

Kyuno D, Yamaguchi H, Hirata K, et al.	Targeting tight junctions during epithelial to mesenchymal transition in human pancreatic cancer	<i>World J Gastroenterol</i>	20卷31号	10813 ~ 10824	2014
Kutomi G, Ohmura T, Hirata K, et al.	Lymph node shape in computed tomography imaging as a predictor for axillary lymph node metastasis in patients with breast cancer.	<i>Exp Ther Med</i>	8卷2号	681 ~ 685	2014
Kutomi G, Ohmura T, Hirata K. et al.	A phase I study of combination therapy with nanoparticle albumin-bound paclitaxel and cyclophosphamide in patients with metastatic or recurrent breast	<i>Int J Clin Oncol.</i>			2014
Zembutsu H	Pharmacogenomics toward personalized tamoxifen therapy for breast cancer.	<i>Pharmacogenomics.</i>	16卷3号	287 ~ 296	2015
Zembutsu H	Precision Medicine for Cancer and Pharmacogenomics.	血液内科		in press	2015
Aguilar H, Urruticoechea A, Zembutsu H, その他42名	VAV3 mediates resistance to breast cancer endocrine therapy.	<i>Breast Cancer Res</i>	16卷3号	R53	2014
Chhibber A, Mefford J, Zembutsu H, その他16名	Polygenic inheritance of paclitaxel-induced sensory peripheral neuropathy driven by axon outgrowth gene sets in CALGB 40101 (Alliance).	<i>Pharmacogenomics J.</i>	14卷4号	336 ~ 342	2014

Province MA, Goetz MP, Zembutsu H, その他51名	International Tamoxifen Pharmacogenomics Consortium. CYP2D6 genotype and adjuvant tamoxifen: meta-analysis of heterogeneous study populations.	<i>Clin Pharmacol Ther.</i>	95巻2号	216 ~ 227	2014
Kummalue,T., Inoue,T., Miura, Y., Narusawa,M., Inoue,H., Komatsu,N., Wanachiwanawin, W., Sugiyama,D., Tani, K.	Ribosomal protein L11 and retinol dehydrogenase11 induced erythroid proliferation without erythropoietin in UT-7/Epo erythroleukemic cells.	<i>Exp Hematol.</i>	in press		2015
Narusawa, M., Inoue, H., Sakamoto, C., Matsumura, Y., Takahashi, A., Inoue, T., Watanabe, A., Miyamoto, S., Miura, Y., Hijikata, Y., Tanaka, Y., Inoue, M., Takayama, K., Okazaki, T., Hasegawa, M., Nakanishi, Y., Tani, K.	TLR7 ligand augments GM-CSF-initiated antitumor immunity through activation of plasmacytoid dendritic cells.	<i>Cancer Immunology Research</i>	2	568-580	2014
Yamaguchi, S., Marumoto, T., Nii T., Kawano, H., Liao, J., Nagai, Y., Okada, M., Takahashi, A., Inoue, H., Sasaki, E., Fujii, H., Okano, S., Ebise, H, Sato, T.,S uyama, M., Okano, H., Miura, Y., Tani, K.	Characterization of common marmoset dysgerminoma like tumorinduced by the lentiviralexpression of reprogramming factors.	<i>Cancer Science</i>	105	402-408	2014

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷

## 第5章 開発薬事戦略のポイント

### 第9節 米国 FDA における抗がん剤の審査

長村 文孝

東京大学医科学研究所 先端医療開発推進分野 教授 医学博士

(株)技術情報協会

2014年6月発刊 「医薬品/医療機器の承認申請書の上手な書き方・まとめ方

～審査に不可欠なデータ・情報の取得の仕方～」抜刷

## 第9節 米国FDAにおける抗がん剤の審査

はじめに

米国 Food and Drug Administration (FDA) の抗がん剤の審査は、Center for Drug Evaluation and Research (CDER) の Office of Hematology and Oncology Products の review division で主に審査され、細胞療法等のワクチン療法や遺伝子治療が Center of Biologics Evaluation and Research (CBER) の Office of Cellular, Tissue and Gene Therapies (OCTGC) で審査されている。審査はこのようなFDAとしての組織、法に基づく審査システム、あるいはレギュラトリーサイエンス・レビューサイエンスに基づくガイダンスに基づく審査・判断に影響を受けながら行われる。本稿では、このように審査に影響を及ぼす背景と現況を中心に解説する。

