

第37回抗悪性腫瘍薬開発フォーラム
『アジアの中の日本の立ち位置～日本がリーダーになるために～』
2025年2月15日(土) 13:00～17:00



早期開発における日本の現状と課題 ～PMDAの視点から～

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
新薬審査第五部
小林 洋輔

演題発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業等はありません。

本発表は、発表者の個人的見解に基づくものであり、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の公式見解を示すものではありません。

ドラッグロスの現状

日欧米のドラッグラグ・ロスの状況

	承認済	未承認合計	未承認の内数 (品目数)	
			開発中	未着手
米国	136	7	3	4
欧州	86	57	26	31
日本	0	143	57	86 (品目)

日本国内未着手の品目内訳

ベンチャー発	希少疾病用医薬品 (オーファン)	小児用医薬品
56% (48品目)	47% (40品目)	37% (32品目)

※ロス86品目のうち、ベンチャー、オーファン、小児のいずれでもない品目は14品目 (16%)

- ※出典：PMDA、FDA、EMA の各公開情報、明日の新薬（株式会社テクノミック）をもとに医薬産業政策研究所にて作成、厚生労働省にて集計
 ※1：2016-2020年に欧米で承認されたNMEのうち、2022年末時点で日本では承認を受けていない品目を未承認として集計
 ※2：2023年3月時点で開発情報のない品目を国内開発の未着手として集計
 ※3：欧米の承認取得年が設立から30年以内で承認取得前年の売上が5億米ドル未満の開発企業をベンチャーとして集計
 ※4：欧米にてオーファンドラッグ指定を承認時までに受けた品目をオーファンとして集計
 ※5：2022年末時点で欧米で小児適応を取得した品目を小児として集計

2023年6月9日医薬品の迅速・安定供給実現に向けた総合対策に関する有識者検討会 報告書 参考資料より一部抜粋

抗悪性腫瘍薬

米国製品名	米国FDA又はEMA申請企業	ベンチャー	米国承認年	米国又は欧州での適応疾患	米国の薬事特例指定*	欧州承認年	欧州の薬事特例指定*	薬理作用
MARGENZA	MACROGENICS	○	2020	HER2乳がん	FT	Phase III	—	抗体依存性細胞障害作用 (抗HER2トモクローナル抗体)
DANYELZA	Y-MABS THERAPEUTICS	○	2020	神経芽細胞腫	BT、OR	Phase II	—	GD2結合モノクローナル抗体
QINLOCK	DECIPHERA PHARMACEUTICALS	○	2020	進行性消化管間質腫瘍 (切除不能または転移性GISTに対する二次療法)	FT、BT、OR	2021	OR	抗腫瘍作用 チロシンキナーゼ阻害作用
AYVAKIT	IMMUNOMED *1		2020	胃腸間質腫瘍	FT、BT、OR	2021	OR	抗腫瘍作用 チロシンキナーゼ阻害作用
TRODELVY	BLUEPRINT MEDICINES *2	○	2020	トリプルネガティブ乳がん	FT、BT	2021	AA	抗Trop-2 ADC
ASPARLAS	SERVIER PHARMA		2018	急性リンパ性白血病(ALL)	OR	情報無	—	アスパラギナーゼ受容体刺激作用
LUMOXITI	ASTRAZENECA AB		2018	有毛細胞白血病(HCL)	FT、OR	2021	OR	核酸合成阻害作用/ 二本鎖DNA切断作用/ 抗体薬物複合体
TOOKAD	STEBA Biotech S.A	○	—	前立腺がん	—	2017	—	細胞内呼吸障害作用・活性酸素生成作用

2023年9月20日中央社会保険医療協議会 薬価専門部会(第209回)薬-1より一部抜粋

- *1 BLUEPRINT MEDICINES の誤記
 *2 IMMUNOMEDの誤記

ドラッグラグの現状

【新有効成分含有医薬品】

	平成30年度	令和元年度	令和2年度	令和3年度	令和4年度	令和5年度
開発ラグ	0.7年 (0.7年)	0.5年 (0.4年)	0.5年 (0.5年)	0.3年 (0.3年)	0.4年 (0.4年)	1.3年 (1.2年)
審査ラグ	0.2年	0.1年	0.2年	0.1年	0年	0年
ドラッグ・ラグ	0.9年	0.6年	0.7年	0.4年	0.4年	1.3年

