

★シリーズ 最新のがん

抗悪性腫瘍薬の開発における最近の話題

平瀬 主税^{1,2} 佐野 圭吾^{2,3} 福岡 和也¹

¹近畿大学病院 臨床研究センター ²近畿大学医学部 血液・膠原病内科
³独立行政法人医薬品医療機器総合機構 新薬審査第五部

Recent topics in the development of anticancer drugs

Chikara HIRASE^{1,2}, Keigo SANO^{2,3}, Kazuya FUKUOKA¹

¹Clinical Research Center, Kindai University Hospital

²Department of Hematology and Rheumatology, Faculty of Medicine, Kindai University

³Office of New Drug V, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

抄 録

抗悪性腫瘍薬は、悪性腫瘍病変の増大や転移の抑制、又は延命、症状コントロール等の何らかの臨床的有用性を悪性腫瘍患者において示す医薬品を指し、低分子化合物、抗体、ワクチン、腫瘍溶解性ウイルス、キメラ抗原受容体T細胞等、多様なものが含まれる。近年、相次いで画期的な抗悪性腫瘍薬が登場し、多くの悪性腫瘍の治療においてパラダイムシフトを起こしている。抗悪性腫瘍薬を含む医薬品の開発では、基礎研究の着手から、規制当局における審査、厚生労働大臣による承認までに、長い年月と莫大な研究開発費が必要となる。そのため、開発企業は薬事上の特別措置を利用し、「より良い薬をより早く」実用化するべく工夫を凝らす。一方で、抗悪性腫瘍薬の臨床的有用性を審査する立場にある規制当局では、その判断の誤りが患者の生命・健康に直結することがあるため、様々なピットフォールに注意しつつ、慎重な姿勢で審査に臨む。欧米と比較し、悪性腫瘍の患者数が多くない我が国では、抗悪性腫瘍薬の開発における様々な課題が存在する。これらの課題を迅速に解決してゆくためには、産官学連携に基づくオールジャパンの体制づくりが重要となる。

Key words : 抗悪性腫瘍薬, PMDA, 抗悪ガイドライン, ドラッグ・ラグ, 希少がん・希少フラクション

はじめに

抗悪性腫瘍薬は、一般に「抗がん剤」といわれ、悪性腫瘍病変（「がん」）の増大や転移の抑制、又は延命、症状コントロール等の何らかの臨床的有用性を悪性腫瘍患者において示す医薬品と定義される¹。抗悪性腫瘍薬には低分子化合物、抗体医薬、ワクチン等、多様なものが含まれ、医薬品の他にもキメラ抗原受容体T細胞（Chimeric antigen receptor T cell : CAR-T）等の再生医療等製品も悪性腫瘍の治

療に使用される。日本の医薬品は、規制当局において品目ごとにその臨床的有用性に関する審査を受け、厚生労働大臣による承認後に上市される。医薬品等をいかにして早く、かつ安全に医療現場で使用可能とするか否かについて、臨床医の視点から議論することは勿論重要であるが、医薬品の開発を見据えた建設的な議論のためには、現在の開発・承認状況を正しく知ることが必要となる。本稿は、抗悪性腫瘍薬を中心に、医薬品の審査システム、開発上の課題と克服に向けた取り組み等について概説する。

なお、本稿で述べる内容は、著者らの個人的な見解を示すものであり、各所属組織の公式な見解ではないことに留意されたい。

1) PMDA

日本において製薬企業で開発される医薬品、医療機器、再生医療等製品（医薬品等）は、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和35年法律第145号）（医薬品医療機器等法、薬機法（以前の薬事法））に基づき、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency：PMDA）において、その臨床的有用性に関する審査を受け、厚生労働大臣による製造販売承認後に上市される。

PMDA は、2001年の特殊法人等整理合理化計画を受け、独立行政法人医薬品医療機器総合機構法に

基づき、2004年4月1日に設立された（図1-A）²。PMDA のミッションは、医薬品の副作用や生物由来製品を介した感染等による健康被害に対する救済を図り（健康被害救済業務）、医薬品や医療機器等の品質、有効性及び安全性について、治験前から承認までを一貫した体制で指導・審査し（審査業務）、市販後における安全性に関する情報の収集、分析、提供を行う（安全対策業務）という3つの業務を通じて、国民保健の向上に貢献することである（図1-B）²。2020年4月1日時点の職員数は、955名で、このうち医師資格を有し「臨床医学担当」と呼ばれる審査専門員は70名程である。

厚生労働省と PMDA との違いが分かりづらいと指摘されることがあるが、前者が「行政措置の実施」を担うのに対し、後者は「データに基づく科学的な判断」を担う。すなわち PMDA が医薬品等の品質、

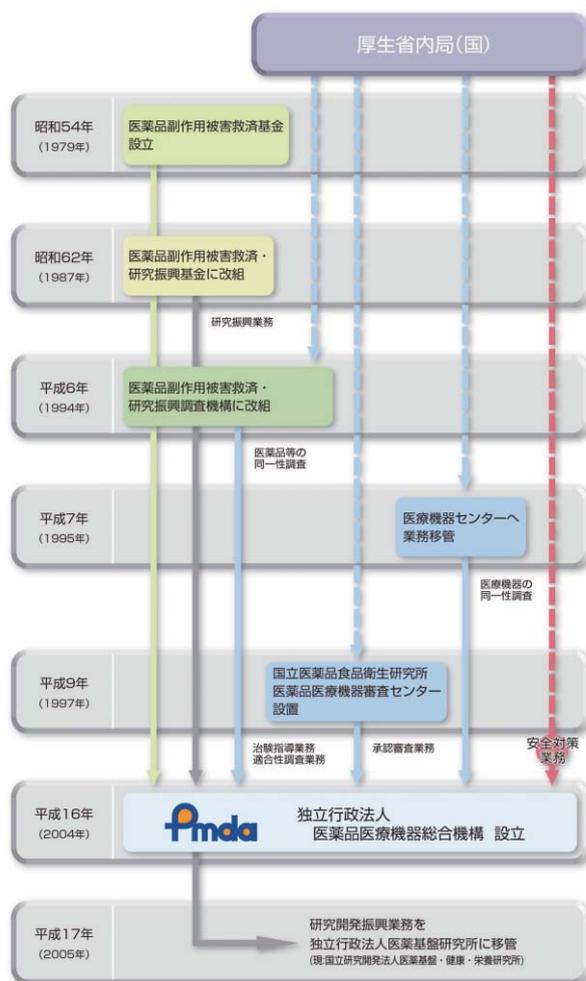


図1-A：PMDA 設立までの変遷²

PMDA の前身は、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構、医薬品医療機器審査センター（国立医薬品食品衛生研究所）及び財団法人医療機器センターである。



図 1-B : PMDA の業務²

PMDA の業務は、健康被害救済、審査、安全対策の 3 つから成る。

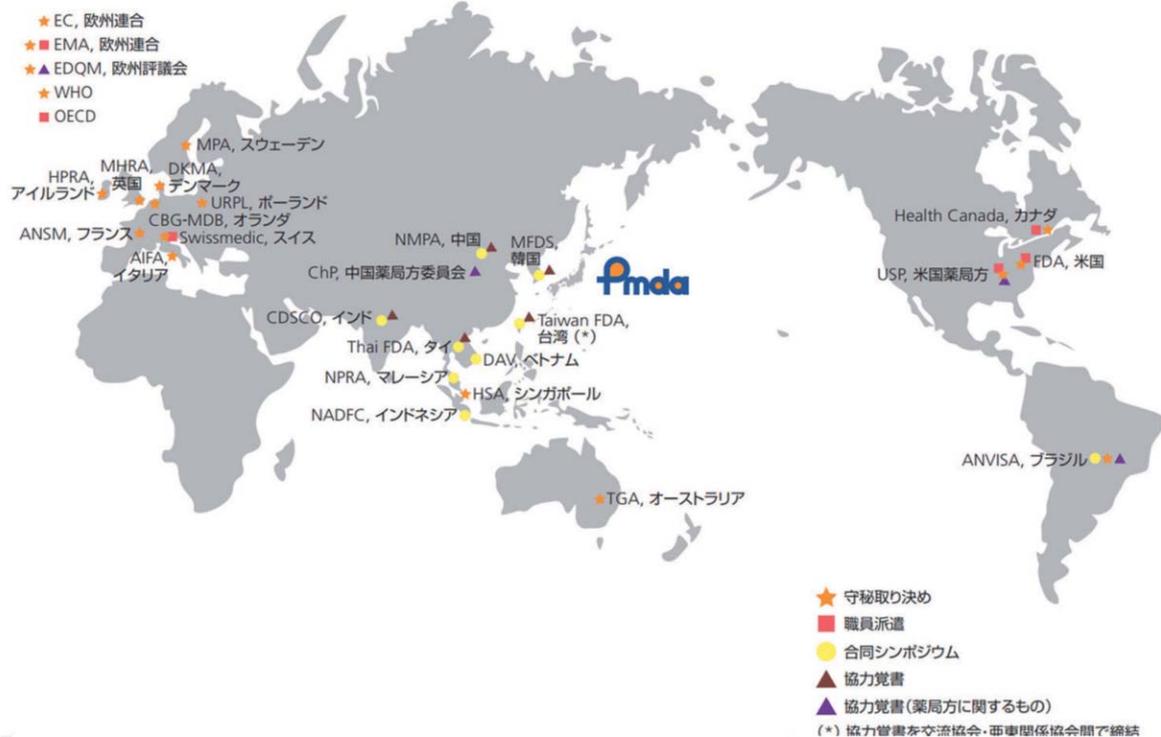
有効性及び安全性を科学的に判断し、その判断を基に厚生労働省が行政措置を決定するという流れである。とは言え、両者の関係は相補的で、密接な連携のもとに医薬品等の審査や安全対策に当たる事例も多く、車の両輪をイメージするとよい。

また、PMDA のカウンターパートとして、世界各国に医薬品等の規制当局（アメリカ食品医薬品局（Food and Drug Administration : FDA）、欧州医薬品庁（European Medicines Agency : EMA）、英国 MHRA、カナダ Health Canada、オーストラリア TGA 等）が設置されている（図 1-C）³。

これまで新医薬品の上市前に政府による評価・承認を行うために、日米欧州の各規制当局では、それぞれ独自に法制度の整備を行ってきた。特に1960～1970年代にかけて、各国で急速に法令や行政指針（ガイドライン、guideline : GL）が整備され、新医薬品の品質、有効性及び安全性についてのデータ報

