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<br>出版者:<br>公開日: 2021-07-06<br>キーワード (Ja):<br>キーワード (En):<br>作成者: 長澤, 崇<br>メールアドレス:<br>所属: |
|---|---|
| URL | https://doi.org/10.20780/00032827 |

# 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

2020 年 7 月

長澤　　崇

Takashi　　NAGASAWA

# 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

2020 年 7 月

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

共同先端生命医科学専攻　　分子細胞医療研究

長澤　　崇

Takashi　　NAGASAWA

# 目次

序論　本研究の目的と全体構成 ..... 1

第 1 章.　日米における抗がん剤のドラッグラグの分析と抗がん剤の開発ガイドラインおよび規制の比較 ..... 3
1.1.　本章の目的 ..... 3
1.2.　がんと抗がん剤 ..... 3
1.2.1.　日本におけるがんの現状 ..... 3
1.2.2.　日本における抗がん剤開発の歴史 ..... 3
1.3.　ドラッグラグ ..... 4
1.3.1.　抗がん剤のドラッグラグ ..... 6
1.4.　抗がん剤の臨床開発の現状 ..... 7
1.4.1.　抗がん剤の臨床開発と日米のガイドラインの比較 ..... 8
1.5.　重篤疾患の医薬品開発を支援する薬事制度 ..... 14
1.5.1.　日本 ..... 15
1.5.2.　米国 ..... 16
1.6.　本章の小括 ..... 20

第 2 章. 抗がん剤のドラッグラグに与える因子の評価 ..... 21
2.1.　本章の目的 ..... 21
2.2.　研究の方法 ..... 21
2.3.　研究の結果 ..... 23
2.4.　考察 ..... 27
2.5.　本章の小括 ..... 31

第 3 章. 米国における迅速承認の実態調査と課題分析 ..... 33
3.1.　本章の目的 ..... 33
3.2.　研究の方法 ..... 33
3.3.　研究の結果 ..... 33
3.3.1.　BEVACIZUMAB（AVASTIN） ..... 39
3.3.2.　TOSITUMOMAB（BEXXAR） ..... 40
3.3.3.　FLUDARABINE PHOSPHATE（OFORTA） ..... 41
3.3.4.　GEFITINIB（IRESSA） ..... 41
3.3.5.　GEMTUZUMAB OZOGAMICIN（MYLOTARG） ..... 43
3.4.　考察 ..... 44
3.5.　本章の小括 ..... 49

第 4 章. 日本における抗がん剤の承認状況の分析 ..... 50
4.1. 本章の目的 ..... 50
4.2. 2005 年版改訂ガイドラインの運用状況 ..... 50
4.2.1. 研究の方法 ..... 50
4.2.2. 研究の結果 ..... 51
4.3. 第 2 相試験で承認された抗がん剤のその後の状況 ..... 55
4.3.1. 研究の方法 ..... 55
4.3.2. 研究の結果 ..... 56
4.4. 条件付き早期承認制度の現状 ..... 57
4.4.1. 研究の方法 ..... 57
4.4.2. 研究の結果 ..... 57
4.5. 考察 ..... 59
4.6. 本章の小括 ..... 65

第 5 章. まとめと提言 ..... 67
5.1. 本研究の成果 ..... 67
5.2. 抗がん剤のドラッグラグ解消に向けた日本の薬事規制のあり方と今後の課題 ..... 68
5.2. 本研究の意義 ..... 70
5.3. 本研究の限界 ..... 71
5.4. 今後の展望 ..... 71

参考文献 ..... 73
謝辞 ..... 81

# 序論　本研究の目的と全体構成

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（図 1)。

第 1 章では，まず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。第 1 章の検討結果に基づき，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を立て，その検証を行った。第 2 章の研究結果から，米国の迅速承認制度が日米の抗がん剤のドラッグラグに影響を与える因子であることが特定されたため，第 3 章では米国の迅速承認制度について，実態調査と課題分析を行った。第 4 章では日本に視点を置き，日本における抗がん剤の開発・承認申請状況について，特に「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の運用状況について実態調査を行い，さらに 2017 年 10 月に導入された条件付き早期承認制度の運用実態を評価・検討した。以上の日米における詳細な研究成果より，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の提言を第 5 章にまとめ，本研究の意義及び今後の展望について述べた。

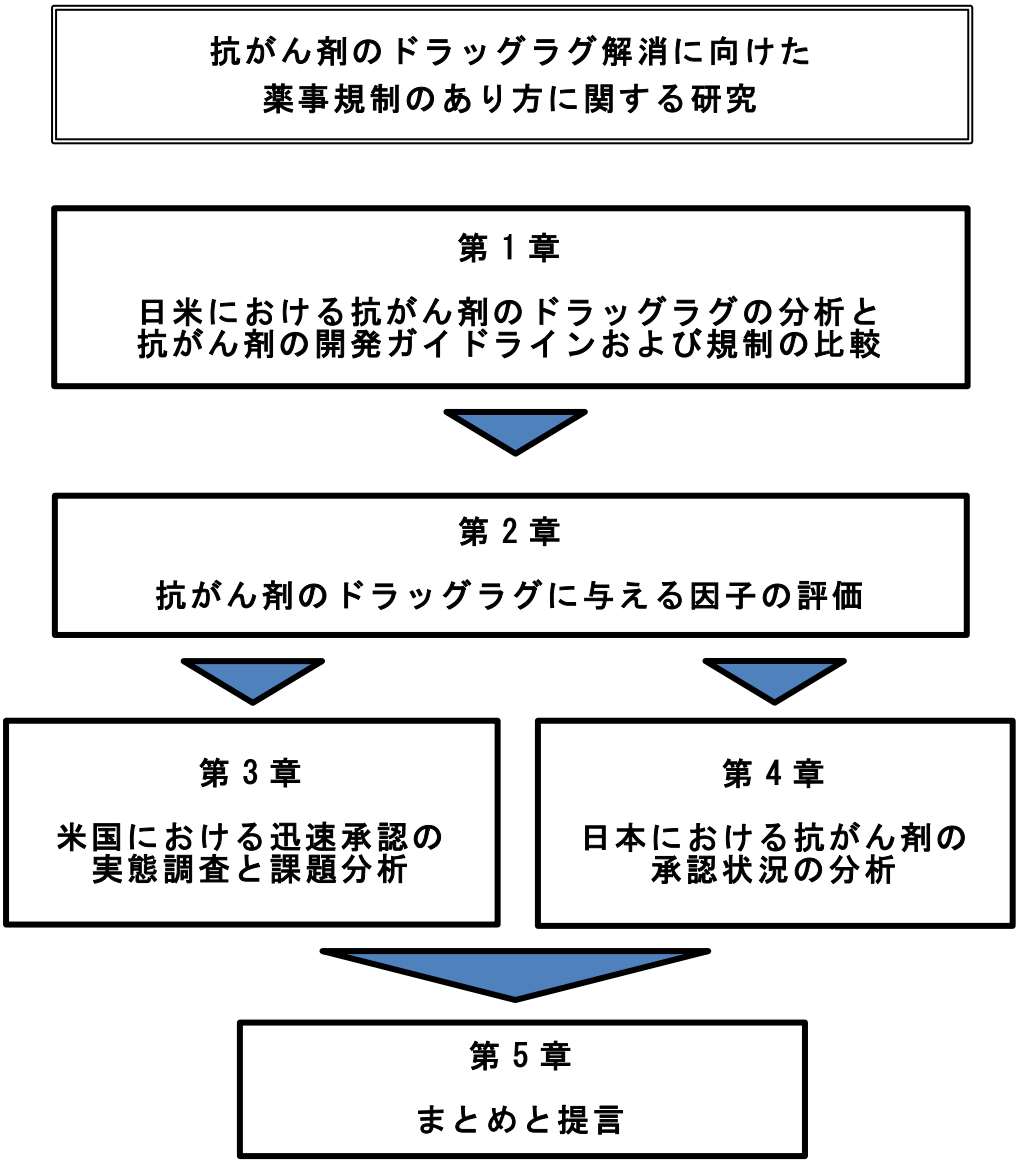

抗がん剤のドラッグラグ解消に向けた
薬事規制のあり方に関する研究
第 1 章
日米における抗がん剤のドラッグラグの分析と
抗がん剤の開発ガイドラインおよび規制の比較
第 2 章
抗がん剤のドラッグラグに与える因子の評価
第 3 章
米国における迅速承認の
実態調査と課題分析
第 4 章
日本における抗がん剤の
承認状況の分析
第 5 章
まとめと提言

図 1.　博士論文の構成

# 第 1 章. 日米における抗がん剤のドラッグラグの分析と抗がん剤の開発ガイドラインおよび規制の比較

## 1.1. 本章の目的

本章の前半で, 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, 後半では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, 重篤疾患に対する医薬品の開発を支援する制度について比較・分析することにより, 薬事規制上の観点から抗がん剤におけるドラッグラグ発生の潜在的要因を抽出することを目的とした。

## 1.2. がんと抗がん剤

### 1.2.1. 日本におけるがんの現状

がんは, 世界中で毎年 1,410 万人超が新たに診断され, 820 万人超が死亡に至る難治性の疾患である [1]。1981 年以降, 日本における死因の第 1 位はがんであり [2], 高齢化の進行も伴って罹患者数は増加する傾向にある。今や日本人の半数はがんに罹患し, 総死亡の約 3 割を占める [3]。

がんの治療には外科的に病変部を切除する手術, 放射線を用いてがん細胞を傷害しがんを縮小させる放射線治療, あるいは他の効果的な治療法がない場合や進行がんに対して行われる薬物治療がある。進行がんの中には薬物療法により完治を目指せる疾患群も存在し, 例えば一部の悪性リンパ腫や胚細胞腫等がそれに該当するが, その他多くの進行固形がんにおいては薬物療法により完治に至ることは極めてまれである。すなわち, 薬物治療の目的は生存期間の延長や症状の緩和, 生活の質（Quality of Life: QOL）の維持にあると言える。それ故, がんに対する薬物療法は, 治療の副作用を考慮の上, それに見合う利益が得られると判断される場合に施行される [4]。

### 1.2.2. 日本における抗がん剤開発の歴史

抗がん剤は,「がん病変の増大や転移の抑制, もしくは患者の延命や症状コントロール等, 何らかの臨床的有用性を示す薬剤」と定義される [5]。抗がん剤は古くはその起源を毒ガスに発し, ガスに曝露された人々が遅発性に重篤な造血器障害を引き起こすことをヒントとして, 揮発性の少ないナイトロジェンマスタードをリンパ腫の治療に用いたところ, 腫瘍縮退効果が確認されたことがきっかけとされる。その後, 葉酸代謝拮抗薬を急性リンパ芽球性白血病に投与し, 寛解導入に成功した事例も報告された。

これらのエビデンスをきっかけとして, 腫瘍の増殖を抑制する様々な物質が探索され, 1950 年代のビンカアルカロイド, フルオロウラシル, 1960 年代のプラチナ製剤, 1970 年代のトポイソメラーゼ阻害剤, 1990 年にはタキサン

系薬物の開発に至った。1990 年後半になると，分子生物学の進歩により，遺伝子やタンパク質の構造，機能の解明が進み，がん細胞の増殖に関わる分子を標的とした薬物の創製が可能となった。トラスツズマブ，リツキシマブ，イマチニブ，ゲフィチニブといった分子標的薬の登場である。がん細胞が特有に発現している分子を標的とした分子標的治療薬は，従来の細胞傷害性の抗がん剤と比べて高い抗腫瘍効果と良好な安全性プロファイルを示し，抗がん剤の主軸に位置づけられた。2000 年代に入ると，がん細胞が免疫応答による排除を回避する機序が分子レベルで解明されるようになり，免疫チェックポイント阻害薬の開発と普及につながった。免疫チェックポイント阻害剤は，直接的な腫瘍縮小作用はそれほど高率ではない一方で，効果の認められた患者では非常に長期にわたる臨床的ベネフィットを示すことが報告されている。

このように有効な抗がん剤の開発が日々なされているものの，がんが未だ難治性の疾患であり，完治に至らない疾患も多く存在する現状を踏まえると，ベネフィットがありリスクが許容できる抗がん剤にいち早くアクセスしたいという医療ニーズは依然として高い。

## 1.3. ドラッグラグ

ドラッグラグとは各国間で医薬品の承認時期が異なること，すなわちある地域で初めて新薬が承認された日から当該国で承認された日の違いを指す。ドラッグラグの議論は，欧米において先進国間で新薬へのアクセス時期にギャップがあるという指摘に端を発した。当時，米国，スウェーデンおよびノルウェーは，イギリスや西ドイツに比べ新薬の上市が遅れていた。また，米国とノルウェーは新薬の上市数自体も少なく，新薬の導入を増やすためには，各国の規制当局の審査や規制を見直すことが有益であることも指摘された [6]。1990 年代初頭は FDA のパフォーマンスが非常に悪かったこともあり，これらの議論を契機に FDA 近代化法等による FDA 大改革が開始された [7]。

日本においてドラッグラグの問題が社会的に話題となり議論されるようになったのは 2000 年以降である。2004 年 4 月，独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）が設立されたが，当時の PMDA の人員体制はドラッグラグを解消するのに十分ではなく，2005 年，2006 年に承認された新医薬品の審査期間（中央値）は，それぞれ 22.7 ヵ月，22.8 ヵ月と，米国よりも 1 年以上長い審査期間を要した（表 1-1.） [8]。また，福原は，リサーチペーパーにおいて，米国やイギリスでは海外で新薬が初めて上市されてから平均して 1 年半以内にその医薬品が米国やイギリス国内で上市されているが，日本の場合は平均して約 4 年のドラッグラグがあることを指摘している [9]。

表 1-1. 日米新医薬品の総審査期間 [8]

| 年次 | 日本 | | | | 米国(CDER) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | 中央値 | 平均値 | 標準偏差 | n | 中央値 | 平均値 | 標準偏差 |
| **承認年コホート** | | | | | | | | |
| **2000 年** | 69 | 21.2 | 28.5 | 21.9 | 96 | 11.0 | 16.5 | 15.8 |
| **2001 年** | 47 | 16.6 | 24.8 | 20.3 | 66 | 12.1 | 16.4 | 11.2 |
| **2002 年** | 56 | 16.0 | 21.0 | 18.1 | 78 | 12.9 | 18.9 | 14.8 |
| **2003 年** | 39 | 18.6 | 21.3 | 15.6 | 71 | 13.0 | 22.0 | 25.0 |
| **2004 年** | 44 | 17.4 | 18.4 | 15.1 | 106 | 13.0 | 19.3 | 14.8 |
| **2005 年** | 47 | 22.7 | 24.6 | 13.5 | 75 | 10.2 | 17.9 | 18.1 |
| **2006 年** | 70 | 22.8 | 28.8 | 20.2 | 92 | 10.5 | 20.5 | 18.6 |
| **2000-2006 年** | 372 | 19.2 | 24.5 | 18.8 | 584 | 12.0 | 18.8 | 17.2 |

［出典］安田邦章ら．日本における新医薬品の承認審査期間－2007 年度調査－を改変

その後，複数の研究によりドラッグラグの要因分析が行われた。ドラッグラグの主な要因は開発ラグと審査ラグとされる [10]。開発ラグには，開発着手の遅れ [11] [12]，開発戦略の変更（例えば国内開発から国際共同治験への参加） [13] [14]，承認申請時期の遅れ [15] [16]，審査ラグには審査期間の長さ [11]が含まれ，これらの複合要因によって生じる（図 1-1）。これらの要因をすべて一度に解消することは困難であるため，要因別に解決策を検討する必要がある。近年，PMDA の審査体制の整備が進み，審査期間は欧米と比較してほぼ同等以下となったが，依然として開発ラグは存在しており，問題は解決していない。

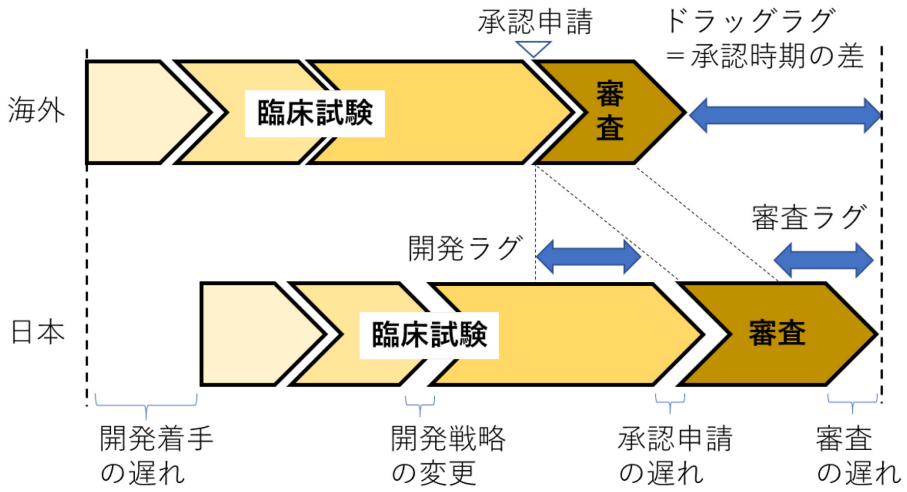



図 1-1. ドラッグラグが生じる仕組み

ドラッグラグ問題に対する社会的な関心が高まったことを受け，海外ではすでに使用可能であるが日本では使用できない未承認薬および適用外使用（承認された効能・効果等以外の使用法）に対するアクセス問題の解消を目的とし

て，2005 年 1 月，未承認薬使用問題検討会議が設立された。本会議の目的は，海外での医薬品の承認状況，患者団体あるいは学会からのリクエストを定期的に収集し，臨床での必要性と妥当性を評価して，ニーズの高い医薬品について企業に開発を要請することにより，早期の治験実施と承認申請を促すことであった [17]。

加えて，適応外使用問題への対策として，すでに臨床での使用実績があり，科学的根拠に基づき医学・薬学上公知と認められた場合には，すべての臨床試験あるいはその一部をスキップして一変申請することを可能とした（「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」研第 4 号，医薬審第 104 号平成 11 年 2 月 1 日付）。いわゆる公知申請である。未承認薬・適応外薬検討会議で検討され，薬事･食品衛生審議会において公知申請であることが確認された場合には，承認を待たずに保険適用となる。

これら 2 つの取り組みは，海外での使用実績等に基づき新たな臨床試験を要請する，あるいは既承認薬に対する追加適応症の保険適用を許可するものであることから，医薬品へのアクセス問題の解消に一定の効果があるものの，ドラッグラグを根本的に解消するものではなかった。

### 1.3.1. 抗がん剤のドラッグラグ

抗がん剤に関するドラッグラグの研究結果はすでに複数報告されている。以下に先行研究の結果を要約し，現時点のドラッグラグを分析した。

2011 年時点において，日米間の抗がん剤のドラッグラグは 29.9 ヵ月であり，14.9 ヵ月の審査ラグが存在していた [11]。調査時期がより新しい（2015 年）Maeda らの研究からも，29.2 ヵ月のドラッグラグの存在が確認された [13]。また，開発ラグについて検討した先行研究からは，抗がん剤および免疫調節剤については約 2 年（778 日）の着手ラグを指摘している [18]。

新規作用機序を有する抗がん剤の導入により，治療方針や患者の予後が劇的に変化した領域があることから，新規抗がん剤へのアクセスが 2 年以上遅れることは，臨床上の，そして社会的な課題である。具体的には，慢性骨髄性白血病に対するイマチニブ [19] [20]，HER2 陽性乳癌に対するトラスツズマブ [21]，ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌に対するクリゾチニブ [22]が事例としてあげられる。イマチニブを服用することで，慢性骨髄性白血病は予後不良の疾患から管理可能な慢性疾患へと変化した。トラスツズマブは，乳癌の新たな部分集団として HER2 陽性乳癌を定義し，当該集団における標準治療薬として，術前・術後補助療法から進行再発まで幅広くカバーするキードラッグとなった。クリゾチニブは非小細胞肺癌の部分集団である ALK 融合遺伝子陽性腫瘍の位置づけを確立し，当該患者集団に対する標準治療を分子標的薬に置き換えた。また，ALK 融合遺伝子の診断法は，薬剤の投与対象集団を特定するコ

ンパニオン診断薬の概念導入に大きく寄与した。

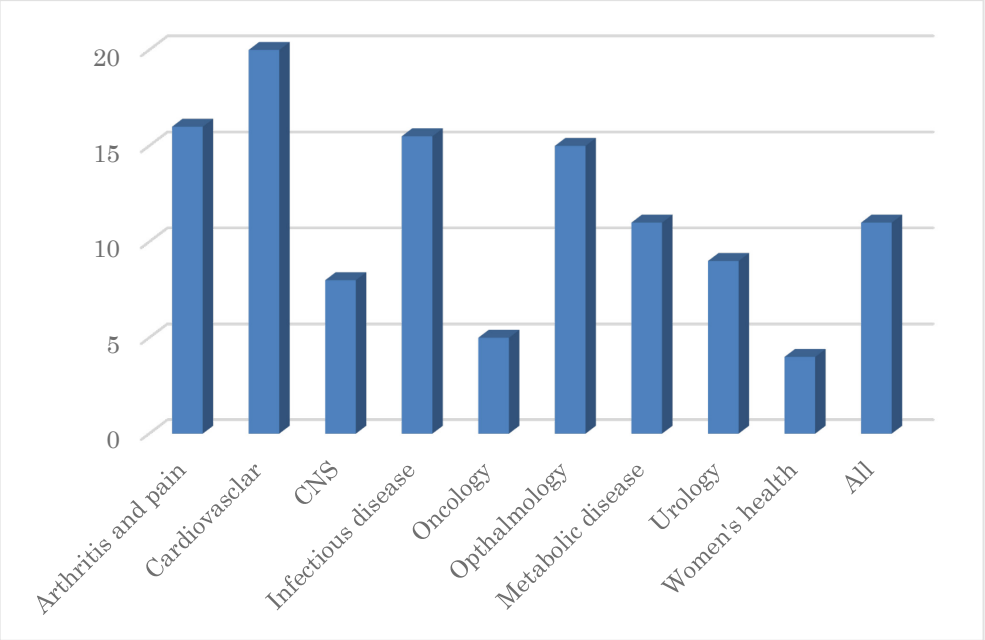
これらの事例で示されたように，新規抗がん剤の登場は従来の治療パラダイムを大きく変えうるものであり，また，患者の QOL や予後を著しく向上させる可能性がある。日本における高齢化の進行とがんの罹患者数増加を踏まえると，抗がん剤のドラッグラグは社会的にも重大な影響があり，今後解消に向けたより一層の効果的な取り組みが必要である。

## 1.4. 抗がん剤の臨床開発の現状

次に，抗がん剤の臨床開発の現状について公表論文等に基づき分析した結果を示す。

新薬の候補を発見し新薬として承認されるまでには長い年月が必要となる。一般に，候補化合物のスクリーニングや修飾などに約 2～3 年，その後の非臨床試験に約 4～5 年，ヒトでの臨床試験には約 4～7 年の期間を要することが知られている。このように創薬の過程には約 10～15 年という長い年月がかかる一方で，候補化合物が承認に至る確率は 1 万分の 1 以下であり，創薬のハードルは非常に高い。臨床試験開始から承認までを成功と定義した場合，新薬開発の成功確率は全体で 11%であり，抗がん剤ではわずか 5%に留まる（図 1-2.）[23]。

近年はがんの罹患率が増加傾向にあるとはいえ，糖尿病や高血圧，高脂血症といった疾患に比べて患者数は絶対的に少なく，加えて，対象疾患が重症であるために患者の治験への組み入れが困難である。全体として治験実施自体の難易度が高いことが抗がん剤治験の特徴である。前述の低い成功確率も踏まえると，がん領域はアンメットニーズはあるが製薬企業の参入意欲の低い領域である。




［出典］Kola I, Landis J. *Nat Rev Drug Discov.*（2004）を改変

図 1-2. 第 1 相試験から承認申請に至る成功確率 [23]

### 1.4.1. 抗がん剤の臨床開発と日米のガイドラインの比較

抗がん剤の臨床開発は，他の医薬品同様，その目的に応じて第 1 相，第 2 相，第 3 相試験と進めていく。抗がん剤の臨床試験を計画する際，目的や対象集団，用いるエンドポイント等を設定する上で重要な指針となるのが開発ガイドラインである。日米における抗がん剤開発ガイドラインの成り立ちについて，先行研究の公表論文等に基づき分析した結果を下記に示す。

#### 1.4.1.1.日本における抗がん剤の開発ガイドライン

日本における抗がん剤の臨床開発が整備されるきっかけとなったのが，1991 年に発出された「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン（薬新薬第 9 号；1991 年 2 月 4 日通知，以下，1991 年版ガイドライン）」である [24]。1991 年版ガイドラインにて，承認申請を目的とした抗がん剤の臨床試験の評価方法について，標準的方法が取りまとめられた。本ガイドラインで整備された内容の一例として，前期第 2 相試験では 20%以上の奏効（WHO 規定による部分奏効：Partial Response）割合を有効性の評価指標とすること，後期第 2 相試験では有効率と 95%信頼区間を用いて臨床的有用性を判断することが明記された。1991 年版ガイドラインでは，延命効果を評価する第 3 相試験については，承認申請時にはその試験計画を提出すればよいとされており，結果は承認後に提出することが許容された。

このように，1991 年版ガイドラインは臨床試験のデザインや承認申請の基準を示すことで抗がん剤の開発環境を整備し，その結果，多くの抗がん剤を世に送り出すことに貢献した。その一方で，第 3 相試験を市販後に後回しにするという課題を残した。古瀬らの報告では，市販後に第 3 相試験を実施した事例はほとんどなく，第 3 相試験のあり方は 1991 年版ガイドラインの課題の一つであった [25]。

1991 年版ガイドラインに対する種々の課題を踏まえ，さらには後述する ICH 等の医薬品開発に係わる規制の整備や国際開発の流れを受け，2005 年に抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドラインが改訂された（薬食審査発第 1101001 号；平成 17 年 11 月 1 日通知，以下，2005 年版改訂ガイドライン）[5]。2005 年版改訂ガイドラインでは，承認申請時における第 3 相試験成績の要件が変更され，非小細胞肺がん，胃がん，大腸がん，乳がん等，患者数の多いがん腫に対する適応を目指した承認申請に際しては，延命効果を中心に評価する第 3 相試験の成績を承認申請時に提出することが必須となった。ただし，2 つの例外規定が存在する。一つは科学的な根拠に基づいて申請する効能・効果の対象患者が著しく限定される場合であり，もう一つは第 2 相試験の結果で高い臨床的な有用性が推測される場合である。ただし，その場合には承認後の一定期間内に第 3 相試験を実施して当該薬の有用性と承認の妥当性を検証することが必要とされている。