注1：（ ）の数値は、厚生労働省において開催された「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」における検討結果を受けて申請された品目を除いた場合の値を参考までに示したもの

注2：用語の定義は次のとおり。

- ・開発ラグ：当該年度に国内で新規承認申請された新薬について、米国における申請時期との差の中央値
- ・審査ラグ：当該年度（米国は暦年）における日米間の新薬の新規承認された総審査期間（中央値）の差
FDAのNew Molecular Entity (NME) Drug and New Biologic Approvalsに掲載されている品目から総審査期間（中央値）を算出した値を使用
- ・ドラッグ・ラグ：開発ラグと審査ラグの和

令和5年度に開発ラグが拡大した要因は以下の点が考えられる。

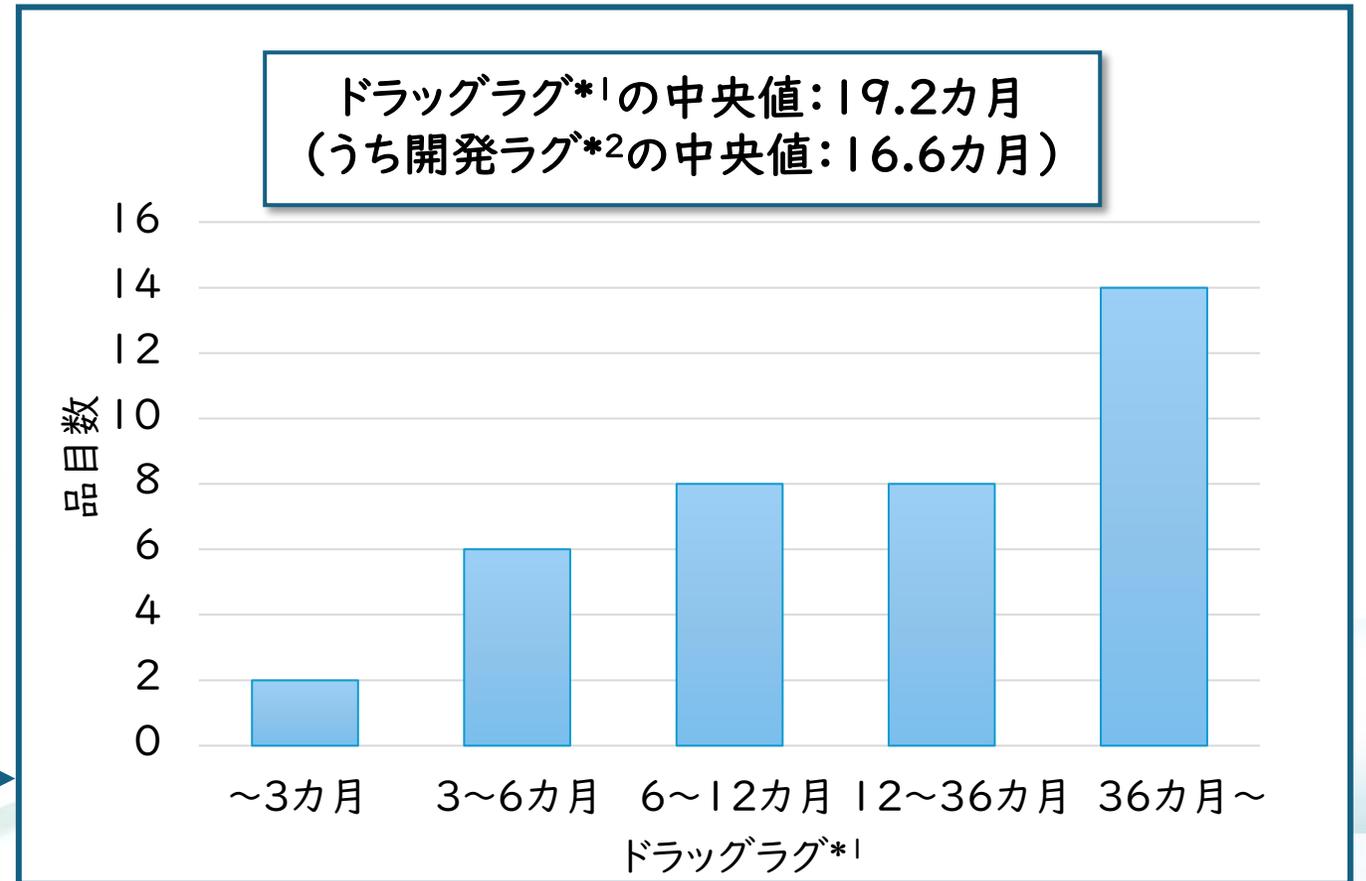
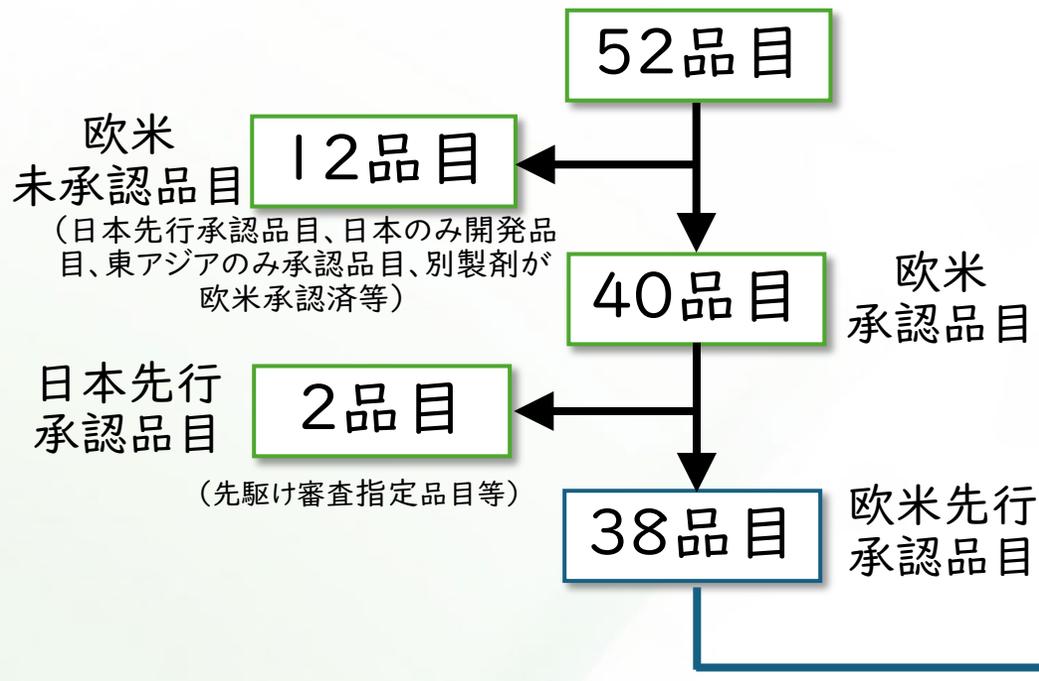
- 例年に比べて、承認申請された新有効成分含有医薬品の品目数が多く（56品目（対平成30年度比40%増））、また米国での承認申請後1年以上、日本で承認申請されなかった品目が増加した。
- 米国での承認申請から1年以上、日本で承認申請されなかった品目には次の特徴が認められた。
 - ✓ 企業再編による開発戦略の変更や「医療上の必要性の高い医薬品の未承認薬・適応外薬検討会議」での検討などの理由で開発された品目が含まれていた。
 - ✓ 海外で実施された主要な臨床試験の後に、日本単独で試験が実施された品目が多かった。

