HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	患者数が特に少ない希少疾病用医薬品の開発における臨床有効性・安全性の評価及び非臨床薬効薬理の評価についての研究
Author(s)	前田, 浩次郎
Description	配架番号：2407
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13028号
Issue Date	2018-03-22
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k13028
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/70315
Type	doctoral thesis
File Information	Kojiro_Maeda.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文

患者数が特に少ない希少疾病用医薬品の開発における
臨床有効性・安全性の評価及び非臨床薬効薬理の評価についての研究

Studies of clinical efficacy and safety evaluation and
pharmacology evaluation in development of ultra-orphan drugs

2018 年 3 月

北海道大学

前田 浩次郎
Kojiro Maeda

学位論文

患者数が特に少ない希少疾病用医薬品の開発における
臨床有効性・安全性の評価及び非臨床薬効薬理の評価についての研究

Studies of clinical efficacy and safety evaluation and pharmacology evaluation in development of ultra-orphan drugs

2018 年 3 月

北海道大学

前田 浩次郎
Kojiro Maeda

目次

発表文献目録および学会発表目録 2頁
緒言 4頁
略語表 7頁

第1章　臨床分野

1.1　緒言 8頁
1.2　研究方法 10頁
1.3　結果 12頁
1.3.1　検討した品目の背景 12頁
1.3.2　臨床データパッケージ 13頁
1.3.3　試験デザイン 29頁
1.3.4　ガイダンス案 35頁
1.4　考察 41頁

第2章　非臨床分野

2.1　緒言 46頁
2.2　研究方法 48頁
2.3　結果 49頁
2.3.1　薬効薬理試験の構成 49頁
2.3.2　薬効評価の方法 51頁
2.4　考察 57頁

総括および結論 60頁

謝辞 63頁

引用文献 64頁

発表論文目録および学会発表表

本研究の一部は以下の論文に発表した。
前田浩次郎、金子真之、成川衛、荒戸照世
Point of Consider: Efficacy and Safety Evaluation in Clinical Development of Ultra-Orphan Drugs
Orphanet Journal of Rare Diseases (2017)

本研究の一部は以下の学会に発表した。
1. 荒戸照世、前田浩次郎、金子真之、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、平成 26 年 9 月 5 日～6 日　東京

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開発のポイントについて
第 35 回日本臨床薬理学会学術総会、平成 26 年 12 月 5 日～7 日　愛媛

3. 前田浩次郎、金子真之、成川衛、荒戸照世
ウルトラオーファンドラッグにおける臨床開発のポイントとは ～ウルトラオーファンドラッグ以外の希少疾病用薬品との比較から～
第 5 回レギュラトリーサイエンス学会学術大会、平成 27 年 9 月 5 日～6 日　東京

4. 前田浩次郎、金子真之、成川衛、荒戸照世
ウルトラオーファンドラッグにおける臨床試験デザインのポイントとは
第 36 回日本臨床薬理学会学術総会、平成 27 年 12 月 9 日～11 日　東京

5. 前田浩次郎、金子真之、成川衛、荒戸照世
ウルトラオーファンドラッグ開発促進に向けた臨床試験のポイントについて
日本薬学会第 136 年会、平成 28 年 3 月 26 日～29 日　横浜

6. 前田浩次郎、荒戸照世
ウルトラオーファンドラッグにおける臨床開発のポイントとは～ウルトラオーファンドラッグ以外の希少疾病用薬品との比較から～
第 1 回日本臨床薬理学会北海道・東北地方会、平成 29 年 7 月 15 日　北海道

緒言

近年、医学の進歩に伴い、これまで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が進んできている。これにより、これまでほとんど治療法がなかった希少疾患に対して、新たな治療が可能となる状況も生まれている。さらに、多くの製薬企業ではこれまで患者数が多い生活習慣病などの疾患領域を開発のターゲットとしてきたが、最近では unmet medical needs の高い希少疾患へと開発がシフトしてきているものの [1,2]、希少疾病全体から見ればそれらはまだ一部に過ぎない。

オーファンドラッグの指定を受ける対象となる要件*は、米国では患者数が 20 万人以下、つまり 1500 人に 1 人である [3]。欧州では人口 1 万人あたり 5 人以下(＝2000 人に 1 人)と規定しているが [4]、実際には 10 万人あたり 1 人未満であることが多いとある [5]。一方、日本では患者数を 5 万人未満の疾患を対象としており [6]、これは 2600 人に 1 人に該当する。また、厚生労働省では患者数が 1000 人未満の疾病に対する医薬品をウルトラオーファンドラッグとしており [7]、希少疾病関係患者団体によって「ウルトラオーファンドラッグ開発支援と我が国の創薬・難病対策に関する要望」[8] が提出されるなど、特に患者数が少ない疾患領域での unmet medical needs が高まっている。欧州や米国ではオーファンドラッグ開発振興のための施策 [3,4] を行い、欧州や米国ではオーファンドラッグに指定された品目が年々増加している [9-12]。同様に、日本でも厚生労働省や医薬品医療機器総合機構（PMDA）などが連携してオーファンドラッグ開発のためにさまざまな開発振興事業を実施*し [13] オーファンドラッグに指定された品目も増えているが、米国や欧州と比較するといまだ少ない状況 [14] にある。

さらに、開発振興のために European Medicines Agency (EMA)では 2006 年に臨床試験デザインを中心としたオーファンドラッグの開発ガイドライン [15] が作成され、評価項目や対照群の選択、試験デザインについての考え方が述示されている。また、Food and Drug Administration (FDA)では 2015 年にオーファンドラッグ開発のための非臨床・臨床試験に関する基本的な考え方を示したガイダンス案 [16] が作成されている。しかしながら、日本ではまだそれらに相当するガイドラインは無い。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」では「患者数が特に少ない希少疾病ではレギュラトリーサイエンス研究を推進し、少数の被験者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」と記載されて

おり[17]、希少疾病医薬品の開発推進のためにはガイドライン／ガイダンスの作成が重要であると言える。

そこで、本研究では第１章で患者数が特に少ない希少疾病用医薬品（ウルトラオーファンドラッグ）の開発に際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の留意事項の検討等を行い、ウルトラオーファンドラッグの開発促進を図るためのガイダンス作成に繋げることを目的とした。

また、希少疾病は病態の解明が進んでいないことが多く、一般的な医薬品のように薬効を評価する上で用いられるモデル動物が存在しない場合が想定される。そのため薬効を評価する上でも工夫が求められる。そこで第２章では、ウルトラオーファンドラッグの薬効薬理試験においてモデル動物が存在しない場合の薬効評価の方法や工夫された薬効評価法について調査検討を行った。

＊オーファンドラッグの指定要件及び開発支援措置

オーファンドラッグ

先天性遺伝疾患や各種の難病など希少な疾患に対する医薬品であり、医薬品医療機器等法第 2 条で定義された「医薬品」または「医療機器」のうち、同法第 77 条の 2 に基づき、厚生労働大臣より個別に「希少疾病用医薬品」または「希少疾病用医療機器」の指定を受けたものである。

指定を受けるための要件

(1)対象患者数	・日本での対象患者数が 5 万人未満。
(2)医療上の必要性	・難病などの重篤な疾病が対象。
	・医療上の必要性が高い。
	・代替する適切な医薬品や治療方法がない。
	・既存の医薬品と比較して、著しく高い有効性、安全性が期待される。
(3)開発の可能性	・対象疾病に対して使用することに理論的根拠がある。
	・開発に係る計画が妥当であると認められる。

開発振興支援措置

(1)助成金の交付	・医薬基盤研究所を通じた助成金の受け取りができる。
(2)指導・助言	・PMDA からの指導、助言を受けることができる。
	・PMDA との優先対面助言制度。
	・治験相談手数料の減額。
(3)租税措置	・試験研究費総額の 12%を税額控除。
(4)優先審査	・他の医薬品等より優先して承認審査がなされる。
	・承認審査に係る手数料が減額。
(5)再審査期間の延長	・再審査期間が最長 10 年間に延長。

略語表

本文中および図中で使用した略語は以下のとおりである。

・ALP: Alkaline phosphatase
・CTH: Ceramide trihexoside
・CRN: Creatinine
・DPD: Deoxypyridinoline
・EMA: European Medicines Agency
・FDA: Food and Drug Administration
・GL-3: Globotriaosy lceramide
・IL-2: Interleukin-2
・LDH: Lactate dehydrogenase
・PDC: Patient derived cell
・PDX: Patient derived xenograft
・PD-1: Programmed cell death 1
・PD-L1: Programmed cell death ligand 1
・PMDA(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency):独立行政法人医薬品医療機器総合機構
・RCT (Randomized Controlled Trial):無作為化比較試験
・SOD1: Superoxide dismutase 1
・αGAL: α-Galactosidase

第 1 章　臨床分野

1.1 緒言

これまで、医薬品の開発は生活習慣病領域のような多くの患者を対象とした疾患を中心に進められてきたが、希少疾病をターゲットとする薬剤の開発へと変化しつつある[1,2]。これに伴い希少疾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ものの、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希少疾病における unmet medical needs は依然として高い。しかし、オーファンドラッグ開発では疾患の希少性から十分な被験者を収集することは困難であり、被験者組み入れのためのコストも大きい。そのため一般的な医薬品では、第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験と段階を経て試験が実施されるが、オーファンドラッグでは各段階において一般的な医薬品の臨床試験の試験デザインや評価方法を適用することが困難であり、さらに一般的な医薬品に比べ市場規模も小さいことから開発がなかなか進まない状況にある。

このような中、EMA では、2006 年にオーファンドラッグの開発振興を目的としたガイドラインが作成されている。このガイドラインでは「希少疾病用医薬品や小児適用の場合、多くは一般的に受け入れられる規則やガイダンスに従った無作為化比較試験を基に承認申請されており、それが不可能な場合に限り原則から外れる方法を考慮すべき」と前置きした上で、検討すべき項目としてエンドポイントや対照群の選択、試験デザイン段階で考慮すべき事項（例えば、ランダム化の方法、n-of-1 trial などの試験デザイン）を紹介している[15]。また、FDA でも同様にガイダンス案が 2016 年に作成されている。このガイダンス案は EMA のガイドラインに比べ考え方を中心とした内容であり、オーファンドラッグ開発のための基本的な考え方として「Natural history studies」の重要性や評価項目の設定、有効性や安全性のエビデンス確保のために必要なことなどについて記載されている[16]。日本では、PMDA の審査員向けの文書である「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」において、オーファンドラッグの審査の考え方が極めて簡単に述べられている。すなわち、通常の医薬品では、結果の信頼性を担保するために「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」が、「特に、希少疾病用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、その臨床意義を踏まえ、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事項の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」という記載があり[18]、患者数が限られた状況においては、考慮すべき事項があることが読み取れる。また、日本製薬工業協会医薬品評価委員会データサイエンス部会では患者数が少ない臨床試験に関する薬効評価の考え方を整理し、評価変数、比較対照、エビデンスの質と量、情報の示し方の 4 点を考慮することで効率の良い開発・試験が実施できる可能性があること、さらに、柔軟な開発・試験を実施するためにはガイドラインを作成する必要があることを提示しているが[19]、希少疾患を対象としたガイドラインは日本では未だ作成されてはいない。

オーファンドラッグよりも unmet medical needs の高いウルトラオーファンドラッグはオーファンドラッグに比べ患者数が特に少ないこと等から、臨床データパッケージをオーファンドラッグよりもより慎重かつ柔軟に考える必要があり、また個々の臨床試験の実施にあたっては、試験のデザイン、実施、解析、評価の各段階において様々な工夫が求められる。

そこで、本研究では、このような背景からウルトラオーファンドラッグの臨床開発に際し、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の留意事項を検討するために、ウルトラオーファンドラッグの臨床データパッケージをウルトラオーファン以外のオーファンドラッグと比較し、ウルトラオーファンドラッグの開発推進を図るためのガイドラインの作成に繋げることを目的とした。

1.2 研究方法

2001 年 1 月から 2014 年 12 月までに承認された希少疾病用医薬品の審査報告書を PMDA のホームページから入手し、これを基に臨床試験内容等について調査した。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。また、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 23 年 4 月 23 日付薬食審査発 0428 第 6 号)に基づき申請がなされた品目については、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書」の内容も併せて検討した。

調査内容

審査報告書及び申請資料概要に記載された以下の事項について調査を行った。

(1)品目の背景

・日本標準商品分類番号からの薬効分類番号による薬効の分類
・海外承認されているか否か
・新有効成分含有医薬品か否か

(2)資料構成

・ 国内外の評価資料及び参考資料の添付の有無
・ 無作為化比較試験(RCT)、用量反応試験、継続投与・長期投与試験の実施の有無及び内容について
・ 臨床試験で検討された用量設定の方法について
・ 製造販売後調査／製造販売後臨床試験の実施の有無及び内容について

(3)試験のデザイン

・ 評価項目の設定及びその内容について
・ 対照群の設定について
・ 目標被験者数設定の根拠

資料の取り扱いは以下のとおりとした。

・ 健康成人及び他の効能を対象とした臨床試験成績、調査結果等が評価資料として提出されている場合、これらは評価資料として取り扱わなかった。
・ 腫瘍用薬において固形癌を対象として実施している第 I 相試験等は評価資料に含めた。
・ 日本人を含む国際共同治験を実施していた場合は国内臨床試験として取り扱

った。

- 投与回数や投与方法等の検討を行った試験も用量反応試験として取り扱った。
- 複数の用量反応試験が実施されていた場合、用量反応を設定する根拠として明確な並行群間比較用量-反応試験、強制的漸増試験、任意漸増試験の順に優先して分類した。
- 対象品目の国内での患者数に関する情報は薬事・食品衛生審議会の議事録等から入手した。

1.3 結果

1.3.1 検討した品目の背景

2001 年 1 月から 2014 年 12 月までに厚生労働省により承認された希少疾病用医薬品は 156 品目であり、そのうちインフルエンザワクチン 8 品目、平成 10 年 11 月 12 日医薬審第 1015 号に基づく事前評価対象品目である抗 HIV 薬等 17 品目を除く 131 品目を今回の検討対象とした。131 品目中ウルトラオーファンドラッグが 43 品目、ウルトラ以外のオーファンドラッグが 88 品目であり、薬効分類の内訳は、表 1 の通りであった。新有効成分含有医薬品はウルトラオーファンドラッグ 43 品目中 32 品目(74%)、ウルトラ以外のオーファンドラッグ 88 品目中 50 品目(57%)であった。また、既に海外で承認が得られている品目はウルトラオーファンドラッグ 43 品目中 36 品目(84%)、ウルトラ以外のオーファンドラッグ 88 品目中 63 品目(72%)であった(表 1)。

表 1. 品目の背景

	品目数	
	ウルトラオーファンドラッグ	ウルトラ以外のオーファンドラッグ
薬効分類		
代謝性医薬品	16/43 (37%)	12/88 (14%)
腫瘍用薬	11/43 (26%)	33/88 (38%)
生物学的製剤	8/43 (19%)	7/88 (8%)
循環器官用薬	-	10/88 (11%)
中枢神経系用薬	1/43 (2%)	6/88 (7%)
感覚器官用薬	-	5/88 (6%)
ホルモン剤	1/43 (2%)	4/88 (4%)
抹消神経系用薬	1/43 (2%)	3/88 (2%)
消化器官用薬	1/43 (2%)	2/88 (2%)
その他	4/43 (10%)	6/88 (7%)
新有効成分含有医薬品		
	32/43 (72%)	50/88 (57%)
海外承認の有無		
	36/43 (84%)	63/88 (72%)

ウルトラオーファンドラッグ 43 品目、ウルトラ以外のオーファンドラッグ 88 品目の背景(薬効分類、新有効成分含有医薬品、海外承認の有無)について表にした。ウルトラオーファンドラッグ、ウルトラ以外のオーファンドラッグのいずれも、代謝性医薬品、腫瘍用薬、生物学的製剤の占める割合が高かった。