#### 1.4.1.2.米国における抗がん剤開発ガイドライン

1962 年，改正連邦食品医薬品化粧品法において，新薬は確たる有効性のエビデンスを示すこと，そしてそのエビデンスは適切で十分に管理された臨床的な評価によって得ることが規定された。

1970 年代，抗がん剤の多くは放射線検査や身体的検査により判定される客観的奏効率（Objective Response Rate: ORR）に基づき承認されていた。1980 年代初頭になると，FDA はより直接的に臨床的ベネフィットを示唆する生存率の改善，QOL の改善，がん関連症状の改善，身体的機能の改善といったエビデンスに基づいて抗がん剤を承認することが必要と判断した。その後の 10 年間では，臨床的有用性を評価するための代替のエンドポイントが登場し，例えば無病生存期間（Disease Free Survival: DFS）の改善は，術後補助療法の承認を支持するエンドポイントとされた。また，特定の固形癌において顕著に高い ORR が示された場合，奏効持続期間，腫瘍関連症状の軽減および毒性を考慮の上，通常承認が与えられた。

こういった背景および状況を踏まえ，2007 年 5 月，FDA より「Guidance for Industry - Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics」

が発出された [26]。本ガイダンスは，医薬品の申請者が新薬承認申請（New Drug Application: NDA），生物製剤承認申請（Biologics Licensing Application: BLA）あるいは追加適応の承認申請を行うために実施する，抗がん剤の臨床試験のデザイン（単群試験／無作為化試験）や各エンドポイントの特徴（advantage／disadvantage）を要約したものである。また，本ガイドラインでは迅速承認時に評価する代替のエンドポイントにも触れている。最も標準的な代替のエンドポイントは ORR であり，これは腫瘍縮小効果が薬効の直接的な指標であって，がん治療の指針として腫瘍専門医に広く受け入れられているためである。

また，第 3 相試験では，患者のベネフィットを直接反映するエンドポイントである延命効果を主要評価項目とすること，延命効果の代表が全生存期間であることが述べられている。なお，承認申請のために薬効を示すことが試験の目的である場合は，無増悪生存期間を主要評価項目とすることもあるとされる。2018 年 12 月，本ガイドラインは改訂され，FDA の経験と最新の知見が反映されたほか，大きな変更点としては，従来記載されていたエンドポイントと臨床試験デザインに加え，真のエンドポイントと代替エンドポイントの区分，目指す承認形態（通常承認，迅速承認）に応じた試験デザインとエンドポイントの組み合わせについて追記された。

次に，日米のガイドラインを比較することを目的として，2020 年 3 月時点において厚生労働省および FDA のウエブサイト上に掲載されている抗がん剤の開発ガイドラインを表 1-2 に，抗がん剤の臨床開発を進める上で特に重要な日米の臨床開発ガイドラインである「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」および「Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics - Guidance for Industry」の構成を表 1-3 に示した。

表 1-2. 日米の抗がん剤開発に係るガイダンス，2020 年 3 月時点

| 日本 [27] | | 米国 [28] | |
|---|---|---|---|
| **Date Posted** | **Title** | **Date Posted** | **Title** |
| 2019 年 12 月 25 日 | 「医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンス」の改訂等について（薬生薬審発第 1225001 号） | March 2020 | Inclusion of Older Adults in Cancer Clinical Trials |
| 2019 年 03 月 08 日 | 「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価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（薬生機審発第 308001 号，薬生薬審発第 308001 号） | January 2020 | Hematologic Malignancies: Regulatory Considerations for Use of Minimal Residual Disease in Development of Drug and Biological Products for Treatment Guidance for Industry |
| 2019 年 03 月 08 日 | がん免疫療法開発のガイダンスについて（薬生機審発第 308001 号薬生薬審発第 308001 号） | January 2020 | Pediatric Study Plans for Oncology Drugs: Transitional Information Until Full Implementation of FDARA Section 504 Questions and Answers |
| 2015 年 09 月 30 日 | 「小児悪性腫瘍における抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイダンス」について（薬食審査発第 930001 号） | December 2019 | FDARA Implementation Guidance for Pediatric Studies of Molecularly Targeted Oncology Drugs: Amendments to Sec. 505B of the FD&C Act |
| 2014 年 05 月 21 日 | 医薬品の光安全性評価ガイドラインについて（薬食審査発第 521001 号） | October 2019 | Investigational In Vitro Diagnostics in Oncology Trials: Streamlined Submission Process for Study Risk Determination |
| 2013 年 04 月 04 日 | データモニタリング委員会のガイドラインについて（薬食審査発第 404001 号） | August 2019 | Placebos and Blinding in Randomized Controlled Cancer Clinical Trials for Drug and Biological Products |
| 2012 年 10 月 02 日 | 「小児用医薬品のための幼若動物を用いた非臨床安全性試験ガイドライン」について<br>薬食審査発第 1002005 号 | August 2019 | Oncology Therapeutic Radiopharmaceuticals: Nonclinical Studies and Labeling Recommendations |
| 2012 年 04 月 02 日 | 「医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンスに関する質疑応答集（Q＆A）」について（事務連絡） | August 2019 | Male Breast Cancer: Developing Drugs for Treatment |
| 2010 年 06 月 04 日 | 抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドラインについて（薬食審査発第 604001 号） | July 2019 | Advanced Prostate Cancer: Developing Gonadotropin-Releasing Hormone Analogues |
| 2006 年 03 月 01 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（事務連絡） | May 2019 | Oncology Pharmaceuticals: Reproductive Toxicity Testing and Labeling Recommendations |
| 2005 年 11 月 01 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（薬食審査発第 1101001 号） | March 2019 | Cancer Clinical Trial Eligibility Criteria: Brain Metastases |

| 日本 [27] | | 米国 [28] | |
|---|---|---|---|
| **Date Posted** | **Title** | **Date Posted** | **Title** |
| 2005 年 01 月 21 日 | 抗がん剤併用療法等により適応外使用される医薬品の取扱い等について（医政発第 121004 号薬食発第 121002 号） | March 2019 | Cancer Clinical Trial Eligibility Criteria: Minimum Age for Pediatric Patients |
| 1998 年 12 月 01 日 | 医薬品の承認申請後の臨床試験の実施の取扱いについて（医薬審第 1061 号） | March 2019 | Cancer Clinical Trial Eligibility Criteria: Patients with HIV, Hepatitis B Virus, or Hepatitis C Virus Infections |
| 1991 年 02 月 04 日 | 「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について（薬新薬第 9 号） | March 2019 | Cancer Clinical Trial Eligibility Criteria: Patients with Organ Dysfunction or Prior or Concurrent Malignancies |
| | | March 2019 | Considerations for the Inclusion of Adolescent Patients in Adult Oncology Clinical Trials |
| | | December 2018 | Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics |
| | | December 2018 | Developing and Labeling In vitro Companion Diagnostic Devices for a Specific Group or Class of Oncology Therapeutic Products |
| | | November 2018 | Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer: Considerations for Metastasis-Free Survival Endpoint in Clinical Trials |
| | | September 2018 | Master Protocols: Efficient Clinical Trial Design Strategies to Expedite Development of Oncology |
| | | August 2018 | Expansion Cohorts: Use in First-In-Human Clinical Trials to Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics Guidance for Industry |
| | | June 2018 | S9 Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals—Questions and Answers |
| | | February 2018 | Bacillus Calmette-Guérin-Unresponsive Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: Developing Drugs and Biologics for Treatment |

日本のガイドラインについては，抗がん剤の開発に特化したもの以外も含まれるが，個別製品に特化した通知は除いた。

表 1-3. 日米における主たる臨床開発ガイドラインの構成

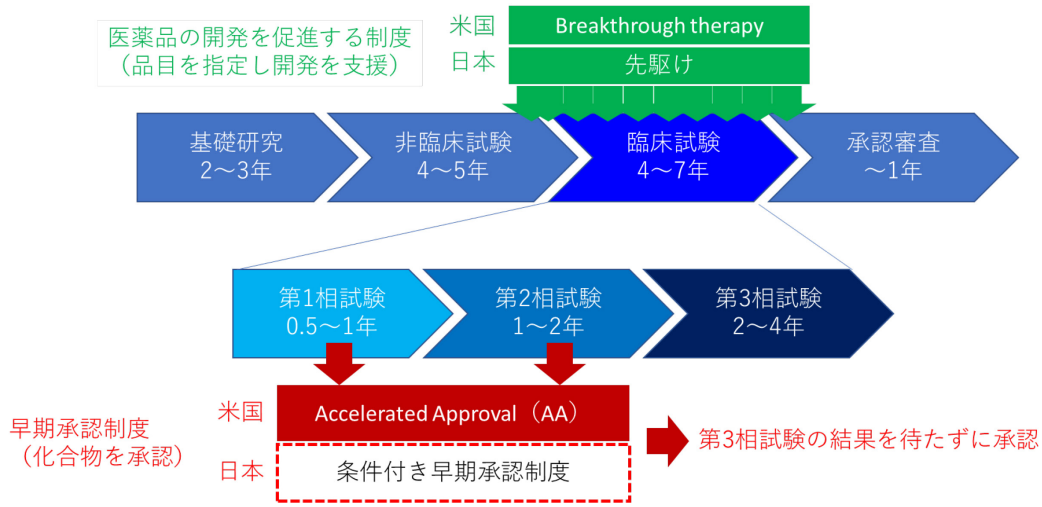
| 「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について [5] | Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics - Guidance for Industry [26] |
|---|---|
| **概要**<br>1. 抗悪性腫瘍薬の定義について<br>2. 抗悪性腫瘍薬の評価に必要とされる臨床試験の種類について<br>3. 承認申請時の第Ⅲ相試験成績の提出<br>4. 臨床開発計画を立案するために従うべき指針について<br>5. 臨床開発に関する規制当局との相談について<br><br>**第Ⅰ相試験**<br>1. 目的<br>2. 試験担当者及び試験施設<br>3. 対象患者<br>4. 第Ⅰ相試験のデザイン<br>5. 第Ⅰ相試験結果のまとめ<br><br>**第Ⅱ相試験**<br>1. 目的<br>2. 試験担当者及び試験施設<br>3. 対象患者<br>4. 対象疾患の選定と症例数の設定<br>5. 用法・用量<br>6. 統計解析<br>7. 薬物動態と副作用の関連の検討<br>8. 効果判定規準<br>9. 有害事象の評価規準<br>10. 誘導体及び併用療法での評価<br><br>**第Ⅲ相試験**<br>1. 目的<br>2. 試験担当者及び試験施設<br>3. 対象患者<br>4. 対象疾患の選定と試験計画<br>5. 統計解析<br>6. 効果判定規準<br>7. 有害事象の評価規準 | **BACKGROUND**<br>1. Statutory and Regulatory Requirements for Effectiveness<br>2. Endpoints Supporting Past Approvals in Oncology<br><br>**GENERAL ENDPOINT**<br>1. Overall<br>2. Endpoints Based on Tumor Assessments<br>• *Disease-Free Survival (and Event-Free Survival)*<br>• *Objective Response Rate*<br>• *Complete Response*<br>• *Time to Progression and Progression-Free*<br>• *Time to Treatment Failure*<br>3. Endpoints Involving Symptom Assessment<br>• *Specific Symptom Endpoints*<br>• *Problems Encountered with Symptom Data*<br>4. Blood or Body Fluid-Based Biomarkers<br>5. Emerging Endpoints<br><br>**CLINICAL TRIAL DESIGN AND ANALYSIS CONSIDERATIONS**<br>1. Single-Arm Studies<br>2. Randomized Studies Designed to Demonstrate Noninferiority<br>3. Trial Designs for Radiotherapy Protectants and Chemotherapy Protectants<br>4. Clinical Trial Design Considerations<br>5. Clinical Trial Analysis Issues |

比較検討の結果，日本の 2005 年版改訂ガイドラインは，臨床試験の相に沿った形で構成され，米国のガイドラインはエンドポイントや試験デザインに着目した構成となっていた。全体的な構成とガイドラインがカバーする範囲は異なるが，臨床試験を計画する上で最も重要と考えらえるエンドポイントや試験デザインの設定，および承認申請における考え方については両ガイドラインと

も網羅していた。なお米国においては，目的に応じて複数ガイドラインが発出されており，適格性基準に関するガイドラインや，マスタープロトコルの作成に関するガイドライン，第 1 相試験の拡大コホートの設置についてのガイドラインなど多岐にわたる。また，日本における抗がん剤開発の主たるガイドラインである 2005 年版改訂ガイドラインは，約 15 年経過した 2020 年にあっても追加のガイダンスは発行されていない。これに対し，米国の主たるガイドラインである「Guidance for Industry - Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics」の最新版は 2018 年 12 月である。改訂頻度，ガイダンスの多様性といった点で，米国のガイドラインがより充実している実態が明らかになった。

## 1.5. 重篤疾患の医薬品開発を支援する薬事制度

次に，重篤疾患の医薬品開発を支援する薬事制度について比較分析した結果を示す。がんのような重篤疾患または生命を脅かす疾患の治療薬を対象として，その開発を加速させ，迅速に承認するための支援プログラムが日米含む各極で導入された。本項では，日本および米国における「医薬品の開発を促進する制度」と「早期承認制度」の 2 つの薬事制度に着目し，公表論文等の公開資料に基づき成り立ちのまでの経緯を分析した。医薬品開発全体における「医薬品の開発を促進する制度」と「早期承認制度」の位置づけを図に示し，その特徴を表 1-4 に要約して比較した。なお，本研究は欧州（EU）を対象としていないが，比較対象の参考として表中に示した。




注）日本における条件付き早期承認制度は 2017 年 10 月以降に導入された。また，導入時点では法制化されておらず，2019 年成立の改正薬機法に盛り込まれたがまだ施行されていない。

図 1-3. 日米の医薬品の開発における「医薬品の開発を促進する制度」と「早期承認制度」の位置づけ

### 1.5.1. 日本

日本で導入された医薬品の開発を促進し，承認を迅速に行うための薬事制度は，「先駆け審査指定制度（試行的実施）」および「条件付き早期承認制度」である。これらについて以下に概説する。

#### 1.5.1.1 先駆け審査指定制度

2015 年 4 月 1 日，先駆け審査指定制度を試行的に実施することが公表された（平成 27 年 4 月 1 日薬食審査発 0401 第 6 号）。本制度は，国内外で未承認となる最先端治療薬を世界で最も早く患者に提供することを目指し，画期的な新薬が一定の要件を満たせば比較的早期の開発段階から本制度における対象品目に指定して，薬事承認に係る相談・審査を優先的に取扱う。また，承認審査のスケジュールに沿い，申請者である企業が製造体制を整備し，承認後は円滑に医療現場に情報を提供することにより，より迅速に革新的医薬品を導入すること目指した制度である。

適用品目（原則）は，新たな作用機序を有し，予後不良な重篤疾患に対して非常に高い有効性が期待される医薬品である。また，PMDA 内に専用のコンシェルジュを配置し，厚労省と PMDA 内部部署との連携を強化する。定期的に進捗を管理することで開発を促進し，相談枠を優先的に確保することができ，優先審査の適用により審査期間を 6 ヵ月に短縮する [29]。

#### 1.5.1.2. 医薬品の条件付き早期承認制度

2017 年 10 月 20 日，医薬品の条件付き早期承認制度が施行された（平成 29 年 10 月 20 日薬生薬審発 1020 第 1 号）。これまでも，がんのような重篤疾患であり効果的な治療方法が少なく，また患者数が少ない疾患の治療を目的とした薬剤で，治験の実施が難しい場合，または治験実施可能であっても完了までに非常に長い期間が見込まれる場合には，個別に状況を議論した上で，市販後調査などを実施することを承認の条件として，検証的臨床試験の成績なしに製造販売承認が行われていた。このような従来 2005 年版改訂ガイドラインで行われていた運用を，医薬品の条件付き早期承認制度を導入することで整理・明確化にすることにより，企業の開発予見性を高め，早期の実用化を推進することを目指したものではあるが，医薬品の条件付き早期承認制度は薬機法に組み込まれた制度ではなく，法的な裏付けのない通知に留まる。また，本制度が適用された品目の承認条件として，製造販売後に当該医薬品の有効性，安全性の再確認のために必要な調査等の実施を条件として付すこととされている [30]。

### 1.5.2. 米国

米国には重篤疾患の医薬品開発を支援する 4 つの薬事制度が存在し，これらは「Guidance for Industry，Expedited Programs for Serious Conditions – Drugs and Biologics」に要約されている [31]。本 Guidance for Industry には，治療のベネフィットがリスクを正当化すると結論付けられた場合,重篤疾患に対する治療薬として承認し,速やかに患者が利用可能にすることが目的であると明示されている。この概念は Part 312, subpart E（21 CFR part 312）にも通じるものである。Subpart E は，安全性および有効性について適切な基準を維持しながら重篤疾患患者への新規治療の提供を加速させることを意図しており,生命を脅かす重度疾患の患者とその医師は,他疾患に比べ大きなリスクと副作用を受け入れる意思が高いことにも触れている。

米国において医薬品の開発を促進し，迅速承認するための薬事制度である breakthrough therapy と accelerated approval について以下に概説する。

#### 1.5.2.1.Breakthrough Therapy

2012 年，処方せん薬ユーザーフィー法（PDUFA）更新の一環として，企業から費用を徴収し,医薬品承認プロセスを促進するための迅速プログラムとして Breakthrough Therapy が導入された。Breakthrough Therapy 指定は，重篤な疾患に対する治療薬の開発および審査を迅速に行うよう設計されたプロセスであり，予備的な臨床・非臨床エビデンスから，臨床的に重要な評価項目において既存の治療法よりも大きな改善が示される可能性がある薬剤に対して付与される。指定を受けた薬剤は，fast track 指定品と同様に扱われ，また医薬品開発プログラムに対して効率的かつ集中的な助言を受けることができ，さらに FDA のシニアマネジメントを含む組織的なコミットメントを受けることができる [32]。

#### 1.5.2.2.Accelerated Approval

1980 年代に公布されたガイダンスでは，薬剤の有効性の証明には，生存率の向上,生活の質の改善,あるいは確立した代替の評価項目を用いて生存率か生活の質のいずれか向上させることが必要とされていた。

1992 年，accelerated approval subpart H が新薬承認申請規則に追加されたことにより,現在利用可能な治療よりも有益であると考えられる場合,すなわち代替のエンドポイントにて臨床的ベネフィットが合理的に高いと予測可能な場合または生存以外の臨床的ベネフィットについて高い効果を示すエビデンスが存在する場合，重篤疾患に対する薬剤の迅速承認を可能とした。Post Marketing Requirement として市販後に臨床試験を実施して臨床的ベネフィッ

トを検証することを求めている。検証試験が実施されなかった場合や臨床的ベネフィットが示されなかった場合は,連邦規則により薬剤を市場から取り除く仕組みがある。

1996 年 3 月，米国大統領府の文書「抗がん剤の規制の見直し」で，FDA による迅速承認規定が新規がん治療薬に適用されることが明記された [33] [34]。

以上より，日本の先駆け審査指定制度と米国の Breakthrough Therapy 制度は，指定要件や支援の形態が類似していることが確認された。一方，迅速承認制度については，米国では法的根拠に裏付けられた薬事制度として確立し，迅速承認後の検証試験を必須とし承認取り下げについて明確化されている一方で，日本では長年にわたり迅速承認制度がなかったこと，2017 年に導入された医薬品の条件付き早期承認制度は，従来の 2005 年版改訂ガイドラインの運用を通知として文書化したものに留まっており,法的拘束力はないという違いが明らかになった。また，米国の迅速承認制度の導入時期が 1992 年と古いこと，本制度下では早期臨床試験の成績で迅速承認が可能になることから，迅速承認制度の有無が日米における抗がん剤のドラッグラグを生じさせている潜在的な要因である可能性は否定できないと考えられた。

表 1-4. 3 極における医薬品の開発を促進する制度と早期承認制度の概略

| Country | U.S. | Japan | EU（参考） |
|---|---|---|---|
| **Drag development acceleration program** | **Breakthrough Therapy** [31] | **Sakigake**<br>**（先駆け審査指定制度）** [29] | **PRIME** [35] |
| **Introduced year** | 2012 | 2015 | 2016 |
| **Qualifying criteria** | • A drug that is intended to treat a serious condition AND preliminary clinical evidence indicates that the drug may demonstrate substantial improvement on a clinically significant endpoint(s) over available therapies | • Breakthrough mechanism of action<br>• Serious condition/disease<br>• Substantial efficacy for the target disease<br>• Intention to develop and register in Japan ahead of the rest of the world (including simultaneous application) | • Products under development which are innovative and yet to be placed on the EU market.<br>• Intention to apply for its initial marketing authorisation through the centralised procedure.<br>• A potential to address to a significant extent the unmet medical need |
| **Brief features** | • Intensive guidance on efficient drug development<br>• Organizational commitment<br>• Rolling review<br>• Other actions to expedite review | • Prioritized consultation<br>• Intensive support for product evaluation<br>• Priority review<br>• Concierge – PMDA to coordinate among the parties<br>• Potential extension of Reevaluation period up to 10 years | • Enhanced interaction and early dialogue with developers of promising medicines, to optimize development plans and speed up evaluation so these medicines can reach patients earlier |

| Country | U.S. | Japan | EU（参考） |
|---|---|---|---|
| **Accelerated approval program** | **Accelerated Approval** [31] | **Conditional Early Approval**（医薬品の条件付き早期承認制度） [30] | **Conditional Marketing Authorization** [36] |
| **Introduced year** | 1992 | 2017 | 2006 |
| **Qualifying criteria** | • Generally, provides a meaningful advantage over available therapies<br>• Demonstrates an effect on a surrogate endpoint that is reasonably likely to predict clinical benefit or on a clinical endpoint that can be measured earlier than irreversible morbidity or mortality (IMM) that is reasonably likely to predict an effect on IMM or other clinical benefit | • High medical benefits as a result of comprehensive evaluation<br>• It is difficult to conduct a confirmatory clinical trial, or it takes a considerable time because the number of patients is too small.<br>• A certain level of efficacy and safety are demonstrated based on the results of clinical trials other than confirmatory clinical trials | • The risk-benefit balance of the product is positive<br>• It is likely that the applicant will be able to provide comprehensive data<br>• Fulfilment of unmet medical need<br>• The benefits to public health of the immediate availability outweigh the risks inherent in the fact that additional data are still required |
| **Brief features** | • Approval based on an effect on a surrogate endpoint or an intermediate clinical endpoint that is reasonably likely to predict a drug's clinical benefit<br>• Post-marketing confirmatory trials are required to verify and describe the anticipated effect on IMM or other clinical benefit.<br>• FDA may withdraw approval of a drug or indication if particular conditions are met. | • Approval based on the clinical data package without confirmatory trial data in agreement with PMDA.<br>• A post marketing surveillance is required as a condition of approval. | • Conditional marketing authorisation based on smaller-sized studies and/or with a shorter duration and/or different endpoints than those normally expected for confirmatory studies.<br>• Required to complete ongoing studies or to conduct new studies, with a view to provide comprehensive clinical data confirming that the benefit-risk balance is positive. |

## 1.6. 本章の小括

本章では，日本におけるがんと抗がん剤の開発経緯と現状，ドラッグラグの経緯と現状,抗がん剤の臨床開発の現状(日米のガイドライン比較を含む)，重篤疾患の医薬品開発を支援する薬事制度について日米間の比較分析を行った。

本章での分析結果から，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,特に近年審査期間による審査ラグは改善されているが開発に係る開発ラグは依然として存在することが確認された。また，日米の抗がん剤開発ガイドラインの比較により,両国ともに重要な論点は抑えているものの，日本のガイドラインは更新頻度が低く，量的にも米国に劣っている実態が明らかとなった。

がんのような重篤疾患に対する医薬品開発を支援する薬事制度が日米で導入され，Breakthrough therapy（米国）や先駆け審査指定制度（日本）により，高い有用性が期待される抗がん剤は開発早期の段階から規制当局の支援を受けることが可能となった。なお，米国においては抗がん剤の早期承認を支える迅速承認制度が 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と考えらえれた。2017 年に導入された医薬品の条件付き早期制度は，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ことが明らかになった。

この承認制度の違い，すなわち米国では迅速承認制度に基づき早期試験の結果で承認される一方で，日米では 2005 年版改訂ガイドラインに基づき原則第 3 相試験の結果を求めていることを踏まえると，抗がん剤のドラッグラグを引き起こす要因の一つに迅速承認制度の有無があるという仮説が導かれた。

# 第 2 章. 抗がん剤のドラッグラグに与える因子の評価

## 2.1. 本章の目的

ドラッグラグは社会的に関心が高いテーマであり，改善に向けて規制当局も積極的に取り組み [37], これまでに数々の施策が実施された。代表的なものとして，日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）E5 ガイドライン（Q&A を含む），抗がん剤の臨床評価ガイドラインを含む種々のガイドライン，未承認薬の臨床開発を促進するために未承認薬検討会議等がある。

重篤疾患の医薬品開発を支援する薬事制度が日米で導入されていることを第 1 章で述べた。米国の Accelerated Approval（迅速承認）制度は，早期の臨床試験で代替評価項目にて臨床的に意味のあるベネフィットを示した薬剤に関して，FDA が製造販売承認を許可することを可能にしている [34]。日本においては，2017 年に医薬品の条件付き早期承認制度が導入されたが，その内容は米国の迅速承認制度に相当する制度とは言い難い。

ドラッグラグに関する多くの先行研究から，開発着手の遅れ [11] [12]や承認申請時期の遅れ [15] [16]，審査期間の長さ [11]，開発戦略の変更（国内開発から国際共同治験への参加） [13] [14]，患者集団の規模（希少癌） [15] [38]といった複数因子の関与が指摘され，ドラッグラグの要因は多岐にわたる。これまでに薬事制度の違い，すなわち日米における迅速承認制度の有無が，抗がん剤のドラッグラグ発生に関与しているかどうかを分析した研究はなく，本章では，抗がん剤のドラッグラグに迅速承認制度の有無が関与しているという仮説を立て，これを検証することを試みた。

