

令和5年度 厚生労働行政推進調査事業費補助金(厚生労働科学特別研究事業)

臨床試験が実施困難な希少疾患等に対する医薬品の迅速な
国内導入を図るための薬事承認審査制度の構築に向けた
調査研究(中間報告)

研究代表者 成川 衛 (北里大学薬学部)

研究分担者 間宮弘晃 (国際医療福祉大学薬学部)

2023年10月20日

Accelerated Approval (米国)の実態調査

■ 調査対象

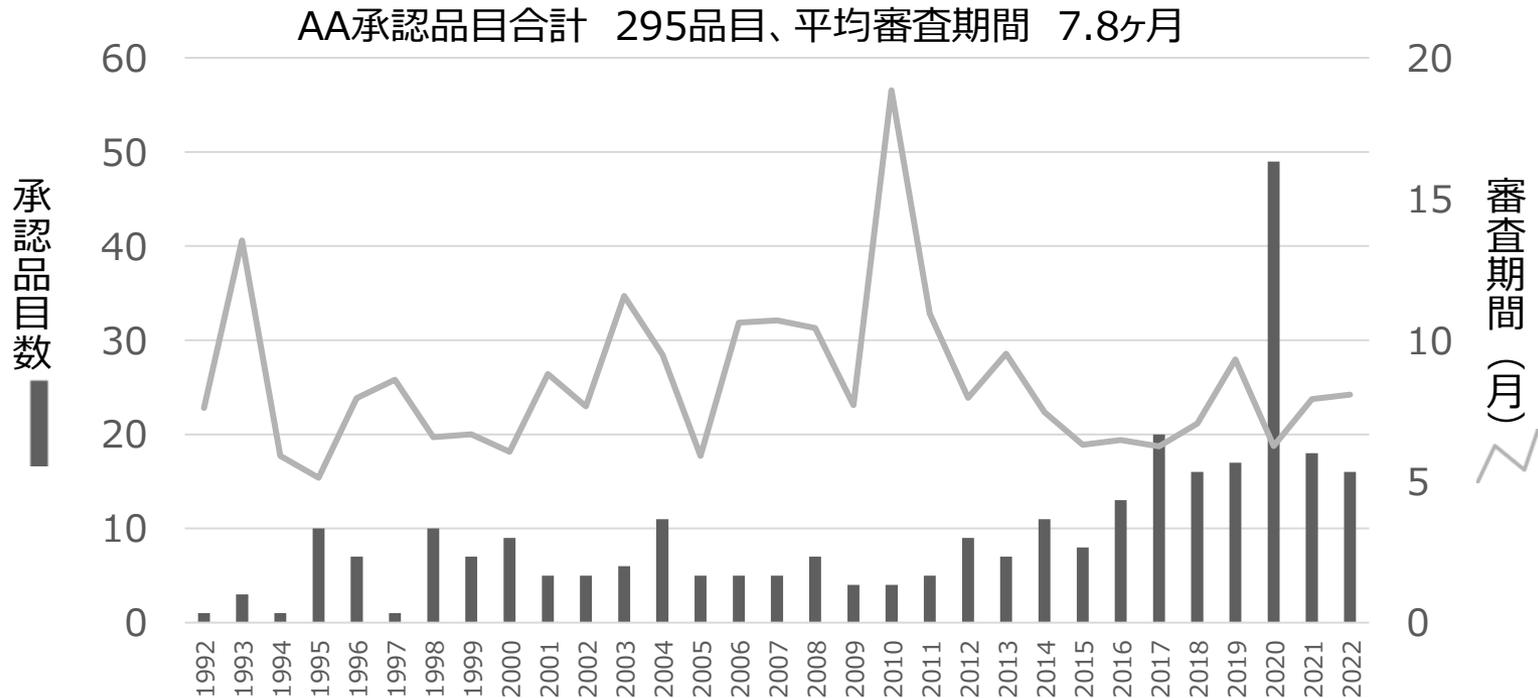
- 制度開始1992年～2023年3月末までにFDA CDERにおいて Accelerated Approval (AA)された295品目 (適応)

■ 情報ソース (いずれも公表資料)

- FDAウェブサイト
 - AAの実施状況
 - Approval Letter
 - 審査報告書、添付文書
- Clinical.govに掲載の臨床試験情報
- その他、政府広報、企業のプレスリリース

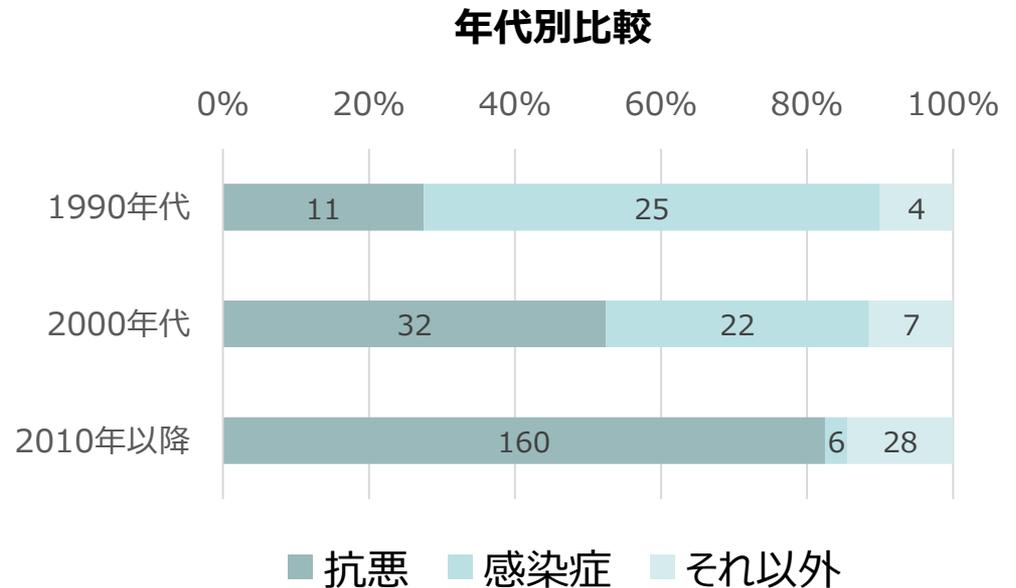
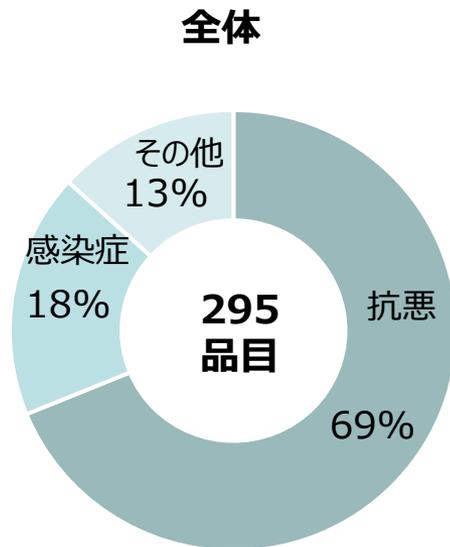
AA承認品目数、審査期間の推移

