

原 著

我が国発の3種の新規抗体医薬品の FDAとEMAでの承認タイミング及び 効能・効果の比較

森本 和滋 小林 哲 柴田 寛子 石井 明子

国立医薬品食品衛生研究所 (NIHS) 生物薬品部

Comparison of approval timing and changing process of labels of three new innovative antibody medicines originated in Japan with those of FDA and EMA

Kazushige Morimoto Tetsu Kobayashi Hiroko Shibata Akiko Ishii-Watabe
Division of Biological Chemistry and Biologicals, National Institute of Health Sciences

Abstract

Objective: To investigate an approval timing and a changing process of labels of three new innovative antibody medicines originated in Japan, tocilizumab, mogamulizumab, and nivolumab, were compared with those of FDA and EMA.

Methods: Approval date and label of each medicine were obtained from each database of the PMDA, FDA and EMA.

Results and Discussion: Tocilizumab was approved as improvement of various symptoms associated with Castleman's disease on April 11, 2005 and rheumatoid arthritis on April 16, 2008 in MHLW/PMDA. It was approved as the rheumatoid on January 16, 2009 in EMA and on January 8, 2010 in FDA. Mogamulizumab was approved as relapsed or refractory CCR4-positive adult T-cell leukemia lymphoma (ATLL) on March 30, 2012 in Japan, but not FDA and EMA. Nivolumab was approved as treatment of unresectable malignant melanoma on July 4, 2014 in Japan, on December 22, 2014 in FDA, and on June 19, 2015 in EMA.

The history of development and early clinical trial of each medicine were also studied and discussed.

Key words

tocilizumab, mogamulizumab, nivolumab, Japanese innovative antibody medicine, approval timing

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation). 2018 ; 45 : 685-700.

1. はじめに

ドラッグ・ラグについて、1973年Wardellは、新医薬品が米国の市場に導入されるまでを英国のそれと比較し、実質的なギャップ (substantial lag and deficit) を調査する研究を行い、ドラッグ・ラグ (drug lag) の概念を提唱し示していた^{1, 2)}。

辻と津谷は、1999年～2006年に於けるバイオ医薬品の平均承認ラグを調べたところ、我が国は、欧米に比して、52.6カ月のドラッグ・ラグが存在することを報告した³⁾。

その後、大きな改善が図られ、新医薬品の審査ラグは、我が国ではほぼゼロであり、開発ラグの解消が課題として残っている⁴⁾。

著者らは、欧米で開発され承認され、我が国では未承認の新医薬品について解析をし、米国FDA (Food and Drug Administration) の新薬承認後の添付文書の改訂作業のダイナミズムについて先に報告した⁴⁾。

今回は、逆に、我が国発の抗体医薬品に注目して、欧米では、どのようなタイミングで承認されていったかを追跡した。

日本で承認された抗体医薬品は既に30品目を越えているが、そのうち約半数は免疫系疾患に用いられ、約半数は各種の癌に用いられるものである⁵⁾。

トシリズマブ (遺伝子組換え) は2000年希少疾病用医薬品の指定を受け (指定番号 (12薬) 第145号)^{6, 7)}、2005年4月キャッスルマン病での承認を受けた^{6~8)} が、その後本分野の医薬品開発で欧米に後れを取っている時期が続いた⁷⁾。

その後、2012年モガムリズマブ (遺伝子組換え) が二番目の国産抗体医薬品となった^{7, 9, 10)}。

更に、ニボルマブ (遺伝子組換え) も2014年悪性黒色腫での承認を受け、国産抗体医薬品の仲間入りをした^{11, 12)}。

我が国発の3品目の新医薬品が、どのようなタイミングで米国FDAや欧州EMA (European Medicines Agency) で承認されているかを調べ、

更に効能・効果の相違についても比較し、欧米の未承認薬への対応法についても解析した。

2. 方法：情報収集と解析

トシリズマブ (遺伝子組換え)、モガムリズマブ (遺伝子組換え)、ニボルマブ (遺伝子組換え) の承認情報は、(独) 医薬品医療機器総合機構 (PMDA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) の承認情報/医薬品¹³⁾ のホームページ (HP) より収集した。またFDA及びEMAの情報は、それぞれのHP^{14, 15)} から入手した。

これら3品目の医薬品の開発の経緯は、文献情報や審査報告書にて調査し、解析した^{5~12, 15~17)}。

ヒト初回臨床試験 (First-in-human: FIH試験) の可能性がある試験の情報は、各規制当局のHP (Table 5の脚注に記載) から調べた。

なお、抗体医薬品の日本一般的名称は、トシリズマブ (遺伝子組換え) のように表記されるのが正式であるが、これ以降は、(遺伝子組換え) を省略して記載する。また、海外での承認を論じることから、英名表記は国際一般名に準じる。

3. 結果

3.1 トシリズマブ

Table 1に示したように、インターロイキン6 (IL-6) は、1981年、吉崎らによってB細胞を抗体産生細胞に分化誘導する因子として発見後⁶⁾、1986年に、平野、岸本らによりクローン化され⁶⁾、その後の研究により、炎症反応、種々の細胞の分化誘導や増殖、免疫反応の調節あるいは血小板増多等、非常に多様な生理作用を有していることが分かった⁶⁾。トシリズマブは、IgG1サブクラスのヒト化抗ヒトIL-6受容体モノクローナル抗体であり、大阪大学と中外製薬株式会社との共同研究により^{6, 8)}、マウスで作成された抗ヒトIL-6受容体モノクローナル抗体をもとに、遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いて産生された国産初の抗体医薬品 (販売

