

# 論文の内容の要旨

氏名：小暮 誠二

博士の専攻分野の名称：博士（薬学）

論文題名：新規抗悪性腫瘍薬における日本の開発戦略が日米開発タイムラグに及ぼす影響に関する研究

## 1. 緒言

日本では、1981年以降、悪性腫瘍が死因の第1位であり、今や国民の2人に1人が一生に一度は悪性腫瘍に罹り、3人に1人は悪性腫瘍で亡くなることが報告されている。近年、患者が新薬にタイムリーにアクセスできないドラッグラグは大幅に改善されつつあるが、抗悪性腫瘍薬に関しては、依然ラグの存在が指摘されており、日本における抗悪性腫瘍薬の効率的な開発に向けた戦略策定は悪性腫瘍の治療において重要な課題となっている。ブリッジング試験を活用する戦略とグローバル臨床試験に参画する戦略は、本邦における主たる臨床開発スタイルとなっているが、いずれの戦略も医薬品の承認ラグ（AL）の短縮に影響を及ぼす潜在的因子であるとの報告がある一方で、ブリッジング戦略は、必ずしも申請ラグ（SL）の短縮と関連がある訳ではなく、SLに対するブリッジング戦略の影響を検討することは難しいとの報告もある。そこで、開発スタイルを、早期開始ブリッジング戦略、後期開始ブリッジング戦略、グローバル試験戦略の3つに分類し、効果的なドラッグラグの回避に繋がる開発戦略の活用法の特徴をより詳細に検討することを目的に、本研究を開始した。

## 2. 方法

2001年4月～2016年1月の間に、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）が承認した抗悪性腫瘍薬のうち、全身投与を目的とした薬剤で、新有効成分含有医薬品として申請されたものを対象とした。主たるデータは、PMDAのweb siteで公表されている審査報告書等の情報、ならびにFDAのweb siteで公表されているNew Drug Application /Biologic License Application review report等から収集した。開発開始ラグ（DSL）、SL、ALは、記述統計量ならびに箱ひげ図として集計した。ドラッグラグ改善に対する開発スタイルの影響を調査するにあたり、DSLを共変量として含む線形モデルを使用して開発スタイル間のSLの差を比較検討した。 $P$ 値は、Bonferroniの多重比較法により調整した。サブグループ解析で影響因子を探索し、抽出された因子が真に影響因子かどうか変数選択法で検討することとした。検討に利用された変数は、 $P$ 値 $< 0.15$ を基準として選択した。個々の薬剤の開発スタイル、国内での開発時期、化合物のタイプなどを説明変数とし、ステップワイズ線形回帰分析で、SL、ALへの影響因子を検討した。開発スタイルのトレンドも調査した。統計解析ソフトウェアはSAS version 9.2を用いた。

## 3. 結果

### 3-1. 日米間のSL、ALに関する線形回帰分析

個々の薬剤の開発スタイル、国内での開発時期、化合物のタイプなどを説明変数とし、ステップワイズ法で、SL、ALへ影響する可能性のある予測変数を選定した。 $P < 0.15$ を基準としてSLに対する予測変数を分析したところ、DSL、開発スタイル、薬剤の作用機序が選定された（各々  $P < 0.0001$ ,  $P = 0.0030$ ,  $P = 0.1060$ ）。 $P < 0.15$ を基準としてALに対する予測変数を分析したところ、DSL、開発スタイルが選定された（各々  $P = 0.0006$ ,  $P = 0.0008$ ）。（表1）

表 1 日米間の申請請ラグ, 承認ラグに関する線形回帰分析 (N=50)

(A) Stepwise Linear Regression Analysis for Submission Lag					
Variables		Parameter Estimate	Standard Error	F	P
Intercept		127.32432	339.19967	0.14	.7091
Predictive variables	Lag in starting development <sup>a</sup>	0.44536	0.07743	33.09	<.0001
	Development style <sup>a,b</sup>	387.15598	234.79971	2.72	.0030
	Mechanism of action <sup>a,c</sup>	-310.58713	93.65357	11.00	.1060

(B) Stepwise Linear Regression Analysis for Approval Lag					
Variables		Parameter Estimate	Standard Error	F	P
Intercept		981.27051	306.00035	10.28	.0024
Predictive variables	Lag in starting development <sup>a</sup>	0.29969	0.08149	13.52	.0006
	Development style <sup>a,c</sup>	-378.03162	105.80896	12.76	.0008

<sup>a</sup>Predictive variables were selected from the items shown Table 1 based on  $P < .15$ .

