Twinkle 東京女子医科大学学術リポジトリ
Tokyo Women's Medical University - Information & Knowledge Database
https://twinkle.repo.nii.ac.jp

抗がん剤のドラッグラグ解消に向けた薬事規制のあり方に関する研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2021-07-06 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 長澤, 崇 メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.20780/00032827

東京女子医科大学大学院医学研究科および
早稲田大学大学院　先進理工学研究科

博 士 論 文 概 要

論　文　題　目

抗がん剤のドラッグラグ解消に向けた
薬事規制のあり方に関する研究

Study on the Future Direction of the Pharmaceutical Regulation to Minimize the Drug Lag of Anticancer Drugs

申　請　者

長澤	崇
Takashi	NAGASAWA

共同先端生命医科学専攻　分子細胞医療研究

2019 年 12 月

本研究の目的は，抗悪性腫瘍薬（以降，抗がん剤）の開発・承認に係る日米間のドラッグラグについて，日米の薬事規制の差異によって生じる潜在的要因を調査・分析することにより明らかにすることを主軸とし，その上で米国の迅速承認制度の実態および日本の抗がん剤開発・承認における課題を特定して，日米間の抗がん剤のドラッグラグを解消するために必要な薬事規制のあり方に対する提言を行うことである。本研究は 5 章で構成される。

第 1 章では，本研究の背景となる日本におけるがんの現状，抗がん剤開発の歴史，ドラッグラグの現状を整理し，次に日米間の抗がん剤の開発ガイドラインや承認申請に係る規制，重篤疾患や希少疾患に対する医薬品の開発支援制度等について比較・分析した。先行研究の分析結果から，抗がん剤では少なくとも 2 年以上のドラッグラグが存在すること，ドラッグラグには様々な要因が関与しているため要因別のアプローチが求められること，近年審査ラグ（承認審査に要する期間の差）は改善されているが開発ラグ（例えば開発着手の遅れや承認申請準備の遅れ）は依然として存在することが確認された。次いで日米の抗がん剤開発ガイドラインおよび重篤疾患に対する医薬品開発を支援する薬事制度の比較を行った結果，米国では迅速承認制度が 1992 年に導入され法制化されているものの，日本においては類似する承認制度は長年存在せず 2005 年版改訂ガイドラインの運用に依存していること，2017 年に導入された医薬品の条件付早期承認制度は，2005 年版改訂ガイドラインを通知化したものであり，米国の迅速承認制度に相当する制度とは言い難い点が明らかになった。迅速承認制度が日本で存在しなかったために，抗がん剤のドラッグラグが引き起こされている可能性が導かれた。

第 2 章では日米における抗がん剤のドラッグラグに影響を与える潜在的要因の一つとして，米国の迅速承認制度の存在があるという仮説の検証を行った。日本または米国で承認された治療目的の抗がん剤を対象とし，2006 年 1 月 1 日から 2017 年 3 月 31 日を調査期間として，ウエブサイト上の公開情報を用いて，承認日，適応症，開発形態，承認申請時のデータパッケージ等を分析した。当該期間に米国で承認された抗がん剤は約 140 品目，日本で承認された抗がん剤は約 130 品目あり，米国と日本の抗がん剤の承認には平均約 2 年のドラッグラグが存在することが確認された。複数のドラッグラグ関与因子を含めた多変量解析に基づき，米国での迅速承認制度は，日米間の抗がん剤のドラッグラグを拡大させる要因の 1 つであることが明らかとなった。

第 2 章において，米国の迅速承認制度は日米間の抗がん剤のドラッグラグを拡大させる要因の 1 つであることが明らかとなったが，迅速承認制度にはより早く医薬品を市場に提供可能というメリットがある反面，承認時のエビデンスが不足することが想定される。そこで第 3 章では，迅速承認制度の運用期間が長い米国に着目し，迅速承認制度の課題を明らかにするための実態調査と分析を行った。

2000年1月以降2017年6月までに米国で迅速承認された抗がん剤を対象として，ウエブサイト上の公開情報を用いて市販後臨床試験の実施状況および通常承認への移行の状況を検討し，承認取り下げ品目について個別調査した。その結果，迅速承認制度に基づき承認された抗がん剤の約60%は市販後に臨床的ベネフィットが検証され，臨床ベネフィットが検証されなかった5品目は承認取り消しとなった実態が明らかになった。約33%の品目は市販後臨床試験が未完了であったことから，引き続き市販後臨床試験の進捗を確認する必要があるが，米国の迅速制度により新規治療へのアクセスを早めることは，大多数の承認継続（およびわずかな承認取り消し）によって支持されると考えられた。ただし，迅速承認制度には複数の課題があることも明らかとなった。臨床ベネフィットの検証期間は通常承認移行品目で約3.8年，承認取り下げ品目で約7.2年と長期間を要し，2品目では10年以上経過しても試験を完了していなかった。また，検証試験を迅速承認後に実施することは，患者組み入れ上の倫理的側面あるいは効率的な薬剤開発の観点からも現実的に困難である。これを踏まえ，Post-Marketing Requirements（PMR）として実施する市販後臨床試験では，承認対象集団とは別の集団を対象として実施することも許可されている。ただし，第2相試験と市販後第3相試験で対象集団，対照薬，併用レジメン，あるいはエンドポイントを変更したことにより，異なる成績が得られ承認取り消しとなった事例も確認されたため，このような変更には慎重さが求められる。疾患の特異性，治療ライン等も考慮の上，臨床上求められている追加のエビデンスや臨床ベネフィットの検証方法について十分に吟味して第3相試験をデザインする必要がある。さらに，医薬品投与対象集団の設定が不十分だったため承認取り消しとなった事例が2つ確認された。なお，これらの品目は一度承認を取り消された後，再承認に至った。再承認に際しては医師間のネットワークや医師主導治験が大きな役割を果たしたと考える。再承認の事例を踏まえると，市販後臨床試験の実施の困難さという課題を解消し，臨床的ベネフィットの検証を行うためには,産学連携の枠組みが有効な可能性が示唆された。以上より，迅速承認制度には，PMRとして市販後検証試験によるエビデンスの検証と承認取り消し制度，および検証期間中に適時適切な安全性対策を導入する仕組みを組み合わせて導入することが重要であることが明らかとなった。

