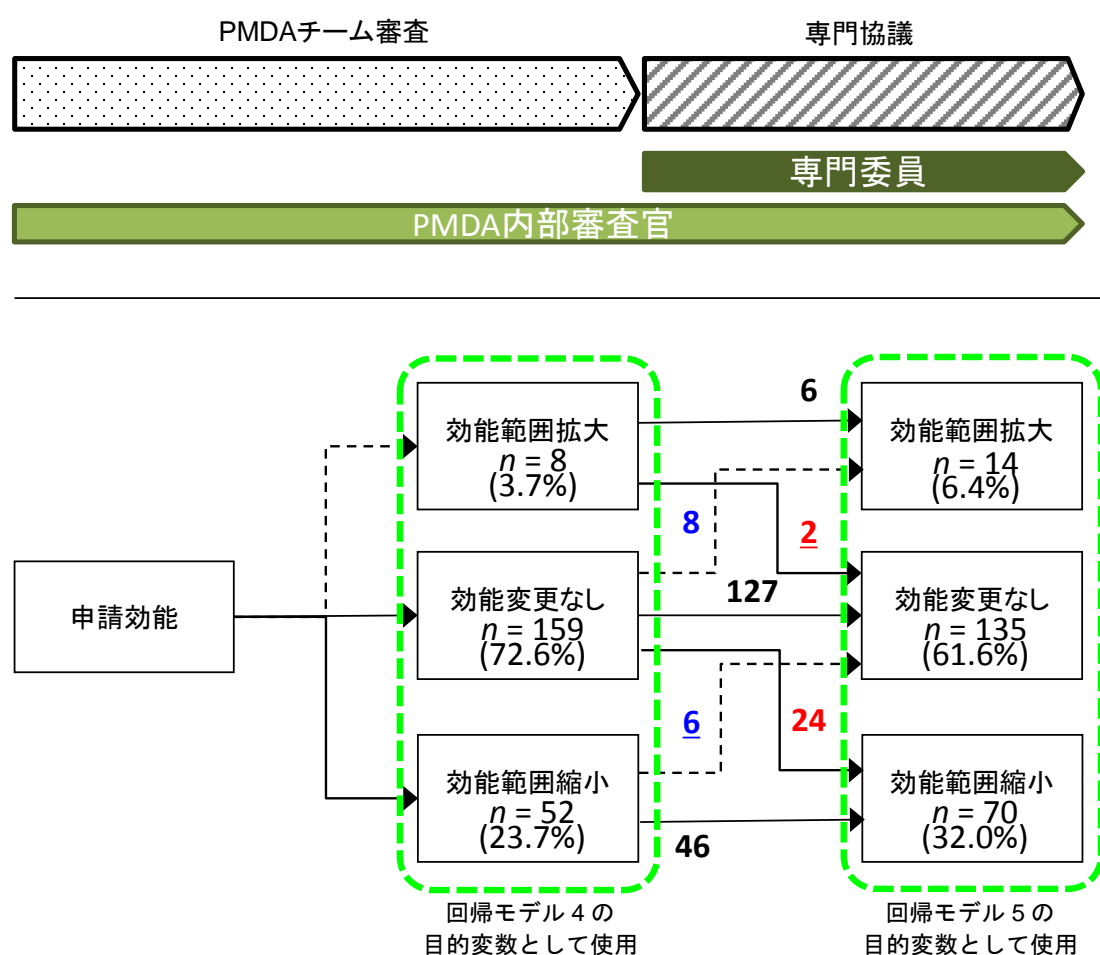
## 4.3 結果

### 4.3.1 チーム審査後と専門協議後の効能決定の違い

解析対象とした 2000 年 2 月から 2009 年 2 月に日本で承認された新薬 219 品目（成分ベース）について、承認審査の結果生じる効能変更の履歴を図 4.3-1 に示す。これは、チー

ム審査後と専門協議後で、どれだけ効能決定にブレが生じているかを示した図である。なお、4.2.3.1 項で説明したとおり、専門協議後の効能変更は、同じ内部審査官が一貫して議論に参画している実態を踏まえ、申請効能からの変化を観測している。

承認審査の過程で効能決定にブレが生じた品目数を、図 4.3-1 中に赤字（チーム審査後に判断された効能・効果が専門協議後に縮小する方向へ変化した品目数）と青字（チーム審査後に判断された効能・効果が専門協議後に拡大する方向へ変化した品目数）で示した。全体の約 2 割（40/219 品目；18%）の品目で、PMDA の内部審査官のみによるチーム審査後と外部専門家を交えた専門協議後における効能・効果に関する判断が異なることが確認された。専門協議後に、申請者が提案した申請効能に復帰するという変化も認められた（8/219 品目；4%）。



赤字：チーム審査後に判断された効能・効果が専門協議後に縮小する方向へ変化した品目数  
 青字：チーム審査後に判断された効能・効果が専門協議後に拡大する方向へ変化した品目数

図 4.3-1 チーム審査後と専門協議後の効能決定の違い（効能変更の履歴）

#### 4.3.2 チーム審査後と専門協議後の効能決定に関する回帰分析結果

承認審査の過程で効能決定にブレが生じていることが確認されたことから、それぞれの審査段階における効能決定に関与する要因を分析するため、チーム審査後と専門協議後のそれぞれの効能決定を目的変数とした2通りの回帰分析（回帰分析4・回帰分析5）を実施した。

##### 4.3.2.1 チーム審査後と専門協議後の効能決定に関する分析結果

分析対象とした2000年2月から2009年2月に日本で承認された新薬219品目（成分ベース）に関する変数の記述統計を表4.3-1に示す。

チーム審査後と専門協議後のそれぞれの効能決定を目的変数とした2通りの多項ロジスティック回帰分析を実施（参照グループ：効能変更なし）したところ、表4.3-2及び表4.3-3に示す2つの回帰分析結果（どちらも尤度比検定： $P < 0.01$ ）を得た。

回帰分析の結果、内部審査官によるチーム審査後と専門委員が参加する専門協議後では、効能・効果の決定に関与する要因が異なることが示された。すなわち、チーム審査後の効能決定に関する回帰モデル4では、効能範囲の縮小と「がん領域」（係数 3.56、 $P < 0.01$ ）や「希少疾病用医薬品」（係数 2.29、 $P < 0.01$ ）、「PMDA 発足後の承認」（係数 1.92、 $P < 0.01$ ）、臨床試験成績に関する変数（「一部の申請効能に関する不十分な有効性検証」：係数 1.53、 $P < 0.05$ ）などに正に有意な関係が認められ、「PMDA 発足後の申請」（係数 -1.23、 $P < 0.05$ ）や「海外データ（有効性）の利用」（係数 -1.18、 $P < 0.1$ ）とは負に有意な関係が認められた。効能範囲の拡大とは、「申請時点の類薬」（係数 -3.41、 $P < 0.1$ ）のみ負に有意な関係が認められた。一方、専門協議後の効能決定に関する回帰モデル5では、回帰モデル4と同様に、効能範囲の縮小と臨床試験成績に関する変数（「一部の申請効能に関する不十分な有効性検証」：係数 1.29、 $P < 0.05$ ）、「がん領域」（係数 1.60、 $P < 0.1$ ）や「優先審査指定」（係数 1.33、 $P < 0.1$ ）に加えて、「申請効能文字数」（係数 0.12、 $P < 0.05$ ）にも正に有意な関係が認められた。さらに、効能範囲の拡大と「生物製剤」（係数 3.30、 $P < 0.05$ ）、「一部の申請効能に関する不十分な有効性検証」（係数 2.70、 $P < 0.1$ ）や「PMDA チーム審査期間」（係数 0.08、 $P < 0.05$ ）に正に有意な関係が認められた一方、「炎症・骨領域」（係数 -4.41、 $P < 0.1$ ）、「PMDA 発足後の承認」（係数 -3.92、 $P < 0.1$ ）、臨床試験成績に関する変数（「国内検証試験の未実施・不十分な有効性検証」：係数 -3.63、 $P < 0.1$ ）、「臨床データパッケージ中の日本人患者数」（係数 -0.99、 $P < 0.1$ ）とは負に有意な関係が認められた。

表 4.3-1 チーム審査後及び専門協議後の効能決定に関する分析に用いた  
目的変数及び説明変数の記述統計量

変数	n	% <sup>a)</sup>
<b>目的変数</b>		
チーム審査後の効能変更		
効能範囲縮小	52	23.7
効能変更なし	159	72.6
効能範囲拡大	8	3.7
専門協議後の効能変更		
効能範囲縮小	70	32.0
効能変更なし	135	61.6
効能範囲拡大	14	6.4
<b>説明変数</b>		
<b>申請者特性</b>		
企業国籍		
外資	127	58.0
内資	92	42.0
<b>規制・当局特性</b>		
PMDA 発足後の申請		
No	137	62.6
Yes	82	37.4
PMDA 発足後の承認		
No	91	41.6
Yes	128	58.4
希少疾病用医薬品の指定		
No	167	76.3
Yes	52	23.7
優先審査の指定		
No	196	89.5
Yes	23	10.5
<b>申請品目特性</b>		
ピーク時予測患者数 [1000 人] <sup>b)</sup>	190	404 (1573)
臨床データパッケージ中の日本人患者数 [100 人] <sup>b)</sup>	219	4.13 (5.00)
申請効能文字数 [10 字] <sup>b)</sup>	219	4.94 (9.07)
PMDA チーム審査期間 [日] <sup>b)</sup>	219	680 (610)
国内検証試験の未実施・不十分な有効性検証		
No	98	44.7
Yes	121	55.3
一部の申請効能に関する不十分な有効性検証		
No	169	77.2
Yes	50	22.8
海外データ（有効性）の利用		
No	122	55.7
Yes	97	44.3
疾患領域		
がん	31	14.2
代謝性疾患	17	7.8
循環器疾患	22	10.0
中枢神経系疾患	22	10.0
細菌性感染症	18	8.2
炎症・骨疾患	32	14.6
ウイルス性疾患	26	11.9
その他	51	23.3
外用剤		
No	203	92.7
Yes	16	7.3

生物製剤		
No	184	84.0
Yes	35	16.0
申請時点の類薬		
No	57	26.0
Yes	162	74.0
海外における当該効能の承認		
No	49	22.4
Yes	170	77.6

- a) 各カテゴリー変数の内訳を示す。連続変数については、平均値（標準偏差）で示す。  
b) 各連続変数の要約統計量の単位を示す。

表 4.3-2 PMDA チーム審査後の効能・効果の決定に関する分析結果

説明変数	効能範囲縮小 (n = 45)			効能範囲拡大 (n = 7)		
	回帰係数	SE	P 値	回帰係数	SE	P 値
<b>申請者特性</b>						
企業国籍: 外資 内資	-0.83	0.57	0.146	2.17	1.52	0.152
<b>規制・当局特性</b>						
PMDA 発足後の申請	-1.23 **	0.61	0.042	-0.46	2.73	0.866
PMDA 発足後の承認	1.92 ***	0.64	0.003	-0.08	2.61	0.976
希少疾病用医薬品の指定	2.29 ***	0.89	0.010	2.89	3.96	0.465
優先審査の指定	0.87	0.90	0.330	-0.41	4.25	0.923
<b>申請品目特性</b>						
ピーク時予測患者数 [Log <sub>10</sub> 人]	0.46	0.31	0.138	-0.04	1.00	0.965
臨床データパッケージ中の日本人患者数 [100 人]	0.14 **	0.07	0.039	-0.51	0.84	0.544
申請効能文字数 [10 字]	-0.01	0.03	0.656	0.03	0.17	0.844
PMDA チーム審査期間 [月]	4.41×10 <sup>-3</sup>	0.01	0.714	0.03	0.06	0.603
国内検証試験の未実施・不十分な有効性検証	0.78	0.69	0.262	-2.39	3.67	0.514
一部の申請効能に関する不十分な有効性検証	1.53 **	0.64	0.017	3.48	2.39	0.146
海外データ (有効性) の利用	-1.18 *	0.69	0.087	-0.81	2.29	0.725
疾患領域: 循環器疾患						
代謝性疾患	0.79	1.20	0.509	-19.4	8.79×10 <sup>3</sup>	0.998
中枢神経系疾患	0.34	1.31	0.796	-19.3	9.31×10 <sup>3</sup>	0.998
細菌性感染症	0.96	1.37	0.485	-17.4	0	NC
炎症・骨疾患	0.44	1.04	0.669	-2.40	3.56	0.501
がん	3.56 ***	1.03	0.001	-0.14	3.57	0.968
ウイルス性疾患	1.44	1.13	0.205	4.50	3.72	0.227
その他	1.88 *	0.97	0.053	-1.46	3.30	0.659
外用剤	-0.21	0.89	0.811	-18.8	0	NC
生物製剤	-0.36	0.73	0.617	2.85	1.81	0.115
申請時点の類薬	-0.15	0.58	0.795	-3.41 *	1.81	0.059
海外における当該効能の承認	-0.47	0.66	0.479	0.07	2.76	0.980
定数	-6.31	2.02	0.002	-3.47	4.71	0.460

参照グループは、「効能変化なし」(n = 138)。尤度比検定:  $P < 0.01$ \*  $P < 0.1$ , \*\*  $P < 0.05$ , \*\*\*  $P < 0.01$ 

判別率: 78.9%

SE: 標準誤差、NC: not calculated

表 4.3-3 専門協議後の効能・効果の決定に関する分析結果

説明変数	効能範囲縮小 ( $n = 59$ )			効能範囲拡大 ( $n = 13$ )		
	回帰係数	SE	P 値	回帰係数	SE	P 値
<b>申請者特性</b>						
企業国籍: 外資 内資	-0.70	0.54	0.192	-0.52	0.98	0.599
<b>規制・当局特性</b>						
PMDA 発足後の申請	-0.34	0.57	0.554	2.69	2.28	0.238
PMDA 発足後の承認	0.63	0.58	0.280	-3.92 *	2.14	0.067
希少疾病用医薬品の指定	0.99	0.80	0.217	1.01	1.85	0.585
優先審査の指定	1.33 *	0.81	0.099	-0.87	2.04	0.669
<b>申請品目特性</b>						
ピーク時予測患者数 [ $\text{Log}_{10}$ 人]	-0.04	0.28	0.889	-0.20	0.64	0.752
臨床データパッケージ中の日本人患者数 [100 人]	0.06	0.08	0.447	-0.99 *	0.52	0.056
申請効能文字数 [10 字]	0.12 **	0.05	0.019	0.08	0.11	0.455
PMDA チーム審査期間 [月]	0.02	0.01	0.155	0.08 **	0.04	0.028
国内検証試験の未実施・不十分な有効性検証	-0.44	0.62	0.478	-3.63 *	1.90	0.057
一部の申請効能に関する不十分な有効性検証	1.29 **	0.55	0.018	2.70 *	1.59	0.091
海外データ (有効性) の利用	0.12	0.61	0.842	0.31	1.40	0.824
疾患領域: 循環器疾患						
代謝性疾患	0.28	0.94	0.765	-20.8	$8.98 \times 10^3$	0.998
中枢神経系疾患	-0.14	0.97	0.886	-20.5	$9.40 \times 10^3$	0.998
細菌性感染症	-1.80	1.55	0.245	-0.17	1.93	0.930
炎症・骨疾患	0.01	0.86	0.990	-4.41 *	2.35	0.060
がん	1.60 *	0.83	0.054	-1.42	1.89	0.455
ウイルス性疾患	-0.14	1.01	0.892	0.98	2.06	0.636
その他	0.90	0.80	0.258	-3.51	2.21	0.112
外用剤	-0.48	0.86	0.581	-17.0	0	NC
生物製剤	0.08	0.65	0.898	3.30 **	1.50	0.028
申請時点の類薬	0.86	0.55	0.119	-0.59	1.33	0.658
海外における当該効能の承認	-0.36	0.64	0.571	-0.73	1.58	0.644
定数	-3.02	1.77	0.088	2.38	3.28	0.468

参照グループは、「効能変化なし」( $n = 118$ )。尤度比検定:  $P < 0.01$ 

判別の中率: 73.7%

SE: 標準誤差、NC: not calculated

\*  $P < 0.1$ , \*\*  $P < 0.05$ , \*\*\*  $P < 0.01$

### 4.3.3 専門協議後の申請効能への復帰に関する回帰分析結果

4.3.1 項で示したとおり、専門協議後に申請者が提案した申請効能に復帰するという変化が一部の新薬（8/219 品目；4%）で認められた。そこで、外部専門家の関与が特徴的に表れている「専門協議後の申請効能への復帰」に焦点を当てて、そのような効能の変更が生じる要因を分析した。

専門協議後の申請効能への復帰に関与する要因を分析すべく、二項ロジスティック回帰分析を実施したところ、表 4.3-4 に示す有意な回帰式（回帰モデル 6 及び回帰モデル 7）を得た（いずれの回帰モデルも尤度比検定による  $P < 0.01$ ）。

「PMDA 発足後の承認」「希少疾病用医薬品の指定」の 2 つの説明変数から成る回帰モデル 6 では、専門協議後の申請効能への復帰と「希少疾病用医薬品の指定」が正に有意に関係した（オッズ比：8.82、 $P < 0.01$ ）。

また、「専門委員に対する利益相反対策」は時期変数であるため、時期の効果を補正するために、回帰モデル 6 に「専門委員に対する利益相反対策」「申請年」を加えた 4 変数による強制投入法で回帰した回帰モデル 7 では、専門協議後の申請効能への復帰と「希少疾病用医薬品の指定」が正に有意に関係し（オッズ比：11.7、 $P < 0.01$ ）、「専門委員に対する利益相反対策」が負に有意に関係した（オッズ比：0.12、 $P < 0.1$ ）。

表 4.3-4 専門協議後の申請効能への復帰に関する分析結果

説明変数 <sup>a)</sup>	回帰モデル 6				回帰モデル 7			
	オッズ比	95% 信頼区間		P 値	オッズ比	95% 信頼区間		P 値
		Lower	Upper			Lower	Upper	
PMDA 発足後の承認	3.36	0.39	29.1	0.271	6.20	0.38	100	0.199
希少疾病用医薬品の指定	8.82***	1.69	46.1	0.010	11.7***	2.01	67.6	0.006
専門委員に対する利益相反対策	—	—	—	—	0.12*	0.01	1.49	0.098
申請年	—	—	—	—	1.04	0.64	1.70	0.862
定数	$6.13 \times 10^{-3}$ ***			$7.62 \times 10^{-6}$	$3.05 \times 10^{-3}$ ***			0.003

尤度比検定：回帰モデル 6 及び回帰モデル 7 とともに  $P < 0.01$

判別の中率：回帰モデル 6 は 95.8%、回帰モデル 7 は 96.3%

—：該当せず

\*  $P < 0.1$ , \*\*  $P < 0.05$ , \*\*\*  $P < 0.01$

a) 回帰モデル 6 の変数の選択は、尤度比検定による変数増加法 ( $P_{in} = 0.25$ ,  $P_{out} = 0.5$ ) を用いて行った。また、回帰モデル 7 による回帰分析は、回帰モデル 6 に「専門委員に対する利益相反対策」「申請年」を加えた 4 変数による強制投入法にて実施した。



## 4.4 考察

本章では、PMDA チーム審査（内部審査）と専門協議では、それぞれ異なる要因が効能・効果の決定に関与していることを明らかにした（表 4.4-1）。さらに、両回帰モデルの分析結果の対比から、承認審査で内部審査官と外部専門家が果たしている役割を次のように考察した。

