

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) 希少疾患の眼内悪性リンパ腫のリアルワールドデータを用いた医薬品の有効性・安全性の評価とガイドラインの作成

(英語) Evaluation of drug efficacy and safety and development of guidelines using real-world data on intraocular malignant lymphoma, a rare disease

研究開発実施期間: 令和3年7月1日～令和6年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 田岡和城

(英語) Taoka Kazuki

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:

(日本語) 住所: 〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1

機関名: 国立大学法人東京大学

所属・役職: 医学部附属病院 希少難病疾患治療開発実践講座

氏名: 田岡 和城

E-mail: kazuki.taoka@gmail.com

TEL: 03-3815-5411 (34605)

FAX: 03-5804-6261

(英語)

Address: 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655

Name of Institution: The University of Tokyo

Affiliation/Position: Department of Rare and Intractable Disease Therapy Development and Practice, School of Medicine, Tokyo University Hospital

Name: Kazuki Taoka

E-mail: kazuki.taoka@gmail.com

TEL: 03-3815-5411 (34605)

FAX: 03-5804-6261

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

これまで、希少疾患に対する医薬品の開発は、ランダム化比較試験（RCT）による評価が出来ないことや、製薬会社にとっても、費用対効果が悪いことから開発が遅れている。希少癌の薬事申請においてリアルワールドデータの利活用を行うことを活用できないかを検討する。希少癌のRWDを用いて、薬事申請における有効性・安全性の評価の利活用を行う。‘希少疾患’の眼内リンパ腫を例として実証する。また、その他の希少疾患のリアルワールドデータを用いて承認得た方法や経験をもとに希少癌における、リアルワールドデータを用いた医薬品の有効性・安全性の評価とガイドラインの作成を目標とした。

希少難病疾患である、眼内リンパ腫を実例に、レジストリ活用を行った。まず、臨床試験計画時の検討にRWDを用いる利活用をおこなった。レジストリデータを活用することで、疾患の特徴、症状、進行の速度などの情報により、臨床試験における選択・除外基準、治療する疾患の病期、治療期間、データ収集の頻度、評価項目、目標症例数等を決定するのに役立てた。

我々は、血液中から中枢への移行が80%以上と髄液以降が良好な疾患特異的遺伝子の阻害剤であるBruton型チロシンキナーゼ阻害剤（BTK阻害剤）を用いて中枢への再発を抑制することを目的とした医師主導多施設共同医師主導臨床試験（<https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031400383>）を行った。臨床試験の目標症例数の設定を行うために、無治療1年無再発生存率について、RWDを参考に設定した。有意水準片側10%、検出力80%、登録期間2年、追跡期間2年、介入群のハザード比を0.45とすると、症例数は2群合計36例（期待イベント数30例）となる。脱落を約5%見込み、2群合計38例とした。班会議を行い、エントリーの推進、課題の改善等話し合いを行った。対象患者に対するリクルートを行い、2024年3月31日までにエントリー患者40症例を登録しエントリーを完了した。

現在のところ、脱落症例は1症例であり、2症例分を取っており、症例数としては、妥当と思われる。一方で、COVID19感染症の影響を受けて、患者様の受診控えなどがあり、エントリー期間を当初の令和5年3月から令和6年3月に延長を要した。実臨床のリアルワールドでは、このようなCOVID19感染の拡大のような事態、影響も受けており、臨床試験において、このような予測不可能であった因子も踏まえて、随時、検討をしないといけない。

次に、眼内リンパ腫の治療法である、MTX眼内注射のRWDを用いて臨床試験の代替及び補完に利活用をすることが出来ないかPMDAと相談した。眼内リンパ腫の治療法であるMTX眼内注射は、本邦で広く行われているが適応外使用であり、承認が強く望まれている。一方で、企業による臨床試験のめどは立たず、公知申請も時間を要する状況である。

