

Title	最近の承認審査事例を踏まえた日本における新薬開発戦略：ドラッグ・ラグの解消に向けて
Author(s)	中岡, 一郎
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/58571">https://hdl.handle.net/11094/58571</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

【17】

氏 名	中 岡 一 郎
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	第 2 4 5 2 4 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 23 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 薬学研究科応用医療薬科学専攻
学 位 論 文 名	最近の承認審査事例を踏まえた日本における新薬開発戦略-ドラッグ・ラ グの解消に向けて-
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 藤 尾 慈 (副査) 教 授 松 田 敏 夫 教 授 上 島 悦 子 教 授 橋 本 均

## 論文内容の要旨

ドラッグ・ラグは、「新薬が海外で最初に承認されてから日本で承認されるまでの期間格差」であるが、米国や欧州に対して平均約4年との報告がある。ドラッグ・ラグにより日本の患者さんが最新の薬物療法を受けられないとの危機感が高まっている。医薬品企業にとっても、優れた医薬品を早期に患者さんのもとへ届けることは社会的使命であり、次の新薬開発投資の源泉でもある。これを達成するためには、既存の方法から、より、効果的・効率的でかつ柔軟な開発戦略が望まれる。一方、近年取り入れられている新薬の様々な新たな開発手法がドラッグ・ラグ短縮にどのように寄与しているかを検討した研究はみあたらない。また、これらの開発手法の具体的な適用方法についての明確なガイダンスも存在しない。

本研究では、医薬品医療機器総合機構のWeb siteに公開された2005年～2009年の審査報告書を分析し、バイオマーカー、ブリッジング等の開発手法とドラッグ・ラグの関係を分析するとともに、筆者の国内外の新薬開発の経験を踏まえ、ドラッグ・ラグ解消に向けての効果的な新薬開発戦略を提案した。

- ・2005年～2009年の審査報告書の主な調査・分析結果は以下のとおりである。
  - ・審査期間は、2005年の29.3±15.8ヵ月から2009年の22.8±8.4ヵ月（平均値±標準偏差、以下同様）に推移したが、2005年と比較して、2006～2009年の各年における審査期間に有意の変化はなかった。一方、2005-2007年と2008-2009年をそれぞれ統合した場合の審査期間は、の30.1±20.5ヵ月から22.8±10.8ヵ月に有意に短縮した（ $p=0.02$ ）。
  - ・ドラッグ・ラグは2005年の4.2±4.9年から2009年の5.4±8.2年に推移したが、2005年と比較して、2006～2009年の各年における審査期間に有意の変化はなかった。
  - ・2005年～2009年の5年間に、バイオマーカーが活用された割合は16%、ブリッジング活用は21%、海外臨床試験データ活用は59%であり、2007年以降、これらの活用は増加傾向にあった。また、PGX及び国際共同治験の活用は10%以下に留まった。
  - ・ドラッグ・ラグについて、バイオマーカー、ブリッジング戦略、海外臨床試験データ、PGX及び国際共同治験の活用の有無により層別すると、2008-2009年において、活用例では非活用例に比べ短縮傾向がみられた（ $p=0.08$ ）。
- 以上の調査・分析結果、及び筆者が自ら計画あるいは筆者の指導下に立案・実施してきた新薬の開発経験に基づき、最適な医薬品開発に向けて提案する。

ドラッグ・ラグの主な要因として、①日本のマーケットシェア低下 ②規制当局の人的リソース不足 ③Translational Researchが開発途上 ④日本独自の臨床試験が主流 ⑤企業リスクの回避の5要因があると考えられる。このうち、④及び⑤については企業側の努力と工夫で変化を起こすことができる。すなわち、④に対しては、国際共同治験、アジア治験及びブリッジング戦略の開発手法としての有効性の理解とその積極活用により、ローカル治験主流の趨勢を変えることができるであろうし、⑤に対しては、これらの開発手法の活用により、開発後期（開発経費が増大する）での成功確率が向上している、早期承認への道筋が見えている、などを満たす開発計画の策定により解決策が見出せると考える。

新薬の開発パターンは、①世界同時開発の場合、及び②日本が1～2ステージ遅れて開発を開始する場合に分けられる。現状は、いずれのパターンにおいてもローカル治験が主流であり、更なるドラッグ・ラグの生じる可能性をはらんでいる。現状の問題点を解決し、ドラッグ・ラグを解消すべく望まれる開発計画策定フローを、①と②の場合に分けて以下に記載する。