なお，欧州連合（EU）においても，条件付き承認制度が導入されている（第 1 章，1.3.2 項，表 1-3）。ただし，先行研究から日本－米国間のドラッグラグは日本－EU 間と比べてより大きいことが報告されているため [11] [39]，本研究では日米間の抗がん剤のドラッグラグに着目した。また，抗がん剤の初承認国が米国で多く EU では少ないため，日米の比較を中心に検討する意義があると考えた。

## 2.2. 研究の方法

2006 年 1 月 1 日から 2017 年 3 月 31 日を調査対象期間として，この間に日本または米国で承認された治療目的の抗がん剤（ジェネリック医薬品を除く）を抽出した。本調査期間中に，1 つの薬剤が複数の適応症の承認を得たことを踏まえ，新たな適応症のみならず適応追加の承認の両方を含めた。なお，本調査に用いた情報およびデータは，日本の PMDA および米国 FDA のウエブサイトに掲載されている，承認薬リスト，承認書，審査報告書，申請資料（CTD:

common technical document)，添付文書，承認に関するアナウンスメントから収集した。

抗がん剤のドラッグラグに及ぼす交絡因子の影響を考慮し，承認日および承認の種類（迅速承認あるいは通常承認：米国のみ）だけでなく，効能・効果（固形癌，血液癌)，開発形態（国際開発，国内開発/ブリッジング戦略)，有効性評価に用いた主要試験（第 3 相，第 1/2 相；無作為化試験，単群試験；時間関連イベントエンドポイント，奏効率等の代替エンドポイント)，患者数の大小（多い，少ない）を含めた。なお，患者数については，日本の抗がん剤評価ガイドライン（2005 年版改訂ガイドライン）に基づき，非小細胞肺がん，胃がん，結腸・直腸がん，乳がんを患者数の多いがん腫と定義した。開発形態に関しては，FDA の審査報告書からは完全な情報を必ずしも入手できなかったことから，本調査では米国の開発形態をすべて国際開発に分類した。また，公知申請は，欧米での使用実績や公表論文に基づき，追加の臨床試験を免除して追加適応症を付与する制度であることから，データパッケージについて評価することが困難なため対象から除外した。

米国の承認日から日本の承認日を差し引いて算出した両国間の承認日の差をドラッグラグ（日）として算出した。従って，米国よりも日本で先行して承認された場合，ドラッグラグは負（マイナス）の値になる。調査期間内に片方の国で承認されたものの，もう一方の国では未承認の抗がん剤が存在することから，ドラッグラグを正確に算出するためデータ収集期間を延長し，2019 年 3 月 31 日時点（これをカットオフ日とする）まで追跡調査を行った。当該時点までに承認されていなかった場合，このカットオフ日を用いてデータを補完することでドラッグラグを算出した。なお，臨床データパッケージに関する情報（主要な開発様式）が公表されていない抗がん剤，および米国又は日本のどちらかで承認されたが，もう一方の国では開発未着手の抗がん剤はドラッグラグの解析対象から除外した。

ドラッグラグに影響を及ぼす因子の解析にはロジスティック回帰分析による単変量解析と多変量解析を実施した。後述する結果より，ドラッグラグ値の分布の幅が非常に広く正規分布を示さず，かつ複数の外れ値が認められたため（図 2-1)，抗がん剤をドラッグラグの中央値近くの 2 年で 2 群に分けて，ドラッグラグが 2 年以下を 0，2 年超を 1 として解析を実施した。なおロジスティック回帰分析には，ドラッグラグの二値応答と上述の要因を説明変数として適用し，p 値が 0.05 未満の場合は統計学的に有意と判断した。本研究での統計解析には，R ver.3.5.0 及び Microsoft Excel for Office 365 ver.1902.を用いた。

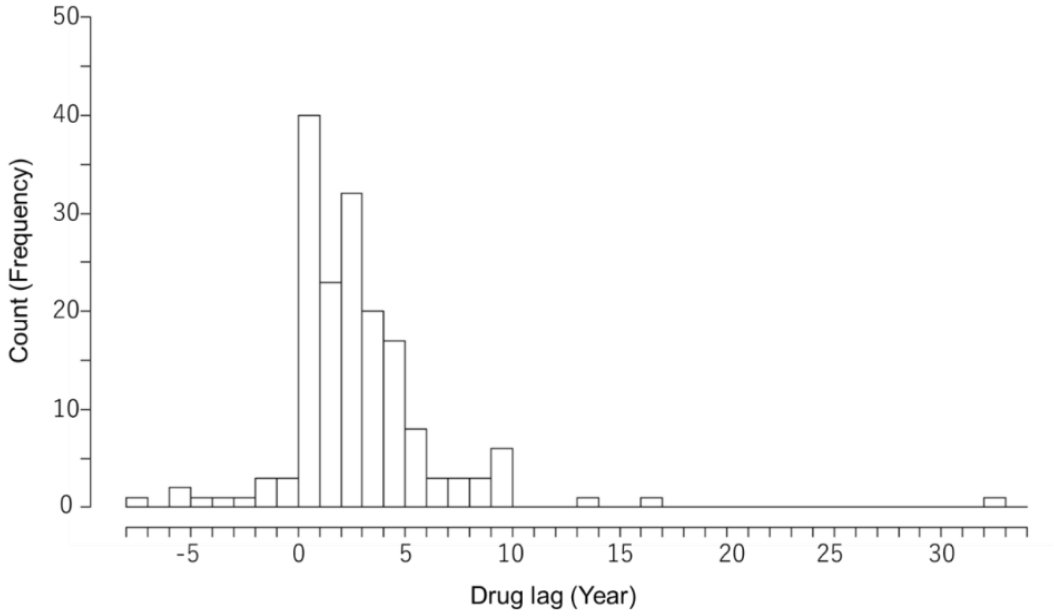



図 2-1. 抗がん剤のドラッグラグの分布

## 2.3. 研究の結果

調査期間に承認を受けた抗がん剤は，米国で 145 品目と日本で 128 品目（合計 273 品目）であった。抗がん剤の特徴を表 2-1 に要約した。

表 2-1. 米国（n=145）と日本（n=128 例）で承認された抗がん剤の特徴（N=273）

| | U.S. n | (%) | Japan n | (%) |
|---|---|---|---|---|
| **Approval years:** | | | | |
| 2006–2008 | 22 | (15.2) | 15 | (11.7) |
| 2009–2011 | 28 | (19.3) | 28 | (21.9) |
| 2012–2014 | 44 | (30.3) | 42 | (32.8) |
| 2015–2017 | 51 | (35.2) | 43 | (33.6) |
| **Earlier approval in Japan** | 10 | (6.9) | 11 | (8.6) |
| **Earlier approval in the U.S.** | 135 | (93.1) | 117 | (91.4) |
| **Not yet approved** | 3 | | 29 | |
| **Type of approval:** | | | | |
| U.S. accelerated approval | 46 | (31.7) | 39 | (30.5) |

| | U.S. n | (%) | Japan n | (%) |
|---|---|---|---|---|
| **Indication** | | | | |
| **Tumor types:** | | | | |
| Solid tumor | 101 | (69.7) | 86 | (67.2) |
| [Major cancer] | 43 | (29.7) | 39 | (30.5) |
| Hematological tumor | 44 | (30.3) | 42 | (32.8) |
| **Clinical data package: pivotal study for efficacy evaluation** | | | | |
| **Development phase:** | | | | |
| Late phase (Phase 3) | 94 | (64.8) | 100 | (78.1) |
| Early phase (Phase 1 or 2) | 51 | (35.2) | 28 | (21.9) |
| **Study design:** | | | | |
| Randomized | 107 | (73.8) | 93 | (72.7) |
| Single arm | 38 | (26.2) | 35 | (27.3) |
| **Study endpoint:** | | | | |
| Time-to-event (e.g., PFS, OS, etc.) | 94 | (64.8) | 81 | (63.3) |
| Response rate | 49 | (33.8) | 40 | (31.3) |
| Other | 2 | (1.4) | 7 | (5.5) |
| **Development style:** | | | | |
| Local/bridging | – | | 84 | (65.6) |
| International/global | 145 | (100) | 44 | (34.4) |

注）Major Cancer には，非小細胞肺がん，胃がん，結腸直腸がん，乳がんを含めた。PFS: progression-free survival, OS: overall survival

抗がん剤の承認数は，両国ともに経年的に増加傾向にあった。大多数（90%超）の抗がん剤が日本よりも早い時期に米国で承認されていた。米国で承認された 145 の抗がん剤のうち，29 品目は日本で未承認であった。また約 30%は迅速承認であった。大部分の薬剤（69.7%）は固形がんに対する治療薬であり，約 30%は患者数の多い癌腫に対する治療薬であった。

両国間で抗がん剤の特徴は概ね類似していたが，有効性評価に用いた主要な試験について差が認められた。具体的には，日本では約 80%が後期（第 3 相）試験成績に基づいて承認されているのに対し，米国では約 35%が早期（第 1・2 相）試験成績に基づき承認されていた。なお国際共同開発が用いられたのは，日本の約 3 分の 1 の品目（34.4%）であった。

合計 170 品目の抗がん剤についてドラッグラグの解析が可能であった（表 2-2）。

表 2-2.　要因別のドラッグラグ

| | | | | Drug lag between the U.S. and Japan (days) | | | Proportion of approvals with a drug lag of >2 yrs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Factor** | **n** | **(%)** | **Median** | **(Min,** | **Max)** | **% (n/N)** |
| **Overall** | | n=170 | | 805 | (−2556, | 11831) | – |
| **Approval timing** | U.S. first | 158 | (92.9) | 889 | (32, | 11831) | – |
| | Japan first | 12 | (7.1) | −638 | (−2556, | −24) | – |
| **Approval category in the U.S.** | Accelerated approval | 57 | (33.5) | 894 | (−524, | 4891) | 71.9 (41/57) |
| | Standard approval | 113 | (66.5) | 606 | (−2556, | 11831) | 47.8 (54/113) |
| **Tumor type** | Solid tumor | 117 | (68.8) | 649 | (−2106, | 11831) | 48.7 (57/117) |
| | Hematological tumor | 53 | (31.2) | 1116 | (-2556, | 5869) | 71.7 (38/53) |
| **Patient population** | Major cancer | 51 | (30.0) | 459 | (−2106, | 3442) | 37.3 (19/51) |
| | Minor cancer (other than major) | 119 | (70.0) | 894 | (−2556, | 11831) | 63.9 (76/119) |
| **Development phase** | Phase III (Late phase) | 126 | (74.1) | 783 | (−2106, | 5869) | 55.6 (70/126) |
| | Phase I or II (Early phase) | 44 | (25.9) | 790 | (−2556, | 11831) | 56.8 (25/44) |
| **Study design** | Randomized | 122 | (71.8) | 774 | (−2106, | 4891) | 52.5 (64/122) |
| | Single-arm | 48 | (28.2) | 911 | (−2556, | 11831) | 64.6 (31/48) |
| **Study endpoint** | Time-to-event | 110 | (64.7) | 792 | (−2106, | 4891) | 54.5 (60/110) |
| | Other | 60 | (35.3) | 808 | (-2556, | 11831) | 58.3 (35/60) |
| **Development style** | Local/bridging | 89 | (52.4) | 1116 | (−2556, | 11831) | 62.9 (56/89) |
| | International/global | 81 | (47.6) | 497 | (−2106, | 3113) | 19.8 (16/81) |

ドラッグラグの中央値は 805 日（範囲-2,556～11,831 日），平均値は 1020.9 日［標準偏差（SD）1,387 日］であり，ばらつきが非常に大きく外れ値の存在が示唆された。米国で迅速承認された抗がん剤のドラッグラグの中央値は 894 日，それ以外の品目では中央値 606 日であり，迅速承認品目でドラッグラグが拡大していた。また，迅速承認を受けた抗がん剤のうち 71.9%はドラッグラグが 2 年超だったが，通常承認を受けた抗がん剤のうちドラッグラグが 2 年超だったのは 47.8%であった。本研究で検討したドラッグラグに影響を与えうる因子のうち，差を認めたのは，固形がんで 649 日（血液癌 1,116 日），患者数の多い癌腫で 459 日（患者数の少ない癌腫 894 日），および国際共同開発で 497 日（国内開発 1,116 日）であった。

ロジスティック回帰分析による単変量解析において，迅速承認はドラッグラグの延長に有意に寄与する因子であることが示された（回帰係数=1.03，p=0.003）。また，固形がん，患者数の多い癌腫，国際共同開発はドラッグラグを短縮する有意な因子であることも明らかになった（$p<0.05$）（表 2-3）。

表 2-3. ドラッグラグに影響を与える因子の検討：単変量ロジスティック回帰分析

| Variable | Coefficient | SE | z-value | p-value |
|---|---|---|---|---|
| Accelerated approval in the U.S. | 1.03 | 0.35 | 2.94 | 0.003** |
| Solid tumor | -0.98 | 0.36 | -2.75 | 0.006** |
| Major cancer | -1.09 | 0.35 | -3.15 | 0.017** |
| Phase III (Late phase) | -0.05 | 0.35 | -0.15 | 0.885 |
| Single-arm study | 0.50 | 0.35 | 1.43 | 0.154 |
| Time-to-event endpoint | -0.15 | 0.32 | -0.48 | 0.635 |
| International/global development | -1.00 | 0.32 | 3.14 | 0.002** |

SE: standard error.　Significance level: *** $p<0.001$, ** $0.001\leq p<0.01$, * $0.01\leq p<0.05$

次にすべての因子を用いてロジスティック回帰分析による多変量解析を実施し，ドラッグラグに最も影響を与える因子を特定した（表 2-4）。解析の結果，迅速承認（オッズ比：4.48［95%信頼区間：0.61，2.39］，回帰係数：1.50，p=0.001）および第 3 相試験（オッズ比：3.69［95%信頼区間：0.03，2.59］，回帰係数：1.12，p=0.045）はドラッグラグを有意に拡大させる因子であることが，一方，患者の多い癌腫（オッズ比：0.39［95%信頼区間：-1.78，-0.16］，回帰係数：-0.97，$p = 0.019$）および国際共同開発（オッズ比：0.32［95%信頼区間：-1.85，-0.40］，回帰係数：-1.12，$p = 0.002$）はドラッグラグを有意に短縮させる因子であることが示された。

表 2-4. ドラッグラグに影響を与える因子の検討：多変量ロジスティック回帰分析

| Variable | Coefficient | Odds ratio | (95%CI) | p-value |
|---|---|---|---|---|
| (Intercept) | -1.07 | 0.34 | (-2.68, 0.54) | 0.191 |
| Accelerated approval in the U.S. | 1.50 | 4.48 | (0.61, 2.39) | 0.001*** |
| Solid tumor | -0.44 | 0.64 | (-1.34, 0.46) | 0.335 |
| Major cancer | -0.97 | 0.38 | (-1.78, -0.16) | 0.019* |
| Phase III (Late phase) | 1.31 | 3.69 | (0.03, 2.59) | 0.045* |
| Single-arm study | 1.34 | 3.81 | (-0.08, 2.75) | 0.065 |
| Time-to-event endpoint | 1.06 | 2.89 | (-0.13, 2.25) | 0.081 |
| International/global development | -1.12 | 0.32 | (-1.85, -0.40) | 0.002** |

CI: confidence interval. Significance level: *** $p<0.001$, ** $0.001 \leq p<0.01$, * $0.01 \leq p<0.05$

## 2.4. 考察

ドラッグラグは社会的な課題として長年にわたり取り上げられてきた [40]。PMDA はドラッグラグの解消を支援するため，相談業務の拡充や組織体制の強化，審査の予見性及び質を向上するという課題に対して積極的に取り組む姿勢を示している。PMDA の報告によると，2013 年から 2017 年の過去 5 年間における医薬品全体のドラッグラグの最大値は 2015 年の 1.7 年であり，2017 年時点では 0.4 年にまで短縮され，審査ラグについてはほぼ解消に至ったとされる [10]。抗がん剤に関しては，2 年以上のドラッグラグが存在することが報告されており [18] [13]（第 1 章，1.3.1 項），Yamashita らの報告によると，2006 年から 2011 年に申請された品目では日米の審査期間に有意差を認めなかった [38]。筆者の研究結果では，抗がん剤のドラッグラグの中央値は 805 日と，先行研究の結果が支持され，かつ依然として約 2 年のドラッグラグが存在することが確認された。本研究では開発ラグと審査ラグを区別してはいないが，審査ラグが解消されていることを踏まえると，この差は開発ラグに関連するものと考えられた。また，大部分の抗がん剤（92.9%）は米国先行で承認され，米国で承認されている 145 の適応症のうち 29 の適応症はいまだ日本で未承認であることが明らかとなった。

本章での研究結果から，日米の迅速承認制度の有無は抗がん剤のドラッグラグを有意に拡大する因子であるという仮説が立証された。筆者の知る限りにおいて，米国と日本の承認制度の違いがドラッグラグに影響を及ぼすことを定量的に示した研究はこれまでない。また冒頭述べたように，ドラッグラグ（開発ラグ）の要因には，開発着手の遅れ [11] [12]や承認申請時期の遅れ [15] [16]，開発戦略の変更 [13] [14]があり，抗がん剤においては患者集団の規模（希少

癌） [15] [38]も関与因子であることが知られている。これを踏まえ，ドラッグラグに最も影響を与える因子を特定するために，交絡を考慮し調整が可能な多変量解析を用いた。ロジスティック回帰分析を実施するにあたり，ドラッグラグが 2 年以下であった抗がん剤と，2 年超であった抗がん剤を 2 群に分類したが，これは本研究の分析結果からドラッグラグの中央値がおよそ 2 年（805 日）であったこと，直近 5 年間のドラッグラグの最大値は 1.7 年であったこと [10]を考慮して決定しており，ひいては生命危機を有するがん患者が新規抗がん剤の治療を 2 年超受けられない状況は社会的あるいは臨床的な影響が大きいと考えられることに準ずる。

本章の分析では，上記に加え，国際共同開発が抗がん剤のドラッグラグを有意に短縮する因子であることも同時に示された。これは上述した先行研究の報告を裏付けるものである。1998 年の ICH E5 ガイドライン導入後，日本では承認申請に海外試験結果を外挿するブリッジング戦略が徐々に増加した。ブリッジング戦略は海外で第 3 相試験の結果が得られた後に国内でブリッジング試験を行うため，その性質上ドラッグラグを完全に解消することにはつながらなかった [14]が，第 3 相試験の再実施を回避することによる効率的な薬剤開発を通じ，これまで未承認であった多くの抗がん剤を日本に導入することに貢献した。その後，近年の開発形態は国際共同へとシフトし [18] [41] [42]，国際共同開発によって世界同時申請が可能になり，ドラッグラグは大きく短縮された [13] [18]。

なお，臨床試験の実施および実施地域の決定は製薬企業の判断であるため，開発ラグには製薬企業の開発方針も影響する。福原は，製薬企業は自国での開発や承認申請を優先する傾向があることを指摘している。加えて，市場規模，治験環境，自社開発の拠点，薬価の自由度といった要素が治験実施地域の優先順位付けの際に考慮される [9]。ただし，国際共同試験が主流になりつつある今般においては，医薬品を国際共同開発することにより上述の着手ラグの緩和が期待される。例えば，仮に米国で先行して第 1 相試験を開始し，日本が参加してなかったとしても，最終的に pivotal な国際共同第 3 相試験に参加して同時申請を行うことができれば，理論上ドラッグラグはほぼ生じない（図 2-2）。

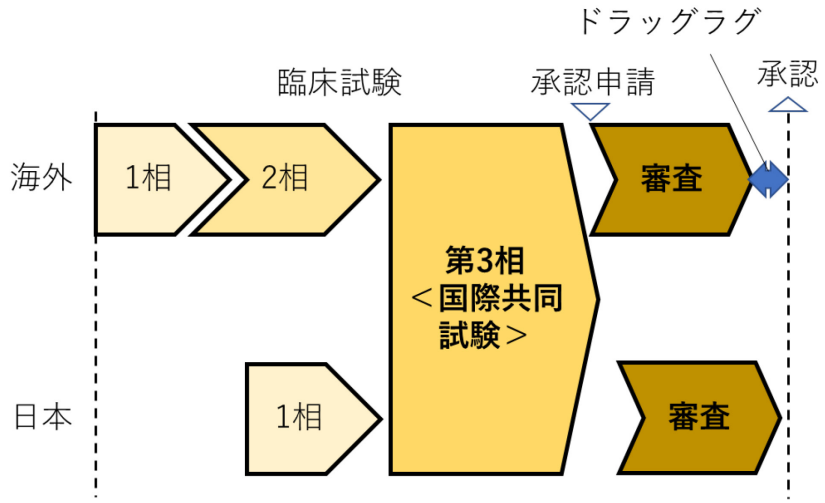



図 2-2. 国際共同開発におけるドラッグラグの概念図［参考文献 13，14，18 に基づき作成］

ただし，抗がん剤のように重篤疾患に対する治療薬については，米国では迅速承認に基づいて早期臨床試験（第 1 相・第 2 相試験）の結果で承認申請が可能であり，より早期に開発に着手しないとドラッグラグを生じることになる（図 2-3）。結果には示していないが，国際共同開発を行った場合でも，米国で迅速承認された抗がん剤では 859 日のドラッグラグが存在することを確認した。さらに，日米で承認された抗がん剤の臨床データパッケージを比較したところ，日本では約 80%の品目で臨床データパッケージに第 3 相試験が含まれていたのに対し，米国では約 35%の品目が早期臨床試験の結果に基づき承認された（表 2-1）。これは，米国 FDA が早期臨床試験の結果に基づき，積極的に抗がん剤を承認していることを裏付けるものであり，この背景には米国の迅速承認制度の存在があると考えられる。日米の承認制度違いが，新薬の承認申請時に提出する臨床データパッケージの違いや規制当局が求める必要なエビデンスレベルの差に影響している可能性は否定できず，抗がん剤のドラッグラグのさらなる解消に際しては迅速承認制度の存在が重要と考えらえた。

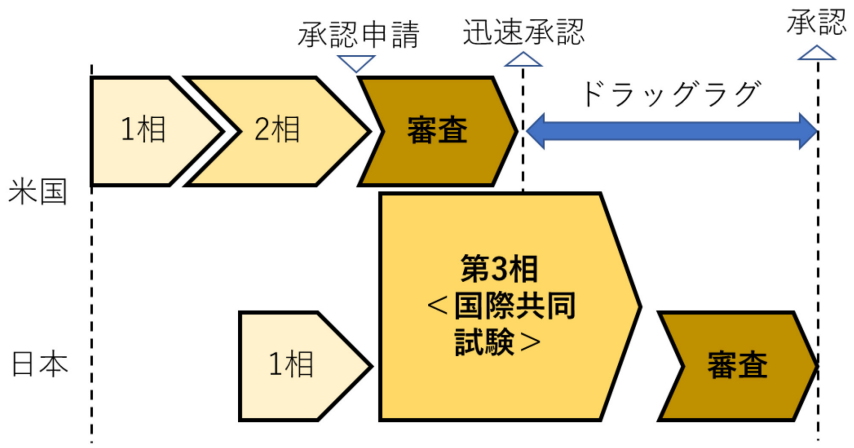



図 2-3. 米国迅速承認時のドラッグラグの概念図

2012 年，米国において臨床上意義の高い医薬品に対して，FDA から薬剤開発に関する助言や組織的な支援を受けられる breakthrough therapy designation が導入された。その後，欧州では Enhanced early dialogue to facilitate accelerated assessment of PRIority Medicines（PRIME）が [35]，日本では先駆け審査指定制度（試行的導入） [29]が相次いで導入された（第 1 章，1.3 項）。これらの制度は，産官が連携することにより有望な医薬品の開発を促進し，承認申請の予見性を高め，より早く承認を可能にする薬事制度である。米国における迅速承認制度は，1992 年に導入され長い歴史を有する。欧州では 2006 年に conditional marketing authorization が導入されたが [36]，日本には同様の制度が存在しなかった。この理由の一つに，長年にわたる 2005 年版改訂ガイドラインの運用が考えられた。2006 年 4 月に施行された 2005 年版改訂ガイドラインでは，患者数の多いがん腫では承認申請時に第 3 相試験の提出を必須としたが，患者数の少ないがん腫で第 3 相試験の実施が困難である場合にはこの要件は免除される場合がある（第 1 章）。筆者の検討の結果，約 22%の品目は早期試験（大部分が抗腫瘍効果を主要評価項目する単群試験であり，比較試験は 4 試験のみ）の結果により承認されていた。このようなガイドラインによる運用は，PMDA との個別相談で柔軟な薬剤開発が可能となることや，規制当局においては承認・申請時の判断に柔軟性をもたらすとうメリットがある反面，個別対応には判断プロセスの透明性が欠けるという課題もある。世界同時開発と同時承認を目指す現代において，薬事制度や薬剤開発ガイダンスの整備は，製薬会社が薬剤の開発戦略を立案決定する上で重要な要素となり，治験の誘致に影響する。また，承認申請時に第 3 相試験を必須とする場合には，非小細胞肺がん，胃がん，結腸・直腸がん，乳がんといった特に患者数の多いがん腫に罹患する患者では，有望な抗がん剤へのアクセスが遅れる可能性があり，治療の機会を

逸する可能性がある。

2017年10月,従来の2005年版改訂ガイドラインの手続きや要件を整備し,明確化・ルール化し,抗がん剤以外の重篤疾患領域へも展開可能とした条件付き早期承認制度が創設・導入された [43]（第 1 章)。条件付き早期承認制度は導入されてから日が浅く，運用期間は短いものの，2019 年 9 月時点において本制度の下でロルラチニブおよびペムブロリズマブの 2 品目が承認されている。両剤は米国においては迅速承認制度のもとで承認され，ドラッグラグはそれぞれ−41 日（日本の承認：2018 年 9 月 21 日，米国承認：2018 年 11 月 2 日）および 578 日（日本の承認：2018 年 12 月 21 日，米国承認：2017 年 5 月 23 日）であった。まだ実例は 2 品目に留まるが，日本における条件付き早期承認制度は抗がん剤の早期承認に向けた開発プロセスの透明性を高めることに加え，ドラッグラグの短縮に有効な可能性がある。

