

希少神経疾患領域の治療薬 開発の現状と課題について

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
新薬審査第三部
審査専門員 赤羽高志

■本発表は、発表者の個人的見解に基づくものであり、PMDAの公式見解を示すものではありません。

本日の内容

- 希少神経疾患領域の新薬開発の現状
- 近年の審査事例
- 希少疾病用医薬品開発促進に向けたPMDAの取り組み
- 考察とまとめ

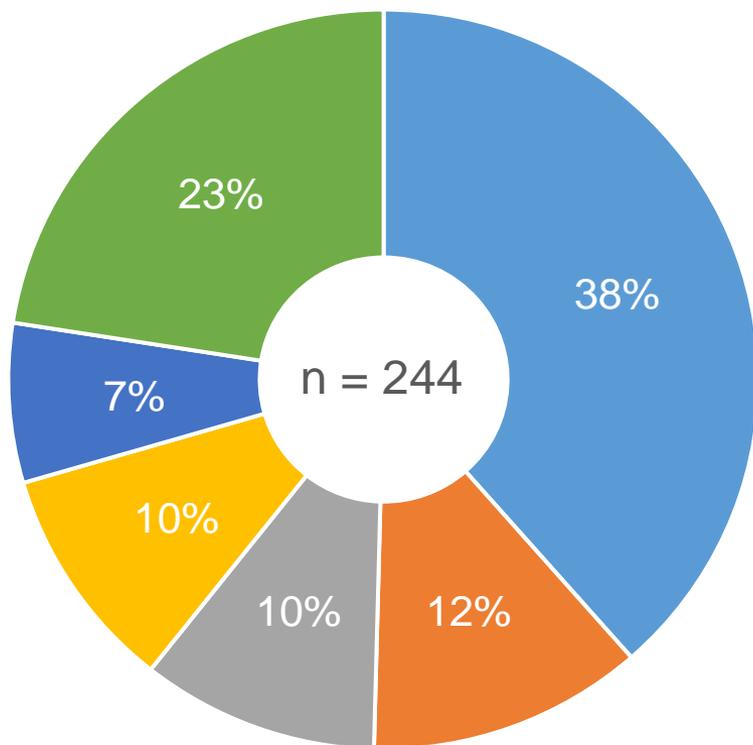
本日の内容

- 希少神経疾患領域の新薬開発の現状
- 近年の審査事例
- 希少疾病用医薬品開発促進に向けたPMDAの取り組み
- 考察とまとめ

神経疾患領域の新薬開発の現状

- 国際的に神経疾患領域の新薬開発はさかんに行われている
- 日本を含む国際共同治験も行われている
- ただし、開発に時間がかかる
- また、開発に失敗する事例も多い

分野別希少疾病用医薬品承認品目



- 抗悪性腫瘍用薬
- 中枢神経系用薬、末梢神経系用薬(3-1分野)
- ホルモン剤、代謝性疾患用剤(糖尿病、骨粗鬆症、痛風、先天性代謝異常等(6-2分野))
- 呼吸器官用薬アレルギー用薬(外皮用薬を除く) 感覚器官用薬(炎症性疾患に係るもの)(6-1分野)
- 循環器官用薬抗、パーキンソン病剤 アルツハイマー病薬 (2分野)
- その他

PMDA オープン医薬品WGにて集計

※2004年度～2020年度に指定された品目のうち、2004年度～2020年度に承認に到達した件数(244件)について集計

希少神経疾患領域の新薬開発

- 患者数が少ない疾患では、臨床試験の実施可能性や統計学的評価に限界がある。
- 緩徐進行性の疾患では、個々の患者で病態のばらつき等により、プラセボとの差を検出することが難しい場合もあり、長期間の観察を要する場合もある。
- 病態メカニズムが十分に明らかになっていない疾患もあり、そのような疾患では有効な治療薬の探索が難しい。