名アクテムラ[®])であり、世界初のIL-6受容体阻害薬である^{6, 8)}。

我が国での承認状況を時系列にTable 2に纏めた。2005年4月11日キャスルマン病の症状改善で承認され、更に2008年4月16日既存治療で効果不十分な関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、全身型若年性特発性関節炎でも追加承認された。また、患者の利便性向上のため、皮下投与製剤が開発され、2013年3月25日に承認された。皮下投与製剤は在宅自己注射が可能となっている。

一方FDAでは、2010年1月8日成人の既存治療で効果不十分な関節リウマチで承認され、更に全身型若年性特発性関節炎は2011年4月15日に、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎は2013年4月29日に追加承認されている。なお皮下注製剤は2013年10月21日に承認されている。

またEMAでは、日本承認9ヵ月後の2009年1月16日関節リウマチでの承認を得た。

3.2 モガムリズマブ

モガムリズマブは、希少疾病用医薬品指定を2010年受け((22薬)第232号)⁷⁾、2012年成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)での承認を受けた^{7, 9)}。

白血球の遊走に関与するケモカインの受容体の一つであるCCケモカイン受容体4(CCR4)は、遊走因子であるマクロファージ由来ケモカイン(Macrophage-derived chemokine : MDC)や胸腺及び活性化制御ケモカイン(Thymus and activation-regulated chemokine)に対する受容体である。Table 1に示したように、T細胞リンパ腫においてもCCR4陽性細胞が存在し、特にATL患者ではCCR4陽性細胞の高発現例が高い割合で認められ、さらにCCR4の発現の有無がATLの独立した予後因子であると報告されている⁹⁾。モガムリズマブは、協和発酵キリン株式会社により創製された、ヒト化抗CCR4モノクローナル抗体である^{5, 9, 13)}。

Table 3に示したように、我が国では、2012年

3月30日に再発又は再燃のCCR4陽性のATLで承認され(ポテリジオ[®]点滴静注20 mg)、2年後の2014年3月17日には、末梢性T細胞リンパ腫と皮膚T細胞性リンパ腫(CTCL : cutaneous T-cell lymphoma)でも承認された。一方FDA, EMAでの承認は現在まで確認出来なかった。ATL患者の殆どが西日本や中南米などHTLV-1流行地で認められるのに対し、欧米では、HTLV-1保有者が少なく、ATL患者が殆ど存在しないことが影響している可能性が考えられる^{18, 19)}。

しかし最近、全身治療歴を有する成人のCTCLを適応症として、EMAから販売承認申請が受理され、審査が開始されたというニュースリリースが発表されている¹⁶⁾。

3.3 ニボルマブ

ニボルマブは、2013年希少疾病用医薬品指定((25薬)第308号)を受け、2014年悪性黒色腫での承認を受けた^{10, 11)}。

ニボルマブは、小野薬品工業株式会社と米国Medarex社(現Bristol-Myers Squibb)により創製された、ヒトPD-1(programmed cell death 1)に対するヒト型IgG4モノクローナル抗体であり、世界に先駆けて日本で発売された新たな免疫チェックポイント阻害薬である^{11, 12)}。

Table 1に示したように、PD-1は、1992年に石田らにより、T細胞のプログラム細胞死が誘導される際に発現が増加する遺伝子産物として同定された¹⁷⁾。その後、PD-1の機能は不明であったが、1998年にPD-1ノックアウトマウスにおいてPD-1の欠損により脾腫や血清中免疫グロブリンの増加、B細胞増殖反応が増強されること²⁰⁾、1999年にはPD-1ノックアウトマウスにおける自己免疫疾患の発症が報告され²¹⁾、PD-1は免疫反応の負の制御に重要な分子であることが示された。さらに2002年には、PD-1とPD-1リガンドの結合を阻害することで腫瘍免疫が活性化され腫瘍増殖が抑制されたことから¹²⁾、がん細胞におけるPD-1リガンドの発現が免疫システムからの攻撃を回避するための一つのメカニズムであること

Table 1 History of development of each medicine

トシリズマブ (Tocilizumab)		日本 MHLW/PMDA	欧州 EMA	米国 FDA
年	月日			
1981		IL-6が発見された		
1986		クローニングされた		
2003	4月18日	キヤッスルマン病症状改善で申請		
2005	4月11日	キヤッスルマン病症状改善で承認		
2006	4月28日	関節リウマチ等で申請		
2007	5月24日		Scientific advice	
2007	11月29日		関節リウマチで申請	
2008	4月16日	関節リウマチ等で承認		
2009	1月16日		関節リウマチで承認	
2009	7月9日			関節リウマチで申請
2010	1月8日			関節リウマチで承認
2012	3月23日	皮下注射剤を申請		
2012	12月20日		皮下注射剤を申請	
2012	12月21日			皮下注射剤を申請
2013	3月25日	皮下注射剤を承認		
2013	10月21日			皮下注射剤を承認
2014	5月28日		皮下注射剤を承認	
モガムリズマブ (Mogamulizumab)		日本 MHLW/PMDA	欧州 EMA	米国 FDA
年	月日			
1998		CCR4がヘルパーT細胞に発現することを報告		
1999		モガムリズマブの創製を報告		
2003		CCR4の発現の有無が、ATLの独立した予後因子であることを報告		
2007	2月	国内臨床試験が開始された		
2009	5月	海外臨床試験が開始された		
2011	4月26日	成人T細胞白血病リンパ腫で申請		
2012	3月30日	成人T細胞白血病リンパ腫で承認		
2013	7月19日	未精性T細胞リンパ腫等で申請		
2014	3月17日	未精性T細胞リンパ腫等で承認		

文献13～18, 20, 21より著者作成.

