

## 医療上特に必要性の高い医薬品の有効性証明方法に関する研究

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2023-05-25 キーワード: 作成者: 白井, 利明 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://mu.repo.nii.ac.jp/records/2117">https://mu.repo.nii.ac.jp/records/2117</a>

# 博士學位論文

内容の要旨及び論文審査結果の要旨

第 67 号

2023年3月

武蔵野大学大学院

## は し が き

本号は、学位規則（昭和28年4月1日文部省令第9号）第8条による公表を目的として、  
2023年3月17日に本学において博士の学位を授与した者の論文内容の要旨及び論文審査の  
結果の要旨を収録したものである。

## 目 次

氏 名	学位記番号	学位の種類	論 文 題 目	(頁)
白井 利明	博士甲第67号	博士（薬科学）	医療上特に必要性の高い医薬品の有効性証明方法に関する研究	… 1

氏名	白井利明
学位の種類	博士(薬科学)
学位記番号	甲第67号
学位授与の日付	2023年3月17日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	医療上特に必要性の高い医薬品の有効性証明方法に関する研究
論文審査委員	主査 武蔵野大学 教授 山下直美
	副査 武蔵野大学 教授 永井尚美
	副査 武蔵野大学 教授 加瀬義夫

## 論文内容の要旨

### 【背景・目的】

医薬品の製造販売承認を取得するには、臨床試験（治験）において有効性を証明する必要があり、一般的に二重盲検無作為化比較試験が実施される。しかしながら、医薬品医療機器等法による指定制度が設けられている希少疾病用医薬品等の「医療上特に必要性の高い医薬品」の開発では、その指定要件から、患者数が少ないことや疾患の重篤性のため、従来の二重盲検無作為化比較試験で有効性を証明することが困難な場合が多い。本研究では、希少疾病用医薬品、特定用途医薬品、先駆的医薬品、条件付き早期承認制度が適用された医薬品を対象に、どのように臨床的有効性を証明して製造販売承認を得たのか分析し、今後これらの医薬品開発をどのように進めるべきかについて検討した。

### 【方法】

医薬品医療機器総合機構が提供する承認品目一覧<sup>\*1</sup>および日本製薬工業協会の承認取得品目データベース<sup>\*2</sup>より、2015年1月から2020年12月に承認された希少疾病用医薬品、

特定用途医薬品、先駆的（先駆け審査指定）医薬品、条件付き早期承認制度の適用医薬品を抽出し、承認情報から、医薬品の背景、Pivotal 試験デザイン、承認条件等を収集した。収集した情報を集計、基本統計量の要約を行った。審査期間は、初回申請日から承認日まで、指定日から承認までの期間は、複数の制度に指定されている場合は最も古い指定日から承認までの日数を算出し、被験者数については対照群を含めた患者数及び医療機関数について、それぞれ中央値（最小 - 最大）を示した。Pivotal 試験については、エビデンスレベルを3分類（レベル1：二重盲検無作為化比較試験、レベル2：非盲検無作為化比較試験、レベル3：単群試験）した。

※1 : <https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/p-drugs/0010.html>

※2 : <https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/shouninhinmoku.html>

## 【結果】

調査対象の医薬品 132 件中、64 件（48%）が抗悪性腫瘍薬（Cancer）、68 件（52%）が抗悪性腫瘍薬以外（Non-Cancer）であり、Non-Cancer の主な疾患領域は中枢神経用薬などであったが、疾患領域は多岐にわたっていた（表 1）

表 1 薬効(疾患領域)分類

疾患領域	詳細	割合
抗悪性腫瘍薬 (Cancer)	—	64 (48%)
抗悪性腫瘍薬以外 (Non-Cancer)	主な領域 中枢神経系用薬、末梢神経系用薬: 18 件(14%)、呼吸器官用薬アレルギー薬等 11 件(8%)、ホルモン剤・代謝性疾患用薬等 11 件(8%)、他	68 (52%)

薬剤背景では Non-Cancer でウルトラオーファン（患者数 1000 人未満）の割合や制度への指定から承認までの日数が多い傾向がみられた（表 2）。Pivotal 試験のデザインについては Non-Cancer で被験者数が少ないこと、対照としてプラセボの設定や盲検化試験が多いことが確認できた（表 3）

