

学位論文

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

日本大学大学院 薬学研究科
医薬品評価科学研究室

小暮 誠二

目次

1. 序論	1
2. 方法	3
2-1 対象とした抗悪性腫瘍薬	3
2-2 データの収集及び取扱い	4
2-3 統計解析方法	5
3. 結果	7
3-1 解析対象とした新規抗悪性腫瘍薬の内訳	7
3-2 新規抗悪性腫瘍薬の開発における日米間ラグの推移	9
3-3 日米間の申請ラグ，承認ラグに関する線形回帰分析	11
3-4 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	13
3-5 開発開始，申請，承認のタイミングにおける日米間のラグの 4～8年毎の推移	16
3-6 日米間の開発開始ラグ，申請ラグ，承認ラグ間の相関	20
3-7 日本における新規抗悪性腫瘍薬の開発スタイルの推移	24
3-8 新規抗悪性腫瘍薬の第I相試験における日本人，非日本人間 でC _{max} 比が1.4倍以上，AUC比が1.3倍以上の薬剤	25
4. 考察	27
5. 総括	33
略号一覧	36
引用文献	37
謝辞	41
基礎となる原著論文	42

1. 序論

世界では、2012年に、1,410万人の人が新規に悪性腫瘍と診断され、820万人の患者が死亡したと推定されている¹⁾。日本では、現在、年間80万人以上の人々が新たに悪性腫瘍と診断されており、1981年以降、悪性腫瘍が死因の第1位を占めている²⁾。また、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おり、社会の高齢化に伴い、悪性腫瘍罹患者数は今後も増え続けることが想定されている²⁾。近年、がん研究の加速度的な進歩に伴い、分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬等の革新的医薬品が開発され、治療に大幅な進歩が見られるが、依然新たな治療法の開発が必要な状況に変わりはない。日本では、海外で承認されている新薬が日本で承認されず患者によるアクセスが遅れるという、いわゆるドラッグラグという問題が、しばしば社会問題となっていたが³⁾、その後、産・官・学による取り組みにより大幅に改善が認められている。しかしながら、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⁴⁾、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極めて重要な課題となっている。

本邦では、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA; The Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)が、ドラッグラグ解消に向けた施策の一環として、フルタイムの職員を大幅に増員(2004年:256人, 2016年:820人)している⁵⁾他、厚生労働省は、外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について(ICH E5)の通知を2005年に発出^{6,7)}、抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドラインを2006年に改訂⁸⁾、国際共同試験(GCT; Global Clinical Trial)のガイドラインを2007年に発出^{9,10)}、first in human試験のガイドラインを2012年に発出¹¹⁾、国際共同試験開始前の第I相試験のガイドラインを2014年に発出¹²⁾する等して取り組んできた。加えて、公知申請や未承認薬使用問題検討会などの開発推進制度も導入した。臨床試験を実施する医療機関側に対しては、ICH-GCPに準拠して実施可能な施設が治験中核病院として指定され、実質的な実施体制の整備が進んだ¹³⁾。これらの施策は日本の抗悪性腫瘍薬の臨床開発のグローバル化を推進し、ドラッグラグの解消にも大きく

寄与してきたものと考えられる¹⁴⁾。

ICH E5 および国際共同試験のガイドライン発出後、ブリッジング試験を活用する戦略とグローバル試験に参画する戦略が、本邦における主たる臨床開発スタイルとなっている。グローバル試験の戦略とブリッジング戦略は、いずれも医薬品の承認ラグの短縮に影響を及ぼす潜在的因子であるとの報告¹⁵⁾がある一方で、ブリッジング戦略は、必ずしも全てのケースで申請ラグの短縮と関連がある訳ではなく、申請ラグ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¹⁶⁾もある。それ故、ブリッジング戦略がどのようにドラッグラグの解消に寄与しているのかについては必ずしも明らかになってはいない。

そこで、グローバル試験戦略、早期開始ブリッジング戦略、後期開始ブリッジング戦略の3つ開発のスタイルに着目し、かつ、開発開始、申請、承認の3つのタイミングの日米間タイムラグを分析することで、効率的なドラッグラグの回避に繋がる開発戦略の活用法に関する特徴をより詳細に検討することを目的に、本研究を開始することとした。また、ドラッグラグを回避するための開発戦略の指針を策定するとともに、ドラッグラグの潜在的リスクに繋がる日本の規制当局の薬事特別措置の課題についても検討した。

本研究は、日本における抗悪性腫瘍薬の開発を推進し、ドラッグラグを解消させ、今後の望ましい戦略および方向性を論じるものである。

2. 方法

2-1. 対象とした抗悪性腫瘍薬

今回の研究では、原則、日本と米国のドラッグラグを検討することとし、その他の極（欧州など）とのドラッグラグは検討しないこととした。これは、95%以上の抗悪性腫瘍薬の新有効成分含有医薬品（NME; New Molecular Entity）は米国において世界で初めて承認され、一般に日本と米国の差の方が日本と欧州の差よりも大きいからである^{4,17)}。

本研究では2001年4月以降、2016年1月までの間に、PMDAにより承認された全ての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。新規抗悪性腫瘍薬として承認された後、追加適応承認された薬剤は対象外とした。良性腫瘍を対象にした薬剤あるいは前癌病変を対象にした薬剤、緩和ケアを行う目的の薬剤（麻薬性鎮痛薬等）、支持療法は対象から除外した。同一の効能効果に対する新用法および新用量医薬品に関する申請は対象から除外した。米国で開発されていない薬剤および米国で審査中の薬剤は除外した。また、本研究はブリッジング戦略とグローバル試験の戦略にフォーカスしたため、日本のみで開発された薬剤は除外した。

2-2. データの収集及び取扱い

本研究の主たるデータは、PMDAのweb site (<http://www.pmda.go.jp/english/index.html>)で公表されている審査報告書、申請資料概要、インタビューフォーム、および米国医薬食品情報局(FDA)のweb site (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/>)で公表されているNew Drug Application(NDA)/Biologic License Application (BLA) review report, approval letterから収集した。

本研究において、日本の第I相試験と米国の第I相試験の開始日の差を開発開始ラグ(DSL, development start lag)と定義した。同様に、日本の申請日と米国におけるNDA/BLAの申請日の差を申請ラグ(SL, submission lag)と定義、日本の承認日と米国の承認日の差を承認ラグ(AL, approval lag)と定義した。仮に、日本の申請日が米国よりも早い場合には、その差はマイナスとして計算した。開発開始ラグおよび承認ラグも同様に計算した。なお、開発開始日に関しては、PMDAの審査報告書に記載されている情報および公表されている第I相試験の論文の情報をもとに収集することとしたが、月と日に関して不明な場合はそれぞれ1月、1日として扱った。ブリッジング戦略に関しては、2種類のブリッジング戦略に分類して検討することとした。米国において最後のピボタル試験が完了する前に、日本でブリッジング試験が開始されている場合に早期開始ブリッジング戦略(Early initiation bridging strategy)として定義、米国の最後のピボタル試験が完了後に、日本のブリッジング試験が開始されている場合に後期開始ブリッジング戦略(Late initiation bridging strategy)と定義した。

2-3. 統計解析方法

開発開始ラグ (DSL) , 申請ラグ (SL) , 承認ラグ (AL) は, 記述統計量および箱ひげ図 (box-and-whiskers plots) として集計した。開発開始ラグ, 申請ラグ間, および申請ラグ, 承認ラグ間の関連性の検討に際しては, 直線回帰 (regression line) , もしくは曲線回帰 (regression curve) の散布図 (scatterplots) として示した。ドラッグラグ改善に対する開発スタイル (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) の影響を調査するにあたり, 開発開始ラグを共変量として含む線形モデル (linear model) を使用して開発スタイル間の申請ラグ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。ステップワイズ線形回帰分析 (Stepwise linear regression analysis) に用いた目的変数, 説明変数を表 1 に示した。検討に利用した変数は, 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, ステップワイズ法で, 申請ラグ, 承認ラグ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。

