

# 希少な疾患における臨床評価のあり方について

8 Jul 2016 第17回科学委員会資料

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 新薬審査第五部長  
柴辻 正喜

# 希少な疾患における臨床評価のあり方について

## テーマ案

希少疾病用医薬品 (患者数五万人未満) の中でも特に患者が少なく、比較試験による薬効の評価が困難な分野 (例: 希少がん) における臨床評価の現状と、取りうる評価手法について整理し、今後の希少疾患分野の臨床開発に役立てる。

# 希少疾病用医薬品と希少がん(1)

- 希少疾病用医薬品

- ・[対象者数]

本邦において五万人未満(用途が指定難病の場合は、対象者数については要件を満たしているものと見做される)

- ・[医療上の必要性]

重篤な疾病を対象とし、代替となる医薬品や治療法がないまたは既存の医薬品等と比較して著しく高い有効性または安全性が期待される

- ・[開発の可能性]

対象疾患に対して使用する理論的根拠があり、その開発に係る計画が妥当である

以下の支援措置により、開発を支援

- ・助成金の交付
- ・PMDAの指導助言における優先対面助言制度、治験相談手数料の減額
- ・税制措置
- ・優先審査
- ・再審査期間の延長

## 患者数が特に少ない希少疾病用医薬品(1) - H25厚生労働科学研究 -

販売名	一般名	概要	承認年月	分類
メファキン錠	塩酸メフロキン	マラリア	2001.04	感
ロイスタチン注	クラドリピン	ヘアリーセル白血病	2002.01	血
シムレクト注射用	バシリキシマブ(GR)	腎移植後の拒絶反応の抑制(抗CD25 MAb)	2002.01	免
ファブラザイム点滴静注用	アガルシダーゼ ベータ(GR)	ファブリー病( $\beta$ ガラクトシダーゼA)	2004.01	先
塩酸バンコマイシン点滴静注用	塩酸バンコマイシン	ペニシリン耐性肺炎球菌	2004.10	感
アムノレイク錠	タミバロテン	急性前骨髄球性白血病	2005.04	血
アクテムラ点滴静注用	トシリズマブ(GR)	キャッスルマン病(抗IL-6レセプター MAb)	2005.04	血
注射用アナクトC	乾燥濃縮人活性化プロテインC	電撃性紫斑病	2006.10	血
リプレガル点滴静注用	アガルシダーゼ アルファ(GR)	ファブリー病( $\alpha$ ガラクトシダーゼA)	2006.10	先
アウドラザイム点滴静注液	ラロニダーゼ(GR)	ムコ多糖症 型( $\alpha$ -L-イズロニダーゼ)	2006.10	先
レミケード点滴静注用	インフリキシマブ(GR)	ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎	2007.01	免
マイオザイム点滴静注用	アルグルコシダーゼ アルファ(GR)	型糖原病( $\alpha$ グルコシダーゼ)	2007.04	先
アラノンジー静注用	ネララピン	T細胞急性リンパ性白血病 他	2007.10	血
エラプレース点滴静注液	イデュルスルファーゼ(GR)	ムコ多糖症 型(イズロン酸-2-スルファターゼ)	2007.10	先
ナグラザイム点滴静注液	ガルスルファーゼ(GR)	ムコ多糖症 型(N-アセチルガラクトサミン-4-スルファターゼ)	2008.03	先
アクトネル錠、ベネット錠	リセドロン酸ナトリウム水和物	骨ペーজেット病	2008.07	そ
ビオプテン顆粒	塩酸サプロプテリン	テトラヒドロビオプテリン反応性高フェニルアラニン血症	2008.07	先