<https://www.pmda.go.jp/files/000272788.pdf>

ドラッグラグの現状（抗悪性腫瘍薬）

過去5年（2020～2024年）に国内で承認された抗悪性腫瘍薬のうち新有効成分含有医薬品

（2024/12/27時点の公開情報に基づく）



*1 欧州又は米国承認日のいずれかの早い日と本邦承認日との差

*2 欧州又は米国申請日のいずれかの早い日と本邦申請日との差

ドラッグラグ・ロスの解消に向けた取り組み

- ドラッグラグ・ロスの解消に向けて、日本オリジンの医薬品の創出の促進、海外のベンチャー企業等による開発を早期の段階から日本に呼び込むこと等が課題
- 現在、薬事制度、開発環境、経済環境等の観点から様々な解決策が検討・実施されている。

薬事制度

- 希少疾病用医薬品の指定のあり方
- 国際共同治験参加前の日本人第 I 相試験
- 海外開発先行品における日本人患者データ
- 薬事制度の情報発信 等

本日の内容

開発環境

- 治験のさらなる効率化 (エコシステム)
- FIH試験の実施体制の整備
- 国際共同治験の推進 (ワンストップサービス窓口)
- Single IRB、DCTの推進 等

経済環境

- 薬価制度
- 税制
- ベンチャー育成 等

希少疾病用医薬品の指定範囲の明確化

- 指定範囲の拡充、指定の早期化の観点から、指定要件の明確化等が行われ、通知された。

「希少疾病用医薬品等の指定に関する取扱いについて」の一部改正について(令和6年1月16日付け医薬薬審発0116第1号、医薬機審発0116第1号)

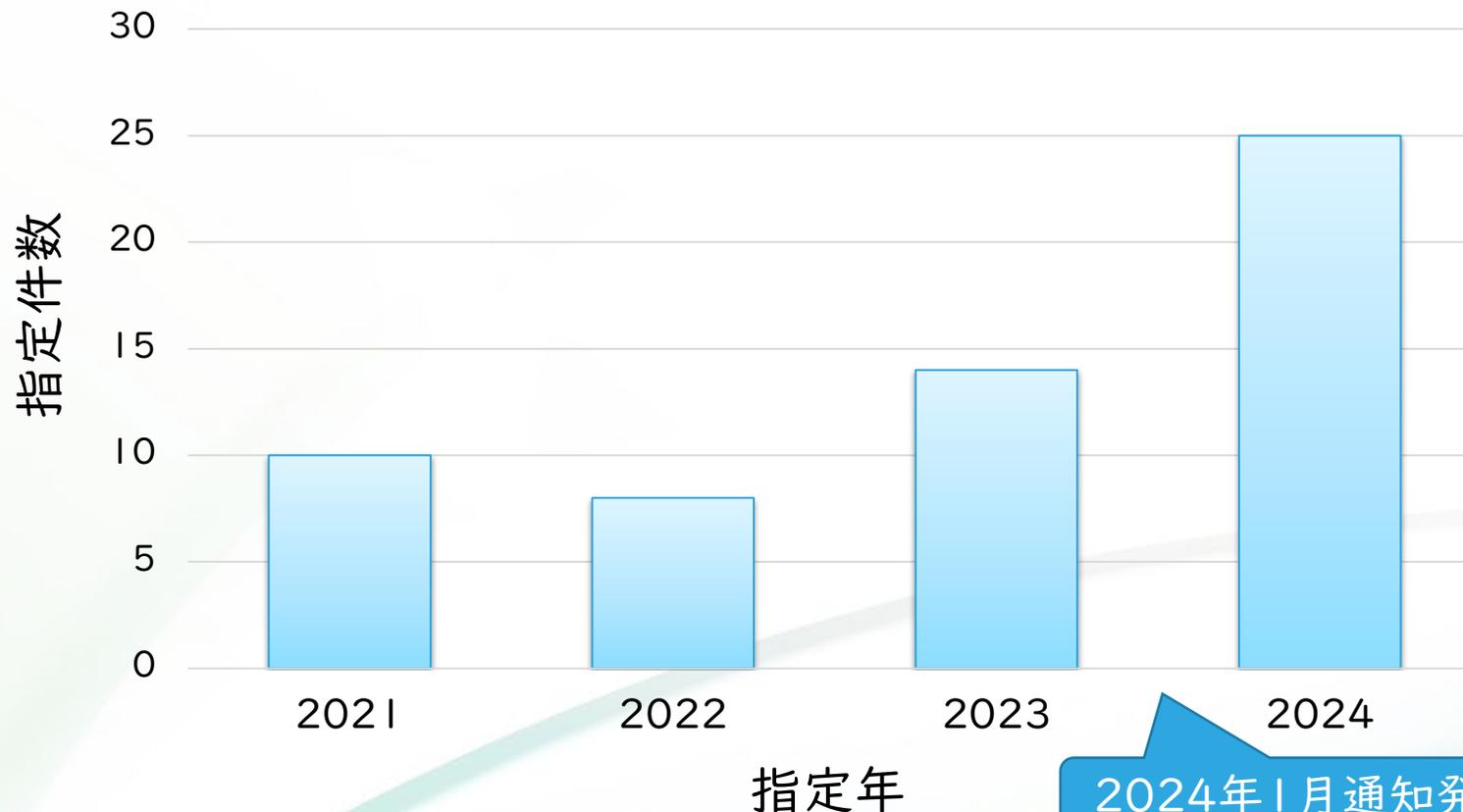
(指定要件の概要)

