

岐阜薬科大学博士（薬科学）学位論文
承認申請における日本人を対象とした検証試験の
要否に関する研究

井塚 俊介

2021 年

目次

序論	1
第一章 検証試験を実施しなくても承認を取得した医薬品の特徴	8
第一節 緒言.....	8
第二節 方法.....	11
(一) 対象医薬品の特定	11
(二) データ収集	11
(三) データ解析	12
第三節 結果.....	13
(一) 解析対象の医薬品	13
(二) 承認申請における日本検証試験実施の免除に影響を及ぼす要因	15
(三) 承認取得において検証試験の免除を予測するモデルの構築.....	21
第四節 考察.....	26
(一) 承認申請における日本検証試験実施の免除に影響を及ぼす因子	26
(二) 承認取得において検証試験の免除を予測するモデルの構築.....	29
(三) 本研究の限界.....	30
第五節 小括.....	30
第二章 検証試験を実施しなくても承認を取得した抗悪性腫瘍薬の特徴.....	32
第一節 緒言.....	32
第二節 方法.....	34
(一) 対象医薬品の特定	34
(二) データ収集	34
(三) データ解析	34
第三節 結果.....	35
(一) 解析対象の抗悪性腫瘍薬	35
(二) 承認申請における日本検証試験実施の免除に影響を及ぼす要因	35
第四節 考察.....	39
(一) 承認申請における日本検証試験実施の免除に影響を及ぼす因子	39
(二) 本研究の限界.....	45
第五節 小括.....	46
総括	47

略語一覧	49
引用文献	50
主論文の基礎となる公表論文	58

序論

従来、医薬品の臨床試験は、第I相、第II相及び第III相と順に進めていく。第I相試験は、治験薬を初めてヒトに適用する試験で、原則として少数の健康成人被験者における治験薬について、臨床安全用量の範囲並びに最大安全量を推定することを目的としている。第II相試験は探索的臨床試験であり、適切な疾病状態にある限られた数の患者において、治験薬の有効性と安全性を検討し、適応疾患や用法・用量の妥当性等、第III相試験に進むための情報を収集することを目的とする。第III相試験は、比較臨床試験及び一般臨床試験により、さらに多くの臨床試験データを収集し、対象とする適応症に対する治験薬の有効性及び安全性を精密かつ客観的に評価し、临床上の有用性の評価を目的とする検証試験であると定義されている[1]。頑健な臨床試験データを取得するには、検証試験を実施する必要がある。臨床試験に要する期間と費用は、開発する医薬品の対象疾患、地域（国内又は海外）により大きく異なるが、第I相試験に1-2年、費用は数億円、第II相試験に1-2年、費用は数十億円、第III相試験においては、試験期間や規模が大きく2年以上かかり、数百億円必要な試験もある[2]。さらに、日本においては、他のアジアの国と比較しても、臨床試験を実施する上で、試験期間が長く試験コストが高いことが報告されている[3]。このように、医薬品開発は一般的に長期間かつ費用のかかるプロセスであり[4]、日本で検証試験を実施することでさらに時間とコストがかかることが想定される。

科学の進歩と共に様々な疾患で疾患メカニズムの解明も進み、製薬企業の開発進展により、治療満足度や薬剤貢献度共に上昇しているものの、依然として治療満足度及び薬剤貢献度が低い疾患が存在する(Figure 1) [5]。特に、未だ有効な治療法がない疾患に対する医療ニーズ(Unmet Medical Needs; UMN)の高い疾患では、有効な治療法が確立されていないため、画期的な新薬を早期に開発して、早期に患者の手元に届けることが、強く望まれている[6]。

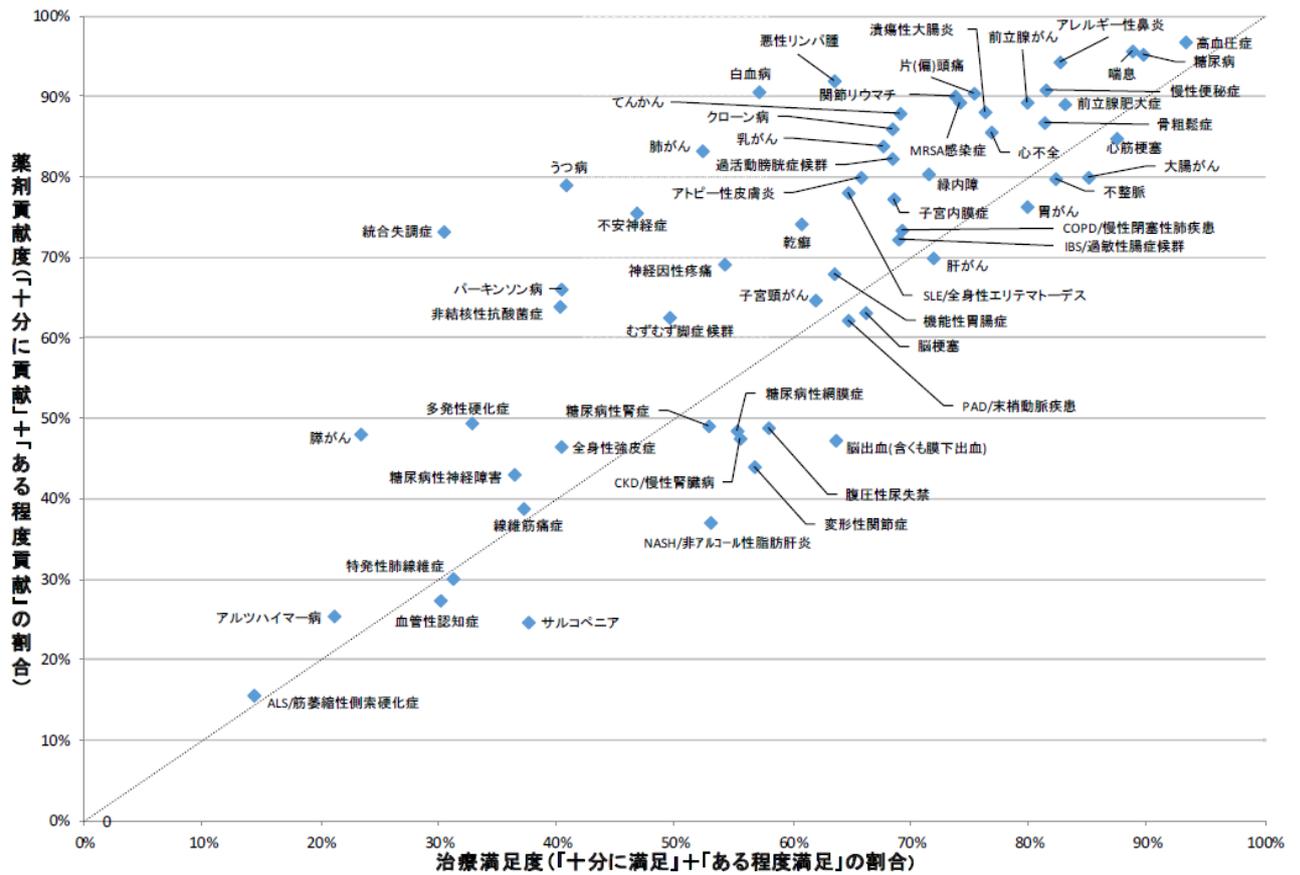


Figure 1 治療満足度と薬剤貢献度 (2019 年度調査結果)

公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団「令和2年度(2020年度)国内基盤技術調査報告書-60疾患の医療ニーズ調査【第6回】(分析編)」より転載

このような社会的な声を踏まえて、日米の各規制当局は、重篤な疾患に対する治療薬やUMNに対する治療薬等への患者早期アクセスを実現するために、開発促進策となる薬事上の特別措置を設けている[7, 8]。その一つとして、検証試験を実施前に、又は検証試験実施なしで、新薬の承認を与える制度がある。1992年に米国食品医薬品局(U.S. Food and Drug Administration; FDA)は、重篤な疾患のUMNを満たすため、検証的試験を実施する前に、真の評価項目以外の代替評価項目で一旦承認を与えるAccelerated Approval (AA)を施行した[9, 10]。さらに、FDAが優先審査等で開発を支援する Breakthrough Therapy (BT), Fast Track (FT), 目標審査期間を通常審査よりも短く設定する優先審査(Priority review; PR)が制定されている。

日本においても、優先対面助言や事前評価相談、優先審査、希少疾病用医薬品指定のように、米国の開発支援策と同様の制度が設けられており、2017年に厚生労働省が条件付き早期承認制度を施行した[11]。この制度は、2021年8月に法制化され[12]、重篤な疾患に対して医療上有用性が高い医薬品を早期に実用化することを目的に制定されており、日本での治験実施が困難あるいは実施可能であっても治験の実施にかなりの長期間を有する場合には、検証試験の成績を求めることなく、市販後に必要な調査等を実施することを条件として製造販売を承認するというものである。本制度施行以前から、上記のような場合には、状況に応じて個別に検証試験の成績の要否について検討されてきたものの、より手順や取扱いを明確にすることにより、企業における開発予見性を高めることから、制度化された。開発予見性が高まることで、製薬企業が日本における新薬承認のための最適な臨床データパッケージを設計することに貢献し、製薬企業の研究開発コスト低減と効率性向上が見込まれることから開発促進に繋がることが期待される。本制度の概要をFigure 2に示す。

医薬品の条件付き早期承認制度

重篤で有効な治療方法が乏しい疾患の医薬品で、患者数が少ない等の理由で検証的臨床試験の実施が困難なものや、長期間を要するものについて、承認申請時に検証的臨床試験以外の臨床試験等で一定程度の有効性及び安全性を確認した上で、製販後に有効性・安全性の再確認等のために必要な調査等を実施すること等を承認条件により付与する取扱いを整理・明確化し、重篤な疾患に対して医療上の有用性が高い医薬品を早期に実用化する。平成29年10月20日付け通知発出

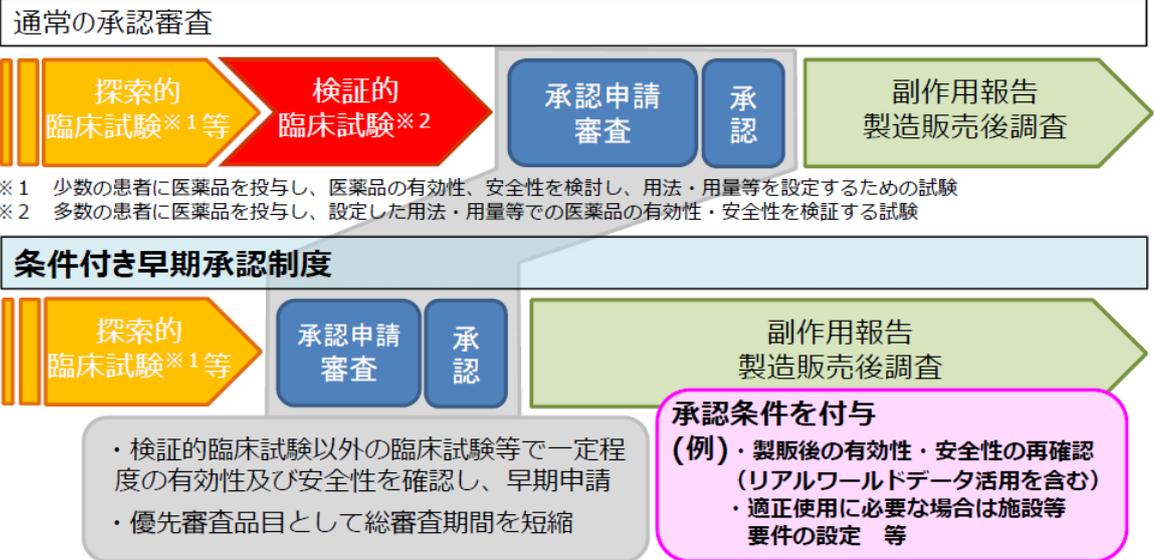


Figure 2 医薬品の条件付き早期承認制度

出典：厚生労働省ホームページ <<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000184922.pdf>>

本制度の対象と想定される医薬品としては、以下の1から4のいずれにも当てはまる医薬品とされている。

1. 適応疾患の重篤性

- 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）であること
- 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であること

2. 医療上の有用性

- 既存の治療法、予防法若しくは診断法がないこと
- 有効性、安全性、肉体的・精神的な患者負担の観点から、医療上の有用性が既存の治療法、予防法若しくは診断法より優れていること

3. 検証試験の実施が困難であるか、実施可能であっても患者数が少ないこと等により実施に相当の期間を要すると判断されるもの
4. 検証試験以外の臨床試験等の成績その他の情報により、一定の有効性・安全性が示されると判断されるもの

Figure 1で示したように、薬剤貢献度や治療満足度は多くの疾患で高まっており、多くの疾患では、エビデンスが十分にある優れた治療薬が存在している。薬剤貢献度や治療満足度が高い疾患で新薬を上市するためには、エビデンスが十分にある優れた治療薬に対する有効性あるいは安全性の優越性または非劣勢を検証する必要があるため、試験規模も大きくなる可能性が高く、開発難易度が高い。そのため、製薬企業の開発戦略は、がんや中枢神経系等UMNの高い疾患領域にシフトしている[5]。本制度が2017年に施行されUMNの高い疾患の治療薬の開発予見性が高まったものの、これまでに本制度を活用して承認された新有効成分含有医薬品は非常に少ない。

抗悪性腫瘍薬の日本での新薬承認において、日本の第II相試験及び第III相試験実施の免除に影響を与える因子について検討がなされており、FDAからのFT指定がその重要な因子であるとの報告がある[13]。FDAにおけるFT指定の理由は、その医薬品の臨床的重要性であるため、日本の当局もFDAと同様の臨床的重要性を重視した可能性が考えられるとされていた。一方、検証試験の必要性の有無を判断する明確かつ定量的な基準がなければ、ある医薬品で検証試験が免除される基準を満たしているかどうかを予測するのは非常に困難である。例えば、切除不能な進行性又は再発性結腸／直腸癌を適応症として、日本で承認された3品目の医薬品の製造販売申請で提出された臨床データパッケージにおいて、実施された検証試験はそれぞれ異なっていた[14-16]。医療上の有用性に関してはそれぞれ異なる可能性があるものの、対象となる適応症は類似しているため、条件付き早期承認制度の規制に従うと、臨床データパッケージで検証試験が必要かどうかは類似していると推測される。これらの3品目の中で、トリフルリジン及びチピラシルの配合剤は、日本で実施した第II相試験の結果のみ承認され[14]、アフリベルセプトは日本の第II相試験の結果と海外で実