(GR): 遺伝子組換え 感: 感染症 血: 血液・腫瘍性疾患 免: 免疫性疾患・膠原病 先: 先天代謝異常 そ: その他

## 患者数が特に少ない希少疾病用医薬品(2) - H25厚生労働科学研究 -

販売名	一般名	概要	承認年月	分類
タシグナカプセル	ニロチニブ塩酸塩水和物	イマチニブ抵抗性CML	2009.01	血
スプリセル錠	ダサチニブ水和物	イマチニブ抵抗性CML、Ph+ALL	2009.01	血
ベネフィクス静注用	ノナコグアルファ(GR)	血友病B(血液凝固第 因子)	2009.10	血
献血ベニロン- 静注用	乾燥スルホ化人免疫グロブリン	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	2010.01	免
ソリリス点滴静注用	エクリズマブ(GR)	発作性夜間ヘモグロビン尿症	2010.04	血
ゾリンザカプセル	ポリノスタット	皮膚T細胞性リンパ腫	2011.07	血
イラリス皮下注用	カナキヌマブ(GR)	クリオリピン関連周期性症候群(抗ヒトIL-1 $\beta$ MAb)	2011.09	免
グリベック錠	イマチニブメシル酸塩	FIP1L1-PDGFR $\alpha$ 陽性好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病	2012.02	血
ブレーザベスカプセル	ミグルスタット	ニーマン・ピック病C型	2012.03	先
プルモザイム吸入液	ドルナーゼ アルファ(GR)	嚢胞性線維症における肺機能改善(DNA分解酵素)	2012.03	そ
サレドカプセル	サリドマイド	らい性結節性紅斑	2012.05	感
スーテントカプセル	スニチニブリンゴ酸塩	隣神経内分泌腫瘍	2012.08	血
ブフェニール錠、顆粒	フェニル酪酸ナトリウム	尿素サイクル異常症	2012.09	先
コレアジン錠	テトラベナジン	ハンチントン病に伴う舞踏運動	2012.12	そ
ノーモサング点滴静注	ヘミン	急性ポルフィリン症	2013.03	先
メトレプレチン皮下注用	メトレプレチン(GR)	脂肪萎縮症	2013.03	そ

(GR): 遺伝子組換え 感: 感染症 血: 血液・腫瘍性疾患 免: 免疫性疾患・膠原病 先: 先天代謝異常 そ: その他

H25年度厚生労働科学研究費補助金 分担研究報告書「日本で承認された患者数が特に少ない希少疾病用医薬品の臨床データパッケージ等に関する研究」表1を一部改変

## 希少疾病用医薬品と希少がん(2)

### ・希少がん

- ・小児がん、肉腫、口腔がん、ATLなど数多くの種類が存在するが、患者数が少なく、専門とする医師や施設も少ないことから、診療ガイドラインの整備や有効な治療法の開発実用化が困難
- ・適切な標準的治療の提供体制、情報の集約・発信、相談支援、研究開発への取り組みが必要

[がん対策推進基本計画 平成24年6月]

### ・希少がんの定義

- ・概ね罹患率(発生率)人口10万人当たり6例未満
- ・数が少ないため診療・受療上の課題 が他のがん種に比べて大きい  
標準的な診断法や治療法が確立しているかどうか  
研究開発、臨床試験が進んでいるかどうか  
既に診療体制が整備されているかどうか

[希少がん医療・支援のあり方に関する検討会報告書 平成27年8月]

## 代表的な希少がん - 国立がん研究センター希少がんセンターWebsiteより -

脳・脊髄領域	脳腫瘍
眼領域	眼腫瘍
頭頸部領域	腺様嚢胞がん、嗅神経芽細胞腫、聴器がん、口腔がん
呼吸器・縦隔領域	悪性胸膜中皮腫、胸腺腫・胸腺がん、胚細胞腫瘍、神経内分泌腫瘍、神経内分泌がん
消化器領域	GIST、十二指腸がん、小腸がん、肛門がん、神経内分泌腫瘍、神経内分泌がん、悪性腹膜中皮腫
肝胆膵領域	神経内分泌腫瘍、神経内分泌がん
内分泌領域	副腎がん
泌尿器・生殖器領域	尿管がん、神経内分泌腫瘍、神経内分泌がん、胚細胞腫瘍、腹膜がん、膣がん・外陰がん
後腹膜領域	(後腹膜の肉腫)
皮膚領域	皮膚腫瘍
肉腫	骨の肉腫、体幹の肉腫、頭頸部の肉腫、後腹膜の肉腫、子宮肉腫、小児の肉腫、デスモイド腫瘍
血液・リンパ領域	悪性リンパ腫
原発不明	原発不明がん
小児の腫瘍	小児の固形悪性腫瘍、肉腫、血液・リンパのがん

