

薬事上の特別措置が抗がん剤開発に及ぼす影響に関する研究

田 中 誠

目次

| | |
|---|----|
| 序論 | 1 |
| 第一章 米国の特別措置が日本の抗がん剤開発に及ぼす影響..... | 5 |
| 第一節 分析方法..... | 8 |
| (一) 調査対象品目の特定と開発期間関連データの収集 | 8 |
| (二) 調査品目の背景データの収集及び日本の開発戦略に関するデータの収集..... | 10 |
| (三) 薬事上の特別措置に関するデータの収集 | 11 |
| (四) 統計解析方法 | 11 |
| 第二節 結果..... | 12 |
| (一) 調査品目の背景データ | 12 |
| (二) 日本及び米国の開発期間及び開発時期 | 14 |
| (三) 薬事上の特別措置が抗がん剤開発に及ぼす影響 | 18 |
| (四) 抗がん剤の開発戦略が日本の開発期間及び開発時期に及ぼす影響..... | 30 |
| 第三節 考察..... | 35 |
| (一) 日本及び米国の開発期間及び開発時期 | 35 |
| (二) 薬事上の特別措置が開発期間及び開発時期に及ぼす影響 | 36 |
| (三) 抗がん剤の開発戦略が日本の開発期間及び開発時期に及ぼす影響..... | 40 |
| (四) 研究の制限 | 43 |
| 第二章 米国の BT が日本の抗がん剤開発タイムラインに及ぼす影響..... | 44 |
| 第一節 分析方法..... | 45 |
| (一) 調査対象品目の特定と開発期間関連データの収集 | 45 |
| (二) 統計解析方法 | 46 |
| 第二節 結果..... | 47 |
| (一) 調査品目及びその背景情報 | 47 |
| (二) BT の取得が開発期間及び開発時期に及ぼす影響 | 51 |
| 第三節 考察..... | 53 |
| (一) BT 取得が抗がん剤の開発期間及び開発時期に及ぼす影響 | 53 |
| (二) 研究の制限 | 55 |
| 総括 | 57 |

| | |
|--------------------|----|
| 謝 辞 | 59 |
| 略語一覧 | 60 |
| 引用文献 | 62 |
| 主論文の基礎となる公表論文..... | 67 |

序論

医薬品開発において、製薬企業の研究開発の生産性は年々低下しており、2000年以降は1つの薬剤を上市するために10億ドル以上の研究開発費がかかる状況である (Figure 1)。これは、科学技術の進歩に伴い薬剤の候補品は増えているものの、安全性に関する各種規制の強化と、アンメットメディカルニーズ（未だ有効な治療法・医薬品が確立されておらず、満たされていない医療上の必要性）の変化に伴う新薬開発難易度上昇より研究開発費用が増加し成功確率が低下していることが原因と考えられる[1]。

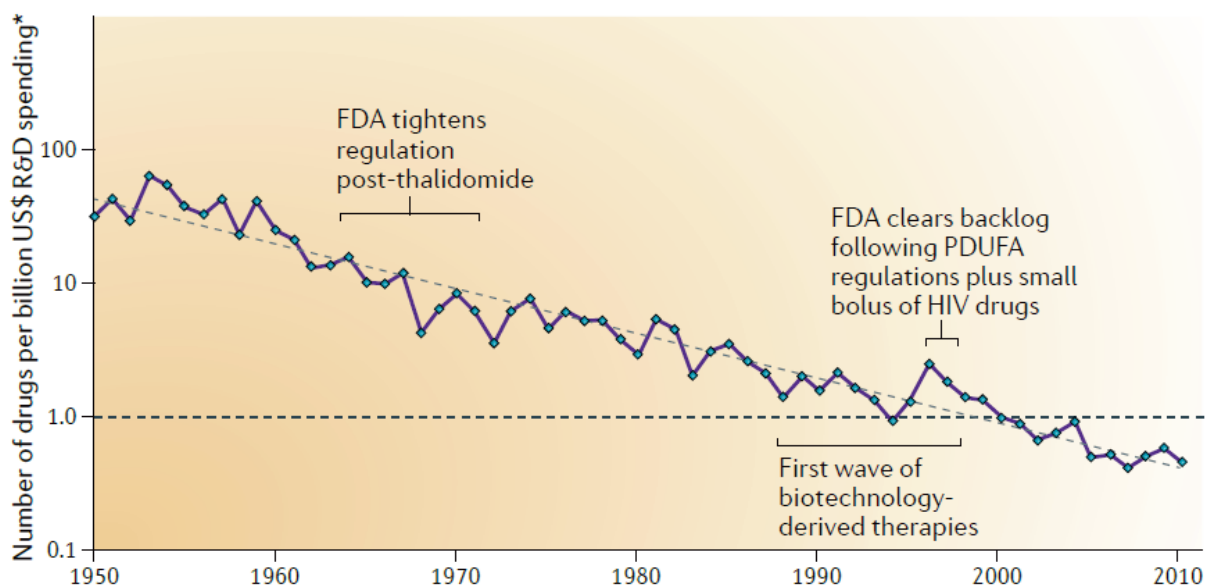


Figure 1 研究開発費10億USドル当たりの承認薬剤数の変化

出典：Nat Rev Drug Discov. 2012 Mar 1;11(3):191-200.

製薬企業の従来の開発戦略は、感染症や生活習慣病のような疾患メカニズムや評価指標が明確で患者数が多い、いわゆる「開発成功確率が高く市場性の大きい」疾患領域に的を絞って、集中的に資金や人的資源を投資して薬剤を市場に出すものであった。この製薬企業の開発戦略により、これら疾患領域での薬剤開発に多くの企業が取り組み、優れた薬剤が市場に届けられ、疾患治療に対する薬剤貢献度及び治療満足度が向

上した。併せて、科学の進歩と共にさまざまな疾患で疾患メカニズムの解明が進み、製薬企業が薬剤開発の対象とする疾患領域も広がって行った。公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団の国内基盤技術調査報告書で報告された2000年と2014年の治療満足度と薬剤貢献度の図から、この14年間で調査対象疾患が右上方向にシフトし、薬剤貢献度、治療満足度ともに上昇していることがわかる (Figure 2, Figure 3) [2]。

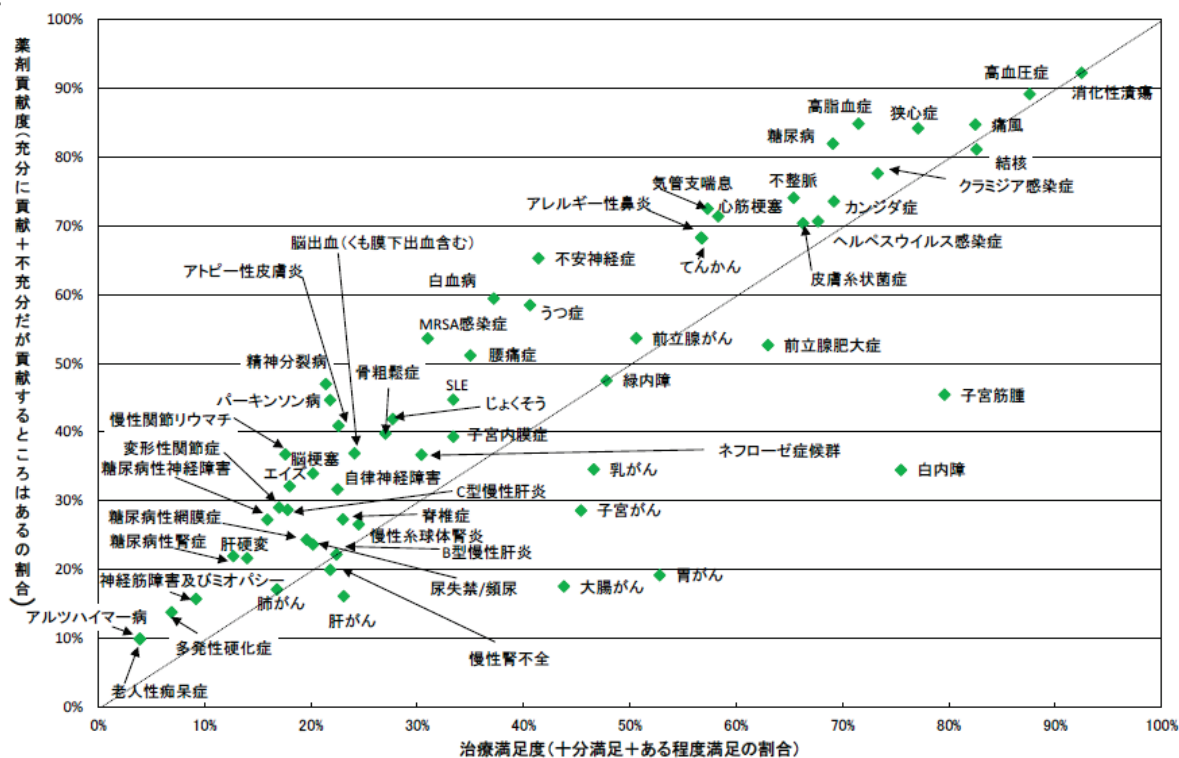


Figure 2 治療満足度と薬剤貢献度 (2000年調査結果)
 公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団「平成27年度(2015年度)国内基盤技術調査報告書 - 60 疾患の医療ニーズ調査と新たな医療ニーズ(分析編)」より転載

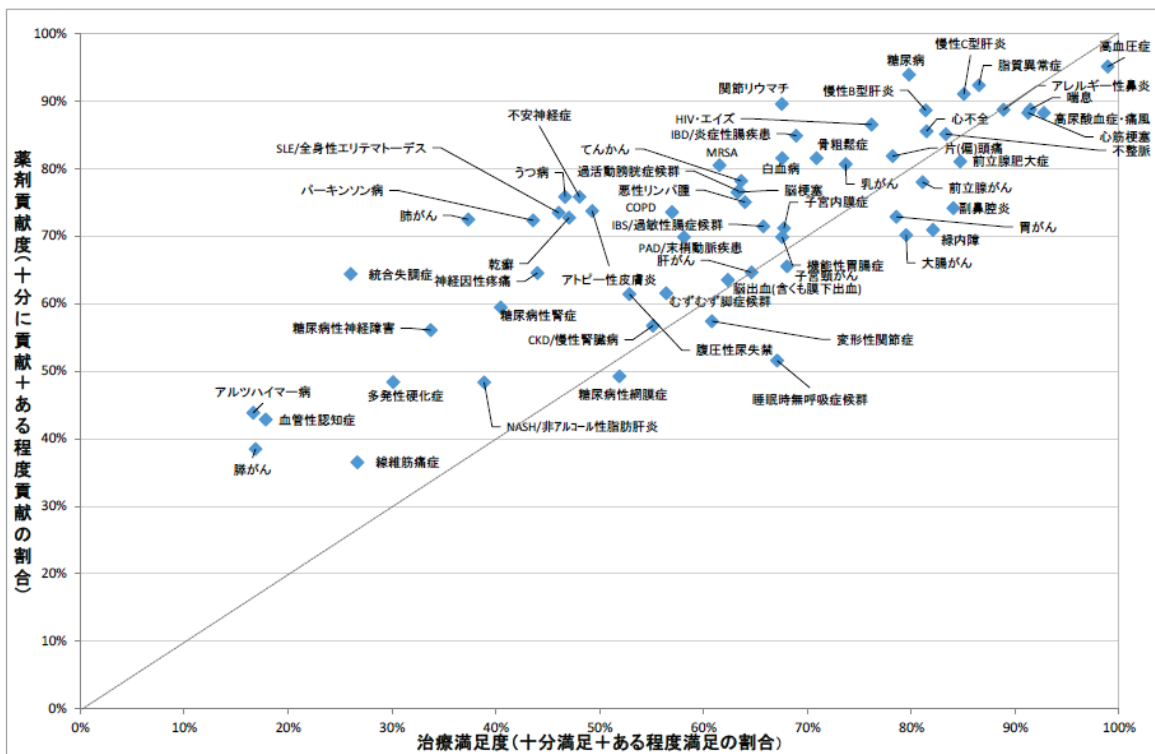


Figure 3 治療満足度と薬剤貢献度 (2014年調査結果)

公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団「平成 27 年度 (2015 年度) 国内基盤技術調査報告書 - 60 疾患の医療ニーズ調査と新たな医療ニーズ (分析編)」より転載

高い薬剤貢献度と治療満足度は、その疾患ではエビデンスが蓄積した優れた治療薬が存在することを意味する。高い薬剤貢献度と治療満足度を示す疾患でさらに新薬を上市するためには、優れた既存薬に対し有効性あるいは安全性で優る臨床試験成績が必要であり開発難易度は非常に高い。また、治療満足度が高いため、アンメットメディカルニーズは低い。このような状況から製薬企業の開発戦略は、がんや中枢神経系などアンメットメディカルニーズが高い疾患領域にシフトしている。アンメットメディカルニーズの高い疾患に対する薬剤の開発は、患者や医師など治療に関わる関係者から強く望まれているものの[3]、疾患のメカニズムが明らかでない、疾患の確固たる効果判定指標が確立していない、対象となる患者数が少ない等の理由により開発が順調に進まないという問題がある。そこで各地域の規制当局は、重篤な疾患に対する治療

薬や十分な治療薬のない疾患に対する治療薬、既存の治療の有用性を大きく上回る革新的な治療薬、患者数が少なく開発が進みにくい疾患に対する治療薬に対し、患者がこのような治療薬を速やかに入手できるように、開発促進策として様々な薬事上の特別措置を独自に実施している。

抗悪性腫瘍薬（抗がん剤）の臨床開発は、抗がん剤以外の薬剤の臨床開発と同様に原則、第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験、そして第Ⅲ相試験を実施して承認申請を行うプロセスではあるが、がんは生命を脅かす疾患のため開発プロセスの柔軟性が高い。また規制要因（特別措置など）、判断基準要因（疾患重篤度、患者数、治療オプション、医療コスト、コンパニオン診断薬の必要性など）、あるいは地域要因（地域でのがん種の頻度、地域の規制当局の承認基準）など、抗がん剤開発戦略の立案には様々な要因を考慮する必要がある。特に、グローバルの抗がん剤開発戦略において規制要因は、開発戦略の方向性に大きな影響を及ぼす要因の1つである。

本研究では第一章で、2007年からの10年間に日米両国において承認されている抗がん剤を対象として、米国の特別措置が日本の抗がん剤の開発期間及び開発時期に及ぼす影響を検討した。次いで第二章では、最も強い影響を及ぼすことが示唆された Breakthrough Therapy（BT）に着目し、BT 施行以降に承認された抗がん剤を対象として、BT が日本の開発期間及び開発時期に及ぼす影響を検討した。

第一章 米国の特別措置が日本の抗がん剤開発に及ぼす影響

医薬品開発は、近年国際化及び複雑化しており、従来よりも長い時間と莫大な費用を要し、効率化が叫ばれている[4-6]。一方、重篤な疾患やアンメットメディカルニーズの高い疾患では、有用性の高い治療薬を早期に開発し、早期に患者の手元に届けることが強く求められている[3]。このような社会の声に対応するため、各地域の規制当局は、重篤な疾患に対する治療薬やアンメットメディカルニーズに対する治療薬など有用な治療薬候補に対しては、これらが早期に患者の手に届くよう、開発促進策として様々な薬事上の特別措置を独自に実施している[7, 8]。例えば、米国では規制当局が開発をサポートする Fast Track (FT) や BT、申請から承認までの審査期間の短縮を目的とした Priority Review (PR)、代替エンドポイントでの承認を許可する Accelerated Approval (AA)、希少疾患に対する薬剤開発の促進を目的とした Orphan product (OP) の制度が、日本では米国の PR と類似した優先審査、OP と類似した希少疾患病用医薬品、公知情報を元に承認を行う公知申請の制度、新たに始まった先駆け審査指定制度が薬事上の特別措置として実施され、医薬品開発を後押ししている[9-11]。

世界においてがんは死亡原因第 2 位の疾患であり、世界保健機関 (World Health Organization ; WHO) によると 2015 年のがん患者は 1,750 万人、がんによる死亡数は 880 万人と報告されている。また 2005 年から 2015 年にかけて高齢化や人口増加によりがん患者は 33%増加している[12-14]。我が国では、厚生労働省が発表している平成 28 年度人口動態統計月報年数 (概数) によると、2016 年のがんによる死亡者数は 37 万人 (全死亡者数の 28.5%)、がんは死亡原因第 1 位の疾患であり、未だ有効な治療方法の開発が必要な生命を脅かす疾患である[15]。この生命を脅かす疾患の撲滅を目指し世界で多くの抗がん剤の開発が進められており、患者がアクセスできる抗がん剤も増えてきている[16]。最近では抗 PD-1 (Programmed cell Death 1) 抗体のような免疫を

使ってがん細胞を攻撃する免疫療法や、個別化細胞療法であるキメラ抗原受容体発現 T 細胞（Chimeric Antigen Receptor T-cell ; CAR-T）療法、抗体と低分子を結合させた抗体－薬物複合体（Antibody-Drug Conjugate ; ADC）、バイスペシフィック抗体（二重特異性抗体）など、従来の化学療法薬や分子標的薬とは異なる抗がん剤や新しい技術によって生み出された抗がん剤が承認されて来ている[17-19]。しかしながら抗がん剤を用いることで治癒や長期寛解に至るがんは限られており、がんという疾患の重篤性を鑑みると抗がん剤の治療効果は未だ十分とは言えない状況である[20,21]。生命を脅かす疾患であるがんに対する治療薬の早期開発は患者から強く望まれており、規制当局もその開発を促進するため、高い有用性が期待できる抗がん剤を薬事上の特別措置の対象に指定するケースが多い[22]。

