

厚生労働科学研究費補助金（医薬品等規制調和・評価研究事業）

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

平成 26 年度 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	国立病院機構本部 総合研究センター 治験研究部
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
	前田浩次郎	北海道大学大学院医学研究科

研究要旨

希少疾病の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焦点を当て、これまでに承認されたこの種の医薬品の臨床データパッケージ等の整理分析や特に小児領域における特徴の分析、さらにはこれらの医薬品の開発促進のための制度的側面からの検討等を行った。

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。また、制度面からは、患者数が特に少ない疾病に対する有望な医薬品（候補）の希少疾病用医薬品としての指定の早期化、企業規模等を考慮した経済的インセンティブの重点化など、その開発をさらに後押しするために今後継続して検討していくべき課題があると考えられる。

A．研究目的

本研究は、いわゆる希少疾病の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焦点を当て、これまでに承認されたこの種の医薬品の臨床データパッケージ等の整理分析や特に小児領域における特徴の分析、さらにはこれらの医薬品の開発促進のための制度的側面からの検討等を行う。これらの結果に基づき、最終的には、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。

なお、本文書では、国内患者数が 1,000 人未満程度の希少疾病に対する医薬品を「ウルトラオーファンドラッグ」と呼ぶ。

B．研究方法

研究 2 年度（最終年度）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を進めるとともに、特に小児領域に焦点を当てた検討、希少疾病用医薬品の開発促進のための制度的側面からの検討等を行った。

以下に、課題ごとの主な研究分担者と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に関する研究（荒戸照世）

2001年4月～2014年3月までに我が国で承認された希少疾病用医薬品について、個々の医薬品の審査報告書等に基づいて臨床データパッケージの資料構成（国内外の評価資料及び参考資料）、実施された臨床試験数、臨床試験の内容（評価項目、デザイン及び症例数）、無作為化比較試験、用量反応試験、継続投与試験／長期投与試験の実施状況等を調査整理し、対象患者数（ウルトラオーファンドラッグ及びそれ以外の希少疾病用医薬品の別）との関係を分析した。

2. 患者数が特に少ない小児領域の希少疾病に対する医薬品開発に関する研究（土田尚）

国内で近年承認されたウルトラオーファンドラッグに占める小児領域の比率が高かったため、それらの疾患に注目し、審査報告書から承認の際に必要なとされた臨床データ等の詳細を調べた。その中のいくつかを選び、承認を取得するために実際にどのように開発が進められていったのかを調査整理した。

また、本年度5月に、EMAから、患者数が特に少ない疾患であるGaucher病の新規治療開発に関する文書”Gaucher disease: A strategic collaborative approach from EMA and FDA”が提示されたことから、疾患は限定されるが、今後のウルトラオーファンドラッグ開発の参考となるべきものと考えられ、内容について検討した。

注）EMA（European Medicines Agency：欧州医薬品庁）
FDA（Food and Drug Administration：米国食品医薬品局）

3. 希少疾病用医薬品の開発促進のための制度的側面からの検討（成川衛）

日本で希少疾病用医薬品の指定を受けた品目のうち、欧州でもオーファンドラッグ指定

を受けた品目について、日本及び欧州の指定時点での日本及び欧州各々での開発状況を調査し、比較考察した。また、前年度の研究で実施した希少疾病用医薬品の開発経験に関するアンケート調査結果を用いて、日本での希少疾病用医薬品指定のタイミングを制度施行時から5年間ごとに時期別に集計し、その影響を分析した。

欧州及び米国における希少疾病用医薬品の先発権の保護に関する規定について、関連する規制文書及び文献を調査し情報を整理するとともに、日本の規定との比較を行った。

希少疾病用医薬品の開発について豊富な経験を有する製薬企業（2社）に協力いただき、ウルトラオーファンドラッグを含めた希少疾病用医薬品の開発を促進させるために必要と考えられる措置及びその運用について意見を聴取した。

本年度は研究班の全体会議を5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web会議等を開催した。

（研究班全体会議の開催日程）

- 第1回 平成26年5月23日
- 第2回 平成26年8月19日
- 第3回 平成26年10月20日
- 第4回 平成26年12月19日
- 第5回 平成27年2月23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に関する研究

