

Ⅲ. 分担研究報告書 (間宮 弘晃)

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」

分担研究報告書

米国における Accelerated Approval（迅速承認）制度に関する研究

研究分担者 間宮弘晃（国際医療福祉大学薬学部准教授）

研究要旨

本分担研究では、米国の迅速承認制度に係る実態の調査を行うとともに、米国と日本の承認時期の比較を行うことで、医療ニーズの高い医薬品等の迅速な国内導入に向けた課題の検討を行うことを目的として調査を行った。その結果、米国における迅速承認制度は比較的適切に運用されており、ほとんどの適応の迅速承認は、迅速承認時の承認条件で課された試験デザインに従って検証的試験を実施し、通常承認に移行するとともに、検証的試験が不十分な適応は迅速承認の取り下げが行われていることが示された。日本では、米国で迅速承認された適応の半数以上が日本でも承認されている。一方で、日本で未承認の医薬品もまだ多くあり、日本で承認されていたとしても米国の迅速承認から日本の承認までの期間にラグがあることから、日本の承認制度の見直しも含め、多角的に対策を講じていく必要がある。

A. 研究目的

我が国では、2019年の薬機法改正により条件付き承認制度が導入され、検証的臨床試験（第Ⅲ相試験）の実施が困難な医薬品においてその試験の実施を免除して承認できる制度が導入されている。しかし、その適用は、実質的には、探索的試験（第Ⅱ相試験など）において医学的に確立したサロゲートマーカーにより顕著な結果が得られている場合に限定されており、これまで適用された品目は数品目に限られる。他方、米国では、検証的試験が実施される前にサロゲートエンドポイント（代替評価指標）の結果に基づいて画期的な新薬を承認する Accelerated Approval（迅速承認）制度の活用が進んでおり、1992年の制度化以降、約300品目（適応）

に対して適用されている。しかし、米国の迅速承認制度については、適用品目の経時的な集計等を中心とした論文はいくつか公表されているが、個別品目の詳細や他国制度との比較に係る分析は行われていない。

また、日本では2022年8月から開始された「医薬品の迅速・安定供給実現に向けた総合対策に関する有識者検討会」において、革新的医薬品や医療ニーズの高い医薬品の日本への早期上市等の実現などに向けて幅広い観点で議論がなされ、2023年6月にとりまとめられた報告書では、薬事承認の在り方等に関係する課題も指摘されている。

こうした背景から、本分担研究では、米国の迅速承認制度に係る実態の調査（承認時の根拠資料、付される条件及び条件への対応状

況、取り消しとなる場合の要件など)の整理を行うとともに、米国と日本の承認時期の比較を行うことで、医療ニーズの高い医薬品等の迅速な国内導入に向けた課題の検討を行うことを目的とした。

B. 研究方法

米国 FDA の CDER において Accelerated Approval (迅速承認) 制度で承認された医薬品を、制度開始の 1992 年 12 月から 2023 年 3 月末までの期間、FDA のウェブサイトを用いて調査した。特定された医薬品について、Drugs@FDA を用いて Approval Letter、審査報告書、添付文書の情報を調査した。同時に、迅速承認された日付や通常承認された日付も調査した。迅速承認時の臨床試験およびその後の検証的試験については、審査報告書等から対象とする適応症、試験デザイン(試験相、無作為化の有無、盲検化の有無、症例数および主要評価項目等)の情報を抽出した。臨床試験のデザインの情報が FDA のウェブサイトから得られない場合は、ClinicalTrials.gov に掲載された臨床試験情報を使用した。なお、承認のために複数の試験が提出された場合は、試験相が後期の試験を選択し、試験相が同じ場合は、臨床的なベネフィットにより関連する評価項目や試験デザインに基づいて試験を選択した。その他、迅速承認の取り下げの情報については、政府広報や当該製造販売業者のプレスリリースを参照した。

米国と日本における医薬品(適応)の承認のタイムラインを比較するために、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)および日本製薬工業協会(JPMA)のウェブサイトを用いて日本における承認状況および承認日を調査し、結果を整理した。

C. 研究結果

①迅速承認/取り下げの品目

米国において 1992 年 12 月から 2023 年 3 月までに迅速承認された適応は 295 件であった。その内訳は、感染症 53 件(18%)、悪性腫瘍 203 件(69%)、その他 39 件(13%)であった。年代別では、1990 年代、2000 年代、2010 年以降で、それぞれ 40 件(14%)、61 件(21%)、194 件(66%)であった。迅速承認された 295 件のうち、161 件(55%)は検証的試験の結果迅速承認が通常承認に移行され、35 件(12%)は迅速承認が取り下げられた。通常承認への移行にかかった期間は、平均 3.9 年(中央値 3.1 年)であり、取り下げまでにかかった期間は、平均 7.4 年(中央値 7.3 年)であった。取り下げの理由としては、検証的試験の失敗が 17 件、他剤の台頭や会社都合による試験の実施断念が 14 件であった。