<sup>b</sup>Development styles; late-initiation bridging strategy, early-initiation bridging strategy and global trial strategy.

<sup>c</sup>Mechanism of action; molecularly targeted drug, cytotoxic drug, hormonal drug, and other.

### 3-2. 開発開始, 申請, 承認のタイミングにおける開発戦略毎の日米間のラグ

図1A, 1B, 1Cに, 開発スタイルで層別した新規抗悪性腫瘍薬の開発開始時, 申請時, 承認時の日米間のタイムラグを示した。ラグの大きさは, 開発スタイル間で違いが認められた。DSLが, いずれの開発スタイルのいずれの時期においても最も長かった。グローバル試験戦略のDSLが, 3つの開発スタイルの中で最も短かった。グローバル試験戦略におけるDSLの中央値は, 1369.0日 (range, 122-2011日)であった。図1Bは, グローバル試験戦略と早期開始ブリッジング戦略におけるSLが, 後期開始ブリッジング戦略のSLより有意に短いこと ( $P = 0.0063$  and  $P = 0.0018$ , respectively), また, 早期開始ブリッジング戦略におけるSLは, グローバル試験戦略のSLの程度とは差がないことを示している。

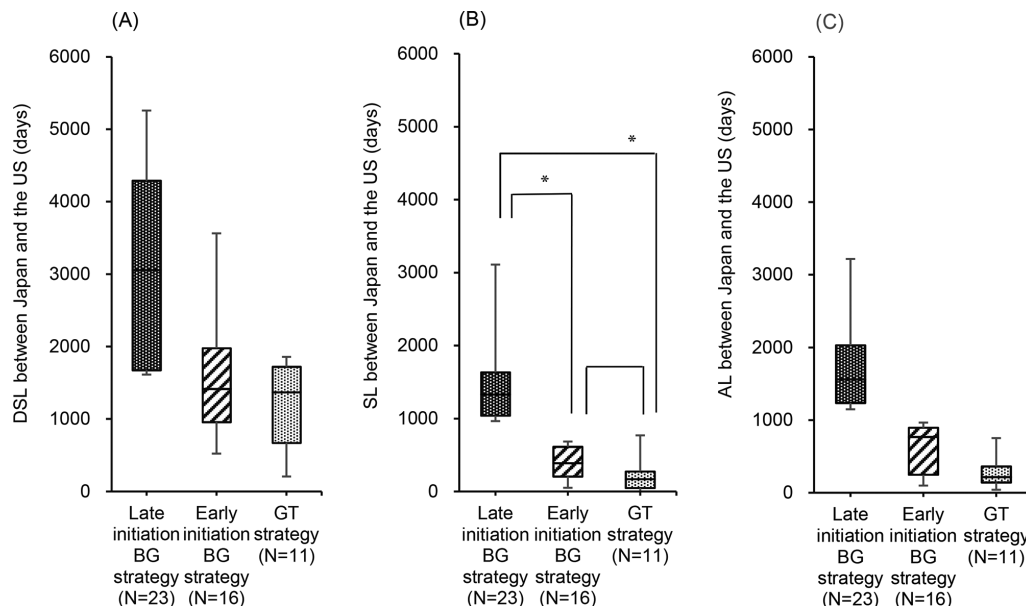


図 1. 開発開始, 申請, 承認時における開発戦略毎の日米間のタイムラグ

(A) DSL between Japan and the United States. (B) SL between Japan and the United States. (C) AL between Japan and the United States. The upper limits of the vertical bars are the 90th percentile, the upper bases of the boxes show the 75th percentile, medians are shown by the horizontal bars, the lower bases show the 25th percentile, and the lower limits are the 10th percentile. The difference of the SL between the development styles was compared by the linear model including the DSL as a covariate to explore the impact of the styles for improving drug lag. (B)  $*P < .001$ . DSL, development start lag; SL, submission lag; AL, approval lag; BG, bridging; GT, global trial.

