

氏名（本籍）	上野 崇宏（岐阜県）
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	甲 第156号
学位授与年月日	平成26年3月17日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項該当者
学位論文の題名	日本における最適な医薬品開発のための臨床開発戦略と医薬品開発ラグに関する研究
論文審査委員	主査 原 英彰 副査 足立 哲夫 副査 杉山 正

論文内容の要旨

新薬数の増加は、治療に対する薬剤貢献度の向上を通じて、治療満足度を高めることが知られている。従って、医療水準向上のために新薬の一日も早い上市が求められる。医薬品を上市するためには、国や地域ごとに規制当局による承認を受けなければならない。そのため、国や地域により新薬の承認時期には違いが生じる。承認時期の違いにより、日本での医薬品の上市が、海外と比較して遅れている状態をドラッグラグと言う。ドラッグラグが生じることにより、日本の患者は最新の医療・薬物療法を受けることができないため、ドラッグラグは大きな問題であると言える。

ドラッグラグは、規制当局の審査期間の違いによる審査ラグと、海外との臨床開発の開始時期および開発期間の違いによる開発ラグに分類される。日本でのドラッグラグの解消を目指し、規制当局の審査員の増員や治験環境の整備など様々な方策が実施された。その結果、審査ラグはほぼ解消したと言えるが、一方で、開発ラグは現在も解消していない。従って、ドラッグラグの解消には開発ラグの短縮が重要な課題となっている。

開発ラグは、申請前の臨床開発計画（CDS）により変化すると考えられるが、CDSの開発ラグに対する影響に関する研究は殆ど行われていない。さらに、開発ラグ短縮のために国際共同治験（GCT）の実施が推進されているが、GCTが開発ラグ短縮にどの程度寄与しているかは明らかにされていない。

本研究では、開発ラグ短縮のための最適なCDSを明らかにすることを目的として調査を行った。2007年度から2012年度までに日本で承認された新有効成分含有医薬品を対象として、CDSを審査報告書中の評価資料に基づいて6種類（”Local trial”、”Local and foreign trials”、”Bridging study”、”Global clinical trial”、”Foreign trial”および”No efficacy/safety trial”）に分類した。その後、CDSによる開発ラグへの影響および開発ラグに影響を与える要因について調査した。その結果、開発ラグに影響を与える4つの要因を明らかにし、以下に示す知見が得られた。

要因1：日本での申請のために実施された臨床開発戦略

”Global clinical trial”の開発ラグが全品目の開発ラグと比較して有意に短いことから、日

本を含む GCT の実施が開発ラグを短縮させる可能性が示唆された。

要因 2：医薬品の対象疾患領域

全品目の開発ラグと比較して、抗悪性腫瘍薬および免疫調整薬で開発ラグが短く、神経系の医薬品で開発ラグが長いことが認められた。疾患領域により CDS の内訳に差が認められ、疾患領域に適した CDS の選択が、開発ラグの短縮に重要であることが示唆された。

要因 3：日本での第Ⅱ相試験の開始時期

同一の CDS にも関わらず、日本での第Ⅱ相試験の開始時期が、米国への申請より早い品目は遅い品目と比較して、開発ラグが有意に短いことが示された。この結果から、どのような CDS を選択するかのみならず、第Ⅱ相試験の開始時期が開発ラグ短縮に重要であると考えられた。

要因 4：医薬品のオリジンと医薬品市販承認取得者の関係

日本企業による自社開発品の開発ラグが、全品目の開発ラグと比較して有意に短いことが示された。従って、日本の産官学が一体となって、新しい候補化合物を発見し、新薬を開発する能力を維持することが重要であると考えられた。

以上、本研究の結果、日本での医薬品開発において様々な CDS の選択が可能であるが、開発ラグを短縮するためには、開発早期に各品目に適した CDS を立案し、GCT の実施を積極的に検討することが重要であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

日本の医薬品開発における迅速な医薬品の上市のためには、ドラッグラグ解消が必要不可欠であり、とくに、海外と比較した日本での臨床開発の開始時期の遅れおよび開発期間の長期化による開発ラグの解消が喫緊の課題である。申請者は、医薬品医療機器総合機構（PMDA）との連携大学院で学び、医薬品の臨床開発戦略が開発ラグに影響を及ぼす要因を明らかにした。本研究により、国際共同治験が開発ラグを有意に短縮させることを初めて定量的に示した。また、日本における第Ⅱ相臨床試験が米国への申請よりも後に開始された品目、すなわち日本での開発が遅れた品目に対しても、国際共同治験が開発ラグを短縮すること、国際共同治験が、とくに神経系領域で有用な開発戦略であることを明らかにした。日本製薬企業による自社開発品の開発ラグが有意に短いことから日本の産官学が一体となり新薬を開発する能力・体制を強化する必要性が示唆された。以上、本研究は、今後の医薬品開発戦略に有益な知見を与え、日本のドラッグラグ解消に貢献することが期待されることから、博士（薬学）論文として価値あるものと認める。