

博士論文 平成 25(2013)年度

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

慶應義塾大学大学院薬学研究科

中島 慶太郎

目次

1	緒言.....	1
2	方法.....	5
3	結果.....	9
4	考察.....	15
5	結論.....	20
6	論文目録.....	21
6.1	学位論文題目	21
6.2	主論文に関する原著論文.....	21
7	引用文献.....	22
8	謝辞.....	28
9	別添資料.....	29
9.1	J-P2/3 waiver の検討から除外した薬剤	29
9.2	J-P2/3 waiver となった薬剤の審査報告書中の、規制当局の考え方に関する記載	30
9.3	開発開始の遅れ、開発期間、審査期間、ドラッグラグ(Approval lag)の 散布図と相関係数.....	32

1 緒言

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¹。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、日本の社会における高い関心の対象となっている²。過去20年の間、疾患に対する理解や科学技術の進歩を背景に、多くの優れた抗悪性腫瘍薬が世界で活発に開発され、臨床使用に供されてきた³。しかし、日本での抗悪性腫瘍薬の承認は欧米から大きく遅れており、1999年から2007年に日本で承認された抗悪性腫瘍薬の、欧米での最初の承認と比べた日本の承認の遅れは、42.8カ月(中央値)との報告や⁴、2007年4月から2013年3月までに日本で承認になった抗悪性腫瘍薬の、米国に比べた承認申請時期の遅れは778日(中央値)であったとの報告がみられる⁵。従って、抗悪性腫瘍薬の開発期間を短縮し、ドラッグラグを改善する事は、日本の医療にとって喫緊の課題となっている。

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⁴。米国では、抗悪性腫瘍薬など重篤な疾患に対する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おり、米国医薬食品局(Food and Drug Administration: FDA)は、そのwebsiteで、「重篤な疾患に対する迅速な対応プログラム-医薬品と生物学的治療」のガイダンスを公開し、当局の取り組みを詳細に説明している⁶。この中には、当局からの頻繁な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)などが含まれている(表1)。またこれらに加え、希少な疾患に有望な治療薬の開発を支援するOrphan drug designation(希少疾病用医薬品指定)⁷の制度も設けられている。このように米国の薬事制度には、開発中の薬剤がもたらしうる医療上の有用性の評価に基づき、開発を支援する制度を効果的に導入している点に特徴がある。日本においても、優先対面助言⁸や事前評価相談⁹、優先審査¹⁰、希少疾病用医薬品指定¹¹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。

表 1. FDA における重篤な疾患に対応する加速プログラムの比較

	Fast track	Breakthrough therapy	Accelerated approval	Priority review
プログラムの性質	指定制度	指定制度	承認の方法	指定制度
適用の基準	<ul style="list-style-type: none"> 重篤な疾患の治療を目的とし、かつ非臨床または臨床データによりアンメットメディカルニーズに対応できる可能性が示されている薬剤、あるいは特定された感染症治療薬 	<ul style="list-style-type: none"> 重篤な疾患の治療を目的とし、かつ非臨床データにより、臨床的に重要な評価項目において、既存治療を超える大幅な改善を示す可能性が示されている薬剤 	<ul style="list-style-type: none"> 重篤な疾患を治療する薬剤で、既存治療を上回る意義ある利点を供給し、かつ不可逆的な病的状態や死亡率(IMM)や他の臨床的ベネフィット(中間の臨床評価項目)に対する有効性の確からしさが、代替評価項目により合理的に示されている薬剤 	<ul style="list-style-type: none"> 重篤な疾患を治療する薬剤の初回または適応追加等の承認申請で、承認された場合に既存治療の安全性または有効性を著明に改善するもの、あるいは、小児の試験に基づく labeling の変更、特定された感染症治療薬、priority review voucher を用いた申請のいずれかに該当するもの
申請時期	<ul style="list-style-type: none"> IND 提出時 遅くとも承認申請前の会議まで 	<ul style="list-style-type: none"> IND 提出時かそれ以降 理想的には第 2 相試験終了時の会議まで 	<ul style="list-style-type: none"> 申請者が、開発中に審査部門と Accelerated approval 適用の可能性や、使用する評価項目の妥当性、検証試験の方法について相談する。 	<ul style="list-style-type: none"> 新薬または適応追加の承認申請時
適用の可否の FDA の回答期限	<ul style="list-style-type: none"> 申請受理から 60 日 	<ul style="list-style-type: none"> 申請受理から 60 日 	<ul style="list-style-type: none"> 規定なし 	<ul style="list-style-type: none"> 申請受理から 60 日
特徴	<ul style="list-style-type: none"> 開発と審査を早めるアクション (FDA との頻繁な会議による助言、Priority review) Rolling review 	<ul style="list-style-type: none"> Fast track の全ての特徴 第 1 相試験開始時から、効果的な開発方法について集中的な指導 上級の管理職を含め組織的対応を確約 	<ul style="list-style-type: none"> 薬剤の臨床的有益性を合理的に予測しうる代替または中間の臨床評価項目の有効性に基づく承認 	<ul style="list-style-type: none"> 承認までの短い審査期間(2 カ月の受け入れ審査期間後、通常審査 10 カ月に対して 6 ヶ月)
対応する日本の薬事制度	<p>上記特徴を網羅する制度はなし。個別に優先対面助言⁸、優先審査¹⁰、事前評価相談⁹がある。</p>	<p>該当なし</p>	<p>該当なし</p>	<p>優先審査(通常 12 カ月に対して 9 カ月)¹²</p>

(「重篤な疾患に対する迅速な対応プログラム-医薬品と生物学的治療」⁶)

を一部改編(reference 欄とその他欄を省略、対応する日本の薬事制度を追記))

承認申請に必要な臨床試験成績のセット(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。厚生労働省は、2005年11月に、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」¹³を改訂し発行した。このガイドライン中には、薬剤の臨床的な評価方法だけでなく、日本での承認のための臨床データパッケージについても指針が示されている。この中では、海外で臨床開発が先行している抗悪性腫瘍薬については、海外試験成績の導入を考慮し、日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH)E5ガイドライン「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」¹⁴に基づいて、迅速に国内開発が進むような臨床開発計画を立案することを検討すべきとの記述がある。また、この「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」には、「海外に信頼できる第3相試験成績が存在する抗悪性腫瘍薬は、承認申請前に国内で実施する臨床試験数を最小限とし、効率よく、かつ迅速に当該薬剤の導入が図れるように臨床開発計画を立案すべきである。」との記載がみられ、その質疑応答集¹⁵では、信頼できる海外の第2相試験で高い臨床的有用性が推測されており、かつ日本人における用法・用量に懸念がない場合は、海外第2相試験成績に基づく承認申請を行うことは可能と述べられている。しかし、近年の抗悪性腫瘍薬の承認事例では、日本で実施された(日本を含む国際共同試験として実施されたものを含む)第2相および第3相臨床試験の両方、あるいはどちらか(以降J-P2/3とする)を臨床データパッケージに含む事例が多数を占めており、J-P2/3を含まない臨床データパッケージで承認された(以降J-P2/3 waiverとする)薬剤も存在するが、その数は多くない。現在のところ、行政文書として抗悪性腫瘍薬のJ-P2/3 waiverの判断基準について明記した文書はなく、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。J-P2/3 waiverとなることにより、日本における臨床開発期間が短縮され、海外に比べた日本の承認申請時期の遅れならびにドラッグラグを短縮する効果が期待されることから、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可能性がある。

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¹⁶。近年日本の抗悪性腫瘍薬の開発においては、開発期間や審査期間は改善してきている

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^{2,3}。

日本の抗悪性腫瘍薬の開発開始の遅れの理由として、日本での開発期間の長さやコストの高さ¹⁷、市場原理に基づかない薬価改訂などにより、日本での抗悪性腫瘍薬開発への投資の魅力が乏しいことが挙げられている³。また、抗悪性腫瘍薬については臨床開発相での成功率の低さが指摘されており、Hutchinson らは、非臨床試験で効果がみられた抗悪性腫瘍薬が、第3相臨床試験で期待する有効性を見せた比率は5%と、循環器用薬などの他の領域に比べ著しく低いと報告している¹⁸。このような複数の開発リスクのために、製薬企業が日本での開発開始を躊躇することに端を発する日本での開発開始の遅れを、早期に解消することは困難と思われる。その一方で、臨床上価値の高い薬剤のドラッグラグを最小限にとどめるために、効果的な開発戦略を立案・実行し早期の承認に結びつける努力が、社会的要請として製薬企業や規制当局に求められている。

