

日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業
事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名： (日本語) 神経障害性疼痛治療薬の臨床評価ガイドラインの策定に関する研究
(英語) Development of guidelines on the clinical development of medicinal products
intended for the treatment of neuropathic pain

研究開発実施期間：令和 30 年 7 月 20 日～令和年 3 月 31 日

研究開発代表者 氏名：(日本語) 竹下 克志
(英語) Katsushi Takeshita

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：
(日本語) 学校法人自治医科大学・医学部整形外科学講座・教授
(英語) Jichi Medical University・Department of Orthopaedic Surgery・Professor

II 研究開発の概要

(研究開発の背景)

筋骨格系の慢性疼痛の罹患率は成人人口の約 30%と高く、そしてその半数の疼痛強度は中等度以上であり、ADL や QOL の低下の原因となっている。慢性疼痛の原因とその病態は多岐に渡るが、中でも神経障害性疼痛の重症度が最も高いため、QOL 低下が著しく、社会経済的な疾病負担が大きい。神経障害性疼痛は“体性感覚神経系の病変や疾患によって引き起こされる疼痛”と定義され、薬物療法を含む既存の治療法に対する効果不十分例が未だ多いことから新たな治療法、鎮痛薬への期待が大きい。したがって、神経障害性疼痛に対する対策は臨床的課題 (unmet medical needs) として認識されており、患者の QOL、患者家族の介護負担、医療社会経済的問題など様々な課題が残されている。神経障害性疼痛に対する新たな治療法 (薬物療法およびその他の治療法) の開発が行われているが、その臨床試験での有効性の証明は容易でなく、開発は年々難しくなっていることが指摘されている。このような神経障害性疼痛に対する臨床試験の困難さの理由として、経年的に増加しているプラセボ反応性や、うつ病や睡眠障害等の併存障害が影響し、痛みに対する有効性評価に失敗することが考えられている。また、主要評価項目には患者による主観的評価 (Visual analogue scale、numeric rating scale 等) が設定されるため、有効性評価のバラツキが臨床試験の成否に影響することもある。したがって、試験デザインや対象集団の設定、有効性評価の方法に加え、これらの均一性を担保できる試験全体計画の検討が必要である。また、神経障害性疼痛の診療の実践においては、臨床試験には一定の被験者数を見込める疾患が設定されることになるが神経障害性疼痛は様々な疾患によって生じるため、臨床試験が実施可能な疾患だけに承認効能が与えられるのでは多くの患者が新薬・新規治療法の恩恵を受けられないことが危惧される。このような臨床的課題の解決に向けた戦略として、臨床試験の対象にならなかった神経障害性疼痛を承認効能に含めるか否かについては、国際的にも統一されていないのが実情であり議論が続いているが、EMA (European Medicines Agency : 欧州医薬品庁) は、複数の代表的な神経障害性疼痛で有効性が示されれば、神経障害性疼痛全般に一般化することを認めている (CPMP/EWP/252/03)。本邦においても臨床試験の対象疾患と承認効能の在り方をガイドラインとして規定し臨床試験を標準化することが求められていた。

(研究開発の内容)

近年は、既承認薬の drug repositioning や新規性の高い作用機序の医薬品開発が行われているが、臨床試験での有効性の証明は容易でなく、開発は年々難しくなっていることが知られる。このため、有効性や安全性に影響する因子を精査し、標準的な臨床評価方法を検討する必要がある。また、神経障害性疼痛の原因は様々なため、臨床試験の対象疾患の設定と承認効能の関係を整理する必要もある。したがって、神経障害性疼痛の臨床および研究に精通した多領域の専門家とレギュラトリーサイエンスの専門家により研究班を構成し、病態や臨床評価に関する最新の知見に基づいて神経障害性疼痛治療薬の臨床評価ガイドラインを国内整備し、将来的に本邦で実施される臨床試験を標準化することを目的とした。

研究開発した神経障害性疼痛治療薬の臨床評価ガイドラインでは、医薬品開発を目的とした臨床試験における有効性評価及び安全性評価の下記 (1) ~ (3) を示した。

(1) 臨床試験における有効性及び安全性評価

臨床評価方法に関する基本的考え方として欧米の規制当局のガイダンス (欧州 EMA、米国 FDA) の比較、アカデミアによるガイダンス、既承認薬の審査報告書及び申請資料に基づいて、探索的試験及び検証的試験の対象集団、投与期間、主要評価項目の内容、そして高齢者などの特定集団での留意事項を検討した。有効性指標に影響を及ぼす因子を検討し、神経障害性疼痛を含む慢性疼痛の臨床試験においてはプラセボ反応性が小さくはなく一定せず、欧米で産官学により有効性評価に影響を及ぼす因子が検討されてきた。既承認の神経障害性疼痛の臨床試験