表 4.4-1 PMDA チーム審査後（回帰モデル 4）と専門協議後（回帰モデル 5）の  
効能決定に係る要因の違い

説明変数 <sup>a)</sup>	PMDAチーム審査後 (回帰モデル4)				専門協議後 (回帰モデル5)			
	効能範囲縮小 (n = 45)		効能範囲拡大 (n = 7)		効能範囲縮小 (n = 59)		効能範囲拡大 (n = 13)	
	回帰 係数	SE	回帰 係数	SE	回帰 係数	SE	回帰 係数	SE
<b>申請者特性</b>								
NA								
<b>規制・当局特性</b>								
PMDA発足後の申請	-1.23 **	0.61	-0.46	2.73	-0.34	0.57	2.69	2.28
PMDA発足後の承認	1.92 ***	0.64	-0.08	2.61	0.63	0.58	-3.92 *	2.14
希少疾病用医薬品の指定	2.29 ***	0.89	2.89	3.96	0.99	0.80	1.01	1.85
優先審査指定	0.87	0.90	-0.41	4.25	1.33 *	0.81	-0.87	2.04
<b>申請品目特性</b>								
臨床DP中の日本人患者数 [100 人]	0.14 **	0.07	-0.51	0.84	0.06	0.08	-0.99 *	0.52
申請効能文字数 [10 字]	-0.01	0.03	0.03	0.17	0.12 **	0.05	0.08	0.11
PMDAチーム審査期間 [月]	0.00	0.01	0.03	0.06	0.02	0.01	0.08 **	0.04
国内検証試験の未実施・不十分な有効性検証	0.78	0.69	-2.39	3.67	-0.44	0.62	-3.63 *	1.90
一部の申請効能に関する不十分な有効性検証	1.53 **	0.64	3.48	2.39	1.29 **	0.55	2.70 *	1.59
海外データ（有効性）の利用	-1.18 *	0.69	-0.81	2.29	0.12	0.61	0.31	1.40
<b>疾患領域: 循環器</b>								
炎症・骨	0.44	1.04	-2.40	3.56	0.01	0.86	-4.41 *	2.35
がん	3.56 ***	1.03	-0.14	3.57	1.60 *	0.83	-1.42	1.89
その他	1.88 *	0.97	-1.46	3.30	0.90	0.80	-3.51	2.21
<b>生物製剤</b>								
申請時点の類薬	-0.36	0.73	2.85	1.81	0.08	0.65	3.30 **	1.50
<b>申請時点の類薬</b>								
	-0.15	0.58	-3.41 *	1.81	0.86	0.55	-0.59	1.33

尤度比検定：モデル 4 及びモデル 5 の両回帰モデルともに  $P < 0.01$

\*  $P < 0.1$ , \*\*  $P < 0.05$ , \*\*\*  $P < 0.01$

判別的中率：モデル 4 は 78.9%、モデル 5 は 73.7%

SE：標準誤差、NA：not applicable、DP：データパッケージ

a) モデル 4 及びモデル 5 の両多項ロジスティック回帰モデルの参照グループは、いずれも「効能変化なし」（それぞれ  $n = 138$ ,  $n = 118$ ）。強制投入法により回帰モデルに投入した 17 種類の説明変数のうち、モデル 4 又はモデル 5 のどちらかの回帰モデルで有意な変数として選択された説明変数を抜粋して表示。

### 4.4.1 PMDA 内部審査の効能決定に関する要因

前章での分析結果と同様に、PMDA 内部審査後の効能範囲の縮小は、臨床試験成績に関する変数、具体的には「一部の申請効能に関する不十分な有効性検証」と正に有意に関係し、この結果は内部審査後の効能変更が「有効性不十分」の因子を介した経路で生じてい

ることを示唆している。

また、PMDA 内部審査後の効能決定に「審査規範・慣例」という因子を介した経路が寄与していることも、内部審査後の効能決定に関する回帰分析結果から推測される。内部審査後に、循環器用薬と比較して抗がん剤では効能範囲が縮小しやすく、また希少疾病用医薬品でも効能範囲が縮小しやすいという結果は、これらの新薬は概して通常の新薬とは異なる特徴的な臨床データパッケージ（例えば、国内での第 III 相試験成績を省略）で申請される傾向にあり、他の新薬と異なる審査規範・慣例が抗がん剤や希少疾病用医薬品の審査に適用されることにより、PMDA 内部審査時に効能・効果が厳格に判断される傾向にあるという推論を支持している。

さらに、「審査規範・慣例」という因子を介した経路に関連して、PMDA 内部審査時には、申請者から提案された申請効能を、海外で先に承認された効能・効果や類薬の効能・効果に揃えようとする、いわゆる「横並び」の判断をする傾向があることも伺える。内部審査後に、海外データ利用品目では効能範囲の縮小が起こりにくい（効能範囲の拡大も有意な関係ではないが起こりにくい傾向）という結果は、このような新薬では海外で設定された効能・効果を踏襲した申請効能で申請されやすい環境下であり、内部審査で積極的に海外承認効能との違いをつくりにくい状況にあるという推論を支持する。同様に、内部審査後に、類薬有品目では効能範囲の拡大が起こりにくい（効能範囲の縮小も有意な関係ではないが起こりにくい傾向）という結果は、このような新薬では類薬を参考に設定した申請効能で申請されやすい環境下であり、内部審査で積極的に類薬の既承認効能との違いをつくりにくい状況にあるという推論を支持する。なお、「海外データ（有効性）の利用」は、専門協議後の効能変更に関する分析結果では、効能範囲の縮小・拡大のいずれの変更とも有意な関係は見出されず、内部審査後の効能範囲の縮小とのみ有意な関係が認められた。この結果は、内部審査官の効能・効果の決定における国内臨床データに対する好みを示唆しているとも考えられる。

「審査規範・慣例」の因子に直接関係する「PMDA 発足後の承認」及び「PMDA 発足後の申請」の両変数が、PMDA 内部審査後の効能範囲縮小とそれぞれ異なる方向に関係していたことも興味深い分析結果である。PMDA 発足後に承認された品目（すなわち、旧審査センター時代に内部審査が実施された品目含む）では、内部審査後の効能範囲の縮小が起こりやすく、逆に PMDA 発足後に申請された品目（すなわち、PMDA 体制下でチーム審査が実施された品目）では内部審査後の効能範囲の縮小が起こりにくいという結果は、PMDA 体制下では旧審査センター体制下と比較して、予測性の高い判断が内部審査で行われるようになった、逆に言うと、効能変更という判断が内部審査時点では行いにくくなっ

たことを示唆していると考えられる。

前章の分析結果で認められた、申請者の「経済的関心」の因子を介した経路による効能・効果の決定については、PMDA 内部審査後の効能変更に関する分析結果では明確な寄与は確認できなかったが、「臨床データパッケージ中の日本人患者数」が申請者の経済的関心を部分的に説明している変数と解釈した場合、以下の推論が可能である。すなわち、臨床データパッケージ中で日本人患者が多く確保できるような新薬は、必然的に市場の大きい新薬であり、申請者の経済的関心が申請効能の設定に色濃く反映され、臨床試験成績が支持する以上の申請効能で申請される場合があるかもしれない。そのような場合に、内部審査で臨床試験成績が支持する範囲の効能・効果へ調整がなされた結果、内部審査後に効能範囲の縮小が起こるという推論である。

以上の議論を整理するために、図 3.4-3 と同様の概念的パス図を用いて、PMDA 内部審査後の効能決定に関する各種要因を図 4.4-1 に示す。

PMDA 内部審査における効能決定に最も寄与している因子は「審査規範・慣例」であると考えられる。PMDA の内部審査官は、疾患領域や申請区分に応じて、適用すべき効能・効果の判断基準を的確に選択し、申請者から提案された申請効能を厳格に評価していることが伺える。このような厳格な判断が PMDA 内部審査後に下されやすいことの背景には、申請者による経済的関心が反映された申請効能の設定がある場合もあるであろう。日本人症例が多く確保できた場合や、逆に、アンメットニーズの高い抗がん剤・希少疾病医薬品では、申請者が臨床試験成績が支持する以上の申請効能を設定するインセンティブが働きやすい状況にあらう。このような状況下において、PMDA 内部審査官は、ゲートキーパーの役割を果たすべく、申請者の提案を PMDA という組織内で継承される審査規範・慣例に基づき評価し、必要に応じて申請効能を調整する役目を果たしているとも言える。

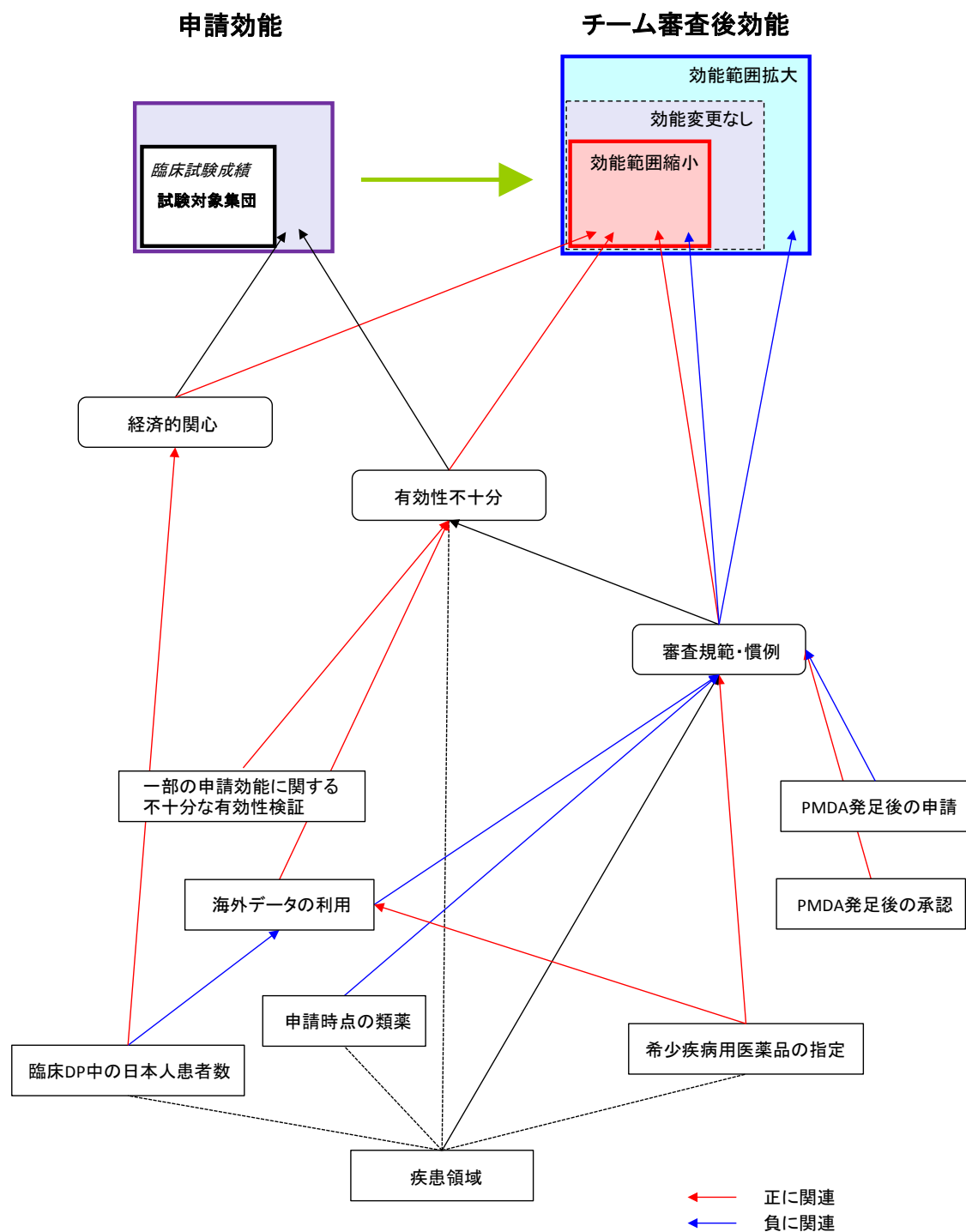


図 4.4-1 PMDA チーム審査後の効能決定との関連が想定される各種概念（因子）と本分析で用いた変数の関係（概念図）

#### 4.4.2 専門協議後の効能決定に関する要因

専門協議後の効能変更についても、効能範囲の縮小は「一部の申請効能に関する不十分な有効性検証」と正に有意に関係したが、同時に効能範囲の拡大とも正に有意に関係した。この結果は、PMDA 内部審査後と同様に、専門協議後の効能変更が「有効性不十分」の因子を介した経路で生じていることを示唆しているが、効能範囲の拡大には別の経路が関係していると考えられる。なぜ有効性が不十分な条件下で、効能範囲の拡大という判断が下されうるのかについては、「医療ニーズ」という因子を介した経路の存在を仮定した上で、別途考察する。

なお、PMDA 内部審査で有効性・安全性に関する議論に時間を要した場合には、「有効性不十分」の因子を介した経路により、専門協議後の効能範囲の縮小が起きやすくなるとの予測の下、「PMDA チーム審査期間」の変数をモデルに加えたが、予測に反して、効能範囲の拡大との関係が認められた。これは、内部審査に時間を要するような品目では、「有効性不十分」の因子を介した経路だけでなく、後述のとおり「審査規範・慣例」の因子を介した経路により実際に即した判断が専門協議後でなされていることを示唆していると考え、因果関係の上で整合した説明が可能である。

「疾患領域」についても、内部審査後の効能決定に関する分析結果と同様に、専門協議後の効能決定との関係が見いだされた。

専門協議後の効能決定に関する分析結果では、PMDA 内部審査後の効能決定に関する分析結果とは異なり、「申請効能文字数」が効能範囲の縮小に正に有意に関係した。この結果は、専門協議後の効能決定には「申請効能の複雑さ」の因子を介した経路が寄与していることを支持している。専門協議では、効能・効果の設定を含め、内部審査による検討結果の妥当性が外部専門家である専門委員の见解を交えて協議される。専門協議後の効能決定に関する分析結果のみで「申請効能文字数」が効能決定に係る有意な要因として見いだされたことは、専門協議の段階になって、はじめて申請効能文字数に大きな変化が生じるような申請効能の調整（例えば、対象患者集団の制限や申請効能の一部削除）がなされる場合が多いことを示唆している。

PMDA 内部審査後の効能決定に関する分析結果との対比の上で特徴的なのは、「医療ニーズ」の因子を介した経路での効能変更が専門協議後で生じやすいことを支持する分析結果が得られたことである。生物製剤の新薬では、専門協議後に効能範囲が拡大しやすいという分析結果は、医療現場のアンメットニーズを加味して、より使い勝手のよい形で当該新薬を医療現場に導入しようという専門委員の意図が働いているという推論を支持する

ものである。

また、前述した、専門協議後に有効性が不十分な新薬に対して効能範囲の拡大が生じやすいという分析結果も、「医療ニーズ」を介した経路が専門協議後の効能変更に強く寄与していることを支持していると考えられる。つまり、有効性が不十分な新薬に対しては、内部審査後と同様に、専門協議後でも通常は臨床試験成績に見合った効能範囲縮小の判断がなされるが、その新薬の医療ニーズが高い場合には、医療実態を把握した専門委員のインプットが当該新薬に適用される審査規範・慣例に何らかの影響を与え、臨床試験成績が支持する以上の効能範囲に調整するという、実際に即した判断が専門協議後になされうるという推論を支持する分析結果である。

一方、一般的に医療ニーズが高いと考えられる優先審査指定品目では専門協議後に効能範囲の縮小が起りやすいという分析結果が得られているが、効能決定に関する因果関係の流れを想定した場合に、優先審査指定の下流に「審査規範・慣例」の因子が存在すると仮定することで、この因子を介した経路により効能範囲の縮小が生じるとの説明が可能である。つまり、内部審査の規範に照らした場合に、優先審査指定品目では、通常の新薬と比較して申請効能を縮小する調整が生じにくい状況にあり、専門協議後に、専門委員からの見解も踏まえて、効能範囲縮小の決定がなされる傾向にあるという推論が考えられる。なお、内部審査後の効能決定に関する分析結果では効能範囲の縮小と正に有意な関係が認められた「希少疾病用医薬品の指定」は、専門協議後の効能決定に関する分析では有意な関係は認められなかった。前述のとおり、大概の希少疾病用新薬の臨床データパッケージには国内第Ⅲ相試験成績が含まれておらず、臨床試験成績の十分性を重視する内部審査の審査規範・慣例に基づく評価では、希少疾病用新薬では効能範囲の縮小という帰結が生じやすいことが示唆される。

専門協議後の効能決定に関する分析結果では、「審査規範・慣例」の因子に直接関係する「PMDA 発足後の申請」及び「PMDA 発足後の承認」の両変数のうち、「PMDA 発足後の承認」のみに効能決定との関係が見いだされた。PMDA 発足後に承認された品目（すなわち、PMDA 体制下で専門協議が実施された品目を多数含む）では、専門協議後の効能範囲の拡大が起りにくいという結果は、PMDA 体制下では旧審査センター体制下と比較して、専門委員の見解に引きずられるかたちでの効能範囲の拡大という判断が生じにくくなった、言い換えると、PMDA 体制下では内部審査官が専門協議を主導するようになったことを示唆していると考えられる。

さらに、専門協議後に、PMDA 内部審査で一度調整を加えた申請効能を申請時点の内容

に復帰させるという決定がなされていることに着目し、このような特徴的な効能変更には専門委員の関心がより明確に表れているであろうとの予測の下、申請効能への復帰に関係する要因を探索した。回帰モデル 6 及び回帰モデル 7 による分析結果から、希少疾病用医薬品では、専門協議後に申請効能に復帰する判断がなされやすいことが示唆された（それぞれオッズ比 8.82 及び 11.7、いずれも  $P < 0.01$ ）。これは、国内第 III 相試験成績が含まれない場合が多い希少疾病医薬品で、PMDA 内部審査時に臨床試験成績の十分性を重視した「審査規範・慣例」に基づく評価によって狭められた効能範囲が、専門協議後の「医療ニーズ」を重視した判断により申請時点の申請効能に復帰しているという推論を支持する分析結果である。実際に、チーム審査時に効能縮小と判断された後、専門協議後に申請効能に復帰した品目 6 品目中、4 品目が希少疾病用医薬品であった。

また、申請効能への復帰に関するもう一つの分析結果（回帰モデル 7）では、利益相反対策導入は、申請効能の復帰を起こりにくくしているとの推計結果が得られた（オッズ比 0.12、 $P < 0.1$ ）。今回の解析対象集団である 219 品目中には、実際に利益相反の存在が確認された審査品目は含まれておらず、本分析結果は慎重に解釈する必要がある。本結果を説明するひとつの仮説として、本施策の導入自体が、申請効能へ復帰させるという、ある意味で申請者を利する変更を推奨していると誤解される可能性のある意見を、（本来ならば指摘すべき申請品目であっても）外部専門家が専門協議の場で発言しにくい状況をつくっているという推論が考えられる。また、日本でも利益相反問題が社会的に注目されつつある中、本来専門委員に指名されるべき外部専門家が社会的リスクを避けるために専門委員を辞退する等、利益相反対策導入後に専門委員の質が変化し、結果として PMDA 内部審査の評価に正面から異論を唱える専門委員の数が減ってしまったなど、専門協議の質そのものが変化しているという仮説もひとつの可能性として考えられる。

以上の議論を整理するために、図 3.4-3 と同様の概念的パス図を用いて、専門協議後の効能変更に関する各種要因を図 4.4-2 に示す。

専門協議後の効能決定に最も寄与している因子は「医療ニーズ」であると考えられる。PMDA 内部の審査規範・慣例に基づき厳格に評価された申請効能は、内部審査の結果、申請効能から何らかの調整（効能範囲縮小又は効能範囲拡大）を受けている場合がある。専門協議では、医療現場の実情に精通した外部専門家（専門委員）により、内部審査の結果の妥当性を協議するわけであるが、本章の分析結果により、その際に、外部専門家が医療ニーズの観点から医療実態に即した意見を出すことにより、内部審査官のみによる評価を補完する役割を果たしていることが明らかとなった。PMDA 内部審査後の効能決定に関する分析結果との対比では「申請効能の複雑さ」が専門協議後の効能決定にのみ関与してい

