

博士学位論文 平成26(2014)年度

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

慶應義塾大学大学院薬学研究科

前田 英紀

目次

序論	4
1 日本における抗がん剤開発の経緯	5
1.1 緒言	5
1.1.1 抗がん剤の変遷	5
1.1.2 抗がん剤開発のグローバル化とガイドライン	5
1.2 1980年代までの抗がん剤開発；日本発の抗がん剤	10
1.3 1990年代の抗がん剤開発；抗悪性腫瘍薬の臨床評価に関するガイドライン	10
1.4 2000年代の抗がん剤開発；抗がん剤の適正使用ガイドライン	14
1.5 21世紀の幕開け-ICH, 抗悪性腫瘍薬の臨床評価ガイドライン改訂	15
1.6 21世紀の抗がん剤	18
1.7 小括	18
2 日本の抗がん剤におけるドラッグラグの変遷	19
2.1 緒言	19
2.2 方法	19
2.2.1 対象にした抗がん剤	19
2.2.2 データの収集及び取扱い	20
2.2.3 統計解析方法	20
2.3 結果	20
2.3.1 2001年~2014年に承認された抗がん剤の特徴	20
2.3.2 抗がん剤の作用機序及び開発のスタイルの変遷	23
2.3.3 ドラッグラグの推移	24
2.3.4 ドラッグラグに影響している要因の検討	28
2.4 考察	35
2.5 小括	38
3 抗がん剤の承認用量に関する日本と欧米の比較	
一第 I 相試験の最大耐用量との関連について	40

3.1	緒言	40
3.2	方法	40
3.3	結果	41
3.3.1	日本と欧米における抗がん剤の承認用量の違い	41
3.3.2	日本と欧米における承認用量と MTD の比較	43
3.4	考察（欧米との国際比較を中心として）	49
3.4.1	医薬品の承認用量の日本と欧米の比較	49
3.4.2	抗がん剤における日米欧の承認用量の比較	50
3.4.3	分子標的薬における MTD, 承認用量の違い	50
3.4.4	世界規模の臨床開発	52
3.5	小括	52
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	
	—日本における抗がん剤のピボタル臨床試験におけるエンドポイント—	54
4.1	緒言	54
4.2	方法	54
4.2.1	対象にした抗がん剤	54
4.2.2	データの収集及び取扱い	55
4.2.3	統計解析方法	56
4.3	結果	56
4.3.1	抗がん剤の承認に用いられたエンドポイントの変遷	56
4.3.2	抗悪性腫瘍薬のガイドライン改訂後に日本で承認申請された抗がん剤	58
4.3.3	日本における抗がん剤の承認を支持するエンドポイント	61
4.4	考察（欧米との国際比較を中心として）	65
4.5	小括	68
5	抗がん剤の補償制度に関する研究	
	—日本及び諸外国での補償制度における抗がん剤の取り扱いの比較—	70
5.1	緒言	70
5.2	方法	70
5.3	結果	71

5.3.1	日本における副作用被害救済制度及び抗がん剤の副作用の現状	71
5.3.2	日本以外の国における補償制度の特徴	73
5.3.3	抗がん剤等による健康被害救済に関する検討会での検討	76
5.4	考察	78
5.5	小括	81
6	その他の参考研究	82
7	総括	84
8	結論	86
9	引用文献	87
9.1	1章	87
9.2	2章	89
9.3	3章	91
9.4	4章	93
9.5	5章	96
9.6	6章	97
10	略号一覧	99
11	論文目録	101
11.1	主論文に対する原著論文	101
11.2	参考論文	101
12	謝辞	102

序 論

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がん治療において極めて重要な課題である。

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、積極的に推進してきた。

- ・ ICH E5* を背景とする日本の臨床開発のグローバル化
- ・ 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
- ・ 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

私は上記を踏まえ、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 まず、これまでの日本の抗がん剤開発とガイドラインの経緯の調査、検討を行い、研究としてまとめた。
- ② 次に近年の医薬品開発のグローバル化の第一歩として、抗がん剤のドラッグラグに関して研究を行った。
- ③ さらに抗がん剤のグローバルな臨床開発を考える上で重要な因子となりうる承認用量に関して欧米との国際比較に関する比較検討を行った。
- ④ 現在、抗がん剤の臨床試験のエンドポイントに関し、原則、延命効果を示すことが日米欧の規制当局から求められている。この点に関し、日本の承認審査の現状を研究するとともに欧米との違いを考察した。
- ⑤ 副作用補償制度における抗がん剤の取扱いに関する最近の日本における議論の展開と副作用補償制度の国際比較に関して調査研究を行った。
- ⑥ さらに参考研究として最近の潮流である first in human ; FIH 試験に関する取り組み、さらには自身が携わってきた具体的な抗がん剤開発についても研究を行った。

これらのレギュラトリーサイエンスの観点から、得られた知見に基づき、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。

*: ICH; 日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use), ICH E5; 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の指針

1. 日本における抗がん剤開発の経緯

1.1 緒言

日本における抗がん剤開発と承認審査を論ずるために、本章ではまず、日本における抗がん剤開発、規制当局及び学会・アカデミアの関与について、その経緯を振り返るとともに、抗がん剤開発をのこれまでの経緯を時系列的に探ってみることとした。

1.1.1 抗がん剤の変遷

抗がん剤は悪性腫瘍に対する薬剤であり、歴史的には化学兵器が抗悪性腫瘍薬に転用され、最初に使用されたのが 1940 年代である。その後 20 世紀終わりまでに数多くの細胞障害性抗悪性腫瘍薬 (cytotoxic drug) を中心とした開発がなされてきた。表 1-1 に日本における代表的な抗がん剤の承認年次に沿った一覧を示す。開発の流れとしては、アルキル化剤から始まり、抗がん抗生物質、代謝拮抗薬、生物学的応答調節剤 (BRM)、ニトロソウレア、プラチナ (白金) 化合物、トポイソメラーゼ阻害薬、植物アルカロイド (タキサン、ビンカアルカロイド) といった順に開発されてきた。21 世紀になってから開発の趨勢が、いわゆる分子標的薬となり、細胞障害性抗がん剤 (cytotoxic drugs) の比率は急速に低下してきていることは注目に値する。日本における抗がん剤の承認薬剤数の継時的推移を図 1-1 に示す。日本において承認される抗がん剤の数は年々増加していることがわかる。

1.1.2 抗がん剤開発のグローバル化とガイドライン

近年、医薬品における日本の臨床開発はグローバル化に伴い、その手法が大きく変化してきている。また日本には独自の抗がん剤開発の臨床試験における規制・ガイドラインも存在してきた。日本の抗がん剤の臨床研究・開発も承認される抗がん剤の数が増加するのに呼応しながら、規制当局の動き・ガイドラインと連動しながら、かつグローバル化を遂げながら変化してきた。図 1-2 に規制当局の動き・ガイドライン、学会・アカデミアの動き、製薬産業界、その他も含めた抗がん剤開発の経緯をまとめた。

1980 年代までの日本における抗がん剤開発の方法や臨床試験のエンドポイントは様々であり、標準的な方法論がない状態であった。1991 年に抗悪性腫瘍薬の臨床評価に関するガイドラインが発出され、抗がん剤開発に関して一定の整備が始まった。2000 年以降、米国において抗がん剤の臨床試験のエンドポイントに関する議論が活発になされ、その議論と連動して、2005 年に日本の抗悪性腫瘍薬の臨床評価に関するガイドラインの改訂が行われた。この改訂ガイドラインでは生存 (survival) データが承認申請時に原則必要となった。同じく 2005 年頃には日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use ; ICH) によりブリッジング戦略が促進された結果、治験の海外流出が進み、多くの survival データは日本よりも諸外国におけるデータが製造承認申請に利用された。また日本と欧米の医薬品アクセスに関する違いであるドラッグラグが社会的にも大きな問題となった。2007 年に国際共同試験の基本的考え方に関するガイドラインが発出され、ブリッジング戦略からピボタル試験を日本も含む国際共同試験で行うことが主流となり、本格的なグローバル化の時代を迎えた。

本章では日本における抗がん剤開発の経緯を振り返るとともに、その開発の経緯をガイドライン、規制当局の動き等の観点も加えて、レギュラトリーサイエンスの面から論じてみることにした。

表 1-1. 日本における代表的抗がん剤承認品目 年次推移

年	薬剤一般名(販売名);作用機序または抗がん剤の種類 承認年
~1970	シクロホスファミド(エンドキサン);アルキル化剤 1962 <u>マイトマイシン</u> ;抗がん抗生物質 1963 メソトレキセート;代謝拮抗剤葉酸系 1963 フルオロウラシル(5FU);代謝拮抗剤ピリミジン系 1967 <u>ブレオマイシン(ブレオ)</u> ;抗がん抗生物質 1969
1971-1980	<u>ストレプトコックス・ピオゲネス (A群3型) Su株ペニシリン処理凍結乾燥粉末(ピシバニール)</u> ;BRM(biological response modulator) 1975 ドキソルビシン(アドリアマイシン);抗生物質アンスラサイクリン系 1975 <u>かわらたけ多糖体制剤末(クレスチン)</u> ;BRM 1977 ニムスチン(ニドラン);ニトロソウレア系 1980
1981-1990	タモキシフェン(ノルバデックス);ホルモン剤(内分泌治療剤) 1981 シスプラチン(プリプラチン, ランダ);白金製剤 1984 インターフェロン(イントロン);BRM 1988 エピルビシン(ファルモルビシン);抗生物質アンスラサイクリン系 1990
1991-1995	<u>テガフル・ウラシル(ユーエフティ)</u> ;代謝拮抗剤ピリミジン系 1993 <u>塩酸イリノテカン(カンプト)</u> ;トポイソメラーゼ阻害剤 1994 <u>リュープロレリン(リュープリン)</u> ;ホルモン剤 1994 <u>ゴセレリン(ゾラデックス)</u> ;ホルモン剤 1994
1996-2000	パクリタキセル(タキソール);微小管阻害剤タキサン系 1997 ドセタキセル(タキソテール);微小管阻害剤タキサン系 1997 <u>ビカルタミド(カソデックス)</u> ;ホルモン剤 1999 <u>テガフル・ギメテシル・オテラシルカリウム(ティーエスワン)</u> ;代謝拮抗剤ピリミジン系 1999 ジェムシタビン(ジェムザール);代謝拮抗剤ピリミジン系 1999
2001	アナストロゾール(アリミデックス);ホルモン剤 <u>トラスツズマブ(ハーセプチン)</u> ;分子標的薬 抗 HER2 抗体 <u>リツキシマブ(リツキサン)</u> ;分子標的薬 抗 CD20 抗体 <u>イマチニブ(グリベック)</u> ;分子標的薬 チロシンキナーゼ阻害
2002	ゲフィチニブ(イレッサ);分子標的薬 EGFR チロシンキナーゼ阻害 アムルビシン(カルセド);トポイソメラーゼ阻害剤 エキセメスタン(アロマシン);ホルモン剤 クラドルビン(ロイスタチン);DNA 合成阻害
2003	<u>カペシタビン(ゼローダ)</u> ;代謝拮抗剤ピリミジン系
2004	三酸化ビ素(トリセノックス);細胞障害
2005	<u>オキサリプラチン(エルプラット)</u> ;白金製剤 ゲムツズマブ(マイロターグ);分子標的薬 抗 CD33 公害

年	薬剤一般名(販売名);作用機序または抗がん剤の種類 承認年
2006	ボルテゾミブ(ベルケイド);分子標的薬 プロテアソーム阻害 レトロゾール(フェマーラ);ホルモン剤 テモゾロミド(テモダール);アルキル化剤
2007	<u>ペムトレキセド(アリムタ)</u> ;代謝拮抗剤葉酸系 <u>ベシズマブ(アバスタ)</u> ;分子標的薬 抗 VEGF 抗体 エルロチニブ(タルセバ);分子標的薬 EGFR チロシンキナーゼ阻害 ネララビン(アラノンジー);DNA 合成阻害
2008	セツキシマブ(アービタックス);分子標的薬 抗 EGFR 抗体 ソラフェニブ(ネクサバル);分子標的薬 マルチキナーゼ阻害 スニチニブ(スーテント);分子標的薬 マルチキナーゼ阻害 サリドマイド(サレド);分子標的薬 血管新生抑制 イブリツモマブ(セヴアリン);分子標的薬 放射標識抗 CD20 抗体
2009	ダサチニブ(スプリセル);分子標的薬 マルチキナーゼ阻害 ニロチニブ(タシグナ);分子標的薬 チロシンキナーゼ阻害 ラパチニブ(タイケルブ);分子標的薬 EGFR/HER2 チロシンキナーゼ阻害 ミプラチン(ミプラ);DNA 合成阻害
2010	レナリドミド(レブリミド);分子標的薬 血管新生抑制 エベロリムス(アフィニートル);分子標的薬 mTOR 阻害 パニツムマブ(バクティビックス);分子標的薬 抗 EGFR 阻害 テムシロリムス(トーリセル);分子標的薬 mTOR 阻害
2011	<u>エリブリン(ハラヴェン)</u> ;微小管阻害 パピローマウイルスワクチン(ガーダシル);ワクチン
2012	クリゾチニブ(ザーコリ);分子標的薬 ALK 阻害 アキシチニブ(インライタ);分子標的薬 マルチキナーゼ阻害 デガレリクス(ゴナックス);ホルモン剤
2013	オフアツムマブ(アーゼラ);分子標的薬 抗 CD20 抗体 レゴラフェニブ(スチバーガ);分子標的薬 マルチキナーゼ阻害
2014	<u>モガムリズマブ(ボテリジェント)</u> ;分子標的薬 CCR4 抗体 <u>アレクチニブ(アレセンサ)</u> ;分子標的薬 ALK 阻害 <u>ニボルマブ(オブシーボ)</u> ;免疫チェックポイント阻害 エンザルタミド(イクスタンジ);抗アンドロゲン剤(ホルモン剤) カバジタキセル(ジェブタナ);微小管阻害

___ ; 日本発 (日本で創製された) の抗がん剤

斜太字; 日本の抗がん剤売上トップ 10 に入る抗がん剤

一般名のうち塩に関しては記載を省略した。

「2012 年 世界の抗癌剤市場 ; 株式会社総合企画センター大阪」をもとに改訂した。

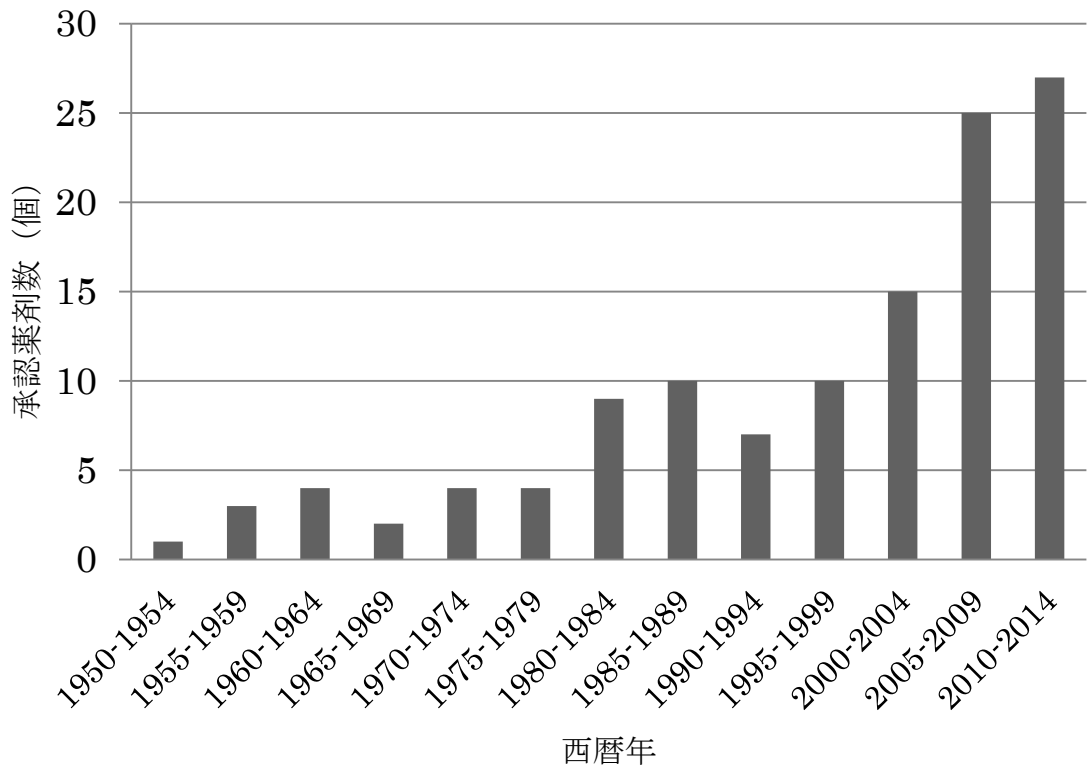


図 1-1. 日本における抗がん剤の承認薬剤数の経緯的推移

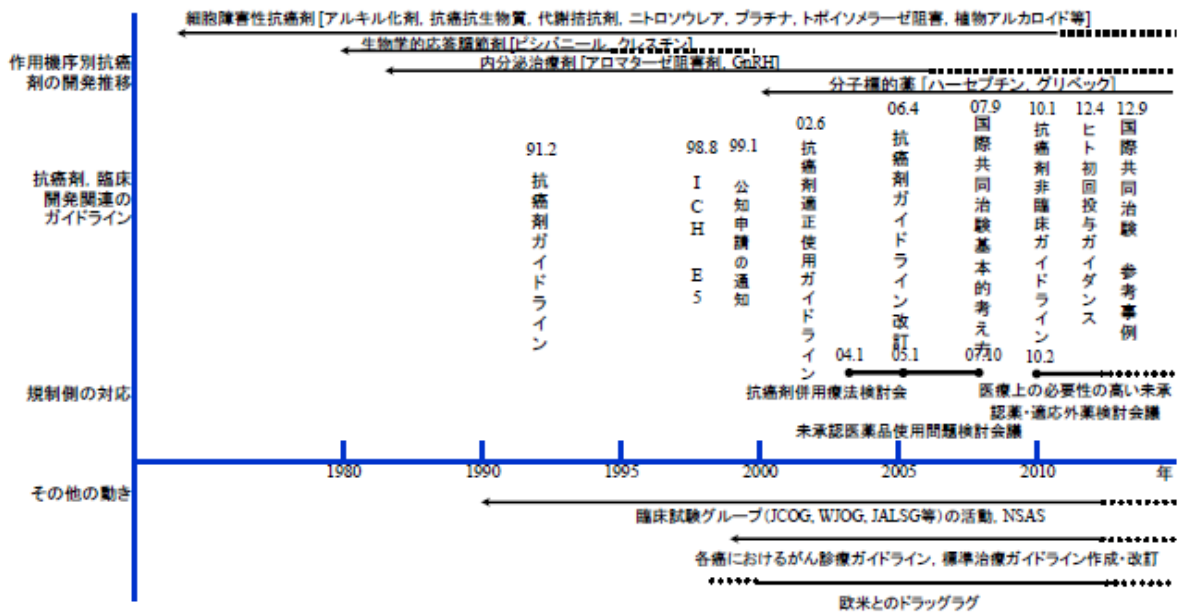


図 1-2. 日本における抗がん剤開発の経緯

1.2 1980年代までの抗がん剤開発 日本発の抗がん剤

ナイトロジェンマスタードが最初の抗悪性腫瘍薬として世界で初めて使用された1940年代に、わが国でも1948年にはナイトロジェンマスタードが使用され、白血病が寛解した症例の報告がある [1-1]。日本で開発された最初の抗がん剤はナイトロジェンマスタード・Nオキサイド(ナイトロミン) [1-2]で1951年に固形がんに対しても用いられた。また古くに日本で開発された抗がん剤としてはマイトマイシンC、ブレオマイシンがある。マイトマイシンCは1955年北里研究所の秦藤樹らによって発見された *Streptomyces caespitosus* の培養濾液から得られる一群の抗腫瘍性抗生物質である [1-3]。その中から安定性が高く、最も強い抗腫瘍活性を有するマイトマイシンCが協和発酵工業の若木重敏ら [1-4]によって紫色の結晶として分離され、1960年代に日本で承認され、1974年に米国食品医薬品局 (the US Food and Drug Administration; FDA) で承認された。ブレオマイシン (BLM) は1966年、日本の梅沢浜夫によって発見された *Streptomyces verticillus* で非リボソーム合成で産生される糖ペプチドである [1-5]。

その後、日本ではクレスチン(かわらたけ多糖体制剤末) [1-6]、ピシバニール(ストレプトコックス・ピオゲネス[A群3型]Su株ペニシリン処理凍結乾燥粉末) [1-7]、レンチナン [1-8]などの生物学的応答調節剤 (BRM) が台頭する。承認にならなかったBRMにいわゆる丸山ワクチンと山村ワクチンがある。丸山ワクチンは1981年の国会で問題になり [1-9,1-10]、その後、日本発の画期的抗がん剤があまり承認されない時代に突入する。1990年代初めに日本発の抗がん剤としてフルオロウラシル系の経口抗がん剤であるユーエフティー(テガフル・ウラシル)とティーエスワン(テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム)の2剤が登場する。ユーエフティーはフルオロウラシルのプロドラッグであるテガフルとフルオロウラシルの分解を抑制するウラシルが組み合わさったものであり、ティーエスワンはテガフルと効果増強を行うギメラシル、副作用軽減の目的のオテラシルの合剤である。またその他に日本発の代表的な抗がん剤の一つでトポイソメラーゼ阻害剤である塩酸イリノテカン(以下イリノテカン)も1990年代の初めに登場した。

また20世紀後半の日本における医薬品の承認申請に対する承認審査の基準を臨床試験に関して振り返ってみると、1960年代より臨床試験成績が承認申請時に提出されることはあったが、義務ではなかった。1979年に薬事法が改正され、既承認医薬品と有効成分、効能効果等が異なる医薬品に関しては臨床試験に関する資料の添付が義務化された。この法改正により、抗がん剤に関しても臨床試験が必須となり、その成績の主要なものは原則として、日本国内の専門の学会での発表、専門の学会誌への掲載が必要となった。

1.3 1990年代の抗がん剤開発 抗悪性腫瘍薬の臨床評価に関するガイドライン

1980年代までの抗がん剤開発においては臨床試験のエンドポイントとして生存率を用いるものから全般改善度等の臨床症状を含むエンドポイントを用いるものまで雑多であり、製造(輸入)販売承認申請に際しての抗がん剤の臨床評価に関する指針が必要となってきた。そこで1991年2月に厚生省薬務局発で抗悪性腫瘍薬の臨床評価に関するガイドラインが発出された [1-11]。このガイドラインは日本抗生物質学術協議会が国際的な視点に立った研究開発を日本で促進するための定期会議として設立した新医薬品研究開発フォーラムにおいて第1回の議題として取り上げられた。また1990年10月から施行された医薬品の臨床試験の実施に関する基準：GCP (Good

Clinical Practice) も抗悪性腫瘍薬の臨床評価に関するガイドラインと前後して発出されたため影響を及ぼし、相互に関係を保ちながら用語等の整合性、統一を図ることが十分に考慮された。表 1-2 にこれまで抗がん剤開発に影響を与えたと考えられるガイドラインを示す。

1991 年の抗悪性腫瘍薬の臨床評価に関するガイドラインは、抗がん剤を単剤投与した際の腫瘍縮小効果に基づく第Ⅱ相試験での承認申請を認めるものであった。この背景にはシスプラチン等の強力な腫瘍縮小効果を有する抗がん剤の登場が癌治療の成績を大きく向上させたことにより、さらに治療成績を向上し得る新規抗がん剤の早期承認を待望していたことに加えて、前述の 1981 年のいわゆる丸山ワクチンの問題が契機となった抗がん剤承認プロセスの不透明さに対する疑念払拭から、迅速な抗がん剤の承認を支持する正式なガイドラインを必要としたことが背景にあったと考えられる。いずれにしてもこのガイドラインは早期に臨床の場に新医薬品を提供することを目的とし、第Ⅱ相試験での承認申請を認めるものであった。第Ⅲ相試験は承認時の条件に基づき承認後に実施されればよいとされ、承認時にはプロトコルの提出が必要とされたのみであった。また第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験それぞれに目的、計画、実施方法、評価方法が記載され、臨床試験の進め方、臨床評価の方法に関しての基準が設けられた。このガイドラインにより、日本における抗がん剤開発はそれまでの混沌とした時代から整理された時代に移っていくことになった。新しい評価基準も提唱され、効果安全性評価委員会、副作用評価方法（癌治療学会、NCI CTC ; National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) なども提示され、評価基準の整備が行われていった。

1990 年代を代表する抗がん剤としては前述のイリノテカン、ティーエスワンなどの日本発の抗がん剤が挙げられる。これらの薬剤は日本の抗がん剤のガイドラインの下で世界に先駆けて日本で開発され、承認された。その他の抗がん剤としてはドセタキセル、パクリタキセルなどのタキサン系の抗がん剤が挙げられる。また 1990 年代に入ると抗がん剤の *dose intensity* (単位時間あたりの薬剤量) を最大限に高めようという概念ができてきた。また白血病などでは *total cell kill* という治療概念ができ、抗がん剤の用量を可能な限り上げる試みがなされてくる。そのため、副作用に対する治療として G-CSF (顆粒球コロニー刺激因子)、制吐剤、貧血治療剤などの支持療法の開発が盛んに行われるようになった。抗がん剤に加えてこのような支持療法を行うことでがん治療はさらに強力な抗腫瘍効果を求めていった。

一方で、抗悪性腫瘍薬の臨床評価に関するガイドラインには課題もあった。申請時には第Ⅲ相試験の成績の提出が必要でなく、承認後の再審査において第Ⅲ相試験から得られた有効性・安全性に関する知見として評価が行われ、必要があれば承認事項の一部変更が行われるというものであった。しかし実際はガイドラインに従って、承認後に行われた第Ⅲ相試験はほとんどなかった [1-12]。また、その他の問題点として単剤の抗腫瘍効果を求めることにより、単剤投与の奏効率さえある程度 (20%) 達成すればよく、抗がん剤同士の併用を前提としない承認が依然として行われていた。他にも再現性の確認のために後期第Ⅱ相試験は原則として独立した二つ以上の臨床試験を行うことを求めたりであるとか [1-13]、第Ⅰ相試験において試験担当者相互の連絡を密にし、試験を安全に実施できるように単一施設での実施が望ましいとされながら、現実には必ずしも複数の後期第Ⅱ相試験は必須とされず、第Ⅰ相試験は現在と同様に関連複数施設で実施されることが多いというようなガイドラインと現実との乖離が実施上の問題としてあった [1-14]。

表 1-2. 抗がん剤の開発に影響を与えた日本のガイドライン

発出年月	ガイドライン・通知名	作成者・発出者・ 発出番号・引用元 等
1990年10月2日	医薬品の臨床試験の実施に関する基準について	薬務局長発, 薬発第874号
1991年2月1日	抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン	医薬安全局新医薬品課長発, 薬新薬第9号
1992年3月4日	臨床試験の統計解析に関するガイドライン	医薬安全局審査管理課長発, 薬新薬第20号
1997年3月27日	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令	厚生省令第28号
1998年8月1日	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 (ICH E5)	医薬安全局審査管理課長発, 医薬審第672号
1999年1月1日	「National Cancer Institute -Common Toxicity Criteria」日本語訳 JCOG 版	日本臨床腫瘍研究グループ, 癌と化学療法 26, 1084-1144, 1999
1999年2月1日	適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて (公知申請に関する通知)	厚生省健康政策局研開振興課長・厚生省医薬安全局審査管理課長発, 研第4号・医薬審第104号
2002年6月1日	抗がん剤適正使用のガイドライン	日本癌治療学会・日本臨床腫瘍研究会, 癌と化学療法, 29:969-1094, 2002
2003年5月1日	固形がん化学療法判定基準の取り扱いについて (RECIST ガイドライン) 「New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors」	日本癌治療学会会告, JNCI 92(3):205-16, 2000
2003年10月1日	抗がん剤併用探索的試験ガイドライン (抗がん剤併用第 I / II 相試験のガイドライン)	日本癌治療学会臨床試験小委員会, Int J Clin Oncol 9 Suppl, 2004
2004年2月1日	「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の指針」に関する Q&A	厚生労働省医薬食品局審査管理課発, 事務連絡
2005年11月1日	「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	厚生労働省医薬食品局審査管理課長発, 薬食審発第1101001号
2006年3月1日	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発, 事務連絡

表 1-2. 抗がん剤の開発に影響を与えた日本のガイドライン(つづき)

発出年月	ガイドライン・通知名	作成者・発出者・ 発出番号・引用元 等
2007年9月1日	国際共同治験に関する基本的考え方について	厚生労働省医薬食品局審査管理課長発, 薬食審査発第 0928010 号
2010年6月1日	抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドラインについて	厚生労働省医薬食品局審査管理課長発, 薬食審査発 0604 第 1 号
2012年4月2日	「ヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイドダンス」	厚生労働省医薬食品局審査管理課長, 薬食審査発 0402 第 1 号
2012年9月1日	「国際共同治験に関する基本的考え方(参考事例)」について	厚生労働省医薬食品局審査管理課発, 事務連絡
2014年10月27日	「国際共同治験開始前の日本人での第 I 相試験の実施に関する基本的考え方」について	厚生労働省医薬食品局審査管理課発, 事務連絡

1.4 2000年代の抗がん剤開発 抗がん剤の適正使用のガイドライン

1990年代から、がん治療の臨床現場では、より抗がん剤の抗腫瘍効果を求めるべく、抗がん剤の単剤使用から多剤併用療法あるいは放射線治療、手術療法との併用へと方向変換していく。医薬品の承認制度では抗がん剤はあくまで単剤での承認を想定していたため、新規抗がん剤開発のためのガイドラインとは別の、多剤併用療法あるいは放射線治療との併用に関する診療ガイドラインを望む声が高まってきた。当時の厚生省はこれらを受けて、抗がん剤の適正使用ガイドライン作成を1998年に日本臨床腫瘍研究会、1999年に日本癌治療学会に委託した [1-15]。そして作成されたガイドラインをそれぞれの組織の会員に広報し、効果・安全性の両方の観点から抗がん剤を適正に使用される資料を提供し、診療ガイドライン化することを計画した。このガイドラインは小児腫瘍は対象としていないが、多くの固形腫瘍及び造血器腫瘍の主に進行がん化学療法に関するガイドラインで、手術や放射線治療との併用化学療法についても定型化を行った [1-16]。またこのガイドラインではがんの実地医療における最新の海外の標準治療等に従ったため、結果として各抗がん剤の承認された適応範囲を超えるものも併用されることが多かった。さらにこのガイドラインではがん化学療法はその後実施されるであろう臨床研究による見直しが常に必要であると指摘された。従って、抗がん剤の適正使用ガイドライン発出後も関係学会、研究会等から標準的治療ガイドラインあるいは診療ガイドラインが出され、改訂が常に行われる流れができた。実際、多剤併用療法による標準治療の確立は海外での動向を睨みながら、JCOG (Japan Clinical Oncology Group) などの組織が臨床試験の実施を担うこととなった。JCOGは1978年に発足した厚生省がん研究助成金指定研究「がんの集学的治療の研究」班を母体とし、1990年にJCOGと命名され、その後20年以上も活動を続けている多施設共同臨床試験グループである。各がん腫における標準治療の確立をミッションにし、特に2000年以降、JCOGで行われた20を超える多剤併用療法の臨床試験結果が各学会のガイドラインに採択され、標準治療化に寄与している [1-17]。他にもWJOG (West Japan Oncology Group)、JALSG (Japan Adult Leukemia Study Group) などの臨床試験グループによっても標準治療の確立を目指した臨床研究が行われる時代となった。また大鵬薬品などの企業主導で始まった市販後臨床試験NSAS (National Surgical Adjuvant Study) も胃癌、乳癌、大腸癌などに対する adjuvant 治療における多剤併用療法の標準治療化に寄与した [1-18]。まさに21世紀初めは多剤併用療法時代の全盛期であった。しかしこれら多剤併用療法による標準治療の確立の多くは欧米を中心にした海外のエビデンスを参考になされたため、日本においては未承認の薬剤、未承認の用法・用量が用いられることもしばしばあった。この未承認薬あるいは未承認の用法・用量に対する行政の対応として抗がん剤併用療法に関する検討会、未承認医薬品使用問題検討会議、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議といった行政の委員会が設置された。それらの委員会において未承認事項が丹念に一つずつ検討された [1-19,1-20]。日米欧の用量の違いに関しては詳細を第3章で論ずる予定である。さらには公知申請の制度 (適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについての通知) [1-21]も確立し、海外における標準治療が日本で使用できる体制が少しずつであるが整ってきた (表 1-3)。これらの動きは21世紀に入って顕在化してきた問題であり、第2章で論ずるドラッグラグの解消にも寄与してきている [1-22,1-23]。

