

平成 30 年 5 月 31 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K20967

研究課題名(和文)がん領域の再生医療等製品の条件及び期限付き承認に求められる臨床成績の検討

研究課題名(英文)Clinical data for conditional approval of regenerative medical products for cancer

研究代表者

永井 純正(NAGAI, Sumimasa)

東京大学・医科学研究所・講師

研究者番号：40579710

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：研究期間中に日本で再生医療等製品における条件及び期限付き承認は癌領域では存在しなかったことから、再生医療等製品を含む抗癌剤全体での解析を血液腫瘍を中心に行った。血液悪性腫瘍領域における日米欧の抗癌剤の承認状況を比較したところ、米国が日欧と比較して最も積極的に第2相試験のみでの承認を行っていること、欧州で先に承認されている品目は全て比較試験結果に基づいていることが分かった。また、多発性骨髄腫、慢性リンパ性白血病を除く再発難治性のリンパ系腫瘍に着目した別の解析では、濾胞性リンパ腫以外の疾患では、薬事承認につながるようなpositiveな結果が得られた比較試験がわずかであることが分かった。

研究成果の概要(英文)：No regenerative medical products for cancer have been granted conditional approval in Japan. Oncologic drugs including regenerative medical products for hematological malignancy were analyzed. This analysis showed that US Food and Drug Administration has taken more active attitude to acceptance of surrogate endpoints in single-arm trials than European Medicines Agency and Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. In addition, the approval of all indications approved first in the EU was based on results of comparative trials. In another analysis, we showed that significant superiority was demonstrated in only 6 phase 3 trials with a sufficient number of patients with relapsed lymphoid malignancy other than follicular lymphoma, chronic lymphocytic leukemia, and multiple myeloma.

研究分野：規制科学

キーワード：抗癌剤 薬事承認 再生医療等製品

### 1. 研究開始当初の背景

2014年11月に施行された改正薬事法(医薬品医療機器等法)において、再生医療等製品が定義されるとともに、再生医療等製品については、治験において有効性の推定及び安全性の確認がなされれば、条件及び期限付き承認が付与され、市販後に有効性及び安全性の検証を行い再度申請するという「条件及び期限付き承認制度」が導入された。これは米国における accelerated approval や欧州における conditional marketing authorisation という制度と近い制度を初めて日本にも導入するというものであった。従って、日本で新たに導入される条件及び期限付き承認において求められる市販前及び市販後の有効性及び安全性データをどのように定めていくかは喫緊の課題であった。

### 2. 研究の目的

再生医療等製品には遺伝子導入を含む免疫療法等が含まれるために、癌領域での開発が最も盛んになることが予想されること、欧米における条件付き承認制度は抗癌剤に対して適用される場合が大半であることから、癌分野における再生医療等製品の開発における条件及び期限付き承認に求められるクリニカルエビデンスを検討することが適切であると考えた。そこで、再生医療等製品を含む抗癌剤について、血液腫瘍を中心に、日米欧での既承認品目及び一部の開発品目における試験デザインを解析し、条件及び期限付き承認において求められる市販前及び市販後の有効性及び安全性データがどのようなものであるべきかを検討することとした。

### 3. 研究の方法

まず、日米欧の各規制当局のホームページから審査報告書にアクセスし、再生医療等製品を含む血液悪性腫瘍領域における日米欧の抗癌剤の承認状況(効能効果、承認日、ピボタル試験の主要評価項目、比較試験の有無、ピボタル試験参加国、製薬企業在籍国等)を調べた。さらに、多発性骨髄腫、慢性リンパ性白血病を除く再発難治性のリンパ系腫瘍に対する、再生医療等製品を含む抗癌剤について、国際誌に掲載された学術論文に報告されている臨床試験成績を Pubmed で、また、臨床試験として進行中の最新開発状況を clinicaltrials.gov のデータベースを用いて調査、解析を行った。

### 4. 研究成果

研究期間中に日本で再生医療等製品における条件及び期限付き承認はハートシートのみであり、癌領域では存在しなかったことから、再生医療等製品に限らず抗癌剤全体での解析を中心とすることとした。