②迅速承認時の承認条件

迅速承認された 295 件のうち、58 件(20%)の適応症では迅速承認の申請に利用された臨床試験の継続が求められており、残りの 237 件(80%)の適応症では新たな試験の実施が課されていた。後者の 237 件については、試験デザインについて、無作為化が 163 件(69%)、盲検化が 49 件(21%)、評価項目の指定が 143 件(60%)、最低症例数の指定が 30 件(13%)に課されていた。

③迅速承認の申請試験と検証的試験の特徴

迅速承認の申請で提出された臨床試験データ(295 適応症)及び通常承認へ移行する際に提出された検証的試験のデータ(161 適応症)が得られた。迅速承認の臨床試験のうち、無作為化されたものは 116 件(39%)、盲検化されたものは 76 件(26%)であった。一方、検証的試験のうち、無作為化されたものは 119 件(74%)、盲検化されたものは 57 例(35%)であった。

実薬群の症例数は、迅速承認の臨床試験では、件数の多いものから、78件(26%)が51~100例、77件(26%)が101~200例、45件(15%)が201~300例であった。一方、検証的試験における実薬群の症例数は、件数の多いものから、42件(26%)が101~200例、35件(22%)が201~300例、31件(19%)が301~500例であった。

抗悪性腫瘍薬の主要評価項目では、迅速承認の臨床試験では、奏効率(寛解率)が166件と最も多かったが、検証的試験ではProgression Free Survival (PFS)が55件と最も多かった。

④米国の迅速承認と比較した日本の承認状況

米国で迅速承認された295件の適応のうち、日本で承認されていた適応は170件(58%)、日本で承認されていない適応は125件(42%)であった。日本で承認された適応は、疾患領域別に、感染症28件、悪性腫瘍124件、その他が18件であった。

米国の迅速承認された日及び通常承認へ移行した日とと比較した日本の承認時期について、日本で承認された170件のうち、18件は米国の迅速承認より前に日本で承認されており、102件は米国で迅速承認されてから通常承認に移行するまでの間に日本で承認されており、残りの46件は、米国で通常承認に移行した後に日本で承認されていた。なお、4件の適応症については、日本で承認が必要とされず、添付文書の改訂により対応されていた。

日本に先行して米国で迅速承認された148件の適応について、米国の迅速承認から日本の承認までの期間は平均1157日(中央値809日)であった。このうち、米国で迅速承認されてから通常承認に移行するまでの間に日本で承認された102件の適応については、米国の迅速承認から日本の承認までの期間は平均782日(中央値517日)であった。

D. 考察

本分担研究では、1992年から2023年に米国で実施された迅速承認の臨床試験およびその後の検証的試験の特徴を検討し、臨床試験デザインの観点から市販後の要件の現状を明らかにするとともに、米国と日本の承認タイムラインを比較することにより、日本の承認制度の改正に向けた提言を行うことを目的として調査を行った。米国で迅速承認された適応については、半数以上が通常承認に移行しており、検証的試験が不十分な適応については、迅速承認の取り下げが行われていた。

迅速承認を通常承認に移行させるためには、迅速承認時に課された承認条件を満たす必要があるが、約70%の適応で検証的試験として無作為化試験が課されていたところ、実際に約70%で無作為化試験が実施されていた。また、検証的試験では、迅速承認の臨床試験と比較して症例数が増加し、ほとんどの第II相試験が第III相試験へ進んでおり、臨床試験デザインが迅速承認時に課された要件を満たしていることが確認された。

上記の結果は、米国の承認システムが比較的良好に運用されていると示した過去の研究の結果と一致しているものの、米国の迅速承認制度には欠点がないわけではない。例えば、抗悪性腫瘍薬のPFSなどの代替エンドポイントを用いた承認の賛否や、検証的試験の実施が遅れたにもかかわらず、一部の迅速承認された医薬品が長期間にわたって販売されていたことなどが議論されている。そのため、法改正によるFDAの権限の強化や、抗悪性腫瘍薬のガイドラインが策定されるに至っている。