### 1. 抗がん剤審査部門の組織

2003年に、CBERで審査されていた、がんに対する抗体、蛋白質製剤、サイトカイン等の生物製剤の審査業務は、CDERにOffice of Oncology Drug Products (OODP)が新設されたことにより設立されたDivision of Biologic Oncology Productsに移管された。そのため、従来の承認審査であるNDA (New Drug Application)に加えて生物製剤審査であるBLA (Biologic License Application)の多くがCDERに移管されることとなった。これにより他の医薬品の抗がん剤と生物製剤の審査が同一のスキーム、同一の審査方式として統一されて行われる事となった。そして、医薬品はDivision of Drug Oncology Productsで、生物製剤はDivision of Biologic Oncology ProductsでOODPの管理体制の基で審査される組織体制になった。また、Division of Medical Imaging and Hematology Productsも造血器の悪性疾患を対象としたreview divisionとして新設された。2011年、OODPはOffice of Hematology and Oncology Products (OHOP)に改組された<sup>1)</sup>。OHOPは、Officeの下にreview divisionとして① Division of Oncology Products 1 (DOP1)、② Division of Oncology Products 2 (DOP2)、③ Division of Hematology Products (DHP)、④ Division of Hematology Oncology Toxicology (DHOT)が組織された<sup>2)</sup>。各Divisionの役割は下記の通りとなっている。

- ① DOP1：乳がん、婦人科がん、泌尿器がん、血液以外の支持療法の審査
- ② DOP2：消化管がん、肺・頭頸部がん、神経系がん、稀少がん、小児固形、悪性黒色腫・肉腫の審査
- ③ DHP：性血液疾患、血液系支持療法、小児血液疾患の審査
- ④ DHOT：非臨床試験の審査

上記の改組は、抗体製剤等においては他のNDAとして審査される医薬品としての抗がん剤と、審査という観点から見た場合、臨床試験のデザインや評価において差異が認めにくくなっていること、抗がん剤との併用療法としての適応も増加していること、一次治療、二次治療等の標準療法として認められていることが多くなっていることから医薬品(NDA)と生物製剤(BLA)として区別する必要がほとんど無くなっていることから、疾患の専門性により基づいた審査が必要とされることから現状に即した改組といえる。また、従来は、スポンサー別に担当審査官が割り当てられている傾向があり、必ずしも医系審査官の医師としての専門性によって割り当てられているわけではなかったが、この改組により専門性がより重視されることになる。近年、抗腫瘍薬として殺細胞性薬剤や抗体だけではなく、免疫応答修飾剤、免疫複合体、核酸医薬などの新しい概念の製剤が増加し、それに伴い非臨床試験の毒性評価等が年々難しくなってきたため、この分野の体制の強化が求められていたが、DHOTとして一元化して審査をする体制となった。これにより、治験申請前のsponsor-FDA間の申請内容に関する相談であるpre-IND meetingの実施からIND申請(Investigational New Drug Application)の申請がより迅速化・効率化されることが期待されている。Divisionでの審査はteam leaderを代表として、医系審査官、薬理・毒性審査官、化学審査官、生物統計審査官からなるreview teamが形成され、審査が行われる。IND申請時から承認審査時までなるべくreview teamは変更しないようにするが、薬理・毒性審査官と化学審査官は特に初期の段階での役割が大きく、生物統計審査官は後期試験になるに従い重要性が増し、医系審査官は役割の大きさがIND申請時から承認審査時まであまり変わらない、という開発の段階により各審査官の役割の比重が異なる特徴がある。

前述のようにがんワクチンと遺伝子治療はCBERのOCTGCが審査を担当する。特にこの分野では非臨床試験の実施項目、実施内容について、前例が無い、あるいはヒトにおける反応を予測するための動物モデルが無いとか乏しい等の理由により非常に難渋することが多い。そのため、非臨床試験実施前の非公式ミーティングとして pre-pre-IND テレカンファレンスの制度が設けられている。このミーティングの結果より非臨床試験を行い、その結果を基に pre-IND meeting を経て IND 申請というスキームが設けられている。

