

報告番号	甲 乙 第 号	氏 名	前 田 英 紀
主 論 文 題 名 : 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			
<p>(内容の要旨)</p> <p>【背景・目的】</p> <p>がんは未だに克服困難な疾患として人類の前に立ちふさがり、新たな治療法開発に向けて懸命の努力が傾けられている。我が国においてもがんは死因第一位の疾患であり、高齢化の進行に伴い、がんの罹患者数は増え続け、医療費も増え続けている。そのような状況の中、有効な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である。</p> <p>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、積極的に推進してきた。</p> <p>(1) ICH E5 を背景にする日本の臨床開発のグローバル化</p> <p>(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に代表される日本独自の開発と規制の整備</p> <p>(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</p> <p>私は上記の観点から、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た上で、内包する問題点を明らかにし、新たな開発戦略を提案するべく、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グローバル開発を考える中で、重要な因子である日米欧の承認用量の違いに関する研究、③抗がん剤の臨床試験期間に影響を与える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。これらのレギュラトリーサイエンスの観点からの研究を通じて、得られた日本の今後の抗がん剤開発におけるより望ましい方法論及び方向性を論じるものである。</p> <p>【方法】</p> <p>本項では主に研究材料である情報の収集方法について記載する。</p> <p>調査対象と方法;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。</p> <p>① 日本</p> <ul style="list-style-type: none">・PMDA の website (http://www.pmda.go.jp/english/index.html)・未承認薬・適応外薬検討会議、公知申請 等の薬剤に関してはそれらの資料・抗がん剤等による健康被害の救済に関する検討会の情報に関しては公聴会も傍聴 <p>② 海外</p> <ul style="list-style-type: none">・米国の薬剤の承認情報等;FDA の website(http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/)・欧州の薬剤承認情報等;EMAのwebsite (http://www.ema.europa.eu) 等			

【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]

図1に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す。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ドラインが整備されていた。

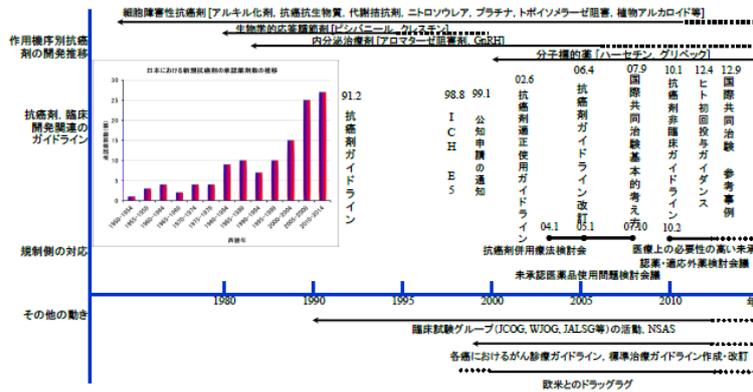


図1. 日本における抗癌剤開発の歴史

(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。一方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。

表1. 日米の承認ラグ、開発着手ラグ、審査期間を短縮、延長する要因一覧

	短縮する方向の要因	延長する方向の要因
日米の承認ラグ	国際共同試験 ブリッジング戦略 優先審査 分子標的薬	—
日米の開発着手ラグ	コンパニオン診断薬	Cytotoxic drugs 海外オリジン化合物 ブリッジング戦略
審査期間	FDAでBTD指定 公知申請 海外データ利用 優先審査 オーファン指定 未承認薬会議等 外資系企業開発	ブリッジング戦略 市販後全例調査 患者数の多い癌腫

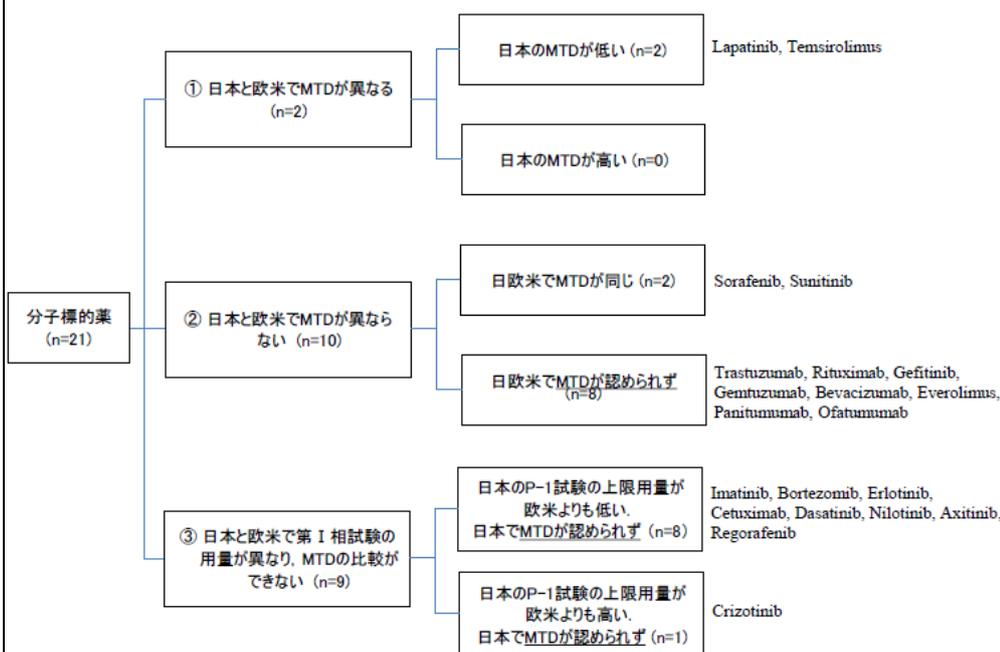
た。その一方で同じ薬剤におけるPMDAとFDAとの審査期間を比べてみたところ、2014年においても161.5日(5.4ヶ月)であり、依然として抗がん剤の審査ラグが存在することがわかった。