日本の状況について、米国で迅速承認された適応の約60%が日本でも承認されているが、残りの約40%は未承認となっている点は無視できるものではない。また、日本で承

認された米国の迅速承認の適応の多くは、米国で迅速承認されてから通常承認に移行されるまでの間に承認されている。米国で通常承認に移行する前に半数以上が日本で承認されているため、日本の承認が迅速であるという意見があるかもしれないが、米国で迅速承認されてから日本で承認されるまでのラグは平均約3年あり、これも無視できる期間ではない。そのため、日本における未承認の医薬品の数を減らすとともに、その承認のラグを減らすために、従来より政府によりドラッグラグ・ロスに対する取り組みが行われているものの、更なる取り組みが求められる。これらは、臨床試験の実施が困難な疾患等に対する日本の迅速承認制度の見直しや、国際共同治験を実施するための環境整備、日本の新薬開発に支障をきたさないようにするための薬価制度等を通じた市場環境の整備などを通して行っていくことが求められる。

E. 結論

米国における迅速承認制度は比較的適切に運用されており、ほとんどの適応の迅速承認は、迅速承認時の承認条件で課された試験デザインに従って検証的試験を実施し、通常承認に移行するとともに、検証的試験が不十分な適応は迅速承認の取り下げが行われていることが示された。

日本の観点では、米国で迅速承認された適応の半数以上が日本でも承認されているが、日本で未承認の医薬品もまだ多くある。さらに、日本で承認されていたとしても米国の迅速承認から日本の承認までの期間にラグがあることから、日本の承認制度の見直しも含め、多角的に対策を講じていく必要がある。

F. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

別添：米国 Accelerated Approval の実態調査

米国Accelerated Approval 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)

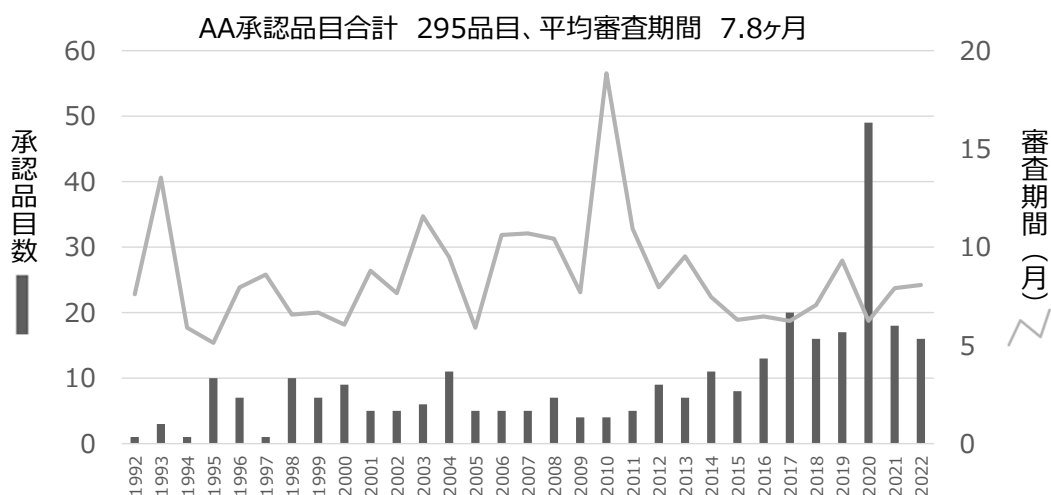
■ 情報ソース(いずれも公表資料)

