

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：入澤 孝司

【題目】

Investigation of appropriate implementation of the pathway to deliver drugs faster to patients: analysis based on the Accelerated Approval in the United States

（医薬品の早期承認制度の適切な運用に関する研究：米国で迅速承認された医薬品の分析に基づく検討）

【背景・目的】

米国では、医薬品への患者のアクセスを早めることを目的として、迅速承認（Accelerated Approval：以下「AA」）制度が設けられている。AA 制度では、重篤な疾患を対象とする医薬品に対して、真の臨床的エンドポイントを合理的な確実性をもって予測できるとみなされた代替エンドポイントのデータをもとに承認が与えられる。

AA 制度の特徴の一つは、AA を取得した製薬会社は、AA 品目に対する通常承認（Full Approval：以下「FA」）を取得するために、薬剤の真の臨床的有用性を示すことを目的とした検証的試験の実施を FDA から要求されることである。検証的試験が実施されない場合、又は実施されたとしても得られた結果が有用性を示さなかった場合、当該品目の AA は取り消される。検証的試験を確実に実施させるため、2007 年に、AA 品目に対する検証的試験が適切に完了されない場合、製薬会社に対して最大 1,000 万ドルの罰金を科す権限が FDA に与えられた。

先行研究では、悪性腫瘍領域で AA を取得した 93 品目のうち 51 品目（55%）で検証的試験により臨床的有用性が検証され、残り 42 品目のうち、5 品目（5%）は検証的試験の結果 AA が取り下げられ、37 品目（40%）は検証的試験が実施中又は評価中であることが報告された。このような結果から、FDA は AA 制度は効果的に機能していると結論付けている。一方、公開情報から確認すると、AA を取得してから長期間が経ってもなお検証的試験が進行中とされている品目も存在する。AA 品目は、真の臨床的有用性ではなく代替エンドポイントのデータに基づいて承認されているため、既に当該薬剤を服用している患者のためにも、検証的試験によってその有効性と安全性をできるだけ早く確認することが重要である。

日本においても、米国の AA 制度と完全に同等ではないものの、2017 年 10 月に「医薬品の条件付き早期承認制度」が実施された。同制度は、重篤であって有効な治療法が乏しく患者数が少ない疾患等に対する医薬品について、治験の実施にかなりの長時間を要すると認められる場合に、承認申請時に検証的試験以外の臨床試験で一定程度の有効性及び安全性を確認した上で、市販後に有効性・安全性の再確認のために必要な調査等を実施することを承認条件として定め、製造販売承認を与える制度である。今後、日本においても、当該制度の下で検証的試験のデータがない状態で承認が付与され、市販後に有効性・安全性を再確認することが必要となる品目が増えてくると考えられる。

このような背景のもと、研究 1 では、近年、米国で AA を取得した全ての疾患領域の医薬品を対象として、市販後に FA 取得に至った AA 品目の特徴を明らかにするとともに、FA 取得の有無に関連する要因を分析した。研究 2 では、FA 取得の際に実施された検証的試験のデザイン等を分析し、AA 取得後にどのように有効性及び安全性の検証を実施しているかを明らかにした。これらを基に、医薬品の迅速承認制度（条件付き承認制度）の適切な運用の方策について考察した。

【方法】

研究 1：迅速承認から通常承認への移行に関連する要因の分析

米国において 2000 年～2016 年（6 月まで）に承認された全ての疾患領域における AA 品目を研究対象とした。AA 取得後、FA 取得までに必要となる時間を考慮し、FA 取得の有無を判断した 2019 年 6 月末から 3 年前の 2016 年 6 月末までに AA を取得した品目を対象とした。FA 取得の有無を従属変数、FA 取得の有無に関連する可能性がある要因を説明変数として、(1) 承認申請区分：新規承認／効能追加等の

承認、(2) AA 取得時期：2000～2007 年／2008～2016 年、(3) 疾患領域：抗がん剤／抗がん剤以外、(4) 希少疾病用医薬品の指定有／無、(5) AA 取得時の臨床試験デザイン：比較試験／単群試験、(6) AA 取得時に FA 取得のために必要な検証的試験の中間解析 (Interim Analysis: IA) データ：あり／なし、(7) 開発企業の売り上げ順位 (2016 年)：1～20 位／21 位以下のデータを抽出した。単変量ロジスティック回帰分析を実施し、関連が示唆された因子を抽出し (p value < 0.15)、多変量ロジスティック回帰分析により FA 取得への関連を評価した (p value < 0.05)。

