

岐阜薬科大学博士（薬学）学位論文

抗がん剤の効率的な開発と効果的な育薬に関する研究

中山 弘基

2019 年

目次

ページ

第一章	序論	5
第一節	日本における抗がん剤の概要	5
第一項	日本における抗がん剤の変遷	6
第二項	日本における医薬品の開発戦略の変遷	7
第三項	製薬企業のビジネスモデルの変遷	9
第二節	抗がん剤の研究から市販後のプロセス	10
第三節	本研究の目的	11
第四節	先行研究	12
第二章	希少疾病用抗がん剤の薬事承認及びピボタル試験に関する研究	15
第一節	緒言	15
第二節	方法	17
第一項	研究対象	17
第二項	データの収集及び取扱い	17
第三項	データの解析	18
第三節	結果	19
第一項	希少疾病用抗がん剤の薬事承認の特徴	19
第二項	希少疾病用抗がん剤のピボタル試験の特徴	20
第三項	希少疾病用抗がん剤のピボタル試験における奏効率に関係する要因	21
第四節	考察	23
第五節	小括	25
第三章	希少疾病用抗がん剤の日米間の承認ラグに関する研究	26
第一節	緒言	26
第二節	方法	28
第一項	研究対象	28
第二項	データの収集及び取扱い	28
第三項	データの解析	29
第四項	多変量解析で検討した独立変数	29
第三節	結果	30

第一項	希少疾病用抗がん剤の承認ラグ	30
第二項	希少疾病用抗がん剤とその他の抗がん剤の申請ラグの比較.....	32
第三項	希少疾病用抗がん剤の申請ラグに係る要因.....	34
第四節	考察	36
第五節	小括	37
第四章	希少疾病用抗がん剤の日米間の申請ラグに関する研究.....	39
第一節	緒言	39
第二節	方法	39
第一項	研究対象	39
第二項	データの収集及び取扱い	40
第三項	データの解析	41
第四項	多変量解析で検討した独立変数	41
第三節	結果	42
第一項	希少疾病用抗がん剤の申請ラグ	42
第二項	希少疾病用抗がん剤とその他の抗がん剤の開発開始ラグの比較.....	44
第三項	希少疾病用抗がん剤の開発開始ラグに係る要因.....	46
第四節	考察	49
第五節	小括	51
第五章	抗がん剤に対する安全対策措置に関する研究.....	52
第一節	緒言	52
第二節	方法	53
第一項	研究対象	53
第二項	データの収集及び取扱い	53
第三項	データの解析	54
第四項	多変量解析で検討した独立変数	54
第三節	結果	55
第一項	抗がん剤に対する安全対策措置の特徴	55
第二項	抗がん剤に対する安全対策措置の累積発生率及び発生に係る要因.....	60
第四節	考察	61
第五節	小括	62

総括	63
参考文献.....	65
略号及び用語の定義一覧.....	70
投稿論文.....	71
謝辞.....	72

第一章 序論

第一節 日本における抗がん剤の概要

2017年の日本における死因第一位の疾患はがん（悪性新生物）であり、死亡総数に占める割合は27.9%にも達する¹。がんを克服するために懸命の努力が続けられてきたが、いまだに多くのがんは治癒が困難であり、治療成績は満足できるものではない。革新的な抗がん剤を求める社会的要望に応えるため、製薬企業はがん領域での研究開発（research and development：R&D）を活発に展開している。2017年の売上高が200億ドルを超えたグローバル製薬企業12社の2018年3月時点のパイプライン分析によると、全体に占めるがん領域のプロジェクトは40%以上であった²。企業別に見ても、グローバル製薬企業12社のうち9社においてがん領域のプロジェクトが全プロジェクトの40%以上を占めていた²。

こうした状況において、日本における抗がん剤の承認件数は増加している。医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency：PMDA）が公開している新医薬品の承認品目一覧をもとに直近10年間に新薬審査第5部（抗悪性腫瘍剤分野）の審査を経た医薬品の承認件数を集計したところ、2008年の承認件数は9件であったが、2011年以降は20件を超えていた（図1-1）。このような状況に至った背景として、抗がん剤の変遷、医薬品の開発戦略の変遷、製薬企業のビジネスモデルの変遷が考えられる。それらを以下に詳述する。

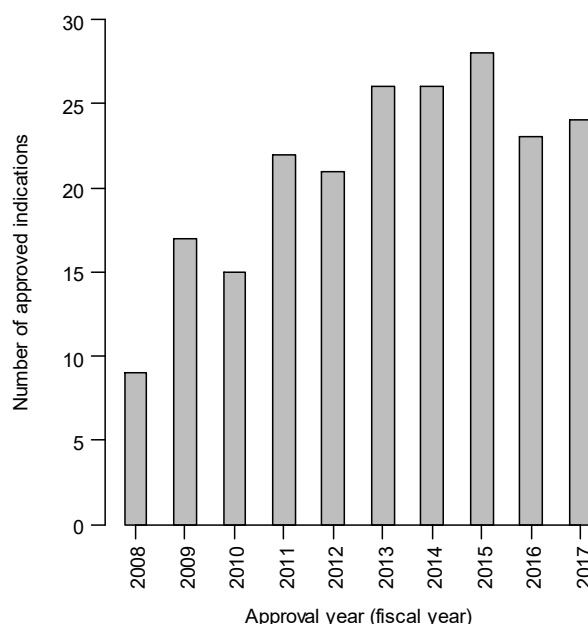


図 1-1 新薬審査第5部の審査を経た医薬品の承認件数

第一項 日本における抗がん剤の変遷

1949年に米国食品医薬品局（US Food and Drug Administration：FDA）がナイトロジェンマスタートードを最初の抗がん剤として承認して以降、様々な抗がん剤が開発されてきた。日本で承認された代表的な抗がん剤を表 1-1 に示す。

1990年代までは、がんの増殖に伴う DNA 合成や細胞分裂を阻害することにより抗腫瘍効果を示す細胞障害性抗がん剤が開発の中心であった。細胞障害性抗がん剤は、その作用機序にもとづき、(1) DNA に直接作用する薬剤（アルキル化剤、白金製剤、抗がん抗生物質、トポイソメラーゼ阻害剤）、(2) 細胞増殖に必要なタンパク質、RNA、DNA の合成を阻害する薬剤（代謝拮抗薬）、(3) 有糸分裂にかかわる微小管、チューブリンの重合、脱重合を阻害する薬剤（ビンカアルカロイド系、タキサン系）等に分類される³。細胞障害性抗がん剤は様々ながん種に効果が期待できるものの、細胞分裂が盛んな正常細胞（血液細胞、口腔粘膜、胃腸粘膜、毛根細胞等）にも影響を及ぼすため、白血球減少、出血、悪心・嘔吐、口内炎、下痢、脱毛、皮膚障害等の副作用を生じる。

1980年代からはホルモン依存性のがん種を対象にホルモン療法剤の開発が始まった。ホルモン療法剤はがん細胞の増殖に寄与するホルモンの分泌を抑制する又はホルモンの作用に拮抗することにより効果を発揮する。治療期間は長期間にわたることが多く、副作用としてホットフラッシュ、浮腫、体重増加等が発現する。抗エストロゲン剤、LH-RH アゴニスト製剤、アロマターゼ阻害剤、抗アンドロゲン剤等がホルモン療法剤として承認された。

1990年代後半になると、がんの分子生物学の著しい進歩に伴い、がん細胞の増殖、浸潤、転移を制御する特異的な分子（遺伝子、タンパク質）が同定され、このような分子を標的とする薬剤（分子標的薬）が開発されるようになった^{3,4}。分子標的薬はチロシンキナーゼ阻害剤、mTOR キナーゼ阻害剤、プロテアソーム阻害剤等の低分子化合物と抗体治療薬（モノクローナル抗体）に大別できる。副作用は分子標的薬に特有のもの（肺毒性、心毒性・高血圧、腎毒性等）が生じるが⁵、一般的に安全性は良好とされる⁶。分子標的薬の登場によりがんの薬物療法は飛躍的に進歩し、治療体系や治療成績が大きく変貌した。現在も数多くの分子標的薬が開発中である³。

表 1-1 日本で承認された代表的な抗がん剤

大分類 小分類	一般名（承認年）
細胞障害性抗がん剤	
アルキル化剤	シクロホスファミド（1962）、メルファラン（1979）
白金製剤	シスプラチン（1984）、カルボプラチン（1990）、ネダプラチン（1995）、オキサリプラチン（2005）
抗がん抗生物質	マイトマイシン（1963）、ブレオマイシン（1969）、ドキソルビシン（1975）、エピルビシン（1990）
トポイソメラーゼ阻害剤	イリノテカン（1994）
代謝拮抗剤 （ピリミジン系）	フルオロウラシル（1967）、テガフル（1974）、テガフル・ウラシル（1993）、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム（1999）、ジェムシタビン（1999）、カペシタビン（2003）
代謝拮抗剤（葉酸系）	メソトレキセート（1963）、ペメトレキセド（2007）
微小管阻害剤 （ビンカアルカロイド系）	ビンブラスチン（1968）、ビンクリスチン（1968）、ビノレルビン（1999）、エリブリン（2011）
微小管阻害剤 （タキサン系）	ドセタキセル（1997）、パクリタキセル（1997）、カバジタキセル（2014）
ホルモン療法剤	
抗エストロゲン剤	タモキシフェン（1981）
LH-RH アゴニスト製剤	リュープロレリン（1994）、ゴセレリン（1994）
アロマターゼ阻害剤	アナストロゾール（2001）、エキセメスタン（2002）、レトロゾール（2006）
抗アンドロゲン剤	フルタミド（1994）、ビカルタミド（1999）、エンザルタミド（2014）
その他抗ホルモン剤	アビラテロン（2014）
分子標的薬	
チロシンキナーゼ阻害剤	イマチニブ（2001）、ゲフィチニブ（2002）、エルロチニブ（2007）、ソラフェニブ（2008）、スニチニブ（2008）、ダサチニブ（2009）、ニロチニブ（2009）、ラパチニブ（2009）、クリゾチニブ（2012）、アキシチニブ（2012）、レゴラフェニブ（2013）、アフアチニブ（2014）、アレクチニブ（2014）、バンデタニブ（2015）、レンバチニブ（2015）、ポナチニブ（2016）
mTOR キナーゼ阻害剤	エベロリムス（2010）
その他キナーゼ阻害剤	ベムラフェニブ（2014）、ダブラフェニブ（2016）、トラメチニブ（2016）、パルボシクリブ（2017）
プロテアソーム阻害剤	ボルテゾミブ（2006）、カルフィルゾミブ（2016）
モノクローナル抗体	トラスツズマブ（2001）、リツキシマブ（2001）、ベバシズマブ（2007）、セツキシマブ（2008）、パニツムマブ（2010）、ペルツズマブ（2013）、オフアツムマブ（2013）、ニボルマブ（2014）、イピリムマブ（2015）、ペムブロリズマブ（2016）

Source：PMDA による審査報告書にもとづき著者作成

第二項 日本における医薬品の開発戦略の変遷

日本における医薬品の開発戦略に関連するガイドラインを表 1-2 に示す。

1998 年に医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：ICH）E5 ガイドラインにもとづく「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」が厚生労働省より発出されたことで、日本における承認申請資料に海外臨床試験成績を活用できるようになった（ブリッジング戦略）。その結果、ブリッジング戦略は日本における抗がん剤の主要な開発戦略となった。Maeda らの報告によると、2001–2005 年における抗がん剤の主要な開発戦略はブリッジング戦略と日本

独自開発であり、それぞれ 12 件（46.2%）、11 件（42.3%）であったが、2006–2010 年にはブリッジング戦略が大幅に増加し 31 件（75.6%）となった⁷。ブリッジング戦略は効率的な医薬品の開発に寄与したと考えられるが、治験が海外で実施されることを助長し、日本での新薬承認時期が諸外国よりも数年遅いという承認ラグの問題が深刻化することになった。

承認ラグを解消する有効な手段の一つは日本から国際共同治験に参加することであった。そこで国際共同治験への参加の推進を図るため、2007 年には「国際共同治験に関する基本的考え方について」が発出された。さらに、2012 年には「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）について」、2014 年には「国際共同治験開始前の日本人での第 I 相試験の実施に関する基本的考え方について」が発出された。その結果、国際共同治験は日本における抗がん剤の主要な開発戦略となった。2006–2010 年にはブリッジング戦略が 31 件（75.6%）、国際共同治験が 6 件（14.6%）であったが、2011–2014 年にはそれぞれ、15 件（28.3%）、23 件（43.4%）となり、承認ラグも短縮したことが報告されている⁷。

2015 年以降は、革新的な医薬品が早期に承認される枠組みが整理された。2015 年には先駆け審査指定制度が試行的に実施された。先駆け審査指定制度は、世界に先駆けて革新的医薬品を日本発で早期に実用化することを目的に創設された制度である。第 I 相又は前期第 II 相試験等の初期の臨床試験データにおいて対象疾患に係る顕著な有効性が見込まれており、世界に先駆けて日本での早期開発を進め申請される予定であるものを先駆け審査指定の対象品目として指定し、開発から市販まで一貫した支援の対象とする制度である。

また、2017 年には「医薬品の条件付き早期承認制度について」が発出された。本制度は、重篤な疾患であって有効な治療方法が乏しく患者数が少ない疾患等を対象とする医薬品について、検証的臨床試験以外の臨床試験等の成績により一定の有効性、安全性が示されている場合、検証的臨床試験の成績を求めることなく、市販後に必要な調査等の実施を承認条件として承認することを明確化したものである。

表 1-2 日本における開発戦略に関連するガイドライン

発出年月日	ガイドライン	発出番号
1998 年 8 月 11 日	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	医薬審第 672 号
2004 年 2 月 25 日	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に関する Q&A について	事務連絡
2007 年 9 月 28 日	国際共同治験に関する基本的考え方について	薬食審査発 0928010 号
2012 年 9 月 5 日	国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）について	事務連絡
2014 年 6 月 17 日	先駆けパッケージ戦略	厚生労働省
2014 年 10 月 27 日	国際共同治験開始前の日本人での第 I 相試験の実施に関する基本的考え方について	事務連絡
2015 年 4 月 1 日	先駆け審査指定制度の試行的実施について	薬食審査発 0401 第 6 号
2016 年 10 月 3 日	医薬品の先駆け審査指定制度の試行的実施（第二回）について	薬生薬審発 1003 第 1 号
2017 年 10 月 5 日	医薬品の先駆け審査指定制度の試行的実施（第三回）について	薬生薬審発 1005 第 1 号
2017 年 10 月 20 日	医薬品の条件付き早期承認制度の実施について	薬生薬審発 1020 第 1 号
2018 年 1 月 19 日	医薬品の条件付き早期承認制度に関する質疑応答集（Q&A）について	事務連絡

Source：各ガイドラインにもとづき著者作成

第三項 製薬企業のビジネスモデルの変遷

1990 年代の製薬企業のビジネスモデルはブロックバスター（売上高が年間 10 億ドル以上の超大型医薬品）を継続的に創出することであった。当時は患者数の多い生活習慣病等の疾患に対する医薬品が少なく治療満足度が低かったため、これらの疾患に対する医薬品が待ち望まれていた。低分子化合物の標的も豊富にあり、製薬企業が保有する膨大な化合物ライブラリーに対してハイスループットスクリーニングを行い、活性が確認できた化合物を最適化する手法での創薬が可能であった。その結果、糖尿病、高血圧、高脂血症といった生活習慣病に対してブロックバスターが数多く開発された。

しかし、患者数が多い疾患の治療満足度が向上したこと、従来の研究手法で創薬が可能な標的が枯渇したこと、各国規制当局の承認審査基準が厳格化したこと等の理由により、2000 年代にはブロックバスターを前提としたビジネスモデルは終焉を迎えた。製薬企業はビジネスモデルの変革を迫られ、R&D の対象をアンメットメディカルニーズが存在する疾患に移した⁸。しかし、それらの疾患はメカニズムが十分に解明されていない、医薬品の有効性を証明することが難しい、市場規模が小さく R&D 費の投資に見合うリターンが得られない等の問題があり、製薬企業が自社のみで継続的に新薬を生み出すことは困難になった。そのため、製薬企業のビジネスモデルにおいてアカデミアやバイオベンチャーとのオープンイノベーションが重要になり、外部提携や企業買収が活発化した。外部提携の疾患領域別の集計では、2012–2016 年における製品取得、製品ライセンス、共同研究、共同開発等の契約件数はがん領域が最多であった⁹。

第二節 抗がん剤の研究から市販後のプロセス

抗がん剤の研究から市販後のプロセスを図 1-2 に示す。

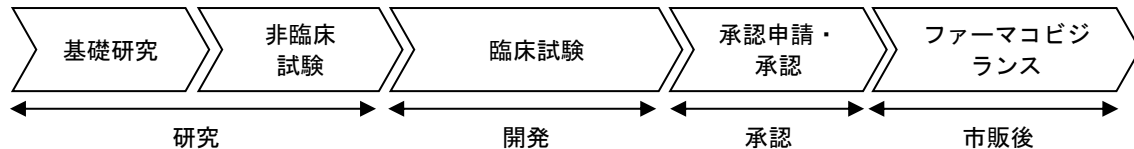


図 1-2 抗がん剤の研究から市販後のプロセス

基礎研究では天然物からの抽出、化学合成、バイオテクノロジー等により標的とする疾患に対して活性のある化合物を見出す。基礎研究で見出された化合物は、非臨床試験として *in vitro* 試験や *in vivo* 試験等により有効性や毒性が評価される。

非臨床試験を通過した化合物は臨床試験でヒトに対する有効性、安全性が確認される。臨床試験は一般的に第 I 相試験から第 III 相試験が実施される。抗がん剤は毒性が強いため、第 I 相試験からがん患者を対象とすることが多い。第 I 相試験の主要な目的は用量に依存した治験薬の安全性を検討することであり、以下の項目について検討を行う¹⁰。

- 至適用量又は臨床上適切な用量（例：最大耐用量、最大許容量）の推定
- 薬物動態学的検討
- 第 II 相試験で推奨される投与量の決定
- 治療効果の観察
- 治療効果を予測するマーカーの探索（分子標的薬等）

第 II 相試験は、特定のがん種に対する有効性、安全性を評価するために実施され、以下の項目について検討を行う¹⁰。

- 第 I 相試験より決定された用法用量に従って、対象とするがん種における治験薬の臨床的意義のある治療効果（通常、一定の規準で評価される腫瘍縮小効果）及び安全性を評価する。
- 対象とするがん種に対して、治験薬を組み入れた新しい治療と既存の標準的治療との比較を行う第 III 相試験等のさらなる評価を行うべきかについて判断する。
- 第 I 相試験で薬物動態と特定の副作用との関連性が示唆されるものについては、第 II 相試験でもさらに薬物動態と特定の副作用との関連性について検討し評価を行う。
- 治験薬の副作用についてさらなる評価を行う。
- 治療効果を予測するマーカーのさらなる探索を行う（分子標的薬等）。

第Ⅲ相試験は、より優れた標準的治療法を確立するために行われる。第Ⅱ相試験において安全性と腫瘍縮小効果又は何らかのベネフィット（症状緩和効果等）が確認された治験薬の単独又は併用療法と適切な対照群との比較試験である。第Ⅲ相試験では、生存率、生存期間等を主要評価項目とし、他の適切な評価項目として安全性、症状緩和効果やQOL等に関する評価を行い、これらに対して何らかの有用性が確認される必要がある¹⁰。

臨床試験において有効性と安全性が確認された治験薬は、申請者により承認申請資料が作成され製造販売承認申請（new drug application：NDA）が行われる。これを受けてPMDAは申請品目の審査を行う。承認申請資料の審査は、医学、薬学、生物統計学等の専門知識を有する審査専門員が審査チームを形成して行い、外部専門家との意見交換（専門協議）を踏まえて審査報告書が作成される。その結果は厚生労働大臣の諮問機関である薬事・食品衛生審議会に諮られる。これらの審査を通過した治験薬には厚生労働大臣から製造販売承認が与えられる¹¹。

医薬品は臨床試験において有効性だけでなく安全性も確認されるが、症例数が限られている、対象となる患者の病態が画一的である、有効性の検証が重視される等の問題点があり¹²、不確実性の残る状態で承認・上市される。市販後に発生した有害事象が副作用と判断される場合、その情報は製薬企業や医療機関からPMDAに報告される。報告された副作用は、その頻度や重篤性等を勘案し、必要に応じて安全対策措置が取られる¹³。

第三節 本研究の目的

図1-3に本研究の対象を示す。先述した変遷（日本における抗がん剤の変遷、日本における医薬品の開発戦略の変遷、製薬企業のビジネスモデルの変遷）に加え、希少疾病用医薬品の指定制度が整備されたことで、近年、日本において希少疾病用医薬品に指定された抗がん剤（希少疾病用抗がん剤）の承認件数は増加していると考えられ、その傾向は今後も継続する可能性がある。しかし、希少疾病用抗がん剤の承認動向は明らかではなく、薬事承認やピボタル試験の特徴も十分には分析されていない。また、希少がんや希少フラクションは有効な治療薬が存在しないことが多いため、希少疾病用抗がん剤の承認ラグ及び申請ラグは深刻な問題となる。希少疾病用抗がん剤は近年注目を浴びているにも関わらず、日本における承認ラグや申請ラグの現状及びこれらのラグに影響する要因は明らかにされていない。さらに、医薬品が上市されると臨床試験とは異なる背景（年齢、合併症、疾患の重篤度等）を有する多数の患者が医薬品を使用するため、承認時には予測できなかった副作用が発生することがある。特に抗がん剤は様々な副作用を引き起こすことが知られており、臨床的に重要な副作用がしばしば上市後に検出される。しかし、日本で承認された抗がん剤に対する安全対策措置の特徴及びその発生に影響する要因は明らかにされていない。