## 2. 治験と審査の流れ

図1にFDAでの審査の大まかな流れを示す。

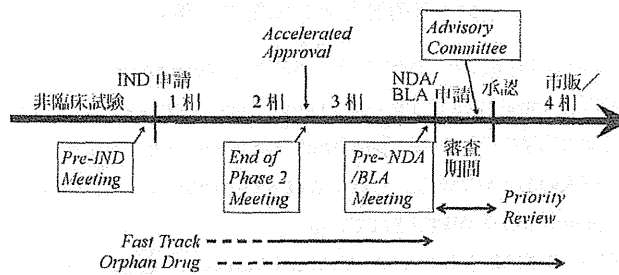


図1 FDAにおける審査の流れ

非臨床試験の結果を基に第一相試験の初回投与量、試験デザイン、安全性への配慮等を sponsor-FDA 間で検討する “Pre-IND Meeting” より公式 meeting が始まる。ただし、義務ではなく、“Pre-IND Meeting” を経ずに IND 申請が行われる場合がある。その後は、安全性での懸念が無い場合には “Hold” がかけられることはなく、第二相試験の結果を基に承認根拠を念頭に置いた第三相試験のデザインや承認のために必要なエンドポイント及びその評価方法を相談する “End of Phase II Meeting” が規定されている。NDA/BLA 申請前にはデータが承認審査に耐えるか、あるいは承認審査のポイントとなる論点の整理を目的とした “Pre-NDA/BLA meeting” が設定されている。審査期間中には、FDA が審査・承認を行う上で必要な意見を求めるために、外部委員から成り立つ Advisory Committee (抗がん剤の場合は Oncologic Drugs Advisory Committee) が FDA の要請により開催されることがある。有効性あるいは安全性に係わる判断あるいは承認について委員が YES/NO 形式で返答を行う。法的に FDA は Advisory Committee の意見に従う義務は無いものの、ほとんどの場合でその意見を尊重して承認に関する決定を行う。

抗がん剤では直接的に生命予後に係わる分野であるため、審査あるいは開発をより迅速に行うことが強く求められている。そのため、以下の制度が採用されている。

- ① Accelerated approval (迅速承認)：「重篤あるいは生命が脅かされる疾患」を対象として、臨床上的有用性、すなわち真のエンドポイントと強い相関を有するサロゲート・エンドポイント達成による承認であり第二相試験の結果であっても承認が可能となる。例えばヒストリカル・コントロールと比べた有意な奏効率（完全寛解＋部分寛解の割合）しかし、承認後の市販後臨床試験として臨床上的有用性を証明することが条件であり、満たせない場合には迅速承認の取り消しもありえる。
- ② Fast track (ファスト・トラック)：適応条件は、「重篤または生命に係わる疾患・状態への治療」かつ「アンメット・メディカル・ニーズへの対応となりうる可能性を示すこと」である。治験段階である IND の期間に適応され、FDA とスポンサー間のミーティングを迅速かつ効率的に実施し、当該医薬品の開発方針と申請について相談し、より早い承認につなげるシステムである。
- ③ Priority Review (優先審査)：既存の治療に対して大きな優越性を示す場合か、十分な治療法の無い疾患あるいは疾患の段階に対して治療法となりうる場合に指定される。通常の審査 (standard review) では、FDA での審査期間が十ヶ月以内であるのに対し、優先審査に指定されると審査期間が六ヶ月以内に短縮される。

- ④ Orphan drug (オーファンドラッグ)：上記のように直接的に迅速化を図る制度ではなく、独占的販売権の付与、Prescription Drug User Fee (承認申請時の課金)の免除、開発費の税控除、研究費補助等のインセンティブによって開発を加速することが目的である。米国で年間患者数が20万人以内で、販売後5年以内で開発費用を回収する見込みがない「稀少疾患で、有効な標準療法に乏しい疾患(ステージ)であることが条件となる。標準療法の無くなった段階での多くのがんが対象となり得る。

このような制度を活用することが製薬企業としては重要であり、review divisionとの交渉が重要となる。そのためには、競合製品の最新情報、ヒストリカル・コントロールとなる論文・発表の精査が必要であり開発の初期からの十分な検討と、その解釈に対するFDAの見解を確認しておくことが重要となる。