表 1-3. 抗がん剤開発を促進した規制当局の委員会一覧

発足年月	終了年月	開催回数	委員会名称
2004年1月	2005年2月	8回	抗がん剤併用療法に関する検討会
2005年1月	2009年10月	22回	未承認医薬品使用問題検討会議
2010年2月	実施中	21回 2014年10 月現在	医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

1.5 21世紀の幕開け –ICH, 抗悪性腫瘍薬の臨床評価ガイドライン改訂–

前述のように日本における抗悪性腫瘍薬の臨床評価のガイドラインは必ずしも承認申請時に延命効果に関するデータを必要とするものではなかった。表 1-4 に抗悪性腫瘍薬の臨床試験におけるエンドポイントの特徴と利点・欠点の一覧を示す。

日本における薬事承認に際しては 1991 年の抗悪性腫瘍薬の臨床評価に関するガイドラインの発出までは臨床症状も含む種々雑多なエンドポイントを使用して臨床試験が実施されていたが、その後、ガイドライン発出後は奏効率がエンドポイントとして使用され、承認されていった。一方で米国 FDA においては 1985 年頃から腫瘍縮小効果に基づく奏効率の成績のみでは抗がん剤の承認には不十分で延命効果あるいは臨床的なベネフィットが必要であるとされていた。1990 年代に入ると重篤で致死的な疾患に対して accelerated approval が適用されるようになり、抗がん剤の臨床試験においては奏効率や PFS (Progression Free Survival) といったエンドポイントが使用され、承認申請時のピボタル試験に用いられるようになった [1-24]。その後、FDA や NCI で抗がん剤の臨床試験のエンドポイントに関する議論が 2000 年以降、活発になされ [1-25]、がん腫によっては PFS や DFS (Disease Free Survival) がサロゲートエンドポイントとして認められるものも出てきたが、2007 年にいわゆるハードエンドポイントである OS (overall survival) をピボタル試験のエンドポイントとすることが FDA の承認審査においての必須条件である旨のガイダンスが発出された [1-26]。米国での議論と連動して、日本の抗悪性腫瘍薬の臨床評価のガイドラインも海外規制当局との共通化が必要となってきた。さらに 21 世紀の抗がん剤は分子標的薬の時代の幕開けであった。リツキシマブ、イマチニブ、トラスツマブといった初期の抗体分子標的薬の開発から日本は積極的に関与し、海外データの効率的な利用を行うブリッジング戦略の活用を中心に開発が活発に行われるようになった [1-27]。また分子標的薬の中にはベバシズマブに代表される血管新生抑制剤のように腫瘍縮小作用は大きくないが、生存期間を延長させるような薬剤も登場してきた [1-28, 1-29]。

以上のような背景のもと、2 項で述べたような、これまでの旧抗悪性腫瘍薬の臨床評価のガイドラインの問題点の改善も念頭に、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が 2005 年に行われた [1-30]。この改訂ガイドラインでは患者数の多いがん腫(非小細胞肺癌, 胃癌, 大腸癌, 乳癌等)で延命効果を中心に評価する第Ⅲ相試験の成績を承認申請時に提出することを

必須とされた。従って、2005年以降、抗がん剤開発においては延命効果に関するデータが原則として承認申請時に必要となり、グローバルスタンダードとしての承認要件を日本も求めることとなった。さらに1990年から始まったICHにより、新薬の承認審査の基準は国際的に統一され、非臨床試験・臨床試験の実施に関するルールやガイドラインも国際的に統一される方向になってきた。抗がん剤開発においてもICHの適用は例外ではなく、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はまさにグローバルスタンダードへの対応であり、また不必要な試験の繰り返しによる抗がん剤開発の非効率を減らすこととなった。

また2005年の頃、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(ICH E5)のガイドラインにより海外のデータを日本の申請に活用するためのブリッジ戦略が流行し、効率的な医薬品開発が行われる一方で、日本からの治験の海外流出が叫ばれ、日本と欧米との医薬品アクセスに関する違いであるドラッグラグが大きな問題となり、日本の臨床開発は欧米からの周回遅れと呼ばれていた[1-31]。抗悪性腫瘍薬の改訂ガイドラインではsurvivalデータのもととなる臨床試験の実施地域を問わないとしており、抗がん剤開発においても、多くのsurvivalデータが日本よりも諸外国におけるデータを利用し、日本で承認申請がなされることとなり[1-32]、効率的な臨床開発が行われる反面、日本における臨床試験、治験の海外流出が進むこととなった。これらの課題は産官学が一同に会して、抗がん剤開発の課題解決を行うことを目的にした抗悪性腫瘍薬開発フォーラム[1-33]などで活発に議論がなされた。2007年に国際共同試験の基本的考え方に関するガイドラインが発出され[1-34]、ブリッジ戦略からピボタル試験を日本も含む国際共同試験で行うことが主流となり、治験の海外流出は一段落し、本格的なグローバル化の時代を迎えた[1-35]。Survivalに関するデータの創出を考えた時に、必要となるサンプルサイズの点から日本単独での実施は多くのがん腫で困難な場合が多く、場合によっては日本人のデータが非常に少ない中での承認がなされる場合も多く存在している。また承認申請時に延命効果を示すことが必須とするとされながらも、ゲフィチニブ[1-36]やクリゾチニブ[1-37]のような画期的新薬で日本人(アジア人)の有効性が期待できるような薬剤の場合はsurvivalデータを提出せずに腫瘍縮小効果のようなサロゲートエンドポイントで承認がなされるものも出てきており、様々な抗がん剤の承認の方法が存在してきている。このエンドポイントの点に関しては第4章でさらに深く論じたい。

また2010年に発出された抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン(ICH S9)及び2012年に発出された医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンスは日本において抗がん剤を初めてヒトに投与するfirst in human試験をグローバルスタンダードに日本で行うことを可能にしたガイドラインと言え、これらガイドラインの整備とともに日本の抗がん剤開発は現在、さらにグローバル化に向かいながら、日本のプレゼンスをその中で示そうとしている(参考研究の中で論じた)。

表 1-4. 抗がん剤承認における臨床試験のエンドポイントの比較

エンドポイント	利点	欠点
全生存期間 (OS)	<ul style="list-style-type: none"> 最も信頼できる包括的尺度 測定が容易で正確 	<ul style="list-style-type: none"> 薬物活性に関する直接的な尺度でない 大規模な試験が必要な場合が多い クロスオーバー治療，後治療に影響される可能性がある がん以外の原因での死亡を含む
無増悪生存期間 (PFS)	<ul style="list-style-type: none"> 生存試験と比べてサンプルサイズが小さい 客観的で定量的な評価 クロスオーバー治療，後治療に影響されない 	<ul style="list-style-type: none"> サロゲートエンドポイントとしての妥当性が証明されているがん腫が少ない 非盲検試験では評価バイアスの制約がある
無増悪期間 (TTP)	<ul style="list-style-type: none"> PFS と比べてもサンプルサイズが小さい 客観的で定量的な評価 クロスオーバー治療，後治療に影響されない 	<ul style="list-style-type: none"> 多くのがん腫においてサロゲートエンドポイントとしての妥当性が証明されていない 非盲検試験では評価バイアスの制約がある
奏効率 (ORR)	<ul style="list-style-type: none"> 単群試験で評価可能 短期，小規模なサンプルサイズで評価できる 	<ul style="list-style-type: none"> 薬物活性に関する包括的な尺度でない 利益を得るのは患者の小部分集団
症状	<ul style="list-style-type: none"> 直接的な患者の視点（臨床的有用性）を評価 	<ul style="list-style-type: none"> 妥当性確認された測定手段が不足している 盲検化がしばしば困難
バイオマーカー	<ul style="list-style-type: none"> サンプルサイズが小さい 測定が簡便で客観的 	<ul style="list-style-type: none"> 抗がん剤承認のための主要なエンドポイントとしては信頼性がまだない

OS; Overall survival, PFS; Progression free survival, TTP; Time to progression, ORR; Objective response rate

1.6 21世紀の抗がん剤

日本は今、超高齢化の時代を迎え、2030年には75歳以上の人口が総人口の20%を上回る時代となることが予想されている [1-38]。がんは日本で今後もしばらく死亡原因の1位を占めることが予想されており、抗がん剤費用の保険財政に対する圧迫が懸念される。また日本の年間世帯収入は近年、減少に転じており [1-39]、さらにはがん患者の就労が容易でないこと等の問題を鑑みると、新規抗がん剤の薬価は高すぎると言わざるを得ない。一方で、これまでの抗がん剤の開発は survival をエンドポイントに臨床試験を行うことからサンプルサイズの大きな試験が必要となることが多かった。にもかかわらず、初期臨床試験においてはサロゲートエンドポイントを使用し、後期臨床試験に進んで行くことから survival をエンドポイントにしたピボタル試験においての試験の成功確率は低い。高開発難度、低上市確率の障害を乗り越えて、製薬会社が開発を行ってきた理由が抗がん剤の高薬価であったとも言える。また今後、がん治療はさらに個別化医療が進むものと考えられ、開発段階でのバイオマーカーの利用が成功確率を上げる鍵となると考えられる。以上を考え合わせると、第I相試験から第III相試験までの段階を踏み、第I相試験において最大耐用量を求め、レジメンを決めた後に、初期臨床試験において抗腫瘍効果と効果のあるがん腫を検討し、第III相試験で延命効果を示すために全生存率をエンドポイントにした大きなサンプルサイズの臨床試験を長期間かけて行う。さらにはがん腫毎に臨床開発プログラムを実施する、というようなこれまでの抗がん剤開発のモデルが将来もこのまま継続するとは考え難い。

米国においては breakthrough therapy designation のような expedited program [1-40]が数多くあり、がん治療のような unmet medical needs が高く、個別化医療の進む治療領域の薬剤に対する特別なプログラムの充実が図られている。また小児がんなどは患者数の多い主流のがん腫に比べて企業の開発が後回しになっているが、米国には pediatric program のような小児に対する薬剤の開発を促進する制度も存在する。今後、日本においてもがんの薬剤に対する expedited program や pediatric program などによる抗がん剤開発の開発意欲を促進する制度の充実、利用拡大も必要だと考える。これらの制度充実とともに抗がん剤承認までの期間短縮、開発コスト削減がより図られ、画期的抗がん剤が日本から創製されていくことが期待される。

1.7 小括

- ✓ 本章では抗がん剤開発の経緯を振り返り、細胞障害性抗がん剤から分子標的薬までの開発の流れを代表的な抗がん剤の承認年次に沿ってまとめた。
- ✓ 日本の抗がん剤の臨床研究・臨床開発の経緯を規制当局の動き、ガイドライン、学会・アカデミアの動き、製薬産業界、その他の動きに関して相互関係と経緯を含めてまとめた。
- ✓ 日本において承認される抗がん剤数は単純増加しており、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た。

次章ではまず、21世紀になって社会的な問題となっているドラッグの問題を取り上げ、日本と欧米を中心とした海外の比較を行った。

2. 日本の抗がん剤におけるドラッグラグの変遷

2.1 緒言

日本には以前から海外で承認されている薬剤が日本では承認されていないこと、あるいは承認はされているものの使用したい適応が承認されておらず実質的に使用が困難な医薬品（この場合疾患）があるという問題が、ドラッグラグの問題としてしばしば社会問題となってきた [2-1]。この傾向は特に 21 世紀になってから、顕著となり、社会的にも関心を集め、大きな問題となってきた [2-2]。ドラッグラグの問題は重篤な疾患であるほど、より深刻な問題であり、特に抗がん剤は致死的な疾患を対象にする上に、新規の画期的な薬剤が世界中で数多く開発されることからドラッグラグの問題は大きなインパクトがあり、その対策が必要とされてきた [2-3]。

一方で 2000 年以降、日本の抗がん剤の臨床開発は数々のチャレンジングな変化を経験してきた。臨床の場における分子標的薬の急速な台頭により、特定の患者層に効果を期待する precision medicine や個別化医療を指向する薬剤が主流となった [2-4]。規制当局からは、2006 年の抗悪性腫瘍薬の臨床評価に関するガイドライン改訂 [2-5]、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 (ICH E5) の通知 [2-6,2-7]、2007 年の国際共同試験 (GCT; Global Clinical Trial) のガイドライン [2-8,2-9]、2012 年の first in human 試験のガイドライン [2-10]、2014 年の国際共同試験開始前の第 I 相試験のガイドライン [2-11]などの 各種のガイドラインが発出された。また公知申請 [2-12]や未承認薬使用問題検討会 [2-13]などの開発促進制度が制定された。臨床試験を実施する医療機関の側では治験中核病院が指定され、それに伴い医療機関のインフラストラクチャーの整備が進んだ。また日本企業は開発の拠点を米国に移転していった [2-14]。これらの動きは日本の抗がん剤の臨床開発のグローバル化を推進し、ドラッグラグの解消にも大きく寄与してきたと考えられる。

抗がん剤開発は競争が激しいことから、innovative な開発手法が早く取り込まれ、日本において、上記のような動きを行う上で、他の領域を牽引し、リードしてきたとも考えられる。さらに言えば、これまでの抗がん剤の開発の過程や承認審査の特徴を探ることは非常に重要であると考えられ、それらを研究することは開発者や薬事審査に携わる者にも貴重な情報が得られ、最終的には臨床家や患者にも影響を与えるものとも考えられる。

そこで著者は 2001 年以降、日本で承認された抗がん剤の傾向を分析するとともに、ドラッグラグの変遷及びドラッグラグの要因を研究し、今後、日本の抗がん剤開発に何が必要かを検討したいと考え、この研究を始めた。

2.2 方法

2.2.1 対象にした抗がん剤

今回の研究では 2001 年 4 月以降、2014 年 7 月までの間に、医薬品医療機器総合機構 (PMDA; Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) によって承認された全ての抗がん剤のうち、全身投与を目的にした抗がん剤で、新有効成分含有医薬品として申請されたものと、新効能医薬品として申請されたものを対象にした。また対象は PMDA の web site に審査報告書が公表された 2001 年 4 月以降に申請され、2014 年 7 月までに承認された抗がん剤を対象にした。薬剤は最初に抗が

ん剤としてではなく、他の領域の新有効成分含有医薬品として承認され、新効能医薬品として承認されたものも対象にした。その場合、非がんの領域で新有効成分含有医薬品として承認された薬剤で、その後、がん領域で承認された薬剤は追加適応として新効能医薬品として取り扱った。複数のがん腫の適応症（効能効果）が同時に承認された場合は、それぞれを一つずつとして扱った。また良性腫瘍を対象にしたものあるいは前癌病変を対象にしたもの、緩和ケアを行う目的の薬剤（麻薬性鎮痛薬等）は対象から除外した。同一の効能効果に対する新用法及び新用量医薬品に関する申請は対象から除外した。

2.2.2 データの収集及び取扱い

今回の研究ではドラッグラグに関しては、原則、日本と米国のドラッグラグを検討し、その他の極（欧州など）とのドラッグラグは検討しないこととした。なぜなら、①多くの抗がん剤開発はこれまで米国と欧州はパラレルに開発を行ってきた [2-15]、②95%以上の抗がん剤の新有効成分含有医薬品（NME; New Molecular Entity）は米国において世界で初めて承認され、一般に日本と米国の差の方が日本と欧州の差よりも大きい [2-3,2-15]、③米国のみで承認されている NME の方が欧州で承認されている薬剤よりも多い [2-16]からである。データは公表されている PMDA の情報に関しては主に PMDA の web site (<http://www.pmda.go.jp/english/index.html>) から入手した。米国医薬食品情報局（FDA）の情報に関しては主に FDA の web site

(<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/>) から入手した。その他、PMDA 及び FDA のデータの収集に関しては既に報告した著者らの研究に従った [2-17]。日本と米国のドラッグラグに関しては PMDA で承認された日から FDA で承認された日を差し引いてもとめた。もし日本の承認が米国よりも早い場合、その差（ドラッグラグ）はマイナスとして計算した。また米国で開発中あるいは審査中の場合は 0 として計算した。開発開始ラグは PMDA の審査報告書に記載されている情報をもとに、日本及び米国の臨床試験開始時期を調べ、月と日に関して不明な場合はそれぞれ 1 月、1 日として扱った。

2.2.3 統計解析方法

ドラッグラグ及び審査期間の経時的推移に関しては回帰分析を用い、ドラッグラグ(承認ラグ)、開発開始ラグおよび審査期間をそれぞれ目的変数とし、承認年を説明変数として、回帰分析を行い、その傾向を検討した。ドラッグラグに影響する要因を検討する際には、重回帰分析（multiple regression analysis）を行い、自由度、偏回帰係数（partial regression coefficient）、*P* 値等を求めた。全変数による回帰を行った後に、総当り法（best subset selection procedure）を用いた AIC（Akaike's Information Criterion）を最小にするモデルを選択した。統計解析ソフトウェアは SAS version 9.3 を用いた。

2.3 結果

2.3.1 2001 年～2014 年に承認された抗がん剤の特徴

2001年4月1日から2014年7月31日までに日本で承認された抗がん剤は、新有効成分含有医薬品と

して初回申請 (iNDA; initial new drug applications) が申請されたものと、新効能医薬品 (追加適応) として変更申請 (sNDA; supplemental new drug applications) が申請されたものを合計して120 件あった。120 件の承認の内訳を表2-1に示す。iNDAは50 件、sNDAは70 件でsNDAの方が多かった。投与経路としては静脈内注射が全体の半分以上を占めた。固形がんは74.2%、血液がんは25.8%であった。申請の形態に関しては通常申請 (Normal application) は35.0%であり、残りは少なくとも一つのexpedited review process (優先審査/迅速審査や公知申請など) を規制当局より指定を受けていた。日本独自のシステムである未承認薬・適応外薬検討会議 (抗がん剤併用療法に関する検討会, 未承認医薬品使用問題検討会議, 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議) といった行政の委員会で検討された薬剤も15%弱あった。日本の承認時に米国で承認されていた薬剤は96で、米国で承認された際に日本で承認されていた薬剤は1剤のみであった。薬剤のオリジンは日本以外の国が80%以上で、日本オリジンの抗がん剤は17.5%のみであった。また日本の製薬会社が開発したものは31.7%であった。

表 2-1. 2001 年から 2014 年までに日本において承認された抗がん剤の内訳

	項目	N	(%)
申請形態	iNDA	50	(41.7%)
	sNDA	70	(58.3%)
投与経路	経口投与	44	(36.7%)
	静脈内投与	69	(57.5%)
	皮下投与	4	(3.3%)
	筋肉内投与	2	(1.7%)
	動脈内投与	1	(0.8%)
適応がん腫	固形がん	89	(74.2%)
	血液がん	31	(25.8%)
申請特記	優先審査/迅速審査	29	(24.2%)
	通常申請	42	(35.0%)
	オーファン指定	32	(26.7%)
	公知申請	17	(14.2%)
未承認薬・適応外薬検討会議	検討済	36	(30.0%)
	未検討	84	(70.0%)
日本の承認時における米国の状況	承認 ^{*a}	96	(80.0%)
	申請中	2	(1.7%)
	開発中	8	(6.7%)
	未開発	13	(10.8%)
	中止	1	(0.8%)
米国承認時における日本の状況	承認	1	(0.8%)
	申請中	16	(13.3%)
	開発中	45	(37.5%)
	未開発	22	(18.3%)
	米国で未承認（未開発）	29	(24.2%)
化合物のオリジン	日本	21	(17.5%)
	それ以外	99	(82.5%)
申請（開発）会社	日本の会社（内資系）	38	(31.7%)
	外資系	80	(66.7%)
	その他	2	(1.7%)

Abbreviations: iNDA; initial new drug administration, sNDA; supplemental NDA

a; 標準薬として認識されている薬剤も含む

2.3.2 抗がん剤の作用機序及び開発のスタイルの変遷

2001年～2014年までの承認申請件数に関して、作用機序別の経年変化と開発スタイル別の経年変化を検討した。作用機序と開発スタイルの分類方法はこれまでに報告した方法に従い、以下のように分類した [2-18]。

分子標的抗がん剤 (molecularly targeted drugs) とは作用機序としてある分子をターゲットにすることが明らかな抗がん剤と定義した。細胞障害性抗がん剤とは代謝拮抗剤、アルキル化剤、微小管作用剤、白金製剤等の細胞障害性の抗がん剤である。ホルモン剤 (内分泌治療剤) はホルモンを介して作用を表す抗がん剤である。

作用機序 (MoA) としては細胞障害性抗がん剤が120件 (approvals) 中57件 (47.5%) と最も多く、次いで分子標的薬が120件中53件 (44.2%) であった。その他 3件の内訳はワクチン、放射性医薬品等であった。経年の変化の傾向は、分子標的薬が急激に増加し、2011年～2014年では全体の54.7%を占めている。また細胞障害性抗がん剤の数は減ってはいないことがわかる (図2-1)。

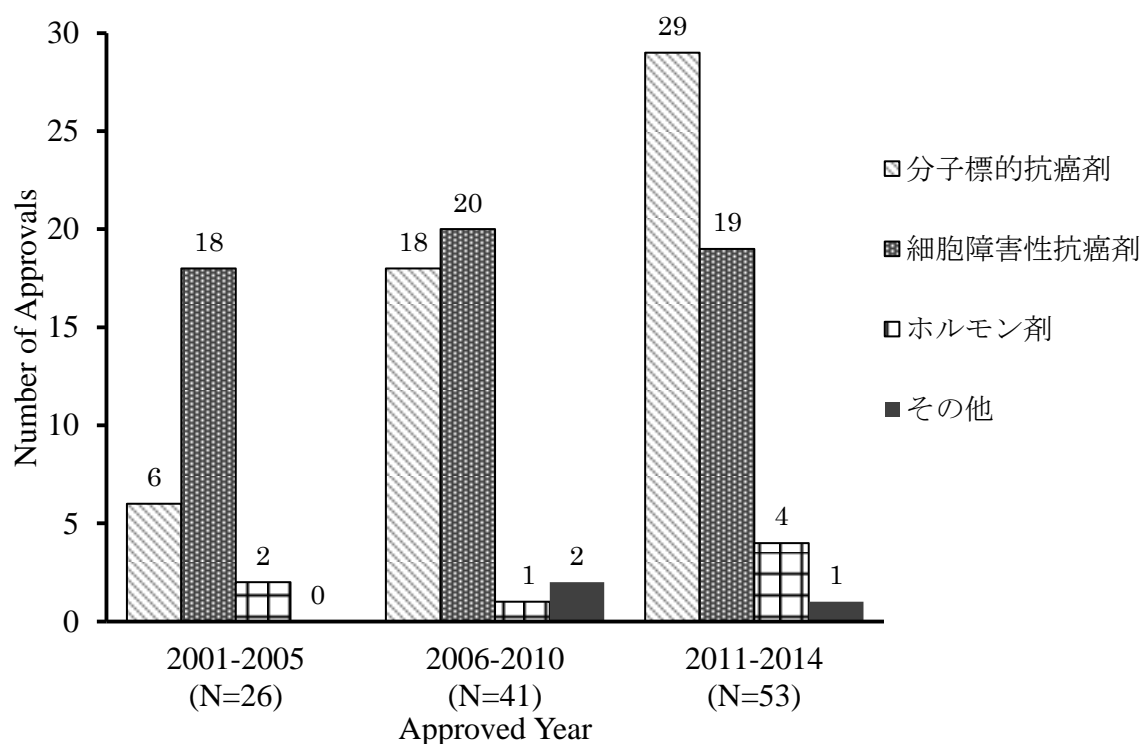


図 2-1. 2001 年から 2014 年に日本において承認された抗がん剤の作用機序別の経時的推移

表 2-2 に 2001 年から 2014 年の開発スタイル別の数とパーセンテージを示す。また図 2-2 に開発スタイルの推移を示す。開発のスタイルとしてはブリッジング戦略が最も多く、この 13 年間に 58 件、全体の 48.3% を占めているが、2007 年～2008 年をピークに減少に転じている。代わりに国際共同試験を利用した戦略が増えて、2011 年以降は最もポピュラーな開発方法となった。国際共同試験を利用した戦略には世界同時開発戦略 (開発の初期段階から日本もグローバル開発に参加する)、及びキャッチアップ戦略 (日本で P-1 試験を実施後、国際共同 P-3 試

験に日本が参加するストラテジー)が含まれる。また日本独自のストラテジーである公知申請は現在においても一定の割合を占めている。一方で日本独自にフル開発するケースは2001年から2005年には26件中11件と全体の42%を占めたが、2011年以降は存在しない。

表 2-2. 2001年～2014年の開発スタイル別の承認薬剤数と比率

	iNDA		sNDA		合計	
日本独自 フル開発	5	10.0%	11	15.7%	16	13.3%
ブリッジング	33	66.0%	25	35.7%	58	48.3%
国際共同	11	22.0%	18	25.7%	29	24.2%
公知申請	1	2.0%	16	22.9%	17	14.2%
合計	50	100.0%	70	100.0%	120	100.0%

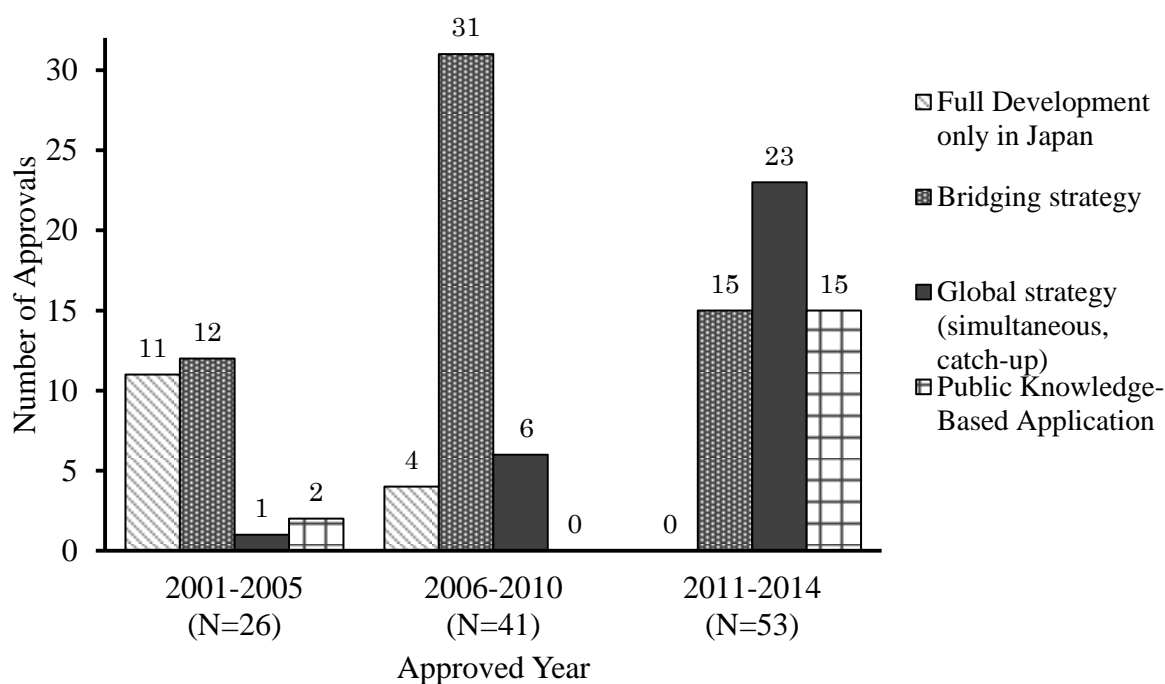


図 2-2. 2001年から2014年に日本において承認された抗がん剤の開発スタイルの推移

2.3.3 ドラッグラグの推移

ドラッグラグは開発着手のラグ、臨床開発にかかる期間のラグ、審査期間のラグに分類されることが知られている[2-15]。この研究では全てを統合した承認時期の日米の違いを「承認ラグ」と定義し、ドラッグラグを代表する変数 (variables) として扱った。2001年から2014年に承認された抗がん剤の年次推移を検討した (図2-3)。2001年から2014年のドラッグラグの中央値は875.0日であった。ドラッグラグの経年的推移を追ってみると、2002年がラグ最大のピークで中央値が2,198.0日で

あり、その後、減少に転じた。承認ラグを目的変数、承認年を説明変数とした回帰分析を行ったところ、

$$\text{承認ラグ} = -123.25 \times (\text{承認年}) + 2205.95$$

の回帰式で表すことができ、承認年の偏回帰係数の95%信頼区間の上限が -64.60 と 0 より小さいため、承認ラグは経年的に有意に減少していることがわかった。また2014年ではドラッグラグの中央値は281.0日であり、ドラッグラグは0にはならなかった。一方、2014年にはアレクチニブ、ニボルマブ、モガムリズマブなど、世界に先駆けて日本で承認を取得する抗がん剤も誕生した。

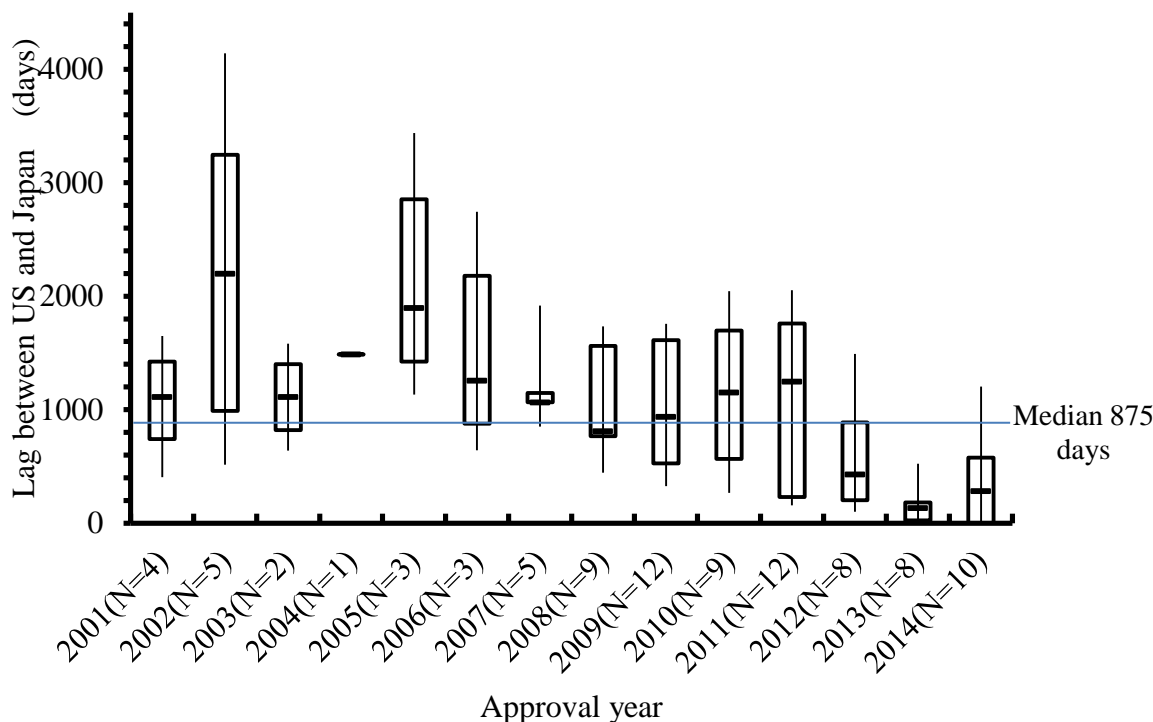


図 2-3. 日本と米国のドラッグラグの承認年別の推移

2001年~2014年に日本において承認された抗がん剤のうち、米国で開発を行っていた抗がん剤 91 剤の承認タイミングの違いを示した。承認タイミングの違い(承認ラグ)は日本の PMDA で承認された日から米国 FDA で承認された日を引いて求めた日数である。ある薬剤が米国で開発を行っているにもかかわらず、2014年7月末時点でまだ FDA で承認されていない場合は差を 0 として扱った。中央値を横棒で示す。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。縦棒の上限は 90 パーセントイルで、下限は 10 パーセントイルである。

図 2-4に審査期間の継時的推移を示す。抗がん剤の120 件の13年間の審査期間の中央値は366.5日（平均±標準偏差；442.5±279.15日，range: 81-2022日）で，2005年（中央値；732.0日）に最大のピークが認められた。その後，審査期間は年々減少した。審査期間についても審査期間を目的変数，承認年を説明変数とした回帰分析を行ったところ，

$$\text{審査期間} = -31.80 \times (\text{承認年}) + 728.94$$

の回帰式で表すことができ，承認年の偏回帰係数の95%信頼区間の上限が -19.93 と 0 より小さいため，審査期間は経年的に有意に減少していることがわかった。2014年には審査期間の中央値は285.5日であった。

