

201328057A

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

**患者数が特に少ない希少疾病に対する  
医薬品の有効性・安全性評価のための  
ガイダンス作成に関する研究**

(H25-医薬-指定-012)

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 成 川 衛

平成26(2014)年3月

## 目次

I. 総括研究報告書		
成川 衛	.....	1
II. 分担研究報告書		
荒戸 照世	.....	11
土田 尚	.....	29
III. 参考		
資料 : Worldwide Orphan Medicinal Designation Workshop		
(10 March 2014)		
European Medicines Agency, London, United Kingdom		

# I. 総括研究報告書

患者数が特に少ない希少疾病に対する医薬品の  
有効性・安全性評価のためのガイダンス作成に関する研究

総括研究報告書

研究代表者 成川 衛（北里大学大学院薬学研究科 准教授）

研究要旨

本研究は、患者数が特に少ない希少疾病用医薬品の開発にあたり、少数の被験者でも合理的に有効性・安全性を評価するために留意すべき事項等をまとめたガイダンス文書を作成すること等により、その開発の推進を図ることを目的とする。このような医薬品の開発においては、無作為化比較試験や用量設定試験を含む海外臨床試験データの活用、特に日本人を対象とした臨床研究や使用実態調査結果の参考資料としての活用、無作為化比較試験に限定しない工夫した試験デザインの採用、適切な製造販売後調査によるエビデンスの補強等が重要である。日本、欧州及び米国における希少疾病用医薬品の指定に対する基本的な考え方に大きな違いはないが、その基準や指定を受けた医薬品（開発機関）に対するインセンティブの内容・程度について各極間で相違が見られる部分もある。今後、これまでの研究で得られた情報を活用しながら、このような医薬品の薬効評価のあり方について具体的な検討を加え、その開発の推進に資するような留意事項・参考とすべき事項等をまとめたガイダンス文書を作成するとともに、その開発を促進するための仕組みについても検討を行う。

（研究分担者）

荒戸照世 北海道大学大学院医学研究科  
教授

土田 尚 国立成育医療研究センター病院  
総合診療部 医師

（研究協力者）

金子 真之 北里大学大学院薬学研究科  
村上 学 同

A. 研究目的

近年の医学（医療技術、診断技術など）の進歩に伴い、従来は原因の特定や早期の発見・診断が困難であった疾患について病態の解明などが進んできたものもある。これにより、これまでほとんど治療法がなかった希少な難病に対して、新たな治療法が利用可能となる状況も生まれている。しかしながら、希

少疾病全体から見ればそれらはまだ一部であり、中でも患者数が特に少ない疾病（国内患者数が1,000人未満程度を想定）における **unmet medical needs** は依然として高い。これらの疾病については、病態の解明などがなかなか進まないといった面もあるが、有望なシーズ（医薬品候補物質）が見つかりながらも、臨床試験等によってその有効性・安全性を示すステップが何らかの理由でうまく進まないことにより開発が停滞してしまうといった状況も考えられる。

このような希少疾病に対する医薬品においても、製造販売承認取得のためには臨床試験等によりその有効性・安全性を示す必要があることは、通常の医薬品と同様である。しかしながら、開発企業側から見ると、(1)患者数が極端に少ないが故に通常の臨床試験の方法

論（試験デザイン、評価法）を適用できないことが多い、(2)仮に試験が成功し製造販売承認を得たとしても市場性が小さく投資回収の見込みを立てづらい、といった背景から開発が躊躇される状況にあり、何らかの手立てを講じていく必要がある。厚生科学審議会医薬品等制度改正検討部会による「薬事法等制度改正についてのとりまとめ」（2012年1月）においても、患者数が特に少ない希少疾病におけるレギュラトリーサイエンス研究を推進し、少数の被験者数でも合理的に安全性・有効性を評価できるようにガイドラインを整備すべきであるとされている。

本研究は、患者数が特に少ない希少疾病用医薬品の開発にあたり、少数の被験者でも合理的に有効性・安全性を評価するために留意すべき事項等をまとめたガイダンス文書を作成すること等により、その開発の推進を図ることを目的とする。

## B. 研究方法

研究初年度である本年度は、我が国でこれまでに承認された患者数が特に少ない希少疾病用医薬品の臨床データパッケージ等の分析、欧州における希少疾病用医薬品の開発・承認の動向調査、希少疾病用医薬品の開発促進制度の国際比較等を行った。

以下に、課題ごとの主な研究分担者と調査研究方法の概要を示す。

### 1. 日本で承認された患者数が特に少ない希少疾病用医薬品の臨床データパッケージ等の分析（荒戸照世）

近年、我が国で承認された患者数が特に少ない希少疾病用医薬品の臨床データパッケージを審査報告書等に基づき *retrospective* に調査し、特に試験デザイン及び評価方法について体系的に分析した。その結果に基づき、

薬効評価時の留意事項、今後他のケースで参考にできる事項などを抽出し整理した。

### 2. 欧州における希少疾病用医薬品の開発・承認の動向調査（土田尚）

欧州における希少疾病用医薬品の開発促進のための枠組み、薬効評価の方法・考え方について調査した。まずは、EMAのwebsiteで得られる情報を収集し整理した。次いで、2014年3月10日（月）にEMAで開催されたEMA/FDA/MHLW-PMDA<sup>注）</sup>希少疾病用医薬品ワークショップに参加するとともに、その後EMAの希少疾病用医薬品等担当者との会合を持ち、情報収集・意見交換を行った。

注）EMA (European Medicines Agency: 欧州医薬品庁)、FDA (Food and Drug Administration: 米国食品医薬品局)、MHLW (Ministry for Health, Labour and Welfare: 厚生労働省)、PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: 医薬品医療機器総合機構)

### 3. 希少疾病用医薬品の開発促進制度の国際比較等（成川衛）

#### (1) 希少疾病用医薬品の開発促進制度の国際比較

日本、米国及び欧州（EU）における希少疾病用医薬品の開発促進制度について、規制文書、文献等を調査し内容を整理の上、比較検討した。

#### (2) 希少疾病用医薬品の指定・承認状況の国際比較

日米欧の規制当局にて開示されている希少疾病用医薬品指定のリストを基に、各極において、希少疾病用医薬品指定制度の施行以後2012年までに行われた指定について、薬剤名、指定適応症、指定時期、製造販売承認時期、指定を受けた機関、物性（低分子、バイオ等）等を統合・データベース化した。さらに、薬剤名、指定適応症等を基に各指定のマッチン