Table 1 History of development of each medicine (cont'd)

年	月日	日本 MHLW/PMDA	欧州 EMA	米国 FDA
1992		PD-1が発見された		
1998		PD-1の免疫制御機構への関与を確認		
1999				
2002		抗PD-1抗体による腫瘍免疫活性化を報告		
2004		非臨床試験が開始された		
2006	8月	海外臨床試験が開始された		
2009	1月	国内臨床試験が開始された		
2012	1月19日		Scientific advice	
2013	12月24日	悪性黒色腫で申請		
2014	7月4日	悪性黒色腫で承認		
2014	9月3日		悪性黒色腫・非小細胞肺癌・腎細胞癌等で申請	
2014	7月30日			悪性黒色腫で申請
2014	12月22日			悪性黒色腫で承認, 非小細胞肺癌で申請
2015	3月4日			非小細胞肺癌で承認
2015	6月19日		悪性黒色腫・非小細胞肺癌・腎細胞癌等で承認	
2015	7月21日	非小細胞肺癌で申請		
2015	12月17日	非小細胞肺癌で承認		
2016	3月18日	腎細胞癌で申請		
2016	8月26日	腎細胞癌で承認		
2016	12月2日	ホジキンリンパ腫で承認		
2017	3月24日	頭頸部癌で承認		

文献13～18, 20, 21より著者作成.

Table 2 Comparison of approval timing and its changes of indication and usage of tocilizumab in tri-parties

MHLW/PMDA (Japan)	一般名/販売名/申請者名	効能・効果	その他(一変/取り下げ等)	及び用法用量
2005/4/11	トシリズマブ (遺伝子組換え)/アクテムラ原液 アクテムラ点滴静注用 200 mg / 中外製薬 (株)	キャスルマン病に伴う 諸症状及び検査所見 (C 反応性たんぱく高値, フィブリンノーゲン高値, 赤血球沈降速度亢進, ヘモグロビン低値, アルブミン低値, 全身倦怠感) の改善, ただし, リンパ節の摘除が適応とならない患者に限る。	通常, トシリズマブ (遺伝子組換え) として 1 回 8 mg/kg を 2 週間隔で点滴静注する。なお, 症状により 1 週間まで投与間隔を短縮できる。	
2008/4/16	トシリズマブ (遺伝子組換え)/アクテムラ点滴静注用 80 mg アクテムラ点滴静注用 200 mg / アクテムラ点滴静注用 400 mg / 中外製薬 (株)	既存治療で効果不十分な関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む), 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎, 全身型若年性特発性関節炎	通常, トシリズマブ (遺伝子組換え) として 1 回 8 mg/kg を全身型若年性特発性関節炎に対しては 2 週間隔, 関節リウマチと多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に対しては 4 週間隔で点滴静注する。	
2013/3/25	アクテムラ皮下注 162 mg シリンジ/アクテムラ皮下注 162 mg オートインジェクター: 0.9 mL × 1 オートインジェクター / 中外製薬 (株)	既存治療で効果不十分な関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)	通常, 成人には, トシリズマブ (遺伝子組換え) として 1 回 162 mg を 2 週間隔で皮下注射する。なお, 効果不十分な場合には, 1 週間まで投与間隔を短縮できる。	
FDA (USA)				
2010/1/8	TOCILIZUMAB/ACTEMRA 80 MG/4 ML, INJECTABLE; INJECTION/GENENTECH	ACTEMRA® (tocilizumab) is an interleukin-6 (IL-6) receptor inhibitor indicated for treatment of: Rheumatoid Arthritis ● Adult patients with moderately-to severely- active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to one or more TNF antagonist therapies. (成人の既存治療で効果不十分な関節リウマチ)	Recommended Adult Intravenous (IV) Dosage: When used in combination with DMARDs or as monotherapy the recommended starting dose is 4 mg per kg every 4 weeks followed by an increase to 8 mg per kg every 4 weeks based on clinical response.	
2011/4/15	TOCILIZUMAB/ACTEMRA 80 MG/4 ML, INJECTABLE; INJECTION/GENENTECH	Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA) ● Patients 2 years of age and older with active systemic juvenile idiopathic arthritis. (全身型若年性特発性関節炎)	Recommended Intravenous SJIA Dosage Every 2 Weeks. Patients less than 30 kg weight: 12 mg per kg. Patients at or above 30 kg weight: 8 mg per kg.	
2013/4/29	TOCILIZUMAB/ACTEMRA 80 MG/4 ML, INJECTABLE; INJECTION/GENENTECH	Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis (PJIA) ● Patients 2 years of age and older with active polyarticular juvenile idiopathic arthritis. (多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎)	Recommended Intravenous PJIA Dosage Every 4 Weeks. Patients less than 30 kg weight: 10 mg per kg. Patients at or above 30 kg weight: 8 mg per kg.	
2013/10/21	TOCILIZUMAB/ACTEMRA 162 MG/0.9 ML, INJECTABLE; INTRAVENOUS, SUBCUTANEOUS/GENENTECH		Recommended Adult Subcutaneous (SC) Dosage: Patients less than 100 kg weight: 162 mg administered subcutaneously every other week, followed by an increase to every week based on clinical response. Patients at or above 100 kg weight: 162 mg administered subcutaneously every week.	

