

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

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

(H25-医薬-指定-012)

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 成川 衛

平成 26 ( 2014 ) 年 3 月

## 目次

・平成 25 年度 総括研究報告書  
成 川 衛

・平成 25 年度 分担研究報告書  
荒 戸 照 世  
土 田 尚

・研究成果の刊行に関する一覧表

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、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)。

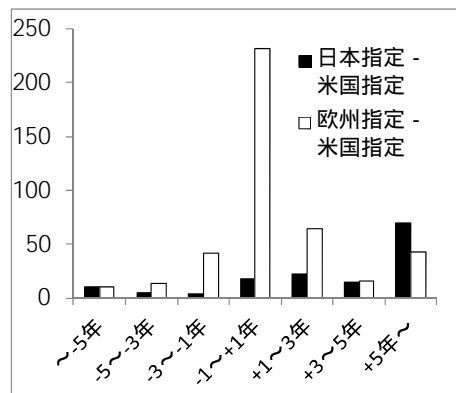


図 1-1 米国を基準とした日欧での希少疾病用医薬品の指定のラグ

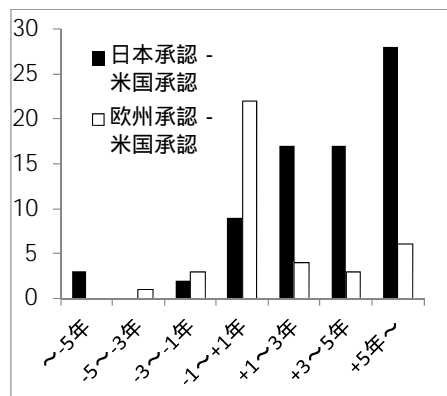


図 1-2 米国を基準とした日欧での希少疾病用医薬品の製造販売承認のラグ

(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。

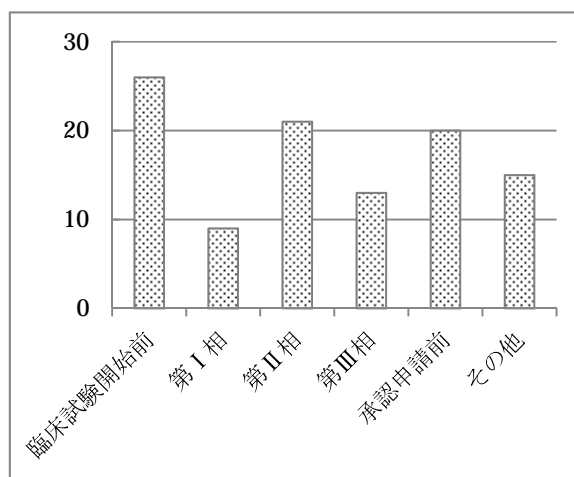


図 2 日本で希少疾病用医薬品指定を受けた時点での日本での開発状況

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。

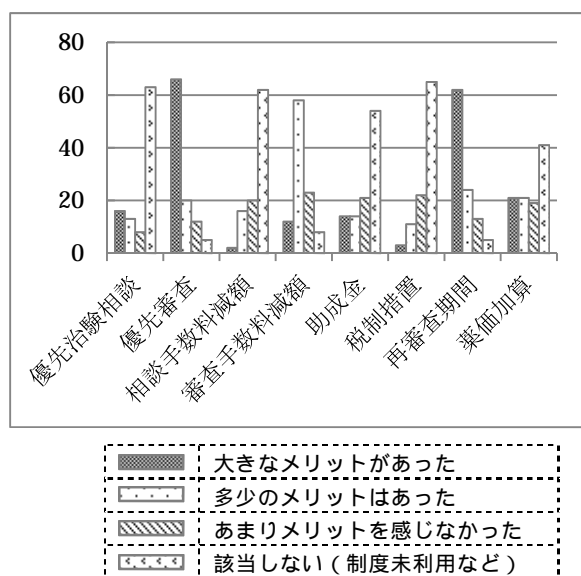


図3 希少疾病用医薬品の指定によるメリット

## 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



## 日米欧における希少疾病用医薬品の開発促進制度の概要

	日本	米国	EU
根拠法令 [ 施行年 ]	薬事法第 77 条の 2 施行規則第 250 条、251 条 [ 1993 年 ]	Orphan Drug Act 21 CFR Part 316 (Orphan Drugs) [ 1983 年 ]	Regulation (EC) No.141/2000 Regulation (EC) No.847/2000 [ 2000 年 ]
指定の条件	1. 国内の対象患者数 5 万人未満 かつ 2. その用途に関し特に優れた使用価値を有することとなる医薬品 (医療上の必要性が高く、開発の可能性がある)	1-1. 国内の対象患者数 20 万人未満 (ワクチン、診断薬、予防薬の場合は、国内の投与予想者数が 20 万人/年未満) あるいは 1-2. 当該医薬品の開発及び製造に要する費用の十分な回収ができない医薬品	1-1. 生命を脅かす又は慢性衰弱的な疾病の治療、予防又は診断を目的とするものであって、EU 内での対象患者数 10,000 人当たり 5 人以下 あるいは 1-2. 生命を脅かす、重度に衰弱的又は慢性で重篤な疾病の治療、予防又は診断を目的とするものであり、その開発に必要な費用の十分な回収ができない医薬品であって、当該疾病の治療、予防又は診断のための満足する方法がない、あるいは方法がある場合でも当該医薬品により著しい便益が提供される
市場独占期間	10 年 (通常の新薬は 8 年) [ 再審査期間として ]	7 年 (通常の新薬は 5 年)	10 年 (通常の新薬は 8 年 (データ保護) + 2 年 (市場保護))
経済的措置	<ul style="list-style-type: none"> <li>治験相談及び審査手数料の減額</li> <li>試験研究費への助成金交付</li> <li>試験研究費に対する税制措置</li> <li>薬価への加算 (市場性加算)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>審査手数料等の減額</li> <li>試験研究費への助成金交付</li> <li>試験研究費に対する税制措置</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>審査手数料等の免除 (中小企業に限る) 又は減額</li> <li>試験研究費への助成金交付</li> </ul>
その他優遇措置	<ul style="list-style-type: none"> <li>優先的な対面助言及び審査</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>プロトコル支援</li> <li>中央審査</li> </ul>

## 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、ブルモザイム（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）<sup>1)</sup>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）<sup>2)</sup>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なく、有効性が顕著な場合等には奏効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<sup>3)</sup>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](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](http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P200800038/78006900_22000AMY00004_Q100_1.pdf)