### 3. 法制度とそれに基づく審査

FDAの法的根拠は“The Food and Drug Act (1906)”から始まる連邦政府法に拠っているが、幾つかの法が審査過程に関連している。例えば前述のOrphan Drugは1983年のOrphan Drug Actにより、承認申請時のUser feeは1992年から5年間の有限立法が延長されて現在に至るPrescription Drug User Fee Act (PDUFA)によって規定されている。PDUFAによりFDAに入る収入は全収入の約半分であり、これにより人員の増加、電子システムの構築が可能となっている。一方、PDUFAにより上述のpriority reviewが規定されている。

具体的に記載された連邦政府の規則集としてCode of Federal Regulations (CFR)が発出されている。治験・承認に関する規則はタイトル21にほぼまとめられている。FDAの決定として法的拘束力があるのは法(Act)とCFRであり、決定等を通知する文書には根拠となるAct, CFRの条項が通常記載される。CFRではInternational Conference on Harmonisation (ICH)の進展により、当該箇所をICHの内容を反映するように変更がなされてきている。しかし、CFRにおいては“Adverse Event”という用語は使用されているが、その定義は明記されておらず“Guidance”に記載されていたり、また、“Adverse experience”はCFRで定義が記載されているが、過量投与、薬剤の乱用あるいは離脱症状を含める等ICHとは必ずしも一致していない<sup>3)</sup>。また、“GMP”ではなく、以前から用いられている“current GMP (cGMP)”が依然として使用されている等の差異が認められる。CFRは審査面にも触れられており、第一相試験での“clinical hold”の要件は、“FDA may place a proposed or ongoing Phase 1 investigation on clinical hold if it finds that:(i) Human subjects are or would be exposed to an unreasonable and significant risk of illness or injury; (ii) The clinical investigators named in the IND are not qualified by reason of their scientific training and experience to conduct the investigation described in the IND; (iii) The investigator brochure is misleading, erroneous, or materially incomplete; or (iv) The IND does not contain sufficient information required under 312.23 to assess the risks to subjects of the proposed studies. (21CFR312.42)”のように詳細に記載されている。これは一例であるが、審査官としての業務遂行上CFRの熟読は必須とされており、逆に言えばCFRを理解することによって審査の法的な基盤と内容が理解できることとなる。

医薬品開発の技術的進歩の速度は著しく、新たな治療法開発に伴い、その実施方法や評価方法が問題となることがある。このような場合にFDAでは、FDAの考え方を示す資料として“Guidance”を発出する<sup>4)</sup>。これは製薬企業向けである“Guidance for Industry”あるいは製薬企業とFDAのスタッフ向けである“Guidance for Industry and FDA Staff”がタイトルにつけられるので対象を判別することができる。審査官は、通常この“Guidance”の記載に従って審査を行うが、この“Guidance”は、法的効力はないのでスポンサーは資料の収集や解釈あるいは独自の研究成果をもってFDAに対して実際の審査において“Guidance”の内容について反論することは可能である。抗がん剤の審査に関連した“Guidance”の例としては、“Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics”, “Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims”, “Clinical Considerations for Therapeutic Cancer Vaccines”を挙げることができる。

#### 4. 審査情報の収集

“Drugs@FDA” は、承認医薬品の概要や承認・添付文書履歴が掲載されているが<sup>9)</sup>、“Approval History, Letters, Reviews, and Related Documents”の項では“Review”として各審査官の審査報告書が掲載されているものがある。最近では審査報告書のフォーマットも統一され、目的とする情報を検索しやすくなっており、審査の方法あるいは解釈についても情報の収集を行うことができる。また前述の advisory committee はスポンサーと FDA のプレゼンテーションのスライドあるいは議事録も公開されている<sup>9)</sup>。このような手段で入手できる情報の例としては、肺癌の第一選択療法としてのエルロチニブを挙げることができる。従来、抗がん剤の生存期間の延長は最低一ヶ月程度が患者にとって意義のある期間であり、承認に際しては必要だろうとされていた。ところが、エルロチニブはゲムシタビンとの併用療法で約2週間の生存期間の延長で肺癌の一次療法として承認されている。この承認には advisory committee での検討が大きな影響を与えており、議事録によれば新たな選択肢の必要性に関する委員の意見がその根拠となっていたことがわかる<sup>7)</sup>。

