



Title	希少疾病用医薬品の開発における薬効薬理試験の位置づけに関する研究
Author(s)	横式, 沙紀
Description	配架番号 : 2854
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15920号
Issue Date	2024-03-25
DOI	<a href="https://doi.org/10.14943/doctoral.k15920">https://doi.org/10.14943/doctoral.k15920</a>
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/92201">https://hdl.handle.net/2115/92201</a>
Type	doctoral thesis
File Information	YOKOSHIKI_Saki.pdf



# 学位論文

希少疾病用医薬品の開発における薬効薬理試験の位置づけに関する研究  
(Studies on implementation status of pharmacological studies  
in the development of orphan drugs)

2024年3月  
北海道大学  
横式 沙紀



# 学位論文

希少疾病用医薬品の開発における薬効薬理試験の位置づけに関する研究  
(Studies on implementation status of pharmacological studies  
in the development of orphan drugs)

2024年3月  
北海道大学  
横式 沙紀

## 目次

発表論文目録及び学会発表目録 .....	1
要旨 .....	2
略語表 .....	5
緒言 .....	6
方法 .....	13
結果 .....	14
考察 .....	33
結論 .....	39
謝辞 .....	41
利益相反 .....	41
引用文献 .....	42

## 発表論文目録及び学会発表目録

本研究は以下の論文に発表した。

Saki Yokoshiki, Teruyo Arato

Implementation status of pharmacological studies in the development of orphan drugs

Orphanet Journal of Rare Diseases 19, 5 (2024).

本研究の一部は以下の学会に発表した。

### 1. 横式沙紀、荒戸照世

希少疾病用医薬品の開発における薬効薬理の評価に関する研究

レギュラトリーサイエンス学会第10回学術大会, 2020年9月11日・一橋大学一橋講堂

### 2. 横式沙紀、荒戸照世

希少疾病用医薬品の開発における薬効薬理試験の位置づけに関する研究

～非臨床から臨床へ～

第41回日本臨床薬理学会学術総会, 2020年12月3-5日・福岡国際会議場及びWEB開催

### 3. Saki Yokoshiki, Teruyo Arato

Research on pharmacology in the development of orphan drugs: From pre-clinical study to clinical trial

ASCPT 2022 Annual Meeting, March 16-18, 2022. • attended the online

### 4. 荒戸照世、横式沙紀

希少疾病医薬品の開発における薬効薬理試験の位置づけ

第6回日本臨床薬理学会 北海道・東北地方会, 2023年7月15日・WEB開催

## 要旨

### 【背景と目的】

近年、医学の進歩により、これまで原因の特定や早期の発見・診断が困難であった希少疾患について病態の解明が進み、新たな治療法の開発が期待されてきている。医薬品の開発は、患者数が多い疾患を中心に進められてきたが、最近では希少疾患へと変わってきている。しかし、希少疾病用の医薬品の開発では、患者数が少なく一般的な医薬品開発で用いられる臨床試験デザインを適用しにくいことや病態の解明が十分でないため非臨床試験において薬効の評価が困難である場合が多い。

希少疾患の場合、*in vitro* 及び *in vivo* モデルの予測力が低く、ヒトで観察される薬物反応を適切にモデル化できていないこと、適切なモデル動物を選択するのが難しいこと、モデル動物が存在していないことが非臨床開発の課題と考えられている。U.S. Food and Drug Administration (FDA) GUIDANCE 及び European Medicines Agency (EMA) GUIDELINE のどちらにも非臨床試験の記載はあるが、使用すべき動物種や試験方法等について具体的な記載に乏しい。これまで製造販売承認申請のためにどのような薬理試験が行われて、どのように細胞や動物を用いて有効性を評価しているのか、整理されていない。

そこで、本研究では既承認の希少疾病用医薬品の薬効薬理試験のデータパッケージや試験内容を調査し、どのように薬効を評価して臨床開発につなげているかを明らかにすることを目的とした。

### 【対象と方法】

2010年1月から2019年12月までに日本で承認された希少疾病用医薬品のうち、新有効成分含有医薬品と新効能医薬品（効能追加）を検討対象とした。これらの審査報告書を Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) のホームページから入手した。腫瘍用薬では、非臨床での腫瘍増殖抑制効果、*in vitro* 試験及び *in vivo* 試験に用いた腫瘍細胞の種類を調べるとともに、臨床試験の選択基準や承認効能・効果との関係を調査した。腫瘍用薬以外では、非臨床での効果を調べるとともに、*in vivo* 試験に用いた動物の種類や評価項目、臨床試験の評価項目との関係を調査した。

### 【結果】

本研究の対象となった品目は、184品目であった。このうち腫瘍用薬が84品目（新有効成分含有医薬品47品目、新効能医薬品37品目）、腫瘍用薬以外が100品目（新有効成分含有医薬品57品目、新効能医薬品43品目）であった。

腫瘍用薬では、非臨床試験で明確な効果が得られないにもかかわらず臨床開発に進められた品目がT細胞リンパ腫に対する薬剤や悪性黒色腫に対する免疫チェックポイント

ント阻害剤でみられた。また、樹立細胞株がないことから、患者由来細胞を用いて評価している品目や、効能・効果に応じて非臨床試験に用いる細胞を工夫していた場合として、1) 遺伝子を導入して標的分子の発現量を変えた細胞を使用、2) 前治療に抵抗性や不耐性を示す細胞を使用、3) 特定の遺伝子変異を有する細胞を使用、4) 特定のバイオマーカーを有する複数の癌の細胞を使用している品目があった。

腫瘍用薬以外では、*in vitro* 試験や *in vivo* 試験を実施せずに承認に繋げている品目、モデル動物がないため正常動物や類似の疾患モデル動物を用いて評価をしている品目があった。有効性評価にバイオマーカーを用いている品目があり、1) *in vivo* 試験及び臨床試験で同じバイオマーカーで評価している場合、2) 臨床試験で用いる臨床アウトカムが動物で使用できないため、動物でのみバイオマーカーを用いている場合、3) 疾患を発症している場合にのみ臨床アウトカムを用いることが可能であるため、正常動物でのみバイオマーカーを用いている場合にわけられた。

#### 【考察】

EMA GUIDELINE、FDA GUIDANCE とともに希少疾病用医薬品の開発には非臨床試験のデータも重要であることが述べられているが、非臨床試験の内容について具体的な記載は乏しい。本研究では用いる腫瘍細胞についての工夫や、正常動物やバイオマーカーを用いた薬効の評価が可能であることが示され、疾患の特性に応じて、柔軟に試験を組み、有効性を評価することで承認につなげることが可能であることが分かった。

腫瘍用薬では、細胞株が樹立されていない場合に、患者由来細胞を用いた検討が有効性の推定に役立つことがある。また、今回検討した品目では **Patient-derived xenografts (PDX)** は用いられていなかったが、非臨床試験において有効性評価に加え、耐性メカニズムの解明等に用いられることが考えられる。非臨床試験で明確な効果が得られていない品目もあり、免疫チェックポイント阻害剤では、目的とする癌腫の細胞株移植モデルが免疫学的にヒトのがん組織を再現できていないため、有効性を評価することが困難であったが、むしろ対象の癌腫ではないものの十分な免疫原性を有する細胞株を用いて腫瘍抑制効果を明らかにすることが妥当と考えられた。

腫瘍用薬以外では、作用機序が明確で期待される効果が推定可能な効能追加の場合には、*in vivo* 試験を省略できる可能性が考えられた。EMA では、*in vitro* 試験のみであることも許容されており、FDA も *in vitro* 試験の結果を参考資料として提出することを認めている。また、モデル動物が存在しないため、類似の疾患モデル動物を使用している場合があり、いくつかのモデル動物を組み合わせることで効果を補完的に評価することが可能であることが明らかとなった。FDA は、「バイオマーカーの改善と機能の改善が関連している場合、モデル動物を用いた研究はかなり有用である」として

いるが、モデル動物の代わりに正常動物を評価に用いているケースもあり、臨床症状を示していない正常動物を用いる場合に疾患改善の指標の1つとしてバイオマーカーでの評価が有用であると考えられた。また、今回調査の対象にはなかったが、患者由来の induced pluripotent stem (iPS) 細胞が新規疾患ターゲットの発見や創薬スクリーニング等へ応用され、今後 iPS 細胞を用いた薬効薬理試験が増えていくことが考えられる。

本研究は承認時に開示される審査資料をもとに行った。開発中止になった品目の情報は開示されていないため、非臨床試験から臨床試験への移行の際に、どのようなデータがあったか調査できていない。本研究では、非臨床試験で効果が得られなかったにもかかわらず承認を取得している場合や正常動物・バイオマーカーを用いて評価していること等が明らかとなったが、失敗例を収集することができれば、今回提示した非臨床試験の評価方法が最終的に承認につながるかどうかを補強できる可能性がある。

#### 【結論】

腫瘍用薬では試験に用いる細胞を工夫することによって、腫瘍用薬以外については正常動物やバイオマーカーを用いることによって、EMA GUIDELINE や FDA GUIDANCE に詳述されていない評価系を用いて、薬効を評価することが可能であり、疾患特性に応じ柔軟な非臨床試験の設計に有用であることが示された。

略語表 本文中及び図中で使用した略語は以下のとおりである。

ADCC	antibody-dependent cellular cytotoxicity
AMED	Japan Agency for Medical Research and Development
ED <sub>50</sub>	Effective dose 50%
EMA	European Medicines Agency
FDA	U.S. Food and Drug Administration
GVH	graft versus host
HDAC	Histone deacetylase
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
iPS	induced pluripotent stem
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
PDX	Patient-derived xenografts

緒言

## 希少疾病用医薬品の定義と支援措置

現在、世界人口の 3.5%~5.9%が希少疾患に罹患していると推定され (Nguengang et al,2020) 、EU や米国では希少疾病用医薬品開発を進めるための施策 (FDA, 1983; European Union, 2000) が講じられてきた。米国では 1983 年に The Orphan Drug Act が施行され、希少疾病用医薬品は患者数が 20 万人未満 (National Institute of Health., 1983) (全人口に占める割合は 0.06%) と定められている。2019 年には、Rare Pediatric Disease Priority Review Vouchers for Industry DRAFT GUIDANCE が設置され、小児の希少疾病用医薬品の開発を促す制度 (FDA, 2019b) を開始した。EU では 2000 年に希少疾病用医薬品の指定制度が施行され、罹患率が 2,000 人に 1 人と規定されている (European Union, 2000) 。日本では 1993 年に薬事法 (当時) に基づき、希少疾病用医薬品とは、「対象患者数が本邦において 5 万人未満であること (全人口に占める割合は 0.04%)、医療上特にその必要性が高いもの等の条件に合致するものとして、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて厚生労働大臣が指定するもの」と定められた。また、厚生労働省や医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency ; PMDA) 等が連携して希少疾病用医薬品開発のためにさまざまな開発振興事業 (厚生労働省, 2021) を実施し支援措置を受けることが可能となっている。

日本の指定基準及び支援措置を以下にまとめた。助成金の交付や優先相談等については、米国や EU と大きな違いはない。審査については、日本では、希少疾病用医薬品の指定とともに優先審査が適用されるのに対し、米国は別途 Priority review の指定を受ける必要がある点が異なっている (栗村ほか, 2020)。

## 日本における希少疾病用医薬品の指定基準及び支援措置

希少疾病用医薬品は、医薬品医療機器法第 77 条の 2 に基づき、対象患者数が本邦において 5 万人未満であること、医療上特にその必要性が高いものなどの条件に合致するものとして、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて厚生労働大臣が指定するものである。