グを行い、各極間で共通の指定と製造販売承認を特定した。その上で、米国を基準として日欧での希少疾病用医薬品指定のラグ、製造販売承認のラグ等について比較分析を行った

### (3) 希少疾病用医薬品の開発経験に関するアンケート調査

我が国において、過去に希少疾病用医薬品の指定を受け、2001年4月から2013年12月の間に製造販売承認を受けた新医薬品（新有効成分含有医薬品及び効能追加等の承認で再審査期間が付された医薬品）を調査対象とした。これらの医薬品を製造販売する企業の開発本部長宛てに調査票を郵送し、郵送又は電子メールにより回収した（回答期間は2014年1月半ば～1か月間）。調査項目の概要を表1に示す。

表1 調査項目の概要

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. 希少疾病用医薬品指定のタイミング<br/>(指定時の日米欧での開発状況)</li><li>2. 希少疾病用医薬品指定によるメリット<br/>(優先的な治験相談／審査、治験相談／審査手数料の減額、助成金交付、税制措置、再審査期間、薬価への加算)</li><li>3. 開発促進に最も役立ったこと</li><li>4. 希少疾病用医薬品の開発促進に向けた意見<br/>[自由記載]</li></ol> |
|---|

本年度は研究班の全体会議を4回開催し、研究活動方針の具体的検討、研究進捗状況の確認及び研究者間の調整を行った。さらに、研究課題ごとの電話会議を開催した。

(研究班全体会議の開催日程)

- 第1回 平成24年5月1日
- 第2回 平成24年8月21日
- 第3回 平成24年11月27日
- 第4回 平成25年2月14日

## C. 研究結果

1. 日本で承認された患者数が特に少ない希少疾病用医薬品の臨床データパッケージ等の分析

2001年4月から2013年3月までに承認された患者数が特に少ない希少疾病用医薬品は33品目であり、うち抗悪性腫瘍薬が8品目、酵素製剤が6品目、他に分類されない代謝性医薬品が5品目、血液製剤類が4品目、その他の生物学的製剤（モノクローナル抗体）が3品目、病原体に対する医薬品が3品目であった。新有効成分含有医薬品として開発された品目が24品目、未承認薬使用問題検討会議で開発要請がなされた品目が13品目であった。

33品目のうち、臨床データパッケージに国内臨床試験成績が評価資料として添付されているものが25品目、海外臨床試験成績が評価資料として添付されているものが22品目であった。また、24品目で臨床研究や各種の調査結果などが参考資料として添付されていた。

国内で無作為化比較試験が実施された品目は1品目であった一方、15品目において海外で実施された無作為化比較試験成績が評価資料として添付されていた。比較のために工夫された試験デザインが採用された品目がいくつか存在した。

33品目中27品目で製造販売後の全例調査が要求されており、27品目には、2004年以降に承認された新有効成分含有医薬品すべて（21品目）と効能追加の8品目中6品目が含まれていた。

2. 欧州における希少疾病用医薬品の開発・承認の動向調査

EMAは希少疾病用医薬品（オーファンドラッグ）の開発と承認の中心的役割を果たしている。希少疾病とは、欧州で10,000人あたり5人以下の、生命を脅かす又は慢性衰弱

性疾患を指す。オーファンドラッグを開発しようとする企業には、様々なインセンティブを付けて開発促進が図られている。

オーファンドラッグ申請は、Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) で Positive opinion となった後に認められる。インセンティブには、医薬品開発の支援（開発当初や承認後の科学的助言やプロトコル支援）、プロトコル支援料や医薬品の製造販売承認申請料などの減額、承認後の市場競争の回避（10年の市場独占期間が付与）、助成金（研究費）の授与がある。オーファンドラッグ指定された医薬品はEMAにおいて中央審査される。

また、欧州におけるオーファンドラッグ開発の特徴として、SMEs (micro, small and medium-sized enterprises : 中小企業) の存在が挙げられる。SMEs は希少疾病用医薬品等の主たる開発者であり、最近 SMEs により申請され、CHMP が評価した 14 品目のうち、8 品目は希少疾病用医薬品である。オーファンドラッグを開発する SMEs には、管理・手続き料の減額などのさらなるインセンティブが付与される。

この他、EMA オーファンドラッグ等担当者との会合において、EU でのオーファンドラッグ指定のスキーム、指定後の承認申請に向けた有効性・安全性評価等について具体的な情報交換が行われた。

### 3. 希少疾病用医薬品の開発促進制度の国際比較等

#### (1) 希少疾病用医薬品の開発促進制度の国際比較

日本、米国、欧州ともに、患者数の少ない疾病に用いられる医薬品の開発を促進するための制度が存在する。制度の施行は、米国が最も古く 1983 年、日本が 1993 年、欧州が 2000 年であり、各々自国（地域）の法律レベルの根拠を有する。指定の条件については、

自国（地域）内の患者数の少なさを基本としつつ、米国及び欧州では患者数の多寡にかかわらず開発（製造）費用の回収が不可能な医薬品もその対象に含めている。希少疾病用医薬品指定のメリットとして、より長期の市場独占期間の付与、経済的支援（各種手数料の減額、研究開発への助成金交付など）の他、規制当局による研究開発のサポート（プロトコル支援）が提供される。（別表 1）

#### (2) 希少疾病用医薬品の指定・承認状況の国際比較

2012 年までに日米欧で希少疾病用医薬品指定を受けたものはそれぞれ 313 件、2,754 件、906 件であった。このうち製造販売承認を受けたものはそれぞれ 191 件、418 件、79 件であり、承認／指定の割合は日本が著しく高かった（表 2）。日本では欧米に比して、小規模企業が指定を受けることが相対的に少なかった<sup>注)</sup>（表 3）。希少疾病用医薬品を物性別にみると、日本は、核酸／ベクター／細胞／組織といった薬剤の指定が少ないことが示された（表 4）。

