

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）
平成 26 年度 分担研究報告書

「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」

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ついて

研究分担者 土田 尚(国立病院機構本部 総合研究センター
治験研究部 治験推進室)

研究要旨

2012 年の厚生労働省審議会では、希少疾病用医薬品(オーファン薬)・医療機器の中でも患者数が特に少ない疾病に対する治療法の開発にあたり、少数の被験者でも合理的に有効性・安全性を評価する方策の必要性が提言されている。昨年度は、日本と医薬品規制調和を保つ EU の規制当局である EMA の希少疾病に対する医薬品開発の動向を調査した。その結果、3 極ともにオーファン薬の開発促進が喫緊の課題(この中でも患者数が特に少ない疾病をウルトラオーファン疾患 - 患者数が年間 1,000 人未満(治療薬はウルトラオーファン薬) - と考える、そこではなおさら)であり、相互協力の必要のあることがわかった。

今年度は、まず研究代表者の成川、研究分担者の荒戸の研究結果を参考に、オーファン薬等が多いと予想される小児領域について分析した。結果、特に国内ウルトラオーファン薬での小児領域の比率が高かった。次に、国内ウルトラオーファン薬やウルトラオーファン薬以外のオーファン薬とその対象となる小児領域の疾患に注目し、審査報告書より承認の際に必要なとされた臨床データ等を吟味した。その結果、国内無作為化比較試験や薬物動態試験が実施されているもの、国際共同治験に参加しているものから、海外試験成績を利用しているもの、国内外小児の使用成績を利用しているものまで、エビデンスレベルはさまざまながら、できるだけ多くの情報を収集・評価し、作用機序を含めエビデンス構築に工夫が払われていること、具体的に製造販売後の対策が議論されていることがわかった。特に小児希少難病のうち先天代謝異常症では、欧米と日本とのドラッグラグが深刻であったからこそ、専門学会(担当医である専門医集団)が関与し患者会を巻き込むことで、治療薬の臨床開発が進み、ドラッグラグ解消に結びついたという話も聞いており、ここで実施されているレジストリー等は今後のオーファン薬の開発のために参考になるでであると考えられる。

また、昨年度、EU ではここ数年間で Paediatric Regulation 下に小児用医薬品開発促進が図られる仕組みが機能することとなったことを報告したが、今年 5 月に、Gaucher disease: A strategic collaborative approach from EMA and FDA が EMA(当局側)より、ウルトラオーファン疾患である Gaucher 病の新規治療開発について、難しい同時複数の新規治療開発という観点から提示された。疾患は限定されるが、今後のウルトラオーファン薬の開発の参考となるべきものと考えられる。

特にウルトラオーファン薬の臨床開発をする際には、少数の被験者であっても、エビデンス構築のために、合理的に有効性・安全性評価ができる方法を吟味、選択する必要があること、その方法にはある一定の考えなければならないポイントがあること、それらを戦略的に選択し、全うすれば、当該のウルトラオーファン薬の承認を取得し、臨床現場に治療法のひとつとして還元させられることに留意すべきである。(略称の説明は本文中に記載した)

A. 研究目的

希少疾病用医薬品(オーファン薬)・医療機器の中でも患者数が特に少ない疾病に対する医薬品等の開発にあたり、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日本での方策を講じる必要があることは平成24年(2012年)の厚生労働省審議会で提言されている。

患者数が年間1,000人未満の特に患者数が少ない疾患の治療薬(ウルトラオーファン薬)等の臨床開発をする際には、少数の被験者であっても、エビデンス構築のために、すべきことがあることから、それらを探ることは意義深いと考える。

B. 研究方法

昨年度は日米EUの3極ともに、オーファン薬等の開発促進をまさに喫緊の課題としており、相互協力の必要性が言われていることがわかった。

オーファン薬の中でも患者数が特に少ないウルトラオーファン薬ではそれ以外のオーファン薬に比してなおさら、必要であろうにも関わらず、開発に難渋することが容易に予想される。

今年度は、まず国内で承認されたウルトラオーファン薬以外のオーファン薬、ウルトラオーファン薬の全体的な特徴を知ることからはじめた。国内で承認されたウルトラオーファン薬以外のオーファン薬、ウルトラオーファン薬の小児領域の比率が高かったため(平成13年1月(2001年1月)~平成26年3月(2014年3月))、それら疾患に注目し、審査報告書より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拾い、国内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べた。

また、昨年度、EUではここ数年間でPaediatric Regulation下に小児用医薬品開発促進が図られる仕組みが機能することとなったことを報告した。

これに関連し、今年度5月に、Gaucher disease: A strategic collaborative approach from EMA and FDAが、EUの当局であるEMAから、ウルトラオーファン疾患であるGaucher病の新規治療開発について、難しい同時複数の新規治療開発という観点

から提示された。疾患は限定されるが、今後のウルトラオーファン薬の開発の参考となるべきものと考えられ、貴重な資料だと思われたため、検討することとした。

C. 研究結果

1. 国内で承認された小児領域のウルトラオーファン薬以外のオーファン薬、ウルトラオーファン薬

まず、日本の希少疾病用医薬品に対する考え方について、まとめる。

平成5年(1993年)8月25日付け、希少疾病用医薬品としての指定、試験研究促進のための必要措置等が通知されている。¹⁾この第二に、希少疾病用医薬品及び希少疾病用医療用具の指定が記されている。指定の基準であるが、対象者数は当該申請時において当該医薬品につき、製造販売の承認が与えられたならば、その用途に使用すると見込まれる者の数が本邦において50,000人未満であること、いわゆる難病など重篤な疾患を対象とするとともに、代替する適切な医薬品等又は治療方法がないこと、既存の医薬品等と比較して、著しく高い有効性又は安全性が期待されること、対象疾患に対して当該医薬品等を使用する理論的根拠があるとともに、その開発に係る計画が妥当であると認められること、とある。希少疾病用医薬品及び希少疾病用医療用具は優先審査となる。