ることから、効能・効果に関する本質的な決定が、専門協議後になされていることも明らかとなった。

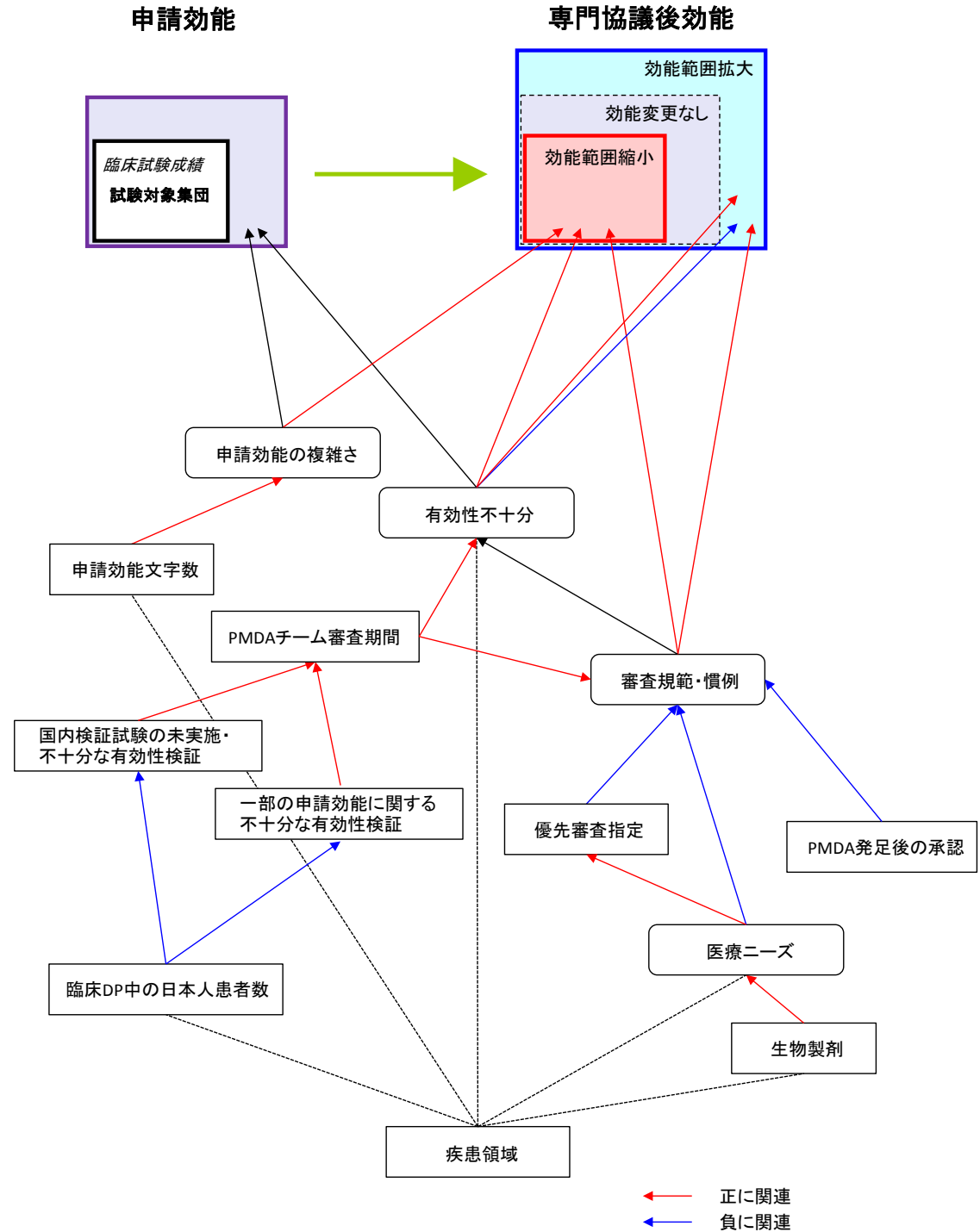


図 4.4-2 専門協議後の効能決定との関連が想定される各種概念（因子）と本分析で用いた変数の関係（概念図）



### 4.4.3 まとめ

本章での分析結果に基づく考察で明らかとなった PMDA 内部審査後と専門協議後の効能決定に関係する各種要因を図 4.4-3 であらためて整理し、本章のまとめとする。

図 4.4-3 に示したように、検出された要因の違いから、PMDA の内部審査では科学的かつ厳格な審査規範に則って、提出された臨床試験成績に基づき効能の範囲が設定されており、主に臨床医から構成される専門委員が議論に加わる専門協議の段階では、アンメットニーズや臨床現場での使われ方も加味した医療実態に即した判断が加わっていると推測される。

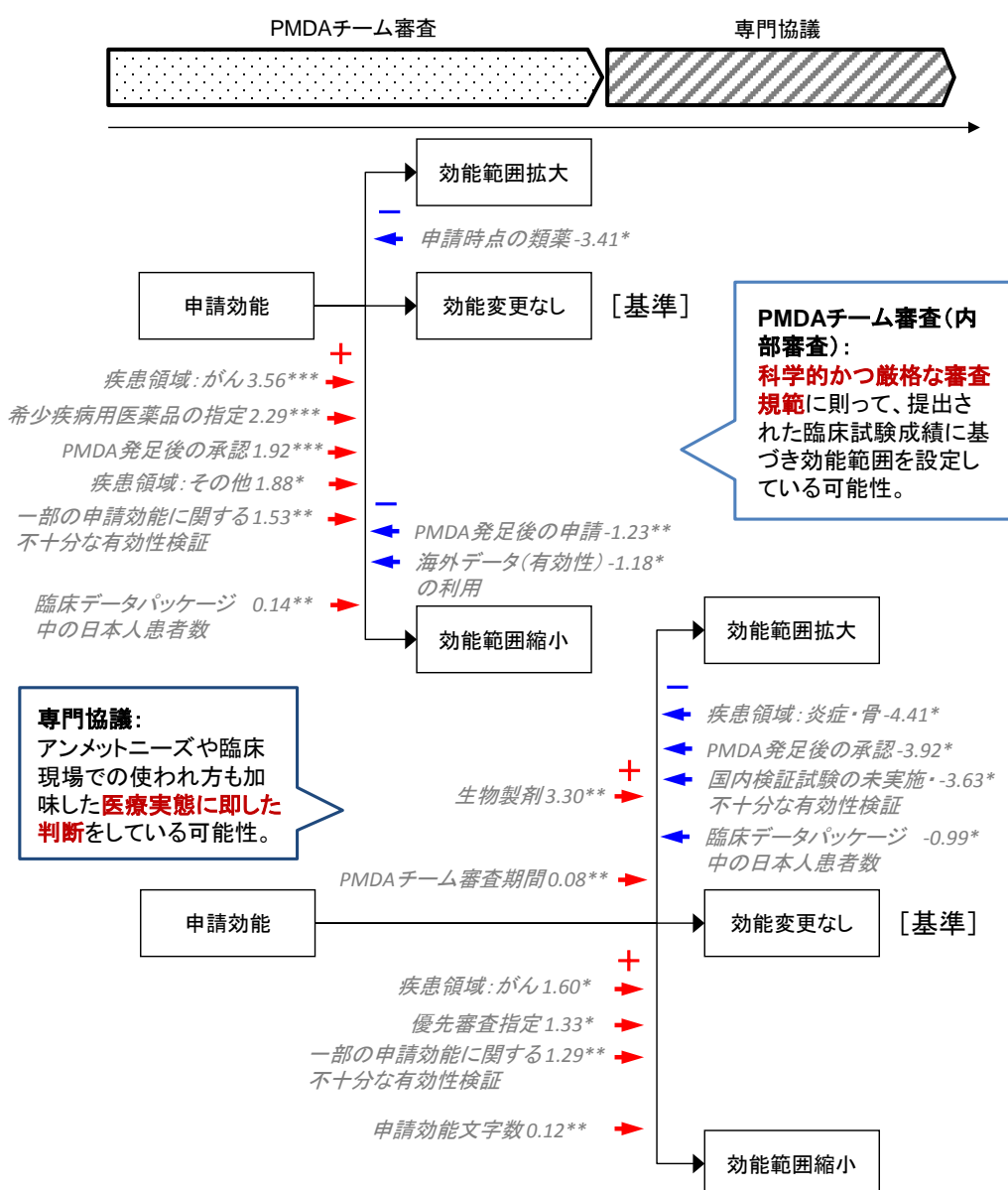


図 4.4-3 新薬承認審査における内部審査官と外部専門家（専門委員）の役割の違い

また、探索的な検討ではあるが、専門委員に対する利益相反対策の導入が、専門協議において本来専門委員に期待されている、内部審査の結果を医療現場の視点から吟味するという行動を、意図しないかたちで抑制しており、場合によっては専門委員が十分にその役割を発揮できない状況を生み出している可能性が示唆された。日本の医療現場の実態を熟知した、承認審査に貢献できる専門性の高い専門医の絶対数には限りがある。本章の分析により明らかとなった日本の承認審査意思決定における専門委員の役割を鑑みた場合、承認審査の質的向上を図る上で、専門委員がその本来の役割を十分に果たしうよう、専門委員の利益相反に関する諸施策が、有為な専門委員に過剰な制約を課すものにはなっていないか、また専門委員の専門性に根ざした率直な意見交換が専門協議の場でなされることを阻害することにはなっていないか、透明性を確保しつつ慎重な議論・政策評価が求められよう。

本研究成果により、現在の日本の効能・効果の設定において臨床医をはじめとする外部専門家が果たしている役割が明らかになった。今後の承認審査の内容の改善を目指す上で、各判断当事者が適切にそれぞれの役割を果たしうる仕組みを盛り込む必要があることが示唆された。

## 5. 総括

著者は、本研究において日本の承認審査に関する現状を新たな切り口で分析するため、新薬の適用範囲を規定する効能・効果に着目し、審査内容の可視化・定量化を試みた。承認審査の結果生じる申請効能と承認効能の違い（審査途中での効能の変更の履歴）に着目し、効能・効果がどのような要因に影響されて決定（変更）されているのか、PMDA の内部審査官と外部専門家の役割の違いも含め、その決定プロセスを分析し、今後の新薬承認審査に関する政策評価に有益と考えられる新たなアプローチを提示した。

第1章では、新薬承認審査における承認事項（効能・効果、用法・用量等）の位置付けと、パブリックヘルスを議論する上での効能・効果の意味合いを説明するとともに、承認審査のあり方をめぐる研究の現状を俯瞰した上で、本研究の目的と意義を提示した。

第2章では、本研究の分析対象である2000年2月から2009年2月に日本で承認された220品目（成分ベース）の新薬について、次章以降の分析に先立ち申請効能の分類等を分析した。申請効能の分類に関する分析で明らかとなったのは、申請される効能分類は一様ではなく、1999年を境に比較的複雑な申請効能の割合が増えてきているということであった。ICH-E5 ガイドラインに基づくグローバル開発の進展により、申請データパッケージに海外データが利用されることが一般的になるにつれ、規制当局に申請される効能・効果も、CCDS の規定遵守という企業行動（欧米地域での効能・効果の記載に合わせて作成された CCDS と整合した内容で、遅れて申請する地域である日本の申請効能を設定せざるを得ない）などにより、欧米化が進んできた様子が伺えた。日本と欧米の効能・効果の概念は必ずしも同じものではないが、日本の規制当局は欧米の効能・効果を、審査の過程で日本の医療現場で混乱なく適正使用がなされるように適宜調整して、新薬を日本の医療現場へ導入してきた。これは、承認実績（承認数・承認ラグ）という定量的な評価のみではみえない、審査の内容という観点で、ここ十数年の日本の承認審査が達成してきた成果のひとつともいえよう。

第3章では、前章で分析した申請効能の分類やそこから予測される申請者の行動も踏まえ、承認審査の結果生じる申請効能と承認効能の差異に着目し、観察された効能の変更がどのような要因で生じたのかをロジスティック回帰モデルにより分析した。また、分析結果を踏まえ、効能・効果の決定の背景にある原理を考察した。その結果、新薬承認審査における効能・効果の決定には、ベネフィットとリスクの比較考量の直接の根拠となる臨床試験成績のみではなく、経済的関心、審査規範・慣例、医療ニーズ等も関係することが示された。さらに、効能を支持するデータが少ない・効能が複雑であるなど、承認されるであろう効能・効果に対する見通しが悪い状況下で効能変更が生じやすいことを本分析結果

は支持しており、不確実性下での意思決定に関する既存の確率モデルの含意が本分析の文脈にも適用されうることが示唆された。これらの結果は、新薬の適用範囲をめぐる企業と規制当局の判断の違いがどのような要因を背景に生じるのかを具体的に明らかにするものであり、また、承認審査内容を可視化・定量化する新しいアプローチの有効性を示すものである。

第4章では、日本の承認審査プロセスでは、審査後半で専門委員（外部専門家）の関与が必須とされていることから、規制当局の側で審査に関与する判断当事者比較の観点から、PMDAの内部審査官及び外部専門家が効能・効果の決定に際して果たしている役割を分析した。その結果、効能・効果の決定プロセスでは内部審査官と外部専門家の判断が異なることが明らかになった。さらに、回帰分析結果の対比から、PMDAの内部審査では科学的かつ厳格な審査規範に則って、提出された臨床試験成績に基づき効能の範囲が設定されており、主に臨床医から構成される専門委員が議論に加わる専門協議の段階では、アンメットニーズや臨床現場での使われ方も加味した医療実態に即した判断が加わっていることが推察された。これらの結果から、現在の日本の効能・効果の設定において臨床医をはじめとする外部専門家が果たしている役割が明らかになった。今後の承認審査の内容の改善を目指す上で、各判断当事者が適切にそれぞれの役割を果たしうる仕組みを盛り込む必要があることが示唆された。

最後に、本研究の制約と限界を述べる。

まず、本研究成果は、審査内容の可視化・定量化という新しいアプローチの有効性を示すものであるが、序論で述べたように審査の質を規定する要素は多岐にわたるため、審査過程の効能変更のみを評価することで、審査の質を評価できると主張はできない。また、そもそも審査過程で変更された効能・効果が（申請効能のまま承認された場合と比較して）良くなったか悪くなったのかを直接には検証することはできず、日本の社会にとって、審査過程の効能変更（効能範囲の縮小又は拡大）が起こりやすいことが望ましいのか、起こりにくいことが望ましいのか、本研究の範囲内で得られた知見のみでは、どちらの立場も肯定・否定することは困難である。これらの課題にこたえるためには、本研究の成果と市販後アウトカムを紐付けて、例えば、審査過程の効能変更が、市販後の重篤副作用の発現頻度の上昇とどのようにつながっているのか等、効能変更と市販後アウトカムの因果関係を明らかにする必要がある。米国では、承認審査期限間際に承認された新薬では市販後に重大な安全性問題が生じやすいとの報告もあり<sup>15)21)</sup>、今後、日本における審査の質を更に向上させていく上で、審査の内容（「新薬の使い方」の決め方）と市販後アウトカムとの関係を様々な観点で分析し、政策評価に活用していくことが重要と考えられる。

また、本研究では、添付文書に記載される効能・効果を分析対象としたが、実際の医療現場では保険病名により新薬の適用範囲が調整されている。本研究では、新薬の承認要件である効能・効果の決定プロセスを検討する上で、まずは新薬の薬事法上の承認審査から想定される興味ある仮説として、有効性の十分性、医療ニーズ、審査規範・慣例、申請効能の複雑さ、承認内容の不確実性といった因子に焦点を当てたことから、審査の過程でその新薬を医療現場で用いる際の保険病名をどこまで考慮した上で効能・効果を決めているのか等、保険病名（とそれに紐づく日本の皆保険制度）の影響は回帰モデル中で評価していない。今後、前述の市販後アウトカムと紐付けた研究を行う際には、効能・効果と保険病名の関係性（保険病名設定の難しさ、保険償還の規定等）を織り込んだモデルを構築する必要があると考えられる。

さらに、上述の制約とも関連するが、国民皆保険制度を含む日本の医療環境を念頭に置いた、新薬承認審査における効能・効果の決定プロセスを分析した本研究の結果を、単純に欧米に当てはめることはできない。同時期に申請された新薬の許認可判断が欧米規制当局の間で異なる場合があるように<sup>44) 45) 46) 47)</sup>、ある新薬を承認するか否かの判断や、ある新薬の使い方に関する規制当局の判断は、各規制当局がそれぞれの地域の公衆衛生上の課題や、それらの優先順位を考慮に入れて行う<sup>48) 49)</sup>。日本の規制当局の審査上の判断を説明することを試みた本研究のモデルの含意が、部分的には欧米での承認審査の文脈でも適用できると想定され、欧米での新薬承認審査について同様の研究を行い、それらの結果を比較することで、承認審査上の規制当局間の意思決定の違いを分析できる可能性がある。

なお、本研究の分析対象とした2000年～2009年以降もPMDAは新卒採用を中心とした人員体制の強化を続けており、近年では要員構成が若年化、すわなち、熟達した内部審査官の数と比較し、経験の浅い新任審査官の数が大幅に多い要員構成となってきた<sup>50)</sup>。本研究では、このようなPMDA内部審査官の要員構成の変化が効能・効果の決定にどのような影響を与えているかといった、審査リソースの質の変化が審査の内容に与える影響は評価できていない。

日本の承認審査プロセスの更なる改善に向けて、新たな側面から政策評価に取り組む時期にきている。本研究成果を活用し、①承認審査における意思決定メカニズムの可視化による審査の透明性向上、②内部審査官・外部専門家の思考様式の可視化や貢献度の定量化に基づく、承認審査プロセスの改善（最終的には審査の「質」の向上）、③外部専門家の更なる効果的な活用策を含めた審査リソース施策の再検討が図られることが期待される（図 4.4-1）。以下に詳細を述べる。

### 1) 承認審査における意思決定メカニズムの可視化による審査の透明性向上

申請者・規制当局の両者が、何らかの関心をもって申請データを評価・解釈し、それぞれの立場で最善と考える「新薬の使い方」を念頭に置きながら、審査中のやりとり（交渉）を進めているわけであるが、この両判断当事者による決定のメカニズムを可視化することに政策評価上の意義がある。つまり、誰が、何を重視して効能・効果を決めているのか、また、その背後にどのようなトレード・オフ関係の比較考量が存在するのか、中立的な立場でその意思決定の枠組みを提示することは、将来、承認審査の実質を改善していく上で有用な知見になりうる。また、承認審査における意思決定の枠組みを可視化することは、審査の透明性を高め、医療従事者や患者を含めた、より広範なステークホルダーに対する説明責任を果たしやすい環境整備にも資するであろう。

### 2) 内部審査官・外部専門家の思考様式の可視化や貢献度の定量化に基づく、承認審査プロセスの改善

承認審査は、規制当局という組織においてなされる行為であるが、そこには複数の判断当事者が関与し、最終的には組織的な意思決定として、「新薬の使い方」が決まり、承認可否判断が下される。今後、世界に先駆けて日本で承認される新薬のみならずとも、審査難易度が高い新薬が増えていくであろう環境変化を予見すると、いかにして規制当局の意思決定の質を高めていくか、いわゆる兵站学（ロジスティックス）としての審査要員の手配なり審査事務手続きの効率化とは異なる観点で、検討を進めていく必要がある。

本研究では、日本の審査プロセスにおいて内部審査官と外部専門家（専門委員）の果たしている役割が異なり、それぞれに異なる判断軸を持ち審査に貢献していることが明らかとなった。一部で産学から即戦力としてPMDA内部審査官の補充が試みられつつあるが、依然として新卒採用中心による審査体制の強化が続く予定である<sup>12)</sup>。経験の浅い新任審査官が多数を占める状況下で、規制当局の意思決定の質を高めていくには、内部審査官が果たすべき役割と必要な資質・能力を明確に定義し、審査における貢献度に応じて処遇にメリハリをつける等、審査実務を担当するヒトに着目した施策を強化することも一案であろう。審査の質を担保するのは、最終的には現場で審査実務を遂行する個々人であることを再認識した上で、継続した審査プロセスの改善を続けることが望まれる。

### 3) 外部専門家の更なる効果的な活用策を含めた審査リソース施策の再検討

前述のとおり、本研究により、日本の承認審査における意思決定の際に、医療現場に精通した外部専門家（専門委員）が「新薬の使い方」に関する重要な意見具申を行っていることが示唆された。現在の審査プロセスでは、専門委員の関与は原則として審査終盤の専

門協議のみという規定となっている。貴重な審査リソースである専門委員との意見交換を最大限有効に活用するために、まずは PMDA 内部審査官により論点整理や 1 次審査がなされることに一定の合理性はあるものの、その結果として、重要な審査論点に関する意思決定が先延ばしとなったり、審査終盤で内部審査の結論が覆される（本研究では、専門協議後の効能変更というシグナルとして検出された）といったケースも散見される。審査の見通しを高めるために、より早期から専門委員を審査に関与させる方策を検討することは、規制当局・申請者の双方にとって意義ある施策になりうるものと考えられる。また、利益相反対策を強化するあまり、適切な専門委員が審査に貢献できないという状況を意図せずつくりだしていないか、政策評価を慎重に行うことも外部専門家の活用という観点で重要であろう。