迅速承認制度がなかった日本では米国に比べて承認が遅れる反面，承認申請時にフルパッケージを評価することが可能となり,迅速承認よりも安全かつ確実に結果を提供できるという利点も忘れてはならない。Yamada らは，日本において新薬へのアクセスが遅れること（すなわち,欧米と比較して発売が遅れること）のトレードオフとして,他国で集積された安全性データにアクセスできる点を指摘した [44]。また，Okubo らは，日本の国内試験（用量設定あるいは pivotal 試験）を実施した場合は，実施しなかった場合に比べて治療関連死が多かったこと,また日本の国内治験の経験は市販後の薬剤使用の最適化を検討する際に重要な役割を果たす可能性があると指摘している [45]。抗がん剤は副作用が必発することから,限られた臨床データで承認された抗がん剤で未知のリスクが生じる可能性があることも考慮すべきである。ゲフィチニブは，2002 年，第 2 相試験の試験結果に基づき欧米に先行して日本で承認された。承認後に間質性肺疾患による治療関連死のリスクが報告され,さらに市販後に行われた第 3 相試験の結果から，ゲフィチニブは EGFR に活性型変異を有さない非小細胞肺がん患者には効果を示さないことも明らかとなった [46] [47]。このように,早期臨床試験に基づいて承認された薬剤に対しては,市販後に有用性を確認すること,追加の安全性対策の導入や監視のメカニズムがより重要になると考える。

## 2.5. 本章の小括

本章では，過去 11 年間に米国で承認された抗がん剤約 140 剤と日本で承認された抗がん剤 130 剤の特徴を明らかにした。米国と日本の抗がん剤の承認には平均約 2 年の差があり，ドラッグラグは未だ存在することが確認され，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になった。なお，迅速承認制度はより早く医薬品を市場に提供する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，迅速承認制度の運用期間が長い米国において，迅速承認制度の課題を明らかにするための実態調査の必要性が示唆された（第 3 章）。

世界同時開発と同時承認を目指す現代において，薬事制度や薬剤開発ガイダンスの整備は，製薬会社が薬剤の開発戦略を立案し決定する上で重要なファクターである。2005 年版改訂ガイドラインに基づき，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き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，日本における抗がん剤の承認実態，および条件付き早期承認制度の運用実態についての分析を行うこととした（第 4 章）。

# 第 3 章. 米国における迅速承認の実態調査と課題分析

## 3.1. 本章の目的

米国における迅速承認制度は 1992 年に導入され，以降，生命を脅かす重篤疾患の治療薬について，サロゲートのエンドポイントを評価した早期治験で既存治療を上回る臨床的ベネフィットが期待できる成績を示した薬剤に対して，検証試験の結果を待たずに承認を与えてきた。迅速承認制度はより早く医薬品を市場に提供するというメリットがある反面，承認時のエビデンス不足や真の有用性が示されないリスクも存在する。迅速承認を受けた場合は，市販後に臨床的ベネフィットを検証することが求められ（Subpart H, Post-marketing requirement：PMR），検証試験が実施されなかった場合や臨床的ベネフィットが示されなかった場合は，連邦規則により薬剤を市場から取り除く仕組みがある。本項では迅速承認制度が先行して実施されている米国における抗がん剤の迅速承認の実態を調査し，市販後における課題を抽出することにより，米国の迅速承認制度を評価することを目的とする。

## 3.2. 研究の方法

2000 年以降 2017 年 6 月までに迅速承認された抗がん剤を対象として，市販後臨床試験の実施状況および通常承認（full approval）への移行の状況を検討した。研究には，FDA がウエブサイトで一般公開している迅速承認品目リスト [34]を用いた。集計の方法は次のとおりである。

- Not yet converted＝臨床試験実施中
- Converted＝通常承認へ移行
- Not Converted-Indication Withdrawn＝製造販売承認の取り下げ
- Not Converted-Application Withdrawn＝適応症の承認取り下げ

通常承認に移行するまでの日数あるいは承認取り下げまでの日数は，Accelerated Approval Date と Date of Conversion- Withdrawal の差（日）として算出した。承認取り消しとなった薬剤については個別事例として評価した。

## 3.3. 研究の結果

調査対象期間に迅速承認を受けた医薬品は計 128 品目あり，このうち抗がん剤は 84 品目であった（表 3-1）。

表 3-1. 2000 年 1 月から 2017 年 6 月までに迅速承認された抗がん剤のリスト（2017 年 6 月 30 日時点）

| No. | Application Number | Applicant | Established Name | FDA Received Date | Accelerated Approval Date | Conversion - Withdrawal Status | Date of Conversion-Withdrawal |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **1** | BLA 125514 Supplement 17 | MERCK SHARP & DOHME | PEMBROLIZUMAB | 14/Dec/2016 | 18/May/2017 | Not Yet Converted | |
| **2** | BLA 125514 Supplement 16 | MERCK SHARP & DOHME | PEMBROLIZUMAB | 11/Oct/2016 | 05/Oct/2017 | Not Yet Converted | |
| **3** | BLA 761078 Supplement Original 1 | EMD SERONO | AVELUMAB | 27/Dec/2016 | 05/Sep/2017 | Not Yet Converted | |
| **4** | BLA 761069 | ASTRAZENECA PHARMACEUTICALS | DURVALUMAB | 13/Oct/2016 | 01/May/2017 | Not Yet Converted | |
| **5** | NDA 208772 | ARIAD PHARMACEUTICALS | BRIGATINIB | 29/Aug/2016 | 28/Apr/2017 | Not Yet Converted | |
| **6** | BLA 125554 Supplement 31 | BRISTOL MYERS SQUIBB | NIVOLUMAB | 12/Sep/2016 | 25/Apr/2017 | Not Yet Converted | |
| **7** | BLA 761034 Supplement 1 | GENENTECH | ATEZOLIZUMAB | 31/Oct/2016 | 17/Apr/2017 | Not Yet Converted | |
| **8** | BLA 761049 | EMD SERONO | AVELUMAB | 23/Sep/2016 | 23/Mar/2017 | Not Yet Converted | |
| **9** | BLA 125514 Supplement 15 | MERCK SHARP & DOHME | PEMBROLIZUMAB | 15/Sep/2016 | 14/Mar/2017 | Not Yet Converted | |
| **10** | BLA 125554 Supplement 24 | BRISTOL MYERS SQUIBB | NIVOLUMAB | 09/Feb/2016 | 02/Feb/2017 | Not Yet Converted | |
| **11** | NDA 205552 Supplement 16 | PHARMACYCLICS | IBRUTINIB | 23/Sep/2016 | 18/Jan/2017 | Not Yet Converted | |
| **12** | NDA 209115 | CLOVIS ONCOLOGY | RUCAPARIB | 23/Jun/2016 | 19/Dec/2016 | Converted | 04/Jun/2018 |
| **13** | BLA 761038 | ELI LILLY AND COMPANY | OLARATUMAB | 24/Feb/2016 | 19/Oct/2016 | Not Yet Converted | |
| **14** | BLA 125514 Supplement 9 | MERCK SHARP & DOHME | PEMBROLIZUMAB | 02/Sep/2016 | 08/May/2016 | Not Yet Converted | |
| **15** | BLA 761034 | GENENTECH | ATEZOLIZUMAB | 01/Dec/2016 | 18/May/2016 | Not Yet Converted | |
| **16** | BLA 125554 Supplement 19 | BRISTOL MYERS SQUIBB | NIVOLUMAB | 03/Jan/2016 | 17/May/2016 | Not Yet Converted | |
| **17** | NDA 208573 | ABBVIE | VENETOCLAX | 29/Oct/2015 | 04/Nov/2016 | Converted | 06/Aug/2018 |
| **18** | BLA 125554 Supplement 7 | BRISTOL MYERS SQUIBB | NIVOLUMAB | 23/Jul/2015 | 23/Jan/2016 | Not Yet Converted | |
| **19** | NDA 208434 | HOFFMAN LA ROCHE | ALECTINIB | 07/Jun/2015 | 12/Nov/2015 | Converted | 11/Jun/2017 |
| **20** | BLA 761036 | JANSSEN BIOTECH | DARATUMUMAB | 07/Sep/2015 | 16/Nov/2015 | Converted | 21/Nov/2016 |
| **21** | NDA 208065 | ASTRAZENECA PHARMACEUTICALS | OSIMERTINIB | 06/May/2015 | 13/Nov/2015 | Converted | 30/Mar/2017 |

| No. | Application Number | Applicant | Established Name | FDA Received Date | Accelerated Approval Date | Conversion - Withdrawal Status | Date of Conversion-Withdrawal |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **22** | BLA 125514 Supplement 5 | MERCK SHARP & DOHME | PEMBROLIZUMAB | 04/Feb/2015 | 10/Feb/2015 | Converted | 24/Oct/2016 |
| **23** | BLA 125554 Supplement 2 | BRISTOL MYERS SQUIBB | NIVOLUMAB | 30/Mar/2015 | 30/Sep/2015 | Not Yet Converted | |
| **24** | NDA 205353 | NOVARTIS PHARMACEUTICALS | PANOBINOSTAT | 24/Mar/2014 | 23/Feb/2015 | Not Yet Converted | |
| **25** | NDA 207103 | PFIZER | PALBOCICLIB | 13/Aug/2014 | 02/Mar/2015 | Converted | 31/Mar/2017 |
| **26** | BLA 125554 | BRISTOL MYERS SQUIBB | NIVOLUMAB | 30/Jul/2014 | 22/Dec/2014 | Not Yet Converted | |
| **27** | NDA 206162 | ASTRAZENECA PHARMACEUTICALS | OLAPARIB | 02/Mar/2014 | 19/Dec/2014 | Converted | 17/Aug/2017 |
| **28** | BLA 125557 | AMGEN | BLINATUMOMAB | 19/Sep/2014 | 12/Mar/2014 | Converted | 07/Nov/2017 |
| **29** | BLA 125514 | MERCK SHARP & DOHME | PEMBROLIZUMAB | 22/Nov/2013 | 09/Apr/2014 | Converted | 18/Dec/2015 |
| **30** | NDA 205858 | GILEAD SCIENCES | IDELALISIB | 09/Nov/2013 | 23/Jul/2014 | Not Yet Converted | |
| **31** | NDA 206256 | SPECTRUM PHARMACEUTICALS | BELINOSTAT | 12/Sep/2013 | 07/Mar/2014 | Not Yet Converted | |
| **32** | NDA 205755 | NOVARTIS PHARMACEUTICALS | CERITINIB | 24/Dec/2013 | 29/Apr/2014 | Converted | 26/May/2017 |
| **33** | NDA 205552 Supplement Original 2 | PHARMACYCLICS | IBRUTINIB | 28/Jun/2013 | 12/Feb/2014 | Converted | 28/Jul/2014 |
| **34** | NDA 202806 Supplement 2 | NOVARTIS PHARMACEUTICALS | DABRAFENIB | 07/Sep/2013 | 01/Sep/2014 | Converted | 20/Nov/2015 |
| **35** | NDA 204114 Supplement 1 | NOVARTIS PHARMACEUTICALS | TRAMETINIB | 07/Aug/2013 | 01/Aug/2014 | Converted | 20/Nov/2015 |
| **36** | NDA 205552 | PHARMACYCLICS | IBRUTINIB | 28/Jun/2013 | 13/Nov/2013 | Not Yet Converted | |
| **37** | BLA 125409 Supplement 51 | GENENTECH | PERTUZUMAB | 05/Jan/2013 | 30/Sep/2013 | Converted | 20/Dec/2017 |
| **38** | NDA 204026 | CELGENE | POMALIDOMIDE | 04/Oct/2012 | 02/Aug/2013 | Converted | 23/Apr/2015 |
| **39** | NDA 203469 | ARIAD PHARMACEUTICALS | PONATINIB | 27/Sep/2012 | 14/Dec/2012 | Converted | 28/Nov/2016 |
| **40** | NDA 203585 | TEVA PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL | OMACETAXINE MEPESUCCINATE | 30/Mar/2012 | 26/Oct/2012 | Converted | 02/Oct/2014 |
| **41** | NDA 203985 | NOVARTIS PHARMACEUTICALS | EVEROLIMUS | 29/Feb/2012 | 29/Aug/2012 | Converted | 29/Jan/2016 |

| No. | Application Number | Applicant | Established Name | FDA Received Date | Accelerated Approval Date | Conversion - Withdrawal Status | Date of Conversion-Withdrawal |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **42** | NDA 202497 | TALON THERAPEUTICS | VINCRISTINE SULFATE (LIPOSOMAL) | 07/Dec/2011 | 08/Sep/2012 | Not Yet Converted | |
| **43** | NDA 202714 | ONYX THERAPEUTICS | CARFILZOMIB | 27/Sep/2011 | 20/Jul/2012 | Converted | 21/Jan/2016 |
| **44** | NDA 022334 Supplement 17 | NOVARTIS PHARMACEUTICALS | EVEROLIMUS | 19/Dec/2011 | 26/Apr/2012 | Converted | 18/Feb/2016 |
| **45** | NDA 202570 | PF PRISM CV | CRIZOTINIB | 30/Mar/2011 | 26/Aug/2011 | Converted | 20/Nov/2013 |
| **46** | BLA 125388 | SEATTLE GENETICS | BRENTUXIMAB VEDOTIN | 28/Feb/2011 | 19/Aug/2011 | Converted | 17/Aug/2015 |
| **47** | BLA 125388 Supplement 6 | SEATTLE GENETICS | BRENTUXIMAB VEDOTIN | 28/Feb/2011 | 19/Aug/2011 | Converted | 20/Mar/2018 |
| **48** | NDA 022393 Supplement 4 | CELGENE | ROMIDEPSIN | 17/Dec/2010 | 16/Jun/2011 | Not Yet Converted | |
| **49** | NDA 022334 Supplement 6 | NOVARTIS PHARMACEUTICALS | EVEROLIMUS | 30/Apr/2010 | 29/Oct/2010 | Converted | 29/Jan/2016 |
| **50** | NDA 021986 Supplement 8 | BRISTOL MYERS SQUIBB | DASATINIB | 28/Apr/2010 | 28/Oct/2010 | Converted | 08/Dec/2015 |
| **51** | NDA 022068 Supplement 5 | NOVARTIS PHARMACEUTICALS | NILOTINIB | 21/Dec/2009 | 17/Jun/2010 | Converted | 27/Jan/2015 |
| **52** | NDA 022059 Supplement 7 | NOVARTIS PHARMACEUTICALS | LAPATINIB | 31/Mar/2009 | 29/Jan/2010 | Not Yet Converted | |
| **53** | BLA 125326 | NOVARTIS PHARMACEUTICALS | OFATUMUMAB | 30/Jan/2009 | 26/Oct/2009 | Converted | 17/Apr/2014 |
| **54** | NDA 022468 | ALLOS THERAPEUTICS | PRALATREXATE | 24/Mar/2009 | 24/Sep/2009 | Not Yet Converted | |
| **55** | BLA 125085 Supplement 169 | GENENTECH | BEVACIZUMAB | 11/Mar/2008 | 05/May/2009 | Converted | 12/May/2017 |
| **56** | NDA 021588 Supplement 25 | NOVARTIS PHARMACEUTICALS | IMATINIB MESYLATE | 24/Jun/2008 | 19/Dec/2008 | Converted | 31/Jan/2012 |
| **57** | NDA 022273 | SANOFI AVENTIS | FLUDARABINE PHOSPHATE | 19/Nov/2007 | 18/Dec/2008 | Not Converted-Application Withdrawn | 31/Dec/2011 |
| **58** | NDA 021462 Supplement 15 | ELI LILLY AND COMPANY | PEMETREXED DISODIUM | 28/Aug/2007 | 26/Sep/2008 | Converted | 07/Feb/2009 |
| **59** | BLA 125085 Supplement 91 | GENENTECH | BEVACIZUMAB | 24/May/2006 | 22/Feb/2008 | Not Converted-Indication Withdrawn | 18/Nov/2011 |

| No. | Application Number | Applicant | Established Name | FDA Received Date | Accelerated Approval Date | Conversion - Withdrawal Status | Date of Conversion-Withdrawal |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **60** | NDA 022068 | NOVARTIS PHARMACEUTICALS | NILOTINIB | 29/Sep/2006 | 29/Oct/2007 | Converted | 14/Jan/2011 |
| **61** | NDA 021588 Supplement 16 | NOVARTIS PHARMACEUTICALS | IMATINIB MESYLATE | 28/Mar/2006 | 27/Sep/2006 | Converted | 04/Jan/2011 |
| **62** | BLA 125147 | AMGEN | PANITUMUMAB | 29/Mar/2006 | 27/Sep/2006 | Converted | 23/May/2014 |
| **63** | NDA 021986 | BRISTOL MYERS SQUIBB | DASATINIB | 28/Dec/2005 | 28/Jun/2006 | Converted | 21/May/2009 |
| **64** | NDA 021430 Supplement Original 1 | CELGENE | THALIDOMIDE | 23/Dec/2003 | 25/May/2006 | Converted | 19/Jun/2014 |
| **65** | NDA 021968 Supplement Original 1 | CP PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL | SUNITINIB MALEATE | 08/Nov/2005 | 26/Jan/2006 | Converted | 02/Feb/2007 |
| **66** | NDA 020726 Supplement 12 | NOVARTIS PHARMACEUTICALS | LETROZOLE | 28/Jun/2005 | 28/Dec/2005 | Converted | 30/Apr/2010 |
| **67** | NDA 021877 | NOVARTIS PHARMACEUTICALS | NELARABINE | 29/Apr/2005 | 28/Oct/2005 | Not Yet Converted | |
| **68** | NDA 021673 | GENZYME | CLOFARABINE | 30/Mar/2004 | 28/Dec/2004 | Not Yet Converted | |
| **69** | BLA 125011 Supplement 24 | GLAXOSMITHKLINE | TOSITUMOMAB AND IODINE I 131 TOSITUMOMAB | 07/Mar/2004 | 22/Dec/2004 | Not Converted-Indication Withdrawn | 23/Oct/2013 |
| **70** | NDA 020726 Supplement 11 | NOVARTIS PHARMACEUTICALS | LETROZOLE | 29/Apr/2004 | 29/Oct/2004 | Converted | 30/Apr/2010 |
| **71** | NDA 021677 Supplement Original 1 | ELI LILLY AND COMPANY | PEMETREXED DISODIUM | 11/Apr/2003 | 19/Aug/2004 | Converted | 07/Feb/2009 |
| **72** | BLA 125084 | ELI LILLY AND COMPANY | ERBITUX | 14/Aug/2003 | 02/Dec/2004 | Converted | 07/Jun/2012 |
| **73** | BLA 125084 | ELI LILLY AND COMPANY | ERBITUX | 14/Aug/2003 | 02/Dec/2004 | Converted | 10/Feb/2017 |
| **74** | NDA 021335 Supplement 3 | NOVARTIS PHARMACEUTICALS | IMATINIB MESYLATE | 28/Jun/2002 | 20/May/2003 | Converted | 27/Sep/2006 |
| **75** | NDA 021602 | MILLENNIUM PHARMACEUTICALS | BORTEZOMIB | 21/Jan/2003 | 13/May/2003 | Converted | 25/Mar/2005 |
| **76** | NDA 021399 | ASTRAZENECA UK LTD | GEFITINIB | 08/May/2002 | 05/May/2003 | Not Converted-Application Withdrawn | 25/Apr/2012 |
| **77** | NDA 021335 Supplement 4 | NOVARTIS PHARMACEUTICALS | IMATINIB MESYLATE | 28/Jun/2002 | 20/Dec/2002 | Converted | 27/May/2009 |

| No. | Application Number | Applicant | Established Name | FDA Received Date | Accelerated Approval Date | Conversion - Withdrawal Status | Date of Conversion-Withdrawal |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **78** | NDA 020541 Supplement 10 | ANI PHARMACEUTICALS | ANASTROZOLE | 03/May/2002 | 09/May/2002 | Converted | 16/Sep/2005 |
| **79** | NDA 021492 | SANOFI AVENTIS | OXALIPLATIN | 24/Jun/2002 | 08/Sep/2002 | Converted | 01/Sep/2004 |
| **80** | BLA 125019 | SPECTRUM PHARMACEUTICALS | IBRITUMOMAB TIUXETAN | 11/Jan/2000 | 19/Feb/2002 | Converted | 09/Mar/2009 |
| **81** | NDA 021335 Supplement 1 | NOVARTIS PHARMACEUTICALS | IMATINIB MESYLATE | 16/Oct/2001 | 02/Jan/2002 | Converted | 26/Sep/2008 |
| **82** | NDA 021335 | NOVARTIS PHARMACEUTICALS | IMATINIB MESYLATE | 27/Feb/2001 | 05/Oct/2001 | Converted | 12/Aug/2003 |
| **83** | BLA 103948 | GEMZYME | ALEMTUZUMAB | 23/Dec/1999 | 05/Jul/2001 | Converted | 19/Sep/2007 |
| **84** | NDA 021174 | WYETH PHARMACEUTICALS | GEMTUZUMAB OZOGAMICIN | 29/Oct/1999 | 17/May/2000 | Not Converted-Application Withdrawn | 28/Nov/2011 |

2017 年 6 月 30 日までに市販後臨床試験の結果が得られ通常承認へ移行したのは 51 品目（60.7%），通常承認に至っていないのは 28 品目（33.3%），製造販売承認の取り下げあるいは適応症の承認取り下げが行われたのは 5 品目（6.0%）であった（図 3-1）。承認取り下げ品目の内訳は，BEVACIZUMAB（AVASTIN），TOSITUMOMAB（BEXXAR），FLUDARABINE PHOSPHATE（OFORTA），GEFITINIB（IRESSA），GEMTUZUMAB OZOGAMICIN（MYLOTARG）であった。

通常承認に移行した 51 品目における通常承認に移行するまでの日数は，平均値 1371.3 日（標準偏差：883.4 日），中央値は 1227 日（範囲：135-4454 日）であり，承認取り下げとなった 5 品目の承認取り下げまでの日数の平均値は 2639.0 日（標準偏差：1341.2 日），中央値は 3228 日（範囲：1109-4213 日）であった。

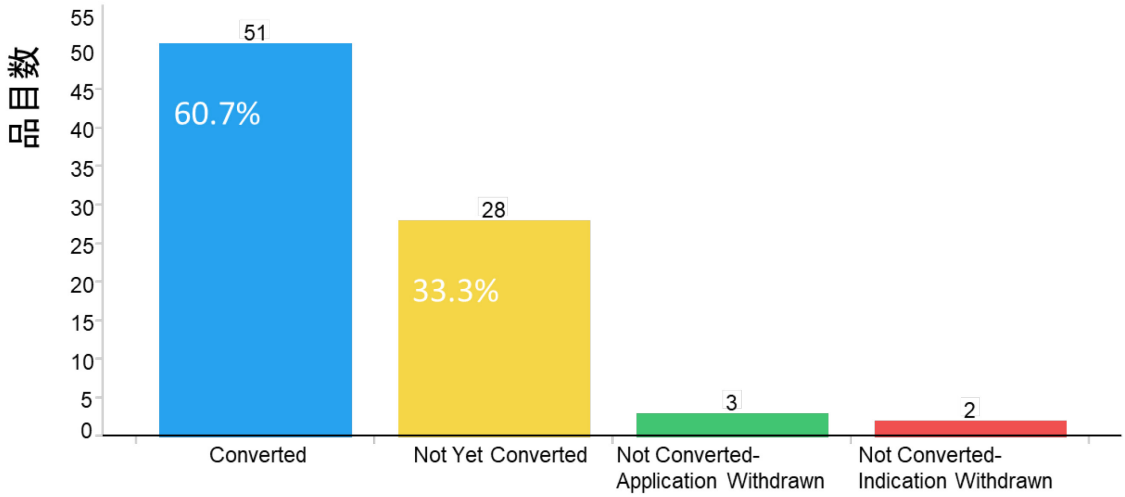



図 3-1. Conversion/Withdrawal Status（2017 年 6 月 30 日時点）

以下に承認が取り消された 5 品目について，迅速承認から取り下げまでの経緯を調査した結果を示す。

### 3.3.1. BEVACIZUMAB（AVASTIN）

2008 年 2 月 22 日，FDA は E2100 試験の結果に基づき，HER2 陰性乳がんに対する治療薬としてベバシズマブを迅速承認した。E2100 試験において，パクリタキセルとベバシズマブの併用療法は，パクリタキセル単独療法に比べ，無増悪期間を有意に延長し（中央値 11.8 vs. 5.9 ヵ月，ハザード比 0.60，$p<0.001$），高い奏効率を示した（36.9% vs. 21.2%，$p<0.001$）ものの，全生存期間については有意な延長は認められなかった（中央値 26.7 vs. 25.2 ヵ月，ハザード比：0.88，$p=0.16$）。安全性について，パクリタキセルとベバシズマブの併用療法群

では，パクリタキセル単独療法群に比べ，グレード 3~5 の毒性の発現頻度が高く，ベバシズマブ特有の毒性として，主に高血圧，血栓塞栓症，左室機能不全，心筋症，消化管穿孔および蛋白尿が懸念された。また，併用群では治療関連死と報告されたのに対し，パクリタキセル単独療法群で治療関連死した患者は報告されなかった [48]。

PMR として，ベバシズマブの有用性を検証するための市販後第 3 相試験が 2 本実施された（AVADO 試験 [49]および RIBBON-1 試験 [50]）。いずれの試験においても，ベバシズマブ群は対照群に対して無増悪生存期間および奏効率において統計学的な有意差を示したが，全生存期間については統計学的有意差が示されなかった（表 3-2）。

