HOKKAIDO UNIVERSITY

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_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

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　横　式　沙　紀

	主査	教　授	伊　藤　陽　一
審査担当者	副査	准教授	平　田　健　司
	副査	教　授	的　場　光　太　郎

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）

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進んでいる。しかし、希少疾病用の医薬品の開発では、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。FDA GUIDANCE 及び 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が本研究の目的とされた。

本研究では、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）の審査報告書に基づいて調査された。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。

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明らかとなった。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。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。本研究の制限としては、承認時に開示される審査資料をもとに行ったため、開発中止になった品目の情報が含まれていない点が挙げられる。開発中止例に関する情報を収集することができれば、本研究で明らかになった点について補強できる可能性がある。

審査では、まず、副査の平田准教授より、希少疾病用医薬品の動物モデルが存在していないのは、どのような理由かと質問があった。申請者は、どうしてその病気が起こっているかという要因がわかっていない病気が希少疾病には多く存在していることも、動物モデルが作成できない一因と考えると回答した。また、ガイドラインが欧米に比べて遅れているという点について、何か背景はあるのかと質問があった。申請者は、臨床ガイドラインについては、下書きのような状態まででできてはいたが、発出されてはいない。厚労省にどのような思惑があったのはわからないと回答した。また、世界の開発トレンドが希少疾病へシフトしているとのことだが、それに日本が追い付いていない原因は何かと質問があった。申請者は、日本でも薬事法改正部会などで、ガイドラインが必要と議論があったにも関わらず、できていないことが一因かもしれないが、ほかに、海外では希少疾病用医薬品の指定に関して、非臨床の段階であっても効果がみられた場合には指定され、早い段階から開発支援を受けられるが、日本では臨床で有効性が示唆された段階で指定されるので、それまでの支援がうけられないことが挙げられるかもしれないと回答した。また、希少疾病の場合、市販後に、有効性あるいは安全性を見ていくというのは非常に重要であるが、調べられた範囲でどうであったかと質問があった。申請者は、今回は主に非臨床試験のことしか調査をしていないので、製造販売後調査には目を向けてはいないが、非臨床で効果がみられなかった品目の審査では、臨床でも引き続き効果を検討する必要があるといったことが言われているので、臨床や製造販売後調査で有効性や安全性を確認していると思われると回答があった。

つぎに、副査の的場教授より、海外で承認されていると、日本で承認されやすい・手続きがスキップできるなどはあるかと質問された。申請者は、製造販売承認の取得に関しては、優先的なものはない。しかし、希少疾病用医薬品の指定に関しては、海外で承認されていることは、開発の可能性が高いと判断されるので、指定の取得には有利だと考えられると回答した。つぎに、海外で承認を取得しているものとしていないもので、違いはあったかと質問があった。申請者は、大きな違いは見られないが、2022 年にアメリカの法律が変わったので、今後その影響がでてくる可能性はあるかもしれないと回答した。法律が変わったとはどういうことかと質問があった。申請者は、動物実験が義務ではなくなったことを指している。とはいえ、毒性試験等を動物なしでできるとは考えにくいので、どれだけその影響がでてくるのかと思っていると回答した。

最後に主査の伊藤教授より、ドラッグラグやドラッグロスの影響はあるのかと質問があった。申請者は、確かにドラッグラグやドラッグロスのある薬は多くあるが、薬効薬理試験との関係には結びつかないと回答した。また、創薬モダリティの違いによって、非臨床で必要な試験は異なると思うが、結果をみると抗体医薬が多い。希少疾病医薬品の特有の状況なのか、抗体医薬だからなのか。どのような創薬モダリティの分布があるのか、希少疾病用医薬品以外の医薬品と比較しないと、正しくとらえられないのではないかと質問があった。申請者は、簡単にではあるが、実施状況については、希少疾病用医薬品以外の医薬品と比較はしたが、モダリティまではみていないと回答した。

論文の記載方法に軽微なミスがあったものの、発表の説明は明確であり、データの提示についても分かりやすいものであった。質疑応答も的確に回答されていた。本論文に、創薬モダリティの分布を追加し、考察を加えるよう指示された。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断した。