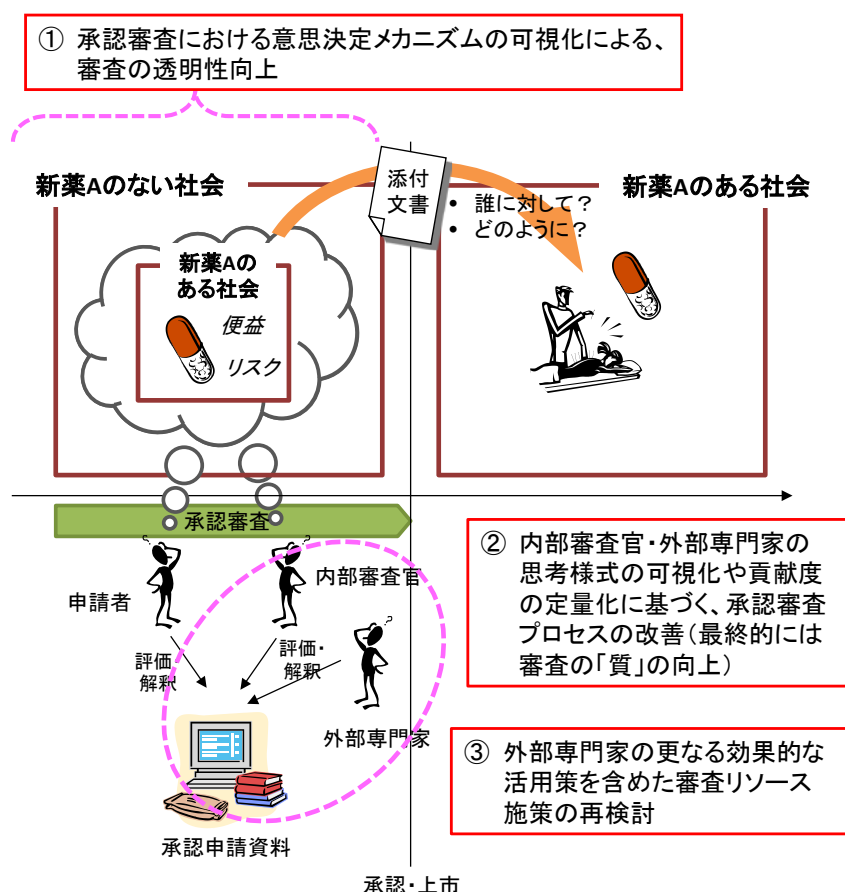


図 4.4-1 本研究成果に基づく政策提言：  
日本の承認審査プロセスの更なる改善に向けた課題と解決の方向性

## 6. 引用文献

- 1) 医薬品医療機器総合機構. 第1回科学委員会資料: 審査等業務の概要. 平成24年6月.
- 2) Carpenter D. Reputation and power: organizational image and pharmaceutical regulation at the FDA. Princeton University Press, Princeton, NJ, 2010.
- 3) FDA. Guidance for Industry and Review Staff. Target Product Profile — A Strategic Development Process Tool. March 2007.
- 4) Tebbey PW, Rink C. Target product profile: a renaissance for its definition and use. *J Med Mark.* 9, 301-307, 2009.
- 5) Booz Allen Hamilton. Independent evaluation of FDA's first cycle review performance-final report. PDUFA Initiatives and Evaluations. July 2008.
- 6) DiMasi JA, Faden L. Factors associated with multiple FDA review cycles and approval phase times. *Drug Inf J.* 43, 201-225, 2009.
- 7) Pignatti F, Aronsson B, Gate N, et al. The review of drug applications submitted to the European Medicines Evaluation Agency: frequently raised objection, and outcome. *Eur J Clin Pharmacol.* 58, 573-580, 2002.
- 8) Ishibashi T, Yasuda K, Kusama M, et al. Clinical development and review times for new drugs in Japan: associated factors. *Clin Pharmacol Ther.* 88, 487-491, 2010.
- 9) 医薬品医療機器総合機構. 平成24事業年度業務報告. 平成25年7月.
- 10) 内閣府. 日本再興戦略. 平成25年6月.
- 11) 内閣府. 健康・医療戦略. 平成25年6月.
- 12) 医薬品医療機器総合機構. 平成25事業年度 第4回運営評議会資料: 第3期中期計画の概要. 平成26年3月.
- 13) FDA. PDUFA V Reauthorization Performance Goals and Procedures; Fiscal Years 2013 through 2017. July 2012.
- 14) FDA. Novel New Drug 2013 Summary. January 2014.
- 15) Carpenter D, Zucker EJ, Avorn J. Drug-review deadlines and safety problems. *N Engl J Med.* 358, 1354-1361, 2008.
- 16) Nardinelli C, Lanthier M, Temple R. Drug-review deadlines and safety problems. *N Engl J Med.* 359, 95-96, 2008.



- 17) Berndt ER, Gottschalk AH, Philipson TJ, Strobeck MW. Industry funding of the FDA: effects of PDUFA on approval times and withdrawal rates. *Nat Rev Drug Discov.* 4,545-554, 2005.
- 18) 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.* 87, 212-218, 2010.
- 19) Yamada T, Kusama M, Hirai Y, Arnold F, Sugiyama Y, Ono S. Analysis of pharmaceutical safety-related regulatory actions in Japan: do tradeoffs exist between safer drugs and launch delay? *Ann Pharmacother.* 44, 1976-1985, 2010.
- 20) Yamada T, Watanabe Y, Kusama M, Sugiyama Y, Ono S. Factors associated with spontaneous reporting of adverse drug reactions in Japan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 22, 468-476, 2013.
- 21) Carpenter D, Chattopadhyay J, Moffitt S, Nall C. The complications of controlling agency time discretion: FDA review deadlines and postmarket drug safety. *Am J Pol Sci.* 56, 98-114, 2012.
- 22) Nardinelli C, Lanthier M, Temple R. Drug-review deadlines and safety problems. *N Engl J Med.* 359: 95-96; author reply 96-98. 2008.
- 23) Tafuri G, Leufkens HG, Laing R, et al. Therapeutic indications in oncology: emerging features and regulatory dynamics. *Eur J Cancer.* 46: 471-475. 2010.
- 24) Pappas G, Ierodiakonou V, Falagas ME. Lost in translation: differences in antimicrobial indication approval policies between the United States and Europe. *Clin Ther.* 31: 1595-1603. 2009.
- 25) Downing NS, Aminawung JA, Shah ND, et al. Clinical trial evidence supporting FDA approval of novel therapeutic agents, 2005-2012. *JAMA.* 311: 368-377. 2014.
- 26) McCarthy M. Quality of evidence behind FDA approvals varies widely. *BMJ.* 348: g1075. 2014.
- 27) Farrell AT, Papadouli I, Hori A, et al. The advisory process for anticancer drug regulation: a global perspective. *Ann Oncol.* 17: 889-896. 2006.
- 28) Arnold FL, Kusama M, Ono S. Exploring differences in drug doses between Japan and Western countries. *Clin. Pharmacol. Ther.* 87, 714-720, 2010.
- 29) Farber HS. An analysis of final-offer arbitration. *J. Confl. Resolut.* 24, 683-705, 1980.
- 30) Yin, W. R&D policy, agency costs and innovation in personalized medicine. *J. Health Econ.* 28, 950-962, 2009.
- 31) 厚生省. 医薬発第 739 号 厚生省医薬安全局長通知 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.

- 32) Malhotra D, Bazerman M. Negotiation Genius: How to Overcome Obstacles and Achieve Brilliant Results at the Bargaining Table and Beyond. *Bantam*. October 2007.
- 33) 医薬産業政策研究所. リサーチペーパー No. 38 日本における新医薬品の臨床データパッケージ. 2008 年 3 月.
- 34) 厚生省. 医薬審第 743 号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知「抗菌薬臨床評価のガイドライン」について. 平成 10 年 8 月.
- 35) 八木澤守正. 抗菌薬開発の現状と展望. 日本化学療法学会雑誌. 52, 761-770, December 2004.
- 36) Yokota M, Kusama M, Sugiyama Y, Ono S. Analysis of labeling decisions regarding therapeutic indications during new drug application reviews in Japan. *Clin Pharmacol Ther*. 90, 432-441, 2011.
- 37) 国立医薬品食品衛生研究所. 我が国で承認されたバイオ医薬品. 2014 年 4 月.
- 38) 医薬産業政策研究所. リサーチペーパー No. 62 新薬の臨床開発と承認審査の実績 — 2000～2012 年承認品目 —. 2014 年 1 月.
- 39) Yokota M, Kusama M, Matsuki N, Ono S. Different contributions of internal reviewers and external experts to labeling decisions on therapeutic indications in new drug reviews in Japan. *J Clin Pharm Ther*. 38, 456-461, 2013.
- 40) FDA Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee Meeting for new drug application (NDA) 202439, rivaroxaban, September 2011.
- 41) FDA Oncologic Drugs Advisory Committee Meeting for supplemental biologics license application (sBLA) 125085/91, bevacizumab, December 2007.
- 42) FDA Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting for new drug application (NDA) 22-580, phentermine/topiramate, July 2010.
- 43) 医薬品医療機器総合機構. 医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について. 平成 19 年 5 月.
- 44) Downing NS, Aminawung JA, Shah ND, et al. Regulatory review of novel therapeutics--comparison of three regulatory agencies. *N Engl J Med*. 366, 2284-2293, 2012.
- 45) Wolfe SM. When EMA and FDA decisions conflict: differences in patients or in regulation? *BMJ*. 347, f5140, 2013.

- 46) Shah RR, Roberts SA, Shah DR. A fresh perspective on comparing the FDA and the CHMP/EMA: approval of antineoplastic tyrosine kinase inhibitors. *Br J Clin Pharmacol*. 76, 396-411, 2013.
- 47) 国際医薬品情報. 最近の FDA、EMA/CHMP による許認可にみられるギャップ. 2013 年 4 月.
- 48) Tafuri G, Stolk P, Trotta F, et al. How do the EMA and FDA decide which anticancer drugs make it to the market? A comparative qualitative study on decision makers' views. *Ann Oncol*. 25, 265-269, 2014.
- 49) Howie LJ, Hirsch BR, Abernethy AP. A comparison of FDA and EMA drug approval: implications for drug development and cost of care. *Oncology*. 27, 1195, 2013.
- 50) 医薬品医療機器総合機構. 第 1 回 科学委員会 資料 5 審査等業務の概要. 平成 24 年 6 月.

## 謝辞

本研究をまとめるにあたり、終始御懇切な御指導、御校閲を賜りました東京大学大学院薬学系研究科 小野俊介准教授に心より感謝の意を表します。厳しくかつ情熱をもって、目指すべき医薬品評価科学への道程を真摯に示してくださいました。

東京大学大学院薬学系研究科 草間真紀子講師に感謝の意を表します。長期に渡る研究過程の折々で暖かい激励とご指導をいただきました。

本論文のまとめに際し御校閲を頂きました元東京大学大学院薬学系研究科 松木則夫教授、東京大学医学部附属病院 荒川義弘病院教授、東京大学大学院薬学系研究科 津谷喜一郎教授、東京大学大学院薬学系研究科 木村廣道教授、東京大学大学院薬学系研究科 澤田康文教授に謹んで感謝致します。また、研究途上の時期にサイエンスとしての医薬品評価科学の重要性を説いていただいた、元東京大学大学院薬学系研究科 杉山雄一教授に謝意を表します。

本研究の遂行にあたり、東京大学大学院薬学系研究科医薬品評価科学講座の歴代の多くの学生の方々にご助言をいただき、ここに深く感謝の意を表します。

研究と仕事の両立を支援してくださった、元第一三共開発薬事部 花田亮部長、第一三共開発薬事部 齋藤宏暢部長に謝意を表します。

最後になりますが、本研究への取り組みに理解を示し、温かく見守り続けてくれた妻 朋子に心から感謝します。

付表 分析対象とした 220 品目（成分ベース）の新有効成分含有医薬品（2000 年 2 月から 2009 年 2 月の承認品目）

ID	販売名	一般名	会社名	薬効分類	申請時の効能・効果（案）	承認時の効能・効果
1	ジェービック V	乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン	財団法人阪大微生物病研究会	631 ワクチン類	本剤は、日本脳炎の予防に使用する。	本剤は、日本脳炎の予防に使用する。
2	ルセンティス硝子体内注射液 2.3mg/0.23mL	ラニビズマブ（遺伝子組換え）	ノバルティスファーマ株式会社	131 眼科用剤	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症
3	タシグナカプセル 200mg	ニロチニブ塩酸塩水和物	ノバルティスファーマ株式会社	429 その他の腫瘍用薬	イマチニブメシル酸塩抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病	イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病
4	リカルボン錠 1mg、ボノテオ錠 1mg	ミノドロネ酸水和物	小野薬品工業株式会社、アステラス製薬株式会社	399 他に分類されない代謝性医薬品	骨粗鬆症	骨粗鬆症
5	インテレンス錠 100mg	エトラビリン	ヤンセンファーマ株式会社	625 抗ウイルス剤	HIV-1 感染症	HIV-1 感染症
6	シーエルセントリ錠 150mg	マラビロク	ファイザー株式会社	625 抗ウイルス剤	CCR5 指向性 HIV-1 感染症	CCR5 指向性 HIV-1 感染症
7	ビレスパ錠 200mg	ビルフェニドン	塩野義製薬株式会社	399 他に分類されない代謝性医薬品	特発性肺線維症	特発性肺線維症
8	ホスレノールチュアブル錠 250mg、同チュアブル錠 500mg	炭酸ランタン水和物	バイエル薬品株式会社	219 その他の循環器器官用薬	下記患者における高リン血症の改善 ・透析中の慢性腎不全患者	下記患者における高リン血症の改善 ・透析中の慢性腎不全患者
9	タイロゲン筋注用 0.9mg	ヒトチロトロピン アルファ（遺伝子組換え）	佐藤製薬株式会社	799 他に分類されない治療を主目的としない医薬品	分化型甲状腺癌で甲状腺摘出手術を施行された患者の経過観察における、放射性ヨウ素シンチグラフィと血清サイログロブリン（Tg）試験の併用又は Tg 試験単独による診断の補助	分化型甲状腺癌で甲状腺全摘又は準全摘術を施行された患者における、放射性ヨウ素シンチグラフィと血清サイログロブリン（Tg）試験の併用又は Tg 試験単独による診断の補助
10	サレドカプセル 100	サリドマイド	藤本製薬株式会社	429 その他の腫瘍用薬	多発性骨髄腫（既治療で効果不十分な場合に限り）	再発又は難治性の多発性骨髄腫
11	タプロス点眼液 0.0015%	タフルプロスト	参天製薬株式会社	131 眼科用剤	緑内障、高眼圧症	緑内障・高眼圧症

12	ラミクタール錠 小児用 2mg、同錠 小児用 5mg、同錠 25mg、同錠 100mg	ラモトリギン	グラクソ・スミスク ライン株式会社	113 抗てんかん剤	下記てんかん発作における他の抗てんかん薬との 併用療法  部分発作 全般発作（Lennox-Gastaut 症候群における全般発作 を含む）	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないて んかん患者の下記発作に対する抗てんかん薬との 併用療法  部分発作（二次性全般化発作を含む） 強直間代発作 Lennox-Gastaut 症候群における全般発作
13	サイモグロブリ ン点滴静注用 25mg	抗ヒト胸腺細胞 ウサギ免疫グロ ブリン	サノフィ・アベンテ イス株式会社   アベ ンティス ファーマ 株式会社	639 その他の生物学的 製剤	重症・中等症の再生不良性貧血 骨髄移植後の急性移植片対宿主病	中等症以上の再生不良性貧血 造血幹細胞移植の前治療 造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病
14	アービタックス 注射液 100mg	セツキシマブ（遺 伝子組換え）	メルク株式会社	429 その他の腫瘍用薬	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌	EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直 腸癌
15	ミコプティンカ プセル 150mg	リファブチン	ファイザー株式会社	616 主として抗酸菌に 作用するもの	〈適応菌種〉本剤に感性の抗酸菌 〈適応症〉HIV 陽性患者における播種性マイコバ クテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）症 の発症抑制、MAC 症等を含む非結核性抗酸菌症、 結核症	〈適応菌種〉本剤に感性のマイコバクテリウム属 〈適応症〉結核症、マイコバクテリウム・アビウ ムコンプレックス（MAC）症を含む非結核性抗酸 菌症、HIV 感染患者における播種性 MAC 症の発症 抑制
16	ガニレスト皮下 注 0.25mg シリン ジ	ガニレリクス酢 酸塩	シェリング・ブラウ 株式会社	249 その他のホルモン 剤（抗ホルモン剤を含 む）	調節卵巣刺激下における早発排卵の防止	調節卵巣刺激下における早発排卵の防止
17	ディフェリンゲ ル 0.1%	アダパレン	ガルデルマ株式会社	269 その他の外皮用薬	尋常性ざ瘡	尋常性ざ瘡
18	ナゾネックス点 鼻液 50μg 56 噴霧 用、同点鼻液 50μg 112 噴霧用	モメタゾンフラ ンカルボン酸エ ステル水和物	シェリング・ブラウ 株式会社	132 耳鼻科用剤	アレルギー性鼻炎	アレルギー性鼻炎
19	マクジェン硝子 体内注射用キッ ト 0.3mg	ペガブタニブナ トリウム	ファイザー株式会社	131 眼科用剤	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症
20	アイノフロー吸 入用 800ppm	一酸化窒素	アイノセラピューテ ックエルエルシー	219 その他の循環器官 用薬	新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善	新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善
21	アイセントレス 錠 400mg	ラルテグラビル カリウム	萬有製薬株式会社	625 抗ウイルス剤	HIV-1 感染症	HIV 感染症
22	ファムシクロビ ル、ファムビル錠 250mg	ファムシクロビ ル	旭化成ファーマ株式 会社	625 抗ウイルス剤	単純疱疹、帯状疱疹	帯状疱疹
23	スーテントカプ セル 12.5mg	スニチニブリン ゴ酸塩	ファイザー株式会社	429 その他の腫瘍用薬	消化管間質腫瘍、腎細胞癌	イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

24	アログリセムカ プセル 25mg	ジアゾキシド	シュERING・プラウ 株式会社	399 他に分類されない 代謝性医薬品	高インスリン血性低血糖症	高インスリン血性低血糖症
25	イルベタン錠 50mg、同錠 100mg、アバプロ 錠 50mg、同錠 100mg	イルベサルタン	塩野義製薬株式会 社、大日本住友製薬 株式会社	214 血圧降下剤	高血圧症	高血圧症
26	ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8ml	アダリムマブ(遺 伝子組換え)	アボットジャパン株 式会社	399 他に分類されない 代謝性医薬品	関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限 る）	関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限 る）
27	エクジェイド懸 濁用錠 125mg、同 懸濁用錠 500mg	デフェラシロク ス	ノバルティスファーマ 株式会社	392 解毒剤	輸血による慢性鉄過剰症（注射用鉄キレート剤治 療が不適当な場合）	輸血による慢性鉄過剰症（注射用鉄キレート剤治 療が不適当な場合）
28	ボブスカイン 0.75%注 75mg/10mL、同 0.75%注 150mg/20mL、同 0.25%注 25mg/10mL、同 0.25%注バック 250mg/100mL、同 0.75%注シリンジ 75mg/10mL、同 0.25%注シリンジ 25mg/10mL	塩酸レボブピバ カイン	丸石製薬株式会社	121 局所麻酔剤	ボブスカイン注 0.75%、同注シリンジ 0.75%：硬 膜外麻酔 ボブスカイン注 0.25%、同注シリンジ 0.25%：術 後鎮痛	・ボブスカイン注 0.75%注 75mg/10mL、同 0.75%注 150mg/20mL、同 0.75%注シリンジ 75mg/10mL：硬膜 外麻酔 ・ボブスカイン注 0.25%注 25mg/10mL、同 0.25%注バ ック 250mg/100mL、同 0.25%注シリンジ 25mg/10mL： 術後鎮痛
29	ナグラザイム点 滴静注液 5mg	ガルスルファエ ゼ（遺伝子組換 え）	アンジェス MG 株式 会社	395 酵素製剤	ムコ多糖症 VI 型	ムコ多糖症 VI 型
30	ゼヴァリン イ ットリウム (90Y) 静注用セット  ゼヴァリン イ ンジウム (111In) 静注用セット、リ ツキサン注 10mg/mL	イブリツモマブ チウキセタン(遺 伝子組換え)塩化 イットリウム (90Y)	バイエル薬品株式会 社   日本シエーリン グ株式会社、全薬工 業株式会社	429 その他の腫瘍用薬	本剤は、「ゼヴァリン療法」として用いる場合に、 以下の効能・効果がある。CD20 陽性の再発又は難 治性の下記疾患：低悪性度又はる胞性 B 細胞性非 ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫	CD20 陽性の再発又は難治性の下記疾患 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル 細胞リンパ腫