一方、昨年度研究したEUの状況を参考までに挙げると、EMAの希少疾病用医薬品に対する考え方は、治療、予防か診断のための開発と承認の中心的役割を果たす。希少疾患は、欧州で10,000人あたり5人以下の、生命を脅かす、あるいは慢性衰弱性疾患である。製薬企業には、通常の市場では患者数が少なく魅力的ではないために、インセンティブを付けて開発促進を図っている、ということになる。また、オーファン申請は、Committee for Orphan Medicinal Products (COMP)でPositive opinion(他にNegative opinion, WithdrawnとExpiredがある)となった後、認められる。オーファン指定された医薬品はEMAのCommittee for Medicinal Products

for Human Use (CHMP) で中央審査される、ということであった。

(1) 国内で承認されたウルトラオーファン薬以外のオーファン薬、ウルトラオーファン薬の小児領域の比率

今年度の研究は、まず研究代表者の成川、研究分担者の荒戸の研究結果をさらに分析することから開始した。オーファン薬に占める小児領域のオーファン薬の比率(平成 13 年 1 月(2001 年 1 月)～平成 26 年 3 月(2014 年 3 月))は 24.5%、そのうちウルトラオーファン薬以外のオーファン薬に占める小児領域の比率は 18.9%、ウルトラオーファン薬では 36.1%であることがわかった。(図 1)

なお、ほぼ同時期の全医薬品承認品目数に占める小児領域の承認品目数の比率は 22.9%であった。(図 2)

これらより、国内では、特に患者数が少ない疾患に対するウルトラオーファン薬は小児領域に多いことがわかり、必要であるうにも関わらず、開発に難渋されると予想されるものが、一般的に臨床研究・臨床試験が進みにくいとされている小児領域で臨床開発をせざるを得ないであろう状況にあることが推測された。

(2) 国内で承認された小児領域のウルトラオーファン薬以外のオーファン薬、ウルトラオーファン薬の承認時評価資料

ウルトラオーファン薬以外のオーファン薬(数字上は小児と小児以外で差はほとんどないものの)と特にウルトラオーファン薬での小児領域の比率が高いことに注目し、ウルトラオーファン薬以外のオーファン薬とウルトラオーファン薬とその対象となる小児領域の疾患に注目し、さらにデータを分析した。

2001 年 1 月から 2014 年 3 月までの 13 年 3 か月の間に国内で承認された小児領域のウルトラオーファン薬以外のオーファン薬は 14 品目(全体で 74 品目)、ウルトラオーファン薬は 13 品目(全体で 36 品目)であった。

小児領域のウルトラオーファン薬以外のオーファン薬 14 品目の承認時評価資料の内訳を公開されている審査報告書ベースで調査したところ、国内小児の含まれる臨床試験が添付してあるのは 10 品目・ないのは 4 品目、国内小児の含まれる臨床試験が添付してある 10 品目のうち、国内成人の臨床試験が添付してあるのは 2 品目・ないのは 8 品目、海外小児の臨床試験が添付してあるのは 5 品目・ないのは 5 品目、海外成人の臨床試験が添付してあるのは 4 品目・ないのは 6 品目、国内参考資料が添付してあるのは 2 品目、ないのは 8 品目であった。

国内小児の含まれる臨床試験の添付がない 4 品目のうち、国内成人の臨床試験の添付があるのは 3 品目・ないのは 1 品目、海外小児の臨床試験の添付があるのは 1 品目・ないのは 3 品目、海外成人の臨床試験の添付があるのは 1 品目・ないのは 3 品目、国内参考資料はすべてで添付されていた。国内小児の含まれる臨床試験の添付がなかった 4 品目はソマトロピン(プラダーウィリー)、チオプラニン(シスチン尿症)、イベルメクチン(腸管糞線虫症)、エベロリムス(結節性硬化症に伴う腎血管脂肪腫、結節性硬化症に伴う上衣巨細胞性星細胞腫)であった。このうち、ソマトロピン、チオプラニンは国内小児の含まれる参考資料が提示されていたが、イベルメクチン、チオプラニンにはなかった。審査報告書にも、イベルメクチンの小児の使用データは多くが海外臨床試験から得られている(WHO スポンサー試験)とあり、国内小児の使用経験については記載がなかった。適応が腸管糞線虫症であるためと思われる。なお、エベロリムスも、承認品目である分散錠自体の国内小児での使用経験がなかったが承認は取得されている。審査報告書では、エベロリムスは「薬物療法が必要と判断される」場合、「有効性は期待され、安全性は許容可能と考える」、「臨床的意義はある」が、「小児患者における安全性情報等については製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える」とされている。これらは、一般論を踏まえた上で、オーファン疾患-オーファン

薬の組み合わせの個別に判断すべき事項が勘案されたものと考えられる。(図 3)