施した第Ⅲ相試験の結果で承認され[15]、レゴラフェニブは日本を含む国際共同第Ⅲ相試験の結果で承認されていた[16]。このように、新薬承認に必要な臨床データパッケージを予測するのは非常に困難である。

また、医薬品規制調和会議(International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ICH)のガイドライン E5「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」が公表され[17]、承認申請に必要な検証試験を必ずしも国内で実施することは求められなくなり、日本人と外国人のデータを繋ぐブリッジング戦略が用いられるようになってきている[18, 19]。一方で、海外で実施された検証試験に基づいて日本での検証試験の実施なく承認された医薬品の場合については、日本での検証試験の必要性の有無に関して、明確かつ定量的な基準は報告されていない。

承認申請に必要な臨床データパッケージは、開発コストや開発期間を左右する重要な要素である一方、上記の通り、承認に最低限必要な臨床データパッケージを予測するのは困難である。抗悪性腫瘍薬の開発は日本国外で開始され、2001年から2014年の間に日本で承認された抗悪性腫瘍薬の66.7%が外国企業によって開発されたとの報告がある[20]。日本で検証試験を実施する場合、その長期にわたる開発期間や高いコスト、さらには、市場原理に基づかない薬価見直し等も原因で、製薬企業、特に外国企業において、日本での開発を躊躇し、日本での開発着手の遅れにつながる可能性がある[21]。この日本での開発着手の遅延は、海外で承認された新薬が日本で承認されていないという「ドラッグラグ」の問題の要因となり[22]、治療に必要な新薬が早期に患者の手元に届かないという問題が起こりうる。抗悪性腫瘍薬の日米間のドラッグラグは減少し、2001年には37ヵ月あった承認ラグが9.4ヵ月に短縮したと報告されている[20]一方で、人口10万人あたり6人未満の罹患率の希少癌では、依然としてドラッグラグは変わらず存在し、その原因が開発着手の遅延にある[23]。上記を踏まえ、日本における検証試験の実施を免除する基準をさらに明確化し、さらに検証試験実施の可否を予測するモデルを確立することで、製薬企業が医薬品を早期開発する上で最適化された臨床データパッケージを設計するのに貢献し、日本における早期開発を躊躇することなく、UMNの高い新薬の開発を促進し、患者早期アクセスにつながる可能性

があると考えられる。

以上のことから、第一章では、日本で検証試験を実施なしに承認された医薬品の特徴を分析することを目的とした。さらに、日本での検証試験実施の免除を予測するモデルを構築することを目的とした。第二章では、抗悪性腫瘍薬に絞って、日本で検証試験実施なしに承認された医薬品の特徴を分析することとした。

第一章 検証試験を実施しなくても承認を取得した医薬品の特徴

第一節 緒言

日本で検証試験を実施しなくても承認を取得した医薬品の特徴を分析するにあたり、2017年に施行された条件付き早期承認制度[11]に規定された条件を精査し、予測因子について検討した。

最初に、「適応疾患の重篤性」に関しては、医薬品の疾患の分類毎に日本での検証試験実施の有無を調べることにした。

第二に、「医療上の有用性」の観点では、薬価算定方式及び薬価の補正加算に着目した。日本における一般的な新医薬品の薬価算定方式として、類似薬（効能及び効果、薬理作用、組成及び化学構造式、投与形態、剤形区分、剤形及び用法からみて類似性があると認められるもの）のある医薬品では、類似薬効比較方式が用いられ、類似薬のない医薬品では、製造（輸入）原価に販売費、一般管理費、営業利益、流通経費、消費税等を加えた額を薬価として算定する原価計算方式が用いられる[24]。原価計算方式で算定される医薬品は、一般的に類似薬がないため、既存の治療法がない医薬品であると考えた。さらに、医療上の有用性が既存の治療法より優れているという点では、日本における薬価の補正加算が、Figure 3のように規定されており[25]、臨床上有用性が高い医薬品には補正加算が付与されている可能性が高いため、着目した。

画期性加算(70~120%)

次の要件を全て満たす新規収載品

- イ 臨床上有用や新規の作用機序を有すること。
- ロ 類似薬に比して、高い有効性又は安全性を有することが、客観的に示されていること。
- ハ 当該新規収載品により、当該新規収載品の対象となる疾病又は負傷の治療方法の改善が客観的に示されていること

有用性加算(I) (35~60%)

画期性加算の3要件のうち2つの要件を満たす新規収載品

有用性加算(II) (5~30%)

次のいずれかの要件を満たす新規収載品

- イ 臨床上有用な新規の作用機序を有すること。
- ロ 類似薬に比して、高い有効性又は安全性を有することが、客観的に示されていること。
- ハ 当該新規収載品により、当該新規収載品の対象となる疾病又は負傷の治療方法の改善が客観的に示されていること。
- ニ 製剤における工夫により、類似薬に比して、高い医療上の有用性を有することが、客観的に示されていること。

Figure 3 新医薬品の薬価算定方式

出典：厚生労働省ホームページ上の中央社会保険医療協議会の新医薬品の薬価算定方式の資料を一部抜粋

< <https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000027ha4-att/2r98520000027p4k.pdf> >

第三に、「検証試験の実施が困難又は患者数が少なく実施に時間がかかる」という点については、日本で希少疾病用医薬品指定に着目した。希少疾病用医薬品指定に関しては、次の二つの要件を満たす必要がある。

1. 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。
2. 医療上の必要性：重篤な疾患を対象とするとともに、以下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
 - 代替する適切な医薬品又は治療法がないこと。
 - 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。

最後に、米国の薬事上の早期承認のための特別措置に指定された抗悪腫瘍薬が日本の開発期間を短縮させることが報告されている[26]。この理由として、日本の承認審査前に、米国の薬事上の特別措置が適用されていることにより、検証試験の実施が免除され、その結果開発期間が短縮されていると推測し、調査対象医薬品が米国で検証試験の実施なく代替評価項目での承認を許可するAA指定されているか、調査を行った。米国では、規制当局が開発をサポートする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PR、希少疾患に対する医薬品開発の促進を目的とした希少疾病用医薬品指定の制度があるが、その中で、AAが、検証試験の成績が得られる前に承認を与えるという観点で、日本の条件付早期承認制度に類似しているため、AAに絞って、精査することとした。

本章では、上記の予測因子に着目し、日本で検証試験を実施しなくても承認された医薬品の特徴を分析した。

第二節 方法

(一) 対象医薬品の特定

2010年4月から2020年3月の10年間に日本で新有効成分含有医薬品として承認された医療用医薬品を調査対象とした。医薬品医療機器総合機構(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; PMDA)ホームページの「新医薬品の承認品目一覧」より承認医薬品を特定した[27]。本研究の解析に、薬価算定に関連した情報をデータソースとして用いるため、承認医薬品の内薬価収載されていない医薬品を対象から除外した。

また、PMDAのホームページの「医療用医薬品情報検索」を利用し[28]、審査報告書から詳細情報を調査し、「臨床的有効性及び臨床安全性に関する資料並びに機構における審査の概略」の項の有効性及び安全性に関する臨床試験一覧の評価資料に、国内第III相試験又は日本を含む国際共同試験第III相試験が含まれているかを特定した。

(二) データ収集

特定した調査対象医薬品に対して、どのような疾患において日本で検証試験が実施されていないか検討するため、疾患領域を世界保健機構解剖治療化学(Anatomical therapeutic chemical; ATC)/規定一日用量インデックスにて分類した[29]。ATC分類は、A (消化管と代謝作用)、B (血液と造血器官)、C (循環器系)、D (皮膚科用薬)、G (泌尿生殖器系と性ホルモン)、H (全身ホルモン製剤、性ホルモンとインスリンを除く)、J (全身用抗感染薬)、L (抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬)、M (筋骨格系)、N (神経系)、P (抗寄生虫薬、殺虫剤と防虫剤)、R (呼吸器系)、S (感覚器)、V (その他)、O (該当なし) の計15分類を用いて分類した。さらに、L (抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬) については、対象医薬品が多く、抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬では疾患の特徴も異なるため、L-A (抗悪性腫瘍薬) にさらに絞って、分類した。薬価算定方式の情報は、中央社会保険医療協議会 (中医協) が公開している新医薬品一覧表から取得し、薬価算定基準の原価計算方式又は類似薬効比較方式のどちらの方式で薬価算定を行っているか分類した。また、調査対象医薬品が、画期性

加算，有用性加算(I)又は(II)の補正加算を得ているか，中医協が公開している新医薬品一覧表から情報を取得した。希少疾病用医薬品指定は，新医薬品の承認品目一覧の備考欄から確認した。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。

(三) データ解析

日本で検証試験を実施しない／実施した医薬品を目的変数とし，その他の因子を説明変数として設定し，各説明因子の影響度合いをロジスティック単回帰分析にて解析した。統計的有意水準は $P < 0.05$ とした。また，日本での検証試験の免除を予測するためのモデルを開発するために，ロジスティック回帰分析を利用して傾向スコアを算出し，傾向スコアを日本で検証試験が免除される可能性を推測するための計算式に利用した。また，計算式の精度を評価するために受信者動作特性曲線（Receiver Operating Characteristic curve; ROC曲線）を作成し，閾値は感度と特異度の合計が最大となるポイントとして決定した。なお，全てのデータ解析には統計解析ソフトウェアEZR (version 1.54)を使用した[30]。

第三節 結果

(一) 解析対象の医薬品

2010年4月から2019年3月までに日本で承認された医薬品は1212品目あり，その内，新有効成分含有医薬品は406品目あった。406品目の内，保険収載されていない31品目を除いた375品目を本研究の解析対象として抽出した。

各年度に日本で承認された新有効成分含有医薬品の数をFigure 4に示す。毎年，日本では，5品目から15品目の医薬品が日本での検証試験を実施なしに，又は，日本を含むグローバルでの検証試験の実施なしに承認されており，特に増加及び減少傾向等は認められなかった。また，調査期間で，日本の早期承認制度を利用して承認された新有効成分含有医薬品は，ロルラチニブ（2018年度承認），ビルトラセン（2019年度承認），トラスツズマブ デルクステカン（2019年度承認）の3品目のみであった。

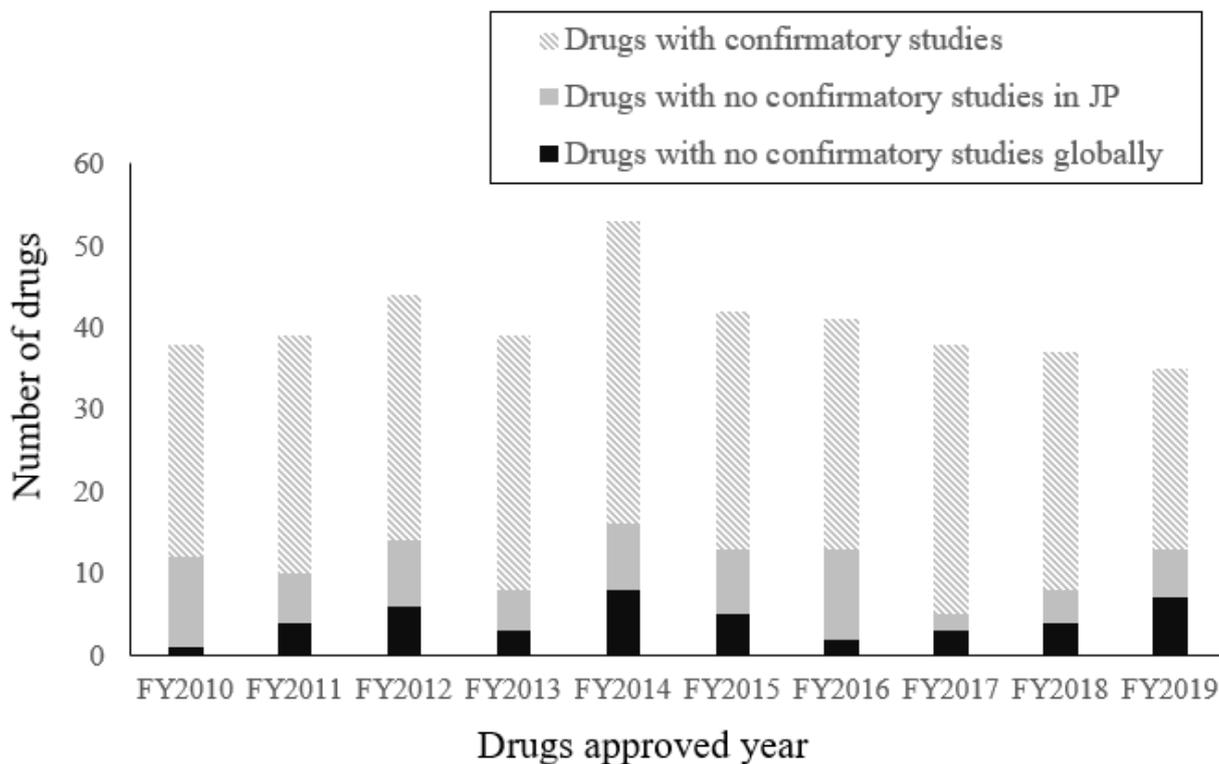


Figure 4 Number of drugs approved in each fiscal year

Diagonal bar shows the number of drugs with confirmatory studies in Japan. Gray bar shows the number of drugs with no confirmatory studies in Japan while with confirmatory studies abroad. Black bar shows the number of drugs with no confirmatory studies globally.