まず、再生医療等製品を含む血液悪性腫瘍領域における日米欧の抗癌剤の承認状況の比較結果をまとめたところ、米国が日欧と比較

して最も積極的に第2相試験のみでの承認を行っていること、欧州で先に承認されている品目は全て比較試験結果に基づいていること等を明らかにした。つまり、国際共同治験の実施が日米欧同時承認申請につながる可能性があり、ドラッグラグにおける申請ラグは必ずしも企業の開発計画のみに依存するわけではなく、第2相試験のみで承認申請を許容するかどうかという各規制当局の判断の際にも依存することを客観的に示した。この研究成果は British Journal of Haematology 誌に original research article として掲載されるとともに、レギュラトリーサイエンス学会学術大会優秀発表賞受賞につながった。

次に、多発性骨髄腫、慢性リンパ性白血病を除く再発難治性のリンパ系腫瘍に対する、再生医療等製品を含む抗癌剤について、現在臨床試験として進行中の最新開発状況を clinicaltrials.gov のデータベースを用いて調査、解析を行った。また、臨床試験データベースの調査結果だけでなく、国際誌に掲載された学術論文に報告されている臨床試験成績についても Pubmed を用いて検索し、解析を行った。その研究成果を Investigational New Drugs 誌に掲載した。本研究を通じて、再生医療等製品に限らず抗癌剤全般において、多発性骨髄腫、慢性リンパ性白血病を除く再発難治性のリンパ系腫瘍では、濾胞性リンパ腫では大規模な比較試験を実施できていたが、それ以外の疾患では、そもそも比較試験の実施数自体が少ない上に、実施されていた比較試験も、患者組み入れが予想より少なく途中で終了となっているものが散見されるなど、薬事承認につながるような positive な結果が得られた比較試験がわずか(十分な症例数が組み入れられて統計学的に有意差を示した3相試験は濾胞性リンパ腫、多発性骨髄腫、慢性リンパ性白血病を除く再発難治性のリンパ系腫瘍では6つのみ)であることが分かった。このように治療ラインと対象疾患を細かく分類して比較試験の実施可能性を調査することは医薬品開発や薬事規制のあるべき姿を考察する上で重要なデータを提供できることが分かった。したがって、2017年10月からは再生医療等製品だけでなく医薬品に対しても条件付き承認制度が開始されたが、医薬品でも再生医療等製品でも、このような比較試験の実施可能性を考慮した上で、条件付き承認とするのか通常承認とするのか、条件付き承認とした場合に市販前と市販後にどのようなデータを要求するのが適切なのか、を考察することが重要であることが分かった。今回は血液悪性腫瘍領域を中心に解析を行ったが、今後この解析を固形腫瘍一般にも広げて行うことが大切である。

その他に、日本における特殊な薬事承認プロセスである、公知申請、未承認薬使用問題検討会議、抗がん剤併用療法に関する検討会、

未承認薬・適応外薬検討会議の比較、これらで扱われた品目を血液悪性腫瘍だけでなく固形腫瘍にも広げて解析し、研究成果を *Investigational New Drugs* 誌に掲載した。さらに、日米欧の抗癌剤に関する薬事規制をまとめた総説、再生医療等製品の治験・臨床研究、承認審査に関する日本の状況をまとめた総説を執筆し、各々 *International Journal of Hematology* 誌、*Current Gene Therapy* 誌に掲載した。

#### 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 23 件)

Nagai S, Ozawa K. Drug Approval Based on Randomized Phase 3 Trials for Relapsed Malignancy: Analysis of Oncologic Drugs Granted Accelerated Approval, Publications and Clinical Trial Databases. *Invest New Drugs*. 2018;36(3):487-495. (査読有) DOI: 10.1007/s10637-018-0572-2

永井純正 Focus On 新薬承認における日米の違い 内科121(3) pp.521-527,2018 (査読無)

Salgado R, Moore H, Martens JWM, Lively T, Malik S, McDermott U, Michiels S, Moscow JA, Tejpar S, McKee T, Lacombe D; IBCD-Faculty. Becker R, Beer P, Bergh J, Bogaerts J, Dovedi S, Fojo AT, Gerstung M, Golfopoulos V, Hewitt S, Hochhauser D, Juhl H, Kinders R, Lillie T, Herbert KL, Maheswaran S, Mesri M, Nagai S, Norstedt I, O'Connor D, Oliver K, Oyen WJG, Pignatti F, Polley E, Rosenfeld N, Schellens J, Schilsky R, Schneider E, Senderowicz A, Tenhunen O, van Dongen A, Vietz C, Wilking N. Societal challenges of precision medicine: Bringing order to chaos. *Eur J Cancer*. 2017;84:325-334. (査読有) DOI: 10.1016/j.ejca.2017.07.028

