

【日本製薬工業協会シンポジウム】

Rare diseaseの臨床開発における治療効果推測の現状と課題

セッション1: Rare disease開発にまつわる現状やガイダンス



2023年2月20日

医薬品評価委員会 データサイエンス部会 KT3

杏林製薬株式会社 中田 怜子

ノバルティス ファーマ株式会社 松尾 一隆

○大塚製薬株式会社 松嶋 優貴

- 本演題の内容は、公開されている情報について、本タスクフォースにて集約・考察したものです。タスクフォースメンバーが所属する企業活動とは無関係であり、また企業の見解を示すものではありません。
- 演者は製薬会社の社員ですが、本演題は本タスクフォースの立場で発表しています。

Rare disease開発にまつわる現状やガイダンス



1. 希少疾病用医薬品開発が置かれている環境
2. 関連するガイダンスの紹介

希少疾病用医薬品開発が置かれている環境

希少疾患は患者数が少ない疾患。でも患者総数は多い。

- 希少疾患は6,000から8,000種類あることが知られている。
- 希少疾患に罹患している患者総数は、2億6,300万人～4億4,600万人と推定される。^[1, 2]

希少疾患の多くは予後不良な難病である。

- 70%以上は遺伝性疾患であり、小児から発症することが多い。^[1, 2]



多くの希少疾患で十分な治療法が確立しておらず、新たな治療法が求められている。



近年、希少疾病用医薬品の開発はさかんになっている。

- 2016年から2020年までに承認された新有効成分含有医薬品のうち、希少疾病用医薬品が占める割合は日米欧でそれぞれ30.6%、49.6%、36.4%であり^[3, 4, 5]、今後も増加が続くと予想されている^[6]。

希少疾病用医薬品開発が置かれている環境

- 患者数が少ない希少疾病に対する医薬品においても、製造販売承認取得のためには臨床試験等によりその有効性・安全性を示す必要がある。
- 希少疾病の治療を目的とした医薬品を希少疾病用医薬品に指定し、開発を支援する制度が設けられている。

希少疾病用医薬品指定制度

先駆的医薬品等の指定制度(日本)、ブレークスルーセラピー指定制度(米国)、PRIME制度(欧州)

- 希少疾病用医薬品開発の課題
 - ✓ 対象患者が少ないことにより、検証的な臨床試験で仮説検定に対して十分な検出力を確保する被験者数で試験を実施できない場合がある
 - ✓ 疾患の重篤性によりプラセボ対照を置くことは倫理的に不可能な場合がある
- ➡ これらの課題解決のヒントとなる関連するガイダンス等が公刊されてきている

Rare disease開発にまつわる現状やガイダンス



1. 希少疾病用医薬品開発が置かれている環境
2. 関連するガイダンスの紹介

関連するガイダンスの紹介

ガイダンス名	発行元/発行年	ガイダンスの目的
Rare Diseases: Common Issues in Drug Development	FDA, 2019年	治験依頼者が、希少疾病の医薬品開発プログラムを効率的に推進するための支援
Rare Diseases: Natural History Studies for Drug Development	FDA, 2019年	希少疾病の医薬品開発のための自然歴研究のデザインと実施に関する情報提供
承認申請等におけるレジストリの活用に関する基本的考え方	厚生労働省, 2021年	比較試験の実施が困難な場合の薬効評価の方法として、レジストリデータの活用促進
Interacting with the FDA on Complex Innovative Trial Designs for Drugs and Biological Products	FDA, 2020年	複雑で革新的な試験デザイン(Complex Innovative Trial Designs, CID)についての、FDAとの対話に関する指針
Master Protocols: Efficient Clinical Trial Design Strategies to Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics	FDA, 2022年	2つ以上のがん種 and/or 2つ以上の試験薬を同時に評価することを目的とした臨床試験のデザインと実施に関する推奨事項

Rare Diseases: Common Issues in Drug Development (FDA, 2019) [7]



Rare Diseases: Common Issues in Drug Development Guidance for Industry

DRAFT GUIDANCE

This guidance document is being distributed for comment purposes only.