- 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

1

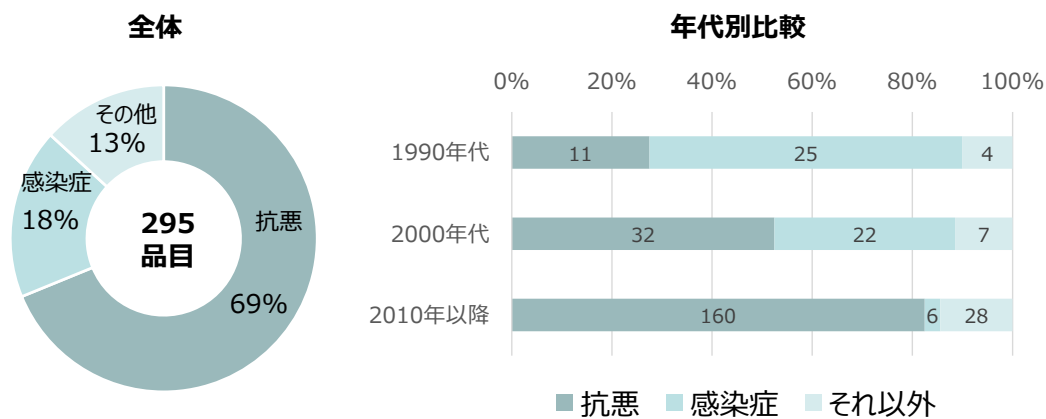
AA承認品目数、審査期間の推移

- 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

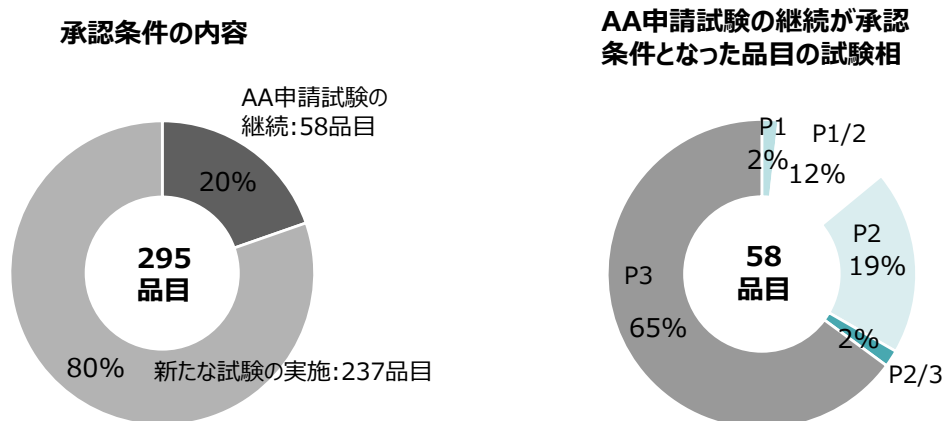
- 当初は感染症（抗HIV薬）が多かったが、近年は抗悪性腫瘍薬が多くを占めている。
- それ以外の希少疾病用医薬品などの割合も徐々に増えている。