PMDAとレジストリ活用相談を行ったところ、均一でないリアルワールドデータとして実臨床のデータをそのまま用いるのは困難という見解であった。一方で、2021年2月より眼内悪性リンパ腫に対する疾患特異的なキナーゼ阻害剤であるBruton型チロシンキナーゼ阻害剤（BTK阻害剤）を組み合わせた多施設共同医師主導臨床試験（<https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031200383>）の前治療としての、MTX眼内注射の部分は、治験外のリアルワールドデータであるが、統一された治療方法、エントリー基準を満たす患者、品質管理が治験レベルであるため、活用できる可能性があるとの意見であった。これらの信頼性担保、品質管理が担保されたリアルワールドデータをまとめて、再度、PMDAと面談を予定している。眼内悪性リンパ腫のMTX眼内注射の有効性・安全性を評価に活用し、承認申請に必要な有効性評価の手順書・副作用報告の手順書（安全性の評価）の作成を行った。RWDを承認申請等に利用する場合の信頼性担保、品質管理が必要であった。品質保証 臨床試験に準拠する手順書の作成（ON04059 試験を参照）・眼内悪性リンパ腫の有効性評価の手順書・副作用報告の手順書（安全性の評価）の作成を行っ

た。モニタリング 手順書の作成・後ろ向きモニタリングの手順書、データの取り扱い個人情報・匿名化・データクリーニングを行い、信頼性担保を行う RWD の品質管理に用いるデータシートを作成した。MTX 眼内注射の RWD による臨床試験の代替は、RWD が統一された治療方法、エントリー基準を満たす患者、品質管理が治験レベルであるため、活用できる可能性があるとの意見であり、今後、本邦で、初めての希少疾患における臨床試験の代替としての RWD を用いた事例としてなるよう尽力していく。

3 番目には、RWD を臨床試験の補完として再発眼内悪性リンパ腫に対する ON04059 の有効性・安全性の活用することを目的とした。臨床試験の外部対照としての利活用の方法として、リアルワールドデータの外部対照を設定した臨床試験を検討した。再発眼内悪性リンパ腫に対する ON04059 の有効性・安全性を検証のためのリアルワールドデータの外部対照を設定した比較試験を検討していた。

しかしながら、BTK 阻害剤であるベレキシブルの適正使用ガイドが、脳病変が認められない再発眼内リンパ腫の患者に対しても適正使用できるとの診療ガイドとなった。そのため、再発眼内悪性リンパ腫に対する ON04059 の有効性・安全性を検証のためのリアルワールドデータを外部対照に設定した比較試験は必要なくなった。希少疾患であり、症例数もいまだ少ないため、東京大学医学部附属病院にて、3 症例の再発眼内リンパ腫に対して、BTK 阻害剤を用いており、3 症例とも完全寛解を得ている。今後、このような症例に呈して、さらに症例を RWD の中で蓄積して、RWD の市販後調査において、有効性、安全性を検証する。製造販売後における有効性及び／又は安全性の評価に RWD を活用している。

眼内リンパ腫における RWD の利活用の経験や事例をもとに、希少癌などにおける実用的な RWD を用いた利活用のガイドラインを作成することを目的とした。希少疾患は、疾患の性質状、RCT や大規模な試験が出来ず、いくつかの希少疾患では RWD を用いた承認申請がされている。国内におけるリアルワールドデータを活用した承認申請の事例は、糖原病 II 型（ポンペ病）に対するマイオザイム、ヘパリン起因性血小板減少症に対するノバスタン® /スロンノン®、関節リウマチに対するリウマトレックス®、間質性肺炎に対するプログラフ®、d 低ホスファターゼ症に対するストレンジック®、デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）に対するビルテプソらの事例がある。特に、希少疾患のような症例数の少ない疾患においては、RWD を対象群とした臨床試験の代替及び補完に利活用方法が、臨床試験において少ない症例で効率的で、費用も抑えることができるため注目がされている。これまで希少疾患において治療開発が出来なかったことが、RWD を用いることで、臨床試験が行われ、治療薬の開発が進むことが今後考えられる。

