

岐阜薬科大学博士（薬科学）学位論文

医薬品開発促進制度の在り方に関する研究

田島玄太郎

2022 年

第一章 序論.....	1
第一節 医薬品の臨床開発期間の意義.....	1
第二節 日本国内における臨床開発期間に係る議論とその後の変化.....	5
第三節 日本および米国における医薬品の開発促進制度.....	7
第四節 日本の臨床開発期間に影響を与える因子に関する先行研究および関連する環境の変化等.....	12
第五節 本研究の目的.....	14
第二章 方法.....	15
第一節 対象品目の特定.....	15
第二節 データの収集.....	15
第三節 データの解析.....	16
第三章 結果.....	19
第一節 解析対象品目の特徴.....	19
第二節 目的変数および説明変数と日本の臨床開発期間との関係.....	21
第三節 日本の臨床開発期間の増減に関連する因子.....	30
第四節 小括.....	32
第四章 特定された因子に関する追加解析.....	34
第一節 AA 品目の特徴.....	34
第二節 FT 品目の特徴.....	37
第三節 JP-EPs 品目の特徴.....	42
第四節 小括.....	44
第五章 考察.....	46
第一節 解析対象品目のサンプル選択について.....	46
第二節 US-EPs が日本の臨床開発期間に与える影響について.....	47
第三節 国内因子が日本の臨床開発期間に与える影響について.....	54
第四節 本研究の制限.....	57
第五節 小括.....	58

第六章 総括.....	60
謝辞.....	61
略語一覧.....	62
引用文献.....	64
主論文の基礎となる公表論文.....	77

## 第一章 序論

### 第一節 医薬品の臨床開発期間の意義

一つの新薬の創出に必要な、基礎研究の開始から製造販売承認を得るまでの期間は最低10年を要するとされており、かつ莫大な費用が必要となる<sup>14</sup>。2009～2018年の間にアメリカ食品医薬品局（Food and Drug Administration, FDA）に承認された医薬品の開発費用の中央値は約10億米ドルで、平均値は約13億米ドルとされている<sup>5</sup>。医薬品開発の中で最もコストおよび期間を要するのが臨床開発に係る期間であり（図1）<sup>23</sup>、開発期間の1日の遅れが100万米ドル以上に相当するとの報告もある<sup>6</sup>。そのため、患者の新薬への早期アクセスと開発費用の回収の最大化を両立させるために、製薬企業や医薬品開発業務受託機関（contract research organization, CRO）などの医薬品開発企業は臨床開発期間に影響を与える正負の要因を特定し、対策を取ることで期間短縮を図っている。しかしながら医薬品の開発にかかる時間とコストは年々増加傾向にある<sup>7-10</sup>。

臨床開発は医薬品開発の最終段階で、開発企業が臨床試験（治験）を通してヒトに対する有効性と安全性（副作用の種類、程度、発現条件等）のデータを収集することにより、臨床データパッケージ（clinical data package, CDP）を構築する過程である。規制当局は、製造販売承認申請（new drug application, NDA）に際して製薬企業が提出するCDPを審査し、その医薬品が国民の健康に寄与し、公益に資することを証明するための十分なリスク・ベネフィットに関するエビデンスがあり、承認するに足ると判断した場合には、その根拠を審査の結果として国民に示す必要がある。一般的に、開発企業は臨床開発の初期の段階から、対象患者、必要な臨床試験および各試験の患者数、さらには個々の

試験の実実施計画や、最終的な CDP の内容や充足性について規制当局に相談を行い、その相談結果に基づき臨床開発を行う。臨床開発では数多くの規制に従う必要があることから、その対応および確認作業に一定の期間が必要となるが、この期間は企業の経験や業務標準化のレベルなどにより増減する。さらに臨床開発では社外のステークホルダーへの対応にも多くの時間を要するが [7.9](#)、説得や交渉などの能力の熟達度により要する時間は大きく変わる。それゆえ、個々の医薬品の臨床開発期間は、後方視的には開発企業が規制当局との合意に基づき、各ステークホルダーとの意見の調整を経て臨床試験を実施し、1つの医薬品の承認に必要なエビデンスの構築に要した期間と言い換えることが出来る。したがって、それぞれの開発企業の医薬品開発能力を示す1つの指標ともなり得る [11](#)。

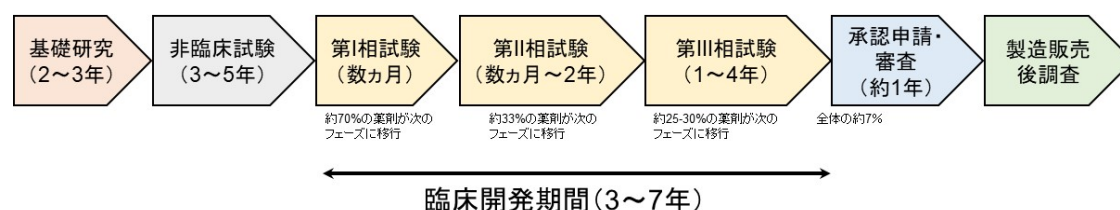


図1 医薬品の開発に要する期間

図2に示す通り、開発企業の立場から見た場合、臨床開発期間に影響を与える内的・外的因子は数多く存在し、それぞれ正・負の向きがあり、影響度も異なる。ただし、個々の因子の向きや影響度は一定ではなく、反転したり増減したりすることも起こり得る。これらのうち、開発企業がコントロール可能なものもあり、例えば、開発戦略、臨床試験のデザイン、臨床試験の次相への移行期間、開発業務担当者の専門性、電子症例報告書の利用や人的リソースを含む開発予算などが挙げられる。一方、臨床開発に関連する規制要件、競合他社の存在、開発中の医薬品のニーズ、患者数、学会・患者団体からの要望など、開

発企業にはコントロールできない、あるいはコントロールが困難な因子も多く存在する。つまり、臨床開発期間とは、臨床試験の Phase 1～Phase 3 試験という各イベントに掛かった時間の総和として単に捉えるのではなく、これらの各イベントに対して、様々な因子が時に単独で、時に相互的に作用した帰結として捉えるべきである。前述の通り、個々の医薬品の臨床開発期間はそれぞれの開発企業の開発能力を示す指標となり得るが、医薬品全体で見た場合には、規制要件を含めて、日本の開発環境のレベルを客観的数値として示しているため、日本において如何に効率的に臨床開発が行なわれているのかを計る評価指標としての利用が可能である。



図2 臨床開発期間に影響を与える主な因子

影響のベクトルを一般的な考えで示した。正（短縮）の場合は「+」、負（延長）の場合は「-」と表記した。「+/-」はどちらの方向にもなり得ることを示す。

## 第二節 日本国内における臨床開発期間に係る議論とその後の変化

国内における医薬品の臨床開発に係る期間についてはこれまでに多くの議論・検討がなされている。表 1 に日本の医薬品の臨床開発期間に関して影響を与えたと考えられる、規制当局等による施策・検討会をまとめた。

表 1 日本における臨床開発期間に関して影響を与えたと考えられる国内の施策・検討会

時期	会議名・報告書名（作成者）
2002年8月	医薬品産業ビジョンについて <sup>12</sup>
2003年4月	全国治験活性化3カ年計画（厚生労働省・文部科学省） <sup>13</sup>
2006年12月	科学技術の振興及び成果の社会への還元に向けた制度改革について（総合科学技術会議報告書） <sup>14</sup>
2007年3月	新たな治験活性化5カ年計画（厚生労働省・文部科学省） <sup>15</sup>
2007年4月	革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略（厚生労働省，文部科学省，経済産業省） <sup>16</sup>
2006年10月～2007年7月	有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会（厚生労働省） <sup>17</sup>
2007年9月	国際共同治験に関する基本的考え方について（厚生労働省通知） <sup>18</sup>
2009年6月～2010年1月	新たな治験活性化5カ年計画の中間見直しに関する検討会 <sup>19</sup>
2011年5月	治験等の効率化に関する報告書 <sup>20</sup>
2012年3月	臨床研究・治験活性化5か年計画2012 <sup>21</sup>

日本で臨床開発期間に関する議論が本格的に開始されたのは、医薬品産業の国際競争力の強化を目的として、厚生労働省が2002年に公表した「医薬品産業ビジョンについて<sup>12</sup>」の作成の過程においてである。本報告書では1997年の医



薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（good clinical practice, いわゆる新 GCP）の施行以降、外国での試験結果の承認申請データとしての受入れの拡大や薬価引下げ等の影響、さらに日本企業が治験を国内よりも欧米で先行させるケースが増加したことにより国内の治験数が減少した、「治験の空洞化」と言われる問題について言及しており、その原因の 1 つとして、日本の治験に要する期間が欧米と比べ長いことを指摘している。この報告書を受けて策定された「全国治験活性化 3 カ年計画（厚生労働省・文部科学省）<sup>13</sup>」、さらに本計画書に続いて 2007 年に報告された「新たな治験活性化 5 カ年計画<sup>15</sup>」でも同様の指摘がなされており、これらの計画書では主に国内の治験体制の整備等についての具体的な対策が提言されている。

2006 年 12 月に内閣府傘下の総合科学技術会議がまとめた「科学技術の振興及び成果の社会への還元に向けた制度改革について<sup>14</sup>」においては、治験の効率化・迅速化の観点から、外国との国際共同治験（multi-regional clinical trials, MRCT）の実施を推進するべきと記載されている。さらに、2007 年 4 月の「革新的医薬品・医療機器創出のための 5 か年戦略<sup>16</sup>」や同年 7 月の「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会<sup>17</sup>」の報告書では治験の長期化が、他国で承認された医薬品が日本で遅れて承認されることにより、新しい医薬品への患者のアクセスが遅れる、いわゆるドラッグラグ問題の要因の一つとして挙げられている。これらの報告書でも治験実施期間を短縮するための具体的な方策の一つとして、これまでの報告書と同様に MRCT の推進が提案されている。そして同年 9 月に発出された厚生労働省による通知「国際共同治験に関する基本的考え方について<sup>18</sup>」の時期などを踏まえると、日本においては 2006 年頃から MRCT の実施が治験の長期化とドラッグラグ対策の大きな軸として掲げられ、その後数年に渡り MRCT の推進に向けた対策が執られていったことが分かる。

その後の実際の変化としては、医薬品開発に関する世界的な規制調和を目指

す、医薬品規制調和国際会議（The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）[22.23](#)において1998年に合意されたICH-E5ガイドライン「外国で実施された医薬品の臨床試験データの取扱いについて [24.25](#)」に基づき、NDA時に提出するCDPに海外データを利用することが受け入れられ、ブリッジング試験等の利用により、国内試験の一部省略あるいは小規模化が進んだ [26.27](#)。さらに2007年に厚生労働省が「国際共同治験に関する基本的考え方について」を発出して以降、日本ではMRCTへの参加が増加し、2019年度（2019年4月～2020年3月）に医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA）に提出された治験届のうち、50%以上がMRCTに関連するものとなり [28](#)、日本が参加したMRCTで得られた臨床データに基づいて承認された医薬品の数も増加している [27.29](#)。そして、ドラッグラグを引き起こす要因の1つと考えられていた、PMDAによるNDA提出後の審査期間の長期化による審査ラグは、PMDAの職員の増員等の取り組みでほぼ解消されている [30-32](#)。以上の変化およびその結果として認められた改善等により、治験の長期化やドラッグラグの議論は徐々に沈静した。しかし、日本のみならず世界的な傾向として、開発企業は多国間協力による、より効率的な医薬品開発のための開発戦略として、複数地域でのMRCTの利用を増やしている [33](#)ものの、実際にはこれが国際共同試験を複雑化させており、第一節で述べたように、現在では臨床開発期間はむしろ長期化および高コスト化傾向にあることがグローバルな問題として認識されつつある。

### 第三節 日本および米国における医薬品の開発促進制度

厚生労働省は Unmet Medical Needs (UMN) を満たし、既存薬に比して優れた有効性を示す革新的な医薬品や、希少疾患に対する医薬品の開発促進を目的

として、医薬品の開発促進制度（Expedited Program, EP）を導入している（表2）。日本のEP（EPs in Japan, JP-EPs）で最初に導入されたのは1993年の優先審査制度（Priority Review in Japan, JP-PR）<sup>34</sup>と希少疾病用医薬品制度（Orphan Designation in Japan, JP-OD）<sup>35</sup>である。2015年に試験的に導入された先駆け審査指定制度（現在は先駆的医薬品指定制度に名称を変更）<sup>36</sup>は、PMDAの担当部長級職員を調整役（コンシェルジュ）として指名、また事前評価を充実するなどして、開発企業をより積極的に支援する制度である。2017年に導入された医薬品条件付早期承認制度<sup>37</sup>は、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条件として医薬品の製造販売を承認する制度である。なお、先駆的医薬品指定制度も条件付早期承認制度も2020年の「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（薬機法）<sup>38</sup>」の改正に伴い、法的根拠を持つ正式な制度となり、臨床開発期間を大きく短縮することが期待されている。

表2 日本における医薬品に対するEP制度

	希少疾病用医薬品制度	医薬品の優先審査制度	先駆的医薬品指定制度	医薬品条件付早期承認制度
制度分類	指定制度 <sup>35</sup>	審査方法 <sup>34</sup>	指定制度 <sup>36</sup>	審査方法 <sup>37</sup>
開始年	1993年	1993年	2015年	2017年
指定の要件のうち、臨床的観点の記載	<ul style="list-style-type: none"> <li>当該医薬品の用途に係る対象者の数が、本邦において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。</li> <li>重篤な疾病を対象とするとともに、特に医療上の必要性が高いものであること。</li> <li>対象疾病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。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>適応疾病の重篤性については、以下に分類して評価する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）であること。</li> <li>イ 病気の進行が不可逆的等で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であること。</li> </ul> </li> <li>医療上の有用性については、以下に分類して評価する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>ア 既存の治療法、予防法若しくは診断法がないこと。</li> <li>イ 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。</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>対象疾患の重篤性以下のいずれかの疾患に該当するものであること <ul style="list-style-type: none"> <li>生命に重大な影響がある重篤な疾患</li> <li>根治療法がなく症状（社会生活が困難な状態）が継続している疾患</li> </ul> </li> <li>対象疾患に係る極めて高い有効性 <ul style="list-style-type: none"> <li>既承認薬が存在しない、若しくは既存の治療薬／治療法に比べて有効性の大幅な改善が見込まれる、又は著しい安全性の向上が見込まれること</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>以下に分類して総合的に評価した結果、適応疾患が重篤であると認められること <ul style="list-style-type: none"> <li>1) 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）であること</li> <li>2) 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</li> <li>3) その他</li> </ul> </li> <li>以下に分類して総合的に評価した結果、医療上の有用性が高いと認められること <ul style="list-style-type: none"> <li>1) 既存の治療法、予防法又は診断法がないこと</li> <li>2) 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、予防法又は診断法より優れていること</li> </ul> </li> </ul>
支援措置	<ul style="list-style-type: none"> <li>助成金の交付</li> <li>指導・助言</li> <li>税制措置</li> <li>優先審査</li> <li>再審査期間の延長</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>審査期間が9ヶ月に短縮（通常は12ヶ月）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>優先相談</li> <li>事前評価の充実</li> <li>優先審査</li> <li>コンシェルジュの配置</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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を実施することを条件として承認</li> <li>優先審査</li> </ul>