表1 患者数が特に少ない希少疾病用医薬品の品目概要

No.	承認年月	指定No.	販売名	一般名	概要	薬効分類 No.	疾病分類	新有効成分	本邦承認前 臨床試験	適応指定
1	2001.04	51	メファキン錠	塩酸メフロキシン	抗マラリア薬	641	感染症	○	-	-
2	2002.01	73	ロイスタデン注	クラドリン	ヘアリーセル白血病	429	血液・腫瘍性疾患	○	-	-
3	2002.01	130	シムレクト注射用	バシリキシマブ(遺伝子組換え)	腎移植後の急性拒絶反応の抑制(抗CD25モノクローナル抗体)	639	免疫性疾患・膠原病	○	-	-
4	2004.01	134	ファブラザイム点滴静注用	アガルシダーゼ ベータ(遺伝子組換え)	ファブリー病(β-ガラクトシダーゼA製剤)	395	先天代謝異常	○	-	○
5	2004.10	124	塩酸バンコマイシン点滴静注用	塩酸バンコマイシン	ペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP) [効能追加]	612	感染症	-	-	-
6	2005.04	116	アムノレイク錠	タミバロテン	急性前骨髄球性白血病(レチノイン酸製剤)	429	血液・腫瘍性疾患	○	-	-
7	2005.04	145	アクテムラ点滴静注用	トシリズマブ(遺伝子組換え)	キャスルマン病(抗ヒトIL-6レセプターモノクローナル抗体)	639	血液・腫瘍性疾患	○	-	-
8	2006.10	16	注射用アナクトC	乾燥濃縮人活性化プロテインC	電撃性紫斑病 [効能追加]	634	血液・腫瘍性疾患	-	-	-
9	2006.10	127	リブレガル点滴静注用	アガルシダーゼ アルファ(遺伝子組換え)	ファブリー病(α-ガラクトシダーゼA製剤)	395	先天代謝異常	○	-	○
10	2006.10	133	アウドラザイム点滴静注液	ラロニダーゼ(遺伝子組換え)	ムコ多糖症Ⅰ型(α-L-イズロニダーゼ製剤)	395	先天代謝異常	○	-	○
11	2007.01	156	レミケード点滴静注用	インフリキシマブ(遺伝子組換え)	ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎 [効能追加]	239	免疫性疾患・膠原病	-	-	○
12	2007.04	181	マイオザイム点滴静注用	アルグルコシダーゼアルファ(遺伝子組換え)	Ⅱ型糖原病(α-グルコシダーゼ製剤)	395	先天代謝異常	○	○	○
13	2007.10	188	アラノゾー静注用	ネララピン	T細胞急性リンパ性白血病他	422	血液・腫瘍性疾患	○	-	-
14	2007.10	194	エラブレース点滴静注液	イデュルスルファーゼ(遺伝子組換え)	ムコ多糖症Ⅱ型(イズロニダーゼ-2-スルファーゼ製剤)	395	先天代謝異常	○	○	○
15	2008.03	201	ナグラザイム点滴静注液	ガルスルファーゼ(遺伝子組換え)	ムコ多糖症Ⅵ型(N-アセチルガラクトサミン-4-スルファーゼ製剤)	395	先天代謝異常	○	○	○
16	2008.07	190	アクトネル錠、ベネット錠	リセドロン酸ナトリウム水和物	骨ページェット病 [効能追加]	399	その他	-	-	-
17	2008.07	202	ピオブテン顆粒	塩酸サブロブテリン	テラヒドロピオブテリン反応性高フェニルアラニン血症 [効能追加]	399	先天代謝異常	-	-	-
18	2009.01	198	タンダナカプセル	ニロチニブ塩酸塩水和物	イマチニブ抵抗性CML(チロシンキナーゼ阻害薬)	429	血液・腫瘍性疾患	○	-	-
19	2009.01	199	スプリセル錠	ダサチニブ水和物	イマチニブ抵抗性CML、Ph+ALL(チロシンキナーゼ阻害薬)	429	血液・腫瘍性疾患	○	○	-
20	2009.10	89	ベネフィクス静注用	ノナゴアルファ(遺伝子組換え)	血友病B(血液凝固第Ⅹ因子製剤)	634	血液・腫瘍性疾患	○	-	-
21	2010.01	218	献血ベロニール静注用	乾燥スルホ化人免疫グロブリン	チャーグ・ストラウス症候群、アレルギー性肉芽腫性血管炎 [効能追加]	634	免疫性疾患・膠原病	-	-	○
22	2010.04	220	ソリス点滴静注	エクリズマブ(遺伝子組換え)	発作性夜間ヘモグロビン尿症(ヒト化モノクローナル抗体)	639	血液・腫瘍性疾患	○	-	○
23	2011.07	228	ソリンザカプセル	ポリノスタット	皮膚T細胞性リンパ腫(ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤)	429	血液・腫瘍性疾患	○	○	-
24	2011.09	231	イラリス皮下注用	カナキヌマブ(遺伝子組換え)	クオロピリン関連周期性症候群(抗ヒトIL-1βモノクローナル抗体)	399	免疫性疾患・膠原病	○	○	-
25	2012.02	261	グリベック錠	イマチニブメシル酸塩	FIP1L1-PDGFRα陽性好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病 [効能追加]	429	血液・腫瘍性疾患	-	○	-
26	2012.03	242	プレーザベスカプセル	ミグルスタット	ニーマン・ピック病C型(グルコシルセラミド合成酵素阻害薬)	399	先天代謝異常	○	○	-
27	2012.03	244	ブルモザイム吸入液	ドルナーゼ アルファ(遺伝子組換え)	囊胞性線維症における肺機能改善(DNA分解酵素製剤)	229	その他	○	○	-
28	2012.05	260	サレドカプセル	サリドマイド	ろい性結節性紅斑 [効能追加]	623	感染症	-	○	-
29	2012.08	246	スーテントカプセル	スニチニブリンゴ酸塩	脳神経内分泌腫瘍 [効能追加]	429	血液・腫瘍性疾患	-	-	-
30	2012.09	216	ブフェニール錠、顆粒	フェニル酪酸ナトリウム	尿素サイクル異常症	399	先天代謝異常	○	○	-
31	2012.12	251	コレアシン錠	テトラベナジン	ハンチントン病に伴う舞踏運動	119	その他	○	○	○
32	2013.03	253	ノーモサンダ点滴静注	ヘミン	急性ポルフィリン症(ヘム-アルギニン製剤)	634	先天代謝異常	○	○	-
33	2013.03	277	メトレレプチン皮下注用	メトレレプチン(遺伝子組換え)	脂肪萎縮症	249	その他	○	-	-

