

## 論文審査の結果の要旨

氏名：小暮 誠二

博士の専攻分野の名称：博士（薬学）

論文題名：新規抗悪性腫瘍薬における日本の開発戦略が日米開発タイムラグに及ぼす影響に関する研究

審査委員：（主査） 教授 日高 慎二

（副査） 教授 亀井 美和子

教授 福岡 憲泰

近年、患者が新薬にタイムリーにアクセスできないドラッグラグは大幅に改善されつつあるが、抗悪性腫瘍薬に関しては、依然ラグの存在が指摘されており、日本における抗悪性腫瘍薬の効率的な開発に向けた戦略策定は悪性腫瘍の治療において重要な課題となっている。グローバル臨床試験に参画する戦略とブリッジング試験を活用する戦略は、日本における主たる臨床開発スタイルとなっているが、いずれの戦略も医薬品の承認ラグの短縮に影響を及ぼす潜在的因子であるとの報告がある一方で、ブリッジング戦略は、必ずしも申請ラグの短縮と関連があるわけではなく、申請ラグに対するブリッジング戦略の影響を検討するは困難であるとの報告もあり、ドラッグラグの回避に繋がる開発戦略については十分な検討がなされていない。

本論文では、開発スタイルを、グローバル試験戦略、早期開始ブリッジング戦略、後期開始ブリッジング戦略の3つに分類し、効果的なドラッグラグの回避に繋がる開発戦略の活用方法の特徴を詳細に検討し、以下の成果を得た。

2001年4月1日から2016年1月31日までに本邦で承認された新規抗悪性腫瘍薬の開発における開発開始時、申請時および承認時のタイミングにおける日米間のラグを検討した結果、タイムラグの大きさは、3つの開発スタイルの間で違いが認められた。開発開始ラグが、いずれの開発スタイルのいずれの時期においても最も長いことがわかった。グローバル試験戦略および早期開始ブリッジング戦略の開発開始ラグの中央値は、それぞれ1369.0日（range, 122-2011日）、1415.5日（range, 214-5205日）であるのに対し、後期開始ブリッジング戦略における開発開始ラグの中央値は、3056.0日（range, 1216-6971日）であった。また、後期開始ブリッジング戦略におけるタイムラグは、開発開始時、申請時、承認時のいずれのタイミングにおいても最も長かった。さらに、申請ラグに対する開発スタイルに焦点を当てて解析した結果、グローバル試験戦略と早期開始ブリッジング戦略における申請ラグは、後期開始ブリッジング戦略における申請ラグより有意に短いこと（各々  $P = 0.0063$ ,  $P = 0.0018$ ）、また、早期開始ブリッジング戦略における申請ラグは、グローバル試験戦略の申請ラグと差がないことを明らかにした。これらの結果から、日本が参加国となるグローバル試験戦略および早期開始型のブリッジング戦略は、日米間の申請ラグを短縮化させる潜在的因子である一方、後期開始型のブリッジング戦略はドラッグラグ短縮には寄与せず、むしろドラッグラグを助長させる可能性があることを示した。

次に、日本における新規抗悪性腫瘍薬の開発スタイルの推移、および日本人と非日本人との間の薬物動態の違いが新規抗悪性腫瘍薬の臨床推奨用法用量に影響を及ぼすか否かを検討した。その結果、後期開始ブリッジング戦略が2011年以降も、グローバル試験戦略と同様、未だ主たる開発スタイルとなっていることを明らかにするとともに、臨床推奨用法用量が、日本人と非日本人との間でC<sub>max</sub>比もしくはAUC比が異なる薬剤のうち、25%で異なることを示した上で、薬物動態の相違を踏まえた開発スタイルについて提言を行った。

以上、本論文は、日本における抗悪性腫瘍薬の効率的な開発に向けた戦略策定に貴重な指針となり、ひいては日本の医療に貢献することが期待できるものである。

よって本論文は、博士（薬学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以上

平成30年 1月18日