抗がん剤の開発はまず欧米、特に米国で先行して始まり、遅れて日本の開発が始まるケースが多く[23]、実際に 95%以上の抗がん剤の新有効成分含有医薬品は米国において世界で初めて承認されており、特に米国と日本の承認時期の差が大きい（米国と欧州の差が 7.2 ヶ月、欧州と日本の差が 25.1 ヶ月）ことが報告されている[24]。

医薬品開発は、科学技術や医療技術の進歩、臨床試験環境の整備、医薬品規制、対象とする疾患、開発競合品あるいは製薬企業の開発戦略など、一般的に様々な要因の影響を受ける。新しい治療薬への患者の早期アクセスを実現するためには、製薬企業が各国での開発を迅速に進め、早期に承認を取得する必要がある。ところが、国際化した医薬品開発では、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use ; ICH [25]）のガイドラインに準拠して医薬品開発が進められるものの、各国の規制当局はそれぞれ独自の規制要件を有することから、製薬企業は効率的に医薬品開発を進め複数国で迅速に承認を取得するためには柔軟な対応が必要である。例えば心血管イベントのリスクによる COX-2 (Cyclooxygenase-2) 阻害剤の米国市場撤退に続く日本開発の中止や、非抗不整脈薬における催不整脈作用のリスク評価など、ある国の規制当局から安全性

に関する新たな要件が示されれば、企業は当該国の対応のみならず他の国も含めた国際的な対応を考慮する必要がある[26–28]、これが国際化した医薬品開発では開発の推進やその後の開発計画に影響を及ぼす。一方、前述した通り各規制当局は開発促進のための特別措置を実施しており、ある国の規制当局の開発促進判断が他の国の開発も促進している可能性があるがその詳細は不明である。そこで本章では、重篤な疾患の1つであるがんの医薬品開発に着目し、2007年から2016年の10年間に日米両国において承認されている抗がん剤108品目を対象として、米国の特別措置が日本の抗がん剤開発に及ぼす影響を検討した。加えて、日本の開発戦略と日本の開発期間及び開発時期の関係についても検討した。

第一節 分析方法

(一) 調査対象品目の特定と開発期間関連データの収集

2007年から2016年の10年間に日本で新有効成分含有医薬品又は新効能医薬品として承認された抗がん剤のうち、日米両国において承認されている品目を対象とした。なお、開発期間及び開発時期に関する検討を目的とすることから、未承認薬使用問題検討会議又は医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討を受け公知情報により承認された品目あるいは、抗がん剤併用療法に関する検討会での報告を受け併用療法の効能取得がされた品目のように、当該適応症取得のために新たな臨床試験が実施されていない品目は対象から除外した。調査対象品目はまず、日本において承認された抗がん剤を医薬品療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency ; PMDA）の医療用医薬品の承認情報に関するデータベース[29]から特定し、各品目の米国における承認状況を米国食品医薬品局（U.S. Food and Drug Administration ; FDA）の承認医薬品のデータベースである Drugs@FDA [30] を利用し特定した。並行して、特定した品目の日本及び米国の承認日情報をこれらデータベースから収集した。続いて、特定した調査品目の日本及び米国の開発開始日を収集した。日本における対象品目の開発開始日は、最初の開発が開始されたがん種では最初に行われた臨床試験の開始日、2つ目以降のがん種では承認されたがんを対象として最初に行われた臨床試験の開始日とし、PMDA が公開している審査報告書・申請資料概要[31]、ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>) 及び公表論文から収集した[32–36]。米国における対象品目の開発開始日は、最初の開発が開始されたがん種では米国における新薬治験許可申請（Investigational New Drug application ; IND application）提出日又は最初に行われた臨床試験の開始日、2つ目以降のがん種では承認されたがんを対象として最初に行われた臨床試験の開始日とし、FDA の Drugs@FDA、ClinicalTrials.gov 及び公表論文から収集した[37, 38]。

各品目の日本及び米国における開発期間は、各国での承認日から各国での開発開始日を減じて算出した。日本と米国の開発開始日の差及び承認日の差は、米国の開発開始日及び承認日を日本の開発開始日及び承認日からそれぞれ減じた日数として算出した。したがって、日本での開発開始日あるいは承認日が米国より早い場合、これらの差は負の値を取ることになる。(Figure 4)

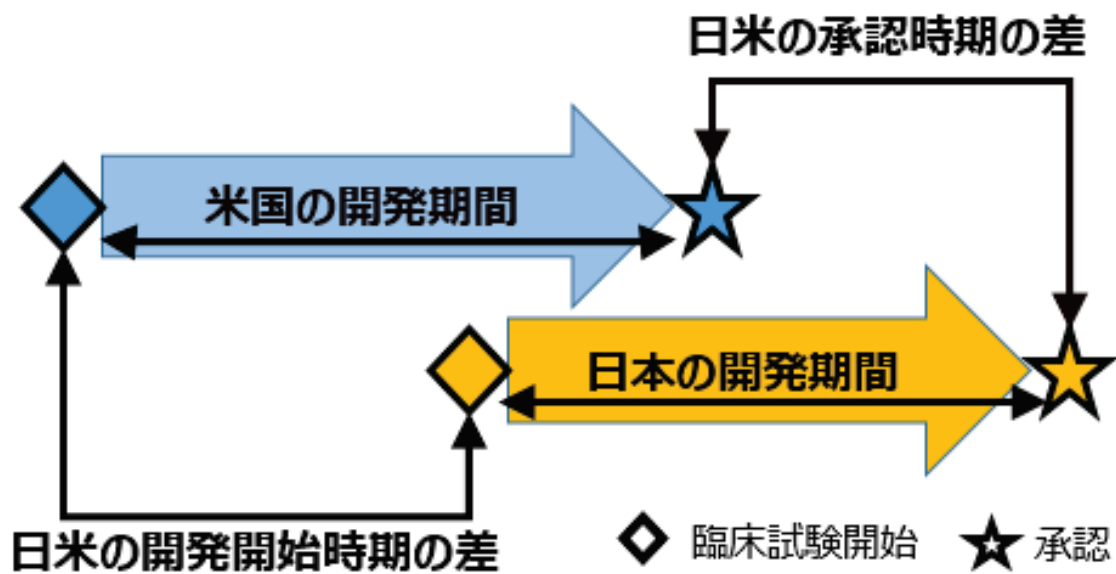


Figure 4 開発期間、開発開始の差及び承認時期の差

(二) 調査品目の背景データの収集及び日本の開発戦略に関するデータの収集

特定した調査品目に関して、申請区分（新有効成分含有医薬品、新効能医薬品）、日本における承認年、化合物（化学化合物製剤、生物学的製剤）、対象とするがん（固形がん、血液がん）等の背景データを、PMDA が公開している審査報告書・申請資料概要から収集した。併せて、日本の開発戦略について、審査報告書・申請資料概要の情報を元に、①ブリッジング戦略、②国際共同試験を利用した戦略（国際共同試験戦略）及び③日本独自開発戦略に分類した。

- ① ブリッジング戦略は、日本人において薬物動態及び代替エンドポイントによる有効性や安全性等を確認するブリッジング試験を実施し、主に海外で実施されたピボタル臨床試験（新薬承認申請において目標とする適応症に対する被験薬の効果を実証するデータを得るための重要な試験）の成績を外挿することで、日本の申請臨床データパッケージを作成する戦略である。したがって、日本においてブリッジング試験が実施され、この試験と海外のピボタル臨床試験を中心に申請パッケージが作られている品目をブリッジング戦略に分類した。
- ② 国際共同試験戦略は、ピボタル臨床試験を日本も含めた国際共同試験で行う戦略であり、開発初期から日本も含め世界同時開発を行う戦略と日本で小規模第 I 相試験を実施した後に日本が国際共同のピボタル臨床試験に参加する戦略を含むものとした。したがって、ピボタル臨床試験が日本を含む国際共同試験として実施され、これを中心に申請パッケージが作られている品目を、国際共同試験戦略に分類した。
- ③ 日本独自開発の戦略は、日本独自で臨床データパッケージに必要な臨床試験（第 I 相試験からピボタル臨床試験まで）を実施する方法である。少なくともピボタル臨床試験が日本単独で実施され、申請パッケージが日本独自で実施した臨床試験を中心に形成されている品目を日本独自開発戦略に分類した。

(三) 薬事上の特別措置に関するデータの収集

BT、FT、PR、AAに加えてOPを米国における薬事上の特別措置と定義し研究を行った[9]。これら米国の薬事上の特別措置に関するデータは、FDAのウェブサイトから収集した。日本の薬事上の特別措置として、優先審査及び希少疾病用医薬品を調査対象とした。これら日本の薬事上の特別措置に関するデータは、PMDAのウェブサイトから収集した。なお、事前評価済公知申請の制度は、日本での臨床試験データなしで承認申請（公知申請）することが認められるもので、通常の審査の枠組みとは異なる方法で承認されている。本章では承認適応に対する臨床試験が実施された品目を対象としていることから、事前評価済公知申請の制度は今回の特別措置の調査対象とはしなかった。

(四) 統計解析方法

日米の開発期間の比較、米国の薬事上の特別措置が日本の開発期間及び日米の開発開始時期に及ぼす影響の検討、及び日本の特別措置が日本の開発期間に及ぼす影響の検討の解析にはマン・ホイットニーのU検定を用いた。日本の開発期間及び日米の開発開始時期と、米国の薬事上の特別措置重複取得数との傾向の検討には、ヨンクヒール・タプストラ検定を用いた。日本の開発戦略が開発期間に及ぼす影響の検討には、ボンフェローニの多重比較検定を用いた。危険率は5%とし、すべての統計解析はR（バージョン3.3.1）のグラフィカルインターフェイスであるEZR（バージョン1.33）を用いて実施した[39]。

第二節 結果

(一) 調査品目の背景データ

前節の調査対象に該当した総品目数は 121 品目だった。内 13 品目では日本あるいは米国での開発開始日に関する情報が得られなかったため除外し、108 品目で検討を行った。その 108 品目の背景情報を Table 1 に示す。108 品目のうち、新有効成分含有医薬品が 60 品目、新効能医薬品が 48 品目あった。また、化学化合物製剤が 73.1%と生物学的製剤 (26.9%) に比べ多く、また固形がんを適応症とした品目は 71.3%と血液がんを適応症とした品目 (28.7%) よりも多かった。日本での開発が米国での開発よりも先に始まった品目はわずか 4 品目 (3.7%)、日本での承認が米国での承認より早かった品目は 7 品目 (6.5%) であることから、多くの品目で、日本の開発より前に米国での開発が行われていたことがわかる。また、米国の承認後に日本の開発が始まった品目も 108 品目中 29 品目 (26.9%) 存在した。日本の開発戦略ではブリッジング戦略が 59.3%と最も多く、国際共同試験戦略が 30.6%、日本独自開発戦略が 10.2%であった。

Table 1 Characteristics of approved oncology drugs in Japan

| | | n (%) |
|---|----------------------------------|-------------|
| Submission type | New molecular entity | 60 (55.6) |
| | New indication | 48 (44.4) |
| Compound | Chemical product | 79 (73.1) |
| | Biological product | 29 (26.9) |
| Target cancer | Solid | 77 (71.3) |
| | Blood | 31 (28.7) |
| Approved year in Japan | 2007 | 6 (5.6) |
| | 2008 | 4 (3.7) |
| | 2009 | 9 (8.3) |
| | 2010 | 10 (9.3) |
| | 2011 | 10 (9.3) |
| | 2012 | 9 (8.3) |
| | 2013 | 9 (8.3) |
| | 2014 | 19 (17.6) |
| | 2015 | 11 (10.2) |
| | 2016 | 21 (19.4) |
| Country of first development initiation | United States | 100 (92.6) |
| | Japan | 4 (3.7) |
| | Same time | 4 (3.7) |
| Country of first approval | United States | 101 (93.5) |
| | Japan | 7 (6.5) |
| Development initiation in Japan | After approval in United States | 29 (26.9) |
| | Before approval in United States | 79 (73.1) |
| Development strategy in Japan | Bridging | 64 (59.3) |
| | Global study | 33 (30.6) |
| | Japan Local development | 11 (10.2) |
| Total approval | | 108 (100.0) |

(二) 日本及び米国の開発期間及び開発時期

最初の臨床試験開始日あるいは IND application 提出日から承認日までの期間を開発期間とし、日本及び米国での開発期間を算出した。日本と米国における開発期間の中央値（四分位数範囲（interquartile range ; IQR））はそれぞれ 1530.0 日（IQR: 1274.3–1975.3）と 2315.0 日（IQR: 1741.8–3320.3）であり、日本の開発期間は米国の開発期間と比べて有意に短かった（ $P < 0.01$ ）（Figure 5）。なお、図には示していないが、新有効成分含有医薬品及び新効能医薬品の日本での開発期間の中央値（IQR）は、それぞれ 1548.0 日（IQR : 1295.0–2028.3）及び 1477.5 日（IQR : 1198.5–1833.0）であり、中央値で 70.5 日の違いであった（ $P = 0.233$ ）。また、新有効成分含有医薬品及び新効能医薬品の米国での開発期間の中央値（IQR）はそれぞれ 2330.0 日（IQR : 1890.3–3438.5）及び 2304.0 日（IQR : 1615.8–3014.5）であり、中央値の差は 26.0 日であった（ $P = 0.165$ ）。

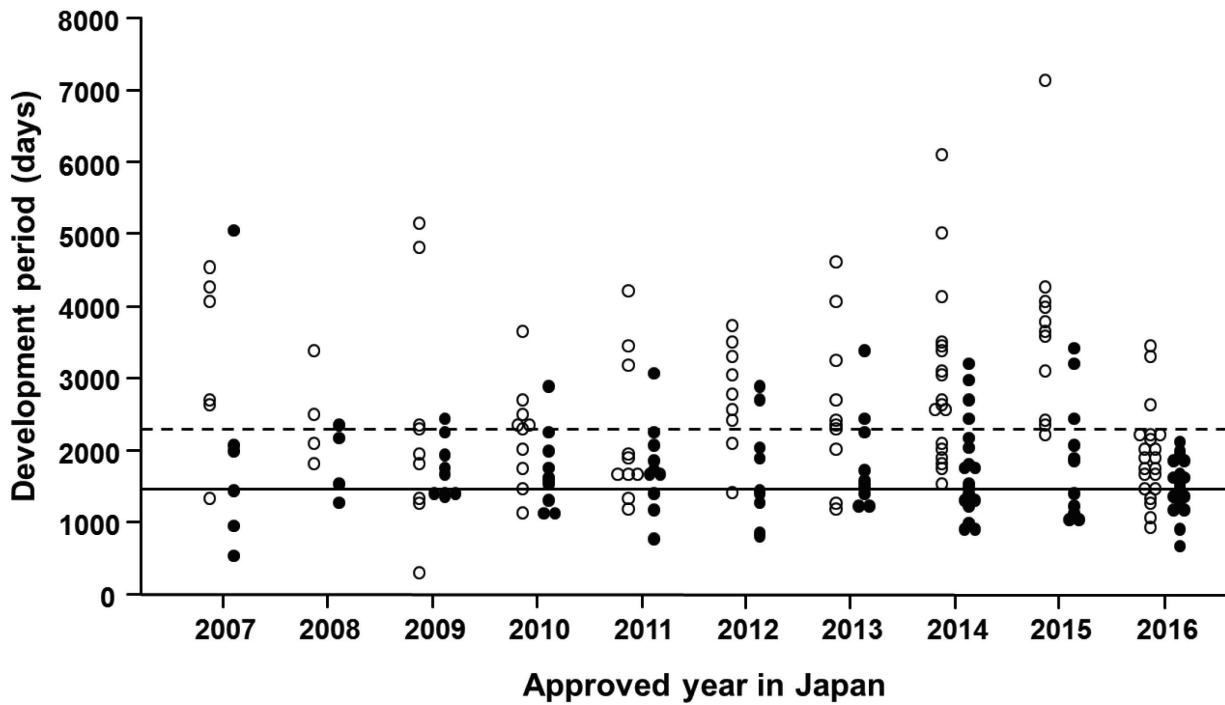


Figure 5 Drug development period in Japan and the United States

Closed and open circles represent the drug development period in Japan and the United States, respectively. The solid and dotted lines indicate the median development periods in Japan (1530.0 days, IQR: 1274.3–1975.3) and the United States (2315.0 days, IQR: 1741.8–3320.3), respectively. Significantly different ($P < 0.01$) between the median development periods in Japan and in the United States Drug as determined by Mann-Whitney U test.