表 1. ステップワイズ法直線回帰モデルに用いた目的変数, 説明変数

Item		Variable	Data		
Objective variable		Approval lag	Continuous value (days) (PMDA approval date) – (FDA approval date)		
		Submission lag	Continuous value (days) (PMDA submission date) – (FDA submission date)		
Explanatory variable	Product property	Mechanism of action	Molecularly targeted drug	1 = molecular target drug, 0 = other	
			Cytotoxic drug	1 = cytotoxic drug, 0 = other	
			Hormonal drug	1 = hormonal drug, 0 = other	
	Conditions at the time of application or approval in Japan	Indication	Companion diagnostics	1 = with companion diagnostics, 0 = without companion diagnostics	
			Development strategy	Development style	Late initiation bridging strategy
	Early initiation bridging strategy	1 = early initiation bridging strategy, 0 = other			
	Global trial strategy	1 = global trial strategy, 0 = other			
	Times of development start in Japan	Delays in initiation of development in Japan	Development start lag	Continuous value (days) (Start date of initial clinical study in Japan) – (Start date of initial clinical study in the US)	
			development start	Development started between 1992 and 2000 in Japan	1 = development started between 1992 and 2000, 0 = other
				Development started between 2001 and 2005 in Japan	1 = development started between 2001 and 2005, 0 = other
Development started between 2006 and 2012 in Japan				1 = development started between 2006 and 2012, 0 = other	

3. 結果

3-1. 解析対象とした新規抗悪性腫瘍薬の内訳

ブリッジング戦略もしくはグローバル試験戦略で開発され、2001年4月1日から2016年1月31日までに本邦で承認された抗悪性腫瘍薬は、新有効成分含有医薬品として60薬剤であった。60薬剤のうち、以下の理由から50薬剤を本研究の解析対象とした。4剤は、国内のみで承認されており、米国では開発されていない。2剤は、開発スタイルが、グローバル試験への参画戦略、ブリッジング戦略のいずれでもなかった。2剤は、開発開始日（年）が特定できなかった。1剤は、公知申請に基づき日本人の患者のデータなしで承認された。1剤は、開発開始ラグが30年以上であった。

検討に用いた抗悪性腫瘍薬の内訳を表2に示した。薬剤の作用機序に関しては、分子標的薬が全体の64%、殺細胞薬が22%を占めていた。開発スタイルについては、ブリッジング戦略が78%、グローバル試験戦略が22%を占めていた。ブリッジングの内訳としては、米国でのピボタル試験終了後に日本のブリッジング試験を開始する後期開始ブリッジング戦略（Late initiation bridging strategy）が46%、米国でのピボタル試験終了前に日本のブリッジング試験を開始する早期開始ブリッジング戦略（Early initiation bridging strategy）が32%であった。

表 2. ブリッジング戦略もしくはグローバル試験戦略で開発され、2001～2016年に日本で承認された抗悪性腫瘍薬の内訳

Items		N	(%)
Mechanism of action for drugs	Molecularly targeted drugs	32	64.0%
	Cytotoxic drugs	11	22.0%
	Hormonal drugs	5	10.0%
	Other drugs	2	4.0%
Category in Manufacturing	Biopharmaceuticals	14	28.0%
	Other drugs	36	72.0%
Companion diagnostics	Description in package insert	14	28.0%
	No description	36	72.0%
Development style	Late initiation bridging strategy	23	46.0%
	Early initiation bridging strategy	16	32.0%
	Global trial strategy	11	22.0%
Times of development start in Japan	Development started between 1992 and 2000	9	18.0%
	Development started between 2001 and 2005	25	50.0%
	Development started between 2006 and 2012	16	32.0%
Expedited program in FDA	Accelerated approval	10	20.0%
	Priority review designation	31	62.0%
	Fast track designation	14	28.0%

3-2. 新規抗悪性腫瘍薬の開発における日米間ラグの推移

2001～2016年に日本で承認され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の推移を図1、表3に示した。新規抗悪性腫瘍薬の開発において、日米間の開発開始ラグ、申請ラグ、承認ラグには変化があることが明らかとなった。開発開始ラグは、開発開始、申請、承認の3つのタイミングの中で最も長かった。承認ラグは、申請ラグより僅かに長かった。

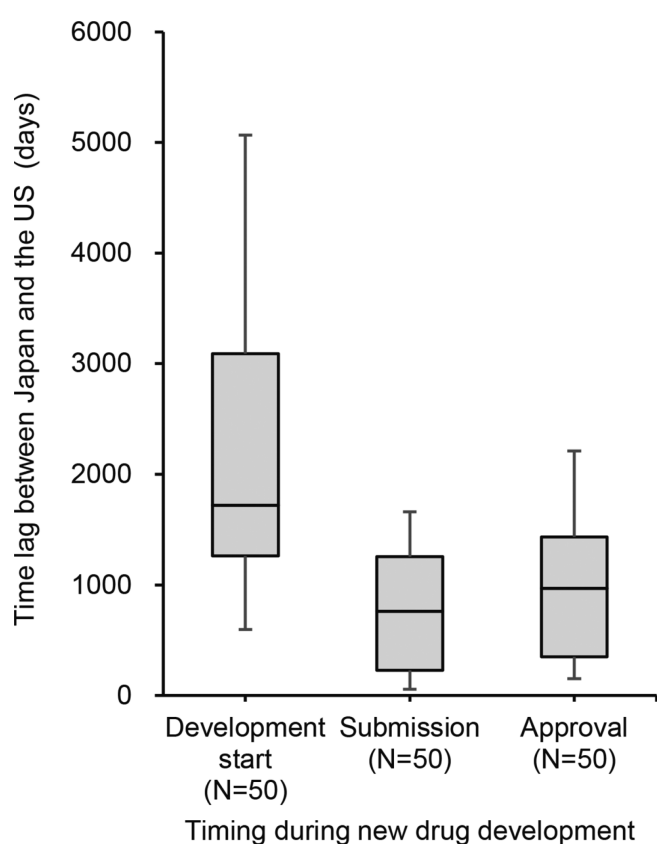


図1. 2001～2016年に日本で承認された新規抗悪性腫瘍薬の開発開始時、申請時、承認時の日米間タイムラグの推移

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.

表 3. 新規抗悪性腫瘍薬の開発における日米間のタイムラグの推移

	Time point during development		
	Development start	Submission	Approval
Number of drugs	50	50	50
Median days of time lag	1719.5	762.5	970
Average days of time lag	2293.3	992.7	1171
Standard deviation days of time lag	1626.9	1136.4	1145.2
Minimum days of time lag	122	-189	-304
Maximum days of time lag	6971	5746	5868

3-3. 日米間の申請ラグ，承認ラグ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，申請ラグ，承認ラグへ影響する可能性のある予測変数を選定した。 $P < 0.15$ を基準として申請ラグに対する予測変数を分析したところ，開発開始ラグ，開発スタイル，薬剤の作用機序（分子標的薬，殺細胞薬，ホルモン薬，その他）が選定された（各々 $P < 0.0001$ ， $P = 0.0030$ ， $P = 0.1060$ ）。開発開始ラグと開発スタイルが申請ラグに有意に影響する因子であること，また開発開始ラグが，開発スタイル以上に申請ラグに影響する因子であることが明らかとなった。薬剤の作用機序は，申請ラグに僅かに関連性が認められた。同様に， $P < 0.15$ を基準として承認ラグに対する予測変数を分析したところ，開発開始ラグ，開発スタイルが選定された（各々 $P = 0.0006$ ， $P = 0.0008$ ）。開発開始ラグと開発スタイルが承認ラグに有意に影響する因子であることが明らかとなった。（表 4A, 4B）

表 4. 日米間の申請ラグ，承認ラグに関する線形回帰分析 (N=50)

(A) 申請ラグに関するステップワイズ法による線形回帰分析

Variables		Parameter estimate	Standard error	F value	P value
Intercept		127.32432	339.19967	0.14	0.7091
Predictive variables	Lag in starting development ^a	0.44536	0.07743	33.09	<.0001
	Development style ^{a, b}	387.15598	234.79971	2.72	0.0030
	Mechanism of action ^{a, c}	-310.58713	93.65357	11.00	0.1060

(B) 承認ラグに関するステップワイズ法による線形回帰分析

Variables		Parameter estimate	Standard error	F value	P value
Intercept		981.27051	306.00035	10.28	0.0024
Predictive variables	Lag in starting development ^a	0.29969	0.08149	13.52	0.0006
	Development style ^{a, c}	-378.03162	105.80896	12.76	0.0008

^aPredictive variables were selected from the items shown Table 1 based on $P < 0.15$.

