






# 学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 甲 第1241号	氏 名	山 下 賢 司
論文審査担当者	(主査) 北里大学教授 (副査) 北里大学教授 (副査) 北里大学教授 (副査) 北里大学教授	吉山友二 岡田信彦 松原 肇 成川 衛	    
<p>〔論文題目〕</p> <p>Research on Anticancer Drug Approval Lag between Japan and the United States by Indicated Cancer Incidence (適応がん腫の罹患率別にみた日米での抗がん剤の承認ラグに関する研究)</p> <p>〔論文審査結果の要旨〕</p> <p>近年、日米間の抗がん剤の承認ラグ（日本の医薬品承認が米国のそれと比べて遅れている状況）は、年々短縮されていることが報告されているものの、これまでの報告はいずれもすべてのがん腫をまとめて調査したものであり、がん腫別の調査結果は報告されていない。</p> <p>医薬品開発は長い時間と膨大な費用を要することから、市場性が高い薬剤の開発が優先的に行われる可能性がある。したがって、希少がん（日本では「10 万人あたり 6 例未満、かつ数が少ないため診療・受療上の課題が他のがん種に比べて大きいがん腫」と定義される）のような市場性が小さいがん腫を対象とした抗がん剤を開発する優先順位は、罹患率が高いがん腫を対象とした抗がん剤と比較して低いと推察される。</p> <p>本研究では、適応がん腫別に日米での抗がん剤の承認ラグ及びそれらの薬剤開発の特徴を分析するとともに、罹患率が低いがん腫で日米での承認ラグが短縮していない原因を探り、日米の承認ラグ短縮のための提案がなされた。</p> <p>研究概要を以下に述べる。</p> <p>先ず、日米での抗がん剤の承認ラグの分析である。</p> <p>2006 年 1 月から 2016 年 12 月に日本で承認された 116 の抗がん剤（新有効成分：72、効能追加：44）を解析対象とし、個々の抗がん剤について、日本の承認日から米国の承認日を引いた値を日米の承認ラグとして算出された。また、日本でのがん腫別の罹患率を Major（10 万人あたり 6 例以上）又は Minor（10 万人あたり 6 例未満）がん腫に分類して、Major がん腫と Minor がん腫の抗がん剤における日米の承認ラグ、審査期間の差及び開発戦略を比較された。</p>			



調査対象期間の前半（2006-2011 年）と後半（2012-2016 年）で分けると、抗がん剤全体では、前半に比べて後半で日米承認ラグが有意に短縮していた。

2006 年以降、Minor がん腫では日米での承認ラグは短縮しておらず、2012 年以降の抗がん剤の日米承認ラグの短縮は、主に Major がん腫での短縮の影響が強いことが明らかになった。また、日米の審査期間の差は、Minor がん腫の方が小さいことが明らかになった。したがって、Minor がん腫で承認ラグが短縮しない原因は、開発の遅れであることが推察された。

日米での承認ラグを日米承認ラグが短い開発戦略（Global study 及び Pre-US submission BG）と長い開発戦略（Post-US submission BG、Local study 及び Japan-excluded study）で比較すると、Major がん腫では承認ラグの短縮につながる開発戦略を利用している承認が多く、Minor がん腫では承認ラグの延長につながる開発戦略を利用している承認が多かった。

日本で Minor がん腫に対する薬剤の開発を促進するため、日本の製薬企業は、Global study や Pre-US submission study のような開発戦略をとる薬剤を増やす必要があると考えられる。そのためには、米国や欧州で先行して臨床開発が開始された抗がん剤について、その特徴を早期に把握した上で、日本での開発の優先度の評価を含めた戦略を策定するとともに、日本で行われる臨床試験のコストの削減やその効率的な実施を進めていくことが重要である。

次に、米国で承認された抗がん剤の特性分析である。

2012 年 1 月から 2017 年 12 月に米国で承認された 114 の抗がん剤を Major 又は Minor がん腫に分類し、米国でヒトに治験薬を投与する許可を取得するための申請から承認までの期間について、Major/Minor がん腫、開発促進制度（Breakthrough therapy、Accelerated approval 又は Priority review）の利用有無、及び Pivotal 試験のデザイン別に比較された。

米国では、Major がん腫と Minor がん腫で申請から承認までの期間に統計学的に有意な差は認められず、Minor がん腫では、Major がん腫と比較して Accelerated approval や Breakthrough therapy designation のような開発促進制度の利用が多く、また、比較対照群を設定しない Pivotal 試験で承認を取得する割合が多かった。これにより、Major がん腫と比べても Minor がん腫を対象とした薬剤の開発期間が長期化せず、Major がん腫を対象とした薬剤と同程度以下の時間で承認を取得することができていると考えられた。





日本でも 2017 年に条件付き早期承認制度が導入され、それらが新薬の開発及び承認の早期化に貢献することが期待されている。本制度は導入されたばかりであるものの、Minor がん腫を含む希少疾病に対する薬剤開発を促進する可能性があり、米国の Accelerated approval や Breakthrough therapy designation のように広く利用されて Minor がん腫に対する抗がん剤の開発期間が短縮されることが期待される。

本研究成果は、Minor がん腫の薬剤開発の遅延を解消するなど、日本の医薬品承認が米国のそれと比べて遅れている状況の改善に大変有用なものであり、その主要部分は英文雑誌（Clinical Pharmacology & Therapeutics）に投稿受理されている。

よって、本研究の論文を提出した山下賢司氏に、博士（医薬開発学）の学位を授与することは妥当であると判定した。



# 最終試験結果報告書

報告番号	北里大 甲 第 <b>1241</b> 号	氏 名	山 下 賢 司
論文審査担当者	(主査) 北里大学教授 (副査) 北里大学教授 (副査) 北里大学教授 (副査) 北里大学教授	吉山友二 岡田信彦 松原 肇 成川 衛	   
<div>成績</div> <div>合格</div> <div>〔試験結果の要旨〕</div> <p>論文審査担当者は、2019年1月22日に審査委員会を開催し、山下 賢司氏に対し、学位論文内容及び関連事項に関し試問を行った結果、十分な学力があるものと認め、合格と判定した。</p> <div>以 上</div>			