

第15回抗悪性腫瘍薬開発フォーラム

希少がん・希少フラクション開発試験に対する規制当局の考え

2013年6月15日

(独)医薬品医療機器総合機構
新薬審査第五部長 河野 典厚

発行

2011年(平成23年)9月20日(火曜日)

©日本経済新聞社 2011 (日刊)

国内大手4社が国内外で実施している抗がん剤の治験は48種類(2011年4～6月公表資料ベース)。

新薬候補物質のうち、抗がん剤の占める割合は約4割。

2007年3月期時点(10%程度)の4倍。



9月20日
火曜日

発行所 日本経済新聞社
 東京本社 ☎(03)3270-0251
 〒100-8066 東京都千代田区大手町1-3-7
 大阪本社 ☎(06)6943-7111
 名古屋支社 ☎(052)243-3311
 西部支社 ☎(092)473-3300
 札幌支社 ☎(011)281-3211
 電子版アドレス
<http://www.nikkei.com/>
 購読のお申し込み
 ☎0120-21-4946
<http://www.nikkei4946.com>

製薬大手

抗がん剤開発に重点

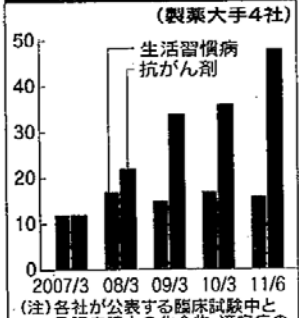
新薬候補、M&Aでも取得

日本の製薬大手が、新薬開発の重点を抗がん剤にシフトする。各社が現在開発中の抗がん剤は4年前の4倍の48種類に増えた。収益の柱である先進国向けの生活習慣病薬の市場が、各国の医療費抑制で縮小傾向にあるため、成長余地のある抗がん剤に重点投資する。新たなグローバル薬を目指し、欧米の大手製薬との競争が激化してきた。(抗がん剤は3面「きょうのこぼ」参照)

「生活習慣薬」市場縮小で

武田薬品工業やアステラス製薬、第一三共、エーザイの大手4社が国内で6月期の公表資料ベースで臨床試験(治験)をス。07年3月期には12種類だった。国内外の製薬大手は生活習慣病薬を成長の原動力としてきた。抗がん剤の開発では日本勢と欧米勢に決定的な差は付いていない。