31	クレキサン皮下注キット 2000IU	エノキサパリンナトリウム	サノフィ・アベンティス株式会社	333 血液凝固阻止剤	術後の静脈血栓塞栓症の予防	下記の下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制 股関節全置換術、膝関節全置換術、股関節骨折手術
32	アマーヅ錠 2.5mg	ナラトリブタン塩酸塩	グラクソ・スミスクライン株式会社	217 血管拡張剤	片頭痛	片頭痛
33	リコモジュリン点滴静注用 12800	トロンボモデュリン アルファ (遺伝子組換え)	旭化成ファーマ株式会社	333 血液凝固阻止剤	汎発性血管内血液凝固症 (DIC)。ただし、DIC の基礎疾患が造血器悪性腫瘍あるいは感染症の患者に限る。	汎発性血管内血液凝固症 (DIC)
34	チャンビックス錠 0.5mg、同錠 1mg	バレニクリン酒石酸塩	ファイザー株式会社	799 他に分類されない治療を主目的としない医薬品	ニコチン依存症の喫煙者に対する禁煙治療	ニコチン依存症の喫煙者に対する禁煙の補助
35	ノベルジンカプセル 25mg、同カプセル 50mg	酢酸亜鉛水合物	ノーベルファーマ株式会社	392 解毒剤	ウィルソン病 (肝レンズ核変性症)	ウィルソン病 (肝レンズ核変性症)
36	グレースビット錠 50mg、同細粒 10%	シタフロキサシン水和物	第一三共株式会社	624 合成抗菌剤	<p>〈適応菌種〉 本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、インフルエンザ菌、緑膿菌、レジオネラ属、ペプトストレプトコッカス属、プレボテラ属、ボルフィロモナス属、フソバクテリウム属、トラコーマクラミジア (クラミジア・トラコマティス)、肺炎クラミジア (クラミジア・ニューモニエ)、肺炎マイコプラズマ (マイコプラズマ・ニューモニエ)</p> <p>〈適応症〉 咽頭・喉頭炎、扁桃炎 (扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、尿道炎、子宮頸管炎、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎</p>	<p>〈適応菌種〉 本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、インフルエンザ菌、緑膿菌、レジオネラ・ニューモフィラ、ペプトストレプトコッカス属、プレボテラ属、ボルフィロモナス属、フソバクテリウム属、トラコーマクラミジア (クラミジア・トラコマティス)、肺炎クラミジア (クラミジア・ニューモニエ)、肺炎マイコプラズマ (マイコプラズマ・ニューモニエ)</p> <p>〈適応症〉 咽頭・喉頭炎、扁桃炎 (扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、尿道炎、子宮頸管炎、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎</p>
37	ネクスバール錠 200mg	ソラフェニブトシル酸塩	バイエル薬品株式会社	429 その他の腫瘍用薬	進行性腎細胞癌	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
38	ロナセン錠 2mg、同錠 4mg、同散 2%	プロナンセリン	大日本住友製薬株式会社	117 精神神経用剤	統合失調症	統合失調症
39	ブリジスタ錠 300mg	ダルナビル エタノール付加物	ヤンセンファーマ株式会社	625 抗ウイルス剤	抗 HIV 薬の治療歴がある HIV 感染症	HIV 感染症



40	rHSA 原液、メドウェイ注 25%、同 5%、rHSA 原液-パイファ、ステム注 25%、同 5%	人血清アルブミン（遺伝子組換え）	田辺三菱製薬株式会社 三菱ウェルファーマ株式会社 株式会社ミドリ十字、株式会社パイファ	634 血液製剤類	アルブミンの喪失（熱傷、ネフローゼ症候群など）及びアルブミン合成低下（肝硬変症など）による低アルブミン血症、出血性ショック	アルブミンの喪失（熱傷、ネフローゼ症候群など）及びアルブミン合成低下（肝硬変症など）による低アルブミン血症、出血性ショック
41	EOB・プリモビスト注シリンジ	ガドキセト酸ナトリウム	バイエル薬品株式会社	729 その他の診療用薬（体外診断用医薬品を除く）	磁気共鳴コンピューター断層撮影における肝腫瘍の検出並びに鑑別のための造影	磁気共鳴コンピューター断層撮影における肝腫瘍の造影
42	レベミル注 300、レベミル注 300 フレックスペン	インスリン デテミル（遺伝子組換え）	ノボノルディスクファーマ株式会社	249 その他のホルモン剤（抗ホルモン剤を含む）	インスリン療法が適応となる糖尿病	インスリン療法が適応となる糖尿病
43	タルセバ錠 25mg、同錠 100mg、同錠 150mg	エルロチニブ塩酸塩	中外製薬株式会社	429 その他の腫瘍用薬	手術不能又は再発非小細胞肺癌	切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌
44	沈降新型インフルエンザワクチン H5N1「ビケン」	沈降新型インフルエンザワクチン	財団法人阪大微生物病研究会	631 ワクチン類	新型インフルエンザの予防	新型インフルエンザ（H5N1）の予防
45	沈降新型インフルエンザワクチン H5N1「北研」	沈降新型インフルエンザワクチン	社団法人北里研究所	631 ワクチン類	本剤は、新型インフルエンザの予防に使用する。	本剤は、新型インフルエンザ（H5N1）の予防に使用する。
46	アラノンジー静注用 250mg	ネララビン	グラクソ・スミスクライン株式会社	422 代謝拮抗剤	成人及び小児における再発・難治性の下記疾患： T 細胞急性リンパ芽球性白血病 T 細胞リンパ芽球性リンパ腫	再発又は難治性の下記疾患： T 細胞急性リンパ性白血病 T 細胞リンパ芽球性リンパ腫
47	ディナゲスト錠 1mg	ジェノゲスト	持田製薬株式会社	249 その他のホルモン剤（抗ホルモン剤を含む）	子宮内膜症	子宮内膜症
48	レグパラ錠 25mg、同錠 75mg	シナカルセット塩酸塩	キリンファーマ株式会社	399 他に分類されない代謝性医薬品	維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症	維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症
49	エラプレース点滴静注液 6mg	イデュルスルファーズ（遺伝子組換え）	ジェンザイム・ジャパン株式会社	399 他に分類されない代謝性医薬品	ムコ多糖症 II 型	ムコ多糖症 II 型
50	セララ錠 25mg、同 50mg、同 100mg	エブレレノン	ファイザー株式会社 ファルマシア株式会社	214 血圧降下剤	高血圧症	高血圧症
51	トピナ、トピナ錠 50mg、同 100mg	トピラマート	協和醗酵工業株式会社	113 抗てんかん剤	てんかんの部分発作（単純部分発作、複雑部分発作、二次性全般化強直間代発作）における他の抗てんかん薬への付加療法	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法
52	トラバタンズ点眼液 0.004%	トラボプロスト	日本アルコン株式会社	131 眼科用剤	緑内障、高眼圧症	緑内障、高眼圧症

53	エスラックス静注 1%	ロクロニウム臭化物	日本オルガノン株式会社	122 骨格筋弛緩剤	麻酔時の筋弛緩、気管挿管時の筋弛緩	麻酔時の筋弛緩、気管挿管時の筋弛緩
54	ジェニナック錠 200mg	メシル酸ガレノキサシン水和物	富山化学工業株式会社	624 合成抗菌剤	<p>&lt;適応菌種&gt;ガレノキサシンに感性のブドウ球菌属 (ガレノキサシンに感性の MRSA を含む)、レンサ球菌属、肺炎球菌、ペニシリン耐性肺炎球菌 (多剤耐性肺炎球菌を含む)、モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス (β-ラクタマーゼ産生菌を含む)、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、インフルエンザ菌 (BLNAR を含む)、レジオネラ・ニューモフィラ、肺炎クラミジア (クラミジア・ニューモニエ)、肺炎マイコプラズマ (マイコプラズマ・ニューモニエ)</p> <p>&lt;適応症&gt;咽頭・喉頭炎、扁桃炎 (扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、中耳炎、副鼻腔炎</p>	<p>&lt;適応菌種&gt;ガレノキサシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌 (ペニシリン耐性肺炎球菌を含む)、モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、インフルエンザ菌、レジオネラ・ニューモフィラ、肺炎クラミジア (クラミジア・ニューモニエ)、肺炎マイコプラズマ (マイコプラズマ・ニューモニエ)</p> <p>&lt;適応症&gt;咽頭・喉頭炎、扁桃炎 (扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、中耳炎、副鼻腔炎</p>
55	ベセルナクリーム 5%	イミキモド	持田製薬株式会社	629 その他の化学療法剤	外性器又は肛門周囲の尖圭コンジローマ	尖圭コンジローマ (外性器又は肛門周囲に限る)
56	シアリス錠 5mg、同錠 10mg、同錠 20mg	タダラフィル	日本イーライリリー株式会社	259 その他の泌尿生殖器及び肛門用薬	勃起不全 (満足な性行為を行うに十分な勃起とその維持が出来ない患者)	勃起不全 (満足な性行為を行うに十分な勃起とその維持が出来ない患者)
57	メタストロン注	塩化ストロンチウム (89Sr)	GE ヘルスケアリミテッド アマシャムインターナショナル PLC	430 放射性医薬品	骨性疼痛を伴う転移性骨腫瘍における鎮痛及び疼痛に伴う自他覚症状の緩和	固形癌患者における骨シンチグラフィで陽性像を呈する骨転移部位の疼痛緩和
58	ネスブ静注用 10μg シリンジ、同 15μg シリンジ、同 20μg シリンジ、同 30μg シリンジ、同 40μg シリンジ、同 60μg シリンジ、同 120μg シリンジ	ダルベポエチンアルファ (遺伝子組換え)	麒麟麦酒株式会社	399 他に分類されない代謝性医薬品	透析施行中の腎性貧血	透析施行中の腎性貧血
59	イミダフェナシン、ウリトス錠 0.1mg、ステープラ錠 0.1mg	イミダフェナシン	杏林製薬株式会社、小野薬品工業株式会社	259 その他の泌尿生殖器及び肛門用薬	過活動膀胱における尿失禁、頻尿、尿意切迫感	過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁

60	オルベスコ 50μg インヘラー112 吸入用、同 100μg インヘラー112 吸入用、同 200μg インヘラー112 吸入用、同 200μg インヘラー56 吸入用	シクレソニド	帝人ファーマ株式会社	229 その他の呼吸器 用薬	気管支喘息	気管支喘息
61	ゼチーア錠 10mg	エゼチミブ	ジェリング・ブラウ 株式会社	218 高脂血症用剤	高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症、ホモ接合体性シトステロール血症	高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症、ホモ接合体性シトステロール血症
62	マイオザイム点 滴静注用 50mg	アルグルコシダ ーゼ アルファ (遺伝子組換え)	ジェンザイム・ジャ パン株式会社	395 酵素製剤	糖原病 II 型	糖原病 II 型
63	アバステン点滴静 注用 100mg/4mL、 同 400mg/16mL	ベバシズマブ (遺 伝子組換え)	中外製薬株式会社	429 その他の腫瘍用薬	以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併 用療法 治癒切除不能な進行・再発結腸・直腸癌	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
64	アリクストラ皮 下注 2.5mg、同 1.5mg	フォンダバリヌ クサナトリウム	グラクソ・スミスク ライン株式会社	333 血液凝固阻止剤	静脈血栓塞栓症の発現リスクの高い、下肢整形外 科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の予防	静脈血栓塞栓症の発現リスクの高い、下肢整形外 科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑 制
65	アクトヒブ	乾燥ヘモフィル ス b 型ワクチン (破傷風トキシ イド結合体)	サノフィパスツール 第一ワクチン株式会 社	631 ワクチン類	インフルエンザ菌 b 型による感染症の予防	インフルエンザ菌 b 型による感染症の予防
66	セレコキシブ、セ レコックス錠 100mg、同 200mg	セレコキシブ	ファイザー株式会社   ファルマシア株式 会社、アステラス製 薬株式会社   山之内 製薬株式会社	114 解熱鎮痛消炎剤	下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛 慢性関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関 節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎	下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛 関節リウマチ、変形性関節症
67	ソマバート皮下 注用 10mg、同 15mg、同 20mg	ペグビソマント (遺伝子組換え)	ファイザー株式会社	249 その他のホルモ ン剤 (抗ホルモン剤を含 む)	末端肥大症における血清中インスリン様成長因子 -I (IGF-I) 値の正常化及び諸症状の改善 (ただし、 外科的処置、放射線療法による効果が不十分な場 合又は施行が困難な場合)	下記疾患における IGF-I (ソマトメジン-C) 分泌過 剰状態及び諸症状の改善 先端巨大症 (外科的処置、他剤による治療で効果 が不十分な場合又は施行が困難な場合)
68	コムタン錠 100mg	エンタカボン	ノバルティス・ファ ーマ株式会社	116 抗パーキンソン剤	レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・塩酸ベンセ ラジドとの併用によるパーキンソン病における症 状の日内変動 (wearing-off 現象) の改善	レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・塩酸ベンセ ラジドとの併用によるパーキンソン病における症 状の日内変動 (wearing-off 現象) の改善

69	コペガス錠 200mg、ペガシス 皮下注 90μg、同 180μg	リバビリン	中外製薬株式会社	625 抗ウイルス剤	ペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）との併用による以下のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 1. セログループ 1（ジェノタイプ I（1a）又は II（1b））の患者 2. セログループ 1 以外のインターフェロン療法で無効又はインターフェロン療法後再燃した患者	ペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）との併用による以下のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 1. セログループ 1（ジェノタイプ I（1a）又は II（1b））で HCV-RNA 量が高値の患者 2. インターフェロン単独療法で無効又はインターフェロン単独療法後再燃した患者
70	サーティカン錠 0.25mg、同 0.5mg、同 0.75mg	エベロリムス	ノバルティス・ファーマ株式会社	399 他に分類されない代謝性医薬品	心移植における拒絶反応の抑制	心移植における拒絶反応の抑制
71	モディオダール、 モディオダール錠 100mg	モダフィニル	アルフレッサファーマ株式会社	117 精神神経用剤	ナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気	ナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気
72	ソナゾイド注射用	ペルフルプタン	第一製薬株式会社	729 その他の診断用薬（体外診断用医薬品を除く）	超音波検査における肝腫瘍性病変の造影	超音波検査における肝腫瘍性病変の造影
73	リプレガル点滴 静注用 3.5mg	アガルシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）	大日本住友製薬株式会社   住友製薬株式会社	395 酵素製剤	ファブリー病に対する長期酵素補充療法	ファブリー病
74	アルチバ静注用 2mg、同 5mg	レミフェンタニル塩酸塩	ヤンセンファーマ株式会社	821 合成麻薬	全身麻酔の導入及び維持	全身麻酔の導入及び維持における鎮痛
75	ニューモバックス NP	肺炎球菌ワクチン	萬有製薬株式会社	631 ワクチン類	2 歳以上で肺炎球菌による重篤疾患に罹患する危険が高い次のような個人および患者 1. 脾摘患者における肺炎球菌による感染症の発症予防 2. 肺炎球菌による感染症の予防 1. 鎌状赤血球疾患、あるいはその他の原因で脾機能不全の患者 2. 心・呼吸器の慢性疾患、腎不全、肝機能障害、糖尿病、慢性髄液漏等の基礎疾患のある患者 3. 高齢者 4. 免疫抑制作用を有する治療が予定されている者で治療開始まで少なくとも 14 日以上の余裕のある患者	2 歳以上で肺炎球菌による重篤疾患に罹患する危険が高い次のような個人および患者 1. 脾摘患者における肺炎球菌による感染症の発症予防。 2. 肺炎球菌による感染症の予防 1. 鎌状赤血球疾患、あるいはその他の原因で脾機能不全の患者。 2. 心・呼吸器の慢性疾患、腎不全、肝機能障害、糖尿病、慢性髄液漏等の基礎疾患のある患者。 3. 高齢者。 4. 免疫抑制作用を有する治療が予定されている者で治療開始まで少なくとも 14 日以上の余裕のある患者。
76	アドベイト注射用 250、同 500、同 1000	ルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え）	バクスター株式会社	634 血液製剤類	血液凝固第 VIII 因子欠乏患者に対し、血漿中の血液凝固第 VIII 因子を補い、その出血傾向を抑制する。	血液凝固第 VIII 因子欠乏患者に対し、血漿中の血液凝固第 VIII 因子を補い、その出血傾向を抑制する。
77	塩酸ロビニロール、レキップ錠 0.25mg、同 1mg、同 2mg	塩酸ロビニロール	グラクソ・スミスクライン株式会社   スミスクライン・ビーチャム株式会社	116 抗パーキンソン剤	パーキンソン病	パーキンソン病

78	ベルケイド注射 用 3mg	ボルテゾミブ	ヤンセンファーマ株 式会社	429 その他の腫瘍用薬	再発又は難治性多発性骨髄腫	再発又は難治性の多発性骨髄腫
79	アウドラザイム 点滴静注液 2.9mg	ラロニダーゼ (遺 伝子組換え)	ジェンザイム・ジャ パン株式会社	395 酵素製剤	ムコ多糖症 I 型患者の諸症状の緩和	ムコ多糖症 I 型
80	塩酸モザバプタ ン、フィズリン錠 30mg	塩酸モザバプタ ン	大塚製薬株式会社	213 利尿剤	異所性抗利尿ホルモン産生腫瘍によるバソプレシ ン分泌不適切症候群における低ナトリウム血症の 改善 (既存治療で効果不十分な場合に限る)	異所性抗利尿ホルモン産生腫瘍による抗利尿ホル モン不適合分泌症候群における低ナトリウム血症 の改善 (既存治療で効果不十分な場合に限る)
81	ベガモックス点 眼液 0.5%	塩酸モキシフロ キサシン	日本アルコン株式会 社	131 眼科用剤	<p>&lt;適応菌種&gt;本剤に感性のブドウ球菌属、メチシ リン耐性黄色ブドウ球菌、レンサ球菌属、肺炎球 菌、腸球菌属、マイクロコッカス属、モラクセラ属、 コリネバクテリウム属、シトロバクター属、クレ ブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、 プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、インフ ルエンザ菌、シュードモナス属、緑膿菌、バーク ホルデリア・セパシア、ステノトロホモナス (ザ ントモナス)・マルトフィリア、アシネトバクター 属、アクネ菌、トラコーマクラミジア (クラミジ ア・トラコマティス)</p> <p>&lt;適応症&gt;眼瞼炎、涙囊炎、麦粒腫、結膜炎、瞼 板腺炎、角膜炎 (角膜潰瘍を含む)、眼科周術期の 無菌化療法</p>	<p>&lt;適応菌種&gt;本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ 球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、マイクロコッカス属、 モラクセラ属、コリネバクテリウム属、シトロバ クター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、 セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガ ニー、インフルエンザ菌、シュードモナス属、バ ークホルデリア・セパシア、ステノトロホモナス (ザントモナス)・マルトフィリア、アシネトバク ター属、アクネ菌</p> <p>&lt;適応症&gt;眼瞼炎、涙囊炎、麦粒腫、結膜炎、瞼 板腺炎、角膜炎 (角膜潰瘍を含む)、眼科周術期の 無菌化療法</p>
82	ガバペンチンフ ァイザー、ガバペ ン錠 200mg、同 300mg、同 400mg	ガバペンチン	ファイザー株式会社	113 抗てんかん剤	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないて んかんの下記発作型における抗てんかん薬との併 用 部分発作 単純部分発作、複雑部分発作、二次性全般化発作	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないて んかん患者の部分発作 (二次性全般化発作を含む) に対する抗てんかん薬との併用療法
83	アボネックス筋 注用シリンジ 30μg	インターフェロ ン ベータ-1a (遺伝子組換え)	ジェンザイム・ジャ パン株式会社	639 その他の生物学的 製剤	多発性硬化症の再発予防及び進行抑制	多発性硬化症の再発予防
84	バラクルード錠 0.5mg	エンテカビル水 和物	Bristol 製薬有限 会社	625 抗ウイルス剤	B 型肝炎ウイルスの増殖を伴う肝機能の異常が確 認された B 型慢性肝炎におけるウイルスマーカー、 肝機能及び肝組織像の改善	B 型肝炎ウイルスの増殖を伴い肝機能の異常が確 認された B 型慢性肝疾患における B 型肝炎ウイル スの増殖抑制
85	テモダールカプ セル 20mg、同 100mg	テモゾロミド	シェリング・プラウ 株式会社	421 アルキル化剤	悪性神経膠腫	悪性神経膠腫
86	ベシケア末、ベシ ケア錠 2.5mg、同 5mg	コハク酸ソリフ ェナシン	アステラス製薬株式 会社   山之内製薬株 式会社	259 その他の泌尿生殖 器官及び肛門用薬	過活動膀胱に伴う頻尿、尿意切迫感、尿失禁	過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性 尿失禁