(二) 承認申請における日本検証試験実施の免除に影響を及ぼす要因

日本で検証試験を実施した医薬品及び実施していない医薬品の特徴をTable 1に示す。本研究の解析対象として抽出した新有効成分含有医薬品375品目の内、日本で検証試験を実施した医薬品は268品目、日本で検証試験を実施していない医薬品は107品目あった。また、日本で検証試験を実施していない医薬品の内、日本を含むグローバルで検証試験を実施していない医薬品が41品目、グローバルで検証試験を実施しているものの日本で検証試験を実施していない医薬品が66品目あった。

治療領域に関しては、抗悪性腫瘍薬及び免疫調節薬（ATC分類：L）及び抗悪性腫瘍薬（ATC分類：LA）で、日本で検証試験を実施していない割合がそれぞれ、55.2%、65.9%と高かった。また、抗寄生虫薬（ATC分類：P）では、品目数は少ないものの、全ての品目(100%)において日本で検証試験を実施していなかった。

薬価算定方法に関しては、原価計算方式で類似薬効比較方式に比して、日本で検証試験を実施していない割合が高く、それぞれ42.9%、22.4%であった。

日本で希少疾病用医薬品の指定及び米国でAA指定においても、日本で検証試験を実施していない割合が高く、それぞれ55.8%、77.8%であった。

Table 1 Characteristic of surveyed drugs

Characteristic	Drugs with no confirmatory clinical trials (n=107)			Drugs with confirmatory clinical trials (n=268)
	Total	With no confirmatory clinical trials globally (n=41)	With no confirmatory clinical trials in JP (n=66)	
Therapeutic classification				
A. Alimentary tract and metabolism	7 (14.6%)	6 (12.5%)	1 (2.1%)	41 (85.4%)
B. Blood and blood-forming organs	4 (11.1%)	0 (0%)	4 (11.1%)	32 (88.9%)
C. Cardiovascular system	1 (5.9%)	1 (5.9%)	0 (0%)	15 (88.2%)
D. Dermatological	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (100%)
G. Genito-urinary system and sex hormones	1 (16.7%)	0 (0%)	1 (16.7%)	5 (83.3%)
H. Systemic hormonal preparations, excluding sex hormones	1 (20.0%)	0 (0%)	1 (20.0%)	4 (80.0%)
J. General anti-infectives for systemic use	11 (25.0%)	3 (6.8%)	8 (18.2%)	33 (75.0%)
L. Antineoplastic and immunomodulating agents	64 (55.2%)	24 (20.7%)	40 (34.5%)	52 (44.8%)
L-A. Antineoplastic agents	54 (65.9%)	23 (28.0%)	31 (37.8%)	28 (34.1%)
M. Musculoskeletal system	2 (18.2%)	1 (9.1%)	1 (9.1%)	9 (81.8%)
N. Nervous system	3 (6.7%)	1 (2.2%)	2 (4.5%)	42 (93.3%)
P. Antiparasitic products	5 (100%)	2 (40%)	3 (60%)	0 (0%)
R. Respiratory system	3 (23.1%)	0 (0%)	3 (23.1%)	10 (76.9%)
S. Sensory organs	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (100%)
V. Various	5 (27.8%)	3 (16.7%)	2 (11.1%)	13 (72.2%)

Therapeutic area was classified according to Anatomical Therapeutic Chemical classification system.

Table 1 Characteristic of surveyed drugs (Continued)

Characteristic	Drugs with no confirmatory clinical trials (n=107)			Drugs with confirmatory clinical trials (n=268)
	Total	With no confirmatory clinical trials globally (n=41)	With no confirmatory clinical trials in JP (n=66)	
Drug pricing system				
Cost accounting method	48 (42.9%)	24 (21.4%)	24 (21.4%)	64 (57.1%)
Similar drug efficacy comparison method	59 (22.4%)	17 (6.5%)	42 (16.0%)	204 (77.6%)
Orphan Designation by PMDA				
Orphan designated	63 (55.8%)	26 (23.0%)	37 (32.7%)	50 (44.2%)
Accelerated approval (AA) designation by FDA				
AA designated	21 (77.8%)	13 (48.1%)	8 (29.6%)	6 (22.2%)
Premium rewards for drug pricing				
Breakthrough premium	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)
Usefulness premium I	5 (38.5%)	1 (7.7%)	4 (30.8%)	8 (61.5%)
Usefulness premium II	18 (28.6%)	9 (14.3%)	9 (14.3%)	45 (71.4%)

また、日本で検証試験が実施されたかどうかを被説明変数とし、医薬品の治療領域、薬価算定方法、日本での希少疾病医薬品指定、米国でのAA指定及び医薬品の有用性を説明変数としてロジスティック単回帰分析を行った。その結果をTable 2に示す。検討を行った説明変数の内、医薬品の治療領域として、抗悪性腫瘍薬及び免疫調節薬、抗悪性腫瘍薬、薬価算定方式として原価計算方式を採用、希少疾病医薬品指定、AA指定の医薬品において、有意に日本で検証試験を実施していなかった($P < 0.001$)。また、医薬品の治療領域として、抗悪性腫瘍薬及び免疫調節薬の内、抗悪性腫瘍薬に絞った方が、オッズ比で評価した結果、抗悪性腫瘍薬及び免疫調節薬と比較して、日本で検証試験を実施していない比率が高いことが確認された。

Table 2 Impact of factors on drugs with/without confirmatory clinical trials in Japan by single logistic regression analysis

Factor	Odds Ratio	95% CI		P
		Lower	Upper	
Therapeutic classification ^a				
A. Alimentary tract and metabolism	0.39	0.17	0.89	0.026
B. Blood and blood-forming organs	0.29	0.1	0.83	0.021
C. Cardiovascular system	0.16	0.02	1.22	0.077
D. Dermatological	4.25x10 ⁻⁷	0	Inf	0.98
G. Genito-urinary system and sex hormones	0.5	0.06	4.3	0.525
H. Systemic hormonal preparations, excluding sex hormones	0.62	0.07	5.64	0.673
J. General anti-infectives for systemic use	0.82	0.4	1.68	0.581
L. Antineoplastic and immunomodulating agents	6.18	3.78	10.1	< 0.001
L-A. Antineoplastic agents	8.73	5.06	15.1	< 0.001
M. Musculoskeletal system	0.16	0.05	0.51	0.447
N. Nervous system	0.26	0.04	1.87	0.002
P. Antiparasitic products	1.51x10 ⁷	0	Inf	0.98
R. Respiratory system	0.74	0.2	2.76	0.659
S. Sensory organs	4.25x10 ⁻⁷	0	Inf	0.98
V. Various	0.96	0.33	2.77	0.942
Drug pricing system				
Cost accounting method	2.59	1.62	4.16	< 0.001

Therapeutic area was classified according to Anatomical Therapeutic Chemical classification system.

Table 2 Impact of factors on drugs with/without confirmatory clinical trials in Japan by single logistic regression analysis (Continued)

Factor	Odds Ratio	95% CI		P
		Lower	Upper	
Orphan Designation by PMDA				
Orphan designated	6.24	3.81	10.2	< 0.001
Accelerated approval (AA) designation by FDA				
AA designated	10.7	4.17	27.3	< 0.001
Premium rewards for drug pricing				
Breakthrough premium	1.17x10 ⁻⁶	0	Inf	0.983
Usefulness premium I	1.59	0.51	4.98	0.424
Usefulness premium II	1	0.55	1.82	0.994

(三) 承認取得において検証試験の免除を予測するモデルの構築

第二節で実施したロジスティック単回帰分析の結果から、日本で検証試験を実施しない医薬品で、統計的に有意であった因子の内、抗悪性腫瘍薬、薬価算定方式として原価計算方式を採用、日本での希少疾病医薬品指定、米国でのAA指定を重要な予測因子として、日本での承認取得において検証試験の免除を予測するモデルの構築を行った。このモデル構築に使用した医薬品及び上記4つの重要な予測因子の該否を本論文末のSupplement Tableに示す。日本での承認取得において検証試験の免除を予測する計算式を見出すため、上記4つの重要な予測因子を用いて、ロジスティック回帰分析を行った。そのオッズ比及びP値をTable 3に示す。抗悪性腫瘍薬、薬価算定に原価計算方式を採用、希少疾病用医薬品指定及びAA指定の日本の検証試験の免除に与える影響としてのオッズ比はそれぞれ、5.91, 2.62, 3.69及び2.67であり、抗悪性腫瘍薬が最もオッズ比が高い予測因子であった。AA指定に関しては、ロジスティック単回帰分析においては、 $P < 0.001$ であったものの、本ロジスティック回帰分析においては、有意な差は認められなかった。

Table 3 Impact of selected factors on drugs with/without confirmatory clinical trials by logistic regression analysis

Factor	95% Confidence Interval			P value
	Odds Ratio	Lower	Upper	
Antineoplastic Agent	5.91	3.14	11.10	< 0.001
Cost accounting method	2.62	1.49	4.58	< 0.001
Orphan designated by PMDA	3.69	2.13	6.41	< 0.001
Accelerated approval designation by FDA	2.67	0.92	7.79	0.072

ロジスティック単回帰分析で特定されたこれら4つの重要な予測因子を用いて、傾向スコアを算出し、計算式を見出した。この計算式の精度を評価するために、ROC曲線を描いた (Figure 5)。

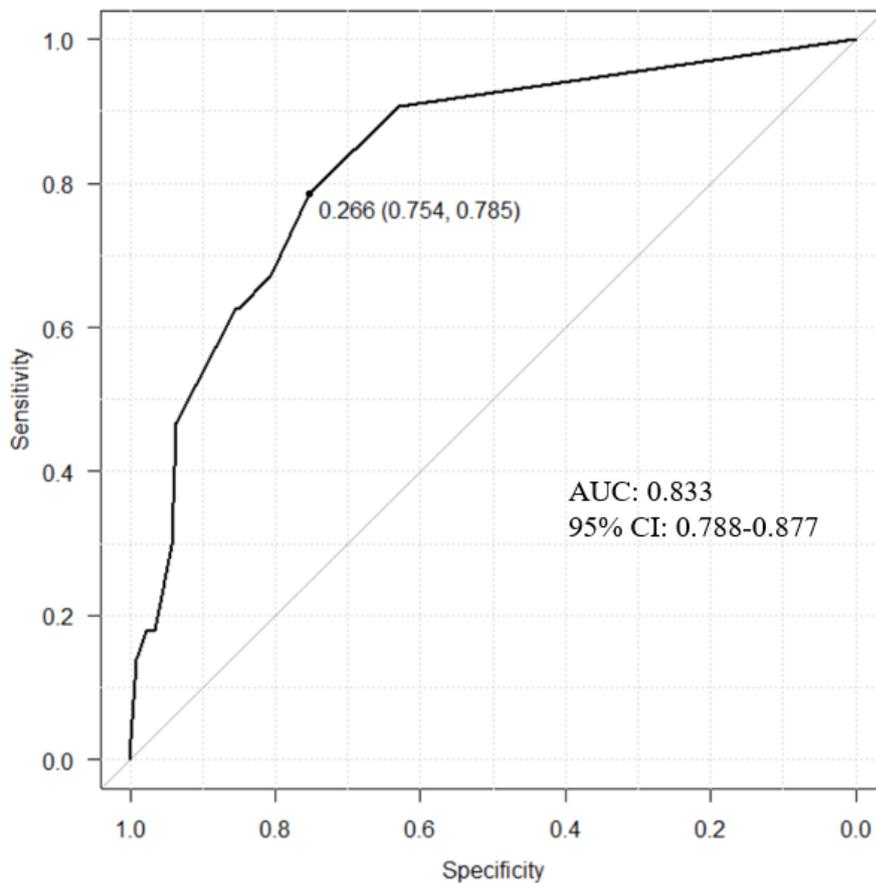


Figure 5 ROC curve of logistic regression analysis to evaluate the accuracy of the quantitative prediction

The model included drugs approved without confirmatory trials as the response variable, and anti-neoplastic drugs, cost accounting method, orphan designation, and U.S. Accelerated Approval designation as the explanatory variables.

AUC: area under the curve, CI: confidence interval

閾値については、感度と特異度の合計値が最大となるポイントとした。これらの結果を元に、日本での検証試験の免除を予測する計算式及びそのカットオフ値を以下のように算出した。

$$X = -2.3190 + 1.7774x_1 + 0.9619x_2 + 1.3063x_3 + 0.9825x_4$$

$$x_1 = [\textit{Oncology drug}: 1] \textit{ or } [\textit{Other}: 0]$$

$$x_2 = [\textit{Cost calculation method}: 1] \textit{ or } [\textit{Other}: 0]$$

$$x_3 = [\textit{Orphan designated}: 1] \textit{ or } [\textit{Other}: 0]$$

$$x_4 = [\textit{US AA}: 1] \textit{ or } [\textit{Other}: 0]$$

$$X \geq 0.266 \rightarrow \textit{'confirmatory study is NOT required'}$$

$$X < 0.266 \rightarrow \textit{'confirmatory study is required'}$$

この予測式の感度及び特異度はそれぞれ0.754及び0.785であった。この予測式の精度を確認するため、2020年4月から9月の間に日本で承認された新有効成分含有医薬品のデータをバリデーションデータベースとして用いて検証を行った。当該期間に日本で承認された新有効成分含有医薬品は17品目あり、その内、4品目が日本で検証試験を実施していなかった。これら17品目の内、4品目が抗悪性腫瘍薬であり、4品目が原価計算方式で薬価算定されており、3品目が希少疾病用医薬品指定されており、1品目がAA指定されていた。このデータベースをTable 4に示す。上述の予測計算式を用いて算出した結果、計算値が0.266を超えた場合、日本での検証試験が免除されると推測した。このバリデーションデータセットで検証した結果、感度、特異度がそれぞれ0.5、1.0であり、陽性的中率が100%、陰性的中率が86.6%を示した。

Table 4 List of investigated drugs approved in Japan between April and September 2020 for accuracy confirmation (Validation dataset)

Generic name of drugs	Antineoplastic Agent	Cost Calculation Method	Orphan designated by PMDA	Accelerated Approval designation by FDA	Calculation value	Prediction of Confirmatory clinical trials waiver	Actual of confirmatory clinical trials waiver
Siponimod fumarate	No	No	Yes	No	-1.013	No	No
Sacubitril valsartan sodium hydrate	No	No	No	No	-2.319	No	No
Opicapone	No	No	No	No	-2.319	No	Yes
Vadadustat	No	No	No	No	-2.319	No	No
Daprodustat	No	No	No	No	-2.319	No	No
Incobotulinumtoxin A	No	Yes	No	No	-1.357	No	No
Satralizumab	No	Yes	Yes	No	-0.051	No	No
Tildrakizumab	No	No	No	No	-2.319	No	No
Indacaterol Acetate/ Mometasone furoate	No	No	No	No	-2.319	No	No
Indacaterol Acetate/ Glycopyrronium Bromide/ Mometasone Furoate	No	No	No	No	-2.319	No	No
Isatuximab	Yes	No	No	No	-0.542	No	No
Capmatinib hydrochloride	Yes	No	Yes	Yes	1.747	Yes	Yes
Sofpironium bromide	No	Yes	No	No	-1.357	No	No
Enarodustat	No	No	No	No	-2.319	No	No
Filgotinib maleate	No	No	No	No	-2.319	No	No
Niraparib tosilate hydrate	Yes	No	No	No	-0.542	No	Yes
Cetuximab sarotalocan sodium	Yes	Yes	No	No	0.420	Yes	Yes

第四節 考察

本研究において、過去 10 年間に新有効成分含有医薬品として日本で承認された医薬品を分析した結果、日本での検証試験の実施を免除に影響を与える重要な因子を 4 つ特定した。また、本研究の結果から、日本で検証試験を実施せずに承認された医薬品は、主に、悪性腫瘍のような生命に関わる重篤な疾患であり、類薬が存在せず、対象患者が少ない疾患の治療薬であり、UMN が高く、さらに、他の地域や米国の AA 指定等をされていることが示唆された。以下、詳細を示す。