- 承認品目数は近年増加傾向にあり、15～20品目/年となっている。
- 審査期間は概ね5～10ヶ月で推移している。



AA承認の領域

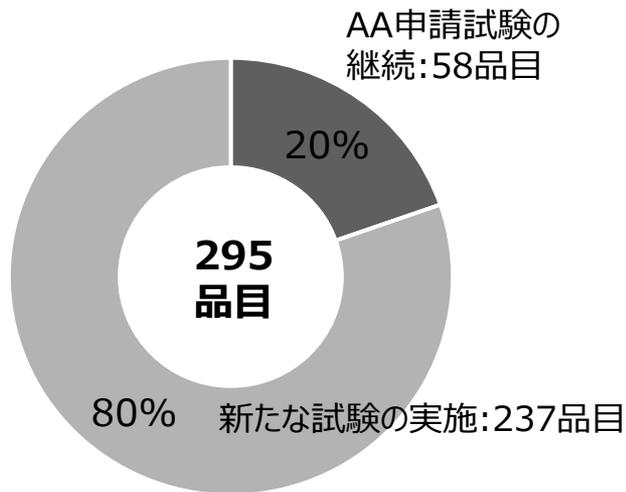
- 当初は感染症（抗HIV薬）が多かったが、近年は抗悪性腫瘍薬が多くを占めている。
- それ以外の希少疾病用医薬品などの割合も徐々に増えている。



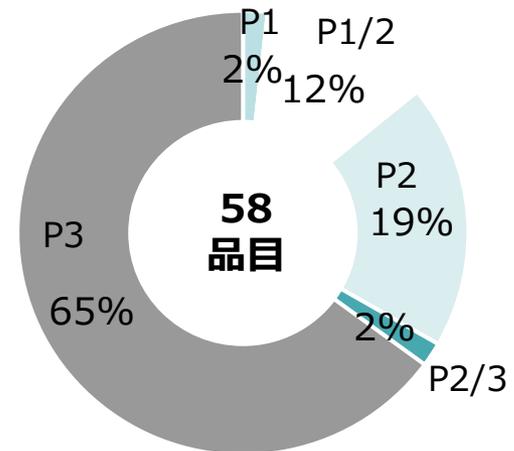
AA承認時の承認条件①

- 承認条件として8割の品目に新たな試験の実施が課されている。
- AA申請時の試験の継続が求められた品目の65%は第Ⅲ相試験を実施中の品目であった。

承認条件の内容



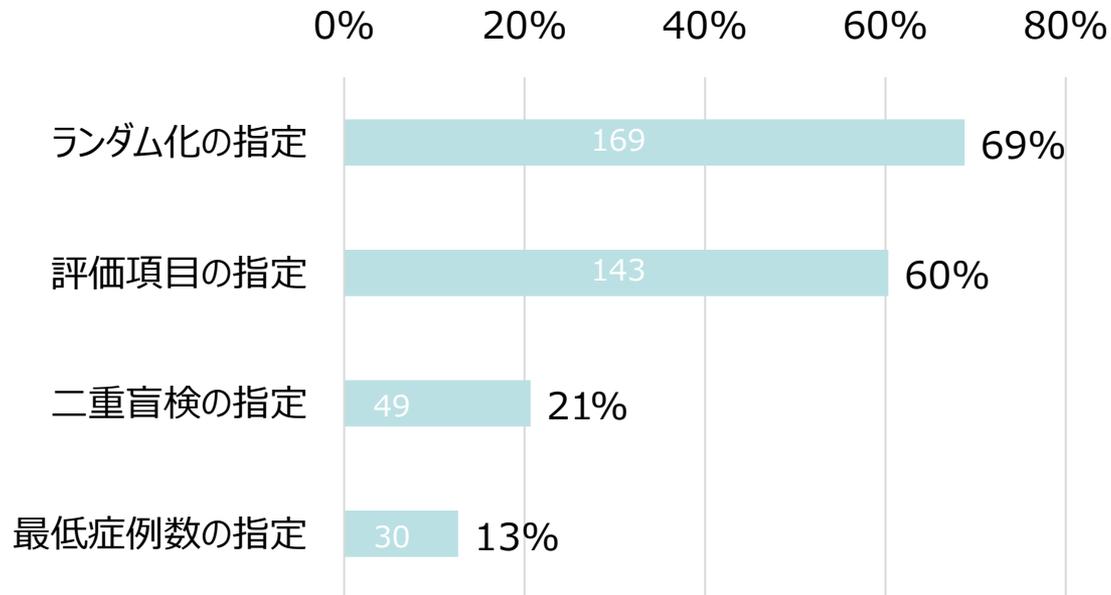
AA申請試験の継続が承認条件となった品目の試験相



AA承認時の承認条件②

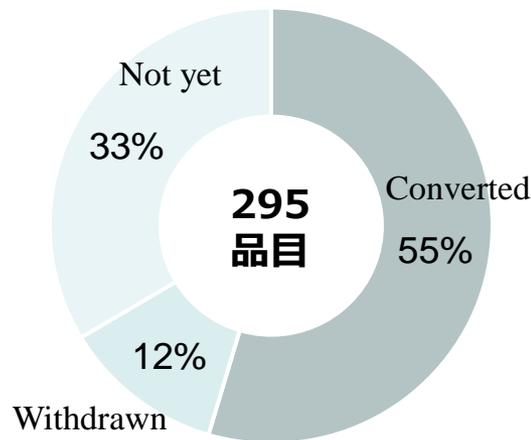
- 承認条件として新たな試験が課された品目は、ランダム化や評価項目が条件に記載されている割合が高い。

