

氏名・（本籍）	なかじま けいたろう 中島 慶太郎（神奈川県）
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	博士甲第 4008 号
学位授与の日付	平成 26 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	日本の抗悪性腫瘍薬の承認申請における臨床データ パッケージの決定にあたる要因の分析：海外薬事 戦略と薬剤の臨床的価値の影響
論文審査委員	(主査) 教授 望月 眞弓 (医学博士) (副査) 教授 笠原 忠 (薬学博士) 准教授 大江 知之 (博士 (薬学)) 横浜薬科大学 千葉 康司 教授 (博士 (医学))

論文内容の要旨

【背景・目的】

悪性腫瘍は、先進国の死因の上位を占め、日本では死因の第 1 位である。このため、有効な抗悪性腫瘍薬が使用できるかどうかはその国の国民の生命に係る問題として捉えられており、抗悪性腫瘍薬の欧米に比べた日本での承認の遅れ(ドラッグラグ)は、日本の社会の高い関心の対象となっている。ドラッグラグの構成要因は、1)海外に比べた日本の開発開始時期の遅れ、2)日本での開発の進捗の遅れ、3)日本での承認審査の遅れとされている。近年日本の抗悪性腫瘍薬の開発においては、開発進捗や承認審査の遅れは改善しつつある一方、日本での開発開始時期の遅れがドラッグラグと相関しているとの指摘がある。

多くの抗悪性腫瘍薬は欧米先行で開発されており、日、米、欧の中では、米国で最初に承認される場合が最も多い。米国では、抗悪性腫瘍薬など重篤な疾患に有望な新薬を指定し、開発を支援する薬事制度が複数設けられている。臨床開発段階の頻繁な当局からの助言や主要な臨床試験実施中から審査資料を数回に分けて逐次提出する **Rolling review**(段階審査)などを可能とする **Fast track**(開発促進)、主要な臨床試験の真の評価項目の成績入手前に、代替評価項目の成績で承認を一旦与える **Accelerated approval**(加速承認)、目標審査期間を通常審査よりも短く設定する **Priority review**(優先審査)などがそれにあたる。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など、米国の開発支援策の一部と同様の制度が設けられているが、開発途中の臨床上重要な薬剤を指定して開発支援を行う薬事制度は、米国ほどには発達してい

ない。また、日本での長期にわたる開発期間や高い開発コスト、市場原理に基づかない公定薬価見直し制度などの理由で、製薬企業が日本での開発を躊躇することに端を発する開発開始の遅れについては、早期に解消することは困難と思われる。

承認申請に必要な臨床試験のセット(臨床データパッケージ)は、開発期間を左右する重要な要素である。現行の日本の「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、承認申請に必要な第2相、第3相臨床試験を、必ずしも国内で実施することは求めているが、実際には多くの抗悪性腫瘍薬の承認事例では、日本で実施された第2相や第3相臨床試験(以降 J-P2/3)が臨床データパッケージに含まれている。その一方で、J-P2/3 を含まない臨床データパッケージで承認(以降 J-P2/3 waiver)された薬剤も存在するがその数は多くない。現在のところ J-P2/3 waiver の判断基準について明文化した行政文書はなく、薬剤の医療上の重要性などに基づき個別に医療行政上の判断がなされていると考えられる。その判断に影響を与える要因を明確にすることは、薬剤に最適化した臨床データパッケージの設計に資するものと考えられ、ひいてはドラッグラグ縮小につながる示唆が得られる可能性がある。

本研究では、抗悪性腫瘍薬の J-P2/3 waiver に関連する要因を検討し、さらに日本の開発開始の遅れの大きさとドラッグラグの関連について精査することで、日本の抗悪性腫瘍薬のドラッグラグを解消する上で効果的な開発戦略に関する示唆を得る目的で実施した。

