

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 1 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26350560

研究課題名(和文) 日米での抗がん剤承認審査に及ぼす開発戦略と医療環境の影響の研究

研究課題名(英文) Study on the factor influencing oncologic drugs approval review time between Japan and US.

研究代表者

長村 文孝 (Nagamura, Fumitaka)

東京大学・医科学研究所・教授

研究者番号：90282491

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：抗がん剤におけるドラッグ・ラグは様々な原因が挙げられている。承認審査期間は欧米並みとなったが、依然として承認は遅い傾向にある。本研究は、承認の遅れの原因解析を目的として2001年から2014年の間に日米両国で新規承認された抗がん剤41品目を検討した。米国での承認が2010年までと2011年以降で比較すると承認は平均して日本の遅れが前者が57ヶ月で後者が9ヶ月であった。ガイドラインを含め解析を行ったが最も影響を与えたのは国際共同治験がpivotal studyであることであり、2011年以降に承認された8品目のうち7品目が該当した。早期承認のためには国際共同治験への参加が最も重要と考えられた。

研究成果の概要(英文)：Various factors have reported as the cause of oncologic drug lag. Review time of Pharmaceuticals and Medical Devices Agency in Japan has become almost as same as that of U. S. Food and Drug Administration. However, drug lag is still shown. To study on the cause of drug lag between Japan and U.S., 41 oncologic drugs approved between 2001 and 2014 in both countries were analyzed. Drug lag of drugs approved between 2001 and 2010 is 57 months (mean), and that after 2011 was 9 months. Factors including guidance for treatment were analyzed, and most influenced factor is the kind of pivotal studies. In seven drugs out of eight drugs, pivotal studies were conducted as multinational studies. To achieve earlier approval, participation into multinational clinical trials is considered the most important factor.

研究分野：レギュラトリーサイエンス

キーワード：抗がん剤 医薬品開発 日米 承認

1. 研究開始当初の背景

抗がん剤は患者の生命予後に直結し、可及的早期の承認が必要である。一方、真の臨床的利益は生存期間の延長もしくは Quality of Life の向上であるが、これらの評価項目を検討するためには多くの被験者が必要であり、臨床試験に要する期間も長期に渡る問題がある。また、分子標的療法の場合には、対象とする患者集団の選択という問題もあり、医薬品において、評価が時に困難である分野と言える。研究代表者は、米国食品医薬品局(米国 FDA)の抗がん剤審査部において、2000年までに承認された抗がん剤の承認根拠となった治験と、その承認の条件についてデータベースを作成し、FDA は海外データを積極的に採用していることを発表した(Nagamura F, et al. Proc ASCO 22:2147a, 2003)。当時の日本の治験は、「対象疾患や病期が明確でない」、「エンドポイントや症例数設定の問題」等により審査資料として採用されないことが多かった。また、開発から承認までに要する期間が他のがん種と比して短く、かつ、分子標的薬等の基礎研究を基にした開発が特に盛んな血液悪性腫瘍を対象として、添付文書及び規制当局が公開している審査報告書等の情報から承認根拠を日米で比較検討した研究をおこなったが、日本ではエンドポイントの設定が完全寛解率ではなく奏効率(完全寛解+部分寛解)を多く採用している等の問題があり、また、比較試験での検討が少ない点が明らかとなった(Nagamura F, et al. Proc ASH 2005;106:3120)。イレッサ®は本邦における承認が米国よりも早かったものの、肺線維症の合併が社会問題化した薬剤であるが、双方の承認根拠を比較すると、米国では日本が参加した国際共同治験のデータは採用されていなかった。これは日本では第二選択療法としての位置づけで治験が実施されたが、米国では第三選択療法としての位置づけであり、治験の対象が異なっていたためであったことが明らかとなった。