同様に、小児領域のウルトラオーファン薬 13 品目の承認時評価資料の内訳を調査したところ、国内小児の含まれる臨床試験が添付してあるのは 12 品目・ないのは 1 品目、国内小児の含まれる臨床試験が添付してある 12 品目のうち、国内成人の臨床試験が添付してあるのは 11 品目・ないのは 1 品目、海外小児の臨床試験が添付してあるのは 8 品目・ないのは 4 品目、海外成人の臨床試験が添付してあるのは 8 品目・ないのは 4 品目、国内参考資料が添付してあるのは 5 品目、ないのは 7 品目であった。国内小児の含まれる臨床試験の添付がない 1 品目では、国内成人の臨床試験の添付はなかったが、海外小児と海外成人の臨床試験、国内参考資料の添付はあった。この 1 品目はガルスルファーゼ(ムコ多糖症 型)であり、臨床試験に日本人(小児を含む)は入っていなかった(海外小児は含まれている)が国内臨床研究(第 5 回未承認薬検討会議の資料より、日本で確認されている 4 例のうち 2 例は 15 歳以上だが、他は幼児とあり、3 例が国内臨床研究に含まれていることから、国内臨床研究には小児が含まれていると推測された)は参考資料として提示されていた。(なお、イデュルスルファーゼ(ムコ多糖症 型)には日本人 4 例が臨床試験に含まれている。審査報告書には年齢が伏せてあるが、第 10 回未承認使用問題検討会議の会議録や資料などより、小児年齢のものが含まれているものと推測された)(図 4)

これらからは、ウルトラオーファン薬以外のオーファン薬では、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薬には及ばず、国内成人臨床試験が実施されている比率はウルトラオーファン薬には遠く及ばず低かった。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、国内成人臨床試験が実施されていることが比較的多く、海外小児臨床試験及び海外成人臨床試験はほとんど実施されていないが、いずれにも国内参考資料は添付されていた。

一方で、ウルトラオーファン薬では、むしろ国内小児の含まれる臨床試験が実施されている比率が高く、併せて国内成人臨床試験が実施されている比率が高かった。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。

このような、いわばウルトラオーファン薬以外のオーファン薬で国内小児の含まれる臨床試験が実施されている比率がウルトラオーファン薬程には高くなく、しかも国内小児以外での臨床試験が実施されているということでもなく、国内小児の含まれる臨床試験が実施されていないものでは参考資料に頼るような印象を受ける理由までは、今回分析していない。

次項(3)に記しているが、ウルトラオーファン薬の承認は未承認薬使用問題検討会議後に多かった。同検討会議では複数の先天代謝異常症(酵素補充療法)が取扱われており、そのため、ウルトラオーファン薬では国内小児の含まれる臨床試験の実施率が高く、それがない場合にも、検討会議で審議を受けるためのエビデンスを示すという意味合いから、海外小児臨床試験や海外成人臨床試験が評価資料として載せられ、もちろん国内臨床研究も参考資料として載せられたものと思われる。

(3) 国内で承認された小児領域ウルトラオーファン薬以外のオーファン薬、ウルトラオーファン薬の何らかの検討会議の関与の比率

C. 研究結果の冒頭にも示したが、日本の希少疾病用医薬品に対する施策の系譜としては、その指定¹⁾、その後、抗がん剤併用療法検討会議・平成 16 年(2004 年)～平成 17 年(2005 年)、未承認薬使用問題検討会議・平成 17 年(2005 年)～平成 21 年(2009 年)、小児薬物療法検討会議平成 18 年(2006 年)～平成 21 年(2009 年)、医療上の必要性の高い適応外薬未承認薬検討会議平成 22 年(2010 年)～等が挙げられる。

国内で承認された小児領域ウルトラオーファン薬以外のオーファン薬、ウルトラオーファン薬につ

いて、これら国の施策の検討会議等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薬については、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。(図5)

承認品目数から見ると、山は3つと考えられ、真ん中の2つ目は未承認薬使用問題検討会議、小児薬物療法検討会議後、3つ目は医療上の必要性の高い適応外薬未承認薬検討会議である。はじめの山は2001年頃であり、考えられる理由としては、オーファン薬と適応外使用という関連性から類推すると、いわゆる適応外通知(平成11年1999年、適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについてが発出された数年後)²⁾ということが挙げられるかもしれない。

筆者は一昨年度・昨年度と、別の厚生労働科学研究費補助金による研究(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(H24-難治等(難)-一般-017))³⁾で、「いわゆる小児希少疾病の治療薬も含めた、未承認薬や適応外薬の系統的な問題解決に向けて、その端緒となったのは、厚生労働省主導の抗がん剤併用療法検討会議(2004~2005年)であった。その後、未承認薬等使用問題検討会議(2005~2009年)に繋がり、そこで、本研究班の主たる守備範囲となるであろう先天代謝異常症治療薬である、フェニル酪酸ナトリウム(尿素サイクル異常症)、システイン(シスチン蓄積症)、ベタイン(ホモシスチン尿症)、酵素補充療法ではラロニダーゼ(ムコ多糖症型)、ガルスルファーゼ(ムコ多糖症型)、アルグルコシダーゼアルファ(ポンペ病)などが検討され、結果、多くは薬事法上の承認が取得された。未承認薬等使用問題検討会議と同時期に、小児薬物療法検討会議(2006~2009年)も存在したが、おそらくは、先天代謝異常症に対する治療薬は、未承認薬等使用問題検討会議で議論されていたために、小児薬物療法検討会議で検討されるものはなかった。」、さらに、「医学上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議では、これまでに全2回の要望が公募された。1回目