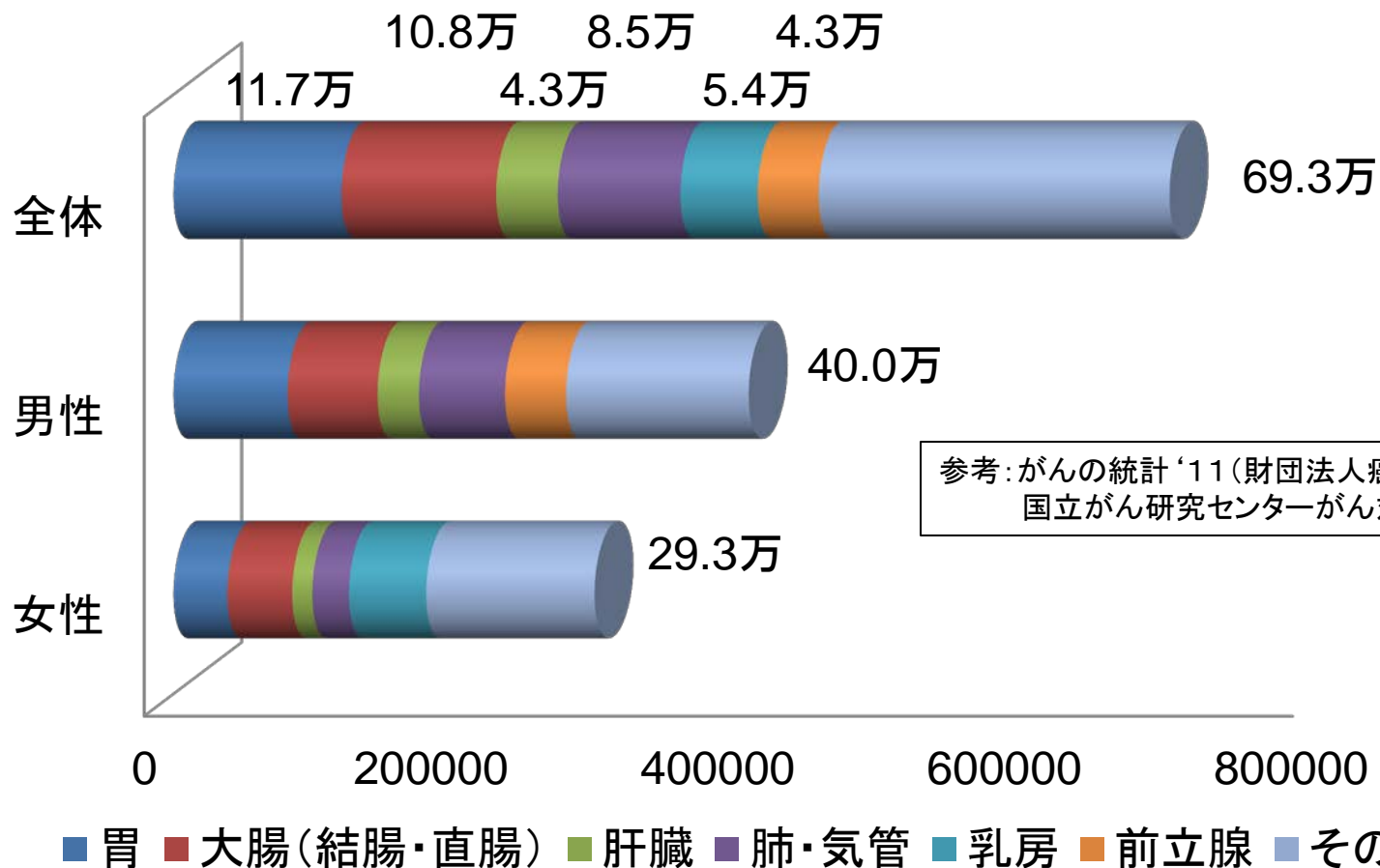
抗がん剤の新薬候補は4年前の4倍 (製薬大手4社)



日本勢はこの数年、抗がん剤の開発の強化に向けM&A(合併・買収)戦略を積極化。抗がん剤新薬候補の半分程度を自

社内の研究所で作り出し、残りを買収やライセンス導入で確保している。武田は08年に買収した米ベリンジャーのミレニアム・ファーマシーから白血病の新薬候補を欧で開発を進め、武田は現在約4割を生薬のある高血圧治療薬で得たお薬は約1割に13年度には抗2割に高めるアステラスファーマシーズを傘下に収めるの治験薬がこのほか第一スリー(ロイマ、エーザイ)ファーマシーズを拡充した。新薬候補のうち抗がん剤の割合は

主な部位別がん罹患数（2006年）



- 2006年のがん罹患率は人口10万人あたり男性642.7、女性448.0
- 2006年の罹患率が高い部位は、
 男性: ①胃、②大腸(結腸・直腸)、③肺、④前立腺、⑤肝臓
 女性: ①乳房、②大腸(結腸・直腸)、③胃、④子宮、⑤肺

(2012年6月6日 医療イノベーション会議)

分野別戦略と推進方策

- 革新的医薬品・医療機器の創出
- 世界最先端の医療実現
- 医療イノベーション推進のための横断的施策
- 戦略期間に新たに議論する必要がある医療イノベーション推進方策