2001年4月～2014年3月までに国内で承認された希少疾病用医薬品（ワクチン、抗HIV薬等を除く）110品目を検討対象とした。内訳は、ウルトラオーファンドラッグが36

品目、ウルトラオーファンドラッグ以外のオーファンドラッグが 74 品目である。

ウルトラオーファンドラッグ 36 品目のうち、国内臨床試験成績が評価資料として添付されている品目が 28 品目 (77.8%)、海外臨床試験成績が評価資料として添付されている品目が 24 品目 (66.7%) であり、国内臨床試験成績が添付されていない 8 品目中 6 品目で海外臨床試験成績が添付されていた。21 品目 (58.3%) において、国内で実施された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。なお、日本を含む国際共同試験成績が添付されている品目はなかったが、ウルトラ以外のオーファンドラッグでは、74 品目中 7 品目 (9.5%) で日本を含む国際共同試験が実施され、うち 6 品目が腫瘍用薬であった。

ウルトラオーファンドラッグではウルトラ以外のオーファンドラッグに比し、国内無作為比較試験の実施割合が極めて低く、また、無作為比較試験が 2 試験以上実施されている品目が少なく、実施されていない品目が多かった。さらに、ウルトラオーファンドラッグの方が、国内用量反応試験が実施された品目の割合がやや低く、用量反応試験が実施されていない品目の割合がやや高かった。実施されているケースでは、漸増法によるものが多かった。国内で用量反応試験を実施していない場合の用量設定の根拠として、海外用量反応試験成績、オープン試験の成績、臨床研究や使用実態調査、文献報告に加え、健康成人で実施した PK/PD 試験成績や非臨床試験結果を用いている事例が認められた。効能追加の開発では、既承認効能における推奨用量が用いられていた。この他、参考資料として、レトロスペクティブ調査 (適応外使用症例報告収集)、使用実績調査、臨床研究、先進医療・継続提供試験・継続調査、compassionate use の成績、他効能の試験、公表文献、ガイドライン等が用いられていた。

Pivotal 臨床試験のデザインを見ると、評価項目、対照群、症例数等の設定において種々の工夫が施されていた。その他比較のために工夫された試験デザインが採用されていた品目もあった。

2. 患者数が特に少ない小児領域の希少疾病に対する医薬品開発に関する研究

2001 年 1 月～2014 年 3 月までに国内で承認された小児領域のウルトラオーファンドラッグは 13 品目、ウルトラ以外のオーファンドラッグは 14 品目であった。ウルトラ以外のオーファンドラッグにおいては国内小児の含まれる臨床試験が実施されている比率は比較的高かったが、ウルトラオーファンドラッグの方がさらに高く、併せて国内成人臨床試験が実施されている比率も高かった。また、国内小児の含まれる臨床試験が実施されていない場合には、いずれも海外小児臨床試験及び海外成人臨床試験が実施されており、参考資料の添付はなかった。

小児領域オーファンドラッグについて、国による検討会議 (抗がん剤併用療法検討会議、未承認薬使用問題検討会議、小児薬物療法検討会議、医療上の必要性の高い適応外薬未承認薬検討会議) における検討を経たものであるかどうか調べたところ、特に患者数の少ないウルトラオーファンドラッグについては、60%以上がその承認に何らかの検討会議が関与していることがわかった。

小児希少難病のうち先天代謝異常症については、厚生労働科学研究「小児希少難病患者家族会ネットワークを活用した患者臨床情報バンクの構築とその創薬等への活用」において、自己登録システムである先天代謝異常症臨床情報バンク JaSMIn (Japan Registration System for Metabolic & Inherited Diseases: 先天代謝異常症患者登録システム) 及び専門医の研究グループと日本先天代謝異常学会、患者家族会が協力して