3

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。



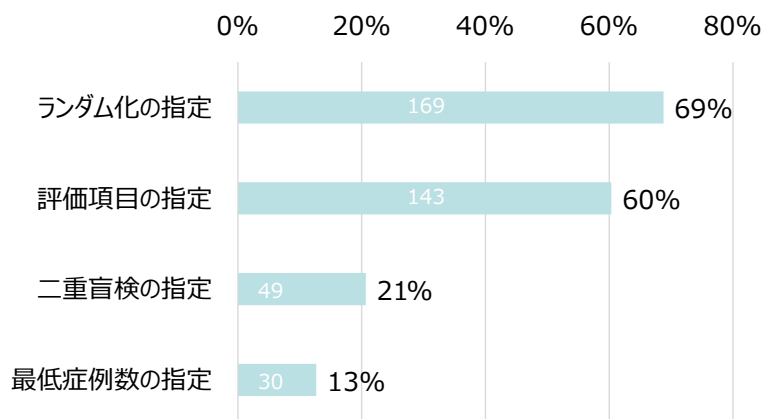
24

4

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。

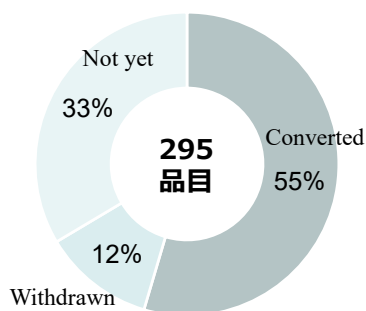
新たな試験が課された237品目の試験デザイン条件（重複あり）



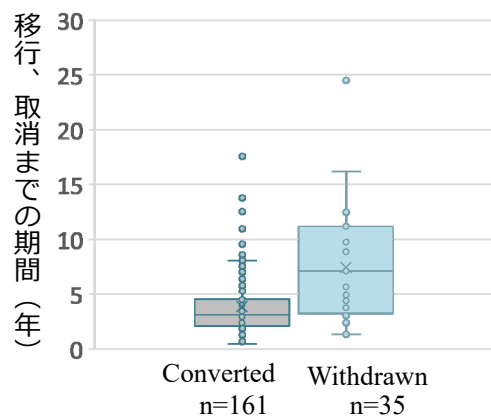
5

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）



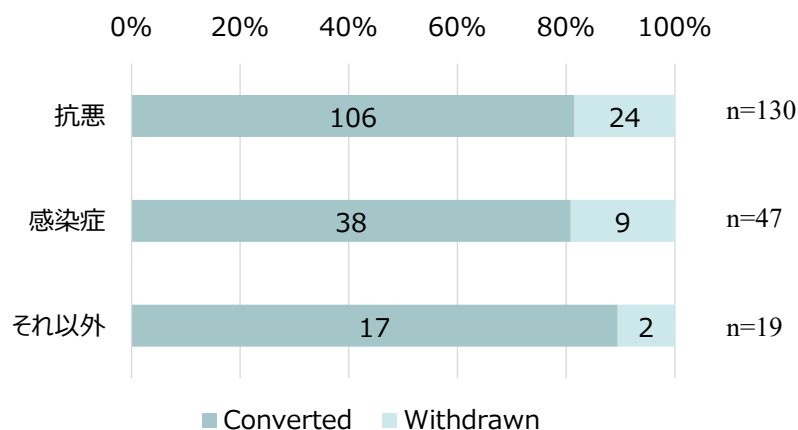
平均期間 3.9年 7.4年
 中央値 3.1年 7.3年

25

6

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。



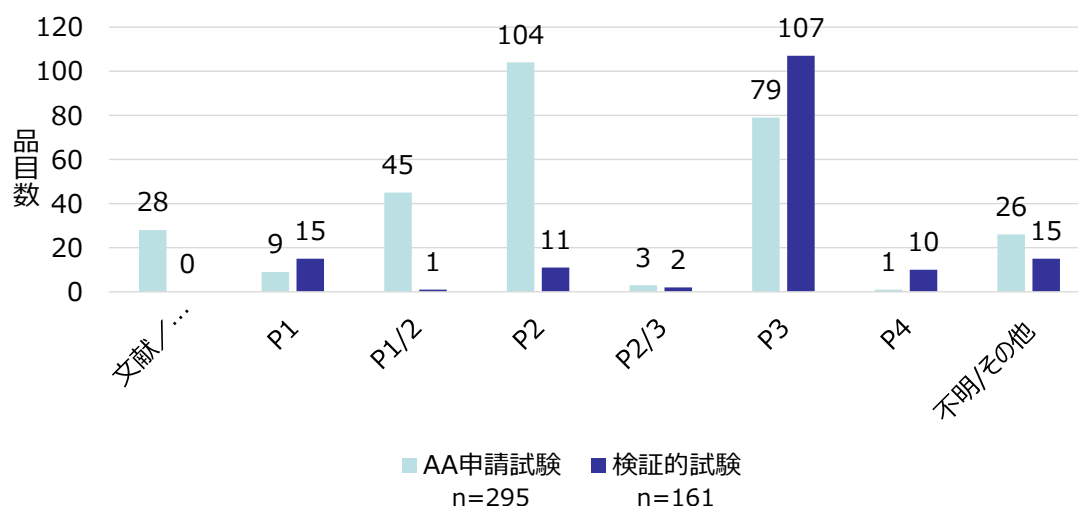
Converted : 正式承認へ移行
Withdrawn : AA承認の取消

7

AA申請試験と検証的試験の比較

①試験相

- AA申請時に実施されていた試験は、Phase2試験、Phase3試験の順に多い。
- 正式承認移行時に提出された検証的試験は、Phase3試験がほとんどを占める。



