

平成25年度～26年度
厚生労働科学研究費補助金(医薬品等規制調和・評価研究事業)

患者数が特に少ない希少疾病に対する医薬品の有効性・ 安全性評価のためのガイダンス作成に関する研究

成川 衛

北里大学大学院薬学研究科

研究班の設置経緯と目的

- 厚生科学審議会 医薬品等制度改正検討部会
「薬事法等制度改正についてのとりまとめ」(2012年1月)
 - 患者数が特に少ない希少疾病におけるレギュラトリーサイエンス研究を推進し、少数の被験者数でも合理的に安全性・有効性を評価できるようにガイドラインを整備すべきである。

- 目的・内容
 - 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(ウルトラオーファンドラッグ*)に焦点を当てる。
 - これまでに承認されたこの種の医薬品の臨床データパッケージ等の整理分析、欧米との状況の比較、その開発促進のための制度的側面からの検討等を行う。
 - 少数の被験者でも合理的に有効性・安全性を評価するために留意すべき事項等をまとめたガイダンス文書を作成する。

*: 国内患者数が1,000人未満程度の希少疾病に対する医薬品

メンバー

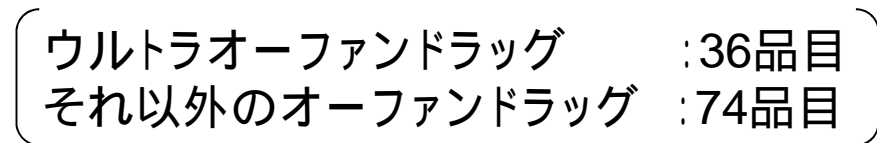
研究代表者	成川 衛(北里大学大学院薬学研究科)
研究分担者	荒戸照世(北海道大学大学院医学研究科)
	土田 尚(国立病院機構本部 総合研究センター 治験研究部)
研究協力者	金子真之(北里大学大学院薬学研究科)
	前田浩次郎(北海道大学大学院医学研究科)