募集(2009年6月18日~8月17日)で総数は374件、このうち、小児に関する未承認薬が11件(因みに適応外薬は18件)とされた。³⁾ 具体的には、安息香酸ナトリウム・フェニル酢酸ナトリウム配合剤(尿素サイクル異常症疾患における急性発作時の血中アンモニア濃度の低下)、カルグルミック(N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症)、メルカプタンシステアミン(シスチノーシス(シスチン蓄積症))、ニチシノン(チロシン血症型)、フェニル酢酸ナトリウム(尿素サイクル異常症)、ベタイン(ホモシスチン尿症)、パンクレアチン(嚢胞線維症患者の喀痰排泄促進作用及び呼吸機能の改善)、カナキヌマブ(クリオピリン関連周期熱症候群(家族性関連蕁麻疹症及びMuckle-Wells症候群)患者の炎症症状の軽減)、カフェインクエン酸塩(早産児無呼吸発作の短期治療)、ドルナーゼアルファ(嚢胞線維症患者の喀痰排泄促進作用及び呼吸機能の改善)、リロナセプト(クリオリピン関連周期熱症候群)となるが、11件のうち実に5件が先天代謝異常症関連であった。5件はいずれも製薬企業に開発要請を行った、あるいは、開発の意思の申し出のあった製薬企業が見つかったことがわかった。(2012年8月31日)」と報告している。

特に患者数が少ないオーファン薬等の臨床開発をする際には、少数の被験者であっても、エビデンス構築のために要求されるデータの質・量はもちろんのことであるが、それ以前に、大きな枠組みとして、複数の国の施策である検討会議が、進みにくいであろう領域の医薬品等開発に役立っていると考えられた。

(4) 小児希少難病のうち先天代謝異常症の開発事例について

(3)で、特に患者数が少ないオーファン薬等の臨床開発では、国の施策である検討会議が後押ししていること、また、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」研究を紹介した。後者では、2012年4月からの厚生労働班研究で、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)と、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。⁴⁾ なお、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って、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を目指している。また、MC-Bank は専門医と患者会が共同で登録シートを作成しているため、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。患者登録リスト(レジストリー)の方法、さらに疾患毎の患者会情報が載っており、それぞれの疾患の患者会の web 情報を得ることもできる。

先天代謝異常症では、欧米とのドラッグラグが深刻であったからこそ、専門学会(担当医集団)が関与し、患者会を巻き込むことで、治療薬の臨床開発が進み、ドラッグラグ解消に結びついたと聞いている。事例として、未承認薬使用問題検討会議で審議されたガルスルファーゼ(ムコ多糖症 型)(2004 年)とイデュルスルファーゼ(ムコ多糖症 型)(2005 年)が挙げられる。当時の検討会議のワーキンググループ検討結果報告書には、前者には「疾患が重篤である上に投与対象症例数が極めて少ないことにより、欧米での臨床試験データをもって承認申請を認め、審査期間中に国内治験データの間接報告を求める、あるいは製造販売後調査などで国内情報を収集する等の柔軟な対応を検討すべきである。患者数が少ないために、コンパッションエートユース的に(我が国においては、学会等が研究班を組織してこれを受け皿として治療研究を行うことなど)使用している症例のデータを活用することも考慮してはいかかが」⁵⁾、後者には「これまで有効な治療法のなかったムコ多糖症 型の諸症状

を改善し、さらに進行も抑制すると考えられる唯一の治療法である。重篤な過敏反応に対する注意を払う必要があるものの、造血幹細胞移植に比してはるかに安全性の高い治療法といえる。また、今回米国で承認された治験データには日本人患者4名が含まれており、同薬剤の開発に貢献していることも特記すべきことである。日本人患者を含む欧米での臨床試験データをもって承認申請を認め、承認後は長期にわたる製造販売後調査などで可能な限り国内情報を収集することが望ましいと考える。疾患は重篤であるだけでなく、早期の治療開始が予後を大きく左右する可能性があるため、迅速な審査による早期の承認を期待する」と記されている。⁶⁾

このような検討会議活動も、MC-Bank 構築に繋がったものと考えられる。

MC-Bank や JaSMIn のレジストリーを用いた治験は今のところないが、計画中のある先天代謝異常症に対する医師主導治験では、これらレジストリーからのリクルートも考えていると聞いている。レジストリー作成とそれを利用することは、今後のオーファン薬の開発のために参考になるであろう。

2. Gaucher disease: A strategic collaborative approach from EMA and FDA

平成 26 年(2014 年)5 月 14 日 EMA から、Gaucher disease: A strategic collaborative approach from EMA and FDA が通知された。⁷⁾ (原文を資料 1 として後に提示する)

この通知の内容を以下に訳す。

要旨

ゴーシェ病の治療法は同時に複数製品で開発を行うことが難しい。この協力的アプローチの目的は、EMA と FDA の合意を早くスムーズに進めることにある。

特に、2 つの補完的アプローチが議論される。

1. 効果の外挿とモデリングに基づくアプローチ
2. 個々の品目の安全性と有効性を評価するための複数の群、複数の企業による開発

この協力的アプローチの文書は、Paediatric Investigation Plans (PIPs) や Pediatric Study Plans (PSPs) に使われることにもなる。EU と米国での違いのために、特に成人から小児への有効性の外挿について、米国承認のために追加試験が要求されることもある、とある。

1. 背景情報

1.1. 疾患の特徴と治療への反応

・ゴーシェ病の患者数は EU で 10,000 人当たり 0.6 人である。これは EU で 23,000 人に相当し、オーファン指定の 10,000 人当たり 5 人未満に当たる。米国ではゴーシェ病 型が 20,000 人、これも米国でのオーファン指定に当たる。(米国では 200,000 人未満)

