

学位論文内容要旨

北里大学大学院 薬学研究科 臨床医学 (医薬開発学)

氏名 兵庫 淳志

【題目】

Oncology Drug Product Approvals and Post Marketing Requirements/Commitments in the Last Decade in the US

(過去 10 年間に米国で承認された抗悪性腫瘍薬の特徴と市販後の課題に関する研究)

【背景・目的】

抗悪性腫瘍薬の開発は、近年加速度的に増加しているが、治療満足度の低いがん腫や患者集団は未だに存在する。また、悪性腫瘍は生命に関わる疾患の代表と言える。このため、有効で安全な薬剤を早期にがん患者に届けることが、開発企業と規制当局双方の課題となっており、各国で開発・審査の加速制度が規定されている。新規抗悪性腫瘍薬の多くが最初に開発・承認されている米国には、開発加速制度として加速承認 (Accelerated Approval: AA)、ブレイクスルーセラピー (Breakthrough Therapy: BT)、ファストトラック (Fast Track: FT) が、審査加速制度として優先審査 (Priority Review: PR) がある。また、希少疾病用薬指定 (Orphan Designation: OD) では、資金補助や相談の充実化などが図られる。

抗悪性腫瘍薬には、AA、PR、OD 制度が多く適用されているが、FDA が制度利用のハードルを上げている、逆に FDA の姿勢が柔軟すぎるとの相反する批判がある。AA 又は OD 有無による抗悪性腫瘍薬の承認の特徴を調査したいくつかの先行研究では FDA の高い柔軟性が支持されているが、いずれも限られた指標又は対象での評価であり、AA、PR、OD を組み合わせて解析した研究はこれまでに無い。そこで本研究では、これら全てを解析対象とし、期間も広げ、FDA の抗悪性腫瘍薬の開発・審査に対する姿勢を分析した。

一方、開発加速制度を適用した場合、代替指標で有効性を評価し、限られた数の被験者データで安全性を確認することが多い。その代償として、開発中に解決されない有効性・安全性の課題が残り、承認取得後にこれらを確認する必要性が生じる。米国では、企業に対し承認後に医薬品の安全性・有効性の確認を求め、進捗を管理する制度として、Post Marketing Requirement 及び Post Marketing Commitment (PMR/PMC) があるが、これまでに、PMR/PMC と承認の特徴を比較した先行研究は無い。そこで本研究では、この比較を実施し、FDA が企業に PMR/PMC を求める際の判断に影響を与えている因子を検討することで、FDA の抗悪性腫瘍薬の審査に対する姿勢をさらに深く分析した (研究 2)。

最後に、これら 2 つの研究結果を踏まえて、今後、抗悪性腫瘍薬の開発計画を策定する際に考慮すべき事項について考察した。

【方法】

1. 抗悪性腫瘍薬の承認と審査対象の主試験の特徴の分析

FDA の公表情報を基に、2006 年から 2016 年までの抗悪性腫瘍薬の承認 162 件 (新規有

効成分の初回承認 71 件及び効能追加承認 91 件) のリストを作成した。各承認について、承認書、審査報告書等に加え、希少疾病用薬指定データベース、Federal Register(連邦官報)からも情報を入手し、承認の特徴、審査期間、主試験の特徴をまとめたデータベースを作成した。さらに、初回承認 (71 件) についてのみ、開発期間 (初回 IND (治験薬申請) 有効日から承認日までの期間) を算出した。

データベースに基づき、初回承認と効能追加承認、AA と通常承認 (Regular Approval : RA)、OD と非 OD、PR と標準審査 (Standard Review: SR) との間で、承認の特徴、審査期間、開発期間、主試験の特徴を比較した。またそれぞれについて、年毎の変化を確認した。

2. PMR/PMC 付与の特徴の分析

初回承認の抗悪性腫瘍薬に係る PMR/PMC の情報を承認書から抽出し、分類、データベース化した (表 1)。また、PMR/PMC の重み付け解析のためスコア化を行い、PMR/PMC 毎のスコアと承認毎のスコアを算出した。これらに基づき、AA と RA との間で PMR/PMC 付与の特徴を比較するとともに、PMR/PMC の付与と主試験の特徴との関連を分析し、FDA の PMR/PMC に対する判断の姿勢を分析した。なお、スコア化の重み付けを変化させた感度分析を実施して結果の頑健性を確認した。