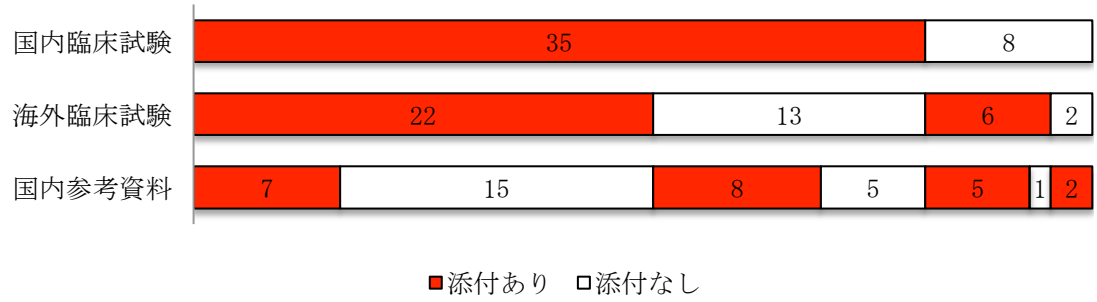
1.3.2 臨床データパッケージの概略

臨床データパッケージの構成

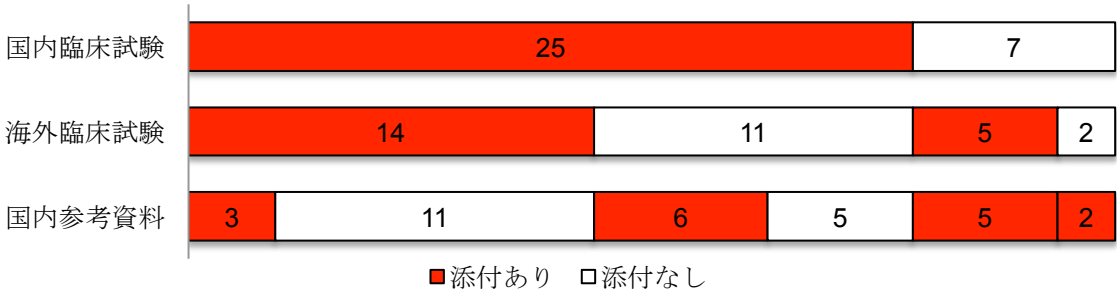
一般的に、医薬品が承認されるためには国内臨床試験成績が要求されるが、ウルトラオーファンドラッグでは患者数が非常に限られていることから、国内臨床試験データだけでは有効性や安全性を評価することが難しいケースが考えられる。そこで海外臨床試験成績や国内参考資料の利用状況について検討を行った。

検討したウルトラオーファンドラッグ 43 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た品目は 35 品目(81%)であった(図 1)。薬効分類別に見ると、生物学的製剤 8 品目中 8 品目、腫瘍用薬 11 品目中 10 品目、代謝性医薬品 16 品目中 12 品目で国内臨床試験成績が添付されていた。国内臨床試験成績が添付されていない唯一の腫瘍用薬であるネララビン(販売名：アラノンジー静注用、効能・効果：T 細胞急性リンパ性白血病他)は承認申請時に患者を対象とした国内第 I 相試験が実施中であり、ウルトラオーファンドラッグであっても生物学的製剤及び腫瘍用薬では、すべて国内臨床試験が実施されていることになる。国内臨床試験成績が添付されていない品目は 8 品目であり、8 品目中 6 品目で海外臨床試験成績が添付されていた。6 品目の内訳は代謝性医薬品 4 品目、腫瘍用薬 1 品目、呼吸器官用薬 1 品目であった。臨床試験成績が添付されていない 2 品目は、医学薬学上公知であると判断されたイマチニブメシル酸塩(販売名：グリベック錠、効能追加：好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病)とサリドマイド(販売名：サレドカプセル、効能追加：らい性結節性紅斑)であった。

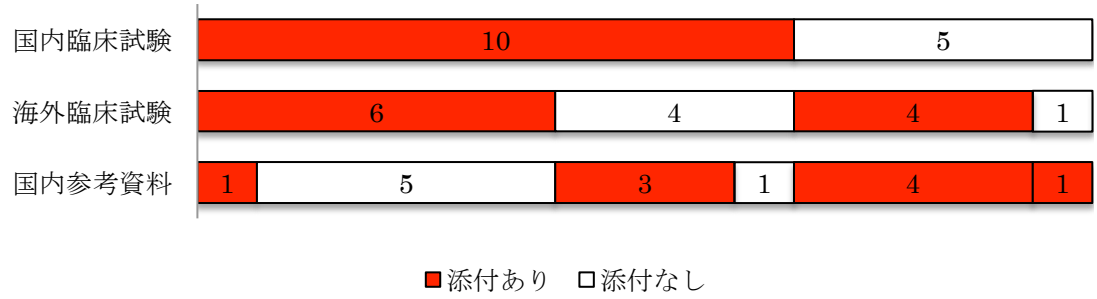
ウルトラオーファンドラッグ(1000 人未満)の資料構成



ウルトラオーファンドラッグ(500 人未満)の資料構成



ウルトラオーファンドラッグ(100 人未満)の資料構成



ウルトラ以外のオーファンドラッグの資料構成

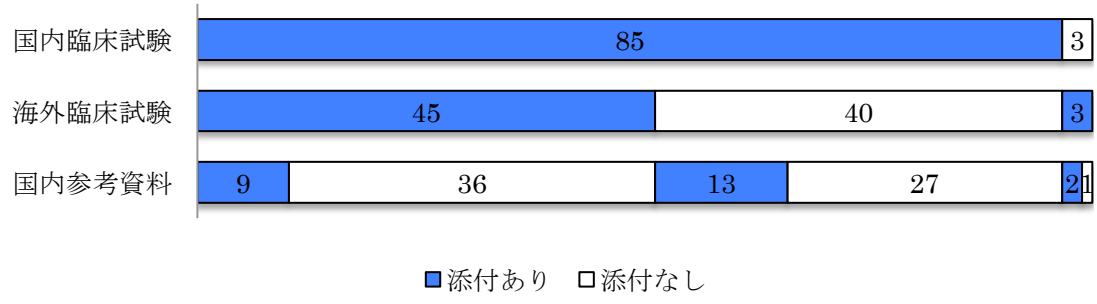


図 1. ウルトラオーファンドラッグ(1000 人未満、500 人未満、100 人未満)、ウルトラ以外のオーファンドラッグの資料構成

ウルトラオーファンドラッグ、ウルトラ以外のオーファンドラッグの国内臨床試験成績、海外臨床試験成績、国内参考資料が添付された割合を示した。グラフ中の数字はそれぞれの試験成績が添付された品目数を示す。患者数が少なくなるほど、海外臨床試験、国内参考資料が添付される割合が高くなる傾向が見られた。

ウルトラオーファンドラッグ 43 品目中 22 品目(51%)で国内参考資料が添付されていた(図 1)。また、国内臨床試験成績が 1 試験のみの 7 品目全てにおいて参考資料が添付され、少ない評価資料を補完していた。国内参考資料の内訳として、レトロスペクティブ調査や国内使用実態調査結果、公表文献、臨床研究の成績などが添付されていた。国内参考資料が添付されている割合は、腫瘍用薬 11 品目中 7 品目と他の薬効の品目に比べ最も割合が高く、特に他の癌腫での試験成績が安全性を評価する上で利用されている傾向が見られた。

今回の検討ではウルトラオーファンドラッグの患者数を 1000 人未満と定義して検討したが、患者数がより少ない場合の臨床データパッケージの傾向を把握するために、患者数が 500 人未満及び 100 人未満で区切った場合の検討を行ったところ、患者数が少なくなるにつれ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の割合が低くなり、海外臨床試験成績が評価資料として添付されていた品目及び国内参考資料が添付されていた品目の割合が高くなる傾向がみられた(図 1)。

一般的に、海外試験成績を利用する際には、通常、患者における有効性や安全性を日本人での試験成績と比較し利用可能性を判断することが多いが、リセドロン酸ナトリウム水和物(販売名：アクトネル錠、ベネット錠、効能追加：骨ページェット病)、塩酸サプロプテリン(販売名：ビオプテン顆粒、効能追加：高フェニルアラニン血症)では、国内外の健常人における薬物動態の比較から外国試験成績が利用可能であることを示すといった、工夫がなされていた。

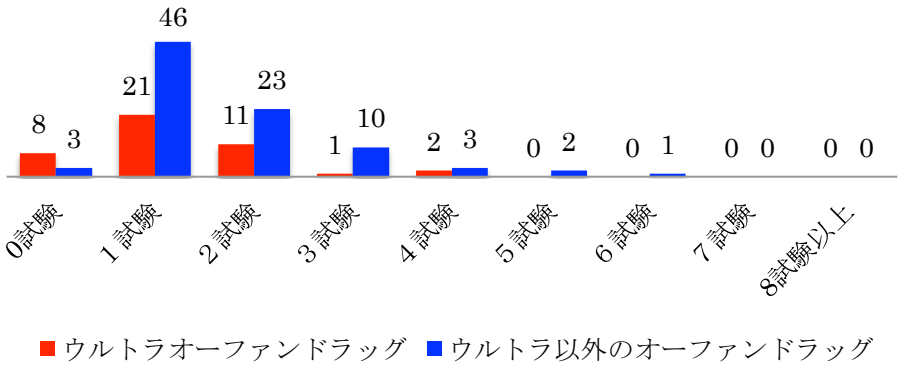
ウルトラ以外のオーファンドラッグでは、88 品目全てにおいて臨床試験成績が添付されていた。そのうち国内臨床試験成績が評価資料として添付されていた品目は 85 品目(97%)であった(図１)。薬効分類別にみると代謝性医薬品では全ての品目で、腫瘍用薬では 33 品目中 31 品目で国内臨床試験成績が添付され

ており、ウルトラオーファンドラッグ、ウルトラ以外のオーファンドラッグのいずれにおいても代謝性医薬品や腫瘍用薬では他の薬効の品目に比べ高い割合で国内臨床試験成績が添付されていた。国内臨床試験成績が添付されていなかったのは、ソマトロピン(遺伝子組換え)(販売名：ジェノトロピン、効能追加：プラダーウィリー症候群)、メシル酸イマチニブ(販売名：グリベックカプセル、効能追加：CD4 陽性消化管間質腫瘍)、ブスルファン(販売名：ブスルフェクス点滴静注用、効能追加：ユーイング肉腫、自家造血幹細胞移植の前治療)の 3 品目であった。3 品目は全て効能追加であり、国内臨床試験に代えて、それぞれ国内製造販売後調査結果、国内第 Ⅱ 相試験の中間集計解析結果、日本人患者を対象とした薬物動態試験成績が添付されていた。

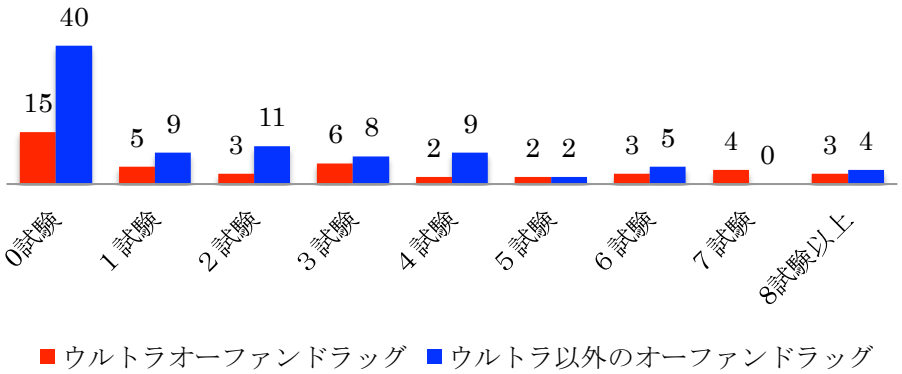
ウルトラオーファンドラッグにおいて評価資料として提出された国内臨床試験の数は、1 試験が最も多く 43 品目中 21 品目であり、次いで 2 試験が 11 品目、試験が実施されていない品目が 8 品目あった（図 2)。また、海外臨床試験（評価資料）の試験数については 0 試験が最も多かったが、3 試験以上実施されている品目も見られた 。さらに、国内臨床試験と海外臨床試験を合計した場合、1 試験のみの品目が 8 品目あり、その内訳は用量反応試験が 5 品目と最も多かった(図 3)。

ウルトラ以外のオーファンドラッグにおいても、評価資料として提出された国内臨床試験の数は 1 試験が最も多く 88 品目中 46 品目であり、次いで 2 試験が 23 品目、実施されていない品目が 3 品目あった（図 2)。さらに、国内臨床試験数と海外臨床試験数を合計した場合、1 試験のみの品目が 21 品目あり、その内訳は用量反応試験が 10 品目と最も多く、この傾向はウルトラオーファンドラッグと同様であった(図 3)。

国内臨床試験数



海外臨床試験数



国内外臨床試験数

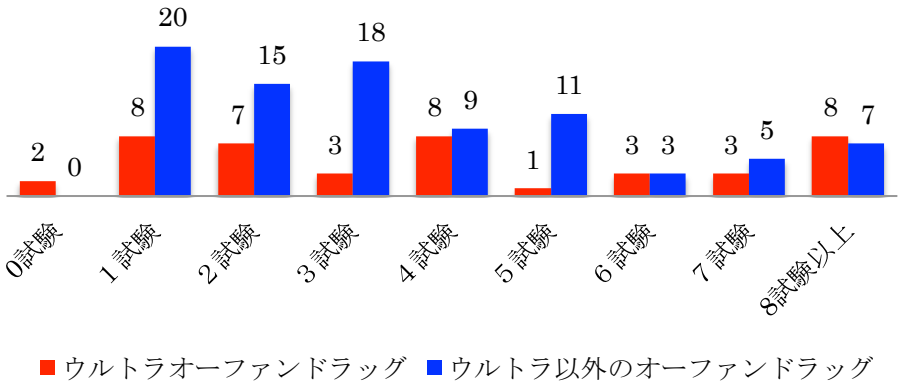


図 2. 添付された臨床試験数

ウルトラオーファンドラッグ、ウルトラ以外のオーファンドラッグの国内、海外、国内外合計の臨床試験の添付数。グラグ上の数字は品目数を示す。ウルトラオーファンドラッグ、ウルトラ以外のいずれも 1 試験が最も多かった。

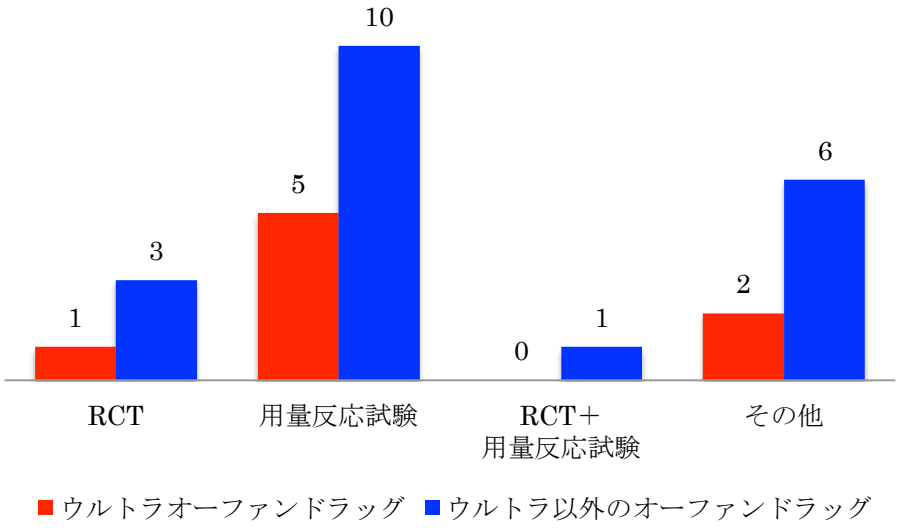


図 3.1 試験のみが添付された品目の臨床試験の内容

ウルトラオーファンドラッグ、ウルトラ以外のオーファンドラッグにおいて 1 試験のみが添付された品目の臨床試験内容。グラフ上の数字は品目数を示す。ウルトラオーファンドラッグ、ウルトラ以外のオーファンドラッグのいずれも用量反応試験が最も多かった。

国際共同治験

ウルトラオーファンドラッグで国際共同治験が実施されていたのは、ルキソチニブリン酸塩(販売名：ジャカビ錠、効能・効果：骨髄線維症)、エロスルファーゼ　アルファ(遺伝子組換え)(販売名：ビミジム点滴静注液、効能・効果：ムコ多糖症ⅣA 型)、シロリムスの 3 品目であった。実施された 3 品目は全て 2014 年に承認された品目であった。

一方、ウルトラ以外のオーファンドラッグで国際共同治験が実施されていたのは 88 品目中 11 品目(13%)であり、実施された 11 品目の中で腫瘍用薬が 7 品目と高い割合を占めていた。

RCT

一般に医薬品の承認時点で有効性及び安全性に関する高いエビデンスを示す手段の一つは、2 試験以上の RCT を実施することであるが、用量反応試験を含む RCT が 2 試験以上実施されている品目はウルトラオーファンドラッグでは 43 品

目中 11 品目(26%)、ウルトラ以外のオーファンドラッグ 88 品目中 33 品目(38%)であり、ウルトラオーファンドラッグにおける実施割合はウルトラ以外のオーファンドラッグに比べ低かった。また、ウルトラオーファンドラッグでは患者数が少なくなるほど実施された RCT の数が少なくなる傾向が見られた(図 4)。