表2 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

No.	販売名	一般名	国内許番資料 (留付枚数)	国内許番資料 (PCT数)	国内許番資料 (用量設定枚数)	国内試験参加 症例数	海外許番資料 (留付枚数)	海外許番資料 (PCT数)	海外許番資料 (用量設定枚数)	海外試験参加 症例数	国内参考資料	海外参考資料	米承認 日本とのDP相違	EU承認 日本とのDP相違	全例調査	市販後 臨床試験
1	メファキン錠	塩酸メフロキン	1	0	0	14	6	2	0	14252	○	-	資料なし	資料なし	-	-
2	ロイスタチン注	クラドリピン	2	0	1	19	2	0	1	115	-	-	同	異	-	-
3	シムレクト注射用	バシリキシマブ(遺伝子組換え)	2	0	0	31	5	2	3	817	-	○	同	同	-	○
4	ファブラザイム点滴静注用	アガルシダーゼ ベータ(遺伝子組換え)	1	0	0	13	3	1	1	73	-	-	同	異	○	○
5	塩酸バンコマイシン点滴静注用	塩酸バンコマイシン	2	0	0	6	0	0	0	0	○	○	資料なし	資料なし	-	-
6	アムノレイク錠	タミバロテン	1	0	0	19	0	0	0	0	○	-	-	-	○	-
7	アクテムラ点滴静注用	トシリズマブ(遺伝子組換え)	2	0	1	35	0	0	0	0	○	○	-	-	○	-
8	注射用アナクトC	乾燥濃縮人活性化プロテインC	1	0	0	2	0	0	0	0	○	-	-	-	○	-
9	リブレガル点滴静注用	アガルシダーゼ アルファ(遺伝子組換え)	2	0	0	11	6	0	1	51	-	-	-	同	○	-
10	アウドラザイム点滴静注液	ラロニダーゼ(遺伝子組換え)	1	0	0	1	5	2	0	75	-	-	同	同	○	-
11	レミケード点滴静注用	インフリキシマブ(遺伝子組換え)	4	0	1	25	0	0	0	0	○	○	-	-	○	-
12	マイオザイム点滴静注用	アルグルコシダーゼアルファ(遺伝子組換え)	0	0	0	0	8	0	1	54	○	○	同	異	○	-
13	アラノジー静注用	ネララビン	0	0	0	0	7	0	4	621	-	○	同	同	○	-
14	エラブレース点滴静注液	イデュルスルファーゼ(遺伝子組換え)	0	0	0	0	4	1	1	76	○	-	同	同	○	-
15	ナグラザイム点滴静注液	ガルスルファーゼ(遺伝子組換え)	0	0	0	0	8	1	1	57	○	-	同	同	○	-
16	アクトネル錠、ベネット錠	リセドリン酸ナトリウム水和物	1	0	0	12	2	1	1	222	-	○	同	資料なし	○	-
17	ピオブテン顆粒	塩酸サプロテリン	0	0	0	0	1	1	0	88	○	○	同	同	○	-
18	タシグナカプセル	ニロチニブ塩酸塩水和物	2	0	1	45	3	0	1	315	○	○	異	同	○	-
19	スプロセル	ダサチニブ水和物	1	0	1	54	7	1	2	1675	○	○	異	異	○	-
20	ベネフィクス静注用	ノナコグアルファ(遺伝子組換え)	1	0	0	3	2	0	0	63	○	○	資料なし	同	○	-
21	献血ベニロンI 静注用	乾燥スルホ化人免疫グロブリン	2	1	0	31	0	0	0	0	-	-	-	-	○	-
22	ソリス点滴静注	エクリズマブ(遺伝子組換え)	2	0	0	29	6	1	0	195	-	-	同	同	○	-
23	ソリンザカプセル	ポリノスタット	4	0	3	60	2	0	1	94	○	○	同	-	○	-
24	イラリス皮下注用	カナキヌマブ(遺伝子組換え)	1	0	0	19	3	1	0	174	-	-	同	同	○	-
25	グリベック錠	イマチニブメシル酸塩	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	異	異	-	-
26	ブレーザベスカプセル	ミグルスタット	1	0	0	1	1	1	0	40	○	○	-	同	○	-
27	ブルモザイム吸入液	ドルナーゼ アルファ(遺伝子組換え)	0	0	0	0	8	3	3	1575	○	-	資料なし	-	○	-
28	サレドカプセル	サリドマイド	0	0	0	0	0	0	0	0	○	○	-	-	○	-
29	スーデントカプセル	スニチニブリンゴ酸塩	1	0	0	12	1	1	0	171	○	○	同	同	-	-
30	ブフェニール錠、顆粒	フェニル酪酸ナトリウム	1	0	0	11	0	0	0	0	○	○	異	異	○	-
31	コレアジン錠	テトラベナジン	2	0	0	23	4	2	0	114	-	-	同	-	○	-
32	ノーモサング点滴静注	ヘミン	3	0	0	6	0	0	0	0	-	○	-	-	○	-
33	メトレプレチン皮下注用	メトレプレチン(遺伝子組換え)	1	0	0	4	0	0	0	0	○	-	-	-	○	-

(同:DP日本と同じ、異:DP異なる、-:未承認)

表3 抗悪性腫瘍薬及び酵素製剤における臨床試験

	抗悪性腫瘍薬	酵素製剤
全品目数	8	6
国内臨床試験添付品目数	6	3
海外臨床試験添付品目数	6	6
国内参考資料添付品目数	5	3
海外参考資料添付品目数	6	1
RCT添付品目数	2	5
国内用量設定試験添付品目数	4	0
海外用量設定試験添付品目数	5	5
継続投与試験添付品目数	0	6