### 指定の基準

(1) 対象者数（施行規則第 250 条の 2 及び第 251 条）

当該医薬品等の用途に係る対象者の数が、本邦において 5 万人未満であること。

(2) 医療上の必要性

当該医薬品等の製造販売承認が与えられたならば、その用途に関し特に優れた使用価値を有すると見込まれること。

なお、法第 77 条の 2 第 1 項第 2 号の「特に優れた使用価値を有する」とは、原則として、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ことをいうものであること。

(ア) 代替する適切な医薬品等又は治療方法がないこと。

(イ) 既存の医薬品等と比較して、著しく高い有効性又は安全性が期待されること。

(3) 開発の可能性

対象疾病に対して当該医薬品等を使用する理論的根拠があるとともに、その開発に係る計画が妥当であると認められること。

### 開発振興支援措置

(1) 助成金の交付

医薬基盤・健康・栄養研究所を通じて助成金の交付を受けることができる。

(2) 指導・助言

厚生労働省、PMDA 及び医薬基盤・健康・栄養研究所による指導・助言を受けることができる。

PMDA では希少疾病用医薬品を対象とした優先対面助言制度があり、希少疾病用医薬品に指定された場合は、通常品目に比べて治験相談の手数料が減額される。

(3) 租税措置

医薬基盤・健康・栄養研究所からの助成金の交付対象期間に行う試験研究に係る費用のうち、希少疾病用医薬品に係る試験研究費総額の 20% を税額控除額として算定できる。

(4) 優先審査

希少疾病用医薬品に指定されたものについては、できるだけ早く医療の現場に提供できるよう、他の医薬品・医療機器・再生医療等製品に優先して承認審査をうけることができる。希少疾病用医薬品に指定された場合は、承認審査に係る手数料が減額される。

(5) 再審査期間の延長

希少疾病用医薬品に指定され、承認された医薬品は、再審査期間が最長 10 年間に延長される。

## 希少疾病用医薬品の現状

近年、医学の進歩により、これまで原因の特定や早期の発見・診断が困難であった希少疾患について、病態の解明が進んだこと等により、新たな治療法が開発され、希少疾病用医薬品に指定された品目が年々増加している (Braun et al, 2010; Melnikova, 2012; Joppi et al, 2013; Yoo, 2023)。また、U.S. Food & Drug Administration (FDA) によって承認された全医薬品のうち、希少疾病用医薬品の割合は、1984年～1988年が17%、2004年～2008年は31%に、2008年には35%まで増加し (Cote, 2010)、2020～2021年には60%が希少疾患の薬であった (Passi et al, 2023)。さらに、新有効成分含有医薬品のみの場合では、2010年～2019年で、約40%が希少疾病用医薬品であった (栗村ほか, 2020)。日本でも2010年～2019年の10年間で承認された新有効成分含有医薬品のうち希少疾病用医薬品は30%程度であったが、米国に比べその割合は低い (栗村ほか, 2020)。このように製薬企業における医薬品の開発は、最近では希少疾患へと変わってきており (Dolgin, 2010; de Mello et al, 2019)、アカデミアによる開発においても、同様に対象は希少疾患であることが多いのが現状である。しかし、希少疾病用の医薬品の開発では、患者数が少なく一般的な医薬品開発で用いられる臨床試験デザインを適用しにくいことや病態の解明が十分でないため非臨床試験において薬効の評価が困難である場合が多い (Sun et al, 2018)。

なお、希少疾病用医薬品と希少疾病用医薬品以外の医薬品における創薬モダリティの割合を表1に示した。腫瘍用薬、腫瘍用薬以外ともに、新効能医薬品では、希少疾病用医薬品と希少疾病用医薬品以外でモダリティの割合に差が認められた。

表 1 希少疾病用医薬品と希少疾病用医薬品以外の医薬品における創薬モダリティの割合

(a) 腫瘍用薬

	希少疾病用医薬品		希少疾病用医薬品以外	
	新有効成分含有医薬品	新効能医薬品	新有効成分含有医薬品	新効能医薬品
化学合成品等	35(74%)	22(59%)	22(65%)	66(75%)
タンパク製剤※	0(0%)	3(8%)	2(6%)	0(0%)
モノクローナル抗体	12(26%)	12(32%)	10(29%)	22(25%)
血漿分画製剤	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
ワクチン	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
計	47	37	34	88
計	84		122	

(b) 腫瘍用薬以外

	希少疾病用医薬品		希少疾病用医薬品以外	
	新有効成分含有医薬品	新効能医薬品	新有効成分含有医薬品	新効能医薬品
化学合成品等	37(65%)	23(53%)	176(75%)	229(76%)
タンパク製剤※	7(12%)	4(9%)	22(9%)	13(4%)
モノクローナル抗体	7(12%)	9(21%)	21(9%)	47(16%)
血漿分画製剤	0(0%)	7(16%)	2(1%)	10(3%)
ワクチン	6(11%)	0(0%)	14(6%)	2(1%)
計	57	43	235	301
計	100		536	

※：モノクローナル抗体以外の遺伝子組換えタンパク質製剤

希少疾病用医薬品のガイドラインと開発状況に関する研究

日本で希少疾病用医薬品の開発が遅れているにも関わらず、日本には希少疾病用医薬品開発に関するガイドラインが存在していない。一方、European Medicines Agency (EMA) では 2006 年に Guideline on Clinical Trials in Small Populations (以下、EMA GUIDELINE)が作成されている (EMA, 2006)。FDA でも 2015 年に Rare Diseases: Common Issues in Drug Development Guidance for Industry DRAFT GUIDANCE (以下、FDA GUIDANCE)が作成(2019年に改訂)され (FDA, 2015)、2019年には Investigational Enzyme Replacement Therapy Products: Nonclinical Assessment Guidance for Industry も作成

されている (FDA, 2019a)。また、希少疾病用医薬品の指定制度や指定状況の推移（どの分野の薬が増加しているか等）に関するデータをまとめた研究 (Joppi et al, 2009; Murakami & Narukawa, 2016; Tsigkos et al, 2021; Miller et al, 2021; Sakushima et al, 2021)、希少疾病用医薬品とそれ以外の医薬品の開発コストを比較した研究 (Jayasundara et al, 2019)、製造販売承認状況に関する報告がある (Miller et al, 2021)。

### 希少疾病用医薬品の臨床開発

希少疾病用医薬品の臨床試験デザインや評価方法について、EU で承認された希少疾病用医薬品の臨床試験の内容をリスト化・比較した研究があり、研究対象となった患者の数、プラセボの使用、転帰の種類等に加えて、追跡期間が不十分であることが報告されている (Joppi et al, 2013)。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）の臨床データパッケージや臨床試験デザインに関する研究では、利用データソース（国際共同治験や海外臨床試験の成績）、エンドポイント（代替エンドポイントや副次評価項目）、対照群（外部対照等）について考えがまとめられている (Maeda et al, 2017)。治療成績、治療満足度ともに低い希少がん (Joppi et al, 2013) に特化して臨床開発における留意点をまとめた研究もある（希少がん対策専門部会, 2017; Kawai et al, 2018）。希少がんの臨床試験においては、患者数の多いがんの臨床試験に比べて、デザインや症例数の面での制約が大きく、有効性・安全性の検証の度合いが相対的に小さいこと、及び少ない症例が各地に分散しており、疾患登録や集約化のためのネットワークが課題として挙げられている。

### 希少疾病用医薬品の非臨床開発

医薬品の非臨床開発のガイドラインとして、International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) において、非臨床に関するガイドライン (ICH-S1～S12) が定められているが、ほとんどが安全性に関する内容である。薬物動態に関しては、非臨床薬物動態試験ガイドラインおよびトキシコキネティクス（毒性試験における全身的暴露の評価）に関するガイダンス (ICH-S3) が定められている。しかしながら、薬効薬理試験に特化したガイドラインは存在していない。通常、*in vitro* 及び *in vivo* において薬効を評価するとともに、作用機序の検討が行われているが、薬効薬理試験で実施すべき試験について決まりはなく、品目の特性を踏まえてケース・バイ・ケースで実施されているのが実態である。ただし、抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン (ICH-S9) には、医薬品の薬理学的特性を明らかにすることが非臨床評価を実施する目的の1つであり、作用機序、投与スケジュール依存性及び抗腫瘍作用の概略を第 I 相臨床試験開始前に明らかにしなければならないことが記載されている (厚生労働省, 2010)。

なお、希少疾病用医薬品の非臨床研究は臨床開発につながるだけでなく、希少疾病用医薬品の指定制度への申請にも重要である。日本では、指定には臨床での有効性が示唆される必要があるが、EMA では 2000 年から 2014 年にオーファンの指定申請がされた製品のうち、30%が非臨床試験の段階で指定されている (Mariz et al, 2016)。

非臨床開発において、モデル動物は、疾患の病因と病態生理学の解明に役立ち、希少疾患の新しい治療法の効果的な発見と開発に不可欠と言われている。一方、希少疾患の場合、薬剤承認の成功率が低いのは、*in vitro* 及び *in vivo* モデルの予測力が低く、ヒトで観察される薬物反応を適切にモデル化できていないこと、適切なモデル動物を選択するのが難しいこと、モデル動物が存在していないことが課題と考えられている (Haugabook et al, 2019; de Mello et al, 2019)。加えて、希少疾病用医薬品以外の医薬品と比較すると、希少疾病用医薬品では化学合成品の割合が少なくモノクローナル抗体や血漿分画製剤の割合が多いが (表 1)、用いたモダリティの違いが薬効薬理試験のデザインにどのように影響しているかは明確ではない。FDA GUIDANCE 及び EMA GUIDELINE のどちらにも非臨床試験の記載はあるが、使用する動物種や試験方法等について具体的な記載に乏しい。EMA GUIDELINE にはまれな疾患については、適切な動物モデルが存在する場合、前臨床薬理試験が重要であり、臨床試験の設計に役立つといった内容や FDA GUIDANCE には非臨床試験の目的はその薬が臨床試験を実施するのに安全であるという根拠を示すことであるといった一般的な内容しか記載されていない。

#### FDA GUIDANCE の非臨床試験に関する記載の概略

- ・非臨床試験は医薬品開発において必須
- ・非臨床安全性試験の一般的なデザインと実施のタイミング
- ・重篤な疾患や命に係わる疾患の場合
- ・主となる毒性試験の必要性および正常動物とモデル動物
- ・小児や希少疾患の場合、動物疾患モデルが存在しない可能性がある

#### EMA GUIDELINE の非臨床試験に関する記載の概略

- ・希少疾患の場合、前臨床薬力学試験が重要となる場合がある
- ・効率的な研究デザインと分析には、潜在的なばらつきの原因をできるだけ明確に理解する必要がある
- ・用量反応関係がある場合、研究結果の信頼性が高まる可能性がある
- ・非常にまれな疾患では、研究に参加するすべての患者の可能な限り多くの情報を収集することが重要である

希少疾病用医薬品の非臨床安全性試験に関しては、使用した動物種や曝露期間その

結果がリスト化されており、それらが指定要件を満たしていると言及されている (Joppi et al, 2013)。薬効薬理試験に関して、希少がんを含む腫瘍用薬の疾患モデルの有用性、長所と短所、評価できる範囲、限界についての研究 (Hayakawa et al, 2016) では、臨床試験のデザインに必須な動物実験の特徴を整理し、腫瘍用薬のカテゴリー毎に薬効評価の特徴がまとめられている。また、疾患としてがんの理解が進み、がん・宿主の特性を反映したモデル (血管新生・腫瘍間質・免疫応答) が開発され、有用となる非臨床試験の範囲が拡大したことも記載されている。神経疾患や循環器領域の希少疾患における細胞やモデル動物について、まとめた研究 (Löscher, 2017; Vaquer et al, 2013) もある。しかし、これまで製造販売承認申請のためにどのような薬理試験が行われていたか、例えば有効性評価のためにどのように細胞や動物を活用していたか、整理されていない。