新たな試験が課された237品目の試験デザイン条件（重複あり）

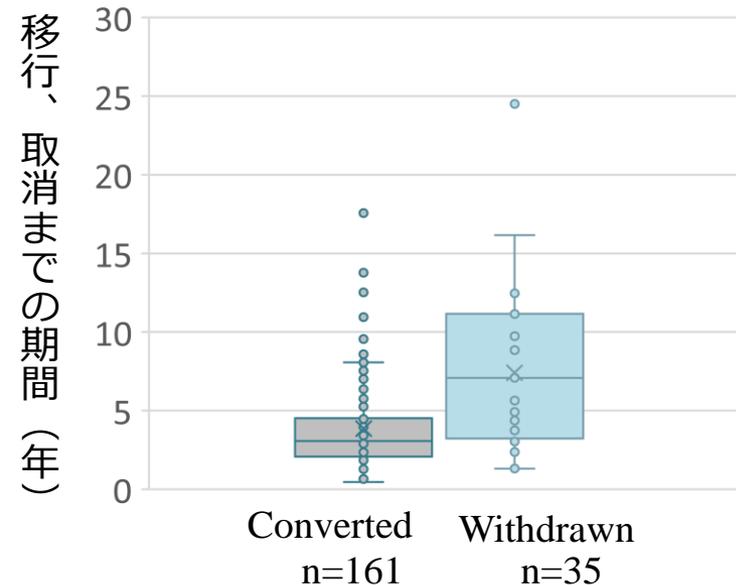


AA承認後の正式承認への移行、取消

- AA承認された品目のうち約半数が正式承認へ移行している。
- 取消された品目のAA承認からの期間は、平均7年と長期間に及んでいる。



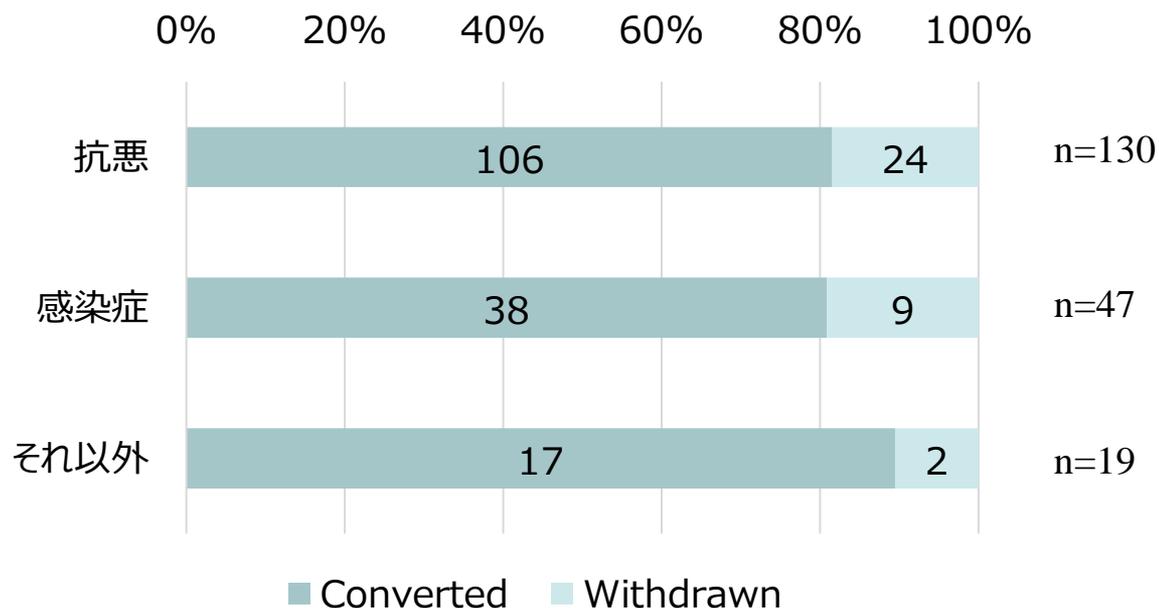
Converted : 正式承認へ移行
Withdrawn : AA承認の取消
Not yet : 未判断 (検証試験実施中/審査中)