図1 今回検討した「患者数が特に少ない希少疾病用医薬品」の薬効分類

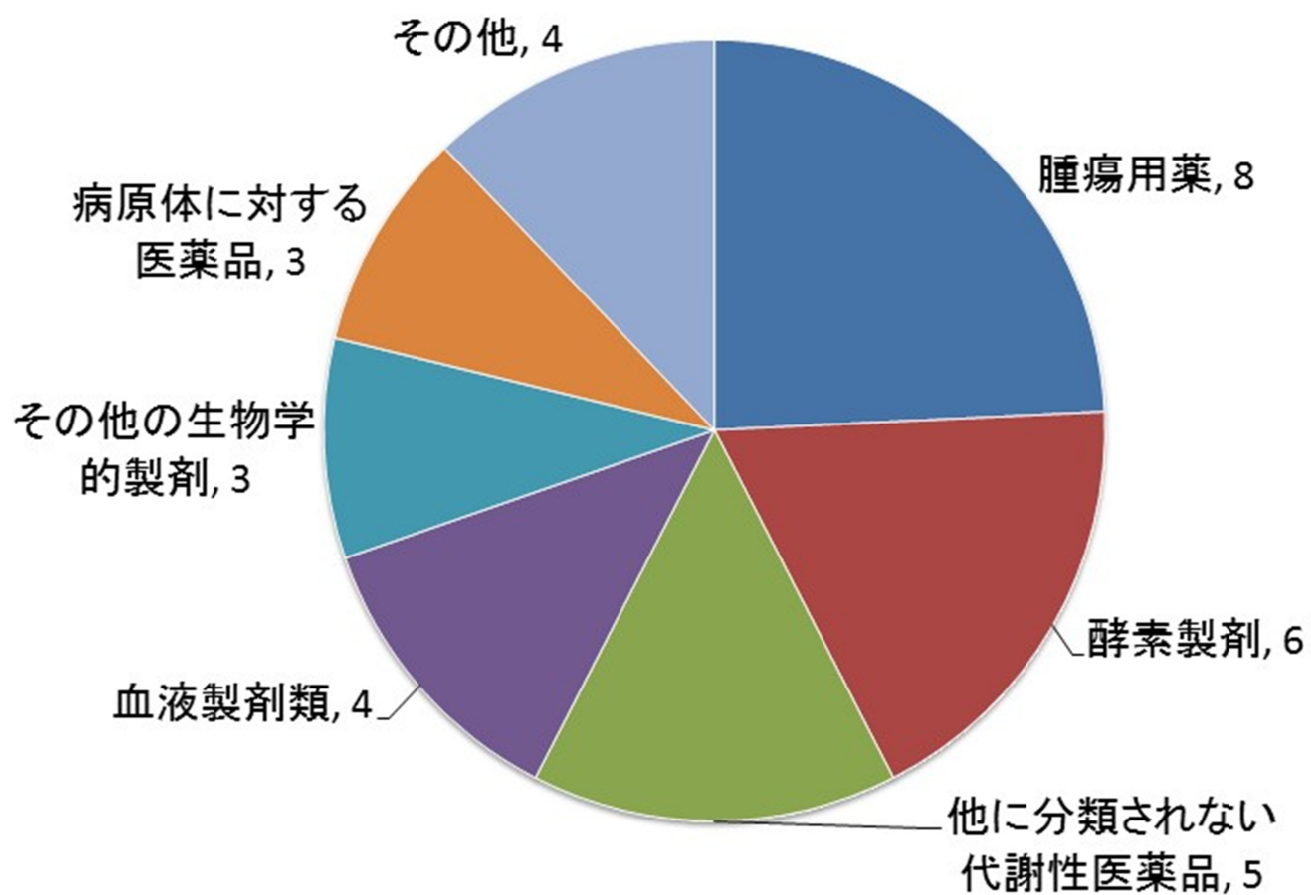


図2 「患者数が特に少ない希少疾病用医薬品」における  
国内外の臨床試験成績の添付状況

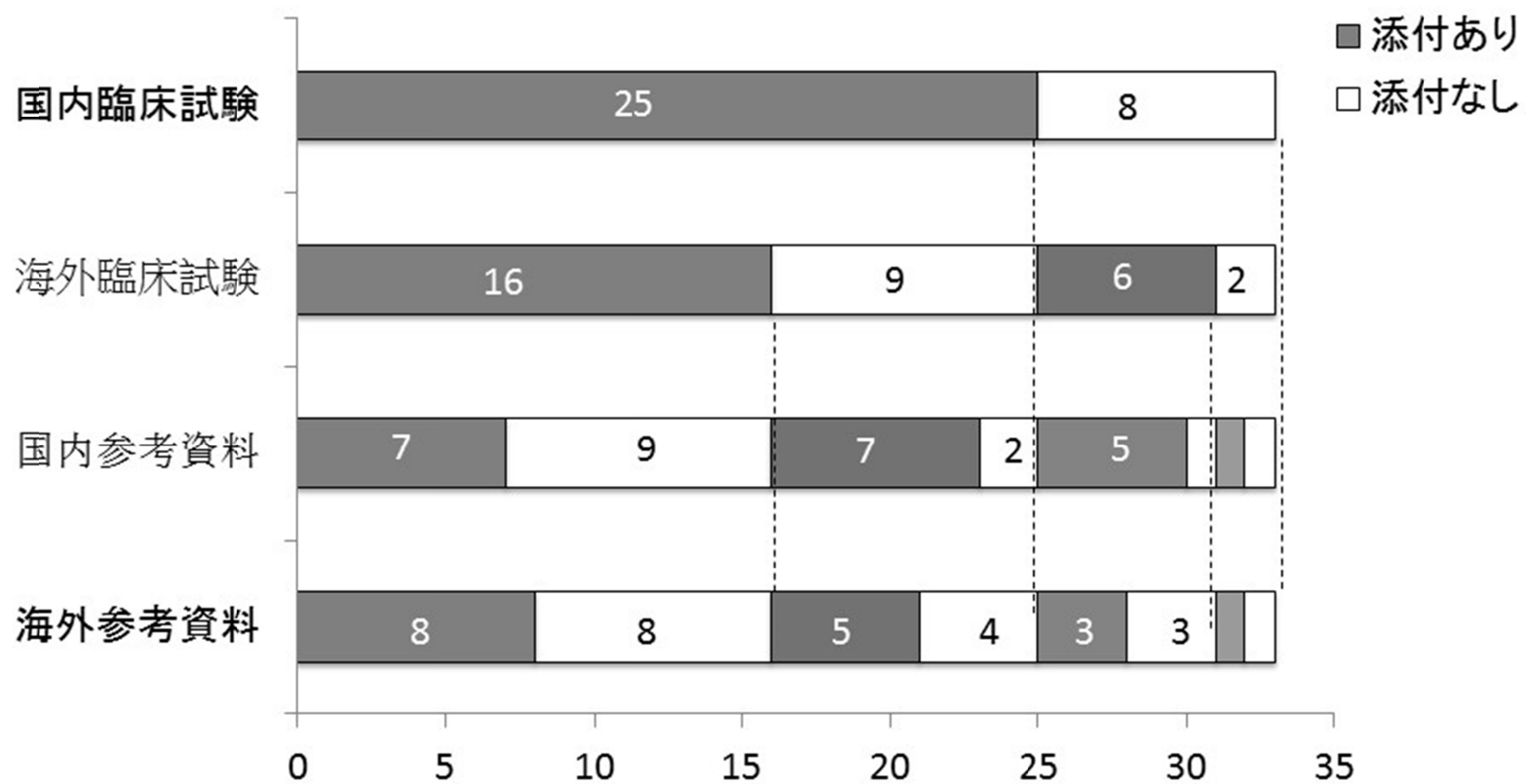


図3 評価資料として添付された臨床試験数

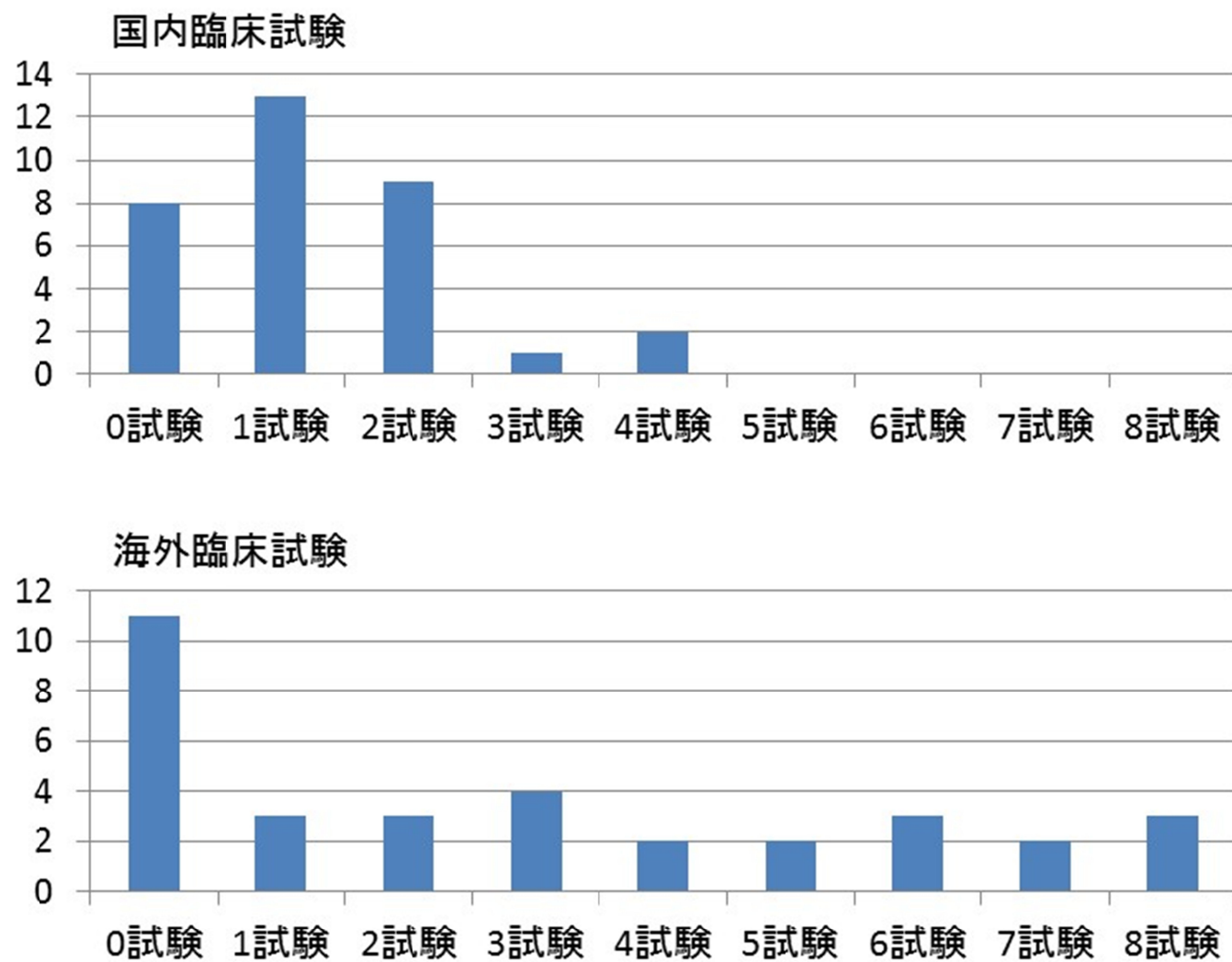


図4 添付されていた参考資料