臨床データパッケージの整理分析

- 対象：2001年4月～2014年3月までに承認された希少疾病用医薬品

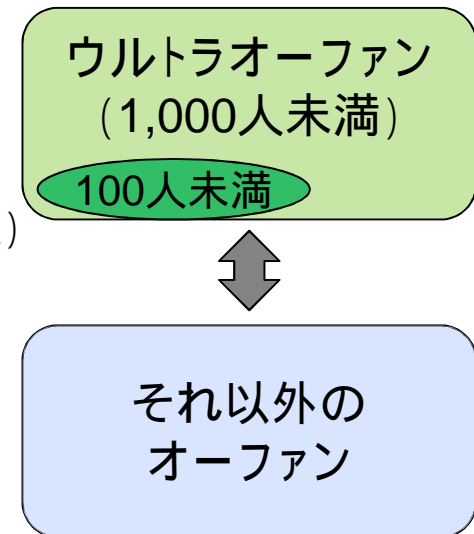


→ 抗HIV薬・ワクチン(計24)、審査報告書入手不能(2)を除外



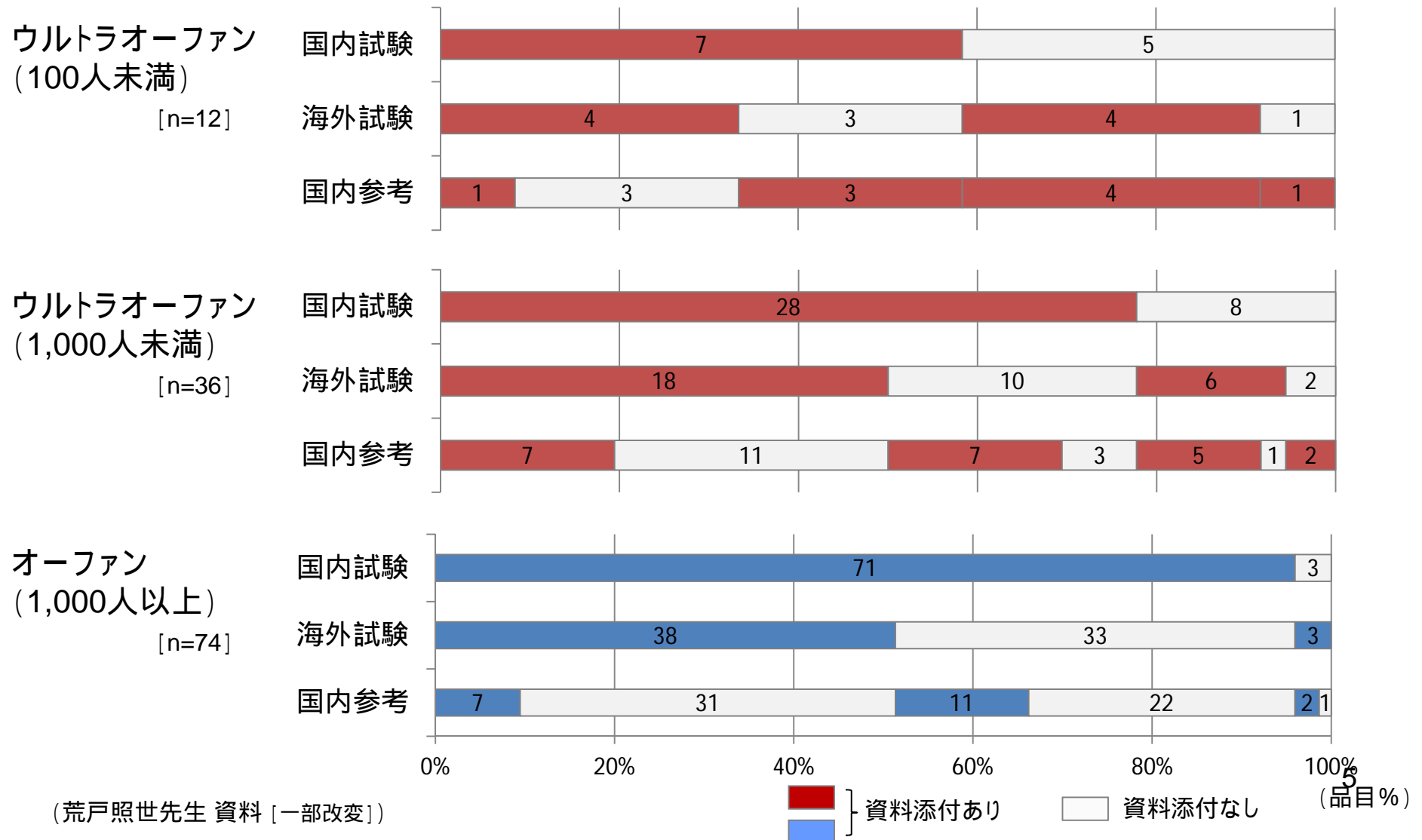
- 比較：

- ✓ 臨床試験資料の種類(国内・外 / 評価・参考)
- ✓ 臨床試験の数、総症例数
- ✓ 無作為化比較試験 / 用量反応試験 / 継続(長期)投与試験
- ✓ Pivotal 試験デザイン(評価指標、対照群、症例数、その他工夫)
- ✓ 製造販売後の対応