平均期間 3.9年 7.4年
中央値 3.1年 7.3年

AA承認後の正式承認への移行、取消

- 抗悪性腫瘍薬、感染症薬の2割程度がAA承認の取り消しがされている。
※ただし、感染症の取消9品目中、7品目は炭疽菌の効能の取消。

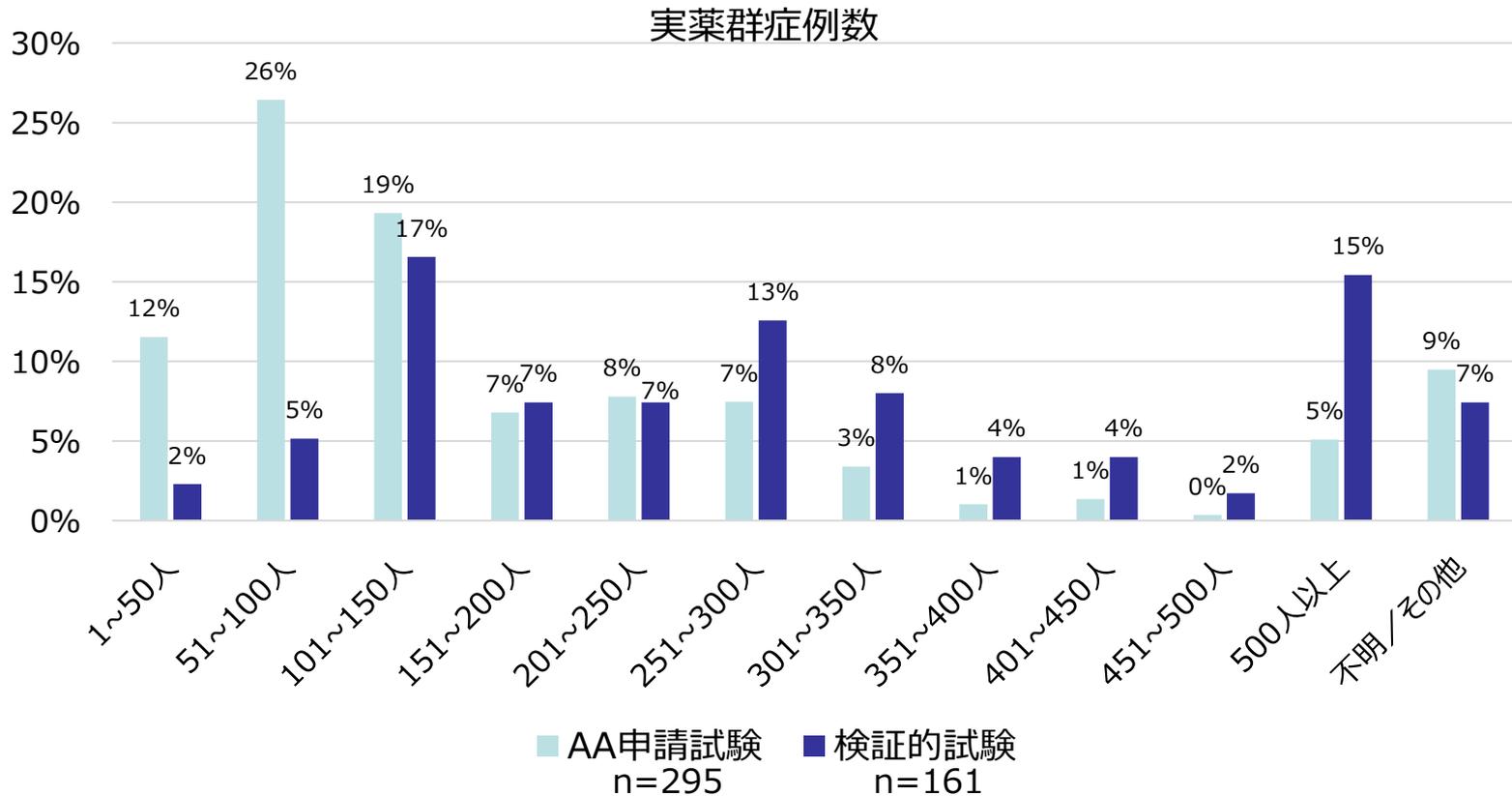


Converted : 正式承認へ移行
Withdrawn : AA承認の取消

AA申請試験と検証的試験の比較

①試験規模

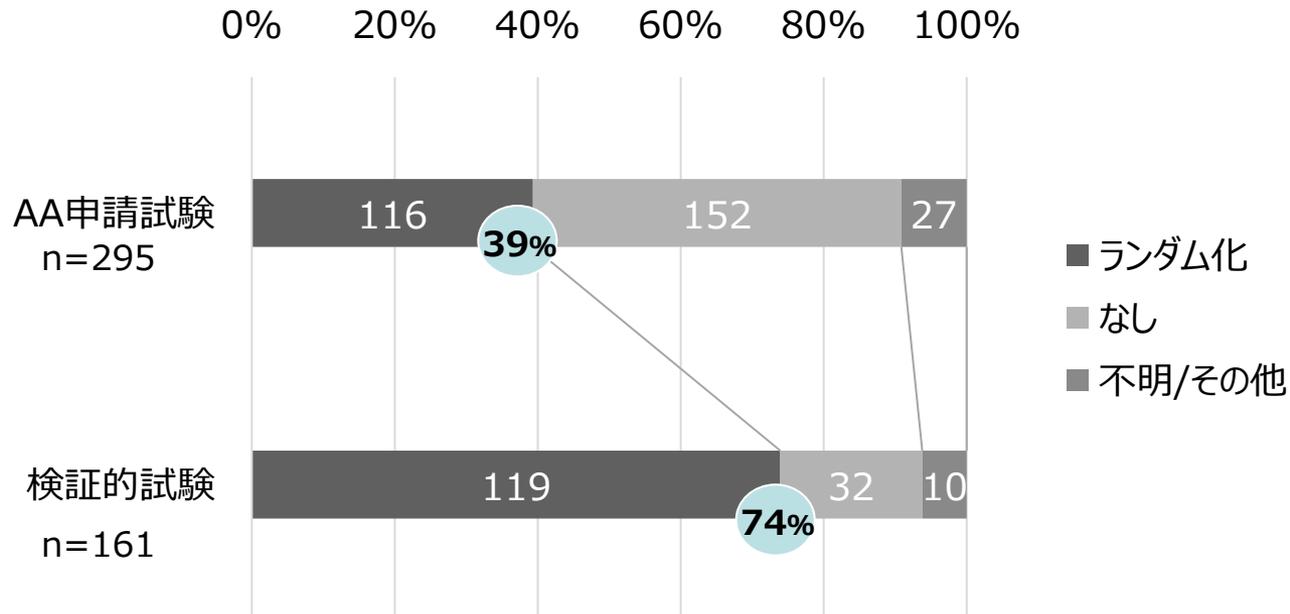
- AA申請時に実施されていた試験は、実薬群が100人以下の規模の試験が多い。
- 正式承認移行時に提出された検証的試験では、試験規模が大きくなる。



AA申請試験と検証的試験の比較

②ランダム化の有無

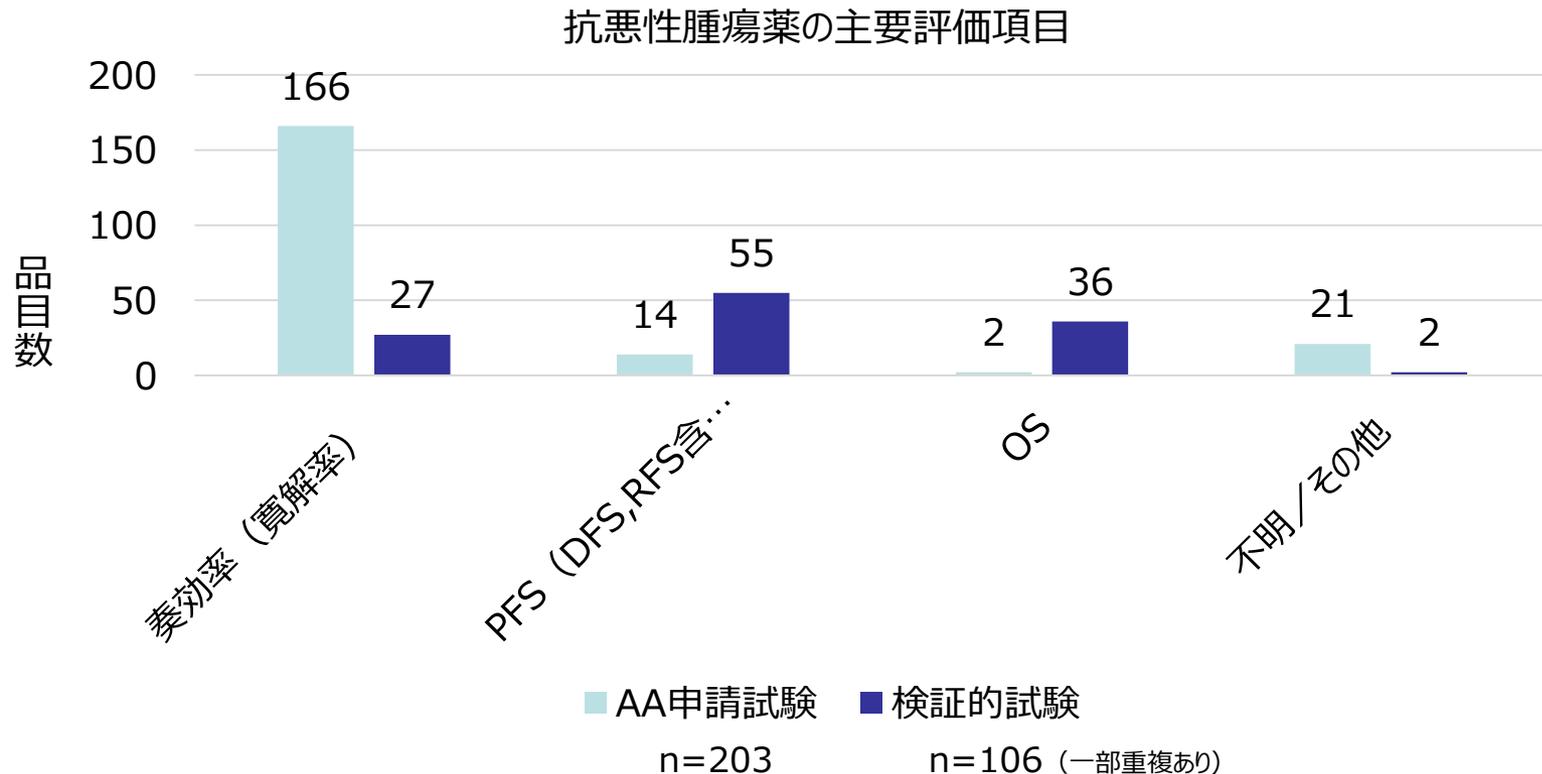
- AA申請試験では約4割が、検証的試験では約7割がランダム化比較試験を実施している。