告・評価の体制が整えられた。その結果、「新医薬品の品質、有効性及び安全性について評価」という基本制度は共通であるものの、承認申請に求められる技術的要件の地域差、企業の国際化等に伴い、各地域の規制要件を満たすために、時間とコストのかかる重複した試験を数多く行わなければならないという問題が生じた。そこで、各地域の医薬品審査基準の合理化・標準化が必要となり、1990年4月、日米欧州の主要な規制当局等により「医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use : ICH）」が発足した。ICH は発足以降、毎年2回会合を続けており、日本から医学・薬学等の専門性を有する PMDA の職員が、ICH の専門家作業部会に参加し、合意形成に関わっている。新医薬品の品質・有効性・安全性の評価にかかわる技術的なガイドラインだけでなく、最近では承認申

世界の規制当局とPMDAとの関わり(2020年9月末現在)

図1-C：PMDA と世界の規制当局³⁾

世界各国に医薬品規制当局が設置され、世界の保健衛生向上のために協働している。

請資料の形式、市販後安全体制等の調和も進められており、ICHに参加していない国・地域との交流、情報の共有化が進んでいる。

2) 医薬品の開発と承認審査

1. 医薬品の開発

一般的な新医薬品の開発から実用化までのプロセスを図2に示す⁴⁾。医薬品の開発は、長期間にわたり不確実性の高いテーマを推進し、後になってその成否が判明するという特徴をもつ。基礎研究に着手してから承認を取得するまで、およそ9年から16年もの長い年月を要し、開発の成功確率は24,553分の1と極めて低い。しかも1品目あたり数百から一千億円と莫大な研究開発費が必要となる。企業は、開発特許使用権をインセンティブとして、開発に絶え間なく投資することで新薬を創出し、その成果として収益をあげる。

- 基礎研究は、企業内の研究開発セクションや国立研究開発法人日本医療研究開発機構（Japan Agency for Medical Research and Development：AMED）等の研究資金を獲得したアカデミアの研究室内において着手される。数十万

の化合物ライブラリーを作成し、標的分子を探索した後、ハイスループット・スクリーニングなどの手法を用いて創薬候補物質（医薬品候補）となるリード化合物を選定する。

- 前臨床（非臨床）試験では、Good Laboratory Practice（GLP）基準を満たす研究施設において、基礎研究で選定され、化合物修飾等を加えられた医薬品候補を実験動物に対して投与し、薬効薬理、薬物動態、安全性薬理、毒性等の試験を実施する。得られた試験データは、治験薬概要書（investigator's brochure：IB）として纏められる。IB等に基づき、医薬品候補（治験薬）をヒトに対して投与し、新医薬品の承認申請に必要なデータを取得するための臨床試験（治験）が計画される。治験は、実施しようとする治験の倫理性、科学性、信頼性及び被験者の安全性を考慮した上で計画されるが、企業にとっては、承認申請に必要な要件を満たしているのか否かも重要な点であり、何らかの懸念がある場合には、PMDAへ治験相談（有料）を申し込み、治験実施前に対面形式で指導・助言を得る。また、治験の倫理性や科学的妥当性に関する確認は、治験実施医療機関毎に設置さ

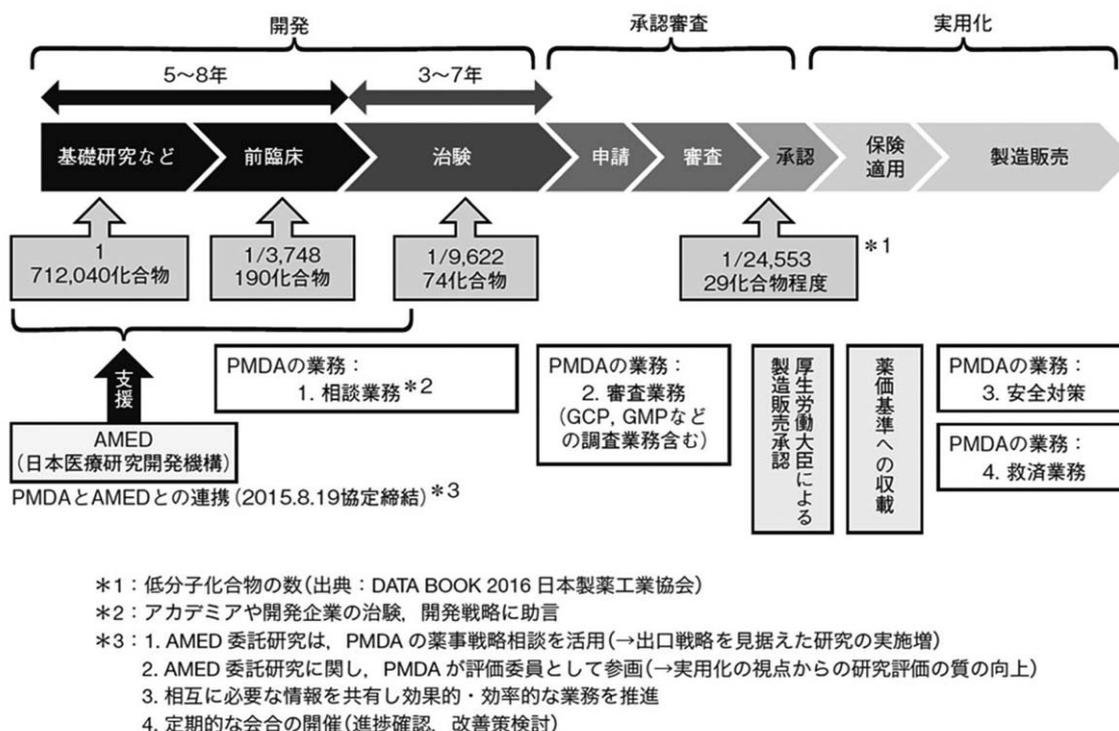


図2: 医薬品の開発から実用化の流れ⁴

医薬品の開発では、基礎研究の着手から薬事承認までに長い年月を要し、その成功率も極めて低い。

れた治験審査委員会 (Institutional Review Board: IRB) でも行われ、複数の視点で被験者を保護するシステムとなっている。その後、治験計画届出制度に基づき、PMDAへ治験届を提出し、治験を開始する。

- 治験は、医薬品の開発において不可欠かつ最も重要なプロセスであり、治験が開始されると、治験依頼者（企業）だけでなく、治験実施医療機関及びそのスタッフ、治験に参加する被験者（患者又は健常ボランティア）、治験コーディネーター (Clinical Research Coordinator: CRC)、臨床試験支援機関 (Site Management Organization: SMO)、医薬品開発受託機関 (Contract Research Organization: CRO)、行政機関等、数多くの stakeholder が参加する巨大なプロジェクトとなる。通常、新医薬品の治験は、薬機法に基づく適切な治験実施基準 (Good Clinical Practice: GCP) 等を厳格に遵守した上で、以下のとおり段階的に実施される。

- 第I相 (Phase I): 同意を得た少数の健康人志願者抗悪の場合、患者を対象に、安全性のテストを行う。
- 第II相 (Phase II): 同意を得た少数の患者を対象に有効で安全な投薬量や投薬方法などを確認する。
- 第III相 (Phase III) 同意を得た多数の患者で、「二重盲検試験」などにより、既存薬や標準治療と比較して新薬の有効性および安全性をチェックする。

- 基礎研究から治験の過程において、新医薬品の医療上の有効性と安全性が確認された後、企業は、取得したすべてのデータを基に作成した国際共通化資料 (Common Technical Document: CTD) を添付した製造販売承認申請書をもって厚生労働省に対して製造販売承認申請を行う。これを受けて省は、PMDAにおける承認審査にかける。

なお、GCP等の各種基準、CTDの作成方法等については、各国独自の方法ではなく、前述のICHが領域ごと（品質 Quality (Q)、非臨床 Safety (S)、臨床評価 Efficacy (E)）及び複合領域 Multidis-

ciplinary (M)) に作成した国際標準の GL に従うこととされる (例: 「国際共同治験に関する基本的考え方」は ICH-E5, 「臨床試験のための統計的原則」は ICH-E9 で示される)。

2. 医薬品の承認審査

次に、日本における新医薬品の審査の流れを図 3 に示す⁴。PMDA において審査が始まると、医学、薬理学、毒性 (獣医) 学、生物統計学等を専門とする審査専門員から成るチームが組織される (チーム審査)。審査員は、申請資料を読み込み、各自の専門性に基づき、申請者との照会・回答という形で何度かやり取りを行い、問題点を洗い出し、承認の可否判断を行う。承認の可否については、上市された場合の医療現場における臨床的位置付けを想定し、治験で示された安全性 (リスク) と有効性 (ベネフィット) のバランスを比較考量した上で薬機法に定める「承認拒否事由」に該当していないことを審査するが、審査員の意識統一を図り、審査基準を明確にすべく「新医薬品審査実務に関わる審査員のための留意事項 (平成20年4月7日付け)」が通知されている⁵。また、当然対象となる疾患領域ごとに臨床評価の方法は異なるため、領域別の臨床評価に関する GL も整備されている。

チーム審査の結果は、医療現場で薬剤が最適に使用されるよう、推奨用法・用量、効能・効果、添付文書での注意喚起の方法、市販後のリスク管理計画 (Risk Management Plan: RMP) 等を含めて「審査報告(1)」として纏められ、機構外部の専門家との

専門協議を行い、より専門的知見を集約した「審査報告書」が作成される。PMDA が作成した審査報告書をもって、厚生労働大臣の諮問機関である薬事・食品衛生審議会に諮り、審議会をパスしたのものには、厚生労働大臣から製造販売承認が与えられる。なお、審査報告書は、PMDA のホームページ上で公表されているので、専門医として自身の考え方と報告書の内容とを照らし合わせてみると良いだろう。

3. 薬事上の特別措置

前述のとおり、医薬品開発は長い年月と莫大な研究開発費を必要とする大規模なプロジェクトであるが、近年企業の研究開発にかかる生産性は徐々に低下しており、2000年以降は1つの医薬品を上市するために必要な研究開発費は10億ドル以上となっている (図4)⁶。これは、日進月歩の技術革新に伴う最先端の創薬技術を駆使し、創薬候補物質が増加している一方で、製薬業界のビジネスモデルが高血圧や脂質異常症の治療薬 (自社開発型ブロックバスター) から悪性腫瘍や中枢神経系疾患等のアンメットメディカルニーズの高い疾患に対する治療薬 (ベンチャー企業、アカデミアとの共同開発) へと転換してきたことによる。一般にアンメットメディカルニーズの高い疾患では、患者や医師からの期待や要望は大きいものの、対象となる患者数は少なく、標準的な診断法や治療法が未確立であることから、治療薬の開発は困難であることが多い。そこで各規制当局では、独自に薬事上の特別措置を実施している。