当時、海外データの受け入れに関して、海外のデータと国内治験のデータを整合させる取り組みであるブリッジング・スタディが検討されていたが、国際的に見れば、承認までに要する期間は国際共同治験として実施した方が早く、また、他の国では1つの共同試験で審査資料が成り立ち効率的であるため、現在は国際共同治験の実施が強く推進されているが、日本の国際共同治験への参加は、市場規模等を考慮するとまだ低いと言われており、その促進が課題の一つとされている。研究代表者は、米国 FDA において承認された抗がん剤の承認根拠として採用された国際共同試験に日本がどの程度参加しているかを検討したが、アジアでは台湾が 14 治験、

シンガポールが 13 試験、韓国が 9 試験であり、日本は 7 位の 3 試験であった(長村文孝、他 日本臨床試験研究会総会 2010)。日本がなぜアジアの他の国と比較して少ないのかを探索的に検討したところ、治験が対象とする治療の段階(例:第一選択療法、第二選択療法)が、他の国と比較して日本での標準療法と異なるためであろうこと、併用する抗がん剤を含めた薬剤が、日本では認可されていないか保険適応外であり、承認に至るためには、未承認あるいは適応外の併用薬を含む複数の薬剤を 1 つの治験で実施することが必要になる、あるいは、保険適応の追加が必要な薬剤も含めなくてはならないこと等の問題が存在していることが明らかとなった。

治験を含めた開発においては、様々な戦略が必要とされる。例えば、最終選択療法から徐々に第一選択療法へとステップアップしていく、初期の治験データが良好であれば当初から第一選択療法と比較して承認を目指す、単独療法と併用療法のどちらがより早く承認が得られるかを検討する、オーファンドラッグ(Orphan drug)、ファスト・トラック(Fast track)のように規制当局の仕組みを利用してより早期に承認に至るスキームを選択し、その採択を目指す、標準療法との同等性あるいは優越性のどちらを承認根拠となるようにデザインを設定し、症例数を設定する、等を挙げることができる。このような開発戦略と、治療のガイドラインや補助療法や併用薬等の医療環境の差が上記のように抗がん剤の承認に大きな影響を実際には与えていることが示唆されており、ドラッグ・ラグあるいは日本パッシングの解消に寄与するためにレギュラトリーサイエンスの見地から問題点を明らかにすることが重要であると考えられる。

2. 研究の目的

レギュラトリーサイエンスの研究を行う場合の留意点としては、医療環境を含めた社会的背景、医薬品規制の状況、治験の実施環境等の状況が時期により大きく異なることを挙げることができる。我が国は 1998 年に省令 GCP が全面施行され、ICH に準拠した基準の治験が開始されている。その前年の 1997 年には米国 FDA で抗 CD20 抗体(リツキサン®)が承認され、本格的な分子標的療法の時代が始まり、1998 年に治験が始まった慢性骨髄性病の bcr/abl 融合遺伝子異常を標的とした分子標的療法であるグリベック®は 2001 年に米国で承認された。このように国内外で治験あるいは医薬品としての抗がん剤の概念が大きく変化した背景を考慮し、本研究では 2001 年 4 月以降 2014 年 3 月までに日米両国で新たに新薬(New Molecular Entity)

として承認された抗がん剤を対象とする。

米国で承認されているが日本で承認されていない抗がん剤については、開発戦略として治験の対象群（標準療法としてどの段階か、前治療は何か）、治験におけるエンドポイント、併用薬の有無、比較対照した治療法、より早く承認するためのスキーム（オーファンドラッグ、ファスト・トラック等）の有無を主に検討し、医療環境としては疾患頻度、他の承認薬の有無とその種類を含めた標準治療・代替治療、入院・外来治療の必要性、治療ガイドラインを主に検討した。これらが承認にどのように影響を与えたかを個々の抗がん剤で検討する。

日米共に承認されている薬剤については、開発戦略と医療環境を上述のように比較検討するが、その差異が存在した場合には、「適応」とし、承認の時期の差、添付文書上の留意点等にどのように影響をおよぼしているかを検討する。

このような個々の薬剤での検討を取り纏め、開発戦略策提示および医療環境をどのように考慮すれば日本が国際共同治験の参加国となることができるのか、あるいは承認根拠として採用されやすくなるのか、承認根拠と一致させることができるのかを示し、その要因を突き止め、より早期の承認に寄与することを目的とする。