AA申請試験と検証的試験の比較

③主要評価項目(抗悪性腫瘍薬)

- AA申請時に実施されていた試験は、奏効率を主要評価項目とした試験がほとんどを占める。
- 正式承認移行時に提出された検証的試験は、PFSやOSの試験割合が大きくなる。



AA申請試験と検証的試験の比較

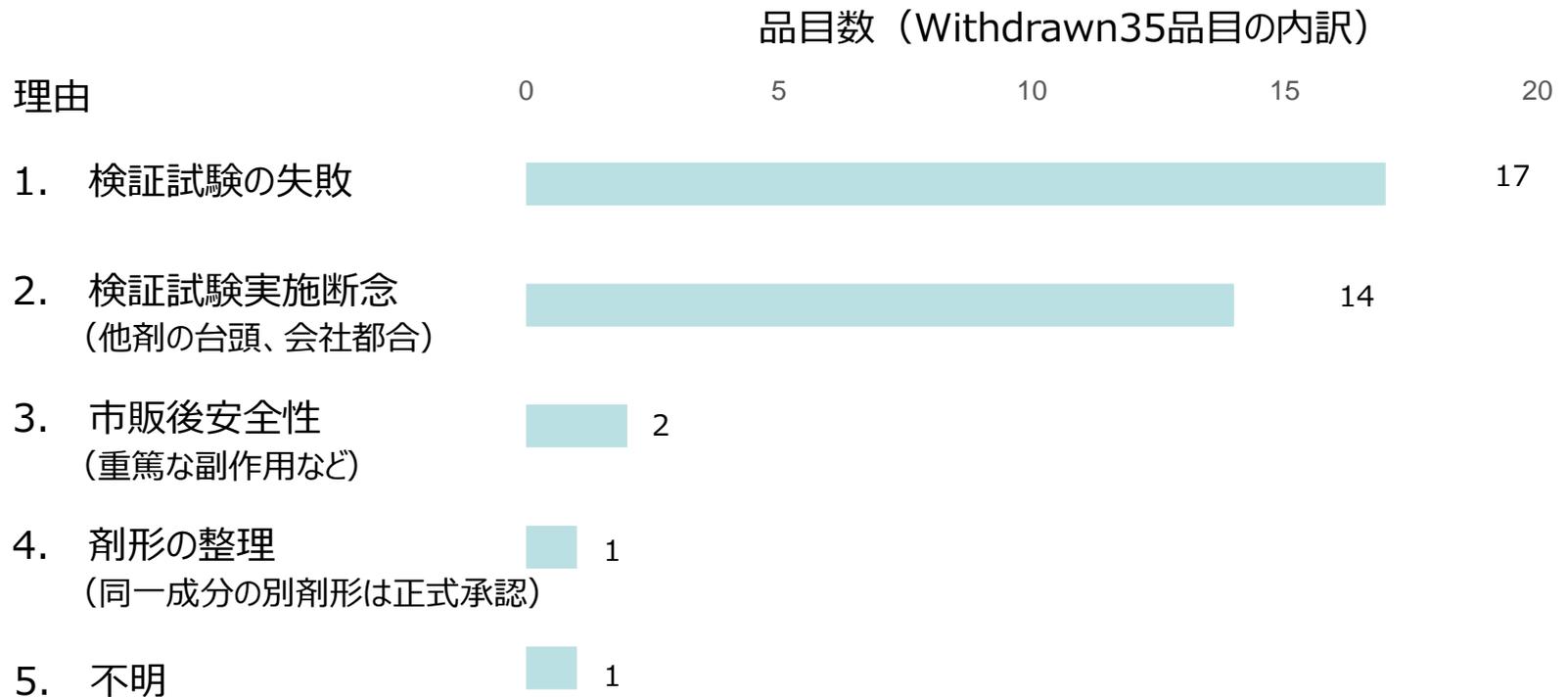
④主要評価項目(抗悪性腫瘍薬以外)

AA申請時と検証的試験で異なる評価項目が課された品目 (例)

対象疾患	AA申請時の 評価項目	検証的試験の 評価項目	ステータス
ファブリー病	GL-3(グロボトリアオシルセラミド)封入体数の減少量	臨床的な重大事象が発生するまでの期間	正式承認済
軟骨無形成症	年率成長率	成人になった際の最終身長	試験中
ハンター症候群	尿中グリコサミノグリカン排泄量	身体測定値の変化	試験中
多剤耐性結核	喀痰培養陰性化日数	再発率、死亡率	試験中
筋ジストロフィー	ジストロフィンタンパク質レベル	6分間歩行距離 床からの立ち上がり時間	試験中
胆管炎	奏効率	肝硬変・肝細胞癌への進行率、 移植・死亡率	試験中

AA承認が取り消された理由

- AA承認の取り消し理由は、検証試験の失敗と検証試験の実施の断念がほとんどを占める。



主要評価項目未達でも取り消されていない品目

■ 抗悪性腫瘍薬4品目

■ 正式承認された理由(推定)

- OSが未達だったがPFSに統計的な有意差があり、同種同効薬による後治療の影響で差が出なかったと考えられる。
- OS、PFSともに統計的な有意差はなかったものの、延長の傾向は認められている。
- 他に代替薬がない。
- 希少疾病である。

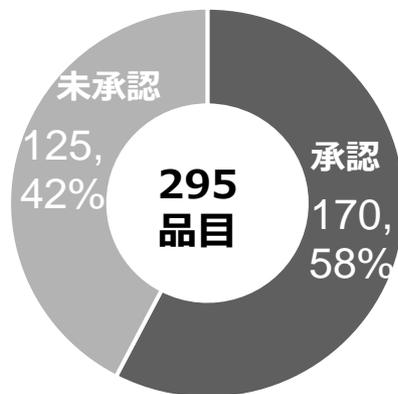
公開情報がないため推定の域を出ないが、上記のいくつかの要因で正式承認されたと思われる。