一方、海外でも EP の制度化が進んでいる。EP を積極的に導入してきた国の 1 つが米国で、FDA はこれまでに複数の EP (EPs in the United States of America, US-EPs) を制度化している [39.40](#) (表 3)。例えば 1992 年に導入された Accelerated Approval (AA) は、医薬品の有効性の主要な評価項目として本来設定すべき真のエンドポイントに対し、その代わりとなる代替エンドポイントを利用することにより臨床開発期間の短縮を図るものである。1997 年に導入された Fast Track (FT) は非臨床または臨床データが UMN に対応する可能性を示す医薬品に対して FDA からの積極的な開発支援が得られる制度である。2012 年には、革新的な医薬品の開発をより強力に促進するために FDA が組織的に協力することを確約する Breakthrough Therapy (BT) を導入した。米国で FDA が承認した新有効成分含有医薬品 (new molecular entity, NME) は、EP に指定されると臨床開発期間が短縮することが報告されており [6.41-44](#)、単独の EP のみならず複数の US-EPs の指定を重複して受けた場合の相乗効果も認められている [43.44](#)。

表3 米国における医薬品に対するEP制度

	Orphan Designation	Accelerated Approval	Priority Review	Fast Track	Breakthrough Therapy
制度分類	指定制度 <sup>39</sup>	審査方法 <sup>40</sup>	指定制度 <sup>40</sup>	指定制度 <sup>40</sup>	指定制度 <sup>40</sup>
開始年	1983	1992	1992	1997	2012
指定の要件のうち、臨床的観点の記載	<ul style="list-style-type: none"> <li>米国で20万人未満の疾患または状態（ワクチン、診断薬、予防薬の場合は、国内の投与予想者数が20万人/年未満）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>以下のいずれかに基づき重篤な状態を治療し、かつ一般的に利用可能な治療法に対して意味のある有益性を提供する医薬品                     <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 臨床的有用性を予測する合理的な可能性のある代替エンドポイント</li> <li>➢ 不可逆的な罹患率または死亡率（IMM）よりも早期に測定可能でIMMまたはその他の臨床的有用性に対する効果を予測する合理的な可能性のある臨床エンドポイント（すなわち中間臨床エンドポイント）</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>重篤な状態を治療する医薬品で、承認されれば安全性または有効性が大幅に改善される</li> <li>小児試験報告書に基づく添付文書の変更</li> <li>指定感染症製品に指定された医薬品</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>重篤な状態の治療を目的とし、非臨床または臨床データがUMNに対応する可能性を示している医薬品または指定感染症製品に指定されている医薬品</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>重篤な状態の治療を目的とし、かつ臨床的に重要なエンドポイントにおいて既存の治療法よりも実質的な改善を示す可能性を示す予備的な臨床エビデンスがある医薬品</li> </ul>
支援措置	<ul style="list-style-type: none"> <li>指定された臨床試験の税額控除</li> <li>ユーザーフィーの免除</li> <li>承認後7年間の市場独占の可能性</li> </ul>	医薬品の臨床的有用性を予測する合理的な可能性のある代替エンドポイントまたは臨床中間評価項目に対する効果に基づく承認	審査期間が6ヶ月に短縮（通常は10ヶ月）	<ul style="list-style-type: none"> <li>FDAによる開発および審査の迅速化のための対応</li> <li>Rolling review</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>FDAによる効率的な医薬品開発のための集中的なガイド</li> <li>FDAによる組織的な対応の確約</li> <li>Rolling review</li> <li>その他、審査を迅速化するための対応</li> </ul>

#### 第四節 日本の臨床開発期間に影響を与える因子に関する先行研究および関連する環境の変化等

##### 第一項 日本の臨床開発期間に影響を与える因子に関する先行研究

2010年にIshibashiらは、日本の臨床開発期間に影響を与える因子に関する報告をしている<sup>44</sup>。当該報告では2000年～2009年間の臨床開発期間の中央値は44.6ヶ月～79.6ヶ月の間で推移しており、全期間の中央値は56.1ヶ月であった。日本の臨床開発期間の短縮に関連する因子として、「非NME」、「海外データの利用」および「JP-PR」等があり、臨床開発期間の増加に関連する因子として、「申請前相談」および「治療領域」等があった。

一方、Tanakaらは日本で承認された抗がん剤領域におけるUS-EPsが日本の臨床開発期間に与える影響について報告している<sup>45,46</sup>。当該報告では、日本における2007年～2016年の抗がん剤の臨床開発期間は1,530.0日（50.3ヶ月<sup>a</sup>）、2012年～2017年では1490.5日（49.0ヶ月<sup>b</sup>）であり、US-EPsのうちAA、BTおよびFTに指定された医薬品は、それぞれ指定されていない医薬品に比べて臨床開発期間が有意に短かった。

##### 第二項 製薬企業のビジネス戦略の変遷と臨床開発期間との関係

医薬品開発の対象は、かつての患者数が多い疾患に対する医薬品の市場での飽和を受け、世界的な大手を含む製薬企業のビジネス戦略は、生活習慣病等を対象として医薬品の大型化を狙うブロックバスター型から、患者数の少ない疾患を対象としたニッチ型のモデルに移行している<sup>47,48</sup>。実際に日本を含め世界

---

<sup>a</sup> 対比のための筆者による計算（日数を365.25で除し12を乗じた）

<sup>b</sup> 同上



的に希少疾患用医薬品の指定および承認件数は増加している [10.49-51](#)。希少疾患は患者数が少なく、臨床試験の実施には国際的な協力が不可欠であることも、MRCT の実施が加速している要因である [51.52](#)。しかしながら、希少疾患を対象とした医薬品の開発は、疾患の原因が明らかになっていない、薬剤を投与した時の効果の評価指標が確立していない、対象となる患者数が少ないために治験の患者登録が進まない等の理由により、開発に時間を要するという課題がある [51.52](#)。事実、米国では Orphan Designation in the US (US-OD) が臨床開発期間の増加に関連する因子として報告されている [6](#)。日本でも同様の変化が生じている可能性があるが、JP-OD と日本の臨床開発期間の関係を調査した近年の報告はない。

### 第三項 米国における US-EPs の指定数の変化と、日本で承認された医薬品の特徴

US-EPs に指定され FDA により承認された医薬品の数は年々増加している [10](#)。例えば 2021 年に FDA の Center for Drug Evaluation and Research が承認した 50 の NME のうち、39 品目が何らかの US-EP に指定されており、治療領域は抗がん剤を含めて多岐にわたっていた [53](#)。また、2008 年から 2019 年の間に日本で承認された NME のうち、88.8%が米国を含む海外で承認されており、またその半数以上が抗がん剤以外の領域の医薬品であった [54](#)。したがって、US-EPs の指定を受けて日本で承認された医薬品の数は増加しており、広い治療領域で日本の臨床開発期間に対して影響を与えている可能性があるが、がん領域以外の影響については良く分かっていない。



## 第五節 本研究の目的

臨床開発期間は、革新的な医薬品に対する患者のアクセスに直接関係する問題であり、開発に関連するコストは薬価にも影響する<sup>55</sup>。より効率的な臨床開発を行うために、開発企業、規制当局を含むステークホルダーが、臨床開発期間に影響を与える正負の因子を常に把握、理解し、正の因子であれば必要に応じて増強し、負の因子であれば対応策を取るために評価を継続することは重要である。本研究では、日本でより効率的な医薬品開発を行うために、日本の臨床開発期間に影響を与える因子を、がん領域に特定することなく広い治療領域で調査することを目的とした。中でも、認識が届きにくい海外の規制因子である US-EPs の影響に特に着目し、医薬品の EP 制度の在り方を検討した。

## 第二章 方法

### 第一節 対象品目の特定

米国で BT が導入された 2012 年 1 月から 2019 年 12 月までの間に、日本で NME として承認された医薬品を PMDA のウェブサイト [56](#) で特定し調査した。除外基準は次の通りとした。

- 1) ワクチン
- 2) 緩和的支持療法および診断薬
- 3) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 [57](#) の要請により開発・承認された医薬品
- 4) 2020 年 9 月時点で米国において承認されていない、または米国において同一の適応症で承認されていない医薬品
- 5) 解析に必要な情報が得られない医薬品

ここで 1) および 2) を設定したのはこれらが治療を目的としておらず、規制要件、開発方法および評価指標の特徴が治療薬と異なる点が多いためである。3) は厚生労働省の要請を受けて開発するため、開発企業が自発的に開発する多くの品目とは、開発に対するインセンティブやモチベーションが異なるためである。加えてこれらの品目では、日本で臨床試験を実施せずに NDA を行う公知申請制度 [58](#) を利用することがあり、臨床開発期間を比較する際に結果のバラツキに対する影響が大きいと考えた。

### 第二節 データの収集

解析に必要な日米の臨床開発期間，US-EPs および JP-EPs に関する情報は，PMDA の医薬品情報検索サイト [59](#) に公表されている「審査報告書，申請資料概要，インタビューフォーム」，FDA の医薬品情報検索サイト [60-62](#) に公表されている「approval letters, review reports」等，ならびに [ClinicalTrials.gov](#)<sup>63</sup>，公表論文や企業のプレスリリース等で公開されているデータソースを利用した。全ての品目を世界保健機関（World Health Organization, WHO）の解剖治療化学分類（Anatomical Therapeutic Chemical, ATC）[64](#) に基づき分類した。該当するコードがない場合，類似薬を参考に分類した。

日本の臨床開発の開始日は PMDA の審査報告書で確認した。審査報告書に開発開始日の記載がない場合は，実施国に関わらず日本人を対象とした最初の第 I 相試験の開始日とした。Investigational new drug (IND) の提出日を FDA の review report で確認し，米国における臨床開発の開始日とした。IND の提出日が特定できない場合は米国で行われた最初の臨床試験の開始日とした。臨床開発の終了日は各国における NDA の提出日とした。臨床開発期間は，臨床開発の開始日から終了日までの期間と定義した。日米の臨床開発開始日の差は，米国の臨床開発開始日から日本の臨床開発開始日を差し引いて算出した。

### 第三節 データの解析

#### 第一項 統計解析手法

2 群間の比較には Mann-Whitney U 検定を，多群間の比較には Steel-Dwass 検定を用いた。重複する US-EPs の数が日本の臨床開発期間に与える影響を見るため，Jonckheere-Terpstra 検定で傾向検定を実施した。また，日米の開発開始時期の差と日本の臨床開発期間の関係を分析するため，Spearman の順位相関係数を

算出した。さらに、日本の臨床開発期間に影響を与える因子を特定するため、重回帰分析を行った。いずれの解析も  $P$  値が 0.05 未満の場合は統計的に有意であると判断した。すべての統計解析は、R (バージョン 3.1.1) のグラフィカル・ユーザー・インターフェースである EZR (バージョン 1.27) を用いた<sup>65</sup>。

## 第二項 重回帰分析に用いた説明変数

重回帰分析に用いた説明変数を表 4 に示す。US-EPs の説明変数として、AA, BT, FT, Priority Review in the US (US-PR) および US-OD を選択した。過去の報告<sup>11</sup>を参考に、JP-PR を説明変数として加えた。また、US-OD に対応する説明変数として JP-OD を含めた。先駆的医薬品 (先駆け) および条件付早期承認はサンプル数が少なく ( $n = 1 \sim 3$ )、また迅速審査に指定された医薬品はなかったことから、説明変数には含めなかった。

上記報告<sup>14</sup>で臨床開発期間の短縮と関連のあった「海外データの利用」という因子は、現在の医薬品開発の開発戦略として再分類が可能と考え、NDA 時に提出された CDP を確認して開発戦略を次の定義に従い、グローバル試験、ローカル試験、ローカル/海外試験およびブリッジング試験の 4 つに分類した。

- グローバル試験：CDP の評価試験に日本が参加した MRCT が含まれている場合
- ローカル試験：CDP の評価試験が日本国内で実施された試験のみの場合
- ローカル/海外試験：CDP の評価試験に海外で実施された試験および日本国内でのみ実施された試験の両方を含む場合
- ブリッジング試験：CDP の評価試験にブリッジング試験と明記されて

いる試験が含まれている場合

US-EPs の指定を受けた日本の抗がん剤の臨床開発期間が有意に短縮していたという報告から [45,46](#), 抗がん剤の影響も確認する必要があると考え、説明変数に抗がん剤を加えた。また、他国との臨床開発の開始時期のずれが日本の臨床開発期間に影響を与えるとの仮説を立て、日米の開発開始日の差分を説明変数とした。日本で開発を開始する前に既に他国において臨床エビデンスが蓄積されていた場合、開発企業は NDA に際して CDP に含めることができ、それが臨床開発期間に影響を与える可能性があると考えたためである。なお、臨床開発期間は正の変数であり、分布が偏っていたことから、自然対数に変換した後に解析した。

表 4 日本の臨床開発期間の回帰分析に用いた説明変数

項目	説明変数
FDA による EP 指定 (US-EP)	Accelerated Approval Breakthrough Therapy Fast Track Priority Review in the US Orphan Designation in the US
厚生労働省による EP 指定 (JP-EP)	優先審査 (JP-PR) 希少疾病用医薬品 (JP-OD)
治療領域	抗がん剤
日本の開発戦略	ローカル試験 グローバル試験 ローカル/海外試験 ブリッジング試験
他国との開発開始のずれ	日米の臨床開発の開始時期の差

FDA, US Food and Drug Administration; US, United States; EP, expedited program; JP, Japan.