の経験も考慮して、プラセボ効果について検討した。有効性指標に影響を及ぼす因子として、神経障害性疼痛を含む慢性疼痛の臨床試験におけるプラセボ反応性を制御するための試験デザインについて既承認の神経障害性疼痛の臨床試験の経験も考慮して検討した。臨床的に注目すべき有害事象の検討においては、メタ解析及び疫学研究等の公表論文に基づいて、臨床的に問題となる有害事象を挙げ、臨床試験において注目すべき有害事象を検討した。また、現在開発中の神経障害性疼痛治療薬の作用機序も考慮して、製造販売後の安全性の監視を目的としたリアルワールドデータの活用方法について検討した。

(2) 神経障害性疼痛に関する薬効薬理試験の検討

神経障害性疼痛の治療薬開発で必要となる非臨床試験のうち、安全性薬理試験については、医薬品規制調和国際会議 (ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) のガイドラインで解説されている。しかし、神経障害性疼痛の治療薬の開発に適した薬効薬理試験の内容を解説したガイドラインは存在しないため、神経障害性疼痛に関する薬効薬理試験を例示した。

(3) 病態及び治療体系に基づいた神経障害性疼痛の分類の検討

神経障害性疼痛の原因は様々であるため、神経障害性疼痛の病態に基づいた分類を検討した。神経障害性疼痛の臨床試験では、複数の疾患を同一試験の対象とすることはなく、代表的な単一の疾患が対象に設定される。このような疾患を限定することは臨床試験の質を向上させ有用性を示すことに有利であると考えられる一方で、臨床試験が実施できるほどの患者数を揃えられない疾患においては承認の範囲外となるため開発薬の恩恵を受けられなくなる。臨床的課題の解決を目標としているため、多様な神経障害性疼痛を病態に基づいて分類し疾患群を構築した。さらに、治療体系に基づいた神経障害性疼痛の分類を検討した。神経障害性疼痛に対する治療薬の作用機序は様々であり、各治療薬に対する治療反応性が、必ずしも神経障害性疼痛の全ての原因疾患で同じではない可能性がある。このため、治療薬の作用機序を考慮した治療体系に基づく神経障害性疼痛を分類することを検討した。

これらの検討に加え、臨床試験の国際的な標準性の担保することにより海外と協調した臨床開発の基盤整備に資することと公表情報を基に既承認薬の承認審査を精査し既承認薬の承認審査と当ガイドラインにおける臨床評価の一貫性を担保できるようとし、神経障害性疼痛治療薬の臨床評価ガイドライン(案)を取り纏めた。ガイドライン案では、I.緒言、II.非臨床試験、III.臨床評価方法、IV.臨床試験の章立てとした。II.非臨床試験については、1.効力を裏付ける試験、2.非臨床安全試験を説明し、基礎研究での神経障害性疼痛モデルや鎮痛薬の開発標的とする分子等に制限がないこととした。さらに、創薬標的となる分子についても特定のものを挙げることは出来ないため、治療薬の機序について限定しないこととした。また、III.臨床評価方法については、1.臨床試験のデザインに関する基本的考え方、2.対象集団、3.治験実施医療機関、4.有効性評価、5.安全性評価、6.併用薬及び併用療法の設定、7.被験者背景の記録、8.小児集団を対象とした臨床試験について説明することとした。IV.臨床試験では、1.臨床薬理試験、2.探索的試験、3.検証的試験、4.長期投与試験、5.製造販売後調査等について説明し、臨床試験の各段階での目的とその留意点について記載した。厚生労働省および医薬品医療機器総合機構(PMDA)と意見交換の後に、神経障害性疼痛の診療を担当する関連学会を中心にパブリックコメントを公募し、寄せられた意見に基づいて記載内容の再検討および修正した。完成した「神経障害性疼痛治療薬の臨床評価に関するガイドライン」は、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知(薬生薬審発1228第1号、令和2年12月28日)として発出された。

利益相反の管理)

利益相反については、本ガイドラインの作成に関わった全員を対象とし、以下の企業から受け取った寄附金・契約金等の申告について、厚生労働省薬事・食品衛生審議会薬事部分科会の「薬事分科会審議参加規程」を参考に管理した。

研究代表者

竹下克志：塩野義，第一三共，日本リーライリリー，

研究分担者

小幡英章：日本イーライリリー

貴島晴彦：アステラス製薬，第一三共，ファイザー

住谷昌彦：アステラス製薬，第一三共，Pfizer inc.