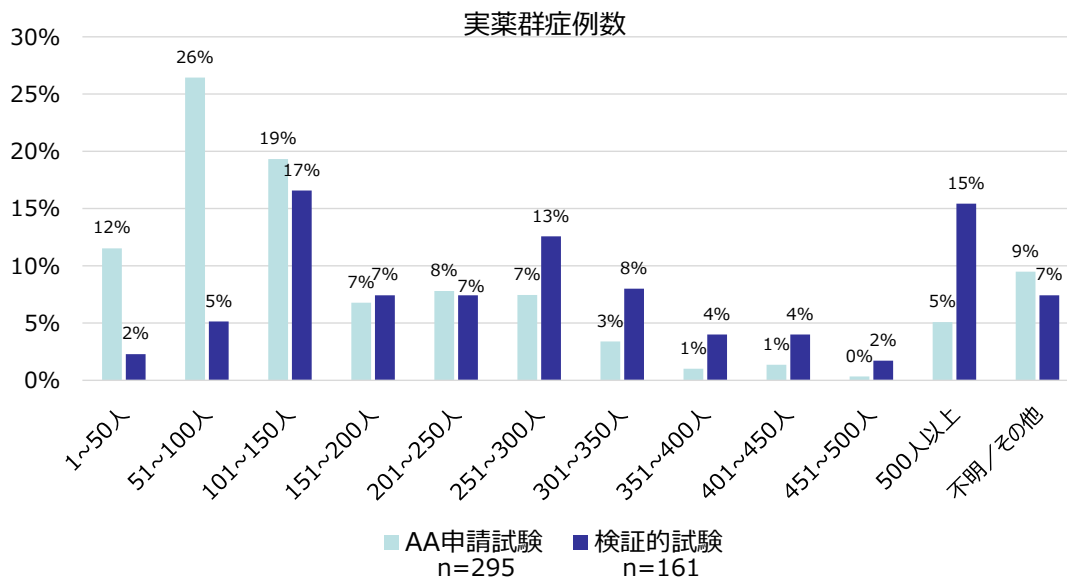
26

8

AA申請試験と検証的試験の比較

②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。

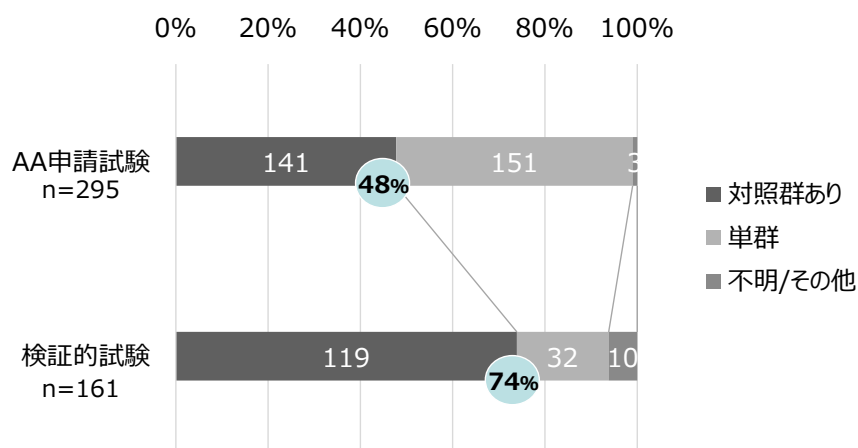


9

AA申請試験と検証的試験の比較

③対照群の有無

- AA申請試験では約5割が、検証的試験では約7割が対照群を置いた試験を実施している。



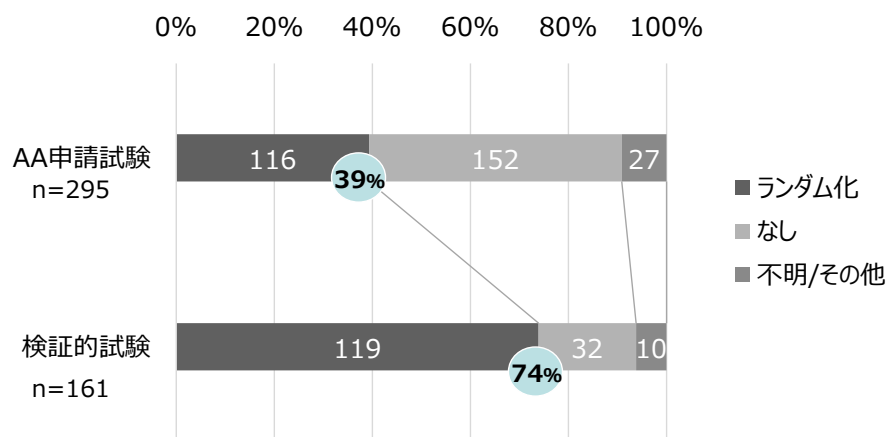
27

10

AA申請試験と検証的試験の比較

④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。

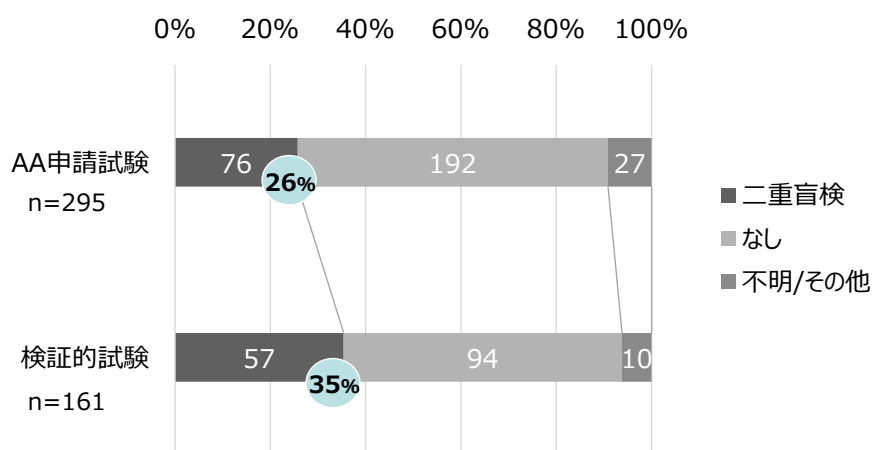


11

AA申請試験と検証的試験の比較

⑤二重盲検化の有無

- AA申請試験では26%が、検証的試験では35%が二重盲検化試験を実施している。