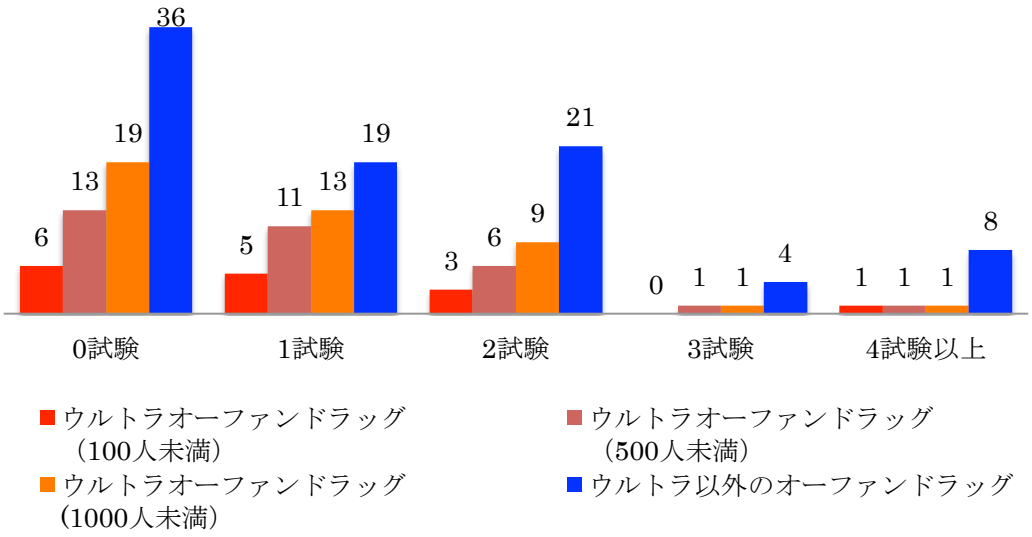


図 4. RCT 実施数

ウルトラオーファンドラッグ、ウルトラ以外のオーファンドラッグの RCT 実施数。グラフ上の数字は品目数を示す。患者数が少なくなるほど、実施された RCT の数が少なくなる傾向が見られた。

RCT が 1 試験以上実施されている割合は、ウルトラオーファンドラッグ 43 品目中 24 品目(56%)、ウルトラ以外のオーファンドラッグ 88 品目中 52 品目(59%)であり、両者に大きな違いはなかった。しかし、国内で RCT を実施している割合は、ウルトラオーファンドラッグ 43 品目中 3 品目(7%)であり、ウルトラ以外のオーファンドラッグ 88 品目中 30 品目(34%)に比べ低かった（図 5、表 2)。

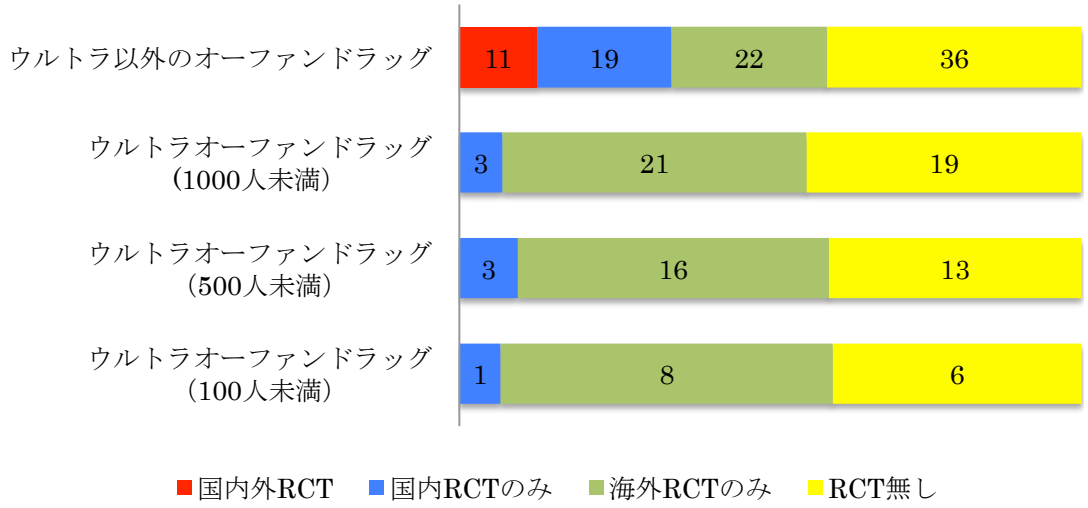


図 5. RCT 実施割合

ウルトラオーファンドラッグ、ウルトラ以外のオーファンドラッグの国内外における RCT 実施割合を示した。グラフ中の数字は品目数を示す。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べ国内での RCT の実施割合が低かった。

さらに薬効分類別に見ると、ウルトラオーファンドラッグのうち RCT が実施されている割合は、代謝性医薬品 16 品中 12 品目、腫瘍用薬 11 品目中 5 品目、生物学的製剤 8 品目中 3 品目と代謝性医薬品での実施割合が高かった(表 2)。

表 2. ウルトラオーファンドラッグとウルトラ以外のオーファンドラッグにおける薬効分類別の資料構成

	RCT		用量反応試験						
			国内			海外			
	国内	海外	並行群間比較用量-反応試験	個人内強制的漸増試験	個人内任意漸増試験	並行群間比較用量-反応試験	個人内強制的漸増試験	個人内任意漸増試験	継続投与試験
ウルトラオーファンドラッグ	3/43 (7%)	21/43 (49%)	5/43 (12%)	4/43 (3%)	13/43 (30%)	16/43 (37%)	2/43 (5%)	8/43 (19%)	16/43 (37%)
代謝性医薬品	1/16 (6%)	11/16 (69%)	1/16 (6%)	1/16 (6%)	6/16 (38%)	7/16 (44%)	1/16 (6%)	4/16 (25%)	10/16 (63%)
腫瘍用薬	1/11 (9%)	4/11 (36%)	4/11 (36%)	0/11 (0%)	4/11 (36%)	6/11 (55%)	0/11 (0%)	2/11 (18%)	1/11 (9%)
生物学的製剤	1/8 (13%)	2/8 (25%)	0/8 (0%)	2/8 (25%)	2/8 (25%)	1/8 (13%)	1/8 (13%)	1/8 (13%)	2/8 (25%)
その他	0/8 (0%)	4/8 (50%)	0/8 (0%)	1/8 (13%)	1/8 (13%)	2/8 (25%)	0/8 (0%)	1/8 (13%)	3/8 (38%)
ウルトラ以外のオーファンドラッグ	30/88 (34%)	41/88 (47%)	33/88 (38%)	1/88 (1%)	31/88 (35%)	30/88 (34%)	0/88 (0%)	13/88 (15%)	8/88 (9%)
代謝性医薬品	8/12 (67%)	3/12 (25%)	5/12 (42%)	0/12 (0%)	7/12 (58%)	3/12 (25%)	0/12 (0%)	3/12 (25%)	2/12 (17%)
腫瘍用薬	7/33 (21%)	9/33 (27%)	18/33 (55%)	1/33 (3%)	5/33 (15%)	11/33 (33%)	0/33 (0%)	5/33 (15%)	2/33 (6%)
生物学的製剤	3/7 (43%)	1/7 (14%)	2/7 (29%)	0/7 (0%)	3/7 (43%)	0/7 (0%)	0/7 (0%)	1/7 (14%)	0/7 (0%)
その他	12/36 (33%)	28/36 (85%)	18/36 (50%)	0/36 (0%)	16/36 (44%)	17/36 (47%)	0/36 (0%)	4/36 (11%)	4/36 (11%)

ウルトラオーファンドラッグ、ウルトラ以外のーファンドラッグにおける薬効分類別の資料構成を示す。国内外の RCT、用量反応試験、継続試験の実施割合を薬効分類別にまとめた。ウルトラオーファンドラッグでは、代謝性医薬品では海外 RCT の実施割合が高く、腫瘍用薬では国内外で並行群間比較用量-反応試験により用量を検討していた割合が高かった。

ウルトラオーファンドラッグで国内において RCT が実施されたのは、エロスルファーゼ　アルファ(遺伝子組換え)、乾燥スルホ化人免疫グロブリン、シロリムスの 3 品目であった。シロリムスで実施された 1 つの RCT、エロスルファーゼ　アルファ(遺伝子組換え)で実施された 2 つの RCT は国際共同治験によるものであった。シロリムスの国内患者数は 500 人未満、エロスルファーゼ　アルファ(遺伝子組換え)は 100 人未満であったが、このように患者数が少数であっても国際共同治験により RCT を実施することは可能であるといえる。乾燥スルホ化人免疫グロブリンは国内開発品であり、国内のみで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。この試験は薬剤又はプラセボ投与期を含む複数の投与期を設定して、各投与期で投与する薬剤を無作為化する試験であり、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」[20]ことが審査報告書に記載されている。

用量反応試験

並行群間比較用量-反応試験(3＋3 デザインを含む)、個人内強制的漸増試験、個人内任意漸増試験の用量反応試験は、ウルトラオーファンドラッグ 43 品目中 35 品目(81%)、ウルトラ以外のオーファンドラッグ 88 品目中 78 品目(89%)で実施されており、両者における実施割合に大きな違いはなかった。しかし、国内で用量反応試験が実施されている品目の割合は、ウルトラオーファンドラッグの方がウルトラ以外のオーファンドラッグより低かった（図 6)。

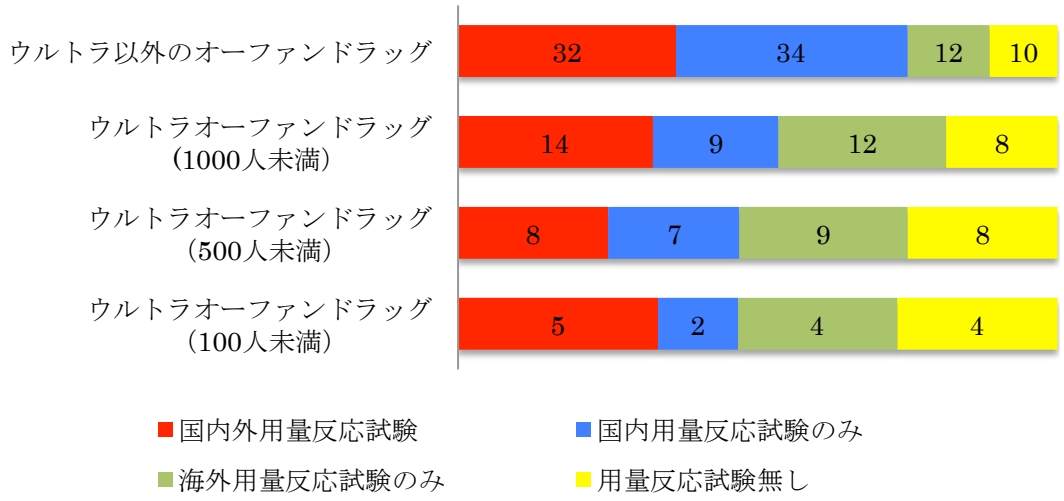
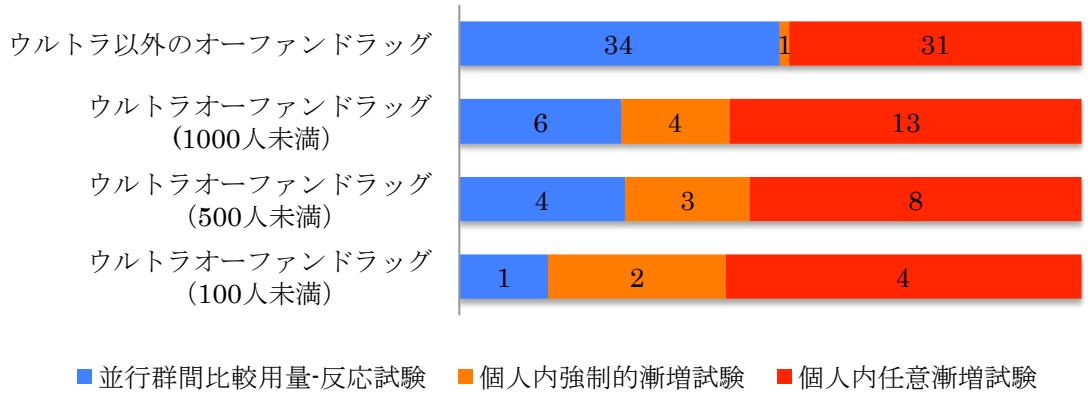


図 6. 用量反応試験実施割合

ウルトラオーファンドラッグ、ウルトラ以外のオーファンドラッグにおいて用量反応試験が実施された割合。グラフ中の数字は品目数を示す。国内における用量反応試験の実施割合はウルトラオーファンドラッグの方がウルトラ以外のオーファンドラッグより低かった。

複数の用量反応試験が実施されていた場合、用量反応を設定する根拠として明確な並行群間比較用量-反応試験、個人内強制的漸増試験、個人内任意漸増試験の順に優先して分類したところ、国内外ともに、患者数が少なくなるほど、少ない人数で検討が可能な個人内任意・強制的漸増試験の占める割合が高くなる傾向が見られた(図 7)。また、ウルトラオーファンドラッグ、ウルトラ以外のオーファンドラッグのいずれにおいても、国内に比べ海外で並行群間比較用量-反応試験が実施されている割合が高かった（図 7、表 2)。

国内用量反応試験内訳



海外用量反応試験内訳

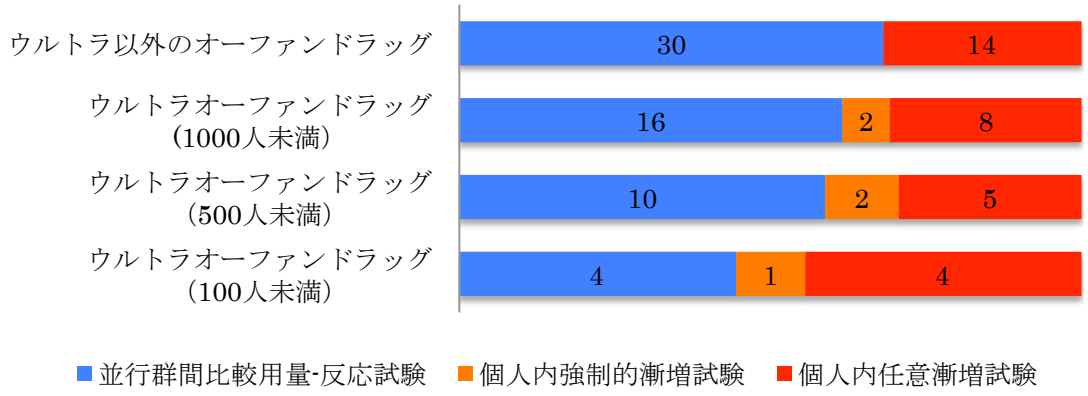


図 7. 用量反応試験内訳

ウルトラオーファンドラッグ、ウルトラ以外のオーファンドラッグの用量反応試験内訳。グラフ中の数字は品目数を示す。国内では患者数が少なくなるほど、強制的漸増試験や任意漸増試験の占める割合が高くなる傾向が見られた。また国内に比べ海外では並行群間比較用量-反応試験を実施していた割合が高かった。

酵素製剤を含む代謝性医薬品では、ウルトラオーファンドラッグ 16 品目中 15 品目で用量反応試験が実施されていた。実施されていなかった 1 品目は塩酸サプロプテリン(販売名：ビオプテン顆粒、効能追加：高フェニルアラニン血症)であり、効能追加の品目であった。ウルトラ以外のオーファンドラッグでは、代謝性医薬品全てにおいて国内で用量反応試験が実施されており、ウルトラオーファンドラッグに比べ並行群間比較用量-反応試験により用量を検討してい

る割合が高かった(表 2)。

腫瘍用薬では、ウルトラオーファンドラッグの 11 品目中、公知申請であるイマチニブメシル酸塩を除く 10 品目で用量反応試験が実施されていた。さらに国内外とも高い割合で用量反応試験が実施されており、ウルトラオーファンドラッグ、ウルトラ以外のオーファンドラッグのいずれにおいても他の薬効の品目に比べ並行群間比較用量-反応試験や 3＋3 デザインで用量を検討していた割合が高かった。

任意漸増試験のみの結果であっても、用法・用量の設定に繋がっている品目もいくつかみられた。タミバロテン(販売名：アムノレイク錠、効能・効果：急性前骨髄球性白血病)では臨床試験で適宜増減による投薬が行われていたが、初期用量で十分な有効性が得られたことなどから承認用量は初期用量である 6mg/m^2 となった。テトラベナジン(販売名：コレアジン錠、効能・効果：ハンチントン病)では臨床試験における最高投与量(100mg/日)での有効性から承認最大維持用量が 100mg/日として設定されていた。

用量反応試験を実施していない品目では、薬理試験成績や健常人を対象とした第Ⅰ相試験における血漿中濃度等の結果(タファミジスメグルミン(販売名：ビンダケルカプセル、効能・効果：家族性アミロイドポリニューロパチー))、海外の承認用法・用量(ヘミン(販売名：ノーモサング点滴静注、効能・効果：急性ポルフィン症))、公表文献及び国内外ガイドライン(乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン(販売名：献血グロベニン-Ⅰ 静注用、効能追加：スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症))などに基づいて用法・用量が設定されていた。

継続投与試験／長期投与試験

ウルトラオーファンドラッグ 43 品目中 16 品目(37%)、ウルトラ以外のオーファンドラッグ 88 品目中 8 品目(9%)で継続投与試験または長期投与試験が実施されており、ウルトラオーファンドラッグでの実施割合が高かった。ウルトラオーファンドラッグで継続投与試験または長期投与試験が実施されていた 16 品目のうち 10 品目がその他の代謝性医薬品、2 品目が生物学的製剤であった。その他の代謝性医薬品 10 品目中酵素製剤が 7 品目、モノクローナル抗体製剤が 1 品目であった。生物学的製剤に分類されているが、エクリズマブ(遺伝子組換え)(販売名：ソリリス点滴静注、効能・効果：発作性夜間ヘモグロビン尿症)は、モノクローナル抗体製剤であり、酵素製剤やモノクローナル抗体製剤で継続投