# Precision Medicine Initiative

2015年米国一般教書演説においてオバマ大統領が発表

従来の「平均的患者」を対象にした治療法の開発から、遺伝子、環境、ライフスタイルに関する個人毎の違いを考慮した治療法の確立へ [2016予算規模 \$215m]

**NATIONAL CANCER INSTITUTE  
PRECISION MEDICINE  
IN CANCER TREATMENT**

Discovering unique therapies that treat an individual's cancer based on the specific genetic abnormalities of that person's tumor.



www.cancer.gov

より良いがん治療法の開発 [NCI \$70m]

- ・ **がんドライバー遺伝子の特定** →
- ・ より効果的ながん治療の開発に向けた取り組み強化

100万人規模のボランティアな全米研究コホートの創設 [NIH \$130m]

プライバシー保護への対応 [ONC \$5m]

- ・ プライバシー保持、システム間の情報交換のため の相互運用の基準等確立

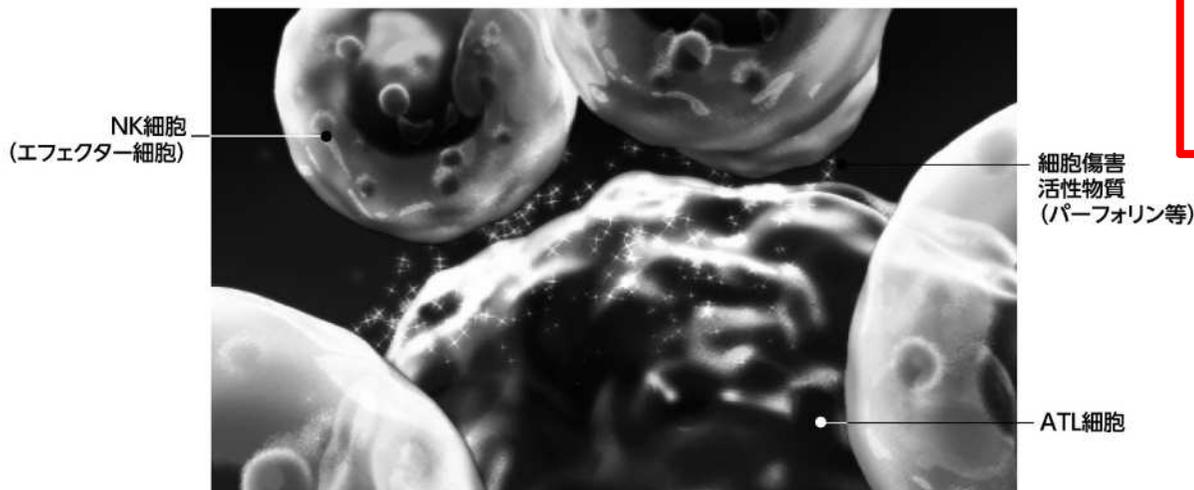
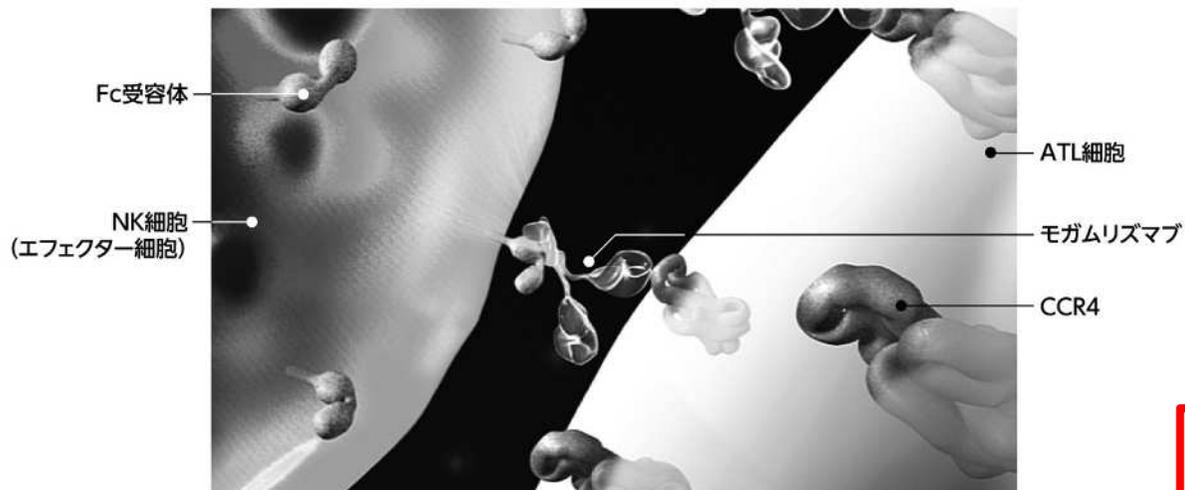
規制の近代化 [FDA \$10m]