そこで、本研究では既承認の希少疾病用医薬品の薬効薬理試験のデータパッケージや試験内容を調査し、どのように薬効を評価して臨床開発につなげているかを明らかにすることを目的とした。

## 方法

2010年1月から2019年12月までに日本で承認された希少疾病用医薬品のうち、新有効成分含有医薬品と新効能医薬品（効能追加）を検討対象とした。抗HIV薬は平成10(1998)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り、審査の過程が異なるため除外した。これらの審査報告書をPMDAのホームページから入手し、腫瘍用薬と腫瘍用薬以外にわけて、薬効薬理試験の内容を調査した。試験結果を参考資料として提出している場合は、実施済みとして扱った。「腫瘍用薬」か「腫瘍用薬以外」の定義は、審査担当部が「抗がん剤を担当する審査部」か否かとした。腫瘍用薬では、非臨床での腫瘍増殖抑制効果、*in vitro*試験及び*in vivo*試験に用いた腫瘍細胞の種類を調べるとともに、臨床試験の選択基準や承認効能・効果との関係を調査した。腫瘍用薬以外では、非臨床での効果を調べるとともに、*in vivo*試験に用いた動物の種類や評価項目、臨床試験の評価項目との関係を調査した。

## 結果

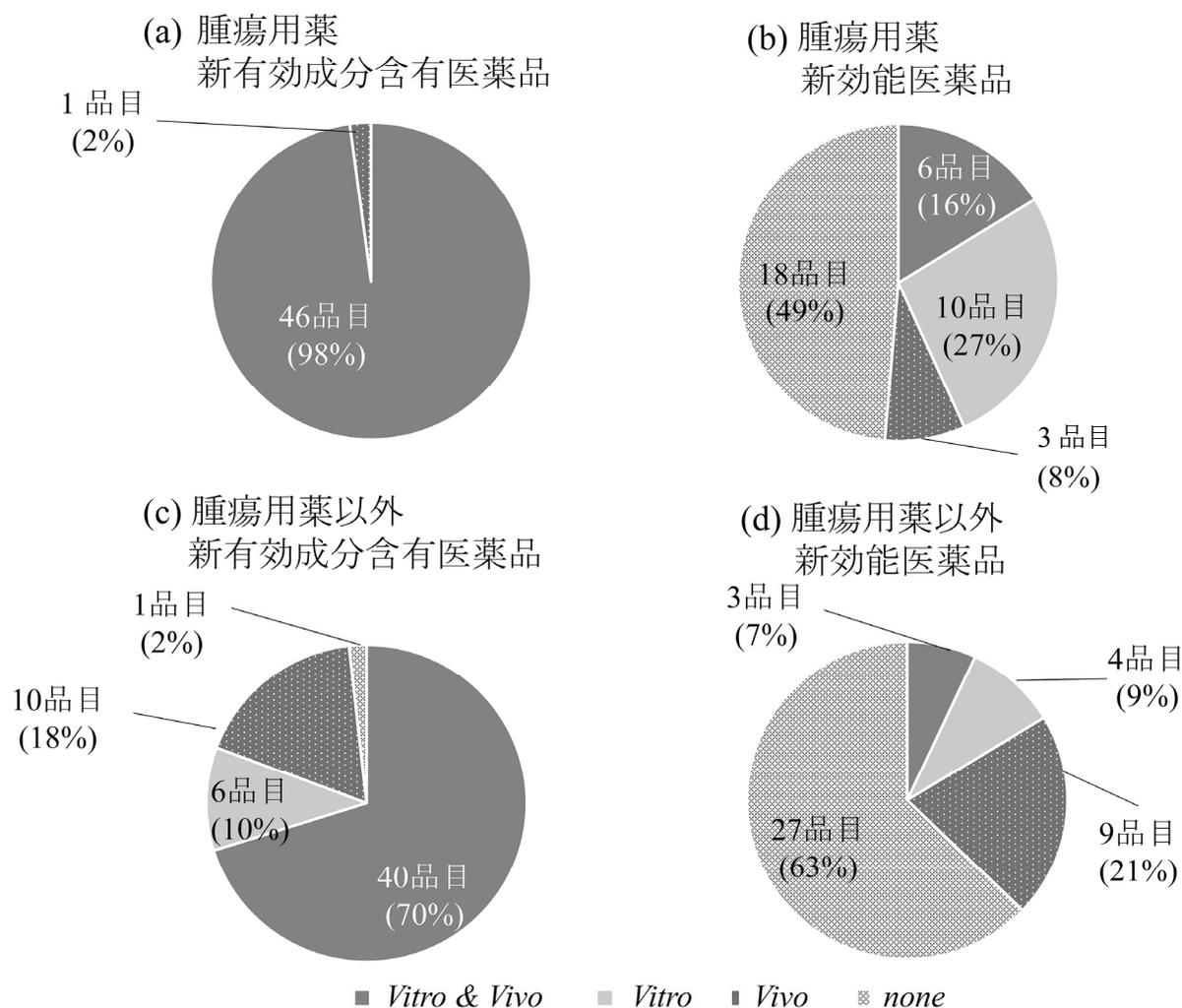
本研究の対象となった品目は、184 品目であった。このうち腫瘍用薬が 84 品目（新有効成分含有医薬品 47 品目、新効能医薬品 37 品目）、腫瘍用薬以外が 100 品目（新有効成分含有医薬品 57 品目、新効能医薬品 43 品目）であった。184 品目中 124 品目が、日本の承認時点で、海外で承認を取得していた。

## 腫瘍用薬

### 実施状況

新有効成分含有医薬品 47 品目のうち 46 品目で *in vitro* 及び *in vivo* の両方で薬理試験を実施していた（図 1）。残りの 1 品目カルムスチン（効能・効果：悪性神経膠腫）は *in vivo* 試験のみであった。新効能医薬品では、37 品目のうち、*in vitro* 及び *in vivo* の両方で試験を実施していたものが 6 品目で、*in vitro* 試験のみが 10 品目、*in vivo* 試験のみが 3 品目、いずれも実施していなかったものが 18 品目あった。ただし、18 品目のうちイマチニブメシル酸塩、インターフェロン ガンマ-1a（遺伝子組換え）、ソラフェニブトシル酸塩を除く 15 品目は、初回承認時に対象となるがん腫での薬理試験成績が提出されていた。

図1 薬効薬理試験の実施状況



### 非臨床試験での効果が脆弱

腫瘍用薬のなかには、非臨床試験の結果を以て、臨床使用時の有効性が裏付けられたと結論するまでには至っていないと判断されている品目があった（表2）。*in vivo* 試験が実施されていない10品目のうち、レナリドミドの効能追加時（効能・効果：骨髄異形成症候群）には、*in vitro* 試験で腫瘍細胞の増殖抑制効果や造血幹細胞の赤血球への分化促進効果は示されていたものの、骨髄異形成症候群による貧血を改善することを示す十分な根拠は得られていないと判断されていた。一方、他の9品目では、*in vitro* 試験の結果や作用機序から有効性が認められると判断されていた。

*in vivo* 試験は実施されていたものの、目的とするがん腫の細胞を用いた検討を実施していないものとして、フォロデシン塩酸塩（効能・効果：末梢性T細胞リンパ腫）、

ロミデプシン（効能・効果：末梢性 T 細胞リンパ腫）、ボリノスタット（効能・効果：皮膚性 T 細胞リンパ腫）及びアベルマブ（遺伝子組換え）（効能・効果：メルケル細胞癌）があった。フォロデシンは *in vivo* で graft versus host (GVH) 反応や遅延型過敏反応に対する抑制作用が検討されたが、効果は認められなかった。*in vitro* でも目的外の癌腫のうち『T 細胞急性リンパ性白血病』で腫瘍増殖抑制効果が認められたのみであり、作用機序から有効性を説明していた。ロミデプシン及びボリノスタットでは、目的外のがん腫で効果が認められていた。なお、ボリノスタットでは、皮膚性 T 細胞性リンパ腫由来細胞株を用いた *in vitro* 試験及び大腸癌由来細胞株を用いた *in vivo* 試験で有効性が認められていたものの、日本の審査の段階で大腸癌由来細胞に対する作用と同一の機序により皮膚性 T 細胞性リンパ腫細胞の増殖を抑制するか根拠が脆弱であることを理由に、目的とする皮膚 T 細胞リンパ腫由来の細胞を用いた *in vivo* 試験の追加実施が求められていた。免疫チェックポイント阻害剤アベルマブ（遺伝子組換え）でも、メルケル細胞癌株を用いた *in vivo* 試験は実施されていないが、PD-L1 を発現するマウス結腸・直腸癌由来がん由来細胞株を用いた *in vivo* 試験で増殖抑制作用が認められていた。

目的とするがん腫の細胞を用いた *in vivo* 試験が実施されているものの腫瘍抑制効果がなかったものとして、アベルマブ（遺伝子組換え）と同じ免疫チェックポイント阻害剤であるニボルマブ（遺伝子組換え）、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びイピリムマブ（遺伝子組換え）（効能・効果：悪性黒色腫）があった。これらでは共通して *in vivo* 試験にマウス悪性黒色腫由来 B16-F10 細胞株が用いられていたものの腫瘍増殖抑制作用は認められず、他のがん腫の細胞を用いた *in vivo* 試験で有効性が示され、サルでも免疫反応が増強されていることが確認されていた。

表 2 非臨床試験で有効性が裏付けられなかった腫瘍用薬

品目名 (効能・効果)	<i>in vitro</i> 腫瘍増殖抑制作用			<i>in vivo</i> 腫瘍増殖抑制作用		
	目的 癌腫	目的外の癌腫		目的 癌腫	目的外の癌腫	
		効果なし	効果あり		効果なし	効果あり
レナリドミド (骨髄異形成症候群)	-	-	バーキットリンパ腫 急性骨髄性白血病	-	-	-
フロロデシン (末梢性 T 細胞リンパ腫)	-	皮膚 T 細胞リンパ腫 B リンパ芽球 リンパ腫 前骨髄急性白血病 悪性黒色腫 乳がん 結腸がん 腎細胞がん 前立腺がん 類表皮がん	T 細胞急性リンパ性白血病	-	GVH 反応 遅延型過敏反応 ※腫瘍増殖抑制 作用ではない	-
ロミデプシン (末梢性 T 細胞リンパ腫)	-	-	白血病 悪性リンパ腫	-	-	悪性リンパ腫 結腸・直腸がん 細網肉腫 悪性黒色腫 肺がん 胃がん 乳がん 腎細胞がん 前立腺がん
ボリノスタット (皮膚性 T 細胞性リンパ腫)	○	-	大腸がん	-	-	大腸がん
アベルマブ (メルケル細胞癌)	-	-	-	-	-	結腸直腸がん

ニボルマブ (悪性黒色腫)	-	-	-	×	-	結腸 繊維肉腫 形質細胞腫 腎臓がん
ペムプロリズマブ (悪性黒色腫)	-	-	-	×	-	結腸直腸がん
イピリムマブ (悪性黒色腫)	-	-	-	×	-	線維肉腫 結腸がん