表 1 PMR/PMC の分類とスコア化

分類	分類基準	Score
試験の目的による分類	検証試験: Phase 3 や Confirmatory 等、検証目的であることが記載されている (例 randomized study to demonstrate the efficacy and safety)	3
	安全性試験: 検証試験以外で臨床での安全性を確認する試験 (Phase 1, 1/2, 2 or safety studies 等)	2
	臨床薬理試験: 薬物相互作用、特殊患者における薬物動態、食事の影響など	1
	その他: 非臨床試験、CMC 関連試験など	1
試験実施の有無による分類	新たな試験実施を求める	2
	既に実施中の試験をフォローアップする	1
規制の種類による分類	PMR	2
	PMC	1

【結果】

1. 抗悪性腫瘍薬の承認と審査対象の主試験の特徴の分析

承認の特徴比較では、AA では RA に比較して OD 取得の比率が高かった ($p=0.023$)。AA と RA、OD と非 OD のいずれの比較でも、PR の比率は 7~8 割、審査期間も約 180 日と差が認められなかった。また、PR と SR の比較では、審査期間はそれぞれ 181 日と 303 日となり、PR で短いことが確認された ($p<0.001$)。初回承認 (71 件) の開発期間の比較では、AA と RA (6.55 年対 7.38 年、 $p=0.233$)、OD と非 OD (6.94 年対 7.40 年、 $p=0.258$)、PR と SR (7.32 年対 7.30 年、 $p=0.622$) のいずれの比較でも差が認められなかった。

主試験の特徴比較では、AA と RA、OD と非 OD で、それぞれ差が認められた。AA と OD では、無作為化がされておらず、少ない被験者数、奏効率を指標としている傾向が確認された。PR と SR の間では、主試験の特徴に差が無かった。また、承認の特徴について年毎の推移を確認したところ、ばらつきはあるものの、一定の傾向は認められなかった。

2. PMR/PMC 付与の特徴の分析

調査対象期間 2008 年から 2016 年に初回承認を得た 62 品目中、AA 承認は 25 品目であった。承認毎の PMR/PMCs 件数は、RA の 3.0 件に比較して AA で 5.0 件と高い傾向が認められたが、統計学的に有意な差では無かった。一方、AA では検証試験、安全性試験の PMR/PMCs 付与の割合が RA に比較して高く、承認毎の PMR/PMCs スコアも同様に高いことが確認された。他方、臨床薬理試験 PMR/PMCs の付与と AA、RA との関連は認められなかった (表 2)。OD と非 OD、PR と SR の比較では、承認毎の PMR/PMCs スコアは、検証試験 PMR/PMCs の付与が OD で高い傾向が認められたが、有意差は無く、その他の比較では差が認められなかった。

表 2. AA と RA 間での PMR/PMCs 付与の比較

	全体 (n = 62)	AA (n = 25)	加速承認有無 RA (n = 37)	P value
PMR/PMCs				
NDA/BLA 毎の PMR/PMCs 数、中央値 [IQR]	4.0 [2.0–6.0]	5.0 [3.0–7.0]	3.0 [2.0–6.0]	0.103
検証試験 PMR/PMCs				
有り、品目数 (%)	40 (65)	25 (100)	15 (41)	
無し、品目数 (%)	22 (35)	0 (0)	22 (59)	<0.001
安全性試験 PMR/PMCs				
有り、品目数 (%)	53 (85)	25 (100)	28 (76)	
無し、品目数 (%)	9 (15)	0 (0)	9 (24)	0.008
臨床薬理試験 PMR/PMCs				
有り、品目数 (%)	33 (53)	12 (48)	21 (57)	
無し、品目数 (%)	29 (47)	13 (52)	16 (43)	0.606
NDA/BLA 毎の PMR/PMC スコア、中央値 [IQR]	21 [10 – 38]	27 [15 – 48]	20 [8 – 28]	0.018

主試験の特徴と検証及び安全性試験 PMR/PMCs 付与の比較では、いずれも、無作為化がされておらず、少ない被験者数、奏効率を指標としている試験に基づいた承認で PMR/PMCs が付与される比率が高かった。(表 3)。