(一) 承認申請における日本検証試験実施の免除に影響を及ぼす因子

悪性腫瘍は生命に関わる重篤な疾患であり、進行性の悪性腫瘍や転移性の悪性腫瘍は治療不能なものが未だ多いことから、抗悪性腫瘍薬は、薬事上の迅速承認プログラムに指定されることが多い[31, 32]。平成 17 年に改訂された日本の抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドラインでは、患者数が多いがん種では、それぞれのがん種について延命効果を中心に評価する第 III 相試験の成績を承認申請時に提出することを必須としていた。しかしながら、第 II 相試験終了時において高い臨床的有用性を推測させる相当の理由が認められる場合には、第 III 相試験の結果を得る前に、承認申請し承認を得ることができるとされていた[33]。このガイドラインは令和 3 年 3 月に改訂版が発出され、患者数が多いがん種を対象とした臨床試験では、生存期間の延長等に基づき、確実な有効性を示す必要がある一方、遺伝子異常に基づいた希少なサブタイプを対象にする等、科学的根拠に基づいて効果が期待される患者数が著しく少ない場合には、全生存期間に基づく検証試験の実施が困難であったり、相当の期間を要すると判断されたりする場合も想定され、必ずしも生存期間の延長等に基づき確実な有効性を示さなければならないということはない、とされている[34]。さらに、本ガイドラインでは、このような患者数が極めて少ない希少がん又は希少なサブタイプを対象とした医薬品においては、検証的位置づけの比較試験の実施は困難であり、単群の第 II 相試験での評価を行いヒストリカルデータと比較した上で臨床的有用性を説明することや、複数の医薬品又は複数のがん種に関して並行して評価するマスターブ

ロトコルによる試験デザインを用いることも提案されている。上記のように、悪性腫瘍は生命を脅かす重篤な疾患であり、日本におけるガイドラインも踏まえ、抗悪性腫瘍薬は、日本での検証試験の実施を免除する重要な因子であると考えられた。

新医薬品の薬価算定方式であるが、基本的には、新医薬品の類似薬が薬価基準に掲載されている場合は類似薬効比較方式で、類似薬がない医薬品のみが原価計算方式にて算定される。すなわち、原価計算方式は、類似薬や代替薬がないような医薬品に適用される。原価計算方式が採用されるような医薬品は、条件付き早期承認制度で示されたように、既存の治療法がないことから、日本での検証試験の実施を免除する重要な因子であると考えられた。一方、薬価の有用性についての画期性加算、有用性加算であるが、類似薬効比較方式のみに補正加算が付くのに対し、原価計算方式では、これらの補正加算がなく、イノベーションの評価につながっていない可能性があると考えられていたため、2018年度の薬価制度の抜本改革において、原価計算方式においても、積み上げた価格の全体に対して画期性加算や有用性加算等の補正加算を加えて算出することになった[35]。本研究においては、原価計算方式を採用した医薬品について補正加算が付与された医薬品が2017年度まで存在しなかったことから、日本での検証試験の実施を免除する因子とならなかったことが考えられた。

日本において希少疾病は、患者数が5万人未満とされ、その用途が指定難病の場合は人口の概ね1000分の1程度までである[36]。希少疾病はその病因が未だに不明であり有効な治療方法のないものが数多く存在する[37]。患者数が少なく、臨床試験（特に検証試験）を実施するのに必要な数の患者を集めることが容易ではないこと等から、希少疾病の医薬品開発は成功の先行きが見通しにくいと考えられる。さらに、長い期間をかけて、多額の研究開発費を投資して上市しても開発コストの回収が難しいケースも考えられ、製薬企業における研究開発も進みにくいことから、日米等の国では、経済的又は薬事的なインセンティブによって、このような希少疾病に対する医薬品開発を促進するために希少疾病用医薬品制度を導入している[38]。日本においては近年、患者数が1000例以下と特に少ない希少疾病用医薬品の開発を推進するため、少数の患者でも合理的に有効性・安全性を評価するた

めに留意すべき事項等をまとめたガイダンスが作成され、柔軟かつ適切な臨床開発が行われるべきと提言されている[39]。これらのことから、希少疾病医薬品の指定は、日本での検証試験の実施を免除する重要な因子であると考えられた。

米国の薬事上の早期承認のための特別措置に指定された抗悪腫瘍薬が日本の開発期間を短縮させることが報告されている[26]。これらの特別措置に指定されることで、米国での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。この特別措置に指定されることで、当該医薬品への期待及び関心が臨床試験を実施する米国の医療機関及び医師だけでなく、当該臨床試験に参加する他国の医療機関及び医師にも伝播する。その結果として、当該医薬品への関心及び期待が日本の規制当局である PMDA にも認識され、その結果として、AA に指定されることが、日本での検証試験の実施の免除に影響を及ぼしたと考えられた。

本研究で特定された日本での承認取得において検証試験の実施の免除に影響を及ぼす因子は、日本における条件付き早期承認制度で定義された因子と一致しており、また AA 指定条件ともほぼ一致していた。さらに、本研究で検討した検証試験の免除を予測するモデルを、既に日本で条件付き早期承認制度を利用して承認された医薬品にも適応できるか検討した。

本研究の調査対象期間に、条件付き早期承認制度を利用して承認された新有効成分含有医薬品は、2018年9月に承認されたロルラチニブ、2020年3月に承認されたビルトラセン及びトラスツズマブ デルクステカンの3品目であった。ロルラチニブは、未分化リンパ腫キナーゼ(Anaplastic Lymphoma Kinase; ALK)チロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性又は不耐容の ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌を効能・効果とする新有効成分含有医薬品であり、本医薬品は日本を含む国際共同第 I/II 相試験の結果を用いて承認されていた[40]。本医薬品は、希少疾病用医薬品に指定されず、類似薬効比較方式にて薬価算定されていたものの、抗悪性腫瘍薬であり、且つ AA 指定されていた。ビルトラセンは、エクソン 53 スキッピングにより治療可能なジストロフィン遺伝子の欠失が確認されているデュシェンヌ型筋ジストロフィーを効能・効果とする新有効成分含有医薬品であり、本

医薬品は、日本で実施した第 I/II 相試験と国外で実施した第 II 相試験の結果を用いて承認されていた[41]。本医薬品は、原価計算方式で薬価算定され、また希少疾病用医薬品に指定されていた。トラスツズマブ デルクステカン[®]は、化学療法歴のあるヒト上皮成長因子受容体(Epidermal Growth Factor Receptor; EGFR) 関連物質 2 (Human EGFR-related 2; HER 2)陽性の手術不能又は再発乳癌（標準的な治療が困難な場合に限る）を効能・効果とする新有効成分含有医薬品であり、本医薬品は、日本を含むグローバル第 II 相試験及び国内で実施した第 I 相試験の結果を用いて承認されていた[42]。本医薬品は、抗悪性腫瘍薬であり、米国で AA 指定されていた。上記のことから、条件付き早期承認制度を利用して承認された医薬品の特徴は、本研究で特定された検証試験の免除に影響を及ぼす因子と概ね一致していると考えられる。

（二）承認取得において検証試験の免除を予測するモデルの構築

前節で特定した 4 つの予測因子を用いて、日本の検証試験の免除を予測するモデルを構築したところ、予測式の感度及び特異度はそれぞれ高い精度を示した。また、2020 年 4 月から 9 月の間に日本で承認された新有効成分含有医薬品のデータをバリデーションデータベースとして検証した結果、感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率において、高い精度を示した。

承認申請に必要な臨床データパッケージは、開発コストや開発期間を左右する重要な要素であり、検証試験は試験期間が長く、試験コストも大きいことから、製薬企業が開発計画を立案する上で、日本での検証試験の要否を推測することは非常に重要である。本研究で構築したモデルを用いて、高い精度で日本での検証試験の要否を推測することで、最適な臨床試験データパッケージを設計できるようになることが期待される。さらには、日本での新薬の開発が促進され、患者早期アクセスにつながる可能性があると考えられる。

(三) 本研究の限界

本研究から得られた結果には以下の限界がある。

第一に、本研究では、薬価算定の情報が得られないため、対象の医薬品を新有効成分含有医薬品に絞っており、新投与経路医薬品、新効能医薬品、バイオ後続品、新剤形医薬品及び新用量医薬品は対象から除外している。

第二に、薬価算定の情報が得られないため、同様に、薬価収載されていない医薬品を対象から除外している。

第三に、本研究では、第 III 相試験が審査報告書の評価した臨床試験リストに記載されているかを確認して、検証試験の実施の有無を評価しており、第 III 相試験が完了したかどうかは調査していない。そのため、第 III 相試験の中間解析の結果のみで承認を得た医薬品や、第 III 相試験の少数の患者の安全性のみで承認を得た医薬品が検証試験を実施した医薬品に含まれている可能性がある。

第四に、本研究では、レトロスペクティブに検証試験を実施していない医薬品について調査しているため、将来の医薬品に対して、本モデルが適用できるか予測することは困難である。

また、第 I 相試験を開始前のように臨床開発戦略を検討する段階では、米国で AA の指定の有無やどのように薬価算定されるか、断定することは困難である。一方で、医薬品の分類や適応症が決まれば、患者数等は推測することができるため、AA の指定の有無や類薬があるかどうか高い精度で推定できるため、本研究で見出された予測モデルを適用することが可能であると考えられる。

第五節 小括

抗悪性腫瘍薬、薬価算定において原価計算方式を採用、希少疾病用医薬品指定、AA 指定が、日本での検証試験の実施の免除に影響を与える因子であることが特定された。さらに、この 4 つの予測因子を用いて、日本での検証試験の実施の可否を推測する計算式及び予測モデルを構築した。この予測モデルを適用させることで、臨床試験のコスト及び将来

のライフサイクルマネジメントで得られる利益を評価した上で、製薬企業が臨床試験を実施すべきか、実施しないべきかのより正確な判断を行うことができるようになることが期待される。

第二章 検証試験を実施しなくても承認を取得した抗悪性腫瘍薬の特徴

第一節 緒言

第一章では、日本で検証試験を実施しなくても承認を取得した医薬品の特徴を調査した結果、4つの重要な予測因子を特定した。この内、「抗悪性腫瘍薬」因子については、オッズ比が最も高く、また、日本の抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン[34]では、患者数が極めて少ない希少がん又は希少なサブタイプを対象とした医薬品では、第Ⅱ相試験終了時において高い臨床的有用性を推測させる相当の理由が認められる場合には、第Ⅲ相試験の結果を得る前に、承認申請し承認を得ることができるとされており、日本での検証試験の実施に関して、最も重要な因子であることが示唆された。

悪性腫瘍は、日本における死因第一位の疾患であり、死亡総数に占める割合が 27.6%と高く、また増加傾向にあり、UMN の高い生命を脅かす疾患である[43]。悪性腫瘍を治療するために世界で多くの抗悪性腫瘍薬の開発が進められているが、未だに治療成績は十分とは言えない状況である[20, 44]。抗悪性腫瘍薬の開発は、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事例が多く、実際に 95%以上の抗悪性腫瘍薬の新有効成分含有医薬品は米国で初めて承認されており、日本は後塵を拝しているのが現状である[45, 46]。このような現状を脱却するために、日本において革新的な医薬品が早期に承認される開発促進制度が整備されてきた。2015年に、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、先駆け審査制度が施行的に創設された[47]。さらに、2017年には、条件付き早期承認制度が施行され、重篤な疾患であって有効な治療方法が乏しく患者が少ない疾患等を対象とする医薬品について、検証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、検証試験の成績を求めることなく、市販後調査等の実施を承認条件として承認することが法制化された[11]。一方で、序論で述べたように、本制度が施行されたものの、本制度を活用して承認された新有効成分含有医薬品は僅かであり、どのような医薬品で承認取得前に検証試験の実施なく承認されるかを正確に予

測するのは困難である。そこで、本章では、抗悪性腫瘍薬に絞って、日本で検証試験を実施なしに承認された医薬品の特徴を分析することとした。

第二節 方法

(一) 対象医薬品の特定

2010年4月から2020年3月の10年間に日本で新有効成分含有医薬品として承認された抗悪性腫瘍薬を対象とした。PMDAホームページの「新医薬品の承認品目一覧」より承認品目を特定した[27]。本研究の解析に薬価算定に関連した情報をデータソースとして用いるため、薬価収載されていない抗悪性腫瘍薬を対象から除外した。

また、同様に、PMDAのホームページの「医療用医薬品情報検索」を利用し[28]、審査報告書から詳細情報を調査し、「臨床的有効性及び臨床安全性に関する資料並びに機構における審査の概略」の項の有効性及び安全性に関する臨床試験一覧の評価資料に、国内第III相試験又は日本を含む国際共同試験第III相試験が含まれているか特定した。

(二) データ収集

特定した調査対象の抗悪性腫瘍薬に対して、第一章第二節(二)と同様に実施した。

(三) データ解析

日本で検証試験を実施しない／実施した抗悪性腫瘍薬を目的変数とし、その他の因子を説明変数として設定し、各説明因子の影響度合いをロジスティック単回帰分析にて解析した。統計的有意水準は $P < 0.05$ とした。なお、データ解析には統計解析ソフトウェアEZR (version 1.54)を使用した[30]。

第三節 結果

(一) 解析対象の抗悪性腫瘍薬

2010年4月から10年間に日本で新有効成分含有医薬品として承認された抗悪性腫瘍薬は82品目あった。82品目の内、保険収載されていない1品目を除いた81品目を本研究の解析対象として抽出した。なお、調査期間で早期承認制度を利用して承認された新有効成分含有医薬品は、ロルラチニブ（2018年度承認）、トラスツズマブ デルクステカン（2019年度承認）の2品目のみであった。

(二) 承認申請における日本検証試験実施の免除に影響を及ぼす要因

日本で検証試験を実施した抗悪性腫瘍薬及び実施していない抗悪性腫瘍薬の特徴をTable 5に示す。解析対象81品目の内、前者は27品目、後者は54品目あった。また、後者の内、日本を含むグローバルで検証試験を実施していない抗悪性腫瘍薬が23品目、グローバルで検証試験を実施しているものの日本で検証試験を実施していない抗悪性腫瘍薬が31品目あった。

薬価算定方法については、検証試験実施の有無について大きな差は認められなかった。また、希少疾病用医薬品の指定において、日本で検証試験を実施していない割合が高かった。医薬品の有用性の加算については、抗悪性腫瘍薬に絞ると、加算を得ている薬剤は僅か4品目のみであった。