【方法】

1)研究デザイン

疫学手法を用いた、当局公表資料および公開情報に基づいた文献調査。

2)調査対象および調査項目

(1)J-P2/3 waiver に関連する要因の検討

2006年1月から2011年の12月までの間に医薬品医療機器総合機構(PMDA)の抗悪性腫瘍剤領域で審査され、承認となった薬剤(新投与経路、効能効果・用法用量の変更を含む)72剤から、公知申請9剤ならびに非抗悪性腫瘍薬2剤を除いた61剤を調査対象とした。表1に示す各調査項目について、J-P2/3 waiver に関連しうる要因と考え、PMDA、厚生労働省および米国医薬品食品局(FDA)のウェブサイトにて調査した。さらに、2005年時点での日本の医師または患者個人による個人輸入が多い薬剤への該当について公表文献を元に調査した。評価指標は J-P2/3 実施の有無とし、J-P2/3 waiver に関連しうる個別の要因との関連をクロス集計にて検討した。

表1 J-P2/3 waiver との関連を検討した要因

分類	要因
日本での開発促進策	<ul style="list-style-type: none"> ・ 優先審査 ・ 希少疾病用医薬品指定 ・ 未承認薬使用問題検討会議等の早期開発推奨
米国での開発促進策	<ul style="list-style-type: none"> ・ Fast track ・ Accelerated approval ・ Priority review / Orphan drug
薬剤の特徴	<ul style="list-style-type: none"> ・ 新有効成分(新投与経路含む) ・ 生物学的製剤 ・ 欧米のガイドラインに記載あり ・ 2005年に個人輸入が多かった薬剤

次に、J-P2/3 実施の有無を従属変数とし、個別の要因を独立変数とする単変量ロジスティック回帰により、無調整オッズ比を算出した。次に、J-P2/3 waiver に関連しうる要因を全て投入した多変量ロジスティック回帰モデルにより、ステップワイズ法(増減法)にて有意な変数を選択した。

(2)開発開始の遅れとドラッグラグの関係

2000年1月から2012年12月までに日本で承認された抗悪性腫瘍薬(薬効分類：腫瘍用薬)新有効成分51剤のうち、日米での臨床開発開始日、承認申請日、承認日のデータが入手できた33剤を調査対象とした。本研究におけるドラッグラグの定義は、(ある薬剤の日本での最初の承認日)-(その薬剤の米国における同じ適応症の承認日)とした。データソースは、明日の新薬 web 版、FDA および PMDA のウェブサイト、企業のウェブサイト、報道資料および公表文献とした。評価指標は、ドラッグラグ、米国と比べた日本の開発開始の遅れ、日本での開発期間および承認審査期間とし、散布図を作成し各指標間の相関係数 *Pearson's r* を算出した。このうち、日本の開発時期の遅れとドラッグラグの散布図については、NONMEM (Version 7.2.0, Icon Development Solutions, Ellicott City, MD)を用いて1か所の折れ点を持つ折れ線および直線モデルを記述するパラメータを最尤推定した。それ以外の解析は、SAS Enterprise Guide version 4.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC)を用いて行い、有意水準は両側 α レベル 0.05 とした。

【結果】

対象とした抗悪性腫瘍薬61剤中、J-P2/3 waiver となったのは9剤(14.8%)であった。米国で Fast track に指定された薬剤での J-P2/3 waiver の割合が 33.3%(6/18) であったのに対し、Fast Track とならなかった薬剤では 7.0%(3/43)であった (図 1)。単回帰分析で J-P2/3 実施のオッズ比が有意であった要因は、Fast track 該当(オッズ比 0.15, $p=0.015$)、及び日本での希少疾病用医薬品指定(同 0.19, $p=0.029$)であった。他の要因への該当によるオッズ比は有意ではなかった。表 1 の要因全てを独立変数として投入した多変量ロジスティック回帰モデルによる変数選択の結果、Fast track 該当のみが有意な

要因として選択された(オッズ比 0.15, $p=0.015$)。Fast track に指定された薬剤中の希少疾病用医薬品の割合は、J-P2/3 waiver となった薬剤で 66.7%(4/6)、J-P2/3 waiver とならなかった薬剤で 33.3%(4/12)であった。臨床データパッケージに海外第 3 相臨床試験(日本人も含めた国際共同試験を含む)を含む薬剤の割合は、評価対象全薬剤で 68.9%(42/61)であり、J-P2/3 waiver となった薬剤では 55.6%(5/9) であった。