注) 日本の現行制度では、大学・研究機関等が希少疾病用医薬品の指定を受ける開発機関になることは想定されていない。

表 2 日米欧における希少疾病用医薬品の指定と当該薬の承認の状況（2012 年 12 月現在）

	日本	米国	EU
指定	313	2,754	906
承認	191	418	79
承認／指定 (%)	61%	15%	9%

表 3 希少疾病用医薬品の指定を受けた開発機関の規模・種類別内訳

世界売上	日本	米国	EU
企業 1～10 位	32.3	14.5	9.9
企業 11～30 位	24.6	8.8	8.4
企業 31～50 位	7.7	3.3	3.1
企業 51～100 位	7.7	2.3	2.6
企業 101 位～	27.8	69.4	73.1
大学・研究機関等	0	1.6	2.9

(%)

表 4 希少疾病用医薬品の物性別内訳

物性	日本	米国	EU
低分子	66.1	60.5	58.7
バイオ品	28.8	28.1	26.5
核酸/ベクター/ 細胞/組織	0.6	7.9	13.6
ワクチン	3.8	0.8	0.1
その他	0.6	2.9	1.1

(%)

米国で希少疾病用医薬品の指定を受け、日欧でも指定を受けたものはそれぞれ約 5%、15%であり、米国で製造販売承認を受け、日欧でも製造販売承認を受けたものはそれぞれ 17%、9%であった。米国を基準とした希少疾病用医薬品指定のラグの平均は、日欧でそれぞれ約 53 カ月、12 カ月、製造販売承認については約 54 カ月、24 カ月であった(図 1-1、1-2)。

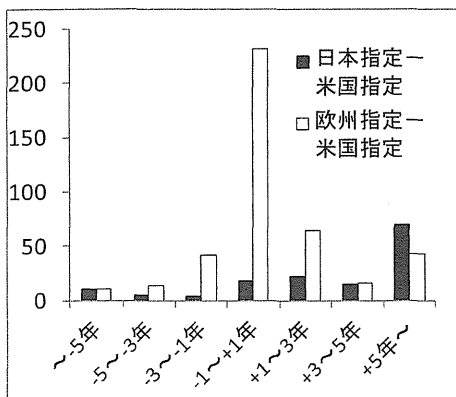


図 1-1 米国を基準とした日欧での希少疾病用医薬品の指定のラグ

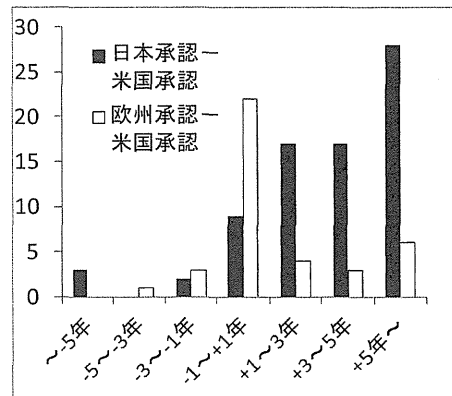


図 1-2 米国を基準とした日欧での希少疾病用医薬品の製造販売承認のラグ

(3) 希少疾病用医薬品の開発経験に関するアンケート調査(粗集計結果:結果の詳細については別途報告予定)

125 の希少疾病用医薬品の製造販売企業 52 社に調査票を送付し、41 社から、105 の医薬品(回収率 84%)の開発経験に関する情報を回収した。

調査対象医薬品が日本で希少疾病用医薬品の指定を受けた時点での日本における開発状況は図 2 のとおりであった。また、同時点での日本及び欧米(いずれか開発が先行している方)での開発状況を表 5 に整理した。

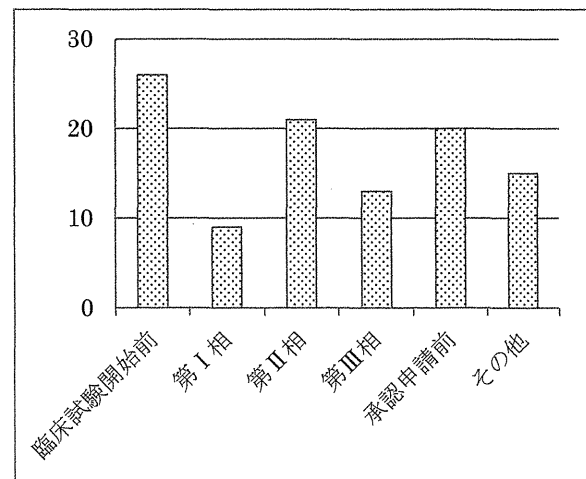


図 2 日本で希少疾病用医薬品指定を受けた時点での日本での開発状況



表5 日本で希少疾病用医薬品指定を受けた時点での欧米での開発状況

G	8	2	10	8	13
F	1		2		2
E	1	2			1
D	3	1	1		
C	7		1		
B	1		1		
A					
Z	3	3	5	4	4
欧米 日本	A	B	C	D	E

注) 欧米はいずれか開発が先行した方

- 開発状況の略号
- A: 臨床試験開始前
  - B: 第I相 (第I相終了後、第II相開始前を含む)
  - C: 第II相 (第II相終了後、第III相開始前を含む)
  - D: 第III相
  - E: 第III相終了後、承認申請前
  - F: 承認審査中
  - G: 承認済み
  - Z: 開発の予定なし

調査対象医薬品の開発において、希少疾病用医薬品の開発促進策に対してどの程度のメリットを感じたかに関する結果を図3に示す。優先審査及び再審査期間(10年)を大きなメリットとして捉えている場合が多いことが示された。