そこで、本研究では、第二章として「希少疾病用抗がん剤の薬事承認及びピボタル試験に関する研究」を行い、希少疾病用抗がん剤の効率的な開発の一助になることを目的に、希少疾病用抗がん剤の薬事承認とピボタル試験の特徴について検討した。次いで、第三章として「希少疾病用抗がん剤の日米間の承認ラグに関する研究」を、第四章として「希少疾病用抗がん剤の日米間の申請ラグに関する研究」を行い、希少疾病用抗がん剤の効率的な開発と承認ラグ及び申請ラグ短縮の一助になることを目的に、希少疾病用抗がん剤の承認ラグ及び申請ラグの特徴と影響する要因について検討した。最後に、第五章として「抗がん剤に対する安全対策措置に関する研究」を行い、抗がん剤の効果的な育薬の一助になることを目的に、市販後の抗がん剤に対する安全対策措置の特徴とその発生に影響する要因について検討した。

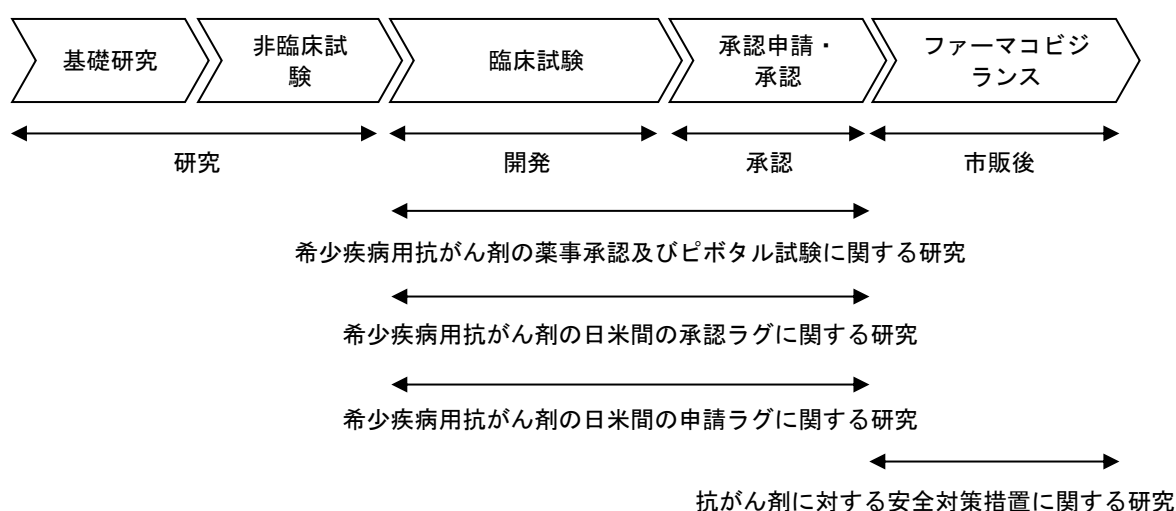


図 1-3 本研究の対象

第四節 先行研究

希少疾病用抗がん剤の薬事承認及びピボタル試験に関する研究

Gaddipati らは米国において希少がんに対する抗がん剤の承認件数が増加しており、承認の根拠となった臨床試験は無作為化より非無作為化（単群）の割合が高く、最も利用された主要評価項目は奏効率であったことを報告している¹⁴。Kesselheim らは米国で承認された希少疾病用抗がん剤とその他の抗がん剤のピボタル試験を比較し、希少疾病用抗がん剤のピボタル試験は小規模であり、試験デザインは非無作為化、非盲検の割合が高く、主要評価項目として奏効率が最も利用されていたことを報告している¹⁵。

しかし、日本における希少疾病用抗がん剤を対象に類似の検討を行った研究は報告されていない。

希少疾病用抗がん剤の日米間の承認ラグ及び申請ラグに関する研究

日本における抗がん剤の承認ラグ、申請ラグ及びその要因に関する研究はいくつか報告されている。Yonemori らの 2000–2009 年に日本で承認された抗がん剤を対象にした報告では、米国と比較した日本における抗がん剤の承認ラグ及び申請ラグの中央値はそれぞれ 29.9 か月及び 20.0 か月、欧州と比較した日本における抗がん剤の承認ラグ及び申請ラグの中央値はそれぞれ 21.3 か月及び 14.9 か月であった。また、日本、米国、欧州における抗がん剤の審査期間の中央値はそれぞれ 14.3 か月、6.0 か月、13.2 か月であった。日本における抗がん剤の承認ラグに関係する要因は、臨床開発着手の遅れ（開発開始ラグ）と審査の遅れ（審査ラグ）であった¹⁶。

Kawabata-Shoda らは分子標的薬の承認ラグの平均値（3.3 年）はその他の抗がん剤の平均値（5.4 年）よりも短く、分子標的薬の R&D 期間の平均値（10.0 年）はその他の抗がん剤の平均値

（13.7 年）よりも短かったことを報告している¹⁷。Maeda らの報告では、日米間の抗がん剤の承認ラグは 2002 年に最大となり、その後は縮小したが、2014 年においても承認ラグは依然として存在し、中央値は 9.4 か月であった。承認ラグに負に関係する要因は、国際共同治験、ブリッジング戦略、日本での優先審査及び分子標的薬であった。開発開始ラグに負に関係する要因は、コンパニオン診断薬であり、正に関係する要因は、細胞障害性抗がん剤、海外起源の化合物、ブリッジング戦略であった⁷。Tanaka らの報告では、米国で breakthrough therapy designation を有する抗がん剤の米国と比較した日本における開発開始ラグは breakthrough therapy designation を有しない抗がん剤と比較して短かった。また、米国で breakthrough therapy designation、accelerated approval 又は fast track designation を有する抗がん剤の日本における開発期間はそれらを有しない抗がん剤と比較して短かった¹⁸。

しかし、希少疾病用抗がん剤の承認ラグ及びその要因を検討した研究は報告されていない。また、希少疾病用抗がん剤の申請ラグ及びその要因を検討した研究も報告されていない。

抗がん剤に対する安全対策措置に関する研究

医薬品に対する安全対策措置に関する研究はいくつか報告されている。Lasser らは米国で承認された医薬品に対する安全対策措置について報告している。米国で承認された医薬品に対する black box warnings 又は販売中止の累積発生率は、承認 25 年後において 20%であった。また、添付文書の重大な改訂はその半数が上市後 7 年以内に、販売中止はその半数が上市後 2 年以内に発生していた¹⁹。Giezen らは米国及び欧州における生物学的製剤に対する安全対策措置について報告している。生物学的製剤の 23.6%に安全対策措置が発生し、その累積発生率は承認 3 年後で 14%、10 年後で 29%であった。ファーストインクラスの生物学的製剤は安全対策措置の発生に正に関係した²⁰。Heemstra らは米国及び欧州における希少疾病用医薬品に対する安全対策措置について報告している。希少疾病用医薬品の 10.5%に安全対策措置が発生し、承認 8 年後の累積発生

率は 20.3%であった。安全対策措置の発生に正に関係した要因は、**acceralated approval** 及び消化管と代謝作用の適応症であった²¹。**Yamada** らは日本における安全対策措置の発生数に関係する要因について報告している。安全対策措置の発生数に負に関係した要因は、承認ラグ及び類似の薬剤の存在であり、正に関係した要因はブリッジング戦略であった²²。**Fujikawa** らは日本における医薬品について検討し、最近承認された医薬品ほど安全対策措置の累積発生率が高いことを報告している。また、安全対策措置の発生に正に関係する要因として抗がん剤を、負に関係する要因として承認ラグを特定した²³。

しかし、日本で承認された抗がん剤に注目し、それらに対する安全対策措置を詳細に検討した研究は報告されていない。

第二章 希少疾病用抗がん剤の薬事承認及びピボタル試験に関する研究

第一節 緒言

希少がんの定義は各国で様々なものが用いられている。欧州 RARECARE では、部位と組織型による分類をもとに年間人口 10 万人当たり 6 人未満の罹患率のがんを希少がんとして定義している。米国 National Cancer Institute では、部位別の分類をもとに年間人口 10 万人当たり 15 人未満の発生率のがんを希少がんとして定義している。希少がんは多くの疾患を包括した名称である。RARECARE によると希少がんには 190 種類のがんが含まれ、これらすべての罹患率を合計すると全がん種の 22%を占める。日本においても、希少がん医療・支援のあり方に関する検討会において、希少がんに含まれるがん種の推定罹患率は、全がん種の 15%を占めると推計された。希少がんは個々では全がん種の 1%未満であるが、希少がん全体では一定の割合を占めるため、その対策は社会的急務となっている²⁴⁻²⁷。

一方、希少がんに対する治療薬の開発は十分には進んでこなかった。希少がんは散発的に患者が発生するため、患者の臨床経過の実態の把握が不十分であり、がん登録、診断基準、治療体系の確立が進みにくく、専門医も育ちにくい²⁸。また、患者数が少ないため、大規模な臨床試験の実施や抗がん剤で一般的な試験デザインの適用が困難である。その結果、多くの希少がんでは革新的な治療薬が存在せず、依然として高いアンメットメディカルニーズが存在する。Gatta らの報告によれば、希少がん患者の予後は一般的ながん患者の予後と比較して不良である²⁴。

従来、希少がんは病理組織学的に稀な腫瘍を意味していたが、近年では一般的ながんも希少フラクションの集合体であることが示唆されている²⁷。ゲノム診断技術の進歩によりがんの治療標的となる遺伝子変化の効果的なスクリーニングが可能になったことで、患者集団が細分化され希少フラクションとして認識されるようになった²⁹。希少フラクションは希少がんと同様、患者数が少ないため、大規模な臨床試験の実施や抗がん剤で一般的な試験デザインの適用が困難といった問題点を抱えている。

各国の規制当局は、これらの状況を改善するために取り組みを行ってきた。その一例が希少疾病用医薬品の指定制度である。米国では 1983 年に Orphan Drug Act が制定され、その後、類似の制度が欧州や日本で制定された。日本では希少疾病用医薬品の指定制度が 1993 年に制定された³⁰。本指定制度は、製薬企業からの申請にもとづき、以下の基準に合致する医薬品を厚生労働大臣が希少疾病用医薬品として指定する。

- 対象者数：当該医薬品の用途に係る対象者の数が、日本において 5 万人未満であること。ただし、その用途が指定難病の場合は、難病の患者に対する医療等に関する法律（難病法）第 5 条第 1 項に規定する人数（人口のおおむね千分の一程度）までの対象者数の範囲とする。

- 医療上の必要性：重篤な疾病を対象とするとともに、次のいずれかに該当する等、特に医療上の必要性が高いものであること。(1) 代替する適切な医薬品又は治療法がないこと。(2) 既存の医薬品と比較して著しく高い有効性又は安全性が期待されること。
- 開発の可能性：対象疾患に対して当該医薬品を使用する理論的根拠があるとともに、その開発に係る計画が妥当であると認められること。

希少疾病用医薬品に指定されると、希少疾病用医薬品の R&D のインセンティブとして以下の支援措置が適用される。

- 助成金の交付：希少疾病用医薬品の開発に係る経費の負担を軽減するため、医薬基盤・健康・栄養研究所を通じて助成金の交付を受けることができる。
- 指導・助言：希少疾病用医薬品に関する試験研究について厚生労働省、PMDA 及び医薬基盤・健康・栄養研究所による指導・助言を受けることができる。なお、PMDA では希少疾病用医薬品を対象とした優先対面助言制度があり、希少疾病用医薬品に指定された場合は、通常品目に比べて治験相談の手数料が減額される。
- 税制措置：医薬基盤・健康・栄養研究所からの助成金の交付対象期間に行う試験研究に係る費用のうち、希少疾病用医薬品に係る試験研究費総額（医薬基盤・健康・栄養研究所の助成金を除く）の 20%を税額控除額として算定できる。
- 優先審査：希少疾病用医薬品に指定されたものについては、できるだけ早く医療の現場に提供できるよう、他の医薬品に優先して承認審査がなされる。希少疾病用医薬品に指定された場合は、通常品目に比べて承認審査に係る手数料が減額される。
- 再審査期間の延長：希少疾病用医薬品に指定され、承認された医薬品は、再審査期間が最長 10 年間に延長される。

第一章第三節「本研究の目的」で先述したように、近年、日本における希少疾病用抗がん剤の承認件数は増加していると考えられ、その傾向は今後も継続する可能性がある。また、希少疾病用抗がん剤は PMDA による優先審査の対象となるため、審査期間はその他の抗がん剤と比較して短い可能性がある。さらに希少がんや希少フラクションの患者数は少なく大規模な臨床試験の実施は困難であるため、希少疾病用抗がん剤のピボタル試験は第 II 相、非無作為化、非対照等の試験デザインを採用し、主要評価項目として奏効率が選択される可能性がある。

本章ではまず、希少疾病用抗がん剤の日本における承認件数の推移を調査した。次に、希少疾病用抗がん剤の薬事承認に関する特徴をその他の抗がん剤と比較した。さらに、希少疾病用抗がん剤のピボタル試験の試験デザイン及び主要評価項目をその他の抗がん剤と比較した。希少疾病

用抗がん剤の主要評価項目については、関係する要因についても検討した。日本において希少疾病用医薬品として指定された抗がん剤を希少疾病用抗がん剤と定義した³⁰。

第二節 方法

第一項 研究対象

本章では、PMDA が設立された 2004 年 4 月から 2017 年 11 月に新有効成分含有医薬品又は新効能医薬品として日本で承認された抗がん剤で全身投与を目的としたものを対象にした。図 2-1 に対象データの選択過程を示す。日本において承認された 129 の抗がん剤による 225 の適応症のうち、PMDA の審査報告書が入手できなかった適応症及び良性腫瘍、緩和療法、支持療法（アジュバンド療法を含む）に対する適応症を除外した。また、公知申請により承認された適応症もピボタル試験の特定が困難であるため除外した。その結果、101 の抗がん剤による 173 の適応症が対象となった。

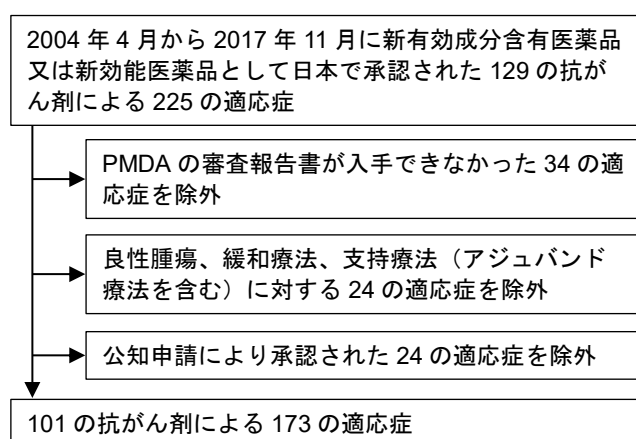


図 2-1 対象データの選択過程

第二項 データの収集及び取扱い

日本で承認された抗がん剤の情報は、PMDA のウェブサイト公表されている新医薬品の承認品目一覧、審査報告書、添付文書、申請資料概要から入手した。FDA による審査に関する情報は、FDA のウェブサイト公表されている承認通知（approval letters）、審査報告書（review reports）、添付文書（package inserts）、NDA 及び生物学的製剤承認申請（biologics license application : BLA）承認報告書（NDA and BLA approval reports）から入手した。ピボタル試験は PMDA が審査の過程で有効性評価の根拠とした臨床試験と定義し、審査報告書又は添付文書から判断した。一つの NDA に複数のピボタル試験が含まれている場合、図 2-2 に示す優先順位で一

つの試験を選択した。判断に用いた項目は、優先順位の高い順に、ピボタル試験のフェーズ（第 III 相、第 II 相）、試験デザイン（対照群あり、なし）、主要評価項目（生存、病勢進行、奏効率）、ピボタル試験の患者数（大、小）とし、信頼性の高い試験を選択できるように設定した。また、一つのピボタル試験に複数の主要評価項目が含まれている場合、生存、病勢進行、奏効率の優先順位で一つの主要評価項目を選択した（生存の優先順位が最も高い）。

主要評価項目の「生存」は全生存期間及び生存率、「病勢進行」は無増悪生存期間、無増悪生存率、無増悪期間及び局所病勢コントロール、「奏効率」は腫瘍縮小効果及び血液学的効果とした。対照群の「実薬」には実薬を併用するプラセボ対照試験を含めた。「支持療法」には支持療法を併用するプラセボ対照試験を含めた。承認条件は全例調査、市販後臨床試験及び使用限定（承認後一定期間、医薬品を使用できる医療機関又は医師を限定）とした。

複数の適応症が複数のピボタル試験にもとづき一つの NDA で承認されている場合、それぞれの適応症を別々の NDA として扱った。

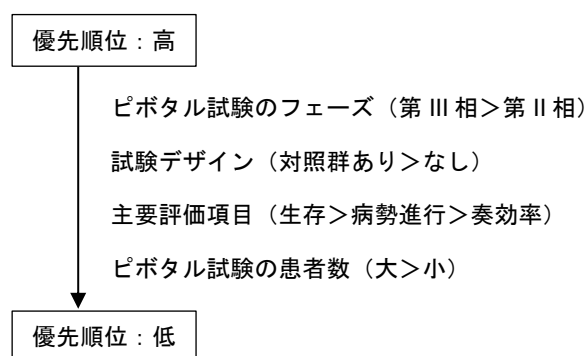


図 2-2 ピボタル試験を選択する際の優先順位

第三項 データの解析

PMDA による審査期間、ピボタル試験の有効性評価の対象となった患者数及び安全性評価の対象となった患者数に関する希少疾病用抗がん剤とその他の抗がん剤の比較は Mann-Whitney U 検定により行った。2 群の比率の比較には Fisher 正確検定を用いた。希少疾病用抗がん剤のピボタル試験における奏効率に関係する要因を特定するため、まずは単変量解析（Fisher 正確検定）により $p < 0.1$ の要因を特定し、それらを用いてロジスティック回帰分析を行った。モデルで用いる独立変数は赤池情報量規準（Akaike's Information Criterion：AIC）による変数選択

（backward/forward 法）で決定した。すべての統計解析には EZR software version 1.36 を用い、有意水準は $\alpha = 0.05$ とした³¹。

第三節 結果

第一項 希少疾病用抗がん剤の薬事承認の特徴

2004年4月から2017年11月に101の抗がん剤が173の適応症で承認された。173の適応症の内訳は74が希少疾病用抗がん剤、99がその他の抗がん剤であった。図2-3に2004年から2017年の日本における希少疾病用抗がん剤及びその他の抗がん剤の承認件数を示す。2010–2011年までの抗がん剤の承認はその他の抗がん剤が中心であり、希少疾病用抗がん剤の承認件数はその他の抗がん剤の半数未満であった。しかし、2012–13年に希少疾病用抗がん剤の承認件数はその他の抗がん剤の半数を上回り、2014–2015年、2016–2017年にはその他の抗がん剤の承認件数を上回った。

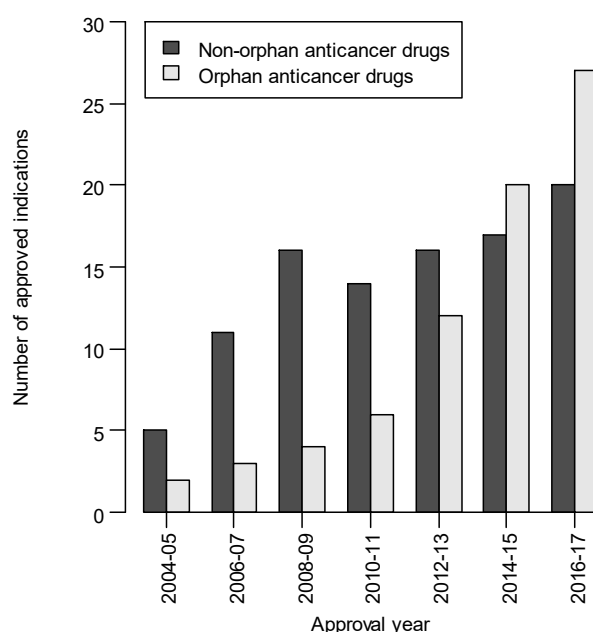


図 2-3 日本における希少疾病用抗がん剤及びその他の抗がん剤の承認件数

表 2-1 に希少疾病用抗がん剤及びその他の抗がん剤の薬事承認の特徴を示す。希少疾病用抗がん剤の PMDA による審査期間の中央値は 281.0 日（四分位数範囲 [interquartile range : IQR] 263.3–336.0）であり、その他の抗がん剤の 353.0 日（277.0–535.5）よりも有意に短かった

（ $p<0.001$ ）。内資系企業と外資系企業では両群の比率に有意差はなかった（ $p=0.62$ ）。初回製造販売承認申請（initial new drug application : iNDA）の割合は希少疾病用抗がん剤（70.3%）がその他の抗がん剤（37.4%）よりも有意に高かった（ $p<0.001$ ）。作用機序の比率は両群で有意に異なっており（ $p<0.001$ ）、分子標的薬の割合は希少疾病用抗がん剤（71.6%）がその他の抗がん剤（50.5%）よりも高かった。開発戦略の比率は両群で有意差はなかったが（ $p=0.10$ ）、国際共同治験の割合は希少疾病用抗がん剤（21.6%）がその他の抗がん剤（32.3%）よりわずかに低かった。