	改正後	改正前
対象者数	<ul style="list-style-type: none">本邦において5万人未満 (医学薬学上の明確な理由のない「輪切り」は原則として認めない。 一方、年齢層、治療体系、治療ライン等の医学薬学上の適切な根拠に基づき、高いアンメットニーズがありつつも開発が進んでいない範囲に限定した対象疾患に対して製造販売をしようとする場合は「輪切り」に該当しない。)指定難病の場合は難病法に規定する人数	<ul style="list-style-type: none">本邦において5万人未満 (医学薬学上の明確な理由のない「輪切り」は原則として認めない。)指定難病の場合は難病法に規定する人数
医療上の必要性	<p>重篤な疾病、かつ以下のいずれかに該当</p> <ul style="list-style-type: none">既承認薬等がない。既承認薬等はあるが、当該既承認薬等のみでは十分ではなく複数の選択肢が臨床的に必要とされている。既承認薬等はあるが、臨床試験の結果等に基づき当該既承認薬等と比較して高い有効性又は安全性が期待される。	<p>重篤な疾病、かつ以下のいずれかに該当</p> <ul style="list-style-type: none">代替する適切な医薬品等や治療方法がない。既存の医薬品等と比較して著しく高い有効性や安全性が期待される。
開発の可能性	<p>国内での開発を行うことのできる体制及び計画を有している。 具体的には、承認申請に至るまでに実施する予定の臨床試験の概観が明らかとなっていること。また、少なくとも初めて人に投与する臨床試験を実施するために必要な非臨床試験については概ね完了していること。</p>	<p>対象疾病に対して当該医薬品等を使用する理論的根拠があるとともに、その開発に係る計画が妥当である。</p>

近年の希少疾病用医薬品（抗悪性腫瘍薬）の指定状況

- 通知発出前と比較して指定件数が増加しており、今後も増加する可能性がある。

希少疾病用医薬品（抗悪性腫瘍薬）の指定年別の指定件数



国際共同治験参加前の日本人第 I 相試験

- 海外の特に新興バイオ医薬品企業は、開発の早期段階で、欧米と同時に日本での開発を行うことは少なく、開発の後期段階又は海外承認後に日本での開発（国際共同治験への参加を含む。）を開始することが多い。

- 国際共同治験に参加する日本人の安全性を確保するとともに、革新的な医薬品の導入が日本で遅れることによる患者の不利益を最小化する観点から、日本人での第 I 相試験に関する現時点での考え方が纏められ、通知された。

「海外で臨床開発が先行した医薬品の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」（令和5年12月25日付け医薬薬審発1225第2号）
「海外で臨床開発が先行した医薬品の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の質疑応答集について」（令和5年12月25日付け事務連絡）