Comments and suggestions regarding this draft document should be submitted within 60 days of publication in the *Federal Register* of the notice announcing the availability of the draft guidance. Submit electronic comments to <https://www.regulations.gov>. Submit written comments to the Dockets Management Staff (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, Rm. 1061, Rockville, MD 20852. All comments should be identified with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the *Federal Register*.

For questions regarding this draft document, contact (CDER) Lucas Kempf at 301-796-1140 or (CBER) Office of Communication, Outreach, and Development at 800-835-4709 or 240-402-8010.

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)

January 2019
Rare Diseases
Revision 1

1112399dft.docx
12/28/18

【ガイダンスの目的】希少疾病の治療/予防を目的とする医薬品/生物学的製剤を開発する治験依頼者が、より効率的な医薬品開発プログラムを推進するための支援

重要とされているポイント

- 疾患の自然歴に関する十分な理解
- 疾患の病態生理, 及び薬剤の作用機序に関する十分な理解
- 臨床試験による治療の安全性を裏付けるための毒性に関する考察
- 評価項目の選択または開発
- 安全性及び有効性を確立するためのエビデンス
- 医薬品開発中における製造上の留意事項
- 患者, 介護者, 及び支援者の開発プログラムへの参加
- 規制当局との対話

【安全性及び有効性を確立するためのエビデンス】ヒストリカルコントロール群の利用

- 医療上の必要性が満たされていない重篤な希少疾病に対しては、同時対照群へのランダム化を伴わない、ヒストリカルコントロール群の利用に関心が示されることが多い。しかし、**同時対照群でないために生じる系統的な差を排除できないことが、ヒストリカルコントロール群を用いるデザインの大きな問題**である。一般的にヒストリカルコントロールの利用は重篤な疾患の評価に限定され、以下の(1)から(3)を満たす必要がある。
 - (1) アンメットメディカルニーズが存在すること
 - (2) 高い死亡率など、十分に立証された、客観的に測定・検証可能な疾患経過が存在すること
 - (3) 予想される薬物効果が大きく、自明であり、介入と時間的に密接に関連していること
- しかしながら、臨床経過の予測性が高く、客観的に検証可能なアウトカム指標を有する疾患であっても、ヒストリカルデータでは、知られていない、または記録されていない重要な共変量が存在する可能性に留意が必要である。

自然歴研究について

- **希少疾患の自然歴は十分に理解されていないことが多く**, 前向きにデザインされた, 治験実施計画書に基づく自然歴研究を医薬品開発計画の初期に開始することは非常に重要である。自然歴研究による疾患への理解は, 以下の点で治験依頼者の助けとなりうる。
 - 疾患集団の定義。疾患の進行が速い患者の選択(予後エンリッチメント)
 - 試験期間や症例登録基準の適切な設定
 - 感度が高い評価項目の開発
 - 潜在的なレスポンドーのスクリーニング(予測エンリッチメント)
 - 新規バイオマーカーの特定, または既存バイオマーカーのバリデーション
- また, 試験内で同時対照群を設定することが非現実的または非倫理的である場合などの特別な状況では, 適切にデザインされた自然歴研究を介入試験の外部対照群として用いることができる。

Rare Diseases: Natural History Studies for Drug Development Guidance for Industry

DRAFT GUIDANCE

This guidance document is being distributed for comment purposes only.

Comments and suggestions regarding this draft document should be submitted within 90 days of publication in the *Federal Register* of the notice announcing the availability of the draft guidance. Submit electronic comments to <https://www.regulations.gov>. Submit written comments to the Dockets Management Staff (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, Rm. 1061, Rockville, MD 20852. All comments should be identified with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the *Federal Register*.

For questions regarding this draft document, contact (CDER) Lucas Kempf at 301-796-1140; (CBER) Office of Communication, Outreach, and Development at 800-835-4709 or 240-402-8010; or Office of Orphan Products Development (OOPD) at 301-796-8660.