表 3-2. AVADO 試験 [49]および RIBBON-1 試験 [50]の成績

| AVADO 試験 | Median PFS (M) | Median OS (M) | ORR (%) |
|---|---|---|---|
| Docetaxel + Avastin (15 mg/kg) vs. Docetaxel + Placebo | 10.1 vs 8.1 | 30.2 vs 31.9 | 64.1 vs 46.4 |
| **Hazard ratio** (95% CI)<br>**p value** | **0.67** (0.54–0.73)<br>**p < 0.001** | **1.03** (0.7–1.33)<br>**p = 0.85** | NA<br>**p < 0.001** |
| Docetaxel + Avastin (7.5 mg/kg) vs. Docetaxel + Placebo | 9.0 vs 8.1 | 30.8 vs 31.9 | 55.2 vs 46.4 |
| **Hazard ratio** (95% CI)<br>**p value** | **0.80** (0.65–1.00)<br>**p = 0.045** | **1.05** (0.81–1.36)<br>**p = 0.72** | NA<br>**p = 0.07** |

| RIBBON-1 試験 | Median PFS (M) | Median OS (M) | ORR (%) |
|---|---|---|---|
| Taxene/Anthracycline + Avastin vs Taxene/Anthracycline + Placebo | 9.2 vs 8.0 | 27.5 vs NR | 51.3 vs 37.9 |
| **Hazard ratio** (95% CI)<br>**p value** | **0.64** (0.52–0.80)<br>**p < 0.0001** | **1.03** (0.77–1.38)<br>**p = 0.83** | NA (4.6, 22.3)<br>**p = 0.0054** |
| Capecitabine + Avastin vs Capecitabine + Placebo | 8.6 vs 5.7 | 25.7 vs 22.8 | 35.4 vs 23.6 |
| **Hazard ratio** (95% CI)<br>**p value** | **0.69** (0.56–0.84)<br>**p = 0.0002** | **0.85** (0.63–1.14)<br>**p = 0.27** | NA (3.4, 26.2)<br>**p = 0.0097** |

この 2 つの試験結果を受け，2011 年 11 月 18 日，FDA はベバシズマブの併用療法は乳がんに対する有効性および安全性を示せなかったとして乳がんの適応症を取り下げた [51]。

### 3.3.2. TOSITUMOMAB（BEXXAR）

Tositumomab は 2003 年に初回承認を取得し，2004 年 12 月 22 日に迅速承認として適応拡大が承認された。いずれの承認も単群試験の奏効率によるものであり，生存期間の延長は証明されていなかった。

PMR として行った臨床試験（NCT00268983 [52]）は，患者の組み入れが難

航し，2011 年 2 月，グラクソスミスクライン社は試験の完遂は困難であることを Oncology Drug Advisory Committee（ODAC）に報告した。その代わりに，当時 SWOG が実施中であった臨床試験の提出を提案した。2013 年，SWOG 試験の結果が公表されたが，2 年生存率は tositumomab 群で 93%，リツキシマブ群で 97%（p=0.08）と tositumomab 群で劣る結果であり，tositumomab のベネフィットは検証されなかった。なお米国添付文書では，tositumomab の副作用として投与時の重度のアレルギー反応,および長期のあるいは重度の血球減少症が報告されており，さらに臨床試験に参加した患者の 10%の患者で 2 次がんが報告されたことが掲載されている。

その後の 2014 年 2 月 20 日，売り上げの落ち込み予想と代替治療が利用可能であることを理由に，tositumomab の製造販売承認は自主的に取り下げられた [53]。

### 3.3.3. FLUDARABINE PHOSPHATE（OFORTA）

2008 年 12 月 19 日，FDA は 1 つの主要な単群試験と 2 つの補助的臨床試験（単群および比較試験）の成績（奏効率）に基づき，fludarabine を迅速承認した。PMR として fludarabine と chlorambucil の比較試験の実施が求められた。申請者であった Antisoma 社は，本試験の開始予定は 2009 年 9 月，治験総括報告書の提出は 2014 年 7 月を見込んでいた [54]。その後，fludarabine の米国における商業権は Antisoma 社からサノフィ・アベンティス社に売却された。

2011 年 2 月 10 日，FDA は Subpart H の要件が満たされず，臨床的有用性が検証されなかったことを理由として,申請者自ら承認申請を取り下げることを求めた。2011 年 6 月 24 日，サノフィ・アベンティス社は書簡にて，商業上の需要の欠如と市販後臨床試験の完了が非常に困難であったことを主張。2011 年 7 月 8 日，FDA は fludarabine の承認取り下げと公聴会の免除についてサノフィ・アベンティス社と合意することを通知した [55]。

### 3.3.4. GEFITINIB（IRESSA）

2003 年 5 月 5 日，ゲフィチニブは 2 つの無作為化，2 重盲検，第 2 相試験の奏効率に基づき,プラチナ製剤およびドセタキセル製剤が無効であった進行 NSCLC 患者の単剤療法として米国で迅速承認された。アストラゼネカ社は，PMR に基づき，臨床的ベネフィットを確認するために 3 つの無作為化比較試験（IBREESE，ISEL，INTEREST）を実施した（表 3-3）。

表 3-3. ゲフィチニブの市販後臨床試験

| | IBREESE | INTEREST [56] | ISEL [57] |
|---|---|---|---|
| 試験課題名 | A Randomized, controlled, double-blind, study comparing ZD1839 treatment with best supportive care in refractory, symptomatic stage III/IV NSCLC patients. | A Randomized, Open-Label, Parallel Group, International, Multicenter, Phase III Study of Oral ZD1839 Versus Intravenous Docetaxel in Patients With Locally Advanced or Metastatic Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer who have Previously Received Platinum-Based Chemotherapy | A Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group, Multicentre, Randomized, Phase III Survival Study Comparing ZD1839 Plus Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo Plus BSC In Patients With Advanced NSCLC Who Have Received One or Two Prior Chemotherapy Regimens and Are Refractory or Intolerant To Their Most Recent Regimen |
| 治験薬 | Gefitinib+BSC vs. Placebo+BSC | Gefitinib vs. Docetaxel | Gefitinib vs. Placebo |
| 主要評価項目 | symptom improvements | overall survival (Non-inferiority) | overall survival (Superiority) |
| 全生存期間中央値<br>（ゲフィチニブ vs.対照薬）<br>ハザード比（信頼区間）<br>p 値 | Not Applicable | 7.6 vs. 8.0 months<br><br>1.02（96% CI: 0.91–1.15）<br>NA | 5.6 vs. 5.1 months<br><br>0.89（95% CI: 0.77-1.02）<br>p=0.087 |
| 無増悪生存期間（PFS）・治療成功期間（TTF）中央値<br>（ゲフィチニブ vs.対照薬）<br>ハザード比（信頼区間）<br>p 値 | Not Applicable | mPFS: 2.2 vs. 2.7 months<br><br>1.04（95% CI: 0.93–1.18）<br>p=0.47 | mTTF: 3.0 vs. 2.6 months<br><br>0.82（95% CI: 0.73–0.92）<br>p=0.0006 |
| 奏効率<br>（ゲフィチニブ vs.対照薬）<br>オッズ比（信頼区間）<br>p 値 | Not Applicable | 9.1% vs. 7.6%<br><br>1.22（95% CI: 0.82–1.84）<br>p=0.33 | 8.0% vs. 1.3%<br><br>7.28（95% CI: 3·1–16.9）<br>p<0·0001 |

3 つの無作為化試験のうち IBREESE 試験は，2004 年 9 月，治験実施可能性の問題により途中中止となったため結果は公開されていない。INTEREST 試験は，ゲフィチニブとドセタキセルの全生存期間（OS）を比較・評価する非劣勢試験であった。ゲフィチニブ群の全生存期間は 7.6 ヵ月，ドセタキセル群の全生存期間は 8.0 ヵ月と，ドセタキセルに対する非劣勢は示されたが，ゲフィチニブの優越性は示されなかった。ISEL 試験は，ゲフィチニブとプラセボの生存期間を比較する試験であった。2014 年 12 月，初回の試験成績が報告され，全生存期間の中央値はゲフィチニブ群が 5.6 ヵ月，プラセボ群で 5.1 ヵ月（ハザード比 0.89，p=0.87）と統計学的な有意差を認めなかった。また，市販後に間質性肺疾患の発現率が増加し，致死的な転帰に至った患者もみられた。この結果を踏まえ，FDA は 2005 年 6 月に添付文書改訂を承認し，ゲフィチニブの使用をベネフィットが得られている，あるいは以前にベネフィットが得られた患者への使用に限定した。

また，「イレッサ（ゲフィチニブ）アクセスプログラム」と呼ばれる医薬品リスク管理計画の下で流通を制限することとし，2005 年 6 月 17 日以前に治験審査委員会の承認を受けた臨床試験に参加中の患者または新たに参加する患者，過去に投与経験がある患者，あるいはベネフィットを得たことがある患者に使用を制限した。

2012 年 4 月，ゲフィチニブの製造販売承認は自主的に取り下げられた。

### 3.3.5. GEMTUZUMAB OZOGAMICIN（MYLOTARG）

2000 年 5 月，ゲムツズマブオゾガマイシンは，従来の化学療法の対象とならない 60 歳以上の CD33 陽性再発 AML 患者を適応症として迅速承認を受けた。迅速承認は，3 つの早期臨床試験おける完全奏効の割合と許容可能な安全性プロファイルに基づく。臨床的ベネフィットを検証するため，PMR として S0106 試験を実施したものの，化学療法単独療法と比べ，化学療法とゲムツズマブオゾガマイシン併用療法による臨床上のベネフィットは認められず[全生存期間はゲムツズマブオゾガマイシン併用療法群で 41 ヵ月，化学療法群で 61 ヵ月，ハザード比 1.13（95% CI, 0.90-1.42），p = 0.59。その他の評価項目は表 3-4 を参照]，その一方で治験薬に関連した死亡が増加した [58]。治療関連死の主な原因は，有害事象，感染および急性呼吸窮迫症候群であった。また，ゲムツズマブオゾガマイシンと関連する肝静脈閉塞性疾患は致死的経過をたどり，市販後に発現率の増加がみられた [59]。本試験成績および他の第 3 相試験の試験成績を評価した結果，ゲムツズマブオゾガマイシンの製造販売承認は自主的に撤回された。

表 3-4　ゲムツズマブオゾガマイシン併用療法群および化学療法単独療法群における，導入化学療法実施後の治療成績の要約 [58]

| Group | Number of pts | CR | | CR or CRi | | Resistant disease | | OS at 5 years | | RFS at 5 years | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | % | 95% CI | % | 95% CI | % | 95% CI | % | 95% CI | % | 95% CI |
| **DA+GO** | 295 | 69 | 63-74 | 76 | 69-79 | 15 | 12-20 | 46 | 40-52 | 43 | 36-50 |
| **DA** | 300 | 70 | 64-75 | 74 | 69-79 | 20 | 16-25 | 50 | 44-56 | 42 | 35-49 |
| ***P**** | | 0.59 | | 0.36 | | 0.065 | | 0.85 | | 0.40 | |

*One-sided *P* value for superior outcome (higher CR rate, lower RD, HR<1) in DA+GO group, based on Fisher's exact test (CR, RD) or logrank test (OS, RFS).
Pts: patients, CR: complete response, CRi :CR with incomplete hematologic recovery, OS: overall survival, RFS: relapse free survival, CI: confidence interval, DA: daunorubicin and cytarabine, GO: gemtuzumab ozogamicin,

## 3.4.　考察

がん患者は生命予後不良であることから，ベネフィット・リスクに優れた抗がん剤であれば可能な限り早く利用したいという医療ニーズが常在し，それに応える規制の整備と製薬企業の開発戦略を融合させることが重要である。代替エンドポイントを用いた早期臨床試験の成績に基づき，高い臨床的有用性が示唆された抗がん剤をいち早く承認することを可能とした米国の迅速承認制度は，がん患者あるいは医療者のニーズに応えるものである。また，重篤疾患の医薬品開発を支援する 4 つの薬事制度について触れている「Guidance for Industry，Expedited Programs for Serious Conditions – Drugs and Biologics」では，迅速承認を見据えた代替エンドポイントの考え方等が示されており，米国の迅速承認制度は製薬企業にとっても抗がん剤開発戦略の策定と承認申請までの予見性を高める制度であるといえる。

なお，迅速承認の可否を判断する際の明確な判断根拠，すなわち具体的な有効性の基準は示されておらず，審査時に「現在の治療法に比べて優れており」「臨床的ベネフィットを予測しうる代替のエンドポイントにおいて高い有用性が示唆される」か否か判断される。判断根拠は示されていない理由として，がんの治療法の進歩は目覚ましく，現在の治療法（審査時点で米国で利用可能であり，当該疾患の標準治療として認められるもの）が時代によって変わりうるためと考えらえる。なお，迅速承認に際して，判断に迷う場合などは，必要に応じて oncology drug advisory committee（ODAC）など外部専門家の意見を聞くこともあるとされる。

こういった利点がある一方で，早期試験で承認申請を判断する際にはリスクを伴うことも明らかである。疾患領域全体における第 2 相試験から第 3 相試験への移行率は 38%，さらに承認申請を行った薬剤のうち実際に承認取得・市販に至った薬剤は 77%との報告もあり [60]，迅速承認された抗がん剤の中には必ずしも臨床的有用性がないものも含まれる可能性がある。迅速承認に際

しては，PMR として市販後臨床試験を実施し，臨床的ベネフィットを検証することが求められている。筆者の研究結果から，迅速承認を受けた 84 の抗がん剤のうち，約 60%の 51 品目については市販後に臨床的ベネフィットの検証を完了したことが明らかとなった。臨床的ベネフィットが検証されず，承認の取り消しが行われた品目は 5 つ（5%）存在したものの，承認取り消し事例はわずかであったことを踏まえると，米国の迅速承認制度は全体としてうまく機能していると考えられた。一方で承認取り消し事例を無視してはならず，本研究で明らかになった課題を以下に示す。

**1）市販後臨床試験の実施可能性と実施期間**

本章の研究結果より，通常承認あるいは取り下げに至るまでの期間（すなわち，臨床的ベネフィットの検証にかかる期間）は，通常承認移行品目で平均 1371.3 日（約 3.8 年），承認取り下げ品目で平均 2639.0 日（約 7.2 年）と長期にわたることが明らかとなった。また，約 30%の品目は 2017 年 6 月の時点で通常承認へ移行しておらず，2004 年に迅速承認された CLOFARABINE，2005 年に迅速承認された NELARABINE に至っては，10 年以上経過した 2017 年においても試験を完了していない。本項で詳述した Tositumomab の市販後試験では，迅速承認時の適応症と近い集団を対象としたものの，患者の組み入れが難航して完遂することができなかった。以上より，臨床的ベネフィットの検証期間は課題の一つと考えられた。この背景には，承認された新薬と従来の標準治療あるいは best supportive care（BSC）とを比較検討する臨床試験を迅速承認後に実施することが，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という点が考えられた。

**2）第 2 相試験と第 3 相試験のデザイン**

先に述べた臨床試験実施上の現実性も含め，PMR として実施する市販後臨床試験では，承認の対象となった集団とは別の集団を対象とすることも許可されている。ただ，第 2 相試験と第 3 相試験の設定を大きく変える場合には，臨床効果が検証されないリスクを十分に検討する必要がある。承認取り下げとなった 5 品目の市販後臨床試験では，ベバシズマブについては併用化学療法としてドセタキセル，タキサン・アントラサイクリン，あるいはカペシタビンが，Tositumomab については化学療法との併用（SWOG 試験）が，Fludarabine については治療歴のない CLL が，ゲフィチニブについては 2 次治療の患者が，ゲムツズマブオゾガマイシンについては 60 歳以下の若年患者を対象に化学療法との併用が評価されており，いずれも迅速承認時に有効性と安全性が評価された集団あるいはレジメンとは別の患者集団や治療法が評価されていた（表 3-4）。

表 3-4. 迅速承認時の適応症と市販後臨床試験で評価された患者集団および治療レジメン

| Drug Name | Accelerate Approval Indication [34] | Targeted population and treatment regimens in post-marketing studies |
|---|---|---|
| Bevacizumab (AVASTIN) | New Indication For Use In Combination With Paclitaxel For The Treatment Of Patients Who Have Not Received Chemotherapy For Metastatic HER2 Negative Breast Cancer | 1. Docetaxel ± Bevacizumab for the first-line treatment of HER2–negative metastatic breast cancer [49]<br>2. Taxene/Anthracycline ± Bevacizumab or Capecitabine ± Bevacizumab for first-line treatment of HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer [50] |
| Tositumomab and Iodine I 131 Tositumomab (BEXXAR) | Expand The Indication To Include Patients With Relapsed Or Refractory, Low Grade, Follicular Or Transformed CD20 Positive Non-Hodgkin's Lymphoma Who Have Not Received Rituximab | 1. Rituximab vs Tositumomab (BEXXAR) for Relapsed Follicular Non-Hodgkins Lymphoma [52]<br>2. Chemotherapy + Tositumomab or Rituximab in patients with newly diagnosed follicular lymphoma [61] |
| Fludarabine phosphate (OFORTA) | For The Treatment Of Adults Pts With B Cell CLL Whose Disease Has Not Responded To Or Who Have Not Responded To Or Has Progressed During Or After Treatment With At Least One Standard Alkylating-Agent Containing Regimen | Fludarabine phosphate vs. chlorambucil in patients with previously untreated progressive CLL. [62] |
| Gefitinib (IRESSA) | As A Monotherapy For The Treatment Of Patients With Locally Advanced Or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer After Failure Of Both Platinum-Based And Docetaxel Chemotherapy | 1. BSC ± Gefitinib in Symptomatic Patients with Advanced NSCLC [63]<br>2. Gefitinib vs. Docetaxel in Patients With Locally Advanced or Metastatic Recurrent NSCLC who have Previously Received Platinum-Based Chemotherapy [56]<br>3. BSC± Gefitinib In Patients With Advanced NSCLC Who Have Received One or Two Prior Chemotherapy Regimens and Are Refractory or Intolerant To Their Most Recent Regimen [57] |
| Gemtuzumab ozogamicin (MYLOTARG) | For The Treatment Of Patients With CD33 Positive Acute Myeloid Leukemia In First Relapse Who Are 60 Years Of Age Or Older And Who Are Not Considered Candidates For Cytotoxic Chemotherapy | Standard induction and Postconsolidation therapy (daunorubicin + cytarabine) ± gemtuzumab ozogamicin in younger patients with acute myeloid leukemia [58] |

このように，第 2 相試験と第 3 相試験の結果に差異を認めた要因として，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も関与することは否定できない。

臨床試験におけるエンドポイントの設定は重要である。ベバシズマブの乳がんに対する迅速承認の根拠となった第 2 相試験では無増悪生存期間をエンドポイントとしたが，市販後の第 3 相試験では全生存期間をエンドポイントとして設定した。この背景には，迅速承認に際しての ODAC の議論において，無増悪生存期間に基づく承認の妥当性について紛糾したことも一因ではないかと推測される [64]。なお ODAC には，がん領域の有識者のみならず患者代表者も 1 名参加可能とされている [65]。患者目線での承認に対する意見は，承認の可否を判断する立場にある規制当局の審査官にとっても有意義であろう。

乳がんの適応症に対して無増悪生存期間を主要評価項目として設定し，通常承認へ移行した事例は存在する。表 3-1 に示した迅速承認品目のうち，乳がんに関連したものは計 6 品目（ベバシズマブを除く）あり，術前術後補助療法を対象とした 4 品目，1 次治療を対象としたものは 1 品目，まだ通常承認へ移行していないものが 1 品目であった(結果の項には示していない)。このうち，乳がんの 1 次治療を対象として迅速承認されたパルボシクリブについて，PMR として実施された PALOMA-2 試験では，無増悪生存期間を主要評価項目としており，通常承認へ移行した時点において，全生存期間に関する結果は得られていなかった [66]。

このように，同じ乳がんを対象とした第 3 相試験であっても，薬剤によって主要評価項目は異なることがある。第 3 相試験で汎用されるエンドポイントのうち [26]，全生存期間は真のエンドポイントではあるものの，長期のフォローアップ期間が必要なことに加え，患者は生涯にわたり複数回の後続治療を受けることがあり，後治療の影響を強く受けることが最大の課題である。無増悪生存期間は全生存期間に比べて短期間に評価可能であり，薬剤を投与期間中の治療効果を評価可能である（すなわち後続治療の影響を排除できる)。デメリットとしては，腫瘍評価に際しては医師の評価バイアスが混入する場合があり，また必ずしも全生存期間と相関しないこともある。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的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。

### 3）適切な医薬品投与対象患者および用法用量の設定

医薬品投与対象集団の設定が不十分だった事例として，ゲフィチニブとゲムツズマブオゾガマイシンがある。ゲフィチニブは，非小細胞肺がんの治療薬

として承認されたが,承認当初より部分集団解析によって欧米人に比べアジア人で有効性が高い結果が示唆されていた。承認後に実施された臨床試験において，非小細胞肺がんの部分集団として EGFR 活性変異を有する患者が存在すること，当該患者集団に対してゲフィチニブは高い有効性を示すが，反面 EGFR 活性変異を有さない患者では，標準的化学療法よりも有効性が劣ること，EGFR 活性変異を有する患者はアジア人に多いことが示された。このように，初回迅速承認時には未知であったバイオマーカーがその後の研究により発見され，医薬品の効果に直結することがある。ゲフィチニブは，現在，活性型 EGFR 変異を有する非小細胞肺がん患者の治療薬として承認されている。なお,ゲフィチニブの迅速承認後に重大な安全性シグナルが検出された際,添付文書改訂を行い使用患者の制限,流通制限を導入するといった安全対策が取られていたことは注目すべき点である。

ゲムツズマブオゾガマイシンは，承認取り下げとなった後，compassionate use program や医師主導の臨床研究に対して継続提供された。これらの臨床試験では，初回承認時とは異なる投与法（低用量かつ分割投与スケジュール）が試行され,本剤の着目すべき有害事象である肝静脈閉塞性疾患のリスクを低減した。3 つの医師主導治験より承認を支持するデータが得られ [67] [68]，現在は別の用法用量で承認されている。

このようにゲフィチニブおよびゲムツズマブオゾガマイシンは，一度承認を取り消された後，再承認に至った。これに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。ゲフィチニブでは IPASS 試験（企業治験） [46]のほか，日本の研究グループにより WJTOG3405 試験 [69]や NEJ002 試験 [70]が行われた。ゲムツズマブオゾガマイシンでは，ALFA-0701 試験 [71]や MyloFrance-1 [72]といった医師主導治験により，新たなエビデンスが創出され,再承認あるいは薬剤の位置づけの確立に重要な役割を果たした。研究グループのアイデアに基づく医師主導治験は,現状の医療ニーズの実態に即した視点で検討・立案されることも含め，市販後臨床試験の実施は困難という課題を解消し，臨床的ベネフィットの検証を行う一助になる可能性があり，産学連携の枠組みを有効活用することが有用であろう。

#### 4）その他の課題

Tositumomab と Fludarabine の承認製造販売取り下げには，製薬会社の商業上の理由が含まれていたことも明らかになった。医薬品ビジネスを継続し利益を確保することは重要であると考えるものの,少なくとも当該医薬品により治療効果が認められており，代替薬が存在しない患者に対しては，当該医薬品に継続的にアクセス可能な仕組みが必要と考える。

## 3.5. 本章の小括

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,臨床的ベネフィットが検証されず承認取り消しとなったのは 5 品目であった。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る。なお,迅速承認制度には,PMR として求める市販後の臨床エビデンスの検証と承認取り消し制度,および適時適切な安全性対策を導入することが重要と考えられた。

また,迅速承認制度の課題も明らかとなった。臨床的ベネフィットの検証には相当長い時間を要するため,臨床的ベネフィットの検証期間中に重大な安全性シグナルが得られた品目では,追加の安全対策(添付文書改訂による使用者制限)を導入することでリスクの拡大防止につなげていたことは注目すべき点である。市販後の臨床試験が実施困難という難題に対しては,産学連携の枠組による臨床試験の実施が有用な可能性がある。承認時とは異なる対象集団あるいは治療レジメンを市販後に評価する場合には,承認取り消しによる公衆衛生上の影響を考慮しなければならない。臨床的ベネフィットの考え方,承認取り下げの妥当性については多角的な議論が必要であり,ODAC のように患者を巻き込んだ議論も有用である。

近年,患者の声を活かした医薬品開発(Patient Centricity)や研究への患者・市民参画(Patient Public Involvement)という動きが活発になっている [73] [74]。製薬協の調査結果を踏まえると,患者や患者団体が医薬品開発に自分達の声を活かしたいという希望は確実に存在する。今後は,医薬品の承認にも患者(団体)の声を取り込み,ベネフィット・リスクに対する患者の理解を進めることも,迅速承認制度を導入する上で重要な課題と考える。

なお,米国で取り消しとなった 5 剤の中には日本でも承認されており,かつ日本では承認取り消しとなっていない薬剤が存在する。米国での試験結果がそのまま国内での承認状況を決定するものではないが,抗がん剤の迅速承認制度には確実な市販後試験の実施と取り消しの基準が明確であることが重要であろう。

# 第 4 章. 日本における抗がん剤の承認状況の分析

## 4.1. 本章の目的

1991 年に「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（薬新薬第 9 号 1991 年 2 月 4 日通知）が発行され，抗がん剤の開発手法が整備された [24]。1991 年のガイドラインでは，第 3 相試験に対する要件は低く，承認申請時には第 3 相試験の実施計画書を提出し，試験結果は再審査申請時までに提出されることが許可されていた。その後，2005 年にガイドラインが改訂され（2005 年版改訂ガイドライン），患者数の多いがん腫（非小細胞肺がん，胃がん，大腸がん，乳がん等）では，第 3 相試験の成績を承認申請時に提出することが必須となった（2006 年 4 月 1 日以降の申請品目に適用）。なお，申請効能・効果の対象疾患が著しく限定される場合は，規制当局と相談の上，第 3 相試験成績の提出を免除する文言も含まれている [5]。個別対応は柔軟性が高い反面，透明性に欠けるという課題を有する。

第 2 章の研究結果から，2005 年版改訂ガイドラインに基づき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や判断の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明らかとなった。また，2017 年に日本で導入された「医薬品の条件付き承認制度」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。

よって本章では，2005 年版改訂ガイドラインの運用状況について実態調査を行い（4.2 項，4.3 項），さらに 2017 年 10 月に導入された条件付き早期承認制度の運用実態を評価・検討した（4.4 項）。なお，公知申請は，すべての臨床試験または一部の臨床試験を新たに実施せずに一変申請を可能とする制度であるため，その特性上，臨床データパッケージを評価することが困難であることから調査対象外とした。