○：効果あり、×：効果なし、-：未実施

日本の審査において非臨床で有効性が裏付けられたと結論されなかった品目の非臨床試験の実施状況

目的とする癌腫の細胞を用いた *in vivo* 試験が実施されていなかった、あるいは目的とする癌腫の細胞を用いた *in vivo* 試験において効果が認められていなかった。

## 腫瘍増殖抑制効果の検討に用いた細胞

### 患者由来細胞の利用

通常、腫瘍増殖抑制効果の評価には樹立細胞株が用いられるが、樹立細胞株がない等の理由により患者由来細胞を用いて薬効薬理試験を行っているものがあつた。モガムリズマブ（遺伝子組換え）（効能・効果：CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫）、オファツムマブ（効能・効果：慢性リンパ性白血病）及びイブルチニブ（効能・効果：慢性リンパ性白血病）では患者由来細胞のみが薬効薬理試験に用いられていた。一方、モガムリズマブ（遺伝子組換え）の初回承認時（効能・効果：CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫）には樹立細胞株と患者由来細胞の両者が用いられ、ヒト成人 T 細胞白血病リンパ腫由来細胞株及びヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型由来細胞株に対する抗体依存性細胞傷害活性 (antibody-dependent cellular cytotoxicity; ADCC) 活性は 53～59%、10 例の成人 T 細胞白血病リンパ腫患者の末梢血単核細胞から単離した CD3 陽性細胞に対する ADCC 活性は 17～64%であつた。

### 効能・効果に応じた細胞の選択

標的タンパク質陽性のがんに対する効果を評価するために、遺伝子を導入して標的分子を発現させた細胞を作成している事例があつた。モガムリズマブ（遺伝子組換え）（効能・効果：CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫）である。モガムリズマブ（遺伝子組換え）の *in vitro* 試験では、CCR4 陽性細胞株に加えて、CCR4 タンパク質の発現量が異なる遺伝子導入細胞を用いて評価が行なわれ、CCR4 タンパク質の発現量に依存して ADCC 活性が増大することが示されていた。

特定の薬剤または前治療に抵抗性または不耐容のがん腫を対象とした品目として、セリチニブ（効能・効果：クリゾチニブに抵抗性または不耐容の *ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌）とポナチニブ塩酸塩（効能・効果：前治療薬に抵抗性または不耐容の慢性骨髄性白血病）が挙げられる。セリチニブでは、2 種のクリゾチニブ耐性変異を有する 3 つの細胞株が用いられていた。セリチニブの臨床試験の対象は、クリゾチニブに抵抗性の *ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者であつた。一方、ポナチニブでは、特定の薬剤に耐性変異を有する細胞株は用いられておらず、5 種の点突然変異を有する BCR-ABL 融合遺伝子導入細胞を用いて増殖抑制作用を検討していた。

- i) ポナチニブの野生型 BCR-ABL に対する阻害活性がイマチニブ及びニロチニブと比較して非常に強力であり、ダサチニブと同程度以上であつたこと
  - ii) ポナチニブのみが BCR-ABL<sup>T315I</sup> を発現する腫瘍の増殖を抑制したこと
- 等から、イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ及びボスチニブに抵抗性を示す慢性骨髄性白血病に対する有効性は期待できると考えられていた。ただし、臨床試験の選択

基準に規定された前治療はダサチニブとニロチニブのみであった。

標的タンパク質の特定の遺伝子に変異を有する腫瘍を効能・効果として承認を取得している品目として、悪性黒色腫を効能・効果とするベムラフェニブ、ダブラフェニブメシル酸塩、トラメチニブジメチルスルホキシド付加物、エンコラフェニブ及びビニメチニブ、並びに非小細胞肺癌を効能・効果とするダブラフェニブメシル酸塩及びトラメチニブジメチルスルホキシド付加物が挙げられ、日米 EU における効能・効果を表 3 に示した。例えば、ベムラフェニブは、日本では *BRAF* 遺伝子変異を有する悪性黒色腫の効能・効果で、EU では非臨床において V600E 以外の変異でも効果が示されていることから、*BRAF* V600 遺伝子変異を有する悪性黒色腫として承認されていた。しかし、米国では V600E 変異型のみが承認された。日米 EU ともに、検出キットにより遺伝子変異を検出している。

表 3 特定の遺伝子変異を有する腫瘍を効能・効果とする品目

新有効成分含有医薬品		日本	EU	USA
悪性黒色腫	ベムラフェニブ	<i>BRAF</i>	<i>BRAF</i> V600	<i>BRAF</i> V600E
	ダブラフェニブ	<i>BRAF</i>	<i>BRAF</i> V600	<i>BRAF</i> V600E V600K
	トラメチニブ	<i>BRAF</i>	<i>BRAF</i> V600	<i>BRAF</i> V600E V600K
	エンコラフェニブ	<i>BRAF</i>	<i>BRAF</i> V600	<i>BRAF</i> V600E V600K
	ビニメチニブ	<i>BRAF</i>	<i>BRAF</i> V600	<i>BRAF</i> V600E V600K
新効能医薬品		日本	EU	USA
非小細胞肺癌	ダブラフェニブ	<i>BRAF</i>	<i>BRAF</i> V600	<i>BRAF</i> V600E
	トラメチニブ	<i>BRAF</i>	<i>BRAF</i> V600	<i>BRAF</i> V600E

ベムラフェニブの悪性黒色腫の承認時を例にあげる（表 4a）。キナーゼ阻害作用やリン酸化阻害作用の検討には各種 V600 変異型が用いられていた。*in vitro* における増殖抑制試験には *BRAF* V600E 及び V600D 変異株が用いられ、*in vivo* 試験には *BRAF* V600E 変異株のみが用いられていた。臨床試験では、主に *BRAF* V600E 変異を検出する「コバス *BRAF* V600 変異検出キット」により変異が検出された悪性黒色腫患者が対象とされ、探索的に *BRAF* 変異型の同定が行われた結果、約 90% が V600E 変異の患者であった。ベムラフェニブは、日本では「コバス *BRAF* V600 変異検出キット」により変異が検出された悪性黒色腫に対し、承認されている。

一方、トラメチニブの悪性黒色腫の承認時には、*in vitro* における増殖抑制試験に *BRAF* V600E 及び V600D 変異株に加えて V600K 変異株が用いられ、*in vivo* 試験には *BRAF* V600E 変異株のみが用いられていた（表 4b）。臨床試験では、*BRAF* V600E と

V600K 変異を検出する「THxID *BRAF* Kit」により変異が検出された悪性黒色腫患者が対象とされ、承認されている。

ダブラフェニブの非小細胞肺がんの効能追加時には、*in vitro* における増殖抑制試験に *BRAF* V600E 変異株が用いられ、臨床試験は *BRAF* V600E 変異を対象として実施されていた。このように特定の遺伝子変異を有する腫瘍を効能・効果としている場合は、*in vitro* において対象となる変異株を用いて増殖抑制効果が評価されていた。

表4 特定の遺伝子変異を有する癌に対する品目の非臨床試験・臨床試験

a) ベムラフェニブの悪性黒色腫の承認時

BRAF	in vitro			in vivo	臨床試験 (Phase 3)		
	キナーゼ阻害作用	リン酸化阻害作用	腫瘍増殖抑制作用		対象	ベムラフェニブ (n=336)	control (n=337)
V600E 変異	○	○	○	○	○	295 (88%)	303 (90%)
V600D 変異	○	○	○		△※	0	1
V600K 変異	○				△※	33 (10%)	24 (7%)
その他の変異	10 種の V600 変異	V600R 変異				0	1
野生型	○	○	○			1	1

○：実施した試験、臨床試験の対象

△※：コバス® BRAF V600 変異検出キットは BRAF V600K 及び V600D 変異に対しても交差反応性を示す。

b) トラメチニブの悪性黒色腫の承認時

BRAF	in vitro			in vivo	臨床試験 (Phase 3)		
	キナーゼ阻害作用	リン酸化阻害作用	腫瘍増殖抑制作用		対象	トラメチニブ (n=178)	control (n=95)
V600E 変異		○	○	○	○	○	○
V600D 変異			○		△※		
V600K 変異			○		○	○	○

○：実施した試験、臨床試験の対象

△※：THxID BRAF キットは BRAF V600D に対しても交差反応性を示す。

特定の遺伝子変異を有する癌に対する品目の非臨床試験に用いられた変異株と臨床試験の選択基準。

In vitro において対象となる変異株を用いて増殖抑制効果が評価されている。

特定のバイオマーカーを有する固形癌の効能で承認を取得したのものとして、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（効能・効果：高頻度マイクロサテライト不安定性を有する固形がん）の効能追加とエヌトレクチニブ（効能・効果：NTRK 融合遺伝子陽性の固形がん）があった。エヌトレクチニブでは、NTRK 融合遺伝子陽性のさまざまながん腫の細胞を用いて *in vitro* 及び *in vivo* 試験が行われた（表 5）。臨床試験の選択基準は、特定のがん腫にしばらず『NTRK 融合遺伝子陽性の固形がん』であり、肉腫、非小細胞肺癌、大腸がん等の患者が組み入れられた。NTRK 融合遺伝子は癌のドライバーであることや、癌腫別の奏効率等から、『NTRK 融合遺伝子陽性の固形がん』の効能・効果で承認を取得していた。

表 5 エヌトレクチニブの非臨床試験・臨床試験で対象としたがん腫

NTRK 融合遺伝子陽性	<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i>	臨床試験 (Phase 2)		効能・効果
	腫瘍増殖抑制作用	対象	単群 (n=51)		
非小細胞肺癌	○	○	○	9 (17.6%)	○
大腸がん	○	○		3 (5.9%)	
頭頸部がん		○		0	
肉腫		○		13 (25.5%)	
その他固形がん				26 (51.1%)	

○：実施した試験、臨床試験の対象、取得した効能・効果

## 腫瘍用薬以外

### 実施状況

新有効成分含有医薬品 57 品目のうち 40 品目で *in vitro* 及び *in vivo* の両方で薬理試験を実施していた（図 1）。*in vitro* 試験のみ実施していたのは 6 品目であった（表 6）。そのうちエクリズマブ（遺伝子組換え）（効能・効果：ヘモグロビン尿症）、タファミジスメグルミン（効能・効果：トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー）及びエロスルファーゼ アルファ（遺伝子組換え）（効能・効果：ムコ多糖症 IVA 型）では、モデル動物が存在していなかった。ドルナーゼ アルファ（遺伝子組換え）（効能・効果：嚢胞性線維症における肺機能の改善）は、モデル動物が存在しているにも関わらず、*in vitro* で痰の粘度に対する作用を検討しているのみであった。システアミン酒石酸塩（効能・効果：腎性シスチン症）では、*in vitro* 試験の結果から作用機序について説明できたことに加え、ノックアウトマウスは存在しているが腎障害があらわれないことから *in vivo* 試験を実施していなかった。残りは抗ウイルス剤であるレテルモビルであった。

表6 *in vitro* のみ実施していた新有効成分含有医薬品一覧（腫瘍用薬以外）

医薬品名	効能・効果
エクリズマブ	ヘモグロビン尿症
ドルナーゼ アルファ	嚢胞性線維症における肺機能の改善
タファミジスメグルミン	トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー
エロスルファーゼ アルファ	ムコ多糖症 IVA 型
システアミン酒石酸塩	腎シスチン症
レテルモビル	同種造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制

*in vivo* 試験のみ実施していた 10 品目のうち 6 品目が新型インフルエンザプロトタイプワクチンであった（表7）。それ以外ではベラグルセラゼ アルファ（遺伝子組換え）（効能・効果：ゴーシェ病）やエラペグアダマーゼ（遺伝子組換え）（効能・効果：アデノシンデアミナーゼ欠損症）のように出荷試験として *in vitro* 試験に該当するような酵素活性を測定しているタンパク製剤もあった。