また、追加解析として、2000 年～2018 年に承認された全ての疾患領域における AA 品目を対象に、FA 取得の有無の判断時点を 2019 年 12 月末とし FA 未取得品目を打ち切りデータとして、AA 取得から FA 取得又は 2019 年 12 月末までの期間 (日数) を従属変数、FA 取得の有無に関連する可能性がある要因 (研究 1 と同様) を説明変数として単変量 Cox 回帰分析を実施し、関連が示唆された因子を抽出し (p value < 0.15)、多変量 Cox 回帰分析により FA 取得への関連を評価した (p value < 0.05)。

研究 2：通常承認移行時の有効性及び安全性の検証方法の分析

米国で 2000 年～2020 年 (6 月まで) に承認された全ての疾患領域における AA 品目のうち、2020 年 6 月末時点で FA 取得に至った品目の検証的試験を対象とした。対象とした検証的試験について、(1) 疾患領域：抗がん剤／抗がん剤以外、(2) FA 取得にあたり実施した検証的試験数：1 試験／2 試験／3 試験、(3) 検証的試験の種類：AA 時の試験と同じ (follow up) ／AA 時の試験とは別試験、(4) 検証的試験の実施国：米国のみ／米国以外も含む、(5) 1 つの検証的試験あたりの症例数：0～250 例／251～500 例／501～1000 例／1001 例以上、(6) 検証的試験の対象患者：AA 効能と同じ／AA 効能と異なる、(7) 検証的試験のデザイン：無作為化／非無作為化、非盲検化／盲検化、比較試験 (実薬対照) ／比較試験 (プラセボ対照) ／単群試験、(8) 検証的試験の主要エンドポイントのデータを抽出し分析した。

【結果】

研究 1 では、単変量ロジスティック回帰分析で関連が示唆された因子 (P < 0.15) である、(2) AA 取得時期、(3) 疾患領域、(6) AA 取得時に FA 取得のために必要な検証的試験の IA データ、(7) 開発企業の売り上げ順位 (2016 年)、の 4 因子を用いて多変量ロジスティック回帰分析を実施した。その結果、4 因子全てに FA 取得の有無と統計学的に有意な関連性がみられた。AA 取得時期が 2000～2007 年、疾患領域が抗がん剤、AA 取得時に FA 取得のために必要な検証的試験の IA データあり、開発企業の売り上げ順位 (2016 年) が 1～20 位の AA 品目は、FA を取得しやすい傾向がみられた。(表 1)。

表 1. 多変量ロジスティック回帰分析結果

要因	level	オッズ比	95% 信頼区間	p value
(2) AA 取得時期	2000～2007 年	Reference	0.04 – 0.94	0.041*
	2008～2016 年	0.19		
(3) 疾患領域	抗がん剤以外	Reference	2.7 – 58.3	0.001*
	抗がん剤	12.6		
(6) AA 取得時に FA 取得のために必要な検証的試験の IA データ	なし	Reference	2.0 – 87.1	0.008*
	あり	13.2		
(7) 開発企業の売り上げ順位 (2016 年)	21 位以下	Reference	1.0 – 11.1	0.047*
	1～20 位	3.4		

*p value < 0.05

追加解析では、単変量 Cox 回帰分析で関連が示唆された因子 (P < 0.15) である、(3) 疾患領域、(6) AA 取得時に FA 取得のために必要な検証的試験の IA データ、(7) 開発企業の売り上げ順位 (2016 年)、の 3 因子を用いて多変量 Cox 回帰分析を実施した。その結果、統計学的に有意な差がみられたのは (6) のみであり、IA データありの品目は、IA データなしの品目と比べて、FA を取得しやすい傾向がみられた。統計学的に有意な差はみられなかったが、(3)、(7) のハザード比は、各々 1.64、1.72 であり、抗がん剤の品目は抗がん剤以外の品目と比べて、売り上げ順位が 1-20 位の企業は 21 位以下の企業と比べて、FA を取得しやすい傾向が示唆された。

研究 2 では、1 つの FA 取得にあたり実施した検証的試験数について、1 試験が 58 品目（74%）と最も多かった。検証的試験の実施国については、米国以外も含む国で実施された検証的試験は 46 試験（59%）であり、米国のみで実施した検証的試験に比べて多かった。1 つの検証的試験あたりの症例数については、251 例以上は 64 試験（82%）であった。検証的試験のデザインについては、無作為化：66 試験（85%）、非盲検化：53 試験（68%）、比較試験（実薬対照）：48 試験（62%）が多かった。（表 2）