## 4.2. 2005 年版改訂ガイドラインの運用状況

### 4.2.1. 研究の方法

第 4 章では，2006 年 1 月 1 日から 2017 年 3 月 31 日までに日本で承認された治療を目的とした抗がん剤を調査対象とした。PMDA のウエブサイトに掲載されている新医薬品の承認品目一覧 [75]に基づいて承認抗がん剤を特定し，承認申請区分および審査指定区分については当該一覧より，申請・承認日，臨床データパッケージ（評価資料として第 3 相試験が含まれていたか否か）については各抗がん剤の審査報告書 [76]より入手した。米国の迅速承認への該当

性については，第 3 章同様に，FDA がウエブサイトで一般公開している迅速承認品目リストを用いた。

### 4.2.2. 研究の結果

調査対象期間に承認された抗がん剤は 164 品目であり，承認数の年次推移は右肩上がりに増加する傾向にあった（図 4-1）。

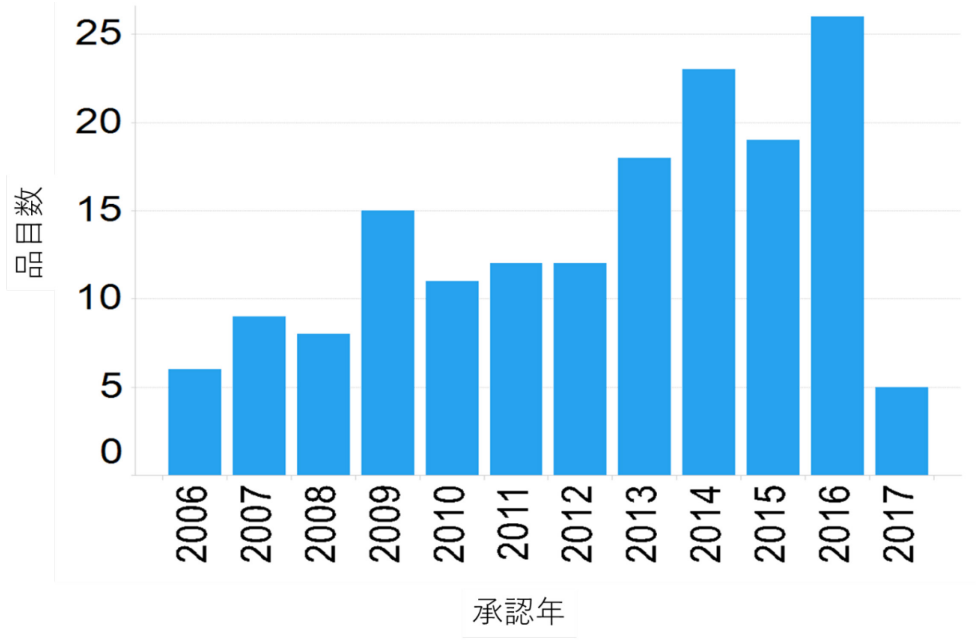



図 4-1. 日本における抗がん剤承認品目数の年次推移

承認された抗がん剤の特徴を表 4-1 に示す。審査区分別の集計では，希少疾病医薬品指定品目が約 40%と比較的高い割合を占めていた。患者数が多いがん腫に該当する品目は全体の 28.0%，米国で迅速承認に該当した品目は全体の 24.4%であった。

全体として，臨床データパッケージに第 3 相試験を含む承認申請が多数を占め（72.6%），第 3 相試験なしで承認申請された品目は少なかった（27.4%）。次に，第 3 相試験の有無別に部分集団解析を行ったところ，承認申請区分では顕著な違いは認められなかった（新規承認申請の 67.9%，一変申請の 77.5%で第 3 相試験を含む）。審査指定区分別では，優先審査または迅速審査を受けた品目の大部分は第 3 相試験を含む承認申請であり（それぞれ 96.9%および 83.3%），一方，希少疾病用医薬品の指定を受けた品目で第 3 相試験を含む割合は減少した（58.2%）。また，患者規模区分では，患者数が多いがん腫では 86.7%で第 3 相試験が含まれていたが，患者数が少ないがん腫では第 3 相試験を含む申請は 67.2%であった。さらに，患者数が多いがん腫に対する承認申請のう

ち，13.3%（6 品目）では第 3 相試験を含まない臨床データパッケージであった。米国で迅速承認を受けた 41 品目の臨床データパッケージを確認したところ，25 品目（62.5%）は第 3 相試験が含まれていた。

表 4-1. 調査期間に承認された抗がん剤の特徴と臨床データパッケージ（評価資料における第 3 相試験の有無）の関係

| 項目 | N=164 | 第 3 相試験が評価資料として臨床データパッケージに含まれたか | |
|---|---|---|---|
| | | 第 3 相試験あり | 第 3 相試験なし |
| **全体** | 164 (100%) | 119 (72.6%) | 45 (27.4%) |
| **承認申請区分** | | | |
| 承認 | 84 (51.2%) | 57 (67.9%) | 27 (32.1%) |
| 一変※ | 80 (48.8%) | 62 (77.5%) | 18 (22.5%) |
| **審査指定区分** | | | |
| 希少疾病医薬品指定 | 67 (39.4%) | 39 (58.2%) | 28 (41.8%) |
| 優先審査指定 | 32 (18.8%) | 31 (96.9%) | 1 (3.1%) |
| 迅速審査指定 | 12 (7.1%) | 10 (83.3%) | 2 (16.7%) |
| その他（通常審査） | 59 (34.7%) | 46 (78.0%) | 13 (22.0%) |
| **患者規模区分** | | | |
| 患者数が多いがん腫（非小細胞肺がん，胃がん，大腸がん，乳がん） | 45 (27.4%) | 39 (86.7%) | 6 (13.3%) |
| 患者数が少ないがん腫 | 119 (72.6%) | 80 (67.2%) | 38 (32.8%) |
| **米国迅速承認該当品目** | 40 (24.4%) | 25 (62.5%) | 15 (37.5%) |

n (%)

※製造販売承認申請書に記載される販売名，成分分量，製造方法，用法用量，効能効果，貯法・有効期間，規格・試験法等の変更

上記のように，第 3 相試験の結果を含まない承認申請が一定数存在したことから，当該品目の申請時期（年代）を特定するため，申請年を軸とした集計を行った（図 4-2）。第 3 相試験を含まない承認申請は，2007 年までは全体の約半数を占めていたが，2008 年以降は減少傾向に転じ，2011 年以降は上昇する傾向にあった。

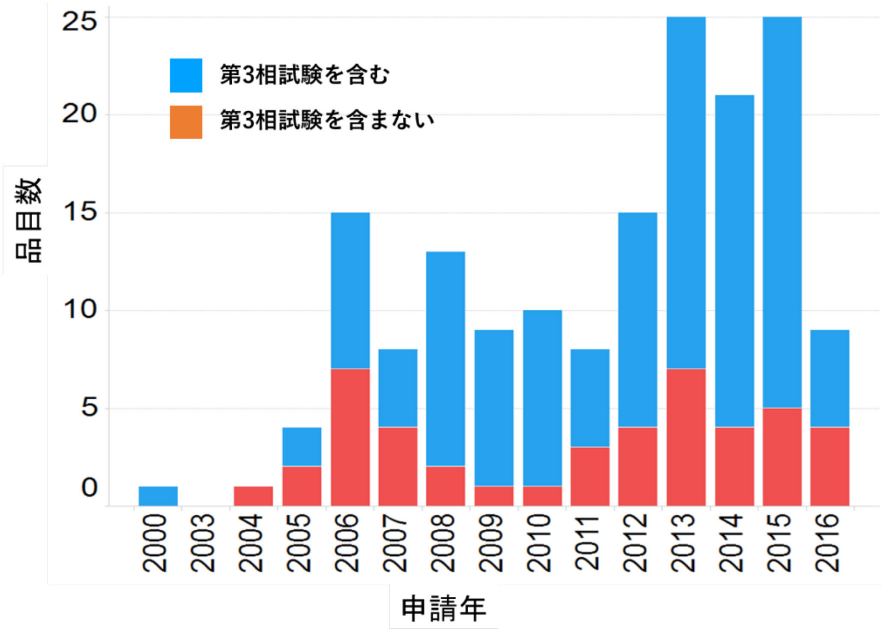



図 4-2. 日本における抗がん剤申請数（N=164）の年次推移，および臨床データパッケージにおける第 3 相試験の有無

さらに，図 4-2 の結果から患者数が多いがん腫を対象とした承認申請（46 品目）を抽出して図 4-3 に図示し，第 3 相試験の結果を含まずに承認申請された 6 品目の分布を示した。

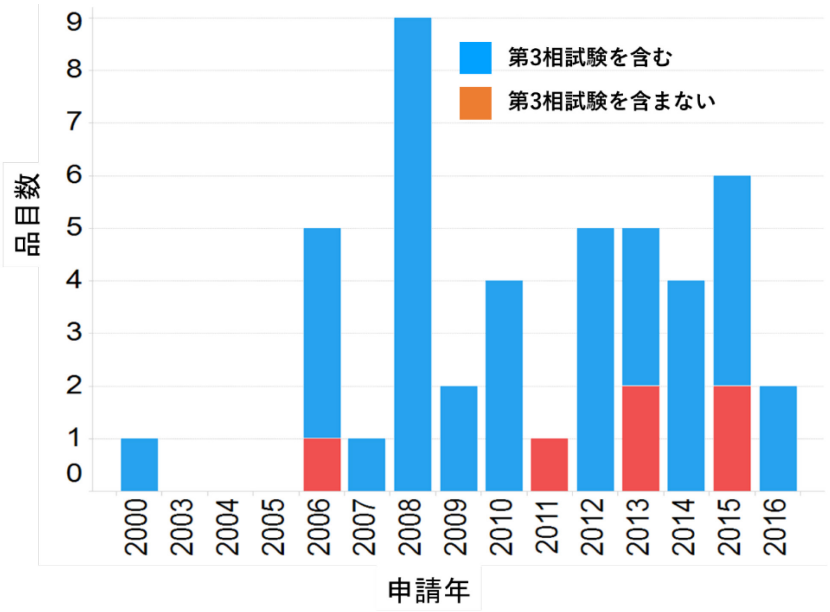



図 4-3. 患者数が多いがん腫を対象とした抗がん剤申請数（N=46）の年次推移，および臨床データパッケージにおける第 3 相試験の有無

これら 6 品目は，ドセタキセル，クリゾチニブ，トリフルリジン・チピラシル塩酸塩，アレクチニブ塩酸塩，オシメルチニブ，セリチニブであり，いずれも 2006 年 4 月 1 日の 2005 年版改訂ガイドラインの施行後に承認申請された。なおドセタキセルは投与間隔の変更に関する一変申請であった。

ドセタキセルを除く 5 品目の効能効果，承認申請日（米国承認日），臨床データパッケージを表 4-2 に，承認条件を表 4-3 にそれぞれ要約した。全体として，臨床データパッケージを構成する臨床試験数は概して少なく，評価対象となった日本人症例数は，トリフルリジン・チピラシル塩酸塩の約 210 例を除き約 40 例～70 例と少数であった。5 品目中 4 品目は奏効率が評価され，数値として 60%以上という高い結果であった。クリゾチニブ，アレクチニブ塩酸塩，セリチニブの 3 品目については，希少疾病用医薬品の指定を受けていた。

表 4-2. 例外 5 品目の臨床データパッケージ

| 一般名（販売名） | 効能・効果 | 日本申請日 | 日本承認日 | 米国承認日（形態） | 主要エンドポイント（成績） | 臨床データパッケージ（試験数，日本人数） |
|---|---|---|---|---|---|---|
| クリゾチニブ（ザーコリ） | ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺がん【希少疾病用医薬品】 | 2011/3/31 | 2012/3/30 | 2011/8/26（迅速） | 奏効率（30.3%, 61.2%） | • 国内第 1 相試験(1, 18 例)<br>• 外国第 1 相試験(7, 15 例)<br>• 国際共同第 2 相試験(1, 6 例) |
| トリフルリジン・チピラシル塩酸塩（ロンサーフ） | 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がん（標準的な治療が困難な場合に限る） | 2013/2/26 | 2014/3/24 | 未承認 | 全生存期間（HR 0.56, p=0.0005） | • 国内第 1 相試験(2, 37 例)<br>• 国内第 2 相試験(1, 172 例) |
| アレクチニブ塩酸塩（アレセンサ） | ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺がん【希少疾病用医薬品】 | 2013/9/13 | 2014/7/4 | 2015/12/11（迅速） | 奏効率（93.5%） | • 国内第 1/2 相試験(1, 70 例) |
| オシメルチニブ（タグリッソ） | EGFR チロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性の EGFR T790M 変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺がん【優先審査】 | 2015/8/21 | 2016/3/28 | 2015/11/13（迅速） | 奏効率（61.3%, 70.9%） | • 国際共同第 2 相試験(1, 76 例)<br>• 国際共同第 2 相試験(2, 0 例) |
| セリチニブ（ジカディア） | クリゾチニブに抵抗性又は不耐容のＡＬＫ融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺がん【希少疾病用医薬品】 | 2015/6/24 | 2016/3/28 | 2014/4/29（迅速） | 奏効率（37.1%, 63.7%） | • 国内第 1 相試験(1, 19 例)<br>• 外国第 1 相試験(6, 0 例)<br>• 国際共同第 2 相試験(2, 24 例) |

承認条件は，トリフルリジン・チピラシル塩酸塩を除き同様であり，全例調査および使用者・流通の制限が含まれ，医薬品リスク管理計画が導入された平成 25 年 4 月 1 日以降の申請品目であるアレクチニブ塩酸塩，オシメルチニブ，セリチニブには医薬品リスク管理計画の策定が加えられていた。トリフルリジン・チピラシル塩酸塩の承認条件は，他の 4 品目と異なり，進行中の第 3 相試験の試験成績の提出とされていた。

表 4-3. 例外 5 品目の承認条件

| 一般名（販売名） | 承認条件 |
|---|---|
| クリゾチニブ（ザーコリ） | • 全例調査の実施<br>• 肺がん・化学療法に精通し，リスク等についても十分に管理できる医師，医療機関，薬局でのみ使用すること |
| トリフルリジン・チピラシル塩酸塩（ロンサーフ） | • 実施中の第三相試験について，試験終了後速やかにその結果を提出すること |
| アレクチニブ塩酸塩（アレセンサ） | • 全例調査の実施<br>• 肺がん・化学療法に精通し，リスク等についても十分に管理できる医師，医療機関，薬局でのみ使用すること |
| オシメルチニブ（タグリッソ） | • 医薬品リスク管理計画の策定及び実施<br>• 全例調査の実施<br>• 肺がん・化学療法に精通し，リスク等についても十分に管理できる医師，医療機関，薬局でのみ使用すること |
| セリチニブ（ジカディア） | • 医薬品リスク管理計画の策定及び実施<br>• 全例調査の実施<br>• 肺がん・化学療法に精通し，リスク等についても十分に管理できる医師，医療機関，薬局でのみ使用すること |

## 4.3. 第 2 相試験で承認された抗がん剤のその後の状況

日本における「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」（薬機法）において承認を受けた場合は，臨床データパッケージの如何によらず通常承認となる。市販後に第 3 相試験の実施を求める要件は薬機法には含まれていないが，2005 年版改訂ガイドラインにおいて「承認後一定期間内に第 3 相試験の結果により速やかに，当該抗悪性腫瘍薬の臨床的有用性及び第 2 相試験成績に基づく承認の妥当性を検証しなければならない」と規定されている。当該状況下における市販後の第 3 相試験の実施状況について，第 2 相試験までの試験成績で承認を受けた 45 品目の抗がん剤を対象として実態調査を行った。

### 4.3.1. 研究の方法

前述のように，第 4-2 項で特定した第 3 相試験を含まない臨床データパッケージで承認された抗がん剤 45 品目を検討対象とした。第 3 相試験の実施状況の調査には，当該抗がん剤の医薬品インタビューフォーム（PMDA のウエブサイトから入手 [76]）および臨床試験レジストリである clinicaltrials.gov を用

い，試験成績については公表論文を用いた。

### 4.3.2. 研究の結果

調査結果を図 4-4 および表 4-4 に示した。市販後に第 3 相試験が実施されたのは 8 品目であり，大部分（28 品目，62.2%）は第 3 相試験が未実施であった。第 3 相試験が実施されたもののうち，主要目的を達成したのは 8 品目［イブリツモマブチウキセタン塩化イットリウム（90Y）／イブリツモマブチウキセタン塩化インジウム（111In），クリゾチニブ，モガムリズマブ，トリフルリジン／チピラシル，ニボルマブ，アレクチニブ，オシメルチニブメシル，セリチニブ］，主要目的未達成であったのは 1 品目（カルムスチン脳内留置用剤）であった。残りの 8 品目は調査できなかった。

患者数が多いがん腫を対象として第 3 相試験の成績なしで承認となったクリゾチニブ，トリフルリジン・チピラシル塩酸塩，アレクチニブ塩酸塩，オシメルチニブ，セリチニブの 5 品目については，いずれも第 3 相試験が実施され，主要目的を達成していたことを確認した。なお，カルムスチンの第 3 相試験では，主要解析時点では目的を達成しなかったため未達成としたが，主要解析時点後に行われた生存状況の追跡調査にて全生存期間に有意差が認められた。

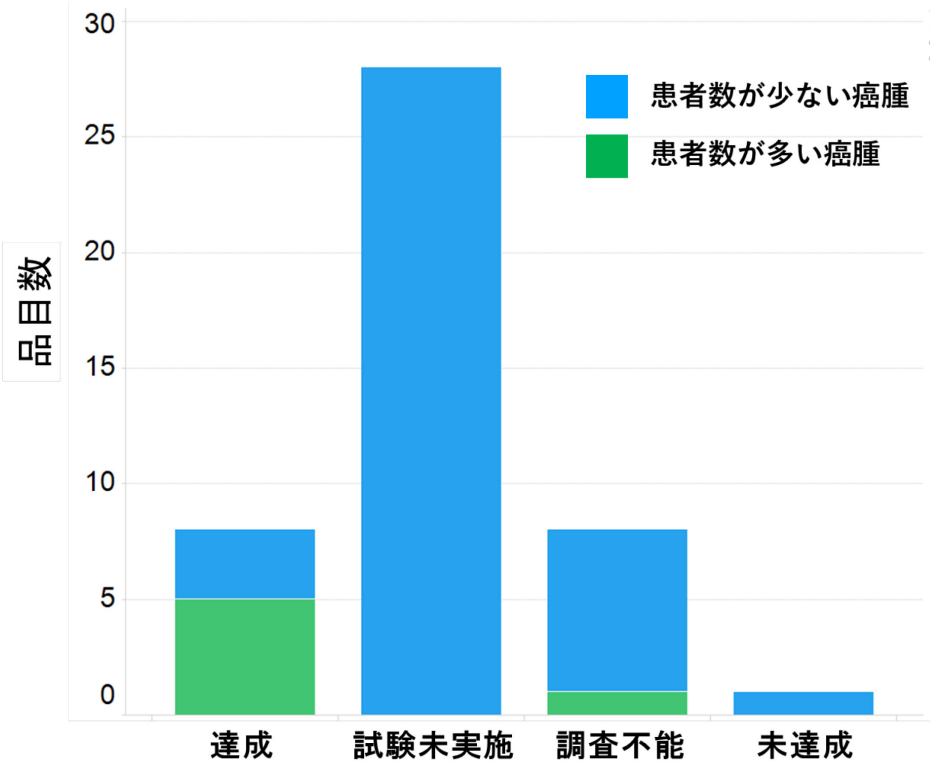



図 4-4. 市販後の第 3 相試験の実施状況

表 4-4. 患者数が多い癌腫を対象とした抗がん剤の市販後第 3 相試験の結果

| 一般名（販売名） | 承認時の効能・効果 | 第 3 相試験 | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 主要評価項目 | 対照群 | 結果 |
| クリゾチニブ（ザーコリ） | ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺がん【希少疾病用医薬品】 | 無増悪生存期間 | 化学療法 | 達成 |
| トリフルリジン・チピラシル塩酸塩（ロンサーフ） | 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がん（標準的な治療が困難な場合に限る） | 全生存期間 | プラセボ | 達成 |
| アレクチニブ塩酸塩（アレセンサ） | ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺がん【希少疾病用医薬品】 | 無増悪生存期間 | クリゾチニブ | 達成 |
| オシメルチニブ（タグリッソ） | EGFR チロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性の EGFR T790M 変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺がん【優先審査】 | 無増悪生存期間 | 化学療法 | 達成 |
| セリチニブ（ジカディア） | クリゾチニブに抵抗性又は不耐容の ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺がん【希少疾病用医薬品】 | 無増悪生存期間 | 化学療法 | 達成 |

## 4.4. 条件付き早期承認制度の現状

2017 年 10 月 20 日, 医薬品の条件付き早期承認制度が施行された（第 1 章, 1.3.2 項）。医薬品の条件付き早期承認制度は，2005 年版改訂ガイドラインの運用・取り扱いを整理して制度化したものであり，これにより企業の開発予見性を高めて早期実用化を推進することを目指した。本項では医薬品の条件付き早期承認制度の課題抽出を目的として, 本制度下で承認された抗がん剤の実態調査を行った。

### 4.4.1. 研究の方法

4.2 項と同様に, PMDA のウエブサイトに掲載されている新医薬品の承認品目一覧 [75]に基づいて承認抗がん剤を特定し，医薬品の条件付き早期承認制度の該当性を特定した。審査報告書は PMDA のウエブサイト [76]から入手し，承認申請に使われた臨床データパッケージおよび承認条件を調査した。

### 4.4.2. 研究の結果

2020 年 3 月 31 日時点において，条件付き早期承認制度に該当した抗がん剤は，ロルラチニブ，ペムブロリズマブおよびトラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）の 3 品目であった。ロルラチニブとペムブロリズマブについては，臨床データパッケージに含まれた評価試験はそれぞれ，1 試験，2 試験と少なく，また評価対象となった日本人症例数も 31 例，7 例と 4-2 項で調

査した 5 品目と比べても非常に少なかったが，トラスツズマブ デルクステカンについては評価試験が 5 試験，日本人症例数は 285 例以上と多数であった。承認条件について，ロルラチニブとペムブロリズマブでは 4-2 項で示したザーコリ，アレセンサ，タグリッソ，ジカディアとほぼ同様であり，第 3 相試験に関連する要件は含まれていなかったが，トラスツズマブ デルクステカンについては第 3 相試験の情報を医療現場に報告することが含まれていた（表 4-5 および表 4-6）。

表 4-5. 条件付き早期承認制度該当品目の臨床データパッケージ

| 一般名<br>(販売名) | 承認時の効能・効果 | 日本<br>申請日～<br>承認日 | 米国<br>承認日<br>(承認形態) | 日米<br>承認日の差 | 臨床データパッケージ | 主要エンドポイント | 日本人症例数 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ロルラチニブ<br>（ローブレナ） | ALK チロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性又は不耐容の ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺がん | 2018/1/30<br>～<br>2018/9/21 | 2018/11/2<br>(迅速) | -41 日 | 国際共同第 1/2 相試験(1) | 奏効率<br>(48%) | 31 例 |
| ペムブロリズマブ<br>（キートルーダ） | がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形がん（標準的な治療が困難な場合に限る） | 2018/3/30<br>～<br>2018/12/21 | 2017/5/23<br>(迅速) | 578 日 | 国際共同第 2 相試験(2) | 奏効率<br>(27.9%,<br>34.9%) | 7 例 |
| トラスツズマブ デルクステカン<br>（遺伝子組換え）<br>（エンハーツ） | 化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌（標準的な治療が困難な場合に限る） | 2019/9/9<br>～<br>2020/3/25 | 2019/12/20<br>(迅速) | 97 日 | 国内第 1 相試験(1)<br>海外第 1 相試験(1)<br>国際共同第 1 相試験(2)<br>国際共同第 2 相試験(1) | 奏効率<br>(49.0%,<br>60.6%) | 285 例以上* |

* A104 試験の日本人症例数について調査不能であった

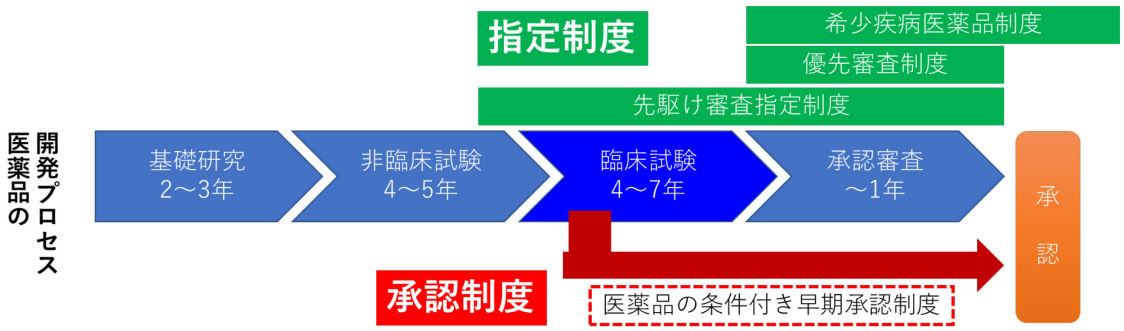
表 4-6. 条件付き早期承認制度該当品目の承認条件

| 一般名（販売名） | 承認条件 |
|---|---|
| ロルラチニブ（ローブレナ） | • 医薬品リスク管理計画の策定及び実施<br>• 全例調査の実施<br>• 肺癌・化学療法に精通し，リスク等についても十分に管理できる医師，医療機関，薬局でのみ使用すること |
| ペムブロリズマブ（キートルーダ） | • 医薬品リスク管理計画の策定及び実施<br>• がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌患者を対象に実施中の 2 つの第 2 相試験について、終了後速やかにその結果を医療現場に提供すること<br>• 使用成績調査の実施 |
| トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）（エンハーツ） | • 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること<br>• 化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象に実施中の第Ⅲ相試験における本剤の有効性及び安全性について、医療現場に適切に情報提供すること<br>• 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること |

## 4.5. 考察

### 1）2005 年版改訂ガイドラインの運用状況

2006 年 1 月から 2017 年 3 月までの間に 164 品目の抗がん剤が承認され，承認数は年々増加傾向にあった。大部分の抗がん剤では（72.6%），承認申請時の臨床データパッケージに第 3 相試験が含まれていた。患者数が多いとされる非小細胞肺がん，胃がん，大腸がん，乳がんに対する承認申請では，84.8%の品目で第 3 相試験が含まれており 2005 年版改訂ガイドラインは概ね適切に運用されていたことが明らかとなった。また，承認品目の約 4 割が希少疾病用医薬品に指定されていた。希少疾病用医薬品は，日本における患者数が 5 万人未満であることに加え，医薬品，医療機器，再生医療等製品がない，あるいは治療法自体がないことなど，医療上特にその必要性が高いという条件に合致する場合に指定される [77]。よって，がん領域は他の疾患領域に比べて患者数は概して少なく，有効な治療薬が依然求められている状況にあると考えらえる。また，希少疾病用医薬品に指定された品目では，通常審査・優先審査・迅速審査品目と比べ，第 3 相試験を含まない臨床データパッケージにて承認申請を行った事例が多かった。これは臨床試験の実施困難さや高い医療上のニーズが反映された結果と考えられた。




| 制度 | 特徴 | 根拠規定 |
|---|---|---|
| **優先審査** | 審査期間短縮（12→9 ヵ月） | 薬機法第 14 条第 7 項<br>第 23 条の 2 の 5 第 9 項 |
| **希少疾病用医薬品等** | 審査期間短縮（12→9 ヵ月），助成金交付，税制措置，再審査期間延長 | 薬機法第 77 条の 2 |
| **条件付き早期承認** | 探索的臨床試験成績による申請，審査期間短縮（12→9 ヵ月），承認条件による製造販売後調査 | なし（通知） |
| **先駆け審査指定** | 優先相談，事前評価，コンシェルジュによる支援，審査期間短縮（12→6 ヵ月） | なし（通知） |

表は厚生労働省資料を一部改変（https://www.mhlw.go.jp/content/10801000/000398096.pdf）

図 4-5. 日本における各制度の相関図とその特徴

患者数が多いがん腫を対象とした品目のうち，第 3 相試験の結果を含まずに承認された品目が 5 つ特定され，このうちクリゾチニブ，アレクチニブ塩酸塩，セリチニブの 3 品目は希少疾病医薬品の指定を受けていた。近年，非小細胞肺がんにおける分子学的機序に関する解明が進み，EGFR, ALK, ROS1, BRAF といった遺伝子は非小細胞肺がんを誘発するドライバー遺伝子であることが明らかとなった [78] [79]。ALK 融合遺伝子陽性患者は非小細胞肺がんの約 5%程度の希少フラクションと報告されており [80]，対象患者は 5 万人を下回ると想定されることから，ガイドラインの例外規定である「申請効能・効果の対象疾患が著しく限定される場合は第 3 相試験成績の提出を免除する」に該当したものと考えられた。

オシメルチニブおよびトリフルリジン・チピラシル塩酸塩の 2 品目については，希少疾病医薬品の指定を受けていないことから，患者数の観点でガイドラインの運用外と解釈することは困難であった。ただし，オシメルチニブは，EGFR 変異陽性患者のうち T790M 変異を有する患者に限られた適応症であることから，対象患者はさらに限定され「申請効能・効果の対象疾患が著しく限定される場合」に合致する可能性もある。加えて，T790M 変異は標準治療薬である EGFR 阻害剤に耐性を示すことから医療上のニーズが非常に高いこと，

オシメルチニブは米国でも迅速承認されていたこと，EGFR 阻害剤としてゲフィチニブ等の類薬の承認実績としてあるために EGFR 阻害剤のベネフィット・リスクについて理解が進んでいたこと等も第 2 相試験成績での承認を後押ししたと推測される。

一方，トリフルリジン・チピラシル塩酸塩は経口ヌクレオシド系抗悪性腫瘍剤であり，結腸・直腸がん（大腸がん）に特異的に発現している分子を標的とした治療薬ではない。本剤の効能効果は標準治療が困難な患者に限られるものの対象患者数の推定は難しく，承認申請時に第 3 相試験が免除された理由は明らかでない。なお，トリフルリジン・チピラシル塩酸塩は迅速審査の指定を受けており，審査報告書中に「保健衛生上特に審査および調査を迅速に進める必要性が高い品目として，迅速処理の通知が PMDA 宛に発出されている」との記述があった。また，審査報告書において「本来であれば第 3 相試験の結果に基づき承認の可否を判断するのが一般的であるが，本剤の治療対象が標準治療がない患者であることを踏まえ，第 2 相試験成績に基づいて臨床現場で使用できるようにすることには一定の意義があること，承認後に第 3 相試験の試験結果を評価し，リスクを上回るベネフィットが示されなかった場合には，承認継続の可否を検討すべきである」と議論されていることから，医療上のニーズが極めて高かった状況と推察された。審査報告書の議論を反映するように，トリフルリジン・チピラシル塩酸塩の承認条件として，第 3 相試験の試験結果の提出が課されており，他の 4 品目と異なる承認条件であった。以上より，承認申請時のデータパッケージに関する要件に関しては，2005 年版改訂ガイドラインは概ね適切に運用されているものの，オシメルチニブやトリフルリジン・チピラシル塩酸塩に代表されるように，運用の不透明さが残る結果であった。

**2）第 2 相試験までの臨床成績で承認された抗がん剤**

次に，第 2 相試験までの試験成績に基づき承認された 45 品目について，国内外における市販後第 3 相試験の実施状況を調査したところ，大部分（62.2%）は第 3 相試験を実施しておらず，未実施だったのはいずれも患者数が少ないがん腫に該当する薬剤であった。未実施の理由は公開されていないため調査困難ではあったものの，可能性として検証試験が実施困難であったことや，日本の規制要件で実施が求められていないことが考えられた。古瀬らは，1991 年版ガイドライン下において第 2 相試験までの成績で承認された品目では，市販後に第 3 相試験を実施した事例はほとんどなかったと報告しており [25]，2005 年版改訂ガイドライン下にあっても状況に変化はなく，依然として未解決の課題である。

なお，市販後に第 3 相試験が実施されていたのは 9 品目であり，患者数が

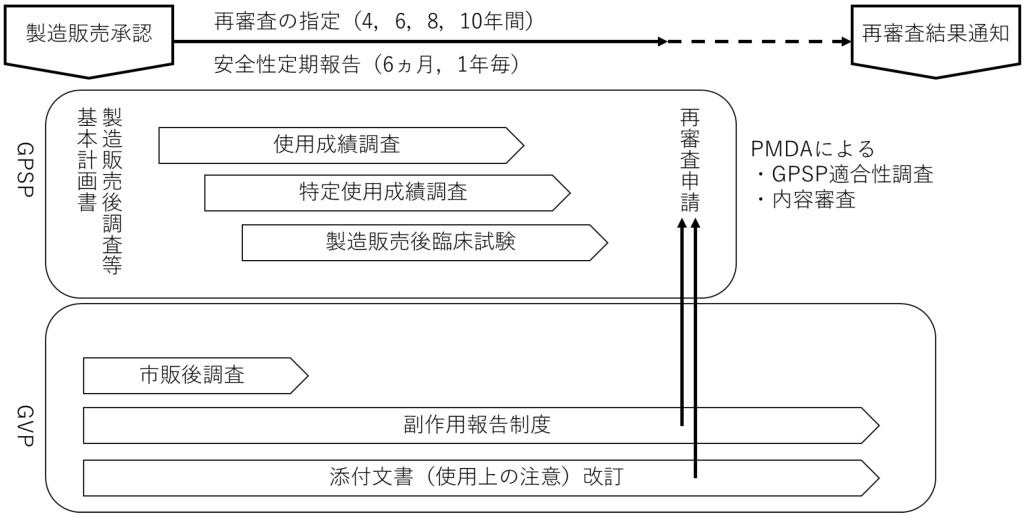
多いがん腫を対象とした薬剤はすべて第 3 相試験が実施され，全品目で臨床効果が検証された。ただし，これら 9 品目のうち，モガムリズマブおよびトリフルリジン／チピラシル塩酸塩を除く 7 品目については，米国で迅速承認を受けており，米国の Post-Marketing Requirement（PMR）の一環として第 3 相試験が実施された可能性が高いと考えられた。

### 3）条件付き早期承認制度

米国の迅速承認制度が抗がん剤に適用されるようになった 1996 年から遅れること約 20 年，2017 年 10 月 20 日，医薬品の条件付き早期承認制度が導入された。米国の迅速承認制度と指定基準は似ているものの，導入された時点では法制化されていなかったこと（なお 2019 年成立の改正薬機法に盛り込まれたがまだ施行されていない）や市販後臨床試験によるベネフィット・リスクの検証が求められていないなど，厳密には両者は同じ制度とは言い難い（第 1 章）。本制度の運用は始まったばかりであり，医薬品の条件付き早期承認制度への該当品目（抗がん剤）は，2020 年 3 月 31 日時点においてロルラチニブ，ペムブロリズマブおよびトラスツズマブ デルクステカンのわずか 3 品目であった。ロルラチニブとペムブロリズマブの奏効率はそれぞれ 48%，30%程度と他の抗がん剤と比較して顕著に高い値ではなく，この 2 品目が指定された理由は明確ではないが，ペムブロリズマブについては MSI-High を有する固形がんが超希少であること（各癌腫で数%），かつこれまでに例がないがん腫横断的な適応症を付与したことに関連して付与された可能性も考えられた。なお，トラスツズマブ デルクステカンについては，奏効率が約 50～60%と高く，第 2 相試験までの結果で承認されたクリゾチニブ，アレクチニブ塩酸塩，セリチニブといった分子標的薬と同等の抗腫瘍効果が示されていた。

条件付き早期承認制度に基づき承認された品目の承認条件は，「製造販売後に当該医薬品の有効性，安全性の再確認のために必要な調査等の実施を条件として付す」とされているが，筆者の実態調査の結果からは少なくともロルラチニブとペムブロリズマブの 2 品目の承認条件は，通常承認品目と大きな違いを認めなかった。新たな制度として導入するのであれば，例えば承認条件についての差別化が必要と考える。さらに，条件付き早期承認制度の該当基準を見る限り（第 1 章，表 1-1），患者数が少ないがん腫を対象とした抗がん剤の多くはこの基準に合致する可能性がある。制度適用の可否は承認申請後に厚生労働省が判断し，その理由は公開されない。よって透明性の確保のためにも，制度への適用理由（判断根拠）を審査報告書等に記載することが望ましい。

また，現行の医薬品の条件付き早期承認制度で承認された場合は「通常」承認となる。よって承認申請の取り消しについては，再審査期間（図 4-6）を経たのちに薬機法第 74 条の 2 への該当性を評価した上で，薬事・食品衛生審議会に諮ることとなる。仮に再審査期間の早期段階でベネフィット・リスクのバランスが崩れるデータが得られた場合，再審査期間終了まで承認を維持すべきかといった議論が求められる。




［出典］熊野伸策.日薬理誌（2012）を一部改変

図 4-6. 医薬品の製造販売後の安全対策と再審査制度 [81]

2002 年，ゲフィチニブは欧米に先駆けて日本で承認された（承認時のデータには第 3 相試験は含まれなかった）。間質性肺疾患のリスクについては日本でも米国同様に社会問題となり，ゲフィチニブ安全性問題委員会 [82]，ゲフィチニブ検討会 [83]が設置されて専門家を交えた議論が行われた。緊急安全性情報の発出や添付文書の使用上の注意の改訂等により注意喚起がなされたものの，米国とは異なり添付文書上の使用制限は行われないまま，再審査期間が終了した（図 4-7）。ゲフィチニブの事例を踏まえると，早期試験で承認となった品目では市販後に重大な安全性シグナルが検出される可能性がフルパッケージでの承認品目に比べると高いことも否定できないため，市販後の安全対策をより慎重に行う必要があると考えられる。市販後の副作用被害が拡大する懸念を払しょくするためにも，再審査期間終了までに適切な安全対策を導入できるメカニズムが必要と考えらえた。なお，日本では医薬品副作用被害救済制度が存在する。抗がん剤を本制度の適用するかについて多角的な議論が行われたが，2012 年 8 月に検討を終え，抗がん剤が対象外となった経緯を踏まえると，条件付き早期承認制度該当品目が適用となる見込みは低いと考える。

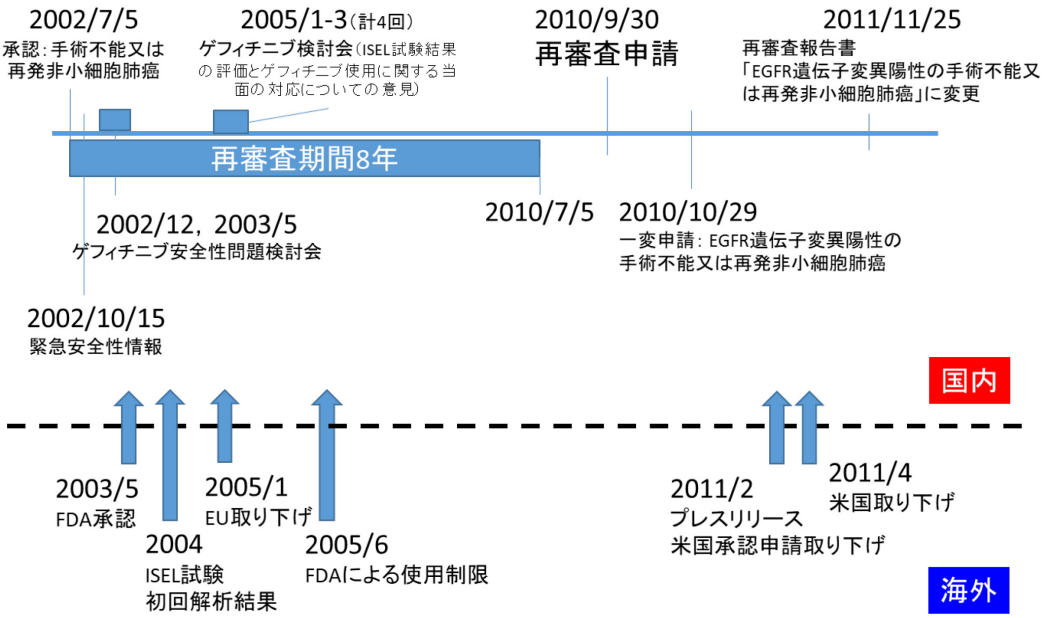
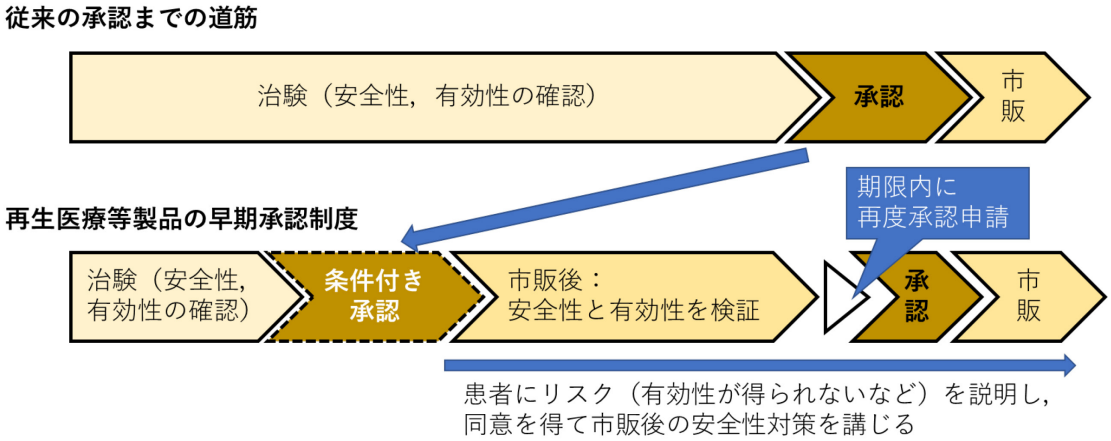



図 4-7. ゲフィチニブの承認以降の経緯

すでに日本で導入済みの安全対策を確実に実行することも重要である。ICH E2E に基づき導入された Risk Management Plan（RMP）では，非臨床，臨床試験で得られた安全性データ等から，重要な特定されたリスク，重要な潜在的リスクおよび重要な不足情報を特定して安全性検討事項を定め，それに基づいて医薬品安全性監視計画を作成することを求めている。条件付き早期承認制度により承認された薬剤では，市販後に得られた安全性情報に基づき速やかに RMP を更新することが必要と考える。市販後の安全性データの入手に際しては，医師からの自発報告に加え，市販後調査の実施，さらには MIHARI Project [84]や MID-NET [85]といった仕組みによるビッグデータの活用も考えられる。これらの既存の制度や枠組みをうまく組み合わせることで，効率的な安全性情報の収集が可能になる。

なお，再生医療等製品については，条件付き承認制度が薬機法に組み込まれており，販売先の条件や承認期限（原則として 7 年を超えない範囲）が設定され，期限内に使用成績に関する資料を添付して再度承認申請を行うことが求められている（図 4-8）。これは特に患者数の確保が難しい等の再生医療等製品の特性を踏まえた規制の構築と説明されている [86]。抗がん剤に関しては，ロルラチニブやペムブロリズマブ，トラスツズマブ デルクステカンの事例を踏まえても再生医療等製品ほど少ないデータで承認されることはないと考えられるものの，承認条件や市販後の臨床的ベネフィットの検証等の組み込みについては，先行している再生医療等製品の制度を参考とすることも検討の余地が

あるだろう。




［出典］PMDA 資料（https://www.pmda.go.jp/files/000199506.pdf）を一部改変

図 4-8. 再生医療等製品の早期実用化に対応した条件・期限付き承認制度

## 4.6. 本章の小括

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。中には第 2 相試験までの成績で承認された品目も少なからずあり，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 Post-marketing Requirement の一環と想定された事例が大部分を占めており，市販後第 3 相試験の実施およびその位置づけは依然として課題であることが明らかになった。2005 年版改訂ガイドラインでは，患者数が多いがん腫を対象とした抗がん剤については原則第 3 相試験が必須とされているが，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，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。以上より，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。

2017 年に医薬品の条件付き早期承認制度が施行され，3 品目が承認を受けている。この 3 品目選定理由が不明であることに加え，ロルラチニブとペムブロリズマブ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。ゲフィチニブ等の事例から，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，RMP に代表される既存の安全対策の確実な実行，既存の制度を最大活用した副作用情報の収集と安全性シグナルの検出，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に加え，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である。

# 第 5 章. まとめと提言

## 5.1. 本研究の成果

本研究の目的は，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基づく潜在的要因を調査・分析することによって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った。本研究で得られた成果について以下に要約する。

### 1）抗がん剤における日米のドラッグラグの現状と潜在的要因

日米における抗がん剤のドラッグラグに影響を与える要因の一つとして，抗がん剤の迅速承認制度の有無がドラッグラグの拡大に関与していることが明らかとなった。本研究では開発ラグと審査ラグを区別せず検討したが，審査ラグが抗がん剤領域についてもほぼ解消していることを踏まえると，これは開発ラグに影響をあたえる要因と考えられた。また，従来日本では 2005 年版改訂ガイドラインに基づく個別相談が行われてきたが，柔軟性が高い反面，日米のドラッグラグを解消する上では効果的ではないと言える。さらに，フルパッケージを求める薬剤開発は，先行地域の安全性情報を入手可能，日本人データの充実，有効性の確実な評価といった長所がある一方で，個別の判断に依存することによる透明性の欠如という課題もある。2017 年に導入された医薬品の条件付き早期承認制度は誕生して間もない制度である。適用事例としては少ないもののドラッグラグ短縮の一助になる可能性が示された。

### 2）米国迅速承認制度の課題，および日本の開発ガイドライン，／条件付き早期承認制度の実態

米国迅速承認制度は 1992 年以導入され，運用実績が長いが，1992 年当時日本は PMDA も設立されておらず，また過去の副作用被害の歴史もあり条件付き早期承認制度の導入が遅れた可能性も否めない。本研究で明らかとなった制度上の特徴や課題，さらにこれらの制度に関連する既存の制度や仕組みについて表にまとめた。

表 5-1. 米国迅速承認制度の課題，および日本の開発ガイドライン／条件付き早期承認制度のまとめ

| | 米国：<br>迅速承認制度 | 日本：<br>2005 年版改訂ガイドライン／条件付き早期承認制度 |
|---|---|---|
| **導入時期** | 1992年（抗がん剤は1996年から適用） | 2005年（ガイドライン），2017年（条件付き早期承認制度） |
| **制度の特徴** | • 早期臨床試験の成績に基づき迅速承認する<br>• ガイドライン「Guidance for Industry, Expedited Programs for Serious Conditions – Drugs and Biologics」に，迅速承認を見据えた代替エンドポイントの考え方等が示されており，企業にとっても抗がん剤開発戦略の策定と承認申請までの予見性を高める制度といえる<br>• FDAが迅速承認の判断に迷う場合は，必要に応じてODACの場で患者代表者や外部専門家の意見を聞くこともできる<br>• 市販後に臨床的ベネフィットの検証が求められる（PMR）<br>• 市販後臨床試験では，承認の対象となった集団とは別の集団を対象とすることも許可されている<br>• PMRを満たさなかった場合は承認が取り消される | • 承認された場合は通常承認となる<br>• 臨床試験の実施困難さや医療上のニーズを考慮の上，PMDAと申請データパッケージに関する個別相談が可能<br>• 市販後臨床試験の実施とそれによるベネフィット・リスクの検証が厳密に求められていない（罰則はない）<br>• 承認条件として，市販後に必要な調査を課すため，市販直後調査等により販売後の安全性モニタリングが可能 |
| **課題** | • 通常承認あるいは取り下げに至るまでの期間は長期にわたるという実態がある<br>• 新薬と標準治療あるいはBSCとを比較検討する臨床試験を迅速承認後に実施すること自体，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困難という実態がある<br>• 迅速承認の可否を判断する際の明確な判断根拠，すなわち具体的な有効性の基準は個別検討となる（ガイドラインに提示されておらず，その時の標準治療の成績に準じる） | • 個別相談による柔軟性が高い反面，制度適用事由（あるいは第3相試験免除の理由）の判断根拠が公開されておらず，透明性が低いという実態がある。よって過去の事例を踏まえた開発戦略の策定が難しい<br>• 第2相試験で承認された品目の多くは市販後に第3相試験を実施していないという実態がある<br>• 通常承認品目と早期承認該当品目で承認条件が大きく変わらないという実態<br>• ガイドラインで規制が及ばない臨床的ベネフィットの検証への対策が取りづらいという実態がある |
| **その他の既存の制度，仕組み上の利点** | • 市販後に重大な安全性上の懸念が生じた際の動きが速やかであった（添付文書改訂による処方制限，流通制限）<br>• 承認取り消しとなった後もcompassionate use programや医師主導の臨床研究に対して薬剤を継続提供可能であった<br>• 承認取り消し薬剤の再承認をする上で，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 | • 医薬品副作用被害救済制度が存在する（ただし抗がん剤による救済は対象外との結論）<br>• RMPを策定することにより，安全性検討事項を定め，それに基づいて医薬品安全性監視計画を作成する<br>• 市販後の安全性データの入手に際しては，医師からの自発報告に加え，MIHARI ProjectやMID-NETといったビッグデータを活用できる可能性がある |

## 5.2. 抗がん剤のドラッグラグ解消に向けた日本の薬事規制のあり方と今後の課題

医薬品の条件付き早期承認制度が導入されたことをきっかけとして，高い

臨床効果が期待される有望な抗がん剤を欧米と時差なく使用するための環境が整備されつつある。一方で，日本の条件付き早期承認制度は誕生して日が浅く，米国の迅速承認制度ほどの歴史と経験を有していない。どちらの制度も利点・改善点があるものの，本研究で明らかとなった米国迅速承認制度の特徴や課題を踏まえ，また医薬品の条件付き早期承認制度をさらに発展させるために，今後実績を積みつつ，迅速承認制度の利点を取り入れ，日本で利用可能な薬事制度や仕組みを有効活用することも考慮すべきと考える。

本研究結果からの提言として，規制当局の立ち位置や考え方を明らかにすること，さらには選定理由の不透明さの解消を目的として，条件付き早期承認制度に該当した抗がん剤については，その適用理由（判断根拠）を明らかとし，審査報告書等に記載するといった情報開示を提案する。今後，過去～将来にわたって積み重なっていく具体的な判断事例は，企業が開発戦略を検討する上で重要な情報源となり，開発ラグ短縮への寄与も期待される。

また今後の課題として次の点が挙げられる。

- 米国の Subpart E は，安全性および有効性について適切な基準を維持しながら重篤疾患患者への新規治療の提供を加速させることを意図しており，生命を脅かす重度疾患の患者とその医師は，他疾患に比べ大きなリスクと副作用を受け入れる意思が高いことにも触れている。一方，日本は過去の副作用被害の経験もあり，リスクの受け入れに対し十分成熟していない可能性が高い。よって医薬品のベネフィット・リスクの受け入れについて患者あるいは国民の理解を進めることも重要な課題である。現在活動として進んでいる Patient Centricity や Patient Public Involvement のコンセプトを導入し，患者を巻き込んだ薬剤開発，承認申請の議論が今後必要となるだろう。
- 市販後にどのように検証試験を実施するかは，未だ解決できていない重要な課題の一つである。米国の迅速承認制度に倣い，承認条件の一つに組み込むことも一案ではあるが，それによって薬剤開発の萎縮を招くことは避けなければならない。国内あるいは国際的な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（企業支援に基づく医師主導治験等）が望まれる。
- 抗がん剤は，副作用の回避が難しく，時に重篤な副作用が生じることがある。特に早期承認品目については，エビデンス不足に伴う不確実性との対峙が求められる。策定した RMP に基づき安全対策を進め，市販後調査，自発報告等で収集した安全性情報を遅延なく評価すべきである。さらに MID-NET 等のビックデータや・リアルワールドデータの分野も今後発展する可能性があり，これらを有効活用すべきである。これに加

え，進行中の治験にて重大な副作用が検出されていないかのチェック機構，新たな安全性シグナルが得られた場合は最終成績が得られる前であっても速やかに規制当局を交えて議論を行い，添付文書を改訂し，必要に応じて使用者の制限・流通制限といった追加の安全対策を速やかに導入することが重要となる。