本研究では、抗悪性腫瘍薬の J-P2/3 waiver の決定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ならびにこれらと臨床データパッケージと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。

2 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(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: PMDA)の「抗悪性腫瘍剤分野」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剤ならびに抗悪性腫瘍薬ではない2剤を除いた61剤を調査対象とした(図1、表2)。除外した薬剤のリストは、別添資料9.1に示した。なお、以下の併用療法等は、1薬剤として扱った。

- ・ Pemetrexed と cisplatin の併用による悪性胸膜中皮腫の治療
- ・ Capecitabine と bevacizumab と oxaliplatin の併用による結腸直腸癌の治療
- ・ Ibritumomab tiuxetan と rituximab の連続療法による多発性骨髄腫の治療

また、同日に2つの適応症に承認となった sunitinib(消化管間質腫瘍と腎細胞癌)は、主軸となる臨床データパッケージが適応症により異なっていたため、別の承認として扱った。

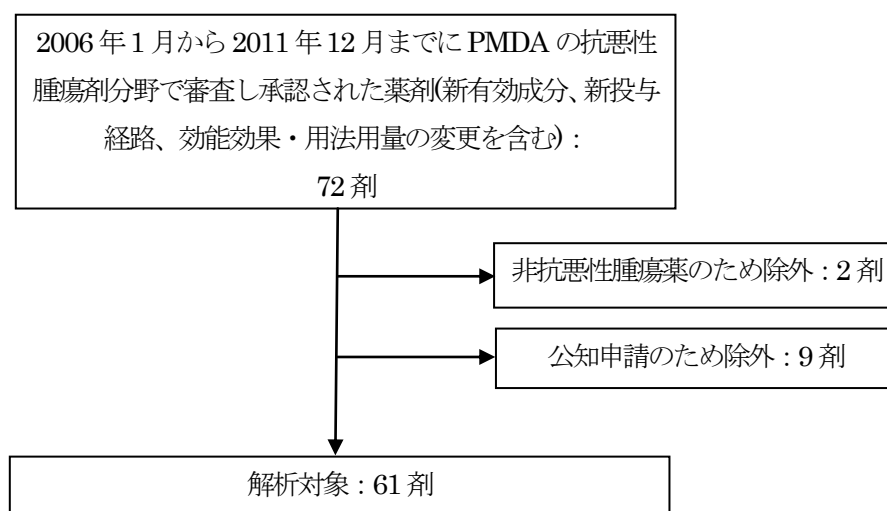


図1 解析対象薬剤選定の内訳

公知申請は、既承認の薬剤において、特定の使用方法が海外ですでに承認され医療における相当の使用実績があることなどを理由に、臨床試験の全部または一部を新たに実施することなく承認の可否を判断できることを定めている制度である¹⁹。そのため、公知申請では既に日本で臨床試験を行わない理由が明確であることから、臨床データパッケージに影響を与える未知の要因を探るといふ本研究の目的に適さないと考え、評価対象から除いた。

本研究では、表 2 に示す各調査項目を、J-P2/3 waiver に関連しうる要因と考え調査した。海外において開発時から臨床上の価値が高いことが認められている場合は、承認審査を担当する PMDA の J-P2/3 waiver の判断に影響を与える可能性があると考え、米国における、薬剤の臨床上の価値に関連する開発支援策の適用を調査項目に加えた。また日本における医薬品の臨床上の価値に関連する開発支援制度として、優先審査、希少疾病用医薬品指定を調査項目に加えた^{20,21}。また、2005 年 1 月に発足した未承認薬使用問題検討会議²²、およびその後身として 2010 年 2 月に発足した医療上重要な未承認薬・適応外薬検討会議²³(以降、両会議を併せて未承認薬使用問題検討会議等とする)において、早期の開発が推奨されたかどうかについても、臨床上の価値に関連する項目として調査に加えた。米国における医薬品の臨床的価値に関連する開発支援制度としては、「重篤な疾患に対する迅速な対応プログラム-医薬品と生物学的治療」⁶に記載された開発促進プログラムのうち、本研究の調査対象期間以降に導入された Breakthrough therapy を除く、Fast track、Accelerated approval、Priority review について調査した。また、調査対象とした薬剤中、米国で Orphan drug 指定された薬剤は 1 剤を除きすべて Priority review 指定を受けていたため、両者を併せて Priority review / Orphan drug とした。薬剤の特徴としては、新有効成分と適応追加では、薬剤の安全性等について蓄積された情報量が違うため、J-P2/3 waiver の判断に影響がある可能性があると考え調査項目に加えた。同様に、生物学的製剤(モノクローナル抗体、パクリタキセルのアルブミン含有製剤、BCG)は、低分子化合物に比べ、調査期間当時は承認事例が少なく、審査当局の審査経験が少なかったことから、臨床データパッケージの簡略化には慎重さが求められる可能性があると考え、調査項目に加えた。これらの項目について、PMDA²⁴、厚生労働省^{22,23} および FDA^{25,26,27,28} のウェブサイトにて調査した。さらに、日本の医師または患者個人による個人輸入が多い未承認薬は日本での医療上のニーズを反映している可能性があると考え、Tsuji らの報告を参照し調

査項目に加えた²⁹。

表 2 J-P2/3 waiver との関連を検討した要因

分類	要因
日本での開発支援策	<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
米国での開発支援策	<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

評価指標は J-P2/3 実施の有無とし、表 2 の 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。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。さらに、表 2 の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。変数の投入および除去の有意水準はいずれも 0.10 とした。

また、J-P2/3 waiver となった薬剤の審査報告書中の、J-P2/3 waiver を決定した際の当局の考えに関する記述を調査し、別添資料 9.2 に記載した。

(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³⁰、PMDA²⁴

および FDA²⁵ ウェブサイト、Clinicaltrial.gov³¹ および公表文献^{32,33,34} 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モデル、または直線モデルを記述するパラメータを最尤推定した。

他の解析は、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。

3 結果

表 3 に、調査対象とした抗悪性腫瘍薬 61 剤のリストを示す。

これら薬剤 61 剤中、J-P2/3 waiver となったのは 9 剤(14.8%)であった。表 2 に示した各要因について、要因への該当の有無別の J-P2/3 waiver の割合ならびに J-P2/3 実施のオッズ比を図 2 に示す。米国で Fast track に指定された薬剤の 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。単変量ロジスティック回帰で J-P2/3 実施のオッズ比が有意であった要因は、Fast track (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。検討した他の要因について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 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 指定を受けた薬剤でも、66.7%が J-P2/3 waiver となっていなかったことから、他の要因の影響も受けている可能性があると考え、単変量ロジスティック回帰で有意であった日本での希少疾病用医薬品指定が、Fast track と J-P2/3 waiver の関係に与える影響についても調べた。Fast track の指定を受けた薬剤 18 剤のうち、日本での希少疾病用医薬品指定を受けた薬剤での J-P2/3 waiver の割合は 50%(4/8)であったのに対し、希少疾病用医薬品指定を受けていなかった薬剤では 20.0%(2/10)であった。(表 4)。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。

表 3 J-P2/3 waiver について検討した薬剤リスト (n=61)