立ち上げた臨床情報バンクである MC-Bank (Inherited Metabolic Disease Clinical Information Bank: 先天代謝異常症臨床情報バンク) が構築されている。このうち MC-Bank は、JaSMIn の患者リストよりさらに詳細の情報を登録してもらい、国内のみならず海外で新規治療法や診断法の開発研究にすぐに活用できる臨床情報バンクを作ることとを目的としており、専門医と患者会が共同で登録シートを作成し、医学的情報のみならず、生活状況や治療に対する満足度など、患者やその家族の視点からの情報をもとに、真に必要な医療や福祉の在り方を把握することを目指していると説明されている。このようなレジストリ作成とその利用は、今後のオーファンドラッグの開発のために参考になる。

3. 希少疾病用医薬品の開発促進のための制度的側面からの検討

2014 年 5 月までに我が国で希少疾病用医薬品の指定を受けた品目のうち、欧州でも同じ効能・効果で希少疾病用医薬品の指定を受けていることが確認できた 63 品目について詳細を調査したところ、希少疾病用医薬品の指定の時点で、計画中も含めて臨床試験に何らかの形で着手している割合は、日欧でそれぞれ 79%、84%であった。同一品目の希少疾病用医薬品の指定日を日欧で比較したところ、日本と比較してより早い時期に欧州で希少疾病用医薬品の指定を受けている品目が多かった。

日本での希少疾病用医薬品指定のタイミングを制度施行時から 5 年間ごとに時期別に集計した結果、98 年 4 月からの 5 年間における指定品目に比べ、2003 年 4 月からの 5 年間及び 2008 年 4 月からの 5 年間における指定品目では、指定時における当該品目の開発段階が後期化しているように見える。しかし、臨床開発の後期段階になって、「未承認薬検討会議等」での検討を経て、国から開発要請

が行われた品目が増加しており、全般的に指定時における開発段階が後期化しているかどうかについて結論付けることは難しい。

希少疾病用医薬品の先発権の保護については、欧州では、希少疾病用医薬品には承認後 10 年の市場独占期間が与えられる。通常の新薬 (承認後 8 年のデータ保護期間、その後 2 年の市場独占期間) との違いは、この 10 年間はデータ保護期間である (後発医薬品等の承認申請ができない) ということと、保護の対象が有効成分が同一の後発医薬品に加え、当該希少疾病用医薬品と類似した成分の医薬品 (同種同効薬) にも及ぶことである。米国では、(通常の新薬が 5 年間であるのに対し) 希少疾病用医薬品には承認後 7 年の市場独占期間が与えられる。

希少疾病用医薬品の開発促進策に関して、2 つの製薬企業の関係者からヒアリングを行ったところ、企業規模の違い等により、開発助成金、治験相談・承認審査手数料の減額などの措置に対する考え方には相違がみられたが、患者登録システムの重要性、市販後安全対策システムの工夫の必要性を指摘する意見は両社から得られた。

D . 考察

ウルトラオーファンドラッグの臨床データパッケージの分析結果からみると、有効性及び安全性に関するエビデンス構築の観点からは、許容可能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た。ウルトラオーファンドラッグの中でも患者数が更に少ない場合には、無作為化比較試験が 2 試験以上添付されている割合が減少する傾向にあり、無作為化比較試験 1 本あるいは少数例の単群試験のみで有効性を評価せざるを得ない場合も想定される。

用量反応試験は適切な用量を探索するために重要な試験であり、ウルトラオーファンド

ラッグであっても可能な限り用量反応試験を実施することが望ましい。しかし、症例数が極めて少なく複数の用量群をおいた並行群間比較試験や群漸増試験の実施が困難な疾患も想定され、調査対象とした多くのウルトラオーファンドラッグで強制的漸増試験や任意漸増試験が実施されていた。また、患者数が少なくなるほど、同一対象漸増試験の占める割合が多くなる傾向が認められ、今後の参考となる。この他、継続投与試験や長期投与試験の実施、国際共同治験や海外臨床試験成績の利用、その他臨床研究や使用実態調査の利用といった特徴も見られた。

Pivotal 臨床試験において、評価項目、対照群、症例数等の設定において種々の工夫が施されており、その他比較のために工夫された試験デザインが採用されていた品目もあったことから、これらも参考となる。また、特に、ウルトラオーファンドラッグに関しては、治験で得られる情報が希少疾病用医薬品の中でもより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、患者レジストリ等の構築も含め、製造販売後にエビデンスを高めるための努力が継続されるべきと考える。

