

希少がんの審査について

28 Apr 2017 第4回科学委員会希少がん対策専門部会資料

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。

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

検証的試験なしに承認に至った品目一覧(平成27～28年度)

販売名(一般名)	効能・効果	主要な試験	主要評価項目	備考
ヨンドリス点滴静注用 (トラベクテジン)	悪性軟部腫瘍	国内第 相 比較	PFS	希少疾病用 医薬品
タルグレチンカプセル (ベキサロテン)	皮膚T細胞性リンパ腫	国内第 / 相	奏効率	希少疾病用 医薬品
ジカディアカプセル (セリチニブ)	クリゾチニブに抵抗性又は不耐容のALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	国際共同第 相	奏効率	希少疾病用 医薬品
タグリッソ錠 (オシメルチニブ塩酸塩)	EGFRチロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性のEGFR T790M変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌	国際共同第 相	奏効率	
アイクルシグ錠 (ポナチニブ塩酸塩)	前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病、再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病	海外第 相	累積MCyR率 / 累積MaHR率	希少疾病用 医薬品
オブジーボ点滴静注 (ニボルマブ)	再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫	国内第 相 海外第 相	奏効率	希少疾病用 医薬品
アーウィナーゼ筋注用 (クリサントスパーゼ)	急性白血病(慢性白血病の急性転化例を含む)、悪性リンパ腫 ただし、L-アスパラギナーゼ製剤に過敏症を示した場合に限る	国内第 相	48時間後の血中L-ASP活性値	未承認薬・適用外薬検討 会議 開発要 請品
レブラミドカプセル (レナリドミド水和物)	再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫	国内第 相	奏効率	希少疾病用 医薬品
ムンデシンカプセル (フォロデシン塩酸塩)	再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫	国内第 相	奏効率	希少疾病用 医薬品

Clinical Innovation Networkや包括的連携協定における取組み

Clinical Innovation Network

- 産学連携全国がんゲノムスクリーニング (SCRUM-Japan) を利用したがん新薬開発に資する疾患登録システムの構築 (国立がん研究センター東病院)

包括的連携協定

- MASTER KEY Project (国立がん研究センター中央病院)

いずれも、希少がん / 希少フラクションを対象としたレジストリ研究であり、PMDA審査部もこれらの枠組みのもとで協力

抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン(1)

3)承認申請時の第 相試験成績の提出

患者数が多い癌腫を対象とした抗悪性腫瘍薬では、延命効果等の明確な臨床的有用性の検証が必須と考えられる。…ただし、上記癌腫であっても、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。

関連Q&A

Q4

…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とはどのような場合が想定されるか。

A4

例えば、上記がん腫の救援(サルベージ)治療の対象患者、分子標的薬等で予め効果を期待する患者集団を特定する場合、バイオマーカーによるレスポンドーの特定が可能な場合等が考えられ、それらの特定により対象患者人数の限定がある場合を想定している。

抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン(2)

3)承認申請時の第 相試験成績の提出(つづき)

第 相試験終了時において高い臨床的有用性を推測させる相当の理由が認められる場合には、第 相試験の結果を得る前に、承認申請し、承認を得ることができる。その際は、承認後一定期間内に、第相試験の結果により速やかに、当該抗悪性腫瘍薬の臨床的有用性及び第 相試験成績に基づく承認の妥当性を検証しなければならない。

関連Q&A

Q5

…ここでいう高い臨床的有用性を推測させる相当の理由とは何か。

A5

奏効率、生存期間に関連する代理指標、QOL等で、極めて高い効果が認められる場合や、極めて優れた安全性が認められる場合を指す。

抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン(3)

3)承認申請時の第 相試験成績の提出(つづき)

新たに開発される医薬品は、がん治療成績の現状を考慮すると既承認薬と比較して何らかの優れた特長を示すことが必要である。

関連Q&A

Q7

…どのような薬剤、がん腫においても既承認薬との比較試験が必要という意味ではなく、患者数が少なく十分な検出力のある比較試験を実施できないがん腫や、生存期間が長く比較試験により延命効果を確認するのに著しく長期間のフォローアップを要するがん腫では、必ずしも直接的な比較を求めるものではないことを確認したい。

A7

患者数が少なく比較試験の実施が困難な場合については直接比較を求めることはない。

また、長期間のフォローアップを要する癌腫において合理的な理由がある場合には一律に全生存期間の比較試験を求めることはない。