承認年月日	一般名	J-P2/3 waiver	承認年月日	一般名	J-P2/3 waiver
1/26/2006	Letrozole	No	5/20/2009	Pemetrexed	No
6/15/2006	Gemcitabine	No	8/20/2009	Oxaliplatin*	No
7/26/2006	Busulfan	No	9/18/2009	Capecitabine/Oxaliplatin/ Bevacitumab	No
7/26/2006	Temozolomide*	No	10/16/2009	Miriplatin Hydrate	No
8/10/2006	Tegafur/Gimeracil/Oteracil	No	11/6/2009	Fludarabine Phosphate inj.*	No
10/20/2006	Bortezomib*	Yes	11/6/2009	Fludarabine Phosphate tablet*	No
10/20/2006	Busulfan	Yes	11/6/2009	Bevacizumab*	No
1/4/2007	Pemetrexed/Cisplatin	No	1/20/2010	Temozolomide*	Yes
1/26/2007	Fludarabine Phosphate*	No	1/20/2010	Everolimus*	No
1/31/2007	Imatinib Mesylate	No	2/5/2010	Gemcitabine*	No
4/18/2007	Bevacizumab*	Yes	4/16/2010	Panitumumab	No
8/23/2007	Tegafur/Gimeracil/Oteracil	No	6/25/2010	Lenalidomide*/Dexamethazone	Yes
10/19/2007	Erlotinib*	No	7/23/2010	Temsirolimus	No
10/19/2007	Nelarabine	Yes	7/23/2010	Paclitaxel	Yes
12/12/2007	Capecitabine	No	8/20/2010	BCG	No
12/12/2007	Paclitaxel	No	8/20/2010	Lenalidomide*	No
1/25/2008	Sorafenib Tosylate*	No	10/27/2010	Bendamustine	No
1/25/2008	Ibritumomab Tiuxetan/ Rituximab	No	12/21/2010	Nilotinib*	No
2/29/2008	Trastuzumab*	No	1/21/2011	Azacitidine	No
4/16/2008	Sunitinib Malate*	No	3/10/2011	Trastuzumab*	No
4/16/2008	Sunitinib Malate*	No	4/22/2011	Eribulin Mesylate	No
7/16/2008	Cetuximab	No	6/16/2011	Dasatinib*	No
8/29/2008	Docetaxel	No	7/1/2011	Erlotinib*	No
10/16/2008	Thalidomide	No	7/1/2011	Vorinostat	Yes
11/25/2008	Gemcitabine*	No	9/16/2011	Bortezomib*	No
1/21/2009	Nilotinib*	No	9/26/2011	Fluvestrant	No
1/21/2009	Dasatinib*	No	9/26/2011	Bevacizumab*	No
3/24/2009	Cladribine	No	11/25/2011	Oxaliplatin*	No
4/22/2009	Doxorubicin Hydrochloride	No	11/25/2011	Gefitinib	No
4/22/2009	Lapatinib Ditosilate	No	12/22/2011	Everolimus*	No
5/20/2009	Sorafenib Tosylate*	Yes			

*:調査期間中に複数の承認を取得した薬剤

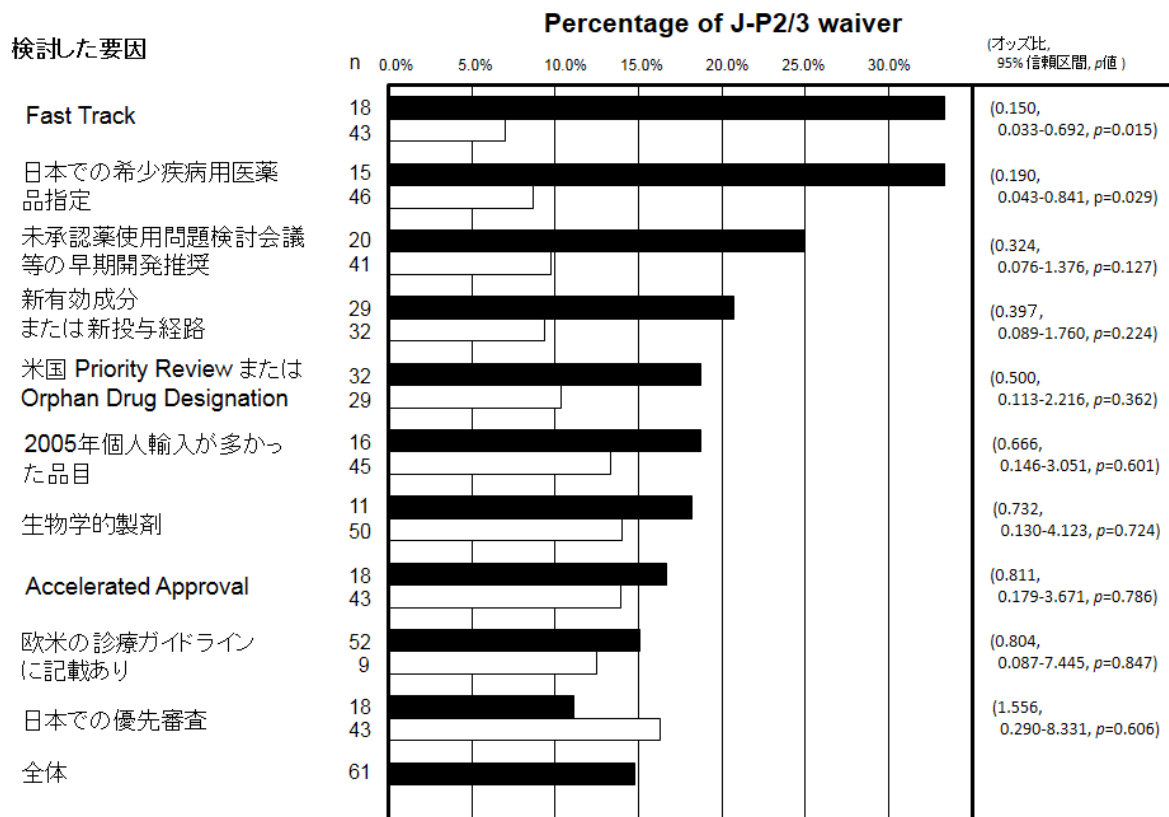


図 2 検討要因の該当の有無別の J-P2/3 waiver の割合

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：各要因を説明変数とする単変量ロジスティック回帰による J-P2/3 実施のオッズ比。

表 4 Fast track 指定と日本の希少疾病用医薬品指定別の J-P2/3 waiver の該当の有無

Fast track (n)	日本での希少疾病用医薬品指定 (n)	J-P2/3 waiver n (%)
有 (18)	有 (8)	4 (50.0)
	無 (10)	2 (20.0)
無 (43)	有 (7)	1 (14.3)
	無 (36)	2 (5.6)
全体 (61)	有 (15)	5 (33.3)
	無 (46)	4 (8.7)

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(表5)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3点線 式(1))が当てはまることが示されたが、開発開始の遅れが大きい薬剤に比べ、開発開始の遅れが小さい薬剤ではドラッグラグのばらつきが大きく、開発開始の遅れの大きさによって相関が異なっている可能性が考えられた。そのため、開発開始の遅れの大きさに基づき薬剤を2つのサブグループに層別する区分点を推定するために、1カ所の折れ点を持つ折れ線回帰モデルをあてはめた。その結果、開発開始の遅れ2340日付近に折れ点を持つモデルが当てはまることが示された(図3実線 式(2)および式(3))。開発開始の遅れが2340日以上の薬剤群(n=9)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(n=24)では、開発開始の遅れとドラッグラグの相関はなかった($r=-0.02$, $p=0.929$) (表6)。別添資料9.3(a)(b)(c)に、全薬剤ならびに開発開始の遅れ2340日未満または以上のサブグループに分けて算出した各指標間の散布図行列を示した。

ドラッグラグが1年未満の薬剤6剤中4剤は、日本から国際共同試験に参加した薬剤であった(図3中の黒点)。また、開発開始の遅れについて検討した薬剤中、J-P2/3 waiverとなっていた薬剤は、Nelarabine、Bevacizumab、Lenalidomide(以上は開発開始の遅れが2340日以上)、Vorinostat(開発開始の遅れが2340日未満)であった(図3中の赤ひし形点)。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。

表 5 開発開始の遅れとドラッグラグの関係を検討した薬剤リスト (n=33)

一般名	承認日	
	日本	米国
Topotecan	2000/12/22	1996/5/28
Trastuzumab	2001/4/4	1998/9/25
Rituximab	2001/6/20	1997/11/26
Imatinib	2001/11/21	2001/5/10
Cladribine	2002/1/17	1993/2/26
Exemestane	2002/7/5	1999/10/21
Gefitinib	2002/7/5	2003/5/5
Capecitabine	2003/4/16	1998/4/30
Oxaliplatin	2005/3/18	2002/8/9
Gemtuzumab	2005/7/25	2000/5/17
Letrozole	2006/1/23	1997/7/25
Temozolomide	2006/7/26	1999/8/11
Pemetrexed	2007/1/4	2004/2/4
Bevacizumab	2007/4/18	2004/2/26
Erlotinib	2007/10/19	2004/11/18
Nelarabine	2007/10/19	2005/10/28
Sorafenib	2008/1/25	2005/12/20
Ibritumomab Tiuxetan	2008/1/25	2002/2/19
Sunitinib	2008/4/16	2006/1/26
Cetuximab	2008/7/16	2004/2/12
Nilotinib	2009/1/21	2007/10/29
Dasatinib	2009/1/21	2006/6/28
Lapatinib	2009/4/22	2007/3/13
Panitumumab	2010/4/16	2006/9/27
Lenalidomide	2010/6/25	2005/12/27
Bendamustine	2010/10/27	2008/3/20
Eribulin	2011/4/22	2010/11/15
Vorinostat	2011/7/1	2006/10/6
Crizotinib	2012/3/30	2011/8/26
Degarelix	2012/6/29	2008/12/24
Axitinib	2012/6/29	2012/1/27
Pazopanib	2012/9/28	2012/4/26
Carmustine	2012/9/28	1996/9/23