次に、日米の開発開始日の差、及びドラッグラグとして知られている承認日の差を算出した。先行する米国から日本開発が着手されるまでの「開発開始日の差」の中央値は 1506.5 日 (IQR: 937.8–2549.5) であり (Figure 6)、日本での承認日から米国での承認日を減じて算出した「承認日の差」の中央値は 754.5 日 (IQR: 231.0–1448.0) であった (Figure 7)。

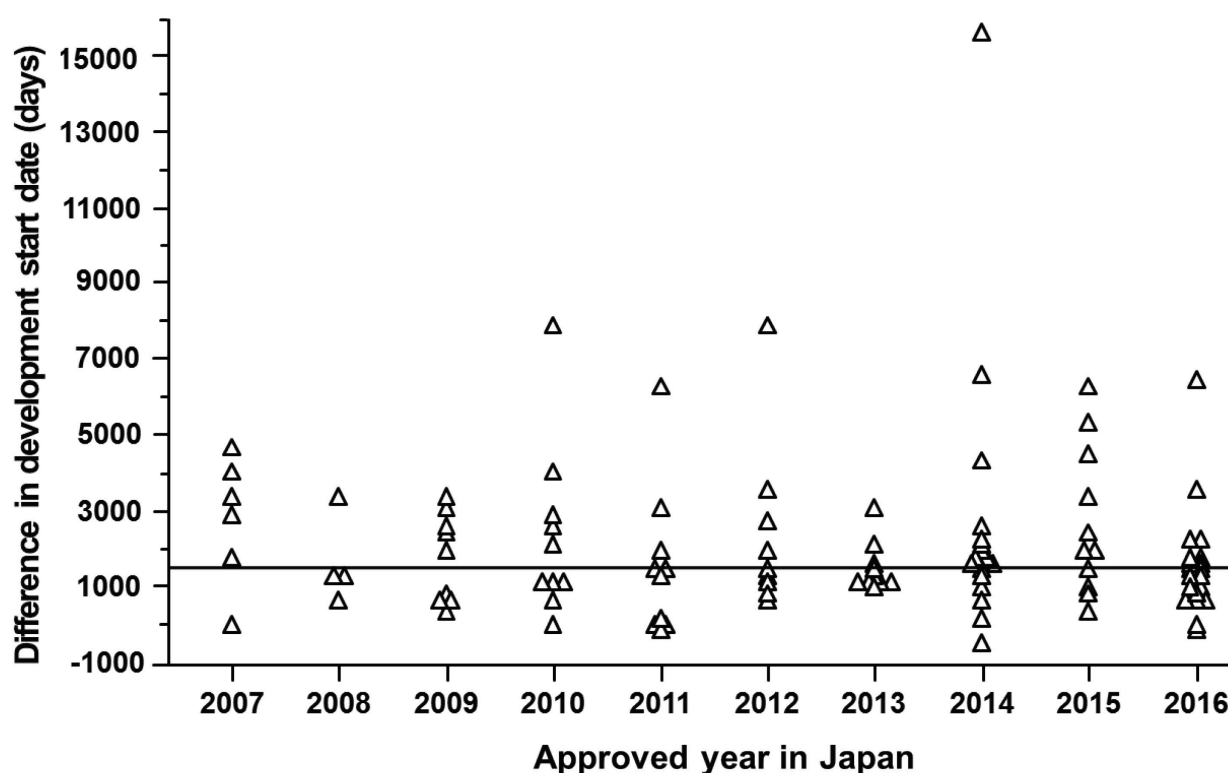


Figure 6 Difference in drug development start date between the United States and Japan
The development initiation date in the United States was subtracted from that in Japan. The solid line indicates the median difference (1506.5 days, IQR: 937.8–2549.5) in drug development start date between the United States and Japan.

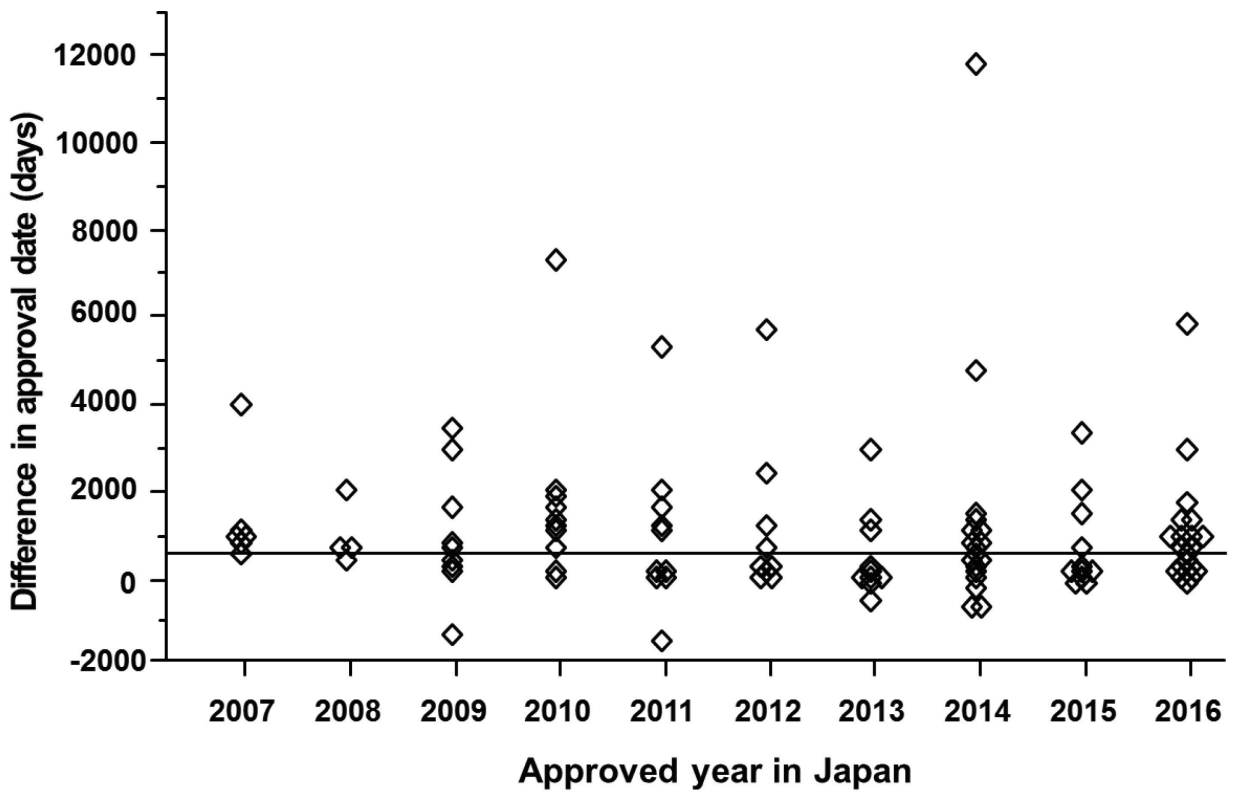


Figure 7 Difference in approval date between the United States and Japan

The approval date in the United States was subtracted from that in Japan. The solid line indicates the median difference (754.5 days, IQR: 231.0–1448.0) in approval date between the United States and Japan.

(三) 薬事上の特別措置が抗がん剤開発に及ぼす影響

薬事上の特別措置

米国及び日本で実施されている薬事上の特別措置の内容を Table 2 に示した[8-10, 40, 41]。BT は重篤な疾患に対し、早期段階の臨床試験で、革新的な治療をもたらす画期的な薬剤になる可能性が示された場合に指定される制度で、BT を取得すると FDA 内に開発をサポートするチームが作られ、開発促進、早期承認取得に向けて FDA の全面的な協力を得られる。FT は、治療薬がない重篤な疾患に対する薬剤や、重篤な疾患に対し既存薬を上回る可能性がある薬剤が指定される制度で、開発及び審査の過程を通じて FDA が優先的に助言を行い開発のサポートをする制度である。AA は、重篤な疾患を対象に、患者が早期に薬剤を入手できるようにすることを目的とし、代替エンドポイントの臨床試験成績で審査・承認を行う制度である。したがって、承認を受けるまでの期間を大きく短縮することができる。なお、AA を受けた企業は、市販後に臨床試験で当該薬剤の臨床ベネフィットを検証することが課せられる。PR は、治療上重要な進歩をもたらす薬剤に対し審査期間が短縮される制度である。OP は、患者数が少なく開発が進まない疾患に対する治療薬の開発を促進するための制度であり、OP に指定されると企業は、税制優遇やプロトコール相談などの優遇措置を受けることができる。

日本の優先審査は、重篤な疾患に対し医療上の有用性が高い薬剤を対象にその審査期間が短縮される制度であり、米国の PR と類似した制度である。日本の希少疾患用医薬品の制度は、米国の OP と類似の制度であり、日本での患者数が少ない疾患に対する薬剤開発を促進することを目的とした制度である。また、先駆け審査指定制度は 2015 年に始まった制度であり、重篤な疾患等に対して高い有効性が期待される薬剤の日本での開発をサポートする制度である。

Table 2 薬事上の特別措置

| 米国の特別措置 | | | | |
|----------------------|---|--------------------------------------|---|-------|
| | 内容 | 条件 | インセンティブ | 開始年 |
| Fast Track | 重篤な疾患に対して、アンメットメディカルニーズを満たす、あるいは既存の治療法を上回る可能性にある薬剤に対し、その開発の促進と審査の迅速化 | アンメットメディカルニーズを満たす可能性を示す、非臨床あるいは臨床データ | 薬剤の開発および審査プロセス全体を通じて、早い段階から頻繁にFDAと開発申請計画について相談することができ、FDAのサポートが受けられる。 | 1997年 |
| Breakthrough Therapy | 生命にかかわる疾患に対して、画期的な治療もたらす可能性のある薬剤の開発及び審査の促進。Fast Trackよりも更に革新をもたらす可能性の高い薬剤が指定。 | 既存の治療法と比較して顕著な改善を示唆する臨床データ | Fast Trackで受けられる優遇措置に加え、経験豊かな審査担当との開発・申請計画の相談を受けることが出来る。 | 2012年 |
| Accelerated Approval | 重篤または生命にかかわる疾患に対する薬剤を対象とし、早期に新薬としての承認(迅速承認)を与える制度 | 臨床試験で代替エンドポイントにより十分な臨床的有用性を示すデータ | 代替エンドポイントによる承認。ただし、市販後に真のエンドポイントでの有用性を証明するための臨床試験が課せられる。 | 1992年 |
| Priority Review | 医薬品レビュー期間短縮のために設けられた制度 | 有効性あるいは安全性上の重大な改善を示す臨床データ | 6ヶ月の審査期間(通常審査は10ヶ月)。 | 1992年 |
| Orphan Product | 患者数が少なく薬剤の開発が進まない疾患に対する薬剤開発促進を目的に設けられた制度 | 対象患者数が原則20万人未満 | 税制優遇、助成金、申請手数料免除、プロトコール相談が受けられる。 | 1983年 |

Table 2 薬事上の特別措置（続き）

| 日本の特別措置 | | | | |
|---------------|--|---|--|--------|
| | 内容 | 条件 | インセンティブ | 開始年 |
| 優先審査 | 医薬品レビュー期間短縮のために設けられた制度 | 重篤な疾病を対象とし、医療上の有用性が明らかに高いと認められる臨床データ | 通常 12 ヶ月の審査期間が 9 か月に短縮 | 1993 年 |
| 希少疾病用 医薬品 | 患者数が少なく薬剤の開発が進まない疾患に対する薬剤開発促進を目的に設けられた制度 | 国内患者数が 5 万人未満であり、医療上特に必要性が高いこと | 助成金交付、優先対面助言、税制措置（税制控除）、優先審査（手数料減額）、再審査期間の延長 | 1993 年 |
| 先駆け審査 指定制度 | 日本の患者に世界で最先端の治療薬を最も早く提供することを目指した制度 | 新しい作用機序を持ち、重篤な疾患等に対して、極めて高い有効性が期待される医薬品。非臨床データあるいは臨床データ | 優先相談、先駆け総合評価相談、優先審査、PMDA の審査パートナーによるコンサルジュ、再審査期間に関する優遇措置 | 2015 年 |

米国の特別措置が日本の開発期間及び開発時期に及ぼす影響

米国の特別措置の有無による、日本の開発期間を Figure 8 に示した。米国で BT を取得した品目の日本での開発期間は 1304.0 日 (IQR: 1133.5–1414.5) であり、BT を取得していない品目の開発期間 (1581.0 日、IQR: 1297.0–2016.0) と比べ有意に短かった ($P < 0.05$)。FT を取得した品目の日本での開発期間は 1476.0 日 (IQR: 1148.0–1921.0) と、FT を取得していない品目の開発期間 (1801.5 日、IQR: 1446.5–2779.5) に比べ有意に短かった ($P < 0.01$)。さらに、AA を受けた品目の日本での開発期間は 1361.0 日 (IQR: 1147.0–1693.5) であり、AA を受けなかった品目 (1605.0 日、IQR: 1336.8–2040.5) よりも有意に短かった ($P < 0.05$)。一方、PR では、米国で PR を取得した品目の日本での開発期間は 1480.0 日 (IQR: 1210.5–1953.5) であり、PR を取得していない品目の開発期間 (1605.0 日、IQR: 1332.3–1947.3) と有意な短縮は見られず ($P = 0.40$)、また OP でも同様に米国での OP 取得の有無による日本の開発期間に有意な差はみられなかった (OP 取得: 1515.0 日 IQR: 1198.5–1897.8、OP 取得なし: 1557.5 日 IQR: 1324.0–2066.5) ($P = 0.43$)。なお、FT に関する情報が得られなかった 37 品目及び PR に関する情報が得られなかった 1 品目は、欠損値として FT 及び PR の解析からそれぞれ除外した。

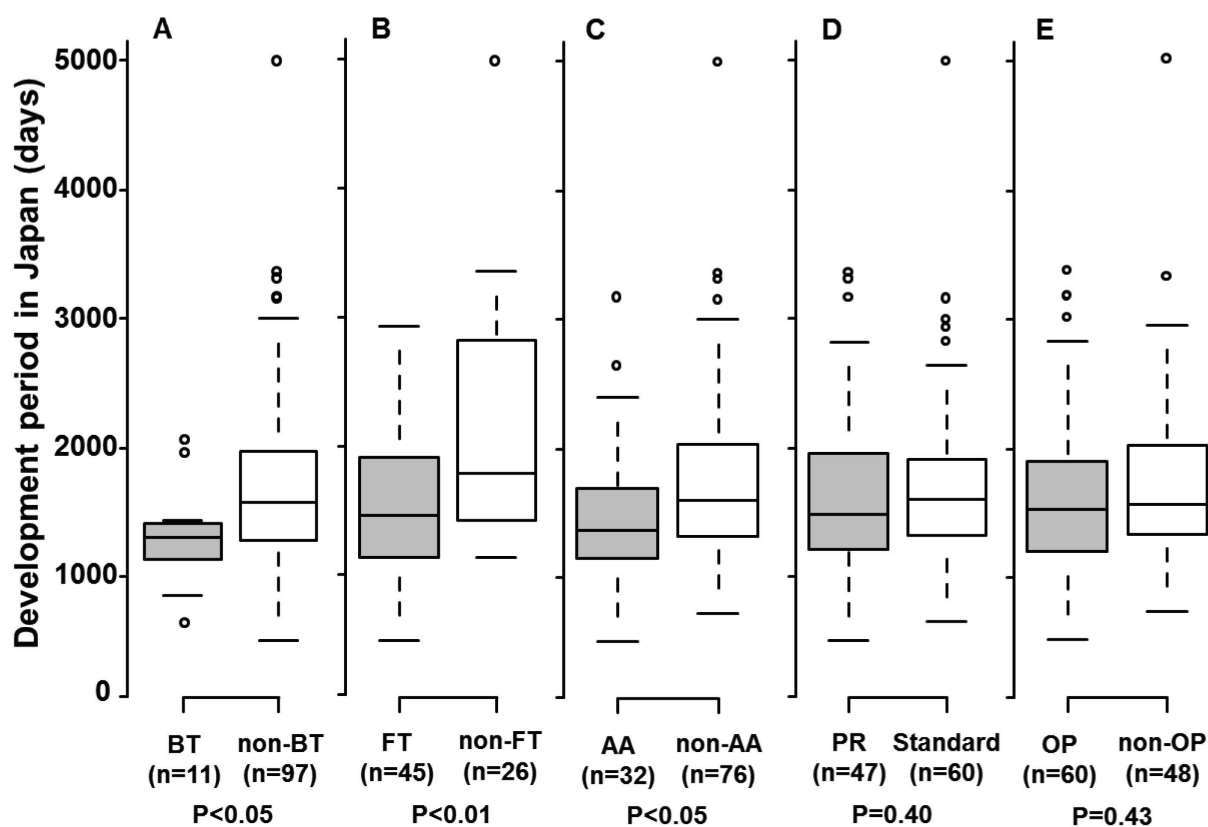


Figure 8 Effect of various expedited programs on drug development period in Japan

A: Development period was shorter for BT vs non-BT [1304.0 days (IQR: 1133.5–1414.5) vs 1581.0 days (IQR: 1297.0–2016.0) ; $P < 0.05$]

B: Development period was shorter for FT vs non-FT [1476.0 days (IQR: 1148.0–1921.0) vs 1801.5 days (IQR: 1446.5–2779.5) ; $P < 0.01$]

C: Development period was shorter for AA vs non-AA [1361.0 days (IQR: 1147.0–1693.5) vs 1605.0 days (IQR: 1336.8–2040.5) ; $P < 0.05$]

D: Development period was similar for PR vs non-PR [1480.0 days (IQR: 1210.5–1953.5) vs 1605.0 days (IQR: 1332.3–1947.3) ; $P = 0.40$]

E: Development period was similar for OP vs non-OP [1515.0 days (IQR: 1198.5–1897.8) vs 1557.5 days (IQR: 1324.0–2066.5) ; $P = 0.43$]

Statistical analyzes were conducted using the Mann-Whitney U test.

BT: breakthrough therapy, FT: fast track, AA: accelerated approval, PR: priority review, OP: orphan product.