疾患レジストリは主に希少疾患領域で構築・運用されており、そのような疾患領域では疾患の 2 重篤性や希少性からランダム化比較試験が困難な場合が多いため、外部対照群としての利活用の ニーズが高い。希少疾患や癌疾患では、今後、ヒストリカルコントロールとして RWD を利活用する試験が増えてくることが予想される。このような背景にはがん疾患・希少疾患の臨床試験においては比較対照にプラセボを用いることが困難であること、また希少疾患（希少がん疾患含む）の場合には対象となる被験者数が少なく臨床試験内に対照群を設定することが困難であることが考えられる。ただし、既存の RWD を用い治験対照群として承認申請データの根拠資料として活用する場合には、RWD の品質と信頼性の確保が必要であり

「希少疾患におけるリアルワールドデータを用いた医薬品の有効性・安全性の評価とガイドライン」の構築をすることが課題であった。

我々は、PMDA および厚労省の公知情報、班会議資料、論文情報などにより、より希少疾患の RWD に適したガイドラインの作成を行った。特に、希少疾患のような症例数の少ない疾患においては、RWD を対象群とした臨床試験の代替及び補完に利活用方法が、臨床試験において少ない症例で効率的で、費用も抑えることができるため注目がされている。これまで希少疾患において治療開発が出来なかったことが、RWD を用いることで、臨床試験が行われ、治療薬の開発が進むことが今後考えられる。

英文：

Evaluation of drug efficacy and safety and development of guidelines using real-world data on intraocular malignant lymphoma, a rare disease

Abstract

Drug development for rare diseases is delayed due to challenges associated in evaluating the drugs through randomized controlled trials (RCTs) while ensuring their cost-effectiveness for pharmaceutical companies. We explored the possibility of using real-world data (RWD) in the evaluation of drug efficacy and safety to facilitate regulatory applications. We chose intraocular lymphoma as a representative rare disease. In addition, we investigated the possibility of developing guidelines based on the regulatory requirements for obtaining approval using RWD for other rare diseases.

We used intraocular lymphoma, a rare intractable disease, as an example of registry utilization. First, we used RWD for planning RCTs. We conducted a multicenter, physician-led clinical trial (<https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031400383>) to investigate the use of a Bruton-type tyrosine kinase inhibitor (BTK inhibitor) with good tolerance and a blood-to-central nervous system transfer rate greater than 80%. We established the target sample size for the trial based on the one-year recurrence-free survival rate obtained from RWD. A group meeting was held to discuss the promotion of TRI and improvement of issues. The study enrollment period was extended until March 2024 instead of the original March 2023 because the patients were concerned about the risk of COVID-19 and were reluctant to receive the study treatment. This is an example of how real-world clinical practice differs from controlled settings, wherein certain unforeseen factors such as the risk of COVID-19 have to be considered when designing clinical trials.

Next, we discussed with the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) the possibility of using RWD regarding the intraocular injection of methotrexate (MTX), a treatment for intraocular lymphoma, as an alternative or supplement to floor trials. MTX intraocular injection is widely used in Japan for the treatment of intraocular lymphoma. However, this is an off-label use, and regulatory approval for its use in intraocular lymphoma is strongly desired.

Although there is no RCT evidence for the use of MTX intraocular injection, the PMDA allowed the use of RWD as long as there was consistency in treatment methods, patient inclusion criteria, and quality control at the clinical trial level. After compiling all RWD related to the intraocular injection of MTX with assured reliability and quality control, we plan to get our data ratified by the PMDA. All our efforts will be focused at making this the first case study in Japan on the use of RWD as a substitute for RCT evidence in rare diseases.

Based on our experience with using RWD to evaluate treatment options for intraocular lymphoma, we aimed to develop guidelines for the practical utilization of RWD in rare cancers and other rare diseases. Rare diseases present the challenge of setting up a control group within a clinical trial given the small number of eligible subjects. However, if published RWD

are to be used to establish a control group in clinical trials, it is necessary to ensure their quality and reliability as the results will influence regulatory decisions.

We have developed a guideline for using RWD related to rare diseases based on publicly available information published by the PMDA and the Ministry of Health, Labour and Welfare, materials from group meetings, and published articles. The use of RWD instead of RCT data is a more efficient and cost-effective method for evaluating treatments for rare diseases with a small number of patients. The use of RWD may facilitate the generation of clinical trial evidence and development of therapeutic drugs for rare diseases, a task that has been quite impossible in the past.