

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¹⁾。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²⁾。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等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での審査の大きな流れを示す。

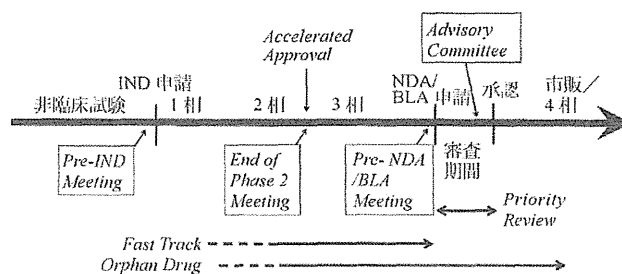


図1 FDAにおける審査の流れ

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、臨床上の有用性、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の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³⁾。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⁴⁾。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⁵⁾、“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⁶⁾。このような手段で入手できる情報の例としては、膵がん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膵がん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⁷⁾。

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態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>

病院

H O S P I T A L S

7

2014 July
Vol.73 No.7

先端医療と 病院



●レポート

事故調査委員会の
運営手法の一例
ロンドン・プロトコルの方法論



●グラフ

天理よろづ相談所病院

●連載

医療計画・地域医療ビジョンと
これからの病院マネジメント NEW

医療者からみた高齢者の「こころとからだ」 NEW

世界病院史探訪

病院のお悩み相談室

リレーエッセイ

●アーキテクチャー

国家公務員共済組合連合会
浜の町病院



2014
年度版

利用者の視点で一覧できる、
だから必要な医療・福祉サービスが
見つかる! わかる! 活用できる!

医療・福祉サービスを利用者の生活場面に沿って解説したガイドブックの2014年度版。
最新情報をフォローし、医療・福祉制度がより理解しやすくなるように解説を見直し、大幅刷新!
全国共通で利用頻度の高い制度から地域によって異なるサービス例まで、幅広く網羅しています。
利用者からの相談に素早く、より確実に対応するための医療・福祉関係者必携の1冊。

医療福祉 総合ガイドブック

編集 NPO法人日本医療ソーシャルワーク研究会

編集代表 村上 須賀子/佐々木 哲二郎/奥村 晴彦



目次

- I 社会保障のしくみ
- II 医療サービス
- III 生活費としごと
- IV 高齢者サービス
- V 障害児・者サービス
- VI 家庭・児童(子ども)のために
- VII 自然災害等にあった人のために
- VIII 社会資源活用とソーシャルワーク

資料編

●A4 頁312 2014年 定価: 本体3,300円+税 [ISBN 978-4-260-01955-2]



医学書院

〒113-8719 東京都文京区本郷1-28-23

[販売部] TEL: 03-3817-5657 FAX: 03-3815-7804

E-mail: sd@igaku-shoin.co.jp http://www.igaku-shoin.co.jp 振替: 00170-9-96693

携帯サイトはこちら



定価: (本体2,900円+税) 雑誌 07613-07



4910076130746
02900

0497

グラフ

医療と教理の融合で「陽気ぐらし」を目指す——天理よろづ相談所病院

0504

アーキテクチャー

国家公務員共済組合連合会 浜の町病院◎安川 智・四井 智之
From Hospital ◎一宮 仁

0511

世界病院史探訪

ザルツブルクにある2つのシュピタール◎石田 純郎

特集

先端医療と病院

0513

巻頭言

◎松田 晋哉

0514

先端医療と生命倫理

◎樋口 範雄

0519

先進医療制度——医療保険制度における先端医療へのアクセス確保と評価

◎笠原 真吾

0524

先端医療の医療経済学的評価

◎池田 俊也

0528

産業政策としての先端医療

◎田倉 智之

0534

中部先端医療開発円環コンソーシアム

◎石黒 直樹・水野 正明

0540

トランスレーショナルリサーチの重要性

◎長村 文孝

0545

先端医療開発研究の中でCRCの果たすべき役割

◎今井 康人・金子 周一

トランスレーショナルリサーチの重要性

長村 文孝

東京大学医科学研究所先端医療研究センター先端医療開発推進分野教授

key words アカデミア発 橋渡し研究加速ネットワークプログラム NIH 基礎研究 開発型

医薬品開発の動向

2004年に米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration ; FDA) は “Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products” を発出した。この中で、図1に示すように医薬品開発への投資額は製薬企業および政府の開発機関である米国立衛生研究所 (National Institute of Health ; NIH) とともに年々増加しているにもかかわらず、図2に示すようにFDAで承認申請が受理される (承認ではない) 数が医薬品・生物製剤ともに減少していた。先の白書はこれに対して非常な危機感を示し、規制当局の側から開発を促進する対応策を打ち出していく意図が込められていた。

一方、このころより、製薬業界では「2010年問題」への対応が大きな問題となっていた。これは、売り上げの上位に位置する医薬品の多くが特許切れを迎えるが、それにとって

代わる大型の新薬開発が進んでいないため、経営上大きな危機を迎えるというものであった。表1は2002年と2012年の医薬品の世界売り上げトップ10を示したものである。2002年は、2位に赤血球造血刺激因子でバイオ製剤であるエリスロポエチン製剤が入っているが、その他は化合物の薬物作用を探索するスクリーニング等により開発された医薬品であった。また、その多くは「2010年問題」に含まれる特許切れを迎えていた。2012年になるとトップ10の医薬品は全て入れ替わっているが、特に注目する点として、6品目が特定の作用機序に関与する分子をターゲットとした分子標的療法薬であり、そのうち5品目が抗体であったことが挙げられる。ヒュミラ®とレミケード®の作用機序は関節リウマチ等の原因であるTNF α の過剰生産に対して抗体でTNF α を阻害することであり、エンブレル®はTNFが結合する受容体とヒト免疫グロブリンのFc部分から構成されており、TNF