米国の特別措置の有無による、日本と米国の開発開始日の差を Figure 9 に示した。米国で BT を取得した品目では、日本と米国の開発開始日の差の中央値は 922.0 日 (IQR: 591.5–1242.5) であり、BT を取得していない品目 (1565.0 日、IQR: 1064.0–2679.0) と比較して、日米の開発開始日の差は有意に小さかった ($P < 0.01$)。一方、FT を取得した品目での開発開始日の差 (1491.0 日、IQR: 1078.0–2620.0) は FT を取得していない品目 (1299.0 日、IQR: 942.3–1872.5) と比べ有意な差は見られなかった ($P = 0.50$)。同様に、AA を取得した品目での開発開始日の差は 1277.0 日 (IQR: 820.8–2342.0) であり、AA を取得していない品目 (1598.0 日、IQR: 1077.3–2549.5) のそれと比べ有意な違いはなかった ($P = 0.13$)。また、PR 取得の有無、OP 取得の有無でも、日米の開発開始日の差に有意な違いは見られなかった。

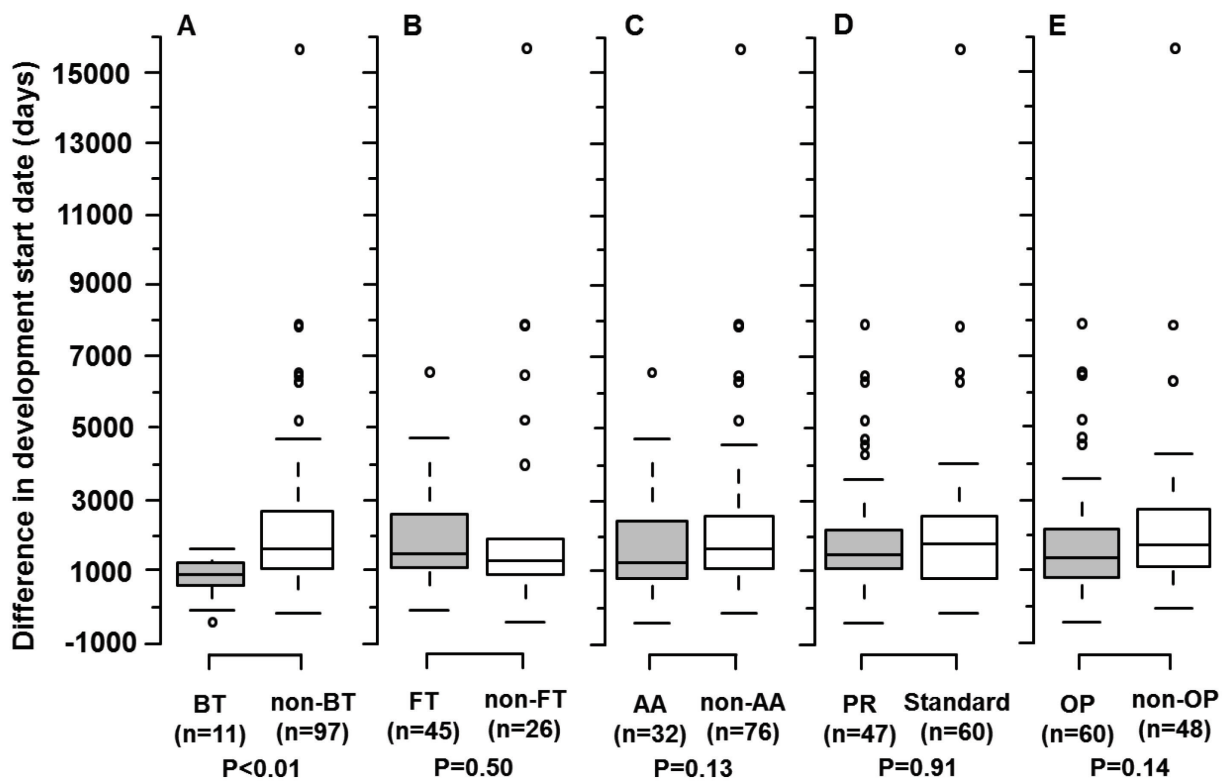


Figure 9 Effect of various expedited programs on the difference in drug development start date between the United States and Japan

A: The difference in drug development start date was smaller for BT vs non-BT [922.0 days (IQR: 591.5–1242.5) vs 1565.0 days (IQR: 1064.0–2679.0) ; P < 0.01]

B: The difference in drug development start date was similar for FT vs non-FT [1491.0 days (IQR: 1078.0–2620.0) vs 1299.0 days (IQR: 942.3–1872.5) ; P = 0.50]

C: The difference in drug development start date was similar for AA vs non-AA [1277.0 days (IQR: 820.8–2342.0) vs 1598.0 days (IQR: 1077.3–2549.5) ; P = 0.13]

D: The difference in drug development start date was similar for PR vs non-PR [1454.0 days (IQR: 1076.5–2191.5) vs 1659.0 days (IQR: 812.8–2549.5) ; P = 0.91]

E: The difference in drug development start date was similar for OP vs non-OP [1370.5 days (IQR: 812.8–2191.3) vs 1682.0 days (IQR: 1091.5–2717.0) ; P = 0.14]

Statistical analyzes were conducted using the Mann-Whitney U test.

BT: breakthrough therapy, FT: fast track, AA: accelerated approval, PR: priority review, OP: orphan product.

米国で取得した特別措置の重複数と、日本の開発期間及び日米開発開始時期の差の関係について検討を行った (Table 3、Figure 10)。取得した特別措置の重複数が 0 から 5 の場合の日本の開発期間 (中央値) はそれぞれ、2210.0 日 (IQR: 1750.0–2634.0)、1574.0 日 (IQR: 1494.0–3007.0)、1476.0 日 (IQR: 1259.5–1835.0)、1783.0 日 (IQR: 1341.0–2066.0)、1300.0 日 (IQR: 1148.0–1433.0)、1213.5 日 (IQR: 1055.8–1472.0) であり、特別措置の取得数に応じて日本の開発期間は短縮する傾向が見られた ($P < 0.006$)。一方、特別措置の重複数が 0 から 5 の場合の日米開発開始時期の差 (中央値) はそれぞれ、1826.0 日 (IQR: 1259.0–3987.0)、1188.0 日 (IQR: 1075.0–2350.0)、1370.0 日 (IQR: 1064.0–2434.5)、1666.0 日 (IQR: 1312.0–2648.0)、1208.0 日 (IQR: 602.0–1715.0)、1099.5 日 (IQR: 666.0–1321.3) であり、特別措置取得がない品目と比べ特別措置を取得している品目では日米開発開始時期の差の中央値は数値上小さかったものの、特別措置取得数による一定の傾向は見られなかった ($P = 0.264$)。

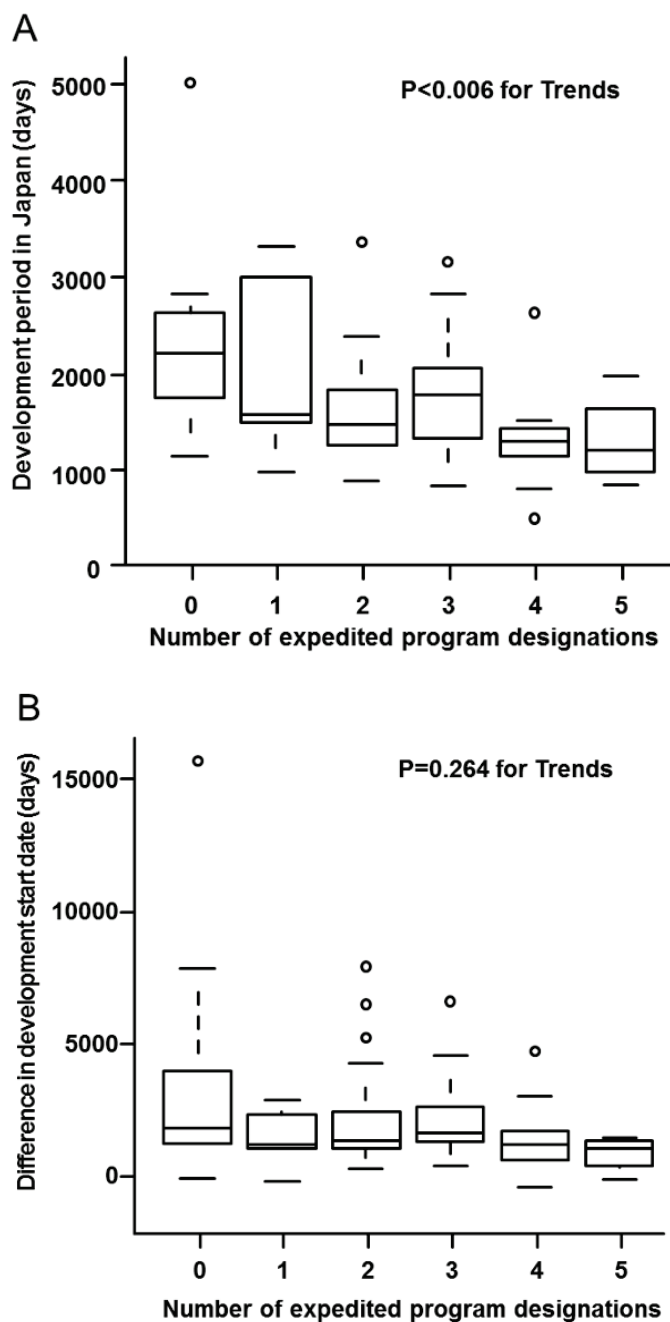


Figure 10 Effect of the number of granted expedited programs in the United States on A) drug development in Japan, B) difference in development start date between Japan and the United States

The development period in Japan tended to be shorter as the number of expedited program designations increased ($P < 0.006$). In contrast, there was no clear trend between the median difference in development start date between the United States and Japan and the number of the United States expedited program designations granted ($P = 0.264$). Trend analyses were conducted using the Jonckheere-Terpstra test.

Table 3 Effect of the number of granted expedited programs in the United States on A) drug development in Japan, B) difference in development start date between Japan and the United States

| Number of granted expedited programs | A) Drug development in Japan | | | B) Difference in development start date between Japan and the United States | | |
|--------------------------------------|------------------------------|---------------|---------------|---|---------------|---------------|
| | N | Median (Days) | IQR | n | Median (Days) | IQR |
| 0 | 9 | 2210.0 | 1750.0–2634.0 | 9 | 1826.0 | 1259.0–3987.0 |
| 1 | 9 | 1574.0 | 1494.0–3007.0 | 9 | 1188.0 | 1075.0–2350.0 |
| 2 | 19 | 1476.0 | 1259.5–1835.0 | 19 | 1370.0 | 1064.0–2434.5 |
| 3 | 21 | 1783.0 | 1341.0–2066.0 | 21 | 1666.0 | 1312.0–2648.0 |
| 4 | 9 | 1300.0 | 1148.0–1433.0 | 9 | 1208.0 | 602.0–1715.0 |
| 5 | 4 | 1213.5 | 1055.8–1472.0 | 4 | 1099.5 | 666.0–1321.3 |

日本における特別措置が開発期間に及ぼす影響

対象品目において、日本の特別措置が日本の開発期間に及ぼす影響を確認するために、日本の特別措置である希少疾病用医薬品及び優先審査の取得の有無と開発期間について検討を行った (Figure 11)。なお、本調査では、当該適応症取得のための臨床試験が実施されていない品目は調査対象としていないこと、対象品目には先駆け審査指定制度の指定を受けた品目が含まれていないことから、希少疾病用医薬品及び優先審査に関して検討を行っている。

希少疾病用医薬品指定を受けた品目の日本の開発期間の中央値は 1385.0 日 (IQR: 1128.3–1742.0) であり、指定を受けていない品目の開発期間の中央値 (1656.0 日、IQR: 1351.5–2134.0) と比較して有意に短かった ($P < 0.01$)。一方、優先審査では、優先審査となった品目の開発期間の中央値は 1485.0 日 (IQR: 1239.0–1875.0) であり、優先審査とならなかった品目の開発期間の中央値 (1581.0 日、IQR: 1286.5–2021.0) と比較して有意な差は見られなかった ($P = 0.40$)。

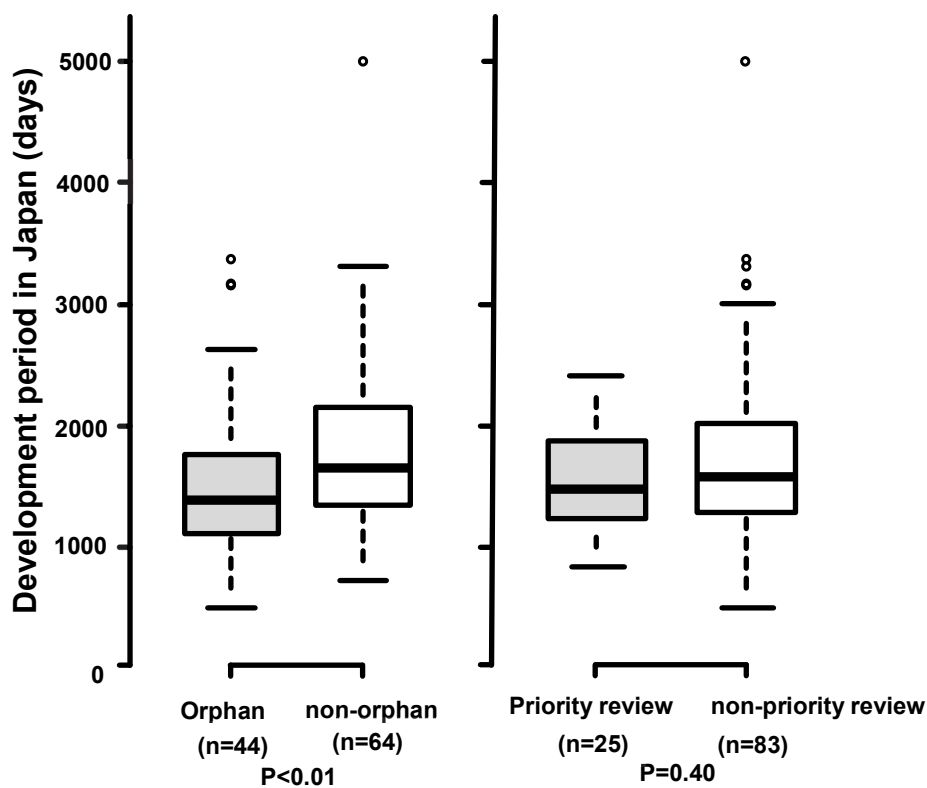


Figure 11 Effect of Japanese expedited programs on drug development period in Japan
 Orphan products had shorter development periods than non-orphan products [1385.0 days (IQR: 1128.3–1742.0) vs 1656.0 days (IQR: 1351.5–2134.0) ; P < 0.01] . Development periods were similar for priority review vs non-priority review drugs [1485.0 days (IQR: 1239.0–1875.0) vs 1581.0 days (IQR: 1286.5–2021.0) ; P = 0.40] . Statistical analyzes were conducted using the Mann-Whitney U test.

(四) 抗がん剤の開発戦略が日本の開発期間及び開発時期に及ぼす影響

日本の開発戦略について、ブリッジング戦略、国際共同試験戦略及び日本独自開発戦略に分類し、各戦略の承認年別の頻度を Figure 12 に示した。調査対象とした品目では、ブリッジング戦略が 64 品目、国際共同試験戦略が 33 品目、及び日本独自開発戦略が 11 品目あった。ブリッジング戦略による承認は調査期間である 2007 年から 2016 年の間毎年承認されており、1 年あたり最少 3 品目、最多 13 品目の承認があった。国際共同試験戦略での承認は 2010 年で 2 品目、2011 年に 3 品目、2012 年以降は 5 品目以上と推移していた。

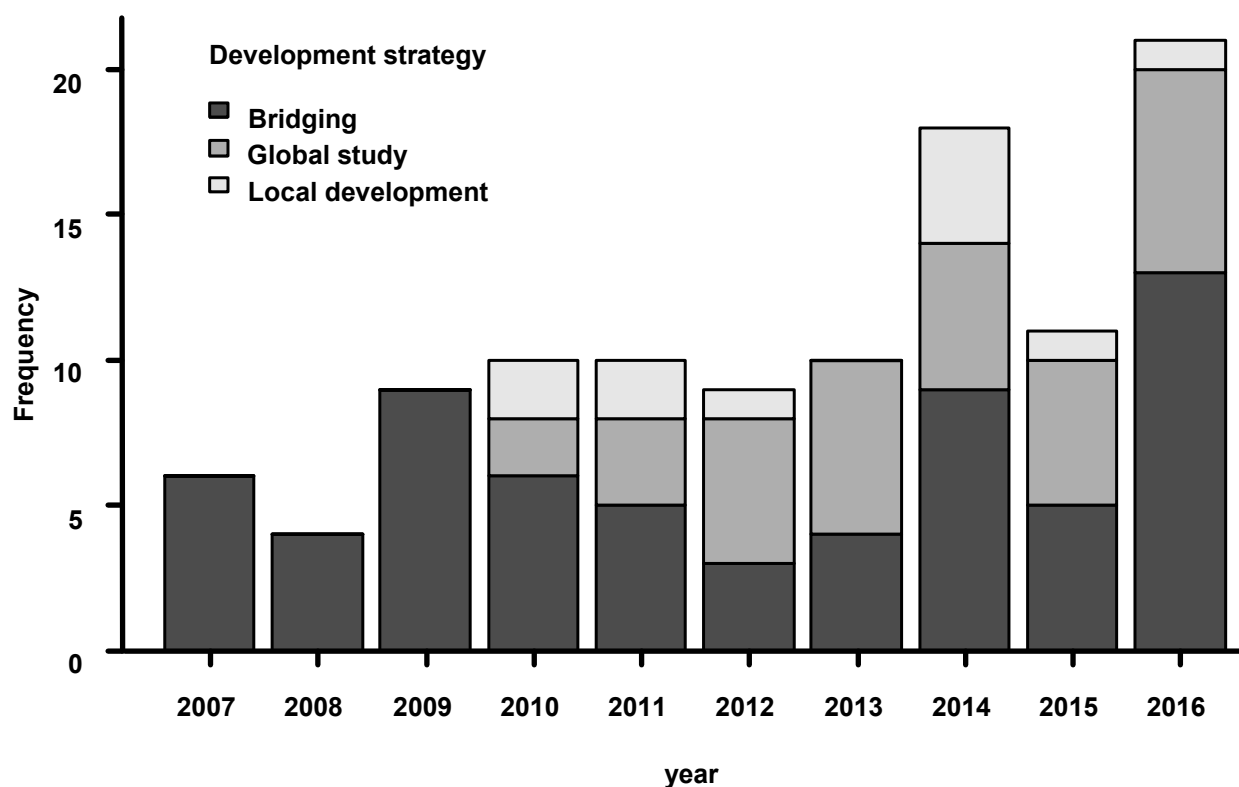


Figure 12 Frequency of development strategy types in Japan by years

Each bar shows the number of approval drugs in Japan by year. Total 64 drugs were approved by the bridging strategy; minimum 3 drugs in 2012 drugs and maximum 13 drugs in 2016. Total 33 drugs were approved by the global study strategy; maximum 7 drugs in 2016. Total 11 drugs were approved by the local development strategy; maximum 4 drugs in 2014.