^bDevelopment styles; late-initiation bridging strategy, early-initiation bridging strategy and global trial strategy.

^cMechanism of action; molecularly targeted drug, cytotoxic drug, hormonal drug, and other.

3-4. 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 2A, 2B, 2Cと表 5A, 5B, 5Cに, 3つの開発スタイルでサブグループ化した新規抗悪性腫瘍薬の開発開始, 申請, 承認の3つのタイミングにおける日米間のラグを示した。タイムラグの大きさは, 3つの開発スタイルの間で違いが認められた。開発開始ラグ (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 (Global trial strategy) の開発開始ラグが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開発開始ラグの中央値は, 1369.0日 (range, 122-2011日)であった。後期開始ブリッジング戦略 (Late initiation bridging strategy) におけるタイムラグは, 開発開始, 申請, 承認のいずれのタイミングにおいても最も長かった。後期開始ブリッジング戦略および早期開始ブリッジング戦略 (Early initiation bridging strategy) における開発開始ラグの中央値は, 3056.0日 (range, 1216-6971日) および 1415.5日 (range, 214-5205日)であった。後期開始ブリッジング戦略および早期開始ブリッジング戦略における申請ラグの中央値は, 1331.0日 (range, 938-5746日) および 390.5日 (range, 0-756日)であった。後期開始ブリッジング戦略および早期開始ブリッジング戦略における承認ラグの中央値は, 1561.0日 (range, 952-5868日) および 768.5日 (range, -25 to 1065日)であった。後述の解析において申請ラグと承認ラグの間に強い相関性が認められたため, 本検討項目の分析に際しては, 承認ラグに対する開発スタイルの影響よりも, 申請ラグに対する開発スタイルに焦点を当てて解析することとした。

図 2B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申請ラグが, 後期開始ブリッジング戦略における申請ラグより有意に短いこと (各々 $P = 0.0063$, $P = 0.0018$), また, 早期開始ブリッジング戦略における申請ラグは, グローバル試験戦略の申請ラグと差がないことを示している。

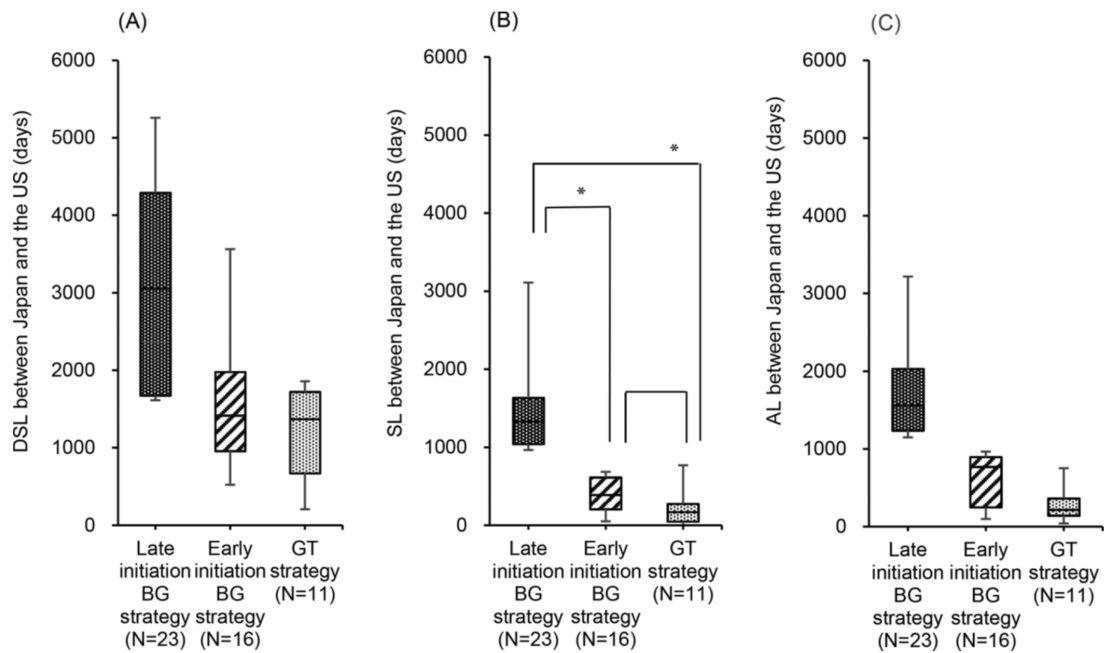


図 2. 開発開始, 申請, 承認時における開発戦略毎の日米間のタイムラグ

(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.

表 5. 開発開始, 申請, 承認時における日米間の開発戦略別のタイムラグ

(A) 開発開始時における日米間の開発戦略別タイムラグ

	Development strategies		
	Late initiation BG strategy	Early initiation BG strategy	GT strategy
Number of drugs	23	16	11
Median days of DSL	3056	1415.5	1369
Average days of DSL	3189.8	1784.2	1159.4
Standard deviation days of DSL	1648.8	1334.2	643.3
Minimum days of DSL	1216	214	122
Maximum days of DSL	6971	5205	2011

(B) 申請時における日米間の開発戦略別タイムラグ

	Development strategies		
	Late initiation BG strategy	Early initiation BG strategy	GT strategy
Number of drugs	23	16	11
Median days of SL	1331	390.5	171
Average days of SL	1779.9	389.3	224.4
Standard deviation days of SL	1252.8	237.2	301.6
Minimum days of SL	938	0	-189
Maximum days of SL	5746	756	825

(C) 承認時における日米間の開発戦略別タイムラグ

	Development strategies		
	Late initiation BG strategy	Early initiation BG strategy	GT strategy
Number of drugs	23	16	11
Median days of AL	1561	768.5	217
Average days of AL	1966.5	614.8	316.9
Standard deviation days of AL	1220.5	360	394
Minimum days of AL	952	-25	-304
Maximum days of AL	5868	1065	1297

DSL, development start lag; SL, submission lag; AL, approval lag; BG, bridging; GT, global trial.

3-5. 開発開始, 申請, 承認のタイミングにおける日米間のラグの4~8年毎の推移

2001~2016年に日本で承認された新規抗悪性腫瘍薬における日米間の開発開始ラグ, 申請ラグ, 承認ラグの4~8年毎の推移を図3A, 3B, 3Cに示した。開発開始ラグの程度は時期によって異なり, 1992~2000年, 2001~2010年, 2011~2016年の3つの期間を通して長くなる傾向が認められた。承認ラグの中央値は, 2006~2010年, 2011~2016年の期間において, 申請ラグより長かった。

日米間の開発開始ラグ, 申請ラグ, 承認ラグの4~8年毎の推移を, 更に3つの開発スタイルに分類し, サブグループ化したところ(図4A, 4b, 4C), 後期開始ブリッジング戦略における開発開始ラグの大きさが, 結果に大きく影響していることが明らかとなった。後期開始ブリッジング戦略の開発開始ラグの中央値は, 2001~2006年, 2007~2012年の期間において, 早期開始ブリッジング戦略, グローバル試験戦略と比べて長かった。早期開始ブリッジング戦略, グローバル試験戦略の開発開始ラグの中央値は, 1992~2012年における3つの期間を通していずれも2000日未満であった。後期開始ブリッジング戦略の申請ラグの中央値は, 1999~2015年における3つの期間を通していずれも1000日以上であり, 早期開始ブリッジング戦略およびグローバル試験戦略における申請ラグの中央値は, 3つの期間を通していずれも500日未満であった。承認ラグに関しては, 後期開始ブリッジング戦略における承認ラグの中央値が2001~2016年の3つの期間を通していずれも1000日以上であり, 早期開始ブリッジング戦略およびグローバル試験戦略における承認ラグの中央値は, 3つの期間を通していずれも1000日未満であった。上記のサブグループ解析の結果から, 後期開始ブリッジング戦略における開発開始ラグの中央値が経年的に長くなっていたことが明らかとなり, ドラッグラグの観点からも潜在的な問題が存在していることが示唆された。