87	酢酸セトロレリクス注射用 3mg「シオノギ」、同 0.25mg「シオノギ」、セトロタイド注射用 3mg、同 0.25mg	酢酸セトロレリクス	塩野義製薬株式会社, 日本化薬株式会社	249 その他のホルモン剤（抗ホルモン剤を含む）	体外受精/胚移植等の補助生殖医療技術施行に伴う 卵巣刺激下における早発排卵の防止	調節卵巣刺激下における早発排卵の防止
88	塩酸セルトラリンファイザー、ジェイゾロフト錠 25mg、同 50mg	塩酸セルトラリン	ファイザー株式会社   ファイザー製薬株式会社	117 精神神経用剤	うつ病・うつ状態 強迫性障害 パニック障害 神経性過食症	うつ病・うつ状態、パニック障害
89	デトルシールカプセル 2mg、同 4mg	酒石酸トルテロジン	ファイザー株式会社   ファルマシア株式会社	259 その他の泌尿生殖器官及び肛門用薬	下記疾患又は状態における頻尿、尿意切迫感及び 切迫性尿失禁 過活動膀胱	過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁
90	アリピプラゾール、エビリファイ錠 3mg、同錠 6mg、同散 1%	アリピプラゾール	大塚製薬株式会社	117 精神神経用剤	統合失調症	統合失調症
91	ユリーフカプセル 2mg、同 4mg、シロドシン「SFL」	シロドシン	キッセイ薬品工業株式会社, 塩野フィネス株式会社	259 その他の泌尿生殖器官及び肛門用薬	前立腺肥大症に伴う排尿障害	前立腺肥大症に伴う排尿障害
92	フェマール、フェマール錠 2.5mg	レトロゾール	日本チバガイギー株式会社	429 その他の腫瘍用薬	閉経後乳癌	閉経後乳癌
93	硫酸クロピドグレル、プラビックス錠 25mg、同 75mg	硫酸クロピドグレル	サノフィ・サンテラボ第一製薬株式会社, 第一製薬株式会社	339 その他の血液・体液用薬	虚血性脳血管障害に伴う血管性事故のリスク低減	虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制
94	ゴナールエフ皮下注用 75, 同 150	ホリトロピンアルファ（遺伝子組換え）	セローノ・ジャパン株式会社	241 脳下垂体ホルモン剤	低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症	低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症における精子形成の誘導
95	乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン「タケダ」	乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン	武田薬品工業株式会社	631 ワクチン類	麻しん及び風しんの予防	麻しん及び風しんの予防
96	イヌリン、イヌリド注	イヌリン	関東化学株式会社, 株式会社富士薬品	722 機能検査用試薬	腎機能検査（糸球体ろ過量の測定による）	糸球体ろ過量の測定による腎機能検査

97	アベロックス錠 400mg	塩酸モキシフロ キサシン	バイエル薬品株式会 社	624 合成抗菌剤	<p>ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ・カタラーリス、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、インフルエンザ菌、レジオネラ・ニューモフィラ、ペプトストレプトコッカス属、アクネ菌、クラミジア・ニューモニエ、肺炎マイコプラズマのうち本剤感受性菌による下記感染症</p> <p>表在性皮膚感染症（急性表在性毛包炎、伝染性膿痂疹、尋常性膿瘡）、深在性皮膚感染症（蜂巣炎、丹毒、せつ、せつ腫症、よう、尋常性毛瘡、化膿性爪囲炎、ひょう疽）、慢性膿皮症（感染性粉瘤、皮下膿瘍）、皮膚二次感染（浅在性熱傷、術創、外傷）急性上気道感染症群（扁桃炎、咽頭炎、咽喉頭炎、急性気管支炎等）、慢性呼吸器疾患の二次感染（慢性気管支炎、気管支拡張症、肺気腫、気管支喘息等）、市中肺炎急性副鼻腔炎</p>	<p>適応菌種 モキシフロキサシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、インフルエンザ菌、レジオネラ・ニューモフィラ、アクネ菌、肺炎クラミジア（クラミジア・ニューモニエ）、肺炎マイコプラズマ（マイコプラズマ・ニューモニエ）</p> <p>適応症 表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、副鼻腔炎</p>
98	セイブル錠 25mg, セイブル錠 50mg, セイブル錠 75mg	ミグリトール	株式会社三和化学研 究所	396 糖尿病用剤	<p>糖尿病の食後過血糖の改善（ただし、食事療法・運動療法を行っている患者で十分な効果が得られない場合、又は食事療法・運動療法に加えて経口血糖降下剤を使用している患者で十分な効果が得られない場合に限る。）</p>	2 型糖尿病の食後過血糖の改善（ただし、食事療法・運動療法を行っている患者で十分な効果が得られない場合、又は食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用している患者で十分な効果が得られない場合に限る）
99	プロペシア錠 1mg、プロペシア 錠 0.2mg	フィナステリド	萬有製薬株式会社	249 その他のホルモン 剤（抗ホルモン剤を含 む）	男性の男性型脱毛症における発毛、育毛及び脱毛（抜け毛）防止	男性における男性型脱毛症の進行遅延
100	ミールビック	乾燥弱毒生麻し ん風しん混合ワ クチン	財団法人阪大微生物 病研究会	631 ワクチン類/636 混 合生物学的製剤	本剤は、麻しん及び風しんの予防に使用する。	麻しん及び風しんの予防

101	FDG スキャン注、 FDG スキャン-MP 注	フルデオキシグ ルコース (18F)	日本メジフィジック ス株式会社，財団法 人先端医学薬学研究 センター	430 放射性医薬品	<p>肺結節及び肺癌転移の診断、乳腺腫瘤及び乳癌転移の診断、大腸癌再発の診断、頭頸部癌の診断</p> <p>1. 悪性腫瘍の診断</p> <p>1-1 肺癌、乳癌（他の検査、画像診断により癌の存在を疑うが、病理診断により確定診断が得られない場合、あるいは、他の検査、画像診断により病期診断、転移・再発の診断が確定できない場合）の診断</p> <p>1-2 大腸癌、頭頸部癌（他の検査、画像診断により病期診断、転移・再発の診断が確定できない場合）の診断</p> <p>1-3 脳腫瘍（他の検査、画像診断により転移・再発の診断が確定できない場合）の診断</p> <p>1-4 膀胱癌（他の検査、画像診断により癌の存在を疑うが、病理診断により確定診断の得られない場合）の診断</p> <p>1-5 悪性リンパ腫、悪性黒色腫（他の検査、画像診断により病期診断、転移・再発の診断が確定できない場合）の診断</p> <p>1-6 原発不明癌（リンパ節生検、CT 等で転移巣が疑われ、かつ、腫瘍マーカーが高値を示す等、悪性腫瘍の存在を疑うが、原発巣の不明な場合）の診断</p> <p>2. 虚血性心疾患（左室機能が低下している虚血性心疾患による心不全患者で、心筋組織のバイアビリティ診断が必要とされ、かつ、通常の心筋血流シンチグラフィで判定困難な場合）の診断</p> <p>3. 難治性部分てんかんで外科切除が必要とされる場合の脳グルコース代謝異常領域の診断</p>
-----	--------------------------------	-----------------------	---	------------	--



102	フィニバックス 点滴用 0.25g、フ ィニバックス皮 内反応検査薬	ドリペネム水和 物	塩野義製薬株式会社	613 主としてグラム陽 性・陰性菌に作用するも の729 その他の診断用 薬(体外診断用医薬品を 除く)	1. 適応菌種 本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎 球菌、腸球菌属(エンテロコッカス・フェシウム を除く)、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラー リス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ 属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウ ス属、モルガネラ属、プロビデンスシア属、ヘモフ ィルス属、緑膿菌、アシネトバクター属、ペプト ストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレ ボテラ属  適応症 敗血症、感染性心内膜炎 深在性皮膚感染症(蜂巣炎・丹毒、リンパ管炎・ リンパ節炎、よう) 外傷・熱傷創感染、手術創感染 骨髄炎、関節炎 扁桃周囲膿瘍(重症の陰窩性扁桃炎、扁桃周囲炎 を含む)、咽後膿瘍 慢性呼吸器疾患の二次感染(慢性気管支炎、びまん 性汎細気管支炎、気管支拡張症、肺気腫、肺線 維症、気管支喘息など)、肺炎、肺化膿症、膿胸 腎盂腎炎、複雑性膀胱炎、前立腺炎、精巣上体炎 胆のう炎、胆管炎、肝膿瘍 腹腔内膿瘍、腹膜炎 子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、骨 盤腹膜炎、ダグラス窩膿瘍 角膜潰瘍、眼窩感染、全眼球炎(含、眼内炎) 中耳炎(含、乳様突起炎、錐体炎) 顎炎、顎骨周辺の蜂巣炎 2. フィニバックス点滴用 0.25g の使用に際しての 皮内反応に使用する。	1. 適応菌種 ドリペネムに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、 肺炎球菌、腸球菌属(エンテロコッカス・フェシ ウムを除く)、モラクセラ(ブランハメラ)・カタ ラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシ エラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロ テウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデ ンシア属、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバ クター属、ペプトストレプトコッカス属、バクテ ロイデス属、プレボテラ属  適応症 敗血症、感染性心内膜炎 深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染 骨髄炎、関節炎 咽頭・喉頭炎、扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿 瘍を含む) 肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染 複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎(急性症、慢 性症)、精巣上体炎(副睾丸炎) 腹膜炎、腹腔内膿瘍 胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍 子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎 眼窩感染、角膜炎(角膜潰瘍を含む)、眼内炎(全 眼球炎を含む) 中耳炎 顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎 2. フィニバックス点滴用 0.25g の使用に際しての 皮内反応に使用する。
103	マイロターグ注 射用 5mg	ゲムツズマブオ ゾガマイシン(遺 伝子組換え)	日本ワイスレダリー 株式会社   ワイス株 式会社	423 抗腫瘍性抗生物質 製剤	CD33 陽性の再発又は難治急性骨髄性白血病	再発又は難治性の CD33 陽性の急性骨髄性白血病

104	アクテムラ原液、 アクテムラ点滴 静注用 200	トシリズマブ(遺 伝子組換え)アト リズマブ原液と して申請された が、審査中に本薬 の一般名がアト リズマブ(遺伝子 組換え)からトシ リズマブ(遺伝子 組換え)に変更さ れ、原薬販売名が アクテムラ原液 に変更されたこ とから、本報告で は原薬販売名「ア クテムラ原液」、 一般名「トシリズ マブ」に統一し た。	中外製薬株式会社	639 その他の生物学的 製剤	キャッスルマン病	キャッスルマン病に伴う諸症状及び検査所見（C 反応性タンパク高値、フィブリノーゲン高値、赤 血球沈降速度亢進、ヘモグロビン低値、アルブミ ン低値、全身倦怠感）の改善。ただし、リンパ節 の摘除が適応とならない患者に限る。
105	タミバロテン「東 光」、アムノレイ ク錠 2mg	タミバロテン	東光薬品工業株式会 社	429 その他の腫瘍用薬	①製剤原料 ②急性前骨髄球性白血病	①製剤原料 ②再発又は難治性の急性前骨髄球性白血病
106	ルリコナゾール、 ルリコンクリー ム 1%、ルリコン 液 1%	ルリコナゾール	日本農薬株式会社、 ポーラ化成工業株式 会社	265 寄生性皮膚疾患用 剤	①製剤原料②③下記の皮膚真菌症の治療 白癬：足白癬、体部白癬、股部白癬 カンジダ症：指間びらん症、間擦疹、癬風	①製剤原料②③下記の皮膚真菌症の治療 白癬：足白癬、体部白癬、股部白癬 カンジダ症：指間びらん症、間擦疹、癬風

107	ブイフェンド錠 50mg、同 200mg、 ブイフェンド 200mg 静注用	ポリコナゾール	ファイザー製薬株式 会社   ファイザー株 式会社	617 主としてカビに作 用するもの	1. カンジダ属、アスペルギルス属、クリプトコッ クス属、フサリウム属及びスケドスポリウム属に よる下記の重症又は難治性真菌感染症 真菌血症、呼吸器真菌症、消化管真菌症、真菌性 腹膜炎、真菌性副鼻腔炎、真菌性眼内炎、真菌性 髄膜炎、脳真菌症、皮下真菌感染症  2. カンジダ属、アスペルギルス属、クリプトコッ クス属、フサリウム属及びスケドスポリウム属に よる下記の重症又は難治性真菌感染症 真菌血症、呼吸器真菌症、消化管真菌症、真菌性 腹膜炎、真菌性副鼻腔炎、真菌性眼内炎、真菌性 髄膜炎、脳真菌症、皮下真菌感染症  ※1.は錠剤、2.は注射剤	1. 下記の重症又は難治性真菌感染症 ・侵襲性アルベルギルス症、肺アスペルギローマ、 慢性壊死性肺アスペルギルス症 ・カンジダ血症、食道カンジダ症、カンジダ腹膜 炎、気管支・肺カンジダ症 ・クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス 症 ・フサリウム症 ・スケドスポリウム症  2. 下記の重症又は難治性真菌感染症 ・侵襲性アルベルギルス症、肺アスペルギローマ、 慢性壊死性肺アスペルギルス症 ・カンジダ血症、カンジダ腹膜炎、気管支・肺カ ンジダ症 ・クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス 症 ・フサリウム症 ・スケドスポリウム症  ※1.は錠剤、2.は注射剤
108	トラクリア錠 62.5mg	ボセンタン水和 物	アクテリオンファーマ シューティカルズ ジャパン株式会社	219 その他の循環器官 用薬	肺動脈性肺高血圧症	肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラス III 及 び IV に限る）
109	フォリスチム注 75、同 150	フォリトロピン ベータ（遺伝子組 換え）	日本オルガノン株式 会社	241 脳下垂体ホルモン 剤	生殖補助医療（体外受精・胚移植（IVF-ET）、配偶 子卵管内移植（GIFT）、卵細胞質内精子注入法 （ICSI）等）における複数卵胞発育のための調節卵 巣刺激	複数卵胞発育のための調節卵巣刺激
110	アデノスキャン 注 60mg、同 90mg	アデノシン	サントリー株式会社   第一サントリーフ ァーマ株式会社	799 他に分類されない 治療を主目的としない 医薬品	十分に運動負荷をかけられない患者において心筋 血流シンチグラフィによる心臓疾患の診断を行う 場合の負荷誘導	十分に運動負荷をかけられない患者において心筋 血流シンチグラフィによる心臓疾患の診断を行う 場合の負荷誘導
111	ツルバダ錠	フマル酸テノホ ビル ジソプロキ シル、エムトリシ タビン	日本たばこ産業株式 会社	625 抗ウイルス剤	HIV-1 感染症	HIV-1 感染症
112	エムトリバカブ セル 200mg	エムトリシタビ ン	日本たばこ産業株式 会社	625 抗ウイルス剤	HIV-1 感染症	HIV-1 感染症
113	エルプラット注 射用 100mg	オキサリプラチ ン	株式会社ヤクルト本 社	429 その他の腫瘍用薬	結腸・直腸癌	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

114	クレストール錠 2.5mg、クレスト ール錠 5mg、クレ ストール錠 10mg	ロスバスタチン カルシウム	アストラゼネカ株式 会社	218 高脂血症用剤	高コレステロール血症、家族性高コレステロール 血症	高コレステロール血症、家族性高コレステロール 血症
115	エンブレル皮下 注用 25mg	エタネルセプト (遺伝子組換え)	日本ワイスレダリー 株式会社   ワイス株 式会社	399 他に分類されない 代謝性医薬品	関節リウマチ（過去の治療において、他の抗リウ マチ剤により十分な効果の得られない場合に限 る。）	関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限 る）
116	レクシヴァ錠 700	ホスアンブレナ ビルカルシウム 水和物	グラクソ・スミスク ライン株式会社	625 抗ウイルス剤	HIV 感染症	HIV 感染症
117	バリキサ錠 450mg	バルガンシクロ ビル塩酸塩	田辺製薬株式会社	625 抗ウイルス剤	後天性免疫不全症候群（エイズ）患者におけるサイ トメガロウイルス網膜炎の治療	後天性免疫不全症候群（エイズ）患者におけるサイ トメガロウイルス網膜炎の治療
118	塩酸プララルモレ リン、注射用 GHRP 科研 100	塩酸プララルモレ リン	科研製薬株式会社	722 機能検査用試薬	成長ホルモン分泌機能検査  判定基準： 血中成長ホルモン値は測定法等により異なるの で、正常反応は個々の施設において設定されるべ きであるが、通常、本剤投与後 15 分から 60 分ま でに血中成長ホルモン値が最高濃度に達する。重 度の成長ホルモン分泌不全症の基準値は、投与後 の成長ホルモン最高血中濃度 15ng/mL。採血は、投 与前、投与後 15 分、30 分、45 分、60 分に行い、 その血清中の成長ホルモンの濃度を測定する。	成長ホルモン分泌不全症の診断
119	ゾメタ注射液 4mg	ゾレドロン酸水 和物	日本チバガイギー株 式会社	399 他に分類されない 代謝性医薬品	悪性腫瘍による高カルシウム血症	悪性腫瘍による高カルシウム血症
120	ペグイントロン皮下 注用 50µg/0.5mL 用、同 100µg/0.5mL 用、 同 150µg/0.5mL 用 /レベトールカプセ ル 200mg/イントロ ン A 注射用 300、 同 600、同 1,000	ペグインターフ ェロン アルフ ァ-2b（遺伝子組 換え）	ジェリング・プラウ 株式会社	625 抗ウイルス剤/639 その他の生物学的製剤	リバビリンとの併用による次の C 型慢性肝炎にお けるウイルス血症の改善 セログループ I（ジェノタイプ I(1a) または II(1b)） で血中 HCV RNA 量が高値の患者	リバビリンとの併用による次の C 型慢性肝炎にお けるウイルス血症の改善 セログループ I（ジェノタイプ I(1a) または II(1b)） で血中 HCV RNA 量が高値の患者

121	ヘプセラ錠 10/ゼ フィックス錠 100	アデホビルピボ キシル	グラクソ・スミスク ライン株式会社	625 抗ウイルス剤	ヘプセラ錠 10 ラミブジン投与中に B 型肝炎ウイルスの持続的な 再増殖を伴う肝機能の異常が確認された B 型慢性 肝炎及び B 型肝硬変におけるラミブジンとの併用 によるウイルスマーカー及び肝機能の改善	ヘプセラ錠 10 ラミブジン投与中に B 型肝炎ウイルスの持続的な 再増殖を伴う肝機能の異常が確認された、以下の 疾患におけるラミブジンとの併用によるウイルス マーカー及び肝機能の改善 B 型慢性肝炎及び B 型肝硬変
122	スピリーバ吸入 用カプセル 18μg	臭化チオトロピ ウム水和物	日本ベーリンガーイ ンゲルハイム株式会 社	225 気管支拡張剤	COPD（慢性閉塞性肺疾患：慢性気管支炎、肺気腫） に基づく呼吸困難など諸症状の緩解、COPD の急性 増悪の予防及び生活の質（QOL）の改善。	慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の気 道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解
123	ベンゾダイン注	イオマゼニル （123I）	日本メジフィジック ス株式会社	430 放射性医薬品	脳内受容体シンチグラフィによるてんかん、脳血 管障害、中枢神経変性疾患などの脳疾患及び神経 症性障害などの精神神経障害の診断	外科的治療が考慮される部分てんかん患者におけ るてんかん焦点の診断
124	レビトラ錠 5mg、 同 10mg	塩酸バルデナフ イル水和物	バイエル薬品株式会 社	259 その他の泌尿生殖 器官及び肛門用薬	勃起不全（満足な性行為を行うに十分な勃起とそ の維持ができない患者）	勃起不全（満足な性行為を行うに十分な勃起とそ の維持が出来ない患者）
125	ビリアード錠 300mg	フマル酸テノホ ビル ジソプロ キシル（申請時： フマル酸テノフ ォビル ジソプ ロキシル）	日本たばこ産業株式 会社	625 抗ウイルス剤	HIV-1 感染症	HIV-1 感染症
126	塩酸インジセト ロン「ニッシン」、 シンセロン錠 8mg	塩酸インジセト ロン	日清ファルマ株式会 社、日清キョーリン 製薬株式会社	239 その他の消化器官 用薬	抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化 器症状（悪心、嘔吐）	抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化 器症状（悪心、嘔吐）
127	ミチグリニドカ ルシウム水和物 「SFL」、グルファ スト錠 5mg、同 10mg	ミチグリニドカ ルシウム水和物	塩野フィネス株式会 社、キッセイ薬品工 業株式会社	396 糖尿病用剤	2 型糖尿病における食後血糖推移の改善（ただし、 食事療法・運動療法を行っている患者で十分な効 果が得られない場合に限る）	2 型糖尿病における食後血糖推移の改善（ただし、 食事療法・運動療法を行っている患者で十分な効 果が得られない場合に限る）
128	オルメテック、オル メテック錠 10mg、オルメテッ ク錠 20mg	オルメサルタン メドキシミル	三共株式会社	214 血圧降下剤	高血圧症	高血圧症
129	エビスタ錠 60mg	塩酸ラロキシフ エン	日本イーライリリー 株式会社	399 他に分類されない 代謝性医薬品	閉経以後の女性における骨粗鬆症	閉経後骨粗鬆症
130	ファブラザイム 点滴静注用 5mg、 ファブラザイム 点滴静注用 35mg	アガルシダーゼ ベータ（遺伝子組 換え）	ジェンザイム・ジャ パン株式会社	395 酵素製剤	ファブリー病の酵素補充療法で、組織中に蓄積し ているグロボトリアオシルセラミド（GL-3）を除 去する。	ファブリー病

