

学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第728号	氏名	石灰 満
審査委員会委員	主査氏名	伊東 弘樹 	
	副査氏名	斎藤 功 	
	副査氏名	前田 知己 	
論文題目			
Assessing Immunogenicity in Drug Reviews and Prescribing Information in Japan (本邦で承認された抗体医薬品の審査報告書及び添付文書に記載されている抗薬物抗体評価)			
論文掲載雑誌名 The AAPS Journal			
論文要旨			
<p>【目的】生体内で産生されたバイオ医薬品に対する抗体（抗薬物抗体：ADA）は、薬物動態への影響、有効性の減弱や過敏反応などの誘引の可能性が知られており、医薬品の承認申請に際しては、臨床試験で得られた免疫原性データを要約することが ICH M4 ガイドラインで定められている。しかしながら、本邦においては 2001 年に抗体医薬品が承認されて以来、その審査過程における免疫原性について調査した報告はない。そこで、本邦で承認された抗体医薬品の審査報告書の免疫原性について、審査の要点を明確にするとともに、添付文書として医療関係者に提供されている情報を調査した。【研究対象と方法】2001 年 6 月から 2022 年 7 月までに本邦で承認された抗体医薬品の審査報告書および添付文書を対象とし、ADA の陽性率、中和抗体の有無、抗体価、ADA が薬物動態、有効性および安全性に与える影響について評価した。【結果】この期間に本邦で承認された抗体医薬品は 78 品目、それらの審査報告書は 244 件あった。これら審査報告書を定量的に分析した結果、免疫原性に関する記載は全体の 70.0% (171/244) であり、そのうち記載割合が一番高かったのは ADA 陽性率 94.7% (162/171) であった。続いて、薬物動態への影響 70.8% (121/171)、安全性への影響 56.7% (97/171)、有効性への影響 48.5% (83/171) および中和抗体 46.2% (79/171) の順であった。また、本研究の対象とした抗体医薬品の添付文書のうち 91.0% (71/78) に免疫原性に関する記載があった。続いて、ADA 陽性率 53.5% (38/71)、中和抗体 40.8% (29/71)、安全性への影響 29.5% (21/71)、有効性への影響 23.9% (17/71) ならびに薬物動態への影響 19.7% (14/71) の順であった。【考察】本研究の結果、審査報告書と添付文書のどちらも ADA 陽性率が最も重要な情報であることが明らかとなった。なお、審査においては ADA が陽性となったことで何に影響を及ぼすかを明確にすることも重要であり、一方添付文書では ADA が中和抗体であることに加え、中和抗体が薬物の有効性や安全性に、臨床的に影響を及ぼすか否かを示すことも重要であると考えられる。【結語】本研究では、本邦での抗体医薬品の承認審査における免疫原性に関して、初めて横断的に分析したものであり、承認審査過程の議論および添付文書に記載される免疫原性の情報には、異なる視点が必要とされることを明らかとした。その上で、臨床試験での免疫原性評価および承認申請文書作成の効率化に貢献すると考える。</p> <p>本研究は、本邦において問題となっているドラッグロスの解消に向けて、審査報告書ならびに添付文書に記載されている内容を明らかとし、今後の臨床試験での免疫原性の評価および承認申請文書作成の効率化への重要な論点の一つを明確にした。</p> <p>このため、審査員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。</p>			

最終試験
の結果の要旨
~~学力の確認~~

審査区分 ①・論	第728号	氏名	石灰 満
審査委員会委員		主査氏名	伊東 弘樹 
		副査氏名	春藤 功 
		副査氏名	前田 知己 
<p>学位申請者は本論文の公开发表を行い、各審査委員から研究の目的、方法、結果、考察について以下の質問を受けた。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本邦におけるDrug lossが起こる要因には、何があるか。 2. 今回の研究対象には、バイオシミラーも入っているか。 3. キメラ抗体、ヒト化抗体、完全ヒト抗体などに分類して、検討しているか。 4. 審査報告書はどのように入手したのか。 5. 審査報告書に記載すべき事項は、定められているのか。 6. 調査した医薬品の添付文書には、インタビューフォームを含むのか。 7. PMDAの審査報告書には、複数回の審査書類提出や面談などの長期間にわたる審査過程が全て記載されているのか。PMDA側が必要と考えた項をまとめているのか。 8. 初回申請と2回目以降の申請の違いは何か。 9. 方法に関して、審査報告書記載の有無を機械的に判断したのか。知識を持って審査報告書を読めば直接書いていないが情報があると判断するような事はないのか。 10. データの質の保証をどのように担保したのか。 11. データに関して統計学的な解釈をする必要はないのか。 12. 2回目以降の申請をまとめて検討しているが、結果への影響はないのか。 13. PMDAは現在の科学的水準に基づき審査するとなっており、20年間の中で時代によって変わってきていることはあるか。 14. 免疫原性に人種差の影響があると思うが、審査報告書に記載がない理由は何が考えられるか。 15. 本研究の結果がどのようにドラッグロス問題の解決に寄与するのか。 <p>これらの質疑に対して、申請者は概ね適切に回答した。よって審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。</p>			