米国のAA承認と日本の承認

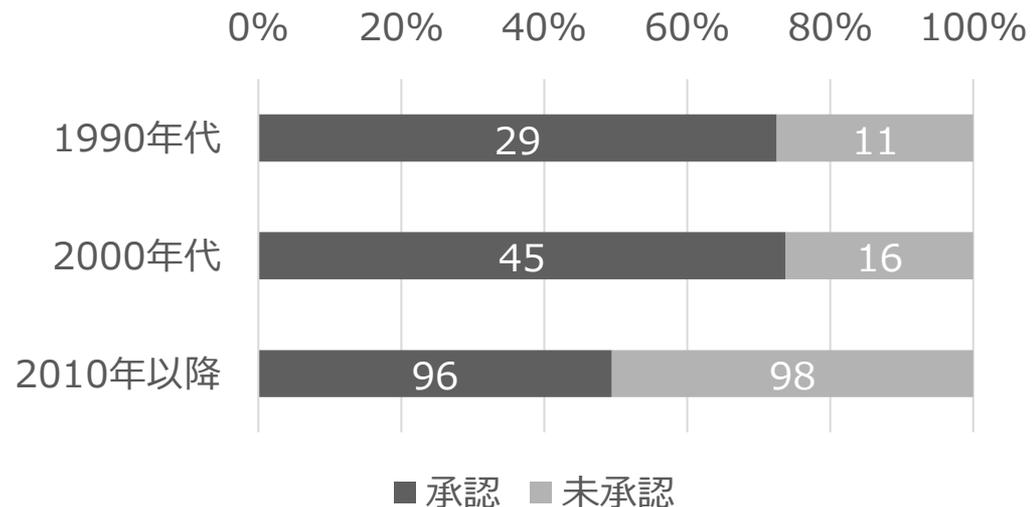
- AA承認された品目の半分以上は日本でも承認されている。
- 2009年以前の品目が7割程度、2010年以降の品目が5割程度承認されている。

※日米で臨床試験の申請パッケージが同じに限らない点に注意

AA承認品目の 日本での承認の有無



年代別比較

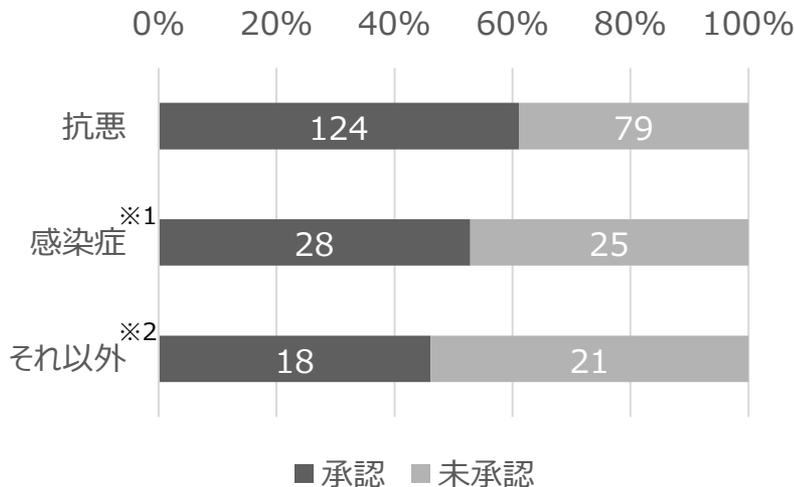


米国のAA承認と日本の承認

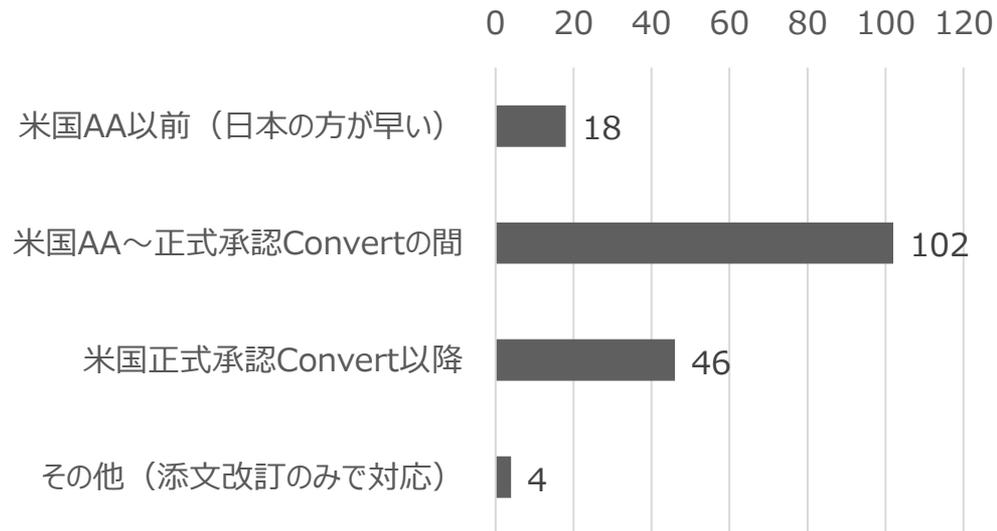
- 抗悪・感染症以外の分野の未承認の割合が多い。
- 米国AA後から米国で正式承認されるまでの間に日本で承認される品目が多い。

