



Title	希少疾病用医薬品の開発における薬効薬理試験の位置づけに関する研究〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	横式, 沙紀
Description	配架番号 : 2854
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15920号
Issue Date	2024-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/92200
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	YOKOSHIKI_Saki_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 横式 沙紀

学 位 論 文 題 名

希少疾病用医薬品の開発における薬効薬理試験の位置づけに関する研究
(Studies on implementation status of pharmacological studies
in the development of orphan drugs)

【背景と目的】

近年、医学の進歩により、これまで原因の特定や早期の発見・診断が困難であった希少疾患について病態の解明が進み、新たな治療法の開発が期待されてきている。医薬品の開発は、患者数が多い疾患を中心に進められてきたが、最近では希少疾患へと変わってきている。しかし、希少疾病用の医薬品の開発では、患者数が少なく一般的な医薬品開発で用いられる臨床試験デザインを適用しにくいことや病態の解明が十分でないため非臨床試験において薬効の評価が困難である場合が多い。

希少疾患の場合、*in vitro* 及び *in vivo* モデルの予測力が低く、ヒトで観察される薬物反応を適切にモデル化できていないこと、適切なモデル動物を選択するのが難しいこと、モデル動物が存在していないことが非臨床開発の課題と考えられている。U.S. Food and Drug Administration (FDA) GUIDANCE 及び European Medicines Agency (EMA) GUIDELINE のどちらにも非臨床試験の記載はあるが、使用すべき動物種や試験方法等について具体的な記載に乏しい。これまで製造販売承認申請のためにどのような薬理試験が行われて、どのように細胞や動物を用いて有効性を評価しているのか、整理されていない。

そこで、本研究では既承認の希少疾病用医薬品の薬効薬理試験のデータパッケージや試験内容を調査し、どのように薬効を評価して臨床開発につなげているかを明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】

2010 年 1 月から 2019 年 12 月までに日本で承認された希少疾病用医薬品のうち、新有効成分含有医薬品と新効能医薬品（効能追加）を検討対象とした。これらの審査報告書を Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) のホームページから入手した。腫瘍用薬では、非臨床での腫瘍増殖抑制効果、*in vitro* 試験及び *in vivo* 試験に用いた腫瘍細胞の種類を調べるとともに、臨床試験の選択基準や承認効能・効果との関係を調査した。腫瘍用薬以外では、非臨床での効果を調べるとともに、*in vivo* 試験に用いた動物の種類や評価項目、臨床試験の評価項目との関係を調査した。

【結果】

本研究の対象となった品目は、184 品目であった。このうち腫瘍用薬が 84 品目（新有効成分含有医薬品 47 品目、新効能医薬品 37 品目）、腫瘍用薬以外が 100 品目（新有効成分含有医薬品 57 品目、新効能医薬品 43 品目）であった。

腫瘍用薬では、非臨床試験で明確な効果が得られないにもかかわらず臨床開発に進められた品目が T 細胞リンパ腫に対する薬剤や悪性黒色腫に対する免疫チェックポイント阻害剤でみられた。また、樹立細胞株がないことから、患者由来細胞を用いて評価している品目や、効能・効果に応じて非臨床試験に用いる細胞を工夫していた場合として、1) 遺伝子を導入して標的分子の発現量を変えた細胞を使用、2) 前治療に抵抗性や不耐性を示す細胞を使用、3) 特定の遺伝子変異を有する細胞を使用、4) 特定のバイオマーカーを有する複数の癌の細胞を使用している品目があった。

腫瘍用薬以外では、*in vitro* 試験や *in vivo* 試験を実施せずに承認に繋げている品目、モデル動物がいないため正常動物や類似の疾患モデル動物を用いて評価をしている品目があった。有効性評価にバイオマーカーを用いている品目があり、1) *in vivo* 試験及び臨床試験で同じバイオマーカーで評価している場合、2) 臨床試験で用いる **true endpoint** が動物で使用できないため、動物でのみバイオマーカーを用いている場合、3) 疾患を発症している場合にのみ **true endpoint** を用いることが可能であるため、正常動物でのみバイオマーカーを用いている場合にわけられた。

【考察】

EMA GUIDELINE、FDA GUIDANCE とともに希少疾病用医薬品の開発には非臨床試験のデータも重要であることが述べられているが、非臨床試験の内容について具体的な記載は乏しい。本研究では用いる腫瘍細胞についての工夫や、正常動物やバイオマーカーを用いた薬効の評価が可能であることが示され、疾患の特性に応じて、柔軟に試験を組み、有効性を評価することで承認につなげることが可能であることが分かった。

腫瘍用薬では、細胞株が樹立されていない場合に、患者由来細胞を用いた検討が有効性の推定に役立つことがある。また、今回検討した品目では **Patient-derived xenografts (PDX)** は用いられていなかったが、非臨床試験において有効性評価に加え、耐性メカニズムの解明等に用いられることが考えられる。非臨床試験で明確な効果が得られていない品目もあり、免疫チェックポイント阻害剤では、目的とする癌腫の細胞株移植モデルが免疫学的にヒトのがん組織を再現できていないため、有効性を評価することが困難であったが、むしろ対象の癌腫ではないものの十分な免疫原性を有する細胞株を用いて腫瘍抑制効果を明らかにすることが妥当と考えられた。

腫瘍用薬以外では、作用機序が明確で期待される効果が推定可能な効能追加の場合には、*in vivo* 試験を省略できる可能性が考えられた。EMA では、*in vitro* 試験のみであることも許容されており、FDA も *in vitro* 試験の結果を参考資料として提出することを認めている。また、モデル動物が存在しないため、類似の疾患モデル動物を使用している場合があり、いくつかのモデル動物を組み合わせることで効果を補完的に評価することが可能であることが明らかとなった。FDA は、「バイオマーカーの改善と機能の改善が相関している場合、モデル動物を用いた研究はかなり有用である」としているが、モデル動物の代わりに正常動物を評価に用いているケースもあり、臨床症状を示していない正常動物を用いる場合に疾患改善の指標の1つとしてバイオマーカーでの評価が有用であると考えられた。また、今回調査の対象にはなかったが、患者由来の **induced pluripotent stem (iPS)** 細胞が新規疾患ターゲットの発見や創薬スクリーニング等へ応用され、今後 iPS 細胞を用いた薬効薬理試験が増えていくことが考えられる。

本研究は承認時に開示される審査資料をもとに行った。開発中止になった品目の情報は開示されていないため、非臨床試験から臨床試験への移行の際に、どのようなデータがあったか調査できていない。本研究では、非臨床試験で効果が得られなかったにもかかわらず承認を取得している場合や正常動物・バイオマーカーを用いて評価していること等が明らかとなったが、失敗例を収集することができれば、今回提示した非臨床試験の評価方法が最終的に承認につながるかどうかを補強できる可能性がある。

【結論】

腫瘍用薬では試験に用いる細胞を工夫することによって、腫瘍用薬以外については正常動物やバイオマーカーを用いることによって、EMA GUIDELINE や FDA GUIDANCE に詳述されていない評価系を用いて、薬効を評価することが可能であり、疾患特性に応じ柔軟な非臨床試験の設計に有用であることが示された。