日米における主な薬事上の特別措置を表1に示す。

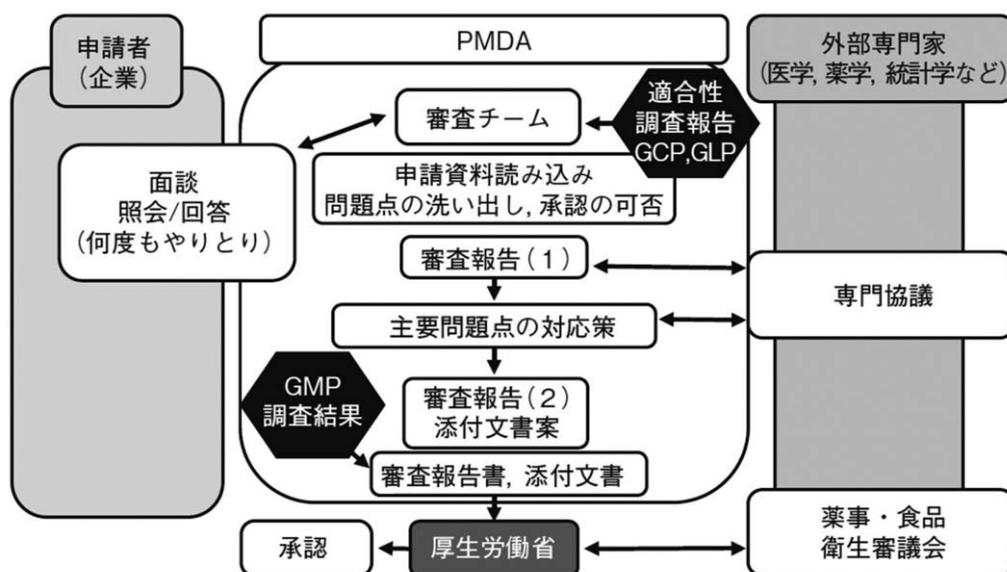


図3：日本における新医薬品の審査の流れ⁴

医薬品の審査は、企業・PMDA・アカデミアの専門家等、産官学の連携作業である。

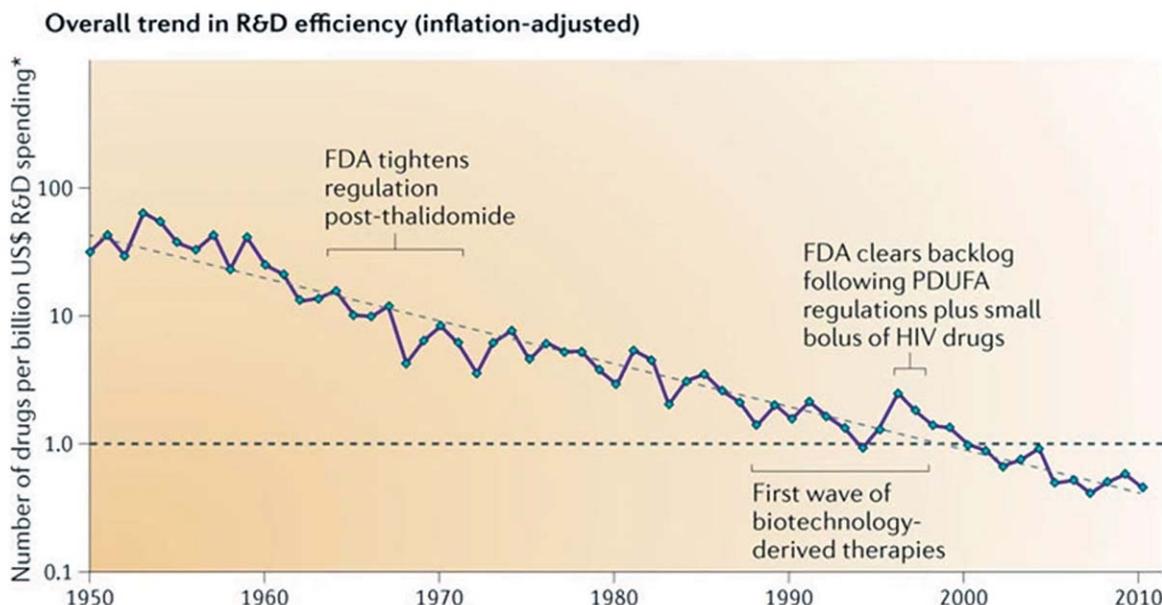


図4：研究開発費10億 US ドル当たりの承認薬剤数の変化⁶
近年企業の研究開発にかかる生産性は徐々に低下している。

表1：日米における主な薬事上の特別措置（筆者作成）

アンメットメディカルニーズの高い疾患に対する治療薬の開発を促進するため、各規制当局では薬事上の特別措置を実施している。

措置名（規制当局）	制定年	措置の概要
米国（FDA）		
Orphan Product	1983年	税制優遇，助成金，申請手数料免除，プロトコール相談。
Accelerated Approval	1992年	代替エンドポイントによる承認，但し市販後に真のエンドポイントでの有用性を証明するための臨床試験が課せられる。
Priority Review	1992年	6ヶ月の審査期間（通常審査は10ヶ月）。
Fast Track	1997年	開発及び審査プロセス全体の迅速化措置。
Breakthrough Therapy	2012年	Fast Track で受けられる優遇措置に加え，一定以上の経験を有する審査担当官からのコミットメント，FDA からの優先指導を頻回に受けられる。
日本（PMDA）		
優先審査	1993年	9ヶ月の審査期間（通常審査は12ヶ月）。
希少疾病用医薬品	1993年	助成金交付，優先対面助言，税制措置，優先審査，再審査期間の延長（最長10年間）。
先駆け審査指定制度	2015年	優先相談（1ヶ月），先駆け総合評価相談，優先審査（6ヶ月），PMDA 版コンサルジュ制度，再審査期間の延長。
条件付き早期承認制度	2017年	優先相談，条件付き早期承認品目該当性相談，優先審査（9ヶ月），上市後に当該医薬品の有効性，安全性の再確認に必要な調査の実施を条件に探索的試験成績をもって申請出来る。

日本では、これまでも「優先審査」, 「希少疾病用医薬品」等の措置を運用してきたが、2019年12月4日に公布された改正薬機法において、新たに「先駆け審査指定制度（対象：医薬品，医療機器，再生医療等製品）」及び「条件付き早期承認制度（対象：医

薬品，医療機器）」が法制化された。詳細は別稿に譲るが、前者の制度により、抗インフルエンザ薬バロキサビル（ゾフルーザ[®]），再発・難治性のFLT3遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病に対するFLT3阻害薬ギルテリチニブ（ゾスパタ[®]），NTRK融合

遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に対するチロシンキナーゼ阻害剤エヌトレクチニブ（ロズリトレク[®]）等が承認された。また、後者の制度により ALK チロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性又は不耐容の ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する治療薬ロラチニブ（ローブレナ[®]）、局所進行性または転移性の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）固形がんに対するペンブロリズマブ（キイトルーダ[®]）等が承認され、これらの制度を利用することで、画期的な新医薬品が従来よりも短い期間で実用化へと至っている。

こうした措置により、重篤で有効な治療法がなく、患者数も少ない疾患を対象とした医薬品の開発予見性が高まり、早期の実用化が促進されることについては異論を挟む余地がないだろう。しかし、後述するように、開発の迅速性を求めるあまり、適切な臨床評価が行われず、患者の生命・健康に重大な影響を及ぼす問題へ発展しては、本末転倒である。こうした制度の適用にあたっては、十分な科学的議論のもとでその適用条件や判断プロセスを明確にし、透明性を担保した上で実行する必要がある。

以下では、抗悪性腫瘍薬を中心に臨床評価の実際や開発上の課題について述べる。

3) 抗悪性腫瘍薬の臨床評価の実際

1. 抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン

一般的な医薬品と同様に、抗悪性腫瘍薬も第 I 相、第 II 相及び第 III 相と段階的に試験を実施し、安全性と有効性を評価する（図 5）⁷。日本における抗悪性腫瘍薬の臨床試験の評価方法に関する一般的指針は、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン（抗悪ガイドライン、抗悪 GL）」として 1991 年に公開され、その内容は殺細胞性薬に限定されたものであった⁸。適用から 10 年以上の年月が経過し、抗体医薬を含む分子標的治療薬の登場等、抗悪性腫瘍薬の開発・審査を巡る状況に大きな変化が認められてきたことから、2005 年に抗悪 GL は改訂された。当該 GL は、2006 年 4 月 1 日以降の品目を対象に現行の抗悪 GL として運用されている¹。

改訂された抗悪 GL の要点を以下に示す。

- ① 罹患率が高いがん腫を対象とした抗悪性腫瘍薬については、承認申請時に延命効果を中心に評価する第 III 相試験の成績の提出を必須とする。
- ② 第 II 相試験終了時において高い臨床的有用性を推測させる相当の理由が認められる場合には、第 III 相試験の結果を得る前に、承認申請し承認を得

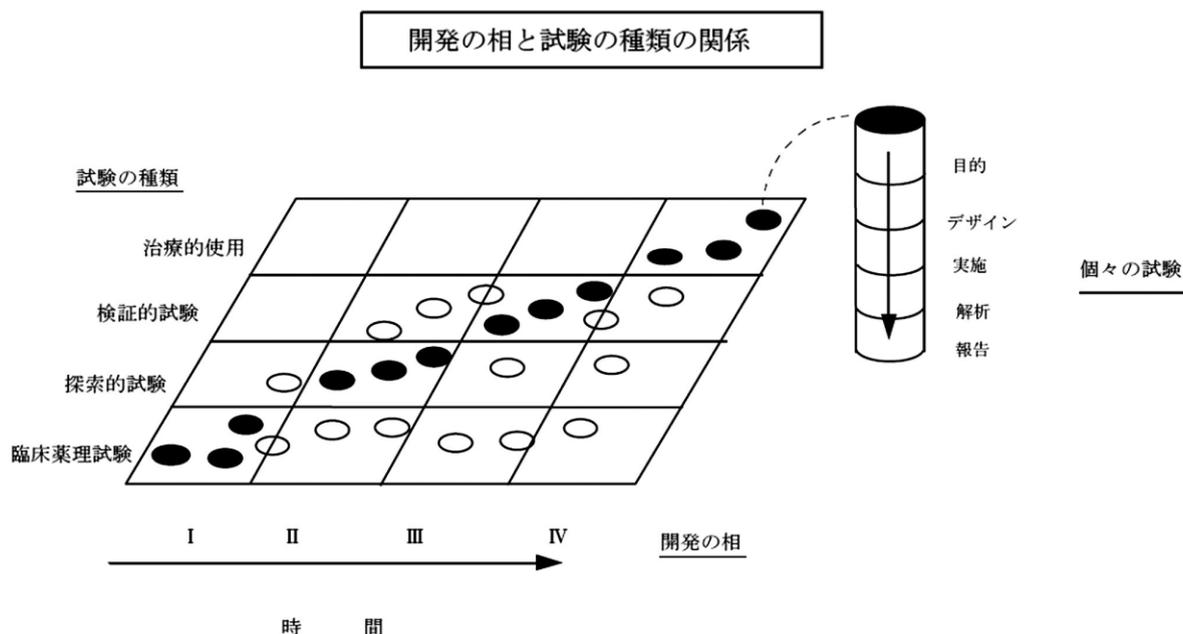


図 5：開発の相と試験の種類⁷

医薬品の開発では、第 I 相～第 III 相試験まで段階的に治験を実施し、安全性と有効性を評価する。医薬品候補に対する忍容性評価や薬物動態を検討する臨床薬理試験は第 I 相試験、有効性の証明や安全性プロファイルを確立する検証的試験は第 III 相試験として実施されることが一般的である。

