

学位論文内容要旨

北里大学大学院
薬学研究科 臨床医学（医薬開発学）
氏名：久保田 陽介 印

【題目】

Randomized controlled trial data for successful new drug application for rare diseases
(希少疾病用医薬品承認申請のための無作為化比較試験成績の必要性に関する研究)

【背景・目的】

現在までに約 7000 種類の希少疾患が世界で特定されている。希少疾患は、患者数が少ないのみならず発症原因や進行メカニズムが未解明であることから、その多くに有効な治療手段が見つかっていない。高いアンメットメディカルニーズが存在し、効果的な治療法の発見と開発が喫緊の課題であるが、新薬の研究開発コストを回収しづらい状況が企業の積極的な取り組みを制約してきた。こうした課題に対処するため、各国政府は開発品の優先的な審査や税制の優遇など様々な助成制度を設けて新薬開発の促進に取り組んできた。しかしながら、これらの対策はまだ完全には問題を解決しておらず、依然として課題は残されている。

新薬開発のための臨床試験の実施に関わる課題についてより詳しく掘り下げると、希少疾患は少ない患者が地域に散在することから、信頼性が確保された解析結果を得るために必要な試験症例数を集めることが非常に困難である。対照群を設定した伝統的な無作為化比較試験が医薬品開発における標準的な手法であるが、非対照試験に比べて実施には多くの症例数が必要となり、投資が大きくなることから企業の開発意欲を低下させる要因となる。一方で、米国食品医薬品局や欧州医薬品庁のガイドラインでは、そうした状況を考慮し柔軟性を持ちつつも、希少疾患においても新薬の有効性の評価には科学的根拠が重要とされ、無作為化比較試験がその方法の一つとして提示されるなど、エビデンスレベルの高いデータ創出が推奨されている。現実的には、こうした難易度の高い環境を反映してか、希少疾病用医薬品開発では無作為化比較試験の実施割合が低いことが報告されており、承認申請に必要なデータに判断の幅が存在することを示唆している。

このような背景から、本研究では、「希少疾病用医薬品の開発では、どのような状況において無作為化比較試験成績が必要とされているのか」というリサーチクエスションを設定し日本及び米国で承認された希少疾病用医薬品の承認申請時の臨床データの構成（パッケージ）を分析し、エビデンスレベルの高いデータ創出の重要な要素の一つである無作為化比較試験成績の必要性に関連する因子を探索した。研究 1 では日本での承認申請資料に基づく分析を行い、研究 2 では新薬開発活動がより活発に行われている米国の承認申請資料においても同様な傾向が認められるかを確認した。これらの研究結果を踏まえ、希少疾病用医薬品の開発計画を立案する際に考慮すべき事項について考察した。

【方法】

研究 1：日本における希少疾病用医薬品承認申請のための無作為化比較試験成績の必要性に関する研究

本邦において、2004 年 4 月 1 日から 2020 年 3 月 31 日に新有効成分含有医薬品として承認された希少疾病用医薬品のうち、手術補助薬やワクチン等を除いた医薬品を研究対象とした。対象医薬品について、公開されている申請資料等から臨床データパッケージに含まれる無作為化比較試験成績の有無を調

査するとともに、これに関連する可能性がある因子として、(1)国内有病率 (<1/10 万人 / \geq 1/10 万人)、(2)疾患の重篤性 (高い致死性 / その他)、(3)医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議による開発要請 (有/無)、(4)対象疾患患者の年齢 (小児を含む / 成人のみ)、(5)承認申請のための主試験における主要評価項目 (広義のバイオマーカー / 臨床転帰) に関する情報を収集した。なお、広義のバイオマーカーは、検査値や画像評価などの薬理学的もしくは応答バイオマーカー、臨床転帰は質問票を用いた病状確認や歩行能力の確認などの臨床評価と定義した。

これらのうち、国内有病率のデータは、中央社会保険医療協議会総会資料、審査報告書、および希少疾病用医薬品指定時の医薬品部会資料から患者数を収集し、最も多い想定患者数を日本人口 (2021 年, 約 1 億 2500 万人) で除した値を有病率として使用した。主要評価項目および疾患の重篤性は、審査報告書の情報を参考に研究者および指導教官による個別判断の後に討議により分類を確定した。

臨床データパッケージに含まれる無作為化比較試験成績の有無を応答変数、上述の(1)~(5)を説明変数として用いて多変量ロジスティック回帰分析を行った。(有意水準 p 値 < 0.05)

