



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
Description	配架番号 : 2407
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13028号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/70314
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Kojiro_Maeda_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医学）

氏名 前田 浩次郎

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)

第1章 臨床分野 目的: オーフアンドラッグの中でも患者数が特に少ない疾病(国内患者数が1,000人未満程度)に対する医薬品(ウルトラオーファンドラッグ)の unmet medical needs は高いが、患者数が少ないこと、病態の解明が進んでいないことが多いことなどから、一般的な医薬品開発で用いられるような臨床試験のデザインや評価方法が適用できないことが多い。そこで、本研究で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検討し、ガイダンス作成に繋げることを目的とした。方法: 2001年1月から2014年12月までに承認されたウルトラオーファンドラッグ43品目、ウルトラ以外のオーファンドラッグ88品目の審査報告書を独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)のホームページから入手し、以下の事項について調査を行った。(1)臨床データパッケージ: 資料構成(評価資料及び参考資料の添付の有無)、国際共同治験、RCT(無作為化比較試験)、用量反応試験の内訳、継続投与・長期投与試験、製造販売後調査 (2)ウルトラオーファンドラッグの試験デザイン: 評価項目、対照群、目標被験者数の設定根拠

結果・考察: (1)臨床データパッケージ 検討したウルトラオーファンドラッグのうち、公知申請以外の全ての品目で臨床試験成績が添付されていた。そのうち国内臨床試験成績が評価資料として添付されていた品目は81%、海外臨床試験成績が利用されている品目が65%であった。このように患者数が少ない場合に海外データを有効に利用することは開発戦略の一つと考えられた。また、ウルトラオーファンドラッグの約50%で日本人を対象とした臨床研究や使用実態調査の結果等が参考資料として添付されており、日本人データを得るための手段の一つと考えられた。用量反応試験を含むRCTが2試験以上実施されている品目の割合はウルトラオーファンドラッグ26%、ウルトラ以外のオーファンドラッグ38%、1試験以上実施されている割合はウルトラオーファンドラッグ56%、ウルトラ以外のオーファンドラッグ59%であり、許容可能なデータがあれば必ずしもRCTが必要でないことが伺えた。ウルトラオーファンドラッグで国内RCTを実施していたのは3品目であり、そのうち2品目は国際共同治験によりRCTを実施していたことから国内でRCTを実施する上で国際共同治験の利用は有用であると考えられた。ウルトラオーファンドラッグでは酵素製剤やモノクローナル抗体製剤などを中心に37%で、継続投与試験/長期投与試験が実施されており、継続投与試験/長期投与試験が実施された品目のうち75%で被験者が再エントリーされる等、患者数が少なくても投与経験を増やす工夫がなされていた。用量反応試験はウルトラオーファンドラッグ81%、ウルトラ以外のオーファンドラッグ89%で実施されており、両者における実施割合に大きな違いはなかった。患者数が少なくなるにつれ任意・強制漸増試験の割合が大きくなる傾向がみられ、任意・強制的漸増試験により用量を検討することは症例数の少なさを補う方法の一つとして有用であると考えられた。用量反応試験を実施していない品目では、薬理試験成績、健常人を対象とした第I相試験におけるデータ、海外の承認用法・用量、公表文献、などに基づいて用法・用量が設定されていた。ウルトラオーファンドラッグ、ウルトラ以

外のオーファンドラッグとともに約 80%で全症例を対象とした製造販売後調査が実施されており製造販売後調査による積極的な情報収集を継続することが重要と考えられた。(2) ウルトラオーファンドラッグの試験デザイン 主要評価項目として真のエンドポイントを設定することが望ましいが、今回検討したウルトラオーファンドラッグのうち真のエンドポイントを設定していた品目は2品目であり、真のエンドポイントを設定することが困難な場合が多いことが想定された。その場合には疾患の特徴をよく理解し代替エンドポイントを設定することが必要と考えられた。また、酵素補充療法等では、主要評価項目に統計的有意差がみとめられなくても、副次評価項目として可能な限り多くのエンドポイントを設定し、それらの一貫性や関連性を評価することによって承認に繋がっているケースもあった。今回検討したウルトラオーファンドラッグのうち目標被験者数に統計的根拠のあるものは、一般に使われる有意水準 0.05、検出力 80～90%が用いられていたが、検出力を下げることや実行可能性から症例数を設定せざるを得ない場合があることも考えられた。以上の検討により、ウルトラオーファンドラッグの開発にはエビデンスの構築、利用データソース、試験のデザインなど様々な場面で合理的な工夫が必要となることが考えられ、こうした内容を含めた「患者数が特に少ない希少疾病用医薬品の臨床開発に関するガイダンス案」を作成した。

第2章 薬効薬理試験 目的：第1章で作成したガイダンス案は臨床試験に特化したものであるが、海外のガイドライン等では非臨床試験についても記載がある。ウルトラオーファンドラッグの開発のためには非臨床試験も重要な要素であり、特に、疾患の希少性から病態の解明などが進んでおらずモデル動物が存在しない場合などが考えられることから、薬効を評価するためには様々な工夫が求められる。そこで、第2章ではウルトラオーファンドラッグの薬効薬理試験について、今後参考となる工夫された事例の調査を行った。方法：第1章と同様に2001年1月から2014年12月までに承認されたウルトラオーファンドラッグ43品目、ウルトラ以外のオーファンドラッグ88品目の審査報告書から以下の事項について調査を行った。(1) 薬効薬理試験の構成：薬効薬理試験の実施の有無、試験内容の内訳 (2) 薬効評価の方法：in vitro 試験のみで評価された品目、in vivo 試験で代替となるモデル動物が用いられた品目

結果・考察：(1) 薬効薬理試験の構成 検討したウルトラオーファンドラッグのうち薬効薬理試験が実施されていたのは63%、ウルトラ以外のオーファンドラッグ66%であった。ウルトラオーファンドラッグで薬効薬理試験が実施されていない品目は17品目あったが、ほとんどの品目で公表文献等の参考資料から薬効を評価していた。ウルトラオーファンドラッグではウルトラ以外のオーファンドラッグに比べ in vitro 試験と in vivo 試験の両方で評価している割合が低かった。(2) 薬効評価の方法：ウルトラオーファンドラッグにおいて薬効薬理試験が実施されていた26品目中8品目で in vitro 試験のみで薬効が評価されていた。in vitro 試験での評価項目が臨床試験においてそのまましくは近い評価項目として設定された品目は、抗生物質薬である塩酸バンコマイシンの1品目のみであった。その他の品目、特に生物学的製剤の in vitro 試験では作用機序の評価を行い、臨床試験では作用機序を評価する項目に加えて臨床症状に対する効果を評価する項目を設定していた。また、ウルトラオーファンドラッグでは代謝性医薬品3品目で、病態を正確に反映したモデル動物が存在しないため、代替となるモデル動物を用いて薬効薬理試験が実施されていた。このように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る。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と考えられる。