- ・ **次世代シーケンサ技術の新しい評価法** →
- ・ 高精度なDB構築

ゲノム解析による希少フラクションの新薬開発

官民のパートナーシップ

# 希少疾病用医薬品の承認審査の実例(1)-1 モガムリズマブ(遺伝子組換え)



ADCC: ATL細胞表面のCCR4に結合したモガムリズマブに、NK細胞等のエフェクター細胞のFc受容体が結合し、エフェクター細胞がATL細胞を傷害する。

ヒトCCケモカイン受容体(CCR)4に対する遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体

主として抗体依存性細胞障害(ADCC)活性を介して、CCR4陽性細胞を障害すると考えられる

2010年8月「CCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)」を対象にオーファン指定

2012年3月「再発または難治性のCCR4陽性のATL」承認

2014年12月「CCR4陽性のATL」一変承認

2013年3月「末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)、皮膚T細胞性リンパ腫(CTCL)」を対象にオーファン指定  
→2014年3月 承認

# 希少疾病用医薬品の承認審査の実例(1)-2 モガムリズマブ(遺伝子組換え)

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	0761-0501	I	再発又は再燃した CCR4 陽性の ATL 患者又は PTCL 患者	16	本薬 0.01、0.1、0.5、1.0mg/kg を1週間間隔で4回静脈内投与	安全性 PK
		0761-002	II	再発又は再燃した CCR4 陽性の ATL 患者	28	本薬 1.0mg/kg を1週間間隔で8回静脈内投与	抗腫瘍効果 安全性 PK

## (2) 国内第II相試験 (5.3.5.2-9 : 0761-002 試験<2009年6月~2010年7月>)

### 抗腫瘍効果 (総合最良効果、中央判定) \*

判定基準	例数 (%) (26例)
CR	8 (30.8)
CRu	0
PR	5 (19.2)
SD	2 (7.7)
PD	11 (42.3)
NE	0
奏効例 (奏効率)	13 (50.0)
[95%信頼区間]	[29.9, 70.1]