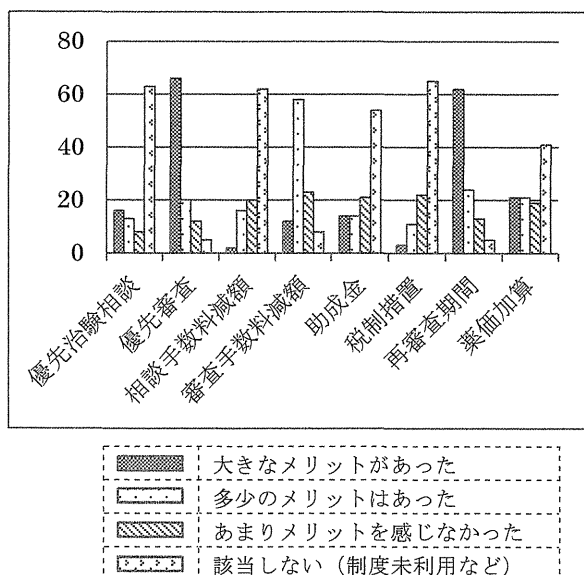


図3 希少疾病用医薬品の指定によるメリット

#### D. 考察

研究初年度である本年度は、我が国でこれまでに承認された患者数が特に少ない希少疾病用医薬品の臨床データパッケージ等の分析、欧州における希少疾病用医薬品の開発・承認の動向調査、希少疾病用医薬品の開発促進制度の国際比較等を行った。

患者数が特に少ない希少疾病用医薬品の臨床データパッケージについては、無作為化比較試験や用量設定試験を含め海外データが有効性・安全性の担保に利用されている品目が多く、特に海外では患者数が多い品目等で海外データを有効に利用することは開発戦略の一つと考えられた。また、参考資料ではあるが、臨床研究や使用実態調査の結果を添付している品目も多く認められ、日本で臨床試験を実施していない場合には、日本人のデータを得るための手段の一つと考える。無作為化比較試験が2本以上添付されていた品目は全体の1割程度に過ぎず、比較試験が実施されていない品目も半数あった。このような場合には、個人内比較や外部対照との比較など、可能な限りエビデンスを高める工夫が必要と考えられる。患者数が特に少ない疾病に対する医薬品では、治験で得られる情報が特に少ないことが想定されることから、製造販売後に積極的な情報収集を継続することがより重要である。なお、未承認薬使用問題検討会議で開発要請がなされた品目の割合が多くなってきており、このようなスキームを利用することも開発を促進するために有効な手段と考えられた。

希少疾病用医薬品の指定及び開発動向については、日本、欧州及び米国における希少疾病用医薬品の指定に対する基本的な考え方に大きな違いはないことが分かった。また、3極ともに、希少疾病用医薬品の開発促進が喫緊の課題とされている。しかし、指定のための基準や指定を受けた医薬品(開発機関)に対するインセンティブの内容・程度について

は、その運用を含めて、各極間で相違が見られる部分もあった。

我が国における希少疾病用医薬品の開発は、大規模な企業によって行われている場合が多く、欧米に比して小規模企業の割合が低い。

(現行の薬事法では、大学・研究機関等が希少疾病用医薬品の指定を受ける開発機関になることは想定されていない。) 指定を受けた医薬品の特徴としては、核酸やベクターによる薬剤の指定が少ないことが挙げられる。また、指定のタイミングを見ると、米国を基準とした場合に、欧州に比してより大きな指定ラグと製造販売承認ラグが存在することが明らかとなり、海外後追い開発の実態が示された。その一方で、欧米での開発予定がない医薬品について、我が国で希少疾病用医薬品指定を受け、製造販売承認に至った品目も少なからず存在することが示された。

開発企業は、希少疾病用医薬品の指定を受けた医薬品に対する種々のインセンティブの中でも、特に優先審査、長期間(10年間)の再審査期間(市場独占期間)の付与にメリットを感じている。一方で、優先的な治験相談や助成金交付、税制措置といった制度を利用していない品目も多く存在した。

希少疾病用医薬品等の開発は、長年、世界中で課題とされてきたことではあるが、今回、EMA/FDA/MHLW-PMDA 希少疾病用医薬品ワークショップが開催されたことでもわかるように、現在、日米欧のいずれにおいても、この課題に対する取組みの必要性が認識されている。このような状況において、国際的な協力を進めながら、希少疾病用医薬品、中でも患者数が特に少ない疾病に対する医薬品の開発にあたり、少数の被験者でも合理的に有効性・安全性を評価するための方策を考えていくことは重要な課題である。併せて、希少疾病用医薬品の指定制度を中心として、このような医薬品の開発意思を有する機関をサポ

ートする仕組みを充実していくための検討が求められる。

今後、これまでの研究で得られた情報を活用しながら、市販後の対応も含めたその薬効評価のあり方について具体的な検討を加え、少数の被験者でも合理的に有効性・安全性を評価するための留意事項・参考とすべき事項等をまとめたガイダンス文書を作成する。併せて、患者数が特に少ない希少疾病に対する医薬品の開発を促進するための制度的な仕組みについても検討を継続することとしたい。

## E. 結論

患者数が特に少ない希少疾病用医薬品の開発においては、無作為化比較試験や用量設定試験を含む海外臨床試験データの活用、特に日本人を対象とした臨床研究や使用実態調査結果の参考資料としての活用、無作為化比較試験に限定しない工夫した試験デザインの採用、適切な製造販売後調査によるエビデンスの補強等が重要である。

日本、欧州及び米国における希少疾病用医薬品の指定に対する基本的な考え方に大きな違いはないが、その基準や指定を受けた医薬品(開発機関)に対するインセンティブの内容・程度について各極間で相違が見られる部分もあった。

今後、これまでの研究で得られた情報を活用しながら、このような医薬品の薬効評価のあり方について具体的な検討を加え、少数の被験者でも合理的に有効性・安全性を評価するための留意事項・参考とすべき事項等をまとめたガイダンス文書を作成するとともに、患者数が特に少ない希少疾病に対する医薬品の開発を促進するための制度的な仕組みについても検討を行う。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 村上学、成川衛. 希少疾病用医薬品の日米  
欧における指定・製造販売承認状況の比較  
と課題. 第3回レギュラトリーサイエンス  
学会学術大会（東京）2012.9.6

