

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）

山下 賢司

【題目】

Research on Anticancer Drug Approval Lag between Japan and the United States by Indicated Cancer Incidence
(適応がん腫の罹患率別にみた日米での抗がん剤の承認ラグに関する研究)

【背景・目的】

近年、日米間の抗がん剤の承認ラグ（日本の医薬品承認が米国のそれと比べて遅れている状況）は、年々短縮されていることが報告されており、2001 年の承認ラグの中央値が約 37 か月であったのに対し、2014 年では 9.4 か月まで短くなっている。しかし、これまでの報告はいずれもすべてのがん腫をまとめて調査したものであり、がん腫別の調査結果は報告されていない。

医薬品の開発には長い時間と膨大な費用を要することから、市場性が高い薬剤の開発が優先的に行われる可能性がある。したがって、希少がん（日本では「10 万人あたり 6 例未満、かつ数が少ないため診療・受療上の課題が他のがん種に比べて大きいがん腫」と定義される）のような市場性が小さいがん腫を対象とした抗がん剤を開発する優先順位は、罹患率が高いがん腫を対象とした抗がん剤と比較して低いことが推察される。

そこで、本研究では、適応がん腫別に日米での抗がん剤の承認ラグ及びそれらの薬剤開発の特徴を分析すること、さらに、罹患率が低いがん腫で日米での承認ラグが短縮していない場合には、その原因を探り、日米の承認ラグ短縮のための一助となる提案を行うことを目的とした。

【方法】

1. 日米での抗がん剤の承認ラグの分析

2006 年 1 月から 2016 年 12 月に日本で承認（効能効果追加を含む）された抗がん剤を対象とし、これらの日米での承認日、効能・効果、承認取得企業、承認の根拠となった臨床試験（Pivotal 試験）の情報を日米の規制当局のウェブサイトから入手した。次いで、個々の抗がん剤について、日本の承認日から米国の承認日を引いた値を日米の承認ラグとして算出し、また、各規制当局による承認審査期間（承認日から申請日を引いた値）も算出した。また、公表文献を用いて日本でのがん腫別の罹患率を特定又は推定し、日本の希少がんの定義を参考に、それぞれの承認を Major（10 万人あたり 6 例以上）又は Minor（10 万人あたり 6 例未満）がん腫に分類した。そして、Major がん腫と Minor がん腫の抗がん剤における日米の承認ラグ、審査期間の差及び開発戦略（表 1）を比較した。

表 1：開発戦略の分類

開発戦略	定義
Global study	日本も参加した国際共同試験に基づいて承認を取得
Pre-US submission BG	海外試験（日本人を含まない）及び別途日本で実施した試験（米国承認申請前）に基づいて承認を取得
Post-US submission BG	海外試験（日本人を含まない）及び別途日本で実施した試験（米国承認申請後）に基づいて承認を取得
Local study	日本で実施した試験に基づいて承認を取得
Japan-excluded study	公知の情報又は海外試験（日本人を含まない）のみで承認を取得
BG: Bridging study	

2. 米国で承認された抗がん剤の特性分析

2012 年 1 月から 2017 年 12 月に米国で承認（効能効果追加を含む）された抗がん剤を対象とし、これらの承認日、効能・効果、Pivotal 試験の情報を米国の規制当局（ウェブサイト及び情報公開請求）及び Office of the Federal Register（ウェブサイト）から入手した。SEER*Stat software (version 8.3.5; National Cancer Institute) 及び公表文献を用いて米国のがんの罹患率を特定又は推定し、1. と同様の定義を用いて Major 又は Minor がん腫に分類した。次いで、Investigational New Drug Application (IND：米国でヒトに治験薬を投与する許可を取得するための申請) から承認までの期間を算出し、Major/Minor がん腫、開発促進制度（Fast track、Breakthrough therapy、Accelerated approval 又は Priority review）の利用有無、及び Pivotal 試験のデザイン別に比較した。

【結果】

1. 日米での抗がん剤の承認ラグの分析

116 の抗がん剤（新有効成分：72、効能追加：44）が解析対象として特定された。このうち、Major がん腫（20 がん腫）は 53 承認（新有効成分：26、効能追加：27）、Minor がん腫（32 がん腫）は 64 承認（新有効成分：47、効能追加：17）であった。

表 2 に 2006 年 1 月から 2016 年 12 月までの日米承認ラグを示す。調査対象期間の前半（2006-2011 年）と後半（2012-2016 年）で分けると、抗がん剤全体では、前半に比べて後半で日米承認ラグが有意に短縮していた。Major がん腫では前半に比べて後半で日米承認ラグが有意に短縮していたが、Minor がん腫では有意な差は認められなかった。