✓再生医療

✓個別化医療

◆ 分子標的薬と、その治療薬の効果あるいは副作用のリスクを予測するための体外診断用医薬品(コンパニオン診断薬)の同時開発を促進する。

◆ 医薬品審査と連携したコンパニオン体外診断用医薬品の評価手法に関するレギュラトリーサイエンス研究を推進する。また、特に新薬については、原則として、コンパニオン診断薬との同時審査の体制を整える。

◆ 個別化医療を支える遺伝子検査等の臨床検査について、平成23年度に追加した新たな基準に基づく検査の実施状況を把握する。

平成24年度から実施する。:厚生労働省

医薬品の審査はとにかく悩みが多い！

主よ、なぜ遠く離れて立ち、苦難の時に隠れておられるのか。
(旧約聖書『詩編』10編1節から)



1. エルロチニブ塩酸塩 (@タルセバ) の「治癒切除不能な膵癌」の効能は平成23年7月に承認(ゲムシタビンとの併用)。その有効性としては、海外試験での全生存期間(OS)中央値6.37ヶ月vs5.91ヶ月(その差0.4ヶ月で有意差有り)。その一方、添付文書の警告欄に「間質性肺疾患」。その発現率(8.5%)は海外(3.5%)や本剤国内単独(4.5~4.9%)よりも高い(タルセバ添付文書)。

2. ベバシズマブ (@アバスタ) は他剤との併用において、無増悪生存期間(PFS)延長が見られた。一方、統計学的に有意な全生存期間(OS)の延長は示されず、併用薬の種類によってはPFSの効果の大きさが小さい又は併用するとかえってOSの短縮傾向が見られる。

この治験結果に基づき、我が国ではOSの短縮傾向が見られない薬剤1剤(パクリタキセル)との併用に限り本剤を承認(2011年7月)。

同じ治験結果に基づき、米国は同剤の適応削除(2011年11月)。その一方、EUでは我が国以上に広い範囲の併用薬剤を承認(PMDA審査報告書など)。

To be, or not to be, that is the question.

([William Shakespeare](#), [Hamlet](#))



研究所の撤退

迅速な承認

副作用・安全性

iPS細胞
新技術

治験環境

ドラッグ・ラグ

高い薬価

抗がん剤開発の「クリティカルパス」を皆で考えていかなければ
ならない時期ではないか。



抗がん剤開発に関する問題意識

抗がん剤分野は画期的新薬の上市が特に待ち望まれる分野。

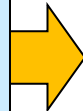
我が国の死因別死亡数としては、悪性新生物が昭和56年以降第一位。

死亡数に占める割合は約3割(厚生労働省・平成22年人口動態統計の年間推計)。

- 「より良くすりをより早く」に対する現場の期待が大きい。
- 個別化医療推進への期待も。
- 開発競争も激しい。

製薬企業のビジネスモデルの転換

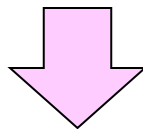
従来 ○対象:「ブロックバスター」
(高血圧・高脂血症など)
○開発のリソース:自社開発