### 第三章 結果

#### 第一節 解析対象品目の特徴

2012年1月から2019年12月に日本で承認されたNMEは328品目であった。160品目が除外基準に該当したため、168品目を解析に使用した（図3）。

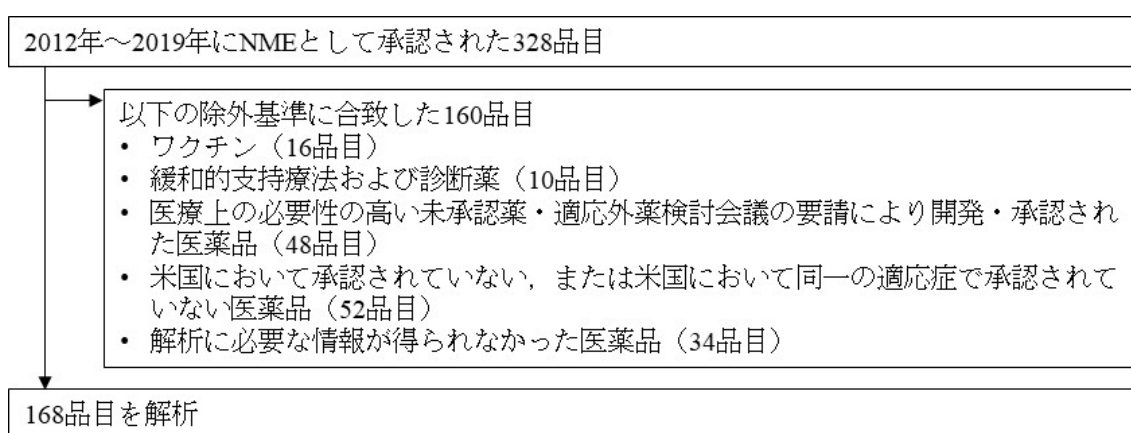


図3 対象データの選択過程

NME, new molecular entity; US, United States

表5に解析対象品目の特徴を示す。分析した品目の64.9%が少なくとも1つのUS-EPの指定を受けていた。最も多かったUS-EPはUS-PR（51.8%）で、最も少なかったUS-EPはAA（16.7%）であった。JP-EPsについては、JP-PRが最も多く、76品目が指定されていた。JP-ODに指定されていた医薬品は57品目であったが、これらの品目は日本の制度によりJP-PRにも指定されていた。開発戦略では、グローバル試験が50.6%を占め、次いで多かったのは、ローカル／海外試験（32.1%）であった。抗がん剤は全体の34.5%で最も多かった。

表 5 解析した医薬品の特徴

項目	要因	N (%)
FDA による EP (US-EP)	少なくとも一つの US-EP 指定	109 (64.9)
	Accelerated Approval	28 (16.7)
	Breakthrough Therapy	35 (20.8)
	Fast Track	57 (33.9)
	Priory Review	87 (51.8)
	Orphan Designation	71 (42.3)
厚生労働省による EP (JP-EP)	少なくとも一つの JP-EP 指定	76 (45.2)
	優先審査 (JP-PR)	76 (45.2)
	希少疾病用医薬品 (JP-OD)	57 (33.9)
	先駆的医薬品	3 (1.8)
	医薬品条件付早期承認	1 (0.6)
	迅速審査	0 (0)
日本における開発戦略	ローカル試験	19 (11.3)
	グローバル試験	85 (50.6)
	国内／海外試験	54 (32.1)
	ブリッジング試験	10 (6.0)
治療領域 (ATC 分類)	A 消化管と代謝作用	19 (11.3)
	B 血液と造血器官	19 (11.3)
	C 循環器系	7 (4.2)
	D 皮膚科用薬	2 (1.2)
	G 泌尿生殖器系と性ホルモン	1 (0.6)
	H 全身ホルモン製剤, 性ホルモンと インスリンを除く	2 (1.2)
	J 全身用抗感染薬	15 (8.9)
	L 抗悪性腫瘍薬	58 (34.5)
	L 免疫調節薬	12 (7.1)
	M 筋骨格系	5 (3.0)
	N 神経系	14 (8.3)
	R 呼吸器系	8 (4.8)
	S 感覚器	2 (1.2)
V その他	4 (2.4)	

サンプル数 : 168

FDA, US Food and Drug Administration; EP, expedited program; US, United States; JP, Japan; ATC, Anatomical Therapeutic Chemical.

## 第二節 目的変数および説明変数と日本の臨床開発期間との関係

### 第一項 解析対象品目の日本の臨床開発期間および個々の説明変数との関係

重回帰分析に使用した目的変数および説明変数の要約統計量を表 6 に示す。全解析対象品目の日本における臨床開発期間の中央値は 50.2 ヶ月であった。日本の開発戦略のローカル試験およびグローバル試験を除き、説明変数の中央値は全体の中央値より短かった。日米の臨床開発時期については、全 168 品目中 151 品目で日本が米国より後に開始していた。



表 6 目的変数および説明変数の要約統計量

変数	項目	N	中央値 (月)	IQR
目的変数				
臨床開発期間	臨床開発の開始日から NDA 日	168	50.2	37.9–69.1
説明変数				
FDA による EP 指定 (US-EP)	Accelerated Approval	28	37.4	28.7–48.9
	Breakthrough Therapy	35	42.2	30.0–53.6
	Fast Track	57	42.3	29.3–56.4
	Priory Review in the US	87	44.5	30.7–60.0
	Orphan Designation in the US	71	45.2	31.3–61.8
厚生労働省による EP 指定 (JP-EP)	優先審査 (JP-PR)	76	39.3	29.5–54.5
	希少疾病用医薬品 (JP-OD)	57	45.0	31.7–57.1
日本の開発戦略	ローカル試験	19	64.3	49.3–85.8
	グローバル試験	85	51.4	42.2–73.3
	ローカル／海外試験	54	40.4	30.1–59.4
	ブリッジング試験	10	43.9	40.3–53.1
治療領域	抗がん剤	58	46.5	35.6–59.4
開発開始時期	日米の臨床開発の開始時期の差	168	39.7	16.0–72.5

サンプル数：168

IQR, interquartile range; US, United States; JP, Japan; EP, expedited program.

## 第二項 US-EPs と日本の臨床開発期間との関係

US-EP 指定の有無による日本の臨床開発期間の比較を表 7 に示す。US-EP に指定された品目の臨床開発期間は、US-EP の指定を受けていない品目に比して有意に短かった。

表 7 US-EP が日本の臨床開発期間に与える影響

項目	指定ありの 品目数 N (%)	日本の臨床開発期間 (中央値 [IQR]) (月)		P 値
		指定あり	指定なし	
Accelerated Approval	28 (16.7)	37.4 [28.7–48.9]	51.6 [40.4–73.8]	< 0.001
Breakthrough Therapy	35 (20.8)	42.2 [30.0–53.6]	51.4 [40.2–77.0]	0.003
Fast Track	57 (33.9)	42.3 [29.3–56.4]	51.4 [42.1–79.3]	0.001
Priory Review	87 (51.8)	44.5 [30.7–60.0]	53.1 [43.7–79.2]	0.002
Orphan Designation	71 (42.3)	45.2 [31.3–61.8]	51.4 [40.8–73.3]	0.048

サンプル数：168，P 値は Mann-Whitney U 検定に基づいて算出。

US, United States; EP, expedited program; IQR, interquartile range.

次に、US-EP の指定を重複して受けた場合の、指定数と日本の臨床開発期間の関係を検討した。その結果、US-EP の指定数が 0 から 5 まで増加するに伴い、日本の臨床開発期間の中央値は、それぞれ 53.4 (Interquartile range ; IQR, 44.5–76.3), 51.1 (IQR, 39.0–80.1), 52.4 (IQR, 36.6–75.7), 47.5 (IQR, 28.8–61.8), 37.1 (IQR, 27.4–50.6) および 32.7 (IQR, 29.2–42.2) ヶ月と推移し、その減少傾向は統計学的に有意であった ( $P < 0.001$ ) (図 4)。

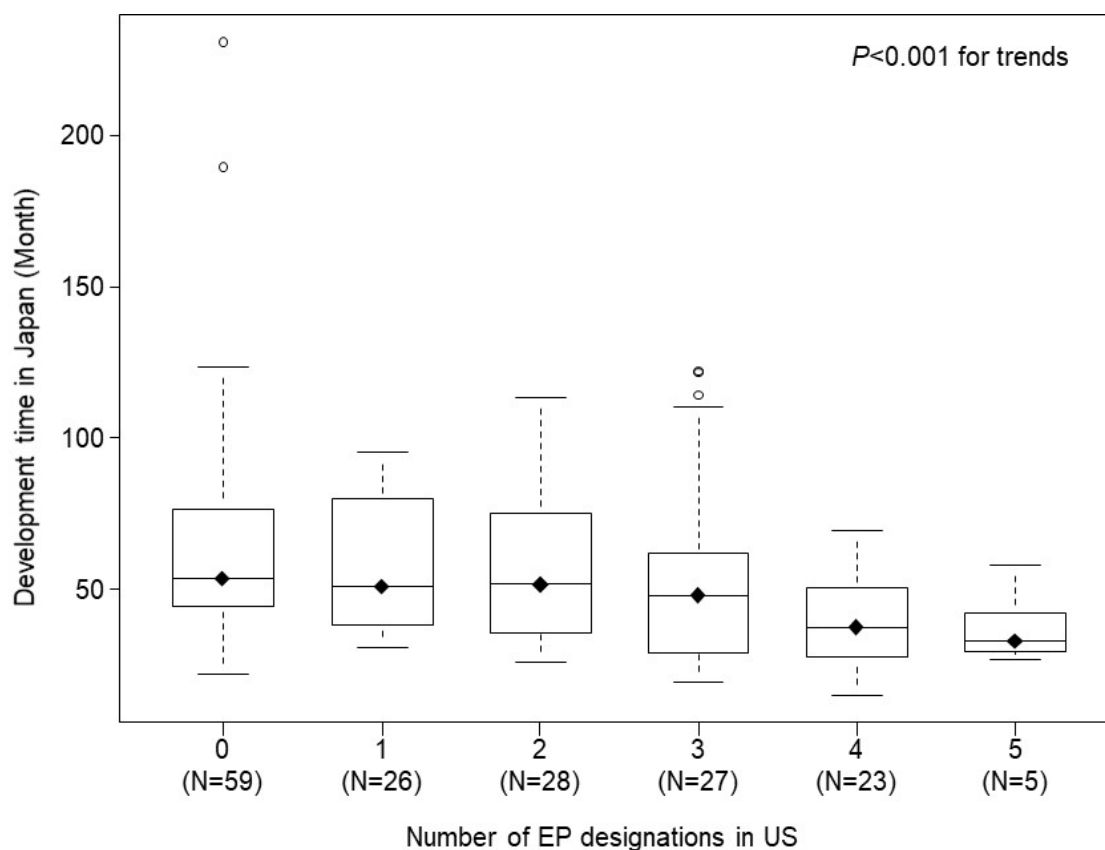


図4 US-EPの重複した指定数が日本の臨床開発期間に与える影響

サンプル数：168, Jonckheere-Terpstra 検定による解析。箱ひげ図の内部の菱形と線は中央値を示す。箱の上は75パーセンタイル, 下は25パーセンタイルを示す。ヒゲの上限は最大値, 下限は最小値を示す。上下のヒゲ外側のプロットは外れ値を示す。

EP, expedited program; US, United States.

### 第三項 JP-EPs と臨床開発期間の関係

JP-EPs と日本の臨床開発期間の関係を確認するため、JP-PR と JP-OD に指定された品目と非指定品目の臨床開発期間を比較した（表 8）。JP-PR および JP-OD とともに、日本の臨床開発期間は非指定品目のそれと比して有意に短縮していた（ $P < 0.001$  および  $P = 0.006$ ）。

表 8 JP-EPs が日本の臨床開発期間に与える影響

項目	指定ありの 品目数 N (%)	日本の臨床開発期間 (中央値 [IQR]) (月)		P 値
		指定あり	指定なし	
優先審査 (JP-PR)	76 (45.2)	39.3 [29.5–54.5]	55.2 [44.5–81.0]	< 0.001
希少疾病用医薬品 (JP-OD)	57 (33.9)	45.0 [31.7–57.1]	53.1 [40.9–78.1]	0.006

サンプル数：168, P 値は Mann-Whitney U 検定に基づいて算出。

JP, Japan; EP, expedited program; PR, priority review; OD, orphan designation; IQR, interquartile range.

### 第四項 治療領域と臨床開発期間の関係

治療領域と日本の臨床開発期間の関係を確認するため、抗がん剤とそれ以外の品目の臨床開発期間を比較したが（表 9）、2 群間に有意な差は認められなかった。

表 9 治療領域が日本の臨床開発期間に与える影響

項目	N (%)	日本の臨床開発期間 (中央値 [IQR]) (月)	P 値
抗がん剤	58 (34.5)	46.5 [35.6–59.4]	0.253
非抗がん剤	110 (65.5)	51.2 [40.0–69.2]	

サンプル数：168, P 値は Mann-Whitney U 検定により算出。

IQR, interquartile range.

## 第五項 日本における開発戦略と臨床開発期間の関係

日本における開発戦略と臨床開発期間の関係を確認するため、戦略ごとの開発期間を比較した。日本の臨床開発期間の中央値はローカル試験の戦略が 64.3 (IQR, 49.3–85.8) ヶ月で最も長く、ローカル／海外試験が 40.4 (IQR, 30.1–59.4) ヶ月と最も短かった。また、ローカル／海外試験の戦略がローカル試験およびグローバル試験よりも開発期間が有意に短かった ( $P = 0.004$  および  $P = 0.020$ ) (図 5)。

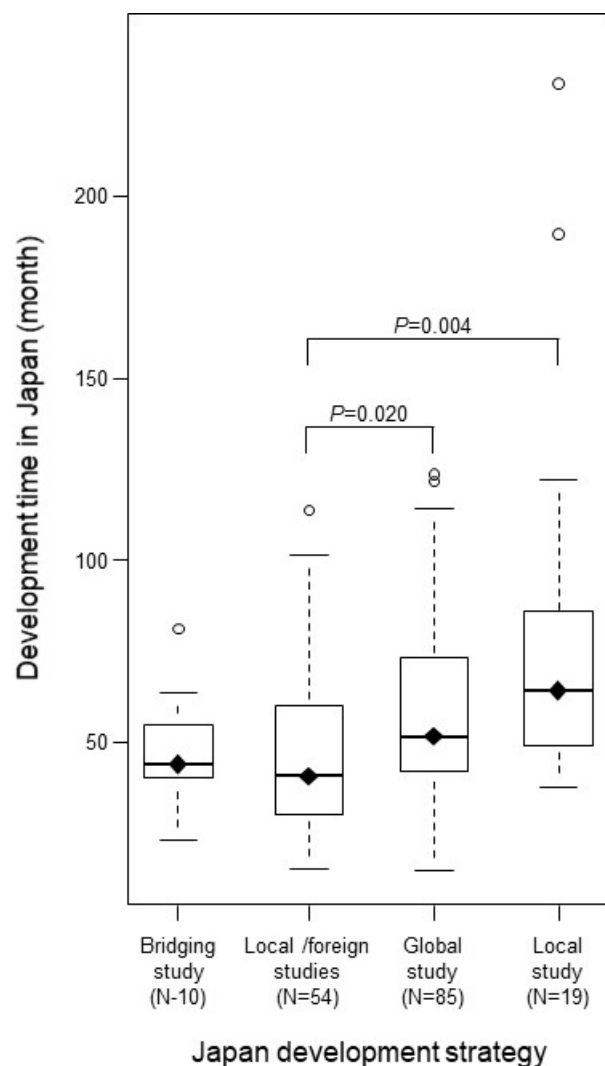


図5 日本における開発戦略が臨床開発期間に与える影響  
 サンプル数：168, Steel-Dwass の多重比較検定による解析。箱ひげ図の内部の菱形と線は中央値を示す。箱の上は 75 パーセントイル, 下は 25 パーセントイルを示す。ヒゲの上限は最大値, 下限は最小値を示す。上下のヒゲ外側のプロットは外れ値を示す。

## 第六項 日米の臨床開発開始時期の差と日本の臨床開発期間の関係

日米の臨床開発開始時期の差と日本の臨床開発期間の関係を確認するため、相関係数を算出したが、弱い相関しか認められなかった ( $R = -0.268$ ,  $P < 0.001$ ) (図 6)。日米の臨床開発開始時期の差と、日米の臨床開発期間の差の相関係数では、両者に有意な相関が認められた ( $R = 0.677$ ,  $P < 0.001$ ) (図 7)。