表7 *in vivo* のみ実施していた新有効成分含有医薬品一覧（腫瘍用薬以外）

医薬品名	効能・効果
ヘミン	急性ポルフィリン症
ベラグルセラゼ アルファ	ゴーシェ病
エラペグアダマーゼ	アデノシンデアミナーゼ欠損症
ベタイン	ホモシスチン尿症
新型インフルエンザプロトタイプワクチン（6品目）	インフルエンザ

*in vitro* 試験も *in vivo* 試験も提出されていなかった品目はメトレプレチン（遺伝子組換え）（効能・効果：脂肪萎縮症）のみであった。メトレプレチン（遺伝子組換え）では、モデル動物におけるレプチン補充の有効性に関する文献や海外臨床試験及び国内臨床研究の結果から、有効性が示されていると考えられていた。

効能追加の場合では、*in vitro* 試験のみであった品目は4品目あり（表8）、そのうちモデル動物が存在していない品目は乾燥スルホ化ヒト免疫グロブリン（効能・効果：チャージストラウス症候群・アレルギー性肉芽腫性血管炎における神経障害の改善）及びプロプラノロール塩酸塩（効能・効果：乳児血管腫）の2品目であった。

表8 *in vitro* のみ実施していた新効能医薬品一覧（腫瘍用薬以外）

医薬品名	効能・効果
乾燥スルホ化ヒト免疫グロブリン	チャージストラウス症候群・アレルギー性肉芽腫性血管炎における神経障害の改善
サリドマイド	らい性結節性紅斑
プロプラノロール塩酸塩	乳児血管腫
タウリン	ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作症候群における脳卒中様発作の抑制

*in vivo* 試験のみであった品目は9品目あり、そのうち4品目が免疫グロブリン製剤であった（表9）。

表9 *in vivo* のみ実施していた新効能医薬品一覧（腫瘍用薬以外）

医薬品名	効能・効果
リン酸二水素ナトリウム水和物	低リン血症
エダラボン	筋萎縮性側索硬化症における機能障害の進行抑制
ボセンタン水和物	肺動脈性肺高血圧症
エクリズマブ	全身型重症筋無力症
リュープロレイン酢酸塩	球脊髄性筋萎縮症の進行抑制
ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善
ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	全身型重症筋無力症
ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作
乾燥スルホ化ヒト免疫グロブリン	視神経炎の急性期

また、*in vitro* 試験も *in vivo* 試験も実施していない27品目のうち11品目はモノクローナル抗体であった（表10）。

表 10 *in vitro* 及び *in vivo* を実施していない新効能医薬品一覧（腫瘍用薬以外）

医薬品名	効能・効果
<b>代謝性医薬品</b>	
エボカルセト	副甲状腺がん
シナカルセト	原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症
タクロリムス	多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎
エルトロンボバグオラミン	再生不良性貧血
カナキヌマブ	家族性地中海熱 TNF 受容関連連周期性症候群 高 IgD 症候群
カナキヌマブ	全身型若年性特発性関節炎
アダリムマブ	化膿性汗腺炎
<b>循環器用薬</b>	
タファミジスメグルミン	トランスサイレチン型心アミロイドーシス
一酸化窒素	心臓手術における肺高血圧
ボセンタン水和物	肺動脈性肺高血圧症
アルガトロバン	HITII型
<b>消化器官用薬</b>	
インフリキシマブ	強直性脊椎炎
インフリキシマブ	ベーチェット病
インフリキシマブ	川崎病
<b>その他の腫瘍用薬</b>	
エベロリムス	結節性硬化症
リツキシマブ	ネフローゼ症候群
リツキシマブ	ABO 不適合移植における拒絶反応の抑制
<b>他に分類されない治療を主目的としない医薬品</b>	
ヒトチロトロピンアルファ	残存甲状腺組織の放射性ヨウ素によるアブレーションの補助
メントール	内視鏡時の胃蠕動運動の抑制
<b>その他</b>	
乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	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
ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンG	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎

医薬品名	効能・効果
ヌシネルセン	脊髄性筋委縮症
メボリズマブ	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症
ラニビズマブ	未熟児網膜症
エクリズマブ	視神経脊髄炎スペクトラム障害
パシレオチド	クッシング病
ランジオロール	生命に危険のある心室細動、血行動態不安定な心室頻拍

## 非臨床試験での根拠が脆弱

非臨床試験では効力を裏付ける根拠が脆弱であるものの、作用機序から有効性が期待できると判断されている品目があった。エダラボンの効能追加時（効能・効果：筋萎縮性側索硬化症の進行抑制）における *in vivo* 試験では、生存率含めほとんど全ての結果において有意差が認められなかったが、作用機序から、有効性は期待されると考えられていた。

試験デザインの適切性が疑問視されている事例として、アミノレブリン酸塩酸塩の初回承認時（効能・効果：悪性神経膠腫の術中における可視化）のように、目的とする悪性神経膠腫の細胞を用いた試験を実施していないものや、メチロシンの初回承認時（効能・効果：褐色細胞腫のカテコールアミン分泌過剰状態の改善）のように非臨床では、臨床で行われる交感神経受容体遮断薬による前処置を実施していないものがあった。

## *In vivo* 試験に用いられた動物について

*in vivo* 試験を実施していた 62 品目のうち、モデル動物のみを使用していた品目は 42 品目、モデル動物と正常動物の両方を使用していた品目は 17 品目、正常動物のみを使用していた品目は 3 品目であった。正常動物のみであった 3 品目は、エルトロンボパグオラミン（効能・効果：慢性特発性血小板減少性紫斑症）、フェニル酪酸ナトリウム（効能・効果：尿素サイクル異常症）及びイカチバント酢酸塩（効能・効果：遺伝性血管性浮腫の急性発作）であった。エルトロンボパグオラミンはチンパンジーのみに反応性を示すが、チンパンジーの疾患モデルは知られていないため、正常チンパンジーで薬効薬理試験を実施していた。モデル動物と正常動物の両方を使用していた 17 品目の中には、正常動物とモデル動物で効果の異なるものがあった。例えば、ロミタピドメシル酸塩（効能・効果：ホモ接合体家族性高コレステロール血症）の場合、正常動物では  $ED_{50}$  は 2.5 mg/kg であったが、モデル動物では 0.15 mg/kg であった。本検討では正常動物の方が効果が大きい品目が多かった。

モデル動物が存在していないことから、類似のモデル動物等を使用し評価した事例もいくつかみられた。ルフィナミド（効能・効果：レノックスガストー症候群）では、発作のモデル動物が存在していないが、様々なてんかん発作のモデル動物に対して薬効を示したことを踏まえ、レノックスガストー症候群患者を対象とした第Ⅲ相試験を実施していた。ボセンタン水和物の小児用製剤開発時（効能・効果：肺動脈性高血圧症）には、初回承認時に実施していた肺動脈性肺高血圧モデルを用いた薬理作用の評価に加え、ヒツジの子宮の胎児の動脈管を結索した新生児遷延性肺高血圧症モデルを用いた更なる評価を行っていた。承認審査において、以下の理由により、小児肺動脈性高血圧症に対する有効性は推定できると考えられていた。

- i) ヒツジ胎児において肺血管抵抗が減少した。
- ii) 肺動脈性高血圧症に対する薬理効果は、初回の成人肺動脈性高血圧症の申請時に評価されており、成人と小児の肺動脈性高血圧症の肺血管抵抗増加の病態と作用機序に違いはないと考えられた。

### バイオマーカーの使用

バイオマーカーは特に正常動物での評価に使用され、一部のバイオマーカーは臨床試験のエンドポイントとして使用されていた（表 11）。

動物でも臨床試験においてもバイオマーカーを用いて、評価している品目が 6 品目あり、代謝性医薬品が多かった。例えば、ベタイン（効能・効果：ホモシスチン尿症）は正常動物、モデル動物、臨床試験の全てにおいてバイオマーカーであるホモシスチン値を用いて有効性を評価していた。

動物では臨床のアウトカムを使用できないため、正常動物及びモデル動物の両方でバイオマーカーを用いて評価している品目が 6 品目あり、代謝性医薬品と循環器官用薬が多かった。例えば、アンプリセンタン（効能・効果：肺動脈性高血圧症）やリオシグアト（効能・効果：慢性血栓性塞栓性高血圧症）は、臨床では臨床アウトカムである 6 分間歩行（6-min walk distance ; 6MWD）を用いていたが、動物ではバイオマーカーとして血圧を評価していた。

モデル動物及び臨床試験では病態の改善を評価する臨床アウトカムを用いているが、病態を示さない正常動物ではバイオマーカーを用いて評価している品目があった。中枢神経系用薬が多く、全体では 8 品目あった。ビガバトリン（効能・効果：點頭てんかん）は、モデル動物や臨床試験ではスパズム頻度を評価項目としているが、正常動物では酵素阻害作用や  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) 遊離作用を評価していた。

表 11 バイオマーカーを使用して評価している医薬品

品目名 (効能・効果)		薬理試験の評価項目		臨床試験の評価項目
		正常動物	モデル動物	
<b>正常動物、モデル動物、臨床試験で、同じバイオマーカーで評価</b>				
エルトロンボパグオラミン (慢性特発性血小板減少性紫斑症)	バイオマーカー	血小板数	-	血小板数
	臨床アウトカム	-	-	-
ロミタピドメシル (ホモ接合体家族性高コレステロール血症)	バイオマーカー	血漿中 VLDL-C+LDL-C HDL-C 濃度 血漿中 TG 濃度	VLDL-C+LDL-C HDL-C 濃度 血漿中 TG 濃度 血漿中 TC	LDL-C
	臨床アウトカム	-	-	-
ミガーラスタット (ファブリー病)	バイオマーカー	$\alpha$ -Gal A	$\alpha$ -Gal A 活性 GL-3 濃度	$\alpha$ -Gal A 活性 尿中 GL-3 濃度 eGFR
	臨床アウトカム	-	-	-
ベタイン (ホモシスチン尿症)	バイオマーカー	総ホモシス테인値 BHMT 活性、MS 活性	血漿中総ホモシス테인値	血漿中総ホモシス테인値
	臨床アウトカム	-	-	-
ロミプロスチム (慢性特発性血小板減少性紫斑病)	バイオマーカー	血小板増加作用	血小板増加作用	血小板反応
	臨床アウトカム	-	-	-
メチロシン (褐色細胞腫)	バイオマーカー	ノルアドレナリン量 ドパミン量 セロトニン量	血圧 心収縮 心拍数	尿中ネタメフリン2分画が50% 以上減少した被験者割合
	臨床アウトカム	-	-	-
<b>臨床のアウトカムが動物（正常動物及びモデル動物）で使えない場合</b>				
フェニル酪酸ナトリウム (尿素サイクル異常症)	バイオマーカー	窒素の排泄	-	血中アンモニア濃度
	臨床アウトカム	-	-	高アンモニア血症の発症頻度
エリグルスタット (ゴーシェ病の諸症状の改善)	バイオマーカー	グルコシルセラミド量	グルコシルセラミド量	-
	臨床アウトカム	-	-	複合エンドポイント