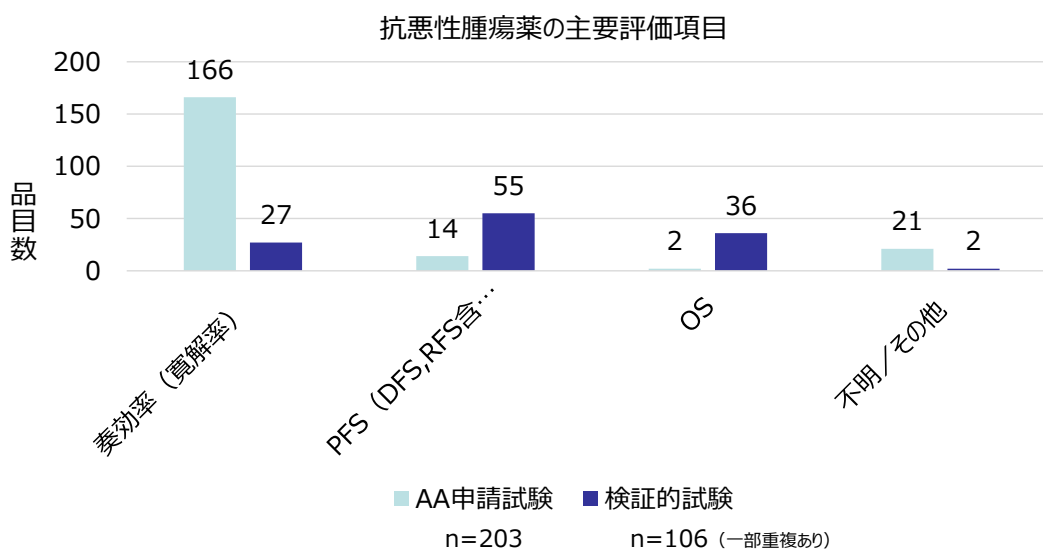
28

12

AA申請試験と検証的試験の比較

⑥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。



13

AA申請試験と検証的試験の比較

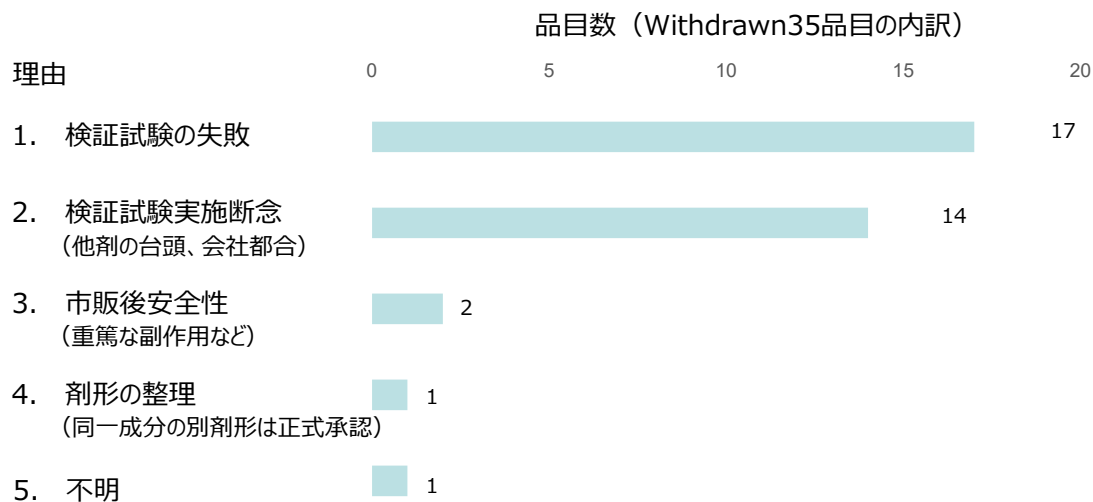
⑦主要評価項目(抗悪性腫瘍薬以外)

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、試験中 移植・死亡率	

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。



15

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。

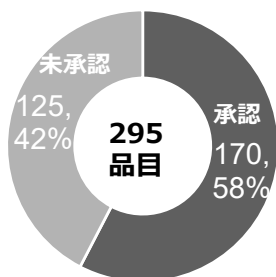
公開情報がないため推定の域を出ないが、上記のいくつかの要因で正式承認されたと思われる。