文献13 ~ 15より著者作成。

Table 2 Comparison of approval timing and its changes of indication and usage of tocilizumab in tri-parties (cont'd)

EMA (EU)	承認年月日	一般名/販売名/申請者名	効能・効果	その他(一変/取り下げ等) 及び用法用量
	2009/1/16	tocilizumab/RoActemra 20 mg/ml concentrate for solution for infusion, RoActemra 162 mg solution for injection in pre-filled syringe/Roche Registration Limited	<p>RoActemra, in combination with methotrexate (MTX), is indicated for: the treatment of severe, active and progressive rheumatoid arthritis (RA) in adults not previously treated with MTX. The treatment of moderate to severe active RA in adult patients who have either responded inadequately to, or who were intolerant to, previous therapy with one or more disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) or tumour necrosis factor (TNF) antagonists. (既存治療で効果不十分な関節リウマチ) In these patients, RoActemra can be given as monotherapy in case of intolerance to MTX or where continued treatment with MTX is inappropriate. RoActemra has been shown to reduce the rate of progression of joint damage as measured by X-ray and to improve physical function when given in combination with methotrexate.</p> <p>RoActemra is indicated for the treatment of active systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) in patients 2 years of age and older, who have responded inadequately to previous therapy with NSAIDs and systemic corticosteroids. (2歳以上の特発性関節リウマチ)</p>	<p>In rheumatoid arthritis, RoActemra can be given as an infusion into a vein or as an injection under the skin. When given by infusion, the recommended dose is 8 mg per kilogram body weight once every 4 weeks, but doses above 800 mg per infusion are not recommended. The infusion should last 1 hour. When injected under the skin, the recommended dose is 162 mg once every week. Patients can inject themselves with the pre-filled syringe if they have been trained appropriately. The site of injection should be changed with each injection.</p> <p>In systemic juvenile idiopathic arthritis, RoActemra is given as a 1-hour infusion once every two weeks at a dose of 8 mg per kilogram body weight in children weighing 30 kg or more, or 12 mg per kilogram body weight in children weighing less than 30 kg. If no improvement is seen after 6 weeks it may be appropriate to discontinue treatment.</p> <p>In juvenile idiopathic polyarthritis, RoActemra is given as a 1-hour infusion once every four weeks at a dose of 8 mg per kilogram body weight in children weighing 30 kg or more, or 10 mg per kilogram body weight in children weighing less than 30 kg. If no improvement is seen after 12 weeks it may be appropriate to discontinue treatment.</p> <p>The dose of RoActemra or methotrexate may need to be adjusted or treatment interrupted in patients who develop liver or blood problems. Doctors should monitor kidney function carefully in patients with moderately or severely reduced kidney function.</p>

文献13～15より著者作成。

Table 3 Comparison of approval timing and its changes of indication and usage of mogamulizumab in tri-parties

MHLW/PMDA (Japan)	一般名/販売名/申請者名	効能・効果	その他(一変/取り下げ等)	及び用法用量
承認年月日				
2012/3/30	モガムリズマブ (遺伝子組換え) / ポテリジ オ点滴静注 20 mg / 協和発酵キリン (株)	再発又は再燃のCCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫	再発又は再燃のCCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫	通常, 成人には, モガムリズマブ (遺伝子組換え) として, 1回量 1 mg/kgを 1週間間隔で8回点滴静注する。
2014/3/17	同上	再発又は難治性のCCR4陽性の末梢性T細胞リンパ腫, 再発又は難治性のCCR4陽性の皮膚T細胞性リンパ腫	再発又は難治性のCCR4陽性の末梢性T細胞リンパ腫, 再発又は難治性のCCR4陽性の皮膚T細胞性リンパ腫	通常, 成人には, モガムリズマブ (遺伝子組換え) として, 1回量 1 mg/kgを 1週間間隔で8回点滴静注する。
2014/12/18	同上			成人T細胞白血病リンパ腫の用法・用量について一部変更があり, 「通常, 成人には, モガムリズマブ (遺伝子組換え) として, 1回量 1 mg/kgを 1週間間隔で8回点滴静注する。」に加えて, 「他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は, 通常, 成人には, モガムリズマブ (遺伝子組換え) として, 1回量 1 mg/kgを 2週間間隔で8回点滴静注する。なお, 化学療法未治療例に対しては他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。」との記載が追加された。
FDA (USA)				
承認なし				
EMA (EU)				
承認なし				