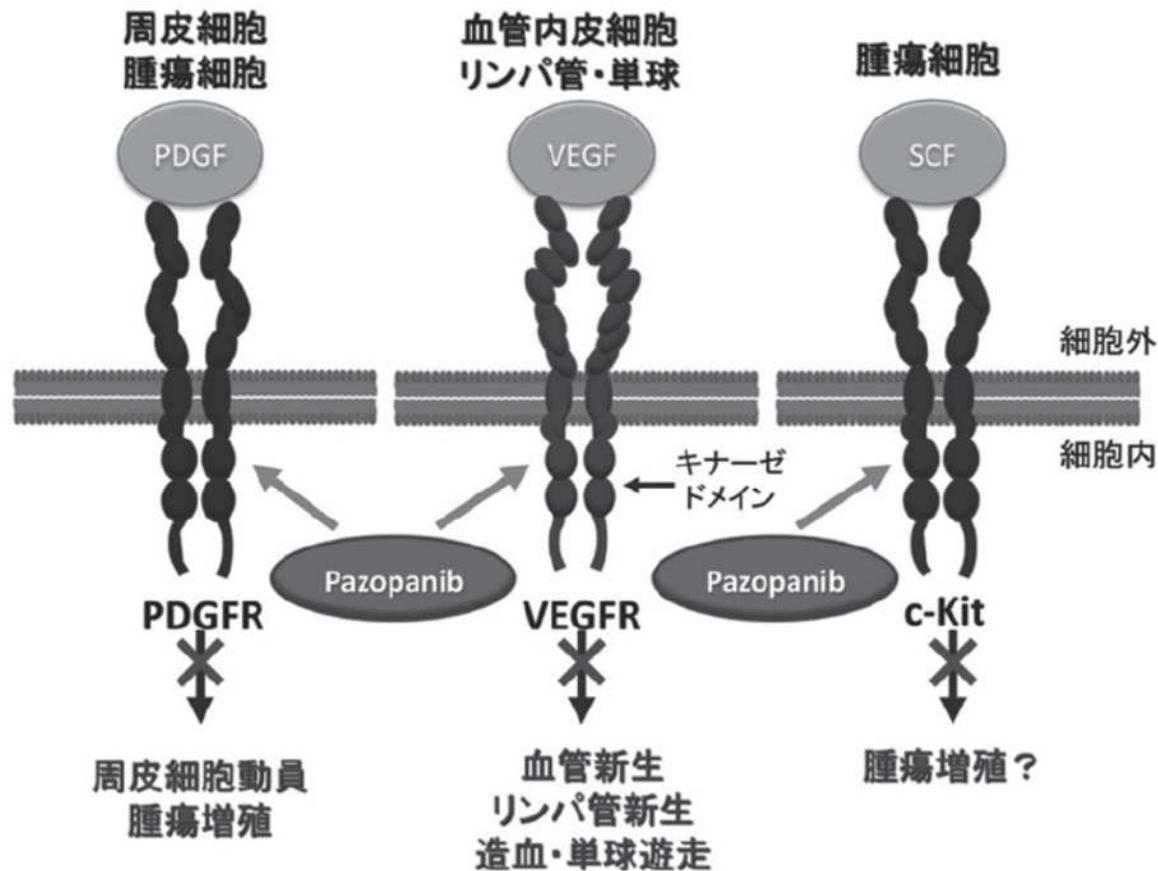
CR : 完全寛解、CRu : 不確定完全寛解、PR : 部分寛解、SD : 安定した病状、PD : 病勢進行、NE : 評価不能

\* : 以下のように、治験実施計画書に定められた「抗腫瘍効果判定基準」に従い判定された。

以下略

審査報告書(公開版)より抜粋

# 希少疾病用医薬品の承認審査の実例(2)-1 パゾパニブ



パゾパニブの作用機序

ヴォトリエント®: 医薬品インタビューフォームより

主に血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR)-1,2,3、血小板由来増殖因子受容体(PDGFR)- $\alpha$ , $\beta$ 、及び幹細胞因子受容体(c-Kit)に対して阻害作用を示すマルチキナーゼ阻害薬