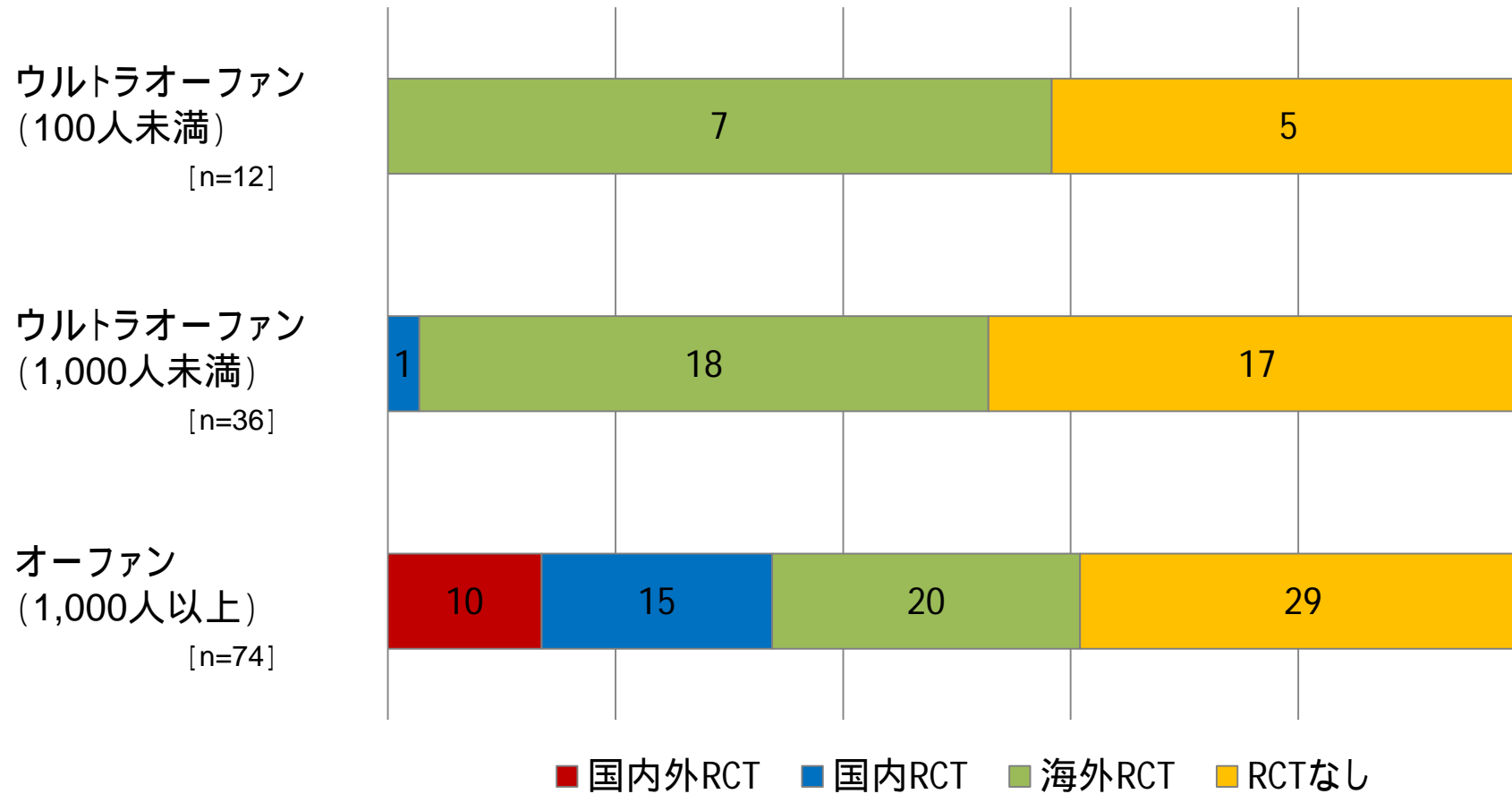
問題意識：
臨床データパッケージについては、これまでも個々の医薬品の置かれた状況に応じた柔軟な対応が行われてきたはず。しかし、それらの情報に関する体系だった整理分析や情報の共有は行われてこなかった。

オーファンドラッグの臨床試験資料の構成



100% (品目%)

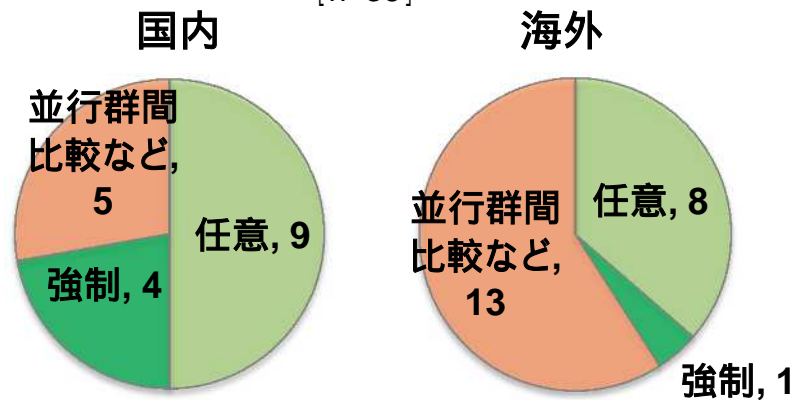
無作為化比較試験(用量反応試験を含む)の実施状況



用量反応試験のデザイン

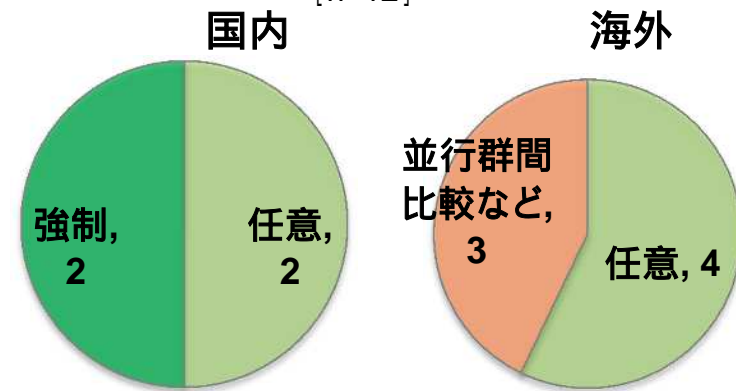
ウルトラオーファン(1,000人未満)