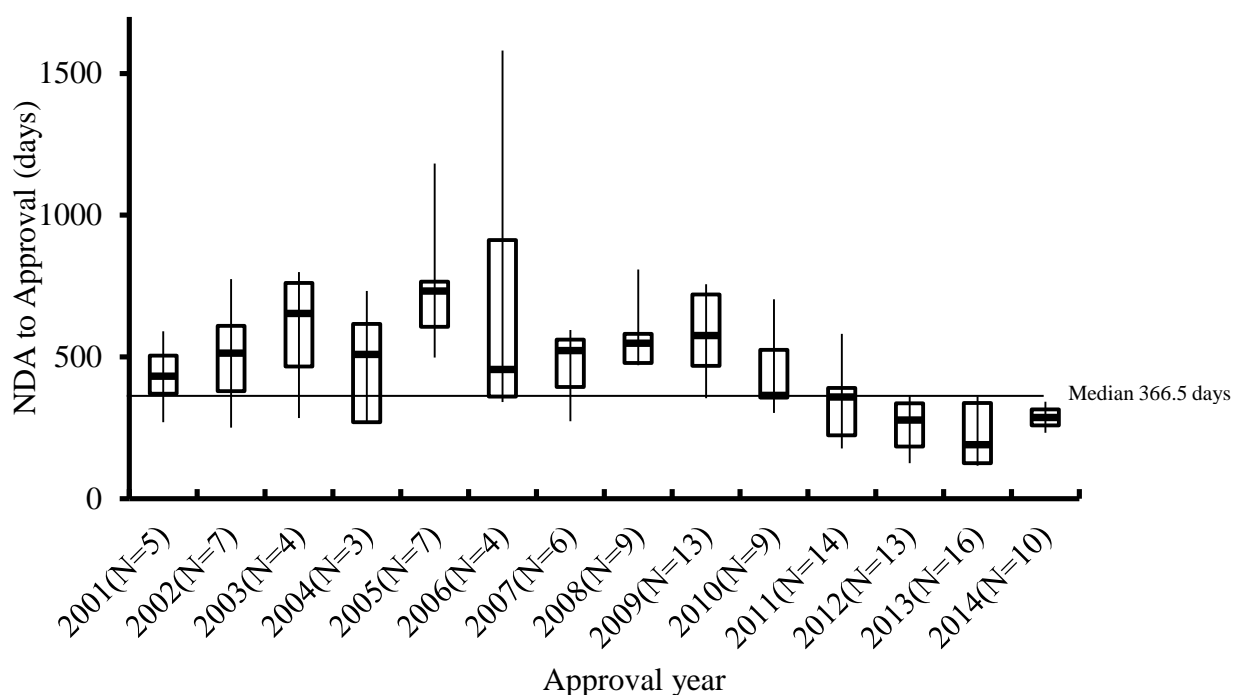


図 2-4. 日本の審査期間の承認年別の推移。

2001年~2014年に日本において承認された抗がん剤120剤の審査期間の推移を示した。審査期間は日本のPMDAに承認申請を行ってから承認される日までの日数である。中央値を横棒で示す。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。縦棒の上限は90パーセントイルで，下限は10パーセントイルである。2001年~2014年に承認された抗がん剤の審査期間(承認審査申請から承認まで)の中央値が366.5日であった。

図 2-5にiNDAとsNDA別の審査の期間の継時的推移を示す。2001年～2014年の13年間のiNDA 50件の審査期間の中央値は455.0日 (range:161-2022日) で、2001年～2014年のsNDA70件の審査期間の中央値が354.5日 (range: 81-1797日) であった。2014年の審査期間の中央値はiNDAが289.4日、sNDAが276.8日と、どちらも13年間の中央値に比べて短くなった。

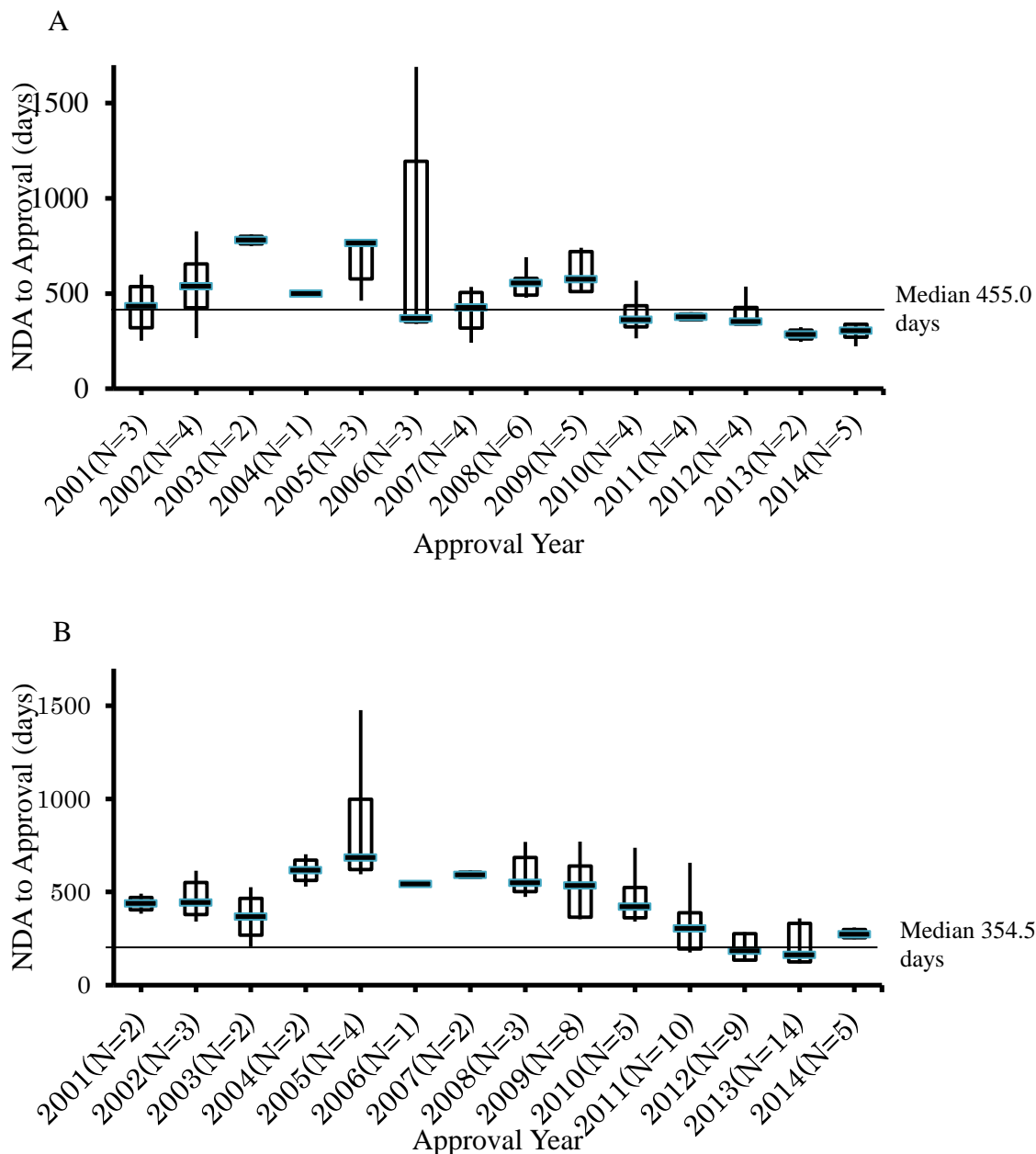


図 2-5. 日本の審査期間の承認年別の推移

A: 2001年～2014年に日本において承認された抗がん剤のうち、initial new drug application (iNDA) 50件の審査期間の推移, B: 2001年～2014年に日本において承認された抗がん剤のうち、supplemental new drug application (sNDA) 70件の審査期間の推移. 中央値を横棒で示す. 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. 縦棒の上限は90パーセンタイルで, 下限は10パーセンタイルである.

図 2-6にPMDAにおける審査期間とFDAにおける審査期間の差（審査ラグ）の継時的推移を示す。2001年～2014年の13年間に日本で承認を取得した抗がん剤のうち、FDAにおいて申請日及び承認日が判明した83 approvalsについて審査ラグを示した。審査ラグは個別のapprovalに関してPMDAの審査期間からFDAの審査期間を引いて求めた。審査ラグの中央値は178.0日（5.9ヶ月，range: -509-1656日）であった。2005年には審査ラグの中央値が564日（18.8ヶ月）と13年間で最大となった。また2014年の中央値においても161.5日（5.4ヶ月）であり、審査ラグは2014年時点でも存在した。

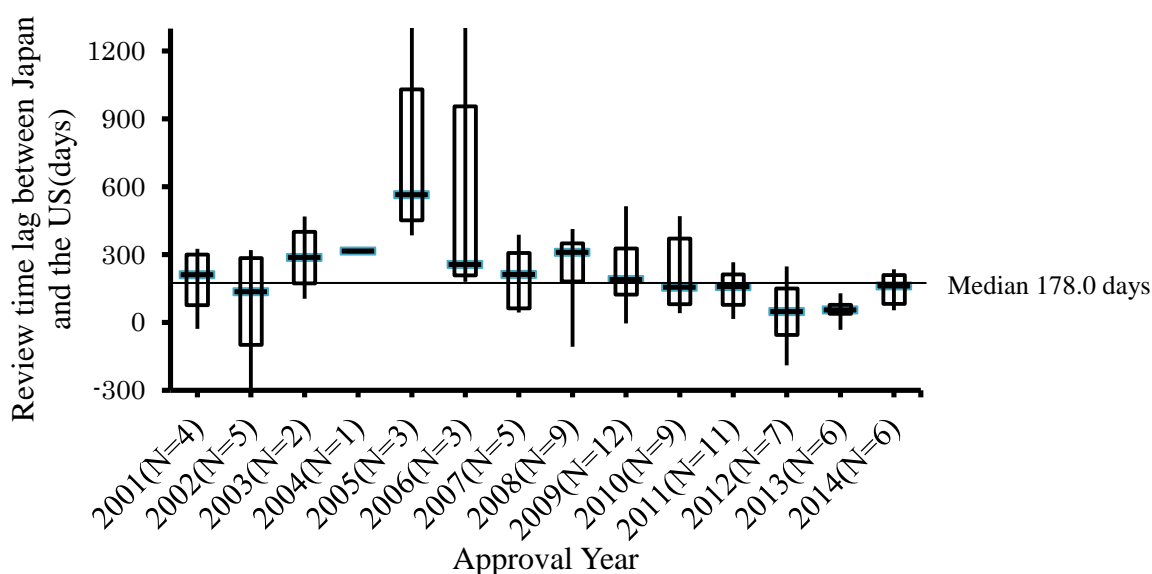


図 2-6. 日本と米国の審査ラグの承認年別の推移

2001年～2014年に日本において承認された抗がん剤のうち、米国FDAでの申請日及び承認日が判明した83 approvalsの承認ラグの推移 initial new drug application (iNDA) 50件の審査期間の推移。中央値を横棒で示す。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。縦棒の上限は90パーセントイルで、下限は10パーセントイルである。

2.3.4 ドラッグラグに影響している要因の検討

日本において承認された抗がん剤のドラッグラグに影響している因子を検討するために、まず「承認ラグ」（日）を目的変数（objective variables）とし、各要因を説明変数（explanatory variables）とした重回帰分析（multiple regression analysis）を行い、承認ラグの大きさに及ぼす各要因の影響度を偏回帰係数（partial regression coefficient）で示した。「承認ラグ」の他、承認ラグの構成要素である「開発着手ラグ」、「審査期間」を目的変数とし、開発着手時期及び審査期間に及ぼす各要因の影響についても分析した。目的変数及び説明変数の内容について表 2-3に示す。

表 2-3. 重回帰分析に用いた目的変数と説明変数

項目			変数	データ	
目的変数			承認ラグ	連続値（日）（FDA の承認日） -（PMDA の承認日）	
			開発着手ラグ	連続値（日）（米国の臨床試験開始） -（日本の臨床試験開始）	
			審査期間	連続値（日）（PMDA の承認日） -（PMDA への申請日）	
説明変数	化合物の特性	作用機序	分子標的薬	1=分子標的薬, 0=その他	
			細胞障害性抗がん剤	1=細胞障害性抗がん剤, 0=その他	
		製法	バイオ医薬品	1=バイオ医薬品, 0=その他	
		オリジン	オリジン国	1=海外, 0=日本	
	日本の申請時, 承認時の条件	適応症	適応がん腫	1=ガイドラインで major cancer, 0=minor cancer	
			固形がん/血液がん	1=固形がん, 0=血液がん	
			適応症の限定	1=2nd line or more, no limitation, 0=no limitation, 1st line	
			コンパニオン診断薬/機器	1=コンパニオン診断あり, 0=コンパニオン診断なし	
		申請方法	iNDA vs sNDA	1=iNDA, 0=sNDA	
		申請条件	オーファン	1=オーファン申請, 0=その他	
			優先審査 or 迅速審査	1=優先審査 or 迅速審査, 0=その他	
			公知申請	1=公知申請, 0=その他	
		承認条件	全例調査	1=全例調査あり, 0=全例調査なし	
			市販後臨床試験	1=市販後臨床試験あり, 0=市販後臨床試験なし	
		開発推奨制度	未承認薬会議等	1=未承認薬会議検討, 0=なし	
		開発戦略	開発スタイル	日本独自	1=日本独自開発, 0=その他
				ブリッジング	1=ブリッジング開発, 0=その他
	国際共同試験			1=国際共同試験（キャッチアップ, simultaneous）, 0=その他	

項目		変数	データ	
説明変数	データパッケージ	臨床試験構成	海外臨床試験データの利用	1=あり, 0=なし
		症例数	日本国内試験の症例数	連続値 (例)
			海外試験の症例数	連続値 (日)
			ピボタル試験の症例数	連続値 (例)
	ピボタル臨床試験	エンドポイント	1=サロゲートエンドポイント, 0=生存	
	FDA 申請承認	FDA における expedited program	Fast track	1=Fast track, 0=その他
			Priority review	1=Priority review/Orphan, 0=その他
			Accerlated approval	1=Accerlated approval, 0=その他
			Breakthrough therapy designation	1=Breakthrough Therapy Designation, 0=その他
	その他	開発企業	外資系企業 vs 内資系企業	1=外資系企業, 0=内資系企業

「承認ラグ」, 「開発着手ラグ」, 「審査期間」と影響している各要因を強制投入した回帰モデルに基づく偏回帰係数, 自由度 (degree of freedom), t値 (t value), P値 (P value) の結果を表 2-4 に示す.

表 2-4. 「承認ラグ」、「開発着手ラグ」、「審査期間」に関する多変量解析結果

被説明変数	承認ラグ(日)					開発着手ラグ(日)					審査期間(日)				
	0.34					0.3636					0.3833				
変数 (variables)	自由度	パラメータ推定値	標準誤差	t	p 値	自由度	パラメータ推定値	標準誤差	t	p 値	自由度	パラメータ推定値	標準誤差	t	p 値
Intercept	B	1142.0008	922.88455	1.24	0.2205	B	-615.60573	1450.2424	-0.42	0.6729	B	543.99798	197.14264	2.76	0.007
患者数の多い癌/少ない癌	1	446.74279	323.41452	1.38	0.1721	1	555.59512	473.694	1.17	0.246	1	109.77407	63.33083	1.73	0.0865
固形癌/血液癌	1	-414.87801	364.97801	-1.14	0.26	1	-141.42587	555.73087	-0.25	0.8001	1	-28.812	74.59771	-0.39	0.7002
適応症限定	1	40.07991	266.5627	0.15	0.881	1	267.62452	391.39979	0.68	0.497	1	15.26758	58.55703	0.26	0.7949
コンパニオン診断	1	-302.75202	338.98342	-0.89	0.3752	1	-937.68939	510.66101	-1.84	0.0718	1	-42.05354	75.3875	-0.56	0.5783
分子標的薬	1	-356.92904	451.94236	-0.79	0.4326	1	-533.14026	601.19328	-0.89	0.3791	1	-73.75973	102.94438	-0.72	0.4755
細胞障害性抗癌剤	1	-177.12586	450.5754	-0.39	0.6956	1	1046.50626	616.70628	1.7	0.0955	1	-26.50478	103.21907	-0.26	0.7979
初回申請/追加適応	1	-152.33457	289.91923	-0.53	0.6011	1	222.09154	393.54625	0.56	0.5749	1	66.10358	62.2386	1.06	0.291
オーファン申請	1	141.08862	355.63042	0.4	0.6929	1	667.31738	512.21334	1.3	0.1982	1	-139.39173	76.1642	-1.83	0.0705
優先審査	1	-213.12996	370.44767	-0.58	0.5671	1	-201.8282	520.77721	-0.39	0.6999	1	-142.82993	79.99001	-1.79	0.0775
公知申請	B	2650.9899	651.27151	4.07	0.0001***	B	-489.12467	968.82702	-0.5	0.6157	B	-214.88823	129.20404	-1.66	0.0998
市販後全例調査	1	181.60863	317.60955	0.57	0.5695	1	-259.32525	421.88276	-0.61	0.5413	1	166.87114	67.96024	2.46	0.016*
市販後臨床試験(コミットメント)	1	-191.11715	454.1121	-0.42	0.6753	1	-646.39426	636.08912	-1.02	0.3141	1	69.2156	82.88395	0.84	0.4059
未承認薬会議等 開発推奨制度	1	-185.10214	405.89716	-0.46	0.6499	1	450.64305	485.95387	0.93	0.3579	1	-110.07379	70.46575	-1.56	0.1218
日本独自臨床開発	B	2309.94019	836.03516	2.76	0.0075**	B	-2096.03924	1489.45252	-1.41	0.1651	B	28.71871	127.98812	0.22	0.823
ブリッジング開発	B	901.09205	289.80327	3.11	0.0028**	B	520.59873	477.10112	1.09	0.28	B	230.07451	64.04333	3.59	0.0005***
国際共同試験	0	0	.	.	.	0	0	.	.	.	0	0	.	.	.
日本国内臨床試験症例数	1	0.03036	1.15596	0.03	0.9791	1	-0.67588	1.71523	-0.39	0.6951	1	0.34045	0.26788	1.27	0.207
海外データ活用	1	267.02777	469.17806	0.57	0.5713	1	804.52758	946.16256	0.85	0.3989	1	-188.10406	93.79802	-2.01	0.0479*
海外臨床試験症例数	1	0.02092	0.04563	0.46	0.6483	1	0.18966	0.30685	0.62	0.5391	1	-0.02047	0.01072	-1.91	0.0594
バイオ医薬品	1	49.39462	337.39988	0.15	0.8841	1	660.95413	452.13102	1.46	0.1496	1	61.50848	75.4141	0.82	0.4169
開発会社(内資/外資)	1	-264.81165	315.75207	-0.84	0.4048	1	67.31946	462.75153	0.15	0.8849	1	-68.36491	60.5376	-1.13	0.2618
化合物オリジン(海外/日本)	1	200.90041	420.2984	0.48	0.6343	1	1376.25619	659.8624	2.09	0.0417*	1	19.83152	83.82292	0.24	0.8135
ヒポタル臨床試験エンドポイント	1	-417.71406	304.26954	-1.37	0.1747	1	-290.54421	421.97704	-0.69	0.4941	1	44.45006	61.63533	0.72	0.4727
ヒポタル臨床試験症例数	1	-0.08531	0.07372	-1.16	0.2516	1	-0.26225	0.49286	-0.53	0.5968	1	0.02965	0.01703	1.74	0.0852
FDA Fast track 指定	1	5.92315	320.16114	0.02	0.9853	1	-616.33854	448.51685	-1.37	0.1751	1	-45.13534	72.37963	-0.62	0.5345
FDA Priority review 指定	1	-194.27943	267.58827	-0.73	0.4705	1	226.8711	380.875	0.6	0.5539	1	-57.48075	51.83469	-1.11	0.2704
FDA Accelerated approval 指定	1	-102.82314	277.17747	-0.37	0.7119	1	-251.77214	408.73163	-0.62	0.5405	1	18.89035	62.69327	0.3	0.7639
FDA BTD 指定	1	8.70654	722.50262	0.01	0.9904	1	619.43862	1005.83852	0.62	0.5406	1	-326.79577	161.02037	-2.03	0.0454*

上記解析の後、全説明変数による回帰式では説明が困難であるとの理由で、総当り法（best subset selection procedure）を用いて AIC（Akaike's Information Criterion）を最小にするモデルを選択した。その結果、国際共同試験、ブリッジング戦略、優先審査、サロゲートエンドポイント、分子標的薬を説明変数とするモデルが選択された（図 2-7）。

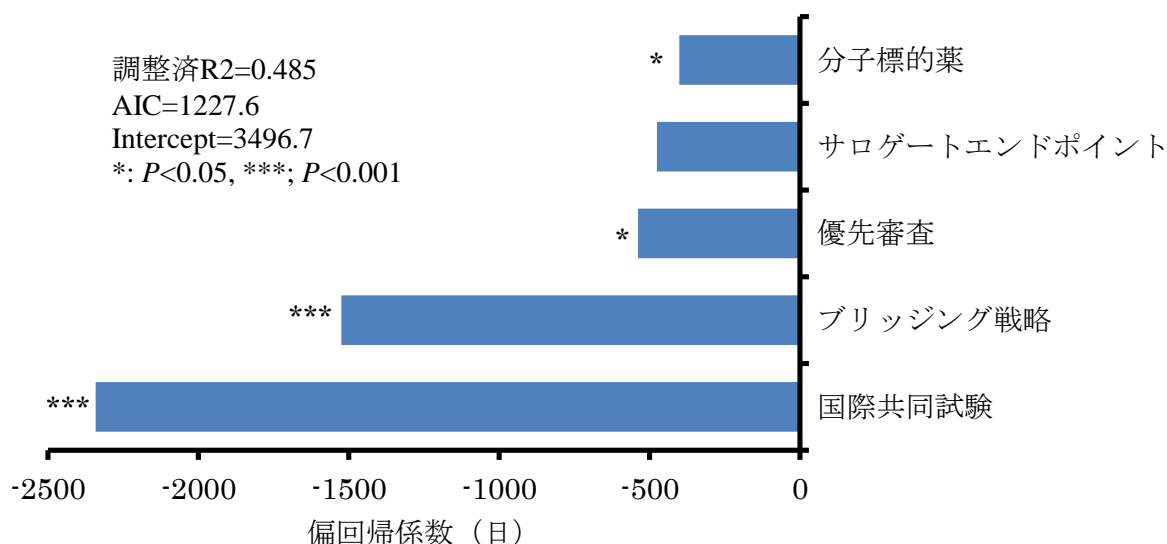


図 2-7. 日米の承認ラグに関する AIC 基準に基づく重回帰分析

検討した要因のうち、承認ラグを短くする方向に影響する要因として、有意差のあるものは、”国際共同試験への日本の参加”（偏回帰係数=-2,341.9日、 $P < 0.001$ ）、”ブリッジング戦略”（偏回帰係数=-1,524.6日、 $P < 0.001$ ）、”優先審査の指定”（偏回帰係数=-538.3日、 $P = 0.021$ ）、”開発する化合物が分子標的薬”（偏回帰係数=-401.6日、 $P = 0.042$ ）であった。

また図 2-8に開発着手ラグの重回帰分析の結果を示す。開発着手ラグの重回帰分析には、日本独自開発、コンパニオン診断、オーファン申請、バイオ医薬品、ブリッジング戦略、海外オリジン化合物、細胞障害性抗がん剤を説明変数とするモデルが選択された。

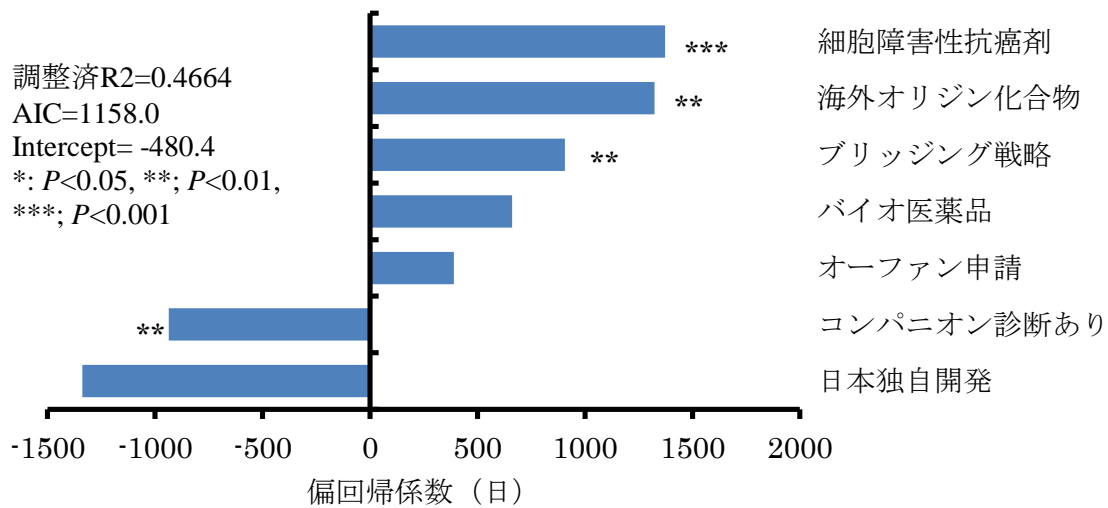


図 2-8. 日米の開発着手ラグに関する AIC 基準に基づく重回帰分析

開発着手を遅くする方向に影響する要因として、統計学的有意であった要因は、”化合物が細胞障害性抗がん剤”であること（偏回帰係数=1372.3日、 $P<0.001$ ）、”ブリッジング戦略を取っていること”（偏回帰係数=907.3日、 $P=0.001$ ）、”海外オリジンの化合物であること”（偏回帰係数=402.7日、 $P=0.002$ ）があった。また開発着手を早くする方向に影響する要因として大きく、有意差があるものとして”コンパニオン診断薬を使用すること”（偏回帰係数=-935.7日、 $P=0.007$ ）があった。

さらに図 2-9に審査期間に関する重回帰分析の結果を示す。審査期間に関する重回帰分析には、FDA breakthrough therapy指定、公知申請、海外データ利用、優先審査、オーファン申請、未承認薬会議等開発推奨制度、開発会社（外資系）、ピボタル試験症例数、患者数の多いがん、市販後全例調査あり、ブリッジング戦略を説明変数とするモデルが選択された。

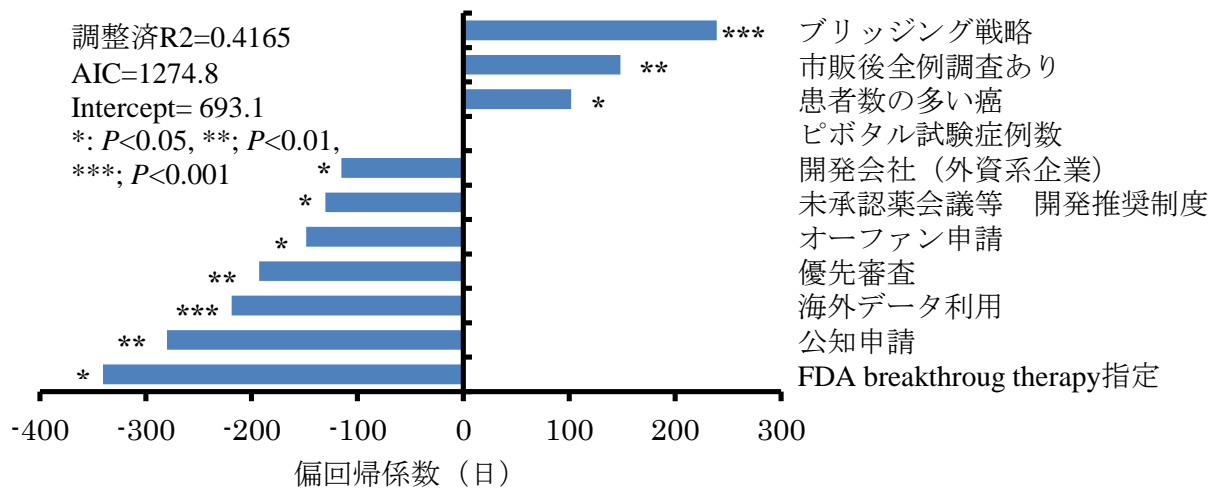


図 2-9. 日本の審査期間に関する AIC 基準に基づく重回帰分析

審査期間を長くする方向に影響する要因として、有意差のあるものは、”ブリッジング戦略” (偏回帰係数=239.4日, $P < 0.001$) , ”市販後全例調査が承認条件” (偏回帰係数=141.2日, $P = 0.0064$) , “ガイドラインで定められる患者数の多いがん腫” (偏回帰係数=101.9日, $P = 0.030$) であった。また審査期間を短くする方向に影響する要因として、有意差のあるものは、”FDAでbreakthrough therapy designationを指定されていること” (偏回帰係数=-340.4日, $P = 0.016$) , ”公知申請” (偏回帰係数=-280.0日, $P = 0.001$) , ”海外データの活用” (偏回帰係数=218.8日, $P = 0.001$) , ”優先審査” (偏回帰係数=-193.0日, $P = 0.001$) , ”オーファン申請 (偏回帰係数=-148.5日, $P = 0.012$) , ”未承認薬検討会議等の開発奨励制度で検討されていること” (偏回帰係数=-130.4日, $P = 0.029$) , ”申請者が外資系企業であること” (偏回帰係数=-115.2日, $P = 0.012$) があった。

以上、これまで重回帰分析によって、解析された結果をまとめるために、表 2-5に日本と米国の承認ラグ、開発着手ラグ、審査期間を短縮する要因及び延長する要因の一覧を示した。

表 2-5. 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

	短縮する要因	延長する要因
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 患者数の多いがん腫

2.4 考察

ドラッグラグに関する研究は、全ての治療領域を対象にする研究も、特定の治療領域を対象にする研究も、これまでは新有効性医薬品（NME; new molecular entities）のみを対象にするものがほとんどであった [2-3,2-16,2-19–2-21]。この研究では日本で承認された抗がん剤の申請の中で、iNDAとして申請されるNMEだけではなく、追加適応として申請されるsNDAのどちらも扱った初めての研究である。加えて、日本と欧米のドラッグラグが話題になった21世紀以降、2014年までの13年間という比較的長期間のデータを包括的に取り扱ったものである。この間に日本では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 [2-16]、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にはなっていないことがわかった。一方で2014年には世界に先駆け日本で承認される薬剤（アレクチニブ、ニボルマブ、モガムリズマブ等）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。今後、世界に先駆けて日本で承認を取得する抗がん剤はドラッグラグをマイナス方向に改善していく可能性がある。

今回の著者の研究では、抗がん剤におけるドラッグラグを引き起こす要因も検討した。その結果、日本と米国の承認ラグを短くする要因として“国際共同試験への日本の参加”，“ブリッジング戦略”，“分子標的薬”と“優先審査の指定”を同定した。これらの結果は、これまでの他のドラッグラグの研究で指摘されたいくつかの要因を支持することが多かった。これまでの他の研究からは国際共同試験に日本が参加する機会が増えてきており[2-22]，日本が国際共同試験に参加することがドラッグラグ解消に寄与し[2-23]，海外データの日本の申請データパッケージへの利用が日本のドラッグラグを短くすることが報告されている [2-24,2-25]。また oncology 領域においても，国際共同試験への日本の参加とドラッグラグ短縮との関係は注目されており，Boku らは Gastrointestinal malignancy において，国際共同試験に参加することがドラッグラグを解消する手段になるであろうと提言している [2-26]。また分子標的薬の方が細胞障害性抗がん剤よりもドラッグラグは短いことも報告されている [2-27]。これらの結果はどれも今回の我々の研究の結果を支持するものである。

また著者は開発着手ラグも検討し，“海外オリジンの薬剤であること”，“細胞障害性抗がん剤”，“ブリッジング戦略”が開発着手を遅らせることがわかった。これらの報告も，これまで報告された，日本の会社オリジンの薬剤はドラッグラグが少なく [2-28]，ドラッグラグを引き起こしているのは外資系の薬剤である [2-29]という他の報告を支持するものである。

一方で，著者はこれまで報告されていない事実も発見した。今回の研究では，ブリッジング戦略は，承認ラグは短くする方向に働くが，開発着手は遅くする方向に働き（あるいは開発着手が遅いため，ブリッジング戦略を選択する），審査期間は長くする方向に働く，ということを見出した。即ち，ブリッジング戦略は開発着手は遅く，審査も時間がかかるが，臨床試験の数が少なく，臨床試験にかかる期間が短いために最終的にドラッグラグの解消に繋がる可能性が示唆された。また興味深いことに，今回の研究でコンパニオン診断薬の使用が開発着手ラグを小さくすることがわかった。コンパニオン診断薬を用いる precision medicine を指向する薬剤は，PMDA も日本における開発を医薬品の開発初期から促進しており [2-30]，日本も含めた世界同時開発がドラッグラグを小さくしている可能性がある。