ることができる。その際には承認後一定期間内に当該承認の妥当性を検証しなければならない。

- ③ 毒性が強い抗悪性腫瘍薬の第Ⅰ相試験では、健康な人ではなく、がん患者を対象とすべきであり、一般的に認められた標準的治療法によって延命や症状緩和が得られる可能性のあるがん患者を対象とすべきではない。
- ④ 希少疾病等医薬品に該当する疾患は、収集可能な症例数を用いて臨床試験を行うことができる。

今般、免疫チェックポイント阻害薬や次世代シークエンサーを用いたがん遺伝子検査に基づく希少フラクションを対象とした分子標的薬の開発が進み、通常安全性の評価を目的とする開発早期の試験から有効性を評価し、薬事承認を得る等、従来とは異なる考え方で開発を進める事例が数多く認められるようになった⁹。このような医薬品開発におけるさらなる変化に対応すべく、2019年AMEDの事業として「抗悪性腫瘍薬の臨床評価ガイドラインに関する研究班」が発足し、現行抗悪GLに対する改訂案を作成している。今後、上述の変化が加速することが予測される中、再び改訂される抗悪GLが現在の開発状況に即したものとなり、我が国の抗悪性腫瘍薬の開発促進、適切な臨床評価の実施に繋がることを期待したい。

次に、抗悪性腫瘍薬の臨床評価における代表的なピットフォールについて紹介する。

2. ピットフォールその1：「代替エンドポイントに基づく評価」

悪性腫瘍に対する治療の真の目的は生存期間の延長であり、前項①で示したとおり、患者数が多いがん腫を対象とした医薬品の開発では、事前に統計学的仮説を設定した第Ⅲ相試験において、標準治療に対する延命効果、すなわち全生存期間（Overall Survival：OS）の延長を検証する必要がある。

近年、一部のがん腫において、代替（Surrogate）エンドポイントとしての無増悪生存期間（Progression Free Survival：PFS）、奏効率（Response Rate：RR）等がOSと相関するという報告がある¹⁰⁻¹⁶。また治療の進歩により再発・進行した後にも別の治療（後治療）が継続されることが多くなり、OSを評価する際に後治療の影響を完全に排除することができないことから、純粋な薬効の判断には、OSよりもPFSの方が相応しいとする報告も存在する^{17,18}。この点

について、一般臨床医の感覚として、さほど違和感はないが、過去の臨床試験を振り返ると、PFSの延長を示した新規治療（治療薬）であるにも関わらず、治療自体の毒性、後治療の影響等によりOSの延長が示されなかったもの、むしろOSが短縮傾向を示した報告が複数存在する。

具体例として、再発又は難治性の多発性骨髄腫（Multiple Myeloma：MM）患者を対象にボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用投与に対するB-cell lymphoma 2（Bcl-2）阻害薬であるVenetoclaxの上乗せ効果の検証を目的としたプラセボ対照二重盲検試験である、第Ⅲ相試験（BELLINI試験）について紹介する¹⁹。この試験では、主要評価項目として、国際骨髄腫ワーキンググループが定めた基準に基づくPFSが設定された。BELLINI試験の結果を、図6-A及び6-Bに示す。主要評価項目であるPFSについては、明確に延長効果を示し、事前の仮説が検証されたにも関わらず、副次評価項目であったOSについては、プラセボ群に対して本薬群でむしろ短縮する傾向を示す結果であった（図6-A、B）¹⁹。この結果を受けて、FDAは、2019年3月19日付けでMMに対するVenetoclaxの臨床試験の実施を部分的に差し止める（Clinical Hold）通知を発出した。

これはPFSとOSとが相関するという感覚を比較的持ちやすい造血器腫瘍（MM）における一例であるが、他のがん腫についても同様の事例が認められる。また、乳がんの病理学的完全奏効のように、個別の患者の予後予測に使用可能であっても、治療全体としての代替性は担保することができないエンドポイントも存在する^{20,21}。一般臨床で用いられることがあっても、十分にエビデンスが成熟していない代替エンドポイントを主要評価項目として抗悪性腫瘍薬による治療全体を評価することについては、十分に注意しなければならない。

3. ピットフォールその2：「探索的試験成績に基づく評価」

前項②で示したとおり、抗悪性腫瘍薬の開発では、第Ⅱ相試験終了時において高い臨床の有用性を推測させる相当の理由が認められる場合には、第Ⅲ相の結果を得る前に、承認申請し承認を得ることができるものの、承認後一定期間内に当該承認の妥当性を検証しなければならない。

前述のICH-E9ガイドラインでは、検証的試験として実施される第Ⅲ相試験は、事前に定められた仮説を評価するための、適切に計画された比較試験で

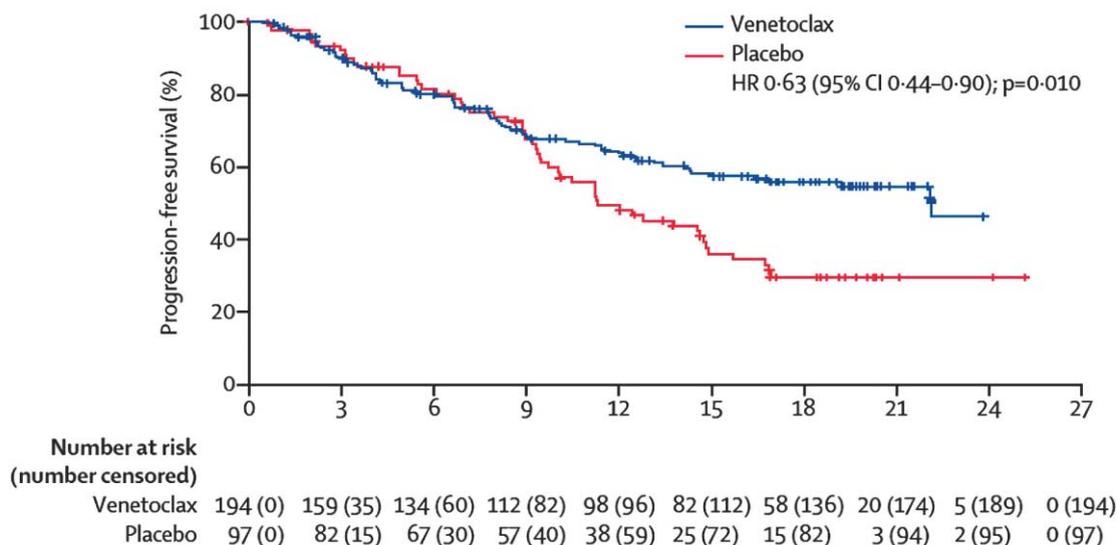


図 6-A : BELLINI 試験結果 (PFS)¹⁹

本試験の主要評価項目 (PFS) の結果は、PFS 中央値 (カ月) : Venetoclax 群22.4, プラセボ群11.5, ハザード比 [95%CI] : 0.63 [0.44, 0.90], $p=0.01$ (層別化 log-rank 検定) であり、事前の仮設が検証された。

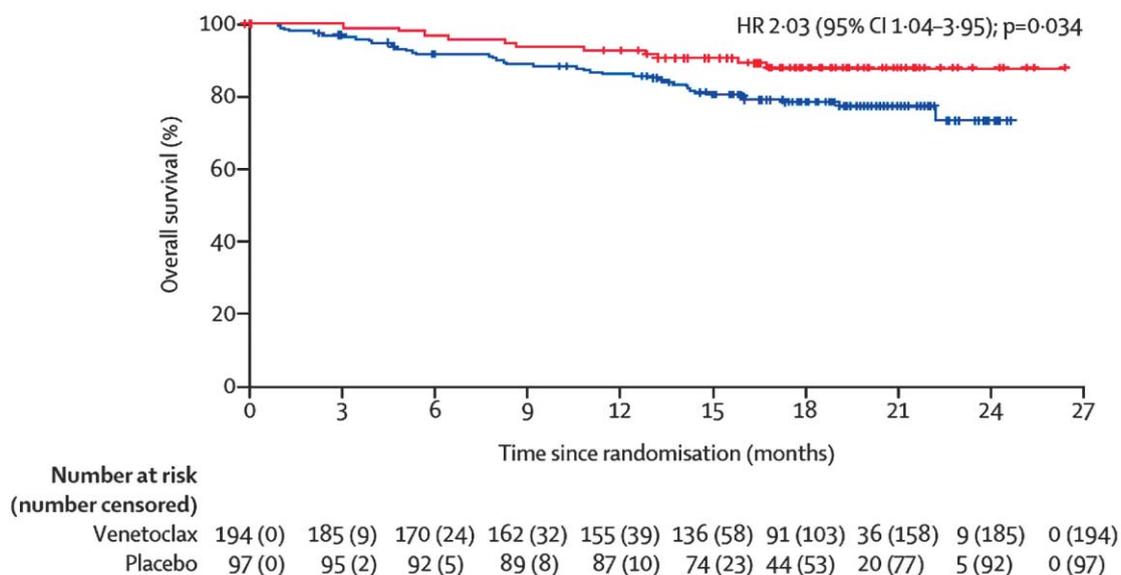


図 6-B : BELLINI 試験結果 (OS)¹⁹

本試験の副次評価項目であった OS の結果は、OS 中央値 (カ月) : Venetoclax 群未達, プラセボ群未達, ハザード比 [95%CI] : 2.03 [1.04, 3.95], $p=0.03$ (層別化 log-rank 検定) (青: 標準治療 + Venetoclax 群, 赤: 標準治療群) であり、プラセボ群に対して本薬群で短縮傾向を示した。