文献13 ~ 15より著者作成。

が明らかとなり、抗ヒトPD-1モノクローナル抗体の医薬品開発が試みられることとなった。

ニボルマブは、Medarex社のヒト免疫グロブリン遺伝子導入マウスを使ったヒト抗体作製技術により創製された、ヒトPD-1に対するモノクローナル抗体である。ニボルマブはがん細胞や抗原提示細胞に発現するPD-1リガンド（PD-L1）と活性化T細胞に発現するPD-1との結合を阻害することで、免疫反応の抑制性シグナルを遮断し、がん抗原特異的な細胞傷害活性を増強する。ニボルマブが結合することで、活性化T細胞が抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性や補体依存性細胞傷害（CDC）活性により傷害されないよう、IgG4サブクラスが選択されている。IgG4はヒンジ部分の解離・再会合が起こりやすく、1つのH鎖および1つのL鎖から構成される半量体や、投与後に血中の他の抗体分子のH鎖およびL鎖と置換することで二重特異性抗体が形成される可能性があるため、H鎖ヒンジ領域のアミノ酸置換により構造の安定化が図られている。開発時にIgG4の抗体医薬品は少なく、IgG1が多く用いられていたが、近年、盛んに開発が試みられている抗体薬物複合体などでは、同様の理由でIgG4が用いられている。

Table 4に示したように、2014年7月4日ニボルマブ（オプジーボ[®]点滴静注20 mg）は、世界で初の悪性黒色腫の承認を受け、国産抗体医薬品の仲間入りをした。2015年12月には非小細胞肺癌、2016年8月には腎細胞癌、同年12月には古典的ホジキンリンパ腫、2017年3月には頭頸部癌の承認を得た。

ニボルマブは、免疫機能の抑制を解除し、免疫系の賦活化を介して抗腫瘍効果を発揮するため、このような多様な効果を示すものと考えられる。FDAでは、我が国の承認5ヵ月後の2014年12月22日に悪性黒色腫が承認され、非小細胞肺癌については、我が国よりも9ヵ月早い2015年3月4日の承認となっている。EMAでは、2015年6月19日に、悪性黒色腫を含む4種の癌での承認が認められた。なお、同年7月20日に承認された販

売名Nivolumab BMSは、メーカーの都合で、翌2016年1月取り下げられた。

4. 考察

4.1 承認情報

日本発の抗体医薬品の、日本と欧米での承認時期を比較したところ、関節リウマチを適応疾患とするトシリズマブに関しては、日本での承認が2008年であるのに対して、EMAで2009年、FDAで2010年に承認されており、いわゆるドラッグ・ラグは1～2年と短い期間であった。また、トシリズマブの皮下注製剤は日本で承認された2013年中にFDAでも承認されており、新剤形医薬品の場合はドラッグ・ラグがより短くなっていた。日本で開発された抗体医薬品の有用性・必要性が欧米でも評価され、速やかに開発・承認に至ったものと思われる。

ニボルマブに関しても、日本での承認が2014年であるのに対して、2014年にFDAで、2015年にEMAで承認されており、ドラッグ・ラグは5ヵ月～1年であった。ニボルマブは、IND (Investigational New Drug) 申請が米国FDAにより2006年8月1日に承認され、FIH試験も米国で同年8月に直ちに実施されており（Table 5）、海外で最初に承認を目指す選択肢もあったことが推測される。その後、世界的ブロックバスター薬は、2009年1月日本でPPK (population pharmacokinetics) 試験を開始し（Table 5）、国内承認を急いだ点は興味深い。

4.2 ヒト初回投与臨床試験 (FIH 試験)

新有効成分医薬品の開発では、それまでにヒトへの投与経験がないことから、治験開始が特に重要なマイルストーンとなる。そこで、日本で開発された3つの抗体医薬品について、ヒト初回投与臨床試験 (FIH 試験) の可能性がある試験をTable 5にまとめた。このうち、モガムリズマブ1件とニボルマブ2件についてはClinicalTrials.govのHP (Table 5の脚注に記載) にて治験開始時期が

Table 4 Comparison of approval timing and its changes of indication and usage of nivolumab in tri-parties

MHLW/PMDA (Japan)		FDA (USA)	
承認年月日	一般名/販売名/申請者名	承認年月日	一般名/販売名/申請者名
2014/7/4	ニボルマブ (遺伝子組換え)/オプジーボ点滴静注 20 mg / 小野薬品工業 (株)	2014/12/22	NIVOLUMAB/OPDIVO 40 MG/4 ML INJECTABLE; INJECTION /BRISTOL-MYERS SQUIBB
	効能・効果		効能・効果
	根治切除不能な悪性黒色腫		OPDIVO is a human programmed death receptor-1 (PD-1) blocking antibody indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma and disease progression following ipilimumab and, if BRAF V600 mutation positive, a BRAF inhibitor. This indication is approved under accelerated approval based on tumor response rate and durability of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in the confirmatory trials. (根治切除不能な悪性黒色腫)
2015/12/17	同上	2015/3/4	同上
	その他 (一変/取り下げ等)		その他 (一変/取り下げ等)
	通常, 成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として, 1回3 mg/kg (体重) を2週間間隔又は1回2 mg/kg (体重) を3週間間隔で点滴静注する。		The recommended dose of OPDIVO is 3 mg/kg administered as an intravenous infusion over 60 minutes every 2 weeks until disease progression or unacceptable toxicity.
2016/2/29	同上		
	効能・効果		効能・効果
	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌		Metastatic squamous non-small cell lung cancer in patients with progression on or after platinum-based chemotherapy. (切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)
2016/8/26	同上		
	用法・用量の追加		
	通常, 成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として, 1回3 mg/kg (体重) を2週間間隔で点滴静注する。		
2016/12/2	同上		
	効能・効果		効能・効果
	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌		
2017/3/24	同上		
	再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫		
	再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌		