3. 研究の方法

本研究は主として4つの段階から成り立ち3年度でとりまとめた。基礎資料の作成として下記を行った。

抗がん剤の分類：日米両国において2001年4月から2014年3月に承認された治療用としての抗がん剤を抽出（補助療法、診断等を除く）。

情報の収集：日米の規制当局のHP上の公開情報、研究者あるいは製薬企業が公開した治験に関する論文、製薬企業のHP上の公開情報等並びに治療ガイドライン等の医療に関する情報を収集。

データベースの作成：承認根拠、疾患・対象適応、抗がん剤の機序等に注目しデータベースを作成する。

情報の取り纏めと考察：それぞれの抗がん剤についてデータベースとして取り纏め、それを疾患・適応症、作用機序等に系統立てて検討し、審査・承認根拠・承認根拠として採用した治験についての関連性を検討し、レギュラトリーサイエンスの観点から日本の治験・審査における問題点と対応策についてまとめる。

本研究では上記について下記のように実施した。

対象抗がん剤の分類：

2001年4月から2014年3月までに日本及び米国で承認された抗がん剤を、日米両国での承認薬、米国のみでの承認薬、日本のみでの承認薬、の3種に分類する。治療を目的とした抗がん剤のみを対象とし、抗がん治療を実施する差異の補助薬（高尿酸血症防止、腎機能保護等）あるいは診断薬は含めないものとした。また、それぞれの抗がん剤について、適応疾患、作用機序等によりサブ分類を行った。

情報の収集：

新薬 (New Molecular Entity) として初めて承認された時に用いられたデータ・資料を収集し、解析を行った（適応拡大時のデータは用いなかった）。規制情報としては、医薬品医療機器総合機構あるいは米国FDAのホームページで公開されている審査官審査報告書あるいはOncologic Drugs Advisory Committee（諮問委員会）の議事録、審査資料として採用された治験に関連した論文、添付文書とインタビューフォーム等を収集した。医療環境については標準治療の検討のため米国ではNCCNのガイドライン、国内では各学会から示されている治療ガイドラインあるいは両国のテキスト、その他、疾患頻度及び病理的特性等に関する資料を収集した。

データベースの作成：

各抗がん剤について下記の項目に着目してデータベースを作成した：

審査データとして採用された治験のデータ：試験の相、主要エンドポイント、対象とする疾患の段階（ステージ、あるいは第何次治療か）、前治療あるいは併用治療の有無と種類、比較対照療法、国際共同治験であるか（その場合、情報があれば参加国についても）、適応症 (Indication)、実施計画書の改訂履歴とその根拠（可能な場合）

規制当局の対応：より速く承認するためのスキーム（オーファンドラッグ、ファスト・トラック、accelerated approval等の適用）、承認根拠ならびにその根拠として採用したデータ、承認の条件 (Phase IV studyの実施等) 諮問委員会あるいは審査官の特記コメント

医療環境に関するデータ：他の標準療法あるいは承認薬の存在・その種類（ガイドライン上あるいはoff the Labelのように実際には診療で使用されているか）、併用薬の有無あるいはその承認の有無、投与に当たっては、入院治療を要するか否か。

情報の取り纏めと考察：

作成したデータベースから、抗がん剤全体、あるいは疾患別・作用機序別に日米の差違を

検討し、何が本邦における開発の障害となっているのかを特定するように試みた。

4. 研究成果

本研究は3年度の実施期間であり、それぞれの年度で主に下記を実施した。

平成26年度

日米両国において承認された抗がん剤のうち、本研究に合致した薬剤の抽出・絞り込みを行った。そして、規制当局のHPからダウンロードできる情報を収集し、添付文書等を収集し、適応症等の基本情報の抽情や報収集を行い、データベースの基礎を構築し、作成を開始した。

平成27年度

データベースの構築を進めた。特に審査報告書にて非臨床試験において特異的な要素はなかったか(分子標的療法としての作用機序あるいはそれに由来する有害事象)、承認された適応が対象とするがん種における治療ガイドライン上にどのように位置付けられているか、他の標準治療の位置付け等を検討してデータベースに取り纏めた。