あると定義されており、その有意水準 (第一種の過誤) は、原則として、両側仮説を検証する場合「5%」(片側仮説の場合は2.5%) と設定することとされる²²。近年、実施が増えているランダム化第Ⅱ相試験は、事前の仮説設定に基づく試験デザインであるが、試験の位置付けは探索的試験として実施されることが多い。そのため有意水準が、検証的試験と比較する

と、緩めに設定されていることがあり、得られた結果を検証的試験と同じレベルで解釈することが困難となるケースが存在する。

具体例として、抗ヒト platelet derived growth factor receptor-alpha (PDGFR α) モノクローナル抗体である Olaratumab のランダム化第Ⅱ相試験に

ついて紹介する²³。悪性軟部腫瘍患者を対象として、ドキシソルビシン単剤に対する Olaratumab の上乗せ効果の検討を目的に試験が実施された結果、主要評価項目として設定された PFS の延長傾向及び OS

の延長効果が示され、Olaratumab は米国で迅速承認、欧州においても条件付き承認とされた（図 7-A, B)²³。このランダム化第 II 相試験における第一種の過誤確率は、両側 20%と設定されていた。これ

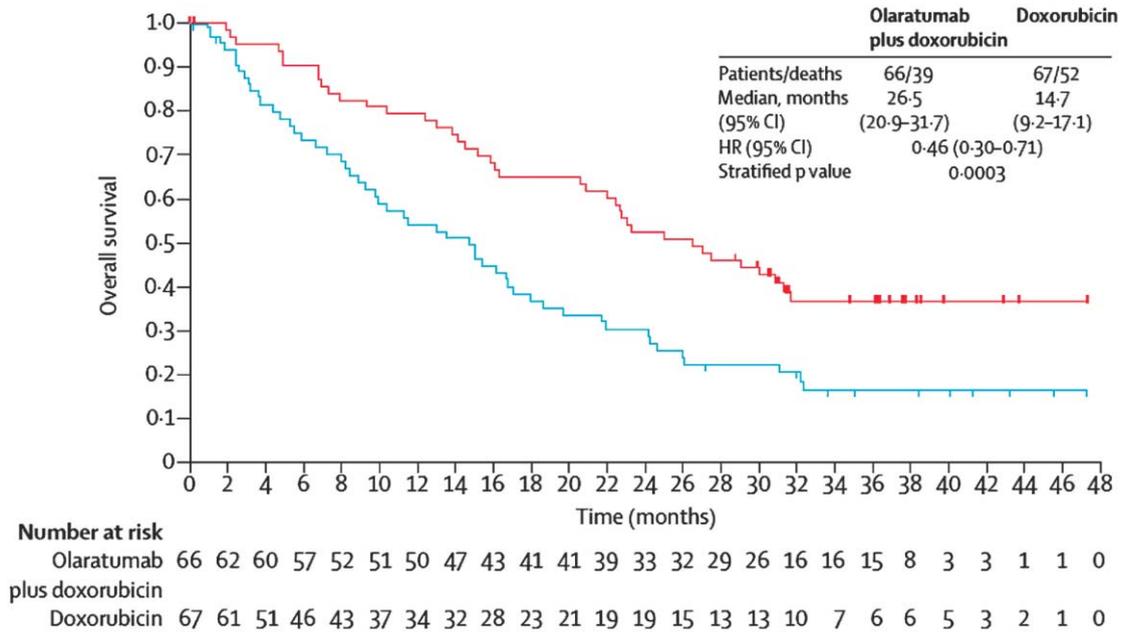


図 7-A : Olaratumab 第 II 相試験結果 (OS)²³

Olaratumab は、悪性軟部腫瘍患者において OS を延長する結果を示した (OS 中央値 (カ月) : Olaratumab 併用投与群 25.6, ドキシソルビシン単独投与群 14.7, ハザード比 [95%CI] : 0.67 [0.30, 0.71], p=0.0003 (層別化 log-rank 検定))。

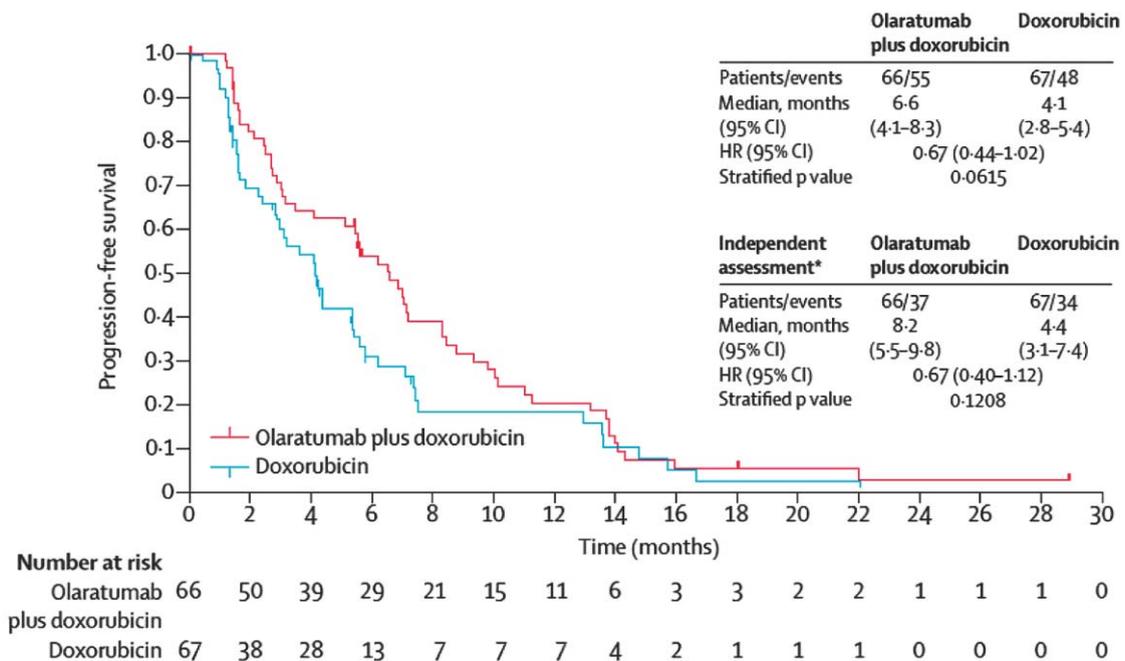


図 7-B : Olaratumab 第 II 相試験結果 (PFS)²³

Olaratumab は、悪性軟部腫瘍患者において PFS を延長する結果を示した。

は、2群間の有効性において差がなかったとしても、10回に1回は有意な差が検出される可能性があるということを意味する。その後、Olaratumabの臨床的有用性を検証するために第Ⅲ相試験が実施された

が、当該試験では、主要評価項目に設定されたOSだけでなく、重要な副次評価項目に設定されたPFSにおいても延長効果を示すことができなかった(図7-C, D)²⁴。この結果、2019年1月、FDA及び

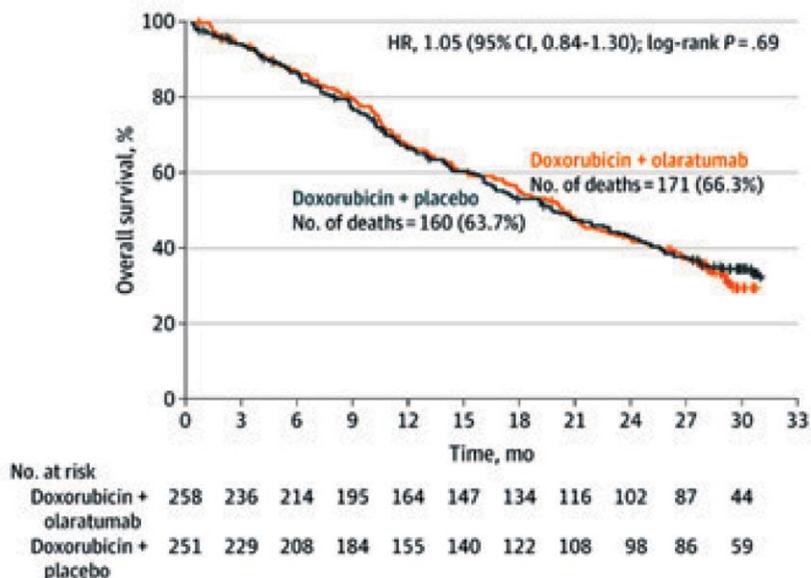


図7-C：Olaratumab 第Ⅲ相試験結果 (OS)²⁴

本試験のOSの結果は、OS中央値(カ月)：Olaratumab併用投与群20.4、ドキシソルビシン単独投与群19.7、ハザード比 [95%CI]：1.05 [0.84, 1.30]、 $p=0.69$ (層別化log-rank検定)であり、先に実施されたランダム化Ⅱ相試験の結果を検証することができなかった。

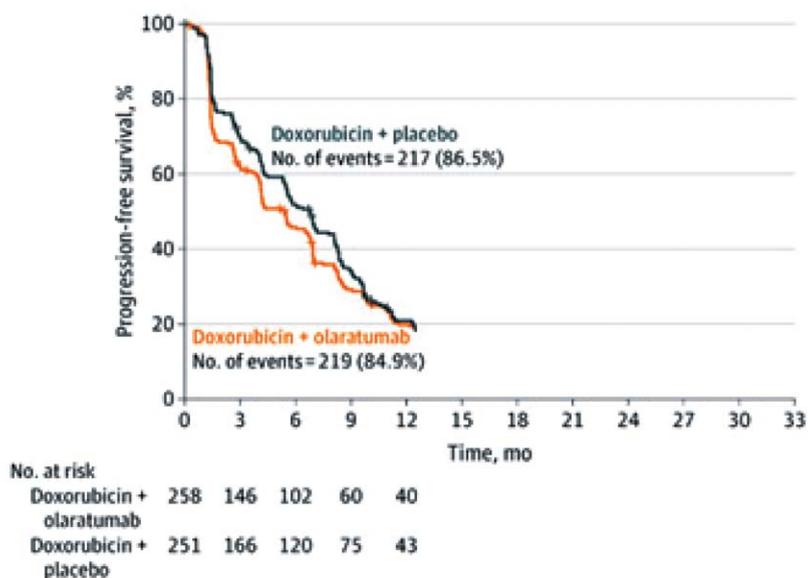


図7-D：Olaratumab 第Ⅲ相試験結果 (PFS)²⁴

本試験の重要な副次評価項目として設定されたPFSの結果は、PFS中央値(カ月)：Olaratumab併用投与群5.4、ドキシソルビシン単独投与群6.8であり、PFSについても、先に実施されたランダム化Ⅱ相試験の結果を検証することができなかった。