研究 2 : 米国における希少疾病用医薬品承認申請のための無作為化比較試験成績の必要性に関する研究

米国において、2001 年 4 月 1 日から 2021 年 3 月 31 日に新有効成分含有医薬品として承認された希少疾病用医薬品のうち、手術補助薬等を除いた医薬品を研究対象とした。対象医薬品について、公開されている審査報告書等から臨床データパッケージに含まれる無作為化比較試験成績の有無を調査するとともに、これに関連する可能性がある因子として、(1)米国有有病率 (<1/10 万人 / \geq 1/10 万人)、(2)疾患の重篤性 (高い致死性 / その他)、(3)承認された用法 (単剤 / 併用)、(4)対象疾患患者の年齢 (小児を含む / 成人のみ)、(5)承認申請のための主試験における主要評価項目 (広義のバイオマーカー / 臨床転帰) に関する情報を収集した。有病率は、審査報告書および癌統計データベースである SEER から患者数を収集し、想定患者数を米国人口 (2022 年, 約 3 億 3200 万人) で除して有病率を算出し、希少疾病のデータベースである Orphanet における有病率も含め、最も高い値を使用した。主要評価項目および疾患の重篤性については、研究 1 と同様に、研究者および指導教官の合意により分類を確定した。

臨床データパッケージに含まれる無作為化比較試験成績の有無を応答変数、上述の(1)~(5)を説明変数として用いて多変量ロジスティック回帰分析を行った。(有意水準 p 値 < 0.05)

【結果】

研究 1 (日本) :

対象期間に承認された新有効成分含有医薬品は 491 あり、そのうち 130 の希少疾病用医薬品を解析対象として抽出した。無作為化比較試験成績を含む薬剤は 87 (66.9%)あり、非対照試験成績のみの薬剤は 43 (33.1%)であった。また、日本での承認申請時に既に外国で承認されている薬剤が 115 (88.5%)あるなど、海外先行の開発状況も確認された。

臨床データパッケージ内の無作為化比較試験成績の有無と各因子の関連性について分析した結果、「有病率」および「主要評価項目」との関連が示され、国内有病率が高い疾患に対する医薬品、主試験の主要評価項目として臨床転帰が用いられた医薬品において無作為化比較試験成績が必要とされていることが示唆された(表 1)。

表 1 解析結果(日本)

説明変数	無作為化比較試験 (n=87)	非対照試験 (n=43)	計 (n=130)	多変量ロジスティック回帰分析		
				オッズ比	95% 信頼区間	p 値
国内有病率						
<1/10万人	17 (19.5%)	18 (41.9%)	35	Reference		
≥1/10万人	70 (80.5%)	25 (58.1%)	95	3.21	1.18-8.6	0.0226*
疾患の重篤性						
高い致死性	43 (49.4%)	27 (62.8%)	70	Reference		
その他	44 (50.6%)	16 (37.2%)	60	1.48	0.64-3.45	0.3604
医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議開発要請						
なし	62 (71.3%)	26 (60.5%)	88	Reference		
あり	25 (28.7%)	17 (39.5%)	42	0.60	0.24-1.5	0.2745
対象疾患患者の年齢						
小児関連	19 (21.8%)	15 (34.9%)	34	Reference		
成人	68 (78.2%)	28 (65.1%)	96	1.62	0.57-4.69	0.3662
主試験の主要評価項目						
広義のバイオマーカー	42 (48.3%)	35 (81.4%)	77	Reference		
臨床転帰	45 (51.7%)	8 (18.6%)	53	6.66	2.41-18.37	0.0003*

*有意水準 p 値 < 0.05

研究 2 (米国) :

対象期間に承認された希少疾病用新医薬品は 335 あり、そのうち 233 の希少疾病用医薬品を解析対象として抽出した。無作為化比較試験成績を含む薬剤は 151 (64.8%)あり、非対照試験成績のみの薬剤は 82 (35.2%)であった。また、190 (81.5%)は世界的に初めて承認された新薬であった。

臨床データパッケージ内の無作為化比較試験成績の有無と各因子の関連性について分析した結果、「疾患の重篤性」、「承認された用法」および「主要評価項目」との関連が示され、疾患の致死性がそれほど高くない疾患、併用療法として承認された医薬品および主試験の主要評価項目として臨床転帰が用いられた医薬品において無作為化比較試験成績が必要とされていることが示唆された(表 2)。

表 2 解析結果(米国)

説明変数	無作為化比較試験 (n=151)	非対照試験 (n=82)	計 (n=233)	多変量ロジスティック回帰分析		
				オッズ比	95% 信頼区間	p 値
米国内有病率						
<1/10万人	26 (17.2%)	13 (15.9%)	39	Reference		
≥1/10万人	125 (82.8%)	69 (84.1%)	194	1.31	0.52-3.34	0.561
疾患の重篤性						
高い致死性	67 (44.4%)	67 (81.7%)	134	Reference		
その他	84 (55.6%)	15 (18.3%)	99	5.63	2.64-12.00	<0.0001*
承認された用法						
単剤	128 (84.8%)	78 (95.1%)	206	Reference		
併用	23 (15.2%)	4 (4.9%)	27	2.95	1.80-18.57	0.0032*
対象疾患患者の年齢						
小児関連	55 (36.4%)	24 (29.3%)	79	Reference		
成人	96 (63.6%)	58 (70.7%)	154	1.72	0.75-3.97	0.2027
主試験の主要評価項目						
広義のバイオマーカー	67 (44.4%)	69 (84.1%)	136	Reference		
臨床転帰	84 (55.6%)	13 (15.9%)	97	5.57	2.57-12.06	0.0001*