承認条件が付与された割合は希少疾病用抗がん剤（82.4%）がその他の抗がん剤（40.4%）よりも有意に高かった（ $p<0.001$ ）。

表 2-1 希少疾病用抗がん剤及びその他の抗がん剤の薬事承認の特徴

項目	抗がん剤		p 値
	希少疾病用 (n=74)	その他 (n=99)	
PMDA による審査期間（日） （中央値 [IQR]）	281.0 (263.3–336.0)	353.0 (277.0–535.5)	<0.001
製薬企業			
内資系企業	24 (32.4)	28 (28.3)	0.62
外資系企業	50 (67.6)	71 (71.7)	
申請方法			
iNDA	52 (70.3)	37 (37.4)	<0.001
sNDA ^a	22 (29.7)	62 (62.6)	
作用機序			
細胞障害性抗がん剤	12 (16.2)	34 (34.3)	<0.001
ホルモン療法剤／拮抗剤	0 (0.0)	10 (10.1)	
分子標的薬	53 (71.6)	50 (50.5)	
その他の抗がん剤	9 (12.2)	5 (5.1)	
開発戦略			
ブリッジング戦略 ^b	40 (54.1)	54 (54.5)	0.10
国際共同治験	16 (21.6)	32 (32.3)	
日本独自開発	18 (24.3)	13 (13.1)	
承認条件			
承認条件あり	61 (82.4)	40 (40.4)	<0.001
承認条件なし	13 (17.6)	59 (59.6)	

表中の数値は特に断りがない限り n (%) を示す。

^a 製造販売承認事項一部変更申請（supplemental new drug application）

^b 国外での臨床試験成績を主要な臨床試験成績として日本の NDA に利用する戦略

第二項 希少疾病用抗がん剤のピボタル試験の特徴

表 2-2 に希少疾病用抗がん剤及びその他の抗がん剤のピボタル試験の特徴を示す。希少疾病用抗がん剤の有効性評価の対象となった患者数（中央値 222.5 [IQR, 66.0–454.3]）はその他の抗がん剤（521.0 [303.5–814.5]）と比較して有意に少なかった（ $p<0.001$ ）。安全性評価の対象となった患者数についても希少疾病用抗がん剤（中央値 241.5 [IQR, 71.5–450.0]）がその他の抗がん剤（517.0 [302.0–803.5]）よりも有意に少なかった（ $p<0.001$ ）。第 II 相試験の割合は希少疾病用抗がん剤（45.9%）がその他の抗がん剤（17.2%）よりも有意に高かった（ $p<0.001$ ）。さらに、無作為化されたピボタル試験の割合は、希少疾病用抗がん剤（58.1%）がその他の抗がん剤（85.9%）よりも有意に低かった（ $p<0.001$ ）。ピボタル試験における対照群（ $p<0.001$ ）及び主要評価項目（ $p<0.001$ ）の比率は両群で有意に異なった。希少疾病用抗がん剤ではピボタル試験の 43.2%が非対照試験であったが、その他の抗がん剤では 14.1%であった。希少疾病用抗がん剤のピボタル試験において最も選択された主要評価項目は奏効率（48.6%）であったが、その他の抗がん剤では 17.2%にとどまった。その他の抗がん剤のピボタル試験において最も選択された主要評価項目は

生存（47.5%）であった。盲検化について両群の比率に有意差はなかったが（ $p=0.058$ ）、非盲検試験の割合は希少疾病用抗がん剤（77.0%）がその他の抗がん剤（59.6%）よりも高かった。

表 2-2 希少疾病用抗がん剤及びその他の抗がん剤のピボタル試験の特徴

項目	抗がん剤		p 値
	希少疾病用 (n=74)	その他 (n=99)	
有効性評価の対象となった患者数 (中央値 [IQR])	222.5 (66.0–454.3)	521.0 (303.5–814.5)	<0.001
安全性評価の対象となった患者数 (中央値 [IQR])	241.5 (71.5–450.0)	517.0 (302.0–803.5)	<0.001
フェーズ			
第 II 相	34 (45.9)	17 (17.2)	<0.001
第 III 相	40 (54.1)	82 (82.8)	
無作為化			
無作為化あり	43 (58.1)	85 (85.9)	<0.001
無作為化なし	31 (41.9)	14 (14.1)	
盲検化			
二重盲検	16 (21.6)	36 (36.4)	0.058
単盲検	0 (0.0)	2 (2.0)	
部分盲検 ^a	1 (1.4)	2 (2.0)	
非盲検	57 (77.0)	59 (59.6)	
対照群			
実薬	31 (41.9)	69 (69.7)	<0.001
支持療法	1 (1.4)	6 (6.1)	
プラセボ	10 (13.5)	10 (10.1)	
非対照	32 (43.2)	14 (14.1)	
主要評価項目			
生存	13 (17.6)	47 (47.5)	<0.001
病勢進行	23 (31.1)	33 (33.3)	
奏効率	36 (48.6)	17 (17.2)	
その他	2 (2.7)	2 (2.0)	

表中の数値は特に断りがない限り n (%) を示す。

^a ピボタル試験に盲検パートと非盲検パートが含まれる場合

第三項 希少疾病用抗がん剤のピボタル試験における奏効率に関係する要因

抗がん剤の臨床評価において信頼性が高い評価方法は全生存期間や無増悪生存期間とされてきたが³²、希少疾病用抗がん剤のピボタル試験では奏効率が主要評価項目として選択される割合が高かった。この結果をより深く検討するため、希少疾病用抗がん剤のピボタル試験における奏効率に関係する要因を特定することとした。表 2-3 に希少疾病用抗がん剤のピボタル試験における奏効率に関係する要因（ $p<0.1$ ）を特定するための単変量解析の結果を示す。表 2-4 にロジスティック回帰分析の結果を示す。希少疾病用抗がん剤のピボタル試験における奏効率に正に有意に関係した要因は、標的分子による適応症の制限（オッズ比 8.83、 $p=0.016$ ）、治療ラインによる適応症の制限（二次治療以降）（オッズ比 5.06、 $p=0.038$ ）及び FDA による accelerated approval

（オッズ比 8.50、 $p=0.0055$ ）であった。一方、ブリッジング戦略は希少疾病用抗がん剤のピボタル試験における奏効率に負に有意に関係した（オッズ比 0.15、 $p=0.012$ ）。

表 2-3 単変量解析による希少疾病用抗がん剤のピボタル試験における奏効率に関係する要因

独立変数	奏効率 n	その他 n	p 値
申請方法			
iNDA	25	27	1.00
sNDA	11	11	
作用機序			
分子標的薬	25	28	0.80
その他	11	10	
生物学的製剤			
生物学的製剤	11	9	0.60
その他	25	29	
標的分子による適応症の制限			
制限あり	14	6	0.036
制限なし	22	32	
治療ラインによる適応症の制限			
二次治療以降	26	18	0.036
一次治療	10	20	
コンパニオン診断薬			
コンパニオン診断薬あり	2	5	0.43
コンパニオン診断薬なし	34	33	
ブリッジング戦略			
ブリッジング戦略	12	27	0.0022
その他	24	11	
国際共同治験			
国際共同治験	7	9	0.78
その他	29	29	
日本の承認時における米国の承認状況			
承認	25	36	0.0055
未承認	11	2	
承認条件			
承認条件あり	30	31	1.00
承認条件なし	6	7	
FDA による orphan drug designation			
Orphan drug designation	24	34	0.024
その他	12	4	
FDA による breakthrough therapy designation			
Breakthrough therapy designation	6	6	1.00
その他	30	32	
FDA による accelerated approval			
Accelerated approval	19	12	0.099
その他	17	26	
FDA による priority review			
Priority review	20	33	0.0042
その他	16	5	

表 2-4 ロジスティック回帰分析による希少疾病用抗がん剤のピボタル試験における奏効率に
関係する要因（従属変数：1＝奏効率、0＝その他）

独立変数	オッズ比 (95%信頼区間)	p 値
標的分子による適応症の制限		
制限あり	8.83 (1.51–51.60)	0.016
制限なし	1.00	
治療ラインによる適応症の制限		
二次治療以降	5.06 (1.10–23.30)	0.038
一次治療	1.00	
ブリッジング戦略		
ブリッジング戦略	0.15 (0.035–0.66)	0.012
その他	1.00	
FDA による orphan drug designation		
Orphan drug designation	0.13 (0.017–1.02)	0.052
その他	1.00	
FDA による accelerated approval		
Accelerated approval	8.50 (1.88–38.50)	0.0055
その他	1.00	
FDA による priority review		
Priority review	0.22 (0.048–1.05)	0.057
その他	1.00	
切片	2.91 (0.52–16.50)	0.23
n	74	
Prob > Chi	<0.001	
AIC	77.25	

第四節 考察

PMDA による希少疾病用抗がん剤の審査期間がその他の抗がん剤と比較して短かったことは、日本における希少疾病用医薬品の指定制度に由来すると考えられる³⁰。希少疾病用医薬品に指定されたすべての医薬品は優先審査を受けることができる。日本における新医薬品の総審査期間の目標値は、80 パーセンタイル値で通常品目 12 か月、優先品目 9 か月である³³。一方、米国では FDA による希少疾病用抗がん剤の審査期間はその他の抗がん剤と同程度であったと報告されている¹⁵。

日本で承認された希少疾病用抗がん剤のピボタル試験はその他の抗がん剤と比較して異なる特徴を有しており、試験デザインとして第 II 相、非無作為化、非対照の割合が高く、ピボタル試験に組み入れられた患者数は少なかった。また、希少疾病用抗がん剤のピボタル試験では、奏効率が主要評価項目として最も選択されていた。これらの原因として、希少疾病用抗がん剤の対象患者が少ないこと及びその状況下において適用可能な試験デザインが採用されたことが考えられる。これらの結果は米国における先行研究に類似していた¹⁵。PMDA は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 Q&A において、「患者数が少なく比較試験の実施が困難な場合については直接比較を求めることはない」と言及している³⁴。FDA や欧州医薬品庁もそれぞれ rare diseases: common issues in drug development guidance for industry 及び guideline on clinical

trials in small populations において、類似の見解を述べている^{35,36}。一方、単群（非対照）試験の問題点として、得られる結果が限られることや結果のエビデンスレベルが低いことが挙げられる³²。これらの問題点を補うため、PMDA は希少疾病用抗がん剤に対して高い割合で承認条件を付与すると考えられる。実際、希少疾病用抗がん剤が承認条件を付与された割合はその他の抗がん剤と比較して高かった。

希少疾病用抗がん剤の対象患者の少なさは、PMDA が奏効率を主要評価項目として許容する理由でもあったと考えられる。抗がん剤の臨床試験では全生存期間や無増悪生存期間が信頼性の高い評価方法であるが、これらの評価方法は必要とするサンプルサイズが大きいため、希少がんや希少フラクションには不向きである。希少疾病用抗がん剤のピボタル試験における奏効率と標的分子による適応症の制限及び治療ラインによる適応症の制限（二次治療以降）には正の関係が認められたが、この原因も希少疾病用抗がん剤の対象患者の少なさであると考えられる。標的分子や治療ラインにより患者集団が細分化されるほど各患者集団の患者数は少なくなる。

Accelerated approval は高度に重篤な疾患の治療薬開発を促進するために FDA により開始された。Accelerated approval では医薬品の有効性の評価にサロゲートエンドポイントの利用を認めている³⁷。希少疾病用抗がん剤のピボタル試験における奏効率と FDA による accelerated approval の正の関係は、米国において accelerated approval の根拠となったピボタル試験に奏効率がサロゲートエンドポイントとして利用されており、その試験が日本においてもピボタル試験として NDA に利用されたことに由来すると考えられる。第一章第一節第二項「日本における医薬品の開発戦略の変遷」で先述したように、近年ではブリッジング戦略や国際共同試験が主要な開発戦略になっており、米国で承認の根拠になったピボタル試験が日本での NDA に頻繁に利用されている。一方、希少疾病用抗がん剤とその他の抗がん剤の間で FDA による breakthrough therapy designation の割合に有意差はなかった。Breakthrough therapy designation は重篤又は生命を脅かす疾患に対する治療薬の開発及び審査を迅速化することを意図しているが、必ずしもサロゲートエンドポイントによる評価が認められている訳ではない³⁷。そのため、breakthrough therapy designation は希少疾病用抗がん剤のピボタル試験における奏効率に有意に関係することはなかったと考えられる。

抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドラインは 2005 年に改訂され、2006 年に適用された¹⁰。このガイドラインでは、日本における新薬の開発及び承認を加速するため、信頼できる国外での臨床試験成績を利用した日本における NDA を認めている。全生存期間や無増悪生存期間は抗がん剤の臨床評価では信頼性が高い評価方法であるため³²、PMDA はこれらの評価方法で良好な結果が得られた希少疾病用抗がん剤の NDA に優先的にブリッジング戦略の適用を認め³⁸、その結果がブリッジング戦略と希少疾病用抗がん剤のピボタル試験における奏効率の負の関係（生存や病勢進行といった奏効率以外の主要評価項目との正の関係）につながった可能性があ

る。また、希少疾病用抗がん剤は一般的な抗がん剤と比較して採算性が低いため⁸、申請者は開発費を抑制できる開発戦略を選択している可能性がある。すなわち、希少疾病用抗がん剤の臨床開発を限られた国・地域で開始して成功確率を評価した後、日本を含むその他の国・地域で臨床開発を開始するというものであり、開発の遅れが発生した場合に申請者がブリッジング戦略を選択する傾向を示した Hirai らの報告は著者の考察を支持している³⁹。

本章で得られた結果には以下の限界がある。第一に、本章の研究はレトロスペクティブであるため、結果の頑健性には限界がある。第二に、本章では日本と米国で承認された抗がん剤のみを対象とした。開発中止又は開発中の抗がん剤を含めた場合、薬事承認及びピボタル試験の特徴が変わる可能性がある。これらの限界はあるが、第一章第三節「本研究の目的」で先述した本章の目的は十分に達成できたと考える。

第五節 小括

希少疾病用抗がん剤の日本における承認件数は増加傾向にあり、2014–2015 年、2016–2017 年の希少疾病用抗がん剤の承認件数はその他の抗がん剤の承認件数を上回っていた。希少疾病用抗がん剤の日本における審査期間はその他の抗がん剤と比較して短かった。日本で承認された希少疾病用抗がん剤のピボタル試験はその他の抗がん剤と比較して第 II 相、非無作為化、非対照が選択される割合が高く、試験に組み入れられた患者数は少なかった。主要評価項目は奏効率が選択される割合が高かった。奏効率に正に関係する要因は、標的分子による適応症の制限、治療ラインによる適応症の制限（二次治療以降）及び FDA による *accelerated approval* であり、負に関係する要因はブリッジング戦略であった。

第三章 希少疾病用抗がん剤の日米間の承認ラグに関する研究

第一節 緒言

ドラッグラグは患者が有用な医薬品を使用する上での障害となるため、社会問題として認識されてきた。日本では 2000 年代からドラッグラグが注目されるようになった。ドラッグラグは、絶対的ドラッグラグと相対的ドラッグラグに分類される。絶対的ドラッグラグは、ある国で承認された医薬品が他国では承認されていない状態を、相対的ドラッグラグは、ある国と比較して他国での医薬品の承認時期が遅れる状態を示す⁴⁰。海外で承認されている医薬品が日本では承認されていない「国内未承認薬」は絶対的ドラッグラグに、海外と比較して日本での医薬品の承認が遅れる「承認ラグ」は相対的ドラッグラグに該当する。

厚生労働省は国内未承認薬の状況を改善するため、2005 年に未承認薬使用問題検討会議を設置した。その目的は、国内未承認薬について欧米諸国での承認状況及び学会・患者要望を定期的に把握して臨床上の必要性和使用の妥当性を検証し、未承認薬の確実な治験実施につなげることであり、その使用機会の提供と安全性確保を図ることであった⁴¹。その後、未承認薬使用問題検討会議は医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議に改組され、欧米では使用が認められているが国内では承認されていない医薬品や適応等について、医療上の必要性を評価するとともに、公知申請への該当性や NDA のために追加で実施が必要な試験の妥当性を確認する等により、製薬企業による未承認薬・適応外薬の開発を促進することが目的とされた⁴²。

世界売上高上位 99 品目の医薬品を対象とした 2004 年の報告によると日本における未承認薬の品目数は 39 品目 (39.4%) であった⁴³。また、1999–2007 年に米国、欧州、日本のいずれかで承認された 398 品目の医薬品を対象にした研究では、日本で承認された医薬品は 220 品目

(55.3%) にとどまった⁴⁴。抗がん剤に注目した研究も報告されている。2000–2014 年に米国、欧州、日本のいずれかで承認された血液がんを適応症とする抗がん剤では、101 の適応症のうち 42 の適応症 (41.6%) が日本で未承認であった⁴⁵。また、2017 年において米国又は欧州で承認されているが日本では未承認の抗がん剤は 59 品目であり、未承認薬の問題は改善されてきているものの、依然として存在していた⁴⁶。

承認ラグは、申請者による承認申請の遅れ（申請ラグ）と申請後の審査の遅れ（審査ラグ）に分類される⁴⁷。2000 年代の日本における承認ラグの主要な原因は、製薬企業が臨床試験を国内より欧米で先行させる治験の空洞化であるとされた。治験の空洞化及び申請ラグを改善するため、文部科学省及び厚生労働省は 2003 年に全国治験活性化 3 カ年計画を策定し、治験のネットワーク化の推進、医療機関の治験実施体制の充実、患者の治験参加を支援する施策、企業における治験負担の軽減、臨床研究全体の推進等に取り組んだ⁴⁸。2007 年には新たな治験活性化 5 カ年計画を策定し、中核病院・拠点医療機関の体制整備、治験・臨床研究を実施する人材の育成と確保、

国民への普及啓発と治験・臨床研究への参加の促進、治験の効率的実施及び企業負担の軽減等が重点的取り組み事項として設定された⁴⁹。また、2007年には文部科学省、厚生労働省及び経済産業省により革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略が策定された。その戦略では5年以内に新医薬品の開発から上市までの期間を2.5年短縮することが掲げられており、申請ラグを1.5年短縮するための施策として国際共同治験の推進や国内の臨床研究体制の整備が、審査ラグを1.0年短縮するための施策として審査人員の拡充・質の向上が設定された^{50,51}。審査人員は、2007年から2009年にかけて約240名増員され、合計582名となった⁵²。

これらの取り組みの結果、審査ラグは解消に至った。2000–2017年における医薬品の審査期間の中央値は、日本が11.7か月、米国が10.5か月、欧州が13.8か月であった。2010年までは審査期間の短さは、米国、欧州、日本の順であったが、日本で大幅な審査期間の短縮を認めた2010年以降、日本と米国は同様の審査期間となり、欧州はこれらの国より長くなった。2017年の審査期間は、日本が10.0か月、米国が10.0か月、欧州が11.8か月であった⁵³。

一方、申請ラグは依然として存在している。2007–2012年に日本で承認された医薬品183品目を対象にした研究では、申請ラグの中央値は1111日であった⁴⁷。また、PMDAによると2011年から2016年にかけて申請ラグは年によって変動が認められたが、2012年を除いて1.0から1.7年で推移しており、2016年は1.0年であった^{54,55}。

承認ラグは重篤な疾患に対する医薬品において特に深刻な問題となる。抗がん剤は生命を脅かす疾患であるがんの治療薬であるため、その承認ラグは大きな関心を集めてきた^{7,16}。また、第一章第三節「本研究の目的」で先述したように、希少がんや希少フラクションは有効な治療薬が存在しないことが多いため、承認ラグはさらに深刻な問題となる。一般的な抗がん剤と希少疾病用抗がん剤の大きな違いは対象患者数である。対象患者が少ない希少疾病用抗がん剤は採算性が乏しいため、製薬企業は開発費を抑制できる戦略を選択する可能性がある。すなわち、まず限られた国・地域で臨床試験を行い、抗がん剤の成功確率を評価した上で開発する国・地域を広げる戦略である。このような開発戦略が採用された場合、希少疾病用抗がん剤の承認ラグ及び申請ラグはその他の抗がん剤と比較して長くなる可能性がある。

本章ではまず、希少疾病用抗がん剤の承認ラグが存在するかを調査し、希少疾病用抗がん剤の承認ラグに影響する主要な要素（申請ラグ又は審査ラグ）を特定した。その結果をもとに、承認ラグに影響する主要な要素を希少疾病用抗がん剤とその他の抗がん剤で比較した。また、希少疾病用抗がん剤の承認ラグの主要な要素に関係する要因についても検討を行った。これまでに抗がん剤の承認ラグは日欧間よりも日米間で長いと報告されており¹⁶、新有効成分含有医薬品の承認件数は欧州よりも米国で多いため⁴⁴、日本と米国の承認ラグを対象に検討を行った。日本において希少疾病用医薬品として指定された抗がん剤を希少疾病用抗がん剤と定義した³⁰。

第二節 方法

第一項 研究対象

本章では、PMDA が設立された 2004 年 4 月から 2017 年 11 月に新有効成分含有医薬品又は新効能医薬品として日本で承認された抗がん剤で全身投与を目的としたものを対象にした。図 3-1 に対象データの選択過程を示す。日本において承認された 129 の抗がん剤による 225 の適応症のうち、PMDA の審査報告書が入手できなかった適応症、良性腫瘍、緩和療法、支持療法（アジュバンド療法を含む）に対する適応症、米国において対応する適応症が承認されていない適応症及び米国における NDA 又は BLA の申請日が不明な適応症を除外した。その結果、84 の抗がん剤による 142 の適応症が対象となった。