最近 ○対象:「アンメットメディカルニーズ」
○開発のリソース:ベンチャーや
アカデミアとのアライアンス

その一方で、がん腫ごとの患者数はそんなに多くない

- 患者数の多い癌腫でも10万人程度
- 個別化医療が進めば、抗がん剤の対象母集団は更に小さく。



このような状況を踏まえ、今後の抗がん剤に関する開発手段はどうあるべきか？

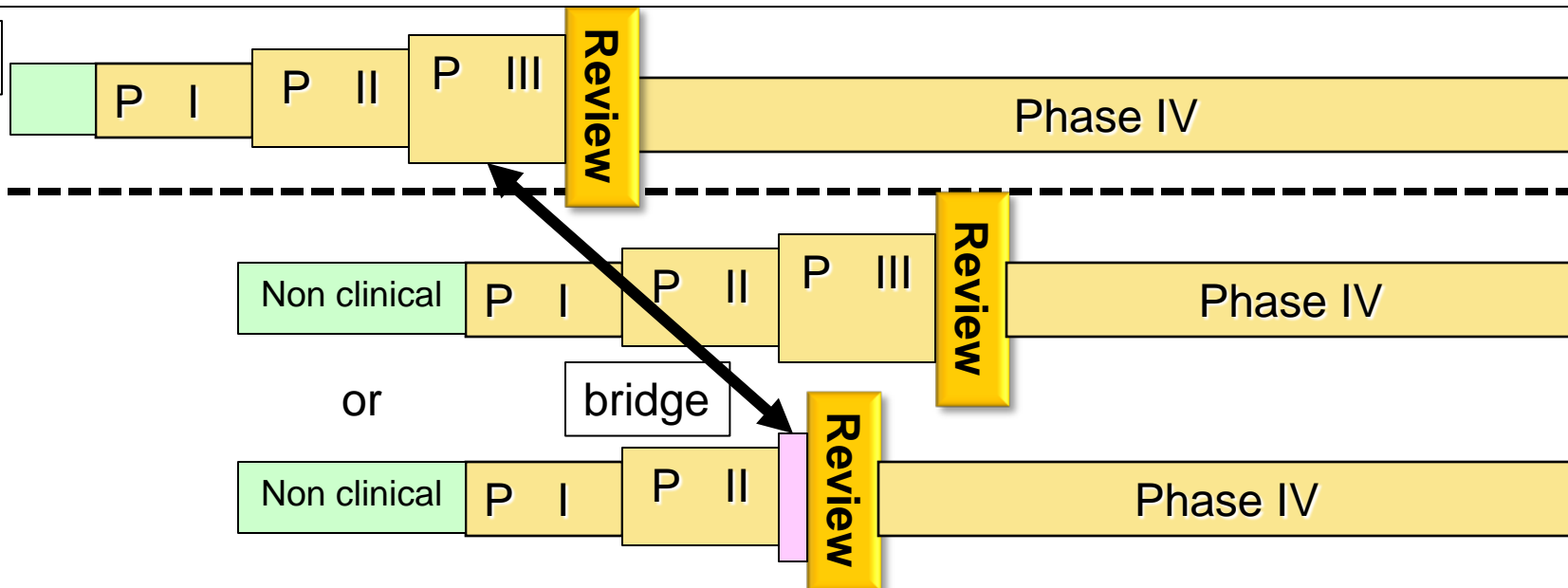


抗がん剤開発の最近の傾向(1)