永井純正 抗腫瘍薬とコンパニオン診断

薬の薬事規制に関する国際比較 血液内科 75(1) pp.111-116, 2017 (査読無)

永井純正 わが国でのレギュレーション整備への期待 遺伝子医学MOOK 31号 がん免疫療法-What's now and what's next?- pp. 265-270, 2017 (査読無)

永井純正 ゲノム編集によるAIDS・血液疾患の治療 臨床婦人科産科 71(5) pp.425-431, 2017 (査読無)

永井純正 コンパニオン診断薬と薬事規制 腫瘍内科 19(4) pp.495-500, 2017 (査読無)

Nagai S, Ozawa K. New Japanese Regulatory Frameworks for Clinical Research and Marketing Authorization of Gene Therapy and Cellular Therapy Products. *Curr Gene Ther*. 2017;17(1):17-28. (査読有) DOI: 10.2174/1566523217666170406123231

Bennett CL, Nagai S, Yang YT, Chen BK, Sartor O, Armitage JO. Generic drugs in oncology-Authors' reply. *Lancet Oncol*. 2017;18(2):e64. (査読有) DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30016-5

永井純正 次世代シークエンサーの薬事承認に向けた日本の状況 実験医学 35(3) pp. 443-444, 2017 (査読無)

Yang YT\*, Nagai S\* (\*: Co-first authors), Chen BK\*, Qureshi ZP, Leiby AA, Kessler S, Georgantopoulos P, Raisch DW, Sartor O, Hermanson T, Kane RC, Hrushesky WJ, Riente JJ, Norris LB, Bobolts LR, Armitage JO, Bennett CL. Generic oncology drugs: are they all safe? *Lancet Oncol*. 2016;17(11):e493-e501. (査読有) DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30384-9

永井純正 次世代シークエンサーやリキッドバイオプシー等を用いたコンパニオン診断薬の承認のあり方 腫瘍内科

18(5) pp.535-540, 2016 ( 査読無 )  
Nagai S, Ozawa K. Comprehensive analysis of clinical development and regulatory submission promotion schemes for oncologic drugs as the Japanese national projects. *Invest New Drugs*. 2016;34(6):777-791. ( 査読有 ) DOI: 10.1007/s10637-016-0380-5  
Nagai S, Ozawa K. Regulatory approval pathways for anticancer drugs in Japan, the EU and the US. *Int J Hematol*. 2016;104(1):73-84. ( 査読有 ) DOI: 10.1007/s12185-016-2001-7  
Nagai S, Ozawa K. Clinical trial designs to obtain marketing authorization of drugs for haematologic malignancy in Japan, the EU and the US. *Br J Haematol*. 2016;174(2):249-254. ( 査読有 ) DOI: 10.1111/bjh.14047  
Nagai S, Urata M, Sato H, Mikami M, Kuga W, Yanagihara R, Miyamoto D, Suzuki Y, Shikano M. Evolving Japanese regulations on companion diagnostics. *Nat Biotechnol*. 2016;34(2):141-144. ( 査読有 ) DOI: 10.1038/nbt.3478  
永井純正 新薬及びそのコンパニオン診断薬の開発における審査課題と今後の方向性 コンパニオン診断の進展 2015-2016-個別化医療を進めるために-臨床病理レビュー特集第154号pp.43-48, 2015 ( 査読無 )  
永井純正 リンパ系腫瘍に対するCAR-T療法 *medicina* 52(12) pp.2210-2214, 2015 ( 査読無 )  
永井純正 産業と行政 日本および欧米におけるコンパニオン診断薬の規制の現状および今後の展望 B&Iジャーナル(バイオサイエンスとインダストリー) 73(5) pp.408-411, 2015 ( 査読無 )

- 永井純正 TOPICS「身近な話題・世界の話題」(143) 改正薬事法と再生医療等安全性確保法 血液フロンティア 25(9) pp.94-98, 2015 ( 査読無 )
- 21 永井純正 医薬品の開発および評価における留意点 医薬ジャーナル 51(8) pp.65-69, 2015 ( 査読無 )
- 22 永井純正 コンパニオン診断薬を用いた抗がん剤の開発および評価における留意点 腫瘍内科 15(5) pp.519-523, 2015 ( 査読無 )
- 23 永井純正 ゲノム編集技術を用いたこれからの遺伝子治療 *Pharma Medica* 33(4) pp.47-50, 2015 ( 査読無 )