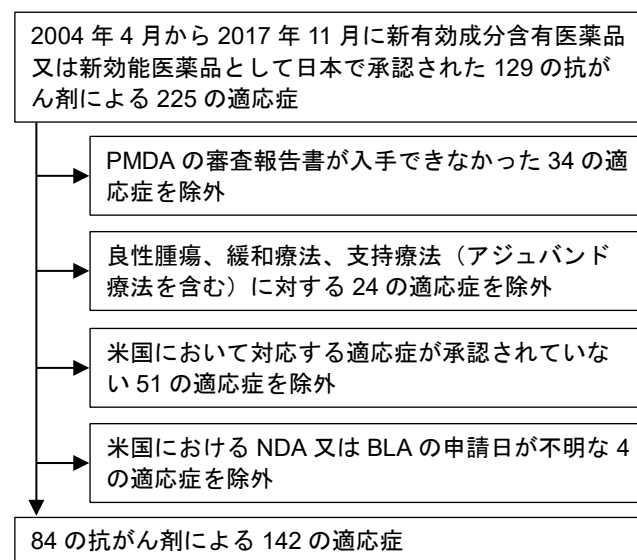


図 3-1 対象データの選択過程

第二項 データの収集及び取扱い

日本で承認された抗がん剤の情報は、PMDA のウェブサイト公表されている新医薬品の承認品目一覧、審査報告書、添付文書、申請資料概要から入手した。FDA による審査に関する情報は、FDA のウェブサイト公表されている承認通知（approval letters）、審査報告書（review reports）、添付文書（package inserts）、NDA 及び BLA 承認報告書（NDA and BLA approval reports）から入手した。

承認ラグは日本における承認日から米国における承認日を差し引くことで算出した。申請ラグは日本における申請日（NDA）から米国における申請日（NDA 又は BLA）を差し引くことで算出した。審査期間は米国では申請日（NDA 又は BLA）から承認日までの期間、日本では申請日

(NDA) から承認日までの期間とした。審査ラグは PMDA の審査期間から FDA の審査期間を差し引くことで算出した。複数の適応症が複数のピボタル試験にもとづき一つの NDA で承認されている場合、それぞれの適応症を別々の NDA として扱った。

第三項 データの解析

希少疾病用抗がん剤における承認ラグと申請ラグ及び承認ラグと審査ラグの相関は Pearson の相関係数により検討した。申請ラグ及び審査ラグに関する希少疾病用抗がん剤とその他の抗がん剤の比較は Mann-Whitney U 検定により行った。希少疾病用抗がん剤の申請ラグに関係する要因の検討は重回帰分析により行った。モデルで用いる独立変数は AIC による変数選択

(backward/forward 法) により決定した。すべての統計解析には EZR software version 1.36 を用い、有意水準は $\alpha=0.05$ とした³¹。

第四項 多変量解析で検討した独立変数

申請ラグは日本における臨床開発着手の遅れ又は臨床開発の長期化により引き起こされるため⁴⁷、申請ラグに関係する潜在的な要因は「製薬企業の特徴」、「R&D 戦略」、「抗がん剤の特徴」、「米国での薬事上の状況」であると考え、合計で 7 つの独立変数を設定した。

製薬企業の特徴では、内資系企業は外資系企業と比較して申請ラグが短いとの報告があることから³⁹、「製薬企業」を独立変数として選択した。

R&D 戦略では、「外部提携」、「ブリッジング戦略」、「国際共同治験」の 3 つを独立変数として選択した。日本と米国で申請者が異なる場合にその医薬品の R&D 戦略を外部提携と判断した³⁹。日本と米国の申請者が同一企業の親会社と子会社の場合、外部提携とは判断しなかった。外部提携による開発は日本における申請ラグに正に関係すると報告されている³⁹。

開発戦略はブリッジング戦略、国際共同治験、日本独自開発、公知申請の 4 つに分類した。ブリッジング戦略は国外での臨床試験成績を主要な臨床試験成績として日本の NDA に利用する戦略である。公知申請は対象となる医薬品の適応外使用に十分な科学的根拠がある場合に新たな臨床試験を求めることなく承認を与える日本の薬事承認制度である⁵⁶。ブリッジング戦略は、日本での開発に遅れが生じると利用される傾向があり³⁹、抗がん剤の日本における臨床開発着手の遅れに正に関係すると報告されている⁷。国際共同治験は、申請ラグに負に関係すると報告されている⁴⁷。

抗がん剤の種類は細胞障害性抗がん剤、ホルモン療法剤／拮抗剤、分子標的薬、その他の抗がん剤の 4 つに分類した。細胞障害性抗がん剤は日本における抗がん剤の臨床開発着手の遅れに正に関係すると報告されている⁷。また、細胞障害性抗がん剤は治療域が狭いため⁵⁷、その他の抗

がん剤と比較して日本における臨床開発（特に用量漸増試験）に長期間を要する可能性があると考え、独立変数として選択した。

米国での薬事上の状況では、「FDA による breakthrough therapy designation」と「FDA による accelerated approval」を選択した。これは、breakthrough therapy designation 及び accelerated approval が新規治療薬の開発を促進、迅速化するために FDA により開始された制度だからである³⁷。

第三節 結果

第一項 希少疾病用抗がん剤の承認ラグ

2004 年 4 月から 2017 年 11 月に 84 の抗がん剤が 142 の適応症で承認された。142 の適応症の内訳は 64 が希少疾病用抗がん剤、78 がその他の抗がん剤であった。

図 3-2 に 2004 年から 2017 年における希少疾病用抗がん剤の承認ラグの経時的推移を示す。2016–2017 年における承認ラグの中央値は 727.0 日（IQR, 310.0–1054.3）であった。

次に希少疾病用抗がん剤の承認ラグとその構成要素である申請ラグ又は審査ラグとの相関について検討した。図 3-3 に承認ラグと申請ラグの散布図を示す。図 3-4 に承認ラグと審査ラグの散布図を示す。希少疾病用抗がん剤の承認ラグと申請ラグは有意な相関を示したが（相関係数 1.00、 $p<0.001$ ）、承認ラグと審査ラグに有意な相関は認められなかった（相関係数 -0.16、 $p=0.22$ ）。この結果は、希少疾病用抗がん剤の承認ラグに影響を及ぼす主要な要素が申請ラグであることを示唆している。

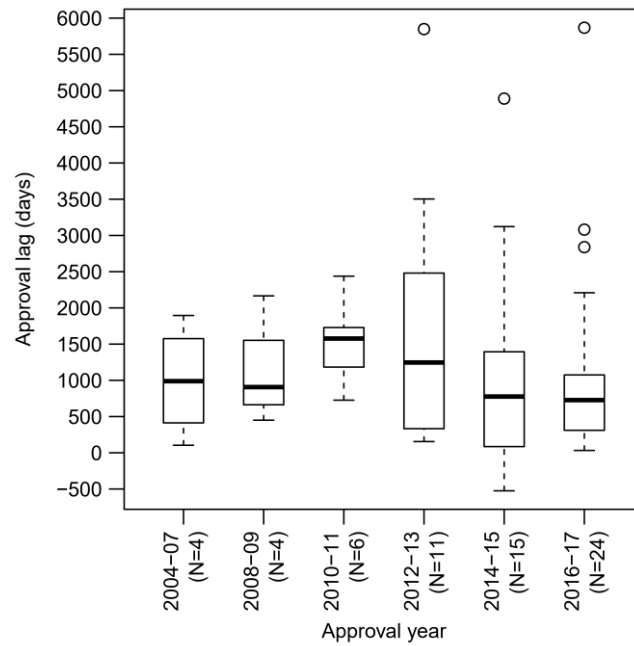


図 3-2 2004 年から 2017 年における希少疾病用抗がん剤の承認ラグの経時的推移

箱ひげ図の箱の内部の太線は中央値を示す。箱の上限は 75 パーセンタイル、下限は 25 パーセンタイルを示す。ヒゲの上限は第 3 四分位数から四分範囲（第 3 四分位数と第 1 四分位数の差）の 1.5 倍を足した値よりも小さくかつその値に最も近い値、下限は第 1 四分位数から四分範囲（第 3 四分位数と第 1 四分位数の差）の 1.5 倍を引いた値よりも大きくかつその値に最も近い値を示す。上下のヒゲの外側のプロットは外れ値を示す。

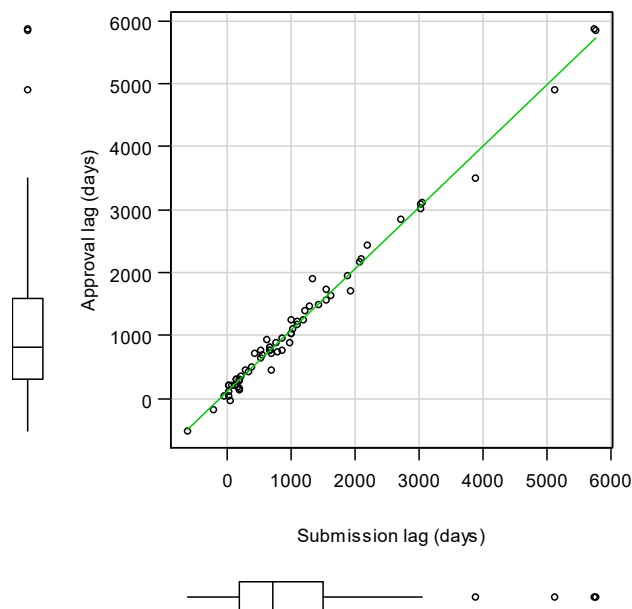


図 3-3 希少疾病用抗がん剤の承認ラグと申請ラグの散布図

散布図上の直線は最小二乗直線を示す。散布図の左側及び下側の箱ひげ図は、それぞれ承認ラグ及び申請ラグの分布を示す。

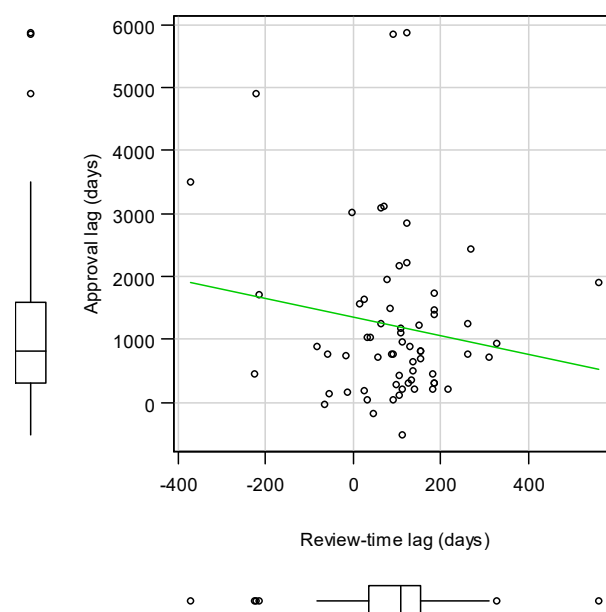


図 3-4 希少疾病用抗がん剤の承認ラグと審査ラグの散布図

散布図上の直線は最小二乗直線を示す。散布図の左側及び下側の箱ひげ図は、それぞれ承認ラグ及び審査ラグの分布を示す。

第二項 希少疾病用抗がん剤とその他の抗がん剤の申請ラグの比較

希少疾病用抗がん剤の承認ラグに影響する主要な要素が申請ラグであったことから、次の検討として希少疾病用抗がん剤とその他の抗がん剤の申請ラグの比較を行った。また、予備的な検討として、審査ラグについても希少疾病用抗がん剤とその他の抗がん剤を比較した。表 3-1 に比較の対象となった希少疾病用抗がん剤とその他の抗がん剤の特徴を示す。また、図 3-5 に希少疾病用抗がん剤とその他の抗がん剤の申請ラグの比較を、図 3-6 に希少疾病用抗がん剤とその他の抗がん剤の審査ラグの比較を示す。申請ラグの中央値は希少疾病用抗がん剤で 712.5 日（IQR, 186.0–1448.3）、その他の抗がん剤で 387.0 日（92.8–1096.0）であり、希少疾病用抗がん剤で有意に長かった（ $p=0.023$ ）。一方、審査ラグの中央値は希少疾病用抗がん剤で 107.0 日（IQR, 36.0–152.0）、その他の抗がん剤で 157.5 日（61.5–215.5）であり、希少疾病用抗がん剤で有意に短かった（ $p=0.018$ ）。

表 3-1 比較の対象となった希少疾病用抗がん剤とその他の抗がん剤の特徴

要因	項目	抗がん剤	
		希少疾病用 n=64	その他 n=78
製薬企業の特徴	製薬企業		
	内資系企業	16 (25.0)	16 (20.5)
	外資系企業	48 (75.0)	62 (79.5)
R&D 戦略	外部提携		
	外部提携あり	26 (40.6)	22 (28.2)
	外部提携なし	38 (59.4)	56 (71.8)
	開発戦略		
	ブリッジング戦略	40 (62.5)	44 (56.4)
	国際共同治験	16 (25.0)	30 (38.5)
	日本独自開発	7 (10.9)	2 (2.6)
	公知申請	1 (1.6)	2 (2.6)
抗がん剤の特徴	適応症のがん種		
	固形がん	27 (42.2)	71 (91.0)
	血液がん	37 (57.8)	7 (9.0)
	抗がん剤の種類		
	細胞障害性抗がん剤	10 (15.6)	17 (21.8)
	ホルモン療法剤／拮抗剤	0 (0.0)	7 (9.0)
	分子標的薬	49 (76.6)	49 (62.8)
	その他の抗がん剤	5 (7.8)	5 (6.4)
日本での薬事上の状況	申請方法		
	iNDA	48 (75.0)	35 (44.9)
	sNDA	16 (25.0)	43 (55.1)
	PMDA による優先審査		
	優先審査	64 (100.0)	35 (44.9)
	通常審査	0 (0.0)	43 (55.1)
	米国の承認時における日本の開発状況		
	承認	3 (4.7)	4 (5.1)
米国での薬事上の状況	PMDA による審査中	9 (14.1)	25 (32.1)
	開発中	28 (43.8)	31 (39.7)
	開発未着手	24 (37.5)	18 (23.1)
	FDA による orphan drug designation		
	Orphan drug designation	59 (92.2)	27 (34.6)
	その他	5 (7.8)	51 (65.4)
	FDA による breakthrough therapy designation		
	Breakthrough therapy designation	12 (18.8)	8 (10.3)
	その他	52 (81.2)	70 (89.7)
	FDA による accelerated approval		
	Accelerated approval	31 (48.4)	15 (19.2)
	その他	33 (51.6)	63 (80.8)
	FDA による priority review		
	Priority review	53 (82.8)	60 (76.9)
	その他	11 (17.2)	18 (23.1)

表中の数値は特に断りがない限り n (%) を示す。

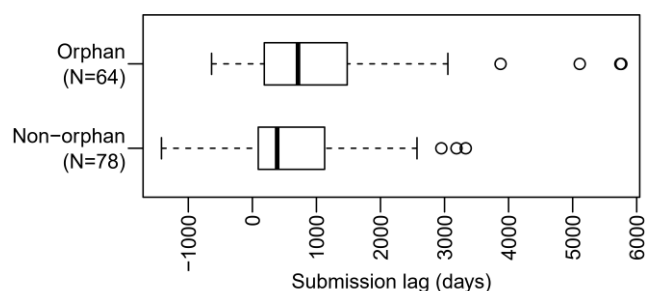


図 3-5 申請ラグに関する希少疾病用抗がん剤とその他の抗がん剤の比較

箱ひげ図の箱の内部の太線は中央値を示す。箱の右限は 75 パーセンタイル、左限は 25 パーセンタイルを示す。ヒゲの右限は第 3 四分位数から四分範囲（第 3 四分位数と第 1 四分位数の差）の 1.5 倍を足した値よりも小さくかつその値に最も近い値、左限は第 1 四分位数から四分範囲（第 3 四分位数と第 1 四分位数の差）の 1.5 倍を引いた値よりも大きくかつその値に最も近い値を示す。左右のヒゲの外側のプロットは外れ値を示す。

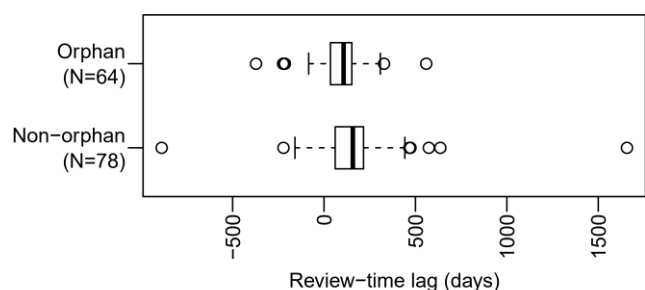


図 3-6 審査ラグに関する希少疾病用抗がん剤とその他の抗がん剤の比較

箱ひげ図の箱の内部の太線は中央値を示す。箱の右限は 75 パーセンタイル、左限は 25 パーセンタイルを示す。ヒゲの右限は第 3 四分位数から四分範囲（第 3 四分位数と第 1 四分位数の差）の 1.5 倍を足した値よりも小さくかつその値に最も近い値、左限は第 1 四分位数から四分範囲（第 3 四分位数と第 1 四分位数の差）の 1.5 倍を引いた値よりも大きくかつその値に最も近い値を示す。左右のヒゲの外側のプロットは外れ値を示す。

第三項 希少疾病用抗がん剤の申請ラグに関係する要因

希少疾病用抗がん剤の申請ラグに関係する要因を検討するため重回帰分析を行った。表 3-2 に分析に用いた独立変数を示す。外部提携ありは外部提携なしと比較して申請ラグが長かった。一方、国際共同治験はブリッジング戦略と比較して申請ラグが短かった。細胞障害性抗がん剤はその他の抗がん剤と比較して申請ラグが長かった。FDA による breakthrough therapy designation はその他と比較して申請ラグが短かったが、FDA による accelerated approval はその他と比較して申請ラグに大きな差がなかった。

表 3-3 に希少疾病用抗がん剤の申請ラグに関係する要因を示す。外部提携は申請ラグに正に有意に関係した（回帰係数 762.1、 $p=0.017$ ）。一方、FDA による breakthrough therapy designation は申請ラグに負に有意に関係した（回帰係数-832.8、 $p=0.035$ ）。

申請ラグと breakthrough therapy designation 又は accelerated approval の関係に影響する要因を探索するため、米国での承認時における日本での開発状況を breakthrough therapy designation の有無と accelerated approval 有無で分類した。表 3-4 にその結果を示す。米国での承認時に日本で開発が開始されていた割合は、breakthrough therapy designation を有する希少疾病用抗がん剤（91.7%）が breakthrough therapy designation を有しない希少疾病用抗がん剤（55.8%）と比較して高かったが、accelerated approval を有する希少疾病用抗がん剤（61.3%）と accelerated approval を有しない希少疾病用抗がん剤（63.6%）に大きな差はなかった。

表 3-2 多変量解析で検討した独立変数の申請ラグ

要因	独立変数	n	申請ラグ (中央値 [IQR]) (日)
製薬企業の特徴	製薬企業		
	内資系企業	16	711.0 (35.8–2383.3)
	外資系企業	48	720.5 (249.0–1356.0)
R&D 戦略	外部提携		
	外部提携あり	26	999.0 (660.8–2580.0)
	外部提携なし	38	529.0 (165.8–1251.3)
	開発戦略		
	ブリッジング戦略	40	996.0 (586.3–1562.8)
	国際共同治験	16	182.0 (118.0–602.5)
	その他	8	814.0 (-23.0–1928.5)
抗がん剤の特徴	抗がん剤の種類		
	細胞障害性抗がん剤	10	2444.0 (477.0–3015.8)
	その他	54	670.0 (186.0–1194.3)
米国での薬事上の状況	FDA による breakthrough therapy designation		
	Breakthrough therapy designation	12	171.5 (98.0–382.8)
	その他	52	977.0 (486.5–1676.5)
	FDA による accelerated approval		
	Accelerated approval	31	753.0 (341.5–1305.0)
	その他	33	672.0 (178.0–1547.0)

表 3-3 希少疾病用抗がん剤の申請ラグに関係する要因

独立変数	回帰係数	標準誤差	p 値
外部提携			
外部提携あり	762.1	311.1	0.017
抗がん剤の種類			
細胞障害性抗がん剤	784.8	425.1	0.070
FDA による breakthrough therapy designation			
Breakthrough therapy designation	-832.8	386.7	0.035
切片	849.4	216.6	<0.001
n		64	
Adjusted R-squared		0.2242	
AIC		908.67	

表 3-4 希少疾病用抗がん剤の米国の承認時における日本での開発状況（breakthrough therapy designation 及び accelerated approval の有無による分類）

項目	Breakthrough therapy designation		Accelerated approval	
	あり n=12	その他 n=52	あり n=31	その他 n=33
米国の承認時における日本の開発状況				
承認	2 (16.7)	1 (1.9)	2 (6.5)	1 (3.0)
PMDA による審査中	1 (8.3)	8 (15.4)	5 (16.1)	4 (12.1)
開発中	8 (66.7)	20 (38.5)	12 (38.7)	16 (48.5)
開発未着手	1 (8.3)	23 (44.2)	12 (38.7)	12 (36.4)

表中の数値は特に断りがない限り n (%) を示す。

第四節 考察

本章において、希少疾病用抗がん剤の承認ラグに影響する要素は申請ラグであることが明らかになった。希少疾病用抗がん剤の申請ラグがその他の抗がん剤よりも長いことを考慮すると希少疾病用抗がん剤の申請ラグには短縮の余地があると考えられる。一方、希少疾病用抗がん剤の審査ラグはその他の抗がん剤よりも短かった。これは、希少疾病用医薬品に指定されるインセンティブである優先審査に由来すると考えられる。日本ではすべての希少疾病用医薬品は PMDA による優先審査を享受できる。日本における新医薬品の総審査期間の目標値は、80 パーセントイル値で通常品目 12 か月、優先品目 9 か月である³³。

