

	まえだ ひでき
氏名・（本籍）	前田 英紀（愛知県）
学位の種類	博士（薬科学）
学位記番号	博士甲第 4195 号
学位授与の日付	平成 27 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	日本における抗がん剤開発の国際比較に基づくレギュラトリーサイエンス的研究
論文審査委員	（主査） 教授 黒川 達夫（博士（薬学）） （副査） 教授 杉本 芳一（薬学博士） 教授 望月 眞弓（医学博士）

論文内容の要旨

【背景・目的】

がんは一般に治療が困難で予後不良な疾患であり、優れた治療法開発のために関係者の努力が続けられている。わが国では死因の第一位であり、高齢化の進行に伴い、がんの罹患患者数、医療費ともに増え続けている。優れた抗がん剤の効率的な開発に向けた戦略策定は、極めて重要な課題となっている。

一方、近年、日本における抗がん剤の臨床開発は以下の 3 点を柱にして、産・官・学が三位一体となり、積極的に推進されてきた。

- (1) ICH E5 を背景にする日本の臨床開発のグローバル化
- (2) 1991 年及び 2006 年の抗悪性腫瘍薬の臨床評価に関するガイドライン公表など、日本独自の開発と規制の整備
- (3) 欧米とのドラッグラグ改善による、患者の新規抗がん剤への早期アクセス確保

前田英紀君は上記の観点から、日本における抗がん剤開発に関する国際比較を研究の基盤に据え、新たな開発戦略を提案すべくレギュラトリーサイエンス的研究を行った。そのために、①ドラッグラグに関する研究、②グローバル開発、とくに日米欧の承認用量の違いに関する研究、③抗がん剤臨床試験エンドポイントに関する研究の 3 つの筋道から取り組み、また、日本の抗がん剤開発の経緯、補償制度の中の抗がん剤の取扱いに関しても開発に与える影響の面から研究を進めた。

【方法】

日本で承認された抗がん剤で、新有効成分含有医薬品及び新効能医薬品について各国各種規制当局の公開情報、文献等の公表情報をもとに調査・研究を行った。

【結果】

(1) 日本における抗がん剤開発とガイドラインの経緯^[1]

これまでの日本における抗がん剤開発とガイドラインの相互関係と経緯を示した。日本において承認される抗がん剤数はほぼ単調に増加しており、またそれに呼応するように開発戦略に関するガイダンスが整備されていた。

(2) 日本の抗がん剤におけるドラッグラグの変遷^[2]

ドラッグラグに関する本研究では2001年から2014年までに日本で承認された抗がん剤120件を対象にした。この間に分子標的薬の開発が増加し、開発方法は日本独自の臨床開発から第Ⅰ相あるいは第Ⅱ相試験に重点を置くブリッジング戦略へ移り、さらには国際共同試験に参加する世界同時開発へと変化している。変化とともに抗がん剤のドラッグラグ(承認ラグ)はピーク時の2002年の中央値2198.0日(73.3ヶ月)から2014年には281日(9.4ヶ月)へと短縮されている。他領域も対象にしたこれまでの報告によるとドラッグラグのピークは2006年とされており、抗がん剤では他領域に比べてそのピークが早く、ドラッグラグの改善も早い。2014年においてもドラッグラグは0にはなっていない。一方で2014年には世界に先駆け日本で承認される薬剤(Arectinib, Nivolumab, Mogalizumab等)も登場し、ドラッグラグを直接かつ大きく減少させる薬剤も出てきている。また審査期間に関してはピーク時の2005年に中央値732日(24.4ヶ月)であったが、2014年には285.5日(9.5ヶ月)と劇的な改善を示していることがわかった。その一方で同じ薬剤におけるPMDAとFDAとの審査期間を比べてみたところ、2014年においても161.5日(5.4ヶ月)であり、依然として抗がん剤の審査ラグが存在することがわかった。

抗がん剤における承認ラグ、開発着手ラグ、審査期間に影響を及ぼす要因に関して重回帰分析を用いて検討したところ、ドラッグラグに対してはグローバル開発、コンパニオン診断、分子標的薬、審査を促進する制度等が短縮する方向に働き、またコンパニオン診断を伴う分子標的薬のグローバル開発がドラッグラグを改善するために重要であることが示唆された。

(3) 抗がん剤の承認用量に関する日本と欧米の比較^[3]