Table 4 Comparison of approval timing and its changes of indication and usage of nivolumab in tri-parties (cont'd)

EMA (EU)		一般名/販売名/申請者名	効能・効果	その他(一変/取り下げ等)	及び用法用量
承認年月日					
2015/6/19	nivolumab/Opdivo 10 mg/ml concentrate for solution for infusion/Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	Melanoma (悪性黒色腫) OPDIVO as monotherapy or in combination with ipilimumab is indicated for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults. Relative to nivolumab monotherapy, an increase in progression-free survival (PFS) for the combination of nivolumab with ipilimumab is established only in patients with low tumour PD-L1 expression. Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (非小細胞肺癌) OPDIVO is indicated for the treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) after prior chemotherapy in adults. Renal Cell Carcinoma (RCC) (腎細胞癌) OPDIVO as monotherapy is indicated for the treatment of advanced renal cell carcinoma after prior therapy in adults. Classical Hodgkin lymphoma (cHL) (古典的ホジキンリンパ腫) OPDIVO is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (cHL) after autologous stem cell transplant (ASCT) and treatment with brentuximab vedotin.	The recommended dose of nivolumab is 3 mg/kg administered intravenously over 60 minutes every 2 weeks.		
2015/7/20	nivolumab/Nivolumab BMS 10 mg/ml concentrate for solution for infusion/Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG				
2016/1/14	同上	同上		Withdrawal (commercial reasonsでの取り下げ)	

文献13～15より著者作成。

Table 5 Early clinical trials of each medicine

Drug	時期	Study No.	参考資料	被験者 (実施国)	治験実施国	試験	該当する治験時の用量	承認用量	N
Tocilizumab	不明	MRA001JP	* 1, 2, 3	健康成人	日本	safety and tolerability PK	0.15, 0.5, 1, 2 mg/kg	8 mg/kg	28
	不明	BP19461 (part 1)	* 3	健康成人	英国	safety and tolerability PK	2, 10, 20, 28 mg/kg		36
	不明	0761-EU-001	* 4, 5	白人の健康成人男性	不明	臨床薬物動態試験	0.0001, 0.0003, 0.001, 0.003 mg/kg	1 mg/kg	32
Mogamulizumab	2007年2月	0761-0501	* 4, 5	ATL 又は PTCL 患者	日本	臨床薬物動態試験	0.01, 0.1, 0.5, 1.0 mg/kg		16
	2006年8月	MDX1106-01	* 6, 7, 8, 9	固形腫瘍の患者	米国	single-dose PK and PPK	0.3, 1, 3 or 10 mg/kg		39
Nivolumab	2009年1月	ONO-4538-01	* 6, 7, 8, 9	固形腫瘍の患者	日本	PPK	1, 3, 10 and 20 mg/kg	3 mg/kg	17

PK: pharmacokinetics, PPK: population PK

- * 1 トシリズマブ審査報告書²⁴⁾・申請資料概要²⁵⁾ http://www.pmda.go.jp/drugs/2005/P200500016/450045000_21700AMZ00601_A100_1.pdf ・ <http://www.pmda.go.jp/drugs/2005/P200500016/index.html>
- * 2 トシリズマブ アセスメントレポート²⁶⁾ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000955/WC500054888.pdf
- * 3 トシリズマブ レビュー²⁷⁾ https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/125276s000T0C.cfm
- * 4 モガムリズマブ審査報告書²⁸⁾・申請資料概要²⁹⁾ http://www.pmda.go.jp/drugs/2012/P201200046/230124000_22400AMX00660_A100_1.pdf ・ <http://www.pmda.go.jp/drugs/2012/P201200046/index.html>
- * 5 モガムリズマブ 治験登録³⁰⁾ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00355472?term=0761-0501&rank=1>
- * 6 ニボルマブ審査報告書³¹⁾・申請資料概要³²⁾ http://www.pmda.go.jp/drugs/2015/P20151222005/180188000_22600AMX00768_A100_1.pdf ・ <http://www.pmda.go.jp/drugs/2015/P20151222005/index.html>
- * 7 ニボルマブ アセスメントレポート³³⁾ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003985/WC500189767.pdf
- * 8 ニボルマブ レビュー³⁴⁾ https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/125527Orig1s000T0C.cfm
- * 9 ニボルマブ 治験登録^{35, 36)} <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00441337?term=MDX1106-01&rank=1> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00836888?term=ONO-4538-01&rank=1>

文献24～36より著者作成。文献番号は本文において連続番号としている。

公開されており、米国で行われたMDX1106-01がニボルマブのFIH試験であることが明らかである。また、モガムリズマブについて実施国は不明であるが、治験実施時の投与量から考えて、白人の健康成人男性を対象に行われた0761-EU-001がFIH試験であると考えられる。従ってFIH試験が日本で行われたと考えられるのは、実施時の投与量から考えて、3つの抗体医薬品のうち、最初に開発されたトシリズマブのみであると思われる。日本でトシリズマブのFIH試験が行われたのは、GCP省令（「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」）施行（1998年）の翌年頃と推定される。その後、治験の空洞化が進み、海外FIH試験が主流になってしまった時期があった。

我が国においても厚生労働省から「医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンス」が発出されており、日本発の革新的な医薬品の迅速な創出のために、国内での治験実施体制の拡充が図られているところである。治験実施件数（特にFIH試験）の回復のためには、実施体制の整備としてアカデミアARO (Academic Research Organization)、臨床研究中核病院等の基礎整備が特に重要と考えられる。日本発の医薬品開発を推進する上でも、国内でFIH試験を実施できる体制を更に整えることが望まれる。