希少疾病用抗がん剤の日米間の申請ラグに関係する要因として、外部提携と FDA による breakthrough therapy designation を特定した。外部提携と申請ラグの正の関係には、希少疾病用抗がん剤の米国での承認から長期間を経た後に外部提携により日本で開発が開始されるケースが寄与している可能性がある。例えば、日本で 2017 年 7 月に再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫の適応症で承認された希少疾病用抗がん剤のプラトレキサートは、日米間の申請ラグが非常に長く 2716 日であった。日本における申請者は Mundipharma K.K.（ムンディファーマ）、米国における申請者は Allos Therapeutics, Inc.（Allos 社）であり、2009 年 9 月に米国で承認された時点で、日本での開発は開始されていなかった。2011 年にムンディファーマが Allos 社とライセンス契約を締結したことに伴い日本での開発が始まり、2016 年 8 月に NDA に至った⁵⁸⁻⁶⁰。このような外部提携は申請ラグの延長に寄与する可能性があるが、日本における未承認薬及び未承認適応症を減らすためには必要だと考えられる。また、製薬企業が日本での開発に魅力を感じる制度が整備されることで、申請ラグは短縮される可能性がある。外部提携が申請ラグに正に関係するその他の理由として、外部提携による開発が単独開発よりも時間を要する可能性が考えられる。外部提携では、提携に至るまでにデューデリジェンス（due diligence）や契約交渉が発生する^{39,61}。また、提携開始後も意思決定に際して提携に係る企業間の合意形成が必要になる場合がある。これらは単独開発では発生しない事象である。これらを前提とすると、製薬企業が事業開発部門や

提携管理部門を強化することで申請ラグは短縮される可能性がある。また、提携に係る企業間の対立を回避し、win-win の関係を構築できる柔軟な契約条件も申請ラグの短縮に寄与する可能性がある。外部提携は今後も医薬品開発において主要な役割を担うと考えられるため、上述した外部提携に関する改善により希少疾病用抗がん剤の申請ラグが短縮されることが期待される。

Breakthrough therapy designation は重篤又は生命を脅かす疾患に対する治療薬の開発及び審査を迅速化することを意図したプログラムである。Breakthrough therapy designation の条件は一つ又は複数の臨床的に重要な評価項目において、既存の治療薬を上回る改善が暫定的な臨床エビデンスによって示唆されることであり、FDA は臨床エビデンスとして第 I 相試験又は第 II 相試験の結果を想定している³⁷。申請ラグに関係する要因の一つとして日本における臨床開発着手の遅れが知られている⁷。本章では、breakthrough therapy designation を有する希少疾病用抗がん剤のほぼすべてにおいて米国での承認前に日本での開発が開始されていたことを明らかにした。さらに、その割合は breakthrough therapy designation を有しない希少疾病用抗がん剤と比較して高かった。この状況が breakthrough therapy designation と申請ラグの負の関係に寄与していると考えられる。類似の研究結果が Tanaka らにより報告されている。米国と比較した日本における臨床開発開始の遅れは、breakthrough therapy designation を有する抗がん剤が breakthrough therapy designation を有しない抗がん剤よりも短かった¹⁸。

一方、accelerated approval を有する希少疾病用抗がん剤と accelerated approval を有しない希少疾病用抗がん剤の間で米国の承認時における日本の開発状況に大きな差は認められなかった。この状況により accelerated approval と申請ラグに有意な関係が認められなかったと考えられる。

本章で得られた結果には以下の限界がある。第一に、本章の研究はレトロスペクティブであるため、結果の頑健性には限界がある。第二に、本章では日本と米国で承認された抗がん剤のみを対象とした。開発中止又は開発中の抗がん剤を含めた場合、日本、米国のどちらで開発中止又は承認が遅れているかにより承認ラグ又は申請ラグの結果が変わる可能性がある。第三に、多変量解析の adjusted R-squared は 0.2242 であり、採用したモデルの独立変数では申請ラグを高い精度では説明できなかった。これらの限界はあるが、第一章第三節「本研究の目的」で先述した本章の目的は十分に達成できたと考える。

第五節 小括

希少疾病用抗がん剤の承認ラグは 2016–2017 年において依然として存在していた。希少疾病用抗がん剤の承認ラグに影響する主要な要素は申請ラグであった。希少疾病用抗がん剤の申請ラグはその他の抗がん剤と比較して長かった。希少疾病用抗がん剤の申請ラグに正に関係する要因は外部提携であり、負に関係する要因は FDA による breakthrough therapy designation であった。製

薬企業が外部提携の改善に取り組むことで、日本における希少疾病用抗がん剤の申請ラグが短縮され、承認ラグの短縮にも寄与する可能性がある。

第四章 希少疾病用抗がん剤の日米間の申請ラグに関する研究

第一節 緒言

申請ラグは、開発の開始の遅れ（開発開始ラグ）と開発の遅れ（開発期間ラグ）に分類される。第三章では、希少疾病用抗がん剤の承認ラグに影響する主要な要素が申請ラグであることを特定したが⁶²、希少疾病用抗がん剤の申請ラグの現状や申請ラグに影響する主要な要素は明らかではない。

本章ではまず、希少疾病用抗がん剤の申請ラグの経時的推移を調査し、希少疾病用抗がん剤の申請ラグに影響する主要な要素（開発開始ラグ又は開発期間ラグ）を特定した。その結果をもとに、申請ラグに影響する主要な要素を希少疾病用抗がん剤とその他の抗がん剤で比較した。また、希少疾病用抗がん剤の申請ラグの主要な要素に関係する要因についても検討を行った。これまでに抗がん剤の承認ラグは日欧間よりも日米間で長いと報告されており¹⁶、新有効成分含有医薬品の承認件数は欧州よりも米国で多い⁴⁴。また、抗がん剤の申請ラグは日欧間よりも日米間で長いと報告されているため¹⁶、日本と米国の申請ラグを対象に検討を行った。日本において希少疾病用医薬品として指定された抗がん剤を希少疾病用抗がん剤と定義した³⁰。

第二節 方法

第一項 研究対象

本章では、PMDA が設立された 2004 年 4 月から 2017 年 12 月に新有効成分含有医薬品又は新効能医薬品として日本で承認された抗がん剤で全身投与を目的としたものを対象にした。図 4-1 に対象データの選択過程を示す。日本において承認された 129 の抗がん剤による 256 の適応症のうち、PMDA の審査報告書が入手できなかった適応症、良性腫瘍、緩和療法、支持療法（アジュバンド療法を含む）に対する適応症、公知申請により承認された適応症、米国において対応する適応症が承認されていない適応症、米国における NDA 又は BLA の申請日が不明な適応症及び開発開始日が不明の適応症を除外した。その結果、76 の抗がん剤による 123 の適応症が対象となった。

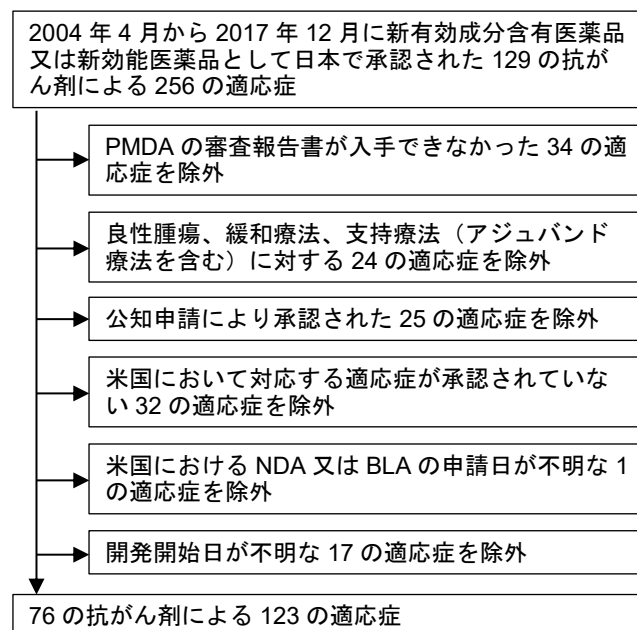


図 4-1 対象データの選択過程

第二項 データの収集及び取扱い

日本で承認された抗がん剤の情報は、PMDAのウェブサイトに公表されている新医薬品の承認品目一覧、審査報告書、添付文書、申請資料概要から入手した。FDAによる審査に関する情報は、FDAのウェブサイトに公表されている承認通知（approval letters）、審査報告書（review reports）、添付文書（package inserts）、NDA及びBLA承認報告書（NDA and BLA approval reports）から入手した。開発開始日の情報は、上記に加え、ClinicalTrials.gov、日本医薬情報センター臨床試験情報、公表論文、企業のウェブサイトから入手した。

申請ラグは日本における申請日（NDA）から米国における申請日（NDA又はBLA）を差し引くことで算出した。新有効成分含有医薬品の開発開始日は、米国では臨床試験実施申請資料（investigational new drug：IND）提出日、日本では日本における臨床試験の開始日と定義した。新効能医薬品の開発開始日は、適応症とするがん種に対するその国における臨床試験の開始日と定義した。開発開始年月は特定できるものの開発開始日が不明な場合、臨床試験がその年月の1日に開始されたと仮定した。これらの定義にもとづき、開発開始ラグは日本における開発開始日から米国における開発開始日を差し引くことで算出した。開発期間は米国では開発開始日から申請日（NDA又はBLA）までの期間、日本では開発開始日から申請日（NDA）までの期間とした。開発期間ラグは日本における開発期間から米国における開発期間を差し引くことで算出した。

た。複数の適応症が複数のピボタル試験にもとづき一つの NDA で承認されていた場合、それぞれの適応症を別々の NDA として扱った。

第三項 データの解析

申請ラグと開発開始ラグ及び申請ラグと開発期間ラグの相関は Pearson の相関係数により検討した。開発開始ラグ及び開発期間ラグに関する希少疾病用抗がん剤とその他の抗がん剤の比較は Mann-Whitney U 検定により行った。希少疾病用抗がん剤の開発開始ラグに関係する要因の検討は重回帰分析により行った。モデルで用いる独立変数は AIC による変数選択 (backward/forward 法) により決定した。すべての統計解析には EZR software version 1.36 を用い、有意水準は $\alpha = 0.05$ とした³¹。

第四項 多変量解析で検討した独立変数

開発開始ラグは日本における臨床開発着手の遅れにより引き起こされるため、開発開始ラグに関係する潜在的な要因は「製薬企業の特徴」、「R&D 戦略」、「抗がん剤の特徴」、「米国での薬事上の状況」及び「年」であると考え、合計で 8 つの独立変数を設定した。

製薬企業の特徴では、「製薬企業」を独立変数として選択した。一般的に製薬企業は、文化的又は言語的に本社に近い地域での開発及び販売を優先する傾向があり、内資系企業は外資系企業と比較して申請ラグが短いと報告されている³⁹。

R&D 戦略では、「外部提携」、「ブリッジング戦略」、「国際共同治験」の 3 つを独立変数として選択した。日本と米国で医薬品の申請者が異なる場合にその医薬品の R&D 戦略を外部提携と判断した³⁹。日本と米国の申請者が同一企業の親会社と子会社の場合、外部提携とは判断しなかった。第三章で外部提携が希少疾病用抗がん剤の申請ラグに正に関係することを示した。その理由として、希少疾病用抗がん剤の米国での承認から長期間を経た後に外部提携により日本で開発が開始されるケースが寄与している可能性が考えられる⁶²。

開発戦略はブリッジング戦略、国際共同治験、日本独自開発の 3 つに分類した。ブリッジング戦略は日本における抗がん剤の開発開始ラグに正に関係することが報告されている⁷。また、国際共同治験は申請ラグと負に関係することが報告されている⁴⁷。

抗がん剤の種類は細胞障害性抗がん剤、ホルモン療法剤／拮抗剤、分子標的薬、その他の抗がん剤の 4 つに分類した。細胞障害性抗がん剤は日本における抗がん剤の開発開始ラグに正に関係することが報告されているため、独立変数として選択した⁷。

米国での薬事上の状況では、「FDA による breakthrough therapy designation」と「FDA による accelerated approval」を選択した。これは、breakthrough therapy designation 及び accelerated

approval が新規治療薬の開発を促進、迅速化するために FDA により開始された制度だからである³⁷。さらに第三章では、breakthrough therapy designation を有する希少疾病用抗がん剤の大半は米国での承認前に日本での開発が開始されていたことを明らかにした。その割合は breakthrough therapy designation を有しない希少疾病用抗がん剤と比較して高かった⁶²。また、Tanaka らは、米国と比較した日本における開発開始ラグは、breakthrough therapy designation を有する抗がん剤が breakthrough therapy designation を有しない抗がん剤よりも短かったと報告している⁶³。

本章で対象とした 14 年間（2004–2017 年）に開発や薬事承認の慣習及び戦略が変わった可能性があるため、「承認年」を独立変数とした。2012–2013 年から申請ラグが縮小する傾向が認められたため、承認年は 2004–2011 年と 2012–2017 年に区分した。

第三節 結果

第一項 希少疾病用抗がん剤の申請ラグ

2004 年 4 月から 2017 年 12 月に 76 の抗がん剤が 123 の適応症で承認された。123 の適応症の内訳は 56 が希少疾病用抗がん剤、67 がその他の抗がん剤であった。

図 4-2 に 2004 年から 2017 年における希少疾病用抗がん剤の申請ラグの経時的推移を示す。申請ラグは 2004–2007 年から 2010–2011 年にかけて拡大し、2012–2013 年に大きく変動し、それ以降は縮小していた。2016–2017 年における申請ラグの中央値は 515.0 日（IQR, 182.0–999.0）であった。

次に希少疾病用抗がん剤の申請ラグとその構成要素である開発開始ラグ又は開発期間ラグとの相関について検討した。図 4-3 に申請ラグと開発開始ラグの散布図を示す。図 4-4 に申請ラグと開発期間ラグの散布図を示す。希少疾病用抗がん剤の申請ラグと開発開始ラグは有意な相関を示したが（相関係数 0.77、 $p<0.001$ ）、申請ラグと開発期間ラグに有意な相関は認められなかった（相関係数 -0.031、 $p=0.82$ ）。この結果は、希少疾病用抗がん剤の申請ラグに影響を及ぼす主要な要素が開発開始ラグであることを示唆している。

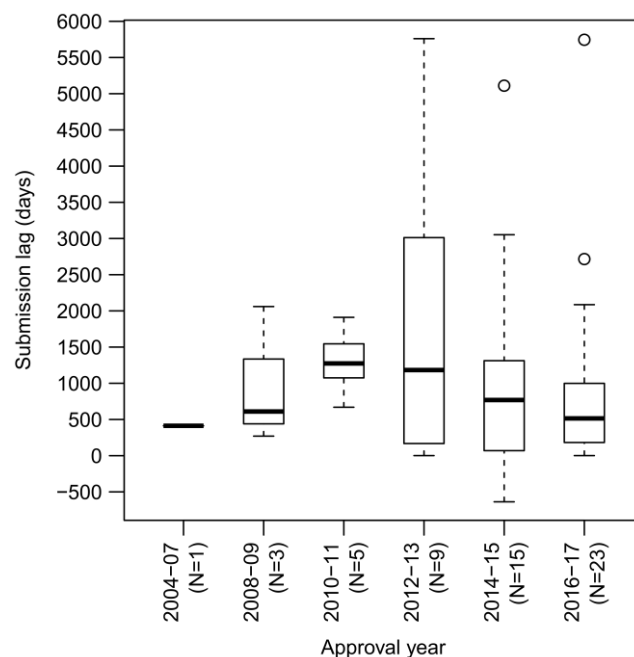


図 4-2 2004 年から 2017 年における希少疾病用抗がん剤の申請ラグの経時的推移

箱ひげ図の箱の内部の太線は中央値を示す。箱の上限は 75 パーセンタイル、下限は 25 パーセンタイルを示す。ヒゲの上限は第 3 四分位数から四分範囲（第 3 四分位数と第 1 四分位数の差）の 1.5 倍を足した値よりも小さくかつその値に最も近い値、下限は第 1 四分位数から四分範囲（第 3 四分位数と第 1 四分位数の差）の 1.5 倍を引いた値よりも大きくかつその値に最も近い値を示す。上下のヒゲの外側のプロットは外れ値を示す。

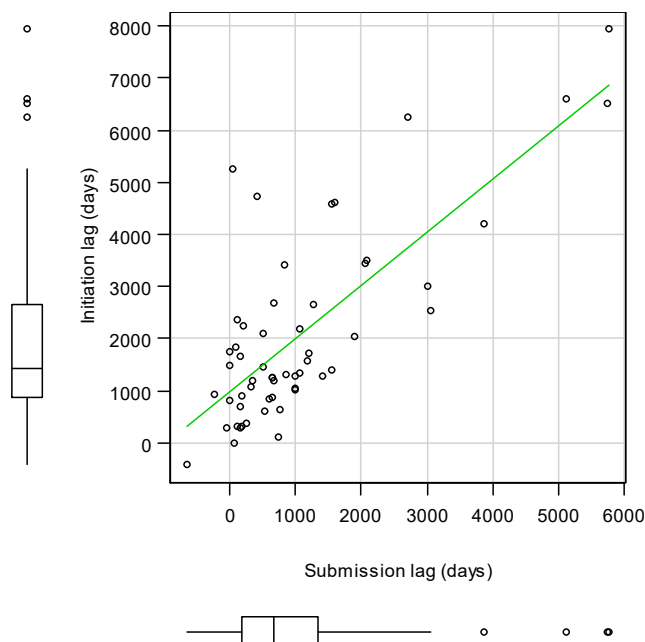


図 4-3 希少疾病用抗がん剤の申請ラグと開発開始ラグの散布図

散布図上の直線は最小二乗直線を示す。散布図の左側及び下側の箱ひげ図は、それぞれ開発開始ラグ及び申請ラグの分布を示す。

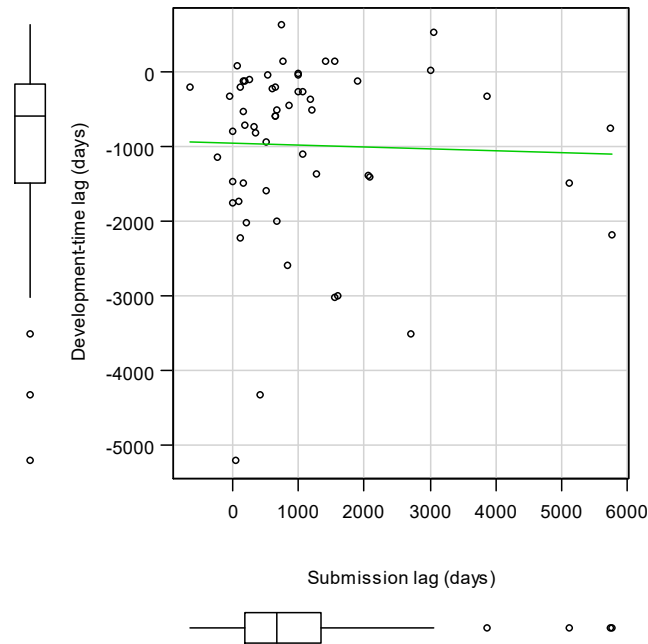


図 4-4 希少疾病用抗がん剤の申請ラグと開発期間ラグの散布図

散布図上の直線は最小二乗直線を示す。散布図の左側及び下側の箱ひげ図は、それぞれ開発期間ラグ及び申請ラグの分布を示す。

第二項 希少疾病用抗がん剤とその他の抗がん剤の開発開始ラグの比較

希少疾病用抗がん剤の申請ラグに影響する主要な要素が開発開始ラグであったことから、次の検討として希少疾病用抗がん剤とその他の抗がん剤の開発開始ラグの比較を行った。また、予備的な検討として、開発期間ラグについても希少疾病用抗がん剤とその他の抗がん剤で比較した。表 4-1 に比較の対象となった希少疾病用抗がん剤とその他の抗がん剤の特徴を示す。また、図 4-5 に希少疾病用抗がん剤とその他の抗がん剤の開発開始ラグの比較を、図 4-6 に希少疾病用抗がん剤とその他の抗がん剤の開発期間ラグの比較を示す。開発開始ラグの中央値は希少疾病用抗がん剤で 1428.0 日 (IQR, 890.8–2655.8)、その他の抗がん剤で 1178.0 日 (369.0–1874.0) であり、希少疾病用抗がん剤で有意に長かった ($p=0.033$)。一方、開発期間ラグの中央値は希少疾病用抗がん剤で -591.5 日 (IQR, -1489.8–188.3)、その他の抗がん剤で -773.0 日 (-1257.5–169.5) であり、有意な差は認められなかった ($p=0.83$)。