本日の内容

- 希少神経疾患領域の新薬開発の現状
- 近年の審査事例
- 希少疾病用医薬品開発促進に向けたPMDAの取り組み
- 考察とまとめ

事例:ビルテプソ

【品目の概要】

- 販売名:ビルテプソ点滴静注250mg
- 申請区分:新有効成分含有医薬品
- 申請者:日本新薬株式会社
- 効能・効果:エクソン53スキッピングにより治療可能なジストロフィン遺伝子の欠失が確認されているデュシェンヌ型筋ジストロフィー
- 作用機序:ジストロフィン遺伝子のmRNA前駆体のエクソン53部分に結合してエクソン53をスキップさせ、機能するジストロフィンタンパクを発現させる。
- 希少疾病用医薬品、先駆け審査指定医薬品、医薬品条件付き早期承認制度の適用対象
- 申請年月日:2019年9月26日
- 本邦での承認状況:2020年3月承認済
- 海外での承認状況:2020年8月米国承認

国内第 I / II 相試験

- 対象患者: エクソン53 スキッピングにより治療可能なジストロフィン遺伝子の欠失が確認されているDMD患者
- 用法・用量: 本剤40又は80mg/kgを週1回24週間点滴静注
- 目標症例数: 16例(各群8例)
- 主要評価項目: ジストロフィンタンパク発現及びエクソン53 スキッピング効率

投与群 (評価例数) ^{a)}	免疫蛍光染色 ^{b)}				ウェスタンブロット ^{c)}				RT-PCR ^{d)}	
	ジストロフィン/スペクトリン 蛍光輝度比(%)		ジストロフィン 陽性筋線維数の 割合(%)		ジストロフィン 定量値(%)		エクソン53 スキッピング効率 (モル濃度比(%))		変化量	p値 ^{f)}
	撮像領域ごと 変化量	p値 ^{f)}	筋線維ごと ^{e)} 変化量	p値 ^{f)}	変化量	p値 ^{f)}	変化量	p値 ^{f)}		
40 mg/kg群 (8)	0.0 ± 3.4	0.9949	0.0 ± 3.3	0.9691	0.1 ± 0.6	0.6668	0.126 ± 2.769	0.9009	21.77 ± 10.86	0.0008
80 mg/kg群 (8)	1.5 ± 4.6	0.3770	2.7 ± 5.1	0.1793	1.3 ± 2.2	0.1445	2.785 ± 3.051	0.0364	42.40 ± 11.26	<0.000 1

平均値 ± 標準偏差

a) 測定時点が異なる被験者(12週、24週)を併合

b) 各被験者から複数のスライスを作成し、それぞれのスライス毎に複数の撮像を実施

c) 正常対照に対する割合。各検体について3回の測定を行い、その平均値を当該検体の測定値とした

d) 各検体について、同一のゲル内で3レーン泳動し、その平均値を当該検体の測定値とした

e) 撮像領域中の筋線維ごとに蛍光強度を計測し、その平均値を算出

f) 対応のあるt検定

海外第Ⅱ相試験

- 対象患者: エクソン53スキッピングにより治療可能なジストロフィン遺伝子の欠失が確認されている、4歳以上10歳未満のDMD男児患者
- 用法・用量
 二重盲検期: プラセボ、本剤40又は80 mg/kgを週1回4週間点滴静注
 オープンラベル期: 本剤40又は80 mg/kgを週1回20週間点滴静注
- 目標症例数: 16例(各群8例)
- 主要評価項目: ジストロフィンタンパク発現(ウェスタンブロット法)のベースラインからの変化

投与群 (評価例数)	ミオシン重鎖による標準化				α-アクチニンによる標準化			
	ベースライン	25週時	ベースラインからの変化	p値 ^{a)}	ベースライン	25週時	ベースラインからの変化	p値 ^{a)}
40 mg/kg群 (8)	0.3 ± 0.10	5.7 ± 2.37	5.4 ± 2.40	0.0004	0.2 ± 0.22	5.4 ± 2.79	5.2 ± 2.83	0.0012
80 mg/kg群 (8)	0.6 ± 0.82	5.9 ± 4.50	5.3 ± 4.48	0.0123	0.4 ± 0.67	3.7 ± 2.37	3.3 ± 2.47	0.0074

平均値±標準偏差、単位(%)

