



Title	患者数が特に少ない希少疾病用医薬品の開発における臨床有効性・安全性の評価及び非臨床薬効薬理の評価についての研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	前田, 浩次郎
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第13028号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	<a href="http://hdl.handle.net/2115/70314">http://hdl.handle.net/2115/70314</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/</a>
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Note	配架番号 : 2407
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Kojiro_Maeda_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

## 学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称      博士（医 学）      氏 名 前田 浩次郎

主査      教授 佐藤 典宏  
審査担当者 副査      教授 秋田 弘俊  
副査      教授 玉腰 暁子  
副査      教授 小林 弘一

### 学 位 論 文 題 名

患者数が特に少ない希少疾病用医薬品の開発における臨床有効性・安全性の評価及び非臨床薬効薬理の評価についての研究

(Studies of clinical efficacy and safety evaluation and pharmacology evaluation in development of ultra-orphan drugs)

本論文は、ウルトラオーファンドラッグの臨床開発に役立てるため、少数の被験者でも合理的に有効性・安全性を評価するためのポイントについて、大きく臨床データパッケージと試験デザインについて検討された。その結果を踏まえ、エビデンスの構築、利用データソース、Pivotal 試験デザイン、製造販売後調査の 4 項目を含めたガイダンス案が作成された。また、非臨床薬効薬理試験に関して薬効評価時の工夫された評価方法について検討された。ウルトラオーファンドラッグでは疾患の希少性からモデル動物が存在しない場合が想定され、そのような場合には、in vitro 試験のみでの評価や代替モデル動物を用いた評価を行い、臨床試験に繋げる等の工夫が必要であることが明らかにされた。

審査にあたり、まず副査である秋田教授より、資料の入手方法について質問があり、PMDAのホームページより審査報告書及び必要に応じて申請資料も含めて入手したと回答した。次にガイダンス案及び正式なガイダンスが発出された場合、どのように利用されるのかと質問があり、既にAMEDの難治性疾患研究事業やPMDAの希少がん対策専門部会において本研究内容及びガイダンス案が紹介されていること、さらにガイダンスが正式に発出された場合には開発や審査に利用されると考えられると回答した。次に副査の玉腰教授より、ガイダンス案作成における役割について質問があり、今回発表したような臨床データについて検討を行い、ガイダンス案に反映できそうな事例を紹介する形で厚生労働科学研究班の議論に加わったと回答した。さらに議論したものの記載しなかった内容はなかったかとの質問があり、海外のガイドライン等ではAdaptive designやn-of-1 designなどの試験デザインについて記載されているが、日本ではそれらの試験デザインを使用して承認された品目がほとんどないことから、今回作成したガイダンス案には記載していない。しかし、これらの試験デザインはウルトラオーファンドラッグの開発において有用と考えられ、正式なガイダンスではこのような試験デザインについても記載された上で公表されることが望まれると回答した。副査の小林教授より、オーファンドラッグの指定要件につい

での質問があり、患者数が5万人未満というのは世界全体ではなく日本での患者数であると回答した。また、日本ではオーファンドラッグ指定されてはいるが海外では指定されていない品目もあり、このような品目では海外臨床試験データが利用しやすいと説明した。最後に主査の佐藤教授より、ウルトラオーファンドラッグにおける医師主導治験の特徴について質問があり、今回検討したウルトラオーファンドラッグで医師主導治験を実施していたのは3品目であり、そのうち医師主導治験のみで承認された品目はメトレプレチンのみであるが、評価資料である医師主導治験に加え参考資料である国内臨床研究等が効果的に利用され承認に繋がっていたと回答した。次にウルトラオーファンドラッグの安全性評価の特徴について質問があり、高い割合で全症例を対象とした製造販売後調査がなされていることと、腫瘍用薬では他の癌種での試験成績が安全性を評価する上で利用されていたことを回答した。さらに、オーファンドラッグ指定時における対象効能について遺伝子変異等により患者数を区切ることは可能なのかと質問があり、明確な理由なしに「重篤な」等の接頭語あるいはただし書きを追加することによって、患者数を5万人未満として計算することは原則として認められてはいないが、ベムラフェニブのようにBRAF遺伝子変異のある悪性腫瘍がオーファンドラッグとして認められている。しかしながら、さらに詳細な遺伝子変異等により疾患を区切った場合には多くの品目で患者数5万人未満を満たすことになってしまうため、私見ではあるが指定制度について将来的に再度議論する可能性も考えられると回答した。

本論文の一部は、Orphanet Journal of Rare Disease 誌に原著論文として掲載され、unmet medical needs は高いが、様々な理由から開発が困難であるウルトラオーファンドラッグの開発促進に繋がる研究として非常に重要であると考えられる。

審査員一同はこれらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定。