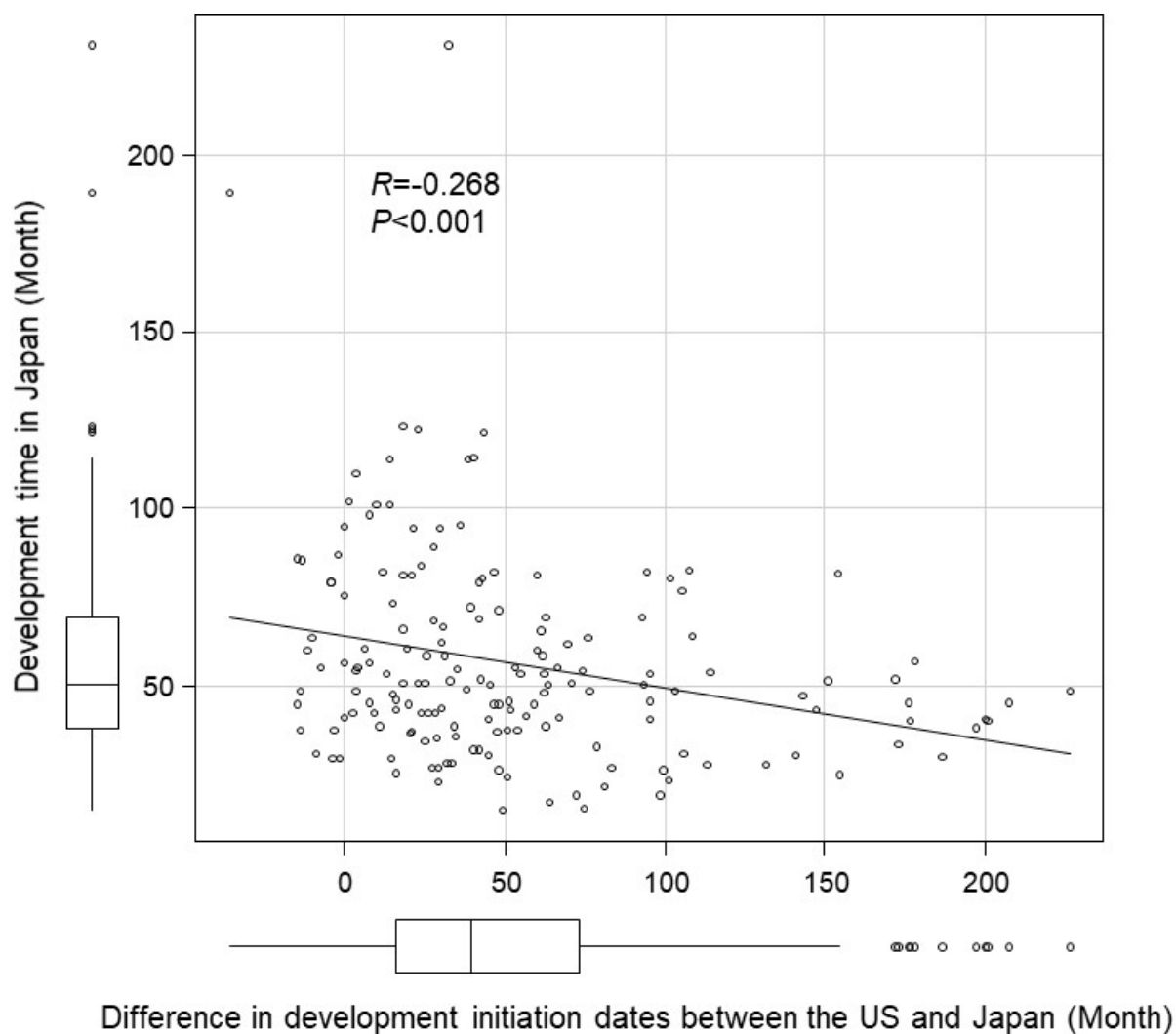


図 6 日米の臨床開発開始時期の差と日本の臨床開発期間の相関関係  
サンプル数：168, Spearman の順位相関検定による解析。  
US, United States.

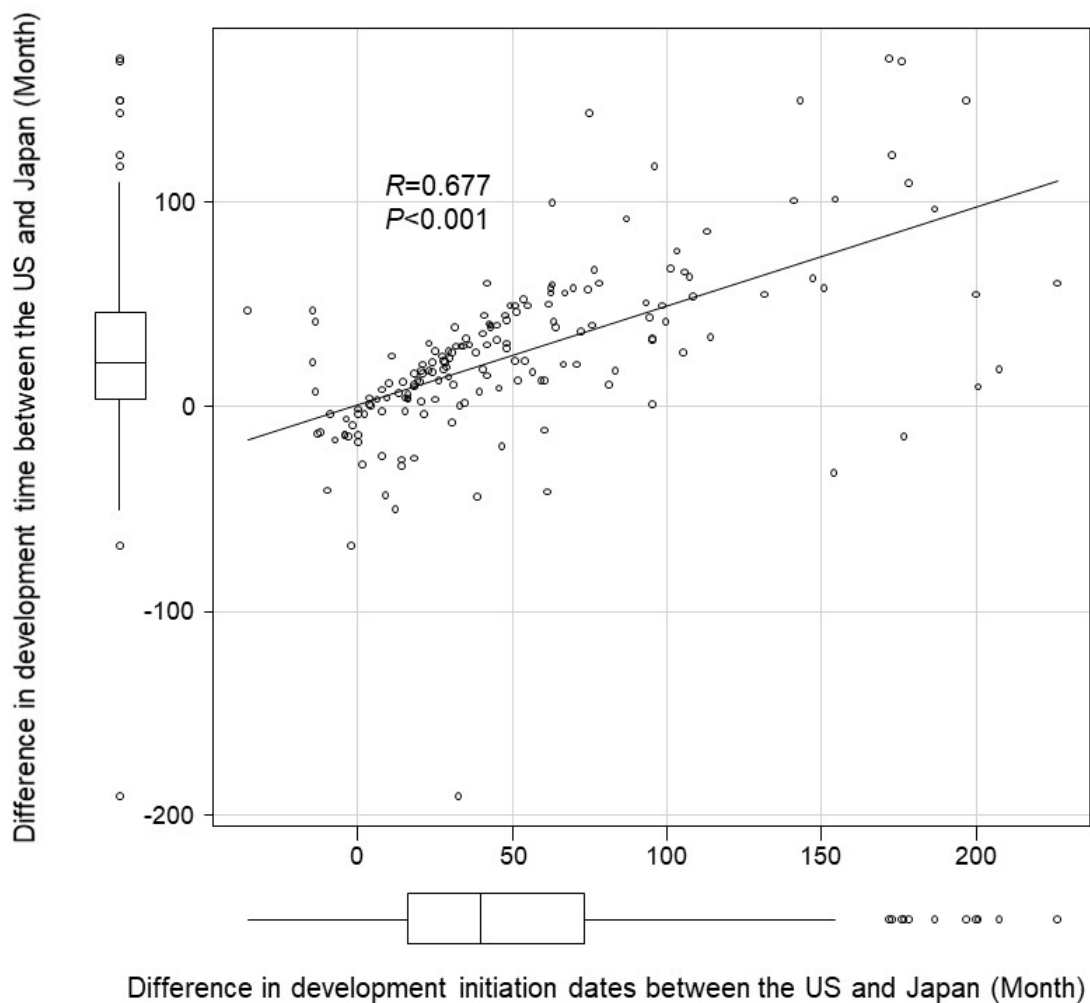


図7 日米の臨床開発開始時期の差と日米の臨床開発期間の差の相関関係  
 サンプル数：168, Spearman の順位相関検定による解析。  
 US, United States.



### 第三節 日本の臨床開発期間の増減に関連する因子

重回帰分析の結果を表 10 に示す。選択した説明変数のうち、US-EP である AA ( $P = 0.008$ ) および FT ( $P = 0.013$ ) と、JP-EP である JP-PR ( $P < 0.001$ ) が日本の臨床開発期間の短縮に有意に関連する因子であることが明らかとなった。JP-OD と抗がん剤は、日本の臨床開発期間の増加と関連していた ( $P = 0.040$  および  $P = 0.007$ )。開発戦略では、グローバル試験 ( $P = 0.012$ )、ローカル／海外試験 ( $P = 0.004$ ) およびブリッジング試験 ( $P = 0.010$ ) が、ローカル試験と比較して臨床開発期間の短縮に関連する統計的に有意な因子であった。日米の臨床開発開始時期の差も、日本での開発開始が遅くなるほど臨床開発期間短縮に関連する有意な因子となることが分かった ( $P < 0.001$ )。その他の説明変数と臨床開発期間に有意な関連性は認められなかった。

表 10 日本の臨床開発期間に関する要因

説明変数	回帰係数	<i>t</i> 値	<i>p</i> 値	
Accelerated Approval	0.760	-2.686	0.008	
Breakthrough Therapy	0.851	-1.751	0.082	
Fast Track	0.823	-2.510	0.013	
Priory Review in the US	1.099	1.087	0.279	
Orphan Designation in the US	1.045	0.476	0.635	
優先審査 (JP-PR)	0.602	-4.569	< 0.001	
希少疾病用医薬品 (JP-OD)	1.286	2.076	0.040	
抗がん剤	1.240	2.712	0.007	
	ローカル試験	参照カテゴリー		
日本の開発戦略	グローバル試験	0.771	-2.546	0.012
	ローカル/海外試験	0.725	-2.960	0.004
	ブリッジング試験	0.670	-2.621	0.010
日米の臨床開発の開始時期の差	0.998	-3.899	< 0.001	
切片	85.678	45.931	< 0.001	

サンプル数：168, *P*値は重回帰分析により算出。調整済み決定係数  $r^2 = 0.333$

US, United States.

#### 第四節 小括

第一節では本研究の解析対象品目の特徴を示した（表 5）。調査期間中に日米で承認された NME は 64.9% が少なくとも 1 つの US-EP の指定を受けていたが、JP-EP は 45.2% であり US-EP よりも少ないことが確認できた。開発戦略は、グローバル試験が 50.6%、ローカル／海外試験が 32.1% と、この 2 つの戦略で全体の 8 割を超えていることが分かった。ATC 分類による治療領域は、「L 抗悪性腫瘍薬（34.5%）」が最も多く、ついで「A 消化管と代謝作用（11.3%）」と「B 血液と造血器官（11.3%）」で、これらで全体の半数以上を占めていることが確認できた。

第二節第一項では重回帰分析に使用した目的変数および説明変数の要約統計量を確認した（表 6）。全 168 品目の日本の臨床開発期間の中央値は 50.2 ヶ月であったが、開発戦略のローカル試験（64.3 ヶ月）グローバル試験（51.4 ヶ月）を除き、その他の説明変数の中央値は 50.2 ヶ月より短いことが分かった。第二項では US-EPs と日本の臨床開発期間の関係を確認した。US-EPs の指定を受けた品目の、日本での臨床開発期間は短縮しており（表 7）、US-EPs が正の影響を与えている可能性が考えられた。さらに US-EP の指定数が増えるほど日本の臨床開発期間が短縮する傾向が認められた（図 4）ことから、US-EP の重複指定による相乗効果も示唆された。第三項では JP-EPs が日本の臨床開発期間に正の影響を与えている可能性が示された（表 8）。第四項では抗がん剤はその他の治療領域の医薬品と比して臨床開発期間に差はないことを確認した（表 9）。また、第五項で開発戦略によって日本の臨床開発期間に差がある（図 5）ことが明らかになったが、これは選択する開発戦略によって臨床開発期間が増減する可能性があることを示している。さらに第六項では、日本での臨床開発開始が米国

から遅れるほど、日米の臨床開発期間の差が大きくなる、つまり日本での臨床開発期間が米国での臨床開発期間と比して相対的に短縮することを確認した(図7)。

第三節では重回帰分析により日本の臨床開発期間の増減に関連する因子を明らかにした。まとめると以下の通りである。

- 日本の臨床開発期間の増加に関連する因子
  - US-EPのうちAAとFT
  - JP-EPのうちJP-PR
  - 日米の臨床開発開始時期の差(米国からの開始時期の遅れ)
- 日本の臨床開発期間の短縮に関連する因子
  - JP-EPのうちJP-OD
  - 抗がん剤
- 開発戦略では、グローバル試験、ローカル/海外試験およびブリッジング試験が、ローカル試験と比較して短縮に関連する因子

## 第四章 特定された因子に関する追加解析

日本の臨床開発期間に影響を与える因子に関してその要因を探索すべく、各因子について追加の分析と統計学的解析を行った。

### 第一節 AA 品目の特徴

重回帰分析の結果、US-EP である AA が臨床開発期間短縮と関連のある因子として認められたことから、その要因を探るため、AA に指定された 28 品目の特徴をさらに分析した（表 11）。全てが抗がん剤、あるいは JP-EP に指定されており UMN が高かった。AA の全 28 品目中 26 品目で、日本の CDP に FDA が AA 制度を用いて承認する根拠となった試験が含まれていた。開発戦略では、AA の全 28 品目のうち 15 品目が、グローバル試験による開発であり、PMDA は全てで代替エンドポイントに基づく評価を受け入れていた。他の 13 品目のうち 12 品目がローカル／海外試験の開発戦略で、残り 1 品目はローカル試験であった。これらのうちローカル／海外試験の 2 品目を除く 11 品目で、PMDA は代替エンドポイントに基づく評価を受け入れていた。また、日本人患者を含む治験の最終相を確認したところ、全 28 品目のうち、グローバル試験の開発戦略の 8 品目で phase 3 試験を実施していたが、それ以外の 20 品目では Phase 1～Phase 2 試験のいずれかであった。一方、非 AA 品目で Phase 3 試験を実施していたのは 134 品目中 106 品目で、その割合は AA 品目に比して高かった（表 12）。また、複数の Phase 3 試験や長期安全性試験を実施している品目もあった。

表 11 AA 品目の特徴

日本の承認日	製造販売承認を受けた販売名（成分名）	効能又は効果（概要）	JP-EP	日本の開発戦略	代替エンドポイントでの評価	日本のCDPのAA試験の有無
2012/3/30	ザーコリ（クリゾチニブ）	非小細胞肺癌	JP-OD, JP-PR	グローバル試験	Y	Y
2013/3/25	アーゼラ（オフアツムマブ）	慢性リンパ性白血病	JP-OD, JP-PR	グローバル試験	Y	Y
2014/1/17	アドセトリス（ブレンツキシマブベドチン）	ホジキンリンパ腫，未分化大細胞リンパ腫	JP-OD, JP-PR	ローカル／海外試験	Y	Y
2014/7/4	アレセンサ（アレクチニブ塩酸塩）	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	JP-OD, JP-PR	ローカル試験	Y	N
2014/7/4	オプジーボ（ニボルマブ）	根治切除不能な悪性黒色腫	JP-OD, JP-PR	ローカル／海外試験	Y	N
2015/3/26	ポマリスト（ポマリドミド）	再発又は難治性の多発性骨髄腫	JP-OD, JP-PR	ローカル／海外試験	Y	Y
2015/7/3	ファリーダック（パノビノスタット乳酸塩）	再発又は難治性の多発性骨髄腫	JP-OD, JP-PR	グローバル試験	Y	Y
2016/3/28	ジカディア（セリチニブ）	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	JP-OD, JP-PR	グローバル試験	Y	Y
2016/3/28	タグリッソ（オシメルチニブメシル酸塩）	手術不能又は再発非小細胞肺癌	JP-PR	グローバル試験	Y	Y
2016/3/28	イムブルビカ（イブルチニブ）	再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫含む）	JP-OD, JP-PR	ローカル／海外試験	Y	Y
2016/7/4	カイプロリス（カルフィルゾミブ）	再発又は難治性の多発性骨髄腫	JP-OD, JP-PR	ローカル／海外試験	Y	Y
2016/9/28	プリズバインド（イダルシズマブ）	ダビガトランの抗凝固作用の中和	JP-PR	グローバル試験	Y	Y
2016/9/28	キイトルーダ（ペムプロリズマブ）	根治切除不能な悪性黒色腫	JP-OD, JP-PR	ローカル／海外試験	N	Y
2016/9/28	アイクルシグ（ポナチニブ塩酸塩）	前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病，再発又は難治性の急性リンパ性白血病	JP-OD, JP-PR	ローカル／海外試験	Y	Y