VEGFR及びPDGFRの活性化を阻害し、血管新生を阻害することにより、腫瘍増殖を抑制すると考えられる

2011年11月「悪性軟部腫瘍」を対象にオーファン指定

2012年9月「悪性軟部腫瘍」承認

2014年3月「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」一変承認

# 希少疾病用医薬品の承認審査の実例(2)-2 パゾパニブ

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略*1	主な評価項目
評価	国内	VEG109693	I	固形癌患者	PartA : 13 PartB : 17	Part A (本薬単独投与) <ul style="list-style-type: none"> <li>• 本薬 400mg 単回投与後*2、本薬 800mg QD 投与</li> <li>• 本薬 800mg 単回投与後*2、本薬 800mg QD 投与</li> <li>• 本薬 1,000mg 単回投与後*2、本薬 1,000mg QD 投与</li> </ul> Part B (ラパチニブとの併用) <ul style="list-style-type: none"> <li>• 本薬 400mg 及びラパチニブ 1,000mg QD 投与</li> <li>• 本薬 800mg 及びラパチニブ 1,000mg QD 投与</li> <li>• 本薬 400mg 及びラパチニブ 1,500mg QD 投与</li> <li>• 本薬 600mg 又はラパチニブ 1,250mg QD15 日間投与後、本薬 600mg 及びラパチニブ 1,250mg QD 投与</li> </ul>	安全性 忍容性 PK
	海外	VEG20002	II	再発又は難治性の悪性軟部腫瘍患者	142	本薬 800mg QD 投与	有効性 安全性
	国際共同	VEG110727	III	化学療法施行後に病勢進行を認めた悪性軟部腫瘍患者	369 ①246 ②123	① 本薬 800mg QD 投与 ② プラセボ QD 投与	有効性 安全性

QD : 1日1回、BID : 1日2回、TIW : 1週3回、\*1 : 本薬の投与経路は経口投与、\*2 : 投与後 96 時間まで PK 用の採血を実施

## 希少疾病用医薬品の承認審査の実例(2)-3 パゾパニブ

(3) 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1 : VEG110727 試験<2008年10月～実施中 [データカットオフ : 2010年11月22日] >)

PFSの最終解析結果 (独立判定、ITT集団、2010年11月22日データカットオフ)