今回の研究で示したように，日本における抗がん剤は 2001 年以降，precision medicine を指向した分子標的薬が増えて，開発のスタイルは日本独自で臨床試験を行うような開発戦略から，日本でのブリッジング試験を行い，海外データを利用する，ブリッジング戦略に移行し，2000 年代中頃にブリッジング戦略はピークとなった。その後，国際共同試験に関するガイドライン通知などに伴い，国際共同試験へ日本が参加する戦略が主流となった。これらのトレンドにはアカデミア，行政，産業界のそれぞれが常に変化に対応するよう努力し，結果として，日本と米国間のドラッグラグが確実に減り，審査期間も短くなってきたものと考えている。従って，ドラッグラグの長さは短くなり，以前ほどの問題はないと考えられる [2-31]。一方で，今回の研究では，抗がん剤のドラッグラグは 2014 年に承認された薬剤で中央値 258 日と，以前に比べて短くはなっているが，0 にはなっておらず，ドラッグラグは今日も存在することも明らかになった。

抗がん剤の審査期間に関しては日本において，ピーク時の 2005 年に中央値 732 日（24.4 ヶ月）であったが，2013 年には 190 日（6.3 ヶ月）と劇的な改善を示していることがわかった。著者の研究以前の抗がん剤の承認審査の期間の経緯を振り返ってみると，審査期間の短縮には日本の薬事当局の審査組織

の変遷が影響していることが示唆される。日本における医薬品の承認審査は、以前は厚生省 (MHLW) が行っていた。厚生省が審査をしていた当時の審査期間に関するデータを調査したところ、1990年～1997年の日本の抗がん剤の申請から承認までの期間の中央値が41.1±9.4ヶ月であった[2-32]。その後、1997年7月に医薬品医療機器審査センター (PMDEC) が設立され、薬学系専門家、臨床医師、非臨床専門家、統計専門家によるチーム審査が始まった。1997年7月～2001年12月に承認された抗がん剤の審査期間の中央値は14.5ヶ月 (range, 3.9-26.5ヶ月) と、それ以前に比べて、大きく短縮された[2-32]。2004年にPMDAが設立され、PMDAはPMDECの行っていたチーム審査による審査を継続した上で、人員の補充拡大を行った[2-33]。設立時の中期計画 (mid term plan) において、PMDAは効率的な審査体制の確立を目指し、人員増加、業務改善を行い、迅速な審査を実施することを目標に掲げた。今回のデータからは、PMDA設立直後の2005年は審査期間が一時的に長くなっているが、著者はこれは、PMDA設立当初の移行に伴う影響と、それまでの積み残しの案件の処理が重なり、このようになったものと推察している。その後は審査期間は着実に短くなっていった。さらに2009年4月の中期計画においてPMDAはドラッグラグ解消に向けた審査迅速化を目標とし、審査期間に関して数値目標を掲げ、数値目標の達成を意識し審査期間短縮を一貫して行ってきた[2-34, 2-35]。今回の著者のデータは2014年のiNDAの承認期間が289.4日 (9.6ヶ月)、sNDAの承認期間が276.8日 (9.2か月) であり、PMDAのiNDAの審査期間の目標値である通常申請12ヶ月/優先審査9ヶ月に比べても短いことがわかった。これらは重篤な疾患であるがんを対象にする抗がん剤に対するPMDAの審査期間短縮への積極的な努力の結果であるとも考えられる。一方で、今回の研究においては、同じ薬剤の審査期間をFDAと比べてみた。2001年～2014年の審査ラグの中央値は178.0日 (5.9ヶ月)、2014年の審査ラグの中央値は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もわかった。FDAの抗がん剤審査においては、特に優先審査 (priority review) に指定された抗がん剤で審査期間が100日間未満のものがあり、これらの薬剤の寄与が大きいと考えられた。その結果、PMDAの審査期間よりも、さらに短い審査期間で審査されていると推察される。

また今回の私の研究では、日本の抗がん剤における審査期間に影響する要因を検討した。その結果、審査期間を短くする要因として、“公知申請”、“優先審査”、“オーファン申請”、“未承認薬検討会議等の開発奨励制度で検討されていること”、“FDAでbreakthrough therapy designationを指定されていること”、“海外データの活用”、“申請者が外資系企業であること”を同定した。これまでも全ての領域の薬剤を対象にした研究において、海外データの利用や優先審査が審査期間を短くすることは知られている[2-36, 2-37]。また公知申請がドラッグラグを短くすることも知られている[2-16]。これらの発見は、これまでの他のドラッグラグの研究で指摘されたいくつかの要因を支持することが多かった。また抗がん剤は審査期間を短くする要因である、優先審査、公知申請、オーファン申請、未承認薬検討会等の指定を複数種類も受けることが多いことから、短い審査期間となっていると考えられる。

一方で、外資系の会社が申請者であることやFDAのbreakthrough therapy designationが審査期間を短くする要因であることもわかった。このことは即ち、日本の規制当局が、海外規制当局の審査を参考にし、日本の審査を早くしていたことが示唆される。

また審査期間を長くする要因として“ブリッジング戦略”、“市販後全例調査が承認条件”、“ガイドラインで定められる患者数の多いがん腫”であることが挙げられた。本研究では、ブリッジング戦略は開

発着手が遅く、開発開始ラグがあり、審査期間も長い、日本において実施する臨床試験の数が少なく、臨床試験にかかる期間が短いために最終的にドラッグラグの解消に繋がる可能性を示唆しており、ドラッグラグの要因にはならないことが明らかにされている[2-38-2-40]。市販後全例調査の必要な場合は治験中での日本における臨床安全性データの不足が考えられる[2-41]。その場合、安全性データなどに関して審査当局チームより、数多い照会事項が与えられ、申請者と審査当局チームとの間で回答のやりとりに時間がかかったことが推察される。また患者数の多いがん腫に関しては、ガイドラインにおいて延命効果を検討した第Ⅲ相試験の提出が求められているが[2-36]、患者数の多いがん腫において半分以上の抗がん剤はsurvivalをエンドポイントにしていなかったことがわかっている[2-17]。従って、規制要件を満たすか否かの議論がなされ、審査に時間がかかったと私は推察している。

日本の薬事規制当局、PMDAは審査ラグ短縮に向けて努力を続けてきた。その結果、抗がん剤の審査においてFDAとの審査ラグは依然存在はしているが、審査期間そのものはPMDA設立以前に比べて、劇的に短くなってきた。今後、先駆け申請などによる日本発の開発が行われることも想定される。欧米の審査よりも先に日本において抗がん剤の承認審査が行われる際に、日本の抗がん剤の承認審査は諸外国から自立していかなければならないと私は考えている。2014年にはアレクチニブ、ニボルマブ、モガムリズマブ等の世界に先駆け、日本で最初に承認される薬剤も登場した。今後も先駆け承認される薬剤の登場は大きく期待される。そのような中、日本発のinnovativeな抗がん剤に対する患者のアクセスが遅れるようなことは、あってはならない。日本のregulatory authorityにさらなるチャレンジを著者は期待している。

この研究には以下の限界が考えられる。この研究は承認された抗がん剤のみを対象にしており、承認取り下げ、開発中止になった抗がん剤は対象にしていない。また日本と米国の違いを取り上げたが、EU 他国の承認情報を検討していない。この点に関しては今後、さらに検討を進めたい。またこの研究は後づけの研究で前向き研究でないため、今後さらなる研究結果を待ちたい。

2.5 小括

- ✓ 2001年から2014年までに日本で承認された抗がん剤120件の特徴を検討した。この13年間で分子標的薬が増えてきて、開発方法はブリッジング戦略から国際共同試験に参加する世界同時開発へと変化してきた。それらの変化とともに米国と日本のドラッグラグは短縮し、2014年に承認された薬剤で258日と1年未満に減少した。一方で、ドラッグラグは短くはなっているが、0にはなっていないことも明らかになった。
- ✓ 2014年には世界に先駆け日本で最初に承認される薬剤も登場し、ドラッグラグを直接かつ大きく減少させる抗がん剤も出てきている。
- ✓ 審査期間はピーク時の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。
- ✓ FDAとの審査期間を比べてみたところ、2001年～2014年の審査ラグの中央値は178.0日(5.9ヶ月)、2014年の審査ラグの中央値は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。FDAはPMDAの審査期間よりも、さらに短い期間で審査していると推察

された。

- ✓ 日本の規制当局の承認審査は欧米とのドラッグラグを短縮するという目標を掲げ、努力を重ねてきた。その結果、大きな成果を上げるに至っている。今後は日本で世界に先駆けた承認を達成するためにも、諸外国から自立した審査を行いながら、さらに審査期間を短くし、欧米との審査ラグをなくすよう努力する必要があると考える。
- ✓ 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、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。
- ✓ 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。

次章からは、グローバル開発、国際共同試験を行う上で重要な **ethnic difference** に関して承認用量に関する研究を行った。

3. 抗がん剤の承認用量に関する日本と欧米の比較 —第 I 相試験の最大耐用量との関連について—

3.1 緒言

日本と欧米における医薬品の承認用量が異なることはこれまで多数の薬剤で知られており、日本の薬剤の約 1/3 は承認用量が欧米と異なるという報告もある [3-1]。承認用量の違いが日本人と欧米人で見られる場合、多くの場合は日本人の用量が欧米人よりも低く設定されている。その理由は内因性民族的要因(intrinsic ethnic factors)と外因性民族的要因(extrinsic ethnic factors)のどちらも考えられており、これまでにいくつか検討されてきた。理由として考えられるものは、日本人と欧米人の体格差 [3-1]、日本人と欧米人の薬物動態に関する ethnic difference に基づく投与量と血中濃度の相違 [3-2,3-3]、臨床効果及び安全性に対する日本人と欧米人の感受性の違い[3-1]に加えて、推奨用量に関する日本及び欧米の薬事規制当局の考え方の相違 [3-1,3-4]、そして開発手順の相違 [3-3,3-4]などが挙げられてきた。さらに日本では安全性をより重要視し、強調するが、米国では有効性をより重要視し、強調するため最大耐用量 (MTD; Maximum Tolerated Doses) に近い用量を臨床推奨用量とする傾向があるとの指摘もある [3-1]。

抗がん剤においても日本の抗がん剤の用量が欧米よりも低く設定されることはこれまで良くみられたことであった。例えば、カペシタビン [3-5]、イリノテカン [3-6]、ドセタキセル [3-7]、サリドマイド [3-8,3-9]、ビカルタミド [3-10,3-11,3-12]など多くの抗がん剤では日本人と欧米人の間の忍容性、MTD や安全性が異なることから日本の承認用量が欧米よりも低かった。

最近、分子標的薬ががん治療の場に現れ、これまでの細胞障害性の抗がん剤とは安全性のプロファイルが異なり、有効性と安全性のマージンの広い抗がん剤も出てきている。これら分子標的抗がん剤は、今後、抗がん剤の主流になっていくと考えられるが、分子標的抗がん剤の承認用量における日本と欧米の違いはこれまであまり検討されたことがなく、報告がない。医薬品の開発は今後さらに日本も含めて世界同時開発が進められると考えられ、承認用量の違いは今後さらに検討すべき課題であると考えられる。

本章では医薬品開発の先端をリードする領域の一つであり、日本においてグローバルな臨床開発や国際共同試験が最も多く行われている抗がん剤 [3-13] の開発の中で、今後の主役となる分子標的薬の承認用量や MTD に日本と欧米の違いがあるかどうかを調査・研究し、その背景及び原因を探ることを目的として研究を行った。

3.2 方法

日本において抗悪性腫瘍薬として承認された新医薬品 (NME; New Molecular Entities) を対象に研究を行った。NME に限定した理由は抗がん剤の第 I 相試験はがん腫を限定せずに全がん腫を対象に行うことが多く、追加適応時にはそのがん腫対象の第 I 相試験を行わずに第 II 相試験を実施することも多いからである。最新版の日本の添付文書、審査報告書、承認用量、MTD に関する情報は医薬品医療機

器総合機構 (PMDA) が公表しているデータベース web site(<http://www.pmda.go.jp/english/index.html>) をもとに調査を行った。米国と欧州の package inserts と regulatory information は the Food and Drug Administration (<http://www.fda.gov>) と European Medicines Agency (<http://www.ema.europa.eu>) web sites からそれぞれ調査を行った。それぞれの薬剤の情報、適応症、用法用量、開発の経緯、戦略、申請 (NDA; new drug administration) 時のデータパッケージ、第 I 相試験における MTD 及び最大許容量 (MAD; Maximum Accepted Doses)、用量制限毒性 (DLT ; Dose Limiting Toxicity)、第 I 相試験の成績、用量検討試験における用量、薬物動態試験の成績及びその検討、ethnic difference に関する検討等は PMDA の審査報告書をもとに調査した。調査は 2001 年 7 月から 2013 年 7 月までの 12 年間に承認された NME に関して行い、効能・効果追加や用法用量変更などの supplemental NDA (sNDA) は調査の対象としなかった。また抗腫瘍効果を目的にした薬剤のみを対象にし、良性腫瘍を対象にしたものあるいは前癌病変を対象にしたもの、緩和ケアを行う目的の薬剤 (麻薬性鎮痛薬等) は対象から除外した。

抗がん剤の作用機序 (MoA) に関しては以下のように分類した。

分子標的抗がん剤 (molecularly targeted drugs) とは MoA としてある分子をターゲットにすることが明らかな抗がん剤と定義した。細胞障害性抗がん剤 (cytotoxic drugs) とは代謝拮抗剤、アルキル化剤、微小管作用剤、白金製剤等の細胞障害性の抗がん剤である。ホルモン剤 (内分泌治療剤; hormonal drugs) はホルモンを介して作用を表す抗がん剤である。

MTD の比較に関しては以下のように定義し、4 つに分類した。

"同じ (same) "とは日本の第 I 相試験において決定した MTD が米国あるいは EU で実施された第 I 相試験において決定した MTD と同じであった場合。"異なる (different) "とは日本及び欧米において同じ用量範囲で第 I 相試験が実施された結果、MTD に到達し得なかった場合。"異なる (different) "とは日本及び欧米において第 I 相試験の MTD が異なる場合。"比較的できない (incommensurable) "は両極 (日本及び欧米) で実施した第 I 相試験の用量範囲が異なるため比較できない場合 (例えば米国の第 I 相試験で実施した高用量まで日本の第 I 相試験で検討していない場合など) である。

3.3 結果

3.3.1 日本と欧米における抗がん剤の承認用量の違い

日本と欧米における抗がん剤の承認用量の違いを調査するために、まず 2001 年から 2013 年までに日本で承認され、かつ米国、欧州においても承認された悪性腫瘍に適応を持つ NMEs を調べた。その結果、12 年間に日本で承認された抗がん剤の NMEs は 40 剤であった。さらに 40 剤の抗がん剤の種類を MoA 別に内訳を検討した。12 年間に承認された 40 剤の抗がん剤の種類の内訳は分子標的薬が 21 剤、細胞障害性抗がん剤が 13 剤、ホルモン剤が 3 剤、その他が 3 剤であった。その他の内訳はワクチン、放射性医薬品等であった (図 3-1)。

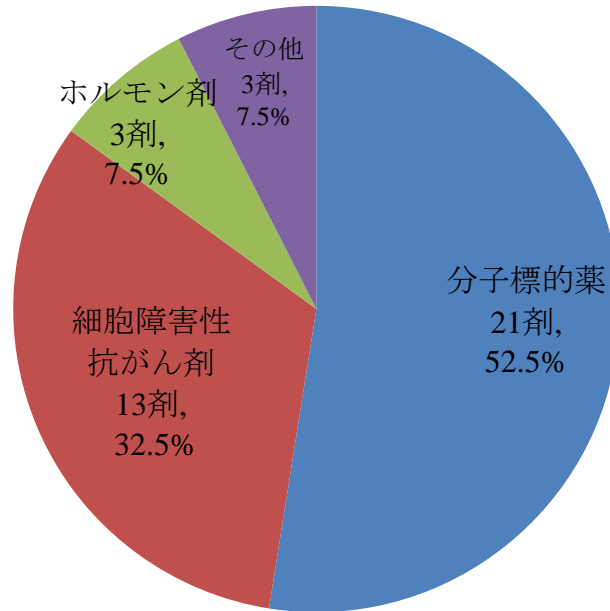


図 3-1. 2001 年～2013 年に日本において承認された新規抗がん剤の作用機序別分類

さらに 40 薬剤の NMEs の日本の承認用量を米国あるいは欧州の承認用量と比較してみた。日米欧で承認用量が異なるものは 5 剤 (12.5%) で 31 剤 (77.5%) は承認用量が日米欧で同じであった。また 4 剤 (10.0%) は欧米で承認されていない薬剤であった。細胞障害性の抗がん剤では 13 剤中 4 剤 (30.8%) が日本と欧米で承認用量が異なるのに対して、分子標的薬では全ての薬剤 (21 剤中 21 剤) が日米欧で承認用量が同じであった (表 3-1)。これらの結果は MoA の種類別の検討において有意な差があり (P=0.0011, Fisher's Exact Test), 分子標的薬と細胞障害性抗がん剤の間には有意な差があった (P=0.0003, Fisher's Exact Test)。

表 3-1. 日本及び欧米における抗がん剤の承認用量の違い

	同じ	異なる	米国・欧州では 未承認	合計
分子標的薬	21 (100%)	0	0	21
細胞障害性抗がん剤	6 (46.2%)	4 (30.8%)	3 (23.1%)	13
ホルモン剤	3 (100.0%)	0	0	3
その他	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	3
合計	31 (77.5%)	5 (12.5%)	4 (10.0%)	40

Fisher's Exact Test P=0.0011

3.3.2 日本と欧米における承認用量と MTD の比較

前項において悪性腫瘍に適応を有する最近の分子標的薬は承認用量が同じであることがわかったが、次に MTD の日米欧の違いを検討した。

その結果、21 剤の分子標的薬の MTD の違いのパターンは図 3-2 に示す以下の 3 つのパターンに分類されることがわかった。

- ① 日本と欧米で MTD が異なるもの (different)
- ② 日本と欧米で MTD が異なるもの (same or not different)
- 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 (incommensurable)

さらに詳細を見ると、“MTD が異なるもの”の中に日本及び欧米において MTD に到達し得なかった薬剤が 8 剤あり、加えて“MTD が比較できないもの”は日本において MTD に達しなかったものであり、その 9 剤を加えると、計 17 剤 (80.9%) が日本人で MTD に到達し得なかった薬剤であった。

表 3-2 に 21 剤の分子標的薬の MTD と承認用量の日米欧の比較一覧を示し、MTD の違いのパターンのより詳細を図 3-2 の番号を用い、以下に記載する。

まず、日本人で MTD に到達し得なかった上記 17 剤は②-(2)、③-(1)、③-(2)であり、分子標的抗がん剤 21 剤中 17 剤は日本人での MTD が認められなかった。

① -(1)

“日本と欧米で MTD が異なるもの”の 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。MTD の異なる 2 薬剤はラパチニブとテムシロリムスであり、どちらも日本人の MTD の方が、欧米人の MTD よりも低く、日本人の MTD の方が欧米人よりも高い薬剤はなかった。

② -(1)

日本人と欧米人の“MTD が異なるもの”の中の同じ (same) であった 2 剤 (9.5%) についてみると、この 2 薬剤はソラフェニブとスニチニブであり、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。

③ -(2)

日本人と欧米人で“MTD が異なる”薬剤の中で、日本及び欧米において MTD に到達しえ得なかった 8 剤のうち、5 剤は欧米の第 I 相試験で DLT が発現し、MTD を求めた後、欧米よりも狭い用量範囲 (欧米の MTD よりも低い用量を上限とした) で日本人の第 I 相試験を行ったものであり、その結果、日本人での MTD が求められていないものであった。残り 3 薬剤は欧米でも MTD が求められていないが、欧米よりも狭い用量範囲で日本の第 I 相試験が行われた薬剤であった。

③-(1)

9 剤 (③) は日本の第 I 相試験で実施した用量範囲と欧米の第 I 相試験で実施した用量範囲が異なるため, ”MTD の比較ができない”とされた. その 9 個の薬剤のうち, 8 個の薬剤は日本の第 I 相試験の方が欧米の第 I 相試験よりも最高用量が低かった. その結果, 日本の第 I 相試験においては MTD に達しなかった.

③-(2)

9 個の薬剤 (③) のうち残り 1 個の薬剤はクリゾチニブである. この薬剤の場合は特殊で欧米で患者を対象にした第 I 相試験を実施した後, 日本で健常成人男子を対象により広い用量範囲において第 I 相試験が実施された.

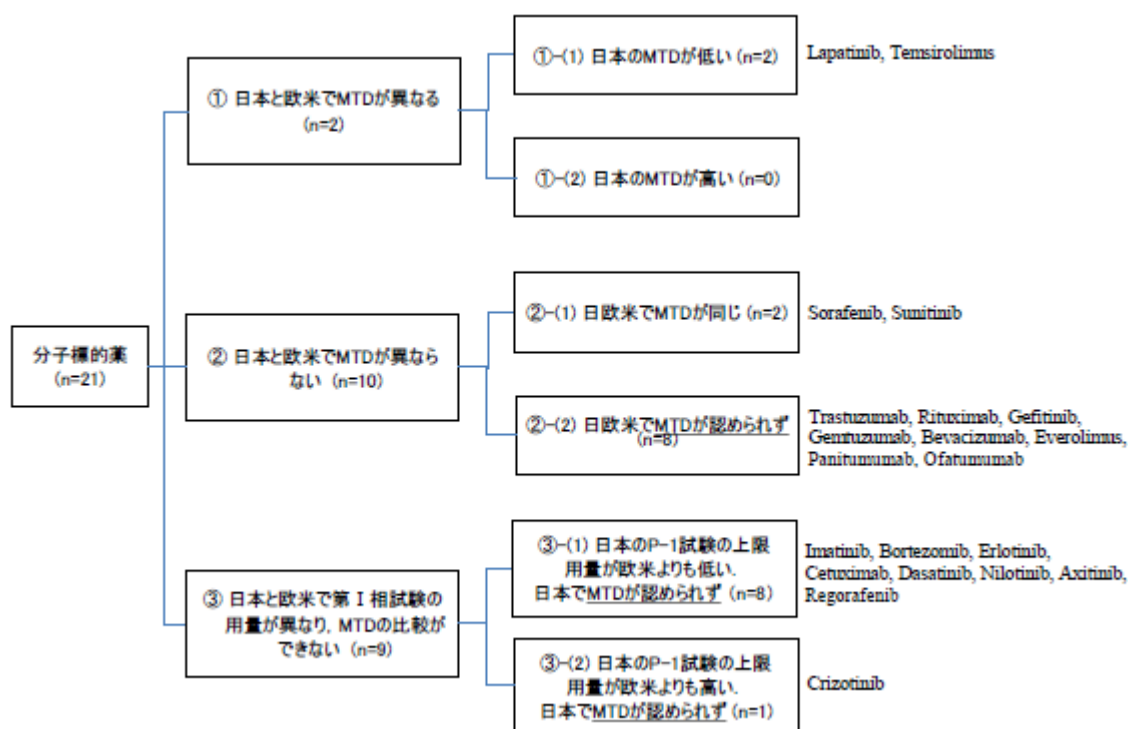


図 3-2. 分子標的抗がん剤の日本と欧米における最大耐用量 (MTD) の違いに関するパターン分類

またこれら 21 薬剤の日本における開発戦略はブリッジング戦略が 15 薬剤, キャッチアップ戦略(日本での小規模第 I 相試験実施後, 第 III 相試験あるいはピボタル試験を米国/欧州/アジアとの国際共同試験として行う strategy)が 6 薬剤であった. また日本独自で開発を行うフル開発戦略を選択した薬剤は 1 剤もなかった.

表 3-3 に悪性腫瘍に適応を有する細胞障害性抗がん剤, ホルモン剤の承認用量と MTD を示す. 5 薬剤で日本と欧米の承認用量が異なった. MTD に関してはカペシタビンとイブリツモマブが日本人において MTD が欧米人よりも低かった. サリドマイドに関しては日本で臨床試験を実施する際に安全性に関する懸念が強調された結果, 欧米人よりも低い用量を最初から選択した. またテモゾロミドは

欧州における chemotherapy-naïve patients に対する MTD が日本及び米国よりも高い。その結果、この特殊な患者集団に対して 2 極で異なる承認用量が設定された。三酸化ヒ素 (Arsenic trioxide) は有効性の観点からは日本と欧州は同用量であったが、安全性の観点から日本では投与期間が短く設定された。

表 3-2. 日本と欧米における分子標的抗がん剤の最大耐用量(MTD)と承認用量の比較

Generic Name	Dose of P1 in JP	MTD in Japan	Dose of P1 in US/EU	MTD in US/EU	Difference in MTD	Difference in Approval Doses	Development Style	Approval Year
Trastuzumab	1, 2, 4, 8mg/kg	>8mg/kg	10, 50, 100, 250, 500mg	>500mg	no difference	same	bridging	2001
Rituximab	250, 375 mg/m ²	>375 mg/m ²	125, 250, 375mg/m ²	>375mg/m ²	no difference	same	bridging	2001
Imatinib	200, 400, 600mg	>600mg	85, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 1000mg	>1000mg	incommensurable	same	bridging	2001
Gefitinib	50, 100, 225, 400, 525, 700mg	>700mg	50, 100, 150, 225, 300, 400, 525, 700mg	>700mg	no difference	same	catch up	2002
Gemtuzumab ozogamicin	6, 7.5, 9mg/m ²	>9mg/m ²	0.25, 0.5, 1, 2, 4, 5, 6, 9mg/m ²	>9mg/m ²	no difference	same	bridging	2005
Bortezomib	0.7, 1.0, 1.3mg/m ²	>1.3mg/m ²	0.13~1.6mg/m ²	1.6mg/m ²	incommensurable	same	bridging	2006
Bevacizumab	3, 5, 10mg/kg	>10mg/kg	0.1, 0.3, 1, 3, 10mg/kg	>10mg/kg	no difference	same	bridging	2007
Erlotinib	50, 100, 150mg/day, 3 weeks on, 1 week off	>150mg	25, 50, 100mg/day, 3days on 4days off 50, 100, 150, 200mg/day, 3weeks on 1week off	200mg	incommensurable	same	bridging	2007
Sorafenib	100, 200, 400, 600mg	400mg	50, 100, 200, 400, 600, 800mg	400mg	same	same	bridging	2008
Sunitinib	25, 50, 75mg	50mg	25, 50, 75mg	50mg	same	same	bridging	2008
Cetuximab	100 - 500mg/m ² →100 - 250 mg/m ²	>250mg/m ² (loading)	250 - 400mg/m ² →250 - 350mg/m ²	>350mg/m ² (loading)	incommensurable	same	bridging	2008
Dasatinib	50mg, 70mg, 90mg QD	>90mg QD	15, 30, 50, 75, 105, 140, 180mg QD 25, 35, 50, 70, 90mg BID	>180mg QD	incommensurable	same	bridging	2009
Nilotinib	200, 400mg QD, 400mg BID	>400mg BID	50, 100, 200, 400, 600, 800, 1200mg QD, 400, 600mg BID	600mg BID	incommensurable	same	bridging	2009
Lapatinib	900, 1200, 1600, 1800mg	1800mg	175, 375, 675, 900, 1200, 1600, 1800mg	>1800mg	different	same	bridging	2009
Everolimus	2.5, 5, 10mg/day	>10mg/day	5, 10, 20, 30, 50, 70mg/week, 5, 10mg/day	>10mg/day	no difference	same	catch up	2010
Panitumumab	2.5mg/kg/week, 6mg/kg/2weeks, 9mg/kg/3weeks	>9mg/3weeks	0.01~ 5mg/kg/week, 6mg/kg/2weeks, 9mg/kg/3weeks	>9mg/3weeks	no difference	same	catch up	2010
Temsirolimus	15, 45mg/m ²	15mg/m ²	7.5 - 220mg/m ²	>220 mg/m ²	different	same	bridging	2010
Crizotinib	150, 250, 400mg SD Healthy Volunteer	>400mg SD	15, 100, 200mg QD, 200, 250, 300mg BID Solid Tumor Patients	>300mg BID	incommensurable	same	catch up	2012
Axitinib	5, 7, 10mg SD, 5mg BID	>5mg BID	10, 15mg QD, 5, 10, 20, 30mg BID	10mg BID	incommensurable	same	catch up	2012
Ofatumumab	300, 500, 1000mg/week	>1000mg/week	100, 300, 500, 700, 1000mg/week	>1000mg/week	no difference	same	bridging	2013
Regorafenib	160mg/week, 3 weeks on/1 week off	>160mg	10, 30, 60, 120, 160, 220mg 3 weeks on/ 1 week off	220mg	incommensurable	same	catch up	2013

JP, Japan; MTD, maximum tolerated dose; P1, phase 1 study; QD, quaque die; BID, bis in die; SD, single dosing

表 3-3. 日本と欧米における細胞障害性抗がん剤、ホルモン剤の抗がん剤の最大耐用量 (MTD) と承認用量の違い

Generic Name	Dose of P1 in JP	MTD in Japan	Dose of P1 in US/EU	MTD in US/EU	Difference in MTD	Difference in Approval Doses	Development Style	Approval Year
Cytotoxic Drugs								
Cladribine	0.06, 0.09mg/kg	>0.09mg/kg	0.09 - 0.26mg/kg	0.13mg/kg	incommensurable	same	bridging	2002
Amrubicin	LC; 40, 45, 50mg/m ² BC; 60, 90, 120, 150mg/m ²	LC; 50mg/m ² BC; 150mg/m ²	-	-	incommensurable	not approved in US/EU	full development	2002
Capecitabine	502, 1004, 1657, 2510mg/m ² /da	2510mg/m ²	EU 502, 1004, 1657, 2510, 3000, 3514mg/m ² /day	3000mg/m ² /day	different	different (lower in Japan)	full development	2003
Talaporfin sodium	40, 66, 100mg/m ²	>100mg/m ²	0.5, 1.0, 1.65, 2.5, 3.5, 4.5, 6.0, 8.0mg/kg	>8.0mg/kg	incommensurable	not approved in US/EU	full development	2003
Arsenic trioxide	0.15mg/kg/day, up to 60 days	>0.15mg/kg	5, 10, 15mg/body/day, up to 60 days	>15mg/body	incommensurable	different (dosing duration)	public knowledge-based application	2004
Oxaiplatin	monotherapy: 20mg - 180mg/m ² combination: 85mg/m ²	monotherapy; 180mg/m ² combination; 85mg/m ²	60-130mg/m ²	>130mg/m ²	incommensurable	same	bridging	2005
Temozolomide	150mg/m ²	>150mg/m ²	EU; 100,150,200,250mg/m ²	EU Chemo-naive; 200mg/m ² Post-chemo; 150mg/m ²	incommensurable	different (lower in Japan)	bridging	2006
Pemetrexed	300, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1200mg/m ²	1200mg/m ²	150 - 600mg/m ²	not reached	incommensurable	same	bridging	2007
Nelarabine	-	-	Adult; 1200, 1500, 1800, 2200, 2500, 2900mg/m ² , day1,3,5	2500mg/m ²	incommensurable	same	bridging	2007
Thalidomide	100 - 400mg	>400mg	200 - 800mg	>800mg	incommensurable	different (lower in Japan)	bridging	2008
Miriplatin	6, 12, 20mg/ml, up to 6ml arterial infusion	>20mg/ml	-	-	incommensurable	not approved in US/EU	full development	2009
Lenalidomide	10, 25mg	25mg	5, 10, 25, 50mg	25mg	same	same	bridging	2010
Eribulin	0.7, 1.0, 1.4, 2.0mg/m ² /3 weeks	2.0mg/m ²	0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 2.8, 4.0mg/m ² / 3weeks, div.	2.0mg/m ²	same	same	bridging	2011
Hormonal Drugs								
Exemestane	0.5, 2.5, 10, 25, 50mg	>50mg	0.5 - 600mg	>600mg	incommensurable	same	bridging	2002
Retozole	0.25, 1mg, 2.5mg	>2.5mg	0.1, 0.5, 2.5mg	> 2.5mg	no difference	same	bridging	2006
Degarelix	160mg, 200mg, 240mg	>240mg	0.5 - 320mg	>320mg	incommensurable	same	bridging	2012

3.3.3 Case Study

以下に日本人と欧米人で MTD の異なった二つの薬剤に関して、MTD が異なった背景及び承認用量が日本及び欧米で同じとなった背景を探るために、開発の経緯の詳細を記載する。

3.3.3.1 Case 1 ; ラパチニブ

承認用法・用量は3極で同じで”カペシタビンとの併用においてラパチニブ 1,250mg を1日1回、経口投与する”。MTD に関しては欧米では MTD に達せず、日本では MTD が 1,800mg と日本人で低い MTD となった。

臨床開発はまず米国及び欧州で健常人を対象とした第 I 相試験の後、2003 年までに単剤治療による固形がんを対象とした第 I 相試験及び転移性乳癌を対象とした第 II 相が開始されたが、その後は併用療法を中心とした臨床開発に切り替えた。2002 年より乳癌患者を対象にラパチニブとカペシタビンの併用投与による第 I 相試験が実施され、2004 年よりトラスツズマブの治療歴を有する ErbB2 過剰発現の乳癌患者を対象としてカペシタビンに対するラパチニブの上乗せ効果を検証することを目的とした第 III 相試験 (EGF100151) が行われた。2006 年 9 月に米国でラパチニブの承認申請が行われた。