- 通知では、例えば抗がん剤などでみられるような、重篤な有害事象が高頻度に発現することが想定され、安全域の狭い医薬品であり、かつ、年齢層や適応によらず日本人での投与経験がない場合など安全性情報が限られている医薬品については、日本人第 I 相試験の要否についてより慎重に判断する必要がある、とされている。

国際共同治験参加前の日本人第 I 相試験

- 抗悪性腫瘍薬の開発については、従前から、国際共同治験に参加する前の日本人での第 I 相試験の実施を一律に求めることはしていない。その時点で利用可能な情報を基に、以下のような内容等を考慮し、日本人の安全性確保と医薬品の日本への早期導入の両方の観点から慎重に検討を行っている。
 - 疾患や被験薬の特徴、類薬の情報、患者数、開発スケジュール
 - 日本人での安全性評価の方法（Safety run in コホートの設定等）
 - 日本人の安全性を確保するための方策（慎重な組入れ、安全性に懸念が生じた場合の体制整備等）
- 通知の発出に伴い、抗悪性腫瘍薬の開発における、国際共同治験に参加する前の日本人での第 I 相試験の実施の要否に関する考え方が大きく変わるものではないが、考慮すべき点等について改めて整理し、対外的に公表することを検討中。

海外先行開発品における日本人患者データ

- 海外で臨床開発が先行している医薬品については、日本で新たに治験を実施することにより、更に日本人患者の医薬品へのアクセスに時間を要する場合（ドラッグラグ）や日本人患者を対象とした臨床試験が求められることにより、日本での開発が断念される場合（ドラッグロス）がある。

- 日本人での有効性・安全性を確保するとともに、治験の追加的な実施によって日本人患者の医薬品へのアクセスが遅れる又は喪失する不利益を最小化する観点から、日本人患者を対象とした臨床試験成績がなくとも承認申請を行うことが可能と考えられる場合が整理され、通知された。

「希少疾病等に用いる医薬品について海外においてのみ検証的な臨床試験が実施されている場合における日本人データに係る基本的考え方について」
(令和6年10月23日付け医薬薬審発1023第3号)

- 通知では、次の①～③のいずれにも該当する場合、日本人患者を対象とした臨床試験成績がなくとも承認申請を行うことが可能である場合がある、とされている。

①海外で既に主たる評価の対象となる臨床試験が適切に実施されている場合

②極めて患者数が少ないこと等により、追加の臨床試験を新たに実施することが困難な場合

③得られている有効性・安全性に係る情報等から、総合的に、日本人におけるベネフィットがリスクを上回ると見込まれる場合

日本人患者における有効性を評価する臨床試験なしで承認された事例

- 抗悪性腫瘍薬では、適応追加では事例があるものの、新有効成分含有医薬品では事例がない。

<比較的最近の事例>

ニボルマブ/イピリムマブ (2020年2月承認)	オラパリブ (2020年12月承認)	トラスツズマブ エムタンシン (2020年8月承認)
がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌患者	BRCA 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法	HER2 陽性の乳癌における術後薬物療法
CheckMate 142試験 (Single Arm、主要:ORR)	POLO試験 (vs プラセボ、主要:PFS)	KATHERINE試験 (vs トラスツズマブ、主要:IDFS)

ORR:客観的奏効率、PFS:無増悪生存期間、IDFS:無浸潤疾患生存期間

日本人と外国人で安全性が異なった事例

- 少数ではあるが、日本人と外国人が安全性が異なった事例がある。

<事例の一部>

ゲフィチニブ (2002年7月承認)	アベマシクリブ (2018年9月承認)	Alpelisib*/フルベストラント (*本邦未承認)
手術不能又は再発非小細胞肺癌	ホルモン受容体陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌	ホルモン受容体陽性乳癌
<p><u>間質性肺疾患</u></p> <p>日本人:3.98% 外国人:0.3 %</p> <p><small>JMAJ 2007; 50; 405-411</small></p>	<p><u>間質性肺疾患</u></p> <p>国際共同Ⅲ相 日本人集団:7.9% 外国人集団:2.8%</p>	<p><u>皮膚障害</u></p> <p>国際共同Ⅲ相 日本人集団:75.0% 全体集団:53.9%</p> <p>SJS/多形紅斑: 日本人のみ(12.5%)</p> <p><small>Cancer Sci 2019; 110: 1021-31 Ann Oncol 2019; 30_Suppl 6: vi80</small></p>
市販後に添付文書改訂・緊急安全性情報を発出(2002年10月)	市販後に添付文書改訂・安全性速報を発出(2019年5月)	