各戦略における日本の開発期間を比較した (Figure 13)。ブリッジング戦略、国際共同試験戦略及び日本独自開発戦略における開発期間の中央値はそれぞれ、1404.0 日 (IQR: 1174.5–1787.0)、1819.0 日 (IQR: 1396.0–2185.0) 及び 1555.0 日 (IQR: 1324.0–2093.0) であり、ブリッジング戦略における開発期間は国際共同試験戦略の開発期間と比べて有意に短かった ($P < 0.01$)。日本独自開発戦略とブリッジング戦略あるいは国際共同試験戦略では、開発期間に有意な差は見られなかった。

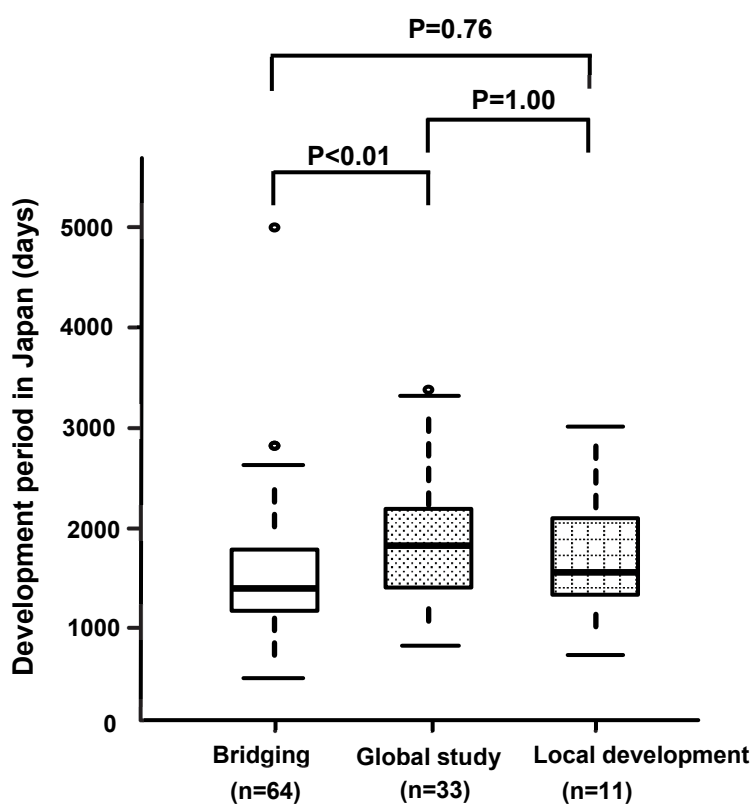


Figure 13 Effect of development strategy types in Japan on drug development period in Japan

The median development period for the bridging strategy was 1404.0 days (IQR: 1174.5–1787.0), for the global study strategy was 1819.0 days (IQR: 1396.0–2185.0), and for the local development strategy was 1555.0 days (IQR: 1324.0–2093.0). Statistically significant difference ($P < 0.01$) was shown between for the bridging strategy and for the global study strategy. Statistical analyzes were conducted using Bonferroni multiple comparison.

各戦略における日本と米国の開発開始時日の差と (Figure 14)、各戦略における日本と米国の承認時期の差を検討した (Figure 15)。ブリッジング戦略、国際共同試験戦略及び日本独自開発戦略における日米開発開始日の差 (中央値) はそれぞれ、1743.0 日 (IQR: 1302.5–2912.8)、945.0 日 (IQR: 602.0–1553.0) 及び 5260.0 日 (IQR: 1055.0–7193.0) であり、国際共同試験戦略における日米の開発開始日の差は、ブリッジング戦略のそれと比較して有意に小さかった ($P < 0.01$)。日本独自開発戦略とブリッジング戦略あるいは国際共同試験戦略では、開発期間に有意な差は見られなかった。

また、ブリッジング戦略、国際共同試験戦略及び日本独自開発戦略における日米承認日の差の中央値はそれぞれ、1065.0 日 (IQR: 566.5–1586.3)、231.0 日 (IQR, 176.0–426.0) 及び 726.0 日 (IQR: -348.0–5858.5) であり、日米の開発開始日の差と同様、国際共同試験戦略における日米の承認日の差がブリッジング戦略のそれと比べ有意に小さかった ($P < 0.01$)。日本独自開発戦略とブリッジング戦略あるいは国際共同試験戦略では、開発期間に有意な差は見られなかった。

なお、日本独自開発については、開発開始時期の差及び承認時期の差のばらつきが大きかった。これは希少がんを対象とした薬剤で 1900 年代には米国で承認されているものの、日本では 2000 年以降まで開発が始められなかった薬剤 (カルムスチン、ストレプトゾシン、ベキサロテン等) が複数品目含まれているためである。

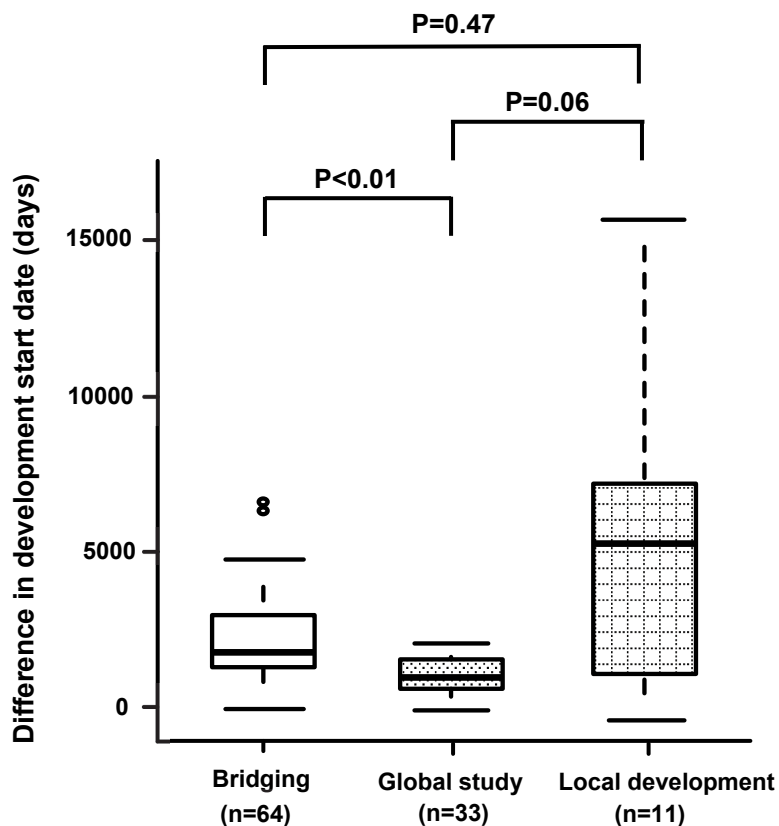


Figure 14 Effect of development strategy types in Japan on the difference in drug development start date between Japan and the United States

The median difference in drug development start date for the bridging strategy was 1743.0 days (IQR: 1302.5–2912.8), for the global study strategy was 945.0 days (IQR: 602.0–1553.0), and for the local development strategy was 5260.0 days (IQR: 1055.0–7193.0). Statistically significant difference ($P < 0.01$) was shown between for the bridging strategy and for the global study strategy. Statistical analyzes were conducted using Bonferroni multiple comparison.

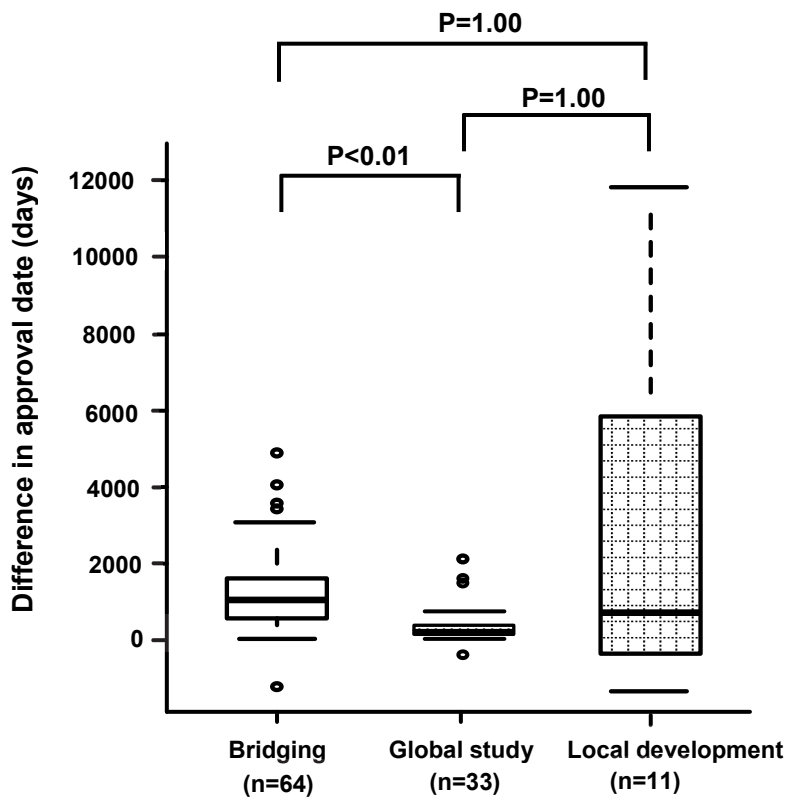


Figure 15 Effect of development strategy types in Japan on difference in approval date between Japan and the United States

The median difference in approval date for the bridging strategy was 1065.0 days (IQR: 566.5–1586.3), for the global study strategy was 231.0 days (IQR, 176.0–426.0), and for the local development strategy was 726.0 days (IQR: -348.0–5858.5). Statistically significant difference ($P < 0.01$) was shown between for the bridging strategy and for the global study strategy. Statistical analyzes were conducted using Bonferroni multiple comparison.

第三節 考察

(一) 日本及び米国の開発期間及び開発時期

まず、調査対象品目の日本及び米国での開発時期及び開発期間に関して検討を行った。この検討により、日本の開発期間は米国の開発期間に比べて有意に短いこと、9割以上の品目で米国の開発開始及び承認が日本のそれに先んじており、その差(中央値)はそれぞれ1506.5日及び754.5日であることが示された。

抗がん剤の開発はまず欧米、特に米国で先行して行われ、遅れて日本の開発が行われることが多く、95%以上の抗がん剤の新有効成分含有医薬品は米国において世界で初めて承認されていると報告されている[23,24]。本章では2007年から2016年の期間に日本で承認された抗がん剤を対象にしたが、本章の研究対象でも米国の開発が日本の開発に先行している結果であった。日本の開発期間が米国の開発期間よりも有意に短かったが、日本での承認取得では先行する米国の承認取得に用いられた臨床試験結果を活用する開発戦略がとられていることが一因であると考えられる。なお、日本での開発戦略と開発期間に関する検討の詳細は後述する。

なお、本章では、新有効成分含有医薬品の品目に加え、新効能医薬品の品目も調査に加えている。一般的に、新効能医薬品での開発は先行する新有効成分含有医薬品の第I相試験のデータ等を活用できる場合があることから、その開発期間は短くなることが多い。しかしながら、抗がん剤の開発は、開発後期に実施するピボタル試験で全生存期間(Overall Survival ; OS)や無増悪生存期間(Progression Free Survival ; PFS)、無病生存期間(Disease Free Survival ; DFS)といった長い時間のかかるtime to event(死亡や増悪といったイベントが起きるまでの時間)の評価項目を用いる必要があり、安全性・忍容性の確認と全奏効率(Overall Response Rate ; ORR)を通常有効性の評価項目に用いる第I相試験よりもピボタル試験が開発期間に占める時間の割合は大きい[42]。さらに抗がん剤の開発では第I相試験に、将来の適応症となりうる複数の種類

のがんを組み入れて実施することもある。したがって、新効能医薬品も含めて検討することが検討結果に大きな影響を及ぼすとは考えにくい。実際に本章研究における新有効成分含有医薬品の開発期間と新効能医薬品の開発期間の差は、日本及び米国でそれぞれ 70.5 日と 26.0 日であり、日本及び米国の開発期間全体（1530.0 日及び 2315.0 日）を考えると小さなものであった。

（二）薬事上の特別措置が開発期間及び開発時期に及ぼす影響

米国の規制当局である FDA は、致死性の疾患や十分な治療薬の存在しない疾患に対する薬剤や、革新的な薬剤の開発を推進するために開発促進策である薬事上の特別措置を実施している。がんは重篤な疾患であり、多くの進行がんや転移性がんは治癒不能なものが未だ多いことから、抗がん剤はこの特別措置の対象となることが多い[7, 22]。BT や FT を取得した品目では、取得していない品目に比べて米国での開発期間が短いとの報告があるように[43, 44]、薬剤が特別措置の指定を取得することでその国の規制当局から企業は開発促進のサポートを受けることができ、迅速に開発を進めることができるようになる。これは、特別措置の取得が、企業の開発促進に対するモチベーションを上げるのみならず、規制当局の発表や企業のプレスリリース、あるいはそれらをフォローする各種ニュースにより臨床試験行う医師や医療関係者、薬剤を待ち望む患者など開発に関係する人々（ステークホルダー）に伝わることで当該薬剤への期待が上がり、開発推進への協力が得られやすい状況になると考えられる。またこれら特別措置取得による開発促進の影響は、それを取得した国のみに留まらず、同時にあるいは遅れて開発が行われる国にも及ぶ可能性がある。本章ではある国の特別措置が他国の開発に及ぼす影響の一例として、米国の特別措置が日本の開発に及ぼす影響を検討した。

まず、米国の特別措置が日本の開発期間に及ぼす影響を検討したところ、BT、FT、

AA 取得は日本の開発期間に影響を及ぼすこと、一方 PR、OP 取得は日本の開発期間に影響を及ぼさないことが示された。これは、特別措置の特性によって、日本の開発期間への影響が異なる、すなわち、臨床試験を主とする開発プロセスの促進を目的とする FT、BT、AA と、審査期間の短縮のみを目的とする PR や希少疾患に対する薬剤の開発促進を目的とする OP の違いによると考えられる。BT および FT の取得により製薬企業は FDA から開発を促進・支援するための優先的な助言を得ることができ、AA の取得は医薬品開発から承認までの期間を短縮する可能性がある。したがって BT、FT、または AA の取得は、開発を行う製薬企業のみならず、審査を行う規制当局、臨床試験を行う医者および新薬を待ち望む患者など薬剤開発に関わる世界のステークホルダーの強い関心を集め、治験薬に対する期待を高めることになる。特別措置取得によるこれらステークホルダーの関心・期待及び協力が、日本での臨床試験の加速や審査の加速に寄与し、結果的に開発期間の短縮につながっていると考えられる。なお、画期的新薬の可能性がある治験薬が指定される BT では、この取得により米国での開発期間の短縮のみならず、日本の審査期間の短縮が報告されている[20]。一方、PR 取得による審査期間の短縮(10ヶ月から6ヶ月への短縮)は、BT、FT、AA に比較して、開発に関わるステークホルダーに与えるインパクトは小さいと考えられること、OP は希少疾患の開発を促すインセンティブ(例えば、市場独占権、税額控除、手数料の延長など)に基づく制度であり薬剤開発自体を直接加速するようには設計されていないことから、米国の PR 及び OP は日本の開発期間への影響は限定的であると考察した。加えて、特別措置の重複取得数と日本の開発期間を検討したところ、特別措置取得数が増えると開発期間が短くなる有意な傾向が認められた。Table 2 に示した通り、各特別措置にはそれぞれ取得条件があり特別措置の複数取得は、その品目がより有用性の高い薬剤になる可能性を示唆するものと捉えられる。したがって、米国での特別措置の複数取得は、薬剤開発に関わるステークホルダーの期待につながり、これが日本の開発の加速を促し、結果的に臨床試験の加速化そして日本の開発期間の短縮につな

がっているものとの結果から考察できる。

次に、特別措置取得の有無と日米の開発開始時期の差についての検討を行った。検討の結果、BT を取得した品目では BT を取得していない品目と比べて日米の開発開始時期の差が有意に短く、BT を取得した品目では米国の開発開始後、より短い期間で日本の開発が開始されていることが示された。一方、開発段階の促進に寄与する他の特別措置の FT、AA では、その取得の有無により日米の開発開始時期の差に有意な違いはみられず、PR、OP も、開発期間同様、日本の開発開始時期にも影響を及ぼしていなかった。特別措置の重複取得数と日本と米国の開発開始時期の差を検討したところ、特別措置を全く取得していない品目に比べ、1 つでも取得している品目の方が日米開発開始時期の差の中央値は小さかったが、特別措置取得重複数による一定の傾向は見られなかった。米国ですでに開発を始めている品目を、日本でいつ開発を始めるかは、開発を行う製薬企業の判断による。製薬企業は、日本の市場性やその製薬企業の日本での開発経験、あるいは投資できる資金等さまざまな要因を考慮し日本での開発開始時期を判断するが、その品目が潜在的に特に有望であるかどうか企業が重要な判断材料の一つになる。特別措置を米国で取得した品目は、日本でも早期に有用な治療薬となりうる有望な品目である。特に米国の開発期間に影響を及ぼすとの報告 [44]がある BT は、その取得が革新的な治療をもたらす画期的な薬剤になる可能性が高いことを意味することから、世間からの注目度が高く、医師や医療関係者及び患者といったステークホルダーの期待度は非常に大きい。本章では BT で有意な差が見られたが、製薬企業にとって別地域で新たに開発を始めることは、資金的なリスクを伴うものであり大きな判断であることを考慮すると、今回の結果は、特にステークホルダーへのインパクトの大きい BT の取得が、製薬企業の日本開発開始を後押しするものと解釈できる。