1. 従来

海外

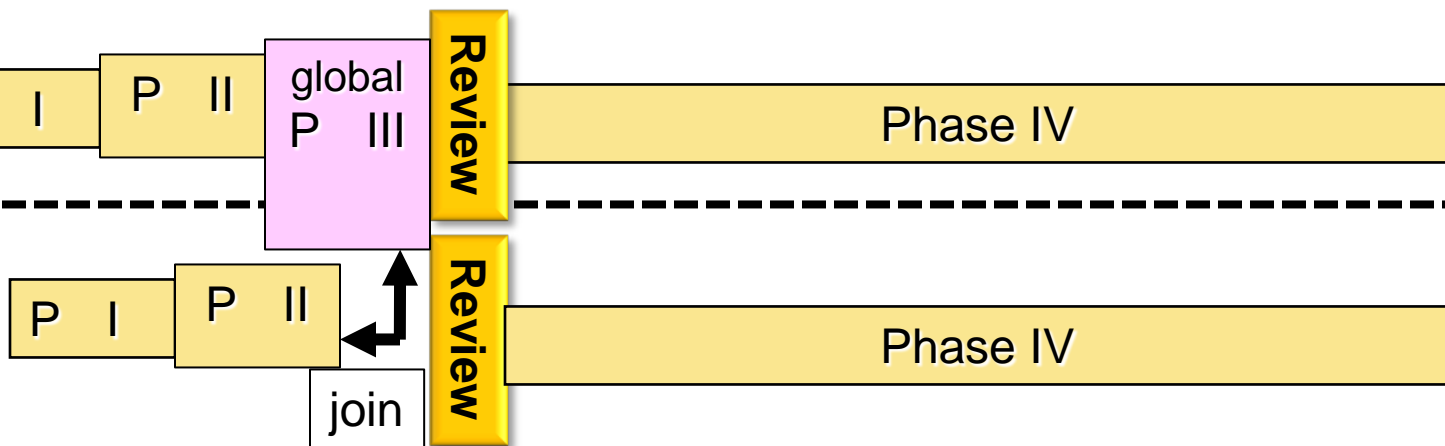
日本



2. 最近

海外

日本



抗がん剤開発の最近の傾向(2)

従来の開発手法に工夫を凝らす？

有効性評価の基本・・・一定の症例数を集めて比較・統計的に有効性を論じようとする手法
最近の手法(例)としては、

- | | |
|-------------|--|
| ① 国際共同治験に参加 | (症例数をより集めることができる?) |
| ② シームレス試験 | (開発期間が短くなる?) |
| ③ エンリッチメント | (「より効く患者」を集めることで対照群との差をつけやすくする・結果的に症例数が少なくなる?) |

などなど

本論からちょっとずれますが、



オーファンドラッグに指定してもらったら開発が楽になるのではないか???



- 開発が楽になることを期待して「オーファン指定」
 - 対象患者群を「細切れ」にして「オーファン指定」
- これって、ちょっと違和感ありませんか？(主客転倒ではないかと。。。)



もともとそんなに大きなピザではないですが、この一切れはオーファン？

個別化医療などを踏まえた今後の抗がん剤開発

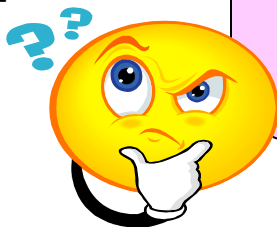


- 従来の開発方法を基本としながら更に工夫
 - ① 国際共同治験
 - ② シームレス試験
 - ③ エンリッチメント など

オーファンドラッグ指定の可能性

(例)

- ・Driver変異を標的
- ・microRNA
- ・ペプチドワクチン
- ・がん幹細胞を標的 等



- 単に「個別化医療＝オーファンドラッグ」としてその開発を進めることでよいのか？
- 従来の開発方法を工夫するだけでは開発が困難であれば、別の開発方法を考えていくことはできないか？

(単に必要な試験をスキップするという意味ではありません。)

問題意識

- ① そもそも、抗がん剤開発の成功確率を高めるための更なる工夫が必要ではないか。
- ② 上記(例)のような新たな抗がん剤開発に適切なプロセスは何か。

抗がん剤の新たな開発方法の可能性(2)

問題意識 ① そもそも、抗がん剤開発の成功確率を高めるための更なる工夫が必要ではないか。

非臨床試験

第Ⅰ相試験

第Ⅱ相試験

第Ⅲ相試験

申請

承認審査

(例えば第Ⅱ相と第Ⅲ相試験の関係についてその現状は・・・)