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。

学 位 論 文 要 旨

氏名 石灰 満

論 文 題 目

Assessing Immunogenicity in Drug Reviews and Prescribing Information in Japan

(本邦で承認された抗体医薬品の審査報告書及び添付文書に記載されている抗薬物抗体評価)

要 旨

【目的】 生体内で産生されたバイオ医薬品に対する抗体（抗薬物抗体：anti-drug antibody, ADA）は、薬物動態に影響を及ぼしたり、有効性の減弱や過敏反応などを誘引する可能性が知られており、医薬品の承認申請に際しては、臨床試験で得られた免疫原性データを要約することがICH M4ガイドラインで定められている。しかしながら、本邦においては2001年に初めて抗体医薬品が承認されて以来、その審査の過程で免疫原性評価について何に重点が置かれてきたのか横断的に調査された報告はない。また、近年、いわゆるドラッグロスと呼ばれる問題が本邦において生じており、厚生労働省により問題解消に向けた取り組みとして治験の更なる効率化等が検討されている。そこで、この取り組みへの一助とするため、本邦で承認された抗体医薬品の審査報告書を紐解き、免疫原性についての審査の要点を明確にするとともに、添付文書として医療関係者に提供されている情報が何であるかを調査した。

【研究対象と方法】 本研究では、2001年6月から2022年7月までに本邦で承認された抗体医薬品の審査報告書及び添付文書を対象とし、ADAの陽性率、中和抗体の有無、抗体価、ADAが薬物動態、有効性、及び安全性に与える影響について評価した。

【結果】2001年6月から2022年7月までに本邦で承認された抗体医薬品は78品目、それらの審査報告書は244通あった。この審査報告書を定量的に分析した結果、免疫原性に関する記載は全体の70.0% (171/244) で認められた。記載割合が一番高かったのはADA陽性率であり、94.7% (162/171) の審査報告書に記載が認められた。その他、中和抗体、ADAが薬物動態、有効性、安全性に与える影響について審査報告書に記載されていた割合は、それぞれ46.2% (79/171)、70.8% (121/171)、48.5% (83/171)、及び56.7% (97/171) であった。また、本研究の対象とした抗体医薬品の添付文書のうち91.0% (71/78) に免疫原性に関する記載があった。その内訳として、ADA陽性率、中和抗体、ADAが薬物動態、有効性、安全性に与える影響について審査報告書に記載されていた割合は、それぞれ53.5% (38/71)、40.8% (29/71)、19.7% (14/71)、23.9% (17/71)、29.5% (21/71) であり、ADA陽性率が最重要な情報であることは審査報告書での分析結果と一貫していた。

【考察】本研究の結果、審査報告書と添付文書のどちらもADA陽性率が最も重要な情報であることが明らかとなった。ただし、審査においてはADAが陽性となったことで何に影響を及ぼすかを明確にすることが重要であり、一方で添付文書ではADAが中和抗体であることを伝えた上で、中和抗体が薬物の有効性や安全性に臨床的な影響を及ぼすか否かを簡潔に示すことが重要である。

【結語】承認審査過程の議論及び添付文書に記載される免疫原性の情報には一貫性を保ちつつ、異なる視点も必要とされる。本研究は、本邦での抗体医薬品の承認審査における免疫原性評価の論点を初めて横断的に分析したものであり、臨床試験での免疫原性評価の計画及び承認申請文書作成の効率化に貢献すると考える。また、本邦での医薬品開発から承認までの重要な論点の一つが明確化されたことにより、ドラッグロス問題の解決に寄与することが期待される。