与試験または長期投与試験が実施されている割合が高かった。

ウルトラオーファンドラッグにおいて別の臨床試験に参加した患者が継続投与試験または長期投与試験に再エントリーされた品目が、継続投与試験または長期投与試験が実施された 16 品目中 12 品目あった。例えば、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用、効能・効果:Ⅱ型糖原病)では、治験組み入れ基準を満たさなかった重度の障害を有した患者を対象とした継続提供試験や他社が開発した製剤の臨床試験に参加した患者を対象とした長期投与試験が実施されていた。

なお、カナキヌマブ(遺伝子組換え)(販売名:イラリス皮下注用、効能・効果:クリオピリン関連周期性症候群)では、第Ⅱ相試験で組み入れられた患者の一部を継続投与試験に組み入れていたり、作用が持続せず再燃した患者をⅢ相試験にも組み入れており、患者数が少なくても投与経験を増やす工夫がなされていた。

製造販売後調査

一般的に治験だけで得られる情報には限界があるため、製造販売後調査は安全性や有効性などの情報を補う上で有用であるといえる。今回検討したウルトラオーファンドラッグ、ウルトラ以外のオーファンドラッグの全ての品目で製造販売後調査が要求されていた。さらに、ウルトラオーファンドラッグでは 43 品目中 36 品目(84%)で、ウルトラ以外のオーファンドラッグでは 88 品目中 65 品目(74%)で全症例を対象とした製造販売後調査が要求されていた。ウルトラオーファンドラッグ、ウルトラ以外のオーファンドラッグのいずれにおいても新有効成分含有医薬品で全症例を対象とした製造販売後調査が要求される傾向があった(図 8)。

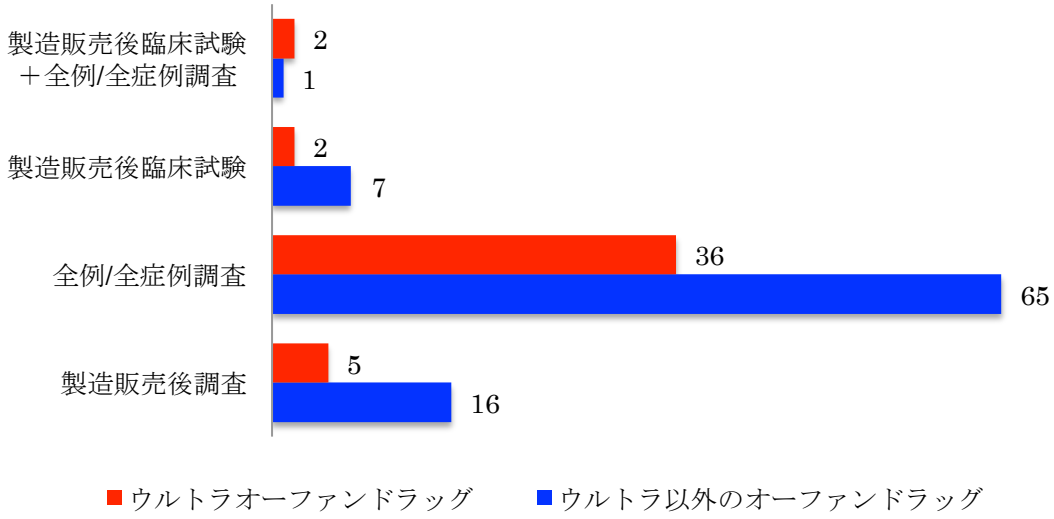


図 8. 製造販売後調査

ウルトラオーファンドラッグ 43 品目、ウルトラ以外のオーファンドラッグ 88 品目における製造販売後調査及び製造販売後臨床試験の実施数。グラフ上の数字は実施された品目数を示す。製造販売後調査は、全症例を除く製造販売後調査が要求されていた品目または再審査期間が付与されていた品目を示す。ウルトラオーファンドラッグ、ウルトラ以外のオーファンドラッグのいずれも高い割合で全症例に対する製造販売後調査が要求されていた。

加えて、ウルトラオーファンドラッグでは 43 品目中 3 品目(7%)、ウルトラ以外のオーファンドラッグ 88 品目中 7 品目(8%)で製造販売後臨床試験が要求されていた。例えば、ウルトラオーファンドラッグであるバシリキシマブ(遺伝子組換え)(販売名：シムレクト注射用、効能・効果：腎移植後の急性拒絶反応の抑制)では国内での小児の用法・用量を検討するために、製造販売後臨床試験が要求されていた。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、効能・効果：ファブリー病)では臨床試験が実施されていなかった心ファブリー病に対する有効性、安全性を確認するために市販後に臨床試験の実施が求められた。その結果、心ファブリー病に対する有効性及び安全性が確立されたと判断され、使用上の注意として記載されていた「心ファブリー病患者での安全性及び有効性は確立されていない」[21,22]との文言が削除された。

未承認薬使用問題検討会議

日本には、欧米等で既に承認されているが日本では未承認の医薬品について医療上の必要性を評価し、製薬企業に対して治験・承認申請等を早期に実施するよう要請を行う制度（未承認薬使用問題検討会議(現在は医療上必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議)がある。

未承認薬使用問題検討会議で開発要請がなされることは、制度上、ウルトラオーファンドラッグ開発の推進に役立つ手段の一つである。今回検討したウルトラオーファンドラッグ 43 品目中 17 品目、ウルトラ以外のオーファンドラッグ 88 品目中 17 品目で未承認薬使用問題検討会において開発要請がなされていた(図９)。特にウルトラオーファンドラッグ、ウルトラ以外のオーファンドラッグのいずれにおいても、2011 年以降に未承認薬使用問題検討会において開発が要請されていた品目が増える傾向がみられた。

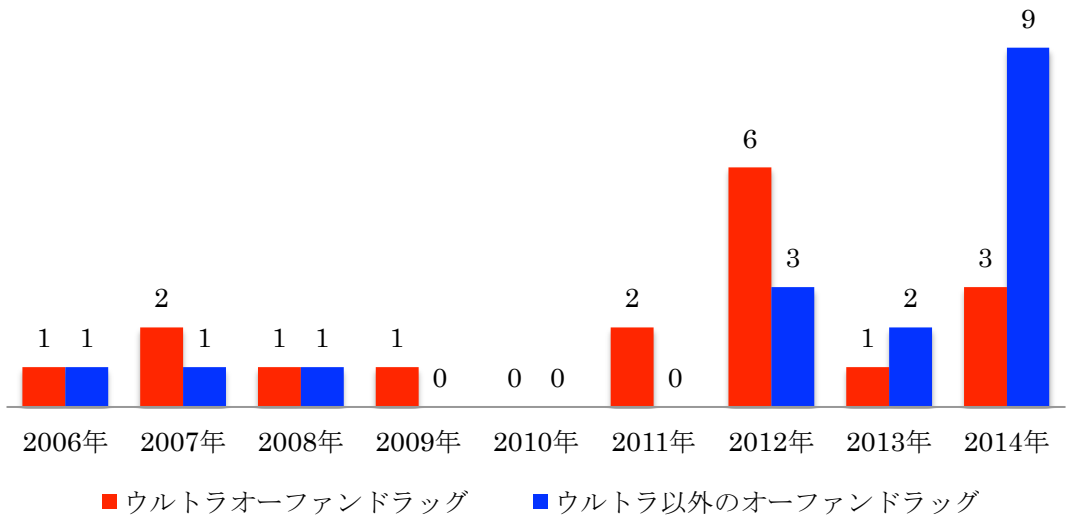


図 9. 未承認薬使用問題検討会議

ウルトラオーファンドラッグ及びウルトラ以外のオーファンドラッグにおいて未承認使用問題検討会で開発要請がなされた品目。グラフ上の数字は品目数を示す。2006 年以前は開発要請がなされた品目が無かったため図に記載していない。ウルトラオーファンドラッグ、ウルトラ以外のオーファンドラッグいずれも 2011 年以降開発要請がなされた品目が増える傾向がみられた。

1.3.3 試験のデザイン

評価項目について

一般的に主要評価項目として真のエンドポイントを設定することが望ましい。しかしながら、ウルトラオーファンドラッグの pivotal 試験において主要評価項目に真のエンドポイントを設定していたのは、海外 Ⅲ 相試験において主要評価項目として生存期間を設定していたベムラフェニブ(販売名：ゼルボラフ錠、効能・効果：悪性黒色腫)と海外Ⅱ/Ⅲ 相試験における人工呼吸器離脱状態での生存率を主要評価項目としたアルグルコシダーゼ　アルファ(遺伝子組換え)の2品目であり、それ以外の品目では代替エンドポイントが設定されていた(表3)。

代替エンドポイントの設定根拠として真のエンドポイントを反映していることが望ましいが、ニロチニブ塩酸塩水和物(販売名：タシグナカプセル、効能・効果：イマチニブ抵抗性慢性骨髄性白血病)では、設定した主要評価項目である細胞遺伝学的寛解及び血液学的効果は既に実施臨床において広く利用されていること及び国際的な教科書やガイドラインでも有効性の重要な判断指標の一つとして挙げられていることから、これらの代替エンドポイントが主要評価項目として用いられていた[23]。ガルスルファーゼ(遺伝子組換え)(販売名：ナグラザイム、効能・効果：ムコ多糖症Ⅵ型)では、本疾患の患者数が少なく進行程度も多様であることから、臨床試験において真のエンドポイントを評価することが困難であり、真のエンドポイントとの関連性は不明であるものの、12 分間歩行テストが主要評価項目として設定されていた[24]。また、アルグルコシダーゼ　アルファ(遺伝子組換え)では、海外臨床試験における有効性評価項目が試験ごとに異なっていた。そのため、審査の段階で PMDA から有効性評価項目と真のエンドポイントの相関性について説明が求められ、Natural History study の解析を行い真のエンドポイントとの相関を見いだしていたが[25]、このような手段を利用することも考えられるであろう。

一方、主要評価項目自体が設定できない品目もみられた。ミグルスタット(販売名：ブレーザベスカプセル、効能・効果：ニーマン・ピック病 C 型)の pivotal 試験である第 Ⅱ 相試験は、ニーマン・ピッグ病 C 型の治療薬における世界初の比較対照試験であり、ガイドラインもなかったため、どの評価項目が適切かを判断することが不可能であった。そのため、主要評価項目を設定せず、多数の指標(衝動性眼球運動、嚥下機能、歩行機能、言語機能及び認知機能)について可能な限りデータを収集して有効性を評価していた[26]。

表 3. ウルトラオーファンドラッグの臨床試験デザイン

	腫瘍用薬(n=11 品目)	代謝性医薬品(n=16 品目)	その他(n=16 品目)
評価項目(実例)			
真のエンドポイント	・生存期間(ベフェラニブ)	・人工呼吸器離脱状態での生存率(アルグルコシダーゼアルファ)	
代替エンドポイント	・細胞学的寛解(ダサチニブ)	・2 分間歩行テスト(ガルスルファーゼ)	・徒手筋力テスト（乾燥スルホ化人免疫グロブリン）
	・脾臓収縮率(ルキソリチニブ酸塩)	・血中アルカリフォシファターゼ値(リセドロン酸)	・ヘモグロビン安定化率（エクリズムマブ）
	・一秒量値の変化(シロリムス)	・血中フェニルアラニン値（サプロプテリン塩酸塩）	・舞踏運動合計スコア（テトラベナジン）
対照群(RCT)			
プラセボ対照群	3/7 試験	13/17 試験	11/14 試験
実薬群	3/7 試験	1/17 試験	1/14 試験
異なる用量群	1/7 試験	3/17 試験	2/14 試験
症例数 （最小-最大）			
RCT	89-675	6-176	18-965
単群試験	6-724	1-168	1-7252*
統計学的根拠(RCT)			
有意水準	5%	5%	5%
検出力	80%-90%	80%-90%	80%-90%

薬効分類別の臨床試験デザイン(評価項目、対照群、統計学的根拠)を示した。評価項目に関してはいくつかの品目における事例を記載した。*7252 人はメフロキンの予防投与試験であり、次点がエクリズマブの継続投与試験である 168 人であった。

なお、カナキヌマブ(遺伝子組換え)の第 II 相試験では、患者を対象とした臨床試験の前例が無く確立した有効性評価指標が無かったため、中間集計結果に基づき、薬剤の有効性評価をより正しく反映できるよう主要評価項目の定義が FDA、EMA との協議により変更され、その後の第 III 相試験や長期投与試験において、変更された主要評価項目が設定された[27]。このように第 II 相試験で探索的に評価項目を検討している事例もみられた。

また、ウルトラオーファンドラッグでは RCT で主要評価項目に統計的有意差が認められなかったにもかかわらず承認された品目がみられた。アガルシダーゼアルファ(遺伝子組換え)(販売名：リプレガル点滴静注用、効能・効果：ファブリー病)では米国第 II 試験と英国第 II 相試験において、それぞれ主要評価項目である「簡便痛みの質問表項目 3 のスコア」と「心臓中セラミドトリヘキソシド(CTH)量」に統計的有意差は認められなかった。しかしながら、副次評価項目のうち米国試験で 4 項目、英国試験 2 項目で有意差が認められ、日本の第 II 相オープン試験でも主要評価項目 3 項目のうち 2 項目で有意な変化が見られたため、PMDA における審査では全体として有効性が示唆されていると判断され承認された[28]。また、ラロニダーゼ(遺伝子組換え)(販売名：アウドラザイム点滴静注液、効能・効果：ムコ多糖症 I 型)の海外第 III 相試験では主要評価項目が 2 項目設定されており、「投与 26 週後の努力性肺活量」では統計的有意差は認められたが、「6 分間歩行距離」では増加傾向はみられたものの、統計的有意差は認められなかった。しかし PMDA における審査では現時点でムコ多糖症 I 型に対する確立した評価法がないため、海外第 III 相試験で設定された種々の臨床症状の指標となり得る主要評価項目 2 項目、副次評価項目 16 項目から有効性を評価せざるを得ないと判断され承認されていた[29]。これらのように、副次評価項目も含めて総合的に有効性を評価し承認されている事例が見られた。一方、ウルトラ以外のオーファンドラッグでは承認された全ての品目で統計的有意差が認められていた。

対照群の設定

ウルトラオーファンドラッグ 43 品目中 24 品目合計 38 試験において無作為化比較試験が実施され、対照群が設定されていた。対照群の内訳はプラセボ群が 27 試験、異なる用量群 6 試験、実薬群 5 試験であった。

また、統計学的な根拠に基づかない症例数設定をした対照群を参照群として設定し、RCT を実施している品目もあった。ダサチニブ水和物(販売名：スプリセル錠、効能・効果：イマチニブ抵抗性 CML)では、海外 Ⅱ 相 RCT において、ダサチニブ群 101 例に対し、既存薬であるイマチニブ群 49 例が参照群として設定されていた。シナカルセト塩酸塩(販売名:レグパラ錠、効能追加: 副甲状腺癌、原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症)では、海外第 Ⅱ 相 RCT(参考資料)において、シナカルセト塩酸塩群 40 例に対し、プラセボ群 8 例を参照群として設定していた。

臨床試験結果を外部対照と比較検討している品目も認められた。アルグルコシダーゼ　アルファ(遺伝子組換え)では、海外で乳児型Ⅱ型糖尿病患者 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 Ⅱ／Ⅲ 相用量設定試験の既存対照群(168 例から 61 例を抽出)として用いられていた[24]。ウルトラ以外のオーファンドラッグではあるが、抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン(販売名：サイモグロブリン、効能・効果：急性移植片対宿主病)では、国内第 Ⅱ 相試験の結果を外部対照である日本造血細胞移植学会から提出された骨髄移植を受けた患者データと比較していた[30]。PMDA のプラセボ対照試験に関する専門部会では、プラセボ対照試験が困難な医薬品ではヒストリカルコントロールを利用することも一つの方法であることを提示している[31]。また、ヘミンでは参考資料ではあるが、予防投与における効果を検討するため個人内比較試験が実施されていた。

一方、疾患の自然経過が明確な場合には、閾値を設定した単群試験により有効性を評価することも可能であろう。フェニル酪酸ナトリウム(販売名：ブフェニール錠、効能・効果：尿素サイクル異常症)のように欠損したフェニル酪酸を補充する方法や、ベタイン(販売名：サイスタダン原末、効能・効果：ホモシスチン尿症)のように酵素欠損症に対して、欠損した酵素の基質を補充するような作用機序が明確で期待される効果が推定可能な場合には、単群試験であっても有効性を評価することが可能であると考えられる。