各測定値は正常対照に対する割合。各検体について3回の測定を行い、その平均値を当該検体の測定値とした。

a) 対応のあるt検定

海外第Ⅱ相試験

【副次評価項目】

本剤群(併合)及び自然歴患者集団における25週時のベースラインからの時間機能検査[10m歩行/走行時間(速度、秒)、立ち上がり時間(速度、秒)、6分間歩行距離(m)、NSAA、4段階昇り時間(速度、秒)]の変化

	集団 ^{a)}	ベースライン	25週時	変化量	自然歴集団との比較 ^{a)}
					差[95%信頼区間]
10 m歩行/走行時間(速度)	自然歴	1.91 ± 0.465 (65)	1.89 ± 0.464 (43)	-0.04 ± 0.327	0.2665 [0.0953, 0.4377]
	本剤群	1.77 ± 0.374 (16)	2.00 ± 0.443 (16)	0.23 ± 0.251	
10 m歩行/走行時間(秒)	自然歴	5.61 ± 1.671 (65)	5.64 ± 1.500 (43)	0.08 ± 1.414	-0.6622 [-1.3126, -0.0117]
	本剤群	5.93 ± 1.469 (16)	5.27 ± 1.319 (16)	-0.66 ± 1.047	
立ち上がり時間(速度)	自然歴	0.22 ± 0.089 (65)	0.21 ± 0.108 (42)	-0.01 ± 0.074	0.0395 [-0.0023, 0.0813]
	本剤群	0.25 ± 0.074 (16)	0.28 ± 0.102 (16)	0.02 ± 0.075	
立ち上がり時間(秒)	自然歴	5.55 ± 3.041 (65)	5.80 ± 2.867 (41)	0.66 ± 1.845	-1.0009 [-1.9372, -0.0646]
	本剤群	4.44 ± 1.956 (16)	4.25 ± 2.148 (16)	-0.19 ± 1.141	
6分間歩行距離(メートル)	自然歴	408.0 ± 167.16 (21)	358.3 ± 139.28 (13)	-65.3 ± 162.60	88.9907 [1.2646, 176.7167]
	本剤群	372.4 ± 78.59 (16)	407.3 ± 83.12 (15)	28.9 ± 36.31	
4段階昇り時間(速度)	自然歴	0.28 ± 0.112 (65)	0.30 ± 0.162 (42)	0.01 ± 0.090	0.0217 [-0.0278, 0.0711]
	本剤群	0.30 ± 0.082 (16)	0.33 ± 0.122 (16)	0.03 ± 0.088	
4段階昇り時間(秒)	自然歴	4.30 ± 1.865 (65)	4.22 ± 1.992 (42)	0.15 ± 1.282	-0.4645 [-1.1215, 0.1925]
	本剤群	3.61 ± 0.954 (16)	3.44 ± 1.233 (16)	-0.17 ± 0.897	
NSAA(合計スコア)	自然歴	25.7 ± 5.37 (22)	24.2 ± 7.27 (15)	-1.1 ± 4.28	2.1216 [-0.6246, 4.8678]
	本剤群	24.3 ± 5.36 (16)	25.1 ± 5.22 (16)	0.8 ± 2.86	

平均値±標準偏差(評価例数)

a) 治療、来院週、来院週と治療の交互作用を因子とし、201試験登録時及び自然歴のベースライン時の年齢及びベースライン値を共変量としたMMRM(被験者内分散共分散行列:無構造)に基づく。

申請者の説明(1)

主要評価項目

- DMD治療薬の医薬品開発において、特に開発後期の臨床試験の主要評価項目としては6分間歩行距離が標準的に使用されてきたものの、プラセボに対する優越性が検証された品目は存在しない。また、FDAにおける「DMD治療薬開発のためのガイダンス」においても、ジストロフィン異常症の医薬品開発において、組織レベル等で骨格筋の量を確実に反映するバイオマーカーは、十分な科学的エビデンスと許容可能な分析法で裏付けられる場合には、迅速承認を支持する代替エンドポイントとして有益である可能性がある旨が記載されている。
- 本剤投与により産生される不完全長のジストロフィンと同様の不完全長のジストロフィンを有するBMD患者の公表文献では、いずれのBMD患者も歩行可能で、重症度に関しても無症状又は軽度の症例が確認されていたことから、本剤投与により産生されるジストロフィンタンパクは生理機能を有していると考えられる。
- 症状を発症した女性保因者のジストロフィン発現量、臨床表現型及びX染色体の不活性化の関連性を評価した報告から、測定法の差異により厳密な比較は困難であるが、正常の3～5%程度等、少量のジストロフィン発現を確認することにより、DMD患者において予後の改善が期待できる。