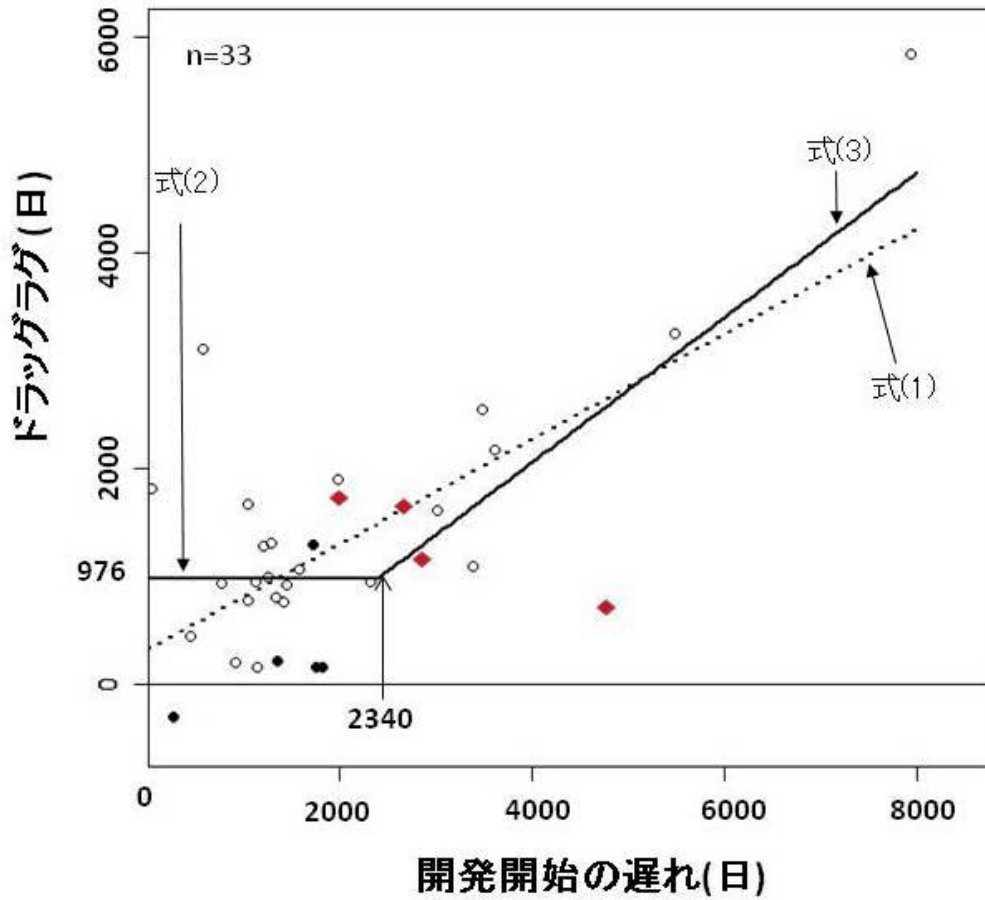


図3 開発開始の遅れとドラッグラグの関係

全プロットの回帰直線のモデル:

..... $AL = DSL * 0.488 + 321.94$ 式(1)

折れ点を設定した折れ線モデル:

————— $AL = 976$ (DSL < 2340) 式(2)

————— $AL = (DSL - 2340) * 0.672 + 976$ (DSL ≥ 2340) 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

表6 ドラッグラグと開発開始遅れ、開発期間、審査期間の相関*

ドラッグラグ vs.	開発開始の遅れ	日本での開発期間	日本での審査期間
全薬剤 (n=33)	0.69 ($p < 0.01$)	0.21 ($p = 0.23$)	0.30 ($p = 0.09$)
開発開始の遅れ < 2340 日 (n=24)	-0.02 ($p = 0.93$)	0.60 ($p < 0.01$)	0.81 ($p < 0.01$)
開発開始の遅れ ≥ 2340 日 (n= 9)	0.84 ($p < 0.01$)	0.18 ($p = 0.64$)	-0.10 ($p = 0.79$)

*: Pearson's r

4 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、米国での **Fast track** 指定と日本での **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。

「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」(2005)発行後に承認された抗悪性腫瘍薬の 14.8%が、**J-P2/3 waiver** での承認を受けていたことが明らかとなった。これに対し、同ガイドラインが改訂される 2005 年 11 月以前の薬剤に関する報告では、海外の臨床成績を利用した申請を行った抗悪性腫瘍薬の中に、**J-P2/3 waiver** となった薬剤はみられなかった³⁵。このことから、海外臨床データの評価の経験が蓄積した事と、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の改訂により、**J-P2/3 waiver** を受け入れる方向に、日本の規制当局の考えが変化した可能性が考えられた。

米国規制当局が **Fast track** を適用する理由は、重篤または生命を脅かす疾患の治療を目的とし、アンメットメディカルニーズ(満たされていない医療上の必要性)に対応しうる重要な薬剤の開発を促進し、承認を早めることであるため、この指定を受けた薬剤は、高い臨床的価値と医療上の必要性を有していることが、米国当局に認識された薬剤といえる。本研究の結果から、日本の規制当局が、FDA の **Fast track** 指定の判断と同様に、その薬剤の臨床的重要性を認識し、それが **J-P2/3 waiver** の判断に影響を与えた可能性が考えられる。

今回調査した薬剤中、**Bortezomib**, **Nelarabine** の 2 剤において、薬剤の臨床的重要性を **J-P2/3 waiver** の理由に挙げる記述がみられた。**Bortezomib** では、新たな試験を要求して承認の判断を遅延させることにより、個人輸入が拡大することの保健衛生上のリスク等を考慮した事が述べられており、**Nelarabine** では、対象患者が極めて少なく十分な臨床的情報を入手することが難しく、かつ対象が致死性の疾患で治療法が限られている事が述べられていた(別添資料 9.2)。これらの記述は、**J-P2/3 waiver** の理由に薬剤の臨床的価値が関与するという本研究での検討結果と一致する。また、患者数の少なさによる臨床試験の実施困難さが **J-P2/3 waiver** の判断に影響を与える場合もあると考えられた。その他には、新投与経路医薬品として申請された静脈注射剤の体内動態が、既承認の経口剤と同等であったことから臨床試験不要とした薬剤 (**Temozolomide**) がみら

れた。医薬品の承認審査資料を規定する通知である「医薬品の承認申請について(薬食審第 0331015 号)」³⁶では、新投与経路医薬品の承認申請には、臨床試験成績の提出が求められているため、この薬剤についても、**J-P2/3 waiver** とするにあたり何らかの医療行政上の判断があったと推測されたが、審査報告書からは確認できなかった。それ以外の薬剤では、**J-P2/3 waiver** とした理由についての規制当局の考えは、審査報告書からは確認できなかった。

また、希少疾病用医薬品指定についても、**J-P2/3 waiver** と関連する可能性が示された。希少疾病用医薬品における **J-P2/3 waiver** の判断には、高い臨床的価値に加え、対象患者が少ないことからくる臨床試験実施の困難さについても考慮された可能性が考えられた。**Fast track** 指定を受けた 18 剤のうち、希少疾病用医薬品指定を受けた薬剤では、**J-P2/3 waiver** の割合が高かった(表 4)。このことから、希少疾病用医薬品指定が **J-P2/3 waiver** の判断に影響する要因である可能性が考えられた。ロジスティック回帰による変数選択で希少疾病用医薬品指定が選択されなかった理由として、**Fast track** と希少疾病用医薬品指定の間に関連があったことが影響した可能性が考えられた。

抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドラインには、海外に信頼できる第 3 相試験成績が存在する場合は国内の試験を最小限にすることが推奨されていることから、臨床データパッケージに海外第 3 相試験を含むことと **J-P2/3 waiver** との関連を検討したところ、明確な関連はみられなかった。今回調査した大部分の薬剤(68.9%)の臨床データパッケージは海外第 3 相試験を含んでいるため、そのこと自体は **J-P2/3 waiver** を判断する上での特段の理由とはなっていないと考えられた。