[学会発表](計 20 件)

永井純正「抗がん剤のジェネリック医薬品の安全性について—国際共同調査研究成果を中心に—」第27回日本医療薬学会年会、2017年(招待講演)

永井純正、小澤敬也 “Comprehensive investigation into safety information on generic oncology drugs” 第79回日本血液学会学術集会、2017年(口演)

Sumimasa Nagai “Perspective for companion diagnostics in Japan” 24th Asia Pacific Cancer Conference, 2017年(招待講演)

Sumimasa Nagai ”Regulations for companion diagnostics in Japan” 2017 AAADV International Workshop, 2017年(招待講演)

永井純正「癌治療における診断システムとしての次世代シーケンサーとリキッドバイオプシーに対する薬事規制の現状」お茶の水がん学アカデミア第133回集会、2017年(招待講演)

永井純正「ネオアンチゲン等を標的とした個別化がん免疫療法—規制への新たな問いかけ—」厚生労働省医薬品等審査迅速化事業費補助金 革新的医薬品・医療

機器・再生医療等製品実用化促進事業シンポジウム がん免疫療法2017ー複合化と個別化の科学的基盤とレギュレーション、2017年（招待講演）

Sumimasa Nagai, Keiya Ozawa Analysis of Drugs for Hematological Malignancy That Were Granted Accelerated Approval and Feasibility of Randomized Phase 3 Clinical Trials for Relapsed and Refractory Hematological Malignancy The American Society of Hematology 58th Annual Meeting、2016年（ポスター）

永井純正、小澤敬也 “Feasibility of randomized phase 3 trials for adults with relapsed and refractory lymphoid malignancy” 第78回日本血液学会学術集会、2016年（口演）

永井純正「抗癌剤及びコンパニオン診断薬の薬事規制に関する国際比較 International comparison of regulations on oncologic drugs and companion diagnostics」日本癌学会奨励賞受賞講演、第75回日本癌学会学術総会、2016年（口演）

永井純正、小澤敬也 “Feasibility of international randomized phase 3 trials for adults with relapsed and refractory lymphoid malignancy” 第75回日本癌学会学術総会、2016年（口演）

Sumimasa Nagai ”Japanese point of view” Innovation and Biomarkers in Cancer Drug Development、2016年（招待講演）

永井純正、小澤敬也 「がん免疫療法を含む革新的治療に対する審査加速化に向けた薬事規制の国際比較」 第8回血液疾患免疫療法学会、2016年（口演）

Sumimasa Nagai ”Stakeholder perspective: Japanese regulatory agency (PMDA)” FDA-AACR Public

Workshop Liquid biopsies in oncology drug and device development、2016年（招待講演）

永井純正「次世代シークエンサーやリキッドバイオプシー等を用いたコンパニオン診断薬の承認のあり方」第21回抗悪性腫瘍薬開発フォーラム、2016年（招待講演）

Sumimasa Nagai ”Regulatory considerations in cancer immunotherapy product development Japan Perspective” Global regulatory summit SITC 2015、2015年（招待講演）

永井純正「次世代シークエンサーに対するレギュレーションの現状」日本人類遺伝学会第60回大会、2015年（招待講演）

Sumimasa Nagai ”Regulatory perspective and challenges regarding companion diagnostics in Japan” DIA Companion diagnostics conference 2015、2015年（招待講演）

Sumimasa Nagai, Keiya Ozawa “What has the development promotion scheme brought to adult patients with hematological malignancy?” 第77回日本血液学会学術集会、2015年（ポスター）

Sumimasa Nagai, Keiya Ozawa “What has the development promotion scheme for unapproved and off-label drugs brought to adult cancer patients in Japan?” 第74回日本癌学会学術総会、2015年（ポスター）

永井純正、小澤敬也 「日欧米における血液領域の抗癌剤に対する承認時期と治験の主要評価項目の差異との関係についての包括的解析」 第5回レギュラトリーサイエンス学会学術大会、2015年（口演）

〔図書〕(計 0 件)

〔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  
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

永井 純正 (NAGAI, Sumimasa)

東京大学・医科学研究所・講師

研究者番号：40579710