小児領域の希少疾病用医薬品に関しては、患者数が特に少ない小児領域の希少疾病は多くが先天代謝異常症であることがわかった。先天代謝異常症は、分析化学の発展等により、これまでは診断できにくかった古典的なものが比較的容易に診断できるようになってきたこと、マススクリーニングにより先天代謝異常症の新たな病態もわかってきたこと等が治療法の進歩にも繋がっていると思われる。

先天代謝異常症は、その診断や治療法の開発に対しても、患者レジストリなどが整備されてきている良い例と言えそうであるが、その整備途上あるいはほとんど未整備の希少疾病がより多いであろうことも想像に難くない。

このため、先天代謝異常症に限らず、患者数が特に少ない希少疾病については、難病の施策などとも絡めて考えていく必要がある。

また、特にウルトラオーファンドラッグでは、その開発に関する大きな枠組みとして、これまで設置されてきた国による種々の検討会議が、進みにくいであろう医薬品等の開発に役立っていると考えられた。

希少疾病用医薬品の開発促進のための制度的側面に関して、日本及び欧州の双方で希少疾病用医薬品に指定された医薬品の指定日を比較したところ、日本に先立ち欧州で指定を受けている品目が多かったが、これには各々の国（地域）での開発着手タイミングの違いも影響しているものと考えた。これらの結果を踏まえると、我が国においては、特に希少疾病用医薬品についてその開発着手のタイミングに遅れがあることが推測され、今後、希少疾病用医薬品の開発を推進するためのさらなる環境の整備が必要と考えられる。開発のより早期段階において希少疾病用医薬品に指定されることになれば、種々の開発促進策の恩恵を享受する機会が増大することになる。

企業ヒアリング及び前年度のアンケート調査の結果からは、希少疾病用医薬品に対する経済的インセンティブ（開発助成金、相談・審査手数料の減額など）に対する考え方には企業規模により差があるように見えた。このため、欧州のように、企業規模を考慮に入れた開発促進策を検討してもよいかもしれない。また、特に患者数が少ない希少疾病用医薬品については、患者登録（レジストリ）システムの整備が、臨床試験における被験者の確保のみならず、病態そのものの解明や患者の診断・特定、医薬品が市販された後の患者モニターなど、様々な場面で有益であると考えられる。

希少疾病用医薬品に対する先発権保護については、欧州及び米国においても、日本と同

様に、通常の新薬よりも厚い（長い）先発権の保護が設定されている。特に欧州では、先発権の対象が同種同効薬にも及ぶことが特徴的である。また、我が国では「再審査期間」（市販後の副作用調査期間）が先発権の保護期間の役割を果たしているのに対して、欧州及び米国では、各々欧州レベルの指令・規則及び法律において明確な先発権の保護期間が設定されていることも大きな違いと考えられる。

E . 結論

希少疾病の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焦点を当て、これまでに承認されたこの種の医薬品の臨床データパッケージ等の整理分析や特に小児領域における特徴の分析、さらにはこれらの医薬品の開発促進のための制度的側面からの検討等を行った。

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。また、制度面からは、患者数が特に少ない疾病に対する有望な医薬品（候補）の希少疾病用医薬品としての指定の早期化、企業規模等を考慮した経済的インセンティブの重点化など、その開発をさらに後押しするために今後継続して検討していくべき課題があると考えられる。

F . 健康危険情報 なし

G . 研究発表

（論文発表）

1. 成川衛 . 希少疾病用医薬品の開発経験に関するアンケート調査に基づくその開発促進策に関する検討 . 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2015; 46(1): 60-65.

（学会発表）

1. 荒戸照世 , 金子真之 , 前田浩次郎 , 成川衛 . 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について . 第 4 回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 , 東京 , 平成 26 年 9 月 5 日
2. 前田浩次郎 , 金子真之 , 成川衛 , 荒戸照世 . 患者数が特に少ない希少疾病用医薬品の臨床評価のポイントについて . 第 35 回日本臨床薬理学会学術総会 , 松山 , 平成 26 年 12 月 6 日

H . 知的財産権の出願・登録状況 なし