筑田博隆：アステラス製薬，塩野義製薬，日本臓器製薬，ファイザー

中林哲夫：なし

三上容司：日本臓器製薬

横田隆徳：第一三共，武田薬品，レナセラピューティクス

(企業名五十音順)

(研究開発の将来展望)

今後、本邦で実施される神経障害性疼痛治療薬の治験（臨床試験）は、この「神経障害性疼痛治療薬の臨床評価ガイドライン」に則って実施されることになることを想定している。

本ガイドラインは臨床現場と行政側の承認作業を整理するだけでなく、患者および一般社会からの視点でも、有効性評価及び安全性評価の標準的方法が示されたことにより医薬品開発の効率化承認審査の円滑化が進み患者が新薬の恩恵を早く受けられることに資すると考えられる。また、既承認薬と異なる安全性プロファイルを有する化合物についても治験段階から留意事項等を示し、医療現場の啓蒙が可能となり患者が受ける神経障害性疼痛診療の質が向上する。最後に、本邦では慢性疼痛患者の医療費や社会的損失が 3700 億円、患者家族の介護負担等に要する費用が一世帯あたり 50 万円以上と試算されており、経済的損失は非常に大きく、さらに高齢化に伴い神経障害性疼痛患者の増加する可能性がある。このため、より有効で安全な治療薬が当ガイドラインによって提供されるようになると、このような社会全体の神経障害性疼痛による経済的損失の抑制に寄与できる可能性がある。

Aim of the study: The prevalence of chronic musculoskeletal pain is as high as about 30% of the adult population, and half of them have moderate to severe pain intensity, resulting in impaired activities of daily living (ADL) and health-related quality of life (QOL). Among chronic musculoskeletal pain with varied etiologies, neuropathic pain is the most debilitating condition. Despite the availability of many approved analgesics there is still a clinical need for new medicinal products with improved efficacy and a better safety profile, especially in difficult to treat neuropathic pain conditions for which current available treatments offer only modest effectiveness at best. The clinical development of new medicinal products for the treatment of neuropathic pain has become very difficult because the rate of placebo-responders among study participants has increased and because psychological comorbidities like as sleep disorder and depression in conjunction with neuropathic pain lead to complexity of assessments in clinical trials. Therefore, there should be necessarily the guidelines which are intended to provide guidance on the development, aiming to standardize the study design, patient populations and outcome measures.

Methods and Results of the study: At the present study, we aimed to investigate requirements of the guidelines. We organized members who are specialized in clinical practice of neuropathic pain and have a thorough knowledge of neuropathic pain (Orthopedic surgeons specialized in spinal surgery and peripheral nerve and hand surgeries, neurosurgeon, neurologists, anesthesiologists and pain physicians, and physician specialized in both psychiatry and regulatory sciences). The main requirements should be considered for development of medicinal products for the treatment of neuropathic pain with regard to study protocols including the study design, patient populations and outcome measures, and so on. Reflecting the broad discussions about the challenges of long-term clinical pain trials (e.g., high placebo response, high drop-out rate), possible study designs in terms of use of placebo, study duration and patient population would be considered and defined where necessary. The objective should be to provide guidance on clinical studies that are feasible and likely to produce interpretable results. Further, to be successfully conducted global pain trials and share clinical trial data globally, the developed guidelines should be defined in conjunction with Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of pain by European Medicines Agency, Guidance for industry – Analgesic indications: Developing drug and biological products by US Department of Health and Human services, Food and Drug Administration, and the International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human use. Moreover, the guidelines would be required to address preclinical drug development and post-marketing survey. Ensuring the international standard of clinical trials on pharmacotherapy for neuropathic pain and being consistent of review processes of approved drugs in Japan, we developed the guidelines on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of neuropathic pain. The guidelines draft had following thematic chapters: 1) Introduction, 2) Non-clinical investigations, 3) Clinical outcome measures, 4) Protocols of clinical trials. Especially, in the 2) Non-clinical investigations chapter, requirements for analgesic potentials of candidate medicinal products and safety analysis of basic investigations were explained. Further, because target molecules were not specified as candidates of medicinal products on neuropathic pain treatment, any of analgesic mechanisms were accepted for clinical trials. In the 3) Clinical outcome measures chapter, following items were described: the guidelines draft proposed the basic considerations for the study design, characteristics of study participants, properties of study institutions, endpoints of clinical trials, safety analysis, adjuvant drugs and non-pharmacotherapies, and special requirements for pediatric patients. In the 4) Protocols of clinical trials, the guidelines explained the aim(s) and cautions of the basic pharmacological tests, exploratory studies, confirmatory studies, and long-term studies, and post-marketing vigilance practice. We discussed the contents and the descriptions of the guidelines draft with both Pharmaceuticals and Medical Agency (PMDA) and Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW), and we advertised for public comments on the guidelines. Finally, according to the comments, we improved and determined the guidelines draft, and then it was exhibited to MHLW. MHLW officially released the guidelines on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of neuropathic pain on December, 2020.

Future perspective of the study: Future clinical trials conducted in Japan would be standardized according to these guidelines. The guidelines would harmonize clinical practice and review processes on analgesic drugs by regulatory agency and health administrator. Since main outcome measures for usefulness and safety concerns of candidate medicinal products would be standardized, these guidelines would promote efficiency of drug developments and review processes and consequently benefits by the candidate medicinal products would be promptly achieved from the standpoint of neuropathic patients and general population. Further, the guidelines might contribute to the socioeconomic burdens due to neuropathic pain in the super-aged society in future.