

## 1-O-18

## 新規抗悪性腫瘍薬開発におけるドラッグラグ回避のためのブリッジング戦略活用方法

<sup>1</sup>日本大学薬学部医薬品評価科学研究室, <sup>2</sup>第一三共株式会社信頼性保証本部安全管理推進部, <sup>3</sup>第一三共株式会社研究開発本部データサイエンス部統計解析グループ

○小暮 誠二<sup>1,2</sup>, 小山 暢之<sup>3</sup>, 日高 慎二<sup>1</sup>

【目的】抗悪性腫瘍薬の開発において、ブリッジング (BG) 戦略は、効率的な手法でありドラッグラグ短縮に繋がる方策との報告がある一方、必ずしもそうではないとの報告もある。そこで、BG 戦略が真にドラッグラグ短縮につながるのか否かと、短縮する場合の条件等を明らかにすることを目的に検討した。

【方法】2001年4月から2016年1月の間に本邦で承認された新規抗悪性腫瘍薬を対象に、PMDA, FDA のホームページ, 第1相試験の公表文献等から、開発開始日、申請日、承認日を特定し、日米間の開発開始ラグ、申請ラグ、承認ラグを算出した。サブグループ解析で影響因子を探索し、抽出された因子が真に影響因子かどうか変数選択法で検討することとした。個々の薬剤の開発スタイル (国際共同試験 (MRCT), 早期開始 BG 試験, 後期開始 BG 試験), 国内での開発時期, 化合物のタイプ等を説明変数とし、ステップワイズ法で、申請ラグ、承認ラグへの影響因子を検討した。開発スタイルのトレンドも調査した。

【結果・考察】開発開始ラグ、申請ラグ、承認ラグ中央値は、各々 1719.5 日, 762.5 日, 970 日で、開発開始ラグが最も長く、申請ラグと承認ラグは同程度であった。申請ラグと承認ラグには強い相関関係が認められた (相関係数: 0.9635)。開発スタイルの申請ラグへの影響を分析したところ、MRCT と早期開始 BG 試験利用時の申請ラグが、後期開始 BG 試験利用時の申請ラグに比べて有意に短かった (各々  $P=0.0063$ ,  $P=0.0018$ )。ステップワイズ法による変数選択の結果、開発開始ラグと開発スタイルが申請ラグならびに承認ラグへの影響因子として示唆された。また、開発スタイルのトレンドについては、MRCT の数が増えている一方、後期開始 BG 試験の数は、時期によらず、最も多かった。後期開始 BG 戦略における、開発開始ラグ中央値は経年的により長くなっていた。企業が後期開始 BG 戦略を取らざるを得ない潜在的な理由もあるが、企業、規制当局の双方がドラッグラグ解消に向けて、取り組む必要がある。

【結論】開発の着手が遅くなければ、MRCT, BG のいずれでもドラッグラグの短縮は見込めることが示唆された。企業は、抗悪性腫瘍薬の開発を開始する際、MRCT の戦略を第一選択肢とし、PK プロファイルに人種差が認められた場合には、ドラッグラグを回避すべく早期 BG 試験の戦略を第二選択肢とすべきである。また、規制当局も企業の意思決定を後押しするガイダンスの策定が肝要である。

## 1-O-19

## Can we properly locate safety information associated with Kampo products in VigiAccess? : Coverage by WHO international drug monitoring system

<sup>1</sup>Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Keio University, <sup>2</sup>Acupuncture and Physical Therapy Teacher Training School, University of Tsukuba, <sup>3</sup>Division of Kampo Pharmaceutical Sciences, Nihon Pharmaceutical University, <sup>4</sup>Faculty of Health Sciences, Tokyo Ariake University of Medical and Health Sciences

○Yoshiko TOMINAGA<sup>1</sup>, Hiroki TAKUMA<sup>2</sup>,  
Ichiro ARAI<sup>3</sup>, Kiichiro TSUTANI<sup>4</sup>

**Background :** The global drug safety database, VigiBase, is maintained by the Uppsala Monitoring Centre (UMC) on the basis of Individual Case Safety Reports (ICSRs) from designated national pharmacovigilance centres of over 110 countries. VigiAccess was released in Apr 2015 to make some elements of VigiBase accessible for general public.

**Objective :** To examine the contents and issues related to Kampo products in VigiAccess.

**Method :** With VigiAccess we investigated the number of ICSRs on 148 Kampo products approved for prescription drugs in Japan, using the Standard Kampo Formula Nomenclature (SKFN, 2005). For operational efficiency, we utilized STORK (Standards of Reporting Kampo Products, <http://mpdb.nibiohn.go.jp/stork>).

**Results :** Eighty-eight formula (59%) showed at least one ICSR. Top five items with the number of ICSRs were as follows : shakuyakukanzoto (149), yokukansan (133), bofutsushosan (109), orenge dokuto (88), and daikenchuto (63). Search screen also presented the number of ICSRs by categories of adverse drug reactions, regions, age, reported year as well as active ingredients (AIs), but AIs are different from herbal components stated in 17th edition of Japanese Pharmacopoeia (JP17). Out of the remaining 60 formula, 15 returned "0" ICSR together with AIs and 45 presented "Not Found" without any information.

**Discussion :** First, there were no records of shosaikoto in spite that its serious safety problem including death cases was reported in 1990s in Japan, which might be misleading. Second, we cannot determine whether a formula shown in VigiAccess is equivalent to that of the same name in Japan.

**Conclusion :** It is good news that those who are unable to handle the Japanese language have an English environment to access to safety information of Kampo products. However, to make it really function as a reliable portal site, UMC, Japanese national pharmacovigilance centre, and relevant institutions should work cooperatively and improve VigiAccess.