131	プレセデックス 静注液 200μg「ア ボット」、プレセ デックス静注液 200μg「マルイシ」	塩酸デクスメデ トミジン	アボットジャパン株 式会社、丸石製薬株 式会社	112 催眠鎮静剤、抗不安 剤	集中治療における鎮静（人工呼吸中および抜管後）	集中治療下で管理し、早期抜管が可能な患者での 人工呼吸中及び抜管後における鎮静
132	レイアタツツカ ブセル 150、同 200	硫酸アタザナビ ル	ブリストル製薬有限 会社	625 抗ウイルス剤	HIV 感染症	HIV-1 感染症
133	レザフィリン、注 射用レザフィリ ン 100mg	タラポルフィン ナトリウム	和光純薬工業株式会 社、明治製菓株式会 社	429 その他の腫瘍用薬	肺機能の温存が必要な患者で、かつ、内視鏡的に 病巣全容が観察でき、レーザー光照射が可能な下記 疾患。 早期肺癌（病期 0 期又は 1 期肺癌）	外科的切除等の他の根治的治療が不可能な場合、 あるいは、肺機能温存が必要な患者に他の治療法 が使用できない場合で、かつ、内視鏡的に病巣全 容が観察でき、レーザー光照射が可能な下記疾患 早期肺癌（病期 0 期又は 1 期肺癌）
134	ビスダイン静注 用 15mg	ベルテボルフィ ン	日本チバガイギー株 式会社	131 眼科用剤	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症
135	ペガシス皮下注 180μg、ペガシス 皮下注 90μg	ベグインターフ ェロン アルフ ァ-2a（遺伝子組 換え）	中外製薬株式会社	639 その他の生物学的 製剤	C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善	C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
136	ホスフルコナゾ ールファイザー、 プロジフ静注液 100mg、同 200mg、 同 400mg	ホスフルコナゾ ール	ファイザー株式会社	629 その他の化学療法 剤	カンジダ属及びクリプトコックス属による下記の 重症又は難治性真菌感染症 真菌血症、呼吸器真菌症、真菌腹膜炎、消化管真 菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎	カンジダ属及びクリプトコッカス属による下記感 染症 真菌血症、呼吸器真菌症、真菌腹膜炎、消化管真 菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎
137	ランタス注カー ト 300、ランタス 注キット 300	インスリン グ ラルギン（遺伝子 組換え）	アベンティスファ ーマ株式会社	249 その他のホルモン 剤（抗ホルモン剤を含 む）	インスリン療法が適応となる糖尿病	インスリン療法が適応となる糖尿病
138	ケテック、ケテッ ク錠 300mg	テリスロマイシ ン	アベンティスファ ーマ株式会社	614 主としてグラム陽 性菌、マイコプラズマに 作用するもの	本剤に感受性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎 球菌（ペニシリン耐性菌及びマクロライド耐性 菌を含む）、モラキセラ・カタラーリス、インフル エンザ菌、ペプトストレプトコッカス属、プレボ テラ属、クラミジア属、マイコプラズマ属、レジ オネラ属による下記感染症  ・扁桃炎、咽頭炎、咽喉頭炎、急性気管支炎、慢 性呼吸器疾患の二次感染（慢性気管支炎、びまん 性汎細気管支炎、気管支拡張症、肺炎腫、気管支 喘息等）、肺炎 ・副鼻腔炎 ・歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎	本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎 球菌、モラキセラ・カタラーリス、インフルエン ザ菌、ペプトストレプトコッカス属、プレボテラ 属、肺炎クラミジア、肺炎マイコプラズマ、レジ オネラ属による下記感染症  ・扁桃炎、咽頭炎、咽喉頭炎、急性気管支炎、慢 性呼吸器疾患の二次感染（慢性気管支炎、びまん 性汎細気管支炎、気管支拡張症、肺炎腫、気管支 喘息等）、肺炎 ・副鼻腔炎 ・歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

139	シフロール錠 0.125mg、シフロ ール錠 0.5mg、塩 酸プラミペキソ ール水和物	塩酸プラミペキ ソール水和物	日本ベーリンガーイ ンゲルハイム株式会 社	116 抗パーキンソン剤	パーキンソン病	パーキンソン病
140	ピタバスタチン カルシウム、リバ ロ錠 1mg、同 2mg	ピタバスタチン カルシウム	日産化学工業株式会 社、興和株式会社	218 高脂血症用剤	高脂血症、家族性高コレステロール血症	高コレステロール血症、家族性高コレステロール 血症
141	マクサルト錠 10mg、マクサルト RPD 錠 10mg	安息香酸リザト リブタン	杏林製薬株式会社	216 血管収縮剤	片頭痛	片頭痛
142	アラバ錠 10mg、同 20mg、同 100mg	レフルノミド	アベンティスフアー マ株式会社	399 他に分類されない 代謝性医薬品	慢性関節リウマチ	関節リウマチ
143	カルブブロック、カ ルブブロック錠 8mg、カルブロッ ク錠 16mg	アゼルニジピン	宇部興産株式会社、 三共株式会社	214 血圧降下剤	高血圧症	高血圧症
144	レナジェル、レナ ジェル錠 250mg、 フォスブロック 錠 250mg	塩酸セベラマー	中外製薬株式会社、 麒麟麦酒株式会社	219 その他の循環器官 用薬	透析中の慢性腎不全患者における高リン血症の改 善	下記患者における高リン血症の改善 透析中の慢性腎不全患者
145	塩酸エスモロー ル、プレビプロッ ク注 100mg	塩酸エスモロー ル	丸石製薬株式会社	212 不整脈用剤	手術及び麻酔時における頻拍	手術時の上室性頻脈性不整脈に対する緊急処置

146	キスノン、プルリフロキサシン JZ、プルリフロキサシン、キスノン錠100、スオード錠100	プルリフロキサシン	十全化学株式会社、日本新薬株式会社、明治製菓株式会社	624 合成抗菌剤	<p>ブドウ球菌属、肺炎球菌、化膿レンサ球菌属、腸球菌属、プトストレプトコッカス属、淋菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、プロビオニバクテリウム・アクネス、大腸菌、シトロバクター属、サルモネラ属（チフス菌、パラチフス菌を除く）、シゲラ属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンス属、コレラ属、緑膿菌、インフルエンザ菌、アシネトバクター属、バクテロイデス属のうち本剤感性菌による下記感染症</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・毛嚢炎、癰、癰腫症、よう、伝染性膿痂疹、丹毒、蜂巣炎、癰疽、化膿性爪囲炎、皮下膿瘍、汗腺炎、感染性粉瘤、慢性膿皮症</li> <li>・肛門周囲膿瘍、外傷・熱傷・手術創などの（表在性）二次感染</li> <li>・咽喉頭炎、急性気管支炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍）、慢性気管支炎、気管支拡張症（感染時）、慢性呼吸器疾患の二次感染、肺炎</li> <li>・腎盂腎炎、膀胱炎、前立腺炎、副睾丸炎（精巣上体炎）、淋菌尿道炎</li> <li>・胆嚢炎、胆管炎</li> <li>・細菌性赤痢、腸炎、サルモネラ腸炎、コレラ</li> <li>・子宮付属器炎、子宮内感染、バルトリン腺炎</li> <li>・眼瞼炎、麦粒腫、涙嚢炎、瞼板腺炎、角膜炎</li> <li>・中耳炎、副鼻腔炎</li> </ul>	<p>プルリフロキサシンの活性本体に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、シゲラ属、サルモネラ属（チフス菌、パラチフス菌を除く）、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、コレラ菌、インフルエンザ菌、緑膿菌、ペプトストレプトコッカス属による下記感染症</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・表在性皮膚感染症（急性表在性毛包炎、伝染性膿痂疹）、深在性皮膚感染症（蜂巣炎・丹毒、せつ、せつ腫症、よう、化膿性爪囲炎・ひょう疽）、慢性膿皮症（感染性粉瘤、化膿性汗腺炎、皮下膿瘍）</li> <li>・肛門周囲膿瘍、外傷・熱傷・手術創等の表在性二次感染</li> <li>・急性上気道感染症群（扁桃炎、咽喉頭炎、急性気管支炎等）、慢性呼吸器疾患の二次感染（慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症、肺気腫、肺線維症、気管支喘息等）、肺炎</li> <li>・腎盂腎炎、膀胱炎、前立腺炎</li> <li>・胆嚢炎、胆管炎</li> <li>・感染性腸炎、細菌性赤痢、サルモネラ症、コレラ</li> <li>・内性器感染症（子宮内感染、子宮付属器炎）</li> <li>・眼瞼炎、麦粒腫</li> <li>・中耳炎、副鼻腔炎</li> </ul>
147	ファンガード、ファンガード点滴用 50mg、ファンガード点滴用 75mg	ミカファンギンナトリウム	藤沢薬品工業株式会社	617 主としてカビに作用するもの	<p>アスペルギルス属及びカンジダ属による下記感染症</p> <p>真菌血症、呼吸器真菌症、消化管真菌症</p>	<p>アスペルギルス属及びカンジダ属による下記感染症</p> <p>真菌血症、呼吸器真菌症、消化管真菌症</p>
148	リゾビスト注	フェルカルボトラン	日本シエーリング株式会社	729 その他の診断用薬（体外診断用医薬品を除く）	<p>磁気共鳴コンピューター断層撮影による肝腫瘍の診断のための造影</p>	<p>磁気共鳴コンピューター断層撮影における肝腫瘍の局在診断のための肝臓造影</p>
149	ストロメクトール錠 3mg	イベルメクチン	萬有製薬株式会社	642 駆虫剤	<p>腸管糞線虫症</p>	<p>腸管糞線虫症</p>
150	エイゾプト 1%点眼液	ブリンゾラミド	日本アルコン株式会社	131 眼科用剤	<p>緑内障、高眼圧症</p>	<p>次の疾患で、他の緑内障治療薬が効果不十分又は使用できない場合：緑内障、高眼圧症</p>



151	膀胱注用イムシスト	生きたカルメット・ゲラン菌 (BCG)・コンノート株	日本化薬株式会社	639 その他の生物学的製剤	表在性膀胱癌、膀胱上皮内癌	表在性膀胱癌、膀胱上皮内癌
152	テルミサルタン、ミカルディスカプセル 20mg、ミカルディスカプセル 40mg	テルミサルタン	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社	214 血圧降下剤	高血圧症	高血圧症
153	ロラタジン原末、クラリチン錠 10mg	ロラタジン	ジェリング・ブラウ株式会社	449 その他のアレルギー用薬	1. 「蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症」 2. 「アレルギー性鼻炎」の追加	アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒
154	注射用オノアクト 50、オノアクト、塩酸ランジオール TKS	塩酸ランジオール	小野薬品工業株式会社、ナガセケムテックス株式会社	212 不整脈用剤	救急状況にある下記疾患の短期心拍数調節 高血圧症、虚血性心疾患を合併する患者の麻酔中 頻脈性不整脈	手術時の下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置： 心房細動、心房粗動、洞性頻脈
155	イレッサ錠 250	ゲフィチニブ	アストラゼネカ株式会社	429 その他の腫瘍用薬	非小細胞肺癌	手術不能又は再発非小細胞肺癌 ※薬事分科会にて表現変更
156	アロマシン錠 25mg	エキセメスタン	ファルマシア株式会社	429 その他の腫瘍用薬	閉経後乳癌（ホルモン療法既治療例）	閉経後乳癌
157	エラスポール、注射用エラスポール 100、シベレスタットナトリウム水和物「SFL」	シベレスタットナトリウム水和物	小野薬品工業株式会社、塩野フィネス株式会社	399 他に分類されない代謝性医薬品	全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害の改善 なお、全身性炎症反応症候群とは以下の項目のうち、2つ以上を満たすものを指す。 ・体温＞38℃または＜36℃ ・心拍数＞90 回/分 ・呼吸数＞20 回/分または PaCo2＜32mmHg ・白血球数＞12000/μl、＜4000μl または桿状球が 10% 以上含まれる場合	全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害の改善

158	パシル M、パシル 点滴静注液 300mg、同 500mg、 パズクロス注 300、同 500	メシル酸パズフ ロキサシン	富山化学工業株式会 社、三菱ウエルファ ーマ株式会社   吉富 製薬株式会社	624 合成抗菌剤	<p>ブドウ球菌属、レンサ球菌属（肺炎球菌を除く）、 腸球菌属、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラー リス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ 属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウ ス属、モルガネラ属、プロビデンシア属、インフ ルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、バク テロイデス属、プレボテラ属のうち本剤感受性菌 による中等症以上の下記感染症</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・敗血症</li> <li>・外傷・熱傷創感染、手術創感染</li> <li>・慢性呼吸器疾患の二次感染（慢性気管支炎、び まん性汎細気管支炎、気管支拡張症、肺気腫、肺 線維症、気管支喘息、陳旧性肺結核など）、肺炎、 肺化膿症、膿胸</li> <li>・腎盂腎炎、複雑性膀胱炎、前立腺炎</li> <li>・胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍</li> <li>・腹腔内膿瘍、腹膜炎</li> <li>・内性器感染症（子宮付属器炎、子宮旁結合織炎）、 骨盤腹膜炎</li> </ul>	<p>ブドウ球菌属、レンサ球菌属（肺炎球菌を除く）、 腸球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリ ス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、 エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、 モルガネラ属、プロビデンシア属、インフルエン ザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、バクテロイ デス属、プレボテラ属のうち本剤感受性菌による 下記感染症</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・熱傷創感染、手術創感染</li> <li>・慢性呼吸器疾患の二次感染（慢性気管支炎、び まん性汎細気管支炎、気管支拡張症、肺気腫、肺 線維症、気管支喘息、陳旧性肺結核など）、肺炎、 肺化膿症</li> <li>・腎盂腎炎、複雑性膀胱炎、前立腺炎</li> <li>・胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍</li> <li>・腹腔内膿瘍、腹膜炎</li> <li>・内性器感染症（子宮付属器炎、子宮旁結合織炎）、 骨盤腹膜炎</li> </ul>
-----	---	------------------	---	-----------	--	---

159	ガチフロキサシン、ガチフロ錠 100mg	ガチフロキサシン水和物	杏林製薬株式会社	624 合成抗菌剤	<p>(返送再提出後)</p> <p>ブドウ球菌属、レンサ球菌属、腸球菌属、肺炎球菌 (ペニシリン及びマクロライド耐性肺炎球菌を含む)、淋菌、モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、緑膿菌、インフルエンザ菌、バーグホルデリア・セパシア、ステノトロホモナス (キサントモナス)・マルトフィリア、アシネトバクター属、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、アクネ菌、クラミジア・トラコマーティス、肺炎マイコプラズマのうち本剤感性菌による下記感染症</p> <p>・表在性皮膚感染症 (急性表在性毛包炎)、深在性皮膚感染症 (蜂巣炎、丹毒、リンパ管 (節) 炎、せつ、せつ腫症、よう、化膿性爪囲炎、ひょう疽)、慢性膿皮症 (感染性粉瘤、化膿性汗腺炎、皮下膿瘍)</p> <p>・乳腺炎、肛門周囲膿瘍、外傷・手術創等の表在性二次感染</p> <p>・急性上気道感染症群 (扁桃炎、咽喉頭炎、急性気管支炎等)、慢性呼吸器疾患の二次感染 (慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症、肺炎腫、肺線維症、気管支喘息等)、肺炎</p> <p>・腎盂腎炎、膀胱炎、前立腺炎、淋菌性尿道炎、非淋菌性尿道炎</p> <p>・バルトリン腺炎、子宮頸管炎、子宮内感染、子宮付属器炎</p> <p>・涙囊炎、麦粒腫、瞼板腺炎、眼瞼炎</p> <p>・外耳炎、中耳炎、副鼻腔炎</p> <p>・歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎</p>	<p>ブドウ球菌属、レンサ球菌属、腸球菌、肺炎球菌、淋菌、モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、緑膿菌、インフルエンザ菌、バーグホルデリア・セパシア、ステノトロホモナス (キサントモナス)・マルトフィリア、アシネトバクター属、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、アクネ菌、クラミジア・トラコマーティス、肺炎マイコプラズマのうち本剤感性菌による下記感染症</p> <p>・表在性皮膚感染症 (急性表在性毛包炎)、深在性皮膚感染症 (蜂巣炎、丹毒、リンパ管 (節) 炎、せつ、せつ腫症、よう、化膿性爪囲炎、ひょう疽)、慢性膿皮症 (感染性粉瘤、化膿性汗腺炎、皮下膿瘍)</p> <p>・乳腺炎、肛門周囲膿瘍、外傷・手術創等の表在性二次感染</p> <p>・急性上気道感染症群 (扁桃炎、咽喉頭炎、急性気管支炎等)、慢性呼吸器疾患の二次感染 (慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症、肺炎腫、肺線維症、気管支喘息等)、肺炎</p> <p>・腎盂腎炎、膀胱炎、前立腺炎、淋菌性尿道炎、非淋菌性尿道炎</p> <p>・バルトリン腺炎、子宮頸管炎、子宮内感染、子宮付属器炎</p> <p>・涙囊炎、麦粒腫、瞼板腺炎</p> <p>・外耳炎、中耳炎、副鼻腔炎</p> <p>・歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎</p>
160	セレベント 25 インヘラー、セレベント 25 ロタディスク、セレベント 50 ロタディスク	キシナホ酸サルメテロール	グラクソ・スミスクライン株式会社   日本グラクソ株式会社	225 気管支拡張剤	<p>下記疾患の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解</p> <p>気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫</p>	<p>下記疾患の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解</p> <p>気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患 (慢性気管支炎、肺気腫)</p>
161	シムレクト注射用 20mg	バシリキシマブ (遺伝子組換え)	日本チバガイギー株式会社	639 その他の生物学的製剤	<p>腎移植後の急性拒絶反応の抑制</p>	<p>腎移植後の急性拒絶反応の抑制</p>

162	レミケード点滴 静注用 100	インフリキシマ ブ（遺伝子組換 え）	田辺製薬株式会社	239 その他の消化器 官薬	・既存治療で効果不十分な中等度から重度に活動 性のクローン病患者の症状軽減 ・瘻孔を持つクローン病患者の排膿を有する外瘻 数の減少	次のいずれかの状態を示すクローン病の治療（既 存治療で効果不十分な場合に限る）  中等度から重度の活動期にある患者 外瘻を有する患者
163	リセドロネート 原末、アクトネル 錠 2.5mg、ベネッ ト錠 2.5mg	リセドロネ酸ナ トリウム水和物	味の素株式会社、武 田薬品工業株式会社	399 他に分類されない 代謝性医薬品	骨粗鬆症	骨粗鬆症
164	ロイスタチン注 8mg	クラドリビン	ヤンセン ファーマ 株式会社   ヤンセン 協和株式会社	429 その他の腫瘍用薬	ヘアリーセル白血病	ヘアリーセル白血病
165	シナジス筋注用 50mg、同筋注用 100mg	パリビズマブ（遺 伝子組換え）	ダイナボット株式 会社	625 抗ウイルス剤	下記の乳児および幼児における RS ウイルス （Respiratory Syncytial Virus）感染による重篤な下 気道疾患の発症抑制 RS ウイルス感染流行初期において  ・在胎期間 29 週未満の早産で 12 ヶ月齢以下の乳 児 ・在胎期間 29～35 週の早産で 6 ヶ月齢以下の乳児 ・過去 6 ヶ月以内に気管支肺異形成症（BPD）の処 置を受けた 24 ヶ月齢以下の乳児および幼児	下記の新生児、乳児および幼児における RS ウイル ス（Respiratory Syncytial Virus）感染による重篤な 下気道疾患の発症抑制 RS ウイルス感染流行初期において  ・在胎期間 28 週以下の早産で、12 ヶ月齢以下の新 生児および乳児 ・在胎期間 29～35 週の早産で、6 ヶ月齢以下の新 生児および乳児 ・過去 6 ヶ月以内に気管支肺異形成症（BPD）の治 療を受けた 24 ヶ月齢以下の新生児、乳児および幼 児
166	注射用シナシッ ド	注射用キヌプリ スチン・ダルホプ リスチン	アベンティスファ ーマ株式会社	611 主としてグラム陽 性菌に作用するもの	バンコマイシン耐性 Enterococcus faecium（VREF） のうち本剤感受性菌による感染症	バンコマイシン耐性 Enterococcus faecium のうち本 剤感受性菌による感染症（菌血症の併発を含む）
167	グリバックカプ セル 100mg	メシル酸イマチ ニブ	日本チバガイギー株 式会社	429 その他の腫瘍用薬	慢性骨髄性白血病	慢性骨髄性白血病
168	レベトールカプ セル 200mg	リバビリン	シュering・プラウ 株式会社	625 抗ウイルス剤/639 その他の生物学的製剤	インターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）製 剤との併用による C 型慢性肝炎におけるウイルス 血症の改善	インターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）と の併用による次のいずれかの C 型慢性肝炎におけ るウイルス血症の改善  1. 血中 HCV RNA 量が高値の患者 2. インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又 はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者
169	過酢酸原体、アセ サイド 6%消毒液	低濃度過酢酸平 衡混合物	サラヤ株式会社	732 防疫用殺菌消毒剤	医療器具の化学的滅菌又は殺菌・消毒	医療器具の化学的滅菌又は殺菌・消毒