・歴史的にゴーシェ病は 3 型に分類され、主に神経症状の有無で分けられる。

型: 非神経型。(最多)

型: 急性、乳児神経型、通常乳児期に死亡

型: 慢性、神経型。型は 8%、型は 22%

・ゴーシェ病の病態は成人と小児で変わらない。しかしながら、臨床像は特に成長率や骨疾患で成人と小児で違う。(症状や重症度)

・幼少で症状が出始めれば予後がよくないというように、症状のはじまりが重症度にも関係する。小児期の症状の重症度は残存酵素のレベルによる。

・現在の小児での治療

酵素補充療法 (ERT) が標準治療である。基質を減少させる治療 (SRT) も EU とカナダ (米国では承認されていない) では ERT を受けられない成人には承認されている。

ERT が 型、型には実施されるが、他の治療はまだ実施されていない。

ERT の有効性が明らかであるため、ERT のプラセボ対照試験は倫理的にも考えられない。

ERT の用量には議論の余地があり、個人差もある。ゴーシェ病のこどもは専門機関で治療を受けているため、欧州中や国際的な臨床試験にはアクセスし易いと思われる。

1.2. アンメットニーズ

・型や型のように神経症状の絡む小児患者には、高いアンメットニーズがある。加えて成長率や骨、肺症状でもアンメットニーズがある。

・これまですべての小児年齢で臨床試験が実施されてきたということではない。

・発達しつつある年齢に適する剤形 (例えば経口 SRT 製品) がすべての小児年齢で考えられる必要もある。特に小児には 2 週毎の ERT の注射が痛いこともあるし、総じて治療が負担になる。

1.3. 非臨床モデル

・2011 年ゴーシェ病動物モデルは Farfel-Becker らにより示されたが、動物モデルの多くで表現型は似なかった。

・それ故、小児の薬物開発を支持する動物ゴーシェ病モデルの選択は、小児研究で評価されるエンドポイントに基づくべきであるし、薬物活性のファーマコダイナミックマーカーを開発する必要がある。

・ERT では、ケースにより、幼若動物毒性試験をすべきであるし、小児が FIH 試験に入ることになるのであれば、幼若動物毒性試験は成人の毒性試験に変わり行われるであろう。

・低分子の場合にはケースにより、幼若動物毒性試験が必要になる。これは小児適応の含まれる場合の幼若動物試験の必要性という EMA のガイドラインと ICH M3(R2)に記載されている。低分子の評価は ERT のそれより複雑である。

1.4. 長期の臨床への影響

・患者レジストリーも長期の安全性と有効性のモニタリングのため重要である。製品毎のレジストリーができれば、すべてのステークホルダーの負担が減り、製品による比較分析も必要ない。EMA と FDA では、成長率や骨疾患のようなキーとなる小児指標の収集のデータベースの拡張である、International Collaborative Gaucher Group (ICGC) Gaucher Registry の使用を勧めている。

・血液や/か内臓の評価指標は標準化されており、小児の臨床試験でもよく使われている。

- ・他の成長や発達の変化、骨疾患、肺機能、神経症状、等の長期指標は一様に測定できない。
- ・前向き試験の長期フォローアップは、小児患者の長期治療効果を表す必要がある。

2. 戦略的協力的小児アプローチ

考えとしては、すべての小児年齢のゴーシェ病型、型の未治療の小児患者の有効性と安全性が示されるものであるとされる。選択基準、年齢、評価項目(2 次的長期有効性評価項目を含む)や最小の試験期間も含まれている必要がある。

複数の群、複数の企業が開発するという概念は魅力的なものであると理解されている。しかしながら、戦略の目的は個々の申請への同意を促進するばかりでなく、限られた時間で Rare disease の複数の医薬品を開発する実施可能性に取り組むということでもある。

2.1. 小児ゴーシェ病の有効性の外挿の使用

EMA と FDA は、外挿のラショナルな倫理的な理由や、効果、患者の負担軽減のために試験のターゲットとなるグループの不必要な試験を避け、また最も必要はところの試験にリソースを使えるように考えている。外挿試験は、新しく出た製品の評価には必要のあるところばかりではないかもしれない。小児ゴーシェ病の外挿概念の発展には、使用できるデータ(in vitro、臨床前、臨床)をシステムティックに併せることとモデリングとシミュレーションアプローチを使うことであろう。疾患が同様、治療への反応性が同様の場合の外挿については、EMA からコンセプトペーパーが出ている。

FDA の定義によれば、有効性の部分的な外挿は、完全な外挿例が一つ以上あれば使えるかもしれないとしている。小児の部分的な外挿のエビデンスには、単群の試験から対照群の設定された試験、時に PK/PD 試験のみ等、種々考えられる。

ERT より得られた経験(企業データ、公表文献)によると、ゴーシェ病 型では、成人から小児への効果の外挿に内臓や血液の評価項目が使える。同じような製品の効果の外挿は、製造承認を目的とす

る時にはかなり複雑である。しかしながら、同じメカニズムの製品のデータは最適な臨床開発のデザイン情報としては、製品の質、工程、免疫原性や PK が違って、有用である。

ゴーシェ病の治療効果(特に 2 年を超える長期)の次のような特徴は成人から小児への外挿に沿うものでもない。

- ・成長率
- ・思春期のはじまりと成長
- ・骨疾患からの回避
- ・肺機能の予防
- ・長期効果の維持

このようなゴーシェ病の治療効果は、小児試験でも評価されるべきである。これらは、RMP や市販後に実施されることもあるが、戦略計画に含まれないこともある。ゴーシェ病治療の安全性は成人から小児に外挿されない。