平成28年度

データベースの構築を終了し、各項目について検討を行い、日米の承認時期において最も影響を与えている要因について解析を行った。

2001年から2014年の間に日米両国で新規承認された抗がん剤のうち、補助療法を除き、直接的な治療を目的とした41品目を最終的に対象とした。日本あるいは米国のみで承認された抗がん剤については、補助的な資料としてデータベースにまとめた。このデータベースには、対象とするがんの治療段階を含む適応と承認根拠となった主要評価試験(pivotal study)の概略を取り纏め、日米の標準治療をそれぞれの国で標準的に用いられているガイドライン(米国:NCCN、日本:各学会から出されているガイドライン)を基にデータベースを作成した。日本で米国よりも早く承認された品目は1品目(イレッサ)であり、米国において早期に承認された薬剤は残りの40品目であった。次に、日本において特に審査期間が短縮され、米国とほぼ同等となったとされているので実情の検討として、米国での承認が2001年から2010年までの抗がん剤と、2011年以降に承認された抗がん剤で比較を行った。前者の抗がん剤は、33品目であり、後者は8品目であった。承認時期を比較すると、前者では平均すると日本の承認の遅れは57ヶ月であり、後者の遅れは、9ヶ月であり、承認までの期間の差は、

他の報告と同様に近年、急速に短縮されていることが確認できた。適応症でみると、かつての日本の適応症は、例えば胃がん、あるいは大腸がんのようにがん種名のみであったが、最近では、米国と同様に、例えば前治療として特定の標準療法を受け、その後再発あるいは治療抵抗性となった大腸がん、のように治療ステージ等を考慮した適応が増加している。これは、海外での治験あるいは国際共同治験では、適応をどのような段階の治療ステージなのかを十分に検討して開発がなされることが理由として考えられた。このように、開発の対象とする治療のステージは医療環境としてだけでなく、開発方針としても非常に重要である。国内では標準療法を明確に規定した治療法を含むガイドラインは整備されてきているものの、米国で標準的に用いられているNCCNでは、基本的に年次改訂され、更新が早いのに比べ、学会から出されているガイドラインは、数年間隔の改訂であり、両国でのガイドラインの比較は、治験あるいは承認の状況に基づいてガイドラインは改定されるため、同一時期としての比較は困難であり、直接的な要因として解析することは意味づけが難しいものとなった。この困難さを認識したうえで、本研究では開発される抗がん剤が、最初に承認申請される際の標準療法としての位置づけとして、第一選択、第二選択等の位置付けが、承認の長短に関与していると結びつけることはできなかった。その他、方法で記載した因子を含め解析を行ったが最も影響を与えたと考えられたのは、pivotal studyが国際共同治験であることであった。2011年以降に承認された8品目のうち7品目で国際共同第三相治験が下記のようにpivotal studyであった。1品目(ボシュリフ)は、国内治験と海外第一/二相試験がpivotal studyであり、国際共同第三相試験ではないものの、国際共同試験であり、全てで海外共同治験であった。

日本商品名	
スチバーガ	国際共同第三相試験
ボシュリフ	国内/海外 I/II 相試験
イクスタンジ	国際共同第三相試験
アフィニトール	国際共同第三相試験
パージェタ	国際共同第三相試験
ヴォトリエント	国際共同第三相試験
インライタ	国際共同第三相試験
ジオトリフ	国際共同第三相試験

国際共同治験を実施するうえで、リクルート可能な患者数、実施できる評価項目、各国での他の標準療法を考慮して治療としての位置付けをどのように設定するか等の差が国により存在し、それが実施の障壁となるこ

とが多い。日本は、1施設あたりの登録可能被験者数が少ない、英語での報告に臨床研究コーディネーター等の語学力として問題がある、被験者数の割に高コストである、標準療法の位置付けが不明瞭である場合が多い、J-GCP としての運用が国際的にみて煩雑である、等の批判があり、国際共同治験は、背景に記載したように、他のアジアの国と比較して実績数としても少なく、市場規模を考えると比較にならないほどしか実施されてこなかった。これには、海外データの受け入れとしてブリッジング・スタディーの実施を検討してきた影響もあるかもしれない。しかしながら、国際共同治験に参加して入れれば、そのデータを pivotal study のデータとして活用できるわけであり、今後もより早期の承認を目指していくためには、上述の困難さは依然存在していることは確かであるが、積極的に国際共同治験に参加し、そのデータを pivotal study data として承認根拠として用いることが最も重要と考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 4件)