品目名 (効能・効果)		薬理試験の評価項目		臨床試験の評価項目
		正常動物	モデル動物	
ブロスマブ (低リン血症性くる病・骨軟化症)	バイオマーカー	血清リン濃度、尿中リン濃度 カルシウム	血清リン濃度 カルシウム濃度の増加	血清リン濃度 OV/BV 変化率 (類骨量)
	臨床アウトカム	-	-	RGI-C グローバルスコア
アンプリセンタン (肺動脈性高血圧症)	バイオマーカー	血圧	血圧	-
	臨床アウトカム	-	-	6MWD
リオシグアト (慢性血栓塞栓性高血圧症)	バイオマーカー	平均動脈圧、冠血流量・心拍数	右室収縮期圧	-
	臨床アウトカム		-	6MWD
イカチバント (遺伝性血管性浮腫の急性発作)	バイオマーカー	血圧	-	-
	臨床アウトカム	-	-	VAS による TOSR-P
<b>疾患 (モデル動物と臨床) でのみ臨床アウトカムで評価できる場合</b>				
ミグルスタット (ニーマンピック病 C 型)	バイオマーカー	ガングリオシド GM1 低下	ガングリオシド	-
	臨床アウトカム	-	運動失調性歩行等発現抑制 生存率	水平方向の 衝動性眼球運動速度
フィンゴリモド (多発性硬化症)	バイオマーカー	SIP1 受容体の発現量	-	-
	臨床アウトカム	-	EAE 発症予防、EAE 再発抑制	再発率、Gd 病巣
ナタリズマブ (多発性硬化症)	バイオマーカー	白血球	-	-
	臨床アウトカム	-	EAE 発症予防、EAE 再発抑制	病巣の発生率
テトラベナジン (ハンチントン病に伴う舞踏運動)	バイオマーカー	ドパミン ノルアドレナリン セロトニン	-	-
	臨床アウトカム	-	常同行動の低下 運動障害の改善	TCS (舞踏運動合計スコア)
アポモルヒネ (パーキンソン病)	バイオマーカー	ドパミン 3,4-ジヒドロキシフェニル酢 酸	-	-
	臨床アウトカム	-	運動量の増加	UPDRSpartIII スコア

品目名 (効能・効果)		薬理試験の評価項目		臨床試験の評価項目
		正常動物	モデル動物	
ビガバトリン (点頭てんかん)	バイオマーカー	酵素阻害作用 GABA 遊離作用	-	-
	臨床アウトカム	-	スパズム、けいれん発現の抑制	スパズム頻度
リファキシミン (肝性脳症における高アンモニア血症)	バイオマーカー	血中 NH <sub>3</sub> 濃度	血中 NH <sub>3</sub> 濃度	血中 NH <sub>3</sub> 濃度
	臨床アウトカム	-	死亡 ゲンタマイシン有効量	PSE 指数
カトリテカコグ (先天性血液凝固第VIII因子欠乏患者)	バイオマーカー	架橋タンパク	-	-
	臨床アウトカム	-	再出血までの時間	出血率

α-Gal A; α-galactosidases A, BHMT; betaine-homocysteine methyltransferase, EAE; experimental autoimmune encephalomyelitis, eGFR; estimated glomerular filtration rate, GABA; gamma amino butyric acid, Gd; gadolinium, GL-3; globotriaosylceramide, HDL-C; high-density cholesterol, LDL-C; low-density lipoprotein cholesterol, MS; Methionine synthase, OV/BV; rate of change in osteroid volume/bone volume, PSE; portal systemic encephalopathy index, RGI-C; radiographic global impression of change, SIP1; sphingosine-1-phosphate, TC; total cholesterol, TCS; involuntary choreatic movement score, TG; triglyceride, UPDRS; Unified Parkinson's Disease Rating Scale, VLDL-C; very low-density lipoprotein cholesterol, 6MWD; 6-min walk distance.

## 考察

日本で承認された希少疾患用医薬品の薬効薬理試験の実施状況や内容を調査した。非臨床試験における有効性評価のために、*in vitro* や *in vivo* での評価系に工夫が見られた。腫瘍用薬では、樹立細胞株がないため、患者由来細胞を用いて試験を実施している品目があった。前治療に抵抗性の腫瘍や特定の遺伝子変異を有する腫瘍を効能・効果としている場合には、耐性変異を有する細胞株や対象となる遺伝子変異株を用いて評価していた。また、特定のバイオマーカーを有する固定癌の効能を対象とした場合には、複数のがん腫の細胞を用いていた。腫瘍用薬以外では、モデル動物が存在していないため、正常動物や類似の疾患のモデル動物を用いている品目や有効性をバイオマーカーを用いて評価している品目があった。

腫瘍用薬では、非臨床試験で効果が認められなかったにも関わらず開発が続けられた品目が、T 細胞リンパ腫に対する薬剤や悪性黒色腫に対する免疫チェックポイント阻害剤でみられた。そのうち、末梢性 T 細胞リンパ腫を効能・効果としているロミデプシン（ロミデプシン審査報告書, 2017）、皮膚性 T 細胞性リンパ腫を効能・効果としているボリノスタット（ボリノスタット審査報告書, 2011）といったヒストン脱アセチル化酵素（Histone deacetylase; HDAC）阻害剤では目的とするがん腫における *in vivo* での有効性は示されていないものの、他の腫瘍細胞株において腫瘍増殖抑制作用が示されており、HDAC 阻害剤は実際に臨床で適応とされているがん腫以外の腫瘍モデルにおいて薬効が得られているとの報告（Kawai et al, 2018; Hayakawa et al, 2016）と合致していた。また、ボリノスタットでは大腸癌由来細胞に対する作用と同一の機序により皮膚性 T 細胞性リンパ腫細胞の増殖を抑制するか根拠が脆弱であることを理由に、PMDA から皮膚性 T 細胞性リンパ腫由来細胞株での *in vivo* 試験の追加実施を求められていたが（ボリノスタット審査報告書, 2011）、欧米では皮膚性 T 細胞性リンパ腫由来細胞における有効性の議論はおこなわれていなかった（FDA vorinostat, pharmacology review(s), 2006; EMA vorinostat, withdrawal assessment report, 2008）。

免疫チェックポイント阻害剤の悪性黒色腫承認時には、免疫原性が明らかという報告のあるマウス悪性黒色腫由来 B16-F10 細胞株を移植したマウスが共通して用いられたものの、腫瘍増殖抑制作用は認められていなかった（ニボルマブ（遺伝子組換え）審査報告書, 2014; イピリムマブ（遺伝子組換え）審査報告書, 2015; ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）審査報告書, 2016）。この理由として、腫瘍増殖抑制作用は、腫瘍抗原特異的な T 細胞の増殖及び活性化を介することから、移植した細胞株の免疫原性に依存すると考えられ、B16-F10 細胞株が免疫原性が十分でないことや PD-L1 発現が低いことから、腫瘍の増殖に対する抑制効果が認められなかったと考えられていた（Hayakawa et al, 2016; Schreurs et al, 1997）。事実、他の高免疫原性の細胞株（マウス線

維肉腫由来 SA1/N 細胞株等) や PD-L1 の発現が高い細胞に対しては腫瘍増殖抑制効果が認められていた。一方、同じ悪性黒色腫を対象としているものの、低分子化合物であるエンコラフェニブ及びビニメチニブは、MAPK 経路のシグナル伝達分子 (ERK 等) のリン酸化を阻害することにより、*BRAF* 遺伝子変異を有する腫瘍の増殖を抑制すると考えられており、*in vitro* 及び *in vivo* でヒト悪性黒色腫由来 A375 細胞株において腫瘍増殖抑制作用が認められている (Proietti et al, 2020)。免疫チェックポイント阻害剤を含む免疫応答を標的とする薬剤では、用いる細胞株の移植モデルが免疫学的にヒトのがん組織を完全に再現できておらず、有効性を評価することが難しい場合があることから、免疫応答を介する癌細胞移植モデルを用いるべきと考えられている (Hayakawa et al, 2016)。抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドラインにも「薬効薬理試験では標的とする臓器や作用機序に応じた適切な試験モデルを選択すべきであるが、必ずしも臨床で適応となる腫瘍と同種の腫瘍を対象とした試験を実施する必要はない。」と記載されており (厚生労働省, 2010)、今回検討した免疫チェックポイント阻害剤のように、対象の癌腫ではないが十分な免疫原性を有する細胞株を移植したマウスモデルを用いて腫瘍抑制効果を明らかにし、サル等で免疫の誘導を確認することにより、有効性を推定することは妥当と考えられる。

樹立細胞が存在していないことから、モガムリズマブ、オフアツムマブ及びイブルチニブのように、*in vitro* 試験に患者由来細胞のみを用いていた事例があった。モガムリズマブの成人 T 細胞白血病リンパ腫患者由来細胞に対する ADCC 活性は患者によってバラつきがみられたものの、臨床試験では有効性が確認されている (モガムリズマブ (遺伝子組換え) 審査報告書, 2012)。希少癌の場合、臨床開発において一定期間に十分な数の患者の登録は難しいことから、非臨床において十分な検討をすることが重要である (Kondo, 2021)。しかしながら、細胞株が樹立されていない癌も存在し、患者由来細胞を用いた検討が有効性の推定に役立つ場合がある。最近では、患者由来細胞を用いた *in vitro* 試験だけではなく、腫瘍組織を直接マウスに移植する Patient-derived xenografts (PDX) が注目を集めている (Kondo, 2021)。PDX は元の腫瘍の組織学的特徴を保持しており、治療の予測に有用である。今回検討した品目では PDX は用いられていなかったが、日本でもライブラリが作成されており、非臨床試験においてバイオマーカーの検討や有効性評価に加え、耐性メカニズムの解明等に用いられると考えられる (Maru and Hippo, 2019)。

効能・効果に応じて非臨床試験に用いる細胞を工夫している場合として、1) 遺伝子を導入して標的分子の発現量を変えた細胞を使用、2) 前治療に抵抗性や不耐性を示す細胞を使用、3) 特定の遺伝子変異を有する細胞を使用、4) 特定のバイオマーカーを有する複数の癌の細胞を使用 (Lemery et al, 2017) があげられる。3) については、特定

の遺伝子変異を有する腫瘍を効能・効果とする場合等において、薬理試験が効能・効果の範囲を検討する際の参考となっているケースがある。また、1) については、今回の検討対象ではなかったものの、トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）では HER2 低発現細胞でも効果が認められ、低発現の腫瘍に対する効能取得に繋がっていた（トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）審査報告書,2022）。一方、トラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え）では、HER2 低発現細胞では増殖抑制作用は認められず、低発現の腫瘍に対する開発は行われていなかった（トラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え）審査報告書,2013）。このように標的分子の発現量の異なる腫瘍に対する開発を行う場合には非臨床において標的分子の発現量と効果の関係を検討しておくことが重要であると考えられる。ここに示した開発の進め方は現在増加しており、希少がんに限らず、腫瘍用薬の開発において広く使われることが想定される。

腫瘍用薬以外では、新有効成分含有医薬品 57 品目のうち、*in vivo* 試験を実施していない品目が 7 品目あった。このように希少疾患用の医薬品の開発では、モデル動物が存在しない等の理由により *in vivo* 試験が困難である場合がある。モデル動物の開発は細胞と比較してはるかに困難で、多くのまれな遺伝病はまだ望ましいモデル動物が存在していない (de Mello et al, 2019)。約 7,000 の希少疾患が存在すると推定されているが、例えば EU においてオーファン医薬品の指定の申請の際に用いられたモデル動物は代謝疾患、神経筋疾患、眼科疾患の治療領域において 57 のみである (Vaquer et al, 2013)。EMA の Recommendation on elements required to support the medical plausibility and the assumption of significant benefit for an orphan designation では、「*in vitro* 試験のデータしか提出できない場合には、その結果について議論する必要がある」とされており、*in vitro* 試験のみであることも許容されている (EMA, 2010)。FDA の Rare Diseases: Common Issues in Drug Development Guidance for Industry.にも「*in vitro* 試験の結果を参考資料として提出できる」と記載がある (FDA, 2015)。実際に本研究においても、モデル動物が存在しないか臨床的な症状を示さない等の理由により、*in vitro* 試験のみを実施している品目があり、モノクローナル抗体や酵素製剤のように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、*in vivo* 試験を省略できることが考えられた。