日本の承認日	製造販売承認を受けた販売名（成分名）	効能又は効果（概要）	JP-EP	日本の開発戦略	代替エンドポイントでの評価	日本のCDPのAA試験の有無
2017/7/3	ジフォルタ（プララトレキサート）	再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫	JP-OD, JP-PR	ローカル／海外試験	Y	Y
2017/7/3	イストダックス（ロミデプシン）	再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫	JP-OD, JP-PR	ローカル／海外試験	Y	Y
2017/9/27	イブランス（パルボシクリブ）	手術不能又は再発乳癌	N/A	グローバル試験	Y	Y
2017/9/27	ダラザレックス（ダラツムマブ）	再発又は難治性の多発性骨髄腫	JP-OD, JP-PR	グローバル試験	Y	Y
2017/9/27	バベンチオ（アベルマブ）	根治切除不能なメルケル細胞癌	JP-OD, JP-PR	グローバル試験	Y	Y
2018/1/19	サチュロ（ベダキリンフマル酸塩）	多剤耐性肺結核	JP-OD, JP-PR	ローカル／海外試験	Y	Y
2018/1/19	テセントリク（アテゾリズマブ）	進行性または転移性尿路上皮癌	N/A	グローバル試験	Y	Y
2018/1/19	リムパーザ（オラパリブ）	再発卵巣癌における維持療法	N/A	グローバル試験	Y	Y
2018/3/23	ガラフォールド（ミガーラスタット塩酸塩）	ファブリー病	JP-OD, JP-PR	グローバル試験	Y	Y
2018/7/2	イミフィンジ（デュルバルマブ）	非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法	N/A	グローバル試験	Y	Y
2018/9/21	ビーリンサイト（ブリナツモマブ）	再発又は難治性の B 細胞性急性リンパ性白血病	JP-OD, JP-PR	ローカル／海外試験	N	Y
2018/9/21	ローブレナ（ロルラチニブ）	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	JP-PR, 条件付き早期承認	グローバル試験	Y	Y
2019/6/18	ロズリートレク（エヌトレクチニブ）	進行・再発の固形癌	JP-OD, JP-PR, 先駆け	グローバル試験	Y	Y
2019/9/20	ベネクレクスタ（ベネトクラクス）	再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫含む）	N/A	ローカル／海外試験	Y	Y

AA, accelerated approval; CDP, clinical data package; JP, Japan; OD, orphan designation; PR, priority review; N/A, not applicable; Y, yes; N, no.

表 12 AA 品目および非 AA 品目の日本人患者の治験の最終相

US-EP のタイプ	N	日本人患者を含む 治験の最終相	N
Accelerated Approval	28	Phase 1 試験	2
		Phase 1/2 試験	8
		Phase 2 試験	10
		Phase 3 試験	8
非 Accelerated Approval	134	Phase 1 試験	2
		Phase 1/2 試験	7
		Phase 1/3 試験	1
		Phase 2 試験	10
		Phase 2/3 試験	8
		Phase 3 試験	106
	6	海外試験のみ 特定できず	2 4

サンプル数 : 168

AA, accelerated approval; US, United States; EP; expedited program.

## 第二節 FT 品目の特徴

重回帰分析により US-EP である FT が臨床開発期間の短縮と関連する因子として特定されたことから、その要因を探るべくさらなる分析を行った。米国での FT 指定日と日本での臨床開発開始日の差の中央値は-2.5 ヶ月であり、かつ 55 品目中 29 品目が日本における臨床開発の開始前に FT に指定されていた (表 13)。開発戦略別では、グローバル試験による開発戦略と、ローカル/海外試験の開発戦略において、FT の臨床開発期間は非 FT のそれと比較して有意に短かった (表 14)。品目の特徴としては全 57 品目のうち 42 品目は何らかの JP-EP に指定されていた (表 15)。また、治験の相が特定出来なかった 4 品目を除く 53 品目中 23 品目で、日本人患者の治験は Phase 3 試験を省略しており、Phase 1~Phase 2 試験を実施したのみであった。非 FT 品目では 108 品目中 84 品目で、Phase 3 試験を実施しており (表 16)、FT 品目よりその割合は高かった。また、複数の



Phase 3 試験や長期安全性試験を実施している品目もあった。

FT と同様の制度である BT は試験期間の短縮と関連する因子ではなかった。BT の指定日と日本の臨床開発開始日の差の中央値は差は 21.5 ヶ月であり、FT の中央値の差と比して有意に遅かった。また、日本における臨床開発の開始前に BT に指定されていた医薬品は 35 品目中 3 品目のみであった（表 13）。

表 13 US-EPs の指定日と日本の臨床開発時期の関係

US-EP のタイプ	N	US-EP の指定時に日本で臨床開発を開始していた品目の数	US-EP の指定時期と日本の臨床開発の開始時期の差 (中央値 [IQR]) (月)	P 値
Fast Track	55	29	-2.5 [-26.5–23.2]	< 0.001
Breakthrough Therapy	35	3	21.5 [8.1–34.9]	

Mann-Whitney U 検定による解析。Fast Track の 2 品目は指定日が特定できなかったため除外した。

US, United States; EP, Expedited Program; IQR, interquartile range.

表 14 日本における開発戦略の違いによる FT の臨床開発期間への影響

項目	要因	日本の臨床開発期間 (中央値 [IQR]) (月)			P 値
		All (N = 168)	FT (N = 57)	Non-FT (N = 111)	
日本の開発戦略	ローカル試験	64.3 [49.3–85.8] (N = 19)	83.3 [76.6–95.2] (N = 4)	51.7 [47.6–83.5] (N = 15)	0.152
	グローバル試験	51.4 [42.2–73.3] (N = 85)	45.2 [37.0–55.1] (N = 25)	53.3 [44.6–79.6] (N = 60)	0.015
	ローカル／海外試験	40.4 [30.1–59.4] (N = 54)	32.5 [27.1–51.9] (N = 28)	47.6 [35.5–70.7] (N = 26)	0.007
	ブリッジング試験	43.9 [40.3–53.1] (N = 10)	N/A (N = 0)	43.9 [40.3–53.1] (N = 10)	N/A

サンプル数：168, Mann-Whitney U 検定による解析。それぞれの Fast Track および非 Fast Track 群の差を比較した。

FT, Fast Track; IQR, interquartile range; N/A, Not applicable.

表 15 FT 品目の特徴

US-EP のタイプ	JP-EP の有無
Fast Track	Y : 42 N : 15

FT, Fast Track; US, United States; EP; expedited program, JP, Japan; Y, yes; N, no.

表 16 FT および非 FT 品目の日本人患者の治験の最終相

US-EP のタイプ	N	日本人患者を含む 治験の最終相	N
Fast Track	53	Phase 1 試験	3
		Phase 1/2 試験	11
		Phase 2 試験	9
		Phase 3 試験	30
		4	特定できず
非 Fast Track	108	Phase 1/2 試験	4
		Phase 1/3 試験	1
		Phase 2 試験	11
		Phase 2/3 試験	8
		Phase 3 試験	84
		3	海外試験のみ 特定できず

サンプル数 : 168

FT, Fast Track; US, United States; EP; expedited program.

### 第三節 JP-EPs 品目の特徴

重回帰分析の結果，JP-EP である JP-PR が臨床開発期間の短縮に，JP-OD が増加に関連のある因子として認められたことから，その要因を探るため，これらの品目の特徴をさらに分析した。JP-PR の 75.0%が JP-OD であったがこれは JP-OD に指定されると JP-PR にも指定される日本の制度によるものである。JP-PR の ATC 分類では，「L 抗悪性腫瘍薬」が 56.6%で最も多かった（表 17）。

表 17 に JP-OD に指定されていた 57 品目を除く，19 品目の JP-PR の特徴を示した。ATC 分類では「V その他」の 1 品目を除き，「J 全身用抗感染薬」あるいは「L 抗悪性腫瘍薬」のいずれかであった。

また，US-OD および JP-OD の両方に指定されていた 52 品目を対象として，各国の OD の指定日から各国の NDA までの期間を比較したところ，US-OD の方が JP-OD より早期に指定を受けており，その期間に有意な差が認められた（表 18）。

表 17 JP-PR 品目の特徴

JP-OD の 有無	N	ATC 分類	N
有	57	A 消化管と代謝作用	8
		B 血液と造血器官	3
		C 循環器系	2
		J 全身用抗感染薬	4
		L 抗悪性腫瘍薬	34
		L 免疫調節薬	1
		M 筋骨格系	2
無	19	N 神経系	3
		J 全身用抗感染薬	9
		L 抗悪性腫瘍薬	9
		V その他	1

サンプル数 : 76

JP, Japan; PR, Priority review, OD, Orphan designation; ATC, Anatomical Therapeutic Chemical

表 18 日米における OD の指定日から各国の NDA 日までの差の関係

OD のタイプ	N	OD 指定日から NDA 日までの 差 (中央値 [IQR]) (月)	p 値
希少疾病用医薬品 (JP-OD)	52	14.2 [3.4–27.7]	
Orphan Designation in the US (US-OD)	52	34.6 [12.3–52.3]	< 0.001

Mann-Whitney U 検定による解析。US-OD および JP-OD の両方に指定されていた 52 品目を対象とし、各国での NDA 日までの差を比較した。

OD, Orphan designation; NDA, new drug application US, United States; IQR, interquartile range.

#### 第四節 小括

第一節では、AA の特徴分析を行うことにより、AA が日本の臨床開発期間の短縮に関連していた要因と考えられるいくつかの点を明らかにした（表 11，表 12）。全ての AA 品目は日本における UMN が高かった。次に、全 28 品目中 26 品目で、PMDA は FDA と同様に代替エンドポイントに基づく評価を受け入れていた。PMDA は合理的な理由がない限り、代替エンドポイントの利用を受け入れないことから、UMN の高さ と PMDA の受け入れ度合いの高さは関連していると解釈可能である。開発戦略で見た場合、グローバル試験の全てで PMDA は代替エンドポイントの利用を受け入れていた。これは PMDA が、米国を含む他国と共通の代替エンドポイントを設定したプロトコールで、日本が MRCT に参加することを受け入れたことを意味する。注目すべき点は、ローカル／海外試験の 13 品目中 11 品目でも、PMDA は代替エンドポイントに基づく評価を受け入れていたことである。すなわち PMDA は、日本のローカル試験の多くでも、AA の根拠となった代替エンドポイントの利用を受け入れていた。日本人患者を含む治験に関しては、非 AA 品目でより多くの Phase 3 試験を実施しており、複数の Phase 3 試験や長期安全性試験を実施している品目もあった。一般的にこれらの試験は他の phase の試験よりも時間を要することが知られている。

第二節では、FT の特徴分析を行うことにより、FT が日本の臨床開発期間の短縮に関連していた要因と考えられるいくつかの点を明らかにした（表 13，表 14，表 15，表 16）。FT 全 57 品目のうち 42 品目は何らかの JP-EP に指定されており、日本における UMN が高い品目が多かった。米国で FT に指定された時点での日本の開発のステージは、55 品目中 29 品目が日本における臨床開発の開始前に FT に指定されており、半数以上の品目で、日本での臨床開発開始前から

FDA による開発支援が始まっていたことが分かった。日本の開発戦略ごとに分析した場合、グローバル試験による開発戦略のみならず、ローカル／海外試験の開発戦略でも、日本の臨床開発期間は短縮して来たことから、FT が日本のローカル試験にも正の影響を与えている可能性が考えられた。日本人患者を含む治験に関しては、非 FT 品目でより多くの Phase 3 試験を実施しており、複数の Phase 3 試験や長期安全性試験を実施している品目もあった。

第三節では、JP-PR と JP-OD の特徴分析を行うことにより、JP-PR が日本の臨床開発期間の短縮に、JP-OD が増加に関連していた要因と考えられるいくつかの点を明らかにした。JP-PR の 75.0%が JP-OD であった。残りの 25.0%の JP-PR 品目の ATC 分類を確認したところ、1 品目を除き、「J 全身用抗感染薬」あるいは「L 抗悪性腫瘍薬」のいずれかであった（表 17）。これらは厚生労働省が特に注力して対策を講じている感染症<sup>66</sup>とがん<sup>67,68</sup>の疾患領域である。JP-OD については指定時期に特徴があることが分かった（表 18）。JP-OD の指定時期の中央値は NDA の約 1 年前で、臨床開発の後半に集中しており、米国での US-OD の指定時期と比して遅かった。すなわち PMDA や厚生労働省からの支援期間は、FDA によるそれよりも短いことが確認できた。



## 第五章 考察

### 第一節 解析対象品目のサンプル選択について

本研究では BT が米国において導入された 2012 年を対象品目の調査開始年とした。実際に BT 指定を受けて米国で承認された医薬品は 2013 年が最初の年である<sup>69</sup>が、導入年以降に開発企業の開発中の BT 利用に対する意識および行動に変化が起き、結果に対して少なからず影響があると考えたことから含めることとした。

全解析対象品目の 64.9%が少なくとも一つの US-EP に指定されていた（表 5）。Darrow らの報告<sup>10</sup>によると 2008 年から 2018 年の間に米国で承認された NME の 63.9%が少なくとも一つの US-EP に指定されており、本研究の結果と同様であった。JP-EPs に関しては過去の報告<sup>70</sup>では 2014 年～2021 年の間に日本で承認された医薬品のうち JP-PR が占める割合が 30%前後であるのに対し、本件研究結果では 45.2%と高かった。これは本研究が日米の双方で承認された NME を対象としているのに対し、当該報告は一部変更承認申請の品目が含まれていることが理由と考えられた。一部変更承認申請には新効能、新用量あるいは新投与経路などの追加があるが、これらのうち特に後者 2 つでは JP-PR の指定基準である、「既存の医薬品又は治療方法と比較して、有効性又は安全性が医療上明らかに優れていると認められる」に合致することがほぼないためである。開発戦略はグローバル試験が 50.6%であり、PMDA に提出される治験届のうち MRCT に関連するものが 50%を超えるという近年の報告<sup>71</sup>とほぼ一致していた。治療領域は抗がん剤が全体の 34.5%で一番多かったが、2008 年～2019 年の間に日本と欧米で承認された医薬品はがん領域が 1 位であったという報告<sup>54</sup>と一致する。以上から、US-EPs、JP-EPs、開発戦略および治療領域の点からは、サン

