













学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 甲 第 1493 号	氏 名	久 保 田 陽 介																
論文審査担当者	<table border="0"> <tr> <td>(主査)</td> <td>北里大学教授</td> <td>根岸 健一</td> <td></td> </tr> <tr> <td>(副査)</td> <td>北里大学教授</td> <td>田辺 光男</td> <td></td> </tr> <tr> <td>(副査)</td> <td>北里大学准教授</td> <td>菅原 充宏</td> <td></td> </tr> <tr> <td>(副査)</td> <td>北里大学教授</td> <td>成川 衛</td> <td></td> </tr> </table>			(主査)	北里大学教授	根岸 健一		(副査)	北里大学教授	田辺 光男		(副査)	北里大学准教授	菅原 充宏		(副査)	北里大学教授	成川 衛	
(主査)	北里大学教授	根岸 健一																	
(副査)	北里大学教授	田辺 光男																	
(副査)	北里大学准教授	菅原 充宏																	
(副査)	北里大学教授	成川 衛																	
<p>[論文題目]</p> <p>Randomized controlled trial data for successful new drug application for rare diseases (希少疾病用医薬品承認申請のための無作為化比較試験成績の必要性に関する研究)</p> <p>[論文審査結果の要旨]</p> <p>現在、多くの希少疾患において有効な治療手段は見つかっておらず、高いアンメットメディカルニーズが存在する。しかし、患者数の少ない希少疾患は市場規模も小さく、新薬の研究開発コストを回収しづらい状況が、製薬企業の積極的な取組みを制約してきた。また、新薬の開発では、対照群を設定した無作為化比較試験を実施して有効性及び安全性を評価することが標準的であるが、多くのコストと時間を要するため、それが企業の開発意欲を低下させる要因となっている。米国や欧州のガイドラインでは、こうした状況を考慮して柔軟性を持ちつつも、希少疾患に対する新薬の有効性の評価については科学的根拠が重要とされ、無作為化比較試験をはじめとするエビデンスレベルの高いデータ創出が推奨されている。一方で、現実的には、こうした難易度の高い環境を反映してか、希少疾病用医薬品の開発では無作為化比較試験の実施割合が低いことが報告されており、世界的に見ても承認申請に必要なデータに幅があることから、ここに判断の指標があれば、有効で安全な医薬品の開発に繋がる。このような背景から、久保田氏の研究では、「希少疾病用医薬品の開発では、どのような状況において無作為化比較試験成績が必要とされているのか」というリサーチクエスチョンを設定した上で、日本及び米国で承認された希少疾病用医薬品の承認申請時の臨床データの構成（パッケージ）を分析し、エビデンスレベルの高いデータ創出の重要な要素の一つである無作為化比較試験成績の必要性に関連する因子の探索が行われた。</p> <p>日本で承認された希少疾病用医薬品を対象とした研究では、過去 16 年間に我が国で承認された希少疾病用医薬品 130 品目について、申請資料等から臨床データパッケージに含まれる無作為化比較試験成績の有無を調査するとともに、これに関連する可能性がある因子として、国内有病率、疾患の重篤性、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議による開発要請、対象疾</p>																			

患者の年齢、臨床試験における主要評価項目に関する情報を収集した。そして、臨床データパッケージに含まれる無作為化比較試験成績の有無を応答変数、上述の因子を説明変数に用いて多変量ロジスティック回帰分析が行われた。研究対象品目のうち、申請資料に無作為化比較試験成績を含む薬剤は87品目（66.9%）あり、回帰分析において、国内有病率が高い疾患に対する医薬品、試験の主要評価項目として臨床転帰が用いられた医薬品において無作為化比較試験成績が必要とされていることが示唆された。

米国で承認された希少疾病用医薬品を対象とした研究では、過去20年間に米国で承認された希少疾病用医薬品233品目について、上述の日本での承認医薬品に対する研究と同様の手法を用いて分析が行われた。研究対象品目のうち、申請資料に無作為化比較試験成績を含む薬剤は151品目（64.8%）あり、回帰分析において、致死性がそれほど高くない疾患に対する医薬品、併用療法として承認された医薬品、試験の主要評価項目として臨床転帰が用いられた医薬品において無作為化比較試験成績が必要とされていることが示唆された。

これらの研究結果を踏まえて、久保田氏は、臨床試験での主要評価項目と無作為化比較試験の必要性和、その成績の関連について、評価項目に臨床転帰を使用する場合には、バイオマーカーを使用する場合と比べてバイアスが入る余地を考慮して厳密な比較評価が必要となること、希少疾患では疾患経過の情報も不足しており、基準値が確立していることが多い検査値や画像評価などのバイオマーカーを用いる場合と比べ、対照群と直接比較することによって臨床的に意味のある変化を厳密に評価する必要があることを見出した。また、希少疾患に対する新薬開発を企画する製薬企業が考慮すべき事項として、患者数が少ないことを理由に無作為化比較試験の実施を安易に断念せず、対象薬剤の効果を説明する最も科学的な評価指標を検討することが重要であること、そのためには信頼性の高いバイオマーカーの利用を積極的に用いること、また有病率が低く重篤性が高い疾患などでは非対照試験を選択することが重要な判断となり得るとする結論に至った。そして、開発開始後の予期せぬ計画変更のリスクを最小化するため、早期に規制当局と評価手法について協議を行うことが望ましく、そのベースとして病態メカニズムや疾患経過の情報が不可欠であり、産官学の連携を通じた疾患レジストリの構築やリアルワールドデータの活用的重要性を考察し、今後の希少疾患用医薬品承認申請の在り方を提案している。

久保田氏の研究は、新たな治療薬の登場が特に待たれる今後の希少疾患に対する新規治療薬の研究開発・承認申請を促進し、開発失敗のリスクを低減させる重要な評価項目について分析し、特定するとともに、その方針を示した有益な研究として高く評価できる。また、本研究内容の主要部分は英文雑誌に原著論文（2報）として投稿受理されている。

以上のことから、本論文は博士（医薬開発学）の学位授与に値すると判断し、学位審査は「合格」と判定した。

以上