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

日米欧における希少疾病用医薬品の開発促進制度の概要

	日本	米国	EU
根拠法令 [施行年]	薬事法第 77 条の 2 施行規則第 250 条、251 条 [1993 年]	Orphan Drug Act 21 CFR Part 316 (Orphan Drugs) [1983 年]	Regulation (EC) No.141/2000 Regulation (EC) No.847/2000 [2000 年]
指定の条件	1. 国内の対象患者数 5 万人未満 かつ 2. その用途に関し特に優れた使用価値を有することとなる医薬品 (医療上の必要性が高く、開発の可能性がある)	1-1. 国内の対象患者数 20 万人未満 (ワクチン、診断薬、予防薬の場合は、国内の投与予想者数が 20 万人/年未満) あるいは 1-2. 当該医薬品の開発及び製造に要する費用の十分な回収ができない医薬品	1-1. 生命を脅かす又は慢性衰弱的な疾病の治療、予防又は診断を目的とするものであって、EU 内での対象患者数 10,000 人当たり 5 人以下 あるいは 1-2. 生命を脅かす、重度に衰弱的又は慢性で重篤な疾病の治療、予防又は診断を目的とするものであり、その開発に必要となる費用の十分な回収ができない医薬品であって、当該疾病の治療、予防又は診断のための満足する方法がない、あるいは方法がある場合でも当該医薬品により著しい便益が提供される
市場独占期間	10 年 (通常の新薬は 8 年) [再審査期間として]	7 年 (通常の新薬は 5 年)	10 年 (通常の新薬は 8 年 (データ保護) + 2 年 (市場保護))
経済的措置	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 治験相談及び審査手数料の減額</li> <li>● 試験研究費への助成金交付</li> <li>● 試験研究費に対する税制措置</li> <li>● 薬価への加算 (市場性加算)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 審査手数料等の減額</li> <li>● 試験研究費への助成金交付</li> <li>● 試験研究費に対する税制措置</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 審査手数料等の免除 (中小企業に限る) 又は減額</li> <li>● 試験研究費への助成金交付</li> </ul>
その他優遇措置	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 優先的な対面助言及び審査</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>● プロトコル支援</li> <li>● 中央審査</li> </ul>

## II. 分担研究報告書

## 日本で承認された患者数が特に少ない希少疾病用医薬品の 臨床データパッケージ等に関する研究

研究分担者 荒戸照世（北海道大学大学院医学研究科・教授）

研究協力者 金子真之（北里大学大学院薬学研究科・特任助教）

### 研究要旨

患者数が特に少ない希少疾病用医薬品の開発促進に資するよう、少数の被験者でも合理的に有効性・安全性を評価するための留意事項・参考とすべき事項等をまとめたガイダンス文書を作成するために、これまで我が国で承認された患者数が特に少ない希少疾病用医薬品 33 品目の臨床データパッケージを審査報告書を用いて retrospective に調査し、試験デザイン及び評価方法について分析した。その結果、i) 無作為化比較試験や用量設定試験を含む海外臨床試験データの活用、ii) 特に日本人を対象とした臨床研究や使用実態調査結果を参考資料として活用、iii) 無作為化比較試験に限定しない工夫した試験デザインを用いた検討、iv) 適切な製造販売後調査によるエビデンスの補強、v) 未承認薬使用問題検討会議における開発要請を行うこと等が、患者数が特に少ない希少疾病用医薬品の開発促進に繋がることが考えられた。

### A. 研究目的

希少疾病用医薬品・医療機器の中でも患者数が特に少ない疾病（国内患者数が 1,000 人未満程度を想定）に対する医薬品等については、治験の困難さや市場規模の小ささなどの障害が特に大きく、開発が進まない状況にある。患者数が特に少ない希少疾病用医薬品の開発にあたり、少数の被験者でも合理的に有効性・安全性を評価するために留意すべき事項等をまとめたガイダンス文書を作成することにより、その開発の推進を図りたいと考えている。そのために、これまで我が国で承認された患者数が特に少ない希少疾病用医薬品の臨床データパッケージを retrospective に調査し、特に試験デザイン及び評価方法について体系的に分析するとともに、その結果に基づき、薬効評価時の留意事項、今後他のケ

ースで参考にできる事項などを抽出し整理することを目的とした。

### B. 研究方法

2001 年 4 月から 2013 年 3 月までに承認された患者数が特に少ない希少疾病用医薬品の審査報告書を医薬品医療機器総合機構

(PMDA) のホームページより入手し、これを基に、臨床データパッケージに含まれる国内外の評価資料及び参考資料の内容（実施された試験の相、試験デザイン、症例数）を調査した。加えて、薬効分類、新有効成分か否か、海外承認の有無、未承認薬使用問題検討会議あるいは医療上必要性の高い未承認薬・適用外薬検討会議（以下、両者を未承認薬使用問題検討会議と略）で開発要請がなされたか否か、製造販売後調査の有無を調べた。症例数

として、有効性評価対象を用いたが、情報が得られない場合は安全性評価対象を用いた。審査報告書による情報が不十分な場合には、PMDA のホームページで公開されている申請資料概要を参照した。欧米における臨床データパッケージの内容は、添付文書情報より調査した。なお、これらの作業は2つのグループにより別々に行い、結果を相互に確認した。

## C. 研究結果

### 1. 日本における患者数が特に少ない希少疾病用医薬品の承認状況

2001年4月から2013年3月までに承認された患者数が特に少ない希少疾病用医薬品は33品目であり、表1のとおりであった。そのうち抗悪性腫瘍薬（薬効分類番号422及び429）が8品目、酵素製剤が6品目、他に分類されない代謝性医薬品が5品目、血液製剤類が4品目、その他の生物学的製剤（モノクローナル抗体）が3品目、病原体に対する医薬品が3品目であった（図1）。また、33品目中、新有効成分含有医薬品として開発された品目が24品目、未承認薬使用問題検討会議で開発要請がなされた品目が13品目であった。

### 2. 臨床試験データ

#### (1) 臨床データパッケージの内容

33品目のうち、臨床データパッケージに国内臨床試験成績が評価資料として添付されているものが25品目、海外臨床試験成績が評価資料として添付されているものが22品目であった（表2、図2）。評価資料として提出された国内臨床試験の数は、0試験が8品目、1試験が13品目、2試験が9品目、3試験が1品目、4試験が2品目であった（図3）。一方、評価資料として提出された海外臨床試験の中には5試験以上実施されているものもあった。

