

研究結果報告書（概要）

研究課題名： 炎症性腸疾患を対象とした医薬品開発における臨床評価方法の検討
主たる研究者（所属部署）： 高川 哲也（新薬審査第一部）

【目的】

潰瘍性大腸炎（Ulcerative Colitis, UC）及びクローン病（Crohn's Disease, CD）に大別される炎症性腸疾患（Inflammatory Bowel Disease, IBD）は、消化管に広範な炎症や潰瘍をきたし、多彩な症状を生ずる厚生労働省指定難病である。本研究では、IBD 領域における既承認薬の臨床評価方法（試験デザイン、主要な試験成績、リスクベネフィットを含めた臨床評価の考え方等を含む）や、開発戦略の特性を分析し、合理的な審査の促進に繋がる情報を収集・整理することを目的とした。また、将来的な臨床評価方法ガイドライン策定の基礎的データを集積し、当該領域における開発促進・支援の準備となることを目標とした。

【研究方法】

IBD 領域における既承認薬の臨床試験についてデータを収集した。PMDA のホームページの医療用医薬品情報検索システム、Pegasus、eCTD、審査報告書等を用い、IBD を効能・効果とする既承認薬の抽出や開発戦略、臨床評価方法及び審査期間等の情報を得た。海外における承認の有無及び承認内容については、FDA 及び EMA の公式ホームページより情報を得た。次に、IBD 治療薬の開発における国際共同治験の意義を検討するため、国際共同第 III 相試験の有無別に品目を整理し、開発戦略、試験デザイン、主要な試験成績、臨床評価の考え方、及び海外における承認の有無等について比較・検討を行った。

上記で得られたデータに基づき、本邦における IBD 治療薬の開発における科学的見地に基づく合理的な臨床評価方法について検討を行った。

【結果・考察】

UC ではタクロリムス（TAC）、インフリキシマブ（IFX）、アダリムマブ（ADA）、ゴリムマブ（GLM）、トファシチニブ（TFB）、ベドリズマブ（VDZ）、ウステキヌマブ（UST）、フィルゴチニブ（FIL）、カロテグラストメチル（CGM）、ウパダシチニブ（UPA）の 10 品目を抽出した。2002 年から 2009 年にかけて第 III 相試験が開始となった IFX、ADA 及び VDZ では、国際共同治験に国内施設の参加はなく、数年遅れて日本国内で臨床試験が開始された。GLM は、国際共同治験に日本から参加したが、寛解維持試験に移行できた日本人被験者が少なく、有効性及び安全性の評価のため新たに国内臨床試験の実施が必要となった。2012 年以降に第 III 相試験が開始となった TFB、UST、FIL 及び UPA では、国際共同治験に日本から参加した（FIL 及び UPA は現在承認審査中）。米国、欧州で承認されてから日本で承認されるまでの期間を比較すると、IFX、ADA、VDZ、GLM の 4 品目の平均は 182 週で、TFB、UST の 2 品目の平均は 14 週であった。国際共同治験への参加により、米国、欧州と比べ大幅に遅れることなく、ほぼ同時期に日本で承認されていた。

UC の臨床試験において、疾患活動性の評価は、①便回数スコア、②血便スコア、③内視鏡スコア、④医師の全般的評価（physician's global assessment, PGA）の 4 つのサブスコアを用いる Mayo スコアが汎用されていた。2016 年に FDA 及び EMA が公表している UC 評価ガイドラインでは、内視鏡所見が重要視されているが、今回抽出した 10 品目全てで内視鏡スコアを含む疾患活動性の評価を行っていた。また、Mayo スコアの PGA は、医師による主観が入ることが懸念されており、共に 2016 年に国際共同第 III 相試験が始まった UPA 及び FIL では、PGA を除き、便回数、血便、内視鏡の 3 つのサブスコアで評価を行っていた。

主要評価項目は「臨床的改善」又は「臨床的寛解」が評価されているが、試験によりそれらの定義も異なっていた。今回調査した 10 品目において、寛解導入試験の主要評価項目では、5 品目が「臨床的改善」を、5 品目が「臨床的寛解」を用いていた。一方、寛解維持試験が行われた 7 品目のうち、寛解維持試験の主要評価項目では、1 品目が「臨床的改善」

を、6品目が「臨床的寛解」を用いていた。寛解維持試験では、より臨床的に意義のある寛解を主要評価項目とする傾向が強かった。

【結論】

十分な日本人症例数を組み入れ国際共同治験に参加することで、より効率的な医薬品開発につながると考えられる。UCの疾患活動性の評価では Mayo スコアが汎用されているが、改変され、より客観性が高く、臨床的に意義のある評価方法が選択される傾向にある。