日本では 2002 年 10 月より固形がん患者を対象にラパチニブ 単剤治療による第 I 相試験が行われ、その後、乳癌患者を対象とした第 II 相試験が実施された。2007 年 6 月から乳癌患者を対象にラパチニブとカペシタビンの併用投与による第 I / II 相試験が行われ、2009 年 2 月に国内で承認申請が行われた。単剤治療の固形がん患者対象の欧米第 I 相試験では 500,650,900,1200,1600,1800mg を1日1回21日間投与し、MTD を検討したが、DLT は認められなかった。国内第 I 相試験では 900,1200,1600,1800mg を1日1回21日間連続投与し MTD を検討した。DLT は Grade3 の下痢で 1800mg において 6 例中 2 例に出現し、1800mg が MTD とされた。第 II 相試験の単剤治療の推奨用量 (recommended dose) は欧米と同様の 1500mg と決定された。

欧米においてカペシタビンとの併用第 I 相試験が行われ、ラパチニブ 750mg~1500g、カペシタビン 750~1250mg/m² の範囲で MTD が検討された。ラパチニブ 1500mg、カペシタビン 1000mg/m² 群で 2 例に DLT (Grade3 の下痢及び Grade3 の発疹) が認められたことから推奨用量はラパチニブ 1250mg+カペシタビン 100mg/m² と決定された。日本では欧米の recommended dose 1 用量で併用第 I / II 相試験が行われ、忍容性が確認された。

単剤治療の MTD の差異の原因については審査報告書では言及されていない。カペシタビンとの併用第 I / II 相試験においては国内外で明らかな差は認められていない。また日本人と非日本人における PK パラメータに大きな違いはない。ラパチニブの承認は単剤での承認ではなく、カペシタビンとの併用条件下での承認である。

3.3.3.2 Case 2 ; テムシロリムス

承認用法・用量は3極で同じで”テムシロリムス 25mg を1週間に1回, 30~60分かけて点滴静脈内投与する“。MTDは欧米では220mg/m²まで達せず, 決定されていない。日本人で45mg/m²未満と日本人が低い。

開発はまず欧州で固形がん対照の第I相試験(101-EU)が実施された後, 米国で腎細胞癌を対象に単剤の第II相試験(200-US), 次いで腎細胞癌を対象に Interferon (IFN) との併用第II相試験(124-US)が実施された。欧米ではその後テムシロリムスにIFNを併用した群, 併用しない群, IFN単独の第III相試験(304-WW)が実施された。

日本では124-US試験実施中に固形がん患者を対象に第I相試験(131-JA)が開始された。その後, 米国にてテムシロリムス承認後に日本, 韓国, 中国において国際共同第II相試験(2217-AP)が実施された。開発過程において投与量が体表面積による補正用量から固定用量に変更された。

欧州における第I相試験(101-EU)では開始用量を7.5mg/m²とし, 220mg/m²まで検討したがMTDに達しなかった。220mg/m²をMAD(最大許容量)とした。DLTも認められなかった。日本における第I相試験(131-JA)では当初は165mg/m²まで増量する計画であったが, 45mg/m²コホートでGrade3の有害事象が3例中2例(下痢, 口内炎)が発現したため, 45mg/m²は忍容でない投与量とされた。

その後, アジア国際共同試験(2217-AP)を実施。その試験の計画時においてMTDの差異の理由・原因が明らかにされないまま, 海外第III相試験(304-WW)において使用された忍容性の不明な(15mg/m²を超える)25mgが日本人にも投与される設定であったが, 15mg/m²を超える用量での忍容性も検討するデザインに変更され, 20mg/m²投与群と25mg/body投与群で有効性, 安全性が検討された。

MTDの差異の原因については組み入れられた患者の年齢(日本人が高い)と下痢に対する対症療法の違いがsponsorにより説明されている。日本人と非日本人におけるPKパラメータに大きな違いはない。

3.4 考察(欧米との国際比較を中心として)

3.4.1 医薬品の承認用量の日本と欧米の比較

何故, 日本と欧米における医薬品の承認用量の違いが生じるのであろうか? 臨床的効果が得られ, 安全性が確認された用量の中から至適用量が選択されるというステップは医薬品の開発においてどの地域においても, どの領域の薬剤においても共通である。しかし実際には地域ごとに投与開始用量, 至適用量, 用量調節方法, 最高投与量などについて異なった選択がされる可能性がある。その理由としては体格差 [3-1], ethnic difference や体重・代謝酵素に基づく投与量と血中濃度の相違 [3-2,3-3], 臨床効果及び安全性に対する感受性の違い [3-1], 開発手順の相違(ブリッジング試験, 国際共同試験の実施やその地域独自の開発の実施など) [3-3,3-4], 推奨用量に関するその地域の薬事規制当局の考え方の相違, 医師を始めとする医療従事者の至適用量に対する考え方の相違 [3-1,3-4]などが考えられる。さらに日本では有効性よりも安全性を重視することから低い用量が臨床推奨用量となり, 欧米で

は有効性を重視することから MTD に近い用量を臨床推奨用量とし、より高い有効性を追求する傾向があるとされている [3-1]。その結果、市販後に安全性に問題が生じて用量を下げることが多いとの報告もある [3-14,3-15]。

3.4.2 抗がん剤における日米欧の承認用量の比較

抗がん剤においてはこれまでは細胞障害性の抗がん剤が臨床現場の主役で、有効性と安全性のマージンが狭い薬剤が多かった。細胞障害性の抗がん剤においては、前述の欧米型の推奨用量設定のように、より高い有効性を追求すると同時に、MTD という安全性の限界に近い用量を臨床推奨用量とする傾向があった。これまでの抗がん剤開発の進め方では、まずがん患者を対象に忍容性を検討する第 I 相試験を実施し、MTD を見つける。その後第 II 相で安全性が許容される最大の用量を用いて有効性を検討するといった方法で開発が行われてきた。そのため体格の小さい日本人では忍容性が欧米人に比べ低いために欧米と同じ最大耐用量が用いることができず、承認用量が日本で低く設定される場合があった。実際、日本の抗がん剤の用量が欧米よりも低く設定されることこれまで良く見られたことであった [3-5-3-12]。特に海外と日本の初期臨床試験における MTD の違いから用量が異なることから安全性に違いが現れ、承認用量が異なる抗がん剤があった。今回の研究においても 2001 年～2013 年の間に日本において承認された抗がん剤の細胞障害性抗がん剤 13 薬剤のうち 4 薬剤 (30.8%) が日本の承認用量が欧米に比較して異なることがわかった。

3.4.3 分子標的薬における MTD, 承認用量の違い

21 世紀になって、分子標的薬が臨床開発の場に現れ、これまでの細胞障害性の抗がん剤と異なり、有効性と安全性のマージンの広い薬剤が登場した。そこで私は現在臨床現場に登場している分子標的薬の抗がん剤では有効性と安全性のマージンが広く、日本人と欧米人における MTD の違いも承認用量の違いはないのではないかと仮説を立てた。

本章では分子標的薬の抗がん剤の MTD の違いが日本と欧米でみられているか否か、また承認用量に日本と欧米で違いがあるかどうかを調査し、その違いの背景及び原因を探ることを目的とした。そして分子標的薬が承認され始めた 2001 年以降の抗がん剤に関して MTD 及び承認用量の違いの調査・研究を行った。結果は 2001 年から 2013 年までに日本で承認された抗がん剤において、細胞障害性の抗がん剤は約 30% が日米欧の承認用量が異なったのに対して、分子標的薬は全て日米欧の承認用量が同じであった。しかし MTD に関して検討したところ、分子標的薬に関しても日米欧三極で全ての薬剤が同じというわけではなかった。第 I 相試験の MTD の日本人と欧米人の違いに関しては 3 つのパターンに分類することができた (図 3-2)。

一つ目のパターンは日本の第 I 相試験で決定された MTD が欧米で決定された MTD と異なるケースである。このパターンは理論的に 2 つのケースが考えられ、日本人の MTD が欧米人の MTD より低いケースとその逆である。今回の研究ではラパチニブ とテムシロリムスがこのパターンに該当し、両薬剤とも日本人の方が欧米人に比べ MTD は低かったが、日本人と欧米人との用量を慎重に検討し、欧米と同様の用量に承認用量が決定された。ラパチニブの単剤治療における MTD は欧米人よりも低かったが、推奨用

法用量はこの MTD よりも低い用量でカペシタビンとの併用で投与するというものであった。またテムシロリムスの MTD も当初日本人が低く、国際共同試験 (Global Clinical Trial; GCT) で使用する中間用量の安全性を日本人で検討していなかった。GCT に日本が参加するにあたり中間用量の安全性の検討を再度行い、GCT に参画した。

二つ目のパターンは MTD に違いがみられない “no difference in MTD” パターンである。このパターンにも二つのケースがある。最初のケースは欧米も日本もほぼ同じ用量で第 I 相試験が実施され、その結果、MTD が同じになったというケースである。今回の検討ではソラフェニブとスニチニブがこのパターンに該当する。これらの薬剤では DLT の種類は若干の違いがみられたものの、ほぼ同様の toxicity が観察された。このパターンでは民族差が検討された結果、日本人と欧米人に similarity が認められたと考えられるケースである。もう一つのケースは欧米においても日本においても第 I 相試験で MTD に達しないというケースで 8 薬剤あった。このケースは私が当初想定したケースで、分子標的薬は従来の細胞障害性抗がん剤に比べて efficacy-safety マージンが広いために第 I 相試験において検討した用量の中では忍容性に問題がなかった。これらの薬剤の至適用量は MTD だけをもとに設定するのではなく、有効性、pharmacodynamics マーカーも加味して決定され、日米欧同じ用量となった [3-15]。

三つ目のパターンは日本の第 I 相試験と欧米の第 I 相試験で実施した用量範囲が異なるために MTD が比較できないというパターンである。このパターンのほとんどの抗がん剤 (クリゾチニブを除く) が日本の第 I 相試験の検討用量範囲が欧米よりも狭く、上限用量が低い。このパターンは開発ストラテジーが MTD に影響したと考えられるものである。即ちブリッジングあるいは catch up の開発戦略において日本が欧米の後追いで臨床試験を実施した結果、海外の RD (第 II 相試験以降の推奨用量) を上限用量とした日本人での第 I 相試験を実施した結果、MTD に到達しなかったと考えられる。より詳細を説明すると、日本の第 I 相試験は欧米の第 I 相試験のデザイン・結果をもとに計画される。日本の第 I 相試験の最高用量は欧米で DLT が発現した用量よりも下の用量が設定され、用量群も欧米よりも少なく設定される。この結果、その抗がん剤に対する人種差が日本人と欧米人で大きくなければ、DLT が発現することなく、日本人での MTD に到達し得ずに日本人の MTD が求められない。その後、欧米の行う第 III 相試験やピボタル試験の GCT に日本も参加し、欧米人と同じ臨床推奨用量を日本人に投与される。第 III 相試験 あるいはピボタル試験終了後、日本は欧米とほぼ同時に NDA (new drug administration) を PMDA に行う。このケースは日本と欧米のドラッグラグの解消には有効で、国際共同試験のガイドライン [3-16] が日本で通知された 2007 年以降、このケースは増え始めた。2012 年では全ての医薬品の 14% 弱がピボタル試験を国際共同試験で行っているとの報告もある [3-17]。

さらに MTD のこの 3 つのパターンをみると、日本及び欧米において MTD に到達し得なかった薬剤が 8 剤あり、加えて欧米で DLT を認めた用量まで日本の第 I 相試験において検討されず、日本人の MTD に達し得なかった 9 剤を加えると、計 17 剤が日本人での MTD を認められておらず、80.9% の分子標的薬の日本人での第 I 相試験において、MTD に到達し得なかったという結果を得た。

3.4.4 世界規模の臨床開発

ICH が 1990 年代に提唱されて以降, 日本の医薬品開発は急速に global 化してきている [3-16 - 3-20]. また日本だけではなく, FDA においても非米国で行われた臨床試験の結果を承認申請に用いることは増えてきている [3-21]. 国際的な臨床開発を考える上で用法・用量に関する議論は非常に重要であり, これまでも抗がん剤の承認用量が日本と欧米で異なることはいくつか問題があった. 例えば対照薬として用いる抗がん剤の用量が異なるために日本が国際共同試験に参加できずに開発が遅れる原因となったり, ブリッジング戦略においては海外臨床試験データの日本の承認データパッケージへの外挿が容易にできないという問題などである. 具体的には卵巣がんに対するドセタキセルの用量は当初欧米と異なり $70\text{mg}/\text{m}^2$ の用量で承認されたが, その後, 国際共同試験の標準治療として使用する場合には日本が試験に参加できないとの問題があり, サノフィアヴェンティス社は欧米と同じ $75\text{mg}/\text{m}^2$ の追加用量の申請を行った [3-22]. 医薬品の開発は今後さらに世界同時開発で進められると考えられ, 抗がん剤においてもアジアと欧米を含む多地域において同時に臨床開発が実施されることも多く行われると期待されている [3-23 - 3-25]. また分子標的薬においても有効性, 安全性マージンの狭い薬剤もあり, 体格が小さく安全性の sensitivity の高い日本人やアジア人で安全性を早期に検討することはその後の国際共同臨床試験を実施する上で重要な情報を得ることにもなるとも考えられる [3-26]. しかし一方で, 抗体薬等においては国際共同試験開始前の日本人での第 I 相試験は不要との考えや [3-27], 平成 26 年 10 月 27 日には「国際共同試験開始前の日本人での第 I 相試験の実施に関する基本的考え方」についての事務連絡があり, 日本人における第 I 相試験の実施の是非については, ケースバイケースで検討し得る旨の通知が出された [3-28]. 今回, 分子標的薬において日本人での第 I 相試験において MTD に到達しえないものが 17 剤 (80.9%) と 80% 以上に上ることから, 分子標的薬においては, 従来の一律に MTD を求める抗がん剤の第 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 相試験を省略できる可能性があることが示唆された.

3.5 小括

- ✓ 2001 年から 2013 年までに日本で承認された悪性腫瘍に適応を持つ NMEs 40 個に関して日本, 米国, 欧州の承認用量を調査した.
- ✓ 細胞障害性の抗がん剤では 13 薬剤中 4 薬剤 (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 薬剤中全てが日米欧で承認用量が同じであった.
- ✓ 日本及び欧米において 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 DLT の内容も日本人と欧米人とほぼ同様であった.

- ✓ 分子標的薬のうち2剤が日本人と欧米人で MTD が異なった。MTD の異なる 2 薬剤はラパチニブと Temsitorims であり，どちらも日本人の MTD の方が，欧米人の MTD よりも低く，日本人の MTD の方が欧米人よりも高い薬剤はなかった。
- ✓ 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 に到達しえないものが 80.9% に上ることから，抗がん剤で行われてきた従来の一様に 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 相試験を省略できる可能性があることが示唆された。

次章では，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して，抗がん剤ガイドラインの改訂前後のエンドポイントに関する研究を行った。

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

ー日本における抗がん剤のピボタル臨床試験におけるエンドポイントー

4.1 緒言

1章で述べたように、日本における抗がん剤臨床開発に対するガイドラインとしては1991年2月に通知された抗悪性腫瘍薬の臨床評価に関するガイドライン [4-1]が最初の規制である。過去には、このガイドラインに従い、主に奏効率 (response rate) をエンドポイントにした第Ⅱ相試験の成績を薬事規制当局は受け入れ、抗がん剤は承認されていた。しかし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が行われ [4-2,4-3]、2006年4月に抗悪性腫瘍薬の改訂ガイドラインが施行された。改訂ガイドラインでは患者数が多いがん腫 (major cancer) として非小細胞肺癌、胃癌、大腸癌、乳癌が例示され、少なくとも患者数の多いがん腫においては承認申請時に全生存率 (overall survival ; OS) に代表される延命効果をエンドポイントにする第Ⅲ相試験の成績を提出することが必須とされた。

OS はがんの臨床試験におけるハードエンドポイントとして、疑う余地もなく gold standard である [4-4-4-6]。日本の PMDA だけではなく、FDA、EMA などの先進諸国の薬事規制当局は、現在のところ、抗がん剤の承認申請時 (NDA) の際の臨床データパッケージに含まれるピボタルな臨床試験のエンドポイントとして OS を求め、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 [4-7-4-11]。

OS は validate する必要もないほどの確固たるハードエンドポイントであるが、OS をエンドポイントに臨床試験を実施する場合の問題点は、他のエンドポイントを用いる場合に比べて、試験規模が大きくなり、年単位の期間がかかることである。長期の医薬品開発期間と莫大なコストがかかり、典型的な医薬品開発は最初の化合物の発見から薬事承認までに15年と10億ドルがかかると言われている [4-12]。従って、OS に代わるサロゲートエンドポイントを用いてがんの臨床試験が実施できれば、臨床試験を早く、小規模に完了することができ、早く承認申請できるという多大な利益があり、さらには新しい治療薬が早く患者のもとに届けることができるベネフィットが想定される。

本章では日本における抗がん剤承認時のピボタルな臨床試験のエンドポイントを網羅的に調査し、日本の薬事規制当局である PMDA の承認要件としてのサロゲートエンドポイントの受け入れに及ぼす potential factor の検討を行った。

4.2 方法

4.2.1 対象にした抗がん剤

本研究では日本において承認された全ての抗がん剤のうち、全身投与を目的にした抗がん剤で、新有効成分含有医薬品として申請されたものと、新効能医薬品として申請されたものを対象にした。また対象は PMDA の web site に審査報告書が公表された2001年4月以降に申請された抗がん剤を対象にし、2014年4月までに承認された薬剤を対象にした。薬剤は最初に抗がん剤としてではなく、他の領域の新有効成分含有医薬品として承認されたものも対象にした。仮に非がんの領域で新有効成分含

有医薬品として承認された薬剤で、その後、がん領域で承認された薬剤は追加適応として新効能医薬品として取り扱った。複数のがん腫の適応症（効能効果）が同時に承認された場合は、それぞれを一つずつとして扱った。また良性腫瘍を対象にしたものあるいは前癌病変を対象にしたもの、緩和ケアを行う目的の薬剤（麻薬性鎮痛薬等）は対象から除外した。同一の効能効果に対する新用法及び新用量医薬品に関する申請は対象から除外した。

4.2.2 データの収集及び取扱い

承認審査開発方法に関するデータは主にPMDAの web site (<http://www.pmda.go.jp/english/index.html>) 等、公的に入手可能なものから入手した。未承認薬使用問題検討会議 (the Investigative Panel Study Group on the Problems Concerning Use of Unapproved Drugs) または医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 (the Investigational Committee on Medically Necessary Unapproved Drugs and Off-Label Use Drugs) で取り上げられた薬剤は会議資料も参照した。公知申請 (public knowledge-based application) の薬剤は公知申請に関わる資料 (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/iryuhoken/topics/110202-01.html>) も参照した。抗がん剤の作用機序に関しては以下のように分類した。

分子標的抗がん剤とは作用機序としてある分子をターゲットにすることが明らかな抗がん剤と定義した。細胞障害性抗がん剤とは代謝拮抗剤、アルキル化剤、微小管作用剤、白金製剤等の細胞障害性の抗がん剤である。ホルモン剤（内分泌治療剤）はホルモンを介して作用を表す抗がん剤である。

開発ストラテジーに関しては、国際共同戦略、ブリッジング戦略、独自開発、公知申請の4つに分類した。国際共同戦略は国際共同試験（Global Clinical Trial；GCT）の実施を行うが、開発初期から日本も世界同時開発を行う戦略と日本で小規模の第Ⅰ相試験を実施した後に国際共同第Ⅲ相試験に参加するキャッチアップ戦略を含む。ブリッジング戦略は日本で薬物動態（PK）あるいは薬動力学（PD）等のブリッジング試験を実施し、主に海外で実施されたピボタル臨床試験の成績を外挿し、日本の臨床データパッケージを構成する戦略である。独自開発は日本独自で第Ⅰ相試験から第Ⅲ相試験までフル開発する方法である。公知申請は公知申請のガイドラインに基づき、ほとんどの場合、既に実施された海外の臨床試験あるいは医師主導の臨床試験等を利用し、追加の臨床試験の実施なしに臨床データパッケージを構成し、承認申請を行う戦略である。

エンドポイントの調査研究に際しては、各適応症につき、各一つのピボタル臨床試験を同定し、その臨床試験のエンドポイントを使用した。ピボタル臨床試験とは第Ⅲ相試験、最も多数の患者を対象にした臨床試験、最も relevant な臨床試験とした。またプライマリーエンドポイントがはっきりしなかったり、複数ある場合、次のヒエラルキーに従い、臨床試験開始前に予め設定された基準に合致したかどうかを検討した。

- ① 延命効果（例, OS, median survival, 3-year survival）
- ② 症状（例, clinical benefit response；痛み）
- ③ time-to event (progression-free survival；PFS, time to progression；TTP, time to recurrence)
- ④ 奏効率（例, 腫瘍縮小効果；hematologic response；寛解率）

例えば OS で有意差がなく、PFS で有意差があった場合に承認された薬剤は PFS をもとに承認されたとした。奏効率には血液がんにおける hematologic response 等も含んだ。

米国の薬事規制当局に関する情報はおもに FDA の web site (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/>)から入手した。

4.2.3 統計解析方法

患者数の多いがん腫 (major cancer) と多くないがん腫 (not major cancer) においてカテゴリー別の 2x2 表においては Fisher's exact test を使用して検定を行った。また生存とサロゲートエンドポイントに関して potential factor を検討する際には logistic regression models を使用した。このモデルに基づき、オッズ比 (odds ratio ; OR) と 95% 信頼区間 (confidence intervals ; CI) を算出した。

4.3 結果

4.3.1 抗がん剤の承認に用いられたエンドポイントの変遷

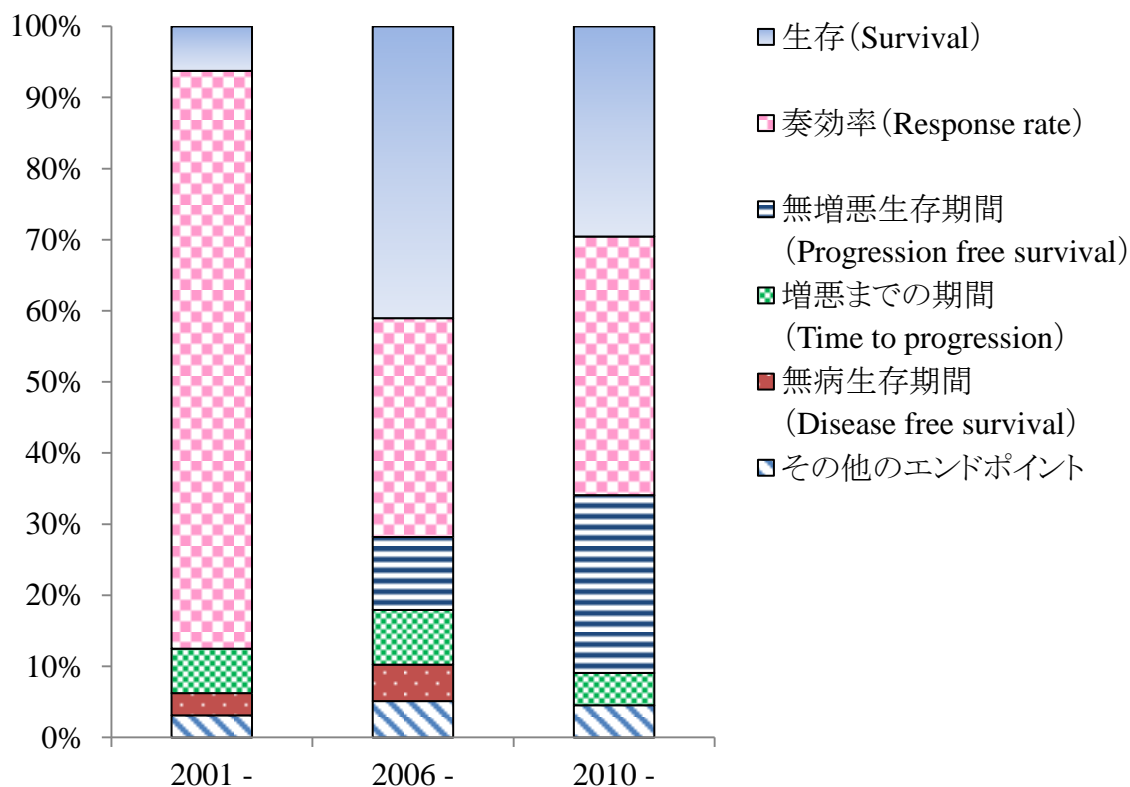
表 4-1 に抗がん剤のガイドラインが改訂された 2006 年 3 月までと 2006 年 4 月以降に申請された抗がん剤の承認時使用された ピボタル試験のエンドポイントの変遷を示す。承認申請時の臨床データパッケージに含まれていた臨床試験のうち第Ⅲ相試験あるいは最も症例数の多い試験を ピボタル試験と定義し、その試験で使用されていたエンドポイントを調査した。ガイドラインの改訂前は 80% 以上のピボタルな臨床試験のプライマリーエンドポイントが奏効率であった。ガイドライン改訂後、最も頻繁に使用されたプライマリーエンドポイントは生存で、申請された抗がん剤のうち 34.9% が生存をエンドポイントにしていた。またその次は奏効率で 33.7% であった。Quality of life (QOL) あるいは patient reported outcome (PRO) をピボタル臨床試験のプライマリーエンドポイントに用いた薬剤は 1 剤もなかった。

表 4-1. 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

また、生存以外のエンドポイントをサロゲートエンドポイントと定義し、2x2表で比較したところ、有意な違いが認められた($P=0.002$, Fisher's Exact test, 図4-1, 表4-2).



- 2001- : 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
- 2006- : 2006年4月以降申請され、2010年3月までに申請された抗がん剤
- 2010- : 2010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

図 4-1. 抗がん剤の承認を支持するエンドポイントの日本における変遷

表 4-2. 抗がん剤ガイドライン改訂前後の日本における抗がん剤の承認を支持した

エンドポイントの生存とサロゲートエンドポイントの違い

	ガイドライン改訂前 ^a		ガイドライン改訂後 ^b		合計		Fisher's Exact Test P-value
	N	%	N	%	N	%	
生存(Survival)	2	6.3	29	34.9	31	27.0	0.002
サロゲート エンドポイント	30	93.7	54	65.1	84	73.0	
合計	32	100.0	83	100.0	115	100.0	

Survival をプライマリーエンドポイントにした ピボタル臨床試験を実施した抗がん剤とその他のエンドポイントをプライマリーエンドポイントにした ピボタル臨床試験を実施した抗がん剤の数と割合を示した。

a: 2001年4月(審査報告書がPMDAのweb siteに掲載され始めた月)～2006年3月(抗がん剤の改訂ガイドライン施行前)までに合計32件の抗がん剤の承認が得られた。

b: 2006年4月(抗がん剤の改訂ガイドライン施行後)～2014年4月までに合計83件の抗がん剤の承認が得られた。

4.3.2 抗がん剤ガイドライン改訂後に日本で承認申請された抗がん剤

抗悪性腫瘍薬の臨床評価に関するガイドライン改訂が発行となった2006年4月1日以降に申請された抗がん剤を調査した。2014年4月30日までに55薬剤、83件の承認申請が日本で承認された。表4-3に83件の承認の適応がん腫を示す。日本の改訂ガイドラインで患者数の多いがん(major cancer)とされた非小細胞肺癌(NSCLC)、胃癌(GC)、大腸癌(CRC)、乳癌(BC)は全体の30.1%を占めた。その他に多いがん腫としては腎細胞癌(RCC)、前立腺癌(PC)、非ホジキンリンパ腫(NHL)がそれぞれ5件(6.0%)、卵巣癌(OC)、慢性骨髄性白血病(CML)がそれぞれ4件(4.8%)であった。1件のみのがん腫に関してはその他の固形がんかその他の血液がんのいずれかに振り分けた。

表 4-3. 日本において承認されたがんの薬剤のがんの種類(2006 年～2014 年)

	がん腫	N	(%)
患者数の多いがん腫 (major cancer) (N=25)	乳癌 Breast cancer	10	(12.0%)
	非小細胞肺癌 Non-small cell lung cancer	7	(8.4%)
	大腸癌 Colorectal cancer	5	(6.0%)
	胃癌 Gastric cancer	3	(3.6%)
患者数の多くないがん腫 (not major cancer) (N=58)	腎癌 Renal cell carcinoma	5	(6.0%)
	前立腺癌 Prostate cancer	5	(6.0%)
	非ホジキンリンパ腫 Non-Hodgkin's lymphoma	5	(6.0%)
	卵巣癌 Ovarian cancer	4	(4.8%)
	慢性骨髄性白血病 Chronic myelogenous leukemia	4	(4.8%)
	子宮頸癌 Cervical cancer	3	(3.6%)
	皮膚癌 Melanoma (phaeochromocytoma)	3	(3.6%)
	多発性骨髄腫 Multiple myeloma	3	(3.6%)
	その他 固形がん Other solid tumors ^a	18	(21.7%)
	その他 血液がん Other hematologic malignancies ^b	8	(9.6%)

2006 年 4 月 1 日以降に承認申請され、2014 年 4 月 30 日までに承認された抗がん剤を集計した。

a: その他固形がん; head and neck cancer, hepatocellular carcinoma, gastrointestinal stromal tumor, pancreatic cancer, pancreatic neuroendocrine tumor, pediatric solid tumor, biliary tract cancer, giant cell tumor, malignant glioma, mesothelioma, subependymal giant cell astrocytoma, and urothelial cancer.

b: その他血液がん; chronic lymphocytic leukemia, myelodysplastic syndrome, acute lymphatic leukemia, chronic eosinophilic leukemia, cutaneous T-cell lymphoma, and T-cell acute lymphoblastic leukemia.

また承認年別の初回申請 (initial NDA ; iNDA) と追加申請 (supplemental NDA ; sNDA) の数の推移を図 4-2 に示す. 2006 年 4 月以降に最初に申請された抗がん剤としては 2006 年 6 月 28 日に iNDA し, 2007 年 1 月 4 日に承認された Pemetrexed である. その後, 毎年約 10 個以上の承認申請が承認されている. 2014 年は 4 月までに承認されたもののみを集計しているため 6 個と少ない.

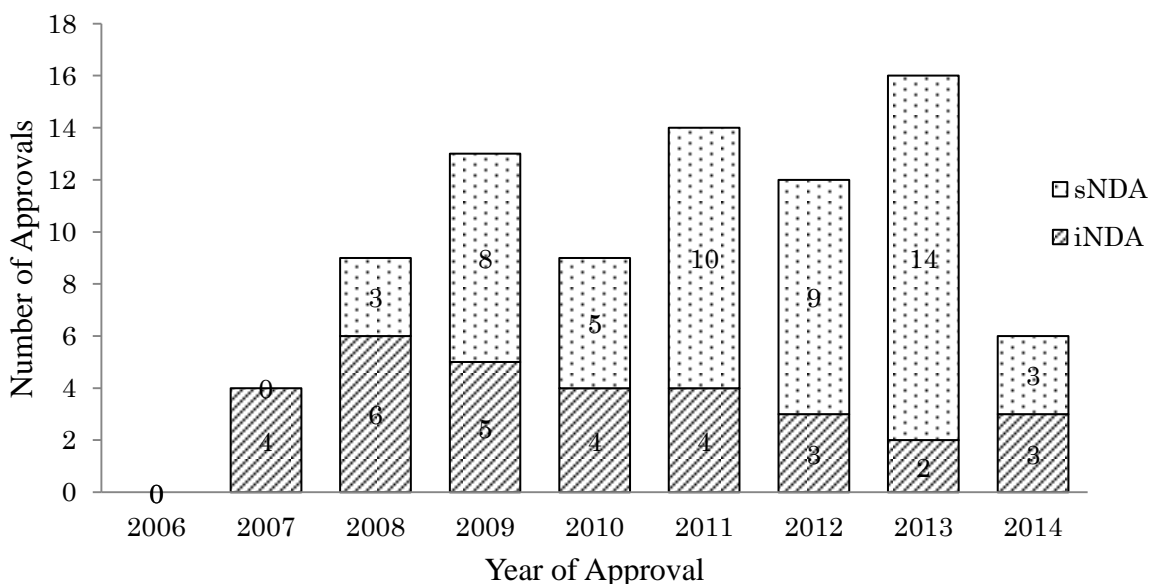


図 4-2. 承認年別の initial NDA (iNDA) と supplemental NDA (sNDA) の数の推移

また表 4-4 に 83 件の承認年, 作用機序, 申請のタイプ, 開発手法, 承認条件の集計結果を示す. 83 件のうち, 31 件が iNDA, 52 件が sNDA であった. iNDA の中でスニチニブ (腎癌, 消化管間質腫瘍; GIST) とダサチニブ (慢性骨髄性白血病, フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病; Ph+ALL) が同時に承認されたため, それぞれ 2 つの iNDA として取り扱っている. 作用機序別では約 50% の承認申請が分子標的薬で最も多く, 次いで細胞障害性抗がん剤が 42% と多かった. その他の抗がん剤に該当する薬剤はワクチンと放射性医薬品であった. 申請の方法としては優先審査を受けたものが 31.3% と最も多く, 次いで通常の申請であった. 開発方法としてはブリッジング戦略が 50% 以上を占めた. 市販後コミットメントとして全例調査を薬事規制当局から指示されたものが 37.3% あった.