患者の早期アクセスの観点からインパクトの大きい特別措置として AA がある。AA の取得は、代替エンドポイントにより臨床的有用性が予測できる場合に代替エンドポ

イントの結果を持って「仮」の承認が与えられるものである。AA は米国での早期患者アクセスを実現する（上市までの医薬品開発期間を実質短縮する）ことから、医薬品開発プロセスに及ぼす影響は大きい。しかし、日本では米国と同様の代理エンドポイントで仮承認を与える AA 類似の特別措置は、調査対象期間当時医薬品では明確化されておらず、日本の規制当局が医薬品承認の代替エンドポイントにより臨床的有用性を示した臨床試験結果を以って当該品目を承認する保証はなかった。本章では米国 AA は日米の臨床試験開始時期へ影響を及ぼさない結果が得られたが、このような制度上の状況が要因の一つとして考えられる。日本でも米国 AA と類似する条件付き早期承認制度が 2014 年から再生医療等製品を対象に始まっており[45]、医薬品を対象とした条件付き早期承認制度が 2017 年 10 月から始まった[46]。今後、日本での医薬品の条件付き承認制度を利用した医薬品が承認された後に改めて検討する必要があるだろう。

なお時系列を考えると、全ての場合において必ずしも日本での開発開始前に米国での特別措置が取得されるものではない。しかし、特別措置は製薬企業が規制当局に申請して審査され指定されるものであることを考慮すると、結果的に規制当局から特別措置に指定される品目は、それまでに得られている化合物プロファイルや臨床試験・非臨床試験の結果から、特別措置指定よりも前に製薬企業は特別措置に該当する可能性のある有望な薬剤の潜在性を把握している。

本調査対象品目において、日本の特別措置が日本の開発期間に及ぼす影響を補足的に確認するために、日本の特別措置である希少疾病用医薬品及び優先審査の取得の有無と開発期間について検討を行った。その結果、希少疾病用医薬品指定では開発期間が有意に短いことが示された。しかしながら、各品目の特別措置取得状況を見てみると、日本の希少疾病用医薬品指定品目と米国の BT、FT、AA の取得品目は必ずしも合致していないことから、日本の希少疾病用医薬品指定が日本の開発期間に及ぼす影響と米国の特別措置が及ぼす影響はそれぞれ独立したものと考えられる。

本章では、日本の開発期間には米国での BT、FT、AA の取得が影響を及ぼし、日本の開発開始時期には BT が影響を及ぼすことが示された。開発期間は、臨床試験の準備、臨床試験の実施から、審査、そして承認までのプロセスを含み、製薬企業のみならず、臨床試験を実施する医師や医療関係者、薬剤を待ち望む患者、そして審査を行う規制当局といった多くのステークホルダーが関与する。米国での BT、FT、AA の取得は、これら薬剤開発に関わる日本のステークホルダーに、間接的にその開発推進を促すことになり、結果的に、日本の開発期間の短縮に至っていると考える。一方、日本での開発開始時期は、製薬企業の判断によるところが大きい。特別措置の中で最もインパクトの大きい BT の取得が、日本での開発開始という企業の判断に影響を及ぼすものと考察する。

(三) 抗がん剤の開発戦略が日本の開発期間及び開発時期に及ぼす影響

抗がん剤の開発では、規制当局は承認申請時の際の臨床データパッケージに含まれるピボタル臨床試験のエンドポイントとして OS を求め、原則、延命効果に関するデータを承認申請時に提出することを求めている[47-51]。延命効果を示す OS は抗がん剤評価の確固たるエンドポイントであるが、OS を評価項目に用いた試験では他のエンドポイント（例えば、がんの退縮を見る ORR など）を用いた試験に比べて長い時間と費用がかかる。抗がん剤の開発はまず欧米、特に米国で、先行して始まり、遅れて日本の開発が始まるケースが多く[23]、実際に95%以上の抗がん剤の新有効成分含有医薬品は米国において世界で初めて承認され、米国と日本の承認時期の差が特に大きいことが報告されていることから[24]、日本単独で別途ピボタル試験を実施することは効率的ではない。したがって、日本における最近10年で承認された抗がん剤の多数は、ICHガイドライン「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因

について」の指針（ICH-Efficacy 5）に基づいた、海外の臨床試験結果を日本の申請に活用するブリッジ戦略や[25, 52–54]、「国際共同治験に関する基本的考え方について」に基づいた国際共同試験に日本が参加する戦略を用い、臨床試験結果を効率的に活用した開発が行われている[55, 56]。

海外で実施されたピボタル臨床試験の結果を日本人に外挿するブリッジ戦略は、海外で人種的・民族的に異なった集団について行われた臨床試験結果が、日本在住の日本人にも適用できることを確認するために、海外で実施された小規模の臨床試験と同様のデザインの臨床試験を日本人で実施して外挿性を確認し、海外のピボタル臨床試験の結果を用いて日本で承認を得る戦略であり、日本よりも欧米で開発が大きく先行する医薬品に有用な戦略である[57]。また、2007年に通知された国際共同試験のガイドラインでは国際共同試験の計画と実施において考慮すべき点が具体的かつ実用的に記載されており、国際共同試験への日本の参加が推奨されている。2007年のガイドラインの発表後、治験届から特定された日本における国際共同試験の割合は大幅に増加しており[58]、その結果、国際共同試験を通じて主要データを収集し承認された新薬は近年増加していると報告されている[55]。本章の研究対象となった品目でも、調査対象期間中ブリッジ戦略による承認品目が多くを占め、また国際共同試験戦略による承認品目は2010年から見られ、その後徐々に増えている。

本章では、ブリッジ戦略における日本の開発期間は国際共同試験戦略の開発期間と比べて有意に短い一方、日米の開発開始時期及び承認時期の差は、国際共同試験戦略がブリッジ戦略に比べ有意に小さいことが見いだされた。ブリッジ戦略は日本での開発着手が遅いが、日本で実施する臨床試験の数が少ないあるいは日本での臨床試験規模が小さいことから臨床試験にかかる期間が短く、日本の開発期間が短い。これと比べて国際共同試験戦略は、日本の開発期間に国際共同試験にかかる時間が含まれることから開発期間が長くなるが、国際共同試験に日本も参加しその臨床試験結果をもって日本も承認申請することから、米国から大きく遅れずに開発が開始さ

れ承認が得られている。

すでに海外で承認されている薬剤が日本で承認されていないため、あるいは海外で承認されている適応症が日本では承認されていないため、薬剤を必要とする患者が薬剤を使用できない、というドラッグラグが日本で長年問題となっている。日本が国際共同試験に参加することがドラッグラグ解消に寄与するとの報告があり[59]、今回の結果はこれらの報告を支持するものであった。国際共同試験の戦略は、国際共同試験結果を日米欧三極の申請に用いることができると共に、三極同時申請を可能とすることから製薬企業にメリットが多く、今後もこの戦略をとる品目は増えていくと予想される。

日本では、2015年より先駆け審査指定制度が新たに始まった。これは生命に重大な影響がある重篤な疾患等に対して極めて高い有効性が期待され、日本で早期から開発し世界に先駆けて日本で申請する予定の薬剤を対象とし、薬事承認に関する相談・審査で優先的な取扱いを行うことで承認審査の期間を短縮することを目的とした制度である[60,61]。ブリッジング戦略により、それまでの「欧米で承認されているが日本で承認されていない薬剤」や「すでに欧米での開発が大きく先行している薬剤」がある状況に対処し、国際共同試験戦略により日本の申請時期が欧米とほぼ同時期に行われるようになって来ていることから、ドラッグラグ解消に向かっている。本章では、米国の特別措置取得が日本の開発期間を短縮する可能性を示したが、日本のドラッグラグ解消後の次を見据えた「新薬開発で日本が世界に先駆ける」ための新しい制度である先駆け審査指定制度が、世界における日本の新薬開発力強化につながり、延いては国際的な薬剤開発の促進に寄与する制度になるよう PMDA 及び製薬企業が協力し育てて行かなければならない。そのために、将来、先駆け審査指定制度が日本及び海外の薬剤開発に及ぼす影響を検証し、必要に応じて改善していく必要がある。

(四) 研究の制限

本章から得られた結果には以下の制限がある。

第一に、米国と日本の両方で承認された抗がん剤のみを対象としており、開発が中止された薬剤や米国あるいは日本でのみ承認されている抗がん剤が含まれていない点である。したがって、本章の結果が抗がん剤以外の品目についてあてはまるものであるか、日米間以外の間でも特別措置が医薬品開発に影響を及ぼすかどうかについては、更なる研究が必要である。第二に、いくつかの米国の特別措置に関するデータが公開情報から得られず欠測となっている点である。第三に、本章では特別措置にのみ焦点を当て、抗がん剤開発へ及ぼす影響を検討した点である。実際の医薬品開発は一般的に、科学技術や医療技術の進歩、臨床試験環境の整備、医薬品規制、対象とする疾患（抗がん剤の場合はがんの種類）、開発競合品あるいは製薬企業の開発戦略など、様々な要因の影響を受ける。本章では、医薬品開発に影響を及ぼす他の要因との関連についての検討を行っておらず、今後検討が必要である。第四に、全ての米国の特別措置が必ずしも日本での開発開始に先行して取得されている訳ではない点である。特別措置取得の潜在性を持つ品目が結果的に特別措置を取得していると考えるが、米国の特別措置取得と日本の開発時期の時間的要因については、今後精査する必要がある。第五に、本章の研究がレトロスペクティブで行われた研究であるため、結果の頑健性には限界がある。

第二章 米国の BT が日本の抗がん剤開発タイムラインに及ぼす影響

BT の取得とその開発期間の関係については、以下の通りいくつかの報告がなされているが、抗がん剤における米国での BT の取得が日本の開発期間及び開発時期に及ぼす影響を報告したものはない。

- ・ BT を取得した薬剤の、米国での開発期間（臨床試験の開始から承認までの期間）は、BT を取得していない薬剤の開発期間と比較して短い[43]。
- ・ BT を取得した抗がん剤の、米国での開発期間（臨床試験の開始から承認までの期間）は、BT を取得していない抗がん剤の開発期間と比較して短い[44]。
- ・ BT を取得した抗がん剤の、日本での審査期間（申請から承認までの期間）は、BT を取得していない抗がん剤の審査期間と比較して短い[20]。

一方、2007 年から 2016 年の 10 年間に承認された抗がん剤を対象とした第一章では、米国の特別措置のうち特に BT の取得が日本の医薬品開発に最も強い影響を及ぼすことが示唆された。しかしながら、BT は 2012 年に制定された特別措置であることから、第二章では、BT 施行後となる 2013 年以降に日本で承認された抗がん剤 72 品目を用いて、米国における BT 取得が日本の開発期間、開発開始時期に及ぼす影響を精査した。

第一節 分析方法

(一) 調査対象品目の特定と開発期間関連データの収集

本章では BT 施行後となる 2013 年 1 月から 2017 年 12 月の 5 年間に、日米両国において承認されている抗がん剤を対象とした。本章の研究では日本での開発期間及び日本の開発時期の検討を目的としていることから、新有効成分含有医薬品又は新効能医薬品として承認された品目を対象とし、第一章と同様に当該適応症取得のために新たな臨床試験が日本で実施されていない品目については対象から除外した。

調査対象品目は、2013 年 1 月から 2017 年 12 月に日本において承認された抗がん剤を、PMDA がウェブサイト公開している医療用医薬品の承認情報に関するデータベース[29]から特定し、これら各品目の米国における承認状況、及び BT 指定状況を、Drugs@FDA[30]及び FDA のウェブサイトから特定した。並行して、調査対象品目の日本及び米国の承認日の情報を上記データベースから収集した。続いて、特定した調査対象品目の日本及び米国の開発開始日を収集した。日本における対象品目の開発開始日は、最初の開発が開始されたがん種では最初に行われた臨床試験の開始日、2 つ目以降のがん種では承認されたがんを対象として最初に行われた臨床試験の開始日とし、PMDA がウェブサイト公開している審査報告書・申請資料概要[31]、ClinicalTrials.gov 及び公表論文から収集した[32–36]。米国における対象品目の開発開始日は、最初の開発が開始されたがん種では米国における IND application 提出日又は最初に行われた臨床試験の開始日、2 つ目以降のがん種では承認されたがんを対象として最初に行われた臨床試験の開始日とし、FDA の Drugs@FDA、ClinicalTrials.gov 及び公表論文から収集した[37, 38]。なお、これらの日付において、年及び月が特定できたが日にちのみが特定できなかった場合は、その日付を「1 日」とした。ただし、年のみが特定でき月及び日にちが特定できなかった品目は、開発開始日が得られない品目とした。

第一章と同様に各品目の日本及び米国における開発期間は、各国での承認日から各国での開発開始日を減じて算出した。日本と米国の開発開始日の差及び承認日の差は、米国の開発開始日及び承認日を日本の開発開始日及び承認日からそれぞれ減じた日数として算出した。したがって、日本での開発開始日あるいは承認日が米国より早い場合、これらの差は負の値を取ることになる（Figure 4）。

（二）統計解析方法

米国の BT が日米の開発期間、日本の開発開始時期、日本の承認時期に及ぼす影響の検討の解析にはマン・ホイットニーの U 検定を用いた。危険率は 5%とし、すべての統計解析は R（バージョン 3.3.1）のグラフィカルインターフェイスである EZR（バージョン 1.33）を用いて実施した[39]。

第二節 結果

(一) 調査品目及びその背景情報

2013年1月から2017年12月までに日本で承認された抗がん剤の130品目のうち、新有効成分含有医薬品又は新効能医薬品として承認された79品目を調査対象とした。調査対象品目のうち、日本あるいは米国の開発開始日が公知情報から入手できなかった7品目を除外し、72品目を今回の検討の対象とした。なおこの72品目のうち、米国でBTを取得した品目は19品目、それ以外は53品目あった (Figure 16)。

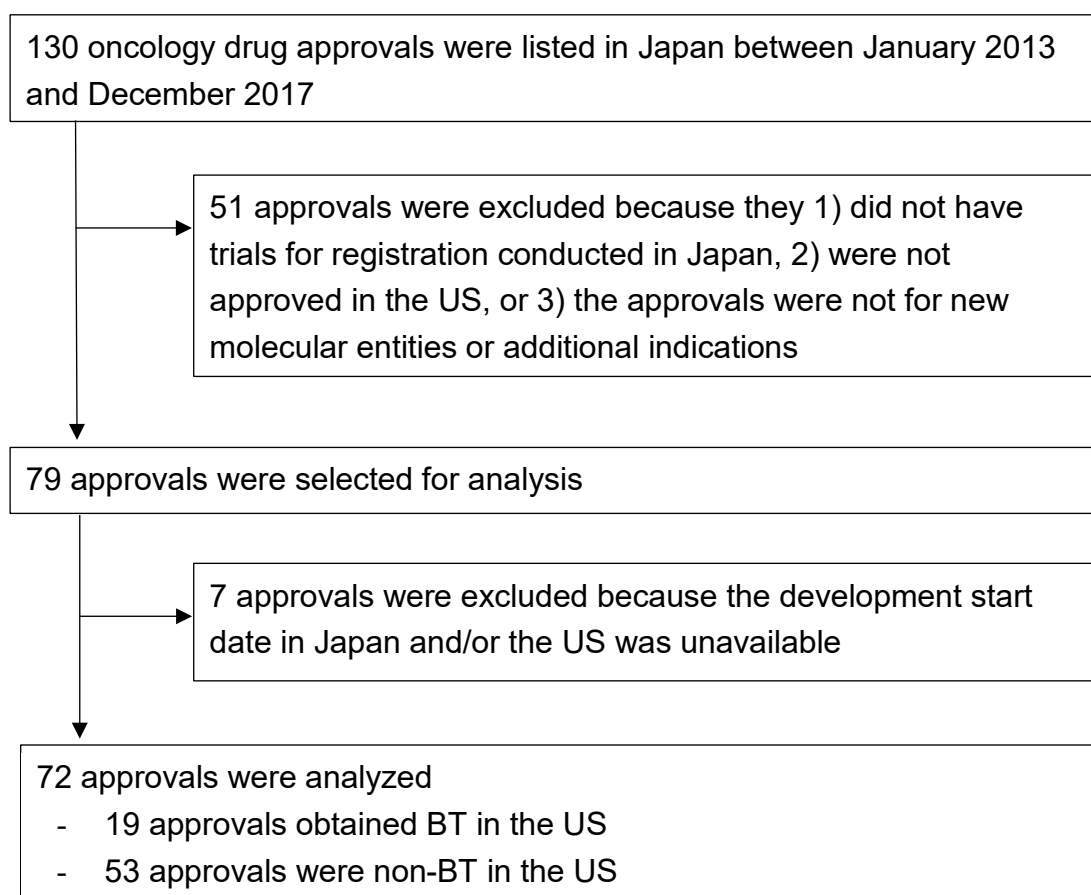


Figure 16 Derivation of the analysis dataset.