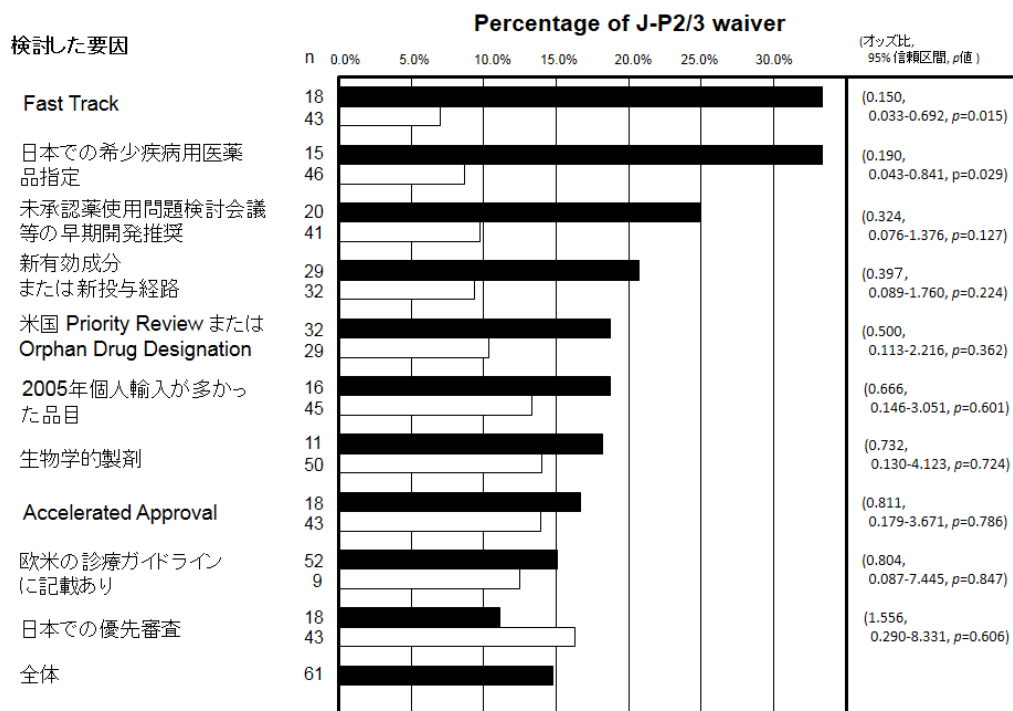


図 1 J-P2/3 waiver に影響しうる要因の検討

黒いバーが各要因に該当する薬剤群における J-P2/3 waiver の割合、白いバーが各要因に該当しない薬剤群における J-P2/3 waiver の割合を示す。右欄：各要因の説明変数とする単回帰の J-P2/3 waiver のオッズ比。

次に、2000 年から 2012 年の間に承認された抗悪性腫瘍薬新有効成分 33 剤において、開発開始の遅れと、ドラッグラグの関係について検討した。33 剤中、日本先行で承認されていたのは 1 剤であった。散布図プロットに、直線のモデル(図 2 点線 式(1))と 1 カ所の折れ点を持つ折れ線のモデルをあてはめたところ、折れ線のモデルでは開発開始の遅れ 2340 日の時点付近に折れ点があることが推定された(図 2 実線 式(2)および式(3))。開発開始遅れが 2340 日を超える薬剤群では、開発開始の遅れとドラッグラグには相関がみられた($r=0.84$, $p=0.005$)が、開発開始の遅れが 2340 日未満の薬剤群では、

開発開始の遅れとドラッグラグの相関は明確でなかった($r=-0.02$, $p=0.929$)。また、ドラッグラグが1年未満の薬剤6剤中4剤は、日本から国際共同治験に参加した薬剤であった(図2中の黒点)。J-P2/3 waiverとなっていた薬剤は4剤であった(図2中の赤ひし形点)。4剤中1剤(Nelarabine)では、開発開始の遅れ4754日に対しドラッグラグは721日と小さかった。Nelarabine以外の3薬剤においては、全体の回帰直線の近傍にデータが分布していた。J-P2/3 waiverとなった4剤はいずれもFast track指定を受けていた。