表 2 調査対象薬剤の主な背景情報(抜粋)

項目		Non-Cancer N=68 (%)	Cancer N=64 (%)
指定された制度など	希少疾病用医薬品	67 (98.5)	59 (92.2)
	先駆的医薬品	3 (4.4)	6 (9.4)
	特定用途医薬品	0 (0.0)	0 (0.0)
	条件付き早期承認	1 (1.5)	4 (6.3)
	ウルトラオーファン	27 (39.7)	6 (9.4)
	難病指定	40 (58.8)	0 (0.0)
	医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議	18 (26.5)	6 (9.4)
承認までの期間	申請から承認までの日数:中央値(最小-最大)	257(79-1141)	255(118-489)
	指定から承認までの日数:中央値(最小-最大)	574(33-8207)	330(105-3219)

表 3 Pivotal 試験のデザイン

項目		Non-Cancer N=67 <sup>1</sup> (%)	Cancer N=64 (%)
試験規模	被験者数 中央値(最小-最大)	84(4-1645)	291(10-1334)
	試験実施医療機関数 中央値(最小-最大)	32(3-297)	84(2-218)
対照群	実薬	8 (11.9)	27 (42.2)
	プラセボ	32 (47.8)	11 (17.2)
	対照群の設定なし	22 (32.8)	26 (40.6)
	その他	5 (7.5)	0 (0.0)
無作為化	あり	44 (65.7)	38 (59.4)
盲検化	あり	36 (53.7)	12 (18.8)

1. 公知申請のため試験の実施がないスピライミシンを除外した。

単群試験(レベル3)を実施した医薬品は、Non-Cancer と Cancer でそれぞれ 23 件(34%)、26 件(41%)であり(図1)、Cancer の多くで閾値を用いた単群試験の成績に基づき承認されていたのに対して Non-Cancer では閾値以外の比較対照を用いていた(図2)。

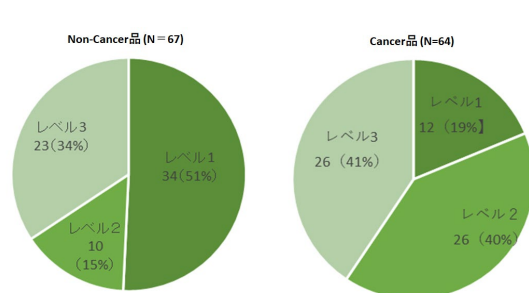


図1 Pivotal 試験のエビデンスレベル別分布

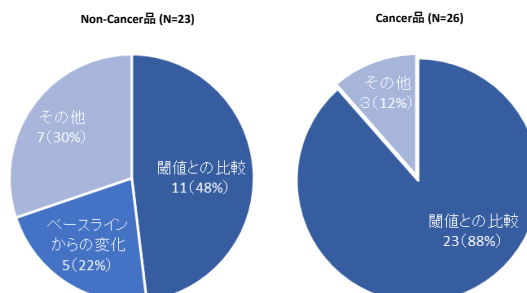


図2 レベル3 試験における比較対照の種類

閾値の根拠となるデータソースは、Cancer で他の医薬品の過去の試験データが 16 件 (73%) を占めたのに対して、Non-Cancer では他の医薬品、同一医薬品或いは自然歴データ等の多様なデータソースが認められた (表 5)。

表 5 閾値の根拠となるデータソース

閾値のデータソース	Non-cancer N=11 (%)	Cancer N=22 <sup>1</sup> (%)
他医薬品の過去の試験	4 (36)	16 (73)
同一医薬品の過去の試験 (前相の試験等)	4 (36)	1 (5)
自然歴データ	2 (18)	1 (5)
他の試験で設定された閾値	0 (0)	1 (5)
データソース無し (臨床的に有意義な値 <sup>2</sup> )	1 (9)	3 (14)

1. データソース有無の判定が出来なかった 1 医薬品を集計から除外した

2. 患者にとって意味があると思われる程度の数値

承認条件として、5 品目 (Non-Cancer 2 件、Cancer 3 件) で製造販売後に有効性データの提出が要求されており、4 品目が条件付き早期承認制度の適用医薬品であった。