*有意水準 p 値 < 0.05

【考察】

研究 1 (日本) : 有病率が高い疾患に対する医薬品では無作為化比較試験の実施可能性が高まると考える。また、主評価項目の臨床転帰と無作為化比較試験成績の関連は以下の様に考える。1) 臨床転帰を使用する場合、バイオマーカーと比べ患者または評価者のバイアスが入る余地を考慮し、厳密な比較評価が

必要となる。2) 希少疾患では疾患経過の情報も不足しており、使用前例がないまたは少ない有効性評価項目では、基準値が確立していることが多い検査値や画像評価などのバイオマーカーと比べ、対照群と比較することによって臨床的に意味のある変化を厳密に評価する必要があるが生じる。

研究2(米国)：標準治療薬がないことが多い希少疾患では、倫理的考慮から、重篤性が高い疾患においてはプラセボの使用が難しくなり、非対照試験が選択されうると考える。臨床試験の主要評価項目に関しては、研究1(日本)と同様に、臨床転帰に対する評価はバイオマーカーと比較してバイアスの影響を考慮する必要がある、希少疾患では基準となる疾患経過の情報が少ないために効果の厳密な評価が必要となる考える。

こうしたことから、希少疾患の特性を考慮し、薬効評価をよりの確に行うという観点も含めて無作為化比較試験成績の必要性を適切に検討することが重要である。例えば、有病率が比較的高い疾患において薬効評価に臨床転帰を使用する場合などは無作為化比較試験成績が必要とされる可能性が高く、このような情報は企業の開発計画策定に貢献し得る。

本研究結果から、企業および製薬業界が考慮すべき点を考える。まず、患者数が少ないことを理由に、必要症例数および開発コストが大きくなる無作為化比較試験の実施を安易に断念せず、対象薬剤の効果を説明する最も科学的な評価指標を検討することが重要である。適切なバイオマーカーが明らかとなっていない場合は、臨床転帰に基づいた評価が必要となり、無作為化比較試験成績の必要性が高まる。逆に、信頼性の高いバイオマーカーの利用が可能で有病率が低く疾患の重篤性が高い疾患などでは非対照試験が選択されうる。

重要なのは、これらの要素を開発初期から十分に吟味することである。非対照試験の実施を想定して開発を開始し、後に無作為化比較試験が必要となり追加投資や開発中止となる状況を避けることが効果的な開発戦略と言える。有病率および疾患の重篤性などは開発を決断した後では制御しにくい因子であり、開発を決断する前に考慮すべき事項である。一方、有効性評価項目や用法は開発途中で変更が可能であるが、開発開始後の予期せぬ計画変更のリスクを最小化するため、早期に規制当局と評価手法について協議を行うことが望ましい。適切な議論を行うためには病態メカニズムや疾患経過の情報が不可欠である。逆に言えば、それらが明確であるほど有効性評価項目選択の精度が向上し、開発計画策定の精度向上にもつながりえることから、これらはいずれも開発初期に重視すべき事項である。

一方で、上記の対応は情報が集積している疾患で可能な議論であり、抜本的に希少疾患の治療法開発を促進するためには、希少疾患の病態メカニズムや疾患経過の情報を収集し検討することが不可欠である。そのための有効なアプローチとして、疾患レジストリの構築やリアルワールドデータの活用が考えられる。レジストリは、希少疾患の理解を深めるとともに長期的な治療効果を追跡し、有効性評価の基盤を築くために重要であり、リアルワールドデータは、疾患経過や生活の質を含む医療データの分析および有効性評価を支援する。これらのアプローチは一企業の努力のみでは限界があることから、産官学の連携を通じた業界全体としての取り組みも重要であると考えられる。

【結論】

希少疾病用医薬品の開発においても、患者数という試験実施可能性の視点のみならず、科学的な視点に基づく戦略の策定および薬効の評価が重視されることが示唆された。企業は、予期せぬ開発計画変更のリスクを最小化し、開発計画および投資戦略を最適化するため、基礎的なエビデンスを的確に収集・分析した上で、薬効評価手法について早期に規制当局と協議を行うことが望ましい。さらに、疾患の病態メカニズムや経過をより明確にすることは新規治療薬の開発活動の支援につながることから、産官学の協力により疾患レジストリやリアルワールドデータを構築し、その利用可能性を高めていくことも重要である。

以上