表 4-1 比較の対象となった希少疾病用抗がん剤とその他の抗がん剤の特徴

要因	項目	抗がん剤	
		希少疾病用 n=56	その他 n=67
製薬企業の特徴	製薬企業		
	内資系企業	13 (23.2)	15 (22.4)
	外資系企業	43 (76.8)	52 (77.6)
R&D 戦略	外部提携		
	外部提携あり	22 (39.3)	16 (23.9)
	外部提携なし	34 (60.7)	51 (76.1)
	開発戦略		
	ブリッジング戦略	34 (60.7)	34 (50.7)
	国際共同治験	16 (28.6)	31 (46.3)
	日本独自開発	6 (10.7)	2 (3.0)
抗がん剤の特徴	適応症のがん種		
	固形がん	26 (46.4)	62 (92.5)
	血液がん	30 (53.6)	5 (7.5)
	抗がん剤の種類		
	細胞障害性抗がん剤	8 (14.3)	12 (17.9)
	ホルモン療法剤／拮抗剤	0 (0.0)	6 (9.0)
	分子標的薬	44 (78.6)	45 (67.2)
	その他の抗がん剤	4 (7.1)	4 (6.0)
日本での薬事上の状況	申請方法		
	iNDA	44 (78.6)	31 (46.3)
	sNDA	12 (21.4)	36 (53.7)
	PMDA による優先審査		
	優先審査	56 (100.0)	29 (43.3)
	通常審査	0 (0.0)	38 (56.7)
	米国の承認時における日本の開発状況		
	承認	3 (5.4)	4 (6.0)
	PMDA による審査中	9 (16.1)	23 (34.3)
	開発中	24 (42.9)	28 (41.8)
	開発未着手	20 (35.7)	12 (17.9)
米国での薬事上の状況	FDA による orphan drug designation		
	Orphan drug designation	51 (91.1)	22 (32.8)
	その他	5 (8.9)	45 (67.2)
	FDA による breakthrough therapy designation		
	Breakthrough therapy designation	12 (21.4)	8 (11.9)
	その他	44 (78.6)	59 (88.1)
	FDA による accelerated approval		
	Accelerated approval	27 (48.2)	12 (17.9)
	その他	29 (51.8)	55 (82.1)
	FDA による priority review		
	Priority review	48 (85.7)	53 (79.1)
	その他	8 (14.3)	14 (20.9)
年	承認年		
	2004–2011	9 (16.1)	24 (35.8)
	2012–2017	47 (83.9)	43 (64.2)

表中の数値は特に断りがない限り n (%) を示す。

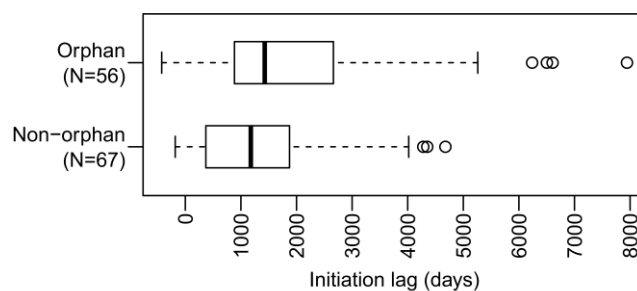


図 4-5 開発開始ラグに関する希少疾病用抗がん剤とその他の抗がん剤の比較

箱ひげ図の箱の内部の太線は中央値を示す。箱の右限は 75 パーセンタイル、左限は 25 パーセンタイルを示す。ヒゲの右限は第 3 四分位数から四分範囲（第 3 四分位数と第 1 四分位数の差）の 1.5 倍を足した値よりも小さくかつその値に最も近い値、左限は第 1 四分位数から四分範囲（第 3 四分位数と第 1 四分位数の差）の 1.5 倍を引いた値よりも大きくかつその値に最も近い値を示す。左右のヒゲの外側のプロットは外れ値を示す。

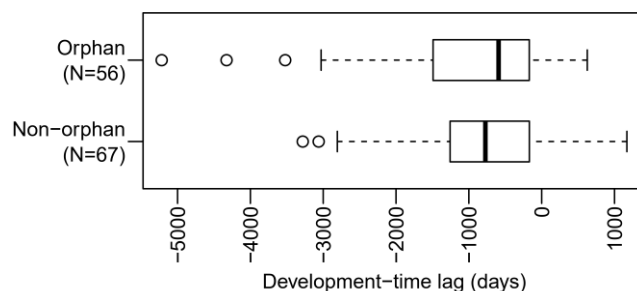


図 4-6 開発期間ラグに関する希少疾病用抗がん剤とその他の抗がん剤の比較

箱ひげ図の箱の内部の太線は中央値を示す。箱の右限は 75 パーセンタイル、左限は 25 パーセンタイルを示す。ヒゲの右限は第 3 四分位数から四分範囲（第 3 四分位数と第 1 四分位数の差）の 1.5 倍を足した値よりも小さくかつその値に最も近い値、左限は第 1 四分位数から四分範囲（第 3 四分位数と第 1 四分位数の差）の 1.5 倍を引いた値よりも大きくかつその値に最も近い値を示す。左右のヒゲの外側のプロットは外れ値を示す。

第三項 希少疾病用抗がん剤の開発開始ラグに関係する要因

希少疾病用抗がん剤の開発開始ラグに関係する要因を検討するため重回帰分析を行った。表 4-2 に分析に用いた独立変数を示す。抗がん剤の種類では、細胞障害性抗がん剤はその他の抗がん剤と比較して開発開始ラグが長かった。FDA による breakthrough therapy designation を有する希少疾病用抗がん剤は breakthrough therapy designation を有しない希少疾病用抗がん剤と比較して開発開始ラグが短かった。

表 4-3 に希少疾病用抗がん剤の開発開始ラグに関係する要因を示す。細胞障害性抗がん剤は開発開始ラグに正に有意に関係した（回帰係数 2011.8、 $p=0.0023$ ）。一方、FDA による breakthrough therapy designation は開発開始ラグに負に有意に関係した（回帰係数-1272.3、 $p=0.020$ ）。

開発開始ラグと細胞障害性抗がん剤の関係に影響する要因を探索するため、米国での承認時における日本での開発状況を細胞障害性抗がん剤とその他の抗がん剤で分類した（表 4-4）。米国での承認時に日本で開発が開始されていなかった割合は、細胞障害性抗がん剤（62.5%）がその他の抗がん剤（31.2%）と比較して高かった。

開発開始ラグと FDA による breakthrough therapy designation の関係に影響する要因を探索するため、米国での承認時における日本での開発状況を breakthrough therapy designation の有無で分類した（表 4-5）。米国での承認時に日本で開発が開始されていなかった割合は、breakthrough therapy designation を有する希少疾病用抗がん剤（8.3%）が breakthrough therapy designation を有しない希少疾病用抗がん剤（43.2%）と比較して低かった。

表 4-6 に内資系企業と外資系企業により開発された希少疾病用抗がん剤の種類を示す。内資系企業により開発された細胞障害性抗がん剤の割合（38.5%）は、外資系企業により開発された割合（7.0%）と比較して高かった。

表 4-2 多変量解析で検討した独立変数の開発開始ラグ

要因	独立変数	n	開発開始ラグ (中央値 [IQR]) (日)
製薬企業の特徴	製薬企業		
	内資系企業	13	1715.0 (922.0–4200.0)
	外資系企業	43	1402.0 (883.5–2587.0)
R&D 戦略	外部提携		
	外部提携あり	22	1396.5 (1203.3–4011.3)
	外部提携なし	34	1441.5 (649.8–2315.8)
	開発戦略		
	ブリッジング戦略	34	1740.0 (1099.8–3322.3)
	国際共同治験	16	1127.0 (625.3–1590.3)
	日本独自開発	6	2345.0 (988.5–4820.5)
抗がん剤の特徴	抗がん剤の種類		
	細胞障害性抗がん剤	8	4470.0 (2697.3–5504.5)
	その他	48	1294.5 (837.3–2204.0)
米国での薬事上の状況	FDA による breakthrough therapy designation		
	Breakthrough therapy designation	12	844.5 (330.8–1118.8)
	その他	44	1740.0 (1188.0–3431.5)
	FDA による accelerated approval		
	Accelerated approval	27	1277.0 (844.5–2828.0)
	その他	29	1666.0 (1050.0–2526.0)
年	承認年		
	2004–2011	9	1402.0 (1188.0–2648.0)
	2012–2017	47	1454.00 (883.5–2602.5)

表 4-3 希少疾病用抗がん剤の開発開始ラグに関係する要因

独立変数	回帰係数	標準誤差	p 値
開発戦略			
ブリッジング戦略	-295.0	696.8	0.67
国際共同治験	-1185.3	771.3	0.13
抗がん剤の種類			
細胞障害性抗がん剤	2011.8	626.2	0.0023
FDA による breakthrough therapy designation			
Breakthrough therapy designation	-1272.3	531.2	0.020
承認年			
2012–2017	914.1	593.1	0.13
切片	1816.8	833.1	0.034
n		56	
Adjusted R-squared		0.3091	
AIC		827.32	

表 4-4 希少疾病用抗がん剤の米国の承認時における日本での開発状況（細胞障害性抗がん剤とその他の抗がん剤による分類）

項目	抗がん剤の種類	
	細胞障害性抗がん剤 n=8	その他の抗がん剤 n=48
米国の承認時における日本の開発状況		
承認	1 (12.5)	2 (4.2)
PMDA による審査中	1 (12.5)	8 (16.7)
開発中	1 (12.5)	23 (47.9)
開発未着手	5 (62.5)	15 (31.2)

表中の数値は特に断りがない限り n (%) を示す。

表 4-5 希少疾病用抗がん剤の米国の承認時における日本での開発状況（breakthrough therapy designation の有無による分類）

項目	Breakthrough therapy designation	
	あり n=12	その他 n=44
米国の承認時における日本の開発状況		
承認	2 (16.7)	1 (2.3)
PMDA による審査中	1 (8.3)	8 (18.2)
開発中	8 (66.7)	16 (36.4)
開発未着手	1 (8.3)	19 (43.2)

表中の数値は特に断りがない限り n (%) を示す。

表 4-6 内資系企業と外資系企業により開発された希少疾病用抗がん剤の種類による分類

項目	製薬企業	
	内資系企業 n=13	外資系企業 n=43
抗がん剤の種類		
細胞障害性抗がん剤	5 (38.5)	3 (7.0)
分子標的薬	8 (61.5)	36 (83.7)
その他の抗がん剤	0 (0.0)	4 (9.3)

表中の数値は特に断りがない限り n (%) を示す。

第四節 考察

希少疾病用抗がん剤の申請ラグは 2016–2017 年において約 1.5 年であった。また、申請ラグに影響する主要な要素は開発開始ラグであることが明らかになった。希少疾病用抗がん剤の開発開始ラグはその他の抗がん剤と比較して長かった。

希少疾病用抗がん剤の日米間の開発開始ラグに関係する要因として、細胞障害性抗がん剤と FDA による breakthrough therapy designation を特定した。希少疾病用抗がん剤の申請ラグは 2012 年以降に縮小していたが、承認年と開発開始ラグに有意な関係は認められなかった。細胞障害性抗がん剤と開発開始ラグの正の関係は、米国で承認された時点で日本での開発が開始されていなかった細胞障害性抗がん剤の割合がその他の希少疾病用抗がん剤と比較して高かったことに関連している可能性がある。表 4-4 はこの考察を支持するものである。この背景として、ほとんどの細胞障害性抗がん剤が米国では小規模な製薬企業（バイオベンチャー企業）や日本に子会社を持たない製薬企業によって開発されたことが考えられる。これらの企業は、R&D 費が限られていることや日本での開発経験を有しないため、日本で細胞障害性抗がん剤を開発する意思がなかった可能性がある。さらに、細胞障害性抗がん剤の米国での承認から長期間を経た後に日本で開発が開始されたケースが寄与している可能性がある。例えば、日本で 2013 年 3 月に再発又は難治性の急性リンパ性白血病の適応症で承認された希少疾病用抗がん剤のクロファラビンは、日米間の開発開始ラグが長く 3008 日であった。米国では 2001 年 11 月に Southern Research Institute と Bioenvision, Inc.により開発が開始された。米国では、クロファラビンのライセンスを獲得した Genzyme Corporation（Genzyme 社）により 2004 年 3 月に NDA が行われ、2004 年 12 月に承認された。米国で承認された時点で、日本での開発は開始されていなかった。2005 年 10 月に未承認薬使用問題検討会議はクロファラビンの日本での開発が早期に開始されるべきと評価した。その後、Genzyme 社が 2010 年 2 月に日本での第 I 相試験を開始し、2012 年 6 月に NDA に至った⁶⁴⁻⁶⁶。

著者は、未承認薬使用問題検討会議がクロファラビンの日本での開発開始の起点になったと考える。本章で用いたデータでは、希少疾病用抗がん剤の細胞障害性抗がん剤のうち 50%が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評価されていた。

今後、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議が未承認の希少疾病用抗がん剤数の減少に加えて、開発開始ラグの短縮にも貢献することが期待される。

米国ですでに開発を始めている薬剤を、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、日本での開発経験、開発予算、日本の市場性等の様々な要因を考慮して日本での開発開始時期を判断する。さらに、その薬剤の開発成功確率が高いことは製薬企業の判断に大きな影響を及ぼす⁶³。Breakthrough therapy designation を有する希少疾病用抗がん剤又は breakthrough therapy designation の潜在性がある希少疾病用抗がん剤はその他の希少疾病用抗がん剤と比較して有望であり、製薬企業が日本での開発を早期に開始した可能性がある。表 4-5 の結果はこの考察を支持している。また、breakthrough therapy designation を有する抗がん剤は breakthrough therapy designation を有しない抗がん剤と比較して開発開始ラグが短かったことが報告されており、本章の結果を支持している⁶³。

日本では 2015 年に厚生労働省と PMDA により先駆け審査指定制度が開始された。先駆け審査指定制度は、優先相談、事前評価の充実、優先審査、審査パートナー制度、製造販売後の安全対策の充実により、日本において革新的医薬品の R&D を促進し早期に実用化することを目的とする。先駆け審査指定制度の概念は米国の breakthrough therapy designation に類似しているが、異なる点として、日本における早期開発を重視し世界に先駆けて日本で申請される（同時申請も含む）予定であることが指定の条件になっている⁶⁷。先駆け審査指定制度が日本における希少疾病用抗がん剤の開発開始ラグの短縮に貢献することが期待される。

本章では、内資系企業により開発された希少疾病用抗がん剤が外資系企業により開発された希少疾病用抗がん剤と比較して開発開始ラグが短い傾向は認められなかった。この理由として、内資系企業の多くが開発拠点の中心を日本から米国に移転したことが考えられる⁷。その結果、内資系企業と外資系企業の開発戦略が似通った可能性がある。また、内資系企業は細胞障害性抗がん剤を開発した割合が高く、外資系企業は分子標的薬を開発した割合が高かったことも寄与したと考えられる。この背景として、内資系企業が分子標的薬の R&D で外資系企業に遅れをとっていることが挙げられる。

本章で得られた結果には以下の限界がある。第一に、本章の研究はレトロスペクティブであるため、結果の頑健性には限界がある。第二に、本章では日本と米国で承認された抗がん剤のみを対象とした。開発中止又は開発中の抗がん剤を含めた場合、日本、米国のどちらで開発中止又は承認が遅れているかにより申請ラグ又は開発開始ラグの結果が変わる可能性がある。第三に、新有効成分含有医薬品の開発開始日は、米国では IND 提出日、日本では最初の臨床試験の開始日と定義した。日米で開発開始日が異なる理由は、日本において治験計画届の提出日が公開されていないためである。日本では初回の治験計画届が受理された日から起算して 30 日を経過した後でなければ製薬企業と治験実施機関が臨床試験の契約を結べないため、治験計画届は実際の臨床

試験開始日より 30 日以上前に提出されたことになる。しかし、希少疾病用抗がん剤及びその他の抗がん剤の開発開始ラグの中央値がそれぞれ 1428.0 日及び 1178.0 日であったことを考慮すると、30 日程度の差は本章の結果に大きな影響を及ぼさないと考えられる。第四に、多変量解析の adjusted R-squared は 0.3091 であり、採用したモデルの独立変数では開発開始ラグを高い精度では説明できなかった。これらの限界はあるが、第一章第三節「本研究の目的」で先述した本章の目的は十分に達成できたと考える。

第五節 小括

希少疾病用抗がん剤の申請ラグは 2016–2017 年において依然として存在していた。希少疾病用抗がん剤の申請ラグに影響する主要な要素は開発開始ラグであった。希少疾病用抗がん剤の開発開始ラグはその他の抗がん剤と比較して長かった。希少疾病用抗がん剤の開発開始ラグに正に関係する要因は細胞障害性抗がん剤であり、負に関係する要因は FDA による breakthrough therapy designation であった。Breakthrough therapy designation 又は breakthrough therapy designation の潜在性は日本における希少疾病用抗がん剤の開発開始ラグを短縮し、申請ラグの短縮に寄与する可能性がある。

第五章 抗がん剤に対する安全対策措置に関する研究

第一節 緒言

医薬品は原則として第Ⅰ相から第Ⅲ相試験で得られたデータにおいて有効性と基本的な安全性が確認された場合に承認に至る。しかし、臨床試験は症例数が限られている、対象となる患者の病態が画一的である、有効性の検証が重視される等の特徴があり、医薬品は不確実性の残る状態で承認・上市される¹²。上市後には臨床試験と異なる背景（年齢、合併症、疾患の重篤度等）を有する多数の患者が医薬品を使用するため、承認時には予測できなかった副作用が発生する可能性がある。特に抗がん剤は様々な副作用を引き起こすことが知られており、臨床的に重要な副作用がしばしば市販後に検出される。Fujikawaらは、抗がん剤は安全対策措置の発生リスクが高いことを報告している²³。

抗がん剤の開発及び薬事承認を取り巻く環境は変化している。がんの分子生物学の著しい進歩に伴い、がん細胞の増殖、浸潤、転移を制御する特異的な分子（遺伝子、タンパク質）が同定され、このような分子を標的とする薬剤（分子標的薬）が開発されるようになった。モノクローナル抗体は分子標的薬の一種であり、一般的に低分子化合物等のその他の抗がん剤と比較して忍容性が高く重篤な副作用が発生するリスクが少ないとされ⁶⁸、複数のがん種で標準的な治療として使用されている⁶⁹。また、第二章から第四章で得られた結果によると、日本では近年、希少疾病用抗がん剤の承認件数が増加している^{62,70,71}。これらの薬剤のピボタル試験ではその他の抗がん剤と比較して第Ⅱ相、非無作為化、非対照が選択される割合が高く、試験に組み入れられる患者数は少ない⁷⁰。さらに、厚生労働省やPMDAが承認ラグの改善に取り組んだことで、抗がん剤の承認ラグは縮小傾向にあり、日本でも新規抗がん剤の早期使用が可能になりつつある^{7,47}。

日本では、医薬品の使用により臨床的に重要な副作用が確認された場合、厚生労働省が安全対策措置を取る。第一章第三節「本研究の目的」で先述したように、抗がん剤は様々な副作用を引き起こすため、特有の安全対策措置の特徴を有すると考えられる。また、上述の環境変化を含め、抗がん剤の開発及び薬事承認に関する要因は抗がん剤に対する安全対策措置の発生に影響すると考えられる。

本章ではまず、抗がん剤に対する安全対策措置の発生リスクが高い期間等の特徴について検討した。次に、安全対策措置の発生に関係する開発及び薬事承認に関する要因について検討した。本章では、緊急安全性情報（イエローレター）、安全性速報（ブルーレター）及び使用上の注意の改訂指示通知を安全対策措置と定義した。イエローレターは、緊急に安全対策上の措置をとる必要があると判断された場合、厚生労働省からの配布指示にもとづき、製造販売業者が作成する情報である⁷²。ブルーレターは、緊急安全性情報に準じ、一般的な使用上の注意の改訂情報よりも迅速な安全対策措置をとる必要があると判断された場合に、厚生労働省からの配布指示にもと

づき、製造販売業者が作成する情報である⁷²。また、臨床的に重要な副作用が認められ、使用上の注意の改訂指示通知を厚生労働省が発出すると、関係する医薬品の製造販売業者はその通知にもとづいて添付文書等を改訂する^{22,23,73}。

第二節 方法

第一項 研究対象

本章では、PMDA が設立された 2004 年 4 月から 2016 年 7 月に新有効成分含有医薬品として日本で承認された抗がん剤で全身投与を目的としたものを対象にした。図 5-1 に対象データの選択過程を示す。日本において承認された 74 の抗がん剤のうち、PMDA の審査報告書が入手できなかった薬剤及び良性腫瘍、緩和療法、支持療法（アジュバンド療法を含む）に対する薬剤は除外した。本章では、多変量解析の独立変数に日米間の承認ラグを選択したため、米国において対応する適応症が承認されていない薬剤は除外した。その結果、63 の抗がん剤が対象となった。

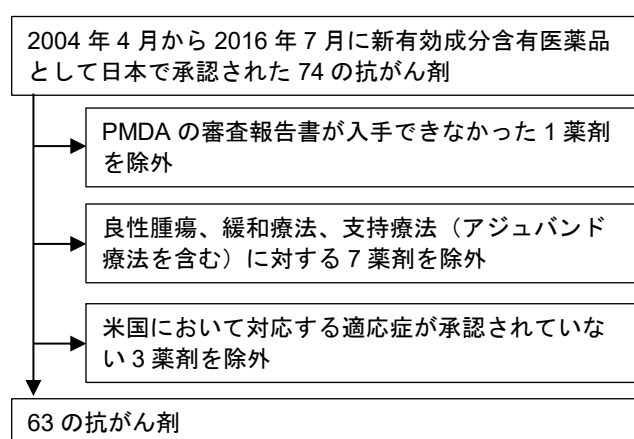


図 5-1 対象データの選択過程

第二項 データの収集及び取扱い

日本で承認された抗がん剤の情報は、PMDA のウェブサイト公表されている新医薬品の承認品目一覧、審査報告書、添付文書、申請資料概要から入手した。安全対策措置に関する情報として、抗がん剤の一般名、安全対策措置の発生日、安全対策措置の種類、改訂された安全性に関する添付文書の項目（警告、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用等）、副作用を PMDA のウェブサイトである「緊急安全性情報（イエローレター）・安全性速報（ブルーレター）」及び「使用上の注意の改訂指示通知（医薬品）」から入手した。安全対策措置の対象となった副作用は Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03 の器官別大分類により分類した⁷⁴。

FDA による審査に関する情報は、FDA のウェブサイト公表されている承認通知 (approval letters)、審査報告書 (review reports)、添付文書 (package inserts)、NDA 及び BLA 承認報告書 (NDA and BLA approval reports) から入手した。

