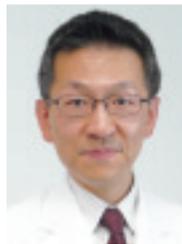


難病患者を救う鍵握る医師主導治験の課題

ITPに対するリツキシマブの適応拡大を目指して

展望

2003年の薬事法改正により、企業ではなく医師が自ら企画、実施する治験(医師主導治験)が可能になったが、企業が行う治験に比べて圧倒的に少なく、2013年1月現在、その承認件数は日本医師会治験促進センターで採択された例に限ると5件(承認品目は6品目)にすぎない。厚生労働省への治験届け出数から見れば、医師主導治験は全体の約1%と極めてまれな存在である。現在、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)に対し、抗体医薬リツキシマブの適応拡大を目指して医師主導治験に力を注ぐ慶應義塾大学血液内科の宮川義隆専任講師に、同治験について聞いた。企業が経営判断から開発に二の足を踏む医薬品の開発実現につながる可能性を秘める一方で、医療界に広く浸透するには解決すべき課題も多いという。



宮川 義隆氏



菊地 佳代子氏

治験の醍醐味といえる」と語る。

熱意、マンパワー、環境の観点から参加医療機関を吟味し治験へ

治験の成否を決定付ける要素としては、参加医療機関の質も大きなウエートを占める。宮川専任講師のケースでは、ITPという希少疾患を扱うため、日本医師会治験促進センターが構築した大規模治験ネットワークに登録された約1,600の医療機関から公募。10医療機関を選定し、計26例の被験者を確保した。選定の際に重要なのは、定められた期間内に必要な患者数を確保できるだけの熱意、マンパワー、環境がある医療機関を見抜く目であるという。そのため、「学会や研究会での人付き合いや企業の口コミなどを通して、治験参加施設としての適否を判断するのがよい」と同専任講師。

しかし現状では、治験コーディネーター(CRC)や治験施設支援機関(SMO)に支払う費用などが重くのしかかり、熱意があっても病院が赤字になるとして参加をためらう医療機関も少なくない。そういった医療機関に対する公的補助も待たれるとした。

治験調整事務局のサポート、合理性も必須

さらに宮川専任講師が重要視するのは、プレーンとなる治験調整事務局のプロジェクトマネージャーである菊地佳代子氏の協力である。治験実施計画書や治験薬概要書、説明文書・同意文書、標準業務手順書、

治験届けなど、治験の計画に欠かせない書類の数は相当な量に達するため、医師のみで作成するのは不可能である。治験調整事務局は、それらの作成支援、治験の進捗管理、安全性対策を担い、各施設からの相談窓口となる。CRCは、被験者のスクリーニングやインフォームド・コンセントの補助、症例報告書(CRF)の作成に至るまで、治験全般にわたって治験責任者である医師をサポートする役割を持っており、医師主導治験におけるその存在は企業治験よりも大きいという。

また、日本医師会治験促進センターで採択された医師主導治験では、研究費以外にも、安全性情報管理システムや標準手順書のひな型の提供、当局対応の支援などが受けられる。

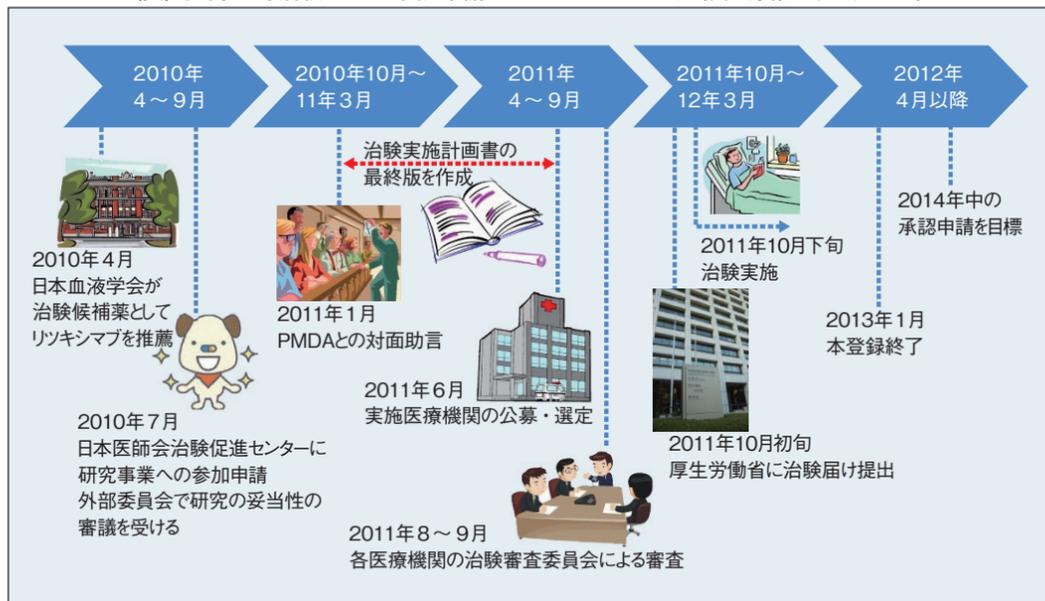
こうした制度の利用に加えて、煩雑かつ膨大な作業に関しては、ある程度外部委託をする合理的な考えも持ち合わせているとよいとした。