Table 5 Characteristic of surveyed oncology drugs

Characteristic	Oncology drugs with no confirmatory clinical trials (n=54)			Oncology drugs with confirmatory clinical trials (n=27)
	Total	With no confirmatory clinical trials globally (n=23)	With no confirmatory clinical trials in JP (n=31)	
Drug pricing system				
Cost accounting method	18 (33.3%)	9 (39.1%)	9 (29.0%)	6 (22.2%)
Similar drug efficacy comparison method	36 (66.7%)	14 (60.9%)	22 (71.0%)	21 (77.8%)
Orphan designation by PMDA				
Orphan designation	33 (61.1%)	16 (69.6%)	17 (54.8%)	12 (44.4%)
Accelerated Approval designation by FDA				
Accelerated approval designation	20 (37.0%)	12 (52.2%)	8 (25.8%)	4 (14.8%)
Premium rewards for drug pricing				
Breakthrough premium	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Usefulness premium I	4 (7.4%)	1 (4.3%)	3 (9.7%)	0 (0%)
Breakthrough premium	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

さらに、日本で検証試験が実施されたかどうかを被説明変数とし、第一章第三節で特定した4つの因子を説明変数としてロジスティック単回帰分析を行った。その結果をTable 6に示す。検討を行った説明変数の内、AA指定の医薬品において、有意に日本で検証試験を実施していなかった($P < 0.05$)。

Table 6 Impact of factors on oncology drugs with/without confirmatory clinical trials in Japan by single logistic regression analysis

Factor	Odds Ratio	95% Confidence Interval		P
		Lower	Upper	
Drug Pricing system				
Cost accounting method	1.75	0.60	5.10	0.35
Orphan designation by PMDA				
Orphan designation	1.96	0.77	5.01	0.157
Accelerated Approval designation by FDA				
Accelerated approval designation	3.38	1.02	11.20	0.046
Premium rewards for drug pricing				
Usefulness premium I	8,450,000	0.00	Inf	0.989
Usefulness premium II	0.61	0.21	1.75	0.356

第四節 考察

(一) 承認申請における日本検証試験実施の免除に影響を及ぼす因子

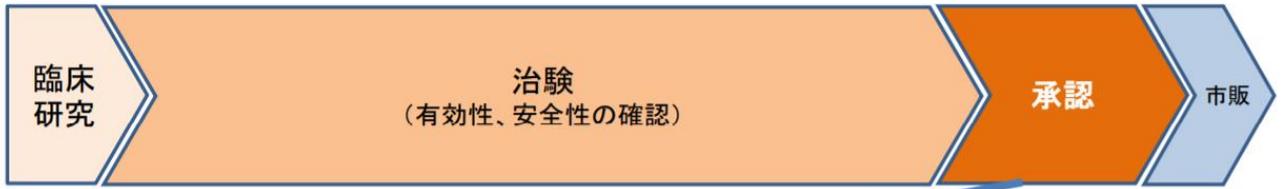
本研究において、過去 10 年間に新有効成分含有医薬品として日本で承認された抗悪性腫瘍薬を分析した結果、AA の指定が、日本での検証試験の実施を免除に影響を与える重要な因子であることが特定された。AA 指定が得られた医薬品については、生命に関わる重篤な疾患の治療薬であり、かつ、UMN を満たす、即ち、有効な治療法が乏しい疾患に対するものであり、日本においても、検証試験実施前に承認が取得できる傾向にあることが示唆された。条件付き早期承認制度が施行された以降に、2020 年 9 月までに 3 品目の抗悪性腫瘍薬が承認されているが、ロルラチニブ、トラスツズマブ デルクステカンに関しては、AA に指定されており、2020 年 9 月時点でセツキシマブ サロタロカンナトリウムについては、米国で承認されていないものの、先駆け審査制度で指定され日本で先行して承認されている[40, 42, 48]。一方で、これらの 3 品目に対して PMDA が要求した製造販売承認後調査は 2021 年 6 月時点で完了していない。

米国の AA に類似した制度として、欧州連合(European Union; EU)には条件付き販売承認及び日本には再生医療等製品を対象とした条件及び期限付き承認制度がある(Figure 6)[49]。後者は、再生医療等製品に従来の承認制度を適用する場合に、人・動物の細胞や遺伝子を用いることから不均質となり、有効性を確認するためのデータ収集・評価に長時間を要することから設計されている。検証試験を実施することなく、一定数の限られた症例から、有効性を推定し、安全性については、急性期の副作用等は短期間で評価を行うことが可能であるため、患者早期アクセスを実現することから、条件及び期限を付して承認される制度である。一方で、承認条件として全例を対象とした調査や追加臨床試験の実施が義務付けられており、承認に 7 年以内の有効期限を付与している。また、適正使用の確保のため、医療機関等を限定している。

【従来の承認までの道筋】

＜再生医療等製品に従来の承認制度を適用する場合の問題点＞

人・動物の細胞や遺伝子を用いることから、不均質となるため、有効性を確認するためのデータの収集・評価に長時間を要する。



【再生医療等製品の早期の実用化に対応した承認制度】

※患者のアクセスをより早く!



- ・有効性については、一定数の限られた症例から、従来より短期間で有効性を推定。
- ・安全性については、急性期の副作用等は短期間で評価を行うことが可能。

Figure 6 再生医療等製品の条件及び期限付き承認制度

出典：PMDA ホームページ. 再生医療等製品：条件及び期限付承認等の新たな制度枠組みについてより抜粋

EU の制度は、2006 年に制定され、その要件は以下の通りである。(1) UMN を満たす (2) 生命を脅かす重篤又は緊急治療が必要な疾患 (3) 企業は臨床データを包括的に提供しなければならない (4) ベネフィットがリスクを上回る[50, 51, 52]。この承認は 1 年間のみ有効であり、欧州医薬品庁(EMA; European Medicines Agency)が条件付き承認を通常承認に切り替えるまで、毎年承認の更新を継続する必要がある。さらに、最初の販売承認のみに適用され、適応追加等には適用されない。また、この制度に加えて、EU には例外的な状況下での販売承認という規制が存在する。こちらは、生命を脅かす又は重篤な疾患に対して、希少疾病等で申請者が包括的な臨床データを提供できない場合において適用される。この場合、申請者は、通常承認に切り替えるために、包括的な臨床データを提出する必要はない[50, 52, 53]。なお、このような制度は、米国に存在しない制度である。

条件付き早期承認制度が施行された以降 2020 年 9 月までに承認された抗悪性腫瘍薬の内、ロルラチニブ、トラスツズマブ デルクステカンについては、日米欧の 3 つの規制当局の全てで第 II 相試験の結果に基づいて早期承認が与えられた[54]。日本と米国では、第 III 相試験の患者組入れ完了前に承認が与えられた一方で、欧州では第 III 相試験の患者の組み入れ完了後に承認を与えられた[54]。さらに FDA は、承認時、製薬企業に検証試験の実施を要求した一方、EMA 及び PMDA は承認時に、臨床試験の実施を要求しなかった[54]。日米欧を比較すると、米国では、早期承認が与えられるものの、承認時に製薬企業に検証試験の実施を要求する。欧州は、早期承認時に検証試験の実施は要求しないものの、早期承認に慎重であり承認タイミングは検証試験の組み入れ終了後であり、薬剤の有効性や安全性が不透明な段階で投与される期間は比較的短いことが想定される。一方で、日本の条件付き早期承認制度は、早期承認が与えられるものの、承認後に臨床試験や使用調査が求められるものの検証試験の実施は求めない。

本研究の結果、PMDA は検証試験実施前に承認する抗悪性腫瘍薬の特徴について、AA 指定と同様の認識を持っていることが示唆された。米国、EU 及び日本の関連する薬事制度について Table 7 及び Table 8 に示す。日本の「検証試験の実施が困難又は時間を要する」という要件は、米国の代替評価項目に基づく AA とは全く異なる規制であり、EU の「病気の

希少性等の理由で、包括的な臨床データを提出することができない」という点で類似している。また、日本の条件付き承認制度において、「市販後の要件として、調査又は臨床試験を実施する必要がある」と記載されているものの、臨床試験の期限や承認条件等は明確には定められておらず、再生医療等製品を対象とした条件及び期限付き承認制度とは異なっている。

2021年3月末時点で、虚血性心疾患による重症心不全の治療に使用されるヒト（自己）骨格筋由来細胞シート、脊髄損傷に伴う神経症候及び機能障害の改善の治療に使用されるヒト（自己）骨髄由来間葉系幹細胞、及び慢性動脈閉塞症における潰瘍の治療に使用されるベペルミノゲン ペルプラスミドが、再生医療等製品として条件及び期限付き承認されており、これら3製品の条件付き承認は5年又は7年間有効であり（市販後調査への患者への患者の登録が不十分であったため、ヒト（自己）骨格筋由来細胞シートの承認は例外的に8年間に延長）、外部対照群との比較試験が市販後の要件に含まれていた[55, 56, 57]。本制度では、承認後に、期限を設定して市販後調査を行うことで、安全性や有効性に問題のある治療がいつまでも存続することを避ける仕組みとしている一方で、条件付き承認を受けた医薬品であるロルラチニブ、トラスツズマブ デルクステカン、セツキシマブ サロタロカンナトリウムがあるが、市販後調査が求められているものの、検証試験の実施は承認条件に含まれておらず、また具体的な市販後調査の期限は設定されていない[40, 42, 48]。

Table 7 迅速承認

	米国 (Accelerated Approval)	欧州 (Conditional Marketing Authorization)	日本 (Conditional and Term-Limited Approval)
特徴	FDA 又は企業は、市販後検証試験で臨床的有用性を示せなかった場合、又は FDA が承認条件として要求した臨床試験を実施できない場合、販売承認を取り消すことができる	<ol style="list-style-type: none"> 1. 初回の販売承認申請にのみ適用可能であり、効能追加の申請は適用外である 2. 1年のみ有効で、通常承認に切り替わるまで、年次更新が必要 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 再生医療等製品に限る 2. 7年以内に限り有効
要件	<ol style="list-style-type: none"> 1. 重篤な疾患の治療薬 2. 代替評価項目に基づき、他の医薬品に対する臨床的有用性を示す 3. 有用性を検証するために、市販後の検証試験が必要 	<ol style="list-style-type: none"> 1. UMN を満たす 2. 生命を脅かす、重篤又は緊急の疾患、希少疾患の治療薬 3. 企業は臨床データを包括的に提供できる 4. リスクベネフィットバランスがポジティブ 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 有効性及び安全性の観点で、第I相又はII相試験で有望な結果である 2. 企業は、有効性及び安全性を確認するために、市販後臨床試験等を実施し、所定の期間（7年以内）に通常承認の申請を再提出する必要がある

Table 8 例外的な状況下での販売承認

	米国 (N/A)	欧州 (Marketing Authorization Under Exceptional Circumstances)	日本 (Conditional Approval)
特徴		企業は、通常承認に切り替えるための包括的な臨床データを提出する必要がない	医薬品の条件付き承認 優先審査
要件		<ol style="list-style-type: none"> 1. 企業は、病気の希少性等の理由で、包括的な臨床データを提出することができない 2. 生命を脅かす又は重篤な疾患に適用 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 標準治療が存在しない又は患者の生活の質、有効性、安全性の観点で、既存薬と比較して臨床的有用性が示されている 2. 重篤な疾患に適用 3. 検証的試験を実施するのが困難又は時間を要する 4. 探索的試験で有効性と安全性が示されている 5. 市販後の要件として、調査又は臨床試験を実施する必要がある

FDA の報告では、1992 年から 2017 年の 25 年間で 93 品目の抗悪性腫瘍薬の適応症が AA されており、その内 51 品目の適応症(55%)において、検証試験で臨床的有用性が検証され、5 品目の適応症(5%)において、承認後の検証試験結果により承認が取り下げられ、残りの 37 品目の適応症(40%)では、承認後の検証試験が実施遅延又は保留中であるとされていた [58]。すなわち AA において、医薬品の承認からその検証試験の完了までに多くの時間が経過する可能性があることが示されている [59]。一般的に、AA において代替評価項目として、全奏効率(Overall Response Rate; ORR)や無増悪生存期間(Progression Free Survival; PFS)が用いられるが、あるシステマティックレビューでは、ORR や PFS 等の代替評価項目は、ほとんどの腫瘍タイプで全生存期間(Overall Survival; OS)との相関が低いことが報告されている [60]。その一例として、ベバシズマブは、PFS を改善していたため、AA で承認されたものの、その後実施した検証試験において、OS を改善できなかったため、承認が取り消された [61]。このような有効ではない治療が行われる機会を低減させるため、市販後の検証試験のタイムリーな計画と AA から通常承認への切り替えを適切に実施することで、通常承認に切り替わるまで、有効性及び安全性が検証されていない AA された医薬品を使用している期間を最小限に抑える必要がある [62]。EMA の条件付き販売承認は、販売承認後に有効性及び安全性の包括データの提供を要求するが、製薬企業に検証試験の実施を義務づけることはできないため、多くの場合に、検証試験の被験者組入れが完了した後に、条件付き販売承認を付与する。このことにより承認のタイミングが遅くなる可能性はあるが、米国のような承認の取り下げは少なくなるとの報告がある [63]。日本においても、米国及び欧州の規制を参考に、条件付き早期承認制度での承認タイミングの検討及び承認後の臨床試験又は市販後調査が速やかに実施されるよう検討が必要であると考えられる。

日本において、条件付き早期承認制度が施行される前は、個別に検証試験の成績の要否について検討されてきた。ゲフィチニブは、腫瘍縮小効果を主要評価項目とする第 II 相試験の結果を用いて、2002 年に非小細胞肺癌の適応症で承認され、延命効果を主要評価項目とする第 III 相試験の実施が承認条件とされた [64]。承認後から、間質性肺炎の副作用が多発し、緊急安全性情報が発出され、さらに、国内で実施した第 III 相試験の結果、延命効果

を示すことができなかつた[65]。一方、米国では、第Ⅱ相試験の結果で、AA指定され承認されたものの、第Ⅲ相試験で延命効果が示せなかつたことで、速やかに新規患者への投与を禁止した。また、EUでは、延命効果の証明に失敗したことで、製薬企業が承認申請を取り下げた[66]。日本では、承認自体は継続され、EGFR遺伝子変異のある患者には延命効果があるとする臨床研究結果が発表され、再審査を経て、2011年に漸くEGFR遺伝子変異陽性の患者に限定した適応症の変更がなされた[66]。日本の条件付き早期承認制度には、承認取り下げについて明記されていないため、ゲフィチニブのように、有効性及び安全性が検証されないまま、承認が継続してしまう可能性があるため、承認取消し要件について検討する必要があると考える。