Nagamura F, The Importance of Recruiting a Diverse Population for Stem Cell Clinical Trials. Current Stem Cell Reports. 2:321-327, 2016
Yoshikawa N, Shimizu N, Nagamura F, et al. (13名中11番目) The effects of bolus supplementation of branched-chain amino acids on skeletal muscle mass, strength, and function in patients with rheumatic disorders during glucocorticoid treatment. Mod Rheumatol. 28:1-10, 2016

Nagamura F. Collaboration between academia for the development of translational research. Nihon Yakugaku Zasshi. 145: 211-15, 2015
Ohashi K, Nagamura-Inoue T, Nagamura F, et al. (12人中3番目) Effect of graft sources on allogeneic hematopoietic stem cell transplantation outcome in adults with chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitors: a Japanese Society of Hematopoietic Cell Transplantation retrospective analysis. Int J Hematol. 100: 296-306, 2014

[学会発表](計 9件)

長村文孝 ARO を担う人材教育 ARO 協議会総会 2016/08/30 豊中

野島正寛、徳永睦、長村文孝 多変量解析の不適切利用是正に向けた医学論文サーベイランス 日本疫学学術総会 2017/01/27 甲府

楠瀬まゆみ、長村文孝、中澤栄輔、田代志門、武藤香織 再生医療臨床研究における研究者向けインフォームド・コンセント教育用DVD開発の試み 日本再生医療学会 201/03/09 仙台

長村文孝 再生医療とバンキング～アカデミアにおける開発 細胞再生医療研究会 2016/07/30 神戸

大和田理代、河野美那子、柳真志帆、堀部恵梨佳、蓑手沙織、長村文孝 アカデミア発治験薬を用いた医師主導治験(第一相)のTRC業務における現状と課題 CRC と臨床試験の在り方を考える会議 2016/09/18 さいたま

岡田美和子、米富さつき、武藤美和子、金沢敬子、長村文孝 文書処理手順の見直しによる治験開始手続きに要する日数の短縮 日本臨床試験学会 2017/01/27 大阪

河野美那子、大和田理代、堀部恵梨佳、蓑手沙織、柳真志帆、長村文孝 トランスレーショナルリサーチ及び医師主導治験実施におけるTRC会議の有用性 CRC と臨床試験の在り方を考える会議 2015/09/12 神戸

柳真志帆、河野美那子、蓑手沙織、高野淳、醍醐弥太郎、長村文孝 E-source のカスタマイズにおけるCRCの関わり～医師主導治験への導入例 日本臨床薬理学会 2015/12/09 東京

Fujiwara N, Nagamura F, Matsumoto K, Yamashita N, Takemura Y, Kamipebbu K. Nursing education on translational research as a master's course. International Association of Clinical Research Nurse. 2014/11/05, 米国ボストン

[図書](計 5件)

長村文孝 ウイルス療法のガイドライン・ガイダンスについて 実験医学 34(1):53-54, 2016

長村文孝 ウイルスを用いたがん治療における治験に向けたガイドライン作成の取り組み 次世代がん治療研究最前線 印刷中

長村文孝 トランスレーショナルリサーチの重要性 病院 73:540-544, 2014

長村文孝 米国FDAにおける抗がん剤の審査 医薬品・医療機器承認取得のためのデータ・情報の取得とまとめ方 技術情報協会 216-219, 2014

長村文孝、他. がん患者のところに寄り添うために サイコオンコロジーの基礎と実践 サイコロジスト編 大木桃代編 92-95, 114-117, 2014

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

長村 文孝 (NAGAMURA, Fumitaka)
東京大学・医科学研究所・教授
研究者番号：90282491

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

なし