### 3-3. 日本の新規抗悪性腫瘍薬の開発スタイルの推移

図2は、2001～2016年に日本で承認された新規抗悪性腫瘍薬において、ブリッジング戦略、グローバル試験戦略に分類した開発スタイルの推移を示す。直近の2011～2016年における主たる開発スタイルは、グローバル試験戦略ならびに後期開始ブリッジング戦略であった。早期開始ブリッジング戦略は、2006～2010年に主たる開発スタイルであったが、2011～2016年には数が減少していた。

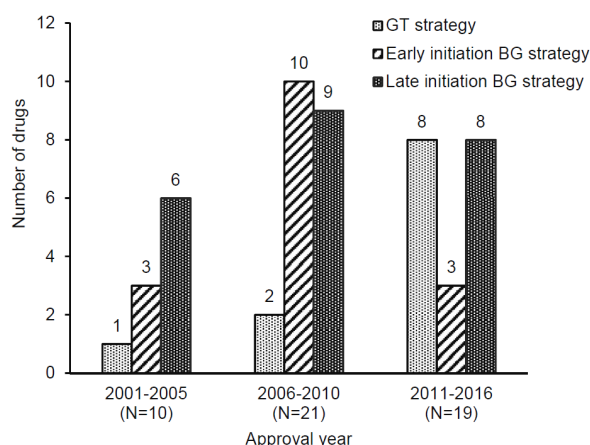


図2. 2001～2016年に日本で承認された新規抗悪性腫瘍薬の開発スタイルの推移

### 3-4. 第I相試験における日本人、非日本人のC<sub>max</sub>比が1.4倍以上、もしくはAUC比が1.3倍以上の新規抗悪性腫瘍薬

日本人、非日本人間の薬物動態の違いが新規抗悪性腫瘍薬の添付文書の推奨用法用量に影響を及ぼすか否かを検討するために、第I相試験の試験結果を調査した。C<sub>max</sub>比が1.4倍以上、もしくはAUC比が1.3倍以上の薬剤を12剤特定し、関連する情報も含めて、表2に示した。12剤中5剤は、抗体薬等の生物製剤であった。12剤のうち3剤(25.0%)は添付文書の推奨臨床用法用量が国内外で異なっていた。一方、残りの38剤はC<sub>max</sub>、AUCに違いが認められなかったが、1剤(2.6%)だけ添付文書上の臨床推奨用法用量が異なっていた。テモゾロミドの日本人、非日本人間のC<sub>max</sub>比、AUC比は、1に近かったが(C<sub>max</sub>, 0.962; AUC, 1.101)、PMDAの審査報告書によると、日本の規制当局は、日本人を対象とした第I相試験で発生した有害事象の嘔吐がPK暴露の低下を導いた可能性が高いと判断していた。結果、日本におけるテモゾロミドの臨床推奨用量は、米国のそれより低い用量となっていた。

表2 第I相試験における日本人、非日本人のC<sub>max</sub>比が1.4倍以上、もしくはAUC比が1.3倍以上の新規抗悪性腫瘍薬

Name of Drug	Category in Manufacturing	Ratio <sup>a</sup>		Difference in MTD <sup>b</sup>	Development Style	Recommended Dose Regimens <sup>c</sup>
		C <sub>max</sub>	AUC			
Cetuximab	Biopharmaceutical	1.36	1.32	Incommensurate <sup>d</sup>	Late-initiation BG strategy	Same
Cabazitaxel	Other	0.983	1.41	Incommensurate	Late-initiation BG strategy	Same
Gemtuzumab ozogamicin	Biopharmaceutical	1.58	1.65	Not different	Late-initiation BG strategy	Same
Alemtuzumab	Biopharmaceutical	1.67	1.64	Incommensurate	Late-initiation BG strategy	Same
Ibritumomab tiuzetan	Biopharmaceutical	- <sup>e</sup>	1.46	Different	Late-initiation BG strategy	Different
Degarelix	Other	2.01	1.44	Incommensurate	Late-initiation BG strategy	Same
Thalidomide	Other	1.46	1.62	Incommensurate	Early-initiation BG strategy	Different
Exemestane	Other	1.07	2.09	Incommensurate	Early-initiation BG strategy	Same
Erlotinib	Other	1.27	1.36	Incommensurate	Early-initiation BG strategy	Same
Trabectedin	Other	1.67	2.02	Incommensurate	Early-initiation BG strategy	Different
Crizotinib	Other	1.5	1.46	Incommensurate	GT strategy	Same
Ramucirumab	Biopharmaceutical	1.3	1.41	Incommensurate	GT strategy	Same

BG, bridging; GT, global trial; MTD, maximal tolerated dose.