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結果を表1に示す。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(図2)。MTDの違いのパターンは、①日本と欧米でMTDが異なるもの、②日本と欧米でMTDが異なるもの、③日本と欧米で第I相試験の用量が異なり、MTDが比較できないもの、の3つのパターンに分類されることがわかった。さらに詳細を見ると、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。



以上、分子標的薬においては日本人での第I相試験においてMTDに到達し得ないものが80.9%に上ることから、抗がん剤で多く行われてきた従来のMTDを求める第I相試験の考え方や方法は最早最善ではなく、見直しやあるいは日本人における第I相試験

図2. 分子標的抗癌剤の日本と欧米における最大耐用量(MTD)の違いのパターン分類を省略できる可能性があることが示唆された。

(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

なる(表 2)。

次に pivotal 臨床プライマリーエンドポイントの各種の potential factors 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

表 2. 日本における抗がん剤のガイドライン改訂前後の承認を支持するエンドポイントの変化

エンドポイント	ガイドライン改訂前 ^a		ガイドライン改訂後 ^b	
	N	(%)	N	(%)
生存 (Survival)	2	(6.3%)	29	(34.9%)
奏効率 (Response rate)	26	(81.3%)	28	(33.7%)
無増悪生存期間 (Progression free survival)	0	(0.0%)	15	(18.1%)
増悪までの期間 (Time to progression)	2	(6.3%)	5	(6.0%)
無病生存期間 (Disease free survival)	1	(3.1%)	2	(2.4%)
Quality of life (QOL)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
Patient reported outcomes (PRO)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
その他のエンドポイント	1	(3.1%)	4	(4.8%)
合計	32	(100.0%)	83	(100.0%)

a: 2001 年 4 月以降承認され、2006 年 3 月までに申請された抗がん剤

b: 2006 年 4 月以降申請され、2014 年 4 月までに承認された抗がん剤

なっていることがわかった。即ち、より希少な疾患、より重篤な疾患あるいはこれらにより FDA でサロゲートエンドポイントの議論が行われた抗がん剤ではサロゲートエンドポイントをもとに承認される傾向にあることが示唆された。

(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】

優れた抗がん剤の開発は現在の医療の最大の課題の一つであり、抗がん剤の効率的な開発には、大胆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と私は考える。また ICH の提唱以降、日本の医薬品開発はグローバル化が急速な勢いで進んでいるが、その観点では抗がん剤開発はこれにいち早く適応し、他領域の一步先を進み、他領域を牽引し、効果を上げていると考える。抗癌剤開発とガイドラインの経緯と相互関係からも、上記の努力は推察できる。

ドラッグラグに関しては、ピーク時の 2002 年に比べ、大幅に短くなり、審査期間も短くなっているが、2014 年においてもドラッグラグは存在しており、審査ラグも存在する。一方で 2014 年には世界に先駆け日本で承認された抗がん剤が登場し、ドラッグラグの解消に大きな寄与を与えている。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、實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を国際比較などを用い、調査・分析した。がん領域においては今後がん患者の新規抗がん剤への早期アクセスは必須であり、ドラッグラグは解消しなければいけない。そのための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。

【主論文に対する原著論文】

- [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.

【参考論文】

- ✓ Ozono S, Ueda T, Hoshi S, Yamaguchi A, Maeda H, Fukuyama Y, Takeda K, Ohashi Y, Tsukamoto T, Naito S, Akaza H. The efficacy and safety of degarelix, a GnRH antagonist: a 12-months, multicentre, randomized maintenance dose-finding phase II study in Japanese patients with prostate cancer. Jpn J Clin Oncol 2012; 42: 477-484.
- ✓ 前田英紀, 齋藤睦. 新規アンドロゲン受容体 Enzalutamide の去勢抵抗性前立腺癌に対する治療戦略. 癌と化学療法 2014; 41: 805-810.
- ✓ 前田英紀. 早期・探索的臨床研究の実際－医薬品開発をリードする国の1つとして－日本企業における日本での FIH, 早期・探索的臨床試験への取り組み. 臨床医薬 2014; 30: 835-840.