※日米で臨床試験の申請パッケージが同じと限らない点に注意

日本での承認の分野別比較



日本での承認のタイミング



※1 感染症の未承認品目は、炭疽菌のようなテロ対策のもの、HIV薬の単剤など（日本では他剤との配合剤として承認）が多い。

※2 それ以外の承認品目は、2010年以降は全て検証的試験の結果を待たずに（米国Convert前に）日本でも承認されている。

Conditional Marketing Authorization (欧州) の実態調査

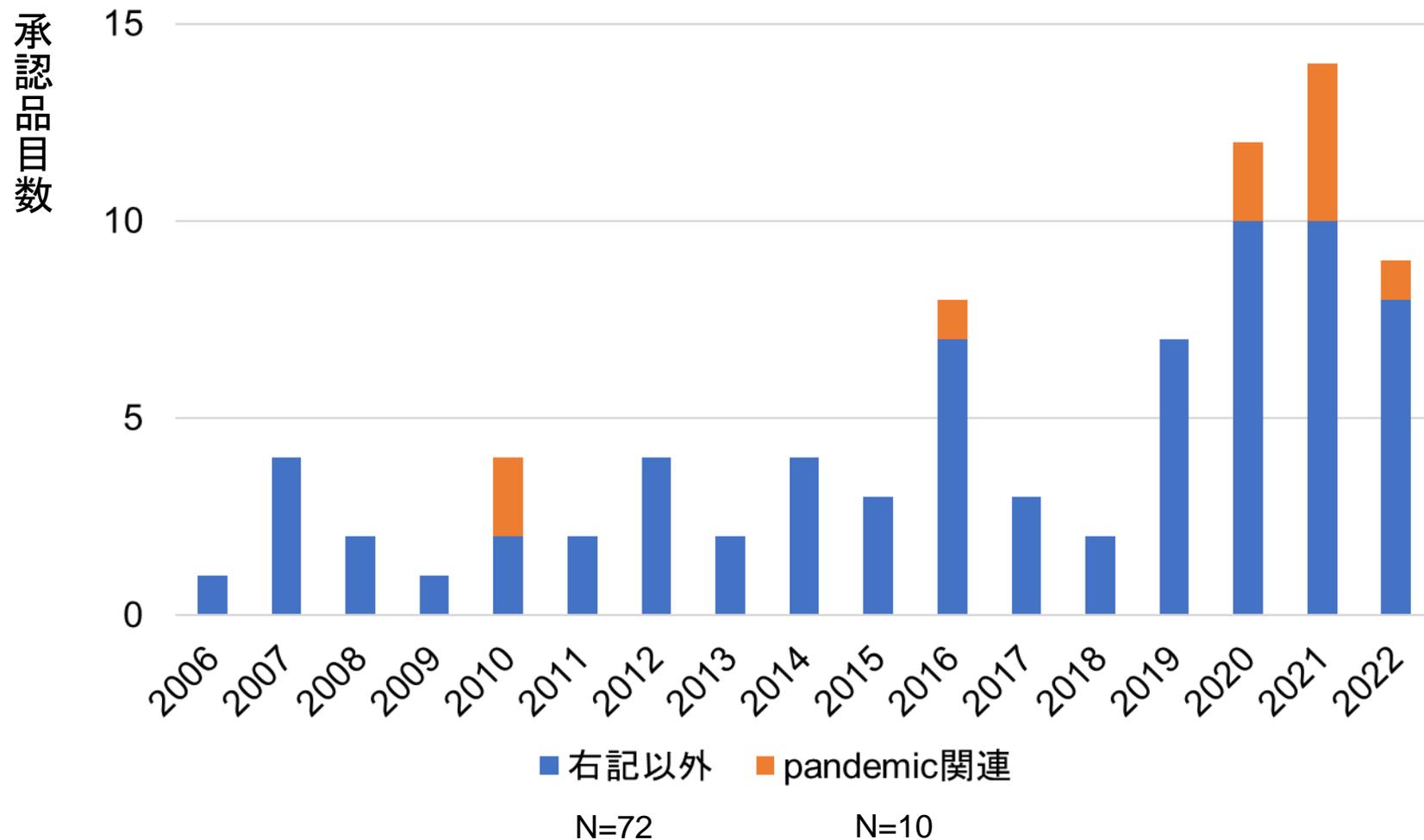
■ 調査対象

- 制度開始2006年～2022年までにEMA(欧州医薬品庁)において Conditional Marketing Authorization された82品目(適応)

■ 情報ソース(いずれも公表資料)

- EMAウェブサイト
 - 年次報告書
 - 審査報告書、添付文書
- その他、公表論文など

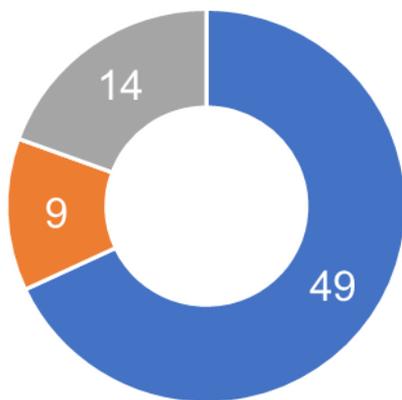
EUの Conditional Marketing Authorization (1) 承認品目数の推移



EUの Conditional Marketing Authorization (2)