表 2. 主なデータ収集項目の内訳

項目		n 数
(2) 1 つの FA あたりの検証的試験数	1 試験	58
	2 試験	7
	3 試験	2
(4) 検証的試験の実施国	米国のみ	5
	米国以外も含む	46
	不明	27
(5) 1 つの検証的試験あたりの症例数	0-250 例	11
	251-500 例	28
	501～1000 例	26
	1001 例以上	10
	不明	3
(7) 検証的試験のデザイン①	無作為化	66
	非無作為化	9
	その他（観察研究）	1
	不明	2
(7) 検証的試験のデザイン②	非盲検化	53
	盲検化	22
	その他（観察研究）	1
	不明	2
(7) 検証的試験のデザイン③	比較試験（実薬対照）	48
	比較試験（プラセボ対照）	17
	単群試験	10
	その他（観察研究）	1
	不明	2

【考察】

AA から FA への移行の有無に関連がみられた因子は 4 つ確認された。2000～2007 年に AA を取得している品目は、2008～2016 年に AA を取得している品目に比べて、FA 取得に至っている傾向がみられた。2007 年に製薬会社に対して罰金を科すことを規定した連邦食品医薬品化粧品法によって FA 取得が増えた傾向はみられなかった。FA への円滑な移行をより増やすためには、罰金のような Penalty を科す

だけではなく、企業が当局とより密に協議できるような制度を作ることも一案と考えられる。抗がん剤の AA 品目は、抗がん剤以外の AA 品目に比べて、FA を取得している傾向が見られたが、一般的に悪性腫瘍領域では薬効評価のエンドポイントが確立されており、検証的試験をデザインしやすいことが一因として考えられる。AA 取得時に検証的試験の IA データがあった品目は、より FA を取得している傾向が見られたが、AA 取得時に FA 取得のために必要な検証的試験の IA データを提出していた AA 品目は、AA 取得時に検証的試験データの一部が FDA にて審査され、その結果が受け入れられているため、その後 FA を取得しやすくなったものと考えられる。しかしながら、AA 取得時に FA 取得のために必要な検証的試験の IA データを提出していた AA 品目は全体の 34% (IA あり：30 個、IA なし：57 個、不明：2 個) であった。AA を取得することを検討している開発企業は、AA 取得の段階から FA 取得のために必要な検証的試験の計画及び実施により注力すべきであると考ええる。開発企業の売り上げ順位が上位の企業は、下位の企業に比べて、FA を取得している傾向が見られた。AA 品目を 2 個以上持つ企業数は、1～20 位の企業で 17 社中 12 社 (71%)、20 位以下の企業で 23 社中 8 社 (35%) であった。売り上げが大きい企業は AA 品目を複数持っている割合が高く、経験が豊富であるため、早期から FA 取得までを見据えた開発計画を検討しており、FA 取得にまで至っている傾向があると考えられる。

FA 取得のための検証的試験の実施国について、「不明」が 27 試験 (35%) と多かったものの、「米国以外も含む」は 46 試験 (59%)、「米国のみ」は 5 試験 (6%) であり、過半数以上が国際共同試験であった。また、1 つの検証的試験あたりの症例数について、251 例以上は 64 試験 (82%) であった。よって、多くの検証的試験は大規模な国際共同治験として実施されていたと考えられる。また、検証的試験のデザインについて、無作為化：66 試験 (85%)、非盲検化：53 試験 (68%)、比較試験 (実薬対照)：48 試験 (62%) が多かったことから、質の高い無作為化試験により、かつ医師が治療内容を確認しながら進めることができる非盲検化試験により行われ、また重篤な疾患を対象とする薬剤であるため、プラセボではなく治療効果が得られる実薬を対照として、有効性及び安全性が検証されていることが示された。

AA から FA に円滑に移行するためには、開発の早期から AA 取得だけではなく FA 取得までを見据えた開発計画を検討及び実施することが望ましい。特にエンドポイントが確立していない疾患領域を対象とする品目や AA 品目の開発経験が浅い企業については、開発の早期から当局を交えた検討が必要であろう。制度の面においても、当局と企業が開発の早期からより密に協議できる枠組みができることが好ましいと考える。また、FA 取得のために実施した検証的試験は、その多くがエビデンスレベルの高い無作為化比較試験 (実薬対照) の試験デザインにて、大規模な国際共同治験として実施されており、市販後にその有効性及び安全性が適切に検証されていることが確認できた。今後、日本でも条件付き早期承認制度に基づき早期に承認が与えられる医薬品が増えてくることが想定されるが、米国での事例を参考に、制度の適切な運用を行っていく必要がある。

以上