Accelerated approval は、代替評価項目(例：無増悪生存期間)または中間成績で著明な有効性を示した薬剤に対し、真の評価項目(例：全生存期間)の成績が得られる前に、早期に承認する制度である。この場合、**FDA** と予め合意した真の評価項目の試験結果を後日提出することが求められ、その成績に基づき改めて有効性が評価される。この制度の特性上、米国の承認までには真の評価項目の成績が得られていない場合が多く、同様に日本の申請時にも得られていない場合がみられる。その様な場合に **PMDA** は、不足している臨床的情報を補う目的で、日本人成績の提出が必要と判断した可能性がある。このことが、重要性の高い薬剤であるにもかかわらず **Accelerated approval** と **J-P2/3 waiver** の関連が見られなかった理由である可能性が考えられた。

その一方で、米国における申請者からの **Fast track** の指定の申請は、初回の新薬臨床試験開始届(**Investigational New Drug: IND**)提出時点、あるいは遅くとも **FDA** との申請前の会議の際に提出される。**FDA** は提出された指定申請受理後 60 日以内に指定の可否を回答することが義務付けられている³⁷。すなわち、**Fast track** の指定は、比較的開発の早期に行われる場合が少なくないと考えられる。このように、米国で開発早期に薬剤の重要性の判断がなされた場合、それが **PMDA** の臨床データパッケージについての判断に影響を与える要因となった可能性が考えられる。近年、**Fast track** や **Accelerated approval** で承認を受けた後に、真の評価項目で期待する有効性を証明できなかった事例があったことなどから、これら薬事制度によって早期の承認を与えることの有益性には議論もなされているが^{38,39}、**FDA** は引き続きこれらの制度を用いて、癌の患者にいち早く有効な薬剤を提供する方針をとっている^{6,40,41}。米国では 2013 年より新たな開発支援プログラムである **Breakthrough therapy** を導入し、重要な薬剤の開発を支援する姿勢を強めており⁴²、今後臨床的価値の高い抗悪性腫瘍薬の開発が一層加速することが予想される。日本の規制当局も、重要な抗悪性腫瘍薬に対する明確な開発促進策を示し、加速する米国の開発に遅れることのないような対策を講じることが期待される。また、**FDA** は希少な癌腫においては、検証試験成績を求めない場合があることを自ら公開するなど、積極的に審査に関する考え方を公開している⁴³。今後 **PMDA** も、**J-P2/3 waiver** の判断の際の考えかたなど、開発促進につながる審査上の判断基準を明確に公開することにより、開発企業がそれ以降の薬剤の臨床データパッケージを検討する際の参考となり、臨床的に重要な抗悪性腫瘍薬の開発の迅速化につながる可能性があると考えた。

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。2 相の折れ点である 2340 日は、1982 年から 2001 年に米国で承認された抗悪性腫瘍薬の臨床試験期間の中央値 81.6 か月(約 2448 日)⁴⁴に近い値であった。開発開始の遅れが 2340 日より小さい薬剤群では、開発開始の遅れとドラッグラグの関連は明確ではなかった。また、本調査でドラッグラグが 1 年未満であった 6 剤は、いずれもこの薬剤群に属していた。この 6 剤中 4 剤は、臨床データパッケージに、日本が参加した国際共同試験を含んでおり、国際共同試験への参加がドラッグラグの短縮に有効であることが示唆された。このことは、国際共同試験に参加し

た薬剤（全疾患領域）の承認申請の遅れが、それ以外の薬剤に比べ短かったとする、Uenoらの検討結果⁵と一致していた。ドラッグラグが1年未満であった6剤中、日本が国際共同試験に参加していなかった2剤は、いずれも米国でFast track 指定されており、高い臨床上の重要性を有する薬剤と考えられた。このうち1剤（Imatinib）は、日米ともに当局と相談の上、第2相試験の途中成績で申請し承認を受けていた。もう1剤（Eribulin）は、日本企業が日米両方の開発を実施しており、海外第2相試験実施中に日本の第1相試験を開始し、海外第3相試験と並行して日本での第2相試験を実施する開発戦略をとって、日米同日に申請した薬剤であった。この2剤の臨床データパッケージの主軸となる海外試験はいずれも、日本から国際共同試験に参加する際のガイダンスである「国際共同試験に関する基本的考え方」⁴⁵が公表される2007年以前に開始されていた。「国際共同試験に関する基本的考え方」公表以降、日本が参加した国際共同試験を申請データパッケージに含む薬剤は増加しており、その大部分は抗悪性腫瘍薬であると報告されている⁴⁶。日本の規制当局は、体内動態や薬物反応の民族差等による審査上の困難を認識しつつも、国際共同試験を用いた承認申請によるドラッグラグの解消を推進する姿勢を示しており^{46,47}、日本から国際共同試験に参加する戦略は、今後抗悪性腫瘍薬のドラッグラグの解消に大きく貢献しうるものと考えられた。

ドラッグラグと開発開始の遅れの関連を検討した薬剤中、J-P2/3 waiver となっていた4剤のドラッグラグは、他の薬剤と同程度かそれ以下であった。これは、J-P2/3 waiver によって臨床試験期間が省略され、ドラッグラグが短縮された結果であり、日本でJ-P2/3を実施した場合は、ドラッグラグはさらに大きくなっていったと考えられる。また、これら4剤はいずれも米国でFast trackに指定されており、開発が促進されていた薬剤であった。そのため、もしこれら薬剤が日本でJ-P2/3 waiver とならなかった場合には、開発促進策によって承認が早まっていた米国との間のドラッグラグは、より大きいものになっていた可能性がある。J-P2/3 waiver となった薬剤の中では、第1相試験も含め日本での試験なしで申請されたNelarabineでは、開発開始の遅れに比べドラッグラグが著しく小さく、J-P2/3 waiver の効果が特に明確に表れた事例と思われた。

今後、抗悪性腫瘍薬の開発においては、開発開始の遅れを可能な限り短縮して国際共同試験に参加し、日本人での有効性、安全性を確認しつつ欧米と同時期の承認を目指すことが基本的な戦略となると考える。その一方で、一部の癌

腫では少ない患者数などの理由により日本での臨床試験実施に困難を伴う場合があり、そのような場合に、海外データを利用した J-P2/3 waiver によって海外の承認からの大きな遅れを回避することは、一つの対応策となると考えられる。本研究で得られた臨床データパッケージの決定に関係する要因についての知見が、今後の規制当局と製薬企業間の医薬品開発戦略についての議論の参考となり、日本の患者に速やかに臨床的に重要な薬剤を提供するための最適な開発計画の構築に貢献することを期待する。

本研究の限界として、対象を抗悪性腫瘍薬に限って調査を行ったため、今回得られた知見の他の疾患領域の薬剤への適用可能性についての検討を行っていない点が挙げられる。また、ドラッグラグと開発開始の遅れの検討は、公開ソースから情報が得られた薬剤のみを評価対象としたため、調査期間中に承認された全ての薬剤を網羅することはできなかった点も本研究の限界である。明日の新薬により調査期間中に承認された抗腫瘍剤新有効成分 51 剤のうち、評価対象から外れた薬剤 18 剤中 13 剤は、米国で非承認または非抗悪性腫瘍の適応であり、元来検討対象に含める薬剤ではなかった。実際に調査項目の情報が入手できなかったことが理由で対象から除外となった薬剤は 5 剤であったため、これら薬剤を除いた事の評価に与える影響は限定的と考える。

5 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。

6 論文目録

6.1 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

6.2 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.

7 引用文献

1. Statistics Beureau Ministry of Internal Affairs and Communications. 世界の統計 2012. 2013. Available at: <http://www.stat.go.jp/data/sekai/pdf/2012al.pdf>. Accessed January 16, 2013.
2. Yonemori K, Hirakawa A, Ando M, et al. The notorious “drug lag” for oncology drugs in Japan. *Invest New Drugs*. 2011;29(4):706–12. doi:10.1007/s10637-011-9638-0.
3. Kawabata-Shoda E, Masuda S, Kimura H. Anticancer drug development from traditional cytotoxic to targeted therapies: evidence of shorter drug research and development time, and shorter drug lag in Japan. *J Clin Pharm Ther*. 2012;37(5):547–52. doi:10.1111/j.1365-2710.2012.01332.x.
4. Tsuji K, Tsutani K. Approval of new drugs 1999-2007: comparison of the US, the EU and Japan situations. *J Clin Pharm Ther*. 2010;35(3):289–301. doi:10.1111/j.1365-2710.2009.01099.x.
5. Ueno T, Asahina Y, Tanaka A, Yamada H, Nakamura M, Uyama Y. Significant differences in drug-lag in clinical development among various strategies used for regulatory submissions in Japan. *Clin Pharmacol Ther*. 2013. doi:10.1038/clpt.2013.223.
6. Food and Drug Administration. Expedited Programs for Serious Conditions—Drugs and Biologics. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM358301.pdf>. Accessed December 28, 2013.
7. Food and Drug Administration. Developing Products for Rare Diseases & Conditions. 2013. Available at: <http://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/default.htm>. Accessed January 15, 2014.
8. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. 優先対面助言品目指定審査. 2013. Available at: http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/consult/m07_yusen.html. Accessed January 16, 2014.

9. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. 新医薬品の事前評価相談. 2014.
Available at:
http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/consult/m02_jizenhyoka.html.
Accessed January 16, 2014.
10. Ministry of Health Labour and Welfare. 優先審査等の取り扱いについて（薬食審査発0901 第1号）.pdf. 2013. Available at:
<http://www.pmda.go.jp/operations/notice/2011/file/yakushokusinsa0901001.pdf#search=%25E5%2584%25AA%25E5%2585%2588%25E5%25AF%25A9%25E6%259F%25BB+%25E9%2580%259A%25E7%259F%25A5>'. Accessed January 18, 2014.
11. Ministry of Health Labour and Welfare. 希少疾病用医薬品・希少疾病用医療機器の指定制度の概要. 2014. Available at: <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/iyaku/kisyo/>.
Accessed January 16, 2014.
12. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構中期計画. 2009. Available at:
<http://www.pmda.go.jp/guide/jyohokokai/kohyo/file/1-7keikaku2.pdf>. Accessed
January 17, 2014.
13. Ministry of Health Labour and Welfare. 「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」改訂について（薬食審査発第1101001号）. 2005. Available at:
<http://www.pref.chiba.lg.jp/yakumu/iyakubugaihin/documents/aku.pdf#search=%E6%8A%97%E6%82%AA%E6%80%A7%E8%85%AB%E7%98%8D%E8%96%AC%E3%81%AE%E8%87%A8%E5%BA%8A%E8%A9%95%E4%BE%A1%E2%97%86%E6%96%B9%E6%B3%95%E3%81%AB%E9%96%A2%E3%81%99%E3%82%8B%E3%82%AC%E3%82%A4%E3%83%89%E3%83%A9%E3%82%A4%E3%83%B3>'. Accessed January 16, 2014.
14. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. 外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について（医薬審第672号）. 2008. Available at:
http://www.pmda.go.jp/ich/e/e5_98_8_11.pdf. Accessed January 16, 2014.
15. Ministry of Health Labour and Welfare. 抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドラインに関する質疑応答集（Q&A）について（厚生労働省医薬食品局審査管理課 事務連絡 平成18年3月1日）. 2006. Available at:
<http://www.pref.wakayama.lg.jp/prefg/050400/seizou/tuti/pdf18/jimu0301.PDF>.
Accessed January 16, 2014.

16. Hashimoto J, Ueda E, Narukawa M, Hashimoto J, Eiji U, Mamoru N. The Current Situation of Oncology Drug Lag in Japan and Strategic Approaches for Pharmaceutical Companies. *Drug Inf J*. 2009;43:757–765.
17. Takahashi K, Sengoku S, Kimura H. Analysis on productivity of clinical studies across -- Asian countries a case comparison. *Drug Discov Ther*. 2007;1(1):4–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22504357>. Accessed January 18, 2014.
18. Hutchinson L, Kirk R. High drug attrition rates-where are we going wrong? *Nat Rev Clin Oncol*. 2011;8(4):189–90. doi:10.1038/nrclinonc.2011.34.
19. Ministry of Health Labour and Welfare. 適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて(研第4号、医薬審第104号). 2005. Available at: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/01/dl/s0124-9h1.pdf#search='%E9%81%A%E5%BF%9C%E5%A4%96%E4%BD%BF%E7%94%A8%E3%81%AB%E3%81%8B%E3%81%8B%E3%82%8F%E3%82%8B%E5%8C%BB%E7%99%82%E7%94%A8%E5%8C%BB%E8%96%AC%E5%93%81%E3%81%AE%E5%8F%96%E6%89%B1%E3%81%84%E3%81%AB%E3%81%A4%E3%81%84%E3%81%A6'>. Accessed January 16, 2014.
20. Tsuji K. 日本におけるドラッグラグの現状と要因 -新有効成分含有医薬品 398 薬剤を対象とした米国・EU との比較-. *Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療)*. 2009;37(6):457–495.
21. 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(4):487–91. doi:10.1038/clpt.2010.108.
22. Ministry of Health Labour and Welfare. 第一回 未承認薬使用問題検討会議 速記録. 2005. Available at: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/01/txt/s0124-2.txt>. Accessed February 11, 2011.
23. Ministry of Health Labour and Welfare. 第一回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 議事次第. 2010. Available at: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/02/s0208-9.html>. Accessed February 11, 2011.
24. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. 医薬品医療機器情報提供ホームページ 承認審査情報メニュー. 2013. Available at:

- <http://www.info.pmda.go.jp/approvalSrch/PharmacySrchInit>. Accessed October 5, 2013.
25. Food and Drug Administration. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. 2011. Available at: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/>. Accessed February 11, 2011.
 26. Food and Drug Administration. Drug and Biologic Approval and IND Activity Reports. 2012. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/DrugandBiologicApprovalReports/default.htm>. Accessed February 11, 2012.
 27. Food and Drug Administration. Fast track approvals. 2012. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/DrugandBiologicApprovalReports/FastTrackApprovalReports/ucm082380.htm>. Accessed February 11, 2012.
 28. Food and Drug Administration. CDER Fast track approvals. 2010. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/DrugandBiologicApprovalReports/UCM216527.pdf>. Accessed February 11, 2012.
 29. Tsuji K, Tsutani K. Personal imports of drugs to Japan in 2005—an analysis of import certificates. *J Clin Pharm Ther*. 2008;33:545–552. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2710.2008.00941.x/full>. Accessed November 1, 2013.
 30. Technomics. 明日の新薬 web 版. 2013. Available at: <http://www.technomics.co.jp/database/asunoshinyaku.html>. Accessed October 8, 2013.
 31. U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov. 2013. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/home>. Accessed October 5, 2013.
 32. Grillopez, Antonio. Rituximab: Clinical Development of the First Therapeutic Antibody for Cancer. And R.H.Müller OK, ed. *Pharm Biotechnol Drug Discov Clin Appl*. 2004:213–230. Available at:

- <http://www.pharmaresearchlibrary.com/wp-content/uploads/2013/03/Pharmaceutical-Biotechnology-Drug-Discovery-and-Clinical-Applications.pdf#page=243>. Accessed December 5, 2012.
33. Baselga J. Phase I and II clinical trials of trastuzumab. *Ann Oncol*. 2001;12(suppl 1):S49–S55. Available at: http://annonc.oxfordjournals.org/content/12/suppl_1/S49.short. Accessed January 16, 2014.
 34. Keng M, Wenzell CM, Sekeres MA. A Drug's Life: The Pathway to Drug Approval. *Clin Adv in Hematology Oncol*. 2013;11(10):646–655. Available at: http://www.hematologyandoncology.net/files/2013/10/ho1013_sekereskeng1.pdf#search='keng+Adrug%27s+life%3A+the+pathway+to+drug'.
 35. Tanaka M, Nagata T. Characteriation of clinical data packages using foreign data in new drug applications in Japan. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;84(3):340–6. doi:10.1038/sj.clpt.6100346.
 36. Ministry of Health Labour and Welfare. 医薬品の承認申請について（薬食発第0331015号）.pdf. 2005. Available at: <http://www.pref.ibaraki.jp/bukyoku/hoken/yakumu/yakujiinfo/PDF/17y0331015.pdf>. Accessed January 18, 2014.
 37. Food and Drug Administration. Guidance for Industry Fast track Drug Development Programs - Designation, Development, and Application Review. 2006. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm079736.pdf>. Accessed February 11, 2012.
 38. Couzin-Frankel J, Ogale Y. FDA. Once on “fast track,” avastin now derailed. *Science*. 2011;333(6039):143–4. doi:10.1126/science.333.6039.143.
 39. Richey EA, Lyons EA, Nebeker JR, et al. Accelerated approval of cancer drugs: improved access to therapeutic breakthroughs or early release of unsafe and ineffective drugs? *J Clin Oncol*. 2009;27(26):4398–405. doi:10.1200/JCO.2008.21.1961.