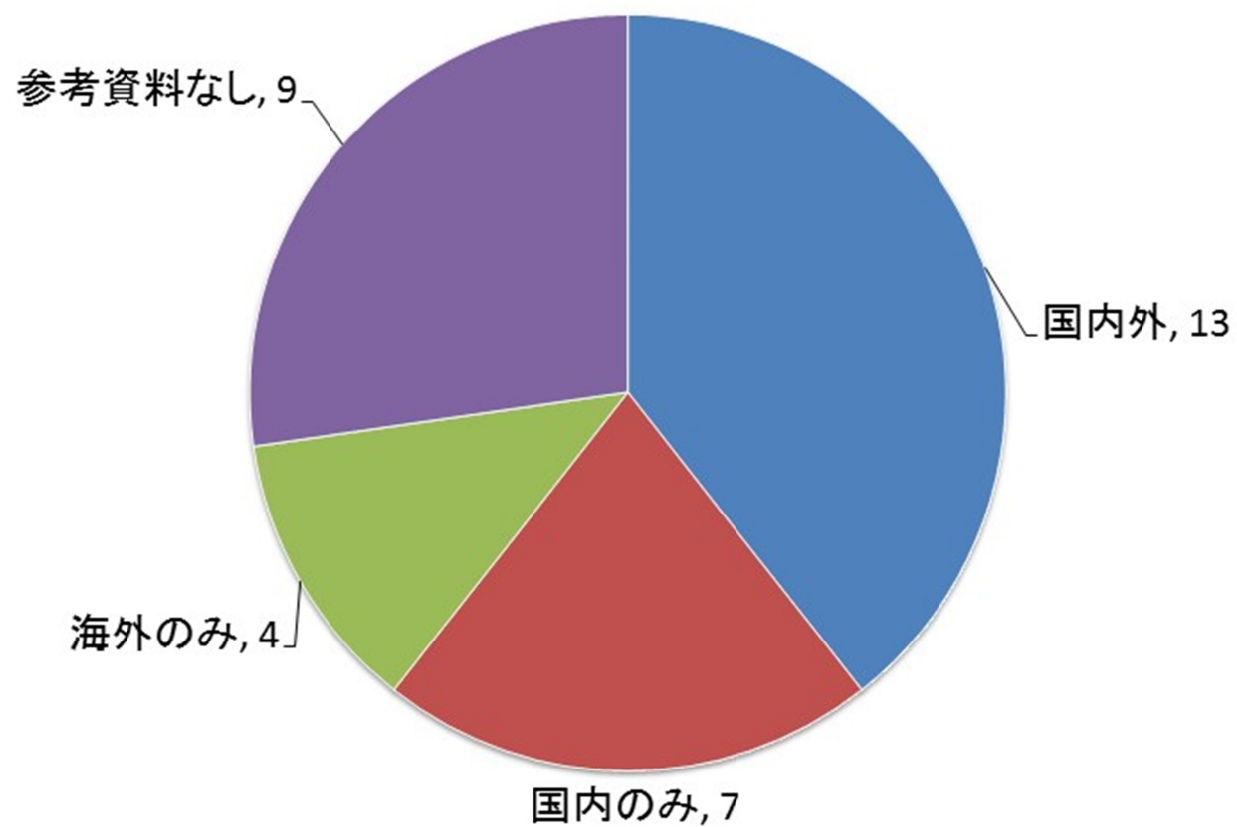


図5 「患者数が特に少ない希少疾病用医薬品」における  
無作為化比較試験(評価資料)の添付状況



添付された国内外の無作為化比較試験臨床試験数

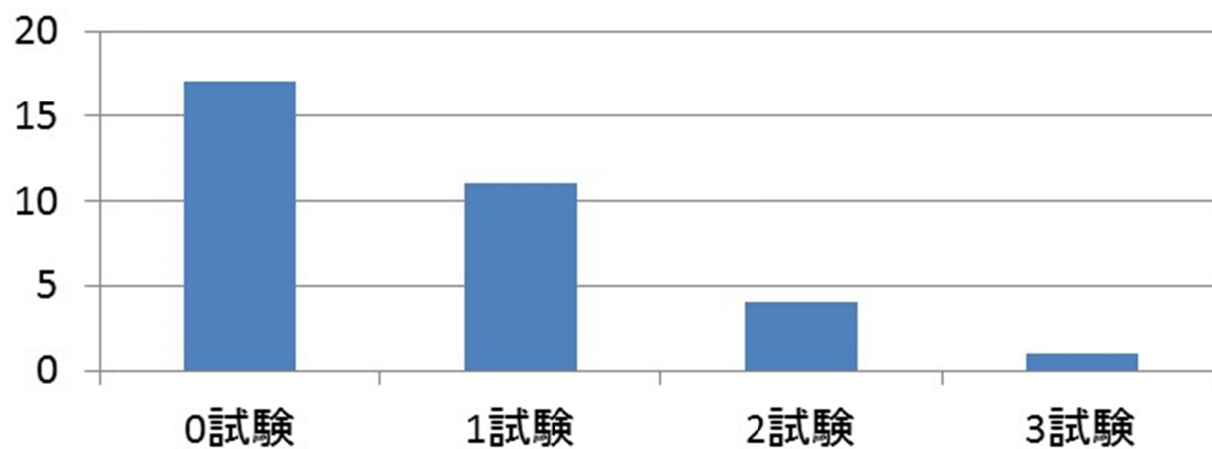


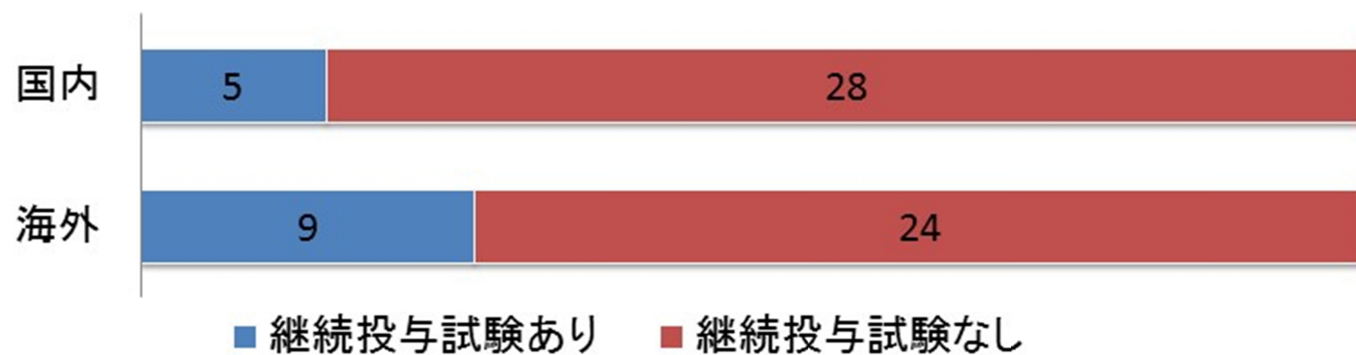
図6 「患者数が特に少ない希少疾病用医薬品」における  
継続投与試験の実施状況