4.3 産学連携

3つの日本発抗体医薬品に共通した特徴として、製薬企業とアカデミアの共同研究からシーズが生み出されている点が挙げられる。

新薬アクテムラの発明者・大杉は、その著書⁶⁾の「産学連携という選択」の項（pp.103-106）で、「産学連携がアクテムラの成功を導いたことは疑いのない事実である。共同研究が始まってからは、大阪大学を中心とした国際的な幅広いアカデミアのネットワークを活用し、常に最新の情報とそのときどきのバイオテクノロジー、遺伝子操作マウスなどの先端技術が駆使され開発が進展した。・・・企業秘密だといって企業内で研究を完結させようとする向きも多いが、それでは世界競

争に負け失敗に終わるだろう。オープンインベションという言葉をよく耳にするようになったが、産官学の連携により研究のスピードと質を上げることで、成功への道を短縮できるのである。」。更に、「多くの企業研究者は共同研究をすれば、その成果は、両社で分配しなければならないので半減する。成果が半減しても勝者になるためには、躊躇することなく産学連携の道を選ぶべきではないか。競争に勝って早く開発に成功すれば、より多くの患者をより早く救うことができる。」と示唆に富む提言を記している。

共同研究が優れた抗体医薬品を開発するためにアカデミア創薬を推進することは、技術立国たる日本のためだけでなく、病に苦しむ世界中の患者の利益にもつながると考えられ、アカデミア創薬のさらなる充実も望まれるところである。

4.4 今後の課題

抗体医薬品などのバイオ医薬品の品質確保には、有効性や安全性と品質の関連を明らかにして、重要な品質特性の適切な限度・分布・範囲を設定する必要がある。適切な製造管理や品質管理に基づく恒常的な品質保証は、審査の際に重要なポイントとなる。我が国で最初に承認した品目の審査報告書等は有効性や安全性の評価を説明するだけでなく、品質保証や有用性の評価等も重要な情報源として世界に先駆けて説明することになるので、世界の注目を集めるものとなる。

英文での審査報告書の公開は、このような観点から非常に重要なものと考えられる。2007年より、PMDA・HPの英語サイトには、審査報告書の英文翻訳版が公表されるようになった²²⁾。本稿の3種の新医薬品も“Actemra 200 mg for Intravenous Infusion”, “Poteligeo Injection 20 mg”, “Opdivo Intravenous Infusion 20 mg”として掲載されている²³⁾。

我が国だけでなく、世界に向けての適正使用の情報発信の役割も担っていく必要がある。日本発の医薬品については、国内で蓄積された安全性情報データの解析と抽出された情報を早期に発信す

ることが特に重要であり、具体的には、GPSP (Good Post-marketing Study Practice) 省令 (「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令」) の改正、次世代医療基盤法等による成果が期待される。

研究の財源及び利益相反

本研究の一部は、AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業によって実施された。

本研究に関連し、開示すべき利益相反関係にある企業・団体等はない。

謝 辞

本稿を纏めるに当たり、貴重なご助言を賜りました昭和薬科大学の山本美智子教授およびヘルスヴィジランス研究会の齋藤充生理事に厚く感謝いたします。

付 記

本稿は、著者の個人的見解に基づくものであり、国立医薬品食品衛生研究所の公式見解を示すものではないことを念のために付け加えておく。

文 献

- 1) Wardell WM. Introduction of new therapeutic drugs in the United States and Great Britain: An international comparison. *Clin Pharmacol Ther.* 1973; 14 (5): 773-90.
- 2) Wardell WM. The drug lag revisited: Comparison by therapeutic area of patterns of drugs marketed in the United States and Great Britain from 1972 through 1976. *Clin Pharmacol Ther.* 1978; 24 (5): 499-524.
- 3) Tsuji K, Tsutani K. Approval of new biopharmaceuticals 1999-2006: Comparison of the US, EU and Japan situations. *Eur J Pharm Biopharm.* 2008; 68 (3): 496-502.
- 4) 森本和滋, 谷村直美, 原口美貴子, 一丸勝彦. 米国 FDA における新医薬品の添付文書の改訂作業のダイナミズムから教えられること. *臨床評価.* 2016; 44 (3): 453-63.
- 5) 石井明子, 川崎ナナ. バイオ医薬品の現状と展望. *ファルマシア.* 2015; 51 (5): 403-7.
- 6) 大杉義征. 岩波科学ライブラリー 205 新薬アクテムラの誕生—国産初の抗体医薬品. 東京: 岩波書店; 2013.
- 7) 森本和滋, 星 順子. オーファンドラッグ・オーファンデバイスの開発振興20周年を迎えて: 最近10年間の成果とこれからの課題. *薬史学雑誌.* 2013; 48 (2): 126-39.
- 8) 田中敏郎. トシリズマブ広がる適応症・臨床の現場から. *ファルマシア.* 2015; 51 (5): 408-13.
- 9) Ishida T, Utsunomiya A, Iida S, Inagaki H, Takatsuka Y, et al. Clinical significance of CCR4 expression in adult T-cell leukemia/lymphoma: Its close association with skin involvement and unfavorable outcome. *Clin Cancer Res.* 2003; 9: 3625-34.
- 10) 金子悦士, 小池正道, 佐藤光男. 新規高機能抗体ポテリジェントの開発物語. *ファルマシア.* 2015; 51 (5): 414-8.
- 11) 本庶 佑. 新たながん治療戦略の鍵を握るPD-1抗体がん免疫療法が, がんを制する. *細胞工学.* 2014; 33 (10): 1021.
- 12) Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, Honjo T, Minato N. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002; 99 (19): 12293-7.
- 13) PMDA. 医療用医薬品 情報検索 [cited 2017 Sep 1]. Available from : <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>
- 14) FDA. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products [cited 2017 Sep 1]. Available from : <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>
- 15) European Medicines Agency. European public assessment reports [cited 2017 Sep 1]. Available from : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- 16) KYOWA KIRIN News Release [cited 2017 Oct 31]. Available from : http://www.kyowa-kirin.co.jp/news-releases/2014/20141218_02.html
- 17) Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced

- expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J.* 1992 ; 11 (11) : 3887-95.
- 18) Iwanaga M, Watanabe T, Yamaguchi K. Adult T-cell leukemia: A review of epidemiological evidence. *Front Microbiol.* 2012 ; 3 : 322.
- 19) Proietti FA, Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares BC, Murphy EL. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. *Oncogene.* 2005 ; 24 (39) : 6058-68.
- 20) Nishimura H, Minato N, Nakano T, Honjo T. Immunological studies on PD-1 deficient mice: implication of PD-1 as a negative regulator for B cell responses. *Int Immunol.* 1998 ; 10 (10) : 1563-72.
- 21) Nishimura H, Nose M, Hiai H, Minato N, Honjo T. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity.* 1999 ; 11 (2) : 141-51.
- 22) 森本和滋, 川崎聡子, 吉田易範. 承認審査過程の透明化20年の歩みと課題: 新医薬品と新医療機器の審査報告書の公表を中心にして. *薬史学雑誌.* 2015 ; 50 (1) : 64-77.
- 23) PMDA. Review reports: Drugs [cited 2017 Sep 1]. Available from : <http://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/approved-information/drugs/0001.html>
- 24) 医薬食品局審査管理課. トシリズムマブ審議結果報告書. 平成17年2月28日. Available from : http://www.pmda.go.jp/drugs/2005/P200500016/450045000_21700AMZ00601_A100_1.pdf
- 25) PMDA. 中外製薬株式会社. アクテムラ®点滴静注200 [トシリズムマブ (遺伝子組換え)] に関する資料 [cited 2017 Sep 1]. Available from : <http://www.pmda.go.jp/drugs/2005/P200500016/index.html>
- 26) European Medicines Agency. Assessment report for RoActemra. Procedure No. EMEA/H/C/00955. Doc. Ref.: EMEA/26276/2009. Available from : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000955/WC500054888.pdf
- 27) FDA. Drug approval package; 2010 Mar 9 [cited 2017 Sep 1]. Available from : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/125276s000TOC.cfm
- 28) 医薬食品局審査管理課. モガムリズムマブ審議結果報告書. 平成24年2月6日. Available from : http://www.pmda.go.jp/drugs/2012/P201200046/230124000_22400AMX00660_A100_1.pdf
- 29) PMDA. 協和発酵キリン株式会社. ポテリジオ点滴静注20mgに関する資料 [cited 2017 Sep 1]. Available from : <http://www.pmda.go.jp/drugs/2012/P201200046/index.html>
- 30) ClinicalTrials.gov. Phase I study of KW-0761 in relapsed patients with CCR4-positive ATL and PTCL ; first posted: 2006 Jul 24, last update posted: 2012 Oct 18 [cited 2017 Sep 1]. Available from : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00355472?term=0761-0501&rank=1>
- 31) 医薬・生活衛生局審査管理課. ニボルマブ審議結果報告書. 平成27年12月7日. Available from : http://www.pmda.go.jp/drugs/2015/P20151222005/180188000_22600AMX00768_A100_1.pdf
- 32) PMDA. 小野薬品工業株式会社. オプジーボ点滴静注20mg, オプジーボ点滴静注100mgに関する資料 [cited 2017 Sep 1]. Available from : <http://www.pmda.go.jp/drugs/2015/P20151222005/index.html>
- 33) European Medicines Agency. Assessment report: Opdivo. Procedure No. EMEA/H/C/003985/0000. 23 April 2015. EMA/CHMP/76688/2015. Available from : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003985/WC500189767.pdf
- 34) FDA. Opdivo (nivolumab) injection ; 2016 Sep 30 [cited 2017 Sep 1]. Available from : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/125527Orig1s000TOC.cfm
- 35) ClinicalTrials.gov. A study of MDX-1106 in patients with selected refractory of relapsed malignancies (MDX1106-01) ; first posted: 2007 Feb 28, last update posted: 2015 Feb 20 [cited 2017 Sep 1]. Available from : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00441337?term=MDX1106-01&rank=1>
- 36) ClinicalTrials.gov. ONO-4538 Phase I study in patients with advanced malignant solid tumors in Japan ; first posted: 2009 Feb 4, last update posted: 2016 Nov 28 [cited 2017 Sep 1]. Available from :

[https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00836888?
term=ONO-4538-01&rank=1](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00836888?term=ONO-4538-01&rank=1)

(投稿日：2017年11月10日)
(受理日：2017年12月11日)

* * *