40. Lanthier ML, Sridhara R, Johnson JR, et al. Accelerated approval and oncology drug development timelines. *J Clin Oncol*. 2010;28(14):e226–7; author reply e228. doi:10.1200/JCO.2009.26.2121.
41. Food and Drug Administration. Speeding Access to Important New Therapies - Fast Track, Breakthrough Therapy, Accelerated Approval and Priority Review. 2013. Available at: <http://www.fda.gov/forconsumers/byaudience/forpatientadvocates/speedingaccesstoimportantnewtherapies/ucm128291.htm>. Accessed January 16, 2014.
42. Sherman RE, Li J, Shapley S, Robb M, Woodcock J. Expediting drug development--the FDA's new "breakthrough therapy" designation. *N Engl J Med*. 2013;369(20):1877–80. doi:10.1056/NEJMp1311439.
43. Gaddipati H, Liu K, Pariser A, Pazdur R. Rare cancer trial design: lessons from FDA approvals. *Clin Cancer Res*. 2012;18(19):5172–8. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-1135.
44. Reichert JM. Trends in development and approval times for new therapeutics in the United States. *Nat Rev Drug Discov*. 2003;2(9):695–702. doi:10.1038/nrd1178.
45. Ministry of Health Labour and Welfare. 国際共同治験に関する基本的考え方について (薬食審査発第 0928010 号) . 2007. Available at: [http://www.pmda.go.jp/kijunsakusei/file/guideline/new_drug/kokusai-kyoudou-chiken.pdf#search='%25E5%259B%25BD%25E9%259A%259B%25E5%2585%25B1%25E5%2590%258C%25E6%25B2%25BB%25E9%25A8%2593%25E3%2581%25AB%25E9%2596%25A2%25E3%2581%2599%25E3%2582%258B%25E5%259F%25BA%25E6%259C%25AC%25E7%259A%2584'](http://www.pmda.go.jp/kijunsakusei/file/guideline/new_drug/kokusai-kyoudou-chiken.pdf#search='%25E5%259B%25BD%25E9%259A%259B%25E5%2585%25B1%25E5%2590%258C%25E6%25B2%25BB%25E9%25A8%2593%25E3%2581%25AB%25E9%2596%25A2%25E3%2581%2599%25E3%2582%258B%25E5%259F%25BA%25E6%259C%25AC%25E7%259A%2584). Accessed January 16, 2014.
46. Ichimaru K, Toyoshima S, Uyama Y. Effective global drug development strategy for obtaining regulatory approval in Japan in the context of ethnicity-related drug response factors. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;87(3):362–6. doi:10.1038/clpt.2009.285.
47. Asano K, Tanaka A, Sato T, Uyama Y. Regulatory challenges in the review of data from global clinical trials: the PMDA perspective. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;94(2):195–8. doi:10.1038/clpt.2013.106.

8 謝辞

本研究の機会を与えて頂き、熱心なご指導を頂きました、本学薬学部長 望月眞弓教授、医薬品開発規制科学講座の黒川達夫教授、漆原尚巳准教授、臨床薬物評価学講座の諏訪俊男前教授、横浜薬科大学薬学部 臨床薬理学教室 千葉康司教授に、衷心より感謝し厚く御礼申し上げます。副査の労をおとりいただいた生化学講座 笠原忠教授、医薬品化学講座 大江智之准教授には、貴重なお時間をお割り頂き、多くの貴重なご助言を賜りましたことに、深く御礼申し上げます。

NONMEM を用いた解析の実施にあたり、医薬品開発規制科学講座の漆谷隼氏には、ひとかたならぬお世話になりました。また、臨床薬物評価学講座の藤田奈津氏からは、日本の開発開始時期の調査データをご提供いただきました。お2人のご協力に厚く御礼申し上げます。

日米の薬事行政とレギュラトリーサイエンスの観点から、シャイアー・ジャパン株式会社薬事部の鏑本久男氏、Pfizer Inc. の Ramzi Dagher 氏、Laurie Strawn 氏、Jaimie Walsh 氏より、貴重なご助言を多数頂きましたことに、心より感謝いたします。

調査・研究にあたり、医薬品開発規制科学講座の松嶋由紀子先生に、終始暖かいご支援とご助言をいただきました。また、医薬品開発規制科学講座の院生、学部生の皆様、カロン敦子様を始め、多くの方々のご協力を頂きました。すべての皆様に深く感謝し、ここに心より御礼申し上げます。

9 別添資料

9.1 J-P2/3 waiver の検討から除外した薬剤

一般名	承認内容	除外理由
Carboplatin	乳 癌	公知申請
Capecitabine	胃 癌	公知申請
Dexamethasone	多発性骨髄腫	公知申請
Docetaxel	用量追加	公知申請
Gemcitabine	卵巣癌	公知申請
Nogitecan	卵巣癌	公知申請
Octreotide	消化管間質腫瘍	公知申請
Prednisolone	多発性骨髄腫	公知申請
Trastuzumab	術前補助化学療法	公知申請
Strontium chloride	骨転移部分の疼痛緩和	非癌適応
Zoledronic acid	多発性骨髄腫の骨病変および骨 転移部分の骨病変	非癌適応

別添資料

9.2 J-P2/3 waiver となった薬剤の審査報告書中の、規制当局の考え方に関する記載

一般名	審査報告書中の記載
Bevacizumab	<p>特に記載なし(開発の経緯に、2005年7月22日開催の第5回未承認薬使用問題検討会議において、本薬は「現在までに報告されている臨床試験成績はいずれも第Ⅲ相試験からのものであり、臨床的有用性は検証されていると考えられることから、これら臨床試験成績及び主要な評価が終了した国内第Ⅰ相試験成績等を基に早期の承認申請がなされるべきである。」と報告された旨の記述あり)</p>
Bortezomib	<p>国内における本薬の臨床試験成績は、有効性、安全性、用法・用量のいずれの検討においても不十分であることに加えて、肺障害についてのリスクが海外よりも国内で高いと考えられることから、機構は、国内で本薬を使用する場合のリスクは極めて高いと考えている。</p> <p>しかし、今般の承認審査の過程において明らかになった事実として、個人輸入での本薬の使用症例で重篤な副作用が発現した場合に、全国での副作用の発現状況や副作用発現症例についての詳細な情報を迅速に把握することは、学会が調査を実施した場合においても困難であったことは極めて重大な問題である。機構は、仮に国内でのリスクが高いことを根拠に更なる臨床試験等による情報の入手を要求し、本薬の承認の判断を遅延させた場合には、他の治療手段がない状況の患者では医師や患者の要望によって個人輸入による本薬の使用が更に拡大する可能性が高く、その場合に本薬の安全性に関する重要な情報が、本薬を個人輸入で使用している医師間及び患者間で共有されないまま、重篤な副作用による被害が一層拡大する事態を招きかねないと考える。一方、本薬をこの時点で承認した場合には、本薬を使用する医療機関や患者が全て登録されることにより迅速な情報収集が可能になり、かつ、申請者が国内外での情報を医療現場に提供するシステムが構築されることが利点であると考え。したがって、これらを総合的に判断した場合、本薬を不承認とするリスクは、保健衛生上の見地からは本薬を承認するリスクを上回ると考える。(審査報告書(1) 98 頁)</p> <p>審査報告(1)の総合評価に記載したとおり、今回の審査においては、保険衛生上の見地から今般の承認申請において本薬を不承認とするリスクが承認するリスクを上回ると機構は判断した。専門協議において、本薬の海外での承認状況を考慮すると、国内の臨床データは不十分ではあるが、本薬を一定の安全管理システム下で承認することが現実的な対応であるとして、機構の判断は支持された。しかし、患者からの切実な要望がなされている社会的情勢に鑑みて、極めて少ない国内データで承認するのはやむを得ないものの、本薬の使用に際しては極めて慎重な使用を期す必要があるとの意見が出された。(審査報告書(2) 108 頁)</p>
Busulfan	特に記載なし
Lenalidomide	特に記載なし