#### 結語

米国 FDA での抗がん剤の審査は、組織、法・ガイドライン及び関連した各種制度によって影響を受けている。これらを理解し、最新の審査報告書あるいは advisory committee の資料等を精査することにより審査の実際を類推することが可能であり、医薬品開発において非常に重要な情報であり活用することが勧められる。

#### 文 献

- 1) <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm271501.htm>
- 2) <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm091745.htm>
- 3) 21 CFR 310.305, 314.80, 600.80
- 4) <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
- 5) <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>
- 6) <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/default.htm>
- 7) <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cder05.html#OncologicDrugs>



がん患者の **サイコロジスト編**  
こころに寄り添うために  
**サイコオンコロジーの基礎と実践**

編著 大木桃代  
(文教大学人間科学部心理学科教授)

真興交易(株)医書出版部

…66	サイコロジストへのメッセージ…69	
<b>第4節</b>	<b>肝臓がん・胆道がん・膵臓がん</b> ……………(大野秀樹)……………70	
1.	肝臓がん…70	2. 胆道がん…72
3.	膵臓がん…73	サイコロジストへのメッセージ…75
<b>第5節</b>	<b>肺がん</b> ……………(鯉淵智彦)……………76	
1.	肺がんの特徴…76	2. 肺がんの治療とその問題点…78
3.	実際の症例…80	サイコロジストへのメッセージ…81
<b>第6節</b>	<b>乳がん</b> ……………(武田泰隆)……………82	
1.	わが国の乳がん…82	2. 乳がんとは…82
3.	乳がんの症状…83	4. 乳がんの診断…83
5.	乳がんの治療…84	サイコロジストへのメッセージ…86
<b>第7節</b>	<b>血液がん</b> ……………(加藤せい子・高橋 聡)……………87	
1.	血液の概要と臨床上的特徴…87	2. 各疾患に対する治療法と成績…88
3.	各疾患における治療合併症と治療に際しての注意点…90	サイコロジストへのメッセージ…91
<b>第8節</b>	<b>その他のがん</b> ……………(長村文孝)……………92	
1.	脳腫瘍…92	2. 泌尿器系のがん(腎がん, 膀胱がん, 前立腺がん)…93
3.	婦人科のがん(子宮頸がん, 子宮体がん, 卵巣がん)…94	サイコロジストへのメッセージ…95
<b>第9節</b>	<b>小児がん</b> ……………(海老原康博)……………96	
1.	小児がんの疫学…96	2. 小児がんの特徴…96
3.	小児がんの治療…97	4. 小児がん診療の特徴…99
	サイコロジストへのメッセージ…100	
<b>第10節</b>	<b>精神医学の知識</b> ……………(山科 満)……………101	
1.	代表的な精神症状…101	2. サイコロジストにも必要な精神科薬物療法の知識…104
	サイコロジストへのメッセージ…106	
<b>第11節</b>	<b>緩和ケア</b> ……………(伊藤哲也・岩瀬 哲)……………108	
1.	緩和ケアとその現状…108	2. 疼痛コントロールの標準的手法…109
3.	緩和ケアの特徴的な病態…109	サイコロジストへのメッセージ…112
<b>第12節</b>	<b>がん関連の臨床研究</b> ……………(長村文孝)……………114	
1.	「臨床研究」, 「臨床試験」とは…114	2. 臨床研究とガイドライン等…115
3.	がんにおける予防の臨床試験…115	4. がん診断の臨床試験…116
5.	がんの治療法の臨床試験…116	サイコロジストへのメッセージ…117
<b>第3章 絶対に必要な看護学の基礎知識</b> ……………118		
<b>第1節</b>	<b>総論</b> ……………(武村雪絵)……………118	
1.	知っているようで知らない看護の仕事…118	2. 看護の役割・目的…118
3.	看護の仕事の実際…119	4. 看護のプロセス…121
	サイコロジストへのメッセージ…121	
<b>第2節</b>	<b>固形がん</b> ……………(小粥美香)……………123	
1.	固形がんの治療と経過…123	2. 手術療法と看護…124
3.	薬物療法と看護…127	4. 放射線療法と看護…128
5.	外来看護…129	サイコロジストへのメッセージ…130