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
Office of Orphan Products Development (OOPD)

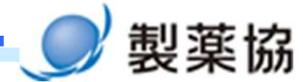
March 2019
Rare Diseases

【ガイダンスの目的】希少疾病用の医薬品/生物学的製剤の開発を支援するために用いられる**自然歴研究のデザインと実施に関する情報提供**

ガイダンスでのトピック

- 希少疾患を対象とした医薬品開発の全ての段階における自然歴研究の幅広い潜在的用途
- 様々な種類の自然歴研究の長所と短所
- 研究計画及びデータ収集
- 自然歴研究を実施するための枠組み
- 試験デザインを試験の目的と整合させて試験結果の解釈可能性を高めるための考慮事項
- 自然歴研究における患者のデータ保護の問題

承認申請等におけるレジストリの活用に関する基本的考え方(厚生労働省, 2021) [9]



薬生薬審発 0323 第 1 号
薬生機審発 0323 第 1 号
令和 3 年 3 月 23 日

各都道府県衛生主管部(局)長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
(公 印 省 略)

厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長
(公 印 省 略)

「承認申請等におけるレジストリの活用に関する基本的考え方」に
ついて

近年、医薬品、医療機器及び再生医療等製品の開発において、実際の医療環境下で取得されたリアルワールドデータの利活用を試みる国内外の取組が活発化しており、我が国において、リアルワールドデータの一つであるレジストリデータを承認申請等に活用する場合の基本的考え方を示すことにより、臨床開発における活用を促進することが必要とされています。

このような背景を踏まえ、今般、別添のとおり、「承認申請等におけるレジストリの活用に関する基本的考え方」を取りまとめましたので、貴管下関係業者に対して周知いただきますよう御配慮願います。

【ガイダンスの目的】 希少疾病のような患者数等の限界から比較試験の実施が困難な場合に薬効を評価する方法として、レジストリデータの活用の促進

承認申請等にレジストリデータを活用する場合に、一般的に考慮すべき点

- 個人情報保護に関する配慮、及び患者の同意
- 活用するレジストリデータの信頼性
- 活用するレジストリデータの適切性
- レジストリを構築する者(レジストリ保有者)との早期からの協議

承認申請等におけるレジストリの活用に関する基本的考え方(厚生労働省, 2021)^[9]



薬生薬審発 0323 第 1 号
薬生機審発 0323 第 1 号
令和 3 年 3 月 23 日

各都道府県衛生主管部(局)長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
(公 印 省 略)

厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長
(公 印 省 略)

「承認申請等におけるレジストリの活用に関する基本的考え方」に
ついて

近年、医薬品、医療機器及び再生医療等製品の開発において、実際の医療環境下で取得されたリアルワールドデータの利活用を試みる国内外の取組が活発化しており、我が国において、リアルワールドデータの一つであるレジストリデータを承認申請等に活用する場合の基本的考え方を示すことにより、臨床開発における活用を促進することが必要とされています。

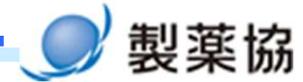
このような背景を踏まえ、今般、別添のとおり、「承認申請等におけるレジストリの活用に関する基本的考え方」を取りまとめましたので、貴管下関係業者に対して周知いただきますよう御配慮願います。

臨床試験においてレジストリデータを外部対照等として承認申請等における有効性、及び／または安全性の評価に活用する場合に考慮すべき内容

- レジストリの患者集団
- 評価項目
- 評価期間
- 統計手法
- 自然歴の観察研究のタイプ(前向き, 後向き)

レジストリデータの活用にあたっては対面助言の活用が強く推奨されている

Interacting with the FDA on Complex Innovative Trial Designs for Drugs and Biological Products (FDA, 2020) [10]



Interacting with the FDA on Complex Innovative Trial Designs for Drugs and Biological Products

Guidance for Industry

Additional copies of this guidance are available from the Office of Communication, Outreach and Development (OCOD), 10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Rm. 3128, Silver Spring, MD 20993-0002, or by calling 1-800-835-4709 or 240-402-8010, or email ocod@fda.hhs.gov, or from the Internet at <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information-biologics/biologics-guidances>.

For questions on the content of this guidance, contact OCOD at the phone numbers or email address listed above.

For questions about this document concerning products regulated by Center for Drug Evaluation and Research (CDER), contact Scott N. Goldie at 301-796-2055, or email druginfo@fda.hhs.gov.