症例数の設定

症例数は、有意水準を 0.05、検出力を 80～90%として設定することが一般的である。患者数が特に少ないウルトラオーファンドラッグであっても RCT で目標被験者数に統計的根拠のあるものは、有意水準 0.05、検出力 80～90%が用いられていた(表 4)。一方、ウルトラ以外のオーファンドラッグであるが、ルフィナミド(販売名：イノベロン錠、効能・効果：レノックスガストー症候群)で症例集積が困難なことを理由に、有意水準を 0.1 として症例数が設定されていた。

RCT であっても、統計的な検出力を考慮せず、実施可能性の観点から症例数が設定された品目もあった。例えば、イデュスルファーゼ(遺伝子組換え)(販売名：エラプレース点滴静注用、効能・効果：ムコ多糖症 Ⅱ 型)の海外 Ⅱ/Ⅲ 相試験では、有効性の主要評価項目が合成スコアであるため目標症例数を算出するのが困難であること、患者数が限定されていることから、実施可能最大症例数が目標症例数として設定されていた[32]。

単群試験においても、目標被験者数に統計的根拠のあるものは有意水準 0.05、検出力 80～90%が用いられていた。一方、ノナコグ　アルファ(遺伝子組換え)(販売名：ベネフィクス静注用、効能・効果：血友病 B)の国内 Ⅰ/Ⅱ 相試験やメトレレプチン(遺伝子組換え)(販売名：メトトレプチン、効能・効果：脂肪委縮症)の国内医師主導治験のようにリクルート可能な症例数を推定し、実施可能性の観点から症例数が設定された品目もあった(血友病Ｂの推定発生率は出生男子 30000 人に 1 人、脂肪萎縮症の発症率は 1 年あたり 1.7 人)。

表 4. Pivotal 試験における症例数設定根拠

	RCT あり	単群試験
統計的根拠あり 有意水準：0.05 検出力:80～90%	・アガルシダーゼ　アルファ(26)　・カナキヌマブ(31) ・ガルスファーゼ(39)　・アガルシダーゼ　ベータ(58) ・リセドロ酸ナトリウム(120)　・エロスルファーゼ　アルファ(170) ・スニチニブリンゴ酸塩(191) ・タファミジスメグルミン(125)　・バシリキシマブ(376) ・ドルナーゼアルファ(968)	・シナカルセト塩酸塩(46) ・タミバロテン(39) ・ニロチニブ塩酸塩水和物(282)
統計的根拠なし (実施可能性)	・イデュルスファーゼ(96) ・ダサチニブ水和物(150) ・エクリズマブ(87)	・フェニル酪酸ナトリウム(11) ・ヘミン(2)　・ボリノスタット(6)　・クラドリビン(9) ・乾燥濃縮人活性プロテインC(3)　・メトレレプチン(4) ・乾燥スルホ化免疫グロブリン(7)　・インフリキシマブ(12) ・トシリズマブ(28)

ウルトラオーファンドラッグにおける pivotal 試験において症例数に統計的根拠のある品目および実施可能性の観点から症例数が設定されている品目を表にした(審査報告書および申請資料に pivotal 試験であること、実施可能性の観点から症例数が設定された旨が記載された品目のみ記載した)。品目名(pivotal 試験における患者数)の順で記載した。代謝性医薬品は青字、腫瘍用薬は赤字、その他は黒字で記載した。下線部は海外承認されて

いない品目を示す。ウルトラオーファンドラッグであっても RCT で目標被験者数に統計的根拠のあるものは、有意水準 0.05、検出力 80～90%が用いられていた。一方、RCT であっても、実施可能性の観点から症例数が設定された品目もあった。

1.3.4 ガイダンス案

2001 年 1 月から 2014 年 12 月までに承認されたウルトラオーファンドラッグ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検討した。検討した事項を踏まえ「患者数が特に少ない希少疾病用医薬品の臨床開発に関するガイダンス案」を作成した。以下にガイダンス案を記す。

患者数が特に少ない希少疾病用医薬品の臨床開発に関するガイダンス（案）

はじめに

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(以下「ウルトラオーファンドラッグ」)の臨床開発においては、有効性・安全性の検証を目的とした臨床試験の実施が困難である場合が多い。試験実施にあたっての十分な被験者数の確保が実質的に難しいことがその要因として考えられ、さらに、患者数が特に少ないことが病態の解明そのものを困難にしていることも一つの要因として考えられる。このような背景から、臨床データパッケージをより慎重かつ柔軟に考える必要があり、個々の臨床試験の実施にあたっては、試験のデザイン、実施、解析、評価の各段階において様々な工夫が求められる。本文書は、このようなウルトラオーファンドラッグの臨床開発にあたり、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留意事項をまとめたものである。なお、本文書では、国内患者数が 1000 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。

1.エビデンスの構築

(1)無作為化比較試験

一般的に、医薬品の承認時点でその有効性・安全性に関する高いエビデンスを示す手段の一つは、複数の無作為化比較試験において適切な対照群に対する統計学的有意差を示すことである。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)[18]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」と記載されている。一方で、同文書には、「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事項の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、適切なデータの基に科学的な評価を行う必要がある」という記載もある。ウルトラオーファンドラッグは特に患者数が少ないことから、こうした考え方を理解し、状況に応じて適切な臨床開発を行う必要がある。ウルトラオーファンドラッグの中でも一定の症例数が確保できる場合においては、(用量設定試験や海外試験を含む)複数の無作為化比較試験を実施することも可能であろう。一方、症例数が更に少ない場合には、無作為化比較試験 1 本あるいは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。作用機序が明確で期待される効果が推定可能な場合や疾患の自然経過が明確な場合等では単群の試験により有効性を評価することも可能であろうが、そうでない場合には、統計的有意差を求めることのできる症例数の試験でなくとも、参照群(統計的な検出力を担保しないものの比較のために置かれる対照群(プラセボあるいは既存薬))をおいた無作為化比較試験の実施を検討した方が有効性評価しやすい場合もある。

(2)用量反応試験

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、並行群間比較用量 - 反応試験、クロスオーバー用量 - 反応試験、強制的漸増試験、任意漸増試験等、種々のデザインが考えられる。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が、症例数が極めて少ないため複数の用量群をおいた比較試験の実施が困難な疾患も想定される。少ない症例数での用量設定の方法として、同一対象における用量漸増試験(強制的漸増試験、任意漸増試験)が考えられるが、こうした方法が適用可能な疾患が限られること、持ち越し効果の影響があることなどに留意する必要がある。

用量反応試験を実施しない場合には、薬理作用、健康成人で実施した PK/PD 試験成績、海外用量反応試験成績(実施されている場合)、臨床研究や使用実態調査、文献報告等も用いて、用法・用量設定の妥当性を説明する必要がある。効能追加の開発では、既存効能における推奨用量も十分参考にすべきである。用量設定の根拠が明確でない場合には、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。

(3)継続投与試験の実施

患者数が特に少ない希少疾病に対する酵素補充療法や長期投与する抗体製剤等において、継続投与試験は医薬品を長期間投与した際の安全性及び有効性を確認すること等、情報量を増やすことのみならず、患者(被験者)が治療を継続できるメリットがあることからも有用と考える。

2.利用データソース

(1)国際共同治験や海外試験成績の利用

国内患者数が少なく国内で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、国際共同治験の実施により症例数を増やし、無作為化比較試験等の適切な試験デザインを設計することが考えられる。なお、ウルトラオーファンドラッグの場合であっても、「国際共同治験に関する基本的考え方について(平成 19 年 9 月 28 日、薬食審査発第 0928010 号)」を参照しつつ開発を進めることは有用である。

加えて、海外試験成績を利用して開発をすることが考えられる。特に、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、海外臨床試験成績の利用は有用であると言えよう。利用できる海外臨床試験成績として、無作為化比較試験や用量反応試験等も含まれ、国内において単群試験のみの場合や用量反応試験が実施されていない場合、臨床試験数が少ない場合等において、海外臨床試験成績を利用し、よりエビデンスを高めるための有効な手段であると考えられる。

なお、国際共同治験あるいは海外試験成績を利用する際には、国際共同試験全体の有効性・安全性あるいは海外試験成績の有効性・安全性を日本人集団に外挿できることを説明する必要があるが、症例数が少なく十分な検討ができない場合には、国内外の健康成人における PK(場合によっては PD やバイオマーカー)等から外挿することの妥当性を説明することも想定される。

(2)臨床研究や使用実態調査の利用

国内患者数が少なく十分な治験が実施出来ないことが想定される場合の開発戦略の一つとして、治験成績に加えて、日本における臨床研究や使用実態調査等の結果を参考に用いることが挙げられる。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、日本の医療実態下での使用成績を利用することができるという利点がある。また、海外における研究結果

等を利用することも有用であろう。こうした国内外資料の事例として、臨床研究、先進医療、継続提供試験、適応外使用症例報告や公表文献、場合によってガイドライン等が挙げられる。

3.pivotal 臨床試験の計画

(1)評価項目

ウルトラオーファンドラッグの臨床試験においても、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や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。代替エンドポイントによる評価を行う場合には、可能な限り、代替エンドポントと真のエンドポイントとの関係を説明する必要があることは言うまでもない。

また、副次評価項目として、可能な限り多くのエンドポイントを評価し、それらの一貫性や関連性を評価することは、薬効を総合的に評価する上で有用である。

(2)対照群の設定

ウルトラオーファンドラッグの場合、疾患の自然経過が明確な場合等では対照群をおかない単群試験で有効性を評価することも考えられる。一方、症例数が極めて少なくても、参照群をおいた無作為化比較試験の実施を検討した方が有効性評価がしやすい場合もある。対象疾病の病因や性質(自然経過を含む)、医薬品の作用機序、臨床試験で用いられる評価項目や得られる効果の大きさ等も勘案して、同時比較対照群の設置の必要性を判断する。

自然経過歴に関する疫学研究の調査結果を外部対照として用いることも想定される。こうした場合、疫学研究の対象と治験の対象の類似性を担保することが重要と考えられる。外部対照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、調査時期による影響を除くためには、可能であれば同時期での対照を用いることが望ましいが、既存対照を用いる場合には、その妥当性を説明する必要があるであろう。なお、患者登録(レジストリ)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。

(3)臨床試験デザイン

対照群との比較を行う場合には、通常、同時対照並行群間比較試験の実施が考えられる。並行群間比較試験に比べ少ない症例数で比較が可能なクロスオーバー試験を実施することも考えられるが、適応できるケースが限定されることや持ち越し効果が存在すると結果にバイアスが生じる可能性があることに留意する必要がある。持ち越し効果の影響も含めて評価を行うために、例えば、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では、プラセボ対照投与期無作為化二重盲験前後比較試験を実施することも考えられる。こうしたデザインが適用できる疾患は限定されているが、症例数が少なくてもエビデンスの高いデータを得るために工夫された方法の一つと考えられる。疾患の自然経過が明確な場合には、閾値を設定した単群試験により有効性を評価することも可能であろう。

予防投与における効果を検討するような場合には、個人内比較試験を実施することにより有効性を評価することも考えられる。このような場合には、発症頻度を踏まえ、観察期間と投与期間を適切に設定する必要があることは言うまでもない。

(4)症例数の設計

患者数が特に少ない希少疾病を対象に無作為化比較試験を実施する場合、十分な検出力を確保することができないことが想定される。一般に、有意水準は5%に、検出力は 80%～90%に設定されることが多いが、ウルトラオーファンドラッグの中でも特に患者数が少ない場合等においては、検出力を下げることを考慮することも必要になってくるであろう。また、患者数を踏まえ、実施可能性の観点から症例数を設定し、その中で有効性および安全性を検討せざるを得ない場合も想定される。

4.製造販売後における情報収集

治験で得られる情報には限界があることから、医薬品リスク管理計画における追加の医薬品安全性監視活動(製造販売後調査等)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、ウルトラオーファンドラッグ等に関しては、治験で得られる情報が通常の希少疾病用医薬品よりもさらに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。市販直後調査による自発報告の収集強化や製造販

売後に投与全症例を対象とした調査を行うことに加え、治験で用量設定が十分できなかった場合に推奨用量を調査することや治験の選択基準以外の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を実施することも想定される。これら以外にエビデンスレベルを高める方法として、製造販売後調査において無治療群等の対照も含めて調査することも考えられる。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。例えば、外部の利用できるデータがあることが望ましく、患者登録(レジストリ)システム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。

1.4 考察

2001 年 1 月から 2014 年 12 月までに承認されたウルトラオーファンドラッグ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検討した。ウルトラオーファンドラッグの臨床開発の促進のためには、エビデンスの構築や利用データソース、試験デザインなど様々な工夫が必要であり、これらのことを踏まえた上で「患者数が特に少ない希少疾病用医薬品の臨床開発に関するガイダンス案」を作成した。このガイダンス案では、考え方を中心とした欧米の、特に米国のガイダンス案に比べ具体的な内容を含んだガイダンス案であり、特に製造販売後調査や利用データソースについての項目を記載しているが、これは

1. 国内データだけでは有効性や安全性を説明することは困難であり、海外試験データや参考資料によるエビデンスの補強が多くの品目でなされていること。
2. 製造販売後調査は有効性や安全性データを補完する上で有用である。今回検討したウルトラオーファンドラッグの８割以上の品目で全症例を対象とした製造販売後調査が要求されており、製造販売後臨床試験が要求されていた品目も見られた。

という理由による。

試験デザインに関しては、ⅰ）真のエンドポイントを主要評価項目として設定している品目はほとんど見られなかった。ⅱ）国内のみで開発がなされている品目のほとんどにおいて、単群試験しか実施されていなかった。ⅲ）症例数設計では、統計学的な根拠に基づかない実施可能性の観点から症例数を設定している品目も見られた。以上の結果を踏まえ、少数の被験者を対象とした試験デザインを考慮すべき内容として、評価項目、対照群、症例数設定の項目をガイダンス案に記載した。なお、症例数の設計に関しては、不十分な検出力の下で機械的に有意水準 5%の評価を行うよりも、有意水準と検出力の相互バランスを十分に議論し試験デザインを組むことが望ましいとの考えもある[33,34]が、検出力を下げた場合には「実際に有意差があるのに有意差がない」と判断してしまう(第 2 種の過誤)可能性はあるものの「実際に差がないのに差がある」ことにはならないことから、検出力を下げる方が規制当局に受け入れられやすいことが考えられ、この点についてもガイダンス案に記載した。

一方、欧州のガイドラインの Methodological and Statistical Consideration

の項では少ない被験者数での臨床試験デザインの際に考慮すべき内容として、ランダム化の方法、Response-adaptive methods や Sequential designs、n-of-1 trials を挙げている[15]。さらに、最近では少ない被験者での臨床試験におけるこれらの試験デザインに関する検討が多く報告されている[35-39]。n-of-1 trials は、個人における治療効果を直接推定し、被験者自身の適切な治療方針の決定に役立てられ、患者数の少ないウルトラオーファンドラッグでは有用な試験デザインの一つと考えられる。また、複数の試験の結果を組み合わせることにより集団レベルの治療効果に関する知見が得られるといった利点もある[35-37, 40-42]。Adaptive designs や Sequential designs は、早期の結果と中間解析に基づいて途中での試験デザインの変更を可能としているという利点がある[35-38]。日本の承認に Adaptive design が用いられた事例として、オーファンドラッグではないもののラタノプロスト/チモールマレイン酸塩(販売名：ザラムカ配合点滴液、効能・効果：緑内障及び高眼圧症)では、非盲検試験の中間解析の結果から被験者数の再設定をしている[43]。また、インダカテロールマレイン酸塩(販売名：オンブレス吸入用カプセル、効能・効果：慢性閉塞性肺疾患)における海外試験では、シームレス第 Ⅱ/Ⅲ 相デザインにより用量設定と有効性・安全性を評価していた(ステージ 1:803 例、ステージ 2:1600 例)[44]。このように Adaptive design は開発に係る期間の短縮などによる開発の効率化や、被験者の無効または安全でない治療への暴露を減らす可能性があるといった利点があるものの[45]、ある程度の症例数が必要であることを理解しておく必要がある。現在、日本のオーファンドラッグにおいてこれらの試験デザインにより承認された品目はまだ認められてはいないが、今後は積極的に活用することが重要であると考えられる。これらの試験デザインを実際に利用する場合には疾患の特徴等をよく理解し、十分な議論を重ね高いエビデンスを確保できる試験デザインを組むことが必要であると考えられる。

腫瘍用薬においては「抗悪性腫瘍用薬の臨床評価に関するガイドライン」において、「患者数が多い癌腫では、それぞれの癌腫について延命効果を中心に評価する第 Ⅲ 相試験の成績を承認申請時に提出することを必須とする。ただし、科学的根拠に基づき申請効能・効果の対象患者が著しく限定される場合はこの限りではない」[46]と記載されており、希少癌では必ずしも延命効果が要求されるわけではないことが示唆されている。また、「小児悪性腫瘍における臨床評価に関するガイダンス」では、「疾患の希少性などの理由から内部対照をおいた比較