表 2：抗がん剤の日米承認ラグ（日数の中央値）

	全期間	前半 (2006-2011)	後半 (2012-2016)	P 値 (前半 vs. 後半)
全体	949.5	1147	752	0.0082
Major がん腫	811	1304.5	395	0.0002
Minor がん腫	938	938	997.5	n.s.
P 値 (Major vs. Minor)	n.s.	n.s.	0.0255	-

日米の審査期間の差は、Minor がん腫の方が Major がん腫と比較して有意に小さかった（中央値：Minor 97.5 日 vs. Major 174 日、 $p = 0.0017$ ）。

日米での承認ラグを開発戦略別（Global study、Pre-US submission BG、Post-US submission BG、Local study、

Japan-excluded study) に比較すると、Global study 及び Pre-US submission BG を用いて承認を取得した場合に Post-US submission BG を用いた場合と比べて日米承認ラグが短かった（中央値：Global study 224 日 vs. Post-US submission BG 1478 日、 $p < 0.0001$ ；Pre-US submission BG 570 日 vs Post-US submission BG 1478 日、 $p < 0.0001$ ）（図 1）。日米承認ラグが短い開発戦略（Global study 及び Pre-US submission BG）と長い開発戦略（Post-US submission BG、Local study 及び Japan-excluded study）別に分けて検討を行ったところ、2012-2016 年では、日米承認ラグが短い開発戦略の割合が、Minor がん腫と比べて Major がん腫で有意に多かった（Major 70% vs Minor 41%, $p = 0.0269$ ）。

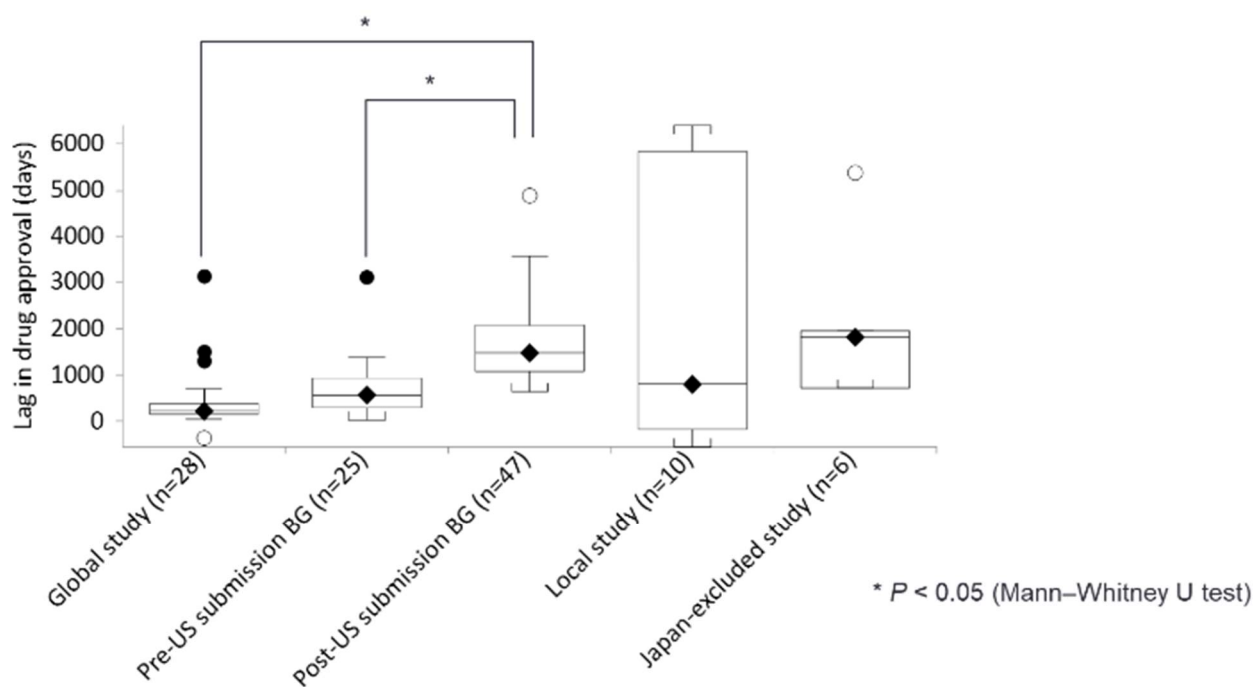


図 1：開発戦略別の抗がん剤の日米承認ラグ

2. 米国で承認された抗がん剤の特性分析

115 の抗がん剤が解析対象として特定された。Minor がん腫の方が Major がん腫よりも Breakthrough therapy 又は Accelerated approval の少なくともいずれかを利用して承認を取得する割合が多かった（Major 44% vs. Minor 67%, $p = 0.0155$ ）。また、Minor がん腫の方が Major がん腫よりも Noncomparative study を利用して承認を取得する割合が多かった（Major 24% vs. Minor 56%, $p = 0.0006$ ）。