海外開発先行品における日本人患者データ

- これまでの事例等も踏まえて、抗悪性腫瘍薬の開発において、通知に基づき、日本人患者を対象とした臨床試験成績がなくとも承認申請が可能なケースについては整理・検討中。なお、検討結果については、対外的に公表することも含めて検討中。

情報発信（海外事務所の設置）

タイ・バンコクのアジア事務所(2024年7月～)

- アジア諸国における医薬品規制インフラの整備(現地ニーズの収集、PMDA-ATC研修の現地実施、二国間の規制調和活動の現地実施)。
- アジア地域に進出する企業や組織、現地の企業や組織と情報交換や協議を行う。
- その他(National Cancer Centre Thailand Officeとの連携等)

米国ワシントンDC事務所(2024年11月～)

- 米国の新興企業への情報提供・相談サービス(PMDAのアウトリーチ活動の現地での実施)
- FDAを含む米国行政機関との協力や規制関連の情報交換を強化する。

Early Consideration

- Early Considerationは、科学的知見や情報等が必ずしも十分に集積されていない段階ではあるものの、新たな技術等のイノベーションの実用化と革新的な医薬品等の開発を促進するための参考情報として、その時点における考え方を示したもの。

2024年12月時点で公表済みのもの

- 抗悪性腫瘍剤の第I相試験計画時の統計学的留意事項—安全性の観点から
(2024年12月4日付け医薬品医療機器総合機構審査センター)
- 向精神薬が自動車の運転技能に及ぼす影響を評価する臨床試験を計画する際の留意事項について
(2024年8月15日事務連絡)
- 新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)ワクチンの評価に関する考え方(補遺5)製法が十分に確立したワクチンの株変更の承認審査に必要な品質資料について
(2024年5月29日付け医薬品医療機器総合機構ワクチン等審査部)

日本語版に合わせてEnglish Versionも公表

抗悪性腫瘍剤の第 I 相試験計画時の統計学的留意事項—安全性の観点から

- 抗悪性腫瘍剤に関する 30日調査については、負担を軽減する目的で、「30日調査チェックリスト(抗悪性腫瘍剤分野)」が公開されている。

(<https://www.pmda.go.jp/files/000252155.pdf>)

- 近年、様々な用量漸増デザインが採用されており、30日調査では患者の安全性確保の観点から、必要に応じて用量漸増デザインの動作特性の評価も併せて確認しているが、照会事項を通じたやりとりは、届出者・機構双方の負担が大きい。

- 忍容性の評価にあたり、統計学的な検討に基づく用量漸増デザインを用いる場合の留意事項が纏められ、公表された。

(<https://www.pmda.go.jp/files/000272424.pdf>)

- 今後、統計学的な検討に基づく用量漸増デザインを用いる場合には、本留意事項を参考に、用量漸増デザインの動作特性がシミュレーション等により検討され、当該検討結果に基づき、参加者の安全性を確保できることを説明していただきたい。

まとめ

- ドラッグラグ・ロスの解消に向けて、薬事制度の見直しが様々行われているが、その運用方法が今後の課題
- 抗悪性腫瘍薬は、致命的な疾患に対する治療薬である反面、強い毒性が生じる可能性を考慮した慎重な判断が必要
- アカデミア・業界とも議論しながら運用方法を検討していくことが重要
- Early Consideration等の公表によりPMDAの考えの発信の強化を図るとともに、PMDA海外事務所を通じた日本の薬事規制情報の発信を行っていく。

ご清聴ありがとうございました

PMDA

健やかに生きる世界を、ともに

ロゴが新しくなりました