試験の実施が困難な場合には、試験の実施可能性を考慮した上で疾患レジストリ、先行研究等のヒストリカルデータを参考とした第Ⅱ相試験の実施を検討するべき」[47]との記載もある。さらに、腫瘍用薬では第 Ⅱ 相試験のプロトコールデザインの一つとして「第 2.5 相試験」と言われる RCT がある[48]。この試験の目的は対照群との比較であるが、検証試験ではないため、代替エンドポントや通常用いられる 5%有意水準よりも大きい有意水準が許容される。このような考え方をウルトラオーファンドラッグの開発に用いることも考えられるのではないだろうか。

今回作成したガイダンス案に示した考え方はウルトラオーファンドラッグのみならず、症例数の確保が困難であり、さらに治験段階での多量の製造が困難なことや投与方法の侵襲性の観点から比較試験が難しいと考えられる再生医療等製品においても活用できると考えられる。現在、日本で再生医療等製品として 4 品目が承認されているが、評価資料として添付された試験は全て非盲検非対照試験である。2015 年に承認されたヒト(同種)骨髄由来間葉系幹細胞(販売名：テムセル HS 注、効能・効果：急性移植片対宿主病)では、国内 Ⅱ/Ⅲ 相試験の患者 25 例を（参考資料として添付された）海外 Ⅲ 試験のプラセボ群 51 例と比較し、生存期間を評価していた[49]。また、同年、条件及び期限付き承認されたヒト(自己)骨格筋由来細胞シート(販売名：ハートシート、効能・効果：重性心不全患者の病態維持又は改善)では、国内治験の患者 7 例と特定の病院で経過観察された 112 例の患者データベースを外部対照として比較評価を行っている[50]。さらに製造販売後調査において無治療群の対照も含めて調査することが要求されており、エビデンスを高める方法の一つと考えられる。なお、2017 年には医薬品や医療機器においても、医療情報データベースや患者レジストリ等の実臨床データを使用した調査も、条件付き早期承認の承認条件をクリアするための調査として使えることが認められている[51,52]。また、条件付き早期承認ではないものの実臨床データを開発に利用した例として、海外では既にナショナルレジストリを比較対照とした無作為化比較臨床試験が実施されている[53]。

希少疾病は患者数が少なく被験者数の確保が困難であるといった根本的な問題を伴っていることのみならず、病態そのものが解明されていない場合が多い。そのため、診断や薬効評価に必要な項目の設定が困難であり、病態把握のため Natural history study が重要となる。Natural history data 収集のためには

患者レジストリの作成が重要となる。FDA のガイダンス案や EMA のガイドラインに記載されているよう[15,16]に、患者レジストリの充実は患者数の把握や試験デザインを作成する上で参考になることに加え、比較試験においてヒストリカルコントロールとして用いる可能性も考えられる。また、患者レジストリに登録された患者の経過をフォローすることにより、そのデータを製造販売後調査に活用できる可能性もある。

さらに、欧米では患者レジストリが積極的に実施されており患者団体が主体となって実施しているものも少なくない。米国では National Organization for Rare Disease(NORD)[54]という、患者教育や政策への提言などを行う大規模な患者団体がある。欧州でもオーファネット[55]と呼ばれる希少疾患および治療薬の大規模なポータブルサイトがあり患者、専門家だけではなく製薬企業にも利用されている。また NORD のような European Organization for Rare Diseases(EURORDIS)[56]といった患者団体も組織されている。2017 年には Clinical Trials Transformation Initiative が発行した Registry Trials Recommendation において、レジストリをより効率的に臨床試験で利用するための疾患・患者レジストリが有すべき事項を記載している[57]。

日本でも患者レジストリは以前から実施されてはいるが、専門医が主体となり研究を目的に実施している調査や行政が難病に指定した疾患について行っている調査が主である。日本では患者団体が主体のものは欧米に比べ積極的とは言えず、今後、専門の医療機関や企業、患者団体などと協力しながら患者レジストリを整えていくべきであると考えられる。実際、2013 年に厚生労働省の研究事業である難治性疾患克服研究事業の一つとして「患者支援団体等が主体的に難病研究支援を実施するための体制構築に向けた研究」[58]の研究班が立ち上げられ、遠位型ミオパチー、再発性多発軟骨炎、シルバー・ラッセル症候群、マルファン症候群の 4 疾患を対象とした患者情報登録サイトである J-RARE.net がスタートしており、今後さらなる患者レジストリの充実が期待される。また、厚生労働省では臨床開発促進のためにクリニカルイノベーションネットワーク構築に取り組んでいる。これは患者登録情報を用いて効率的な治験が実施できる臨床開発インフラの整備である[59]。国立がん研究センターでは 2017 年から希少がん患者を対象とした「MASTER KEY」プロジェクトが開始された。このプロジェクトは希少がん患者の遺伝子情報や診療情報、予後データなどを網羅的に収集し、大規模なデータベースを構築するレジストリ研究である[60]。さらに国立

がん研究センターでは先駆的な取り組みとして「Scrum-Japan」を実施している。これはがん患者の遺伝子スクリーニングを網羅的に実施し臨床ゲノムベースデータベースを利用した疾患レジストリの作成と希少がん患者の治験組み入れを効率的にする仕組みであり、製薬企業も費用を負担し参加している[61]。2015年からは国立がん研究センター以外の各ナショナルセンターにおいても患者登録システムの構築を開始している。こうした取り組みが、ウルトラオーファンドラッグの開発において、疾患の自然経過や患者数の把握、ヒストリカルコントロールとして役立つことが望まれる。

本ガイダンス案に記載した内容に加え、患者レジストリを充実させることなどにより、ウルトラオーファンドラッグの開発が進めば、治療の選択肢が増え希少疾患で苦しむ多くの患者に恩恵が受けられる。さらに、疾患の認知度も上がり潜在患者が発見される機会も多くなるであろう。

第 2 章　薬効薬理試験

2.1 緒言

第 1 章では臨床試験内容について検討したが、医薬品開発のためには臨床試験だけではなく、非臨床試験も重要である。非臨床試験による薬剤の薬効の詳細な理解は、臨床試験における開始投与量の決定や投与経路の選択など効率的な臨床試験設計を容易にする。特に、動物での薬効薬理試験の結果は臨床での有効性を推測する上で欠かせない。また、ウルトラオーファンドラッグでは臨床データが一般的な医薬品と比較して限られることは第 1 章で既に述べたが、少ない臨床データを補うために非臨床データがより活用されることも考えられる。実際、欧州ではオーファン指定を受けた品目の約 3 割は非臨床の開発段階で指定を受けており [62] 非臨床データの重要性が窺える。一方、日本ではオーファン指定を受けるためには「臨床試験の第Ⅰ相の後半、第Ⅱ相の前半の段階」と記載されているものの、「それまでの非臨床・臨床データをもとに開発の可能性を説明することが望ましい」[13] との記載もあり、臨床データのみならず非臨床データも重要であることが考えられる。

また、第 1 章で作成したウルトラオーファンドラッグ開発促進のためのガイダンス案は臨床試験に特化したものであるが、米国のガイダンス案の「Non clinical studies」項 [16] や欧州のガイドラインの「Pharmacological considerations」項 [15] で非臨床試験についても記載があり(表 5)、非臨床試験も開発のためには重要な要素の一つであるといえる。

しかし、ウルトラオーファンドラッグでは、疾患の希少性から病態の解明などが進んでいないため疾患モデル動物が存在せず、モデル動物を用いた in vivo 試験の実施が困難である場合が想定される。そこで、第 2 章ではウルトラオーファンドラッグの薬効薬理試験に関して、モデル動物が存在しない場合の薬効評価の方法や工夫された薬効評価法について、今後参考となる事例の調査を行った。

表 5. 日米欧のガイドラインの比較

日本(ガイダンス案)	欧州(ガイドライン)	米国(ガイダンス案)
エビデンスの構築 ・無作為化比較試験　・用量反応試験　・継続投与試験	Levels of evidence	Evidence of effectiveness and safety
利用データソース ・国際共同治験、海外臨床試験成績の利用 ・臨床研究、使用実態調査の利用		
Pivotal 試験の計画 ・評価項目 ・対照群の設定 ・症例数の設定 ・試験デザイン	Choice of endpoints Choice of control groups Methodological and statistical considerations ・Design stage ・Data analysis　・Reporting	Efficacy endpoints
製造販売後調査による情報収集		
	Pharmacological considerations Extrapolation of efficacy and safety in medicine development	Natural history Studies Disease pathophysiology and identification and use of biomarkers Nonclinical studies Chemistry, manufacturing, and controls

今回作成したガイダンス案、EMA でのガイドライン及び FDA でのガイダンス案に記載されている内容の比較(項目のみ)。下線部は日本のガイダンス案と共通して記載されている項目を示す。赤字は非臨床試験について記載されている項目を示す。

2.2 方法

第1章と同様に2001年1月から2014年12月までに承認されたウルトラオーファンドラッグ43品目、ウルトラ以外のオーファンドラッグ88品目の審査報告書をPMDAのホームページから入手し、これを基に薬効薬理試験について調査した。審査報告書による情報が不十分な場合は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。

審査報告書及び申請資料概要に記載された薬効薬理試験について以下の事項について調査を行った。

(1)薬効薬理試験の構成

・薬効薬理試験の実施の有無

・試験内容の内訳

(2)薬効評価の方法

・in vitro試験のみで評価された品目

・in vivo試験で代替モデル動物が使用された品目

2.3 結果

2.3.1 実施された薬効薬理試験の構成

今回検討したウルトラオーファンドラッグ43品目のうち薬効薬理試験が実施されていた品目は26品目(63%)、ウルトラ以外のオーファンドラッグ88品目のうち58品目(66%)であり、実施割合に大きな差はみられなかった(表6)。さらに、新有効成分含有医薬品で薬効薬理試験が実施されていたのはウルトラオーファンドラッグ32品目中23品目(72%)、ウルトラ以外のオーファンドラッグ50品目中42品目(84%)であり、どちらも高い割合であった。一方、効能追加で薬効薬理試験が実施されていたのはウルトラオーファンドラッグ11品目中3品目(27%)、ウルトラ以外のオーファンドラッグで38品目中16品目(42%)であった。

薬効薬理試験が実施されていなかったウルトラオーファンドラッグは17品目あり、そのうち新有効成分含有医薬品は9品目であった。9品目中フェニル酪酸ナトリウム(販売名：ブフェニール錠、効能・効果：尿素サイクル異常症)を除く8品目で公表文献等の参考資料が添付されていた。効能追加で薬効薬理試験が実施されていなかったウルトラオーファンドラッグ8品目中6品目でも参考資料が添付されていた。参考資料としてin vitro試験データ、モデル動物及び正常動物を用いたin vivo試験データや臨床での使用経験などが添付されており、それらから薬効が評価されていた。一方、ウルトラ以外のオーファンドラッグでは薬効薬理試験が実施されなかった全ての品目に参考資料が添付されていた。

表6.薬効薬理試験の実施状況

	ウルトラオーファンドラッグ	ウルトラ以外のオーファンドラッグ
全体	26/43(63%)	58/88(66%)
新有効成分	23/32(72%)	42/50(84%)
効能追加	3/11(27%)	16/38(42%)
薬効分類		
代謝性医薬品	9/16(56%)	6/12(50%)
腫瘍用薬	7/11(64%)	23/33(70%)
生物学的製剤	5/8(63%)	6/7(86%)

ウルトラオーファンドラッグ及びウルトラ以外のオーファンドラッグにおける薬効薬理試験の実施状況。ウルトラオーファンドラッグ 43 品目中 26 品目、ウルトラ以外のオーファンドラッグ 88 品目中 58 品目で薬効薬理試験が実施されていた。新有効成分含有医薬品ではウルトオーファンドラッグ 32 品目中 23 品目、ウルトラ以外のオーファンドラッグ 50 品目中 42 品目と高い割合で試験が実施されていた。

ウルトラオーファンドラッグ 43 品目中 in vitro 試験のみが添付されていた品目は 8 品目、in vivo 試験のみが添付されていた品目は 6 品目であった。ウルトラ以外のオーファンドラッグ 88 品目中 in vitro 試験のみが添付されていた品目は 4 品目、in vivo 試験のみが添付されていた品目は 14 品目であり、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べ in vtitro 試験と in vivo 試験の両方が実施されている割合が低かった(図 12)。さらに、ウルトラオーファンドラッグでは患者数が少なくなるほどより疾患の希少性が上がるため in vitro もしくは in vivo 試験のどちらか一方で薬効を評価していた割合が高くなる傾向が見られた。

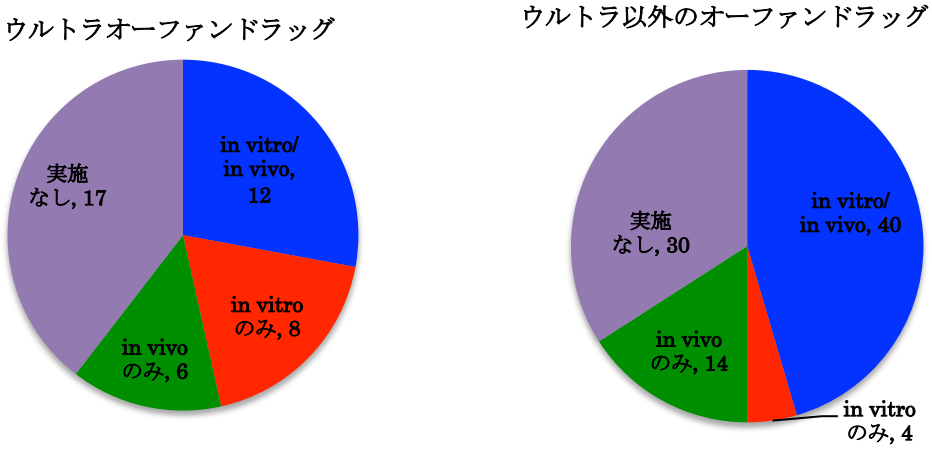


図 12. 薬効薬理試験内訳

ウルトラオーファンドラッグ、ウルトラ以外のオーファンドラッグの薬効薬理試験内容を in vitro/in vivo 試験実施、in vitro 試験のみ実施、in vivo 試験のみ実施、実施なしに分類した。グラフ中の数字は品目数を示す。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べ in vitro 試験と in vivo 試験の両方を実施している割合が低かった。

ウルトラオーファンドラッグにおいて in vitro 試験と in vivo 試験の両方を実施していた品目は 12 品目であり、その薬効分類は腫瘍用薬が 5 品目、代謝性医薬品が 3 品目、生物学的製剤が 2 品目であった。in vitro 試験のみを実施していた 8 品目のうち生物学的製剤が 3 品目と最も多く、代謝性医薬品が 1 品目、腫瘍用薬が 1 品目であった。in vivo 試験のみを実施していた 6 品目中代謝性医薬品が 5 品目、腫瘍用薬が 1 品目であり、代謝性医薬品の占める割合が高かった。

一方、ウルトラ以外のオーファンドラッグで in vitro 試験と in vivo 試験の両方を実施していた品目は 40 品目であり、腫瘍用薬が 17 品目、代謝性医薬品が 4 品目、生物学的製剤が 4 品目であった。in vitro 試験のみを実施していた 4 品目中、腫瘍用薬が 2 品目であり、in vivo 試験のみを実施していた 14 品目中、腫瘍用薬が 4 品目、代謝性医薬品が 2 品目であった。

2.3.2 薬効評価の方法

薬効薬理試験を実施していない品目について

一般的に「医薬品の承認申請」[63]では新有効成分含有医薬品、効能追加のいずれにおいても薬効薬理試験成績を添付する必要があることが記載されているが、ウルトラオーファンドラッグであるフェニル酪酸ナトリウムは新有効成分含有医薬品であるにもかかわらず、薬効薬理試験が実施されず参考資料も添付されていなかった。この品目では「ヒトと他の動物での代謝経路が異なるため、非臨床において効力を裏付ける試験を実施してもヒトでの薬理作用を適切に評価することが困難であること、国内外の臨床試験等において本薬の有効性が示唆されたと考えられた」[64]ことから効力を裏付ける試験を実施しなかったことが審査報告書に記載されていた。

ウルトラオーファンドラッグでは効能追加の 2 品目でも薬効薬理試験が実施されていなかった。そのうち乾燥濃縮人活性化プロテイン C（販売名:アナクト C、効能追加:電撃性紫斑病）では既承認時の資料に加え、この疾患に対する類薬が海外で承認されており、使用実績が多数報告されていることから新たに薬効薬理試験を実施していなかった。

in vitro 試験のみが実施された品目について

ウルトラオーファンドラッグにおいて薬効薬理試験が実施されていた 26 品目中 8 品目で in vitro 試験のみで薬効が評価されていた(表 7)。そのうち生物学