<sup>a</sup>C<sub>max</sub> ratios and AUC ratios between Japanese and non-Japanese patients in phase I studies.

<sup>b</sup>Difference in MTD between Japanese and non-Japanese patients in phase I studies.

<sup>c</sup>Difference in recommended dose regimens stated on the labels in Japan and the United States.

<sup>d</sup>"Incommensurate" means the highest doses in a phase I study were different between Japan and the United States.

<sup>e</sup>Not reported.

#### 4. 考察

本研究は、本邦で承認された新規抗悪性腫瘍薬の開発における開発開始時、申請時、承認時のタイミングにおける日米間のラグを検討したものである。開発開始時のラグは、申請時に大幅に短縮し、その後、申請時には僅かに長くなっていた。ステップワイズ法による線形回帰分析を実施したところ、SLもしくはALに影響する潜在的な因子として、DSLと開発スタイルが選択された。本邦における主たる開発戦略における日米間のタイムラグの違いを検討したところ、日本が参加国となるグローバル試験戦略ならびに早期開始型ブリッジング戦略は、日米間のSLを短縮化させる潜在的因子である一方、後期開始型ブリッジング戦略はそうではないことが明らかとなった。以前、ブリッジング戦略が究極的にドラッグラグの問題を解決に導くことを示唆する報告があったが、著者の発見は、ブリッジング戦略の中でも早期開始ブリッジング戦略のみがドラッグラグ解決の手段として適用し得ることを示している。後期開始ブリッジング戦略は将来のドラッグラグ回避の手段としては選択されるべきではなく、むしろドラッグラグを助長させるリスクがあることが示唆された。早期開始ブリッジング戦略におけるSLは、後期開始ブリッジング戦略におけるSLに比較し有意に短かった。著者は、後期開始ブリッジング試験の数が減少していないこと、後期開始ブリッジング戦略が2011年以降も、グローバル試験戦略と同様、未だに主たる開発スタイルとなっていることを明らかにしたが、日本における開発開始のタイミングやブリッジング試験開始のタイミングが、将来潜在的ドラッグラグを回避する上で極めて重要な因子であることを考慮すると、当面はドラッグラグが解決しないことが予想される。第1相試験において日本人と非日本人間に薬物動態の違いが認められ、グローバル試験戦略の選択をできない場合には、製薬企業はドラッグラグ回避のため可能な限り早期にブリッジング試験を開始すべきである。日本と米国の添付文書に記載されている推奨用法用量が、日本人、非日本人間でC<sub>max</sub>比もしくはAUC比が異なる薬剤の25%で異なっていたとの著者の発見は、上述の著者の提案を支持するものである。

#### 5. 総括

抗悪性腫瘍薬の開発の促進とドラッグラグを解消させ、その結果、がん患者によるタイムリーな新薬へのアクセスを実現させるためには、企業による開発戦略が極めて重要であり、今後の提言に繋がる以下の事実を明らかにした。

- グローバル試験戦略の薬剤数が増えている一方で、後期開始ブリッジング試験の数は減っていなかった。
- ステップワイズ法による線形回帰分析の結果から、“DSL”、“開発スタイル”、“薬剤の作用機序”が、SLを短縮させる潜在的因子として特定された。
- グローバル試験戦略と早期開始ブリッジング戦略のSLは、後期開始ブリッジング戦略のSLに比較し、有意に短かった。一方、早期開始ブリッジング戦略のSLとグローバル試験戦略のSLの間に違いは認められなかった。結果、後期開始ブリッジング戦略がドラッグラグ短縮には寄与しない、むしろドラッグラグを助長させることが示唆された。
- 薬物動態で違いが認められた薬剤の約25%は、添付文書上の推奨臨床用法用量が日本と海外で異なっていた。

以上の結果から、本研究に基づいた以下の提言は、日本における抗悪性腫瘍薬の効率的な開発に向けた戦略策定に貴重な指針となり、ひいては日本の医療に貢献するものと考えられる。

- 日本の第1相試験を可能な限り早期に実施する。日本人、非日本人間の薬物動態の違いが認められない場合には、グローバル試験戦略を選択する。薬物動態に明らかでない違いが認められ、グローバル試験戦略の選択が困難な場合には、ドラッグラグ回避のために早期開始ブリッジング戦略を選択する。