33品目中24品目で臨床研究や各種の調査結果などが参考資料として添付されていた

（表2）。そのうち国内外におけるデータが添付されていたものが13品目、国内におけるデータのみが添付されていたものが7品目、海外データのみが4品目であった（図4）。臨床研究や使用実態調査結果以外に、抗悪性腫瘍薬では、他の癌腫における安全性データが参考資料として添付されているものが見受けられた。また、インフリキシマブ（遺伝子組換え）（販売名：レミケード点滴静注用）では、無作為化比較試験は実施されていなかったが、他の効能における無作為化比較試験が参考資料として添付されていた。

8品目で国内臨床試験（評価資料）成績が添付されていなかったが、医学薬学上公知であると判断され承認されたイマチニブメシル酸塩（販売名：グリベック錠）とサリドマイド（販売名：サレドカプセル）を除く、6品目すべてに海外臨床試験成績が添付されていた（表2、図2）。6品目の内訳は、酵素製剤が4品目、他に分類されない代謝性医薬品が1品目、その他の呼吸器官用薬が1品目であった。また、国内臨床試験成績が添付されていない8品目のうちイマチニブメシル酸塩を除く7品目で参考資料が添付されていた。

なお、イマチニブメシル酸塩では、未承認薬使用問題検討会議にて取り纏められた「公知申請への該当性に係る報告書」により評価がなされており、同報告書中には海外臨床試験1試験、海外文献報告2試験、日本人患者における報告等が含まれ、事実上、臨床試験成績の評価がなされていた。

#### (2) 治験の症例数

各品目の国内臨床試験（評価資料）における全有効性評価症例数は0～60未満であった。一方、海外臨床試験（評価資料）における全投与症例数は0～10,000例超と幅が広く、ドルナーゼ アルファ（遺伝子組換え）（販売

名：プルモザイム吸入液）、ダサチニブ水和物（販売名：スプリセル錠）、塩酸メフロキン（販売名：メファキン錠）では1,000例以上に投与されていた（表2）。

ドルナーゼ アルファ（遺伝子組換え）では、国内資料としては使用実績調査が参考資料として添付されたのみであったが、海外試験における臨床試験の全症例数は1,500例であった。また、塩酸メフロキン（販売名：メファキン錠）のように海外で大規模な試験が実施され全症例数が10,000例を超えるような事例もあった。

### 3. 臨床試験デザイン

#### (1) 無作為化比較試験の実施状況

国内で無作為化比較試験が実施された品目は、乾燥スルホ化人免疫グロブリン（販売名：献血ベニロン・I 静脈注用）のチャグ・ストラウス症候群及びアレルギー性肉芽腫性の効能追加時のみであった（国内開発のみ）。一方、15品目で海外で実施された無作為化比較試験成績が評価資料として添付されていた

（図5）。添付されている無作為化比較試験の数は、1試験が12品目、2試験が4品目、3試験が1品目であった。

疾患に特徴的な傾向を検討するために、品目数の多い抗悪性腫瘍薬及び酵素製剤の臨床データパッケージについて調査した（表3）。抗悪性腫瘍薬で比較試験が実施されていたのは8品目中2品目のみであったが、酵素製剤では6品目中5品目で無作為化比較試験が添付されていた。

#### (2) 比較のために工夫された試験デザイン

特記すべき試験デザインとして、乾燥スルホ化人免疫グロブリンで、国内で23例を対象にプラセボ対照投与期無作為化二重盲検前後比較試験が実施されていたことが挙げられる。

また、酵素製剤のうち唯一、無作為化比較試験が実施されていなかったアルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）（販売名：マイオザイム点滴静注射用）では、海外乳児型GSD II患者168例を対象とした自然経過歴に関する疫学研究が行われ、この調査結果が海外第II/III相用量設定試験において既存対照群（168例中61例を抽出）として用いられていた。

ヘミン（販売名：ノーモサング点滴静注）では、参考資料であるが、予防投与における効果を検討するために個人内比較試験が実施されていた。

#### (3) 用量設定試験

国内で用量設定試験が実施された品目は、6品目であり、その内訳は、抗悪性腫瘍薬4品目、インフリキシマブ（販売名：シムレクト注射用）、海外に先行して国内開発がなされたトシリズマブ（販売名：アクテムラ点滴静注用）であった。海外の用量設定試験が添付された品目は13品目で、うち抗悪性腫瘍薬が5品目、酵素製剤が5品目であった（図6、表3）。

抗悪性腫瘍薬では、海外で用量設定試験が実施されていても、公知申請で承認されたイマチニブメシル酸塩を除いて、国内で臨床試験が実施された4品目すべてにおいて用量設定試験が実施されていた。一方、酵素製剤では、海外の用量設定試験結果を踏まえ開発がなされ、国内では用量設定試験は実施されていなかった。また、国内外を通して評価資料に用量設定試験が含まれていない品目が17品目あったが、そのうち2品目では参考資料として用量設定試験成績が添付されていた。

#### (4) 継続投与試験

5品目で国内継続投与試験が添付されており、すべての品目で既に臨床試験に参加した患者が再度エントリーされていた（図7）。5



品目中 3 品目がその他の生物学的製剤（モノクローナル抗体）であった。また、9 品目で海外継続投与試験が添付されており、9 品目中 8 品目の試験で既に臨床試験に参加した患者が再度エントリーされていた。この 9 品目には、すべての酵素製剤（6 品目）とその他の生物学的製剤（モノクローナル抗体）2 品目が含まれていた。

#### 4. 製造販売後における対応

33 品目中 27 品目で製造販売後の全例調査が要求されていた。27 品目には、2004 年以降に承認された新有効成分含有医薬品すべて（21 品目）と効能追加の 8 品目中 6 品目が含まれていた（表 2）。

加えて、バシリキシマブ（遺伝子組換え）とアガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）では、製造販売後臨床試験の実施が承認条件とされていた。バシリキシマブでは、日本人小児患者に対する投与経験がないことから、日本における小児の用量・用量を検討することを目的とした試験が求められた。アガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）では、心ファブリー病は臨床試験が実施された古典型ファブリー病と病態に差異があることから、心ファブリー病に対する有効性及び安全性の明確化を目的とした製造販売後臨床試験が求められた。