EMA は、悪性軟部腫瘍に対して Olaratumab の投与を推奨しない旨のレターを發出した。その後、Olaratumab は販売停止となり、欧州では Olaratumab の承認自体が取り消されることとなった。

このほか、探索的試験成績に基づく承認後、検証的試験においてその臨床的有用性を示すことに不成功であった抗悪性腫瘍薬は複数存在する（表2）²⁵。前述のとおり、FDA は、迅速承認プログラムである Accelerated Approval 制度の下、希少がんや特定の遺伝子変異を持つ悪性腫瘍に対する薬剤を中心に多くの医薬品を迅速承認してきた。これは、アンメットメディカルニーズが高い疾患で闘病中の患者に、より早く治療の機会を与えるという意味において、非常に意義が大きいものである。しかしながら、すべての薬剤が迅速承認後に通常承認に切り替えられたわけではなく、検証的試験においてその有効性が否定された薬剤も存在する。現在、迅速承認のあり方に関する多くの議論があるが²⁵、承認までのスピードばかりに目を向け、検証的試験の実施が可能な患者集団にまで、探索的試験成績をもって評価を行うことには問題があり、仮説設定に基づき、妥当な有意水準が設定された検証的試験を実施し、その臨床試験成績をもって評価されるべきである。

4) 抗悪性腫瘍薬開発上の課題

2019年の日本における悪性新生物による死亡者数は37万6,392人で、その死亡率は一貫して上昇し、1981年以降常に死因順位別の第1位となっている。全死亡者に占める悪性新生物による死亡者の割合は、27.3%と我が国の全死亡者の3~4人に一人は悪性新生物が死因となっていることから、医療現場では画期的な抗悪性腫瘍薬の登場が常に待ち望まれている²⁶。医療現場からの期待や製薬業界のビジネスモデルにおける転換等により、現在、抗悪性腫瘍薬は各社における新薬開発の重点領域に位置付けられる。一方、日本におけるがん腫ごとの患者数はそれほど多くはなく、多いものでも10万人程度、遺伝子プロファイリング検査等による個別化医療が進めば、治療対象となる母集団は更に小さくなるというジレンマが生じる。このようなジレンマを背景に、日本における抗悪性腫瘍薬の開発には、以下のような複数の課題が存在する。

1. ドラッグ・ラグ

1973年、Wardell は、「①ある地域で販売されている医薬品が他の地域で使用できない、又は②使用できるまでに相当の時間を要する」という問題を「ドラッグ・ラグ (drug lag)」と呼び、米国における医薬品の上市が英国に比べて遅れていることを指摘

表2：探索的試験成績に基づき迅速承認された後、臨床的有用性の検証に不成功であった抗悪性腫瘍薬²⁵

Drug	Indication	Bases for Accelerated Approval	Confirmatory RCTs		Current Status in FDA
			Primary End point	Results	
Bevacizumab	Glioblastoma	RR* (in Phase2)	OS	OS : HR [95%CI] : 0.95 [0.74, 1.21], p=0.65 PFS : Improved	Converted to regular approval
Nivolumab	Melanoma After ipilimumab/ BRAF-inhibitor	RR* (in Phase3)	OS	OS : HR [95%CI] : 0.95 [0.73, 1.24] PFS : Not improved	Submitted/ undecided (2019.4 status: delayed)
Atezolizumab	Urothelial	RR* (in Phase2)	OS	OS : HR [95%CI] : 0.87 [0.63, 1.21], p=0.41 PFS : Not improved	Submitted/ undecided (2019.4 status: submitted)
Pembrolizumab	Head and neck Cancer	RR* (in Phase2)	OS	OS in 2018 : HR [95%CI] : 0.82 [0.67, 1.01] OS : HR [95%CI] : 0.80 [0.65, 0.98] PFS : Not improved	Submitted/ undecided (2019.4 status: delayed)

* : response rate : RR

した^{27, 28}。1962年から1971年までに米国又は英国で上市された新医薬品82品目のうち、米国先行が43品目、イギリス先行が25品目、両国同時が14品目であったとする Wardell の報告を契機にドラッグ・ラグに関する研究は、単なる米英の2国間比較から先進諸国における国際比較へと発展した²⁹。また、日本を含む先進12ヵ国において、1970年から1983年までに上市された新医薬品722品目を対象として、世界初上市から当該地域での上市までの期間を検討した Parker の報告では、ラグが最も小さかった国は西独、次いで英国であり、米国は5位、日本は最下位であった^{30, 31}。その頃から一部の関係者の間で、日本における医薬品の承認は欧米よりも遅れがちであることが知られるようになったが、それを問題視する動きまでは見られていなかった。ところが2000年代に入り、海外既承認の抗悪性腫瘍薬等が日本で承認されていない、いわゆる国内未承認薬問題がメディア等で取り上げられるようになり、日本においても一気にドラッグ・ラグに関する議論が加速した。

通常、ドラッグ・ラグは、「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）」と「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）」との和として定義される（図8）³²。

ラグが発生する原因として、以下のようなものが考えられる。

- 開発ラグ：欧米と比較して、企業が治験を行うための環境整備が十分ではなく、非効率であるため、日本での治験は後回しにされやすいため、米国や韓国には、入院患者が5,000人

を超える大規模な病院が複数存在し、そこにあらゆる領域の専門医を集約させ、短期間に集中して治験を実施することが可能である。一方、日本では、2007年4月に施行された「がん対策基本法」の下、全国どこでもがんの標準的な専門医療を受けられるよう、医療技術等の格差の是正を図ることが謳われ、がん医療の均てん化を目指してきた。そのため、海外のような大規模病院はなく、専門医も散在するため、開発企業はどの施設へ治験を依頼すると効率的かについて吟味するところから始めなければならない。

- 審査ラグ：欧米と比較して、審査を担当する規制当局の審査専門員の数が少なく、審査そのものに時間がかかるため。

ドラッグ・ラグ解消に向けた取り組みとして、企業は、開発ラグの解消に向け、国際共同治験に積極的に参加し臨床試験成績を得るまでの時間を短縮している。国は、治験を行う際の専門性と臨床試験の効率化に必要な機能を兼ね備えた「臨床研究中核病院」を医療法上に位置づけ、それらの病院を核としてネットワーク化を進めている（図9）。海外では、大学、研究所等のアカデミアの中に臨床試験を推進、支援する組織として Academic Research Organization (ARO) が定着しており、治験を大学の収益事業として行い、FDA 申請を目的とした大規模な国際共同試験も数多く主導している。今後、日本のアカデミアは、企業治験の実施医療機関としての役割に加えて、臨床研究中核病院と連携し、自機関の有する専門性や特徴を活かした医師主導治験等を実施し、開発ラグの解消に向けて取り組むことが期待

【新有効成分含有医薬品】

	平成27年度	平成28年度	平成29年度	平成30年度	平成31年度 令和元年度
開発ラグ	1. 7年 (1. 0年)	1. 0年 (0. 9年)	0. 2年 (0. 3年)	0. 7年 (0. 7年)	0. 5年 (0. 4年)
審査ラグ	0年	0年	0. 2年	0. 2年	0. 1年
ドラッグ・ラグ	1. 7年	1. 0年	0. 4年	0. 9年	0. 6年

() 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) 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

図8：ドラッグ・ラグの定義及び試算³²（平成27年～令和元年度）

ドラッグ・ラグは、「開発ラグと審査ラグの和」として定義される。

医療法に基づく臨床研究中核病院			臨床研究に従事する員数 (エフォート換算) *		
名称	所在地	承認年月	医師・ 歯科医師	薬剤師	看護師
国立がん研究センター中央病院	東京都中央区	平成 27 年 8 月	10.2	14.4	24.7
東北大学病院	宮城県仙台市		9.1	17.0	17.0
大阪大学医学部附属病院	大阪府吹田市		10.9	21.7	16.0
国立がん研究センター東病院	千葉県柏市	平成 27 年 9 月	7.1	18.5	20.6
名古屋大学医学部附属病院	愛知県名古屋市	平成 28 年 1 月	6.5	16.3	17.9
九州大学病院	福岡県福岡市		7.0	12.0	27.0
東京大学医学部附属病院	東京都文京区	平成 28 年 3 月	8.5	18.9	16.3
慶應義塾大学病院	東京都新宿区		10.0	14.9	21.3
千葉大学医学部附属病院	千葉県千葉市	平成 29 年 3 月	5.3	12.9	17.2
京都大学医学部附属病院	京都府京都市		7.3	27.5	16.8
岡山大学病院	岡山県岡山市		9.5	12.9	16.6
北海道大学病院	北海道札幌市	平成 30 年 3 月	7.7	11.5	18.0
順天堂大学医学部附属順天堂医院	東京都文京区	令和 2 年 3 月	-	-	-

(*: 令和元年度提出業務報告書より、平成 31 年 4 月時点におけるデータ)

図 9 : 臨床研究中核病院 (令和 2 年 3 月時点) (筆者作成)

我が国の臨床研究中核病院は、令和 2 年 3 月に順天堂大学医学部附属順天堂医院を加えて、13施設である。

される。そのためには、PMDA での審査業務経験者や企業での開発経験者等、様々なバックグラウンドを持った人材を幅広く確保してゆく必要がある。審査ラグについて、国は PMDA の審査専門員を増員し、より短期間でより専門性の高い審査が出来る体制を整備した。こうした産官学の業界全体を挙げた取り組みを通じて、日本のドラッグ・ラグは、2015 (平成27) 年度の1.7年から2019 (令和元) 年度の0.6年へと、少しずつ解消されてきた。

しかしながら、抗悪性腫瘍薬に限定した場合、我々は深刻な状況下にある。国立がん研究センターの調査によると、欧米で既承認かつ日本で未承認の抗悪性腫瘍薬 (未承認薬) 数は、直近 5 年間で急激に増加してきた (図10-A)³³。また、日本で既承認であっても、欧米と同じ効能で使用できない抗悪性腫瘍薬 (適応外薬) についても、同様の傾向であり、いずれも早急な対応が求められる。このような状況の背景には、開発ラグが存在する。欧米では小規模な企業やベンチャー企業が創薬、実用化までを担うことが少なくない。中でも最先端の創薬技術を駆使したケースは、その傾向が強い。これまでは、日本の企業がそうした最先端の医薬品を導入し、国内開