また、効能追加の際には、*in vivo* 試験のみならず *in vitro* 試験も実施されていない品目もあった。これらの中にはモノクローナル抗体や血漿分画製剤である免疫グロブリン製剤等が含まれていた。希少疾病用医薬品では希少疾病用医薬品以外の医薬品と比較すると、化学合成品等の割合が少なく、作用機序から薬効を説明できるモノクローナル抗体や臨床の使用実績から薬効を説明している血漿分画製剤等その他の創薬モダリティが多い。病態の解明が進んでいない疾患が多いことに加え、このような創薬モ

ダリティの違いが、希少疾病用医薬品における薬効薬理試験が難しい原因の1つであるかもしれない。

*in vivo* 試験に正常動物を用いている品目が20品目あり、このうち9品目が代謝性医薬品であった。代謝性疾患では、疾患の改善の指標の1つとしてバイオマーカーが用いられることが考えられる。そのため、モデル動物だけでなく、正常動物でも有効性を推定できる可能性がある。ただし、ロミタピドメシル酸塩のように正常動物とモデル動物で効果の程度が異なる場合がある（ロミタピドメシル酸塩審査報告書,2018）ことに留意する必要がある。

モデル動物が存在していないことから類似の疾患モデル動物が使用されることがある。例えば、ルフィナミドの対象疾患であるレノックスガストー症候群ではモデル動物は存在していない（ルフィナミド審査報告書,2013）。レノックスガストー症候群は軸性強直発作、脱力発作及び非定型欠神発作、非けいれん性てんかん重積状態、ミオクロニー発作、部分発作、強直間代発作等の様々なけいれん発作を生じる疾患であり、ルフィナミドで用いられた最大電撃けいれんモデルは強直間代発作、ペンチレンテトラゾール誘発けいれんモデルはミオクロニー発作又は欠神発作のモデル動物と考えられている。てんかんの新しい治療法を開発するには、モデル動物を臨床症候群に適切に合わせる必要があると言われており（Löscher,2017）、ルフィナミドは患者が呈する様々な発作に対して *vivo* での検討が行われた事例と言える。また、ボセンタン水和物の小児用製剤では小児のモデル動物が存在しておらず、肺動脈性肺高血圧症のモデル動物と新生児遷延性肺高血圧症モデルを組み合わせることで評価を行っていた（ボセンタン水和物審査報告書,2015）。初回承認時に用いた成人の肺動脈性肺高血圧症のモデル動物は、出生後に外科的処置がなされるのに対し、新生児遷延性肺高血圧症モデルは胎生期に動脈管を結索するため、より先天性心疾患による肺高血圧症に近いモデルとされている（Reddy et al,1995）。加えて、小児肺動脈性高血圧症は先天性であることも多いことから、新生児遷延性肺高血圧症モデルが使用された。このように、モデル動物が存在していない場合でも、いくつかのモデル動物を組み合わせることで効果を補完的に評価することが可能であることが明らかとなった。

また、今回調査の対象にはなかったが、患者由来の *induced pluripotent stem (iPS)* 細胞が新規疾患ターゲットの発見や創薬スクリーニング等へ応用され、2022年には国立研究開発法人日本医療研究開発機構（Japan Agency for Medical Research and Development; AMED）の支援により、疾患特異的 *iPS* 細胞に関する約70の研究が行われている（AMED 研究開発課題データベース）。*iPS* 細胞は病気の特徴が把握できている特定の疾患の患者から生成され、無限に分化を繰り返すことができることから、ヒト初代培養細胞株や疾患モデル動物に加えて新規の疾患モデルとして期待されている

(de Mello et al, 2019)。日本では、2020年に安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律が改正され、血液由来のiPS細胞を医薬品等の研究開発に関する試験に活用することが認められた(厚生労働省, 2022)。これからiPS細胞を用いた検討がより増えていくことが考えられる。

有効性の評価項目として*in vivo*試験でバイオマーカーを用いている品目があった。バイオマーカーを評価項目として使用するのには、1) 正常動物及びモデル動物を用いた*in vivo*試験並びに臨床試験における有効性評価で同じバイオマーカーで評価している場合、2) 臨床試験で用いる臨床アウトカムが動物で使用できないため、動物(正常動物及びモデル動物)でのみバイオマーカーを用いている場合、3) 疾患を発症している場合にのみ臨床アウトカムを用いることが可能であるため、正常動物でのみバイオマーカーで評価している場合にわけられた。いずれの場合においても、正常動物ではバイオマーカーを用いて評価していた。FDA GUIDANCEには、「バイオマーカーの改善と機能の改善が相関している場合、モデル動物を用いた研究はかなり有用である」と記載されているが(FDA, 2019a)、むしろ臨床症状を示していない正常動物を用いる場合にバイオマーカーでの評価が有用であると考えられた。また、酵素補充療法のみならず代謝性医薬品、中枢神経系用薬といった領域においてもバイオマーカーが利用できる可能性が考えられた。FDAのGuidance for Industry Expedited Programs for Serious Conditions – Drugs and Biologicsでも、FDAはバイオマーカーを使用したデータを他のデータと併せて検討するとしている(FDA, 2014)。実際にエルトロンボパグオラミンのように*in vitro*試験に加えて正常動物による*in vivo*試験を実施し、臨床試験に移行している品目が見受けられた(エルトロンボパグオラミン審査報告書, 2010)。

EMA GUIDELINE (EMA, 2007)、FDA GUIDANCE (FDA, 2015)ともに希少疾病用医薬品の開発には非臨床試験のデータも重要であることが述べられているが、非臨床試験の内容について具体的な記載は乏しい。本研究では用いる腫瘍細胞についての工夫や、正常動物やバイオマーカーを用いた薬効の評価が可能であることが示され、疾患の特性に応じて、柔軟に試験を組み、有効性を評価することで承認につなげることが可能であることが分かった。本研究で明らかになった工夫された評価法は、希少疾患用医薬品の開発の推進に貢献できると考えられる。

本研究は承認時に開示される審査資料をもとに行った。開発中止になった品目の情報は開示されていないため、非臨床試験から臨床試験への移行の際に、どのようなデータがあったか調査できていない。本研究では、非臨床試験で効果が得られなかったにもかかわらず承認を取得している場合や正常動物・バイオマーカーを用いて評価していること等が明らかとなったが、失敗例を収集することができれば、今回提示した

非臨床試験の評価方法が最終的に承認につながるかどうかを補強できる可能性がある。

## 結論

### ① 本研究から得られた新知見について

- ・日本で承認された希少疾病用医薬品の薬効薬理試験の実施状況や内容を調査し、どのように薬効を評価して臨床開発につなげているかをまとめた。

非臨床試験で有効性が明確でないにもかかわらず臨床開発に進んでいる品目があった。

#### (1) 腫瘍用薬

(ア) 樹立細胞株がないことから、患者由来細胞を用いて評価

(イ) 特定の前治療に抵抗性のある腫瘍や特定の遺伝子変異を有する腫瘍を効能・効果としている場合には、耐性変異を有する細胞株や対象となる遺伝子変異株を用いて評価

(ウ) 特定のバイオマーカーを有する固形癌の効能・効果を対象とした場合には、複数のがん種を用いて評価

#### (2) 腫瘍用薬以外

(ア) モデル動物がいらないため類似の疾患モデル動物や正常動物を用いて評価

(イ) 有効性評価にバイオマーカーを利用

### ② 新知見の意義について

希少疾病用医薬品では一般的な医薬品とは異なり、樹立細胞株やモデル動物が存在しないケースが想定される。EMA GUIDELINE (EMA, 2007)、FDA GUIDANCE (FDA, 2015)ともに希少疾病用医薬品の開発には非臨床試験のデータも重要であることが述べられているが、非臨床試験の内容について具体的な記載は乏しい。本研究では用いる腫瘍細胞についての工夫や、正常動物やバイオマーカーを用いた薬効の評価が可能であることが示され、疾患の特性に応じて、柔軟に試験を組み、有効性を評価することで承認につなげることが可能であることが分かった。本研究で明らかになった工夫された評価法は、希少疾病用医薬品の開発の推進に貢献できると考えられる。

### 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

本研究によって、腫瘍用薬において腫瘍細胞を工夫することや、腫瘍用薬以外において正常動物やバイオマーカーを利用することにより、薬効評価が可能であることが示された。今回研究対象としたのは2019年までに承認された品目であったため、2020年以降の医薬品も調査することで、新しいモダリティやメカニズムに基づいた具体的な薬効評価方法について、検討できると考える。また、

今回の対象の中では使用されていなかったが、PDX や iPS 細胞を使用した新しい評価方法が注目されている。これらの希少疾病用医薬品開発における使用実態について調査し、開発に適用することの可能性を検討することも考えられる。

#### ④ 今後の課題

本研究は承認時に開示される審査資料をもとに行っており、開発中止になった品目の情報は開示されていないため、今回提示した非臨床試験の評価方法が最終的に承認につながるかどうか不確実である。一方、EMA では申請したものの取り下げた品目の審査の内容が公開されている。非臨床試験で有効であったにも関わらず、臨床試験で効果が認められなかった希少疾病用医薬品の薬効評価の方法を調査することで、評価方法の適切性を検討することができ、今回の検討結果の補強や Go/No go の判断の手助けになるかもしれない。

## 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。

## 利益相反

開示すべき利益相反状態はない。

## 引用文献

Braun MM, Farag-El-Massah S, Xu K and Coté TR. (2010). Emergence of orphan drugs in the United States: a quantitative assessment of the first 25 years. *Nature reviews. Drug discovery*, 9, 519–522.

Coté T, Kelkar A, Xu K, Braun MM and Phillips MI. (2010). Orphan products: an emerging trend in drug approvals. *Nature reviews. Drug discovery*, 9, 84.

de Mello CPP, Rumsey J, Slaughter V and Hickman JJ. A (2019). A human-on-a-chip approach to tackling rare diseases. *Drug discovery today*, 24, 2139–2151.

Dolgin E. (2010). Big pharma moves from 'blockbusters' to 'niche busters'. *Nature medicine*, 16, 837.

EMA. (2006). Guideline on Clinical Trials in Small Populations (London, 2006, Doc. Ref. CHMP/EWP/83561/2005). 2005; [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003615.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003615.pdf). Accessed 15 Jun 2023.

EMA vorinostat, withdrawal assessment report (2008), [https://www.ema.europa.eu/en/documents/withdrawal-report/withdrawal-assessment-report-vorinostat-msd\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/withdrawal-report/withdrawal-assessment-report-vorinostat-msd_en.pdf). Accessed 15 Jun 2023.

EMA. (2010). Recommendation on elements required to support the medical plausibility and the assumption of significant benefit for an orphan designation. EMA/COMP/15893/2009 Accessed 6 Sep 2020

European Union. Regulation (2000). (EC) N°141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. 2000. <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:018:0001:0005:EN:PDF>. Accessed 15 Jun 2023.

FDA. (1983) 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>. Accessed 15 Jun 2023.