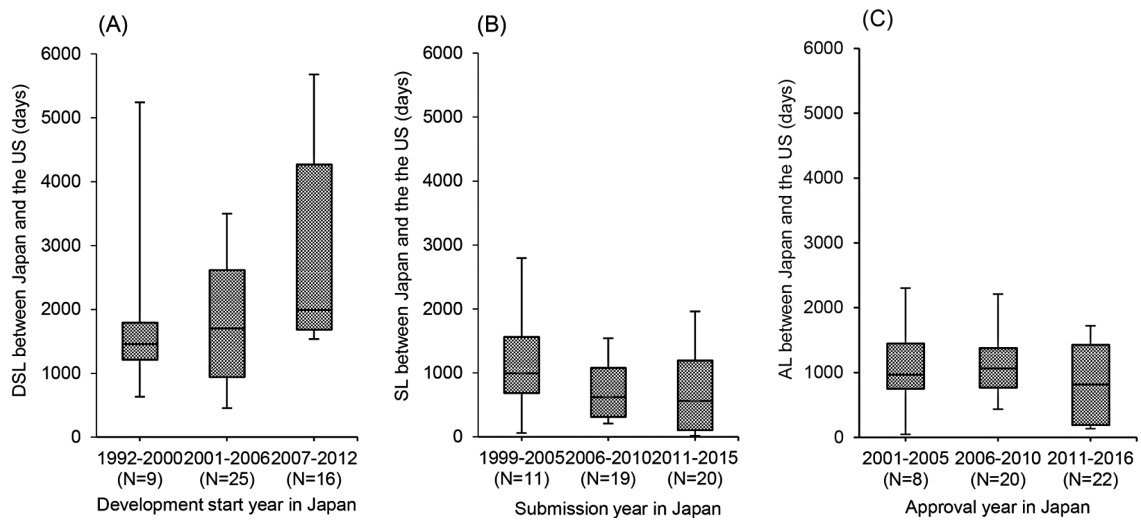


図 3. 2001年～2016年に日本で承認された新規抗悪性腫瘍薬における日米間の開発開始ラグ，申請ラグ，承認ラグの4～8年毎の推移

(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. DSL, development start lag; SL, submission lag; AL, approval lag.

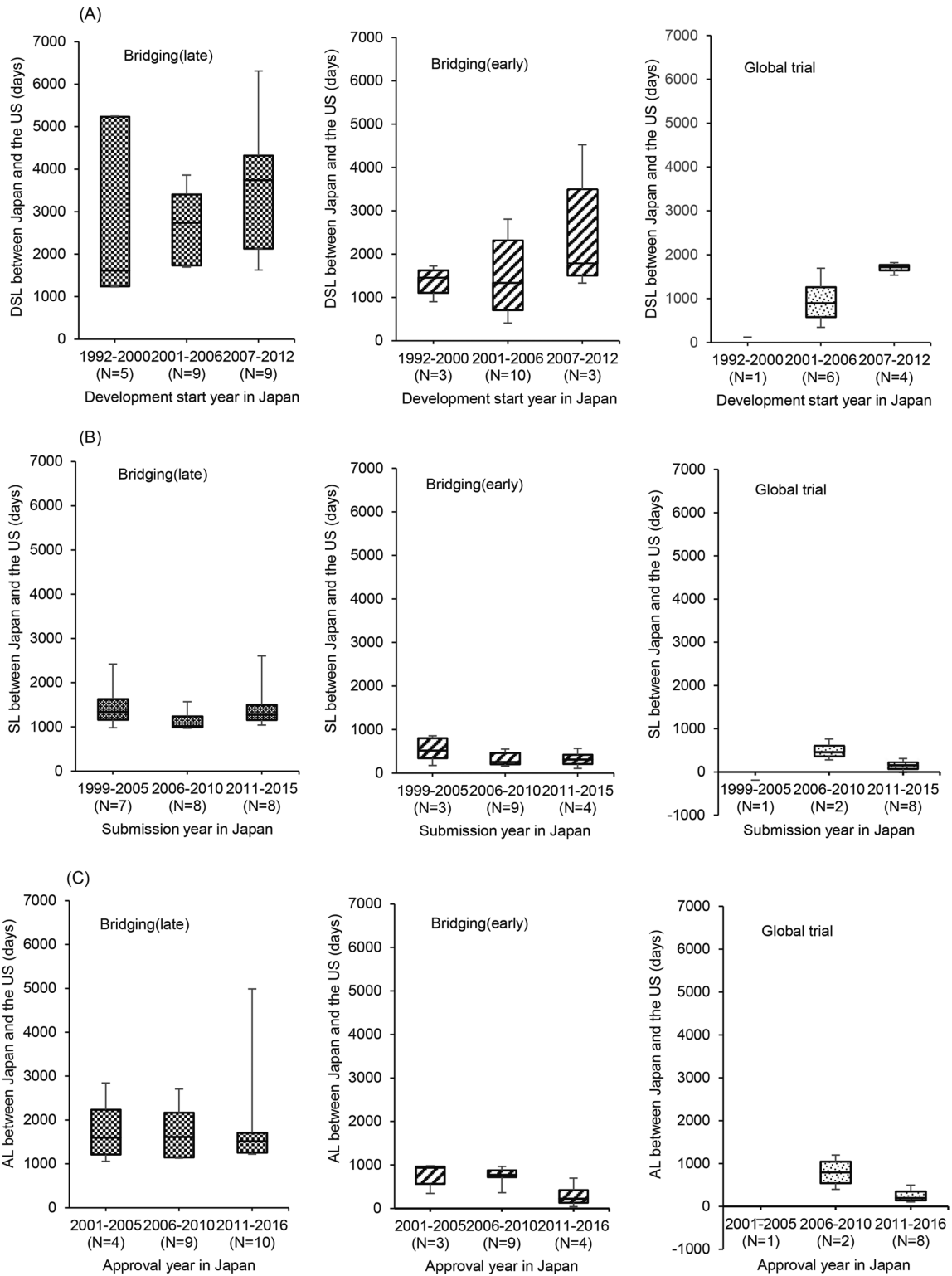


図 4. 2001～2016 年に日本で承認された新規抗悪性腫瘍薬 50 剤における日米間の開発開始ラグ，申請ラグ，承認ラグを開発戦略でサブグループに分類した 4～8 年毎の推移

(A) DSL between Japan and the United States (late-initiation BG strategy, early-initiation BG strategy, and GT strategy). (B) SL between Japan and the United States (late-initiation BG strategy, early-initiation BG strategy, and GT strategy). (C) AL between Japan and the United States (late-initiation BG strategy, early-initiation BG strategy, and GT strategy). 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. DSL, development start lag; SL, submission lag; AL, approval lag; BG, bridging; GT, global trial.