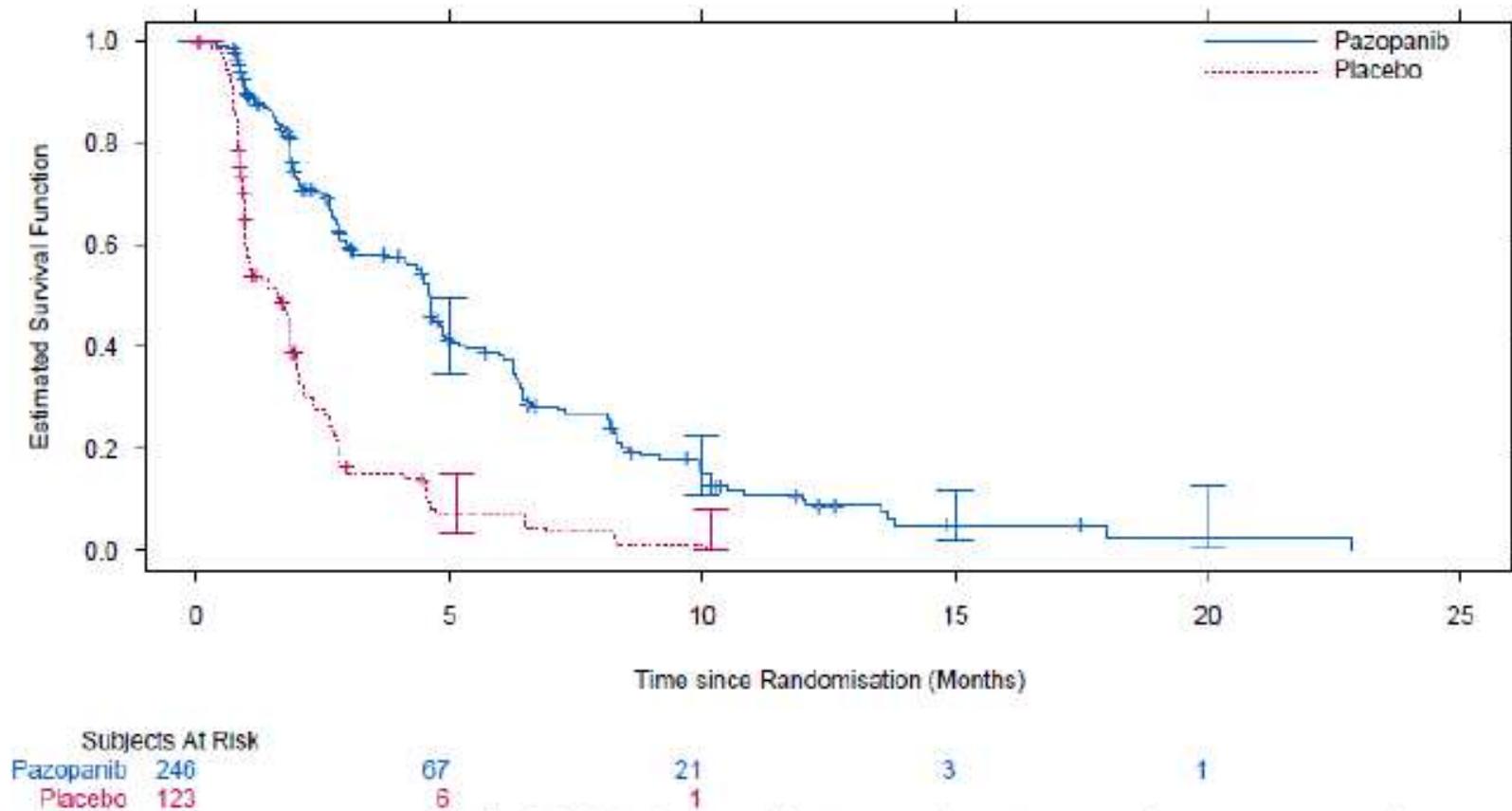
	本薬群	プラセボ群
例数	246	123
進行又は原因を問わない死亡数 <sup>*1</sup>	163 (66%)	106 (86%)
中央値 [95%CI] (カ月)	4.6 [4.1, 4.9]	1.6 [1.0, 1.9]
ハザード比 [95%CI] <sup>*2</sup>	0.35 [0.26, 0.48]	
p値 (両側) <sup>*3</sup>	<0.001	

\*1 : 適切な追跡調査期間中に進行と診断されず死亡した患者 (本薬群 15 例及びプラセボ群 6 例) を含む、\*2 : 層別因子 (WHO PS 及び進行性疾患に対する全身治療のレジメン数) で調整し、Pike 推定量よりハザード比を推定した、\*3 : 層別 log-rank 検定

審査報告書(公開版)より抜粋

# 希少疾病用医薬品の承認審査の実例(2)-4 パゾパニブ

(3) 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1 : VEG110727 試験<2008年10月～実施中 [データカットオフ：2010年11月22日]>)



PFS の Kaplan-Meier 曲線 (独立判定、ITT 集団、2010年11月22日データカットオフ)

# 希少な疾患における臨床評価のあり方について

## テーマ案

希少疾病用医薬品(患者数五万人未満)の中でも特に患者が少なく、比較試験による薬効の評価が困難な分野(例:希少がん)における臨床評価の現状と、取りうる評価手法について整理し、今後の希少疾患分野の臨床開発に役立てる。

### 抗悪性腫瘍薬領域における論点

患者数が少ないことから、time-to-eventを主要評価項目とした検証的比較試験の設定が国内だけでは困難である

国際共同試験が実施できる場合には、比較試験を行うに足る症例数が確保できる可能性がある

国際共同試験が実施できる場合でも、十分な日本人症例が集積できないことから、全体集団と日本人集団での結果の一貫性が担保困難な場合がある

患者登録レジストリの症例集積への活用が国立がん研究センター等で検討されており、希少な疾患の症例登録のモデルになり得る

等