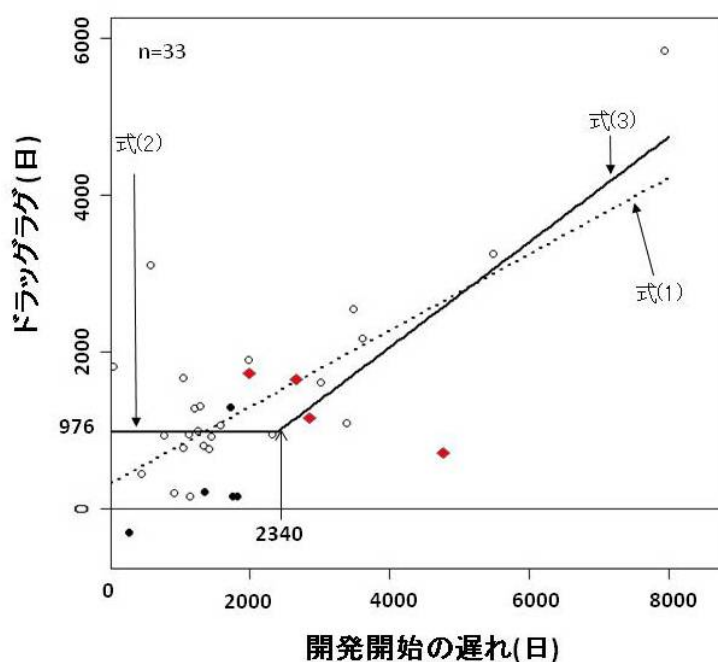


図2 開発開始の遅れとドラッグラグの関係

全プロットの回帰直線のモデル:

$$\text{AL} = \text{DSL} * 0.488 + 321.94 \quad \text{式(1)}$$

折れ点を設定した折れ線モデル:

$$\text{AL} = 976 \quad (\text{DSL} < 2340) \quad \text{式(2)}$$

$$\text{AL} = (\text{DSL} - 2340) * 0.672 + 976 \quad (\text{DSL} \geq 2340) \quad \text{式(3)}$$

AL: ドラッグラグ DSL: 開発開始の遅れ

◆ : J-P2/3 waiver となった薬剤 ● : 日本が国際共同治験に参加した薬剤

【考察】

本研究では、日本の抗悪性腫瘍薬の承認審査にあたり、J-P2/3 waiverに関連する要因ならびに、抗悪性腫瘍薬のドラッグラグと日本での開発開始の遅れの関連を検討した。その結果、米国でFast trackに指定されることと日本でのJ-P2/3 waiverが関連すること、ならびに、日本での開発開始の遅れがドラッグラグに及ぼす影響は、その遅れの程

度に依存しうる可能性が示された。

米国当局における **Fast track** 指定の理由は、その薬剤の臨床的重要性であるため、日本当局も、**J-P2/3 waiver** の判断に際して同様の臨床的重要性を重視した可能性が考えられる。また、希少疾病用医薬品指定の薬剤で単回帰分析において有意な関連がみられたことや、審査報告書中の記載をみると、高い医療上の必要性に加え、対象患者の少なさによる臨床試験実施の困難さが **J-P2/3 waiver** の判断の際に考慮された可能性が考えられた。多変量ロジスティック回帰による変数選択にて、希少疾病用医薬品指定は選択されなかったことは、**Fast track** 指定と希少疾病用医薬品指定との相関に起因する可能性が考えられた。

また、米国と比べた日本での開発開始の遅れとドラッグラグとの間の相関は開発開始の遅れの程度に依存した 2 相性である可能性が示された。加えて、開発開始の遅れが小さい薬剤では、国際共同試験に日本が参加した薬剤が多く含まれており、ドラッグラグとの関連も明確ではなかったため、開発開始の遅れを最小限にとどめ、主軸となる国際共同試験に日本が参加する戦略が、抗悪性腫瘍薬のドラッグラグの解消に資する可能性が考えられた。また、臨床的に重要性が高く、日本での臨床試験が困難であるような一部の薬剤においては、**J-P2/3 waiver** により **Drug lag** が著しく大きくなることを防げる可能性があると考えられた。