■ 国内外で実施 ■ 国内のみで実施 ■ 海外のみで実施 ■ 実施せず

※国内外で用量設定試験が実施された4品目は、すべて抗悪性腫瘍薬

図7 「患者数が特に少ない希少疾病用医薬品」における  
用量設定試験の実施状況



厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)  
分担研究報告書

欧州の希少疾病用医薬品の開発・承認の動向調査  
(オーファン指定について考える)

研究分担者 土田 尚(国立成育医療研究センター病院総合診療部・医師)

研究要旨

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2012年の厚生労働省審議会で提言されている。そのために、日本とも医薬品規制調和を保つEUの規制当局であるEMAがどのような動向にあるのかを調査することは有用であると考えた。本年度はEMAのwebsiteで得られる情報を収集すること、さらに2014年3月10日(月)EMAで開催される第1回EMA/FDA/MHLW-PMDA希少疾病用医薬品ワークショップに参加し、情報収集・意見交換を中心として検討した。

EMAのwebsiteや第1回EMA/FDA/MHLW-PMDA希少疾病用医薬品ワークショップからは、3極ともに、いわゆるオーファン薬(希少疾病用医薬品)等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(ウルトラオーファン)ではなおさら)であり、相互協力していく必要のあることがわかった。EUのオーファン薬の指定は、10,000人あたり5人以下の、生命を脅かす、慢性衰弱性疾患である、あるいは、そういった疾患であって開発に必要とされる費用の十分な回収が見込めないものであること(これに対し日本では対象患者数が50,000人未満、医療上の必要性が高く、開発の可能性があること)が条件となり、インセンティブは、医薬品開発支援、市場独占期間10年(通常は8年、小児加算としてさらに2年延長される。日本は市場独占期間10年(通常は8年))や助成金(研究費)の授与などがあり、概ね、いずれも日本の状況と似ていた。この中で、3極がもっと協力していくための整備も別途可能であろう。

オーファン薬(特にウルトラオーファン)の開発を日本で進めるにあたり、日本とも医薬品規制調和を持つEUの規制当局であるEMAがどのような動向にあるのか調査することは有用であった。

日本での方策については、EMAとの状況の違い、日本特有の事項などにも十分留意し、考えていく必要があると思われた。一点、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り、このことはオーファン薬開発の話題として、複数のEMA担当者が触れていた。オーファン薬等の開発には、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思われた。(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・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2012年の厚生労働省審議会で提言されて

いる。そのために、日本とも医薬品規制調和を保つ欧州連合(European Union: EU)の規制当局である欧州医薬品庁(European Medicines Agency: EMA)がどのような動向にあるのかを調査することは意義深い。



## B. 研究方法

本年度はEMAのwebsiteで得られる情報を収集、さらにEMAで開催される希少疾病用医薬品ワークショップに参加し、情報収集・意見交換をすることを中心に検討した。

EMA websiteは、2013年9月に改組されたEMA Human Medicines Research and Development Support DivisionのProduct Development Scientific Support Department長であるJordi Llinares先生から予め御指示いただいたEMAのwebsiteを検索した。<sup>1)</sup>

また、2014年3月10日(月)EMAで開催される第1回EMA/FDA(United States Food and Drug Administration: 米国の食品医薬品局)/MHLW(Ministry for Health, Labour and Welfare: 日本の厚生労働省)-PMDA(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: 日本の医薬品医療機器総合機構)希少疾病用医薬品ワークショップに参加、その後EMAの希少疾病用医薬品等担当者との会合を設定してもらい、情報収集・意見交換をした。<sup>2)</sup>

## C. 研究結果

### 1. EMAのwebsiteで得られる情報

#### (1) EMAの希少疾病用医薬品に対する考え方

冒頭には、EMAは希少疾病用医薬品(オーファン薬と言われている。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。希少疾病は、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ある。

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。

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される。(これに対し、通常の新薬は8年の市場独占期間となる)小児臨床試験計画Paediatric Investigation Plans: PIPs)に応じたものはさらに2年間追加され、計12年間の市場独占期間が付与される)助成金(研究費)の授与(EMAからではなく、欧州委員会(European Commission: EC)から授与される)がある。中小の製薬企業(micro, small and medium-sized enterprises: 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。

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。

また、希少疾病用医薬品開発はグローバルな案件であるため、FDAと協働し、日本のMHLWとも協力するとある。

希少疾病の概要については、

- ・10,000人あたり5人以下とするが、多くは100,000人あたり1人未満である
- ・希少疾病の数は5,000から8,000程で、人口の6~8%程を占める
- ・医学的文献として、1週間に5つ報告されるような類のものである
- ・出生時や小児期に症状の出る疾患もあるが、半数以上は成人で発症する
- ・希少疾病の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
- ・希少疾病の医学的科学的知見は欠如している。特に新しく提唱された症候群に関する文献は増えてきたが、それでも1,000未満である
- ・EUは2007~2013年にかけて、Seventh Framework Programme for Research and Technological Development (FP7)で希少疾病に関する研究を後押ししている

などと説明されている。

(2) micro, small and medium-sized enterprises: SMEs(中小企業)の存在

EMA website の 2013 年 11 月、European SME week- supporting a major driver of innovation からは、EMA には 1,200 以上の中小の製薬企業が登録しており、3,000 以上の品目を開発中であることがわかる。<sup>3)</sup> EU の SMEs は中央審査のうちの 11% の割合を占めるに過ぎないが、この割合には SMEs 発の医薬品等は含まず、企業の合併、買収やアウトライセンスという形で大企業に関係するものである。

SMEs は希少疾病用医薬品等の主たる開発者であるが、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。

SMEs は遺伝子治療、細胞治療や再生医療などの革新的医薬品等の主たる開発者でもある。注目すべきは、これまで SMEs が開発してきた先進医療の 4 分の 3 は EU で承認されていることである。

SMEs への資金の支援については、EU レベルで行われ、EC からの研究費助成と同様である。

新しく Horizon 2020 が FP7 を引き継ぐことに 2013 年 11 月 21 日に決まったとある。

Scientific Advice は SMEs に有用な方法であり、これを受けた場合に承認まで至るのは 90%、そうでない場合には 30% である。(つまり、Scientific Advice は受けた方がよい)しかも、とても早い段階での双方向性の相談が成功の鍵であるとしている。

結果的に、EU では過去 1 年間に 12 の新しいオーファン薬が承認され(2013 年は 11 品目、2012 年は 8 品目、2011 年は 4 品目であり、年々増加傾向にある)、その内訳は希少疾病用薬が 3 品目、多剤耐性結核が 3 品目、肺高血圧症が 2 品目であった。また、2010 年から 2012 年のオーファン薬の 61% は SMEs により開発されたということが見て取れる<sup>4)</sup>

EU では 2007 年より Paediatric Regulation が施行されており、小児領域の医薬品開発の促進が謳われている。詳細は他の資料に譲るが、欧米では小児領域の医薬品開発を促進するための法律が立法化されており、小児領域の医薬品開発の促進