申請者の説明(2)

副次評価項目

- FDAのガイダンスにおいて、外部対照を使用するには、治療群と外部対照の間で、年齢、有効性の評価項目のベースライン値、併用療法の用量・期間、及び遺伝子型が類似している必要があると記載されている。当該内容を参考に、海外第Ⅱ相試験における主要な選択・除外基準を満たす患者をCINRGの自然歴集団から抽出した。
- 海外第Ⅱ相試験と、CINRGの自然歴集団のうち、海外第Ⅱ相試験の主要な選択・除外基準を満たす患者におけるベースラインの患者背景に大きく異なる傾向は認められなかった。
- 外部対照として設定したCINRGの自然歴集団との比較において、複数の評価項目で本剤投与患者において改善傾向が認められた。

海外201試験と自然歴集団の患者背景の比較		海外201試験			自然歴集団		
		40 mg/kg	80 mg/kg	全体	エクソン53スキッピング	エクソン53スキッピング以外	全体
評価例数		8	8	16	9	56	65
年齢(歳)		7.5 ± 1.75	7.2 ± 2.03	7.4 ± 1.84	6.3 ± 1.07	7.2 ± 1.36	7.1 ± 1.35
人種 ^{a)}	白人	8 (100)	7 (87.5)	15 (93.8)	7 (77.8)	48 (85.7)	55 (84.6)
	黒人 ^{b)}	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.5)
	アジア人	0	1 (12.5)	1 (6.3)	1 (11.1)	3 (5.4)	4 (6.2)
	その他	0	0	0	1 (11.1)	4 (7.1)	5 (7.7)
身長(cm)		114.6 ± 6.50	112.2 ± 9.97	113.4 ± 8.22	111.3 ± 7.57	117.0 ± 10.20	116.2 ± 10.03
体重		23.7 ± 4.70	22.3 ± 6.16	23.0 ± 5.34	21.6 ± 3.99	24.4 ± 6.22	24.0 ± 6.02
BMI		17.9 ± 2.28	17.4 ± 2.02	17.7 ± 2.10	17.3 ± 1.99	17.6 ± 2.30	17.5 ± 2.25
立ち上がり時間(rise/秒)		0.26 ± 0.058	0.25 ± 0.090	0.25 ± 0.074	0.23 ± 0.068	0.21 ± 0.092	0.22 ± 0.089
10 m歩行/走行時間(m/秒)		1.67 ± 0.385	1.88 ± 0.357	1.77 ± 0.374	1.92 ± 0.458	1.90 ± 0.470	1.91 ± 0.465
4段階昇り時間(task/秒)		0.27 ± 0.081	0.32 ± 0.081	0.30 ± 0.082	0.30 ± 0.082	0.27 ± 0.105	0.28 ± 0.112
NSAA Total Score		24.8 ± 5.92	23.8 ± 5.09	24.3 ± 5.36	28.0 ± 6.68	25.2 ± 5.11	25.7 ± 5.37
6分間歩行距離(m)		391.4 ± 33.27	353.4 ± 106.32	372.4 ± 78.59	428.4 ± 63.50	403.2 ± 184.51	408.0 ± 167.16