#### 5. 海外臨床データパッケージとの比較

日本で 2001 年 4 月から 2013 年 3 月までに承認された患者数が特に少ない希少疾病用医薬品 33 品目のうち、米国で 23 品目が、欧州で 22 品目が承認されていた（表 2）。米国の申請に用いられた臨床データパッケージのうち、日本の申請に評価資料として用いられた海外臨床データパッケージと同じ品目が 15 品目、異なるが 4 品目、資料なしが 4 品目であった。欧州では、日本と同じが 13 品目、異なるが 6 品目、資料なしが 3 品目であった。

#### D. 考察

今回、検討の対象とした「患者数が特に少ない希少疾病用医薬品」は、国内患者数が 1,000 例以下を想定しており、患者の数が相当数存在する疾患に対する医薬品に比べ、臨床試験の実施や有効性・安全性の検証が困難であることが考えられる。そこで、国内患者数が少なく国内で十分なエビデンスの高い臨床試験が実施出来ないことが想定される場合の有効な開発戦略として、国際共同試験を含む海外試験成績の利用が考えられる。今回の検討対象の中では 33 品目中 25 品目で海外臨床試験成績が評価資料として添付されていた。特に、日本における臨床試験成績が評価資料として添付されていなかった 8 品目のうち、医学薬学上公知であると判断され承認された品目を除いた 6 品目すべてにおいて海外臨床試験成績が添付されており、海外データが有効性・安全性の担保に利用されていることがわかった。また、今回検討した品目のうち米国で 23 品目が、欧州で 22 品目が承認を取得していたが、これらの品目における臨床データパッケージを日本の申請に評価資料として提出された海外臨床データパッケージと比較したところ、米国と 15 品目が、欧州と 13 品目が同じであり、この点からも海外データの利用が有効な開発の手段であることが伺えた。特に、プルモザイム（遺伝子組換え）や塩酸メフロキンのように、日本では希少疾病であるが、海外では比較的症例数の多い疾患では、こうした海外臨床試験成績の利用は特に有用であると言えよう。また、国内では無作為化比較試験が実施された品目は、国内で効能追加の開発がなされた 1 品目のみであったが、15 品目では海外で実施された無作為化比較試験成績が評価資料として添付されていた。このように、より高いエビデンスを確立するために海外臨床試験成績を利用することも有効な手段であると考えられる。

国内患者数が少なく国内で十分なエビデンスの高い臨床試験が実施出来ないことが想定される場合の有効な開発戦略の一つとして、臨床研究や使用実態調査の結果を参考資料として用いることも挙げられる。今回検討した33品目中24品目で国内外の臨床研究や各種の調査結果などが参考資料として添付されていたが、国内臨床試験が評価資料として添付されていなかった8品目では、6品目で日本における臨床研究や調査結果が参考資料として添付されていた。残りの2品目のうち1品目は、ネララビン（販売名：アラノンジー静注用）であり、海外評価資料及び海外参考資料が添付されていた。もう1品目は、イマチニブメシル酸塩で「公知申請への該当性に係る報告書」中に海外臨床試験結果や日本人患者における報告等が含まれていた。臨床研究や使用実態調査はエビデンスレベルや資料の信頼性が高いとは言えないが、日本人における使用経験を利用することができるというメリットがある。なお、インフリキシマブ（遺伝子組換え）では他の効能における無作為化比較試験が参考資料として添付されており、このように他の効能の試験成績を参照することも考えられるが、その妥当性を病態や作用機序等を踏まえ十分説明することが必要となるであろう。

一般的に、承認時点で最も高いエビデンスが得られる手段の一つは、2本以上の無作為化比較試験において統計学的有為差を示すことである。しかしながら、今回検討した品目のうち評価資料として無作為化比較試験が2試験以上添付されていた品目は、検討した33品目中5品目でしかなく、無作為化比較試験は1試験であるものが11品目、なしが17品目であった。PMDAが発出した「新医薬品承認審査実務に関わる審査員のための留意事項」（平成20年4月17日）<sup>1)</sup>には、「結果の信

頼性を担保するため、原則として「2本以上の無作為化比較試験」において、有効性が検証されていることが望ましい」ことが記載されているが、一方で「特に、希少疾病医薬品又は既存治療が確立していない重篤な疾患領域の医薬品については、その臨床的意義等を踏まえ、個別に判断すべき事項が多いと考えられることから、必ずしも本文書における各適用のみによって最終判断を行うものではないが、本文書の趣旨を十分に理解し、適切なデータのもとに科学的な評価を行う必要がある」という記載もあり、適切なデータがあれば必ずしも2本以上の無作為化比較試験の実施が必要ではないことが伺える。また、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（薬食審査発第1101001号、平成17年11月1日）<sup>2)</sup>においても、承認申請時の第Ⅲ相試験成績の提出の項で「新たに開発される医薬品は、がん治療成績の現状を考慮すると既承認薬と比較して何からの優れた特長を示すことが必要である」ことが求められ、「患者数が多い癌腫では、延命効果を中心に評価する第Ⅲ相試験の成績を承認申請時に提出することを必須」とされている。これは患者数が少ない癌腫ではこれらが必要でない場合があることを示しているとも言える。事実、今回検討した抗悪性腫瘍薬で、無作為化比較試験が実施されたのは8品目中2品目であった。しかしながら、単群の試験で顕著な有効性が認められないような場合には、適切なエンドポイントを用いた無作為化比較試験を実施することが望ましいことは言うまでもない。一方、酵素製剤では、6品目中5品目で無作為化比較試験が実施されており、例えばガルスルファーゼ（遺伝子組換え）（販売名：ナグラザイム点滴静注液）では歩行を、アガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）（販売名：ファブラザイム点滴静注用）では、血管内皮中のグロボトリアシルセラミド（GL-3）の量を主要評価項目として臨床試験を実施してい