2.2. 小児ゴーシェ病の複数の群、複数の企業試験で考えること

Rare disease のいくつかの、表 1 のような複数の企業、複数のアームの同時開発の実施可能性が考えられる。このような完全な試験は、それぞれの新しい製品の有効性と安全性を示すことができるために、科学的、倫理的なものであるべきである。

被験者数を減らすことは、単群の対照群を置いたひとつ以上の製品と、別の群の比較ができれば、被験者数も減らせる。

ゴーシェ病の小児年齢の骨や肺症状を検査し確認するような評価項目が少なく、結果として、今も血液検査で評価されている。骨や肺症状のバイオマーカーがまだ使用されているが、有効性のサロゲートな評価項目が確認できるような、外挿可能な潜在的に必要な臨床バイオマーカーが開発されることが促される。

表 1. 多施設、多群、多企業共同二重盲検ランダム化比較試験非劣性試験
(〔試験項目〕-ゴーシェ病に対する戦略的協力的小児アプローチ)

〔試験デザイン〕

- ・ゴーシェ病 型、 型の小児患者では、イミグルセラゼと比較した製品 A、B、C の有効性と安全性を評価する、二重盲検、コントロールされた、ランダム化、多施設、多群、多企業非劣性試験
- ・多アームの場合、それぞれの群には同数の被験者、例えば 1:1:1:1、2 アームの場合 2:1(新しい製品:イミグルセラゼ)でもよい。
- ・型や年齢で中央管理、ランダム化、層別解析
- ・中央管理、独立、盲検化された放射線画像評価
- ・中央管理、独立、盲検化されたバイオマーカー
- ・中央管理、独立のデータ管理と監査

〔主な被験者〕

- ・イミグルセラゼに対する新しい製品の非劣性評価

〔対象母集団とサブセットの定義〕

- ・ 型、 型の男児、女児小児患者、出生時から 18 歳

〔小児患者被験者数(例えば年齢、性別、重篤度)〕

- ・パワー80%、有意水準片側 2.5%(型)で主要評価項目の非劣性が言える数
- ・非劣性マージンは注意して選択する。(EMA ガイドライン参照)これは、倫理的な理由でプラセボ設定がないとたいてい感度は評価できないため重要である。試験開始前に当局に相談することを強く勧める。
- ・必要な被験者数は主要評価項目の想定される変動による。計画時の最も重要な情報はデータと/か参考文献による支持であらう。

〔主な選択基準〕

- ・酵素解析で グルコシダーゼ欠損が確認されたゴーシェ病の臨床診断
- ・ゴーシェ病 型、 型
- ・ゴーシェ病の遺伝子型判定
- ・出生時から 18 歳未満

〔主な除外基準〕

- ・ 型の臨床症状/急性神経疾患
- ・過去に抗体にアレルギーやアナフィラキシー反応が ERT に失敗している。

〔試験参加期間〕

- ・主要評価項目を評価するため2年間治療できること
- ・主要評価項目・副次評価項目の有効性評価と安全性評価のための長期モニタリング。これは少なくとも3年間、本当は5年間が推奨される。

〔用量・治療レジメン、投与経路〕

- ・ERT 製品:決められた用量
- ・SRT 製品:決められた用量
- ・他の治療:決められた用量

〔対照〕

- ・イミグルセラゼ 60iu/kg。成長も加味し、6か月毎に体重で調整する。

〔主要評価項目の評価時期〕

- ・未治療患者では開始前と2年後の血液検査の正常化

〔副次評価項目の評価時期〕

- ・開始前、1、2、3、5年後の身長、体重とBMIのZスコアによる成長率
- ・思春期がはじまった年齢(タンナー 度)と開始前と6か月毎のタンナー(タンナー 度と 度の間)
- ・開始前と6か月毎の血小板数
- ・開始前、1、2、3、5年後の肝臓と脾臓の大きさ(US/CT/MRIで測定)
- ・開始前と6か月毎の骨症状(痛みの程度と時間、骨折)
- ・開始前、1、2、3、5年後の肺機能検査による肺機能評価

・安全性と忍容性(インフュージョンリアクションを含む)

・それぞれの ERT 製品の抗体(3 か月間は 2 週間毎の投与時、その後は何か症状が認められた時)

(生物統計学的事項)

・主要解析の主要評価はそれぞれ CI 95%の非劣性試験(EMA ガイドライン参照)

・データ固定後、多企業の主要解析は治療が盲検となるよう独立の統計学者が実施することを勧める。

・すべての統計解析は SAP に詳細があるとおり、前もって規定されているべきである。

・欠測は感度分析に影響する。特に非劣性試験の場合には、複数の方法で実施され、結果は比較され、きちんと議論されなければならない。(EMA ガイドライン参照)

(最小の痛みとストレスの測定)

・すべての静脈注射時に局所麻酔が推奨される。

(外部独立データ安全性モニタリングボード)

・必要である。

・無効での早期中止。

(延期)

・あり得る。

(完了日)

・成人の承認から 2 年を超えない。

拘束力を持たない事項/推奨

申請者は以下を考慮し議論すべきである。

・地域による層別ランダム化(分析)の必要性

・例えば肺疾患や骨疾患のサロゲートマーカーや骨密度測定が骨髄負荷のような外挿バイオマーカーの評価を含める必要性

・遺伝子型-表現型の関係の相違のあるものを評価する/暴露するために、開発プログラムに PGx アプローチを含めること

3. 一般的ガイドラインと参考文献

省略。

日本では 1998 年、イミグルセラゼ(ERT)は承認された。そして、まさに最近(2015 年 2 月 20 日)国内初の経口ゴーシェ病治療薬である、グルコシルセラミド合成酵素を阻害し、グルコシルセラミドの蓄積を抑制する薬(SRT)が医薬品第一部会で了承されたということである。