[n=36]

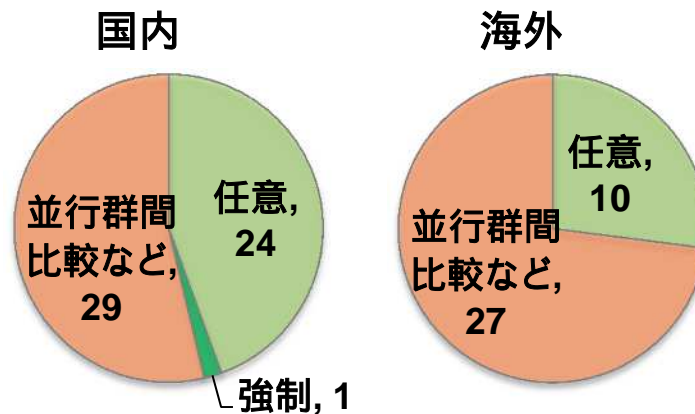


ウルトラオーファン(100人未満)

[n=12]



オーファン(1,000人以上) [n=74]



(荒戸照世先生 資料 [一部改変])

抗悪性腫瘍薬におけるデータパッケージ、試験デザイン

		ウルトラオーファン	オーファン
	品目数	8品目	25品目
国内試験	臨床試験 実施品目	6品目	23品目
		試験数: ほぼ1~2試験	試験数: 1~2試験
	RCT実施品目	0品目	4品目で実施、うち3品目で有効性を評価 (いずれも国際共同試験)
	用量反応試験 実施品目	6品目	17品目
海外試験	臨床試験 実施品目	6品目	16品目
	RCT実施品目	2品目	8品目
	用量設定試験 実施品目	6品目	12品目

オーファン指定状況等に関する日米欧比較

	日本	米国	欧州
制度施行	1993年	1983年	2000年
指定件数*	364	3,390	1,146
承認件数*	236	496	87

(* 制度施行～2015.2)

- 日本におけるオーファンドラッグ指定のタイミングは遅い。背景として、
 - (通常の医薬品に比べて)開発着手の遅れがまだ存在する。
 - 開発のより後期の段階で指定される。(例:欧米では第 相段階、日本では 相終了後)
- 日本では小規模企業による開発品目の指定が相対的に少ない。
- 日本では核酸・ベクター、細胞・組織等の指定が少ない。

国によるオーファンドラッグ開発支援策

- 日米欧で指定の条件は概ね同じ。ただし、
 - 日本では、「開発の可能性」が重視される。
 - 米欧では、(患者数の多寡にかかわらず)開発費用の回収ができない医薬品も対象に含まれる。
 - 欧州では、中小企業に限った支援措置がある。
- 国による開発支援策のうち、「優先審査」と「長期の再審査期間」(先発権保護期間)に、企業は大きなメリットを感じている。
- 経済的支援(開発助成金、相談・審査手数料減額)に対する評価は企業規模によって異なる。

今後、オーファンドラッグの開発をさらに促進していくためには、開発企業の負荷を下げる方向での対応を考えた方が現実的ではないか？

ガイダンスの構成

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)の臨床開発においては、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。

構成

1. エビデンスの構築

- (1) 無作為化比較試験
- (2) 用量反応試験
- (3) 継続投与試験の実施

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
- (2) 臨床研究や使用実態調査の利用

3. pivotal臨床試験の計画

- (1) 評価項目
- (2) 対照群の設定
- (3) 臨床試験デザイン
- (4) 症例数の設計

4. 製造販売後における情報収集

ガイダンスの内容骨子

1. 無作為化比較試験の必要性の判断
 - 作用機序や疾患の自然経過の明確さの度合い
 - 用いられる評価指標、効果の大きさ
2. 用量反応性の検討
 - 用量漸増デザイン(強制/任意)の考慮
 - 薬理作用、健康被験者でのPK/PDの情報等の参照
3. 様々なデータソースの利用
 - 国際共同試験、海外臨床試験のデータ
 - 臨床研究、使用実態調査等のデータ(参考資料としての活用)
4. Pivotal 試験でのエンドポイント、対照群及び症例数設定における工夫
 - 代替エンドポイントの利用
 - 参照群の設置、外部対照の利用
 - クロスオーバー法、個人内比較
5. 適切な製造販売後調査等によるエビデンスの補強