次に日本と欧米の抗がん剤の承認用量の違いについて研究を行った。研究は2001年から2013年までに日本で承認された抗がん剤の新有効成分含有医薬品40剤に関して日本、米国、欧州の承認用量を調査した。その結果、細胞障害性抗がん剤では13剤中4剤(30.8%)が日米欧で承認用量が異なるのに対して、分子標的薬では21剤中全てが日米欧で承認用量が同じであった。次に承認用量が全て同じであった分子標的薬の日米欧の安全性に関する違いをより詳細に検討するため、日米欧の第Ⅰ相試験の最大耐用量(MTD)の比較を行った。日米欧全てにおいてMTDに到達し得なかった薬剤が8剤あり、加えて日本においてMTDに達しなかった9剤を加えると、計17剤(80.9%)が日本人でMTDが認められていない

結果となった。日本人と欧米人の MTD が同じ 2 剤 (9.5%) についてみると、これらの薬剤では用量制限毒性 (DLT) の内容も日本人と欧米人とほぼ同様であった。残る 2 剤 (9.5%) では日本人と欧米人で MTD が異なり、日本人の MTD の方が欧米人の MTD よりも低かった。

(4) がん臨床試験のエンドポイントに関する日本と欧米の比較^[4]

次に抗がん剤の臨床試験、特に第Ⅲ相試験のような pivotal 試験において、どのようなエンドポイントが採用されているかについて研究を行った。抗がん剤の pivotal 試験に関しては日米欧の規制当局から、原則、申請時まで *survival* に与える影響 (延命効果) を示す成績を得て、これを提出することが求められている。日本でも抗悪性腫瘍薬の臨床評価に関するガイドラインが改訂された 2006 年 4 月より、延命効果、即ちエンドポイントを死亡とする *true endpoint* による試験が求められることとなった。これらを踏まえ、日本で抗がん剤のガイドラインの改訂前後の承認時に使用された pivotal 試験のプライマリーエンドポイントを検討した。ガイドライン改訂前は 80% 以上のケースで奏効率 (*response rate*) がエンドポイントとして採用され、最も多かったが、ガイドライン改訂後、34.9% で全生存率 (OS; *overall survival*) がエンドポイントとして採用されており、最も多くなっていた。しかし奏効率による評価も 33.7% のケースで認められており、ガイドライン改訂後もサロゲートエンドポイントを用いた承認は過半の約 2/3 の薬剤で行われていたことになる。

次に pivotal 臨床試験のプライマリーエンドポイントと各種の *potential factors* との関連を検討した。その結果、“オーファン指定”と“FDA の *accelerated approval* 指定”がサロゲートエンドポイントを用いる因子となっていることがわかった。

(5) 抗がん剤の補償制度に関する研究^[5]

最後に抗がん剤の副作用被害救済に関する研究を行った。日本の副作用被害救済制度では抗がん剤は救済対象除外医薬品である。日本の制度は、救済給付を受けても訴訟提起が可能で、添付文書に記載のある (予測できる) 副作用も対象であり、認容率が 80% 以上と諸外国の 20~60% と比べ高く、さらに無過失補償制度の性格を有する日本の制度は国際的に見ても独自で充実した高いレベルにあるといえる。一方で最近、抗がん剤を一律に除外することを疑問視する声が出てきている。2011 年 6 月から厚生労働省において抗がん剤等による健康被害の救済に関する検討会が組織され、抗がん剤を救済制度に含めるかどうか計 11 回の検討を行った。検討の中で、不用意な適用は日本の抗がん剤開発を委縮させるという考えが提示され、さらに仮に抗がん剤を補償制度の救済対象に加えた場合、結果として救済件数が倍以上に増加するとする意見が出された。このため副作用被害救済制度に抗がん剤を取り込むことについては合意に至らず、結論が得られずに検討は終了された。従って、抗がん剤開発には影響を与えるに至っていない。

【考察】

抗がん剤の効率的な開発には、大胆でかつ慎重な薬事規制が必要である。ここが抗がん剤におけるレギュラトリーサイエンスの眼目である。

ドラッグラグに関しては、今後も従来型のブリッジング戦略のような欧米の後追い開発が併存することを考慮すると、日本で世界に先駆けた承認をされる抗がん剤を増やすことが抗がん剤のドラッグラグを0にするための方策の要であると考えられる。またドラッグラグに影響する要因を研究した結果からはコンパニオン診断を伴う分子標的薬のグローバル開発が今後もドラッグラグを改善するために重要であることが示唆された。

分子標的薬などの有効性、安全性マージンの広い薬剤においてもMTDが異なる可能性は否定できないが、約80%の分子標的抗がん剤では日本人対象の第I相試験でMTDに到達し得ない以上、一律に低用量から漸増しながらDLTの発現を検討し、より高い投与量を求め、MTDを決定する抗がん剤の第I相試験は半分以上のケースで意味がないことを示唆しており、このことは抗がん剤の安全性profileに応じた新しい方法論が必要だと考えられる。また日本人での第I相試験を実施せず、より早期に国際共同試験に参画することも重要であることが考えられた。