【結論】

本研究では、日本当局も米国 FDA と同様に薬剤の臨床的重要性に依存して、抗悪性腫瘍薬の承認に必要な臨床データパッケージの要求内容を判断している可能性が示唆された。特に米国の **Fast track** 指定で考慮された臨床上の重要性は日本当局も重視する傾向があると考えられる。また、ドラッグラグの解消には、開発開始の遅れを小さく保ち国際共同試験に参加することが有効な戦略である可能性が示唆された。開発企業には、可能な限りこの戦略に則り世界同時開発に参加して、薬剤の早期承認を目指す事が望まれる。一方、臨床的な価値が高く、日本での臨床試験が困難であるような一部の薬剤においては、**J-P2/3 waiver** によりドラッグラグが大きくなることを防げる場合もあると考えられる。今後このような薬剤の基準が規制当局によって明示され、開発に適切に役立てられることで、日本において早期に新たな抗悪性腫瘍薬による治療が使用可能となることが望まれる。

論文審査結果の要旨

平成26年2月20日(木)、1号館マルチメディア講堂にて学内公開により後期博士課程院生の博士論文発表会が厳粛に実施された。発表会に先立ち、3名の副査による個人面接が行われ、発表内容の全体の流れ、特に前半と後半から結語に至る論拠、評価方法の解説、論文の考察における根拠の明確化など、懇切丁寧な指導を受け予審を通過した。

発表当日は口演時間内に、研究の背景として日米の抗癌剤の開発促進策について詳細な概説があり、その上で明確な研究目的が示された。また、多岐にわたる調査・解析結果を判りやすく示し、その後の質疑応答では、研究の限界を示しながら質問内容に対し正確に解答した。

当論文申請者は、九州大学大学院理学研究科修士課程にて生物学を専攻し修士学位取得後、内資系および外資系製薬企業の承認申請業務に従事した。現在医薬品開発は、開発コストが急騰するとともに開発戦略が目まぐるしく変化している。その一方でこうした変化に迅速に対応できていない規制側の問題がある。申請者は、このことに疑問を感じ、製薬企業勤務の傍ら本学研究生として研究活動を開始し、1年間の研鑽ののち本学大学院後期博士課程に進学した。本博士論文は、計4年間に亘る調査・解析の研究成果をまとめたものである。

本論文は、2つの研究により構成されている。1つ目は、抗がん剤開発における、日本人患者による第2および第3相試験の実施を省略するケース(J-P2/3 waiver)についての研究である。この省略要件について、現時点では行政当局からは示されていないことから、省略要因の解明を目的とした。解析の結果、J-P2/3 waiverは米国の開発促進策であるFast trackと関連するが、もう一つの促進策であるAccelerated approvalとは関連性が低いことが明らかになった。どちらも米国で臨床上重要な薬剤に適用される促進策であるが、Accelerated approvalでは、真の評価項目によりデータが得られていないことがあり、申請者は、行政側が日本人患者に適応するための根拠が不十分と判断したものと考察している。2つ目の研究では、抗癌剤の開発開始の遅れとドラッグラグが相関することを示し、また、その関係は2相性を示す可能性を見出した。さらに、J-P2/3 waiverを受けた品目の多くは、回帰直線上に位置し、J-P2/3 waiverによりドラッグラグの拡大を防いでいる可能性があるとして、2種の研究を連結した考察を示した。

本研究では、J-P2/3 waiverの要件となり得る要因を欧米の促進策と照らし合わせることにより見出し、J-P2/3 waiverという新たな制度の導入を提案した論文として評価できる。

論文発表会ののち、ただちに開催された研究科委員会による合否判定会議では、臨床開発に従事する者に新たな研究の道を示す成果とのコメントもあり、中島慶太郎君が実

践し得られた研究業績は、博士学位記の授与に十分に価するものと評価された。

論文目録

1. 学位論文題目

日本の抗悪性腫瘍薬の承認申請における臨床データパッケージの決定に与える要因の分析：海外薬事戦略と薬剤の臨床的価値の影響

2. 主論文に関する原著論文

Nakajima K, Chiba K, Tsubamoto H, Walsh J, Strawn L, and Suwa T (2013)
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 31:1051–5.