### 【考察】

医療上特に必要性の高い医薬品における有効性証明のための手法について Non-Cancer と Cancer に分けて分析した。Cancer で高い頻度で活用されていた閾値を対照とした単群試験は、治験に参加する患者及び試験実施者の負荷が少ない等のメリットがあり、「患者数が少ない」「生命にかかわる疾患」「標準薬がない」などの場合に有効な手法である。一方で Non-Cancer では同様の手法の活用は少なかったが、その要因として既存治療がなく、基準となる過去のデータがないことが考えられた。このようなケースでは、医薬品の開発者自らが開発の早い段階から閾値の根拠データを作成するという取り組みが必要と考えられ、リアルワールドデータや自然歴研究、患者意見アンケートなどから期待値を創出して活用することを考慮すべきである。併せて製造販売後に収集する有効性データを条件として承認する手法を開発早期から考慮すべきである。特に臨床試験で用いた閾値の根拠レベルが低い、被験者数が極めて少ないなどの場合は、治験段階で有効性を推定するとともに製販後比較調査やリアルワールドデータを用いた比較研究などを利活用して臨床的有効性を確認する手法も積極的に取り入れていく必要がある (図 3)。

図3 医薬品のライフサイクルを通じた有効性証明のための情報収集



## 【結論】

令和元年の医薬品医療機器等法改正では、国民のニーズに応える優れた医薬品等をより安全・迅速・効率的に提供するための制度の見直しが主要事項であった。本研究より、医療上特に必要性の高い医薬品について、治験段階での単群試験の実施を視野に入れ、様々なデータソースを用いて、医薬品のライフサイクルを通じた臨床的有効性証明のための開発プランと情報収集の枠組みを提案することができた。

## 論文審査結果の要旨

本研究は、希少疾病用医薬品等の医療上特に必要性の高い医薬品の承認情報の現状分析に基づいて、治験段階と製造販売後の情報収集の観点から有効性証明方法を提言したものである。

一般的な医薬品の有効性証明には、二重盲検無作為化比較試験の実施が必要である。しかし、希少疾病用医薬品等の極めて患者数が少ない場合等では二重盲検比較試験の実施が困難な場合が想定される。本研究では、2015年から2020年に承認された132件の対象医薬品を抗悪性腫瘍薬64件（以下、Cancer品）、抗悪性腫瘍薬以外68件（以下、Non-Cancer品）に分類して、医薬品の背景、Pivotal試験デザイン、承認条件等から有効性証明方法の分析を実施した。Non-Cancer品は患者数1000人未満の割合等が多く、Cancer品と比較して臨床開発が困難と考えられる医薬品が多かった。Pivotal試験が二重盲検無作為化比較試験であった割合がNon-Cancer品で51%であったのに対してCancer品19%であり、Non-Cancer品での実施が多いことが確認された。一方、単群試験の実施割合は、Non-Cancer品34%に対してCancer品40.5%であり、Cancer品での適用が進んでいた。Cancer品では、比較対照として閾値を設定するための根拠データが蓄積されているためであると考えられ

た。単群試験は患者数が少ない疾患で治験を行う上で有利な手法であり、Non-Cancer 品への適用が進むことが期待された。承認条件として製造販売後に有効性データの提出が要求されたのは、Cancer 品 3 件、Non-Cancer 品 2 件であり、製造販売後に有効性を証明する手法の今後のさらなる活用が期待された。本研究結果は、医療上特に必要性の高い Non-Cancer 品の開発では、Cancer 品で適用が進んでいる閾値を設定した単群試験による一定の有効性確認と製造販売後の検討を統合して有効性を証明する開発戦略のさらなる活用が重要であること、そのために医薬品開発者が閾値設定の根拠データを得る取り組みや、製造販売後の計画をより早い段階から立案・実行する必要性を指摘した点で意義があると考えられる。以上のことから、本研究は今後の医薬品開発推進における意義が大きく、学位論文（博士、薬科学）に値すると考える。また、申請者は、博士（薬科学）に相応しい学識を有すると評価した。