Major がん腫と Minor がん腫の間で、IND から承認までの期間に有意な差は認められなかった（IND から承認までの期間の中央値：Major 8.9 年 vs Minor 7.8 年、 $p = 0.7177$ ）。Breakthrough therapy designation 又は Accelerated approval のいずれかを利用した場合に、IND から承認までの期間が有意に短かった（IND から承認までの期間の中央値：利用あり 6.7 年 vs. 利用なし 10.2 年、 $p < 0.0001$ ）。また、Noncomparative study を利用して承認を取得した場合に、IND から承認までの期間が有意に短かった（IND から承認までの期間の中央値：comparative study 10.0 年 vs. noncomparative study 6.2 年、 $p < 0.0001$ ）。

【考察】

本研究の結果、2006 年以降、Minor がん腫では日米での承認ラグは短縮しておらず、2012 年以降の抗がん剤の日米承認ラグの短縮は、主に Major がん腫での短縮の影響が強いことが明らかになった。また、日米の審査期間の差は、Minor がん腫の方が小さいことが明らかになった。したがって、Minor がん腫で承認ラグが短縮しない原因は、開発の遅れであることが推察される。

日本の薬剤開発において Global study 又は Pre-US submission BG を利用した場合に、Post-US submission BG を利用した場合と比べて、日米承認ラグが統計学的に有意に短縮していた。がん腫別に日本の薬剤の開発戦略の特徴を調べた結果、Major がん腫では承認ラグの短縮につながる開発戦略を利用している承認が多く、Minor がん腫では承認ラグの延長につながる開発戦略を利用している承認が多かった。一方、米国では、Major がん腫と Minor がん腫で IND から承認までの期間に統計学的に有意な差は認められず、その中央値は Minor がん腫で小さかった。Minor がん腫では、Major がん腫と比較して Accelerated approval や Breakthrough therapy designation のような開発促進制度の利用が多く、また、比較対照群を設定しない Pivotal 試験で承認を取得する割合が多かった。これにより、Major がん腫と比べても Minor がん腫を対象とした薬剤の開発期間が長期化せず、Major がん腫を対象とした薬剤と同程度以下の時間で承認を取得することができていると考えられた。

日本で Minor がん腫に対する薬剤の開発を促進するため、日本の製薬企業は、Global study や Pre-US submission study のような開発戦略をとる薬剤を増やす必要があると考えられる。そのためには、米国や欧州で先行して臨床開発が開始された抗がん剤について、その特徴を早期に把握した上で、日本での開発の優先度の評価を含めた戦略を策定するとともに、日本で行われる臨床試験のコストの削減やその効率的な実施を進めていくことが重要である。例えば、バイオマーカー陽性患者に高い有効性が見込まれる薬剤では少ない患者数で臨床試験を実施することができる可能性があり、バイオマーカー陽性患者のスクリーニングが困難な場合に、製薬企業は、医療機関などと連携を強化することで医療機関が保有する患者データを開発に有効利用することが可能となると考えられる。実際に日本では、医療機関と製薬企業が共同してバイオマーカー陽性例を臨床試験に組み入れる取り組みがなされており、早期の患者登録に繋がることが期待できる。また、希少がんのレジストリ研究結果をより効率的な試験デザインの設計や、試験結果の解釈に利用することが可能である。

日本では 2017 年に条件付き早期承認制度が導入され、それらが新薬の開発及び承認の早期化に貢献することが期待されている。本制度は導入されたばかりであり、現時点では Minor がん腫を含む希少疾病に対する薬剤開発を促進するかどうかや、米国の Accelerated approval や Breakthrough therapy designation のように広く利用されるような政策となるかは不明であるが、本制度により米国のように Minor がん腫に対する抗がん剤の開発期間が短縮されることが期待される。また、規制当局間の連携によっても、有望な薬剤の早期承認に繋がる可能性がある。Food and Drug Administration (FDA) と European Medicines Agency (EMA) は、合同で企業との開発相談 (Parallel scientific advice) を実施している。また、国内の臨床試験実施体制を整備し、臨床試験を大規模な治験実施医療機関に集約化することは臨床試験のコスト削減及び効率化に繋がると考えられる。

本研究で明らかになった Minor がん腫の薬剤開発の遅延を解消するためには、この事実を認識した上で、製薬企業、医療機関及び規制当局を含む薬剤開発に関わるすべてのステークホルダーによる継続的な取り組みが重要である。

以上