表 3. 検証試験及び安全性試験 PMR/PMCs の付与と審査対象主試験の特徴

	検証試験 PMR/PMCs			安全性試験 PMR/PMCs		
	Yes	No	P value	Yes	No	P value
審査対象主試験						
無作為化の有無						
有り、品目数 (%) (n = 39)	19 (47)	20 (53)		30 (77)	9 (23)	
無し、品目数 (%) (n = 23)	21 (91)	2 (9)	<0.001	23 (100)	0 (0)	0.020
被験者数、中央値 [IQR]	248 [150 – 439]	530 [268 – 790]	0.012	255 [163 – 495]	800 [722 – 1093]	<0.001
主要評価項目						
全生存、品目数. (%) (n = 15)	5 (33)	10 (67)		10 (63)	6 (38)	
病態進行、品目数 (%) (n = 17)	10 (59)	7 (41)		14 (82)	3 (18)	
奏効率、品目数 (%) (n = 26)	24 (83)	5 (17)	0.009	29 (100)	0 (0)	<0.001

【考察】

米国での抗悪性腫瘍薬の審査で、開発加速制度である AA 及び OD 適用と、審査加速制度である PR 適用には関連が認められなかった。RA や非 OD 品目であっても、FDA が PR 基準に合致すると判断した場合、PR 制度に基づき審査を加速し (審査期間 6 ヶ月)、逆に

AA や OD 品目であっても、PR 基準に合致しないと判断されれば SR での審査が行われているものと考えられる。複数制度を同時に解析対象とした本研究によって初めて明らかにできたことである。また、AA と RA、OD と非 OD の間で開発期間に差が無かった。この結果は、元々開発期間が長い可能性のあった薬剤に AA や OD 制度を適用し開発を加速することで、RA や非 OD と同程度の開発期間に短縮できたと解釈することが適当と考える。FDA の抗悪性腫瘍薬への支援姿勢に対して、従前は肯定・批判の両意見が存在したが、本研究データは、FDA が制度趣旨に従い開発と審査の加速を支援し、「求められる抗悪性腫瘍薬を早期にがん患者に届ける」ことに貢献していることを示しているものと考察出来る。

初回承認品目で PMR/PMCs 付与の比較を行った結果、AA で検証及び安全性試験 PMR/PMCs 付与の割合が高く、同様に承認毎の PMR/PMCs スコアも高いことが確認された。AA は、代替指標により薬剤の有効性を評価し承認する制度であり、制度の特性上、承認後に有効性検証が必要になる。このため、AA では PMR/PMC がより多く付与されることが予想されたが、PMR/PMC の総数には有意差は無かった。一方、検証試験 PMR/PMCs は AA 品目全てに付与され、安全性試験 PMR/PMCs の付与率も AA で高かった。AA で承認されている品目は、有効性の課題に限らず、安全性の課題も承認後に残していることを示すものと考えられる。主試験の特徴と PMR/PMCs 付与の比較では、無作為化の有無、被験者数、主要評価項目が、検証・安全性試験両方の PMR/PMCs 付与の判断に影響していることが確認できた。

AA あるいは AA に類するような、承認後に有効性・安全性の確認が必要となり得る品目では、開発段階での工夫により、承認後に残る課題をできる限り小さくすることが望まれる。PMR/PMCs 付与判断に影響する主試験の特徴として検出された無作為化、被験者数、主要評価項目をより頑健なものにすることが考えられるが、AA、OD いずれの場合でも、治験期間、コスト等の観点から、これらの変更は困難と考えられる。また、治験期間延長は開発期間延長に直結してしまう。さらに主要評価項目の変更は、特に AA の場合、代替評価指標での承認という制度の趣旨を考えるとほぼ不可能である。一方で、主試験デザインの変更無しに解決の可能性を探る方向性として、安全性課題に対しては工夫の余地がある。特に、抗悪性腫瘍薬の開発では、複数効能の並行開発も多いため、たとえば同時期に実施する別効能の治験の安全性データを早期に規制当局に提出することで、先行効能に係る承認後に残る安全性課題を小さくすることが可能な場合がある。実際に、本研究で解析対象となった PMR/PMCs のうちいくつかは、承認対象ではない試験からの安全性データ提出を求めるものであった。

以上の結果を総合的に判断すると、FDA は「求められる抗悪性腫瘍薬を早期にがん患者に届ける」目的で開発・審査加速制度を活用していること、早期に届けられた抗悪性腫瘍薬の安全性・有効性の課題を承認後に確認するための基準を持っていることが確認できた。今後、企業が抗悪性腫瘍薬の開発計画を立てる際には、これらの開発・審査加速制度の趣旨・内容を十分に理解すると共に、特に安全性の課題を可能な限り承認後に残さない手段を講じ、がん患者にとって必要な薬剤が安全に活用されることを目指していく必要がある。