2017年の条件付き早期承認制度施行により、市販後の要件として調査又は臨床試験を実施することが義務付けられているものの、検証試験の実施は明確には求められておらず、また、臨床試験の実施期限も定められていないため、AAの場合と同様の問題が起こる可能性が考えられ、可及的速やかに検証試験が実施されるべきであると考え。その一案として、再生医療等製品を対象とした条件及び期限付き承認制度のように、臨床試験の期限や承認条件等の規制を定めたり、あるいは条件付き早期承認を受ける時点で、市販後臨床試験のデザイン等をPMDAと相談し、その治験計画届が提出されていなければならない又はEUのように、その試験の組み入れがほぼ完了していなければならない等の規制を定めるべきであると考え。さらに、ゲフィチニブにおいて問題になったように、承認条件を満たさなかつた場合の承認取消し要件についても明確に定めるべきであると考え。

(二) 本研究の限界

本研究から得られた結果には以下の限界がある。

第一に、薬価算定の情報が得られないため、対象の抗悪性腫瘍薬を新有効成分含有医薬品に絞っており、新投与経路医薬品、新効能医薬品、バイオ後続品、新剤形医薬品及び新用量医薬品は対象から除外している。

第二に、薬価算定の情報が得られないため、同様に、薬価収載されていない抗悪性腫瘍薬を対象から除外している。

第三に、第 III 相試験が審査報告書の評価した臨床試験リストに記載されているかを確認して、検証試験の実施の有無を評価しており、第 III 相試験が完了したかどうかは調査していない。そのため、第 III 相試験の中間解析の結果のみで承認を得た抗悪性腫瘍薬や、第 III 相試験の少数の患者の安全性のみで承認を得た抗悪性腫瘍薬が検証試験を実施した抗悪性腫瘍薬に含まれている可能性がある。

第五節 小括

抗悪性腫瘍薬において、米国での AA の指定が、日本での検証試験の実施を免除に影響を与える重要な因子であることが特定された。AA 指定が得られた医薬品については、生命に関わる重篤な疾患の治療薬であり、かつ、UMN を満たす、即ち、有効な治療法が乏しい疾患に対するものであり、日本においても、検証試験実施前に承認が取得できる傾向にあることが示唆された。一方で、日米欧の、迅速承認制度はそれぞれ差異があり、また様々な課題も報告されているため、日本の条件付き早期承認制度について見直しを行い、改善を図っていく必要があると提言する。

総 括

本研究で、抗悪性腫瘍薬、薬価の算定で原価計算方式を採用、日本の希少疾病用医薬品の指定、米国のAAの4つの予測因子を用いて、日本での検証試験の実施の要否を推測する計算式及び予測モデルを構築した。この予測モデルを用いることで、製薬企業は、より標準化された手法で、日本における検証試験の実施の要否を検討することが可能になると考える。承認申請に必要な臨床データパッケージは、開発コストや開発期間を左右する重要な要素であり、検証試験は試験期間が長く、試験コストも大きいことから、製薬企業が開発計画を立案する上で、日本での検証試験の要否を推測することは非常に重要である。第I相試験開始前のような臨床開発の早期段階においては、4つの予測因子に該当するか正確に判断できるかは困難であるものの、予測モデルを適用させることで、臨床試験のコスト及び将来のライフサイクルマネジメントで得られる利益を評価した上で、臨床試験を実施すべきか、実施しないべきか、より正確な判断を行うことができるようになるであろう。さらに、第II相試験終了後のような後期開発ステージでは、製薬企業は、4つの予測因子に該当するかを、より正確に判断でき、また、必要に応じて、規制当局に相談して検証試験の実施の要否を相談することができる。本研究で構築したモデルを用いて、高い精度で検証試験の要否を推測することで、最適な臨床試験データパッケージを設計できるようになることが期待される。このことが、新薬の開発を促進し、患者早期アクセスにつながる可能性があると考えられる。

さらに、第二章においては、抗悪性腫瘍薬に対象を絞り、検証試験の実施が免除される抗悪性腫瘍薬の特徴を研究し、AA指定が影響を与える因子として特定された。条件付き早期承認制度とAAで承認される医薬品の特徴は類似しているものの、その制度には多くの相違点があり、それぞれの制度にはいくつか課題も報告されているため、条件付き早期承認制度の改善点を提言した。

以上より、本研究が、臨床的に重要な医薬品の開発を加速し、患者のアクセスを世界的に改善するのに役立つことが期待される。

謝 辞

本稿を終えるに臨み、本研究の遂行ならびに本研究を纏めるに際し、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、本研究の遂行ならびに本研究を纏めるに際し、有益なご助言を頂きました同大学グローバルレギュラトリーサイエンス研究室 松丸 直樹 講師に深く御礼申し上げます。

博士後期課程進学のおよび本研究の機会を与えていただき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 田中 茂樹 本部長，開発本部 日本・アジア臨床開発第1部 石倉 宏明 部長に深く御礼申し上げます。

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 日本・アジア臨床開発第1部 金子 正人 G長，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 牛嶋 智 修士，ファイザーR&D合同会社 薬事統括部 田島 玄太郎 修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，そして子供達に心から感謝します。

略語一覧

AA	Accelerated Approval (迅速承認)
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase (未分化リンパ腫キナーゼ)
ATC	Anatomical therapeutic chemical (解剖治療化学)
AUC	Area Under the Curve (曲線下面積)
BT	Breakthrough Therapy (ブレイクスルーセラピー)
CI	Confidence Interval (信頼区間)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (ヒト上皮成長因子受容体)
EMA	European Medicines Agency (欧州医薬品庁)
EU	European Union (欧州連合)
FDA	U.S. Food and drug administration (米国食品医薬品局)
FT	Fast Track (ファストトラック)
HER2	Human EGFR-related 2 (ヒトEGFR関連物質2)
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (医薬品規制調和会議)
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)
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)
ROC	Receiver Operating Characteristic (受信者動作特性)
UMN	Unmet Medical Needs (未だ有効な治療法がない疾患に対する医療ニーズ)

引用文献

1. 厚生労働省. 「新医薬品の臨床評価に関する一般指針について」
<<https://www.pmda.go.jp/files/000206739.pdf>> Accessed October 24, 2021.
2. 八木崇, 大久保昌美, 日本製薬工業協会 医薬産業政策研究所. 「医薬品開発の期間と費用—アンケート調査による実態調査—」
<https://www.jpma.or.jp/opir/research/rs_059/pb1snq000000107e-att/pdf_article_059_01.pdf>
Accessed Nov 14, 2021.
3. Takahashi K, Sengoku S, Kimura H. Analysis on productivity of clinical studies across – Asian countries a case comparison. *Drug Discov Ther.* 2007;1:4–8.
4. Adams CP, Brantner W. Spending on new drug development. *Health Econ.* 2010;19:130-141.
5. 公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団. 「令和2年度(2020年度)国内基盤技術調査報告書 60 疾患に関する医療ニーズ調査 (第6回) 【分析編】」
<<https://u-lab.my-pharm.ac.jp/~soc-pharm/achievements/img/index/r02.pdf>>
Accessed November 20, 2021.
6. Evers P, Greene L, Ricciardi M. The importance of early access to medicines for patients suffering from rare diseases. *Regul Rapporteur.* 2016;13:5-8.
7. Leyens L, Richer E, Melien O, Ballensiefen W, Brand A. 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;18:249-259.
8. Kepplinger EE. FDA's Expedited Approval Mechanisms for New Drug Products. *Biotechnol Law Rep.* 2015;34:15-37.
9. Code of Federal Regulations. §601.41.
<https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=c03234aa22abbed0380923a4cc6ab001&mc=true&node=se21.7.601_141&rgn=div8>
Accessed March 10, 2021.
10. US Food and Drug Administration. Accelerated approval for patients.

- <<https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/accelerated-approval>> Accessed March 10, 2021.
11. 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.pmda.go.jp/files/000220723.pdf>> Accessed March 10, 2021.
 12. 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知. 医薬品の条件付き承認の取扱いについて (令和 2 年 8 月 31 日薬生薬審発 0831 第 2 号)
 13. Nakajima K, Chiba K, Tsubamoto H, Walsh J, Strawn L, Suwa T. Potential factors correlating to the PMDA's decision to waive Japanese Phase 2 and 3 studies for oncology drugs New Drug Application in Japan. *Invest New Drugs*. 2013;31:1051-1055.
 14. 医薬品医療機器総合機構. トリフルリジン/チピラジル塩酸塩 (販売名 ①ロンサーフ配合錠 T15, ②同配合錠 T20)
<https://www.pmda.go.jp/drugs/2014/P201400019/400107000_22600AMX00530000_A100_1.pdf> Accessed October 24, 2021.
 15. 医薬品医療機器総合機構. アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え) (販売名 ザルトラップ点滴静注 100 mg, 同点滴静注 200 mg)
<https://www.pmda.go.jp/drugs/2017/P20170330001/780069000_22900AMX00524000_A100_1.pdf> Accessed October 24, 2021.
 16. 医薬品医療機器総合機構. レゴラフェニブ水和物 (販売名 スチバーガ錠 40 mg)
<https://www.pmda.go.jp/drugs/2013/P201300044/630004000_22500AMX00886_A100_2.pdf> Accessed October 24, 2021.
 17. International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. Ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data.
<<https://www.pmda.go.jp/files/000156571.pdf>> (1998) Accessed November 14, 2021.
 18. 松井秀文. ICH-E5 を踏まえた医薬品開発. *薬物動態*. 2000;15:381-385.

19. 頭金正博. 医薬品のグローバル開発におけるレギュラトリーサイエンスの役割. 日薬理誌. 2016;148:18-21.
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: 481–489.
21. Nakajima K, Dagher R, Strawn L, Urushidani J, Kurokawa T, China K. The relationship between development start lag and approval lag in oncology drug development in Japan. *Ther Innov Regul Sci*. 2015;49:911-919.
22. 辻香織. 日本におけるドラッグラグの現状と要因 薬理と治療. 2009;37:457-495.
23. Yamahita K, Kaneko M, Narukawa M. A significant anticancer drug approval lag between Japan and the United States still exists for minor cancers. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105:153-160.
24. 厚生労働省中央社会保険医療協議会. 原価計算方式について（平成 23 年 6 月 22 日, 薬-1-2）
<<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001geji-att/2r9852000001geo8.pdf>>
Accessed March 10, 2021.
25. 中央社会保険医療協議会総会資料 総-3-1 薬価算定の基準について（案）
<https://hodanren.doc-net.or.jp/iryokankei/20kaitei/0207toshin/200207cik_s_3_1.pdf>
26. Tanaka M, Matsumaru N, Tsukamoto K. Influence of expedited programs in the United States on oncology drug development in Japan. *Ther Innov Regul Sci*. 2019;53:199-206.
27. 医薬品医療機器総合機構. 新医薬品の承認品目一覧
<<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/p-drugs/0010.html>>
Accessed October 24, 2021.
28. 医薬品医療機器総合機構 . 医療用医薬品 情報検索
<<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>> Accessed October 24, 2021.
29. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index.
<https://www.whocc.no/atc_ddd_index/> Accessed Nov 1, 2020.

30. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:452-458.
31. Leyens L, Richer E, Melien O, Ballensiefen W, Brand A. 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;18:249-259.
32. 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;351-357.
33. 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.
34. 厚生労働省. 「抗悪性腫瘍薬の臨床評価に関するガイドライン」について. 2021.
<<https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T210401I0060.pdf>> Accessed November 06, 2021.
35. 厚生労働省 平成 30 年度 薬価制度の抜本改革の概要.
<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12400000-Hokenkyoku/0000114381_2.pdf>
Accessed November 3, 2021.
36. 厚生労働省 「希少疾病用医薬品・希少疾病用医療機器・希少疾病用再生医療等製品の指定制度の概要」
<<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000068484.html>>
Accessed November 20, 2021.
37. National Institutes of Health. FAQs About Rare Diseases
<<https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/pages/31/faqs-about-rare-diseases>>
Accessed November 3, 2021.
38. Franco P. Orphan drugs: the regulatory environment. *Drug Discov Today*. 2013;18:163-72.
39. 成川衛. 患者数が特に少ない希少疾病に対する医薬品の有効性・安全性評価のためのガイドランス作成に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金, 医薬品等規制調和・評価研究事業. 2015年3月
40. 医薬品医療機器総合機構. ロルラチニブ(販売名 ローブレナ錠 25 mg, 同錠 100 mg)

- <https://www.pmda.go.jp/drugs/2018/P20181019001/671450000_23000AMX00822_A100_1.pdf> Accessed October 24, 2021.
41. 医薬品医療機器総合機構. ビルトラルセン (販売名 ビルテプソ点滴静注 250 mg)
<https://www.pmda.go.jp/drugs/2020/P20200408002/530263000_30200AMX00428_A100_1.pdf> Accessed October 24, 2021.
42. 医薬品医療機器総合機構. トラスツズマブ デルクステカン (遺伝子組換え) (販売名 エンハーツ点滴静注用 100 mg)
<https://www.pmda.go.jp/drugs/2020/P20200420002/430574000_30200AMX00425_A100_1.pdf> Accessed October 24, 2021.
43. 厚生労働省. 令和 2 年 (2020) 人口動態統計 (確定数) の概況. 2020.
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei20/dl/15_all.pdf> Accessed November 06, 2021.
44. Milne CP. Prospects for rapid advances in the development of new medicines for special medical needs. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;95:98-109.
45. Yonemori K, Hirakawa A, Ando M, Hirata T, Yunokawa M, Shimizu C, Katsumata N, Tamura K, Fujiwara Y. The notorious “drug lag” for oncology drugs in Japan. *Invest New Drugs.* 2011;29:706-712.
46. Hartmann M, Mayer-Nicolai C, Pfaff O. Approval probabilities and regulatory review patterns for anticancer drugs in the European Union. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013;87:112-121.
47. 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知. 先駆け審査指定制度の施行的実施について (平成 27 年 4 月 1 日薬食審査発 0404 第 6 号)
< <https://www.pmda.go.jp/files/000204929.pdf> > Accessed November 06, 2021.
48. 医薬品医療機器総合機構. セツキシマブ サロタロカンナトリウム (遺伝子組換え) (販売名 アキシャルックス点滴静注 250 mg)
<https://www.pmda.go.jp/drugs/2020/P20201013001/841001000_30200AMX00942000_A100_3.pdf> Accessed November 3, 2021.