3-6. 日米間の開発開始ラグ，申請ラグ，承認ラグ間の相関

新規抗悪性腫瘍薬の開発における日米間の開発開始ラグ，申請ラグ間の関連性および申請ラグ，承認ラグ間の関連性を，図 5A，5B，5C，5D の散布図 (scatterplots) として示した。図 5A，5B に示す通り，開発開始ラグと申請ラグ間のプロットは広範囲にばらつきを示した。開発開始ラグ，申請ラグ間の相関は，線形回帰モデル (linear regression model) もしくは二次曲線モデル (quadratic model) に比べ，三次曲線モデル (cubic curve model) によりフィットした。開発開始ラグ，申請ラグ間の相関は，以下の方程式 1 と推定された。

$$SL = -151.1 + 0.95 \times DSL - 0.0003.3 \times 10^{-4} \times DSL^2 + 4.6 \times 10^{-8} \times DSL^3$$

(1)

図 5C, 5D に示す通り、申請ラグ、承認ラグの間には強い正の相関（相関係数：0.9635）を認めた。申請ラグ、承認ラグ間の相関は、以下の方程式 2 と推定された。

$$AL = SL \times 0.97 + 216.7 \quad (2)$$

申請ラグ、承認ラグ間に強い相関が認められたことから、開発開始ラグと他のラグとの関連性の検討に際しては、開発開始ラグ、申請ラグ間の関連性の調査で十分であり、必ずしも開発開始ラグ、承認ラグ間の関連性の検討まで必要ないと判断した。

図 6 は、後期開始ブリッジング戦略および早期開始ブリッジング戦略における開発開始ラグ、申請ラグ間の相関を示す。後期開始ブリッジング戦略における開発開始ラグ、申請ラグ間の関連性は、三時曲線モデルにフィットし、早期開始ブリッジング戦略における開発開始ラグ、申請ラグの関連性は、線形回帰モデルにフィットした。後期開始ブリッジング戦略における曲線と早期開始ブリッジング戦略における曲線に重なりは認められなかった。

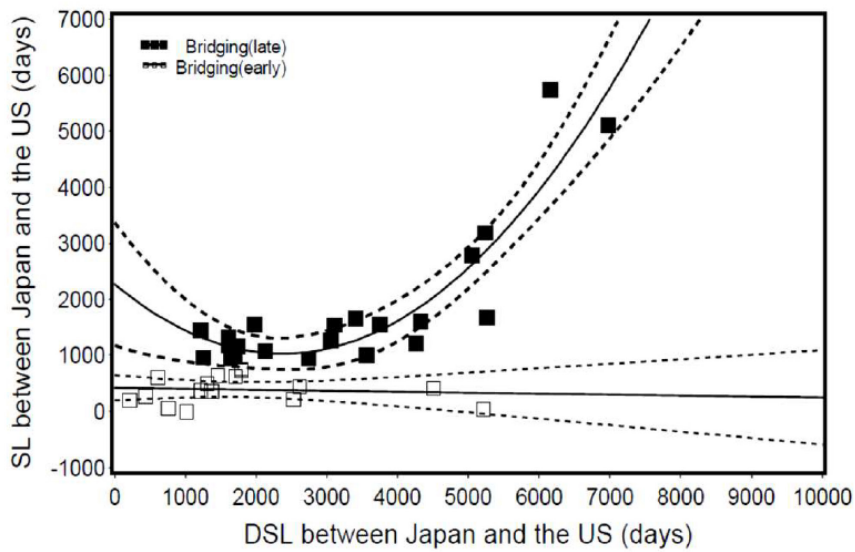


図 6. 早期開始ブリッジング戦略と後期開始ブリッジング戦略における申請ラグ，開発開始ラグ間の関連性

Dotted lines show confidence intervals. Black closed squares present the drugs for which late-initiation BG strategy was used. Black open triangles present the drugs for which early-initiation BG strategy was used. DSL, development start lag; SL, submission lag; BG, bridging.

3-7. 日本における新規抗悪性腫瘍薬の開発スタイルの推移

図7に、2001～2016年に日本で承認された新規抗悪性腫瘍薬について、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経年的推移を示す。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および後期開始ブリッジング戦略であった。グローバル試験戦略の薬剤数が経年的に増えている一方で、後期開始ブリッジング戦略の薬剤数は減ってはいないことが確認された。一方、早期開始ブリッジング戦略は、2006～2010年の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。

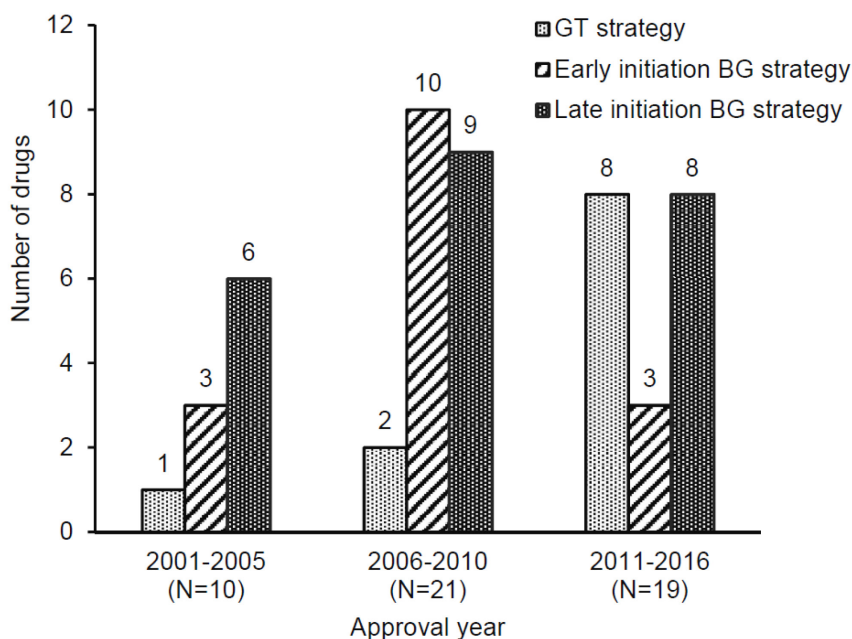


図7. 2001～2016年に日本で承認された新規抗悪性腫瘍薬の開発スタイルの推移

3-8. 新規抗悪性腫瘍薬の第 I 相試験における日本人, 非日本人間で Cmax 比が 1.4 倍以上, AUC 比が 1.3 倍以上の薬剤

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に記載される臨床推奨用法用量に影響を及ぼすか否かを検討するため, 日本人, 非日本人を対象とする第 I 相試験の試験結果を調査した。

生物学的同等性試験ガイドライン¹⁸⁾では, 試験製剤, 標準製剤の Cmax, AUC に関する同等の許容域が, パラメータの母平均の比で 0.80~1.25 とされている一方で, PMDA による抗体医薬に関する類似性の許容基準が, Cmax 比で 0.6~1.4, AUC 比で 0.6~1.3 であったとの報告がある¹⁹⁾。一般的に日本人は欧米人より体格が小さく, 薬剤の相対的な暴露が高いことから, 本調査においては, Cmax, AUC が異なるとの定義をパラメータの比で, 各々 1.4 倍以上, 1.3 倍以上とした。

調査対象の新規抗悪性腫瘍薬 50 剤の中から Cmax 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 6 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 剤は医療用医薬品添付文書上の臨床推奨用法用量が国内外で異なっていた。

一方, 38 剤は Cmax, AUC に違いが認められなかったが, その中で 1 剤 (2.6%) は医療用医薬品添付文書上の臨床推奨用法用量が日米間で異なっていた。テモゾロミドの日本人, 非日本人間の Cmax 比, AUC 比は, 1 に近かったが (Cmax 比, 0.962; AUC 比, 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 6. 新規抗悪性腫瘍薬の第 I 相試験における日本人, 非日本人間で C_{max} 比が 1.4 倍以上, AUC 比が 1.3 倍以上の薬剤

Name of Drug	Category in Manufacturing	Ratio ^a		Difference in MTD ^b	Development Style	Recommended Dose Regimens ^c
		C _{max}	AUC			
Cetuximab	Biopharmaceutical	1.36	1.32	Incommensurate ^d	Late initiation BG strategy	Same
Cabazitaxel	Other	0.98	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	- ^e	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	1.50	1.46	Incommensurate	GT strategy	Same
Ramucirumab	Biopharmaceutical	1.30	1.41	Incommensurate	GT strategy	Same

Bridging: BG, Global trial: GT, MTD: maximal tolerated dose.

^aC_{max} ratios and AUC ratios between Japanese and non-Japanese patients in Phase 1 studies.

^bDifference of MTD between Japanese and non-Japanese patients in Phase 1 studies.

^cDifference of recommended dose regimens stated on the labels in Japan and the US.

^d"Incommensurate" means the highest dose levels in a phase 1 study were different between Japan and the US.

^eNot reported.