のための具体的方策が存在する。前述したように、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。<sup>5, 6, 7)</sup> この Paediatric Regulation を推進するために、EMA は 2008 年、European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency (Enpr-EMA) を創設した。<sup>8)</sup> Enpr-EMA の説明に、小児用医薬品の開発には SMEs やアカデミアとの協力が必要である旨の記載があるが、これは最近加わった事項であって、以前には見られなかったものである。

なお、これも詳細は省くが、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、飴と鞭と表現されていることが多い。時限立法であったが、2007 年に FDA Amendment Act of 2007 (FDAAAA) として、この精神はさらに延長され、2012 年より FDA Safety and Innovation Act (FDA SIA) として継承されている。

## 2. 第 1 回 EMA/FDA/MHLW-PMDA 希少疾病用医薬品ワークショップ (Worldwide Orphan Medicinal Designation Workshop)

### (1) ワークショップの目的

ワークショップの目的は、希少疾病の治療のための新しい希少疾病用医薬品などの開発を促進するために情報を企業やアカデミアに提供することとある。

### (2) ワークショップの実際

実際のワークショップ出席者席次表からは、企業(と思われる団体)からの参加 106 名、アカデミア 6 名、規制当局(発表者を除く)17 名ということがわかり(筆者の所属する国立成育医療研究センターが企業に分類されていたことなど、所属組織の分類が必ずしも正しいとは限らないこと、欠席者も見られたことなどあるため、正確な数の把握ではないに

しても)、圧倒的にアカデミアより企業からの参加が多かった。

ワークショップは3部構成になっており、世界の(実際にはEU、米国と日本の3極)オーファン指定の枠組み、世界のオーファン指定によるインセンティブと助成金(研究費)獲得、3極との(模擬)コンサルテーションとなっていた。

### 3. EMA 希少疾病用医薬品等担当者との会合

#### (1) 会合の目的

前述したように、EMAのwebsiteから希少疾病用医薬品などの開発に対して、EMAがどのような動向にあるのか、ある程度知ることが可能ではある。しかしながら、実際、オーファン指定される場合に、より具体的な手順などを知ることはさらに意義があると考えられることから、EMA COMPの希少疾病用医薬品等担当者であるCOMPのScientific OfficerであるMariz Segundo先生にワークショップ後の2014年3月11日(火)、会合を設定してもらった。

予め担当者に質問事項をまとめお送りし、当日はその回答及び補足という形で会合が進められた。

#### (2) EUでのオーファン指定のスキーム

オーファン指定の申請時に必要とされる書類(必要なデータ、ページ数)はどの程度のものであるのか。EMAのwebsite上にオーファン指定を受けるための申請書様式がある。A. medical condition(患者の病態の説明。オーファン承認時の予定効能・効果含む)、B. 患者数、C. (開発にかかる)費用等、D. 他の治療法等、E. 開発段階等科学的な部分の説明が申請書のポイントとなる。

オーファン指定の申請時、重要とされるのはどのような点であるのか。ヒトでのデータは必要であるのか。で示したA~Eの科学的な説明部分が肝である。ヒトのデータは必ずしも必要とはしていないようだが、(特に欧州での)significant benefitは説明されなくてはならない。なお、significant benefitは、COMPでは、臨床的に必要なadvantageがあることが、患者のために大いに貢献できることと説明

されており、EMA担当者も強調していた。特殊な場合ではあるが、Case reportが根拠とされることもあるようである。

オーファン指定の申請時、患者数は関係するのか。分子標的薬のように、疾患の中でさらに患者を特定する必要がある時にはどのように考えるのか

EMA担当者からは、medical conditionの項で、special considerationとして、sub-setting(exclusive action)が説明された。(FDA担当者からの説明であったが、ワークショップで、疾患や病態がコモンであっても、当該医薬品の恩恵を受ける範囲が限られる場合を指す、orphan subsetという考え方が紹介された)

1ヶ月あたりのオーファン指定申請はどのくらいであるのか。EMAでは2013年の申請数は約200、そのうちpositive opinionが140弱であったことが示された。

オーファン指定とコンパッションエートユースの間に何か関係があるのか。EMA担当者はワークショップでも、compassionate use adviceについて、申請者は各国の規制当局に、それがcompassionate use programmesに適切なものであるかどうかアドバイスを受けるように、CHMPにリクエストするよう働きかけができる場合があることを説明しており、オーファン指定(EU単位)を受ける過程で、コンパッションエートユース(国単位)を考える場合も存在するようである。

#### (3) EUでのオーファン指定後の承認申請に向けた有効性・安全性評価

以下の6つの質問事項については、オーファン指定を受けた後の承認申請のためのものである。しかしながら、今回のワークショップは、当日配布された資料の標題がWorld Orphan Medicinal Designation Workshopであったことから容易に理解できるように、オーファン指定後の承認申請に向けた内容ではなかったことから、このあたりの詳しい検討は次年度の課題としたい。

患者数の多い、あるいはとても少ないという違いによって、承認申請のための必要事項に違いが生

じなのか medical condition にもよると説明していた。前述したとおり、オーファン指定に関して、EMA 担当者は special consideration (内容は sub-setting (exclusive action)、intersection (new entity)、particular treatment modality (exceptional) である) について言及しており、申請者には説明する余地があると思われる。

承認申請時、用量探索試験を含むランダム化試験が要求されるようなことはあるのか (基本的に) すべての品目にランダム化試験が要求されるということであった。

ヒストリカルコントロールデータを使って有効性を示すようなことはあるのか。マッチングが必要なケースはあるのか case by case ということであった。

オーファン指定許可前に、EU 内で臨床試験がなされていない場合があるのか 米国で得られたデータを使用することがあると説明を受けた。

もしよければ、グリベラは少数で承認されているが、この場合レトロスペクティブというよりエビデンスを作る必要があるであろうことから、ディビジョンメーカーリングプロセスについて、詳しく教えてほしい データはとても少ない。benefit と risk の判断に重きを置いたと説明を受けた。

もしよければ、EMA の Guido 長官が 2013 年 11 月日本で言及されたアダプティブライセンスコンセプトについて、教えてほしい 基本的な臨床試験の考え方と変わるものではないと説明を受けた。なお、Guido 長官の日本での資料には、adaptive licensing について、after initial license, number of treated patients experience is captured to contribute to real-world information とある。

## D. 考察

### 1. 希少疾病用医薬品に対する考え方

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 人未満であると考えられているが、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 人未満としているようである。EMA では希少疾病を

10,000 人あたり 5 人以下としているが、前述したように、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、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、実は筆者らがウルトラオーファン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筆者ら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あり、今回 EU のオーファン指定事情について調査したことには意味があった。

日本では、医療上の必要性として難病等、重篤な疾病を対象とするとともに、次のいずれかに該当するなど、特に医療上の必要性の高いものであること、a) 代替する適切な医薬品又は治療法がないこと、b) 既存の医薬品と比較して、著しく高い有効性又は安全性が期待されること、また開発の可能性として対象疾病に対して当該医薬品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なっている。このあたりは概ね EMA の記載と似る。<sup>8)</sup>