49. PMDA ホームページ. 再生医療等製品：条件及び期限付承認等の新たな制度枠組みについて
<<https://www.pmda.go.jp/files/000205439.pdf>> Accessed November 3, 2021.
50. Tsuji K. *Jpn Pharmacol Ther (Yakui to Chiryō)*. 2009;37:457-495. (in Japanese)
51. Hoekman J, Boon W, Bouvy JC, Ebbers HC, de Jong JP, De Bruin ML. Use of the conditional marketing authorization pathway for oncology medicines in Europe. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;98:534-541.
52. Boon WP, Moors EH, Meijer A, Schellekens H. Conditional approval and approval under exceptional circumstances as regulatory instruments for stimulating responsible drug innovation in Europe. *Clin Pharmacol Ther* 2010;88:848-853.
53. Martinalbo J, Bowen D, Camarero J, Chapelin M, Démolis P, Foggi P, Jonsson B, Llinares J, Moreau A, O'Connor D, Oliveira J, Vamvakas S, Pignatti F. Early market access of oncologic drugs in the EU. *Ann Oncol*. 2016;27:96-105.
54. Murayama A, Ueda M, Shrestha S, Tanimoto T, Ozaki A. Japan's conditional early approval program for innovative cancer drug: Comparison of the regulatory processes with the US FDA and the EMA. *Cancer cell*. 2021;39:1165-1166.
55. 医薬品医療機器総合機構. ヒト（自己）骨格筋由来細胞シート（販売名 ハートシート）
<https://www.pmda.go.jp/regenerative_medicines/2015/R20151008001/470034000_22700FZX00002_A100_2.pdf> Accessed November 3, 2021.
56. 医薬品医療機器総合機構. ヒト（自己）骨髄由来間葉系幹細胞（販売名 ステミラック注）
<https://www.pmda.go.jp/regenerative_medicines/2019/R20190125001/530100000_23000FZX00001_A100_1.pdf> Accessed November 3, 2021.
57. 医薬品医療機器総合機構. ベペルミノゲン ペルプラスミド（販売名 コラテジェン筋注用 4 mg）

- <https://www.pmda.go.jp/regenerative_medicines/2019/20190419001/111298000_23100FZX0001000_A100_1.pdf> Accessed November 3, 2021.
58. Beaver JA, Howie LJ, Pelosof L, Kim T, Liu J, Goldberg KB, Sridhara R, Blumenthal GM, Farrell AT, Keegan P, Pazdur R, Kluetz PG. A 25-year experience of US Food and Drug Administration accelerated approval of malignant hematology and oncology drugs and biologics: a review. *JAMA Oncol.* 2018;4:849-856.
59. Naci H, Smalley KR, Kesselheim AS. Characteristics of preapproval and postapproval studies for drugs granted accelerated approval by the US Food and Drug Administration. *JAMA.* 2017;318:626-636.
60. Prasad V, Kim C, Burotto M, Vandross A. The strength of association between surrogate end points and survival in oncology: a systematic review of trial-level meta-analyses. *JAMA Intern Med.* 2015;175:1389-1398.
61. Carpenter D, Kesselheim AS, Joffe S. Reputation and precedent in the bevacizumab decision. *N Engl J Med.* 2011;365:e3.
62. Gyawali B, Kesselheim AS. Reinforcing the social compromise of accelerated approval. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15:596-597.
63. Cherla A, Naci H, Kesselheim A, Gyawali B, Mossialos E. Assessment of coverage in England of cancer drugs qualifying for US Food and Drug Administration accelerated approval. *JAMA Intern Med.* 2021;181:490-498.
64. 医薬品医療機器総合機構. ゲフィチニブ (販売名 イレッサ錠 250 mg) <https://www.pmda.go.jp/drugs/2002/P200200028/67022700_21400AMY00188_110_2.pdf> Accessed November 20, 2021.
65. Maruyama R, Nishiwaki Y, Tamura T, Yamamoto N, Tsuboi M, Nakagawa K, Shinkai T, Negoro S, Imamura F, Eguchi K, Takeda K, Inoue A, Tomii K, Harada M, Masuda N, Jiang H, Itoh Y, Ichinose Y, Saijo N, Fukuoka M. Phase III Study, V-15-32, of Gefitinib versus Docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:4244-

4252.

66. 医薬品医療機器総合機構. ゲフィチニブ (販売名 イレッサ錠 250 mg)

<https://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100179/670227000_21400AMY00188_A100_1.pdf>

Accessed November 20, 2021.

主論文の基礎となる公表論文

1. Izuka S, Matsumaru N, Tsukamoto K. Characteristics of drugs approved in Japan without conducting confirmatory clinical trials. *J Clin Pharm Ther.* 2021;46:1582-1590.

DOI:10.1111/jcpt.13487

Supplement Table List of investigated drugs approved in Japan between April 2010 and March 2020
for analysis

Generic name of drugs	Waiver of confirmatory clinical trial in Japan	Anti-Neoplastic Agent	Cost Calculation Method	Orphan designated by PMDA	Accelerated Approval designation by FDA
Abiraterone acetate	Yes	Yes	No	No	No
Aclidinium bromide	Yes	No	No	No	No
Aflibercept beta	Yes	Yes	No	No	No
Alectinib hydrochloride	Yes	Yes	No	Yes	Yes
Alemtuzumab	Yes	Yes	No	Yes	No
Alogliptin benzoate	Yes	No	No	No	No
Apremilast	Yes	No	No	No	No
Artemether and lumefantrine	Yes	No	No	No	No
Atovaquone	Yes	No	Yes	No	No
Atovaquone and proguanil hydrochloride	Yes	No	Yes	No	No
Asfotase alfa	Yes	No	Yes	Yes	No
Avelumab	Yes	Yes	No	Yes	Yes
Azacitidine	Yes	No	Yes	Yes	No
Bazedoxifene acetate	Yes	No	No	No	No
Bedaquiline fumarate	Yes	No	No	Yes	Yes
Bendamustine hydrochloride	Yes	Yes	No	Yes	No
Bexarotene	Yes	Yes	No	Yes	No
Bictegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide	Yes	No	No	Yes	No
Blinatumomab	Yes	Yes	No	Yes	Yes
Borofalan (10B)	Yes	Yes	Yes	No	No
Brentuximab vedotin	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Brodalumab	Yes	No	No	No	No
Cabazitaxel acetate	Yes	Yes	Yes	No	No
Cabozantinib malate	Yes	Yes	No	No	No
Carfilzomib	Yes	Yes	No	Yes	Yes
Carmustine	Yes	Yes	Yes	Yes	No
Ceritinib	Yes	Yes	No	Yes	Yes
Cerliponase alfa	Yes	No	Yes	Yes	No
Clofarabine	Yes	Yes	No	Yes	No
Crizotinib	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

Supplement Table List of investigated drugs approved in Japan between April 2010 and March 2020
for analysis (Continued)

Generic name of drugs	Waiver of confirmatory clinical trial in Japan	Anti-Neoplastic Agent	Cost Calculation Method	Orphan designated by PMDA	Accelerated Approval designation by FDA
Cysteamine bitartrate	Yes	No	Yes	Yes	No
Dabrafenib mesylate	Yes	Yes	No	Yes	No
Darunavir and cobicistat	Yes	No	No	Yes	No
Defibrotide sodium	Yes	No	Yes	Yes	No
Degarelix acetate	Yes	Yes	No	No	No
Delamanid	Yes	No	Yes	Yes	No
Dermatophagoides farinae extract	Yes	No	No	No	No
Dexrazoxane	Yes	No	Yes	No	No
Dolutegravir sodium	Yes	No	No	Yes	No
Dolutegravir sodium and rilpivirine hydrochloride	Yes	No	No	Yes	No
Doravirine	Yes	No	No	Yes	No
Dornase Alfa	Yes	No	Yes	Yes	No
Eculizumab	Yes	No	Yes	Yes	No
Elvitegravir, cobicistat, emtricitabine and tenofovir disoproxil	Yes	No	No	Yes	No
Entrectinib	Yes	Yes	No	Yes	Yes
Enzalutamide	Yes	Yes	Yes	No	No
Eribulin mesylate	Yes	Yes	Yes	No	No
Fingolimod hydrochloride	Yes	No	No	Yes	No
Fomepizole	Yes	No	Yes	No	No
Forodesine hydrochloride	Yes	Yes	No	Yes	No
Fulvestrant	Yes	Yes	Yes	No	No
Glatiramer acetate	Yes	No	No	Yes	No
Hemin	Yes	No	Yes	Yes	No
Hydroxychloroquine sulfate	Yes	No	Yes	No	No
Ibrutinib	Yes	Yes	No	Yes	Yes
Icatibant acetate	Yes	No	No	Yes	No
Ipilimumab	Yes	Yes	No	Yes	No
Lenalidomide hydrate	Yes	Yes	No	Yes	No
Levocarnitine	Yes	No	No	No	No
Levocetirizine Hydrochloride	Yes	No	No	No	No

Supplement Table List of investigated drugs approved in Japan between April 2010 and March 2020
for analysis (Continued)

Generic name of drugs	Waiver of confirmatory clinical trial in Japan	Anti-Neoplastic Agent	Cost Calculation Method	Orphan designated by PMDA	Accelerated Approval designation by FDA
Lorlatinib	Yes	Yes	No	No	Yes
Methadone hydrochloride	Yes	No	Yes	No	No
Methylthioninium chloride hydrate	Yes	No	Yes	No	No
Metreleptin	Yes	No	Yes	Yes	No
Metyrosine	Yes	No	Yes	Yes	No
Mogamulizumab	Yes	Yes	Yes	Yes	No
Natalizumab	Yes	No	No	Yes	No
Necitumumab	Yes	Yes	No	No	No
Nivolumab	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Osimertinib mesylate	Yes	Yes	No	No	Yes
Ofatumumab	Yes	Yes	No	Yes	Yes
Panitumumab	Yes	Yes	No	No	Yes
Paromomycin sulfate	Yes	No	Yes	No	No
Pasireotide pamoate	Yes	No	No	No	No
Pembrolizumab	Yes	Yes	No	Yes	Yes
Plerixafor	Yes	No	Yes	Yes	No
Pomalidomide	Yes	Yes	No	Yes	Yes
Ponatinib hydrochloride	Yes	Yes	No	Yes	Yes
Pralatrexate	Yes	Yes	No	Yes	Yes
Primaquine phosphate	Yes	No	Yes	No	No
Quizartinib dihydrochloride	Yes	Yes	No	Yes	No
Radium Ra 223 dichloride	Yes	Yes	Yes	No	No
Rilpivirine hydrochloride	Yes	No	No	Yes	No
Rimabotulinumtoxin B	Yes	No	Yes	No	No
Romidepsin	Yes	Yes	No	Yes	No
Ruxolitinib phosphate	Yes	No	Yes	Yes	No
Selexipag	Yes	No	No	Yes	No
Sirolimus	Yes	No	Yes	Yes	No
Sodium Hyaluronate Crosslinked Polymer, Sodium Hyaluronate Crosslinked Polymer Crosslinked with vinylsulfone	Yes	No	Yes	No	No

Supplement Table List of investigated drugs approved in Japan between April 2010 and March 2020
for analysis (Continued)

Generic name of drugs	Waiver of confirmatory clinical trial in Japan	Anti-Neoplastic Agent	Cost Calculation Method	Orphan designated by PMDA	Accelerated Approval designation by FDA
Spiramycin	Yes	No	Yes	Yes	No
Sterilization adjustment talc	Yes	No	Yes	No	No
Stiripentol	Yes	No	Yes	Yes	No
Streptozocin	Yes	Yes	Yes	Yes	No
Temsirolimus	Yes	Yes	Yes	No	No
Tepotinib hydrochloride	Yes	Yes	No	Yes	No
Thiotepa	Yes	Yes	Yes	No	No
Tigecycline	Yes	No	Yes	No	No
Tirabrutinib hydrochloride	Yes	Yes	No	Yes	No
Trametinib dimethyl sulfoxide	Yes	Yes	No	Yes	No
Trastuzumab deruxtecan	Yes	Yes	No	No	Yes
Trastuzumab Emtansine	Yes	Yes	Yes	No	No
Trifluridine and tipiracil hydrochloride	Yes	Yes	Yes	No	No
Vandetanib	Yes	Yes	No	Yes	No
Vemurafenib	Yes	Yes	Yes	Yes	No
Venetoclax	Yes	Yes	No	No	Yes
Viltolarsen	Yes	No	Yes	Yes	No
Vorinostat	Yes	Yes	Yes	No	No
Abatacept	No	No	No	No	No
Abemaciclib	No	Yes	No	No	No
Acamprosate calcium	No	No	Yes	No	No
Acotiamide hydrochloride	No	No	Yes	No	No
Afatinib dimaleate	No	Yes	No	No	No
Aflibercept	No	No	No	No	No
Albutrepenonacog alfa	No	No	No	No	No
Alirocumab	No	No	No	No	No
Ambrisentan	No	No	No	Yes	No
Amenamevir	No	No	No	No	No
Aminolevulinic acid hydrochloride	No	Yes	Yes	Yes	No
Anagliptin	No	No	No	No	No
Anagrelide hydrochloride hydrate	No	No	Yes	Yes	No

Supplement Table List of investigated drugs approved in Japan between April 2010 and March 2020
for analysis (Continued)

Generic name of drugs	Waiver of confirmatory clinical trial in Japan	Anti-Neoplastic Agent	Cost Calculation Method	Orphan designated by PMDA	Accelerated Approval designation by FDA
Antithrombin gamma	No	No	Yes	No	No
Apalutamide	No	Yes	No	No	No
Apixaban	No	No	No	No	No
Apomorphine hydrochloride	No	No	Yes	Yes	No
Asenapine maleate	No	No	No	No	No
Asunaprevir	No	No	No	No	No
Atezolizumab	No	Yes	No	No	No
Axitinib	No	Yes	No	No	No
Azilsartan	No	No	No	No	No
Baloxavir Marboxil	No	No	No	No	No
Baricitinib	No	No	No	No	No
Belimumab	No	No	Yes	No	No
Benralizumab	No	No	No	No	No
Benzoyl peroxide	No	No	No	No	No
Betaine	No	No	Yes	Yes	No
Bezlotoxumab	No	No	Yes	No	No
Bilastine	No	No	No	No	No
Binimetinib	No	Yes	No	Yes	No
Bisoprolol	No	No	No	No	No
Bixalomer	No	No	No	No	No
Bosutinib hydrate	No	Yes	No	Yes	No
Brexpiprazole	No	No	No	No	No
Brimonidine tartrate	No	No	No	No	No
Brolucizumab	No	No	No	No	No
Budesonide, glycopyrronium bromide and formoterol fumarate	No	No	No	No	No
Buprenorphine	No	No	No	No	No
Burosumab	No	No	Yes	Yes	No
Canagliflozin	No	No	No	No	No
Canakinumab	No	No	Yes	Yes	No
Carglumic acid	No	No	Yes	Yes	No
Caspofungin acetate	No	No	No	No	No