4. 考察

本研究は、本邦で承認された新規抗悪性腫瘍薬における開発開始時、申請時、承認時の3つのタイミングにおける日米間のラグを調査したものである。開発開始時のラグは、申請時に大幅に短縮し、その後、承認時には僅かに長くなっていた。開発開始ラグは、1992～2012年における3つの期間で経年的に僅かに長くなっていた。また、承認ラグは時期を問わず、申請ラグより僅かに長くなっていた。これらの発見は、日本における開発開始時のラグ、および申請後の規制当局の審査期間の違いがいわゆるドラッグラグに関連する重要な課題であることを示唆している。また、本発見は、本邦における新規抗悪性腫瘍薬の開発開始の遅れと規制当局による審査期間の長期化が、ドラッグラグに寄与するとの以前の報告を支持するものである⁴⁾。本研究の解析結果から、申請ラグ、承認ラグ間に強い相関が認められたが、審査期間の長短に関わらず、申請ラグにおおよそ7.2ヶ月間付加した長さが承認ラグになっていたという事実を、遡及的に反映するものと考えられる。この新たな発見は、本邦における薬事規制当局が、審査期間の短縮化に対する努力、また米国と比較した際の審査期間の差の短縮化に対する努力を未だに継続する必要があるということを示唆している。本研究における上記の発見は、日米間に新薬の審査期間の差が現在も存在するとの最近の報告結果を支持するものである¹⁴⁾。

次に、申請ラグもしくは承認ラグに影響する可能性のある予測変数を選択するため、ステップワイズ法による線形回帰分析を予備的手法として実施した。本解析結果から、開発開始ラグと開発スタイルが、申請ラグ、承認ラグに影響を及ぼす可能性のある潜在的に重要な因子として特定された。そして、次のステップとして、本邦における新規抗悪性腫瘍薬の主たる開発戦略における日米間のタイムラグの違いを調査した。日本が参加国となるグローバル試験戦略のみならず、米国のピボタル試験終了前に日本でブリッジング試験を開始する早期開始型のブリッジング戦略も、日米間の申請ラグを短縮させた潜在的因子であること、その一方で、後期開始型のブリッジング戦略はそうではないことを明らかにした。グローバル試験戦略に関する本研究結果は、グローバル試験

への日本の参加がドラッグラグの問題の改善に貢献しているとの以前の報告を支持するものである^{15,20)}。日本が国際共同試験に参加する機会が増えているが^{21,22)}、グローバル試験戦略が、日本における臨床試験のコストの低減を期待し得るとの報告もあり²³⁾、新規抗悪性腫瘍薬の開発において、グローバル試験への日本の参加とドラッグラグの短縮との関連性が注目されている。日本を含むグローバル試験の戦略をもとに開発された薬剤の数が着実に増加していること、およびその戦略が2011年以降に承認された抗悪性腫瘍薬の臨床開発戦略の主たる戦略の一つになっていることは、ドラッグラグ改善の観点からしても本邦にとって良いシグナルと考える。本研究において、グローバル試験戦略における開発開始ラグの中央値がおおよそ3.8年であったが、仮に、製薬企業が国際共同試験に対する日本の参加の利点を活かしたいと考えるならば、その3.8年のラグは、ドラッグラグを回避するための許容可能な開発開始ラグの参考値として有益な情報となるかもしれない。製薬企業が開発を進める際の第一選択枝としてグローバル試験戦略を選ぶことが出来るように、日本の臨床開発を出来るだけ早期に開始するための意思決定を早期に実施することが極めて重要である。

グローバル試験戦略は、昨今の臨床開発の主軸であるが、その一方で、ブリッジング戦略も同様に今なお重要な臨床開発手法の一つである。第I相試験において、日本人、非日本人間でPKの暴露レベルに違いが認められた場合には、グローバル試験の同一プロトコール中に異なる用量を設定することが難しいためである。また、日本の製薬企業が海外からの導入医薬品を開発する場合にもブリッジング戦略の活用が必要となる。というのも、通常、導入のための契約締結には一定の時間を要すること、および導入が成立しても当事者間の諸々の手続きが原因で開発プロセスにおける臨床開発の開始も遅れるためである¹⁶⁾。製薬会社の本社拠点となる国が、通常、新薬を開発する際の実施国として優先されるとの報告もあり²⁴⁾、ブリッジング戦略は将来もなお無くなることはないであろう。

本研究では、ブリッジング戦略、ドラッグラグ間の関連性に関して、後期開始ブリッジング戦略が申請ラグの短縮化には繋がらないことを明らかにした。また、後期開始ブリッジング戦略における申請ラグが、開発開始ラグの長さに関わらず、早期開始ブリッジング戦略における申請ラグより長いことも発見した。早期開始ブリッジング戦略における申請ラグが、開発開始ラグに関わらず長くなっていなかった一方、後期開始ブリッジング戦略における申請ラグは、開発開始ラグの大きさと連動して長くなっていた。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¹⁵⁾、本研究における発見は、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の一つとして適用し得ることを示している。また、他の研究では、ブリッジング戦略、申請ラグ間の有意な相関関係は、統計モデルに依存するため、どのモデルが現実を反映しているかを見極めることは難しいとの報告もあったが¹⁶⁾、本研究における発見は、これらの疑問点に対する回答を提供するだけでなく、後期開始ブリッジング戦略が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い、むしろドラッグラグを助長させるリスクの存在を示唆している。早期開始ブリッジング戦略における申請ラグは、後期開始ブリッジング戦略における申請ラグに比較し有意に短かった。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製薬会社にとって将来の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、後期開始ブリッジング試験の数が減少しておらず、2011年以降も主たる開発スタイルの位置づけのままになっているとの事実から、当面は本邦におけるドラッグラグが解決しないことが予想される。実際、直近のコホート(2011-2014年)で、FDAもしくはEMAに新薬の承認申請後4年経過した時点においてもPMDAへの累積申請率は40%程度に留まっていることが報告されている²⁵⁾他、2000~2014年に、FDAもしくはEMAのいずれかに承認されPMDAには承認されていない抗悪性腫瘍薬が41剤も存在することが報告されており²⁶⁾、それらの情報はドラッグラグ回避の困難性を示唆している。2011~2016年にかけて早期開始ブリッジング戦略活用の薬剤数が減少しているが、グローバル試

験戦略の活用が増えているためと考えられる。第 I 相試験において日本人と非日本人間に PK 暴露の違いが認められ、製薬企業がグローバル試験戦略の選択をできなかった場合、製薬企業はドラッグラグを避ける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。日本と米国の医療用医薬品添付文書に記載されている臨床推奨用法用量が、日本人、非日本人間で Cmax 比もしくは AUC 比が異なる薬剤の 25% (3 剤/12 剤) で異なっていたとの発見は、上述の提案を支持するものである。なお、ドラッグラグは、日本だけでなく他のアジア諸国においても大きな課題となっており、第 I 相試験において、薬物動態の違いを確認した上で、ブリッジング戦略、グローバル試験戦略のいずれかを選択すべきと提案されている²⁷⁾。日本ではこれまでに多くの焼き直し第 I 相試験（海外で実施された第 I 相試験で求められた MTD 付近の用量を用い、日本で再実施される試験）を実施してきたが、安全性のプロファイルに大きな違いが認められておらず、日本を含むグローバル第 I 相試験も選択肢の一つとして提案されており²⁸⁾、日本で早期に第 I 相試験を実施する場合には、開発迅速化施策の一環として、2 つの試験に分けずに一本化して実施することも将来的には開発戦略の一案と考えられる。

何故、後期開始ブリッジング戦略が選ばれてしまうのかという現実がある。以前の研究では、外資系製薬企業の薬剤においてドラッグラグが多いと報告されている¹⁶⁾。それに続く研究では、日本においては、開発を遅らせれば遅らせるほど、開発の成功確率が高くなるとの、逆説的な報告もなされている²⁹⁾。製薬企業は新薬開発の戦略のための合理的な選択をする必要がある一方で、薬事規制当局もまた、患者による新薬への早期アクセスとの観点から、外資系、内資系を問わず製薬企業の戦略的意思決定にポジティブな影響を与えるような、理にかなったガイダンスを提供すべきである。本邦において患者による新薬へのアクセスを迅速化するために 2015 年に導入された先駆け審査指定制度³⁰⁾ は、FDA の breakthrough therapy designation³¹⁾、EU の PRIME³²⁾ に類似しており、進歩的なフレームワークの一つであり、いずれ 3 極同時にこれらの制度

