

博士論文要旨

抗がん剤の効率的な開発と効果的な育薬に関する研究

中山 弘基

現在、がんは日本における死因第一位の疾患である。近年、日本における抗がん剤の承認件数は増加しているが、革新的な抗がん剤を求める社会的要望は依然として高い。本研究では、独特な開発が必要な希少疾病用医薬品に指定された抗がん剤（希少疾病用抗がん剤）に注目し、効率的な開発の一助になることを目的に、希少疾病用抗がん剤の開発の特徴と影響する要因について検討した。さらに、抗がん剤の効果的な育薬の一助になることを目的に、市販後の抗がん剤に対する安全対策措置の特徴とその発生に影響する要因についても検討した。

1. 希少疾病用抗がん剤の薬事承認及びピボタル試験に関する研究

2004 年から 2017 年にかけて希少疾病用抗がん剤の日本における承認件数は一貫して増加していた。希少疾病用抗がん剤はその他の抗がん剤と比較して医薬品医療機器総合機構による審査期間は短く、ピボタル試験は小規模で、第Ⅱ相、非無作為化、非対照の割合が高かった。主要評価項目は奏効率の割合が高く、正に関係する要因は標的分子による適応症の制限、治療ラインによる適応症の制限（二次治療以降）及び米国食品医薬品局（FDA）による accelerated approval であり、負に関係する要因はブリッジング戦略であった。

2. 希少疾病用抗がん剤の日米間の承認ラグに関する研究

2016-17 年において希少疾病用抗がん剤の承認ラグは依然として存在していた。希少疾病用抗がん剤の承認ラグの主要な要素は申請ラグであり、その他の抗がん剤と比較して長かった。申請ラグに正に関係する要因は外部提携であり、負に関係する要因は FDA による breakthrough therapy designation であった。製薬企業が外部提携の改善に取り組むことで日本における希少疾病用抗がん剤の申請ラグが短縮され、承認ラグの短縮に寄与する可能性がある。

3. 希少疾病用抗がん剤の日米間の申請ラグに関する研究

2016-17 年において希少疾病用抗がん剤の申請ラグは依然として存在していた。希少疾病用抗がん剤の申請ラグの主要な要素は開発開始ラグであり、その他の抗がん剤と比較して長かった。開発開始ラグに正に関係する要因は細胞障害性抗がん剤であり、負に関係する要因は FDA による breakthrough therapy designation であった。前項の結果も考慮すると breakthrough therapy designation 又はその潜在性は日本における希少疾病用抗がん剤の開発開始ラグを短縮し、申請ラグ及び承認ラグの短縮に寄与する可能性がある。

4. 抗がん剤に対する安全対策措置に関する研究

抗がん剤に対する安全対策措置は、多くが承認から 2 年以内に発生していた。安全対策措置の発生に正に関係する要因はピボタル試験の患者数（100 名）であり、負に関係する要因はモノクローナル抗体であった。新規抗がん剤の承認後 2 年間及びモノクローナル抗体以外の抗がん剤には注意深いフォローアップが必要と考えられる。

以上、本研究により希少疾病用抗がん剤の開発の特徴と影響する要因及び抗がん剤に対する市販後の安全対策措置の特徴とその発生に影響する要因が明らかになった。本研究は、抗がん剤の効率的な開発と効果的な育薬の一助になると考えられる。

論文審査結果の要旨

氏名（本籍）	中山 弘基（ 三重県 ）
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	乙 第 3 8 7 号
学位授与年月日	平成 3 1 年 3 月 1 0 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 2 項該当者
学位論文の題名	抗がん剤の効率的な開発と効果的な育薬に関する研究
論文審査委員	（主査） 原 英彰
	（副査） 稲垣 直樹
	（副査） 平山 祐

我が国の死因第一位であるがんに対する有効で安全な革新的治療薬を望む声は大きく、製薬ビジネスモデルの変革から、特に希少がんに対する治療薬開発が注目されている。しかし、臨床試験上のハードルは高く、特に内資系製薬企業の開発は後手に回っており、米国との間に承認ラグが存在している。本論文は、これまで承認された希少疾病用抗がん剤の臨床開発上の特徴を網羅的かつ多角的に分析し、さらに抗がん剤市販後の安全対策措置についても検討したものである。その結果、開発上並びに安全対策上の特徴及びその特徴に影響する要因が同定され、米国食品医薬品局による **Breakthrough Therapy** 指定を受けることや、積極的な外部提携が開発ラグを短縮させることを見出した。また、新規抗がん剤では承認後 2 年間及びモノクローナル抗体以外の抗がん剤には注意深いフォローアップが必要であることを見出した。これらの知見は、我が国における希少疾病用抗がん剤開発を円滑に進める情報を提供するだけでなく、有効で安全な新規抗がん剤を社会に遅滞なく届けるための開発及び育薬マネージメントに寄与するものであり、博士（薬学）論文として価値あるものと認める。