エンドポイントに関する研究からは、FDAにおけるaccelerated approvalが日本でサロゲートエンドポイントを用いるためのpotential factorの一つになっている。また抗がん剤のガイドライン改訂後も約2/3の抗がん剤がサロゲートエンドポイントを用いて承認されていることは、すでに日本の規制当局はサロゲートエンドポイントを、実際上ケースバイケースで受け入れているものと推察される。日本においてはFDAのaccelerated approvalの制度は厳密にはないが、現在、再生医療において議論されているような迅速承認のような仕組みの中で、サロゲートエンドポイントを議論する場を作ることが効果的であると考えられる。さらに、その場合、抗がん剤ガイドライン改訂前の教訓を生かし、市販後臨床試験においてtrue endpointでの臨床試験が確実に実行され、評価される必要があると考えられた。

【結論】

日本の抗がん剤開発に関して、その経緯、ドラッグラグ、臨床試験の承認用量・エンドポイント、副作用被害救済制度の国際比較などを用い、調査・分析した。今後の日本の抗がん剤開発を考えたときに、

- (1)ドラッグラグの解消の努力を継続する一方で、日本発の抗がん剤の世界に先駆けた承認の推進によるドラッグラグ0の実現
- (2)MTDを決定するという第I相試験の一律な方法論の見直し、国際共同試験へのより早期の積極的な参画

- (3) サロゲートエンドポイントによる早期承認の促進と市販後コミットメント試験の確実な実行、さらに有効性が検証できない場合の措置履行(抗がん剤の市場からの確実な撤退)が有用であると考えられる。

論文審査結果の要旨

平成27年2月19日(木)、慶應義塾大学芝共立キャンパス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・審査会が開催された。

発表は定められた口演時間内に、研究の背景・目的から、日本の抗がん剤開発に関する多岐にわたる研究結果についての概説があり、その上で今後の抗がん剤開発の新たな方向性が示された。その後の質疑応答では、レギュラトリーサイエンスの概念、得られた研究成績の新規性、用いた解析方法の妥当性などの広範囲にわたるものであった。これら質問に対し、バックアップスライドも示しながら受け答えを行い、論文発表を終了した。

前田英紀君は、大阪大学大学院薬学研究科博士課程前期にて応用薬学を専攻し、生化学を研究し、修士学位を取得後、製薬企業の開発業務に従事した。その後、主に抗がん剤開発、特に日本の医薬品臨床開発に携わってきた。日本の医薬品臨床開発は近年その方法論が大きく変化しており、日本独自の方法からブリッジング戦略、世界同時開発、国際共同試験へとシフトしてきた。前田英紀君は、それらの変化を踏まえ、世界における日本の貢献、優位性を研究し、世界に発信することの必要性を感じ、日本の抗がん剤開発の国際比較に基づくレギュラトリーサイエンス的研究を行っている。製薬企業勤務の傍ら本学大学院後期博士課程に進学し、3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、以下の5つの研究により構成されている。

- (1) 日本における抗がん剤開発とガイドラインの経緯
- (2) 日本の抗がん剤におけるドラッグラグの変遷とその要因
- (3) 抗がん剤の承認用量に関する日本と欧米の比較ー第I相試験の最大耐量との関連ー
- (4) がん臨床試験のエンドポイントに関する日本と欧米の比較
- (5) 抗がん剤の補償制度に関する研究

本研究では、複数の観点から日本の抗がん剤開発の国際比較を行い、今後の抗がん剤開発、がん患者の新規抗がん剤への早期アクセスなどに関して新たな方向性を見出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合否判定会議および研究科委員会では、英文原著論文4報の中には、高く評価されている国際専門誌に掲載されたものがあるとのコメントもあり、前田英紀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値のあるものと評価される。

主論文に対する原著論文目録

- [1] 前田英紀, 黒川達夫. 日本における抗癌剤開発とガイドラインの歴史. 薬史学雑誌 2014; 49: 196-214.
- [2] Maeda H, Kurokawa T. Regulatory review time for approval of oncology drugs in Japan between 2001 and 2014. Considerations of changes, factors that affect review time, and difference with the United States. J Clin Pharmacol 2015; doi: 10.1002/jcph.458.
- [3] Maeda H, Kurokawa T. Differences in maximum tolerated doses and approval doses of molecularly targeted oncology drug between Japan and Western countries. Invest New Drugs 2014; 32: 661-669.
- [4] Maeda H, Kurokawa T. Acceptance of surrogate endpoints in clinical trials supporting approval of drugs for cancer treatment by the Japanese regulatory agency. Ann Oncol 2015; 26: 211-216.
- [5] Maeda H, Kurokawa T. Involvement of anticancer drugs in the relief system for adverse drug reactions in Japan. Jpn J Clin Oncol 2013; 43: 1273-1281.