ブル選択に関して結果の解釈に特別な注意を要するほどの偏りはないと考えられた。

## 第二節 US-EPs が日本の臨床開発期間に与える影響について

### 第一項 US-EP および US-EP の重複指定が日本の臨床開発期間に与える影響について

本研究結果から、いずれかの US-EP に指定された医薬品はそれぞれの非 US-EP 品目に比して、日本の臨床開発期間が短縮することが明らかとなった（表7）。抗がん剤で同様の調査を行った過去の報告<sup>46</sup>では、AA、BT および FT で同様の結果が得られているが、US-PR および US-OD では差が認められていない。これは先行研究が抗がん剤の NME および非 NME 品目を対象としていたのに対し、本研究が抗がん剤以外の治療領域の NME も対象としたことから、より広範囲の NME では US-PR および US-OD の影響が認められると考えられた。また、本研究が先行研究より調査対象期間がさらに延長されていることも結果に影響している可能性がある。US-EP の指定を重複して受けた場合、指定数が増えるほど日本の臨床開発期間が短縮する傾向が認められた（図 4）が、これは抗がん剤における報告<sup>46</sup>と一致しており、本研究により抗がん剤以外の NME を含めた場合でも、同様の傾向があることが分かった。この重複指定の日本の臨床開発期間への影響については、US-EPs の組み合わせを考慮した調査を行うことにより、個々の US-EP の影響がより明確になるであろう。

US-EPs は米国の患者へ革新的な医薬品に対するアクセスの早期実現を目的とした制度であるが、以上の結果から、US-EPs に指定された NME は日本においても臨床開発期間が短縮し、US-EPs が日本の患者の新薬への早期アクセスに

正の影響を与えている可能性が見出された。

## 第二項 AA が日本の臨床開発期間に与える影響について

重回帰分析により US-EP である AA が日本の臨床開発期間の短縮に関連する海外の規制因子として特定された（表 10）。治療用医薬品の場合、有効性の主要な評価項目に関して、治療における真の最終目標は、生命予後や Quality of Life の改善であり、これらの評価項目が真のエンドポイントとなるが、その評価には長期の観察期間を必要とすることが多い<sup>72</sup>。そのため、AA は臨床試験における有効性の検証に関し、真のエンドポイントよりも早く評価できるバイオマーカーなどの代替エンドポイントを設定することにより、臨床開発期間の短縮を図り、早期承認を与えることを意図するものである<sup>40,73</sup>。臨床試験では原則として真のエンドポイントを設定する必要があるが、十分合理的に臨床上の結果を予測し得る場合または臨床上の結果を予測し得ることがよく知られている場合には代替エンドポイントが受け入れられる場合がある<sup>74,75</sup>。本調査結果では AA の全 28 品目が日本における UMN が高く、26 品目において、PMDA は代替エンドポイントに基づく評価を受け入れていた（表 11）ことから、このことが日本の臨床開発期間の短縮に大きく貢献した要因の一つであろう。なお、AA の全 28 品目中 26 品目で、日本の CDP に FDA が AA 制度を用いて承認する根拠となった試験が含まれていた（表 11）ことから、日本が MRCT に参加する場合や、MRCT に参加せずローカル／海外試験の開発戦略を選択した場合でも、代替エンドポイントによる評価を PMDA に提案する際には、AA の根拠試験を CDP に含めることが重要であると考えられる。

医薬品開発では治験の相として Phase 3 試験まで求められるのが一般的であ

る。本研究で日本人患者が組み入れられた治験の最終の相を確認したところ、非 AA 品目では 75.7%が Phase 3 試験を実施し、さらに複数の Phase 3 試験や長期安全性試験を実施している品目もあったのに対し、AA 品目では全 28 品目中 20 品目で Phase 3 試験が省略されていた（表 12）。Phase 3 試験は全 phase の中で最も規模が大きく、また長期安全性試験には Phase 3 試験を完了した被験者が移行することから、完了までに時間を要する。そのため、Phase 3 試験や長期安全性試験の省略が AA 品目の日本での臨床開発期間の短縮に大きく寄与したと言えよう。またこの結果から、PMDA が代替エンドポイントの利用を認める場合、同時に Phase 3 試験の省略も受け入れる可能性が非 AA 品目よりも高いことが明らかとなった。

### 第三項 FT が日本の臨床開発期間に与える影響について

重回帰分析により US-EP である FT が日本の臨床開発期間の短縮に関連する海外の規制因子として特定された（表 10）。米国では FT に指定されると、FDA による頻回なコミュニケーションを含む開発支援が得られ<sup>40</sup>、FT に指定された医薬品の米国における臨床開発期間は短縮することが報告されている<sup>44</sup>。FT 全 57 品目中 25 品目はグローバル試験による開発であり、開発戦略ごとの解析では、それらの FT 品目の臨床開発期間は非 FT 品目のそれと比して有意に短縮していた。さらに、FT の全 57 品目中 28 品目はローカル／海外試験の戦略であったが、同解析ではその場合でも有意な臨床開発期間の短縮が認められた（表 14）ことから、日本がグローバル試験に参加しなかった場合でも、FT 品目の日本の臨床開発期間は短縮することが明らかとなった。このことは、臨床試験のデザインに加え品質や非臨床など、FDA からの米国における開発計画全体への積極

的な助言が、グローバル開発時のみならず、日本のローカル試験を含む開発計画にも正の影響を与え、臨床開発期間全体が短縮した可能性を示唆している。

FT 制度は単一の Phase 2 試験のみでの製造販売承認を認めるなど<sup>76</sup>、標準的に求められるエビデンスの基準を変更し<sup>10.77</sup>、臨床開発期間の短縮化を図ることが可能である。FT 品目で日本人患者が組み入れられた治験の相を確認したところ（表 16）、全 53 品目中 30 品目で Phase 3 試験を実施していたが、残りの 23 品目は Phase 1~2 試験を実施したのみであった。対して非 FT 品目では、76.4% が Phase 3 試験を実施しており、複数の Phase 3 試験や長期安全性試験を実施している品目もあった。AA の場合と同様に、時間を要する Phase 3 試験や長期安全性試験の省略が FT 品目の臨床開発期間の短縮に大きく寄与したと考えられた。その他に考え得る要因として、製薬企業による FT の宣伝活動の影響もある。製薬企業は FT の指定を受けると、FDA が認めたポジティブな情報として米国を中心とした自社のホームページに掲載し、治験実施医療機関の担当者へも伝える。このような宣伝活動は、日本で治験に携わる治験責任医師や治験コーディネーターなどの関係者の期待を高め、結果的に日本で実施された治験の進行を加速させる動機付けになったであろう<sup>46</sup>。さらに、FT 品目では臨床試験の被験者登録期間も短縮していた可能性も考え得る。被験者の登録期間は一つの臨床試験のうちで最も時間のかかるプロセスであることが知られている<sup>78</sup>。本研究における FT 品目の対象疾患は、73.6%が JP-EP に指定されており、日本における UMN が高かった（表 15）。患者やその家族の中の一部は、医師から治験参加への提案があった後に治験薬について調べ、企業のホームページで、FT 指定とそれに関連するポジティブな情報を見つけた可能性がある。それらの患者では、治験参加に関するインフォームドコンセントが非 FT 品目よりも比較的容易に得られ、試験全体の患者登録が早期に終了し、結果として試験期間が短

縮された可能性も考え得る。

BTはFDAがFTよりもより強力に開発を後押しする制度である<sup>40</sup>。しかしながら、今回の調査結果では、BTは試験期間の短縮に関連する有意な因子ではなかった（表10）。FTの55品目中29品目が日本における臨床開発の開始前にFTに指定されていたのに対し、BTは35品目中3品目のみであり、指定時期も日本における臨床開発の開始から中央値でFTの2.5ヶ月前に対し21.5ヶ月後と有意に遅かった（表13）。これらの違いを実際の中央値を参考に概念図として図8および図9に示した。米国におけるFTとBTの指定時期と、その際の日本の臨床開発のステージの違いが、FTとBTの日本の臨床開発期間への影響度を分ける要因の一つと考えられた。つまり、FT品目の半数以上は日本での臨床開発開始前からFDAによる開発支援が得られていたのに対し、BT品目では日本での臨床開発開始後かなり時間が経過してからFDAによる開発支援が開始していたことから、その影響度に時間的制約があったと思われる。

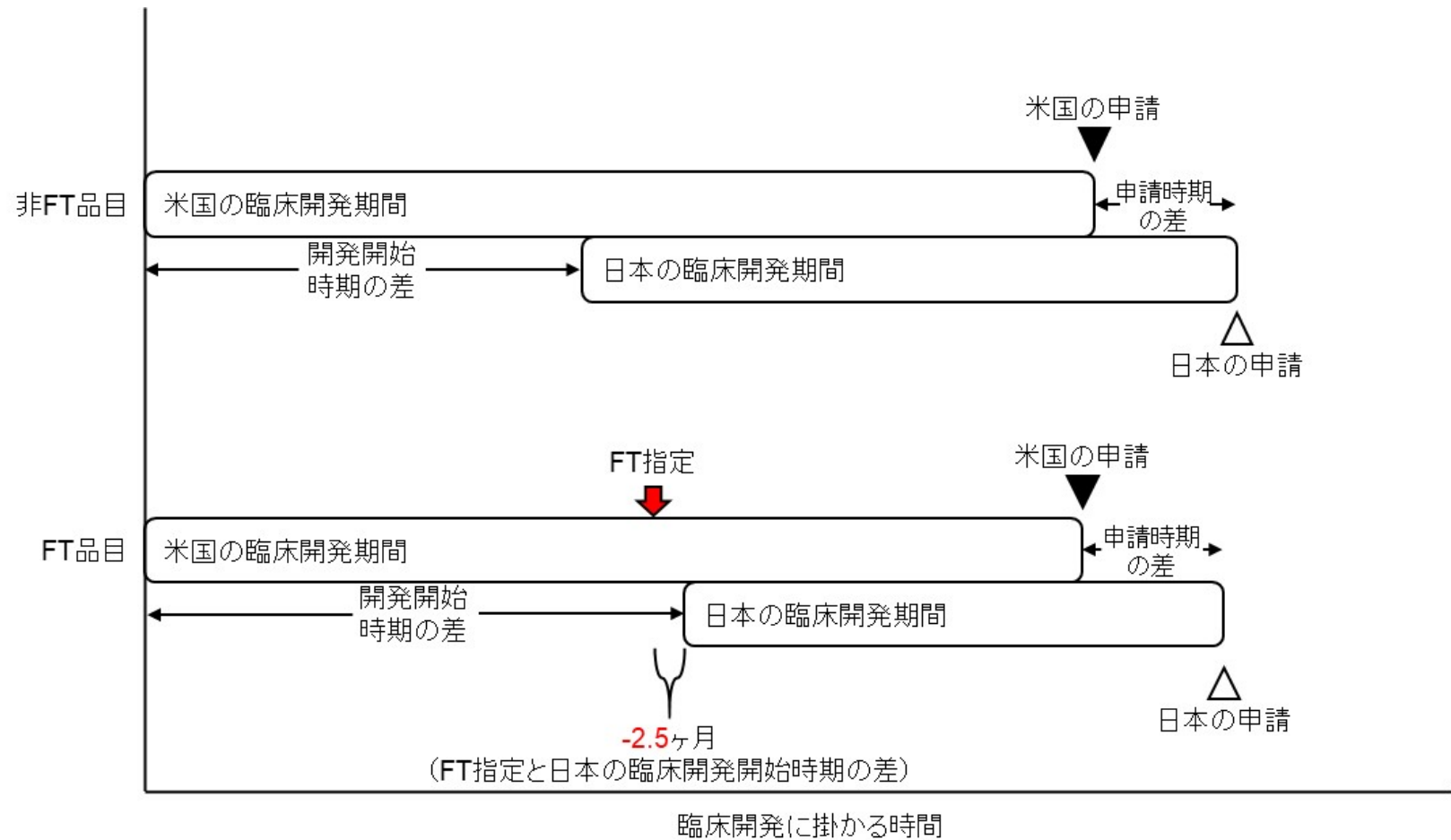


図8 米国における FT 指定時期と日本の臨床開発開始時期との差  
 FT の指定日とそれぞれの期間の中央値を参考に、概念図として表したものの。  
 FT; Fast Track.

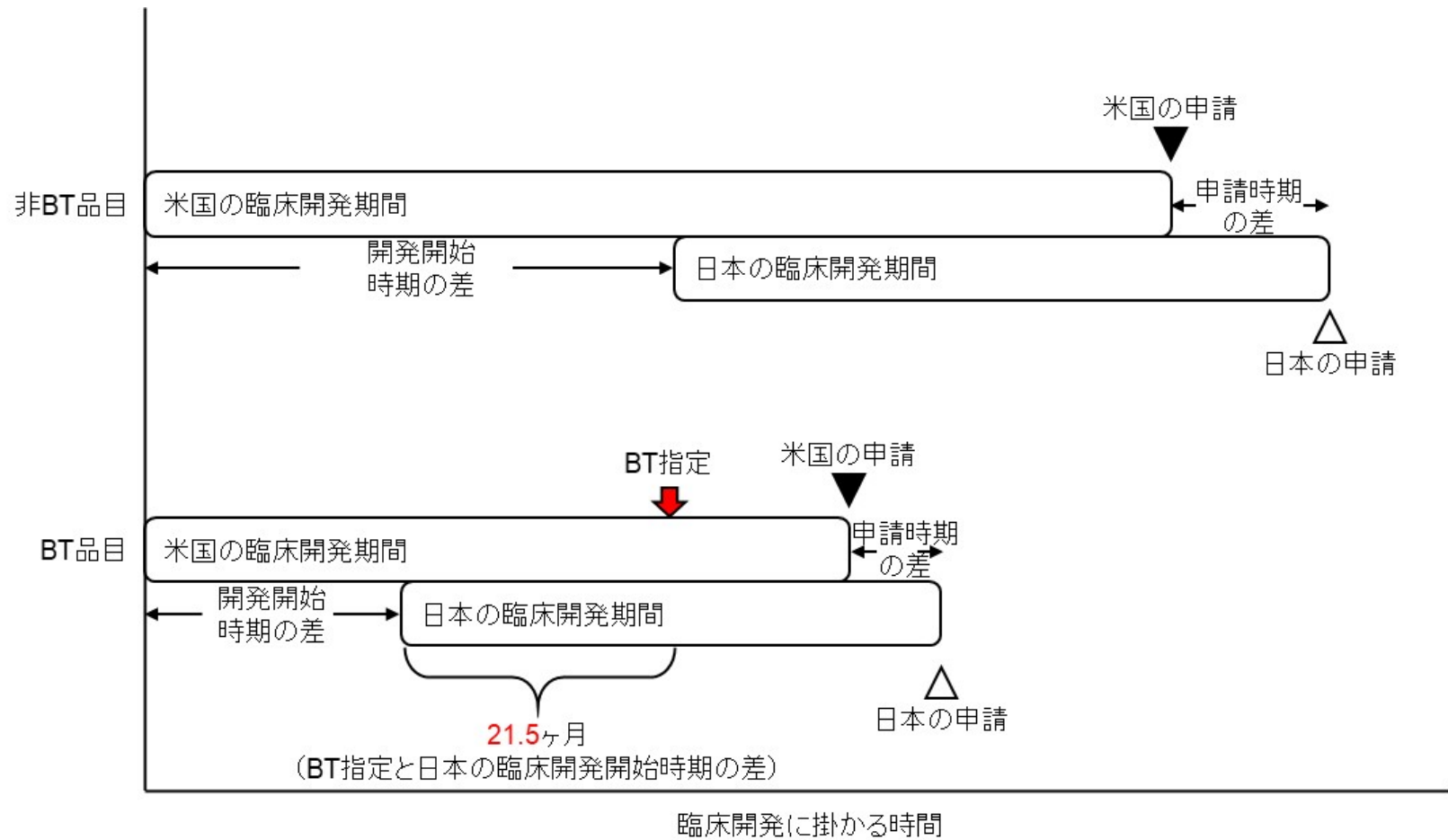


図9 米国における BT 指定時期と日本の臨床開発開始時期との差  
 BT の指定日とそれぞれの期間の中央値を参考に、概念図として表したものの。  
 BT; Breakthrough Therapy.