的製剤が 3 品目と最も多く、それ以外の品目（代謝性医薬品、腫瘍用薬、末梢神経系用薬など）では 1 品目ずつであった。in vitro 試験での評価項目が臨床試験においてそのままもしくは近い評価項目として設定された品目は、塩酸バンコマイシン(販売名:塩酸バンコマイシン点滴静注、効能追加:ペニシリン耐性肺炎球菌）のみであった。その他の品目、特に生物学的製剤では in vitro 試験で作用機序の評価を行い、臨床試験では作用機序を評価する項目に加えて臨床症状に対する効果を評価する項目を設定していた。エクリズマブ(遺伝子組換え)では、発作性夜間ヘモグロビン尿症のモデル動物は存在しないこと、本薬はヒトの抗体として創製され、ヒト以外の動物の血清による溶血を抑制しないことが示唆されたことから、非臨床 in vivo 試験は実施されなかった。in vitro 試験の結果、本薬が hC5 と結合すること、ヒト血栓の溶血を抑制することが認められ、臨床試験での評価項目は溶血を低減することを指す客観的な指標である「ヘモグロビン安定化」及び「Lactate dehydrogenase (LDH)値」とされた[65]。エロスルファーゼ　アルファ(遺伝子組換え)でも適切なモデル動物が存在しないため in vivo 試験は実施されていなかった。in vitro 試験では「ヒト細胞内の本薬の取り込み濃度」、「各動物種におけるアミノ酸配列の相同性」、「ライソゾームへの取り込み」及び「ケラタン硫酸蓄積量」が評価されており、臨床試験での評価項目である「6 分歩行距離」と異なっていた。しかし、副次評価項目として「尿中ケラタン硫酸濃度」が複数の臨床試験において評価されており、in vitro 試験での評価項目が臨床試験での評価項目に繋がっていた[66]。

さらに、in vivo データの欠測を参考資料で補完していた品目も見られた。バシリキシマブ(遺伝子組換え）（販売名：シムレクト注射用、効能・効果：腎移植後の拒絶反応の抑制）は、抗ヒトモノクローナル抗体であることに加え、in vitro 試験における検討項目と海外臨床第Ⅰ/Ⅱ相試験における評価項目が同じであり（Interleukin-受容体に対する抑制作用)、in vivo における評価資料が提出されていないことに関して問題が無いものと判断されていた。しかし、ヒトと交差反応性のあるカニクイザルでの腎移植及び心移植の成績が参考資料として添付され、足りない in vivo データを補完していた[67]。

表 7. 薬効を in vitro 試験のみで評価している品目

	in vitro 試験での評価項目	臨床試験での評価項目
バシリキシマブ (遺伝子組換え)	本薬の IL-2 受容体α鎖に対する結合能、芽球化 T 細胞への結合能、本薬の抗原特異的でヒト白血球型抗原クラスⅡ拘束性の T 細胞活性化に対する影響	移植 6 ヶ月間の急性拒絶反応の抑制
塩酸バンコマイシン(効能追加)	臨床分離菌株に対する in vitro 抗菌力	細菌学的効果(起炎菌の消長)
タミバロテン	各白血病細胞に対する細胞増殖能、形態変化、ニトロブルーテトラゾリウム還元能	日本成人白血病治療共同研究グループの効果判定基準(寛解)
トシリズマブ(遺伝子組換え)	インターロイキン-6 レセプターとの結合性	炎症マーカーの推移
エクリズマブ(遺伝子組換え)	C5 阻害作用(各種動物血清)、hC5 に対する親和性、hC5 のエピトープマッピング	ヘモグロビン安定化及び平均 LDH 値の変化量
ドルナーゼアルファ (遺伝子組換え)	嚢胞性線維症患者の喀痰流動性増加作用	1 秒量変化率、努力性肺活量変化率
タファミジスメグルミン	ヒト血漿中のトランスサイレチン 4 量体に対する本薬の選択的結合、ヒト血漿中における尿素変性 条件下での本薬又は tafamidis のトランスサイレチン解離抑制作用	Neuropathy Impairment Score of lower limbs の変化量
エロスルファーゼ アルファ(遺伝子組換え)	ヒト細胞内の本薬の取り込み濃度、各動物種におけるアミノ酸配列の相同性、ライソゾームへの取り込み、ケラタン硫酸蓄積量、遺伝子発現	6 分歩行距離のベースラインからの変化量

ウルトラオーファンドラッグにおいて in vitro 試験のみで薬効を評価していた品目の in vitro 試験及び臨床試験(pivotal 試験)での評価項目について記載した。

in vivo 試験で代替モデル動物を使用していた品目について

ウルトラオーファンドラッグでは代謝性医薬品 3 品目で、病態を正確に反映したモデル動物が存在しないため、代替となるモデル動物を用いて薬効薬理試験が実施されていた(表 8)。アガルシダーゼ　ベータ(遺伝子組換え)とアガルシダーゼ　アルファ(遺伝子組換え)の 2 品目は、いずれも in vivo 試験でα-Galactosidase（αGAL)ノックアウトマウスが使用されていた。このマウスは各組織に Globotriaosy lceramide (GL-3)及び Ceramide trihexoside (CTH)が蓄積する。しかし、このマウスではファブリー病患者で認められる腎不全や心血管障害などの臨床症状や形態学な的変化が認められないことからファブリー病の病態モデルを正確に再現しているとはいえず、臨床的パラメータや組織学的評価を行うことはできない。したがって、アガルシダーゼ　ベータ(遺伝子組換え)では in vivo 試験で血漿中 GL-3 濃度が、アガルシダーゼ　アルファ(遺伝子組換え)では各臓器の CTH の蓄積が評価されていた。一方、アガルシダーゼベータ(遺伝子組換え)の臨床試験では、ファブリー病で顕著に見られる腎臓毛細血管内皮の GL-3 蓄積に関する形態学的変化が主要評価項目として設定されていた[21]。アガルシダーゼ　アルファ(遺伝子組換え)では、臨床症状を評価するための「簡便痛みの質問表項目 3 のスコア」に加え、in vivo 試験で設定されていた「心臓中 CTH 量」が主要評価項目とされていた[28]。

また効能追加の品目であるリセドロン酸ナトリウムでは、骨ページェット病のモデル動物は存在しないものの、骨ページェット病では骨吸収の亢進とそれに伴う骨形成の亢進が認められているため、初回承認申請時に提出された骨代謝回転が亢進したラットを用いた試験成績が再提出されていた。一般的に骨ページェット病における臨床上のエンドポイントは主症状の改善又は進展の抑制であるが、血清 Alkaline phosphatase (ALP)値が骨代謝の亢進の程度を反映すると考えられている。これが欧米では評価指標として使用されており、この品目の臨床試験でも「血清 ALP 値」が主要評価項目として設定されていた。しかしながら、ラットでは血清 ALP 値は週齢、性、測定原理などの影響による違いが大きく測定が困難であるため in vivo 試験では「尿中 Deoxypyridinoline (DPD)/ Creatinine (CRN)値」が評価され、臨床試験でも副次評価項目として設定されていた[68]。また、骨ページェット病では骨肉腫や関節軟骨の異常が発現する症例が存在するため、参考資料ではあるが癌の骨転移がみられる胆癌モデル及び関節症モデル動物を用いた試験成績が提出される等、複数の代替となるモ

デルが用いられていた。

表 8. in vivo 試験で代替となるモデル動物を使用した品目

	in vivo 試験での評価項目	臨床試験での評価項目
アガルシダーゼ ベータ (遺伝子組換え)	αGAL ノックアウトマウスによる血漿中 GL-3 濃度	腎臓毛細血管内皮の GL-3 蓄積に関する形態学的評価
アガルシダーゼ アルファ (遺伝子組換え)	αGAL ノックアウトマウスによる心臓、肝臓、腎臓の CTH 蓄積の減少作用	簡便痛みの質問表項目 3 のスコア 心臓中 CTH 濃度
リセドロン酸ナトリウム (効能追加)	骨代謝回転亢進ラットによる尿中 DPD/CRN 値 関節症モデルラットによる障害領域の減少 胆癌モデルラットによる血清及び尿中カルシウム濃度	血清 ALP 値

ウルトラオーファンドラッグの薬効薬理試験において in vivo 試験のみで薬効を評価していた品目の in vitro 試験での評価項目及び臨床試験(pivotal 試験)での評価項目について記載した。

2.4 考察

薬効薬理試験は、臨床試験実施前に、対象疾患に対して有効性が期待できるかどうかを in vitro および in vivo の両面から合理的に説明するための資料となる。in vitro 試験しては、細胞レベルでの機能制御、酵素阻害、受容体結合等を検討する試験が挙げられる。in vivo 試験としては正常動物、病態モデル動物等を用いた試験が挙げられるが、希少疾病用医薬品開発では疾患の希少性から病態の解明が進まずモデル動物を用いた in vivo 試験の実施が困難である場合が想定される。EMA のガイドラインでは薬効薬理試験について一般的な医薬品と同様に希少疾患であってもモデル動物を用いて試験を実施することが望ましい[15]とする一方、EMA の Committee for Orphan Medicinal Products によるオーファンドラッグの勧告書では、in vitro 及び in vivo 両方のデータが提出されるのが望ましいものの、例外的ではあるが in vitro データのみが利用可能な場合は結果を十分に議論し評価に用いるべきであることが記載されている[68]。実際、欧州で非臨床の段階でオーファン指定を受けた品目の中には in vitro データのみで指定を受けた品目もいくつかみられている[62]。同様に FDA のガイダンス案においても多くの希少疾患ではモデル動物は存在しないか、疾患の臨床的に重要な徴候を示さない可能性があるため、モデル動物の特徴と限界をよく理解する必要があることが記載されている[16]。

今回検討したように適切なモデル動物が存在しない場合では、in vitro 試験のみで薬効を評価しなければならないケースが考えられる。特に、抗ヒトモノクローナル抗体製剤のようなヒト特異的な医薬品では、ヒト以外に薬理作用を示さず動物での評価が難しい場合が多い。そのような場合には in vitro 試験において作用機序を評価し、臨床開発の可否を判断するべきであると考えられる。さらに、最近の事例としてウルトラオーファン以外のオーファンドラッグではあるが、ニボルマブ(遺伝子組換え)(販売名：オブジーボ、効能・効果：悪性黒色腫) やペムブロリズマブ(遺伝子組換え)(販売名：キイトルーダ点滴静注、効能・効果：悪性黒色腫)では、悪性黒色腫細胞株を移植したマウスで腫瘍増殖抑制作用が認められなかったが、移植した細胞株では Programmed cell death 1(PD-1)及び Programmed cell death ligand 1(PD-L1)の発現量が低く PD-1 及び PD-L1 を介した免疫回避が起こっていないために、腫瘍増殖抑制作用が認められなかった可能性が考えられていた。加えて、悪性黒色腫患者の腫瘍組織において、PD-L1 の発現が誘導され PD-1 及び PD-L1 を介した免疫回避が起こっている

ことが報告され、in vitro での作用機序を考慮すると、有効性は期待できると判断されていた[70]。これらに挙げた事例のように作用機序から薬効を評価することも手段の一つと考えられる。

さらに、in vitro データと in silico による評価を組み合わせることで臨床での効果の予測をさらに高めることが可能と考えられる。実際、近年では、Fasudil[71]や 1-deoxy-galactonojirimycin[72,73]のように in vitro 試験や in vivo 試験に加え in silico による予測評価も利用して開発された希少疾病に対する医薬品の報告もある[74]。

in vitro 試験から薬効のみならず可能な限りデータを評価し利用することも開発を進める手段として有用であると考えられる。例えば、タミバロテンでは、in vitro 試験の結果と参考資料として添付された公表文献から承認用量が検討されていた[75]。同様に、タファミジスメグルミンでも疾患の希少性から十分な症例数の確保が困難であり、用量反応試験の実施は困難と考えられたため、in vitro 試験と健康成人を対象とした第Ⅰ相試験ににおける血漿中 tafamidis 濃度、トランスサイレチン濃度及び安定化率の結果に基づき承認用量が検討されていた[76]。

FDA のガイダンス案に記載されているようにモデル動物が臨床の徴候を示さないような場合であっても、薬効を評価することは可能であると考えられる。代謝性医薬品であるアガルシダーゼ　ベータ(遺伝子組換え)やアガルシダーゼアルファ(遺伝子組換え)では臨床症状を正確に反映しない代替モデル動物が用いられていたが、作用機序の観点から評価が可能であるとされていた。

さらに代替となる複数のモデル動物を用いて薬効を評価することも工夫の一つとして考えられる。リセドロン酸ナトリウムでは、骨ページェット病のモデル動物は存在しないが、骨代謝回転が亢進したモデル動物による試験成績が提出されていた。加えて、この疾患では骨肉腫や関節軟骨の異常といった症状も見られるため、参考資料ではあるが癌の骨転移がみられる胆癌モデル及び関節症モデル動物を用いた評価がなされており、複数の代替となる動物を用いることによって臨床での症状を再現しようとしていた。またこの品目の臨床試験では臨床症状に対する評価はなされていなかったが、in vivo 試験では組織学的変化が評価されており、このように臨床試験での評価が限られる場合に in vivo 試験から多くのデータを収集することも有用である。また、複数のモデル動物を用いることを推奨している事例として、筋萎縮性側索硬化症の非臨床試験に

関する海外のガイドライン[77]が挙げられる。筋萎縮性側索硬化症の非臨床試験では、Superoxide dismutase 1(SOD1)マウスモデルが広く用いられているが、SOD1 モデルマウスだけでは筋萎縮性側索硬化症の全ての原因遺伝子に起因する症状を網羅することはできない。そのためより臨床に近い症状を再現するため複数の筋萎縮性側索硬化症モデルマウスを用いて試験を実施することが望ましいことが記載されている。このように複数のモデル動物や複数の代替となるモデル動物を複数用いた評価は病態をより再現するだけではなく、臨床で亜集団の解析に役立つことも考えられる[78]。

最近、希少癌の領域では手術、生検、治療などから得られる臨腫瘍組織を用いて、PDC(Patient derived cell) や PDX(Patient derived xenograft)モデルの樹立を行う試みがなされている。既にいくつかの PDC や PDX が作製されており[79]、今後これらを用いた開発が期待されている。このようにウルトラオーファンドラッグ開発にはモデル動物の作製も重要であるといえる。

ウルトラオーファンドラッグでは疾患の希少性から一般的な医薬品開発とは異なり、モデル動物を使用した試験の実施が困難な場合が考えられ、in vitro 試験のみでの評価や代替モデル動物の利用、さらには代替モデル動物を複数組み合わせた病態の再現など種々の工夫によって可能な限りデータを収集し、薬効を評価することが必要であると考えられる。今回、第 1 章で作成したガイダンス案には薬効薬理試験の留意点は含めなかったが、今後も臨床分野のみならず薬効薬理試験の工夫についても情報発信していくことがウルトラオーファンドラッグの開発推進に繋がると考えられる。

総括及び結論

①本研究から得られた新知見について

・ウルトラオーファンドラッグの臨床データパッケージを調査し、ガイダンスに記載すべき内容として、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をまとめた(下記)

(1)エビデンスの構築

・RCT

・用量反応試験

・継続投与試験の実施

(2)利用データソース

・国際共同治験、海外試験成績

・臨床研究、使用実態調査

(3)Pivotal 試験の計画

・評価項目

・対照群の設定

・試験デザイン

・症例数の設定

(4)製造販売後における情報収集

・ウルトラオーファンドラッグでは疾患の希少性からモデル動物を使用した薬効薬理試験が実施できない事例がみられたが、そのような場合には in vitro データのみや代替モデル動物を複数使用することなどにより薬効が評価されていた。

②新知見の意義について

ウルトラオーファンドラッグは症例数の少なさから国内だけで十分に臨床試験が実施できない場合、1 試験だけの RCT や単群試験のみで有効性を評価しなければならない場合が想定される。そのような場合には国際共同治験や海外臨床試験成績の利用により、症例数を増やしエビデンスを高めることが有効な手段であると考えられる。少ない症例数での用量を設定する手段として個人内強制的漸増試験や個人内任意漸増試験により適切な用量を検討することも有用であると考えられる。また、継続試験は長期投与時の有効性・安全性を確認することに加え、患者が治療を継続できるメリットがある。さらにエビデンスを高め

るために製造販売後調査は国内の不足する安全性や有効性データを補完する上で重要であり、全症例に対する調査を実施する等、積極的にデータを収集すべきである。制度面では未承認薬使用問題検討会議の利用は希少疾病用薬品開発促進において有用な手段の一つと考えられる。

試験デザインの設定においては、今回検討した品目では症例数は有意水準0.05、検出力 80～90%で設定されていたが、患者数がさらに少ない場合では検出力を下げる、あるいは実行可能性から設定することも考えられる。主要評価項目として臨床試験において真のエンドポイントを設定することが望ましいが、疾患の特徴等の要因から代替エンドポイントを利用することも考えられる。また、主要評価項目のみならず副次評価項目として可能な限り多くのエンドポイントを設定し、評価することは薬効を総合的に評価する上で有用であると考えられる。

これらのことを踏まえた上でガイダンス案を作成したが、このガイダンス案がウルトラオーファンドラッグの開発促進に繋がると期待される。

薬効薬理試験においては、ウルトラオーファンドラッグでは一般的な医薬品とは異なり、モデル動物が存在しないもしくは臨床的に重要な徴候を示さないケースが想定される。そのような場合には in vitro データのみの評価や公表文献等の参考資料の利用、代替となる（複数の）モデル動物を使用するといった種々の工夫により可能な限りデータを収集し薬効を評価することが重要であると考えられる。