170	<p>フドステイン、スペリア錠 200、クリアナル錠 200mg、フドステイン「ドージン」、フドステイン「ユーキ」</p>	フドステイン	<p>同仁医薬化工株式会社、有機合成薬品工業株式会社、エスエス製薬株式会社、吉富製薬株式会社   ウェルファイド株式会社   三菱ウェルファーマ株式会社</p>	223 去たん剤	<p>下記疾患における去痰 慢性気管支炎、気管支拡張症、肺気腫、非定型抗酸菌症、肺結核、塵肺症、びまん性汎細気管支炎、気管支喘息</p>	<p>以下の慢性呼吸器疾患における去痰 気管支喘息、慢性気管支炎、気管支拡張症、肺結核、塵肺症、肺気腫、非定型抗酸菌症、びまん性汎細気管支炎</p>
171	<p>ピアペネム「カネカ」、オメガシン点滴用 0.3g、同バッグ、オメガシン皮内反応用セット</p>	ピアペネム	<p>日本ワイスレダリー株式会社、菱山製薬株式会社、鐘淵化学工業株式会社</p>	613 主としてグラム陽性・陰性菌に作用するものの/729 その他の診断用薬(体外診断用医薬品を除く)	<p>ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ属、大腸菌属、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ属、プロビデンシア属、ヘモフィルス属、シュードモナス属、緑膿菌、アシネトバクター属、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属、フソバクテリウム属のうち本剤感性菌による中等症以上の下記感染症</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・敗血症、感染性心内膜炎</li> <li>・深在性皮膚感染症（蜂巣炎、丹毒、リンパ管炎・リンパ節炎）</li> <li>・外傷・熱傷創感染、手術創感染、肛門周囲膿瘍</li> <li>・骨髄炎、関節炎</li> <li>・扁桃周囲膿瘍（重症の陰窩性扁桃炎、扁桃周囲炎を含む）、咽後膿瘍</li> <li>・慢性呼吸器疾患の二次感染（慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症、肺気腫、肺線維症、気管支喘息など）</li> <li>・肺炎、肺化膿症、膿胸</li> <li>・腎盂腎炎、複雑性膀胱炎、前立腺炎</li> <li>・胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍</li> <li>・腹腔内膿瘍、腹膜炎</li> <li>・内性器感染症（子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合組織炎）</li> <li>・骨盤腹膜炎、ダグラス窩膿瘍</li> <li>・バルトリン腺膿瘍（バルトリン腺炎）</li> <li>・角膜潰瘍、眼窩感染、全眼球炎（含、眼内炎）</li> <li>・中耳炎（含、乳様突起炎、錐体炎）、副鼻腔炎</li> <li>・顎炎、顎骨周辺の蜂巣炎</li> </ul>	<p>ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属（エンテロコッカス・フェシウムを除く）、モラクセラ属、大腸菌属、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、ヘモフィルス属、緑膿菌、アシネトバクター属、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属、フソバクテリウム属のうち本剤感性菌による下記感染症</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・慢性呼吸器疾患の二次感染</li> <li>・肺炎、肺化膿症</li> <li>・腎盂腎炎</li> <li>・複雑性膀胱炎</li> <li>・腹膜炎</li> <li>・子宮旁結合組織炎</li> </ul>

172	アドバフェロン 原液、アドバフェ ロン注射液 1200、 同 1800、インファ ジェン注射液 1200、同 1800	インターフェロ ンアルファコン -1 (遺伝子組換 え)	山之内製薬株式会 社、アムジェン株式 会社	639 その他の生物学的 製剤	C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善	C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
173	インスリン ア スパルト ノ ボ・ノルディス ク、ノボラピッド 注 150、ノボラピ ッド注 300、ノボ ラピッド注 300 フ レックスペン、ノ ボラピッド注 100 単位/mL バイアル	インスリン ア スパルト (遺伝子 組換え)	ノボノルディスクフ ァーマ株式会社	249 その他のホルモン 剤 (抗ホルモン剤を含 む)	インスリン療法が適応となる糖尿病	インスリン療法が適応となる糖尿病
174	オルトフタルア ルデヒド、ディス オーパ消毒液 0.55%	フタラール	ジョンソン・エン ド・ジョンソン株式 会社	732 防疫用殺菌消毒剤	医療用器具の化学的滅菌または殺菌消毒	医療用器具の化学的殺菌・消毒
175	エボザックカプ セル 30mg、サリ グレンカプセル 30mg、塩酸セビメ リン (ISK)	塩酸セビメリン 水和物	石原産業株式会社、 雪印乳業株式会社、 日本化薬株式会社	239 その他の消化器官 用薬	シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善	シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善
176	インスリン リ スプロ (遺伝子組 換え)、ヒューマ ログ注バイアル U-100、ヒューマ ログ注カート、ヒ ューマログ注キ ット	インスリン リ スプロ (遺伝子組 換え)	日本イーライリリー 株式会社	249 その他のホルモン 剤 (抗ホルモン剤を含 む)	インスリン療法が適応となる糖尿病	インスリン療法が適応となる糖尿病
177	リツキサン注 10mg/mL	リツキシマブ (遺 伝子組換え)	全薬工業株式会社	429 その他の腫瘍用薬	CD20 陽性低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキン リンパ腫	CD20 陽性の下記疾患 低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、 マントル細胞リンパ腫

178	モンテルカスト ナトリウム「萬 有」、シングレア 錠 10、シングレア チュアブル錠 5、 モンテルカスト ナトリウム「杏 林」、キプレス錠 10、キプレスチュ アブル錠 5	モンテルカスト ナトリウム	杏林製薬株式会社、 萬有製薬株式会社	449 その他のアレルギー 一用薬	シングレア錠 10、キプレス錠 10：気管支喘息 シングレアチュアブル錠 5、キプレスチュアブル錠 5：小児における気管支喘息	気管支喘息
179	タゾバクタム「大 塚化学」、ピペラ シリン水和物ト ヤマ、タゾシン静 注用 1.25g、同 2.5g、ペンモード 静注用 1.25g、同 2.5g、タゾシン皮 膚反応用、ペンモ ード皮膚反応用	注射用タゾバク タムナトリウ ム・ピペラシリン ナトリウム	大塚化学株式会社、 富山化学工業株式会 社、大鵬薬品工業株 式会社	613 主としてグラム陽 性・陰性菌に作用するも の/729 その他の診断用 薬(体外診断用医薬品を 除く)	ブドウ球菌属、カタル球菌、大腸菌、シトロバク ター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、 セラチア属、プロテウス属、モルガネラ属、プロ ビデンスシア属、シュードモナス属、インフルエン ザ菌、アシネトバクター属、バクテロイデス属の うちピペラシリン耐性で本剤感性菌による下記感 染症  敗血症、感染性心内膜炎、 外傷・手術創等の二次感染、 咽喉頭炎、急性気管支炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、 扁桃周囲膿瘍）、慢性気管支炎、気管支拡張症（感 染時）、慢性呼吸器疾患の二次感染、肺炎、肺化膿 症、 腎盂腎炎、膀胱炎、 胆のう炎、胆管炎、 腹膜炎、 子宮付属器炎、子宮内感染、子宮旁結合織炎、 髄膜炎、 中耳炎、副鼻腔炎	ブドウ球菌属、大腸菌、シトロバクター属、クレ ブシエラ属、エンテロバクター属、プロビデンス シア属、緑膿菌のうち、β-ラクタマーゼを産生しピペ ラシリン耐性で本剤感性菌の下記感染症。  敗血症、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎
180	ファレカルシト リオール原末、ホ ーネル錠 0.15、同 0.3、フルスタン錠 0.15、同 0.3	ファレカルシト リオール	塩野香料株式会社、 住友製薬株式会社、 大正製薬株式会社	311 ビタミン A 及び D 剤	慢性腎不全に伴う二次性副甲状腺機能亢進症 副甲状腺機能低下症における低カルシウム血症と それに伴う諸症状（テタニー、けいれん、しびれ 感、知覚異常等）の改善 クル病・骨軟化症	慢性腎不全に伴う二次性副甲状腺機能亢進症 副甲状腺機能低下症（腎不全におけるものを除く） における低カルシウム血症とそれに伴う諸症状 （テタニー、けいれん、しびれ感、知覚異常等） の改善 クル病・骨軟化症（腎不全におけるものを除く） に伴う諸症状（骨病変、骨痛、筋力低下）の改善
181	オメプラール S、 オメプラール注 20	オメプラゾール ナトリウム	アストラゼネカ株式 会社	232 消化性潰瘍用剤	上部消化管出血（消化性潰瘍、急性ストレス性潰 瘍、急性胃粘膜病変による）、Zollinger-Ellison 症候 群、手術侵襲ストレスによる上部消化管出血の抑 制	経口投与不可能な、出血を伴う胃潰瘍、十二指腸 潰瘍、急性ストレス潰瘍及び急性胃粘膜病変； Zollinger-Ellison 症候群

182	トラフェルミン 原液、フィブラス トスプレー250、 同 500	トラフェルミン (遺伝子組換え)	科研製薬株式会社	269 その他の外皮用薬	褥瘡、皮膚潰瘍（熱傷潰瘍、糖尿病性潰瘍、下腿潰瘍）	褥瘡、皮膚潰瘍（熱傷潰瘍、下腿潰瘍）
183	ハーセプチン注 射用 150	トラスツズマブ (遺伝子組換え)	日本ロシュ株式会社	429 その他の腫瘍用薬	HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌	HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌
184	メファキン「エス エス」錠 275、メ ファキン錠 DJ275	塩酸メフロキン	エスエス製薬株式会 社、同仁医薬化工株 式会社	641 抗寄生虫剤	マラリア	マラリア
185	ザイボックス錠 600mg、ザイボッ クス注射液 600mg	リネゾリド	ファルマシア株式会 社	624 合成抗菌剤	バンコマイシン耐性腸球菌（Enterococcus faecium）のうち本剤感受性菌による感染症（菌血症の併発を含む）	バンコマイシン耐性 Enterococcus faecium のうち本剤感受性菌による感染症（菌血症の併発を含む）
186	ルーラン原末、ル ーラン原末住友、 ルーラン錠 4、ル ーラン錠 8	塩酸ペロスピロ ン水和物	住友化学工業株式会 社、住友製薬株式会 社	117 精神神経用剤	精神分裂病	精神分裂病
187	アレロック、塩酸 オロパタジン協 和、アレロック錠 2.5、同 5	塩酸オロパタジ ン	協和醗酵工業株式会 社、協和油化株式会 社	449 その他のアレルギー用薬	気管支喘息、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴う痒痒（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚痒痒症、尋常性乾癬、多形滲出性紅斑）	アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴う痒痒（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚痒痒症、尋常性乾癬、多形滲出性紅斑）
188	アリミデックス 錠	アナストロゾー ル	アストラゼネカ株式 会社	429 その他の腫瘍用薬	閉経後乳癌	閉経後乳癌
189	アコレート錠 20mg、同 40mg	ザフィルルカス ト	アストラゼネカ株式 会社   ゼネカ株式会 社	449 その他のアレルギー用薬	気管支喘息	気管支喘息
190	メロキシカム、モ ービックカプセ ル 5mg、同 10mg	メロキシカム	日本ベーリンガーイ ンゲルハイム株式会 社	114 解熱鎮痛消炎剤	下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛 慢性関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群	下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛 慢性関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群
191	ロルノキシカム、 ロルカム錠 2mg、 同 4mg	ロルノキシカム	大正製薬株式会社	114 解熱鎮痛消炎剤	下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛 慢性関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎 手術後、外傷後及び抜歯後の消炎・鎮痛	下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛 慢性関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎 手術後、外傷後及び抜歯後の消炎・鎮痛
192	ハイカムチン注 射用	塩酸ノギテカン	グラクソ・スミスク ライン株式会社   ス ミスクライン・ビー チャム製薬株式会社	424 抗腫瘍性植物成分製剤	小細胞肺癌	小細胞肺癌
193	オランザピン「リ リー」、ジブレキ サ錠 2.5mg、同 5mg、同 10mg	オランザピン	日本イーライリリー 株式会社	117 精神神経用剤	精神分裂病	精神分裂病



194	セロクエル 25mg錠、同 100mg 錠	フマル酸クエチアピン	アストラゼネカ株式会社   ゼネカ株式会社	117 精神神経用剤	精神分裂病	精神分裂病
195	タミフルカプセル 75	リン酸オセルタミビル	日本ロシュ株式会社	625 抗ウイルス剤	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症
196	カレトラ・ソフトカプセル、カレトラ・リキッド	ロピナビル、リトナビル	ダイナボット株式会社	625 抗ウイルス剤	HIV 感染症	HIV 感染症
197	ゼベリン原末、ゼベリン点眼液 0.1%	アシタザノラスト水和物	わかもと製薬株式会社	131 眼科用剤	アレルギー性結膜炎、春季カタル	アレルギー性結膜炎
198	リボスチン点眼液 0.025%	塩酸レボカバスタチン	ヤンセン協和株式会社	131 眼科用剤	アレルギー性結膜炎	アレルギー性結膜炎
199	ディオバン、ディオバン錠 20mg、同 40mg、同 80mg	バルサルタン	日本チバガイギー株式会社	214 血圧降下剤	高血圧症	高血圧症
200	酒石酸ゾルピデム、マイスリー、同錠 5mg、同錠 10mg	酒石酸ゾルピデム	藤沢サンテラボ株式会社   藤沢サノフイ・サンテラボ株式会社、サンテラボ薬品株式会社   サノフイ・サンテラボ株式会社、藤沢薬品工業株式会社	112 催眠鎮静剤、抗不安剤	不眠症	不眠症（精神分裂病及び躁うつ病に伴う不眠症は除く）
201	アレグラ錠 60mg	塩酸フェキソフェナジン	アベンティスファーマ株式会社   ヘキスト・マリオン・ルセル株式会社	449 その他のアレルギー用薬	アレルギー性鼻炎、蕁麻疹	アレルギー性鼻炎、蕁麻疹
202	塩酸パロキセチン水和物、パキシル錠 10mg、同 20mg	塩酸パロキセチン水和物	スミスクライン・ビーチャム製薬株式会社	117 精神神経用剤	うつ病・うつ状態、パニック障害	うつ病・うつ状態、パニック障害
203	ベシル酸ベポタスチン、タリオン錠 5、同 10	ベシル酸ベポタスチン	宇部興産株式会社、田辺製薬株式会社	449 その他のアレルギー用薬	アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症	アレルギー性鼻炎
204	タルチレリン水和物、セレジスト錠 5	タルチレリン水和物	田辺製薬株式会社	119 その他の中枢神経系用薬	脊髄小脳変性症の運動失調の改善および進展抑制	脊髄小脳変性症における運動失調の改善
205	オルガラン注	ダナパロイドナトリウム	日本オルガノン株式会社	333 血液凝固阻止剤	汎発性血管内血液凝固症（DIC）	汎発性血管内血液凝固症（DIC）

206	ミロル末、ミロル点眼液 0.5%	塩酸レボプロロール	杏林製薬株式会社	131 眼科用剤	緑内障、高眼圧症	緑内障、高眼圧症
207	マイスタン、マイスタン錠 5mg、同10mg、同細粒	クロバザム	大日本製薬株式会社	113 抗てんかん剤	既存の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかんの下記発作型 部分発作 単純部分発作、複雑部分発作、二次性全般化強直間代発作 全般発作 強直間代発作、強直発作、非定型欠神発作、ミオクロニー発作、脱力発作	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかんの下記発作型における抗てんかん薬との併用 部分発作 単純部分発作、複雑部分発作、二次性全般化強直間代発作 全般発作 強直間代発作、強直発作、非定型欠神発作、ミオクロニー発作、脱力発作
208	ラマトロバン、バイナス錠 50mg、バイナス錠 75mg	ラマトロバン	バイエル薬品株式会社	449 その他のアレルギー用薬	気管支喘息、アレルギー性鼻炎	アレルギー性鼻炎
209	レスクリプター錠 200mg	メシル酸デラビルジン	ワーナー・ランバート株式会社	625 抗ウイルス剤	HIV-1 感染症	HIV-1 感染症
210	レミッチカプセル 2.5μg	ナルフラフィン塩酸塩	東レ株式会社	119 その他の中枢神経系用薬	血液透析患者における難治性そう痒症の改善	血液透析患者におけるそう痒症の改善（既存治療で効果不十分な場合に限る）
211	スプリセル錠 20mg スプリセル錠 50mg	ダサチニブ水和物	ブリストル・マイヤーズ株式会社	429 その他の腫瘍用薬	1. 慢性骨髄性白血病 2. フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病	1. イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病 2. 再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病
212	ゾレア皮下注用	オマリズマブ（遺伝子組換え）	ノバルティスファーマ株式会社	229 その他の呼吸器用薬	気管支喘息（既存治療で効果不十分な場合に限る）	気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）
213	アリムタ注射用 500mg	ペメトレキセドナトリウム水和物	日本イーライリリー株式会社	422 代謝拮抗剤/429 その他の腫瘍用薬	悪性胸膜中皮腫	悪性胸膜中皮腫
214	ゼローダ錠 300	カベンタビン	中外製薬株式会社	422 代謝拮抗剤	乳癌	手術不能又は再発乳癌
215	カルセド原末、カルセド原末住友、カルセド注 20mg、カルセド注 50mg	塩酸アムルピシン	住友化学工業株式会社、住友製薬株式会社	423 抗腫瘍性抗生物質製剤	非小細胞肺癌、小細胞肺癌、表在性膀胱癌	非小細胞肺癌、小細胞肺癌
216	レルパックス錠 20mg、臭化水素酸エレクトリプタンファイザー	臭化水素酸エレクトリプタン	ファイザー製薬株式会社	216 血管収縮剤	片頭痛	片頭痛
217	ゾーミッグ錠 2.5mg	ゾルミトリプタン	アストラゼネカ株式会社	216 血管収縮剤	片頭痛（前兆を伴う片頭痛又は前兆を伴わない片頭痛）	片頭痛
218	エダラボン、ラジカット注 30mg	エダラボン	三菱東京製薬株式会社	119 その他の中枢神経系用薬	脳梗塞急性期（発症後 72 時間以内）に伴う神経症候、日常生活動作障害、しびれ、機能予後の改善	脳梗塞急性期（発症後 24 時間以内）に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能予後の改善

219	アナペイン注 2mg/mL、同 7.5mg/mL、同 10mg/mL	塩酸ロピバカイン水和物	アストラゼネカ株式会社	121 局所麻酔剤	アナペイン 2mg/mL 術後鎮痛 同 7.5mg/mL 麻酔（硬膜外麻酔、伝達麻酔） 同 10mg/mL 麻酔（硬膜外麻酔）	アナペイン注 2mg/mL 術後鎮痛 同 7.5mg/mL 麻酔（硬膜外麻酔、伝達麻酔） 同 10mg/mL 麻酔（硬膜外麻酔）
220	マグネスコープ、 マグネスコープ シリンジ	ガドテル酸メグルミン	栄研化学株式会社	729 その他の診断用薬 （体外診断用医薬品を除く）	磁気共鳴コンピューター断層撮影における下記造影 - 脳・脊髄造影 - 躯幹部・四肢造影	磁気共鳴コンピューター断層撮影における下記造影 - 脳・脊髄造影 - 躯幹部・四肢造影