

学位記授与番号	博 甲 第 10 号
学位の種類	博 士 (医療薬学)
氏 名	和田一葉
学位授与の要件	学位規則 (昭和二十八年四月一日文部省令第九号) 第四条第一項該当者
学位授与に至る経過	学位論文受理年月日 令和 元年 12 月 10 日
	学位論文審査終了年月日 令和 2 年 2 月 20 日
	研究科委員会議決日 令和 2 年 3 月 2 日
授与年月日	令和 2 年 3 月 20 日
学位論文の題名	日本における最近の再審査報告書からみた希少疾病用医薬品開発への提言
論文審査委員	教授 西村多美子 (主査) 教授 守谷智恵 (副査) 准教授 工藤季之 (副査)

## 学位論文内容の要旨

【背景・目的】 医薬品の開発には長い開発期間と費用が必要であり、特に患者数の少ない疾患では研究開発にかかる費用の投資回収が困難であることから、必要とされる治療薬の開発が進みにくい状況にある。そのため、厚生労働大臣により指定される希少疾病用医薬品の指定制度が構築されている。本研究では、再審査が終了した希少疾病用医薬品における審査報告書及び再審査報告書を調査し、我が国における希少疾病用医薬品の臨床試験の実施状況や承認及び再審査時における評価の傾向を明らかにし、今後の希少疾病用医薬品の開発に向けた提言を行うことを目的とする。

【実験方法】 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所が公表している希少疾病用医薬品指定品目一覧表（2018年9月7日現在415件）より、製造販売承認を受けた日が1999年以降で審査報告書の公表があるもの、かつ再審査が完了している医薬品55品目を抽出し、対象疾患が多かった抗腫瘍薬11品目及び遺伝性疾患治療薬9品目の承認時の日本における治験被験者数、国内治験のGCP遵守状況及び承認条件、海外治験データの有無、製造販売後調査症例数等を調査した。

【結果】 調査の結果、次のような傾向がみられた。

1. 承認時の当該疾患における日本での治験被験者数は抗悪性腫瘍薬で8例～47例、遺伝性疾患治療薬は0～26例と極めて少ない数であった。
2. 承認時に当該希少疾患における日本における治験を行っていない品目が2品目（10%）、治験実施中に承認された品目が2品目（10%）であった。
3. 承認条件として全症例を対象とした製造販売後調査が求められていたのは65%（13/20品目）と高い割合であった。
4. 承認時に海外臨床試験データを利用している割合が75%（15/20品目）と高い割合であった。特に遺伝性疾患治療薬の海外臨床試験データ利用率は89%（8/9品目）と極めて高かった。

なお、実施した治験のGCP遵守状況は、同時期に承認された新医療用医薬品における治験のGCP遵守状況と大きな傾向の違いは無かった。

【考察】 希少疾病用医薬品の開発傾向として、患者数が少なく実施期間の予測がしにくい、あるいは実施に相当の期間を要するという検証的臨床試験の困難性が示され、希少疾病用医薬品開発のさらなる推進策の必要性が示唆された。現在までに承認されてきた希少疾病用医薬品では、GCPを遵守した質の高い少数例の国内治験の実施、及び海外治験や国際共同治験の有効活用による有効性及び安全性の評価、長期使用での安全性の確認には、治験からの継続となる国内第IV相試験の実施、製造販売後調査で新たな安全性情報が得られた際の速やかな警告、禁忌、重大な副作用等の添付文書の改定により、希少疾病患者への有効性と安全性が担保されてきたことが示された。治験のGCPの不遵守が認められた場合、開発全体への影響が大きく、また、承認申請後のPMDAでの評価を困難にする可能性が高いことから、GCP遵守は重要な要素であり、引き続きGCPを理解した治験実施が必要である。今後、厚生労働省は海外での開発に遅れをとらずに我が国での開発が進むよう、柔軟な対応が可能となる医薬品条件付き早期承認制度を法令化した。企業における開発が進みにくい希少疾病用医薬品の開発には、国による積極的な取り組みが必要であり、実効性のある改善のためには、産官学に医療現場の意見も加えた柔軟な対応が可能となる制度の運用が必要であると考えられる。

## 学位審査結果の要旨

希少疾病用医薬品について、すでに再審査が終了した抗悪性腫瘍薬及び遺伝疾患治療薬の開発戦略及び製造販売後調査計画を調査することで、新たな希少疾病用医薬品開発戦略に有益な知見を明らかにしたものである。

本研究により明らかとなった現状の課題を踏まえた制度設計上、重要と考えられる事項として、1. 海外臨床試験データの活用、2. 承認条件の設定、見直し、3. GCP を遵守した国内治験の実施が示された。調査対象は抗悪性腫瘍薬や遺伝性疾患治療薬であったが、精神疾患治療薬、心血管系治療薬、その他の希少疾病用医薬品の領域にも応用可能な戦略であることから、今後の発展が大いに期待される研究内容として高く評価できる。

上記の論文審査概要を含め、主査および副査で審議した結果は、以下の通りである。

1. 研究の背景や目的の理解：背景や目的が整理され、わかりやすく説明された。現在、このテーマは法改正後の運用の検討なども進められており、これまでの状況を客観的に評価検証することは重要であると考えられる。
2. 研究課題に関する知識：医薬品開発の施策や制度の比較など、医薬品開発の現状についてわかりやすくまとめられていた。また、十分な知識のもと、口述発表において質疑応答に対応できた。
3. 研究の進め方や研究方法に関する吟味：国内データを幅広く収集して解析したことは高く評価できる。また、諸外国との相違点について説明された。
4. 実験データ、理論計算、調査などの結果についての解析：医薬品医療機器総合機構から公表されている審査報告書、再審査報告書を調査することで、国内被験者数、製造販売後調査対象患者数、承認条件、製造販売後に追記された警告、禁忌、重大な副作用を明らかにすることができた。
6. 参考論文の適切な引用：適切であり、特段の問題は見出せなかった。
7. 論文及び口述発表の論理性：論文で述べられていた GCP 遵守に関する内容を口述発表では整理し、論理的に内容をまとめ、説得力のある口述発表ができた。
8. 研究成果の社会貢献度：研究成果の社会への還元について、どのように発信していくかという手段について、明確に説明できた。今回の成果は希少疾病用医薬品の開発に貢献するものと考えられ、発表者の熱意も感じられた。
9. 医療の諸問題への応用：これまでの医薬品開発で示された問題点は、今後の医薬品開発においても課題になると考えられ、今後の医薬品開発への貢献が期待できる。
10. 将来への発展性：医療の諸問題への応用について考慮すべき 2019 年 12 月 4 日公布の医薬品医療機器等法の改正との位置づけを説明することができた。法改正後の医薬品開発状況の調査及び解析が、より有効でよい安全な医薬品の開発につながることに期待する

本論文で提案された内容は、2019 年の医薬品医療機器等法の改正において、必要な医薬品等への患者アクセスを一層迅速化したいとの規制当局側の思いと重なる部分が見いだせる。審査期間の短縮による迅速化はほぼ対応済みだが、開発期間の短縮を図るために規制当局が提案した検証試験なしの条件付き早期承認制度は、すでに検討が開始されているとのことだが、患者の安全性確保のための様々な対応策がとられてくると考える。この新たな枠

組みのなかで本論文での提案をパブリックコメントや学会発表などの手段によって提示し、よりよい開発につなげることが期待されると考える。

以上より、本論文は博士（医療薬学）の学位論文として適合するものと評価される。

審査結果： 合格