時間的なことを考慮すると、このグルコシルセラミドの蓄積を抑制する薬(SRT)の開発過程とゴーシェ病に関する EMA と FDA の通知の作成過程とはほぼ一致すると推測されるものの、まだ本通知に則った、新たなゴーシェ病に対する治療法が開発が行われたという確かな形跡はない。

D. 考察

1. 患者数が特に少ない小児領域の希少疾病の特徴

昨年度 EMA のオーファン薬に対する考え方を調査した。⁸⁾ そこでは、出生時や小児期に症状の出るオーファン疾患もあるが、半数以上は成人で発症する(少なくない小児期に症状の出る疾患もあると解釈できる)、オーファン疾患の 80%は遺伝的なものであり、3~4%は出生時に、その他は変性や増殖の結果起こる、オーファン疾患の医学的科学的知見は欠如しているなどと記載されていた。

また、オーファン指定の基準として、日本では希少疾病は、国内の対象患者数 50,000 人未満としている。EMA では希少疾病を 10,000 人あたり 5 人以下としているが、多くは 100,000 人あたり 1 人未満であるとある。因みにこれは 100,000,000 人に 1,000 人未満に当たり、EU の人口を 130,000,000 人弱とすると、約 1,300 人未満に相当する計算であるので、EMA での希少疾病の多くも、実は今回、私たちが希少疾病の中でも患者数が特に少ない疾病用医薬品を(便宜的に)ウルトラオーファン薬と呼び、その対象患者数の目安を 1,000 人未満と考えている

ものと対象患者数的には大きな違いはないのかもしれない。対象患者数から見ても、EUのオーファン指定は私たちがウルトラオーファンと考える概念と近いところにあるようでもであると報告した。

本年度の調査で、小児領域のウルトラオーファン疾患以外のオーファン疾患は、多発性骨髄腫、小児固形腫瘍、小児急性白血病、てんかんの一部などであり、ウルトラオーファン疾患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、マスキングにより、先天代謝異常症の新たな病態もわかってきたこと等のために、そのようなこと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、総体として、レジストリー等、それら診断や治療法の開発に対しても、整備されてきている良い例と言えそうであるが、小児医療の現実には、それら整備途上、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。

先天性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。

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の特徴

EUでは2007年よりPaediatric Regulationが施行、小児領域の医薬品開発の促進が謳われている。EMAでは小児領域の医薬品開発のためにPIPsを計画しなければならない。⁹⁾ またPaediatric Regulationに先行して、米国でも、2002年にBest Pharmaceutical Children Act (BPCA)、2003年にPediatric Research Equity Act (PREA)が法制化されている。いずれも小児領域の医薬品開発を促進に関するもので、双方併せて、飴と鞭と表現されるが、2007年のFDA Amendment Act of 2007 (FDAAA)を経て、2012年よりFDA Safety and Innovation Act (FDA SIA)として継承されていることは昨年度報告した。¹⁰⁾

日本には直接、小児領域の医薬品開発のための法律は存在しないが、今回の調査で、ウルトラオーファン薬は小児領域の品目の多いことがわかった。そして、小児領域に限って言えば(今回小児領域のみ調査したため、)特に患者数が少ないオーファン薬等の臨床開発をする際には、少数の被験者であっても、エビデンス構築のために要求されるデータの質・量を確保することはもちろんである。

今回、オーファン薬、特にウルトラオーファン薬では、その開発について、大きな枠組みとして、複数の我が国の施策である検討会議が、進みにくいであろう医薬品等開発に役立っていると考えられた。

さらに、本研究を通じて、特に小児のウルトラオーファン薬の開発は、必要であるが現状はとても厳しいものであると言わざるを得ない状況にあることがわかった。なお、タンDEMマスキング対象の先天性代謝異常症のそれぞれの疾患の発症頻度はそれ程高くはないはずだが、総体で見た場合には、10,000人に1人以上の頻度であるとは言われている。治療法はそれぞれの疾患で異なる訳だから、先天性代謝異常症のそれぞれの治療法はウルトラオーファン薬に該当すると言える。

ウルトラオーファン疾患であるゴーシェ病に対する治療法開発に関しては、開発のための通知が当局(EMA)側からおそらくはじめて出されたと思われる。総論はまさにそうだと感じるが、臨床現場に立ち返ると、この通知を踏まえながらも、ゴーシェ病を取り巻く臨床現場の状況をしっかり吟味し、少しでも患者や家族にとって、良いと思われる、即ち安全で有効な治療ができるような方向に進んでいくよう、慎重に臨んでいくことが大切、今はまだそういった状況であろうと感じる。実は、これはゴーシェ病に限らず、多くの小児領域のオーファン疾患にも同様に言えることであろうことも付け加えておく。

エビデンスの構築については、小児領域のウルトラオーファン薬の開発では、国内小児が含まれている臨床試験(国際共同治験含む)が実施されていることが多かったが、試験実施の症例数が少ない場合や試験が実施されていない場合にも、海外

小児や国内成人の含まれている臨床試験の結果が示されていた。また、国内小児の情報が参考資料として載せられていた。またすべてで、(一定期間、あるいは小児で)全例調査となっていた。