検討対象とした 72 品目と検討した BT 取得品目 19 品目の背景情報を Table 4 に、BT 取得品目 19 品目の詳細を Table 5 に示した。検討対象の 72 品目のうち新有効成分含有医薬品が 42 品目、新効能医薬品が 30 品目であり、その割合は BT 取得品目でもほぼ同じであった。日本での開発戦略ではブリッジング戦略及び国際共同試験戦略が共に 33 品目、日本独自開発戦略が 6 品目であった。BT 取得の品目では国際共同試験戦略が 13 品目（68.4%）と最も多く、ブリッジング戦略が 21.1%と検討品目に比べて割合が低かった。また、ブリッジング戦略をとった BT 品目は、血液がんを対象としたものが多かった。開発開始時期では、米国が日本よりも先に開発が開始された品目が多く、承認時期も米国で日本よりも先に承認された品目が大多数を占めた。これは検討品目全体でも、BT 取得品目でも同様であった。

Table 4 Summary of the analyzed oncology drugs approved in Japan between 2013 and 2017

| | | Oncology drug n (%) | |
|---|----------------------------------|---------------------|---------------|
| | | All n=72 | BT in US n=19 |
| Submission type in Japan | New molecular entity | 42 (58.3) | 10 (52.6) |
| | New indication | 30 (41.7) | 9 (47.4) |
| Development strategy in Japan | Bridging strategy | 33 (45.8) | 4 (21.1) |
| | Global study strategy | 33 (45.8) | 13 (68.4) |
| | Independent development strategy | 6 (8.3) | 2 (10.5) |
| Country of first development initiation | United States | 67 (93.1) | 15 (78.9) |
| | Japan | 2 (2.8) | 2 (10.5) |
| | Same time | 3 (4.2) | 2 (10.5) |
| Country of first approval | United States | 67 (93.1) | 17 (89.5) |
| | Japan | 5 (6.9) | 2 (10.5) |

Table 5 BT 取得品目の詳細

| 品目 | 適応 | 日本での申請区分 | 日本の開発戦略 | 開発先行国 | 承認先行国 |
|----------|-------------|------------|----------|-------|-------|
| アレクチニブ | 非小細胞肺癌 | 新有効成分含有医薬品 | 日本独自開発戦略 | 日本 | 日本 |
| ニボルマブ | 悪性黒色腫 | 新有効成分含有医薬品 | 日本独自開発戦略 | 米国 | 日本 |
| セリチニブ | 非小細胞肺癌 | 新有効成分含有医薬品 | 国際共同試験戦略 | 米国 | 米国 |
| オシメルチニブ | 非小細胞肺癌 | 新有効成分含有医薬品 | 国際共同試験戦略 | 日本 | 米国 |
| イブルチニブ | 慢性リンパ性白血病 | 新有効成分含有医薬品 | ブリッジング戦略 | 米国 | 米国 |
| ニボルマブ | 腎細胞癌 | 新効能医薬品 | 国際共同試験戦略 | 米国 | 米国 |
| ペムブロリズマブ | 悪性黒色腫 | 新有効成分含有医薬品 | ブリッジング戦略 | 米国 | 米国 |
| エロツズマブ | 多発性骨髄腫 | 新有効成分含有医薬品 | 国際共同試験戦略 | 米国 | 米国 |
| ニボルマブ | 古典的ホジキンリンパ腫 | 新効能医薬品 | ブリッジング戦略 | 米国 | 米国 |
| イブルチニブ | マントル細胞リンパ腫 | 新効能医薬品 | ブリッジング戦略 | 米国 | 米国 |
| ペムブロリズマブ | 非小細胞肺癌 | 新効能医薬品 | 国際共同試験戦略 | 米国 | 米国 |
| ニボルマブ | 頭頸部癌 | 新効能医薬品 | 国際共同試験戦略 | 同時 | 米国 |
| クリゾチニブ | 非小細胞肺癌 | 新効能医薬品 | 国際共同試験戦略 | 米国 | 米国 |
| セリチニブ | 非小細胞肺癌 | 新効能医薬品 | 国際共同試験戦略 | 同時 | 米国 |
| パルボシクリブ | 乳癌 | 新有効成分含有医薬品 | 国際共同試験戦略 | 米国 | 米国 |
| ダラツムマブ | 多発性骨髄腫 | 新有効成分含有医薬品 | 国際共同試験戦略 | 米国 | 米国 |
| アベルマブ | メルケル細胞癌 | 新有効成分含有医薬品 | 国際共同試験戦略 | 米国 | 米国 |
| ペムブロリズマブ | 古典的ホジキンリンパ腫 | 新効能医薬品 | 国際共同試験戦略 | 米国 | 米国 |
| ペムブロリズマブ | 尿路上皮癌 | 新効能医薬品 | 国際共同試験戦略 | 米国 | 米国 |

BT を取得した品目及び BT を取得していない品目の日本での承認年別頻度を Figure 17 に示した。検討品目のうち BT を取得した品目は 19 品目だったが、その多くは調査期間の後半である 2016 年及び 2017 年に日本での承認を得ていた。

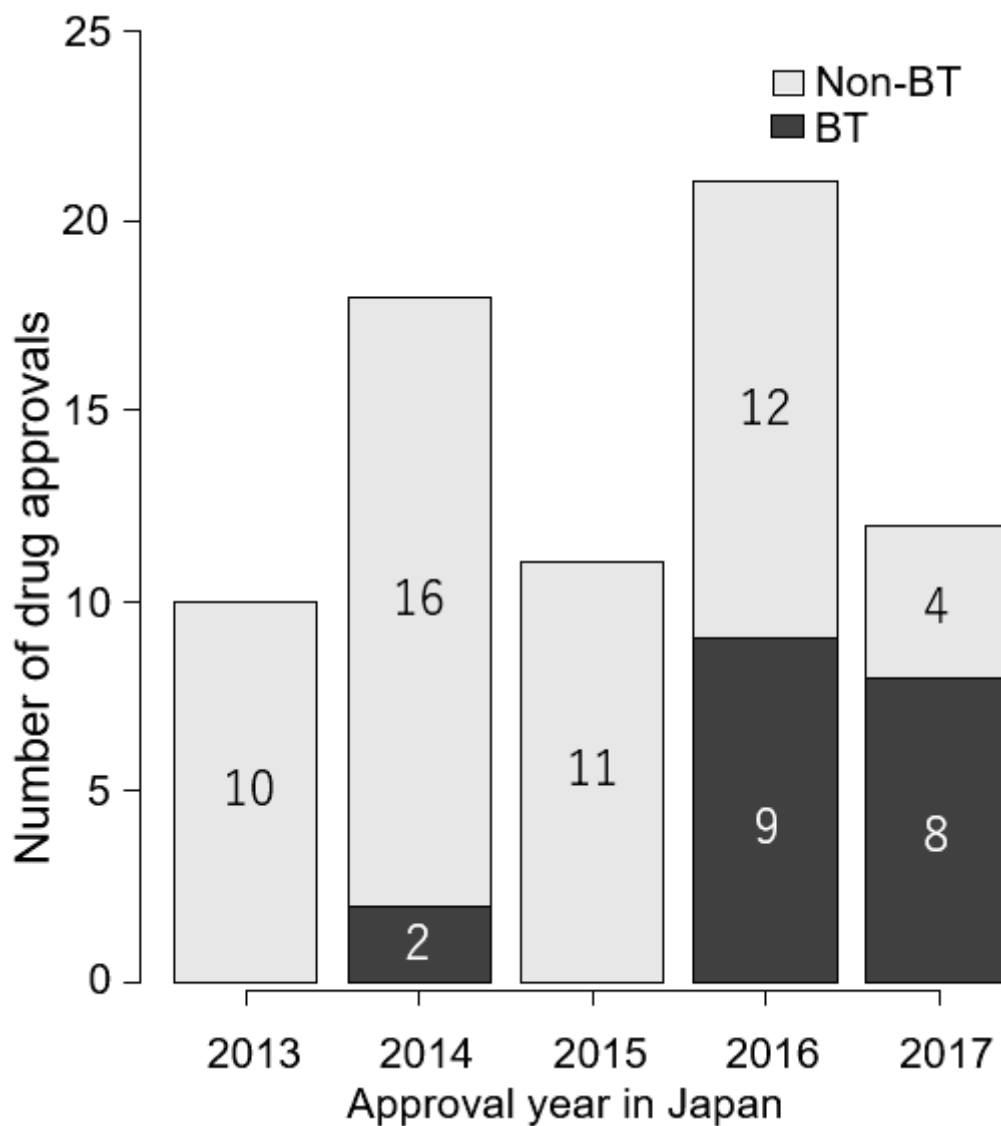


Figure 17 Number of drug approvals in Japan with and without Breakthrough Therapy Designation (BT).

Black and gray bars show the number of drugs with or without BT in the United States, respectively.

(二) BTの取得が開発期間及び開発時期に及ぼす影響

Table 6 では、米国での BT 取得の有無による開発期間、開発開始時期及び承認時期の違いを示した。

検討品目全体の、米国と日本の開発期間の中央値はそれぞれ 2305.0 日 (IQR: 1727.8–3357.8) と 1490.5 日 (IQR: 1230.8–1862.3) であり、日本の開発期間の中央値の方が小さかった。BT を取得した品目の米国開発期間の中央値は 1591.0 日 (IQR: 1281.0–1985.5) であり、BT を取得していない品目 (2539.0 日、IQR: 2038.0–3553.0) よりも有意に短かった ($P < 0.001$)。また、BT を取得した品目の日本開発期間は 1304.0 日 (IQR: 1133.5–1460.0) であり、BT を取得していない品目 (1581.0 日、IQR: 1297.0–2032.0) よりも有意に短かった ($P < 0.01$)。米国、日本とも開発期間は BT を取得した品目では BT を取得していない品目に比べ有意に短かったが、その中央値の差は米国では 948.0 日、日本では 277.0 日であった。

日本の開発開始日から米国の開発開始日を差し引いた「開発開始日の差」の中央値は 1442.0 日 (IQR: 937.8–2191.3) であり、日本の承認日から米国の承認日を差し引いた「承認日の差」の中央値は 484.5 日 (IQR: 188.8–1179.0) であった。BT を取得した品目の開発開始日の差の中央値は 820.0 日 (IQR: 317.5–1242.5) で、BT を取得していない品目のそれ (1643.0 日、IQR: 1155.0–2350.0) より有意に短かった ($P < 0.001$)。また BT を取得した品目の承認日の差の中央値は 277.0 日 (IQR: 162.0–690.0) であり、BT を取得していない品目のそれ (605.0 日、IQR: 210.0–1478.0) よりも有意に短かった ($P < 0.05$)。

Table 6 Development period, difference in development period, difference in development start date and difference in approval date for oncology drugs with or without Breakthrough Therapy Designation

| | Oncology drug | Median | Interquartile range | P-value |
|---|---------------|--------|---------------------|---------|
| Development period in the United States (days) | All | 2305.0 | 1727.8–3357.8 | < 0.001 |
| | BT | 1591.0 | 1281.0–1985.5 | |
| | Non-BT | 2539.0 | 2038.0–3553.0 | |
| Development period in Japan (days) | All | 1490.5 | 1230.8–1862.3 | < 0.01 |
| | BT | 1304.0 | 1133.5–1460.0 | |
| | Non-BT | 1581.0 | 1297.0–2032.0 | |
| Difference in development start date between the United States and Japan (days) | All | 1442.0 | 937.8–2191.3 | < 0.001 |
| | BT | 820.0 | 317.5–1242.5 | |
| | Non-BT | 1643.0 | 1155.0–2350.0 | |
| Difference in approval date between the United States and Japan (days) | All | 484.5 | 188.8–1179.0 | < 0.05 |
| | BT | 277.0 | 162.0–690.0 | |
| | Non-BT | 605.0 | 210.0–1478.0 | |

第三節 考察

(一) BT 取得が抗がん剤の開発期間及び開発時期に及ぼす影響

がんは重篤な疾患であり、多くの進行がんや転移性がんは治癒不能なものが未だ多いことから、抗がん剤は薬事上の特別措置の対象になることが多い。本研究の第一章において、いくつかの米国の特別措置が日本の抗がん剤の開発に影響を及ぼす因子の1つである可能性を見出した。また、米国でのBTの取得は日本の審査期間（申請から承認までの期間）を短縮することから、米国のBTがPMDAの審査期間に影響を及ぼす可能性が報告されている[20]。本章では、BT制度開始以降に日本で承認された抗がん剤を対象として、米国でのBT取得が日本の開発に及ぼす影響を、日本の開発期間、日本の開発開始時期、日本の承認時期を用いて検討した。

本章では、日本及び米国の両国で承認された品目を対象としたが、この対象集団がBTの影響を検討するために適切か否かを確認するために、まず、BTを取得した品目及びBTを取得していない品目の、米国での開発期間を検討した。本章研究対象集団におけるBT取得品目の米国での開発期間はBTを取得していない品目の開発期間よりも有意に短く、その差は948日（2.6年）であった。BTを取得した品目の米国での開発期間はBTを取得していない品目の開発期間よりも有意に短く、その差は2.2年であるとの報告があり[44]、本章の結果はこの報告とほぼ一致することが示されたことから、本章研究対象集団によりBT取得の影響を検討することは適切であると判断した。

次に、この対象集団を用いて、BTを取得した品目及びBTを取得していない品目の日本での開発期間を検討したところ、BTを取得した品目の日本の開発期間は、BTを取得していない品目の開発期間よりも有意に短いことがわかった。開発期間は、臨床試験の準備、臨床試験の実施から、審査、そして承認までのプロセスを含み、製薬企業のみならず、臨床試験を実施する医師や医療関係者、薬剤を待ち望む患者、そして審査を行う規制当局といった多くのステークホルダーが関与する。米国でのBTの取得は、これら薬剤開発に関わる日本のステークホルダーに、間接的にその開発推進を促すことになり、結果的に、日本の開発期間の短縮に至っていると考える。また、製

薬企業は、BT を取得した品目を日本で開発する際に、米国での BT 取得品目の加速した開発の経験を活用することができ、これも日本での開発期間の短縮をもたらす要因になると考えられる。本章では、BT を取得した品目と BT を取得していない品目の開発期間の差の中央値は、米国では 948 日、日本では 277 日であり、米国での BT 取得による開発期間の短縮日数が、日本の短縮日数よりも数字上大きい結果だった。この結果は、BT 取得の影響が米国ではより大きいことを示しており、BT 取得は米国の開発期間には直接影響を与え、日本の開発期間には間接的に影響を与えると解釈することができる。

医薬品開発は、科学技術や医療技術の進歩、医療環境、臨床試験の体制や薬事規制、標的疾患、開発競合品などのさまざまな要因により影響を受けるが、特に日本での抗がん剤の開発期間を検討する際には、用いた開発戦略を考慮することが重要である。日本での開発戦略には、日本独自で臨床試験を実施し申請を行う「日本独自開発戦略」の他に、海外で実施した検証試験の結果を日本でブリッジング試験を実施することで申請データとして活用する「ブリッジング戦略」、国際共同試験に日本も参加し海外と同時期の申請を目指す「国際共同試験戦略」がある。2011 年以降抗がん剤の開発において日本で多く用いられている戦略は、「ブリッジング戦略」あるいは「国際共同試験戦略」であるが[62]、ブリッジング戦略は日本で小規模の臨床試験を実施し海外での検証試験データを使用するため、大規模な国際共同試験に参加する国際共同試験戦略に比べ、日本での開発期間は一般的に短くなる。本章のデータでもブリッジング戦略を用いた品目の日本の開発期間は 1304.0 日 (IQR : 1148.0–1581.0) と、国際共同開発戦略を用いた品目の開発期間 (1723.0 日、IQR : 1363.0–2117.0) よりも短かった。(なお、日本独自開発戦略の開発期間は 1490.5 日 (IQR : 1230.8–1862.3) であった。) しかしながら、今回検討を行った BT 取得品目 19 品目のうち 13 品目が国際共同試験戦略、4 品目がブリッジング戦略を用いており、開発期間が長い国際共同試験戦略の数が BT 取得品目では多いものの、BT 取得品目では開発期間が短い結果が得られていることから、BT 取得が日本の開発期間に影響を与える要因の一つであると解釈することができる。

次に、BT 取得の有無と日米の開発開始時期の差についての検討を行った。BT を取得した品目では BT を取得していない品目と比べて日米の開発開始時期の差が有意に

短く、BT を取得した品目では米国の開発開始以降、より短い期間で日本の開発が開始されていることが改めて示された。第一章で考察した通り、日本の開発開始時期は、開発を行う製薬企業の判断による。製薬企業は、日本の市場性や開発資金など様々な要因を考慮して日本の開発開始時期を判断するが、特に医薬品開発に関わるステークホルダーの期待が高く、有望な治療薬になりうる可能性の高い BT 取得品目は、製薬企業にとって日本での開発を早期に開始する判断をしやすいものと解釈できる。

更に、BT 取得の有無と日米の承認時期の差についての検討を行った。BT を取得した品目の日米承認時期の差は、BT を取得していない品目に比べ有意に小さく、BT を取得した品目では米国の承認後早期に日本で承認されていることが示された。BT を取得した品目では BT を取得していない品目に比べ、日本での開発期間が短く早期に日本で開発が開始されることが示されており、BT を取得した品目の日本での早期承認はこれらに起因すると考えられる。

Table 5 に示した通り、本章の研究対象で BT 取得品目は主に、免疫チェックポイント阻害剤である抗 PD-1 抗体（ニボルマブ、ペムブロリズマブ）、非小細胞肺癌でドライバーオンコジーンをターゲットとしたキナーゼ阻害薬（アレクチニブ、セリチニブ、オシメルチニブ、クリゾチニブ）、多発性骨髄腫やリンパ腫などアンメットメディカルニーズの高いがんを対象とした薬剤（イブルチニブ、エロツズマブ、ダラツムマブなど）であった。画期的な治療をもたらす可能性のある薬剤が BT を取得できるが、特に免疫チェックポイント阻害剤のように現在の治療体系を変えるような薬剤、キナーゼ阻害剤のように現治療を大きく上回る有効性を示す薬剤、アンメットメディカルニーズを満たす薬剤は、積極的に BT 取得を目指すことで米国のみならず日本での早期承認に繋がるものと考えられる。

（二）研究の制限

本章から得られた結果には以下の制限がある。

第一に、本章の研究がレトロスペクティブで行われた研究であるため、結果の頑健性には限界がある。

第二に、米国と日本の両方で承認された抗がん剤のみを調査の対象としていること

から、開発が中止された薬剤や米国のみでしか承認が得られていない薬剤は研究には含まれていない点である。したがって、本章には米国で BT を取得した全ての薬剤が含まれている訳ではなく、限られた BT 取得薬剤の開発期間等への影響を検討していることになる。将来、多くの BT 取得薬剤が日本で承認された後に、本結果を検証する必要がある。