が適用される画期的な新薬が出てくることを期待する報告もある³³⁾。日本の上記制度の特徴は、指定の措置を受けるためには、“世界に先駆けて日本で早期開発・申請する意思があること”，との特殊な条件が含まれているということである³⁰⁾。FDAのbreakthrough therapy designation (BTD) もしくはEMAのPRIMEにはそのような制限が規定されていない。日本の制度はその制約が故に潜在的に以下のような問題を孕んでいる。外資系製薬企業の薬剤が一旦先駆け審査の指定を受けた後、何らかの理由で日本よりも先に欧米で申請する必要性が出てきた場合には、日本の指定が取り消される事態が発生する可能性が考えられる。例えば、日本で患者数が多い癌腫で第Ⅱ相試験の結果、著明な有効性が認められても、通常その結果をもって申請することができないが、欧米で同じ癌腫でオーファン指定され、第Ⅲ相試験の実施を条件に第Ⅱ相試験後に迅速承認されるようなケースでは、世界に先駆けて日本で申請することが現実的に不可能となり、結果、日本の先駆け審査指定を取り下げざるを得ないこととなる。そのような最悪のシナリオでは、必然的にドラッグラグを回避することが困難となる。平成27年10月27日に、6薬剤が本制度の適応を受けたが³⁴⁾、指定された抗悪性腫瘍薬2剤のうち1剤(PD-1抗体のペンブロリズマブ)は、平成29年9月22日にFDAが先行承認したため、日本の“先駆け審査指定“の要件が不成立となり、平成29年9月28日付けで本リストから削除されており³⁵⁾、問題が顕在化されつつある。もう一つの問題は、治験薬が国内外のいずれにおいても生命に重大な影響がある重篤、かつ根治療法がなく症状が継続している疾患と扱われるにも関わらず、企業本社の拠点が海外にあり日本よりも海外での開発、申請が優先されている場合には、先駆け審査指定制度上の上述の制限が足枷となり、そもそも日本における最新の開発迅速プログラムを活用できないという現実に直面することとなる。2016年12月現在、FDAのBTDに基づき32剤もの抗悪性腫瘍薬が承認を受けているが³⁶⁾、日本では先駆け審査指定制度を活用し承認を受けた抗悪性腫瘍薬はない。日本の迅速審査プログラムの要件上の制限は、ドラッグラグの潜在的リスクを誘導する可能性が考えられるため、著者は、そのような潜在的問題点を解決するために以下の2つの対応策案を提示したい。

1 つの対応策案は、現在の先駆け審査指定制度の日本先行開発・申請の制限を解除し名称も変更すること、もう一つの対応策案は、本制度の欠点を補完するために、米国の Fast track designation, Accelerated approval, Priority review と同様の制度を日本でも新規に導入することである。仮に、日本で先駆け審査指定が取り下げとなった場合でも、それらの指定を受けることで最低限のドラッグラグを回避できる可能性がある。なお、日本では、FDA の Priority review に類似する優先審査、迅速審査の制度が存在するが、オーファン指定以外は外部に向けた透明性に欠ける面があり、いずれにしても改善が必要である。

本研究にはいくつかの限界がある。本研究は、承認された抗悪性腫瘍薬のみを対象としており、承認取り下げ、開発中止、もしくは開発中の抗悪性腫瘍薬は対象にしていない。また、この研究は前向きの研究ではなく、後向き研究である。よって、隠されたラグ、もしくは潜在的なラグが考慮されておらず、現在日本で承認されていない薬剤が将来日本で承認される時には状況が異なるかも知れない。また日本と米国の違いを取り上げたが、EU 等の他国の承認情報を検討していない。これらの点については、今後の更なる研究成果が望まれる。

5. 総括

本邦における抗悪性腫瘍薬の開発の推進およびドラッグラグの解消により、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、開発戦略が極めて重要である。本研究では、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つ開発のスタイルに着目し、かつ、開発開始、申請、承認の3つのタイミングの日米間タイムラグを分析することで、ドラッグラグの回避に繋がる効率的な開発戦略の活用法の特徴を詳細に検討し、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が全体の2割程度であった一方、ブリッジング戦略は8割を占めていた。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。
- ▶ 開発開始ラグは、開発開始、申請、承認の3つのタイミングの中で最も長く、承認ラグは、申請ラグより僅かに長かった。申請ラグ、承認ラグ間には強い相関が認められた一方、約7.2ヶ月間程度の審査期間の差の存在が明らかとなった。
- ▶ 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における申請ラグの違いを比較検討し、また申請ラグに影響する因子を検討した。ステップワイズ法による線形回帰分析の結果から、“開発開始ラグ”、“開発スタイル”および“薬剤の作用機序”が、申請ラグ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申請ラグは、後期開始ブリッジング戦略における申請ラグに比較し、有意に短かった。一方、早期開始ブリッジング戦略の申請ラグとグローバル試験戦略の申請ラグ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。

- 後期開始ブリッジング戦略における開発開始ラグの中央値が経年的に長くなっており、潜在的なドラッグラグのリスクの存在が示唆された。
- 薬物動態で違いが認められた薬剤の約 25%は、医療用医薬品添付文書上の臨床推奨用法用量が日米間で異なっていた。

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の貴重な指針となり、ひいては日本の医療に貢献するものと考ええる。

- 次相移行時にグローバル試験戦略を第1選択枝として選択できるように、日本の第I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に違いが認められなかった場合には、グローバル試験戦略を選択する。
- 薬物動態に明らかな違いが認められ、グローバル試験戦略の選択が困難な場合には、将来想定されるドラッグラグを回避するために早期開始ブリッジング戦略を選択する。後期開始ブリッジング戦略は選択すべきではない。

ドラッグラグの問題は企業のみでの努力だけでは解決することはできない。日本の規制当局に対する以下の提言は、潜在的ドラッグラグリスクの回避に繋がる解決手段の一助となるものと考ええる。

- 薬事規制当局は、内資系、外資系を問わず製薬企業の開発戦略に関する意思決定にポジティブな影響を与えるような理にかなったガイダンスを提供する。
- 日本の先駆け審査指定制度は、潜在的にドラッグラグを発生させる制約事項が含まれているため、制約の解除が必要である。解除しない場合には、米国の Fast track designation, Accelerated approval, Priority

review と同様の制度を日本に新規導入することで、先駆け審査指定解除後でもドラッグラグ回避可能なバックアップ対策を行う。

がん領域においては今後がん患者の新規抗悪性腫瘍薬への早期アクセスは重要であり、ドラッグラグは解消していかなければいけない。将来の日本における抗悪性腫瘍薬の開発の最良の姿を考え、画期的な新薬が世界各国で同時に承認され、患者の手元に迅速に届くことで、結果的には日本の国益にも寄与することを期待し、本稿を終えたい。

【略号一覧】

略号は原則、各章の文章中の初めに登場する際に記載したが、頻用される用語については、下記に一覧として示した。

AL Approval Lag 承認ラグ

BLA Biologic License Application 生物製剤承認申請

BTD Breakthrough Therapy Designation (FDAの) 画期的薬剤指定

DSL Development Start Lag 開発開始ラグ

EMA European Medicines Agency 欧州医薬品庁

FDA the US Food and Drug Administration 米国食品医薬品局

FIH First in Human ヒトでの最初 (の臨床試験)