- FDA. (2006) vorinostat, pharmacology review(s)  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2006/021991s000\\_Zolinza\\_PharmR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2006/021991s000_Zolinza_PharmR.pdf).  
Accessed 15 Jun 2023.
- FDA. (2014). Guidance for Industry Expedited Programs for Serious Conditions – Drugs and Biologics <https://www.fda.gov/media/86377/download> Accessed 15 Jun 2023.
- FDA. (2015) Rare Diseases: Common Issues in Drug Development Guidance for Industry.; <https://www.fda.gov/media/119757/download> Accessed 15 Jun 2023.
- FDA. (2019a) Investigational Enzyme Replacement Therapy Products: Nonclinical Assessment Guidance for Industry.; <https://www.fda.gov/media/131295/download> Accessed 15 Jun 2023
- FDA. (2019b) Rare Pediatric Disease Priority Review Vouchers Guidance for Industry DRAFT GUIDANCE <https://www.fda.gov/media/90014/download>. Accessed 15 Jun 2023.
- Haugabook SJ, Ferrer M and Ottinger EA. (2019). In vitro and in vivo translational models for rare liver diseases. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*, 1865, 1003–1018.
- Hayakawa Y, Kawada M, Nishikawa H, Ochiya T, Saya H, Seimiya H, Yao R, Hayashi M, Kai C, Matsuda A, et al (2016). Report on the use of non-clinical studies in the regulatory evaluation of oncology drugs. *Cancer science*, 107, 189–202.
- Jayasundara K, Hollis A, Krahn M, Mamdani M, Hoch JS and Grootendorst P. (2019). Estimating the clinical cost of drug development for orphan versus non-orphan drugs. *Orphanet journal of rare diseases*, 14, 12.
- Joppi R, Bertele V and Garattini S. (2009). Orphan drug development is not taking off. *British journal of clinical pharmacology*, 67, 494–502.
- Joppi R, Bertele V and Garattini S. (2013). Orphan drugs, orphan diseases. The first decade of orphan drug legislation in the EU. *European journal of clinical pharmacology*, 69, 1009–1024.
- Kawai A, Goto T, Shibata T, Tani K, Mizutani S, Nishikawa A, Shibata T, Matsumoto S, Nagata K, Narukawa M, et al (2018). Current state of therapeutic development for rare cancers in

Japan, and proposals for improvement. *Cancer science*, 109, 1731–1737.

Kondo T. (2021). Current status and future outlook for patient-derived cancer models from a rare cancer research perspective. *Cancer science*, 112, 953–961.

Lemery S, Keegan P and Pazdur R. (2017). First FDA Approval Agnostic of Cancer Site - When a Biomarker Defines the Indication. *The New England journal of medicine*, 377, 1409–1412.

Löscher W. (2017). Animal Models of Seizures and Epilepsy: Past, Present, and Future Role for the Discovery of Antiseizure Drugs. *Neurochemical research*, 42, 1873–1888.

Maeda K, Kaneko M, Narukawa M and Arato T. (2017). Points to consider: efficacy and safety evaluations in the clinical development of ultra-orphan drugs. *Orphanet journal of rare diseases*, 12, 143.

Mariz S, Reese JH, Westermarck K, Greene L, Goto T, Hoshino T, Llinares-Garcia J and Sepodes B. (2016). Worldwide collaboration for orphan drug designation. *Nature reviews. Drug discovery*, 15, 440–441.

Maru Y and Hippo Y. (2019). Current Status of Patient-Derived Ovarian Cancer Models. *Cells*, 8, 505.

Melnikova I. (2012). Rare diseases and orphan drugs. *Nature reviews. Drug discovery*, 11, 267–268.

Miller KL, Fermaglich LJ and Maynard J. (2021). Using four decades of FDA orphan drug designations to describe trends in rare disease drug development: substantial growth seen in development of drugs for rare oncologic, neurologic, and pediatric-onset diseases. *Orphanet journal of rare diseases*, 16, 265.

Murakami M and Narukawa M. (2016). Matched analysis on orphan drug designations and approvals: cross regional analysis in the United States, the European Union, and Japan. *Drug discovery today*, 21, 544–549.

National Institute of Health. (1983) Public Law 97–414 97th Congress.

Jan 4, 1983. <https://www.fda.gov/media/99546/download> Accessed 15 Jun 2023.

Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, Rodwell C, Gueydan C, Lanneau V, Murphy D, Le Cam Y and Rath A. (2020). Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *European journal of human genetics*, 28, 165–173.

Passi I, Salwan S and Kumar B (2023). US-FDA Approved Drugs in 2020 and 2021: A Review. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 23, 1273–1297.

Proietti I, Skroza N, Michelini S, Mambrin A, Balduzzi V, Bernardini N, Marchesiello A, Tolino E, Volpe S, Maddalena P, et al (2020). BRAF Inhibitors: Molecular Targeting and Immunomodulatory Actions. *Cancers*, 12, 1823.

Reddy VM, Meyrick B, Wong J, Khor A, Liddicoat JR, Hanley FL and Fineman JR. (1995). In utero placement of aortopulmonary shunts. A model of postnatal pulmonary hypertension with increased pulmonary blood flow in lambs. *Circulation*, 92, 606–613.

Sun W, Zheng W and Simeonov A. (2017). Drug discovery and development for rare genetic disorders. *American journal of medical genetics. Part A*, 173, 2307–2322.

Sakushima K, Takeda H and Aoi Y. (2021). Orphan drug designation and development in Japan: 25 years of experience and assessment. *Nature reviews. Drug discovery*, 20, 893–894.

Schreurs MW, de Boer AJ, Schmidt A, Figdor CG and Adema GJ. (1997). Cloning, expression and tissue distribution of the murine homologue of the melanocyte lineage-specific antigen gp100. *Melanoma research*, 7, 463–470.

Tsigkos S, Mariz S, Sheean ME, Larsson K, Magrelli A and Stoyanova-Beninska V. (2021). Regulatory Standards in Orphan Medicinal Product Designation in the EU. *Frontiers in medicine*, 8, 698534.

Vaquer G, Rivière F, Mavris M, Bignami F, Llinares-Garcia J, Westermark K and Sepodes B. (2013). Animal models for metabolic, neuromuscular and ophthalmological rare diseases. *Nature reviews. Drug discovery*, 12, 287–305.

Yoo HW. (2023). Development of orphan drugs for rare disease. Clinical and experimental pediatrics. doi: 10.3345/cep.2023.00535. (PREPRINT)

イピリムマブ（遺伝子組換え）（審査報告書 平成 27 年 5 月 19 日）  
[https://www.pmda.go.jp/drugs/2015/P20150722002/670605000\\_22700AMX00696000\\_A100\\_1.pdf](https://www.pmda.go.jp/drugs/2015/P20150722002/670605000_22700AMX00696000_A100_1.pdf)

AMED, AMED 研究開発課題データベース, In AMED ホームページ  
<https://amedfind.amed.go.jp/amed/index.html> (2023 年 8 月 15 日参照)

エルトロンボパグオラミン（審査報告書 平成 22 年 8 月 17 日）  
[https://www.pmda.go.jp/drugs/2010/P201000062/34027800\\_22200AMX00960\\_A100\\_1.pdf](https://www.pmda.go.jp/drugs/2010/P201000062/34027800_22200AMX00960_A100_1.pdf)

希少がん対策専門部会(2017)希少がんの臨床開発を促進するための課題と提言 2017—  
アカデミア及びレギュラトリーサイエンスの視点から  
—<https://www.pmda.go.jp/files/000223815.pdf> (2023 年 6 月 15 日参照)

栗村眞一郎, 橋本絵里子, 澁口 朋之, 村上 直人 (2020)  
希少疾病用医薬品(Orphan drug) の開発動向—FDA で承認された Orphan drug の日本  
での開発状況の分析—政策研ニュース No.59 2020 年 3 月 19-23

厚生労働省（平成 22 年）抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドラインについて  
<https://www.pmda.go.jp/files/000156648.pdf>

厚生労働省（令和 4 年）安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律  
<https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=331AC0000000160>

厚生労働省（令和 3 年 4 月）希少疾病用医薬品、希少疾病用医療機器及び希少疾病用  
再生医療等製品ガイド  
[https://www.nibiohn.go.jp/nibio/part/promote/files/orphan\\_guide.pdf](https://www.nibiohn.go.jp/nibio/part/promote/files/orphan_guide.pdf)

トラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え）（審査報告書, 平成 25 年 8 月 15  
日）  
[https://www.pmda.go.jp/drugs/2013/P201300137/450045000\\_22500AMX01816\\_A100\\_2.pdf](https://www.pmda.go.jp/drugs/2013/P201300137/450045000_22500AMX01816_A100_2.pdf)

トラスツズマブ デグルステカン（遺伝子組換え）（審査報告書 令和5年2月6日）

[https://www.pmda.go.jp/drugs/2023/P20230323003/430574000\\_30200AMX00425\\_A100\\_1.pdf](https://www.pmda.go.jp/drugs/2023/P20230323003/430574000_30200AMX00425_A100_1.pdf)

ニボルマブ（遺伝子組換え）（審査報告書 平成26年6月18日）

[https://www.pmda.go.jp/drugs/2014/P201400114/180188000\\_22600AMX00768\\_A100\\_1.pdf](https://www.pmda.go.jp/drugs/2014/P201400114/180188000_22600AMX00768_A100_1.pdf)

非臨床試験の活用に関する専門部会(2016)抗悪性腫瘍薬開発における非臨床試験の活用に関する提言 <https://www.pmda.go.jp/files/000210445.pdf>（2023年6月15日参照）

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（審査報告書 平成28年8月30日）

[https://www.pmda.go.jp/drugs/2016/P20161025002/170050000\\_22800AMX00696000\\_A100\\_2.pdf](https://www.pmda.go.jp/drugs/2016/P20161025002/170050000_22800AMX00696000_A100_2.pdf)

ボセンタン水和物（審査報告書 平成27年8月17日）

[https://www.pmda.go.jp/drugs/2015/P20150918002/100888000\\_22700AMX01006\\_A100\\_1.pdf](https://www.pmda.go.jp/drugs/2015/P20150918002/100888000_22700AMX01006_A100_1.pdf)

ボリノスタット（審査報告書 平成23年5月19日）

[https://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100121/170050000\\_22300AMX00597000\\_A100\\_1.pdf](https://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100121/170050000_22300AMX00597000_A100_1.pdf)

モガムリズマブ（遺伝子組換え）（審査報告書 平成24年2月6日）

[https://www.pmda.go.jp/drugs/2012/P201200046/230124000\\_22400AMX00660\\_A100\\_1.pdf](https://www.pmda.go.jp/drugs/2012/P201200046/230124000_22400AMX00660_A100_1.pdf)

ルフィナミド（審査報告書 平成25年2月18日）

[https://www.pmda.go.jp/drugs/2013/P201300039/170033000\\_22500AMX00887\\_A100\\_1.pdf](https://www.pmda.go.jp/drugs/2013/P201300039/170033000_22500AMX00887_A100_1.pdf)

ロミタピドメシル酸塩（審査報告書平成28年8月16日）

[https://www.pmda.go.jp/drugs/2016/P20161021004/171697000\\_22800AMX00704\\_A100\\_1.pdf](https://www.pmda.go.jp/drugs/2016/P20161021004/171697000_22800AMX00704_A100_1.pdf)

ロミデプシン（審査報告書 平成 29 年 5 月 10 日）

[https://www.pmda.go.jp/drugs/2017/P20170628001/380809000\\_22900AMX00586000\\_A100\\_2.pdf](https://www.pmda.go.jp/drugs/2017/P20170628001/380809000_22900AMX00586000_A100_2.pdf)