平均値±標準偏差 a) 例数(割合), b) アフリカ系アメリカ人含む

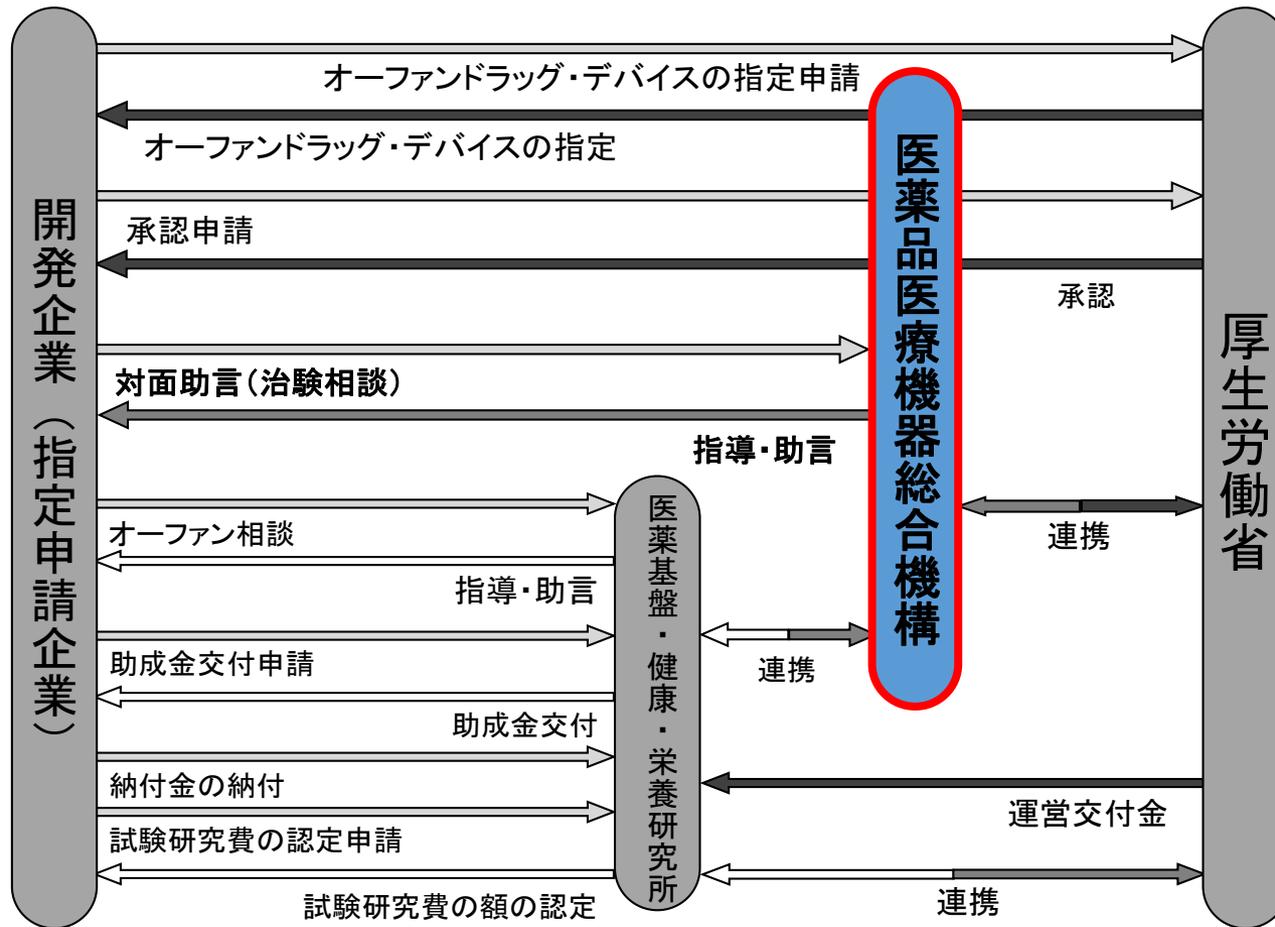
審査チームの判断

- 本剤投与によるジストロフィン発現増加に関する一定の臨床的意義に関する説明はなされていると考える。
- 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験において、主要評価項目とされたジストロフィン発現について増加が認められ、その発現量の意義についても一定の説明はなされている。
- 海外第Ⅱ相試験において、主要評価項目とされたジストロフィン発現について増加が認められ、副次評価項目とされた運動機能についても、探索的な検討ではあるものの、CINRGの自然歴集団との比較について、運動機能が改善する傾向は示唆されている。
- 以上を踏まえると、本剤投与により運動機能に対する有効性は期待できる。
- 本剤の長期投与時の有効性等については、製造販売後に引き続き検討する必要があると考える。
- 本剤の有効性及び安全性の確認を目的とした臨床試験及び国内レジストリを用いた調査を実施し、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。