### 第三節 国内因子が日本の臨床開発期間に与える影響について

#### 第一項 JP-PR が日本の臨床開発期間に与える影響について

JP-PR が日本の臨床開発期間の短縮に関連する国内の規制因子として特定されたことは過去の報告と一致していた<sup>41</sup>。JP-PR は NDA 後の審査期間を短縮する制度であり、臨床開発期間の短縮を目的とはしていない。しかしながら、JP-PR のうち厚生労働省が特に注力して対策を講じている感染症<sup>66</sup>あるいはがん<sup>67,68</sup>に対する治療薬が全体の 73.7%を占めていた（表 17）ことから、開発期間中から規制当局による積極的な開発支援が得られていた可能性が考え得る。JP-OD に指定されると自動的に JP-PR にも指定されることから、JP-PR の品目のうち、JP-OD に指定されていた 55 品目を除く 19 品目で治療領域を確認したところ、1 品目を除き、抗がん剤あるいは抗感染症薬であった（表 17）。このことから、国内の NME に関し、規制当局が特に開発を推進する JP-OD 以外の治療領域も、同様にこれら 2 治療領域であることが分かった。

#### 第二項 JP-OD が日本の臨床開発期間に与える影響について

JP-OD は臨床開発期間の増加に関係する国内の規制因子であった。これは後述する JP-OD の指定制度による要因よりも、次のような希少疾患用医薬品の開発上の課題<sup>52,79</sup>により臨床開発期間の遅延が引き起こされている側面が大きいと考えられる。まず、疾患の希少性に起因する臨床試験のプロトコール作成の困難さが挙げられる。集団のばらつきを抑えるための選択・除外基準や、有効性の評価のためのエンドポイントの設定には、疾患に関する情報不足から時間を要する。また、高いエビデンスレベルを示すための検証試験のデザインは、

プラセボ対照無作為化試験が標準であるが、患者数の少なさからクロスオーバー、シーケンシャルあるいはアダプティブデザインなどの検討が必要となり、かつ規制当局の合意を得る必要がある。さらに希少疾患の場合、臨床試験の最大の課題は被験者の確保であると言われている<sup>52</sup>。規制要件を満たしつつ、臨床試験に参加する患者を特定するために、患者団体や開発支援団体からの協力体制の構築をする必要がある<sup>51.52</sup>など、非希少疾患用医薬品よりも時間を要する要因が多い。

一方、JP-ODの制度自体が臨床開発期間の遅延を引き起こしている可能性も考えられる。日本でJP-ODの指定を受けるためには、日本における開発の可能性を示す必要があり、米国における患者数が20万人未満であることを示すのみで良いUS-ODの指定基準とはこの点において決定的に異なる（表2および表3<sup>51.80.81</sup>）。実際にJP-ODの指定時期は、臨床開発のタイムラインから見て、米国の指定時期よりも遅いことが知られており<sup>82</sup>、本研究でも同様の結果が得られた（表18）。希少疾患では、先に述べたような領域特有の困難さから、臨床開発の初期段階からの当局の支援が重要と考えられるが、この指定のタイミングの遅れに起因する、規制当局からの支援の遅れが、JP-ODが日本の臨床開発期間の増加の要因となった可能性もある。JP-ODの支援策のうち臨床開発期間に影響を与える因子について、更なる研究が必要である。

### 第三項 その他の国内因子が日本の臨床開発期間に与える影響について

抗がん剤が臨床開発期間の増加に関連する因子として特定されたが、抗がん剤の臨床開発には次のような特有の課題があることが知られている<sup>83</sup>。遺伝子変異に基づく個別化治療を目的とした分子標的薬の場合、医薬品の開発・承認

と並行し、指標となるバイオマーカーに対するコンパニオン診断薬を開発することが必要となる。そのため医薬品の開発企業は、診断薬の開発企業との提携業務および規制当局との相談にさらなる時間を要する。本研究においては抗がん剤の全 58 品目中 17 品目が、特定の遺伝子変異を有する患者を対象としていた。また、抗がん剤の開発においては、治験責任医師又は分担医師の下で治験をサポートする治験コーディネーター（clinical research coordinator, CRC）の役割が重要である。例えば新しい分子標的薬の場合、その作用機序を理解し、それらの副作用を適切に判断できること、あるいはがんの治験では他の分野の治験と異なり患者が死亡まで経過を観察することが多い。死亡例では、薬剤の反応であるのか、病状の進行であるのかを適切に判断する必要があること等、高度の医療知識が求められる。しかしながら、そのような適切な CRC の人材が十分ではないことが日本の課題として認識されており<sup>84</sup>、治験を実施できる医療機関が限定されることも臨床開発期間が増加する要因の一つであろう。

日米の開発開始時期の差が日本の臨床開発期間の短縮と関連する因子であった。これは日本の開発企業が、日本で臨床開発が開始されるまでの間に海外で蓄積された臨床エビデンスを有効に活用し、日本における NDA のために PMDA から求められる日本人を対象とした臨床エビデンスを減らす（国内試験の一部省略）ことが出来たためと考えられる。重回帰分析で得られた回帰係数は 0.998 と、その影響度が非常に小さいことが特徴的であったが、これは臨床エビデンスの蓄積には長期にわたる時間を要するためであろう。また、図 6 および図 7 に示した結果からは、米国と日本の臨床開発開始時期の差が開くほど、日本の臨床開発期間が相関的に短縮するのではなく、日米の臨床開発期間の差が相関的に短縮することが分かった。つまり、海外で得られた臨床エビデンスを利用し、如何に効率的に日本で臨床開発を行ったとしても、臨床開発には一定以上

の時間が必要であることから、短縮できる期間にも上限があり、あくまでも米国での臨床開発期間との対比の中で相関的に短縮して行くと解釈できる。

開発戦略に関し、参照カテゴリーとして設定したローカル試験に対して、それ以外の開発戦略はいずれも日本の臨床開発期間の短縮と有意に関連のある因子であった。ローカル試験の開発戦略は日本単独で臨床エビデンスを構築する必要があり、その他の開発戦略よりも試験数が増加するため、結果として臨床開発期間が増加すると考えられた。また、本結果から言及すべき重要な点は、本解析で特定された日本の臨床開発期間の短縮や増加に関連する AA や FT を含む因子は、これらの開発戦略を考慮した場合でも独立した関連因子であるということである。

#### 第四節 本研究の制限

本研究から得られた結果にはいくつかの制限がある。

まず本研究は一定の期間中に日本で承認された NME かつ、米国でも承認された品目のみを対象として調査している。一般的に、非 NME の臨床開発期間は NME のそれよりも短いことが知られている。同様に、本結果は日本でのみ開発・承認された医薬品には当てはまらない可能性がある。次に、開発が中止された品目は分析に必要なデータが得られなかったことから含まれていない。さらに、解析に必要な情報が得られなかったために除外した品目がある。この問題は医薬品開発の効率化のために製薬企業がデータを公開することで解決することができる。そして、対象となる疾患の患者数や NDA に必要な臨床試験に求められる総被験者数など、臨床開発期間に影響を与える可能性のある因子は多く存在する。しかしながら、本研究の解析で使用した説明変数は、全体のサ

サンプル数も考慮し、本研究の関心から見て最も関連性が高いと思われるものを選択した。

## 第五節 小括

本研究結果から US-EPs が日本の臨床開発期間に影響を与える因子である可能性が示された。米国以外の国の規制当局、例えば European Medicines Agency（欧州医薬品庁）や National Medical Products Administration of China（中国国家薬品监督管理局）も、UMN を対象とする革新的な医薬品の開発を促進するためにいくつかの EP を導入しており [85-87](#)、それらの EP 指定を受け既に承認されている医薬品もある [81.88.89](#)。いずれの EP も重複指定を否定しておらず、実際に重複して指定されている品目もある [90](#) ことから、例えば日米と同様に ICH に参加し、ICH のガイドラインに沿った開発を行っている国々などでは、今後各国・地域の EP が相互的、あるいは相乗効果的に他国の臨床開発期間に影響を与えることも考え得る。規制当局間の国際的な会議体として International Coalition of Medicines Regulatory Authorities (ICMRA) [91.92](#) があるが、このような場で臨床開発を国際的により効率化するための、各国の EP 制度の在り方について議論を進めることが期待される。また、規制当局と製薬企業間でも、革新的な医薬品をより早く患者に届けるために、各国の EP が互いに効果を減弱させることなく、補完し合うような EP 制度の在り方について、今後蓄積されるであろう事例に基づき解析を行い、国際的なレベルで確認し [93.94](#)、議論を続けていくことが望ましい。さらに、AA や FT に指定され、承認された医薬品は、米国において添付文書のリスクに関する警告についての改訂の頻度がその他の医薬品と比して多くなるなど、安全性に関連するイベントが増加することが報告されている

[95.96](#)。この要因の一つとして臨床開発期間が短縮することで、開発中の安全性に関するエビデンスの収集が十分でないうちに承認されている可能性が挙げられている。日本の製薬企業および規制当局は、海外のEP指定を受けて日本で承認された医薬品について、市販後の安全性のリスク管理にも十分な注意を払う必要がある。

## 第六章 総括

日本においてより効率的な医薬品開発を行うことを目的に、本研究では、日本の臨床開発期間に影響を与える正負の要因について調査し、中でも海外の規制因子である US-EPs の影響に特に着目した。その理由は US-EPs が外部規制因子であり、日本国内の内部因子に比べて認識度が低いと考えたためである。そして本研究の結果、US-EPs が日本の医薬品の臨床開発期間の短縮に関連する外部規制因子であることであることが見出され、より積極的に US-EPs を取得することで日本の医薬品開発の促進につながる可能性が示された。

グローバルな医薬品開発が拡大していることから、PMDA および厚生労働省を含む医薬品開発に関わる者は、今後海外の EP の動向やその影響に注意し続けて行く必要がある。特に製薬企業や CRO は、より効率的な医薬品開発のために、各国の適用可能な EP 制度を精査し、国内外の EP を有効的に利用することが今後重要になるであろう。そしてその際には他国への副次的な正の影響を考慮し、EP 指定を申請するタイミングも熟慮すべきである。

各国の規制当局は、今後新たに EP を設置する際には、自国の EP が他国の EP の効果を減弱させることなく、さらに可能であれば相補的となるよう制度設計をすることが望ましいと考える。また、既存の EP については、各国の規制当局間あるいは各国の規制当局と製薬企業で、今後の事例に基づき、継続して自国・他国への影響を確認し、より適切な EP 制度を検討していく必要があるであろう。本研究結果が、医薬品開発者にとって、日本を含めた国際的な開発戦略を立案する際の一助になることが期待される。

## 謝辞

本研究の遂行ならびに論文作成に際し，終始懇切なるご指導なら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 塚本桂教授に深甚なる謝意を表します。

また，本研究の遂行ならびに論文作成に際し，直接指導，御討論ならびに御激励を賜りました同研究室 松丸直樹准教授に謹んで深謝致します。

本研究に際し，折に触れ有益なご指導とご助言を頂きましたファイザーR&D 合同会社 中島香恵博士，藤田華世博士，順天堂大学 シャルヴァアドリアン博士，国立がん研究センター ガテリエローリン博士，アステラス製薬株式会社 田中誠博士，中山弘基博士，井塚俊介博士，牛嶋智博士に心より感謝の意を表します。

そして本研究の機会を与えて頂きました勤務先の上司の皆様に深く感謝いたします。



## 略語一覧

AA	Accelerated Approval
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical (解剖治療化学分類)
BT	Breakthrough Therapy
CDP	Clinical data package (臨床データパッケージ)
CRC	Clinical research coordinator
CRO	Contract research organization (医薬品開発業務受託機関)
EP	Expedited program (開発促進制度)
FDA	Food and Drug Administration (アメリカ食品医薬品局)
FT	Fast Track
GCP	Good clinical practice (医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令)
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICMRA	International Coalition of Medicines Regulatory Authorities
IQR	Interquartile range
IND	Investigational new drug
JP	Japan

OD	Orphan designation (希少疾病用医薬品指定)
MRCT	Multi-regional clinical trials (国際共同試験)
NDA	New drug application (製造販売承認申請)
NME	New molecular entity (新有効成分含有医薬品)
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (医薬品医療機器総合機構)
PR	Priority Review (優先審査)
UMN	Unmet medical needs (アンメット・メディカル・ニーズ)
US	The United States of America (米国)
WHO	World Health Organization (世界保健機関)

## 引用文献

1. Schuhmacher A, Gassmann O, Hinder M. Changing R&D models in research-based pharmaceutical companies. *J Transl Med* 2016;14:105.
2. Paul SM, Mytelka DS, Dunwiddie CT, et al. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9:203–14.
3. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. Biopharmaceutical research & development (2015): The process behind new medicines<[http://phrma-docs.phrma.org/sites/default/files/pdf/rd\\_brochure\\_022307.pdf](http://phrma-docs.phrma.org/sites/default/files/pdf/rd_brochure_022307.pdf)> Accessed Aug 3, 2021.
4. 日本製薬工業協会. てきすとぶっく 2018-2019 <[http://www.jpma.or.jp/about/issue/gratis/tekisutobook/pdf/2018\\_2019.pdf](http://www.jpma.or.jp/about/issue/gratis/tekisutobook/pdf/2018_2019.pdf)> Accessed Aug 6, 2021.
5. Wouters OJ, McKee M, Luyten J. Estimated research and development investment needed to bring a new medicine to market, 2009-2018. *JAMA* 2020;323:844–53.
6. Brown DG, Wobst HJ, Kapoor A, Kenna LA, Southall N. Clinical development times for innovative drugs <<https://www.nature.com/articles/d41573-021-00190-9>> Accessed Aug 7, 2022. *Nat Rev Drug Discov* 2021.
7. Munos B. Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation. *Nat Rev Drug Discov* 2009;8:959–68.
8. Kaitin KI. Deconstructing the drug development process: the new face of innovation. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87:356–61.
9. Rosenblatt M. The large pharmaceutical company perspective. *N Engl J Med*

2017;376:52–60.