表 4-4. 2006 年 4 月以降, 日本において承認申請された抗がん剤の内訳

	項目	N	(%)
申請形態	iNDA	31	(37.3%)
	sNDA	52	(62.7%)
作用機序	分子標的抗がん剤	41	(49.4%)
	細胞障害性抗がん剤	35	(42.2%)
	ホルモン剤	4	(4.8%)
	その他	3	(3.6%)
申請特記	優先審査 / 迅速審査	26	(31.3%)
	通常申請	25	(30.1%)
	オーファン指定	17	(20.5%)
	公知申請	15	(18.1%)
開発戦略	ブリッジング戦略 ^b	47	(56.6%)
	キャッチアップ戦略 ^c	15	(18.1%)
	日本における臨床試験の実施なし ^d	15	(18.1%)
	世界同時開発 ^e	3	(3.6%)
	フル開発 ^f	3	(3.6%)
市販後のコミットメント	全例調査	31	(37.3%)
	その他の臨床試験	4	(4.8%)
	なし	48	(57.8%)

iNDA; initial new drug application, sNDA; supplemental NDA

a: 代謝拮抗剤, アルキル化剤, 微小管作用剤, 白金製剤等

b: 日本以外の国で ピボタル臨床試験を行い, 日本でブリッジング試験を行う開発戦略

c: 日本で小規模な後追い第 I 相試験を行った後に, ピボタルな臨床試験を国際共同試験で行う開発戦略

d: 公知申請による申請で臨床試験を行わない開発戦略

e: 初期段階から世界同時に臨床試験を行う開発戦略

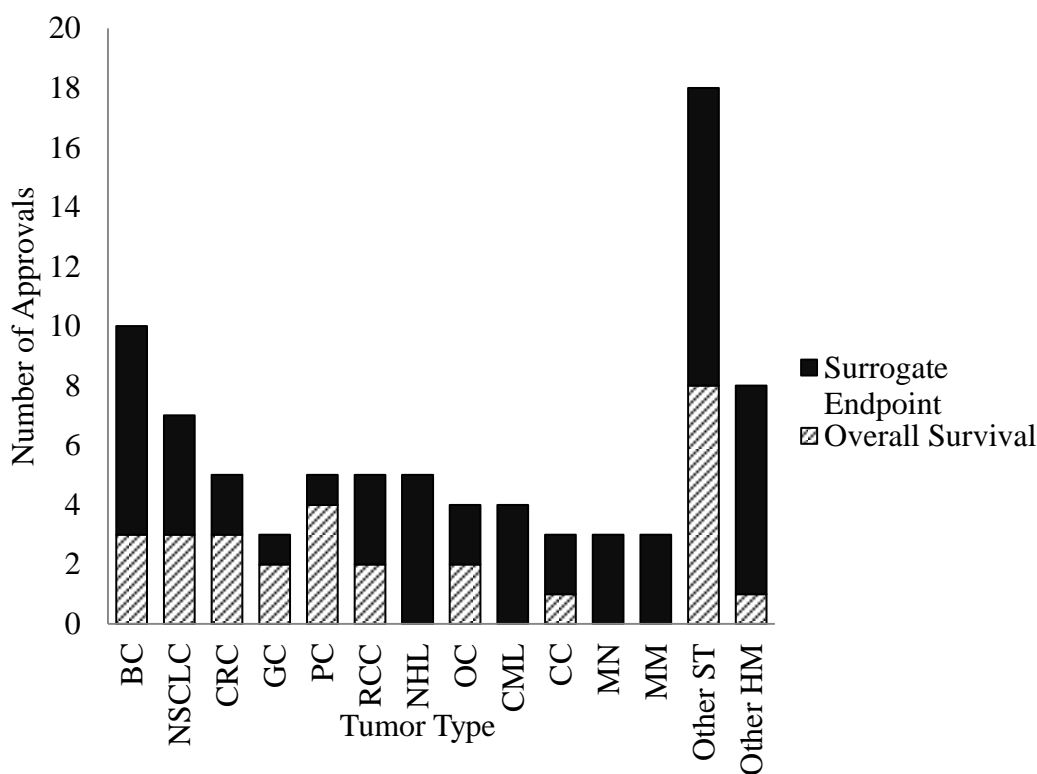
f: 日本でフルに臨床試験を行う開発戦略

4.3.3 日本における抗がん剤の承認を支持するエンドポイント

表 4-5 に患者数の多いがん腫 ; 非小細胞肺癌, 胃癌, 大腸癌, 乳癌等とそれ以外のがん腫におけるエンドポイントのうち, 生存を用いた薬剤とそれ以外のエンドポイントを用いた薬剤の数と割合を示す. 患者数の多い major cancer においては 44% が生存 (survival) をエンドポイントにしていたが, 56% はサロゲート エンドポイントを用いていた. Major cancer とそれ以外のがん腫で survival をエンドポイントにしたか否かについて Fisher 検定をしてみたところ, 有意差はなかった (P=0.31776, Fisher's Exact Test). またがん腫毎のエンドポイントの詳細を図 4-3 に示す.

表 4-5. 患者数の多いがん腫 (major cancer) とそれ以外のがん腫 (not major cancer) におけるエンドポイントのうち、生存 (survival) を用いた薬剤とそれ以外のエンドポイントを用いた薬剤の数と割合

がん腫	生存 (Survival)		サロゲートエンドポイント		合計		Fisher's Exact Test <i>P</i> -value
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	
Major cancers	11	(44.0%)	14	(56.0%)	25	(30.1%)	0.31776
Non-major cancers	18	(31.0%)	40	(69.0%)	58	(69.9%)	
合計	29	(34.9%)	54	(65.1%)	83	(100.0%)	



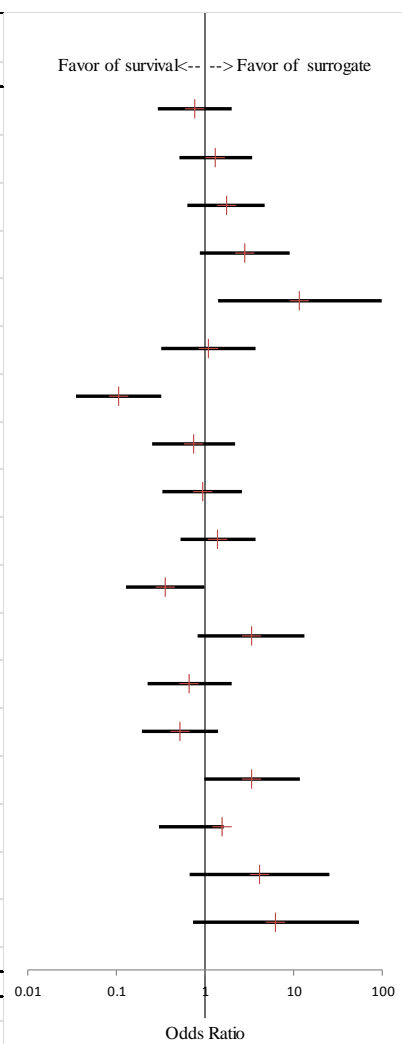
BC, 乳癌 ; breast cancer; NSCLC, 非小細胞肺癌 ; non-small cell lung cancer; CRC, 大腸結腸癌 ; colorectal cancer; GC, 胃癌 ; Gastric cancer; PC, 前立腺癌 ; prostate cancer; RCC, 腎癌 ; renal cell carcinoma; NHL, 非ホジキンリンパ腫 ; non-hodgikin lymphoma; OC, 卵巣癌 ; ovariaan cancer; CML, 慢性骨髄性白血病 ; chronic myelogenous leukemia; CC, 子宮頸癌 ; cervical cancer; MN, 皮膚癌 ; melanoma; MM, 多発性骨髄腫 ; multiple

図 4-3. がんの種類ごとの生存 (survival) を用いた薬剤とそれ以外のエンドポイントを用いた薬剤の数

生存を承認時のピボタル試験のエンドポイントにした抗がん剤の承認申請とサロゲートエンドポイントを承認時のピボタル試験のエンドポイントにした抗がん剤の承認申請の potential factor (risk factor) の内訳を調べた。Potential factors としては承認年, initial/supplemental indication (iNDA/sNDA), 薬剤の作用機序, がん腫 (major cancer/not major cancer), 日本の申請特記(優先審査, 希少医薬品, 公知申請, 未承認薬・適応外薬に関する検討会 等), 適応症のしぼり(治療抵抗性または2次治療以降/ なしまたは1次治療), 開発戦略, ピボタル試験の症例数, 市販後臨床試験, FDA 申請特記 (Fast track, Priority review/Orphan, Accelerated approval, Breakthrough therapy designation), を設定した。それぞれの potential factor について survival 以外のサロゲート エンドポイントを用いたかどうかに関してオッズ比と 95% 信頼区間を求めた(図 4-4)。

検討した potential factors の中で, “日本におけるオーファン指定” と “FDA の accelerated approval 指定” が信頼区間の下限が 1 を超え, 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。また, “日本における優先審査” と “ブリッジング戦略” は信頼区間の上限が 1 を下回り, OS を用いる因子となっていた。

Potential factors		Surrogate endpoint		Survival endpoint		Total		Odds Ratio	95% CI (confidence interval)		Fisher's Exact test P value
		N	%	N	%	N	%		lower limit	higher limit	
NDA	iNDA	19	61.3%	12	38.7%	31	37.3%	0.769	0.305	1.942	0.638
	sNDA	35	67.3%	17	32.7%	52	62.7%				
Mode of action	Molecularly targeted	28	68.3%	13	31.7%	41	49.4%	1.325	0.536	3.279	0.647
	Other type	26	61.9%	16	38.1%	42	50.6%				
Type of cancer	Non-major cancer	40	69.0%	18	31.0%	58	69.9%	1.746	0.665	4.587	0.318
	Major cancer	14	56.0%	11	44.0%	25	30.1%				
Normal NDA in Japan	Yes	20	80.0%	5	20.0%	25	30.1%	2.824	0.930	8.573	0.080
	No	34	58.6%	24	41.4%	58	69.9%				
Orphan designation in Japan	Yes	16	94.1%	1	5.9%	17	20.5%	11.789	1.475	94.223	0.004
	No	38	57.6%	28	42.4%	66	79.5%				
Public knowledge-based application in Japan	Yes	10	66.7%	5	33.3%	15	18.1%	1.091	0.334	3.561	1.000
	No	44	64.7%	24	35.3%	68	81.9%				
Priority review in Japan	Yes	8	30.8%	18	69.2%	26	31.3%	0.106	0.037	0.307	0.000
	No	46	80.7%	11	19.3%	57	68.7%				
Special committee on unapproved drug in Japan	Yes	12	60.0%	8	40.0%	20	24.1%	0.750	0.266	2.115	0.600
	No	42	66.7%	21	33.3%	63	75.9%				
Limitation of Indication	Resistant or 2nd line<	16	64.0%	9	36.0%	25	30.1%	0.936	0.351	2.493	1.000
	Nothing or 1st line	38	65.5%	20	34.5%	58	69.9%				
All case investigation after approval	Yes	23	69.7%	10	30.3%	33	39.8%	1.410	0.553	3.579	0.493
	No	31	62.0%	19	38.0%	50	60.2%				
Development Style 1	Bridging	26	55.3%	21	44.7%	47	56.6%	0.354	0.134	0.937	0.039
	Other style	28	77.8%	8	22.2%	36	43.4%				
Development Style 2	Simultaneous, catch up	15	83.3%	3	16.7%	18	21.7%	3.333	0.877	12.670	0.094
	Other style	39	60.0%	26	40.0%	65	78.3%				
Fast track designation in FDA	Yes	11	57.9%	8	42.1%	19	22.9%	0.672	0.235	1.918	0.585
	No	43	67.2%	21	32.8%	64	77.1%				
Priority review and/or orphan designation in FDA	Yes	27	58.7%	19	41.3%	46	55.4%	0.526	0.207	1.338	0.247
	No	27	73.0%	10	27.0%	37	44.6%				
Accelerated approval designation in FDA	Yes	19	82.6%	4	17.4%	23	27.7%	3.393	1.028	11.199	0.043
	No	35	58.3%	25	41.7%	60	72.3%				
Breakthrough therapy designation in FDA	Yes	1	100%	0	0.0%	1	1.2%	1.547	0.317	1.547	1.000
	No	53	64.6%	29	35.4%	82	98.8%				
FDA approval when Japan approval	Yes	52	67.5%	25	32.5%	77	92.8%	4.160	0.713	24.258	0.171
	No	2	33.3%	4	66.7%	6	7.2%				
Number of patients in pivotal clinical study	less than 100	10	90.9%	1	9.1%	11	13.3%	6.364	0.772	52.466	0.087
	over 100	44	61.1%	28	38.9%	72	86.7%				
Total		54	65.1%	29	34.9%	83	100%				



垂直の線はオッズ比が 1.0 を示す。オッズ比が 1.0 を下回る場合， survival のエンドポイントに favor である。オッズ比が 1.0 を超える場合，サロゲートエンドポイントに favor である。水平の線は 95%信頼区間を示し，上限と下限がそれぞれ線の左先端と右先端である。

図 4-4. 各 potential factor のサロゲートエンドポイントを用いることに対する影響

4.4 考察(米国との比較を中心に)

表 4-6 に日本及び米国における医薬品の開発・承認に関する促進策あるいは迅速化のための制度をまとめた。

表 4-6. 日本及び米国の医薬品の開発・承認に関する促進策または迅速化のための制度一覧

制度	日本	米国
審査制度	<ul style="list-style-type: none"> 優先審査 (迅速審査) 公知申請 	<ul style="list-style-type: none"> Priority review
開発促進制度	<ul style="list-style-type: none"> オーファン医薬品指定 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外使用検討会議 	<ul style="list-style-type: none"> オーファン医薬品指定 Breakthrough therapy designation Fast track designation Accelerated approval (subpart H, subpart E)
規制当局との相談制度	<ul style="list-style-type: none"> 薬事戦略相談 治験相談 	<ul style="list-style-type: none"> Type A, B, C meeting Special Protocol Assessment

また表 4-7 に FDA における抗がん剤のエンドポイントの議論の変遷を示す。米国 FDA においては 1985 年頃から腫瘍縮小効果に基づく奏効率の成績のみでは抗がん剤の承認には不十分で延命効果あるいは臨床的なベネフィットが必要であるとされた [4-13]。1990 年代に入ると重篤で致死的な疾患に対して accelerated approval が適用されるようになり、代替治療のない抗がん剤の臨床試験においては奏効率や progression free survival (PFS) といったエンドポイントが使用され、承認申請時のピボタル試験に用いられるようになった [4-14]。2000 年以降、FDA や NCI で抗がん剤の臨床試験のエンドポイントに関する議論が、活発に行われたが [4-15]、2007 年にいわゆるハードエンドポイントである OS をピボタル試験のエンドポイントとすることが FDA の承認審査における必須条件である旨のガイダンスが発出された [4-16]。その後、サロゲートエンドポイントに関する議論がさらに積極的に行われ、がん腫によっては PFS や disease free survival (DFS), time to progression (TTP) 等がサロゲート エンドポイントとして OS のサロゲートエンドポイントとして validate されているかの検討がなされ [4-17-4-29]、乳癌や大腸癌などではサロゲート エンドポイントを承認時に FDA から認められるようになった [4-30-4-33]。

表 4-7. FDA における抗がん剤のエンドポイントの議論の変遷

1981	WHO criteria (Miller1981,腫瘍縮小)
1985	FDA が腫瘍縮小では承認には不十分。サバイバルか患者症状の改善が必要とする (Johnson JR, J Clin Oncol 21;1404-1411, 2003)
1991	DFS (Disease Free Survival) を乳癌でサロゲートに認める
1992	Accelerated approval が制定
1999	非ホジキンリンパ腫において Cheson の criteria が発表 (Cheson BD J Clin Oncol 17 1244-, 1999)
2000	RECIST ガイドライン
2003	ODAC が NSCLC に対して PFS をエンドポイントとして推奨
2004	ODAC が NDFS を CRC のアジュバンとにエンドポイントとして了承
2006	NCI 非ホジキンリンパ腫で FDG-PET をバイオマーカーとして設定することに関するガイドライン
2007	FDA Oncology 領域の臨床試験におけるエンドポイントに関するガイドライン
2009	RECIST ガイドライン改訂 (ver.1.1)

日本では厚生労働省が 1991 年 2 月に抗悪性腫瘍薬の臨床評価に関するガイドラインを発売した [4-1]。このガイドラインでは、1 章 (1-2 項) でも記述したように、第Ⅱ相試験での早期承認申請を認めるものであった。第Ⅱ相試験のエンドポイントとしては主に奏効率であった。実際には、日本ではしばらく単剤治療で奏効率が 20%程度得られれば、抗がん剤は承認された。旧ガイドラインでは第Ⅲ相試験は承認時の条件に基づき承認後に実施されればよいとされ、承認時にはプロトコルの提出のみが必要とされた。ただし、実際には、承認後に第Ⅲ相試験が行われることはほとんどなかった [4-34]。2005 年頃、米国での oncology の臨床試験におけるエンドポイントに関する議論と連動して、日本の抗悪性腫瘍薬の臨床評価のガイドラインも海外規制当局との共通化が必要との声が高まってきた。その結果、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が 2006 年に行われた。この改訂ガイドラインでは患者数が多いがん腫 (非小細胞肺癌、胃癌、大腸癌、乳癌等) で延命効果を評価する第Ⅲ相試験の成績を承認申請時に提出することを必須とされた。またこのガイドラインが唯一の日本における抗がん剤の承認申請時の日本の規制要求事項となった。

今回のエンドポイントの研究から、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。しかし同様に、奏効率をエンドポイントにした場合も 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。また改訂ガイドラインで患者数の多いがん腫 (major cancer) とされたがん腫においてさえ、半分以上 (56%) の薬剤がサロゲートエンドポイントをもとに承認されていた。サロゲートエンドポイントにより承認される potential factor としては”オーファン指定”と”FDA の accelerated approval 指定”であった。”オーファン指定”が potential factor になった理由は、疾患が希少であるため、自ずと臨床試験の規模に限界があり、さらに試験デザインにも限界があるため、OS ではなく奏効率などのサロゲート エンドポイントをエンドポイントに設定せざるを得ないためと私は考えている。また FDA においても orphan drug designation を受けた抗がん剤は orphan drug designation を受けていない抗がん剤に比較して、OS では

なく奏効率をエンドポイントにした薬剤が多いという報告が米国であり [4-35], この結果は今回の著者の日本の研究の結果とコンシステンシーがある. Accelerated approval に関しては, 適応疾病の重篤性が高い医薬品を対象とした開発支援・促進を目的とした FDA の制度である. 米国 FDA においてはサロゲートエンドポイントを抗がん剤の開発の中で用いることは通常行われており [4-36], accelerated approval の制度ではサロゲートエンドポイントを用いた臨床試験成績の評価が可能かどうかについて FDA と相談することができる[36]. この重篤性の高い疾病を対象にした FDA の accelerated approval 指定においてサロゲート エンドポイントの使用された臨床試験を日本の承認時のサポートデータとしたことが, 今回の研究で相関を得た理由だと考えられる.

また”日本における優先審査”はオッズ比の上限が1を下回り, OSを用いる potential factor となった. この結果を解釈する上で, 日本の優先審査指定は申請後に指定を受けるという仕組みである点が重要である. OS でインパクトのある大きな効果の結果を得た薬剤が優先審査を PMDA から指定を受けやすいため, 著者の研究の結果が得られたものと著者は考えている. また”ブリッジング戦略”もオッズ比の上限が1を下回り, OS を用いる potential factor の一つになった. 海外における OS の robust なデータの存在がブリッジング戦略を推進した理由になったと著者は考えている.

抗がん剤の発展は目覚ましいものがあり, 分子標的薬を代表とされる画期的な薬剤が開発され, それらの画期的な薬剤を一日も早く患者のもとに届けることはグローバルな課題である. 疾患の希少性が高いものや重篤性が高いものに対して日本や米国などの先進諸国において, 開発, 承認審査を加速化する薬事規制当局の制度は複数, 設定されている. 制度に多少の違いはあるが, 例えば日本においてはオーファン指定 [4-37], 優先審査 [4-38], 公知申請 [4-39,4-40], 未承認薬に対する開発促進検討会議 (抗がん剤併用療法に関する検討会, 未承認医薬品使用問題検討会議, 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議等) [4-41]などの優遇措置がある [4-42-4-44], また米国においては accelerated approval, breakthrough therapy designation, priority review などの expedited programs [4-45]が数多くある. FDA においては accelerated approval の制度等において, サロゲートエンドポイントを用いた臨床試験成績の評価が可能かどうかについて FDA と相談することができ, サロゲートエンドポイントを利用した臨床試験を行うことができる [4-36,4-46,4-47]. 日本においては accelerated approval の制度は厳密にはなく, サロゲートエンドポイントの是非について開発中に議論することが一般的ではない. 製薬企業はサロゲート エンドポイントに関して PMDA から臨床試験開始前にアドバイスを得ることが可能であれば, 抗がん剤の臨床試験を OS で行わず, 長期間で大きな規模の臨床試験を実施しないですむ. 一方で, 抗がん剤の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. また患者数の多いがん腫においても 56%でサロゲートエンドポイントを用いた承認がなされていた. このことから日本の規制当局はガイドライン改訂により OS を求める立場を明らかにした後でも, 現在に至るまで, ケースバイケースでサロゲートエンドポイントを“抗がん剤承認時のピボタル臨床試験のエンドポイント”として実際受け入れているものと推察される. 今後, 開発時, 審査時に accelerated program のような expedited program の整備が日本においてもさらに進むことにより, validate されたサロゲートエンドポイントの使用が日本でも推進され, 画期的な薬剤がいち早く患者のもとに届くことを私は望んでいる. 日本の expedited program はドラッグラ

グを解消することが目的で、米国や欧州に追いつくことを前提にしていた。ドラッグラグもほとんどなくなった今、日本で世界に先駆けて承認を取得することも増えてくると予想される。これまでサロゲートエンドポイントに関する議論はなかった。これからこの議論をし、薬事行政・薬事制度の中に仕組みを作ることが oncology drug を日本でいち早く認めるために重要なことだと考える。また accelerated approval や fast track designation といった FDA の制度は審査期間のみではなく開発期間全体を短縮することを目的に作られた制度である。優れた抗がん剤の開発促進及び承認迅速化のためには、このような制度による審査期間を含む開発期間全体を短縮するような仕組み作りも必要だと考える。さらに最近、再生医療の分野では検証的な性格の試験は市販後に行うことで迅速承認を与えるというような議論が公に出されている [4-48]。まさに accelerated approval であり、この考え方を抗がん剤の開発、審査に適用したいと考える。その際に抗がん剤のガイドライン改訂前の市販後第Ⅲ相試験が実施されなかった経験[4-34]を土台に、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、その抗がん剤の市場からの確実な撤退等の措置が履行されることが重要であると考えられる。

4.5 小括

- ✓ 抗がん剤のガイドラインが改訂された2006年4月以前と以降に申請された抗がん剤の承認時使用されたピボタル試験のエンドポイントを調査した。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。サロゲートエンドポイントの種類に関してはガイドライン改訂前後で有意な違いが認められた。
- ✓ 日本において抗がん剤のガイドラインが改訂され、患者数の多いがん腫（非小細胞肺癌、胃癌、大腸癌、乳癌）で延命効果に関する成績の提出が必要とされた以降も、日本の規制当局は奏効率をエンドポイントにした場合であっても33.7%のケースで承認しており、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。また患者数の多いがん腫においても56%はサロゲートエンドポイントを用いており、患者数の多いがん腫とそれ以外のがん腫にサロゲートエンドポイントの利用に関する有意な差はなかった。これらのことから、すでに日本の規制当局はガイドラインとは別に、實際上、既にサロゲートエンドポイントをケースバイケースで受け入れているものと推察される。
- ✓ 抗がん剤承認時のピボタル臨床試験のプライマリーエンドポイント（生存、サロゲートエンドポイント）と各種のpotential factorsとの関連を検討するためにオッズ比と95%信頼区間を求めた。“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。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。
- ✓ 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。さらに、その場合、1991年制定の抗がん剤ガイドラインが機能しなかった教訓を生かし、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。

5. 補償制度に関する研究—日本及び諸外国での補償制度における抗がん剤の取り扱いの比較—

5.1 緒言

日本は医薬品の副作用に関して健康被害救済制度を持つ数少ない国の一つである。日本の医薬品副作用被害救済制度は医薬品医療機器総合機構（PMDA）の主な業務の一つで、設立以来 30 年以上が経過している。その創設はサリドマイド、スモン等による医薬品の被害を契機として、1979 年に制度化され、制度の運用は 1980 年から始まった。この制度は医薬品の副作用によって健康被害を受けた患者を迅速に救済することを目的として、民事責任の追及が困難な場合に薬品が適正に使用されたことを確認して、重篤な健康被害を対象に救済が行われている。補償金の財源は製薬企業からの拠出金で、被害を受けた患者に医療費、障害年金などの給付を行う[5-1-5-4]。

創設以来、日本の副作用被害救済制度では、抗がん剤は除外医薬品とされ、抗がん剤による副作用は救済の対象外とされてきた。この理由は、

- (1) 抗がん剤はその使用により高頻度で重篤な副作用が発生すること
- (2) がんは生死に関わる疾病のため、副作用があったとしてもがんの治療に抗がん剤の使用は避けられないこと
- (3) 代替の治療法がないこと

が理由である。この抗がん剤が除外医薬品とされる状況は市販品のみではなく、治験などの臨床試験においても同様である[5-5, 5-6]。

一方で抗がん剤を一律に除外医薬品とすることを疑問視する声が出てきており、2010 年 4 月に「薬害肝炎事件の検証及び医薬品行政等の見直しについての最終提言」の中で抗がん剤への救済拡大の要望がなされた[5-7]。

本章では抗がん剤の補償制度における日本での取り扱いに関して研究を行うとともに諸外国との国際比較を行うことを目的に研究を行った。

5.2 方法

副作用被害救済制度、副作用の現状、抗がん剤等による健康被害の救済に関する検討会の調査に関しては各種規制当局の公表情報、各種班研究報告書を文献、学会報告、web site から調査した。海外状況の調査にあたっては海外規制当局の公表情報に加えて網羅的な文献調査を行い、各国の取組みを調査研究した。また抗がん剤による健康被害の救済に関する検討会の情報調査に際しては公聴会も傍聴した。

5.3 結果

5.3.1 日本における副作用被害救済制度及び抗がん剤の副作用の現状

5.3.1.1 日本における副作用救済制度の現状

日本における副作用被害救済制度は医薬品医療機器総合機構（PMDA）のミッションの一つである健康被害救済制度の一部である[5-8]。日本の健康被害救済制度は無過失補償（no-fault compensation）の性格を有し、民事上の損害賠償責任に基づく給付ではない。また公的な社会保障給付でもなく、製薬会社の社会的責任に基づく見舞金的性格の強い給付金である。健康被害救済制度は健康被害を受けた患者を迅速に救済することを目的にしており、その仕組みは医薬品等によって健康被害を受けた患者がまず PMDA に対して給付請求を行う。PMDA は厚生労働大臣に判定の申し出を行い、判定を依頼し、厚生労働大臣は薬事・食品衛生審議会に判定を諮問する。薬事・食品衛生審議会の答申結果を受けて被害を受けた患者に判定の結果通知と給付の支給がなされる（図 5-1）。

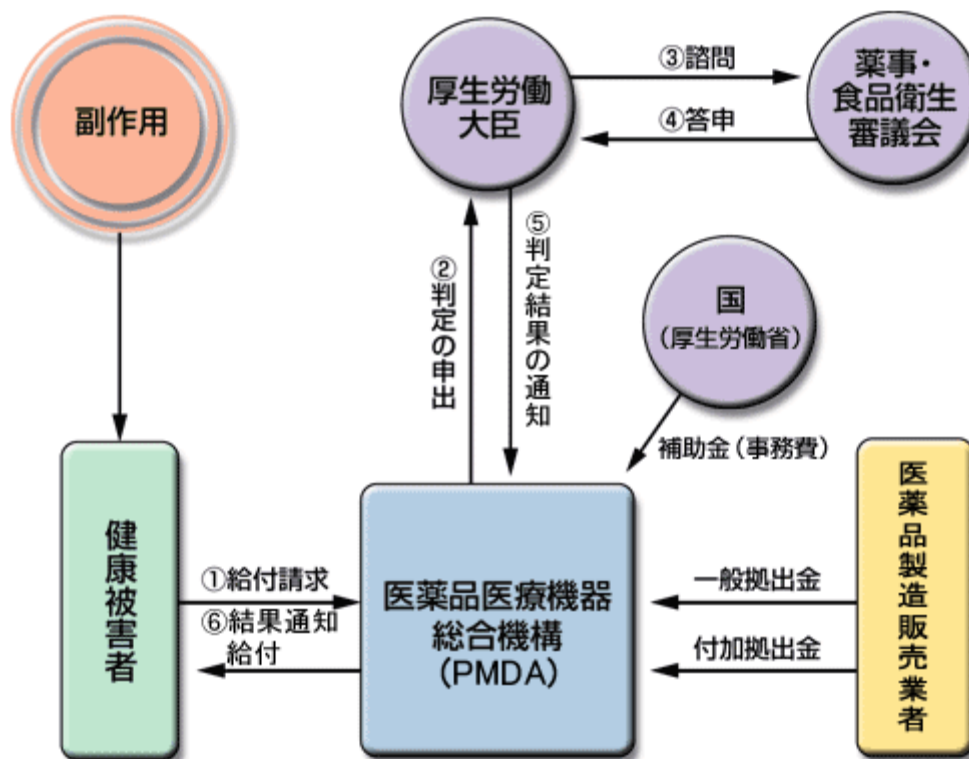


図 5-1. 副作用被害救済制度のながれ

拠出金は製薬会社によって負担され、一般拠出金と付加拠出金に分かれる。一般拠出金はどの製薬会社も支払う必要があり、各製薬会社の総出荷数量を基礎とした数字に拠出金率を掛けて決められる。付加拠出金は給付の原因となった医薬品の製薬会社が支払う拠出金である。最近では請求件数の増加に

伴って拠出金出金率が引き上げられており、拠出金額は増加する傾向にある。2009年度の拠出金の合計は3,790百万円で、患者に給付された給付金の合計は1,784百万円であった。実際に患者に給付されるベネフィットとしては医療費、医療手当（医療費以外の費用の負担に対して支払われる。月額35,000円前後）、障害年金（障害の程度に応じて月額18万円から22万円）、障害児養育年金（障害の程度に応じて月額約55,000円から70,000円）、遺族年金（月額約20万円を10年間）、遺族一時金（約700万円）、葬祭料（約20万円）がある。

2005～2012年までの請求のあった件数は7,807件であった。また認可件数は6,726件で年平均841件であり、不支給件数は1,242件で年平均155件であった。審査にかかる期間の中央値は平均7.0ヶ月で、2005年に比べて2006年以降は短くなった。また最新の2012年のデータでは請求件数は1,280件、認可件数は997件、審査にかかる期間の中央値は6.2ヶ月であった[5-9]（表5-1）。

副作用被害救済制度から除外されている除外医薬品としては2012年3月時点で抗がん剤、免疫抑制剤等の135品目が指定されており、抗がん剤は129品目指定されている [5-10]。

表 5-1. 副作用被害救済機構への請求件数

年度	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	合計	平均
請求件数(件)	760	788	908	926	1,052	1,018	1,075	1,280	7,807	976
決定件数(件)	1035	845	855	919	990	1,021	1,103	1,216	7,984	998
認可件数(件)	836	676	718	782	861	897	959	997	6,726	841
不支給件数(件)	195	169	135	136	127	122	143	215	1,242	155
処理期間中央値(ヶ月)	11.2	6.6	6.4	6.5	6.8	6.4	6.1	6.2	—	7.0

5.3.1.2 日本における抗がん剤の副作用の現状

PMDAは医薬品や医療機器に関する安全性情報を開発段階から市販後を通して、製薬企業や医療機器会社などから迅速にかつ効率的に収集している。また医療機関などからもこれらの情報は入手されている。医薬品による副作用の報告は薬事法に基づいて行われており、死亡を含む重篤な副作用に関して報告されることになっている。

表5-2に2005年～2010年の6年間（2010年度は2010年12月までのデータ）での副作用報告のまとめを示す。全ての医薬品に関する副作用報告の件数は年間約2万件～3万件程度ある。抗がん剤による副作用とそれ以外の医薬品による副作用の区別に関するデータは公表されていないが、死亡に関しては薬効別薬剤のデータが公表されている。それをもとに抗がん剤による死亡を算出した。薬剤との因果関係を否定できない死亡は年間200件～600件であった。そのうち抗がん剤との因果関係の否定できない死亡は2005年度で259件(46.7%)、2006年度で219件(42.4%)、2007年度で180件(39.6%)、2008年度216件(52.6%)、2009年度217件(61.5%)、2010年度128件(49.6%)というような数値に

なっており公表された死亡数で、因果関係の否定できないもののうち約半数が抗がん剤によるものであることがわかった[5-11].