第2章において,従来日本で行われてきたフルパッケージを求める薬剤開発および個別の判断は，承認申請時のデータの充実，柔軟性が高いという反面，ドラッグラグを生じる一因となっていたことが検証された。2017年に日本で導入された医薬品の条件付早期承認制度に基づき承認された薬剤では，運用期間は短いもののドラッグラグは比較的短く，抗がん剤のドラッグラグ短縮の一助になる可能性が示唆された。これらの点について，さらなる検討が必要であると考えられたことから，第4章において日本における抗がん剤の承認実態，および条件付早期

承認制度の運用実態についての分析を行った。調査対象は，2006 年 1 月から 2017 年 3 月までに日本で承認された治療を目的とした抗がん剤とし，ウエブサイト上の公開情報を用いて，承認日，適応症，開発形態，承認申請時のデータパッケージ，第 3 相試験の実施状況等を分析した。条件付き早期承認制度の運用実態については，2020 年 3 月 31 までに本制度に該当したものを対象とした。日本で承認された抗がん剤の大部分は，承認申請時のデータパッケージに第 3 相試験が含むフルパッケージの承認であったが，第 2 相試験までの成績で承認された品目も存在し，その大部分は承認後に第 3 相試験を実施しておらず，実施された場合も米国迅速承認時の PMR の一環と考えられた事例が大部分を占めた。原則申請時に第 3 相試験が求められる患者数が多いがん腫を対象とした抗がん剤のうち，第 2 相試験までの成績で承認されたものが 5 品目あり，うち 2 品目については第 3 相試験なしで承認申請が許可された理由は明確でなかったことから，2005 年版改訂ガイドラインに基づく薬剤開発および個別の判断は，柔軟性が高い反面透明性が低いという点が裏付けられた。医薬品の条件付早期承認制度が適用されたのは 3 品目あり，この 3 品目選定理由が不明であることに加え，2 品目の承認条件は通常承認の品目と大きく異ならないことが明らかとなった。これらのことから，さらなる透明性の確保と 2005 年版改訂ガイドラインとの差別化が求められる。また，過去の事例より市販後に重大な安全性シグナルが検出される可能性も踏まえ，特に早期承認品目については，既存の安全対策の確実な実施に加え有事の際に速やかに追加の安全対策を導入できる仕組みづくりと，市販後に第 3 相試験を実施し有効性と安全性の検証を行うこと，再審査終了前に承認継続・取り消しの判断ができる仕組みに関する一体となった議論が必要と考えられた。

第 5 章では，第 1 章から第 4 章までの研究結果をまとめ，日米の抗がん剤のドラッグラグ解消に向けた薬事規制のあり方について提言し，今後解決すべき課題，本研究の意義と今後の展望について述べた。提言として，早期承認制度の適用理由（判断根拠）を明らかとし，それを審査報告書等に記載すべきであることを述べた。また今後の課題として，「医薬品のベネフィット・リスクに対する患者あるいは国民の理解を進めること」，「国内外の研究グループとも連携し，産学連携の枠組みで臨床ベネフィットの検証が行える枠組みが望まれること」，「早期承認品目については，現行制度の安全性対策を確実に実行することに加え，リアルワールドデータ等を活用して適切な安全対策を適時導入できる仕組みを導入すること」について述べた。日米の迅速承認制度の有無がドラッグラグに関与していることを明確かつ定量的に示した研究はこれまでなく，抗がん剤のドラッグラグ解消に向けた薬事規制のあり方について提言とした本研究の社会的意義は高い。日本の条件付早期承認制度はまだ歴史が浅く，今後の事例集積や有効活用が期待される制度であり，本研究成果をもとに本制度がより発展することを期待する。

早稲田大学　博士（生命医科学）　学位申請　研究業績書

長澤　崇　　印

（2020 年 6 月　現在）

種 類 別	題名、　発表・発行掲載誌名、　発表・発行年月、　連名者（申請者含む）
投稿論文（アクセプト）	○Potential impact of accelerated approval on the drug lags for anticancer drugs between the United States and Japan.　Journal of Regulatory Science. (掲載決定)　Takashi NAGASAWA and Atsushi ARUGA.