## 5.2. 本研究の意義

抗がん剤のドラッグラグに関する研究は過去にも数多く実施されているが，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らかにした研究はこれまでなかった。日本の 2005 年版改訂ガイドラインにおいても，PMDA と相談の上で例外として第 3 相試験を含めない承認申請が選択肢として取りうるが，それでもなお米国とのドラッグラグは存在することを明確かつ定量的に示した，本研究の社会的意義は高いと考える。

医薬品開発は規制の影響を大きく受ける規制産業といえる。製薬会社が臨床試験の実施地域や投資を判断する上で，各地域の薬事規制や開発ガイドラインは重要な指標となり，特に医薬品開発の最終目標である「承認に係る制度」であればなおさらである。承認の可否を判断する規制当局にとっても，その判断のよりどころとして規制が存在することは重要であることは言うまでもない。医薬品開発のグローバル化が進む中で，迅速な意思決定がより一層求められる時代となり，個別相談は意思決定の遅れにつながり，日本での治験回避の流れにつながる可能性もある。将来は，従来の日米欧を母体とする製薬企業だけでなく，中国などの emerging market を母体とする製薬企業が日本に参入することも予測されるため，医薬品の開発を進める上で，透明性の高い開発ガイドラインあるいは開発を加速させる薬事プログラムの重要性はこれまで以上に高まっている。さらに，米国の状況をみると，迅速承認制度下で承認される薬剤は年々増加している。こういった状況から，日本の条件付き早期承認制度は抗がん剤のドラッグラグの解消のみならず，抗がん剤の開発戦略全般に大きく影響を与えることが予測され，これを有効活用するためにも，より充実した薬事制度に発展させる必要があると考える。

繰り返しにはなるが，日本の条件付き早期承認制度は誕生間もない制度であり，適用された抗がん剤は 3 品目とわずかである。未だ発展途上にある本制度をどのように発展させていくかが抗がん剤のドラッグラグ短縮にも重要となる。本研究の成果である米国迅速承認制度の利点と課題，日本における抗がん剤開発の実態と課題を活用して，条件付き早期承認制度が今後さらに成熟していくことを期待する。

## 5.3. 本研究の限界

本研究には次の限界がある。本研究は公表資料を基に分析を行っており，一般公開されていない資料や情報，議論の過程，報告書等に記載されていない情報等を入手，分析することはできなかった。また承認された抗がん剤を研究対象としたため，未承認薬，あるいは開発中止となった薬剤を含めた網羅的な分析は行えなかった。一般にネガティブデータは公開されないことが多いが，その結果から新たな研究が開始されることもある。新たな切り口でレギュラトリーサイエンス研究を行う上でも，ネガティブデータが公開できる環境になることを期待する。研究対象とした抗がん剤は日米に限定され，欧州についての検討は行っていないこと，バイオシミラー品や後発医薬品については研究の範囲外とした。研究対象は抗がん剤であり，他疾患領域の品目への外挿性について限界がある。

## 5.4. 今後の展望

がんは未だ完治困難な難治性疾患である。がんを取り巻く基礎あるいは臨床研究は加速しており，分子レベルでの発がん機序や増殖抑制機序の解明が進むにつれ，それに対応した抗がん剤が開発され，その開発速度はより一層加速することが見込まれる。がんに関与するバイオマーカーの解明が進むことで，臓器別に治療薬を当てはめていた時代から，がんの増殖に直接的に寄与する分子を標的とした分子標的薬へと時代が移り，患者集団の細分化が進みつつある。バイオマーカー陽性集団は概して小規模であり，当該集団を対象とした早期臨床試験で著効を示す将来有望な抗がん剤は，米国では迅速承認制度に基づいて承認される可能性が高い。依然として完治困難で重篤疾病であるがんに対して，有効な治療薬を時差なく利用可能にするために，日米のドラッグラグ解消に向けたさらなる取り組みが求められる。このような観点から，日本における条件付き早期承認制度が積極活用される時代に突入することが予期される。日本は情報開示については欧米に比べ遅れをとっているという指摘もある。早期承認制度が適用された品目の判断理由が審査報告書等に公開されることにより，透明性が高まることに加え規制当局の考え方に対する理解度も向上し，結果として製薬企業の開発戦略の見直しによる開発ラグの短縮や付随効果として日本への治験の誘致につながる可能性も考えらえる。

なお，すべての抗がん剤で早期承認制度が適用されるとは考えにくく，有効な治療薬が存在するがん腫については，従来通りのフルパッケージでの承認申請が引き続き基本姿勢となるだろう。条件付き早期承認制度の納得性を高めるためにも，早期臨床試験でどのようなデータが得られれば承認に値するのか，第 2 相試験と第 3 相試験の結果が一致する薬剤には共通した特徴（作用機序等）があるか，あるいはコンパニオン診断薬によって有効性が期待される患者

を特定することで早期承認の確度を高められるのかといったリサーチクエスチョンに対するさらなる研究も有用であろう。また，長年克服できていない市販後臨床試験のあり方や実施の枠組みに関しても重要な研究テーマと考えらえる。

さらに将来，日本においても早期臨床試験成績に伴う承認申請を受け入れる土壌が醸成され，承認品目数が増えた場合，承認申請を視野に入れた早期臨床試験のデザインの在り方について議論が必要になる。これまで個別の判断としていた事例を集約，分析し，抗がん剤の開発ガイダンスとして追加発出されることを期待したい。

現在，医薬品の条件付き早期承認制度については，法制化の動きが進み施行が待たれている。本研究で論じた課題や提言を踏まえ，国民にとって納得できる制度になること，製薬企業にとっては透明性の高い開発指針となること，また規制当局にとっては承認申請時の審査の指針として，承認の判断根拠として，さらには市販後の安全対策の指針として活用できる制度に発展することを期待する。

## 参考文献


[1] Cancer Today 2012. Cancer Fact Sheet (Online).
Available: http://gco.iarc.fr/today/home. Accessed: 30 Sep 2019.

[2] がん情報サービス, がんの統計 (Online).
Available:
https://ganjoho.jp/data/reg_stat/statistics/brochure/2015/cancer_statistics_2015.pdf.
Accessed: Dec 2019.

[3] 国立がん研究センターがん対策情報センター. 2014 年データに基づく累積罹患リスクおよび 2016 年データに基づく累積死亡リスク (Online).
Available: http://ganjoho.jp/public/dia_tre/knowledge/basic.html. Accessed: Dec 2019.

[4] 日本臨床腫瘍学会. 新臨床腫瘍学改訂第 5 版. 南江堂. 2018.

[5] 抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン(薬食審査発第 1101001 号), 平成 17 年 11 月 1 日.

[6] Andersson F. The drug lag issue: the debate seen from an international perspective. *Int J Health Serv.* 1992;22(1):53-72.

[7] 土井脩. ドラッグラグについて. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2013;44(8):670-671,.

[8] 安田邦章, 小野俊介. 日本における新医薬品の承認審査期間－2007 年度調査－(Online).
Available: http://www.jpma.or.jp/opir/research/rs_037/paper-37.pdf. Accessed: 5 Jan 2020.

[9] 福原浩行. 医薬品の世界初上市から各国における上市までの期間 －日本の医薬品へのアクセス改善に向けて－(Online).
Available: http://www.jpma.or.jp/opir/research/rs_031/paper-31.pdf. Accessed: 5 Jan 2020.

[10] 医薬品医療機器総合機構. ドラッグ・ラグの試算 (Online).
Available: https://www.pmda.go.jp/files/000227686.pdf. Accessed: Sep 2019.

[11] Yonemori K, Hirakawa A, Ando M. The notorious "drug lag" for oncology drugs in Japan. *Invest New Drugs*. 2011;29(4):706-12.

[12] Nakajima K, Dagher R, Strawn L, Urushidani J, Kurokawa T, Chiba K. The relationship between development start lag and approval lag in oncology drug development in Japan. *Ther Innov Regul Sci.* 2015;49(6):911-9.

[13] Maeda H, Kurokawa T. Recent trends for drug lag in clinical development of oncology drugs in Japan: Does the oncology drug lag still exist in Japan? *Int J Clin Oncol.* 2015;20(6):1072-80.

[14] Kogure S, Koyama N, Hidaka S. Utilization of the Bridging Strategy for the Development of New Drugs in Oncology to Avoid Drug Lag. *The Journal of Clinical Pharmacology.* 2017;57(11):1479-90.

[15] Nakayama H, Matsumaru N, Tsukamoto K. The drug lag and associated factors for orphan anticancer drugs in Japan compared to the United States. *Invest New Drugs.* 2019;37(5):1086-93.

[16] Hirai Y, Kinoshita H, Kusama M, Yasuda K, Sugiyama Y, Ono S. Delays in new drug applications in Japan and industrial R&D strategies. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;87(2):212-8.

[17] 厚生労働省. 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 (Online). Available: https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-iyaku_128701.html. Accessed: 5 Jan 2020.

[18] Ueno T, Asahina Y, Tanaka A, Yamada H, Nakamura M, Uyama, Y. Significant differences in drug lag in clinical development among various strategies used for regulatory submissions in Japan. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;95(5):533-41.

[19] Sacha T. Imatinib in chronic myeloid leukemia: an overview. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2014;6(1).

[20] Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes TP, Baccarani M, Deininger MW, Cervantes F, Fujihara S, Ortmann CE, Menssen HD, Kantarjian H, O'Brien SG, Druker BJ, Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2017;376(10):917-27.

[21] Emens LA, Davidson NE. Trastuzumab in breast cancer. *Oncology (Williston Park).* 2004;18(9):1117-28.

[22] Pecuchet N, Bigot F, Henni M, Fabre E. Therapeutic impact of molecular diagnosis in metastatic non-small cell lung cancer: targeted therapies in 2013. *Rev Pneumol Clin.* 2014;70(1-2):38-46.

[23] Kola I, Landis J. Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? *Nat Rev Drug Discov.* 2004;3(8):711-5.

[24] 抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン(薬新薬第 9 号), 1991 年 2 月 4 日.

[25] 古瀬清行. 第 III 相試験. *癌と化学療法.* 1995;22(5):611-5.

[26] U.S. Food and Drug Administration. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics (Online). Available: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics. Accessed: 20 Mar 2020.

[27] 厚生労働省. 厚生労働省法令等データベースサービス (Online).
Available: https://www.mhlw.go.jp/hourei/index.html. Accessed: 31 Mar 2020.

[28] U.S. Food and Drug Administration. Oncology Center of Excellence Guidance Documents (Online).
Available: https://www.fda.gov/about-fda/oncology-center-excellence/oncology-center-excellence-guidance-documents. Accessed: 5 Jan 2020.

[29] 厚生労働省. 先駆け審査指定制度について(Online).
Available:
https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/iyakuhin/topics/tp150514-01.html. Accessed: 30 Sep 2019.

[30] 医薬品医療機器総合機構. 医薬品条件付早期承認制度への対応 (Online).
Available: https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/0045.html. Accessed: 20 Mar 2020.

[31] U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry Expedited Programs for Serious Conditions – Drugs and Biologics (Online).
Available: https://www.fda.gov/files/drugs/published/Expedited-Programs-for-Serious-Conditions-Drugs-and-Biologics.pdf. Accessed: 20 Mar 2020.

[32] U.S. Food and Drug Administration. Breakthrough Therapy (Online).
Available: https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/breakthrough-therapy. Accessed: 5 Jan 2020.

[33] Dagher R, Johnson J, Williams G, Keegan P, Pazdur R. Accelerated approval of oncology products: a decade of experience. *J Natl Cancer Ins.,*2004;96(20):1500-9.

[34] U.S. Food and Drug Administration. Accelerated Approval (Online).
Available: https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/accelerated-approval. Accessed: 5 Jan 2020.

[35] European Medicines Agency. Enhanced early dialogue to facilitate accelerated assessment of PRIority Medicines (PRIME) (Online).
Available: https://www.ema.europa.eu/documents/regulatory-procedural-guideline/enhanced-early-dialogue-facilitate-accelerated-assessment-priority-medicines-prime_en.pdf.
Accessed: 30 Sep 2019.

[36] European Medicines Agency. GUIDELINE ON THE SCIENTIFIC APPLICATION AND THE PRACTICAL ARRANGEMENTS NECESSARY TO IMPLEMENT COMMISSION REGULATION (EC) No 507/2006 ON THE CONDITIONAL MARKETING AUTHORISATION FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE FALLING WITHIN THE SCOPE OF REGULATION (EC) No 726/2004 (Online).

Available: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-scientific-application-practical-arrangements-necessary-implement-commission-regulation-ec/2006-conditional-marketing-authorisation-medicinal-products-human-use-falling_en.pdf. Accessed: 30 Sep 2019.

[37] Sinha G. Japan works to shorten "drug lag," boost trials of new drugs. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(3):148-51.

[38] Yamashita K, Kaneko M, Narukawa M. A Significant Anticancer Drug Approval Lag Between Japan and the United States Still Exists for Minor Cancers. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(1):153-60.

[39] Hartmann M, Mayer-Nicolai C, Pfaff O. Approval probabilities and regulatory review patterns for anticancer drugs in the European Union. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013;87:112-21.

[40] Tsuji K, Tsutani K. Follow the leader. *Nature.* 2008;453(7196):851-2.

[41] Asano K, Tanaka A, Sato T, Uyama Y. Regulatory challenges in the review data from global clinical trials: the PMDA perspective. *Clin Pharmacol Ther.* 2013;94:195-8.

[42] Honig P. Rrecent trends and Success Factors in reducing the lag time to approval of New Drugs in Japan. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;95(5):467-9.

[43] 厚生労働省, 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長. 医薬品の条件付き早期承認制度の実施について (Online).
Available: https://www.pmda.go.jp/files/000220723.pdf. Accessed: 30 Sep 2019.

[44] 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.* 2010;44(12):1976-85.

[45] Okubo TK, Ono S. Analysis of Global Drug Development Pathways and Postmarketing Safety in Japan: Local Studies May Reduce Drug-Related Deaths. *Clin Transl Sci.* 2016;12(4):408-15.

[46] Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong SS, Sriuranpong V, Chao TY, Nakagawa K, Chu DT, Saijo N, Duffield EL, Rukazenkov Y, Speake G, Jiang H, Armour AA, To KF, Yang JCH, Mok TSK. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol.* 2011;29(21): 2866-74.

[47] Inoue A, Saijo Y, Maemondo M, Gomi K, Tokue Y, Kimura Y, Ebina M, Kikuchi T, Moriya T, Nukiwa T. Severe acute interstitial pneumonia and gefitinib. *The Lancet.* 2003;361(9352):137-9.

[48] Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, Shenkier T, Cella D, Davidson NE. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med,* 2007;357(26)2666-76.

[49] Miles DW, Chan A, Dirix LY, Cortés J, Pivot X, Tomczak P, Delozier T, Sohn JH, Provencher L, Puglisi F, Harbeck N, Steger GG, Schneeweiss A, Wardley AM, Chlistalla A, Romieu G. Phase III Study of Bevacizumab Plus Docetaxel Compared With Placebo Plus Docetaxel for the First-Line Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(20):3239-47.

[50] Robert NJ, Diéras V, Glaspy J, Brufsky AM, Bondarenko I, Lipatov ON, Perez EA, Yardley DA, Chan SYT, Zhou X, Phan SC, O'Shaughnessy J. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(10)1252-60.

[51] Sasich JD, Sukkari SR. The US FDAs withdrawal of the breast cancer indication for Avastin (bevacizumab). *Saudi Pharm J.* 2012;20(4):381-5.

[52] ClinicalTrials.gov. Comparison Of Rituximab Versus Tositumomab and Iodine I 131 Tositumomab (BEXXER Therapeutic Regimen) For Patients With Relapsed Follicular Non-Hodgikins Lymphoma (Online).
Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00268983. Accessed: 20 Mar 2020.

[53] Prasad V. The Withdrawal of Drugs for Commercial Reasons. The Incomplete Story of Tositumomab. *JAMA Intern Med.* 2014;174(12):1877-8.

[54] U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA (Online).
Available:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2008/022273S000ltr.pdf.
Accessed: 5 Jan 2020.

[55] Register F. Sanofi-aventis, U.S., LLC; Withdrawal of Approval of a New Drug Application for OFORTA (Online).
Available: https://www.federalregister.gov/documents/2012/04/25/2012-9943/sanofi-aventis-us-llc-withdrawal-of-approval-of-a-new-drug-application-for-oforta. Accessed: 5 Jan 2020.

[56] Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Wu YL, Li LY, Watkins CL, Sellers MV, Lowe ES, Sun Y, Liao ML, Osterlind K, Reck M, Armour AA, Shepherd FA, Lippman ST, Douillard JY. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet.* 2008;372(9652):1809-18.

[57] Thatcher N, Chang A, Parikh P, Pereira JR, Ciuleanu T, Pawel J, Thongprasert S, Tan EH, Pemberton K, Archer V, Carroll K. Gefitinib plus best supportive care in previously treated

patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet.* 2005;366(9496):1527-37.

[58] Petersdorf SH, Kopecky KJ, Slovak M,Willman C, Nevill T, Brandwein J, Larson RA, Erba HP, Stiff PJ, Stuart RK, Walter RB, Tallman MS, Stenke L, Appelbaum FR. A phase 3 study of gemtuzumab ozogamicin during induction and postconsolidation therapy in younger patients with acute myeloid leukemia. *Blood.* 2013;121(24):4854-60.

[59] FiercePharma. FDA: Pfizer Voluntarily Withdraws Cancer Treatment Mylotarg from U.S. Market (Online).
Available: https://www.fiercepharma.com/pharma/fda-pfizer-voluntarily-withdraws-cancer-treatment-mylotarg-from-u-s-market. Accessed: 28 Jan 2020.

[60] Kola I, Landis J. Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? *Nature Reviews-Drug Discovery.* 2004;3(8):711-5.

[61] Press OW, Unger JM, Rimsza LM, Friedberg JW, LeBlanc M, Czuczman MS, Kaminski M, Braziel RM, Spier C, Gopal AK, Maloney DG, Cheson BD, Dakhil SR, Miller TP, Fisher RI. Phase III Randomized Intergroup Trial of CHOP Plus Rituximab Compared With CHOP Chemotherapy Plus (131)iodine-tositumomab for Previously Untreated Follicular non-Hodgkin Lymphoma: SWOG S0016. *J Clin Oncol.* 2013;31(3):314-20.

[62] Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, Kolitz J, Elias L, Shepherd L, Hines J, Threatte GA, Larson RA, Cheson BD, Schiffer CA. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukaemia. *N Engl J Med.* 2000;343:1750-7.

[63] U.S. Food and Drug Administration. Drug approval package (Iressa) (Online).
Available: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/21-399_IRESSA_Approv.pdf. Accessed: 20 Mar 2020.

[64] U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA; Avastin FDA review summary (breast cancer) (Online).
Available:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2008/125085_s091_avastin.pdf.
Accessed: 5 Jan 2020.

[65] U.S. Food and Drug Administration. Oncologic Drugs Advisory Committee (Online).
Available: https://www.fda.gov/advisory-committees/human-drug-advisory-committees/oncologic-drugs-advisory-committee. Accessed: 10 Apr 2020.

[66] Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, Harbeck N, Lipatov ON, Walshe JM, Moulder S, Gauthier E, Lu DR, Randolph S, Diéras V, Slamon DJ. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(20):1925-36.

[67] Selby C, Yacko LR, Glode AE. Gemtuzumab Ozogamicin: Back Again. *J Adv Pract Oncol.* 2019;10(1):68-82.

[68] Gemtuzumab Ozogamicin Makes a Comeback. American Association for Cancer Research (Online).
Available: https://cancerdiscovery.aacrjournals.org/content/early/2017/09/19/2159-8290.CD-NB2017-132. Accessed: 28 Jan 2020.

[69] Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, Seto T, Satouchi M, Tada H, Hirashima T, Asami K, Katakami N, Takada M, Yoshioka H, Shibata K, Kudoh S, Shimizu E, Saito H, Toyooka S, Nakagawa K, Fukuoka M. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(2):121-8.

[70] Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita I, Fujita Y, Okinaga S, Hirano H, Yoshimori K, Harada T, Ogura T, Ando M, Miyazawa H, Tanaka T, Saijo Y, Hagiwara K, Morita S, Nukiwa T. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med.* 2010;362(25):2380-8.

[71] Castaigne S, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Bordessoule D, Bastie JN, Legrand O, Thomas X, Turlure P, Reman O, Revel T, Gastaud L, Gunzburg N, Contentin N, Henry E, Marolleau JP, Aljijakli A, Rousselot P, Fenaux P, Preudhomme C, Chevret S, Dombret H. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2012;379(9825):1508-16.

[72] Taksin AL, Legrand O, Raffoux E, Revel T, Thomas X, Contentin N, Bouabdallah R, Pautas C, Turlure P, Reman O, Gardin C, Varet B, Botton S, Pousset F, Farhat H, Chevret S, Dombret H, Castaigne S. High efficacy and safety profile of fractionated doses of Mylotarg as induction therapy in patients with relapsed acute myeloblastic leukemia: a prospective study of the alfa group. *Leukemia.* 2007;21(1):66-71.

[73] 日本製薬工業協会. 患者の声を活かした医薬品開発-製薬企業による Patient Centricity-(Online).
Available: http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/patient_centricity.html. Accessed: 10 Apr 2020.

[74] 国立研究開発法人日本医療研究開発機構. 研究への患者・市民参画（PPI）.
Available: https://www.amed.go.jp/ppi/. Accessed: 20 Apr 2020.

[75] 医薬品医療機器総合機構. 新医薬品の承認品目一覧 (Online).
Available: https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/p-

drugs/0010.html. Accessed: 20 Sep 2018.

[76] 医薬品医療機器総合機構. 医療用医薬品 情報検索 (Online).
Available: https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/. Accessed: 20 Sep 2018.

[77] 厚生労働省. 希少疾病用医薬品・希少疾病用医療機器・希少疾病用再生医療等製品の指定制度の概要 (Online).
Available: https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000068484.html. Accessed: 20 Mar 2020.

[78] Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, Fujiwara S, Watanabe H, Kurashina K, Hatanaka H, Bando M, Ohno S, Ishikawa Y, Aburatani H, Niki T, Sohara Y, Sugiyama Y, Mano H. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007;448(7153):561-6.

[79] Oxnard GR, Binder A, Jänne PA. New targetable oncogenes in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol,* 2013;31(8):1097-104.

[80] Kohno T, Nakaoku T, Tsuta K, Tsuchihara K, Matsumoto S, Yoh K, Goto K. Beyond ALK-RET, ROS1 and other oncogene fusions in lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2015;4(2):156-64.

[81] 熊野伸策. GPSP: 医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準. *日薬理誌.* 2012;140:81-4.

[82] 厚生労働省. ゲフィチニブ安全性問題検討会 (Online).
Available: https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-iyaku_128733.html. Accessed: 20 Mar 2020.

[83] 厚生労働省. ゲフィチニブ検討会 (Online).
Available: https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-iyaku_128732.html. Accessed: 20 Mar 2020.

[84] 医薬品医療機器総合機構. MIHARI Project.
Available: https://www.pmda.go.jp/safety/surveillance-analysis/0011.html. Accessed: 20 Mar 2020.

[85] 医薬品医療機器総合機構. MID-NET（Medical Information Database Network）(Online).
Available: https://www.pmda.go.jp/safety/mid-net/0001.html. Accessed: 20 Mar 2020.

[86] 医薬品医療機器総合機構. 再生医療等製品：条件および期限付承認 (Online).
Available: https://www.pmda.go.jp/files/000199506.pdf. Accessed: 20 Mar 2020.

# 謝辞

本論文を終えるにあたり，主担当教員として，終始多大なご指導・ご鞭撻をいただきました，東京女子医科大学・早稲田大学共同大学院，共同先端生命医科学専攻，有賀淳教授に心より感謝申し上げます。予定通りに研究が進まない時もありましたが，ゼミ等で親身に相談に乗ってくださり，様々なご助言をくださいました。本当にありがとうございました。

副査としてご指導いただきました，笠貫宏特命教授，武岡真司教授に心より感謝申し上げます。多忙を極める中であっても短期間にレビュー下さり，本論文に対する的確なご指摘やご助言をいただきました。これにより何とか仕上げることができました。

また，本研究を進めるにあたり研究指導にて様々なご助言をいただきました，梅津光生教授，岩﨑清隆教授，大和雅之教授，正宗賢教授，池田康夫特命教授，南部恭二郎講師，矢野一男先生，早稲田大学　野口晴子先生，東京女子医科大学　川名正敏先生に謹んで感謝いたします。早稲田大学大学院，先進理工学研究科，共同先端生命医科学専攻，軽部裕代助教，松橋祐輝助教，弓場充助教には，博士課程での研究の進め方，研究指導，あるいは博士論文提出の過程で多岐にわたるご支援をいただきました。先生方のサポート無くしては，学生生活あるいは本論文の完成は達成できませんでした。

東京女子医科大学・早稲田大学共同大学院の先輩方には，研究内容に関する助言はもちろんのこと，大学院での生活や合宿等において多大なるサポートをいただきました。第 8 期生の同期の皆さんには特にお世話になりました。初期研修での講義，ワークショップやディスカッションにおいて，様々な業界から集まられたエキスパートの意見をうかがうことができ，学業面だけでなく仕事の面にも活かせる知見を数多くいただくことができました。また，同期の皆さんが研究指導の発表の場で研究テーマを先生方と議論する姿は，私の研究活動の励みにもなりました。ありがとうございました。

ファイザーR&D 合同会社の皆様には，様々な形で本研究をご支援いただきありがとうございました。特に臨床統計部の河合統介氏には，本論文の統計解析を行うにあたり技術的なアドバイスをいただきました。ありがとうございました。

最後に，仕事と研究の両立を支えてくれた家族に感謝いたします。

# 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. |

上記の論文が博士（生命医科学）の学位論文として価値あるものと認める。

審査日：

（主査）　早稲田大学客員教授　博士（医学）　有賀　淳

有賀 淳　2020年7月1日

早稲田大学教授　工学博士　　武岡　真司

武岡真司　2020年7月1日

早稲田大学特命教授　医学博士　笠貫　宏

笠貫 宏　2020年7月1日