10. Darrow JJ, Avorn J, Kesselheim AS. FDA approval and regulation of pharmaceuticals, 1983-2018. *JAMA* 2020;323:164–76.
11. Ishibashi T, Yasuda K, Kusama M, Sugiyama Y, Ono S. Clinical development and review times for new drugs in Japan: associated factors. *Clin Pharmacol Ther* 2010;88:487–91.
12. 厚生労働省. 医薬品産業ビジョンについて (2002)  
<<https://www.mhlw.go.jp/shingi/2002/08/s0830-1.html>> Accessed Aug 18, 2022.
13. 厚生労働省・文部科学省. 全国治験活性化3カ年計画 (2003)  
<<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10800000-Iseikyoku/s0329-13i.pdf>> Accessed Aug 7, 2021.
14. 内閣府 総合科学技術会議. 科学技術の振興及び成果の社会への還元に向けた制度改革について (2006)  
<<https://www8.cao.go.jp/cstp/siryo/haihu62/haihu-si62.html>> Accessed Sep 18, 2021.
15. 厚生労働省・文部科学省. 新たな治験活性化5カ年計画 (2003)  
<<https://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/03/dl/s0330-5a.pdf>> Accessed Aug 7, 2021.
16. 厚生労働省・文部科学省・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) <<https://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/04/h0427-3.html>> Accessed Aug 7, 2021.
17. 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 (2007)

- <[https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-iyaku\\_128693.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-iyaku_128693.html)> Accessed Aug 7, 2021.
18. 厚生労働省. 医薬品審査管理課長通知 国際共同治験に関する基本的考え方について (2007) <<https://www.pmda.go.jp/files/000157000.pdf>> Accessed Aug 7, 2021.
  19. 厚生労働省・文部科学省. 新たな治験活性化5カ年計画の中間見直しに関する検討会 (2010) <[https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-isei\\_127315.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-isei_127315.html)> Accessed Sep 18, 2021.
  20. 厚生労働省. 治験等の効率化に関する報告書について (2011) <[http://www.jmacct.med.or.jp/plan/files/chiken5\\_20110630.pdf](http://www.jmacct.med.or.jp/plan/files/chiken5_20110630.pdf)> Accessed Aug 18, 2022.
  21. 厚生労働省・文部科学省. 臨床研究・治験活性化5か年計画2012 (2012) <[https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10800000-Iseikyoku/120403\\_3.pdf](https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10800000-Iseikyoku/120403_3.pdf)> Accessed Aug 18, 2022.
  22. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use <<https://www.ich.org/>> Accessed Jul 3, 2021.
  23. 医薬品医療機器総合機構. ICH 医薬品規制調和国際会議 <<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0014.html>> Accessed May 18, 2022.
  24. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data E5(R1) (1998)

- <[https://database.ich.org/sites/default/files/E5\\_R1\\_\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E5_R1__Guideline.pdf)> Accessed 26 Jun 2021.
25. 医薬品医療機器総合機構. 外国で実施された医薬品の臨床試験データの取扱いについて (1998) <<https://www.pmda.go.jp/files/000156571.pdf>> Accessed Aug 7, 2021.
  26. Uyama Y, Shibata T, Nagai N, Hanaoka H, Toyoshima S, Mori K. Successful bridging strategy based on ICH E5 guideline for drugs approved in Japan. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:102–13.
  27. Asano K, Tanaka A, Sato T, Uyama Y. Regulatory challenges in the review of data from global clinical trials: the PMDA perspective. *Clin Pharmacol Ther* 2013;94:195–8.
  28. 医薬品医療機器総合機構. 令和 2 年度のこれまでの事業実績と今後の取組みについて (2020) <<https://www.pmda.go.jp/files/000238726.pdf>> Accessed Aug 7, 2021.
  29. Asano K, Uyama Y, Tohkin M. Factors affecting drug-development strategies in Asian global clinical trials for drug approval in Japan. *Clinical and translational science* 2018;11:182–8.
  30. Ichimaru K, Toyoshima S, Uyama Y. PMDA's challenge to accelerate clinical development and review of new drugs in Japan. *Clin Pharmacol Ther* 2010;88:454–7.
  31. 医薬品医療機器総合機構. ドラッグ・ラグの試算について <<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/p->

- drugs/0013.html> Accessed Apr 19, 2022.
32. Centre for Innovation in Regulatory Science. New drug approvals in six major authorities 2010-2019 <<https://cirsci.org/wp-content/uploads/2020/06/CIRS-RD-Briefing-77-6-agencies.pdf>> Accessed Apr 19, 2022.
  33. Thiers FA, Sinskey AJ, Berndt ER. Trends in the globalization of clinical trials. *Nature Reviews Drug Discovery* 2008;7:13–4.
  34. 厚生労働省. 優先審査等の取扱いについて (2016) <<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000665705.pdf>> Accessed Jul 3, 2021.
  35. 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 Aug 7, 2021.
  36. 厚生労働省. 先駆的医薬品指定制度について (2015) <[https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/iyakuhin/tp150514-01\\_00001.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/tp150514-01_00001.html)> Accessed Aug 7, 2021.
  37. 医薬品療機器総合機構. 医薬品条件付早期承認制度への対応 (2017) <<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/0045.html>> Accessed Aug 7, 2021.
  38. 厚生労働省. 医薬品, 医療機器等の品質, 有効性及び安全性の確保等に関する法律 <<https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=335AC0000000145>> Accessed May 2, 2022.
  39. U.S. Food and Drug Administration. Designating an orphan product: drugs and

biological products <<https://www.fda.gov/industry/developing-products-rare-diseases-conditions/designating-orphan-product-drugs-and-biological-products>>  
Accessed Aug 7, 2021.

40. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry: expedited programs for serious conditions – drugs and biologics <<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/expedited-programs-serious-conditions-drugs-and-biologics>> Accessed Jul 3, 2021.
41. Shea M, Ostermann L, Hohman R, et al. Regulatory Watch: Impact of breakthrough therapy designation on cancer drug development. *Nat Rev Drug Discov* 2016;15:152.
42. Pregelj L, Hine DC, Kesselheim AS, Darrow JJ. Assessing the impact of US Food and Drug Administration Breakthrough Therapy designation timing on trial characteristics and development speed. *Clin Pharmacol Ther* 2021;110:1018–24.
43. Liberti L, Bujar M, Breckenridge A, et al. FDA Facilitated regulatory pathways: Visualizing their characteristics, development, and authorization timelines. *Front Pharmacol* 2017;8:161.
44. Hwang TJ, Darrow JJ, Kesselheim AS. The FDA’s Expedited programs and clinical development times for novel therapeutics, 2012-2016. *JAMA* 2017;318:2137–8.
45. Tanaka M, Matsumaru N, Tsukamoto K. Influence of Breakthrough Therapy designation in the United States on oncology drug development timelines in Japan. *Pharmaceutical Medicine* 2018;32:201–7.
46. 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.



47. Dolgin E. Big pharma moves from 'blockbusters' to 'niche busters'. *Nat Med* 2010;16:837.
48. Miller KL, Lanthier M. Trends in orphan new molecular entities, 1983-2014: Half were first in class, and rare cancers were the most frequent target. *Health affairs (Project Hope)* 2016;35:464–70.
49. Miller KL, Fermaglich LJ, Maynard J. Using four decades of FDA orphan drug designations to describe trends in rare disease drug development: substantial growth seen in development of drugs for rare oncologic, neurologic, and pediatric-onset diseases. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2021;16:265.
50. European Medicines Agency. Annual report on the use of the special contribution for orphan medicinal products: Year 2020 <[https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/annual-report-use-special-contribution-orphan-medicinal-products-2020\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/annual-report-use-special-contribution-orphan-medicinal-products-2020_en.pdf)> Accessed 9 May 2021.
51. Sakushima K, Takeda H, Aoi Y. Orphan drug designation and development in Japan: 25 years of experience and assessment. *Nat Rev Drug Discov* 2021;20:893–4.
52. Blin O, Lefebvre MN, Rascol O, Micallef J. Orphan drug clinical development. *Therapie* 2020;75:141–7.
53. Mullard A. 2021 FDA approvals. *Nat Rev Drug Discov* 2022;21:83–8.
54. Tanaka M, Idei M, Sakaguchi H, et al. Evolving landscape of new drug approval in Japan and lags from international birth dates: Retrospective regulatory analysis. *Clin Pharmacol Ther* 2021;109:1265–73.
55. Tay-Teo K, Ilbawi A, Hill SR. Comparison of sales income and research and development costs for FDA-approved cancer drugs sold by originator drug

companies. JAMA Network Open 2019;2:e186875-e.

56. 医薬品療機器総合機構. 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 Aug 7, 2021.
57. 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  
<[https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-iyaku\\_128701.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-iyaku_128701.html)> Accessed Jun 10, 2022.
58. 厚生労働省. 適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて (1999)  
<<https://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/01/dl/s0124-9h1.pdf>> Accessed Jun 18, 2022.
59. 医薬品療機器総合機構. 医療用医薬品情報検索  
<<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>> Accessed Aug 7, 2021.
60. U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs  
<<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>> Accessed Aug 7, 2021.
61. U.S. Food and Drug Administration. Biological approvals by year  
<<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/development-approval-process-cber/biological-approvals-year>> Accessed Aug 7, 2021.
62. U.S. Food and Drug Administration. Compilation of CDER new molecular entity (NME) drug and new biologic approvals <<https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/compilation-cder-new-molecular-entity-nme-drug-and-new-biologic-approvals>> Accessed Aug 7, 2021.
63. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov <<https://clinicaltrials.gov/>>

Accessed May 26, 2022.

64. World Health Organization. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification <<https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/atc-classification>> Accessed May 3, 2022.
65. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. Bone Marrow Transplant 2013;48:452–8.
66. 厚生労働省. 新型インフルエンザ等対策特別措置法 <<https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=425CO0000000122>> Accessed Jun 6, 2022.
67. 厚生労働省. がん対策推進協議会（がん対策推進協議会） <[https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-gan\\_128235.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-gan_128235.html)> Accessed Jun 6, 2022.
68. 厚生労働省. がん対策推進基本計画 <<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000183313.html>> Accessed Jun 6, 2022.
69. US Food and Drug Administration. Breakthrough Therapy Approvals: <https://www.fda.gov/drugs/nda-and-bla-approvals/breakthrough-therapy-approvals> Accessed Feb 10, 2022.
70. 医薬産業政策研究所. 日本で承認された新医薬品とその審査期間－2021年承認実績と日本市場のグローバル化の現状－ <[https://www.jpma.or.jp/opir/news/065/65\\_9.pdf](https://www.jpma.or.jp/opir/news/065/65_9.pdf)> Accessed May 3, 2022.
71. Kondo H, Shimada Y, Ozawa T. Promotion of Japan's participation in global clinical trials. Drug discovery today 2019;24:939–42.

72. 山崎 文, 中林 哲, 猿田 克. 医薬品の臨床評価に関する基本的な考え方と課題について. 医療機器学 2016;86:494-8.
73. U.S. Food and Drug Administration. Accelerated Approval <<https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/accelerated-approval>> Accessed Jun 22, 2022.
74. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. General Considerations for Clinical Trials (1998) <[https://database.ich.org/sites/default/files/E8-R1\\_Guideline\\_Step4\\_2022\\_0204%20%281%29.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E8-R1_Guideline_Step4_2022_0204%20%281%29.pdf)> Accessed May 6, 2022.
75. 医薬品医療機器総合機構. 臨床試験の一般指針 (1998) <<https://www.pmda.go.jp/files/000156372.pdf>> Accessed May 6, 2022.
76. Food and Drug Administration. 21 CFR Parts 312 and 314 Investigational new drug, antibiotic, and biological drug product regulations: procedures for drugs intended to treat life-threatening and severely debilitating illnesses .Fed Regist 1988;53:41516. <<https://www.govinfo.gov/app/details/FR-1988-10-21>> Accessed May 8, 2022.
77. Kesselheim AS, Wang B, Franklin JM, Darrow JJ. Trends in utilization of FDA expedited drug development and approval programs, 1987-2014: cohort study. BMJ 2015;351:h4633.
78. Woo M. An AI boost for clinical trials. Nature 2019;573:S100–S2.
79. Mulberg AE, Bucci-Rechtweg C, Giuliano J, et al. Regulatory strategies for rare diseases under current global regulatory statutes: a discussion with stakeholders. Orphanet J Rare Dis 2019;14:36.

80. Mariz S, Reese JH, Westermark K, et al. Worldwide collaboration for orphan drug designation. *Nature Reviews Drug Discovery* 2016;15:440–1.
81. Nagai S. Flexible and expedited regulatory review processes for innovative medicines and regenerative medical products in the US, the EU, and Japan. *Int J Mol Sci* 2019;20:3801.
82. Oura F, Toyoshima S. Analysis of drug lags and designation lags of orphan drugs recently approved in Japan. *レギュラトリーサイエンス学会誌* 2016;6:255–68.
83. Hait WN. Anticancer drug development: the grand challenges. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9:253–4.
84. 日本学術会議 基礎医学委員会・臨床医学委員会合同 腫瘍分科会. 我が国におけるがん創薬を目指した基礎研究の推進と臨床試験体制の整備について (2017) <<https://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-23-t251-6.pdf>> Accessed Jun 8, 2022.
85. European Medicines Agency. Conditional marketing authorisation <<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation#guidance-for-applicants-section>> Accessed Jul 25, 2021.
86. European Medicines Agency. PRIME: priority medicines <<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>> Accessed Jul 3, 2021.
87. Dai W, Zhong M, Lin W, Su L. Overview on the amendments of provisions for drug registration in China. *J Clin Pharmacol* 2021;61:74–81.
88. Drug Information Association. New drug approvals in China in 2020

<<https://globalforum.diaglobal.org/issue/february-2021/new-drug-approvals-in-china-in-2020/>> Accessed 26 Jul 2021.

89. Li G, Liu Y, Xie C, Zhou Q, Chen X. Characteristics of expedited programmes for cancer drug approval in China. *Nat Rev Drug Discov* 2021;20:416.
90. Tanaka M, Idei M, Sakaguchi H, et al. Achievements and challenges of the Sakigake designation system in Japan. *British journal of clinical pharmacology* 2021;87:4027–35.
91. International Coalition of Medicines Regulatory Authorities. International Coalition of Medicines Regulatory Authorities <<https://www.icmra.info/drupal/>> Accessed May 18, 2022.
92. 医薬品医療機器総合機構. International Coalition of Medicines Regulatory Authorities <<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/icmra/0001.html>> Accessed May 18, 2022.
93. Duke-Margolis Center for Health Policy. International harmonization of expedited programs: Challenges and opportunities for increasing patient access to innovative therapies (2017) <<https://healthpolicy.duke.edu/events/international-harmonization-expedited-programs-challenges-and-opportunities-increasing>> Accessed May 29, 2022.
94. Richardson E, Daniel G, Joy DR, et al. Regional approaches to expedited drug development and review: Can regulatory harmonization improve outcomes? *Ther Innov Regul Sci* 2018;52:793–8.
95. Downing NS, Shah ND, Aminawung JA, et al. Postmarket safety events among novel therapeutics approved by the US Food and Drug Administration between 2001 and 2010. *Jama* 2017;317:1854–63.

96. Mostaghim SR, Gagne JJ, Kesselheim AS. Safety related label changes for new drugs after approval in the US through expedited regulatory pathways: retrospective cohort study. 2017;358:j3837.

## 主論文の基礎となる公表論文

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。

Tajima G, Matsumaru N, Tsukamoto K. Impact of expedited programs in the United States, as foreign regulatory factors, on clinical development time in Japan. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2022;1-7.

DOI: 10.1111/jcpt.13677