③本研究で得られた新知見から今後どのような研究が展開されうるか

今回の検討対象は日本国内で承認されたウルトラオーファンドラッグのみであるため、今後、海外で承認された医薬品について、EMA、FDAから情報を入手し、比較を行うことが考えられる。海外ではオーファンドラッグであっても基本的にRCTが実施されている割合が多い傾向があるが、そのような中でも単群試験等で承認された品目について、特に疾患の経過と薬効との関係性について検討したいと考えている。

④今後の課題

今回作成した「患者数が特に少ない希少疾病医薬品の臨床開発に関するガイダンス案」では海外のガイドライン等に比べ、具体的な内容を含んだものとな

っており、ウルトラオーファンドラッグ開発において広く使用されることが期待される。一方、海外のガイドライン等ではAdaptive designやn-of-1 designなどの試験デザインについて、具体的に記載されている。日本ではそれらの試験デザインを使用して承認された品目がほとんど認められていないことから、今回作成したガイダンス案には記載していない。考察の項でも述べているようにこれらの工夫された試験デザインはウルトラオーファンドラッグの開発において有用であり、正式なガイダンスではこのような試験デザインについても記載された上で公表されることが望まれる。

謝辞

本研究の機会を与えて下さり、また、本論文作成にあたり多大なご指導を賜りました、北海道大学医学院社会医学系レギュラトリーサイエンス教室　荒戸照世教授に深く御礼申し上げます。

本研究のデータ解析及び論文作成にあたり、多大な助言を頂き、熱心なご指導を頂いた、北里大学大学院薬学研究科　成川　衛教授、金子　真之助教に心より感謝いたします。

引用文献

1. Elie Dolgin. Big pharma moves from 'blockbusters' to 'niche busters'. *Nature Medicine*.16, 837 (2010).
2. Christian Torres. Rare opportunities appear on the horizon to treat rare diseases. *Nature Medicine*. 16, 241 (2010).
3. FDA. Federal regulations 21CFR Part 316. http://www.ecfr.gov/cgi-bin/retrieveECFR?gp=&SID=0e737d105ef9a1632b19a1e713b93cc4&mc=true&n=pt21.5.316&r=PART&ty=HTML (1983).
4. Regulation (EC) No 141/2000 On orphan medicinal products. http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:018:0001:0005:en:PDF (1999).
5. Recommendation (EU) 2009/C 151/02: On an action in the field of rare diseases. http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0007:0010:EN:PDF (2009).
6. 厚生労働省　希少疾病用医薬品及び希少疾病用医療機器の指定制度 http://www.mhlw.go.jp/general/seido/iyaku/kisyo/ (1993).
7. 厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会 難病対策の改革について(提言) http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002udfj-att/2r9852000002udh0.pdf (2013).
8. PADM 遠位型ミオパチー患者会 http://enigata.com
9. Braun MM, Farag-El-Massah S, Xu K & Cote TR. Emergence of orphan drug in the United States: a quantitative assessment of the first 25 years. *Nature Review Drug Discovery*. 9, 519-22 (2010).
10. Cote T, Kelkar A, Xu K, Baran MM & Phillips MI. Orphan products: an emerging trend in drug approvals. *Nature Review Drug Discovery* 9, 84 (2010).
11. Melnikova I. Rare diseases and orphan drug. *Nature Review Drug Discovery*. 11, 267-8 (2012).

12. Robert J, Vittorio B & Garattini S. Orphan drugs,orphan disease. The first decade of orphan drug legislation in the EU. *Eur Clin Pharmacol*. 69,1009-1024 (2013).
13. 厚生労働省　希少疾病用医薬品等ガイド
http://www.nibiohn.go.jp/nibio/part/promote/files/orphan_guide.pdf
14. Murakami M & Narukawa M. Matched analysis on orphan drug designations and approvals: cross regional analysis in the United States, the European Union, and Japan. *Drug Discovery Today*. 21, 554-9 (2016).
15. GUIDELINE ON CLINICAL TRIALS SMALL POPULATIONS (London, 2006,Doc.Ref. CHMP/EWP/83561/2006).
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003615.pdf (2006).
16. FDA. Rare Diseases: Common Issues in Drug Development Guidance for Industry.
http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM458485.pdf (2015).
17. 薬事法改正についてのとりまとめ　(平成 20 年 1 月 24 日)
http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000020uxm-att/2r98520000020uz3.pdf (2008).
18. 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)
https://www.pmda.go.jp/files/000157674.pdf (2008).
19. 日本製薬工業協会　Small Clinical Trials による薬効評価の考え方　(平成25 年 5 月)
http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/pdf/trials_01.pdf
20. 乾燥スルホ化人免疫グロブリン(審査報告書平成 22 年 1 月 20 日)
http://www.pmda.go.jp/drugs/2010/P201000017/20001100_22100AMX01040_A100_1.pdf
21. アガルシダーゼ　ベータ (遺伝子組換え) (審査報告書 平成 16 年 1 月 29 日)
http://www.pmda.go.jp/drugs/2004/P200400006/34053100_21600AMY00008_A100_1.pdf

22. アガルシダーゼ　ベータ（遺伝子組換え）(再審査報告書 平成 27 年 9 月 17 日)
http://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2015/P20151014001/340531000_21600AMY00008_A100_1.pdf
23. ニロチニブ塩酸塩水和物(審査報告書 平成 21 年 1 月 21 日)
http://www.pmda.go.jp/drugs/2009/P200900012/30024200_22100AMX00394_A100_5.pdf
24. ガルスルファーゼ（遺伝子組換え）(審査報告書 平成 20 年 3 月 28 日)
http://www.pmda.go.jp/drugs/2008/P200800014/11129800_22000AMX01523_A100_1.pdf
25. アルグルコシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）(審査報告書 平成 19 年 4 月 18 日)
http://www.pmda.go.jp/drugs/2007/P200700024/34053100_21900AMX00911_A100_2.pdf
26. ミグルスタット（審査報告書 平成 24 年 3 月 30 日)
http://www.pmda.go.jp/drugs/2012/P201200038/100888000_22400AMX00659000_A100_1.pdf
27. カナキヌマブ（遺伝子組換え）(審査報告書 平成 23 年 9 月 26 日)
http://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100163/30024200_22300AMX01216_A100_5.pdf
28. アガルシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）(審査報告書 平成 18 年 10 月 20 日)
http://www.pmda.go.jp/drugs/2006/P200600045/40009300_21800AMY10136_Q100_1.pdf
29. ラロニダーゼ（遺伝子組換え）(審査報告書 平成 18 年 10 月 20 日)
http://www.pmda.go.jp/drugs/2006/P200600051/340531000_21800AMX10867_A100_2.pdf
30. 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（審査報告書 平成 20 年 7 月 16 日)
http://www.pmda.go.jp/drugs/2008/P200800038/78006900_22000AMY00004_Q100_1.pdf
31. PMDA 科学委員会専門部会 第 3 回プラセボ対照試験に関する専門部会 (平成 27 年 3 月 6 日)
https://www.pmda.go.jp/files/000201021.pdf (2015).

32. イデュスルファーゼ（遺伝子組換え）(審査報告書 平成 19 年 10 月 4 日) http://www.pmda.go.jp/drugs/2007/P200700055/34053100_21900AMX01739000_A100_1.pdf https://www.pmda.go.jp/files/000157674.pdf (2008).
33. L. F. Baker & J. F. Mudge. Making statistical significance more significant. *Significance*. 9, 29-30 (2012).
34. J. F. Mudge, Baker LF, Edge CB & Houlahan JE. Setting an optimal alpha that minimizes errors in null hypothesis significance tests. *PLOS ONE*. 7, e32734 (2012).
35. Gupta S, Faughnan Me, Tomlinson GA & Bayoumi AM. A framework for applying unfamiliar trial designs in studies of rare diseases. *J Clin Epidemiol*. 64, 1085-94 (2011).
36. Cornu C, Kassai B, Fisch R, Chiron C, Alberti C, Guerrini R, Rosati A, Pons G, Tiddens H, Chabaud S, Caudri D, Ballot C, Kurbatova P, Castellan AC, Bajard A, Nony P; CRESim & Epi-CRESim Project Groups, Aarons L, Bajard A, Ballot C, Bertrand Y, Bretz F, Caudri D, Castellan C, Chabaud S, Cornu C, Dufour F, Dunger-Baldauf C, Dupont JM, Fisch R, Guerrini R, Jullien V, Kassaï B, Nony P, Ogungbenro K, Pérol D, Pons G, Tiddens H, Rosati A, Alberti C, Chiron C, Kurbatova P & Nabbout R. Experimental designs for small randomised clinical trials: an algorithm for choice. *Orphanet J Rare Dis*. 25, 8-48 (2013).
37. Nony P, Kurbatova P, Bajard A, Malik S, Castellan C, Chabaud S, Volpert V, Eymard N, Kassai B, Cornu C, CRESim & Epi-CRESim. A methodological framework for drug development in rare diseases. *Orphanet J Rare Dis*. 18, 9-164 (2014).
38. Chow SC. Adaptive design methods in clinical trials – a review. *Orphanet J Rare Dis*. 2,3-11 (2008).
39. Lilford RJ. Clinical trials and rare diseases: a way out of a conundrum. *BMJ*. 16, 1621-5 (1995).
40. Schork NJ. Personalized medicine: Time for one-person trials. *Nature*. 311, 609-11 (2015).
41. Agency for Healthcare Research and Quality. Design and Implementation of N-of-1 Trials: A user's guide.

https://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/534/1844/n-1-trials-report-130213.pdf (2015).
42. Duan N, Kravitz RL & Schmid CH. Single-patient (n-of-1) trials: a pragmatic clinical decision methodology for patient-centered comparative effectiveness research. *J Clin Epidemiol.* 66, 21-28 (2013).
43. ラタノプロスト/チモールマレイン酸塩（審査報告書 平成20年2月29日） http://www.pmda.go.jp/drugs/2010/P201000002/40007900_22200AMX00232_A100_1.pdf
44. インダカテロールマレイン酸塩（審査報告書 平成22年7月30日） http://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100124/300242000_22300AMX00603000_A100_1.pdf
45. Muller HH & Schaefer H. Adaptive group sequential designs for clinical trials: combining the advantages of adaptive and of classical group sequential approaches. *Biometrics*. 57,886-91(2001).
46. 「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 1101 第 1 号、平成 17 年 11 月 1 日） https://www.pmda.go.jp/files/000206740.pdf (2005).
47. 「小児悪性腫瘍における臨床評価に関するガイダンス」(薬食審査発 093 第 1 号 平成 27 年 9 月 30 日） https://www.pmda.go.jp/files/000208238.pdf (2015).
48. Rubinstein L, *et al.* Randomized phase II designs. *Clin Cancer Res.* 15, 1883–1890 (2009).
49. ヒト(同種)骨髄由来間葉系幹細胞（審査報告書 平成 26 年 9 月 26 日） http://www.pmda.go.jp/regenerative_medicines/2015/R20151009001/530210000_22700FZX00001_A100_3.pdf
50. ヒト(自己)骨格筋由来細胞シート（審査報告書 平成 26 年 10 月 30 日） http://www.pmda.go.jp/regenerative_medicines/2015/R20151008001/470034000_22700FZX00002_A100_2.pdf
51. 医薬品の条件付早期承認制度の実施について（薬生薬審発 1020 第 1 号 平成 29 年 10 月 20 日） http://wwwhourei.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T171023I0020.pdf (2017).

52. 革新的医療機器条件付早期承認制度の実施について（薬生薬審発　0731 第 1 号　平成 29 年 7 月 31 日）
https://www.pmda.go.jp/files/000219303.pdf (2017).
53. Lauer MS & D'Agostino RB Sr. The randomized registry trial--the next disruptive technology in clinical research. *N Engl J Med.* 369. 1579-81 (2013).
54. National Organization for Rare Disease
http://rarediseases.org
55. Orphanet
http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php
56. European Organization for Rare Diseases
http://www.eurordis.org
57. CTTI. Registry Trials 2017
https://www.ctti-clinicaltrials.org/files/recommendations/registrytrials-recs.pdf (2017).
58. 厚生労働省科学研究補助金　難治性疾患等克服研究事業　「患者支援団体等が主体的に難病研究支援を実施するための体制構築に向けた研究」平成 24～25 年度総合研究報告書
http://www.nanbyo.jp/kenkyu/hokoku/H25siryo/24-25sogohokoku.pdf (2013).
59. クリニカルイノベーションネットワーク
http://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/kaihatsu/dai3/siryou05.pdf (2016).
60. MASTER KEY プロジェクト
https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2017/0731/index.html
61. Scrum-Japan
http://www.scrum-japan.ncc.go.jp
62. Mariz S. *et al.* Worldwide collaboration for orphan drug designation. *Nat Rev Drug Discovery* 15, 440-1(2016).
63. 「医薬品の承認申請について」（薬食審査発 1121 第 2 号　平成 26 年 11 月 21 日）
http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000092759.pdf (2014).

64. フェニル酪酸ナトリウム（審査報告書　平成 24 年 9 月 28 日）
http://www.pmda.go.jp/drugs/2012/P201200138/341171000_22400AMX01398000_A100_1.pdf
65. エクリズマブ（遺伝子組換え）（審査報告書　平成 22 年 3 月 5 日）
http://www.pmda.go.jp/drugs/2010/P201000032/870056000_22200AMX00316000_A100_1.pdf
66. エロスルファーゼ　アルファ（遺伝子組換え）（審査報告書　平成 26 年 11 月 26 日）
http://www.pmda.go.jp/drugs/2014/P201400177/641173000_22600AMX01393000_A100_1.pdf
67. バシリキシマブ（遺伝子組換え）（審査報告書　平成 13 年 10 月 25 日）
http://www.pmda.go.jp/drugs/2002/P200200005/530293000_21400AMY00015_Q100_5.pdf
68. リセドロン酸ナトリウム（審査報告所　平成 20 年 6 月 2 日）
http://www.pmda.go.jp/drugs/2008/P200800036/100119000_21900AMZ00061_A100_2.pdf
69. Recommendation on Elements Required to Support the Medical Plausibility and the Assumption of Significant Benefit for an Orphan Designation (EMA/COMP/15893/2009).
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2010/07/WC500095341.pdf (2009).
70. ニボルマブ（審査報告書　平成 27 年 11 月 18 日）
http://www.pmda.go.jp/drugs/2014/P201400114/180188000_22600AMX00768_A100_1.pdf
71. Iorio F, Bosotti R, Scacheri E, Belcastro V, Mithbaokar P, Ferriero R, Murino L, Tagliaferri R, Brunetti-Pierri N, Isacchi A & di Bernardo D. Discovery of drug mode of action and drug repositioning from transcriptional responses. PNAS. 107, 14621–14626 (2010).
72. Andreotti G, Citro V, De Crescenzo A, Orlando P, Cammisa M, Correra A & Cubellis MV. Therapy of Fabry disease with pharmacological chaperones: from in silico predictions to in vitro tests. *Orphanet J Rare Dis.* 6,66 (2011).

73. Andreotti G, Guarracino MR, Cammisa M, Correra A & Cubellis MV. Prediction of the responsiveness to pharmacological chaperones: lysosomal human alpha-galactosidase, a case of study. *Orphanet J Rare Dis*. 5, 36 (2010).
74. Beaulieu CL, Samuels ME, Ekins S, McMaster CR, Edwards AM, Krainer AR, Hicks GG, Frey BJ, Boycott KM & Mackenzie AE. A generalizable pre-clinical research approach for orphan disease therapy. *Orphanet J Rare Disease.* 15,7-39 (2012).
75. タミバロテン（審査報告書　平成 17 年 2 月 15 日） http://www.pmda.go.jp/drugs/2005/P200500012/48011400_21700AMZ00596_Q100_2.pdf
76. タファミジスメグルミン(審査報告書　平成 25 年 9 月 2 日) http://www.pmda.go.jp/drugs/2013/P201300127/671450000_22500AMX01810000_A100_1.pdf
77. Ludolph AC, Bendotti C, Blaugrund E, Chio A, Greensmith L, Loeffler JP, Mead R, Niessen HG, Petri S, Pradat PF, Robberecht W, Ruegg M, Schwalenstöcker B, Stiller D, van den Berg L, Vieira F & von Horsten S. Guidelines for preclinical animal research in ALS/MND: A consensus meeting. *Amyotroph Lateral Scler.* 11,38-45 (2010).
78. Guillaume V, Rivière F, Mavris M, Bignami F, Llinares-Garcia J, Westermark K & Sepodes B. Animal models for metabolic, neuromuscular and ophthalmological rare disease. *Nature Reviews Drug Discovery.* 12, 287-305 (2013).
79. Oyama R, Takahashi M, Yoshida A, Sakumoto M, Takai Y, Kito F, Shiozawa K, Qiao Z, Arai Y, Shibata T, Araki Y, Endo M, Kawai A, Kondo T. Generation of novel patient-derived CIC- DUX4 sarcoma xenografts and cell lines. *Sci Rep*. 5, 4712 (2017).