第三項 データの解析

安全対策措置の累積発生率の推定には Kaplan-Meier 法を用いた。安全対策措置に関する要因の特定は Cox 比例ハザード回帰分析により行った。モデルで用いる独立変数は AIC による変数選択 (backward/forward 法) により決定した。選択したモデルは比例ハザード性を満たしていた。すべての統計解析には EZR software version 1.36 を用い、有意水準は $\alpha=0.05$ とした³¹。本章の結果では、多くの安全対策措置が承認から 2 年以内に発生していたことから、安全対策措置の有無を追跡調査する期間をすべての薬剤で承認後 2 年以上確保するため、カットオフ日は 2018 年 7 月 31 日とした。

第四項 多変量解析で検討した独立変数

以下に詳述する理由により、安全対策措置の発生に関する開発及び薬事承認に関する潜在的な要因は「抗がん剤の特徴」、「臨床開発」、「薬事上の状況」と考え、合計で 6 つの独立変数を設定した。

抗がん剤の特徴では、「モノクローナル抗体」及び「ファーストインクラス」を独立変数とした。モノクローナル抗体は一般的に低分子化合物よりも標的への特異性が高いため、忍容性が高く重篤な副作用が少ないとされる⁶⁸。したがって、モノクローナル抗体では安全対策措置の発生リスクが低いと考えた。一方、ファーストインクラスの抗がん剤は、承認時には安全性に関するクラスエフェクトの情報が蓄積されていないため、安全対策措置の発生リスクが高いと考えた²²。モノクローナル抗体や低分子化合物等の抗がん剤の成分に関わらず、新規の標的に作用する薬剤をファーストインクラスと定義した。Giezen らはファーストインクラスの生物学的製剤は安全対策措置の発生リスクが高いと報告している²⁰。

臨床開発では、「日米間の承認ラグ」及び「ピボタル試験の患者数」を独立変数とした。日本で医薬品が上市される前に海外から安全性データを収集できた場合、未知の副作用の発生を抑えられるとの報告があるため、承認ラグが長いほど安全対策措置の発生リスクが低いと考えた^{22,23}。承認ラグは日本における承認日から米国における承認日を差し引くことで算出した。これまでに抗がん剤の承認ラグは日欧間よりも日米間で長いと報告されており¹⁶、新有効成分含有医薬品の承認件数は欧州よりも米国が多いため⁴⁴、日本と米国の承認ラグを対象とした。ピボタル試験で多くの患者が組み入れられると承認時には多くの安全性データが蓄積されているため、安

全対策措置の発生リスクは低いと考えた。本章では、ピボタル試験を PMDA が審査の過程で評価の根拠とした臨床試験と定義し、ピボタル試験の患者数は安全性解析対象集団とした。一つの NDA に複数のピボタル試験が含まれていた場合、それぞれの試験をピボタル試験として扱った。

薬事上の状況では、「日本における希少疾病用医薬品指定」及び「米国における accelerated approval」を独立変数として設定した。希少疾病用医薬品を使用する患者数は一般的な医薬品と比較して非常に少ない。そのため、実臨床において希少疾病用医薬品が引き起こす臨床的に重要な副作用を検出する機会は少なく、安全対策措置が発生するまでの期間は長くなるため、希少疾病用抗がん剤に対する安全対策措置の発生リスクは低いと考えた²¹。Accelerated approval は限られた臨床データにもとづいて判断されるため、臨床的に重要な副作用が承認後に検出される可能性が高い。したがって、accelerated approval で承認された抗がん剤に対する安全対策措置の発生リスクは高いと考えた。Heemstra らは希少疾病用医薬品を対象にした研究で、accelerated approval により承認された希少疾病用医薬品は安全対策措置の発生リスクが高いと報告している²¹。日本では、医薬品の条件付き早期承認制度が 2017 年より開始された⁷⁵。しかし、日本では本制度が開始される前より抗がん剤は限られた臨床データにもとづいて承認されてきた⁷⁰。これは、ブリッジング戦略や国際共同治験により、FDA で評価されたピボタル試験が日本の NDA でも利用され、承認の根拠になってきたためである。これらの状況を鑑み、本章では「日本における条件付き早期承認」の代わりに「米国における accelerated approval」を独立変数として設定した。

第三節 結果

第一項 抗がん剤に対する安全対策措置の特徴

本章では 63 の抗がん剤を対象とした。図 5-2 に 2004 年から 2016 年に日本で承認された抗がん剤数を示す。2015–2016 年に承認された抗がん剤数は 2004–2006 年と比較して 3 倍以上であった。

表 5-1 に対象となった抗がん剤の特徴を示す。安全対策措置は 63 の抗がん剤のうち、38 の抗がん剤で発生した (60.3%)。抗がん剤の種類は、モノクローナル抗体の割合が 20.6%、その他の抗がん剤の割合が 79.4%であった。ピボタル試験の患者数の中央値は、410 名 (IQR, 250–760) であった。

表 5-2 に安全性対策措置の要約、表 5-3 に安全対策措置が発生した抗がん剤の一覧を示す。安全対策措置の約 70%は承認から 2 年以内に発生した。承認から安全対策措置発生までの期間の中央値は 1.6 年 (IQR, 0.94–2.4) であった。追跡期間にイエローレターは認められなかった。ブ

ルーレターは、ソラフェニブの副作用である急性肺障害及び間質性肺炎に対する1件が認められた。改訂が最も多かった添付文書の項目は重大な副作用であった（62.3%）。重大な副作用の中で警告が改訂されたのは1件のみであり、クリゾチニブにおける劇症肝炎の追加であった。副作用の器官別大分類に明らかな傾向は認められなかった。

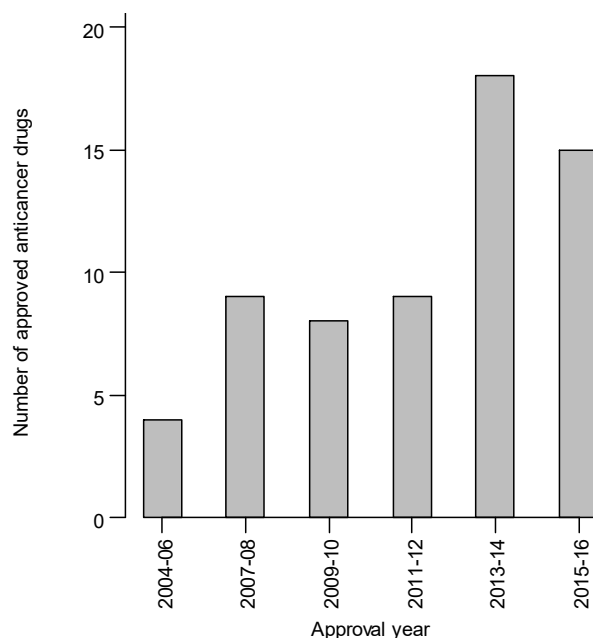


図 5-2 2004 年から 2016 年に日本で承認された抗がん剤数

表 5-1 対象となった抗がん剤の特徴

要因	項目	n (%)	中央値 (IQR)
抗がん剤の特徴	新有効成分含有医薬品	63	
	安全対策措置		
	発生	38 (60.3)	
	発生せず	25 (39.7)	
抗がん剤の新規性	抗がん剤の種類		
	モノクローナル抗体	13 (20.6)	
	その他	50 (79.4)	
	抗がん剤の新規性		
臨床開発	ファーストインクラス	21 (33.3)	
	その他	42 (66.7)	
	日米間の承認ラグ (年)		2.6 (0.94-4.0)
	ビボタル試験の患者数 (100 名)		4.1 (2.5-7.6)
薬事上の状況	日本における希少疾病用医薬品指定		
	指定あり	36 (57.1)	
	指定なし	27 (42.9)	
	米国における accelerated approval		
	Accelerated approval	22 (34.9)	
	その他	41 (65.1)	

表 5-2 抗がん剤に対する安全対策措置の要約

項目	n (%)
承認から安全対策措置発生までの期間	38 (100.0)
1 年以内	10 (26.3)
1 年超・2 年以内	16 (42.1)
2 年超・3 年以内	8 (21.1)
3 年超	4 (10.5)
承認から安全対策措置発生までの期間の中央値 (IQR) (年)	1.6 (0.94–2.4)
改訂された添付文書の項目	53 (100.0)
慎重投与	4 (7.5)
重大な副作用	33 (62.3)
重要な基本的注意	15 (28.3)
警告	1 (1.9)
器官別大分類による副作用の分類	56 (100.0)
血液およびリンパ系障害	8 (14.3)
心臓障害	4 (7.1)
胃腸障害	7 (12.5)
肝胆道系障害	3 (5.4)
感染症および寄生虫症	6 (10.7)
代謝および栄養障害	4 (7.1)
筋骨格系および結合組織障害	5 (8.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (10.7)
皮膚および皮下組織障害	3 (5.4)
その他	10 (17.9)

表 5-3 安全対策措置が発生した抗がん剤一覧

一般名	承認日	安全対策措置発生 までの期間（年）	安全対策措 置の種類	改訂された添 付文書の項目	副作用
レトロゾール	2006/1/23	1.07	ON	IP IP	骨粗鬆症 骨折
テモゾロミド	2006/7/26	2.46	ON	CSAR	間質性肺炎
ボルテゾミブ	2006/10/20	1.92	ON	CSAR	イレウス
ペメトレキセドナトリウム 水和物	2007/1/4	3.73	ON	CSAR CSAR	感染症 中毒性表皮壊死融解症及び皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）
ベバシズマブ	2007/4/18	2.45	ON	CSAR	間質性肺炎
エルロチニブ塩酸塩	2007/10/19	1.61	ON	CSAR CA, CSAR IP, CSAR	皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症 （Lyell 症候群）及び多形紅斑 消化管穿孔 角膜穿孔及び角膜潰瘍
ネララビン	2007/10/19	4.81	ON	CSAR	横紋筋融解症
ソラフェニブトシル酸塩	2008/1/25	0.90	BL, ON	IP, CSAR	急性肺障害及び間質性肺炎
イブリツモマブチウキセタ ン	2008/1/25	2.75	ON	CSAR	感染症
スニチニブリンゴ酸塩	2008/4/16	1.45	ON	CSAR	播種性血管内凝固症候群
セツキシマブ	2008/7/16	1.68	ON	CSAR CSAR	心不全 重度の下痢
サリドマイド	2008/10/16	1.45	ON	IP	催奇形性
ニロチニブ塩酸塩水和物	2009/1/21	1.95	ON	CSAR	腫瘍崩壊症候群
ダサチニブ水和物	2009/1/21	2.76	ON	CSAR	肺動脈性肺高血圧症
エベロリムス	2010/1/20	1.17	ON	IP, CSAR CSAR CSAR CSAR	感染症 高血糖及び糖尿病の発症又は増悪 肺塞栓症、深部静脈血栓症 急性呼吸窮迫症候群
パニツムマブ	2010/4/16	2.95	ON	CSAR	低マグネシウム血症
レナリドミド水和物	2010/6/25	0.74	ON	CSAR CSAR CSAR CSAR	脳梗塞及び一過性脳虚血発作 感染症 肝機能障害及び黄疸 骨髄抑制
テムシロリムス	2010/7/23	1.97	ON	CSAR CSAR	口内炎 貧血、血小板減少、白血球減少、好中球減少及びリンパ球減少
ベンダムスチン塩酸塩	2010/10/27	1.49	ON	IP, CSAR	感染症

一般名	承認日	安全対策措置発生 までの期間（年）	安全対策措 置の種類	改訂された添 付文書の項目	副作用
アザシチジン	2011/1/21	1.26	ON	CSAR	間質性肺疾患
エリブリンメシル酸塩	2011/4/22	4.82	ON	CSAR	皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）及び多形紅斑
クリゾチニブ	2012/3/30	1.78	ON	W, IP, CSAR IP, CSAR	劇症肝炎 徐脈
デガレリクス酢酸塩	2012/6/29	1.10	ON	CSAR	ショック及びアナフィラキシー
アキシチニブ	2012/6/29	1.32	ON	CSAR	心不全
カルムスチン	2012/9/28	3.77	ON	IP	神経症状
パゾパニブ塩酸塩	2012/9/28	0.18	ON	CSAR CSAR	血栓性微小血管症 膵炎
レゴラフェニブ水和物	2013/3/25	0.58	ON	CSAR	血小板減少
アフアチニブマレイン酸塩	2014/1/17	2.26	ON	CSAR	急性膵炎
エンザルタミド	2014/3/24	0.58	ON	CSAR	血小板減少
アビラテロン酢酸エステル	2014/7/4	0.58	ON	CA, IP, CSAR CSAR CSAR	低カリウム血症 血小板減少 横紋筋融解症
カバジタキセルアセトン付 加物	2014/7/4	0.47	ON	IP	骨髄抑制
ニボルマブ	2014/7/4	1.20	ON	IP CSAR CSAR	過度の免疫反応 重症筋無力症及び筋炎 大腸炎及び重度の下痢
ボスチニブ水和物	2014/9/26	1.86	ON	IP	B 型肝炎ウイルスの再活性化
ベムラフェニブ	2014/12/26	2.14	ON	IP, CSAR	急性腎障害
レンバチニブメシル酸塩	2015/3/26	0.67	ON	CA, IP, CSAR	出血
ポマリドミド	2015/3/26	0.36	ON	CSAR	肝機能障害、黄疸
イピリムマブ	2015/7/3	2.53	ON	CSAR	筋炎
トラベクテジン	2015/9/28	0.56	ON	CA, IP, CSAR	心機能障害

警告（warnings：W）、重大な副作用（clinically significant adverse reactions：CSAR）、重要な基本的注意（important precautions：IP）、使用上の注意の改訂指示通知（official notification：ON）、慎重投与（careful administration：CA）、ブルーレター（Blue Letter：BL）

第二項 抗がん剤に対する安全対策措置の累積発生率及び発生に関する要因

図 5-3 に抗がん剤に対する安全対策措置の累積発生率のカプランマイヤー曲線を示す。抗がん剤に対する安全対策措置の累積発生率は、追跡 1 年時点で 15.9% (95%信頼区間 6.4–24.4%)、2 年時点で 41.3% (27.8–52.3%)、3 年時点で 56.8% (41.8–68.0%) であった。

表 5-4 に抗がん剤に対する安全対策措置の発生に関する要因を示す。モノクローナル抗体は安全対策措置の発生に負に有意に関係した (ハザード比 0.29、 $p=0.019$)。一方、ピボタル試験の患者数は安全対策措置の発生に正に有意に関係した (ハザード比 1.07、 $p=0.012$)。

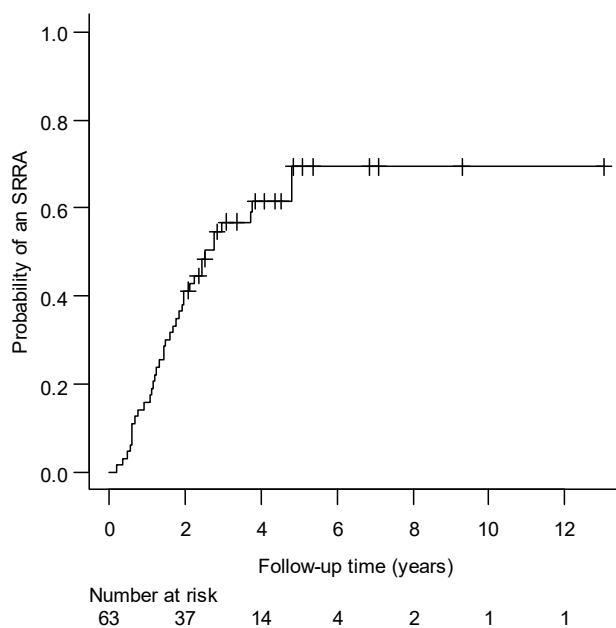


図 5-3 抗がん剤に対する安全対策措置の累積発生率のカプランマイヤー曲線

表 5-4 抗がん剤に対する安全対策措置の発生に関する要因

独立変数	調整済みハザード比 (95%信頼区間)	p 値
抗がん剤の特徴		
モノクローナル抗体	0.29 (0.10–0.82)	0.019
その他の抗がん剤	1.00	
ピボタル試験の患者数 (100 名)	1.07 (1.01–1.13)	0.012
n	63	
イベント数	38	
AIC	271.3	

第四節 考察

抗がん剤は様々な副作用を引き起こすことが知られており、それらの一部に安全対策措置が取られる。本章では、安全対策措置の特徴について検討した。また、安全対策措置の発生に関する抗がん剤の開発及び薬事承認に関する要因についても検討した。約 70%の安全対策措置が承認から 2 年以内に発生していた。これは、日本で承認された抗がん剤の安全対策措置の発生リスクが高い期間は、承認後 2 年以内であることを示唆している。本章における抗がん剤に対する安全対策措置の発生率は、米国及び欧州の生物学的製剤を対象とした報告と比較して高かった²⁰。抗がん剤に対する安全対策措置の累積発生率は、日本で承認された医薬品を対象にした報告と比較して高かった²³。また、米国及び欧州の生物学的製剤及び希少疾病用医薬品を対象とした報告と比較しても、本章の安全対策措置の累積発生率は高かった^{20,21}。これらは、抗がん剤の安全対策措置の発生リスクが高いことを示唆している。

本章では、抗がん剤の安全対策措置の発生に関係する 2 つの要因を特定した。モノクローナル抗体は抗がん剤の安全対策措置の発生に負に関係していた。一般的にがん細胞は正常細胞との共通点が多いため、抗がん剤ががん細胞特異的に細胞障害性を発揮することは難しい。モノクローナル抗体はがん細胞に対する選択性が高いため、その他の抗がん剤と比較して一般的に忍容性が高く、重篤な副作用の発現は少ないとされる^{68,69}。本章の結果は、この一般的な認識を支持するものであり、本章の結果の妥当性を示している。

ピボタル試験の患者数は安全対策措置の発生と正に関係していた。これは著者の仮説と異なるものであった。著者はピボタル試験で多くの患者が組み入れられると承認時には多くの安全性データが蓄積されているため、安全対策措置の発生リスクは低いと考えた。本章の結果は、上市後に抗がん剤を使用した患者数を反映したと考えられる。抗がん剤の開発、特に希少がんや希少フラクションを対象にした抗がん剤の開発では、ピボタル試験の目標症例数は対象となる患者集団の大きさや臨床試験の実施可能性にもとづいて設計される。したがって、ピボタル試験の患者数が少ないことは対象となる患者集団が小さいことを意味し、上市後にその抗がん剤を使用する患者数も少ないと考えられる。使用する患者数が多い医薬品は安全対策措置の発生リスクが高いとの報告は²³、ピボタル試験の患者数が安全対策措置の発生と正に関係したことを支持している。さらに、本章の結果は抗がん剤を使用する患者集団が、臨床試験の限られた患者集団から実臨床に広がることで安全対策措置の発生リスクが高まることを示唆している。したがって、承認前に大規模なピボタル試験が実施されていた場合でも市販後のフォローアップは注意深く実施されるべきである。医薬品リスク管理計画（risk management plan : RMP）は市販後の安全対策を充実するための文書で、日本では 2013 年から策定が義務付けられた⁷⁶。RMP は医薬品毎に作成され、(1) 重要な関連性が明らか又は疑われる副作用や不足情報（安全性検討事項）、(2) 市販後

に実施される情報収集活動（医薬品安全性監視活動）及び（3）医療関係者への情報提供や使用条件の設定等の医薬品のリスクを低減するための取り組み（リスク最小化活動）が含まれる⁷⁷。抗がん剤、特に希少がんや希少フラクションを対象にした抗がん剤に対して効果的な RMP を作成するためには、臨床試験での効率的なデータの集積が重要と考えられる。

安全対策措置の発生に関係する 2 つの要因を有する抗がん剤の例としてカバジタキセルがある。カバジタキセルは微小管重合阻害剤で、日本では 2013 年 7 月に NDA され、2014 年 7 月に前立腺がんの適応で承認された。承認の根拠となったピボタル試験は海外第 III 相試験であり、安全性解析対象集団は 742 名で、本章で示した中央値より多かった⁷⁸。2014 年 12 月に厚生労働省より使用上の注意の改訂指示通知が発出され、添付文書の重要な基本的注意に骨髄抑制が追加された。その他の例としてソラフェニブがある。ソラフェニブは複数のセリン・スレオニンキナーゼ及び受容体型チロシンキナーゼを標的とするマルチキナーゼ阻害剤で、日本では 2006 年 6 月に NDA され、2008 年 1 月に根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の適応で承認された。承認の根拠となったピボタル試験は海外第 III 相試験であり、安全性解析対象集団は 768 名で、本章で示した中央値より多かった⁷⁹。2008 年 12 月には急性肺障害及び間質性肺炎に対してブルーレーターが発出された。また、使用上の注意の改訂指示通知が発出され、添付文書の重要な基本的注意及び重大な副作用に急性肺障害及び間質性肺炎が追加された。

本章で得られた結果には以下の限界がある。第一に、本章の研究はレトロスペクティブであるため、結果の頑健性には限界がある。第二に、本章で対象としたサンプル数は限られているが、サンプル数を蓄積することでより信頼性の高い結果が得られる可能性がある。第三に、本章ではその目的にもとづき独立変数には抗がん剤の開発及び薬事承認に関する要因を設定した。しかし、市販後に関する独立変数が抗がん剤に対する安全対策措置の発生に関係する可能性もある。これらの限界はあるが、第一章第三節「本研究の目的」で先述した本章の目的は十分に達成できたと考える。

第五節 小括

日本で承認された抗がん剤に対する安全対策措置は、多くが承認から 2 年以内に発生していた。開発及び薬事承認に関する要因のうち、安全対策措置の発生に正に関係する要因はピボタル試験の患者数であり、負に関係する要因はモノクローナル抗体であった。新規抗がん剤の承認後 2 年間及びモノクローナル抗体以外の抗がん剤では、市販後のフォローアップが特に注意深く実施されるべきである。また、薬事承認の根拠となったピボタル試験に多くの患者が参加した場合でも市販後のフォローアップは重要と考えられる。