別添資料

9.2 J-P2/3 waiver となった薬剤の審査報告書中の、規制当局の考え方に関する記載 (続き)

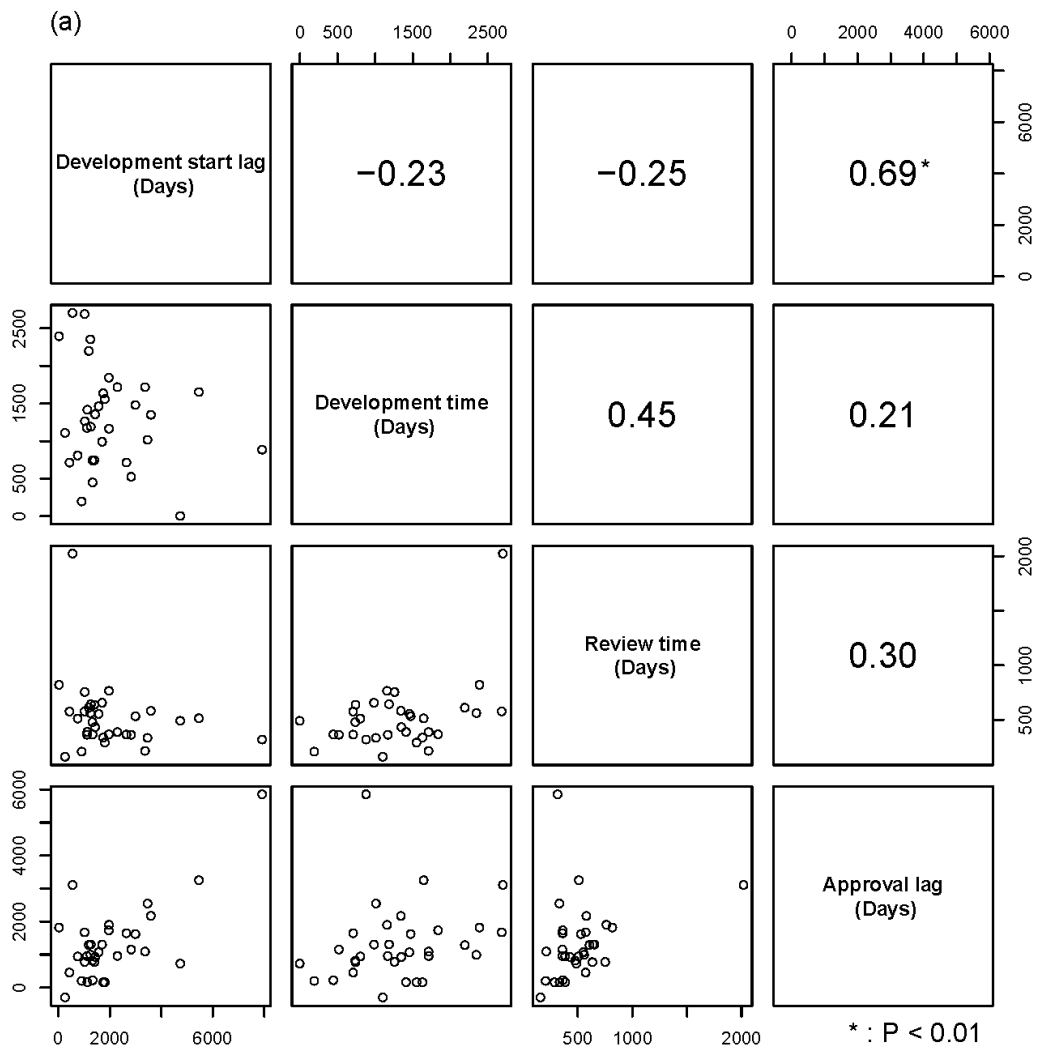
一般名	審査報告書中の記載
Nelarabine	機構は、①本薬は希少疾病用医薬品に指定されており、対象患者は極めて少なく、容易には十分な情報を入手することは難しいと理解できること、及び②対象が致死性の疾患であり、かつ治療法が限られている状況であることを踏まえると、実施中の国内臨床試験の情報を確認した上で、海外臨床試験成績を中心に承認の判断をすることはやむを得ないと考えた。(審査報告書(1) 39 頁)
Paclitaxel (New formulation)	承認申請前に一定以上の規模の症例数での国内臨床試験を実施し、日本人患者での安全性情報を収集しておくべきであったと考える。ただし、提示された資料からは明らかな民族差は認められておらず、本剤は日本人患者でも忍容可能と考える。(審査報告書(1) 64 頁)
Sorafenib	特に記載なし
Temozolomide	本剤*とカプセル剤投与時の PK は同等であると判断しており、本剤の有効性及び安全性の評価において、既承認のカプセル剤の有効性及び安全性データを利用することは可能と判断した。また、投与経路の違いに基づく安全性の差異を評価することとした。(審査報告書(1) 82 頁)
Vorinostat	特に記載なし

*:静脈注射用製剤

別添資料

9.3 開発開始の遅れ、開発期間、審査期間、ドラッグラグ (Approval lag) の
 散布図と相関係数

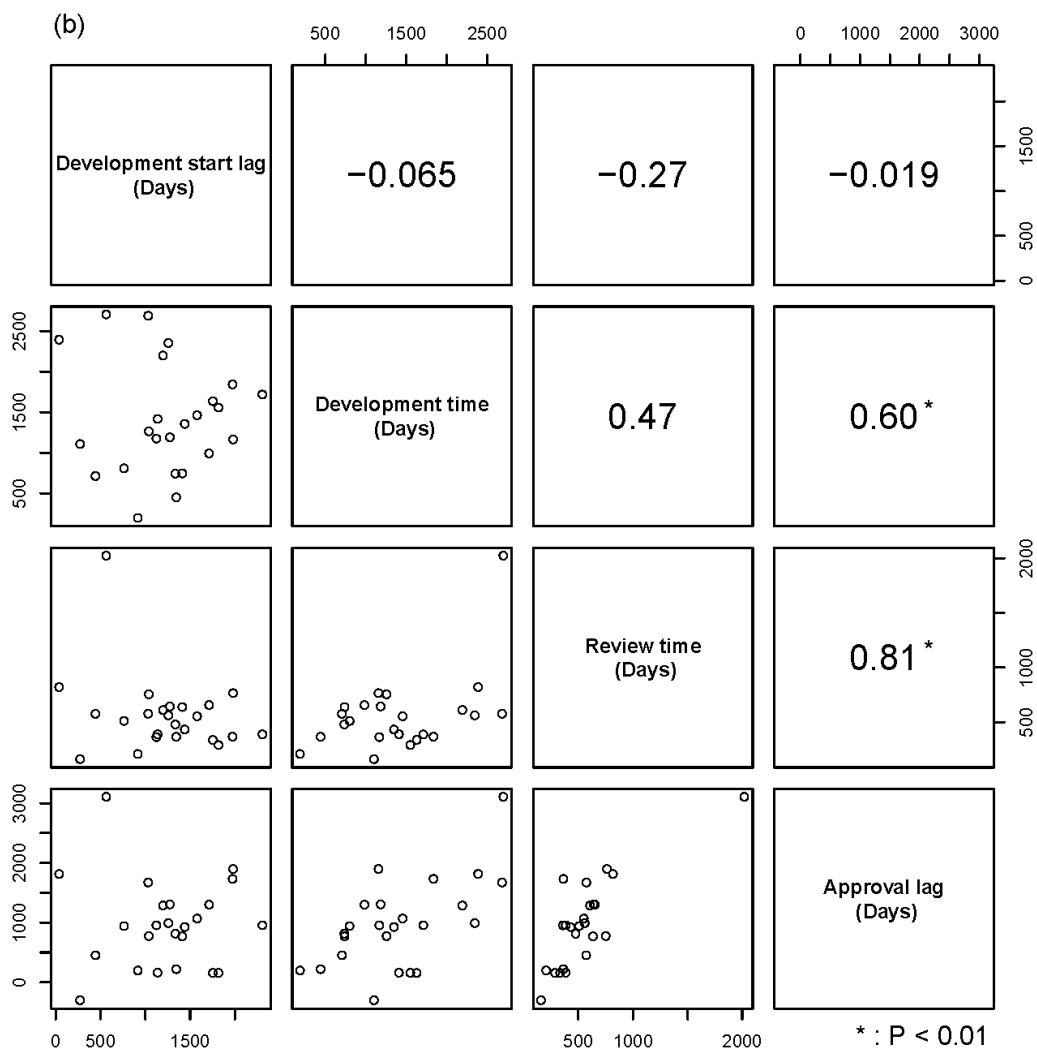
(a) 全薬剤



別添資料

9.3 開発開始の遅れ、開発期間、審査期間、ドラッグラグ(Approval lag)の
散布図と相関係数

(b) 開発開始の遅れ<2340日



別添資料

9.3 開発開始の遅れ、開発期間、審査期間、ドラッグラグ (Approval lag) の
 散布図と相関係数

(c) 開発開始の遅れ ≥ 2340 日