GT Global Trial 国際共同試験

ICH International Conference on Harmonization of Technical Requirements for

Registration of Pharmaceutical for Human Use 日米EU医薬品規制調和国際会議

MTD Maximum Tolerated Dose 最大耐用量

NDA New Drug Application 医薬品承認申請

NME New Molecular Entities 新有効成分含有医薬品

PMDA Pharmaceuticals and Medical Devices Agency 独立行政法人医薬品医療
機器総合機構

SL Submission Lag 申請ラグ

US United States 米国

【引用文献】

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer*. 2015; 136: E359–E386.
2. 国立がん研究センターがん情報サービス 日本の最新がん統計まとめ http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html. Accessed January 4, 2017.
3. Ishibashi T, Yasuda K, Kusama M, et al. Clinical development and review times for new drugs in Japan: associated factors. *Clin Pharmacol Ther*. 2010; 88: 487–491.
4. Yonemori K, Hirakawa A, Ando M, et al. The notorious “drug lag” for oncology drugs in Japan. *Invest New Drugs*. 2011; 29: 706–712.
5. PMDA Town Hall. New regulation in Japan and Future direction of PMDA. <https://www.pmda.go.jp/files/000214115.pdf>. Accessed January 4, 2017.
6. Uyama Y, Shibata T, Nagai N, et al. Successful bridging strategy based on ICH E5 guideline for drugs approved in Japan. *Clin Pharmacol Ther*. 2005; 78: 102–113.
7. Molzon J A, Giaquinto A, Lindstrom L, et al. The value and benefits of the international conference on harmonization to drug regulatory authorities: advancing harmonization for better public health. *Clin Pharmacol Ther*. 2011; 89: 503–512.
8. Andoh M, Fujiwara Y, Shimada Y. The revision of the guideline for clinical evaluation methods of anticancer drugs in Japan. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2006; 33(7): 1015–1019 [in Japanese].
9. Ministry of Health, Labour and Welfare. Basic principles on global clinical trials. 2007. <http://www.pmda.go.jp/files/000153265.pdf>. Accessed January 4, 2017.
10. Quan H, Zhao P L, Zhang J, et al. Sample size considerations for Japanese patients in multi-regional trial based on MHLW guidance. *Pharm Stat*. 2010; 9:

110–112.

11. Ministry of Health, Labour and Welfare. Guidance for establishing safety in first-in-human studies during drug development. 2012.
http://www.pref.kagawa.lg.jp/yakumukansen/yakujinotice/listH24/030_240418.pdf. Accessed January 4, 2017.
12. 国際共同治験開始前の日本人での第 I 相試験の実施に関する 基本的考え方について <https://www.pmda.go.jp/files/000157480.pdf>. Accessed January 4, 2017.
13. Fujiwara Y. Evolution of frameworks for expediting access to new drugs in Japan. *Nat Rev Drug Discov*. 2016; 15: 293–294.
14. Maeda H, Kurokawa T. Regulatory review time for approval of oncology drugs in Japan between 2001 and 2014. Considerations of changes, factors that affect review time, and difference with the United States. *J Clin Pharmacol*. 2015; 55: 481–489.
15. Maeda H, Kurokawa T. Recent trends for drug lag in clinical development of oncology drugs in Japan: does the oncology drug lag still exist in Japan?, *Int J Clin Oncol*. 2015; 20(6): 1072–1080.
16. Hirai Y, Kinoshita H, Kusama M, et al. Delays in new drug applications in Japan and industrial R&D strategies. *Clin Pharmacol Ther*. 2010; 87(2): 212–218.
17. Hartmann M, Christine MN, Pfaff O. Approval probabilities and regulatory review patterns for anticancer drugs in the European Union. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013; 87: 112–121.
18. 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン
<https://www.pmda.go.jp/files/000160026.pdf>. Accessed January 4, 2017.
19. Chiba K, Yoshitsugu H, Kyosaka Y, et al. A comprehensive review of the pharmacokinetics of approved therapeutic monoclonal antibodies in Japan: Are Japanese phase I studies still needed? *J Clin Pharmacol*. 2014; 54(5): 483–494.
20. Ueno T, Asahina Y, Tanaka A, et al. Significant differences in drug lag in clinical development among various strategies used for regulatory submissions in

- Japan. *Clin Pharmacol Ther.* 2014; 95(5): 533–541.
21. Asano K, Tanaka A, Sato T, et al. Regulatory challenges in the review of data from global clinical trials: the PMDA perspective. *Clin Pharmacol Ther.* 2013; 94(2): 195–158.
 22. Honig PK. Recent trends and success factors in reducing the lag time to approval of new drugs in Japan. *Clin Pharmacol Ther.* 2014; 95(5): 467–469.
 23. Shirotani M, Suwa T, Kurokawa T, et al. Efficient clinical trials in Japan: bridging studies versus participation in global clinical trials. *J Clin Pharmacol.* 2014; 54(4): 438–445.
 24. Kyle MK. The roll of firm characteristics in pharmaceutical product launches. *Rand J Econ.* 2006; 3: 711–715.
 25. Poirier AF. Closing the drug lag for new drug submission and review in Japan: An industry perspective. *Clin Pharmacol Ther.* 2015; 98(5): 486–488.
 26. Fujiwara Y, Yonemori K, Shibata T, et al. Japanese universal health care faces a crisis in cancer treatment. *Lancet Oncol.* 2015; 16(3): 251–252.
 27. Venkatakrisnan K, Burgess C, Gupta N, Toward Optimum Benefit-Risk and Reduced Access Lag For Cancer Drugs in Asia: A Global Development Framework Guided by Clinical Pharmacology Principles. *Clin Transl Sci.* 2016; 9(1): 9-22.
 28. Mizugaki H, Yamamoto N, Fujiwara Y, et al. Current Status of Single-Agent Phase I Trials in Japan: Toward Globalization. *J Clin Oncol.* 2015; 33(18): 2051-61.
 29. Hirai Y, Yamanaka Y, Kusama M, et al. Analysis of the success rates of new drug development in Japan and the lag behind the US. *Health Policy.* 2012; 104(3): 241–246.
 30. Ministry of Health, Labour and Welfare. Strategy of SAKIGAKE. <http://www.mhlw.go.jp/english/policy/health-medical/pharmaceuticals/140729-01.html>. Accessed January 4, 2017.

31. Food and Drug Administration. Breakthrough Therapy designation.
<https://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Fast/ucm405397.htm>. Accessed January 4, 2017.
32. European Medicines Agency. PRIME: priority medicines
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000660.jsp. Accessed November 12, 2017.
33. Kondo H, Hata Y, Ito K, et al. The Current Status of Sakigake Designation in Japan, PRIME in the European Union, and Breakthrough Therapy Designation in the United States. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*. 2017; 51(1): 51–54.
34. 先駆け審査指定制度の対象として初めて指定された 6 品目の医薬品
<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000102009.html>.
Accessed January 4, 2017.
35. 医薬品に係る先駆け審査指定制度対象品目の指定取消しについて
<http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T171002I0040.pdf>.
Accessed November 12, 2017.
36. CDER Breakthrough Therapy Designation Approvals As of December 31, 2016.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/DrugandBiologicApprovalReports/NDAandBLAApprovalReports/UCM481542.pdf>. Accessed January 4, 2017.

【謝辞】

この博士論文執筆に際し、多くの方々のご指導、ご支援、ご厚意を賜りました。謹んで御礼申し上げます。

指導教員である日本大学日高慎二教授には、ひとかたならぬご指導を賜りました。社会人で面識もない著者を快く受け入れて頂き、いつも暖かく見守ってください、常に冷静かつ適確にご指導頂きました。研究の面白さ、醍醐味を体感することが出来、これらの経験は何ごとにも替え難い貴重な財産となりました。先生との出会いがなかったら、今日の私はなかったと思います。心より感謝申し上げます。また、著者自身の至らない部分も実感することができたことは、今後人生において糧になると信じています。

また、24年ぶりの学生生活を送る私を受け入れていただき、最適な研究環境を整備いただいた医薬品評価科学研究室の皆様にご心より感謝いたします。

統計解析的観点から本研究に携わって頂いた第一三共株式会社データサイエンス部小山暢之様に感謝いたします。論文投稿に際して、貴重かつ丁寧なご助言を頂いた第一三共株式会社プロジェクトマネジメント部 Donald J. Hinman 様に感謝いたします。最後に、博士課程進学の機会を与えていただき、多大なるご支援をいただいた第一三共株式会社の皆様にご心より感謝いたします。

【基礎となる原著論文】

Kogure S, Koyama N, Hidaka S. Utilization of the Bridging Strategy for the Development of New Drugs in Oncology to Avoid Drug Lag. *J Clin Pharmacol.* 2017; 57(11): 1479–1490