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Biologics Evaluation and Research
Center for Drug Evaluation and Research
December 2020

【ガイダンスの目的】 治験依頼者/申請者に対し、医薬品/生物学的製剤に関する複雑で革新的な試験デザイン(Complex Innovative Trial Designs, CID)についての、FDAとの対話に関する指針

ガイダンスでのトピック

- 医薬品及び生物学的製剤の開発や審査における新規の試験デザインの使用
- モデリング&シミュレーションに関連する技術的課題に関して、治験依頼者がFDAからどのようにフィードバックを得ることができるか
- 審査のために提出すべき定量的及び定性的情報

CIDは複雑なアダプティブ、ベイズ流、及びその他の新規の臨床試験デザインを指すが、革新的と考えられるものは時間とともに変化するため、CIDの固定された定義はない。

Master Protocols: Efficient Clinical Trial Design Strategies to Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics (FDA, 2022) [11]



Master Protocols: Efficient Clinical Trial Design Strategies to Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics Guidance for Industry

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
Oncology Center of Excellence (OCE)

March 2022
Procedural

【ガイダンスの目的】 2つ以上のがん種 and/or 2つ以上の試験薬を同時に評価することを目的とした臨床試験のデザインと実施に関する推奨事項の提供

ガイダンスでのトピック

- Master protocolの定義, 可能性, 課題
- 様々な種類のMaster protocol
- Master protocolに特有な試験デザインの考慮事項
- バイオマーカー開発に関する考慮事項
- 統計的な考慮事項
- 安全性に関する考慮事項
- FDAとのコミュニケーション

関連するガイダンスの紹介

ガイダンス名	発行元/発行年	ガイダンスの目的
Rare Diseases: Common Issues in Drug Development	FDA, 2019年	治験依頼者が、希少疾病の医薬品開発プログラムを効率的に推進するための支援
Rare Diseases: Natural History Studies for Drug Development	FDA, 2019年	希少疾病の医薬品開発のための自然歴研究のデザインと実施に関する情報提供
承認申請等におけるレジストリの活用に関する基本的考え方	厚生労働省, 2021年	比較試験の実施が困難な場合の薬効評価の方法として、レジストリデータの活用促進
Interacting with the FDA on Complex Innovative Trial Designs for Drugs and Biological Products	FDA, 2020年	複雑で革新的な試験デザイン (Complex Innovative Trial Designs, CID) についての、FDAとの対話に関する指針
Master Protocols: Efficient Clinical Trial Design Strategies to Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics	FDA, 2022年	2つ以上のがん種 and/or 2つ以上の試験薬を同時に評価することを目的とした臨床試験のデザインと実施に関する推奨事項

参考文献

1. Nguengang Wakap, Stéphanie, et al. "Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database." *European Journal of Human Genetics* 28.2 (2020): 165–173.
2. Dawkins, Hugh JS, et al. "Progress in rare diseases research 2010–2016: an IRDiRC perspective." *Clinical and translational science* 11.1 (2018): 11.
3. 日本製薬工業協会. "承認取得品目データベース."
<https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/shouninhinmoku.html>
4. Food and Drug Administration. "New Drugs at FDA: CDER's New Molecular Entities and New Therapeutic Biological Products"
<https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products>
5. The European Medicines Agency. "Annual reports and work programmes" <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/annual-reports-work-programmes>
6. 医薬産業政策研究所. "希少疾病用医薬品 (Orphan drug) の開発動向 –FDAで承認されたOrphan drugの日本での開発状況の分析–." 医薬産業政策研究所 (2020).
7. Food and Drug Administration. "Rare Diseases: Common Issues in Drug Development – Guidance for Industry (Draft)." (2019).
8. Food and Drug Administration. "Rare Diseases: Natural History Studies for Drug Development – Guidance for Industry (Draft)." (2019).
9. 厚生労働省. "承認申請等におけるレジストリの活用に関する基本的考え方." (2021).
10. Food and Drug Administration. "Interacting with the FDA on Complex Innovative Trial Designs for Drugs and Biological Products – Guidance for Industry." (2020).
11. Food and Drug Administration. "Master Protocols: Efficient Clinical Trial Design Strategies to Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics – Guidance for Industry." (2022).