第三に、米国の BT 制度に焦点を当てて分析を行ったが、一般的に医薬品の開発期間や開発開始時期及び承認時期は、科学技術や医療技術の進歩、臨床試験環境の整備、医薬品規制、対象とする疾患（抗がん剤の場合はがんの種類）、開発競合品あるいは製薬企業の開発戦略など様々な要因の影響を受ける。特に日本の開発期間は、開発を行う製薬企業が取らる開発戦略（国際共同試験の戦略やブリッジング戦略等）に影響を受ける。本章では、これら医薬品開発に影響を及ぼす他の要因との関連について検討を行っておらず、今後の研究が必要である。

第四に、本章の研究実施時点において、米国で BT を取得し日本で承認されている薬剤の数が必ずしも多くないことから、新有効成分含有医薬品と新効能医薬品の両方を調査対象に含めている。新有効成分含有医薬品と新効能医薬品の開発期間は必ずしも同じではなく、新効能医薬品の場合は I 相試験をスキップできる場合があることから、新有効成分含有医薬品の開発期間より短いことがある。本章の研究対象として新効能医薬品を対象に含めたことは、開発期間の結果に影響を及ぼした可能性は否定できない。将来、新有効成分含有医薬品として多くの BT 取得薬剤が日本で承認された後に、新有効成分含有医薬品のみを対象として本結果を検証する必要がある。

総 括

第一章において、米国における特別措置取得の有無が日本の開発期間に及ぼす影響を2007年から2016年に承認された抗がん剤で検討した。その結果、以下のことが明らかになった。

第一に、米国の特別措置のうちBT、FT、AAを取得した品目では、日本の開発期間（開発開始から承認までの期間）が、取得していない品目に比べ有意に短いことである。米国におけるBT、FT、AAの取得は、開発を行う製薬企業のみならず、審査を行う規制当局、臨床試験を行う医者および治療薬を待ち望む患者など薬剤開発に関わる世界のステークホルダーの期待を高める。特別措置取得によるこれらステークホルダーの関心、期待及び協力が、日本での臨床試験の加速化や審査の加速化に寄与し、結果的に開発期間の短縮につながっていると考えられた。

第二に米国と日本の開発時期の差は、BT取得品目において有意に小さいことである。これはBT取得品目では米国での開発開始後比較的早期に日本での開発が始まっていることを示している。日本での開発の開始時期は、製薬企業の裁量に委ねられるところが多い。BTは画期的な治療をもたらす可能性のある薬剤が指定を受けられる特別措置であり、特にインパクトの大きいことから、その取得が日本での開発開始という企業の判断に影響を及ぼすものと考えられた。

第三に、2007年から2016年の10年間に日本で承認された抗がん剤を用いて、日本での開発戦略と日米の開発に関しても検討を行った。日本の開発期間は米国の開発期間に比べ有意に短いこと、日本でのブリッジング戦略は国際共同試験戦略に比べて日本での開発期間は短い、日米の開発開始日の差及び日米の承認日の差は国際共同試験戦略の方が小さいことが明らかになった。これは国際共同試験に参加することがドラッグラグ解消に寄与するとの既存報告を支持するものである[59]。

以上のように、米国の特別措置のうち特に BT の取得が、日本の抗がん剤開発に大きな影響を及ぼす可能性が示唆された。しかしながら BT は 2012 年に制定された特別措置であることから、BT 取得が開発期間、開発時期に及ぼす影響を精査するため、第二章では、BT 施行後となる 2013 年以降に承認された品目を対象とし検討を行った。その結果、BT を取得した品目は、日本の開発期間が短く、日本の開発が早期に始まり、承認時期が早いことが示され、米国での BT 取得が日本の開発期間、開発時期に影響を及ぼすことが確認された。

以上、本研究により、抗がん剤の開発において米国の薬事上の特別措置取得が、日本での開発の促進に影響することが見出され、より積極的な特別措置の取得は国際的な薬剤開発促進の一因になる可能性が示唆された。薬剤開発には様々な要因が影響を及ぼすが、特に規制当局の判断は開発戦略に大きな影響を及ぼす要因である。本研究の結果は、製薬企業が日本を含めた国際的な開発戦略を立案する際の一助になると考えられた。

謝 辞

本論文を草するにあたり、終始懇切なる御指導並びにご鞭撻を賜りました、岐阜薬科大学 薬学科 実践薬学大講座 グローバルレギュラトリーサイエンス研究室 塚本 桂 教授に謹んで感謝申し上げます。また、有益なご助言を頂きました同研究室 竹中 登一 客員教授、および、同大学グローバルレギュラトリーサイエンス寄附講座 松丸 直樹 特任助教に深く御礼申し上げます。

本研究の機会を与えてくださり、御指導、御鞭撻を賜りましたアステラス製薬株式会社 代表取締役 畑中 好彦 会長、安川 健司 社長、同じく開発本部 横田 智広 前本部長、田中 茂樹 本部長、プロジェクト推進部 北川 峰丈 部長に心より感謝致します。

本研究の遂行にあたり、直接懇切なるご指導をいただきましたアステラス製薬株式会社 開発本部 臨床薬理部 村上 学 部長、Astellas Pharma China Inc. 三宅 衛 修士、アステラス製薬株式会社 開発本部 日本・アジア臨床開発第 1 部 六田 光洋 博士に深く感謝申し上げます。

最後に陰ながら支えてくれた妻、そして子供達に感謝します。

略語一覧

| | |
|--------|--|
| AA | Accelerated Approval (迅速承認) |
| ADC | Antibody-Drug Conjugate (抗体－薬物複合体) |
| BLA | Biologics Licensing Application (生物製剤認可申請) |
| BT | Breakthrough Therapy (ブレイクスルーセラピー) |
| CAR-T | Chimeric Antigen Receptor T-cell (キメラ抗原受容体発現 T 細胞) |
| COX-2 | Cyclooxygenase-2 (シクロオキシゲナーゼ-2) |
| DFS | Disease Free Survival (無病生存期間) |
| FDA | U.S. Food and drug administration (米国食品医薬品局) |
| FDASIA | Food and Drug Administration Safety and Innovation Act (FDA 安全及びイノベーション法) |
| FT | Fast Track (ファストトラック) |
| ICH | International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use (日米 EU 医薬品規制調和国際会議) |
| ICH E5 | International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use, Efficacy 5 (ICH ガイドライン「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」の指針) |
| IND | Investigational New Drug application (新薬治験許可申請) |
| IQR | interquartile range (四分位数範囲) |
| NDA | New Drug Application (新薬承認申請) |
| OP | Orphan product (希少疾病用医薬品) |
| ORR | Overall Response Rate (全奏効率) |
| OS | Overall Survival (全生存期間) |
| PD-1 | Programmed cell Death 1 (ピーディーワン) |

| | |
|-------|--|
| PDUFA | Prescription Drug User Fee Act (処方薬ユーザーフィー法) |
| PFS | Progression Free Survival (無増悪生存期間) |
| PMDA | Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (医薬品医療機器総合機構) |
| PR | Priority Review (優先審査) |
| WHO | World Health Organization (世界保健機関) |

引用文献

1. Scannell JW, Blanckley A, Boldon H, Warrington B. Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(3):191–200.
2. 公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団. 「平成 27 年度 (2015 年度) 国内基盤技術調査報告書 60 疾患の医療ニーズ調査と新たな医療ニーズ (分析編)」
http://www.jhsf.or.jp/paper/report/report_201501.pdf Accessed July 10, 2018
3. Evers P, Greene L, Ricciardi M. The importance of early access to medicines for patients suffering from rare diseases. *Regulatory Rapporteur*. 2016;13(2):5–8.
4. Adams CP, Brantner VV. Spending on new drug development1. *Health Econ*. 2010;19(2):130–141.
5. Munos B. Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation. *Nat Rev Drug Discov*. 2009;8(12):959–968.
6. Kaitin KI. Deconstructing the drug development process: the new face of innovation. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;87(3):356–361.
7. Leyens L, Richer E, Melien O, Ballensiefen W, et al. Available Tools to Facilitate Early Patient Access to Medicines in the EU and the USA: Analysis of Conditional Approvals and the Implications for Personalized Medicine. *Public Health Genomics*. 2015;18(5):249–259.
8. Kepplinger EE. FDA's Expedited Approval Mechanisms for New Drug Products. *Biotechnol Law Rep*. 2015;34(1):15–37.
9. U.S. Department of Health and Human Services, F.a.D.A., Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry Expedited Programs for Serious Conditions - Drugs and Biologics
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM358301.pdf> Published May 2014. Accessed July 10, 2018.
10. FDA, Designating an Orphan Product: Drugs and Biological Products, FDA website;
<https://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/HowtoapplyforOrphanProductDesignation/default.htm> Accessed July 10, 2018.
11. Pariser AR, Robb M, Sherman RE. Expedited programs for drug development and approval. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2013;1(7):507–510.
12. World Health Organization, WHO website; <http://www.who.int/cancer/en/> Accessed July 10, 2018.
13. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic

- Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2017;3(4):524–548.
14. Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber RM, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet.* 2016;388(10053):1459–1544.
 15. 厚生労働省. 平成 28 年人口動態統計月報年計 (概数) の概況 <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai16/dl/gaikyou28.pdf>
Accessed July 10, 2018.
 16. Buffery D. Innovation Tops Current Trends in the 2016 Oncology Drug Pipeline. *Am Health Drug Benefits.* 2016;9(4):233–238.
 17. Kalos M, Levine BL, Porter DL, Katz S, et al. T cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia. *Sci Transl Med.* 2011;3(95):95ra73.
 18. Schrama D, Reisfeld RA, Becker JC. Antibody targeted drugs as cancer therapeutics. *Nat Rev Drug Discov.* 2006;5(2):147–159.
 19. Baeuerle PA, Reinhardt C. Bispecific T-Cell Engaging Antibodies for Cancer Therapy. *Cancer Res.* 2009;69(12):4941–4944.
 20. Maeda H, Kurokawa T. Regulatory review time for approval of oncology drugs in Japan between 2001 and 2014. Considerations of changes, factors that affect review time, and difference with the United States. *J Clin Pharmacol.* 2015;55(5):481–489.
 21. Milne CP. Prospects for rapid advances in the development of new medicines for special medical needs. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;95(1):98–109.
 22. Kesselheim AS, Wang B, Franklin JM, Darrow JJ. Trends in utilization of FDA expedited drug development and approval programs, 1987–2014: cohort study. *BMJ.* 2015;351:h4633.
 23. Yonemori K, Hirakawa A, Ando M, Hirata T, et al. The notorious "drug lag" for oncology drugs in Japan. *Invest New Drugs.* 2011;29(4):706–712.
 24. 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(2):112–121.
 25. Molzon JA, Giaquinto A, Lindstrom L, Tominaga T, et al. The value and benefits of the International Conference on Harmonisation to drug regulatory authorities: advancing harmonization for better public health. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(4):503–512.
 26. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, et al. Cardiovascular Events Associated with Rofecoxib in a Colorectal Adenoma Chemoprevention Trial. *N Engl J Med.* 2005;352(11):1092–1102.
 27. 津谷喜一郎. 市場撤退した医薬品 副作用の諸相. *ファルマシア.* 2007;43(11):1097–1102.

28. 加藤貴雄. 薬物性 QT 延長症候群の患者背景: 医薬品開発および臨床試験における留意点. *日本薬理学雑誌*. 2009;133(1):19–21.
29. 医薬品療機器総合機構 . 医療用医薬品の承認情報 <https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/p-drugs/0010.html> Accessed July 10, 2018.
30. 米国食品医薬品局 . Drugs@FDA ; <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm> Accessed July 10, 2018.
31. 医薬品療機器総合機構 . 審査報告書・申請資料概要 <https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/p-drugs/0020.html> Accessed July 10, 2018.
32. Yamamoto H, Ando M, Aogi K, Iwata H, et al. Phase I and pharmacokinetic study of trastuzumab emtansine in Japanese patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2014;45(1):12–18.
33. Ogura M, Uchida T, Taniwaki M, Ando K, et al. Phase I and pharmacokinetic study of bendamustine hydrochloride in relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma. *Cancer Sci*. 2010;101(9):2054–2058.
34. Hinotsu S, Akaza H, Naito S, Ozono S, et al. Maintenance therapy with bacillus Calmette-Guerin Connaught strain clearly prolongs recurrence-free survival following transurethral resection of bladder tumour for non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int*. 2011;108(2):187–195.
35. Doi T, Ohtsu A, Tahara M, Tamura T, et al. Safety and pharmacokinetics of panitumumab in Japanese patients with advanced solid tumors. *Int J Clin Oncol*. 2009;14(4):307–314.
36. 岡本浩明、渡辺古志郎、後藤功一、田村友秀、高橋利明、一瀬幸人、中川和彦、畝川芳彦、西條長宏、福岡正博. 日本人進行性非小細胞肺癌患者におけるエルロチニブ単剤療法の第II相試験統合解析. *日本呼吸器学会誌*. 2012;1(3):190–196.
37. Kloos RT, Ringel MD, Knopp MV, Hall NC, et al. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(10):1675–1684.
38. Diaz-Rubio E. Capecitabine (Xeloda(R)) in combination with oxaliplatin: a phase I, dose-escalation study in patients with advanced or metastatic solid tumors. *Ann Oncol*. 2002;13(4):558–565.
39. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software ‘EZR’ for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2012;48(3):452–458.
40. FDA, Guidance for Industry: Rare Diseases:Common Issues in Drug Development <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM458485.pdf> Accessed July 10, 2018.
41. 小林和道. 〈解説〉米国、欧州、日本の薬事上の特別措置. *政策研ニュース*. 2014;42:20–24.
42. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist*. 2008;13

- Suppl 2:19–21.
43. Hwang TJ, Darrow JJ, Kesselheim AS. The FDA's Expedited Programs and Clinical Development Times for Novel Therapeutics, 2012–2016. *J Am Med Assoc.* 2017;318(21):2137–2138.
 44. Shea M, Ostermann L, Hohman R, Roberts S, et al. Regulatory Watch: Impact of breakthrough therapy designation on cancer drug development. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(3):152.
 45. Hara A, Sato D, Sahara Y. New Governmental Regulatory System for Stem Cell-Based Therapies in Japan. *Ther Innov Regul Sci.* 2014;48(6):681–688.
 46. 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知. 医薬品の条件付き早期承認制度の実施について（平成 29 年 10 月 20 日薬生薬審発 1020 第 1 号）
<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000184962.pdf> Accessed July 10, 2018.
 47. Sridhara R, Johnson, JR, Justice R, Keegan P, et al. Review of oncology and hematology drug product approvals at the US Food and Drug Administration between July 2005 and December 2007. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(4):230–243.
 48. Shea MB, Roberts SA, Walrath JC, Allen JD, et al. Use of multiple endpoints and approval paths depicts a decade of FDA oncology drug approvals. *Clin Cancer Res.* 2013;19(14):3722–3731.
 49. Ocana A, Tannock IF. When are "positive" clinical trials in oncology truly positive? *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(1):16–20.
 50. Gravanis I. Geriatric oncology: European Union regulatory perspectives and initiatives. *J Geriatr Oncol.* 2013;4(2):202–204.
 51. Brown JS, Bienztadmor B, Lasagna L. Availability of Anticancer Drugs in the United-States, Europe, and Japan from 1960 through 1991. *Clin Pharmacol Ther.* 1995;58(3):243–256.
 52. 厚生省医薬安全局長通知. 外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について（平成 10 年 8 月 11 日, 医薬審第 672 号）
<http://www.nihs.go.jp/mss/ICH-E5.pdf> Accessed July 10, 2018.
 53. Shirovani M, Suwa T, Kurokawa T, Chiba K. Efficient clinical trials in Japan: Bridging studies versus participation in global clinical trials. *J Clin Pharmacol.* 2014;54(4):438–445.
 54. Uyama Y, Shibata T, Nagai N, Hanaoka H, et al. Successful bridging strategy based on ICH E5 guideline for drugs approved in Japan. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78(2):102–113.
 55. Asano K, Tanaka A, Sato T, Uyama Y. Regulatory challenges in the review of data from global clinical trials: the PMDA perspective. *Clin Pharmacol Ther.* 2013;94(2):195–198.
 56. 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知. 国際共同治験に関する基本的考え方

- について（平成 19 年 9 月 28 日薬食審査発第 0928010 号）
<https://www.pmda.go.jp/files/000157000.pdf> Accessed July 10, 2018.
57. 内藤周幸. ブリッジングスタディーを行う際の留意点. *薬物動態*. 2001;16(4):364–369.
 58. Ando Y, Uyama Y. Multiregional clinical trials: Japanese perspective on drug development strategy and sample size for Japanese subjects. *J Biopharm Stat*. 2012;22(5):977–987.
 59. Ueno T, Asahina Y, Tanaka A, Yamada H, et al. Significant differences in drug lag in clinical development among various strategies used for regulatory submissions in Japan. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;95(5):533–541.
 60. 厚生労働省. 医療機器・体外診断用医薬品・再生医療等製品の先駆け審査指定制度について <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000094368.html> Accessed July 10, 2018.
 61. Kondo H, Hata T, Ito K, Koike H, et al. The Current Status of Sakigake Designation in Japan, PRIME in the European Union, and Breakthrough Therapy Designation in the United States. *Ther Innov Regul Sci*. 2016;51(1):51–54.
 62. 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):1072–1080.

主論文の基礎となる公表論文

1. Tanaka M, Matsumaru N, Tsukamoto K. Influence of Expedited Programs in the United States on Oncology Drug Development in Japan. *Ther Innov Regul Sci*. 2018; in press (First Published May 6, 2018 by Online First)
DOI:10.1177/2168479018769288
2. Tanaka M, Matsumaru N, Tsukamoto K. Influence of Breakthrough Therapy Designation in the United States on Oncology Drug Development Timelines in Japan. *Pharmaceut Med*. 2018;32(3):201–207
DOI: 10.1007/s40290-018-0236-8