EMAのゴーシェ病の通知では、成人から小児への有効性の外挿の可能性があること(但し、米国承認のために、追加試験が要求されることもある。また安全性は外挿されない)、小児のゴーシェ病の外挿概念には使用できるデータ(in vitro、臨床前、臨床)をシステムティックに併せることでモデリングとシミュレーションアプローチを使うこと、ERTの有効性が明らかであるためにERTのプラセボ対照試験は倫理的に考えられないこと、痛みの観点から経口薬が良い場合があること、小児がはじめてのFIH試験に入ることになるのであれば幼若動物毒性試験を成人の毒性試験に代わり行うこと、ゴーシェ病のレジストリーの使用を推奨していること、不必要な試験を避けること、小児の部分的な外挿のエビデンスには単群の試験から対照群の設定された試験、特にPK/PD試験のみとされること、単群の対照群を置いたひとつ以上の製品と別の群の比較ができれば被験者数を減らせること、有効性のサロゲートな評価項目が確認できるような外挿可能な潜在的に必要な臨床バイオマーカーの開発を促進させること等、具体的なヒントが明示されている。このような考えは、ゴーシェ病に限らず、他の小児領域のウルトラオーファン薬の開発を考える際にも参考とできるであろう。

国内小児の含まれていた臨床試験のレベル云々ということも重要であるが、臨床試験を計画、実施するという姿勢、さらには、レジストリーが存在すれば、臨床試験への患者、患児のリクルートも少しは容易になるであろうし、疫学データとしての情報の利用も可能なことがあると思われる。また、ウルトラオーファン薬の開発では、サロゲートエンドポイントである、例えばバイオマーカーなどを評価(健康小児からの外挿など)する手法の開発も必要ではないか。

E. 結論

日本の希少疾病用医薬品等の開発については、平成5年(1993年)以降20年以上、米国でも30年以上にわたり、それら開発は永年、世界中で課題とされてきたことである。

希少疾病用医薬品・医療機器はもちろんだこと、その中でも患者数が特に少ない疾病に対する医薬品等の開発にあたり、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は絶対的に必要であり、国際的な課題である。2012年の厚生労働省審議会提言されているように、日本での方策を講じる必要もあろうし、3極の状況の違い等にも十分に配慮しながら考えていく必要があると思われる。

昨年度、EUではPaediatric Regulation下に小児用医薬品開発促進が図られる仕組みが機能していること、あるいはこのことはオーファン薬開発の話題でも度々触れられていたことから、オーファン薬等の開発には、さらに小児用医薬品開発促進の観点からも考察を重ねる必要があると報告した。

本年度の調査からは、特にウルトラオーファン薬での小児領域の比率が高いことがわかり、やはり、患者数が特に少ない希少疾病に対する医薬品の有効性・安全性評価と小児用医薬品開発促進の間には濃い関係性があるものと思われた。

患者数が特に少ない希少疾病用医薬品が小児領域のものであっても、エビデンス構築のための工夫 - 国内成人、海外小児のデータとの比較、外挿など。それらヒントは、EMAのゴーシェ病の通知として、D.考察で具体的なヒントとして記した - は可能である。承認までのデータ蓄積は十分なものとはならないかもしれないが、製造販売後にデータを増やすこと - 製造販売後に全症例の調査をしたり、治験とは違う対象の被験者を対象とした製造販売後臨床試験を行ったりすること - も可能であろう。

希少疾病であるがためにきちんと開発された治療法がないこともあるであろうし、治療法があったとしてもエビデンスが不十分な状態のままであるということも想像に難くない。そうであっても、患者に対する治療が引き続き行われていく状況もあるであろう

う。そうとならば、診療の中でのエビデンスの構築 - 例えばレジストリーシステムの構築はこのうちの有用な方法のひとつに当たると思われるが - についても常に頭に入れておく必要がある。

オーファン疾患、ウルトラオーファン疾患のための、安全で有効な治療法が臨床現場にきちんと還元できるような方策を講じる必要性は高い。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

(論文等)

なし。

(講演等)

Nao Tsuchida, Ethical Issues in Clinical Research Involving Children. 13th Nagasaki International Course on Research Ethics. May 9, 2014. Nagasaki, Japan. (長崎)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

(参考資料)

- 1) 「薬事法及び医薬品副作用被害救済・研究振興基金法の一部を改正する法律の施行について」(薬発第 725 号、平成 5 年 8 月 25 日)
- 2) 「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(研 4 号、医薬審第 104 号、平成 11 年 2 月 1 日)
- 3) 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業))「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」(H24-難治等(難)-一般-017)平成 24 年度・平成 25 年度研究報告書
- 4) 先天代謝異常症患者登録制度
<http://jasmin-mcbank.com/>
(2015 年 3 月 3 日アクセス)

- 5) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/10/dl/s1031-9b.pdf>

(2015 年 3 月 4 日アクセス)

- 6) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/10/dl/s1027-6d.pdf>

(2015 年 3 月 4 日アクセス)

- 7) Gaucher disease: A strategic collaborative approach from EMA and FDA

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2014/05/WC500166587.pdf

(2015 年 3 月 3 日アクセス)

- 8) http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/special_topics/general/general_content_000034.jsp&mid=WC0b01ac058002d4eb

(2015 年 3 月 3 日アクセス)

- 9) http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_en.pdf

(2015 年 3 月 3 日アクセス)

- 10) <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-112publ1144/pdf/PLAW-112publ1144.pdf>

(2015 年 3 月 3 日アクセス)