第Ⅱ相試験

第Ⅲ相試験



有効性の探索＋安全性

- ・ 奏効率？
- ・ その他探索的指標？

有効性の検証＋安全性

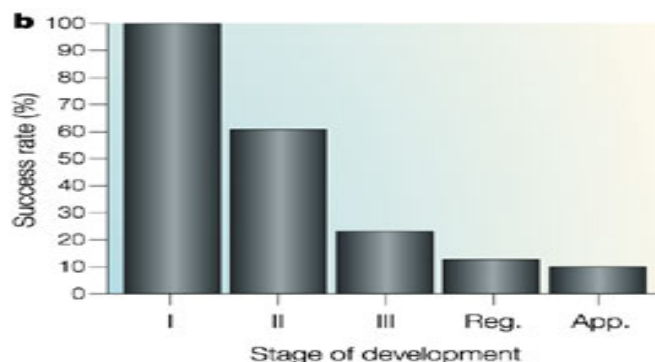
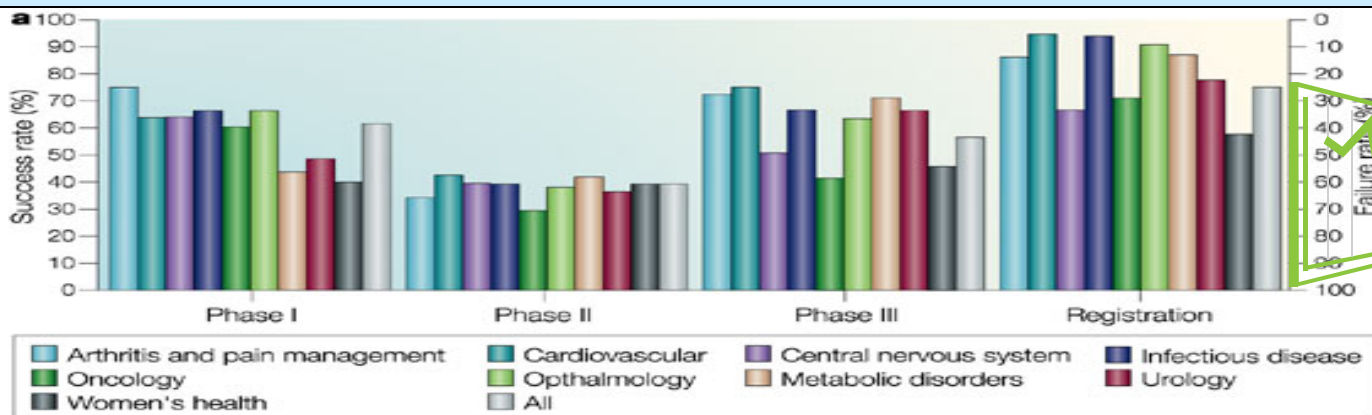
- ・ OS？
- ・ その他臨床的に意味のある指標？



- 抗がん剤開発において、PⅠが成功する確率は他領域とあまり変わらないが(60%前後)、PⅡ以降での成功確率が特に低く、臨床試験に入ったものが申請に至る確率は5%前後、全領域平均(11%)の半分以下。Nature Reviews Drug Discovery 3(8):711-715, 2004

抗がん剤の新たな開発方法の可能性(3)

○ 抗がん剤開発において、P I が成功する確率は他領域とあまり変わらないが(60%前後)、P II 以降での成功確率が特に低く、臨床試験に入ったものが申請に至る確率は5%前後、全領域平均(11%)の半分以下。Nature Reviews Drug Discovery 3(8):711-715, 2004



Nature Reviews Drug Discovery 3(8):711-715, 2004

現状の開発スキームに「個別化医療」に係る医薬品も当てはめようとしている？

問題意識 ① そもそも、抗がん剤開発の成功確率を高めるための更なる工夫が必要ではないか。

例えば、第Ⅱ相試験での検討課題としては、..

- PⅢの成功確率を高める方策はないか。PⅡでの奏効率以外の探索的指標や、「全生存期間(OS)」の代替指標に関する研究の現状はどうか。
= 抗がん剤開発の成功確率を高めるための工夫の必要性
- コンパニオン診断薬とセットで使用する医薬品であれば、当該診断薬の性能が効能・効果や安全性確保に直結。当該診断薬の陽性例・陰性例に対する医薬品の効果はこのステージで見ておく必要があるのではないか。
= PⅡの新たな役割を考慮した開発戦略の必要性

今後の抗がん剤開発を考えると、それぞれのステージで得るべき情報が変わりつつあるのではないか。
(むしろ変わらないといけないのではないか。。。)