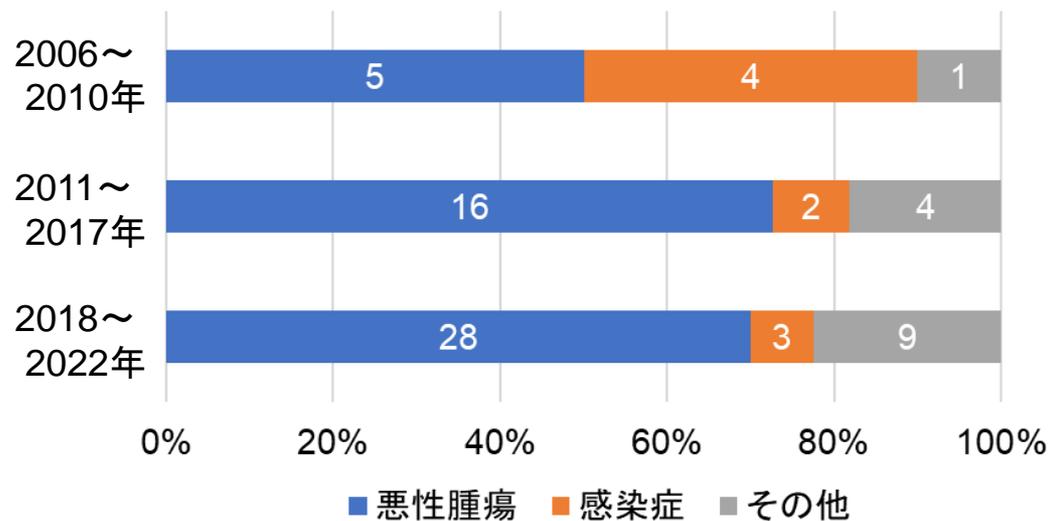
承認品目の薬効領域

全体



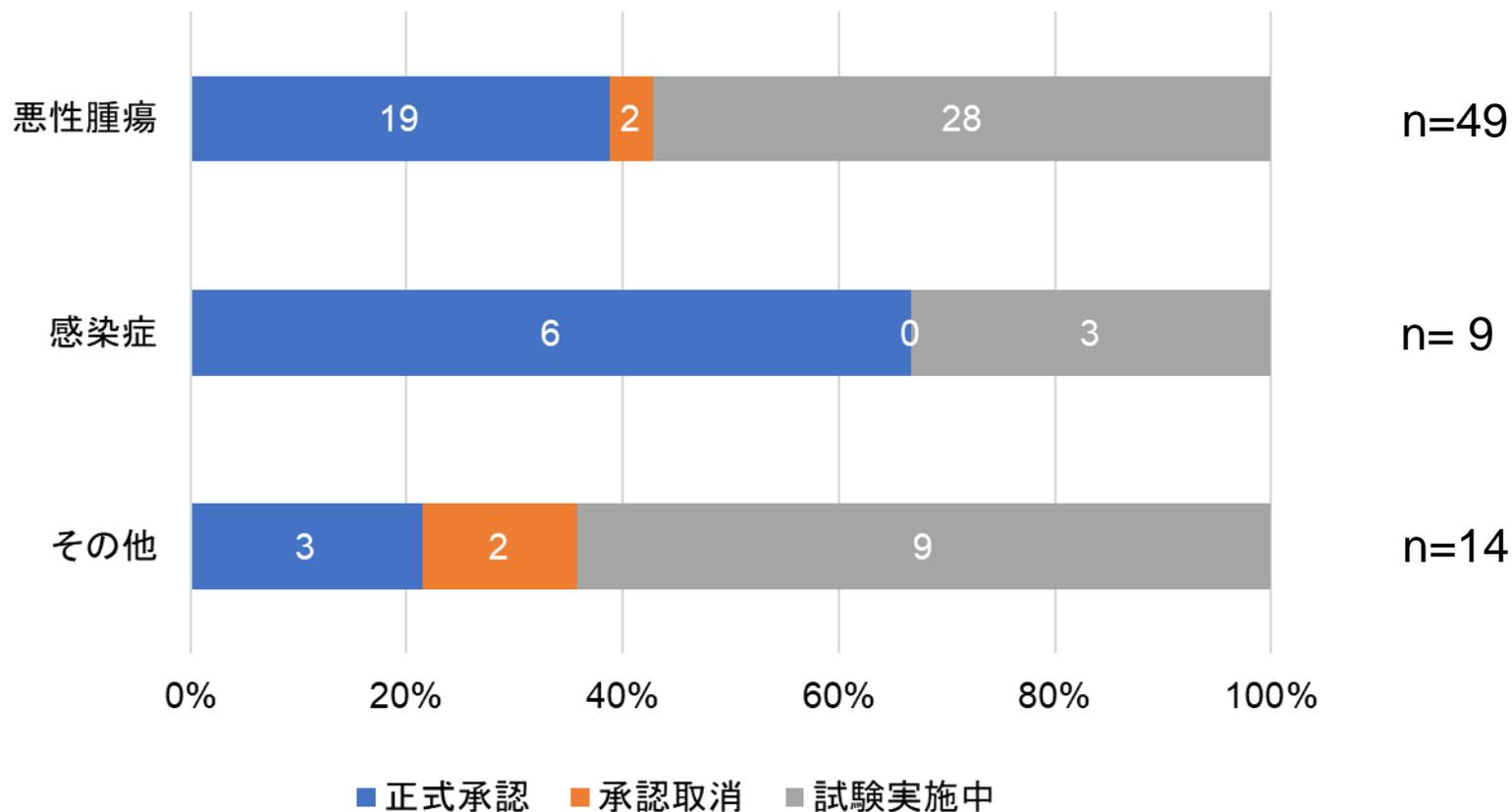
■ 悪性腫瘍 ■ 感染症 ■ その他

年代別比較



■ 悪性腫瘍 ■ 感染症 ■ その他

EUの Conditional Marketing Authorization (3) 条件付き承認後の状況



米国の迅速承認制度*に対する製薬企業の評価 (1)

(* Accelerated Approval)

※ 製薬企業3社の米国薬事部門から聴取した情報をまとめた。

1. 迅速承認制度に基づく承認取得を希望する場合、企業側からFDAに提案するのか、FDAからの打診を待つのか。そのような対応はいつ頃開始されるか。
 - 企業側から提案する。通常、承認申請用試験(代替エンドポイント使用)の開始前に、試験デザインについてFDAの合意を得る。(End of phase 1 meeting時など)
2. 迅速承認の条件とされた検証的試験のFDAへの定期的な進捗報告は、どの程度厳密に運用されているか。それがスケジュールから遅れている場合、FDAから指導等が行われるか。
 - 検証試験の進捗報告の手続きは厳密に運用されている。
 - FDAからガイダンス文書が示されている。企業はスケジュール変更等のためにFDAと相談できる。

米国の迅速承認制度に対する製薬企業の評価 (2)

3. 迅速承認の条件とされた検証的試験について、当該薬剤が医療保険で使用可能であるため被験者の確保が難しくなるなど、実施にあたっての課題はあるか。
 - 被験者確保の面での課題は多い。
 - このため、迅速承認の適応よりも広い適応(例:抗がん剤について、より早期の治療ライン)で検証的試験を行う、迅速承認後も同じ試験を継続してより長期間の臨床エンドポイントを評価するなどの工夫をしている。

4. 迅速承認が取り消された場合、企業から医療従事者や患者に対して何らかの対応が求められるか。
 - 製品自体の承認取消／一部効能の取消、有効性／安全性上の理由による取消など様々なパターンがある。
 - 規制上、企業にそのような対応は求められていないが、当該製品によるベネフィットを享受している患者に対しては、何らかの対応がなされることが多い。
 - ・ 迅速承認が取り消された抗がん剤について、一定の条件を満たす患者にはコンパッションエートユープログラムにより継続使用の機会を確保するなど

米国の迅速承認制度に対する製薬企業の評価 (3)

5. 迅速承認された医薬品と通常承認された医薬品とで、医療保険における取扱いに違いはあるか。
 - 違いはない。
 - 例外的に、アルツハイマー型認知症に対する薬剤において、検証的試験への参加者のみがMedicareでカバーされたとの事例があった。

6. 迅速承認された医薬品については、医療現場での取扱い状況(患者への説明など)に何らかの違いはあるか。
 - **Labeling**に、この適応は代替エンドポイントの結果に基づき迅速承認されたものであること、検証的試験の結果に基づいて承認が見直されることが記述される。

7. 迅速承認制度に対する医療関係者、患者の評価はどうか。
 - 一般的な評判はよい。
 - 迅速承認後の検証的試験の早期終了を含む、本制度の強化に向けた動きは、患者・医療従事者も歓迎している。

米国の迅速承認制度を巡る議論

“Dangling” Accelerated Approvals in Oncology (N Engl J Med 2021;384:18)

The On- and Off-Ramps of Oncology Accelerated Approval (N Engl J Med 2022;387:16)

- 迅速承認 (Accelerated Approval) 制度は、従来は抗HIV薬に用いられてきたが、最近10年ではその約85%が抗がん剤に適用されてきた。抗がん剤の場合は、単群試験での奏効率及び奏効期間のデータに基づいて迅速承認を受けるものが多い。
- PD-1/PD-L1抗体製剤は、従来の薬剤とは異なり、奏効率自体は高くなく、奏効率と臨床効果との関連も明確ではない。これらの中には、迅速承認後の検証的試験で臨床効果の検証ができなかったにも関わらず、承認が継続されているものもある。
- 最近、迅速承認制度について、代替エンドポイント及びその臨床効果との関係、検証的試験の終了までの時間、それがうまく行かなかった場合の取下げ手続きに監視の目が向けられている。進入車線 (on-ramp)、出口車線 (off-ramp) の双方について総合戦略が必要である。
- 検証的試験の早期終了のためには、迅速承認時に検証的試験が開始されていること (被験者の組入れが完結していなくとも) が望ましい。

米国での抗がん剤の迅速承認に関するガイドライン案

Guidance for Industry (draft): Clinical Trial Considerations to Support Accelerated Approval of Oncology Therapeutics. (US FDA, March 2023)

- 悪性腫瘍領域における迅速承認には、単群試験のデザイン及び奏効率のエンドポイントがよく用いられてきたが、これには様々な限界が存在する。
- このため、迅速承認の取得のためには無作為化比較試験を実施することを推奨する。これには以下の2つの手法がある。
 - ① 2本の無作為化比較試験を行い、1本で奏効率のような短期間のエンドポイントを評価し、もう1本で無増悪生存期間又は全生存期間など長期のエンドポイントを検証する。
この場合、検証的試験は迅速承認時まで十分に進行しているべきである。また、検証的試験では、同じ癌でもより早期の治療ラインの患者を対象にすることも許容される。
 - ② 1本の無作為化比較試験の中で短期のエンドポイントを評価し、引き続き長期のエンドポイントを検証する。
この場合、試験の完全性を維持することが重要である。
- 無作為化比較試験の実施可能性に大きな懸念がある場合など、単群試験が適切な状況もある。