が細胞表面の受容体と結合することを阻害する。リツキサン®はB細胞性リンパ腫ではリンパ腫細胞表面にCD20が発現していること、ハーセプチン®は乳がん等でHER2が過剰発現している場合が多いことに注目し、悪性細胞で発現している分子に抗体が結合し障害を与えることが作用機序である。固形がんでは血管新生による腫瘍の増殖が認められるが、アバスタチン®は血管新生を促進する分子であるVEGFの作用を阻止する抗体として開発された。いずれも基礎研究での発見に注目し、医薬品として抗体あるいは受容体制剤として開発されている。

トランスレーショナルリサーチ (Translational Research ; TR) は、基礎研究の成果を初期臨床試験の段階まで臨床応用することが1つの定義である。抗体薬や受容体薬の開発は基礎研究の成果を基になされており、TRの代表といえる。新たな医薬品開発の方策としてTRは重要視されるようになり、各国の医薬品開発



図1 米国における製薬企業の開発費とNIH予算の増加状況
出所：FDA：Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products, 2004

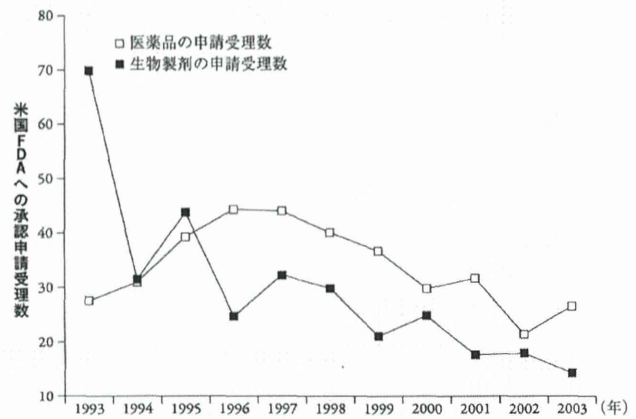


図2 米国FDAでの医薬品・生物製剤の承認申請受理数
出所：FDA：Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products, 2004

競争の大きな柱に成長している。本稿では、このように大きな役割を果たすようになったTRの意義と今後の課題について述べる。

基礎研究と臨床をつなぐトランスレーショナルリサーチの意義

TRは、欧米では“From bench to bedside”とも呼ばれ、日本でも基礎研究と臨床をつなぐ「橋渡し研究」とも呼ばれる。従来の医薬品開発では、有効性分を含んでいそうな材料の探索、そこからの化合物の収集、そして新規化合物の薬効を見極めるスクリーニングを経て候補物を選択することが主流であった。一方、近年ではヒトゲノム解析計画により人間の設計図とも呼べる全ゲノム配列が明らかとなり、また、疾患の発症機序や病態の特徴に關与するメカニズムが分子生物学的に急速に明らかとなってきている。このような知見を基にして治療手段を考案し、臨床開発を進めるのがTRである。そのため、開発のアプローチは抗体に留まらず、核酸医薬、再生・細胞療法、

表1 医薬品世界売り上げランキング

順位	2002年			2012年		
	商品名	薬効	売上	商品名	薬効	売上
1	リピトール	高脂血症薬	8,507	ヒュミラ	TNF α 抗体	9,603
2	エボジェン/ブクロリット/エスポー	エリスロポエチン	6,675	レミケード	TNF α 抗体	9,071
3	ゾコール/リボバス	高脂血症薬	5,580	エンブレル	TNF受容体	8,476
4	タケブロン/プレバシッド	抗潰瘍薬	4,695	アドエア/セレタイド	吸入喘息薬	8,216
5	プリロセック/オメプラール	抗潰瘍薬	4,687	クレストール	高脂血症薬	7,430
6	ノルバスク/アムロジン	降圧薬/Ca拮抗薬	4,174	リツキシサン	抗CD20抗体	7,227
7	メバロチン/プラバコール	高脂血症薬	3,755	ランタス	インスリン製剤	6,555
8	ジブレキサ	統合失調症薬	3,689	ハーセプチン	抗HER2抗体	6,444
9	パキシル/セロクサット	抗うつ薬 (SSRI)	3,297	アバスタチン	抗VEGF抗体	6,307
10	セレブレックス	抗炎症薬 (Cox2阻害)	3,150	ジャスビア	糖尿病薬	6,208

売上は単位百万ドル。■は分子標的薬を示す。
出所：セジテム・ストラテジックデータ(株)ユート・プレーン事業部

遺伝子治療等多岐にわたる。また、化合物の選択も、鍵となる重要な分子に作用する候補分子としてスクリーニングを行ったり、立体構造と親和性から候補物質のスクリーニングを行ったりするなど変化している。

1. 基礎研究を担うアカデミア

TRの基となる基礎研究の主体は、実際には大学等のアカデミアである。製薬企業側からも「産業側は自社シーズ主体に創薬研究を行い製品を作り出すといういわゆる『自前主義』のビジネスモデルは既に断念し、オープンイノベーションの旗印の