Supplement Table List of investigated drugs approved in Japan between April 2010 and March 2020
for analysis (Continued)

Generic name of drugs	Waiver of confirmatory clinical trial in Japan	Anti-Neoplastic Agent	Cost Calculation Method	Orphan designated by PMDA	Accelerated Approval designation by FDA
Catridecacog	No	No	Yes	Yes	No
Ceftolozane sulfate and tazobactam sodium	No	No	Yes	No	No
Certolizumab Pegol	No	No	No	No	No
Cetilistat	No	No	Yes	No	No
Choriogonadotropin alfa	No	No	No	No	No
Collagenase clostridium histolyticum	No	No	Yes	No	No
Condoliase	No	No	Yes	No	No
Dabigatran etexilate mesylate	No	No	Yes	No	No
Daclatasvir, asunaprevir and beclabuvir	No	No	No	No	No
Daclatasvir dihydrochloride	No	No	No	No	No
Denosumab	No	Yes	No	No	No
Dacomitinib	No	Yes	No	No	No
Damoctocog Alfa Pegol	No	No	No	No	No
Dapagliflozin propanediol	No	No	No	No	No
Daptomycin	No	No	No	No	No
Daratumumab	No	Yes	No	Yes	Yes
Darolutamide	No	Yes	No	No	No
Delgocitinib	No	No	Yes	No	No
Dermatophagoides farinae extract	No	No	No	No	No
Dermatophagoides farinae extract raw powder	No	No	No	No	No
Desflurane	No	No	No	No	No
Dimethyl fumarate	No	No	No	Yes	No
Diquafosol sodium	No	No	Yes	No	No
Dotinurad	No	No	No	No	No
Drospirenone and ethinylestradiol betadex	No	No	No	No	No
Dry Concentrated Human Blood Coagulation Factor X Activated Factor VII	No	No	No	Yes	No

Supplement Table List of investigated drugs approved in Japan between April 2010 and March 2020
for analysis (Continued)

Generic name of drugs	Waiver of confirmatory clinical trial in Japan	Anti-Neoplastic Agent	Cost Calculation Method	Orphan designated by PMDA	Accelerated Approval designation by FDA
Dupilumab	No	No	Yes	No	No
Dulaglutide	No	No	No	No	No
Durvalumab	No	Yes	No	No	No
Edoxaban tosilate hydrate	No	No	No	No	No
Efinaconazole	No	No	No	No	No
Efralococog Alfa	No	No	No	No	No
Eftrenonacog Alfa	No	No	No	No	No
Elapegademase	No	No	Yes	Yes	No
Elbasvir	No	No	No	No	No
Eldecalcitol	No	No	No	No	No
Eliglustat tartrate	No	No	Yes	Yes	No
Elobixibat hydrate	No	No	No	No	No
Elosulfase alfa	No	No	Yes	Yes	No
Elotuzumab	No	Yes	No	Yes	No
Eltrombopag olamine	No	No	Yes	Yes	Yes
Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide Fumarate	No	No	No	Yes	No
Emicizumab	No	No	No	Yes	No
Empagliflozin	No	No	No	No	No
Emtricitabine, rilpivirine and tenofovir alafenamide	No	No	No	Yes	No
Encorafenib	No	Yes	No	Yes	No
Epoetin beta pegol	No	No	No	No	No
Esaxerenone	No	No	No	No	No
Escitalopram oxalate	No	No	No	No	No
Esflurbiprofen and mentha oil	No	No	No	No	No
Esomeprazole magnesium	No	No	No	No	No
Eszopiclone	No	No	No	No	No
Etelcalcetide hydrochloride	No	No	No	No	No
Evocalcet	No	No	No	No	No
Evolocumab	No	No	Yes	No	No

Supplement Table List of investigated drugs approved in Japan between April 2010 and March 2020
for analysis (Continued)

Generic name of drugs	Waiver of confirmatory clinical trial in Japan	Anti-Neoplastic Agent	Cost Calculation Method	Orphan designated by PMDA	Accelerated Approval designation by FDA
Exenatide	No	No	No	No	No
Febuxostat	No	No	Yes	No	No
Ferric citrate hydrate	No	No	No	No	No
Fesoterodine fumarate	No	No	No	No	No
Fidaxomicin	No	No	No	No	No
Fluticasone furoate and vilanterol trifenate	No	No	No	No	No
Fosaprepitant meglumine	No	No	No	No	No
Fosphenytoin sodium hydrate	No	No	Yes	No	No
Fosravuconazole L-lysine ethanolate	No	No	No	No	No
Freeze-dried inactivated tissue culture rabies vaccine	No	No	No	No	No
Gabapentin enacarbil	No	No	Yes	No	No
Gadobutrol	No	No	No	No	No
Galantamine hydrobromide	No	No	No	No	No
Gilteritinib fumarate	No	Yes	No	Yes	No
Glecaprevir and pibrentasvir	No	No	No	No	No
Glycopyrrolate	No	No	No	No	No
Golimumab	No	No	No	No	No
Grazoprevir	No	No	No	No	No
Guanfacine hydrochloride	No	No	No	No	No
Guselkumab	No	No	No	No	No
Human prothrombin complex, freeze-dried concentrated	No	No	No	Yes	No
Hydromorphone hydrochloride	No	No	No	No	No
Hydroxyethyl starch 130000	No	No	Yes	No	No
Ibandronate sodium	No	No	No	No	No
Ibuprofen lysine	No	No	Yes	No	No
Idarucizumab	No	No	Yes	No	Yes
Iguratimod	No	No	No	No	No
Iloprost	No	No	No	No	No
Indacaterol maleate	No	No	No	No	No

Supplement Table List of investigated drugs approved in Japan between April 2010 and March 2020
for analysis (Continued)

Generic name of drugs	Waiver of confirmatory clinical trial in Japan	Anti-Neoplastic Agent	Cost Calculation Method	Orphan designated by PMDA	Accelerated Approval designation by FDA
Indium In 111 pentetreotide	No	No	Yes	No	No
Inotuzumab Ozogamicin	No	Yes	Yes	Yes	No
Insulin degludec	No	No	No	No	No
Ioflupane I 123	No	No	No	No	No
Ipragliflozin L-prolin	No	No	No	No	No
Iron sucrose	No	No	No	No	No
Istradefylline	No	No	No	No	No
Ivabradine hydrochloride	No	No	No	No	No
Ixazomib citrate	No	Yes	No	Yes	No
Ixekizumab	No	No	No	No	No
Japanese Cedar Pollen powder	No	No	No	No	No
Lacosamide	No	No	No	No	No
Laninamivir octanoate hydrate	No	No	No	No	No
Lanreotide acetate	No	No	No	No	No
Lascufloxacin hydrochloride	No	No	No	No	No
Ledipasvir and sofosbuvir	No	No	No	No	No
Lemborexant	No	No	No	No	No
Lenvatinib mesylate	No	Yes	No	Yes	No
Letermovir	No	No	Yes	Yes	No
Levetiracetam	No	No	No	No	No
Lidocaine and propitocaine	No	No	Yes	No	No
Linaclotide	No	No	Yes	No	No
Linagliptin	No	No	No	No	No
Lisdexamfetamine dimesylate	No	No	No	No	No
Lixisenatide	No	No	No	No	No
Lomitapide mesylate	No	No	Yes	Yes	No
Lonococog Alfa	No	No	No	No	No
Lubiprostone	No	No	Yes	No	No
Lurasidone hydrochloride	No	No	No	No	No
Luseogliflozin hydrate	No	No	No	No	No
Lusutrombopag	No	No	No	No	No
Macitentan	No	No	No	No	No

Supplement Table List of investigated drugs approved in Japan between April 2010 and March 2020
for analysis (Continued)

Generic name of drugs	Waiver of confirmatory clinical trial in Japan	Anti-Neoplastic Agent	Cost Calculation Method	Orphan designated by PMDA	Accelerated Approval designation by FDA
Melatonin	No	No	No	No	No
Memantine hydrochloride	No	No	No	No	No
Meningococcus A,C,Y,W-135, tetraivalent purified polysaccharides antigen conjugated	No	No	Yes	No	No
Mepolizumab	No	No	No	No	No
Methacholine chloride	No	No	Yes	No	No
Migalastat hydrochloride	No	No	Yes	Yes	No
Miglustat	No	No	Yes	Yes	No
Mirabegron	No	No	No	No	No
Mirogabalin besylate	No	No	No	No	No
Naldemedine tosylate	No	No	No	No	No
Nalfurafine hydrochloride	No	No	No	No	No
Nalmefene hydrochloride hydrate	No	No	No	No	No
Nepafenac	No	No	No	No	No
Nintedanib esylate	No	No	No	Yes	No
Nitisinone	No	No	Yes	No	No
Nonacog Beta Pegol	No	No	No	No	No
Nonacog gamma	No	No	No	No	No
Nusinersen sodium	No	No	Yes	Yes	No
Obinutuzumab	No	Yes	Yes	No	No
Octocog Beta	No	No	No	No	No
Olaparib	No	Yes	Yes	No	Yes
Omarigliptin	No	No	No	No	No
Ombitasvir, paritaprevir and ritonavir	No	No	No	No	No
Omega-3-acid ethyl esters	No	No	No	No	No
Ozenoxacin	No	No	No	No	No
Palbociclib	No	Yes	Yes	No	Yes
Paliperidone	No	No	No	No	No
Paliperidone palmitate	No	No	No	No	No
Pancrelipase	No	No	Yes	No	No
Panobinostat lactate	No	Yes	No	Yes	Yes

Supplement Table List of investigated drugs approved in Japan between April 2010 and March 2020
for analysis (Continued)

Generic name of drugs	Waiver of confirmatory clinical trial in Japan	Anti-Neoplastic Agent	Cost Calculation Method	Orphan designated by PMDA	Accelerated Approval designation by FDA
Patisiran sodium	No	No	No	Yes	No
Pazopanib hydrochloride	No	Yes	Yes	Yes	No
Peficitinib hydrobromide	No	No	No	No	No
Pegfilgrastim	No	No	No	No	No
Pemafibrate	No	No	No	No	No
Perampanel hydrate	No	No	No	No	No
Pertuzumab	No	Yes	No	No	No
pH4 treated acidic human immunoglobulin (subcutaneous injection)	No	No	No	No	No
pH4 Treated human normal immunoglobulin	No	No	No	No	No
Posaconazole	No	No	Yes	No	No
Prasugrel hydrochloride	No	No	No	No	No
Pregabalin	No	No	Yes	No	No
Ramelteon	No	No	No	No	No
Ramucirumab	No	Yes	No	No	No
Rasagiline mesylate	No	No	No	No	No
Ravulizumab	No	No	No	Yes	No
Regorafenib hydrate	No	Yes	No	No	No
Relugolix	No	No	No	No	No
Remimazolam besylate	No	No	Yes	No	No
Repaglinide	No	No	No	No	No
Rifaximin	No	No	Yes	Yes	No
Riociguat	No	No	No	Yes	No
Ripasudil hydrochloride hydrate	No	No	No	No	No
Risankizumab	No	No	No	No	No
Rivaroxaban	No	No	No	No	No
Rivastigmine	No	No	No	No	No
Romiplostim	No	No	Yes	Yes	No
Romozosumab	No	No	No	No	No
Rotigotine	No	No	No	No	No

Supplement Table List of investigated drugs approved in Japan between April 2010 and March 2020
for analysis (Continued)

Generic name of drugs	Waiver of confirmatory clinical trial in Japan	Anti-Neoplastic Agent	Cost Calculation Method	Orphan designated by PMDA	Accelerated Approval designation by FDA
Roxadustat	No	No	No	No	No
Rufinamide	No	No	No	Yes	No
Rupatadine fumarate	No	No	No	No	No
Rurioctocog alfa pegol	No	No	No	No	No
Safinamide mesylate	No	No	No	No	No
Sarilumab	No	No	No	No	No
Saxagliptin hydrate	No	No	No	No	No
Sebelipase Alfa	No	No	Yes	Yes	No
Secukinumab	No	No	No	No	No
Semaglutide	No	No	No	No	No
Simeprevir sodium	No	No	No	No	No
Sodium phenylbutyrate	No	No	Yes	Yes	No
Sodium selenite	No	No	Yes	No	No
Sodium zirconium cyclosilicate	No	No	No	No	No
Sofosbuvir	No	No	No	No	No
Sofosbuvir and velpatasvir	No	No	No	No	No
Suvorexant	No	No	No	No	No
Tafamidis meglumine	No	No	Yes	Yes	No
Tapentadol hydrochloride	No	No	No	No	No
Tedizolid phosphate	No	No	No	No	No
Telaprevir	No	No	No	No	No
Teneligliptin hydrobromide hydrate	No	No	No	No	No
Tenofovir alafenamide fumarate	No	No	No	No	No
Tenofovir disoproxil fumarate	No	No	No	No	No
Teriparatide	No	No	Yes	No	No
Tetrabenazine	No	No	Yes	Yes	No
Ticagrelor	No	No	No	No	No
Tiotropium and olodaterol	No	No	No	No	No
Tofacitinib citrate	No	No	No	No	No
Tofogliflozin	No	No	No	No	No
Tolvaptan	No	No	Yes	No	No
Topiroxostat	No	No	No	No	No

Supplement Table List of investigated drugs approved in Japan between April 2010 and March 2020
for analysis (Continued)

Generic name of drugs	Waiver of confirmatory clinical trial in Japan	Anti-Neoplastic Agent	Cost Calculation Method	Orphan designated by PMDA	Accelerated Approval designation by FDA
Trabectedin	No	Yes	Yes	Yes	No
Trelagliptin succinate	No	No	No	No	No
Treprostinil	No	No	No	No	No
Turoctocog Alfa	No	No	No	No	No
Turoctocog Alfa Pegol	No	No	No	No	No
Umeclidinium bromide and vilanterol	No	No	No	No	No
Upadacitinib hydrate	No	No	No	No	No
Ustekinumab	No	No	No	No	No
Vaniprevir	No	No	No	No	No
Vedolizumab	No	No	No	No	No
Velaglucerase Alfa	No	No	No	Yes	No
Venlafaxine hydrochloride	No	No	No	No	No
Vibegron	No	No	No	No	No
Vigabatrin	No	No	No	Yes	No
Vonicog Alfa	No	No	Yes	Yes	No
Vonoprazan fumarate	No	No	No	No	No