総括

本研究では、希少疾病用抗がん剤の開発の特徴と影響する要因及び抗がん剤に対する市販後の安全対策措置の特徴と影響する要因を明らかにした。

第一章では、製薬企業ががん領域での R&D を活発化していること及び日本において抗がん剤の承認件数が増加していることを示すとともに、その背景として抗がん剤の変遷、医薬品の開発戦略の変遷、製薬企業のビジネスモデルの変遷を概説した上で、本研究の対象及び目的を示した。

第二章では、希少疾病用抗がん剤の薬事承認とピボタル試験に注目した。2004 年 4 月から 2017 年 11 月に日本で承認された 101 の抗がん剤による 173 の適応症を対象とした。希少疾病用抗がん剤の日本における承認件数は増加傾向にあり、2014–2015 年、2016–2017 年の希少疾病用抗がん剤の承認件数はその他の抗がん剤の承認件数を上回った。希少疾病用抗がん剤の日本における審査期間はその他の抗がん剤と比較して短かった。日本で承認された希少疾病用抗がん剤のピボタル試験ではその他の抗がん剤と比較して第 II 相、非無作為化、非対照が選択される割合が高く、試験に組み入れられた患者数は少なかった。主要評価項目は奏効率が選択される割合が高かった。奏効率に正に関係する要因は、標的分子による適応症の制限、治療ラインによる適応症の制限（二次治療以降）及び FDA による accelerated approval であり、負に関係する要因はブリッジング戦略であった。第二章の研究は、希少疾病用抗がん剤の日本における最新の承認動向を示し、希少疾病用抗がん剤の薬事承認の特徴、ピボタル試験の特徴及び主要評価項目に関係する要因を明確にしたことで、希少疾病用抗がん剤の効率的な開発の一助になると考えられる。

第三章では、希少疾病用抗がん剤の承認ラグに注目した。2004 年 4 月から 2017 年 11 月に日本で承認された 84 の抗がん剤による 142 の適応症を対象とした。希少疾病用抗がん剤の承認ラグは 2016–2017 年において依然として存在していた。希少疾病用抗がん剤の承認ラグに影響する主要な要素は申請ラグであった。希少疾病用抗がん剤の申請ラグはその他の抗がん剤と比較して長かった。希少疾病用抗がん剤の申請ラグに正に関係する要因は外部提携であり、負に関係する要因は FDA による breakthrough therapy designation であった。製薬企業が外部提携の改善に取り組むことで、日本における希少疾病用抗がん剤の申請ラグが短縮され、承認ラグの短縮に寄与する可能性がある。第三章の研究は、希少疾病用抗がん剤の承認ラグの現状を示し、承認ラグに影響する主要な要素が申請ラグであり、それに関係する要因を明確にしたことで、希少疾病用抗がん剤の効率的な開発及び承認ラグ短縮の一助になると考えられる。

第四章では、希少疾病用抗がん剤の申請ラグに注目した。2004 年 4 月から 2017 年 12 月に日本で承認された 76 の抗がん剤による 123 の適応症を対象とした。希少疾病用抗がん剤の申請ラグは 2016–2017 年において依然として存在していた。希少疾病用抗がん剤の申請ラグに影響する

主要な要素は開発開始ラグであった。希少疾病用抗がん剤の開発開始ラグはその他の抗がん剤と比較して長かった。希少疾病用抗がん剤の開発開始ラグに正に関係する要因は細胞障害性抗がん剤であり、負に関係する要因はFDAによる breakthrough therapy designation であった。第三章の結果も考慮すると、breakthrough therapy designation 又は breakthrough therapy designation の潜在性は日本における希少疾病用抗がん剤の開発開始ラグを短縮し、申請ラグ及び承認ラグの短縮に寄与する可能性がある。第四章の研究は、希少疾病用抗がん剤の申請ラグの現状を示し、申請ラグに影響する主要な要素が開発開始ラグであり、それに関係する要因を明確にしたことで、希少疾病用抗がん剤の効率的な開発及び申請ラグ短縮の一助になると考えられる。

第五章では、抗がん剤に対する市販後の安全対策措置に注目した。2004年4月から2016年7月に日本で承認された63の抗がん剤を対象とした。日本で承認された抗がん剤に対する安全対策措置は、多くが承認から2年以内に発生していた。開発及び薬事承認に関する要因のうち、安全対策措置の発生に正に関係する要因はピボタル試験の患者数であり、負に関係する要因はモノクローナル抗体であった。新規抗がん剤の承認後2年間及びモノクローナル抗体以外の抗がん剤では、市販後のフォローアップが特に注意深く実施されるべきである。また、薬事承認の根拠となったピボタル試験に多くの患者が参加した場合でも市販後のフォローアップは重要と考えられる。第五章の研究は、日本で承認された抗がん剤に対する安全対策措置の特徴及び発生に関係する要因を明確にしたことで、抗がん剤の効果的な育薬の一助になると考えられる。

がんを取り巻く環境は刻々と変化している。希少がんや希少フラクションに対しては、従来の試験デザインとは異なる N-of-1 試験、バスケット試験、アンブレラ試験等の代替的デザインが提唱され、その一部は応用が始まっている。これらの代替的デザインにより、患者数が少ない希少がんや希少フラクションにおいても効率的に臨床エビデンスを得られる可能性がある。また、がんを対象とした新たな治療法として、免疫細胞療法や遺伝子治療等の R&D が進展している。これらの治療法はがんの治療体系を大きく変える可能性を秘めているが、従来の治療とは異なる特徴を有すると考えられる。本研究が、抗がん剤の効率的な開発と効果的な育薬の一助になるとともに、新たな環境変化を踏まえた抗がん剤のレギュラトリーサイエンス研究の進展に貢献することを期待したい。

参考文献

1. 厚生労働省. 平成 29 年 (2017) 人口動態統計 (確定数) の概況. 2018.
https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei17/dl/10_h6.pdf (accessed 7 Jan 2019)
2. 橋本宗明. 癌領域に投資を集中させるグローバル大手製薬. 日経バイオテク ONLINE. 2018.
http://bizboard.nikkeibp.co.jp/bp_bto/atcl/report/16/082200006/032000043/?bzb_pt=0&ST=pharma&SRV=pharma (accessed 7 Jan 2019)
3. 宇田川響, 大江裕一郎. がん薬物療法の変遷. 日本臨牀 72 巻 増刊号 2 最新がん薬物療法学—がん薬物療法の最新知見—. 日本臨牀社; 2014:7-13.
4. Boyd N, Dancey JE, Gilks CB, Huntsman DG. Rare cancers: a sea of opportunity. *Lancet Oncol.* 2016;17(2):e52-e61.
5. 津端由佳里, 須谷顕尚, 磯部威. 副作用対策. 日本内科学会雑誌. 2009;98(8):1918-1924.
6. Widakowich C, de Castro G, Jr., de Azambuja E, Dinh P, Awada A. Review: side effects of approved molecular targeted therapies in solid cancers. *Oncologist.* 2007;12(12):1443-1455.
7. 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.
8. Kumar Kakkar A, Dahiya N. The evolving drug development landscape: from blockbusters to niche busters in the orphan drug space. *Drug Dev Res.* 2014;75(4):231-234.
9. Cartwright H, Ahmed T. IMS PharmaDeals: Review of 2016. *Pharma Deals Review.* 2017;2017(3):18-19.
10. 厚生労働省. 「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. 2005. <https://www.pmda.go.jp/files/000206740.pdf> (accessed 7 Jan 2019)
11. 医薬品医療機器総合機構. 承認審査業務 (申請・審査等). <https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/0001.html> (accessed 7 Jan 2019)
12. Mol PG, Arnardottir AH, Motola D, et al. Post-approval safety issues with innovative drugs: a European cohort study. *Drug Saf.* 2013;36(11):1105-1115.
13. 医薬品医療機器総合機構. 安全性対策業務の概要.
<https://www.pmda.go.jp/safety/outline/0001.html> (accessed 7 Jan 2019)
14. Gaddipati H, Liu K, Pariser A, Pazdur R. Rare cancer trial design: lessons from FDA approvals. *Clin Cancer Res.* 2012;18(19):5172-5178.
15. Kesselheim AS, Myers JA, Avorn J. Characteristics of clinical trials to support approval of orphan vs nonorphan drugs for cancer. *Jama.* 2011;305(22):2320-2326.
16. Yonemori K, Hirakawa A, Ando M, et al. The notorious "drug lag" for oncology drugs in Japan. *Invest New Drugs.* 2011;29(4):706-712.
17. Kawabata-Shoda E, Masuda S, Kimura H. Anticancer drug development from traditional cytotoxic to targeted therapies: evidence of shorter drug research and development time, and shorter drug lag in Japan. *J Clin Pharm Ther.* 2012;37(5):547-552.
18. Tanaka M, Matsumaru N, Tsukamoto K. Influence of expedited programs in the United States on oncology drug development in Japan. *Ther Innov Reg Sci.* 2018. doi:10.1177/2168479018769288
19. Lasser KE, Allen PD, Woolhandler SJ, Himmelstein DU, Wolfe SM, Bor DH. Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. *Jama.* 2002;287(17):2215-2220.
20. Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, Straus SM, Schellekens H, Leufkens HG, Egberts AC. Safety-related regulatory actions for biologicals approved in the United States and the European Union.

- Jama*. 2008;300(16):1887-1896.
21. Heemstra HE, Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, de Vreuh RL, Leufkens HG. Safety-related regulatory actions for orphan drugs in the US and EU: a cohort study. *Drug Saf*. 2010;33(2):127-137.
 22. 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):1976-1985.
 23. Fujikawa M, Ono S. Analysis of safety-related regulatory actions for new drugs in Japan by nature of identified risks. *Pharmaceut Med*. 2017;31(5):317-327.
 24. Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG, et al. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer*. 2011;47(17):2493-2511.
 25. 下井辰徳, 米盛勸. 希少がんの定義と治療開発における問題点と戦略. 腫瘍内科 第 17 巻 第 3 号. 科学評論社; 2016:260-263.
 26. Greenlee RT, Goodman MT, Lynch CF, Platz CE, Havener LA, Howe HL. The occurrence of rare cancers in U.S. adults, 1995-2004. *Public Health Rep*. 2010;125(1):28-43.
 27. 佐瀬一洋. 希少がんにおける臨床開発の問題と欧米との比較－医師としてそして患者として－. 腫瘍内科 第 19 巻 第 5 号. 科学評論社; 2017:610-617.
 28. 田村研治. 編集にあたって－希少がんの治療戦略－. 腫瘍内科 第 17 巻 第 3 号. 科学評論社; 2016:259.
 29. 岡本渉. 患者レジストリージャパンイニシアチブ. 腫瘍内科 第 19 巻 第 5 号. 科学評論社; 2017:618-620.
 30. 厚生労働省. 希少疾病用医薬品の指定制度の概要.
<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000068484.html> (accessed 7 Jan 2019)
 31. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(3):452-458.
 32. Billingham L, Malottki K, Steven N. Research methods to change clinical practice for patients with rare cancers. *Lancet Oncol*. 2016;17(2):e70-e80.
 33. 厚生労働省. 「新医薬品に係る承認審査の標準的プロセスにおけるタイムライン」の改定について. 2015. <https://www.pmda.go.jp/files/000159256.pdf> (accessed 7 Jan 2019)
 34. 厚生労働省. 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. 2006. <https://www.pmda.go.jp/files/000206211.pdf> (accessed 7 Jan 2019)
 35. U.S. Food and Drug Administration. Rare diseases: common issues in drug development guidance for industry. 2015.
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM458485.pdf> (accessed 7 Jan 2019)
 36. European Medicines Agency. Guideline on clinical trials in small populations. 2006.
https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-trials-small-populations_en.pdf (accessed 7 Jan 2019)
 37. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry expedited programs for serious conditions – drugs and biologics. 2014.
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM358301.pdf> (accessed 7 Jan 2019)
 38. Maeda H, Kurokawa T. Acceptance of surrogate end points in clinical trials supporting approval of drugs for cancer treatment by the Japanese regulatory agency. *Ann Oncol*. 2015;26(1):211-216.

39. 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):212-218.
40. 辻香織. 日本におけるドラッグラグの現状と要因－新有効成分含有医薬品 398 薬剤を対象とした米国・EU との比較－. *薬理と治療*. 2009;37(6):457-95.
41. 厚生労働省. 未承認薬使用問題検討会議. 2005.
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/01/dl/s0124-9a.pdf> (accessed 7 Jan 2019)
42. 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. 2008.
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/02/dl/s0208-9b.pdf> (accessed 7 Jan 2019)
43. 島谷克義, 須藤隆夫. 開発戦略における日本の課題. *医療と社会*. 2005;15(1):43-51.
44. Tsuji K, Tsutani K. Approval of new drugs 1999-2007: comparison of the US, the EU and Japan situations. *J Clin Pharm Ther*. 2010;35(3):289-301.
45. Nagai S, Ozawa K. Clinical trial designs to obtain marketing authorization of drugs for haematological malignancy in Japan, the EU and the US. *Br J Haematol*. 2016;174(2):249-254.
46. Noguchi E, Kuchiba A, Yonemori K, et al. Current situation and problems of 'drug lag' for oncology drugs in Japan. *Ann Oncol. suppl*. 2017;28:x180-x181.
47. 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):533-541.
48. 文部科学省, 厚生労働省. 全国治験活性化 3 カ年計画. 2003.
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/03/dl/s0329-13i.pdf> (accessed 7 Jan 2019)
49. 文部科学省, 厚生労働省. 新たな治験活性化 5 カ年計画. 2007.
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/03/dl/s0330-5a.pdf> (accessed 7 Jan 2019)
50. 文部科学省, 厚生労働省, 経済産業省. 革新的医薬品・医療機器創出のための 5 か年戦略. 2007. <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2009/03/dl/h0305-1b.pdf> (accessed 7 Jan 2019)
51. 厚生労働省. 有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会報告書. 2007.
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/07/dl/s0730-10a.pdf> (accessed 7 Jan 2019)
52. 厚生労働省, 医薬品医療機器総合機構. 医薬品医療機器総合機構の第 2 期中期目標・中期計画の概要. 2009. <https://www.pmda.go.jp/files/000154549.pdf> (accessed 7 Jan 2019)
53. 栗村眞一郎. 新薬審査期間の日米欧比較－2017 年承認実績を中心に－. 政策研ニュース No.55. 医薬産業政策研究所; 2018:36-40.
54. 医薬品医療機器総合機構. 平成 28 年度のこれまでの事業実績と今後の取組みについて<審査・安全対策等業務>. 2016. <https://www.pmda.go.jp/files/000215764.pdf> (accessed 7 Jan 2019)
55. 医薬品医療機器総合機構. 平成 29 年度のこれまでの事業実績と今後の取組みについて<審査・安全対策等業務>. 2017. <https://www.pmda.go.jp/files/000222042.pdf> (accessed 7 Jan 2019)
56. Ito Y, Narimatsu H, Fukui T, Fukao A, Yoshioka T. Critical review of 'Public domain application': a flexible drug approval system in Japan. *Ann Oncol*. 2013;24(5):1297-1305.
57. Maeda H, Kurokawa T. Differences in maximum tolerated doses and approval doses of molecularly targeted oncology drug between Japan and Western countries. *Invest New Drugs*. 2014;32(4):661-669.
58. 医薬品医療機器総合機構. プラトレキサー審査報告書. 2017.
http://www.pmda.go.jp/drugs/2017/P20170605001/770098000_22900AMX00585_A100_1.pdf

- (accessed 7 Jan 2019)
59. ムンディファーマ株式会社. ジフォルタ注射液 20mg に関する資料. 2017.
www.pmda.go.jp/drugs/2017/P20170605001/index.html (accessed 7 Jan 2019)
 60. U.S. Food and Drug Administration. Approval letter for pralatrexate. 2009.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2009/022468s000ltr.pdf (accessed 7 Jan 2019)
 61. Jones A. Minimizing leakage of value from R&D alliances. *Nat Rev Drug Discov*. 2007;6(9):711-719.
 62. 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*. 2018.
doi:10.1007/s10637-018-0612-y
 63. 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.
 64. 医薬品医療機器総合機構. クロファラビン審査報告書. 2013.
http://www.pmda.go.jp/drugs/2013/P201300047/34053100_22500AMX00882000_A100_3.pdf (accessed 7 Jan 2019)
 65. U.S. Food and Drug Administration. Medical Review(s) for clofarabine. 2004.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/21-673_Clolar_medr.PDF (accessed 7 Jan 2019)
 66. Sanof (Genzyme, a Sanof Company). A study of clofarabine in Japanese patients with acute myeloid leukemia (AML). ClinicalTrials.gov. 2014.
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01090167> (accessed 7 Jan 2019)
 67. 厚生労働省. 先駆けパッケージ戦略. 2014.
https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/iyakuhin/topics/dl/tp140729-01-02.pdf (accessed 7 Jan 2019)
 68. Catapano AL, Papadopoulos N. The safety of therapeutic monoclonal antibodies: implications for cardiovascular disease and targeting the PCSK9 pathway. *Atherosclerosis*. 2013;228(1):18-28.
 69. Coulson A, Levy A, Gossell-Williams M. Monoclonal antibodies in cancer therapy: mechanisms, successes and limitations. *West Indian Med J*. 2014;63(6):650-654.
 70. Nakayama H, Tsukamoto K. Unique characteristics of regulatory approval and pivotal studies of orphan anticancer drugs in Japan. *Invest New Drugs*. 2018;36(4):702-708.
 71. Nakayama H, Matsumaru N, Tsukamoto K. Delays in new drug applications and associated factors for orphan anticancer drugs in Japan compared with the USA. *Pharmaceut Med*. 2018;32(6):403-12.
 72. 医薬品医療機器総合機構. 緊急安全性情報 (イエローレター)・安全性速報 (ブルーレター). <https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/calling-attention/esc-rsc/0001.html> (accessed 7 Jan 2019)
 73. Ishiguro C, Misu T, Iwasa E, Izawa T. Analysis of safety-related regulatory actions by Japan's pharmaceutical regulatory agency. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(11):1314-1320.
 74. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03. 2010. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40 (accessed 7 Jan 2019)
 75. 厚生労働省. 医薬品の条件付き早期承認制度の実施について. 2017.
<https://www.pmda.go.jp/files/000220723.pdf> (accessed 7 Jan 2019)

76. 厚生労働省. 「医薬品リスク管理計画」の実施について. 医薬品・医療機器等安全性情報 No. 300. 2013:3-7. <https://www.pmda.go.jp/files/000143744.pdf> (accessed 7 Jan 2019)
77. 医薬品医療機器総合機構. 医薬品リスク管理計画（RMP：Risk Management Plan）. <https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0002.html> (accessed 7 Jan 2019)
78. 医薬品医療機器総合機構. カバジタキセル審査報告書. 2014. http://www.pmda.go.jp/drugs/2014/P201400085/780069000_22600AMX00751_A100_1.pdf (accessed 7 Jan 2019)
79. 医薬品医療機器総合機構. ソラフェニブ審査報告書. 2007. http://www.pmda.go.jp/drugs/2008/P200800005/630004000_22000AMX00014000_A100_1.pdf (accessed 7 Jan 2019)

略号及び用語の定義一覧

略号	英語	日本語
AIC	Akaike's Information Criterion	赤池情報量規準
BL	Blue Letter	ブルーレター
BLA	biologics license application	生物学的製剤承認申請
CA	careful administration	慎重投与
CSAR	clinically significant adverse reactions	重大な副作用
FDA	US Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IND	investigational new drug	臨床試験実施申請資料
iNDA	initial new drug application	初回製造販売承認申請
IP	important precautions	重要な基本的注意
IQR	interquartile range	四分位数範囲
NDA	new drug application	製造販売承認申請
ON	official notification	使用上の注意の改訂指示通知
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
R&D	research and development	研究開発
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画
sNDA	supplemental new drug application	製造販売承認事項一部変更申請
W	warnings	警告

投稿論文

本博士学位論文は、以下の投稿論文を基礎としてまとめた。

1. Nakayama H, Tsukamoto K. Unique characteristics of regulatory approval and pivotal studies of orphan anticancer drugs in Japan. *Investigational New Drugs*. 2018;36(4):702-8. doi:10.1007/s10637-018-0603-z
2. Nakayama H, Matsumaru N, Tsukamoto K. The drug lag and associated factors for orphan anticancer drugs in Japan compared to the United States. *Investigational New Drugs*. 2018. doi:10.1007/s10637-018-0612-y
3. Nakayama H, Matsumaru N, Tsukamoto K. Delays in new drug applications and associated factors for orphan anticancer drugs in Japan compared with the USA. *Pharmaceutical Medicine*. 2018;32(6):403-12. doi:10.1007/s40290-018-0257-3
4. Nakayama H, Matsumaru N, Tsukamoto K. Safety-related regulatory actions and risk factors for anticancer drugs in Japan. *Pharmaceutical Medicine*. 2018. doi:10.1007/s40290-018-0260-8

謝辞

本研究に際し、終始御懇意なる御指導と御鞭撻を賜りました岐阜薬科大学グローバルレギュラトリーサイエンス研究室・塚本桂教授に衷心より感謝の意を表します。

本研究に際し、御懇意なる御指導と御鞭撻を賜りました岐阜薬科大学グローバルレギュラトリーサイエンス研究室・竹中登一客員教授、松丸直樹助教に感謝の意を表します。

本研究に際し、折に触れ有益な御助言を頂きましたアステラス製薬株式会社・田中誠博士、中野勝也修士に感謝致します。