医師主導治験の実態に即したマニュアルを

宮川専任講師が手がけてきた医師主導治験は現在、2014年の承認申請を目標に順調に進められている(表)。同専任講師はここまでを振り返り、「ITPが厚生労働省の指定する難病130疾患のうち、医療費の一部を公費で賄える56の特定疾患治療研究事業対象疾患に含まれていたのは幸運だった。しかし、それでも並大抵ではない苦労を伴った」と認め、「このように数多くの壁を乗り越えて医師主導治験をやり遂げる一番のポイントは情熱と周囲のサポートだろう」と強調した。

今後は、後進が活用できるような、医師主導治験経験者の視点を生かした実用的なマニュアルなどの登場が待望される。

〈表〉医師主導治験による承認申請までのロードマップ(宮川義隆氏のケース)



注) 日本医師会治験促進センターが行う厚生労働省科学研究治験推進研究事業に参加する場合 (宮川義隆氏提供)

ITPに対する保険適用薬少ない

ITPの患者はわが国におよそ2万人いるといわれ、そのうち約10%は治療抵抗性で、出血などに対する重要なケアが必要となる。

厚生省の研究班が作成した『成人ITP治療の参照ガイド2012年版』によると、治療ではまず*Helicobacter pylori*除菌を試み、無効例には副腎皮質ステロイドの投与を行う。ステロイドが無効またはその副作用が強い場合、脾臓摘出を検討する。しかし、これらが無効となったケースに対し、欧米では多数の薬剤が選択できるが、わが国ではトロンボポエチン受容体作動薬以外は、リツキシマブを含め全て保険適用外とされている。

薬剤の適用取得には、エビデンスが医学薬学上で広く認められる場合に、臨床試験の全部もしくは一部を新たに実施しなくても承認されうる公知申請制度を利用するケースもあるが、リツキシマブは欧米でITPに対する適応を取得していないことから、厚生省は治験の検討を指示。そこで宮川専任講師はその実施に向けて準備に着手した。

同専任講師は「治験に取りかかろうとした当時、周囲は口々に数億円に及ぶ資金繰りが大変で、尋常でない作業量に忙殺されるので、キャリアが台無しになると指摘し、医師主導治験の実施に対し否定的な見方をしていた」と述懐する。しかし、欧米では10年前から当たり前のように投与でき、国内でも班会議のガイドラインが推奨するリツキシマブを日本の患者のために使えないのはおかしいとの考えから、困難を覚悟で治験実施の決意を固めたという。

PMDAへの治験相談に大きな負担

通常、治験を開始するに当たっては、治験の科学性を評価する厚生省所管の独立行政法人である医薬品医療機器総合機構(PMDA)に治験相談を依頼し、種々の指導や助言を受ける。治験相談には多岐にわたる資料の提出が求められ、それらを整えるには相当な知識とマンパワーを要するという。具体的には、当該疾患

に対する治療法、既存治療法の問題点と治験薬の予想されるメリット、治験計画書、欧米の添付文書、開発の経緯図などを詳細に記した書類を用意しなければならない。

これらの書類を携えて臨む治験相談で発生する手数料は高額で、後期第Ⅱ相試験開始前相談で約300万円、第Ⅱ相試験終了後相談(第Ⅲ相試験の相談)で約600万円かかる。宮川専任講師は「開発初期の相談であれば相談手数料が抑えられた薬事戦略相談を利用できるが、医師主導治験でも第Ⅲ相試験の場合、相談料は企業と同額の約600万円を請求される。企業治験と医師主導治験の間では、制度の上でなんらかの配慮があってもよいのではないかと指摘する。

医師の立場だからこそできる検証

治験相談では、PMDA側は薬理、薬物動態、薬剤の品質などを専門とする薬剤師が主体となり相談者の対応に当たる。相談は、試験方式や主要評価項目、症例数の適切性、承認申請時のデータに関してさまざまな検証がなされるという。

PMDAは今回の助言において、ITPに対するリツキシマブ治療に関してはランダム化並行群間比較試験の成績が国内外に存在しないため、有効性を示す確固たるエビデンスがなければならぬという見解から、試験方式は、プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験の必要性があるとした。しかし宮川専任講師が難治性患者の安全性を最優先とし、費用効果などに言及しながら同試験法の問題点を説明した結果、難治例である患者集団を適切に組み入れられれば、非盲検非対照試験でもよいとの意見で一致したという。

同専任講師は「製薬会社が実施する治験では、規制当局への遠慮もあり、真に必要な論点を明確化し、とことん議論し合うという雰囲気が醸成しにくい。PMDAに遠慮せず、患者に必要な薬剤の開発を純粋に進められるのが医師主導