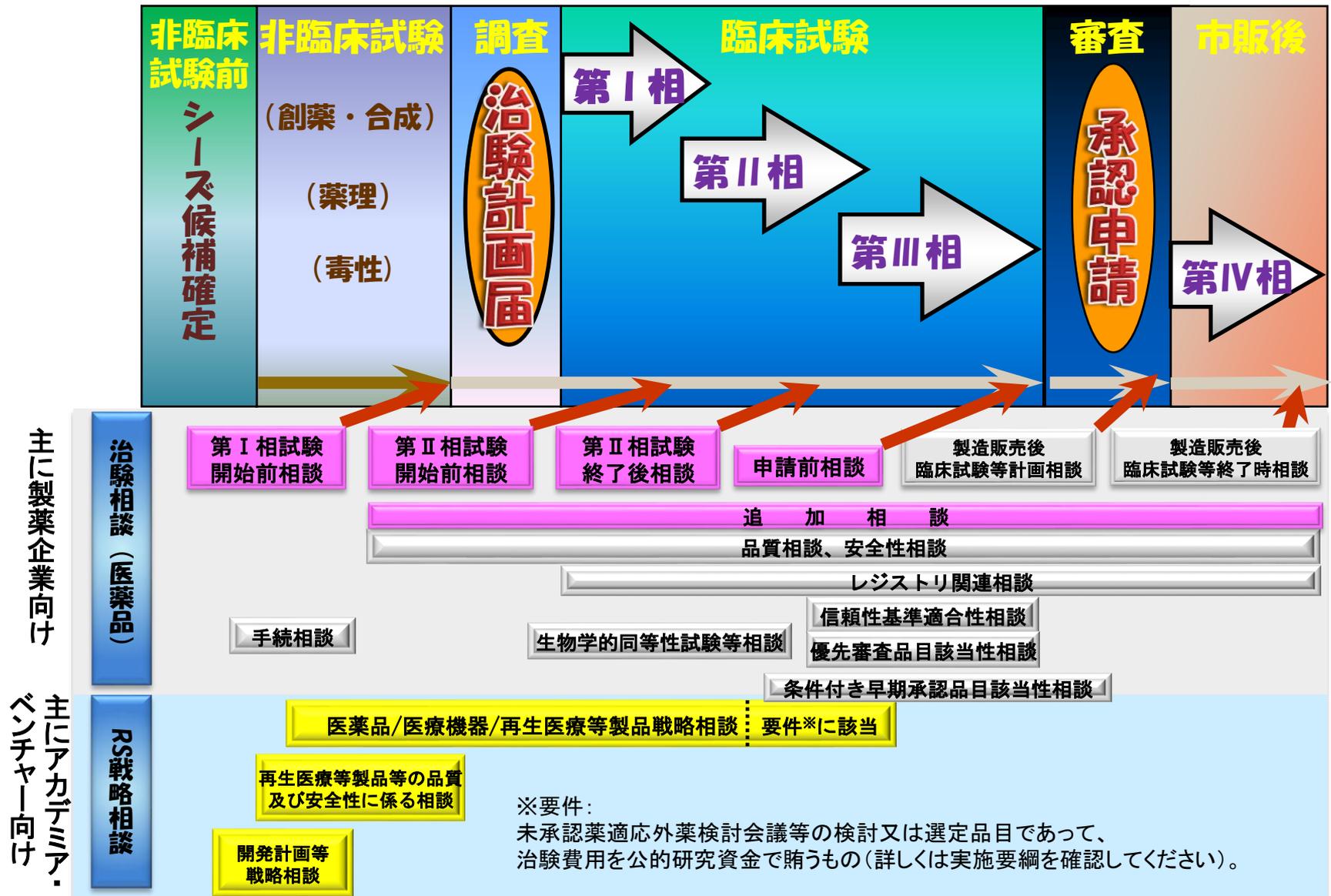
本日の内容

- 希少神経疾患領域の新薬開発の現状
- 近年の審査事例
- 希少疾病用医薬品開発促進に向けたPMDAの取り組み
- 考察とまとめ

希少疾病用医薬品の指定制度におけるPMDAの役割



PMDAが行う対面助言（各種相談）



RS戦略相談の概略



大学・研究機関
ベンチャー企業

一般的な内容

RS総合相談 (旧個別面談) (無料)

