

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

総合研究報告書

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

本研究では、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、その臨床データパッケージ等の分析、諸外国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。そして、これらの結果を踏まえて、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取りまとめた。

これまでも、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、臨床試験のデザインや結果の評価において種々の工夫が施されてきた。今後、本ガイダンス文書も参考にしながら、個々の医薬品の置かれた状況も考慮した柔軟かつ適切な臨床開発が行われていくべきと考えられる。また、希少疾病用医薬品に係る制度的枠組み及びその運用においても、今後その開発をさらに促進するための対応と見直しが行われることが望まれる。

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、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に焦点を当て、その開発の推進を図るため、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、欧米との状況の比較、その開発促進のための制度的側面からの検討等を行い、これらの結果に基づき、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を目的とした。

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

2年間の研究において、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。これらを踏まえて、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した。

以下に、課題ごとの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

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。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

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・考え方について把握するため、EMAのwebsite情報の調査、EMAで開催されたEMA/FDA/MHLW-PMDA^{注)}希少疾病用医薬品ワークショップへの参加、その後EMAの希少疾病用医薬品等担当者との会合を通して、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. 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

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。

4. 希少疾病用医薬品の開発促進制度や指定状況等の国際比較

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。また、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等を基に、希少疾病用医薬品の指定・承認状況の国際比較を行った。

5. 希少疾病用医薬品の開発経験に関する企業調査

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を調査対象とし、希少疾病用医薬品の開発経験に関するアンケート調査を行った。さらに、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。

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～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。（ウルトラオーファンドラッグ36品目、ウルトラ以外のオーファンドラッグが74品目）

ウルトラオーファンドラッグについて、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。

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、国内無作為化比較試験の実施割合が極めて低く、また、無作為化比較試験が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、国内用量反応試験が実施された品目の割合がやや低く、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。この他、レトロスペクティブ調査（適応外使用症例報告収集）、使用実績調査をはじめとする種々の参考資料が用いられていた。

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. 欧州における希少疾病用医薬品の開発・承認の動向調査

欧州では、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おり、これには、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。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（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。

3. 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。特にウルトラオーファンドラッグについては、60%以上がその承認に国の何らかの検討会議（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）が関与していた。

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。MC-Bank は、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おり、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。

4. 希少疾病用医薬品の開発促進制度や指定状況等の国際比較

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、より長期間の先発権の保護、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）が挙げられる。（別表 1）

なお、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が、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。

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の指定品目リストに基づくと、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。また、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^{注)}。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。

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。

米国で希少疾病用医薬品の指定を受け、日本又は欧州でも指定を受けた品目はそれぞれ約 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品目はそれぞれ 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。

この他、日本及び欧州での希少疾病用医薬品の指定タイミングを把握する目的で、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。その結果、自国（地域）で希少疾病用医薬品に指定された時点で、計画中も含めて臨床試験に何らかの形で着手しているものの割合は、日欧でそれぞれ 79%、84%であった。同一品目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。

5. 希少疾病用医薬品の開発経験に関する企業調査

希少疾病用医薬品の開発経験に関するアンケート調査では、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については、臨床試験開始前であったものが 24.8%（26/105）であった一方で、第 相 12.4%（13）、承認申請前 18.1%（19）であった。日本で希少疾病用医薬品の指定を受けた時点では欧米で開発が先行していた医薬品が多くみられる一方で、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の指定を受け、製造販売承認に至った品目も存在した。また、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のうちどれに大きなメリットを感じたかという質問に対しては、優先審査及び長期の再審査期間（10 年）を挙げた回答が非常に多かった。

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。

以上の研究結果に基づき、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（別添）を作成した。

D．考察及び F．結論

本研究では、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、その臨床データパッケージ等の分析、諸外国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。そして、これらの結果を踏まえて、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取りまとめた。

これまでも、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、臨床試験のデザインや結果の評価において種々の工夫が施されてきた。今後、本ガイダンス文書も参考にしながら、個々の医薬品の置かれた状況も考慮した柔軟かつ適切な臨床開発が行われていくべきと考えられる。また、希少疾病用医薬品に係る制度的枠組み及びその運用においても、今後その開発をさらに促進するための対応と見直しが適時に行われることが望まれる。

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

【講演等】

1. 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

