

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、() 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を参考資料として活用、() 無作為化比較試験に限定しない工夫した試験デザインを用いた検討、() 適切な製造販売後調査によるエビデンスの補強、() 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- 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1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いかった。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る。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意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）¹⁾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）²⁾においても、承認申請時の第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Ⅰ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だろうが、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Ⅰ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はなく、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Ⅰ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³⁾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。

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。

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られた。

無作為化比較試験が 2 試験以上添付されていた品目は、検討した品目の 1 割程度に過ぎず、無作為化比較試験が実施されていない品目も半数あった。また、必ずしも真のエンドポイントを主要評価項目にした試験が実施されていたわけではなく、現状を踏まえ、適切な試験を計画することが重要と考えた。ただし、無作為化比較試験が実施できない場合には、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た。

患者数が特に少ない疾病に対する医薬品等に関しては、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、製造販売後に全例調査や製造販売後臨床試験によって情報を収集することがより重要と考えられた。

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おり、本会議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。

今回、臨床データパッケージの検討を中心に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たが、臨床試験デザインの詳細や規制側の考え方については引き続き検討した上で、ガイダンス文書作成に繋げる必要があると考えた。

F．健康危険情報 なし

G．研究発表 なし

H．知的財産権の出願・登録状況 なし

(参考資料)

1) <http://www.pmda.go.jp/topics/file/h200417koho.pdf>

2) http://www.japal.org/contents/19910204_9.pdf

3) サイモグロブリン点滴静脈注用 25mg 審査報告書

http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P200800038/78006900_22000AMY00004_Q100_1.pdf