表 5-2. 副作用報告と死亡者数

	2005*2	2006	2007	2008	2009	2010*3	合計
副作用報告公表数 (件)	24,409	24,263	25,437	28,248	28,700	23,133	154,190
死亡公表数 (件)	1,993	1,950	2,189	2,279	2,453	1,790	12,654
医薬品との因果関係の否定できない死亡 (件)	555	517	454	411	353	258	2,548
抗がん剤による死亡 (件) *1	259	219	180	216	217	128	1,219
抗がん剤による死亡 (%)	46.7%	42.4%	39.6%	52.6%	61.5%	49.6%	47.8%

*1:副作用が疑われる症例報告に関する情報における死亡症例の公表状況をもとに抗がん剤と区分されている薬効群の数字を合計した. 抗がん剤による死亡以外の死亡件数は副作用報告[5-11]をもとに算出した.

*2:2009 年度の報告書をもとに算定

*3:2010 年 12 月分まで集計

5.3.2 日本以外の国における補償制度の特徴

米国, 英国などを始めとして多くの先進諸国では不法行為法及び製造物責任法などの賠償制度は存在するが, 無過失補償による補償制度を有していない. 詳細に調査すると日本の制度とは若干異なるようであるが, 北欧諸国[5-12-5-14] (スウェーデン, デンマーク, ノルウェー, フィンランド), フランス, ドイツ[5-15], ニューージーランド[5-16, 5-17], 台湾[5-18]には医薬品の副作用による無過失補償制度が存在することがわかった. その概略を表 5-3 にまとめる.

北欧諸国及びフランスの制度は, 民事訴訟を代替する紛争解決手段としての損害補償として, 事案ごとに個別に算定される. 例えば北欧諸国の制度では, 年齢や就業の有無等により補償額が異なる. また予測できない副作用が給付の対象である. 日本の制度は, 給付を受けても訴訟提起が可能である他, 個別に給付額を決めるわけではなく, 給付額が法令上一律に定められている. また添付文書に記載のある副作用も救済の対象となる. 抗がん剤による副作用の取り扱いに関しては諸外国は一律に補償対象外とされているわけではない. しかし, 多くの国で患者の原疾患の状態, 健康被害の程度・頻度・予見可能性等を総合的に考慮して, 患者が受容すべき健康被害については補償対象外と判断する仕組みになっている. 結果として抗がん剤による副作用に対してはほとんど補償されておらず, 抗がん剤の副作用の補償については, いずれの国においても, 実績が少ないのが現状である. また日本の副作用被害救済制度の特徴は認容率が 80%以上と諸外国の 23~66%と比べ, 高く, 副作用被害救済制度そのものは国際的に見て高いレベルにあるといえる.

表 5-3. 諸外国の補償制度の概要

	Sweden	Finland	Norway	Denmark
運営母体 (administrators)	Swedish Pharmaceutical Insurance Association	Finnish Pharmaceutical Insurance Pool	Medicines Liability Association	Danish Patient Insurance Association (Ministry of Health)
補償の対象 (scope of relief coverage)	医薬品による injury (clinical studyによるものも含む)	医薬品による injury (clinical studyによるものも含む)	医薬品による injury (clinical studyによるものも含む)	医薬品による injury
除外医薬品の有無 (exception drug)	外用薬、ナチュロパシー薬、ハーブ、ホメオパシー薬	ハーブ、ホメオパシー薬	なし	ナチュロパシー薬、ホメオパシー薬、ビタミン・ミネラル剤
対象副作用の種類・程度 (class or severity of covered ADR)	種類や程度が予測されない副作用	予測されない副作用	患者が副作用の種類や程度を受容することが合理的である傷害は対象外	患者が副作用の種類や程度を受容することが合理的な障害は対象外。3,000DKK以下の補償は対象外
給付被害の内容 (contents of relief)	民事責任法に基づき算定 (上限あり)	損害賠償法に基づき算定	損害賠償法に基づき算定 (上限あり)	損害責任法に基づき算定 (上限あり)
適正使用の判断 (judgment of proper use of drugs)	あり	あり	あり	あり
損害賠償請求権 (rights to demand compensation)	補償を得た時点で消滅	制限されない	製薬会社への請求は不可	補償を得た時点で消滅
財源 (source of relief fund)	任意保険加入者からの保険料	任意保険加入者からの保険料	強制保険加入者からの保険料	税金
申請件数 (No. of application)	517件 (2009年)	251件 (2010年)	636件 (2002-2011年)	347件 (2010年)
認容率 (acceptance ratio)	28% (2000-2009年平均)	42% (2010年)	23%(2002-2011年)	25% (2010年)
運用開始	1978	1984	1989	1996
備考 (remarks)	抗がん剤は過去1件のみ認容された	抗がん剤の実績もあるが、非常に少ない	抗がん剤は過去10年間実績なし	抗癌剤も認容されることもあるが、非常に少ない

表 5-3. 諸外国の補償制度の概要（つづき）

	New Zealand	Germany	Taiwan	France	Japan
運営母体 (administrators)	New Zealand Accident Compensation Commission	German Pharma Reinsurance Community	Department of Health (DOH), Drug Hazard Relief ACT	Commission Nationale des Accidents Médicaux (CNAM), Commission Régionales de Conciliation et d'Indemnisation (CRCI), l'Office National d'Indemnisation des Accidents Médicaux (ONIAM).	PMDA
補償の対象 (scope of relief coverage)	事故による傷害（医薬品含む）	医薬品によるinjury	医薬品によるinjury	医療事故、医原性疾患、院内感染による損害（医薬品含む）	医薬品によるinjury
除外医薬品の有無 (exception drug)	なし	なし	Herbal products, traditional Chinese medicines	なし	抗がん剤
対象副作用の種類・程度 (class or severity of covered ADR)	治療の結果必然的に又は通常起こるものは対象外	死亡又は身体・健康への著しいinjuries。許容できる限度を超える副作用	重篤、死亡	6ヶ月以上の一時的障害、恒常的障害が一定程度以上、職業活動の決定的不能等の重大な支障があるもの等。当初の健康状態からみて異常な結果でないものは対象外	重篤、死亡。添付文書に記載のある既知のものも対象。
給付被害の内容 (contents of relief)	医療（現物給付）、所得補償（上限あり）、障害・遺族一時金等	損害の賠償（上限あり）	損害の賠償(上限あり)	損害の賠償（上限あり）	一律の給付
適正使用の判断 (judgment of proper use of drugs)	不明	あり	あり	あり	あり
損害賠償請求権 (rights to demand compensation)	できない	制限しない	制限しない	補償を得た時点で消滅	制限しない
財源 (source of relief fund)	税及び有所得者への賦課金	製薬会社の保険料	製薬会社の拠出金	国の疾病保険からの交付金及び保険会社	製薬会社からの拠出金
申請件数 (No. of application)	8,056件（医療事故全体、2010年）	不明	1598件（1999年-2011年）	4,117件（制度全体、2010年）	887件（2005-2009年平均）
認容率 (acceptance ratio)	66%（医療事故全体、2010年）	不明	50.8%（1999年—2011年）	26%（制度全体、2010年）	85%（2005-2009年平均）
運用開始	1972	1978	2000	2002	1980
備考 (remarks)	抗がん剤は認容率13%	不明	不明	頻度は低い	抗がん剤は対象外

5.3.3 抗がん剤等による健康被害の救済に関する検討会での検討

抗がん剤を一律に除外医薬品とすることを疑問視する声に対応するために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」が組織された。この有識者を構成員とする検討会で11回の検討会が行われた[5-19]。抗がん剤を使用する臨床医の集まりである学会、患者の会、製薬会社等に広く意見を求め、検討が行われた。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、適用件数が倍以上に増加するとする意見が出された。このため抗がん剤を補償制度に加えるか否かについて結論が得られておらず、検討は終了された。検討会で出された意見に関して、以下にまとめた。

5.3.3.1 臨床医及び学会の意見

5.3.3.1.1 日本癌治療学会(Japan Society of Clinical Oncology)

- ・ 患者にとって重要なことは、副作用ではなく効果。何としてでも治りたいというときに、リスクが伴う。そのような時には情報が患者にとって重要である。
- ・ 患者の状況、年齢等によって抗癌剤は使い方が異なってくるので、一律の救済は非常に困難。
- ・ 今すぐに副作用被害救済制度に抗がん剤を適応するには無理がある。むしろしなければいけないのは、がんとはこういうもので、がん治療とはこういうものという正確な情報をまず患者に与えること。

5.3.3.1.2 日本臨床腫瘍学会 (Japanese Society of Medical Oncology)

- ・ 現行の副作用被害救済制度において抗がん剤が除外されていることは適切な対応と考えている。
- ・ 抗がん剤の使用場面（がんの種類、病状（ステージ）、neo-adjuvant/adjuvant therapyの別等）によって区別することは非常に困難。
- ・ 因果関係と適正使用については、個別に臨床経過を見ながら専門委員会で判断するのが妥当。ただし現在、がん薬物療法の専門家というのは決して多くないが、貴重なリソースをこういうものに割かなければいけないのは大きな負担。
- ・ 適応外使用をせざるを得ない患者・ハイリスク患者への抗がん剤の投与が控えられ、医療の委縮に繋がる。
- ・ 副作用被害救済制度ができると、医師主導臨床研究も補償制度の導入を求められることが予想される。研究者が高額の保険料を負担することになればがん薬物療法に関する臨床試験が実施しにくくなる。

5.3.3.1.3 癌専門病院 乳腺外科医

- ・ 副作用被害救済の議論の前に、医師が適切な対応を行ったか否かが非常に重要。医師が適切な対応をしても死んでしまう場合もあれば、不適切な対応がされて死亡に至る場合もある。
- ・ 乳がんでは多くの一般医が抗がん剤を使用しており、医師の行動が二極化すると思う。現状では、新しい抗がん剤の使用に関しては専門医が使用を先行し、一般医は比較的使用に慎重である。副作用救済制度ができることによって一般医が抗がん剤を使い始め、逆に専門医が訴訟を懸念し、控える可能性がある。
- ・ 副作用救済制度自体が全く周知徹底されていない。がん患者の多くにこの情報が周知されれば、多くの申請、問い合わせが厚生労働省に殺到する可能性がある。

5.3.3.2 患者の意見

5.3.3.2.1 全国薬害被害者団体連絡協議会(薬被連)

- ・ 医薬品は多くの人に利益をもたらすものであり、被害に遭った方については、皆で補償しようというのが副作用被害救済制度の精神。このような精神に照らせば、抗がん剤を、救済の対象から除外したままでよいという理由はない。
- ・ がんの種類や病状、被害の程度による救済の必要性の違いもない。患者は、たとえ余命が限られていても、少しでも長く生きたい、家族と過ごしたいと、抗がん剤を使うので、副作用で被害に遭った以上は、やはり救済してほしい。
- ・ 副作用被害の判定は、困難なケースがあるかもしれないが、それは他の医薬品でも同じ。疑わしきは救済するという副作用被害救済制度の基本理念に立ち、時間をかけて検討すれば結論を出せる。

5.3.3.2.2 ネクサス（リンパ腫患者の会、nexus）

- ・ 血液がんでは、造血幹細胞移植が行われることがあり、移植の種類によっては、治療関連死が20%や40%に上ることもある。難治性のがんほど、リスクを受け入れて治療することになる。
- ・ がん治療は、多剤併用療法を含む抗がん剤治療、抗がん剤以外の薬剤、放射線、手術などの集学的な治療が行われており、抗がん剤以外の治療でも健康被害が十分に生じる。仮に抗がん剤治療は救済され、放射線治療は救済されないとしたら制度として片手落ちである。
- ・ 患者の願いとしては、被害が生じてからの救済より、有効な治療薬に安全かつ迅速にアクセスできることを求めている。ドラッグラグの拡大は困る。

5.3.3.2.3 パンキャンジャパン（膵臓がん患者の会、PanCAN Japan）

- ・ 日本では、抗がん剤はまずメジャーながんで承認になり、それから徐々にマイナーながんで承認になっていく。マイナーながんになるほど、適応外薬問題は大きな問題。エビデンスのある適応外薬を使うことによって、がん患者はドラッグ・ラグの

弊害から救われているという現状がある。副作用被害救済制度ができることによって治療の選択が狭まり、医療が萎縮しないか不安。

- ・ 膵臓がん患者の場合、合併症・副作用のリスクがあっても治療するという患者の方が多い。余命が短く何としてでも治療してほしいという気持ちがあるため。一方、医師は治療薬がなければ治療できず、患者が見放された気持ちになる。
- ・ 副作用被害救済制度のコストが薬価に反映され、今でも高い抗がん剤が更に高くなる可能性、医療負担増の不安もある。

5.3.3.3 製薬団体の意見

5.3.3.3.1 日本製薬団体連合会（Federation of Pharmaceutical Manufactures' Association of Japan）

- ・ 最近では、分子標的薬など、作用機序の異なる新たな抗がん剤が開発されてきている。ただし、他の医薬品と比べて重篤な副作用が相当程度の確率で発生するという状況に大きな変化はない。
- ・ 抗がん剤治療においては、医師と患者の共通理解のもとに、抗がん剤の使用についてのインフォームドコンセントの更なる徹底が最も重要。
- ・ 医薬品の治験から承認、安全対策など、すべての面で国際的な調和が求められており、副作用被害救済制度についても、同様に捉えられるべき。仮に抗がん剤による健康被害の救済が日本でなされる場合、世界的に見て、日本が極めて特異な国となる。
- ・ 副作用被害救済制度ができ、日本で迅速な救済を目的に緩やかな基準で因果関係が認められると、日本での認定結果が、海外、特に米国における訴訟において原告側に有利な証拠資料の一つとして利用され、訴訟増加を誘引する大きな恐れとなる。
- ・ 製薬企業の抗がん剤開発を躊躇させることにもつながる。日本市場の抗がん剤の約4分の3以上が、欧米製薬企業により創製されているが、今回の副作用被害救済制度の議論については、海外の親会社にどう説明すればよいか困惑している。副作用被害救済制度が抗がん剤開発へのいわゆるディスインセンティブとなり、ドラッグラグの原因になることを大いに危惧する。

5.4 考察

日本の副作用被害救済制度は医薬品が適正使用された場合の添付文書に記載のある（予測できる）副作用（医薬品との因果関係のある）による健康被害を対象とし、入院かそれ以上の介入を有する重篤な健康被害を対象にした制度である。また無過失補償制度の性格を有し、認容率が80%以上と諸外国の20~60%と比べ高く、さらに救済給付を受けても訴訟提起が可能である。また重要なこととして、健康被害の発生を患者があらかじめ認識し、

受け入れていた場合は救済の対象とはしない制度である。国際的に見た場合に、日本の副作用被害救済制度は独自の制度で、救済は充実した高いレベルにあるといえる。

一方、抗がん剤治療は、絶えざる技術革新により進歩してきており、今後も更なる進歩が予想されるが、現時点においては、以下のような状況にあると考えられる。

- ・ 分子標的薬などこれまでと作用機序の異なる抗がん剤が近年出てきているが、多くの抗がん剤において、重篤な副作用が一定程度発生することは不可避であり、抗がん剤治療は、患者が副作用発生の危険性を理解し、患者に説明した上で行われる。
- ・ 抗がん剤は、手術や放射線治療と組み合わせて使用することも多い。また多剤を組み合わせ併用されることもある。従って抗がん剤による副作用は、がんによる症状や、当該抗がん剤以外の薬剤、放射線治療、手術に起因する副作用や合併症との区別がつきにくい。
- ・ 抗がん剤は、がんの種類や患者の病状等によっては、標準的治療法が存在する場合としない場合があり、適応外で使用されることが少なくない。
- ・ 個々の患者の予後（抗がん剤の有効性や副作用の程度、生存期間等）を事前に正確に把握することは困難である。また、副作用の程度は、医師等が適切な対応を行ったかどうかによっても異なる。

これらを踏まえて、日本の副作用被害救済に抗がん剤による副作用を加えるか否かを検討するにあたっては、制度適用の対象、因果関係及び適正使用の判定方法、抗がん剤による副作用を被害救済制度に加えた際の弊害について考慮すべき必要があると考えられる。

制度適用の対象については対象とする患者のがんの進行の度合い（ステージ、術前・術後、初発・再発、早期・進行期・末期）を考慮する必要がある。現行の副作用被害救済制度は、医薬品の副作用による健康被害がなければ通常の生活を送ることを期待できた者が、当該副作用により生命身体に生じた損害を補償することを想定している。このことを前提とすると、特に進行期・末期のがん患者への給付については、補償対象としての損害は一般の医薬品に関して通常人が持つ生命身体に対する期待権と異なっている。

また一部の抗がん剤を補償制度の対象とするという考え方はある。実際、治験においては医法研のガイドラインを参考に各製薬会社が補償対象の薬剤を定めており、最近では製薬会社によっては有害事象の少ない抗がん剤は補償の対象にする場合が出てきている[5-20]。また昨今の分子標的薬の台頭により、今後副作用の極めて少ない抗がん剤が開発される可能性もある。従って今後は抗がん剤の種類によっては副作用被害救済の対象に考えてもよいとも考えられる。

因果関係及び適正使用の判断基準については、抗がん剤と健康被害の因果関係の判定が難しいこと、がんの薬物療法の専門家がまだ不足している中で、因果関係判定のための専門的知識を持った人材が多数必要となることを考慮すると、現時点において、信頼のおける判定体制を確保することは容易でないと考えられる。また抗がん剤は添付文書に示された効能・効果、用法・用量、使用上の注意や各学会のガイドラインで示された標準的治療

法とは異なる抗がん剤の投与が行われることも少なくない。こうした中で、抗がん剤について適正使用を判定する基準を一律で適用することは問題である。

抗がん剤による副作用を被害救済制度に加えて制度が運用された際には医師による抗がん剤投与が控えられ、結果として患者の治療の選択肢が狭まるという懸念がある。また制度を適用した結果、訴訟リスクやコスト増加の懸念から、製薬企業が日本での抗がん剤の開発・販売に消極的になる可能性がある。現状において既に日本にドラッグラグの問題が生じていることから製薬企業のこれ以上の消極的な態度を惹起する要因については十分留意すべきであると考え。また制度創設によって抗がん剤による健康被害のみが救済給付の対象となり、放射線治療、手術等による健康被害との間で不公平感を生む可能性もある。従って、この問題は、抗がん剤にとどまらず、手術や放射線治療にも及ぶ問題だと思われる。

一方で抗がん剤の副作用については、事後的な救済よりも、まずはその軽減に最大限の努力が払われるべきである。がん患者が適切な情報にアクセスするための情報収集システムの整備、インフォームド・コンセントのさらなる推進、副作用に関する相談の充実といった環境整備についても救済制度とあわせ検討される必要がある。

最近、抗がん剤を一律に除外医薬品とすることを疑問視する声が出てきており、除外医薬品の場合であっても救済されるべきケースはあるのではないかとの意見が出てきている。また患者団体等からも抗がん剤を除外していることに抵抗を示す声が出てきている。さらに2010年4月に「薬害肝炎事件の検証及び医薬品行政等の見直しについての最終提言」の中で抗がん剤への救済拡大の要望がなされた[7]。2011年に厚生労働省は「抗がん剤等による健康被害の救済に関する検討会」を設立し、抗がん剤の副作用被害救済制度への導入を検討した。これらを踏まえて、日本において抗がん剤による副作用被害救済に関する検討が始まってきている。

抗がん剤による健康被害の救済に関する検討会は2011年6月から11回かけて、抗がん剤による副作用を副作用被害救済制度に含めることを検討してきた。検討の途中で、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。また患者団体の中でも意見は一致せず、例えば全国薬害被害者団体連絡協議会（薬被連）とそれ以外の患者団体を含む団体との意見に大きな違いがあることがわかった。私はこの検討会で結論が出なかった理由として、治療を受ける患者の立場の違いがあると考えている。つまり副作用を薬害として見る立場と副作用よりも効果、新しい治療方法の開発を重要視する立場の違いである。前者は抗がん剤も副作用被害救済制度に含めるべきと考え、後者は含めることが新規抗がん剤の開発に弊害を起す懸念があると考えた。そのため、抗がん剤による副作用を副作用被害救済制度に含めるという結論を出せず、含めないという結論も出せなかったと私は考えている。抗がん剤による健康被害の救済に関する検討会は2011年6月から11回かけて、抗がん剤による副作用を副作用被害救済制度に含

めることを検討してきたが、2012年8月、最終的に結論は出せず、検討を終了することとなった。

抗がん剤治療は、絶えざる技術革新により進歩してきており、今後も更なる進歩が予想される。しかし多くの抗がん剤において、重篤な副作用が一定程度発生することは不可避であり、抗がん剤治療は、患者が副作用発生の危険性を理解し、患者に十分なインフォームドコンセントを取得した上で行われる。このような状況の中で、日本の副作用被害救済制度に抗がん剤による副作用を加えるか否かを検討するにあたっては、制度適用の対象、因果関係及び適正使用の判定方法、抗がん剤による副作用を被害救済制度に加えた際の弊害について考慮すべき必要があると考えられる。上記のような複雑な状況と日本の副作用被害救済制度は国際的に見ても高い水準を有していることを考慮すると、現時点で抗がん剤による副作用を副作用被害救済制度に含めるべきではないと考える。

5.5 小括

- ✓ 医薬品の副作用被害救済制度に関して、日本の現状、諸外国の医薬品の副作用の補償制度の内容を調査し、国際比較を行った。また抗がん剤が補償制度の対象となっているかどうかについて調査を行った。
- ✓ 現在、日本では副作用被害救済制度に抗がん剤による副作用は含まれていない。国際比較をしたところ、米国、英国を始めとする多くの先進諸国においては損害賠償責任法、製造物責任法などは存在するが、無過失補償制度は存在しない。
- ✓ 日本以外に北欧諸国（スウェーデン、デンマーク、ノルウェー、フィンランド）、フランス、ドイツ、ニュージーランド、台湾には医薬品の副作用による無過失補償制度が存在する。これらの制度は抗がん剤を必ずしも除外医薬品としてはいないが、給付実績はほとんどなかった。
- ✓ 日本の副作用被害救済制度の特徴は認容率が80%以上と諸外国の20～60%と比べ高く、副作用被害救済制度そのものは国際的に見て高いレベルにあるといえる。
- ✓ 抗がん剤をこの制度に含めるかどうかを検討するために抗がん剤による健康被害の救済に関する検討会は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、適用件数が倍以上に増加するとする意見が出された。このため抗がん剤を補償制度に加えるか否かについて結論が得られておらず、検討会は結論を出せずに検討を終了した。
- ✓ より良いがん治療のために、副作用被害救済制度だけではなく、さらにより広い観点からの検討が必要だと考えられる。この問題は急急な結論を導くのは正しくなく、今後のさらなる検討が必要であると考えられる。

6. その他の参考研究

6.1 日本におけるがん臨床試験の潮流 —first in human 試験について—

日本の製薬会社（内資系製薬企業）は First In Human 試験（FIH 試験）あるいは Proof of Concept 試験（PoC 試験）などの早期探索的臨床試験を近年、欧米を中心とした海外で行うことが多く、日本で行うことはほとんどなかった。その状況の中、最近になって、内資系製薬企業も日本において早期探索的臨床試験の実施に取り組み始めた。以下論文において、FIH 試験あるいは早期探索的臨床試験に対するこれまでの経緯、以前挙げられた日本の課題、内資系製薬企業の早期探索的臨床試験の取り組みの現状、内資系製薬企業の強み、今後の課題などについてまとめた。

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.

6.2 抗がん剤開発の事例

前立腺癌はアンドロゲン依存性のがんであり、古くから内分泌治療が行われてきた。その歴史は 1940 年代に Huggins 博士が、前立腺癌患者の両側精巣摘除を施す外科的去勢術を行うことにより始まった[6-1, 6-2]。その後、70 年以上の前立腺癌に対する内分泌治療の経緯の中で、薬物療法による内分泌治療も開発され、発展と変化を遂げてきた。

薬物治療としては脳下垂体からの性腺刺激ホルモンをコントロールすることにより血中のアンドロゲン（テストステロン）を低下させるアンドロゲン遮断療法（Androgen Deprivation Therapy: ADT）が最初に開発され、ADT を可能にする薬剤として国内では 1990 年代初頭から Gonadotropin Releasing Hormone（GnRH）アナログが開発された。GnRH アナログは、まず性腺刺激ホルモンの刺激を行い、GnRH 受容体のダウンレギュレーションを引き起こす GnRH アゴニストが登場し [6-3, 6-4]、それに加え最近、性腺刺激ホルモンの直接抑制を行う GnRH アンタゴニストも臨床の場に登場した。また抗アンドロゲン剤も複数登場している。著者が臨床開発に携わった前立腺癌治療薬剤に関する成績を以下論文にて報告した。

6.2.1 前立腺癌治療剤デガレリクスの日本における開発

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.

6.2.2 前立腺癌治療剤エンザルタミドの日本における開発

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.

7. 総括

抗がん剤によるがん治療の歴史はそれほど長くはないが、抗がん剤の登場はがん治療を大きく変え、進行がん患者の予後を大きく改善してきた。その結果、血液がんなどでは治癒が期待できるがん腫も出てきた。しかし未だ多くのがん腫で治癒はできず、治療成績の悪いがん腫も存在し、抗がん剤によるがんの治療成績は満足できるものではない。治療成績をより向上させるためには、より有効な新薬及びより有効な新治療法の開発が必須で、今も抗がん剤の開発は世界中でダイナミックに進められている。新しい医薬品や治療法の有効性や安全性を評価し、確立した治療方法とするためには、医学・薬学的な知見や基礎研究結果に基づき、ヒトを対象とした治験や臨床研究を段階的に実施する必要がある。医薬品は人の生命、健康に直接関わるものであることから、自由競争市場のメカニズムに任せられるものではなく、世界的に薬事規制当局の承認許可制度に基づき適切に管理されてきた。抗がん剤に関しては重篤な疾患であるがんを対象にし **medical unmet needs** が高く、新薬をいち早く患者に届ける必要がある。一方で抗がん剤の副作用が不可避で重篤である。即ち、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。

これらの認識のもと、私は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を行い、以下の点を明らかにした。

- ✓ 抗がん剤開発の経緯を振り返り、日本において承認される抗がん剤数は増加しており、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たことを明らかにした。
- ✓ 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ことを明らかにした。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 が存在しない以上、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臨床的な意

義が乏し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 の accelerated approval 指定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、1991 年制定の抗がん剤ガイドライン改訂が機能せず、市販後に第 III 相試験がほとんど実施されなかった教訓を生かし、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。
- ✓ 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。このため抗がん剤を副作用被害救済制度に取り込むことについて合意が得られずに検討は終了した。従って、抗がん剤開発には影響を与えるに至っていない点を明らかにした。

最後に研究を進めた結果、今後への期待とともに、以下の 3 点に関して提言を行いたい

- 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 を決定するという至上主義的な第 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

8. 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。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ていかなければいけない。そのための今後の日本の抗がん剤開発を考えたときに、

- ・ 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
- ・ MTDを決定するという第I相試験の一律な適用や、その方法論の見直し、国際共同試験へのより早期の積極的な参画
- ・ 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。将来の日本の抗がん剤開発の姿を考えたときに、画期的抗がん剤が世界に先駆け日本で早期に承認され、適正に使用され、健康被害も少ない上に、抗がん剤開発が日本の国益にも寄与することを私は期待し、本稿を終えたい。

9. 引用文献

9.1 1章

- 1-1. 直江知樹. 白血病研究と私. 名大医学部学友時報学. 2013; **759**: 5.
- 1-2. 石館守三. はまなすのこみち：私の歩んだ道. 廣川出版, 1987.
- 1-3. Hata T, Sano Y, Sugawara R, Matsumae A, et al. Mitomycin, a new antibiotic from streptomyces. *J Antibiot.* 1956; 9(4): 141-146.
- 1-4. Wakaki S, Marumo H, Tomioka K, Shimizu G, et al. Isolation of new fraction of antitumor mitomycins. *Antibiot & Chemother.* 1958; 8: 228-240.
- 1-5. Umezawa H, Bleomycin and other antitumor antibiotics of high molecular weight. *Antimicrob Agents Chemother.* 1966; 1965: 1079-1085.
- 1-6. 新本稔, 服部孝雄, 玉田隆一郎, 井口潔 他. 胃がん治癒切除症例に対するマイトマイシン C, フトラフル, クレスチンを用いた術後免疫化学療法. *Oncologia.* 1985; 14: 171-180.
- 1-7. 東海胃癌術後免疫化学療法共同研究班. 進行胃癌の術後免疫化学療法に関する研究. 癌と化学療法. 1976; 3(4): 715-721.
- 1-8. 古江尚, 伊藤一二, 木村正, 近藤達平 他. レンチナンの Phase III study -消火器（胃・大腸）がんにおける無作為化比較試験（封筒法）-. 癌と化学療法. 1981; 8(6): 944-966.
- 1-9. 第 094 回国会 社会労働委員会 第 20 号 昭和五十六（1981）年七月三十日（木曜日）. <http://kokkai.ndl.go.jp/SENTAKU/syugiin/094/0200/09407300200020c.html> Accessed at March 23th 2014.
- 1-10. 第 095 回国会 社会労働委員会 第 3 号 昭和五十六（1981）年十月二十七日（火曜日）. <http://kokkai.ndl.go.jp/SENTAKU/sangiin/095/1200/09510271200003c.html> Accessed at March 23th 2014.
- 1-11. 日本抗生物質学術協議会編. 抗悪性腫瘍薬臨床評価ガイドライン. ミクス社, 1991.
- 1-12. 古瀬清行. 第Ⅲ相試験. 癌と化学療法. 1995; 22(5): 611-615.
- 1-13. 仁井谷久暢. 第Ⅱ相試験. 癌と化学療法. 1995; 22(5): 607-610.
- 1-14. 田口鐵男. 第Ⅰ相試験. 癌と化学療法. 1995; 22(5): 603-606.
- 1-15. 有吉寛. 抗がん剤適正使用のガイドライン（案）総論. 癌と化学療法. 2002; 29(6): 970-977.
- 1-16. 抗がん剤適正使用ガイドライン作成委員会. 抗がん剤適正使用のガイドライン. http://nvc.halsnet.com/jhattori/cancer-navi/guideline/Guideline_Kouganzai.htm Accessed at March 23th 2014.
- 1-17. JCOG. JCOG ポリシー. 2000. <http://www.jcog.jp/basic/policy/index.html> Accessed at March 23th 2014.
- 1-18. 小崎丈太郎. N-SAS 試験 日本のがん医療を変えた臨床試験の記録. 日経メディカル開発, 2013.
- 1-19. 山本春風, 米盛勸, 藤原康弘. 抗癌剤におけるアンメットメディカルニーズ. 医薬ジャーナル. 2011; 47(8): 67-73.

- 1-20. 藤原康弘. 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議によるドラッグ・ラグ対策について. 腫瘍内科. 2010; 6(6): 591-595.
- 1-21. 温泉川真由. 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議と公知申請. 腫瘍内科. 2011; 8(6): 624-628.
- 1-22. 中矢雄太. ドラッグ・ラグの観点から. 医薬ジャーナル. 2011; 47(8): 59-62.
- 1-23. Shimazawa R, Ikeda M. Japanese regulatory system for approval of off-label drug use: Evaluation of safety and effectiveness in literature-based applications. Clin Ther. 2012; 34(10): 2104-2116.
- 1-24. Johnson JR, Williams G, Pazdur R. Endpoints and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs. J Clin Oncol. 2003; 21(7): 1404-1411.
- 1-25. Hirschfeld S, Pazdur R. Oncology drug development: United States Food and Drug Administration perspective. Crit Rev Oncol Hematol. 2002; 42: 137-143.
- 1-26. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for biologics Evaluation and Research. Guidance for industry. Clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics. 2007.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071590.pdf> Accessed at March 23th 2014.
- 1-27. Maeda H, Kurokawa T. Differences in maximum tolerated doses and approval doses of molecularly targeted oncology drug between Japanese and Western countries. Investigational New Drugs. 2014; 32(4): 661-669.
- 1-28. Gordon MS, Margolin K, Talpaz M, Sledge GW, et al. Phase I safety and pharmacokinetic study of recombinant human anti-vascular endothelial growth factor in patients with advanced cancer. J Clin Oncol. 2001; 19(3): 843-850.
- 1-29. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, et al. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2004; 350(3): 2335-2342.
- 1-30. 厚生労働省医薬食品局審査管理課長. 「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の改訂について. 2005.
http://home.att.ne.jp/red/akihiro/anticancer/MHLW_gl_notice.pdf Accessed at March 23th 2014.
- 1-31. Hirai Y, Kinoshita H, Kusama M, Yasuda K, et al. Delays in new drug applications in Japan and industrial R&D strategies. Clin Pharmacol Ther 2010; 87(2): 212-218.
- 1-32. 安藤正志, 藤原康弘, 島田安博. 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. 癌と化学療法. 2006; 33(7): 1015-1019.
- 1-33. 抗悪性腫瘍薬開発フォーラム. <http://atdd-frm.umin.jp/index.html> Accessed at March 23th 2014.
- 1-34. 厚生労働省医薬食品局審査管理課長. 国際共同治験に関する基本的考え方について. 2007. <http://www.pmda.go.jp/operations/notice/2007/file/0928010.pdf> Accessed at March 23th 2014.