問題意識② 個別化医療に関連する抗がん剤開発に適切なプロセスは何か。

(例) Driver変異を標的、microRNA、ペプチドワクチン、がん幹細胞を標的 等

従来型の開発を踏襲すると、基本は臓器別に評価。症例数確保のための努力。国際共同治験を検討？ 既存の治療法と統計的に比較？ 民族差？、、、

それでもやっぱり検証試験に十分な症例数確保は困難。従来型の開発では既存の抗がん剤に比較して治験等で得られる情報には更なる限界がある。

(有効性・安全性に関する情報は充実しているに越したことはないけれど、) 医療現場は、このような開発プロセスを経た新たな抗がん剤(既存の抗がん剤に比較して十分な情報が得られていないもの)の使用を受忍できるのか？

製薬企業等は抗がん剤の開発手法そのものについてどのような工夫をこらしているのか。「より効く患者」を絞り込むメリットがある一方で、開発への投資にも限界があるのではないか。



この一切れをどう評価するか？

このほかにも、

例えば、Driver変異を標的とする抗がん剤の場合、有効性に係る非臨床薬理試験と臨床試験との関係性は従来と異なるのではないか。そもそも臓器別に医薬品開発を進めなければならない？ Driver変異に着目して開発するとした場合、比較対象は？どのような治験デザインで？診断薬開発は？いつどのようなデータを収集する？ 等々

例えば microRNA、ペプチドワクチンであれば、臨床試験開始前までに実施しておくべき非臨床試験の種類やその評価方法は従来の抗がん剤とは異なるのではないか。

例えば iPS細胞を用いてヒトがん細胞が再現できた場合、その医薬品開発への応用の可能性、評価方法などについてあらかじめ検討しておくことはあるか。



審査当局、医療現場、開発者等関係者で、これら新たな抗がん剤開発の問題意識を共有しつつ、そのクリティカル・パスなど、今後の方向性について一緒に検討する必要はないか。

PMDAにおける最近の取り組み (例)

PMDA内の横断的プロジェクトで対応

- Driver変異を標的とした抗がん剤を含めた
医薬品とコンパニオン診断薬の同時開発に関するガイダンスの作成

厚生労働科学研究を通じた検討

- 小児がんの臨床評価に関する研究
- ペプチドワクチン等の評価方法等に関する研究

科学委員会での検討

- 医薬品専門部会の下に「抗がん剤の薬理試験に関する評価WG」を立ち上げ、
効能追加に係る承認申請時に必要な薬理試験の合理的な範囲を検討するとともに、
その開発に与える影響や将来的な薬理試験の役割等について検討



など

審査当局、医療現場、開発者等関係者で、抗がん剤開発の問題意識を共有しつつ、そのクリティカル・パスなど、今後の方向性について共に検討する必要はないか。

○ 個別の医薬品に関する開発に関するお悩みは、対面助言を是非ご活用ください。

医療関係者の皆様 → 薬事戦略相談の活用を。

製薬企業の皆様 → 種々の対面助言でお待ちしています。

○ 抗がん剤の承認審査全般にかかるPMDAの検討にご協力をお願いします。

PMDAとしては、今後とも科学委員会や厚生労働科学研究への協力を通じ、様々な諸課題について検討していきたいと考えます。

特に、臨床現場のご意見、製薬企業における実態などを踏まえ検討していく必要があると考えており、PMDAからの科学委員会委員の推薦依頼や外部有識者としての出席要請等に際しては、お忙しい中恐縮ですが、ご協力いただきますようお願いいたします。



「このくすりは承認できますか？」のご質問は「このくすりは医療現場で使えますか？」とほぼ同義ではないでしょうか。

PMDAが全ての解決策を承知しているわけではありません。

早い段階から「**共に考え、共に歩む**」ことに意義があると思います。

ありがとうございました。
Thank you!