発することも稀ではなかった。しかし、国内企業のグローバル化が進み、薬価引き下げの圧力が強い日本では、収益が減少しやすいこともあり、先ずは世界最大の医薬品市場である米国に投資を集中するケースが増えている。先ほど、開発ラグの解決策の一つとして国際共同治験があると述べたが、企業国籍別を見ると、日本で実施される国際共同治験の86.2%が海外企業により実施されており、日本企業が実施するものはわずか13.8%である (図10-B)³³。さらに、海外企業 (ベンチャー企業を含む) は、日本に拠点を作りたがらない。ICH 等、国際標準化されたガイドラインに基づき試験デザインや治験計画を立案したとしても、日本の医療機関で実施する際には、各施設のローカルルール等を準拠しなければならず、被験者のリクルートメントも欧米ほど容易ではない。

今後、日本に最先端の技術で創薬される抗悪性腫瘍薬を滞りなく導入し、ドラッグ・ラグを悪化させないために、開発企業の投資意欲を湧き立たせる魅力的な市場づくりに加えて、臨床研究中核病院等を中心に、がん診療専門医を集約し、アクティブかつ継続的な治験実施が可能である医療機関のネットワーク化を推し進め、治験のハードルを欧米レベルにまで引き下げることが急務である。

欧米で承認され、日本では未承認薬・適応外薬に該当する抗悪性腫瘍薬数の推移

(2020年4月末時点)

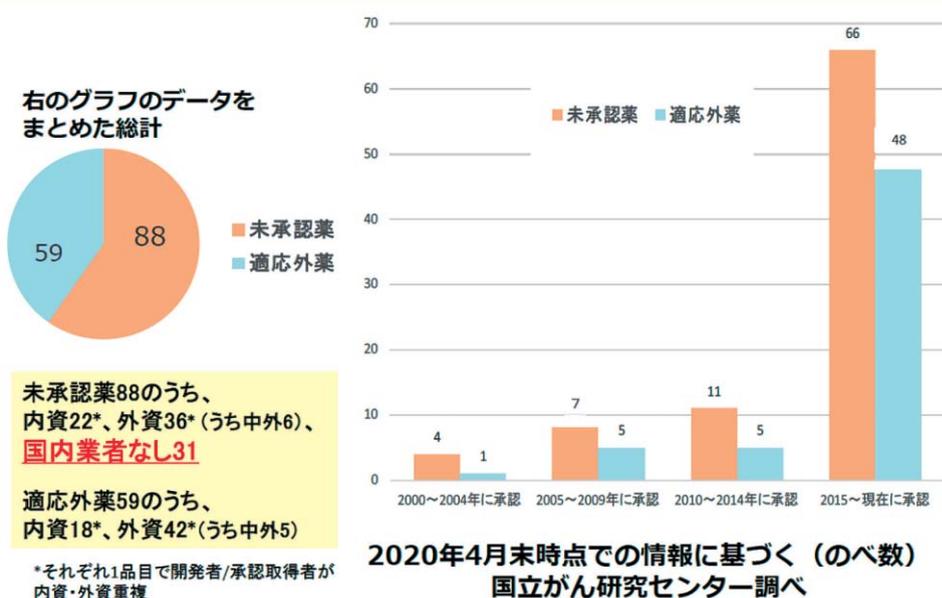


図10-A：抗悪性腫瘍薬におけるドラッグ・ラグ³³

欧米で既承認かつ国内未承認の抗悪性腫瘍薬の数は、2000～2004年は4品目、2010～2014年は11品目と徐々に拡大し、2015～2020年4月末時点になると66品目にまで拡大しており、直近5年間で急激に増加している。

日本で実施される国際共同治験の Sponsor/Collaborators の企業国籍

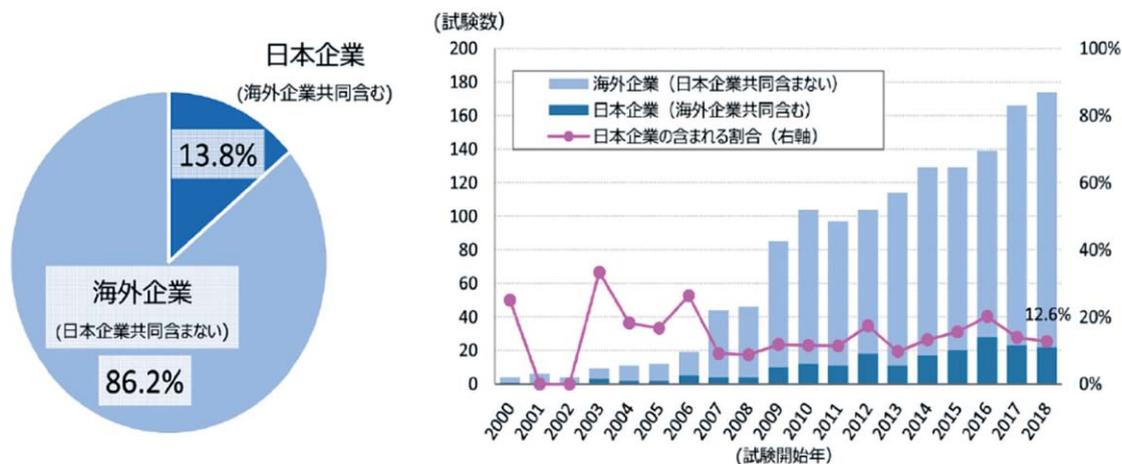


図10-B：日本で実施される国際共同治験 (企業国籍別)³³

日本で実施される国際共同治験のスポンサー企業の大部分は、海外企業が占める。

2. 未承認薬・適応外薬

ドラッグ・ラグのもう一つの側面として、未承認薬や適応外薬の問題がある。日本で未承認薬を個人輸入したとしても、現行保険制度上、「評価療養 (治験、先進医療等)」や「選定療養 (差額ベッド代、時間外診療等)」等の保険診療との併用が可能な保

険外併用療養を除き、医療機関で未承認薬による治療を受けた場合、薬剤費等は保険請求できず、治療にかかる費用を全額自己負担することになる (自由診療)。また、未承認薬等の使用に伴う健康被害が発生した場合、因果関係がどれほど明確であっても、医薬品副作用被害救済制度等の公的補償制度を適用

することはできない。何より、日本人患者に対する安全性や有効性が十分に確認されておらず、科学的な根拠に基づかない医療を患者に提供するリスクは計り知れない。

未承認薬・適応外薬にかかる問題の解決に向けた取り組みとして、厚生労働省では、2005年に「未承認薬使用問題検討会議」、2006年に「小児薬物療法検討会議」をそれぞれ開催し、国内で必要性が高い未承認薬と小児用薬について、承認に向けた方策等の具体的な検討を開始した。その後、両会議は発展的に改組され、2010年2月、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」が設置された。検討会議のスキームとしては、学会や患者団体から公募により要望を募り、領域ごとの専門作業班（WG）に要望内容の検討を指示し、医療上の必要性を評価するとともに、承認申請のために必要な臨床試験の妥当性や公知申請への該当性を確認することで、企業に対して未承認薬・適応外薬の開発要請を行う（図11-A, B）³⁴。2009年6月18日から公募が開始された第I回の要望では、未承認薬89件及び適応外薬285件、合計374件（うち抗悪性腫瘍薬に関するものは、それぞれ17件及び61件、合計78件）が提出され、2020年11月16日時点で開発要請がなされた要望は183件で、これまでに179件が承認された。

さらに、2015年7月1日からは、国内第Ⅲ相の医

師主導治験が実施中又は終了したものの、優れた試験成績に係る論文が権威のある学術雑誌等で公表されているもの、先進医療Bで一定の実績があるもののうち、いずれかの基準を満たす欧米未承認薬にまで会議の検討対象を拡大する「未承認薬迅速実用化スキーム」が開始されている。

3. 希少がん・希少フラクション

「希少がん」は、概ね罹患率が人口10万人当たり6例未満で、患者数が少ないために診療上の課題が他のがん腫に比べて大きいものと定義され³⁵、標準的な診断法や治療法が未確立又は遅れていること、研究開発、臨床試験の進捗が滞ること、診療体制の整備が不十分となりがちであること等の課題を有する。希少がんは、最新の医学研究の恩恵に与ることができず、患者数の多いがん腫に比べて、治療成績、治療満足度ともに不良となる³⁶。また、近年の飛躍的なゲノム解析技術の進歩により、肺がん等の患者数の多いがん腫においても、共通した遺伝子異常によって分類される「希少なフラクション」が同定され、これらについても希少がんと同様の課題が存在する。

希少がん・希少フラクションに対する臨床試験では、患者数が多いがん腫に比べて、患者数の少なさに起因する制約（例：同時比較対照群の設置、主要

欧米では使用が認められているが、国内では承認されていない医療上必要な医薬品や適応（未承認薬等）を解消するため、医療上の必要性の評価、承認のために必要な試験の有無・種類の検討などを行う。
未承認薬・適応外薬に係る要望を公募。募集期間は第I回は2009年6月18日から8月17日まで、第II回は2011年8月2日から9月30日まで。