- 1-35. Asano H, Tanaka A, Sato T, Uyama Y. Regulatory challenges in the review of data from global clinical trial: The PMDA perspective. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 94(2): 195-198.
- 1-36. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of Gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol*. 2003; 21(12): 2237-2246.
- 1-37. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibitor in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363(18): 1693-1703.
- 1-38. 国立社会保障・人口問題研究所. 日本の地域別将来推計人口(平成25年3月推計). 2013. <http://www.ipss.go.jp/pp-shicyoson/j/shicyoson13/1kouhyo/gaiyo.pdf> Accessed at March 23th 2014.
- 1-39. 厚生労働省. 平成22年国民生活基礎調査の概況. 2011. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa10/> Accessed at March 23th 2014
- 1-40. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for biologics. Evaluation and Research. Guidance for industry. Expedited programs for serious conditions. –Drugs and biologics. 2013. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM358301.pdf> Accessed at March 23th 2014.

9.2 2 章

- 2-1. Gunjan S. Japan works to shorten “drug lag” boost trials of new drugs. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 148-150.
- 2-2. Tsuji K, Tsutani K. If Japan become a front-runner in pharmaceutical development, it must not only speed up its approval of new drugs, but also enhance its own research capabilities. *Nature* 2008; 32: 851-852.
- 2-3. Yonemori K, Hirakawa A, Ando M et al. The notorious “drug lag” for oncology drugs in Japan. *Invest New Drugs* 2011; 29: 706-712.
- 2-4. Mendelsohn J, Personalizing Oncology: Perspective and prospects. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1904-1911.
- 2-5. Ministry of Health, Labour and Welfare. The revision of the guideline for clinical evaluation methods of anticancer drugs in Japan. 2005. http://home.att.ne.jp/red/akihiro/anticancer/MHLW_gl_notice.pdf (in Japanese) Accessed at November 1, 2014.
- 2-6. Uyama Y, Shibata T, Nagai N, Hanaoka H et al. Successful bridging strategy based on ICH E5 guideline for drugs approved in Japan. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78: 102-113.
- 2-7. Molzon JA, Giaquinto A, Lindstrom L, Tominaga T et al. The value and benefits of the international conference on harmonization to drug regulatory authorities: Advancing harmonization for better public health. 2011; 89: 503-511.
- 2-8. Ministry of Health, Labour and Welfare. Basic principles on global clinical trials. 2007; <http://www.pmda.go.jp/operations/notice/2007/file/0928010-e.pdf> Accessed at November 1, 2014.
- 2-9. Quan H, Zhao PL, Zhang J, et al. Sample size considerations for Japanese patients in multi-regional trial based on MHLW guidance. *Pharmaceutical Stat* 2010; 9: 110-112.
- 2-10. Ministry of Health, Labour and Welfare. Guidance for establishing safety in first-in-human studies during drug development. 2012; <https://www.pref.hiroshima.lg.jp/uploaded/attachment/66412.pdf> Accessed at November 1,

- 2014.
- 2-11. Ministry of Health, Labour and Welfare. Basic principles on phase I studies of Japanese prior to global clinical trials. 2014;
<http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T141028I0050.pdf> Accessed at November 1, 2014.
 - 2-12. Ito Y, Narimatsu H, Fukui T et al. Critical review of ‘Public domain application’ : a flexible drug approval system in Japan. *Ann Oncol* 2013; 24: 1297-1305.
 - 2-13. Shimazawa R, Ikeda M. Japanese regulatory system for approval of off-label drug use: evaluation of safety and effectiveness in literature-based applications. *Clin Ther* 2012; 34: 2104-2106.
 - 2-14. Shimura H, Masuda S, Kimura H. A lesson from Japan: Research and development efficiency is a key element of pharmaceutical industry consolidation process. *Drug Dis Ther* 2014; 8: 57-63.
 - 2-15. Hartmann M, Christine MN, Pfaff O. Approval probabilities and regulatory review patterns for anticancer drugs in the European Union. *Crit Rev Onco Hematol* 2013; 87: 112-121.
 - 2-16. Tsuji K, Tsutani K. Approval of new drugs 1999-2007: comparison of the US, the EU and Japan situations. *J Clin Pharmacol Ther* 2010; 35: 289-301.
 - 2-17. 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.
 - 2-18. 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.
 - 2-19. Coppinger PL, Peck CC, Temple RJ. Understanding comparisons of drug introductions between the United States and the United Kingdom. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 139-145.
 - 2-20. Wileman H, Mishra A. Drug lag and key regulatory barriers in the emerging markets. *Perspect Clin Res* 2014; 1: 51-56.
 - 2-21. Shimazawa R, Kusumi I, Ikeda M. Delays in psychiatric development in Japan. *J Clin Pharmacol Ther* 2012; 37: 348-351.
 - 2-22. Asano K, Tanaka A, Sato T, Uyama Y. Regulatory challenges in the review data from global clinical trials: the PMDA perspective. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 94: 195-198.
 - 2-23. Ueno T, Asahina Y, Tanaka A, Yamada H et al. Significant differences in drug lag in clinical development among various strategies used for regulatory submissions in Japan. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 95: 533-541.
 - 2-24. Ohkawa K, Nakabayashi T. Relationship between drug lag and factors associated with clinical trials in Japan. *J Clin Pharmacol Ther* 2014; doi: 10.1111/jcpt.12202.
 - 2-25. Tanaka M, Nagata T. Characterization of clinical data packages using foreign data in new drug applications in Japan. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84: 340-346.
 - 2-26. Narikazu Boku. Current status and problems in development of molecular target agents for gastrointestinal malignancy in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40: 183-187.
 - 2-27. Shoda EK, 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 Pharmacol Ther* 2012; 37: 547-552.
 - 2-28. Hirai Y, Kinoshita H, Kusama M, Yasuda K et al. Delays in new drug applications in Japan and industrial R&D strategies. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87: 212-218.
 - 2-29. Hirai Y, Yamanaka Y, Kusama M, Ishibashi T et al. Analysis of the success rates of new drug development in Japan and the lag behind the US. *Health Policy* 2012; 104: 241-246.
 - 2-30. Ishiguro A, Yagi S, Uyama Y. Characteristics of pharmacogenomics/biomarker-guided clinical trials for regulatory approval of anti-cancer drugs in Japan. *J Human Gene* 2013; 58: 313-316.
 - 2-31. Honig PK. Recent trends and success factors in reducing the lag time to approval of new drugs in Japan. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 95: 467-469.
 - 2-32. Morimoto K, Fujiwara Y, Kawahara A. Impact of the last 15 years: From PMDEC to PMDA – looking back at the first stage of the PMDEC. *Yakushigaku zasshi* 2011; 46: 38-50.

- 2-33. Fujiwara Y, Kobayashi K. Oncology drug clinical development and approval in Japan: the role of the pharmaceuticals and medical devices evaluation center (PMDEC). *Crit Rev Oncol Hem* 2002; 42:145-155.
- 2-34. Ichimaru, K., Toyoshima, S., Uyama, T., Effective global development strategy for obtainin regulatory approval in the context of ethnicity-related drug response factors. *Clin. Pharmacol. Therapeutics* 2010; 87: 362-366.
- 2-35. Tominaga T, Asahina Y, Uyama Y, Kondo T. Regulatory science as a bridge between science and society. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 90: 29-31.
- 2-36. Sugita T. Recent trends and special topics in new drug review in PMDA. *Genetics Biosimilars Initiative* 2013; 2: 99-100.
- 2-37. Ishibashi T, Kusama M, Sugiyama Y, Ono S. Analysis of regulatory review times of new drugs in Japan: association with characteristics of new drug applications, regulatory agency, and pharmaceutical companies. *J Clin Pharmacol Ther* 2012; 37: 657-663.
- 2-38. Ishibashi T, Yasuda K, Kusama M, Sugiyama Y et al. Clinical development and review times for new drugs in Japan: associated factors. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 88: 487-491.
- 2-39. Shirotani M, Suwa T, Kurokawa T, Chiba K. Efficient clinical trials in Japan: Bridging studies versus participation in global clinical trials. *J Clin Pharmacol* 2014; 54: 438-445.
- 2-40. Shirotani M, Kurokawa T, Chiba K. Comparison of global versus asian clinical trial strategies supportive of registration of drugs in Japan. *J Clin Pharmacol* 2014; 54: 753-764.
- 2-41. Vora K, Maheshwari D, Chokshi N. A review on regulatory bodies for oncology drug approval process – A global perspective. *J Pharma. Science and Bioscientific Research* 2014; 4: 189-195.

9.3 3章

- 3-1. Malinowski HJ, Westelinck A, Sato J, Ong T. Same drug, different dosing: Differences in dosing for drugs approved in the United States, Europe , and Japan. *J Clin Pharmcol* 2008; 48: 900-908.
- 3-2. Fukunaga S, Kusama M, Arnold FL, Ono S. Ethnic differences in pharmacokinetics in new drug applications and approved doses in Japan. *J Clin Pharmacol* 2011; 51: 1237-1240.
- 3-3. Arnold FL, Kusama M, Ono S, Exploring differences in drug doses between Japan and Western countries. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87: 714-720.
- 3-4. Nakashima K, Narukawa M, Takeuchi M, Approaches to Japanese dose evaluation in global drug development: Factors that generate different dosage between Japan and the United States. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 90: 836-843.
- 3-5. Hyodo I, Shirao K, Doi T, Hatake K, Arai Y et al. A phase II study of the global dose and schedule of capecitabine in Japanese patients with metastatic colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36: 410-417.
- 3-6. Sai K, Sawada J, Minami H, Irinotecan pharmacogenetics in Japanese cancer patients: Role of UGT1A1 6 and 28. *Yakugaku Zasshi* 2008; 128: 575-584.
- 3-7. Kudoh S, Takeda K, Nakagawa K, Takada M, et al. Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: Results of the west japan thoracic oncology group trial (WJTOG 9904). *J Clin Oncol* 2006; 24: 3657-3663.
- 3-8. Murakami H, Shimizu K, Sawamura M, Suzuki K, et al. Phase II study and pharmacokinetic study of thalidomide in Japanese patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Int J Hematol* 2009; 89: 636-641.

- 3-9. Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999; 341: 1565-1571.
- 3-10. Usami M, Akaza H, Arai Y, Hirano Y, Kagawa S, et al. Bicalutamide 80mg combined with a luteinizing hormone releasing hormone agonist (LHRH-A) versus LHRH-A monotherapy in advanced prostate cancer findings from a phase III randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2007; 10: 194-201.
- 3-11. Akaza H, Yamaguchi A, Matsuda T, Igawa M, et al. Superior anti-tumor efficacy of bicalutamide 80mg in combination with luteinizing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist monotherapy as first-line treatment for advanced prostate cancer: Interim results of a randomized study in Japanese patients. *Jpn J Clin Oncol* 2004; 34: 20-28.
- 3-12. McLeod DG, Iversen P, See WA, Morris T, et al. Bicalutamide 150 mg plus standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int* 2006; 97: 247-254.
- 3-13. Ichimaru K, Toyoshima S, Uyama T, Effective global development strategy for obtainin regulatory approval in the context of ethnicity-related drug response factors. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87 :362-366.
- 3-14. Merenda C Racial/ethnic composition of study participants in FDA-approved oncology new molecular entities, 2006-2008. *J Natl Med Assoc* 2012; 104: 430-435.
- 3-15. Salzberg M First-in-human phase 1 studies in oncology: The new challenge for investigative sites. *Rambam Maimoinides Med J* 2012; 3: e0007.
- 3-16. Sinha G Japan works to shorten “Drug Lag,” boost trials of new drugs. *J Natl Cancer Inst* 2012; 102: 148-151.
- 3-17. Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare., Basic Principles of Global Clinical Trials. Notification no. 0928010, 2007; <http://www.pmda.go.jp/operations/notice/2007/file/0928010-e.pdf> Accessed at February 2014.
- 3-18. Asano K, Tanaka A, Sato T, Uyama T Regulatory challenges in the review of data from global clinical trials: The PMDA prerspective. *Clin Phrmacol Ther* 2014; 94: 195-198.
- 3-19. Molzon JA, Giaquinto A, Lindstrom L, Tominaga T, et al The value and benefit of the international conference on harmonization to drug regulatory authorities: Advancing harmonization for better public health. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89: 503-512.
- 3-20. Glickman SW, McHutchison JG, Peterson ED, Cairns CB, et al Ethical and scientific implications of the globalization of clinical research. *N Engl J Med* 2009; 360: 816-823.
- 3-21. Khin NA, Yang P, Hung HM, Maung UK et al. Regulatory and scientific issues regarding use of foreign data in support of new drug applications in the United States: an FDA perspective. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 94: 230-242.
- 3-22. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency Review report of docetaxel 75 mg/m² (in Japanese), http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201000172/780069000_22100AMX01369_A100_1.pdf Accessed at February 2014.
- 3-23. Forster MD, Saijo N, Seymour L, Calvert H Performing phase I clinical trials of anticancer agents: Perspectives from within the European Union and Japan. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 1737-1744.
- 3-24. Ogura T, Morita S, Yonemori K, Nonaka T et al. Exploring ethnic differences in toxicity in early-phase clinical trials for oncology drugs. *Ther Innov Reg Sci* 2014; 48: 644-650.
- 3-25. Nakashima K, Narukawa M, Kanazu Y, Takeuchi M. Differences between Japan and the United States in dosages of drugs recently approved in Japan. *J Clin Pharmacol* 2011; 51: 549-560.

- 3-26. Kudrin A, Challenges in the clinical development requirements for the marketing authorization of new medicines in southeast-asia. *J Clin Pharmacol* 2009; 49: 268-280.
- 3-27. Chiba K, Yoshitsugu H, Kyosaka Y, Iida S et al. A comprehensive review of the pharmacokinetics of approved therapeutic monoclonal antibodies in Japan: are Japanese phase I studies still needed? *J Clin Pharmacol* 2014; 54: 483-494.
- 3-28. Ministry of Health, Labour and Welfare. Basic principles on phase I studies of Japanese prior to global clinical trials. 2014;
<http://www.whoirei.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T141028I0050.pdf> Accessed at January 17, 2015.

9.4 4章

- 4-1. 日本抗生物質学術協議会編. 抗悪性腫瘍薬臨床評価ガイドライン. ミクス社, 1991.
- 4-2. The revision of guidelines for clinical evaluation methods of anticancer drugs in Japan.厚生労働省医薬食品局審査管理課長. 「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の改訂について. 2005.
http://home.att.ne.jp/red/akihiro/anticancer/MHLW_gl_notice.pdf Accessed at March 23th 2014
- 4-3. Andoh M, Fujiwara Y, Shimada Y, The revision of guidelines for clinical evaluation methods of anti-cancer drugs in Japan. (in Japanese) *Jpn J Cancer Chemother* 2006; 33: 1015-1019.
- 4-4. Stewart DJ, Kurzrock R. Fool's gold, lost treasures, and the randomized. *BMC Cancer* 2013; 13:193-212.
- 4-5. Saad ED, Katz A. Progression-free survival and time to progression as primary endpoints in advanced breast cancer: often used, sometimes loosely defined. *Ann Oncol* 2009;20:460-464.
- 4-6. Pazdur R, Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist* 2008; 18 Suppl 2: 19-21.
- 4-7. Sridhara R, Johnson JR, Justice R et al. Review of oncology and hematology drug product approvals at the US food and drug administration between July 2005 and December 2007. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 230-243.
- 4-8. Shea MB, Roberts SA, Walrath JC, Allen JD, Sigal EV. Use of multiple endpoints and approval paths depicts a decade of FDA oncology drug approvals. *Clin Cancer Res* 2013; 10: 3722-3731.
- 4-9. Ocana A, Tannock IF. When are “Positive” clinical trials in oncology truly positive? *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 16-20.
- 4-10. Gravanis I. Geriatric Oncology: European Union regulatory perspectives and initiatives. *J Geriatric Oncol* 2013; 4: 202-204.
- 4-11. Brown JS, Tadmor BB, Lasagna L, Availability of anticancer drugs in the United States, Europe and Japan from 1960 through 1991. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 243-255.
- 4-12. Adams CP, Brantner VV, Spending on new drug development. *Health Economics* 2010; 19: 130-141.

- 4-13. Johnson JR, Williams G, Pazdur R. Endpoints and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs. *J Clin Oncol* 2003; 21(7): 1404-1411
- 4-14. Hirschfeld S, Pazdur R. Oncology drug development: United States Food and Drug Administration perspective. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 42: 137-143.
- 4-15. Martell RE, Sermer D, Getz K, Katin KI, et al. Oncology drug development and approval of systemic anticancer therapy by the US food and drug administration. *Oncologist* 2013; 18: 104-111.
- 4-16. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for biologics Evaluation and Research. Guidance for industry. Clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics. 2007.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071590.pdf> Accessed at June 7th 2014.
- 4-17. Burzykowski T, Buyse M, Piccart-Gebhart MJ, Sledge G, Carmichael J, Lück HJ et al, Evaluation of tumor response, disease control, progression-free survival, and time to progression as potential surrogate endpoints in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:1987–1992.
- 4-18. Verma S, McLeod D, Batist G, Robidoux A, Martins IRS, Mackey JR, In the end what matters most? A review of clinical endpoints in advanced breast cancer. *The Oncologist* 2011; 16: 25-35.
- 4-19. Tang PA, Bentzen SM, Chen EX, Siu LL, Surrogate endpoints for median overall survival in metastatic colorectal cancer: literature-based analysis from 39 randomized controlled trials of first-line chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007; 25:4562–4568.
- 4-20. Giessen C, Laubender RP, Ankerst DP, Stintzing S, Modest DP, Mansmann U, Heinemann V, Progression-free survival as a surrogate endpoint for median overall survival in metastatic colorectal cancer: Literature-based analysis from 50 randomized first-line trials. *Clin Cancer Res* 2013;19: 225-235.
- 4-21. Shitara K, Ikeda J, Yokota T, Takahari D, Ura T, Muro K, Matsuo K, Progression-free survival and time to progression as surrogate markers of overall survival in patients with advanced gastric cancer: analysis of 36 randomized trials. *Invest New Drugs* 2012; 30:1224–1231.
- 4-22. Paoletti X, Oba K, Bang YJ et al. Progression-free survival as a surrogate for overall survival in advanced/recurrent gastric cancer trials: A meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105:1667-1670.
- 4-23. Johnson KR, Ringland C, Stokes BJ, Anthony DM, Freemantle N, Irs A et al, Response rate or time to progression as predictors of survival in trials of metastatic colorectal cancer or non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2006; 7:741–746.
- 4-24. Akamatsu H, Mori K, Naito T, Imai H, Ono A, Shukuya T, Taira T, Kenmotsu H, Murakami H, Endo M, Harada H, Takahashi T, Yamamoto N, Progression-free survival at 2 years is a reliable surrogate marker for the 5-year survival rate in patients with locally advanced non-small cell lung cancer treated with chemoradiotherapy. *BMC Cancer* 2014; 14:18-22.

- 4-25. Halabi S, Rini B, Escudier B, Stadler WM, Small EJ, Progression-free survival as a surrogate endpoint of overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2014; 1: 52-60.
- 4-26. Becker A, Eichelberg C, Sun M, Progression-free survival: Does a correlation with survival justify its role as a surrogate clinical endpoint? *Cancer* 2014; 1: 7-10.
- 4-27. Han K, Ren M, Wick W, Abrey L, Das A, Jin J, Reardon DA, Progression-free survival as a surrogate endpoint for overall survival in glioblastoma: a literature-based meta-analysis from 91 trials. *Neuro-Oncology* 2014; 16: 696–706.
- 4-28. Zhang YD, Yang Q, Jiang ZM, Ma W, Zhou SW, Xie DR, Overall survival of patients with advanced pancreatic cancer improved with an increase in second-line chemotherapy after gemcitabine-based therapy. *J Pancreas* 2011; 12: 131-137.
- 4-29. Lee L, Wang L, Crump M, Identification of potential surrogate endpoints in randomized clinical trials of aggressive and indolent non-Hodgkin's lymphoma: correlation of complete response, time-to-event and overall survival endpoint. *Ann Oncol* 2011; 22: 1392-1403.
- 4-30. Wagner JA, Williams SA, Webster CJ, Biomarkers and surrogate endpoints for fit-for-purpose development and regulatory evaluation of new drugs. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81: 104-7.
- 4-31. Buyse M, Use of meta-analysis for the validation of surrogate endpoints and biomarkers in cancer trials. *Cancer J* 2009; 15: 421-425.
- 4-32. Lathia CD, Amakye D, Dai W et al. The value, qualification, and regulatory use of surrogate endpoints in drug development. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 86: 32-43.
- 4-33. Bruno R, Mercier F, Claret L, Evaluation of tumor size response metrics to predict survival in oncology clinical trials. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 95: 386–393.
- 4-34. 古瀬清行. 第三相試験. 癌と化学療法. 1995; 22(5): 611-615.
- 4-35. Kesselheim AS, Myers JA, Avorn J, Characteristics of clinical trials to support approval of orphan vs nonorphan drugs for cancer. *JAMA* 2011; 305: 2320-2326.
- 4-36. Johnson JR, Ning YM, Farrell A, Justice R, Keegan P, Pazdur R, Accelerated Approval of Oncology Products: The Food and Drug Administration Experience. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 636-644.
- 4-37. Buckley BM, Clinical trials of orphan medicines. *Lancet* 2008; 371: 2051-2055.
- 4-38. Farrell AT, Papadouli I, Hori A et al. The advisory process for anticancer drug regulation: a global perspective. *Ann Oncol* 2006; 17: 889-896.
- 4-39. Ito Y, Narimatsu H, Fukui T et al. Critical review of 'Public domain application' : a flexible drug approval system in Japan. *Ann Oncol* 2013; 24: 1297-1305.
- 4-40. Shimazawa R, Ikeda M, Japanese regulatory system for approval of off-label drug use: evaluation of safety and effectiveness in literature-based applications. *Clin Therapeutics* 2012; 34: 2104-2106.
- 4-41. Yonemori K, et al. The notorious“drug lag”for oncology drugs in Japan. *Investigational new drugs* 2011; 29: 706-712.
- 4-42. Maeda H, Kurokawa T, Differences in maximum tolerated doses and approval doses of molecularly targeted oncology drug between Japanese and Western countries. *Investigational New Drugs*. 2014; 32:661-669.

- 4-43. Hirai Y, Kinoshita H, Kusama M, Yasuda K, et al. Delays in new drug applications in Japan and industrial R&D strategies. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87: 212-218.
- 4-44. Nakajima K, Chiba K, Tsubamoto H, Jaimie W, Strawn L, Suwa T, 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* 2013; 31: 1051-1055.
- 4-45. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for biologics. Evaluation and Research. Guidance for industry. Expedited programs for serious conditions. –Drugs and biologics. 2014.<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM358301.pdf> Accessed at June 7th 2014.
- 4-46. 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: 4398-4405.
- 4-47. Lanthier ML, Accelerated approval and oncology drug development timelines. *J Clin Oncol* 2010; 14; e226-e227.
- 4-48. Hara A, Sato D, Sahara Y, New Governmental regulatory system for stem cell-based therapies in Japan. *Ther Innova Reg Sci* 2014; 48: 681-688.

9.5 5 章

- 5-1. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Profile of Services 2012-2013. Available at:http://www.pmda.go.jp/english/about/pdf/profile_of_services.pdf. Accessed May 2013.
- 5-2. Sato J, Miyazaki S. Adverse health effect relief services. *Nippon Rinsyo* 2007; 65 (Suppl. 8): 81-86.
- 5-3. 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: 454-457.
- 5-4. Arnold FL, Kusama M, Ono S. Exploring differences in drug doses between Japan and Western countries. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87: 714-720.
- 5-5. Japan Pharmaceutical Industry Legal Affairs. Association Guideline of ihoken for compensation of clinical research related injuries (in Japanese). Available at: http://www.ihoken.or.jp/guideline/2_revisionguidline.pdf Accessed May 2013.
- 5-6. Iida S. Creation of new guidelines of ihoken for compensation of clinical research related injuries (in Japanese). *Clin Research Professionals* 2009; 14:7-11.
- 5-7. Project of Total Science for Drugs/Medical Devices etc. in FY 2009 by Health and Labour Sciences Research Grant Final proposal on validation of accidents for drug-induced hepatitis and restructuring of regulatory authorities (in Japanese). Available at: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/04/s0428-8.html>. Accessed May 2013.
- 5-8. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Safety Information No.273. Available at: http://www.pmda.go.jp/english/service/precautions_2010.html. Accessed May 2013.
- 5-9. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Business Reports for FY2011 on Relief System for ADRs(in Japanese). Available at:

http://www.pmda.go.jp/guide/file/profile_of_services.pdf#search='PMDA+20132014'.
Accessed November 2014.

- 5-10. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Exclusion drug for relief services for adverse health effects (in Japanese). Available at:
http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai/help/taisyou/taisyou_seizai.html. Accessed Nov 2014.
- 5-11. Ministry of Health, Labour and Welfare. Safety measures. Adverse drug reactions etc. reporting system(in Japanese). Available at:
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000008fcs.html#shingi26>. Accessed May 2013.
- 5-12. Hodges C. Nordic compensation schemes for drug injuries. *J Consum Policy* 2006; 9: 143–175.
- 5-13. Anon. C. Compensation for drug injury. *Br Med J* 1979; 2: 1674–1675.
- 5-14. Danzon PM. The Swedish patient compensation system: lessons for the United States. *J Legal Medicine* 1994; 15: 199–247.
- 5-15. Swik BD. Experiences report of 30 years German drug law liability presented by German pharmapool. The 10th Anniversary of Drug Relief Program in Taiwan International Symposium 2008; 70–73.
- 5-16. Smith R. Compensation for medical misadventure and drug injury in New Zealand no-fault system: feeling the way. *Br Med J* 1982; 284: 1457–1459.
- 5-17. The Accident Compensation Corporation. Comprehensive, no-fault personal injury cover for all New Zealand residents and visitors to New Zealand. Available at: <http://www.acc.co.nz/>. Accessed May 2013.
- 5-18. On AWF, Chih LH, Liu C, Lin KH et al. A unique drug-injury relief system in Taiwan. *J Pharmaceutical Health Services Research* 2012; 3: 3–9.
- 5-19. Ministry of Health, Labour and Welfare. Committee on Anti-cancer Drugs in the Relief Systems for Adverse Drug Reactions in Japan (in Japanese). Available at:
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000ax9a.html#shingi75>. Accessed May 2013.
- 5-20. Watanabe H, Kageyama S, Kusuoka H, et al. Protection of human subjects and compensation for research-related injuries. Proposal of explanation sheet based on survey of the actual status in Japan. *Clin Eval* 2011; 39: 5-29.

9.6 6 章

- 6-1 Huggins C and Hodges CV. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen, and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; 1:293-7.
- 6-2 Huggins C, Stevens RE Jr, and Hodges CV. Studies on prostatic cancer: II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg* 1941; 43:209-23.
- 6-3 Aso Y, Kameyama S, Ohmori H, Ohashi T, Akimoto M, Hosaka M, et al. Clinical Phase III study on TAP-144-SR, an LH-RH agonist depot formulation, in patients with prostatic cancer. *Acta Urol. Jpn* 1991; 37:305-20.

6-4 取り組み Usami M, Kotake T, Matsuda M, Okajima E, Osafune M, Akaza H, et al.
Endocrine therapy for prostatic carcinoma -The clinical trial to compare the efficacy of LH-RH
analogue, ICI 118630 (Zoladex®) with castration or estrogen-. Acta Urol. Jpn 1988; 34:1853-63.

10. 略号一覧

略号に関しては原則、各省の文章中の初めに登場する際に記載したが、頻用されるものに関しては、ここにも記載し、一覧を作成した。

ADT	Androgen Deprivation Therapy	アンドロゲン遮断療法
AML	Acute Myeloid Leukemia	急性骨髄性白血病
BC	Breast Cancer	乳癌
BTD	Breakthrough Therapy Designation	(FDA の) 画期的薬剤指定
BRM	Biological Response Modifier	生物学的応答調節剤
CI	Confidence Intervals	信頼区間
CML	Chronic Myelogenous Leukemia	慢性骨髄性白血病
CR	Complete Remission	完全奏功 (消失)
CRC	Colorectal Cancer	大腸癌
CTC	Common Toxicity Criteria	共通毒性基準
DLT	Dose Limiting Toxicity	用量制限毒性
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FDA	the US Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FIH	First in Human	ヒトでの最初 (の臨床試験)
GC	Gastric Cancer	胃癌
GCT	Global Clinical Trial	国際共同試験
GnRH	Gonadotropin-releasing Hormone	性腺刺激ホルモン放出ホルモン
ICH	International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
JALSG	Japan Adult Leukemia Study Group	
JCOG	Japan Clinical Oncology Group	
MoA	Mechanism of Action	(医薬品の) 作用機序
MTD	Maximum Tolerated Dose	最大耐用量
NCI	National Cancer Institute	アメリカ国立がん研究所
NDA	New Drug Application	医薬品承認申請
NHL	Non-Hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫
NME	New Molecular Entities	新有効成分含有医薬品
NSAS	National Surgical Adjuvant and Study	
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer	非小細胞肺癌
OS	Overall Survival	全生存期間
OR	Odds Ratio	オッズ比
PC	Prostate Cancer	前立腺癌
PD	Progressive Disease	増悪

PD	Pharmacodynamics	薬動力学
PFS	Progression Free Survival	無増悪生存期間
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PMDEC	Pharmaceuticals and Medical Devices Evaluation Center	医薬品医療機器審査センター
PoC	Proof of Concept	概念の実証, 化合物の作用機序をヒトでの効果と結ぶこと
PR	Partial Response	部分奏功
PRO	Patient Reported Outcome	患者の訴え
QOL	Quality of Life	生活の質
RCC	Renal Cell Carcinoma	腎細胞癌
RD	Recommended Doses	(第II相試験以降の) 推奨用量
SD	Stable Disease	不変
TTP	Time to Progression	増悪までの期間
WJOG	West Japan Oncology Group	

11. 論文

11.1 主論文に対する原著論文

- ✓ 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.
- ✓ 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.
- ✓ 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.
- ✓ 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.
- ✓ 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.

11.2 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.
- ✓ Maeda H, Kurokawa T, Reply to the letter to the editor 'Surrogate endpoints for overall survival. Festina lente (more haste, less speed)' by Braillon. *Ann Oncol* 2015; doi: 10.1093/annonc/mdv007.
- ✓ 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.

12. 謝辞

博士課程入学時より在学中，本学位論文完成までの3年余りの間，多くのご支援とご指導を賜りました，指導教官である黒川 達夫 教授に深く感謝いたします。いつも暖かく見守ってくださり，優しく励ましていただき，また時に応じて厳しく指導いただいたことを通して，研究の面白さ，醍醐味を教えていただき，また未だ私自身の至らない部分を実感することができたことは，今後のさらなる努力においての糧になると信じています。

本学位論文をまとめるにあたり，貴重なご助言をいただきました慶應義塾大学薬学部 望月 真弓 教授，杉本 芳一 教授に深謝いたします。

博士課程在学中の3年間，研究生活をご指導，ご支援いただいた慶應義塾大学薬学部 医薬品開発規制科学講座 漆原 尚巳 准教授，松嶋 由紀子 講師，カロン 敦子 様に心より深謝いたします。また最適な研究環境を整備いただき，20年ぶりの学生生活を送る私を受け入れていただき，楽しく心地よい時間を提供していただいた医薬品開発規制科学講座の学生の皆様に心より感謝いたします。

本研究を進める際に貴重なご助言，方向性をご教示いただいた東京大学先端科学研究所 赤座 英之 特任教授，中央大学 人間総合理工学科 大橋 靖雄 教授に深謝いたします。

博士課程進学のお機会を与えていただき，ご支援をいただいたアステラス製薬株式会社の皆様に心より感謝いたします。また統計解析に関する貴重な助言をいただいたアステラス製薬株式会社データサイエンス部 武田 健太郎 様に感謝いたします。