まず、①の世界同時開発の場合には、第Ⅰ相試験で、日本人、アジア人及び欧米人のコホートを組み合わせ、できる限り薬物動態（PK）における民族差を明確にする。薬物動態に民族差がないと判断された場合には、第Ⅱ相試験から国際共同治験を開始する。第Ⅱ相試験において、薬力学的効果、安全性に明確な

民族差がみられない場合には、そのまま第Ⅲ相国際共同治験に進み、ポジティブな結果が得られれば、3極同時申請を目指す。第Ⅰ相試験で明確な民族差がみられた場合には、各極での第Ⅱ相試験、又は日本人とアジア人で民族差が小さければ第Ⅱ相アジア治験を開始する。後者の場合には第Ⅱ相アジア治験で有効性と安全性が日本人とアジア人で民族差が少なければ、そのまま第Ⅲ相アジア治験に進む。この開発戦略では、第Ⅰ相試験から各民族を同一試験に組み込むことで、各極でそれぞれ第Ⅰ相試験を実施することの重複を避け、同じ土俵で民族間の薬物動態の考察が可能である。また、その後の開発戦略策定のための基本情報を一度に得ることができる点で有用である。

次に、②の日本が1～2ステージ遅れて開発を開始する場合には、まず、欧米の第Ⅰ相試験終了後に日本の開発を開始する場合、欧米人と日本人の薬物動態が類似していたなら、日本人患者を対象とした比較的小規模の第Ⅱ相試験を実施し、日本人での最小限の有効性、安全性データを集積したのち、第Ⅲ相国際共同治験に駆け込むという方法がある。また、欧米の第Ⅱ相試験終了後に日本の開発を開始する場合、欧米の第Ⅲ相試験に参加することは事実上困難であるため、欧米人と日本人の薬物動態が類似していたら、欧米の第Ⅱ相試験をブリッジング対象試験と見立て、国内第Ⅱ相試験をできる限り欧米第Ⅱ相試験と同じ対象、試験デザインで実施し、有効性、安全性の欧米人との類似性を検討し、欧米人データの外挿が可能と判断された場合には、海外第Ⅲ相試験を外挿し、国内は第Ⅱ相までの成績で承認申請するという戦略である。ブリッジング戦略が困難な場合には、第Ⅱ相試験、あるいは第Ⅲ相試験からアジア治験を活用することにより差を縮めることができる可能性はある。

武田薬品では、これらの開発計画策定フローに乗っている薬剤がいくつかあり、このうち、ブリッジング戦略を活用した糖尿病用薬では、当初予定より1年6ヵ月の開発期間の短縮と大幅な開発経費の削減が可能になり、また、日本で世界最速承認を達成した。

なお、ドラッグ・ラグ解消のため前述のとおり国際共同治験及びアジア治験の積極的活用が推奨されるが、糖尿病領域などFDAガイダンス等で膨大なデータを要求されるケースもあり、これらの活用が必ずしもドラッグ・ラグ解消に寄与しない場合も想定され、早期の国内承認を得るためには、欧米とは別に開発計画を組む方が有効な場合もことに留意すべきである。

以上、ドラッグ・ラグを解消し、優れた新薬を早期に医療現場に届けるためには、開発初期の段階から規制当局とも緊密に協議しつつ、国際共同治験、アジア治験、ブリッジング戦略及びバイオマーカーを柔軟かつ積極的に開発計画に組み入れていくことが重要である。

以上

## 論文審査の結果の要旨

本論文では、医薬品医療機器総合機構が公開した2005年～2009年の新薬の審査報告書を分析し、バイオマーカー、ブリッジング等の最近の新たな新薬開発手法と、ドラッグ・ラグの関係性を分析した。その結果、これらの開発手法を活用した新薬において、活用がない新薬に比べ、ドラッグ・ラグが短縮していることを見出した。さらに、バイオマーカー、ブリッジングの個々の活用事例を分析しその意義を明らかにした。また、これらの調査・分析結果と筆者の国内外の豊富な新薬開発の経験を踏まえ、ドラッグ・ラグ解消に向けて

の効果的な新薬開発戦略を提案した。

ドラッグ・ラグはわが国にとって非常に深刻な課題であり、その解消に向けてバイオマーカー、ブリッジングなどの使用が規制当局から推奨されてきたが、その効果に関する系統的な検証はなされていない。本研究成果は、今後の新薬開発手法に方向付けを行うという点で貴重な研究と判断される。また、ドラッグ・ラグ解消に向けた新たな開発戦略の提案は、国際的な規制基準を考慮して、現在推奨されている開発手法を、グローバルな観点から進展させたものでありレギュラトリーサイエンスの面から高く評価できる。

以上から、本論文の内容は博士の学位を授与するに相応しいと考える。