

# 博士論文要旨

## 承認申請における日本人を対象とした検証試験の要否に関する研究

井塚 俊介

医薬品開発は一般的に、長期間かつ費用のかかるプロセスである。特に、治験薬の有効性及び安全性を検討し、臨床上の有用性の最終評価を行う検証試験は規模が大きく試験期間も長いものが多い。そのため、日米の各規制当局は、重篤な疾患に対する治療薬や未だ有効な治療法がない疾患に対する医療ニーズ(Unmet Medical Needs, UMN)に対する治療薬等への患者早期アクセスを実現するために、開発促進策となる薬事上の特別措置を設けている。日本においては、2017年に重篤な疾患に対して医療上有用性が高い医薬品を早期に実用化することを目的に条件付き早期承認制度を施行し、日本での治験実施が困難あるいは実施可能であっても治験の実施に長期間を要する場合に、検証試験の成績を求めることなく、市販後に必要な調査等を実施することを条件として製造販売を承認することとした。以前から、上記の場合には、状況に応じて個別に検証試験の要否について検討されてきたものの、本制度により個別検討ではなく、手順や取扱いが明確化された。一方で、現時点で本制度を活用して承認された医薬品は非常に少なく、検証試験必要性の有無を判断する、より明確かつ定量的な基準がなければ、ある開発医薬品で検証試験が免除される基準を満たしているかどうかを予測することは困難である。承認申請に必要な臨床データパッケージは、開発コストや開発期間を左右する重要な要素であるため、日本における検証試験の要否によって、製薬企業が日本の開発を躊躇し、日本での開発着手の遅れにつながり、治療に必要な新薬が早期に患者の手元に届かないという問題が起こりうる可能性がある。上記を踏まえ、本研究では、日本の検証試験の要否に関する因子を検討し、さらに日本での検証試験の実施の要否を推測する計算式及び予測モデルの構築を検討した。次いで、最も重要な予測因子であることが示唆された抗悪性腫瘍薬に着目し、抗悪性腫瘍薬における日本の検証試験の要否に関する因子を検討した。

## 1. 日本で検証試験を実施しなくても承認を取得した医薬品の特徴

抗悪性腫瘍薬，薬価の算定で原価計算方式を採用，日本での希少疾病用医薬品の指定，米国での迅速承認(Accelerated Approval, AA)指定が，日本での検証試験の実施の免除に影響を与える重要な予測因子であることを見出した。さらに，この4つの予測因子を用いて，日本での検証試験の実施の可否を推測する計算式及び予測モデルを構築した。次に，バリデーションデータベースを用いてこの予測モデルの検証を行った結果，感度及び特異度はそれぞれ高い精度を示した。

## 2. 日本で検証試験を実施しなくても承認を取得した抗悪性腫瘍薬の特徴

抗悪性腫瘍薬において，米国での AA 指定が，日本での検証試験の実施の免除する重要な予測因子であることを見出した。米国で AA 指定が得られた医薬品は，生命に関わる重篤な疾患の治療薬であり，かつ UMN を満たす治療薬であり，日本においても，検証試験実施前に承認が取得できる傾向にあることが考えられた。

以上本研究では，開発期間が長く開発コストに大きく影響する検証試験の日本での実施可否を，高い精度で予測できるモデルを確立した。本研究の結果により，製薬企業が最適化された臨床データパッケージを設計するのに貢献し，日本における早期開発を躊躇することなく，UMN の高い新薬の開発を促進し，患者早期アクセスを改善するのに役立つことが期待される。

## 論文審査結果の要旨

氏名（本籍）	井塚 俊介 ( 島根県 )
学位の種類	博士（薬科学）
学位記番号	甲 第 3 3 号
学位授与年月日	令和 4 年 3 月 1 0 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当者
学位論文の題名	承認申請における日本人を対象とした検証試験の要否に関する研究
論文審査委員	(主査) 中村 光浩
	(副査) 舘 知也
	(副査) 中村 信介

日米欧の規制当局は複数の医薬品開発促進のための特別措置を設けている。日本では、重篤で有効な治療方法が乏しい疾患の医薬品で、検証的臨床試験（検証試験）の実施が困難あるいは実施に長期間を要する場合に、一定程度の有効性及び安全性を確認した上で、製造販売後に必要な調査等を実施することを条件として、製造販売を承認する条件付き早期承認制度が施行されている。一方、本制度を活用して承認された医薬品は少なく、検証試験が免除される基準は不明であった。本研究では、日本での検証試験の要否に関する因子を検討し、抗悪性腫瘍薬（疾患領域）、原価計算方式（薬価算定方式）、希少疾病用医薬品指定、及び米国での迅速承認指定が重要な予測因子であることを見出した。日本での検証試験の要否の予測モデルを構築し、予測式が高い感度及び特異度を持つことを示した。さらに、最も重要な予測因子であることが示唆された抗悪性腫瘍薬において、米国での迅速承認指定が、日本での検証試験の実施を免除する重要な予測因子であることを見出した。

以上、本研究は、製薬企業の日本におけるアンメット・メディカル・ニーズの高い医薬品の開発促進及び患者の早期アクセスに役立つ重要な知見を与えており、博士（薬科学）論文として価値あるものと認める。