

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ため、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)。

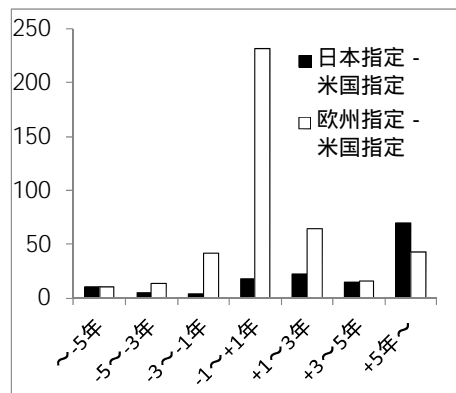


図 1-1 米国を基準とした日欧での希少疾病用医薬品の指定のラグ

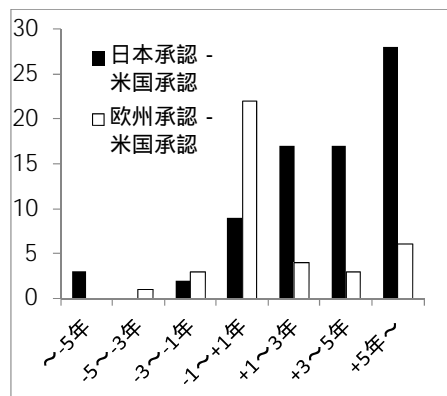


図 1-2 米国を基準とした日欧での希少疾病用医薬品の製造販売承認のラグ

(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。

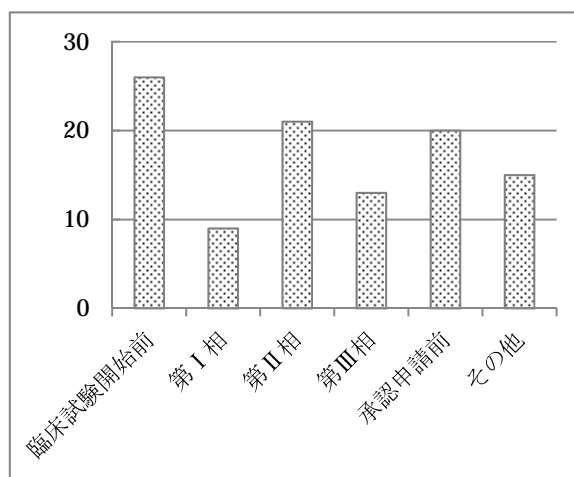


図 2 日本で希少疾病用医薬品指定を受けた時点での日本での開発状況

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 相 (第 相終了後、第 相開始前を含む)
C:	第 相 (第 相終了後、第 相開始前を含む)
D:	第 相
E:	第 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。

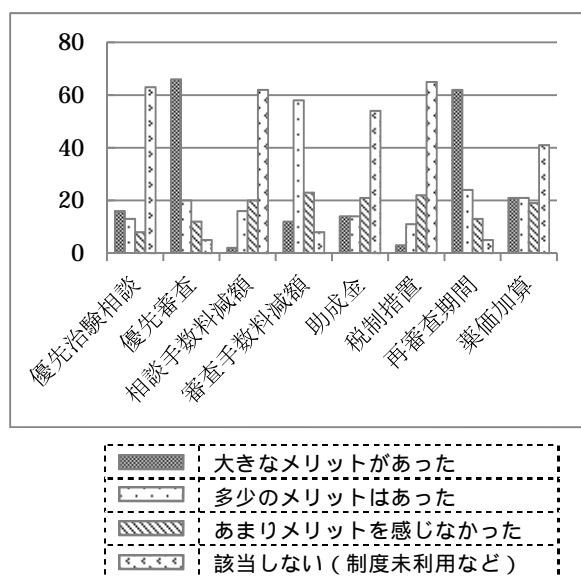


図3 希少疾病用医薬品の指定によるメリット

## 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