米国のAA承認と日本の承認

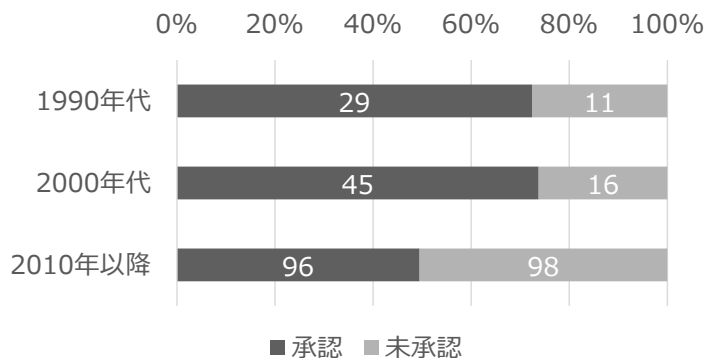
- AA承認された品目の半分以上は日本でも承認されている。
- 2009年以前の品目が7割程度、2010年以降の品目が5割程度承認されている。

※日米で臨床試験の申請パッケージが同じと限らない点に注意

AA承認品目の
日本での承認の有無



年代別比較



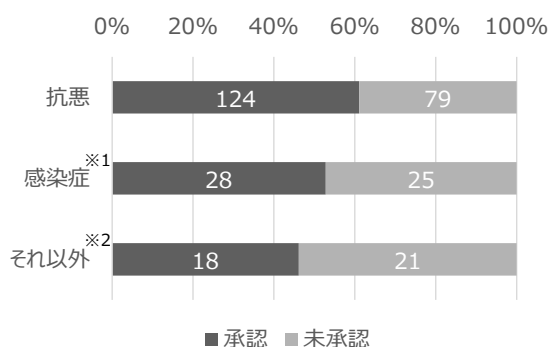
17

米国のAA承認と日本の承認

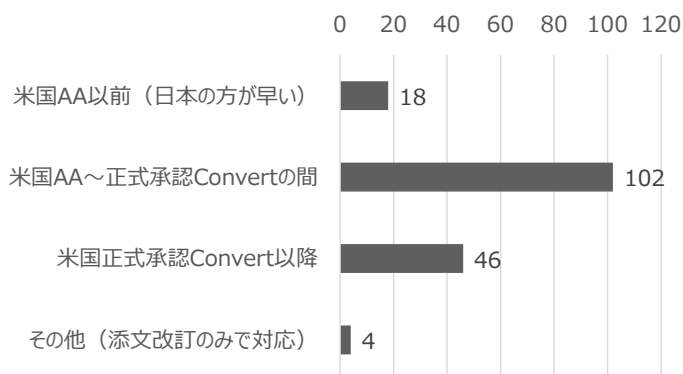
- 抗癌・感染症以外の分野の未承認の割合が多い。
- 米国AA後から米国で正式承認されるまでの間に日本で承認される品目が多い。

※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。

18

AAの取消品目のうち日本で製造販売中の品目

- AA承認が取り消された35品目のうち7品目が日本で製造販売を継続している。
※残る28品目のうち、27品目は承認されておらず、1品目は承認されたものの薬価削除(販売中止)済み

対象疾患	AA取消の理由	AA試験の対象	検証的試験の対象	AA承認年 (AA取消年)
急性骨髄性白血病	検証的試験(併用療法)の失敗	急性骨髄性白血病患者への単剤療法	急性骨髄性白血病患者への化学療法に対する上乗せ併用療法	2000 (2011)
非小細胞肺癌	検証的試験の失敗	化学療法で再発又は忍容性不良の進行非小細胞肺癌患者	化学療法で再発又は忍容性不良の進行非小細胞肺癌患者	2003 (2012)
炭疽菌 (2剤あり)	試験実施断念	炭疽菌(薬物動態試験のみ)	なし(実施されず)	2004,2004 (2017,2021)
乳がん	検証的試験の失敗	化学療法未治療の患者に対するパクリタキセルとの併用療法	化学療法未治療の患者に対するドセタキセルとの併用療法	2008 (2011)
末梢性T細胞リンパ腫	検証的試験の失敗	少なくとも1回の前治療歴を有する末梢性T細胞リンパ腫患者への単剤療法	CHOP療法に対する上乗せ併用療法	2011 (2021)
乳がん	検証的試験の失敗	PD-L1陽性に対するアルブミン懸濁型パクリタキセル(nab-PAC)との併用療法	PD-L1陽性に対するパクリタキセル(PAC)との併用療法	2019 (2021)