た。酵素濃度の上昇が臨床的にどのような意義があるかを明確にするために対照をおいた検討がなされたことが考えられる。

希少疾病用医薬品でエビデンスの高いデータを得るために工夫されたデザインとして、乾燥スルホ化人免疫グロブリンで用いられたプラセボ対照投与期無作為化二重盲検前後比較試験が挙げられる。この試験デザインは、審査の段階でPMDAが「希少疾病で主観的な評価項目を設定せざるを得ないような疾患領域において、盲検下でプラセボとの比較が可能な試験デザインを検討することは、今後の医薬品開発において有用と考えている」ことが審査報告書に記載されている。すべての品目にこうしたデザインが適用できるわけではないが、有効な方法の一つと考えられる。また、アルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）では、自然経過歴に関する疫学研究が行われ、この調査結果が海外第Ⅱ/Ⅲ相用量設定試験において既存対照群として用いられていた。こうした場合、疫学研究の対象と臨床試験の対象に違いがないことや調査時期による影響がないことを担保することが重要と考えられる。アルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）では、対照群として疫学研究 168 例中 61 例を抽出しているが、このような場合には抽出の根拠を明確にすることが重要と考えられる。外部対象を用いるといった開発戦略を用いる場合にマッチングなどの手法を積極的に導入することも、外部対象と臨床試験の対象との違いを少なくし、エビデンスを高めるための手段と言えよう。また、レジストリーは患者のリクルートを円滑にするのみならず、適切な外部対照を入手する手段として有用であることが考えられる。

用量設定試験は適切な用量を探索するための重要な試験である。しかしながら、今回検討した 33 品目中 17 品目で用量設定試験が設定されていなかった。そのうち 6 品目は効能

追加であったため、用量設定試験が実施されなかった可能性が考えられたが、新有効成分含有医薬品であっても用量設定試験を省略している事例もあった。一方、抗悪性腫瘍薬では、海外で用量設定試験が実施されていても、公知申請で承認されたイマチニブメシル酸塩を除いて、国内で臨床試験が実施された 4 品目すべてにおいて用量設定試験が実施されていた。例えば、文献報告をもとに用量設定試験を省略することも可能ではあるが、実施しないことの妥当性を十分説明する必要がある。実施しない場合には、必要に応じて製造販売後に適切な用量を調査することも考慮すべきと考える。

今回検討した品目のうち、希少疾病用医薬品において継続投与試験を実施することは長期間投与した際の安全性及び有効性を確認することのみならず、試験数を増やすことによりエビデンスを高めるといった観点から有用と考える。しかしながら、継続試験が実施できるのは、酵素補充療法や長期投与する抗体製剤等に限られる。

主要評価項目として真のエンドポイントを用いることが望ましいが、代替エンドポイントを用いることにより治験期間を短縮することが可能になったり、少ない症例数で治験を実施することが可能となったりする。前述のとおり「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」において、「患者数が多い癌腫では、延命効果を中心に評価する第Ⅲ相試験の成績を承認申請時に提出することを必須」とされているが、希少癌ではその限りでなく、有効性が顕著な場合等には奏功率を確認することによって承認される可能性も考えられる。酵素製剤でも、前述のアルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）の第Ⅱ/Ⅲ相用量設定試験（外部対照との比較試験）では、主要評価項目として真のエンドポイントであ

る生存率が用いられていたが、アガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）では主要評価項目として血管内皮中の GL-3 の量を主要評価項目として臨床試験が実施されていた。このように代替エンドポイントによる評価が可能となることも考えられるが、その際、代替エンドポイントと真のエンドポイントとの関係を明確に説明する必要があることは言うまでもない。

治験で得られる情報には限界があることから、製造販売後の調査により安全性・有効性情報を収集することはエビデンスレベルを高める上で有用である。特に、患者数が特に少ない疾病に対する医薬品等に関しては、通常の医薬品よりも治験で得られる情報が少ないことが想定されることから、製造販売後調査の位置づけはより高いと考えられる。今回、検討した多くの品目では製造販売後に全例調査がなされている他、バシリキシマブ（遺伝子組換え）とアガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）のように治験で明らかにされていない投与対象における有効性・安全性を確認するための製造販売後臨床試験が実施されて事例もあった。これら以外にエビデンスレベルを高める方法として、製造販売後調査中無治療群等の対照も含めて調査することも考えられる。今回検討した品目ではないが、抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（販売名：サイモグリブリン点滴静注用）の審査報告書<sup>3)</sup>では、審査の段階で、製造販売後調査の実施にあたり、外部対照データを用いるべきであること、その際、背景因子が一致した症例を抽出することによって詳細な評価が可能となることが述べられている。こうした方法は製造販売後にエビデンスを高めるために有用であるが、そのためには外部の利用できるデータがあることが望ましい。レジストリー等の構築等を考えていくことは希少疾病用医薬

品の開発のみならず市販後にエビデンスを高めるためにも有用と考える。

制度に関しては、未承認薬使用問題検討会議で開発要請がなされることも、希少疾病用医薬品あるいは患者数が特に少ない疾病に対する医薬品等の開発の推進に役立つ手段と考えられる。事実、今回検討した 33 品目中 13 品目で、未承認薬使用問題検討会議で開発要請がなされ、特に 2010 年以降に承認された品目では 13 品目中 9 品目が未承認薬使用問題検討会議で開発要請がなされている。また、国内で臨床試験を実施することなく承認されている 8 品目のうち 6 品目で未承認薬使用問題検討会議において開発要請がなされていた。そのうち酵素製剤（6 品目）では、未承認薬使用問題検討会議で検討されなかった 3 品目では国内臨床試験が実施されていたが、未承認薬使用問題検討会議で開発要請がなされた 3 品目では国内臨床試験を実施することなく承認されていた。このように未承認薬使用問題検討会議で検討することも、開発を促進するための有効な手段の一つであると考えられる。

## E. 結論

2001 年 4 月から 2013 年 3 月までに承認された患者数が特に少ない希少疾病用医薬品 33 品目の臨床データパッケージを調査し、少数の被験者でも合理的に有効性・安全性を評価するために留意すべき事項をまとめた。

- ① 無作為化比較試験や用量設定試験を含め海外データが有効性・安全性の担保に利用されている品目が多く、特に海外では患者の数が多品目等で海外データを有効に利用することは開発戦略の一つと考えられた。
- ② 参考資料ではあるが、臨床研究や使用実態調査の結果を添付している品目も多く認められ、日本で臨床試験を実施していない場合には、日本人のデータを得るた