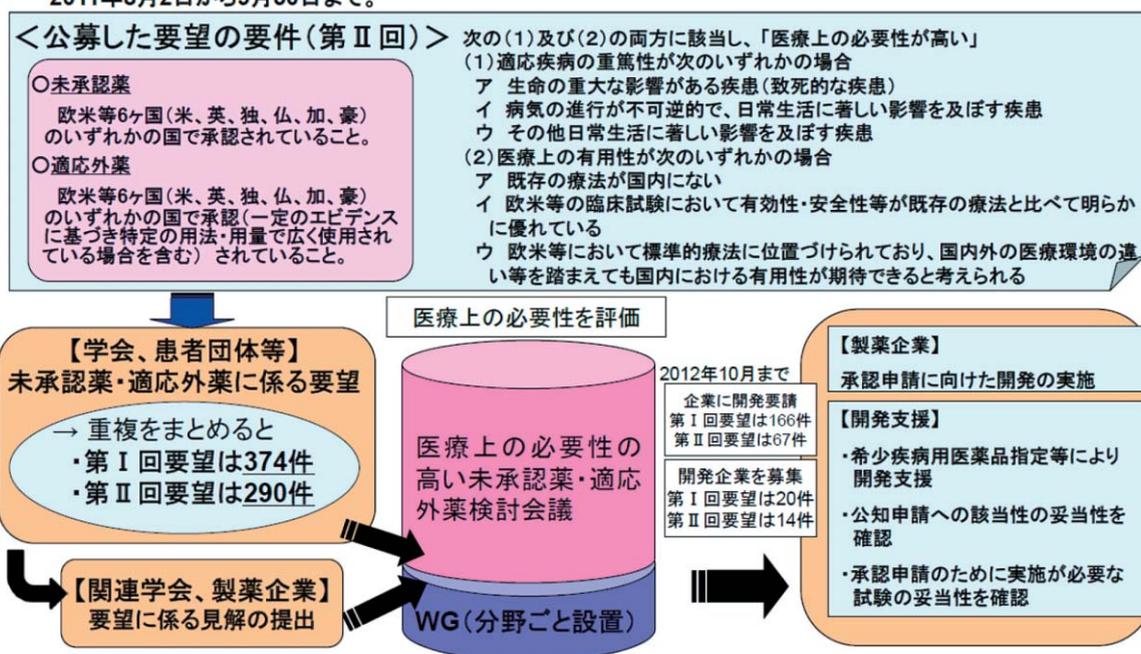


図11-A：医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議³⁴

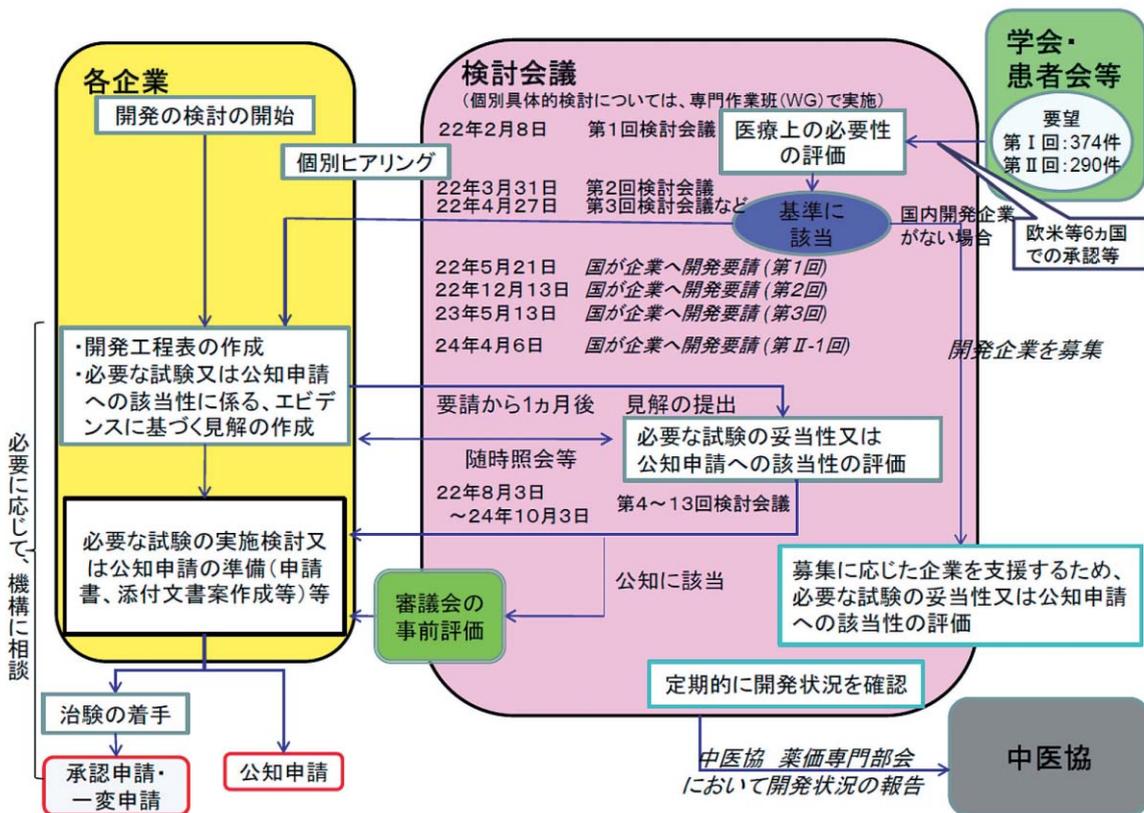


図11-B：検討会議における検討の進め方³⁴

Umbrella 試験	あるがん種を対象として、症例選択のためのゲノム解析を組み込んだ臨床試験のプラットフォーム (umbrella, 傘) を構築し、actionable ドライバー遺伝子異常に応じて複数の症例グループ (希少フラクション) に振り分け、それぞれに適合する分子標的薬を投与することで、これらを同時並行的に評価する方法
Basket 試験	臓器横断的に共通した actionable ドライバー遺伝子異常を持つ症例 (各臓器がんの希少フラクション) を集めて、そのゲノム異常に対応した薬剤の開発を進める方法。特定のゲノム異常に基づく臓器横断的な治療適応の取得を目指す。
N-of-1 試験	1 人の患者に対し、時期を違えてランダムに複数の治療法を適用し、その効果の比較を試みる試験。治療を同一個体内 (同一条件内) で比較することで少数例 (希少がん、希少フラクション) での評価が可能となるが、クロスオーバー試験と同様な限界を有する。
適応的 (アダプティブ) デザイン	試験の途中で、当該試験から得られたデータに基づき、試験デザインの特定の要素を変更することをあらかじめ計画した試験デザイン (用量群の絞り込み、特定の治療群への割り付け確率の見直し、サンプルサイズの変更など)
ベイズ流デザイン	治療効果等のパラメータに対して、生物学的知見や先行研究データを表す事前分布を導入することで少数例での評価が可能となる。通常の統計的推測 (頻度論流の仮説検定や信頼区間) と異なり、事前分布と試験データを合わせた事後分布に基づいて、解析時点によらず一貫した治療効果の推測法が適用できる。Umbrella 試験、Basket 試験、N-of-1 試験、適応的デザインにも適用できる。

図12：希少がん・希少フラクションに対する近年の新たな試験デザイン³⁵
患者数が少ない希少がん、希少フラクションでは、大規模 RCT の実施は困難なため、新たな試験デザインが模索されている。

評価項目の選定、症例の設定（有意水準及び検出力）等）が問題となる。また、これらの制約により、臨床試験により示される有効性及び安全性に関する検証の度合いも相対的に小さいものにならざるを得ない。実際、近年日本で承認された希少がんに対する医薬品の中には、検証的試験は実施されず、奏効率等を主要評価項目とし、同時比較対照を置かない単群での試験成績をもって承認された品目が多い¹⁰。そこで、希少がん等の臨床試験における制約を緩和する方策として、「Umbrella 試験（単一又は共通化できる疾患の下で特定の遺伝子変異別に複数のサブ試験を設定する様子を傘に見立て、複数の標的治療を評価する試験）」や「Basket 試験（特定の分子マーカーや遺伝子変異を有する複数の疾患やサブタイプをグループ化する様子をバスケットに見立て、単一の標的治療を評価する試験）」といった新たな試験デザインの臨床試験が提案・実施されるようになってきた（図12）³⁵。

医薬品を開発する側の視点に立つと、新医薬品の開発着手時点において将来の承認取得に必要な臨床試験の内容に関する予見性が開発の意思決定に大きな影響を与えることは自明である。その際、がん腫の種類や希少性による開発アプローチが類型化されていると、予見性の向上につながり、希少がん等に対する抗悪性腫瘍薬の開発を後押しすることになる。現状、希少がん等に対する医薬品の開発における問題のすべてに回答できる単一の解決策は存在せず、個別の開発アプローチについては、PMDAが実施している治験相談等により、当局の見解を確認しておくことが有効な手段の一つとなる。

おわりに

抗悪性腫瘍薬を中心に、医薬品の審査システム並びに医薬品の開発上の課題及びその克服に向けた取り組みについて概説した。本稿で述べた内容は、筆者の個人的見解であるが、本稿を通じて、将来の近畿大学医学部及び近畿大学病院が目指すべき方向が明らかとなり、必要となる対応等について、さらに学内の議論が深まることに期待したい。

参考文献

- 「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドラインの改訂について（平成17年11月1日付け薬食審査発第1101001号）」
- 独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ（<https://www.pmda.go.jp/>）より
- PMDA 業務案内（2021年1月付け）より
- 篠原（三ツ木）加代. 日腎会誌 2017; 59: 1233-1239.
- 新医薬品承認審査実務に関わる審査員のための留意事項（平成20年4月7日付け）
- Scannell JW, Blanckley A, Boldon H, Warrington B (2012) Nature Reviews Drug Discovery. 11: 191-200.
- ICH-E8 ガイドライン「臨床試験の一般指針」（<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0030.html>）
- 平成3年2月4日付け薬新薬第9号厚生省薬務局新医薬品課長通知
- Ken Hatogai, Yuka Kato, Chikara Hirase (2021) Acta Oncol. 18; 1-6.
- Morgenstern DA, et al. (2013) Eur J Cancer. 65: 20.
- Beauchemin C, Cooper D, Lapierre ME, Yelle L, Lachaine J (2014) Onco Targets and Therapy. 7: 1101-1110.
- Durie BGM, et al. (2006) Leukemia. 20: 1467-1473.
- Döhner H, et al. (2017) Blood. 129: 424-427.
- Trotman J, et al. (2011) J Clin Oncol. 29: 3194-3200.
- Hochhaus A, et al. (2020) Leukemia. 34: 966-984.
- Llovet JM, Montal R, Villanueva A (2019) Journal of Hepatology. 70: 1262-1277.
- Prince HM, Schenkel B, Mileskin L (2007) Leukemia. 21: 818-820.
- Döhner H, et al. (2010) Blood. 115: 453-474.
- Kumar SK, et al. (2020) Lancet Oncology. 21: 1630-1642.
- Berruti A, et al. (2014) J Clin Oncol. 32: 3883-3891.
- 乳癌診療ガイドライン2018年度版（日本乳癌学会編）
- ICH-E9 ガイドライン「臨床試験のための統計的原則」（<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0031.html>）
- Tap WD, et al. (2016) Lancet. 388: 488-497.
- Tap WD, et al. (2020) JAMA. 323: 1266-1276.
- Gyawali B, Hey SP, Kesselheim AS (2019) JAMA intern Med. 179: 906-913.
- 「令和元年（2019）人口動態統計月報年計（概数）の概況」（厚生労働省）
- Wardell WM (1973) Clin Pharmacol Ther. 14: 773-790.
- Wardell WM (1978) Clin Pharmacol Ther. 24: 499-524.
- Andersson F (1992) Int J Health Ser. 22: 53-72.
- Parker J (1989) J Soc Admin Pharm. 6: 138-152.
- Parker J (1989) Managerial and Decision Economics. 10: 299-309.
- <https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/p-drugs/0013.html>
- 2020年10月27日付け第1回医薬品開発協議会（PMDA 藤原康弘理事長）
- 厚生労働省「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-iyaku_128701.html）
- 「希少がんの臨床開発を促進するための課題と提言（2017年11月28日付け希少がん対策専門部会報告書）」
- Gatta G, et al. (2011) Eur J Cancer. 47: 2493-2511.