RS戦略相談に向けてテクニカルエキスパートが対応します。

(20分程度)

相談内容(例)

- RS戦略相談の相談事項の把握
- RS戦略相談の制度・事業の説明 等

事前面談 (無料)

対面助言の相談内容の整理のため、審査チームも同席し、テクニカルエキスパートが対応します。
(30分程度)

論点整理

科学的議論

(記録は1ヶ月目処に確定)

RS戦略相談

対面助言 (有料)

主として審査チームとテクニカルエキスパートが相談に対応します。必要に応じて当該分野の外部専門家が同席します。(2時間以内)



PMDAオーファン医薬品WG

希少疾病用医薬品の開発における問題点の整理、医療技術・科学の進展に併せた医薬品等の開発に関する新たな考え方・手法の検討・提案を実施し、希少疾病用医薬品が国内外でタイムラグなく開発されることを目指す

◆オーファン医薬品の開発を取り巻く現状及び新たな動向

- これまでの経験の整理・分析を行うことが必要である。
- 開発に関する新たな考え方や手法に関する情報を収集する。

◆海外規制当局との協力関係の構築

- 海外と日本との医薬品開発のタイムラグはほぼ解消されつつあるが、継続的な取組みが必要である。
- 欧米規制当局は、オーファン医薬品に係る開発を一層促進するための体制の整備に取り組んでいる。

※横断的基準作成等プロジェクト: 医薬品・医療機器の審査の科学的な考え方を明確化することで、製品開発の促進や審査基準等の国際連携の推進、審査迅速化につなげることを目的として関係部署が連携するプロジェクトである。審査情報やレギュラトリーサイエンス研究成果を体系化し、基準・ガイドライン等を作成するためにPMDA内横断的に活動する。→<https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/cross-sectional-project/0001.html>

本日の内容

- 希少神経疾患領域の新薬開発の現状
- 近年の審査事例
- 希少疾病用医薬品開発促進に向けたPMDAの取り組み
- 考察とまとめ

近年の承認品目を踏まえた考察

- 希少神経疾患領域において、疾患進行を抑制する新しい作用機序を有する新薬開発が進んでいる。
- 世界に先駆けて日本国内で初めて承認申請が行われる品目も出てきている。
- 有効性評価において、自然歴研究が用いられ考察されている品目もある。
- 国際共同試験に基づく新薬開発により、検証試験に本邦から参加する品目もある。

アカデミアへの期待

- 診療ガイドラインの作成
- 疾患に応じた適切な有効性評価指標の確立
- 自然歴研究及び疫学研究の推進
- 海外のアカデミアとの連携

まとめ

- 希少神経疾患領域において、近年、国際共同試験や世界に先駆けた新薬の開発が進みつつある。
- 臨床試験における有効性評価指標について、検証的試験の実施前の早期から、RS戦略相談や治験相談などを活用して、開発者と規制当局で議論しながら開発をすすめることが重要である。

PMDA Helps Developments of Innovative Drugs!



Thank you for your attention.

Information

- PMDA ウェブサイト
<http://www.pmda.go.jp/>
- 添付文書・審査報告書等検索
<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>
- RS総合相談、RS戦略相談
<https://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/strategies/0003.html>
- 革新的医薬品・医療機器・再生医療製品等実用化促進事業
<http://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/facilitate-developments/0001.html>
- 先駆的医薬品等指定制度（先駆け審査指定制度）
<http://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/0002.html>
- 医薬品条件付き早期承認
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/0045.html>
- RWDWG
<https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/cross-sectional-project/0021.html>
- オープン医薬品WG
<https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/cross-sectional-project/0011.html>