今回、EU と日本とで、オーファン指定に対する、基本的な考え方、スタンスにも大きく変わりがなかったことがわかった。これは大きな収穫であった。本年度は米国について、特に取り上げていないが、ワークショップでの経験からも、おそらく、オーファン指定について、3 極で大きく考え方が違うということはないと思われる。その中で、希少疾病用医薬品開発のために、3 極周辺も一層の協力を図ること、例えば、3 極の規制当局のみならず、患者団体や企業など、それぞれのステークホルダーがより密接な連携をとるよう努める姿勢などは重要であると思われる。

なお、インセンティブとして、日本では再審査期間の延長(最長 10 年まで。通常の新薬は 8 年の再審査期間)が付与される。ここまでは EMA と日本で大きな違いはないが、2007 年、EU での Paediatric Regulation により、新しい小児加算分、つまり、小児領域の医薬品開発のために PIPs に応じたものに

は、さらに2年間の市場独占期間が追加され、計12年間(細かく言えば、8年のデータプロテクション、2年の市場保護、さらにPIPsに応じた分の2年の市場保護)の市場独占期間が付与される点が違っている。<sup>5,6,7)</sup> 本報告書の別項で分担研究者荒戸が報告しているように、国内でも、いわゆるウルトラオーファン薬には、小児領域の品目が少なくないことから、いわゆるウルトラオーファン薬の中でも特に小児領域の品目に対しては、日本には小児領域の医薬品開発のための法律等が存在しないことから、ここ(広く言えば、小児領域の医薬品開発促進そのもの)に焦点を当てた何らかの対応の手当ての有無について、議論されてよいのではないかと考えられる。

他のインセンティブとしては、日本でも、支援措置として、助成金交付、指導・助言(優先対面助言制度 治験実施計画の相談や承認申請資料の相談等)、税制措置、優先審査、再審査期間の延長10年(市場独占期間。通常の新薬は8年)などがあり、大枠はEMAの記載と似る。

## 2. 希少疾病用医薬品等とSMEsとの関係

日本でも希少疾病用医薬品等の開発は中小製薬企業が中心となることが多い。このあたりはEMAの状況と似ている。

EMA担当者からは、EUではもともとオーファン制度が日本よりもやわらかいのではないかということ聞いた。つまり、EMAでのオーファン指定の場合、非臨床データのみでもよく、significant efficacyかどうか丁寧に説明できているかどうか重要とされているようである。この点については、EMA担当者とSMEs担当者との双方で理解できるまで、何度でもやり取りをすと聞いた。個人的には、日本ではsignificant efficacyがヒトで説明されている必要があるのではないかと、ここがEUと日本との重要な違いのひとつではないかと思われる。

また、website上はそのように記載されていないし、今回参加したワークショップの目的には、希少疾病用医薬品等の開発を促進するために情報を企業やアカデミアに提供すること、企業とアカデミアと

を併列して記載してあるのであるが、EUでは希少疾病用医薬品等の開発も含めて、いわゆる薬事の絡んだ医薬品等の開発をアカデミアが行うことは規制当局側ではあまり想定していないような話も耳にした。実際のワークショップの席次表からは、正確な数の把握ではないにしても、圧倒的にアカデミアより企業からの参加が多かったと言えそうである。印象の域を超えないが、希少疾病用医薬品等の開発にアカデミアが一定の割合以上に絡んでいると想像される日本との大きな違いではないだろうか。アカデミアにも開発能力があるということ、この部分は、日本でも今後も大切にされていくべきであろう。

さらに、EMAのEnpr-EMAのページには、以前にはなかった、小児用医薬品等の開発にはSMEsとの協力が欠かせない旨の記載が最近追加されており、オーファン薬と小児用医薬品とは密接に関係し、その開発にはSMEsが担い手のひとつとして期待されていることがわかった。実際のワークショップでも、複数のEMA担当者がPIPsについても言及していた。実際にはPIPsも、小児用医薬品開発計画を義務化して提出させることと、提出した場合にはインセンティブを付けることがセットになっており、オーファン薬の特に小児領域の医薬品開発のためには、何らかそれを進めていくための特別な方策等を考えていく必要があるのではないかと思われる。

## 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)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で通知されている。<sup>9)</sup> 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。

一方で、EUでは、Regulation (EC) No 141/2000とRegulation (EC) No 847/2000に記されている。<sup>10, 11, 12)</sup>

いずれも、10年以上も前(日本では20年以上も前となる。参考までに米国では、昨年30周年であったという)の通知や規則である。このように、希少

疾病用医薬品等の開発は永年、世界中で課題とされてきたことではあるが、今回、第1回の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、いまだに、あるいは今だからこそ、3極でも同時に開発に対して意欲を持っていることが推察できた。希少疾病用医薬品・医療機器はもちろんこと、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る。これは国際的な課題と言え、3極(のそれぞれのステークホルダー)がもっと協力していくべきことはあるであろう。2012年の厚生労働省審議会で提言されているように、日本での方策を講じる必要もあるが、これらについては、3極の種々の細かい状況の違いなどにも十分に留意し、開発の主たる担い手であるSMEsや特に日本ではアカデミアとの強固な協力を基本として、考えていく必要があると思われた。

但し、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つつあることから、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思われた。

今回、日本とも医薬品規制調和を保つEUの規制当局であるEMAが、希少疾病用医薬品等開発に対して、どのような動向にあるのかを調査することは、日本の現状を打開するための方策を考えるにあたり、有用であった。

F. 健康危険情報  
なし。

G. 研究発表  
(論文等)  
なし。

(講演等)

Nao Tsuchida. New Paediatric Clinical Trials Network in Japan. (Paediatric Research Network based on the Children's Hospitals in Japan recently launched.) The 5<sup>th</sup> Annual Workshop on the European Network of Paediatric Research at the EMA (Enpr-EMA). June 26-27, 2013. London, United Kingdom (英国 ロンドン 欧州医薬品庁)

Nao Tsuchida. Ethical Issues in Clinical Research Involving Children. 12<sup>th</sup> Nagasaki International Course on Research Ethics. July 7-9, 2013. Nagasaki, Japan. (長崎)

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし。

(参考資料)

- 1) [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special\\_topics/general/general\\_content\\_000034.jsp&mid=WC0b01ac058002d4eb](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000034.jsp&mid=WC0b01ac058002d4eb)
- 2) [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2013/12/news\\_detail\\_001997.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/12/news_detail_001997.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)
- 3) [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2013/11/news\\_detail\\_001965.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/11/news_detail_001965.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)
- 4) [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2014/02/news\\_detail\\_002033.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/02/news_detail_002033.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)
- 5) [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg\\_2006\\_1901/reg\\_2006\\_1901\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_en.pdf)
- 6) 土田 尚 小児領域の臨床試験と医薬品開発を促進するための海外の取り組み 日本小児アレルギー学会誌 2009;23:83-90.
- 7) [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/partners\\_and\\_networks/general/general\\_content\\_000303.jsp&mid=WC0b01ac05801df74a](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/partners_and_networks/general/general_content_000303.jsp&mid=WC0b01ac05801df74a)
- 8) 医薬品製造販売指針 2012、一般社団法人レギュラトリーサイエンス学会、じほう

- 9) 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)
- 10) [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000552.jsp&mid=WC0b01ac058061ecb7](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000552.jsp&mid=WC0b01ac058061ecb7)
- 11) [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg\\_2000\\_141/reg\\_2000\\_141\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2000_141/reg_2000_141_en.pdf)
- 12) <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:103:0005:0008:EN:PDF>  
(website については、いずれも、2014 年 3 月 18 日アクセス)

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍 該当なし

雑誌 該当なし